

医薬化合物の結晶発明に関する最近の判決動向

中 村 敏 夫*

抄 録 医薬品は、通常、主に物質特許等の基本特許で保護されるが、その後の開発研究から生まれる医薬用途発明、製造方法発明、製剤発明、結晶発明等に関する特許でさらに保護される場合もある。その結晶発明については、最近、日本、EPO及びその他の主要国で、進歩性を否定する審判決が続出しており、進歩性のハードルがかなり上がったと思われる。また、実施可能要件については、結晶の製造に用いる種晶が作れるように記載されていないとする判決が出されている。さらに、2013年4月1日に結晶特許の特許性を否定するインド最高裁判決が出されて、全世界に大きな衝撃が走っている。については、結晶発明の特許性について、日本、EPO、中国、韓国等の主要国の審判決動向を紹介すると共に、その対応について考察を加える。

目 次

1. はじめに
2. 結晶発明の進歩性
 2. 1 背 景
 2. 2 日本の判決
 2. 3 EPOの審決
 2. 4 中国の判決
 2. 5 韓国の判決
 2. 6 オーストラリアの判決
3. 結晶発明の実施可能要件
 3. 1 背 景
 3. 2 日本の判決
 3. 3 EPOの審決
 3. 4 中国の審査操作規程
4. 考 察
 4. 1 進歩性判決の整理と考察
 4. 2 実施可能要件判決の整理と考察
 4. 3 日本の出願審査状況
 4. 4 厚生労働省の通達
5. おわりに

1. はじめに

医薬品は、長期間の臨床試験等を行って安全性・有効性を確かめて厚生労働省から承認を受

けなければ、製造販売することができない。その承認を受けるまでに高額の開発費用がかかるため、その多額の費用を回収し、さらには将来の医薬品の開発に研究資金を投資するために、特許権による医薬品の販売独占が必要とされる。ただし、医薬品を絶対的に保護する物質特許等の基本特許が特許期間延長されたとしても、実質的な特許保護期間が短い場合もあり、その後の開発研究から生まれる発明に基づいて医薬品を保護する第2、第3の特許、例えば医薬用途特許、製造方法特許、製剤特許、結晶特許等の取得が試みられることがある。

結晶特許に関しては、1992年の米国地裁判決 *Zenith Laboratories v. Bristol-Myers Squibb* で文言侵害が認められた。その後、CAFC判決では文言及び均等論で非侵害とされたものの、結晶特許が医薬品の保護に何らかの効果があることが広く認識され、その後、結晶発明について多数の出願がなされている。結晶特許によって後発品が侵害とされた判決としては、セフジニ

* 特許業務法人 深見特許事務所 弁理士
Toshio Nakamura, Ph.D.

ル事件（知財高判平成19年(ネ)10034号（2007年9月10日））が記憶に新しい。

結晶発明に関わる判決には、侵害に関する判決の他、新規性、進歩性、29条の2、実施可能要件、明確性等の特許要件に関する判決等がある。進歩性については、最近、日本、EPO及びその他の主要国で、結晶発明の進歩性を否定する審判決が続出しており、進歩性のハードルがかなり上がったと思われる。また、実施可能要件については、結晶の製造に用いる種晶が作れるように記載されていないとする審判決が出されている。

さらに、2013年4月1日に結晶特許の特許性を否定するインド最高裁判決¹⁾が出されて、全世界に大きな衝撃が走った。対象のグリベックβ型結晶出願に拒絶査定が出され、審判部で新規性及び進歩性は有するがインド特許法3条(d)に違反するとされて拒絶審決が出され、上告されて上記最高裁判決が出された。3条(d)は「既知物質の既知の効果の向上とならない当該物質の新規な形態の単なる発見等」を発明から除外しているが、その「既知の効果の向上(enhancement of the known efficacy)」の「効果」の意味が最高裁で争われた。最高裁は2005年の本条の改正趣旨が主に医薬品のエバーグリーンニング排除にあったことも考慮して、本発明における「効果」とは、医薬品の「治療効果」であってバイオアベイラビリティの向上等は該当しないと判断し、グリベックβ型結晶は既知のフリー体と治療効果に差が無いため3条(d)違反であると判断した。

本論文では、結晶発明の特許性に関して最近注目される「進歩性」及び「実施可能要件」に絞って、日本、EPO、中国、韓国等の主要国の審判決動向を紹介すると共に、その対応について考察する。なお、本論説においては、主として最終の医薬化合物の結晶に限ることとし、結晶化方法、中間体の結晶、アモルファス、塩、

共結晶等については基本的には対象としないこととする。

2. 結晶発明の進歩性

2.1 背景

以前は、出願前には新規な結晶形が存在するか否かが不明であり、予測することができないために、ある程度の効果があれば、進歩性が認められていた。しかし、最近、結晶発明の進歩性を否定する審判決が、日本で4件、EPOで1件、中国で2件、韓国で4件出された。このように大きく判断が変わった理由としては、医薬化合物には結晶多形が存在することが多く、結晶多形間で安定性、バイオアベイラビリティ等が異なること、そこで厚生労働省等の世界の主要保健機関は医薬品の承認申請の際に結晶多形研究の結果の提示を求めていること、医薬化合物の結晶多形研究がルーチン化されていること等の背景があり、結晶探索への強い動機付けがあるとされるためと考えられる。

2.2 日本の判決

結晶発明の進歩性を認めた判決として知財高判平成19年(行ケ)10120号他があるものの、結晶発明の進歩性を否定する判決として知財高判平成18年(行ケ)10271号（タキキニン受容体拮抗薬事件）、大地判平成21年(ワ)2208号他、知財高判平成23年(行ケ)10445号、知財高判平成23年(行ケ)10340号の4件の判決がある。タキキニン受容体拮抗薬事件は進歩性否定に大きく舵を切ったリーディングケースとすることができる。

(1) 知財高判平成18年(行ケ)10271号（2007年7月4日：タキキニン受容体拮抗薬事件）²⁾

1) 本件出願

[出願番号] 特願平11-507368

〔請求項1〕化合物…（アプレピタント）の多形結晶であって、…のX線粉末回折パターンを特徴とするI形と称される多形結晶。

〔発明の効果〕非吸湿性であり、水性アルコール溶媒中で高い熱安定性を示す。I型結晶とII型結晶の溶解度比が1.4であり、I型結晶はII型結晶に比べて0.2kcal/mol安定である。

〔実施例21〕II型結晶を25℃で酢酸イソプロピル中かき混ぜてI型結晶を調製した。同様に、II型結晶を25℃でエタノール、2-プロパノール、水、メタノール／水混合物又はアセトニトリル中かき混ぜてI型結晶を調製した。

2) 先行文献（引用例：WO 95/23798）

〔実施例75〕…（アプレピタント）を実施例70と同様にして化合物…（実施例74）から収率79%で得た。

〔実施例70〕…温メタノール（木炭脱色）からの結晶化及び水研磨により精製生成物（別化合物）を得ることができる。

3) 本願発明と引用発明との相違点

本願発明はI形と称される多形結晶であるのに対して、引用発明には多形結晶について特定がされていない点である。

4) 判決概要

＜動機付け＞医薬化合物を含む化合物には結晶多形が存在することが知られ、結晶形が異なることで溶解度、安定性、融点等の物性が異なること等が一般的に知られていた。また、医薬化合物に結晶多形を示すものが多いことが知られ、結晶形が異なることで溶解速度等が異なり、溶解速度は医薬品としての効果に影響することなどから、医薬化合物の製剤設計において、結晶多形の存在を考慮すべきことが周知であった。

＜製法＞引用例に示唆されている再結晶化の際の溶媒の種類等も考慮すると、I形結晶は結晶多形の存在を検討するに当たって、当業者がごく普通に試みるような方法、条件によって得ることができるものであり、当業者は容易に本

願発明に想到することができた。

＜効果＞甲3によれば、55の医薬化合物の半数以上の溶解度比が1.4以上であり、I形結晶とII形結晶の1.4という溶解度比が、結晶多形において予想外の顕著な効果と認められない。0.2kcal/molの自由エネルギーの差によって、直ちにI形結晶がII形結晶に比べ、室温保存での変質のしにくさなどの実用上の安定性に優れていると認めるに足りる証拠はない。

〔結論〕請求棄却（拒絶審決維持：進歩性無し）。

5) 考察

本判決では、医薬化合物については、結晶探索への強い動機付けが存在する中、通常の結晶化方法で取得され、予想外の顕著な効果を有さない結晶多形は、進歩性が認められないと判断している。本判決では、医薬化合物の通常得られる程度の結晶多形はobvious to tryとされて進歩性が否定されており、従来の審査運用とは大きく異なるものと思われた。

本判決を逆に捉えれば、要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」又は要件②「予想外の顕著な効果を有すること」のいずれかを満足すれば、進歩性が認められることとなる。ただし、強い動機付けを考慮すれば、要件②の効果は通常得られる結晶多形よりも予想外に極めて顕著であることが必要とされると思われる。以下の日本の判決及び外国の判決でもこの2つの要件に類似する要件で判断されており、これらについては4.1に後述する。

(2) 大地判平成21年(ワ)2208号他(2010年4月15日)

1) 本件特許

〔特許番号〕特許2960790

〔請求項1〕…のX線回折像を示す…の結晶（セフカベンピボキシル塩酸塩1水和物）。

2) 先行文献（引用例：特公平5-88715）

[実施例6(2)]塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて濃縮する。結晶性残渣をエーテルで洗えば、上記エステル塩の塩酸塩(セフカペンピボキシル塩酸塩)を得る。

3) 本件発明と引用発明との相違点

本件発明は結晶であるが、引用発明は結晶性残渣である点、及び本件発明は1水和物であるが、引用発明はこの点が明らかでない点で相違する。

4) 判決概要

<製法>医薬品の分野において「結晶性」との知見が得られれば、当業者であれば当然に結晶化を試みるといえ、結晶化についての動機付けが存在する。結晶化溶媒の分からない新規化合物については、まずはいくつかの単一溶媒で結晶化を試み、適当な溶媒が見つからなかった場合、混合溶媒での結晶化を試みる。メタノールと水の混合溶媒は代表的な混合溶媒であるため、「結晶性残渣」を希メタノールによって再結晶して本結晶を得ることは容易想到であった。

[結論] 非侵害(特許権行使不可:進歩性無し)。

5) 考察

本判決では、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件②「予想外の顕著な効果を有すること」は判断されずに要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」のみで進歩性が否定されている。

(3) 知財高判平成23年(行ケ)10445号(2012年12月5日)³⁾

1) 本件特許

[特許番号] 特許3296564

[請求項1] …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。

2) 先行文献(引用例:特開平3-58967)

[実施例10](アトルバスタチンについて)再

結晶を行うことができる。

3) 本件発明と引用発明との相違点

本件発明は結晶性形態Iのアトルバスタチン水和物であるのに対して、引用発明のアトルバスタチンはそのような特定が無い点である。

4) 判決概要

<動機付け>医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等において結晶性の物質が優れており、結晶化に強い動機付けがあった。

<製法>医薬化合物の結晶として水和物結晶が望まれており、水を含む系から水和物として結晶化させることを試みることは、当業者がごく普通に行うことであった。

<効果>結晶が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当業者に周知であった。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と認めることはできない。

[結論] 請求認容(有効審決取消:進歩性無し)。

5) 考察

本判決は、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件①及び要件②に従って、判断がなされている。

(4) 知財高判平成23年(行ケ)10340号(2013年1月30日)

1) 本件特許

[特許番号] 特許1931325

[請求項6] …(アレンドロン酸ナトリウム3水和物)を有効成分として含む、骨吸収を伴う疾病の治療及び予防のための固形状医薬組成物。

2) 先行文献(引用例:特開昭58-189193)

「アレンドロン酸を有効成分として含む尿石症治療作用及び骨の再吸収阻害作用を有する医薬組成物」が記載されている。電位差滴定でモノナトリウム塩が存在することも記載されている。

3) 本件発明と引用発明との相違点

有効成分が本件発明ではアレンドロン酸モノナトリウム塩3水和物であるのに対して、引用発明ではアレンドロン酸であってモノナトリウム塩3水和物の特定がない点である。

4) 判決概要

〈モノナトリウム塩の相違点〉一般に薬物の製剤化に際して、その塩を用いることを検討するのは当業者が通常行うことであり、モノナトリウム塩が存在することは引用例の記載及び技術常識から明らかであるため、モノナトリウム塩にすることは容易想到である。

〈3水和物の相違点〉普通の条件で製造したモノナトリウム塩の結晶は3水和物になると認められるから、引用発明に接した当業者はモノナトリウム塩3水和物を容易に想到する。

[結論] 請求棄却（無効審決維持：進歩性無し）。

5) 考察

本判決は、普通の条件で3水和物が得られることに基づいて判断しており、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件①と類似した判断がなされている。要件②の効果は審決で顕著な効果が無いと判断されたが、裁判では争われなかった。

(5) 知財高判平成19年(行ケ)10120号他 (2008年4月21日)

1) 本件特許

[特許番号] 特許1903527

[請求項1] 結晶性アジスロマイシン2水和物。

2) 先行文献

(甲2号証：学会発表要旨) アジスロマイシン2水和物と思われる化合物が記載されているが、その原料の入手方法等が記載されていない。

(甲7号証：US 4474768) アジスロマイシン1水和物が記載されている。

3) 判決概要

甲7号証の製造方法で得られるアジスロマイ

シン1水和物の結晶の精製手段として、甲2号証の「室内の条件下でエーテルから再結晶」を採用した場合、2水和物を作るために敢えて水分を混入添加しようとする契機は全く存在しない。

[結論] 請求棄却（有効審決維持：進歩性あり）。

4) 考察

原告は、進歩性否定の主張として、甲7号証の1水和物に甲2号証の結晶化方法を組合せることのみを主張したために、上記の進歩性判断がなされたようである。タキキニン受容体拮抗薬事件に従って、結晶探索への強い動機付けと要件①及び要件②に基づいて主張すれば、異なった判断がなされたと思われる。

2. 3 EPOの審決

以前はある程度の効果が認められれば結晶特許が成立しており、結晶特許の進歩性を認めた審決として例えばアスパルテームに関する審決T509/92等が存在する。しかし、最近、医薬化合物の結晶発明の進歩性を否定するT777/08が出された。本審決はOfficial Journal of the EPO⁴⁾に掲載され、その結晶発明の進歩性の考え方が周知された。

T777/08 (2011年5月24日)

1) 本件特許

[特許番号] EP 1148049

[請求項3] …のX線粉末回折パターンを特徴とするアトルバスタチン水和物4型結晶。

2) 先行文献 (WO 94/16693及びEP 409281)
アトルバスタチンのアモルファス固体。

3) 審決概要

〈解決すべき課題〉解決すべき課題は、改善された濾過性と乾燥特性とを有するアトルバスタチンの形態の提供である。本件発明の結晶は、濾過時間及び乾燥時間が短縮されており、上記

課題は解決されている。それが自明かを判断する。

＜動機付け＞結晶多形があること、医薬開発初期に結晶多形調査をすることが望ましいことは、よく知られている。様々な条件で種々溶媒からの結晶多形調査のルーチンの手法も知られている。従って、「技術的な障害」が無ければ、単なる結晶の提供では進歩性は無いことになる。(なお、請求人は技術的な障害を主張していない。)

＜効果＞請求人はアモルファスに対する濾過性及び乾燥特性の向上を主張するが、当業者が当然期待する程度のものである。

〔結論〕請求棄却（取消異議決定維持：進歩性無し）。

4) 考察

本審決のHeadnoteには、「技術的な障害」又は「予期せぬ効果」が無ければ、公知の医薬化合物の単なる結晶の提供では進歩性が無いことが記載されている。上記の「技術的な障害」の要件はタキキニン受容体拮抗薬事件の要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」を含み、上記の「予期せぬ効果」は同事件の要件②「予想外の顕著な効果を有すること」に対応すると考えられる。従って、EPOの審査は日本のタキキニン受容体拮抗薬事件の判断に近くなると思われる。

なお、その後「予期せぬ効果」についての判断を示す審決T1422/12（2013年4月11日）が出されている⁵⁾。

2. 4 中国の判決

ある程度の効果が認められれば結晶特許が成立している模様である。しかし、判決では、医薬化合物の結晶発明に関する最高人民法院判決と、医薬中間体の結晶発明に関する北京高級法院判決があり、2件とも進歩性を否定している。

(1) 最高人民法院(2011)知行字86号（2011年12月6日）

1) 本件特許

〔特許番号〕CN 1221549

〔請求項1〕（結晶格子が）…であり、DSCによる熱分析で…、IRスペクトルで…ことを特徴とする、式（I）で表わされる結晶性チオトロピウムブロミド1水和物。

2) 先行文献（証拠1：US 5610163）

〔実施例4〕…（チオトロピウムブロミド）を得た。白色結晶（メタノール／アセトン）。融点217～218℃（分解）。

3) 判決概要

＜既知化合物の結晶発明の進歩性＞一般に、当業者は特定の化合物に薬理活性を発見した後、安定化、高純度化等の通常の動機に基づいて、通常の結晶化方法で結晶化を試し、結晶が製造されれば、結晶について物性の測定を行う。本件発明の結晶性チオトロピウムブロミド1水和物と証拠1の化合物等とは、チオトロピウムブロミドを基本コア部分とし、その基本コア部分によって同じ活性が生じるため、結晶の形態に多少違いがあっても構造は類似している。

既知化合物と構造が類似する化合物の進歩性は、「審査指南」第2部第10章6.1の化合物の進歩性関連規定によれば、予測できない「用途」又は「効果」が必要とされる。

＜予測できない用途＞証拠1に慢性閉塞性肺疾患等の治療用途が記載されており、本件発明の結晶性チオトロピウムブロミド1水和物は予測できない「用途」を有していない。

＜予測できない効果＞明細書に本件発明が安定性等の種々効果を有すると記載されているが、これら効果を有するとの証拠はない。特許権者は、審査段階で「微粉化後の粒径が圧力下で基本的に変わらないこと」を示す実験成績証明書を提出して特許を受けた。しかし、当業者は明細書の記載及び先行技術から示唆を得るこ

とができないため、「微粉化後の粒径安定性」の効果は進歩性認定のために依拠できない。よって、本件発明は予測できない「効果」を有していない。

[結論] 請求棄却（無効審決維持：進歩性無し）。

4) 考察

本判決は、結晶化の動機付けを認識しつつも、審査指南に沿って「予測できない用途又は効果」の有無だけで判断するとの姿勢を貫いている。すなわち、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件②「予想外の顕著な効果を有すること」は判断するが、要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」は判断されないことになる。なお、本判決は予測できない効果の主張が明細書に基づかないとして、原告主張を否定している。

(2) 北京市高级人民法院(2010)高行終字510号(2010年11月8日)

1) 本件特許

[特許番号] CN 100393694

[請求項1] 図5のX線粉末回折、図6の示差熱分析及び図7のIRスペクトルの特性を有する、化学式…の結晶性テトラベンジルボグリボース。

2) 先行文献(証拠1: US 4824943)

[実施例6] 白色固体として…(テトラベンジルボグリボース)を得た。

3) 判決概要

<既知化合物の結晶発明の進歩性>既知化合物と構造が類似する化合物の進歩性は、「審査指南」第2部第10章6.1の化合物の進歩性関連規定によれば、予測できない「用途」又は「効果」が必要とされる。

<本件発明の課題>明細書には、本件発明の結晶性テトラベンジルボグリボースが油状物に対して有する効果が種々記載されているが、証拠1の白色固体に対する効果は記載されてい

ない。証拠1の白色固体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製されているため、当業者はこれが油状物より高い純度及び含有量を有することを理解でき、明細書に記載の発明の課題は実質的に証拠1の発明で解決される。よって、本件発明の課題は「確かな結晶形態を有する別の固体形態のテトラベンジルボグリボースの提供」である。

<動機付け>当業者が油状物に直面したとき、固体さらには結晶を獲得しようとする動機が存在する。

<製法>別の固体形態を得るのによく用いられる方法は結晶化であり、溶液析法で結晶化することは当業者の常用の技術手段である。証拠1には、テトラベンジルボグリボースが酢酸エチルに溶解可能であることが記載されており、酢酸エチルと非極性溶媒の組合せを用いる結晶化は当業者が容易に想到し得るものであり、本件発明の結晶は上記方法で得ている。当業者は、本件発明の結晶を製造する動機を持っているだけでなく、常用の技術手段で本件発明の結晶を容易に製造することができる。

<効果>明細書には、本件発明の結晶が証拠1の白色固体に比べてどのような効果を有するかが記載されていない。特許権者は高純度を主張するが、それを証明する証拠がない。よって、本件発明は進歩性を有していない。

[結論] 請求棄却（無効審決維持：進歩性無し）。

4) 考察

本判決は、審査指南に沿って「予測できない用途又は効果」の有無を判断することに加えて、製法の容易性も判断している。この判断手法は、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件①及び②と極めて類似している。

2. 5 韓国の判決

医薬化合物の結晶発明について、2件の大法

院判決と2件の特許法院判決がある。これら4件とも進歩性を否定している。

(1) 大法院 2010フ2865 (2011年7月14日)⁶⁾

1) 本件特許

[特許番号] KR 667687

[請求項24] …197～201℃の融点、…のX線回折パターンを特徴とする単離された塩酸レルカニジピンのI形結晶。

2) 先行文献 (US 5767136, 他)

塩酸レルカニジピンの結晶 (融点186～188℃)。

3) 判決概要

〈動機付け〉同一化合物が様々な結晶形態を有することができ、溶解度、安全性などの薬学的特性が異なる。医薬化合物の製剤設計のために結晶多形を検討することは通常行われる。

〈既知化合物の結晶発明の進歩性〉特別な事情がない限り、先行文献で公知となった化合物と質的に異なる効果を有しているか、質的な差がなくても量的に顕著な差がある場合に限って、進歩性が認められる。明細書には、先行文献の発明との比較実験までは無くても、上記の効果 が明確に記載されていることが必要である。

〈効果〉明細書に記載の効果は、異質であるとも、量的に顕著な効果を有するとも言えない。

[結論] 請求棄却 (無効審決維持：進歩性無し)。

4) 考察

本判決は、結晶化の動機付けを認識しつつ、「特別な事情がない限り、質的に異なる効果又は量的に顕著な差の効果があるか」を進歩性の要件としている。この「特別な事情」にどのような事情が含まれるかは不明であるが、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」が含まれると思われる。従って、本判決で示された要件は、タキキニン受容体拮抗薬事件の要件①及び②と

類似する。

(2) 大法院 2010フ3554 (2011年9月8日)

1) 本件出願

[出願番号] KR 2007-7005922

[請求項3] …のX線回折を特徴とするイバンドロネートナトリウムの結晶。

2) 先行文献 (US 4927814, 他)

イバンドロン酸。

3) 判決概要

〈動機付け及び結晶発明の進歩性〉

前記の大法院判決(1)と同旨。

〈効果〉先行文献の発明との比較実験結果が無い。明細書に記載の効果は、異質であるとも、量的に顕著な効果を有するとも言えない。

[結論] 請求棄却 (拒絶審決維持：進歩性無し)。

4) 考察

前記大法院判決(1)と方向性を一にする。

(3) 特許法院 2010ヘ4168 (2011年10月12日)⁷⁾

1) 本件特許

[特許番号] KR 320802

[請求項3] タキソテール3水和物。

2) 先行文献

(比較発明1：KR 1988-1625) アモルファス固体。

(比較発明2：Acta Cryst. C46, 781-784, 1990) タキソテール・メタノール・水(1：1：1)の結晶。

3) 判決概要

〈動機付け〉前記の大法院判決(1)と同旨。

〈構成の困難性〉比較発明1の無水物と比較発明2のメタノール・水の溶媒和物とに対して、通常の結晶多形の検討手法を試すことで本件発明の構成を容易に導出できる。

〈製法〉本件発明は製法の発明ではなく、物の発明であるため、本結晶が通常使用される方

法では製造できず、特殊な方法で初めて製造できたとしても、構成の困難性があるといえない。

＜効果＞不純物減少、純度向上は製法の変化による効果に過ぎない。質的又は量的に顕著な効果については記載がなく、効果は認められない。

〔結論〕請求棄却（無効審決維持：進歩性無し）。

4) 考察

前記大法院判決(1)に従って判断しようとしていると思われる。しかし、製法に関する判断は、非常に疑問である。本結晶は、通常使用される方法では製造できず、特殊な方法で初めて製造できるため、当業者には容易に製造できず、当然に進歩性があると判断されるべきであったと考える。製法については、タキニン受容体拮抗薬事件の要件①に従って判断するべきであったと考える。

(4) 特許法院 2011へ8440 (2012年7月20日)

1) 本件特許

〔特許番号〕KR 618663

〔請求項1〕アデホビルピボキシルの結晶。

2) 判決概要

前記の大法院判決と同様に、明細書に比較発明の化合物に対して質的又は量的に顕著な効果を有することを把握できる明確な記載がなく、質的又は量的に顕著な効果を有するとみなせない。

〔結論〕請求棄却（無効審決維持：進歩性無し）。

3) 考察

前記大法院判決(1)に従って判断されている。

2. 6 オーストラリアの判決

結晶特許の進歩性に関する判決として Abbott v. Apotex (No.2) [2010] FCA 940 (2010年9月2日) が存在する。本判決における対象特許AU 601167の特許発明はシブトラミン塩酸

塩1水和物の結晶である。先行文献には、結晶の特定が無いシブトラミン塩酸塩が記載されている。本判決は、当業者が1水和物を容易に得ることができることを被告が立証していないとの理由で、進歩性を認めた。オーストラリアの進歩性は2013年4月から施行された法改正で主要国と同等に高められているが、本事件は改正前の低い進歩性に基ついで判断されている。

3. 結晶発明の実施可能要件

3. 1 背景

特定の結晶形の結晶を安定して選択的に製造するには、通常「種晶」が用いられる。取得した結晶の一部を、その後、同じ結晶形の結晶を製造するために、種として過飽和の溶液に加える結晶を種晶と言う。結晶が出願前に公知であっては結晶特許を取ることができないため、種晶として用いる結晶の作り方を明細書に記載しなければ実施可能要件違反となる。その種晶の作り方が明細書に記載されていないために実施可能要件違反と判断した審判決が、日本及びEPOにある。

3. 2 日本の判決

健康食品素材に関する判決と医薬化合物に関する判決の2件の知財高裁判決がある。なお、医薬化合物に関する判決(2)は、前記2.2(3)の判決と同じ判決である。

(1) 知財高判平成17年(行ケ)10205号(2006年2月16日)

1) 本件特許

〔特許番号〕特許2848721

〔請求項1〕…の分子式を有する結晶ラクチュロース3水和物。

[0012] ラクチュロースを種晶添加し、攪拌して結晶を析出させる。種晶添加するラクチュ

ロースは3水和物が望ましい。

〔実施例〕 3水和物の種晶を添加して製造する。

2) 判決概要

明細書には、種晶となるべき3水和物をどのようにして製造するかについて、具体的な記載は存在しない。特許権者は、出願前には無水物しか存在しなかったから、[0012]における「ラクチュロースを種晶添加する」のラクチュロースは無水物を意味すると主張する。しかし、[0012]のラクチュロースは3水和物を意味すると認められ、無水物を種晶として3水和物が得られることは記載されていない。また、当業者は唯一知られた無水物を種晶として当然使用すると認められず、無水物を種晶に用いて3水和物が当然に製造できるともいえない。

〔結論〕 請求認容（有効審決取消：実施可能性無し）。

(2) 知財高判平成23年(行ケ)10445号(2012年12月5日)

1) 本件特許

〔特許番号〕 特許3296564

〔請求項1〕 …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。

〔実施例〕 結晶性形態Iの種晶を添加して製造する。

2) 判決概要

審決は、明細書に記載の方法2のみを検討して実施可能要件を充足すると判断している。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一般的な方法であるが、結晶化に一般的に影響を与えるpH、スラリー濃度、温度、その他の添加物等の諸因子について具体的な特定を欠く。当業者は過度の負担なしに具体的な条件を決定し、結晶性形態Iを得ることができず、実施可能要件を満たさない。

〔結論〕 請求認容（有効審決取消：実施可能性無し）。

3. 3 EPOの審決

健康食品素材に関する審決1件と医薬化合物の製法に関する審決2件がある。健康食品素材に関する審決(2)は前記3.2(1)の日本の判決と当事者が同一であり、対応特許の関係にある。

(1) T 1066/03 (2006年7月11日)

1) 本件特許

〔特許番号〕 EP 839132

〔請求項1〕 以下の工程を含むアモルファスのアトルバスタチン及びその水和物の調製方法：

(a) アトルバスタチンI型結晶を非水酸基性溶媒に溶解する工程；

(b) 溶媒を取り除いてアモルファスのアトルバスタチンを得る工程。

〔実施例1〕 種晶を添加してアトルバスタチンI型結晶を製造する。

2) 審決概要

アトルバスタチンI型結晶は出願前に知られていなかった。明細書に唯一記載された実施例1では種晶を用いてI型結晶を調製しており、当業者は種晶添加を省略して実施例1の方法を行うことを考える理由がない。従って、明細書の記載に基づいて、当業者は過度の負担なくI型結晶を調製することができない。

〔結論〕 請求棄却（取消異議決定維持：実施可能性無し）。

(2) T 936/03 (2007年6月21日)

1) 本件特許

〔特許番号〕 EP 532173

〔請求項1〕 …の物理的及び化学的特性を有する分子式…を有する結晶ラクチュロース3水和物。

2) 審決概要

明細書記載の「ラクチュロースを種晶添加する」のラクチュロースは、3水和物が好ましいとしても如何なる結晶をも意味すると当業者は理解する。無水物が出願前に入手可能であったため、当業者は明細書を参照して無水物を種晶として用いる。また、証拠に基づけば、無水物を種晶として用いて3水和物が製造できる。

[結論] 請求認容(取消異議決定取消: 実施可能性あり)。

(3) T 97/11 (2012年5月30日)

1) 本件出願

[出願番号] EP 08101985.3

[請求項2] 以下の工程を含む、図2のX線粉末回折パターンを特徴とする結晶カルバペネム化合物(メロペネムのB型結晶)の製造方法:

- (1) ~ (3) (略),
- (4) 濃縮液に種晶を加える工程,
- (5) ~ (6) (略)。

[実施例] 種晶(98%のメロペネム)を添加して製造する。

2) 審決概要

出願人は、公知のA型結晶と本願発明のB型結晶のいずれも種晶として用いることができると主張する。明細書にはA型結晶を種晶として用いることは記載されていないが、当業者はA型結晶を用いることができる。先行文献には、種晶は同じ型の結晶を用いなければならないと記載されており、他の文献を考慮しても、A型結晶の種晶を用いてB型結晶を得ることは信じ難いとの審判部の見解を覆すことができない。

[結論] 請求棄却(拒絶維持: 実施可能性無し)。

3. 4 中国の審査操作規程

中国の審査操作規程/実質審査分冊 第10章 化学領域発明専利申請の審査 1.9.1.2 化合物結晶の製造には、「明細書には少なくとも1種類の結晶製造方法及び詳細な条件を記載しなけれ

ばならず、具体的な操作条件を説明する少なくとも1つの製造実施例を開示しなければならない。」と記載されている。その例として、審査意見例示2に「具体的な製造の実施例のいずれも種晶を使用して結晶を製造しているものの、当該種晶の製造について一切開示していない場合」が記載され、その回答として「当業者は一般技術常識から当該種晶を得ることができず、また明細書の記載から当該種晶を得ることができないため、本願結晶を製造することができない。そこで、本願発明は実施可能ではなく26条(3)の要件を満たさない。」とされている。

4. 考 察

4. 1 進歩性判決の整理と考察

(1) 進歩性判決の整理

日本のタキキニン受容体拮抗薬事件は、医薬化合物の結晶探索への強い動機付けを前提として、要件①「特殊な結晶化方法でしか結晶化できないこと」と要件②「予想外の顕著な効果を有すること」の2つを進歩性判断の基準として示した。要件①はEPOでは「技術的な障害」と、韓国では「特別な事情」とされて判断がなされている。2章で取り上げたすべての判決について、どのように2つの要件を判断したかを表1にまとめる。

表1では、一部の例外も含まれているが、基本的にはこれら2つの要件に基づいて判断されていると考えられる。

(2) 考 察

今後、上記の2要件に基づく判断手法に世界的に統一されていくものと想像する。その場合、如何に結晶発明の進歩性を確保するかであるが、まず要件①に関連して、特殊な結晶化方法、又は当業者が試みる事が無い結晶化方法によらなければ結晶化できなかったことを明細書に

表 1 進歩性判決の比較

国	判決番号	進歩性	製法の特殊性等	効果の顕著性
日本	知財高判平成18年(行ケ)10271号	×	×	×
日本	大地判平成21年(ワ)2208号他	×	×	—
日本	知財高判平成23年(行ケ)10445号	×	×	×
日本	知財高判平成23年(行ケ)10340号	×	×	(×)
日本	知財高判平成19年(行ケ)10120号他	○	—	—
EPO	T777/08	×	—	×
EPO	T1422/12 ⁵⁾	○	—	○
中国	最高人民法院(2011)知行字86号	×	—	×
中国	北京市高级人民法院(2010)高行終字510号	×	×	×
韓国	大法院 2010フ2865	×	—	×
韓国	大法院 2010フ3554	×	—	×
韓国	特許法院 2010へ4168	×	○	×
韓国	特許法院 2011へ8440	×	—	×
オーストラリア	Abbott v. Apotex [2010] FCA 940	○	—	—

記載することが考えられる。また、前記2.3のEPO審決に記載の「技術的な障害」又は前記2.5(1)の韓国大法院判決に記載の「特別な事情」を明細書に記載することも考えられる。次に、要件②として顕著な効果を主張する場合は、結晶探索の強い動機付けがあるため、結晶化によって通常想定される単なる安定性の向上等の効果では不十分であり、例えばバイオアベイラビリティの顕著な増大等の全く予測できない異質の効果を主張することが好ましいと考える。その場合は、明細書にかかる効果が記載されていないければ、後に顕著な効果を主張できないため、出願前に異質な効果を確認して、それを明細書に明確に記載することが必要である。

なお、結晶特許の進歩性に関する判決は、米国では見出されていない。今後、如何なる判決が出されるかが注目される。なお、米国において塩の発明の進歩性を否定する判決Pfizer v. Apotex, CAFC 2006-1261 (2007年3月22日)が出されている。特許発明はアムロジピンのベンゼンスルホン酸塩であり、同マレイン酸塩を記載する先行文献、その他の文献の組合せに基

づいて進歩性が無いと判断された。本判決は、同一の特許権に関する先行判決で特許権者が主張した事項、証人の証言等が障害となって、このような判決になったようである。また、光学活性体の塩の発明の進歩性については、知財高判平成24年(行ケ)10206号等(2013年7月24日)、Forest Laboratories v. Ivax, CAFC 2007-1059 (2007年9月5日)等で進歩性が認められている。塩の発明は、結晶の発明と異なって酸又は塩基との塩の多数の組合せが存在するために、特定の塩に対する動機付けが容易には認定されず、ある程度の効果があれば、一般に進歩性が認められると思われる。

4. 2 実施可能要件判決の整理と考察

(1) 実施可能要件判決の整理

3章で取り上げたすべての判決について、表2にまとめる。

表2から分かる通り、明細書に種晶の作り方が記載されておらず、その種晶が無ければ対象となる結晶を製造できないのであれば、基本的には実施可能要件違反とされる可能性が高いと

表2 実施可能要件判決の比較

国	判決番号	実施可能要件
日本	知財高判平成17年(行ケ)10205号	×
日本	知財高判平成23年(行ケ)10445号	×
EPO	T1066/03	×
EPO	T936/03	○
EPO	T97/11	×

思われる。また、前記3.4に記載の通り、中国の審査実務でも、実施可能要件違反になることが明記されている。

(2) 考 察

結晶によっては、簡単には結晶化ができず、偶然にようやく結晶が得られるという場合がある。その場合、一回取れた結晶を種晶として用いることで、同じ結晶形の結晶を高純度で際限なく製造することができるが、種晶を用いなければ同じ結晶の製造を再現することはできない。この状況は、バイオ発明と類似している。少量の微生物があれば容易に増殖させて同じ微生物を大量に調製できるが、微生物が無ければその微生物を調製することはできない。バイオ発明では寄託制度によって明細書を補完できるが、結晶発明では寄託制度による補完ができない。従って、偶発的にしか製造できない結晶であっても、種晶の作り方を明細書に記載できなければ、実施可能要件が満たされないことになる。

そこで、結晶発明の実施可能要件を満たすためには、偶発的に結晶が生成した際の操作を再現できるように精査して、明細書に記載することが必要である。また、前記3.2 (1)、3.3 (2) 及び (3) の審判決における特許権者の主張のように、出願時に存在していた別の結晶形の結晶を種晶として結晶化できるのであれば、それを明細書に確実に記載することが挙げられる。ただし、前記3.2 (2) の判決のように、一般的な方法として漠然と4つの結晶方法が明細書に

記載されていても、具体的な方法として書かれていなければ実施可能要件を満たすことにはならない。上記の検討を行っても結晶又は種晶の製法を明細書にどうしても書くことができない場合は、新規性喪失の例外を使うことも1つの手段になるかもしれない。具体的には、対象結晶を試薬用途に限定して販売して、その後その販売の事実を新規性喪失の例外として申請して特許出願をすることで、販売の事実によって明細書が補完される。明細書を補完するために自ら先行販売をすることは30条の趣旨に反するとも思われるが、結晶には寄託制度が適用されず、結晶の製法を明細書にどうしても書くことができないことを主張することで、有効な特許が取得できることを期待する。

4. 3 日本の出願審査状況

医薬化合物の結晶発明に関する日本の出願審査状況を調査したところ、拒絶件数より特許件数が遥かに多く、その傾向はタキキニン受容体拮抗薬事件の前後で大きく変わることはないようであった。それは、出願人の一方的な主張立証のみで審査されるためではないかと思われる。それに対して、無効審判及びその審決取消訴訟では、当事者対立構造の下、無効審判請求人から文献及び実験結果による十分な立証が尽くされるために、厳しい進歩性の判断がなされているのではないかと考える。従って、特許が成立していても、無効審判が請求された場合にどのように進歩性等が判断されるかを前もって十分に検討することが好ましいと思われる。また、最近の傾向として、通常の特許の他、塩の特許、及び共結晶の特許が多数成立している。そのような特許の取得についても検討することが望ましいと思われる。

4. 4 厚生労働省の通達

結晶特許の効力に関する話題として、厚生労

働省の運用変更について以下に紹介する。日本では、以前、後発品に含まれる有効成分の結晶形は先発品の結晶形と同一であることが必要とされていた。そこで、先発会社は自社医薬品の結晶特許を所得すれば、後発品の参入を防ぐことができていた。しかし、厚生労働省は、2011年6月16日にその運用を変更する通達「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」(薬食審査発0616第1号)⁸⁾を通知した。本通達は以下の通り記載する。

「結晶形又は水和物／無水物の違いは、塩違い又はエステル違いの場合と異なり、化学構造の基本的相違を伴わないことから、一般的名称が異なる場合にあっては、承認申請にあたっては、原則として、次のとおり取扱うものとする。

既承認医薬品の原薬と結晶形等が異なる原薬から成る製剤を新規に承認申請する場合には、既承認医薬品と同一の有効成分から成る製剤を申請する場合と同様に取扱うこととする。」

なお、本通達の取扱いは、結晶形の相違を問わない米国、欧州、中国及び韓国における後発品の製造販売承認申請の取扱いと軌を一にするものである。

本通達によれば、先発品と異なる結晶形の有効成分を含有する後発品が承認されることになる。米国、欧州、中国及び韓国と同様に、日本においても、先発会社が自社医薬品に用いる結晶形について特許を取っても、異なる結晶形の有効成分を含有する後発品に対してはその特許の侵害を基本的には問えないことになり、結晶特許の後発品に対する効果は限定的になる。

5. おわりに

医薬化合物の結晶発明の進歩性については、医薬化合物の結晶探索への強い動機付けを前提として、日本、EPO、中国及び韓国で進歩性を

否定する判決が出されている。また、実施可能要件についても厳しい判決が出されている。さらに、厚生労働省の通達により、先発品と異なる結晶形の有効成分を含有する後発品が承認されることになり、米国、欧州、中国及び韓国と同様に、日本においても、結晶特許の後発品に対する効果は限定的になる。以上の通り、結晶特許の特許性及び効果が、以前に比べて厳しくなっている。しかし、状況によっては結晶特許が有効な特許として医薬品の保護に貢献する場合も大いに想定される。については、進歩性及び実施可能要件を満たすように、現在の判決動向を踏まえて、十分に検討して明細書を充実させて出願することが極めて望まれる。

注 記

- 1) <http://judis.nic.in/supremecourt/imgsl.aspx?filename=40212> (参照日 2013年10月12日)
- 2) 特許性検討会報告書2008 (2009年3月) 第9事例 (pp.118-128)
- 3) 本判決の特許権に関連する侵害事件の判決：知財高判平成24年(ワ)5743号他 (2013年10月24日) でも、進歩性無しが確認されている。
- 4) Official Journal of the EPO, 12/2011, pp.633-643
- 5) T1422/12 (2013年4月11日)：T777/08を前提として、公知のアモルファスがエピマー化しやすいのに対し、本件結晶がエピマー化しないことが「予期せぬ効果」とされて進歩性が認められた。
- 6) 韓国産業財産権調査報告書 (第103回) pp.2-4, JETRO (2011年10月)
- 7) 特許庁 新興国等知財情報データベース：<http://www.globalipdb.jpo.go.jp/judgment/3009/> (参照日 2013年10月12日)
- 8) 厚生労働省の通達 (薬食審査発0616第1号, 2011年6月16日)：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2011/file/20110616-3.pdf> (参照日 2013年10月12日)

(原稿受領日 2013年10月15日)