

血管内皮増殖因子拮抗剤事件（拒絶審決取消訴訟）

本判例は、医薬用途関連発明で、当該用途の直接的な効果の証明が出願当初の明細書に開示されておらず、間接的な薬理効果の実験と後だし実験が特許要件への充足となりうるかが争点となった。

H23年(行々)第10179号

(H24年6月28日判決言渡、口頭弁論終結日H24年2月28日)

原告: シェンテック, Inc. 代理人: 弁理士実広信哉、渡部崇、堀江健太郎

被告: 特許庁長官 代理人: 荒木英則、川上美秀、唐木以知良、芦葉松美

判決 原告請求を棄却。訴訟費用は原告の負担。⇒原告の敗訴判決。

裁判官 知財高3部裁判長飯村敏明、裁判官池下朗、武宮英子

1. 本件発明

1) 経緯

発明の名称: 血管内皮増殖因子拮抗剤

H8年3月28日: 特許出願 特願平8-529682号

(優先日: 1995年3月30日、米国)

H18年10月24日: 誤訳訂正書提出による補正「本件補正」

H19年5月16日: 拒絶査定

H19年8月27日: 不服の審判を請求(不服2007-23530号事件)。

H23年1月24日: 「本件審判の請求は、成り立たない。」審決

H23年 高裁に出訴。

2) 本件補正後の特許請求の範囲(本願発明)

【請求項1】 加齢性黄斑変性の治療のための医薬の調製におけるhVEGF(ヒト血管内皮増殖因子)拮抗剤の使用。

⇒医薬調製のための使用のクレーム。加齢性黄斑変性(AMD)の治療を目的とした、hVEGF拮抗剤の使用であって、医薬の調製におけるものである。

2. 審決の要点

(1) hVEGF拮抗剤のAMDに対する治療作用を裏付ける薬理データといえるものは、本願明細書の発明の詳細な説明には何ら記載されておらず、hVEGF拮抗剤のAMDに対する治療作用に関し、その有用性を裏付ける薬理データと同視すべき程度の記載もない。⇒本拮抗剤のAMDに対する治療作用を裏付ける薬理データは、明細書にない。

(2) 審判請求人(原告)は、H18年10月24日付けの意見書において、添付した参考文献3&4の記載をもとに、A4.6.1抗hVEGF抗体のA7インテグリン成熟形態である「マブ」がAMDの治療に有用であることが明らかになっている旨を主張するが、参考文献3&4は、本願優先日から10年以上経過した2006年に発行されたもので、具体的に試験を行った時期が、本願出願よりも後である。本願出願時にこれらの事実が明らかにされていたと解することができず、本願発明において、hVEGF拮抗剤についてその医薬用途の有用性を裏付ける薬理データと同視すべき程度の記載の有無の検討に際し参酌できない。

(3) 当業者が、本願発明においてhVEGF拮抗剤を用いて調製される医薬が、AMDの治療において有用性があるか否かを知ることができず、本願発明の詳細な説明に、本願発明においてhVEGF拮抗剤を用いて調製される医薬を当業者が容易に実施し得る程度に明確かつ十分に記載されたものとはいえず(旧特36条4項違反)、本願発明においてhVEGF拮抗剤を用いて調製される医薬は、本願発明の詳細な説明に実質的に開示されているとはいえないので、発明の詳細な説明に記載したものであるとはいえない(特36条6項1号違反)

3. 裁判所の判断

判断: 原告の主張は、「審決が本願発明について、hVEGF拮抗剤を用いて調製される医薬がAMDの治療に有用であることを裏付ける記載が本願明細書の発明の詳細な説明に記載されていないと認定し、旧

特36条4項及び同条6項1号の規定要件を満たさないとした判断には誤りがあり取消されるべきである」とするが、当裁判所は、旧特36条4項規定要件を充足しないとされた審決の判断に誤りはなく原告の取消事由に係る主張は採用できないと判断する。

1) 認定事実

⇒本発明の拮抗剤は、モノクローナル抗体で、hVEGFのマトリゲン又は血管新生活性を阻害する。

⇒AMDの記載; 脈絡膜新血管新生及び網膜色素上皮細胞剥離に特徴がある。

⇒先行技術、当業者のレベル、技術常識の認定として認めようとする部分の争いとなっている。

2) 判断理由

(1) 本願明細書には、本願発明に係る医薬用途である、hVEGF拮抗剤がAMDに対し治療効果を有することを直接的に示す実施例等に基づく説明は一切存在しない(当事者間に争いが無い)ので、優先日当時の技術常識を総合して、当業者において、本願発明を実施できる程度に明確かつ十分な記載ないし開示があると評価できるか否かについて、検討する。

ア 本願明細書には、AMDの滲出形態が、脈絡膜新血管新生及び網膜色素上皮細胞剥離に特徴づけられること、脈絡膜新血管新生は予後の劇的な悪化を伴うので、本願発明のVEGF拮抗剤は、AMDの重篤性の緩和において特に有用であると思われることが記載され、また、hVEGF拮抗剤の1種である抗hVEGFモノクローナル抗体が、血管内皮細胞の増殖活性を阻害し、腫瘍成長を阻害し、血管内皮細胞走行性を阻害することについての試験結果が示されている。

イ 甲9は、本願の優先日前のH7年1月公表の文献で、血管新生のメカニズムや細胞増殖因子との関係等についての概要が説明されている。同文献には、病的状態に関連する血管新生は、「重症糖尿病網膜症、未熟児網膜症、尋常性乾癬等の病的状態を作り出す血管新生」、「悪性腫瘍における血管新生のように、病的状態の進行に関与する血管新生」、及び「病的状態からの回復期に認められる血管新生」の3つのカテゴリーに分類して論じられること、血管新生は様々な物質によって調節されているが、血管新生を促進する重要な因子として、VEGFばかりでなく、FGF及びHGF等のポリペプチドが存在すること、また、VEGFはその発現が細胞の虚血によって制御されており、動脈が閉塞し、あるいは癌細胞が急速に増殖して組織の酸素分圧が低下した場合にVEGFが分泌され、血管新生を引き起こすこと、さらに、血管新生のメカニズムは解明されつつあるが、どのような病態でどの増殖因子が血管新生にかかわっているのかについては不明な点が多いことが記載され、同記載内容は、本願の優先日当時には技術常識となっていたといえる。

AMDの原因である脈絡膜での血管新生は、甲9記載の病的状態を作り出す血管新生のカテゴリーに属するものであるが、上記のとおり、甲9には、血管新生を促進する因子としては、FGFのみではなくVEGFやHGFが知られていたこと、血管新生のメカニズムは解明されつつあるものの、どのような病態でどの増殖因子が血管新生に関与しているかは不明な点が多い点が記載されている。⇒技術常識(当業者のレベル)は出願前の甲9の文献。

上記の記載に照らし、脈絡膜での血管新生がVEGFにより促進されるとの事項は、本願の優先日当時知られていたとはいえず、また、同事項が技術常識として確立していたともいえない。甲9では、VEGFが血管新生を促進する因子であることは示されているものの、血管新生にVEGFのみが関与している点は明らかでなく、結局、どの増殖因子が原因であるかは不明である。よって、甲9から、hVEGF拮抗剤でVEGFの作用を抑制しさえすれば、脈絡膜における血管新生が抑制できることを合理的に理解することはできない。⇒技術常識では、hVEGF拮抗剤でVEGFの作用を抑制が、脈絡膜における血管新生の抑制

には、合理的には繋がらない。

以上に照らし、本願発明の内容が、本願明細書における実施例その他の説明により、「hVEGF拮抗剤」を使用することによって、AMDに対する治療効果があることを、実施例等その他合理的な根拠に基づいた説明がされることが必要となる。⇒明細書中に、合理的説明；証拠が必要。

しかし、本願明細書には、hVEGF拮抗剤がAMDに対し治療効果を有することを示した実施例等に基づく説明等は一切存在しないから、本願明細書の記載が、本願発明を当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されたものということができない。⇒合理的説明が一切無いので、記載不備。

したがって、旧特36条4項に規定する要件を満たしていないと判断した審決に誤りはない。

(2) 原告は、本願明細書には、hVEGF拮抗剤のAMDに対する治療作用を裏付ける程度の記載がされていると主張するが採用できない。

ア 原告は、本願明細書には、AMDが脈絡膜新血管新生によって特徴づけられることが明確に記載され、「脈絡膜新血管新生は予後の劇的な悪化を伴うので、本発明のVEGF拮抗剤は、AMDの重篤性の緩和において特に有用であると思われる」などと記載されていることから、当業者であれば、hVEGF拮抗剤が脈絡膜の血管新生を阻害することによってAMDの治療に使用できることが理解できる旨を主張するが、以下のとおり失当である。

脈絡膜における血管新生にVEGFが関与していることは、本願の優先日当時における技術常識として確立した事項ではなく、また、本願明細書には、この点を明らかにする試験結果等は何ら示されていない。本願明細書には、脈絡膜の血管新生によって特徴づけられるAMDの重篤性の緩和においてVEGF拮抗剤が特に有用であると思われるとの記載があるが、この記載は、本件特許の出願時に知られていた血管新生を促進する3種の因子の1つであるVEGFの拮抗剤を、AMDの治療に利用する可能性があるということを超えては意味を有しない。本願明細書の記載及び本願の優先日当時の技術常識を総合しても、脈絡膜における血管新生にVEGFが関与していることが何らの説明もされていない以上、この記載部分をもって、VEGF拮抗剤がAMDの治療に有効であり、当業者が実施できる程度に明確かつ十分な記載であると解せない。⇒一行記載的？

したがって、本願明細書の「脈絡膜新血管新生は予後の劇的な悪化を伴うので、本発明のVEGF拮抗剤は、AMDの重篤性の緩和において特に有用であると思われる」との記載部分から、当業者が、hVEGF拮抗剤が脈絡膜の血管新生を阻害することによりAMDの治療に使用できると理解すると原告の主張は、採用できない。

イ 原告は、本願明細書に、hVEGF拮抗剤がhVEGFによる走行性活性、増殖活性、及び/又は血管新生活性を阻害できたとする実験結果が示されていること、脈絡膜の血管新生では、血管内皮細胞が脈絡膜に移動し、そこで増殖して血管を新生するというプロセスが生じていることは、分子生物学分野での技術常識であること、血管内皮細胞の移動(遊走)はVEGFによる走行性活性、血管内皮細胞の増殖はVEGFによる細胞増殖活性、血管内皮細胞による血管新生はVEGFによる血管新生活性によるものであることに照らすならば、当業者であれば、本願明細書により、hVEGFによる走行性活性、増殖活性及び/又は血管新生活性をhVEGF拮抗剤で阻害すれば、内皮細胞による脈絡膜新血管新生が阻害され、AMDを治療できることは、十分に理解できると主張するが、原告の主張は失当である。

脈絡膜における血管新生にVEGFが関与していることは、本願の優先日当時における技術常識として確立した事項ではなく、本願明細書には、この点を明らかにする試験結果等は何ら示されていない。

よって、本願明細書の記載及び本願の優先権主張日当時の技術常識を総合することにより、hVEGF拮抗剤が、VEGF拮抗剤がAMDの治療

に有効であり、当業者が実施できる程度に明確かつ十分な情報が記載されたものと解することはできないので、原告の上記主張は前提を欠く。

ウ 原告は、本願明細書の実施例1-6は、hVEGF拮抗剤がhVEGFによる走行性活性、増殖活性、及び/又は血管新生活性を阻害できたことを明確にする実験結果であり、同記載をもって、VEGF拮抗剤がAMDの治療に有効であり、当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されたものと理解できると主張するが、失当である。

実施例2Eには、ウエルに接種された血管内皮細胞がhVEGFの存在下で増殖する活性を抗hVEGFモノクローナル抗体が抑制することが示されているが、同実験で使用された血管内皮細胞はウシ副腎皮質の毛細血管内皮細胞であって、脈絡膜の血管内皮細胞とは異なるから、同実験が、脈絡膜における血管新生の抑制を示すものとはいえない。

実施例4には、腫瘍細胞が移植されたマウスにおける腫瘍の成長を抗hVEGFモノクローナル抗体が抑制することが示され、実施例5には、ウエルに接種された腫瘍細胞に抗hVEGFモノクローナル抗体を加えて培養しても、腫瘍細胞の成長は抑制されなかったことが示されているが、これらの実験は腫瘍細胞であってヒトグリオーマ、ヒト横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫を使用したものである。これら腫瘍細胞における血管新生が抗hVEGFモノクローナル抗体によって抑制されていることが示されているとはいえるが、脈絡膜における血管新生の抑制が示されているとはいえない。

実施例6には、関節リウマチの骨液及び変形性関節症の骨液のヒトへそ血管内皮細胞の走行性に対する影響を、抗hVEGFモノクローナル抗体の有無を確認し、関節リウマチの骨液に抗hVEGF抗体を加えた場合、ヒトへそ血管内皮細胞の走行性が抑制されたことが示されているが、使用された血管内皮細胞はヒトへそ血管内皮細胞であって、脈絡膜の血管内皮細胞ではないから、同実験が、脈絡膜における血管新生の抑制を示すものとはいえない。

本願明細書の実施例は、これらの実験で使用された血管内皮細胞の増殖活性若しくは走行活性、又は腫瘍細胞の血管新生にVEGFが関与することが示されるとはいえるが、VEGFの脈絡膜における血管新生に対する作用を示すものではなく、上記実施例により、脈絡膜における血管新生とVEGFの関係を示したとはいえない。⇒実施例の証拠では、脈絡膜の実験では無いので、脈絡膜における血管新生とVEGFの関係を示していない。

よって、本願明細書に、hVEGF拮抗剤がhVEGFによる走行性活性、増殖活性、及び/又は血管新生活性を阻害できたことに関する実施例が記載されていても、同実施例から、hVEGF拮抗剤のAMDに対する治療作用が裏付けられたとはいえず、原告の主張は採用できない。⇒拮抗剤から、AMDの治療までの説明がつかない、と認定。

5. コメント

後出しの効果を、特許要件を満たすために使おうとするのは困難であるとの判断？論理のつながり的証明(近い遠い論的)には後出しの効果をええそうも無い、なぜなら当初の明細書へのつながりの説明が必要だから。後出しの効果を非自明の証明という観点で使うこともあるが、その場合は使えるのかに疑問あり？判決では、10年後の後出しとの判断は在るものの、技術レベルとの関係で後だし効果は認められなかった。甲9の優先日前の存在という特別な理由があった。技術レベルとの関係では後出し効果も参酌の対象となるような雰囲気があるが、今回、裁判所は全く後出しを認めていない。本出願に対応する米国出願等は、請求項の範囲は異なるが、成立している。

担当：中筋、庄司、大杉