令和４年１２月１３日判決言渡

令和３年（行ケ）第１００６６号　審決取消請求事件

口頭弁論終結日　令和４年９月２７日

判　　決

原　　告	中外製薬株式会社
同訴訟代理人弁護士	末　吉　　剛
同	高　橋　聖　史
同訴訟代理人弁理士	寺　地　拓　己
同	一　宮　維　幸
被　　告	沢井製薬株式会社
被　　告	日医工株式会社
上記両名訴訟代理人弁護士	森　本　　純
同	芳　賀　　彩

主　　文

１　原告の請求を棄却する。

２　訴訟費用は原告の負担とする。

事　実　及　び　理　由

第１　請求

特許庁が無効２０１９－８００１１２号事件について令和３年４月１５日にした審決を取り消す。

第２　事案の概要

１　特許庁における手続の経緯等

⑴　原告及び大正製薬株式会社（以下「大正製薬」という。）は、平成２２年４月２８日、発明の名称を「エルデカルシトールを含有する前腕部骨折抑制剤」とする発明について特許出願（特願２０１０－１０３９１５号。優先権主張（日本）：平成２１年４月２８日（以下「本件優先日」という。））をし、平成２８年７月１５日、特許権の設定登録（特許第５９６９１６１号。請求項の数４。以下、この特許を「本件特許」という。）を受けた。（甲４５）

⑵　被告らは、令和元年１２月２３日、本件特許につき、無効審判請求をした（無効２０１９－８００１１２号事件）。

⑶　原告及び大正製薬は、令和２年１１月３０日、上記無効審判請求事件において、本件特許の請求項３及び４を訂正して新たに請求項３ないし８とする旨の訂正請求書を提出した（訂正後の請求項の数８。以下「本件訂正」という。）。（甲４４）

⑷　特許庁は、令和３年４月１５日、本件訂正を認めた上で、「特許第５９６９１６１号の請求項１～８に係る発明についての特許を無効とする。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月２３日、原告に送達された。

⑸　原告は、令和３年５月２１日、本件審決の取消しを求めて本件訴えを提起した。

２　特許請求の範囲の記載

本件訂正後における本件特許の特許請求の範囲の記載は、次のとおりである（甲４４。以下、順に「本件訂正発明１」等といい、併せて「本件各訂正発明」と総称する。）。

⑴　請求項１

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物。」

⑵　請求項２

「投与される対象が原発性骨粗鬆症患者である、請求項１に記載の組成物。」

⑶　請求項３

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象が、若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低いか、またはＴスコアがＹＡＭ値に対して－１ＳＤ以下である大腿部骨密度を有する、上記組成物。」

⑷　請求項４

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象がＩ型骨粗鬆症患者であり、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

⑸　請求項５

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象が、非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる原発性骨粗鬆症患者であり、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

⑹　請求項６

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象が、若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有し、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

⑺　請求項７

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象が、原発性骨粗鬆症患者であっ

て、若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有し、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

⑻　請求項８

「エルデカルシトールを含んでなる非外傷性である前腕部骨折を抑制するための医薬組成物であって、投与される対象が、原発性骨粗鬆症患者であって、若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する、上記組成物。」

３　本件審決の理由の要旨

⑴　本件審決の理由は、別紙審決書（写し）記載のとおりであり、後記の取消事由の関係では、要するに、本件各訂正発明は、甲１の文献（井上大輔ほか「骨粗鬆症治療薬：ＥＤ－７１」(「ホルモンと臨床　第５５巻　第７号」(２００７年７月１日発行)。以下「甲１文献」という。）に記載された発明（以下「甲１発明」という。）であって新規性を欠き、仮に、そうでないとしても、甲１発明、甲１文献の記載及び本件優先日当時の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であって進歩性を欠くから、特許を受けることができないものとして無効とすべきであるというものである。

⑵　本件審決が認定した甲１発明は、次のとおりである（化学構造は、別紙「甲１発明の化学構造」記載のとおりである。)。

「原発性骨粗鬆症患者を対象として０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、以下の化学構造を有するＥＤ－７１（１α，２５－ｄｉｈｙｄｒｏｘｙ－２β－（３－ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｏｘｙ）ｖｉｔａｍｉｎ　D_3）を含んでなる、骨粗鬆症治療薬。」

⑶　本件審決が認定した本件各訂正発明と甲１発明との一致点及び相違点は、次のとおりである。

ア　本件訂正発明１

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物。」

(ｲ) 相違点１

「医薬組成物について、本件訂正発明１では、『非外傷性である前腕部骨折を抑制するため』のものであると特定されているのに対して、甲１発明では、『骨粗鬆症治療薬』であると特定されている点。」

イ　本件訂正発明２

本件訂正発明１と同じ（本件訂正発明２において医療組成物を「投与される対象」が「原発性骨粗鬆症患者」であると更に特定した点は、甲１発明との相違点とはならない。）。

ウ　本件訂正発明３

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点２

「医薬組成物について、本件訂正発明３では、『投与される対象』が、『若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低いか、またはＴスコアがＹＡＭ値に対して－１ＳＤ以下である大腿部骨密度を有する』ものであると特定されているのに対して、甲１発明では、『原発性骨粗鬆症患者』と特定されている点。」

エ　本件訂正発明４

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物であって、投与される対象が骨粗鬆症患者であり、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点３

「医薬組成物について、本件訂正発明４では、『投与される対象』が、『Ｉ型骨粗鬆症患者』と特定されているのに対して、甲１発明では、『原発性骨粗鬆症患者』と特定されている点。」

オ　本件訂正発明５

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物であって、投与される対象が原発性骨粗鬆症患者であり、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点４

「医薬組成物について、本件訂正発明５では、投与される対象である原発性骨粗鬆症患者が、『非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる』患者であることが特定されているのに対して、甲１発明では、かかる特定がされていない点。」

カ　本件訂正発明６

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物であって、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点５

「医薬組成物について、本件訂正発明６では、『投与される対象』が、

『若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有する』ものであると特定されているのに対して、甲１発明では、『原発性骨粗鬆症患者』と特定されている点。」

キ　本件訂正発明７

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物であって、投与される対象が原発性骨粗鬆症患者であり、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される、上記組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点６

「医薬組成物について、本件訂正発明７では、投与される対象である原発性骨粗鬆症患者が、『若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有』する患者であることが特定されているのに対して、甲１発明では、かかる特定がされていない点。」

ク　本件訂正発明８

(ｱ) 一致点

「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物であって、投与される対象が原発性骨粗鬆症患者である、上記組成物。」

(ｲ) 相違点１

上記ア(ｲ)と同じ。

(ｳ) 相違点７

「医薬組成物について、本件訂正発明８では、投与される対象である原発性骨粗鬆症患者が、『若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する』患者であることが特定されているのに対して、甲１発明では、かかる特定がされていない点。」

４　原告の主張する取消事由

⑴　取消事由１

本件各訂正発明の甲１発明に対する新規性の有無に関する判断の誤り

⑵　取消事由２

本件各訂正発明の甲１発明に対する進歩性の有無に関する判断の誤り

第３　当事者の主張

１　取消事由１（本件各訂正発明の甲１発明に対する新規性の有無に関する判断の誤り）について

〔原告の主張〕

本件審決は、相違点１ないし７につき、いずれも実質的な相違点ではないと判断したが、以下のとおり、その判断には誤りがある。

⑴　相違点１について（本件各訂正発明）

以下のとおり、本件各訂正発明は、前腕部骨折（以下、「橈骨遠位端骨折」と同義で用いる。）の抑制が特に求められる患者群に対して予測されていなかった顕著な効果を奏するものであり、エルデカルシトールの新たな属性を発見し、それに基づく新たな用途への使用に適することを見出した医薬用途発明であるから、相違点１を実質的な相違点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

ア　本件各訂正発明と甲１発明とは用途が異なること

(ｱ) 前腕部骨折は、骨粗鬆症患者の中では活動性が高く若い年齢層で生じやすい点や、受傷原因及び骨質等の様々な点で、他の部位の骨折とは異なる特徴を有しており、また、前腕部骨折の予防は、骨折期間中のＡＤＬ（Activities of daily living（日常生活動作））及びＱＯＬ（Quality of life（生活の質））の低下を防ぐという点で重要である。

本件各訂正発明は、エルデカルシトールが、上記のような前腕部骨折を抑制することが特に求められる患者群において、顕著な効果を奏する

ことを新たに見出した医薬用途発明であり、その効果は従来技術では得られなかった新たなものとして独自の技術的意義を有するから、公知発明とは区別されるべき発明である。

(ｲ) これに対し、甲１文献には、エルデカルシトールについて、骨粗鬆症全般の治療又は用途が記載されているにすぎず、骨折の予防については何ら具体的な記載はなく、むしろ、当時はエルデカルシトールの骨折抑制効果が確認されていなかったことが明記されている。また、甲１文献には、前腕部の骨折に関する記載はないから、仮に、甲１文献が骨折全般を抑制する骨粗鬆症薬の発明を開示しているとしても、前腕部骨折を抑制する骨粗鬆症薬の発明に係る上位概念を示しているにすぎず、その下位概念である前腕部骨折を抑制する骨粗鬆症薬の発明をも開示しているとはいえない。したがって、甲１文献には、骨粗鬆症全般の治療薬が開示されているにすぎず、前腕部骨折を抑制する骨粗鬆症治療薬が開示されているものではない。

また、本件優先日後に公開された甲１３の文献には、エルデカルシトールの骨折リスクに対する効果は不明である旨記載されており、本件審決が引用した甲６の文献にも、エルデカルシトールの骨折予防効果については具体的には確認されていないことが示されている上、骨粗鬆症治療薬には様々なものがあり、いずれの部位に特に優れた効果を奏するかを予測するのは困難である。

そうすると、甲１文献に接した当業者は、エルデカルシトールについて、骨折の抑制のために投与されると認識していたとはいえないし、仮に骨折を抑制する効果を奏すると理解したとしても、特定の部位において特に骨折を抑制すると理解するものではない。

(ｳ) 以上によれば、本件各訂正発明における「非外傷性である前腕部骨折を抑制する」という用途は、甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」という用途

とは客観的に区別された異なるものである。

イ　患者群の特徴に応じて薬剤が使い分けられていること

(ｱ) 同一の名称の疾患の治療及び予防であっても、より良い治療又は予防効果を得るためには、患者群の特徴に応じた薬剤の選択が求められているところ、ある有効成分が、当該疾病全般の治療又は予防に有効であることが知られていたとしても、より限定した患者群において顕著な効果が見出された場合、その発明は、従来技術とは区別された新規性を有するものである。

そして、骨粗鬆症においては、体の様々な部位で骨強度が低下し、骨折のリスクが高まるものであり、患者全体において、椎体、大腿骨近位部及び前腕部等、様々な部位で骨折が生じるが、個々の患者によっていずれの部位の骨折の抑制が求められるかは異なる。また、同じ箇所を繰り返し骨折しやすいという骨粗鬆症の骨折の特徴を考慮して、患者の状態に応じて様々な薬剤が使い分けられている（甲６５ないし６８）。

(ｲ) そうすると、本件各訂正発明は、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者という限定された患者群に対して顕著な効果を奏するものとして、従来技術とは区別された新規性を有するものである。

ウ　臨床試験において顕著かつ予想外の効果が確認されていること

(ｱ) 本件特許に係る明細書(以下､図面と併せて｢本件明細書等｣という。)の実施例１として記載されている臨床試験（以下「本件臨床試験」という。）は、第Ⅲ相臨床試験として行われたものであるところ、本件臨床試験においては、次のとおり、エルデカルシトールが、既存薬剤であるアルファカルシドールと比較して、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者に対し、顕著かつ予想外の効果を奏するものであることが確認されている。なお、アルファカルシドールは、治療上の有効性が期待されて実際に使用されている上、エルデカルシトールと同様に活性型ビタミンＤ

$_3$製剤に属することからすれば、比較対象として適切である。

a　エルデカルシトールの前腕部骨折抑制効果は、投与初期から認められ、１４４週間にわたって持続した。（本件明細書等の図１）

b　層化ログランク検定によれば、エルデカルシトール投与群においては、アルファカルシドール投与群と比較して、有意な前腕部骨折の発生の低下が認められた。（本件明細書等の表２）

c　層化コックス回帰においては、アルファカルシドール投与群の骨折確率を１とすると、エルデカルシトール投与群のそれ（ハザード比）は０．２９であり、前腕部骨折危険率が７１％減少したことが判明した。これに対し、椎体骨折に係るハザード比は、０．７４（椎体骨折危険率の減少は２６％）にとどまっている。（本件明細書等の表２）

d　大腿部骨密度が７０％より低いグループにおいては、アルファカルシドール投与群における骨折発生件数は１５７例中７例であったのに対し、エルデカルシトール投与群における骨折発生件数は１８２例中０例であった。また、大腿部骨密度が８０％より低く７０％以上であるグループにおいては、アルファカルシドール投与群における骨折発生件数は１６９例中７例（４．１％）であったのに対し、エルデカルシトール投与群における骨折発生件数は１５８例中２例（１．３％）にまで抑制することができた。（本件明細書等の表４）

(ｲ) 本件臨床試験の結果は、原告の医薬品（販売名「エディロール」）の承認申請の資料として提出され、添付文書にも記載されている上、骨粗鬆症ガイドライン（甲４２の１）においても、「前腕骨骨折リスク　７１％抑制」、「転倒を原因とすることが多い前腕骨骨折の強力な抑制効果が認められた」と記載されるなどしている。

(ｳ) エルデカルシトールを含有する医薬組成物を、骨粗鬆症治療薬として、骨粗鬆症全般の治療又は予防のために投与することが知られていたと

しても、本件明細書等において開示されたエルデカルシトールの効果（前腕部骨折が、椎体骨折よりも、更には非椎体全体の骨折よりも抑制されるという効果）は、本件優先日当時は知られておらず、本件臨床試験によって初めて明らかになったものであるから、本件各訂正発明の効果は予測されていなかったものといえる。

⑵　相違点３について（本件訂正発明４）

ア　本件特許が出願された当時、原発性骨粗鬆症は、青年期に生じる特発性骨粗鬆症、Ⅰ型骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症）及びⅡ型骨粗鬆症（老人性骨粗鬆症。退行期骨粗鬆症とも呼ばれる。）に大別されていたところ、Ⅰ型骨粗鬆症は、女性の患者が男性の患者よりも著しく多く、また、６５歳未満がその大半を占めているから、７５歳以上がその大半を占めるⅡ型骨粗鬆症とは患者群が異なるといえる。また、Ⅰ型骨粗鬆症は、皮質骨と比較して海綿骨が特に急激に減少するものであり、海綿骨及び皮質骨の両者が同様の速度で減少するⅡ型骨粗鬆症とは骨量の減少の仕方が異なる。さらに、Ⅰ型骨粗鬆症の患者群においては、前腕部骨折が生じやすいとされている（甲５８ないし６４）。

以上のとおり、Ⅰ型骨粗鬆症は、Ⅱ型骨粗鬆症とは区別されていたものであるところ、Ⅰ型骨粗鬆症患者は、前腕部骨折のリスクが高く、その抑制が望まれる患者群であるといえる。

イ　そして、本件訂正発明４においては、投与対象がⅠ型骨粗鬆症患者に特定されているところ、本件臨床試験において、エルデカルシトールの前腕部骨折の抑制という顕著な効果が明確に示されていることからすれば、前腕部骨折の発生が特に懸念されているⅠ型骨粗鬆症の患者群に対する顕著な効果を奏することが示されているといえる。

ウ　これに対し、甲１文献には、原発性骨粗鬆症患者の中から特にⅠ型骨粗鬆症患者を投与対象とすることについて、記載も示唆もない。

エ　以上によれば、相違点３は、実質的な相違点であり、これを実質的な相違点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

⑶　相違点４について（本件訂正発明５）

ア　個々の患者によって、いずれの部位における骨折リスクが高く、特に骨折を抑制すべきであるかは異なるものであるところ、本件訂正発明５においては、投与対象が「非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる原発性骨粗鬆症患者」に特定されている。

そして、本件訂正発明５は、当該患者群に対し、前腕部骨折の抑制という顕著かつ予想外の効果を奏する。

イ　これに対し、甲１文献には、上記のような患者群の特定は記載されていない。

ウ　したがって、相違点４は、実質的な相違点であり、これを実質的な相違点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

⑷　相違点５について（本件訂正発明６）

ア　本件訂正発明６においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定されているところ、同患者は、骨粗鬆症には至らず骨量減少と診断されるか（脆弱性骨折のない場合）、重症度の低い（軽症の）骨粗鬆症であり、原発性骨粗鬆症患者と等価ではない。

そして、本件明細書等の表４においては、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている。すなわち、骨折発生件数が、既存薬であるアルファカルシドールでは１６９例中７例（４．１％）であったのに対し、エルデカルシトールでは１５８例中２例（１．３％）にとどまる。

イ　これに対し、甲１文献には、上記のような患者群の特定は記載されていない。

ウ　したがって、相違点５は、実質的な相違点であり、これを実質的な相違点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

⑸　相違点６について（本件訂正発明７）

ア　本件訂正発明７においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定されているところ、同患者は、原発性骨粗鬆症患者の一部にすぎず、原発性骨粗鬆症患者と等価ではない。

そして、本件明細書等の表４においては、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている。すなわち、骨折発生件数が、既存薬であるアルファカルシドールでは１１８例中５例（４．２％）であったのに対し、エルデカルシトールでは１４０例のいずれについても骨折は生じなかった。

イ　これに対し、甲１文献には、上記のような患者群の特定は記載されていない。

ウ　したがって、相違点６は、実質的な相違点であり、これを実質的な相違点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

⑹　相違点７について（本件訂正発明８）

ア　本件訂正発明８においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定されているところ、同患者は、その一部が原発性骨粗鬆症患者に該当するとしても、原発性骨粗鬆症患者と等価ではない。

そして、本件明細書等の表４においては、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている。

イ　これに対し、甲１文献には、上記のような患者群の特定は記載されていない。

ウ　したがって、相違点７は、実質的な相違点であり、これを実質的な相違

点ではないとした本件審決の判断は誤りである。

〔被告らの主張〕

以下のとおり、本件各訂正発明には新規性がないから、本件審決の判断に誤りはない。

⑴　相違点１について

ア　用途発明には当たらないこと

(ｱ) 本件優先日当時、骨粗鬆症治療薬としてのエルデカルシトールは公知であったところ、骨粗鬆症は全身的な骨疾患であり、その治療においては椎体や大腿骨等も含めた全身的な骨強度の維持・改善及びこれによる骨折抑制が目的とされる。そして、前腕部は、骨粗鬆症において骨折を起こしやすい部位の一つであるから、前腕部骨折の抑制は、骨粗鬆症治療薬の骨粗鬆症全般の治療の用途において、不可分的かつ内在的に含まれ、かつ、骨粗鬆症治療において当然に企図されている。また、骨粗鬆症の発症機序やエルデカルシトールの作用機序に照らしてみても、前腕部骨折の発生及びその抑制について、他の部位にはみられないような特別な発症機序や作用機序がみられるというものではない。

(ｲ) したがって、骨粗鬆症治療薬について、骨粗鬆症全般の治療の用途とは別に、前腕部骨折の抑制という独立した用途を観念することはできない。また、骨粗鬆症治療薬について前腕部骨折の抑制という用途を観念することが一応できたとしても、骨粗鬆症全般の治療という用途と前腕部骨折の抑制という用途とを客観的に区別することは困難であるから、本件各訂正発明について、用途発明として新規性が認められる余地はない。

(ｳ) 仮に、エルデカルシトールについて一定の前腕部骨折を抑制する効果がみられたとしても、それは公知の用途である骨粗鬆症治療の下で当然に予定されていたものでしかなく、新たな属性といえるようなものでは

ない。本件明細書等において、アルファカルシドールに対するエルデカルシトールの骨折リスク減少率の比（相対比）が示されているのは椎体及び前腕部のみであって、その他の部位の試験結果は全く示されていないから、原告が主張するエルデカルシトールの属性は、本件明細書等の記載の範囲を超えたものである。

イ　甲１文献等の記載について

(ｱ) 当業者は、骨粗鬆症に対する薬剤の効果が骨密度を測定して評価されていることなどの技術常識に基づき、後期第Ⅱ相試験においてエルデカルシトールが骨密度を増加させた旨の甲１文献の記載をみて、甲１発明が骨折を抑制するための医薬組成物となると理解するものである。そして、エルデカルシトールの第Ⅲ相臨床試験が進行中である旨の甲１文献等の記載をもって、上記の理解が否定されるものではない。

(ｲ) 甲１文献等において、前腕部骨折を抑制する効果について直接的かつ明示的な記載がされていなくても、当業者は、前腕部が骨粗鬆症において骨折を起こしやすい部位の一つであることや、骨粗鬆症に対して薬剤を投与する目的が、骨粗鬆症による骨折を減少させることにより、骨折によって引き起こされる諸症状を緩和することにあることなどの技術常識に基づいて、高い骨折抑制効果が期待される骨粗鬆症治療薬であるエルデカルシトールについて、前腕部骨折を抑制する効果があるものと理解する。

ウ　患者群に応じた薬剤の使い分けについて

そもそも、相違点１は、「非外傷性である前腕部骨折の抑制」という用途の限定に係る相違点であり、患者群を「前腕部骨折の抑制が特に求められる患者群」に限定したことに係る相違点ではない。

エ　前腕部骨折を抑制する効果は認められないこと

(ｱ) 骨粗鬆症治療薬の臨床試験においては、全ての主要骨折部位について

骨折抑制効果の比較がされるわけではなく、ある特定の部位について骨折抑制効果が確認されれば、当該部位の骨折抑制効果についてエビデンスがあるとされる。また、骨粗鬆症治療薬の臨床試験の結果、ある部位の骨折抑制効果について有意差なしとの報告がされたとしても、そもそも、当該臨床試験においては、当該部位の骨折抑制効果を実証するために試験がデザインされておらず、その中で有意差が確認されなかったにすぎないということも十分に考えられる。

したがって、特定の部位について骨折抑制効果が確認されたとする骨粗鬆症治療薬の例を挙げても、それらは、当該骨粗鬆症治療薬において、当該部位についてのみ特別に優れた骨折抑制効果がみられることを意味するものではない。

(ｲ) 原告が主張するように、いずれの部位に特に優れた効果を奏するのかは各薬剤によって異なるものであり、その予測は困難であるというのであれば、本件臨床試験のように、単にアルファカルシドールに対するエルデカルシトールの特定の部位における骨折減少率の相対比の値をみただけでは、当該部位に対する具体的な効果を把握することはできない。

エルデカルシトールの部位別の具体的な効果を把握するためには、前腕部、椎体及びその他の主要な骨折部位それぞれについて、プラセボと比較をすることによって効果を客観的に確認する必要がある。また、アルファカルシドールと比較するのであれば、少なくとも、アルファカルシドールについて、前腕部、椎体及びその他の主要な骨折部位それぞれについて、プラセボとの比較により効果が客観的に確認されている必要がある。

(ｳ) 骨粗鬆症における主要な骨折部位は複数あるのであるから、前腕部の骨折を抑制する効果だけをみても、あるいは、前腕部及び椎体における骨折発生リスクの比較結果だけをみても、骨粗鬆症治療薬としてのエル

デカルシトールの他の主要な骨折部位に対する効果は不明であり、骨粗鬆症治療とは区別された前腕部骨折の抑制という独立した用途を導くことはできない。

(ｴ) 以上によれば、本件臨床試験の結果を基に、本件各訂正発明が特に前腕部骨折を抑制する効果を奏するとはいえない。

⑵ 相違点２について

ア 本件明細書等の段落【００２７】及び【００２８】に記載されているとおり、本件優先日当時における日本の骨粗鬆症の診断基準においては、骨密度がＹＡＭの７０％以下であれば骨粗鬆症と診断され、また、ＷＨＯの診断基準においては、骨密度のＴスコアが－２．５ＳＤ以下であれば骨粗鬆症と診断されるから、相違点２に係る本件訂正発明３の投与対象者は、甲１発明の投与対象である原発性骨粗鬆症患者を含むものである。

イ したがって、相違点２は、実質的な相違点となるものではない。

⑶ 相違点３について

ア Ⅰ型骨粗鬆症患者は､原発性骨粗鬆症患者の代表的な患者であり､また、甲１発明は、原発性骨粗鬆症患者に対して実施した臨床試験の結果に基づくものであるから、相違点３は実質的な相違点となるものではない。

イ 本件臨床試験においては、エルデカルシトール投与群及びアルファカルシドール投与群（対照群）のいずれの患者についても、大半が６５歳以上であったと理解されるところ、Ⅰ型骨粗鬆症患者の大半が６５歳未満であるとする原告の主張を踏まえると、Ⅰ型骨粗鬆症患者は、本件臨床試験における患者とは年齢層を異にする。したがって、本件明細書等には、Ⅰ型骨粗鬆症患者とそれ以外の骨粗鬆症患者との間で前腕部骨折を抑制する効果を比較した記載はおろか、Ⅰ型骨粗鬆症患者について前腕部骨折を抑制する効果を確認した記載すらないといえる。

ウ 骨粗鬆症患者は、Ⅰ型骨粗鬆症患者とⅡ型骨粗鬆症患者とに明確に区分

されるわけではないから、本件訂正発明４の「Ｉ型骨粗鬆症患者」は、対象患者を明確に特定するものではない。したがって、対象患者を「Ｉ型骨粗鬆症患者」に限定したところで、公知の骨粗鬆症治療の用途と前腕部骨折の抑制という用途とが客観的に区別されるわけではない。

エ　ある相違点が実質的な相違点であるか否かは、あくまで発明の構成（相違点３においては対象患者の特定）において実質的な相違が認められるか否かによって決せられるのであって、顕著な効果が認められるか否かによって決せられるものではない。また、本件明細書等には、エルデカルシトールについて、Ｉ型骨粗鬆症患者に対する前腕部骨折抑制効果を確認した試験結果の記載が全くなく、その効果は不明である。

オ　Ｉ型骨粗鬆症患者の主要な骨折発生部位は、椎体及び前腕部であり、同患者においては、前腕部骨折のみならず椎体骨折の抑制も重要とされている。したがって、Ｉ型骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの投与は、前腕部骨折を抑制する目的に限ったものではなく、骨粗鬆症における主要な骨折部位の代表例である椎体及び前腕部骨折の抑制を目的としたものであり、これは、とりもなおさず、骨粗鬆症全般の治療を目的としたものであるから、対象患者をＩ型骨粗鬆症患者に限定したところで、骨粗鬆症治療と区別された前腕部骨折の抑制という独立した用途が観念されるわけではない。

⑷　相違点４について

ア　前腕部骨折は、骨粗鬆症において骨折を発生しやすい主な部位の一つであり、骨粗鬆症患者においては、当然に「非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる」のであるから、そのような限定を付したところで、甲１発明との実質的な相違点となるものではない。また、本件明細書等においても、投与対象を「非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる原発性骨粗鬆症患者」に限定する旨の記載はない。

イ　したがって、本件訂正発明５も、甲１発明に対する新規性が欠如した発明でしかない。

⑸　相違点５について

ア　本件優先日当時、脆弱性骨折を有し、かつ、大腿部骨密度がＹＡＭの８０％より低く７０％以上の患者が、原発性骨粗鬆症の治療薬の適用対象である「原発性骨粗鬆症患者」であること、骨粗鬆症患者が椎体骨折等の脆弱性骨折を有している場合が多いことは技術常識であった。そうすると、当業者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象である骨粗鬆症患者には、脆弱性骨折のある、大腿部骨密度がＹＡＭの８０％より低く７０％以上である者が含まれていると認識する。

イ　したがって、本件訂正発明６で特定される対象は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象として当然に含まれる患者を含むから、相違点５は、実質的な相違点ではない。

⑹　相違点６について

ア　大腿部骨密度がＹＡＭの７０％より低い患者が「原発性骨粗鬆症患者」の典型例であることは、本件優先日当時の技術常識であった。また、大半の高齢者はＹＡＭの６０％以上の大腿骨密度を有しており、本件訂正発明７の「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者は、「原発性骨粗鬆症患者」の典型例に相当する。そうすると、当業者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象である骨粗鬆症患者には、ＹＡＭの７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する者が含まれていると認識する。

イ　したがって、本件訂正発明７で特定される「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象として当然含まれる患者を含むから、相違点６は、実質的な相違点ではない。

⑺　相違点７について

ア　上記⑸及び上記⑹で主張したとおり、脆弱性骨折があり大腿部骨密度がＹＡＭの８０％以下の患者、及び、脆弱性骨折がなく、大腿部骨密度がＹＡＭの７０％未満の患者が、「原発性骨粗鬆症患者」の典型例であることは、本件優先日当時の技術常識であった上、大半の高齢者はＹＡＭの６０％以上の大腿骨密度を有する。そうすると、当業者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象である骨粗鬆症の患者には、脆弱性骨折があり大腿部骨密度がＹＡＭの８０％より低く６０％以上である者、及び、脆弱性骨折がなく、大腿部骨密度がＹＡＭの７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する者が含まれていると認識する。

イ　したがって、本件訂正発明８で特定される患者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を投与する対象として当然に含まれる患者を含むから、相違点７は、実質的な相違点ではない。

２　取消事由２（本件各訂正発明の甲１発明に対する進歩性の有無に関する判断の誤り）について

〔原告の主張〕

⑴　相違点１に係る容易想到性について（本件各訂正発明）

ア　前記１〔原告の主張〕⑴で主張したとおり、エルデカルシトールの前腕部骨折の抑制という用途は、本件明細書等によって初めて開示された事項であり、甲１文献には何らの記載もなく、この点に関する技術常識も存在しない。また、「非外傷性である前腕部骨折を抑制する」という用途は、「骨粗鬆症治療薬」としての用途とは明確に異なる。

イ　さらに、前記１〔原告の主張〕⑴で主張したとおり、本件各訂正発明は、既存薬剤であるアルファカルシドールと比較して、前腕部骨折を著しく抑制することができるという効果を奏するものである上、この効果は、当業者であっても全く予測することができなかったものである。

ウ　したがって、甲１文献の記載及び技術常識を参酌しても、相違点１は、当業者が容易に想到し得た事項ではない。

⑵　相違点３に係る容易想到性について（本件訂正発明４）

ア　前記１〔原告の主張〕⑵で主張したとおり、甲１文献には、原発性骨粗鬆症患者の中から特にⅠ型骨粗鬆症患者を投与対象とすることについて、記載も示唆もない。また、本件明細書等の実施例１が示すとおり、エルデカルシトールは、前腕部骨折の抑制に顕著な効果を奏するものであり、前腕部骨折が生じやすいⅠ型骨粗鬆症患者に顕著な効果を奏するものである。

イ　したがって、相違点３は、当業者が容易に想到し得た事項ではない。

⑶　相違点４に係る容易想到性について（本件訂正発明５）

ア　相違点４に係る「投与される対象が、非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる原発性骨粗鬆症患者であり」との構成要件は、投与対象をより明確にすることにより、本件訂正発明５の顕著な効果（前腕部骨折の抑制）の発現をより確実にしたものである。

イ　したがって、相違点４は、当業者が容易に想到し得た事項ではない。

⑷　相違点５に係る容易想到性について（本件訂正発明６）

ア　本件訂正発明６においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定されている。そして、前記１〔原告の主張〕⑷で主張したとおり、本件明細書等の実施例１においては、この患者群において、エルデカルシトールが、アルファカルシドールと比較して、予想外の顕著な効果を奏したことが示されている。

イ　このような投与対象に関する特定及び顕著な効果について、甲１文献には記載がない。

ウ　したがって、相違点５は、当業者が容易に想到し得た事項ではない。

⑸　相違点６（本件訂正発明７）及び相違点７（本件訂正発明８）に係る容易想到性について

ア　本件訂正発明７においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定され、また、本件訂正発明８においては、投与対象が「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者に特定されている。そして、前記１〔原告の主張〕⑸で主張したとおり、本件明細書等の実施例１においては、これらの患者群において、エルデカルシトールが、アルファカルシドールと比較して、予想外の顕著な効果を奏したことが示されている。

イ　このような投与対象に関する特定及び顕著な効果について、甲１文献には記載がない。

ウ　したがって、相違点６及び７は、いずれも当業者が容易に想到し得た事項ではない。

〔被告らの主張〕

⑴　相違点１に係る容易想到性について

ア　本件優先日当時における骨粗鬆症に関する技術常識によれば、甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」は、骨粗鬆症に伴って起こる骨折を減少させることを治療目的とする薬であり、その治療目的のうち、転倒が大半の原因である「橈骨遠位端骨折」を減少させることは、本件各訂正発明の「非外傷性である前腕部骨折」を抑制することに相当する。

したがって、当業者は、甲１発明の骨粗鬆症治療薬を本件各訂正発明の「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」のものとすることを自然に想到する。

イ　本件優先日当時における骨粗鬆症の発症機序及びエルデカルシトールの作用機序に関する技術常識によれば、当業者は、エルデカルシトールが前

腕部骨折の抑制に効果があると合理的に期待する。

ウ　活性型ビタミンＤ$_3$製剤には転倒防止効果があることが知られていたところ、エルデカルシトールは、活性型ビタミンＤ$_3$製剤の一つである上、その作用を既存薬剤よりも高めた薬剤であることが知られていた。

エ　以上によれば、「エルデカルシトールを含んでなる医薬組成物」を前腕部骨折を抑制するための医薬組成物とすることは、甲１発明及び技術常識に基づき、本件優先日前の当業者が容易に想到し得たものである。

⑵　相違点３に係る容易想到性について

ア　本件優先日前においては、５１歳以上の骨粗鬆症患者について、主要な骨折部位として椎体及び前腕部の骨折リスクが高く、その発生の抑制が重要であること、骨折の予防及びＱＯＬの維持において、最初の椎体骨折の予防及び進行の阻止が重要であること、転倒が椎体骨折の大きな要因であることが技術常識であったところ、エルデカルシトールを含むビタミンＤ$_3$製剤は、最初の椎体骨折を予防するための骨粗鬆症治療薬の一つとして推奨されていたものであり、また、エルデカルシトールが長期間安全に使用可能な骨粗鬆症治療薬として期待されていたことからすれば、エルデカルシトールをＩ型骨粗鬆症患者又は６５歳未満の骨粗鬆症患者に投与することは、当業者が当然に想到し得たものである。

イ　椎体及び前腕部は、いずれも骨粗鬆症における主要な骨折発生部位の代表例であるから、椎体及び前腕部の骨折を抑制することを目的としたＩ型骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの投与は、骨粗鬆症全般の治療の用途にほかならないから、Ｉ型骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの投与において、前腕部骨折の抑制という用途を、エルデカルシトールの新規な用途として、骨粗鬆症全般の治療の用途とは区別されたものとして独立して観念することはできない。

ウ　したがって、本件訂正発明４について、前腕部骨折の抑制という新規な

用途の存在を認めて進歩性を認めることは許されない。

⑶　顕著な効果を奏しないこと

ア　本件明細書等の実施例１は、本件臨床試験の試験結果を事後解析したものであって検定の多重性や検出力の低下の問題がある上、結果の再現性に乏しいものであるから、およそ客観的な評価と認められるようなものではない。また、本件臨床試験においては、比較されているアルファカルシドールの前腕部骨折抑制効果の程度自体が不明である上、相対的な指標であるハザード比については、イベントの発生率が僅少で、かつ、治療群と対照群の発生率の差が小さい場合には、発生率の僅かな差が大きな数値に置き換えられてしまうという問題があることからすれば、アルファカルシドールと比較したハザード比のみによって本件各訂正発明の効果を評価することはできない。

したがって、本件明細書等における実施例１の記載及び本件臨床試験の結果から、本件各訂正発明が前腕部骨折の抑制について予測し得ない顕著な効果を奏するものとはいえない。

イ　エルデカルシトールについて、アルファカルシドールを上回る前腕部骨折抑制の効果が認められることは、本件優先日当時、当業者が合理的に予測することができた範囲のものでしかなく、また、大腿部骨密度に基づく本件訂正発明６ないし８における数値限定は、格別の臨界的意義が認められるようなものではない。

したがって、本件訂正発明６ないし８について、顕著な効果が認められる余地はない。

ウ　本件訂正発明２、３及び５は、それぞれ、本件訂正発明１の対象患者を「原発性骨粗鬆症患者」、「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低いか、またはＴスコアがＹＡＭ値に対して－１ＳＤ以下である大腿部骨密度を有する」及び「非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる原発性

骨粗鬆症患者」に限定したものであるが、本件明細書等には、これらの対象患者の限定によって効果に差異が生じる旨の記載はない。

したがって、本件訂正発明２、３及び５について、顕著な効果が認められる余地はない。

第４　当裁判所の判断

１　本件各訂正発明について

⑴　特許請求の範囲

本件各訂正発明の特許請求の範囲の記載は、前記第２の２のとおりである。

⑵　本件明細書等の記載

本件明細書等には、次のとおりの記載がある（甲４３。表１ないし４及び図１については、別紙本件明細書等図面等目録記載のとおりである。）。

ア　技術分野

「本発明は、エルデカルシトール（ＥＤ－７１）を含んでなる、前腕部骨折を抑制するための医薬組成物、有効量のエルデカルシトールを投与することを含んでなる前腕部骨折の抑制方法、および該医薬組成物の製造におけるエルデカルシトールの使用に関する。」（段落【０００１】）

イ　背景技術

「高齢者の骨折は、『高齢になると骨がもろくなるために自然で避けがたいもの』とされているが、高齢者の生命予後にも間接に影響するのみならず、生存期間中の自立を低下させ、ＱＯＬ（生活の質）を直接に悪化させるため、その抑制もしくは予防が望まれている。特に高齢者の増加と平均寿命の延長が顕著となって高齢者の骨折増加が著しく多くなるに従い、それは強く求められている。」（段落【０００２】）

「高齢者がほとんどまたは全くの外傷なしに骨折する（脆弱性骨折）基礎疾患のひとつとして骨粗鬆症がある。骨粗鬆症は、骨強度の低下により、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患である。わが国の骨粗鬆症患者

は２００２年時点で約１１００万人と推計されており、８０％以上が女性である。今後、人口の高齢化率が急激に高まることから、骨粗鬆症患者数は急激に増加すると推測されている。」（段落【０００３】）

「骨粗鬆症では、骨の脆弱化により、主に脊椎（椎体）、大腿骨近位部、前腕部が骨折しやすく、特に、大腿部及び前腕部骨折は、交通事故などの高度な外力はもとより、一般的な日常生活で起こる転倒などによる軽微な外力によって起こる。」（段落【０００４】）

「これら骨折の発生頻度は、大腿骨頸部は１５５人／１０万人、前腕部はそれを上回る１９６人／１０万人程度である。さらに、本邦の女性における前腕部骨折の場合、５０歳から急激に増加し、５５歳以降は年間３００～４００人／１０万人となり、８０歳以降からさらに増加する傾向にある。」（段落【０００５】）

「前腕部骨折の予後に関しては生命予後に影響は少ないとされているものの、大腿骨頸部骨折と同等以上の骨折発生数と、骨折期間中の著しいＡＤＬ（Activities of daily living；日常生活動作）及びＱＯＬ（Quality of life；生活の質）の低下からみて、その骨折を予防することは極めて重要である。」（段落【０００６】）

「一方、２００６年骨粗鬆症の予防と治療ＧＬ作成委員会編のガイドラインによれば、本邦における骨粗鬆症の治療に際しては、カルシウム製剤、女性ホルモン製剤、活性型ビタミンＤ製剤、ビタミンＫ製剤、ビスホスホネート製剤、ＳＥＲＭ製剤、カルトシトニン製剤、イソフラボン製剤、蛋白同化ホルモン製剤等が主に使用されている。海外における治療ではそれらに加え、ＰＴＨ及びそのアナログ、ＲＡＮＫＬ阻害剤、ストロンチウム製剤などが使われている。」（段落【０００７】）

「これら現行治療剤のうち、現在最も高い頻度で使用されているのがビスホスホネート製剤である。ビスホスホネートのひとつであるアレンドロ

ネートは、１０ｍｇ／日による継続的な治療で閉経後の骨粗鬆症患者の椎骨の骨折の危険性を減少し、ＢＭＤを増加させる。また、近年、非椎体骨折のリスクの減少や、大腿骨頚部骨折後における二次骨折の予防または低減化の効果も報告されている（特許文献１、特許文献２）。」（段落【０００８】）

「しかしながら、ビスホスホネートは、骨粗鬆症の治療薬としてＢＭＤを上昇させるものの、同時に、微小な骨損傷の蓄積など、骨質の低下をもたらす可能性が示唆されている。さらに、アレンドロネートでは厳しい服用規則や副作用のために患者のコンプライアンスが悪いという報告がある。一般に、ビスホスホネートは、食事中のカルシウムとのキレート形成によりその吸収が阻害されるため、空腹時に服用すべきことや、食道炎や食道潰瘍予防のために立位あるいは坐位で十分量の水とともに服用し服用後３０分以上は横たわらないこと等の厳しい服薬規制がなされている。現在、それら規制が少なくなる新たなビスホスホネート剤が開発されてはいるものの、近年、ビスホスホネート服用時に歯科処置の際の顎骨壊死の問題がクローズアップされ、その外、骨関節痛などの筋骨格系副作用も報告されており、安全上の問題がある。」（段落【０００９】）

「そのほかの骨粗鬆症治療薬に関しても、ＳＥＲＭ製剤の有効成分である塩酸ラロキシフェンでは静脈血栓塞栓症の発作や梗塞といった血管運動症状リスクの増加、ＰＴＨでは動物での骨肉腫発生リスク増加の報告等、それぞれに重篤な安全上の問題を有している。さらに、ＰＴＨ及びＲＡＮＫＬ阻害剤は皮下あるいは静脈内注射剤であり、長期投与に不向きであるなどのコンプライアンス上の問題もある。」（段落【００１０】）

「一方、ビスホスホネートのほかに、非椎体骨折予防の効果が認められている薬剤としてビタミンＤ化合物があり、カルシトリオールとアルファカルシドールはそれぞれ非椎体骨折に対して有意な抑制効果を示すこと

がメタアナリシスにより報告されている（非特許文献１）。ビタミンＤ化合物は、他の同効薬に見られるコンプライアンス低下や重篤な副作用等の問題がない点で、長期の服用が必要とされる骨粗鬆症治療剤のような薬剤として非常に優れていると言える。」（段落【００１１】）

「そうしたビタミンＤ化合物の一種であるエルデカルシトールは、１９８５年に物質発明が出願されて以来、数多くの特許・非特許文献の報告があり、そのひとつにエルデカルシトールを有効成分として含有する『骨癒合促進剤』に関する特許第３７８９９５６号（特許文献３）がある。ここに言う骨癒合促進とは、骨延長、骨切り、骨折、骨移植などの後に必要な骨の再接合を伴う骨修復過程を促進するものであるから、そうした再接合を伴わないところの骨折の抑制又は予防とは異なる。また、『新規ビタミンＤ３誘導体を有効成分とする医薬』に関する特公平７－８０７７３（特許文献４）は、エルデカルシトールを有効成分として含有するビタミンＤ代謝異常を伴う疾患の治療剤を開示する。その疾患に骨粗鬆症が含まれる。」（段落【００１２】）

「前腕部は、人が転倒する際に最初に地面や床に接触して体重負荷を最も大きく受ける部位であるから、高齢者や骨粗鬆症患者など骨がもろくなっている人は転倒により骨折し易いところ、それが骨折せずに転倒による体重負荷を充分に受け止めることができれば、前腕部のみならず、転倒による体全体の損傷を最小限にすることができる。」（段落【００１３】）

ウ　発明が解決しようとする課題

「従って、本発明は、前腕部の骨折を既存薬剤の効果を上回って予防できる医薬組成物を提供することを目的とする。」（段落【００１６】）

エ　課題を解決するための手段

「本発明は、エルデカルシトールを含んでなる、前腕部骨折を抑制するための医薬組成物または前腕部骨折抑制剤を提供する。好ましくは、本医

薬組成物は、原発性骨粗鬆症患者に投与され、更に好ましくは、大腿骨骨密度が若年者平均骨密度（Young Adult Mean、ＹＡＭ）の８０％未満、好ましくは７０％未満、より好ましくは６０％未満のヒトに投与される。好ましくは、原発性骨粗鬆症患者に、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される。」（段落【００１７】）

「上記のように、骨折の抑制又は予防は、骨の再接合を伴わない点で骨癒合促進とは異なるから、エルデカルシトールで前腕部骨折を抑制する用途は、本発明者らが初めて見出したものである。また、上記の、エルデカルシトールを骨粗鬆症の治療剤とすることは、前腕部という特定部分の骨折抑制の用途を示唆するものではないから、エルデカルシトールで前腕部骨折を抑制する用途は、やはり本発明者らが初めて見出したものである。」（段落【００１８】）

オ　発明の効果

「本発明により、従来から使用されている医薬品に比べ大きく前腕部骨折を抑制できる。本発明における前腕部骨折抑制効果は、同種同効薬であるアルファカルシドールより有意に上回り、当業者の常識から予想されるレベルをはるかに超えるものである。」（段落【００１９】）

カ　図面の簡単な説明

「【図１】図１は、カプラン－マイヤー（Kaplan-Meier）法によるエルデカルシトール／アルファカルシドール投与時の非外傷性前腕部骨折発生頻度の経時的推移を示す。」（段落【００２０】）

キ　発明を実施するための形態

「本明細書および請求の範囲全体に渡り、以下の定義が適用される。

エルデカルシトール（eldecalcitol）とは、開発コード『ＥＤ－７１』の化合物であり、化学名：（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｚ，７Ｅ）－２－（３－ヒドロキシプロピルオキシ）－９，１０－セココレスター５，７，１０（１

９）－トリエン－１，３，２５－トリオールを有する化合物である。」（段落【００２１】）

「前腕部は、橈骨と尺骨からなる。

骨折を抑制するための医薬組成物は、骨折を予防することができるので、骨折を予防するための医薬組成物とも言うことができる。抑制あるいは予防は、骨粗鬆症に罹患していない者あるいは骨粗鬆症患者のいずれにおいても、新たな骨折が発生しないことを意味する。」（段落【００２２】）

「骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症は、更に、特発性骨粗鬆症、Ｉ型骨粗鬆症、及びＩＩ型骨粗鬆症を含む。

特発性骨粗鬆症は、小児や正常の性腺機能のある男女の青年に起こり、Ｉ型骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症）は、５１～７５歳の間に発生し、女性は男性の６倍ほどかかりやすいが、性腺摘除後または血清中のテストステロン濃度の低い男性にも発生する。ＩＩ型骨粗鬆症（退行性または老人性骨粗鬆症）は、老化の正常な経過などに関連し、一般的に６０歳以上の患者に発症する。高齢女性ではＩ型とＩＩ型がしばしば一緒に起こる。」（段落【００２３】）

「本発明の医薬組成物の投与対象は、高齢者、好ましくは骨減少症患者および骨粗鬆症患者、より好ましくは骨粗鬆症患者、さらに好ましくは原発性骨粗鬆症患者である。

高齢とは、年齢が６０以上であることを意味する。」（段落【００２４】）

「本発明の医薬組成物が投与されるべき対象の骨密度は、好ましくはＹＡＭの８０％より低く、より好ましくはＹＡＭの７０％より低く、特に好ましくはＹＡＭの６０％より低い。」（段落【００２５】）

「骨密度（ＢＭＤ：Bone Mineral Density）とは、レントゲンや超音波測定により、骨に沈着しているカルシウムが若年成人（骨密度が最大に達

する２０～４４歳）の平均（Young Adult Mean、ＹＡＭ）と比べどのくらいあるかを数値化（％）したものである。」（段落【００２６】）

「現在の日本の骨粗鬆症の診断基準では、脆弱性骨折がない場合、骨密度がＹＡＭの８０％以上なら『正常』、７０～８０％なら骨がもろくなってきている状態『骨減少症』、そして７０％以下なら『骨粗鬆症』で骨が折れやすい状態とされている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編、代表：折茂肇）。」（段落【００２７】）

「また、世界保健機構（ＷＨＯ：World Health Organization）の診断基準によれば、骨粗鬆症の重症度は、骨密度及び脆弱性骨折数によって定義される。この基準において、ＹＡＭに対して骨密度のＴスコアが－１ＳＤ以内なら『正常』、骨密度のＴスコアが－１～－２．５ＳＤなら『低骨量（骨量減少）』、骨密度のＴスコアが－２．５ＳＤ以下なら『骨粗鬆症』、そして、骨密度のＴスコアが－２．５ＳＤ以下で、かつ１箇所以上の脆弱性骨折を有するなら『重症骨粗鬆症』と定義される。ここで、ＳＤは標準偏差値である。」（段落【００２８】）

「Ｔスコアとは、骨密度のいわゆる『偏差値』のことであり、ＹＡＭの骨密度を基準としたとき、どの程度そこからずれているかを示す標準偏差値（ＳＤ）である。Ｔスコアは、次のようにして計算される：」（段落【００３０】）

「【数１】

Ｔスコア＝

（被験者の測定骨密度値－１００％ＹＡＭ値）／１００％ＹＡＭ値の標準偏差」（段落【００３１】）

「前述のように、日本では、骨密度がＹＡＭの８０％以上なら『正常』、ＹＡＭの７０％以下なら『骨粗鬆症』で骨が折れやすい状態と定義されているが、日本の基準である『ＹＡＭの８０％』および『ＹＡＭの７０％』

は、それぞれ、海外の基準である『骨密度のＴスコアがＹＡＭ値に対して約－１ＳＤ』および『骨密度のＴスコアがＹＡＭ値に対して約－２．５ＳＤ』に相当し、日本の基準が、骨密度がＹＡＭの何％であるかを表記するのに対し、海外の基準は、ＹＡＭから何ＳＤ単位が低下しているかで表記する違いがあるが、基本的に大きな違いはない（http://・・・）。」（段落【００３３】）

「外傷性骨折とは、交通事故などの大きな外力により生じた骨折を示し、非外傷性骨折とは、転倒などの一般的な日常生活で起こる軽微な外力により生じた骨折を示す。脆弱性骨折とは、低骨量（骨密度がＹＡＭの８０％未満、あるいは脊椎Ｘ線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折をいう。」（段落【００３５】）

「骨強度とは、骨密度と骨質の２つの要因からなり、単位体積当たりの骨の量である骨密度は、骨強度のほぼ７０％の要素を説明するとされており、残り３０％の要素は、微細構造、骨代謝回転、微小骨折、石灰化の要因からなる骨質が説明するとされている。」（段落【００３６】）

「臨床試験データの解析により、有効量のエルデカルシトールを相当な期間、実質的に毎日投与すると、前腕部骨折のリスクを減少させうることが示された。

以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。」（段落【００４９】）

ク　実施例

「実施例１

原発性骨粗鬆症患者を対象として、エルデカルシトールの有効性を、アルファカルシドールを対照とした無作為割付二重盲検群間比較試験により検討した。」（段落【００５０】）

「患者数：

エルデカルシトール（ＥＤ－７１）投与：５２６人

アルファカルシドール（ＡＬＦ）投与：５２３人

診断及び包含基準：４６～９２歳の原発性骨粗鬆症患者

用量及び投与：

エルデカルシトール（ＥＤ－７１）：０．７５μｇ／日、経口投与

アルファカルシドール（ＡＬＦ）：１．０μｇ／日、経口投与

試験に使用した製剤は、それぞれWO２００５／０７４９４３、及び特許４０７０４５９号に基づいて調製された。」（段落【００５１】）

「投与期間：エルデカルシトール（ＥＤ－７１）、アルファカルシドール（ＡＬＦ）ともに１４４週継続投与（後観察４週間）

検討方法：X線撮影により既存椎体骨折個数を測定し、ＤＸＡ法により大腿部骨密度を測定した。患者大腿部骨密度は以下のように計算および表示した。すなわち、大腿部骨密度測定にHologic社の骨密度測定器であるＱＤＲを用いた場合は、１００％ＹＡM値として原発性骨粗鬆症の診断基準（２０００年度改訂版）折茂肇； 林泰史　他 ：日本骨代謝学会雑誌18(3):76-82、2001に記載されている０．８６３ｇ／ｃｍ^{2}を使用した。また、Lunar 社の骨密度測定器であるＤＰＸを用いた場合は、その測定器により得られる値を、やはり原発性骨粗鬆症の診断基準（２０００年度改訂版）折茂肇；林泰史　他 ：日本骨代謝学会雑誌18(3):76-82、2001に記載の下記換算式により、ＱＤＲを用いた場合の測定近似値へ変換したのち、１００％ＹＡM値として０．８６３ｇ／ｃｍ^{2}を使用した。これらの患者測定値を０．８６３ｇ／ｃｍ^{2}を１００％として％表示した。以下の表１にＹＡMに相対させて示した大腿骨骨密度は、ＱＤＲまたはＤＰＸのいずれかを使用して得られたものである。」（段落【００５２】）

「【数２】

ＱＤＲ測定近似値＝（ＤＰＸ測定骨密度値＋０．０９２）／１．２９４」（段落【００５３】）

「そして、血液検査によりにより２５（ＯＨ）Ｄ値及びＣａ摂取量を測定した。投与開始時から投与終了時に認められた前腕部、椎体部について、骨折時期、骨折原因等のインタビュー聴取、Ｘ線撮影、発生頻度計測を行い、統計解析を行った。尚、発生頻度はカプランーマイヤー推定による。」（段落【００５４】）

「表１は、エルデカルシトール／アルファカルシドールを投与するにあたり、各投与グループの患者背景を示したものである。」（段落【００５５】）

「交通事故などの大きな外力により起こった外傷性の骨折を除く、転倒などによる非外傷性の前腕部骨折の３年間の発生頻度は、既存の活性型ビタミンＤ３製剤であるアルファカルシドール投与群では５２３例中１７例（３．６３％）に発生したが、エルデカルシトール投与群では５２６例中５例（１．０７％）であった。」（段落【００５７】）

「表２は、エルデカルシトール／アルファカルシドールを投与することによる非外傷性前腕部骨折頻度を層化ログランク検定および層化コックス回帰により比較したものである。」（段落【００５８】）

「層化ログランク検定とは、結果に影響を与えそうな因子（予後因子）の偏りを防ぐため、比較する２群でそのような因子が均等になるように割り付けることであり、用いた予後因子で層の中で群間差を計算しこれを重みつき平均することで層別調整し、その上でログランク検定を行うことをいう。ログランク検定とは、基本的にはすべての日にわたる相対危険度を平均して、この平均相対危険度（ＲＲ）の統計学的に有意かどうかカイ二乗検定を行うものである。」（段落【００６０】）

「層化コックス回帰とは、イベントが起こるまでの期間に何らかの別の要因が与える効果を調べたいときに用いる方法であり、それらが基準とな

る個体のハザードに対して、比例定数の形でかかるとする比例ハザード性を仮定する方法である。ハザードとは、ある時点まで前腕部を骨折していなかった者が、その時点において前腕部骨折する確率（瞬間前腕部骨折確率）を表す。ハザード比とは、２群のハザードの比をいう。すなわち、一方を基準にした場合に他方が何倍の前腕部骨折確率であるかを表している。」（段落【００６１】）

「層化ログランク検定の結果、アルファカルシドール投与群に対するエルデカルシトール投与群の明らかな優越性が認められた（ハザード比：０．２９、９０％信頼区間（confidence interval（ＣＩ）：０．１３－０．６７、片側ｐ＝０．００４８）。すなわち、アルファカルシドール投与群の骨折確率を１とすると、エルデカルシトール投与群のそれは０．２９であり、前腕部骨折危険率は７１％減少したことが判明した。」（段落【００６２】）

「図１は、エルデカルシトール／アルファカルシドールを投与することによる経時的な非外傷性前腕部骨折割合をカプランーマイヤー（Kaplan-Meier）法により表したものである。この方法は、観察開始よりエンドポイント（前腕部骨折）まで、前腕部骨折発生時点ごとにリスク集合に対する前腕部骨折者数を計算し積算して前腕部骨折の累積発生率を計算することで、薬剤の効果を解析するものである。ここに、リスク集合とは、前腕部骨折が発生する直前の、その事象が起きていない時の個体数（患者数）を指す。」（段落【００６３】）

「図１の経時的な解析によれば、エルデカルシトールの前腕部骨折抑制効果は投与初期より認められ、１４４週間に渡り持続したことが判明した。

表３は、図１に示した未骨折患者数と前腕部骨折発生数の数値を示したものである。」（段落【００６４】）

「表４は、エルデカルシトール／アルファカルシドール投与前大腿部骨密度背景別に患者群をグループ化後の薬剤投与後前腕部骨折発生率を比

較したものである。」（段落【００６６】）

「表４の薬剤投与前大腿骨骨密度背景別の前腕部骨折発生件数比較によれば、エルデカルシトールの前腕部骨折抑制効果は、大腿骨骨密度が７０％より低いグループにおいてアルファカルシドールよりもさらに著しく高いという結果が得られた。すなわち、アルファカルシドール投与群では１５７例中、７例に前腕骨骨折が見られたのに対し、エルデカルシトール投与群１８２例では前腕部骨折の発生は全く見られなかった。」（段落【００６８】）

「比較例

層化ログランク検定および層化コックス回帰を非外傷性椎体骨折について行った結果、アルファカルシドール投与群に対するエルデカルシトール投与群の椎体骨折発生の危険性は、前腕部骨折発生の危険性ほど低いものではなかった（層化ログランク検定：ｐ＝０．０４６、ハザード比：０．７４、９０％信頼区間（ＣＩ：０．５６－０．９７）。すなわち、アルファカルシドール投与群の骨折確率を１とすると、エルデカルシトール投与群のそれは０．７４であり、椎体骨折の危険率は２６％減少に留まることが判明した。」（段落【００６９】）

⑶　本件各訂正発明の技術的意義

上記⑴及び⑵によれば、本件各訂正発明の技術的意義は、次のとおりであると認められる。

ア　本件各訂正発明は、エルデカルシトール（ＥＤ－７１）を含んでなる、前腕部骨折を抑制するための医薬組成物、有効量のエルデカルシトールを投与することを含んでなる前腕部骨折の抑制方法及び当該医薬組成物の製造におけるエルデカルシトールの使用に関する発明である。（段落【０００１】）

イ　骨粗鬆症は、脆弱性骨折（低骨量（骨密度がＹＡＭの８０％未満又は脊

椎Ｘ線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折）の基礎疾患の一つであり、骨の脆弱化により、主に脊椎（椎体）、大腿骨近位部及び前腕部が骨折しやすい。また、高齢者や骨粗鬆症患者等の骨がもろくなっている者は、転倒等による軽微な外力によって前腕部を骨折しやすいが、その発生数やＡＤＬ及びＱＯＬの観点からすれば、前腕部骨折を予防することは極めて重要である。（段落【０００３】、【０００４】、【０００６】、【００１３】及び【００３５】）

ウ　従来、骨粗鬆症治療薬の一つとして、非椎体骨折予防の効果が認められているビタミンＤ化合物があり、その一種であるエルデカルシトールは、骨癒合促進剤や骨粗鬆症治療薬として知られていた。本件各訂正発明は、エルデカルシトールについて、前腕部の骨折を抑制するという用途を初めて見出した発明であり、既存薬剤の効果を上回って前腕部の骨折を予防することができる医薬組成物を提供することを目的とする発明である。（段落【００１１】、【００１２】、【００１６】及び【００１８】）

エ　本件各訂正発明は、エルデカルシトールを含んでなる、前腕部骨折を抑制するための医薬組成物又は前腕部骨折抑制剤を提供し、好ましくは、前記医薬組成物は、原発性骨粗鬆症患者に投与され、更に好ましくは、大腿骨骨密度がＹＡＭの８０％未満、好ましくは７０％未満、より好ましくは６０％未満のヒトに投与され、好ましくは、原発性骨粗鬆症患者に、エルデカルシトールが０．７５μｇ／日の用量で経口投与される。（段落【００１７】）

オ　本件各訂正発明における前腕部骨折抑制効果は、同種同効薬であるアルファカルシドールを有意に上回り、当業者の常識から予想されるレベルをはるかに超えるものであり、本件各訂正発明は、従来から使用されている医薬品に比べ、大きく前腕部骨折を抑制することができるという効果を奏する。（段落【００１９】）

２　取消事由１（本件各訂正発明の甲１発明に対する新規性の有無に関する判断の誤り）について

⑴　引用発明（甲１発明）について

ア　甲１文献の記載

甲１文献は、「骨粗鬆症治療薬：ＥＤ－１」と題する論稿であり、次のとおりの記載がある（甲１）。

(ｱ)　「はじめに

アルファカルシドール（１α（ＯＨ）$Ｄ_3$）を初めとする活性型ビタミン$Ｄ_3$は本邦で長く骨粗鬆症治療薬として用いられてきた。活性型ビタミン$Ｄ_3$の主な作用は生理的なビタミンＤと同じく腸管からのカルシウム・リン吸収の促進である。・・・これまでに、活性型ビタミン$Ｄ_3$が脊椎および大腿骨頸部骨折を抑制するという報告が、わが国を中心に多数存在する。また、高齢者においてビタミンＤおよびカルシウムの補充療法が大腿骨頸部その他の非椎体骨折を予防するとの成績が報告されている。・・・

活性型ビタミン$Ｄ_3$作用の大部分はビタミンＤの補充効果と考えられているが、それ以外の骨折抑制機序として、骨に対する直接的なアナボリック作用や、骨量に依存しない骨質・骨強度の改善効果が注目されている。ビタミンＤ作用は核内受容体 superfamily に属するビタミンＤ受容体（ＶＤＲ：vitamin D receptor）を介して発現する。既に骨粗鬆症治療薬（ラロキシフェン）として応用されている選択的エストロゲン受容体修飾薬（ＳＥＲＭ：selective estrogen receptor modulator）と同様、組織特異的な作用を有するＶＤＲリガンドが、骨に対する好ましい作用を特に強力に発揮する可能性がある。本稿ではまず骨粗鬆症治療薬としての(活性型)ビタミンＤに関するこれまでのエビデンスをまとめ、上述のような組織特異的作用が期待される新規ビタミンＤ誘導体ＥＤ－

７１について、最近の臨床試験成績を含めて概説する。」（（６７９）６９頁左欄１行～同頁右欄１８行）

(ｲ) 「１）ＥＤ－７１のビタミンD誘導体としての特徴

ＥＤ－７１（１α，２５－ｄｉｈｙｄｒｏｘｙ－２β－（３－ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｏｘｙ）ｖｉｔａｍｉｎ　Ｄ$_3$）は、活性型ビタミンＤ$_3$（１α，２５－ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｖｉｔａｍｉｎ　Ｄ$_3$（１，２５Ｄ$_3$））の２β位にhydroxypropoxy基を導入した化合物である（図５）。１，２５Ｄ$_3$に比べてビタミンＤ結合蛋白（ＤＢＰ：vitamin D-binding protein）に対する親和性が高く、in vivoにおける血中半減期が延長している。一方、ＶＤＲに対する親和性は１，２５Ｄ$_3$よりも２～３倍低い。しかし、これらの薬理学的特性とin vivoでの効果との関係は明らかでない。」（（６８１）７１頁右欄下から３行～（６８２）７２頁右欄３行）

(ｳ) 「２）ＥＤ－７１の実験動物に対する効果

ＥＤ－７１は、ラットの卵巣摘出骨粗鬆症のモデルを用いたスクリーニングにより見出された活性型ビタミンＤ$_3$誘導体である。卵巣摘除したWistar-Imamichi系雌性ラットに３ヵ月間経口投与して活性型ビタミンＤ$_3$と効果を比較した検討では、ＥＤ－７１は破骨細胞数を減少、骨吸収マーカーを低下させ、用量依存性に骨密度を増加させた。ＥＤ－７１は、アルファカルシドールと同様もしくはやや強い血清カルシウム上昇作用を示したが、同程度のカルシウム上昇作用をもたらす用量で比較すると骨密度増加効果がアルファカルシドールより強力であった。ＥＤ－７１による骨密度の増加は骨強度の増加を伴っており、健常な骨質が保持されていると考えられる。

また最近、ラット骨髄除去モデルにおいて、ＥＤ－７１が回復初期の骨吸収を抑制して骨形成を高め、血管新生も促進することが示された。この効果は同用量の活性型ビタミンＤ$_3$では認められなかった。さらに

ラットを用いた骨折モデルにおいては、ＥＤ－７１には骨吸収を抑制して仮骨のリモデリングを阻害する効果が認められたが、骨折治癒過程に悪影響は与えなかったと報告されている。これらの作用に骨局所の細胞成分に対する直接効果がどの程度寄与しているのかは不明である。」((６８２）７２頁右欄４行～（６８３）７３頁左欄１６行）

(ｴ) 「３）ＥＤ－７１の臨床検討成績

原発性骨粗鬆症患者１０９例に対して行われた前期第Ⅱ相臨床試験においては、０．２５、０．５、０．７５、１．０μｇ／日の連日経口投与により、用量依存的に骨密度増加が認められた（図７、８）。０．７５μｇ／日で２．５～３％の腰椎骨密度の上昇という、従来の活性型ビタミンD_3ではみられなかった強力な骨量増加作用が示された。最高用量においても１１．０ｍｇ／ｄｌを超える高カルシウム血症は認められず、安全性についても問題がないことが確認された。

この結果を受けて原発性骨粗鬆症患者２１９例を対象に、臨床推奨用量の決定を目的とした後期第Ⅱ相臨床試験が行われた。この検討ではＥＤ－７１のビタミンＤ補充効果以外の骨量増加効果を検証するために、全例に２００～４００ＩＵ／日のビタミンＤが補充された。その結果、投与３ヵ月後には症例の９２％の血清２５（ＯＨ）Ｄ濃度が２０ｎｇ／ｍｌ以上に達し、ビタミンＤ欠乏状態でないことが確認された。骨密度は用量依存性に増加し、１２ヵ月間の０．７５μｇ／日投与で腰椎骨密度はプラセボに対して２．６％増、大腿骨近位部でも１．５％の増加が認められた（図９）。血中・尿中のカルシウム濃度も用量依存的な上昇がみられたが、全試験期間中、正常範囲を逸脱することはなかった。骨代謝マーカーは、尿ＮＴＸ、血清ＢＡＰ（骨型アルカリホスファターゼ）、血清オステオカルシンのいずれも有意に低下し、骨代謝回転の抑制効果が認められた（図１０）。この検討ではＥＤ－７１の強力な効果が認めら

れたが、ビタミンD非充足状態の症例が多かったため、ビタミンD補充効果が強く作用している可能性が考えられる。しかしながら試験開始時の２５（ＯＨ）Ｄ濃度が下位１／４（＜２５ｎｇ／ｍｌ）と上位１／４（＞２９ｎｇ／ｍｌ）の例における骨密度変化を検討した post-hoc 解析では、０．７５μｇ／日以上の投与群における骨密度の上昇はビタミンD充足状態にかかわらず同等に認められた。したがって、ＥＤ－７１はビタミンD補充効果に依存せずに強力に骨密度を増加させたものと考えられた。ＥＤ－７１の作用機序には未だ不明な点が多く残されており、今後さらなる検討を要する。」（（６８３）７３頁左欄１７行～（６８５）７５頁左欄１行）

(オ) 「図７

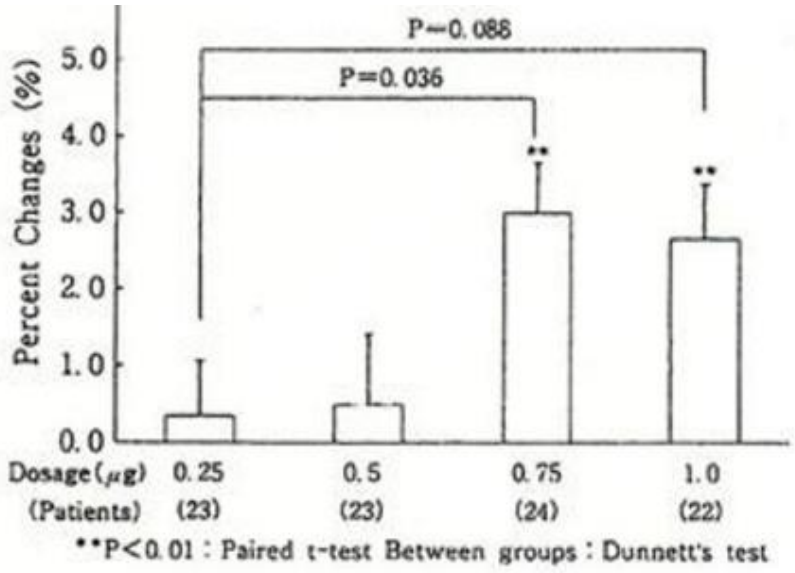


図７　前期第２相試験における ED-71 による腰椎 BMD の変化率
ED-71 は容量依存的に骨量を増加させ，その効果は投与量 0.75μg で最大であった．

図８

	Patients, ( ) : frequency			
	ΔBMD ≦ 0 %	ΔBMD < 3 %	ΔBMD ≧ 3 %	
0.25 μg	8 (34.8)	10 (43.5)	5 (21.7)	P=0.013*
0.5 μg	14 (60.9)	3 (13.0)	6 (26.1)	
0.75 μg	4 (16.7)	7 (29.2)	13 (54.2)	
1.0 μg	4 (18.2)	8 (36.4)	10 (45.5)	

*Mantel-Haenszel correlation statistic

図８　ED-71 を投与した前期第２相試験
Δ BMD３％以上増加した患者数は容量依存的に増加した.
(Kubodera N et al., J Cell Biochem 88 : 286-289, 2003 より改変)

図９

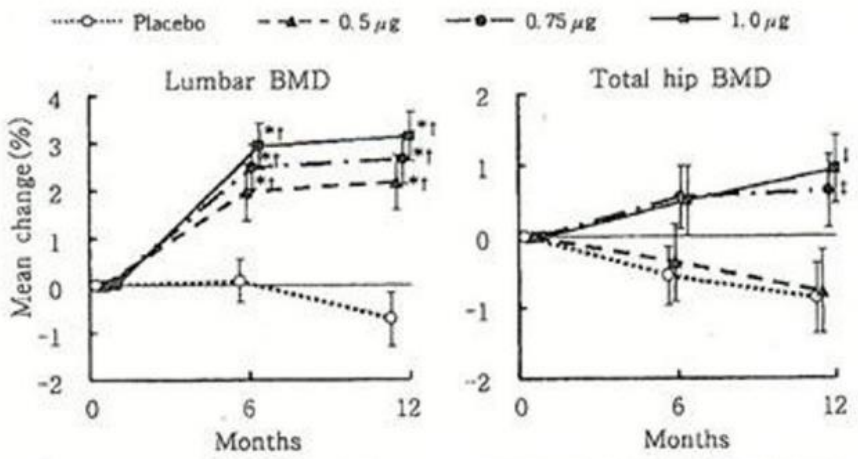


図９　12 カ月間の ED-71 投与による腰椎および大腿骨近位部骨密度の経時的変化

」

（（６８３）７３頁～（６８４）７４頁）

(ｶ) 「おわりに

（活性型）ビタミンＤ$_3$の骨粗鬆症治療薬としての位置づけを明らかにした上で、新しい誘導体であるＥＤ－７１について概説した。現在、

新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目としてＥＤ－７１とアルファカルシドールの効果を比較する、３年間の大規模な無作為二重盲検試験が進行中である。活性型ビタミンD_3誘導体として開発されたＥＤ－７１であるが、全く新しい機序を介して作用を発揮している可能性もあり、今後の基礎・臨床研究の進展がますます注目される。」（（６８５）７５頁左欄２行～１２行）

イ　甲１発明の内容

上記アによれば、甲１発明の内容は、本件審決が認定したとおり（前記第２の３⑵）であると認められる（原告も争っていない。）。

⑵　本件各訂正発明と甲１発明との一致点及び相違点

前記１及び上記⑴によれば、本件各訂正発明と甲１発明との一致点及び相違点は、本件審決が認定したとおり（前記第２の３⑶）であると認められる（原告も争っていない。）。

⑶　本件優先日当時の技術常識

ア　骨の構造に関する技術常識

証拠（甲４、５、８）及び弁論の全趣旨によれば、本件優先日当時、骨の構造に関し、次の事項が技術常識であったと認められる。

(ｱ) 骨は、表面が皮質骨により取り囲まれ、内側の海綿骨に連続している構造である。

(ｲ) 海綿骨の骨梁は、外力に対する抵抗力が力学的に大きくなるように並んでおり、また、皮質骨は、骨の力学的強度の保持に重要な役割を果たす。

(ｳ) 前腕部の橈骨超遠位（橈骨遠位端）は、海綿骨及び皮質骨からなり、腰椎は主に海綿骨から、大腿骨近位部は皮質骨及び海綿骨からなる。

イ　骨粗鬆症に関する技術常識

証拠（甲２ないし４、６、１０、３２、３３）及び弁論の全趣旨によれ

ば、本件優先日当時、骨粗鬆症に関し、次の事項が技術常識であったと認められる。

(ｱ) 骨粗鬆症は、骨吸収（骨破壊）及び骨形成（骨の構築）のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になることによって生じる骨量の減少が、骨の微細構造の破壊を引き起こし、骨の強度を低下させることが原因で、骨折が起こりやすくなる疾病である。

(ｲ) 骨粗鬆症の主な臨床症状には脆弱性骨折があり、椎体、前腕骨遠位部、大腿骨近位部及び上腕骨近位部等において骨折が発生しやすく、大腿骨近位部及び前腕骨遠位部における骨折の大半は、転倒が原因で発生する。

(ｳ) 骨粗鬆症に対して薬剤を投与する目的は、骨粗鬆症による骨折を減少させることにより、骨折によって引き起こされる諸症状を緩和することにあるところ、骨折の頻度は骨の量的又は質的な変化に関係することが明らかにされているものの、薬剤の骨折に対する効果を直接的に証明することは容易ではないため、一般的には、骨折の代用指標として骨量（骨密度）を測定して評価している。

ウ　前腕部骨折に関する技術常識

証拠（甲４、１０、５２、５３、５８）及び弁論の全趣旨によれば、本件優先日当時、前腕部骨折に関し、次の事項が技術常識であったと認められる。なお、これらの事項は、本件優先日後に公開された文献（甲５９ないし６２、６７）からも認定することができる。

(ｱ) 前腕部は、骨粗鬆症において骨折が発生しやすい他の部位と同様に、骨強度が低下することによって骨折リスクが増加する。

(ｲ) 前腕部骨折は、そのほとんどが転倒によって発生するものであることから、身体的活動性が比較的高く、転倒時に反射的に手で防御することができる前期高齢者等において好発するが、そのような防御をすることができない年齢（７０歳又は８０歳以降）になると、発生率は上昇しな

くなる。

エ　活性型ビタミンＤ$_3$製剤に関する技術常識

証拠（甲２、７、１１）及び弁論の全趣旨によれば、本件優先日当時、活性型ビタミンＤ$_3$製剤は、従来から骨粗鬆症治療に用いられており、骨の脆弱性そのものを改善する効果に加え、骨折の外因である転倒防止効果があることが技術常識であったと認められる。

オ　エルデカルシトールに関する技術常識

証拠（甲６、７、１２）及び弁論の全趣旨によれば、本件優先日当時、エルデカルシトールに関し、次の事項が技術常識であったと認められる。

(ｱ) エルデカルシトールは、従来から骨粗鬆症治療の標準薬として使用されてきたアルファカルシドール等の活性型ビタミンＤ$_3$化合物が有する骨に対する作用を強めた化合物であり、アルファカルシドールよりも骨作用（骨密度（ＢＭＤ）の増加作用）及び骨吸収抑制作用が強く、また、骨形成を促進する作用がある。

(ｲ) エルデカルシトールは、経口投与される薬剤であり、骨の微細構造に対する改善効果及び骨強度の改善効果を伴った骨量増加作用を有し、海綿骨及び皮質骨のいずれに対しても効果を期待することができる薬剤である。

(ｳ) エルデカルシトールの投与においては、腰椎における骨強度と骨密度との間に良好な正の相関がみられる。

⑷　本件訂正発明１の新規性の有無（相違点１が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点１についての検討

(ｱ) 原告は、本件各訂正発明につき、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者群において予測されていなかった顕著な効果を奏するものであり、エルデカルシトールの新たな属性を発見し、それに基づく新たな用途へ

の使用に適することを見出した医薬用途発明であるから、相違点１に係る本件各訂正発明の用途（「非外傷性である前腕部骨折を抑制するための」）は甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」の用途とは区別される旨主張する。

(ｲ) そこで検討するに、公知の物は、原則として、特許法２９条１項各号により新規性を欠くこととなるが、当該物について未知の属性を発見し、その属性により、その物が新たな用途への使用に適することを見出した発明であるといえる場合には、当該発明は、当該用途の存在によって公知の物とは区別され、用途発明としての新規性が認められるものと解される。

そして、前記１(3)のとおり、本件各訂正発明の医薬組成物は、高齢者や骨粗鬆症患者等の骨がもろくなっている者が転倒等した際に、前腕部である橈骨又は尺骨に軽微な外力がかかって生じる骨折のリスク、すなわち前腕部における非外傷性骨折のリスクに着目して、その用途が「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」と特定されている（相違点１）ものである。

(ｳ) しかしながら、前記(3)イの技術常識によれば、当業者は、甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」につき、椎体、前腕部、大腿部及び上腕部を含む全身の骨について骨量の減少及び骨の微細構造の劣化による骨強度の低下が生じている患者に対し、各部位における骨折リスクを減少させるために投与される薬剤であると認識するものといえる。また、前記(3)ア、エ及びオの各技術常識によれば、当業者は、エルデカルシトールの効果は海綿骨及び皮質骨のいずれに対しても及ぶと期待するものであり、海綿骨及び皮質骨からなる前腕部の骨に対してもその効果が及ぶと認識するものといえる。さらに、前記(3)イ及びウの技術常識によれば、当業者は、骨粗鬆症においては身体のいずれの部位も外力によって骨折が生じるものであり、また、前腕部における骨折リスクは、骨強度が低下すること

によって増加する点において、骨粗鬆症において骨折しやすい他の部位における骨折リスクと共通するものであると認識するものといえる。

以上の事情を考慮すると、当業者は、骨粗鬆症患者における前腕部の骨の病態及びこれに起因する骨折リスクについて、他の部位の骨の病態及び骨折リスクと異なると認識するものではなく、また、甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」としてのエルデカルシトールを投与する目的及びその効果についても、前腕部と他の部位とで異なると認識するものではないというべきである。

(ｴ) さらに、本件優先日前に公開された甲１２の文献には、エルデカルシトールがアルファカルシドールよりも優位に椎体骨折の発生を抑制することが第Ⅲ相臨床試験において確認されたことが記載されていることに加え、前記⑶エ及びオの技術常識によれば、エルデカルシトールによる前腕部を含む全身の骨折リスクの減少作用は、経口投与されて体内に吸収されたエルデカルシトールが、骨に対して直接的又は間接的に何らかの作用を及ぼすことによって達成されるものであるといえるところ、本件明細書等には、骨折リスクを減少させようとする部位が前腕部である場合と他の部位である場合とで、エルデカルシトールが及ぼす作用に相違があることを示す記載は存しない。そして、前記⑶ウ及びオの技術常識を考慮しても、本件明細書等の記載から、エルデカルシトールの作用に関して上記の相違があると把握することはできない。

そうすると、当業者は、前腕部の骨折リスクを減少させるために投与する場合と骨粗鬆症患者に投与する場合とで、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｵ) 以上によれば、エルデカルシトールの用途が「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」と特定されることにより、当業者が、エルデカルシトールについて未知の作用・効果が発現するとか、骨粗鬆症治療薬と

して投与されたエルデカルシトールによって処置される病態とは異なる病態を処置し得るなどと認識するものではないというべきである。

そうすると、本件各訂正発明については、公知の物であるエルデカルシトールの未知の属性を発見し、その属性により、エルデカルシトールが新たな用途への使用に適することを見出した用途発明であると認めることはできないから、相違点１に係る用途は甲１発明の「骨粗鬆症治療薬」の用途と区別されるものではない。

(ｶ) したがって、相違点１は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕(1)）に対する判断

(ｱ) 前記第３の１〔原告の主張〕(1)アの主張について

ａ　原告は、前腕部骨折は他の部位の骨折とは異なる特徴を有すること、甲１文献には前腕部骨折を抑制する骨粗鬆症治療薬が開示されているものではないことなどを理由に、本件各訂正発明の用途は甲１発明の用途と客観的に区別することができる旨主張する。

しかしながら、前記(3)ウの技術常識によれば、前腕部骨折は、身体的活動性が比較的高い前期高齢者等において好発する特徴があるといえるものの、上記アで検討したとおり、前腕部の骨と他の部位の骨とで病態が異なるものとはいえず、また、前腕部の骨折リスクを減少させるために投与する場合と骨粗鬆症患者に投与する場合とで、エルデカルシトールの作用が相違するともいえないことからすれば、前腕部骨折に上記の特徴があるからといって、本件各訂正発明の用途は甲１発明の用途と客観的に区別することができるものとはいえない。

また、前記(1)のとおり、甲１文献には、エルデカルシトールにつき、動物実験において、骨密度増加効果がアルファカルシドールよりも強力であるところ、骨密度の増加は骨強度の増加を伴っていると考えられること、第Ⅱ相臨床試験において、腰椎骨及び大腿骨の骨密度の増

加が認められ、ビタミンＤ補充効果に依存せずに強力に骨密度を増加させたものと考えられること、新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目としてアルファカルシドールの効果と比較する更なる臨床試験が進行中であることが記載されているところ、前記⑶ウないしオのとおり、エルデカルシトールがアルファカルシドールに比して有意に優れた骨強度改善効果等を有していることや、前腕部の骨折リスクは他の部位と同様に骨強度が低下することによって増加するものであることが技術常識であったこと、上記ア⑷のとおり、本件優先日当時、エルデカルシトールがアルファカルシドールよりも優位に椎体骨折の発生を抑制することが第Ⅲ相臨床試験において確認されたことが記載されている文献（甲１２）が存在したことを併せ考慮すれば、当業者は、甲１文献の記載に基づいて、エルデカルシトールが、他の部位と同様に前腕部についても、アルファカルシドールよりも優位にその骨折を抑制するものであることを、合理的に予測し得たものといえる。

b　したがって、原告の上記主張は採用することができない。

(ｲ) 同イの主張について

a　原告は、一般に患者群の特徴に応じて薬剤が選択されており、骨粗鬆症においても個々の患者の状態に応じて様々な薬剤が使い分けられているところ、本件各訂正発明は、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者という限定された患者群に対して顕著な効果を奏するものとして、従来技術とは区別された新規性を有する旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、前腕部の骨折リスクは、骨強度が低下することによって増加する点において、骨粗鬆症において骨折しやすい他の部位における骨折リスクと共通するものであるから、骨粗鬆症患者のうち、全身の骨折の抑制が必要とされる者と前腕部の骨折の抑制が特に必要とされる者とを客観的に区別することはで

きないというべきである。

b　上記に関し、原告は、同じ箇所を繰り返し骨折しやすいという骨粗鬆症の骨折の特徴を考慮して、患者の状態に応じて様々な薬剤が使い分けられているとして、甲６５ないし６８の各文献（ただし、甲６６ないし６８は本件優先日後に公開された文献である。）の記載内容を指摘する。

しかしながら、甲６５の文献には、椎体骨折の既往症がある患者群においては、再び椎体骨折が生じるリスクが４．４倍高まり、再び前腕部骨折が生じるリスクも１．４倍高まることが記載されているところ、この記載から、ある部位において骨折の既往を有している場合には、当該部位や他の部位の骨折リスクが高くなるといえるとしても、このことは、前腕部に限られるものではなく、他の部位にも当てはまるものであるというべきである。また、甲６６の文献には、薬剤の選択について、大腿骨の骨折抑制に対するエビデンスに基づき、エルデカルシトールを老人性骨粗鬆症に対して選択することが推奨されているにすぎない。さらに、甲６７の文献には、最初の椎体骨折を抑制する必要があることを前提に、そのエビデンスを有する薬剤として、ＳＥＲＭと共にエルデカルシトールが挙げられているにすぎない。そして、甲６８の文献には、前腕骨の骨折発生率の抑制を前提として、非椎体の骨折リスクが高い骨粗鬆症例におけるエルデカルシトールの有用性が期待される旨が記載されているにすぎない。

そうすると、これらの文献から、本件優先日当時、骨粗鬆症患者において、特に前腕部骨折の抑制が意識されていたと認めることはできず、また、本件優先日以降において、一般に、前腕部骨折を抑制するためにエルデカルシトールが選択されていると認めることもできない。

c　したがって、原告の上記各主張はいずれも採用することができない。

(ｳ) 同ウの主張について

a　原告は､本件臨床試験に係る結果において､エルデカルシトールが、既存薬剤であるアルファカルシドールと比較して、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者に対し、顕著かつ予想外の効果を奏することが確認されている旨主張する。

そこで検討するに、本件明細書等には、アルファカルシドールを比較薬とした無作為割付二重盲検群間比較試験である本件臨床試験において、非外傷性の前腕部骨折の３年間の発生頻度が、アルファカルシドール投与群においては５２３例中１７例（骨折確率３．６３％）であり、エルデカルシトール投与群においては５２６例中５例（骨折確率１．０７％）であったこと、これらの骨折発生頻度を層化ログランク検定及び層化コックス回帰により比較した結果、アルファカルシドール投与群の骨折確率を１とした際のエルデカルシトール投与群の骨折確率、すなわちハザード比は０．２９であったこと、これにより、エルデカルシトール投与群における前腕部骨折危険率が７１％減少したことが判明したこと、これらの試験結果の結論として、アルファカルシドール投与群に対するエルデカルシトール投与群の明らかな優越性が認められたことが記載されている。

しかしながら、上記アで検討したとおり、当業者は、甲１文献の記載に基づいて、エルデカルシトールが、他の部位と同様に前腕部についても、アルファカルシドールよりも優位にその骨折を抑制するものであることを、合理的に予測し得たものといえることからすれば、エルデカルシトール投与群における前腕部骨折危険率が減少することも予測し得たというべきである。また、ハザード比を用いた解析においては、対照群におけるイベントの発生率が小さい場合には、臨床上のわずかな差が大きな数値に置き換えられてしまうことがあることが知

られているところ（甲２０、乙７）、本件臨床試験においては、対照群であるアルファカルシドール投与群における骨折確率が３．６３％と小さかったことからすれば、ハザード比の値に基づいてエルデカルシトール投与群における前腕部骨折危険率が７１％減少したと算定されたことについては、臨床上のわずかな差が大きな数値に置き換えられてしまった結果である可能性を否定することができない。

また、本件臨床試験において、アルファカルシドール投与群における骨折確率とエルデカルシトール投与群における骨折確率との差（絶対リスク減少率）は、前腕部骨折については２．５６％、椎体骨折については４．１％であり、椎体骨折の方が前腕部骨折よりも大きな値となる。

以上の事情を考慮すると、上記のハザード比の値のみに基づいて、エルデカルシトールの前腕部骨折の抑制効果が、アルファカルシドールに比して格別顕著であり、当業者の予測し得る範囲を超えるものであると直ちに評価することはできないというべきである。

ｂ　以上によれば、このほかに原告が本件臨床試験に関して縷々主張する点を考慮しても、本件臨床試験において、エルデカルシトールが、既存薬剤であるアルファカルシドールと比較して、前腕部骨折の抑制が特に求められる患者に対し、顕著かつ予想外の効果を奏することが確認されたものということはできない。

ｃ　したがって､原告の上記各主張はいずれも採用することができない。

(ｴ) その他

このほか、原告は相違点１について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、本件審決が、本件訂正発明１は甲１発明に対する新規性

を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑸　本件訂正発明２の新規性の有無（相違点１が実質的な相違点であるか否か）について

ア　前記第２の３⑶イのとおり、本件訂正発明２は、相違点１において甲１発明と相違するところ、前記⑷で検討したとおり、相違点１は実質的な相違点ではない。

イ　したがって、本件審決が、本件訂正発明２は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑹　本件訂正発明３の新規性の有無（相違点１及び２が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点２についての検討（なお、原告は、相違点２について具体的な主張はしていない。）

(ｱ) 本件訂正発明３において、医薬組成物の投与対象者として特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低いか、またはＴスコアがＹＡＭ値に対して－１ＳＤ以下である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されるものであるか否かについて検討する。

(ｲ) 前記⑷ア(ｲ)のとおり、本件訂正発明３の「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」の医薬組成物は、前腕部における非外傷性骨折のリスクのリスクに着目して、その用途が「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」と特定されているものである。また、本件明細書等においては、日本及びＷＨＯの骨粗鬆症の診断基準に基づき、骨密度がＹＡＭの８０％以上又はＹＡＭに対して骨密度のＴスコアが－１ＳＤ以内の骨の状態は「正常」、骨密度がＹＡＭの７０～８０％又はＹＡＭに対して骨密度のＴスコアが－１～－２．５ＳＤの骨は「もろくなってきている状態（骨減少症）」、骨密度がＹＡＭの７０％以下又はＹＡＭに対して骨密

度のＴスコアがー２．５ＳＤ以下の骨は「折れやすい状態（骨粗鬆症）」とされている（段落【００２７】、【００２８】及び【００３３】）。

そうすると、本件訂正発明３において特定されている投与対象者には、骨がもろくなってきている状態又は骨が折れやすい状態の者、すなわち骨折リスクが増加している者全般が含まれるものであり、そうであれば、上記の特定は、骨の状態が「正常」な者を含まないことを意味するにとどまるものといえる。

(ｳ) 他方で、証拠（甲３３）及び弁論の全趣旨によれば、本件優先日当時における原発性骨粗鬆症の診断基準（なお、骨密度は原則として腰椎骨密度とするが、大腿骨頸部骨密度であってもよいとされていた。）は、次のとおりであったと認められることからすれば、甲１発明における「原発性骨粗鬆症患者」は、脆弱性骨折がある者又は脆弱性骨折がない場合であっても骨密度がＹＡＭの７０％未満の者をいうものと認められ、これらは当然に骨折リスクが増加している者を意味するものといえる。

ａ　原発性骨粗鬆症

(a) 低骨量を来す骨粗鬆症以外の疾患又は続発性骨粗鬆症を認めず、かつ、脆弱性骨折（低骨量（骨密度がＹＡＭの８０％未満又は脊椎Ｘ線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で、軽微な外力によって脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端又はその他の部位に発生した非外傷性骨折）がある場合

(b)　上記(a)において脆弱性骨折がない場合であっても、骨密度がＹＡＭの７０％未満の場合

ｂ　骨量減少

脆弱性骨折がなく、骨密度がＹＡＭの７０％以上８０％未満の場合

ｃ　正常

脆弱性骨折がなく、骨密度がＹＡＭの８０％以上の場合

(ｴ) 上記(ｲ)及び(ｳ)によれば、当業者は、本件訂正発明３及び甲１発明の投与対象者について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者という点において一致するものと認識するといえる。

(ｵ) 加えて、前記⑷で検討したとおり、エルデカルシトールによる前腕部を含む全身の骨折リスクの減少作用は、経口投与されて体内に吸収されたエルデカルシトールが、骨に対して直接的又は間接的に何らかの作用を及ぼすことによって達成されるものであるといえるところ、本件明細書等には、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールが及ぼす作用に相違があることを示す記載は存しない。そして、前記⑶ウ及びオの技術常識を考慮しても、本件明細書等の記載から、エルデカルシトールの作用に関して上記の相違があると把握することはできない。

そうすると、当業者は、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｶ) 以上によれば、当業者は、本件訂正発明３において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低いか、またはＴスコアがＹＡＭ値に対して－１ＳＤ以下である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されると認識するものではないというべきである。

(ｷ) したがって、相違点２は実質的な相違点ではない。

イ　小括

以上によれば、相違点２は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明３は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑺　本件訂正発明４の新規性の有無（相違点１及び３が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点３についての検討

(ｱ) 本件訂正発明４において、医薬組成物の投与対象者として特定されている「Ⅰ型骨粗鬆症患者」が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されるものであるか否かについて検討する。

(ｲ) 本件明細書等においては、Ⅰ型骨粗鬆症につき、５１歳ないし７５歳の間に発生し、女性が男性の６倍ほどかかりやすいこと、高齢女性においてはⅡ型骨粗鬆症を併発することがあることなどの特徴が記載されているものの（段落【００２３】）、他の類型の骨粗鬆症患者に比して前腕部骨折のリスクが高いことを示す記載は存しない。

また、証拠（甲４、６、５２、５３、５８）及び弁論の全趣旨によれば、Ⅰ型骨粗鬆症患者は、閉経後早期に海綿骨量が減少することから、急性椎骨圧迫骨折及び前腕部骨折のリスクが高いことが技術常識であったと認められるものの、上記のとおり、Ⅰ型骨粗鬆症患者は５１ないし７５歳と比較的若年の者であることや、前記⑶ウのとおり、前腕部骨折は、身体的活動性が比較的高く、転倒時に反射的に手で防御することができる前期高齢者等において好発するとの技術常識を考慮すると、Ⅰ型骨粗鬆症患者において前腕部の骨折リスクが高いとされているのは、身体的活動性が比較的高く、転倒時に反射的に手で防御することができる若年の者が、他の類型よりも多く含まれることが影響しているものといえる。

以上のとおりの本件明細書等の記載及び技術常識を踏まえると、当業者は、Ⅰ型骨粗鬆症患者について、特に前腕部の骨折リスクが高い患者群であると直ちに認識するものではないというべきである。

そうすると、相違点３に係る本件訂正発明４の投与対象者の特定は、

骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではないというべきである。

(ｳ) 他方で、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」にⅠ型骨粗鬆症患者が含まれることは明らかである。

(ｴ) 上記(ｲ)及び(ｳ)によれば、当業者は、本件訂正発明４及び甲１発明の投与対象者について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者としてⅠ型骨粗鬆症患者を含むという点において一致するものと認識するといえる。

(ｵ) 加えて、前記⑷で検討したとおり、エルデカルシトールによる前腕部を含む全身の骨折リスクの減少作用は、経口投与されて体内に吸収されたエルデカルシトールが、骨に対して直接的又は間接的に何らかの作用を及ぼすことによって達成されるものであるといえるところ、本件明細書等には、投与対象者がⅠ型骨粗鬆症患者である場合に、エルデカルシトールが及ぼす作用に相違があることを示す記載は存しない。そして、前記⑶ウ及びオの技術常識を考慮しても、本件明細書等の記載から、エルデカルシトールの作用に関して上記の相違があると把握することはできない。

そうすると、当業者は、投与対象がⅠ型骨粗鬆症患者である場合に、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｶ) 以上によれば、当業者は、本件訂正発明４において特定されている「Ⅰ型骨粗鬆症患者」が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されると認識するものではないというべきである。

(ｷ) したがって、相違点３は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕⑵）に対する判断

(ｱ) 原告は、Ⅰ型骨粗鬆症につき、女性の患者が男性の患者よりも著しく

多く、６５歳未満がその大半を占め、皮質骨と比較して海綿骨が特に急激に減少するなどⅡ型骨粗鬆症とは異なる特徴を有し、また、Ⅰ型骨粗鬆症の患者群においては前腕部骨折が生じやすいことから、Ⅱ型骨粗鬆症とは区別されるものである旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、本件明細書等の記載及び技術常識を踏まえると、当業者は、Ⅰ型骨粗鬆症患者について、特に前腕部の骨折リスクが高い患者群であると直ちに認識するものではないというべきである。また、前記⑶ウの技術常識によれば、７０歳又は８０歳以上の身体的活動性が低い者についても、当該年齢以降の前腕部骨折の発生率が上昇しなくなるにすぎず、前腕部の骨折リスクが減少又は消滅するものではない。さらに、上記アで検討したとおり、当業者は、投与対象がⅠ型骨粗鬆症患者である場合に、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

以上によれば、相違点３に係る投与対象者の特定に関し、Ⅰ型骨粗鬆症とⅡ型骨粗鬆症とを区別することはできない。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

(ｲ) 原告は、Ⅰ型骨粗鬆症患者につき、甲５８ないし６４の各文献の記載内容を基に、前腕部骨折を抑制する必要性が特に高い旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、Ⅰ型骨粗鬆症患者において前腕部の骨折リスクが高いとされているのは、身体的活動性が比較的高く、転倒時に反射的に手で防御することができる若年の者が、他の類型よりも多く含まれることが影響しているものといえる。

また、原告が指摘する各文献の内容をみても、甲５８及び甲６３の各文献には、５０歳ないし７０歳の者が転倒して手をついた際に前腕部骨折が発生する旨が記載されているにすぎないこと、甲５９及び甲６０の各文献には、前腕部骨折の割合が若年者において高い旨が記載されてい

るにすぎないこと、甲６１の文献には、骨粗鬆症であるものの既往骨折のない閉経期の女性の骨格ケアとして、橈骨骨折及び脊髄骨折の予防が望ましい旨が記載されているにすぎないこと、甲６２の文献には、前腕部骨折を機に骨粗鬆症の治療に積極的に取り組むべきである旨が記載されているにすぎないこと、甲６４の文献には、骨粗鬆症により海綿骨及び皮質骨の骨強度が低下して骨折リスクが高くなる旨が記載されているものの、これは他の部位の骨にも当てはまる内容であることからすれば、これらの文献の記載内容によっても、Ｉ型骨粗鬆症患者について、特に前腕部骨折を抑制する必要性が高いと認めることはできない。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

(ｳ) このほか、原告は相違点３について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、相違点３は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明４は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑻　本件訂正発明５の新規性の有無（相違点１及び４が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点４についての検討

(ｱ) 本件訂正発明５においては、医薬組成物の投与対象者が「非外傷性である前腕部骨折の抑制が必要とされる」者と特定されているところ、本件訂正発明５は、相違点１に係る用途である「非外傷性である前腕部骨折を抑制するため」に投与される医薬組成物であるから、当然に、非外傷性である前腕部骨折を抑制する必要がある患者に対して投与されるものである。そうすると、本件訂正発明５における上記の特定は、相違点

１に係る用途に対応する者という以上に投与対象者を特定するものではないというべきである。

(ｲ) そして、相違点１に係る用途が甲１発明の用途と区別されるものではないことは、前記⑷で検討したとおりである。

(ｳ) したがって、相違点４は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕⑶）に対する判断

(ｱ) 原告は、個々の患者によって、いずれの部位での骨折リスクが高く、特に骨折抑制すべきであるかは異なるから、本件訂正発明５において特定されている投与対象者は甲１発明の投与対象者と区別される旨主張するが、前記⑷イ(ｲ)で検討したところに照らすと、同主張を採用することはできない。

(ｲ) このほか、原告は相違点４について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、相違点４は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明５は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑼　本件訂正発明６の新規性の有無（相違点１及び５が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点５についての検討

(ｱ) 本件訂正発明６において、医薬組成物の投与対象者として特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されるものであるか否かについて検討する。

(ｲ) 本件明細書等の記載によれば、本件訂正発明６において特定されてい

る投与対象者は、「骨がもろくなってきている状態（骨減少症）」とされる者であり（段落【００２７】）、前記⑹ア(ｳ)のとおりの本件優先日当時における骨粗鬆症の診断基準においても、脆弱性骨折があれば骨粗鬆症であり、脆弱性骨折がなければ骨量減少であると診断される者であるから、骨折リスクが増加して骨折を抑制する必要がある者のうち、比較的軽症の者であるといえる。

そして、本件明細書等には、本件各訂正発明の医薬組成物が投与されるべき対象の骨密度は低いほど好ましい旨（段落【００２５】）や、本件臨床試験の結果として、大腿骨骨密度が７０％より低いグループにおいて好ましい結果が得られた旨（段落【００６８】）は記載されているものの、骨折リスクが増加して骨折を抑制する必要がある者が、比較的軽症である場合と比較的重症である場合とで、エルデカルシトールの投与対象として何らかの相違があることを示す記載は存しない。

そうすると、相違点５に係る本件訂正発明６の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではないというべきである。

(ｳ) 他方で、前記⑹ア(ｳ)で検討したとおり、甲１発明における「原発性骨粗鬆症患者」は、脆弱性骨折がある者又は脆弱性骨折がない場合であっても骨密度がＹＡＭの７０％未満の者をいうものと認められ、これらは当然に骨折リスクが増加している者を意味するものといえる。

(ｴ) 上記(ｲ)及び(ｳ)によれば、当業者は、本件訂正発明６及び甲１発明の投与対象者について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者という点において一致するものと認識するといえる。

(ｵ) 加えて、前記⑷で検討したとおり、エルデカルシトールによる前腕部を含む全身の骨折リスクの減少作用は、経口投与されて体内に吸収されたエルデカルシトールが、骨に対して直接的又は間接的に何らかの作用

を及ぼすことによって達成されるものであるといえるところ、本件明細書等には、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールが及ぼす作用に相違があることを示す記載は存しない。そして、前記⑶ウ及びオの技術常識を考慮しても、本件明細書等の記載から、エルデカルシトールの作用に関して上記の相違があると把握することはできない。

そうすると、当業者は、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｶ) 以上によれば、当業者は、本件訂正発明６において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されると認識するものではないというべきである。

(ｷ) したがって、相違点５は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕⑷）に対する判断

(ｱ) 原告は、本件訂正発明６において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く７０％以上である大腿部骨密度を有」する患者につき、骨粗鬆症には至らず骨量減少と診断されるか（脆弱性骨折のない場合）、重症度の低い（軽症の）骨粗鬆症であるから、原発性骨粗鬆症患者と等価ではなく、また、本件明細書等の表４において、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、相違点５に係る本件訂正発明６の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではなく、当業者は、本件訂正発明６及び甲１発明の投与対象について、骨折リスク

が増加しており骨折を抑制する必要がある者という点において一致するものと認識するといえる。また、本件明細書等の表４に示されたエルデカルシトールの効果が、当業者が甲１文献の記載や技術常識から予測し得た範囲の事項であることは、前記⑷で検討したとおりである。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

（ｲ）このほか、原告は相違点５について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、相違点５は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明６は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑽　本件訂正発明７の新規性の有無（相違点１及び６が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点６についての検討

（ｱ）本件訂正発明７において、医薬組成物の投与対象者として特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されるものであるか否かについて検討する。

（ｲ）本件明細書等の記載によれば、本件訂正発明７において特定されている投与対象者は、「骨が折れやすい状態（骨粗鬆症）」とされる者であり（段落【００２７】）、前記⑹ア（ｳ）のとおりの本件優先日当時における骨粗鬆症の診断基準においても、脆弱性骨折がなくても骨粗鬆症と診断される者であるから、骨折リスクが増加して骨折を抑制する必要がある者のうち、比較的重症の者といえる。

そして、本件明細書等には、本件各訂正発明の医薬組成物が投与され

るべき対象の骨密度は低いほど好ましい旨（段落【００２５】）や、本件臨床試験の結果として、大腿骨骨密度が７０％より低いグループにおいて好ましい結果が得られた旨（段落【００６８】）は記載されているものの、前記⑷で検討したとおり、当業者は、エルデカルシトールにつき、アルファカルシドールに比して有意に優れる骨強度改善効果等により、骨折リスクが増大した者のうち比較的重症の者であっても、前腕部骨折を抑制することを予測し得るものといえる。また、本件明細書等には、骨折リスクが増加して骨折を抑制する必要がある者が、比較的軽症である場合と比較的重症である場合とで、エルデカルシトールの投与対象として何らかの相違があることを示す記載は存しない。

そうすると、相違点６に係る本件訂正発明７の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではないというべきである。

(ｳ) 他方で、前記⑹ア(ｳ)で検討したとおり、甲１発明における「原発性骨粗鬆症患者」は、脆弱性骨折がある者又は脆弱性骨折がない場合であっても骨密度がＹＡＭの７０％未満の者をいうものと認められ、これらは当然に骨折リスクが増加している者を意味するものといえる。

(ｴ) 上記(ｲ)及び(ｳ)によれば、当業者は、本件訂正発明７及び甲１発明の投与対象者について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者として原発性骨粗鬆症患者を含むという点において一致するものと認識するといえる。

(ｵ) 加えて、前記⑷で検討したとおり、エルデカルシトールによる前腕部を含む全身の骨折リスクの減少作用は、経口投与されて体内に吸収されたエルデカルシトールが、骨に対して直接的又は間接的に何らかの作用を及ぼすことによって達成されるものであるといえるところ、本件明細書等には、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシ

トールが及ぼす作用に相違があることを示す記載は存しない。そして、前記⑶ウ及びオの技術常識を考慮しても、本件明細書等の記載から、エルデカルシトールの作用に関して上記の相違があると把握することはできない。

そうすると、当業者は、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｶ) 以上によれば、当業者は、本件訂正発明７において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されると認識するものではないというべきである。

(ｷ) したがって、相違点６は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕⑸）に対する判断

(ｱ) 原告は、本件訂正発明７において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の７０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者につき、原発性骨粗鬆症患者の一部にすぎないから、原発性骨粗鬆症患者と等価ではなく、また、本件明細書等の表４において、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、相違点６に係る本件訂正発明７の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではなく、当業者は、本件訂正発明７及び甲１発明の投与対象について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者として原発性骨粗鬆症患者を含むという点において一致するものと認識するといえる。また、本件明細書等の表４に示されたエルデカルシトールの効果が、当業者が甲１

文献の記載や技術常識から予測し得た範囲の事項であることは、前記⑷で検討したとおりである。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

(ｲ) このほか、原告は相違点６について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、相違点６は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明７は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑾　本件訂正発明８の新規性の有無（相違点１及び７が実質的な相違点であるか否か）について

ア　相違点７についての検討

(ｱ) 本件訂正発明８において、医薬組成物の投与対象者として特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されるものであるか否かについて検討する。

(ｲ) 本件明細書等の記載によれば、本件訂正発明８において特定されている投与対象は、脆弱性骨折がない場合の骨の状態について「もろくなってきている状態（骨減少症)」とされる者及び「骨が折れやすい状態（骨粗鬆症)」とされる者であり（段落【００２７】)、骨折リスクが増加して骨折を抑制する必要がある者のうち、比較的軽症の者及び比較的重症の者の双方を含むものといえる。

そして、前記⑼及び⑽で検討したところに照らすと、相違点７に係る本件訂正発明８の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するもので

はないというべきである。

(ｳ) 他方で、前記⑹ア(ｳ)で検討したとおり、甲１発明における「原発性骨粗鬆症患者」は、脆弱性骨折がある者又は脆弱性骨折がない場合であっても骨密度がＹＡＭの７０％未満の者をいうものと認められ、これらは当然に骨折リスクが増加している者を意味するものといえる。

(ｴ) 上記(ｲ)及び(ｳ)によれば、当業者は、本件訂正発明８及び甲１発明の投与対象者について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者という点において一致するものと認識するといえる。

(ｵ) 加えて、前記⑼及び⑽で検討したところに照らせば、当業者は、投与対象者の骨密度の値が異なることにより、エルデカルシトールの作用が相違すると認識するものではないというべきである。

(ｶ) 以上によれば、当業者は、本件訂正発明８において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有する」者が、甲１発明の「原発性骨粗鬆症患者」と区別されると認識するものではないというべきである。

(ｷ) したがって、相違点７は実質的な相違点ではない。

イ　原告の主張（前記第３の１〔原告の主張〕⑹）に対する判断

(ｱ) 原告は、本件訂正発明８において特定されている「若年者平均骨密度（ＹＡＭ）の８０％より低く６０％以上である大腿部骨密度を有」する患者につき、その一部が原発性骨粗鬆症患者に該当するとしても、原発性骨粗鬆症患者と等価ではなく、また、本件明細書等の表４において、エルデカルシトールがこの患者群に対して顕著な効果を奏することが示されている旨主張する。

しかしながら、上記アで検討したとおり、相違点７に係る本件訂正発明８の投与対象者の特定は、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者であることを超える技術的意義を有するものではなく、当

業者は、本件訂正発明８及び甲１発明の投与対象について、骨折リスクが増加しており骨折を抑制する必要がある者という点において一致するものと認識するといえる。また、本件明細書等の表４に示されたエルデカルシトールの効果が、当業者が甲１文献の記載や技術常識から予測し得た範囲の事項であることは、前記⑷で検討したとおりである。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

(ｲ) このほか、原告は相違点７について縷々主張するが、いずれも前記の結論を左右するものではない。

ウ　小括

以上によれば、相違点７は実質的な相違点ではなく、また、前記⑷で検討したとおり、相違点１も実質的な相違点ではないから、本件審決が、本件訂正発明８は甲１発明に対する新規性を欠くものであると判断したことに誤りはない。

⑿　小括

以上によれば、本件各訂正発明は、いずれも甲１発明に対する新規性を欠くものであり、本件審決の判断に誤りはないから、取消事由１は理由がない。

３　結論

よって、取消事由２について判断するまでもなく、原告の請求は理由がないからこれを棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第３部

裁判長裁判官

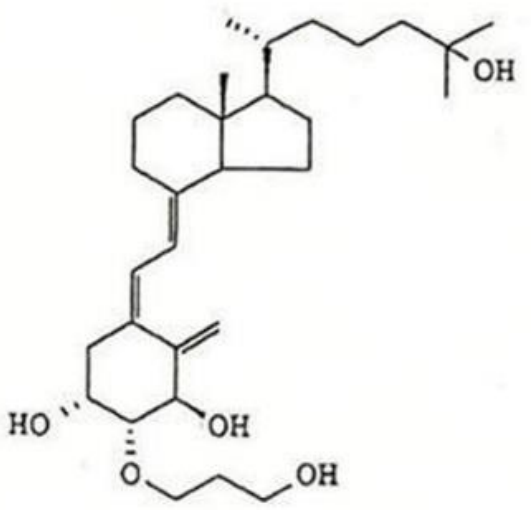
東　海　林　　保

裁判官　　中　　平　　健

裁判官　　都　　野　　道　　紀

（別　紙）

甲１発明の化学構造



（別　紙）

本件明細書等図面等目録

【表１】

表１．エルデカルシトール／アルファカルシドール投与群の患者背景

	ALF投与ｸﾞﾙｰﾌﾟ	ED-71投与ｸﾞﾙｰﾌﾟ
性別　男性	１５例	９例
女性	５０８例	５１７例
年齢（歳）	72.1±6.6	72.2±6.6
身長（ｃｍ）	148.8±6.0	148.9±5.7
体重（ｋｇ）	49.4±7.5	49.3±5.7
既存椎体骨折個数	1.2±1.4	1.2±1.3
大腿骨骨密度測定を行った患者数	４６８例	４８２例
大腿骨骨密度　ＹＡＭ		
＜６０％	３９例	４２例
６０～７０％	１１８例	１４０例
７０～８０％	１６９例	１５８例
＞８０％	１４２例	１４２例
２５(OH)Ｄ（ｎｇ／ｍＬ）＊	22.2±6.4	22.4±6.7
Ｃａ摂取量（ｍｇ／日）	734.4±337.6	714.5±343.5

＊ ビタミンＤの栄養学的不足を是正するために、投与開始前、２５（ＯＨ）Ｄ値が２０ｎｇ／ｍＬ未満の患者に、ビタミンＤ補給剤を４００ＩＵ補給した。エルデカルシトール投与期間中、ビタミンＤ補給剤の投与量は変更せず、補正ｓＣａ値が１１．０ｍｇ／ｄＬ以上、あるいは１０．４ｍｇ／ｄＬを超え、医師が投与継続に問題があると判断した場合、エルデカルシトールおよびビタミンＤ補給剤の投与を休止し、補正ｓＣａ値が１０．４ｍｇ／ｄＬ以下、かつ補正ｕＣａ値が０．４０ｍｇ／ｄＬ　ＧＦ以下に該当した場合、下記投与量に変更して投与を再開、その後投与量の変更を行わなかった。

エルデカルシトール（ＥＤ－７１）：０．５μｇ／日、経口投与

アルファカルシドール（ＡＬＦ）：０．５μｇ／日、経口投与。

【表２】

表２．層化ログランク検定および層化コックス回帰による非外傷性前腕部骨折の群間比較

エルデカルシトール vs. アルファカルシドール	層化ログランク検定 (p-値)	層化コックス回帰		
		ハザード比	90% 信頼区間	p-値
	0.0096	0.29	[0.13;0.67]	0.015

注１．ハザード比はアルファカルシトールに対するエルデカルシトールの前腕部骨折危険率の比を示す。

注２．２つの層化因子（血中２５（ＯＨ）Ｄ量：２０ｎｇ／ｍＬより少ない群、２０ｎｇ／ｍＬ以上の群、椎体の骨折既往：０個、１個、２個以上）を用いた。

【表３】

表３．カプラン－マイヤー法による未骨折患者数と前腕部骨折の発生数

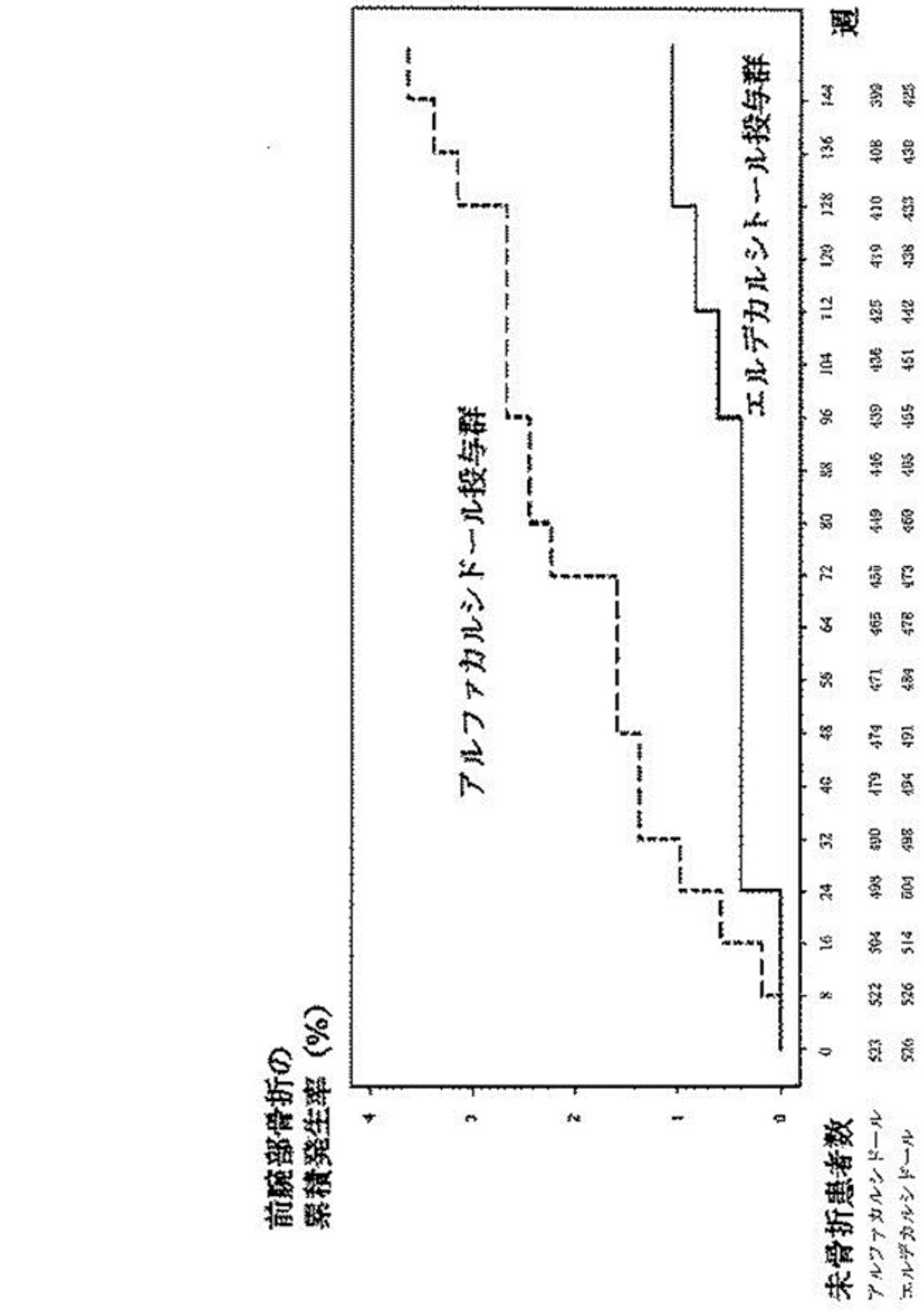
	週	未骨折	骨折数
ｱﾙﾌｧｶﾙｼﾄﾞｰﾙ	Baseline	523	0
	After 8 Weeks	522	1
	After 16 Weeks	504	3
	After 24 Weeks	498	5
	After 32 Weeks	490	7
	After 40 Weeks	479	7
	After 48 Weeks	474	8
	After 56 Weeks	471	8
	After 64 Weeks	465	8
	After 72 Weeks	455	11
	After 80 Weeks	449	12
	After 88 Weeks	446	12
	After 96 Weeks	439	13
	After 104 Weeks	436	13
	After 112 Weeks	425	13
	After 120 Weeks	419	13
	After 128 Weeks	410	15
	After 136 Weeks	408	16
	After 144 Weeks	399	17
ｴﾙﾃﾞｶﾙｼﾄｰﾙ	Baseline	526	0
	After 8 Weeks	526	0
	After 16 Weeks	514	0
	After 24 Weeks	504	2
	After 32 Weeks	498	2
	After 40 Weeks	494	2
	After 48 Weeks	491	2
	After 56 Weeks	484	2
	After 64 Weeks	478	2
	After 72 Weeks	473	2
	After 80 Weeks	469	2
	After 88 Weeks	465	2
	After 96 Weeks	455	3
	After 104 Weeks	451	3
	After 112 Weeks	442	4
	After 120 Weeks	438	4
	After 128 Weeks	433	5
	After 136 Weeks	430	5
	After 144 Weeks	425	5

【表４】

表４．薬剤投与前大腿部骨密度背景別の薬剤投与後前腕部骨折発生件数

大腿骨骨密度	アルファカルシドール群 大腿骨骨密度測定を行った468例の分布	骨折発生件数	エルデカルシトール群 大腿骨骨密度測定を行った482例の分布	骨折発生件数
60%より低い	39例	2例	42例	0例
60%以上,70%より低い	118例	5例	140例	0例
70%以上,80%より低い	169例	7例	158例	2例
80%以上	142例	2例	142例	2例

【図１】


前腕部骨折の
累積発生率（%）
アルファカルシドール投与群
エルデカルシトール投与群
週
未骨折患者数
アルファカルシドール
エルデカルシドール