

審決

無効2007-800192

大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
請求人 沢井製薬 株式会社

東京都港区虎ノ門4丁目3番1号 城山トラストタワー27階 生田・名越・高橋法律特許事務所
代理人弁護士 高橋 隆二

東京都港区西新橋1-10-1 正直屋ビル3階
代理人弁護士 杉本 進介

東京都港区虎ノ門4丁目3番1号 城山トラストタワー27階 生田・名越・高橋法律特許事務所
復代理人弁護士 佐野 辰巳

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
被請求人 第一三共 株式会社

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 熊倉 禎男

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 辻居 幸一

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 小川 信夫

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 箱田 篤

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 浅井 賢治

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 平山 孝二

東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁護士 奥村 直樹

東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 高石 秀樹

東京都中央区日本橋二丁目12番10号 武田薬品工業株式会社
代理人弁理士 新谷 雅史

上記当事者間の特許第3546058号「うっ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用」の特許無効審判事件についてされた平成22年3月

29日付け審決に対し、知的財産高等裁判所において審決取消の判決（平成22年（行ケ）第10140号，平成24年3月6日判決言渡）があったので、さらに審理のうえ、次のとおり審決する。

結 論

本件審判の請求は、成り立たない。
審判費用は、請求人の負担とする。

理 由

第1 手続の経緯

本件特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての出願は、1996年2月7日（パリ条約による優先権主張；1995年2月8日，独国 及び 1995年6月7日，米国）を国際出願日とする出願であって、平成16年4月16日に特許権の設定登録がなされたものである。

これに対し、請求人沢井製薬株式会社は、平成19年9月13日に全請求項について無効審判を請求した。

以後の手続の経緯は次のとおりである。

平成20年	3月	3日	答弁書及び訂正請求書
平成20年	8月	14日	口頭審理陳述要領書（被請求人）
平成20年	8月	19日	口頭審理陳述要領書（請求人）
平成20年	8月	27日	口頭審理
平成20年	9月	17日	登録名義人表示変更（ベーリンガー マンハイム ファーマシューティカルズ コーポレイション スミスクライン ビーチャム コーポレイション リミテッド パートナーシップ ナンバー1 から ベーリンガー マンハイム ファーマシューティカルズ コーポレイション—スミスクライン ベックマン コーポレイション リミテッド パートナーシップ ナンバー1へ）及び 移転登録（ロシュ セラピューティックス インコーポレイテッドへ、そして エフ ホフマン—ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフトへ、更に 第一三共株式会社へ）
平成20年	9月	19日	上申書（被請求人）
平成20年	9月	22日	上申書（請求人）
平成20年	10月	27日	上申書（被請求人）
平成21年	3月	4日	審決（訂正を認める。特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての特許を無効とする。）
平成21年	4月	13日	審決取消しの訴え（平成21年（行ケ）第10101号）
平成21年	5月	12日	訂正審判請求（訂正2009-390065号）
平成21年	6月	8日	審決取消し決定（特許法第181条第2項）
平成21年	6月	23日	訂正請求書（特許法第134条の3第2項）
平成21年	8月	4日	弁駁書
平成22年	2月	26日	上申書（被請求人）
平成22年	3月	29日	審決（訂正を認める。特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての特許を無効とする。）
平成22年	5月	6日	審決取消しの訴え（平成22年（行ケ）10140号）
平成22年	6月	2日	訂正審判請求（訂正2010-390052号）
平成22年	12月	15日	訂正審判審決（請求は成り立たない。）
平成23年	1月	20日	審決取消しの訴え（平成23年（行ケ）10018号）
平成23年	11月	30日	判決言渡（平成23年（行ケ）10018号：平成22年12月15日にした審決を取り消す。）
平成24年	1月	19日	訂正審判審決（特許第3546058号に係る明細書を本件審判請求書に添付された訂正明細書のとおり訂正することを認める。）
平成24年	3月	6日	判決言渡（平成22年（行ケ）10140号：平

成 2 2 年 3 月 2 9 日にした審決を取り消す。)

平成 2 4 年 5 月 1 8 日 訂正通知

平成 2 4 年 6 月 1 4 日 意見書(請求人)

平成 2 4 年 6 月 2 6 日 上申書(請求人)

平成 2 4 年 8 月 7 日 無効理由通知, 審理結果通知

平成 2 4 年 9 月 3 日 意見書(請求人)

平成 2 4 年 9 月 1 0 日 意見書(被請求人)

第 2 本件発明

本件特許第 3 5 4 6 0 5 8 号の請求項 1 ~ 1 0 に係る発明は、訂正審判(訂正 2 0 1 0 - 3 9 0 0 5 2)により訂正された明細書の特許請求の範囲の請求項 1 ~ 1 0 に記載された事項により特定されるものであって、次のとおりである。

【請求項 1】利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグランド療法を受けている哺乳類における虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される薬剤の製造のための、単独でのまたは 1 もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた β -アドレナリン受容体アンタゴニストと α 1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：

<構造式は省略する>

を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。

【請求項 2】1 単位中に 3. 1 2 5 m g または 6. 2 5 m g のカルベジロールを含有する医薬製剤を初回量として 1 日 1 回または 2 回 7 ~ 28 日間の期間に渡り投与する、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 3】1 単位中に 1 2. 5 m g のカルベジロールを含有する医薬製剤を 1 日 1 回または 2 回 7 ~ 28 日間の期間に渡り投与する、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 4】1 単位中に 2 5. 0 m g または 5 0. 0 m g のカルベジロールを含有する医薬製剤を維持量として 1 日 1 回または 2 回投与する、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 5】前記アンギオテンシン変換酵素がカプトプリル、リシノプリル、フォシノプリルおよびエナラプリル並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 6】前記利尿薬がヒドロクロロチアジド、トラセミドおよびフロセミド並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 7】前記強心配糖体がジゴキシン、 β -メチルジゴキシンおよびジギトキシンから成る群より選ばれる、請求項 1 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 8】次の摂生：

(a) 3. 1 2 5 m g または 6. 2 5 m g カルベジロール/ 1 単位を含有する医薬製剤を 1 日 1 回または 2 回、7 ~ 28 日間の期間に渡り投与し、

(b) その後、1 2. 5 m g カルベジロール/ 1 単位を含有する医薬製剤を 1 日 1 回または 2 回、追加の 7 ~ 28 日間の期間を渡り投与し、そして

(c) 最後に、2 5. 0 m g または 5 0. 0 m g カルベジロール/ 1 単位を含有する医薬製剤を 1 日 1 回または 2 回、維持量として投与する

に従った、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグランド療法を受けている哺乳類において虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。

【請求項 9】カルベジロールを 1 または複数の別の治療薬と組み合わせて投与することを含んで成り、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、請求項 8 に記載のカルベジロールの使用。

【請求項 1 0】1 0 ~ 1 0 0 m g カルベジロールの 1 日維持量において投与

されるうっ血性心不全治療用薬剤の調製のためのカルベジロールの使用であって、前記薬剤が3段階の投与摂生を含んで成る増分投薬スキームにおいて投与され、第一摂生が7～28日間の期間に渡りカルベジロールの前記1日維持量の10～30%の量を投与することを含んで成り、第二摂生が7～28日後の期間に渡り前記1日維持量の20～70%の量を投与することを含んで成り、そして第二摂生の終了後に始まる第三摂生が前記1日維持量の100%を投与することを含んで成る、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

以下、請求項1～10に係る各発明をそれぞれ「本件発明1」、「本件発明2」・・・「本件発明10」という。また、本件発明1～10をまとめて単に「本件発明」ということがある。

第3 請求人の主張の概要

請求人は、「特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての特許を無効とする。審判費用は被請求人の負担とする。」との審決を求め、証拠方法として下記の書証を提出し、本件特許は、次の理由により無効とされるべきである旨主張している。

(1) 本件特許の請求項1ないし8及び10の各発明は、特許を受けようとする発明が発明の詳細な説明に記載したものではないので、本件特許は、特許法第36条第6項第1号に規定する要件を満たしていない特許出願に対してされたものであって、同法第123条第1項第4号に該当し、無効とされるべきである。(以下、「無効理由1」という。)

(2) 本件特許の請求項1ないし10は、特許法上定められる3つの発明のカテゴリー(特許法第2条第3項)のいずれの発明に属するか不明確であるので、本件特許は、特許法第36条第6項第2号に規定する要件を満たしていない特許出願に対してされたものであって、同法第123条第1項第4号に該当し、無効とされるべきである。(以下、「無効理由2」という。)

(3) 本件発明のカテゴリーについて、方法の発明であると解される場合は、本件発明(全請求項)は、人間を治療する方法に該当する発明であって、特許法第29条第1項の「産業上利用することができる発明」に該当せず特許を受けることができないものであるから、本件特許は同法第123条第1項第2号に該当し無効とされるべきである。(以下、「無効理由3」という。)

(4) 本件特許の請求項1ないし10は、本件発明の出願前に頒布された甲第1号証、甲第2号証に記載された発明とそれぞれ同一であるから、特許法第29条第1項の規定に該当し、また、甲第1又は2号証に基づいて容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができないから、同法第123条第1項第2号に該当し無効とされるべきである。(以下、「無効理由4」という。)

(5) 本件特許の請求項1ないし10は、本件発明の出願前に頒布された甲第1号証ないし甲第6号証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るから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができず、同法第123条第1項第2号に該当し無効とされるべきである。(以下、「無効理由5」という。)

請求人が提出した証拠等は次のとおりである。
(なお、文献の表記については、一部当審で補足した。)

甲第1号証：Journal of Cardiovascular Pharmacology
19(suppl. 1):S62-S67, 1992

甲第2号証：J. Am. Coll. Cardiol. vol. 24. No. 7 December
1994;1678-1687

甲第3号証：Postgraduate Medicine,
1994, vol. 96, No. 5, October, 167-172

甲第4号証：Modern Medicine of Australia, 1994, February, 14-24

甲第5号証：J. Am. Coll. Cardiol. vol. 22. No. 4 October 1993;194A-197A

甲第6号証：Drug Safety, 1994, 11(2), 86-93

参考文献 1 : 「医学研究における統計入門」106ページ 表7
参考文献 2 : 「臨床試験2003」19ページ
<以上, 審判請求書に添付>
甲第7号証 : 今日の治療指針1993年版 (p5, p314~317)
甲第8号証 : 今日の治療指針1994年版 (p5, p312~313)
甲第9号証 : 「心不全 最近の進歩」Cardiac Practice
;(1990-7), vol. 1, No. 1, p17~23
甲第10号証 : 「心不全と β 受容体」Cardiac Practice;
(1990-7), vol. 1, No. 1, p25~32
甲第11号証 : 「心不全患者の予後」Cardiac Practice
;(1990-7), vol. 1, No. 1, p51~56
甲第12号証 : The Merck Index, 14th Edition 2006年;“Xamoterol”の項
参考文献 3. I F P M A 臨床試験ポータルHP
<以上, 平成20年9月22日付け上申書に添付>
甲第13号証 : 医学統計Q & A, 昭和62年10月30日発行
甲第14号証 : 臨床試験の統計解析に関するガイドライン, 厚生省薬務局
新医薬品課長, 平成4年3月4日
甲第15号証 : 臨床試験2003 薬事日報社
<以上, 平成21年8月4日付け弁駁書に添付>
甲第16号証 : The New England Journal of Medicine
, vol. 334, No. 21, p1349-1355, (1996-5-23)
甲第17号証 : Circulation, vol. 94, No. 11, p2807-2816, (1996-12-1)
甲第18号証 : Circulation, vol. 94, No. 11, p2793-2799, (1996-12-1)
甲第19号証 : Circulation, vol. 94, No. 11, p2800-2806, (1996-12-1)
甲第20号証 : Journal of Cardiac Failure, vol. 3, No. 3, p173-179
甲第21号証 : The New England Journal of
Medicine, vol. 335, No. 17, p1318-1325, (1996-10-24)
甲第22号証 : Heart, vol. 82 (Supplement IV) IV14-22ページ(1999)
甲第23号証 : 「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改
訂」に関する意見の募集について(平成21年11月16日)
甲第24号証 : The LANCET, vol. 353, p9-13, (1999)
甲第25号証 : The LANCET, vol. 353, p2001-2007, (1999)
甲第26号証 : The New England Journal of
Medicine, vol. 344, No. 22, p1651-1658, (2001-5-31)
<以上, 平成24年6月14日付け意見書に添付>

第4 被請求人の主張の概要

被請求人は、本件審判の請求は成り立たない、審判費用は請求人の負担とするとの審決を求め、上記請求人の主張には、いずれも理由がないと主張し、下記の証拠を提出している。

乙第1号証 : Lancet, Vol. 362, July 5, 2003;7-13
乙第2号証 : Am. J. Cardiol., Vol. 71, 1993;23C-29C
乙第3号証 : Lancet, Vol. 342 December 11, 1993;1441-1446
乙第4号証 : Circulation, Vol. 90, No. 4 October, 1994;1765-1773
乙第5号証 : Lancet, Vol. 336, July 7, 1990;1-6
乙第6号証 : EBM REPORT Heart Failure, 2005年6月30日発行, 第8号, ライフサイエンス出版株式会社発行:16-17
乙第7号証 : Circulation, Vol. 103, No. 10 March 13, 2001;1428-1433
乙第8号証 : Am. Heart J., Vol. 142, No. 3, 2001;498-501
乙第9号証 : N. Engl. J. Med., Vol. 344 No. 22 May 31, 2001;1659-1667
乙第10号証 : Journal of the American College of
Cardiology, Vol. 49, No. 9, March 6, 2007;963-971
乙第11号証 : European Journal of Heart
Failure, Vol. 9, 2007;1128-1135
参考文献 1. 平成15年3月10日付意見書(本件特許出願の審査段階で出願人により提出されたもの)
<以上, 答弁書に添付>
乙第12号証 : 今日の治療指針1992年版 (Volume 34), p. 314-316, 1992年2

月15日発行

乙第13号証：今日の治療指針1995年版 (Volume 37), p. 318-320, 1995年2

月15日発行

乙第14号証：今日の治療指針1996年版 (Volume 38), p. 333-334, 1996年1

月1日発行

乙第15号証：今日の治療指針2008年版, p. 288-293, 2008年1月1日発行

<以上, 口頭審理陳述要領書に添付>

乙第16号証：今日の治療指針1993年版 (Volume 35), p. 314-317, 1993年2

月15日発行

乙第17号証：今日の治療指針1994年版 (Volume 36), p. 312-313, 1994年2

月15日発行

<以上, 平成20年9月19日付け上申書に添付>

乙第18号証：Medical Products in the Treatment of Cardiac Failure, p. 263-275, Nov. 1995

乙第19号証：Clinical Practice Guideline (Number 11), Heart Failure: Evaluation and Care of Patients With Left-Ventricular Systolic Dysfunction, "6 Pharmacological Management", p. 49-66, June 1994

乙第20号証：ACC/AHA Task Force Report, Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure, "Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure), p. 2764-2782, Nov. 1995

<以上, 平成22年2月26日付け上申書に添付>

乙第21号証：平成22年9月8日 北里大学病院循環器内科の和泉徹教授作成の意見書

乙第22号証：平成22年10月9日 大阪大学の堀正二名誉教授作成の意見書

乙第23号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年3月10日付準備書面(1)

乙第24号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年3月10日付準備書面(2)

乙第25号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年3月10日付証拠説明書(2)及び甲13ないし甲52の写し

乙第26号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年6月30日付準備書面(3)

乙第27号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年8月5日付準備書面(4)

乙第28号証：知財高裁 平成23年(行ケ)10018号審決取消し訴訟において, 被請求人が提出した平成23年8月5日付証拠説明書(4)及び甲第55ないし甲57の写し

<以上, 平成24年9月10日付け意見書に添付>

第5 無効理由1ないし3について

1. 無効理由1について

請求人は, 本件発明1ないし8, 10は, カルベジロール単独投与による治療を含む発明であるところ, 本件特許明細書には, カルベジロール単独投与による作用効果について記載されていないから, 前記各発明は, 特許を受けようとする発明が発明の詳細な説明に記載したものではない旨主張している。

しかしながら, 上記主張は採用することができない。

上記訂正後の本件発明1は,

「利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類における虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月

以上投与される薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた β -アドレナリン受容体アンタゴニストと α 1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：

<構造式は省略する>

を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。」である。

一方、本件特許明細書の発明の詳細な説明には、「ジゴキシン、利尿薬及びACE阻害剤による現行療法にPBO(プラシーボ)またはCRV(カルベジロール)を加えた。」と記載されている。(特許公報7ページ9~10行)

してみれば、本件発明1における、「単独での」カルベジロールの使用とは、ジゴキシン、利尿薬及びACE阻害剤による現行療法を受けている患者に対して、カルベジロールを単独で投与することを意味するものであるから、本件発明1は、発明の詳細な説明に記載された発明である。

そして、請求項1に係る発明が、発明の詳細な説明に記載したものである以上、請求項1を引用する請求項2ないし7に係る発明及び請求項8及び10に係る発明も、同様に発明の詳細な説明に記載したものである。

したがって、本件特許明細書の特許請求の範囲の記載が特許法第36条第6項第1号の規定を満たしていないとすることはできない。

2. 無効理由2について

請求人は、本件発明における「薬剤の製造のためのカルベジロールの使用」とは、そのカテゴリーが不明であるから、特許法第36条第6項第2号の規定に違反する旨、及び、審査基準において「～治療用の薬剤の製造のための物質Xの使用」は「～治療用の薬剤の製造のための物質Xの使用方法」として扱うと規定されているが、薬剤の併用使用において適用される基準であるか明らかでない旨主張している。

しかしながら、上記主張は採用することができない。

本件発明1において「製造される薬剤」は、「利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類における虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」である。

複数の薬剤を投与する場合、それぞれの有効成分を別々に含む単剤を投与する場合と、それぞれの有効成分を含む合剤を投与する方法があることは明らかであるから、上記の薬剤としては、カルベジロールのみを含む「単剤」等を想定できる。

そして、カルベジロールを含む単剤であっても、カルベジロールを含む複合剤であっても、その製造のためのカルベジロールの使用とは、製造におけるカルベジロールの「使用方法の発明」とであると解釈できる。

したがって、請求項1に係る発明は「薬剤の製造のための物(カルベジロール)の使用方法」、すなわち「方法の発明」であってカテゴリーは明確であるので、該請求項1の記載が特許法第36条第6項第2号の規定に違反するものとすることができない。

また、請求項2~10についても同様である。

3. 無効理由3について

請求人は、本件発明が「方法の発明」とであると解される場合には「人間を治療する方法」の発明に該当するから、特許法第29条第1項の「産業上利用することができる発明」に該当せず、特許を受けることができない旨主張している。

しかしながら、本件発明は特許請求の範囲に記載されているとおり「薬剤の製造のための物(カルベジロール)の使用(方法)」の発明であって、人間の治療方法に該当する発明でないことは明らかである。

したがって、本件発明は、特許法第29条第1項柱書に違反するものとすることができない。

第6 無効理由4及び5について

以下に述べるとおり、請求人の主張はいずれも採用することができない。

1. 本件発明が甲第1号証に記載された発明と同一であるとの主張について

(1) 本件特許出願の優先権主張の日（以下、「本件優先日」という。）前に頒布された刊行物である甲第1号証には、次の事項が記載されている。（英文で記載されているので、請求人が示した訳文によって記載事項を示す。以下、下線は当審で付加したものである。）

(1a) 「要約：うっ血性心不全の治療において、 β 遮断剤の長期的有効性が、いくつかの研究で示されている。このような療法に関心が有るにもかかわらず、陰性変力効果の存在のために、 β 遮断剤の臨床的応用は制限されている。心不全患者の一部では標準的 β 遮断剤療法による改善が見られない。虚血性心疾患に続く慢性心不全の17人の患者に対して、 α 遮断作用を併有する新しい非選択的 β 遮断剤であるカルベジロールの効果が評価された。全員がその安静時左心室駆出分画率が45%以下であり、利尿薬療法を受けていた。カルベジロール(2.5-7.5mg)の静脈投与後、急性期血行動態的測定がなされ、また、8週間の長期療法(12.5-50mg 1日2回)後にも測定された。」(S62ページ要約1~15行)

(1b) 「患者

実験に参加した患者は以下の基準を全て満たしている。6か月以上の慢性的CHF(うっ血性心不全)で、利尿剤の投与のみを受けており、入院が必要なほどの急性左心室不全を少なくとも1回経験しており、以前に心筋梗塞(MI)が記録されており、New York Heart Association機能クラスII又はIII(15)に含まれ、安静時左心室駆出分画率が45%未満であり、心電図に洞律動が認められ、さらに、症状、運動負荷テスト、および放射性核種イメージングで急性心筋性虚血が認められない。 β 遮断剤に対する通常の排除基準も適用され、インシュリン依存性糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、及び末梢血管障害の患者は除外された。血圧が、160/95mmHg以上の患者、及び4か月以内にMIになった患者も除外された。」(S63ページ左欄下18~下1行)

(1c) 「研究計画

カルベジロールの静脈投与(2.5-7.5mg)および経口投与(12.5-50mg 1日2回)の有効性及び安全性の評価については、非対照の一般的試験計画が採用された。利尿剤以外の全ての心臓作用薬は研究の開始の少なくとも4週間前から投与中止された。研究期間中、全患者には経口利尿薬の同一投与量が維持された。」(S63ページ右欄3~9行)

(1d) 「結果

研究グループは、17人の患者(男性11人、女性6人：平均年齢68歳、年齢範囲50から78歳)からなる。全ての患者が過去にMIを経験している。3人の患者は3から6年前に、環状動脈バイパスグラフト手術を受けている。

2.5から7.5mgのカルベジロール静脈投与については、全患者が良い認容性を示し、副作用事象は記録されなかった。どの患者も診療が必要な肺水腫および重篤な低血圧の徴候を示さなかった。17人のうち12人が8週間の長期投薬期間を終了した。2人の患者が、最初の投薬後、起立性低血圧になった。1人の患者では心不全の症状が悪化した。1人の患者で、不安定狭心症の発症した。また、1人の患者が研究の初期段階でMIを持続したあと死亡した。」(S64ページ右欄3~19行)

(1e) 「長期カルベジロール療法に対する反応

8週間のカルベジロール経口投与療法の後、血行動態測定が繰り返し行われた。[データは以前に公開されている(22)]。静脈投与に対する急性反応とは対照的に、カルベジロールによる長期療法後の多くの血行動態パラメータでは、著しい改善が認められる。平均収縮期動脈内血圧、心拍数、肺動脈楔入圧、右心房圧、及び体血管抵抗では有意な減少が認められ、12人中11人の患者では付随した症状の改善もあった。心係数には変化が認められなかったけれど、8週間後の平均1回拍出係数には有意な増加が認められた。同様に、長期療法の後、左心室駆出分画率が、基礎値から有意に増加した。しかし、カルベジロール静脈投与後には僅かな一時的増加のみが記録された。」(S64ページ右欄下4行~S65ページ左欄14行)

(1f)「結論として、この予備的研究が、虚血に基づく慢性心不全の治療において、カルベジロールの単回静脈投与が安全であり、認容性が良いことを示している。同一の患者に対するカルベジロール経口投与の長期有効性は、カルベジロールの急性期静脈投与の限定的効果をはるかに超えている。これは、酸素要求量の減少、心筋中の交感神経的受容体活性のアップレギュレーション、および血管拡張に起因している。我々の従前のデータによれば、拡張型心筋症におけるカルベジロールの最近の研究は、心臓血行動態に対する同様な有効性も示している(30)。」(S66ページ右欄下12行～末行)

上記によれば、甲第1号証には、利尿剤(利尿薬)による治療を受けているクラスIIからIIIの虚血性のうっ血性心不全患者(上記1b)に、カルベジロールを8週間にわたり経口投与すると、血行動態パラメータが改善されたこと(上記1e)が記載されており、経口投与された製剤の製造において α 遮断作用を併有する非選択的 β 遮断剤であるカルベジロール(上記1a)が使用されたことは明らかである。

したがって、甲第1号証には次の発明(以下、「引用発明」という。)が記載されている。

「利尿薬による治療を受けているクラスIIからIIIの虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメータを改善する薬剤であって、8週間投与される薬剤の製造のための、単独での α 遮断作用を併有する非選択的 β 遮断剤であるカルベジロールの使用」

(2) 対比

うっ血性心不全の薬物療法として、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などの血管拡張薬、ジゴキシンなどの強心薬を単独で、またはこれらを適宜併用することは周知である。(甲第7号証、甲第8号証など参照。)

したがって、引用発明の「利尿剤による治療を受けているクラスIIからIIIの虚血性のうっ血性心不全患者」は、本件発明1の「利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類」に相当する。

引用発明の「 α 遮断作用を併有する非選択的 β 遮断剤である」カルベジロールは、本件発明1の「 β -アドレナリン受容体アンタゴニストと α 1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：

＜構造式は省略する＞

を有する」カルベジロールと何ら異なるところはない。

上記のとおり、うっ血性心不全の薬物療法として、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などの血管拡張薬、ジゴキシンなどの強心薬を単独で、またはこれらを適宜併用することは周知であるから、引用発明1における「単独でのカルベジロールの使用」と「単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせたカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用」とで、その技術的意義において何ら異なるところはない。

したがって、本件発明1と引用発明とを比較すると、両者の一致点、相違点は次のとおりである。

[一致点]

「利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類に投与される薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた β -アドレナリン受容体アンタゴニストと α 1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：＜構造式は省略する＞

を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。」である点

[相違点]

本件発明1では「虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」であるのに対し、引用発明では、「8週間の投与により虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメータを改善する薬剤」である点

(3) 当審の判断

本件発明1と引用発明とは、有効成分(カルベジロール)、投与対象の患者(利尿剤による治療を受けているクラスIIからIIIの虚血性のうっ血性心不全患者)、用法用量(10mgから50.0mgを1日1回または2回経口投与。本件発明1を引用する本件発明4では、25.0mgまたは50.0mgと特定されている。)において一致していることから、カルベジロールの投与を6か月以上継続した場合には、虚血性のうっ血性心不全患者の血行動態パラメータを改善する目的で投与したとしても、同時に、死亡率を低下するという効果が得られることは明らかである。

そこで、引用発明における投与期間について検討する。

甲第1号証は、表題を「 β 遮断剤の静脈投与から、虚血性心疾患に続く慢性鬱血性心不全に対する長期の血行動態的有益性を予測することができるか」とする論文であって、カルベジロールの静脈投与後と、8週間経口投与を継続した後で血行動態を比較したものであり、平均1回拍出係数や左心室駆出分画率が、投与前に比べて有意に改善されたこと(上記(1e))が記載されている。

しかしながら、甲第1号証における研究の目的からみて8週間経過後も更に、例えば6か月以上の期間にわたって投与を継続することが想定されていると解すべき事情があるということとはできない。

したがって、上記相違点は、単なる表現上の相違であるということとはできず、本件発明1が甲第1号証に記載された発明と同一であるとすることはできない。

2. 本件発明1が甲第2号証記載に記載された発明と同一であるとの主張について

請求人が提出した本件優先日前に頒布された刊行物である甲第2号証には、次の事項が記載されている。

(英文で記載されているので、請求人が示した訳文によって記載事項を示す。)

(2a)「結論：特発性拡張型心筋症の患者において、カルベジロールの短期間投与は、心拍数、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧を減少させる。一方で長期間投与は安静時及び運動負荷時の左心室収縮機能を改善し、心不全徴候を減少させ、亜最高運動性負荷耐性を改善した。」(1678ページ上段右欄13~18行。)

(2b)「研究の第1段階では、連続した2日間に、プラシーボ又はカルベジロール(12.5mg、経口)による短期血行動態効果が評価された。…

研究の短期段階の完了後、患者は、プラシーボ又はカルベジロールと共に、ジキタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び硝酸エステル剤の常用量を再開した。カルベジロールは、6.25mg 1日2回から始まり、1週間毎に次のように増量した、6.25mg 1日3回、12.5mg 1日2回、12.5mg 1日3回、最終的に25mg 1日2回。…用量漸増段階の終了後、患者は最高投与量を少なくとも3か月間投与された。」(1679ページ右欄下22行~1680ページ左欄5行)

上記のとおり、甲第2号証において、カルベジロールを投与された患者は、「特発性拡張型心筋症患者」であって、本件発明1が対象とする「虚血性のうっ血性心不全患者」ではない。

したがって、本件発明1が甲第2号証記載の発明と同一であるとすることはできない。

3. 本件発明1が甲第1号証に記載された発明または甲第2号証に記載された発明に基づいて、容易に発明をすることができたものであるとの主張について

前記のとおり、甲第1号証には、カルベジロールを8週以上の長期にわたって投与を継続することについては記載されていない。

そして、心筋中の交感神経的受容体活性のアップレギュレーションを前提に、血行動態パラメータを改善する長期的効果について推論しているが(上記(1f))、本件優先日前に頒布された刊行物には、メトプロロール(β 受容体遮断薬である)では β 受容体濃度が増加しているのに対し、カルベジロールでは増加していない(β 受容体のアップレギュレーションを起こさない)ことが、メトプロロール及びプラセボ(偽薬)との比較によって示されている。(乙第2号証27cページのfigure 5 及び28cページ左欄4~8行 参照)

そうすると、カルベジロールの投与を8週間継続した場合の効果から、8週間以上、例えば6か月以上投与を継続した場合に同様の効果が得られるか否かについて、当業者は予測できないものと解される。

しかも、本件優先日当時、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト(β 遮断薬)をうっ血性心不全の治療に用いることは禁忌であって、メトプロロール等一部の化合物を使用する場合でも、慎重な投与が求められており、うっ血性心不全に対する確立した投与法はなかったといえる。(例えば、甲第7号証316ページ右欄、甲第8号証 313ページ左欄など参照)

してみれば、甲第1号証において、 β -アドレナリン受容体アンタゴニストであるカルベジロールを8週間投与された例が記載されているとしても、血行動態パラメータを改善する目的で8週間以上、例えば6か月以上の長期にわたってカルベジロールの投与を継続することが示唆されるということとはできない。

また、甲第2号証に記載された発明は、カルベジロールを投与された患者は、「特発性拡張型心筋症患者」であって、本件発明1が対象とする「虚血性のうっ血性心不全患者」ではない。

そして、カルベジロールの投与を少なくとも3か月継続することについて記載されているが、投与を6か月以上継続することや、うっ血性心不全に起因する死亡率を低下させる点についても記載されていない。(上記(2a)、(2b))

したがって、本件発明1が甲第1号証に記載された発明または甲第2号証に記載された発明に基づいて、容易に発明をすることができたものであるとすることはできない。

4. 小括

以上のとおり、本件発明1が、甲第1号証または甲第2号証に記載された発明と同一ではなく、また、甲第1又は2号証に記載された発明に基づいて容易に発明をすることができたものではない。

本件発明2ないし10は、本件発明1における発明特定事項をすべて備え、更に、他の事項による限定を加えた発明であるから、同様の理由により甲第1号証または甲第2号証に記載された発明と同一であるとも、また、甲第1又は2号証に記載された発明に基づいて容易に発明をすることができたものともすることはできない。

5. 無効理由5について

(1) 請求人は、本件発明は、本件発明の出願前に頒布された甲第1号証ないし甲第6号証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ると主張している。

上記のとおり、本件発明は、甲第1号証または甲第2号証に記載された発明と同一であるとも、また、甲第1または甲2号証に記載された発明に基づいて容易に発明をすることができたものともすることはできない。

そこで、甲第3号証ないし第6号証の記載事項について検討する。

(2) 甲第3号証ないし第6号証には、それぞれ次の事項が記載されている。

いずれも英文で表記されているため、請求人による訳文で示す。

(3a) 「心不全の有病率と死亡率は高齢者ほど増加する。最も大切な予後指標は、運動許容性と左心室機能である。現在、薬物治療はジキタリス、利尿剤、ACE阻害剤で成り立っている。将来的には、心外性代償障害機構を

調節する薬剤や心臓を補助又は置換するより新しい外科技術が用いられているかもしれない」(甲第3号証 172ページ Summary)

(4a) 「β ブロッカーは少量で一部の患者(安静時頻脈, 適正な血圧, 歩行可能な患者)に有効であり, 生存率を上昇させる可能性がある。オーストラリアとニュージーランドでは, 虚血性心疾患による軽度から中程度の心不全患者を対象とした, カルベジロール(血管拡張作用のあるβ ブロッカー)の大規模試験が行われている。この試験の初期段階では, 運動反応と左心室サイズにおける効果を観察する予定である。もしその結果が良好なものであれば, 3000名の患者を対象にした死亡率の試験が行われる予定である。」

(甲第4号証 23ページ左欄 21~35行)

(5a) 甲第5号証には, 196ページのTable 3に, 薬剤がカルベジロール対プラセボ, 予備として運動耐性について18か月, 主として死亡率について3年にわたる試験が1992年7月から実施され, 終了予定日が1996, 1997年, 1993年7月現在の状況として, 310名の患者が参加していることが記載されている。

(6a) 「カルベジロールのような血管拡張作用を持つβ ブロッカーは, その血管拡張作用がβ 遮断作用による初期の陰性変力作用を抑制するため, 特に心不全に有用である可能性がある。この陰性変力作用は特にβ 遮断の初期段階で顕著なものである。ごく少量から開始しなければならない。しかし, 許容可能であれば, カルベジロールは長期間治療において, 機能的, 血行動態的, 神経ホルモンのパラメータを有意に改善する。」(甲第6号証 90ページ 左欄 2.4 「Congestive heart Failure」の項)

(3) 当審の判断

カルベジロールによる死亡率の試験が行われていることは上記(4a)(5a)のとおりであるが, 試験の結果として死亡率が低下したことは報告されていない。

β ブロッカーは少量で一部の患者で, 生存率を上昇させる可能性がある(上記(4a))としても, その可能性について実証されてはいない。

また, カルベジロールは単なるβ ブロッカーではなく, 血管拡張作用も有する化合物であって, しかも, 前記のとおり, β 受容体のアップレギュレーションについてはβ 遮断薬とは挙動が異なるものであるから, 仮にβ ブロッカーで生存率を上昇させる可能性があるとしても, そのことから直ちに, カルベジロールが虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる作用があるということとはできない。

そして, 上記甲第3号証ないし第6号証の記載事項について検討しても, カルベジロールが虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる作用について推認することはできない。

請求人は, 参考資料1及び2を提示し, 「医薬品の臨床試験においては, 疾患の発症率, QOLの変化, 副作用の表現などは, 本来求めたい評価項目としての真のエンドポイントと呼ばれるが, それらを短期間で観察評価することは難しいため, 一般の試験においては真のエンドポイントを代用するサロゲートエンドポイント(代用エンドポイント)を指標として薬剤の臨床試験が行われる。心不全疾患の真のエンドポイントは心臓病死亡率とされているが, 代用エンドポイントは左心室駆出率とされている。一般的に医薬品は代用評価項目で承認され, 承認後に真のエンドポイントに対する有効性・安全性を検討する例は少なくない。<中略>, 代用エンドポイントで医薬の有効性・安全性が真のエンドポイントの検証によって確認されることは極めて自然なことである。」と主張している。

しかしながら, 甲第3号証ないし第6号証について検討しても, 左心室駆出率の増加と死亡率の低下との関係が明らかでない以上, 甲第1号証において左心室駆出率の増加が得られているとしても(上記(1e)), 直ちに死亡率が低下することが推認できるとすることはできない。

したがって, 本件発明1が甲第1号証ないし甲第6号証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るということとはできない。

6. その他の請求人の主張について

(1) 請求人は, 更に, 甲第7号証ないし第11号証を提示し, 本件優先日

当時、心不全治療におけるβ遮断薬の有用性が確立しており、運動能力の改善や左室駆出率などの改善が生命予後の改善に結びついていることが知られていたことから、本件発明1における死亡率を予測することができる旨主張している。(平成20年9月22日付け上申書)

(ア) 甲第7号証ないし第11号証の記載事項

甲第7号証には次の事項が記載されている。

(7a) 「β遮断薬 前記薬剤による治療でも機能が改善せずあるいは進行性に悪化する例で、通常の抗不整脈薬が有効でない例に試みる。一時的に心機能が悪化することがあり、かつ効果発現に数か月を要する。

処方例

メトプロロール(ロプレソール) 5mg/日より投与開始。2か月程度病態の変化を観察し、心機能悪化を認めなければ漸増。40mg/日で継続する。うっ血性心不全に対する確立された投与法はないので症例選択と増量は慎重に行う。」(甲第7号証 316ページ右欄下から14~5行)

甲第8号証には、次の事項が記載されている。

(8a) 「1. 心不全治療の原則

最近では、心機能障害が(1)運動耐容能の低下、(2)不整脈の頻発および(3)生存率の低下を伴う場合を心不全とする概念が広く受け入れられており、心不全の治療は、(1)患者の症状の改善と生活の向上、および(2)生命予後の改善を目的とする。」(312ページ右欄5~10行)

(8b) 「e. β遮断薬 近年、難治性心不全の病因として重要な拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法が注目を集め、その有効性が確認されつつあり、今後の発展が期待されている。しかし、従来β遮断薬は心不全には禁忌とされていた薬剤であり、また一部には悪化する例もあり、投与にさいしては慎重を要する。」(甲第8号証 313ページ左欄第7~12行)

(8c) 「拡張型心筋症の心不全に対するβ遮断薬療法は少量から開始し徐々に増量する。効果発現まで長期間の投与が必要である。

1) ロプレソール 5mg 分2

重症例では2.5mgを初回投与量とし、1-2週間隔で5-10mgずつ増量、40-80mgを維持量とする。」(313ページ右欄4~9行)

甲第9号証には、次の事項が記載されている。

(9a) 「心不全の治療の目的の第一は、活動できる範囲を広げ、生活の質の向上をはかることであり、第二は予後を良くすることである。」(甲第9号証 17ページ右欄下から8~5行)

(9b) 「左室駆出率が低下するほど死亡率が高い」(18ページ右欄7~8行)

(9c) 「心不全の予後を良くするためには、心筋の収縮性の低下をいかにくいとめ、可能なら良くすることが重要となる。」(18ページ右欄16~18行)

(9d) 「このためnorepinephrineの心臓への作用を少なくし、β受容体のup regulationを起こさせようとするβ遮断薬療法が注目を浴びている。」(20ページ 右欄1~4行)

甲第10号証には次の事項が記載されている。

(10a) 「1. 心不全に対するβ遮断薬投与の是非

1975年から1980年にかけてスウェーデンのWaagstein, Swedbergらのグループは、心不全には禁忌とされている交感神経β受容体遮断薬を重症の拡張型心筋症患者に長期投与したところ運動能力、心機能および生命予後が改善したという、逆説的な一連の報告を行った。その後、いくつかのグループにより、少なくとも一部の拡張型心筋症患者においては、β遮断薬の長期投与により臨床的改善が認められることが追試、確認され、β遮断薬療法は拡張型心筋症を始めとする慢性心不全の有力な治療法の一つと見なされるようになった。」(26ページ右欄下から4行~27ページ左欄下から5行)

(10b) 「表1にβ遮断薬が有効であったとする報告の一覧を示す。一方、表2に無効とする報告をまとめた。両者を比較すると、無効とする報告では投与の期間が短く、単回投与か、長くても1カ月の投与である。一方、有効とする報告では投与期間が長く、多くは数ヶ月以上である。また、多くのプロトコールで薬剤の漸増投与により、25~100mg/日の維持量にまで増やしている場合が多い。これらの3か月以上投与した報告においては、自覚症状お

よび運動能力の改善，左室駆出率，左室内径，心拍出量などの心機能の改善がほとんどの場合認められており，長期効果の発現には数カ月以上の長期投与が必要と考えられている。また，年単位で投与した報告では生命予後の改善も認められているが，少数例での検討であり，生命予後の改善についてはまだ検討の余地がある。」(27ページ左欄下から4行～同ページ中欄末行)

(10c)「β遮断薬の選択と導入

導入時に循環不全に陥る危険を少なくするには，ごく少量から開始し，ゆっくりと増量していくことが重要であり，交感神経活動の亢進が著しい重症例ほど慎重に増量する。…最も報告の多いmetoprololでは，重症度に応じて5-20mg/dayから開始し，1～2週間ごとに同量ずつ増量されている。最終的には常用量(metoprololで40～80mg/day)に耐えうることが多い。」(31ページ左欄1～16行)

甲第11号証には，次の事項が記載されている。

(11a)「心不全は症候名であって病名ではない。したがって，それをいかに定義するのが臨床的に最も都合がよいかという点に関しては異論が多い。…Cohnはより有用で，現状にあった定義として，心機能障害が，1)運動耐容能の減少，2)心室性不整脈の頻発，3)生存率の低下を伴う場合という概念を提唱した。

この定義に基づくと，心不全治療の目的は，最終的には患者の生存率を増大させることになる。」(51ページ中欄下14行～末行)

(11b)「Schwartzらは，拡張型心筋症患者63例で…，形態学的所見と左室血行動態指標が予後を判定する上にどの程度有意であるかを検討した。平均1124日間の観察期間中23例が死亡したが，累積生存率は駆出率が35.5%以上の患者で，1年目97%，2年目94%，4年目85%であるのに対して，35.5%未満では，各々71%，44%，41%であった。多変量解析によると，この駆出率の低下は， $p < 0.00001$ の有意差をもって生存率の予測を可能にするという。」(52ページ左欄7～19行)

(11c)「Likoffらは，拡張型心筋症と虚血性心筋症201例を28ヶ月間フォローアップして，心不全患者の死亡率に影響を及ぼす因子を検討した。この間85例の死亡が認められ，そのうち31%が突然死であった。この場合も駆出率が20%以上と以下の患者では，生存率が有意に異なることが示されている。」(52ページ左欄下10～3行)

(11d)「Cohnらは，V-HeFTと呼ばれる血管拡張薬が慢性心不全患者の生存率を変えることを明らかにした有名な治験を再度分析して，予後に影響を与える種々の因子を検討した。この治験には642例の患者が登録され，このうち273例がプラセボ，186例がhydralazineとisosorbide-dinitrateの併用療法，183例がprazosinの投与を受けた。<中略>hydralazine-nitrateはプラセボ群に比して死亡率を28%減少させたが，prazosinでは何ら効果がみられなかった。<中略>治験開始時における全ての患者の平均駆出率が28%であったので，28%より大きい値を有する群とこれ以下の群に分けると，駆出率の低い群で死亡率が著しく高いことが示された。そして，この群ではhydralazine-nitrateによる生存率の改善はより著明であったという。このように，心不全の原因とは無関係に心機能と生存率が相関することは，心筋障害それ自体が予後を不良にすることを示唆するものである。」(52ページ左欄下2行～同ページ中欄28行)

(11e)「心不全治療の最終目標は，なんといっても生存率の増加にある。予後を悪くする因子として，原因疾患，左室機能障害，運動耐容能の低下，血中カテコラミン，不整脈などが挙げられており，治療を始めるにあたって十分にその予後を洞察する必要がある。」(54ページ右欄下10～4行)

(イ) 当審の判断

請求人は，本件優先日当時，心不全治療におけるβ遮断薬の有用性が確立している旨主張しているが，甲第7号証の記載事項(上記7a)からみて，確立しているということとはできない。

また，β遮断薬の有用性が検討されている(上記8b～8c，9d，10a～c)としても，その作用はβ受容体のup regulationを起させようとするβ遮断薬療法によるもの(上記9d)であるところ，前記のとおり，カルベジロールは，β受容体のup regulationを起させないことが知られている(乙第2号証27cページのfigure 5及び28cページ左欄4～8行参照)のであるから，カルベジロールの効果がβ遮断薬と同様であると予測することはできな

い。

次に、駆出率と死亡率との関係について検討する。

甲第11号証には、駆出率の低い群で死亡率が著しく高く、hydralazine-nitratelによる生存率の改善はより著明であったことが記載されているが、hydralazine-nitratelによって駆出率が改善されたか否かについては明らかにされておらず、同じ血管拡張薬であってもprazosinでは何ら効果がみられていないことが記載されている。(上記11d)

そうすると、慢性心不全患者において、駆出率が低いと死亡率が高くなることは明らかである(上記9b, 11a~c)としても、治療によって駆出率を改善すると死亡率が減少するのかが否か、また、いかなる薬剤が駆出率を改善するののかについては、甲第7号証ないし第11号証の記載事項を参照しても不明である。

してみれば、心不全治療の最終目標は、生存率の増加すなわち死亡率の低下にある(上記11e)としても、うっ血性心不全患者の死亡率がカルベジロールによって低下することを当業者が予測することはできないというべきである。

したがって、甲第7号証ないし第11号証の記載事項を参照しても、本件発明1が本件優先日前に頒布された刊行物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るとすることはできない。

また、本件発明2ないし10も、同様の理由により、本件優先日前に頒布された刊行物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るとすることはできない。

(2) 請求人は、訂正通知に対する平成24年6月14日付けの意見書において、甲第16号証ないし甲第26号証を提示し、本件発明は、死亡率を67%減少させる効果が存在せず、顕著な効果を奏するものではない旨主張している。

(ア) 甲第16号証ないし甲第26号証の記載事項の概要

甲第16号証ないし第20号証は、本件明細書における試験(米国カルベジロール試験)の結果について詳細に報告した論文であり、甲第21号証には、米国カルベジロール試験の結果に対する批判的な投稿記事とそれに対する著者の回答が、甲第22号証には、米国カルベジロール試験を含む慢性心不全における主なβ遮断薬の死亡率試験に対する批判が記載されている。

甲第23号証には、カルベジロールについての試験結果(甲第16号証)について、臨床試験計画の症例数、評価項目設定等が適切でなかったことを指摘する記載がある。

甲第24号証には、ビソプロロールはプラセボと比べて死亡率が34%低下したと評価されたことが、甲第25号証には、メトプロロールは、死亡率が34%低下したと評価されたことが記載されている。

甲第26号証には、カルベジロールによる死亡率の低減は35%と評価されたことが記載されている。

(イ) 当審の判断

米国カルベジロール試験の条件設定に問題があり、仮に本件明細書における死亡率低減効果が67%あるいは68%という数値に疑問があるとしても、甲第26号証の記載事項からみてカルベジロールが虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を低下する効果を奏することは明らかである。

また、優先日当時はカルベジロールが虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を低下することが知られていなかったことから、米国カルベジロール試験は、死亡率の減少を確認するためにデザインされたものでなく、死亡率を評価するに十分な患者数確保することなく実施され、プラセボと比較して優位な効果が確認できたことにより試験が中止された(甲第16号証1350ページ右欄"RESULTS"の最初のパラグラフ参照)ものといえる。

そうすると、本件優先日当時の技術水準からみて、本件発明の効果が顕著な効果ではないとすることはできない。

次に、請求人は、甲第24、25号証におけるビソプロロール及びメトプロロールの死亡率の低減効果と比較して、甲第26号証におけるカルベジ

ルールによる死亡率の低減効果が同程度であることをもって、本件発明の進歩性を否定する旨の主張をしている。

しかしながら、甲第24号証及び第25号証における死亡率は、いずれも本件優先日の後に知られたものであって、その記載事項は本件発明の優先日当時の技術水準を示すものではない。

したがって、請求人の上記主張を採用することはできない。

第7 むすび

以上のおりであるから、請求人が主張する理由及び提出した証拠からは、本件請求項1～10に係る発明の特許を無効とすることはできない。

審判に関する費用については、特許法169条2項の規定で準用する民事訴訟法61条の規定により、請求人が負担すべきものとする。

よって、結論のおり審決する。

平成24年10月31日

審判長	特許庁審判官	横尾 俊一
	特許庁審判官	淵野 留香
	特許庁審判官	平井 裕彰

(行政事件訴訟法第46条に基づく教示)

この審決に対する訴えは、この審決の謄本の送達があった日から30日(附加期間がある場合は、その日数を附加します。)以内に、この審決に係る相手方当事者を被告として、提起することができます。

[審決分類] P 1 1 1 3. 1 1 3 - Y (A 6 1 K)
1 2 1
1 4
5 3 7

審判長	特許庁審判官	横尾 俊一	7822
	特許庁審判官	淵野 留香	9048
	特許庁審判官	平井 裕彰	9633