

高コレステロール血症・高脂質血症の経口治療用医薬組成物事件

審決では、引例のプラバスタチンを CI-981 半 Ca 塩に変えた本願発明の特許性が認められた。しかし、特許維持審決が取り消された判決。判決は、CI-981 半 Ca 塩の同じ用途での有用性が公知であったことから進歩性を否定した。有効成分の構造的な差異についての争点は論じられず、単に有利な効果を証明していないと判断し、審決の判断は硬直に過ぎると判じた。

平成 23 年(行ケ)第 10091 号 審決取消請求事件

(口頭弁論終結：H24 年 4 月 18 日, H24 年 5 月 7 日判決言渡)

原告 沢井製薬株式会社

代理人：弁護士 高橋 隆二, 生田 哲郎, 佐野 辰巳

被告 ワナー・ランバート・カンパニー・リミテッド・ライプティン・カンパニー

代理人 弁理士 結田 純次, 竹林 則幸, 森田 ひとみ

判決 特許庁が無効 2009-800236 号事件について平成 23 年 2 月 8 日にした審決を取り消す。訴訟費用は被告の負担

⇒被告が特許権者で、本審決取消訴訟で特許が取消された。

知財高裁第 2 部裁判長 塩月 秀平, 裁判官 池下 朗, 古谷 健二郎

1. 本件発明

(1) 経緯

発明の名称：安定な経口用の CI-981 製剤およびその製法

平成 5 年 12 月 20 日：特許出願（優先権主張日：平成 5 年 1 月 19 日, US)

平成 13 年 11 月 22 日：登録（特許第 3254219 号）

平成 21 年 11 月 17 日：原告が特許無効審判請求 請求項 1-5, 9, 10, 14, 15（無効 2009-800236 号事件）。

平成 22 年 3 月 8 日：被告が訂正請求

平成 23 年 2 月 8 日：審決（⇒訂正請求を認めた上での、特許維持の審決。）

(2) 本件訂正後の特許請求の範囲

【請求項 1】混合物中に、活性成分として、[R- (R*, R*)] -2- (4-フルオロフェニル) -β, δ-ジヒドロキ-5- (1-メチルエチル) -3-フェニル-4- [(フェニルアミノ) カルビニル] -1H-ピロール 1-ヘブタン酸半-Ca 塩 (以下 CI-981 半 Ca 塩および、少なくとも 1 種の医薬的に許容し得る塩基性の安定化金属塩添加剤を含有する改善された安定性によって特徴づけられる高コレステロール血症または高脂質血症の経口治療用の医薬組成物。

(⇒医薬組成物であって、活性成分 (・・ヘブタン酸 半-Ca 塩) + 塩基性の安定化金属塩添加剤の、改善安定性された高コレステロール血症または高脂質血症の経口治療用の効果・用途限定がある組成物 C₁₆-M₂)

請求項 2 以下省略

2. 審決の要点

(1) 本件訂正を認めた上、

① 無効理由 1：本件明細書における「塩基性の安定化金属塩添加物」なる用語は、特許法 36 条 5 項 2 号の規定に反するほどの明瞭さに欠ける表現ではない。(⇒審決では、「塩基性の安定化金属塩添加物」は明確さに欠けないと判断。)

② 無効理由 2：本件明細書の記載によって、「塩基性の安定化金属塩添加物」として使用できるとされている各金属塩について、総じて何らかの安定化効果が示されるであろうことが当業者には容易に理解し得、特 36 条 5 項 1 号違反があるとはいえない。(⇒審決では、「塩基性の安定化金属塩添加物」として使用できるとされている各金属塩は、本願の安定化効果が明細書の記載によって理解できるので、サポート要件違反があるとはいえない、と判断)

③ 無効理由 3：(ア) 甲 1 記載の発明 (甲 1 発明) におけるプラバスタチンに代えて、甲 2 記載の CI-981 半 Ca 塩を使用すること (下記相違点の構成) を当業者が容易に想到し得たとはできない、(イ) 甲 2 を主引用例としても、本件発明 1 の進歩性は否定できない、(⇒審

決での、進歩性を認めた理由は；プラバスタチンに代え、CI-981 半 Ca 塩を使用することは容易想到ではない。甲 2 を主引用例としても、本件発明 1 の進歩性は否定できない。) とした。(⇒甲 2 を主要引例とするということは、ほとんど甲 2 だけでも進歩性がないといっているが、そうではないという事？疑問が残る記載)

(2) 審決判断の前提として認定した甲 1 発明、本件発明 1 と甲 1 発明との一致点、相違点、及び、甲 2 発明 (なお、審決は、本件発明 1 と甲 2 発明との対比をしていない。)

ア) 甲 1 発明：HMG-CoA レダクターゼ抑制剤であるプラバスタチン、及び、酸化 Mg 及び水酸化 Mg 等の塩基性化剤を含有する安定性良好な医薬組成物。

イ) 本件発明 1 と甲 1 発明との一致点：活性成分として、HMG-CoA レダクターゼ抑制剤及び少なくとも 1 種の医薬的に許容し得る塩基性の安定化金属塩添加剤を含有する改善された安定化によって特徴づけられる高コレステロール血症または高脂質血症の経口治療用の医薬組成物という点(⇒HMG-CoA レダクターゼ抑制剤の安定化特徴の医薬組成物という大きな意味では同じ。)

ウ) 本件発明 1 と甲 1 発明との相違点：使用する HMG-CoA レダクターゼ抑制剤が、本件発明 1 は CI-981 半 Ca 塩であるのに対して、甲 1 発明はプラバスタチンである点。

エ) 甲 2 発明：HMG-CoA レダクターゼを抑制し、高コレステロール血症の治療に用いられる薬剤として CI-981 半 Ca 塩を開示。(⇒本願の有効成分は甲 2 に明確に開示されている)

3. 裁判所の判断

(1) 本件発明 1 の特徴：活性成分として、CI-981 半 Ca 塩に安定化金属塩添加剤を配合することによって、改善された安定性を有する医薬組成物とすること。

甲 1 発明、甲 2 発明から本件発明 1 が容易想到であるかについては、甲 1 発明を主引用例にするにせよ、甲 2 発明を主引用例にするにせよ (本件特許の別件無効審判請求における無効理由通知書は甲 2 発明を主引用例としている。)、その判断の第一前提は、甲 2 発明と本件発明 1 において、CI-981 半 Ca 塩の認識がどの程度の幅があるかに依拠するところ、(⇒CI-981 半 Ca 塩の認識が問題なのだから、それが載っている甲 2 を見るべきである) 甲 1 発明を主引用例とした場合の相違点を判断するに際し、審決は、「そうすると、「低 pH 環境に対して変質しやすい薬物」に関する引用発明 1 の安定化技術を適用するための前提としては、低 pH 環境では望ましくない形態に変化してしまう薬物、すなわち投薬時の形態として開環型ロキソプロフェン酸の形態が選択される薬物であって、低 pH ではラクトン型となって所望の投薬時の形態からは変化してしまう薬物であることが前提となることは明らかである。というのは、仮に投薬時の形態として開環型ロキソプロフェン酸が選択されるのであれば、低 pH 環境でもラクトン型とならずに開環型を保持することが求められるものであるから引用発明 1 でいう

「低 pH 環境に対して変質しやすい薬物」に該当し、引用発明 1 に係る技術の適用が考慮されることになるといえるが、反面、そのような開環型の形態のままにしていることが求められるのでなければ、引用発明 1 に係る安定化技術とは無関係の薬剤ということになって、そのような安定化技術の適用が考慮されることはない。」とし、さらに、「そこで、以下、本件優先権主張の日前において、甲 2 に記載の CI-981 半 Ca 塩の投薬時の形態として開環型ロキソプロフェン酸の形態で用いることを志向させる何らかの動機づけがあったか否かについて検討する。」として、甲 2 の記載からは開環型の形態とすることについて何らの示唆がされているとすることはできないとした。この判断において、審決は、CI-981 半 Ca 塩がラクトン体比べて有利な化合物であり、そのことは本件発明において見出されたとの事実を前提としたものと解される。(⇒審決は、CI-981 半 Ca 塩がラクトン体比べて有利な化合物であり、そのことは本件発明において見出されたとの事

実を前提としている。そこで、本発明のCI-981半CA塩に関する記載を見ると・・・)

(2) 本件発明1におけるCI-981半CA塩に関しての本件明細書での記載

「立体-特異的異性体のうち、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する一つの特定の化合物、CI-981半CAが、現在、中程度～重度の家族性または非家族性の高コレステロール血症(IIa型)の治療に対して開発中である。このもっとも好ましい化合物は、CI-981半CAである。」

本件明細書には、CI-981半CA塩が「もっとも好ましい化合物」として記載され、他にも、CI-981半CA塩が有利な化合物であるかについての本件明細書の記載として、「特に重要な化合物」であり、「もっとも好ましい活性な化学成分」であるという抽象的な記載がある。開環型であるCI-981半CA塩とラクトン型とを比較して、開環型の方が何らかの有利な効果を有するものであることを具体的に明らかにしているわけではなく、逆に「実際に、塩形態の使用は、酸またはラクトン形態の使用に等しい。」との記載もある。(⇒本願明細書の記載；CI-981半CA塩が「もっとも好ましい化合物」として記載。次に甲2のCI-981半CA塩の記載を見ると・・・)

(3) 出願人をワナ・ラハート・コンパニーとする公開公報(甲2)の記載

甲2の請求項6には、本件発明1のCI-981半CA塩が記載されている。甲2に示される化合物が、血中コレステロールを低下させる、高コレステロール血症の治療剤として有用であり、製剤化され、経口投与されることも記載されている。甲2に示される化合物について、まず塩の製造方法が記載され、塩形態の使用は、酸またはラクトン形態の使用に等しいことが記載され、続けて、適当な塩がいかなるものか説明され、さらに酸の製造方法についても説明されている。そしてCI-981半CA塩に該当する化合物が「最も好ましい態様」であることが記載されている。

(4) 判断の硬直性

審決が判断の前提とした、CI-981半CA塩がラクトン体に比べて有利な化合物であり、そのことは本件発明において見出された、とは評価することはできず、本件発明1は、単に「最も好ましい態様」としてCI-981半CA塩を安定化するものと認めるべきである。(⇒安定化するというのが、本願の発明の主題である。)

したがって、甲1発明との相違点判断の前提として審決がした開環トロキカルボン酸の形態におけるCI-981半CA塩についての認定は、本件発明1においても、また甲2に記載された技術的事項においても、硬直にすぎるといえることができる。この形態において本件発明1と甲2に記載された技術的事項は実質的に相違するものではなく、この技術的事項を、甲1発明との相違点に関する本件発明1の構成を適用することの可否について前提とした審決の認定は誤りであって、甲1発明との相違点の容易想到性判断の前提において、結論に影響する認定の誤りがあるというべきである。

(5) 被告の主張について

被告は、本件発明1のCI-981半CA塩は、塩の形態のトロキカルボン酸部分のほかピロリ環、アミド結合等を有しており、その不安定性を構造のみから予測することは困難であり、この化合物が、熱、湿気、および光による不安定化、製剤中の他の成分の分子部分と接触することによる不安定化など種々の不安定化要因を抱えていることは、実験してみなければ知り得ないことであり、この課題は、CI-981半CA塩を製剤化する上での問題点として、本件明細書により初めて明らかにされたものであり、出願時に公知の課題として存在していたものではなかったと主張する。しかし、本件明細書には、実施例4-7として、CI-981半CA塩製剤を45℃又は60℃で2週間および4週間貯蔵した後の薬剤残留%について測定した実験について記載されているものの、この実験における薬剤の喪失が具体的にいかなる原因や化学変化によるものであるかの解析、すなわち、熱、湿気、光、製

剤中の他の成分の分子部分との接触など種々の要因による不安定化のそれぞれの要因ごとに、本件発明の「安定化金属塩添加剤」なる成分がどのように働いて安定化するかについての具体的な検討は、されていない。したがって、被告の上記主張は本件明細書の記載に裏付けられたものではなく、理由がない。(⇒本願には貯法試験があるが、その化合物の劣化原因までは記載がない。よって被告の主張は、明細書に基づいていない。メカ書いてないと、勝手に解釈するな！)

被告は、CI-981について臨床試験中という事実が存在しても、CI-981が医薬として製剤化する対象となりうるかどうかは全く不確定な状態にあるから、「治験薬物として使用されたこと」が直ちに「製剤化する場合の原薬として好ましい形態」として開発対象となるとはいえないとか、CI-981開環体あるいはCI-981半CA塩が臨床試験中という事実を知り得たとしても、当業者はその形態をすぐさま製剤原薬として採用し、かつ、安定化された経口治療用医薬組成物を製造しようとするのを動機づけられるものではないと主張する。これらの主張が成立するためには、本件発明の医薬組成物に含まれるCI-981半CA塩が、特にこれを選んで製剤化対象とする程度に、ラクトン体のような他の形態の化合物と比較して医薬として優れていることが本件明細書において具体的に確認されていることが前提として必要となる。しかし本件明細書には、CI-981半CA塩が他の形態と比較して優れているかについて具体的な記載はなく、ただ抽象的に「好ましい」などと記載されているにすぎない。したがって、被告のこの主張は、本件明細書の記載に裏付けられたものではなく、理由がない。(⇒明細書の内容は、メカニズム的なことが書いていなく、現象のみの記載と認定された。明細書にはメカニズム的観点も必要で、論理的に実験結果が説明でき、それが新しい場合は積極的に記載することが実務的には必要である)

(6) 結論

原告主張の取消事由2は理由がある。よって、審決を取り消すこととし、主文のとおり判決する。

4. コメント

発明の内容は、情報量に立脚し、しかも出願人の意思が明確に分かるようにしておく必要があるが、実証的分析結果によりその情報量の量的見積もりが必要となろう。進歩性の顕著な効果・作用(有利な効果)をどのように主張する/主張できるかを頭に入れて、明細書の記載を考えるべきであろう。こう言うてしまうと、当たり前のことで、従来技術からの飛び上がり方を明確に記載するための、正確な従来技術の記載が必要となり、結果、明細書は厚くなる宿命となる。

ブラスチンとCI-981半CA塩は、同じHMG-CoAレダクターゼ抑制剤ではあるが、構造的に大きく異なる。そのような構造相違の場合の安定性のための安定化金属塩添加剤の効果が、同等であるとの予測が容易に想到できるかどうかの判断はされていない。単に、格別な効果の証明がされとして、判断が硬直に過ぎると断じている点、妥当性について疑問が残る判決である。

担当：中筋公吉, 庄司隆, 大杉卓也