

—米国判例〈タケダ事件〉—

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. and TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA INC. (被控訴人)

v.

ALPHAPHARM PTY. LTD. and GENPHARM INC. (控訴人)
83 USPQ 2 d 1169 (CAFC 2007年6月28日)

21世紀知的財産権研究所
(略称 I P R I)
担当：弁理士 三枝英二

(原審：Takeda Chem. Indus., Ltd. v. Mylan Labs.: ニューヨーク州南地区地裁 2006年判決)

論点：

1. 構造が類似する化合物が公知であるときのクレームされた化合物の非自明性
2. 非自明性を立証する為の新しい規準の導入

1. 事件の概要

1-1. 事件の経緯

(1) タケダは、「糖尿病治療薬として有用なチアゾリジンジオン誘導体」と称する米国特許4,687,777号（以下「777特許」という。）の特許権者である。

(2) タケダは、777特許にクレームされたチアゾリジンジオン（TZD）化合物の一種であるピオグリタゾンを含む有効成分として含有する糖尿病治療薬「アクトス」を製造販売していた。「アクトス」は1999年の発売以来商業的成功を収め、2003年までにTZD市場の47%を占め、同年にはその売上は17億ドルを超えた。

(3) ジェネリック医薬メーカーであるアルファファームは、777特許は無効であると主張し、ピオグリタゾンのジェネリックバージョンを製造販売する為に、FDAに簡易新薬申請（ANDA）を提出した。

(4) これに対しタケダは、ANDAを申請した他の3社のジェネリック医薬メーカーと共に、アルファファームを、777特許を侵害ないし侵害する可能性があるとして、ニューヨーク州南地

区地裁に訴えた。

(5) アルファファームは、777特許のクレームされた化合物は発明の時点で自明であり、従って777特許は米国特許法103条の下に無効であると主張した。

(6) 地裁は、777特許の有効性についての争点に対し、非陪審審理を行い、クレームされた化合物は先行技術に照らして自明ではないから、777特許は米国特許法103条の下に無効ではないと判決した。

(7) アルファファームはこれを不服とし、CAFCに控訴した。

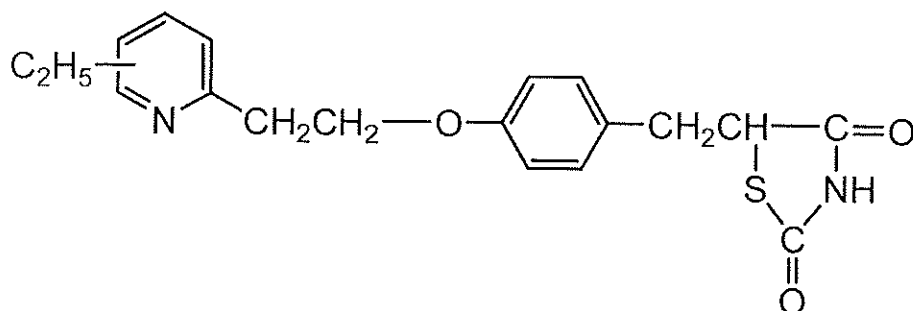
(8) CAFCは原審判決を支持し、アルファファームの控訴を棄却した。

1-2. 777特許

争点となったクレームは、以下のクレーム1、2及び5である。

クレーム1

「式：



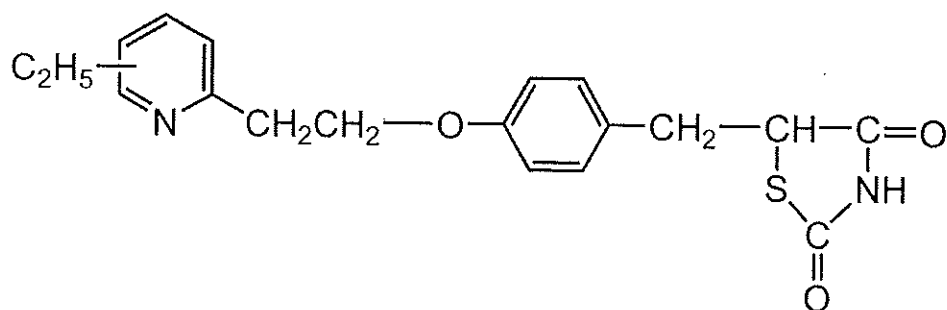
で表される化合物及びその薬理的に許容される塩。」

クレーム2

「上記化合物が5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンであるクレーム1にクレームされた化合物。」

クレーム5

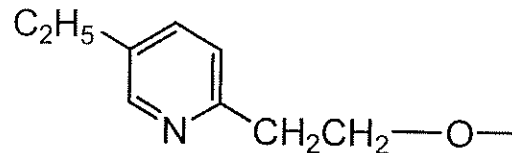
「式：



で表される化合物又はその薬理的に許容される塩と薬理的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤から実質的に成る抗糖尿病組成物。」

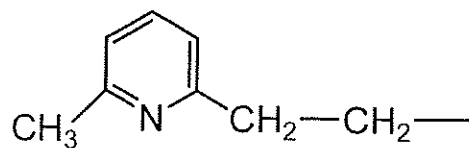
クレームされた化合物の構造上の重要部分は分子の左領域、即ちエチル置換ピリジル環にある。クレーム1及び5の化合物は、ピリジル環の3位、4位、5位及び6位にエチル基が置換した4つの化合物を包含する。

タケダが販売し商業的成功を取めた「アクトス」の有効成分であるピオグリタゾンは、クレーム2に記載された化合物、即ちエチル基がピリジル環の5位に置換した化合物であり、その部分を式で示すと以下の通りである。



1-3. 争点

アルファファームは、777特許のクレームされた化合物は、同特許の表1に公知化合物bとして記載された公知のTZD化合物から自明であり、従って777特許は米国特許法103条の下に無効であると主張した。777特許の表1には、本件発明の化合物であるピオグリタゾンと共に、化合物bを含む公知TZD化合物をラットに投与し、2週間後の血糖値及び毒性を試験した結果が記されていた。アルファファームが指摘した公知化合物bは、ピリジル環の6位にメチル基が結合した下記ピリジル環を有する化合物である。



即ち、ピオグリタゾンと公知化合物bとは、前者がピリジル環の5位にエチル基を有するのに対し、後者はピリジル環の6位にメチル基を有する点で構造を異にする。

上記アルファファームの主張に対し、原審は、アルファファームはクレームされた化合物（ピオグリタゾン）が米国特許法103条の下に自明であり無効であることを立証できなかったと認定判断した。原審は、先行技術には化合物bを糖尿病研究のリード化合物—即ち抗糖尿病活性を改善し、且つより良い活性を得る為に化学的に修飾する最も有望な化合物—として選択する動機付けがなく、寧ろ先行技術はその使用を遠ざける教示をしていると結論した。更に原審は、ピオグリタゾンは毒性がないという好ましい性質を有することは予期できない結果であったから、化合物bから自明であるとの推論は覆され、タケダは尚勝訴することになるだろうと認定した。以上の認定に基づいて、原審は、クレームされた化合物ピオグリタゾンは化合物bから自明ではないとして、タケダ勝訴の判決をした。

原審判決に対し、アルファファームは、化合物bは先行技術において最も有力な抗糖尿病化合物であり、従って原審は、公知化合物bは当業者にクレームされた化合物を製造するという動機付けを与えるという推定をすべきであったと主張した。より具体的には、アルファファームは、抗糖尿病研究にこの化合物bを選択すると、当業者は2つの自明な化学的修飾をすることができる。第1は、同族化、即ちメチル基をエチル基で置き換える。これにより、6-エチル化合物に

なる。第2は、環の置換位置を変更する。即ち、異性化する。本件では、エチル基を環の他の位置5位に変更する。これによりピオグリタゾンの発見に導く。従って、クレームされたピオグリタゾンは公知化合物bから自明であり、777特許は米国特許法103条の下に無効であると主張した。

これに対しタケダは、アルファファームはクレームされたピオグリタゾンが自明であるから無効であることを立証できなかったとした原審判決は正しいと主張した。タケダは多数の証拠を提出し、先行技術には当業者が化合物bをリード化合物として選択する如何なる動機付けもなかったと主張した。更に、たとえ動機付けがあったとしても、ピオグリタゾンが無毒性という好ましい性質を有することは予期できない結果であったから、自明性の推定を打破できると主張した。

2. 判決

CAFCは、原審が777特許の争点のクレームは自明ではないと結論した点に誤りはなかったと判示した。その上で、KSR最高裁判決¹⁾を引用して、自明性の判断基準について、グラハム事件²⁾が示したファクターは、今でも自明性が争点となったときの判断基準になっているとした。これらのファクターは、1) 先行技術の範囲と内容、2) 先行技術とクレームとの間の相違点、3) 当該技術分野のレベル、及び4) 自明性の客観的証拠である。

そしてCAFCは、原審判決について、上記KSR最高裁判決以前になされたものではあるが、十分且つ正しい考え方により、グラハムファクターについて広範な認定をしていると述べた。

次にCAFCは、先行技術に公知化合物bを化学的に修飾してピオグリタゾンに導く理由又は動機付けがあったか否かについての原審の認定を次のように引用して、動機付けはなかったとする原審の認定判断を支持すると判示した。この判断に基づいて、ピオグリタゾンは化合物bに照らして自明ではないとした原審の判示は誤りであるとするアルファファームの主張を斥けた。

原審は先ず、タケダの先行特許を検討し、この特許には化合物bを含む54の化合物が具体的に示され、その審査経過書類で化合物bを含む9つの化合物の試験結果が示されているが、これら9つの化合物が抗糖尿病薬として最善のものであり、これらを化学的に修飾してより良い性質の化合物を得る為のリード化合物として選択する根拠は全く示されていないと認定した。

次に公知文献を検討し、文献には化合物bを含む101個のTZD化合物についての低血糖活性及びプラズマトリグリセライド低下活性が記載され、そのうちの3つの化合物が毒性及び活性において最も好ましいと記されているが、化合物bは最も好ましい3つの化合物に選ばれておらず、逆に化合物bは体重及び褐色脂肪の相当の増加を引き起こすと記されていると認定した。

更に、タケダの別の先行特許には、化合物bが重要であるとは記されているが、上記公知文献の多数の信頼できる化学的分析結果を考えると、当業者は化合物bをリード化合物として選択することはないだろうと認定した。

また原審は、公知資料に基づくアルファファーム側証人の証言によっても、化合物bをリード化合物として選択する根拠はないと認定した。

そして原審は、上記公知文献において最も好ましく且つ糖尿病の治療に最も価値があるとされた3つの化合物（化合物bを含まない）が当業者の更なる研究の最善の出発点となる筈であると述べ、更に、糖尿病は慢性の病気で長期の治療が必要であるから、当業者は毒性や体重及び褐色脂肪の相当の増加のような好ましくない副作用を有する化合物bをリード化合物として選択する筈はなく、化合物bが抗糖尿病研究に対するリード化合物として最善の候補であることを先行技術は示唆していないと述べた。

CAFCは、原審の上記事実認定及び判断は正当であると判示し、原審は化合物の自明性に関する法の適用を誤ったとするアルファファームの主張を斥けた。即ちCAFCは、アルファファームの自明性の主張は、先行技術は化合物bをリード化合物として選択するように導いた筈だという予測に基づくもので、アルファファームはこの主張を証拠により立証できていないから、動機付けがあったとはいえ、アルファファームは自明性を立証できなかったとする原審の認定判断は正当であると結論した。

更に原審は、タケダの提出したピオグリタゾン及び化合物bを含む多くのTZD化合物の効能及び毒性を示す発明者の報文を参酌し、化合物bは肝臓、心臓及び赤血球に対する毒性を有するが、ピオグリタゾンは相当の薬効を有し、且つ毒性を示さない唯一の化合物であることが示されていると認定した。このことから原審は、特に化合物bの毒性からみて、ピオグリタゾンが毒性を有しないという好ましい性質を有することは予期できない結果であったと認定した。

CAFCはピオグリタゾンの予期できない結果についての原審の認定には誤りはないと述べ、タケダは化合物b及びピオグリタゾンは同様の性質をもつとの推定を覆したと結論した。

以上の認定判断に基づき、CAFCは、ピオグリタゾンは自明ではないとする原審の判断を支持する判決をした。

注：

1) KSR最高裁判決

KSR International Co. v. Telefax Inc. et al.

82USPQ2d1385 最高裁2007年

2) グラハム事件

Graham et al. v. John Deere Company of Kansas City et al.

148USPQ459 最高裁1966年

3. 研究

3-1.

クレームされた新しい化学物質は、その同族体 (homolog)、異性体 (isomer)、類縁体 (analog) のような、化学構造において類似する化合物 (以下、この化合物を「同族体等」という。) が公知であるときは、当該公知同族体等と同様の性質を有すると推定され、この推定が覆されない限り、公知同族体等から自明であるとして、米国特許法103条の下に拒絶される。

上記推定は、クレームされた化合物が公知同族体等の有しない自明でないかまたは予期し得ない有利な性質を有することが立証されると、覆され、クレームされた化合物は公知同族体等から非自明であるとして特許される。これが従来から採られてきた基本的考え方である。

ここで「有利な性質」とは、質的に異なる有用な性質又は量的に異なる有用な性質を意味し、この何れかが公知同族体等に比して自明でないか又は予期できない程度に異なるときに、公知同族体等から自明ではないとされる。

この考え方は、古くからハス事件³⁾及びヘンツ事件⁴⁾に示され、「ハス・ヘンツ理論」⁵⁾として確立されている。

たとえば、公知同族体等が存在するケースであるハス事件において、裁判所は、「同族体等に

属する化合物は共通の基本的特性を備えていること、一般に各化合物の化学的及び物理的性質は、化合物から化合物へと順次変化すること、及び同族群に属する1つの化合物の性質及び化学的作用の知識は化学者にその群の他の化合物の性質及び化学的作用を示唆することは、何れも化学者のよく理解するところである。……公知化合物の同族列に属する新しい化合物が特許される為には、公知同族体化合物が有しない自明でないか又は予期し得ない有利な性質を有さなければならない。」として、そのことが立証されていない出願を拒絶した審決を支持した。

ヘンツ事件は、クレームされた化合物よりアルキル基が1つ短い同族体がクレームされた化合物と同様に催眠性を有することが知られていたケースで、出願人は、クレームされた化合物についての実験結果を示して、クレームされた化合物は低投与量で優れた抗けいれん活性を発揮するが、引用例には引用の同族体がこのような作用を発揮することは記載されていないと主張した。即ち出願人は、クレームされた化合物が公知同族体が有することが知られていない有利な性質を有することを主張した。

これに対しCCPAは、次のように判示した。

隣接する同族体が公知であるときは、クレームされた化合物は同じ性質を有すると推定され、特許されない。クレームされた化合物は公知同族体の有しない自明でないか又は予期できない有利な性質を有することを明らかにすることによってこの推定を覆すことができる。その立証責任は出願人にある。公知同族体がクレームされた化合物と同一の目的に対して有用であるかまたは同一の性質を有することが認識されていないか又は知られていないことは重要ではない。

即ちこの判決は、クレームされた化合物が公知同族体等の知られていない有利な性質を有するというだけでは足りず、同族体等は同じ性質を有すると推定されるから、あくまでクレームされた化合物を公知同族体等と比較し、前者が後者に比して予期できない有利な性質を有することを立証する必要があるとするものである。

注：

3) ハス事件

In re Hass and Susie, 60USPQ544, CCPA 1944

4) ヘンツ事件

In re Henze, 85USPQ261, CCPA 1950

5) ハス・ヘンツ理論

a) ALVIN GATTAG「ハス・ヘンツ原則」特許管理12巻5号, 271頁

b) 三枝英二「化学物質の特許性」パテント Vol.27 No.9, 3頁

3-2.

本件判決は、同族体等が公知であるとき、クレームされた化合物は公知同族体等と同じ性質を有すると推定されるという推論を覆し、クレームされた化合物は公知同族体等から非自明であるとする為の、上記従来の基本的考え方—即ち「ハス・ヘンツ理論」に基づく考え方—とは異なる新しい規準を導入するものである。

本件777特許明細書の表1には、ピオグリタゾンのマウスに対する抗血糖活性及び副作用が、公知のTZD化合物 a、b、c、d、eと比較して記載され、ピオグリタゾンの抗糖尿病活性は、化合物 a、c、d、eより優れ、且つ化合物 bに匹敵し、一方毒性は化合物 a、b、c、

d、eに比してきわめて低く、実質的に無毒であることが示されている。アルファファームは、上記公知化合物 a～e のうちクレームされたピオグリタゾンに構造が最も類似する公知化合物 b が、先行技術において最も有力な抗糖尿病化合物であり、当業者は抗糖尿病活性を改善し、より良い活性を有する化合物を得る為に化学的に修飾する最も有望な化合物（リード化合物）として化合物 b を選択する筈だと主張した。

従って、ピオグリタゾンを得る為のリード化合物として当業者が化合物 b を選択しようとするか否かが争点となった。

CAFCは、アルファファームの主張に対し、先行技術を検討し、先行技術には化合物 b をリード化合物として選択する動機付けがなく、寧ろその使用を遠ざける教示をしていると結論した原審の判示を支持した。

この結論を得る為に、原審は、タケダの2件の先行特許と公知文献及びアルファファーム側の証人の証言を検討し、公知文献には化合物 b を含む101個のTZD化合物についての抗糖尿病活性が記載され、そのうち3つの化合物が毒性及び活性において最も好ましいと記されているが、化合物 b はこの最も好ましい3つの化合物に選ばれておらず、逆に化合物 b は体重及び褐色脂肪の相当の増加を引き起こすと記されていると認定している。

そしてこの認定に基づき、上記公知文献で糖尿病治療に最も価値があるとされた3つの化合物（化合物 b を含まない）が当業者の更なる研究の出発点、即ちリード化合物となる筈であると判断し、更に、糖尿病は慢性の病気であり長期の治療が必要であるから、当業者は体重や褐色脂肪の増加という好ましくない副作用を有する化合物 b をリード化合物として選択する筈はないと判断している。即ち原審判決は、先行技術には化合物 b をリード化合物として選択することを積極的に動機付ける根拠はなく、寧ろ化合物 b の有する好ましくない副作用は化合物 b をリード化合物として選択することを遠ざけており、これをリード化合物として選択しようとする動機付けを阻害する要因となっているから、化合物 b をリード化合物として選択する理由又は動機付けはないとするものである。

CAFCは、原審の上記認定判断は正当であるとして、原審判決を支持した。

このように本件判決は、クレームされた化合物は、その同族体等（本件では化合物 b）が公知になっているときは、この公知同族体等をリード化合物として選択する理由又は動機付けがあったか否かを検討し、理由又は動機付けがなければクレームされた化合物は自明であったとはいえないとするものである。この考え方によると、公知同族体等をリード化合物として選択する理由又は動機付けがないといえるときは、従前のようにクレームされた化合物が公知同族体等に比して自明でないか予期できない有利な性質を有することを立証しなくとも、クレームされた化合物は公知同族体等から非自明であるとされることになる。従って、もしクレームされた化合物が公知同族体等に比して自明でないか又は予期できない有利な性質を有しないときでも、公知同族体等をリード化合物として選択する理由又は動機付けがないことを主張立証することによって公知同族体等から自明ではないとされることになる。

このように本件判決は、クレームされた化合物が公知同族体等から自明とはいえないとする為の、従来の前記基本的考え方とは異なる新しい規準を導入するものである。

3-3.

原審は、タケダの提出した報文及び実験結果を参酌し、テストされた他の多くの化合物はピオグリタゾンより強い効能を有するが、ピオグリタゾンは相当の効能を有する上に、毒性を示さな

い唯一の化合物であることが示されていると認定し、このピオグリタゾンの無毒性は、化合物bが毒性を有することからみて予期できなかった結果であると認定した。この認定に基づき、先に述べた従前の基本的考え方、即ち「ハス・ヘンツ理論」に従い、たとえアルファファームが先行技術に化合物bをリード化合物として選択する動機付けがあることの立証に成功したとしても、ピオグリタゾンは毒性がないという予期できない結果を有するから、化合物bから自明であるとの推論は覆され、タケダは尚勝訴することになるだろうと判示した。

CAFCは、原審の上記認定判断を支持した。

3-4.

我が国における公知の同族体等が存在するときの化学物質発明の進歩性判断の規準は、米国における先に述べた「ハス・ヘンツ理論」と同じ考え方を採っている。即ち、「物質特許に関する運用規準」(昭和50年7月、特許庁)によると、①公知化学物質と化学構造が類似していても、その化学物質から予測できない特有な性質を有する化学物質の発明及び②化学構造類似の公知化合物から予測できる性質を有する化学物質であっても、その性質の程度が著しく優れている化学物質の発明は、進歩性を有するとしている。

この規準によると、化学構造が類似する公知化合物と性質又は程度において格別に相違しない化学物質の発明は、進歩性がないとして拒絶されることになる。

本件判決の考え方、即ちクレームされた化学物質は、たとえ公知同族体等が存在しても、先行技術にその化合物をリード化合物として選択する理由又は動機付けがないときは、自明とはいえないとして特許されるという考え方は、我が国にも導入される可能性が大きいと予測される。

そうすれば、我が国においても、公知同族体等と性質又は程度において実質的に相違のない化合物であっても、先行技術に当該公知同族体等をリード化合物として選択する理由又は動機付けがないことを主張立証すれば、進歩性があるとして特許されることになる。