

「光学活性ピペリジン誘導体の酸付加塩及びその製法」事件  
知財高裁平成24年（行ケ）第10206号事件（平成25年7月24日判決）

<キーワード>

エナンチオマーの特許性

【請求項1】

実質的に（R）体を含有しない，（S）-4-[4-[（4-クロロフェニル）（2-ピリジル）メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸・ベンゼンスルホン酸塩を有効成分としてなる，医薬組成物。

<抜粋>

適用すべき裁判例について

東京高裁平成3年判決（東京高裁平成3年10月1日判決（平成3年（行ケ）第8号））は，昭和53年1月31日を優先日として特許出願された発明の新規性を否定した審決の取消しを求める審決取消訴訟において，一对の光学異性体から成るラセミ体が刊行物に記載されている場合，その一方を単独の物質として提供する発明の新規性を有するか否かが争われた事案について，光学異性体は，一般に，旋光性の方向以外の物理的・化学的性質においては差異がないから，ラセミ体の開示をもって光学異性体が開示されているというべきであるとして上記発明の新規性を否定した判決であり，本件特許の優先日（平成8年12月26日）の技術常識を参酌したものでないことは明らかであるから，同判決を本件についてということはできない。すなわち，先に説示したとおり，本件特許の優先日（平成8年12月26日）における技術常識に照らせば，ある化学物質の発明について光学異性体の間で生物に対する作用が異なることを見出したことを根拠として特許出願がされた場合，ラセミ体自体は公知であるとしても，それを構成する光学異性体の間で生物に対する作用が異なることを開示した点に新規性を認めるべきであって，本件特許の優先日における判断として，ラセミ体の開示をもって光学異性体が開示されているとして新規性を否定するのは誤りである。

また，運用指針については，確かに，原告の主張する規定（「立体異性体の存在が自明でない化学物質の発明と，その立体異性体の発明とは，原則として別発明とする。（なお，ここでいう自明とは単純な光学異性体のように，不斉炭素原子の存在により，その光学異性体の存在が明らかである場合をいう。）」（特-13頁））があり，この規定は，不斉炭素原子の存在により，その光学

異性体の存在が明らかである場合については、立体異性体の存在が自明であるとして、ラセミ体の開示をもって光学異性体の開示があると見るべきである旨を述べているものと見る余地がなくはない。しかし、上記のとおり、本件特許の優先日における技術常識は、昭和53年当時には未だ技術常識として確立していなかったのであるから、昭和50年当時にも技術常識として確立していなかったことは明らかである。本件特許発明の新規性の有無については、本件特許の優先日（平成8年12月26日）における技術常識に照らして判断すべきであり、運用指針の規定を根拠とするのは誤りである。したがって、東京高裁平成3年判決及び運用指針を根拠とする原告の上記主張は採用することができない。

原告は、本件特許の優先日当時、甲8記載の方法で使用されたカラムを使用して実際に分割に成功した例は多数存在している（甲25、35）として、本件化合物を光学分割する方法として甲8記載の方法は当業者にとって自明であったというべきであり、甲2公報には甲8記載の方法で本件化合物を光学分割する方法が記載されているに等しいと主張する。しかし、甲8記載の方法で使用されたカラムを使用して分割できる物質が多数存在するとしても、当該カラムを使用して本件化合物ないしこれと化学構造が類似した化合物を光学分割できる例が知られていない以上、本件特許の優先日当時において、本件化合物を光学分割する方法として甲8記載の方法は当業者にとって自明であり、甲2公報には甲8記載の方法で本件化合物を光学分割する方法が記載されているに等しいということとはできない。

#### 光学分割方法について

上記認定のとおり、平成元年当時の技術常識としては、本件化合物の光学分割を行う際に、当業者はジアステレオマー法をまず最初に検討するものであったものの、HPLCで使用する優れたカラムが開発されたことにより、クロマトグラフィーを用いる光学分割が飛躍的に進歩し、平成7年の時点では、当業者は、医薬品の開発においては、HPLC法がジアステレオマー法と比較して優れた方法であると認識していたことが認められる。

そうすると、本件特許の優先日（平成8年12月26日）の技術常識として、本件化合物の光学分割を行う際に当業者はジアステレオマー法を最初に検討するとした審決の判断には誤りがあるというべきである。

しかし、本件特許の優先日の技術常識を参酌して本件化合物の光学異性体を手に入れたというために、本件化合物の光学異性体が純度100%のものとして得られたことは必要ではない。

したがって、審決が認定した本件特許発明1と甲2発明との相違点である、本件化合物のベンゼンスルホン酸塩が「実質的には(R)体を含有しない、(S)体」であるのに対し、甲2発明では光学異性体についての特定がされていない点については、その構成という観点からは、当業者が容易に想到可能であったものといえることができる。

しかし、実質的には(R)体を含有しない、(S)体である本件化合物のベンゼンスルホン酸塩が、甲2公報に記載された本件化合物のベンゼンスルホン酸塩と比較して顕著な効果を有するのであれば、本件特許発明1の進歩性を肯定することができるというべきであるから、次に、実質的には(R)体を含有しない、(S)体である本件化合物のベンゼンスルホン酸塩の有する効果について検討する。

#### 本件特許発明の効果について

本件明細書には、ヒスタミンショック死抑制作用試験において(S)-エステルが(R)-エステルより約43倍強い活性を示したことが、*homologous PCA*反応抑制作用試験において(S)-エステルが(R)-エステルより約100倍以上強い作用を示したことが記載されているところ、本件明細書は、この本件化合物のエステルによる(S)体と(R)体の比較を根拠に、本件化合物の(S)体がより優れた光学活性体であり、生体内で活性本体として作用すると結論づけている。そして、このことは、実験成績証明書に、モルモットから抽出した回腸におけるヒスタミン誘発収縮に対する薬理試験の結果、本件化合物の(S)体のベンゼンスルホン酸塩がそのラセミ体に対して約7倍の活性を示したことが記載されており、また、本件明細書に記載のヒスタミンショック死抑制作用試験と同様の試験の結果、本件化合物の(S)体のベンゼンスルホン酸がラセミ体に対して約3倍の生存率を示したことが記載されていることから裏付けられる。

そうすると、本件化合物の(S)体は、その(R)体と比較して、当業者が通常考えるラセミ体を構成する2種の光学異性体間の生物活性の差以上の高い活性を有するものといえることができる。したがって、本件化合物の(S)体のベンゼンスルホン酸は、審決が認定した甲2発明であるラセミ体の本件化合物のベンゼンスルホン酸塩と比較して、当業者が予測することのできない顕著な薬理効果を有するものといえる。

原告は、本件明細書に記載されているのは、(S)-((S)ブタン酸エチルのフマル酸塩)と(R)-エステル((R)-ブタン酸エチルのフマル酸塩)の薬理効果を比較したデータであり、エステル化されていない本件化合物の

(S) 体や (R) 体はもちろん、ラセミ体との効果上の違いは何ら理解できないと主張する。

しかし、本件明細書には、ヒスタミンショック死抑制作用試験及び homologous PCA 反応抑制作用試験で、(S) -エステルが (R) -エステルより優れた活性を有することが記載されていることは前記認定のとおりであり、また、その【0036】には、「(S) -エステルの代謝物である式 (I) の (S) -ピペリジン誘導体は、(S) -エステルと同等の薬理作用を示す」との記載があり、【0048】には、「(S) -ピペリジン誘導体 (I) のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩は、抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有するより優れた光学活性体であり、生体内で活性本体として作用し、また物理化学的に優れた安定性を示すことから、医薬品として適した性質を有する」との記載があることからすれば、本件明細書には、本件化合物の (S) 体が (R) 体と比較して優れた活性を有することが記載され、開示されているというべきである（なお、実験成績証明書には、モルモットから摘出した回腸におけるヒスタミン誘発収縮に対する薬理試験の結果、本件化合物の (S) 体のベンゼンスルホン酸が、そのラセミ体に対して高い活性を示したことが記載されており、また、本件明細書に記載のヒスタミンショック死抑制作用試験と同様の試験の結果、本件化合物の (S) 体のベンゼンスルホン酸がラセミ体より高い生存率を示したことが記載されている。）。

したがって、本件明細書には、本件化合物の (S) 体が (R) 体と比較して優れた活性を有することが開示されているものと認められ、原告の上記主張を採用することはできない。

原告は、ラセミ体ではそれを構成する 2 種の光学異性体のうち一方のみが所望の生物活性を有している場合が大変多いところ、(S) 体が (R) 体より効果があるといっても、それは光学異性体間でごく普通に認められることであるとも主張する。しかし、実験成績証明書に記載の薬理試験では、上記のとおり、本件化合物の (S) 体のベンゼンスルホン酸塩がそのラセミ体に対して約 7 倍という高い活性を示したことが記載されているところ、この数値は、仮に 2 種の光学異性体のうち一方のみが生物活性を有し、他方が生物活性を有しないと仮定した場合の活性の差、すなわち、2 倍の差を上回るものである。したがって、本件化合物の (S) 体は、その (R) 体と比較して、当業者が通常考えるラセミ体を構成する 2 種の光学異性体間の生物活性の差以上の高い活性を有するものといえる。原告の上記主張を採用することはできない。

原告は、本件化合物の (R) 体が全く薬効を示さないことは国立医薬品食品衛生研究所長の審査報告書で明らかにされており、同報告書には、(R) 体は一般症状及び循環器系にも影響を与えないことが記載されているので、ラセミ

体と比較しても本件化合物の（S）体は2倍程度の効果しか示さないこととなり、本件発明に進歩性を基礎づけるような顕著な効果は認められない旨を主張する。しかし、上記報告書には、「光学異性体であるR体は薬効を示さなかった。」と記載されているにすぎず、この記載が、いかなる薬理試験において、どの程度の用量を使用した結果に基づくものであるかは不明である。

<上記を纏めると以下の通りです>

審決	本判決
本件化合物の光学分割を行う際に当業者は、HPLC法ではなく、ジアステレオマー法をまず最初に検討する	×本件優先日当時はHPLC法
HPLC法により光学分割する際にキラル固定相としてCHIRALCEL ODやCHIRALPAK ADを採用することは当業者が最初に検討する	○
本件化合物の光学分割に当たりヘキサン／イソプロパノール／トリフルオロ酢酸（0.1%）を含む移動相を選択することは当業者が容易に想到できるとはいえない	×
実質的に（R）体を含有しない、（S）体である本件化合物は、本願出願時の技術常識を考慮しても、当業者が容易に得ることができなかった	×
本件特許発明1の実質的に（R）体を含有しない、（S）体である本件化合物は、審決が認定した甲2発明における本件化合物と比較して当業者が予測することのできない顕著な薬理効果を有する	○