

平成27年8月20日判決言渡 同日原本受領 裁判所書記官

平成26年(行ケ)第10182号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成27年7月2日

判 決

原 告 サントリーホールディングス株式会社

同訴訟代理人弁護士 仁 田 陸 郎

同 萩 尾 保 繁

同 山 口 健 司

同 石 神 恒 太 郎

同 伊 藤 隆 大

同訴訟復代理人弁護士 青 木 修 二 郎

同訴訟代理人弁理士 福 本 積

同 古 賀 哲 次

同 胡 田 尚 則

同 渡 邊 陽 一

同 中 島 勝

同 池 田 達 則

被 告 特 許 庁 長 官

同 指 定 代 理 人 村 上 騎 見 高

同 辰 己 雅 夫

同 井 上 猛

同 根 岸 克 弘

主 文

- 1 特許庁が不服 2012-6456 号事件について平成 26 年 6 月 9 日にした審決を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。

事実及び理由

第 1 請求

主文 1 項と同旨

第 2 事案の概要

1 特許庁における手続の経緯等

- (1) 原告は、平成 17 年 6 月 30 日、発明の名称を「日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善作用を有する組成物」とする発明について特許出願（以下「本願」という。）をし、平成 23 年 7 月 11 日付けで拒絶理由通知を受けたことから、同年 9 月 15 日付け手続補正書により特許請求の範囲を補正したが、同年 12 月 16 日付けで拒絶査定を受けた。そこで、原告は、平成 24 年 4 月 10 日、これに対する不服の審判を請求するとともに、同日付け手続補正書により特許請求の範囲を補正した（以下「本件補正」という。）（甲 1, 6, 8～10, 13）。
- (2) 特許庁は、前記(1)の審判請求を不服 2012-6456 号事件として審理し、平成 26 年 6 月 9 日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との別紙審決書（写し）記載の審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月 24 日、原告に送達された。
- (3) 原告は、平成 26 年 7 月 24 日、本件審決の取消しを求める本件訴訟を提起した。

2 特許請求の範囲の記載

(1) 本願発明

本件補正前の特許請求の範囲の請求項 4 の記載は、平成 23 年 9 月 15 日付け手続補正書（甲 8）により補正された次のとおりのものである。以下、

この請求項4に記載された発明を「本願発明」といい、本願に係る明細書（甲1）を「本願明細書」という。

【請求項4】

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る、日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善のための医薬組成物。

(2) 本願補正発明

本件補正後の特許請求の範囲の請求項4の記載は、次のとおりである（甲13）。以下、この請求項4に記載された発明を「本願補正発明」という。

【請求項4】

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る、うつ症状の改善のための医薬組成物。

3 本件審決の理由の要旨

(1) 本件審決の理由は、別紙審決書の写しのとおりである。要するに、①本願補正発明は、特表2004-501969号公報（甲2。以下「引用例1」という。）に記載された発明又は特開2003-48831号公報（甲3。以下「引用例2」という。）に記載された発明に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法29条2項の規定により、特許出願の際独立して特許を受けることができないものであって、本件補正は、平成18年法律第55号による改正前の特許法17条の2第5項において準用する同法126条5項の規定に違反するので、特許法159条1項の規定において読み替えて準用する同法53条1項の規定により却下すべきものである、②本願発明は、上記各発明に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法29条2項の規定により特許を受けることができない、というものである。

(2) 本件審決が認定した引用例1に記載された発明（以下「引用発明1」という。）、本願補正発明と引用発明1との一致点及び相違点は、次のとおりで

ある。

ア 引用発明 1

任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害の治療のための、エイコサペンタエン酸（以下「EPA」ということがある。）または任意の適切な誘導体を、アラキドン酸（以下「AA」ということがある。）または任意の適切な誘導体と組み合わせることにより調製され、前記EPAおよびAAが生物学的に同化可能である形態であり、最終投与形態中に混入される前に各々が少なくとも90%の純度である薬学的配合物。

イ 本願補正発明と引用発明 1 との一致点

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸である誘導体を含んで成る、精神医学的疾患の症状の改善のための医薬組成物

ウ 本願補正発明と引用発明 1 との相違点

(ア) 相違点A

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸である「誘導体」について、本願補正発明では、「トリグリセリド」と特定しているのに対し、引用発明 1 では「任意の適切な誘導体」とされている点

(イ) 相違点B

引用発明 1 では、「エイコサペンタエン酸（EPA）または任意の適切な誘導体」を組み合わせることが特定されているのに対し、本願補正発明ではそのような特定はされていない点

(ウ) 相違点C

「精神医学的疾患の症状」について、本願補正発明では、「うつ症状」と特定しているのに対し、引用発明 1 では「うつ症状」とは表現されていない点

(3) 本件審決が認定した引用例 2 に記載された発明（以下「引用発明 2」と

いう。), 本願補正発明と引用発明 2 との一致点及び相違点は, 次のとおりである。

ア 引用発明 2

アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を含んで成る, 脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する組成物であって, 前記アラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物が, アラキドン酸のアルコールエステル又は構成脂肪酸の一部もしくは全部がアラキドン酸である, トリグリセリド, リン脂質もしくは糖脂質である, 医薬組成物。

イ 本願補正発明と引用発明 2 との一致点

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る, 脳機能の低下に起因する症状の改善のための医薬組成物

ウ 本願補正発明と引用発明 2 との相違点 (相違点 α)

「脳機能の低下に起因する症状の改善のための」について, 本願補正発明では, 「うつ症状の改善のための」と特定しているのに対し, 引用発明 2 ではそのような表現では特定されていない点

4 取消事由

- (1) 本願補正発明についての引用発明 1 に基づく進歩性判断の誤り (取消事由 1)
- (2) 本願補正発明についての引用発明 2 に基づく進歩性判断の誤り (取消事由 2)

第 3 当事者の主張

- 1 取消事由 1 (本願補正発明についての引用発明 1 に基づく進歩性判断の誤り) について

[原告の主張]

- (1) 相違点 B に関する判断の誤り

ア 本件審決は、本願補正発明と引用発明 1 との対比において、「引用発明 1 では、「エイコサペンタエン酸（EPA）または任意の適切な誘導体」を組み合わせたことが特定されているのに対し、本願補正発明ではそのような特定はされていない点」を相違点 B とし、この相違点 B について、「本願補正発明では、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る」としており、アラキドン酸のトリグリセリド以外の成分も含むことは除外していない。むしろ、本願明細書に「アラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）」にエイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸を含有する油脂を混合した後にビタミン E 油を混合した上でソフトカプセルを製造した実施例 5 が記載されている（【0055】～【0056】）ことも参酌すると、エイコサペンタエン酸（EPA）を含むことは本願補正発明でも任意の選択肢として意図されていると言える。よって、相違点 B は、実質的な相違点であるとはいえない。」と判断した。

イ しかし、本願明細書の実施例 1 で製造されたトリグリセリドは、約 40 重量%のアラキドン酸（AA）を含み、エイコサペンタエン酸（EPA）を全く含まないところ、次に、実施例 3 では、実施例 1 で得た AA 含有トリグリセリドにビタミン E 油を混合して混合物（内容物 1）を得、この内容物 1 を含むソフトカプセルを形成し、最後に、実施例 4 において、実施例 3 で得たソフトカプセルをヒトに投与して、うつ症状の改善効果を確認していることから、本願補正発明においては、EPA を投与することなく、AA 含有トリグリセリドのみで、うつ症状の改善効果が得られることが明らかである。

そして、本願補正発明が任意成分として EPA を意図していないことは、本件補正後の請求項 10～12 に任意成分として「ドコサヘキサエン酸及び／又はドコサヘキサエン酸を構成脂肪酸とする化合物」が記載され

ているが、いずれの請求項においても、EPAについては全く記載されていないことから明らかであるばかりか、むしろ本願明細書の「脳のリン脂質膜にはエイコサペンタエン酸の割合が非常に低いことから、ほとんどエイコサペンタエン酸を含まないアラキドン酸とドコサヘキサエン酸を組み合わせがより望ましい。」との記載（【0043】）によれば、任意成分としてEPAを使用することは望ましくないことが強調されている。なお、本願明細書の【0055】～【0056】は、EPAに言及しているが、任意成分として「ドコサヘキサエン酸」が好ましいので、ドコサヘキサエン酸を豊富に（26.5%）含む魚油を、ドコサヘキサエン酸の工業的に実用可能な給源として使用した際に、好ましくないエイコサペンタエン酸が少量（5.1%）不所望の成分として随伴したにすぎない。そして、エイコサペンタエン酸を工業的に実用できる給源としては魚油以外にはないが、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸の存在形態は主としてトリグリセリドであって、魚油に含まれるトリグリセリドからエイコサペンタエン酸を含むトリグリセリドを分離除去することは極めて困難であり、工業的には不可能に近い。

ウ これに対し、引用例1には、一般的記載として、精神分裂症状の改善のために、AA及びEPAの組合せが有効であることが記載されているが、AAが単独でも有効であることは全く示唆されていない。そして、請求項1、【0001】、【0005】及び【0012】によれば、EPAとAA（又はその前駆体）との組合せが必須であることが繰り返し記載され、さらに【0032】～【0034】の記載によれば、精神分裂病患者にAAを単独で投与すると精神分裂症状は悪化すること、精神分裂症状の改善のためには、AAとEPAは不離一体のものとされている。

加えて、引用例1には、EPAとAA（又はその前駆体）との組合せが必須であることを前提とし、配合物の実施例でもEPAとAAの混合物

に関する記載があるが、実験データのほとんどがEPAの単独投与による精神分裂症状の改善効果であり、その対比としてEPAを伴わないAAの単独投与による症状悪化が示されているにすぎず、引用例1において、EPAとAAとの併用が記載されているのは、【0034】の「EPAを既に摂取中であった患者2名に1g/日の用量でAAが投与された場合、彼らは、AAが単独で投与された場合に認められるいかなる悪化も伴わずに、実質的な更なる改善を経験した。」という極めて抽象的な記載のみであり、実施内容や効果についての具体的数値を含むデータ等は何ら開示されていないばかりか、試験対象としての患者も2名と絶対的に少なく、研究対象の比較検討等がおよそ不可能であって、実験結果自体信憑性が極めて低いことから、引用例1はEPAとAAの併用による精神分裂症の改善という発明が記載されている刊行物であると認めることはできない。

エ このように、引用例1には、所望の目的を達成するために、EPA又は任意の適切な誘導体と、AA又は任意の適切な誘導体若しくはその前駆体との組合せが必須であることが繰り返し記載されているのに対して、本願補正発明は、うつ症状の改善のために、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」のみで十分であって、「EPA」（又はその前駆体）は必須ではなく、本願明細書の【0043】によれば、むしろ望ましくないことを特徴としており、活性成分に関し、本願補正発明と引用発明1とは、明らかに実質的に異なる。

そうすると、相違点Bが実質的な相違点ではないとする本件審決の前記アの判断は誤りである。

(2) 相違点Cに関する判断の誤り

ア 本件審決は、本願補正発明と引用発明1との対比において、「精神医学的疾患の症状」について、本願補正発明では、「うつ症状」と特定してい

るのに対し、引用発明1では「うつ症状」とは表現されていない点を相違点Cとし、この相違点Cについて、「引用発明1は「任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害の治療」を解決しようとする課題とするものであり、引用例1には精神分裂病の治療に対する有効性を示す実施例も記載されている。一方、本願補正発明は「うつ症状の改善」を解決しようとする課題とするものであるところ、本件補正後の請求項9に「前記うつ症状の原因が精神疾患（統合失調症、うつ病など）である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。」とあることにも示されるように、その「うつ症状」には、「精神疾患（統合失調症、うつ病など）」を原因とするものが包含されている。引用発明1により精神分裂病（統合失調症に同義）やうつ病の治療が奏功すれば、当然、それらを原因とするうつ病は改善されると解されるから、相違点Cは、実質的な相違点であるとはいえない。」と判断した。

イ しかし、本件審決の「引用例1には精神分裂病の治療に対する有効性を示す実施例も記載されている。」という場合の有効性は、前記(1)ウのとおり、引用発明1においてEPA単独投与の場合及びEPAとAAの併用の場合の有効性であり、本願補正発明のようにEPAとの併用を意図しない（又は必要としない）AAにより得られる有効性ではない。

そうすると、相違点Cが実質的な相違点ではないとする本件審決の前記アの判断は誤りである。

(3) 以上のとおりであるから、相違点B及びCに関する本件審決の判断は誤りであり、本件審決は取り消されるべきである。

[被告の主張]

(1) 相違点Bに関する判断について

ア 原告の主張(1)イについて

(ア) 本願補正発明では、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る」としており、文言上、アラキドン酸のトリグリセリド以外の成分も含むことを除外していない。そして、原告の摘示する本願明細書の【0043】の記載は、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドとともにそれ以外の成分を含むものも選択肢として示すものにほかならない。

したがって、本願補正発明のうつ症状の改善のための医薬組成物では、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドのみを含むもの以外に、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドとともにそれ以外の成分を含むものも、選択肢として意図されている。本願補正発明が、アラキドン酸含有トリグリセリドのみでうつ症状の改善効果を得るものとの原告の主張は、特定の実施例に基づく、特許請求の範囲の記載に基づかない主張であり、理由がない。

(イ) 原告の摘示する本願明細書の【0043】には末尾に「より望ましい。」との記載があることから、ほとんどエイコサペンタエン酸を含まないアラキドン酸とドコサヘキサエン酸との組み合わせ以外に、エイコサペンタエン酸を含む選択肢のあることを示すものであるし、本願明細書には、エイコサペンタエン酸が含まれると好ましくないことを示す記載はない。むしろ、本願明細書の【0055】、【0056】には、「アラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）」にエイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸を含有する魚油を混合した後にビタミンE油を混合した上でソフトカプセルを製造した実施例5が記載されており、そこでも、エイコサペンタエン酸について特段、除去等の処理はされていない。さらに、本件補正により、請求項1に係る発明については「エイコサペンタエン酸をほとんど含まない」との発明特定事項が加えられた一方、本願補正発明に対しては同じ発明特定事項を加えることができたに

もかかわらず、あえてかかる発明特定事項が加えられなかったことをも参酌すると、特許請求の範囲全体の記載の中で、本願補正発明では、エイコサペンタエン酸を含むことは任意の選択肢として意図されていると解さざるを得ない。

イ 原告の主張(1)ウについて

(ア) 本件審決が認定した引用発明1は、前記第2の3(2)アのとおりであって、引用発明1が、エイコサペンタエン酸(EPA)又は任意の適切な誘導体と組み合わせることなく、アラキドン酸(AA)又は任意の適切な誘導体から調製された薬学的配合物であるとの認定はしていない。原告の主張は、本件審決が、引用例1に、アラキドン酸又は任意の適切な誘導体が単独でも有効であることが記載されている点を認定したことを前提とした主張であり、本件審決の認定事実と相違し、前提において失当である。

(イ) 確かに、引用例1には、EPA及びAAを併用投与した場合の効果について、何らかの具体的数値により表現される評価結果等のデータは示されていない。

しかし、引用例1の記載、特に【請求項1】、【請求項12】、【0001】及び【0005】からは、特許法2条1項にいう「発明」、すなわち「自然法則を利用した技術的思想の創作のうち高度のもの」が十分把握できる。また、引用発明1の奏する効果について何らかの具体的数値により表現される評価結果等のデータが示されていないことや、引用例1に記載される実施例における対象患者数が少ないことが、当業者による引用発明1の把握ができないことの根拠になるものでもない。

したがって、原告のこの点に関する主張には理由がない。

ウ 原告の主張(1)エについて

前記アのとおり、本願補正発明のうつ症状の改善のための医薬組成物で

は、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドのみを含むもの以外に、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドとともにそれ以外の成分を含むものも、選択肢として意図されており、エイコサペンタエン酸を含むことは任意の選択肢として意図されている。一方、引用例1の【0005】、【0032】及び【0034】に示されるように、引用発明1におけるアラキドン酸（AA）又は任意の適切な誘導体が活性成分であることは、引用例1には十分記載されており、EPAはAAのレベルを高めるものであることも記載されている。

そうすると、原告主張のように、本願補正発明ではエイコサペンタエン酸又は任意の適切な誘導体あるいはその前駆体は必須ではなく、むしろ望ましくないことを特徴としているのであり、活性成分に関し、本願補正発明と引用発明1とは、明らかに実質的に異なると解することには根拠がなく、相違点Bは、形式上の相違点となるものの、実質的な相違点でないとした本件審決の判断は妥当である。

(2) 相違点Cに関する判断について

前記のとおり、本件審決が認定した引用発明1は、前記第2の3(2)アのとおりであって、引用発明1が、エイコサペンタエン酸（EPA）又は任意の適切な誘導体と組み合わせることなく、アラキドン酸（AA）又は任意の適切な誘導体から調製された薬学的配合物であるとの認定はしていないし、引用発明1におけるアラキドン酸（AA）又は任意の適切な誘導体が活性成分であることは、引用例1には十分記載されており、EPAはAAのレベルを高めるものであることも記載されている。そして、引用例1の記載、特に【請求項1】及び【請求項12】から、引用発明1は「任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害の治療のため」のものと認定でき、引用例1の記載、特に【0024】～【0034】から、引用発明1には精神分裂病の治療に対す

る有効性もあることが認定できるところ、引用発明1により精神分裂病（統合失調症に同義）やうつ病の治療が奏功すれば、当然、それらを原因とするうつ症状は改善されると解される。

したがって、相違点Cは、形式上の相違点となるものの、実質的な相違点でないとした本件審決の判断に誤りはない。

- (3) 以上のとおりであるから、原告主張にかかる取消事由1は理由がない。
- 2 取消事由2（本願補正発明についての引用発明2に基づく進歩性判断の誤り）について

〔原告の主張〕

- (1) 本件審決は、本願補正発明と引用発明2との対比において、「脳機能の低下に起因する症状の改善のための」について、本願補正発明では、「うつ症状の改善のための」と特定しているのに対し、引用発明2ではそのような表現では特定されていない点を相違点 α とし、この相違点 α について、①引用例2には、アラキドン酸含有トリグリセリドが、モリス型水迷路試験の結果を改善することが記載されている、②モリス型水迷路試験は、モデル動物の記憶・学習能力、認知能力等を調べるために広く用いられているものである、③記憶・学習能力、認知能力の低下がうつ病で見られることは、技術常識であるから、④引用例2に記載されたモリス型水迷路試験の実験データ（アラキドン酸含有トリグリセリドが、モリス型水迷路試験の結果を改善すること）から、うつ病の改善効果が推認できる、⑤うつ病の治療が奏功すれば、当然、それらを原因とするうつ症状は改善されると解されるから、引用発明2によるうつ状態の改善を予測することは困難である旨の原告の主張は受け入れられない、と判断した。

- (2) しかし、上記③は明らかに誤りであり、さらに、③から④の結論を導くのも誤りである。また、モリス型水迷路試験の結果がうつ病の存否を示すか否かについては、改めてその客観性を吟味する必要がある。

ア すなわち、「記憶・学習能力，認知能力の低下」と「うつ病」とは全く異なる症状／疾患である。このことは，各症状／疾患で使用される治療薬の「抗うつ薬」と「抗認知症薬」とで作用機序及び化学構造が全く異なることから明らかである（甲18，19）。

したがって，記憶・学習能力，認知能力の低下がうつ病で見られることが技術常識であるとの前記(1)③の本件審決の認定は明らかに誤りである。

イ また，記憶・学習能力，認知能力の低下があれば当然にうつ病やうつ症状の存在を意味するものではない。したがって，引用例2に記載されたモリス型水迷路試験の実験データが，アラキドン酸トリグリセリドの投与により記憶・学習能力，認知能力の低下が改善されることを示しているとしても，このことは，アラキドン酸トリグリセリドの投与によりうつ病やうつ症状が改善されることを意味するものではない。そうすると，引用例2に記載されたモリス型水迷路試験の実験データ（アラキドン酸含有トリグリセリドが，モリス型水迷路試験の結果を改善すること）から，うつ病の改善効果が推認できるとの前記(1)④の本件審決の認定は誤りである。

ウ モリス型水迷路試験結果がうつ病の存否を示すか否かの客観性について

(ア) 引用例2は，原告の特許出願に係る特許公開公報であり，その特許出願（原出願）に対する拒絶査定（甲21）において，「本願の発明の詳細な説明には，…アラキドン酸を含有するトリグリセリド…が，モリス型水迷路試験において，学習能力を改善したことが示されるのみであり，「感情障害，知的障害，うつ病及び痴呆」の予防または改善に関して，これらの用途に適用し得ることを直接裏付ける薬理データは何ら記載されていない。…本願の発明の詳細な説明には「アラキドン酸またはアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物」が，学習能力改善の他に，「感情障害，知的障害，うつ病及び痴呆から成る群から選択される脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善」に適用し得ると，

一般に認識できる程度に、データまたは理論的な説明が記載されているとはいえない。よって、本願の上記請求項に係る発明について、発明の詳細な説明に当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されているとも、十分な裏付けをもって記載されているとも認められず、本願発明の詳細な説明の記載は、特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしておらず、また、上記請求項の記載は、特許法第36条第6項第1号に規定する要件を満たしていないといえる。」と指摘された。

上記指摘がされた拒絶査定を受けて出願した分割出願において、「脳機能の低下に起因する症状」を、モリス型水迷路試験結果により直接支持される「記憶・学習能力の低下」に限定することにより特許がされた。

原出願の拒絶査定においてされた上記の指摘は、当業者の認識でもあるから、引用例2を見た当業者は、AAグリセリドの投与によりうつ症状が改善される可能性を予測しないはずである。

(イ) 引用例2記載のモリス型水迷路試験は専ら記憶・学習能力を測定する試験であって、うつ病やうつ状態を評価することはできない。これに対して、実験動物を用いてうつ状態を評価する方法はいくつか知られているが、最も汎用されているのは「強制水泳試験」である。そして、モリス型水迷路試験は1981年に、強制水泳試験は1977年にそれぞれ開発された試験法であり、両試験の方法や適用可能対象症状の相違などは、本願出願前に当業者によく知られていたから、モリス型水迷路試験に基いて、記憶・学習能力の低下の予防又は改善のためにAA含有トリグリセリドが有効であることを知った当業者が、うつ症状の改善のためにAA含有トリグリセリドが有効であると予測することはない。

(ウ) 引用例2には、アラキドン酸等を投与することによりうつ病が改善されることを示す実験も理論的な説明も記載されていないから、うつ

病の改善効果（うつ病の治療の奏功）を推認できる程度に、技術的事項が開示されているとはいえない。したがって、引用例2における「うつ病」への言及は、特許法29条2項の前提である同条1項3号における「発明」とはいえない。

エ 被告の主張について

(ア) 被告が、「記憶・学習能力の低下、認知能力の低下」も「うつ病」も「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」であることの根拠として引用する乙1～3には、うつ病患者は、記憶や認知の障害を有することが多いことが記載されているだけであり、記憶や認知の障害を改善すればうつ病が改善（治療）される旨の記載や示唆は存在しない。うつ病患者が、記憶や認知の障害を有しているのであれば、うつ病が改善されれば、その結果として、うつ病患者が有する記憶や認知の障害も改善されるといえなくもないが、それとは逆に、記憶や認知の障害が改善されれば、その結果として、うつ病が改善されるとはいえない。したがって、引用例2に、アラキドン酸含有トリグリセリドにより、学習能力や認知能力が改善されることが記載されていても、この事実から、アラキドン酸含有トリグリセリドにより、うつ症状が改善されることを予測することは極めて困難である。

(イ) 被告は、本願出願時において、ラットの水迷路試験により抗うつ薬のスクリーニングやうつ病モデル動物の適合性の検証ができることが当業者に知られていたことの根拠として乙4及び5を引用する。

しかし、乙4は、モリス型水迷路試験において被験動物としてOBラットを使用して抗うつ薬候補テストを行なうことができる可能性を示唆するものではなく、「モリス型水迷路に見られるうつ症状」に言及されているのではないから、うつ症状と記憶障害（モリス型水迷路による）とが一緒に現れるとしても、うつと記憶障害との相互関係の有

無を論ずるには疑問がある。

また、乙5で提案されているうつ症状を観察するための学習性絶望惹起方法は、逃避台として直径10cmのものを使用した方法のみであり、乙5で使用された動物は「マウス」であり、動物の大きさ（体重）が20倍も相違するラットを使用した引用例2と、逃避台の直径など、装置の寸法を対比して論ずることは無意味である。したがって、引用例2と乙5の両方に接した当業者が、引用例2のモリス型水迷路試験の結果（アラキドン酸含有トリグリセリドが老齢ラットの学習・認知能力を改善すること）に基づいて、アラキドン酸含有トリグリセリドがうつ状態を改善することを、想到することは困難である。

- (3) 以上のとおりであるから、相違点αについての本件審決の判断は誤っており、本件審決は取り消されるべきである。

〔被告の主張〕

(1)ア 原告の主張(2)アについて

本件審決は、「うつ病」と認知症（「痴呆」）が同じ疾患であるとは認定していない。本件審決は、「うつ病」の患者には記憶・学習能力，認知能力の低下が見られることが技術常識であるとしたものであって、認知症（「痴呆」）には言及していない。「うつ病」の患者，特に高齢の「うつ病」の患者には記憶・学習能力，認知能力等の低下が見られることは、本願出願時における技術常識である（乙1～3）。

したがって、原告の主張(2)アは理由がない。

イ 原告の主張(2)イについて

本件審決は、記憶・学習能力，認知能力の低下があれば「うつ病」や「うつ症状」の存在を意味するとは認定していない。

引用例2の記載，特に【0001】の記載から、引用例2においては「記憶・学習能力の低下，認知能力の低下」も「うつ病」も「脳機能の

低下に起因する症状あるいは疾患」として記載されているのであり、これは、本願出願当時の当業界における認識とも一致する（乙1～3）。そして、引用例2に記載されたモリス型水迷路試験では、高齢者のモデル動物であることが明らかな老齢ラットを対象として、アラキドン酸又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の、脳機能の低下に起因する症状である記憶・学習能力、認知能力の低下に対する効果の実験データが示されているのであるから、同じく脳機能の低下に起因する疾患である「うつ病」に対する、アラキドン酸又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物による改善効果が推認できる。そうすると、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る、脳機能の低下に起因する症状の改善のための医薬組成物」である引用発明2による治療により、「うつ病」の患者に見られる、脳機能の低下に起因する「記憶・学習能力、認知能力の低下」が改善するならば、引用発明2による治療により、引用例2において、同じく脳機能の低下に起因すると理解される「うつ病」のうつ症状が改善されると解される、と判断したものである。

したがって、原告の主張(2)イは理由がない。

ウ 原告の主張(2)ウについて

(ア) 原告主張に係る引用例2の特許出願（原出願）に対する拒絶査定（甲21）において、原告が摘示する箇所は、その審査段階で提出された意見書で、「記憶・学習能力の改善」と「感情障害、知的障害、うつ病及び痴呆から成る群から選択される脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善」とは異なるとの原告の主張を前提として（審査官は異なるか否かの判断はしていない。）、その主張が正しいと仮定すると、本願の発明の詳細な説明の記載は、特許法36条4項1号に規定する要件を満たしていないと判断されることになるとの審査官の見解を

示すにとどまるものである。しかも上記見解は、原告主張に係る引用例 2 の特許出願（原出願）とは異なることの明らかな本願において、異なる場面である特許法 29 条 2 項の規定を適用するに当たっての刊行物に記載された発明の引用例適格性を示すものではないから、引用例 2 の記載に接した当業者がアラキドン酸トリグリセリドの投与によりうつ症状が改善される可能性を予測しないことの根拠となるものではない。

(イ) 前記イのとおり、引用例 2 においては「記憶・学習能力の低下、認知能力の低下」や「うつ病」はいずれも「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」として記載されており、これは、本願出願時の当業界における認識とも一致する（乙 1～3）。したがって、引用例 2 の記載に接した当業者が、脳機能の低下に起因する症状の改善のための医薬組成物である引用発明 2 を、脳機能の低下に起因する「記憶・学習能力の低下、認知能力の低下」には効果を奏するものの、同じく脳機能の低下に起因する「うつ病」には効果を奏しないものとして把握するとは認められない。

しかも、本願出願時において、ラットの水迷路試験により抗うつ薬のスクリーニングやうつ病モデル動物の適合性の検証ができることは、当業者に知られていたから（乙 4, 5）、引用例 2 には強制水泳試験の結果が記載されずに老齢ラットを対象としたモリス型水迷路試験の結果が記載されているとしても、原告が主張するような、記憶・学習能力の低下の予防又は改善のためにアラキドン酸含有トリグリセリドが有効であることを知った当業者が、うつ症状改善のためにアラキドン酸含有トリグリセリドが有効であると予想できないことの根拠になるものではない。

(ウ) 引用例 2 の記載、特に【請求項 1】、【請求項 2】、【請求項 14】、【請求項 16】、【0001】、【0013】、【0027】、【0047】～【0053】、【0058】～【0066】からは、特許法 2 条 1 項にい

う「発明」、すなわち「自然法則を利用した技術的思想の創作のうち高度のもの」が十分把握できる。また、引用発明2の奏する効果について、強制水泳試験の結果が記載されずに老齢ラットを対象としたモリス型水迷路試験の結果が記載されていることが、当業者による引用発明2の把握ができないことの根拠になるものではない。

(エ) したがって、原告の主張(2)ウ(ア)ないし(ウ)は、いずれも理由がない。

(2) 以上のとおりであるから、相違点αについての本件審決の判断に誤りはなく、原告主張に係る取消事由2は理由がない。

第4 当裁判所の判断

1 本願補正発明について

(1) 本願補正発明の特許請求の範囲は、前記第2の2(2)記載のとおりであるところ、本件補正後の本願明細書(甲1, 13)の特許請求の範囲及び発明の詳細な説明には、おおむね、次の記載がある。

【特許請求の範囲】

【請求項4】

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る、うつ症状の改善のための医薬組成物。

【請求項5】

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドの、アラキドン酸の割合が、トリグリセリドを構成する全脂肪酸に対して10重量%以上であることを特徴とする請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドが、モルティエレラ(Mortierella)属、…に属する微生物から抽出したもので(あ)る請求項4又は5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記トリグリセリドが、1, 3-位に中鎖脂肪酸を有し且つ2-位にアラキドン酸を有するトリグリセリドを5モル%以上含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記うつ症状の原因が精神疾患（統合失調症、うつ病など）である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

さらにドコサヘキサエン酸及び／又はドコサヘキサエン酸を構成脂肪酸とする化合物を含んでなる、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ドコサヘキサエン酸を構成脂肪酸とする化合物が、ドコサヘキサエン酸のアルコールエステル又は構成脂肪酸の一部もしくは全部がドコサヘキサエン酸であるトリグリセリド、リン脂質又は糖脂質である請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

上記アラキドン酸とドコサヘキサエン酸の組み合わせにおいて、アラキドン酸／ドコサヘキサエン酸比（重量）が0.1～1.5の範囲にあることを特徴とする請求項10又は11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善作用を有する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

高齢者において、日中活動量の低下やうつ症状が認められることは良く知られている。こうした日中活動量は、睡眠と密接な関係があり、睡眠障害により日中活動量が低下することは良くあるし、日中活動量が夜間の睡眠の質や量と相関するとする報告もある…。

【0003】

一方で、老化だけでなく、様々な精神疾患も直接あるいは睡眠障害などの症状を介して、日中活動量の低下やうつ症状を引き起こすと考えられている。たとえば、統合失調症患者では、急性増悪期における入眠困難、中途覚醒などの不眠だけでなく、生活パターンの変化や不規則な日常生活など睡眠・覚醒リズムの乱れに起因すると考えられる睡眠障害が知られている。また、感情障害は精神疾患の中でも高率に睡眠障害とうつ症状を合併するが、単極型うつ病では、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠感の欠如や睡眠時間の短縮などの不眠症状を示し、双極型うつ病病相期は単極型うつ病と同様の不眠症状を示すが、双極型うつ病の特徴として、単極型うつ病に比べて昼寝の繰り返しなどによる過眠が認められることが多い。この他にも様々な神経疾患により睡眠障害やうつ症状が認められるが、睡眠障害を伴うことが多い神経疾患として、脳変性疾患、認知症、Parkinson 症候群、致死性家族性不眠症、睡眠関連てんかん、睡眠時てんかん性発作波重積、睡眠関連頭痛などが挙げられる…。

【0005】

また、こうした睡眠障害や心身機能の低下による日中活動量の低下やうつ症状に対する治療法としては、精神療法的アプローチ、非薬物療法、薬物療法がある。非薬物療法には高照度光照射があり、現在では、季節性感情障害や日内リズム睡眠障害の治療に積極的に用いられている。睡眠障害やうつ症状に対する薬物療法には、ビタミンB₁₂、ベンゾジアゼピン系睡眠

薬などが利用されているが、いずれも確実に効果をもたらすとは言い難く、薬物療法の確立が待たれている。また、感情障害や神経疾患の治療には、抗うつ薬や抗精神薬と睡眠薬を併用するのが一般的である。しかし、安全で有効な睡眠障害や心身の機能の低下による日中活動量の低下やうつ症状に対する治療効果を有する化合物がないのが現状である。

【0006】

睡眠や行動を制御する化合物としてカンナビノイドが知られている。カンナビノイドは、脳内のカンナビノイド受容体を介して記憶・学習…や摂食、リラックス、睡眠などの行動…に影響を与えることが報告されている。ヒトの生体内における内因性のカンナビノイドとしては、アナンダミドや2-アラキドノイルモノグリセロールなどのアラキドン酸を含有する化合物が知られているが、これらのカンナビノイドを経口摂取しても、加水分解されるためにそのまま吸収されることはなく、これまでの報告も、インビトロあるいはレセプター阻害剤の投与による実験にとどまっている。

すなわち、これまでにアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物をヒトに摂取させた時に低下した日中活動量やうつ症状に影響を与えるかどうかは全く明らかでなかった。

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って本発明は、アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を含んで成る、日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供しようとするものである。より詳細には、アラキドン酸、アラキドン酸のアルコールエステル並びに構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド、リン脂質及び糖脂質の群から選ばれた少なくとも1種を有効成分とする、精神疾患（統合失調症、うつ病など）、神経疾患（脳変性疾患、認知症、Parkinson

症候群，致死性家族性不眠症，睡眠関連てんかん，睡眠時てんかん性発作波重積，睡眠関連頭痛など）または老化に伴う心身機能の低下による睡眠障害に起因する日中活動量の低下および／又はうつ症状に対する予防又は改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者等は，アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする，日中活動量の低下およびうつ症状の改善効果を明らかにする目的で鋭意研究した結果，驚くべきことに，アクチグラフによる測定値を指標に評価することで，アラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の老人介護施設に短期入所している高齢者の日中活動量の低下およびうつ症状に対する改善効果をヒトで明らかにした。

【0010】

従って本発明により，アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする，日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善剤，並びに日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善作用を有する組成物及びその製造方法を提供する。より詳細には，アラキドン酸，アラキドン酸のアルコールエステル，構成脂肪酸の一部もしくは全部がアラキドン酸であるトリグリセリド，リン脂質又は糖脂質の群から選ばれた少なくともひとつを有効成分とする，精神疾患（統合失調症，うつ病など）による睡眠障害，神経疾患（脳変性疾患，認知症，Parkinson 症候群，致死性家族性不眠症，睡眠関連てんかん，睡眠時てんかん性発作波重積，睡眠関連頭痛など）による睡眠障害または老化に伴う心身機能の低下による睡眠障害に起因する日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善剤，さらには予防又は改善作用を有する組成物及びその製造方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする、日中活動量の低下および／又はうつ症状の改善剤、並びに日中活動量の低下および／又はうつ症状の予防又は改善作用を有する組成物及びその製造方法に関するものである。

日中活動量の低下および／又はうつ症状低下の原因としては、精神疾患（統合失調症、うつ病など）による睡眠障害、神経疾患（脳変性疾患、認知症、Parkinson 症候群、致死性家族性不眠症、睡眠関連てんかん、睡眠時てんかん性発作波重積、睡眠関連頭痛など）による睡眠障害または老化に伴う心身機能の低下による睡眠障害などを挙げることができるが、これら症状あるいは疾患に限定しているわけではなく、日中活動量の低下および／又はうつ症状に関係する症状あるいは疾患はすべて含まれる。

【0012】

本発明の有効成分はアラキドン酸であって、アラキドン酸を構成脂肪酸とするすべての化合物を利用することができる。アラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物には、アラキドン酸塩、例えばカルシウム塩、ナトリウム塩などを挙げることができる、また、アラキドン酸の低級アルコールエステル、例えばアラキドン酸メチルエステル、アラキドン酸エチルエステルなどを挙げることができる。また、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド、リン脂質、さらには糖脂質などを利用することができる。なお、本発明は上記に挙げたものに限定しているわけではなく、アラキドン酸を構成脂肪酸とするすべての化合物を利用することができる。

【0014】

従って本発明においては、本発明の有効成分である構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリセリド（アラキドン酸を含有するトリグリセリド）を使用することができる。アラキ

ドン酸を含有するトリグリセリドとしては、トリグリセリドを構成する全脂肪酸のうちアラキドン酸の割合が20重量(W/W)%以上、好ましくは30重量%以上、より好ましくは40重量%以上である油脂(トリグリセリド)が食品を適用する場合には望ましい形態となる。したがって、本発明において、アラキドン酸を含有する油脂(トリグリセリド)を生産する能力を有する微生物を培養して得られたものであればすべて使用することができる。

【0023】

このように、アラキドン酸含有油脂に選択的加水分解を行って得たアラキドン酸を高含有する油脂(トリグリセリド)を本発明の有効成分とすることができる。本発明のアラキドン酸を含有する油脂(トリグリセリド)の全脂肪酸に対するアラキドン酸の割合は、他の脂肪酸の影響を排除する目的で高いほうが望ましいが、高い割合に限定しているわけではなく、実際には、食品に適応する場合にはアラキドン酸の絶対量が問題になる場合もあり、10重量%以上のアラキドン酸を含有する油脂(トリグリセリド)であっても実質的には使用することができる。

【0024】

さらに、本発明では構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドとして、1,3-位に中鎖脂肪酸が、2-位にアラキドン酸が結合したトリグリセリドを使用することができる。また、1,3-位に中鎖脂肪酸が、2-位にアラキドン酸が結合したトリグリセリドを5モル%以上、好ましくは10モル%以上、さらに好ましくは20モル%以上、最も好ましくは30モル%以上含む油脂(トリグリセリド)を使用することができる。上記トリグリセリドの1,3-位に結合する中鎖脂肪酸は、炭素数6-12個を有する脂肪酸から選ばれたものを利用できる。炭素数6-12個を有する脂肪酸として、例えば、カプリル酸又はカプリン酸等を挙げられ、

特に1,3-カプリロイル-2-アラキドノイルグリセロール（以後「8A8」とも称す）が好ましい。

【0025】

これら、1,3-位に中鎖脂肪酸が、2-位にアラキドン酸が結合したトリグリセリドは、高齢者を対象とした場合には、最適な油脂（トリグリセリド）となる。一般に油脂（トリグリセリド）を摂取し、小腸の中に入ると膵リパーゼで加水分解されるが、この膵リパーゼが1,3-位特異的であり、トリグリセリドの1,3-位が切れて2分子の遊離脂肪酸ができ、同時に1分子の2-モノアシルグリセロール（2-MG）が生成する。この2-MGは非常に胆汁酸溶解性が高く吸収性が良いため、一般に2-位脂肪酸の方が、吸収性が良いと言われる。また、2-MGは胆汁酸に溶けると界面活性剂的な働きをして、遊離脂肪酸の吸収性を高める働きをする。

【0034】

特に構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドの場合に、油脂（トリグリセリド）の用途に関しては無限の可能性があり、食品、飲料、化粧品、医薬品の原料並びに添加物として使用することができる。そして、その使用目的、使用量に関して何ら制限を受けるものではない。

【0039】

アラキドン酸およびアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の主薬効成分はアラキドン酸にある。アラキドン酸の一日あたり食事からの摂取量は関東地区で0.14g、関西地区で0.19-0.20gとの報告がある…。高齢者の場合には油脂の摂取量が低下する点、膵リパーゼ活性が低下する点などから相当量、さらにはそれ以上、アラキドン酸を摂取する必要がある。したがって、本発明のアラキドン酸およびアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の成人（例えば、体重60kgとして）一日当たりの摂取量は、

アラキドン酸量換算として、0.001g～20g、好ましくは0.01g～10g、より好ましくは0.05～5g、最も好ましくは0.1g～2gとする。

【0041】

本発明の組成物を医薬品として使用する場合、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

本発明の組成物を医薬品として使用する場合、組成物中の有効成分の配分量は、本発明の目的が達成さえる限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用可能である。

【0042】

本発明の組成物を医薬品として使用する場合、投与単位形態で投与するのが望ましく、特に、経口投与が好ましい。本発明の組成物の投与量は、年齢、体重、症状、投与回数などのより異なるが、例えば、成人（約60kgとして）一日当たり本発明のアラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を、アラキドン酸量換算として、通常約0.001g～20g、好ましくは0.01g～10g、より好ましくは0.05～5g、最も好ましくは0.1g～2gを一日1回～3回に分割して投与するのがよい。

【0043】

脳のリン脂質膜の主要な脂肪酸はアラキドン酸並びにドコサヘキサエン酸であり、バランスを考えた場合、ドコサヘキサエン酸との組み合わせが望ましい。また、脳のリン脂質膜にはエイコサペンタエン酸の割合が非常に低いことから、ほとんどエイコサペンタエン酸を含まないアラキドン酸とドコサヘキサエン酸を組み合わせがより望ましい。そして、アラキドン酸とドコサヘキサエン酸の組み合わせにおいて、アラキドン酸／ドコサヘキ

サエン酸比が0.1～1.5の範囲，好ましくは0.25～1.0の範囲にあることが望ましい。また，アラキドン酸の5分の1（重量比）を超えない量のエイコサペンタエン酸の配合した飲食物が望ましい。

【実施例】

【0044】

次に，実施例により，本発明をさらに具体的に説明する。しかし，本発明は，実施例に限定されない。

実施例1. アラキドン酸を含有するトリグリセリドの製造方法

アラキドン酸生産菌としてモルティエレラ・アルピナ（*Mortierella alpina*）CBS 754.68を用いた。…

【0045】

…得られた油脂（トリグリセリド）をメチルエステル化し，得られた脂肪酸メチルエステルをガスクロマトグラフィーで分析したところ，全脂肪酸に占めるアラキドン酸の割合は40.84重量%であった。

【0046】

なお，パルミチン酸，ステアリン酸，オレイン酸，リノール酸， γ -リノレン酸，ジホモ γ -リノレン酸などが，それぞれ11.63%，7.45%，7.73%，9.14%，2.23%，3.27重量%であった。さらに，上記アラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）（SUNTGA40S）をエチルエステル化し，アラキドン酸エチルエステルを40重量%含む脂肪酸エチルエステル混合物から，定法の高速液体クロマトグラフィーによって，99重量%アラキドン酸エチルエステルを分離・精製した。

【0047】

実施例2. 8A8を5モル%以上含有するトリグリセリドの製造

イオン交換樹脂担体（Dowex MARATHON WBA：ダウケミカル）100gを，*Rhizopus delemar* リパーゼ水溶液（タリパーゼ現末，12.5%：田辺製

薬(株)) 80ml に懸濁し, 240ml の冷アセトン(-80℃) を攪拌し, 減圧下で乾燥させて固定化リパーゼを得た。

【0048】

次に, 実施例1で得たアラキドン酸を40重量%含有するトリグリセリド(SUNTGA40S) 80g, カプリル酸160g, 上記固定化リパーゼ12g, 水4.8ml を30℃で48時間, 攪拌(130rpm) しながら反応させた。…8A8を含有する油脂(トリグリセリド) を得た。…

【0049】

そして, ガスクロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーにより, 得られた8A8含有油脂(トリグリセリド) 中の8A8の割合を調べたところ, 31.6モル%であった(なお, 8P8, 8O8, 8L8, 8G8, 8D8の割合はそれぞれ0.6, 7.9, 15.1, 5.2, 4.8モル%であった。トリグリセリドの2-位結合する脂肪酸P, O, L, G, Dはそれぞれパルミチン酸, オレイン酸, リノール酸, γ -リノレン酸, ジホモ γ -リノレン酸を表し, 8A8は1,3-カプリロイル-2-パルミトレイン-グリセロール(判決注:【0024】の記載に照らし, 「1,3-カプリロイル-2-アラキドノイル-グリセロール」の誤記と認める。), 8O8は1,3-カプリロイル-2-オレオイル-グリセロール, 8L8は1,3-カプリロイル-2-リノレオイル-グリセロール, 8G8は1,3-カプリロイル-2- γ -リノレノイル-グリセロール, 8D8は1,3-カプリロイル-2-ジホモ γ -リノレノイル-グリセロールをいう)。なお, 得られた8A8含有油脂(トリグリセリド) から定法的高速液体クロマトグラフィーによって, 96モル% 8A8を分離・精製した。

【0050】

実施例3. 試験カプセルの製造

ゼラチン100重量部及び食添グリセリン35重量部に水を加え50~6

0℃で溶解し、粘度2000cpのゼラチン被膜を調製した。次に実施例1で得たアラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）にビタミンE油0.05重量%を混合し、内容物1を調製した。この内容物1を用いて、常法によりカプセル成形及び乾燥を行い、一粒200mgの内容物を含有するソフトカプセルを製造した。人試験用の擬似カプセルとして、内容物をオリーブ油としたソフトカプセルを同時に製造した。

【0051】

実施例4. 老人介護施設に短期入所している高齢者の日中活動量の低下およびうつ症状に及ぼすアラキドン酸含有食用油脂カプセル摂取試験

日中および夜間の活動量の測定は、活動量測定用のセンサーを内蔵した腕時計型の測定機器アクチグラフを非利き腕に装着し、1週間連続で昼夜通して活動量を測定した。このアクチグラフの測定結果をコンピューターソフトで解析し、日中活動量、夜間の睡眠の質などを評価した。なお、本発明のヒト試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り十分な配慮の下に実施した。

【0052】

試験参加同意の説明を行い、同意を得られた老人介護施設に短期入所している高齢者7名をAとBの2群に分け（A：N=4，B：N=3），A群には一日アラキドン酸240mgを摂取できるように、実施例3で調製したアラキドン酸含有食用油脂カプセル（アラキドン酸として80mg/粒）3粒を1ヶ月間服用させ、B群には擬似カプセル3粒を服用させた。カプセルの摂取前後で、アクチグラフを非利き腕に装着して1週間連続で昼夜通して活動量を測定した。A群、B群の被検者には、その後、2週間、カプセルの摂取を止めてウォッシュアウト期間とした。ウォッシュアウト後、A群には擬似カプセルを、B群にはアラキドン酸含有食用油脂カプセルを1ヶ月間服用させ、カプセルの摂取前後で同様にアクチグラフを非利き腕に装着して1週間連続で昼夜通して活動量を測定した（二重盲検、クロスオ

ーバー試験)。

【0053】

同時に各カプセルの摂取前後で、抑うつ症状の程度を判定するための Zung 抑うつ尺度による検査を実施した。この Zung 抑うつ尺度による評点 (40 点以上：軽度の抑うつ症状, 50 点以上：中等度の抑うつ症状) を用いて抑うつの変化を評価した。

カプセル摂取前後の日中の平均活動量の変化を図 1 に、Zung 抑うつ尺度による評点の変化を図 2 (判決注：別紙本願明細書の図の図 2 に示す。) に示す。擬似カプセル摂取時には、日中の平均活動量も Zung 抑うつ尺度による評点も有意な変化は認められなかったが、アラキドン酸含有食用油脂カプセルを摂取することで、日中の平均活動量が有意に 19.1 counts / day 増加し、Zung 抑うつ尺度による評点が有意に 3.2 点改善することが明らかとなった。

【0054】

次に、日中の平均活動量と Zung 抑うつ尺度による評点との相関を最小二乗法に基づく一次近似曲線で求めた (図 3)。日中の平均活動量と Zung 抑うつ尺度の評点との間に有意な相関 (相関係数 $R = -0.561$) が認められ、元々の Zung 抑うつ尺度による評点の平均が 37.6 点と軽度の抑うつ症状に達しない程度ではあるが、抑うつ程度の軽減により日中活動量が増加することが明らかとなった。このように、アラキドン酸含有食用油脂を服用することで日中活動量の低下およびうつ症状が改善することを初めて明らかにし、その効果はアラキドン酸によることが初めて証明された。

【0055】

実施例 5. アラキドン酸を含有する油脂 (トリグリセリド) 配合カプセルの調製例

ゼラチン 100 重量部及び食品添加物用グリセリン 35 重量部に水を加え

50～60℃で溶解し、粘度2000cpのゼラチン被膜を調製した。次に実施例2で得た8A8を32モル%含有する油脂（トリグリセリド）にビタミンE油0.05重量%を混合し、内容物2を調製した。実施例1で得たアラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）50重量%と魚油（ツナ油：全脂肪酸に占めるエイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸の割合は、それぞれ5.1%および26.5%）50重量%で混合し、ビタミンE油0.05重量%を混合して内容物3を調製した。

【0056】

アラキドン酸含有油脂（トリグリセリド）80重量%と魚油（ツナ油：全脂肪酸に占めるエイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸の割合は、それぞれ5.1%および26.5%）20重量%で混合し、ビタミンE油0.05重量%を混合して内容物4を調製した。実施例1で得た99%アラキドン酸エチルエステルに、ビタミンE油0.05重量%を混合し内容物5を調製した。これら内容物2から5を用いて、常法によりカプセル成形及び乾燥を行い、一粒当たり180mgの内容物を含有するソフトカプセルを製造した。

【0057】

実施例6. 脂肪輸液剤への使用

実施例2で得た8A8を96モル%含有する油脂（トリグリセリド）400g、精製卵黄レシチン48g、オレイン酸20g、グリセリン100g及び0.1N苛性ソーダ40mlを加え、ホモジナイザーで分散させたのち、注射用蒸留水を加えて4リットルとする。これを高圧噴霧式乳化機にて乳化し、脂質乳液を調製した。該脂質乳液を200mlずつプラスチック製バッグに分注したのち、121℃、20分間、高圧蒸気滅菌処理して脂肪輸液剤とする。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図2】 図2は Zung 抑うつ尺度を用いて評価したアラキドン酸含有油脂の高齢者の抑うつ症状に及ぼす影響を示す図である。

- (2) 前記(1)によれば、本願明細書には、本願補正発明に関し、以下の点が開示されていることが認められる。

本願補正発明は、うつ症状の改善のための医薬組成物に関する (【0001】)。

従来、高齢者において、日中活動量の低下やうつ症状が認められることは良く知られ、日中活動量は睡眠と密接な関係にあるところ、睡眠障害の発生率は加齢に伴って顕著に増加する。また、老化だけでなく、様々な精神疾患も直接あるいは睡眠障害などの症状を介して、日中活動量の低下やうつ症状を引き起こすと考えられており、統合失調症や感情障害である単極型うつ病においても、睡眠障害が認められる (【0002】、【0003】)。

うつ症状に対する治療法としては薬物療法があるが、睡眠障害やうつ症状に対する薬物療法としてビタミンB₁₂、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、感情障害や神経疾患の治療には、抗うつ薬や抗精神薬と睡眠薬を併用するのが一般的であるが、安全で有効な睡眠障害や心身の機能の低下による日中活動量の低下やうつ症状に対する治療効果を有する化合物がないのが現状である (【0005】)。また、睡眠や行動を制御する化合物である内因性カンナビノイドとして、2-アラキドノイルモノグリセロールなどのアラキドン酸を含有する化合物が知られているが、これまでにアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物をヒトに摂取させた時にうつ症状に影響を与えるかどうかは全く明らかでなかった (【0006】)。

そこで、本発明者は、アラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物に、老人介護施設に短期入所している高齢者のうつ症状に対する改善効果があることを見出し、本願補正発明を完成した (【0009】)。

本願補正発明は、構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを有効成分とする、うつ症状の改善のための医薬組成物を提供するものであり（【請求項4】，【0010】），高齢者におけるうつ症状だけでなく（【0002】，【0009】），精神疾患（統合失調症，うつ病など）による睡眠障害などの様々な原因によるうつ症状の改善を目的とするものである（【請求項9】，【0010】，【0011】）。

本願補正発明に含まれる有効成分の構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドにおける主薬効成分はアラキドン酸であり（【0039】），全脂肪酸に対するアラキドン酸の割合は，他の脂肪酸の影響を排除する目的で高いほうが望ましいが，高い割合に限定しているわけではなく（【0023】），例えば，1，3－位にカプリル酸又はカプリン酸等の中鎖脂肪酸が，2－位にアラキドン酸が結合したトリグリセリドを5モル%以上含むトリグリセリドを使用することができ（【0024】），また，脳のリン脂質膜における脂肪酸と同様に「ほとんどエイコサペンタエン酸を含まないアラキドン酸とドコサヘキサエン酸の組み合わせ」がより望ましい（【0043】）。

具体的には，実施例1，3，4において，老人介護施設に短期入所している高齢者（7名）に対して，全脂肪酸組成として，パルミチン酸，ステアリン酸，オレイン酸，リノール酸， γ －リノレン酸，ジホモ－ γ －リノレン酸などを，それぞれ11.63%から2.23%含み，アラキドン酸を40.84重量%含む，アラキドン酸含有食用油脂（トリグリセリド）を含有するカプセルを1ヶ月間服用させたところ，当該カプセルの摂取前後で，抑うつ症状の程度を判定するための Zung 抑うつ尺度の評点が，有意に3.2点改善することを確認している（【0044】～【0046】，【0050】～【0054】，図2）。

実施例5には，上記のアラキドン酸含有食用油脂と，魚油（全脂肪酸に示

すエイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸の割合が、それぞれ5.1%及び26.5%)を、50重量%：50重量%の割合で混合した内容物3、または、80重量%：20重量%で混合した内容物4を用いて製造したソフトカプセルが記載されている(【0055】、【0056】)。

実施例2、6では、1,3-カプリロイル-2-アラキドノイルグリセロール(8A8)を96モル%含有するトリグリセリドを含む脂肪輸液剤が記載されている(【0047】～【0049】、【0057】)。

2 取消事由1(本願補正発明についての引用発明1に基づく進歩性判断の誤り)について

(1) 引用例1の記載

引用例1(甲2)には、おおむね、次の記載がある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

エイコサペンタエン酸(EPA)または任意の適切な誘導体を、アラキドン酸(AA)または任意の適切な誘導体と組み合わせることにより調製され、前記EPAおよびAAが生物学的に同化可能である形態であり、最終投与形態中に混入される前に各々が少なくとも90%の純度である薬学的配合物。

【請求項2】

EPA対AAの比が1：1～20：1である請求項1に記載の薬学的配合物。

【請求項12】

任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害および、アルツハイマー病およびその他の痴呆症ならびにパーキンソン病を含む脳の変性障害の治療のための請求項1～11のいずれかに記載の薬学的配合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

ヒトには2系列の必須脂肪酸（EFA）が存在する。それらは、哺乳類において *de novo* で合成され得ないため、「必須」と呼ばれる。それらの代謝経路は、図1（判決注：別紙引用例1の図表の図1に示す。）に示されている。これらの脂肪酸は一系列内で相互変換されるが、ヒトにおいては、 $\omega-6$ （ $n-6$ ）系列は $\omega-3$ 系列に変換され得ないし、 $\omega-3$ （ $n-3$ ）系列は $\omega-6$ 系列に変換され得ない。食餌中の主要EFAは、 $\omega-6$ 系列のリノール酸および $\omega-3$ 系列の α -リノレン酸である。しかしながら、大多数のそれらの生物学的作用を履行するためには、これらの「親」EFAは、図1に示された他の脂肪酸に代謝されなければならない。各脂肪酸は、おそらくは、身体内で特異的役割を有する。 $n-6$ 系列で特に重要なのはジホモガンマリノレン酸（DGLA, $20:3n-6$ ）およびアラキドン酸（AA, $20:4n-6$ ）であり、一方、 $n-3$ 系列で特に重要なのはエイコサペンタエン酸（EPA, $20:5n-3$ ）およびドコサヘキサエン酸（ $22:6n-3$ ）である。この特許明細書は特に、AAおよびEPAの組合せに関する。

【0002】

AAは、すべての細胞膜の、特に神経細胞の細胞膜の重要な成分とみなされている。それは、多数の異なる形態の細胞刺激により活性化される多数のシグナル伝達系の重要な構成成分である。AAは、通常はリン脂質の形態で細胞中に見出される。…さらにAAは、エイコサノイドの一般名で公知のより活性でさえある膨大な種類の誘導体に転化され得る。これらの例としては、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサン、種々の種類のヒドロキシ酸、リポキシン、ヘポキシリンおよび多数のその他の化合物が挙げられる。これらの物質はしばしば、炎症および血栓反応に関

与し、頻繁にそれら全体の作用に有害であるとみなされる。この有害な印象は、その血栓作用のために静脈内AAがしばしば致死的であるという事実により説明され、また、特に抗炎症作用のために広範に用いられているステロイドがホスホリパーゼによるAAの放出を遮断するという事実により説明される。…

【0003】

AAの潜在的な毒性についてのこの概念は、十分確立されるようになった。…

【0004】

AA毒性のこの一般的見解に対して、ISSFALおよびNIHの専門家は、ヒトの健康のためのn-3EFAs、特にEPAおよびDHAの価値を増進するのに熱心であった。EPAおよびDHAは細胞膜リン脂質中のAAに取って代わり、またリノール酸からのAA合成も低減するであろうという見解がなされた。EPAおよび/またはDHAによるAAレベルの低下は、ヒトの健康に広範な有益な作用を及ぼすと期待された。

【0005】

本発明は、この見解が誤りであり得ることを示唆する本発明者の最近の意外な観察から生じたものである。一般的な専門家の見解に反して、AAは望ましくないというより非常に望ましく、EPAと連携してAAを投与することは有用であり得ることがここに見出された。本発明は、この組合せ治療を提供するものである。

【0012】

EPAは、好ましくは50%またはそれ以上の純度の、さらに好ましくは90%より高い純度のトリグリセリドまたはエチルエステルで構成される。有用な脂肪酸のその他の形態は、遊離酸、塩、あらゆるタイプのエステル、アミド、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質また

は体内組織中へのE P Aの組入れを導くことができる任意のその他の形態を包含する。リン脂質が考えられる場合、2つの異なる脂肪酸を含有する、すなわちE P AおよびA A（またはA A前駆体）の両方を含有するリン脂質が用いられるものは、本発明から特定の排除される。しかしながらE P Aを含有するリン脂質は、A AまたはA A前駆体を含有するリン脂質と組合された場合に、本発明の配合物中に用いることができる。

【0013】

本発明の配合物は、
任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害およびアルツハイマー病およびその他の痴呆症ならびにパーキンソン病を含む脳の変性障害、
喘息およびその他の呼吸器疾患、
炎症性腸疾患および過敏性腸症候群を含む消化管の疾患、
任意の系を冒す炎症性疾患、
心臓血管性疾患 (cardiovascular disease)、
異脂肪血症 (dyslipidaemia)、任意の形態の糖尿病または任意の形態の代謝性疾患、
任意の形態の皮膚科学的疾患 (dermatological diseases)、
腎臓または尿路疾患、
肝臓疾患、
乳房または前立腺などの男性または女性生殖器官の疾患、
癌または癌悪液質、
口および歯を含む頭部および頸部の疾患、眼の、または耳の疾患、
ウイルス、細菌、真菌 (fungi)、原生動物 (protozoa) またはその他の生物体による感染、
を含む広範囲の疾患および障害の治療に用いることができる。

【0014】

それらは、一般的栄養サプリメントとしても摂取することができる。

【0019】

多すぎるEPAは膜からのAAの損失を引き起こしやすいため、EPA対 ω -6脂肪酸の比は重要であり、一方、多すぎるAAは、エイコサノイドへのAAの過剰転化のために、悪影響をもたらし得る。したがって、EPA対AAまたはDGLAまたはGLAの比は、決して1:1未満にすべきでなく、好ましくは20:1~1:1の範囲、さらに好ましくは5:1~1:1の範囲にすべきである。これらの組合せは、AAおよびその前駆体の供給が、過剰のEPAが単独で与えられた場合に起こり得るAA枯渇を防止するために、EPAの有益な作用が強化され、相対的に高EPA用量でも維持されることを保証する。

【0024】

実施例 配合物

(a) 10部の95%純度のエチルーEPA対2部の95%純度AAの混合物500mgまたは1000mgを各々含有する軟質または硬質ゼラチンカプセル。

(b) (a)と同様であるが、AAおよびEPAエチルエステルが、任意のその他の適切な生物同化可能形態での脂肪酸、例えば遊離酸、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、その他のエステル、ナトリウム、カリウムまたはリチウム塩などの塩、アミド、リン脂質または任意のその他の適切な誘導体で置換される。…

【0025】

実験データ

抗精神分裂病薬クロザピンも摂取中である患者の精神分裂病の治療において、プラセボ、1g、2gおよび4g/日の3つの異なるEPA用量の投

与の試験を実施した。以前のパイロットスタディは、EPAが所望の作用を有し、EPAの用量が高いほど作用は良好であるとの予測を示唆した。試験に参加した31名の患者で、12週間追跡調査した。精神分裂病に関する陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）を用いて、ベースラインおよび12週で、彼ら进行评估した。ベースラインからの改善パーセンテージを、表1に示す。プラセボはわずかな効果を生じ、1g/日はより大きい効果を生じ、2g/日は、精神分裂病のための既存の薬剤により生成されるこの評価尺度での通常の15～20%改善と比較して、26.0%という大きい効果を生じた。4g/日は最良の効果を生じ得ると予測されたが、これは起きなかった。しかるにそこで4g/日の効果は、2g/日の効果より実質的に低く、1g/日の効果に匹敵した。

【0026】

表1：プラセボ、1g/日、2g/日または4g/日のエイコサペンタエン酸エチルエステル投与患者における精神分裂病に関する陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）に関するベースラインから12週の改善パーセンテージ

【表1】（判決注：別紙引用例1の図表の表1に示す。）

【0027】

これらの患者において、ならびにさらなるシリーズの患者においても、DGLA、AA、EPAおよびDHAのレベルを、治療開始前および12週間後にヒト赤血球で測定した。結果は、一部は予測され、一部は意外であった。その結果を表2に示す。予測した通り、用量が多いほどより高くなるEPAの用量依存上昇が認められた。EPA用量が大きいほど、AAの低下も大きいAAの漸進的減少があることも予測された。しかしながらこれは起きなかった。1g/日のEPAはAAのわずかな増加を生じたが、2g/日は大きい増加を生じた。4g/日EPAはAAの予測された低下

を生じた。

【0028】

表2：プラセボあるいは1 g／日、2 g／日または4 g／日のエチルーEPA投与精神分裂病患者の4群における赤血球中のエイコサペンタエン酸（EPA）およびアラキドン酸（AA）の赤血球濃度（ $\mu\text{g}/\text{g}$ ）におけるベースラインから12週の変化。+は増加を，-は低下を意味する。

【表2】（判決注：別紙引用例1の図表の表2に示す。）

【0029】

精神分裂病症状の改善は，EPAの変化よりAAの変化により関連しているように思われた。これはより大型シリーズの患者で試験し，PANSSの改善はすべての主なEFAsにおける変化と相関した。その関係についての統計学的な有意性ととも、相関係数rに関する値を表3に示す。r値1.0は，2つのパラメータが完全に関連することを意味し，0.0は，いかなる場合でも関連がないことを意味する。

【0030】

表3：総PANSSスコアに関するベースラインから12週の変化と種々の必須脂肪酸の赤血球濃度におけるベースラインから12週の変化との間の相関。rは線形回帰分析（linear regression analysis）からの相関係数を示す。pはその関係の統計学的有意性である）

【表3】（判決注：別紙引用例1の図表の表3に示す。）

【0031】

表から，断然最強の関係はAAに関してであり，2番目に強い関係はDGLAに関してであることは明らかである。これら2つの脂肪酸の増大は，PANSSスコアの低下，それゆえ陰性相関関係（the negative correlations）より示されるように，精神分裂症状の改善と強く関連する。これに対して，高用量のEPAが，赤血球AAレベルの低下および臨床効

果の損失に関連するために、EPAとの関係はほとんど認められない。

【0032】

これらの結果は全く予測されなかった。細胞膜中の最も望ましい脂肪酸であるEPAそれ自体とは全く異なり、AAおよびDGLAはより有用であると思われる。これについて最も有力な解釈は、AAが膜リン脂質中に保持され、潜在的に危険なエイコサノイドに転化されない場合、AAが望ましいということである。EPAの作用は、ホスホリパーゼを抑制し、したがってAAをリン脂質形態で保持することである。しかしながら極高用量のEPAは、AAに取って代わり、治療効果が失われる。

【0033】

この解釈は、AAそれ自体が5名の精神分裂病患者に投与されたパイロットスタディにより支持された。予測は彼らが改善されるということであったが、実際は彼らの症状は悪化した。ホスホリパーゼを抑制するためのEPAを伴わないAAの投与は、リン脂質へのAAの組入れというよりむしろ、エイコサノイドの形成増大をもたらす。

【0034】

これらの試験から引き出される結論は、EPAが望ましいが、それ自体が望ましいのではなく、それが膜リン脂質中のAAレベルを上げるために望ましいということである。高用量のEPAは、それ自体で有益であるのと全く異なり、それらが膜からのAAの過剰損失をもたらすために望ましくない。この問題を克服するため、かつEPAの明らかに望ましい効果を高めるための方法は、比較的低用量のEPAを維持することであるが、AAあるいはその前駆体であるDGLAまたはガンマーリノレン酸GLAのうちの1つのいずれかとともにEPAを投与することにより、AAのレベルを高めることでもある。3ヶ月間2g/日のEPAを既に摂取中であった患者2名に1g/日の用量でAAが投与された場合、彼らは、AAが単独

で投与された場合に認められるいかなる悪化も伴わずに、実質的なさらなる改善を経験した。

【0036】

文献の再検討により、ここに記載された現象が、精神分裂病について真実だけでなく、EPAが治療的に有用であるいくつかの障害についても言えることが示唆される。…

【図面の簡単な説明】

【図1】

2系列の必須脂肪酸の代謝経路。

(2) 引用例1に記載された発明の認定

前記(1)の記載によれば、引用例1に記載された発明については、おおむね、次の事項が記載されていることが認められる。

ア 含有される成分について

引用例1の特許請求の範囲に記載された発明は、アラキドン酸が潜在的な毒性を有するという一般的な専門家の見解に反して、アラキドン酸は望ましくないというより非常に望ましく、エイコサペンタエン酸と連携してアラキドン酸を投与することは有用であり得ることを発明者が見出し、エイコサペンタエン酸とアラキドン酸との組合せ治療を提供するものである（【0003】～【0005】）。

実施例では、エイコサペンタエン酸とアラキドン酸は、トリグリセリド等の任意の適切な誘導体として用いることができるとされている（【請求項1】、【0012】、【0024】）。

さらに、エイコサペンタエン酸：アラキドン酸の比は、決して1：1未満にすべきではなく、好ましくは20：1～1：1の範囲にすべきである（【請求項2】、【0019】）。

イ 治療可能な疾患又は症状について

(ア) 引用例1の実施例においては、以下の①ないし③の事項が具体的に確認されている。

- ① 抗精神分裂病薬クロザピンを摂取中である精神分裂病患者31名に対して、エチルーEPA（エイコサペンタエン酸エチルエステル）を2g/日、12週間（3ヶ月間）投与すると、精神分裂病に関する陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の数値（以下「PANSSスコア」ということがある。）のベースラインからの改善パーセンテージが26.0%であり、精神分裂病の既存の薬剤により生成されるこの評価尺度での通常の15～20%の改善と比較して大きい効果を生じ【0024】～【0026】、PANSSスコアの低下は精神分裂症状（精神分裂病の症状）の改善と強く関連すること【0031】。
- ② 5名の精神分裂病患者にAA（アラキドン酸）それ自体を投与したパイロットスタディでは、症状が悪化したこと【0033】。
- ③ 3ヶ月間2g/日のEPAを既に摂取中であった患者2名に1g/日の用量でAAを投与したところ、AAが単独で投与された場合に認められるいかなる悪化も伴わずに、実質的なさらなる改善を経験したこと【0034】。

上記①ないし③によれば、エチルーEPAと同時にAAを摂取すると、PANSSスコアのベースラインからの改善パーセンテージが、エチルーEPA単独の場合の26.0%よりもさらに改善され、精神分裂病の既存の薬剤（15～20%）に比べ、精神分裂病の症状が大きく改善されたことが記載されていることから、精神分裂病の治療のためには、エチルーEPAとAAを併用することが適切であることが認識できる。

(イ) 一方、引用例1には、薬学的配合物を適用できる症状又は疾患として「任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害およびアルツハイマー病

およびその他の痴呆症ならびにパーキンソン病を含む脳の変性障害」を含む広範囲のものが記載されている（【請求項12】，【0013】）。

しかし、実施例は、精神分裂病患者に関するもののみであって、うつ病及び双極性障害の患者に関するものについては全く記載がない。そして、実施例において改善効果が確認された精神分裂病と、うつ病や双極性障害は、精神医学的疾患という点では共通しているものの、一般には、それらの疾患は、疾患の原因や治療法がそれぞれ異なる別の疾患と認識されているのであって、精神分裂病の治療に効果があることが確認された医薬組成物が、直ちにうつ病や双極性障害の治療に用いることができるとの技術常識が存在することを認めるに足りる証拠はない。まして、精神分裂病の治療に効果があることが確認された医薬組成物が、アルツハイマー病及びその他の痴呆症やパーキンソン病を含む神経学的あるいはその他の中枢又は末梢神経系疾患の治療にも用いることができるとの技術常識が存在することを認めるに足りる証拠もない。

また、引用例1の【0036】には、「文献の再検討により、ここに記載された現象が、精神分裂病について真実だけでなく、EPAが治療的に有用であるいくつかの障害についても言えることが示唆される。」との記載があるものの、EPAが治療的に有用であるいくつかの障害に、うつ病や双極性障害、アルツハイマー病及びその他の痴呆症やパーキンソン病を含む神経学的あるいはその他の中枢又は末梢神経系疾患・障害が含まれるとの技術常識が存在することを認めるに足りる証拠はない。

したがって、引用例1の記載に接した当業者は、エチルーEPAとAAを摂取すると精神分裂病の症状が改善したとの実施例の結果に基づいて、EPAとAAの併用を、うつ病や双極性障害を含む「任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患」の治療にも用いることができることを、合理的に予測することはできない。

ウ そうすると、引用例1に記載された発明における治療可能な疾患又は症状を、本件審決のように、「任意の精神医学的、神経学的あるいはその他の中枢または末梢神経系疾患、特に精神分裂病、うつ病、双極性障害」と広く認定することは相当ではなく、その適用は精神分裂病の治療に限られるというべきである。

したがって、引用例1に記載された発明は、「精神分裂病の治療のための、エイコサペンタエン酸（EPA）又は任意の適切な誘導体を、アラキドン酸（AA）又は任意の適切な誘導体と組み合わせることにより調製された薬学的配合物。」（以下「引用発明1'」という。）と認定すべきである。

エ 原告は、この点について、引用例1において、EPAとAAとの併用が記載されているのは、【0034】の「EPAを既に摂取中であった患者2名に1g/日の用量でAAが投与された場合、彼らは、AAが単独で投与された場合に認められるいかなる悪化も伴わずに、実質的な更なる改善を経験した。」という極めて抽象的な記載のみであり、実施内容や効果についての具体的数値を含むデータ等は何ら開示されていないばかりか、試験対象としての患者も2名と絶対的に少なく、研究対象の比較検討等がおよそ不可能であって、実験結果自体信憑性が極めて低いことから、引用例1はEPAとAAの併用による精神分裂症の改善という発明が記載されている刊行物であると認めることはできない旨主張する。

しかし、前記のとおり、引用例1には、「本発明は、この見解が誤りであり得ることを示唆する本発明者の最近の意外な観察から生じたものである。一般的な専門家の見解に反して、AAは望ましくないというより非常に望ましく、EPAと連携してAAを投与することは有用であり得ることがここに見出された。本発明は、この組合せ治療を提供するも

のである。」(【0005】)と記載され、【請求項1】においても、有効成分として「エイコサペンタエン酸(EPA)または任意の適切な誘導体を、アラキドン酸(AA)または任意の適切な誘導体と組み合わせること」を特定した上で、精神分裂病患者31名に対するエチルーEPAの単独投与(【0024】～【0026】)及び5名の精神分裂病患者に対するAAの単独投与(【0033】)の各結果を踏まえて、さらにEPAを既に摂取中であった患者2名へのAAの投与を行い、その結果、「AAが単独で投与された場合に認められるいかなる悪化も伴わずに、実質的なさらなる改善を経験した」(【0034】)ことが記載されている。

したがって、当業者であれば、引用例1の上記各記載から、エイコサペンタエン酸とアラキドン酸を、それらの適切な誘導体として組み合わせたものは、精神分裂病の症状を改善できるものであって、精神分裂病の治療という医薬用途を有することを、合理的に推論することができるから、引用例1に精神分裂病の治療に関する発明が記載されているというべきである。試験対象としての患者が2名と少なく、実験データの結果等の具体的な実施内容等についての言及がないことは、上記判断を左右するものではない。

よって、原告の上記主張は採用することができない。

(3) 本願補正発明と引用発明1'との対比

本願補正発明には、「構成脂肪酸の一部がアラキドン酸であるトリグリセリドを有効成分とする、うつ症状の改善のための医薬組成物」と、「構成脂肪酸の全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを有効成分とする、うつ症状の改善のための医薬組成物」との二つの発明が含まれているところ、事案に鑑み、引用発明1'との対比においては、「構成脂肪酸の一部がアラキドン酸であるトリグリセリドを有効成分とする、うつ症状の改善のための医薬組成物」を用いることとする。

そして、上記の本願補正発明（「構成脂肪酸の一部がアラキドン酸」であるもの）と引用発明1'とを対比すると、本願補正発明の「トリグリセリド」は、引用発明1'の「適切な誘導体」に相当し、引用発明1'の「薬学的配合物」は本願補正発明の「医薬組成物」に相当する。

したがって、本願補正発明と引用発明1'との一致点及び相違点は、次のとおりである。

ア 一致点

構成脂肪酸の一部がアラキドン酸である適切な誘導体を含んで成る、医薬組成物。

イ 相違点

(ア) 相違点A'

適切な誘導体が、本願補正発明は「トリグリセリド」であるのに対し、引用発明1'は、具体的に特定していない点。

(イ) 相違点B'

構成脂肪酸が、本願補正発明は「一部がアラキドン酸である」のに対し、引用発明1'は「エイコサペンタエン酸及びアラキドン酸を組み合わせた」ものである点。

(ウ) 相違点C'

医薬組成物が、本願補正発明はうつ症状の改善のためのものであるのに対し、引用発明1'は精神分裂病の治療のためのものである点。

(4) 各相違点について

ア 相違点A'について

引用例1には、適切な誘導体としてトリグリセリドが例示されていることから（【0012】、【0024】）、引用発明1'の「適切な誘導体」としてトリグリセリドを選択することは、当業者が適宜なし得ることである。

したがって、引用発明1'において、「エイコサペンタエン酸のトリグリセリド」と「アラキドン酸のトリグリセリド」とを組み合わせることは、当業者が容易に想到することができたものというべきである。

イ 相違点B'について

(ア) 本願明細書には、アラキドン酸以外の脂肪酸について、カプリル酸やカプリン酸等の中鎖脂肪酸（【請求項7】，【0024】，【0049】の実施例2，【0055】の実施例5の内容物2，【0057】の実施例6），ドコサヘキサエン酸（【請求項10】～【請求項12】，【0043】，【0055】及び【0056】の実施例5の内容物3，4），パルミチン酸やステアリン酸等（【0046】，【0050】及び【0052】の実施例1，3，4）の様々な脂肪酸が記載されている。

また、エイコサペンタエン酸については「ほとんどエイコサペンタエン酸を含まないアラキドン酸とドコサヘキサエン酸を組み合わせがより望ましい。」（【0043】）と記載されているが、これは単に望ましい場合を記載したにすぎず、エイコサペンタエン酸が含まれてはならないことを意味するものではない。【0055】及び【0056】の実施例5の内容物3，4において、ドコサヘキサエン酸とエイコサペンタエン酸を含む魚油をアラキドン酸含有トリグリセリドと併用していることから、本願補正発明のトリグリセリドの構成脂肪酸としてエイコサペンタエン酸は排除されておらず、その存在は許容されていると認められる。したがって、本願補正発明においては、アラキドン酸以外の脂肪酸の種類について何ら特定されてはいない。

また、【0023】の「本発明のアラキドン酸を含有する油脂（トリグリセリド）の全脂肪酸に対するアラキドン酸の割合は、他の脂肪酸の影響を排除する目的で高いほうが望ましいが、高い割合に限定しているわけではなく」との記載によれば、本願補正発明におけるアラキドン酸と

その他の脂肪酸の比率も何ら特定されていない。

そうすると、本願補正発明の「構成脂肪酸の一部がアラキドン酸である」ことに関して、アラキドン酸以外の脂肪酸については、その種類や含有比率等については何らの特定もされていないことから、引用発明1'の「エイコサペンタエン酸及びアラキドン酸を組み合わせた」ものを包含しているといわざるを得ず、相違点B'は実質的な相違点であるということとはできない。

(イ) 原告の主張について

原告は、この点について、引用例1には、所望の目的を達成するために、EPA又は任意の適切な誘導体と、AA又は任意の適切な誘導体若しくはその前駆体との組合せが必須であることが繰り返し記載されているのに対して、本願補正発明は、うつ症状の改善のために、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」のみで十分であって、EPA（又はその前駆体）は必須ではなく、本願明細書の【0043】の記載によれば、むしろ望ましくないことを特徴としており、活性成分に関し、本願補正発明と引用発明1とは明らかに実質的に異なる旨主張する。

しかし、本願補正発明と引用発明1'の発明特定事項を対比した場合に、相違点B'が実質的な相違点であるといえないことは、前記(ア)のとおりであり、本願補正発明と引用発明1'の技術思想が、エイコサペンタエン酸を必須としないか、必須とするかの点において異なるとしても、それは相違点B'が実質的な相違点に当たらないとの前記(ア)の判断を左右するものではない。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

ウ 相違点C'について

一般に、統合失調症の主な症状として、幻覚・妄想・思考障害などの陽

性症状と、感情平坦化・会話困難・意欲減退などの陰性症状があり、このうち陰性症状には、うつ症状と似た症状があるが、これらのどのような症状が主症状となるかは、患者の状態によって様々であることが知られている（加藤正明ほか編「新版 精神医学事典」（平成23年，弘文堂）56頁，加島敏ほか編「現代精神医学事典」（平成5年，弘文堂）79，755頁参照）。

また，引用例1の実施例においては，エチルーEPAとAAを併用すると，統合失調症に関する陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の数値が改善したことが記載されている。この陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）は，主に統合失調症の精神状態を把握するための評価尺度であって，精神症状を，陽性症状尺度として7項目（妄想，概念の統合障害，幻覚，興奮，誇大性，猜疑心，敵意），陰性症状尺度として7項目（情動の平板化，情動的ひきこもり，疎通性の障害，受動性・意欲低下による社会的ひきこもり，抽象的思考の困難，会話の自発性と流暢性の欠如，常同的思考），総合精神病理評価尺度として16項目（心気症，不安，罪責感，緊張，衝動性，不自然な姿勢，抑うつ，運動減退，非協調性，不自然な思考内容，失見当識，注意の障害，判断力と病識の欠如，意志の障害，衝動性の調節障害，没入性，自主的な社会回避）の全30項目に分類し，重症度は1点（なし）から7点（最重度）の合計210点で評価するものである（前掲「現代精神医学事典」1040頁）。

しかるに，前記(2)イ(ア)のとおり，引用例1の実施例において，患者2名の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の数値が改善したとの記載からだけでは，PANSSの評価尺度のうち，陽性症状尺度，陰性症状尺度及び総合精神病理評価尺度の中のどの項目において改善が認められたのかが不明であるから，統合失調症の陰性症状のうち，うつ症状と似た症状が改善したかどうかを確認することはできない。そうすると，

引用例 1 には、構成脂肪酸が E P A 又は任意の適切な誘導体を、A A 又は任意の適切な誘導体と組み合わせることにより調製された医薬組成物を投与することによって、統合失調症における陰性症状のうち、うつ症状と似た症状が改善することについては、記載も示唆もないというほかない。

そうすると、引用発明 1' には、うつ症状が改善されることについての記載も示唆もないから、本願補正発明と引用発明 1' との相違点 C' は、実質的な相違点というべきであり、この相違点 C' に係る本願補正発明の構成に至ることが容易であると認めるに足りない。

したがって、本件審決は、相違点についての判断を誤るものである。

(5) 小括

以上によれば、原告主張の取消事由 1 は理由がある。

3 取消事由 2 (本願補正発明について引用発明 2 に基づく進歩性判断の誤り) について

(1) 引用例 2 の記載

引用例 2 (甲 3) には、次の記載がある。

【特許請求の範囲】

【請求項 5】 構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリセリドを含んで成る、脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する組成物。

【請求項 6】 構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリセリドの、アラキドン酸の割合が、トリグリセリドを構成する全脂肪酸に対して 10 質量%以上であることを特徴とする、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】 構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリセリドが、エイコサペンタエン酸をほとんど含まな

いトリグリセリドである請求項 5～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 1】 脳機能の低下に起因する症状が記憶・学習能力の低下である，請求項 1～10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2】 脳機能の低下に起因する症状が認知能力の低下である，請求項 1～10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3】 脳機能の低下に起因する症状が感情障害又は知的障害である，請求項 1～10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 4】 脳機能の低下に起因する疾患がうつ病又は痴呆である，請求項 1～10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 5】 痴呆がアルツハイマー型痴呆又は脳血管性痴呆である，請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】 組成物が，食品組成物又は医薬組成物である請求項 1～15 のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は，アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする，脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する組成物及びその製造方法に関するものである。より詳細には，アラキドン酸，アラキドン酸のアルコールエステル並びに構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド，リン脂質及び糖脂質の群から選ばれた少なくとも 1 種を有効成分とする記憶・学習能力の低下，認知能力の低下，感情障害（たとえば，うつ病），知的障害（たとえば，痴呆，具体的にアルツハイマー型痴呆，脳血管性痴呆）の予防又は改善剤，さらには予防又は改善作用を有する組成物及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年，医療の進歩に伴って急激な高齢化社会に向かっている。それに伴って老人性痴呆者数も増加している。…人は歳を重ねるにつれて，脳梗塞がある程度発症するが，痴呆の発症は例えば頭を使うことによって予防することが可能である。このことから，治療のみならず予防を目指した薬剤の開発も十分，可能と考えられる。しかしながら，乳幼児から老人まで手軽に飲用でき，かつ安全であり，脳機能の低下を抑制し，脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患を予防し，さらに改善効果を有する薬剤は，これまでのところほとんど開発されていない。

【0005】脳は脂質の塊のような組織であって，例えば，白質においては1/3が，灰白質においては1/4がリン脂質で占められている。脳細胞の各種細胞膜を構成しているリン脂質中の高度不飽和脂肪酸は，アラキドン酸とドコサヘキサエン酸が主である。…このようにアラキドン酸が脳の機能維持に重要な役割をはたす可能性を示唆するものの，アラキドン酸の十分な供給源がなかったことから，具体的な実証がなされていなかった。

【0011】したがって，脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患を予防し，さらに改善効果を示し，医薬品，さらには食品への適用に優れたより安全な化合物の開発が強く望まれている。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は，アラキドン酸及び／又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする，脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善剤，並びに脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供しようとするものである。より詳細には，アラキドン酸，アラキドン酸のアルコールエステル並びに構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド，リン脂質及び糖脂質の群から選ばれた少なくとも1種を有効成分とする記憶・学習能力の低下，認知能力の低下，感情障害（たとえ

ば、うつ病), 知的障害 (たとえば, 痴呆, 具体的にアルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆) の予防又は改善剤, さらには予防又は改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供しようとするものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者等は, アラキドン酸の又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患に対する予防又は改善効果を明らかにする目的で鋭意研究した結果, 驚くべきことに, 20ヶ月齢を超える老齢ラットをモリス型水迷路試験に供し, アラキドン酸又はアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物の効果を行動薬理学的解析で明らかにした。さらに, 本発明者等は, アラキドン酸を20質量%以上含有するトリグリセリドの微生物による工業生産に成功し, 本発明の効果試験に供することが可能となり, 該トリグリセリドの効果を明らかにした。さらに, 本発明者等は, 酵素法により1,3-位に中鎖脂肪酸が, 2-位にアラキドン酸が結合したトリグリセリドを含む油脂を製造することに成功し, 本発明の効果試験に供することが可能となり, 該トリグリセリドの効果を明らかにした。

【0017】より具体的には, 本発明の組成物は, 加齢に伴う脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有するもので, 記憶・学習能力の低下, 認知能力の低下, 感情障害 (例えば, うつ病など), 知的障害 (例えば, 痴呆であり, 具体的にはアルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆) の予防・改善 (あるいは治療) などを目的とした飲食品, 医薬品, 医薬部外品, さらには, 物忘れ予防, ボケ予防, 記憶力の維持・向上, 集中力の維持・向上, 注意力の維持・向上, 頭をすっきりさせること, 頭が冴えわたること, 若返りなどを目的とした飲食品, 健康食品, 機能性食品, 特定保健用食品, 老人用食品などとして有用である。

【0046】実施例1

(アラキドン酸を含有するトリグリセリドの製造方法) アラキドン酸生産菌としてモルティエラ・アルピナ (*Mortierella alpina*) CBS 754. 68を用いた。…アラキドン酸含有トリグリセリド (アラキドン酸はトリグリセリドの任意な位置に結合) 150kgを得た。得られた油脂 (トリグリセリド) をメチルエステル化し、得られた脂肪酸メチルエステルをガスクロマトグラフィーで分析したところ、全脂肪酸に占めるアラキドン酸の割合は40.84質量%であった。なお、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 γ -リノレン酸、ジホモ γ -リノレン酸などが、それぞれ、11.63, 7.45, 7.73, 9.14, 2.23, 3.27質量%であった。…

【0050】実施例3

(モリス型水迷路試験によるTGA40Sの学習能評価) 老齢ラットの実験群として、18ヶ月齢雄性Fischer系ラット16匹を対照飼料群 (8匹:OC群) とTGA40S配合飼料群 (8匹:OA群) の2群に分け、それぞれの群に、…対照飼料およびSUNTGA40S配合飼料を与えた。そして、若齢ラットのコントロール群 (YC群) として、4ヶ月齢雄性Fischer系ラット8匹に…対照飼料を与えた (YC群)。なお、TGA40S配合飼料に使用したTGA40Sは実施例1で得たものを使用した。

【0052】ラット1匹当たりの1日の摂餌量は約20gであるから、TGA40Sのラット1匹当たりの1日の摂取量は0.1gとなる。TGA40Sに結合する全脂肪酸の内、40質量%がアラキドン酸であることから、ラット1匹当たりの1日のアラキドン酸の摂取量は40mgとなる (グリセロール骨格部分の質量については、便宜上無視して計算)。この40mgは人の摂取量に換算すると133mg/60kg/日に相当する。

【0053】飼育3ヶ月目 (老齢ラットの場合は21ヶ月齢、若齢ラットの場合は7ヶ月齢) の前後でモリス型水迷路学習試験を実施した。モリス型水

迷路試験は、水槽（直径120cm、高さ35cm）に墨汁で黒く濁った水を入れ（液面の高さ20cm）、ラットがかろうじて立てるくらいの大きさの逃避台（直径11.5cm、高さ19cm）を入れておき（逃避台は水面下にあり、水槽内で泳ぐラットには逃避台は見えない）、学習を行うラットを、この水槽の決められた位置より入れ（出発点）、逃避台まで泳がせる空間認識による学習試験で、記憶を司る脳海馬との関連が認められ、欧米で広く使われている。モリス型水迷路試験に用いる装置の概略説明図を図1（判決注：別紙引用例2の図表の図1に示す。）に示す。回数をこなすとラットは逃避台の位置を学習していく。ラットの学習は次のようにして行った。すなわち、ラットをモリス型水迷路試験装置の出発点から放し、60秒間経っても、ラットが逃避台に到達できない場合には、ラットを逃避台の上に載せてやることにより、見えない逃避台の位置を学習させた。この学習を1日2回を限度に、2週間続けた。ラットを出発点から放して、出発点から逃避台に向かう±15°の角度の範囲を遊泳した時間の、全遊泳時間に対する割合（Hit%，図2（判決注：別紙引用例2の図表の図2に示す。）参照）を、学習の指標とした。若齢ラットに比較して、老齢ラットの学習の獲得率は明らかに低下するが、TGA40Sつまりアラキドン酸を与えることで、若齢ラットのレベルに近づき改善した（図3（判決注：別紙引用例2の図表の図3に示す。）。図3において、横軸は4試行、すなわち、2日分を1目盛りとして表した。

【0054】次に、学習の獲得の度合いを計るため、プローブテストを、前記2週間の学習の翌日、すなわち、15日目に実施した。学習を獲得した後、逃避台を取り去ると、ラットは以前にその逃避台のあった場所を泳ぎまわる。このような逃避台の位置を記憶して、あった場所を泳ぎ回っている時間（水槽を4区画に分けて、逃避台のあった区画（1/4）にいた時間（秒）で評価）で、学習の獲得の度合いを評価することができる。YC群、OA群およびOC群のNo. 1とNo. 2のラットの遊泳の軌跡を示す（図4（判決

注：別紙引用例 2 の図表の図 4 に示す。))。なお，ラットは個体により出発点を変更して学習させたため，図 4 における出発点 (S) および逃避台のあった区画は，ラットの個体により異なる。また，図 5 (判決注：「図 4」の誤記と考えられる。) において，target quadrant は，逃避台のあった区画 (1/4) を表す。OC 群のラット OC-1 は明らかに迷走しており，逃避台のあった区画にいたのはわずか 2.4 秒であった。プローブテストの結果を表 2 (判決注：別紙引用例 2 の図表の表 2 に示す。) にまとめた。

【0055】

【表 1】(判決注：【表 2】の誤記と考えられる。)

【0057】表 2 をグラフで表すと (図 5 (判決注：別紙引用例 2 の図表の図 5 に示す。))，老齢ラットに TGA40S を与えた OA 群については，逃避台のあった区画の滞在時間 (逃避台の場所を記憶して，あった場所を泳いでいる時間) は有意に長いことがわかる。チャンスレベルの 15 秒は，ラットを 60 秒間泳がせて滞在時間を測定しているので，偶然に滞在する可能性を示すものである。棒グラフはラットの逃避台のあった区画の平均滞在時間を示している。

【0058】次に，モリス型水迷路試験に供したラットから，脳海馬を摘出し，Folch 法にて全脂質を抽出した。そして，薄層クロマトグラフィーで脂質を分画し，リン脂質画分を掻き取って，エタノールとの共沸で水を除去した後，10%塩酸-メタノールで脂肪酸メチルエステルとして，ガスクロマトグラフィーで分析した。水迷路学習のパラメータ (「逃避台への到達時間 (短いほど良い)」「逃避台に向って泳いでいる割合 (Hit%，大きいほど良い)」) と脳海馬中のアラキドン酸量との相関を最小二乗法に基づく一次近似曲線で求めた結果 (図 6 (判決注：別紙引用例 2 の図表の図 6 に示す。))，逃避台への到達時間では，海馬アラキドン酸量と負の相関 (相関係数 $R = -0.38$) が，遊泳軌跡の Hit%とは正の相関 (相関係数 $R = 0.32$) が

認められた。図6において、縦軸は海馬組織1g当たりのアラキドン酸のmgを表す。このように、TGA40Sを与えることで、学習能あるいは認知能力が改善することを初めて明らかにし、その効果はアラキドン酸によることが初めて証明された。

【0070】

【発明の効果】本発明により、アラキドン酸またはアラキドン酸を構成脂肪酸とする化合物を有効成分とする、脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善剤、並びに脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供することができ、高齢化社会に向かう人類において特に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1はモリス型水迷路試験に用いる装置の概略説明図を示す。

【図2】図2は学習の獲得(Hit%)を説明する。

【図3】図3はラットの試行回数に対する学習の獲得(Hit%)を示すグラフである。

【図4】図4は学習の獲得の度合いを計るためのプローブテストにおいて、ラットが泳いだ60秒間の軌跡を示す図である。

【図5】図5は、学習の獲得の度合いを計るためのプローブテストの結果を示すグラフである。

【図6】図6は、学習のパラメータと脳海馬中のアラキドン酸量との相関を求めた結果を示すグラフである。

(2) 引用例2に記載された発明について

ア 前記(1)の記載によれば、引用例2に記載された発明について、おおむね、次の事項が記載されていることが認められる。

引用例2の【請求項5】を引用する【請求項16】には、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリ

セリドを含んで成る，脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患の予防又は改善作用を有する医薬組成物」が記載されている。また，引用例 2 には，「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」について，「加齢に伴う」脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患として，「記憶・学習能力の低下，認知能力の低下，感情障害（たとえば，うつ病），知的障害（たとえば，痴呆，具体的にアルツハイマー型痴呆，脳血管性痴呆）」（【請求項 1 1】～【請求項 1 5】，【0 0 0 1】，【0 0 1 2】，【0 0 1 7】）が記載されている。

一方，引用例 2 の実施例 3 では，「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」に相当する TGA 40 S（全脂肪酸に占めるアラキドン酸の割合が 40.84 質量%）を 3 ヶ月間老齢ラットに与えたところ，モリス型水迷路試験における記憶・学習能が，若齢ラットのレベルに向かって有意に改善し（【0 0 5 0】，【0 0 5 2】～【0 0 5 5】，図 3，図 5），モリス型水迷路試験に供した老齢ラットから摘出した海馬組織のアラキドン酸含有量が多いほど，記憶・学習能が高くなっていたことが確認されている（【0 0 5 8】，図 6）。

これは，加齢に伴う脳機能の低下に起因する症状の一つである「記憶・学習能力の低下」が，「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」により改善されたことを意味するものと認められる。

イ うつ病及び記憶・学習能力の低下に関する技術常識について

（ア） 乙 1（日本神経精神薬理学雑誌第 24 巻第 5 号 273－275 頁，平成 16 年 10 月 25 日発行）には，おおむね，次の記載がある。

a 「要約：高齢者のうつと認知機能についての最近の知見を，病態を中心に整理しレビューした。高齢者には，主に器質的疾患の合併の有無で，正常から重度痴呆までさまざまな認知レベルの状態にあり，それぞれにうつ病が合併していることが知られている。その中でも特に，

血管性うつ病とアルツハイマー病に合併するうつ病について取り上げた。若年うつ病での各種脳機能画像研究から、海馬～前頭葉（特に前部帯状回など）の神経ネットワーク内の相互作用の異常が、精神運動速度の低下などの認知障害ばかりでなく、認知様式の歪みの形成にも関与している可能性が示唆されている。アルツハイマー病での高いうつ病の合併率は、その神経ネットワークがアルツハイマー病に特徴的な病理によって早期から徐々に冒されていくために生じている可能性が示唆される。」

b 「一般的にうつ病患者は、抑うつ気分、興味または喜びの消失など基本症状のほかに、記憶や集中力、判断力の低下など、認知の障害を訴えることがある。…認知障害がうつ病研究で重要と考えられる理由として次のようなことが考えられる。1) 認知障害を訴える患者は、その程度が抑うつ気分、興味の消失などの基本症状の程度と相関することが多い…。3) 認知機能に重要と考えられる脳器官（例えば海馬や前頭葉）がうつ病にも本質的に関与する可能性がある。…4) …実際、この認知の歪みを標的にした認知行動療法はうつ病治療に有効であることが証明されている…。」

c 若年者のうつ病と認知障害

「若～中年者のうつ病患者の認知障害としては、一般的に、記憶障害、注意の持続困難、精神運動速度の低下、遂行機能障害などが指摘されてきた。…

注意の持続困難、精神運動速度の低下、遂行機能障害などは、前頭葉－線条体系…の異常で生じているとされ、後述する高齢者の血管性うつ病との関連もあり注目されている。…

一方、もう1つの認知障害である記憶障害は、その生物学的基盤として、視床下部－下垂体－副腎系の異常の関与と、その障害部位と

して海馬周辺のグルコルチコイドによる損傷が想定されている。…
…認知機能に関わる脳部位は相互に関連・影響し合いながら、認知障害のみならず、認知の歪みなど思考様式の異常にも関与する可能性を示唆している。海馬～前頭葉の神経ネットワークの何らかの異常がうつ病の発症に本質的に関わっているのかもしれない。」

d 痴呆のない高齢者のうつ病と認知障害

「そこで判明したことをまとめると以下の三点になると思われる。

1) 高齢者のうつ病患者においては統合失調症や健常対照者と比較するとMRI所見においては前頭葉深部白質病変が発見されることが多い…。 2) 健常高齢者や皮質下痴呆患者の場合、深部白質病変は注意障害や精神運動速度の低下などの前頭葉－線条体系の認知異常と相関する…。 3) 注意障害や精神運動速度の低下は、高齢うつ病患者の認知障害の中心的特徴である…。」

(イ) 乙2 (老年精神医学雑誌第15巻第11号1226－1230頁、平成16年11月20日発行)には、おおむね、次の記載がある。

a うつ病自体による認知機能障害

「老年期うつ病について論じるまえに、まず、うつ病自体における認知障害について述べる。うつ病の神経心理学的所見を検討した最近の報告を総合すると、障害されやすい機能領域として、精神運動反応速度、記憶、持続性注意、そしてワーキングメモリや複雑な問題解決を含めた遂行機能があげられる。…

うつ病における記憶障害を生じる生物学的な脳基盤としては、視床下部－下垂体－副腎系の調節障害の関与が想定され、グルコルチコイドによる神経毒性が海馬を含む神経回路を損傷すると考えられている。また、うつ病患者が複雑な注意課題や遂行機能－前頭葉機能検査で示す成績低下は、PETなどで示される前頭葉－線条体系の機能

異常との関連が示唆されている。」

b 血管性うつ病と非血管性うつ病の認知機能障害の比較

「うつ病一般における認知機能障害と、白質病変に伴う認知機能障害をあわせて考えると、血管性うつ病においても、その認知障害の主体は注意・記憶・前頭葉機能－遂行機能の領域にあると推論できる。」

c 脳血流所見からみた老年期うつ病

「うつ病においては、頭部CTや脳MRIといった形態画像に示される脳の構造的問題とともに、SPECTやPETの脳血流・代謝変化に示される脳の機能的問題が指摘されている。」

(ウ) 乙3 (老年精神医学雑誌第15巻第11号1263－1270頁、平成16年11月20日発行) には、おおむね、次の記載がある。

a SSRIやSNRIの認知機能に関する影響

「老年期うつ病において認知障害はしばしば認められる症状である。高齢者の場合はうつと痴呆を明確に分別することはむずかしい。…新規の抗うつ薬は認知障害とどのようにかかわっているのであろうか。抗コリン作用をもつ従来の三環系抗うつ薬が認知障害をきたすことは広く知られているが、その一方でSSRIやSNRIが認知障害をきたさない薬物であることも多くの研究で明らかにされている。…正常高齢者よりもうつ病患者ではMRIにて大脳皮質や海馬の萎縮、虚血性脳血管病変をしばしば確認でき、これらの神経のダメージが老年期うつ病患者の認知障害に関連している可能性が考察されている。また、うつ病患者では高コルチゾール血症による海馬への障害なども明らかにされ、認知機能へ与える影響が大きいことが推測される。」

b 老年期うつ病に対する認知機能改善薬の可能性

「前述したように、老年期うつ病に対して抗うつ薬を使用すること

により、抑うつ気分をはじめとする精神症状の改善を図ることができるが、認知機能の完全な正常化を図ることはむずかしいようである。」

(エ) 甲18 (南山堂「医学大辞典」18版, 161-162頁・630頁・1360頁, 平成10年1月16日発行) には、おおむね、次の記載がある。

a うつ病 (抑うつ症, メランコリー-melancholia)

「本来は躁うつ病のうつ病相を意味していたが、うつ状態と同義に用いられることが多い。うつ病の主症状は、1) 気分障害 (感情障害), 2) 思考障害, 3) 意欲・行為障害, 4) 身体症状に分けられる。1) 気分障害の基本は抑うつ気分であり、程度が強くなると無感動になる。…不安感や焦燥感が強いと不穏, 焦燥, 興奮状態を示すこともある。…4) 身体症状としては睡眠障害, 食欲低下・体重減少, 性欲減退, 自律神経機能の障害, 頭痛・頭重, 易疲労・倦怠感などの頻度が高い。」

b 抗うつ薬 (感情調整薬 thymoleptica)

「現在、抗うつ薬は、1) 三環系抗うつ薬…、2) 四環系抗うつ薬…、3) その他の抗うつ薬…、4) MAO阻害薬…に分類されるが、MAO阻害薬はわが国ではほとんど使われていない。1) 三環系抗うつ薬にはイミプラミン, アミトリプチリン…、クロミプラミン…アモキサピンやロフェプラミン…2) 四環系抗うつ薬にはミアンセリン…セチプチリン…マプロチリン…、3) その他の抗うつ薬にはトリアゾロピリジン系のトラゾドン…がある。抗うつ薬の主な作用は抑うつ気分の改善, 思考・行動の抑制除去, 抗不安・焦燥作用である。…」

c 痴呆 (器質痴呆 organic dementia)

「発育過程で獲得した知能, 記憶, 判断力, 理解力, 抽象能力, 言

語、行為能力、認識、見当識、感情、意欲、性格などの諸々の精神機能が、脳の器質的障害によって障害され、そのことによって独立した日常生活・社会生活や円滑な人間関係を営めなくなった状態をいう。」

(オ) 前記(ア)ないし(エ)の記載によれば、うつ病患者は、抑うつ気分などの基本症状のほかに、記憶や集中力や判断力の低下などの認知の障害を訴えることがあり、認知機能に重要と考えられる脳器官（例えば海馬や前頭葉）がうつ病にも本質的に関与する可能性が指摘されていたが、うつ病と、記憶障害が中核症状である認知症（痴呆）とは、その病態が異なり、認知症に有効な薬が当然にうつ病にも有効であるとの技術常識があることを認めるに足りる証拠もないから、記憶・学習能力の低下を改善する薬が、うつ病をも改善するとの効果を有するとの技術常識が、本願出願日当時に存在していたと認めることはできない。

また、抑うつ様症状の評価法としては、強制水泳試験（動物に強制的に水泳を負荷することで生じる行動抑制を抑うつ様症状の指標として評価する試験（甲22・97頁右欄10～12行））等が汎用的であって、記憶・学習能力に関する評価法であるモリス型水迷路試験から、抑うつ様症状が評価できるとの技術常識があったと認めることもできない。さらに、うつ病と海馬組織中のアラキドン酸含有量との関連についての技術常識があったことを認めるに足りる証拠もない。

ウ 引用例2に記載された発明の認定

前記イ(オ)のとおり、本願出願日当時、記憶・学習能力の低下の改善とうつ病の改善との関連、又は、うつ病と海馬組織中のアラキドン酸含有量との関連についての技術常識があったと認めることができないことを前提とすれば、引用例2に接した当業者は、引用例2の実施例3の老齢ラットのモリス型水迷路試験の結果に基づいて、「構成脂肪酸の一部又は全部が

アラキドン酸であるトリグリセリド」を用いることにより、「記憶・学習能力の低下」が改善されることは認識できるものの、さらに「うつ病」が改善されることまでは認識することができないというべきであって、まして、「うつ病」を含む様々な症状や疾患が含まれる「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」全体が改善されることまでは認識できないというべきである。

そうすると、引用例 2 に記載された発明の医薬組成物が予防又は改善作用を有する症状又は疾患を、本件審決のように、「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」と広く認定することは相当ではなく、その適用は脳機能の低下に起因する記憶・学習能力の低下に限られるというべきである。

したがって、引用例 2 に記載された発明は、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含有するトリグリセリドを含んで成る、脳機能の低下に起因する記憶・学習能力の低下の予防又は改善作用を有する医薬組成物。」(以下「引用発明 2'」という。)と認定すべきである。

(3) 本願補正発明と引用発明 2' との対比

そうすると、本願補正発明と引用発明 2' との一致点及び相違点は、次のとおりである。

ア 一致点

構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリドを含んで成る医薬組成物。

イ 相違点

本願補正発明は、「うつ症状の改善のため」のものであるのに対し、引用発明 2' は、「記憶・学習能力の予防又は改善作用を有する」ものである点(以下「相違点 α'」という。)

(4) 相違点 α' に係る容易想到性について

確かに、引用例2の【請求項1】～【請求項16】、【0012】、【0017】には、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」を用いて、「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」の予防又は改善を行うことが記載され、当該症状あるいは疾患として、「記憶・学習能力の低下、認知能力の低下、感情障害（たとえば、うつ病）、知的障害（たとえば、痴呆、具体的にアルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆）」等が記載されている。

しかし、前記(2)ウのとおり、引用例2に接した当業者は、引用例2の実施例3の老齢ラットのモリス型水迷路試験の結果に基づいて、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」を用いることにより、「記憶・学習能力の低下」が改善されることは認識できるものの、さらに「うつ病」が改善されることまでは認識できないというべきである。

そして、前記(2)イ(オ)のとおり、うつ病と、記憶障害が中核症状である認知症とは、その病態が異なり、本願出願日当時、記憶・学習能力の低下を改善する薬が、うつ病をも改善するとの効果を有するとの技術常識が存在していたとは認められないことからすれば、引用例2に接した当業者が、引用例2に記載された「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」に含まれる多数の症状・疾患の中から、特に「うつ病」を選択して、「構成脂肪酸の一部又は全部がアラキドン酸であるトリグリセリド」を用いて、うつ病の症状である「うつ症状」が改善されるかを確認しようとする動機付けがあるということはできない。

そうすると、引用例2に基づいて、相違点 α' に係る本願補正発明の構成に至ることが容易であるということとはできず、本件審決のこの点に関する判断には誤りがあるというべきである。

(5) 被告の主張について

ア 被告は、引用例2においては、「記憶・学習能力の低下、認知能力の低

下」や「うつ病」はいずれも「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」として記載されており，これは，本願出願時の当業界における認識とも一致するから（乙1～3），引用例2の記載に接した当業者が，脳機能の低下に起因する症状の改善のための医薬組成物である引用発明2を，脳機能の低下に起因する「記憶・学習能力の低下，認知能力の低下」に効果を奏するならば，同じく脳機能の低下に起因する「うつ病」にも効果を奏するものとして把握する旨主張する。

しかし，「記憶・学習能力の低下，認知能力の低下」及び「うつ病」が，いずれも「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」であるとしても，そのことから直ちに，前者の症状の改善のための医薬組成物が，後者に対しても効果を奏することになるものではない。むしろ，前記(4)のとおり，うつ病と，記憶障害が中核症状である認知症とは，その病態が異なり，本願出願日当時，記憶・学習能力の低下を改善する薬が，うつ病をも改善するとの効果を有するとの技術常識が存在していたとは認められないから，引用例2記載の医薬組成物を投与することにより記憶・学習能力の低下が改善された実施例と同様の改善効果が期待できるものとして，引用例2において「脳機能の低下に起因する症状あるいは疾患」として例示された症状・疾患の中から，あえて「うつ病」を選択する動機付けがあるということとはできない。

したがって，引用発明2'に基づいて，相違点 α' に係る本願補正発明の構成に至ることが，当業者にとって容易であったということとはできないから，被告の上記主張は採用することができない。

イ 被告は，本願出願時において，ラットの水迷路試験により抗うつ薬のスクリーニングやうつ病モデル動物の適合性の検証ができることは，当業者に知られていたから（乙4，5），引用例2には強制水泳試験の結果が記載されずに老齢ラットを対象としたモリス型水迷路試験の結果が記

載されているとしても、原告が主張するような、記憶・学習能力の低下の予防又は改善のためにアラキドン酸含有トリグリセリドが有効であることを知った当業者が、うつ症状改善のためにアラキドン酸含有トリグリセリドが有効であると予想できないことの根拠になるものではない旨主張する。

しかし、乙4には、嗅覚伝導を司る重要な脳部位である嗅球を外科的に除去した嗅球摘出ラット（OBラット）は、モリス型水迷路試験に見られる記憶の欠如等の行動変化が観察され、それらの変化の多くがうつ病患者で観察されるものと質的に類似し、OBラットは、うつ病のモデルとして結論づけられること、モリス型水迷路試験は齧歯動物における空間航行のテストとして考案されたものであることが記載されているものの、モリス型水迷路試験により、うつ状態が直接観察できることが記載されているわけではない。

また、乙5には、マウスを用いた水迷路学習場面において、底面の直径が90cmのプールにおける逃避台の直径を、15cm又は20cmではなく、10cmとした場合には、一種のうつ状態と解釈される不動状態に陥ることから、このマウスのうつ反応（学習性絶望）の観察方法は、強制水泳試験よりも妥当性の高いうつの動物モデル作成法であり、抗うつ薬スクリーニングに応用可能であることが記載されている。これに対して、引用例2の実験は、底面の直径が120cmのプールにおいて、逃避台の直径を11.5cmとする装置を用いて、マウスよりも遥かに大きなラットで行った実験であって、乙5の実験条件とは大きく異なるから、引用例2の実験においても、ラットに一種のうつ状態と解釈できる不動状態が生じており、これを抗うつ薬のスクリーニングに応用できると認めることはできない。

したがって、乙4及び5を斟酌しても、引用例2のモリス型水迷路試

験の結果から、うつ病が改善されることを当業者が予測できるとはいえず、被告の上記主張は採用することができない。

(6) 小括

以上のおりであるから、原告主張に係る取消事由 2 は理由がある。

4 結論

以上によれば、原告主張の取消事由 1 及び 2 はいずれも理由があるから、本件審決は取消しを免れない。

よって、原告の請求を認容することとし、主文のおり判決する。

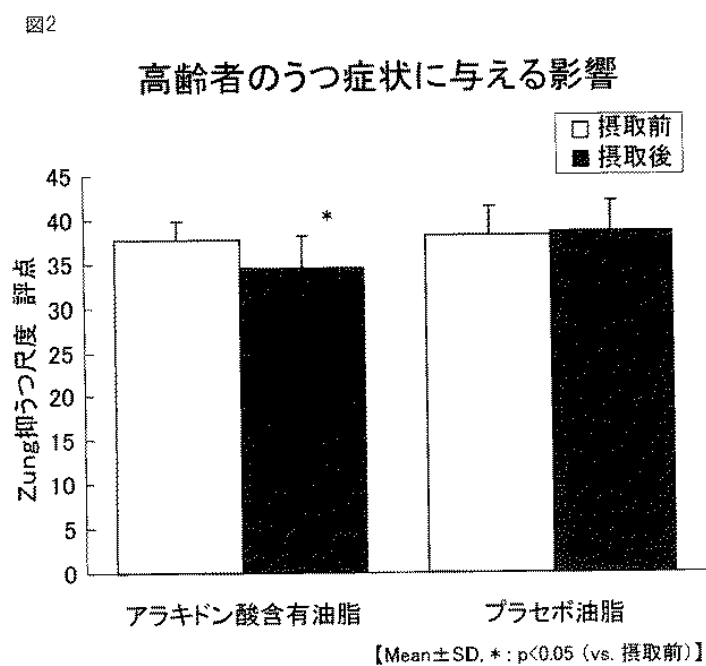
知的財産高等裁判所第 4 部

裁判長裁判官 高 部 眞 規 子

裁判官 田 中 芳 樹

裁判官 柵 木 澄 子

【図 2】



別紙 引用例1の図表

【図1】

必須脂肪酸（EFA）の代謝

| n-6 シリーズ | | n-3 シリーズ | |
|----------|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 18:2n-6 | リノール酸 ↓ δ -6-脱飽和 | α リノレン酸 ↓ | 18:3n-3 |
| 18:3n-6 | γ -リノレン酸 ↓ 伸長 | ステアリドン酸 ↓ | 18:4n-3 |
| 20:3n-6 | ジホモリノレン酸 ↓ δ -5-脱飽和 | エイコサテトラエン酸 (n-3) ↓ | 20:4n-3 |
| 20:4n-6 | アラキドン酸 ↓ 伸長 | エイコサペンタエン酸 ↓ | 20:5n-3 |
| 22:4n-6 | アドレン酸 ↓ δ -4-脱飽和 | ドコサペンタエン酸 (n-3) ↓ | 22:5n-3 |
| 22:5n-6 | ドコサペンタエン酸 (n-6) | ドコサヘキサエン酸 | 22:6n-3 |

【表1】

| | プラセボ | 1 g | 2 g | 4 g |
|----|------|-------|-------|-------|
| n | 7 | 9 | 9 | 6 |
| 改善 | 6.0% | 18.3% | 26.0% | 16.3% |

【表2】

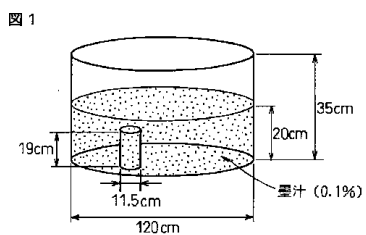
| | プラセボ | 1 g | 2 g | 4 g |
|-----|--------|-------|--------|--------|
| EPA | - 0.6 | + 2.4 | + 33.7 | + 49.0 |
| AA | - 12.6 | + 2.7 | + 29.4 | - 26.5 |

【表 3】

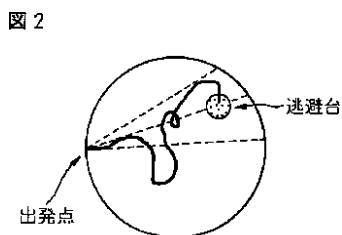
| 脂肪酸 | 相関係数 r | 有意値 p = |
|--------------------|--------|---------|
| ジホモガンマリノレン酸 (DGLA) | -0.51 | 0.09 |
| アラキドン酸 (AA) | -0.81 | 0.001 |
| エイコサペンタエン酸 (EPA) | -0.07 | 0.84 |
| ドコサペンタエン酸 (DPA) | -0.12 | 0.76 |
| ドコサヘキサエン酸 (DHA) | -0.35 | 0.13 |

別紙 引用例2の図表

【図1】

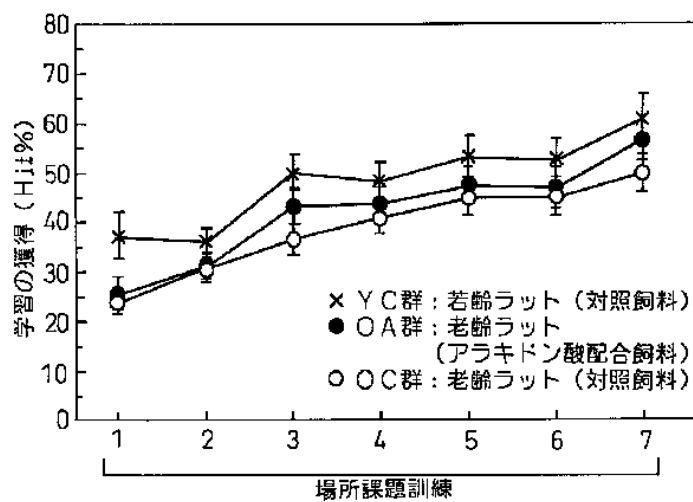


【図2】



【図3】

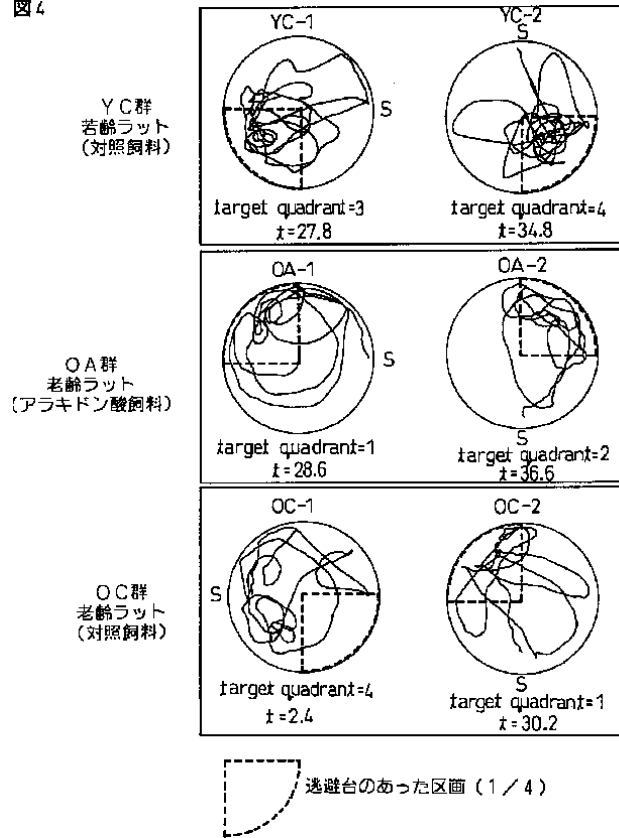
図3



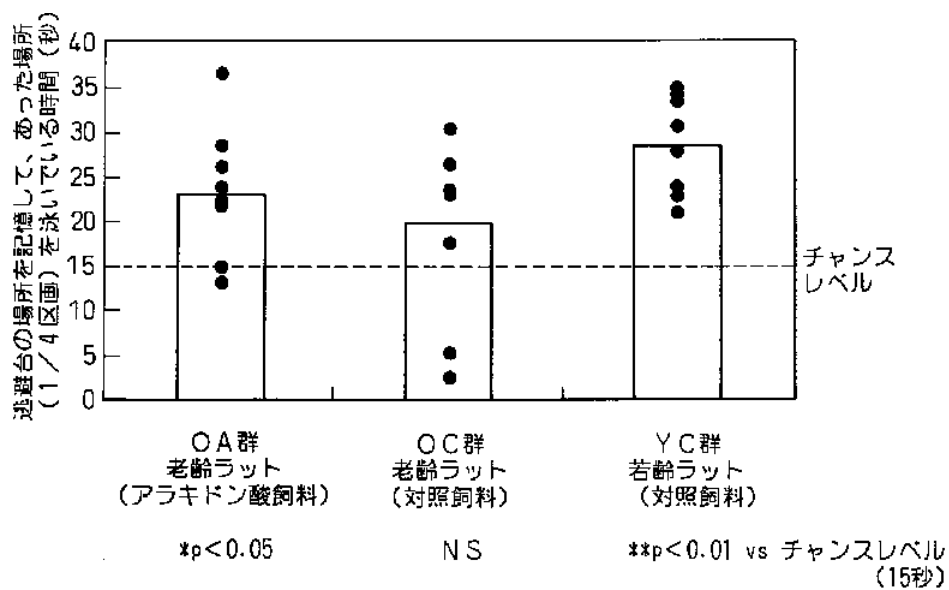
4試行の各ブロックの平均Hは% (n=8)

【図 4】

図 4

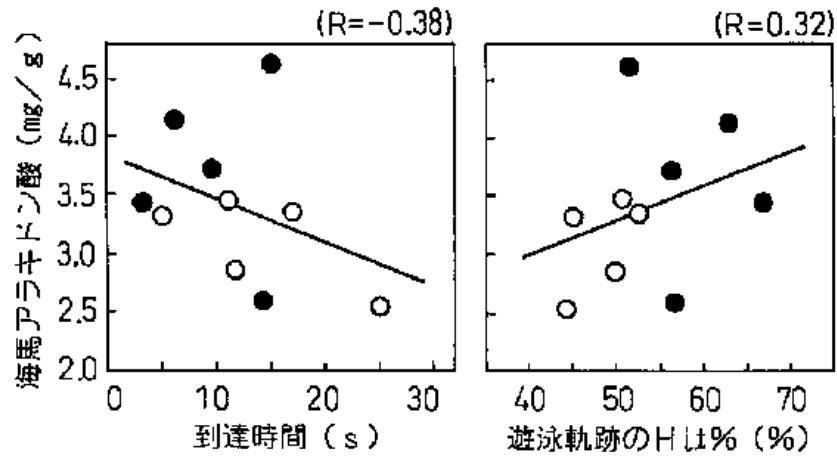


【図 5】



【図 6】

図 6



水迷路学習のパラメータ

(● : アラキドン酸群 (n = 5)、○ : 対照群 (n = 5))

【表 2】

表 2 : プローブテストの結果

| 実験群 | 逃避台の場所を記憶して、あった場所を泳いでいる時間 (秒) n = 8 | 平均±標準偏差 (SD) | 標本標準偏差 (S) | t 値 | p 値 [t (f ; p) 表より] 自由度 f = n - 1 = 7 |
|------|--|-----------------------------|------------|------|---------------------------------------|
| OA 群 | 28.6, 36.6, 14.8, 22.2 22.2, 26.2, 13.0, 21.8 | 23.20 ± 7.54 ^a * | 7.06 | 3.07 | p < 0.05 |
| OC 群 | 2.4, 30.2, 23.4, 17.4 5.0, 23.0, 30.4, 26.4 | 19.78 ± 10.79 ^b | 10.09 | 1.25 | — |
| YC 群 | 27.8, 34.8, 30.6, 33.4 20.8, 23.4, 34.0, 22.6 | 28.43 ± 5.59 ^a | 5.23 | 6.79 | p < 0.001 |

*a, b は異った文字間で有意差あり (p < 0.05)