

最近の審決取消訴訟に見る医薬関連発明の 進歩性判断の動向

浅見節子 (東京理科大学 教授)

Trend of Court Judgements on Inventive Step of Pharmaceutical Inventions as Seen in Recent Litigation for Rescission of Trial Decisions

Setsuko Asami
Professor, Tokyo University of Science

【要旨】 医薬関連の特許については、無効審判が請求され、その後、審決取消訴訟が提起されるケースが多発している。近年、知財高裁で判決が言い渡された事件のうち、無効審判の審決取消訴訟で進歩性が主な争点となった医薬関連の特許の中から、実務に影響が大きいと考えられる判決を紹介し、今後の研究開発に与える影響を考察する。

【キーワード】 医薬発明 進歩性 審決取消訴訟 化合物 用法・用量

【Abstract】 Regarding pharmaceutical patents, there has been an increase in the number of cases in which invalidation trials have been requested and then lawsuits have been filed to ask the Intellectual Property High Court to rescind trial decisions. Among recent litigations, several important ones will be examined in which an inventive step has become the point at issue and a decision has been given by the Court. The impact of these Court decisions will be also discussed.

【Keywords】 pharmaceutical inventions inventive step lawsuits for rescission of trial decisions
chemical compounds dosage

1. はじめに

医薬関連の特許については、特許権の存続期間の満了前にジェネリック企業などが無効審判を請求し、その後、審決取消訴訟が提起されるケースが頻発している。その際には進歩性が争点となることが多く、技術常識に関する多数の証拠が提示され、その結果、無効とされるケースも多い。

2018年に知財高裁において判決が言い渡された事件のうち、無効審判の審決取消訴訟で進歩性が主な争点となった医薬関連の特許の中から、実務に影響が大きいと考えられる判決を紹介し、特許庁の審

査基準との比較も含めて、その傾向を分析する。

2. 化合物群の発明

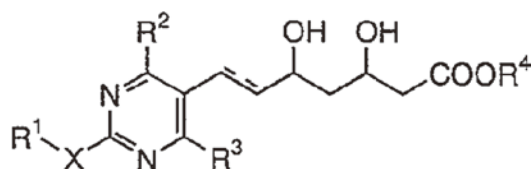
知財高判平成30年4月13日(平成28年(行ケ)第10812号, 第10814号)(ピリミジン誘導体事件, 大合議事件)

本件は、ピリミジン誘導体の発明に係る特許の無効審判請求を不成立とした審決の取消訴訟であり、本件特許が進歩性の要件等を充足することを認め、原告らの請求を棄却した¹。

2.1 本件発明の概要および引用発明との相違点

本件発明 1（請求項 1）は以下のとおりである。

「



（式中、

R^1 は低級アルキル；

R^2 はハロゲンにより置換されたフェニル；

R^3 は低級アルキル；

R^4 は水素またはヘミカルシウム塩を形成するカルシウムイオン；

X はアルキルスルホニル基により置換されたイミノ基；

破線は 2 重結合の有無を、それぞれ表す。）

で示される化合物またはその閉環ラクトン体である化合物。」

本件発明は、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、コレステロールの合成を抑制することにより、高コレステロール血症等の治療に有効な HMG-CoA 還元酵素阻害剤に関するものである。高コレステロール血症剤として使用されているロスバスタチン（商品名：クレストール）はこの中の一つの化合物である。

本件発明と主引用発明（甲 1 発明）との相違点は以下のとおりである。

請求項 1 記載の化合物の X が、本件発明 1 では、アルキルスルホニル基により置換されたイミノ基であるのに対し、甲 1 発明では、メチル基により置換されたイミノ基である点、および R^4 が、本件発明 1 では、水素またはヘミカルシウム塩を形成するカルシウムイオンであるのに対し、甲 1 発明では、ナトリウム塩を形成するナトリウムイオンである点。（下線は筆者によるものである。以下同様。）

2.2. 裁判所の判断

2.2.1. 進歩性の判断手法

進歩性の判断に際し、本願発明と対比すべき 29 条 1 項各号所定の発明（以下「主引用発明」といい、後記「副引用発明」と併せて「引用発明」という。）は、通常、本願発明と技術分野が関連し、当該技術分野における当業者が検討対象とする範囲内のものから選択されるところ、同条 1 項 3 号の「刊行物に記載された発明」については、当業者が、出願時の技術水準に基づいて本願発明を容易に発明をすることができたかどうかを判断する基礎となるべきものであるから、当該刊行物の記載から抽出し得る具体的な技術的思想でなければならない。そして、当該刊行物に化合物が一般式の形式で記載され、当該一般式が膨大な数の選択肢を有する場合には、当業者は、特定の選択肢に係る具体的な技術的思想を積極的あるいは優先的に選択すべき事情がない限り、当該刊行物の記載から当該特定の選択肢に係る具体的な技術的思想を抽出することはできない。

この理は、本願発明と主引用発明との間の相違点に対応する他の同条 1 項 3 号所定の「刊行物に記載された発明」（以下「副引用発明」という。）があり、主引用発明に副引用発明を適用することにより本願発明を容易に発明をすることができたかどうかを判断する場合において、刊行物から副引用発明を認定するときも、同様である。

主引用発明に副引用発明を適用することにより本願発明を容易に発明をすることができたかどうかを判断する場合には、①主引用発明または副引用発明の内容中の示唆、技術分野の関連性、課題や作用・機能の共通性等を総合的に考慮して、主引用発明に副引用発明を適用して本願発明に至る動機付けがあるかどうかを判断するとともに、②適用を阻害する要因の有無、予測できない顕著な効果の有無等を併せ考慮して判断することとなる。特許無効審判の審決に対する取消訴訟においては、上記①については、特許の無効を主張する者が、上記②については、特許権者が、それぞれそれらがあることを基礎付ける事実を主張、立証する必要があるものといえることができる。

2.2.2. 本件へのあてはめ

原告らは、甲1発明に甲2発明を組み合わせること、具体的には、甲1発明の化合物のピリミジン環の2位のジメチルアミノ基（ $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）の二つのメチル基（ $-\text{CH}_3$ ）のうちの一方を甲2発明であるアルキルスルホニル基（ $-\text{SO}_2\text{R}'$ （ R' はアルキル基））に置き換えることにより、本件発明1に係る構成を容易に想到することができる旨主張している。

甲2の一般式（I）で示される化合物は、甲1の一般式Iで示される化合物と同様、HMG-CoA還元酵素阻害剤を提供しようとするものであり、ピリミジン環を有し、そのピリミジン環の2, 4, 6位に置換基を有する化合物である点で共通し、甲1発明の化合物は、甲2の一般式（I）で示される化合物に包含される。

甲2には、甲2の一般式（I）で示される化合物のうちの「殊に好ましい化合物」のピリミジン環の2位の置換基 R^3 の選択肢として「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」が記載されるとともに、 R^4 および R^5 の選択肢として「メチル基」および「アルキルスルホニル基」が記載されている。

しかし、甲2に記載された「殊に好ましい化合物」における R^3 の選択肢は、極めて多数であり、その数が、少なくとも2000万通り以上あることにつき、原告らは特に争っていないところ、 R^3 として、「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」であって R^4 および R^5 を「メチル」および「アルキルスルホニル」とすることは、2000万通り以上の選択肢のうちの一つになる。また、甲2には、「殊に好ましい化合物」だけではなく、「殊に極めて好ましい化合物」が記載されているところ、その R^3 の選択肢として「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」は記載されていない。さらに、甲2には、甲2の一般式（I）のXとAが甲1発明と同じ構造を有する化合物の実施例として、実施例8（ R^3 はメチル）、実施例15（ R^3 はフェニル）および実施例23（ R^3 はフェニル）が記載されているところ、 R^3 として「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」を選択したものは記載されていない。

そうすると、甲2にアルキルスルホニル基が記載されているとしても、甲2の記載からは、当業者が、甲2の一般式（I）の R^3 として「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」を積極的あるいは優先的に選択すべき事情を見いだすこと

はできず、「 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 」を選択した上で、更に R^4 および R^5 として「メチル」および「アルキルスルホニル」を選択すべき事情を見いだすことは困難である。

したがって、甲2から、ピリミジン環の2位の基を「 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{SO}_2\text{R}')$ 」とするという技術的思想を抽出し得ると評価することはできないのであって、甲2には、相違点に係る構成が記載されているとはいえず、甲1発明に甲2発明を組み合わせることにより、本件発明の相違点に係る構成とすることはできない。

2.3. 解説

本判決は、進歩性の判断手法について一般論を示した初めての大合議判決であり、主引用発明に副引用発明を適用することにより本願発明を容易に発明する可否かを判断する場合に限定して、考慮要素を進歩性を肯定する要素と否定する要素に分けて、それぞれの立証責任について判示したものである²。

主引用発明に副引用発明を適用する場合において、動機付けと阻害要因や効果を総合的に判断することが判示されており、動機付けにおいて考慮すべき事項としては、特許庁の審査基準³において挙げられているものと相違はないものの、「内容中の示唆」を最初に挙げ、引用発明の中に示唆があることが重要であることを示している⁴。そして「刊行物に化合物が一般式の形式で記載され、当該一般式が膨大な数の選択肢を有する場合」に、「特定の選択肢に係る具体的な技術的思想を積極的あるいは優先的に選択すべき事情がない限り」、当該刊行物の記載から当該特定の選択肢に係る具体的な技術的思想を抽出することはできないとしており、副引用発明の認定においても同じであると判示している。

本件において、本件発明の化合物群と甲1発明の化合物群に重なりはなく、両者とも甲2発明の化合物群に包含されるという関係にある。

本件発明が刊行物に記載された発明に包含される場合には、一般に「選択発明」の考え方が適用されるが、特許庁の審査基準⁵では以下のように説明されている。

「物の構造に基づく効果の予測が困難な技術分野

に属する発明」であって、「刊行物等において選択肢で表現された発明 (a) から選択された、その選択肢の一部を発明特定事項と仮定したときの発明 (b) であって、刊行物等において選択肢で表現された発明 (a) により新規性が否定されないもの」は選択発明になりうる。そのうえで、進歩性の判断として、「請求項に係る発明の引用発明と比較した効果が以下の (i) から (iii) までの全てを満たす場合は、その選択発明が進歩性を有しているものと判断する」とし、「(i) その効果が刊行物等に記載されていない有利なものであること。(ii) その効果が刊行物等において選択肢で表現された発明が有する効果とは異質なものであり、または同質であるが際立って優れたものであること。(iii) その効果が出願時の技術水準から当業者が予測できたものでないこと。」とされており、効果の顕著性を求めている。

本判決においては甲 2 発明を、「特定の選択肢に係る具体的な技術的思想を抽出することはできないので、引用発明として認定できない。」としており、進歩性の判断において引用発明として組み合わせることを否定している。そうすると、効果の参酌は不要となり、顕著な効果が奏されなくても進歩性が肯定されることになると考えられる。「具体的な技術的思想を抽出」することができるか否かの判断基準は示されていないものの、上記の判示よりみて、引用発明に記載されている選択肢の数や、好ましい化合物や実施例として記載されているものが何かといった観点から判断されるものと考えられ、化合物群の発明に関する引用発明の認定における考え方を示した点で本判決には大きな意義がある。

近年、AI を活用した医薬化合物の探索が活発化しており、AI を活用した創薬産学コンソーシアム⁶ が 2016 年に発足している。今後、AI を活用した化合物の探索が進展し、その成果物として特許の取得が期待されるが、本判決はどのような開示があれば引用発明になり得るかという指針としても役立つものと考えられる。

3. 水和物・結晶多形に関する発明

水和物に関する発明の最近の判決を紹介し、また

結晶多形に関する発明についても概説する。

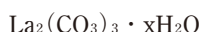
知財高判平成 30 年 9 月 19 日 (平成 29 年 (行ケ) 第 10171 号) (炭酸ランタン水和物事件)

本件は、炭酸ランタン水和物を含有する医薬組成物の発明に係る無効審判を請求不成立とした審決の取消訴訟であり、進歩性が否定されて、原告の請求が認容された。

3.1. 本件発明の概要および引用発明との相違点

本件発明 1 (請求項 1) は以下のとおりである。

「高リン酸塩血症の治療のための医薬組成物であって、以下の式：



〔式中、x は、3～6 の値をもつ。〕により表される炭酸ランタンを、医薬として許容される希釈剤または担体と混合されてまたは会合されて含む前記組成物。』

本件発明 1 の効果は、発明の詳細な説明に以下のように記載されている。

透析装置を使用する腎不全患者の高リン酸血症の治療用組成物として、上記の式により表される炭酸ランタンが、8 水塩の型であると信じられている標準的な商業的な炭酸ランタン、および甲 1 に開示されている 1 水塩の炭酸ランタンまたは類似の化合物を上回る性能を示す。

本件発明 1 と甲 1 発明との相違点は、以下のとおりである。

本件発明 1 では、 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ により表される炭酸ランタンについて、x が 3～6 の値を持つことが特定されているのに対し、甲 1 発明では x が 1 である点。

3.2. 裁判所の判断

3.2.1. 水和物として存在する医薬に係る技術常識または周知技術

本件出願の優先日当時、①乾燥温度等の乾燥条件の調節により、水和水の数の異なる炭酸ランタン水和物を得ることができること、②水和物として存在する医薬においては、水和水の数の違いが、薬物の

溶解度、溶解速度および生物学的利用率、製剤の化学的安定性および物理的安定性に影響を及ぼし得ることから、医薬の開発中に、検討中の化合物が水和物を形成するかどうかを調査し、水和物の存在が確認された場合には、無水物や同じ化合物の水和水の数の異なる別の水和物と比較し、最適なものを調製することは、技術常識または周知であったものと認められる。

3.2.2. 相違点の容易想到性の有無について

甲1には、慢性腎不全患者におけるリンの排泄障害から生ずる高リン酸血症の治療のための「リン酸イオンに対する効率的な固定化剤、特に生体に適応して有効な固定化剤」の発明として、「希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物からなることを特徴とするリン酸イオンの固定化剤」が開示され、その実施例の一つとして開示された炭酸ランタン1水和物のリン酸イオン除去率は90%であった。

本件出願の優先日当時の技術常識または周知技術に照らすと、甲1に接した当業者においては、甲1記載の炭酸ランタン1水和物について、リン酸イオン除去率がより高く、溶解度、溶解速度、化学的安定性および物理的安定性に優れたリン酸イオンの固定化剤を求めて、水和水の数の異なる炭酸ランタン水和物の調製を試みる動機付けがあるものと認められる。

そして、当業者は、乾燥温度等の乾燥条件を調節することなどにより、甲1記載の炭酸ランタン1水和物を、水和水の数が3ないし6の範囲に含まれる炭酸ランタン水和物の構成とすることを容易に想到することができたものと認められる。

3.2.3. 本件発明の顕著な効果の存否について

本件発明1が相違点に係る構成を備えることによって当業者が予想し得ない顕著な効果を有するかどうかは、……本件発明1の効果が、本件出願の優先日当時の技術水準から予測し得る効果と異質な効果であるか、または同質の効果であっても当業者の予測をはるかに超える優れたものであるかという観点から判断すべきである。

本件明細書記載の試験結果と甲1記載の実験結果は、炭酸ランタン水和物の「リン酸イオン除去率」という同質の効果を示したものと見える。

本件明細書記載の試験と甲1記載の実験とでは、水溶液のpH値、除去率の測定時点および測定回数において実験条件が異なるが、甲1に接した当業者においては、胃液中と同じpH3程度の水溶液を用いて「リン酸イオン除去率」の測定を行うことや、その際に除去率の測定を一定の間隔を置いて行なうことは、適宜行い得る設計的事項の範囲内の事柄であるといえる。

加えて、当業者においては、甲1記載の炭酸ランタン1水和物を、水和水の数が3ないし6の範囲に含まれる炭酸ランタン水和物の構成とした場合に、炭酸ランタン1水和物のリン酸イオン除去率(90%)を超える場合があり、それが100%により近い値となることも予測できる範囲内のものといえるから、pH3の水溶液における5分の時点でのリン酸塩除去率が96.5%または100%であるという本件発明1の効果は、当業者の予測をはるかに超える優れたものであると認めることはできない。

3.3. 解説

本件においては構成が容易であると判示した後、効果についても顕著なものではないとしており、進歩性判断の一般的な手法で判断されたものといえる。

特許庁の審査基準においては、「請求項に係る発明が引用発明と比較した有利な効果を有していても、当業者が請求項に係る発明に容易に想到できたことが、十分に論理付けられた場合は、請求項に係る発明の進歩性は否定される。」としたうえで、引用発明と比較した有利な効果が、「請求項に係る発明が、引用発明の有する効果と異質の効果であるか、あるいは同質の効果であるが、際だって優れた効果を有し、この効果が出願時の技術水準から当業者が予測することができたものではない場合」には、進歩性が肯定される方向に働く有力な事情になる、としている⁷。

本件発明の効果は「リン酸イオン除去率」の向上であり、引用発明の効果と同質である。そして、医薬において水和水の数によって効果が異なることは技術常識であり、また水和水の数は限られたものであることから、一定の効果はあるものの、当業者が

予測できないような際だって優れた効果ではないと判断されたものと考えられる。

低分子化合物の水和物のように選択肢が限られている場合、他の選択肢を試みることは通常行なわれることとされ、医薬においては効果が同質であることがほとんどであるから、際だって優れた効果であって予測できないといえない限り進歩性が肯定されないこととなり、進歩性が肯定されることは極めて少ないと考えられる。したがって、このような発明については化合物が公知になる前に出願することが必要であろう。

3.4. 結晶多形に関する発明について

結晶多形に関する発明についても、近年、進歩性が否定される事例が多くみられる⁸。

最近の判決として、知財高判平成30年11月20日（平成29年（行ケ）第10147号）がある。2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸という公知の化合物の結晶多形体の発明に係る特許の無効審判請求を成立とした審決の取消訴訟であり、進歩性を否定して、原告の請求を棄却した。

本件発明は、X線粉末回折パターン¹の17個のピークで特定した化合物の結晶多形体であり、発明の詳細な説明には、他の結晶多形体に転移せずに長期に保持され、化学的に安定である旨記載されている。

引用発明には同じ化合物が記載されており、X線粉末回折パターン¹の特定がなされていない点で相違する。

判決において、結晶多形が存在する医薬品においては、本件優先日当時の当業者の技術常識として、上記技術課題を解決するべく、再結晶条件につき検討を加えることでバイオアベイラビリティ（生体内での有用性）、結晶状態における安定性および製剤特性等の種々の要因を考慮して最適と思われる結晶形を探索し、これを得ようとすることは、当業者が当然に行なうとしたうえで、本件化合物は、引用例の記載により結晶多形の存在を認識し得るため、引用発明の結晶について、再結晶条件につき検討を加えることで、安定性や製剤化に優れる結晶多形体を得ることについての動機付けがあるとし、本件発明

に係る結晶形により、従来の結晶よりも格段に優れた効果が示されたことをうかがわせる記載はないとして、進歩性を否定している。

低分子化合物の結晶多形に関しても水和物と同様、選択肢が限られており、医薬において結晶形態を変更することは通常行なわれるので、予測できない顕著な効果を示すことができない限り、進歩性が肯定されることは困難であるように思われる⁹。

4. 用法・用量に特徴を有する発明

知財高判平成30年10月11日（平成29年（行ケ）第10165号、第10192号）（ハーセプチン事件^①）

抗ErbB2抗体（HER2抗体）を使用した用法・用量で特定された医薬用途発明について、無効審判請求を不成立とした審決の取消訴訟であり、進歩性が否定され、原告の請求が認容された。

4.1. 本件発明の概要および引用発明との相違点

本件発明6（請求項6）は以下のとおりである。

「抗ErbB2抗体huMab4D5-8を含有し、8mg/kgの初期投与量と6mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔において静脈投与することにより、HER2の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物。」

本事件において、この投与方法を「8/6/3投与計画」と呼んでいる。本抗体は乳がんに対する分子標的治療薬として用いられており、一般名はトラスツズマブ、商品名はハーセプチンである。

本件発明の効果は、発明の詳細な説明に以下のように記載されている。

本件抗体を継続的に投与する場合には、最小の有効薬剤濃度を早期に達成させることが、従来の治療方法よりも有効であるという発見に基づくものであって、本件抗体を8/6/3投与計画で投与するという治療方法において用いられる。本件発明は、本件抗体を用いた治療効果を増大させ、本件抗体の低頻度投与が可能になる。

本件発明と引用発明との相違点は、以下のとおりである。

「抗 ErbB2 抗体 huMab4D5-8」の「静脈投与」を、本件発明では、「8/6/3 投与計画」であるのに対し、引用発明（引用例 2-1）では、4 mg/kg の初期投与量と 2 mg/kg 量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに 1 週間の間隔をおいて行なう（「4/2/1 投与計画」という）点。

4.2. 裁判所の判断

4.2.1. 構成について

当業者は、本件優先日当時、乳がんの治療薬を含む一般的な医薬品において、投与量を多くすれば、投与間隔を長くできる可能性があり、医薬品の開発の際には、投与量と投与間隔を調整して、効能と副作用を観察すること、抗がん剤治療において、投与間隔を長くすることは、患者にとって通院の負担や投薬時の苦痛が減ることになり、費用効率、利便性の観点から望ましいということを技術常識として有していたものである。

引用例 2-1 には、本件抗体を週 1 回 8 mg/kg 程度までの投与量で投与できることは示唆されている。また、本件抗体の臨床試験において、本件抗体の毎週の投与と化学療法剤の 3 週間ごとの投与を組み合わせるという治療方法が記載されている。さらに、本件抗体の薬物動態として、本件抗体は投与量依存的な薬物動態を示し、投与量レベルを上昇させれば、半減期が長期化する旨記載されている。

そうすると、上記のとりの技術常識を有する当業者は、引用発明 2-1 のとおり本件抗体を 4/2/1 投与計画によって投与するだけではなく、本件抗体の投与量と投与間隔を、その効能と副作用を観察しながら調整しつつ、本件抗体の投与期間について、費用効率、利便性の観点から、併用される化学療法剤の投与期間に併せて 3 週間とすることや、本件抗体の投与量について、8 mg/kg 程度までの範囲内で適宜増大させることは容易に試みるというべきである。そして、当業者が、このように通常の創作能力を発揮すれば、本件抗体を 8/6/3 投与計画によって投与するに至るのは容易である。

4.2.2. 効果について

引用発明 2-1 と同等の治療効果を有することが認められない限り、単に投与間隔が 3 倍になったことをもって、本件発明 6 の効果が引用発明 2-1 と比較して予測できない顕著なものということはできない。

本件明細書には、本件抗体を 8/6/3 投与計画で投与した場合における、病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はないから、本件発明 6 の治療効果は不明であって、引用発明 2-1 と同等の治療効果を有するとは直ちにはいえない。

引用発明 2-1 と本件発明 6 のトラフ血清濃度（一連の薬剤投与における最少の持続した有効薬剤濃度）を比較した場合においても、本件発明 6 の治療効果は引用発明 2-1 と同等の治療効果を有するとはいえない。

なお、本件明細書には、本件抗体を 8/6/3 投与計画で投与した場合における副作用の抑制効果に関する記載もないから、副作用の抑制という観点からも、本件発明 6 は、引用発明 2-1 と同等の治療効果を有するとはいえない。

よって、本件発明 6 が引用発明 2-1 と同等の治療効果を有すると認めることはできない。

4.3. 解説

用法・用量に特徴を有する医薬発明については、「医薬の用法や用量を変更する研究は患者の生活の改善に役立つものであり、用法や用量を変更しても物の発明として新規性がないとしてきた運用を改めるべき」との製薬業界からの要望を受けて、平成 21 年に特許庁は審査基準を改訂し、以下のような運用をしている¹⁰。

「特定の用法または用量で特定の疾病に適用するという医薬用途に特徴を有する医薬」

特定の疾病に対して、薬効増大、副作用低減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法または用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である。

したがって、請求項に係る医薬発明と引用発明と

において、適用する疾病が相違しないものの用法または用量が異なり、その点で請求項に係る医薬発明の新規性が認められるとしても、引用発明と比較した有利な効果が当業者の予測し得る範囲内である場合は、通常、その進歩性は否定される。

しかし、引用発明と比較した有利な効果が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものである等、他に進歩性の存在を推認できる事情がある場合は、請求項に係る医薬発明の進歩性は肯定される。」

本件においては、引用発明と比較して投与間隔が3倍であるものの、病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はないことから、本件発明の治療効果は不明であり、引用発明と同等の治療効果を有するとはいえないとして、効果の顕著性が認められず、進歩性が否定された。用法・用量に特徴を有する発明においては、投与量と投与間隔の関係は一般に知られており、また投与間隔を長くすることも課題として周知であるから、構成は通常、容易と判断されるであろう。副次的効果が、予測できない顕著なものであることを示すことができない限り、進歩性が肯定されることは困難であるものと考えられる。

4.4. 用法・用量に関するその他の事例

用法・用量に特徴を有する医薬発明については、過去には進歩性が肯定された事例もあったが¹¹、近年は否定される事例が多くなっている¹²。

知財高判平成30年10月22日（平成29年（行ケ）第10106号）（ハーセプチン事件②）は、上記の事例と同じ特許権者による「抗-ErbB2抗体による治療」とする発明に係る特許の無効審判請求を不成立とした審決に対する取消訴訟であり、進歩性が否定され、原告の請求が認容された。

本件発明1は、抗HER2抗体を含有する医薬（ハーセプチン）を、「(a) 該医薬によって患者を治療する、(b) 外科的に腫瘍を除去する、および (c) 該医薬または化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行なうことを含む治療」に適用する点で、甲1発明と相違する。

甲1発明はハーセプチンの添付文書であり、甲2には、早期乳がんの患者に対して抗HER2抗体と化学療法を組み合わせる術前に処方することが示唆されている。

乳がんにおいて、術前補助療法は、手術をより容易とし、乳房温存も高率に可能とすること、手術可能乳がんにおいて、術前化学療法、次いで外科的に腫瘍を除去し、更に術後補助化学療法を行なうことは、一般的治療法として行なわれていることといった本件優先日当時の技術常識に、甲2の示唆などを総合すると、甲1に接した当業者が、HER2蛋白を過剰発現する手術可能乳がんの治療のために、手術前に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与し、手術を行ない、更に手術後に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与することは、容易に想到し得たと判示された。

本件発明1の効果についても、本件訂正明細書には、臨床試験の結果などは示されておらず、甲1発明の医薬を本件発明1の工程によりHER2蛋白を過剰発現する手術可能乳がんに適応した場合に、これを投与しない場合と比較して生存率の改善および腫瘍の進行時間の延長という定性的効果を有することは、当業者が予測可能なものであるとし、また本件優先日後の刊行物の実験データを上記定性的効果を超えて参酌することは、本件訂正明細書の記載の範囲を超えるものであるから、本件特許発明1の効果として参酌することはできないとして、進歩性を否定した。

5. まとめ

上記2の知財高裁大合議判決においては、進歩性の基本的な考え方を判示し、また引用発明に記載された化合物の選択肢が膨大な数という限られた範囲ではあるものの、引用発明の認定についても判示されたことから、今後の実務の指針として役立つものと考えられる。

一方、上記3における低分子化合物の水和物や結晶形に関する発明については、選択肢が限られていることから、予測できない顕著な効果が奏されない限り、進歩性が肯定されることは困難であるという

実務がほぼ確立されたといえる。これらを対象とする発明においては、化合物が公知になる前に出願することが必要であろう。

また、上記4のように用法・用量に特徴を有する医薬の発明についても、多くの場合、その構成は推考容易とされるであろう。効果についても、定性的な効果のみでは進歩性が肯定されず、たとえば特別な投与方法とすることにより投与量を減少させても治療効果が減少しない、あるいは副作用の低減が予測できないものであることを出願時の明細書にデータの裏付けをもって示すといった限定的な場合でない限り、進歩性が否定されるものと考えられる。

一般に医薬の投与方法の研究開発は、治療効果を高めたり、副作用を低減させたり、患者の生活の質を高めたりするために必要なものであり、また臨床開発には一定の投資が必要である。特許の取得が困難になることによって研究開発自体が控えられることがないよう、判決の積み重ねによって、どのようなデータがあれば特許を取得することができるかの予測性が高まることを期待したい。

医薬に関する発明については、近年、実務に影響を与える判決が数多く言い渡されているが、判決の動向を見極めたうえで、研究開発の時期や方向性を決定することが求められている。

注

- 1 本件においては、訴えの利益についても争われた。本件に適用される特許法の下において、特許無効審判請求を不成立とした審決に対する取消しの訴えの利益は、特許権消滅後であっても、特許権の存続期間中にされた行為について、何人に対しても、損害賠償または不当利得返還の請求が行なわれたり、刑事罰が科されたりする可能性が全くなかったと認められる特段の事情がない限り、失われることはないとして訴えの利益があることが判示された。
- 2 『知財高裁詳報』（2018）Law & Technology 第80巻 pp. 88-97
- 3 特許・実用新案審査基準 第Ⅲ部 第2章 第2節 進歩性 3.1 進歩性が否定される方向に働く要素 3.1.1 主引用発明に副引用発明を適用する動機付け
- 4 前掲注2の解説による。
- 5 特許・実用新案審査基準 第Ⅲ部 第2章 第4節 特定の表現を有する請求項等についての取扱い 7. 選択発明

- 6 AIを活用した創薬化学については、京都大学、理化学研究所、ライフサイエンス企業・IT企業等100社を超える企業等が参加している「ライフ インテリジェンス コンソーシアム（LINCS）」が、ライフサイエンス分野のためのAIならびにビッグデータ技術を開発している。
- 7 特許・実用新案審査基準 第Ⅲ部 第2章 第2節 進歩性 3.2 進歩性が肯定される方向に働く要素 3.2.1 引用発明と比較した有利な効果
- 8 知財高判平成18年（行ケ）第10270号（平成19年7月4日、メチルモルホリン多形結晶事件）、知財高判平成23年（行ケ）第10445号（平成24年12月5日、アトルバスタチン事件）、知財高判平成28年（行ケ）第10112号（平成29年2月14日、ベリジンジオン多結晶事件）、知財高判平成28年（行ケ）第10278号（平成30年1月15日、ビタバスタチンカルシウムの新規な結晶質形態事件）が挙げられる。抽出にあたり、細田芳徳（2018）『改訂8版 化学・バイオ特許の出願戦略』pp. 449-455を参考にし、また中村敏夫（2014）『医薬化合物の結晶発明に関する最近の判決動向』知財管理 Vol. 64, No. 1 pp. 33-46では、海外においても結晶多形に関する発明の進歩性が否定される事案が多いことを紹介している。
- 9 前掲注8の知財高判平成18年（行ケ）第10270号では結晶の取得困難性についても争われたが、判決では、「医薬化合物である引用発明において、結晶多形が存在を検討することは、通常、行なう程度のことであっただけでなく、引用例に示唆されている再結晶化の際の溶媒の種類等も考慮すると、本願発明の1形結晶は、結晶多形が存在を検討するに当たって、当業者がごく普通に試みるような方法、条件によって、得ることができる」として進歩性を否定している。このことから、結晶の取得が困難であることを示すことができれば、進歩性が肯定される可能性はあるといえよう。
- 10 特許・実用新案審査ハンドブック 附属書B第3章 医薬発明 2.3.2 進歩性の判断の具体例（4）
- 11 知財高判平成26年（行ケ）第10045号（平成26年12月24日、拒絶査定不服審判の審決取消訴訟、請求認容、ゾレドロン酸事件）において、本件発明は4mgのゾレドロン酸を15分間かけて静脈内投与するという点に特徴があり、引用発明においては5分間で投与する点で相違している。この点につき、「安全性が一応確認されたゾレドロン酸4mgの5分間投与という投与時間を更に延長し、これを15分間とする動機付けがあると認めることはできない。」として進歩性を肯定している。本事件の解説である中島勝（2016）『知財高裁平成26年12月24日判決（平成26年（行ケ）第10045号）及び東京地裁平成28年1月28日判決（平成26年（ワ）第25013号）～「用量・用法」を特徴とする医薬発明の特許性及び技術的範囲について～』AIPPI Vol. 68, No. 8, pp. 19-32においては、本判決について、知財高裁が用量・用法の観点での進歩性について肯定的な判断を下した数少ない例であるとしている。
- 12 知財高判平成27年（行ケ）第10113号（平成28年3月24日、無効審判請求不成立の審決取消訴訟、請求認容、単位製剤事件）においては、本件発明は単位製剤あたり有効成分を1乃至20mg含有し、1日あたり20mgの総用量を上限とするのに対し、引用発明では1日あたり概ね0.5～800mgの範囲であり、単位製剤あたり0.2～400mgの有効成分を含有するものであることが記載され、50mgを含む組成例が記載されている点で相違している。この点につき、適切な臨床における有用性を評価するために臨床試験を行ない、最小の副作用の下で最大の薬効・薬理効果が得られるような範囲として、相違点に係る範囲を設定することは、当業者が容易に想到することができたとして、進歩性を否定している。