

名称：「抗E r b B 2抗体を用いた治療のためのドーセージ」事件

審決取消請求事件

知的財産高等裁判所：平成29年（行ケ）第10165号、10192号 判決日：平成30年10月11日

判決：審決取消

特許法29条2項

キーワード：進歩性、シミュレーション、医薬、用法用量

判決文：http://www.ip.courts.go.jp/app/files/hanrei_jp/044/088044_hanrei.pdf

[概要]

本件発明について、本件優先日当時の技術常識を有する当業者であれば引用例に記載の本件抗体の投与量、投与間隔、及び投与期間を引用例に記載の範囲内で調整することは容易に試みるというべきであり、効果も予測できない顕著なものとはいえないとして、容易想到と判断された事例。

[事件の経緯]

被告は、特許第5818545号の特許権者である。

原告が、当該特許の請求項1ないし9に係る発明についての特許を無効とする無効審判（無効2016-800071号）を請求したところ、特許庁が、請求不成立（特許維持）の審決をしたため、原告は、その取り消しを求めた。

知財高裁は、原告の請求を認容し、審決を取り消した。

[本件発明6]

【請求項6】

抗E r b B 2抗体h u M a b 4 D 5 - 8を含有し、8 m g / k gの初期投与量と6 m g / k g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、H E R 2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。

[取消事由]

1. 実施可能要件の判断の誤り（取消事由1）
2. 引用発明1-1及び1-2に基づく進歩性判断の誤り（取消事由2）
3. 引用発明2-1及び2-2に基づく進歩性判断の誤り（取消事由3）
4. 引用発明3に基づく進歩性判断の誤り（取消事由4）

[本件発明6と引用発明2-1との対比]

(一致点)

抗E r b B 2抗体h u M a b 4 D 5 - 8を含有し、静脈投与することにより、H E R 2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

(相違点)

「抗E r b B 2抗体h u M a b 4 D 5 - 8」の「静脈投与」を、本件発明1では、「8 m g / k gの初期投与量と6 m g / k g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2-2では、4 m g / k gの初期投与量と2 m g / k g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、行うという点

[抗体及び用法用量の記載方法の略称]

『抗E r b B 2抗体h u M a b 4 D 5 - 8を、「本件抗体」ということがある。』

また、「本件抗体について、8 m g / k gの初期投与量と6 m g / k g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計画」を、

「8/6/3投与計画」といい、「本件抗体について、4mg/kgの初期投与量と2mg/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週間の間隔において静脈投与する計画」を、「4/2/1投与計画」ということがある。』

[裁判所の判断] (筆者にて適宜抜粋、下線)

取消事由3 (引用発明2-1及び2-2に基づく進歩性判断の誤り) について

『(4) 本件発明6の進歩性

ア 構成について

・・・(略)・・・

(イ) 前記のとおり、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・・・(略)・・・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治療方法が記載されている。

さらに、引用例2には、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、・・・(略)・・・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。

(ウ) 被告の主張について

被告は、本件優先日前には、4/2/1投与計画のみが臨床的に用いられ、本件抗体の半減期も1週間程度と考えられていたから、8/6/3投与計画のように投与間隔について半減期を大きく超える3週間にすることなどは、技術の最適化とはいえないと主張する。

しかし、・・・(略)・・・前記のとおり技術常識を有する当業者が通常の創作能力を発揮すれば、・・・(略)・・・8/6/3投与計画による本件抗体の投与とすることは容易に想到し得るものである。なお、A博士の宣誓書(乙8)には、がん専門臨床医は、未試験の投与レジメンを実験することは患者の生命をリスクにさらすことになるから、本件抗体を8/6/3投与計画で投与することを動機付けられないなどと記載されているが、臨床医が薬剤の新たな用法用量を臨床的に試みる動機付けがないことをもって、薬剤の新たな用法用量の開発を試みる動機付けを否定するものにはならない。』

『イ 効果について

(ア)・・・(略)・・・被告は、本件抗体を8/6/3投与計画で投与する本件発明6は、4/2/1投与計画で投与する引用発明2-1と同等の治療効果を有し、投与間隔が3倍となったから、顕著な効果を有すると主張する。

(イ) 投与間隔

a 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、優れたものということではできる。

しかし、前記のとおり、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うこととはできない。

b なお、本件抗体に係る過去の臨床試験の目標トラフ血清濃度の範囲が $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ であることからすれば、この範囲のトラフ血清濃度を維持できれば相応の治療効果を有するといえ、 $17 \mu\text{g}/\text{ml}$ のトラフ血清濃度を得ることが示唆された本件発明6も、この限度においては治療効果を得られると評価することは可能である。そうすると、8/6/3投与計画は、相応の治療効果を維持しつつ、引用発明2-1と比較して投与間隔を3倍にするものということとはできる。

しかし、引用例2には、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こと、本件抗体を4/2/1投与計画で投与すれば約 $79 \mu\text{g}/\text{ml}$ のトラフ血清濃度を維持できたことが記載されている。そして、この記載から、本件抗体を8/6/3投与計画で投与すれば、 $17 \mu\text{g}/\text{ml}$ 程度のトラフ血清濃度を維持できるであろうことは予測できる。

そうすると、実施可能要件やサポート要件に関しては格別、進歩性に関しては、本件発明6が過去の臨床試験で求められる程度の治療効果を有しつつ、単に投与間隔が3倍になったことをもって、本件発明6の治療効果が引用発明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。

(ウ) 治療効果

a 引用例2には、本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合の治療効果として、・・・(略)・・・化学療法剤単独の場合と比較すれば、病勢進行の期間が著しく長期化し、1年間の生存率が上がったことが記載されている。

・・・(略)・・・

c ところで、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。

また、一般にトラフ血清濃度は、一連の薬剤投与における最少の持続した有効薬剤濃度であるから(本件明細書【0044】)、一連の薬剤投与において維持されるトラフ血清濃度が高い場合には、それだけ有効薬剤濃度が高く、治療効果も高いと評価することは可能である。しかし、・・・(略)・・・引用発明2-1において維持されるトラフ血清濃度は約 $79 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し、本件発明6において維持されるトラフ血清濃度はせいぜい $17 \mu\text{g}/\text{ml}$ にとどまる。そうすると、トラフ血清濃度において比較した場合においても、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。』

『(エ) 被告の主張について

a 被告は、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータをシミュレーションすることにより、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の治療効果を確認することができると主張する。

そこで検討するに、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータは、いずれも本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合におけるトラフ血清濃度の推移を開示するものである。そして、B博士の宣誓供述書(甲32)は、本件抗体の薬物動態を解析ソフト・・・(略)・・・を用いて解析するものであるところ、同宣誓供述書には、本件明細書の表2及び図3に開示されたデータから、本件抗体の薬物動態に関するパラメータを得ることができ、このパラメータを8/6/3投与計画でシミュレーションすれば、「効果があるとして同定されている濃度を優に上回り、かつ臨床試験において患者の治療が成功した時に得られるものと同様のハーセプチン血漿中濃度・・・(略)・・・が容易に維持され」た旨記載されている。

しかし、引用例2に、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ことからすれば、本件抗体を4/2/1投与計

画で投与した場合と、8/6/3投与計画で投与した場合の薬物動態は異なるものと認められる。そうすると、本件明細書の表2及び図3に開示されたデータを解析することによって得られたパラメータは、仮にそのパラメータが正しくても、せいぜい、本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合におけるパラメータにすぎず、このパラメータをもって、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の薬物動態をシミュレーションすることは適切ではないというべきである（C准教授の意見書11～13頁（甲54））。

・・・(略)・・・

また、本件抗体は、投与量レベルを上昇させれば、半減期が長期化するものと認められるものの、どの程度半減期が長期化するかについては、本件明細書には記載がなく、本件優先日当時にも、それは判明していなかったものである。本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合におけるトラフ血清濃度が $17\mu\text{g}/\text{ml}$ をどの程度上回るかについては不明であるというほかない。

よって、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータからは、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の治療効果が、4/2/1投与計画と同等の治療効果を有することを確認できないというべきである。

b 被告は、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の治療効果は、本件優先日以降に頒布されたハーセプチンの添付文書に記載されているとおり、本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合の治療効果と客観的に同じであると主張する。

しかし、前記のとおり、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 $17\mu\text{g}/\text{ml}$ 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、・・・(略)・・・である旨記載されているとしても

（甲24の5頁左欄）、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。』

[コメント]

審決では、本件特許発明の引用発明2-1（審決における甲第2号証）に対する相違点の容易想到性について「甲第2号証の全体をみても、甲1-2発明の4/2/1投与計画に代えて、初期投与量/維持投与量/投与間隔の組合せ方において全く異なる8/6/3投与計画を採用することが、具体的に想起されるとはいえない。」と判断されていた。また、本件明細書には8/6/3投与計画の効果が分かる具体的な実施例は記載されていないが、審決では本件明細書の表2及び図3に開示されている4/2/1投与計画のデータに基づいて解析ソフトでシミュレーションすれば本件特許発明の効果は合理的に推測できると判断されていた。

一方、本判決では、相違点の容易想到性については出願時の技術常識を考慮して引用発明2-1から容易に想到できると判断し、効果については4/2/1投与計画のデータに基づいて8/6/3投与計画の薬物動態をシミュレーションすることは適切ではないと判断し、本件特許発明の進歩性を否定した。

なお、審決では4/2/1投与計画のデータに基づくシミュレーションを考慮した上で実施可能要件を満たすと判断されていた。本判決では実施可能要件についての直接的な判断はなされていないが、進歩性の検討の中でのシミュレーションに対する判断に基づけば実施可能要件も満たさないと判断される可能性がある。

以上
（担当弁理士：赤間 賢一郎）