

化学・材料特許判例紹介
～相違点の容易想到性の判断～
平成30年（行ケ）第10116号

原告：ニプロ株式会社

被告：イーライ リリー アンド カンパニー

2019年12月18日

執筆者 弁理士 廣田由利

葉酸代謝拮抗剤（抗がん剤：MTA）である医薬と併用する葉酸及びビタミンB₁₂の用量及び用法と、処方の効果を発明特定事項とする医薬の発明（特許第5469706号）の新規性及び進歩性の有無が、有効審決の審決取消訴訟で争われた。本件発明と主引例の発明とは、ビタミンB₁₂の有無で相違する。

優先日当時に臨床試験で特許発明の内容が実施されていたが、葉酸及びビタミンB₁₂の用量や「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持」という効果の内容が文書に記載されていた、又は口頭で述べられたという証拠はなく、知財高裁は、特許発明は新規性を有するとした。

また、知財高裁は、ホモステイン値の低下とMTAの毒性の発現の抑制との相関関係は公知文献から読み取れないと判断し、ビタミンB₁₂を補充することが必要であったと当業者に認識されていたとは認められないと判断し、特許発明は進歩性を有するとした。

1. 手続きの経緯

被告は、平成26年2月7日、医薬に係る特許の設定登録を受けた（特許第5469706号。）

原告は、平成26年12月27日に本件特許の無効審判を請求したところ、特許庁は、平成30年7月4日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との本件審決を行った。原告は、知財高裁に審決取消訴訟を提起した。

2. 本件発明の要旨

本件の請求項1（本件発明1，請求項1のみ記載）は、以下の通りである。

「【請求項1】葉酸及びビタミンB₁₂と用いられる、ペメトレキセート二ナトリウム塩（以下、「LY231514 (MTA)」という）を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

- a. 有効量の該医薬を投与し；
- b. 葉酸の0.3mg～5mgを、該医薬の投与前に投与し；そして、
- c. ビタミンB₁₂の500μg～1500μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、上記医薬。」

MTAは、複数の葉酸依存型酵素の阻害作用を有する新規の葉酸代謝拮抗剤である。MTAについては抗腫瘍効果が実証されている。

3. 本件審決の理由の要点

(1)無効理由1（進歩性の欠如）について

ア. 甲1（特開平5-97705号公報）には、

「葉酸を活性成分とする毒性緩和剤と用いられる、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、

下記レジメで投与される医薬：

有効量の該医薬を投与し、

葉酸の約0.5mg/日～約30mg/日を、該医薬の投与前に投与し、

該レジメは、該医薬の治療効果を維持したままその毒性を減少させることを特徴とする、上記医薬。」の発明（甲1発明）が記載されている。

イ. 本件発明1と甲1発明との対比及び相違点についての判断

[相違点1]

本件発明1では、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤として「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いるのに対し、甲1発明では、「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いていない点。

[相違点2]

本件発明1の医薬は、さらにビタミンB₁₂と共に用いるのに対し、甲1発明の医薬は、ビタミンB₁₂と共に用いていない点。

[相違点3]

本件発明1では、さらにビタミンB₁₂を「ビタミンB₁₂の500μg～1500μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与」という特定の用法・用量で投与するのに対し、甲1発明では、ビタミンB₁₂を上記特定の用法・用量で投与していない点。

ウ. 相違点についての判断

甲1発明の「GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤」として、甲5に記載されているLY231514（MTA）を用いることは、自然に想起し得たといえる（相違点1）。

葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与すると葉酸の単独投与の場合に比してより一層血漿中ホモシステイン値が低下することは、優先日当時の技術常識といえるが、MTA又はその他の葉酸代謝拮抗剤の毒性発現を減少させるために、葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与することについては記載も示唆もない（相違点2）。

甲1発明に、ビタミンB₁₂を加えることに容易に想到し得たとはいえないから、当業者が、甲1発明に、さらにビタミンB₁₂を特定の用法・用量で組み合わせて投与する本件発明1を容易に想到し得たとはいえない（相違点3）。

(2)無効理由2（新規性の欠如）について

原告は、本件発明は、第II相臨床試験によって、優先日前に外国において公然知られた発明又は公然実施された発明であると主張している。患者は、医師に説明を求めれば、「ビタミン補給レジメン」で用いられた葉酸、ビタミンB₁₂及びペメトレキセドそれぞれの具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての臨床治験プロトコル情報を知り得る状況にあったと認められる。「ビタミン補給レジメン」が、本件発明1の「医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持」を充足するレジメンであるか否かについては、各患者から得られた結果を集約して統計処理を行って有効性や安全性を評価した結果を考察して判断されるから、患者が、優先日当時に「ビタミン補給レジメン」が、前記発明特定事項を充足し得るレジメンであるという情報について知り得る状況にあったとはいえない。

(3)審判の請求は成り立たない。

4. 知財高裁の判断

(1)無効理由1（進歩性の欠如）について（相違点2についての判断のみ記載する）

ア. MTAと葉酸の併用等に関する公知文献

葉酸補充療法がMTAの用量漸増を可能にすることを示している（甲2）。

イ. MTAとホモシステイン値に関する公知文献

ビタミンB₁₂あるいは葉酸の何らかの機能の欠如は、ホモシステインをメチオニンに変換する、メチオニンシンターゼを通じた流れを結果として減少させ、ホモシステインの血漿レベルを増加させる。処置前の血漿のホモシステインの測定はMTAの毒性を予想する感度の高い方法である（甲5）。

ウ. 葉酸の代謝やそれと関連するビタミンB₁₂の作用等についての技術常識

ホモシステイン値は葉酸又は/及びビタミンB₁₂が欠乏した場合に上昇し、葉酸とビタミンB₁₂を組み合わせると、葉酸だけを投与する場合に比して、より確実にホモシステイン値を低下させることができる。優先日当時、西洋人において、1日当たり、0.5～5mgの葉酸及び約0.5mgのビタミンB₁₂を補充することにより、血中ホモシステイン濃度が、1/4～1/3減少することが期待できるとされていた（甲8～16）。

エ. 相違点2が容易想到といえるかどうかについて

①いずれの公知文献にも、MTAの抗腫瘍活性を維持しつつ毒性を低減させるという目的のためには葉酸補充だけでは不十分であるとする指摘はない。

②葉酸とビタミンB₁₂を併せて投与すると、葉酸単独投与の場合に比して、より確実にホモシステイン値を低下させることができることが知られていたが、以下のa、bからすると、これにより、甲1発明にビタミンB₁₂を投与することを組み合わせることは動機付けられない。

a. 各公知文献が指摘しているのは、ベースライン時のホモシステイン値がMTAの毒性発現を予測させる指標であったということだけであり、原告が主張するような「ベースライ

ン時のホモシステイン値を低下させておくとMTAの毒性発現が抑制される」ということまでは読み取れない。葉酸の機能している状態と血漿ホモシステイン濃度とは、非線形的な逆相関を示す旨記載している文献（甲115）もある。

b. 葉酸又はビタミンB₁₂の欠乏により上昇するホモシステイン値とは異なり、指標としてのメチルマロン酸値はビタミンB₁₂の欠乏により上昇する（甲14）。甲7は、ベースライン時のホモシステイン値と毒性発現の間には相関関係があるが、メチルマロン酸値と毒性発現の間には相関関係がない旨を指摘していたから、当業者は、むしろ、葉酸を補充する方向へと進むものと推認される。ビタミンB₁₂の投与は葉酸単独投与に比して葉酸の機能的状態（葉酸がテトラヒドロ葉酸として代謝に関与する状態）の改善により資するといえるが、具体的にどの程度葉酸の機能的状態に影響を与えるかは本件証拠上不明である。がん患者における葉酸の機能的状態を正常化するためには、葉酸を外部から補充するだけでは不十分であり、ビタミンB₁₂を補充することが必要であったと優先日当時に当業者に認識されていたとは認められない。

従って、相違点2は、容易想到なものではない。

(2)無効理由2（新規性の欠如）について

本件臨床試験は、抗がん剤としてのMTAについて行われたものであり、本件臨床試験中で用いられた葉酸及びビタミンB₁₂を投与するMTA療法におけるMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の投与量、投与の時期、投与経路は、本件発明1～17に含まれると認められる。

ICH-GCPガイドラインは、インフォームドコンセントの同意書面等に「治験の目的」、「治験における処置の内容」、「治験の手順」、「合理的に期待できる利益」について記載すべきと規定している。ICH-GCPガイドラインの規定から、患者に対し、投与する抗がん剤がMTAであり、葉酸及びビタミンB₁₂が併用投与されるという情報が提供されたと推認できるが、「治験の目的」等について、どこまで情報を開示すべきかについて明示的な定めがないし、臨床試験が実施された諸外国で、どのような法令や実務があったかについては明らかではない。「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持を特徴とすること」まで同意書面等に記載されていたとは認められない。

ICH-GCPガイドラインには「患者らが満足するまで質問に回答しなければならない」という規定があるが、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持」という情報を含む全ての情報が患者らの求めに応じて医師から患者らに提供される体制が構築されていたと認めることはできず、実際にそれらの情報が患者らの求めに応じて医師から提供されたと認めることはできない。

その他、臨床試験において、患者らが本件発明の内容を知ったとか、知り得る状態にあったというべき事実は認められない。

したがって、本件臨床試験において、本件発明が「公然知られた」とか「公然実施された」と認めることはできない。

(3)原告の請求は棄却する。

5. 考察

(1)本件及び親出願も、請求項1の発明は、葉酸及びビタミンB₁₂の用量及び用法、並びに「医薬の毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持」という処方の効果に係る発明特定事項を有する。

(2)今回、知財高裁は、無効理由1に対し、ホモシステイン値はMTAの毒性発現を予測する指標であり、「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくとMTAの毒性発現が抑制される」ということまでは読み取れないと判断している。また、ビタミンB₁₂の補充に否定的な文献も挙げ、「ビタミンB₁₂を補充することが必要であったと優先日当時に当業者に認識されていたとは認められない」と判断している。

(3)化学の分野に限らないが、作用機序等についての見解が相反する文献が存在することも多い。実験を重ねることで、従来不可能とされていたことが可能になり、従来技術常識が覆ることも多い。少数派の不利な文献により、裁判所の判断が左右される虞もある。

明細書に作用機序、メカニズムを記載することにより、進歩性を主張できることがあるが、審査、裁判の段階で不利にならないように十分注意する必要がある。請求項に効果、作用的な記載をする場合は、権利行使をする際に不利にならないように注意する。

(4)無効理由2については、知財高裁は、臨床試験のMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の投与量、投与の時期、投与経路は、本件発明1～17に含まれると認めている。しかし、「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持」まで同意書面等に記載されていたとは認められず、医師が患者に知らせたとは認められないとしている。将来のガイドラインの変更により、処方、効果等が文書で明示されるようになる可能性はある。

出願人の立場からは、出願時に臨床試験についても調査した方がよいと考える。

以上