

『知財高裁 医薬の用法用量発明の進歩性を肯定』



ゾレドロン酸水和物は、ノバルティスが創製した医薬化合物であり、同社が製造販売する骨吸収抑制剤「ゾメタ®点滴静注」の有効成分である。

ノバルティスは、請求項1の発明を「2-(イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸（ゾレドロン酸）又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む処置剤であって、ビスホスホネート処置を必要とする患者に4mgのゾレドロン酸を15分間かけて静脈内投与することを特徴とする処置剤。」（以下、「本願発明」という。）とする特許出願を行った。

特許庁の判断

主引例である引用発明（引用例1に記載された発明）と本願発明とは、ゾレドロン酸4mgを分単位の一定時間をかけて静脈内投与することを特徴とする処置剤である点は一致し、分単位の一定時間が引用発明は「5分間」であるが、本願発明は「15分間」である点で相違する。

引用例3には、ビスホスホネートの急速な点滴が腎不全を招くので、大量の液体でゆっくり点滴することが好ましいことが記載されていること、また、引用例2には、ゾレドロン酸が5～30分の点滴で投与されたこと、及び20分の点滴で血清カルシウムレベルの低下効果があったことが記載されていることから、引用発明の投与時間の「5分間」という点滴の時間をゆっくりとしたものにするに当たり、

「15分間」という時間に到達することは、実験的に適宜なし得たことである。

したがって、本願発明は、引用例1ないし3の発明に基づいて、当業者が容易に発明をすることができた。

知財高裁の判断

知財高裁平成26年12月24日（富田裁判長）は、本願発明は、引用発明に基づき、引用例2及び3を適用して容易に発明することができたとは認められないとして、審決を取り消した。

引用例2は、腫瘍誘発性高カルシウム血症の患者及び溶骨性骨転移患者に対するゾレドロン酸の第I相臨床試験の結果を報告する文献であり、引用例1は、多発性骨髄腫の患者及び乳癌患者に対するゾレドロン酸の第II相臨床試験の結果を報告する文献である。その後、乳癌又は多発性骨髄腫の溶骨性病巣を有する患者の骨格転移の治療におけるゾレドロン酸の第III相臨床試験が行われ、その結果は本願の出願後に発表されている。

ゾレドロン酸は、強力な破骨細胞の機能抑制作用を有する第三世代のビスホスホネートであって、引用例2記載の第I相臨床試験において、それまで臨床試験された他のビスホスホネートよりも即効性があり持続性の血清カルシウム低下効果を示し、正常カルシウム血漿の溶骨性骨転移患者合計58名に対

する0.1mg、0.2mg、0.4mg、0.8mg、1.5mg、2mg、4mg又は8mgの5分間静脈点滴のいずれにおいても腎毒性の兆候は見られず、また、患者の30%に見られた唯一の副作用の体温上昇もゾレドロン酸との関連は定かではなく、短時間静脈点滴での安全性が示唆された。また、それに続く引用例1記載の第Ⅱ相臨床試験でも、乳癌又は多発性骨髄腫患者合計280名に対する0.4mg、2.0mg又は4.0mgの5分間点滴のいずれにおいても、パミドロン酸90mgの2時間点滴と同程度の安全性を示し、4.0mgゾレドロン酸の5分間点滴は、90mgパミドロン酸と同程度の溶骨性骨合併症の予防効果を奏した。

以上の引用例1及び2に開示されたゾレドロン酸の第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験の結果によれば、ゾレドロン酸は、4mgという低用量で従来用いられていたパミドロン酸90mgに匹敵する薬効を奏し、5分間の短時間の静脈点滴で安全性が確保できるものであると理解できる。

そうすると、このような臨床試験の結果からは、臨床試験の段階的性格を考慮し、第Ⅲ相試験で、当該用法用量による安全性について違った結果が生じて用法用量をより安全性の高いものに変更する可能性があることを考慮しても、第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験の段階では、安全性に疑問を呈するような結果は全く出ていないのであるから、患者の利便性や負担軽減の観点からも、引用例1及び2の記載からは、4mgのゾレドロン酸を5分間かけて点滴するとの引用発明の投与時間を更に延長する動機付けを見出すことは困難である。

また、引用例3について、本願優先日当時の第二世代及び第三世代のビスホスホネートの開発の経緯及び急速投与の実績からすれば、当業者としても、引用例3に記載された第一世代のビスホスホネートの急速投与による腎臓への有害事象に関する知見は、第三世代のビスホスホネートであるゾレドロン酸に直ちに当てはまるものではないと理解される。

そうすると、ゾレドロン酸はパミドロン酸よりも100ないし850倍も活性が高いビスホスホネー

トであって、インカドロン酸及びアレンドロン酸よりもさらに骨吸収抑制作用が高く少量投与で足りることも考慮すれば、患者の利便性や負担軽減の観点からも、引用例1及び2において安全性が確認されたゾレドロン酸4mgの5分間投与という投与時間を、更に延長する動機付けがあると認めることは困難である。

以上より、引用例1及び2において安全性が一応確認されたゾレドロン酸4mgの5分間投与という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。

Practical tips

平成21年に審査基準が改正され、用法用量クレームも認められるようになった。しかし、副作用低減等の当業者によく知られた課題を解決するために用法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り、通常、進歩性がないとされ、厳しい審査基準となっている。本願発明も、腎臓への有害事象発生低減という副作用低減を課題としているので、審査基準からは進歩性が否定されかねない事案であり、実際に審決は進歩性を否定した。

しかし、知財高裁は、引例における特定の用法用量に関して、腎臓に対する有害事象の問題は当業者に認識されていなかったことを理由に、引例の投与時間を延長する動機付けがないとした。近年の裁判例は、進歩性否定には解決課題の設定が容易であったことも必要としており、本判決もこのような近時の傾向に合致するものといえよう。また、たとえ副作用低減等が課題とされていても、引例の具体的な記載を検討して、審査基準でいうところの「当業者によく知られた課題」ではないことを主張立証していくことが、効果論以外の主張では重要であることを示す判決といえよう。

執筆者紹介



弁護士 阿部 隆徳



弁理士 壽 勇

阿部国際総合法律事務所

ABE & PARTNERS

〒540-0001

大阪市中央区城見 1-3-7

松下 IMP ビル

TEL : 06-6949-1496

FAX : 06-6949-1487

E-mail : abe@abe-law.com

URL : <http://www.abe-law.com/>



本ニュースレターは、法的アドバイスまたはその他のアドバイスの提供を目的としたものではありません。
本ニュースレター記載の情報の著作権は当事務所に帰属します。本ニュースレターの一部または全部について無断で複写、複製、引用、転載、翻訳、貸与等を行なうことを禁止します。

本ニュースレターの配信または配信停止をご希望の場合には、お手数ですが、abe@abe-law.com までご連絡下さいますようお願い申し上げます。