



平成 27 年 7 月 27 日勉強会（発表担当：新谷）

ゾレドロネートの使用特許事件—進歩性判断における動機付けの認定—  
（知財高裁平成 26 年 12 月 24 日判決（平成 26 年(行ケ)第 10045 号））

## 1 事案の概要

本件は、原告（ノバルティス アーゲー）が、発明の名称を「骨代謝疾患の処置のための医薬の製造のための、ゾレドロネートの使用」とする自己の特許出願について、特許庁がなした拒絶審決（本件審決）に対して、取消を求めて訴えを提起した事案である。知財高裁は、本件出願に係わる発明（本願発明）の進歩性（特許法 29 条 2 項）を否定した審決を取消し、特許庁に審理を差戻した。

特許庁は、2010 年医薬問題<sup>1</sup>の前年 2009 年 11 月に医薬発明の審査基準を改定し、公知医薬について、投与時間、投与手順、投与量、投与部位といった用法・用量を特定した発明を、「物」の発明として審査し、特許性を判断する運用を採用している。この審査基準の改定によって、従前、公知医薬との相違点と認定されなかった用法用量の構成が相違点と認定される様になり、新規性が認められる幅は広がった。一方で、進歩性は、従前の審査基準が適用されるため、用法用量の構成が容易想到と判断されれば、進歩性は認められない。医薬については、臨床試験結果等を報告する論文が特許出願に先行することが多く、論文記載の臨床試験等を主引例として、進歩性が否定される場合も少なくない。本件は、臨床試験結果が記載された論文を引用して、用法用量医薬の進歩性を否定した審決を、裁判所が取消したものであり、用法用量医薬の進歩性の理解に参考になるので、今回紹介することにした。

## 2 事件経緯

平成 12 年 5 月 19 日：基礎出願（イギリス）

平成 13 年 5 月 9 日：本件出願（特願 2001-585739 号；国際出願<sup>2</sup>から日本国内移行出願）

平成 23 年 10 月 28 日：拒絶理由通知（進歩性否定；主引例は国際調査報告の X 文献）

平成 23 年 12 月 13 日：拒絶査定

<sup>1</sup> 日本の医薬品業界において、2010 年前後に大量の大型医薬品の特許が次々に切れる問題のこと。

<sup>2</sup> 米国、欧州等にも移行。米国では体積範囲限定（5～200ml）、欧州では体積限定（100ml）されたクレームで特許登録されている。

平成25年 4月17日：拒絶査定不服審判請求  
 平成25年 9月30日：請求不成立審決（本件審決）  
 平成26年10月15日：審決取消訴訟の提起  
 平成26年12月24日：認容判決（本件審決取消。特許庁へ差戻し。）

### 3 本件特許の内容

#### (1) 特許請求の範囲

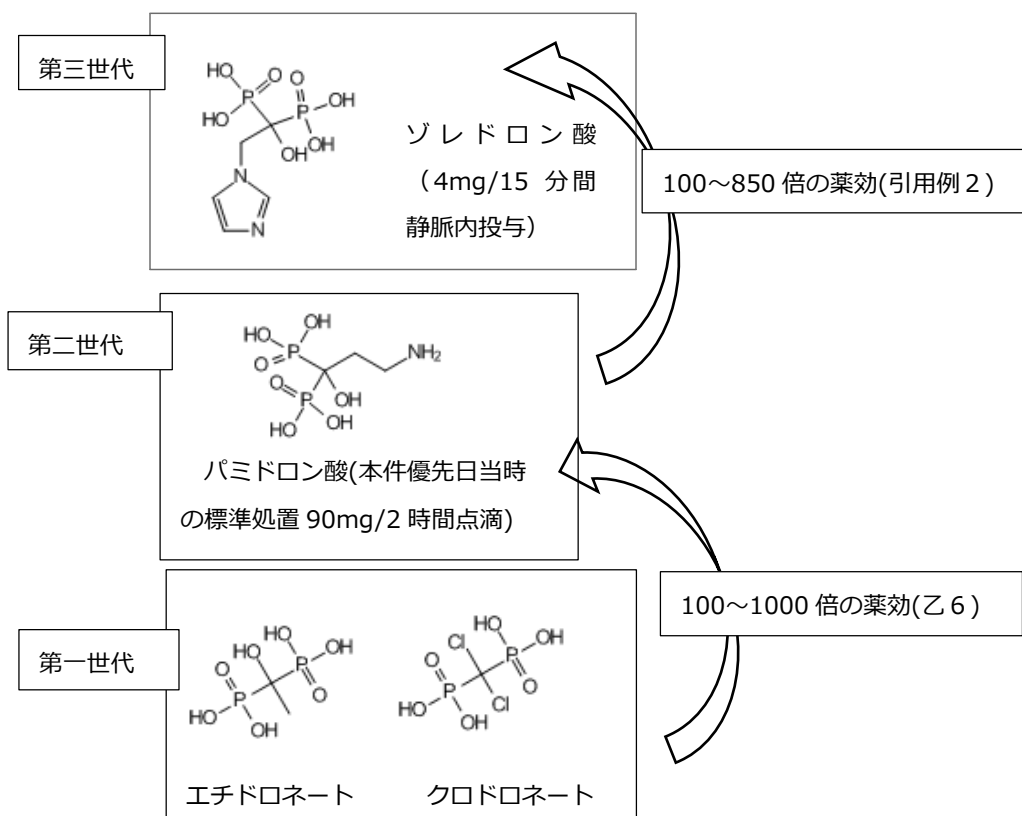
請求項1：2-(イミダゾルー1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸（ゾレドロン酸）又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む処置剤であって、ビスホスホネート処置を必要とする患者に4mgのゾレドロン酸を15分間かけて静脈内投与することを特徴とする処置剤。

#### <ビスホスホネート>

骨の形成には主として骨芽細胞と破骨細胞が関与しており、これらの細胞による代謝のバランスの下に骨量が維持されている（骨のリモデリング）。骨粗鬆症等の骨代謝疾患では、この代謝バランスが崩れている。ビスホスホネート剤は、破骨細胞の活動を阻害し、骨の吸収を防ぐ医薬品として知られている。

#### <ゾレドロン酸（ゾレドロネート）>

第三世代のビスホスホネート剤。



## (2) 課題及び効果

「4mg用量のゾレドロン酸をおよそ15分間かけて静注投与すると1) 臨床上的実用性の改善が示され、2) より短時間でより少ない容量を注入するのに対して15分かけて100mlを使用する場合に注入速度がより再現性よくなり得ることが示され、3) 現在の標準的な処置である、2-4時間かけて90mgを投与するAredia (登録商標) (パミドロン酸2ナトリウム) に相当する有効性を示し、そして4) 4mg/5分間、及び更に高用量のゾレドロン酸/15分間に対して、4mg/15分間で腎臓の安全性が改善されることが見出されている。」【0006】

## (3) 実施例

- 1) 「臨床上的実用性の改善」の実施例→記載なし。
- 2) 「注入速度がより再現性よくなり得る」の実施例→記載あり【0027】(4mg/15分間のほうが4mg/5分間と比較して注入後の患者における血漿濃度が安定化することを定量的に示した実施例)。
- 3) 「処置の有効性」の実施例：記載あり【0029】(本願発明の処置を受けた癌患者中骨関連有害事象を示した割合が、標準的な処置(2~4時間かけて90mgのパミドロネートを投与)を受けた場合と同等であり、またプラセボと比較して現象したことを示す実施例)。
- 4) 「腎臓の安全性改善」の実施例：記載あり【0030】~【0031】(腎臓への有害事象の発生の指標として、患者の血清クレアチニン濃度(高濃度であると、腎機能低下)を追跡。4mg/5分間と比較して、各癌患者(各癌疾病で、272患者、165患者、78患者)の血清クレアチニン濃度が高くなったことを定量的に示す実施例；パミドロネート90mg/2時間と同等の腎臓安定性を示した旨の記載)。

## 4 審決の内容(判決文からの抜粋)

### (1) 審決の理由の概要

本願発明は、本願の優先日前に頒布された引用例1に記載された発明(以下「引用発明」という。)、引用例2及び引用例3に記載された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ものであり、特許法29条2項の規定により特許を受けることができない。

引用例 1 : 「Cancer Investigation, Jan 2000, vol.18, no. suppl. 1, p. 68-69 (邦題 : 「多発性骨髄腫及び乳癌におけるゾレドロン酸対パミドロン酸の第II相試験<sup>3</sup>)」

引用例 2<sup>4</sup> : 「Cancer, 1997, vol. 80, no. 8 suppl., p. 1699-1701」

引用例 3<sup>5</sup> : 「Endocrine Reviews, 1998, vol.19, no.1, p. 80-100」

## (2) 審決が認定した引用発明, 本願発明との相違点

引用発明 : 「ゾレドロン酸を有効成分として含む薬剤であって, 乳癌又は多発性骨髄腫のような溶骨性疾患の患者に 4 m g のゾレドロン酸を 5 分間かけて点滴することを特徴とする薬剤。」

相違点 : 分単位 of 一定時間が, 引用発明では「5 分間」であるのに対し, 本願発明では「15 分間」である点。

## 5 判決

### (1) 取消事由

原告主張の取消事由は以下の 2 つ :

取消事由 1 : 相違点に係る容易想到性の判断の誤り

取消事由 2 : 本願発明の効果に係る判断の誤り

判決は, 取消事由 1 には理由があるとし, 取消事由 2 には言及しなかった。取消事由 1 に関する原告主張は, 以下の通り。

<sup>3</sup> 「医療用医薬品である新医薬品の承認申請の目的で実施される臨床試験は, 通常, 第 I 相, 第 II 相及び第 III 相と順に進めて行く。第 I 相試験は, 治験薬を初めてヒトに適用する試験で, 原則として少数の健康男性志願者において, 治験薬について臨床安全用量の範囲ないし最大安全量を推定することを目的とし, 併せて吸収・排泄等の薬物動態学的検討を行い, 第 II 相試験に進み得るか否かの判断資料を得るための試験である。第 II 相試験は, 適切な疾病状態にある限られた数の患者において, 治験薬の有効性と安全性とを検討し, 適応疾患や, 用法・用量の妥当性など, 第 III 相試験に進むための情報を収集することを目的とする試験である。第 III 相試験は, 比較臨床試験及び一般臨床試験により, 更に多くの臨床試験成績を収集し, 対象とする適応症に対する治験薬の有効性及び安全性を精密かつ客観的に明らかにし, 治験薬の適応症に対する臨床上的有用性の評価と位置付けを行うことを目的とする試験である。」(判決文からの抜粋)

<sup>4</sup> ゾレドロン酸の第 I 相臨床試験に関する論文。要約の欄に「ゾレドロン酸は, 月ごとに短時間点滴 (5-30 分), 0.1-8 mg の用量で与えられた」との記載があり, 実験結果の欄に, 0.02 mg/k g 及び 0.04 mg/k g の投与量での 20 分間投与の例と, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, 0.8 mg, 1.5 mg, 2 mg, 4 mg 又は 8 mg/k g の投与量での 5 分間投与の例が具体的に記載されていた。

<sup>5</sup> 総説論文。ビスホスホネートは血中で固相を形成し腎臓で保持されるために, 短時間での点滴は腎不全を招くので, ビスホスホネート全ての大量の静脈内投与には注意を払わなければいけないこと, 及び多量の液体でゆっくりと点滴することにより有害な事象が回避されることが記載されているが, その記載箇所には参考文献の引用があり, 当該参考文献には, エチドロネートの投与及びクロドロネートの投与により腎障害が現れたため, 1 日投与量が 1 g を越えない量でゆっくり投与し, 腎機能をモニターすべきことが記載されていた。

「・・・本件審決は、相違点について、引用例1は、ゾレドロン酸の第Ⅱ相試験に関する文献であり、これに続く第Ⅲ相試験において、第Ⅱ相試験では出なかった副作用が出ることはあり得るし、それを避けるべく、用法・用量を設定することは当業者が通常行うことであるとの前提に立った上で、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と点滴することが好ましいとの記載があり、引用例2にはゾレドロン酸が5－30分の点滴で投与され、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ることであると判断したが、

- ①引用例2には4及び8mgの投与量について20分間の投与は行われていないことが明らかであること、
- ②引用例1では、4mgのゾレドロン酸を5分間静脈内投与する際の有効性及び安全性を評価したものであり、当該用法用量において腎毒性は生じていないから、引用例1の記載から腎臓に対する安全性の改善という課題の存在を認識すること自体が困難であったこと、
- ③引用例2は引用例1の更に前段階の臨床第Ⅰ相試験であり、第Ⅱ相試験に進み得るか否かの判断資料を得ることを目的にしているが、最大投与量である8mgの5分間投与で、腎臓に対する毒性が見られなかったことが記載されているから、4mgの5分間投与について、腎臓に対する安全性の改善という課題を認識できないことは明らかであること、
- ④引用例3は、第1世代のビスホスホネートに関するものであり、活性の格段に高い第三世代のビスホスホネートであるゾレドロン酸には引用例3の記載は当てはまらないことが明らかである

ことから、引用例1及び2に記載の発明は、本願発明の課題を何ら示唆するものでなく、これらを組み合わせても、本願発明の課題を把握することは困難であり、その解決手段たる本願発明に容易に到達することはできず、引用例1ないし3を組み合わせる動機付けは見当たらない・・・」

## (2) 裁判所の判断

### ア. 本願発明について

「ゾレドロン酸4mgで5分間の静脈内投与においては腎臓への有害事象の発生が見られるとの課題を解決すべく（段落【0006】）、用量を変更することなく投与時間を5分から15分に延長することによって、投与時間が5分の場合よりも腎臓への有害事象の発生が減少し、腎臓に対する耐容性に関して安全に優れた効果を発揮し、2時間かけて注入したパミドロ

ン酸 90 mg に相当する有効性及び腎臓に対する同等の耐容性を示すだけでなく、注入持続時間が短くなることによって臨床の場における柔軟性と実用性が与えられ、高用量のゾレドロン酸 8 mg 及び 16 mg と比較しても臨床的な有効性を損なうことがないとの効果を有するものである（段落【0029】～【0032】）ことが認められる。」

#### イ. 臨床試験について

「・・・臨床試験の段階的性格や第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験，第Ⅲ相試験の位置付けに鑑みると，第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験において，当該用法用量で安全性が確認された場合でも，次の第Ⅲ相試験において，更に多くの臨床試験成績を収集し，対象とする適応症に対する治験薬の有効性及び安全性を精密かつ客観的に明らかにし，治験薬の適応症に対する临床上の有用性の評価と位置付けを行うことが予定されているから，その結果によっては，当該用法用量が安全とはいえなくなり，より安全な用法容量に変更する可能性が存在することは否定できないというべきである。・・・医薬品の副作用の中でも腎毒性は代表的なものであり・・・注射形態のビスホスホネート製剤には腎機能悪化のリスクが知られており・・・，本件においても，ゾレドロン酸の静脈投与について，第Ⅰ相試験（引用例 2）において腎臓に対する安全性を確認した上で，第Ⅱ相試験（引用例 1）を経て，さらには次の段階の臨床試験に進んでいるのであるから，腎臓に対する安全性を考慮して，用法用量を変更する可能性があることは，当業者として当然理解していたことと考えられる。」

#### ウ. 引用例 1 及び引用例 2 の記載について

「・・・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，4 mg という低用量で従来用いられていたパミドロン酸 90 mg 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，4 mg 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というべきである。」

#### エ. 引用例 3 の記載について

「・・・引用例 3 には、ビスホスホネートは血中で固相を形成し腎臓で保持されるために、短時間での点滴は腎不全を招くので、ビスホスホネートの全ての大量の静脈内投与には注意を払わなければいけないこと、及び多量の液体でゆっくりと点滴することにより有害な事象が回避されることが記載されている。・

・引用例 3 の上記記載は、エチドロネート及びクロドロネートを念頭に置いたものであることは明らかである。」

「・・・本願優先日以前に公刊された乙 5～7・・・の記載によれば、・・・エチドロネートの 100 倍ないし 1000 倍の骨吸収抑制作用の薬効を有するパミドロン酸、インカドロン酸及びアレンドロン酸といった第二世代、第三世代のビスホスホネートは使用量が少量で足りることもあり、患者の利便性との兼ね合いで急速投与が検討され、・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ものと認められる。」

「・・・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。」

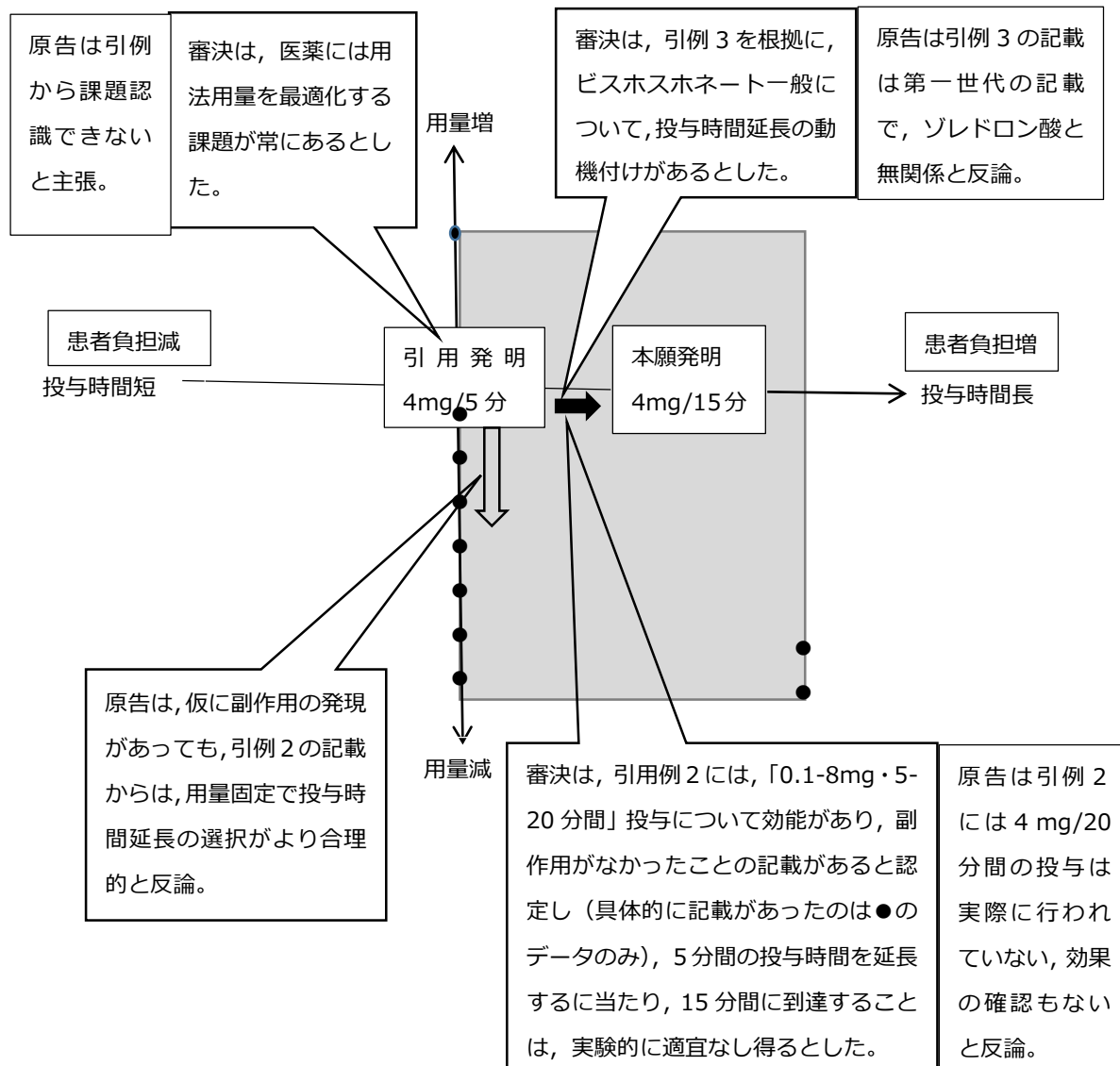
#### オ. 小括

「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、引用例 2 の第 I 相臨床試験でも、その点の確認が行われ、第 II 相試験（引用例 1）を経た上で、さらにはそれに引き続く第 III 相臨床試験において、腎臓に対する安全性の関係で異なる結果が生じることも可能性としては存在したが、引用例 1 及び 2 の第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験では、4mg 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、引用例 3 の記載も本願優先日当時、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ことからすると、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 4 m g の 5 分間投与という投与時間を更に延長し、これを 1 5 分間とする動機付けがあると認めることはできない。」

## 6 検討

審決の判断と原告主張の概要を図示すれば、以下の通り。



本願発明と引用発明との違いは、投与時間（前者が 1 5 分間、後者が 5 分間）のみであり、引例としてかなり強力。それでも裁判所が、引用発明から本願発明に想到する動機付けがあると認められないとして、進歩性を否定した審決を取消したのはなぜか。

主引例の引用例 1 には、本願発明の課題（腎毒性の発現）について記載はな



く、むしろ4mg/5分間の短時間点滴では安全性に問題がなかったことの記載がある。この点を重視して、これを改変して本願発明に想到することの論理付けには、手段選択（本件では投与時間の延長）に強い動機付けを要すると判断したのかもしれない（判決は、第Ⅰフェーズ（引用例2）、第Ⅱフェーズ（引用例1）では安全とされた用法用量が、第Ⅲフェーズでより多くの被験者に対してデータを収集した結果、より安全な用法用量に変更される可能性は否定できないとしている。判決は、引用発明が本願発明の課題を解決済みで、他の引例等からも本願発明の課題を認識できなくても、課題が生じ、引用発明を改変する必要が生じる可能性が否定されないならば、課題を認識できないことのみを理由として、引用発明を改変して本願発明に想到することの動機付けは否定されないという立場<sup>6</sup>をとっている。）

本件では、審決が副引例とした引用例2及び3の内容が、手段選択（投与時間を15分まで延長すること）の動機付けの根拠としては弱かったことが、審決が取り消された主な原因であると考えられる。審決は、引用例3の記載が、ビスホスホネート剤一般に適用される内容としたのに対し、判決は、第1世代のビスホスホネートに関する記載であると認定し、ビスホスホネートは薬効等の違いについて世代間で明確な区別があることから、第3世代のゾレドロン酸にはそのまま適用できないとしている。また、審決は、引用例2の記載を、投与時間を5分から15分に延長する動機付けの根拠としているが、判決では、引用例2は、引用例1とフェーズが異なるだけで、同様の臨床試験結果を示しているに過ぎないものとして扱われている。

さらに、本件優先日当時、薬効が高い新世代のビスホスホネート剤については、患者の負担軽減の観点から、投与時間を短縮化する検討が行われていたこと<sup>7</sup>、腎毒性の発現が認められた場合に、投与時間は5分間のままとし、用量を減少させる手段を講じることもあり得たことなども、動機付け否定の判断に影響したのではないかと考えられる。

以上

<sup>6</sup> 本件と同日の判決平成26年（行ケ）10024号は、「ヘルペスの治療のためのPVP-ヨウ素リポソームの使用」に係わる特許出願の拒絶審決の審決取消訴訟を請求棄却と判断しているが、課題の認識と引例を組み合わせる動機付けの認定については、同様の立場をとっていると解される。

<sup>7</sup> 「ビスホスホネートは、種類により10000倍程度も骨吸収抑制活性が異なり、より強力なビスホスホネートの場合には、臨床使用量が少量となるため、担癌患者の利便性との兼ね合いから、急速投与の検討がなされるようになってきた」（乙5）

[判例研究のページに戻る](#)  
[事務所トップページに戻る](#)