

令和元年11月28日判決言渡

平成30年(行ケ)第10116号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和元年9月17日

判 決

原 告 ニ プ ロ 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 伊 原 友 己

並 山 恭 子

同訴訟代理人弁理士 三 嶋 眞 弘

堤 之 達 也

飛 弾 凶 茂 子

木 ノ 村 尚 也

被 告 イーライ リリー アンド カンパニー

同訴訟代理人弁護士 北 原 潤 一

米 山 朋 宏

同訴訟復代理人弁護士 杉 森 康 平

同訴訟代理人弁理士 小 林 浩

日 野 眞 美

西 澤 恵 美 子

主 文

- 1 原告の請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第 1 請 求

特許庁が無効2015-800006号事件について平成30年7月4日にした審決を取り消す。

第 2 事 案 の 概 要

本件は、特許無効審判請求に対する不成立審決の取消訴訟である。争点は、進歩性・新規性の有無である。

1 手続の経緯

被告は、平成13年6月15日、名称を「新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法」とする特許出願（特願2002-506715号。優先権主張：平成12年6月30日〔以下、この優先権主張を「第1優先権主張」といい、その優先日を「第1優先日」という。〕、同年9月27日〔以下、この優先権主張を「第2優先権主張」といい、その優先日を「第2優先日」という。〕、平成13年4月18日〔以下「第3優先日」という。〕、米国、甲31, 32)をし、平成24年6月27日、上記特願2002-506715号の一部を特願2012-144570号として分割出願し、平成26年2月7日、その設定登録を受けた（特許第5469706号。請求項の数17。以下「本件特許」といい、本件特許に係る明細書及び図面を「本件明細書」という。甲201）。

原告は、平成26年12月27日に本件特許の無効審判請求（無効2015-800006号）をしたところ、特許庁は、平成30年7月4日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、同審決の謄本は、同月12日に原告に送達された。

2 本件発明の要旨

本件特許の請求項1～17（以下、各請求項の発明を、請求項の番号に従い「本件発明1」といい、併せて「本件発明」ということがある。）は、以下のとおりのものである。

【請求項1】 葉酸及びビタミンB₁₂と用いられる、ペメトレキセート二ナトリウム塩を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

- a. 有効量の該医薬を投与し；
- b. 葉酸の0.3mg～5mgを、該医薬の投与前に投与し；そして、
- c. ビタミンB₁₂の500μg～1500μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、
上記医薬。

【請求項2】 1000μgのビタミンB₁₂が投与される、請求項1記載の医薬。

【請求項3】 ビタミンB₁₂が筋肉内注射によって投与される、請求項1又は2記載の医薬。

【請求項4】 350μg～1000μgの葉酸が投与される、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項5】 葉酸及びビタミンB₁₂と用いられる、ペメトレキセート二ナトリウム塩を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

- a. 有効量の該医薬を投与し；
- b. 葉酸の0.3mg～5mgを、該医薬の投与前に投与し；そして、
- c. ビタミンB₁₂の500μg～1500μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に筋肉内注射によって投与し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、
上記医薬。

【請求項6】 1000μgのビタミンB₁₂が投与される、請求項5記載の医薬。

【請求項7】 350μg～1000μgの葉酸が投与される、請求項5又は6記載の医薬。

【請求項 8】 葉酸及びビタミンB₁₂と用いられる、ペメトレキセート二ナトリウム塩を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

- a. 有効量の該医薬を投与し；
- b. 葉酸の0.3 mg～5 mgを、該医薬の投与前に投与し；そして、
- c. ビタミンB₁₂の500 μg～1500 μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に筋肉内注射によって投与し、そして該医薬の投与の間に24時間毎～1680時間毎に繰り返し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、
上記医薬。

【請求項 9】 1000 μgのビタミンB₁₂が投与される、請求項8記載の医薬。

【請求項 10】 350 μg～1000 μgの葉酸が投与される、請求項8又は9記載の医薬。

【請求項 11】 ヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための、葉酸とビタミンB₁₂と用いられる医薬の製造における、ペメトレキセート二ナトリウム塩の使用であって、
ここで、

- a. 有効量の医薬を投与し；
- b. 葉酸の0.3 mg～5 mgを、該医薬の投与前に投与し；そして、
- c. ビタミンB₁₂の500 μg～1500 μgを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、
上記使用。

【請求項 12】 1000 μgのビタミンB₁₂が投与される、請求項11記載の使用。

【請求項 13】 ビタミンB₁₂が筋肉内注射によって投与される、請求項11または12記載の使用。

【請求項 14】 350 μg～1000 μgの葉酸が投与される、請求項11～13

のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 5】 ビタミンB₁₂の投与が、該医薬の投与の間に6週間毎～12週間毎に繰り返される、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項 1 6】 ビタミンB₁₂の投与が、該医薬の投与の間に6週間毎～12週間毎に繰り返される、請求項5～7のいずれかに記載の医薬。

【請求項 1 7】 ビタミンB₁₂の投与が、該医薬の投与の間に6週間毎～12週間毎に繰り返される、請求項11～14のいずれかに記載の使用。

3 本件審決の理由の要点

(1) 無効理由1（進歩性の欠如）について

ア 甲1（特開平5-97705号公報）に記載された発明（以下「甲1発明」という。）

甲1には、「葉酸を活性成分とする毒性緩和剤と用いられる、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

有効量の該医薬を投与し、

葉酸の約0.5mg/日～約30mg/日を、該医薬の投与前に投与し、

該レジメは、該医薬の治療効果を維持したままその毒性を減少させることを特徴とする、上記医薬。」の発明（甲1発明）が記載されている。

イ 本件発明1と甲1発明との対比及び相違点についての判断

(ア) 一致点

本件発明1と甲1発明とは、「葉酸と用いられる、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬であって、下記レジメで投与される医薬：

有効量の該医薬を投与し、

葉酸の0.3mg～5mgを、該医薬の投与前に投与し、

該レジメは、該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、

上記医薬。」の発明である点で一致する。

(イ) 相違点

[相違点1]

本件発明1では、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤として「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いるのに対し、甲1発明では、「ペメトレキセート二ナトリウム塩」を用いていない点。

[相違点2]

本件発明1の医薬は、さらにビタミンB₁₂と共に用いるのに対し、甲1発明の医薬は、ビタミンB₁₂と共に用いていない点。

[相違点3]

本件発明1では、さらにビタミンB₁₂を「ビタミンB₁₂の500 μ g～1500 μ gを、該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与」という特定の用法・用量で投与するのに対し、甲1発明では、ビタミンB₁₂を上記特定の用法・用量で投与していない点。

(ウ) 相違点についての判断

a 相違点1について

甲1には、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤としてペメトレキセート二ナトリウム塩（以下、「LY231514(MTA)」,「MTA」,「アリムタ」又は「ALIMTA」ということがある。）を用いることは記載されていないが、「GAR-トランスホルミラーゼもしくは他の葉酸要求性酵素を阻害することがわかっている化合物は、すべて本発明の処置の対象となる」（甲1の段落【0006】）と記載されているので、甲1発明では、「GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤」として、甲1に記載されたロメトレキソールに限らず、他のGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤も用いることができるといえる。

一方、甲5（Hilary Calvert「An Overview of Folate Metabolism: Features Relevant to the Action and Toxicities of Antifolate Anticancer Agents」

Seminars in Oncology, Volume 26, No.2, Supplement.6, 1999年)には,種々の葉酸代謝拮抗剤の構造の具体例として,甲1に記載のロメトレキソール(DDA THF)と共にLY231514(MTA)が併記されており,LY231514(MTA)は初期第II相臨床試験で報告されているように有望なレベルの活性を有すること及びLY231514(MTA)は重要な薬剤であり既存薬を進歩させたものであると考えられていることが記載されている。

そうすると,甲1及び甲5の記載に接した当業者は,甲1発明の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」として,甲5に記載されているLY231514(MTA)を用いることを,自然に想起し得たといえる。

b 相違点2について

甲1には,甲1発明にさらに別の活性成分を含有させることについて記載も示唆もされていない。

また,甲5,甲6(C. Niyikiza他「MTA(LY231514):Relationship of vitamin metabolite profile, drug exposure, and other patient characteristics to toxicity」Annals of Oncology, Volume9, Supplement 4, 1998年),甲7(C. Niyikiza他「LY231514(MTA):RELATIONSHIP OF VITAMIN METABOLITE PROFILE TO TOXICITY」Proceedings of ASCO(American Society of Clinical Oncology) Volume 17, 1998年)のいずれにも,MTAの毒性発現を減少させるために血漿中ホモシステイン値を低下させる何らかの手段を講じたことは記載されていない。甲8～16に記載されているように,ビタミンB₁₂を投与すると血漿中ホモシステイン値が低下すること,葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与すると葉酸の単独投与の場合に比してより一層血漿中ホモシステイン値が低下することは,本件特許の最先の優先日である平成12年6月30日(第1優先日,以下「本件優先日」ともいう。)当時の技術常識といえるが,MTA又はその他の葉酸代謝拮抗剤の毒性発現を減少させるために,ビタミンB₁₂又は葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与することについては記載も示唆もない。

したがって、甲1及び甲5の記載に加えて本件優先日当時の技術常識を参酌した当業者が、甲1発明の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」として甲5に記載のLY231514(MTA)を用いるに当たって、処置前の血漿中ホモシステイン値に着目して、甲1発明にホモシステイン値を下げる手段であるビタミンB₁₂と共に用いることを容易に想到し得たとはいえない。

c 相違点3について

甲1、甲5の記載に加えて本件優先日当時の技術常識を参酌した当業者が、甲1発明に、さらにビタミンB₁₂と共に用いることを容易に想到し得たとはいえないから、当業者が、甲1発明に、さらにビタミンB₁₂を特定の用法・用量で組み合わせて投与する本件発明1を容易に想到し得たとはいえない。

ウ 本件発明2～17について

本件発明2～10、15、16は、いずれも本件発明1を直接又は間接的に引用して、本件発明1における葉酸又はビタミンB₁₂の用法・用量をさらに限定するものであり、甲1発明と対比した場合、上記相違点1及び2並びにその詳細が相違点3と若干異なるにすぎない相違点を含む点で相違する。

また、本件発明11は、本件発明1の医薬の製造における、ペメトレキセート二ナトリウムの使用という「方法」の発明に該当し、甲1発明とを対比した場合、上記相違点1～3に加えて、さらに相違点4（本件発明11は「方法」の発明であるのに対し、甲1発明は「物」の発明である点。）で相違する。

本件発明12～14、17は、いずれも本件発明11を直接又は間接的に引用して、本件発明11における葉酸又はビタミンB₁₂の用法・用量をさらに限定するものであり、甲1発明と対比した場合、上記相違点1及び2、その詳細が相違点3と若干異なるにすぎない相違点及び上記相違点4を含む点で相違する。

したがって、いずれの発明も本件発明1と同様に、当業者が、甲1、甲5に記載された発明及び本件優先日当時の技術水準又は技術常識から容易に想到することができたとはいえない。

エ 本件発明の効果について

甲 1, 甲 5 の記載に加えて本件優先日当時の技術水準又は技術常識を参酌しても、ペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に、葉酸及びビタミンB₁₂を組み合わせる投与した場合に、ペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に関連する毒性発現及びその抗腫瘍活性に対して、それぞれどのような影響が生じるのかについて推認できる根拠は見当たらない。したがって、当業者が、本件発明による効果を予測し得たとはいえない。

オ まとめ

よって、本件発明 1～17 は、当業者が、甲 1, 甲 5 に記載された発明及び本件優先日当時の技術水準又は技術常識に基づいて、容易に発明をすることができたものではない。

(2) 無効理由 2 (新規性の欠如) について

原告は、本件発明は、甲 2 1～2 3 で言及されている第 II 相臨床試験 (H 3 E - MC - J MDR 試験。以下「本件臨床試験」という。) によって、本件優先日前に外国において公然知られた発明又は公然実施された発明であると主張しているところ、医薬品規制調和国際会議 (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE) が定めた G C P (good clinical practice) についての I C H ハーモナイズド 3 極ガイドライン (甲 3 6。以下「I C H - G C P ガイドライン」という。) の規定を本件臨床試験に当てはめると、本件臨床試験において「ビタミン補給ありの患者」とされた者は、治験担当医師に説明を求めれば、「ビタミン補給レジメン」で用いられた葉酸、ビタミンB₁₂及びペメトレキセドそれぞれの具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての臨床治験プロトコール情報を知り得る状況にあったと認められる。

もっとも、「ビタミン補給レジメン」が、本件発明 1 における必須の発明特定事項である「該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする」ことを満足し得るレジメンであるか否かについては、本件臨床試験に参加した個々の患者から

得られた結果を集約して統計処理を行って「ビタミン補給レジメン」の有効性や安全性を評価した結果を考察して判断されるものであるから、本件臨床試験に参加した「ビタミン補給ありの患者」は、本件優先日の前日である平成12年6月29日までの時点で、「ビタミン補給レジメン」が、本件発明1における必須の発明特定事項である「該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする」ことを満足し得るレジメンであるという情報について、知り得る状況にあったとはいえない。

したがって、本件発明1は、「公然知られた発明」又は「公然実施された発明」のいずれにも該当しない。

そして、上記の点からすると、本件発明1と同様に、本件発明2～17は、「公然知られた発明」又は「公然実施された発明」のいずれにも該当しない。

4 原告主張の審決取消事由

(1) 進歩性欠如についての認定判断の誤り（取消事由1）

(2) 新規性欠如についての認定判断の誤り（取消事由2）

第3 当事者の主張

1 進歩性欠如についての認定判断の誤り（取消事由1）

(原告の主張)

(1) 本件優先日当時の技術水準

ア 葉酸の予備処置について

本件優先日当時、葉酸の予備処置がMTAも含むGARトランスホルミラーゼ阻害剤の活性を維持しかつ毒性を低減するものであることは、その理由も含めて既に明らかになっていて、技術常識であった（甲1～7，42，43）。

イ ホモシステイン値について

MTAも含む葉酸代謝拮抗薬について、処置前の血漿ホモシステインの値が毒性を予想する感度の高い方法であることは、本件優先日前に広く知られていた（甲5，6，42，44，45）。

ウ 被告の主張について

被告は、米国医薬食品局（FDA）がMTAの投与に当たってビタミンB₁₂を補充することに反対していたと主張するが、本件優先日当時、FDAがビタミンの併用に反対していたとは認められない（甲28, 30, 107）。

(2) 本件発明1の相違点2についての容易想到性についての判断の誤り

ア 第三者が提起した無効審判不成立審決に対する審決取消訴訟において知財高裁が平成29年2月2日にした判決（甲26。知財高裁平成28年（行ケ）第10001号, 第10018号, 第10082号, 同29年2月2日判決。以下「先行判決」という。）は、本件訴訟における甲2からは、葉酸の単独投与で既に十分な効果が達成されていることが読み取れ、他に問題点を指摘する記載もないから、当業者にさらに別のものを組み合わせる動機付けはなかったとしているが、これは誤りである。

がん治療の現場では、患者の命を少しでも延ばすべく、日々改善が検討されており、いまだに治療法が見つからない疾患に対する医療ニーズ（アンメット・メディカル・ニーズ）が存在することは技術常識であり、がん化学療法においては、常に、毒性を低減し又は効果を維持・増強するニーズが存在し、当業者はそのような改善に対して、常に動機付けられている。本件明細書の段落【0005】も、本件優先日当時の状況として、葉酸単独では不十分としてさらなる改良の必要性を指摘している。本件発明に相当する、いわば「改良されたレジメン（葉酸+ビタミンB₁₂）」で治療された本件臨床試験においても、全登録患者の腫瘍奏効率は14.1%で、ビタミン補給ありの患者の腫瘍奏効率でさえ16.3%にすぎず、CR（完全奏功）の患者は皆無であったのであるから、更なる高い効果を求めて、当業者において、別の活性成分を加えることが動機付けられる。

また、甲2は、第I相臨床試験の結果であり、その目的は「葉酸補充療法により毒性作用が緩和されるか、またそれによりMTA単独の第II相推奨用量を上回る有意な用量漸増が可能か否かを決定する」ことであった。先行判決は、甲2には「葉酸以外のものを組み合わせれば、より一層MTA毒性の低下ないし抗腫瘍活性の維

持が促進されるなど、さらに別のものを組み合わせる動機付けとなる記載も示唆もない。」と判示するが、上記目的の下で進められた第 I 相臨床試験に関する甲 2 の記載において、先行判決が期待するような記載は通常盛り込まれない。

したがって、先行判決における主引用例である甲 2 や、本件の主引用例である甲 1 において、葉酸の単独投与に係る問題点を指摘する明示の記載や示唆がなく、また、さらに別のものを組み合わせる動機付けとなる明示の記載や示唆がないからといって、当業者が動機付けられることはなかったと判断するのは誤りである。当業者は、がん治療の向上のため、常に、改善に向けて動機付けられる状態にある。

イ 以下のとおり、当業者は、甲 1 発明に、甲 5 を組み合わせ、必要に応じ、その他各甲号証から把握される前記(1)の本件優先日当時の技術水準又は技術常識を考え併せることにより、「さらにビタミンB₁₂を含有させ、ビタミンB₁₂を特定の用法・用量で組み合わせて投与する」ことを容易に想到した。

(ア) ビタミンB₁₂を追加することが容易想到であること

a 甲 4 2 (ANN L. JACKMAN 「ANTIFOLATE DRUGS IN CANCER THERAPY」1999年)には、癌患者への葉酸代謝拮抗薬の投与に当たって、ホモシステイン値が高い場合、すなわち、葉酸の機能的状態(葉酸がテトラヒドロ葉酸として代謝に関与する状態を指す。以下同じ。)が芳しくない場合において、ホモシステイン値低下のため、葉酸に加えて、ビタミンB₁₂やビタミンB₆を補充することがよいことが記載されている。すなわち、甲 4 2には、癌患者は葉酸欠乏であること、葉酸補充により抗腫瘍活性は維持しつつ毒性を低減し得ること、葉酸補助因子を利用する生化学経路が適当な量のビタミンB₁₂又はビタミンB₆を必要とすることから、これらに葉酸を含めた三つのビタミンの状態が化学療法中に見られる毒性の重篤度に大きく影響するであろうこと、ホモシステイン値のような葉酸の機能的状態の代理指標は栄養補充(すなわち、葉酸、ビタミンB₁₂及びビタミンB₆の補充)に対して敏感に反応することが記載されている。

また、甲 8 (Robert Clarke 「Lowering blood homocysteine with folic acid

based supplements: meta-analysis of randomised trials」BMJ VOLUME 316, 1998年)には、ホモシステインの血中濃度は、葉酸、ビタミンB₁₂の血中濃度と逆相関の関係にあるが、ビタミンB₆とはより少ない関係しかないと記載されているから、当業者は、そこから葉酸とビタミンB₁₂の組合せに注目する。

そして、甲5には、葉酸代謝拮抗剤による治療前に、ホモシステイン値低下のため、葉酸とビタミンB₁₂の補充を示唆する記載がある。すなわち、甲5は、葉酸補充による葉酸代謝拮抗薬の毒性低減は明確であるとした上で、処置前の血漿ホモシステイン値がMTAの毒性を予想する感度の高い方法であることも証明されているとし、さらに、ホモシステインの上昇はビタミンB₁₂又は葉酸の何らかの機能の欠如により引き起こされるものであるとしている。

そうすると、MTAの毒性を減ずるため、処置前の血漿ホモシステイン値を低下させるべく何らかの手段を取ろうとするとき、当業者は、葉酸又はビタミンB₁₂、好ましくは葉酸及びビタミンB₁₂を補充しようとする動機付けられるといえる。

b 相違点2の容易想到性を判断するに当たって重要なのは、あらかじめベースライン時のホモシステイン値を低下させておけば、メカニズムはどうあれ、毒性の発現が抑制され、抗腫瘍活性は維持されるという因果関係が存在することである。

先行判決が認定しているとおり、甲5～7によると、本件優先日当時、MTA等の葉酸代謝拮抗薬投与前のホモシステイン値は、これを投与した場合の毒性のリスクを予測させるものであり、これを減じておくと(概ね10 μ M以下迄)、毒性を減じることが期待できることは周知であった。

同様に、甲6～16によると、先行判決が認定したとおり、ビタミンB₁₂を葉酸と併用投与すると葉酸の単独投与の場合に比してより一層ホモシステイン値を低下させることができるのは本件優先日当時の技術常識であり、かつ葉酸のみの前投与がMTAの効力を弱めることなく毒性を減じ得ることも本件優先日当時に周知であった(甲2～4, 42)。

上記のような状況下で、MTAの投与に当たり、葉酸単独に代えて、葉酸とビタミンB₁₂の組合せを併用することは当業者の格別の創意を要するものではなく、相違点2は格別の創意を要するものではない。

先行判決は、「本件優先日当時において、ホモシステイン値を低下させること自体によって直ちに葉酸代謝拮抗薬の投与に関連する毒性が低下する、又は、葉酸の機能的状態が良好となり、その結果として葉酸代謝拮抗薬の投与に関連する毒性ないしそのリスクが軽減するという事実が公知であったことは、認めるに足りない。」と判示しているが、ホモシステイン値の低下が直接毒性の低下に効くかどうかやそのメカニズムは重要ではなく、容易想到性を検討する上で無関係である。

本件においては、「ベースライン時（MTA投与前）のホモシステイン値」と「MTA投与後の毒性」に明確な因果関係があるというのが、最も重要であり、当業者が注目する点である（甲5～7）。そして、このような因果関係さえ明確であれば、当業者は毒性を減じるためにベースライン時のホモシステイン値を下げようと動機付けられ、ベースライン時のホモシステイン値を下げるために、MTA投与前にビタミン類（葉酸、ビタミンB₁₂）を投与しようとする。

先行判決は、上記認定において、「MTAの毒性発現」と関係があるのは「ベースライン時のホモシステイン値」であるという視点を忘れており、間欠投与されるMTAという薬剤においては、葉酸とビタミンB₁₂を継続して投与する場合、常に、これらがMTAに先立ち前投与されるというサイクルが繰り返し行われるという点も十分意識してないまま、誤った結論を導き出している。

(イ) 葉酸及びビタミンB₁₂の投与量が容易想到であること

甲8には「1日当たり、0.5～5mgの葉酸及び約0.5mgのビタミンB₁₂の補充により、血中ホモシステイン濃度が、1/4～1/3減少（例えば、約12μmol/lから8～9μmol/lへ減少）することが期待できるであろう」と記載されていたところ、甲8の葉酸の投与量である「0.5～5mg」は、本件発明1の「0.3mg～5mg」とほぼ重なる用量である。

また、甲8のビタミンB₁₂の投与量である「約0.5mg」は「約500μg」であり、本件発明1の「500μg～1500μg」の範囲内の用量である。そして、ホモシステイン値の平均値が14μMであることを考慮すると、10μM未満の濃度を達成するためには、甲8に記載の用量よりも多少多目に与えておこうと当業者は動機付けられるから、甲8の投与量（ビタミンB₁₂：約0.5mg）をもとに、本件発明1におけるビタミンB₁₂の「500μg～1500μg」を容易に設定できる。

(ウ) 葉酸及びビタミンB₁₂の投与期間が容易想到であること

本件発明1において、ビタミンB₁₂の投与時期を「該医薬の第1の投与の1～3週間前に投与し」と設定した点も容易想到である。

本件優先日当時、ホモシステイン値低下のため葉酸とビタミンB₁₂を投与するに際し、甲8により「1日当たり、0.5～5mgの葉酸及び約0.5mgのビタミンB₁₂の補充により、血中ホモシステイン濃度が、1/4～1/3減少（例えば、約12μmol/lから8～9μmol/lへ減少）することが期待できる」ことが明らかであったから、MTAの毒性低下のため、ビタミンB₁₂を投与する場合、その時期がMTAの処置前となることは当業者に自明であったといえるし、さらに、その時期を投与の1～3週間前とすることは、当業者が適宜行う設計事項の範囲にすぎない。

(3) 本件発明2～17についての容易想到性の判断の誤り

本件発明1が容易想到である以上、本件発明2～17も同様の理由により、容易想到である。

本件発明1を直接又は間接的に引用して葉酸又はビタミンB₁₂の用法・用量をさらに限定する本件発明2～10, 15, 16は、設計事項の範囲内での変更や常法による限定であるから、本件発明1と同じく容易想到である。また、カテゴリーの相違以外の発明構成要素が本件発明1と実質的に同じである本件発明11は容易想到であり、それを直接又は間接的に引用して葉酸又はビタミンB₁₂の用法・用量を

さらに限定する本件発明 12～14, 17は, 設計事項の範囲内での変更や常法による限定であるから, 本件発明 1 と同じく容易想到である。

(4) 本件発明の効果について

ア 本件明細書の段落【0041】～【0048】のヒトMX-1乳癌腫移植雌性ヌードマウスを用いた実験（以下「実験1」という。）について

(ア) 実験1では, ビタミンB₁₂はALIMTAの投与に先立ってあらかじめ投与されておらず, 本件発明のレジメンとは異なるものである。また, 本件優先日当時, ビタミンB₁₂の投与時期がALIMTAの投与に先立っていなくとも, 「先だった場合」と同じ結果が得られるとの技術常識もない。

したがって, 実験1は本件発明の実施例とは認められず, その結果は本件発明の効果を示すものとして参酌できない。

(イ) また, 本件優先日の技術水準から当業者が予測できない効果が確認できたというためには, 本件発明については, 本件優先日当時既知であった「葉酸で前処置した場合」に対して「さらにビタミンB₁₂も組み合わせて処置した場合」を比較すべきところ, 実験1ではそのような比較においてどの程度の効果の差があったのかが確認できない。

イ 本件明細書の段落【0049】～【0052】の乳腺癌種C3H菌株挿入マウスを用いた実験（以下「実験2」という。）について

(ア) 実験2では, 薬剤について「葉酸代謝拮抗薬」としか記載がないが, 「葉酸代謝拮抗薬」には多数の薬剤が含まれるから, 本実験において, どの葉酸代謝拮抗薬が使用されるのか特定できない。一方, 本件発明の薬剤は「ペメトレキセート二ナトリウム塩」に限定されている。したがって, 実験2の記載は, 本件発明の効果を確認したものとはいえない。

(イ) また, 実験2には, 実験結果の定量的な報告が一切ないから, 実験2の記載は, 何ら実験を行わずとも記載できる範囲のものでしかない。このような記載は, 「効果についての意義ある記載」とは認められず, 単なる「希望的観測」にすぎ

ない。

(ウ) 本件特許の原出願である PCT/US 2001/014860 (国際出願) の明細書では、実験 2 については、全ての記述が現在形でされている。この点、本件明細書の段落【0051】の最終文が過去形で記されているが、これは誤訳である。

米国における特許出願では「予測に基づく試験結果及び想定した実施例 (紙上で作文した実施例)」の記載が許される。ただし、「紙上で作文した実施例 (ペーパーイグザンプル)」は、実際に行った試験及び実際に行った結果を記述し得る「実用に供する実施例 (ワーキングイグザンプル)」とは対照的に、①実際に行った仕事を示す例としてはならないこと、②実際に得られていない結果を、実際の結果として示してはならないこと及び③過去形を用いた文書で記述しないことなどが定められていて、ワーキングイグザンプルとは明確に区別されている。そして、ワーキングイグザンプルは試験内容及びその結果とともに過去形で記載される一方、ペーパーイグザンプルは結果を伴うことなく現在形で記載されることが慣行となっている。

本件明細書の実験 2 の記載はペーパーイグザンプルであり、このペーパーイグザンプルに対して、その後これに相当するワーキングイグザンプルも補充されていないから、この記載からは、医薬に係る本件発明の効果や「当業者が予測し得ない効果」は確認できない。

ウ 本件明細書の段落【0055】～【0065】の臨床トライアルについて

(ア) 本件審決は、本件明細書の段落【0064】の「ビタミン B12 および葉酸と ALIMTA との組み合わせ」による処置及び段落【0065】の「ビタミン B12、葉酸および ALIMTA を与えた」という組合せによる化学療法処置は、いずれも、臨床トライアルの「投与方法および服用方法」として記載されている段落【0055】～【0058】に記載の用法・用量を用いた本件発明のレジメンに該当する処置であると認定する。

しかし、段落【0064】や【0065】のいずれにも段落【0055】～【0058】に記載の用法・用量を用いたとの記載はない。また、段落【0064】の第1文では、「現在および過去の臨床トライアルは、米国特許第5,217,974号に記載されている通り、・・・」とあり、甲1の対応米国特許である「米国特許第5,217,974号」が引用されている。したがって、本件審決の上記認定は誤りである。

(イ) 本件明細書の段落【0064】には、ビタミンB₁₂と葉酸の補充についての毒性に関する記載があるが、本件明細書の表1から明らかなおり、比較の対象が「ビタミンB₁₂と葉酸のいずれも投与していない症例(N=246)」に対してであり、本件優先日当時の技術水準である「葉酸のみ補充された例」に対してではない。そうすると、毒性事象を低下させたという結果が得られたとしても、それが「葉酸のみでも達成できていた効果」なのか、「葉酸のみの場合に比較して、ビタミンB₁₂を追加することではじめて達成できた優れた効果」なのかが理解できないし、本件優先日当時、表1の結果のみから、葉酸のみを補充した場合よりも葉酸とビタミンB₁₂を補充した場合の方がより毒性を低下できたことを読み取ることができるといった技術常識もない。

したがって、表1の結果からでは、本件発明の効果のうち、「毒性低下」のみについてすら確認できない。まして、表1の結果からでは、本件発明に係る「抗腫瘍活性の維持」については何ら確認できない。

(ウ) 本件明細書の段落【0065】には、62人の患者を二つのグループ(17患者と45患者)に分け、①17患者にはALIMTAを与えるがビタミンB₁₂又は葉酸を与えなかったとし、②45患者にはビタミンB₁₂、葉酸及びALIMTAを与えたとし、その結果、①では17人のうちの1人だけが応答したにすぎないのに、②では45人のうちの8人が応答したとの記載がある。

しかし、これも、「ALIMTAにビタミンB₁₂と葉酸を組み合わせ投与した例」に対する比較の対象が「ALIMTAと葉酸を投与した例」又は「ALIMTAと

ビタミンB₁₂を投与した例」と解されるどころ、それぞれの数又は比率が明らかでないため、17例の中に、どれだけ「ALIMTAと葉酸」を投与した例があるのか不明である。さらに、仮にその数が判明しても、「ALIMTAとビタミンB₁₂を投与した例」と合体させられているから、本件優先日当時の技術水準である「ALIMTAと葉酸」に対する本件発明の効果が確認できない。したがって、段落【0065】の記載からでは、本件発明の効果のうち、「抗腫瘍活性の維持」のみについてすら確認できないし、本件発明に係る「毒性低下」についても確認できない。

(エ) 本件審決は、本件明細書の表1の結果と、段落【0065】の結果を組み合わせ、本件発明の「ペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に関連する毒性を低下しおよび抗腫瘍活性を維持する」という効果を認定しているが、このように組み合わせることは許されない。なぜなら、本件発明のように、「毒性の低下および抗腫瘍活性の維持」を効果としてうたう場合、「毒性低下」と「抗腫瘍活性維持」は、一の実験系において双方が同時に達成されていることを示さなければ発明の効果を立証しているとはいえないからである。

そして、本件発明に係る技術において、「毒性低下」が確認できると「抗腫瘍活性維持」も達成されることも自明又は技術常識であるとか、又は反対に「抗腫瘍活性維持」が確認されると「毒性低下」も達成されという技術常識もない。

(オ) 本件明細書の段落【0053】には、具体的な投与方法が記載されているが、薬剤が葉酸代謝拮抗薬としか記載がなく、ALIMTAを投与したことが確認できない。また、葉酸代謝拮抗薬にビタミンB₁₂を組み合わせる旨の記載はあるが、葉酸を組み合わせることの記載がない。さらに、全ての記述が現在形で書かれており、実験結果については定量的な報告はおろか、定性的な報告も一切なされていない。したがって、本件明細書の段落【0053】は、ペーパーサンプルであって、何らの効果も読み取れないものである。

(カ) 本件明細書の段落【0054】からは、ALIMTAにビタミンB₁₂を組み合わせることは読み取れるが、葉酸を投与した旨の記載はなく、そこから本

件発明の効果である「葉酸の投与に比べて葉酸とビタミンB₁₂を組み合わせた投与によってALIMTAの毒性を軽減し、さらに抗腫瘍活性を維持するという効果」を読み取ることはできない。

また、本件明細書の段落【0054】は、全ての記述が現在形で書かれており、実験結果については定量的な報告はおろか、定性的な報告も一切されておらず、ペーパーイグザンプルであるから、何らの効果も読み取れない。

(5) 本件特許の優先日が最先でも第3優先日であること

ア 第1優先権主張の基礎とされた出願の明細書(甲31)には、「葉酸の0.3mg～5mg」を組み合わせて投与する発明は、記載も示唆もされていない。したがって、「葉酸の0.3mg～5mg」を組み合わせて投与することを構成とする本件発明は、第1優先日(平成12年6月30日)の利益を享受することはない。

イ 本件明細書の段落【0065】には、62人の患者を二つの群に分け、そのうちの17患者にはALIMTAを与えるがビタミンB₁₂又は葉酸を与えず、一方、残りの患者にはビタミンB₁₂、葉酸及びALIMTAを与えたところ、45人の患者のうちの8人が化学療法に応答した一方、17人の患者については1人だけが応答したことが記載されている。このような臨床試験に関する結果は、実際に行われない限りあらかじめ把握することはできず、いかに技術常識を参酌したとしても、甲31や第2優先権主張の基礎とされた出願の明細書(甲32)からは把握できない。

そうすると、本件明細書の段落【0065】の記載を積極的に活用してこれに基づいて本件発明の効果を認定しようとする場合には、本件特許の優先日は、最先でも第3優先日(平成13年4月18日)である。

ウ 本件特許の優先日が第3優先日以降である場合、進歩性の判断には以下の文献(甲33, 51, 52)も考慮すべきである。

(ア) 甲51 (Paul A. BUNN, JR 「Triplet Combination Chemotherapy and Targeted Therapy Regimens」 ONCOLOGY・VOLUME 15・NUMBER 3・SUPPLEMENT, 2001

年3月)

甲51の中では、ペメトレキセドを投与される患者に対して、ビタミンB₁₂及び／又は葉酸を補充した結果、ペメトレキセド単体の最大耐用量が著しく増加し、その毒性が減少したことが明確に述べられている。「ペメトレキセド単体の最大耐用量が著しく増加し」とは、少なくとも抗腫瘍活性を損なうことにはならないことを意味するから、「ビタミンB₁₂と葉酸の補充」により本件発明の効果が達成できることが甲51では明確に述べられている。このような記載に接した当業者は、甲1発明に、抗腫瘍活性の維持及び毒性の低下を目的として、さらにビタミンB₁₂を追加しようと強く動機付けられる。

(イ) 甲52 (ALEX A. ADJEI 「Gemcitabine and Pemetrexed Disodium in Treating Breast Cancer」 ONCOLOGY・VOLUME 15・NUMBER 2・SUPPLEMENT, 2001年2月)

甲52には、葉酸の低用量の毎日経口投与及びビタミンB₁₂の4週間ごとの筋肉内注射が、ペメトレキセド二ナトリウムの副作用を著しく減少させたという初期の証拠が存在すること及びそれにより、患者はペメトレキセド二ナトリウムの治療に先立って葉酸とビタミンB₁₂の補充を受けべきであると考えられることが、明確に述べられているから、同記載に接した当業者は、甲1発明に、副作用減少のため、さらにビタミンB₁₂を追加しようと強く動機付けられる。

(ウ) 甲33 (米国臨床腫瘍学会第37年会での講演要旨。「Vitamin B₁₂ and Folate Reduce Toxicity of Alimta™ (Pemetrexed Disodium, LY231514, MTA), a Novel Antifolate/Antimetabolite.」)

甲33の表題は、上記のとおりであり、「ビタミンB₁₂及び葉酸は新規葉酸代謝拮抗薬／代謝拮抗薬Alimta (ペメトレキセート2ナトリウム塩, LY231514, MTA)の毒性を低下させる」というものであるところ、第3優先日前にその内容が公知となっていた(甲34, 35)。

上記記載に接した当業者が、甲1発明に、副作用減少のため、さらにビタミンB₁₂

を追加しようと強く動機付けられることは自明である。

(エ) 以上のとおり、本件特許の優先日が第3優先日以降である場合、本件発明は、甲1発明に甲5と、さらに甲51、52及び33のうちの少なくともいずれかとを組み合わせ、必要に応じ、その他の各甲号証から把握される優先日当時の技術水準又は技術常識を考え合わせるにより、容易想到である。

(6) 甲1発明及び相違点1の認定及び容易想到性についての被告の主張について

ア 甲1でGARートランスホルミラーゼ阻害剤とは、「GARートランスホルミラーゼ阻害剤およびこれに関連するアンチ葉酸は、グリシンアミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼとして知られている酵素の生理作用を効果的に阻害する化合物である。」と定義されており、MTAはこの「グリシンアミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼ」を阻害するものに該当する。

また、甲1で、「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」について説明した段落【0007】、【0008】の記載及びMTAの化学式からすると、甲1の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」にはMTAが含まれ得る。

そして、甲1は平成5年4月20日に出願公開された特許公報であるが、その後、遅くとも本件優先日前の平成11年の末までには、甲1の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」に該当する「MTA」について、葉酸による前処置により、毒性が減少し、かつ、抗腫瘍活性が維持されることが、少なくとも甲2～4により、当業者に既知となっていた。当業者は、甲2～4から把握される周知技術を参酌するとき、甲1は、まさに、MTAをも含むものとして記載された文献であったことを理解する。

イ 上記のとおり、甲1発明をロメトレキソールに限定して解釈する理由はないから、ロメトレキソールとMTAとを比較する実益がなく、阻害対象酵素や細胞内に取り込まれるメカニズムの相違についても検討する必要はない。

仮に、被告の主張する点を検討するとしても、これらの相違はさしたるものではない。阻害対象たる酵素が、MTAでは主にチミジル酸シンターゼ(TS)である

他、GARートランスホルミラーゼやジヒドロ葉酸リダクターゼ（DHFR）といった酵素も阻害するといったことは、既にメトトレキセート（MTX）でも確認されていた特徴である。また、細胞内取込みメカニズムについても、メトトレキセート（MTX）の細胞内取込みに還元型葉酸キャリア（RFC）が関与していることは知られており（甲58）、この点もさしたる特徴ではない。

ウ 被告は、本件優先日当時、ロメトレキソールと葉酸を併用すると、ロメトレキソールの有効性が損なわれることが既に知られていたと主張するが、本件優先日当時の技術水準と矛盾する、

被告がその主張の根拠として指摘する甲103は、本件優先日当時の技術水準を基礎付けるものではない。

（被告の主張）

（1）本件発明の背景，経緯

本件特許の発明者であるニエキザ博士は、MTAの毒性とビタミンB₁₂との間に関連があることを見だし、ビタミンB₁₂と葉酸の組合せで患者を処置すると、被告のMTA臨床試験において散発的に見られた毒性の問題を解決するのに役立つのではないかという、型破りなアイデアを持った。

ニエキザ博士の上記ビタミン補充のアイデアは、本件優先日当時の技術常識に反するものであり、当初、MTAの効力を低減させるとして被告の委員会やFDAの反対にあったが、その後に行われた臨床試験で、ビタミン補充がMTAの有効性を損なうことなく、その毒性が軽減されることが明らかになったのである。

（2）相違点2が容易想到ではないこと

ア 甲1は、葉酸のみの投与によっては、MTAを含む葉酸代謝拮抗薬の毒性が十分に低下せず、MTAの用量を漸増させることができないことを示唆するものではない。甲1には、葉酸の単独投与についての問題点を指摘する記載はなく、示唆もされていない。また、甲1には、葉酸以外のものを組み合わせると、より一層MTAを含む葉酸代謝拮抗薬の毒性の低下又は抗腫瘍活性の維持が促進されるな

ど、さらに別のものを組み合わせる動機付けとなる記載も示唆もない。

原告は、アンメット・メディカル・ニーズから、甲1に接した当業者が、葉酸の他にビタミンB₁₂を加えることを動機付けられると主張するが、アンメット・メディカル・ニーズなるものは、抽象的かつ漠然としたもので、進歩性判断における「主引用例と副引用例とを組み合わせる動機付け」を基礎付ける事実としては不十分である。

主引用例である甲1の記載によると、引用発明が解決すべき課題である葉酸代謝拮抗薬の毒性は、引用発明の解決手段（葉酸の投与）によって解決されたものと理解できるのであり、引用発明について、毒性の低下が未解決の課題として残っているとは理解できない。

原告が副引用例として挙げる甲5も、「葉酸代謝拮抗剤（特にGARFT阻害剤）の毒性を低減させるための葉酸の補充効果は明確である」と記載しており、GARFT阻害剤の毒性を低減させることを目的とし、そのために葉酸を補充する構成を有する引用発明を改変する必要がないことを更に裏付けている。

イ 原告は、MTA等の葉酸代謝拮抗薬投与前（ベースライン時）のホモシステイン値は、これを投与した場合の毒性のリスクを予想させるものであり、これを減じておくと（概ね10 μM以下迄）、毒性を減じることが期待できることが技術常識であったと主張する。

(ア) しかし、本件優先日当時、ベースライン時のホモシステイン値は、MTAを含む葉酸代謝拮抗薬の投与に関連する毒性の程度に影響を与える同投与開始前における葉酸の機能的状態の指標として信頼性の高いものであることから、MTAの投与により生じる上記毒性発生のリスクを予測させるものにすぎないと理解されていた。言い換えると、本件審決や先行判決が認定しているとおおり、ホモシステイン値を低下させることにより、葉酸の機能的状態が良好となり、その結果として葉酸代謝拮抗薬の投与に関連する毒性又はそのリスクが低下するという技術常識は存在しないし、ホモシステイン値は指標にすぎず、ホモシステイン値とMTAの毒

性発現との間には原因と結果の関係がないから、両者の間に原告が主張するような因果関係はない。

(イ) 甲42には、原告が主張するような、「癌患者への葉酸代謝拮抗薬の投与に当たって、ホモシステインの値が高い場合、すなわち、葉酸の機能的状態が芳しくない場合において、ホモシステイン低下のため、葉酸に加えて、ビタミンB₁₂やB₆を補充することがよい」ということは何ら記載されておらず、これが技術常識であったともいえない。

(ウ) メチルマロン酸値は、ビタミンB₁₂の状態の指標であるところ、メチルマロン酸値とMTA毒性との相関性が明確に否定されていた（甲7）から、当業者は、甲1のロメトレキソールをMTAに置換した引用発明におけるMTA毒性の回避手段としてビタミンB₁₂投与を動機付けられたとはいえない。

ウ がん化学療法に携わる当業者は、甲115（木村修一他翻訳監修「最新栄養学〔第7版〕—専門領域の最新情報—」，平成9年）のような栄養学上の文献を参照するものではなく、甲115に記載されている詳細な内容が当業者の技術常識を構成していたという事実はないが、甲115に記載されている栄養学上の知見を考慮したとしても、ビタミンB₁₂を併用する動機付けはない。理由は以下のとおりである。

(ア) ホモシステイン値の上昇は、ビタミンB₁₂の不足に起因するもの以外に、メチル基の供給元である5-メチルテトラヒドロ葉酸の不足や、同じくメチル基の供給元であるベタインの不足、シスタチオニンβ-シターゼ（CBS）の活性不良等によってもたらされるが、ホモシステイン値が低下した場合に、それがヌクレオチド生合成反応系（DNAサイクル）に影響を与えるのかどうか、与えるとしてどのような影響を与えるのかは、甲115からは不明である。また、ホモシステイン値の上昇がビタミンB₁₂の欠乏に起因する場合であっても、少なくとも、外部から葉酸が大量投与されることにより、DNAサイクルに葉酸が十分に供給されている場合には、更にビタミンB₁₂が投与されることによってDNAサイクルが影

響を受けると予測することは不可能である。むしろ、葉酸の投与により既に葉酸状態が改善されていた以上、ビタミンB₁₂の追加投与によっては、DNAサイクルは何ら影響を受けないという予測も十分に成り立つ。

(イ) 甲115のような葉酸代謝メカニズムについての知見によると、葉酸を投与することにより、DNAサイクルが正常に機能する程度に葉酸状態は改善するから、メチル化サイクルのみに関係するビタミンB₁₂を投与する必要はなく、少なくとも、葉酸代謝拮抗薬に葉酸を併用して投与することにより、既に葉酸状態が改善し、毒性が低下している場合（引用発明の構成）において、ビタミンB₁₂を追加投与することにより毒性が更に低下するという予測が成り立つとはいえず、そのような追加投与が必要であったとする証拠上の裏付けはない。

実際、本件優先日以前においては、葉酸代謝拮抗薬の毒性への対処のために葉酸を併用投与する研究のいずれにおいても、研究者は、ビタミンB₁₂を追加投与することが必要であるとは考えていなかった（甲12、113、乙3、16）。

(3) 甲1発明及び相違点1の認定及び容易想到性について

ア 甲1において実際に葉酸と併用した場合の抗腫瘍活性及び毒性が検討された「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」は「ロメトレキソール」のみであり、その他の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」が試験に供されたとの記載はない。また、甲1では、実施例で検討された葉酸と併用した場合のロメトレキソールの抗腫瘍活性及び毒性に対する効果を、「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」に一般化し得るに足りる根拠は何ら科学的に説明されていない。このため、当業者は、ロメトレキソール以外の「GARートランスホルミラーゼ阻害剤」についても、葉酸との併用により効果がみられるとは理解できない。

したがって、甲1発明は、正しくは、ロメトレキソールに関する発明であり、相違点1も正しくは、「本件発明1では、MTAであるのに対し、甲1発明では、『ロメトレキソール』である点。」である。

イ ロメトレキソールは、GARートランスホルミラーゼ（GARFT）の

みを阻害するGARFT阻害剤であるのに対し、MTAは、主にチミジル酸シンターゼ(TS)を阻害する点で、ロメトレキソールとは全く異なる薬剤である。また、細胞内に取り込まれるメカニズムについても、ロメトレキソールは、葉酸結合タンパク質(FBP)に結合して運ばれる(甲1)のに対し、MTAはFBPではなく、還元型葉酸キャリア(RFC)によって細胞内に取り込まれる(乙1)。したがって、甲1のロメトレキソールを、このように作用機序の異なるMTAに置換する動機付けがあったとはいえない。

また、甲1には、FBP結合剤である葉酸が、FBPに結合することにより細胞内に取り込まれるロメトレキソールの毒性を緩和することが記載されているが、これはFBPではなくRFCに結合して細胞内に取り込まれるMTAには無関係であり、本件優先日当時、ロメトレキソールと葉酸を併用すると、ロメトレキソールの有効性が損なわれることが既に知られていた(甲103 [乙3])から、当業者が甲1から出発して本件発明に想到したとは考えられない。

(4) 甲51、52及び33が引用例となり得ないこと

ア 「葉酸の0.3mg～5mg」を組み合わせて投与する発明は、第1優先権主張の基礎出願とされた明細書(甲31)の全体により明らかにされているといえる(甲31の7頁1行～12行及びその訳文である甲31の1の7頁1行～9行)。したがって、本件特許の優先日は、第1優先日である。

仮に、甲31の記載が第1優先日における優先権を享受するには不十分であると仮定しても、「葉酸の0.3mg～5mg」を組み合わせて投与する発明は、第2優先権主張の基礎出願とされた明細書(甲32)に明示的に記載されている(甲32の7頁29行～8頁2行及びその訳文である甲32の1の7頁8行～10行)。したがって、本件特許の優先日は、遅くとも、第2優先日である。

また、本件発明の「該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする」という点は、甲31及び甲32に記載のあるヒトMX-1乳癌腫移植雌性ヌードマウスを用いた実験や乳腺癌腫C3H菌株挿入マウスを用いた実験により裏付けられ

ている。

そして、甲 3 1 や甲 3 2 には、本件発明のヒトに対する臨床的評価が記載されている上、毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持を特徴とする、葉酸代謝拮抗薬、葉酸及びメチルマロン酸低下薬（ビタミン B₁₂）の併用投与に係る発明についても記載されている。

したがって、本件発明の構成部分は、甲 3 1 又は甲 3 2 の全体により明らかにされているから、本件特許の優先日は最先でも第 3 優先日であるとの原告の主張は理由がない。

イ また、本件特許の優先日をいつと捉えようと、甲 1 に、副引用例として、甲 5 及び甲 5 1、5 2 又は 3 3 を組み合わせた進歩性欠如の無効理由の主張は、無効審判の手続において審理判断されなかった引用例に基づく無効原因の主張であるから、審決を違法とする理由として主張することができない。

2 新規性欠如についての認定判断の誤り（取消事由 2）

（原告の主張）

（1）本件発明の構成が患者に伝えられていたこと

ア 臨床試験では、統計学的に有意であるという結果を、一定の精度の下の検証試験（第 III 相臨床試験）を経て確認しておく必要があると考えられているから、統計処理や盲検化等がされ、「結果の偏りを最小にし、精度を最大にする」ということに多大な注意を払った上で「臨床試験における効果」を判断するものである。

一方、特許に係る発明は、それ程厳密な効果を要求するものではない。反復継続して得ることができるものであることは要求されるが、その程度は、第三者が同じ発明を実施するに足る程度に客観的存在であれば足りる。したがって、臨床試験の結果を待たずとも、あるいは、臨床試験の結果にかかわらず、特許発明は成立する。現に医薬にかかわるほとんどの発明は、臨床試験としての効果は確認されていない発明である。

本件臨床試験は、第 II 相臨床試験であるから、その試験結果からは、「臨床試験

における効果」は、たとえ統計処理を経たとしても、未だ確認できないものであった。本件臨床試験の結果が、あたかも、本件発明の「発明における効果」の確認において決定的な役割を果たしたとする本件審決の認定は誤りである。

イ 被告とFDAとの1999年（平成11）年12月前後のやりとり（甲28～30，105）から推測されるとおり、FDAがICH-GCPガイドラインの下、葉酸とビタミンB₁₂の追加を認めたことからすると、本件臨床試験プロトコルを変更した1999年（平成21年）12月10日前に本件発明の効果を示すデータ（動物実験のデータ又は小規模の臨床試験データの少なくともいずれか）が得られていたことは疑いないし、本件臨床試験に治験担当医師として関与したA（以下「A」という。）の宣誓供述書（甲23）からもそのことは明らかである。

本件明細書の段落【0054】には、「上記の臨床研究のための製造（準備）において、ヒトにおけるパイロット研究は、ALIMTAを与えている患者に与えたビタミンB₁₂が、ALIMTAが原因の副作用を有効に低下させることを確認した。」と記載されている。この記載は、第1優先日にも存在した記載（甲31）であるから、ビタミンB₁₂が少なくとも副作用を低下させることは第1優先日前に確認されていたことがうかがえる。

また、ICH-GCPガイドラインによると、スポンサー（治験主）が負う義務として、あらかじめ、①具体的な投与量・投与の時期・投与経路・投与対象（試験対象群）を定めること、②その定めた試験内容でヒトに実施するに当たり、それをサポートするに十分な安全性と有効性に関するデータを取得済みであることが求められるのであるから、このことからしても、被告は、本件発明の内容に該当するデータを1999年（平成11年）12月10日における本件臨床試験のプロトコル変更在先立ち保有していたことが推認できる。

ウ Aの宣誓供述書（甲23）、ICH-GCPガイドラインからすると、本件発明の内容は、投与量・投与期間・投与経路のほか、そのようなレジメンから合理的に期待できる利益、すなわち、非臨床及び／又は臨床試験データに基づいてM

T Aの毒性を低下させかつ抗腫瘍活性を維持することが期待できるという利益に至るまで、患者に、インフォームドコンセントによって伝えられていたと認められる。

したがって、本件発明は、「公然知られた発明」に当たる。

エ(ア) 被告は、効果についてAが執筆した刊行物（甲135）の記載と矛盾することから、Aの宣誓供述書（甲23）に信用性がないと主張するが、被告の主張は、臨床試験での効果判定という特殊な状況と、医療現場における通常の医師の判断とを同列で比較している点で誤りである。医師が、自らの患者に対して、治療効果の程度を判断し、伝えることは当然のことであるし、そのことが何らの矛盾を招くことはない。

また、被告は、本件臨床試験でAが担当した患者に奏効した者がいなかったことから、Aの宣誓供述書（甲23）に信用性がないと主張するが、Aが甲23で述べているのは、①当該臨床試験に参加した患者は、いかなる種類の秘密保持契約にも拘束されていなかったこと、②投与前に患者は、試験プロトコルやその変更理由（すなわち、ビタミンB₁₂と葉酸の追加によるポジティブな効果）について、十分に説明を受けていたこと、③試験期間中、参加者は、自分の疾患がどのように治療に反応したかやその副作用プロファイルについて、医師から知らされていたこと等である。これらの事項は、本件臨床試験に携わった医師ならば理解している事項であって、担当した患者に奏効した者がいなかったことは無関係である。

(イ) 被告は、被験者への口頭又は書面による情報に用いられる文体はできるだけ専門用語を使わず理解可能なものであるべきである（ICH-GCPガイドライン4.8.6）とされているのを根拠に、本件臨床試験の治験担当医師が患者に対し、患者が本件臨床試験の内容を理解できるよう、葉酸とビタミンB₁₂の具体的な投与量等を具体的に伝えていたと考えるのは不自然であると主張する。

しかし、ICH-GCPガイドラインの4.8.1及び4.8.2によると、患者には、治験への参加意志に関係する可能性のある情報が適時に知らされることとなっており、どのような治療を受けるのか、その具体的な内容はいかなるものであ

るかは、患者に知らされるべき情報に該当する。

また、ICH-GCPガイドラインや同ガイドラインで言及されているヘルシンキ宣言で規定された内容を受けて、国立がん研究センターが用いている同意書面(甲38)と同様の同意書面が欧州(ドイツ, イタリア, 英国)や米国で治験を行う医療機関においても使用されていると考えられる。甲38には、確かに、「専門用語を使わず(non-technical)」及び「理解可能(understandable)」とする趣旨が、随所に盛り込まれているが、そうであるからといって、「レジメンの具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての情報」が割愛されている訳ではなく、甲38の7頁6行～7行で、「*投与量, 投与方法, 投与時間, 投与期間, 回数などを具体的に示す。前投薬など, 支持療法がある場合はそれも合わせて記載する。」とされている。ICH-GCPガイドライン4.8.6に「被験者への口頭または書面による情報に用いられる文体はできるだけ専門用語を使わず理解可能なものであるべきである」とされているのは、単に、判りやすい表現を用いて理解できるようにすることを示しているにすぎない。

(2) 本件発明が少なくとも公然知られ得るような状態にあったこと

本件審決が認定したとおり、本件臨床試験に関与した治験担当医師には、患者の権利、安全及び健康を科学面や社会面の利益に対して優先するため並びに患者が本件臨床試験に参加するかどうかを決定するための十分な時間と機会を与えるため、患者から説明を求められた場合は、本件臨床試験の「ビタミン補給レジメン」で用いられた葉酸、ビタミンB₁₂及びペメトレキセドそれぞれの具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての臨床試験プロトコール情報を、患者に提供することが求められていたと解するのが自然である。

また、国立がん研究センターが用いている同意文書(甲38)では、患者に提供する説明文書に「*投与量, 投与方法, 投与時間, 投与期間, 回数などを具体的に示す。前投薬など, 支持療法がある場合はそれも合わせて記載する。」とされているし、B教授(以下「B教授」という。)による意見書(甲56)でもインフォームドコン

セントの際に患者にプロトコール（投与の薬剤名，投与期間，分量）が詳しく説明されることが分かる。

したがって，少なくとも，本件臨床試験に参加した患者は，「ビタミン補給レジメン」で用いられた葉酸，ビタミンB₁₂及びペメトレキセドそれぞれの具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての臨床試験プロトコール情報を知り得る状況にあった。

さらに，「ビタミン補給レジメン」を受けた患者は，1999年（平成11年）12月10日以降に登録された患者であって，その際，ビタミン補給レジメンがどのような意義を有するのか，自身の病状に係る最も重要な問題として興味を持っているのであるから，当然，その効果について説明を受けたはずである。また，仮に，万一，そのような説明が医師から自発的になかったとしても，患者が求めれば，医師が説明しなければならない状況にあったことに変わりはない。そして，前記のとおり，1999年（平成11年）12月10日前に，本件発明の効果に係る情報は，プロトコール変更の前提として，既に取得済みであったはずであるから，これらの患者は，ビタミン補給レジメンが，本件発明における必須の発明特定事項である「該医薬の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする」ということを満足し得るレジメンであることを知り得る状況にあった。

(3) 患者に秘密保持義務はないこと

ア ICH-GCPガイドラインの「2.3 治験に参加する被験者の権利，安全，及び健康は，最も重要な考慮すべき事柄であって，科学面や社会面の利益に対して優先すべきものである。」や「4.8.7 インフォームドコンセントの取得が可能となる前に，インベスティゲーター，又はインベスティゲーターから指示された者は，被験者又は被験者の法的に許容できる代理人に，治験の詳細について質問をするための及び治験に参加するかどうかを決定するための十分な時間と機会を与えるべきである。治験についての質問に対しては全て，被験者又は被験者の法的に許容できる代理人が満足するまで，答えられるべきである。」や「4.8.2

患者に提供される書面同意書式及びその他の書面情報は、患者の同意に関連する可能性のある重要な新情報が利用可能になるごとに改訂される。改訂されたいずれの書面同意書式及びその他の書面情報も、その使用前に、IRB／IECの承認／肯定的見解を得ることとする。患者やその法的に許容される代理人は、治験への参加継続についての患者の意志に係る可能性のある新情報が利用可能になった場合には、適時に知らされることとする。この情報についてのコミュニケーションは書面化される。」からすると、ICH-GCPガイドラインにおいては、被験者の権利、安全及び健康は科学面や社会面の利益に優先されるべきものであり、かつ、患者が治験に参加するかどうかを決定するために十分な時間と機会を与えるべきであることが規定されている。このような状況の下において、仮に、患者に対して秘密保持義務を課すのであれば、その内容は書面によって明示して患者に伝えられていたはずである。なぜなら、義務が課されるということは、それがどのような義務であれ、治験参加に対しての患者の否定的な意志を促す可能性が否定できないからである。したがって、そのような情報があらかじめ患者に伝えられない道理はないし、まして、暗黙のうちにそのような義務が発生し得ることはあり得ない。

しかし、本件臨床試験において、患者に対し、インフォームドコンセントにおいて、秘密保持義務を課したという記録はない。

イ 被告も、臨床試験に際して、患者に対し、臨床試験において知りえた技術情報についての明示的な秘密保持義務を負わせることはしていないことを自認している。

ウ さらに、被告の子会社である日本イーライリリー株式会社のホームページ（甲59）は、患者に対し、臨床試験について詳しく学ぶことを促し、質問事項や疑問点はできる限り医師らに質問することを奨めている上、家族のみならず、友人にも相談することを促しているが、そのような記載に接した患者は、そのような友人にまで話をしても良い情報に、黙示の秘密保持義務が課せられるとは理解しない。

エ 被告は、秘密保持義務がないというためには、患者やその家族が「社会

通念上又は商慣習上，発明者側の特段の明示的な指示や要求がなくとも，秘密扱いとすることが暗黙のうちに求められ，かつ，期待される関係にある者」にも該当しないことが必要であると主張するが，通常，患者やその家族は，本件発明の存在すら知らず，そもそも，何を秘密にすべきかさえ知らないから，上記裁判例にいう「社会通念上，秘密扱いすることが暗黙のうちに求められ，かつ，期待される関係にある者」に該当しない。

（被告の主張）

（1）本件臨床試験に参加した患者が秘密保持義務を負っていて，特許法29条1項1号，2号の「公然」の要件が充たされないこと

ア 我が国のみならず外国（例えば，アメリカ，ヨーロッパ諸国）においても，各国の医薬品規制当局による医薬品の製造・販売の承認・許可を受けるために実施される本件臨床試験のような臨床試験は，治験依頼者である製薬会社と治験担当医師らによる厳重な管理の下に，関係者以外の一般公衆が自由に見分できない環境下で実施されるのが通例である。そして，臨床試験における薬剤の使用は，未承認の薬剤の安全性や有効性を確認するという公衆衛生上の目的のために，厳格な法的規制の下で行われるものであって，安全性や有効性の確認を経て既に承認を受けた医薬が，商取引により製薬会社のコントロールを離れて患者の手に渡り，患者が当該医薬の自由な使用や処分をすることができる場合とは，全く状況が異なる。

本件臨床試験も，臨床試験に関する各国の厳格な法的規制の下で，かつ秘密保持義務を負っていた治験担当医師により，厳重に管理された病院施設という試験関係者以外の一般公衆の自由な見分が不可能な状況下で，がん患者を対象として，実施されたものである。そして，対象となった薬剤であるMTAは，治験実施者から，秘密保持義務を負っていた治験担当医師の手に渡り，患者に対して静脈注射によって投与され，本件臨床試験後には，使用されなかったMTAは治験担当医師により治験実施者に返還された。したがって，治験担当医師のみならず対象患者もMTAを本件臨床試験以外の目的に用いることは物理的に全く不可能であった。

さらに、本件臨床試験開始当初のMTAのみのレジメンについての情報、その後のMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の併用投与のレジメン（MTAが、葉酸とビタミンB₁₂と併用投与され、これらのそれぞれが所定の時期、用量で投与されるというレジメン）についての情報は、治験実施者から秘密保持義務を負う治験担当医師に伝えられた。また、MTAと葉酸、ビタミンB₁₂の併用投与により、MTAの毒性低下及び抗腫瘍活性の維持という結果が得られるとの判断は、秘密保持義務を負っていた専門家が、秘密保持義務を負っていた治験担当医師により実施された本件臨床試験により得られたデータを収集・分析・評価することにより得られたものである。そして、このような収集・分析・評価の結果が本件臨床試験に参加した個々の患者に伝えられたことはなく、また、本件優先日前に知られていたこともなかった。

イ 臨床試験をめぐる世界各国に共通の実務として、臨床試験に対する患者の自由意思に基づく参加を促進する観点から、臨床試験の依頼者たる製薬会社、治験担当医療機関・医師は、患者に対し、臨床試験において知り得た技術情報についての明示的な秘密保持義務を負わせることはしていない。しかし、そのことは決して、患者が、臨床試験において知りえた技術情報を、臨床試験の目的を離れて、自由に利用することを許容するものではない。

仮に、臨床試験において、患者に明示的な秘密保持義務が存在しないことを根拠として、臨床試験を行ったことにより発明が公知・公用となったとの主張が認められることになれば、製薬会社としては、臨床試験に参加する患者に明示的な秘密保持義務を要求することは實際上不可能であることから、臨床試験による効果の裏付けが原則的に必要とされるような医薬品の用途、用法や用量に関する発明について、特許による保護を求めることが不可能となる。

ウ なお、証明責任について、原告は、本件特許の実施との関係で、「法律上又は契約上、明示的に秘密保持の義務を負う者」又は「社会通念上又は商慣習上、発明者側の特段の明示的な指示や要求がなくとも、秘密扱いとすることが暗黙のうちに求められ、かつ、期待される関係にある者」のいずれにも該当しない者の存在

を主張・立証する必要があり，原告がそのような者の存在を主張・立証しない場合には，特許法29条1項1号，2号の「公然」の要件の証明がないものとして，新規性欠如による無効の抗弁は成り立たないという帰結となる。

(2) 本件臨床試験は，②特許法29条1項1号にいう「知られた発明」，同項2号にいう「公然実施をされた発明」の要件を充たさないこと

ア 用法・用量に特徴を有する医薬用途発明である本件発明の内容が患者に知られた（公知の場合）というためには，単に，MTAが葉酸及びビタミンB₁₂と併用投与されることが知られたというだけでは足りず，

① MTAは，葉酸とビタミンB₁₂と併用し，MTAの毒性低下を特徴とするレジメンの下で投与すること

② MTAは，葉酸とビタミンB₁₂と併用し，抗腫瘍活性の維持を特徴とするレジメンの下で投与すること

③ 当該レジメンにおいて，葉酸とビタミンB₁₂は，それぞれ，本件発明に規定する投与期間かつ数値範囲の用量で投与すること

の各事実が全て，ある一人の患者に知られたことが必要であり，本件発明の内容が知られ得る状況で当該発明が実施されたというためには（公用の場合），上記①～③の事実全てについて，ある一人の患者に知られ得る状況が存在したことが必要である。

イ しかし，本件臨床試験のような第II相臨床試験は，対象薬剤の安全性や有効性を確認するための試験であって，安全性と有効性の双方が既に確認済みの「医薬品として完成された薬剤」が患者に投与される試験ではない。本件臨床試験においても，そこで用いられた，MTA，葉酸及びビタミンB₁₂の所定時期・所定用量での併用投与というレジメンは，患者への投与の際，「MTAの毒性低下を特徴とする」レジメンとして用いられたのではなく，むしろ，「MTAの毒性低下を特徴とするか否かが不明であるが，その確認が必要なレジメンとして」用いられた。

同様に，本件臨床試験における，MTA，葉酸及びビタミンB₁₂の所定時期・所

定用量での併用投与というレジメンは、患者への投与の際、「抗腫瘍活性の維持を特徴とする」レジメンとして用いられたのではなく、むしろ、「抗腫瘍活性の維持を特徴とするか否かが不明であるが、その確認が必要なレジメンとして」として用いられた。

また、葉酸及びビタミンB₁₂を補充されたMTA投与にMTAの毒性低下及び抗腫瘍活性の維持という効果があるとの結論を導くには、数多くの患者からのデータを収集し、分析し、評価するという高度な知的作業が不可欠である（甲133）。しかし、そのような収集・分析・評価の結果が本件臨床試験に参加した個々の患者に伝えられることはなかったし、患者はそれらのデータを分析、評価する能力を有していない。したがって、MTAと葉酸、ビタミンB₁₂の併用投与により、MTAの毒性低下及び抗腫瘍活性の維持という効果が得られること、すなわち、前記①及び②の各事実が、本件臨床試験に参加した患者に知られたことや、知られ得る状況は、本件審決が認定するとおり存在しなかった。

ウ(ア) ICH-GCPガイドラインには、投与される薬剤の具体的な投与量・投与期間・投与経路等の数値を含む全ての臨床治験プロトコール情報を患者に開示すべきとは記載されていない。それどころか、ICH-GCPガイドラインには、「4.8.6 書面同意書式を含む、治験についての口頭又は書面情報に用いられる文体は、できるだけ専門用語を使わず、被験者、被験者の法的に許容できる代理人及び公平な立会人に理解可能なものであるべきである。」と記載されている。そうすると、本件臨床試験の治験担当医師が患者に対し、患者が本件臨床試験の内容を理解できるよう、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量等を具体的に伝えていたと考えるのは不自然である。

(イ) また、本件臨床試験に参加した患者が具体的に何を伝えられたのかを直接証明する証拠は何ら提出されていない。

Aの宣誓供述書（甲23）には、「患者はペメトレキセド、ビタミンB₁₂及び葉酸の併用が行われる事について知らされた」と記載されている。

Aは、甲23において、本件臨床試験に参加した患者は、本件臨床試験の最中、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の併用投与による自身の腫瘍反応及び副作用について医師から説明を受けており、加えて、副作用の減少については自分自身で経験していたことから、当該患者は、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の併用投与によりMTA毒性の低下と抗腫瘍活性の維持を図ることができることを理解していた旨供述するが、Aは、自身が執筆した刊行物（甲135）において、第II相臨床試験の効果を判定することは困難であるため、その効果を判定するためには、治験担当医師による判定のみならず、外部専門家による判定も必要であると述べているし、Aは、本件臨床試験についての外部専門家による判定結果を受領しておらず、本件優先日前に効果について知り得る立場になかった。甲23におけるAの供述は、自身が執筆した刊行物（甲135）の記述と矛盾しており、信用性を欠く。

Aの担当患者は、いずれも葉酸とビタミンB₁₂の併用投与が開始される前の1999年（平成11年）12月に本件臨床試験を終了している（甲133）から、Aが、本件臨床試験に参加したいかなる患者に対しても、葉酸とビタミンB₁₂の併用投与の用法、用量、投与した効果等を伝える場面も可能性も存在せず、実際に伝えた事実もない。また、本件臨床試験におけるAの担当患者のうち、奏功を示した者は存在しなかった（甲133）から、Aが、本件臨床試験に参加したいかなる患者に対しても、MTAにより腫瘍増殖が抑制されたことを伝える場面も可能性も存在しなかったし、実際に伝えた事実もない。したがって、甲23はこれらの点からも信用性を欠く。

仮に、上記の点を措くとしても、甲23には葉酸とビタミンB₁₂が、それぞれ、本件発明所定の時期において、所定の数値範囲の用量で投与することまでが患者に伝えられたとは記載されていない。

加えて、治験担当医師は治験実施者に対して秘密保持義務を負っていたのであるから、治験担当医師が患者から概括的な説明以上の情報を要請された場合には、そのような情報を開示してもよいかを治験実施者に確認した後、患者に開示・説明を

していたとしか考えられない。そうでないと、治験実施者たる治験担当医師に対する秘密保持義務と患者に対する説明義務という、一見、互いに相反する義務を果たすことはできないからである。

エ 特許法29条1項1号(公知)にいう「知られた発明」、同項2号(公用)にいう「公然実施をされた発明」の要件の充足性についても、公知・公用による特許無効を主張する原告が主張立証責任を負い、原告において、上記ア①～③の各事実が全て、ある一人の患者に知られたこと(公知)又は上記ア①～③の各事実全てについて、ある一人の患者に知られ得る状況が存在したこと(公用)のいずれかを主張立証する必要がある。

しかし、前記のとおり、本件臨床試験で用いられた、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の所定時期・所定用量での併用投与というレジメンは、「MTAの毒性低下を特徴とするか否かが不明であるが、その確認が必要なレジメンとして」、「抗腫瘍活性の維持を特徴とするか否かが不明であるが、その確認が必要なレジメンとして」用いられたものである。

被告とFDAとの1999年(平成11年)12月前後のやりとり(甲28～30)に基づく原告の主張も、およそ具体性を欠くものであり、自己に都合のよい憶測を述べているにすぎない。

したがって、原告は、上記の主張立証責任を果たしていない。

第4 当裁判所の判断

1 本件発明について

(1) 本件明細書の記載

【背景技術】

【0002】

潜在的に生命を脅かす毒性が、葉酸代謝拮抗薬の最適な投与における主な制限である(・・・)。例えば、安全で最大限の投与を可能とするべく、支持処置が通常用いられる。例えば、デキサメタゾン(dexamethone)等のステロイドは、葉酸代謝拮

抗薬によって引き起こされる皮膚発疹の生成を防止するのに使用することができる
(・・・)。

【0003】

葉酸代謝拮抗薬は、最も十分に研究されている抗悪性腫瘍薬物のクラスの1つである。アミノプテリンが、約50年前に最初に臨床的な活性を実証された。メトトレキセートがその直後に開発され、このものは今日、悪性疾患(例えば、リンパ腫、乳癌および頭頸癌)のための有効な化学療法レジメの標準的な成分である(非特許文献2-4参照)。葉酸代謝拮抗薬は、チミジンまたはプリンの生合成経路における1つまたは複数の重要な葉酸要求酵素、特にチミジル酸シターゼ(「TS」)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(「DHFR」)およびグリシンアミドリボヌクレオチドトランスフェラーゼ(「GARFT」)を、これらの酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって抑制する。(非特許文献5-6参照)。いくつかの葉酸代謝拮抗薬が、現在開発中である。チミジエル酸シターゼ抑制(「TSI」)性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、5-フルオロウラシルおよびトムデックス(Tomodex, 登録商標)を含む。ジヒドロ葉酸レダクターゼ抑制(「DHFR I」)性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、メトトレキセート(登録商標)である。グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ抑制(「GARFT I」)性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、ロメトレキソール(Lometrexol)である。これらの葉酸代謝拮抗薬の多数が、1つ以上の生合成経路を抑制する。例えば、ロメトレキソールはジヒドロ葉酸レダクターゼのインヒビターでもあり、そしてペメトレキセート(pemetrexed)二ナトリウム塩(このものは、アリムタ(Alimta, 登録商標), イーライリリー社製, indianapolis, IN)は、チミジエル酸シターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼおよびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ抑制を実証されている。

【0004】

これらの薬物の開発についての制限は、葉酸代謝拮抗薬の細胞毒性活性および続く有効性が、ある患者にとっては実質的な毒性と関連し得ることである。加えて、1クラスとしての葉酸代謝拮抗薬は、胃腸管の毒性を有する散発性の激しい骨髄抑制 (myelosuppression) と関連し、これはまれではあるが、高い死亡率の危険を有する。これらの毒性を制御するのは無力なために、いくつかの葉酸代謝拮抗薬の臨床的な開発が放棄され、そして他のもの (例えば、ロメトレキソールおよびラルチトレックスド) の臨床的な開発を複雑にしている (・・・)。

【0005】

最初に、葉酸はGARFTIに関連した毒性を処置するものとして使用された。例えば、特許文献1を参照のこと。葉酸は、ホモシステインレベルをよる (判決注: 「より」の誤記と認める。) 低下させることが分かっている (例えば、非特許文献10-11参照)。また、ホモシステインレベルはGARFTインヒビターの使用に関連した細胞毒性事象の前兆であることも分かっている。例えば、米国特許第5,217,74号を参照。しかしながら、この処置を用いた場合でさえも、GARFTインヒビターおよび1クラスとしての葉酸代謝拮抗薬の細胞毒性活性は、医薬としての葉酸代謝拮抗薬の開発において重要な関心がある。細胞毒性活性をより低下させる能力は、これらの薬物の使用において重要な利点となろう。

【0006】

驚くべきで且つ予想外に、我々は、1クラスの葉酸代謝拮抗薬によって引き起こされるある毒性影響 (例えば、死亡) および非血液学的な事象 (例えば、皮膚発疹および疲労) をメチルマロン酸低下薬の存在によって有意に軽減することができ、治療学的な効力に有害な影響を及ぼさないことを見出した。従って、本発明はメチルマロン酸低下薬を用いた処置を与えている宿主に投与することによって、葉酸代謝拮抗薬の治療学的な有用性を改善する方法を提供する。我々は、メチルマロン酸レベルの上昇は葉酸代謝拮抗薬を与えている患者における毒性事象の前兆であって、そしてメチルマロン酸を増大させる処置 (例えば、ビタミンB12を用いた処置)

が従来の葉酸代謝拮抗薬に関連した死亡率，非血液学的な事象（例えば，皮膚の発疹）および疲労事象を低下させることを見出した。

【0007】

加えて，我々は，メチルマロン酸低下薬および葉酸の組み合わせが葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を相乗的に低下させることを見出した。葉酸をビタミン12（判決注：「ビタミンB12」の誤記と認める。）と組み合わせ用いた心血管疾患の治療および予防が知られているが，葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性を処置するための該組み合わせの使用はこれまで知られていなかった。

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は，新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は，必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法を提供するものであって，該方法は有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせ投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は，必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法に関するものであって，有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせ投与することを含む。

【0013】

その上，本発明は哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法に関するものであって，該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせ投与することを含む。

【0014】

その上、本発明は哺乳動物における腫瘍の増殖を抑制する方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む。

【0015】

その上、本発明は必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法に関するものであって、該方法は有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬およびFBP結合薬と組み合わせて投与することを含む。好ましいFBP結合薬は、葉酸である。

【0016】

その上、本発明は哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬およびFBP結合薬と組み合わせて投与することを含む。好ましいFBP結合薬は、葉酸である。

【0023】

本発明は、メチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与することにより、該葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるという発見に関する。

【0024】

葉酸代謝拮抗薬に関する用語「抑制する」とは、腫瘍の増殖の進行を抑制し、軽減し、寛解し、停止し、制限し、遅らせもしくは逆転させるか、または腫瘍の増殖を減少させることを意味する。

【0025】

本明細書で使用する用語「有効な量」とは、化合物または薬物についての目的とする結果を得ることができる量を意味する。例えば、腫瘍の増殖を低下させようと努力する際に投与する葉酸代謝拮抗薬の有効な量は、腫瘍の増殖を低下させるのに必要とされる量である。

【0026】

本明細書で使用する用語「毒性」とは、葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を意味する。該事象としては、好中球減少、血小板減少、毒物死、疲労、摂食障害、悪心、皮膚発疹、感染、下痢、粘膜炎および貧血症を含むが、これらに限定されない。葉酸代謝拮抗薬を与えている患者が経験する毒性の種類に関する更なる説明は、通常、Antifolate Drugs in Cancer Therapy を参照のこと。毒性は、毒物死、疲労、好中球減少、血小板減少および粘膜炎を意味することが好ましい。

【0028】

本明細書で使用する用語「組み合わせた」とは、哺乳動物における葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるのに十分なレベルのメチルマロン酸低下薬および場合により葉酸が存在するようないずれかの順序で、メチルマロン酸低下薬、葉酸代謝拮抗薬、および場合により葉酸を投与することを意味する。該化合物の投与は、単一の組成物としてもしくは2つの別々の組成物として同時にすることができたり、あるいは第2および／または第3の薬物を投与するときに、最初に投与した薬物の有効な量が患者の体内に存在するように別々の組成物として逐次的に投与することができる。葉酸代謝拮抗薬を最初に哺乳動物に投与し、続いてメチルマロン酸低下薬を用いて処理することができる。別法として、哺乳動物は、葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と同時に投与することができる。哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理し、次いで葉酸代謝拮抗薬を用いて処理することが好ましい。葉酸をメチルマロン酸低下薬に加えて投与する場合には、該葉酸を、メチルマロン酸低下薬または葉酸代謝拮抗薬のいずれかの投与前、投与後、または同時でのいずれの時に投与することができる。哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理し、次いで葉酸を用いて処理し、続いて該葉酸代謝拮抗性化合物を用いて処理することが好ましい。

【0029】

用語「葉酸代謝拮抗薬」または「葉酸代謝拮抗性薬物」とは、酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって、チミジンまたはプリン生合成経路にお

ける少なくとも1つの重要な葉酸要求酵素（例えば、チミジル酸シンターゼ（「T S」）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（「DHFR」）またはグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（「GARFT」）が好ましい）を抑制する化学的な化合物を意味する。葉酸代謝拮抗薬の好ましい例としては、5-フルオロウラシル（グラクソ（Glaxo）製）；トムデックス（Tomudex, 登録商標）（ゼネカ（Zeneca）製）；メトトレキセート（登録商標）（レデルレ（Lederle）製）；ロメトレキソール（Lometrexol）（登録商標）（ツラリカ（Tularik）製）；ピリド [2, 3-d]ピリミジン誘導体（このものは、テイラーらによる米国特許第4, 684, 653号, 4, 833, 145号, 4, 902, 796号, 4, 871, 743号および4, 882, 334号に記載されている）；誘導体（アキモト（Akimoto）らによる米国特許第4, 997, 838号に記載されている）；チミジル酸シンターゼインヒビター（このものは、EPO出願番号239, 362において知られる）を含む。ペメトレキセート（pemetrexed）ナトリウム（ALIMTA）（イーライリリー社製）が最も好ましい。

【0030】

用語「メチルマロン酸」および「MMA」とは、健康なヒトの尿に微量に存在するコハク酸の構造異性体を意味する。

【0031】

用語「メチルマロン酸低下薬」とは、哺乳動物中のメチルマロン酸の濃度を低下させる基質を意味する。該基質の好ましい例は、ビタミンB12である。・・・

【0032】

用語「ビタミンB12」とは、ビタミンB12およびその医薬的な誘導体（例えば、ヒドロオキシコバラミン、シアノー10-クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコー10-クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミン）を意味する。該用語は、ビタミンB12、コバラミンおよびクロロコバラミンを意味することが好ましい。

【0034】

当該分野の当業者は、該メチルマロン酸低下薬が広い用量範囲にわたって有効であることを認めるであろう。例えば、コバラミンをメチルマロン酸低下薬として使用する場合には、コバラミンの用量は毎日1回を1ヶ月間から9週間毎に1回を1年間にわたって約0.2 μ g～約3000 μ gの範囲であってよい。コバラミンは、約24時間毎～約1680時間毎に投与される約500 μ g～約1500 μ gの筋肉内注射として服用されることが好ましい。葉酸代謝拮抗薬を用いた処置を開始し、葉酸代謝拮抗薬の投与を止めるまで続けることに関係なく、葉酸代謝拮抗薬の投与の約1～約3週間前に最初に約1000 μ gを筋肉内注射で投与し、約24時間毎～約1680時間毎に繰り返すことが好ましい。葉酸代謝拮抗薬の第1投与の約1週間～約3週間前に約1000 μ gを筋肉内注射で投与し、該葉酸代謝拮抗薬の投与を止めるまで、6週間毎～12週間毎（約9週間毎が好ましい）に繰り返すことが最も好ましい。しかしながら、メチルマロン酸低下薬の量は実際には、関連する状況（このものは、処置する病気、投与の選択経路、投与する実際の薬物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の激しさを含む）に照らして医師によって決定されることを理解されるであろう。従って、該上記の用量範囲は本発明の範囲を限定することを意図するものではない。例えば、上記の範囲より低い用量レベルがより適当であったり、一方で他の場合には更に大きな用量をいずれの有害な副作用を生じることなく、使用することができる。

【0035】

本明細書で使用する用語「FBP結合薬」とは、葉酸結合性タンパク質の結合薬を意味する。このものは、例えば葉酸である(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸および(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルを含む。・・・

【0037】

本発明に従って使用するFBP結合薬は、遊離酸の形態であったりあるいは生物学的な系中で親酸に変換される生理学的に許容し得る塩またはエステルの形態であ

り得る。該用量は通常、ビタミンサプリメントの形態で、すなわち経口投与される錠剤であったり（例えば、除放射性製剤であることが好ましい）、飲用水に加えた水溶液としてであったり、水溶性の非経口製剤（例えば、静脈内製剤）などとして与える。

【0038】

F B P 結合薬は通常、葉酸代謝拮抗薬を用いて処置する前に、被験者である哺乳動物に投与する。約1時間～約24時間での適当な量のF B P 結合薬を用いた前処置は通常、該葉酸代謝拮抗薬を投与する前に葉酸代謝拮抗薬と結合するタンパク質と実質的に結合させたり、遮断させるのに十分である。・・・

【0039】

本発明の特に好ましい態様において、葉酸の約0.1mg～約30mg（約0.3mg～約5mgが最も好ましい）を、メチルマロン酸低下薬の投与の約1～約3週間後で且つある量の葉酸代謝拮抗薬の非経口投与の約1～約24時間前に、哺乳動物に経口投与する。しかしながら、実際に投与するメチルマロン酸低下薬の量は、関連する状況（例えば、処置する病気、投与の選択経路、投与する実際の薬物、個々の患者の年齢、体重および反応、並びに患者の症状の激しさを含む）に照らして医師によって決定されるであろう。従って、上記の用量の範囲は本発明の範囲を限定することを意図するものではない。ある場合には、上記の範囲の下限よりも低い用量レベルがより適当であり、一方で他の場合には、より一層の多量をいずれの有害な副作用を引き起こさずに使用することができる。

(2) 本件発明の概要

前記第2の2の本件特許の特許請求の範囲及び上記(1)の本件明細書の記載からすると、本件発明は、以下のような内容のものであると認められる。

本件発明は、メチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与することにより、該葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるという発見に関するものである（段落【0023】）。

葉酸代謝拮抗薬は、抗悪性腫瘍薬物の一つであり、チミジン又はプリン¹の生合成経路における一つ又は複数の重要な葉酸代謝要求酵素（特にチミジル酸シンターゼ「T S」, ジヒドロ葉酸レダクターゼ「D H F R」, グリシンアミドリボヌクレオチドトランスフェラーゼ「G A R F T」）を、その酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって抑制するものであるが（段落【0003】）、葉酸代謝拮抗薬には、細胞毒性活性があり、胃腸管の毒性を有する散発性の激しい骨髄抑制と関連し、高い死亡率の危険を有する。そのために、いくつかの葉酸代謝拮抗薬の臨床的な開発が放棄され、臨床的な開発を複雑にしている（段落【0004】）。

本件発明は、ペメトレキセート二ナトリウム塩について、それによって引き起こされる毒性（好中球減少、血小板減少、毒物死、疲労、摂食障害、悪心、皮膚発疹、感染、下痢、粘膜炎、貧血症など）を低下しつつ、腫瘍の増殖を抑制することを課題とするものである（【請求項1】～【請求項17】、段落【0013】、【0014】、【0024】～【0026】）。

従来、葉酸は、葉酸代謝拮抗薬の一種であるG A R F Tインヒビターに関連した毒性を処置するものとして使用され、ホモシステイン値がG A R F Tインヒビターの使用に関連した毒性発現の指標であるとされていたところ、本件発明の発明者らは、メチルマロン酸値の上昇が、葉酸代謝拮抗薬の毒性事象の前兆であることを見だし、ビタミンB₁₂等を用いた措置が、葉酸代謝拮抗薬に関連した死亡率、非血液学的な事象（皮膚発疹、疲労など）を低下させることができ、さらに、メチルマロン酸低下薬及び葉酸の組合せが、葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を相乗的に低下させることを見だし（段落【0005】～【0007】）、上記課題を解決するために、ペメトレキセート二ナトリウム塩の投与に関連する毒性を低下し、かつ抗腫瘍活性を維持するための医薬又は用法として、葉酸とビタミンB₁₂との組合せを採用し、かつ、葉酸とビタミンB₁₂の投与量、投与の時期及び投与経路を特定した（【請求項1】～【請求項17】）ものである。

(3) 本件特許の優先日について

原告は、①第1優先権主張の基礎とされた出願の明細書(甲31)に「葉酸の0.3mg～5mg」を組み合わせて投与する発明が記載又は示唆されていないこと及び②本件明細書の段落【0065】の臨床試験の結果が、第2優先権主張の基礎とされた出願の明細書(甲32)に記載されていないことからすると、本件特許の最先の優先日は、平成13年4月18日の第3優先日であって、平成12年9月27日の第2優先日から第3優先日までの間に刊行された公知文献である甲33、51、52についても進歩性判断に当たって考慮すべきであると主張する。

甲32(7頁下から3行から8頁上から2行、その訳文である甲32の1の7頁8行～10行)には、投与すべき葉酸の量について、「約0.1mg～約30mg」と明示する記載があり、本件発明のそれ以外の構成部分についても、甲32に記載されているから、本件特許は少なくとも第2優先日に基づく優先権を主張することができる。本件明細書段落【0065】は、実施例の記載であって、そのような実施例の一部の記載が、甲32に記載されていないからといって、それのみで甲32に基づく優先権主張ができなくなるものではない。

そして、上記のとおり、原告が主張する甲33、51、52は、いずれも第2優先日から第3優先日の間に公刊されたものであるから、本件発明について、遅くとも第2優先日を基礎とする優先権主張が認められる以上、それらを進歩性判断に当たって考慮することはできないというべきである。

2 取消事由1(進歩性欠如についての認定判断の誤り)について

(1) 甲1発明の認定

ア 甲1には、以下の記載がある。

【発明の名称】 改善された治療薬

【請求項1】 葉酸、(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、あるいは生理学的に利用可能なそれらの塩またはエステルから選択される葉酸結合タンパク質結合剤を活性成分とする、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤または葉酸結合タンパク質

と結合するその他のアンチ葉酸剤の毒性緩和剤。

【請求項2】該結合剤が葉酸もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルである請求項1の毒性緩和剤。

【請求項3】該GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤がロメトレキソールである、請求項1または2の毒性緩和剤。

【請求項4】葉酸もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルと、ロメトレキソールの組み合わせからなる癌化学治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、抗腫瘍アンチ葉酸剤の治療効果を維持したままその毒性を減少させるための、葉酸およびその関連化合物の新規用途に関する。

【0002】ロメトレキソール (lometrexol) は5, 10-ジデアザテトラヒドロ葉酸の一般名であり、これはDDATHFとも呼ばれている。ロメトレキソールは新種の抗腫瘍剤群の一つであり、プリン生合成の最初の段階に必要な酵素であるグリシンアミドリボヌクレオチド (GAR) トランスホルミラーゼを特異的に阻害することがわかっている。・・・GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤が、通風、乾癬、菌状息肉腫、自己免疫障害、リウマチ様関節炎および他の炎症障害などの症状、並びに器官移植中および他の免疫抑圧に関連する症状を治療する際に有用であることも知られている。

【0003】ロメトレキソールは臨床的に研究されており、特に結腸直腸、肺、乳房、頭部および首、脾臓の充実性腫瘍に対する強力な抗腫瘍剤であることがわかっている・・・他の抗腫瘍剤の大半と同様にロメトレキソールも、腫瘍に対するその効果に加えて、望ましくない幾つかの副作用を示す・・・現在までに観測された典型的な副作用には、食欲不振、体重減少、粘膜炎、白血球減少、貧血、活動低下および脱水が含まれる。

【0004】本発明者らは、ロメトレキソールおよびこれに関連するGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤、並びに葉酸結合タンパク質 (FBP) (・・・) に結合する

他のアンチ葉酸剤の毒性効果が、F B P 結合剤の存在によって、その治療的効果に不利な影響を及ぼすことなく有意に減少し得ることを発見した。したがって本発明は、G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤および他のアンチ葉酸類を被治療者に対してF B P 結合剤と同時投与することによる、該阻害剤および他のアンチ葉酸類の治療的効用を改善する方法を提供する。

【0005】本発明はその一側面として、G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤またはF B P に結合する他のアンチ葉酸の有効量を、毒性緩和有効量のF B P 結合剤もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルと組み合わせて哺乳類に投与することからなる、哺乳類のG A R-トランスホルミラーゼ依存性腫瘍の成長を阻害する方法を提供する。より具体的には、本発明は、毒性緩和有効量のF B P 結合剤もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルを、治療を受けている哺乳類に投与することからなる、G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤またはF B P に結合する他のアンチ葉酸の哺乳類に対する毒性を減少させる方法を提供する。具体的には、アンチ葉酸を投与する前にF B P を本質的に遮断しておくのに十分な量の、葉酸、(6 R) - 5 -メチル- 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロ葉酸、(6 R) - 5 -ホルミル- 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロ葉酸、もしくは生理学的に利用可能なそれらの塩またはエステルから選択される化合物で哺乳類を予備処置することからなる、G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤またはF B P に結合する他のアンチ葉酸の哺乳類における毒性を減少させる方法を提供する。本発明の最も好ましい態様では、充実性腫瘍または他の種類の癌にかかっている患者を葉酸で予備処置した後、この患者にロメトレキソールを投与することによって、ロメトレキソールの良好な抗腫瘍活性を維持したままその毒性効果を減ずる。

【0006】本発明は、F B P 結合剤もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルを前以て投与することによる、G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤または生物系に存在するF B P に結合する他のアンチ葉酸の毒性を減ずる方法を提供する。G A R-トランスホルミラーゼ阻害剤およびこれに関連するアンチ葉酸は、グリシン

アミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼとして知られている酵素の生理作用を効果的に阻害する化合物である。この酵素は哺乳類におけるプリン生合成（これはDNA合成に関連している）の最初の段階に必要であることがよく知られている。この生合成経路を遮断するとDNA合成が妨害され、その結果細胞が死滅する。GAR-トランスホルミラーゼもしくは他の葉酸要求性酵素を阻害することがわかっている化合物は、すべて本発明の処置の対象となる。

【0012】葉酸は血液形成要素（blood-forming element）の適切な再生と機能のために、また1炭素単位が転移する中間代謝過程に関与する補酵素として、哺乳類が必要とするビタミンである。これらの反応は種々のアミノ酸の相互変換において、またプリンおよびピリミジン合成において重要である。葉酸は通常ビタミン補足剤によって供給されると共に、肝臓、腎臓、乾燥豆類、アスパラガス、マッシュルーム、ブロッコリー、レタス、乳、ハウレンソウなどの食物源の消費を通してヒトの食事に供給される。正常な成人に通常必要な葉酸の最小量は約0.05mg/日である。本発明では、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤または他のアンチ葉酸を投与されているヒトに対するその薬剤の毒性効果を減ずるために、葉酸もしくは生理学的に利用可能なその塩またはエステルを該患者に約0.5mg/日～約30mg/日の投与量で投与する。好ましい態様として、ロメトレキソールなどのGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤の通常投与量と共に、葉酸を約1～約5mg/日の量で投与する。

【0015】本発明に従って使用されるFBP結合剤は、その遊離酸型でもよいし、あるいは生物系中でその親酸に変換される生理学的に許容される塩またはエステルの形態であってもよい。投与量は一般的にはビタミン補足物の形態で、すなわち経口投与される錠剤として、好ましくは徐放性製剤として、あるいは飲料水に添加する水溶液として、あるいは水性非経口製剤（例えば静脈内用製剤）などとして供給されるであろう。

【0016】このFBP結合剤を、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤または他のアンチ葉酸による治療の前に、被検哺乳動物に投与する。適切な量のFBP結合剤

による約1～約24時間の予備処置は、通常、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤または他のアンチ葉酸の投与に先立って葉酸結合タンパク質に結合しこれを遮断するのに十分である。葉酸結合タンパク質に負荷をかけるためには、FBP結合剤の単一投与で、好ましくは1回の葉酸経口投与で十分なはずであるが、このような予備処置がもたらす利益を最大限にするためには、葉酸結合タンパク質が十分に結合されていることを確実にするために、活性薬で治療する前数週間までの期間にわたって、FBP結合剤の複数投与を行うこともできる。

【0017】特に好ましい本発明の態様として、望ましい治療利益を達成するのに通常必要な量のロメトレキソールを非経口的に投与する約1～24時間前に、約1mg～約5mgの葉酸を哺乳類に経口投与する。葉酸または別のFBP結合剤をより多く、あるいは追加投与することもできるが、通常上記のパラメーターは、上述のロメトレキソール投与時に通常認められる毒性効果を減ずるのに十分な程度に、葉酸結合タンパク質を結合するであろう。

【0018】FBP結合剤が抗腫瘍剤ではなく、またFBP結合剤による哺乳類の予備処置が相乗作用効果または増強効果ではないことに注目すべきである。むしろ、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤または他のアンチ葉酸の投与前に、葉酸結合タンパク質をFBP結合剤によって本質的に結合させておくことによって、その次の治療の治療効果が損なわれることなく、その毒性効果が大きく減少するのである。

【0019】GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤に対する葉酸の効果は、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤自体の抗腫瘍活性および毒性効果を決定するのに通常に使用される標準的な試験によって立証された。このような一試験として、2mm x 2mmの腫瘍切片をマウスの腋窩領域中にトロカールで挿入することによって、マウスに哺乳類腺癌のC3H株を移植する。全ての実験において、腫瘍移植の翌日から、ロメトレキソールを1日1回5日間連続して腹腔内投与した。それぞれの投与量レベルについて10匹の動物を使用した。第10日に、副尺カリパスを用いて腫瘍成長の長さと同幅を測定することにより、抗腫瘍活性を評価した。

【0020】治療前の2週間と治療中に、葉酸を全く含まない飼料で維持した感染マウスにロメトレキソールを投与すると、ロメトレキソールは極めて低い投与量で中度の抗腫瘍活性を示したが、極めて低い投与量で重度の毒性（マウスの死として測定した）をも引き起こした。これらのデータを次の表3に示す。

【表3】

葉酸欠失飼料で2週間後のC3Hマウスにおける
ロメトレキソールの抗腫瘍活性および毒性

ロメトレキソール投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性 (阻害率(%))	毒性 (死亡マウス/総マウス)
0.0625	0	0/10
0.125	0	0/10
0.25	21	0/10
0.5	88	0/10
1.0	100	8/10

【0021】試験マウス群を、葉酸欠失飼料で治療前2週間維持した。次に、その動物に0.0003% (w/v) の葉酸を含有する飲料水を与えることによって、治療中に葉酸を投与した。これらの動物は毎日約4mlの水を消費するので、この濃度は約1.75mg-葉酸/m²-体表面積/日に相当する。

$$0.0003 \text{ g} / 100 \text{ ml} \times 4 \text{ ml} / \text{日} = 0.000012 \text{ g} / \text{日} = 0.012 \text{ mg} / \text{日}$$

マウスの平均サイズは0.00687m²である。

$$0.012 \text{ g} / \text{日} \times 1 / 0.00687 \text{ m}^2 = 1.75 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$$

被検体が約1.73m²サイズのヒトの場合、これは約3.0mg/日のヒト成人投与量に相当する。ロメトレキソールの活性および毒性に対する前記の葉酸投与量の効果を次の表4に示す。

【表 4】

葉酸欠失飼料で2週間の後、0.0003%葉酸を飲料水へ添加した
C3Hマウスにおけるロメトレキソールの抗腫瘍活性および毒性

ロメトレキソール投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性 (阻害率(%))	毒性 (死亡マウス/総マウス)
0.125	13	0/10
0.25	26	0/10
0.5	48	0/10
1.0	97	0/10
2.0	98	0/10
4.0	99	4/10

上記の結果が示すように、ロメトレキソール被投与者の飼料中に上述のレベルの葉酸を添加すると、低投与量で、毒性効果が殆どあるいは全くない優れた抗腫瘍活性がもたらされる。

【0022】葉酸投与量の増大は、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤の抗腫瘍活性および毒性に対して、さらにより劇的な効果を有すると思われる。例えばロメトレキソールによる治療の前に葉酸欠失飼料でマウスを2週間維持し、次いで0.003% (w/v) の葉酸を含有する水を与えた場合（これは約30mg/日のヒト成人投与量に相当する）、より高い投与レベルにおいてロメトレキソールの良好な抗腫瘍活性が観測される。これらの結果を次の表5に示す。

【表 5】

葉酸欠失飼料で2週間の後、0.003%葉酸を飲料水に添加した
C3Hマウスにおけるロメトレキソールの抗腫瘍活性および毒性

ロメトレキソール投与量 (mg/kg)	抗腫瘍活性 (阻害率(%))	毒性 (死亡マウス/総マウス)
6.25	91	0/10
12.5	89	0/10
25	97	0/10
50	96	0/10

【0023】上記のデータは、ロメトレキソール治療前および治療中に葉酸欠失飼料で維持した腫瘍保持マウスに関して、ロメトレキソールの毒性が極めて大きく（即ちマウスの大半にとって1mg/kg/日が致死量である）、また非毒性の投与量では低い抗腫瘍活性が観測される、ということを示している。極めて少量の葉酸投与（ヒト成人に対して約1～2mg/日）で、薬剤毒性が部分的に反転し、抗腫瘍活性

が改善された。より多量の葉酸投与（ヒト成人に対して約30mg/日まで）は、ロメトレキソールの毒性を劇的に減少させ、その抗腫瘍活性を著しく改善した。したがって、葉酸をGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤と組み合わせて使用すると、抗腫瘍活性に不利な影響を与えることなく、薬剤毒性が著しく減少する。

【0024】組織学的にあるいは細胞学的に癌の診断を確認された癌患者に関する典型的な臨床的評価として、ロメトレキソールを葉酸と組み合わせて投与する。2週間にわたりロメトレキソールを迅速な静脈内注射によって4回投与し、次いで2週間治療を行わない。投与を2週間のうちの第1, 4, 8および11日に行う。治療の初期には5mg/m²/投与の投与量で行い、この期間に観測される毒性効果に応じて、次の期間には同じ投与量を用いてもよいし、あるいは6mg/m²に増大させてもよいし、あるいは4mg/m²に減少させてもよい。

【0025】これらの患者には、ロメトレキソール第1期間の前日から経口的に1mg/日の葉酸を投与し、これを該薬剤を投与している間続ける。このような葉酸投与は毎日1回、一般的には朝の間に行われるであろう。

【0026】前記の臨床的研究のための準備として、ヒトにおける試験的な研究によって、ロメトレキソールを投与されている患者に与えられた葉酸が、ロメトレキソールによる副作用の減少を達成することが立証されている。具体的には、0.5～1.0mg/日の葉酸を補足された、鼻咽頭（nasalpharyngeal）癌腫をもつ患者の場合、12カ月までの治療の間ロメトレキソールが十分使用できた。さらに、この患者はこの12カ月の治療後、疾患の臨床的徴候を示さなかった。これらのデータは上に報告した動物実験と一致している。

イ 甲1発明の認定

(ア) 甲1の特許請求の範囲の請求項1には、葉酸等の葉酸結合タンパク質結合剤を活性成分とする、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤等のアンチ葉酸剤の毒性緩和剤の発明が記載されていて、その課題は、抗腫瘍アンチ葉酸剤の治療効果を維持したままその毒性を減少させることである（【請求項1】、段落【0002】）

～【0004】)。

甲1発明の発明者らは、ロメトレキソール及びこれに関連するGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤並びに葉酸結合タンパク質(FBP)に結合する他のアンチ葉酸剤の毒性効果が、葉酸結合タンパク質結合剤の存在によって、その治療的效果に不利な影響を及ぼすことなく有意に減少し得ることを発見し、甲1記載の発明は、同発見に基づき、アンチ葉酸剤と葉酸結合タンパク質結合剤とを組み合わせる投与することとして、上記課題を解決したものである(【請求項1】、段落【0004】～【0006】、【0012】、【0015】～【0018】)。

マウスを用いた動物実験結果では、葉酸をロメトレキソールと組み合わせると、抗腫瘍活性に不利な影響を与えることなく、薬剤毒性が著しく減少した(段落【0021】～【0023】)。ヒトにおける試験的な研究では、ロメトレキソールを投与されている患者に与えられた葉酸が、ロメトレキソールによる副作用の減少を達成するとともに、疾患の臨床的兆候を示さなかったのであり、上記動物実験と一致した(段落【0024】～【0026】)。

また、甲1には、ロメトレキソールなどのGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤のアンチ葉酸の毒性効果を減ずるために、葉酸若しくはその塩又はエステルを、約0.5mg/日～約30mg/日の投与量で患者に投与することが記載されている(段落【0012】)。

以上によると、甲1には、本件審決が認定した前記第2の3(1)記載の甲1発明が記載されていると認められる。

(イ) 被告は、甲1で実際に葉酸と併用して抗腫瘍活性と毒性が検討されたのはロメトレキソールのみであるから、甲1発明はロメトレキソールに関する発明と認定されるべきであると主張する。

しかし、甲1において、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤(GARFT阻害剤)は、「グリシンアミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼ(GARFT)として知られている酵素の生理作用を効果的に阻害する化合物」(段落【0006】)とさ

れているところ、MTAはこのGARFTの生理作用を阻害する化合物である（甲2，5，甲5の1，甲7）。また，後記の甲2～4，44の各公知文献からすると，葉酸が，MTAについてもその毒性を減少し，かつ，抗腫瘍活性を維持することは，本件優先日（本件特許の優先日が第2優先日の場合を含む。以下同じ。）当時に当業者に周知であったと認められる。したがって，本件優先日当時に甲1に接した当業者は，そこに記載のGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤（GARFT阻害剤）はMTAをも含むものと理解するものと認められる。そうすると，甲1発明の認定に際し，甲1に記載されているGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤（GARFT阻害剤）をロメトレキソールに限定する理由はなく，ロメトレキソールとMTAとで，細胞内に取り込まれるメカニズムが相違するとしても，その点は，この判断を左右するものではない。

なお，被告は，甲103（乙3）に基づき，本件優先日当時，ロメトレキソールと葉酸を併用すると，ロメトレキソールの有効性が損なわれることが既に知られていたとも主張するが，これは甲1，42の記載に照らし，採用することができない。

(2) 本件発明1と甲1発明との対比

上記(1)及び弁論の全趣旨によると，本件発明1と甲1発明との間には，本件審決が認定した前記第2の3(1)イの一致点及び相違点があることが認められ，また，相違点1は，容易想到であると認められる。

(3) 相違点2についての判断

次に，相違点2の容易想到性について判断することとする。

ア 本件優先日当時の公知事実及び技術常識

(ア) MTAと葉酸の併用等に関する公知文献

a 甲2（L Hammond 他「A PHASE I AND PHARMACOKINETIC(PK) STUDY OF THE MULTITARGETED ANTIFOL(MTA) LY231514 WITH FOLIC ACID(Meeting abstract)」 American Society of Clinical Oncology, Meeting Abstract, No. 866, 1998年）
「要約：MTA（LY231514）は，チミジル酸生成酵素，ジヒドロ葉酸還元

酵素及びグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼなどの複数の葉酸依存型酵素の阻害作用を有する新規の葉酸代謝拮抗剤である。初期の第Ⅰ相試験では、MTAを10分間かけて静注した際に主な抗腫瘍効果が実証された。しかし骨髄抑制が妨げとなり、用量を500～600 mg/m²超まで漸増することは不可能であった。前臨床試験で葉酸補充療法によりMTAの治療指数が改善することが示されたため、葉酸補充療法によりMTAの毒性作用が緩和されるか、またそれによりMTA単独の第Ⅱ相推奨用量を上回る有意な用量漸増が可能か否かを決定するため、最小限及び多数の前治療歴を有する患者において、MTA投与2日前から葉酸1日5 mgを5日間投与することのフィージビリティが評価された。今日まで、固形がん患者21例が600、700及び800 mg/m²の用量でレジメンに基づく55コースを受けた。好中球減少症、貧血及び血小板減少症の用量依存的な毒性がみられ、多数の前治療歴を有する患者では特に重度であった。その他のグレード1～2の毒性は、発疹、傾眠、疲労、下肢浮腫及びクレアチニンクリアランスの低下で発現する腎機能低下であった。非ステロイド系抗炎症剤を服用している患者1例で800 mg/m²の用量で重度の毒性が発現したが、ロイコボリンとチミジンの投与後に消失した。部分奏効が転移性結腸癌患者1例において認められた。薬物動態及びビタミン（葉酸）代謝プロファイルを600～800 mg/m²の用量で実施されたサイクル1及びサイクル3治療経過中に測定した。血清葉酸濃度は、これまで、毒性とは関連しないように思われているけれども、800 mg/m²の用量で重度の毒性を発現した患者ではホモシステインが有意に上昇していた。これまでのところ、多数及び最小限の前治療歴を有する患者は、600 mg/m²及び800 mg/m²の用量でMTAに忍容性を示し、増量は、それぞれ700及び900 mg/m²まで用量で継続している。これらの結果は、葉酸補充療法がMTAの用量漸増を可能にするようであることを示している。」

b 甲3 (John F. Worzalla 他「Role of Folic Acid in Modulating the Toxicity and Efficacy of the Multitargeted Antifolate, LY231514」 ANTICANCER

RESEARCH 18, 1998年)

3235頁左欄1行～21行

「抄録. 我々は、葉酸がLY231514の毒性及び抗腫瘍有効性の調節に及ぼす影響について検討した。・・・葉酸補給により、毒性は減少する一方で、LY231514の抗腫瘍活性は維持されることが示された。葉酸とLY231514の併用は、抗がん剤選択拡大の機序となる可能性がある。」

3238頁右欄17行～3239頁左欄2行

「しかし、高濃度の葉酸を補給したLFD飼育動物では、通常の飼料で飼育した動物に比べて、LY231514に対する致死率の低下が認められており、葉酸摂取を巧みに処理すれば、より大きな治療効果が得られることを示唆している。これらのマウスにおいて、葉酸の経口投与で、LY231514の毒性は劇的に低下したが、抗腫瘍活性は保持された（さらに高い投与量でも同様であった）(図2)。

先行研究により、マルチターゲット葉酸代謝拮抗薬LY231514がユニークな生化学的及び薬理的プロファイルを持つことが明らかにされている。第I相及び第II相臨床試験では、結腸癌、乳癌、非小細胞肺癌及び膵臓癌における反応も含め、わくわくさせるような抗腫瘍活性が認められている。LY231514のより進歩した、より大規模の臨床試験が現在進行中である。葉酸とLY231514の併用は、抗がん剤選択拡大の機序となる可能性がある。」

c 甲4 (James J. Rusthoven 他「Multitargeted Antifolate LY231514 as First-Line Chemotherapy for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer:A Phase II Study」Journal of Clinical Oncology, Volume 17, No.4 (April), 1999年)

1195頁左欄3行～20行

「MTAは多くの型の腫瘍に効果を示した。・・・初期の研究から、マウスにおいて、葉酸の食餌補充により、毒性が低下して治療係数が改善する可能性が示されている。」

d 甲42

270頁19行～34行

「彼らは、患者らは葉酸欠乏であり、悪性疾患患者においては葉酸に対する増加した需要があると結論付けた。これらの患者において、伝統的な葉酸代謝拮抗薬の代謝、薬物動態、及び毒性が、正常な葉酸状態の者と比べて異なっていることは、予想外でないであろう。さらに、葉酸による栄養補充は、抗腫瘍活性を達成するための用量反応を「正常化」し、急速に分裂している腫瘍細胞の高い葉酸需要を満たすことなく、葉酸要求量の少ない組織の葉酸プールを回復することで、正常組織に対する毒性を減少させるであろう。

葉酸補因子を利用する生化学経路はまた、適当な量のビタミンB₁₂とB₆を必要とする。したがって、患者における3つ全部のビタミンの状態が、化学療法中に見られる毒性の重篤度に大きく影響するであろう。R. Allenとその同僚らは、これらの代謝経路からのアミノ酸代謝物、特にホモシステインやN-メチルグリシンなどが、患者のビタミン状態のより敏感で信頼できる評価を与えることを立証した(23)。機能的葉酸状態のこれらの代理指標は、欠乏をより明確に示すものであり、また、栄養補充に対してより敏感に反応するものである。」

(i) MTAとホモシステイン値に関する公知文献

a 甲5

8頁左欄1行～9頁左欄2行

「機能的葉酸の状況の臨床測定

葉酸代謝拮抗剤（特にGARFT阻害剤）の毒性を低減させるための葉酸の補充効果は明確であるが、葉酸代謝拮抗剤によって誘導される毒性と葉酸前処理のレベルとを相互に関連付けるのは常に困難であった。考えられるひとつの説明としては、測定時の葉酸レベルは増殖している細胞の中の葉酸の機能を適切に反映していないということである。これまで議論された経路に加えて、葉酸はメチオニン合成におけるその役割の効力によって細胞メチル化反応にも関与している。CH₂FH₄は5-メチルテトラヒドロ葉酸に還元され得る(図1)。これはホモシステインをメチ

オニンに変換するためメチル基を使う酵素メチオニンシンターゼの基質である。メチオニンには次にホモシステインを再生して細胞内メチル化反応に次々と参加する。メチオニン合成はB12依存性であるが、また、5-メチルテトラヒドロ葉酸も補助基質として用いる。従って、B12あるいは葉酸の何らかの機能の欠如はメチオニンシンターゼを通じた流れを結果として減少させ、ホモシステインの血漿レベルを増加させる(図8)。処置前の血漿のホモシステインの測定はMTAの毒性を予想する感度の高い方法であることが証明されている。」

9頁の図8

「

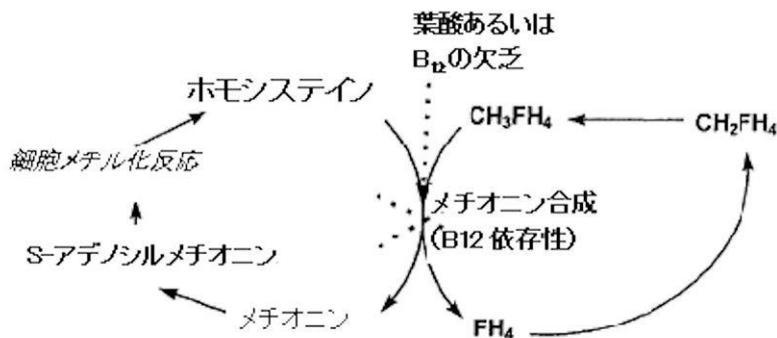


図8. 5-メチルテトラヒドロ葉酸の役割：機能的な葉酸の低下は血漿のホモシステインレベルを上昇させる。」

b 甲6

127頁左欄12行～18行

「結論：MTA治療により発現した毒性は、治療前ホモシステイン値から予測可能であると考えられる。ベースライン時のホモシステイン値上昇(≥10 μM)はMTA治療後の重度の血液学的毒性及び非血液学的毒性と強い相関を示した。ホモシステイン値は、アルブミン値と比較し毒性のよりよい予測因子であることが明らかになった。」

c 甲7 (以下「ニイキザ文献」という。)

558a 頁右欄2行～33行

「LY231514 (MTA) ; ビタミン代謝プロファイルと毒性との関連性
C. Niyikiza, J. Walling, D. Thornton, D Seitz, and R. Allen. Eli Lilly and Company Indianapolis, IN, and Univ. of Colorado Health Science Center, Denver, CO

LY231514 (MTA) は、チミジル酸生成酵素、ジヒドロ葉酸還元酵素およびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼの阻害作用を有する新世代の多標的葉酸代謝拮抗剤である。第Ⅱ相試験でMTA (600 mg/m²を21日間ごとに10分間かけて静注) の治療を受けた計246例中、118例のビタミン代謝物を測定した。その他の葉酸代謝拮抗剤を用いた初期の試験では、栄養状態が重度の毒性発現リスクに関連のある可能性が示唆されたため、ビタミン代謝物であるホモシステイン、シスタチオニンおよびメチルマロン酸の各値をベースライン時および各サイクルにつき1回測定した。データの多変量統計解析を行い、予め定めた一連の予測因子 (クレアチニンクレアランス, アルブミン値, 肝酵素レベルおよびビタミン代謝物) の中でいずれかの因子に毒性との相関があるかを検証した。ベースライン時のホモシステイン値と試験期間中いずれかの時点でみられた以下の毒性発現との間に強い相関が認められた。CTCに基づくグレード4の好中球減少症 (57例, P<0.0001), グレード4の血小板減少症 (13例, P<0.0001), グレード3または4の粘膜炎 (8例, P<0.0003) 及びグレード3または4の下痢 (8例, P<0.004) である。シスタチオニン値に関しては、血液学的毒性または粘膜炎との相関は示されなかったが、疲労感とは中程度の相関が認められた (P<0.04)。シスタチオニン最大値はMTA治療期間中にベースライン値の2倍に倍増した。毒性 (上記に定義するCTCグレード) と残りの予測因子との間に相関は認められなかった。ホモシステイン値が閾値の10 μMを上回る患者すべてにおいて毒性が認められた。また、ホモシステイン値, CTCグレード4の好中球減少症, 血小板減少症, CTCグレード3又は4の粘膜炎との間に経時的な相関関係が認められたが、治療レジメンの最初の2サイクルでのみ認められ

た。MTA治療期間中、ホモシステイン最大値のベースライン時からの変化は見られなかった。」

d 甲44 (Alex A.Adjei 「A review of the pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer」1999年)

270頁左欄下から12行～下から2行

「いくつかの臨床試験からの度重なる結果は、患者の葉酸状態がMTAによる毒性の敏感な予測因子であることを示している。葉酸状態の最も敏感な指標は、血清中ホモシステインのようである。血清中ホモシステイン値が $10\mu\text{M}$ の閾値濃度より高い患者には、重篤な骨髄抑制、粘膜炎又は下痢を起こす有意なリスクがある [52] (判決注:[52]は、ニイキザ文献を指す。)。MTAの用量は、MTAの抗腫瘍活性に悪影響を与えないような葉酸補充により、3週間ごとに 1000mgm^{-2} まで成功裏に漸増されている [53]。]

(ウ) 葉酸の代謝やそれと関連するビタミン B_{12} の作用等についての技術常識

本件優先日当時、葉酸の代謝やそれと関係するビタミン B_{12} の作用等に関して、以下のような技術常識が存したと認められる。

なお、被告は、甲115に記載されている詳細な内容が、がんの化学療法に携わる当業者の技術常識とはなっていなかったと主張しているが、本件発明が抗がん剤である葉酸代謝拮抗薬又はその投与方法に関する発明であることからすると、甲115に記載されているような人体内部における葉酸代謝の詳細が当業者の技術常識ではなかったとは考え難く、被告の主張は採用することができない。

a 人体の細胞内における葉酸の代謝(甲5, 10~16, 19, 69, 115, 乙21, 弁論の全趣旨)

葉酸は、以下の図のとおり、体外から摂取された葉酸がジヒドロ葉酸レダクターゼに触媒されてジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸に還元されることで、DNA合成に関係するヌクレオチド生合成反応とメチオニン合成に関係するメチル化反応の

双方に関与するようになる。

ヌクレオチド生合成反応において、テトラヒドロ葉酸は、チミジル酸の合成の際、5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸のメチレン基の離脱等により生成されたジヒドロ葉酸がジヒドロ葉酸レダクターゼに触媒されて再びテトラヒドロ葉酸となることにより再生される上、プリン塩基の合成の際にも、10-ホルミルテトラヒドロ葉酸のホルミル基が用いられることによっても再生される。

メチル化反応において、テトラヒドロ葉酸から合成された5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸が還元された5-メチルテトラヒドロ葉酸はビタミンB₁₂依存性のメチオニン合成に際して補助基質として用いられることで、ホモシステインからのメチオニン合成に関与し、テトラヒドロ葉酸へと再生される。したがって、葉酸又はビタミンB₁₂のいずれか一方又は双方が欠乏すると、ホモシステイン値が上昇するという関係に立つ。

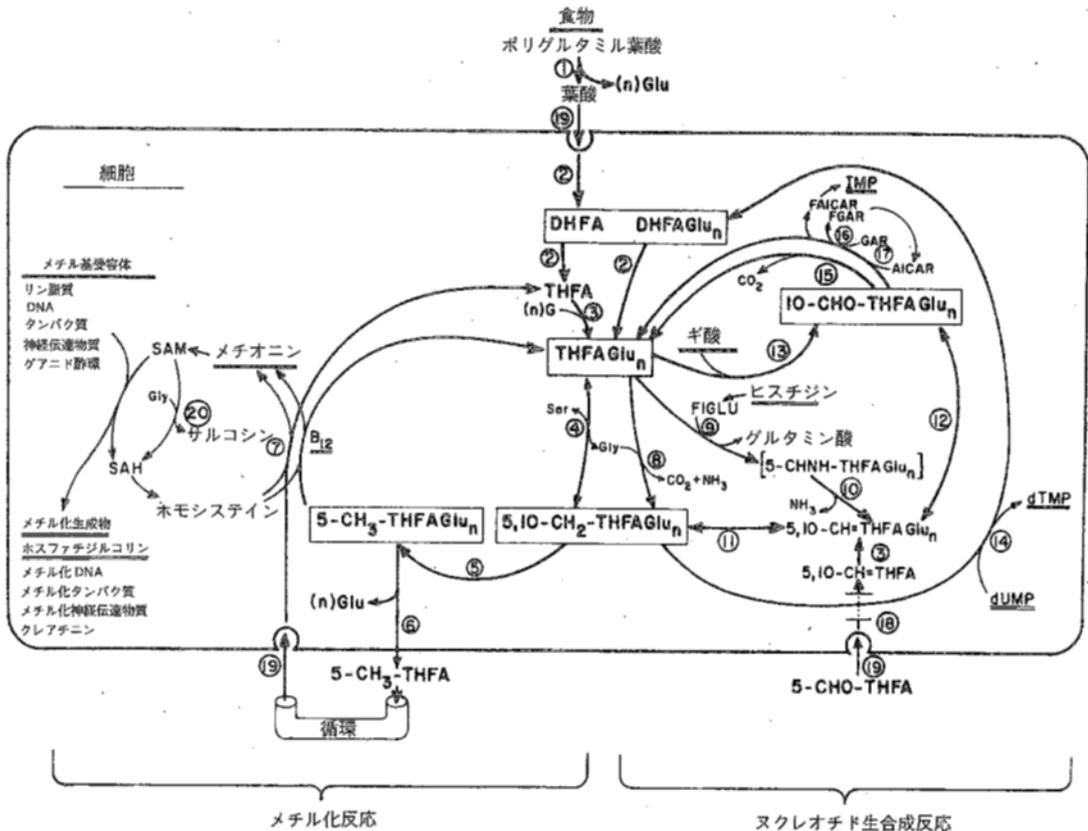


図2. 葉酸代謝の酵素と反応

① γ -グルタミル・ヒドロラーゼ (刷子緑?) (EC3.4.22.12), ②ジヒドロ葉酸レダクターゼ (EC1.5.1.3), ③フォリルポリグルタミン酸シンターゼ (EC6.3.2.17), ④セリン・ヒドロキシメチル・トランスフェラーゼ (EC2.1.2.1), ⑤メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ (EC1.7.99.5), ⑥ γ -グルタミル・ヒドロラーゼ (リンゾーム?) (EC3.4.22.12), ⑦コバラミン依存性メチオニン・シンターゼ (EC2.1.1.13), ⑧グリシン開裂酵素系 (EC1.4.4.2;2.1.2.10), ⑨グルタミン酸ホルムイミノ・トランスフェラーゼ (LEC2.1.2.5), ⑩ホルムイミノテトラヒドロ葉酸シクロデアミナーゼ (EC4.3.1.4), ⑪メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (EC1.5.1.5), ⑫メチレンテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ (EC3.5.4.9), ⑬ホルミルテトラヒドロ葉酸シンターゼ (EC6.3.4.3), ⑭チミジル酸シンターゼ (EC2.1.1.45), ⑮ホルミルテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (EC1.5.1.6), ⑯ホスフォリボシルグリニンアミド (GAR)ホルミル・トランスフェラーゼ (EC2.1.2.2), ⑰ホスフォリボシルアミノイミダゾール・カルボキサミド (AICAR)ホルミル・トランスフェラーゼ (EC2.1.2.3), ⑱5-ホルミルテトラヒドロ葉酸シクロリガーゼ (EC6.3.3.2), ⑲葉酸/MTX輸送系, および⑳グリニン・メチル・トランスフェラーゼ (EC2.1.1.20)。

b メチルマロン酸値とビタミンB₁₂の関係 (甲14, 弁論の全趣旨)

上記aのとおり, ホモシステイン値は葉酸とビタミンB₁₂の状態に応じて変動するが, メチルマロン酸値はビタミンB₁₂ (コバラミン) の欠乏によって上昇するもので, ビタミンB₁₂に選択的な指標となるものである。

c ホモシステイン値の低下について (甲8~16, 弁論の全趣旨)

ホモシステイン値は葉酸又は/及びビタミンB₁₂が欠乏した場合に上昇し, 葉酸とビタミンB₁₂を組み合わせ投与すると, 葉酸だけを投与する場合に比して, よ

り確実にホモシステイン値を低下させることができる。

本件優先日当時、西洋人において、1日当たり、0.5～5mgの葉酸及び約0.5mgのビタミンB₁₂を補充することにより、血中ホモシステイン濃度が、1/4～1/3減少することが期待できるとされていた。

イ 前記(1)の甲1の内容、上記アで認定した本件優先日当時の公知文献の内容や技術常識に鑑みて、相違点2が容易想到といえるかどうかについて検討する。

(ア) 前記(1)で認定したとおり、甲1には、GAR-トランスホルミラーゼ阻害剤の治療効果を維持しつつ、その毒性を減少させることを課題とする旨が記載されているところ、甲1では葉酸をGAR-トランスホルミラーゼ阻害剤と組み合わせることで投与することによって同課題を解決できるとしており、同課題に関して、更に別の活性成分、例えば、ビタミンB₁₂を積極的に適用する動機や示唆は甲1には何ら記載されていない。

これに加えて、上記ア(ア)(イ)の甲2～4、44からすると、本件優先日前にMTAの抗腫瘍活性を維持しつつ毒性を低減させるという目的のために、MTAと葉酸を併用投与することに言及する公知文献は複数存在し、上記目的のためにMTAと葉酸を併用投与することは技術常識になっていたものと認められるが、いずれの公知文献にも、上記目的のためには葉酸補充だけでは不十分であるとする指摘はないし、葉酸補充に加えて他の活性成分を投与する必要性についても何ら指摘されていない。

(イ) 上記ア(イ)(ウ)のとおり、本件優先日当時、①ベースライン時のホモシステイン値が10μM以上であると、MTAの毒性発現が高度に予測されること、②ホモシステイン値は、葉酸又は/及びビタミンB₁₂が不足すると上昇すること、③葉酸とビタミンB₁₂を併せて投与すると、葉酸単独投与の場合に比して、より確実にホモシステイン値を低下させることができることが、本件優先日当時に知られていたことが認められるものの、以下のa、bからすると、それにより、甲1発明にビタミンB₁₂を投与することを組み合わせることは動機付けられないというべきで

ある。

a 上記ア(イ)の各公知文献が指摘しているのは、本件優先日当時、ベースライン時のホモシステイン値がMTAの毒性発現を予測させる指標であったということだけであり、原告が主張するような「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくとMTAの毒性発現が抑制される」ということまでが読み取れるとはいえない。この点について、原告は、「ベースライン時のホモシステイン値」と「MTA投与後の毒性」との間に因果関係があると主張する。ベースライン時のホモシステイン値とMTAの毒性発現との間に単純な比例関係があれば、原告が主張するよういいうことも可能であるが、本件証拠上、本件優先日当時、単純な比例関係にあることが知られていたとは認められない（かえって、甲115 [212頁左欄5行～6行]には、葉酸の機能している状態と血漿ホモシステイン濃度とは、非線形的な逆相関を示す旨記載されている。）から、「ベースライン時のホモシステイン値が高い場合にMTAの毒性発現を予測させる指標であること」から直ちに「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくとMTAの毒性発現が抑制されること」ということができないことは明らかであり、原告の上記主張は理由がない。

また、「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくことで抗腫瘍活性が維持される。」ということについても、甲44に葉酸補充により抗腫瘍活性が維持されて毒性が低減される旨の記載があるほかは、上記各公知文献は何も述べていないから、この点が技術常識であったとまでは認められない。

そうすると、原告が主張するような、「ベースライン時のホモシステイン値を低下させておくと、毒性の発現が抑制され、かつ抗腫瘍活性が維持される。」ということが、本件優先日当時に技術常識として存在していたとまで認めることはできないから、その点から動機付けがあるということとはできない。

b 葉酸又はビタミンB₁₂の欠乏により上昇するホモシステイン値とは異なり、メチルマロン酸値はビタミンB₁₂の欠乏により上昇するところ（上記ア(ウ) b), 上記ア(イ)のとおり、本件優先日当時、ニイキザ文献は、ベースライン時のホ

ホモシステイン値と毒性発現の間には相関関係があるものの、メチルマロン酸値と毒性発現の間には相関関係がない旨を指摘していたのであるから、当業者は、ここから患者のビタミンB₁₂の状態と毒性発現の間には相関関係がなく、むしろ、葉酸の欠乏がベースライン時のホモシステイン値の上昇や毒性発現に関係していると考え、葉酸を補充する方向へと進むものと推認される。現に、上記ア(イ)dのとおり、その注52でニエキザ文献を引用している甲44は、ベースライン時のホモシステイン値10 μ Mが毒性発現の閾値であると指摘しておきながら、葉酸補充にしか言及していないし、ホモシステイン値を葉酸状態の指標であるととらえている。

また、葉酸とビタミンB₁₂が併用されると、上記ア(ウ)aの図の左側にあるメチオニンを生成するためのメチル化反応が促進され、テトラヒドロ葉酸が再生されやすくなるから、ビタミンB₁₂の投与は葉酸単独投与に比して葉酸の機能的状態の改善により資するものといえるが、そのようなテトラヒドロ葉酸の再生の亢進が具体的にどの程度葉酸の機能的状態に影響を与えるものなのかは本件証拠上不明であり、がん患者における葉酸の機能的状態を正常化するためには、葉酸を外部から補充するだけでは不十分であり、ビタミンB₁₂を補充することまでもが必要であったと本件優先日当時に当業者に認識されていたとは認められない。

そうすると、仮に当業者がMTAの毒性リスクを低減させるためにベースライン時のホモシステイン値を10 μ Mより低下させる必要があると考えたととしても、そこからビタミンB₁₂を追加することを動機付けられるとは認められない。

(ウ)原告は、いまだに治療法が見つからない疾患に対する医療ニーズ(アンメット・メディカル・ニーズ)により、更なる高い効果を求めて別の活性成分を加えることが動機付けられると主張する。

しかし、上記(ア)(イ)で検討したところからすると、葉酸代謝拮抗薬の抗腫瘍活性の維持と毒性の低減という目的のためには葉酸の予備的処置だけでは十分ではないということが当業者に認識されていたとは認められないのであり、原告が主張するようなアンメット・メディカル・ニーズが存在するからといって、そこから直ちに

上記目的のために甲1発明を更に改良する必要があると当業者が認識するとは認められない。

また、仮にアンメット・メディカル・ニーズにより上記目的のために甲1発明を改良することが動機付けられるとしても、上記イ(イ)で検討したところに照らすと、そこから更にビタミンB₁₂を併用することが動機付けられるということはできないのであり、原告の主張はその点からしても採用することができない。

なお、仮に、甲2が、性質上、動機付けや示唆が記載されることがないものであったとしても、上記判断は左右されない。

ウ 本件発明2～17は、いずれも本件発明1を直接又は間接的に引用するもの(本件発明2～4, 15)か、本件発明1と同様に甲1発明との間に相違点2を有する本件発明5及び本件発明5を直接又は間接的に引用するもの(本件発明6, 7, 16)か、本件発明1と同様に甲1発明との間に相違点2を有する本件発明8及び本件発明8を直接又は間接的に引用するもの(本件発明9, 10)か、本件発明1と同様に甲1発明との間に相違点2を有する本件発明11及び本件発明11を直接又は間接的に引用するもの(本件発明12～14, 17)であるから、これまで検討してきたとおり、相違点2が容易想到なものでない以上、本件発明2～17についても容易想到であるということはできない。

エ したがって、その余の点について判断するまでもなく、原告が主張する取消事由1は理由がない。

3 取消事由2(新規性欠如についての認定判断の誤り)について

(1) 事実関係

本件臨床試験等に関して、以下の事実が認められる。

ア 本件臨床試験について

(ア) 本件臨床試験は、悪性胸膜中皮腫患者を対象として行われた抗がん剤であるMTAの非盲験の第II相臨床試験(臨床試験のうち、限られた少数の患者を対象にして、薬物[治験薬]の安全性と有効性、薬物の体内動態及び最適な投与方

法と投与期間を試験するもの) であって、ドイツ、イタリア、英国及び米国の4か国にある10施設で実施され、その試験期間は1年10か月半(1999年[平成11年]9月1日～2001年[平成13年]7月14日)であった(甲21～23[甲21, 22については、訳文である甲21の1, 甲22の1を含む。以下同じ。], 54, 133, 弁論の全趣旨)。

(イ) 本件臨床試験には合計で64名の患者が参加しており、当初はビタミン投与がない患者が含まれていたものの、患者の安全性向上のために第1フェーズの終了間近に治験実施計画書が改訂され、1999年(平成11年)12月10日以降は、その当時に被験治療をしていた全ての患者に対して葉酸及びビタミンB₁₂が投与されるようになった(甲21～23, 133, 弁論の全趣旨)。

なお、本件臨床試験では、43名の患者がビタミン投与あり、21名が投与なしとされているが、後者については、当初はビタミン投与を受けなかったが、1999年(平成11年)12月10日以降にビタミン投与を受けた患者も含まれている(甲21, 22)。

(ウ) 本件臨床試験の主要目的は、MTAの投与を受けた悪性胸膜中皮腫患者の腫瘍奏効率(応答率)を明らかにすることであり、副次的目的として、悪性胸膜中皮腫患者に対して21日ごとに投与したMTAの毒性について定量的及び定性的な特性解析を行うことが含まれていた(甲22)。

(エ) 本件臨床試験で1999年(平成11年)12月10日以降に実施された、葉酸及びビタミンB₁₂を補充するMTA療法は、以下のとおりのものであった(甲21, 22)。

- ・全登録患者に対して、21日を1コースとして1日目に10分間の静脈内注入によりMTA 500 mg/m²が投与された。

- ・発疹の一次予防のために、本件臨床試験に登録された全患者に対して、各回のMTA投与の前日、当日及び翌日に、デキサメタゾン4 mg(又はデキサメタゾン4 mg等量のコルチコステロイド)が1日2回経口投与された。

・MTA初回投与の約1～2週前から葉酸350 μ g～1000 μ gの連日経口投与が開始され、患者へのMTA投与中止から1～2週間まで継続された。

・MTA初回投与の約1～2週前にビタミンB₁₂注射薬1000 μ gが筋肉内投与され、約9週ごとに継続して投与された。

(ウ) 本件臨床試験に際し、治験担当医師は、受領した全ての情報及び本件臨床試験の実施中に医師自身が得た知識に関して、臨床試験の終了後、少なくとも10年間秘密保持義務を負っており、法令等が患者等に対して情報を共有することを要求しているなどの場合でない限り、契約書に規定された以外の目的のために情報を使用してはならないとされていた上、治験担当医師は他の個人又は団体からデータの開示を求められた場合、それを直ちに会社に通知することとされていた（甲134、弁論の全趣旨）。

イ 臨床試験に関する規制について

(ア) 医薬品の開発は、一般に、マウスやラットなどの動物を用いた非臨床試験で医薬品の候補となる新規物質の有効性と安全性を確認した後、ヒトを対象とした第I相から第III相の臨床試験を行い、有効性、安全性、品質などを確認し、医薬品規制当局に対して製造承認申請をするという段階を経て行われる（甲54、弁論の全趣旨）。

(イ) 臨床試験については、GCP（good clinical practice）といわれる規準が定められているところ、1990年（平成2年）に、日本、米国及びヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体6社により発足した医薬品規制調和国際会議（ICH）は、1996年（平成8年）6月に「ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R1)」（ICH-GCPガイドライン）というGCPに関するガイドラインの最終案を策定して、日本、米国及び欧州の各医薬品規制当局に同ガイドラインを承認するよう勧告し、日本ではそれに応じ、平成9年3月27日にICH-GCPガイドラインに沿った内容の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が公布され、同年4月1日から施行された（甲36、

甲36の1，甲37，54，弁論の全趣旨)。

本件臨床試験についても上記ICH-GCPガイドラインに沿って行われたものである(甲134，弁論の全趣旨)。

(ウ) ICH-GCPガイドラインには，以下の規定がある(甲36，弁論の全趣旨)。

2.3 治験に参加する被験者の権利，安全及び健康は，最も重要な考慮すべき事柄であって，科学面や社会面の利益に対して優先すべきものである。

4.8.2 患者に提供される書面同意書式及びその他の書面情報は，患者の同意に関連する可能性のある重要な新情報が利用可能になるごとに改訂される。・・・患者やその法的に許容される代理人は，治験への参加継続についての患者の意志に係る可能性のある新情報が利用可能になった場合には適時に知らされることとする。この情報についてのコミュニケーションは書面化される。

4.8.6 書面同意書式を含む，治験についての口頭又は書面情報に用いられる文体は，できるだけ専門用語を使わず，被験者，被験者の法的に許容できる代理人及び公平な立会人に理解可能なものであるべきである。

4.8.7 インフォームドコンセントの取得が可能となる前に，治験実施者又は治験実写者から指示された者は，被験者又は被験者の法的に許容できる代理人に，治験の詳細について質問をするための及び治験に参加するかどうかを決定するための十分な時間と機会を与えるべきである。治験についての質問に対しては全て，被験者又は被験者の法的に許容できる代理人が満足するまで，答えられるべきである。

4.8.10 患者に提供されるインフォームドコンセントの議論及び同意書面の書式並びにその他の書面情報は以下の説明を含むこととする：

- (a) 治験は研究に伴うものであること
- (b) 治験の目的
- (c) 治験における処置の内容及び各処置についての無作為化割付けの確率
- (d) 全ての侵襲的手順を含む治験の手順

・・・

(h) 合理的に期待できる利益。患者に臨床上の利益がないと考えられる場合にはその旨を患者に知らせる。

5. 1 2. 1 治験薬の情報

スポンサーは、治験を計画する際には、当該投与量・当該投与経路・当該投与期間・当該試験対照群によるヒトへの暴露をサポートするに十分な、安全性と有効性に関する非臨床及び／又は臨床試験データが、利用可能な状態にあることを保証する。

(2) 判断

ア 前記(1)に基づいて判断するに、前記(1)ア(イ)～(エ)のとおり、本件臨床試験は、抗がん剤としてのMTAについて行われたものであり、本件臨床試験中で用いられた葉酸及びビタミンB₁₂を投与するMTA療法におけるMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の投与量、投与の時期、投与経路は、本件発明1～17のそれに含まれるものであると認められる。

イ 前記(1)イ(イ)のとおり、本件臨床試験はICH-GCPガイドラインに沿って実施されたものであるところ、前記(1)イ(ウ)のとおり、ICH-GCPガイドライン4.8.10は、インフォームドコンセントの同意書面等に「治験の目的」、「治験における処置の内容」、「治験の手順」、「合理的に期待できる利益」について記載すべきと規定している。ICH-GCPガイドラインの上記規定からすると、本件臨床試験においてビタミン補充を受けた患者に対し、投与する抗がん剤がMTAであり、それと併用投与されるのが葉酸及びビタミンB₁₂であるという程度の情報については情報提供があったとは推認できるものの、同意書面等に記載されるべき「治験の目的」、「治験における処置の内容」、「治験の手順」、「合理的に期待できる利益」が具体的にどのようなものを指し、どこまでの情報を開示すべきであるのかについて、ICH-GCPガイドラインには明示的な定めがないし、本件臨床試験が実施されていた諸外国で、当時、どのような法令や実務があったのかについては本件証拠上明らかではない。そうすると、上記のような開示されたと合理的に推

認される情報から更に進んでMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持を特徴とすること」までもがインフォームドコンセントの同意書面等に記載されていたと認めることはできない。

また、ICH-GCPガイドライン4.8.7は、治験担当医師は、患者の同意を得るに当たって、患者やその法的に許容される代理人（以下、併せて「患者ら」という。）が、満足するまで患者らからの質問に回答しなければならない旨規定しているものの、「患者らが満足するまで質問に回答しなければならない」という規定は抽象的なものであって、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持を特徴とすること」といった情報を含む全ての情報が患者らの求めに応じて治験担当医師から患者らに対して提供される体制が構築されていたなどそれらの情報が提供される状況にあったとまで本件証拠上認めることはできず、ましてや、実際にそれらの情報が患者らの求めに応じて治験担当医師から提供されたと認めることはできない。

その他、本件臨床試験において、患者らが本件発明の内容を知ったとか、知り得る状態にあったというべき事実は認められない。

したがって、本件臨床試験において、本件発明が「公然知られた」とか「公然実施された」と認めることはできない。

ウ 原告は、①ICH-GCPガイドラインやAの宣誓供述書（甲23）、国立がん研究センターの臨床試験の同意書面（甲38）及びB教授の意見書（甲56）からすると、本件臨床試験において、MTA、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量、投与の時期、投与経路に関する情報が患者に提供され又は提供され得る状況にあったと主張する。

しかし、ICH-GCPガイドラインから直ちに本件発明が公然知られた発明又は公然実施された発明と認定できないことは、上記イで検討したとおりである。

Aの宣誓供述書（甲23）については、患者に本件臨床試験の詳細について説明

した、ビタミンB₁₂と葉酸を投与することやそれがMTAの毒性を軽減するためのものであることを説明した旨の記載があるものの、本件臨床試験に関与したCが、Aが担当した患者の中にビタミン投与を受けた患者がいなかった旨を宣誓供述書(甲133)で述べていることからすると、Aの宣誓供述書のビタミンB₁₂と葉酸を投与することやそれがMTAの毒性を軽減するためのものであることを説明した旨の上記記載は、自己が真実体験したことを述べたものであるとは認められず、信用することができないし、また、同宣誓供述書は、どのような情報が患者らに提供され又は提供され得たのかを具体的に述べているものとはいえないから、同宣誓供述書からMTA、葉酸及びビタミンB₁₂の具体的な投与量、投与の時期、投与経路といった情報や「MTAの毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持を特徴とすること」が患者らに伝えられていたとか患者らの求めに応じて伝え得る状況になっていたと認めることはできない。

国立がん研究センターで使用されている同意書面(甲38)については、現在の日本における実務を明らかにするものにすぎず、そこから本件臨床試験が実施された当時、本件臨床試験が実施された諸外国でICH-GCPガイドラインを受けて具体的にどのような取扱いがされていたのかを具体的に推知できるとはいえず、B教授の意見書についても同様である。

したがって、原告の上記主張は採用することができず、前記イの認定は左右されない。

エ 以上からすると、その余の点について判断するまでもなく、原告が主張する取消事由2は理由がない。

第5 結論

よって、原告の請求は理由がないからこれを棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第2部

裁判長裁判官

森 義 之

裁判官

眞 鍋 美 穂 子

裁判官

熊 谷 大 輔

(令和元年11月29日付け更正決定により、上記判決の25頁18行目の表記を一部更正)