

KSR判決後のANDA訴訟

——医薬化合物および組成物についての自明性判断の変遷——

アダム・サマンスキー*
梅 室 淳**

抄 録 2007年4月、合衆国最高裁判所は*KSR International Co. v. Teleflex, Inc.*, 127 S. Ct. 1727 (2007)において、所謂TSMテスト(Teaching Suggestion Motivation test, 「教示、示唆、動機づけ」テスト)の「硬直的で義務的な」適用を認めないとの判決を下した。この判決をその直後から分析した者の多くが、KSRの最高裁判決が医薬品関連分野における自明性の判断に大規模な変化をもたらすであろうとの見通しを示した。KSR事件およびKSR事件後に連邦巡回控訴裁判所(CAFC)が行った最近の判決を詳細に分析すると、合衆国最高裁は自明性のテストを確かに明確にしたこと、しかしながら判決の分析者達から示唆されたような過激な見直しには至らなかったことが確認できる。医薬品特許に関してはKSRの意義に関する訴訟の数が増えることもあろうが、自明性を問う審理の核心に変更はない。

目 次

1. ANDA訴訟の概要
2. KSR事件
3. *Takeda v. Alphapharm*
4. *Pfizer v. Apotex*
5. その後—*Aventis v. Lupin*および*Forest Labs. v. Ivax*
6. *Ortho-McNeil v. Mylan*
7. 結 論

1. ANDA訴訟の概要

本稿で述べるANDA訴訟の背景を簡単に説明する。1984年、合衆国議会は所謂Hatch-Waxman法を制定した。通常、新薬製造会社は、治験薬(IND: Investigational New Drug)の申請および新薬申請(NDA: New Drug Application)のために、予測不能で、成否も不明な、かつ莫大な費用のかかる臨床試験を行わなければならない。Hatch-Waxman法は、後発医薬品会社に、これら一連の臨床試験を行わ

なくとも、既に認可されている新薬の「生物学的同等品」を販売することを認めるものである。この生物学的同等品を販売するためには、後発医薬品会社は、FDAに対して簡略型新薬申請、Abbreviated New Drug Application (ANDA)を提出しなければならない。このANDAで後発医薬品会社は、当該後発品が認可された新薬と「生物学的に同等である」ことを示すデータを提出しなければならない。さらに、ANDA申請者はFDAに対して、FDAのオレンジブック(Orange Book)¹⁾にリストされたANDAを提出しようとする新薬をクレームした特許またはその新薬の用途をクレームした特許の番号とその満了日を全て通知しなければならない。ANDA申請者が、オレンジブックに載っている特許の満了前に当該同等品の上市を意図する

Edwards Angell Palmer & Dodge LLP (Boston)

* アソシエート Adam P. SAMANSKY

** アソシエート Jun UMEMURO

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

場合には、21 U.S.C. § 355(j) (2) (A) (vii) (IV)に基づいて、さらに、「申請者の知る限り」、オレンジブックに載っている特許は無効である、または当該同等品の製造、使用または販売は、当該特許を侵害しないということを認証しなければならない。これが所謂「パラグラフIV認証 (paragraph IV certification)」と呼ばれるものである。

ANDA申請者は、パラグラフIV認証の提出に引き続き、NDA申請者および特許権者（新薬製造会社であることが多い）に対して、「当該特許が無効である、または侵害されないという申請者の見解の根拠となる事実関係と法律について詳細に陳述した陳述書」をパラグラフIVの提出の通知とともに送付しなければならない。このパラグラフIVの通知を受領すると、NDA申請者と特許権者はU.S.C. § 271(e) (2)に基づいて合衆国連邦地裁に特許侵害の提訴を行うことができる。新薬製造会社がパラグラフIV通知を受け取ってから45日以内に提訴した場合には、FDAは当該ANDA申請の認可の手続きを30ヶ月、または対象となる特許が無効である、または侵害されていないという判断を裁判所が下すまで、自動的に停止する²⁾。新薬製造会社が提訴しない場合には、FDAが当該ANDA申請を認可し、後発医薬品会社が直ちに市場に参入することもある。この場合、後発医薬品会社には、「リスクを承知で市場に参入する」前に、特許について確実性を得るため、宣言的判決 (declaratory judgment) を求めて提訴するという選択肢もある。

早期の市場参入を狙う後発医薬品会社にとってHatch-Waxman法は非常に大きな意味を持つ。なぜならば、この法律により、最初にANDAを申請した者には、180日間の市場の独占が認められるからである。この間、市場で競合するのは新薬製造会社だけである。医薬品特許の法律上の非自明性に関してこれほど訴訟が

増えるのは、このような誘引があるからである。

2. KSR事件

アメリカ合衆国の特許法第103条は、自明な事項に対する特許性を認めない法定要件を概略次のように定めている³⁾：

特許を受けようとする事項と先行技術との間の違いが、当該事項を全体として考えた時に、当該発明がなされた時点でその技術の属する分野の当業者に自明であったであろう程度の違いである場合には、…特許を受けることはできない。

1952年に施行されたこの条文は、1966年の合衆国最高裁判所（以下最高裁と略す）の *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1の判決の基礎を成す。この中で、最高裁は、自明性を法的に判断する基礎として、事実関係に関して審理すべき点を4つ設定した。すなわち (1) 先行技術の範囲とその内容、(2) 先行技術と問題となっているクレームとの差異、(3) 関連技術分野の当業者のレベル、および (4) いわゆる「非自明性を示す二次的検討材料」といわれる非自明性を示す客観的兆候の分析、である。KSR事件では、最高裁はこの基準を、Graham判決で最高裁自身が設定した「103条の条文を適用するための枠組み」は「(自明性の分析を左右する) 審理すべき点を引き続き定義するものである」と判断することにより明確に再確認した。これはこれまでも法であったし、現在も法であり、そしてKSR判決の後でも、引き続き法である。

Graham事件で最高裁が認めたように、「各々の特許の有効性は、明らかにその事実関係によって決まる」のである。したがって、

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

KSR事件の自明性の審理に及ぼす影響をより良く理解するには、KSR事件の事実関係の分析から始める必要がある。KSR事件で問題となった特許は、単純な機械をクレームしていた。すなわち (1) 調節可能なアクセルペダルアセンブリが、(2) 電気センサーと組み合わされて、(3) 固定された回転軸に取り付けられている、というものである。下級審は、先行技術に照らしてこれらのクレームを検討し、当該特許は自明であるので無効であると結論付けた。連邦巡回控訴裁判所（以下、CAFCと略す）は下級審の裁判官はTSMテストに厳格に従わなかったとして、この下級審の判決を覆した。CAFCは、この判決を破棄する理由として、当該先行技術は (1) 要素を組み合わせた動機付けがなく、また (2) クレームされた発明によって解決されるべき課題と同じ課題に取り組んでいないことを挙げた。

最高裁は、CAFCのこの判断を覆し、特許は自明なので無効であると結論付けた。この判決を下すにあたり、最高裁は、CAFCによるTSMの「硬直的で義務的な」適用を認めなかった。当業者が「常識」を用いるであろうことに言及し、最高裁は「ある研究（作業）結果が、ある活動分野（技術分野）で利用可能である場合、設計上の誘因やその他の市場の力によって、同じ分野または他の分野で、その研究（作業）結果のバリエーションが生まれるのを促進する。」と結論付けた。注目すべきは、最高裁が「TSMテストとGraham分析の基礎をなす考え方の間には矛盾はない」と述べ、自明性の分析を行う場合には、TSMテストが実に「有益な識見」を与えてくれることもある、と指摘したことである。最高裁はまた、（下級）裁判所は、対象となる発明の持つ改良点が、先行技術要素が既に持っている確立された機能を、予測できる範囲を超えて使用しているかどうかを、問わなければならないとし、「クレームされた事項

が、ひとつの既知の要素を単に別の要素に取り換えたもの以上のものである場合、あるいは簡単に改良できそうな先行技術に既知の技術を適用しただけ以上のものである場合には、これらの原則に従うことが困難なこともあるだろう」と指摘した。さらに、「問題解決のための考案の必要性や市場の圧力がある場合、そして特定され予測可能な解決策の数が有限の場合には、当業者には、それらの既知の選択肢を、彼/彼女らの技術的理解の範囲で追求する十分な理由がある。」とも述べた。

重要なのは、最高裁が、「自明であると判断するのを妨げるような二次的検討材料」の主張がなかったと特に言及したことである。したがって、特許権者は、予期せぬ結果、あるいはGrahamの非自明性を示す客観的兆候のような二次的検討材料を示すことができなかったために、それらが最高裁の分析に影響を及ぼすことがなかったのである。次節で証明するように、予期せぬ結果、および所謂二次的検討事項を示す証拠は、自明であるという主張に対する反論が成功するためには決定的に重要である。

3. *Takeda v. Alphapharm*⁴⁾

2007年6月28日、CAFCは、*Takeda Chemical Industries Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd.*, 492 F.3d 1350で、化学化合物の非自明性に関してKSR事件後初めての判決を下した。CAFCは、新しい分子（ピオグリタゾン、2型糖尿病の治療薬ACTOS®の活性成分）をクレームしている今回の訴訟の対象となった特許は有効であるという下級審の判断を支持した。この事件では、特許の有効性に異を唱える後発医薬品会社が、無効の主張を（次々に変えながら）繰り返し出してきたが、それによると、当業者は、35億個を超える化合物群から、特定の先行技術化合物（偶然にもクレームされた化合物のホモログ（同族体）であった）を、たとえその先行技術

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

化合物が深刻な副作用をもたらす性質を持つとしても、「リード」化合物として選定するであろうというものであった。そして、後発医薬品会社は、これらの（副作用の）問題があったとしても、当業者ならば、そのような副作用を持つ先行技術化合物を、「環上の置換位置を変えたり置換基を伸張すること（ring walking & homologation）」によりクレームされた発明へと改変していくことを探索したであろうと主張した。しかし、実体的な審理を終えた後に、地裁は、Alphapharm社は、当業者が、当該特定の先行技術化合物を「リード」化合物として選定すること、或いはそれをクレームされた発明に改変していくことが成功するという合理的な期待を多少なりとも抱いていたであろうということを証明することができなかった、と結論付けた。さらに地裁は、「たとえ後発医薬品会社が一見して自明であるということを示すことができたとしても、ピオグリタゾンには毒性がないということは予測不能なことであったという説得力のある決定的な（compelling and conclusive）証拠が存在する」とも結論付けた。

控訴審では、CAFCはKSR判決を適用して、非自明であるという地裁の判断を支持し、「新規化学化合物が絡む事件では、クレームされた新規化合物が一見して自明であることを立証するには、化学者が既知の化合物をある特定の方法で改変してみようとする方向へ導いたであろう理由を特定することが依然として必要である」と結論付けた。CAFCは、「KSR判決は、自明性の判断にTSMテストを硬直的に適用することを否定したが、最高裁は『関連技術分野の当業者が、当該要素を、クレームされた新規発明がしているような方法で組み合わせるのを促したであろうような理由』を特定することが自明性を判断する上では重要であることを認めた」と述べた。そしてこれに基づいて、Takedaの事実関係に（CAFCの判断を拘束す

る）上級審の決定であるKSR判例を適用して次のような判断を示した。

問題解決のための考案の必要性や市場の圧力がある場合、そして特定され予測可能な解決策の数が有限の場合には、当業者には、それらの既知の選択肢を、彼/彼女らの技術的理解の範囲で追求する十分な理由がある。しかしこの事件の場合、それは当てはまらない。当該先行技術は、糖尿病治療の予測可能な解決策を特定するというよりも、むしろ、幅広い化合物の選択肢を開示し、そのいずれの化合物も、それ以上の調査のためのリード化合物として選択し得たであろう。重要なのは、最も近い先行技術化合物が、…好ましくない性質を示したことであり、それによって当業者がその化合物から離れる方向を目指すことになったであろうということである。（下線は著者による）

CAFCはさらに、予期せぬ結果についての地裁の判断を支持し、クレームされた発明の予期せぬ性質という特許権者の「説得力のある決定的な証拠」は、先行技術と比べると、たとえ後発医薬品会社が自明性についての法的主張を第一審で確立できたとしても、それがいかなる主張であろうとも論駁できたであろうと結論付けた。

4. Pfizer v. Apotex

Pfizer Inc. v. Apotex, 480 F.3d 1348(2007)⁵⁾ は、最高裁によるKSR判決の前に判断が下された事件である。CAFCは先行技術文献で、既に知られていた化合物（アムロジピンのマレイン酸

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

塩amlodipine maleate)の新規の塩(アムロジピンのベシル酸塩, amlodipine besylate, 高血圧および狭心症の治療に用いられるNorvasc®の活性成分)を対象とした特許は、自明であるので無効であると結論付けた。本件では、当該先行技術文献は、アムロジピンの構造に加えて、薬剤として受容可能なアニオン53個を開示していた。当該ベシル酸塩は改良された物理的性質(「粘着性」stickiness)を示していたが、活性分子の治療的または生物学的効果に変化があることは何も示していなかった。地裁は、「ある特定の塩が親化合物の作用に及ぼす影響を予測する信頼できる方法がない」ので、当業者はベシル酸塩の作成が成功することに合理的期待を持ち得なかつたろうと結論付けた。さらに、地裁はベシル酸塩の形態は、先行技術のアムロジピンの塩より予期せぬほどに優れていると認定した。実際、3件の別の訴訟において、3つの地裁が主張されたクレームの有効性を認めていた。

CAFCは、その判断が本件の特殊な事実関係に限定されると強調した上で、地裁の判決を破棄し、訴訟にかかる当該特許は自明であるので無効であると結論付けた。本件では、Pfizerが主張し、地裁が認めたように、物理的性質の変化は予測不能であり、改善された粘着性は予期できない結果ではあったが、CAFCは、先行技術は実際にはその「結果を予測」しており、それを実験により確認するだけでよかったと結論付けた。CAFCはさらに、主張された「予期せぬ結果」は、すでに「妥当な」生理化学的性質に関するものであり、予期しない治療的利点を構成するものではないと判断した。そして「本件では、記録により確たる自明性が確立されており、Pfizerの主張する予期せぬ優れた結果というのは結局のところ不十分である」と結論付けた。CAFCは合議体法廷でPfizer事件を再審理しないという決定を行ったが、これに対して

出た珍しい反対意見の中で、Newman, RaderおよびLourieの3裁判官は、CAFCは、予期せぬ結果に関して地裁に事実審理の認定を委ねるべきであったのにそれをしなかったと主張し、生理化学的性質に関する予期せぬ結果は、生物学的性質に関する予期せぬ結果よりも重要性が劣るものではないと述べた。

5. その後—Aventis v. Lupin および Forest Labs. v. Ivax

KSR, PfizerおよびTakeda事件に続いて判断されたCAFCの事件を分析することにより、Graham事件の「有効性は事実関係によって決まる」という最高裁の主張と、一見些細に思われる事実が大きな違いをもたらすことがあり得るということを確認できる。

2007年9月5日に判決の出た*Forest Laboratories, Inc. v. Ivax Pharms., 501 F.3d 1263*で、CAFCは、シタロプラム(citaropram, Lexapro®の活性成分、選択的セロトニン摂取阻害剤)の「実質的に純粋な」S-鏡像異性体をクレームする特許の有効性を支持した。先行技術文献は、ラセミ混合物中のシタロプラム(S-鏡像異性体)を開示していたが、R-鏡像異性体の方が2つのうちでより効果が高いという間違った予測をしていた。地裁は、発明が行われた時点の当業者ならば、既知のラセミ化合物を分離するという困難で予測不能な作業を行うよりも、新しい化合物を開発しようとする方へ一般的には向かうであろうと認定した。地裁はまた、「二次的検討事項である商業的成功、予期せぬ結果および他者によるコピーによりクレームの有効性は支持されている」と結論付けた。その特許の有効性を支持する際に、CAFCは、地裁が「Graham要件を適用して証拠の十分な分析を行ったこと、それについて明らかな事実審理の誤りや法律解釈の誤りは認められないこと」を確認した。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

Pharma Deutchland GmbH v. Lupin Ltd., 499 F.3d 1293は2007年9月11日から日をおかずにCAFCが判決を下した事件である。この事件では事実関係が別の方向へ展開した。訴訟にかかる特許は「他の異性体を実質的に含まない」ラミプリル（ramipril, Altace®の活性成分、高血圧の治療薬）をクレームしており、地裁では当該特許は維持されていた。ところが控訴審でCAFCは、先行技術が活性な異性体としてラミプリルを含むラセミ混合物を開示し、ラミプリルは「従来からある…方法」で分離できると教示しているのだから自明であり、したがって無効であると判断した。CAFCは「地裁が、動機付けについて明確で説得力のある証拠に欠けることを主な理由にこれを際どい事件と認定した」ことを見て、「クレームされた異性体を活性成分として持つ混合物からそれを精製するという明確な教示を求めることは、KSRで批判されたTSMテストのまさに硬直的な適用である」と結論付けた。

6. *Ortho-McNeil v. Mylan*

合衆国最高裁が、*Takeda v. Alphapharm*のCAFCの判決を不服としてAlphapharmが控訴していた事件を審理しないと決定した翌日の2008年3月31日、CAFCは*Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. v. Mylan Laboratories, Inc.*, __ F.3d __, No. 2007-1223.の判決を下した。CAFCは医薬品関連事件にKSRを再度適用して、New Jersey州連邦地裁の判決を支持した。地裁は、トピラメート（topiramate, 抗痙攣薬TOMOMAX®の活性成分）をクレームしたOrthoの特許の自明性について争ったMylan社の訴えを斥けていた。地裁判決を支持するこの判決で、CAFCは、

本発明は、Mylan社が特徴付けたのとは反対に、容易に抗弁されてしまうような限られた数の（そし

て当該技術分野においては少数の）自明性を示す選択肢を提示してはいない。KSRは、限られた数の、そして当該技術分野においては、少数のあるいは容易に抗弁できるような数の選択肢であって、それにより当業者が自明であることを確信できるような状況を仮定したものである。つまり、本件は明らかに、KSRが示唆したような自明性の推定を支持し得る容易に抗弁でき、少数の限られた数の選択肢がある場合とは異なる。

さらに、CAFCが、Mylan社の専門家が許されない後知恵を分析に用いて、「発明者の通った道を後知恵を持って辿っただけで、他の選択肢の数やその複雑さを割り引いて考えて当該発明は自明だと結論付けた」ことを指摘したのは意義深い。そして「このような理由付けは、発明が行われた時点で当該事項が自明であったかどうかを確かめるために、その事項を全体として審理するような分析を要求する米国法典35 (35 U.S.C.) の文言に基づけば、自明性を審理する場合には常に不適當である」と結論付けた。

CAFCは引き続き地裁のTSMテストの適用を支持し、「柔軟なTSMテストが、本件で見られたような、法律で禁じられた後知恵による分析に対する主たる保証であることに変わりはない。TSMテストは、柔軟に適用された場合でも、非自明性のテストが、この法律が求めるように発明の前に発生している証拠—教示、示唆または動機付け—に基づいて行われることを確約するものでしかない。」

7. 結 論

ANDAに端を発する医薬品特許の有効性への挑戦について、KSR事件後の判例を詳細に

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

分析すると、自明性の分析の核心は、各事件の詳細な事実関係に基づくことに変わりはないことが確認できる。KSR判決後も、Graham事件で設定された「103条の条文を適用するための基礎となる枠組み」は「(自明性の分析を左右する) 審理すべき点を引き続き定義するもの」である。そしてTSMテストは、それが「硬直的かつ義務的な定式」で用いられない場合には、(依然として)「有益な識見」を与えてくれることもあるし、「法律上許されない後知恵に対して主たる保証であることにもかわりはない」。したがって、特許の有効性に挑戦する者が、クレームされた発明は、「先行技術の要素を、それらの確立された機能に従って予測可能に使用する以上のもの」ではないことを示さなければならぬ場合には、自明性についての法律は、最高裁がKSRの判決を出す前と著しく異なるということはない。KSR判決の結果、裁判所が事実関係によって左右される様々な状況にKSR判決を適用しながらその判例を積重ね発展させていくのにつれ、後発医薬品会社が§ 103に基づく無効の立場を主張してANDAの申請を行うことが増えるかもしれない。化学分野に限らず他の分野でも、裁判所は予測可能性と先行技術によって確立された機能の境界線を引き続き規定していくことになるだろう。

合衆国の裁判所がTSMテストを将来適用するに当たってKSR事件が何某かの影響を及ぼすことがあるかもしれないが、それがGraham事件による事実関係の分析を変えることはないし、実際にそのことは再確認された。したがって、予期せぬ結果と二次的検討事項(商業的成功、長い間認識されてはいたが満たされることのなかった必要性、他者の失敗、他者によるコピーおよび専門家からの懐疑など)に加え、先行技術の範囲と内容、当業者の技術レベル、先行技術と該当クレームの比較に関連する証拠の詳細な分析は、KSR判決の後も、以前にも増

してやはり重要である。

組織内では、これまで述べたような必須の審理の基礎を成す事実関係についての知識・知見・記録は、時間が経つにつれて物理的に磨耗したり、あるいは吸収合併による組織の変化やその他の思いがけない出来事などにより失われ易いものである。しかしながら、「有効性は事実関係によって決まる」ことを考えると、発明時点から社運を賭けるような訴訟の時まで、これらの事実関係について、組織内での知識・知見・記録を開拓、維持、確保および保全していくことが決定的に重要である⁶⁾。Takeda事件、Forest事件およびOrtho-McNeil事件を、Aventis事件およびPfizer事件と比較して示したように、基礎となる事実関係の詳細な論証が大きな違いを生み出すことになることを銘記すべきであろう。

注 記

- 1) <http://www.fda.gov/cder/ob/>
- 2) 裁判所が判断を下すまでというのは、CAFCが判断を下すまでと解釈されている。30ヶ月以内に有効性または侵害について判断が下されていない場合には、30ヶ月の停止期間は満了し、ANDA申請者は製品を販売することができるが、その後侵害していると認定された場合には、損害についての責任を問われることになる。
- 3) 35 U.S.C. 103 Conditions for patentability; non-obvious subject matter.
(a) A patent may not be obtained though the invention is not identically disclosed or described as set forth in section 102 of this title, if the differences between the subject matter sought to be patented and the prior art are such that the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.
- 4) 著者等はTakedaを第一審から代理している事務所⁶⁾に所属しており、事件の主任弁護士を補佐す

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

る立場にあった。

- 5) CAFCに再審理の上申が提出され、それが却下されたのは最高裁のKSR判決の後であるが、Pfizerの実体審理はKSRの前に判断が下されていた。それでも本件が依然として重要なのは、再審理の上申に関して、3人の反対意見が、医

薬品分野におけるKSR適用について言及していたからである。

- 6) 事実関係の記録の保存に関しては、梅室淳，知財管理，Vol.56, No.10, pp.1595-1599（2006）を参照されたい。

（原稿受領日 2008年3月14日）

