

2022年5月24日

自明性における合理的な成功の見込みに関するCAFC判決について

[三好内外国特許事務所](#)顧問

[Hamre, Schuman, Mueller & Larson, P.C.](#)

パートナー

米国特許弁護士 [吉田正子](#)



自明性拒絶の際、先行技術文献を組み合わせる動機があることのみ議論して拒絶が出されているケースを良く見かけますので、連邦巡回控訴裁判所 (CAFC)の判決で、組み合わせる動機に加えて、自明性により特許性を否定する場合に必要な、成功するであろう合理的な見込み(reasonable expectation of success) が無いことから非自明となった判例をご紹介しますと思います。医薬、細菌学系特許の判例ですが、他の分野にも応用できると思います。

***OSI Pharm., LLC v. Apotex Inc.*, 939 F.3d 1375 (Fed. Cir. 2019)**

背景と先行技術

OSI の対象特許はerlotinibを哺乳動物に投与することにより非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する方法で、erlotinibは成長因子受容体(EGFR)阻害剤で、多くのEGFR阻害剤がNSCLCの治療目的に開発されたが、がんに対する効果、特にNSCLCに効果があるかは予測が難しく、第II相臨床試験に入った薬剤の内、99.5%を超える薬剤がFDAの承認を取れていない。OSI 特許の自明性が次の3つ文献をもとに検討された。(i) SchnurはerlotinibがEGFRを含むerbB系酵素を阻害することが見込まれ、この種の化合物は肺癌を含む各種のがん治療に使われることを開示しているが、NSCLCに効果があることは開示していない。(ii) GibbsはEGFRは薬剤開発の標的で、ZD-1839とerlotinibが前臨床モデルで抗がん作用、特にNSCLCに効果がありそうであることを記載しているが、erlotinibをNSCLCに使用したGibbs自身のデータあるいはその中で引用した文献のデータも開示していない。(iii) 証券取引法上必要とされる会社情報を公開する書類(10-K)に、erlotinibはNSCLCを含む各種のがんを標的とし、第I相試験を終了し、第II相試験が始まったことが記載されているが、NSCLCに対するerlotinibの前臨床、臨床試験データはともに記載されていない。

判決

自明性には当業者がその先行技術情報を変更する、あるいは組み合わせる動機があったこととともに、成功する合理的な見込みをもってそれを行ったであろうことを実質的な証拠をもって示す必要がある。第II相臨床試験に入ったNSCLC治療用薬剤の99.5%を超える薬剤が失敗するという非常に予想がつかない分野において、NSCLCに対する効果のデータ、あるいはその効果を示唆するその他の指標が示されない場合には、失敗すると予想するのが合理的である。CAFCは、合理的な成功の見込みがあり自明としたUSPTOのBoardの判断

は実質的な証拠に基づいていないとして、その判断を取り消す判決を下した。

***Eli Lilly & Co. v. Teva Pharm. Int'l GmbH*, 8F.4th 1331 (Fed. Cir. 2021)**

背景と先行技術

Tevaの対象特許は効果のある量のヒト化抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド(GCRP)阻害抗体を投与することにより片頭痛などの頭痛を治療する方法で、この抗体はGCRPのリガンドに結合してGCRPがその受容体に結合することを防ぐ薬剤である。頭痛は血管拡張により起こるとされ、この特許出願時には抗GCRP抗体が片頭痛などの頭痛を治療するのにその薬剤が血液脳関門を通過する必要があるかは専門家の間で意見が一致していなかった。Teva特許の自明性が次の3つ文献をもとにUSPTOの *Inter Partes Review* (IPR) で検討された。USPTOのBoardは、(i) Olesenは非ペプチド系のGCRP受容体に結合する拮抗剤の片頭痛に対する臨床試験での効果を示す文献で、GCRPのリガンドに結合して作用するヒト化抗GCRP阻害抗体を投与したデータ、あるいはその使用を特に示唆するものではない。(ii) Tanはラットで抗GCRPモノクローナル抗体全体とその一部(部分抗体)の免疫遮断効果を比較し、また、別の試験では、部分抗体はインキュベーション開始30分後に皮膚表面の血管の血流を効果的に遮断したが、全体抗体は60分では効果がなく、2時間でも16%の阻害効果しか得られておらず、全体抗体はかなり大量の抗体と長時間を必要とする、と記載している。全体抗体が生体内でGCRP阻害作用をする脳内作用部位に到達するか、また、全体抗体が片頭痛のような血管拡張症状の緩和にあるいは治療に効果があるデータは示していない。(iii) Queenは動物から得た抗体のヒト化の技術を開示しているのみである。従ってUSPTOのBoardは文献を組み合わせる動機はあるが、合理的な成功の見込みが証明されておらず、非自明とした。

判決

CAFCは、当業者がこの先行技術を組み合わせる動機を持ったであろうとしながら、その組み合わせから当業者がクレームする発明の合理的な成功の見込みを持ったであろうことの証明は全く別の要件で、Lillyは、Olesen, Tan, Queenを組み合わせる動機に加えて、当業者が少なくとも一つの血管拡張症状の治療にヒト化抗GCRP阻害抗体を投与して成功する合理的な見込みを持ったであろうことを証明しなくてはならない。これを臨床試験結果で示すことや全ての治療が確実に成功することを示す必要はないが、OlesenはクレームするGCRPリガンドを標的とする大分子の抗体に対して、小分子のGCRP受容体の拮抗剤に関する発見で、Tanはラットの皮膚血管拡張について試験しヒトについてデータを示しておらず、また、必要であれば抗体が大分子であることは成功の合理的な見込みには関係ないが、片頭痛を治療するのに血液脳関門を通過する必要性の有無についてLillyは証明しておらず、この組み合わせの結果は十分不確実で成功の予想がつかない。予想が付かない場合は自明より非自明に傾く。従って、CAFCは、USPTOのBoardの特許性ありとした判断を支持した。

***Univ. of Strathclyde v. Clear-Vu Lighting LLC*, No. 2020-2243 (Fed. Cir. Nov. 4, 2021)**

背景と先行技術

Strathclyde大学の対象特許はMRSAなどの病原性のあるグラム陽性菌を400-420nmの光に暴露させて、光増感剤を使用せずに空気、接触表面、または物を消毒する方法で、ヒトの体外で実施し、接触表面と物は生物ではない、とクレームしている。Strathclyde大学特許の自明性が次の2つ文献をもとに検討された。(i) Ashkenaziは大量のポルフィリンを自然に生成するアクネ菌に細胞内ポルフィリン生成を促進する光増感剤 δ -アミノレブリン酸(ALA)を使う方法を開示したが、ALAを含む培地も含まない対照群の培地もビタミンB2等の光増感剤を含んでいる。(ii) NizanはMRSAを含むグラム陽性菌に対するALAの効果の研究で、培地に添加された外因性ポルフィリンが細菌の不活化に及ぼす影響を研究し、ALAを含まないMRSA培地ではポルフィリンの添加の有無にかかわらず407-420nmの青い光を50 J/cm²で照射しても活性は変化しなかったと報告した。

判決

成功の合理的な見込みが実質的な証拠をもとに証明されていない。Ashkenaziのアクネ菌はALAを含まない場合もビタミンB2を含むので光増感剤が存在しない結果を開示あるいは示唆していない。NizanはALAも他の光増感剤も含まない培地に407-420nmの青い光を照射しているが、この条件で細菌が不活化された証拠を出していないので、この二つを組み合わせても光増感剤が存在せずに400-420nmの光をMRSA等のグラム細菌に照射して細菌を不活化できる合理的な予測はできない。また、MRSAはポルフィリンを生成し、Ashkenaziは青色光はポルフィリンを生成する他の細菌細胞を不活化するだろう、と記載しているがそれをサポートする証拠は開示していない。ALAを添加しないMRSAに400-450 nmの光を0-50 J/cm²で照射しても活性は低下せず、ALAを加えたMRSAは3-4桁のオーダーで活性が低下する。従って自然に生成されるポルフィリンの濃度はMRSAの活性が落ちるに十分な量ではない。Dr. NitzanはMRSA培地で細菌が不活化しない結果を開示していることから、合理的に成功するであろうことを示唆する指標はない。以上からCAFCはUSPTOのBoardの当該特許を自明とした判断を破棄する判決を下した。

Teva Pharms. USA, Inc. v. Corcept Therapeutics, Inc., 18 F.4th 1377 (Fed. Cir. 2021)

背景と先行技術

Mifepristoneは糖質コルチコイド受容拮抗作用があることから、コルチゾールの受容体への結合を阻害して、コルチゾール濃度が異常に高いことによるクッシング症候群に効果があることが示唆されていた。20年以上後にCorceptが初めてmifepristoneをクッシング症候群患者に投与する臨床試験を実施し、その投与量は一日一回300 mgから最大投与量1200 mgであった。良好な臨床試験結果をもとに副腎皮質機能亢進を主適用症とし、高血糖症も適用症に含むmifepristone (販売名Korlym)の新薬承認申請(NDA)をFDAに行い、300-1200 mg/日の用量でmifepristoneは承認されたが、CYP3A4阻害剤との相互作用が不明であることから、CYP3A4阻害剤と併用する場合は投与量を300 mg/日に制限し、ケトコナゾール(強力なCYP3A4阻害剤)と併用した際の薬剤間作用に関する市販後臨床試験を含むいくつかの市販後に関する条件付で承認された。この臨床結果をもとに、Corceptは特許を取得した。この特許の請求項1には一日一回1200 mg又は900 mg のmifepristoneを投与するクッシング症候群患者の治療方法で、この

用量を600 mgまで調整して減らし、一日一回600 mg に調整したmifepristoneと強力なCYP3A4阻害剤を併用投与することがクレームされている。

CorceptがTevaに対し訴訟を起し、TevaはUSPTOにPost Grant Review (PGR)を申請し、Korlymの添付文書、Lee文献、FDAの医薬品間相互作用試験に関するガイダンスから特許は自明であると主張した。Tevaは、強力なCYP3A4阻害剤と併用した際、恐らく600 mg/日 が許容され効果があることはKorlymの添付文書、Lee文献からわかるというDr. Greenblattの宣誓書を提出した。USPTOのBoardは、当該請求項は安全に投与できることが必要と解釈されるが、Tevaは、当業者が300 mg/日を超える量のmifepristoneを強力なCYP3A4阻害剤と共に安全に投与できることが合理的に予想されるであろうことを証明していない、と判断した。

判決

CAFCはUSPTOの判断を支持し、その判決の中で、従来より、クレームする範囲が先行技術のそれと重複、あるいは十分近い場合は当業者は両者が同じ性質を持つことを予想するだろうが、本件の先行技術が開示する使用条件は請求項の発明を含んでおらず、用量範囲は重複していない。先行技術の一般開示の用量は300 mg/日のみで、この量に限定されている。業界の出版物もこの制限を反映している。mifepristoneの単独投与の用量が300 mg/日を超えていてクレームの範囲と重複するというTevaの主張だが、当薬剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用した時の既存用量とは重複しない。また当業者は、mifepristoneが単独投与とCYP3A4阻害剤との併用とで類似の挙動を示すとは予想しないだろう。Tevaは先行技術が問題、その解決、解決する方法を開示している、と主張するが、CAFCは、合理的な成功する見込みを示さずに自明性を証明することはできない、と判断した。

本判例に学ぶ点

成功する合理的な見込みは絶対に成功する、成功を保証するという予想ではなく、当業者が実質的な証拠をもとに成功すると考えるのが妥当であろう、という程度の予測があればよいと考えられています。この成功する合理的な見込みは、先行技術の組み合わせとは別の要件であることを意識しておくが良いと思います。また、この成功する合理的な見込みの判断は、それぞれの発明、先行技術、出願当時の当業者の認識等の事実により左右されますが、それら事実全体を考慮して結論を出す必要があります。特許審査では、審査官は先行技術を組み合わせる動機があるとして、成功する合理的な見込みについては先行技術の開示を分析することなく、すぐに当該出願の請求項は自明である、と結論することが良くありますが、引例を組み合わせる動機は必ずしも成功する合理的な見込みと一体ではありません。拒絶が出た場合には引用されている先行技術の開示内容、出願当時の業界の知識などをそれぞれ検討して、当該出願の請求項には到達し得ないと議論できないか、また、必要であればそのような議論を裏付ける証拠をさらに提出することも含めて検討し、もしそのような議論が可能な場合には先行技術の開示、当業者の当時の認識、データ等の事実に基づいて、上述のCAFCの判決などを引用して、この組み合わせからは成功する合理的な見込みがないことを議論することも有用だと思います。

以上