

# 判決速報

## 新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法事件【優先日前の臨床試験に基づく新規性欠如を審理したケース】

言渡年月日	令和元年11月28日	裁判所	知的財産高等裁判所 第2部 裁判長裁判官 森 義之
事件番号	平成30年(行)第10115号 (無効2014-800208号)	出願・権利	特許第5102928号 (特願2002-506715号)
事件名	審決取消請求事件	結論	請求棄却
関連条文	特許法29条第1項2号、特許法29条第2項		
キーワード	優先権、併用薬の進歩性、臨床試験、公然知られた発明		

### 【関連事項】

本件は、発明の名称を「新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法」とする特許に対する無効審判請求について、請求不成立とした審決に対する取消訴訟である。原告が主張する審決取消理由及び本件特許の請求項1は、以下の通り。

- ・取消事由1：進歩性欠如についての認定判断の誤り
- ・取消事由2：新規性欠如についての認定判断の誤り

### 【請求項1】

葉酸とビタミンB12との組み合わせを含有するペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持するための剤であって、

ペメトレキセート二ナトリウム塩の有効量を、葉酸の約0.1mg～約30mgおよびビタミンB12の約500μg～約1500μgと組み合わせ投与し、該ビタミンB12をペメトレキセート二ナトリウム塩の第1の投与の約1～約3週間前に投与し、そして該ビタミンB12の投与をペメトレキセート二ナトリウム塩の投与の間に約6週間毎～約12週間毎に繰り返すことを特徴とする、該剤。他の請求項は省略。

本判決では、本件発明に関し、「本件発明は、メチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせ投与することにより、該葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるという発見に関する」もの

であり、「葉酸代謝拮抗薬は、抗悪性腫瘍薬物の一つであり、チミジン又はプリン<sup>1</sup>の生合成経路における一つ又は複数の重要な葉酸代謝要求酵素（特にチミジル酸シンターゼ「TS」，ジヒドロ葉酸レダクターゼ「DHFR」，グリシンアミドリボヌクレオチドトランスフェラーゼ「GARFT」）を，その酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって抑制するものであるが・・・，葉酸代謝拮抗薬には，細胞毒性活性があり，胃腸管の毒性を有する散発性の激しい骨髄抑制と関連し，高い死亡率の危険を有する。そのために，いくつかの葉酸代謝拮抗薬の臨床的な開発が放棄され，臨床的な開発を複雑にしている」という背景技術を前提に，「ペメトレキセート二ナトリウム塩について，それによって引き起こされる毒性（好中球減少，血小板減少，毒物死，疲労，摂食障害，悪心，皮膚発疹，感染，下痢，粘膜炎，貧血症など）を低下しつつ，腫瘍の増殖を抑制すること」を課題とし，この課題に関し，「・・・本件発明の発明者らは，メチルマロン酸値の上昇が，葉酸代謝拮抗薬の毒性事象の前兆であることを見だし，ビタミンB12等を用いた措置が，葉酸代謝拮抗薬に関連した死亡率，非血液学的な事象（皮膚発疹，疲労など）を低下させることができ，さらに，メチルマロン酸低下薬及び葉酸の組合せが，葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を相乗的に低下させることを見だし・・・，ペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に関連する毒性を低下し，かつ抗腫瘍活性を維持するための剤として，葉酸とビタミンB12との組合せを採用し，かつ，葉酸とビタミンB12の投与量，投与の時期及び投与経路を特定した・・・ものである」と認定している。

## 【判決の概要】

### 1 本件特許の優先日について

原告は，①第1優先権主張の基礎とされた出願の明細書（甲31）に「葉酸の約0.1mg～約30mg」を組み合わせて投与する発明が記載又は示唆されていないこと及び②本件明細書の段落【0060】の臨床試験の結果が，第2優先権主張の基礎とされた出願の明細書（甲32）に記載されていないことからすると，本件特許の最先の優先日は，平成13年4月18日の第3優先日であって，平成12年9月27日の第2優先日から第3優先日までの間に刊行された公知文献である甲33，51，52についても進歩性判断に当たって考慮すべきであると主張する。

甲32・・・には，投与すべき葉酸の量について，「約0.1mg～約30mg」と明示する記載

があり、本件発明のそれ以外の構成部分についても、甲32に記載されているから、本件特許は少なくとも第2優先日に基づく優先権を主張することができる。本件明細書段落【0060】は、実施例の記載であって、そのような実施例の一部の記載が、甲32に記載されていないからといって、そのみで甲32に基づく優先権主張ができなくなるものではない。

そして、上記のとおり、原告が主張する甲33、51、52は、いずれも第2優先日から第3優先日の間に公刊されたものであるから、本件発明について、遅くとも第2優先日を基礎とする優先権主張が認められる以上、それらを進歩性判断に当たって考慮することはできないというべきである。

## 2 取消事由1（進歩性欠如についての認定判断の誤り）について

### (1) 甲1発明の認定並びに本件発明1との一致点及び相違点

本判決は、以下の本件審決の認定を是認した。

#### 甲1発明

「葉酸を活性成分とする、GARートランスホルミラーゼ阻害剤の治療効果を維持したままその毒性を減少させるための毒性緩和剤であって、GARートランスホルミラーゼ阻害剤の有効量を、葉酸の約0.5mg/日～約30mg/日と組み合わせて投与する、該毒性緩和剤。」の発明が記載されている。

#### 一致点および相違点

本件発明1と甲1発明とは、「葉酸を含有する、GARートランスホルミラーゼ阻害剤の投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持するための剤であって、GARートランスホルミラーゼ阻害剤の有効量を、葉酸の約0.1mg～約30mgと組み合わせて投与することを特徴とする、該剤。」の発明である点で一致し、以下の点で相違する。

#### [相違点1]

本件発明1では、GARートランスホルミラーゼ阻害剤として「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いるのに対し、甲1発明では、「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いていない点。

[相違点2]

本件発明1は、さらにビタミンB12を含有するのに対し、甲1発明は、ビタミンB12を含有しない点。

[相違点3]

本件発明1では、ペメトレキセート二ナトリウム塩の有効量を、さらにビタミンB12の約500 $\mu$ g～約1500 $\mu$ gとも組み合わせて投与し、該ビタミンB12をペメトレキセート二ナトリウム塩の第1の投与の約1～約3週間前に投与し、そして該ビタミンB12の投与をペメトレキセート二ナトリウム塩の投与の間に約6週間毎～約12週間毎に繰り返すという特定の用法・用量で組み合わせて投与するのに対し、甲1発明では、ビタミンB12を上記特定の用法・用量で組み合わせて投与していない点。

相違点2についての判断

・・・上記ア(イ)(ウ)のとおり、本件優先日当時、①ベースライン時のホモシステイン値が10 $\mu$ M以上であると、MTAの毒性発現が高度に予測されること、②ホモシステイン値は、葉酸又は/及びビタミンB12が不足すると上昇すること、③葉酸とビタミンB12を併せて投与すると、葉酸単独投与の場合に比して、より確実にホモシステイン値を低下させることができることが、本件優先日当時に知られていたことが認められるものの、以下のa、bからすると、それにより、甲1発明にビタミンB12を投与することを組み合わせることは動機付けられないというべきある。

a 上記ア(イ)の各公知文献が指摘しているのは、本件優先日当時、ベースライン時のホモシステイン値がMTAの毒性発現を予測させる指標であったということだけであり、原告が主張するような「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくとMTAの毒性発現が抑制される」ということまでが読み取れるとはいえない。

・・・原告が主張するような、「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくと、毒性の発現が抑制され、かつ抗腫瘍活性が維持される。」ということが、本件優先日当時に技術常識として存在していたとまで認めることはできないから、その点から動機付けがあるということとはできない。

b 葉酸又はビタミンB12の欠乏により上昇するホモシステイン値とは異なり、メチルマロン酸値はビタミンB12の欠乏により上昇するところ（上記ア(ウ) b），上記ア(イ)のとおり，本件優先日当時，ニイキザ文献は，ベースライン時のホモシステイン値と毒性発現の間には相関関係があるものの，メチルマロン酸値と毒性発現の間には相関関係がない旨を指摘していたのであるから，当業者は，ここから患者のビタミンB12の状態と毒性発現との間には相関関係がなく，むしろ，葉酸の欠乏がベースライン時のホモシステイン値の上昇や毒性発現に関係していると考え，葉酸を補充する方向へと進むものと推認される。現に，上記ア(イ)dのとおり，その注52でニイキザ文献を引用している甲44は，ベースライン時のホモシステイン値10 $\mu$ Mが毒性発現の閾値であると指摘しておきながら，葉酸補充にしか言及していないし，ホモシステイン値を葉酸状態の指標であるととらえている。

・・・がん患者における葉酸の機能的状態を正常化するためには，葉酸を外部から補充するだけでは不十分であり，ビタミンB12を補充することまでもが必要であったと本件優先日当時に当業者に認識されていたとは認められない。

そうすると，仮に当業者がMTAの毒性リスクを低減させるためにベースライン時のホモシステイン値を10 $\mu$ Mより低下させる必要があると考えたとしても，そこからビタミンB12を追加することを動機付けられるとは認められない。

### 3 取消事由2（新規性欠如についての認定判断の誤り）について

#### (1) 事実関係

##### ア 本件臨床試験について

・・・

(エ) 本件臨床試験で1999年（平成11年）12月10日以降に実施された，葉酸及びビタミンB12を補充するMTA療法は，以下のとおりのものであった（甲21，22）。

・全登録患者に対して，21日を1コースとして1日目に10分間の静脈内注入によりMTA500 mg/m<sup>2</sup>が投与された。

・発疹の一次予防のために，本件臨床試験に登録された全患者に対して，各回のMTA投与前

日、当日及び翌日に、デキサメタゾン4 mg（又はデキサメタゾン4 mg 等量のコルチコステロイド）が1日2回経口投与された。

・MTA初回投与の約1～2週前から葉酸350 $\mu$ g～1000 $\mu$ gの連日経口投与が開始され、患者へのMTA投与中止から1～2週後まで継続された。

・MTA初回投与の約1～2週前にビタミンB12注射薬1000 $\mu$ gが筋肉内投与され、約9週ごとに継続して投与された。

(オ) 本件臨床試験に際し、治験担当医師は、受領した全ての情報及び本件臨床試験の実施中に医師自身が得た知識に関して、臨床試験の終了後、少なくとも10年間秘密保持義務を負っており、・・・。

イ 臨床試験に関する規制について

・・・本件臨床試験についても上記ICH-GCPガイドラインに沿って行われたものである(甲134、弁論の全趣旨)。

(ウ) ICH-GCPガイドラインには、以下の規定がある(甲36、弁論の全趣旨)。

2. 3 治験に参加する被験者の権利、安全及び健康は、最も重要な考慮すべき事柄であって、科学面や社会面の利益に対して優先すべきものである。

4. 8. 2 患者に提供される書面同意書式及びその他の書面情報は、患者の同意に関連する可能性のある重要な新情報が利用可能になるごとに改訂される。・・・患者やその法的に許容される代理人は、治験への参加継続についての患者の意志に関する可能性のある新情報が利用可能になった場合には適時に知らされることとする。この情報についてのコミュニケーションは書面化される。

・・・

4. 8. 7 インフォームドコンセントの取得が可能となる前に、治験実施者又は治験実写者から指示された者は、被験者又は被験者の法的に許容できる代理人に、治験の詳細について質問をするための及び治験に参加するかどうかを決定するための十分な時間と機会を与えるべきである。治験についての質問に対しては全て、被験者又は被験者の法的に許容できる代理人が満足するまで、答えられるべきである。

4. 8. 10 患者に提供されるインフォームドコンセントの議論及び同意書面の書式並びにその他の書面情報は以下の説明を含むこととする：

治験は研究に伴うものであること

(b) 治験の目的

(c) 治験における処置の内容及び各処置についての無作為化割付けの確率

(d) 全ての侵襲的手順を含む治験の手順

...

(h) 合理的に期待できる利益。患者に臨床上の利益がないと考えられる場合にはその旨を患者に知らせる。

...

(2) 判断

ア 前記(1)に基づいて判断するに、前記(1)ア(イ)～(エ)のとおり、本件臨床試験は、抗がん剤としてのMTAについて行われたものであり、本件臨床試験中で用いられた葉酸及びビタミンB12を投与するMTA療法におけるMTA、葉酸及びビタミンB12の投与量、投与の時期、投与経路は、本件発明1～7のそれに含まれるものであると認められる。

イ 前記(1)イ(イ)のとおり、本件臨床試験はICH-GCPガイドラインに沿って実施されたものであるところ、前記(1)イ(ウ)のとおり、ICH-GCPガイドライン4.8.10は、インフォームドコンセントの同意書面等に「治験の目的」、「治験における処置の内容」、「治験の手順」、「合理的に期待できる利益」について記載すべきと規定している。ICH-GCPガイドラインの上記規定からすると、本件臨床試験においてビタミン補充を受けた患者に対し、投与する抗がん剤がMTAであり、それと併用投与されるのが葉酸及びビタミンB12であるという程度の情報については情報提供があったとは推認できるものの、同意書面等に記載されるべき「治験の目的」、「治験における処置の内容」、「治験の手順」、「合理的に期待できる利益」が具体的にどのようなものを指し、どこまでの情報を開示すべきであるのかについて、ICH-GCPガイドラインには明示的な定めがないし、本件臨床試験が実施されていた諸外国で、当時、どのような法令や実務があったのかについては本件証拠上明らかではない。そうすると、上記のよ

うな開示されたと合理的に推認される情報から更に進んでMTA、葉酸及びビタミンB12の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTA投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持する」ことまでもがインフォームドコンセントの同意書面等に記載されていたと認めることはできない。

また、ICH-GCPガイドライン4.8.7は、治験担当医師は、患者の同意また、ICH-GCPガイドライン4.8.7は、治験担当医師は、患者の同意を得るに当たって、患者やその法的に許容される代理人（以下、併せて「患者ら」という。）が、満足するまで患者らからの質問に回答しなければならない旨規定しているものの、「患者らが満足するまで質問に回答しなければならない」という規定は抽象的なものであって、MTA、葉酸及びビタミンB12の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTA投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持する」ことといった情報を含む全ての情報が患者らの求めに応じて治験担当医師から患者らに対して提供される体制が構築されていたなどそれらの情報が提供される状況にあったとまで本件証拠上認めることはできず、ましてや、実際にそれらの情報の全てが患者らの求めに応じて治験担当医師から提供されたと認めることはできない。

その他、本件臨床試験において、患者らが本件発明の内容を知ったとか、知り得る状態にあったというべき事実は認められない。

したがって、本件臨床試験において、本件発明が「公然知られた」とか「公然実施された」と認めることはできない。

## 【コメント】

### 1. 優先権について

本件特許のような医薬分野では、優先期間内に特許発明に関わる治験の報告がなされることが多い。この際、個々の治験で、基礎出願に開示の無い知見が開示されることがあるため、治験の報告後に新たな知見を記載する優先権主張出願をすると重要な問題に成り得るので注意が必要である。本件では、第2優先権主張の基礎とされた出願に、本件特許の請求項に記載する葉酸の投与量について実施例の一部が記載されていなかったため第2優先権の有効性について争われ

たが、具体的な数値の記載がなされていたために、第2優先権が有効と判断され、第2優先日から第3優先日までの間に刊行された公知文献が本件特許に対する先行技術から除外された。

なお、平成30年改正で、新規性喪失の例外が認められる期間が、出願日前1年になったため、優先期間に公表された事項については、新規性喪失の例外が適用されるものと考えられる。

## 2. 進歩性の判断について

本件優先日当時に、ホモシステイン値は、葉酸又は／及びビタミンB12が不足すると上昇することや、葉酸とビタミンB12を併せて投与すると、葉酸単独投与の場合に比して、より確実にホモシステイン値を低下させることができることが、本件優先日当時に知られていたため、甲1発明のように、GARートランスホルミラーゼ阻害剤に、葉酸を併用することで、GARートランスホルミラーゼ阻害剤の毒性を低下しながら抗腫瘍活性を維持することに加え、ビタミンB12を更に併用することの容易想到性が争われた。判決は、「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくと、毒性の発現が抑制され、かつ抗腫瘍活性が維持される。」ということが、本件優先日当時に技術常識として存在していたとまで認めることはできないから、その点から動機付けがあるといえないとし、メチルマロン酸値がビタミンB12の欠乏により上昇し、ベースライン時のホモシステイン値と毒性発現の間には相関関係があるものの、メチルマロン酸値と毒性発現の間には相関関係がない旨を指摘する文献が存在していたことを認定し、当業者は、患者のビタミンB12の状態と毒性発現の間には相関関係がなく、むしろ、葉酸の欠乏がベースライン時のホモシステイン値の上昇や毒性発現に関係していると考えるところとして、ビタミンB12を追加することを動機付けられないとした。本判決での議論は、特許庁の審査段階でも散見され、実務上参考になる。

## 3. 新規性の判断について

本件発明に関する医薬の臨床試験に基づく公然実施が問題になり、医薬分野では、大変悩ましい問題である。

本判決によると、医師は、守秘義務があると認定されたものの、治験に参加した患者は、守秘義務を有する者と認定されていない。また、ICH-GCPガイドラインの記載に基づき、「患者に対し、投与する抗がん剤がMTAであり、それと併用投与されるのが葉酸及びビタミンB1

2であるという程度の情報については情報提供があったとは推認できる」と認定している。従って、本件特許発明がこれらの3つ成分を癌の治療で併用するというレベルであった場合には、本件臨床試験の実施により新規性を喪失することに成り得る。他方、本判決では、「MTA、葉酸及びビタミンB12の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTA投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持する」ことまでもがインフォームドコンセントの同意書面等に記載されていたと認めることはできない」と認定している。この認定によるとあくまで立証の問題で、これらが記載された同意書面等が提出されれば、これらの事項も公然実施されたと判断されそうである。しかし、試験開始段階では、「MTA投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持する」との点は、あくまで期待される効果に過ぎず、実際にこのような効果が得られるかは不明と想定される。従って、同意書面等にこの点が記載されていたとしても、公然実施ではないとの判断も可能と考えられる。

以上

文責 弁理士 金森 久司