

(別紙) 主張一覧表 (本件発明2)

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>1 企画開発</b>			
<b>(1) 新規剤形での開発の発想</b>			
<p>原告は、平成18年秋頃、徐放性製剤の市場調査を行い、徐放カプセルより徐放錠にした方が圧倒的に売れていることがわかった。また、原告が被告入社直後に開発したアンブロキソール塩酸塩徐放カプセルは高齢者や小児が多く服用することから、これを徐放OD錠に剤形変更すれば、医療現場から歓迎され、息の長い商品になると考えた。</p> <p>そこで、原告は、同年秋以降、武田薬品工業株式会社から上市されていたタケブロンOD錠に関する技術文献やアステラス製薬株式会社から上市されていたハルナールD錠に関する特許明細書等をみて機能性微粒子の製造方法等について検討を開始し、徐放OD錠に製するためには、徐放カプセルに使用している平均粒子径1,000<math>\mu</math>m程度の徐放性粒子を平均粒子径300<math>\mu</math>m以下の薬物高含量徐放性微粒子に製し、かつその微粒子が錠剤化する際の加圧圧縮操作で割れないこと、及び速崩壊性を有する微粒子であることが肝要となり、困難は伴うが、当該微粒子を製することができ、かつ市場で受け入れられる大きさのOD錠に製造できると判断した。</p> <p>その当時までに上市されていたOD錠は腸溶性のOD錠であるハルナールD錠及びタケブロンOD錠の2製品のみであり、本件発明2は、生体内全般で溶出する徐放性製剤としてのOD錠に関する最初の発明である。本件発明2は、新規のプロテクト被膜層の被覆法を創案し、薬物高含量の機能性微粒子に製し、かつ小型の錠剤として完成したものであり、その価値は極めて高い。</p> <p>原告は、各種文献やサンプル等を詳細に調査した上で新規製剤の検討を行っており、このような検討過程において、本件発明2の特徴的部分である徐放錠(新規剤形)による開発を着想した。</p>	<p>甲16、51、20～22、52、54、55、60、62</p>	<p>被告は、先発医薬品であるムコソルバンLカプセル45mgの後発医薬品として、平成4年7月に普通錠を、平成14年7月に徐放カプセル剤を上市していたところ、カプセルの大きい上記先発医薬品について医療従事者及び患者から服用性の改善が要望されていたため、カプセル剤を錠剤に剤形変更した後発医薬品を開発することとし、微粒子コーティング技術を用いた徐放性でかつ口腔内崩壊性を併せ持つ製剤の開発を目指していた。このような中、被告は、カプセル剤からOD錠に剤型変更された事例(①平成14年に上市されたタケブロンOD錠(腸溶性カプセル剤から腸溶性OD錠)、②平成17年に上市されたハルナールD錠(徐放性カプセル剤から徐放性OD錠))を参考にして開発を進め、本件発明2が着想されたのであり、本件発明2の着想自体は新規なものではない。</p> <p>また、本件発明2の技術的課題は、本件製品2の開発過程で繰り返し行われた試験結果に基づいて認識されたものであり、その解決策についても予測されたものがあつたわけではないから、本件発明2の技術的思想の特徴的部分は原告があらかじめ独自に得ていた知識や知見に基づいて着想され具現化されたものではない。</p> <p>そもそも、原告は本件製品2の企画業務を行っていたにすぎず、本件発明2の着想経緯や具体化経緯とは直接的な関係はなく、当時は顧問であり、被告従業員に直接指示を出す又は直接報告を受けるような立場にはなかつた。</p>	<p>乙11、乙27～32、74</p>
<b>(2) 開発決定までの経緯</b>			
<p>被告において、平成19年8月1日開催の開発本部連絡会で製剤開発PJ会議(注:プロジェクト会議)が発足し、製造承認申請時期を3～4年後に控えた後発品等の剤形工夫を含めた開発候補品の議論がされた。原告は、被告が既に上市していた後発医薬品であるアンブロキソール塩酸塩徐放カプセルの剤形をOD錠とすることを着想し、当時の被告代表者に打診していた。</p> <p>原告は、同年9月19日開催のPJ会議の第2回臨時会で、被告が製造するアンブロキソール塩酸塩徐放カプセルのOD錠化について正式に提案を行った。</p> <p>原告は、同年10月9日開催の第3回PJ会議において、平成18年に収集していた徐放錠及び徐放カプセル(アンブロキソール塩酸塩を含む)の売上げ・薬価等に関するデータを基に、調査した上で会議用の資料(甲16、51)を作成し、口腔内崩壊錠にすると付加価値となり販売量の増加が見込まれることなどより詳細な提案をした。</p> <p>平成19年10月24日開催の第5回PJ会議記録で、原告は、本件製品2の製剤技術的課題として「製剤面から、本剤のOD錠化にもニフェランタンと同様に微粒子コーティング技術が不可欠であるが、実現は可能であり、ニフェランタンOD錠化より技術的に易しいと考えられる。」と説明した。</p> <p>同年11月7日開催の第6回PJ会議で、原告がタケブロンOD錠等に関する技術文献等を基に調査研究した結果等に基づき説明した結果、「OD錠開発は時代の趨勢であり、他社が参入していない現時点から製剤検討を開始すべき」、「販路拡大…により販売高の向上が見込まれる。」、「現在のゼンブロンLカプセルの薬価(現在54.4円)がそのまま付くか、Lカプセルの後発品最低薬価(現在47.7円)に合わせるかを見極め、その場合の採算性も考慮する必要がある」等の議論がなされた。上記経緯を経て、製剤技術部で、原告の指示に基づき徐放性微粒子の調整を試みるなど製剤検討(予備検討・試験)を行うことになり、予備試験の結果が認められ、瀬踏み試験へと進んだ。</p>	<p>甲16～24、36、37、51、53、60、61の1、63乙26、27、29、30、88</p>	<p>本件製品2の開発は被告内の会議での議論を経て被告における意思決定プロセスにより決定された。</p> <p>本件製品2の開発を含む製剤開発プロジェクトでの原告の役割は、特許満了医薬品に限らず、製剤技術的見地から化合物と剤形の提案を行うこと及び会議で承認された化合物について製剤開発着手するための技術的課題について検討を行うことであり、開発担当者にも含まれていない。</p> <p>なお、第2回PJ会議で原告が行った説明と提案は、原告に与えられた企画業務の一部であり、剤形変更した場合の販売量の予測や技術的な可能性についての調査報告であつて、本件発明2に係る技術的思想とは関連はない。</p> <p>本件製品2の開発検討は、P2をリーダーとするプロジェクトチームでなされた。</p>	<p>乙26～31、87～89</p>
<b>(3) 瀬踏み検討</b>			
<p>原告が採用を依頼し入社したP8が微粒子コーティング技術習得を兼ねた瀬踏み実験を行い、徐放性微粒子コーティングが可能であることについて、被告代表者(当時)の理解を得て、本件製品2の開発承認を得た。</p> <p>瀬踏み試験は、被告での微粒子コーティング実現の可能性を見極めるだけのための実験であつた。</p>	<p>乙31</p>	<p>平成19年12月から瀬踏み検討が開始したが、当時、被告では顆粒のコーティング技術は有していたが顆粒よりもさらに小さい微粒子コーティングの経験はなかつたので、粉体や粒子の製造機器会社である株式会社パウレックの研究所に技術面での協力を仰ぎながら徐放OD錠の試作検討を開始した。</p> <p>瀬踏み検討は、実質的にP81名で担当したが、同人は、固形製剤の試作経験がなかつたため、装置の操作方法や手技をP2ら被告従業員が指導した。P2らは、開発の可能性を見極めるため、6回の試作を実施した。</p> <p>なお、原告が本件製品2が開発に足るか判断するための瀬踏み検討を行っていたとしても、本件製品2の開発決定前であり、開発過程での課題発生・解決と直接の関係はない。</p>	<p>乙96</p>
<b>(4) 被告社内での正式承認</b>			
<p>上記各会議での議論及び瀬踏み検討を経て、平成20年3月12日の次期開発品目選定会議で剤形開発品として選定された。</p> <p>被告が主張するPJ会議での議論は、原告が剤形変更の効果(売上アップの予想)等を説明したことを受け、なされたものである。</p>	<p>甲16、17乙32</p>	<p>被告社内における、製剤開発PJ会議で売上予測等の議論を経て、平成20年3月12日の次期開発品目選定会議で剤形開発品として選定され、同年4月3日開催のステップ1会議で新規開発品目として承認され、プロジェクトチーム主体で検討が開始された。</p>	<p>乙32、37～39、74</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>2 徐放性微粒子</b>			
<b>(1) 制御放出微粒子と速放性微粒子の薬物の配合割合</b>			
<p>制御放出微粒子と速放性微粒子の薬物の配合割合は、先発製剤と対象品と同じにするのが原則である。原告が開発したアンプロキシール塩酸塩錠徐放カプセルの薬物の配合割合を参考に決定されたものであり、そこに技術的思想の創作行為はない。</p>		<p>制御放出微粒子と速放性微粒子の配合割合は、実験を行って薬物溶出を確認し、配合割合を決定した。●(省略) ●標準製剤と薬物溶出を比較した結果が示されている。</p>	<p>乙73 乙54 乙51</p>
<b>(2) 核粒子</b>			
<p>微小核粒子の条件は、①粒度分布がシャープであること、②良好な球形度を有すること、③さらにコーティングに使う装置による操作で壊れない適切な硬度を有することであるが、当時確実に入手可能な微小核粒子は、ハルナールにも使用されている旭化成工業のセルフィアCP102(結晶セルロース)のみであったため、原告は、平成20年4月頃、P2らに対し、同粒子を核として用いるよう指示した。ステップ1の会議録をみても、当初から核粒子としてセルフィアCP102しかないとの前提で開発が進められていたことは明らかである。セルフィアCP102に原薬の吸着性があるという報告はなく、平均粒子径も150μmと小さくベッセル内での堆積が問題になることはない。P2らが検討したというグラフローM、寒天及びペアリトル100SDは、上記条件にほど遠いものであり、徐放性微粒子の核として検討に値するものではなかった。被告が指摘するピオグリタゾンOD錠で行ったのは、水溶性コーティング剤を主体とする下掛けであり、本件製品2の核粒子へのコーティングとは異なるものである。</p>	<p>甲56、65 乙74</p>	<p>核粒子の選定については、原告の指示によりなされたものではなく、P2がP3らに指示し、同人らと試作と試験を繰り返し行い、その結果に基づいて選定した。本件製品2の開発当時、機能性微粒子の核粒子として用いられる添加剤は、セルフィア(結晶セルロース粒)とノンパレル(白糖・デンプン球状顆粒、精製白糖球状顆粒、乳糖・結晶セルロース球形顆粒)が代表的であったが、●(省略) ●これを本件製品2の開発でも参考にした。</p>	<p>甲65 乙50、51、54、82、98</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
(3) アンプロキシール塩酸塩の被覆			
薬物レイヤリング法			
<p>平成20年4月頃から、核粒子への薬物の被覆方法についての検討が開始された。被覆方法としては、①原薬をメタノールに溶解して噴霧コーティングする原薬溶液法と、②原薬を極微細な粉末として精製水などに懸濁ないし溶解させて噴霧コーティングする原薬懸濁法があった。そこで、原告は、技術文献(甲20)を参考にしてタケブロンOD錠では原薬懸濁法が採用されていることを知見していたところ、ほぼ水に溶けないタケブロンOD錠に配合されているランソプラゾールとは異なってアンプロキシールは幾分水に溶解する薬物であるため、精製水に入れて攪拌すると懸濁ないし溶解して被覆できると予測し、原薬溶液法でコーティングするよう指示した。</p> <p>ところが、原薬溶液法で溶媒としてメタノールを使用した場合、環境問題対策が必要となることから、原薬懸濁法へ方針変更されたため、原告は、平成22年10月頃、湿式粉碎法ではなく乾式法(ジェットミル方式)で極微細粉末に粉碎し、水に溶解ないし懸濁して使用するよう指示し、これによりメタノールによる溶解法が検討された。</p>	<p>甲20、57、58、61の1と2、69</p>	<p>本件製品2は、徐放性製剤で、溶出性をコントロールするためには放出制御層の膜厚を一定にする必要があり、そのためには薬物レイヤリング層は常に一定の表面状態に製造することが肝要となる。そこで、P2らは、ロット間バラツキを少なくするための方法として、原薬を溶解するか、極微細原薬を使用し懸濁するか検証を行ったが、原告が主張するような指示や発明への関与などはなかった。平成20年4月から、●(省略)●などの問題点があった。他方、●(省略)●を製剤検討報告会にて報告し承された。</p> <p>しかし、●(省略)●方針変更し、ラボスケール検討に戻ることもあった。方針変更は原告が指示したのではなく会社トップからの指示である。</p> <p>そもそも、当時原告は顧問に過ぎず方針転換を指示できる立場にはなかった。</p>	<p>甲61の1 乙43、82、98</p>
<p>核に対して薬物を粉末でレイヤリングする場合、薬物の粒子径は核粒子の10分の1以下の大きさである必要があるというのが定説である。セルフィアCP102の粒子径は106-212μmであり、すべての粒子を10μm程度以下の大きさに粉碎したものをを用いる必要があった。10μmより大きい粒子が多量に混在すれば、①付着率が悪くなる、②不揃いな微粒子になる、③球形度がよくない微粒子ができるなどの不具合が生じ、微粒子コーティングがうまくできないからである。</p> <p>この点に関し、当時被告が徐放カプセルに使用していた原薬の平均粒子径は12.30710μmであり、10μmを超える粒子が60%以上混在し、30μmを超える大きな粒子すら混在していた。このような原薬を用いてコーティング実験を行ってもうまくいかないのは当然である。</p> <p>原告は、徐放性微粒子中の薬物含有量は1錠中37.5mgで、被覆する量が多くなるため、水に懸濁して用いることにより作業時間の短縮を図るよう指示した。</p> <p>また、原告は、溶解法から水懸濁法へ変更する際、湿式微粉碎法を使用するのではなく、ジェットミルで極微粉碎した原薬を使用するよう指示した。研究に使用する原薬を関連会社であるニプロジェネファーの機械を借りてジェットミル粉碎する作業には、原告も同行している。</p>	<p>甲57、58、61の2、乙82</p>	<p>速放性微粒子と徐放性微粒子はシールコーティング工程までは同じ微粒子である(シールコーティング後に1:5に分ける)ため、原告がそのような指示をする必要がそもそもないし、このため原告からの指示も受けていない。</p>	<p>乙11 甲61の1</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>結合剤</b>			
<p>薬物は、結合剤を溶解した溶液に懸濁してコーティング操作に供されるが、結合剤としては、ムコソルバンLカプセル45mgに用いられているものが第一の選択肢となる。</p> <p>原告は、技術文献（甲18）により結合剤として、ポビドン（PVP）が用いられていることを知見し、これを用いるよう指示した。</p> <p>なお、生物学的同等性試験では異なるpHの試験液で溶出実験を行うため、対象薬剤の中にpH依存性のある化合物が含まれている場合、これと同じものを使用しなければ、同等の溶出率を確保できない。PVPはpH依存性の化合物であり、他の化合物では代用できない。本件製品2に関しては、徐放被膜として徐放カプセルと類似のpH非依存性被膜を用いるのであるから、内部の薬物レイヤリング層に用いる結合剤としてはpH依存性を有するPVP以外選択肢はない。pH依存性を有する点で徐放被膜の処方異なる他社製品をもって、PVP以外の結合剤も選択の余地があったという被告の主張は的を射ていない。</p>	<p>甲18、 19、64 乙100、 101</p>	<p>原告が、結合剤としてポビドン（PVP）を用いるように指示した事実はなく、●（省略）●上記溶出試験条件に適合するPVPを選定した。</p> <p>仮に、原告主張のような原告の指示があれば、結合剤の検討はポビドン（PVP）を用いてされているが、●（省略）●</p> <p>また、平成20年12月の開発月報には、●（省略）●との記載があり、当時、結合剤の選択余地があったことは明らかである。</p>	<p>甲61の1、 乙42、51、 53、61、76</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>崩壊剤</b>			
<p>原告は、塩酸アムロキソール徐放性カプセル錠に関する文献（甲19）から、徐放性粒子からアムロキソール塩酸塩を完全に溶出させるには崩壊剤の配合が必須であることを知見した。</p> <p>また、原告は、Lカプセルに関する文献等（甲18、20）から、Lカプセルの徐放性粒子及びタケブロン微粒子においても、薬物レイヤリング層には崩壊剤が配合されていることを確認した。</p> <p>本件製品2の徐放性粒子の平均粒子径は300μm以下となり、対象薬剤等と比較し、非常に小さな粒子であり、溶出しやすくなるため、原告は、水に溶解するアムロキソール塩酸塩と結合剤だけの被覆で完全に溶出する粒子に製造し得る可能性もあると考えていたが、必要な場合には粒子径の小さなレイヤリング用の崩壊剤を配合すればよいと考えた。</p> <p>そこで、原告はP2らに対し、原薬を懸濁して用いることになった際、作業時間の短縮のためにも、ジェットミルで極微細に解砕した薬物を結合剤を溶解した溶液に懸濁して用いること、結合剤としてはPVPを用いるのがよいこと、及び微粒子であり、アムロキソール塩酸塩は水に溶けるから、まずは薬物と結合剤だけの被覆で実験すること、完全に溶出しない場合には粒子径の小さな崩壊剤などを配合して薬物レイヤリングすることを指示した。</p>	甲18～20、61の2	<p>P2らは、平成22年11月頃から崩壊剤の検討を開始したが、原告から文献に基づく助言や崩壊剤添加等の指示を受けたことはない。</p> <p>P2及びP3は、ポビドンを追加することを決定した。</p> <p>●（省略）●タケブロンOD錠の後発医薬品の特許調査を行い、沢井製薬が特許権を有する特許（乙36）の特許公報の記載（崩壊剤のなかでもクロスポビドンが全量の薬物を放出させるとの記載）を参考に、クロスポビドンを用いて検討し、効果が確認されたので、崩壊剤として選定した。</p> <p>原告は、崩壊剤選定への関与として、放出制御微粒子内に薬物や結合剤と共に配合された崩壊剤のことを言及しているが、そもそも本件発明2の【請求項1】では「制御放出微粒子および速放性微粒子の混合物へ、少なくとも崩壊剤と滑沢剤を加えて圧縮成形」と記載されており、崩壊剤は微粒子外に存在すると理解するのが適切であって、原告が左記で言及している崩壊剤と上記【請求項1】の「崩壊剤」は異なる。</p>	乙36、55
<p>レイヤリングに用いられる崩壊剤としては、微粉かつ超崩壊剤という謳い文句のクロスポビドン又はタケブロンOD錠の薬物レイヤリングに配合されているL-HPC（LH-32）を用いて実験するのが第一選択肢となる。</p> <p>この点に関し、原告は、文献（甲19、22）から、懸濁法への変更に伴い溶出改善が必要となることを知ったため、崩壊剤として内装部にクロスポビドンの添加を検討するよう指示していたものである。</p>	甲20、66～69、72、乙36	●（省略）●レイヤリング層へ崩壊剤を添加して溶出性改善を図ったのである。	甲61の1、61の2、乙55

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
(4) 徐放性被膜の被覆(放出制御層)			
<p>製剤技術者が一般的に目にするLカプセルの医薬品添付文書にはすべての成分は開示されておらず、徐放性被膜剤の成分名に係る記載もなかったところ、原告は、文献(甲18)から、対象薬剤の徐放性粒子に被覆されている被膜はエチルセルロースとHPMCの混合被膜であり、その主体はECであることを知見した。しかるに、当時の薬業界では水系の溶剤での被覆操作が中心であったため、当初、P2らに対し、エチルセルロースラテックスを水に懸濁させた水懸濁液(アクアコート)を用いての徐放性被膜を被覆して実験を行うよう指示した。</p> <p>ところが、原告は、P2らの実験結果を検証した結果、この方法で徐放性被膜を被覆した粒子は、Lカプセルとの溶出特性の類似性が今一つであり、キュアリング等による溶出特性の経時変化が発生し、ロットバラツキも大きくなることがわかったため、この方法では量産化に対応できないと判断した。</p> <p>そこで、原告は、P2らに対し、平成22年12月頃、徐放カプセルに用いられているエチルセルロース(EC)とTC-5に類似のグレードの混合被膜を用い、製剤上常識的なエタノールと水の8:2程度の混合溶液に溶解して被覆する方法に変更して研究するよう強く方針転換を指示したところ、上記欠点を解消することができた。被告が徐放性被膜としてECとHPMCを用いる方法に変更したのは平成22年12月、その処方が完成したのは平成23年2月であり、被告が主張するその後の検討は、微修正といえるレベルのものである。</p> <p>なお、被告が主張するAQC(アクアコート)を成分とする処方ではそれなりの徐放性被膜が得られてはいたが、原告はこの被膜では量産化に対応できないと判断し、徐放カプセルに類似の製法に変更するように指示した。これにより、処方の決定、量産化実験などが短期間でできた。</p> <p>ECやHPMCの種類や配合量に関しては、アンプロキソール塩酸塩徐放カプセルに用いられている被膜剤と類似のグレードの被膜剤を用いて実験すれば、通常の製剤技術者であれば、徐放性被膜処方を完成させるのに時間を要するものではない。</p>	<p>甲18、 20、24、 60、61の 3、乙85</p>	<p>当時、被告は既に徐放性カプセル剤を開発し、製造販売しており、原告が指摘する情報は原告だけが知っているものではなく、原告主張の原告による指示を受けたことはない。</p> <p>被告において、本件製品2の開発初期は●(省略)●処方比率を微調整する必要があった。</p> <p>さらに、●(省略)●提案し、その了解を得た。</p> <p>また、徐放性被膜処方を完成させるには、打錠による被膜の破損の防止、BEガイドラインの溶出性は9条件を一致させること、スケールアップの再現性影響確認など、確認すべきことは多数あった。</p> <p>なお、原告は、徐放被膜が完成したのは平成23年2月であると主張するが、その時点では完成していない。</p>	<p>甲61の3 (6頁、8 頁等)乙 42、53、55 ~58、 77~80</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
(5) 徐放性被膜の耐圧性向上 (プロテクト層)			
<p>前記(4)の徐放性被膜の被覆の製法による徐放性被膜被覆微粒子をそのまま使用して錠剤に加圧圧縮した場合、被覆した被膜にひび割れなどの損傷が発生した。原告は、次のとおりの知見を有していたことから、それを防止するために、徐放性被膜の外装にPEG6000を主体とする被膜を被覆するよう指示を行った。これにより、加圧圧縮による徐放被膜の編成を防止することができた。</p> <p>原告は、本件発明2の発案時から徐放性微粒子を配合し加圧圧縮して錠剤化する際、徐放性粒子被膜にかかる圧力により徐放性微粒子に被覆された被膜にひび割れなどの変性が生じることを予想し、平成18年秋頃からその変性防止に利用可能な方法を事前に調査していた。具体的には、原告は、タケブロンOD錠30mgの研究成果に関する文献(甲20)から、錠剤へ加圧圧縮する際の圧力による粒子に被覆された腸溶性被膜のひび割れや破損を防止する研究が報告されていること、メタアクリル酸コポリマーが錠剤への加圧圧縮への耐性が弱いこと、当該文献ではその脆さを改善するための研究が報告されていることを認識し、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー分散液とある種の可塑剤がその改善に繋がること、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー分散液とある種の可塑剤の内容、使用方法、これらの性質・役割について知見した。</p>	甲20~22	平成20年の開発当初は、徐放性微粒子を●(省略)●同割合に決定した。	乙42, 53, 57, 62, 79, 85
<p>ただし、甲20の1・945頁Fig.2に示されているとおり、採用されたアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマーとクエン酸トリエチルの最良の配合でも、錠剤化する前の腸溶性微粒子からの60分後の溶出量が0%であるのに対し1%強の溶出があり、腸溶性皮膜の変性が完璧になされている訳ではない。そのため、甲21の1・1030頁Chart2に示されているような、同類の高分子などを用いる被膜を利用した多層コート法を利用して更なる耐圧性を向上させる方法を採用したものと考えられた。この腸溶性高分子による多層被膜に関しては、ランソプラゾール研究者が多数回の講演を行っており、製剤技術者にとっては常識的なものとなっており、原告はこの多層被膜も本件製品2に応用できると考えた。</p> <p>また、原告は、当時被告でも開発の可能性が検討されていたカンデサルタンシレキセチル錠の製剤化法に関する特開平5-1924218(甲23)の公開公報により、薬物結晶の歪みの防止法を知見した。原告は、カンデサルタンシレキセチルのような式Iで表される化合物について、【0003】3行目以降及び【0004】の記載から、化合物含有製剤に低融点油脂状物質を配合すると、加圧成型の際に加えられる圧力、摩擦、熱等への耐性が強くなることを知見した。</p> <p>原告は、実際に用いられる低融点油脂状物質とその配合方法に関し、甲23・12頁左欄8~9行、【0015】1~3行の記載から、PEG6000の配合が好ましいことを知見し、【0016】1~3行の記載から、PEG6000と薬物を混合して用いることで、加圧成形して錠剤に製する際、錠剤中で、薬物の周りのPEG6000によるずりや滑りが生じ、圧力とともに薬物の上をワックスに類似の特性を有するPEG6000が移動して、薬物に掛かる圧力が緩和される現象が生じ、薬物の結晶の歪みを防止し、安定化を達成できていると推測できた。PEG6000は粘着性を有しており、カンデサルタンと同じ方法で配合しても、口腔内崩壊錠にならず、同様の方法では利用できないが、原告は、これを利用して配合方法を工夫すれば、本件製品2の徐放性微粒子の耐圧性を向上させることができると判断した。</p> <p>特開2008-127320は原告が発案し、実験を主導して完成させた発明であるが、これは水溶性の低粘度の結合剤を少量使用して口腔内崩壊錠を製造する方法に関するものである。これにより、原告は既に粘性を有した結合剤を多く配合すれば口腔内崩壊錠を製することができないことを知見していた。</p> <p>PEG6000を混合配合した検討を実施した結果、効果がないことを検証したのはP2であるという被告の主張は後付のものであり、信用できない。</p>	甲4, 10 (番号6)、23, 78	<p>本件製品2で使用されている放出制御微粒子が多層被覆となっているのは、本件製品2の開発過程における溶出試験などで判明した本件製品2の開発課題に対し試験検討を積み重ねた結果である。原告からは課題解決に関する指示は受けておらず、プロジェクトメンバーが創意工夫して課題解決にあたった。</p> <p>原告が、放出制御微粒子の圧縮による被膜のひび割れを予想して防止方法を調査していたのなら、原告が主導していた瀬踏み検討時に防止方法が実施されていなかったのは不自然である。</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>(6) 本件製品2への適用(プロテクト層:オーバーコート1層目)</b>			
<p>原告は、まずは前記(5)のとおりタケプロンで採用された常識的な方法(甲20)の検討を指示し、当初はその方法で上手くいった。</p> <p>しかし、P2より上記常識的な方法ではうまくいかなかったとの報告を受け、原告において検討の結果、本件製品2の徐放性微粒子にはカンデサルタン(甲23)を参考にしつつ、独自の耐圧性向上法を発想し、PEG6000の配合を検討するよう指示した。</p> <p>すなわち、原告は、まず徐放性被膜の外層にPEG6000を被覆し、加圧成形する際に徐放性被膜の外層でワックス状の特性を有するPEG6000のずりや滑りによる移動を生じさせることによって、加圧圧縮の際の徐放性被膜にかかる圧を低減でき、被膜の破損を防止できると考えた。また、原告は、粒子径の小さな球形微粒子であるため、加圧成形される際、微粒子に必然的に回転する動きが生じ、にも必然的にずりや滑りが生じるため、これらの二つの事象が相俟って徐放性被膜に対する圧力は緩和され、ひび割れを防止できると確信した。さらに、PEG6000は水溶性が高く、徐放性被膜の外層に被覆しても、微粒子の徐放特性に影響せず好都合であった。原告は、上記方法によれば、上記文献(甲23)記載の薬物と異なる薬物であり、かつ薬物粒子にPEG6000を被覆する用途も異なるから、当該公開特許に抵触しないと考え、上記指示をした。</p>	<p>甲20、21、23、78 乙85の1、85の2</p>	<p>本件製品2の開発は、報告会などで検討状況の報告はなされていたが、P2から原告に直接報告を行うような指揮命令系統になっていなかった。</p>	<p>乙57、62</p>
<p>上記検討結果を踏まえ、原告はP2らに対し、ひび割れなどの損傷を防止するために、初めての試みとして徐放性被膜の外層にPEG6000を主体とする被膜を被覆するよう指示を行った。</p> <p>原告は、吉富特許により、被膜形成剤(EC)(1重量部)に対し、全く被膜形成性のない結晶セルロースやタルクなどの粉末を同程度量配合した展延性のほとんどない被膜であっても徐放性を有する被膜として適用可能な被膜になることを知見していたところ、PEG6000はそれなりのフィルム形成性を有していることから、被膜形成剤1重量部に対し1重量部をはるかに超える量で被膜化できることは原告にとっては常識であり、被告製造に係る品質再評価による処方変更前の炭酸リチウム錠のフィルム層はPEG6000を主体とする被膜であったこと(70%以上の量が配合されていたと記憶している)を把握していたため、P2らに対し、これを参考にして50重量%をはるかに超える配合量で実験するよう指示を行った。</p> <p>本来的な用途は可塑剤や溶解補助剤であるPEG6000を、オーバーコートする被膜剤に主体として被覆して、その摺りを利用して圧力を緩和させるという、新規かつ特異な発想は必ず特定の個人によってなされるものであり、その発想及び被告らへの指示を行ったのは原告である。</p>	<p>甲4、20、21、23、78</p>		
<b>(7) 崩壊促進層の被覆(構成要件C(4))</b>			
<p>PEG6000による被膜層は水溶性が高く粘性もあるため、上記微粒子をそのまま用いて錠剤化した場合、錠剤の速崩壊性に悪影響がある。この場合、何かを薄く皮膜する以外方法は考えられないが、原告は、徐放性被膜に類似する被膜を薄く被覆すれば溶出に影響せず、微粒子の粘着性も防止できると考え、P2らに対し、徐放性被膜に類似のECを主体とする疎水性被膜を、溶出特性に影響しない、すなわち錠剤から粒子が分散した後に粒子からすぐに剥がれる程度に薄く被覆して、速崩壊性を担保するよう指示した。なお、本件特許2の【請求項9】記載の胃溶性コーティング剤又は腸溶性コーティング剤も防水効果を有するため、原告は特許出願にあたり、権利範囲を広く確保するためにこれらの水不溶性高分子も加えたものである。</p>	<p>甲70</p>	<p>原告主張の指示は存在しない。また、「徐放性被膜に類似する被膜を薄く被覆すれば溶出に影響せず」の点は、徐放コーティングは苦味マスキング層の処方をトレースしたものであり、検討に携わっている者であれば、圧縮でひび割れするため溶出性に影響しないと誰でも推測できることである。</p> <p>プロテクト層は水による粘性が生じるため、口腔内では微粒子の凝集が起こり崩壊に悪影響を与える(短時間で崩壊しない)ことが判明した。そのため、P2らにおいて、可塑剤などによる凝集を防止する目的で更に外層に水不溶性高分子および/または水不溶性かつ水非膨潤性粉末からなる層を被覆することとした。種々の検討結果から、苦味マスキング層と同一処方でも薄いコーティングを施すこととした。なお、このオーバーコート層(2層構造)は制御放出微粒子に対し、約0.25重量部に設定した。</p>	<p>乙62</p>

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>3 速放性微粒子（構成要件C・J及びK）</b>			
<b>（1） 苦味マスキング層</b>			
<p>前記2（3）のとおり核粒子にアムプロキソール塩酸塩を被覆した粒子を抜き取り、速放性微粒子として使用することになるが、アムプロキソール塩酸塩は苦味を有した薬物であり、そのままでは使えない。そのため、原告はP2らに対し、これに苦味マスキング層として、対象薬剤の徐放性被膜に類似のHCとHPMCの混合被膜を薄く被覆して苦味を隠蔽する方法が好ましいと助言指導した。</p> <p>この部分は、甘味料を配合して苦味を隠蔽する方法を組み合わせるなど製剤化法の自由度が高い部分であり、処方などの決定は被告従業員らに一任したが、徐放性被膜に類似の混合被膜を薄く被覆するように助言指導したのは原告である。</p> <p>シールコート層は水溶性が高い薄い被膜であるから苦味は隠蔽されていない。その外層にAQC系の水溶媒でコーティングすれば、コーティングの際の濡れのためコーティング時にシールコート層が溶けてAQC層に混ざり、悪影響を及ぼす不都合が生じる。そのため、原告は、AQCではなくECを含む水難溶性被膜を、下の層が溶解し難くまた乾燥時間も早いエタノールリッチな溶剤に溶解して被覆するよう指示した。</p> <p>また、AQCに可塑剤を混在させた溶液から得られる被膜はエタノール溶解法のEC被膜より表面が滑らかな被膜になるため、打錠性に劣りこの点でも好ましくなく、最外層に被覆することは避けたい。原告は、このような理由から、AQC系ではなく、ECをエタノールに溶解した系で実験するよう伝えた。</p> <p>このように、徐放性被膜には苦味隠蔽力があり、これを薄く被覆すれば、溶出性に影響せず、苦味も隠蔽し得る。原告は、球形微粒子の苦味隠蔽は容易であることを知っていたため、おおまかな指示を行い、被告従業員らの裁量に任せたのである。</p>	<p>甲4 【0040】、 甲10、70</p>	<p>原告主張の助言指導はなかった。速放性微粒子の苦味マスキング層は、平成22年10月の方針変更前の平成21年11月ステップ会議2Sの時点で、既にECとヒプロメロース(TC-5R)を配合していた。もし原告が述べるような助言指導がされていたのであれば平成22年4月のステップ会議3の暫定処方ではAQC系処方になっていなければならない、原告の主張は実際に行われた検討経過に反している。</p> <p>被告は、苦味マスキングに関して、●(省略)●となることがわかった。</p>	<p>乙40、41</p>
<b>（2） シールコート層</b>			
<p>シールコートは研究者個人の好みで採用するものであり、指導者が事前に指示するものではなく、原告は指示を行っていない。</p> <p>甘味剤を用いる苦味隠蔽法及び水難溶性被膜による苦味隠蔽法は教科書（甲70）にも記載されている汎用技術であったから、原告は、被告従業員らの裁量に任せても容易に問題を解決できると考え、大まかな指示を行ったものである。</p>		<p>速放性微粒子には、苦味マスキングを施す前にシールコート層で被覆している。シールコート層は薬物レイヤリングした微粒子の表面を整えて溶出性についてロット間でバラツキを無くすことが目的である。P9、P3、P2が甘味剤6種類の効果を味及び製剤特性について評価し、最終的に相性の良かったスクラロースをシールコート層の甘味剤に選択した。</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>4 後末顆粒部ほか</b>			
<b>(1) 錠剤化に用いる賦形剤など</b>			
<p>原告は、文献(甲22)から、OD錠の結合剤兼崩壊剤として結晶セルロース、L-HP C、及びクロスポビドンが広く用いられていることを知見し、これらの中から選んで使用するのがよいと考え、被告従業員に対し、上記添加剤の添加を指示した。</p> <p>次に、原告は、第一に考えるべき「成形性の確保」に寄与するものとして、口腔内崩壊錠への応用として販社が推奨しているセオラスKG802に着目し配合を推奨した。</p> <p>さらに、原告は、錠剤の小型化も重要な課題であるから、少量の添加で崩壊作用を増強する超崩壊剤として注目されていたクロスポビドン(商品名:コリドン)を利用することが必須と考え、被告従業員に対し、これを用いるよう指示した。</p> <p>なお、被告は、原告が指示しなかったカルメロース(NS300)を配合しているが、実際に錠剤化の実験を行う際に、実験担当者の裁量で他の崩壊剤(被告が主張するカルメロース(NS-300)など)を選定し追加配合することは普通に行われることで、この点は原告も否定するものではない。</p>	<p>甲22、61の5、67、68、71、72の1、72の2、73</p>	<p>①添加剤の配合処方 速放性微粒子や徐放性微粒子(機能性微粒子)に崩壊剤などの添加剤を混合し成形して速やかな崩壊性と錠剤強度を有するOD錠に製するためには、崩壊性と錠剤強度という相反する特性を満たす添加剤を配合する必要がある。●(省略)●目的とする崩壊性と錠剤強度を有し、かつ、溶出特性をも満足させるOD錠に製造できることがわかった。</p> <p>②成形補助剤の混合方法 次に、機能性微粒子に対する成形補助剤の混合方法に関して検討を行った。●(省略)● 当時、OD錠剤化用の賦形剤や崩壊剤としては、マンニトール、結晶セルロース、L-HP C、クロスポビドンなどが使用されることは数多くの文献や特許で報告されていた。P2らはそれまでのジェネリック品開発で、カルメロースがOD錠用の崩壊剤として適していることを知見し、開発の初期段階で配合割合等は決定しており、それよりも微粒子との配合割合に調整を要し、また、微粒子と速崩壊性後末顆粒の偏析が起きない工夫が重要であった。</p>	<p>乙40、45、61</p>
<b>(2) 賦形剤と崩壊剤などの配合方法</b>			
<p>原告は、文献(甲21)において、賦形剤や崩壊剤に何の細工も施さず、単にそれぞれの成分を計量し、腸溶性微粒子と単純に混合しただけのものを用いて錠剤化する方法(直打法)が採用されていることを知見し、これらの方法以外に、マンニトールを水に溶解した溶液を用いて造粒する方法(水造粒法)、マンニトールに水を噴霧して造粒する方法(マンニトール造粒法)、マンニトールに崩壊剤を懸濁した溶液噴霧して造粒する方法(低粘度液造粒法)など、水溶性高分子を用いなくて造粒物を造る方法が多く報告されていることを知見していた。</p> <p>賦形剤や崩壊剤の配合方法に関しては、製造方法の自由度が非常に高いものであり、被告研究者らもこれらの方法を知見していたため、原告は被告研究者らに対し、一番いいと思う方法で完成するよう指示した。</p>	<p>甲21、22</p>	<p>前記(1)のとおり</p>	
<b>(3) OD錠への賦形剤などの配合量</b>			
<p>原告は、文献(甲22)の実験内容を分析した結果、錠剤重量1重量部に対し、腸溶性微粒子が0.5重量部以下の配合であれば市場で通用する強度を有したOD錠が得られることを知見し、その範囲で崩壊時間と錠剤強度を満足させるものを製造すればよいと判断した。</p>	<p>甲22</p>	<p>否認する。</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>(4) 本件製品2の錠剤化</b>			
<p>原告は、錠剤化に関わる部分は研究者の好みが多く反映する部分であるから、多くを指示せず、P2らの技量を尽くして完成してもらうのがよいと判断し、原告はP2らに対し、OD錠剤化用の賦形剤や崩壊剤としては、汎用されているマンニトール、結晶セルロース、L-HPCC、クロスボビドンなどを主体として考慮し、被告従業員が好ましいと思うものを選択・配合して使用すること、徐放性微粒子と速放性粒子を合計した配合量が錠剤1重量部に対し、最高で0.5重量部を目指して錠剤化を検討すること、徐放性粒子と速放性粒子とともに配合して錠剤化する際に用いる賦形剤や崩壊剤などからなる薬物不含粒子に関しても、直接混合法や水造粒法など被告従業員が好ましいと考える方法を採用して研究を行ってよいなど、大まかな指示を行った。</p> <p>原告の示した指針を基に、被告従業員らが実験・検討を重ねたことにより、原告が期待する成果が得られ、平成23年10月頃、本件製品2の製剤化法が完成した。</p>		<p>原告は「多くを指示せず」「大まかな指示を行った」と述べるだけで具体的に何を指示したのか明らかでなく、ここでの原告の主張が後付けであることを自白するに等しい。</p>	
<b>(5) 製造条件の検討</b>			
<p>一旦、小スケールで暫定処方及び製法が決まれば、次にパイロットスケールあるいは生産スケールでどのような製剤ができるかに焦点を当てて検討することは、すべての後発品開発においてなされる作業である。</p> <p>最終的な生産スケールでの製造条件は、小スケール、パイロットスケールでの検討結果を踏まえ、適切な機械を使用し、適切な製造条件を選定するための検討を行えば、自ずと決まるものである。目標製剤の溶出性等の製剤特性データに合致するように製造条件の最適化を行うものであり、すべての後発品の開発の製造工程で実施される当然の実務であり、本件製品2に特有のものではない。</p>	<p>甲61の3、 61の4</p>	<p>P2らは、本件製品2で初期処方小スケールからパイロットスケール、実生産スケールで検討を実施したが、各スケールで溶出が異なり処方を調整する必要があり、パイロットスケールで検討したところ、徐放微粒子の薬物溶出の低下傾向が顕著であることがわかった。このため、パイロットスケールにて先発製剤と溶出性を合致させる処方の最適化が必要となり、その検討に時間を要した。さらに、申請用安定性サンプルでは薬物溶出試験の再現性が悪く、実生産スケールの機材を使用して試作したが、懸念事項であった溶出試験の再現性を改善しなかった。</p> <p>また、製剤の製造工程で使用していたメタノールは、その回収装置の設置に多額の設備投資が発生することから開発方針を変更し、今後の検討項目並びに開発計画の見直しを行ってラボスケール検討を開始した。</p> <p>本件製品2は徐放性製剤であり、通常の製剤と比べて苦勞した。</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
<b>(6) レイヤリング・シール工程～製造機械の選定</b>			
<p>ランプラゾール研究（甲20ないし22）でも使用されているとおり、当時は転動流動層造粒コーティング機（パウレックのマルチプレックス（MP）型機）が主流となっていた。パウレックでさえ転動流動造粒コーティング機の採用を薦めていたものあり、ワースター実験は真には余分の研究であったのである。したがって、被告が上記コーティング機を採用したのは当然の成り行きであり、そもそもその導入を提案したのは原告である。</p>	甲20～22	<p>粒子サイズが300μm以下の機能性微粒子製造用のコーティング装置としては、接線スプレーの転動流動造粒コーティング機とボトムスプレーの流動層造粒コーティング機（ワースター方式）が主として使用される。●（省略）●原薬の付着性と製造時間短縮を実現化した。●（省略）●が必要であるとの知見が得られた。しかし、●（省略）●</p>	乙34 乙45
<b>(7) 徐放工程～徐放性微粒子の溶出性の再現性</b>			
<p>スケールが違えば粒子への徐放性フィルムの乗り方が変わるため、生産スケール装置での最適の操作条件を探索するのは、工業化過程で当然なすべき検討項目であり、単に通常の後発品でもなされる量産化のための実験が行われただけである。原告は、多数本ノズルによって、比較的順調に操作条件を決め得たように記憶している。</p>	甲61の3	<p>P3、P2は製造パラメータにおける溶出性への影響を確認した。各パラメータの影響は平成24年3月の技術検討会で報告した。この結果をもとに工業化検討を実施、実生産スケールで溶出性が合致しロット間のバラツキを抑えた製造方法を確立した。</p>	乙66
<b>(8) 打錠工程</b>			
<p>打錠時の偏析に関する攪拌フィードシューやオープンフィードシューでのテストについては、微粒子のわれや含量のバラツキを調査するために製剤技術者なら誰しも行う確認作業であり、特記すべき事項ではない。なお、菊水製作所での当初の実験には原告も同道している。</p>		<p>打錠時の偏析については、●（省略）●</p>	
<b>(9) 請求項2以降</b>			
		<p>平成23年11月4日に承認された製品標準書（乙73）に係る製剤は請求項2以下に記載された発明（実施していない請求項10を除く。）についても、充足しているから、遅くとも同日の時点で本件発明2の各請求項に記載された発明は完成していたと考えられる。請求項2及び3は、本件製品2の溶出試験結果をもとに、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにて製剤を判定した時間、溶出率を実測値をもとに決定した。</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
5 その他			
(1) 品質評価 (承認申請のための準備等)			
<p>後発品の承認申請に必要な製剤に関する試験をガイドライン等に則り行っただけであり、特記すべきものではない。</p> <p>なお、徐放性製剤は、そもそも薬物の溶出・放出（消化管内でも）を徐々にすることで、長期間薬効を保つように意図的になされた製剤である。したがって、品質評価の試験で薬物を抽出し難いのは至極当たり前のことで、製剤の分析において薬物の抽出に工夫が必要であることは極常識的なことである。</p> <p>また、不純物の対応や生物学的同等性試験のための溶出試験も、新しい徐放性製剤に当然起因する業務としてなされたものである。</p> <p>さらに、治験デザイン及び血中濃度評価については、試験内容自体はガイドライン等に記載されている。先発品又は被告が既に承認を得ていたアムロキソール塩酸塩徐放カプセルの開発でも経験している試験であり、困難はなかったと解される。</p> <p>加えて、申請用安定性試験も、ガイドラインに従って実施すればよいものである。</p> <p>そして、ここでいう申請業務に関しては、薬機法（当時の薬事法）に則り、本件製品2に関する規格・試験方法、安定性および生物学的同等性などの添付資料に係る資料を作成するものであり、ガイドライン又はガイドブックに詳細に記載されている項目や内容に準じて資料等を揃えて行うだけであり、どこの後発薬会社でも同じように行われている日常茶飯事的業務である。</p> <p>承認審査において最も重要なのは、開発製剤の剤形、処方及び製造方法であり、原告の剤形発案・製法策定、指導により、この剤形追加製剤の製法処方が確立し完成度が高かったからこそ、承認が得られたものである。</p>	甲26～29	<p>確定した処方による製剤につき後発医薬品の承認申請をするための準備が行われたが、申請に必要な規格及び試験方法の設定については当時の開発課で担当しており、原告は全く関与していない。</p> <p>後発医薬品の承認申請に必要な試験は厚生労働省やPMDAが定める各種ガイドラインに則り行う必要があり、後発医薬品会社の日常業務ではあるが、特記すべき事項は無く困難が無いとはいえない。</p> <p>後発医薬品の承認申請は通常、「規格及び試験方法」や「安定性試験」、「生物学的同等性試験」の3つの資料と添付文書記載事項（添付文書案）の提出によって審査される。医薬品の製造方法に関する資料は個々の医薬品により判断される資料の位置づけである一方、「規格及び試験方法」、「安定性試験」、「生物学的同等性試験」の3つの資料は必須である。（準備書面(1)6頁）この資料の作成のために、被告において、人員、時間、金銭を負担している。</p>	
		<p>(ア) 検討品の評価 (品質評価)</p> <p>本件製品2は、当時すでに販売されていた同成分含有のアムロキソール徐放カプセルとは製剤設計上の構造が異なり、●(省略)●(分析方法の妥当性)、試験方法を確立し、申請するに至った。申請に必要な添付資料(規格及び試験方法に関する資料)を開発課のP10、P11、P12、P13、P14が作成した●(省略)●。</p> <p>特に純度試験においては、●(省略)●。</p> <p>(イ) 生物学的同等性試験のための溶出挙動の評価</p> <p>本品は徐放性製剤であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」によれば、旧条件において、先発医薬品と開発品で最大24時間の溶出試験結果を比較する必要があったため、開発課のP10、P11、P12、P13、P14が溶出試験を実施後、HPLCで試験液中のアムロキソール濃度を測定し、申請に必要な報告書(生物学的同等性試験溶出試験を作成した●(省略)●)</p> <p>(ウ) 生物学的同等性試験の治験デザイン及び血中濃度評価</p> <p>生物学的同等性試験の実施においては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて実施する必要がある。</p> <p>●(省略)●</p>	

原告の主張	証拠	被告の主張	証拠
		<p>(ウ) 生物学的同等性試験の治験デザイン及び血中濃度評価 ●(省略)●</p> <p>(エ) 申請用安定性試験の実施 安定性試験ガイドラインに依れば、カプセルからOD錠への剤形変更となるため、承認申請には、安定性試験として加速試験、長期保存試験、苛酷試験が必要となり、これらの試験を開発課のP10、P16、P11がデザインし、P11、P12、P13、P14、P15が実施し、申請に必要な添付資料(安定性に関する資料1~3)を作成した●(省略)●</p> <p>(オ) 同一性調査への対応 承認前にPMDAによる同一性調査について、分析関連の調査については、P10、P16、P11、P12、P13が対応した。</p> <p>(カ) 適合性調査への対応 承認前にPMDAによる同一性調査について、分析関連の調査については、P10、P16、P11、P12、P13が対応した。</p> <p>エ 上記開発と品質評価の結果、被告は本件製品2について平成25年2月に医薬品の承認申請を行い、平成26年2月に承認取得、同年6月から上市された。</p>	
<b>(2) タケプロンOD錠との相違</b>			
<p>タケプロンOD錠は薬物の含量30mg、直径11.5mm、重量570mgであるのに対し、本件製品2は薬物の含量45mg、直径10mm、重量460mgであり、従来の口腔内崩壊錠と比較し、小型かつ高含量のものとなっている。(すなわち、両剤は機能性微粒子を配合したOD錠という点では共通するが、タケプロンOD錠では、薬物含量30mgであるのに対し、腸溶性を担保するための層が薬物レイヤリング粒子に対して206%も被覆され、錠剤は総重量570mgに仕上がっている(錠剤に占める機能性微粒子の割合は約47%、機能性微粒子中の薬物の割合は約11%)のに対し、本件製品2は、45mgの薬物を含有する機能性微粒子199.38mg(22.27mg+177.11mg)に賦形剤等を配合し、総重量460mgの製剤となっている(錠剤に占める機能性微粒子の割合は約43%、機能性微粒子に占める薬物の割合は約23%)。本件製品2は、タケプロンOD錠と比較し、機能性微粒子に占める薬物の割合が相当高くなっているため、薬物高含量微粒子である。タケプロンの被覆量が多量になったのは、使用された腸溶性被膜剤がガラス質で脆いためである。</p>	<p>甲20、22、52、54、55、74、95</p>	<p>一般的に飲みやすい錠剤の大きさは直径が6.5~8mm程度と言われているところ、タケプロンOD錠30mgは直径11.5mm、本件製品2は直径10.0mmであり、いずれも飲みやすい大きさの範囲外である。</p> <p>タケプロンの被覆量が多量になったのは、タケプロンOD錠は腸溶製剤のためである。同剤は胃内(酸性条件下)で溶出されると有効成分は分解され、所定の薬効を示さなくなる。このため、薬剤が胃を通過するまで薬物が溶出しないよう厚くフィルムコーティングが施されている。一方、本件製品2の徐放性粒子(放出制御粒子)はあくまで徐放出を目的としたものであって、胃から薬物が溶出されても差し支えない。フィルムコーティング量が本件製品2の制御放出粒子とタケプロンOD錠とで異なるのは当然であるし、薬剤全体に対する薬物の割合がタケプロンOD錠で低くなるのはやむを得ない。</p> <p>薬物高含量微粒子については、関係する学会でもその定義が定まっていないうし、本件製品2がタケプロンOD錠よりも薬物割合が高いというだけでは、薬物高含量微粒子とは言えない。</p>	<p>乙25、33</p>
<b>(3) 原告の指導</b>			
<p>原告は、本件製品2の開発開始後の平成20年9月以降から本件製品2の製法がほぼ確定し製造承認申請用安定性試験サンプルを作り始めるころまで、ほぼ毎月、開発月例会に参画していた。原告は常勤顧問であり、被告から重要な立場で取り扱われていたものであり、本件製品2の開発は原告に一任されていた。</p>	<p>甲60、75</p>	<p>本件製品2の開発当時、原告は顧問の地位にあり、プロジェクトチームのメンバーではなく、実験には全く関与していない。</p>	<p>甲60 乙96</p>