

令和7年5月27日判決言渡

令和3年（ネ）第10037号 特許権侵害差止等請求控訴事件

（原審・東京地方裁判所平成30年（ワ）第38504号〔A事件〕、同第38508号〔B事件〕）

5 口頭弁論終結日 令和6年12月18日

判 決

控訴人（1審A事件・B事件原告） 東 レ 株 式 会 社

10	同訴訟代理人弁護士（1審A事件）	重	富	貴	光
	同	長	谷	部	陽
	同	秋	田	康	博
	同	鷺	見	健	人
	同	水	野	真	孝
15	同訴訟代理人弁護士（1審B事件）	畠	山	慎	市
	同	黒	川	由	子
	同訴訟代理人弁理士（1審A事件・B事件）				
		皆	川	量	之

20 被控訴人（1審A事件被告） 沢 井 製 薬 株 式 会 社

被控訴人（1審B事件被告） 扶 桑 薬 品 工 業 株 式 会 社

25	前記両名訴訟代理人弁護士	小	松	陽	一	郎
	同	原		悠		介

同	千	葉	あ	す	か
同訴訟復代理人弁護士	小	山			秀
同	中	田	健		一
主			文		

- 5 1 原判決を次のとおり変更する。
- 2 被控訴人沢井製薬株式会社は、控訴人に対し、別紙「裁判所認容額目録」記載 1 の金員を支払え。
- 3 被控訴人扶桑薬品工業株式会社は、控訴人に対し、別紙「裁判所認容額目録」記載 2 の金員を支払え。
- 10 4 控訴人のその余の請求をいずれも棄却する。
- 5 訴訟費用は、第 1、2 審を通じて、これを別紙「裁判所認容額目録」記載 3 のとおりの負担とする。
- 6 この判決は、2 項、3 項に限り、仮に執行することができる。

事 実 及 び 理 由

15 本判決において用いる主な略語は、原判決において定義されたものも含め、次のとおりである。

原告	控訴人（1 審 A 事件・B 事件原告）東レ株式会社
被告沢井製薬	被控訴人（1 審 A 事件被告）沢井製薬株式会社
被告扶桑薬品	被控訴人（1 審 B 事件被告）扶桑薬品工業株式会社
20 被告ら	被告沢井製薬及び被告扶桑薬品
本件特許	発明の名称を「止痒剤」とする特許第 3 5 3 1 1 7 0 号
本件特許権	本件特許に係る特許権。特許権者は原告である。
本件発明	本件特許に係る発明（請求項 1 に係る本件発明を「本件発明 1」ということがある。）
25 本件特許出願	本件特許に係る出願（特願平 1 0 - 5 2 4 5 0 6 号）
本件明細書	本件特許出願の願書に添付された明細書及び図面

2 被告沢井製薬は、原告に対し、158億2914万7292円並びにうち別表1の「原告の主張」「合計損害額」欄記載の各金額に対する同別表1「原告の主張」「支払期日」欄記載の各日から各支払済みまで同別表1の「原告の主張」「利率(年)」欄記載の各割合による金員及びうち3億4349万3251円に
5 対する令和4年11月21日から支払済みまで年3%の割合による金員を支払え。

3 被告扶桑薬品は、原告に対し、82億2400万8843円並びにうち別表2の「原告の主張」「合計損害額」欄記載の各金額に対する同別表2「原告の主張」「支払期日」欄記載の各日から各支払済みまで同別表2「原告の主張」「利率(年)」欄記載の各割合による金員及びうち7352万0733円に対する令
10 和4年11月21日から支払済みまで年3%の割合による金員を支払え。

4 第2、3項につき仮執行宣言

第2 事案の概要

1 事案の要旨

15 (1) 本件は、医薬品の製造販売業者であり、発明の名称を「止痒剤」とする本件特許権(特許第3531170号)の特許権者である原告が、医薬品の製造販売業者である被告らに対し、本件特許権の存続期間が延長されたことを前提に、平成30年6月15日又は令和3年1月6日から各令和4年10月31日までの間、被告らが被告製剤(止痒剤)を製造販売等した行為は、存
20 続期間の延長登録がされた本件特許権を侵害(文言侵害・均等侵害)すると主張して、被告らに対し、不法行為に基づく損害賠償請求(民法709条、特許法102条)として、各損害賠償及び遅延損害金の支払を求める事案である(被告沢井製薬に対する請求が1審A事件、被告扶桑薬品に対する請求が1審B事件である。)

25 (2) 原審は、本件特許権に係る本件発明の構成要件である「有効成分」は添加剤を加えて製剤として組成される基となる原薬を指すところ、本件発明は「ナ

ルフラフィン（フリー体）」を有効成分とするのに対し、被告製剤は「ナルフラフィン塩酸塩」を有効成分とするものであるから、本件発明の構成要件を充足せず、出願経過等に照らし、原告はあえて「薬理学的に許容される酸付加塩」を有効成分とする構成を特許請求の範囲から除外したものであるから、
5 均等論の適用もないとして、原告の請求をいずれも棄却した。

これに対し、原告が、原判決を不服として本件控訴をした。

(3) 当審において、原告は、損害賠償請求を拡張し、特許権者である原告の損害に係る損害賠償請求権に加え、独占的通常実施権者である鳥居薬品の損害に係る損害賠償請求権の譲渡を受けたとして、控訴の趣旨第2項及び第3項
10 記載のとおり損害賠償請求をするものとした。

他方、当審において、原告は、被告らに対する特許法100条1項・2項に基づく被告製剤の製造販売等の差止め・廃棄請求を取り下げた。

2 前提事実

前提事実は、次のとおり補正するほかは、原判決「事実及び理由」第2の2
15 「前提事実」（原判決3頁10行目から8頁12行目まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。引用文中「別紙」とあるのは、「原判決別紙」と、「被告ら製剤」とあるのは「被告製剤」と、それぞれ読み替える。

(原判決の補正)

(1) 原判決の前提事実(1)及び(2)（原判決3頁12行目から4頁24行目まで）
20 を次のとおり改める。

「(1) 当事者

ア 原告及び鳥居薬品は、いずれも医薬品の製造販売等を業とする株式会社である。原告は、本件特許権を有する者であり、鳥居薬品は、本件特許の独占的通常実施権者である。

25 イ 被告らは、いずれも医薬品の製造販売等を業とする株式会社である。

(2) 本件特許権及び存続期間の延長登録（甲454）

ア 本件特許権は、発明の名称を「止痒剤」とする特許権（特許第３５３１１７０号）であり、出願日平成９年１１月２１日（優先権主張１９９６年１１月２５日、日本国）、出願番号１０－５２４５０６、設定登録日平成１６年３月１２日、請求項の数３６とする特許権である。

イ 本件特許権については、平成２７年３月２５日及び平成２９年１１月２０日、それぞれ、存続期間の延長登録出願（出願番号２０１５－７０００６１、２０１７－７００３０９）がされ、前者については平成２７年７月１５日に、後者については平成３０年７月２５日に、それぞれ存続期間の延長登録（延長の期間５年）がされた。

前者の延長登録の理由となる政令処分は、薬機法１４条１項に規定する医薬品に係る同項の承認（承認番号２２６００ＡＭＸ０１３８８０００、その処分の内容は、処分対象の医薬品の販売名「ノピコールカプセル２．５μg」、有効成分「ナルフラフィン塩酸塩」、用途「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」）であり、後者の延長登録の理由となる政令処分は、同項に規定する医薬品に係る同条９項（現１５項。以下同じ。）の承認（承認番号２２１００ＡＭＸ００３９２０００、その処分の内容は、処分対象の医薬品の販売名「レミッチカプセル２．５μg」、有効成分「ナルフラフィン塩酸塩」、用途「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）透析患者（血液透析患者を除く）、慢性肝疾患患者」〔ただし、無効審判請求〔無効２０２０－８００００３〕の令和５年６月８日確定の審決により、「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」との部分は無効とされた。〕）であり、いずれも処分対象の医薬品の剤形は、軟カプセル剤であった。

ウ 本件特許権については、平成２９年１１月２０日、存続期間の延長登録出願（出願番号２０１７－７００３１０）がされ、平成３０年７月２５日

に、存続期間の延長登録（延長の期間５年）がされた（以下「延長登録（３１０号）」ともいう。）。

延長登録（３１０号）の理由となる政令処分（以下「３１０号処分」ということがある。）は、薬機法１４条１項に規定する医薬品に係る同条９項の承認（承認番号２２９００ＡＭＸ００５３８０００）であり、その処分の内容は、処分対象の医薬品の販売名「レミッチＯＤ錠２．５μg」、有効成分「ナルフラフィン塩酸塩」、用途「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）透析患者（血液透析患者を除く）、慢性肝疾患患者」（ただし、無効審判請求〔無効２０２０－８００００４〕の令和５年６月８日確定の審決により、「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」との部分は無効とされた。）であった。

エ 本件特許権については、平成２９年６月２９日、存続期間の延長登録出願（出願番号２０１７－７００１５４）がされ、令和３年８月１１日本件延長登録（延長の期間４年１１月２６日）がされた（以下、延長登録（３１０号）と併せて「本件延長登録等」ということがある。）。

本件延長登録の理由となる政令処分は、本件処分（承認番号２２９００ＡＭＸ００５３８０００。なお、承認番号は、３１０号処分と同じであり、両者を併せて「本件処分等」ということがある。）であり、その処分の内容は、処分対象の医薬品の販売名「レミッチＯＤ錠２．５μg」、有効成分「ナルフラフィン塩酸塩（一般名称 INN nalfurafine）（有効成分に関し、レミッチＯＤ錠２．５μgの添付文書（延長の理由を記載した資料の参考文献４）〔組成・性状〕には、ナルフラフィン塩酸塩２．５μg、（ナルフラフィンとして２．３２μg）と記載されている。）」、用途「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）血液透析患者、慢性肝疾患患者」であった。

イ 原告における「単位数量当たりの利益の額」

(ア) 原告は、原告における「単位数量当たりの利益の額」について、次のように算出する。

① 透析用途の「単位数量当たりの利益の額」

5
$$= (\text{透析用途売上高} - \text{透析用途変動費}) \div \text{透析用途供給数量}$$
$$= (\text{透析用途売上高} - [\text{透析用途営業費} + \text{製造原価}]) \div \text{透析用途供給数量}$$
$$= (\text{透析用途売上高} - \text{透析用途営業費}) \div \text{透析用途供給数量} - 1 \text{錠当たりの製造原価}$$

10 ② 肝用途の「単位数量当たりの利益の額」

$$= (\text{肝用途売上高} - \text{肝用途変動費}) \div \text{肝用途供給数量}$$
$$= (\text{肝用途売上高} - [\text{肝用途営業費} + \text{製造原価}]) \div \text{肝用途供給数量}$$
$$= (\text{肝用途売上高} - \text{肝用途営業費}) \div \text{肝用途供給数量} - 1 \text{錠当たりの製造原価}$$

15 (イ) 原告の算定における各要素

① 透析用途／肝用途の「売上高」(別紙1参照)

a 売上高 (別紙1-(6)参照)

透析用途の売上高

$$= (\text{総供給額 i} \pm \text{差額補償 ii}) \times \text{透析用途割合 iii} + \text{透析用途補償 iv}$$

20 肝用途の売上高

$$= (\text{総供給額 i} \pm \text{差額補償 ii}) \times \text{肝用途割合 iii} - \text{肝用途補償 v}$$

b i 総供給額 i (別紙1-(1)参照) は、原告製剤の鳥居薬品に対する供給数量に合意に基づく東レ供給単価を乗じた金額である。

25 ii 差額補償 ii (別紙1-(2)参照) は、在庫補償 (東レ供給単価改定実施前日の在庫数量に新単価の差額を乗じた金額を補償するもの) 及び価格精算 (原告と鳥居薬品の平成31年3月25日付け

より算出される（別紙３－(1)参照）。また、透析用途営業費は、「ユーザー対策費」「製品開発費」のうち広告掲載費用に係る部分、「臨床開発費」のうち販促資材の作成費用に係る部分であり（別紙３－(2)参照）、肝用途営業費は、「ユーザー対策費」「旅費交通費」のうち販促情報提供活動を行うに際して支出した費用に係る部分である（別紙３－(3)参照）。そして、各透析用途営業費／肝用途営業費を加算し原告製剤割合を乗じることで、各用途営業費が算出される（別紙３－(4)参照）。

(ウ) (イ)の各要素に基づき、(ア)の原告における「単位数量当たりの利益の額」を算定すると、別紙４－(5)のとおりとなる（なお、前記製造費の範囲等に争いがあるため、単位数量当たりの利益の額についても、当事者間に争いがある。）。

ウ 鳥居薬品における「単位数量当たりの利益の額」

(ア) 原告は、鳥居薬品における「単位数量当たりの利益の額」について、次のように算出する。レミッチ肝手数料とは、限界利益の算定に当たり関連する全ての変動費を含む費用全額を原告製剤の売上から控除した金額である。

① 透析用途の「単位数量当たりの利益の額」
＝（透析用途売上高－透析用途変動費）÷透析用途販売数量
＝（透析用途売上高－透析用途変動費〔ただし原価を除く〕）÷透析用途販売数量－１錠当たりの原価（＝東レ供給単価）

② 肝用途の「単位数量当たりの利益の額」
＝（肝用途売上高－肝用途変動費）÷肝用途販売数量
＝（レミッチ肝手数料）÷肝用途販売数量

(イ) 透析用途の「単位数量当たりの利益の額」

① 原告の算定における各要素

a 透析用途売上高（別紙５－１参照）

透析用途売上高は、鳥居薬品の「純売上高」（甲 3 5 4 の 1 ～ 4）に透析用途割合を乗じて算出される（別紙 5 － 1 参照）。

b 費用（別紙 5 － 2 ～別紙 5 － 5 参照）

5 透析用途の原告製剤の限界利益の算定に当たり考慮すべき費用として、物流費用（別紙 5 － 2 参照）、販管費（別紙 5 － 3 参照）、報奨費（別紙 5 － 4 参照）、透析用途補償（別紙 5 － 5 参照）が算定される。

c 透析用途販売数量（別紙 5 － 6 参照）

10 透析用途販売数量は、透析用途としての原告製剤の総売上高を販売価格（単価）で除して求める（別紙 5 － 6 参照）。

d 原価

原告製剤 1 錠当たりの原価は、東レ供給単価と同額である。

② ①の各要素に基づき(ア)の鳥居薬品における透析用途の「単位数量当たりの利益の額」を算定すると、別紙 5 － 7 －(9)のとおりとなる。

15 (ウ) 肝用途の「単位数量当たりの利益の額」

① 原告の算定における各要素

a レミッチ肝手数料

関連するすべての変動費を含む費用全額を原告製剤の売上から控除した金額である。

20 b 肝用途販売数量

肝用途販売数量は、原告製剤の総販売数量から透析用途としての原告製剤の販売数量を控除したものである。

② ①の各要素に基づき(ア)の鳥居薬品における肝用途の「単位数量当たりの利益の額」を算定すると、別紙 6 －(4)のとおりとなる。

25 エ 前記イ及びウによれば、原告製剤の「単位数量当たりの利益の額」は、原告における「単位数量当たりの利益の額」と鳥居薬品における「単位数

量当たりの利益の額」を合算した額（別紙 8 参照）となる（以上は、原告による算定過程であり、控除すべき費用等について当事者間に争いがある。）。

(8) 被告製剤の販売数量等

ア 平成 30 年 6 月 15 日から令和 4 年 10 月までの間において、被告沢井製薬による被告製剤の販売数量総数は、別表 1 の「原告の主張」の「透析用途」「肝用途」の各「販売数量」欄記載の数量の合計数量である（ただし、

「透析用途」と「肝用途」の振り分けについては、当事者間に争いがある。）。

また、同期間における被告扶桑薬品による被告製剤の販売数量は、総数は、別表 2 の「原告の主張」の「透析用途」「肝用途」の各「販売数量」欄記載の数量の合計数量である（ただし、「透析用途」と「肝用途」の振り分けについては、当事者間に争いがある。）。

イ 令和 4 年 11 月 21 日時点において、被告沢井製薬の被告製剤の販売価格（仕切り価格）は●●●●●●●●●●未譲渡の在庫数量は●●●●●●●●●●である。

また、同日において、被告扶桑薬品の被告製剤の販売価格（仕切り価格）は●●●●●●●●●●未譲渡の在庫数量は●●●●●●●●●●である。」

第 3 争点及び争点に関する当事者の主張

1 争点

侵害論の争点は、次のとおりである（争点 1 から 7 までの各争点は、原判決「事実及び理由」第 2 の 2（原判決 8 頁 13 行目から 24 行目まで）記載の争点の番号に対応する各争点と概ね実質的に同じものである。ただし、争点 3（本件発明の進歩性）については、被告らが当審第 1 回弁論準備手続において本件発明の進歩性欠如による無効の主張を撤回したので、欠番としている。また、後記のとおり、争点 1 を肯定に判断するので、争点 2（均等論）について主張

摘示はしているが、判断はしていない。）。

なお、前記のとおり、無効審判請求〔無効 2020-800004〕の確定

審決により、当審口頭弁論終結時において、本件延長登録と延長登録（３１０号）の慢性肝疾患患者のそう痒症に係る重複部分は解消されている。

（侵害論の争点）

- （１） 被告製剤は本件発明の技術的範囲に属するか（争点１）
- 5 （２） 被告製剤は本件発明に記載された構成と均等なものか（争点２）
- （３） （欠番）
- （４） 本件延長登録等により存続期間が延長された本件特許権の効力は被告製剤の製造販売等に及ぶか（争点４）
- （５） 本件延長登録等は、本件発明の実施のために、本件処分等（医薬品「レミ
10 ッチ OD 錠 2.5 μ g」に係る承認処分）を受けることが必要であったとは認められない場合であり無効にされるべきことから、原告による本件特許権の行使は権利濫用か（争点５）
- （６） 本件延長登録等は、延長期間が本件発明の実施をすることができなかった期間を超えており無効にされるべきものか（争点６）
- 15 （７） 先使用権の存否（争点７）

（損害論の争点）

損害論の争点は、次のとおりである。

- （１） 特許法 102 条 1 項に基づく損害に関する争点
 - ア 鳥居薬品の損害賠償請求権の成否（争点 8）
 - 20 イ 単位数量当たりの利益の額（争点 9）
 - ウ 販売することができないとする事情の有無及び当該事情に相当する数量等（争点 10）
- （２） 特許法 102 条 3 項等に基づく損害に関する争点
 - 適正な実施料（争点 11）
- 25 （３） 損害一般に関する争点
 - ア 消費税相当額を加算して損害を算定することの可否（争点 12）

イ 原告の損害額（争点 1 3）

2 侵害論の争点に関する当事者の主張

侵害論の争点に関する当事者の主張は、後記 3 のとおり当審における当事者の補充主張を付加するほかは、原判決「事実及び理由」第 2 の 3 (1)、(2)（原判決 8 頁 2 6 行目から 1 1 頁 3 行目まで）、第 2 の 3 (4) から (7) まで（原判決 1 4 頁 3 行目から 1 9 頁 1 2 行目まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。

3 侵害論の争点に関する当事者の補充主張

(1) 被告製剤は本件発明の技術的範囲に属するか（争点 1）

（原告の主張）

本件発明の医薬用途発明としての技術的意義、特許請求の範囲及び本件特許明細書の記載並びに技術常識に照らせば、本件発明の「有効成分」は、製剤中の存在形態により特定されるものではなく、薬効を生じる薬理作用を奏する成分であると理解される。そうすると、本件発明における「有効成分」はナルフラフィンと解される。また、当事者の技術常識に照らせば、被告製剤は、ナルフラフィンを「有効成分」とする止痒剤であるから、本件発明の構成要件を充足し、その技術的範囲に属する。

（被告らの主張）

本件発明は、特許請求の範囲請求項 1 の解釈上、塩酸塩を除外しているから、その技術的範囲はナルフラフィン（フリー体）に限定され、ナルフラフィン塩酸塩は含まない。出願経過においても、原告はナルフラフィン塩酸塩を意識的に除外している。よって、ナルフラフィン塩酸塩が本件発明の技術的範囲に属すると主張することは信義則違反であるし、本件発明で特定、限定されているナルフラフィン（フリー体）が、延長登録によって酸付加塩に広がることもない。

(2) 被告製剤は本件発明に記載された構成と均等なものか（争点 2）

（原告の主張）

本件特許出願時の特許請求の範囲請求項1は「オピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」であり、本件化合物の薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤を明らかに含んでいる。本件特許の出願経過を考慮しても、被告製剤（ナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする止痒剤）が意識的に除外されたとする特段の事情はない。

(被告らの主張)

均等侵害に関し、特許請求の範囲の補正又は訂正による減縮によって対象製品等が含まれないことが明らかになった場合は、第5要件の特段の事情があるというべきところ、本件では、補正前の請求項1では、対象化合物にナルフラフィン（フリー体）とナルフラフィン塩酸塩の双方が含まれているようにも見えていたものが、補正により含まれないことが明らかになったのであるから、特段の事情がある。

(3) (欠番)

(4) 本件延長登録等により存続期間が延長された本件特許権の効力は被告製剤の製造販売等に及ぶか（争点4）

(原告の主張)

ア 医薬用途特許（有効成分及び効能、効果の特徴とする発明に係る特許）について、政令で定める処分の対象となった物は、有効成分及び効能、効果により特定される医薬品と解されるから、医薬用途特許につき、存続期間が延長された特許権の効力は、政令で定める処分の対象となった物と有効成分及び効能、効果が一致する医薬品の販売等に及ぶ。

仮に、特許法68条の2の「政令で定める処分の対象となった物」を医薬品の成分、分量、用法、用量、効能及び効果により特定するとしても、延長登録の制度趣旨等からすると、政令で定める処分の対象となった物と有効成分及び効能、効果が一致する医薬品については、政令で定める処分の対象となった物と実質同一のものとして、存続期間が延長された特許権

の効力が及ぶ。

本件特許は特定のオピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする
止痒剤に係る医薬用途特許であり、本件処分の対象となった原告製剤と被
告製剤は、有効成分及び効能、効果が一致するから、本件延長登録等によ
り存続期間が延長された本件特許権の効力は、被告製剤の販売等に及ぶ。

イ 医薬品の有効成分でない成分の一部付加、転換を考慮しても、添加剤の
選択が「医薬品添加物事典」掲載の添加物から選択されるなど周知慣用技
術に基づくものである場合は、医薬品として実質同一である。仮に、「医薬
品添加物事典」への掲載の有無が、周知慣用技術に当たるか否かの基準と
ならないとしても、被告製剤の添加物は錠剤又は口腔内崩壊錠の添加剤と
して通常用いられるものである。添加剤変更後の被告製剤は、周知慣用技
術に基づき、原告製剤に異なる添加剤を付加し、又は原告製剤の添加剤を
異なる添加剤に転換し、若しくは脱落させたものであり、有効成分でない
成分の一部を周知慣用技術に基づき付加、転換したものである。よって、
存続期間が延長された本件特許権の効力が及ぶ。

(被告らの主張)

ア 被告製剤は、有効成分以外の成分について周知慣用技術による転用では
なく独自に開発し、特許出願もした添加物群を適用し、有効な安定化剤と
して論文報告や特許出願されていたチオ硫酸ナトリウム水和物等を用い
ることなくナルフラフィンの安定性を確保していることから、僅かな差異
又は全体的にみて形式的な差異にすぎない場合には該当しない。したがっ
て、被告製剤は、本件処分の対象となった医薬品とは医薬品として実質同
一ではない。

イ 「医薬品添加物事典」に掲載された添加剤を使用し、厚生労働省及びP
MDAが、その種類、内容、組合せについて実体的な審査を行うことなく、
後発医薬品を先発医薬品と同等品であると判断したとしても、これは有効

性と安全性において同等性が示された医薬品ということの意味するにすぎず、薬機法 14 条 1 項における製造販売承認の審査の対象である「成分、分量、用法、用量、効能、効果、副作用その他の品質」において実質同一であることは意味しない。

5 ウ そうすると、存続期間が延長された本件特許権の効力は、被告製品には及ばない。

(5) 本件延長登録等は、本件発明の実施のために、本件処分等（医薬品「レミッチOD錠 2.5 μ g」に係る承認処分）を受けることが必要であったとは認められない場合であり無効にされるべきことから、原告による本件特許権の行使は権利濫用か（争点 5）

10

（被告らの主張）

本件発明は、特許請求の範囲及び本件明細書の記載並びに出願経過から、原告製剤のようなナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする医薬品を含まないから、本件延長登録等は、特許発明の実施に「政令で定める処分を受けることが必要であった」とはいえず、無効である。そして、本件延長登録については、その効力を争う手続が係属し確定していないから、本件延長登録に基づく原告の権利行使は、権利濫用である。

15

（原告の主張）

本件発明の「有効成分」は、製剤中の存在形態により特定されるものではなく、薬効を生じる薬理作用を奏する成分であるナルフラフィンであるから、原告製剤は、「一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」たるナルフラフィンを有効成分とする止痒剤であり、本件発明の構成要件を充足し、本件発明の実施に「政令で定める処分を受けることが必要であった」旧特許法 125 条の 2（現 125 条の 3。以下同じ。）第 1 項 1 号）と認められる。よって、本件延長登録等の無効の抗弁は理由がない。

20

25

(6) 本件延長登録等は、延長期間が本件発明の実施をすることができなかった

期間を超えており無効にされるべきものか（争点6）

（被告らの主張）

5 ア 薬機法14条1項に係る医薬品の承認申請時に添付すべき資料は、申請
区分ごとに具体的に定められているところ（甲181）、承認申請が剤形追
加の場合、生物学的同等性試験結果を提出することとなっており、これに
より有効性及び安全性が確認されている。また、参考資料として先行処分
（本件では軟カプセル剤）の臨床試験結果を提出することがあるが、参考
資料は改めて審査されるわけではない。そうすると、申請区分が剤形追加
である場合には、特許の延長期間を算出する際の根拠は、特段の事情のな
10 い限り生物学的同等性試験の開始日と考えられ、本件では特段の事情も存
しない。

 イ 薬機法14条9項に係る医薬品の承認申請時に添付すべき資料は、法条、
通知で具体的に定められているものでなく、承認申請で追加された「腹膜
透析のそう痒症」に対し、OD錠が有効性及び安全性を有すると確認する
15 ことができる試験のみが審査の対象となる。審査報告書（甲229）におい
ても、既に提出された資料は初回承認時に評価済み等と記載されている。
先行処分の臨床試験結果が再度審査されるというような事情は一切見受け
られない。

 ウ 特許発明の実施をすることができなかった期間は、医薬品につき承認を
20 受けるのに必要な試験の開始日又は特許権の設定登録の日のうち遅い方
の日から、承認が申請者に到達した日の前日までの期間である。本件では
剤形追加の承認申請とその一部変更承認申請がされており、生物学的同等
性試験の臨床試験の期間と審査期間を加えた実施をすることができなかつ
た期間は、長くても本件特許権の存続期間の満了日から1年11月26
25 日である。OD錠の承認に伴う本件延長登録において、軟カプセル剤の臨
床試験期間を再度算定することは二重に臨床試験期間を回復することに

なり制度趣旨に反する。

(原告の主張)

ア 本件における延長期間 4 年 1 1 月 2 6 日又は 5 年は、本件発明を実施することができなかった期間を超えていないから、本件延長登録は無効にされるべきものではない。

イ 「剤形追加に係る医薬品」等の医薬品の製造販売承認では、既承認医薬品に係る臨床試験成績及びその確認結果を用いることが制度上予定されており、それが存在しなければ「剤形追加に係る医薬品」の製造販売承認がされ得ない仕組みとなっている。本件延長登録においては薬機法 1 4 条 1 項の承認申請に当たり、延長登録（3 1 0 号）においては同条 9 項の承認申請に当たり、いずれも提出された既承認医薬品である軟カプセル剤に係る審査報告書や C T D の概要（サマリー）、原告製剤の添付文書（案）に記載された軟カプセル剤に係る臨床試験等に加え、カプセル剤と O D 錠との生物学的同等性試験は、厚生労働省及び P M D A において承認審査の対象となった。そうすると、前記処分を受けるのに必要な試験に要した期間は 4 年 1 1 月 2 6 日又は 5 年を超えることは明らかである。

(7) 先使用権の存否（争点 7）

(被告らの主張)

ア 被告沢井製薬は、原告の本件延長登録の出願前に O D 錠の独自開発を行って特許出願等を行い、安定性試験（長期保存試験 1 2 箇月）や生物学的同等性試験も行い後発医薬品の製造販売承認申請をして承認後に被告製剤を上市しているから、本件延長登録出願前に準備し、後発医薬品の製造販売承認があれば製造販売を行うという「即時実施の意図が客観的に認識される態様、程度において表明」していた。

イ 特許法 7 9 条の先使用権の制度趣旨は、特許権者と先使用権者の公平を図ることにあるところ、特許権の存続期間満了後の製造販売を目指して、

事業の準備をしていた第三者のかかる行為を保護の埒外とすることは、産業の発達の保護という特許法の目的に反し、経済政策的にも相当でない。

被告らは、本件延長登録の効力の範囲を画する、具体的な政令処分で定められた「成分、分量、用法、用量、効能、効果」により特定された物についての特許発明を知らずに独自に開発したのであるから、実質的には「特許出願に係る発明」（特許法 79 条）に該当し、又は先使用の制度趣旨には合致するので、特許法 79 条を類推適用すべきである。

(原告の主張)

ア そもそも特許権存続期間延長登録制度は、医薬・農薬の発明等、安全性の確保等のための法規制に基づく許認可を得るに当たり、所要の実験によるデータの収集等の開発及びその許認可を得るための審査に相当の長期間を必要とし、その間は特許権の専有による利益を享受できないため、かかる問題を解消し、特許制度が本来予定しているはずの特許権者への一定期間の権利の専有を保証することにある。

イ 延長登録制度自体、特許権が存続している期間中における開発及び許認可審査に相当の長期間を要することが制度上当然に想定されているのであって、特許権の存続期間が延長されたにもかかわらず、延長登録出願前に事業準備を行った第三者を先使用の抗弁類推により保護するとすれば、第三者は公開されている特許に基づき容易に事業準備ができ特許権者の権利の専有の期間回復は事実上不可能となる。特許法 79 条の文理解釈からも類推適用は不可能である。仮に、読み替えたとしても延長登録出願に係る発明は公開された特許発明であるから、それを知らないで自ら発明をすることはない。被告らは、原告が OD 錠の剤形追加を行うであろうことを平成 22 年には既に予測しており、原告が OD 錠の剤形追加承認に伴う延長登録を得る事態は当然に承知していたから、被告らを保護すべき利益状況はない。

業体制において、共同事業者の原告と鳥居薬品内部の特許製品の移動に消尽論を適用することは、消尽論の正当化根拠（特許製品の市場における自由な流通の阻害防止・取引の安全保護の必要性と、特許権者等に二重利得を認める必要がないとの許容性）を満たさない。

5 ウ 特許法 103 条が特許権侵害の場合に過失を推定する根拠は、特許発明の存在及び内容が公示されていることにあり、それが何人の権利であるかが公示されていることではないから、独占的通常実施権者の法的利益の侵害行為についても同条は類推適用されるべきである。そもそも、鳥居薬品は先発医薬品である原告製剤の販売者であることは公示されていたから、
10 後発医薬品である被告製剤を製造販売する被告らにおいて、鳥居薬品が独占的通常実施権等の権利を有していることを予想しないはずはない。過失に関する被告らの主張は失当である。

（被告らの主張）

 ア 債権的な地位にすぎない通常実施権者に第三者に対する固有の損害賠償
15 請求権が認められる実質的な理由は、独占的に特許権を実施している地位・利益が、第三者との間でも法的保護に値することにあるから、独占的通常実施権者が損害賠償請求権を行使するには、法的保護に値するような事実上の独占状態にあることが必要である。代表者型、親子会社関係型のように実質的・経済的一体性にある場合以外は、例外的な場合となるであろうし、特許権者が複数先に実施権を許諾する場合は、これに当たらない。
20 また、特許権者が実施品をライセンシーに販売すれば消尽により以後は特許権の行使をすることができないことから、原告は鳥居薬品の損害賠償請求権を行使することができないといえる。さらに、原告と鳥居薬品に特許法 102 条 1 項に基づく損害賠償請求を認めるのは、1 つの侵害行為に対し損害額の推定規定を 2 回認めることになり不合理である。
25

 本件の特許権侵害による損害の範囲は、特許権者が自己実施した場合の

利益（損害）であり、特許権者である原告の限界利益が上限となる（鳥居薬品の実施権は加算されない。）。

イ 鳥居薬品は、完全独占的通常実施権ではなく、また、鳥居薬品以外の複数主体（●●●●●●●マルホ株式会社、J T、東レ・メディカル）に対しても実施許諾がされている。鳥居薬品は、原告と代表者型、親子会社関係型にはなく、特許権の実施行為のうち「血液透析患者」用途のみ、販売行為のみについて通常実施権の許諾を受け利益を享受するにすぎないから、第三者との関係で法的保護を是認し得るほどの独占状態にあるとはいえない。

ウ 少なくとも、鳥居薬品の通常実施権は登録・公示されていないのであるから、不法行為の要件事実である過失の存在は否定されるべきである。

(2) 単位数量当たりの利益の額（争点9）

（原告の主張）

ア 原告製剤の単位数量当たりの利益の額は、原告及び鳥居薬品それぞれにおける単位数量当たりの利益の額の和である。原告と鳥居薬品の共同管理体制の下で、原告が原薬及び原告製剤の製造を行い、鳥居薬品が特約店等への販売作業を行っており、それぞれに損害が生じている。特許権者である原告の損害賠償請求と独占的通常実施権者である鳥居薬品の損害賠償とは、異なる損害の賠償請求であり、原告の鳥居薬品に対する売上額は、鳥居薬品の限界利益算出に当たって経費として控除されているから、逸失利益を算定するために単位数量当たりの利益の額をそれぞれ算出して和を用いても二重請求ではない。

イ 特許法102条1項1号は、特許権侵害による侵害品の販売数量に着目して、権利者の製品の販売数量が減少したことにより権利者に生じる逸失利益相当損害額を推定する規定である。そして、「単位数量当たりの利益の額」は、限界利益として、当該製品の売上から変動費を控除した金額と解

用途割合について、被告らは、原告製剤の用途割合により算定することを認めており、自白が成立している。甲 3 7 3 等は、実際の被告製剤の販売数量のごく一部にすぎない D e S C データ（後記（原告の主張）ア参照）の数値のみを基に、用途割合を具体的に推計することは著しく経験則に反する。

イ 販売することができないとする事情

以下のとおり、「販売することができないとする事情」があり、控えめに見ても 7 割は減ぜられる。相当数量を具体的に特定立証する必要はない。

(ア) 特許権者と侵害者の業務態様や価格等に相違が存在すること（市場の非同一性）については、後発医薬品には、販売促進の国家施策と行政指導等が強力に存在し、その薬価や市場実勢価格も先発医薬品の薬価の約 4 割にすぎないため、先発医薬品の販売には大きくブレーキがかかっていること、原告製剤は、用途別に販売されており、被告製剤の業務形態とは異なることなどから、具体的な市場の同一性はない。したがって、被告製剤が存在しなくても、原告製剤にシフトすることは阻害される。

(イ) 市場における競合品の存在について、被告製剤の上市当時から、代替品となるナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする後発医薬品が多数存在している。原告は、OD錠と（軟）カプセルを販売しているが、規格が錠剤のものは被告ら及び他 1 社が、規格がカプセルのものは 9 社がそれぞれ販売している。そして、OD錠とカプセルは、いずれも経口投与されるため、安価な競合品を購入することは容易であるから、被告製剤が存在しなくても、原告製剤にシフトすることは阻害される。

(ウ) 侵害者の営業努力（ブランド力、宣伝広告）について、被告沢井製薬は後発医薬品市場で長年トップシェアを有しており、被告扶桑薬品も透析分野でトップシェアを有している。

(エ) 侵害品及び特許権者の製品の性能（機能、デザイン等特許発明以外の

特徴)について、原告製剤は、他社特許(高田製薬の特許。乙ハ56、57)や原告の他の特許を利用しているのに対し、被告製剤は、被告沢井製薬自身の特許、製剤技術や工夫によって支えられ、製剤を封入するPTPシートには工夫した表記がされ、ナルフラフィンの安定性を高め
5 て取り扱い易くするなどの工夫が重ねられており、顧客吸引力は高い。

また、前記のうち、高田製薬の特許(口腔内速崩壊錠)については、原告は、そのライセンスを受けることで、初めてOD錠として製造販売することができたものである。原告製剤(OD錠)は、OD錠について
10 の高田製薬の特許が存在してこそ成り立つのであり、本件特許がそのまま全部実施されているものではない(部分実施の類型)。高田製薬の特許なくしては原告製剤のOD錠としての性能機能を発揮することができないから、高田製薬の特許の存在が販売することができない事情を全面的にカバーし、原告主張の限界利益が100%減額される。

(オ) その他の事情として、被告らにおいては、被告製剤の製造販売に至る
15 までの承認等の経緯や、本件発明の技術的範囲の解釈や本件延長登録の効力等から非侵害と確信していたことなどに照らすと、被告らには故意・重過失は認められない。したがって、特許法102条5項の趣旨に照らし、同条1項に基づく損害賠償額を定めるに当たり、「軽過失」を理由とする減額が認められるべきである。

(カ) 適正な実施料の算定の際に考慮される「当該特許発明自体の価値や
20 他のものによる代替可能性」「特許権者と侵害者との競業関係」「販売価格」等も、減額すべき事情に該当する。

(原告の主張)

ア 被告製剤の数量の透析用途／肝用途の割合について、保険者のレセプト
25 情報等を蓄積した保険データベースである「DeSCデータベース」(甲372)を、専門家が分析し、被告製剤の調剤記録がある患者のデータから

ることができないとする事情」には当たらない。そして、他の後発医薬品（カプセル）メーカーは、後発医薬品の十分な製造供給を行う設備能力を有しないなどの状況等からすれば、同メーカーが、被告らに代わって被告製剤の販売相当量のナルフラフィン製剤後発医薬品を追加して製造販売し得たとはいえない。

(ウ) 被告らが主張する「販売することができないとする事情」のうち、原告製剤が高田製薬の特許を利用していることについて、高田製薬の特許は、本件発明の作用効果を奏するための前提条件とされていない。

すなわち、高田製薬の特許は、原告が適式に実施許諾を受けて権利処理されている特許であるから、被告らによる侵害期間中、原告による原告製剤の製造販売に当たり高田製薬の特許が支障や影響を及ぼしたことはなく、裁判例にいう「販売することができないとする事情」にも該当しない。

また、ナルフラフィン塩酸塩を原薬とするOD錠である原告製剤及び被告製剤には、本件特許の延長登録に係る効力全体が及んでおり、本件特許が全部実施されていることは明らかである。高田製薬の特許などの他の特許の存否は、本件特許の延長登録の効力全体が及んでいることとの関係で何ら影響を及ぼすものではない。

(エ) 沢井製薬の特許の存在も、その進歩性も、被告製剤の有効成分以外の成分が何であるかも、PTPシート等も、侵害行為である被告製剤の製造販売と、特許権者の製品である原告製剤の販売減少との相当因果関係を阻害するものではなく、前記事情と無関係である。

(オ) 被告らの特許法102条5項に関する主張は、「販売することができないとする事情」と無関係である。同条5項は、同条3項を適用した上でさらに同項に規定する金額を超える損害賠償を請求する場合の規定である。なお、被告らは、後発医薬品メーカーが原告製剤と同じ剤形を避

許権侵害者に対して事後的に定められるべき実施料率は通常時のものより高額になり、原告が仮に実施許諾するとしても、自己実施と同水準の利益を得られる条件となるのが必然であることなどを併せ考慮すると、適正な実施料率は20%を下らない。

5 被告らの主張する3～5%は、製剤特許や製法特許であるから、医薬用途特許である本件特許の実施料算定の基準とはならない。ナルフラフィンの安定性の確保については、原告及び他の後発医薬品メーカーも対応しているから、被告らのPTPシートを含め同確保が実施料率を押さえる事情にはならない。

10 オ 被告らが主張する特許法102条1項の事情は、侵害行為と特許権者の製品の販売減少との相当因果関係を阻害する事情であるから、侵害プレミアムを考慮した同条3項の料率とは、考慮要素は共通しない。

(被告らの主張)

15 ア 適正な実施料率につき、文献(乙ハ17)に開示のデータによれば、医薬業界における実施料率の相場は3～5%程度とされるべきであり、原告の主張は過大である。

20 イ 適正な実施料相当額は、最低限の保証であるところ、本件は、実施料相当額のみでなく特許法102条1項1号、2号適用場面及び在庫分への適用場面を含む請求であるから、侵害プレミアムの規定があっても、直ちに加算的事情を参酌すべきではないし、参酌するとしても、減額要素も考慮すべきである。

25 本件特許発明の価値等を検討しても、医薬用途特許であれば、実施料率の平均値が最大値付近となるとする主張には根拠がなく、平均値を参考にするのが自然である。さらに、市場には競合品であるカプセル剤が多数存在し、代替技術も存在している。被告製剤の上市とともに原告の独占状態は終了しており、被告製剤の上市がなくても後発品に置き換わる状況であ

った。原告製剤は、複数の特許を利用しているため、本件発明の貢献度には限界がある。症状軽減の程度は一定程度の評価もある。後発品は、薬価及び市場実勢価格の相違があり、実施料率は下がる。「販売することができないとする事情」で主張した減額要素も考慮すべきである。

5 (損害一般に関する争点)

(5) 消費税相当額を加算して損害を算定することの可否 (争点 1 2)

(原告の主張)

ア 特許法 102 条 1 項に基づく損害額に課せられる消費税及び地方消費税の合計税率は、平成 30 年 6 月 15 日から令和元年 9 月 30 日までが 8 %、
10 同年 10 月 1 日以降は 10 % である。

イ 無体財産権である特許権の侵害を受けた場合に収受する損害賠償金の実質は侵害者による当該特許権 (資産) の無断利用の対価であるから、消費税の課税対象から除外されるべき事情のない限り、消費税の課税対象となり、消費税法基本通達 5-2-5 にも明記されている。そのため、侵害者
15 から特許権侵害に係る損害賠償金を収受した特許権者等は、消費税の納税義務を負う。したがって、損害金の算定に当たり、消費税相当額を含めるのは当然である。

被告らが特許権を無断利用した対価を支払うことは、被告製剤の販売に対する課税とは別物であり、二重徴収に当たらない。消費者は、特許権の
20 無断利用をしていないから、その損害金を消費者が負担する理由はない。加えて、特許権侵害に係る損害金は侵害行為時に発生し、その額が客観的に確定している。

(被告らの主張)

ア 原告の損害に消費税相当額を別途加算することができるかにつき、消費税法 4 条、2 条 1 項 8 号は、消費税の課税対象となるのは、資産の譲渡等
25 に該当する特定の財産の移転等があり、対価が存在し、対価と資産の譲渡

等との対応関係がある場合であることを定める。また、消費税法基本通達 5-2-5 は、損害賠償金が、原則、資産の譲渡等の対価に該当しないこととしつつ、例外的に「(2) 無体財産権の侵害を受けた場合に加害者から当該無体財産権の権利者が収受する損害賠償金」は課税対象になるとする。そして、資産の譲渡等の対価の額とされる損害賠償金の額は、当該損害賠償金の算定方法等を総合勘案して決定するとされる。

イ そうすると、租税法律主義の趣旨から消費税法基本通達 5-2-5 の(2)の損害賠償金が課税対象となるのは限定的に解釈されるべきところ、消費税法基本通達 5-5-2 が、逸失利益等に対する損害賠償金と対価に相当する部分が一括して授受される場合には、全体として資産の譲渡等の対価に該当せず消費税は加算しないとしていること等も踏まえれば、逸失利益の補填である特許法 102 条 1 項から 3 項までに基づく請求は、消費税の課税対象とはなりえないというべきである。加えて、侵害者が過去に譲渡し消費税が課された製品について、その利益相当分である損害額に再度消費税を課すことは消費税の二重徴収になること、実施料相当額に対応する消費税は、消費者に転嫁することができないなど消費税の基本的な仕組みに反すること、消費税の納税義務が成立していない消費税について、消費税相当額を損害額に含めて計算することは論理的に誤りがあることなどが指摘される。なお、原告製剤の利益額には、直接固定費等の資産の譲渡に属さない性質のものもある。

(6) 原告の損害額（争点 13）

（原告の主張）

原告の受けた損害の額は、別表 1 及び 2 の各「原告の主張」の損害額合計欄に記載のとおりである。

（被告らの主張）

争う。

第4 当裁判所の判断の概要

当裁判所は、侵害論については、第5のとおり、被告製剤は、原告の本件発
明の技術的範囲に属するものであり（争点1）、本件延長登録等により存続期間
が延長された本件特許権の効力は被告製剤の製造販売等の行為に及び（争点
5 4）、本件延長登録等が無効にされるべきものとはいえず（争点5、争点6）、
先使用权も認められない（争点7）から、被告製剤は延長登録された原告の本
件特許権を侵害するものと認めるのが相当と判断する。

また、当裁判所は、損害論については、第6のとおり、本件においては、本
件特許権の独占的通常実施権者である鳥居薬品の損害賠償請求権が成立し（争
10 点8）、原告は、これを併せて被告らに対して損害賠償請求をすることができる
から、被告らが販売した被告製剤については特許法102条1項に係る単位数
量当たりの利益の額に基づく損害を請求することができ（争点9）、同項1号の
「販売することができないとする事情」を認めることはできず（争点10）、未
譲渡の被告製剤については同条3項に係る適正な実施料（9%）に基づく損害
15 が認められ（争点11）、消費税相当額の加算は、同条1項に係る損害について
は認められないが、同条3項に係る適正な実施料については認められる（争点
12）から、原告の損害額（争点13）は、別紙「裁判所認容額目録」記載の
とおりと判断する。

その理由は、以下のとおりである。

20 第5 侵害論についての判断

1 争点1（被告製剤は本件発明の技術的範囲に属するか）について

(1) 原告は、被告製剤は本件発明の技術的範囲に属すると主張するのに対し、
被告らはこれを争うので、以下、検討する。

(2) 本件発明

25 ア 特許請求の範囲の記載

本件特許の特許請求の範囲の記載（請求項の数36）は、別紙特許公報

中の「特許請求の範囲の記載」のとおりである。

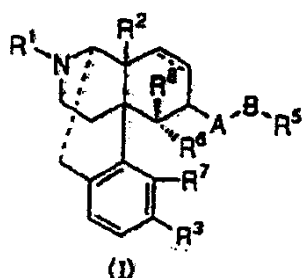
このうち、請求項 1 は、一般式 (I) で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とするものである。

また、請求項 10 は、一般式 (II) で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とするものである。

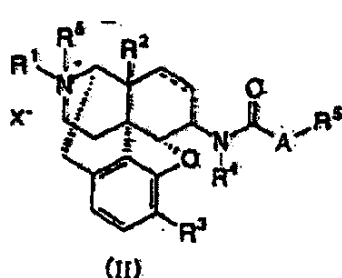
また、請求項 15 は、一般式 (III) で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤」とするものである。

このように、請求項 1 には、「オピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩」との表現は用いられていない。

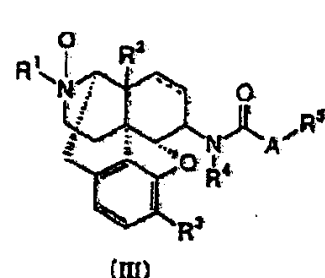
一般式 (I)



一般式 (II)



一般式 (III)



イ 本件明細書 (甲 2) の記載

本件明細書 (甲 2) の発明の詳細な説明には、次の記載がある。

(ア) 技術分野

「本発明は、各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを含んでなる止痒剤に関する。」

(本件明細書 (甲 2) の 12 頁 9、10 行目。以下、特に断らない限り、頁数及び行数は、本件明細書のものを指す。)

(イ) 背景技術

「痒み (そう痒) は、皮膚特有の感覚で、炎症を伴う様々な皮膚疾患に多く見られるが、ある種の内科系疾患 (悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎

不全、腎透析、痛風、甲状腺疾患、血液疾患、鉄欠乏）や妊娠、寄生虫感染が原因となる場合や、ときには薬剤性や心因性で起きることもある。

痒みは主観的な感覚であるため数量的に客観的に評価することが難しく、痒みの発現メカニズムはまだ十分に解明されていない。

5 現在のところ、痒みを引き起こす刺激物質としては、ヒスタミン、サブスタンスP、ブラジキニン、プロテイナーゼ、プロスタグランジン、オピオイドペプチドなどが知られている。…

…そう痒の治療には、内服剤として抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などが主に用いられ、また外用剤としては、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド外用剤、非ステロイド系抗消炎剤、カンフル、メントール、
10 フェノール、サリチル酸、タール、クロタミトン、カプサイシンなど保湿剤（尿素、ヒルドイド、ワセリンなど）が用いられる。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間のかかることや、中枢神経抑制作用（眠気、倦怠感）、消化器系に対する障害などの副作用が問題となっている。一方、
15 外用剤の場合では、止痒効果が十分でないことや特にステロイド外用剤では長期使用における副腎機能低下やリバウンドなどの副作用が問題となっている。

オピオイドと痒みについては、オピオイドが鎮痛作用を有する一方で痒みのケミカルメディエーターとしても機能することが知られていた。
20 …その一方で、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みがモルヒネ拮抗薬であるナロキソンによって抑制されたこと…や肝障害の胆汁鬱血患者で内因性オピオイドペプチドの上昇によって惹起された強い痒みが、オピオイド拮抗薬であるナルメフェンによって抑制されたこと…も明らかとなり、統一の見解として、オピオイド系作動薬は痒みを惹起する作用があり、逆にその拮抗薬には止痒作用があるとされた。…
25

このように、従来よりオピオイド系作動薬は痒みを惹起し、その拮抗

薬が止痒剤としての可能性があると言われてきた。しかし、オピオイド系拮抗薬を止痒剤として応用することは現在までのところ実用化されていない。

本発明の目的は、上記の問題点を解決した止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬およびこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。」（１２頁１２行目～１３頁２３行目）

(ウ) 発明の開示

「本発明はオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを有効成分とする止痒剤である。」（１３頁２５行目）

(エ) 発明を実施するための最良の形態

「本発明でいう κ 受容体作動薬はオピオイド κ 受容体に作動性を示すものであればその化学構造的の特異性にとられるものではないが、 μ および δ 受容体よりも κ 受容体に高選択性であることが好ましい。より具体的には、オピオイド κ 受容体作動性を示すモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、中でも一般式（Ⅰ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式（Ⅱ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物であり、または一般式（Ⅲ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。モルヒナン誘導体以外の止痒用途に用いる物質としては一般式（Ⅳ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式（Ⅴ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式（Ⅵ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式（Ⅶ）…で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容さ

れる酸付加塩である。これら κ 受容体作動薬は一種のみならず数種を有効成分として使用され得る。」（13頁35行目～17頁7行目）

「治療対象となる具体的なそう痒を伴う皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠に起因するそう痒が特に対象として挙げられる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴うで痒みにも適用し得る。」（17頁8行目～13行目）

「上記 κ 受容体作動薬の中で、一般式 (I)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) で表される物質に対する薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

これら κ 受容体作動薬は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。」（51頁25行目～36行目）

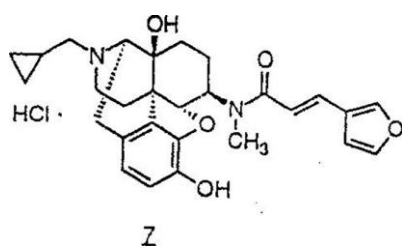
「医薬組成物中の κ 受容体作動薬の含量は特に限定されないが、経口剤では1服用あたり通常 $0.1 \mu\text{g} \sim 1000\text{mg}$ 、外用剤では1回塗布あたり

通常 0.001ng/m²～10mg/m² となるように調製される。」(5 2 頁 1 3 行目
～ 1 5 行目)

(オ) 実施例

「実施例 9

5 選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である (一) -17- (シクロ
プロピルメチル) -3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6 β -
- [N-メチルートランス-3- (3-フリル) アクリルアミド] モル
ヒナン塩酸塩 7 を生理食塩水に溶解し、40 μ g/ml 濃度の水溶液を調製し



10 た。この水溶液を成人男子下肢に生じた蕁麻疹の発赤部位 3 か所に、薬
物濃度 0.2 μ g/cm² で塗布した。

その結果、塗布前、中等度の痒み (グレードとして++と設定) を感
じていたが、塗布 5 分で痒みを全く感じなくなった (グレードとして-
と設定)。痒みのない状態は約 5 時間持続した。

実施例 10

15 女性アトピー性皮膚炎患者の腕および脚で強い痒み (グレードとして
+++と設定) を感じる皮膚表面病巣に化合物 7 水溶液を塗布した。塗

表 5. アトピー性皮膚炎の痒みに対する κ 受容体作動薬 (化合物 7) と
インドメタシンの止痒作用

使用薬剤	痒みの程度 (最大程度「+++」～なし「-」)			
	塗布前	塗布後 5 分	塗布後 10 分	塗布後 3 時間
化合物 7 水溶液	+++	-	-	-
インドメタシン クリーム	+++	+++	+	±

布部位は5ヶ所で、10 cm²に約 50 μ l 溶液で、塗布薬物濃度は 0.2 μ g/cm²であった。また比較として、インドメタシン・クリーム(薬物濃度 7.5mg/g)を同様に 75 μ g/cm²で塗布した。

その結果、表5のように、全塗布部分において、化合物7水溶液では塗布後5分で痒みは完全になくなり、強力な止痒作用を有することが判明した。また、痒みのない状態は少なくとも3時間は持続した。一方、インドメタシン・クリームでは痒みが残る感じがあり、止痒作用は化合物7の方が優れていることが判明した。」(58頁1～18行目、59頁)

「実施例12

…被験薬物あるいは溶媒のいずれかをマウスの吻側背部皮下に投与し、その30分後に生理食塩水に溶解した Compound48/80 (100 μ g/site) を50 μ Lの用量で除毛部位に皮内投与した。その後直ちに観察用ケージ

(10x7x16cm)に入れ、

…マウスが後肢で Compound48/80 投与部位の近傍を引っかく行動の回数をカウントした。…引っかき行動を減らす作用をもって被験化合物の止痒効果の指標とした。」(59頁25～31行目)

「試験に用いた化合物は用いた用量で止痒効果を示した。」(化

表6. 各種オピオイドκ作動薬の止痒効果

被験薬物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 <u>2</u>	1.0	41
化合物 <u>3</u>	0.0057	64
化合物 <u>5</u>	0.016	55
化合物 <u>6</u>	0.005	45
化合物 <u>7</u>	0.005	58
化合物 <u>8</u>	0.01	72
化合物 <u>9</u>	1.8	52
化合物 <u>10</u>	0.46	14
化合物 <u>11</u>	0.0018	45
化合物 <u>12</u>	0.07	39
化合物 <u>13</u>	0.07	47
化合物 <u>14</u>	0.31	46
化合物 <u>15</u>	1.88	56
化合物 <u>16</u>	0.0046	14
化合物 <u>17</u>	0.0066	90
化合物 <u>18</u>	0.03	92
化合物 <u>19</u>	0.03	40
化合物 <u>20</u>	0.006	62
化合物 <u>21</u>	0.0003	23
化合物 <u>22</u>	1.2	70
化合物 <u>23</u>	0.0069	46

合物 8 ～ 2 3 略) (6 2 頁 1 行目)

(カ) 産業上の利用可能性

「本発明の止痒剤は、オピオイド κ 受容体作動薬を有効成分とすること
を特徴とし、各種の痒みを伴う皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、
5 神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮
膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、
痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡など、
および、痒みを伴う内臓疾患、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不
全、腎透析、妊娠などの痒みの治療に有用である。」(6 3 頁 2 ～ 7 行目)

10 (キ) 本件特許出願の日(平成 9 年 1 1 月 2 1 日)において、請求項 1 の一
般式 (I) に示す κ 受容体作動薬及びその酸付加塩は既に公知の物質で
あった (1 8 頁 4 1 ～ 4 2 行目)。

ウ 「有効成分」に関する文献の記載等

15 (イ) 「有効成分」の用語に関して、本件特許出願の日(平成 9 年 1 1 月 2
1 日)以前に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、❶「医薬品の有効性とは治療効果であり、治療効果は医薬
品の臨床試験結果より評価されるのが通常であるが、臨床試験の前段階
として、製剤より有効成分がどの程度生体内へ利用されているかを測定
する必要がある。有効成分そのものがいかに利用率がよくても、製剤に
20 加工する過程で利用されにくい形に変えられていれば、利用率が減少し、
ひいては薬効の発現がおくれたり、小さくなったりするおそれがある。
この生体への医薬品有効成分の利用率を Bioavailability と称し、通常
は投薬後一定時間おきに血液や尿を採取し、血清中や尿中に存在する(吸
収され、代謝をうけ、また排泄された)有効成分の含量の時間的推移を
25 しらべることにより測定され、いろいろのパラメータを用いて、もっと
も吸収されやすい形で投与した場合(一般的には、水溶液)や他の剤形

との相対的比較で評価される。」(甲 79、塩路雄作「続・医薬品工業と粉体工学」・粉体工学研究会誌 Vol.14 No.7(1977) 409 頁)、②「米国 F D A の定義では、「生物学的利用能とは、活性を有する薬物成分あるいは治療有効成分が医薬品製剤から吸収され、薬の作用部位で利用されるようになる速さや量である」とされている。具体的には、有効成分の血中濃度、尿中排泄あるいは薬理効果を測定することが定められているが、前述の定義で血中濃度を指標にすると A U C (area under the concentration-time curve) の測定に他ならない。」(甲 80、ファルマシアレビュー編集委員会編「ファルマシアレビュー No.1 薬が世に出るまで」社団法人日本薬学会(昭和53年)39 頁)、③「薬が体に働いて効果を発揮するまでに、いくつもの問題がある。たとえば錠剤を内服したとき、胃とか腸とかで崩れて、効きめをもった成分が放出されることが第一段階になる。有効成分が吸収され、血流で体内に広く分布され、一部は血中のタンパク質と結びつき、また脂肪組織などに貯えられるかもしれない。肝臓を通過するとき化学的な変化をうけて活性を失ったり、ときに活性が強められるかもしれない。腎臓を通過するときその成分は体外に排泄されるかもしれない。このような吸収、代謝、分布、排泄(A D M E)といった体内での運命に関する面は、ファルマコキネティックス、薬動態学と呼ばれ…る」(甲 81、佐久間昭「薬の効果・逆効果 臨床薬理学入門」ブルーバックス B-449、講談社(昭和56年)21～22 頁)等の記載がある。

これらの文献の記載によれば、本件特許出願の日以前において、「有効成分」とは、体内(血中)で溶出し作用する物質の意味で用いられる場合等が一般的に見られたことが認められる。

- (イ) 「有効成分」の用語に関して、本件特許出願の日(平成9年11月21日)以後に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、①「有効成分〔医薬品の〕」「単体又は1種類以上の他の成分と組み合わせ、1つの医薬品の意図された作用を起こす物質。また、成分の中で薬効を示す成分。例えば生薬の薬効をもつ成分をいうことが多く、生薬中の有効成分の分離は新薬開発の一方法」（甲78、薬科学大辞典編集委員会「廣川 薬科学大辞典〔第5版〕－普及版－」廣川書店（平成25年第5版）1584頁）、②「製剤中に含まれている有効成分は、投与された後に、製剤から放出あるいは溶出される必要があります。そのため、試験管内での放出速度や溶出速度を比較検討することで、それら製剤を投与後の有効成分の血中濃度や作用発現部位中の濃度は推定でき、ヒト試験の代わりになるのではと期待される面があります。」（甲86、緒方宏泰「先発医薬品と臨床上的有効性・安全性が『同等』であるジェネリック医薬品の評価～生物学的同等性を考える～」厚生労働省医薬食品局審査管理課編集発行「後発医薬品質情報 No. 2」（平成26年）3～4頁）、③「レミッチ錠のようないわゆる低分子医薬品の経口剤においては、錠剤（OD錠）又はカプセルから溶け出した有効成分が消化管（主に小腸）から吸収されて、循環血液中に移行し、薬効を発揮します。循環血液中の有効成分が血流によって全身の組織・器官へ運ばれ、標的となる細胞に存在する受容体などのタンパク質と結合し、それによって薬効が現れます。このような医薬品の薬物動態は技術常識であり、この技術常識のもとで、この薬効を発揮する有効成分の体内での存在状態を確認するため、有効成分の血中濃度が測定され、また、有効成分の消化管での溶出挙動を確認するために溶出試験が実施されます。これらの試験は、医薬品の製造販売承認申請において重要な基礎データとなります。」

「一方、医薬品の製剤開発において、上記の有効成分を効率よく消化管で吸収させ、薬効を発揮させるために、血中移行する有効成分に対して、原薬として溶解度を上げることが一般的によく行われています。例

例えば、有効成分は脂溶性であることが多いですが、小腸で有効成分を効率的に吸収させるためには、水に溶けやすくして、小腸に効率よく有効成分を届ける必要があります。したがって、錠剤（OD錠）又はカプセルのような経口剤とする場合には、そのままでは、水に溶けにくい有効成分の場合には、これを解消するために、原薬として塩の形態とすることで水に対する溶解度を向上させ、効率よく体内に有効成分を届けることが行われます。…このように有効成分の溶解度向上を目的とした塩種の検討は一般的によく行われています。」「…最終的に所望の溶解度、安定性を得た塩などの有効成分の付加形態が医薬品における原薬となります。医薬品としての製造・販売を目的とした製剤の開発においては、さらに、この原薬に添加剤を加えて錠剤又はカプセル剤などの経口剤として飲みやすさや安定性などの機能が付与されます。」「…有効成分、原薬及び添加剤の関係については…体内に移行し薬効を発揮する化学物質が有効成分であることを表し…原薬と添加剤との区別としては、有効成分を含む原薬が有効成分として取り扱われることを説明しています。すなわち、…有効成分を含み、溶解性・安定性を得るため塩などを付加した形態が原薬であることから、…有効成分を含むことから効能、効果に直接関係する原薬が、効能、効果として直接の関係のない添加剤と区別されて取り扱われるものとされています。もともと、上記で説明した医薬品における技術常識からして、原薬中の、消化管から吸収され血液に含まれ、受容体などと結合するものを有効成分として表していることは明らかです。」「したがって、医薬品における「有効成分」とは、消化管から吸収され、循環血液に移行し、受容体などのタンパク質と結合することで薬理作用を発揮する化学物質を表すことが昭和49年から現在に至るまでの技術常識です。」（甲140、A「鑑定意見書」令和2年6月17日付け3～5頁。なお、同鑑定意見書4頁で言及する厚生省薬

務局編「逐条解説 薬事法」ぎょうせい（昭和58年3版）365頁〔甲26〕は、同法50条7号に関して「「有効成分」とは、医薬品の目的たる効能、効果を薬理的に生ぜしめる有効な成分を意味する。したがって、効能、効果と直接の関係のない賦形剤、安定剤、溶剤等の製剤補助剤は含まれない。」などと解説する。）等の記載がある。

これらの文献の記載によれば、本件特許出願の日以後においても、「有効成分」とは、前記(ア)と同様、体内（血中）で溶出し作用する物質の意味で用いられてきていることが認められる。

エ 「塩基性薬物」に関する文献の記載等

(ア) 「塩基性薬物」に関して、本件特許出願の日（平成9年11月21日）以前に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、❶「有機酸、有機塩基である多くの薬物の溶解は、また液のpHによって著しく左右される…このように溶解度(飽和溶液の濃度)に影響をうけた薬物は、当然溶解速度にも変化が現れる。」「このような薬物を塩として投与すると、その溶解特性はそれぞれもとの薬物とは違ってくる。有機酸のNa塩やK塩はいずれのpHの液性からの溶解速度も、遊離酸に比べて大きい。有機塩基の塩酸塩のように強酸による塩の場合もこれと同様である。これらの塩を経口投与すると、血中濃度は著しく速く最高が現れる。」（甲99、大塚昭信、池田憲、村西昌三編「製剤学」南江堂（1987年）216頁）、❷「2. 2 薬物の塩化」「薬物には中性・塩基性・酸性のものがあり、ことに塩基性の薬物はなんらかの酸との塩にして用いられるものが多い。」「遊離塩基は通常液体や低融点のものが多く、一般に空気酸化や光で分解されたり、空気中の二酸化炭素と塩を形成したりして不安定である。また、塩の方が再結晶などでの精製が容易である場合が多い。このような理由から塩基が塩化されることが多いのであるが、薬物を塩にするとこれら以外にも多くの利点がある。

得られる。」「＜薬物を塩化することの意味＞１）水溶性になる。２）結晶性となり取扱いやすくなる。３）光・空気・熱などに対する安定性が増す。４）中和により殊に注射時の刺激性・疼痛を和らげる。５）矯味・矯臭」「塩に変えたからといっても、服用または投与後の生体内でもなお塩のままで存在するわけではない。たとえば、塩基性薬物の希薄溶液では塩と遊離塩基の間に平衡関係がある。粘膜からは当然この遊離塩基が吸収されてゆく。」「塩基性物質を塩にするために用いる酸としては、塩酸が最も多く用いられる。」（甲１０５、太田俊作「薬品製造学」さんえい出版（１９９０年）２３５、２３６頁）等の記載がある。

これらの文献を含む多くの文献（甲９７、１００～１０３）の記載によれば、本件特許出願の日以前においても、製剤の技術分野において、「薬物の溶解性や安定性を向上させるために付加塩を構成すること」が紹介されていることが認められる。

(イ) また、文献（甲１１７～１２４）によれば、３級アミン（第三級窒素）を含む塩基性化合物についても、塩酸等により付加塩を形成したものが原薬として医薬品に配合されていたことが開示されている。

オ 本件特許の出願経過

(ア) 原告は、平成９年１１月２１日本件特許出願をしたところ、平成１３年４月２４日付けで拒絶理由通知（乙イ２）を受け、「発明の詳細な説明の記載からでは、オピオイドκ受容体作動薬活性を有するすべての化合物が止痒活性を奏するものと認めることはできない。よって、本願の発明の詳細な説明は、当業者が請求項１、２、１２－２１、２３、２６－２９、４０、４１に係る発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていない。」（理由２。なお、これらは一般式（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅴ）に係る請求項である。）、「請求項２には「モルヒナン誘導体」と記載されているが…当該誘導体の意味する範囲が明らかでない。」（理由３）、

「この拒絶理由通知書中で指摘した請求項以外の請求項に係る発明については、現時点では、拒絶の理由を発見しない。」などの指摘を受けた（乙イ 2）。

5 (イ) 原告は、平成 13 年 7 月 16 日付けで意見書（乙イ 3）及び手続補正書（乙イ 4）を提出し、前記指摘を受けた請求項について削除又は補正等の意見を述べ、補正後の請求項を提示した（以下、この補正を「本件補正」という。）。本件補正において、原告は、補正前の請求項 1～3（乙イ 1）のうち、拒絶理由通知（乙イ 2）で指摘を受けた請求項 1 及び 2 を削除し、これに伴い、請求項 3 を請求項 1 に改めるなどしたが、本件
10 補正の補正後の請求項 1 においては、補正前の請求項 3 で引用していた補正前の請求項 2 の「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言が欠落している。

〔補正前の請求項 1～3〕（乙イ 1）

請求項 1 オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤

15 請求項 2 オピオイド κ 受容体作動性化合物がモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項 1 記載の止痒剤

請求項 3 モルヒナン誘導体が下記一般式（I）…

〔式中、…は…を表す。また、一般式（I）は（+）体、（-）体、（±）体を含む〕で表されるものである請求項 2 記載の止痒剤

20 〔補正後の請求項 1〕（乙イ 4）

補正前の請求項 1、2 は削除され、補正前の請求項 3 の冒頭「モルヒナン誘導体が下記一般式（I）」を「下記一般式（I）」と、また、補正前の請求項 3 の末尾「で表されるものである請求項 2 記載の止痒剤。」を、
25 「で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。」としたものが、新たな請求項 1 とされた。

(ウ) 前記(ア)のとおり、一般式（I）を含む補正前の請求項 3 に係る発明

に対する拒絶の理由は通知されていない（乙イ 2）。また、原告が提出した意見書（乙イ 3）においても、一般式（I）を含む補正前の請求項 3 が拒絶の対象となっていることの認識は示されておらず、一般式（I）の化合物に対する言及を含め、補正後の請求項 1 において、「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させたことについての説明はされていない。

カ 本件発明 1 の技術的範囲の検討

（ア） 請求項 1 には、「 κ 受容体作動性化合物又はその薬理学的に許容される酸付加塩」を有効成分とする止痒剤との表現は用いられていない。しかし、本件明細書の記載（前記イ（イ）（エ）（カ））によれば、「オピオイド κ 受容体作動薬」は、「オピオイド κ 受容体作動性を示すモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩」であり、「一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、その「酸付加塩」、「一般式（II）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、「一般式（III）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、その「酸付加塩」等とされている。また、本件明細書の実施例 9 においても、「選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である…モルヒナン塩酸塩 7」と記載されており、化合物とその酸付加塩の形態とは厳密に区別されていない。

（イ） しかるところ、「有効成分」の用語は、前記ウのとおり、本件特許出願の日の前後を通じて、体内（血中）で溶出し薬理作用を発揮する化学物質の意味で用いられる場合が一般的に見られていたものであり、本件明細書において、これと異なる解釈をとるべき理由は見当たらない。確かに、製剤開発の観点から、最終的に所望の溶解度、安定性を得るために酸付加塩の形態にしたものを原薬とし、配合目的が添加剤（甲 3 5、1 3 8 参照）である構成成分と区別するために、酸付加塩の形態を含めて「有効成分」と呼ぶ取扱いが存在することは認められるが、付加され

た塩の部分が体内で薬理作用を発揮する化学物質になるわけではない。

(ウ) もともと、本件発明の目的は、止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬及びこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。前記エによれば、製剤の技術分野において、本件特許の出願当時、薬物の溶解性や安定性を向上させるために酸付加塩の形態をとることは、技術常識であったと認められ、本件明細書の記載によっても、酸付加塩の形態について、それ以外の技術的意義があることを認めるに足りない。したがって、本件明細書をみた当業者は、本件発明の目的である止痒作用を発揮する化学物質は「 κ 受容体作動性化合物」であって、「薬理学的に許容される酸付加塩」の形態は、物質の止痒作用自体を変化させるためのものではなく、薬としての溶解性や安定性を向上させるための形態にすぎないことは容易に理解することができたはずである。そうすると、製剤開発の分野や薬事承認に際して、添加剤と区別するため、化合物とその薬理学的に許容される酸付加塩を含めて「有効成分」と呼ぶ場合があることを踏まえたとしても、当業者において、請求項1に「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とだけ記載されていることを理由に、その趣旨が、「薬理学的に許容される酸付加塩」は、本件発明1でいう有効成分には当たらず、特許の技術的範囲外であると解釈するとは考えられない。止痒剤に関する特許において、合理的理由もないのに、わざわざ酸付加塩の形態という薬としての溶解性や安定性を向上させるために通常よく用いられる構成を除外して、特許請求の範囲を決めることは不自然だからであり、むしろ、本件明細書の前記各記載によれば、「 κ 受容体作動性化合物の薬理学的に許容される酸付加塩」の形態は、 κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤の実施形態の一つであることを容易に理解することができるというべきである。

(エ) 前記オの本件特許の出願経過を参酌しても、原告は、本件補正により、

補正前の請求項 3 の一般式 (I) を含む発明を補正後の請求項 1 に補正し、その際「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させたことが認められるが、拒絶理由通知 (乙イ 2) においては、補正前の請求項 3 は拒絶の対象にされておらず、原告の意見書 (乙イ 3) においても、一般式 (I) の化合物に対する言及を含め、補正後の請求項 1 において「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させたことについての説明はされていない。そうすると、本件特許の出願経過において、原告が、本件補正の際に、補正後の請求項 1 から「酸付加塩」の文言を意識的に除外したと認めることはできないというべきである。

(オ) 以上のとおり、特許請求の範囲及び本件明細書の記載、本件特許の出願経過及び本件特許出願日当時の技術常識によれば、本件発明 1 は、酸付加塩の形態をとるか否かにかかわらず、一般式 (I) で表される化合物が、生体内において溶出して吸収され、そのオピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき「有効成分」としての薬理作用を発揮するような止痒剤をいうものと解するのが相当である。

キ 被告らの主張について

(ア) 被告らは、本件補正により、請求項 1 の薬理学的に許容される塩を有効成分とする止痒剤が削除され、外形的・意識的に除外されているから、出願経過参酌の原則 (禁反言) 及び信義則から、投与前のナルフラフィン塩酸塩の形態及び投与後に溶出したナルフラフィン (フリー体) は除外されるなどと主張する。しかしながら、前記のとおり、本件補正により、請求項 1 の薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤が意識的に除外されたものとはいえず、被告らの主張を採用することはできない。

(イ) 被告らは、本件発明で特定、限定されているナルフラフィン (フリー

体)が、本件延長登録によって酸付加塩に広がることはないなどと主張する。しかし、前記のとおり、もともと本件延長登録前の請求項1は、酸付加塩の形態をとるか否かにかかわらず、一般式(I)で表される化合物が、生体内において溶出して吸収され、そのオピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき「有効成分」としての薬理作用を発揮するような止痒剤を意味するものと解され、酸付加塩の形態を除外したものではない。したがって、本件延長登録により請求項1が酸付加塩に広がったわけではないから、被告らの主張は前提を欠くものといわざるを得ない。

(3) 被告製剤の本件発明1の構成要件充足性の検討

ア 前記のとおり、本件発明1は、酸付加塩の形態をとるか否かにかかわらず、一般式(I)で表される化合物が溶出して生体内において吸収され、そのオピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき「有効成分」としての薬理作用を発揮するような止痒剤をいうものと解するのが相当である。また、ナルフラフィン κ 受容体作動性化合物」を充足する物質である(甲23、24、140)。

イ 被告製剤

(ア) 被告沢井製薬が製造販売する被告製剤(承認番号23000AMX00338000)は、販売名「ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g『サワイ』」であり、添付文書及び医薬品インタビューフォームには、組成として、有効成分が1錠中「ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g(ナルフラフィンとして2.32 μ g)」との記載がある(甲A1、A3)。

(イ) 被告扶桑薬品が製造販売する被告製剤(承認番号23000AMX00337)は、販売名「ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g『フソー』」であり、添付文書及び医薬品インタビューフォームには、組成として、有効成分が1錠中「ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g(ナルフラフィンとして2.32 μ g)」との記載がある(甲B1、B3)。

ウ ナルフラフィン塩酸塩は、ヒトに投与されると体液に溶解して本件発明
1の一般式（I）で表される「オピオイドκ受容体作動性化合物」である
ナルフラフィンと塩化物イオンに解離し、解離したナルフラフィンは、消
化管上皮細胞膜を透過して全身循環に移行し、作用部位である中枢神経系
5に到達する。中枢神経系では、ナルフラフィンがオピオイドκ受容体に選
択的に結合して薬効を奏するが、ナルフラフィンの受容体への結合に、塩
は直接関わっておらず、止痒作用を発揮する有効成分はナルフラフィンで
あり、酸付加塩は薬効の存否に影響を及ぼさないことは技術常識である（甲
23 B 「鑑定意見書」令和2年2月7日付け1頁、甲24 C 「鑑
10定意見書」同日付1頁、甲140 A 「鑑定意見書」令和2年6月1
7日付け5頁）。

エ そうすると、被告製剤は、生体内において溶出して吸収され、オピオイ
ドκ受容体作動性という属性に基づき止痒作用を及ぼし薬効を奏するナル
フラフィンが、その酸付加塩であるナルフラフィン塩酸塩の形態で配合さ
15れた医薬品であると認められるから、被告製剤は、本件発明1の「一般式
（I）で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする止痒
剤」の構成要件を充足するものと認められる。

(4) 以上によれば、被告製剤は、本件延長登録出願に係る特許権の請求項1に
係る本件発明1の技術的範囲に属するものと認めるのが相当である。また、
20争点2（均等論）については、判断を要しない。

2 争点4（本件延長登録等により存続期間が延長された本件特許権の効力は被
告製剤の製造販売等に及ぶか）について

(1) 特許法68条の2によれば、本件延長登録等により延長された場合の本件
特許権の効力は、本件延長登録等の理由となった本件処分等の対象となった
25物（その処分においてその物の使用される特定の用途が定められている場合
にあっては、当該用途に使用されるその物）（以下「対象物」という。）につ

いての本件発明の実施以外の行為には及ばない。前記のとおり、被告製剤は本件発明 1 の技術範囲に属し、その製造販売等は本件発明 1 の実施に該当するから、問題は、当該実施が対象物についての実施ということが出来るかどうかである。しかるところ、薬機法上、その処分の対象は原告製剤であるが、
5 薬機法に基づく処分の対象は、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保等といった薬機法の目的により定まるのに対し、特許法 68 条の 2 の対象物の範囲は、延長登録の制度趣旨及び特許権者と第三者との衡平を考慮し、特許法の観点から合理的に解釈すべきものである。すなわち、存続期間が延長された特許権の効力を、薬機法に基づく処分で定められた「成分、分量、用法、
10 用量、効能及び効果」によって特定された「物」についての実施のみに限定したときは、少しでも成分等が異なれば特許権の効力が及ばなくなるから、存続期間延長により特許権者を保護しようとした法の趣旨にそぐわない結果となる。他方、薬機法に基づく処分の対象となった「物」とはおおよそ異なる「物」についての実施にも特許権を及ぼすことは、同条の文理に明らかに反
15 することになる。そこで、薬機法に基づく処分で特定された「物」から出発し、特許発明の技術的意義及び政令処分の内容に照らし、これと医薬品として「実質同一」であると認められる範囲の物についての実施に限り、延長後の特許権の効力が及ぶと解するのが相当である。そうすると、本件における対象物には原告製剤と医薬品としての「成分、分量、用法、用量、効能及び
20 効果」が特許法の観点から実質同一であると認められるものも含まれるというべきである。

しかるところ、本件発明 1 が本件特許出願当時既に公知の物質であった「一般式（I）で表される κ 受容体作動性化合物」を止痒剤としての作用効果を有する有効成分として用いた用途発明である点に発明としての技術的特徴が
25 あること、後記のとおり、本件処分等は、前記一般式（I）で表される κ 受容体作動性化合物のうちナルフラフィンを有効成分とする止痒剤である本件

発明 1 を実施し、前記補正の上引用した原判決の前提事実(2)エの本件処分及び同(2)ウの 3 1 0 号処分の各処分の内容に示される原告製剤であるレミッチ OD錠 2. 5 μ g の製造販売をするために必要な処分であったことを踏まえると、原告製剤と被告製剤がナルフラフィンを有効成分とする止痒剤という点でその技術的特徴及び作用効果が同一であり、かつ、医薬品としての具体的な剤形を同一にする場合において、被告製剤が、有効成分ではない「成分」に関して、政令処分申請時における周知・慣用技術に基づき、一部において異なる成分を付加、転換等しているにすぎないと認められるときや、有効成分以外の被告製剤との「成分」等の差異が医薬品としての「効能及び効果」に影響を与えず、当該差異が僅かな差異又は全体的にみて形式的な差異にすぎないと認められるときは、医薬品としては、本件処分の対象となった原告製剤と実質同一なものに該当するというべきである(知財高裁平成 2 8 年(ネ)第 1 0 0 4 6 号平成 2 9 年 1 月 2 0 日特別部判決参照)。

以上を前提に、政令処分等の対象となった原告製剤と被告製剤の実質的同一性について、検討する。

(2) 原告製剤と被告製剤の異同及びその程度について

ア 本件延長登録等における政令処分等の対象となった原告製剤は、以下の①販売名、②成分・分量、③用法・用量のものであり、それぞれの政令処分により承認された効能・効果は、④⑤のとおりである(甲 6、3 5、1 5 2、1 3 8、甲 5、3 1 1、乙ロ 1 6)。

① 販売名 レミッチ OD錠 2. 5 μ g

② 成分・分量

a 1 錠中の有効成分 ナルフラフィン塩酸塩 2. 5 μ g (ナルフラフィンとして 2. 3 2 μ g)

b 添加剤 チオ硫酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、クロスポリドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分け

ん化物)、乳糖水和物、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄

- ③ 用法・用量 通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

- ④ 効能・効果（本件延長登録）

血液透析患者、慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

- ⑤ 効能・効果（延長登録（310号））

透析患者（血液透析患者を除く）におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

イ 被告製剤

被告製剤は、次のとおりである。

- (ア) 被告製剤（初回承認・製造販売）

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g「サワイ」及び同「フソー」（甲312、313、甲A1、3、甲B1、3）

- ① 成分、分量

a 1錠中の有効成分 ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g（ナルフラフィンとして2.32 μ g）

b 添加剤 トレハロース水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、L-ロイシン、アスパルテーム

- ② 用法、用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

③ 効能、効果

血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(イ) 被告製剤（効能追加後、処方変更前）

5 ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g「サワイ」及び同「フソー」（甲A7、甲B5）

① 成分、分量

- a 1錠中の有効成分 ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g（ナルフラフィンとして2.32 μ g）
- 10 b 添加剤 トレハロース水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、L-ロイシン、アスパルテーム

② 用法、用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを
15 夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

③ 効能、効果

腹膜透析患者、慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

20 (ウ) 被告製剤（処方変更後）

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g「サワイ」及び同「フソー」（甲318、319、324、325、甲A8、甲B6）

① 成分、分量

- a 1錠中の有効成分 ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g（ナルフラフィンとして2.32 μ g）
- 25 b 添加剤 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロー

ス、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール6000、酸化チタン、スクラロース、エリスリトール、三二酸化鉄、カルナウバロウ

5

② 用法、用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

③ 効能、効果

10

透析患者及び慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

ウ 以上によれば、原告製剤アと被告製剤イ(ア)～(ウ)は、対象疾患を血液透析患者とするア④とイ(ア)(ウ)、慢性肝疾患患者とするア④とイ(イ)(ウ)、腹膜透析患者とするア⑤とイ(イ)(ウ)が、それぞれ対応しており、前記「成分、分量、用法、用量、効能及び効果」のうち「成分」のみにおいて、有効成分を除く添加剤の限度で異なるものといえる。

15

エ 原告製剤（レミッチOD錠2.5 μ g）は、剤形追加申請（本件処分の医薬品製造販売承認申請）の際に、既承認医薬品であるレミッチカプセル2.5 μ gとの生物学的同等性が確認されたことが、インタビューフォーム（甲6）に記載されている。また、被告製剤（ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μ g）は、初回承認（前記(2)イ(ア)）においてレミッチカプセル2.5 μ gとの生物学的同等性が確認されており（甲A1、甲B1）、さらに、前記(2)イ(イ)と(ウ)においては、処方変更前のものとレミッチカプセル2.5 μ gとの生物学的同等性が確認されている（甲A7、8、甲B5、6）。

20

25

(3) 添加剤について

ア 文献によれば、添加剤は、第16改正日本薬局方（平成23年3月24

日厚生労働省告示第65号)の製剤総則では「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用

5 ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無
害でなければならない、また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるもの
であってはならない」などとされる(甲273)。また、前記のとおり、厚
生省薬務局編「逐条解説 薬事法」ぎょうせい(昭和58年3版)365
10 頁〔甲26〕においても、同法50条7号に関して「「有効成分」とは、医
薬品の目的たる効能、効果を薬理的に生ぜしめる有効な成分を意味する。
したがって、効能、効果と直接の関係のない賦形剤、安定剤、溶剤等の製
剤補助剤は含まれない。」などと解説されており、添加剤が薬理作用を示さ
ず、かつ、有効成分の治療効果を妨げるものではないことは技術常識であ
る。

15 イ 医薬品の承認申請についての厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発11
21第2号平成26年11月21日。以下「本件局長通知」という。甲1
81)の「第2 承認申請書に添付すべき資料」には、添加剤に関して、
「既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又
は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用す
20 る場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出す
ることを必要とする」旨の記載がある。なお、原告製剤及び被告製剤の承認
審査の過程においては、このような前例のない添加物、投与経路、分量の
使用に係る資料が添付された経過は認められない。

25 ウ 厚生労働省「ジェネリック医薬品への疑問に答えます～ジェネリック医
薬品Q&A～」(甲273)には「ジェネリック医薬品と先発医薬品とは、
有効性や安全性について基本的に違いはありません。ジェネリック医薬品

は、先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合がありますが、先発医薬品が上市後に添加剤を変更する場合と同様に、添加剤の違いによって有効性・安全性に違いが生じないことを確認しています。」「先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合であっても、日本薬局方の製剤総則規定…により、薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりする物質を添加剤として使用することはできません。使用前例のある、安全性が確認された添加剤のみが使用されています。」「添加剤の成分や配合量が先発医薬品と異なっても、有効性や安全性に違いが出ることがないように、ジェネリック医薬品の承認審査においては、生物学的同等性試験…のデータの提出を求めて、主成分の血中濃度の挙動が先発医薬品と同等であることを確認しています」「既に上市されている先発医薬品でも、承認を受けた当初の製剤と異なる添加剤への変更がなされる場合があります…こうした場合についても、生物学的同等性試験によって、当初の製剤（標準となる先発医薬品）と添加剤を変更した後の先発医薬品とで有効性、安全性が変化していないことを、ジェネリック医薬品と同じ方法で確認をしています」などの記載がある。

(4) 検討

ア 本件発明 1 は、「一般式（I）で表される化合物の κ 受容体作動性」という未知の属性に基づき新たな止痒剤としての医薬用途を提供する医薬用途発明である点に発明としての技術的特徴があるものであって、止痒剤に含有される添加剤については何ら特定していない。本件明細書においても、 κ 受容体作動薬を経口又は非経口的に投与するに際して担体や賦形剤などと混合した医薬組成物とすることや、経口剤での κ 受容体作動薬の含量の記載がある程度である（前記 1 (2)イ(エ)）。

イ 他方、原告製剤と被告製剤は、いずれも、一般式（I）で表される κ 受容体作動性化合物であるナルフラフィンを有効成分とする止痒剤であり、

レミッチカプセル 2. 5 μ g との生物学的同等性が確認された医薬品である。両製剤は、いずれも、経口投与剤として、レミッチカプセル 2. 5 μ g と有効性及び安全性において違いの生じない O D 錠となるように開発され、また、被告製剤の用途は原告製剤の用途の開発に合わせたものと解されるものであり、その「有効成分、分量」及び「用法、用量、効能、効果」は同じであり（前記(2)ウ）、両製剤は有効成分を除く添加剤の限度で成分を異にするものにすぎない。しかるところ、一般に、添加剤とは、前記技術常識のとおり、その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害であり、また、有効成分の治療効果を妨げないものとして加えられるものである。原告製剤に係る本件明細書等の前記記載や、被告製剤の開発経過に照らしても、両製剤に使用されている各添加剤がこれと異なる技術的意義を持つものとは認められない。

ウ 原告製剤と被告製剤は、ナルフラフィンを有効成分とする前記用途の止痒剤という点でその技術的特徴及び作用効果が同一であり、かつ、医薬品としての具体的な剤形も同一である。原告製剤と被告製剤のこれらの共通点や前記の添加剤の意義に照らすと、原告製剤と被告製剤の添加剤における差異は僅かな差異又は全体的にみて形式的な差異に当たり、被告製剤は、医薬品として本件処分等の対象となった原告製剤と実質同一なものに該当するというべきである。

エ したがって、本件延長登録等により存続期間が延長された本件特許権の効力は被告製剤の製造販売等に及ぶものと認めるのが相当である。

(5) 被告らの主張について

被告らは、被告製剤は、有効成分以外の成分について周知・慣用技術による転用ではなく、製剤中の有効成分の安定性等に着目して独自に開発した添加物群を適用しているなどと主張する。しかしながら、前記のとおり、被告製剤は、原告製剤と同じく、レミッチカプセル 2. 5 μ g と生物学的同等性を

有する医薬品として開発され、原告製剤と被告製剤とは、ナルフラフィン
止痒剤の有効成分として用いた経口投与剤であるOD錠という点で、医薬品
としての技術的特徴、その作用効果及び剤形が同じである。他方、被告製剤
における添加剤は、薬理作用を示さず、無害であり、有効成分であるナルフ
5 ラフィンの治療効果を妨げないものとして加えられている。被告らの主張は、
このような添加剤の一般的意義を否定するものではなく、むしろこれを前提
とした上で、その選択に当たり、有効成分の安定性等の観点が含まれていた
ことを述べるに過ぎない。そうすると、被告製剤に、被告らにより独自に開
発され、特許出願がされた添加物群が用いられていたとしても、それが薬理
10 作用を有さず、ナルフラフィンの治療効果を妨げない添加剤であることに変
わりはないから、これにより原告製剤と被告製剤の医薬品としての特許法 6
8 条の 2 の観点からみた実質同一性が左右されるものと認めるに足りない。
よって、被告らの主張を採用することはできない。

3 争点 5（本件延長登録等は、本件発明の実施のために、本件処分等（医薬品
15 「レミッチ OD 錠 2. 5 μ g」に係る承認処分）を受けることが必要であったと
認められない場合であり無効にされるべきことから原告による本件特許権の
行使は権利濫用か）について

(1) 被告らは、本件発明 1 の実施に「政令で定める処分を受けることが必要で
あった」とはいえず、無効であるから、本件延長登録等に基づく原告の権利
20 行使は、権利濫用であるなどと主張する。

(2) 本件発明

本件発明 1 は、酸付加塩の形態をとるか否かにかかわらず、一般式（I）
で表される化合物が、生体内において溶出して吸収され、そのオピオイド κ
受容体作動性という属性に基づき「有効成分」としての薬理作用を発揮する
25 ような止痒剤の発明であり、酸付加塩の形態はその実施例の一つであること、
ナルフラフィンが前記一般式（I）で表される化合物に該当することは、前

記 1 (2)カ及び前記 1 (3)アのとおりである。

(3) 原告製剤

ア 原告製剤は、前提事実(2)のとおり、本件処分等の対象となった医薬品であり、販売名を「レミッチOD錠 2.5 μ g」、有効成分を「ナルフラフィン塩酸塩」とするものである（甲 35）。

イ 原告製剤の医薬品製造販売承認書（甲 35）の「成分及び分量又は本質」欄には、成分として「ナルフラフィン塩酸塩」が記載されている。また、「規格及び試験方法」欄では、溶出試験において、ナルフラフィンのピーク面積に基づいて、ナルフラフィン塩酸塩の溶出率が算定されている。

ウ 原告製剤の添付文書（甲 5）の「組成・性状」の項には、組成として、有効成分が 1 錠中「ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g（ナルフラフィンとして 2.32 μ g）」との記載がある。

エ 前記 1 (3)ウの技術常識（止痒作用を発揮する有効成分はナルフラフィンであり、酸付加塩は薬効の存否に影響を及ぼさないこと）を踏まえると、原告製剤は、生体内において溶出して吸収され、オピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき止痒作用を及ぼし薬効を奏するナルフラフィンが、その酸付加塩であるナルフラフィン塩酸塩の形態で配合された医薬品であると認められるから、原告製剤は、本件発明 1 の「一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」の発明特定事項を備えるものと認められる。

(4) 以上によれば、原告製剤は、延長登録出願に係る特許権の請求項 1 に係る本件発明 1 の技術的範囲に属するものと認めるのが相当であり、かつ、原告製剤の製造販売等という具体的な実施行為を行うためには、薬機法の定めるところに従い、本件処分等を受ける必要があったことが認められるから、旧特許法 67 条 2 項（現 4 項）の延長登録の要件が満たされていたというべきである。そうすると、本件延長登録等は、本件発明 1 の実施について原告製

剤の製造販売承認（本件処分等）を受けることが必要であったとは認められない場合の出願に対してされたもの（旧特許法 125 条の 2 第 1 項 1 号）ということとはできない。よって、この点に関する被告らの主張を採用することはできない。

5 4 争点 6（本件延長登録等は、延長期間が本件発明の実施をすることができな
 かった期間を超えており無効にされるべきものか）について

 (1) 被告らは、本件延長登録等について、特許発明の実施をすることができな
 かった期間は、生物学的同等性試験の臨床試験の期間と審査期間を加えた期
 間の 1 年 11 月 26 日になるから、延長期間はこれを超えているなどと主張
10 する。

 (2) 特許権の存続期間の延長制度は、旧特許法 67 条 2 項の政令で定める処分
 を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を回復すること
 を目的とし、特許権の存続期間の延長登録出願は、その延長を求める期間が
 その特許発明の実施をすることができなかった期間を超えているときは拒絶
15 査定がされ、延長登録により延長された期間については無効理由となる（同
 法 67 条の 3（現 67 条の 7）第 1 項 3 号、125 条の 2 第 1 項 3 号参照）。
 したがって、特許権の存続期間の延長が認められるためには、延長登録出願
 において延長登録を求める期間（延長登録により延長された期間）が、前記
 政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期
20 間を超えないことを要するものと解される。

 しかるところ、薬機法所定の製造販売の承認を受けることが必要である医
 薬品の場合、申請者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に所定
 の資料を添付して申請しなければならないとされている（同法 14 条 3 項参
 照）。なお、具体的には、本件局長通知（甲 181）のほか、薬食審査発 11
25 21 第 12 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知〔甲 274。以下「本
 件課長通知」という。〕。その他薬機法施行規則 40 条 2 項ただし書参照）。

そして、「特許発明の実施をすることができなかった期間」は、承認を受けるのに必要な試験を開始した日又は特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から、承認が申請者に到達することにより処分の効力が発生した日の前日までの期間であると解される（最高裁平成10年（行ヒ）第43号平成11年10月22日第二小法廷判決・民集53巻7号1270頁）。

(3) 本件処分に係る医薬品の承認申請時の提出資料等

ア 本件処分に係る医薬品（レミッチOD錠2.5 μ g）の承認申請は、「申請書等行政情報及び添付文書に関する情報」（甲275）によれば、「剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」の申請区分でされている。

本件局長通知によれば、承認申請にあたっては、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性、化学性及び信頼性の確保された資料により、申請の医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要があり、このことは、剤形追加に係る医薬品の承認申請にも妥当する。そして、本件局長通知によれば、「(8) 剤形追加に係る医薬品」とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果及び用法・用量は同一であるが、剤形又は含量が異なる医薬品を意味し、承認申請書に添付すべき資料としては、「ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」のうちの「5 生物学的同等性」資料や、「チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料」等の提出が求められる一方、「ト 臨床成績の成績に関する資料」等の提出は求められていない。他方、本件課長通知の「7 申請資料の編集方法等」によれば、既承認医薬品等の効能追加、用法・用量の変更等に係る申請の場合には、承認時の資料（承認書の写し、承認時の審査報告書、資料概要、添付資料一覧表等）を添付することとされている（その他、再審査期間中の新医薬品その有効成分、分量、用法、用量、効能及び効果が同一性を有すると認められる医薬品に関する薬機法施行規則40条2項ただし書参照）。

イ 実際に、本件処分に係る医薬品の承認申請時に提出された資料等については、「申請書等行政情報及び添付文書に関する情報」（甲 275）に開示されているところ、これによれば、医薬品の承認申請時には、「【m1-08】添付文書（案）」が提出されるとともに、「【m1-13】その他」資料である「【m1-13-01】既承認医薬品に係る資料」として、既承認医薬品「レミッチカプセル 2.5 μ g（初回承認：平成 21 年 1 月 21 日付承認）」及び「ノピコールカプセル 2.5 μ g」に係る「医薬品製造販売承認書（写）」（初回申請）や「医薬品製造販売承認事項一部変更承認書（写）」（効能追加申請）、「審査報告書」（甲 276、277）、「資料概要」、「添付資料一覧」、「添付資料一覧」、「申請添付資料」等が提出されたことが認められる。

このうち、【m1-08】添付文書（案）（甲 280）には、OD錠と軟カプセル剤の生物学的同等性試験の成績とともに、カプセル剤で実施された血液透析患者や慢性肝疾患患者等での臨床試験の成績の概要が、【薬物動態】及び【臨床成績】の項に示されている。また、【02】審査報告書（甲 276）や【11】審査報告書（甲 277）には、原告の行った臨床試験の概要や成績が記載されている。

ウ 証拠（甲 276、277、282 から 302 の 2 まで）及び弁論の全趣旨によれば、原告は、OD錠及び軟カプセル剤を包含する経口剤の開発のため、

(ア) まず、軟カプセル剤を用いて健康成人を対象とした臨床試験（経口単回投与試験：C82001 試験）を行い、

(イ) 以後、次の各試験を行った。

○健康成人を対象とした臨床試験（経口反復投与試験：820P1C01 試験、食事の影響試験：820P1C02 試験）、

○血液透析患者を対象とした臨床試験（臨床薬理試験：820UPC0

1 試験、第Ⅱ相試験：820UPC02試験、用量探索試験：820
UPC03試験、検証的試験：820UPC04試験、長期投与試験：
820UPC05試験、臨床薬理試験：820UPC06試験）、
○代償性肝硬変患者を対象とした試験（臨床薬理試験：820CPC0
1試験）、
○慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験（第Ⅱ相試験：820HPC0
1試験、臨床薬理試験：820HPC02試験、検証的試験：820
HPC03試験、長期投与試験：820HPC04試験）
(ウ) そして、これらの試験により、ナルフラフィン塩酸塩の軟カプセル剤
の安全性、血液透析患者におけるそう痒症に対する有効性、慢性肝疾患
患者におけるそう痒症に対する有効性が確認されたこと、その上で、健
康成人を対象としたナルフラフィン塩酸塩の口腔内崩壊錠と軟カプセル
剤との生物学的同等性を確認するための生物学的同等性試験（820B
ED01試験）が行われたことが認められる。
エ すなわち、本件処分に係る医薬品（レミッチOD錠2.5μg）の承認申
請においては、「剤形追加に係る医薬品」の承認申請時に提出を求められる
「生物学的同等性」資料だけでなく、既承認医薬品につき実施されたこれ
らの試験に関する記載のある添付文書（案）や、既承認医薬品（レミッチ
カプセル2.5μg等）に関する審査報告書等の資料が提出されたことで、
原告の行った前記ウの各臨床試験が、本件処分に係る医薬品の有効性及び
安全性を検証及び確認するために必要な資料として各審査時点で評価試
料として審査に用いられ、その結果、前記医薬品（原告製剤）について「次
の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）血
液透析患者、慢性肝疾患患者」との用途で承認されたことが推認され、こ
れを覆すに足る証拠はない。

(4) 延長登録を認めるべき期間について

ア 「特許発明の実施をすることができなかった期間」は、承認を受けるのに必要な試験を開始した日又は特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から、承認が申請者に到達することにより処分の効力が発生した日の前日までの期間である（前掲最判平成11年10月22日）。

5 イ 本件処分において、承認を受けるのに必要な試験は、前記(3)エの経緯を考え合わせると、前記(3)ウの各試験であり、よって、「承認を受けるのに必要な試験を開始した日」は、C82001試験の治験計画変更届出日の、平成10年3月17日である（甲292、293）。

ウ その後、前記各試験が行われてきたところ、本件特許権設定登録日は平成16年3月12日であるので、本件特許権の設定登録日以降の前記各試験の試験期間を考慮すると、本件延長登録を認めることが可能な期間は、
10 以下の①から⑤までの各期間の合計となる（甲276、277、282から302の2まで。なお、前記(3)ウの各試験のうち、以下の①から⑤までに言及されていない試験は、本件特許権の設定登録日前に終了している試験又は以下の各期間内にその一部又は全部が包含されており、始期や終期
15 を区切る指標としなかったものである。

①本件特許権の設定登録日から820CPC01試験の終了届出日まで（10月13日）。

20 ②820UPC04試験の治験計画届出日から820UPC05試験の治験終了届出日まで（2年8月22日）。

③820HPC01試験の治験計画届出日から治験終了届出日まで（2年3月10日）。

④820HPC04試験の治験計画届出日から治験終了届出日まで（3年4月19日）。

25 ⑤820BED01試験の治験依頼日から前記医薬品製造販売承認日の前日まで（1年11月26日）

エ そうすると、本件延長登録によって延長された期間（４年１１月２６日）は、前記ウの各期間を合計した期間を超えるものではないから、当該延長された期間は、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間（前記①から⑤までの期間の合計）を超えるものということとはできない。

(5) また、延長登録（３１０号）においても、政令処分の対象となった医薬品（レミッチOD錠２．５μg）の承認申請（(4)新効能医薬品の申請区分）の際、提出が求められた「臨床試験の試験成績に関する資料」等に加え、既承認医薬品に係る臨床試験成績及びその確認結果に係る資料として前記(3)と同様の資料が提出され、審査報告書〔甲２２９〕において示された従前の試験を含む各試験が存在した結果、３１０号処分に係る医薬品の有効性及び安全性が確認され、前記医薬品について「変更前」「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）血液透析患者、慢性肝疾患患者」から、「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）透析患者、慢性肝疾患患者」に変更することが承認されたことが推認され、これを覆すに足る証拠はない。そして、当該承認を受けるのに必要な試験は、前記(3)と同様に、腹膜透析患者に関する臨床試験８２０UPC07試験及び８２０UPC08試験も含み、本件特許権の設定登録日以降の前記各試験の試験期間を考慮すると、延長登録（３１０号）によって延長された期間（５年）は、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を超えるものということとはできない（甲３０３～３１１）。

(6) 被告らの主張について

ア 被告らは、承認申請が剤形追加の場合には、生物学的同等性試験結果を提出し、これにより有効性及び安全性が確認されており、また、参考資料として先行処分（本件では軟カプセル剤）の臨床試験結果を提出すること

があっても、改めて審査されるわけではないから、先行処分の試験期間を「前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間」に算入することはできず、これを算入すべき特段の事情も存在しないなどと主張する。

5 しかしながら、前記のとおり、本件では、「剤形追加に係る医薬品」の承認申請時に提出を求められる「生物学的同等性」資料だけでなく、既承認医薬品につき実施された試験に関する記載のある添付文書（案）や、既承認医薬品（レミッチカプセル2. 5 μ g等）に関する審査報告書等の資料が提出されたことで、前記各臨床試験が、原告製剤の有効性及び安全性を検証し、確認するために必要な評価試料として、各審査で用いられ、その結果、本件処分がされたことが推認される。これらのレミッチカプセルに関する試験等は、本来、当初からカプセル剤ではなく、OD錠の承認を求める場合には、当然に必要とされていたはずのものであるから、本件において、これらの先行処分に係る既承認医薬品の試験期間を算入することが不合理であるということとはできない。よって、被告らの主張を採用することはできない。

10 イ 被告らは、OD錠の承認に伴う本件延長登録等に軟カプセル剤の臨床試験期間を再度算定することは、実質的に二重に臨床試験期間を回復することになり制度趣旨に反するなど主張する。しかしながら、医薬品における「前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間」は、薬機法に基づく当該医薬品の承認手続の内容、承認による禁止解除の範囲についての解釈を踏まえ、特許法の観点から個別に判断されるものである。本件においては、OD錠である原告製剤を製造販売等するためには、本件処分等により禁止解除を得る必要があったところ、
20 前記(3)ウに示された各試験が「承認を受けるのに必要な試験」であったと認められることは、前記(4)イのとおりである。また、現に軟カプセル剤に
25

5 関する試験結果や効能・効果の内容等については、OD錠に関する本件処分等の承認申請手続においても資料が提出されて審査対象とされたことが認められる。加えて、軟カプセル剤の承認による禁止解除の範囲は当該軟カプセル剤の剤形に限定され、直ちにはOD錠には及ばないのであり、原告において、同じ有効成分・分量、用法・用量及び効能・効果であっても、軟カプセル剤の承認を受けただけで、本件処分等を受けることなくOD錠の剤形で本件特許を実施することができるわけではない。これらの点を考慮すると、被告らの主張を採用することはできない。

10 (7) 以上によれば、本件延長登録等によって延長された期間が、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を超えるものと認めることはできない(旧特許法125条の2第1項3号)。よって、この点に関する被告らの主張を採用することはできない。

4 争点7（先使用権の存否）について

15 被告らは、被告沢井製薬においては、原告の本件延長登録出願前にOD錠の独自開発を行って特許出願等を行い、臨床試験等も行い後発医薬品の製造販売承認申請をして承認後に被告製剤を上市しているから、特許法79条を類推適用して先使用権を認めるべきであるなどと主張する。

20 しかしながら、特許法79条は特許出願に係る発明の内容を知らないで同じ発明をした者等が現にその発明を実施する事業又はその準備をしていた場合に、通常実施権を与えることにより保護する規定である。被告沢井製薬が上市した被告製剤については、既に公開されている本件特許に基づき、その実施品として製造販売する事業の準備等がされていたのであり、被告沢井製薬は、仮に本件延長登録出願を知らなかったとしても、本件特許の存在及びその内容は公開されていたから、被告沢井製薬において、これを知り、又は容易に知り得たはずである。このような場合にまで通常実施権を認めることは、特許の存続期間の延長制度により特許を実施することができない事情があった特許権者

25

5

10

15

20

25

イ

れることはない。よって、被告らの主張を採用することはできない。

ウ 被告らは、特許権者が実施品をライセンシーに販売すれば消尽により以後は特許権の行使をすることができないなどと主張する。しかし、消尽は、特許権者の製造等に係る特許製品が譲渡等された場合において、特許権者が特許権を行使し得るか否かを画するための法理である。本件では、原告が鳥居薬品に供給した原告製剤の譲渡等を受けた者に対し原告が特許権を行使し得るかどうかの問題になっているわけではない。本件で問題となるのは、被告らが新たに製造し、販売した医薬品（被告製剤）が本件特許を侵害する製品である場合（この場合に消尽の法理の適用はなく、原告が特許権を行使することができるのは明らかである。）において、原告から独占的通常実施権を受け、原告製剤を独占的に販売していた鳥居薬品も、被告らに対し不法行為に基づく損害賠償請求をすることができるかどうかである。そして、この点について、鳥居薬品に不法行為法上、法的に保護される利益の侵害が認められ、固有の損害賠償請求権が認められるべきことは前記のとおりである。よって、被告らの主張を採用することはできない。

エ 被告らは、鳥居薬品の通常実施権は登録・公示されていないから、鳥居薬品との関係では不法行為法上の過失は否定されるべきである旨主張するが、前記(4)で述べた理由により、採用することはできない。

(6) 以上によれば、原告製剤（透析用途及び肝用途）について本件特許権の独占的通常実施権（販売権）を有する鳥居薬品には、被告らに対する固有の損害賠償請求権が成立するものと認められる。

そして、原告は、鳥居薬品から当該損害賠償請求権を譲り受けたのであるから、原告においては、被告らの特許権侵害行為により受けた原告の損害と鳥居薬品の損害とを併せて請求することとなるが、実質的にみれば、原告と鳥居薬品の各損害は、本件特許を利用した医薬品の製造販売を行う共同事業体の損害であって、損害額の立証が困難であることは特許権者の受けた損害

と同様であるから、鳥居薬品の受けた損害部分についても特許法102条1項を類推適用し算定することができるものと解される。

2 争点9（単位数量当たりの利益の額）について

5 (1) 原告は、特許法102条1項に基づき、被告らの特許権侵害行為により被った原告と鳥居薬品の各損害を請求する。原告は、原薬（TRK820）を製造し製剤化（原告製剤）して鳥居薬品に提供し、鳥居薬品は特約店に原告製剤を販売しているところ、原告の鳥居薬品に対する売上額は、原告の限界利益の算定上、利益として考慮されるが、当該売上額は、鳥居薬品の限界利益算定においては、変動費として鳥居薬品による売上額から控除される関係にあるから、同じ原告製剤について同じ利益が二重に計上されることはない。したがって、原告製剤の譲渡数量に、原告と鳥居薬品のそれぞれの「単位数量当たりの利益の額」を算定し加算しても二重請求にはならないというべきである。

15 そして、前提事実(7)のとおり、原告は、原告及び鳥居薬品における各「単位数量当たりの利益の額」の算定過程を提示するところ、当該算定過程及び算定結果に特段不合理な点は認められない。よって、原告製剤の「単位数量当たりの利益の額」は、別紙8のとおり、原告における「単位数量当たりの利益の額」と鳥居薬品における「単位数量当たりの利益の額」を合算した額となる。

20 (2) 被告らの主張について

ア 被告らは、原告は、原告製剤を製造するにとどまるから、原告の損害は、実施料相当額の範囲となり、特許権者である原告の損害賠償請求と独占的通常実施権者である鳥居薬品の損害賠償請求とを二重に加算することはできないなどと主張する。

25 しかしながら、前記したところによれば、原告は、鳥居薬品に対し独占的に供給する原告製剤の売上により利益を得ている。当該売上は、鳥居薬

品による原告製剤の販売量と連動しており、当該販売量は、通常、被告製剤の製造販売により影響を受けることになることが推認される（これを覆すに足る証拠はない。）。すなわち、被告らの侵害行為により、原告に販売量減少による逸失利益が発生するという関係が認められる限り、相当因果関係のある原告の損害が実施料相当額の範囲に限定されるということとはできない。また、前記したところによれば、原告と鳥居薬品の損害賠償請求を加算したとしても、同じ利益を二重に請求することにはならない。よって、被告らの主張を採用することはできない。

イ 被告らは、原告における「単位数量当たりの利益の額」の算定に当たり、
原薬（ＴＲＫ８２０）の製造に固有の直接経費（電気料、水道料、人件費
等）を計上すべきなどと主張する。

[illegible]

20

25

[illegible]

3 争点10（販売することができないとする事情の有無及び当該事情に相当する数量等）について

(1) 前提事実(8)のとおり、平成30年6月15日から令和4年10月までにおいて、被告沢井製薬による被告製剤の販売数量総数が、別表1の「原告の主張」の「透析用途」「肝用途」の各「販売数量」欄記載の数量の合計数量であること、また、被告扶桑薬品による被告製剤の販売数量総数が、別表2の「原告の主張」の「透析用途」「肝用途」の各「販売数量」欄記載の数量の合計数量であることについては、当事者間に争いがない。

原告は、被告製剤の透析用途及び肝用途の用途割合について、保険データベース（D e S Cデータ）を分析した専門家の鑑定意見（甲 3 7 2、3 7 3〔D「鑑定意見書」令和 5 年 6 月 2 日付け〕）に基づいて推計しているところ、被告らは、原告が当初主張していた原告製剤の用途割合により算定することを認めたから自白が成立しており、また、販売数量のごく一部にすぎないD e S Cデータの数値のみを基に用途割合を推計することは経験則に反するなどと主張する。

しかしながら、販売された被告製剤の用途割合（透析用途、肝用途）を直

接立証する証拠がない場合において、原告が当初主張した用途割合の推計方法について被告らが争わないと述べたとしても、損害の算定方法の一部について同意したにすぎず、主要事実について自白が成立したということとはできない。したがって、被告らの自白の主張は採用することができない。また、
5 専門家の鑑定意見（甲 3 7 3）は、被告製剤の透析用途・肝用途の用途割合を検討するに当たり、D e S C データのうち、被告製剤の調剤記録のある患者を抽出した上、そのうち「肝疾患（正確には肝・胆疾患）の病名がある患者を「肝疾患の患者」に、腹膜透析・血液透析関連の診療行為が記録されている患者を「透析患者」に分類した上で、各月ごとに全体の調剤件数に対する肝・胆疾患の割合を算出する方法で推計したとし、また、D e S C データ
10 は、組合健康保険だけでなく国民健康保険、後期高齢者医療制度のデータを保持していることから、実態を反映しているものと判断して、そのデータを用いたとしており、分析の基礎となる資料の選択及び分析方法において不合理な点は認められない。被告らは、販売数量の一部に係る D e S C データを用いることの不当をいうが、保険者における被告製剤の調剤状況を反映する
15 ものとして、透析用途及び肝用途の用途割合を把握するものとして特に不合理なものとはいえず、被告らの主張を採用することはできない。

(2) 次に、被告らは、原告には、特許法 1 0 2 条 1 項 1 号の「特許権者又は専用実施権者が販売することができないとする事情」として、先発医薬品（原告製剤）と後発医薬品（被告製剤）においては、後発医薬品の販売促進を行う国家施策の存在や、先発医薬品と後発医薬品の薬価・市場実勢価格の価格差、市場における代替品となる競合品の存在、被告らの営業努力・ブランド力、先発医薬品と後発医薬品の特許発明・特許発明以外の特徴等を主張するので、以下検討する。

(3) まず、特許法 1 0 2 条 1 項は、民法 7 0 9 条に基づき販売数量減少による逸失利益の損害賠償を求める際の損害額の算定方法について定めた規定であ

り、特許法 102 条 1 項 1 号において、侵害者の譲渡した物の数量に特許権者等がその侵害行為がなければ販売することができた物の単位数量当たりの利益額を乗じた額を、特許権者等の実施の能力の限度で損害額とし、譲渡数量の全部又は一部に相当する数量を特許権者等が販売することができないとする事情を侵害者が立証したときは、当該事情に相当する数量に応じた額を控除するものと規定して、侵害行為と相当因果関係のある販売減少数量の立証責任の転換を図ることにより、より柔軟な販売減少数量の認定を目的とする規定である。そして、「販売することができないとする事情」は、侵害行為と特許権者等の製品の販売減少との相当因果関係を阻害する事情をいい、例えば、①特許権者と侵害者の業務態様や価格等に相違が存在すること（市場の非同一性）、②市場における競合品の存在、③侵害者の営業努力（ブランド力、宣伝広告）、④侵害品及び特許権者の製品の性能（機能、デザイン等特許発明以外の特徴）に相違が存在することなどの事情がこれに該当するというべきである（知財高裁平成 31 年（ネ）第 10003 号令和 2 年 2 月 28 日特別部判決参照）。

- (4) 次に、前提事実に加え、掲記の証拠及び弁論の全趣旨によれば、以下の各事実が認められる。

ア 代替品等に関する事情

いわゆる止痒剤には、原告製剤及び被告製剤以外にも多様なものがあるところ、ナルフラフィン製剤は、中枢神経系に作用する薬理作用を発揮し、既存治療で効果不十分な場合に使用される（甲 406、407、乙ハ 26）。

また、有効成分がナルフラフィン塩酸塩の後発医薬品（なお、被告ら以外のは大半はカプセル剤である。）も複数存在するところ（乙ハ 26）、ナルフラフィン製剤については、原告製剤（OD錠）の上市から 1 年後である平成 30 年 6 月中旬頃には、原告製剤（OD錠）とレミッチカプセルの販売数量比が●●●となり（甲 335）、被告製剤が同月 15 日に上市された

後も、OD錠のシェアが増加する一方、カプセルのシェアが減少し、OD錠のシェアが約●●●以上であることが指摘されている（甲４２２）。なお、剤形としてのOD錠については、一般に、水なしで服用することができる利便性から、嚥下能力の低下した高齢者の使用割合の高い薬剤や、泌尿器生殖器系の薬剤で水分制限されているものにおいて、OD錠のシェアが高くなっているところ、ナルフラフィン製剤の服用対象疾患（透析が必要となる腎疾患、慢性肝疾患）の患者は、いずれも６０歳以上の高齢者が過半数を超えており（甲４０９、４１０）を、かつ、これらの疾患は水分摂取量制限を要することがあるから、ナルフラフィン製剤OD錠は、その多くの服用対象疾患の患者の特徴に沿う剤形の薬剤というメリットがある（甲４２０）。

さらに、ナルフラフィン製剤OD錠の市場においては、平成３０年６月１５日から令和４年１１月２１日まで、原告製剤の消化数量の減少と被告製剤の販売数量の増加との間には統計的相関関係があることが指摘されている（甲４２１、４２２）。

イ 後発医薬品の普及促進等の施策に関する事情

我が国では、平成２９年６月、閣議決定により、後発医薬品の使用割合を令和２年９月までに８０％とするなどの方針が確認され（乙ハ２８）、保険薬局においても、処方箋の変更不可欄に医師の署名がない限り患者の選択に基づき先発医薬品に変えて後発医薬品を調剤できるようになっていたが（乙ハ２９、３１～３３）、後発医薬品の普及促進等の施策がとられ（乙ハ３０、３４）、市場における後発医薬品の使用割合は、平成３０年９月には７２．６％、令和４年９月には７９％となっている（乙ハ３７）。

ウ 価格差に関する事情

薬価は、平成３０年６月時点で、後発医薬品である被告製剤及び他社の医薬品（OD錠、カプセル錠）は、先発医薬品である原告製剤の薬価の約

41%であり、令和4年11月には、薬価が約21%の後発医薬品もある
(乙ハ40、41)。

そして、低所得者や高齢者にとって医療保険の自己負担額は生活に大きく影響することが見込まれるところ(乙37)、ナルフラフィン製剤を服用する慢性腎疾患・肝疾患の患者は、高額療養費制度等において長期高額疾病患者の負担軽減措置等を受けることが見込まれ、このうち人工透析を行う慢性腎不全の患者等においては、自己負担限度額は1万円(一定以上の所得のある者は2万円)とされる(甲425、426)。また、肝炎治療としての抗ウィルス治療においても、医療費助成により患者等の自己負担限度額は1万円(一定以上の所得のある者は2万円)とされる(甲427)。このような場合には患者の負担額が抑制されることになる。そして、先発品から後発品への置き換わりが進まない理由の一つとして、薬剤によっては、医療費助成制度の存在により、患者自身が、後発品を選ぶインセンティブが働かない場合があることなども指摘されている(甲429)。

エ 被告らのブランド力等に関する事情

被告沢井製薬は、「日経BP」(2023年11月号)の「後発企業の支持率ランキング」において好感を持っている後発医薬品会社の1位であり、長年1位を維持し(乙ハ44)、2021年度製薬企業の決算における「医療用医薬品売上高(国内)」でも15位である(乙ハ45)。また、被告扶桑薬品は、「医薬経済WEB」(2021年5月号)で「透析剤でシェアトップを確保」と紹介され、半世紀にわたり人工腎臓用透析剤のトップブランドの座にあるとされる(乙ハ46)。

オ 特許発明以外の特徴等に関する事情

原告、本件特許を実施し原告製剤を製造販売するに当たり、高田製薬の発明の名称「口腔内速崩壊錠」とする特許(特許第5337430号)の実施許諾を得ている(乙ハ56、57)。また、原告製剤と被告製剤は、ナ

ルフラフィン塩酸塩の安定性を獲得する添加剤において異なっている。

(5) 以上を前提に検討すると、次のとおりいうことができる。

5 ア 止痒剤には多様なものが存するものの、ナルフラフィン製剤は、中枢神経系に作用することを特徴とし、既存治療で効果不十分な場合に投与されるから、他の種類の止痒剤とは市場を異にするものと認められ、ナルフラフィン製剤と他の種類の止痒剤とが同一市場で競合することはない。また、ナルフラフィン製剤にはOD錠とカプセルの剤形のものがあるが、原告製剤（OD錠）が上市されて1年後には、原告の医薬品におけるOD錠とカプセルの販売数量比率は●●●となり、被告製剤（OD錠）が上市された後もOD錠のシェアは約●●●以上であること、OD錠は、服用に水を必要としないという利便性があり、当該利便性は、ナルフラフィンの服用を要する患者の特徴（嚥下能力が低下している高齢者、取水制限等がある患者）に沿うものであることが認められるから、カプセルがOD錠に代替し得るということとはできず、ナルフラフィン製剤のOD錠はカプセルとは市場を異にすると考えられる。結局、ナルフラフィン製剤OD錠である原告製剤について、被告製剤以外の競合品や代替品は見当たらないのであり、現に前記のとおり、ナルフラフィン製剤OD錠の市場では、原告製剤の消化数量の減少と被告製剤の販売数量の増加については、統計的相関関係が認められることが指摘されている。

20 イ 確かに、我が国では後発医薬品の普及促進策が進められていることや、平成30年6月時点で、被告製剤の薬価は原告製剤の薬価の約41%以下であったこと等が認められる。しかし、他方で、ナルフラフィン製剤を服用する慢性腎疾患・肝疾患の患者は、高額療養費制度等において長期高額疾病患者の負担軽減措置等を受けることが見込まれ、このような場合には、
25 患者の医療保険の自己負担額が多額にならないことから、患者において後発品を選ぶインセンティブが働かず、先発医薬品から後発医薬品への置き

5 換わりが進まない場合があることが指摘されている。そうすると、一般的に後発医薬品の普及促進策が推進されているからといって、本件において当該後発医薬品の普及促進策の存在や原告製剤と被告製剤との形式的な価格差を理由に、侵害行為がなかった場合に、原告が被告製剤と同じ数量を販売することができなかったはずであるとはにわかに認めることはできず、他にこれを認めるに足りる的確な証拠はない。

10 ウ 被告らは、カプセルの剤形のナルフラフィン製剤が市場における競合品となることを主張するが、前記のとおり、両者は市場を異にするというべきであるから、同主張は、その前提を欠くものであり、採用することができない。

15 エ 被告らは、原告製剤が高田製薬の特許を利用して製造されていることや、被告製剤には原告製剤とは異なる添加剤が使用されていることを主張するが、まず、原告製剤は高田製薬の特許の実施許諾を得て現に製造することができている以上、高田製薬の特許の存在が「販売することができないとする事情」に該当することはない（被告製剤の売上に高田製薬の特許が貢献していたわけでもない。）。本件特許に係る発明は、医薬品の有効成分、効能・効果に関する医薬用途発明として被告製剤の全体に実施されており、被告製剤の一部にのみ実施されていたわけではないから、特許権の部分実施を理由として、損害賠償額を減額する理由もない。さらに、被告製剤がその添加剤等において特徴的であることを理由に、ナルフラフィン製剤OD錠市場で優位に立っていたことを認めるに足りる証拠もないから、被告ら
20 の主張する事情は、いずれも侵害行為と特許権者等の製品の販売減少との相当因果関係を阻害する事情にはならないというべきである。

25 オ 被告らは、被告らの営業努力やブランド力の存在を指摘し、被告らには後発医薬品会社として一定の知名度や好感度があることは認められるが、そのことが、ナルフラフィン製剤OD錠市場において、対象疾患を有する

患者又はその医療機関が原告製剤ではなく被告製剤を選択する動機となっていたことを認めるに足りる証拠はない。そもそも、OD錠がナルフラフィン製剤の服用を要する多くの慢性腎疾患・肝疾患の患者の特徴に沿う剤形の薬剤であることを前提とすると、被告製剤が市場に存在しなければ原告製剤が購入されていた蓋然性が高く、被告製剤を購入した需要層のうち、被告らの営業活動やブランド力により購入するに至ったが、原告製剤であれば購入しなかったであろうという需要層がどれだけ存在するのかは疑問である。また、具体的にそのような需要層が存在することを認めるに足りる主張立証もない。したがって、被告らの主張する営業努力やブランド力は一般論を述べたものにすぎず、本件において、「販売することができないとする事情」になると認めることはできない。

カ その他、被告らは、被告製剤の製造販売に至るまでの承認等の経緯等に照らし、被告らには故意・重過失は認められないから、特許法102条5項により軽過失を斟酌すべきであるとか、適正な実施料の算定の際に考慮される「当該特許発明自体の価値や他のものによる代替可能性」「特許権者と侵害者との競業関係」「販売価格」等も、減額すべき事情に該当する旨主張するが、これらの事情は、いずれも侵害行為と特許権者等の製品の販売減少との相当因果関係を阻害する事情に当たるものとはいえない。

よって、被告らの主張を採用することはできない。

(6) 以上によれば、原告について特許102条1項1号の「販売することができないとする事情」を認めることはできない。

4 争点11（適正な実施料）について

(1) 原告は、本件特許権の存続期間中に製造されたが未譲渡の被告製剤については、原告の損害を特許法102条3項に基づき算定すべきであり、適正実施料率は20%を下らないと主張するのに対し、被告らは、適正な実施料率は3～5%程度とされるべきであるなどと主張する。

(2) そこで検討するに、特許法 102 条 3 項所定の「その特許発明の実施に対し受けるべき金銭の額に相当する額」に関し、実施に対し受けるべき料率は、
①当該特許発明の実際の実施許諾契約における実施料率や、それが明らかでない場合には業界における実施料の相場等も考慮に入れつつ、**②**当該特許発明自体の価値すなわち特許発明の技術内容や重要性、他のものによる代替可能性、**③**当該特許発明を当該製品に用いた場合の売上げ及び利益への貢献や侵害の態様、**④**特許権者と侵害者との競業関係や特許権者の営業方針等訴訟に現れた諸事情を総合考慮して、合理的な料率を定めるべきである（知財高裁平成 30 年（ネ）第 10063 号令和元年 6 月 7 日特別部判決参照）。そして、同条 3 項に規定する「特許発明の実施に対し受けるべき金銭の額に相当する額」を認定するに当たっては、特許権者等が、自己の特許権等に係る特許発明の実施の対価について、当該特許権等の侵害があったことを前提として当該特許権等を侵害した者との間で合意をするとしたならば、当該特許権者等が得ることとなるその対価を考慮することができるものである（同条 4 項参照）。

(3) 前記１(２)のとおり、
また、アンケート調査に基づく各業界におけるロイヤルティ料率の調査研究によれば、平成２２年３月時点で「バイオ・製薬」業界のロイヤルティ料率は、最小値０．５％、最大値３２．５％、平均６．０％であるが（甲３７０）、調査結果の再整理後には、「製薬」業界のロイヤルティ料率は、最小値０．５％、最大値１４．５％、平均５．９％であるから（甲３７１）、本件では「製薬」業界のみのロイヤルティ料率を参考にするのが相当である。また、前記のとおり、本件特許は医薬用途特許であり、本件発明は「一般式（Ⅰ）」で表される「オピオイドκ受容体作動性化合物」（ナルフラフィン）「を有効成分とする止痒剤」という医薬品の有効成分及び効能・効果を内容

とするものであるところ、本件発明に係る医薬品は、既存治療で効果不十分な場合に限って使用されるから、他の止痒剤による代替可能性はないという意味において、その重要性が認められる。加えて、本件発明は、医薬品としての被告製剤全体に実施されていることからその売上及び利益への貢献度は高い。そして、侵害態様においても、原告製剤と被告製剤は、有効成分だけでなく剤形も同一の競合品として製造販売されているものである。これらの点を踏まえると、特許権侵害者と事後的に合意をすれば特許権者が得ることとなる対価は（特許法102条4項）、通常よりも高額になるものと認められるから、本件における適正な実施料率は、9%と認めるのが相当である。

(4) そうすると、本件特許権の存続期間中に製造されたが未譲渡の被告製剤に係る原告の特許法102条3項に基づく損害額は、次のとおりとなる（未譲渡の被告製剤の各在庫数量は、前記補正の上引用した原判決の前提事実(8)イのとおりであり、当事者間において実質的に争いはない。）。

ア 被告沢井製薬

令和4年11月21日時点における販売価格（仕切り価格）●●●●●●●●●●
●●●●×未譲渡の在庫数量●●●●●●●●●●×0.09＝1億2774万5424円

イ 被告扶桑薬品

令和4年11月21日時点における販売価格（仕切り価格）●●●●●●●●●●
●●●●×未譲渡の在庫数量●●●●●●●●●●×0.09＝2734万2421円（1円未満切捨て。以下、同じ）

5 争点12（消費税相当額を加算して損害を算定することの可否）について

(1) 消費税法4条1項は「国内において事業者が行った資産の譲渡等…には、この法律により、消費税を課する。」と定め、同法2条1項8号は「資産の譲渡等」につき「事業として対価を得て行われる資産の譲渡及び貸付け並びに

役務の提供（代物弁済による資産の譲渡その他対価を得て行われる資産の譲渡若しくは貸付け又は役務の提供に類する行為として政令で定めるものを含む。）をいう。」と定義する。そして、消費税法基本通達５－２－５（乙ハ６５）は「損害賠償金のうち、心身又は資産につき加えられた損害の発生に伴い受けるものは、資産の譲渡等の対価に該当しないが、例えば、次に掲げる損害賠償金のように、その実質が資産の譲渡等の対価に該当すると認められるものは資産の譲渡等の対価に該当することに留意する。」とし、「無体財産権の侵害を受けた場合に加害者から当該無体財産権の権利者が収受する損害賠償金」を例として掲げている。

本件において、原告は、被告らが販売した被告製剤については、特許法１０２条１項に基づいて損害額を算定し、被告らが製造し未譲渡の被告製剤については、同条３項に基づいて損害額を算定している。

このうち、特許法１０２条１項に基づく損害額については、原告は、同条１項１号の文言に従い、被告らが販売した被告製剤の数量に、原告の単位数量当たりの利益の額を乗じているところ、同号は、侵害行為がなければ、原告は被告らが販売した被告製剤の数量と同じ数量の原告製剤を販売することができたはずであるという考え方にに基づき、原告の逸失利益に相当する損害額の算定方法を定めたものである。この損害額の算定は、原告が被告らに対し資産の譲渡等を行ったと仮定した場合の対価相当額を計算しているわけではなく、あくまでも被告らの侵害行為がなかった場合の市場における原告製剤の販売による得べかりし利益の全体の額を、便宜、被告製剤の販売数量に原告製剤の単位当たり利益を乗ずる方法により計算するものであって、当該単位当たり利益は譲渡の対価とは異なるものである。したがって、当該損害額による賠償金は、形式的には前記消費税法基本通達にいう「無体財産権の侵害を受けた場合に加害者から当該無体財産権の権利者が収受する損害賠償金」ではあっても、「その実質が資産の譲渡等の対価」に該当すると解するこ

とは困難である。同基本通達は、行政庁内部の文書であって、当裁判所を法的に拘束するものではない。消費税法4条1項の解釈として、本件における特許法102条1項に基づく損害賠償金が「資産の譲渡等の対価」とであると解することはできないというべきであるから、当該損害賠償金に消費税を上乗せすべきであるとの原告の主張は採用することができない（なお、被告らは、被告製剤を販売して利益を得ているが、当該被告製剤の販売に係る消費税は、その購入者が負担し、納税義務者である被告ら事業者が別途納税しているはずであるから、その限度では既に対象となる消費経済活動に係る消費税は納付されている。これに加えて、特許法102条1項に基づく損害賠償金に消費税を課すと、実質的にみて二重に消費税を課すのと同様の結果となるということもできる。）。
5
10

他方、特許法102条3項に基づく損害額については、事後的ではあるが、特許権侵害者と事後的に合意をすることとしたならば特許権者が得ることとなる対価を損害額として計算するものであるから、実質的にみて、特許権利用の対価を事後的に定めるものとみることは可能であり、被告らが事前の合意により実施料を支払っていた場合には、当然、当該実施料に係る消費税を負担していたはずであるから、事後的に対価が定められた場合に消費税の負担を免れるべきであるとする理由もない。そうすると、後者については、消費税法4条1項の解釈として、資産の譲渡等の対価に該当すると解しても不自然ではなく、このように解した場合には、原告においては同法5条1項により消費税を納める義務があることになり、現に原告は消費税相当額を含めて損害賠償を請求している。これらの点を踏まえると、本件における特許法102条3項に基づく損害賠償については、認容すべき損害額の算定に当たり、本件口頭弁論終結時における消費税相当額を加算するのが相当というべきである。
15
20
25

(2) 以上によれば、消費税を考慮した原告の損害額は、次のとおりとなる。

ア 特許法 102 条 1 項に基づく損害は、別表 1 及び別表 2 の「裁判所認容額」「小計」「合計額（税抜）」欄記載の各金額となる。

イ 消費税相当金額を加算した後の特許法 102 条 3 項に基づく損害は、次のとおりとなる。

5 (ア) 被告沢井製薬について

1 億 4 0 5 1 万 9 9 6 6 円 = 1 億 2 7 7 4 万 5 4 2 4 円 × 1. 1

(イ) 被告扶桑薬品について

3 0 0 7 万 6 6 6 3 円 = 2 7 3 4 万 2 4 2 1 円 × 1. 1

6 争点 13（原告の損害額）について

10 (1) 被告らの特許権侵害行為による原告の損害は、特許法 102 条 1 項に基づく損害は、前記 5 (2) アのとおりであり、同条 3 項に基づく損害は前記 5 (2) イのとおりである。

(2) 被告らの特許権侵害行為と相当因果関係の認められる弁護士費用は、損害額の 1 割相当額と認められる。

15 ア 特許法 102 条 1 項に基づく各損害に係る弁護士費用相当額は、別表 1 及び 2 の各「裁判所認容額」の項目中の各「弁護士費用」欄記載のとおりである。

イ 特許法 102 条 3 項に基づく各損害に係る弁護士費用相当額及びこれを前記 5 (2) イ (ア) (イ) の各損害額に加算した後の損害額は、次のとおりである。

20

(ア) 被告沢井製薬について

弁護士費用相当額

① 1 4 0 5 万 1 9 9 7 円 = 1 億 4 0 5 1 万 9 9 6 6 円 × 0. 1

弁護士費用相当額加算後の同項に基づく損害額

25

② 1 億 5 4 5 7 万 1 9 6 3 円 = 前記 5 (2) イ (ア) + ①

(イ) 被告扶桑薬品について

弁護士費用相当額

① 300万7666円 = 300万6663円 × 0.1

弁護士費用相当額加算後の同項に基づく損害額

② 330万84329円 = 前記5(2)イ(イ) + ①

- 5 (3) 以上によれば、弁護士費用相当額も含めた原告の損害は、別表1及び別表2の「裁判所認容額」の各「特許法102条1項による損害額合計」欄と「特許法102条3項による損害額合計」欄記載の各金員を合算した「損害額合計」欄記載の各金額となる。そして、遅延損害金は、特許法102条1項による損害については、民法404条2項及び419条1項本文（令和2年4月10 1日前に遅滞となった分については、平成29年法律第44号附則17条3項、同法による改正前の民法404条及び419条1項本文）により、別表1及び別表2の「裁判所認容額」の各「合計損害額」欄記載の各金員に対する各「支払期日」欄記載の日から支払済みまで各「利率（年）」欄記載の割合による金員となり、特許法102条3項による損害については、令和4年15 11月21日から支払済みまで年3%の割合による金員となる。

7 小括

以上によれば、原告の被告らに対する各損害賠償請求は、別紙「裁判所認容額目録」記載の金員の支払を求める範囲で理由があるから、その限度で認容すべきものであり、その余の請求は理由がないから棄却すべきものである。

20 第7 結論

よって、原判決は一部相当でないからこれを変更することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第2部

5

裁判長裁判官

清水響

10

裁判官

菊池絵理

15

裁判官

頼晋一

(別紙)

裁判所認容額目録

1 被告沢井製薬

被控訴人（1 審 A 事件被告）沢井製薬株式会社は、控訴人に対し、1 4 2 億 9
5 0 9 3 万 9 2 9 1 円並びにうち別表 1 の「裁判所認容額」「合計損害額」欄記載の
各金額に対する同別表 1 「裁判所認容額」「支払期日」欄記載の各日から各支払済
みまで同別表 1 の「裁判所認容額」「利率（年）」欄記載の各割合による金員及び
うち 1 億 5 4 5 7 万 1 9 6 3 円に対する令和 4 年 1 1 月 2 1 日から支払済みまで
年 3 % の割合による金員

10

2 被告扶桑薬品

被控訴人（1 審 B 事件被告）扶桑薬品工業株式会社は、控訴人に対し、7 4 億
7 2 8 7 万 8 8 3 8 円並びにうち別表 2 の「裁判所認容額」「合計損害額」欄記載
の各金額に対する同別表 2 「裁判所認容額」「支払期日」欄記載の各日から各支払
15 済みまで同別表 2 の「裁判所認容額」「利率（年）」欄記載の各割合による金員及
びうち 3 3 0 8 万 4 3 2 9 円に対する令和 4 年 1 1 月 2 1 日から支払済みまで年
3 % の割合による金員

3 訴訟費用の負担

20 訴訟費用は、第 1 、 2 審を通じ、これを 1 0 分し、その 9 を被控訴人らの負担
とし、その余を控訴人の負担とする。

裁判所認容額					
小計					
合計額（税抜）	弁護士費用 相当損害金	合計損害額	支払期日	利率 （年）	
202,679,787	20,267,978	222,947,765	平成30年6月30日	5%	
121,506,560	12,150,656	133,657,216	平成30年7月31日	5%	
170,999,091	17,099,909	188,099,000	平成30年8月31日	5%	
106,720,409	10,672,040	117,392,449	平成30年9月30日	5%	
167,288,862	16,728,886	184,017,748	平成30年10月31日	5%	
164,632,832	16,463,283	181,096,115	平成30年11月30日	5%	
203,810,181	20,381,018	224,191,199	平成30年12月31日	5%	
170,883,383	17,088,338	187,971,721	平成31年1月31日	5%	
165,788,335	16,578,833	182,367,168	平成31年2月28日	5%	
181,059,249	18,105,924	199,165,173	平成31年3月31日	5%	
272,600,130	27,260,013	299,860,143	平成31年4月30日	5%	
176,842,695	17,684,269	194,526,964	令和1年5月31日	5%	
195,453,336	19,545,333	214,998,669	令和1年6月30日	5%	
232,147,641	23,214,764	255,362,405	令和1年7月31日	5%	
190,627,328	19,062,732	209,690,060	令和1年8月31日	5%	
201,959,743	20,195,974	222,155,717	令和1年9月30日	5%	
252,696,795	25,269,679	277,966,474	令和1年10月31日	5%	
216,098,551	21,609,855	237,708,406	令和1年11月30日	5%	
270,051,244	27,005,124	297,056,368	令和1年12月31日	5%	
202,935,290	20,293,529	223,228,819	令和2年1月31日	5%	
183,875,566	18,387,556	202,263,122	令和2年2月29日	5%	
203,892,418	20,389,241	224,281,659	令和2年3月31日	5%	
295,706,397	29,570,639	325,277,036	令和2年4月30日	3%	
161,633,381	16,163,338	177,796,719	令和2年5月31日	3%	
214,216,875	21,421,687	235,638,562	令和2年6月30日	3%	
246,636,002	24,663,600	271,299,602	令和2年7月31日	3%	
212,840,398	21,284,039	234,124,437	令和2年8月31日	3%	
216,137,781	21,613,778	237,751,559	令和2年9月30日	3%	
260,883,571	26,088,357	286,971,928	令和2年10月31日	3%	
233,497,832	23,349,783	256,847,615	令和2年11月30日	3%	
300,092,635	30,009,263	330,101,898	令和2年12月31日	3%	
34,736,910	3,473,691	38,210,601	令和3年1月5日	3%	
163,378,678	16,337,867	179,716,545	令和3年1月31日	3%	
165,584,843	16,558,484	182,143,327	令和3年2月28日	3%	
283,732,651	28,373,265	312,105,916	令和3年3月31日	3%	
334,788,143	33,478,814	368,266,957	令和3年4月30日	3%	
221,802,861	22,180,286	243,983,147	令和3年5月31日	3%	
251,856,341	25,185,634	277,041,975	令和3年6月30日	3%	
295,814,258	29,581,425	325,395,683	令和3年7月31日	3%	
272,775,078	27,277,507	300,052,585	令和3年8月31日	3%	
258,763,106	25,876,310	284,639,416	令和3年9月30日	3%	
292,117,347	29,211,734	321,329,081	令和3年10月31日	3%	
280,375,105	28,037,510	308,412,615	令和3年11月30日	3%	
355,384,643	35,538,464	390,923,107	令和3年12月31日	3%	
241,497,619	24,149,761	265,647,380	令和4年1月31日	3%	
189,540,735	18,954,073	208,494,808	令和4年2月28日	3%	
256,600,022	25,660,002	282,260,024	令和4年3月31日	3%	
362,998,895	36,299,889	399,298,784	令和4年4月30日	3%	
251,422,036	25,142,203	276,564,239	令和4年5月31日	3%	
289,386,556	28,938,655	318,325,211	令和4年6月30日	3%	
296,307,292	29,630,729	325,938,021	令和4年7月31日	3%	
305,034,483	30,503,448	335,537,931	令和4年8月31日	3%	
292,014,437	29,201,443	321,215,880	令和4年9月30日	3%	
759,136,709	75,913,670	835,050,379	令和4年10月31日	3%	
特許法102条1項による損害額合計		14,136,367,328			
特許法102条3項による損害額合計		154,571,963	令和4年11月21日	3%	
損害額合計		14,290,939,291			

● (省略) ●

別表 2				
裁判所認容額				
小計				
合計額 (税抜)	弁護士費用 相当損害金	合計損害額	支払期日	利率 (年)
65,497,169	6,549,716	72,046,885	平成30年6月30日	5%
67,345,438	6,734,543	74,079,981	平成30年7月31日	5%
74,368,860	7,436,886	81,805,746	平成30年8月31日	5%
68,673,454	6,867,345	75,540,799	平成30年9月30日	5%
91,619,368	9,161,936	100,781,304	平成30年10月31日	5%
103,352,453	10,335,245	113,687,698	平成30年11月30日	5%
109,084,018	10,908,401	119,992,419	平成30年12月31日	5%
90,202,289	9,020,228	99,222,517	平成31年1月31日	5%
95,994,705	9,599,470	105,594,175	平成31年2月28日	5%
91,070,440	9,107,044	100,177,484	平成31年3月31日	5%
140,772,443	14,077,244	154,849,687	平成31年4月30日	5%
95,937,717	9,593,771	105,531,488	令和1年5月31日	5%
93,496,977	9,349,697	102,846,674	令和1年6月30日	5%
120,206,437	12,020,643	132,227,080	令和1年7月31日	5%
92,359,814	9,235,981	101,595,795	令和1年8月31日	5%
113,010,371	11,301,037	124,311,408	令和1年9月30日	5%
119,441,652	11,944,165	131,385,817	令和1年10月31日	5%
109,719,657	10,971,965	120,691,622	令和1年11月30日	5%
136,533,344	13,653,334	150,186,678	令和1年12月31日	5%
108,317,835	10,831,783	119,149,618	令和2年1月31日	5%
86,314,972	8,631,497	94,946,469	令和2年2月29日	5%
109,754,331	10,975,433	120,729,764	令和2年3月31日	5%
144,047,341	14,404,734	158,452,075	令和2年4月30日	3%
85,505,959	8,550,595	94,056,554	令和2年5月31日	3%
99,989,789	9,998,978	109,988,767	令和2年6月30日	3%
116,178,808	11,617,880	127,796,688	令和2年7月31日	3%
104,057,588	10,405,758	114,463,346	令和2年8月31日	3%
109,152,609	10,915,260	120,067,869	令和2年9月30日	3%
115,244,036	11,524,403	126,768,439	令和2年10月31日	3%
108,104,843	10,810,484	118,915,327	令和2年11月30日	3%
131,648,771	13,164,877	144,813,648	令和2年12月31日	3%
12,648,641	1,264,864	13,913,505	令和3年1月5日	3%
89,540,108	8,954,010	98,494,118	令和3年1月31日	3%
73,696,281	7,369,628	81,065,909	令和3年2月28日	3%
121,587,020	12,158,702	133,745,722	令和3年3月31日	3%
148,782,883	14,878,288	163,661,171	令和3年4月30日	3%
93,443,349	9,344,334	102,787,683	令和3年5月31日	3%
126,645,151	12,664,515	139,309,666	令和3年6月30日	3%
159,908,620	15,990,862	175,899,482	令和3年7月31日	3%
136,309,219	13,630,921	149,940,140	令和3年8月31日	3%
149,010,369	14,901,036	163,911,405	令和3年9月30日	3%
157,247,484	15,724,748	172,972,232	令和3年10月31日	3%
167,147,535	16,714,753	183,862,288	令和3年11月30日	3%
191,928,679	19,192,867	211,121,546	令和3年12月31日	3%
165,188,188	16,518,818	181,707,006	令和4年1月31日	3%
120,332,627	12,033,262	132,365,889	令和4年2月28日	3%
161,324,994	16,132,499	177,457,493	令和4年3月31日	3%
214,212,809	21,421,280	235,634,089	令和4年4月30日	3%
134,044,408	13,404,440	147,448,848	令和4年5月31日	3%
164,737,488	16,473,748	181,211,236	令和4年6月30日	3%
177,182,967	17,718,296	194,901,263	令和4年7月31日	3%
171,696,218	17,169,621	188,865,839	令和4年8月31日	3%
169,003,943	16,900,394	185,904,337	令和4年9月30日	3%
460,827,110	46,082,711	506,909,821	令和4年10月31日	3%
特許法102条1項による損害額合計		7,439,794,509		
特許法102条3項による損害額合計		33,084,329	令和4年11月21日	3%
損害額合計		7,472,878,838		

以下の別紙は添付省略

(別紙 1 売上高)

(別紙 2 1錠当たりの製造原価)

(別紙 3 営業費)

(別紙 4 1錠当たりの利益額)

(別紙 5－1 透析用途に係る売上高)

(別紙 5－2 透析用途に係る物流費用)

(別紙 5－3 透析用途に係る販管費)

(別紙 5－4 透析用途に係る報奨費)

(別紙 5－5 透析用途補償)

(別紙 5－6 販売数量)

(別紙 5－7 透析用途としての控訴人製剤の1錠あたりの利益額)

(別紙 6 肝用途としての控訴人製剤の1錠あたりの利益額)

(別紙 7 複数品目にまたがる費目を按分する際に用いる控訴人製剤等に係る総売上高及び実消化数量)

(別紙 8 単位数量当たりの利益の額(合算))

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年5月27日(2009.5.27)

【特許番号】特許第3531170号(P3531170)

【登録日】平成16年3月12日(2004.3.12)

【特許公報発行日】平成16年5月24日(2004.5.24)

【出願番号】特願平10-524506

【訂正要旨】発明者の氏名の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/54 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

C 0 7 D 279/12 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

C 0 7 D 491/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/54

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/04

C 0 7 D 279/12

C 0 7 D 295/14

C 0 7 D 491/08

Z

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3531170号

(P3531170)

(45) 発行日 平成16年5月24日(2004.5.24)

(24) 登録日 平成16年3月12日(2004.3.12)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A61K 31/54

A61K 31/54

A61K 31/40

A61K 31/40

A61K 45/00

A61K 45/00

A61P 17/04

A61P 17/04

C07D 279/12

C07D 279/12

請求項の数 36 (全 64 頁)

(21) 出願番号 特願平10-524506
 (86) (22) 出願日 平成9年11月21日(1997.11.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1997/004267
 (87) 国際公開番号 W01998/023290
 (87) 国際公開日 平成10年6月4日(1998.6.4)
 審査請求日 平成10年10月19日(1998.10.19)
 (31) 優先権主張番号 特願平8-313476
 (32) 優先日 平成8年11月25日(1996.11.25)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者

東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 長瀬 博

神奈川県鎌倉市梶原2-10-4

(72) 発明者 内海 潤

神奈川県横浜市保土ケ谷区初音ヶ丘17-1-606

(72) 発明者 遠藤 孝

神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4

(72) 発明者 田中 利明

神奈川県逗子市沼間1-11-24

(72) 発明者 亀井 淳三

神奈川県横浜市金沢区柴町394 マリ
 シンティ-金沢文庫C-504

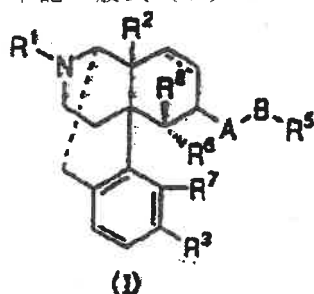
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 止痒剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

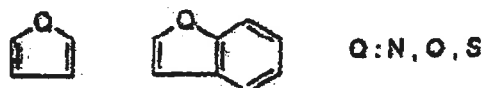
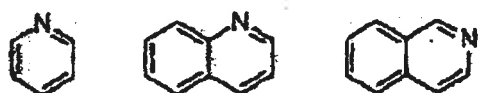
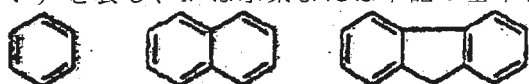
下記一般式(I)



〔式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキルまたは $-NR^9R^{10}$ を表し、 R^9 は水素または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数1から5のアルキルまたは $-C$

(=O) R^{11} —を表し、 R^{11} は、水素、フェニルまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは—XC(=Y)—、—XC(=Y)Z—、—X—または—XS₂O—（ここでX、Y、Zは各々独立してNR⁴、SまたはOを表し、R⁴は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、式中R⁴は同一または異なっているいてもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）、2重結合および/または3重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）を表し、R⁵は水素または下記の基本骨格：



Q: N, O, S



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R⁶は水素、R⁷は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは、R⁶とR⁷は一緒になって—O—、—CH₂—、—S—を表し、R⁸は水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭素数1から5のアルカノイルを表す。また、一般式(I)は(+)体、(−)体、(±)体を含む]で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。

【請求項2】

前記一般式(I)において、R¹がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、R²、R³が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、Aが—XC(=Y)—（ここで、XはNR⁴、S、またはOを表し、YはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）、—XC(=Y)Z—、—X—または—XS₂O—（ここで、XはNR⁴を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR⁴またはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）であり、Bが炭素数1から3の直鎖アルキレンであり、R⁶とR⁷とは一緒になって—O—

ーであり、 R^8 が水素であるものである請求項1記載の止痒剤。

【請求項3】

前記一般式(I)において、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、ZはOを表し、 R^4 は炭素数1から5のアルキルを表す)であるものである請求項2記載の止痒剤。

【請求項4】

前記一般式(I)において、 R^2 が水素または下記の基本骨格：



10

のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい)で表されるものである請求項2記載の止痒剤。

【請求項5】

前記一般式(I)において、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、ZはOを表し、 R^4 は炭素数1から5のアルキルを表す)で表されるものである請求項4記載の止痒剤。

【請求項6】

20

前記一般式(I)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、 R^4 は炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または $-CH_2S-$ であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素であるものである請求項1記載の止痒剤。

【請求項7】

前記一般式(I)において、 R^5 が水素または下記の基本骨格：



30

のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい)で表されるものである請求項6記載の止痒剤。

【請求項8】

前記一般式(I)において、Bが $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ のものである請求項6記載の止痒剤。

【請求項9】

40

前記一般式(I)において、 R^5 が水素または下記の基本骨格：

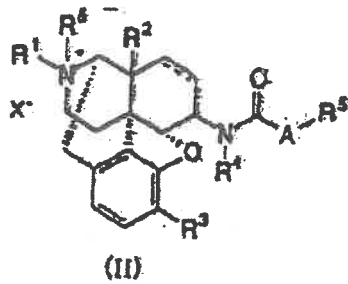


のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい)で表されるものである請求項8記載の止痒剤。

【請求項10】

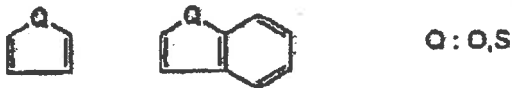
下記一般式(II)

50



[式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^6 は炭素数1から5のアルキル、アリルであり、 X^- はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。

【請求項11】

前記一般式 (II) において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素または炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^6 がメチルであるものである請求項10記載の止痒剤。

【請求項12】

前記一般式 (II) において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項11記載の止痒剤。

【請求項13】

前記一般式 (II) において、 R^5 が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ

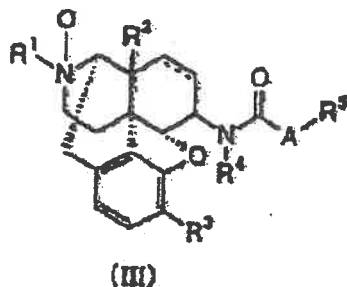
シ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい)で表されるものである請求項11記載の止痒剤。

【請求項14】

前記一般式(II)において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項13記載の止痒剤。

【請求項15】

下記一般式(III)



10

[式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：

20



30



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表す。また、一般式(III)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤。

40

【請求項16】

前記一般式(III)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ で表されるものである

50

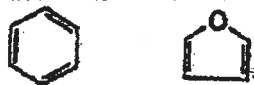
請求項15記載の止痒剤。

【請求項17】

前記一般式 (III) において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項16記載の止痒剤。

【請求項18】

前記一般式 (III) において、 R^5 が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）で表されるものである請求項16記載の止痒剤。

【請求項19】

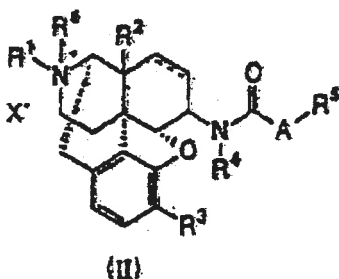
前記一般式 (III) において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項18記載の止痒剤。

【請求項20】

そう痒が皮膚疾患あるいは内蔵疾患に伴うものである、請求項1ないし19のいずれかに記載の止痒剤。

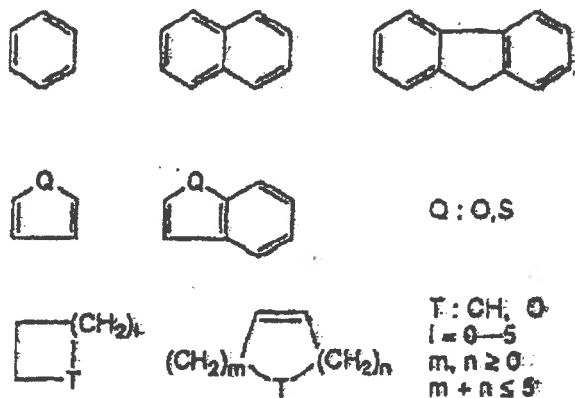
【請求項21】

一般式 (II)



[式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



10

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^6 は炭素数 1 から 5 のアルキルまたはアリルであり、 X^- はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

【請求項 2 2】

R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素または炭素数 1 から 5 の直鎖または分枝アルキルであり、 A が $-CH=CH-$ または $-C \equiv C-$ であり、 R^6 がメチルである請求項 21 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

20

【請求項 2 3】

R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 22 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

【請求項 2 4】

一般式 (II) において、 R^5 が下記の基本骨格：



30

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項 22 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

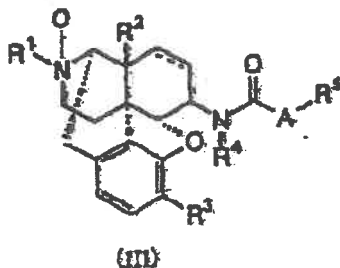
【請求項 2 5】

一般式 (II) において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 24 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

40

【請求項 2 6】

一般式 (III)



50

[式中、

...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：

10



20

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式(III)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項27】

R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素または炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ である請求項26記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

30

【請求項28】

R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項27記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項29】

一般式(III)において、 R^5 が下記の基本骨格：



40

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項27記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項30】

一般式(III)において、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項29記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に

50

許容される酸付加塩。

【請求項 3 1】

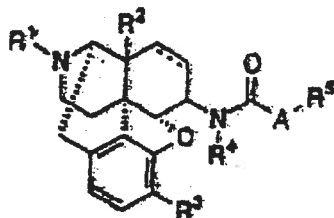
請求項 21 ないし 25 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体を含んでなる医薬。

【請求項 3 2】

請求項 26 ないし 30 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含んでなる医薬。

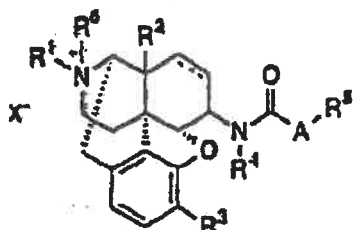
【請求項 3 3】

一般式 (VIII)



(VIII)

で表される 3 級アミンを、アルキル化剤を用いて 4 級アンモニウム塩化することを特徴とする一般式 (II)



(II)

(上記一般式 (VIII) および (II) において、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表し、A は炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



Q: O, S



T: CH, O
I: O, S
 $m, n \geq 0$
 $m+n \leq 5$

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレ

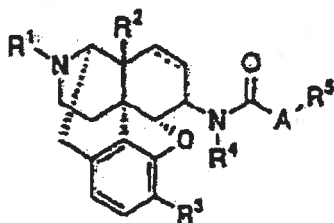
ンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていていてもよい)を表す。)で表される化合物の製造法。

【請求項34】

アルキル化剤が炭素数1から5のヨウ化アルキル、炭素数1から5の臭化アルキル、炭素数1から5の塩化アルキル、炭素数1から5のメタンスルホン酸アルキル、炭素数1から5のジアルキル硫酸、ヨウ化アリル、臭化アリルまたは塩化アリルである請求項33記載の製造法。

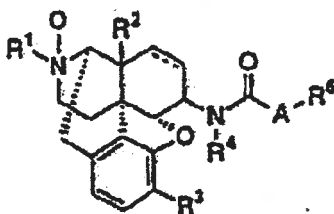
【請求項35】

一般式 (IX)



(IX)

で表される3級アミンを、酸化剤を用いて酸化することの特徴とする一般式 (III) で表される化合物の製造法。

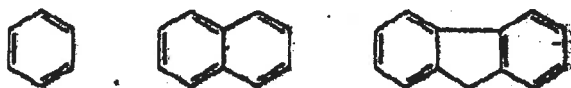


(III)

(上記一般式 (IX) および (III) において、

...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



T: CH, O
| = O - S
m, n ≥ 0
m + n ≤ 5

のいずれかを持つ有機基 (ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニ

トロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表す。)

【請求項36】

酸化剤が有機カルボン酸の過氧化物、過酸化水素、第3ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドまたはオゾンである請求項35記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを含んでなる止痒剤に関する。

10

背景技術

痒み(そう痒)は、皮膚特有の感覚で、炎症を伴う様々な皮膚疾患に多く見られるが、ある種の内科系疾患(悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、痛風、甲状腺疾患、血液疾患、鉄欠乏)や妊娠、寄生虫感染が原因となる場合や、ときには薬剤性や心因性で起きることもある。

痒みは主観的な感覚であるため数量的に客観的に評価することが難しく、痒みの発現メカニズムはまだ十分に解明されていない。

現在のところ、痒みを引き起こす刺激物質としては、ヒスタミン、サブスタンスP、ブラジキニン、プロテイナーゼ、プロスタグランジン、オピオイドペプチドなどが知られている。痒みとしての知覚は、これらの痒み刺激物質が表皮-真皮境界部に存在する多刺激対応性の神経終末(痒み受容器)に作用し、生じたインパルスが脊髄視床路→視床→大脳皮質の順に達することで起こると考えられている(宮地良樹著、皮膚そう痒治療へのアプローチ、p.22、1996、先端医学社)。

20

痒みは患者本人にとっては非常に不快な症状であり、重度の場合には日常生活を営むのにも重大な障害となってくる。痒みの治療には、まず第一に皮膚炎や原因となる基礎疾患の治療が必要となるが、特に皮膚疾患の場合には、掻破によってその症状が悪化するため、痒みそのものに対する治療も同時に行う必要がある。

掻破は、それによって皮膚が傷つけられて皮膚のバリア機能が障害されて、物理的刺激や化学的刺激に対する侵襲や細菌感染を受けやすくなるということで、皮膚炎の最大の増悪因子となる。また、皮膚表皮は薄く弱くなってしまうため、神経が過敏となって、さらに痒みを感じやすくなり、その結果、また掻破を繰り返すという悪循環に陥ることも多い。

30

たとえば、就寝中に痒みを感じて皮膚を掻く時間は、健常人では全睡眠時間の0.1%に過ぎないものの、重症のアトピー性皮膚炎患者では平均24%にも達している。仮に8時間睡眠とすると、約2時間も皮膚を掻きむしっていることになり、この就寝中の掻破がアトピー性皮膚炎を増悪させ、アトピー皮膚形成の一因になっていることが明らかになってきた(日経メディカル、1996年7月10日号、p13)。

このように、特に強い痒みを伴う皮膚疾患においては、そう痒を治療すること自体がそのまま根本治療にもつながると考えられる。

そう痒が治療対象となる具体的な皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠が特に問題となる。

40

このようなそう痒の治療には、内服剤として抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などが主に用いられ、また外用剤としては、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド外用剤、非ステロイド系抗消炎剤、カンフル、メントール、フェノール、サリチル酸、タール、クロタミトン、カプサイシンなど保湿剤(尿素、ヒルドイド、ワセリンなど)が用いられる。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間のかかることや、中枢神経抑制作用(眠気、倦怠感)、消化器系に対する障害などの副作用が問題となっている。一方、外用剤の場合では、止

50

痒効果が十分でないことや特にステロイド外用剤では長期使用における副腎機能低下やリバウンドなどの副作用が問題となっている。

オピオイドと痒みについては、オピオイドが鎮痛作用を有する一方で痒みのケミカルメディエーターとしても機能することが知られていた。 β -エンドルフィンやエンケファリンのような内因性オピオイドペプチドが痒みを起こすことが報告された (B.Fjeller Acta, Dermato-Venereol., 61 (suppl.97), 1-34, 1981) のを始めとして、モルヒネやオピオイド化合物を硬膜外や髄腔内に投与した場合も副作用として痒みが惹起されることが明らかとなった (J.H.Jaffe and W.R.Martin, Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan, New York, 1985)。その一方で、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みがモルヒネ拮抗薬であるナロキソンによって抑制されたこと (J.Bernstein et al., J. Invest. Dermatol., 78, 82-83, 1982) や肝障害の胆汁鬱血患者で内因性オピオイドペプチドの上昇によって惹起された強い痒みが、オピオイド拮抗薬であるナルメフェンによって抑制されたこと (J.R.Thornton and M.S.Losowsky, Br. Med. J., 297, 1501-1504, 1988) も明らかとなり、統一の見解として、オピオイド系作動薬は痒みを惹起する作用があり、逆にその拮抗薬には止痒作用があるとされた。また最近でも、アトピー性皮膚炎の子供の血清中の β -エンドルフィン濃度が健常児のそれより有意に高いことが見いだされ、オピオイド拮抗薬がアトピー性皮膚炎の痒みに有効であろうことが報告された (S.Georgala et al., J. Dermatol. Sci., 8, 125-128, 1994)。

このように、従来よりオピオイド系作動薬は痒みを惹起し、その拮抗薬が止痒剤としての可能性があるとしてきた。しかし、オピオイド系拮抗薬を止痒剤として応用することは現在までのところ実用化されていない。

本発明の目的は、上記の問題点を解決した止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬およびこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。

発明の開示

本発明はオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを有効成分とする止痒剤である。

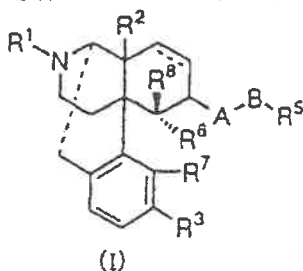
図面の簡単な説明

図1は実施例11の結果を示したものである。

発明を実施するための最良の形態

オピオイド受容体には、 μ 、 δ 、および κ 受容体の存在が知られており、それぞれを選択的に刺激する内因性オピオイドペプチドが既に発見されている。即ち、先に述べた μ および δ 受容体作動薬として同定された β -エンドルフィンやエンケファリン、および κ 受容体作動性の内因性オピオイドペプチドとして同定されたダイノルフィンである。しかし、ダイノルフィン自体を含め、 κ 受容体作動薬の痒みに対する作用は何ら明らかにされておらず、本発明によって初めて明らかにされた。

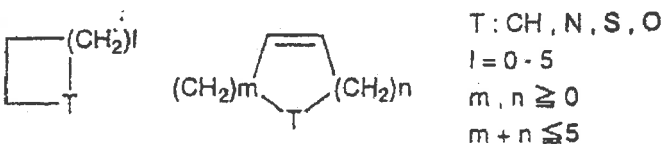
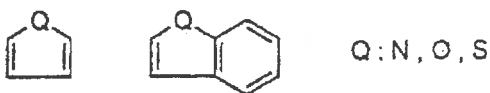
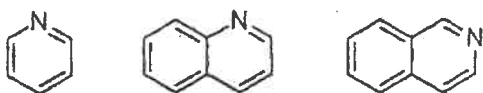
本発明でいう κ 受容体作動薬はオピオイド κ 受容体に作動性を示すものであればその化学構造的特異性にとらわれるものではないが、 μ および δ 受容体よりも κ 受容体に高選択性であることが好ましい。より具体的には、オピオイド κ 受容体作動性を示すモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、中でも一般式(I)



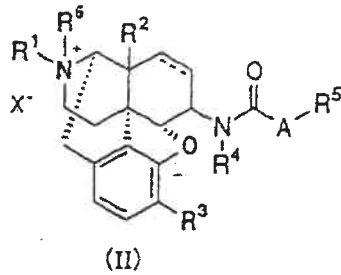
[式中、

...は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリ

ール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキルまたは $-NR^9R^{10}$ を表し、 R^9 は水素または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数1から5のアルキルまたは $-C(=O)R^{11}$ を表し、 R^{11} は、水素、フェニルまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 A は $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここで X 、 Y 、 Z は各々独立して NR^4 、 S または O を表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なっているてもよい）を表し、 B は原子価結合、炭素数1から14の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）、2重結合および/または3重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接 A に結合することはなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているてもよい）を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格：



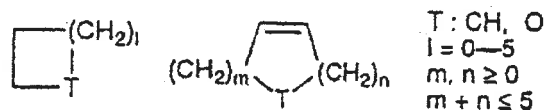
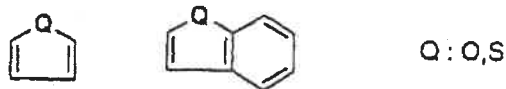
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているてもよい）を表し、 R^6 は水素、 R^7 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは、 R^6 と R^7 は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 R^8 は水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭素数1から5のアルカノイルを表す。また、一般式(I)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式(II)



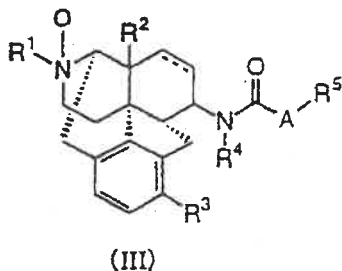
[式中、

...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、 A は炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^6 は炭素数1から5のアルキルまたはアリルであり、 X^- はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物であり、または一般式 (III)

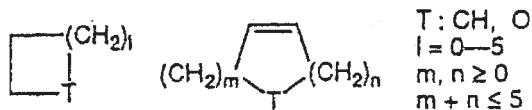


[式中、

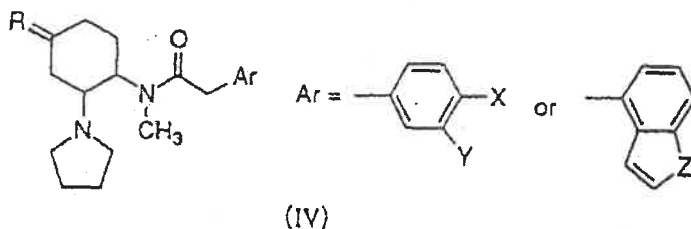
...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1

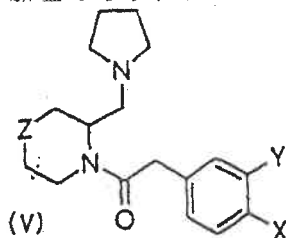
から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



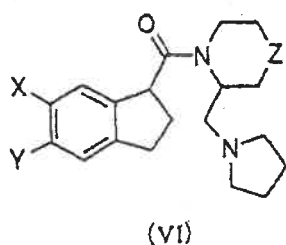
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式 (III) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。モルヒナン誘導体以外の止痒用途に用いる物質としては一般式 (IV)



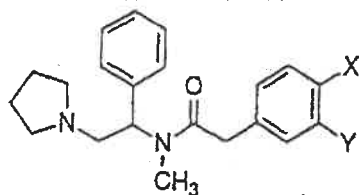
[式中、Rは2つの水素または $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、XおよびYは水素または塩素であり、ZはOまたはSを表す。また、一般式 (IV) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (V)



[式中、Xは水素、塩素またはトリフルオロメチルであり、Yは水素または塩素であり、Zは CH_2 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ または NCO_2CH_3 を表す。また、一般式 (V) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (VI)



[式中、X,Yは水素または塩素であり、ZはCH₂、OまたはSを表す。また、一般式(VI)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式(VII)



(VII)

10

[式中、X,Yは水素または塩素を表す。また、一般式(VII)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩である。これらκ受容体作動薬は一種のみならず数種を有効成分として使用され得る。

治療対象となる具体的なそう痒を伴う皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠に起因するそう痒が特に対象として挙げられる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴うで痒みにも適用し得る。

20

本κ受容体作動薬の一般式(I)に示す化合物中、R¹としては炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イル-アルキル、炭素1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

R²としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、さらに水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、ジメチルアミノ、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

30

R³としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

Aとしては、具体的には、-NR⁴C(=O)-、-NR⁴C(=S)-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=O)S-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-SC(=O)-、-NR⁴-、-O-、-NR⁴SO₂-、-OSO₂-が好ましく、特に-NR⁴C(=O)-、-NR⁴C(=S)-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-NR⁴SO₂-が好ましい。あるいは、-XC(=Y)- (ここで、XはNR⁴、S、またはOを表し、YはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)、-XC(=Y)Z-、-X-、または-XSO₂- (ここで、XはNR⁴を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR⁴またはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)、さらには-XC(=Y)-または-XC(=Y)Z- (ここで、XはNR⁴を表し、YはOを表し、ZはOを表し、R⁴は炭素数1から5のアルキルを表す)が好ましい。中でも-XC(=Y)- (ここで、XはNR⁴を表し、YはOを表し、R⁴は炭素数1から5のアルキルを表す)が好ましい。

40

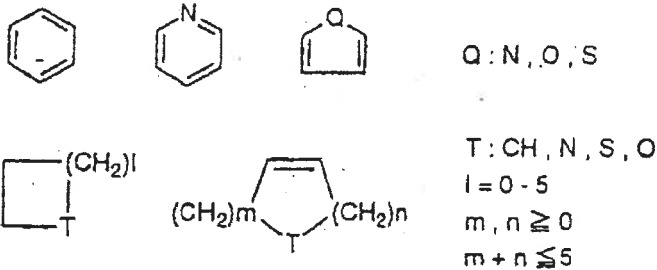
R⁴としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルが好ましく、特に炭素1から5の直鎖または分枝アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Bとしては、-(CH₂)_n- (n=0~10)、-(CH₂)_n-C(=O)- (n=1~4)、-CH=CH-(CH₂)_n- (n=0~4)、-C≡C-(CH₂)_n- (n=0~4)、-CH

50

$-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$) が好ましく、特に $-(CH_2)_n-$ ($n=1\sim 3$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ が好適な例として挙げられる。中でも炭素数1から3の直鎖アルキレン、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または $-CH_2S-$ がさらに好ましい。特に $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ が好ましい。(もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。)

R^5 としては、水素または下記の基本骨格：



10

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、また上記 R^5 の中でも水素、フェニル、チエニル、フラニル（ただしこれら有機基は炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましい。

20

より具体的な例としては水素、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、パーフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

30

40

R^6 、 R^7 としては、一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ が好ましく、特に一緒になって $-O-$ が好ましい。

R^8 としては、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルが好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピルが好適な例として挙げられ、特に水素が好ましい。

これら一般式 (I) に示す κ 受容体作動薬は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

また、一般式 (II) に示す化合物は、モルヒナン系の新規な4級アンモニウム塩誘導体で、オピオイド κ 受容体作動薬である。式中、 R^1 としては炭素数1から5のアルキル、炭素

50

数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルである。

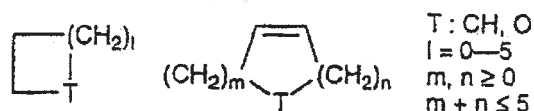
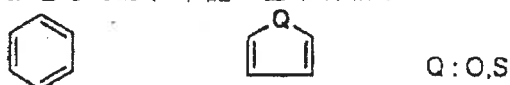
R^2 としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R^3 としては水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R^4 としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、炭素数6から12のアリールが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Aとしては、炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましく、中でも $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましい。

R^5 としては、下記の基本骨格：

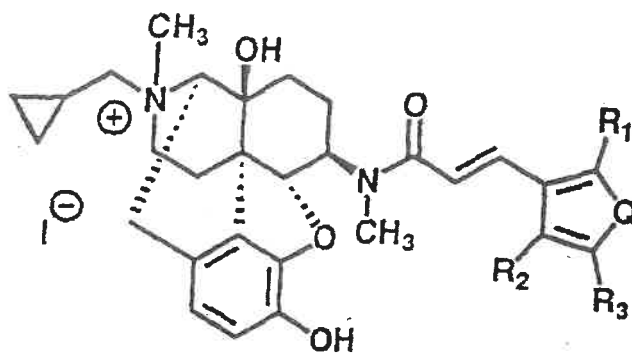


のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、3-フラニル、2-フラニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

R^6 としては、炭素数1から5のアルキル、アリルが好ましく、特にメチルが好ましい。薬理学的に好ましい対イオン付加塩 X^- としては、ヨウ化物イオン、臭素化物イオン、塩素化物イオン、メタンスルホナート等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式(II)の化合物の具体例を表1に示す。なお、一般式(II)の化合物は(+)体、(-)体、(±)体を包含する。

表 1



10

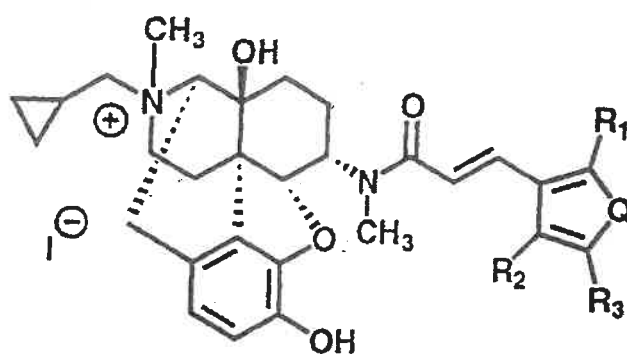
Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

20

30

表1の続き



10

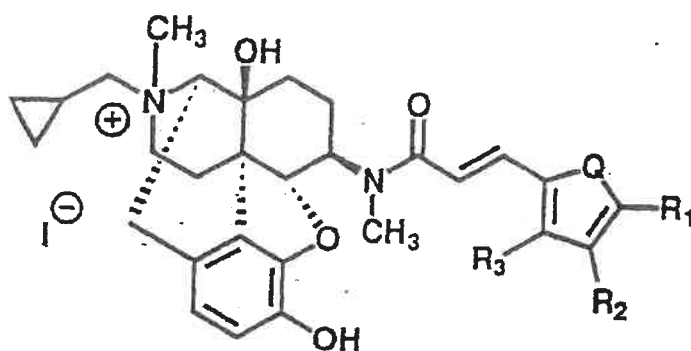
Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

20

30

表1の続き



10

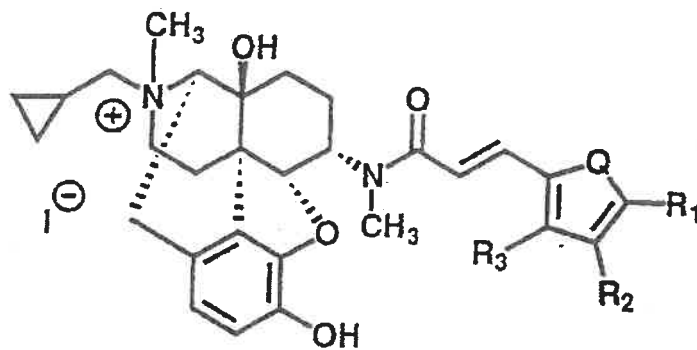
Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

20

30

10



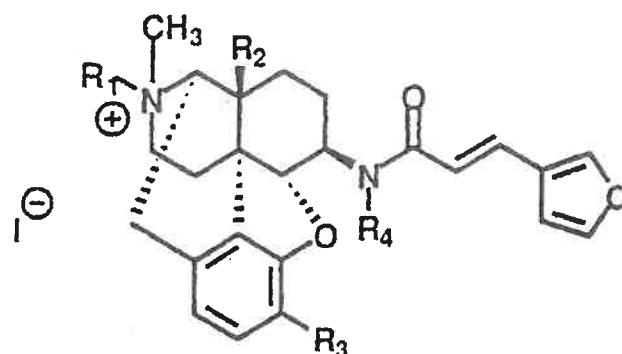
Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

20

30

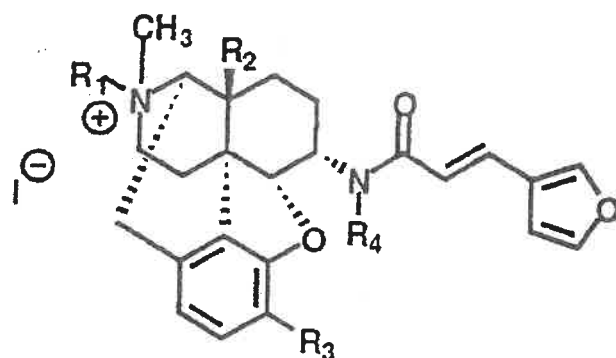
表1の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

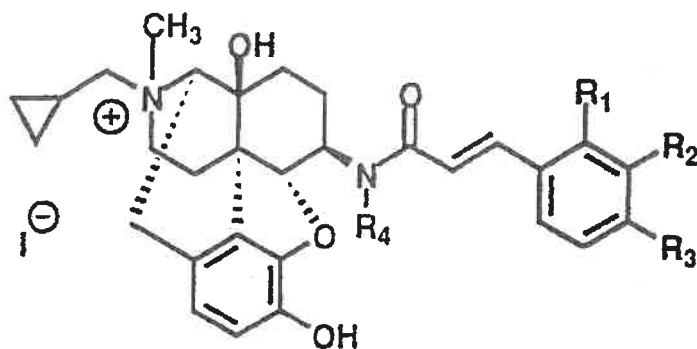
表1の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

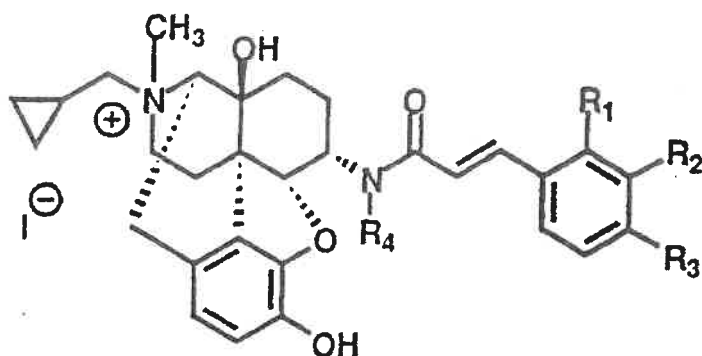
表1の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

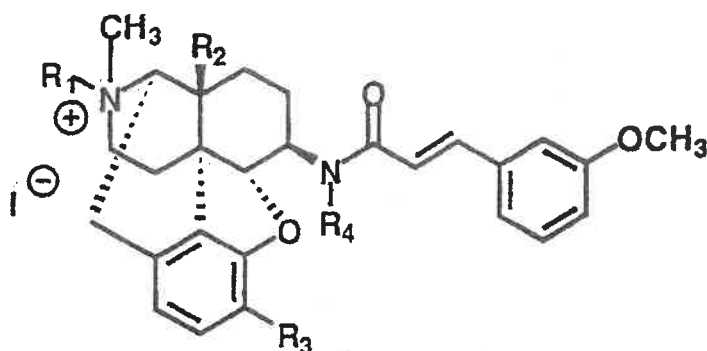
表1の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

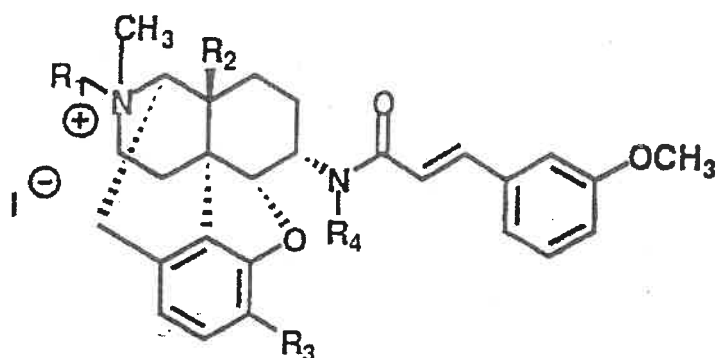
表1の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

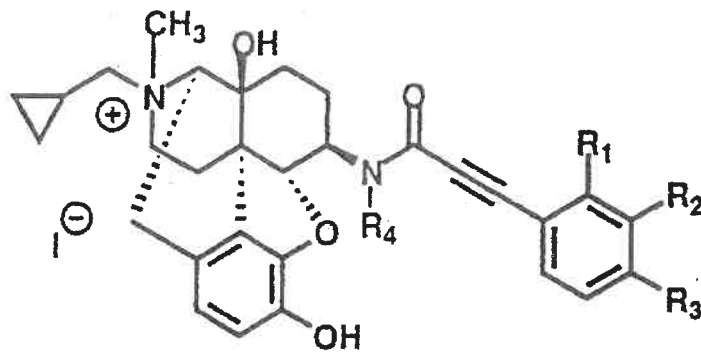
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

表1の続き



10

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

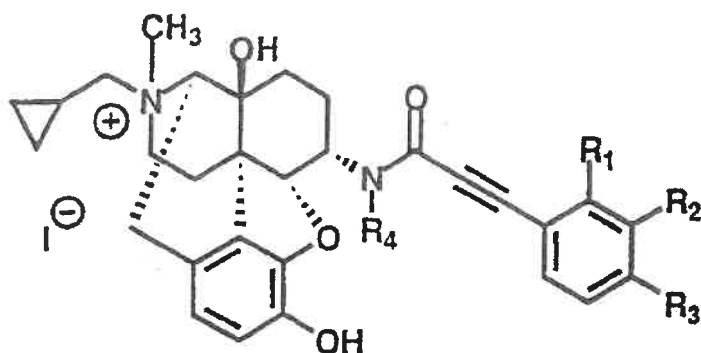
R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

20

30

40

表1の続き



10

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

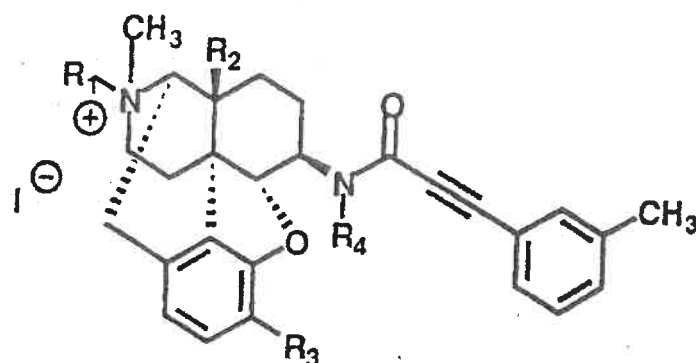
R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

20

30

40

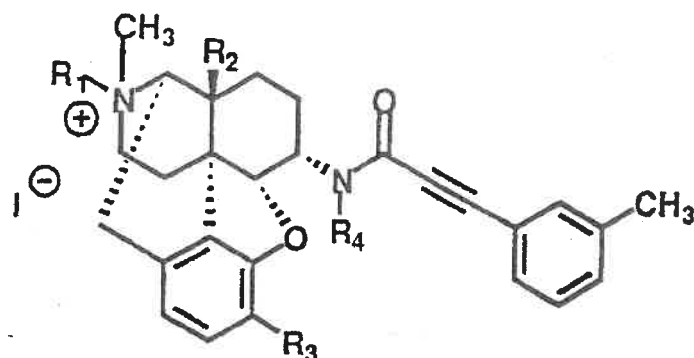
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

表1の続き

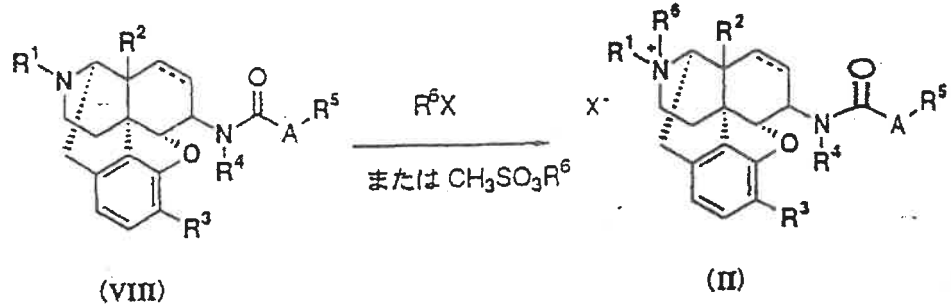


R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

本発明の一般式 (II) の化合物は、具体的には以下の方法によって得ることができる。一般的にはチャート1に示すように、一般式 (VIII) (R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびAは一般式 (II) の定義に同じ) で表される17位3級アミンをハロゲン化アルキル、メタンスルホン酸エステルなどのアルキル化剤で4級アンモニウム塩化することにより得ることができる。

【チャート1】



R^6X は、ハロゲン化アルキルを表し、 $CH_3SO_3R^6$ は、メタンスルホン酸アルキルを表す。

10

このアルキル化に用いる一般式 (VIII) の17位 3級アミン体は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

一般式 (VIII) の17位 3級アミンを4級アンモニウム塩に転化するのに使用できるアルキル化剤は多数存在する。ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化アリル、メタンスルホン酸メチル、ジメチル硫酸は比較的、迅速に反応して4級アンモニウム塩を生成するので便利である。しかしながら、その他のアルキル化剤、例えば臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、臭化アリル、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチルおよび塩化アリルなどを用いてもよい。溶媒としては、メチレンクロリド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、第3ブタノールまたはアセトン単独あるいは混合して反応媒質として用いてよい。反応温度は、 0°C ～溶媒の沸点、より好ましくは室温～溶媒の沸点の温度で、1日間～14日間、より好ましくは1日間～10日間、封管あるいは常圧で行う。前記アルキル化剤は3級アミン1当量に対し1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば0.1当量～5.0当量過剰あるいはそれ以上の過剰のアルキル化剤を用いてもよい。また、塩基として、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを3級アミン1当量に対して1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば0.1当量～5.0当量過剰あるいはそれ以上の過剰の塩基を用いてもよい。

20

また、一般式 (III) に示す化合物は、新規なモルヒナン17位 N-オキシド誘導体で、オピオイド κ 受容体作動薬である。式中、 R^1 としては炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルが挙げられる。

30

R^2 としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

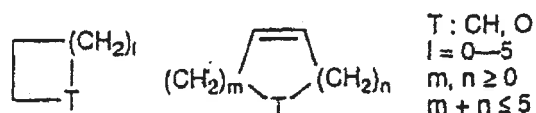
40

R^3 としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R^4 としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、フェニルが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Aとしては、炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましく、中でも $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましい。

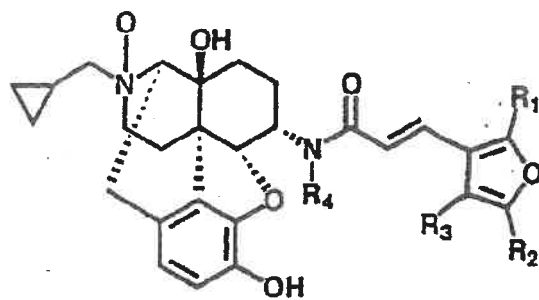
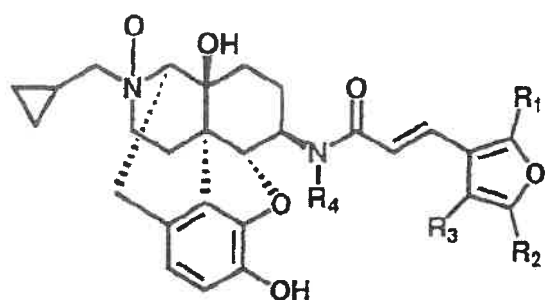
R^5 としては、下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式 (III) の化合物の具体例を表 2 に示す。なお、一般式 (III) の化合物は (+) 体、(-) 体、(±) 体を包含する。

表 2



10

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

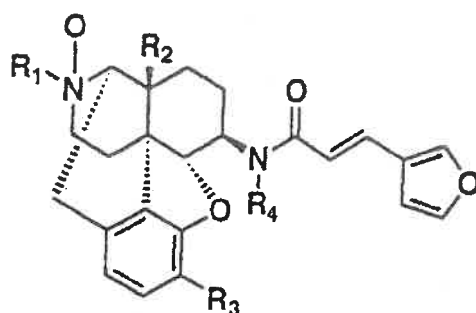
R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

20

30

40

表2の続き



10

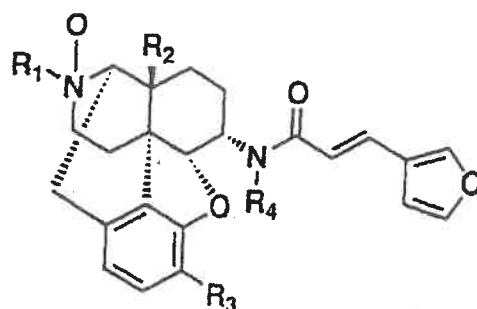
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

20

30

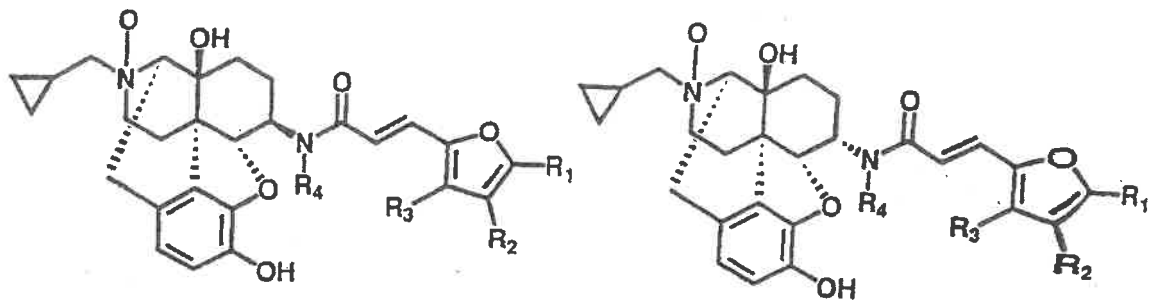
40

表2の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



10

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH ₃
H	H	H	C ₂ H ₅
H	H	H	n-C ₃ H ₇
H	H	H	i-C ₃ H ₇
H	H	H	n-C ₄ H ₉
H	H	H	i-C ₄ H ₉
CH ₃	H	H	CH ₃
H	CH ₃	H	CH ₃
H	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅
Cl	H	H	CH ₃
H	Cl	H	CH ₃
H	H	Cl	CH ₃
Cl	H	H	C ₂ H ₅
Br	H	H	CH ₃
H	Br	H	CH ₃
H	H	Br	CH ₃
Br	H	H	C ₂ H ₅
F	H	H	CH ₃
H	F	H	CH ₃
H	H	F	CH ₃
F	H	H	C ₂ H ₅
CF ₃	H	H	CH ₃
H	CF ₃	H	CH ₃
H	H	CF ₃	CH ₃
CF ₃	H	H	C ₂ H ₅
CN	H	H	CH ₃
H	CN	H	CH ₃
H	H	CN	CH ₃
CN	H	H	C ₂ H ₅

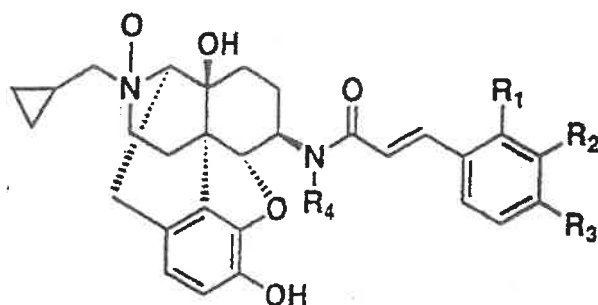
R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH ₃
H	H	H	C ₂ H ₅
H	H	H	n-C ₃ H ₇
H	H	H	i-C ₃ H ₇
H	H	H	n-C ₄ H ₉
H	H	H	i-C ₄ H ₉
CH ₃	H	H	CH ₃
H	CH ₃	H	CH ₃
H	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅
Cl	H	H	CH ₃
H	Cl	H	CH ₃
H	H	Cl	CH ₃
Cl	H	H	C ₂ H ₅
Br	H	H	CH ₃
H	Br	H	CH ₃
H	H	Br	CH ₃
Br	H	H	C ₂ H ₅
F	H	H	CH ₃
H	F	H	CH ₃
H	H	F	CH ₃
F	H	H	C ₂ H ₅
CF ₃	H	H	CH ₃
H	CF ₃	H	CH ₃
H	H	CF ₃	CH ₃
CF ₃	H	H	C ₂ H ₅
CN	H	H	CH ₃
H	CN	H	CH ₃
H	H	CN	CH ₃
CN	H	H	C ₂ H ₅

20

30

40

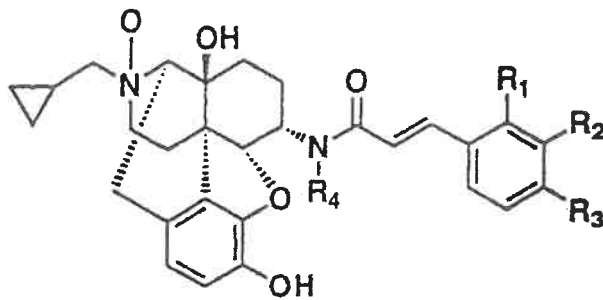
表2の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 2 の続き



10

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

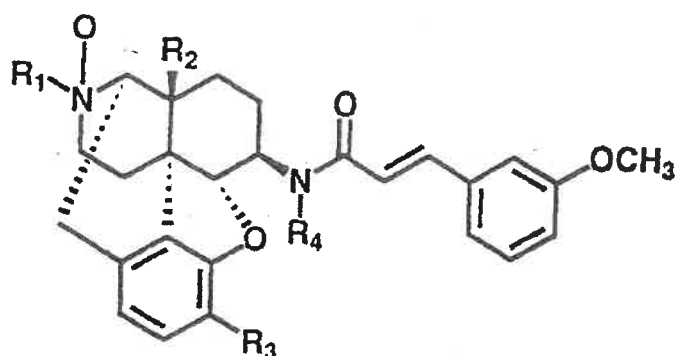
R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CH3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

20

30

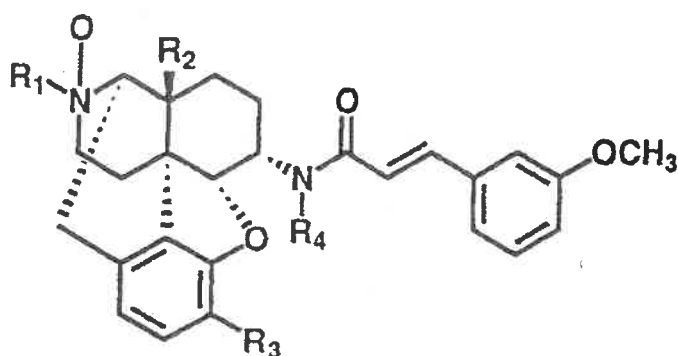
40

表2の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

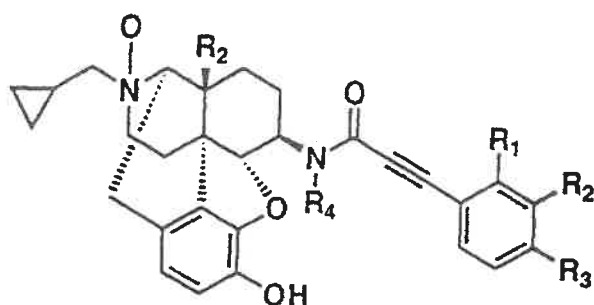
表2の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

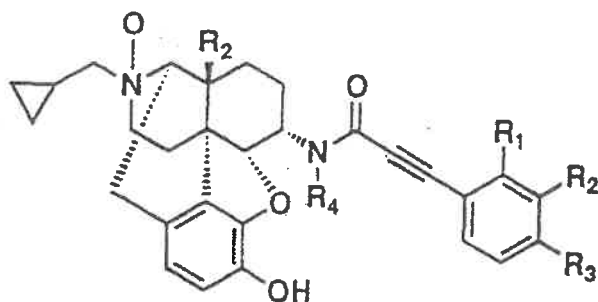
表2の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

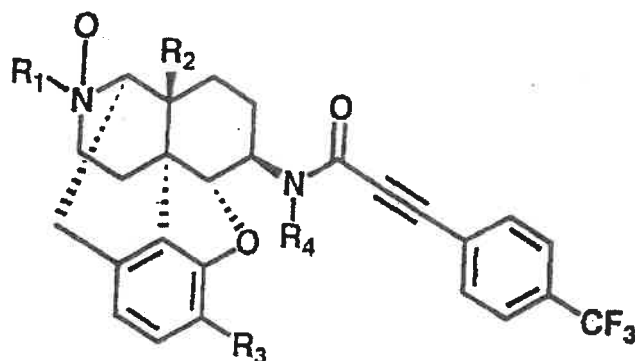
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

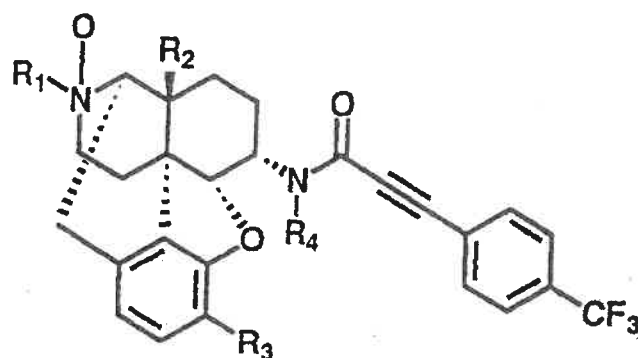
R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表2の続き



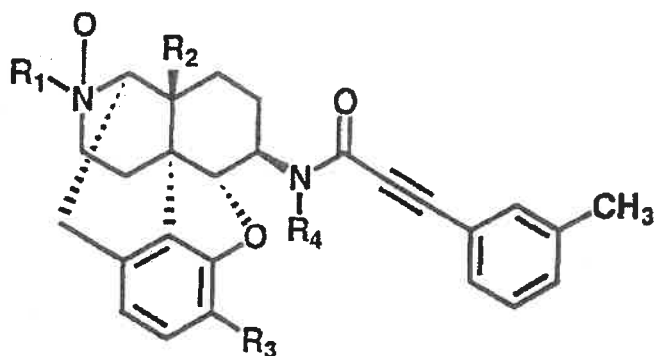
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



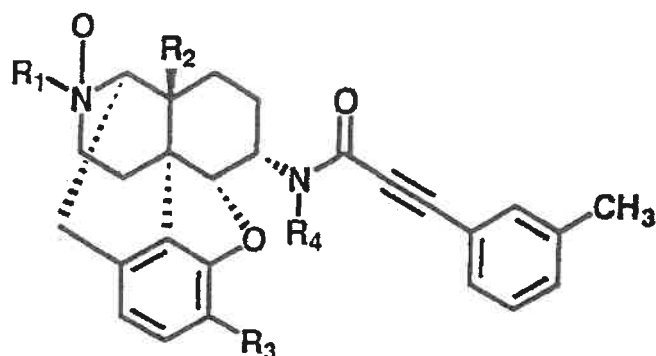
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表2の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

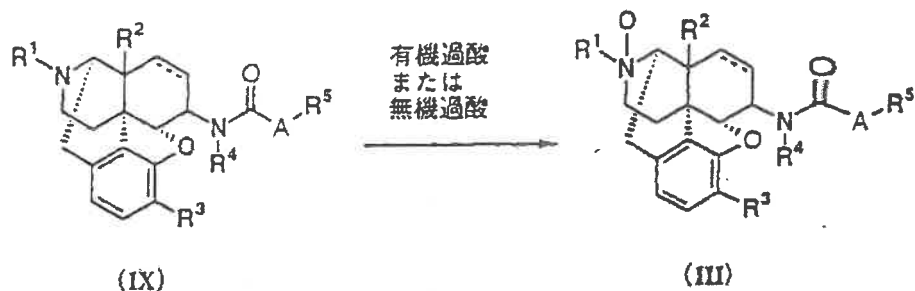
表2の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

本発明の一般式 (III) で示される化合物は具体的には以下の方法で得ることができる。
 一般的にはチャート2に示すように、一般式 (IX) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAは一般式 (III) の定義に同じ) で表される17位3級アミンを、m-クロロ過安息香酸、過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などの有機過酸で酸化することにより得ることができるがこれらに限られるものではない。

【チャート2】



この酸化に用いる17位3級アミン体(IX)は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。17位3級アミン体(IX)を3級アミンN-オキシド体(III)に転化するのに使用できる酸化剤は多数存在する。m-クロロ過安息香酸は一般的に迅速に反応してN-オキシドを生成するので便利である。しかしながら、その他の有機過酸、例えば過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などを用いてもよい。あるいはまた、3級アミンを酸、例えば蟻酸、酢酸またはトリフルオロ酢酸に溶解し、そして3%~50%濃度、好ましくは30%~50%濃度の水性過酸化水素を添加することにより酸化剤を反応系内で生成させてもよい。溶媒としては、ハロゲン系溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、あるいは芳香族系溶媒、例えばベンゼンまたはトルエン、あるいはエーテル系溶媒、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン、あるいはアルコール系溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、または第3ブタノールを反応媒質として用いてもよく、あるいは、酸化剤を反応系内で生成させる場合には、その酸を所望により反応媒質として用いてもよい。

前述の如き有機過酸を用いる代わりに、過酸化水素などの過酸化物を用いてもよい。水性過酸化水素を単独で3%~50%の濃度で用いてもよく、あるいは、それを前掲の例の如き溶媒中で用いてもよい。使用し得るその他の酸化剤には、オゾン、第3ブチルヒドロペルオキシド、およびグメンヒドロペルオキシドが含まれる。

一般に、酸化剤は0℃~溶媒の沸点、より特定的には室温~溶媒の沸点の温度で、数分~3日間、より特定的には1時間~24時間用いられる。前記過酸化物は3級アミン1当量に対し過酸化物1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば10%~100%過剰あるいはそれ以上の過剰の過酸化物を用いてもよい。反応終了時に過剰の過酸化物が存在している場合(ヨウ素・澱粉紙により極めて容易に検出される)には、無機還元剤例えば亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸ナトリウム、金属触媒例えば炭素またはアルミナに担持した5%白金またはパラジウム、または有機還元剤、例えばジメチルスルフィドを添加することにより処理することができる。

3級アミンオキシドの製造に使用できるその他の酸化剤としては、溶媒(例えばクロロホルム、メチレンクロリド、フレオンまたはメタノール)中のオゾン、シリカゲルに吸着したオゾン、および所望により触媒例えばバナジウム化合物の存在下でのヒドロペルオキシド、例えば第3ブチルヒドロペルオキシドが挙げられる。

コストが重要となる場合、例えば工業規模で製造する場合、好ましい反応剤は第3ブタノールを溶媒とする30%~50%水性過酸化水素である。例えば数kgのモルヒナン誘導体(一般式(IX))は、それを沸騰第3ブタノール中の50%水性過酸化水素と2.5時間反応させることによりモルヒナン-N-オキシド誘導体(一般式(III))に酸化することができる。

また、本κ受容体作動薬の一般式(IV)に示す化合物の中では、トランス-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]アセタミド、トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゾ[b]チオフェン-4-アセタミド、(5β,7β,8α)-3,4-ジクロロ-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デカ-8-イル]ベンゼンアセタミド、(5β,7β,8α)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デカ-8-イル]ベンゾ[b]フラン-4-アセタミド、(5β,

7 β ,8 α) -N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デ
ク-8-イル]ベンゼンアセタミドが好ましい。これら一般式(IV)に示す κ 受容体作動
薬は、J.Szmuszkowicz et al., J. Med. Chem., 25, 1125 (1982)、D.C.Horwell et al.,
U.S. Patent Appl. 558737 (1983)、J.Szmuszkowicz et al., Eur. Patent Appl. EP1266
12 (1984)、P.R.Halfpenny, D.C.Horwell et al., J. Med. Chem., 33, 286 (1990) に示さ
れる方法に従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式(V)に示す化合物の中では、メチル 4-[(3,4-ジクロ
ロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジニカルボ
キシレート、1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロ
リジニル)メチル]ピペリジン、1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-
(1-ピロリジニル)メチル]ピペリジン、1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]
-4,4-エチレンジオキシ-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペリジンが好まし
い。これら一般式(V)に示す κ 受容体作動薬は A. Naylor et al., J. Med. Chem., 36, 207
5 (1993)、V. Vecchietti et al., J. Med. Chem., 34, 397 (1991)、ibid. Eur. Patent Ap
pl. EP232,612 (1987)、EP260,041 (1988)、EP275,696 (1988)、D.I.C.Scopes et al.,
J. Med. Chem., 35, 490 (1992) に示される方法に従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式(VI)に示す化合物の中では、3-(1-ピロリジニルメチル)
-4-[5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル]-テトラヒドロ-1,4-チアジンが
好ましい。これら一般式(VI)に示す κ 受容体作動薬は、W0 94/05646 に示される方法に
従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式(VIII)に示す化合物の中では、2-(3,4-ジクロロフェニ
ル)-N-メチル-N-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセタミド
が好ましい。これら一般式(VII)に示す κ 受容体作動薬は、J.J.Barlow et al., J. Med
. Chem., 34, 3149 (1991) に示される方法に従って製造することができる。

上記 κ 受容体作動薬の中で、一般式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)および(V
II)で表される物質に対する薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝
酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン
酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、
マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エ
タンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースル
ホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、
酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない
。

これら κ 受容体作動薬は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、
そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成
物として、経口または非経口的に投与することができる。

経口剤として錠剤やカプセル剤も用いるが、皮膚疾患治療用としては外用剤が好ましい。
外用剤としては、油脂(好ましくは植物油、動物油、臘、脂肪酸、脂肪アルコール、鉱油
、テレピン油、ワセリン等)、溶媒(好ましくは水、エタノール、グリセリン、プロピレ
ングリコール、イソプロピルアルコール、エーテル等)、保存剤(好ましくはパラオキシ
安息香酸エステル、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、ベンザルコニウム、ベンゼトニ
ウム、プロピレングリコール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、エタノール等)
、安定剤(好ましくはトコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキ
シトルエン、亜硫酸塩、エデト酸二ナトリウム等)、陰イオン性界面活性剤(好ましくは
カリ石鹸、薬用石鹸、ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグ
ネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、リノール酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリ
ウム等)、非イオン性界面活性剤(好ましくはモノステアリン酸グリセリル、ソルビタン
脂肪酸部分エステル類、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシラン40、マクロゴ
ール類、ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレン160ポリオキシプロピレン30グリコー
ル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸部分エステ

ル類等)、陽イオン性界面活性剤(好ましくは塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等)、粉末類(好ましくは酸化亜鉛、亜鉛華デンプン、カオリン、次硝酸ビスマス、酸化チタン、二酸化チタン、イオウ、無水ケイ酸、タルク等)、保存剤(好ましくはパラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、p-クロロ-m-キシレノール、Irgasan,ヘキサクロロフェン等)、乳化剤(好ましくはアラビアゴム末、トラガント末、ペントナイト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等)、湿潤剤(好ましくはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、キチン誘導体、尿素、アミノ酸、糖アミノ酸等)を混合してベースとし、軟膏剤、クリーム剤、湿布剤、塗布剤、貼付剤等を調製するほか、外用液剤として用いることもできる。また、眼科用途としては点眼剤としても調製し得る。

10

医薬組成物中の κ 受容体作動薬の含量は特に限定されないが、経口剤では1服用あたり通常 $0.1\mu\text{g}\sim 1000\text{mg}$ 、外用剤では1回塗布あたり通常 $0.001\text{ng}/\text{m}^2\sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ となるように調製される。

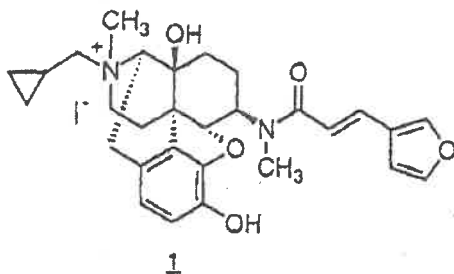
【実施例】

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。ただし、下記実施例は例示のためだけに記載するものであり、いかなる意味においてもこれに限定されない。

実施例 1

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -(N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 1

20



1

30

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -(N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド)モルヒナン2.0699g(4.3mmol)、酢酸エチル60ml、メタノール6ml、ヨウ化メチル1.3mlを封管容器に加え、100℃、封管下4日間攪拌した。反応溶液にメタノール60mlを加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣に蒸留水400mlを加えた。この水溶液をクロロホルム(100ml $\times$ 7)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶し、得られた結晶を蒸留水500mlで溶解した。この水溶液をクロロホルム(100ml $\times$ 3)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣をメタノールで3回の再結晶をおこない、表題の化合物102mgが得られた。

mp 202.40-207.9℃(分解)

NMR(500MHz,DMSO-d₆)

40

δ 0.38(1H,m),0.60(1H,m),0.70(1H,m),0.78(1H,m),1.23(1.4H,m),1.32(0.6H,m),1.40-1.62(2H,m),1.73(1H,m),1.97-2.22(1H,m),2.63(1H,m),2.75(1H,m),2.84-2.95(1H,m),2.87(1.8H,s),3.02-3.20(1H,m),3.10(1.2H,s),3.22-3.35(1H,m),3.44-3.70(1.6H,m),3.58(3H,s),3.85(2H,m),4.18(0.4H,m),4.80(0.6H,d,J=7.8Hz),4.88(0.4H,d,J=8.3Hz),5.86(0.4H,br s),5.93(0.6H,br s),6.36(0.6H,d,J=15.6Hz),6.63(0.6H,s),6.71(1H,s),6.77(0.4H,d,J=8.3Hz),6.84(0.6H,d,J=7.8Hz),6.89(0.4H,d,J=15.1Hz),6.99(0.4H,s),7.23(0.6H,d,J=15.6Hz),7.36(0.4H,d,J=15.1Hz),7.66(0.6H,s),7.72(0.4H,s),7.92(0.6H,s),8.03(0.4H,s),9.33(0.4H,s),9.72(0.6H,s)。

IR(KBr)

50

ν 3460, 1649, 1595, 1454, 1410, 1321, 1158, 1139, 596 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 491 ($M+H$)⁺.

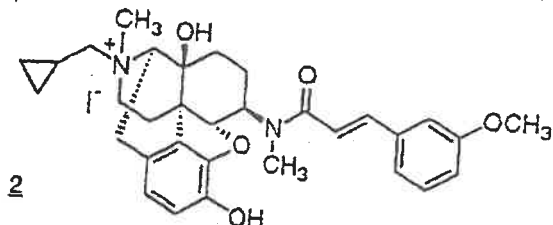
元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{I}_1 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.51; H, 5.78; N, 4.46; I, 20.22.

実測値: C, 55.50; H, 5.86; N, 4.45; I, 20.23.

実施例 2

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 2



17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン2.0014g (3.9mmol)、テトラヒドロフラン40ml、ヨウ化メチル1.3mlを封管容器に加え、100℃、封管下8日間攪拌した。反応溶液にメタノール60mlを加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール混合液120mlで溶解し、蒸留水200ml×3で抽出した。水層を濃縮し得られた残渣をメタノール-蒸留水で4回の再結晶をおこない、表題の化合物295mgが得られた。

mp 176.0–183.0℃ (分解)

NMR (600MHz, DMSO- d_6)

δ 0.37 (1H, m), 0.60 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.77 (1H, m), 1.23 (1.4H, m), 1.35 (0.6H, m), 1.43–1.63 (2H, m), 1.74 (1H, m), 2.02–2.22 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.83–2.96 (1H, m), 2.90 (1.8H, s), 3.04–3.19 (1H, m), 3.15 (1.2H, s), 3.23–3.35 (1H, m), 3.50 (0.6H, s), 3.53 (0.4H, s), 3.59 (3H, s), 3.68 (0.6H, m), 3.78 (1.8H, s), 3.80 (1.2H, s), 3.85 (2H, m), 4.21 (0.4H, m), 4.82 (0.6H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.89 (0.4H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.87 (0.4H, br s), 5.94 (0.6H, br s), 6.63 (0.6H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.72 (0.8H, s), 6.76 (0.6H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.81 (0.6H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.92 (0.6H, dd, $J=8.2$ and 2.1Hz), 6.96 (0.4H, dd, $J=8.2$ and 2.1Hz), 7.00 (0.6H, m), 7.09 (0.6H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (0.4H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.24–7.30 (2H, m), 7.33 (0.4H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (0.4H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 9.35 (0.4H, s), 9.63 (0.6H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1642, 1595, 1491, 1460, 1410, 1321, 1274, 857, 793 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 531 ($M+H$)⁺.

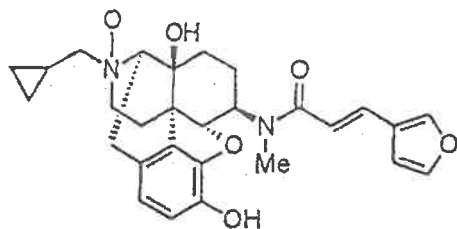
元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{I}_1 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.89; H, 6.01; N, 4.22; I, 19.11.

実測値: C, 57.80; H, 5.86; N, 4.22; I, 19.14.

実施例 3

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン-N-オキシド 3

**3**

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン600mg (1.26mmol) をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に0℃にてm-クロロ安息香酸348mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間30分攪拌した後、クロロホルム/メタノール=(4:1)混合液を加え、反応溶液中に析出した固体を溶解した。この溶液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[塩基性アルミナ20g:クロロホルム/メタノール(10:0→10:1)]で精製後、酢酸エチル/メタノールで再結晶し、表題の化合物473mg(収率:76%)が得られた。

mp 238-239.8℃(分解)

NMR (600MHz, CDCl₃)

δ 0.38 (1H, m), 0.45 (1H, m), 0.76 (2H, m), 1.34 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.76 (1H, m), 2.25 (0.2H, m), 2.42 (0.8H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.05 (2.4H, s), 3.06-3.22 (4.6H, m), 3.41 (2H, m), 3.72 (0.8H, m), 3.79 (1H, m), 4.58 (0.2H, m), 4.67 (0.8H, d, J=7.0Hz), 4.75 (0.2H, d, J=7.0Hz), 6.35 (0.8H, d, J=15.3Hz), 6.59 (0.2H, d, J=8.2Hz), 6.61 (0.2H, d, J=15.3Hz), 6.64 (0.8H, d, J=8.2Hz), 6.68 (0.8H, s), 6.83 (0.2H, d, J=8.2Hz), 6.91 (0.8H, d, J=8.2Hz), 7.32 (0.8H, d, J=15.3Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (0.8H, s), 7.43 (0.2H, s), 7.55 (0.2H, d, J=15.3Hz), 7.62 (0.2H, s), 9.49 (1H, br s), 12.12 (1H, br s).

IR (KBr)

ν 3420, 1653, 1605, 1504, 1408, 1321, 1160, 872cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 493 (M+H)⁺.

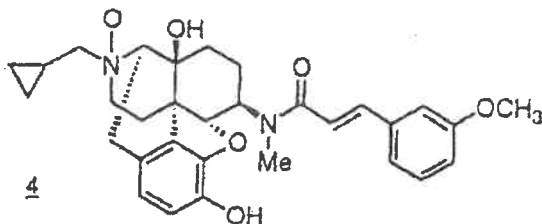
元素分析値 C₂₈H₃₂N₂O₆ · 0.2AcOEtとして

計算値:C, 67.80; H, 6.64; N, 5.49.

実測値:C, 67.80; H, 6.67; N, 5.65.

実施例4

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン-N-オキシド4

**4**

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン405mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸225mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を10分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約40分攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶し、表題の化合物329mg(収率:79%)を得た。

mp 234-236.8℃(分解)

NMR (600MHz, CDCl₃)

δ 0.35 (1H, m), 0.42 (1H, m), 0.74 (2H, m), 1.34 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.81 (2H, m), 2.24 (0.3H, m), 2.41 (0.7H, m), 2.86–2.97 (1H, m), 2.97–3.14 (2H, m), 3.06 (2.1H, s), 3.15 (0.9H, s), 3.32–3.44 (2H, m), 3.70–3.80 (1.7H, m), 3.83 (3H, s), 4.62 (0.3H, m), 4.70 (1H, d, J=7.9Hz), 6.57–6.68 (0.7H, m), 6.58 (0.3H, d, J=7.9Hz), 6.62 (0.7H, d, J=8.2Hz), 6.77 (0.7H, dd, J=8.2 and 2.1Hz), 6.82 (0.3H, d, J=8.2Hz), 6.84 (0.7H, d, J=8.2Hz), 6.86 (1H, d, J=15.6Hz), 6.91 (0.3H, dd, J=8.2 and 2.1Hz), 6.94 (0.7H, d, J=7.3Hz), 7.03 (0.3H, s), 7.11 (0.3H, d, J=7.6Hz), 7.15 (0.7H, t, J=7.9Hz), 7.29 (0.3H, t, J=7.9Hz), 7.40 (0.7H, d, J=15.6Hz), 7.62 (0.3H, d, J=15.3Hz), 9.00 (1H, br s), 12.15 (1H, br s).

10

IR (KBr)

ν 3420, 1647, 1593, 1495, 1408, 1321, 1160, 917, 855 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 533 (M+H)⁺.

元素分析値 C₃₁H₃₆N₂O₆ · 0.3H₂Oとして

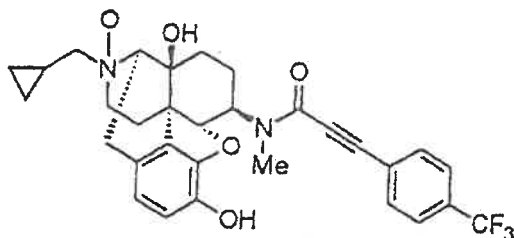
計算値: C, 69.20; H, 6.86; N, 5.21.

実測値: C, 69.11; H, 6.87; N, 5.21.

実施例 5

17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3,14β-ジヒドロキシ-6β-[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオルアミド]モルヒナン-N-オキシド 5

20



5

17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3,14β-ジヒドロキシ-6β-[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオルアミド]モルヒナン413mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸205mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物304mg (収率:74%)を得た。

30

mp 205–208℃ (分解)

NMR (600MHz, CDCl₃)

δ 0.37 (1H, m), 0.44 (1H, m), 0.76 (2H, m), 1.35 (0.2H, m), 1.47 (1.8H, m), 1.62 (2H, m), 1.75 (0.2H, m), 1.82 (0.8H, m), 2.27 (0.2H, m), 2.42 (0.8H, m), 2.92 (0.8H, m), 2.99 (0.2H, m), 3.02–3.12 (2H, m), 3.05 (2.4H, s), 3.12–3.22 (2H, m), 3.31 (0.6H, s), 3.40 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.22 (0.8H, m), 4.50 (0.2H, m), 4.74 (0.8H, d, J=7.9Hz), 4.76 (0.2H, d, J=7.9Hz), 6.00–7.20 (1H, br s), 6.56–6.64 (1.8H, m), 6.83 (0.2H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1.6H, d, J=7.9Hz), 7.55 (1.6H, d, J=8.2Hz), 7.64 (0.4H, d, J=8.5Hz), 7.66 (0.4H, d, J=8.5Hz), 12.22 (1H, br s).

40

IR (KBr)

ν 3420, 2224, 1615, 1506, 1408, 1325, 1170, 1129, 1067 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 569 (M+H)⁺.

元素分析値 C₃₁H₃₁N₂O₅F₃ · 0.2C₆H₁₂ · 0.1AcOEtとして

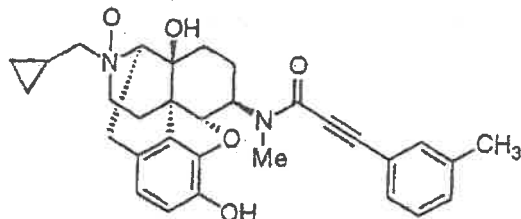
50

計算値:C,65.89;H,5.80;N,4.71;F,9.59.

実測値:C,65.71;H,5.86;N,4.73;F,9.52.

実施例 6

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナ-N-オキシド 6



6

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナ408mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸224mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物269mg(収率:64%)を得た。

mp 192.0-202.0℃(分解)

NMR (600MHz, CDCl₃)

δ 0.37 (1H, m), 0.44 (1H, m), 0.75 (2H, m), 1.35 (0.3H, m), 1.40-1.53 (1.7H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 2.20-2.32 (0.3H, m), 2.31 (2.1H, s), 2.36 (0.9H, s), 2.36-2.45 (0.7H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.00-3.22 (3H, m), 3.03 (2.1H, s), 3.31 (0.9H, s), 3.34-3.46 (2H, m), 3.77 (0.3H, m), 3.79 (0.7H, m), 4.30 (0.7H, m), 4.50 (0.3H, m), 4.73 (0.7H, d, J=8.2Hz), 4.75 (0.3H, d, J=8.5Hz), 6.20-7.20 (1H, br s), 6.59 (0.3H, d, J=8.2Hz), 6.60 (0.7H, d, J=8.2Hz), 6.63 (0.7H, d, J=8.2Hz), 6.82 (0.3H, d, J=8.2Hz), 7.04 (0.7H, s), 7.08 (0.7H, d, J=6.1Hz), 7.13-7.20 (1.4H, m), 7.23 (0.3H, d, J=7.6Hz), 7.26 (0.3H, t, J=7.3Hz), 7.35 (0.3H, d, J=7.6Hz), 7.37 (0.3H, s), 12.22 (1H, br s).

IR (KBr)

ν 3410, 2218, 1622, 1489, 1439, 1408, 1377, 1321, 1125, 1033, 915, 690 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 515 (M+H)⁺.

元素分析値 C₃₁H₃₄N₂O₅·0.5H₂Oとして

計算値:C,71.11;H,6.74;N,5.35.

実測値:C,71.16;H,6.73;N,5.37.

実施例 7

モルモット回腸摘出標本を用いるオピオイド活性試験

Hartley系の雄性モルモットを使用した。モルモットを撲殺後、回腸を摘出し、栄養液で管空内を洗浄し、縦走筋のみを剥離した。この縦走筋を37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液(NaCl135mM;KCl4.8mM;CaCl₂3.4mM;KH₂PO₄1.2mM;NaHCO₃8.3mM;MgSO₄2.5mM;Glucose11mM)を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグヌス管に懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して、0.1Hz、0.5msで行なった。組織収縮はIsometric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

μ 拮抗薬であるナロキソンまたは κ 拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々IC₅₀値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差からKe値を以下の計算式で算出した。

Ke = [添加した拮抗薬濃度] / (IC₅₀比 - 1)

IC_{50} 比 = 拮抗薬存在時の IC_{50} / 拮抗薬非存在時の IC_{50}

被験薬として化合物1,2,3,4,5,6を用いた結果、表3に示すように Ke 値 (μ)、 Ke 値 (κ) の比をとると、 $Ke(\mu)/Ke(\kappa) = 182 \sim \infty$ となり、本発明の化合物は κ 受容体を選択的な作動薬であることが示された。

表3. 化合物のモルモット回腸摘出標本を用いたオピオイド活性

	IC_{50} (nM)	Ke (nM)	
		ナロキソン (100 nM)	nor-BNI (5 nM)
1	1.94	16.67	0.03
2	6.71	98.2	0.54
3	1.06	-	0.02
4	4.09	28.7	0.09
5	1.55	29.5	0.19
6	11.3	75.1	0.89

実施例 8

マウス輸精管摘出標本を用いるオピオイド活性試験

ddY系雄性マウスを実験に供した。37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液 (NaCl120.7mM; KCl15.9mM; CaCl₂2.5mM; NaH₂PO₄1.2mM; NaHCO₃15.5mM; Glucose11.5mM) を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグナス管に、動物より摘出した輸精管を懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して0.1Hz、1.0msで行った。組織収縮はIsometric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

μ 拮抗薬であるナロキソン、または δ 拮抗薬であるNTI、または κ 拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々 IC_{50} 値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差から Ke 値を以下の計算式で算出した。

$$Ke = [\text{添加した拮抗薬濃度}] / (IC_{50}\text{比} - 1)$$

IC_{50} 比 = 拮抗薬存在時の IC_{50} 値 / 拮抗薬非存在時の IC_{50} 値

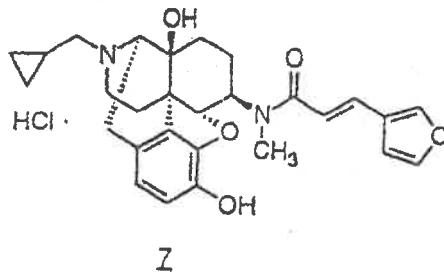
被験薬として化合物1,2,3,4,5,6を用いた結果、表4に示すように Ke 値 (μ)、 Ke 値 (κ) および Ke 値 (δ)、 Ke 値 (κ) の比をとると、 $Ke(\mu)/Ke(\kappa) = 18 \sim \infty$, $Ke(\delta)/Ke(\kappa) = 15 \sim \infty$ となり、本発明の化合物は κ 受容体を選択的な作動薬であることが示された。

表4. 化合物のマウス輸精管摘出標本を用いたオピオイド活性

	IC ₅₀ (nM)		K _e (nM)		
			ナロキソン (30 nM)	NTI (10 nM)	nor-BNI (10 nM)
<u>1</u>	4.42	-	14.18	11.23	0.17
<u>2</u>	5.9		100	25	0.45
<u>3</u>	2.14		30.48	-	0.040
<u>4</u>	1.80		50	11	0.67
<u>5</u>	0.59		5.9	5.0	0.33
<u>6</u>	4.6		-	20	0.26

実施例 9

選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である (一) -17- (シクロプロピルメチル) -3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩 7



を生理食塩水に溶解し、40 μ g/ml濃度の水溶液を調製した。この水溶液を成人男子下肢に生じた蕁麻疹の発赤部位3か所に、薬物濃度0.2 μ g/cm²で塗布した。

その結果、塗布前、中等度の痒み（グレードとして++と設定）を感じていたが、塗布5分で痒みを全く感じなくなった（グレードとして-と設定）。痒みのない状態は約5時間持続した。

実施例10

女性アトピー性皮膚炎患者の腕および脚で強い痒み（グレードとして+++と設定）を感じる皮膚表面病巣に化合物7水溶液を塗布した。塗布部位は5ヶ所で、10cm²に約50 μ l溶液で、塗布薬物濃度は0.2 μ g/cm²であった。また比較として、インドメタシン・クリーム（薬物濃度7.5mg/g）を同様に75 μ g/cm²で塗布した。

その結果、表5のように、全塗布部分において、化合物7水溶液では塗布後5分で痒みは完全になくなり、強力な止痒作用を有することが判明した。また、痒みのない状態は少なくとも3時間は持続した。一方、インドメタシン・クリームでは痒みが残る感じが残り、止痒作用は化合物7の方が優れていることが判明した。

表5. アトピー性皮膚炎の痒みに対する κ 受容体作動薬 (化合物7) と
インドメタシンの止痒作用

使用薬剤	痒みの程度 (最大程度「+++」～なし「-」)			
	塗布前	塗布後 5分	塗布後 10分	塗布後 3時間
化合物7 水溶液	+++	-	-	-
インドメタシン クリーム	+++	+++	+	±

10

実施例11

κ 受容体拮抗薬である nor-BNI を DDY 系マウスの背頸部皮下に投与し、その際に生じる痒みに由来する引っ掻き回数を、 κ 受容体作動薬が抑制するか否かを検討した。尚、nor-BNI の代わりに pH4～6 に調整した緩衝液をマウス背頸部に皮下投与した場合、引っ掻き行動を示さないことを確認している。

選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である トランス-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]アセタミド (U-50488H と呼称) を生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に 1, 3, および 10mg/kg の用量で投与し、投与30分後、痒み誘発作用を有する nor-BNI の 0.1% 溶液を背頸部皮下に 0.1ml/10g (体重) の割合で投与した。nor-BNI 投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。

20

また、比較対照薬として抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンを生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に 0.3, 1.0, および 3.0mg/kg の用量で投与し、投与30分後、nor-BNI を同様に背頸部皮下に投与した。nor-BNI 投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。さらに対照群として生理食塩水投与群を設け nor-BNI 投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。上記試験は、全て1群10匹で実施した。

その結果、図1に示すように、生理食塩水投与群では nor-BNI による顕著な引っ掻き回数を示すが、U-50488H 投与群では、nor-BNI 投与による引っ掻き回数を有意に減少し、強力な止痒作用を有することが判明した。一方、クロルフェニラミン投与群でも、引っ掻き回数は減少したが、減少程度は弱く、止痒作用は U-50488H の方が優れていることが判明した。

30

実施例12

ddY 系雄性マウスを日本 SLC より 4 週齢で入荷し、予備飼育をした後 5 週齢で使用した。実験の前日にマウスの吻側背部をバリカンを用いて除毛した。各化合物は 10% DMSO に溶解した。被験薬物あるいは溶媒のいずれかをマウスの吻側背部皮下に投与し、その 30 分後に生理食塩水に溶解した Compound 48/80 (100 μ g/site) を 50 μ L の用量で除毛部位に皮内投与した。その後直ちに観察用ケージ (10x7x16cm) に入れ、以後 30 分間の行動を無人環境下にビデオカメラで撮影した。ビデオテープを再生し、マウスが後肢で Compound 48/80 投与部位の近傍を引っかく行動の回数をカウントした。1 群 8 匹から 10 匹で実験を行った。各被験化合物による引っかかり行動の抑制率は下式で計算した。引っかかり行動を減らす作用をもって被験化合物の止痒効果の指標とした。

40

$$\text{引っかかり行動抑制率 (\%)} = \{1 - (A - C / B - C)\} \times 100$$

A = 被験薬物投与群の平均引っかかり行動回数

B = 被験薬物の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかかり行動回数

C = 起痒剤の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかかり行動回数

被験化合物として、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 2、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-

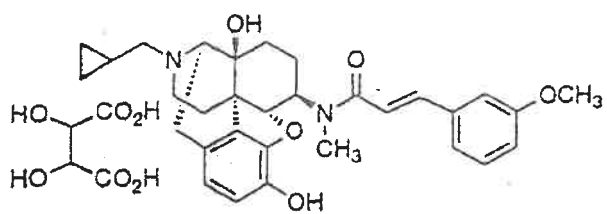
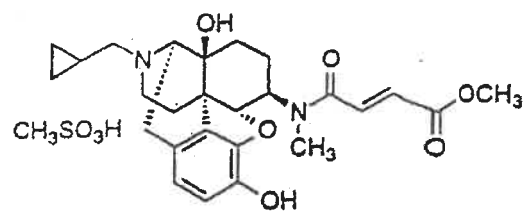
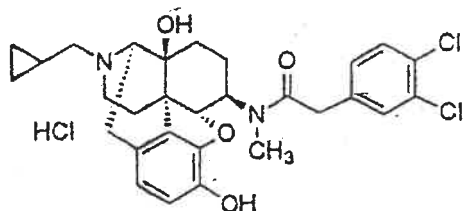
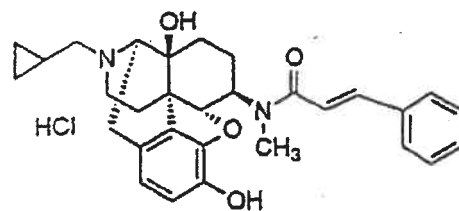
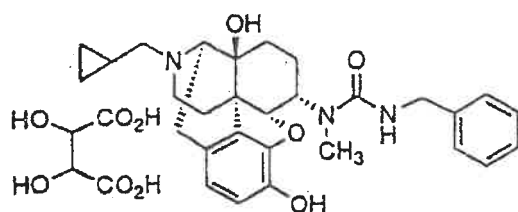
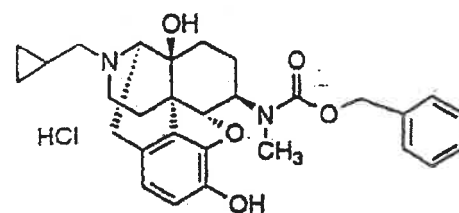
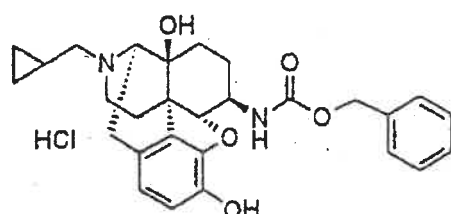
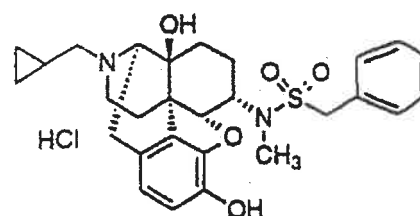
50

6 β - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン-N-オキシド3、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド5、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド6、17-(シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン塩酸塩7、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチル-3-メトキシシンナムアミド) モルヒナン・酒石酸塩8、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-(1,4-ジオキソ-4-メトキシ-トランス-2-ブテニル)-N-メチル] モルヒナン・メタンスルホン酸塩9、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセタミド) モルヒナン・塩酸塩10、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチルシンナムアミド) モルヒナン・塩酸塩11、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 α - (N-メチル-N'-ベンジルウレイド) モルヒナン・酒石酸塩12、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチルベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩13、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (ベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩14、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 α - (N-メチルフェニルメタンスルホンアミド) モルヒナン・塩酸塩15、17-(シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-トランス-3-(4-プロモ-2-チオフリル)アクリルアミド] モルヒナン・臭化水素酸塩16、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(フェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩17、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩18、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩19、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセタミド・塩酸塩20、3-(1-ピロリジニルメチル)-4-[5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル]-テトラヒドロ-1,4-チアジン・塩酸塩21、トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゾ[b]チオフェン-4-アセタミド・塩酸塩22、(5 β ,7 β ,8 α)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デカ-8-イル]ベンゾ[b]フラン-4-アセタミド・塩酸塩23を用いた。

10

20

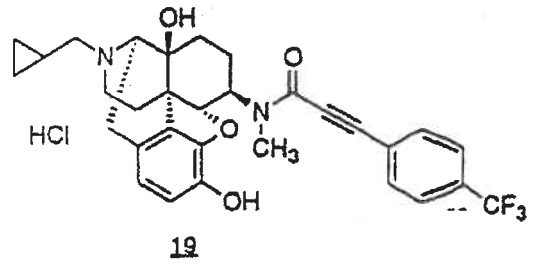
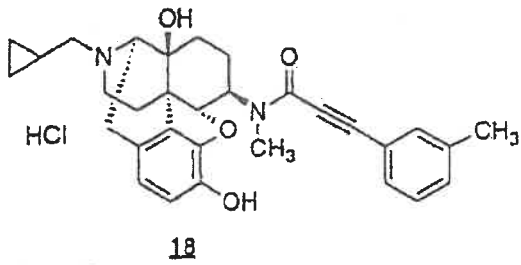
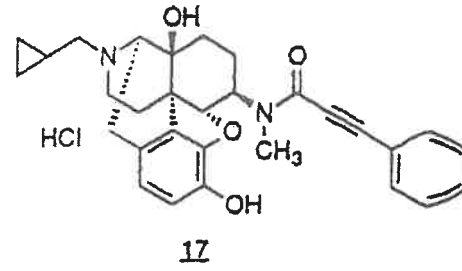
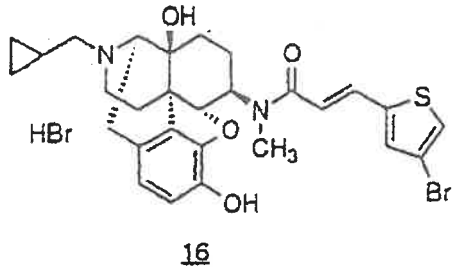
30

89101112131415

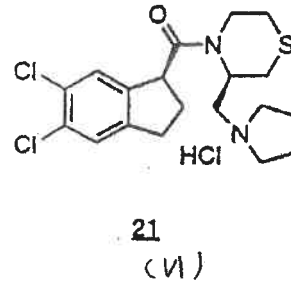
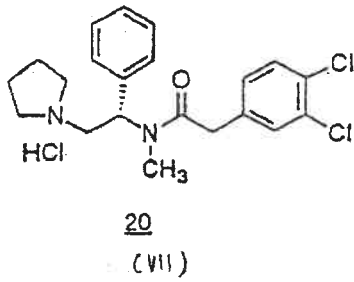
10

20

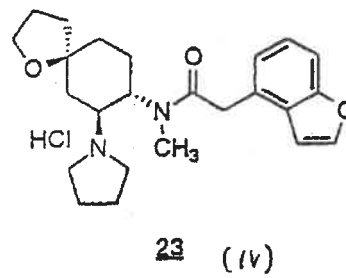
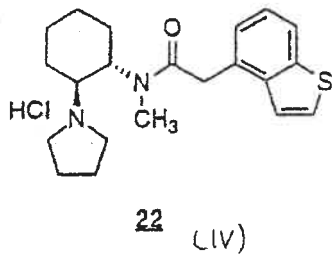
30



10



20



30

結果を表 6 にまとめる。試験に用いた化合物は用いた用量で止痒効果を示した。

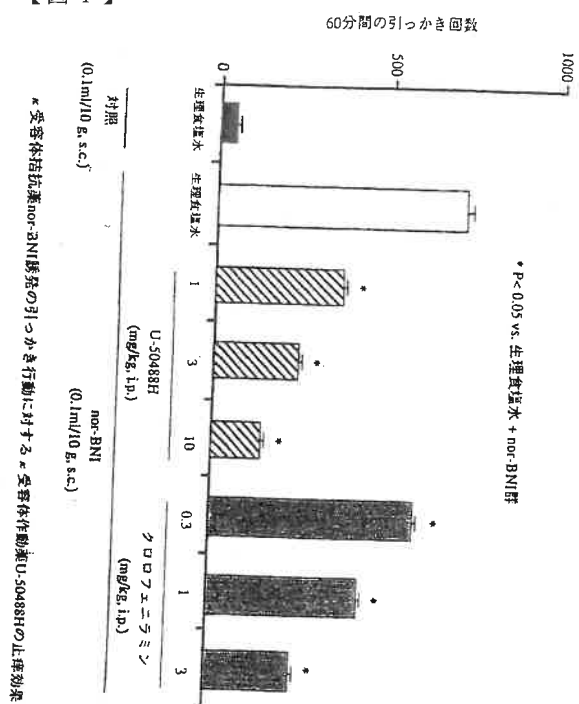
表6. 各種オピオイド κ 作動薬の止痒効果

被験薬物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 <u>2</u>	1.0	41
化合物 <u>3</u>	0.0057	64
化合物 <u>5</u>	0.016	55
化合物 <u>6</u>	0.005	45
化合物 <u>7</u>	0.005	58
化合物 <u>8</u>	0.01	72
化合物 <u>9</u>	1.8	52
化合物 <u>10</u>	0.46	14
化合物 <u>11</u>	0.0018	45
化合物 <u>12</u>	0.07	39
化合物 <u>13</u>	0.07	47
化合物 <u>14</u>	0.31	46
化合物 <u>15</u>	1.88	56
化合物 <u>16</u>	0.0046	14
化合物 <u>17</u>	0.0066	90
化合物 <u>18</u>	0.03	92
化合物 <u>19</u>	0.03	40
化合物 <u>20</u>	0.006	62
化合物 <u>21</u>	0.0003	23
化合物 <u>22</u>	1.2	70
化合物 <u>23</u>	0.0069	46

産業上の利用可能性

本発明の止痒剤は、オピオイド κ 受容体作動薬を有効成分とすることを特徴とし、各種の痒みを伴う皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡など、および、痒みを伴う内臓疾患、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠などの痒みの治療に有用である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 川村 邦昭

神奈川県鎌倉市津西1-20-33-1-1

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開95/21843 (WO, A1)

国際公開93/15081 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 31/54

A61K 45/00

C07D 279/12

C07D 295/14

C07D 491/08

BIOSIS(DIALOG)

CA(STN)

CAOLD(STN)

MEDLINE(STN)

REGISTRY(STN)