

# 薬物結晶型特許に対する進歩性分析

## 選り抜き記事

2021年7月4日、国家薬品監督管理局と国家知識産権局は『薬品特許紛争の早期解決メカニズムの実施方法（試行）』を発表し、「中国版の薬品リンク制度」がわが国で実際の操作段階に入ったことを示している。しかし、実施方法第5条によると、結晶型特許はこの方法の「薬品特許」の範囲に入っていない。ご存知のように、薬品の販売申告の過程では、通常、販売されている薬品の結晶型情報を申告する必要がある。実施方法によっては、薬品の販売前に結晶型特許紛争を解決することができないため、薬品の結晶型特許は非常に特別な立場に置かれる。例えば、後発医薬品会社が市販薬への挑戦に成功して、市場独占期を取得したとしても、依然として先発医薬品会社の結晶型特許を侵害するため、スムーズに市場に参入できない可能性があり、市場独占期による経済利益を十分に享受することさえできない可能性がある。したがって、実施方法に取り入れていないが、薬品結晶型特許は依然として先発医薬品会社と後発医薬品会社の重要な戦場である。結晶型特許無効案件の審査において、進歩性は依然として結晶型特許が有効を維持できるかどうかを判断する最も重要な要素である。

### 1、結晶型特許の技術背景

新薬の研究開発過程では、まず活性化合物を見つける必要がある。しかし、新たに発見された活性化合物のほとんどは、溶解性、生物利用度、安定性などの要因により、使用可能な薬物に直接調整できないことがよくある。したがって、技術者は、活性化合物を塩生成および結晶化することにより、活性化合物の溶解性（溶解度、溶解速度）、生物利用度、安定性（化学的安定性、熱的安定性、融点、結晶型安定性）、吸湿性、加工性などを変更し、薬にすることが多い。したがって、塩生成および結晶化は新薬の研究開発に必要なステップとなっている。

### 2、結晶型特許の審査構想

最近の複数の無効決定<sup>1</sup>の審査基準によると、塩型結晶型の特許の場合、当業者は、活性化合物を塩生成および結晶化する動機があると一般に考えられている。しかし、塩生成および結晶化の動機がある

<sup>1</sup>カリブラジン案件（第47087号決定）、ボルチオキセチン案件（第48337、48339号決定）、レンパチニブ案件（第49520号決定）、シタグリブチン案件（第48334号決定）

ことは、その塩型結晶型が必ずしも進歩性を有していないことを意味するものではなく、重要なのは、保護された塩型結晶型が予想外の技術的效果を生み出すかどうかにある。

したがって、結晶型特許にとって、予想外の技術的效果をどのように判断するかが非常に重要である。ここで、筆者は、以下の2つの無効事例を通して、予想外の技術的效果の判断について検討する。

### 3、事例の概要

事例1：ボルチオキセチン無効案件（第48337号無効決定）

案件概要：

ボルチオキセチンは、霊北社の開発した新世代セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）で、主にうつ病の治療に使用される。

係属特許の請求項1は、ボルチオキセチン臭化水素酸塩のβ結晶型に関するものであり、明細書の実施例の部分には、ボルチオキセチンの様々な塩および

臭化水素酸塩の異なる結晶型を調製し、表徴した。明細書の記載によると、β型臭化水素酸塩はより安定で、溶解度がより低い。また、β型臭化水素酸塩の低吸湿度と溶解度の組み合わせも魅力的である。最も近い先行技術証拠1は、ボルチオキセチン遊離塩基を開示しているが、臭化水素酸塩のその形成を具体的に開示されておらず、結晶に関する情報も開示されていない。請求項1と証拠1の違いは、ボルチオキセチン臭化水素酸塩のβ結晶型にある。双方の論争焦点は、ボルチオキセチン臭化水素酸塩β結晶型が先行技術に対して予想外の技術的効果を生み出したかどうかである。

請求人の主張を簡単にまとめると、(1)現在の証拠に基づいて、ボルチオキセチン臭化水素酸塩β結晶型の吸湿性、溶解性および安定性が予測できる、

(2)ボルチオキセチン臭化水素酸塩β結晶型は、他の塩型結晶型に対して予想外の技術的効果を得ておらず、塩型結晶型に対する通常の実施である。

特許権者は、ボルチオキセチン臭化水素酸塩β結晶型は、低い吸湿性、適切な溶解性、およびより高い安定性を両立しており、他の塩型結晶型と臭化水素酸塩γ結晶型に対して予想外であると主張している。

これに対して、合議体の見解は次のとおりである。

ボルチオキセチンという既知の化合物について、当業者は、その酸の付加塩およびその塩の結晶を研究する動機があるが、これは、その化合物の場合、その塩型、結晶型および塩的結晶型を形成することが必ずしも進歩性を有していないことを意味するものではなく、重要なのは、本特許で保護されている塩型の結晶が予想外の技術的効果を生み出したかどうかである。

予想外の技術的効果については、本特許の明細書に記載されている事実に基づいて、本特許のボルチオキセチン臭化水素酸塩β結晶は、**高い熱的安定性を兼ね備えていると同時に、薬典に規定されている「若干の吸湿性」および「微溶」のレベルの技術的効果を達成できることを確認できる。**

本特許は、ボルチオキセチン遊離塩基化合物に基づいて、遊離塩基の結晶型、様々な異なる塩型結晶を研究・調製し、各物質の融点、吸湿性および溶解性データを測定した。**各種の塩型結晶の融点、吸湿性および水溶性データを分析して比較すると、ボルチ**

**オキセチン臭化水素酸塩のα結晶型とβ結晶型は他の塩型に比べて、高い融点（安定性）を維持した上で、基本的にかなり低い吸湿性と高い水溶性を維持しており、この総合的な性能は、当業者が本特許に挙げた多くの塩型結晶に基づいて予想できない。**

では、このような総合的な性能があれば、予想外の技術的効果があるに違いないのだろうか？ 事例2からいくつかのヒントを見つけることができる。

事例2：レンバチニブ無効案（第48337号無効決定）  
案件概要：

レンバチニブは、衛材社が開発した抗癌剤で、主に肝臓の治療に用いられる。

係属特許の請求項1は、レンバチニブメシル酸塩結晶Cを保護する。明細書に記載されている係属特許の目的は、医薬品としての適用性が高いレンバチニブ塩の結晶を提供することであり、そのレンバチニブ塩の結晶は物性面（溶解速度、吸湿性、化学的安定性）および動力学面（生物利用度）で優れた性質を有する。明細書には7種類の異なる塩型結晶が記載されており、5種類の塩型結晶型の溶解速度、吸湿性、化学的安定性、および生物利用度のデータが記載されている。無効審判の過程で、特許権者は、塩酸塩と臭化水素酸塩の吸湿性データ、およびレンバチニブメシル酸塩結晶Cの生物利用度データをさらに補完した。

特許権者は、本特許のレンバチニブメシル酸塩結晶Cが、低い吸湿性と良好な固体安定性を備えると同時に、明らかに改善された溶解速度と生物利用度の技術的効果がある。すなわち、特許権者は、レンバチニブメシル酸塩結晶Cが総合的な性能を持っていると信じているが、これは予想外のことである。

これに対して、合議体の見解は次のとおりである。

溶解性質と生物利用度については、メシル酸塩結晶Cは最適ではなく、つまり、予想外の高い程度に達していない。吸湿性について、証拠Mは、有機塩基の場合、有機酸塩の非吸湿性が一般に塩酸塩や、硫酸塩などの無機酸塩よりも優れていることを示しており、したがって、メシル酸塩結晶Cの吸湿しない効果は当業者によって予期される範囲内である。固体安定性について、安定性データを与えるメシル酸塩結晶Cとエタンシルホン酸塩βの結晶効果は同等であり、メシル酸塩結晶Cの予想外の高い程度に達していない。

しかしながら、特許権者が主張した総合的な効果に

ついて、本特許に記載されている実験データおよび特許権者が提出した補充実験データはいずれも、前記異なる塩型結晶の上記の4つの方面の総合的な効果を完全に表しておらず、メシル酸塩Cの総合的な効果が他の塩より優れていることを支持するには、現在の証拠が不十分である。

このことから、総合的な効果があっても必ずしも予想外の技術的效果があるわけではないことが分かる。

#### 4. 当所の観点

この2つの案例を一緒に議論する理由は、この2つの案例では、2つの結晶型が適切な溶解性、低い吸湿性、および優れた安定性という総合的な性能を持っているように見えるが、無効決定の結果から見ると、2つの案件は正反対の結果をもたらしたからである。では、このような結果になった理由は何だろうか？筆者は審査指南中から「予想外の技術的效果」について答えを探そうとする。

《特許審査指南》第2部分第4章第5.3節の規定によると、発明が予想外の技術的效果を得たということは、発明が先行技術と比較して、その技術的效果が「質」の変化が生じ、新しい性能を有し、あるいは、「量」の変化が生じ、人々の期待を超える。このような「質」または「量」の変化は、前記技術分野の技術者にとって、事前に予測または推論することはできない。

筆者は、結晶型特許の予想外の技術的效果についての判断は、「質」の変化が生じるかどうか（つまり、新しい性能をが生み出すかどうか）を先に判断し、「質」の変化がない場合には、「量」の変化が期待を超えるかどうかを判断することに従うと考えられる。

##### (1) 「質」の変化に関する判断

この場合、まず、結晶型の技術的效果を活性化合物の技術的效果と比較して、結晶型の技術的效果の変化が当業者の結晶化効果の変化傾向に対する一般的な認識に適合しているかどうかを判断する必要がある。結晶型の効果の変化が先行技術の結晶型の変化傾向に対する一般的な認識から逸脱し、この効果が製薬過程と投薬過程に有益な効果をもたらしている場合、筆者は、この変化が「質」の変化に属し、したがって予想外の技術的效果があると考えられる。

しかし、実際には、このような状況に当てはまる結

晶型特許はあまり見られない。より多くの特許は、「量」の変化が予想を超えているかどうかを判断することに依存している。

##### (2) 「量」の変化に関する判断

「量」の判断の難しさは比較基準にあり、すなわち、量の変化を評価するための基準を見つける方法は、予想外の技術的效果を判断するために非常に重要である。

それぞれの化合物の構造と性質が異なるため、その塩生成および結晶化後の性質の変化の程度や「量」の変化も異なる。そのため、ある程度の「量」の変化はある化合物の結晶型については予想外の効果が得られるかもしれないが、別の化合物についてはそうではない。したがって、結晶型の予想外の効果に対する判断は普遍的な基準がなく、個別の案件分析が依然として必要である。

量の変化を評価するための基準を決定する方法に関して、筆者は以下の観点から考慮できると考えられる。多くの無効決定で述べたように、当業者は、活性化合物を得た後、活性化合物の塩生成および結晶化を研究する動機がある。つまり、得られた化合物の塩型結晶型は当業者にとって容易にできる。したがって、化合物の塩生成および結晶化によって得られる結晶型の一般的なレベルは、当業者が期待できるレベルである。したがって、この一般的なレベルは結晶型の量の変化を判断する基準とすることができる。

あるいは、別の観点から、当業者の結晶型に対する研究は、実際には、活性化合物の塩型結晶型を選択することである。したがって、発明を選択する観点から、目的の結晶型が予想外の「量の変化」を有するかどうかは、同様にそれを当該化合物の結晶型が達成できる一般的なレベルと比較することである。これはまた、当該化合物の結晶型の一般的なレベルを結晶型の量の変化を判断する基準とすることが合理的であることを反映している。

実務には、合議体が裁判の立場の真ん中にあるので、活性化合物の結晶型の一般的なレベルを実際に検証する能力も責任もない。したがって、一般的なレベルの認定については結晶型特許明細書および双方が提出した証拠によって反映する必要がある。ボルチオキセチン案件を例にとると、ボルチオキセチン案件の特許権者は全部で17種類の塩型結晶型の一部または完全な性質データを提供し、その中

**で、他のすべての塩型結晶型と比較して、 $\alpha$ 結晶型と $\beta$ 結晶型のみが高い融点（安定性）および低い吸湿性と適応水溶性を持っているが、これら3つの性能を総合すると、 $\alpha$ 結晶型と $\beta$ 結晶型は錠剤として開発でき、実際の治療に使用できる。これに対し、他の塩型結晶型では、融点、吸湿性および水溶性のうちの1つまたは複数が高すぎたり、低すぎたりして錠剤として開発できない。明細書中のこれらの塩型結晶型のデータは、ボルチオキセチン結晶型の一般的なレベルが3種類の性能を同時に錠剤の開発に必要なレベルに達することができないことを反映しており、したがって、 $\alpha$ 結晶型と $\beta$ 結晶型はこのレベルに達しているため、予想外の技術的効果を示している。一方、レンバチニブ案件について、この案件の特許権者は合計5種類の塩型結晶型の性質データを提供し、その中で、溶解速度と生物利用度については、結晶（C）は他の結晶型と同等の一般的なレベルしか示しておらず、吸湿性については、与えられたすべての有機酸塩は非湿性であり、無機酸塩は湿性であるが、無機酸塩よりも有機酸塩の非吸湿性が優れているという証拠Mを考慮すると、吸湿**

性的利点も証拠によって与えられた期待範囲内にある。したがって、特許権者によって提供された既存の証拠によれば、有機酸塩結晶型では、結晶（C）の性能は一般的なレベルに留まり、エタンスルホン酸塩結晶（ $\beta$ ）より低く、メシル酸塩結晶（A）と同等であるが、無機酸塩と比較して、吸湿性を除いて、溶解速度と生物利用度の面でも予想外の改善を示していない。既存のデータを分析したところ、結晶（C）は他の塩型結晶型に反映される一般的なレベルにしか達していないため、予想外の技術的効果は示されていない。

以上、筆者はボルチオキセチンとレンバチニブの2つの案件を結合して結晶型特許における進歩性の判断基準の分析を試みた。筆者は、結晶型特許の予想外の技術的効果の核心は、その結晶型がある効果を達成したことを証明することではなく、**他の結晶型と比較して、実際の製薬や投薬に役立ついくつかのより際立った効果があることを証明することにある。つまり、予想外の核心は「比較」にある。**以上の分析が、参考のために特許の作成と権利確認案件のための構想を提供することを願っている。

本誌の「選り抜き記事」の内容は、法律意見と同等ではありません。専門的な法律意見や諮問が必要な場合は、当社の専門顧問と弁護士にご相談ください。当社の電子メールは、[LTBJ@lungtin.com](mailto:LTBJ@lungtin.com)で、このメールアドレスは当社のホームページ[www.lungtin.com](http://www.lungtin.com)でも記載されています。

この文章の詳細については、この文章の作成者にお問い合わせください。

常雨軒：弁護士、弁護士：[LTBJ@lungtin.com](mailto:LTBJ@lungtin.com)



常雨軒

弁護士、弁護士

特許出願、特許無効審判及び特許行政訴訟などの業務を得意とする。薬学、化学、化工、材料、医療機器、環境保護などの分野における豊富な特許法律サービス経験を持っている。2008年12月から、数多くの国内外の大手企業の各種の特許案件を1000件以上代理した。授權手続きの代理業務に加えて、多くの無効審判や訴訟案件を処理した。担当した案件には、あるジェネリック製薬会社を代理してある上場医薬品の特許がすべて無効宣告されることに成功し、クライアントの薬品の上場のために障害を一掃した案件、国内のある有名な医療機器会社を代理して競合他社の特許が無効宣告されることに成功し、それによりクライアントが関連する侵害訴訟に勝つのを支援した案件、国内のある有名な環境保護会社を代理してその特許権の有効性の維持に成功し、関連する侵害訴訟を強力に支持した案件が含まれる。