

ハーセプチン用法・用量特許事件

——進歩性の判断における事後的な実験データの参酌——

浅 見 節 子*

抄 録 用法・用量に特徴を有する医薬発明については、審査基準の改訂により、用法・用量が公知のものと相違する場合には新規性が肯定されるとされ、特許の取得が可能となった。しかしながら構成は容易想到とされることが多く、進歩性が肯定されるためには効果の顕著性を示す必要がある。本事件は知財高裁において、構成は容易想到とされ、事後的に提出された実験データが参酌されず、効果も顕著なものではないとして進歩性が否定された。本稿では、事後的に提出された実験データの参酌に関して、判決や審査基準などを検討することにより本判決の判断は妥当なものとして結論付け、また、用法・用量に特徴を有する医薬発明のその他の判決を紹介し、効果が顕著なものではないとして進歩性が否定される判決が多いことを示した。今後はAI技術などの発展により、シミュレーションデータに基づく発明が増えることが予想されるが、その際の効果の取扱いについても検討を行った。

目 次

1. はじめに
2. 事案の概要
 - 2.1 経 緯
 - 2.2 本件発明の概要と引用発明との相違点
 - 2.3 審決の概要
3. 判決の概要
 - 3.1 構成について
 - 3.2 効果について
4. 検 討
 - 4.1 用法・用量に特徴を有する医薬発明の審査の運用
 - 4.2 本件の検討
 - 4.3 事後的に提出された実験データの参酌について
5. 実施可能要件について
6. 用法・用量に特徴を有する医薬発明の判決
 - 6.1 ハーセプチン事件②
 - 6.2 その他の判決
 - 6.3 小 括
7. まとめ
8. おわりに

1. はじめに

用法・用量に特徴を有する医薬発明については、2009年の審査基準の改訂により、用法・用量が公知のものと相違する場合には新規性が肯定されるとされ、特許の取得が可能となった。しかしながら、構成は容易想到とされることが多く、進歩性が肯定されるためには効果の顕著性を示す必要がある。本事件は、無効審判の審決では進歩性が肯定されたが、知財高裁においては、構成が容易想到であり、効果も予測できない顕著なものではないとして、進歩性が否定された。用法・用量に特徴を有する医薬発明においては、効果の顕著性を示すために臨床試験の結果が必要となることが多いが、その結果が出願後に提出された場合にそれを参酌するか否かが争点の一つとなっている。

* 東京理科大学教授 Setsuko ASAMI

2. 事案の概要

知財高判平成30年10月11日（平成29年（行ケ）第10165号，第10192号）ハーセプチン事件①

本件発明は，分子標的治療薬として，HER2陽性という特定のタイプの乳がんの治療に使用されているハーセプチンを用法・用量で特定した医薬用途発明である。本件特許に対し，実施可能要件違反と進歩性の欠如を理由として無効審判が請求されたが，請求不成立となった。これに対し審決取消訴訟がなされ，判決においては進歩性についてのみ判断され，進歩性が否定され，原告の請求が認容された。

2. 1 経 緯

2011年7月8日 特許出願（特願2011-151346号（特願2001-520142号の分割出願，優先権主張1999年8月27日，2000年6月23日米国））出願人：ジェネンテック，インコーポレイテッド
2015年10月9日 特許登録（特許5818545号）
2016年6月17日 無効審判請求（無効2016-800071号）請求人：セルトリオン・インコーポレイテッド，参加人：X
2017年7月5日 審決（請求不成立）
2017年8月10日 審決取消訴訟（平成29年（行ケ）10165号）原告：X
2017年10月30日 審決取消訴訟（平成29年（行ケ）10192号）原告：セルトリオン・インコーポレイテッド
2018年10月11日 判決（請求認容）¹⁾

2. 2 本件発明の概要と引用発明との相違点

本判決においては，本件発明6の進歩性の有無を詳細に検討していることから，本件発明6（請求項6）について説明する。本件発明6は

以下のとおりである。

「抗ErbB2抗体huMab4D5-8を含有し，8 mg/kgの初期投与量と6 mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔をおいて静脈投与することにより，HER2の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物。」

本事件において，この投与方法を「8/6/3投与計画」と呼んでいる。「抗ErbB2抗体huMab4D5-8」は抗HER2抗体とも呼ばれ，一般名はトラスツズマブ，商品名はハーセプチンである。

引用例2は，米国で承認されたハーセプチンの添付文書であり，1998年に公開されたものである。引用例2には，「HER2過剰発現転移性乳癌を治療するための，ハーセプチン含有する組成物であって，ハーセプチン4 mg/kgのローディング投与量とその後の週毎の2 mg/kgの維持投与量を静注投与する，組成物」が記載されている（これを引用発明2-1という）。

本件発明6と引用発明2-1との相違点は，以下のとおりである。

「抗ErbB2抗体huMab4D5-8」の「静脈投与」を，本件発明では，「8 mg/kgの初期投与量と6 mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔をおいて」行うのに対し，引用発明2-1では，4 mg/kgの初期投与量と2 mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに1週間の間隔をおいて行う（これを「4/2/1投与計画」という）点。

2. 3 審決の概要

審決における進歩性の判断の概要は以下のとおりである。

甲号証のいずれにも，4/2/1投与計画に代えて8/6/3投与計画を用いることを想起させる記載ないし示唆は見出せず，そのようにして

も4/2/1投与計画より投与頻度が少ないにもかかわらず、本件特許明細書に示される36週間程度のような長期間にわたり、血中濃度が維持されて治療効果が持続的にもたらされ、かつ重篤な副作用は生じないであろうことは、当業者といえども予期し得たこととはいえない。

そして、本件発明は、相違点に係る8/6/3投与計画の用法・用量を具備することにより、実際に採用されている投与計画より少ない投与頻度（投与間隔：3週間）であっても、長期の投与期間にわたり有効血中濃度が維持された持続的な治療効果をもたらす得る、という予想外の優れた効果を奏するものである。

3. 判決の概要

3.1 構成について

当業者は、本件優先日当時、乳がんの治療薬を含む一般的な医薬品において、投与量を多くすれば、投与間隔を長くできる可能性があり、医薬品の開発の際には、投与量と投与間隔を調整して、効能と副作用を観察すること、抗がん剤治療において、投与間隔を長くすることは、患者にとって通院の負担や投薬時の苦痛が減ることになり、費用効率、利便性の観点から望ましいということを技術常識として有していたものである。

そして、引用例2には、本件抗体の薬物動態を観察するに当たり、本件抗体が週1回10～500mgの短持続期間の静脈注入が行われた旨記載されている。ここで、週1回10～500mgの投与は、患者の体重が60kgの場合は0.167～8.33mg/kg、70kgの場合は0.143～7.14mg/kgに相当する。そうすると、引用例2には、本件抗体を週1回8mg/kg程度までの投与量で投与できることは、示唆されているといえる。

また、引用例2には、本件抗体の臨床試験において、本件抗体の毎週の投与と化学療法剤の

3週間ごとの投与を組み合わせるという治療方法が記載されている。さらに、本件抗体の薬物動態として、本件抗体は投与量依存的な薬物動態を示し、投与量レベルを上昇させれば、半減期が長期化する旨記載されている。

そうすると、上記のとおり技術常識を有する当業者は、引用発明2-1のとおり本件抗体を4/2/1投与計画によって投与するだけではなく、本件抗体の投与量と投与間隔を、その効能と副作用を観察しながら調整しつつ、本件抗体の投与期間について、費用効率、利便性の観点から、併用される化学療法剤の投与期間に併せて3週間とすることや、本件抗体の投与量について、8mg/kg程度までの範囲内で適宜増大させることは容易に試みるというべきである。そして、当業者が、このように通常の創作能力を発揮すれば、本件抗体を8/6/3投与計画によって投与するに至るのは容易である。

3.2 効果について

(1) 投与間隔

本件抗体を8/6/3投与計画で投与する本件発明6は、本件抗体を4/2/1投与計画で投与する引用発明2-1と比較すれば、投与間隔が3倍になっているから、患者にとって通院の負担や投薬時の苦痛が減ることになり、費用効率、利便性の観点からは、優れたものといえることができる。

しかし、本件優先日当時、抗がん剤治療において、投与間隔を長くすることが、費用効率、利便性の観点から望ましいということは、当業者にとって技術常識であったものである。そうすると、引用発明2-1と同等の治療効果を有することが認められない限り、単に投与間隔が3倍になったことをもって、本件発明6の効果が引用発明2-1と比較して予測できない顕著なものといえることはできない。

(2) 治療効果

本件明細書には、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合における、病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はないから、本件発明6の治療効果は不明であって、引用発明2-1と同等の治療効果を有するとは直ちにはいえない。

引用発明2-1と本件発明6のトラフ血清濃度（一連の薬剤投与における最少の持続した有効薬剤濃度）を比較した場合においても、引用発明2-1において維持されるトラフ血清濃度は約79 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、本件発明6では17 $\mu\text{g/ml}$ にとどまるので、本件発明6の治療効果は引用発明2-1と同等の治療効果を有するとはいえない。

なお、本件明細書には、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合における副作用の抑制効果に関する記載もないから、副作用の抑制という観点からも、本件発明6は、引用発明2-1と同等の治療効果を有するとはいえない。

よって、本件発明6が引用発明2-1と同等の治療効果を有すると認めることはできない。

(3) 事後的に提出されたデータの参酌について

本件明細書には、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合における、病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はなく、同投与計画により維持されるトラフ血清濃度はせいぜい17 $\mu\text{g/ml}$ である旨開示されるにとどまる。ハーセプチンの添付文書（第25版）に、8/6/3投与計画により維持されるトラフ血清濃度が $58.5 \pm 21.6 \mu\text{g/ml}$ 又は $71.2 \pm 23.2 \mu\text{g/ml}$ である旨記載されているとしても、同添付文書は本件優先日から15年以上も後の平成27年12月に改訂され、頒布されたものであり、効能追加も平成23年11月にされている。本件明細書には、本件発明6の効果の顕著性を判断するに当たり、同添付文書の記載を参酌すべき基礎が

ないというほかない。本件明細書に開示も示唆もない新たな効果が後日に示され、これが従来技術と比較して顕著な効果であったとしても、これを斟酌するのは相当ではない。

4. 検 討

4. 1 用法・用量に特徴を有する医薬発明の審査の運用

用法・用量に特徴を有する医薬発明については、「医薬の用法や用量を変更する研究は患者の生活の改善に役立つものであり、用法や用量を変更しても物の発明として新規性がないとしてきた運用を改めるべき」との製薬業界からの要望を受けて、2009年に特許庁は審査基準を改訂し、以下のような運用をしている²⁾。

「新規性

[用法又は用量が特定された特定の疾病への適用]

請求項に係る医薬発明の化合物等と、引用発明の化合物等とが相違せず、かつ適用する疾病において相違しない場合であっても、請求項に係る医薬発明と引用発明とが、その化合物等の属性に基づき、特定の用法又は用量で特定の疾病に適用するという医薬用途において相違する場合には、請求項に係る医薬発明の新規性は肯定される。」

「進歩性

[特定の用法又は用量で特定の疾病に適用するという医薬用途に特徴を有する医薬]

特定の疾病に対して、薬効増大、副作用低減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である。

したがって、請求項に係る医薬発明と引用発明とにおいて、適用する疾病が相違しないものの用法又は用量が異なり、その点で請求項に係

る医薬発明の新規性が認められるとしても、引用発明と比較した有利な効果が当業者の予測し得る範囲内である場合は、通常、その進歩性は否定される。

しかし、引用発明と比較した有利な効果が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものである等、他に進歩性の存在を推認できる事情がある場合は、請求項に係る医薬発明の進歩性は肯定される。」

このように、周知の課題の解決のために、用法・用量を好適化しただけでは進歩性が欠如しているとされ、引用発明と比較した有利な効果が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものであるといった場合に限り、進歩性が肯定されるという考え方が示されている。

4. 2 本件の検討

(1) 構成について

一般的な医薬品において、投与量を多くすれば投与間隔を長くできる可能性があることは技術常識であり、また投与間隔を長くすることも課題として周知である。

引用例2には、本件抗体を週1回8mg/kg程度までの投与量で投与できることが示唆されており、本件抗体の毎週の投与と化学療法剤の3週間ごとの投与を組み合わせるといった治療方法や、本件抗体は投与量依存的な薬物動態を示し、投与量レベルを上昇させれば、半減期が長期化する旨が記載されている。

これらの記載からみて、本件抗体の投与期間を、併用される化学療法剤の投与期間に合わせて3週間とすることや、投与量を8mg/kg程度まで増大させることは容易に試みることであり、当業者が、本件抗体を8/6/3投与計画によって投与するという構成に至るのは容易とした判断は妥当であると考えられる。

(2) 効果について

1) 投与間隔

投与間隔については、抗がん剤治療において、投与間隔を長くすることが、費用効率、利便性の観点から望ましいということは技術常識であったことから、本判決において、単に投与間隔が3倍になったことをもって、本件発明の効果が引用発明2-1と比較して予測できない顕著なものということとはできないとしたが、この判断は妥当なものと考えられる。

2) 治療効果

本判決では、治療効果について、本件明細書には、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はないから、本件発明6の治療効果は不明であって、引用発明2-1と同等の治療効果を有するとはいえない、と判断した。

また、出願後に頒布されたハーセプチンの添付文書(第25版)には、8/6/3投与計画により維持されるトラフ血清濃度が、4/2/1計画のものと同等の数値であることが記載されているものの、本件明細書には、本件発明6の効果の顕著性を判断するに当たり、同添付文書の記載を参酌すべき基礎がなく、これを斟酌するのは相当ではない、と判示している。このように本件では、進歩性の判断において事後的に提出された実験データを参酌するかどうか争点になっているので、この点について、さらに検討する。

4. 3 事後的に提出された実験データの参酌について

(1) 我が国の運用

事後的に提出された効果の参酌について、特許庁の審査基準には以下のように記載されている³⁾。

「意見書等で主張された効果の参酌

以下の(i)又は(ii)の場合は、審査官は、意見書等において主張、立証(例えば、実験結

果の提示) がなされた, 引用発明と比較した有利な効果を参酌する。

- (i) その効果が明細書に記載されている場合
- (ii) その効果は明細書に明記されていないが, 明細書又は図面の記載から 当業者がその効果を推論できる場合

しかし, 審査官は, 意見書等で主張, 立証がなされた効果が明細書に記載されておらず, かつ, 明細書又は図面の記載から当業者が推論できない場合は, その効果を参酌すべきでない。」

上記の記載において, 「効果が記載されている」, あるいは「推論できる」といえるのはどのような場合であるかは, 必ずしも明確でない。

事後的に提出されたデータの参酌に関して一般論を示した「日焼け止め剤組成物事件」判決(知財高判平成22年7月15日(平成21年(行ケ)第10238号), 拒絶査定不服審判の審決取消訴訟)では, 以下のように判示している。

「本願当初明細書において明らかにしていなかった『発明の効果』について, 進歩性の判断において, 出願の後に補充した実験結果等を参酌することは, 出願人と第三者との公平を害する結果を招来するので, 特段の事情のない限り許されないとすべきである。他方, 進歩性の判断において, 『発明の効果』を出願の後に補充した実験結果等を考慮することが許されないのは, 上記の特許制度の趣旨, 出願人と第三者との公平等の要請に基づくものであるから, 当初明細書に, 『発明の効果』に関し, 何らの記載がない場合はさておき, 当業者において『発明の効果』を認識できる程度の記載がある場合やこれを推論できる記載がある場合には, 記載の範囲を超えない限り, 出願の後に補充した実験結果等を参酌することは許されるというべきであり, 許されるか否かは, 前記公平の観点に立って判断すべきである。」

被告が主張した「本願発明の効果については一般的な記載に止まるものであって, 本願当初

明細書によっては, どの程度の効果を有するかについて推測し得ない」点について「日焼け止め剤組成物事件」判決では, 「被告の主張を前提とすると, 本願当初明細書に, 効果が定性的に記載されている場合や, 数値が明示的に記載されていない場合, 発明の効果が記載されていると推測できないこととなり, 後に提出した実験結果を参酌することができないこととなる。このような結果は, 出願人が出願時には将来にどのような引用発明と比較検討されるのかを知り得ないこと, 審判体等がどのような理由を述べるか知り得ないこと等に照らすならば, 出願人に過度な負担を強いることになり, 実験結果に基づく客観的な検証の機会を失わせ, 前記公平の理念にもとることとなり, 採用の限りでない。」と判示している⁴⁾。

このように「日焼け止め剤組成物事件」判決においては, 事後的に提出されたデータの参酌が許されるか否かを公平の観点から検討すべきであるとしており, 参酌が許される理由として, 出願人が出願時には将来にどのような引用発明と比較検討されるのかを知り得ないことを挙げている。

(2) ハーセプチン事件①判決の検討

本件において, 8/6/3投与計画のトラフ血清濃度は, シミュレーションから示唆される濃度が明細書に記載されているが, その濃度は引用発明の4/2/1計画と比べて低く, 引用発明と比較した有利な効果があるとはいえない。後に測定された濃度は引用発明と同等であり, 引用発明よりも投与間隔が長いという効果と併せれば, 引用発明と比較して有利な効果であるといえるが, このデータは明細書の記載から推論することはできないため, このデータを参酌すべきではなく, その結果, 効果の顕著性を認めず, 進歩性を否定した本判決は妥当なものと考えられる。

本件においては、引用例が特許権者の作成した文書であり、それが引用されることは予測できたはずであるから、事後的に提出されたデータが推論できるように明細書に効果を記載すべきであったと考える⁵⁾。

(3) 米国の運用

米国においては、いくつかのCAFCの判決において、非自明性の判断にあたり、出願後に提出されたデータを参酌することが判示されている。

代表的な判決として以下のものがある。

2成分を組み合わせた医薬の発明について、明細書には2成分を組み合わせたことによって、一方の成分を多く服用するよりもより良い鎮痛作用がある旨の記載がされ、それぞれの成分を単独で増加して使用したものより効果が大きいことを示す実施例も記載されている。先行技術ではそれぞれの成分の上位概念の組み合わせは記載されていたが、特定の組み合わせは示唆されていなかったことから、特許が成立した。侵害訴訟において、特許の有効性が争われ、特許権者は2成分を組み合わせた医薬が、それぞれの成分の投与量を増加させたものよりも大きな鎮痛効果が得られたという追加のデータを提出した。CAFCにおいて、特許が出願される前に発明の特性や有効性がすべて知られている必要はなく、特許の有効性の判断に際して特許後の証拠も検討すべきである旨判示されている⁶⁾。

上記判決においては、出願前に発明の特性がすべて知られている必要はないとした点で、事後的なデータの参酌に肯定的であるように読めるが、この事案においては一般的な効果の記載があり、また実施例も記載されていることから、この事案から見ると、我が国の実務と大きく変わるものではないと考えられる。

なお、ハーセプチン事件①の対応特許に対しては、IPR（当事者系レビュー）で非自明性が

争われたが、自明ではないとして特許が維持されており、CAFCに訴訟が提起されている（2019年9月末現在）。

(4) 欧州の運用

欧州特許庁の運用については、審査ガイドラインに以下のように説明されている⁷⁾。

「審査官が進歩性を評価するために参酌すべき関連する意見及び証拠は、出願時の特許出願から採用する、又は出願人がその後の手続中に提出することもできる。

しかし進歩性を裏付けるために新規な効果について言及する際には注意が必要である。このような新規な効果は、それが出願時に示唆していた技術的課題を意味しているか、又は少なくともそれに関連している場合に限り、参酌することができる。

新規な効果の事例：

出願時の発明は特殊な効能を有する医薬組成物に関するものである。一見すると関連する先行技術に照らして進歩性の欠如がある。出願人はその後、クレームされた組成物が低毒性の点で予想外の利点を発揮することを示す証拠を提出した。この場合、医薬の効能と毒性とは、当業者であれば、この二つの態様を常に検討するという意味において関連事項であるので、毒性の面を含ませることによって技術的課題を再構成することが許される。」

新規な効果が出願時に示唆していた技術的課題に「関連している」という点は、どこまでが関連していると判断されるのか明確ではないが、上記の事例よりみて、我が国における「推論」よりは広く参酌されるのではないかと考えられる。

なお、上記の事例において、毒性が低いことについては、効能と関連しているため、後に提出したデータは参酌されるように読める。しかしながら、医薬において効能と低毒性は、どち

らも考慮事項ではあるものの、必ずしも関連しているとはいえず、事例の考え方については疑問が残る。

(5) シミュレーションデータに基づく発明の 進歩性

ハーセプチン事件①においては、明細書記載のシミュレーションでは顕著な効果を示すことができなかつたことから、事後的に提出された実験データの参酌を認めなかつたが、今後はAI技術などの発展により、よりの確なシミュレーションがなされるものと考えられる⁸⁾。そのような場合に、シミュレーションの結果に沿った実験データを事後的に提出すれば、明細書に記載があったとして進歩性を認めるべきであろうか。さらに、シミュレーションの精度が上がれば、将来的には事後的な実験データの提出も不要になるのではないかと考えられる。

現在では実施可能要件の審査基準において、化学物質や医薬は、「一般に物の構造や名称からその物をどのように作り、どのように使用するかを理解することが比較的困難な技術分野」であるとして、通常は実施例が必要であるとしているが⁹⁾、今後は、物の構造からどのように作り、どのように使用できるか理解できるようになる可能性がある。そうなると、実施可能要件を満たすために実施例を記載することは不要となり、実施可能要件違反とされることは少なくなると考えられる。

その一方で、用法・用量に特徴を有する医薬発明は、一般に構成は容易に想到し得るので、シミュレーションの結果により得られた効果を記載しただけでは、効果も予測できるとして進歩性は否定されるものと考えられる。さらに、効果を示す実施例が明細書に記載されていたとしても、シミュレーションによって予測することができる効果である場合には、進歩性が否定される可能性が高いと考えられる。進歩性が肯

定されるのは、シミュレーションでは予測できない顕著な効果が奏される場合であり、そのような効果を実験せずに想定することは困難であるから、その効果を明細書に実施例として記載した場合に限られるのではないかと考える。

5. 実施可能要件について

ハーセプチン事件①において、実施可能要件については審決では要件に違反していないとされたが、判決では検討されていない。

医薬用途発明の実施可能要件については、特許庁の審査では以下の運用としている¹⁰⁾。

「医薬発明は、一般に物の構造や名称からその物をどのように作り、どのように使用するかを理解することが比較的困難な技術分野に属する発明である。そのため、当業者がその発明を実施することができるように発明の詳細な説明を記載するためには、出願時の技術常識から、当業者が化合物等を製造又は取得することができ、かつ、その化合物等を医薬用途に使用することができる場合を除き、通常、一つ以上の代表的な実施例を記載することが必要である。そして、医薬用途を裏付ける実施例として、通常、薬理試験結果の記載が求められる。」

本件においては、出願時に4/2/1計画の結果が公知となっているため、「化合物等を製造又は取得することができ、かつ、その化合物等を医薬用途に使用することができる場合」に該当し、実施例の記載は必要がないものと考えられる。用法・用量に特徴を有する発明については、公知の投与方法と比較した有利な効果の記載を、実施可能要件として求めることは適切ではなく、進歩性の問題として検討すべきであると考えられる。

なお、欧州特許庁においては、本件特許の対応特許に対して、開示不十分（EPC第83条）であるとして、異議申立てがなされて特許が取り消され、審決においてもその判断が支持されて

いる¹¹⁾。

6. 用法・用量に特徴を有する医薬発明の判決

審査の運用の変更後の、用法・用量に特徴を有する医薬発明に関する判決として、以下のものが挙げられる。いずれも進歩性の有無が争点となっている。

6. 1 ハーセプチン事件②

知財高判平成30年10月22日（平成29年（行ケ）第10106号）

本事件は、ハーセプチン事件①の事案と同じ特許権者、請求人、参加人による「抗-ErbB2抗体による治療」とする発明に係る特許の無効審判請求を不成立とした審決に対する審決取消訴訟であり、進歩性が否定され、原告の請求が認容された。

事後的に提出されたデータの参酌が一つの争点であり、判決の概要は以下のとおりである。

本件発明1は、抗HER2抗体を含有する医薬（ハーセプチン）を、「(a) 該医薬によって患者を治療する、(b) 外科的に腫瘍を除去する、及び(c) 該医薬又は化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行うことを含む治療」に適用するものである。

甲1発明はハーセプチンの添付文書であり、甲2には、早期乳がんの患者に対して抗HER2抗体と化学療法を組み合わせる術前に処方することが示唆されている。

乳がんにおいて、術前補助療法は、手術をより容易とし、乳房温存も高率に可能とすること、手術可能乳がんにおいて、術前化学療法、次いで外科的に腫瘍を除去し、更に術後補助化学療法を行うことは、一般的治療法として行われていることといった本件優先日当時の技術常識に、甲2の示唆などを総合すると、甲1に接した当業者が、HER2蛋白を過剰発現する手術可

能乳がんの治療のために、手術前に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与し、手術を行い、更に手術後に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与することは、容易に想到し得たと判示された。

本件発明1の効果についても、本件訂正明細書には、臨床試験の結果などは示されておらず、甲1発明の医薬を本件発明1の工程によりHER2蛋白を過剰発現する手術可能乳がんに適用した場合に、これを投与しない場合と比較して生存率の改善及び腫瘍の進行時間の延長という定性的効果を有することは、当業者が予測可能なものであるとし、また本件優先日後に発行された刊行物の実験データを上記定性的効果を超えて参酌することは、本件訂正明細書の記載の範囲を超えるものであるから、本件特許発明1の効果として参酌することはできないとして、進歩性を否定した。

ハーセプチン事件②の判示によれば、効果が一般的なものであり、明細書に定性的にしか記載されていない場合には、後に実験データを提出しても参酌されないことになり、出願時の明細書に実験データを記載しなければ、進歩性が否定されるものと考えられる。

6. 2 その他の判決

(1) ゴレドロン酸事件

知財高判平成26年12月24日（平成26年（行ケ）第10045号）

本事件は、拒絶査定不服審判の審決取消訴訟であり、請求が認容された。本件発明と引用発明の相違点は投与時間であり、引用発明の記載から投与時間を長くすることの動機付けはないとして、進歩性が肯定されている。

本件発明は4mgのゴレドロン酸を15分間かけて静脈内投与するという点に特徴があり、引用発明においては5分間で投与する点で相違している。この点につき、引用例1及び2の第I

相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験では、4 mg 5分間投与で腎臓に対する安全性に疑問を呈する結果は確認されていないことから、投与時間を更に延長し、これを15分間とする動機付けがあると認めることはできない、として進歩性を肯定している。

医薬品の副作用の中で腎毒性は代表的なものであり、ゾレドロン酸の急速投与については腎臓に対する安全性が課題の一つとされ、第Ⅲ相臨床試験において、第Ⅰ相、第Ⅱ相臨床試験と異なる結果が生じて投与時間を長くしたものである。特許庁の審査の考え方によれば、副作用低減のような当業者によく知られた課題を解決するために用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮であるとして、構成は容易想到とされるものと考えられる。本判決は、用法・用量に特徴を有する医薬発明において構成の想到困難性を認めたという点で、稀有な判決といえる¹²⁾。

(2) 単位製剤事件

知財高判平成28年3月24日（平成27年（行ケ）第10113号）

本事件は、無効審判請求不成立の審決取消訴訟であり、請求が認容された。引用発明との相違点は有効成分の用量であり、進歩性が否定されている。

本件発明は、単位製剤あたり有効成分を1乃至20mg含有し、1日あたり20mgの総用量を上限とするのに対し、引用発明においては1日あたり概ね0.5～800mgの範囲であり、単位製剤あたり0.2～400mgの有効成分を含有するものであることが記載され、50mgを含む組成例が記載されている。

判決では、概要、以下のように判示されている。

薬効を維持しつつ副作用を低減させることは医薬品における当然の課題であるから、これら

の課題を踏まえて上記の用量の範囲内において投与計画を決定する必要があることを認識するものと認められる。そうすると、そのような当業者において、技術常識を踏まえ、引用発明に記載された用量の下限値である0.5mgから段階的に量を増やしながらか臨床試験を行って、最小の副作用の下で最大の薬効・薬理効果が得られるような投与計画の検討を行うことは、当業者が格別の創意工夫を要することなく通常行う事項であるとし、引用発明との相違点につき、適切な臨床における有用性を評価するために臨床試験を行い、最小の副作用の下で最大の薬効・薬理効果が得られるような範囲として、相違点に係る範囲を設定することは、当業者が容易に想到することができる旨判示された。

効果については、本件発明1に特定された用量範囲において、引用発明と比較して薬効の点で格別に顕著な効果を奏することは示されておらず、各種の副作用の発生率に関しても、本件発明1の構成を採用したことにより、これらの低減につき格別に顕著な効果があるとは認められないとして、進歩性が否定された。

6. 3 小 括

ゾレドロン酸事件においては、投与時間を長くする動機付けがなく、構成が容易想到ではないとして進歩性が肯定されたが、その後の単位製剤事件においては、引用例に広い数値範囲が記載されており、特定の用量とすることは容易に想到でき、効果も格別なものではないとして進歩性が否定された。二つのハーセプチン事件においても、構成が容易想到であり、効果については、明細書に参酌すべき基礎がない、あるいは明細書の記載の範囲を超えるとして、事後的に提出された実験データを参酌せずに、予測できない顕著なものではないとして、進歩性が否定された。

7. まとめ

医薬の投与方法の研究開発は、治療効果を高めたり、副作用を低減させたり、患者の生活の質を高めたりするために必要なものであり、また臨床開発には多くの費用と時間が必要であることから、特許による保護は不可欠である。

その一方で、異なる用法・用量の発明を出願するのは、公知の用法・用量の発明をした者と同じ出願人であることが通常であるが、用法・用量を変更することによって新たな特許権を発生させて、長期間に亘り他者の参入を阻止することが可能となる。そのため、特許を取得するためには、一定の要件を課すことが必要である。

医薬発明に特有の問題として、臨床試験情報の一部が早期に公開されるため、その情報の公開後に用法・用量に関する出願をしても、新規性や進歩性が否定されて特許を取得することができない場合があることが挙げられる。したがって、その情報の公開前に特許を出願する必要があるが、出願の際にはデータによって効果を示すことはできないことになる。

ハーセプチン事件①のように、投与量を増加させて投与間隔を長くするといった、課題としては周知であるような投与形態に関する特許を取得するためには、事後的に提出されたデータの参酌が必要になることが多いが、そのデータが推論できる程度に明細書に効果を記載することを求めるべきではないか。特許権を取得し独占を続けるためには、それぞれの特許権が研究開発の成果を示したものであるべきと考える。

8. おわりに

用法・用量に特徴を有する医薬発明については特許の取得が可能になったが、明細書の記載では予測できない顕著な効果があるとはいえず、事後的に提出された実験データの参酌がなされずに、進歩性が否定される判決が続いている。

今後はAI技術などの発展により、シミュレーションデータに基づく効果の予測性が高まり、実験データがなくても効果を示すことができるようになる可能性もあるが、一方で、シミュレーションの手法が公知であれば、効果の予測も可能とされて、進歩性は否定されやすくなるかもしれない。

どのようなデータがあれば特許を取得することができるかは技術の発展とともに変化すると考えられるが、研究開発の成果の保護が適切になされるよう、技術の発展段階に応じた判断がなされることを期待したい。

注 記

- 1) 本判決に対して上告受理申立てがなされたが、2019年6月22日に無効審判の請求が取り下げられたため、判決は確定していない。なお、2019年5月31日に新たな無効審判が請求されている(無効2019-800043号)。
- 2) 特許・実用新案審査ハンドブック 附属書B 第3章 医薬発明 2.2.2 新規性の判断の手法 (3) 新規性の判断 (3-2-2)、及び 2.3.2 進歩性の判断の具体例 (4)
- 3) 特許・実用新案審査基準 第III部 第2章 第2節 進歩性 3.2.1 (2)
- 4) 本事件においては、進歩性がないとした拒絶理由に対し、請求項を補正して特定の化合物に限定するとともに、拒絶査定不服審判において、その化合物についての実験データを提出している。
- 5) 「日焼け止め剤組成物事件」の判決以降、事後的に提出された実験データを参酌した判決は、「腫瘍特異的細胞障害性誘導ベクター事件」知財高判平成24年5月28日(平成22年(行ケ)第10203号)、「光学活性ピペリジン誘導體事件」知財高判平成25年7月24日(平成24年(行ケ)第10206号)があり、参酌しなかった判決としては、「副甲状腺ホルモンの類似体事件」知財高判平成23年12月26日(平成22年(行ケ)第10367号)、「耐熱性リボヌクレアーゼH事件」知財高判平成25年3月18日(平成24年(行ケ)第10252号)、「ガン治療剤事件」(知財高判平成25年10月10日(平成25年(行ケ)第10014号))が挙げられるが、これらの判決

の結論の相違を合理的に説明するのは困難である。関連する論文としては、以下のものがある。末吉剛「記載要件及び進歩性における出願後の証拠による立証」知財管理Vol. 65, No. 3, pp. 335～347 (2015), 飯塚卓也ら「進歩性要件の判断にあたり出願後の実験データの参酌が許される明細書の記載の程度」パテントVol. 66, No. 3 (別冊No. 9) pp. 21～55 (2013), 吉田広志「事後的に提出した技術資料(実験証明書)と特許性判断の問題」パテントVol. 67, No. 14 (別冊No. 13) pp. 124～141 (2014)

- 6) Knoll Pharm. Co. v. Teva Pharms. USA, Inc., 367 F.3d 1381 (Fed. Cir. 2004)。宮崎賢司ら「非自明性要件における非開示の利点の主張に関する米国判例法について」特許懇No. 285, pp. 56～87 (2017) に、事後的データに基づく効果の参酌に関する米国の判例の詳細な分析がなされている。その分析によれば、我が国の実務と類似した判断がなされる事案も多く、米国が参酌に柔軟な国であるとはいえないとされている。
- 7) Guidelines for Examination in the European Patent Office Part G VII 11
- 8) AIを活用した創薬化学については、京都大学、理化学研究所、ライフサイエンス企業・IT企業等100社を超える企業等が参加している「ライフインテリジェンス コンソーシアム (LINC)」が、ライフサイエンス分野のためのAIやビッグデータ技術を開発している。
- 9) 特許・実用新案審査基準 第Ⅱ部 第1章 第1節

実施可能要件 3.1.1 (3) においては、「化学物質に関する技術分野のように、一般に物の構造や名称からその物をどのように作り、どのように使用するかを理解することが比較的困難な技術分野に属する発明の場合に、当業者がその発明の実施をすることができるように発明の詳細な説明を記載するためには、通常、一つ以上の代表的な実施例が必要である。また、用途発明(例：医薬)においては、通常、用途を裏付ける実施例が必要である。」と記載されている。

- 10) 特許・実用新案審査ハンドブック 附属書B 第3章 医薬発明 1.1.1 実施可能要件 (1)
- 11) T1592/12 特許権の成立 (EP1210115) 後、6者による異議申立てがなされ、異議部において特許が取り消され、特許権者が審判を請求したが、2016年10月に請求不成立とされている。
- 12) 本判決の解説である中島勝「知財高裁平成26年12月24日判決(平成26年(行ケ)第10045号)及び東京地裁平成28年1月28日判決(平成26年(ワ)第25013号)～「用量・用法」を特徴とする医薬発明の特許性及び技術的範囲について～」AIPPI Vol. 61, No. 8, pp. 19～32においては、本判決について、新規な「用量・用法」のみを特徴とする医薬発明について、格別顕著な効果の判断に進むことなく、引用発明からの想到困難性に進歩性が認められる余地があることを示した稀有な例であるとしている。

(原稿受領日 2019年10月7日)