

明細書実施例データの事後検証結果によって特許が無効とされた事件

【事件の概要】

明細書記載の実験データに関し顕著な効果を認めた特許維持審決が、出願後に発表された同データの検証文献から同データが誇張されたものであり信憑性が低いものであると判断されて取りされた。

【事件の表示、出典】

平成24年（行ケ）第10419号 審決取消訴訟

平成25年10月16日 知的財産高等裁判所

【参照条文】 特許法第29条第2項

【キーワード】 進歩性、医薬、薬理効果、効果の顕著性、実施例の事後検証結果

1. 事実関係

被告は、発明の名称を「うっ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用」とする特許第3546058号の特許権者である。

原告は、平成19年9月13日、特許庁に対し、請求項1ないし10のすべてについて本件特許を無効にするとの無効審判を請求した（無効2007-800192号）。

特許庁は、平成24年3月6日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決をし、その謄本を同年11月8日原告に送達した。

2. 争点

(1) 本件発明

「利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類における虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせたβ-アドレナリン受容体アンタゴニストとα1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方であるカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。」

(2) 引用発明（甲1 Journal of Cardiovascular Pharmacology 1992 発明）

「利尿薬による治療を受けているクラスIIからIIIの虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメ

¹ この無効審判は、無効審決、審決取消訴訟提起・訂正審判請求、審決取消・審判差し戻し、訂正請求、訂正認容・無効審決（*）、審決取消訴訟提起・訂正審判請求、訂正不認容審決、審決取消訴訟提起、審決取消判決、訂正認容審決を経て、無効審決（*）の取消判決が出された。

ータを改善する薬剤であって、8週間投与される薬剤の製造のための、単独でのα遮断作用を併有する非選択的β遮断剤であるカルベジロールの使用。」

(3) 引用発明との相違点

本件発明1では「虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラスⅡからⅣの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」であるのに対し、甲1発明では、「8週間の投与により虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメータを改善する薬剤」である点。

(4) 争点

- (i) カルベシロールの投与期間が異なる甲1発明に基づく容易想到性
- (ii) 死亡率減少効果の顕著性

3. 裁判所の判断

(1) 争点(i) 容易想到性

1) 原告の主張

① 「しかし、本件発明の優先日当時、うっ血性心不全の臨床現場において、メトプロロールなどのβ遮断薬が長期投与されていたことは周知の事実であり（甲7，10），長期効果の発現には数か月以上の長期投与が必要と考えられていた（甲10の27頁中央欄7～13行目）。うっ血性心不全の治療目的は生活の向上（QOLの向上）や生存率の改善にあるので（甲8，9，11），治療手段として薬剤の長期投与が不可欠であったことは明らかである。・・・」

2) 被告の主張

① 「甲1発明の目的は「症状的及び左心室駆出分画率などの血行動態的改善」であり、「8週間の長期投与」により改善したことが結論されている。そうである以上、甲1文献でいう「長期投与」は「8週間」を意味しており、かつ、8週間で目的を達したものである以上、その3倍以上である「6ヶ月を超える期間」にわたりカルベジロールを投与する記載も示唆もない。したがって、6ヶ月以上のカルベジロールの継続投与が容易想到であるとする根拠はない。」

② 「甲1文献に記載されているのは、症状改善の検討を目的とした「17名の虚血性心疾患による慢性心不全患者」という極めて少数例に関する試験であり、しかも、そのうち5名については試験が途中で中止されている。また、甲1文献記載の試験では、プラセボを投与した患者との比較はされておらず、12例の改善結果が治療によるものか自然経過によるものかの客観的検証は不可能である。さらに、甲1発明は、カルベジロールが他のβ遮断薬と同様にアップレギュレーションを起こすという重大な誤りを包含している。このように、甲1文献の記載の信憑性は低く、心不全専門医も、「甲第1号証論文のような信憑性の低いデータに基づき、虚血性心疾患について長期投与による生命予後改善効果を判断したりすることは当然回避いたします。」と認識している（乙4の5頁8～10行）。

したがって、甲1文献は、カルベジロールの効果を裏付ける文献としての意義が極めて低く、ま

た、甲1文献は、カルベジロールを虚血性のうっ血性心不全の治療に使用するという発明を、完成した用途発明として開示したものとはいえない。」

3) 裁判所の判断

① 「そうすると、カルベジロールの8週間の投与により虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメータが改善することが記載された甲1文献に接した当業者であれば、カルベジロールを使用して虚血性のうっ血性心不全の治療を行う場合、カルベジロールの投与期間については、甲1文献に記載された血行動態パラメータの改善効果が示された8週間に限定して理解するものではなく、虚血性のうっ血性心不全患者の生命予後の改善という治療目的を達成するためには、数か月から年単位の期間が必要であると理解するものといえる。

したがって、本件発明1と甲1発明の相違点のうち、カルベジロールの投与期間の点については、甲1発明に甲4文献、甲5文献及び甲10文献並びに周知技術を勘案することにより当業者が容易に想到可能な事項であるといえる。」

② 「ある文献に医薬発明が開示されているといえるためには、当該文献に記載された薬理試験が、医薬の有効成分である化学物質が問題となっている医薬用途を有することが合理的に推論できる試験であれば足り、医薬の承認の際に求められるような無作為化された大規模臨床試験である必要はない。

このような観点から甲1文献をみると、甲1文献は、各患者の各種血行動態パラメータについて、試験開始時の基礎値と8週間経過後の値を比較し、「多くの血行動態パラメータでは、著しい改善が認められる。」と評価し、また、表1、表2及び図2には、各種血行動態パラメータやその変化の数値が示されているところ、これらの数値が誤りであることを認めるに足りる証拠はない。そうすると、甲1文献記載の試験は、カルベジロールが虚血性のうっ血性心不全の治療に使用されることが合理的に推論できるものであるといえるから、甲1文献は、カルベジロールを虚血性のうっ血性心不全の治療に使用するという発明を完成した用途発明として開示したものであることができ、また、甲1文献は、カルベジロールの効果を裏付ける文献としての意義を有しているものといえる²。」

(1) 争点(ii) 効果顕著性

1) 原告の主張

① 「審決は、本件発明は顕著な効果を奏すると判断している。しかし、本件発明には、本件明細書に記載されているような死亡率低減効果（67あるいは68%）はない。すなわち、本件明細書には、米国カルベジロール心不全試験に基づいた「実験」が記載されているが（以下「米国カルベジロール試験」という。）、この米国カルベジロール試験の結果は信頼性が低く（甲16～20）、多数の識者も同様の指摘をしている（甲21～23）。そして、カルベジロールの長期投与による死亡率減少率は、2001年（平成13年）5月31日発行の The New England Journal of Medicine 第344巻第22号1651～1658頁掲載の論文*甲26に記載された試験によれば、35%である。

² 被告が指摘する「重大な誤り」は、実験データ部分の記載でなく、その考察部分の記載に過ぎずないので、甲1文献の有する意義を否定するものではないとされた。

一方、1999年(平成11年)1月2日発行のLancet 第353巻9～13頁掲載の論文*には、ビソプロロールがプラセボと比べて死亡率を34%低減させる効果があると評価されたことが記載されている(甲24の10頁右下のTable2)。・・・

以上のとおり、カルベジロールによる死亡率の低減の効果は、本件特許の優先日前に公知のB遮断薬であるメトプロロールやビソプロロールによる死亡率の低減の効果と同程度であった。」

2) 被告の主張

① 「オ 甲26文献に記載された試験は、クラスⅢとⅣの重症例についての試験であり、重症の心不全においても死亡率を35%低下させるという結果を示すものであるとして、これと、米国カルベジロール試験の結果を合わせれば、軽症から重症まですべての心不全でカルベジロールの死亡率改善効果が極めて顕著なものであることが再確認されたといえる。」

3) 裁判所の判断

① 「1999年(平成11年)発行のHeart 第82巻補遺Ⅳ・Ⅳ14～Ⅳ22頁掲載の論文*甲22の「死亡率における効果」の項には、「USCP試験(判決注・米国カルベジロール試験を指す。)における死亡率減少の規模の解釈に影響を及ぼしている2つ目の重要な問題は、その経過観察期間である。短期の経過観察は治療の効果を誇張することが出来、長期の経過観察は過小評価することが出来る。」と記載されており、米国カルベジロール試験の治療期間は短く、このことが、カルベジロールによる死亡率減少効果を誇張している可能性があることが指摘されている。

また、甲21文献には「これらのデータ(判決注・米国カルベジロール試験のデータを指す。)は、食品医薬品局の心腎臓疾患諮問委員会に提示された時に、4つの研究のうち3つで主要評価項目に関してネガティブであると報告された。」(甲21)と記載され、平成21年11月16日厚生労働省医薬食品局審査管理課発出の『「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂」に関する意見の募集について」に添付された「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂案)」(甲23。以下「甲23文献」という。)の「2. 本ガイドライン改定の主旨について」の項にも、「FDAの諮問委員会はその申請(判決注：米国カルベジロール試験による申請を指す。)を否決し、新たに未解決の問題に対処すべく評価項目を定めてプロスペクティブな試験をやり直すことを勧告した。」と記載されている。・・・

そうすると、本件明細書に記載された本件発明の効果(米国カルベジロール試験の結果)である死亡率減少率68%(クラスⅡ)、67%(クラスⅢ～Ⅳ)という数値もまた誇張されたものであるといわざるを得ず、信頼性が低いものというべきである。・・・

一方、甲26文献には、2289名の重度心不全患者をプラセボ投与群とカルベジロール投与群に分け、死亡率を主要評価項目として行われた臨床試験において、カルベジロールを投与した場合に死亡率を35%減少させたことが示されており、この値は心不全の原因によって差がない旨が記載されている(甲26)。

上記試験の治療経過観察期間の平均値は10.4か月であり、米国カルベジロール試験の6.5か月を上回ることも考慮すると、甲26文献に示された死亡率減少率35%という数値は、甲16文献に示された68ないし67%という数値と比較して、信頼性が高いものと認められる。」

② 「審決は、本件発明の効果は顕著であると判断している。しかし、以下のとおり、その判断は誤りである。審決は、本件特許の優先権主張日当時、カルベジロールが虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を低下することは知られていなかったところ、米国カルベジロール試験は、プラセボと比較して優位な効果が確認できたことにより試験が中止されたといえるので、優先権主張日当時の技術水準からみて、本件発明の効果が顕著な効果ではないということとはできないと判断している。

しかし、米国カルベジロール試験は、治療期間が短いこと等により、その結果の信頼性が低いものであることは、前記説示のとおりである。

したがって、米国カルベジロール試験においてプラセボと比較して優位な効果が確認できたことにより試験が中止されたからといって、本件発明に顕著な効果があるということとはできない。」

4.検討

・明細書の実験データが、出願後に発表された同データの検証文献から誇張されたものであり信憑性が低いものであると判断され、顕著な効果を認めた特許維持審決が取りされた。

・なお、裁判所は、「甲16文献、甲21文献、甲22文献及び甲23文献は、いずれも本件特許の優先権主張日後に発行された刊行物であるけれども、これらは、本件明細書に記載された本件発明の効果である米国カルベジロール試験の結果が信頼性が低いものであることを示すものであるので、その立証趣旨においてこれらの証拠を採用することに支障はない。」としている。

(弁理士 梅田 慎介)