

抗 ErbB2 抗体の治療用量・用法事件

(審決取消請求事件)

本事件は、特許無効審判請求に対する、請求不成立の審決に対する取消訴訟であり、医薬用途発明の進歩性判断の当否がされた。

平成 29 年 (行) 第 10165 号 審決取消請求事件(甲)と平成 29 年 (行) 第 10192 号 審決取消請求事件(乙)の併合事件

(H30/10/11:判決言渡、口頭弁論終結日 H30/9/18)

甲事件原告:ファイザー・ホールディングズ合同会社

(弁護士設楽 隆一他、弁理士大塚康徳)

乙事件原告:セルトリオン・インコーポレイテッド

(弁護士三村量一他、弁理士森田ひとみ)

甲・乙事件被告:ジェネンテック, インコーポレイテッド

(弁理士園田吉隆他)

判決:被告敗訴判決。審決を取り消す。

訴訟費用は、被告の負担とする。

裁判官:知財高裁 1 部

裁判長 高部真規子、裁判官 杉浦正樹、片瀬亮

1. 事件の概要

発明の名称:

抗 ErbB2 抗体を用いた治療のためのドレーズ

特許庁における手続の経緯:

H11/8/27&H12/6/23:優先日 H12/08/25:親特許出願(特願 2001-520142 号) H23/7/8:分割出願 H27/10/9:設定登録(特許第 5818545 号) H28/6/17:無効審判請求(無効 2016-800071 号 乙事件) 甲が参加 H29/7/5:審決(無効請求成立しない) H29/8/10(甲事件)&H29/10/30(乙事件):審決取消訴訟提起。

本件請求項:

【請求項 1】(i) 抗 ErbB2 抗体 huMab4D5-8 を含有し、8mg/kg の初期投与量と 6mg/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 3 週間の間隔において静脈投与することにより、HER2 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が入っている容器、及び(ii) 前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ。

【請求項 6】抗 ErbB2 抗体 huMab4D5-8 を含有し、8mg/kg の初期投与量と 6mg/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 3 週間の間隔において静脈投与することにより、HER2 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。

2. 審決の要点

1) 明細書記載より「実施可能要件」は満たす。

2) 請求項 1~5 (末尾パッケージ) は、引用発明 1-2 (製造物に係る発明) 及び引例 2~6 記載の発明に対し進歩性あり。請求項 6~9 (末尾医薬組成物) は、引用発明 1-1 (組成物に係る発明) 及び引例 2~6 記載の発明に対し進歩性あり。

3) 請求項 1~5 (末尾パッケージ) は、引用発明 2-2 (パッケージに係る発明) 及び引例 1, 3~6 記載の発明に対し進歩性あり。請求項 6~9 (末尾は医薬組成物) は、引用発明 2-1 (組成物に係る発明) 及び引例 1, 3~6 記載の発明に対し進歩性あり。

4) 請求項 1-9 は、引例 3 (組成物に係る発明) 及び引例 1, 2, 5, 6 記載の発明に対し進歩性あり。

引例

引例 1: W099/31140 号 H11/6 公開

引例 2: US 承認薬ハセプチン (登録商標) 添付文書 H10 公開

引例 3: 渡辺亨ほか「第 6 回日本乳癌学会総会」(H10 開催) のプログラム・抄録集 59 頁 A-121

引例 4: Phase II Study of Paclitaxel, Carboplatin and Trastuzumab (Herceptin) as First-Line Chemotherapy in Women With Overexpressed HER-2, Metastatic Breast Cancer と題するウェブサイト (国立がん研究所) 公開。

引例 5: 「Essential of Pharmacokinetics (薬物動力学概説)」(株) 廣川書店, S54/2/25 第 2 冊発酵) 70~85p.

引例 6: 「NewCurrent9 (24)」1998/11/1 36~37p.

3. 争点

- 1) 取消事由 1: 実施可能性要件の判断の誤り
- 2) 取消事由 2: 引用発明 1-1・1-2 に基づく進歩性判断の誤り
- 3) 取消事由 3: 引用発明 2-1・2-2 に基づく進歩性判断の誤り
- 4) 取消事由 4: 引用発明 3 に基づく進歩性判断の誤り

4. 裁判所の判断

A. 請求項 6 に係る発明 (本件発明 6: 本件抗体の 8/6/3 投与計画で投与) の進歩性

7. 構成の容易想到性

(7) 本件発明 6 の構成の容易想到性。

(イ-1) 技術常識: 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技術常識を有していた。(イ-2) 引例 2 の開示: 本件抗体の 4/2/1 投与計画で投与。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の記載あり。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、70kg の場合は 0.143~7.14mg/kg に相当する。引例 2 には、本件抗体を週 1 回 8mg/kg 程度の投与量で投与できる示唆はある。本件抗体の臨床試験において、その毎週投与と化学療法剤の 3 週間毎投与の組合治療方法が記載。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の記載。

(イ-3) 判断: 上記技術常識を有する当業者は、引用発明 2-1 の投与計画ではなく、本件抗体の投与量と投与間隔を、その効能と副作用に応じ調整し、その投与期間を、費用効率、利便性から、併用化学療法剤の投与期間に併せて 3 週間とすること、その投与量を 8mg/kg 程度までの範囲内での適宜増大は容易に試みうるものである。当業者が、通常の創作能力を發揮すれば、本件抗体の 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。

(イ) 被告の主張: 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 週間にすることは、技術の最適化とはいえないと主張する。

引例 2 には、本件抗体を週 1 回 8mg/kg 程度までの投与量で投与可能と示唆され、その投与量レベルを上昇させれば、半減期が長期化する旨の記載がある。丙 323-1 には、投与間隔が半減期に比べて長い場合を前提とした留意事項が記載されている。A 博士の宣誓書(乙 8) には、がん専門臨床医は、未試験の投与量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、本件抗体の 8/6/3 投与計画で投与することを動機付けられないと記載するが、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が、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ではない。

(エ) 結論: 当業者は、引例 2 の記載及び技術常識に基づき、本件発明 6 の構成を容易に想到することができた。

イ 効果の容易想到性

(7) 主張: 本件発明 6 の予測出来ない顕著な効果を基礎付ける事実は、特許権者/被告が、主張/立証する必要があり、被告は、本件発明 6 は、引用発明 2-1 と同等の治療効果を有し、投与間隔が 3 倍となったので顕著な効果を有すると主張する。

(イ) 投与間隔についての効果的判断

a 本件発明 6 は投与間隔が 3 倍となった効果は優れている(費用効率、利便性の観点)が、費用効率、利便性の観点からの投与間隔を長くすることは技術常識であり、引用発明と同等

の治療効果が確認できないので顕著なものとはいえない。
 b 本件抗体に係る過去の臨床試験の目標トリアク濃度の範囲が10~20 μ g/mlであることから、この範囲のトリアク濃度を維持できれば相応の治療効果を有するといえ、17 μ g/mlのトリアク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。
 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倍にするものであるが、引例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 μ g/mlのトリアク濃度を維持できたことが記載されていることから、本件抗体を8/6/3投与計画で投与すれば、17 μ g/ml程度のトリアク濃度を維持できることは予測できる。

進歩性に関し、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倍になったことにより本件発明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とはいえない。

(ウ)治療効果についての効果の判断

a 引例2には、本件抗体の4/2/1投与計画投与での治療効果が、16週と32週の間で、トリアク濃度は、定常期に達し、平均トリアク濃度及び平均レベル濃度は、約79 μ g/ml、123 μ g/mlとなったこと、化学療法剤単独投与と比較し、病勢進行期間の著しい長期化、1年間の生存率上昇が記載される。

b 本件明細書には、本件抗体の8/6/3投与計画投与で、「およそ10-20 μ g/mlのトリアク濃度を維持」され、「血清中濃度が過去のハーセプチンIV臨床試験の目標トリアク濃度の範囲(10-20mcg/ml)で、17mcg/mlとなることを示唆する。」と記載するが、8/6/3投与計画投与での、病勢進行期間の長期化や生存率に関する具体的記載はない。

c 一般にトリアク濃度は、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、一連の薬剤投与において維持されるトリアク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が、引用発明2-1と本件発明6の維持されるトリアク濃度の比較において前者は約79 μ g/ml、後者はせいぜい17 μ g/mlにとどまり、トリアク濃度比較において、本件発明6の治療効果が引用発明2-1と同等とはいえない。

本件明細書には、本件抗体の8/6/3投与計画投与での副作用の抑制効果に関する記載もなく、副作用の抑制という観点でも、本件発明6は、引用発明2-1と同等効果とはいえない。

d よって、本件発明6が引用発明2-1と同等の治療効果を有すると認めることはできない。

(エ)被告の主張について

a 被告は、本件明細書の表2・図3に開示のデータを示シレーションすることで、本件抗体の8/6/3投与計画投与での治療効果を確認できると主張するが、本件明細書の表2・図3に開示のデータは、本件抗体の4/2/1投与計画投与におけるトリアク濃度の推移を開示するものである。B博士の宣誓供述書は、本件抗体の薬物動態を解析ソフト「Berkeley MadonnaTM」を用いて解析するものであり、同宣誓供述書には、本件明細書の表2・図3に開示のデータから、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(トリアク濃度は、4/2/1投与計画から得られるものより若干低いが、最小目標である10 μ g/mlをかなり上回る)が容易に維持された」旨記載された。

しかし、引例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、本件抗体の4/2/1投与計画投与と8/6/3投与計画投与での薬物動態は異なるものと認められ、

本件明細書の表2・図3に開示のデータの解析によって得られたパラメータは、せいぜい、本件抗体の4/2/1投与計画で投与した場合におけるものにすぎず、これをもって、本件抗体の8/6/3投与計画投与での薬物動態をシレーションすることは適切ではない(C順教授の意見書11~13頁)。

よって、本件明細書の表2・図3に開示のデータの解析に基づき、本件抗体の8/6/3投与計画投与でのトリアク濃度は、4/2/1投与計画から得られるものより若干低いものとどまるとするが、被告の宣誓供述書の記載は直ちに採用できない。

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不明であった。

よって、本件明細書の表2・図3に開示のデータから、本件抗体の8/6/3投与計画投与での治療効果が、4/2/1投与計画と同等の治療効果を有することは確認できない。

b 被告は、本件抗体の8/6/3投与計画投与での治療効果は、本件優先日以降に頒布のハーセプチンの添付文書に記載され、本件抗体の4/2/1投与計画投与での治療効果と客観的に同じであると主張するが、本件明細書には、本件抗体の8/6/3投与計画投与での、病勢進行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リアク濃度はせいぜい17 μ g/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に、8/6/3投与計画により維持されるトリアク濃度が58.5 \pm 21.6 μ g/ml又は71.2 \pm 23.2 μ g/mlである旨記載されているとしても、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・頒布されたものであり、効能追加も平成23年11月になされている。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。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。

(オ)まとめ

本件発明6が引用発明2-1と同等の治療効果を有すると認めることはできないから、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。

ウ)小括

本件発明6は、引例2の記載及び技術常識に基づき、その構成を容易に想到することができ、又、予測できない顕著な効果を有することも出来ない。本件発明6は、引用発明2-1及び技術常識に基づき、容易に発明をすることができたものである。本件審決は、本件発明6に係る進歩性判断を誤ったものであるから、取り消されるべきものである。

以下省略

B. 結論

原告ら主張の取消事由3は理由があるから、原告らの請求を認容することとし、主文のとおり判決する。

5. コメント

発明の特徴が、先行文献で4mg/kgの初期投与、2mg/kgの複数回投与、1週間間隔での投与方法が公知のとき、それを8mg/kgの初期投与、6mg/kgの複数回投与、3週間間隔での投与方法に変更する医薬用途の進歩性要件が判断された。後者の投与方法の効果の顕著性を判断するにあたり、出願時明細書に一切の開示がない、出願後の効能データは斟酌できないことが示され、審判での進歩性判断が覆された。

担当：中筋、庄司、大杉

