

「化学物質の結晶性形態発明」無効審決不成立審決取消請求事件：知財高裁平成 23(行ケ)10445・平成 24 年 12 月 5 日(4 部)判決<認容/審決取消>

【キーワード】

特許法 29 条 2 項 (容易想到性の判断), 同法 36 条 4 項 (実施可能要件の判断)

【主 文】

- 1 特許庁が無効 2010-800235 号事件について平成 23 年 11 月 22 日にした審決を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。
- 3 この判決に対する上告及び上告受理の申立てのための付加期間を 30 日と定める。

【事案の概要】

本件は、原告(サンド株式会社)が、後記 1 のとおりの手続において、被告(ワーナーランバートカンパニーリミテッドライアビリティカンパニー)の後記 2 の本件発明に係る特許に対する原告の特許無効審判の請求について、特許庁が同請求は成り立たないとした別紙審決書(写し)の本件審決(その理由の要旨は後記 3 のとおり)には、後記 4 のとおりの取消事由があると主張して、その取消しを求める事案である。

1 特許庁における手続の経緯

- (1) 被告は、平成 8 年 7 月 8 日、発明の名称を「結晶性の〔R-(R*, R*)〕-2-(4-フルオロフェニル)- β , δ -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩(アトルバスタチン)」とする特許出願(特願平 9-506710 号。パリ条約による優先日:平成 7 年 7 月 17 日(米国))をし、平成 14 年 4 月 12 日、設定の登録(特許第 3296564 号。請求項の数 6)を受けた。以下、この特許を「本件特許」といい、本件特許に係る明細書(甲 41)を、図面を含め、「本件明細書」という。
- (2) 原告は、平成 22 年 12 月 17 日、本件特許の請求項 1 及び 2 に係る発明について、特許無効審判を請求し、無効 2010-800235 号事件として係属した。
- (3) 特許庁は、平成 23 年 11 月 22 日、「本件審判の請求は、成り立たない。」旨の本件審決をし、同年 12 月 1 日、その謄本が原告に送達された。

2 特許請求の範囲の記載

本件特許の特許請求の範囲の請求項 1 及び 2 に記載の発明(以下、それぞれ「本件発明 1」「本件発明 2」といい、また、これらを総称して、「本件発明」という。)は、別紙特許請求の範囲の記載のとおりである。

3 本件審決の理由の要旨

(1) 本件審決の理由は、要するに、①本件明細書の発明の詳細な説明の記載は、いわゆる実施可能要件（平成8年6月12日法律第68号による改正前の特許法36条4項）に違反するものではなく、②本件発明は、後記の引用例に記載された発明及び技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものということとはできない、というものである。

引用例：特開平3-58967号公報（甲1）

(2) 本件審決が認定した引用例に記載された発明（以下「引用発明」という。）並びに本件発明と引用発明との一致点及び相違点は、次のとおりである。

ア 引用発明：[R- (R*, R*)] - 2 - (4-フルオロフェニル) - β , δ -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩化合物

イ 一致点：本件発明及び引用発明がアトルバスタチンである点

ウ 相違点：本件発明は、それぞれ、結晶形態を特定するためのX線粉末回折パターン（本件発明1）や¹³C核磁気共鳴スペクトル（本件発明2）で特定される結晶性形態Iのアトルバスタチン水和物であるのに対し、引用発明のアトルバスタチンはそのような特定がない点

4 取消事由

(1) 実施可能要件に係る判断の誤り（取消事由1）

(2) 本件発明の容易想到性に係る判断の誤り（取消事由2）

ア 引用発明の認定の誤り

イ 相違点に係る判断の誤り

【判断】

1 本件発明について

本件発明の特許請求の範囲は、前記第2の2に記載のとおりであるところ、本件明細書（甲41）には、おおむね次の記載がある。

(1) 発明の背景

本件発明は、医薬として有用である新規な結晶性形態の化学名[R- (R*, R*)] - 2 - (4-フルオロフェニル) - β , δ -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩によって知られているアトルバスタチンに関する発明である。

アトルバスタチンは、血中脂質性低下剤及び血中コレステロール低下剤として有用である。

アトルバスタチンは、例えば経口的投与のための錠剤、カプセル、ロゼンジ、粉末などに有利に処方することを可能とするため、そのカルシウム塩として製造される。厳密な製剤上の必要条件及び規格を満足する処方を可能とするためには、純粋かつ結晶性の形態のアトルバスタチンを製造することが必要である

ところ、その製造方法は、大規模な生産に耐えられる方法であることが求められる。さらに、生成物は、容易に濾過、乾燥することができる形態にあり、経済的な観点からすると、特別な貯蔵条件を必要とすることなしに長期間安定であることが望ましい。

従来、大規模な生産には適さない濾過及び乾燥特性を有し、熱、光、酸素及び湿気から保護しなければならない無定形のアトルバスタチンが存在していた。

本件発明は、結晶性の形態で製造することができるアトルバスタチン、すなわち、結晶性形態 I、II 及び IV と称される新規な結晶性形態のアトルバスタチンを提供するものである。結晶性形態 I は、従来の無定形の生成物よりも小さい粒子及びより一様な大きさの分布からなり、より有利な濾過及び乾燥特性を示すのみならず、無定形の生成物よりも純粋で、より安定性を有するものである。

(2) 発明の要約

ア 本件発明 1 は、CuK α 放射線を使用して 2 分の粉砕後に測定した、 2θ 、 d 一面間隔、及び $> 20\%$ の強度の相対強度によって表示された特定の 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に関する発明である。

イ 本件発明 2 は、化学シフトを 100 万部当たりの部数で表示した特定の固体状態の ^{13}C 核磁気共鳴スペクトルを特徴とする結晶性形態 I のアトルバスタチン水和物に関する発明である。

(3) 発明の詳細な説明

ア 本件発明の結晶性形態 I は、無水の形態及び水和形態で存在することができる。一般に、水和形態は、非水和形態と均等であり、本件発明の技術的範囲に含まれる。結晶性形態 I は、水約 1 ないし 8 モルを含有するが、水 3 モルを含有するのが好ましい。

本件発明は、結晶性形態 I を溶剤中の溶液から結晶化させることからなる製法を提供する。結晶性形態 I が形成される正確な条件は、経験的に決定することができるところ、実施可能な多数の方法が存在する。例えば、以下の (ア) ないし (ウ) の方法 1 ないし 3 がある。

(ア) 方法 1

結晶性形態 I を製造するための出発物質がナトリウム塩の溶液である場合、1 つの好ましい製法は、約 $5\text{ v/v}\%$ 以上のメタノール（好ましくは約 $5\sim 33\text{ v/v}\%$ 、特に好ましくは約 $10\sim 15\text{ v/v}\%$ ）を含有する水中のナトリウム塩の溶液を、約 70°C までの高い温度（例えば約 $45\sim 60^\circ\text{C}$ 、特に好ましくは約 $47\sim 52^\circ\text{C}$ ）で、酢酸カルシウムの水溶液で処理する方法である。

一般に、アトルバスタチンのナトリウム塩 2 モルに対して酢酸カルシウム 1 モルを使用することが好ましい。これらの条件下において、カルシウム塩形成及び結晶化は、上記の高い温度の範囲内で実施しなければならない。出発溶液に、少量（約 $7\text{ w/w}\%$ ）のメチル第 3 ブチルエーテルを含有させる

とよい。結晶性形態 I を一貫して製造するために、結晶性形態 I の「種子 (seeds)」を結晶化溶液に加えるのが望ましい。

(イ) 方法 2

出発物質が無定形のアトルバスタチン又は無定形及び結晶性形態 I の組合せである場合、結晶性形態 I は、必要な形態への変換が完了するまで、約 40 v / v % まで (例えば約 0 ~ 20 v / v %, 特に好ましくは約 5 ~ 15 v / v %) の補助溶剤 (メタノール等) を含有する水中に固体を懸濁し、濾過することにより製造する。結晶性形態 I への完全な変換を確保するために、結晶性形態 I の種子を懸濁液に添加することが望ましい。

(ウ) 方法 3

方法 2 の代わりに、主として無定形のアトルバスタチンからなる水湿潤ケーキを、有意な量の結晶性形態 I が存在するまで、高い温度 (約 75 °C まで。特に好ましくは約 65 ~ 70 °C の温度) で加熱し、それによって無定形 / 懸濁液形態 I の混合物をスラリー化することができる。

イ 結晶性形態 I は、無定形のアトルバスタチンよりも著しく容易に単離し、冷却後、結晶化媒質から濾過し、洗浄し、乾燥することができる。例えば、結晶性形態 I のスラリー 50 ml の濾過は、10 秒以内に完了した。無定形のアトルバスタチンでは、濾過するのに 1 時間以上を必要とした。

ウ 本件発明の化合物は、広範囲の種々な経口的及び非経口的投与形態で製剤化し、投与することができる。

エ 実施例 1

(ア) 方法 A

(2R-トランス) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (1-メチルエチル) - N, 4-ジフェニル - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド (アトルバスタチンラクトン) 75 kg, メチル第 3 ブチルエーテル 308 kg, メタノール 190 l の混合物を、48 ないし 58 °C で水酸化ナトリウムの水溶液 (950 l 中 5.72 kg) と 40 ないし 60 分反応させて開環したナトリウム塩を形成させる。25 ないし 35 °C に冷却後、有機層を捨て、水性層を再びメチル第 3 ブチルエーテル 230 kg で抽出する。有機層を捨てた後、ナトリウム塩のメチル第 3 ブチルエーテル飽和水溶液を、47 ないし 52 °C に加熱する。この溶液に、水 410 l に溶解した酢酸カルシウム半水和物の溶液 11.94 kg を、少なくとも 30 分におたって加える。酢酸カルシウム溶液の添加直後、結晶性形態 I のスラリー (水 11 l 及びメタノール 5 l 中 1.1 kg) を種子として混合物に加える。

混合物を少なくとも 10 分、51 ないし 57 °C に加熱した後、15 ないし 40 °C に冷却する。混合物を濾過し、水 300 l 及びメタノール 150 l の溶液で洗浄し、さらに水 450 l で洗浄する。固体を、真空下 60 ないし 70 °C で 3 ないし 4 日間乾燥して、72.2 kg の結晶性形態 I を得た。

(イ) 方法 B

無定形のアトルバスタチン 9 g 及び結晶性形態 I 1 g を、水 170 ml 及びメタノール 30 ml の混合物中において約 40℃ で 17 時間攪拌する。混合物を濾過し、水ですすぎ、減圧下 70℃ で乾燥し、9.7 g の結晶性形態 I を得た。

2 取消事由 1 (実施可能要件に係る判断の誤り) について

(1) 特許制度は、発明を公開する代償として、一定期間発明者に当該発明の実施につき独占的な権利を付与するものであるから、明細書には、当該発明の技術的内容を一般に開示する内容を記載しなければならない。平成 8 年 6 月 12 日法律第 68 号による改正前の特許法 36 条 4 項が実施可能要件を定める趣旨は、明細書の発明の詳細な説明に、当業者がその実施をすることができる程度に発明の構成等が記載されていない場合には、発明が公開されていないことに帰し、発明者に対して特許法の規定する独占的な権利を付与する前提を欠くことになるからであると解される。

そして、物の発明における発明の実施とは、その物の生産、使用等をする行為をいうから(特許法 2 条 3 項 1 号)、物の発明について上記の実施可能要件を充足するためには、明細書にその物を製造する方法についての具体的な記載が必要であるが、そのような記載がなくても、明細書及び図面の記載並びに出願当時の技術常識に基づき、当業者がその物を製造することができるのであれば、上記の実施可能要件を満たすといえることができる。

(2) 本件審決は、本件明細書の方法 2 の実施可能性についてのみ検討した上で、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は、実施可能要件を充足するものとする。

そこで検討するに、方法 2 は、前記 1 (3) ア(イ)のとおり、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ごく一般的な結晶化方法であるもの、補助溶剤としてメタノール等を例示し、その含有率が特に好ましくは約 5 ないし 15 v/v % であることを特定するのみであり、結晶化に対して一般的に影響を及ぼす pH、スラリー濃度、温度、その他の添加物などの諸因子について具体的な特定を欠くものであるから、これらの諸因子の設定状況によっては、本件明細書において概括的に記載されている方法 2 に含まれる方法であっても、結晶性形態 I が得られない場合があるものと解される。

そうだとすると、結晶化に対して特に強く影響を及ぼす pH やスラリー濃度を含め、温度、その他の添加物などの諸因子が一切特定されていない方法 2 の記載をもってしては、本件明細書及び図面の記載並びに出願当時の技術常識を併せ考慮しても、当業者が過度な負担なしに具体的な条件を決定し、結晶性形態 I を得ることができるものという事はできない。

(3) この点に関し、被告は、①当業者であれば、攪拌により懸濁状態を維持するのに適した程度のスラリー濃度を採用することに何ら困難はなく、本件実験における懸濁物中の約 15% の試料量も常識的な選択である、②方法 2 において、補助溶剤を使用しないこと自体は、本件明細書に記載された範囲内であるし、好ましい条件であるメタノール濃度 (5~15%) において、より短時

間で確実に結晶性形態 I が得られることも確認されている、③方法 2 において、攪拌温度は明示的に特定されていないが、温度の規定がなければ、室温付近で行うのが技術常識である、④本件明細書の実施例では、種晶を加えても 17 時間の攪拌が必要であったから、種晶を加えない場合、その数倍程度の時間が必要であると予測することは合理的であるなどと主張する。

しかしながら、スラリー濃度は、結晶化の実現に関する重要な因子である以上、物の発明において、当該物の製造方法を開示するに当たり、具体的に記載される必要がある事項というべきところ、方法 2 については、補助溶剤の種類と好ましい濃度程度しか記載されていないのであるから、当該記載から、結晶性形態 I が得られるスラリー濃度（例えば、本件実験の設定である試料約 10 g、溶媒 56 ml）を当業者が見いだすことは困難であるというほかない。

しかも、方法 2 において具体的な条件として記載されている補助溶剤の種類と好ましい濃度についても、被告の依頼により行われた本件実験（甲 16）においては、補助溶剤を用いずに実験が行われているものである。確かに、方法 2 において、補助溶剤を用いなくてもよいとされていることは、被告が主張するとおりであるが、好ましい条件であるメタノール濃度において、より短時間で確実に結晶性形態 I が得られることが確認されているのであれば、方法 2 が具体的に開示した好ましい条件に基づくことなく、本件実験が行われたことは不合理であるというほかない。

さらに、本件審決は、方法 2 に対応する前記 1 (3) エ(イ)の方法 B において、攪拌温度が約 40℃とされていることから、方法 2 においても、室温又はその前後において行われたものと理解されるとするが、約 40℃という温度について、これを「室温又はその前後」と理解することは困難である。本件実験においても、室温とのみ記載され、具体的な攪拌温度が明示されていないから、当業者が、攪拌の要否すら特定していない本件明細書の方法 2に係る記載をもって、そのほかの諸因子との相関関係において決定されるべき最適な攪拌温度を過度の負担なしに設定することができるものということとはできない。

加えて、結晶化に要する攪拌時間は、pH、スラリー濃度、温度、その他の添加物などの諸因子によって異なるものであるから、本件明細書に特定の条件下における攪拌時間が開示されていたとしても、当業者が方法 2 における攪拌時間を合理的に予測することができるまでということとはできない。

したがって、被告の主張はいずれも採用できない。

(4) 以上のとおり、本件明細書における方法 2 に係る記載は、結晶性形態 I を得るための諸因子の設定について当業者に過度の負担を強いるものというべきであって、実施可能要件を満たすものということとはできない。

もっとも、本件明細書には、本件審決が判断した方法 2 のほかにも、方法 1 及び 3 として、結晶性形態 I の具体的な製造方法が開示されているところ、本件審決は、本件明細書の方法 2 について検討するのみで、本件明細書のその余の記載により実施可能要件を充足するか否かについて審理を尽くしていないものというほかない。

よって、実施可能要件について更に審理を尽くさせるために、本件審決を取り消すのが相当である。

3 取消事由2（本件発明の容易想到性に係る判断の誤り）について

(1) 引用発明の認定の誤りについて

ア 引用例の記載

引用例（甲1）には、おおむね次の記載がある。

(ア) 特許請求の範囲

a 請求項1

[R-(R*, R*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸又は(2R-トランス)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-N, 4-ジフェニル-1-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドおよびその薬学的に許容し得る

b 請求項2

[R-(R*, R*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸である請求項1記載の化合物

c 請求項6

請求項2記載の化合物のヘミカルシウム塩

(イ) 発明の詳細な説明

a コレステロール生合成の抑制剤として、トランス-(±)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-N, 4-ジフェニル-1-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドがある。

本発明は、トランス-5-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-N, 4-ジフェニル-1-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの開環した酸のR型の対掌体、すなわち、[R-(R*, R*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸がコレステロール生合成について驚くべき抑制をもたらすことを見いだしたものである。

本発明の最も好ましい態様は、[R-(R*, R*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸、ヘミカルシウム塩である。

b 実施例10 ナトリウム塩及び（又は）ラクトンからのカルシウム塩

ラクトン1モル(540.6g)をメタノール5ℓ中に溶解した後、水1ℓを加える。攪拌下に1当量の水酸化ナトリウムを加え、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により追跡すると、ラクトン及びジオール酸のメチルエステル2%以下が残留している。

加水分解の完了と同時に水10ℓを加え、酢酸エチル/ヘキサンの1:1混合物で少なくとも2回洗浄する。各洗浄液はそれぞれ酢酸エチル/ヘキサン10ℓを含有すべきである。ナトリウム塩が純粋である場合、メタノール15ℓを加える。不純であるか、又は着色物を含有する場合、G-60木炭(100g)を加え、2時間攪拌し、スーパーセル上でろ過後、メタノール15ℓで洗浄する。反応混合物について重量/容量%をHPLCにより算定して溶液中における塩の正確な量を測定する。

1当量又は僅かに過剰の塩化カルシウムを水20ℓ中に溶解する。反応混合物及び塩化カルシウム溶液の両方を60℃に加熱する。激しい振とう下に塩化カルシウム溶液を徐々に加える。添加終了後、徐々に15℃に冷却し、ろ過する。フィルターケーキを水5ℓで洗浄し、真空オーブン中50℃で乾燥する。さらに、酢酸エチル4ℓ中に溶解(50℃)し、スーパーセル上でろ過後、酢酸エチル1ℓで洗浄し、50℃rxn溶液にヘキサン3ℓを仕込むことにより、再結晶を行うことができる。

イ 本件審決の引用発明の認定の当否

本件審決における引用発明の認定のうち、本件審決が、引用例の実施例10における「再結晶」の用語は「再沈殿」又は「再析出」の誤用であり、引用例に記載された発明において、アトルバスタチンの結晶が得られていないと認定した点を除くその余の認定については、当事者間に争いが無い。

(ア) 引用例(甲1)は、 $[R-(R^*, R^*)]_{-2}-(4\text{-フルオロフェニル})_{-\beta}, \delta\text{-ジヒドロキシ}-5-(1\text{-メチルエチル})_{-3}\text{-フェニル}-4-[(\text{フェニルアミノ})\text{カルボニル}]_{-1}\text{H-ピロール}-1\text{-ヘプタン酸}$ 、そのラクトン体及びその塩に関する公開特許公報であって、上記各物質のラセミ体分割による製造、キラル合成による製造及びラクトン体の加水分解などについて、実施例1ないし11として、具体的な実験手順及びデータ等を開示するものである。引用例において、最も望ましい態様のヘミカルシウム塩として、アトルバスタチンが指摘されており、その製造方法が実施例10に記載されている。

前記ア(イ)bの実施例10の記載において、ラクトンを用いて種々の作業工程を経た後に得られた反応混合物及び塩化カルシウム溶液について、さらに複数の作業工程を加え、50℃rxn溶液にヘキサンを仕込むことにより、「再結晶」を行うことができるとされているが、実施例10の各作業工程及び各工程により得られた産物によれば、実施例10における「再結晶」とは、化学用語に関する辞典(甲48)に記載されている通常の意味である「不純物を含んだ結晶性物質を適当な溶媒に溶かし、他の溶媒の添加や共通イオン効果などを利用して、不純物が析出しないように再び結晶させて、結晶の純

度を上げたり、結晶形をそろえる操作」を意味するものと解され、特段それを疑うべき事情は見当たらない。

すなわち、引用例の他の実施例でも、具体的な実験手順が記載されており、固体物質を意味する技術用語として、「結晶」「結晶性生成物」「粗製物質」「残留物」「反応混合物」「粗製生成物」「泡状物」「純粋物質」「白色固形物」等の用語が用いられている。このうち、実施例1において、「再結晶」という用語が用いられているが、同実施例では、初期反応で得られた物質を「反応混合物」、粗製の段階の生成物を「淡茶色の結晶性生成物」と記載し、それを「再結晶」して生成物1Bを、さらに「再結晶」して生成物1Cを得た上で、生成物1Bと1Cとを合一した後、「再結晶」して生成物1Fを得るものとされているが、生成物1Fの融点が狭い温度範囲（229～230℃）であると記載されていることからすると、生成物1Fは、「結晶」であるといえることができる。

したがって、実施例1においても、「再結晶」という用語は技術的に正確に用いられているものといえるべきである。その他の実施例についても同様である。

(イ) この点について、被告は、①結晶を得たことに係る発明について特許出願する際、「結晶」と記載したとしても、その裏付けとなるデータが存在しなければ、客観的に見て結晶の開示があるということとはできない、②本件審決が指摘した甲23文献と同様に、引用例における「再結晶」とは、「再沈殿」又は「再析出」の誤用である、③原告による引用例の実施例10の追試によっては、結晶が得られたものと評価することはできないなどと主張する。

しかしながら、前記のとおり、引用例における「再結晶」を含め、技術用語の誤用を認めることができない以上、各種文献において、結晶に関するデータが記載されることがあったり、「再結晶」の用語について誤用する例が見られたとしても、前記認定を妨げるものではないといえるべきである。

また、引用例の実施例10における「再結晶」の用語が誤用であると認めることができない以上、引用例に記載された発明において結晶が生じていることを認定するに当たり、追試が必要となるものでもない。

したがって、被告の主張はいずれも採用できない。

(ウ) 以上によれば、引用例における「再結晶」の用語が、「再沈殿」又は「再析出」の誤用であると認めることはできず、引用例に記載された発明において得られたアトルバスタチンが結晶形態であると認定しなかった本件審決の認定は誤りである。

ウ 一致点及び相違点について

前記イのとおり、引用例に記載された発明は結晶形態のアトルバスタチンであるといえるべきであるから、本件発明と引用例に記載された発明の一致点及び相違点は、以下のとおりとなる。

(ア) 一致点：本件発明及び引用例に記載された発明が結晶形態のアトルバ

スタチンである点

(イ) 相違点：本件発明は、それぞれ、結晶形態を特定するためのX線粉末回折パターン（本件発明1）や¹³C核磁気共鳴スペクトル（本件発明2）で特定される結晶性形態Iのアトルバスタチン水和物であるのに対し、引用例に記載された発明のアトルバスタチンは、結晶形態を有するものの、そのような特定がない点（以下「本件相違点」という。）

(2) 相違点に係る判断の誤りについて

ア 結晶を得ることの動機付けについて

(ア) 特開平6-192228号公報（甲6）は、結晶性（R）-（-）-2-シクロヘプチル-N-メチルスルフォニル-[4-（2-キノリニルメトキシ）-フェニル]-アセトアミドに係る文献であるところ、同文献には、非結晶状態のアセトアミドは、固形製薬の製造において重大な欠点を有しており、結晶性のアセトアミドは、非結晶状態のアセトアミドと比較して、物理的安定性に優れている旨が記載されている。

(イ) 特開平7-53581号公報（甲7。平成7年2月28日公開）は、結晶質L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩の製造法に係る文献であるところ、同文献には、非晶質のL-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩は、保存時において吸湿しやすく、実用面で支障が生じやすいため、安定な結晶質のL-アスコルビン酸-2-リン酸エステルマグネシウム塩が望ましい旨が記載されている。

(ウ) 特開昭57-91983号公報（甲8）は、ラニチジン、その製造方法及びそれを含む医薬組成物に係る文献であるところ、同文献には、製薬上の要件や規格に合致するために、できる限り純粋かつ高度に結晶性の状態でラニチジンを製造する必要がある旨が記載されている。

(エ) 医薬に関するそのほかの文献（甲9～11, 79, 92～95）においても、結晶性の形態が安定性に優れている旨が記載されている。

(オ) 以上によると、本件優先日当時、一般に、医薬化合物については、安定性、純度、扱いやすさ等の観点において結晶性の物質が優れていることから、非結晶性の物質を結晶化することについては強い動機付けがあり、結晶化条件を検討したり、結晶多形を調べることは、当業者がごく普通に行うことであるものと認められる。

そして、前記(1)のとおり、引用例には、アトルバスタチンを結晶化したことが記載されているから、引用例に開示されたアトルバスタチンの結晶について、当業者が結晶化条件を検討したり、得られた結晶について分析することには、十分な動機付けを認めることができる。

この点について、被告は、結晶を取得しようとする一般的な意味での動機付けは、具体的な結晶多形に係る発明に想到するための動機付けとは異なるのであって、およそ医薬において結晶の使用が好ましいことに基づいて動機付けを判断すると、結晶多形に係る特許は成立する余地はないと主張する。

しかしながら、結晶を取得しようとする動機付けに基づいて結晶化条件を

検討し、結晶多形を調査することにより、具体的な結晶多形に想到し得るものであるから、具体的な結晶多形を想定した動機付けまでもが常に必要となるものではない。

したがって、被告の主張は採用できない。

イ 水を含む系による再結晶化の示唆について

(ア) 医薬品固体を得るための手法に係る総説的な文献（甲 65。なお、同文献は、本件優先日（平成 7 年 7 月 17 日）と同月に発行された刊行物であるが、医薬品に関する総説的な文献であり、本件優先日当時の技術常識を把握する証拠として、採用することができるものというべきである。）には、医薬品製造の各段階又は原薬や製剤の貯蔵の際、原薬の多形及び水和物が用いられる可能性があるから、これらの形態の存在について、原薬を調べるのが得策であること、水和物形成の機会を最大化するために溶媒－水混合物を含むべきであること、ごく少数の例外はあるが、市販された結晶性薬物製品に含有される構造的溶媒は水であることが記載されている。

(イ) 医薬化合物の水和物に関する総説的な文献（甲 76。平成 7 年 1 月発行）には、製造開発の間に、物理的、化学的な安定性、バイオアベイラビリティ及び加工に影響する相転移の問題を回避できるように、医薬水和物を特徴づけることの重要性が強調されており、その結果、剤形の開発の間において、検討中の固体が水和物を形成するか否かを調べ、もしそうであれば、薬物の異なる疑似多形が熱力学的に安定である温度及び水分活性の条件を決定することが必須であること、種々の極性を持つ溶媒から結晶化することにより、物質が溶媒和物として存在するか否かを検証することができること、溶媒の極性を変化させる代わりに、水と適当な有機溶媒との混合物を用いて、溶媒媒体の水分活性を変化させることができることが記載されている。

(ウ) 医薬に関するそのほかの文献（甲 77～86）においても、水に溶解し難い物質を含む種々の医薬化合物が水を含む溶媒への懸濁等を経て水和物として結晶化されたことが記載されている。

(エ) 以上によると、本件優先日前から、医薬化合物の結晶として水和物結晶が望まれており、非結晶の物質について、水を含む系から水和物として結晶させることを試みることは、当業者にとって通常なし得ることであるというべきである。

したがって、引用例に開示されたアトルバスタチンの結晶について、水を含む溶媒を用いた水和物として結晶を得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るというべきである。

また、結晶性形態 I を得るために本件明細書が開示した方法（前記 1 (3) ア）は、水性溶媒中での懸濁物ないし湿潤ケーキを養生するというものであって、当業者が通常採用しないような手法を用いているものではなく、特殊な条件設定が必要であるというものでもないから、本件発明に係る結晶性形態 I は、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤で得られた結果物である水和物結晶にすぎないものというべきである。

この点について、被告は、水を含む系による再結晶化の事例が存在するとしても、本件発明の特定の結晶形態を取得することが直ちに容易になるわけではないなどと主張する。

しかしながら、本件明細書が開示した方法は、実施可能要件を充足するか否かはともかくとして、特殊な手法であるとはいえない以上、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤内において当該方法と同様の方法を試み、結晶性形態Ⅰを得ることができるものというべきである。

したがって、被告の主張は採用できない。

ウ 本件発明の効果について

(ア) 濾過性及び乾燥性について

化学物質の結晶、特に結晶多形の研究の重要性を指摘する文献（甲62。平成元年8月発行）には、一般に、単離、精製、乾燥及びバッチプロセスにおいて、結晶性製品は、取扱や製剤が最も容易であることが記載されている。

したがって、一般に、結晶は、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、本件優先日前から当業者に周知であったといえることができる。

前記1(3)イのとおり、本件明細書には、結晶性形態Ⅰのスラリー50mlの濾過は10秒以内に完了したが、無定形のアトルバスタチンの場合、1時間以上が必要であった旨が記載されているところ、結晶スラリーの濾過性は、含まれる結晶の形態のみならず、大きさ（粒度）やその分布にも依存することは明らかであって、本件明細書の上記記載から、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であるとまで認めることはできない。

この点について、被告は、結晶性形態Ⅰは、粒径のそろった小さな結晶粒として得られるという特徴から、当業者はバイオアベイラビリティに優れるであろうことを理解することが可能であるなどと主張する。

しかしながら、必要に応じて結晶の粒度をそろえることは当業者がごく普通に行うことであるし、本件明細書において、アトルバスタチンを結晶性形態Ⅰとして結晶化させれば、通常予測し得る範囲を超えるほど粒度のそろった結晶が得られることが具体的に開示されているわけでもない。

したがって、被告の主張は採用できない。

(イ) 安定性について

前記のとおり、結晶が無定形よりも安定性を有することは、当業者の技術常識であるといえることができる。本件明細書には、結晶性形態Ⅰは、無定形の生成物よりも純粋で安定性を有する旨が記載されているが、当該記載の裏付けとして提出された各種データ（甲19、20）を考慮したとしても、なお結晶性形態Ⅰの安定性が、通常の結晶から予測し得る範囲を超える顕著なものであるとまで認めることはできない。

この点について、被告は、高い安定性を有する結晶形が他の医薬化合物として存在していたとしても、そのことをもって、別の医薬化合物において新

たな結晶形により高い安定性を得たことの価値を否定することはできないと主張する。

しかしながら、結晶性形態 I の安定性が、通常の結晶から予測し得る範囲を超える顕著なものであるとまでいえない以上、被告の主張はその前提自体が誤りであって、採用することはできない。

エ 小括

以上によると、本件発明は、アトルバスタチンの特定の結晶性形態（結晶性形態 I）に係る発明であるところ、本件相違点に係る構成は、引用例により開示されたアトルバスタチンの結晶について、当業者が通常なし得る範囲の試行錯誤によって得ることができるものというべきであるし、当該結晶性形態の作用効果についても、格別顕著なものともまでいうことはできない。

したがって、本件発明は、引用例に記載された発明及び技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものというべきである。

4 結論

以上の次第であるから、本件審決は取消しを免れないものである。

【論 説】

1. この事件判決について筆者が知ったのは、A I P P I 日本部会の最近の判例研究会において中野誠弁理士が取り上げられた問題であったからである。筆者自身は、化学の技術知識はほとんどない者であるが、その研究テーマが、「発明の詳細な説明の記載が実施可能要件を充足するか否かについての審理を尽しておらず、引例に基づき進歩性なしと判断された事例」とあることに惹かれたのである。

この判決において裁判所は、本件特許発明に対し特許法 29 条 2 項の適用を認めず、無効審判の請求不成立の審決を受けた原告（特許権者）の審決取消請求を認容したのである。

そこで、筆者は、ここでは技術の詳細に立ち入ることなく、判決文の記述を読んで理解した範囲で、判決内容を紹介するにとどめたい。

2. 原告は審決取消事由の第 1 に、審決による本件発明における実施可能要件についての判断の誤りを指摘する。

本件発明は、結晶性形態 I を溶解中の溶液から結晶させることからなる製法を提供するものであるところ、結晶性形態 I が形成される正確な条件は経験的に決定でき、実施可能な多数の方法が存在し、例えば方法 1 ないし 3 があるとして 3 つの方法について明細書では記載している。

ところが、審決では、本件明細書に記載している方法 2 の実施可能性についてのみ検討し、実施可能要件を充足するものと認定したが、明細書に記載されている諸因子の設定状況によっては、本件明細書において概括的に記載されている方法 2 に含まれる方法であっても、結晶性形態 I が得られない場合があるものと解される、と裁判所は解し、結晶化に対して特に影響を及ぼす pH やス

ラリー濃度を含め、温度、その他の添加物などの諸因子が一切特定されていない方法2の記載をもっては、本件明細書や図面の記載並びに出願当時の技術常識を併せ考慮しても、当業者が過度な負担なしに具体的な条件を決定し、結晶性形態Iを得ることができるものとはいえない、と判示したのである。

つまり、方法2の記載は、結晶性形態Iを得るための諸因子の設定について、当業者に過度の負担を強いるものであるから、実施可能要件を満たすものということはできない、と判示した。そして、本件明細書には、方法1と3にも、結晶性形態Iの具体的製造方法が開示されているのだから、審決は方法2以外の記載により実施可能要件を充足するか否かについての審理を尽くしていない、というほかないと認定し、実施可能要件について更に審理を尽くさせるために、裁判所は、本件審決を取消したのである。

これにより、原告による第1の取消事由は裁判所によって認められた。

3．原告は審決取消事由の第2に、審決による本件発明の容易想到性についての判断の誤りを指摘する。

裁判所は、審決の引用例(甲1)との関係について、引用例における「再結晶」の用語が「再沈殿」又は「再折出」の誤用であるとは認められず、引用例に記載された発明において得られたアトルバスタチンが結晶形態であると認定しなかった本件審決の認定は誤りであると認定したのである。

そして、引用例との一致点と相違点とを検討した結果、本件優先日前から、医薬化合物の結晶として水和物結晶が資されており、非結晶の物質について、水を含む系から水和物して結晶させることを試みることは、当業者にとって通常なし得ることであったと認定した。

また、本件発明の効果として挙げられている(1)濾過性と乾燥性についても、(2)安定性についても、いずれも引用例と比して予測し得る範囲を超える顕著なものではないと認定した。

したがって、本件発明は引用例に記載された発明及び技術常識に基づいて当業者が容易に発明することができたもの、と裁判所は判断し、審決を取消し、特許庁に差戻すことにしたのである。

4．この審決取消請求事件は、本件特許発明が特許法29条2項が要求する進歩性を有するか否かが争われたものであるが、本件明細書に記載されている諸事項に対する審理未了や当業者を基準とした判断にはきわどいところが見え隠れする事案であったと思う。

[牛木 理一]

(別紙)

特許請求の範囲

【請求項1】CuK α 放射線を使用して2分の粉砕後に測定した、 2θ 、 d —面間隔、および>20%の強度の相対強度によって表示された次の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

<u>2θ</u>	<u>d</u>	<u>相対強度 (>20%) 2分粉砕</u>
9.150	9.6565	42.60
9.470	9.3311	41.94
10.266	8.6098	55.67
10.560	8.3705	29.33
11.853	7.4601	41.74
12.195	7.2518	24.62
17.075	5.1887	60.12
19.485	4.5520	73.59
21.626	4.1059	100.00
21.960	4.0442	49.44
22.748	3.9059	45.85
23.335	3.8088	44.72
23.734	3.7457	63.04
24.438	3.6394	21.10
28.915	3.0853	23.42
29.234	3.0524	23.36

【請求項2】 化学シフトを100万部当たりの部数で表示した次の固体状態の¹³C核磁気共鳴スペクトルを特徴とする結晶性形態Iのアトルバスタチン水和物

<u>アサイメント</u> <u>(7kHz)</u>	<u>化学シフト</u>
C12またはC25	182.8
C12またはC25	178.4
C16	166.7(ブロード) および159.3
芳香族炭素	
C2-C5、C13-C18、C19-C24、C27-C32	137.0
	134.9
	131.1
	129.5
	127.6
	123.5
	120.9
	118.2
	113.8
C8、C10	73.1
	70.5
	68.1
	64.9
メチレン炭素	
C6、C7、C9、C11	47.4
	41.9
	40.2
C33	26.4
	25.2
C34	21.3