

ピオグリタゾン合剤事件 (審決 無効2010-800087)

今回は、糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療剤（ピオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤）無効審判事件で、医薬用途発明のサポート要件及び進歩性が争われました。具体的な効果が示されていない組み合わせについての、サポート要件及び進歩性が認められる審決例である。

審決 無効2010-800087 (審決日 平成23年3月22日)

請求人 沢井製薬株式会社

被請求人 武田薬品工業株式会社

審決：上記当事者間の特許第3148973号発明「医薬」の特許無効審判事件について、訂正を認める。本件審判の請求は、成り立たない。審判費用は、請求人の負担とする。

1. 本件発明

1) 経緯

国優出願：平成8年6月18日（優先日：平成7年6月20日）
 特許権設定登録：平成13年1月19日
 無効審判請求：平成22年5月11日（請求項1～16, 18～30, 32～44に係る各発明）
 答弁書・訂正請求書提出：平成22年7月27日
 弁駁書提出：平成22年9月17日
 第一回口頭審理：平成23年1月28日
 請求人口頭審理陳述要領書提出：平成22年12月28日
 被請求人口頭審理陳述要領書提出：平成22年12月24日
 被請求人上申書提出：平成22年12月28日

2) 本件訂正後の特許請求の範囲の記載

訂正請求の内容は特134条の2第1項の規定及び同条第5項で準用する特126条3項及び4項の規定に適合すると認められた。

【請求項1】(1) ピオグリタゾンまたはその薬理学的に許容しうる塩と、(2) アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬。
 以下省略。

2. 審決内容

1) 請求人の主張：無効理由1～3

- (1) 無効理由1 特36条6項1号に違反。サポート要件違反。
- (2) 無効理由2 新規性欠如。
- (3) 無効理由3 甲第1～4に記載の発明から容易想到。

2) 無効理由1

請求人の主張：インスリン感受性増強剤と、アカルボース、ボグリボース及びミグリトールから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤の選択範囲のうち、本件発明の明細書にはピオグリタゾンとボグリボースの配合例（実験例1）のみが開示され、他の配合薬に関する薬理的裏付けは一切なく、技術常識に照らしても実験例1の内容が本件発明の範囲まで一般化できるとは直ちには言えない。

審決：本件明細書の詳細な説明には、アカルボース及びミグリトールが、ボグリボースと同様に、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を阻害して澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する α -グルコシダーゼ阻害剤の一種であって、ピオグリタゾン等のインスリン感受性増強剤と組み合わせられて用いられるものであることまでは記載されている。

本件特許の出願時の技術常識によると、甲3には従来のスルホニルウレア剤（SU剤）とは異なった特徴を持つNIDD、すなわち糖尿病の新しい治療薬として、インスリン分泌促進薬、インスリン作用増強薬、及び、 α -グルコシダーゼ阻害薬が記載されており、 α -グルコシダーゼ阻害薬には、ボグリボースのみならず、アカルボース及びミグリトールもまた相当することが記載されており、甲

4には経口糖尿病薬として糖吸収抑制剤、インスリン抵抗性解除剤、及び、インスリン分泌刺激剤が記載され、このうち糖質吸収抑制剤には小腸粘膜上皮細胞に存在する種々の二糖類水解酵素活性阻害作用を有している α -グルコシダーゼ阻害剤が相当し、そして、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースのいずれもが該 α -グルコシダーゼ阻害剤に相当することが記載されているから、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースはいずれも、小腸粘膜上皮細胞に存在する種々の二糖類水解酵素活性阻害作用により糖尿病に対する治療効果を発揮する、糖尿病治療薬のうちの一の薬群である α -グルコシダーゼ阻害剤に属することは、本件特許の出願日前に既に当業者には周知の技術的事項であったと認められる。

一方、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースの三者でその化学構造や分子量が明らかに類似しているとは言えず、また、その阻害薬としての力価や副作用の発現傾向等について三者で完全に等価でもないが、請求人及び被請求人が提出した全証拠からは、糖尿病治療において他の作用機序に基づく別の糖尿病治療薬に対しアカルボース、ミグリトール又はボグリボースのいずれかを組み合わせる場合に、薬理効果の向上や副作用の低減等の点で、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースの三者には著しい相違があるというような、三者を全く異なる糖尿病治療薬の被併用薬群として、本件特許の出願日前に当業者には把握されていたことを認めるに足る根拠はない。

それらが共通に有している小腸粘膜上皮細胞に存在する種々の二糖類水解酵素活性阻害作用が糖尿病に対する治療効果をもたらすことは、本件特許の出願日前に既に広く当業者に認識されていたことから、本件明細書の詳細な説明において、アカルボース及びミグリトールがボグリボースと同様に α -グルコシダーゼ阻害剤の一種であって、ピオグリタゾン等のインスリン感受性増強剤と組み合わせられて用いられるものであるという記載に加え、 α -グルコシダーゼ阻害剤の小腸粘膜上皮細胞に存在する種々の二糖類水解酵素活性阻害作用に基づく血漿グルコース及びヘモグロビンA1の低下作用はピオグリタゾンを併用することで向上するという薬理試験の結果が、 α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースとピオグリタゾンとの併用により具体的に記載されていれば、ボグリボースに代えてこれと同様に α -グルコシダーゼ阻害剤に属するものとされるアカルボース又はミグリトールを採用して糖尿病治療に関しピオグリタゾンと併用投与を行う場合について、薬理試験の結果が発明の詳細な説明に具体的に記載なくとも、同様な併用効果が奏されることが当業者には容易に理解し得ると言える。

本件発明に係る糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬のうち、ピオグリタゾンとアカルボースとを組み合わせるもの、及び、ピオグリタゾンとミグリトールとを組み合わせるものについても、糖尿病治療薬としての α -グルコシダーゼ阻害剤に係る出願当時の技術常識に照らし、当業者が本件発明の課題を解決できると認識できる範囲のものとして、発明の詳細な説明に記載されたものであると認められる。

同一の疾病治療に用いられる作用機序の異なる2つの医薬をその疾病の治療において併用する場合においてその実際の効果は現実使用してみなければ分からないというのは、その異なる作用機序の組み合わせに基づく上記疾病に係る併用効果が全く確認されていない場合についてはともかく、本件発明については、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースは α -グルコシダーゼ阻害剤という糖尿病治療薬のうちの一の薬群に属し、それらに共通する α -グルコシダーゼ阻害作用という作用機序が糖尿病に対する治療効果をもたらすことは、本件特許の出願日前に既に広く当業者に認識されており、そして、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースの間に糖尿病治療薬として著しい相違を、本件特許の出願時に当業者が

認識していた事実は認められないから、本件明細書の詳細な説明において、 α -グルコシダーゼ阻害剤とピオグリタゾンとの糖尿病治療に係る併用効果は、 α -グルコシダーゼ阻害剤としてボグリボース以外のアカルボース又はミグリトールを採用する場合であっても、本件特許出願時に当業者が予測可能な程度に記載されていると言うべきであり、該 α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカルボース又はミグリトールをピオグリタゾンと併用する場合の効果について、逐一その実験を実施してみない限り、当業者が予測し得るものではないとはできない。

3) 無効理由2

対比・判断

甲1には、インスリン抵抗性を改善する薬剤であるCS-045(トログリタゾン)及びAD-4833(ピオグリタゾン)が記載され、これと作用機序の異なる α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカルボース及びA0-128(ボグリボース)が、経口血糖降下剤として記載され、将来には、作用機序の異なる経口剤の併用が幅広く行われる可能性があるとして記載されている。

甲2には、糖尿病の治療薬として、ピオグリタゾンやCS-045といったインスリン抵抗性改善薬や、アカルボースやAD-128といった α -グルコシダーゼ阻害作用を有する食後血糖上昇抑制剤などが臨床の場に登場すればそれらの単独投与だけでなく、それぞれの薬剤の特徴を生かした併用療法も考えられると記載されている。

甲3には、肥満患者(肥満+)において α -グルコシダーゼ阻害剤とAD-4833とを併用することについて示されている。

甲4には、アカルボース、ミグリトール及びボグリボースといった α -グルコシダーゼ阻害剤や、ピオグリタゾン、シグリタゾン及びCS-045といったインスリン抵抗性改善薬という糖尿病薬の開発により、インスリン追加分泌不全やインスリン抵抗性増大という耐糖能異常の状態での予防的投与に基づく糖尿病の発症予防が将来期待されることが記載され、糖尿病状態において、インスリン抵抗性改善薬と α -グルコシダーゼ阻害剤との併用やスルホニール尿素剤とインスリン抵抗性改善薬と α -グルコシダーゼ阻害剤の3者併用といった薬剤の組み合わせが試みられると記載されている。

しかし、本発明のように併用することにより実際に糖尿病治療が行われたこと、その併用について糖尿病治療に係る薬理効果を実際に確認したことは何ら記載がなく、特に、ピオグリタゾンと、アカルボースやボグリボースといった α -グルコシダーゼ阻害剤とを選択し、この2つの薬剤でもって併用治療を行うことについての記載や示唆さえも全くない。

さらに、乙17には、CS-045を、これとは異なる作用機序に基づく既存の糖尿病治療薬であって、かつ、それら相互にも異なる作用機序のものとして認められる、スルホニール尿素、スルホニール尿素及びビグアナイド、又は、インスリンと併用投与する場合には、それら併用による効果はいずれもトログリタゾンを単独で投与する場合と変わらないという技術的事項が記載され、糖尿病治療においてインスリン抵抗性改善薬とこれとは異なる作用機序に基づく糖尿病治療薬とを併用する際、相加的又は相乗的な効果をもたらさない場合がある、ということが本件特許の優先権主張の日前に公知であったと言える。

結論:以上から甲1~4には、ピオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカルボース、ミグリトール又はボグリボースとの併用に係る医薬につき、当業者が直ちにその有用性を理解することができるように発明として記載されていると言うことはできない。よって、ピオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカルボース、ボグリボース又はミグリトールとの組み合わせに係る薬理効果の実証を伴わない甲第1~4号証の記載によっては、これら刊

行物において本件発明1が記載されているとは認められない。

4) 無効理由3

対比・判断

本件発明1と引用発明は糖尿病治療薬で一致するが、本件発明1の治療薬はピオグリタゾンと、アカルボース及びボグリボースから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるものであるのに対し、引用発明の治療薬は上記3つの化合物のいずれか1つを単独で有効成分として使用するものであって、それらを併用するものではない点で相違する。

既存の糖尿病治療薬について、異なる作用機序に基づく薬剤の併用を実際に試験してその効果を具体的に確認して試みるのが本件特許の優先権主張の日前に既に行われていたことは、当業者に明らかである。

乙17はインスリン抵抗性改善薬とこれとは異なる作用機序に基づく糖尿病治療薬とを併用してはならないということまでも記載するものではなく、本件特許の優先権主張の日前において同証に接した当業者が、実際の効果の確認を待つことなく、糖尿病治療におけるインスリン抵抗性改善薬と α -グルコシダーゼ阻害剤との併用はその技術的意義が全くないため行われるべきではない、との認識に至るとも認められない。

甲1~4における上記記載事項は、本件特許の優先権主張の日前において、引用発明の糖尿病治療薬に関し、その有効成分であるピオグリタゾンと、アカルボース及びボグリボースから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤につき、それらのうちより異なる作用機序のものとの組み合わせとなる、ピオグリタゾンとアカルボースとの組み合わせ、又は、ピオグリタゾンとボグリボースとの組み合わせとする動機付けを、当業者に与えるに足るものであり、本件発明1に係る糖尿病治療薬の構成自体は、甲1~4の記載から当業者が容易に想到することができたと言うべきである。

効果:本件特許明細書の実験例1より、ピオグリタゾン又はボグリボースの単独投与よりも両薬剤の併用投与の方が優れていることを当業者は把握できるから、当該技術水準の下にあっては、実験例1開示の併用効果が相加効果又は相乗効果を直ちには判断し得ないが、ピオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースとの併用による本件発明1の効果は、甲1~4の記載からは当業者が予測できない格別顕著なものである。

そして、ボグリボースを用いた実験例1は、 α -グルコシダーゼ阻害剤としてボグリボースに代えてアカルボース及びミグリトールを採用する場合の効果も裏付けるものであると言えるから、ピオグリタゾンとアカルボースとの併用及びピオグリタゾンとミグリトールとの併用による本件発明1の効果も同様に、甲1~4における記載からは当業者が予測できない格別顕著なものである。

よって、本件発明1に係る糖尿病治療薬は、甲1~4の記載から当業者が容易に想到することができたとは認められない。

5. メモ 唯一開示のピオグリタゾンとボグリボースの併用からボグリボースに代えてアカルボース又はミグリトールの組み合わせは、当業者レベルから効果が予測可能であり、サポート要件を満たすと判断された。さらに、進歩性判断の効果の確認についても唯一開示のピオグリタゾンとボグリボースの併用からボグリボースに代えてアカルボース又はミグリトールでの併用効果も証明されていると判断された。ただし、ボグリボース、アカルボース及びミグリトールは、 α -グルコシダーゼ阻害剤として公知であることが前提である。しかし、医薬用途発明におけるサポート要及び進歩性要件の判断手法として参考になる審決である。

中筋公吉、庄司隆、大杉卓也