

生田哲郎◎弁護士・弁理士／佐野辰巳◎弁護士

医薬化合物の結晶多形に関する発明の進歩性判断 (アトルバスタチン結晶事件)

[知的財産高等裁判所 平成24年12月5日判決 平成23年(行ケ)第10445号]

1. 事件の概要

本件は、アトルバスタチン水和物の結晶性形態Ⅰの発明に係る特許に対して請求された無効審判（原審判）が成り立たないとされた審決（以下、原審決）を取り消した事件です。

原告（原審判請求人）は、実施可能要件（取消事由1）と本件発明の容易想到性に係る判断の誤り（取消事由2）を主張しましたが、知財高裁は、実施可能要件と容易想到性に係る判断のいずれも、原審決は誤りであると判断しました。

2. 本件特許発明および引用発明の概要

本件特許（特許第3296564号）の発明は、特定のX線粉末回折パターンを特徴とする結晶性形態Ⅰのアトルバスタチン水和物（請求項1）、および特定の¹³C核磁気共鳴スペクトルを特徴とする結晶性形態Ⅰのアトルバスタチン水和物（請求項2）に関する発明です（X線粉末回折パターンおよびNMRスペクトルの詳細は省略）。

引用例は、アトルバスタチンの物質発明の特許出願公開公報です（特開平3-58967号）。原審決では、本願発明と引用例の一致点と相違点を次のように認定しました。

一致点：本件発明および引用発明がアトルバスタチンである。

相違点：本件発明は、それぞれ、結晶形態を特定するためのX線粉末回折パターン（本件発明1）や¹³C核磁気共鳴スペクトル（本件発明2）で特定される結晶性形態Ⅰのアトルバスタチン水和物であるのに対し、引用発明のアトルバスタチンはそのような特定がない。

3. 当事者の主張

(1) 実施可能要件について

ア. 原告の主張

原審決は、本件明細書に開示されている方法1～3のうち、少なくとも方法2によって、種晶を用いなかったとしても結晶性形態Ⅰのアトルバスタチンを製造できると認定しているが、結晶化に影響を及ぼす因子（実験条件）は一般的に複数知られており、結晶化の手法を開示する際には、諸因子を具体的に特定しなければ、再現性のある実験を行うことは不可能であることから、「本件明細書は、方法2について、溶媒の種類以外の条件については何ら記載しておらず、当業者といえども過度な負担なしに具体的な実験条件を決定することはできない」と主張した。

イ. 被告の主張

本件明細書に記載された条件に沿って実験を行うことは容易である旨を主張した（詳細は省略）。

(2) 本件発明の容易想到性について

ア. 原告の主張

(ア) 引用発明の認定の誤り

「本件審決は、引用例の実施例10において、『…再結晶を行うことができる。』と記載されている点について、本来『再沈殿』又は『再析出』と記載すべきところ、……『再結晶』と誤って記載したにすぎないとして、引用例には、何らかのアトルバスタチンの結晶体が得られることが開示されていないとするが、引用例の『再結晶』との文言は、誤用ではなく、本来の意味どおりに解釈し、引用発明におけるアトルバスタチンカルシウム塩は結晶性物質であると認定すべきである」

(イ) 相違点に係る判断の誤り

① 結晶を得ることの動機づけ

「引用例にアトルバスタチンの『再結晶』について明記されている以上、引用例に接した当業者は、アトルバスタチンを結晶化することを想到するものというべきである」

「また、本件発明の属する医薬品の分野において、医薬化合物について結晶を得ようとするには極めて強い動機付けが存在し、当業者にとって自明の課題であるのみならず、薬剤の性質管理のために結晶の多形について調べることも、当業者の通常の業務であるというべきである」

② 水を含む系による再結晶化の示唆

「再結晶の溶媒として水は極めて広く用いられるものである上、医薬品に限っても、水を用いた結晶化は周知であり、水を溶媒として生成される水和物の検討も当業者の通常の業務にすぎない」

③ 本件発明の効果

「一般に、結晶が無定形よりも濾過性及び乾燥性に優れることは周知であって、本件発明の効果は、他の結晶と同程度のものにすぎず、当業者の予想を超えるものではない」

イ. 被告の主張

(ア) 引用発明の認定について

「引用例において、結晶のスペクトルデータ等が示されていないことは、裏付けなしに『再結晶』という用語が使用されたものと理解すべきである。

……引用例は、『再結晶』の用語を誤用したものであり、……本件審決の引用発明の認定に誤りはない」

(イ) 相違点に係る判断について

① 結晶を得ることの動機づけ

「医薬として優れた結晶多形を得たいという願望だけでは、特定の結晶多形を得ることはできない。……およそ医薬において結晶の使用が好ましいことに基つて動機付けを判断すると、結晶多形に係る特許は成立する余地はない」

② 水を含む系による再結晶化の示唆

「水を含む系による再結晶化の事例が存在するとしても、本件発明の特定の結晶形態を取得することが直ちに容易になるわけではない」

「水溶性の物質であれば、水を溶媒とすることは普通の手段の1つとなるが、アトルバスタチンは水に対する溶解度が極めて低く、溶解しないといってもよいから、水溶液や水／有機溶媒の溶液から結晶化するという先行技術は、アトルバスタチンに係る発明の参考とはならない。そもそも、個別具体的な化合物について、同様の手段によって結晶が得られるかどうかは、通常、予測困難である」

③ 本件発明の効果

「本件発明の結晶性形態Ⅰは、製造上の困難性を大幅に改善したのみならず、無定形では困難な程度の高純度製品を得ることを可能としたものである」

4. 裁判所の判断

(1) 実施可能要件について

「方法2は、……補助溶剤を含む水中にアトルバスタチンを懸濁するというごく一般的な結晶化方法であるものの、補助溶剤としてメタノール等を例示し、その含有率が特に好ましくは約5ないし15v/v%であることを特定するのみであり、結晶化に対して一般的に影響を及ぼすpH、スラリー濃度、温度、その他の添加物などの諸因子について具体的な特定を欠くものであるから、……」

「本件明細書及び図面の記載並びに出願当時の技術常識を併せ考慮しても、当業者が過度な負担なしに具体的な条件を決定し、結晶性形態Ⅰを得ることができるものということとはできない」

(2) 本件発明の容易想到性について

ア. 引用発明の認定の誤りについて

「実施例1において、『再結晶』という用語が用いられているが、同実施例では、初期反応で得られた物質を『反応混合物』、粗製の段階の生成物を『淡茶色の結晶性生成物』と記載し、それを『再結晶』して生成物1Bを、……」

「したがって、実施例1においても、『再結晶』という用語は技術的に正確に用いられているものというべきである。その他の実施例についても同様である」

「以上によれば、引用例における『再結晶』の用語が、『再沈殿』又は『再析出』の誤用であると認めることはできず、引用例に記載された発明において得られたアトルバスタチンの結晶形態であると認定しなかった本件審決の認定は誤りである」

イ. 相違点に係る判断の誤り

(ア) 結晶を得ることの動機づけ

「本件優先日当時、一般に、医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等の観点において結晶性の物質が優れていることから、非結晶性の物質を結晶化することについては強い動機付けがあり、結晶化条件を検討したり、結晶多形を調べることは、当業者がごく普通に行うことであるものと認められる。

そして、……引用例には、アトルバスタチンを結晶化したことが記載されているから、……当業者が結晶化条件を検討したり、得られた結晶について分析することには、十分な動機付けを認めることができる。……具体的な結晶多形を想定した動機付けまでもが常に必要となるものではない」

(イ) 水を含む系による再結晶化の示唆

「本件優先日前から、医薬化合物の結晶として水和物結晶が望まれており、非結晶の物質について、水を含む系から水和物として結晶させることを試みることは、当業者にとって通常なし得ることであったというべきである」

(ウ) 本件発明の効果について

「一般に、結晶は、無定形と比較して、優れた濾過性及び乾燥性を有することは、本件優先日前から当業者に周知であったといえることができる」

「本件明細書の上記記載から、結晶性形態Ⅰの濾過性及び乾燥性が、結晶として通常予測し得る範囲を超えるほど顕著なものであるとまで認めることはできない」

※安定性についても上記と同様の判断であるため、省略します。

5. 考察

(1) 実施可能要件について

一般に、種晶があれば特定の結晶形態の結晶を製造することは容易ですが、種晶のないときに特定の結晶形態の結晶を得るのは必ずしも容易ではありません。新規の結晶多形の発明は、その結晶形態の結晶が従来なかったことが前提になりますから、明細書には種晶を用いずに容易に製造できるように諸条件を記載する必要があります。

どの程度記載すべきかについては事例によって異なりますが、本件は、明細書の記載が不足している一事例として参考になるでしょう。

また、特許権者は、実施可能要件については、明細書に記載していない諸

条件は、当業者が容易に設定できると主張することになり、他方で、進歩性については、引用例の記載から、本件発明は容易に想到できないと主張する必要があります。本件明細書の製法の記載が、引用例よりも詳しい場合には、両者の整合性を図ることができますが、本件明細書の記載が少なすぎると、実施可能要件の主張と進歩性の主張との整合性がとれなくなる危険性があります。

このため、新規の結晶形態の発明を出願する際には、種晶なしで製造する方法を少なくとも1例は具体的に記載すべきでしょう。

(2) 進歩性（本件発明の容易想到性）について

本件より前に、医薬化合物の新規結晶形態の発明の新規性や進歩性が争点となった裁判例が複数あります。

例えば、知財高裁平成19年7月4日判決〔平成18年（行ケ）第10271号・メチルモルホリンの多形結晶事件〕では、本件判決と同様の考え方で、進歩性を否定しています。

他方で、知財高裁平成20年4月21日判決〔平成19年（行ケ）第10120号・結晶性アジスロマイシン事件〕では、引用例の記載に不自然なところがあると判断し、引用例としての適格性を否定したうえで、結晶多形の発明の新規性を認めた事例があります。

侵害訴訟における特許無効の抗弁では、知財高裁平成19年9月10日判決〔平成19年（ネ）第10034号・セフジニル結晶事件〕において、原告被告共に引用例を追試できなかったことから引用例としての適格性を否定し、結晶多形の特許による権利行使を認めた事例があります。

このように、医薬化合物の新規結晶形態において発明の新規性・進歩性の画一的な判断はされておらず、事例ごとの事情に即して判断しています。本件も事例判決の一つとして参考になります。

また本件では、判断理由の中に、「医薬化合物については、……非結晶性の物質を結晶化することについては強い動機付けがあり、結晶化条件を検討したり、結晶多形を調べることは、当業者がごく普通に行うことであるものと認められる」との記載があります。

この判示部分を抜き出して、さらに推し進めれば、先行文献に結晶が全く開示されていない場合であっても新規結晶形態の発明は容易に想到できると考えることができるかもしれません。

しかし、本件の判決では、引用発明の認定において、「再結晶」は誤用ではないと判断し、引用発明にはアトルバスタチン結晶が記載されていると認定したうえで判決に至っていますから、先行文献に結晶に関する記載がない場合については、先例として射程圏外とみるべきかと解されます。

いくた てつお

1972年東京工業大学大学院修士課程修了。技術者としてメーカーに入社。82年弁護士・弁理士登録後、もっぱら、国内外の侵害訴訟、ライセンス契約、特許・商標出願等の知財実務に従事。この間、米国の法律事務所に勤務し、独国マックス・プランク特許法研究所に在籍。

さの たつみ

1989年東北大学大学院理学修士課程修了後、化学メーカーに入社し、特許担当者として勤務。2007年弁護士登録後、生田・名越・高橋法律特許事務所在籍。