

●日本弁理士会 国際活動センターからのお知らせ
【米国情報】

2024年6月14日

担当：米州部 都野 真哉

数値限定の解釈に関するCAFC判決の紹介
(2023年11月6日)

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, Plaintiff-Appellee v.
MYLAN PHARMACEUTICALS INC, Defendant-Appellant

1. 事案の概要（争点と結論）

略式新薬申請（ANDA）訴訟で問題となった特許に関し、クレームの構成要件について（「pH13以上」という用語）有効桁数をどのように判断するかが争点となった。ウェストバージニア州北部地区地方裁判所（以下、“連邦地裁”）は pH 値の有効桁数を外部証拠に基づかずして内在的な記録に基づき判断したが、CAFC は、本ケースでは、連邦地裁は最低限外部証拠を考慮する必要があり、事実認定や、提出された外部証拠に基づいて生じる可能性のある他の関連する事実問題はまず連邦地裁が対処すべきであるとして、数値限定に関する連邦地裁のクレーム構成の解釈及び侵害の判断を取り消し、外部証拠とそのクレーム構成への影響を考慮するために案件を連邦地裁に差し戻す、と結論づけた。

本事件は、連邦地裁に差し戻された後、当該裁判所にて、pH 13 以上とは、外部証拠に基づき 12.9 8 以上と解釈され非侵害であると判断された。

2. 事案の背景

(1) 原告-被控訴人 **Actelion Pharmaceuticals LTD**（アクテリオン フーマスティカルズ；以下“Actelion”）は“Veletri®”（ベルトリ）というブランド名でエポプロステノールナトリウム注射製品を販売していた。Actelion は、改良されたエポプロステノール（Epoprostenol）製剤に関する 2 つの特許（米国特許番号 [US8,318,802](#)；[対応 JP](#) 及び [US8,598,227](#)；[対応 JP](#)）を所有しており、これら'802 特許と'227 特許とは、FDA の“Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations”（通称オレンジブック“Orange Book”）に、Veletri をカバーする特許として記載されていた。

(2) 被告-控訴人 **Mylan Pharmaceuticals Inc.**（マイラン フーマスティカルズ；以下“Mylan”）は、エポプロステノールナトリウム注射製品のジェネリック版の製造及び販売の承認を求めて、FDA に略式新薬申請（ANDA）を提出した。その ANDA には、'802 特許及び'227 特許のクレームが無効であるか、または ANDA 製品によって侵害されないという認証（certification）が含まれていた。

Actelion は、その認証の通知を受けた後、Actelion は、Mylan を連邦地裁に、'802 特許のクレーム 1、6、8、10、11、16、18、20、及び 22、ならびに'227 特許のクレーム 1～3、8、10、12、14、16、18～22、及び 24～42 の侵害で訴えた（35 U.S.C. § 271(e)(2)）。

※ 参照 [参考用：ハッチ・ワックスマン関連の最終ルールの概要（AIPPI \(2017\) Vol.62 No.4）](#) より『ANDA を提出する行為は、それが特許の満了前に医薬を商業的に製造、使用又は販売するための承認を得ることを目的としている場合、当該医薬又はその使用をカバーする特許の侵害となる。35 U.S.C. § 271(e) (2)。』。

(3) 連邦地裁は、Mylan が Actelion の特許を侵害していると判決した。
その後、Mylan が CAFC に控訴した。

3. 連邦地裁の判断

(1) 争点となったクレームは以下の通り。

Claim 11 of the '802 patent is representative of the asserted claims:

11. A lyophilisate (凍結乾燥物) formed from a bulk solution comprising:
 (a) epoprostenol or a salt thereof;
 (b) arginine;
 (c) sodium hydroxide; and
 (d) water,

wherein the bulk solution has a pH of **13 or higher**,
 and wherein said lyophilisate is capable of being
 reconstituted for intravenous administration with
 an intravenous fluid.

(Claim 11 の訳)

- (a) エポプロステノールまたはその塩、
- (b) アルギニン、
- (c) 水酸化ナトリウム、及び、
- (d) 水、

を含むバルク溶液から形成された凍結乾燥物であって、

前記バルク溶液は pH が 13 以上であり、

前記凍結乾燥物は、静脈内輸液で再構成され、静脈内投与が可能である凍結乾燥物。

(2) 連邦地裁では、クレーム用語「pH13 以上」の意味について争われた。

(3) Actelion の主張 :

「pH13」は、「丸めの対象となるオーダーとして与えられる酸性度の値 (“a value of acidity that is given as an order of magnitude that is subject to rounding.”)」であると主張した。

具体的には、Actelion の提案では、“pH12.5”が丸められて（四捨五入されて）“pH13 以上”に含まれると主張した。

(4) Mylan の主張 :

「pH13 以上」は、pH13 未満の pH 値は含まれないと主張した。

Actelion は、Mylan の解釈に対し pH の有効桁数を変更している (“chang[ing] the number of significant digits”) など反論し、クレームの平易な言葉と矛盾していると指摘した。

また、Actelion は、「特定の pH 値を記述するには、小数点の右側に有効桁数が必要であるか、明確な文脈が必要である (“[t]o describe a specific pH value, and not an order of magnitude, there would need to be a significant figure to the right of the decimal point or clear context to the contrary.”）」と説明した。

Actelion はそのサポートとして、以下の 3 つのテキストブック（外部証拠（extrinsic evidence））を引用した。

- ・Hans van Kessel らの「CHEMISTRY 12」、第 8.1 章（2003 年）（「Kessel」）
- ・Frank Mustoe らの「CHEMISTRY 11」、第 10 章（2001 年）（「Mustoe」）
- ・Martin S. Silberberg の「CHEMISTRY: THE MOLECULAR NATURE OF MATTER AND CHANGE」、第 18 章（第 4 版、2006 年）（「Silberberg」）（同 11-12）。

Mylan は、Actelion の「通常の丸めルール（“ordinary rounding rules”）」と「有効数字」の説明に同意せず、裁判所が pH 13 に対する測定誤差を含めることを考慮する場合、Actelion の 3 つのテキストブックは 12.995～13.004 の狭い範囲を支持すると主張した。

これらのテキストブックには以下のように、pH の計算方法と pH 値の有効数字を特定する方法が説明されていた。

Silberberg :

「他の測定値と同様に、pH 値の有効数字の数は濃度の既知の精度を反映する。しかし、それは対数であるため、濃度の有効数字の数は対数の小数点の右側の数字の数と等しくなる。」

Mustoe :

「pH の有効数字の数をどうやって決めるか？ 小数点の右側の数字のみを数える。」

Kessel :

「pH 値の小数点の右側の数字の数は、水素イオン濃度の有効数字の数に等しい」

(5) 連邦地裁の判断

連邦地裁はこの上記の外部証拠（extrinsic evidence）に言及せず、Actelion の提案した解釈を内在的な記録（intrinsic record）のみに基づいて解釈した。

具体的には、連邦地裁は、クレームが「一貫して 2 つの有効数字で 'pH 13' を表現している」と説明し、「クレームの用語はより高い精度を推測する根拠を提供しない」と結論付けた。

また、裁判所は「通常の有効数字の意味では、'pH 13' という用語は通常、12.5 から 13.4 までの値を含む」と理由付けた。

また、明細書に関して、裁判所は「Actelion がクレームに記載されている 'pH 13' により高い精度を持たせようとしたことを示すものはない」と結論付けた。

同様に、裁判所は「訴訟履歴がクレームの用語により高い精度を読み込む必要はなかった」とし、裁判所は先

例である AstraZeneca AB v. Mylan Pharmaceuticals Inc., 19 F.4th 1325 (Fed. Cir. 2021 年) を取り上げ、連邦地裁は、AstraZeneca とは異なり、「本件では、明細書及び訴訟履歴のいずれも発明者がより正確な精度を使用しようとしたことを示していない」と理由付けて AstraZeneca と適用されないと判断した。

連邦地裁は上記のように解釈し、クレーム構成の後、Mylan が Actelion の特許を侵害していると判決した。

4. CAFC の判断

(1) 前提

まず、CAFC は、連邦地裁が内在的証拠（すなわち、特許クレーム、仕様書、および訴訟履歴）のみをレビューする場合、そのクレーム構成は純粋に法律判断となり、再審査（*de novo review*）の対象となることを指摘した（MasterMine Software, Inc. v. Microsoft Corp., 874 F.3d 1307, 1310 (Fed. Cir. 2017 年) 参照）。

一方、連邦地裁が事実の争点を解決するために外部証拠をレビューする場合、例えば背景科学や熟練技術者にとっての用語の意味についての判断は、明白な誤り基準（*clear error standard*）の下でレビューされなければならないこと、発見された事実に基づくクレームの最終解釈は、法律判断として再審査の対象となることを指摘した。

(2) pH 13 の解釈について

CAFC は、内在的証拠（明細書の記載等）はやや曖昧であるのに対し、Actelion が提出しながら連邦地裁が考慮しなかった外部証拠（テキストブック）が、「pH 13」という用語を当業者がどのように解釈するかに非常に関連しているとの心象を示した。

① Mylen の主張①に対する判断：上限が規定されていないため下限値の丸めのルールは不要との主張

・Mylen は、「Sunovion Pharms., Inc. v. Teva Pharms. USA, Inc., 731 F.3d 1271, 1276 (Fed. Cir. 2013 年)」を参考し、“クレーム用語を解釈（*construing*）する際には、まず、主にクレーム自体のような内在的証拠に依拠すること”、及び、クレームの用語「pH 13 以上」は上限が規定されておらず下限値のみを規定しており、上限の不確実性を明示的に表しているから、下限値は丸めのルールの対象にはならないと主張した（Quantum Corp. v. Rodime, PLC, 65 F.3d 1577, 1581 (Fed. Cir. 1995 年)、Adams Respiratory Therapeutics, Inc. v. Perrigo Co., 616 F.3d 1283, 1292 (Fed. Cir. 2010 年)）。

（CAFC の判断）

これに対し、CAFC は、以下の理由により Mylen の主張①を否定した。

他の判例でそのクレームに特有の範囲の正確さを見つけたことは、ここでの分析にとって重要ではなく、言い換えれば、範囲、特に開かれた範囲が丸めを排除しなければならないという一律のルールはない（“there is

no blanket rule that ranges, or specifically open-ended ranges, must foreclose rounding"）。

本件では、明示的に指定されていないが、pH 値は通常 0 から 14 の範囲であるため、本クレームには上限があると指摘されている。

② Mylen の主張②に対する判断：近似語がないこと

- ・ Mylen は、他のクレーム用語とは異なり、問題となっているクレーム用語には「約（“about”）」というような近似語（“approximation language”）が欠けている。近似語がないことは「pH 13」が正確に“13”である意味すると主張した。そうでなければ、「13」と「約 13」の両方が丸めを意味し、近似語が不要になると主張した。

(CAFC の判断)

これに対し、CAFC は、以下の理由により Mylen の主張②を否定した。

・クレーム内のすべての用語に意味を持たせるクレーム解釈が、そうでないものよりも望ましいと判断しているが、近似語が欠けていることが決定的なものとは見なさない。我々は、クレームの他の部分に近似語が見られる場合でさえ、近似語がないことが正確な値を示すという明確なルールを設けることを拒否する。言い換えれば、近似語がないことが近似を示唆しないことも、pH 値を測定する性質が誤差の範囲を合理的に必要とすることも、両方の見解が同様に妥当であると見なした^{注1}。

【注 1：なお、CAFC は pH 値を正確に測定できるかどうか、そしてどの程度まで正確に測定できるかという問題は、事実問題であり、まずは連邦地裁が決定すべきと示しています。】

③ 外部証拠に対する検討の必要性：

CAFC は、クレームは単に 13 以上の測定を記述しているのではなく、pH 13 以上を対象としている。したがって、連邦地裁は、pH13 の測定の精度、有効桁数、または丸めに関して、通常の技術者にとってどのような意味を持つかを考慮すべきある。両当事者はこの問題に関する外部証拠を提出しているが、連邦地裁はこれについて議論していないと指摘した。

④ Mylen の主張③に対する判断：明細書の記載について

- ・ 明細書は、「バルク溶液の pH は約 12.5-13.5、最も好ましくは 13 に調整される」と説明している ('802 特許第 5 欄 41-43 行)。

※ 参考 対応 JP【0027】

“組成物は、好ましくは、エポプロステノールまたはその塩およびアルギニンを含むバルク溶液をフリーズドライ（凍結乾燥）することにより生成される凍結乾燥物である。バルク溶液の pH は、水酸化ナトリウムを添加することにより、好ましくは約 12.5 ~ 13.5、最も好ましくは 13 に調整される。”

Mylan は、上記の記載が次のことを示していると主張している。

- (a) 発明者が近似語を使いたい場合に使う方法を知っていた（「約 12.5-13.5」）が、pH 13 については使わないことを選んだ、
 - (b) 「12.5」の pH 値と「13」の pH 値を区別した、
 - (c) 「12.5-13.5」という範囲と「13」という確定値を区別されており、言い換えれば、「pH 13 以上」の「13」は近似値や範囲の値ではありえず、特に 12.5 を含む範囲ではない
- ・一方、Actelion は、他の点とともに、「13」は丸めを許容するべきであり、さもなければ、約 12.5 から 13.5 の pH を持つ発明の好ましい実施形態がクレームの範囲から除外されてしまうと主張した。
 - ・Mylan は更に実施例の記載に基づき、発明者が「13」の pH を「13.0」の pH と同等と見なしていることを示していると主張した。

具体的には、明細書（下記表）では「13.0」の pH と「13」の pH を同等と見なしている点が指摘された。
 （実施例 4、「バルク溶液の pH が 10.5 から 13.0 の間に調整された」いくつかの製剤をスクリーニングすることを説明していまが、表 8 等に示されたデータは pH が「13」と小数点なしで表示されている。

※：参考 対応 JP

【0059】

実施例 4：種々エポプロステノール組成物の比較

次の開発段階で、本発明者らは、凍結乾燥用のバルク溶液の pH を 10.5 ~ 13.0 に調整して異なる賦形剤の存在下でいくつかの凍結乾燥製剤をスクリーニングした。試験製剤の組成を表 8 に詳細に示し、安定性データを以下の表 9 にまとめる。

【0060】

【表8】

バッチ番号	製剤に使用される賦形剤の量 (mg)								
	EPP	トレハロース	アルギニン	マントール	HES	NaCl	グリシン	Na ₂ CO ₃	Bulk. Sol. pH
EPP-7	0.5		50						13
EPP-8	0.5			50		3	3.75		10.5
EPP-10	0.5		50		50				13
EPP-12	0.5							100	13
EPP-13	0.5		50		50				13
EPP-14	0.5				50				13
EPP-19	0.5			50					12
EPP-20	0.5			50					13
EPP-23	0.5			50	50				13
EPP-24	0.5			50	50				11
EPP-25	0.5		50	50					12
EPP-26	0.5		50	50					13
EPP-27	0.5		50						12
EPP-30	0.5			100			97.76		11
EPP-31	0.5			100			97.76		12
EPP-32	0.5	50					97.76		11
EPP-33	0.5	50							12
EPP-38	0.5		50						13

EPP: エポプロステノールナトリウム；

HES: ヒドロキシエチルデンプン；

Bulk. Sol. pH: バルク溶液の pH

(CAFC の判断)

これに対し、CAFC は、以下の理由により Mylen の主張③を否定した。

Mylan の表に対する指摘はその通りかもしれない。しかし、明細書は全体を通して「13」と「13.0」を使用しており、pH 値の精度に関してさまざまなレベルが示されている。つまり、明細書は望ましい精度のレベルに関する明確さを提供していない。

この明細書は、先例である AstraZeneca のケースとは大きく異なる。AstraZeneca のケースでは、クレーム構成のガイドとなる明細書があった（AstraZeneca の争点は、PVP の濃度「0.001%」が有効数字 1 行の範囲内で 0.0005%から 0.0014%を意味するのか、それともさらに狭い範囲で正確に 0.001%を意味するのかというのであり、明細書に、化合物が治療的に有用な医薬製品に発展するかどうかを判断する際に安定性が最も重要な要因の一つであると説明されていた）。

確かに、本件特許に安定性に関するものであるが、明細書には「エポプロステノールの安定性は低い pH のサンプルと比較して pH 13 でより良い」と記載されており ('802 特許第 11 欄 4-56 行、表 8) 、pH 12 から 13 の間の pH 値におけるエポプロステノールの安定性について評価されていない。

したがって、この発明の文脈で pH 12 から 13 の間の微小な pH の違いが安定性に影響を与えるかどうかは示されておらず、明細書を参照してもクレーム用語の範囲は不明確なままであると指摘した。

⑤ 審査履歴について：

CAFC は、訴訟履歴は「発明者が発明をどのように理解したか、また訴訟過程で発明を限定したかどうかを示すことで、クレーム言語の意味を知らせることができることが多い」(Phillips, 415 F.3d 1317 (Vitronics, 90 F.3d 1582-83 を引用)) ことを述べているが、審査履歴) によって明確できる材料はないと判断した。

(審査履歴の概略)

発明者は、問題となっているクレームの言語を何度も修正している。

最終の拒絶理由では、審査官は、発明者が「pH 12 より大きい組成物が [pH 10.5 のサンプル]よりも優れていることを示していないが、pH 13 では大きな違いがあることを示している」と指摘し、その後、発明者はクレームを「pH12 より大きい」から「pH13 以上」に修正した。

審査官の許可の理由は、「発明者が「明細書の表 8 及び 9 に示されているように、pH 13 以上の溶液で作られた組成物に関して予期しない結果を示した」というものであった。

(CAFC の判断)

審査官は pH 13 の組成物と pH 12 の組成物の安定性の違いを区別しているが、この区別は、pH13 が丸めによって 13 となる値、特に 12.5 を含むかどうかというより狭い問題を明らかにしていない。また、表 8 及び表 9 は、pH 13 の組成物と pH 12 から 13 の間の組成物を比較していない。

(3) CAFC 判断のまとめ

CAFC は、このケースでは、適切なクレーム構成を行うためには外部証拠の助けが必要であり、連邦地裁は最

低限、当事者が提出し議論した教科書の抜粋を考慮すべきだったと判断した。

この理由として以下が述べられた。

- 最高裁判所は、連邦地裁が「特許の内在的証拠を超えて見て、例えば背景の科学や、関連時期の関連技術における用語の意味を理解するために外部証拠を参照しなければならない」場合があることを明確にしている（Teva Pharms. USA, Inc. v. Sandoz, Inc., 574 U.S. 318, 331 (2015)）。
- CAFCは、「内在的証拠の分析後も争点となるクレーム用語が曖昧なままである場合のみ、裁判所は外部証拠に頼るべきである」と述べている（Pickholtz v. Rainbow Techs., Inc., 284 F.3d 1365, 1372–73 (Fed. Cir. 2002 年) (Vitronics, 90 F.3d 1583 を引用)）。そのような場合、連邦地裁は「その外部証拠について補助的な事実認定を行い」、その認定がクレーム構成の証拠的基盤となる（Teva, 574 U.S. 332）。
- CAFC が最初に上記認定を行うものではないため、「pH 13」が何桁の有効数字を持つか、または（pH 値や水素イオン濃度に関して）有効数字がゼロであることが何を意味するかは決定しない。
そのような事実認定や、提出された 3 つのテキストブックを含む外部証拠に基づいて生じる可能性のある他の関連する事実問題は、まず連邦地裁が対処すべきである。

以上に基づき、連邦地裁の侵害の判断が取り消され、外部証拠及びそのクレーム構成への影響を考慮するために、事件が連邦地裁に差し戻された。

4. 考察

本事件では、内的証拠（クレーム、明細書、審査履歴）のみに基づいて「pH13 以上」との文言解釈を行った連邦地裁の判決について外的証拠を考慮すべきとして差し戻された事件となる。

“数値限定発明”について、四捨五入によりどの範囲の数値が含まれるか非常に大きな問題である。この点、例えば、四捨五入において一番幅の大きい数値（本件の場合は pH13.0 ではなく pH13）を記載しておくというプラクティスも存在する。

本事件は、“pH”というパラメーターに関するものであり、他のパラメーターに直接適用できるものではない。

また、今回差戻後の地裁では 12.98 と判断され、12.5 のような大きな幅は採用されなかつた。

しかし、CAFC では内部証拠次第では、その下限値以下の範囲（例えば、pH12.5）がその範囲に含まれる余地を示している点で興味深い。