

カルバゾール化合物の使用事件（審決取消訴訟）

本件は、訂正審判の上訴事件で、進歩性の認められ方における顕著な効果の認定が焦点となっている。なぜ、顕著な効果が進歩性の根拠として知財高裁で認められて、審判では認められなかったか、という点を確認した。本判決をコメントするブログ等には、本件をケースとしている立場があるが、そのような立場はとらない。

平成 23 年（行ケ）第 10018 号 審決取消請求事件

（H23 年 11 月 30 日判決言渡、口頭弁論終結日 H23 年 10 月 24 日）

原告 第一三共株式会社 訴訟代理人弁護士 辻 居 幸 一他 訴訟代理人弁理士箱田篤他

被告 特許庁長官 指定代理人星野紹英他

判決 特許庁が訂正 2010-390052 号事件について平成 22 年 12 月 15 日にした審決を取り消す。訴訟費用は被告の負担とする。

知財高裁 3 部 裁判長飯村敏明、裁判官八木貴美子、知野明

1. 本件発明

1) 経緯

発明の名称：うっ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用
H8/2/7：出願（パブリック優先権主張 H7/2/8 DE, H7/6/7 US ベーリンガー・マンハイム・ファーマシューティカルス・コーポレーション スミスクライン・ビートラム・コーポレーション リミテッド・パートナーシップ ナンバー 1

H16/4/16：設定登録（特許第 3546058 号：請求項数 10）
H19/9/13：無効審判請求 H20/9/17：原告本件特許移転登録
H21/3/4：特許無効審決 H21/4/13：知財高裁へ審決取消訴訟提起（訂正審判を請求）H21/6/8：事件を審判官に差戻（審決取消決定）
H22/3/29：訂正認容、本件特許の無効審決
H22/5/6：知財高裁に、審決取消訴訟提起 H22/6/2：訂正後の明細書の訂正（以下「本件訂正」）を求めて審判（訂正 2010-390052 号事件）請求
H22/12/15：特許庁が請求不成立の審決

2) 本件訂正後の特許請求の範囲（訂正発明 1）【請求項 1】

利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類における虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルバゾールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される薬剤の製造のための、単独でのまたは 1 もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた β-アドレナリン受容体アンタゴニストと α-1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：（省略）

を有するカルバゾールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルバゾールの使用。

以下請求項省略

2. 審決内容

1) 審決：訂正発明 1 は、本願優先日前頒布の「J. Am. College of Cardiology 24(7) 1994」における「特発性拡張型心筋症の患者における安静時血行動態変数及び運動時血行動態変数、運動負荷能力、及び臨床症状に対するカルバゾール(以下 CRV) の短期及び長期投与の効果」に記載の発明（刊行物 A 発明）及び本願優先日における技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものである。

2) 刊行物 A 発明の内容、訂正発明 1 との一致点&相違点

(1) 刊行物 A 発明の内容：利尿薬、ACE 阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている、非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラス II 又は III の患者を治療する薬剤として、CRV を用量漸増段階の終了後少なくとも 3 ヶ月間投与すること。

(2) 一致点：利尿薬、ACE 阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている患者におけるうっ血性心不全に対する薬剤の製造のための、単独でのまたは 1 もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた β-アドレナリン受容体アンタゴニストと α-1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である CRV の使用。

(3) 相違点

①形式的な相違点

訂正発明 1：虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される薬剤

刊行物 A 発明：非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラス II 又は III の症状の患者を治療するための薬剤であって、用量漸増段階の

終了後少なくとも 3 ヶ月間投与される薬剤。

②実質的な相違点

A 相違点 1 ⇒投与方法が異なる。

訂正発明 1：低用量のチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与

刊行物 A 発明：用量漸増段階の終了後少なくとも 3 ヶ月間投与

b 相違点 2 ⇒効果対象と効果としての対象が異なる。

訂正発明 1：虚血性うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤

刊行物 A 発明：非虚血性のうっ血性心不全の治療のための薬剤

3. 裁判所の判断

結論：訂正発明 1 における顕著な作用効果を考慮することなく、同発明が特 29 (2) に該当するとした審決には、誤りがある。

1) 事実認定

① 訂正発明 1 について

発明の詳細な説明」の記載

「うっ血性心不全 (CHF) は心臓のポンプ機能の損傷の結果として起こり、この疾患は水と Na の異常停留に関連づけられる。慣例的には、軽度の慢性不全の治療には、身体運動の制限、塩分の摂取の制限、および利尿薬の使用が含まれている。」「また、CHF は高死亡率を引き起こす周知の心臓障害である。(1986) Am. J. Med., 80, Suppl. 2B, 73-77. 従って、CHF 患者において CHF に起因する死亡率を減少させるであろう治療薬は非常に望ましい。」「～臨床実験において、二元性非選択的 β-アドレナリン受容体および α-1-アドレナリン受容体アンタゴニストである医薬化合物、～好ましくは CRV が、単独または従来の薬剤 (ACE 阻害剤、利尿薬および強心配糖体) と併用して、CHF を治療するのに有効な薬剤である。CHF の治療の際に CRV のような薬剤を使用することは驚くべきことである。一般に、β-遮断薬は望ましくない心臓機能低下作用を有することが知られているために β-遮断薬は心不全患者において禁忌であるからである。CHF を治療するためにこの化合物を使った実験からの最も驚くべき結果は、前記化合物、特に CRV が、ヒトにおいて CHF に起因する死亡率を約 67%減少させることができることである。更に、この結果は CHF の全分類および両方の病因 (虚血性と非虚血性) にまたがって認められる。CHF の治療に β-遮断薬トモプロロール (Lancet, 342, 1441-1446, 1993) と鼻疽プロロール (Circulation, 90, 1765-1773, 1994 を使った最近の 2 つの同様の研究では、薬剤治療患者と偽薬治療患者とで死亡率に全く差が示されなかったことから、この結果は驚くべきことである。」

（訂正明細書の「発明の詳細な説明」中の「実験」

「CHF 患者における死亡率研究：要約。β-アドレナリン作用の遮断が心不全 (CHF) を有する生存者に対する交感神経系の有害作用を阻害することができるかどうかを調べるために、～1052 人の CHF 患者を～無作為に偽薬 (プラセボ) (PBO) または CRV での 6-12 カ月の治療に割り当てた (二重盲検試験)。～登録から 25 カ月後、DSMB は生存者に対する CRV の好結果のためにプログラムの終結を勧めた。死亡率は PBO グループで 8.2%であったが CRV グループではわずか 2.9%であった。これは、CRV による死亡の危険性が 67%減少することを意味する。治療効果はクラス II とクラス III～IV の症状を有する患者とで同様であった。死亡率はクラス II 患者で 5.9%から 1.9%に減少し、68%の減少、クラス III～IV 患者では 11.0%から 4.2%に減少し、67%の減少～であった。重要なのは、CRV の効果が虚血性心臓病～と非虚血性拡張型心筋症～において同様であったことである。」「このプログラムの全死亡率結果を～に示す。治療目的期間中に起こった全ての死亡が含まれる。CRV での治療は全ての原因での死亡率の危険性を 67%減少させた。」

②刊行物 A 発明について

「方法：ジゴキシン、フゼミドおよび ACE 阻害剤による治療を受けている特発性拡張型心筋症の 40 人の患者が、二重盲検方式で無作為に PBO 又は CRV の投与を受けた。」「結果：PBO と比べて、CRV は心拍数、肺動脈圧、及び肺動脈楔入圧の短期減少を生じ、長期投与の後では、安静時及びピーク運動負荷時心拍出量及び拍出仕事係数のいずれも増加し、右心房圧、肺動脈圧、及び肺動脈楔入圧のさらなる減少も生じた。CRV の長期投与は安静時左心室駆出分画率 (20±7%から 30±12%へ、p<0.001)、亜最大運動負荷能力、生命の質、New York Heart Association 機能クラスを改善した。」「**結論：**特発性拡張型心筋症の患者において、CRV の短期投与は心拍数、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧を減少させる、一方、長期投与は安静時及び運動負荷時の左心室収縮機能を改善し、心不全徴候を減少させ、亜最高運動負荷耐性を改善する。」「**CRV は、内因性交感神経刺激作用を持たず、α-1-受容体拮抗作用に媒介される血管拡張効果を持つ、新規な β 遮断薬である。**

短期認容性が良く、冠動脈疾患により引き起こされた心不全の患者において、症状、運動耐容能、及び長期左心室機能を改善する。～これらの研究は PBO を用いて比較されておらず、虚血性心疾患の患者のみで評価されている。これらの患者では、CRV の好ましい効果は、心筋虚血の減少につながるであろう。それに反して、特発性拡張型心筋症の患者では、β 遮断薬の有効性に特に敏感である。予備報告は、CRV が、特発性拡張型心筋症の患者の症状と左心室機能を改善できることを示している。しかし、臨床症状、安静時及び運動負荷時の血行動態変数に対する短期及び長期効果に関するデータは欠落している。」「研究の第一段階では、連続した 2 日間に、PBO 又は CRV (12.5mg, 経口) による短期血行動態効果が評価された。～研究の短期段階の完了後、患者は、PBO 又は CRV と共に、ジギタリス、利尿薬、ACE 阻害剤及び硝酸エステル剤の常用量を再開した。～容量漸増段階の終了後、患者は最高投与量を少なくとも 3 か月間投与された。」

③ その他の本願優先日前の刊行物の記載

(7) 甲 20

「背景 特発性拡張型心筋症による心不全において、β 遮断薬の機能的な有益性は観察されているが、生存率の改善は大規模な無作為化試験において実証されていない。この点を、心不全におけるビヅプロール(BIS)治療 (CIBIS) の主目的とした。」「方法と結果～ニューヨーク心臓協会の機能クラス III (95%) または IV (5%) に分類される患者に対して、参加が許可された。～合計 320 例の患者に BIS が無作為に割り当てられ、321 例の患者に PBO が無作為に割り当てられた。～BIS に対し高い耐性を示し、治療の早期中止において両群間の差異がなかった (PBO 群 82 例, BIS 群 75 例, NS)。両群間において観察された死亡率の差異は、統計上の有意には達しなかった。PBO 投与群は 67 例が死亡し、BIS 投与群は 53 例が死亡した (P=. 22, 相対リスク 0.80, 95% 信頼区間 0.56~1.15)。突然死の発症率 (PBO 群 17 例, BIS 群 15 例)、あるいは文書化された心室頻拍又は心房細動に関連のある死亡 (PBO 群 7 例, BIS 群 4 例) に有意な差異は見られなかった。BIS は患者の機能状態を有意に改善した。」「結論 ～重症な心不全患者に対して β 遮断薬の投与量を漸増すると、機能的な有益性が得られるという、これまでの治療における証拠を裏付ける。サブ群分析によると、β 遮断薬療法の有益性は、非虚血性心筋症患者において、より大きいことが示唆された。ただし、β 遮断薬を投与した場合の生存率の改善は実証されていない。」

「サブ群分析」の項に「心筋梗塞症既往の有無に BIS への反応に有意な差がある。～303 人の心筋梗塞症既往症例は、PBO を投与された死亡率 19%、BIS を投与された死亡率 21%、両者の死亡率には有意差がなかった (P=0.55, 統計的差なし)。心筋梗塞症非既往症例は、PBO を投与された死亡率 22.5%、BIS を投与された死亡率 12%、P=0.01。均一性の Bleslow day 試験を施行すると、この心筋梗塞症の既往の有無による死亡率の差は有意であった (P=0.034)。」

(4) 甲 21-1

「駆出率が 0.35 以下の慢性うっ血性心不全患者 (虚血性 & 非虚血性を含む) に ACE 阻害薬エンブラールを投与し、平均 41.4 か月間追跡調査したところ、PBO 投与群に比べ、エンブラール投与群の方が死亡のリスクが 16%減少した。」

(7) 甲 21-2

「心筋梗塞発症から 3~16 日以内の左室機能不全患者 (駆出率 40% 以下であるが、顕性心不全も心筋虚血の症状も認められない患者) に ACE 阻害薬カプトレルを投与し、平均 42 か月間追跡調査したところ、PBO 投与群に比べ、カプトレル投与群の方が死亡のリスクが 19%減少した。」

(5) 甲 27

「重度うっ血性心不全 (NYHA 分類 IV。虚血性 & 非虚血性を含む) の患者にエンブラールを投与し、平均 188 日間 (範囲: 1 日~20 か月) 追跡調査したところ、本治療終了時点まで、PBO 投与群と比べ、エンブラール投与群の方が死亡率は 27%減少した。この死亡率の減少は、心不全の進行による死亡の減少に起因するものである。」

2) 判断

① 刊行物 A との対比

訂正発明 1 は、CRV の虚血性心不全患者への投与により、死亡率の危険性が 67%減少するデータが示され、刊行物 A には、CRV は虚血性心不全である冠動脈疾患により引き起こされた心不全患者の症状、運動耐容能、長期左心室機能を改善する点の示唆はあるが、死亡率改善については何らの記載もない。また、刊行物 A には、CRV を特発性拡張型心筋症により引き起こされた非虚血性心不全患者に対し、少なくとも 3 か月投与したところ、左心室収縮機能等の改善が認め

られたことが記載されているが、死亡率の低下について記載はない。

② その他の公知文献との対比

β 遮断薬による虚血性心不全患者の死亡率の低下は、統計上有意の差は認められていなかったと解される。ACE 阻害薬の投与による虚血性及び非虚血性を含めた心不全患者の死亡率の減少は 16~27%、虚血性心不全患者の死亡率の低下は 19%にすぎなかった。したがって、訂正発明 1 の CRV を虚血性心不全患者に投与することにより死亡率の危険性を 67%減少させる効果は、ACE 阻害薬を投与した場合と対比しても、顕著な優位性を示している。

③ 虚血性心不全と非虚血性心不全の治療効果の差異

虚血性心不全は冠動脈疾患を原因とする心不全、非虚血性心不全は冠動脈疾患以外の原因で発生する心不全であり、発生原因も生存率も異なり (虚血性心不全の方が非虚血性心不全より生存率が悪い)、薬剤投与の効果も異なるということが、本願優先日前の当業者の技術常識であったと認められる。甲 20 には、虚血性心不全患者に BIS を投与しても、非虚血性心不全患者の場合と同様の死亡率減少効果は期待できない示唆がされ、甲 50 には、「β 遮断薬の投与下では、心筋症の種類によって、程度の異なる治療効果が得られる可能性がある。」という結論が記載されている。

以上から、ACE 阻害薬の投与により虚血性及び非虚血性を含めた心不全患者の死亡率が 16~27%減少したという報告がなされていたとしても、虚血性心不全患者に限った場合、同程度の死亡率減少効果が認められると予測し得るとはいえない。

④ 訂正発明 1 の構成を採用したことによる死亡率を減少させる効果は、訂正発明 1 の顕著な効果であると解することができる。訂正発明 1 は、CRV を虚血性心不全患者に投与することにより、死亡率の危険性を 67%減少させる効果を得ることができる発明であり、該効果は、刊行物 A 発明からは、容易に想到することはできない。

⑤ 被告の主張に対して

訂正発明 1 の特許請求の範囲には「死亡率の減少」という効果に係る臨界的意義と関連する構成が記載されておらず、訂正発明 1 は、薬剤の使用態様としては、この分野で従来行われてきた治療のための使用態様と差異がなく、CRV を CHF 患者に対して「治療」のために投与することと明確には区別できないことから、死亡率の減少は単なる発見にすぎないことを理由に、訂正発明 1 が容易に想到であるとされた審決の判断に、違法はない旨被告は主張するが、採用の限りでない。特 29(2)の容易に想到性の有無の判断に当たって、特許請求の範囲に記載されていない限り、発明の作用、効果の顕著性等を考慮要素とすることが許されないものではない (例えば、遺伝子配列に係る発明の容易に想到性の有無を判断するに当たって、特許請求の範囲には記載されず、発明の詳細な説明欄にのみ記載されている効果等を総合考慮することは、一般的に合理的な判断手法として許容されているところである)。

⇒この観点は重要で、本判決判旨のポイントはここにあり、特許請求の範囲に記載されていなくても (用途限定的記載などなくてもかまわず)、進歩性の主張として効果を考慮すべきであるとの考えとなる。

また、CRV を CHF 患者に対して「治療」のために投与する例が従来から存在すること、及び「治療」目的と「死亡率減少」目的の間には、相互に共通する要素があり得ることは、原告主張に係る取消理由に対する反論としては、成り立ち得ないではない。「『死亡率の減少』との効果が存在することのみによって、直ちに当該発明が容易に想到でないとはいえない」という限りにおいては、合理的な反論になり得るといえる。しかし、被告の論旨は、原告主張に係る取消事由 (「死亡率の減少が予測を超えた顕著性を有する」) に対しては、有効な反論と評価することはできず、その点は、既に述べたとおりである。

⇒では、審決の不備を払拭し、拒絶するには、効果の観点まで考慮した後、顕著な効果ではないとの認定が必要ということとなる。

4. メモ 構成要件の差異 (投与期間、虚血性うっ血心不全を対象) に、明細書で確認される格別の効果 (死亡率の大幅な減少) を根拠に審決が取消され、進歩性が認められた。只、引例に「CRV は虚血性心不全である冠動脈疾患により引き起こされた心不全患者の症状、運動耐容能、長期左心室機能を改善する点の示唆」があり、既に虚血性心不全でも使われていたのなら、単なる効果の確認にすぎないとの懸念もある。

中筋吉吉、庄司隆、大杉卓也