

化学・バイオ特許判例紹介
～進歩性（予測できない顕著な効果）の判断～

令和2（行ケ）10004

原告：旭化成ファーマ株式会社

被告：沢井製薬株式会社

2021年12月23日

執筆者 弁理士 鶴川智子

1. 概要

本件は、旭化成ファーマの有する「骨粗鬆症治療剤ないし予防剤」に関する特許に対し、医薬品後発メーカーである沢井製薬が特許無効審判を請求したところ、特許庁が無効審決を下したことから、これに不服の旭化成ファーマが提起した審決取消訴訟である。

知財高裁は、本件発明は当業者が予測をすることができなかつた顕著な効果を奏するものであると認めることはできず、当業者が容易に想到し得たものであるとして、原告の請求を棄却した。

2. 手続きの経緯

原告は、発明の名称を「骨粗鬆症治療剤ないし予防剤」とする発明について、平成30年1月19日、特許権の設定登録（特許第6274634号、請求項の数2）を受けた。

被告は、平成30年6月12日、本件特許の請求項1及び2に係る発明について特許無効審判を請求した。特許庁が令和元年8月6日に本件特許の請求項1及び2に係る発明についての特許を無効にするとの審決の予告をしたところ、原告は、同年10月11日付けで本件特許の請求項1及び2に係る特許請求の範囲を訂正する訂正請求を行った。

特許庁は、令和元年12月11日、本件訂正を認めた上で、「特許第6274634号の請求項1に係る発明についての特許を無効とする。」との審決を行った。

原告は、知財高裁に本件審決の取消しを求める審決取消訴訟を提起した。

3. 本件発明の要旨

本件訂正後の本件特許の請求項1の発明（以下「本件発明」という。なお、請求項2は本件訂正により削除された。）は、以下の通りである。

1回当たり200単位のヒトPTH（1-34）又はその塩が週1回投与されることを特徴とする、ヒトPTH（1-34）又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療剤ないし予防剤であつて、下記（1）～（4）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者を対象とする、骨折抑制のための骨粗鬆症治療剤ないし予防剤；

- (1) 年齢が65歳以上である
- (2) 既存の骨折がある
- (3) 骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度I度以上である
- (4) クレアチニンクリアランスが50以上80未満ml/minである腎機能障害を有する。

審決における甲7発明の認定、本件発明との一致点及び相違点は、次のとおりである。

(1) 甲7発明の認定

ヒトPTH(1-34)の200単位を毎週皮下注射する、ヒトPTH(1-34)を有効成分として含有する骨粗鬆症治療剤であって、厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された、年齢範囲が45歳から95歳の被検者のうち、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義し、スコアの合計が4以上の場合の患者であって、2mg/dlより高い血清クレアチニン又は30mg/dlより高いBUNによって示される腎機能が低下している患者は除外された患者に投与される、骨粗鬆症治療剤。

(2) 本件発明と甲7発明との一致点

1回当たり200単位のヒトPTH(1-34)又はその塩が週1回投与されることを特徴とする、ヒトPTH(1-34)又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、特定の骨粗鬆症患者に投与されることを特徴とする、骨粗鬆症治療ないし予防剤。

(3) 本件発明と甲7発明との相違点

ア 相違点1

特定の骨粗鬆症患者が、

本件発明では

「下記(1)～(4)の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者

- (1) 年齢が65歳以上である
- (2) 既存の骨折がある
- (3) 骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度I度以上である
- (4) クレアチニンクリアランスが50以上80未満ml/minである腎機能障害を有する」であるのに対し、

甲7発明では、

「厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された、年齢範囲が45歳から95歳の被検者のうち、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義し、スコアの合計が4以上の場合の患者であって、2mg/dlより高い

血清クレアチニン又は30mg/dlより高いBUNによって示される腎機能が低下している患者は除外された患者」

である点

イ 相違点2

骨粗鬆症治療剤ないし予防剤が、本件発明では、「骨折抑制のための」ものであることが特定されているのに対し、甲7発明では、そのような特定がない点

審決は、相違点1及び相違点2に係る本件発明の構成は、いずれも当業者が容易に想到し得たものであるから、本件発明が容易に発明できると判断した。

4. 争点

訴訟での争点は、本件発明の進歩性判断の妥当性である。

5. 知財高裁の判断（筆者にて適宜抜粋，下線）

（2）相違点1の容易想到性について

エ 本件4条件について

（ア）本件3条件について

本件条件（2）及び本件条件（3）は、上記①と同じであるから（既存の骨折」は「非外傷性骨折」を含む。）。当業者が甲7発明の200単位週1回投与の骨粗鬆症治療剤を投与する骨粗鬆症患者を本件条件（2）及び本件条件（3）で選別するのには何ら困難を要しない。

また、…骨粗鬆症は、加齢とともに発生が増加するとの技術常識があり、高齢者は加齢を重ねた者であるのは明らかであるところ、高齢者を65歳以上の者とするのは常識的なことであり、…したがって、これらを参酌し、骨粗鬆症による骨折の複数の危険因子として、低骨密度及び既存骨折に並んで年齢が掲げられていることに着目して投与する骨粗鬆症患者を65歳以上として、本件条件（2）及び本件条件（3）に加えて本件条件（1）のように設定することはごく自然な選択であって、何ら困難を要しない。

そうすると、甲7発明に接した当業者が、投与対象患者を本件3条件を全て満たす患者と特定することは、当業者に格別の困難を要することではない。

（イ）本件条件（4）について

a …骨粗鬆症と腎機能障害の罹患率はいずれも加齢とともに増加することや、大規模な疫学研究では骨粗鬆症女性の85%が軽度から中等度の腎機能障害を有していたことが知られていたから…、重度の腎機能障害患者を除くと明記された甲7文献の記載に接した当業者であれば、甲7発明の投与対象患者に軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者が相当程度含まれていると認識することは明らかといえる。

さらに、…骨粗鬆症治療薬についても腎機能障害を有する患者における安全性の確認が求められていたことが明らかであるから、甲7発明に接した当業者が、投与対象患者

の腎機能に着目することは、当業者が当然に行うべきこととして格別なものではない。

b ここで、クレアチンクリアランスは、糸球体濾過値（GFR）をクレアチニンをマーカーとして測定したものであるところ…、甲10文献では、「軽度」の腎機能障害を有する患者は、「GFR 50～79ml/分」の患者であると定義され、クレアチンクリアランスが50ないし79ml/分である患者を、軽度腎機能障害を有する患者としている。また、…審議結果報告書（甲15）には、腎機能障害の程度を、クレアチンクリアランスを指標として、この値に沿って、「80以上」、「50以上80未満」、「30以上50未満」及び「30未満」と区分している…。

そうすると、甲7発明の投与対象患者の中から、腎機能障害の程度をクレアチンクリアランスの値で表して、「50以上80未満ml/10min」の者をその投与対象とすることは、当業者であれば何ら困難を要しないものである。

c 以上のとおりであるから、甲7発明の骨粗鬆症治療剤の投与対象患者を本件条件（4）を満たす者とすることは、当業者にとって格別困難を要することとはいえない。

（3）相違点2の容易想到性について

…骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大した骨疾患であり、骨粗鬆症の治療の目的は骨折を予防することであり、「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するとの技術常識があったのであるから、当業者は、骨密度の増加は骨折の予防に寄与すると理解するというべきである。

そうすると、甲7文献には、「ここに挙げた薬剤を投与することによって骨密度（BMD）が増加するため、骨折予防は飛躍的に進歩した」…と骨密度の増加が骨折予防に寄与することが記載され、その上で、48週で骨密度を8.1%増大させたことが開示されているのであるから…、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を骨折抑制のためのものとすることは、当業者が容易に想到できたものである。

（4）効果について

発明の効果が予測できない顕著なものであるかについては、当該発明の特許要件判断の基準日当時、当該発明の構成が奏するものとして当業者が予測することのできなかつたものか否か、当該構成から当業者が予測することのできた範囲の効果を超える顕著なものであるか否かという観点から検討する必要がある（最高裁判所平成30年（行ヒ）第69号令和元年8月27日第三小法廷判決・集民262号51頁参照）。もともと、当該発明の構成のみから予測できない顕著な効果が認められるか否かを判断することは困難であるから、当該発明の構成に近い構成を有するものとして選択された引用発明の奏する効果や技術水準において達成されていた同種の効果を参酌することは許されると解される。

前示のとおり、本件発明の構成は容易想到であるが、これに対し、原告は、…本件発明は、本件3条件を全て満たす患者に対する顕著な骨折抑制効果（以下「効果①」という。）、②本件条件（4）を満たす患者に対する副作用発現率と血清カルシウムに關す

る安全性が腎機能が正常である患者と同等であるという効果（以下「効果②」という。）及び③BMD増加率が低くてもより低い骨折相対リスクが得られるとの効果（以下「効果③」という。）を奏し、これらの効果は、当業者が予測をすることができなかった顕著な効果を奏するものである旨主張する。

以下、これらの効果について検討する。

ア 効果①について

（イ）…すなわち、効果①を確認するためには、高リスク患者に対する骨折抑制効果と低リスク患者に対する骨折抑制効果とを対比する必要があるが、前記1のとおり、本件明細書には、実施例1において、高リスク患者では、100単位週1回投与群における新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折発生率は、いずれも実質的なプラセボである5単位週1回投与群における発生率に対して有意差が認められるが、低リスク患者では、100単位週1回投与群における新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折の発生率は、いずれも、5単位週1回投与群における発生率に対して有意差が認められなかったと記載されているのとどまる。

ここで、低リスク患者の新規椎体骨折についていえば、100単位週1回投与群11人と5単位週1回投与群10人について、それぞれ、ただ1人の骨折例数があったというものであり、また、椎体以外の部位の骨折は、上記5単位週1回投与群について、ただ1人の骨折例数があったというものであって、有意差がなかったことが、症例数が不足していることによることを否定できない。このように、低リスク患者において、100単位週1回投与群の新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折の発生率が5単位週1回投与群のそれらの発生率に対して有意差がなかったとの結論が、上記のような少ない症例数を基に導かれたことからすると、高リスク患者における骨折発生の抑制の程度を低リスク患者における骨折発生の抑制の程度と比較して、前者が後者よりも優れていると結論付けることはできない。

以上によれば、効果①は、本件明細書の記載に基づかないものというべきである。

（ウ）原告は、効果①を明らかにするものとして、甲56証明書及び甲57証明書を提出する。

しかしながら、本件明細書の記載から、高リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果が、低リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果よりも高いということを理解することができず、また、これを推認することもできない以上、効果①は対外的に開示されていないものであるから、上記各実験成績証明書を採用して、効果①を認めることは相当ではない。

仮に、上記各実験成績証明書を参酌するにしても、本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）のグループと、本件3条件の全部又は一部を満たさない患者（低リスク患者）のグループのうちごく一部のグループとを比較しているものにすぎないから、本件3条件の効果が明らかになっているとはいえない。

(エ) 以上によれば、いずれにしても効果①を認めることはできないから、その他の点について判断するまでもなく、効果①を予測することのできない顕著な効果という余地はない。

イ 効果②について

…甲10文献の記載によると、PTH製剤であるテリパラチドの20 μ g又は40 μ gの連日投与について、PTHによる腎臓に関連する有害事象の発生率は、腎機能が正常、軽度障害、中等度障害のサブグループのいずれでも一貫しており、また、軽度から中等度の腎機能障害者と健常被験者の間には、あらゆる薬物動態パラメータに有意な差がないことが知られており、薬物動態パラメータは、薬物の薬理効果や有害反応の発現強度の指標であるといえるから、PTHに関して軽度又は中等度の腎機能障害を有する者と腎機能が正常である者との間には、薬物の有害反応の発現強度も異ならないものと理解できる。

また、原告は、甲7文献では、腎機能正常者と腎機能障害者との間での比較は行われておらず、腎機能障害者においてPTH200単位週1回投与の際の安全性は不明であった旨主張するが、…当業者であれば、甲7発明の投与対象患者に軽度から中等度の腎機能障害を有する患者が含まれていると認識するといえるところ、甲7文献には、200単位投与群も含めて重篤な有害事象は認められなかったこと…、200単位投与群においても投与開始から48週目までの血清カルシウム値の平均値は10.6mg/dlよりも低い値で推移していることが見て取れる(図2)のであるから、当業者は、PTH200単位の投与についても、軽度又は中等度の腎機能障害者における安全性と、腎機能正常者における安全性とは同程度であると予想するものと解され、甲7文献において腎機能正常者と腎機能障害者での比較が行われていないことは、この予想を何ら左右しない。そうすると、効果②は、甲7発明と用量・用法・有効成分等が同じである本件発明の構成から当業者が予測し得る範囲内のものというべきである。

ウ 効果③について

原告は、PTHの連日投与から想定されるBMD増加率に対する骨折相対リスクと対比して、BMD増加率が低くてもより低い骨折相対リスクが得られるとの効果が生ずるとして、これを本件発明の予測できない顕著な効果とするが、本件明細書には、PTHの連日投与から想定されるBMD増加率と骨折相対リスクとの関係を記載した部分は見当たらず、上記主張は、明細書に記載されていない効果を主張するものであって失当というほかない。

エ そのほか原告が主張するところも、前記アないしウの判断を左右するものではないから、効果の程度等につき更に検討を加えるまでもなく、本件発明が、当業者が予測をすることができなかった顕著な効果を奏するものであると認めることはできない。

(5) 小括

以上のとおりであるから、相違点1及び相違点2に係る本件発明の構成は、いずれも

当業者が容易に想到し得たものである。

6. 考察

本件判決では、本件発明の構成が容易想到であり、その効果が予測できない顕著な効果を奏するものであると認めることはできないとして進歩性が否定された。発明の構成が容易想到である場合に、その効果が予測できない顕著なものであると認められることは極めて稀であり、進歩性に関する発明の効果の判断が厳しいものであると改めて感じる事件である。

本件では、原告の主張した効果①～③について、効果②は当業者が予測し得る範囲内のものであると判断され、効果①③は明細書の記載に基づかないものであると判断された。効果①については、本件明細書の記載から読み取れないとして、いわゆる後出しデータが参酌されず、また仮に後出しデータを参酌するにしても、ごく一部の比較にすぎず、本件3条件の効果が明らかになっているとはいえないと判断された。

実務において、出願時にあらゆる引用発明を想定し比較となるデータを準備する事は困難であり、当初明細書において想定し得ない引用発明と対比した効果が読み取れる程度の記載を求められることは、非常に厳しいものであるといえる。少なくとも出願時に把握できる引用発明については、その対比効果が主張できるような記載を含ませることで、将来の対応の幅が広がるであろうと筆者は考える。

なお、旭化成ファーマの有する他の複数の関連特許に対しても、沢井製薬が無効審判を請求しており、現在の所それらいずれの事件も旭化成ファーマが敗訴している。残る事件の判決にも注目したい。

以上