

平成15年（行ケ）第516号 審決取消請求事件
平成17年2月1日判決言渡，平成17年1月18日口頭弁論終結

判 決	
原 告	グラクソ ウェルカム オーストラリア リミテッド
訴訟代理人弁護士	吉武賢次，宮嶋学，弁理士 中村行孝，紺野昭男，横田修孝
被 告	特許庁長官 小川洋
指定代理人	横尾俊一，森田ひとみ，一色由美子，大橋信彦，井出英一郎

主 文

原告の請求を棄却する。
訴訟費用は原告の負担とする。
この判決に対する上告及び上告受理申立てのための付加期間を30日と定める。

事実及び理由

本判決においては，特許請求の範囲の記載のほか，審決，書証等を引用する場合を含め，公用文の用字用語例に従って表記を変えた部分がある。例えば，「および」は「及び」，「または」は「又は」と記載した。

第1 原告の求めた裁判

「特許庁が不服2001-12338号事件について平成15年7月16日にした審決を取り消す。」との判決。

第2 事案の概要

本件は，原告が，後記本願発明の特許出願をしたが拒絶査定を受け，これを不服として審判請求をしたところ，審判請求は成り立たないとの審決がされたため，同審決の取消しを求めた事案である。

1 特許庁における手続の経緯

(1) 本願発明

出願人：グラクソ ウェルカム オーストラリア リミテッド（原告）
発明の名称：「フルチカゾンプロピオネート処方物」
出願番号：特願平7-530051号（国際出願番号：PCT/EP95/01913）
出願日：平成7年5月19日（優先権主張平成6年5月21日，英国）

(2) 本件手続

拒絶査定日：平成13年4月9日
審判請求日：平成13年7月16日（不服2001-12338号）
手続補正：平成13年8月15日（甲3）
審決日：平成15年7月16日
審決の結論：「本件審判の請求は，成り立たない。」
審決謄本送達日：平成15年7月25日（原告に対し。出訴期間90日附加）

2 本願発明の要旨（上記補正後の特許請求の範囲請求項1の記載に係るもの。）

【請求項1】下記の成分：(a)全ての粒子の大きさが12ミクロン未満であるフルチカゾンプロピオネート；(b)1種以上の界面活性剤；(c)1種以上の緩衝剤；及び(d)水を含む噴霧療法に適した懸濁処方物であって，該処方物の有効量を肺に送達できる懸濁処方物。

3 審決の理由の要点

(1) 審決は，刊行物1として特開平3-167120号公報（甲4。刊行物1に記載された発明を「刊行物1発明」ともいう。），刊行物2として特開平6-48958号公報（甲5），刊行物3として特開平5-85940号公報（甲6），刊行物4として特表平5-507944号公報（甲7）を引用した。

(2) 審決は，刊行物1の記載内容の認定及び本願発明と刊行物1発明との一致点の認定として，次のように説示した。

「刊行物1には，…サルメテロール及びフルチカゾンプロピオネートを含む計量投与吸入器吸入により投与するための組成物が実施例として記載されているばかりでなく，水溶液又は水性懸濁液として処方し，噴霧器により投与すること，ま

た、上記2種の薬剤を同様な方法で別々に投与することも記載されている。したがって、刊行物1には、サルメテロールを含まないフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁液として処方し、噴霧投与をする態様があることが記載されていると理解できる。そこで、本願発明と、刊行物1の…噴霧投与に用いるフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁液の処方物とを対比すると、両者はフルチカゾンプロピオネート及び水を含む噴霧療法に適した懸濁処方物である点で一致（する。）」

(3) 審決は、本願発明と刊行物1発明との相違点を次のように認定した。

「前者（判決注：本願発明）はフルチカゾンプロピオネートの全ての粒子の大きさが12ミクロン未満であって、1種以上の界面活性剤、1種以上の緩衝剤を含むのに対し、後者（判決注：刊行物1発明）ではそれらについての記載がない点で相違している。」

(4) 審決は、上記相違点につき、次のように判断した。

「1) 粒子の大きさについて

薬物の肺への投与にあたり、薬物を水に溶かして霧状にするか、微粉末にして空気とともに送り込む場合があるが、水滴や、微粒子の大きさによって到達部位に差が生じ、6 μ m以上は気管支、2 μ m以上は細気管支に捕集され、2 μ m以下の粒子のみ肺胞に到達すること、肺の奥まで送り込まれた薬物の吸収は一般に良好であることが広く知られている。したがって、霧状で肺に投与する場合にその薬物の粒径を吸収をよくする適度な大きさとするのは当業者が当然に配慮することであり、例えばフルチカゾンプロピオネートと同様に吸入により肺に適用する喘息治療薬の粒径について、刊行物2では0.5 μ m～7 μ m、刊行物3では約3 μ 又はそれ以下の空力質量中央粒度が好適であるとされている。そうすると、フルチカゾンプロピオネートについても薬物の全ての粒子の大きさ12ミクロン未満とすることは当業者が普通に設定しうる範囲のものである。」

「2) 界面活性剤及び緩衝剤について

水性懸濁液として肺へ噴霧適用する薬剤の処方として、薬物と水に加えさらに界面活性剤、緩衝剤を配合することも刊行物2、刊行物3、刊行物4に見られるように普通に行われることである。」

「以上を総合すると、刊行物1の噴霧投与に適するフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁液を処方するにあたって、薬物の全ての粒子の大きさを12ミクロン未満とし、界面活性剤、緩衝剤を配合することは当業者が容易に想到することができたものである。」

「請求人（判決注：本訴原告）は、本願発明は全身に対する絶対的アベイラビリティが低い点で、水性懸濁液でない従来の処方物と比べて効果を有する旨主張しているが、呼吸器への局所投与の問題点として、消化管への誤飲による副作用があることは周知（佐藤公道外1名著「薬理学のまとめ」金芳堂・昭和63年3月1日発行、刊行物3の段落【0009】参照）であるから、処方の全身に対する絶対的バイオアベイラビリティを測定し、それによって誤飲による影響の有無を評価することも当業者が普通に行うことにすぎず、上記の効果にしても、当業者が容易に見いだすことができる程度のものにすぎない。」

(5) 審決は、次のとおり結論付けた。

「以上のとおりであるから、本願発明はその出願前に頒布されたことが明らかな刊行物1～4に記載された発明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である。したがって、本願発明は、特許法29条2項の規定により特許を受けることができない。」

第3 原告の主張（審決取消事由）の要点

1 取消事由1（一致点の認定の誤り）

(1) 審決は、本願発明と刊行物1発明とは、「フルチカゾンプロピオネート及び水を含む噴霧療法に適した懸濁処方物」である点で一致すると認定したが、誤りである。これは、刊行物1において、水性懸濁液が記載されていると誤認し、さらに、フルチカゾンプロピオネート単独の処方物が記載されていると誤認した結果、一致点の認定を誤ったものである。

(2) 刊行物1に具体的に開示されている処方物は、有機溶媒に溶解した計量投与吸入器用のエアゾールスプレー処方物であり、噴霧投与用の水性懸濁液ではない。したがって、水性懸濁液として処方し、噴霧投与する態様が記載されているとはいえない。

(3) 刊行物1には、薬剤を同様な方法で別々に投与できる旨の記載がある。しか

しながら、刊行物1に具体的に開示されている処方物は、あくまでもフルチカゾンプロピオネートとサルメテロールを含んでなる処方物であり、フルチカゾンプロピオネートを単独で含む処方物は開示されていない。刊行物1発明は、両者を共に使用するのが前提で、片方のみを処方物として使用することが開示、示唆されているとはいえない。

(4) 刊行物1の請求項1においては、「分離的に投与するための組み合わせられた製剤」及び「分離的に投与する」ことが言及され、「水溶液又は水性懸濁液として処方しそして噴霧器により投与することができる」、「2種の薬剤を…別個に投与することができる」との言及がある。しかし、これらの記載は、いずれも使用可能性を示唆するにとどまり、具体的な使用態様を開示するものではない。

なお、乙1～4には、フルチカゾンプロピオネートを単独で含み、かつ、噴霧投与に用いられる水性懸濁液は、具体的には開示されていない。

2 取消事由2（顕著な効果の看過による進歩性判断の誤り）

審決は、本願発明の顕著な効果の認定にあたり、「呼吸器への局所投与の問題点として、消化管への誤飲による副作用があることは周知」であったことを指摘し、「処方の全身に対する絶対的バイオアベイラビリティを測定し、それによって誤飲による影響の有無を評価することも当業者が普通に行うこと」にすぎないと認定し、その効果も「当業者が容易に見いだすことができる程度のものにすぎない」と認定した。

しかしながら、審決は、「本願発明は絶対的バイオアベイラビリティが低い」及び「再分散が容易で、優れた放出特性を有する」という顕著な効果を奏することを看過し、本願発明の進歩性に関する認定判断を誤った。

(1) 「絶対的バイオアベイラビリティが低い」という効果について

(1-1) 「絶対的バイオアベイラビリティ」とは、投与された薬物のうちどのくらいの割合が循環血中に取り込まれたかを評価する指標である（絶対的バイオアベイラビリティが高い場合には、多くの薬物が循環血中へ取り込まれたことを意味し、逆に低い場合には、少量の薬物が循環血中へ取り込まれたことを意味する。）。

肺吸入投与の場合の絶対的バイオアベイラビリティは、静脈投与時のバイオアベイラビリティに対する百分率で表すことができる。そして、バイオアベイラビリティは、投与薬物量に対する循環血中に入った薬物量の百分率で表すことができる。肺吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、下記式により算出することができる。

絶対的バイオアベイラビリティ＝ $(AUCp/Dp) \div (AUCiv/Div) \times 100$

AUCpは経肺投与時の薬物血中濃度－時間曲線下面積

AUCivは静脈投与時の薬物血中濃度－時間曲線下面積

Dpは経肺投与の投与量

Divは静脈投与の投与量

(1-2) (a) 局所投与を目的とした薬物であって、全身性副作用を発現するおそれがある薬物は、絶対的バイオアベイラビリティが低いほど好ましいといえるところ、本願発明は、絶対的バイオアベイラビリティが低いという効果を有する。

原告は、本件審判手続において、上記主張の根拠となる実験データを提出したが、それは、次のものである（甲12）。

〔実験データ〕

12人の健康な男性被験者に、 $2 \times 2 \text{ mg} / 2 \text{ ml}$ のフルチカゾンプロピオネート吸入及びプラセボ静脈注射、あるいはプラセボ吸入及びフルチカゾンプロピオネート静脈注射を実施した。各被験者から血液を得、処置の前後の決められた時間間隔でフルチカゾンプロピオネートの血漿濃度を測定した。また、被験者の尿サンプルのフルチカゾンプロピオネートの濃度も決められた時間間隔で測定した。

その結果、フルチカゾンプロピオネート懸濁組成物（本願発明）を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは8%であった。一方で、計量投与吸入器により投与された吸入用フルチカゾンプロピオネート組成物（コントロール）については絶対的バイオアベイラビリティは26%であった。

コントロールの懸濁組成物の組成は下記のとおりであった。

フルチカゾンプロピオネート（超微粉碎）40mg、レシチンNF 0.4mg、トリクロロフルオロメタンNF 3.8gまで、ジクロロジフルオロメタンNF 9.8gまで（「NF」は、National Formularyで、米国公定書において定義された品質基準を示す。）

(b) 上記実験データの実験手順及び実験結果を詳細に記述した報告書が甲1

4 (Summary of Report GCP/95/025) 及び甲 15 (Summary of Report Number GCP/92/079) である。甲 17 (A 博士の宣誓供述書) は、上記実験で使用した製剤の具体的組成を明らかにするものである。

これらの報告書に記載された試験においては、フルチカゾンプロピオネートの水性懸濁処方物と計量吸入用製剤について、二重盲検法のうち交差試験（クロスオーバー試験）により絶対的バイオアベイラビリティが測定された。これらによれば、本願発明であるフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁処方物が計量吸入用製剤と比較して、より低い絶対的バイオアベイラビリティを有することを示している。

なお、甲 14 と甲 15 の試験条件の相違は、本願発明の絶対的バイオアベイラビリティの評価に影響を与えない。

すなわち、絶対的バイオアベイラビリティは、静脈注射した場合の AUC/DI に対する被験製剤を例えば経口投与した場合の AUC/D の割合をいう（AUC は薬物血中濃度－時間曲線下面積を、DI は投与された薬物量を表す。）。よって、薬物投与量が異なっても、あるいは薬物の投与量が増加しても、同じ製剤を同じ経路で投与すれば、ほぼ同じ AUC/D の値が得られるので、薬物の投与量によって絶対的バイオアベイラビリティの値が大きく変動することはない。甲 14 の記載にあるように、AUC と薬物量が比例関係にあること、特に、薬物量が 2000 μ g から 4000 μ g の投与量であっても比例関係にあることが確認されている。よって、フルチカゾンプロピオネートの投与量が 4 倍異なっても、バイオアベイラビリティの評価に影響を与えるものではない。

また、甲 14 と甲 15 では、同じ被験者に試験を実施したものでなく、両試験における被験者の薬物動態パラメーターが異なっているが、両試験は、クロスオーバー試験として、適正に企画された手順に従ってされたもので、信頼性がある。

絶対的バイオアベイラビリティが低くても、薬効が劣るというわけではない。本願発明の水性懸濁液の絶対的バイオアベイラビリティが低いから、計量投与製剤と同程度の薬効を得るために、投与量が多くなるとの指摘は、当たらない。

甲 14 と甲 15 の試験では、被験者の数は、12 人であるが、合理的な数であり、試験結果の信憑性を揺るがすものではない。

(1-3) (a) 審決は、消化管への誤飲による副作用を避けるという課題の設定が容易であり、得られた効果も当業者が容易に予測し得る範囲内のものであると認定判断する。

しかし、薬物一般の消化管への誤飲による副作用がたとえ周知であったとしても、消化管への誤飲による副作用を解決するための手段として本願発明の構成、すなわち、肺への噴霧療法に適した懸濁処方物において、有効成分であるすべてのフルチカゾンプロピオネートの粒子径を 12 ミクロン未満とするとともに、1 種以上の界面活性剤、1 種以上の緩衝剤、及び水を処方することは、審決において引用された先行技術文献には何ら開示も示唆もされていない。

そうである以上、課題が周知であることをもって直ちに効果が予測し得る程度であるとするとは、判断に飛躍がある。

(b) 審決は、また、本願発明が奏する効果、すなわち、絶対的バイオアベイラビリティの抑制について、具体的評価をせずに判断を行っている。

本願発明の効果は前述したとおりであり、計量投与吸入器により超微粉碎のフルチカゾンプロピオネートを投与した場合と比較して、絶対的バイオアベイラビリティが 26% から 8% へ著しく減少した。

一方、噴霧投与で薬物を肺に投与すると、計量投与吸入器により微粉末薬物を肺へ投与する場合と比較して、絶対的バイオアベイラビリティが抑制されることは、審決において引用された先行技術文献には何ら開示も示唆もされていない。

上記の効果は、当業者が予測し得る範囲を超えている。

(c) 審決では、フルチカゾンプロピオネートが消化管への誤飲により副作用を生じることを前提としているが、この前提がそもそも誤りである。

すなわち、薬物の全身性の吸収メカニズムは薬物個々の性質に依存するものであり、消化管へ誤飲された場合には、ほとんど循環血中に入っていない薬物も存在する。フルチカゾンプロピオネートもそのような薬物の 1 つであり、これを吸入投与した場合、肺を経由した全身性の吸収と比較して、消化管を経由した全身性の吸収は無視できるほどわずかである（甲 9、13）から、フルチカゾンプロピオネートは、誤飲による副作用の発現可能性がほとんどないのである。

副作用のメカニズムすら一般的ではない状況で、副作用の軽減効果の予測をすることは、当業者にはなおさら困難である。顕著な効果が予測可能であったとした審決の認定判断は、誤りである。

(d) 乙4によれば、フルチカゾンプロピオネートは胃腸からほとんど吸収されないものであるから、肺内への到達度が高い粒子サイズを選択しても、それによって全身性バイオアベイラビリティが低くなると予測することはできない。フルチカゾンプロピオネートを肺から効率的に吸収させれば、全身性バイオアベイラビリティはむしろ増加すると当業者は予測するはずである。本願発明は、このような技術的な背景の下、フルチカゾンプロピオネートを含む噴霧投与用水性懸濁液では、循環血中のフルチカゾンプロピオネート量が、計量投与吸入器(MDI)による吸入投与と比較して3分の1以下に抑制されたのであり、本願発明の懸濁処方物が非常に優れた全身性バイオアベイラビリティを示すことは、当業者にとってむしろ意外であったといえる。

(2) 「再分散が容易で、優れた放出特性を有する」という効果について

本願発明では、肺への噴霧療法に適した懸濁処方物において有効成分であるすべてのフルチカゾンプロピオネートの粒子径を12ミクロン未満とするとともに、1種以上の界面活性剤、1種以上の緩衝剤、及び水を処方するという構成を採用することで、「放置すると弱く凝集した懸濁液を形成するが、意外にも、これらの懸濁液は長期間の貯蔵後でも軽く攪拌することによって容易に再分散して、一般的な噴霧器に用いるのに適した優れた放出特性を有する懸濁液となる」(本願明細書4頁23～25行)という優れた効果を生じる。

審決は、上記顕著な効果を参酌せずに進歩性なしと判断したもので、誤りである。

第4 被告の主張の要点

1 取消事由1(一致点の認定の誤り)に対して

刊行物1発明の態様としては、サルメテロールとフルチカゾンプロピオネートを各々単独で含む製剤を、同時に、連続的にあるいは分離的に投与してもよいし、2剤を含む製剤を投与(この場合は同時投与となる。)してもよいことが理解できる。

刊行物1発明における組み合わせられた製剤とは、2剤を含む配合剤のみであると解すべきではなく、2種の単剤の組合せ及び2種の薬剤を含む配合剤の双方を包含する広い概念の「薬学的組成物」と解するのが自然である(請求項6の記載参照)。

このように、サルメテロールとフルチカゾンプロピオネートを各々単独で含む製剤を、同時に、連続的にあるいは分離的に投与する態様が含まれる以上、少なくとも分離的に投与する態様ではそれぞれの単剤の製剤(処方物)が用いられることは明らかである。

刊行物1の実施例としてサルメテロールとフルチカゾンプロピオネートを共に含んでなる計量投与吸入器用の製剤(配合剤)しか示されていないとしても、刊行物1発明の「薬学的組成物」を実施例のものに限定して解すべき理由はない。

そして、刊行物1(3頁右下欄)には、上記2剤の製剤を水性懸濁液で噴霧器により投与することがごく普通の態様であることも示されている。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオネートをそれぞれ単独で含む製剤や水性懸濁液がごく普通のものであることは、英国特許明細書NO.2140800(乙1)、英国特許明細書NO.2088877(乙2)によっても裏付けられる。さらに、鼻からの吸入の例ではあるが、先行技術文献である「DRUG INVESTIGATION, vol.8, no.3, pp127-133(1994)」

(乙3)及び「Rhinology, suppl.vol.11, pp37-43(1991)」(乙4)にも、FP(フルチカゾンプロピオネート)を水性懸濁液として噴霧投与する手法が当業界において既に採用されていたことが示されている。

したがって、このような技術常識からすれば、刊行物1には、有効成分としてサルメテロール及びフルチカゾンプロピオネートをそれぞれ単独で含む水性懸濁液を噴霧投与する態様があり、そのための処方物として有効成分としてフルチカゾンプロピオネートを単独で含む水性懸濁液があることは十分に理解できる。審決の引用例の認定及び一致点の認定に誤りはない。

2 取消事由2(顕著な効果の看過による進歩性判断の誤り)に対して

(1) 絶対的バイオアベイラビリティについて

(a) 審決は、当業者が刊行物1～4の記載に基づいてフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁剤を容易に調製でき、一般的な吸入剤が通常有する問題点として、消化管への誤飲による副作用があることが知られている以上、このような問題点の有無を確認することも当業者が通常行うことであり、バイオアベイラビリティの程度により発明の容易性の判断は左右されないという趣旨である。審決は、フルチカゾ

ンプロピオネートの誤飲による副作用を避けることが本願発明の課題であると認定したものではない。

吸入製剤の安全性の観点から全身作用の有無の確認は、製剤や投与形態が異なればその都度行う必要があるものである（乙4）。本願発明のように肺内への到達度の高い薬物の粒子サイズを選択した場合は、そうでない場合より、消化管を経由して吸収される薬物の量は減少し、バイオアベイラビリティは低くなると予測することが可能である。

そもそも絶対的バイオアベイラビリティ自体、本願明細書に全く記載がなく、審判請求書において示された実験にしても、ある一つの処方例についての測定値を示すにすぎないから、本願発明が普遍的に奏する効果として評価できるものでもない。原告の効果の看過という主張自体、その根拠を欠く。

(b) 甲14と15を比べると、試験期間及び被験者が異なり、投与量及び投与方法が異なっているので、両者の結果をを比較することに意味がない。

甲14の水性懸濁液の投与量は、甲15の粉末の計量投与製剤の20倍であり、絶対的バイオアベイラビリティの差を考慮すると、水性懸濁液を投与した場合の血中に入るフルチカゾンプロピオネートの量は、計量投与製剤の約6倍になると考えられる。絶対的バイオアベイラビリティが低くても、投与量を増やせば血中に入るフルチカゾンプロピオネートの量は多くなるから、絶対的バイオアベイラビリティが低いことが直ちに副作用が少ないこと意味するものではない。

また、本願発明の水性懸濁液は、絶対的バイオアベイラビリティが低い（吸収が劣る）ので、計量投与製剤と同程度の薬効を得るために投与量が多くなっていると考えられる。したがって、絶対的バイオアベイラビリティが低いことが本願発明の顕著な効果であるとは到底いえない。

(2) 再分散の容易性、優れた放出特性について

審決では判断を示していないが、懸濁液製剤が使用時に容易に再分散して噴霧器に適用可能でなければならないのは当然のことであり、製剤化にあたり分散性の観点からも薬物の粒径や添加剤が選択されるのは極めて当然の事項であるから、特に言及するほどのことではない。審決は、顕著な効果を看過したものではない。

吸入剤の処方にあたって、分布や微粒子化、噴霧化を助け、粘着や固化しないような添加物を選択することや、界面活性剤が薬物の集合や凝集を防ぐ成分として作用することは、当業者には周知のことである（甲6、7）。

第5 当裁判所の判断

1 取消事由1（一致点の認定の誤り）について

(1) 刊行物1（甲4）には、次の記載がある。

「呼吸疾患の治療において吸入により同時的に、連続的に、又は分離的に投与するための組み合わせられた製剤としての有効な量のサルメテロール（及び（又は）その生理学的に許容し得る塩）及びフルチカゾンプロピオネートからなる薬学的組成物」（請求項1）

「本発明は、喘息のような呼吸疾患を治療するためにステロイド性抗炎症薬と組み合わせられた気管支拡張薬を使用すること及びこの2種の活性成分を含有する薬学的組成物に関するものである。」（2頁左上欄5～10行）

「本発明等は、吸入による投与に適した形態で、 β_2 -アドレナリン受容体刺激気管支拡張剤であるサルメテロール及び（又は）その生理学的に許容し得る塩を抗炎症コルチコステロイドであるフルチカゾンプロピオネートと組み合わせた…。」

（2頁右下欄9～14行）

上記各記載によれば、刊行物1は、気管支拡張薬であるサルメテロール及び（又は）その生理学的に許容し得る塩（以下、単に「サルメテロール」という。）とステロイド性抗炎症薬であるフルチカゾンプロピオネートとの2種の活性成分が「組み合わせられた製剤」であって、「呼吸疾患の治療において吸入により」、「同時に、連続的に、又は分離的に」投与される薬学的組成物について記載されていることが認められる。

(2) 刊行物1（甲4）においては、次のような記載もある。

(a) 「吸入による投与に際しては、本発明の組成物は、有利には、普通的手段によって、例えば普通の方法で又は…スプレー装置と組み合わせて製造された計量投与吸入器で供給される。…スプレー組成物は、例えば、水溶液又は水性懸濁液として処方しそして噴霧器により投与することができる。例えば、活性成分を、場合によっては1種また2種以上の安定剤と一緒に、発射剤例えば、トリクロロフルオロ

メタン…に懸濁したエアゾールスプレー処方も、また、使用することができる。2種の薬剤を、同様な方法で別個に投与することができる。」(3頁右下欄7行～4頁左上欄8行)

(b)「また、吸入又は注入による投与に際して、本発明の組成物は、乾式粉末組成物、例えば活性成分及びラクトースのような適当な担体の粉末混合物の形態をとることができる。この粉末組成物は、例えばカプセル、カートリッジ又はブリスター包装中の単位投与形態で与えることができる。」(4頁左上欄9～15行)

上記(a)(b)の記載を分析すれば、(a)が「吸入による投与」、(b)が「吸入又は注入による投与」という投与態様について、並列的に記載されているといえる。そして、(b)の記載によれば、「吸入又は注入による投与」のための「組成物」として、「(乾式)粉末組成物」が記載されていることが認められる。これと同様に(a)の記載を理解すれば、「吸入による投与に際して」、「普通的手段によって」「供給される」ための「組成物」として、「スプレー組成物」が位置付けられているものと認められる。そして、(a)においては、「スプレー組成物」の処方及び投与の方法として、まず、「例えば」として、①「水溶液又は水性懸濁液として処方し」、「噴霧器」により投与することが記載され、次に、「例えば」として、②「活性成分を、安定剤と一緒に、発射剤に懸濁したエアゾールスプレー処方とし」て投与することが記載されているものと認められる(なお、投与手段としては、「普通的手段」とされ、例えばとして、「普通の方法」と「スプレー装置と組み合わせて製造された計量投与吸入器による供給」が示されている。)

以上によれば、刊行物1には、「スプレー組成物」は、吸入による投与に際して、普通的手段によって供給するための組成物であって、それは液状のスプレー組成物であること、そして、「普通的手段による供給」の態様の第1番目として、活性成分を水性懸濁液として処方し、噴霧投与することが記載されているといえる。

(3)ところで、刊行物1(甲4)に記載された具体例である実施例1ないし11において、「活性成分を水性懸濁液として処方し、噴霧投与する」という態様は、記載されていない。すなわち、実施例1ないし5においては、活性成分の粉末を発射剤(トリクロロフルオロメタン等)に分散した懸濁組成物、すなわち液体のエアゾールスプレー組成物が記載されており、実施例6ないし11においては、活性成分の乾式粉末組成物が記載されているものと認められる。

検討するに、実施例1ないし5のものは、(2)で判示した(a)の②の例が記載され、実施例6ないし11のものは、(2)で判示した(b)の例が記載されたものである。そして、上記判示に照らせば、「活性成分を水性懸濁液として処方し、噴霧投与する」という態様は、(2)で判示した(a)の①の態様のものであって、刊行物1に記載された薬学的組成物の例として、最初に記載された、いわば第1番目に予定された処方及び投与態様であると認められる。そうすると、この態様は、最も普通の態様であって格別な処方が必要とされないために、実施例として、具体的処方物の例の記載がされなかったものと推察される。

よって、水性懸濁液の具体的処方物の例が明細書に記載されていないことをもって、それらの処方物、さらにその噴霧投与の態様が刊行物1に記載された薬学的組成物の処方物及び投与態様として記載されていないということはできない。むしろ、上記のように、第1番目に予定された処方及び投与態様として記載されていることができる。

(4)さらに、刊行物1(甲4)には、次の記載も存在する。

「本発明の組成物中のサルメテロール対フルチカゾンプロピオネートの比は、好ましくは4:1～1:20の範囲にある。2種の薬剤は、同じ比で別々に投与することができる。」(4頁右上欄3～6行)

そして、前記のとおり、刊行物1には、薬学的組成物が「吸入により同時に、連続的に、又は分離的に投与」されるものであることの記載があるほか、液状のスプレー組成物について記載された段落の末尾にも「2種の薬剤を、同様な方法で別個に投与することができる」との記載がある。

これらの記載に照らせば、刊行物1に記載された薬学的組成物の液状のスプレー組成物の処方を噴霧投与する態様において、2種の活性成分を、同様な方法で別個に投与することが、同時に投与する態様とともに、同等に予定されている態様であることが認められる。そして、刊行物1に記載された薬学的組成物の液状のスプレー組成物の2種の活性成分を、同様な方法で別個に投与する態様とは、活性成分としてサルメテロール単独の液状のスプレー組成物の処方物を、これを収容した噴霧器から投与し、さらに、フルチカゾンプロピオネート単独の液状のスプレー組成物

の処方物を、これを収容した別の噴霧器から投与することとなることは明らかである。

そうすると、刊行物1に記載された薬学的組成物の処方物及び投与態様において、サルメテロールを含まないフルチカゾンプロピオネートの処方物を噴霧投与することは、明確に予定されている処方物及び投与態様であると認められる。

(5) ところで、刊行物1に記載された具体的処方物の例は、すべて2種の活性成分を同時に含むものであって、サルメテロールを含まないフルチカゾンプロピオネートの処方物の例についての記載は存在しない（フルチカゾンプロピオネートを含まないサルメテロールの処方物の例についても同様である。）。

しかし、2種の活性成分を同時に含む処方物の例から、そのうちの1種の活性成分を単独で含む処方物は、容易に処方し得るもので、格別な処方が必要とされないため、その具体的処方物の例が記載されなかったとも推測し得るのであって、上記のような具体的処方物の例の記載をもって、1種の活性成分を含む処方物が刊行物1に記載された薬学的組成物の処方物として記載されていないということはできない。

(6) 以上を要するに、刊行物1に記載された薬学的組成物の処方物及び投与態様において、サルメテロールを含まないフルチカゾンプロピオネートの処方物を噴霧投与することは、明確に予定されている態様であると認められ、また、刊行物1に記載された薬学的組成物の処方物及びその投与態様として、水溶液又は水性懸濁液として処方され、噴霧投与をする態様は、第1番目に予定されている処方及び投与態様であることが認められる。

よって、「刊行物1には、サルメテロールを含まないフルチカゾンプロピオネートの水性懸濁液として処方し、噴霧投与をする態様があることが記載されている」とした審決の認定は是認し得るものであり、審決が、本願発明と刊行物1発明の一致点として、「両者はフルチカゾンプロピオネート及び水を含む噴霧療法に適した懸濁処方物である点」と認定したことに誤りはない。

原告主張の取消事由1は、理由がない。

2 取消事由2（顕著な効果の看過による進歩性判断の誤り）について

(1) 「絶対的バイオアベイラビリティが低い」という効果について

(1-1) 原告は、本願発明の処方物の「絶対的バイオアベイラビリティ」に関する顕著な効果を裏付けるものとして、前掲の甲14、15、17を提出した上、本願発明のフルチカゾンプロピオネート懸濁組成物を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが8%であるのに対し、計量投与吸入器により投与されたフルチカゾンプロピオネート組成物（コントロール）の場合の絶対的バイオアベイラビリティは26%であり、絶対的バイオアベイラビリティが3分の1以下に抑制されたのであって、本願発明の処方物は顕著な効果を有すると主張する。

(1-2) 本願明細書の記載（甲2〔公表特許公報〕のもの）及び特許請求の範囲の記載（甲3〔手続補正書〕のもの）を検討するに、「絶対的バイオアベイラビリティ」に関する記載は存在せず、ましてや、原告主張のような、本願発明の処方物の絶対的バイオアベイラビリティの値が計量噴霧式吸入器用処方物におけるそれに比して小さい（3分の1以下）などということについては、全く記載がない。そして、上記本願明細書等の記載から、原告主張のような効果を当業者が推論、認識し得るものとも認められない（一般論として、当業者において、フルチカゾンプロピオネートの副作用を予測し、絶対的バイオアベイラビリティを確認しようとするに想い至ることがあり得るとしても、数値を含む原告主張のような事項までも本願明細書等の記載から推論、認識し得るものとは認め難い。）。

そうすると、原告が上記のような効果に基づいて本願発明の進歩性を主張することは、許されないものというべきである。したがって、原告が主張する効果の真偽を検討するまでもなく、「絶対的バイオアベイラビリティが低い」という顕著な効果の看過をいう原告の主張（前記第3、2(1)に記載）は、失当であるというほかない。

(1-3) ここで念のため、「絶対的バイオアベイラビリティの低さ」との関係で、本願発明が顕著な効果を奏するものといえるか否かを検討しておく。

原告が甲14、15に記載された試験（実験）結果に基づいてする主張については、そもそも、本願発明の処方物にすぎない甲14の処方物についての絶対的バイオアベイラビリティの値（8%）をもって、本願発明の処方物全体の効果を示すものといえるか否か、さらには、両者の測定条件等に相違があるなど、両者の値を対比すること自体に意味があるのか否かなどの問題があるところ、その点をおくと

しても、下記の点において、原告の主張は、採用することができない。

(a) フルチカゾンプロピオネートは、「望ましくない全身性の副作用の傾向を有する局所的な抗炎症コルチコステロイドの範囲の1種」である(甲4〔刊行物1〕)。その全身性の副作用についてみれば、通常、1投与当たり又は1日当たりの血中に取り込まれるフルチカゾンプロピオネートの総量が多い方が副作用も大きいものと考えられる。

絶対的バイオアベイラビリティの値(%)は、単位量当たり血中へ取り込まれる割合を示す値であると認められる(甲11の299頁の(11.112)の式参照。)。そうすると、1投与当たりの血中に取り込まれるフルチカゾンプロピオネートの総量は、絶対的バイオアベイラビリティ値に1投与当たりの用量を乗じた量であり、1日当たりのそれは、上記1投与当たりの血中に取り込まれる総量に1日の投与回数に乗じた量であることになる。したがって、これらの計算によって得られる総量の値が多い方が全身性の副作用も大きいものと認められる。

(b) 甲9は、「フルタイド®50エアー」、「フルタイド®100エアー」という喘息治療剤の添付文書であって、「プロピオン酸フルチカゾン(フルチカゾンプロピオネート)」に噴射剤(発射剤)である「1,1,1,2-テトラフルオロエタン」(甲7の4頁左下欄参照)を添加物とした「吸入用エアゾール剤」に関するものである。甲9によれば、「成人には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常1回100 μ gを1日2回吸入投与する。」と記載されている。

一方、甲19は、原告が、本願発明による懸濁処方物であるフルチカゾンプロピオネートの噴霧製剤に関して作成された製品説明書であるとして提出したものであって、「FLIXOTIDE® NEBULES®」という商標名で販売されている製品について記載するものであると認められる。甲19によれば、「FLIXOTIDE® NEBULES®」とは、フルチカゾンプロピオネートという薬物(微粉碎)を2ml懸濁液に含有したものであり、ポリソルベート20、ソルビタンモノラウレート、リン酸モノナトリウム二水和物、無水二塩基性リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び水を非有効成分として含有しているものであること、「2mlアンプル中の0.5mgフルチカゾンプロピオネート」又は「2mlアンプル中の2mgフルチカゾンプロピオネート」という二つの濃度で提供されるものであること、その使用する量については、「成人及び16歳以上の子供」に対して、「用量は通常1日に2mg2回である」ことが認められる(用量の「2mg」とは、上記の二つの濃度で提供されるもののうち後者を指し、「2mg」とは「フルチカゾンプロピオネート」の用量であると認められる。)

甲9及び19の記載の趣旨に照らせば、これらの薬剤における「用量」とは、1投与当たりのフルチカゾンプロピオネートが所要の薬効を奏する量として設定されたものであると認められるので、両者の薬剤において同等の薬効を奏するのに必要な量であるものと推認される。

(c) 甲17によれば、甲14(Summary of Report GCP/95/025)の試験(実験)で用いられた処方物は、「2ml当たり、フルチカゾンプロピオネート(超微粉碎)2.10mg、ポリソルベート20が0.16mg、ソルビタンモノラウレート0.02mg、リン酸モノナトリウム二水和物18.80mg、無水二塩基性リン酸ナトリウム3.50mg、塩化ナトリウム9.60mg、Stilmas注入用蒸留水2.00mlまで」であること、甲15(Summary of Report Number GCP/92/079)の試験(実験)で用いられた処方物は、「1吸入器当たりの量で、フルチカゾンプロピオネート(超微粉碎)40mg、レシチンNF0.4mg、トリクロロフルオロメタンNF3.8mgまで、ジクロロジフルオロメタンNF9.8g」であること、及び上記各試験で使用されたフルチカゾンプロピオネート(超微粉碎)の粒子サイズ分布は、「90重量%以上で5マイクロメートル以下、かつ95重量%以上で10マイクロメートル以下のもの」であることが認められる。

上記甲14の試験で用いられた処方物は、本願発明の処方物に含まれるものと認められる。

そして、前記甲9及び19に記載された薬剤は、フルチカゾンプロピオネートの粒子サイズや配合組成等において不明な点があるが、甲19に記載の薬剤は、本願発明の処方物であるものと認められる(原告も認めるところである。)

甲9に記載された処方物は、フルチカゾンプロピオネートに1,1,1,2-テトラフルオロエタンを添加物とするものであるが、甲15の試験に用いられた処方物も「ト

リクロロフルオロメタン NF 3.8mg まで、ジクロロジフルオロメタン NF 9.8g」という同等の噴射剤（発射剤）を含むエアゾールであるから（甲7の4頁左下欄）、両者は、同等又は近似した処方物であると認められる。

そうすると、上記(b)に記載した意味での「用量」としては、甲14の処方物の「用量」は、甲19の薬剤と同程度であり、甲15の処方物の「用量」は、甲9の薬剤と同程度であるといえることができる。

(d) 以上をもとに、上記(b)に記載した意味での「用量」に従って投与された場合のフルチカゾンプロピオネートの血中に取り込まれる総量を算出すると、次のようになる。

甲14の処方物の場合には、1回の投与当たり、 $160\mu\text{g}$ （2mgの8%〔甲14による絶対的バイオアベイラビリティ〕）であり、甲15の処方物の場合には、1回の投与当たり、 $26.4\mu\text{g}$ （ $100\mu\text{g}$ の26.4%〔甲15による絶対的バイオアベイラビリティ〕）であり、1日当たりでみると、それぞれ上記の倍量となる。

これによれば、甲14の処方物は、甲15の処方物に比べて、血中に取り込まれるフルチカゾンプロピオネートの総量は、格段に大きいといえる。そして、前認定のとおり、甲14の処方物は、本願発明の一処方物であるから、本願発明の処方物は、甲15の処方物に比べて、全身性の副作用が大きいものを含むことが認められる。そうすると、絶対的バイオアベイラビリティの値が小さいことのみをもって、本願発明の処方物が顕著な効果を有するということとはできないのであって、原告の上記主張（前記第3、2(1)に記載）は、この点においても、失当である。

(1-4) 審決の上記争点に関する説示（前記第2、3(4)の最終段落）は、必ずしも十分でないという点はあるが、要するに、本願発明における絶対的バイオアベイラビリティに関する効果は、顕著なものとはいえないという趣旨であって、上記判示したところに照らし、その結論は是認し得るものである。

(2) 「再分散が容易で、優れた放出特性を有する」という効果について

本願発明の処方物は、「噴霧療法に適した」ものであることから、投与時に噴霧可能な状態であること、したがって、投与時において分散された状態であること、再分散性があることが望まれることは、自明である。そして、界面活性剤を、懸濁液において液体中に懸濁する物質の集合を防ぐために添加することは、当業者の周知技術であると認められる（甲6、7）。したがって、本願発明の処方物において、水性液体中に懸濁するフルチカゾンプロピオネート等の粒子の集合を防ぐ成分として「1種以上の界面活性剤」を添加することは、当業者にとって容易に想到し得るものと認められる。

このように、本願発明において「1種以上の界面活性剤」の構成を採用することは、容易に想到し得るのであり、この構成から、フルチカゾンプロピオネート粒子等の集合が防がれ、分散性を有するとの効果を奏することは、容易に予想されるところである。そして、この分散性は、長期間の貯蔵後でもなくなる理由はないから、本願発明の処方物が長期間の貯蔵後再分散して、一般的な噴霧器に用いるのに適した優れた放出特性を有する懸濁液となることも予想し得る効果である。

そうすると、原告の主張する「再分散が容易で、優れた放出特性を有する」という効果は、上記構成が想到容易であるにもかかわらず本願発明の進歩性を肯定し得るような、顕著な効果であるということとはできない。

この点においても、本願発明の顕著な効果の看過をいう原告の主張は、採用することができない。

3 結論

以上のとおり、原告主張の審決取消事由は理由がないので、原告の請求は棄却されるべきである。

東京高等裁判所知的財産第4部

裁判長裁判官	塚	原	朋	一
裁判官	田	中	昌	利
裁判官	佐	藤	達	文

