

## フォサマック水和結晶事件

今回は、平成22年8月19日知財高裁判決言渡し、水和結晶の進歩性に関する判断事例で、特許庁審決が取消された事例です。

## 知財高裁 審決取消請求事件

平成21年(行ケ)第10180号

原告:メルク・エンド・カンパニー・インクズ・エム・エス・デー・オーパーシーズ・マニュファクチュアリング・カンパニー(アイルランド) 訴訟代理人:弁護士片山英二他

被告:日本薬品工業株式会社 訴訟代理人:弁理士柳川泰男他

高裁判決主文:審決を取消す。訴訟費用は、被告負担とする。

裁判官:第1部裁判長塚原朋一、東海林保、矢口俊哉

### 1. 本件発明

日本出願:1990年6月11日

優先権:1989年6月9日 米国

登録:1995年1月27日(特許第1931325号)

無効審判請求:2008年4月8日(2008-800062)請求項6&7

審決:2009年2月25日 無効とする審決(特許法29条2項に違反)

発明の名称:4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸又はその塩の製造方法及び前記酸の特定の塩

#### 特許請求の範囲:

【請求項6】4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸モノナトリウム塩トリハイドレートを有効成分として含む、骨吸収を伴う疾病の治療及び予防のための固体状医薬組成物。

【請求項7】錠剤である請求項6記載の固体状医薬組成物

### 2. 審決内容

#### 1) 本件発明6及び7と甲7発明との一致点

(a) 甲7発明における『骨吸収阻害剤』は、本件発明6及び7の『骨吸収を伴う疾病の治療及び予防のための』ものに相当することは明らかであり、

(b) 甲7発明の『4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸モノナトリウム塩トリハイドレート』は、本件発明6及び7の『4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸モノナトリウム塩トリハイドレート』と、表現が異なっているだけで同一の化合物である。本件発明6及び7と甲7発明は、『4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸モノナトリウム塩トリハイドレートを有効成分として含む、骨吸収を伴う疾病の治療及び予防のための医薬組成物。』で一致する。

#### 2) 本件発明6及び7と甲7発明との相違点

医薬組成物の態様について、本件発明6が『固体状医薬組成物』、本件発明7が『錠剤』と特定しているのに対し、甲7発明では、そのような特定はなされておらず、注射液やカプセル剤が示されているに止まる点。

#### 3) 相違点に関する容易想到性の判断

医薬活性成分を錠剤など固体状の剤形で用いることは知られており、甲7発明の医薬組成物を錠剤など固体状の剤形とすることは、当業者が容易に想到し得たものである。本件明細書には、錠剤など固体状の剤形とすることによる格別の作用効果を奏し得ることは記載されておらず、錠剤など固体状の剤形とする実施例すら無く(なお、薬効成分が常温で結晶状、即ち固体状であることは、直に固体状の剤形を意味するものではない。)、本件発明が予想を超える作用効果を奏しているとも認められない。原告は、特許文献(甲27～甲31の2)には、化合物によって種々の水和物が記載されているが、それらの特許文献からは所望の水和数を有するナトリウム塩水和物を得るのにどのような製造方法(晶析及び乾燥を含む後処理)を用いればよいか予測できないことから、本件優先権主張日当時、水和塩結晶中の1分子あたりの水和数を制御する一般的な方法が知られておらず、どのような条件を採用すれば3水和物

が得られるか不明であり、かなりの程度試行錯誤する必要がある旨を主張する。しかし、有機化合物によって水和物が存在し得る場合があることは明らかであり、その水和物の水和数は化合物の種類に依存するとしても、甲7文献において既に3水和物が目的物として明示され、その存在を疑うべき特段の事情が無いことを考慮すれば、技術常識を勘案し3水和物の製造条件を検討することに格別の困難性は無いというべきであり、そして、甲17及び甲6や甲10や本件明細書の記載を勘案すると、その3水和物を得るための条件が格別特異なものであるとは認められないから、上記原告の主張は採用できない。したがって、本件発明6及び7は、いずれも甲7発明に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法29条2項の規定に違反してなされたものである。

### 3. 争点

甲7文献の引用適格。適用技術の技術常識性。

原告の主張:審決は、認定・判断に誤りがあり取消されるべきである。

### 4. 裁判所の判断

#### 1) 争いのない事項

本件発明6及び7における本件3水和物が新規の化学物質であること、甲7文献には、本件3水和物と同等の有機化合物の化学式が記載されているものの、その製造方法について記載も示唆もされていないことは当事者間に争いがなく、かつ審決も認める。

#### 2) 刊行物における技術的思想の開示とは

当該物が、新規の化学物質である場合には、新規の化学物質は製造方法その他の入手方法を見出すことが困難であることが少なくないから、刊行物にその技術的思想が開示されているというためには、一般に、当該物質の構成が開示されていることに止まらず、その製造方法を理解し得る程度の記載があることを要する。そして、刊行物に製造方法を理解し得る程度の記載がない場合には、当該刊行物に接した当業者が、思考や試行錯誤等の創作能力を発揮するまでもなく、特許出願時の技術常識に基づいてその製造方法その他の入手方法を見出すことができる必要がある。

#### 3) 甲7文献での開示内容

本件発明6及び7における本件3水和物が新規の化学物質であること、甲7文献には、本件3水和物と同等の有機化合物の化学式が記載されているが、その製造方法について記載も示唆もされていない。その記載内容を検討しても、甲7文献には製造方法を理解し得る程度の記載があるとはいえない。

#### 4) 審決における論理構成

審決は、甲5文献の開示内容から、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸モノナトリウム塩が生成していることが窺える等の事情があること、甲12ないし甲14の各文献の開示内容から、水和物の製法としては、水溶液から晶出することが一般的であり、結晶水は、加熱あるいは乾燥により離脱し、加熱あるいは乾燥の条件を強くすることにより、順次離脱することは周知であるといえること、及び4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸モノナトリウム塩の3水和物が存在することは甲7文献に記載されていることを根拠に、当業者は、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸モノナトリウム塩を水溶液から晶出させることにより、3水和物が得られること、そして、もし水溶液からの晶出により得られた4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ジホスホン酸モノナトリウム塩の水和数が3を超えていれば、適宜条件を選択し、加熱、乾燥することにより水和数を減らすことにより、容易に、本件3水和物を得ることができるのが自然であると判断している。審決は、原告の主張に対する判断において「有機化合物によって水和物が存在し得る場合があることは明らかであり、甲7文献において既に3水和物が目的物として明示され、その存在を疑うべき特段の事情が無いことを考慮すれば、技術常識を勘案し3水和物の製造条件を検討することに格別の困難性は無いというべきであると判断している。これを善解すれば、甲7文献の記載を前

提として、これに接した当事者が、思考や試行錯誤等の創作能力を發揮するまでもなく、甲5及び甲12ないし甲14の各文献に記載されている特許出願時の技術常識に基づいてその製造方法その他の入手方法を見いだすことができるものと判断したと解される。

#### 5) 甲7文献は特29条1項3号記載の「刊行物」に該当するか

本件は、本件出願当時、甲7文献の記載を前提として、これに接した当事者が、思考や試行錯誤等の創作能力を發揮するまでもなく、本件3水和物の製造方法その他の入手方法を見いだすことができるような技術常識が存在したか否かが問題となるが、本件においては、本件出願当時、そのような技術常識が存在したと認めることはできない。

##### (1) 甲5文献に記載された技術常識について

甲5文献の実施例3の電位差滴定の最初の中和点において、4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1, 1-バイホスホン酸モノナトリウム塩の水溶液が生成していることが窺える。また、甲5文献の実施例5には、5-アミノ-1-ヒドロキシペンタン-1, 1-バイホスホン酸の一ナトリウム塩の結晶状の固体とその製造方法が記載されている。しかし、これらの化合物について言及する本件優先日前に刊行された文献は、証拠上、甲5文献のみであること、甲5文献は、一般的な化学辞典であるなど、その記載内容が当事者の技術常識であることをうかがわせるものではないことを考慮すれば「4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1, 1-バイホスホン酸モノナトリウム塩の水溶液とその製造方法」や「5-アミノ-1-ヒドロキシペンタン-1, 1-バイホスホン酸の一ナトリウム塩の結晶状の固体とその製造方法」が、公知の技術事項であるとはいっても、本件優先日当時の技術常識に属する事項であるとはできない。

したがって、甲5文献に記載された事項や甲5文献の実施例5の記載を根拠とする「ビスホスホン酸のナトリウム塩は、水溶液中でビスホスホン酸を水酸化ナトリウムで中和し、水溶液から晶出する結晶状の固体として得られる」という技術事項を、本件優先日当時の技術常識であるとするものと解される、甲5文献に関する審決の判断は誤りである。

##### (2) 甲12ないし甲14の各文献に記載された技術常識について

審決は、甲12ないし甲14の各文献の記載を根拠として「水和物の製法としては、水溶液から晶出することが一般的であり、結晶水は、加熱あるいは乾燥により離脱し、加熱あるいは乾燥の条件を強くすることにより、順次離脱することは周知である」とし「もし水溶液からの晶出により得られた4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1, 1-ジホスホン酸モノナトリウム塩の水和数が3を超えていれば、適宜条件を選択し、加熱、乾燥することにより水和数を減らすことにより、容易に、3水和物(トリハイドレート)を得ることができるのが自然である」と判断している。しかし、甲12ないし甲14の各文献の記載を精査しても、これらの文献に審決のいう「周知技術」が記載されているとは認められず、少なくとも、有機化合物の水和塩結晶について「順次離脱」が本件出願当時の技術常識であると認めるに足りる根拠はない。

①甲12文献記載の「順次離脱」の技術事項に関しては、甲12文献の性質上、その内容自体は技術常識と認められるが、それが、有機化合物にも一般的に妥当する技術的事項といえるか否かに関しては、疑問がある。甲14、甲30、甲36、甲37、甲39、甲42ないし44の各文献の各記載並びに甲34見解書及び甲35見解書に記載されているように、有機化合物の結晶構造は、無機化合物の結晶構造と比較して極めて複雑であること、そのため、有機化合物の水和塩結晶における結合態様は、各有機化合物の水和塩結晶の構造ごとに多種多様であり、水和塩結晶中の水和塩の挙動もその予測は困難であること、有機化合物の結晶を水などの溶媒が存在する環境において所望の水和数を有する水和塩結晶として得ようとする場合、擬多形を含む結晶多形などの様々な結晶構造が生成すること、現在の技術水準においても、当事者が晶析過程等で結晶多形の転移挙動を予測することは困難であること、有機化合物の結晶においては、3水和物が存在するにもかかわらず、4水和物を加熱しても3水和物を経ないで2水和物が生成するものがあること、「順次離脱」の方法では3

水和物を得られない有機化合物も存在すること、消えた(disappearing polymorphs)多くの例にみられるように、有機化合物の結晶では一度生成に成功しても、その後、希望の結晶多形を二度と生成できないことがあること、これらの有機化合物の性質から、所望の水和数を有する有機化合物の水和塩結晶を得るためには相当程度の試行錯誤が必要であること、以上の事実が認められるため、有機化合物の水和塩結晶においては「結晶水は加熱あるいは乾燥により離脱し、加熱あるいは乾燥の条件を強くすることにより、順次離脱する」ということが常に一般的に妥当するとは限らないと認められる。

仮にそうでないとしても、上記の各文献に記載された内容及び上記見解書に記載された研究者の意見が存在することを考慮すれば、少なくとも、本件優先日当時、有機化合物の水和塩結晶に関して「結晶水は、加熱あるいは乾燥の条件を強くすることにより、順次離脱する」ことが技術常識であると断ずるのは相当ではない。

②甲13及び甲14の各文献は、いずれも、特定の化合物の水和物の製造方法が記載されているにとどまるものであり、これら各証拠に記載の水和物の製造方法は、いずれも、水を含む溶媒から水和物を晶出し、その後の加熱・乾燥によって結晶水を減らす場合がある点では軌を一にするものの、具体的な製造条件、例えば、溶媒の種類、晶出の方法、得られた水和物の結晶水の数、得られた水和物を乾燥する温度や時間、及び乾燥により減少した結晶水の数は、まちまちである(なお、この点は、甲15、28、29及び乙3の各文献の記載内容を加味しても同様である。したがって、これらの記載から、別途の特定の有機化合物について、当事者が思考や試行錯誤等の創作能力の發揮により、その具体的な製造条件に到達し得るとはいっても、有機化合物において、具体的な製造条件を捨象して、一律に「結晶水は、加熱あるいは乾燥の条件を強くすることにより、順次離脱する」ことが技術常識であるとの結論を導き出すことはできない。

③被告は、甲6実験証明書と甲10実験証明書に示されているように、実際に、甲5文献に記載されている本件ビスホスホン酸を水溶液中で水酸化ナトリウムで中和することにより得られた析出物を通常の乾燥条件で乾燥することにより、本件3水和物が得られているから、甲12文献の記載については、無機化合物及び有機化合物に限らず、各種の化合物の挙動についての一般的な説明であるとした審決の判断になんら誤りはないと主張する。しかし、甲6実験証明書と甲10実験証明書の記載(甲17実験証明書も同様である)は、本件優先日以後に行われた実験結果にすぎず、上記認定のとおり、技術常識とはいえない甲5及び甲12ないし甲14の各文献に記載された公知技術を前提として、本件ビスホスホン酸のフリー体を製造し、そこから、本件3水和物を得た実験結果であるから、それらは、甲5及び甲12ないし甲14の各文献の内容を知った上での試行錯誤の結果にすぎないものというべきである。したがって、甲6実験証明書と甲10実験証明書記載は、甲12文献記載の「順次離脱」が有機化合物の水和塩結晶における本件優先日当時の技術常識であるか否かの判断を左右するものではないというべきである。

5) 結論 以上によれば、原告の主張する取消事由は理由がある。

#### 5. コメント

本件発明は、医薬用途発明において、新規化合物を主成分とするものである。ビスホスフェート(フリー体)の存在が公知であり、3水和物である化合物名のみが知られた状態で、当該3水和物化合物を主成分とする医薬用途発明の進歩性が争われた。医薬用途発明の新規物質が争点であっても、出発物質、水和物化の方法、最終目的産物が公知のとき、進歩性はあるのか?争点戦略のミスか?医薬用途発明であったからか?目的とする化合物の構造、名称のみが知られた状態で、出発材料、処理法が知られていたとき、新規化合物の医薬用途特許は本件のように特許成立しうるのか、今後の判断にもう少し留意がいる。

以上

中筋吉吉、庄司隆、大杉卓也