

動脈硬化予防剤の進歩性事件

(進歩性に関する審決取消訴訟・知財高裁判決)

本判例は、対象化合物が同じACE阻害剤であり、ACE阻害剤において血管内皮の収縮・拡張機能改善等という効果は公知であるから、該医薬用途への対象化合物への適用は容易想到という特許庁論理を引っ繰り返した判例で、医薬用途発明の進歩性判断について参考となります。

平成25年(行ケ)第10209号(H26年09月10日判決言渡、口頭弁論終結日H26年8月27日)

原告:カルピス株式会社 代理人弁護士 熊倉禎男,富岡英次,相良由里子,小和田敦子,弁理士箱田篤,滝澤敏雄,補佐人弁理士 小林真知
被告 特許庁長官 指定代理人 川口 裕美子他

判決 不服2011-151号事件について平成25年6月10日にした審決を取り消す。訴訟費用は被告の負担。⇒原告の勝訴判決。

裁判官 知的財産高等裁判所第2部 裁判長裁判官 清水 節,裁判官 新谷 貴昭,鈴木 わかな

1. 本件発明

1) 経緯

発明の名称:血管内皮の肥厚抑制剤及び血管内皮機能改善剤
H19年2月14日:特許出願(優先権H18.02.14JP) 特願2008-500515
H22年5月12日:拒絶理由の通知
H22年7月26日:手続補正書 特許請求の範囲の変更
H22年9月30日:拒絶査定
H23年1月5日:不服審判請求(不服2011-151号)+手続補正書
H25年6月10日:審決(請求不成立)、補正却下
審決取消訴訟を訴

2) 特許請求の範囲(本件発明) 補正後の請求項10(補正発明)

Ile Pro Pro(IPP)及び/又は Val Pro Pro(VPP)を有効成分として含有し、血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内皮の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する剤。

2. 審決の理由の要点

(1) 本件補正の適否

本件補正は、H18年改正前の特17条の2(4)(2)の特許請求の範囲の減縮を目的とするものに該当する。
(2)補正発明の独立特許要件の有無

a. 引用発明(特表2003-513636号公報)には、以下の記載

「IPPand/orVPPを抗高血圧性ペプチドとして含有し、ACE阻害活性を示す、抗高血圧剤。」:主成分IPPand/orVPPはACE阻害剤として公知。補正発明と引用発明との一致点は、薬剤、主成分が同一。相違点は、薬剤の用途が、補正発明は「血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内皮の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する剤」、引用発明は「ACE阻害活性を示す、抗高血圧剤」である点。

b. 引例2(臨床医薬18(12)20021281-1286)は、ACE阻害剤であるシザプリルが内皮依存性の血管拡張能を向上させること、引例3(The American J. of Cardiology 80,19971594-1597)は、ACE阻害剤のキナプリルが血管拡張作用に関連する内皮依存性の冠動脈血流応答を改善することが、記載される。引例2及び3に接した当業者は、複数のACE阻害剤において、①内皮依存性の血管拡張能の向上又は②血管拡張作用に関連する内皮依存性の冠動脈血流応答の改善が確認されていたことを知ることができる。

c. 引例4(Science 245186-188)には、シザプリルの連続処理を受けた動物において、血管内皮の損傷後の新生内皮形成が減少し、内腔の肥厚をもたらさずに健全が保たれていたことが記載され、引例4に接した当業者は、シザプリルが新生内皮形成抑制作用、即ち血管内皮の肥厚抑制作用を有することを知ることができる。引例5(TherapeuticResearch 20(9)199919-27)には、①動脈硬化におけるアンジオテンシンIIの作用として、ACE阻害剤を中心に臨床的にかなり研究が進められている、②実際に人で証明されているACE阻害剤の効果として、血管壁肥厚の抑制と改善、内皮細胞機能の改善及び再

梗塞の予防が記載されており、これに接した当業者は、血管壁肥厚の抑制と改善、内皮細胞機能の改善というACE阻害剤の効果は臨床研究により証明されていることを知ることができる。

d. 結論 引用発明及び引例2-5を併せ見た当業者が、引用発明においてACE阻害活性を有することが確認されるIPPand/orVPPを、血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内皮の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する剤として用いることに、格別の創意を要したものとはいえない。本願明細書の記載を検討しても、補正発明が、当業者が引用例の記載から予測し得ない優れた効果を奏し得たともいえない。

3. 裁判所の判断

結論: 審決は、本願優先日当時の技術常識の認定を誤り、引用発明と引例2-5との組合せにより補正発明の進歩性を否定した点について誤りがあり、取消しを免れない。

1) 補正発明と引用発明の対比

(1) 補正発明は、①血管内皮機能の改善により、動脈硬化等の予防が期待でき、②血管内皮の肥厚抑制により、アテローム性動脈硬化発症の予防等が期待できるという背景技術を前提に、主に動脈硬化の予防の目的で、血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内皮の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する安全性に優れた剤の提供を技術課題とし、実施例等により、IPP/VPPがこれらの作用を有する事実の確認から、IPPand/orVPPを有効成分として含有し、上記作用のうち少なくとも一方の作用を有する剤を、上記課題を解決するための手段としたものである。

(2) 引用発明は、①ACE阻害剤が抗高血圧作用を有すること、②高含量の抗高血圧性ペプチドを有し、もって抗高血圧作用を有する産物の提供を目的とすること、③IPP/VPPは、いずれもACE阻害活性を有すること、④実施例に基づいて調製された発酵乳製品にはVPP/IPPがそれぞれ19mg/L、18mg/L含まれ、SHRラット及びヒトに投与の結果、いずれにおいても血圧上昇を防ぎ得ることが、また特許請求の範囲には、IPPand/orVPPを含有する生産物が記載されている。

(3) 補正発明と引用発明の対比から、両者の一致点及び相違点は、本件審決が認定したとおりであり、当事者間に争いない。

2) 取消事由について

(1) 補正発明の技術的意義に関する認定の誤り

a. 原告は、補正発明には、①IPP/VPPが血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内皮の肥厚抑制の作用を有し、その作用はACE阻害活性とは関連しないこと、②抗高血圧剤として使用されているACE阻害剤は、上記作用を有しないことを見出したという技術的意義があるにもかかわらず、審決は、同技術的意義を無視又は看過し、IPP/VPPが独自に有する上記作用をACE阻害活性以外の作用によるものとはいえないと認定した点に誤りがある、と主張する。

b. 血管内皮機能改善作用とACE阻害活性の関連性については、本願明細書等には、IPP/VPPが有する血管内皮の収縮・拡張機能改善作用及び血管内皮の肥厚抑制作用の機序や、これらの作用とACE阻害活性との関連性について何ら言及されておらず、実施例の結果によっても、その関連性の不存在を認めることまではできない。

c. 原告主張の補正発明の技術的意義のうち、IPP/VPPが血管内皮の収縮・拡張機能改善作用及び血管内皮の肥厚抑制作用を有することは認められるが、これらの作用とACE阻害活性との関連性の有無は不明であり、また、ACE阻害剤一般が上記作用を有しないとまでは認められないから、審決が、IPP又はVPPの血管内皮機能改善作用がACE阻害活性以外の作用によるものであるとまではいえない旨認定した点に誤りはない。

d. (ア) 原告は、実施例1-1、引例2,3によれば、IPP/VPPを含むケイン分解物が7日間投与で血管内皮機能改善作用を示したのに対し、シザプリル/キナプリルは6か月間投与で血管内皮機能改善作用を示し、その統計的有意確率は結果の信頼性において上記ケイン分解物よりも

劣るものであったことなどを指摘し、IPP/VPPのACE阻害活性は、シザブリン/キブリンの該活性に比べて非常に弱いものであることを考慮すると、IPP/VPPの血管内皮機能改善作用は、ACE阻害活性によるものではない旨主張するが、生体内における薬物の作用機序は非常に複雑であり、種々要因が絡み合っているから、IPP/VPPがシザブリン等のACE阻害剤に対して、短期間で血管内皮機能改善作用が見られ、in vitroにおけるACE阻害活性では前者が後者に劣っているからといって、そのことのみを理由としてIPP/VPPの血管内皮機能改善作用とACE阻害活性との関連性が不存在であると断定はできず、原告主張は採用できない。

d. (イ) 原告は、実施例1-2の結果は、IPP/VPPの示す血管内皮機能改善作用がACE阻害活性とは連動しないことを示す旨主張し、原告が実施した追加試験において、シザブリン/キブリンについてはIPP/VPPと同程度のACE阻害活性を示す濃度に調製したもので、エネブリンについては比較例1で用いた濃度の2倍、10倍に調製したものを使って実施例1-2と同様の試験を行ったところ、これらのACE阻害剤のいずれについても血管拡張度の有意な上昇は見られず、他方、IPP/VPPについては血管拡張度が有意に上昇したと述べる。しかし実施例1-2については、生体内においてIPP、VPP、エネブリンが、どの程度のACE阻害活性を發揮するかは不明であり、追加試験についても同様の問題を指摘でき、実施例1-2の結果及び追加試験の結果は、前記結論を左右するものとはとはいえない。

(2) 本願優先日当時の技術常識についての認定の誤り

原告は、審決が「引例2、3及び5によれば、ACE阻害剤が血管拡張機能や内皮細胞機能の改善効果を有することは、本願優先日前に、複数の研究に基づいて明らかにされており、相当程度確立された知見であった」旨を説示し、本願優先日当時、ACE阻害剤が血管内皮の収縮・拡張機能改善作用や血管内膜の肥厚抑制作用を有することは、引例2-5によって知られていた旨を認定した点に関し、誤りである旨主張する。

裁判所は、本願優先日当時公刊の①引例2-5、H22年7月26日付意見書に添付の参考文献、本願国際出願願書に添付された非特許文献及びその他各号証の記載内容を検討した結果、ACE阻害剤につき、血管内皮の収縮・拡張機能改善作用、血管内膜の肥厚抑制作用を有すること、又は、これらの作用を有する可能性があることを肯定する内容のものが複数存在する反面、そのような作用は確認されなかったという実験結果を報告するものも複数存在し、当業者に対する影響力、当業者の認識形成に寄与する程度においていずれが優勢であったともいえず、本願優先日当時、ACE阻害剤であれば原則として血管内皮の収縮・拡張機能改善作用又は血管内膜の肥厚抑制作用のうち少なくともいずれか一方を有するとまではいえず、個々のACE阻害剤が実際にこれらの作用を有するか否かは、実験によって確認しなければ分からないというのが、当業者の一般的認識であったと認め、本件審決認定には誤りがあると判断する。

(3) 引用発明と引例2-5との組合せの容易想到性認定の誤り

a. 補正発明と引用発明の相違点は、薬剤の用途が、前者は「血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内膜の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する剤」、後者は「ACE阻害活性を示す、抗高血圧剤」である点である。

b. (ア) 引例2-4には、ACE阻害剤であるシザブリン、キブリン、カブリンを、本態性高血圧症や内皮機能障害の疾患を有するヒト、バルカテール処理によって頸動脈の内皮剥離、損傷を受けたラットに投与した実験の結果、血管内皮の拡張能の向上、血管内膜の肥厚抑制等が見られた旨が記載され、**引例5**には、血管壁肥厚の抑制と改善、内皮細胞機能の改善等がACE阻害薬の効果としてヒトで証明されている旨が記載されている。これらの記載から、シザブリン等のACE阻害剤を人体や動物に投与した実験において、血管内皮の機能改善作用、血管内膜

の肥厚抑制作用が確認されたことを読み取ることができる。

c. (イ) 本願優先日当時、上記と異なる実験結果を示す複数の技術文献が存することから、ACE阻害剤であれば原則として血管内皮の収縮・拡張機能改善作用又は血管内膜の肥厚抑制作用のうち少なくともいずれか一方を有するとまではいえず、個々のACE阻害剤が実際にこれらの作用を有するか否かは、各別の実験によって確認を要するというのが、当業者の一般的認識であった。

d. (ウ) 性質、構造において、IPP/VPPと、引例2-5に記載されたシザブリン等のACE阻害剤との間には、大きな差異が存在し、他方、IPP/VPPと上記ACE阻害剤との間に、ACE阻害活性を有すること以外に特徴的な共通点はない。

a) ACE阻害活性について、シザブリン等は典型的なACE阻害剤であるのに対し、IPP/VPPは該活性を有しているが、その強度は典型的なものに比しかなり弱い。本件に証拠として提出されている公刊物中には、IPP/VPPをACE阻害剤として紹介する記載は見当たらない。

b) 由来について、IPP/VPPは、トバブチドでそのアミノ酸配列は、乳カバク質であるβ-カゼイン及びκ-カゼインのアミノ酸配列に存在する。IPP/VPPは、乳酸菌のプロテアーゼ及び数種のペプチダーゼによりカゼインから生成すると推定され、酸乳、発酵乳等から得られる、天然由来の化合物である。シザブリン等のACE阻害剤は、いずれも人工作出化合物である。

c) 化合物の構造においてIPP/VPPとシザブリン等のACE阻害剤とは、前者には、後者が有する特徴構造がないなど大きな差異がある。

e. 容易想到性 本願優先日当時の当業者の一般的な認識に鑑みれば、当業者が、ACE阻害活性の有無に焦点を絞り、引用発明においてIPP/VPPがACE阻害活性を示したことをのみをもって、引例2-5に記載されたACE阻害剤との間には、ACE阻害活性の強度及び構造上の差異など種々の相違があることを捨象し、IPP/VPPも上記ACE阻害剤と同様に、血管内皮の機能改善作用、血管内膜の肥厚抑制作用を示すことを期待して、IPP及び／又はVPPを用いることを容易に想到したとは考え難い。

また、当業者が、引用例2-5に接し、前記一般的な認識によれば必ずしも奏功するとは限らないとはいえ、ACE阻害活性を備えた物質が上記作用を示すか否か試行することを想起したとしても、前述したとおり、IPP/VPPは、性質、構造において上記ACE阻害剤と大きく異なり、特にIPP/VPPのACE阻害活性は上記ACE阻害剤よりもかなり低いものといえるから、試行の対象としてIPP及び／又はVPPを選択することは、容易に想到するものではないというべきである。

以上から引用発明と引例2-5とを組み合わせる補正発明を想到することは容易とはいえず、本件審決が、「相当程度の確立した知見」を前提として、引用発明と引例2-5とを組み合わせ、これらを併せ見た当業者であれば、引用発明においてACE阻害活性を有することが確認されたIPP及び／又はVPPを、血管内皮の収縮・拡張機能改善及び血管内膜の肥厚抑制の少なくとも一方の作用を有する剤としていることに、格別の創意を要したものとはいえないと判断した点は誤りである。

4. コメント

裁判所は、本願優先日当時における技術常識のレベル認定のため、追加文献を引用し、審決の説示を認定誤りとした。この判断は、ACE阻害剤というどんぶりでの判断を構造までも考慮せよという、妥当な観点で成り立っており、技術常識レベルの認識を、原告・被告の其々の主張を支持する文献がある場合の判断の仕方として参考にすべきと考える。

担当：中筋、庄司、大杉