

# 改訂審査基準後の用法・用量に特徴を有する 医薬発明の進歩性の判断について

平成 24 年度 バイオ・ライフサイエンス委員会第 1 部会

田中 洋子・岸本 達人・久松 洋輔・佐々木 貴英・山田 成喜

## 要 約

出願に係る発明が用法又は用量に特徴を有し、改訂審査基準の適用後に審査着手されたか、又は、審査着手時には未だ改訂審査基準が適用されていなかったが、出願の審査及び不服審判の審理を経て特許されるまでの過程のどこかで改訂審査基準が適用され、特許が認められた事例を 5 件抽出し、検討対象とした。

これらの事例では、改訂審査基準の『薬効増大、副作用軽減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である』との考えに則り、少なくとも一度は進歩性欠如が指摘されていた。しかしながら、これを進歩性の存在を推認できるそれぞれ特有の事情を説明することによって克服した。

2009 年 11 月 1 日以降の審査において適用が開始された「医薬発明」の改訂審査基準の下で、医薬発明の用法又は用量に関する特徴を根拠として進歩性を主張する場合には、同様の認定がなされる事態が多く生じると予想されるため、明細書作成の段階から、出願に係る発明について進歩性の存在を推認できる特有の事情について、発明者と十分に議論し、審査に備えることが重要だと考えられる。

## 目次

1. はじめに
2. 調査方法
3. 事例
  - 3-1. 事例 A
  - 3-2. 事例 B
  - 3-3. 事例 C
  - 3-4. 事例 D
  - 3-5. 事例 E
4. 総括

## 1. はじめに

2009（平成 21）年 5 月 29 日に知的財産戦略本部知的財産による競争力強化専門調査会 先端医療特許検討委員会よりなされた提言を受け、特許庁は、特許・実用新案審査基準の「第 VII 部第 3 章 医薬発明」の審査基準を改訂した。その改訂の大きなポイントの一つが、「医薬発明において、特定の用法・用量で特定の疾病に適用するという医薬用途が公知の医薬と相違する場合には、新規性を認めること」であり、同年 11 月 1 日以降の審査からその適用が開始された。

この審査基準改訂から既に数年経過し、登録事例も増えたことから、2012（平成 24）年度バイオ・ライフ

サイエンス委員会第 1 部会では、改訂審査基準の適用を受けた用法・用量に特徴を有する医薬発明の登録事例について調査し、5 つの事例を抽出し、改訂審査基準により新規性が認められることとなった用法・用量に特徴を有する医薬発明の進歩性がどのように判断されているかについて検討した。

## 2. 調査方法

NRI サイバーパテントの検索サービス（JP 複合検索；簡易検索）を用いて下記の通り検索を行った。

【対象文献】特許公報

【登録日】2009 年（平成 21 年）11 月以降

【検索式】[IPC（最新）：A61K] AND [査定不服審判の有無（最新）：有] AND [特許請求の範囲：投与]

得られた検索結果の中から、特定の用法又は用量で特定の疾病に適用するという医薬用途に特徴を有する医薬に関する発明であって、2009 年 11 月 1 日付の改訂審査基準に基づいて新規性・進歩性の審査・審理が行われ、拒絶査定不服審判段階で特許性が認められた事例を抽出し、検討を行った。本報告では、特に、新規性が認められた後、進歩性についてどのような拒絶

理由が指摘され、それに対してどのような反論がなされて登録に至ったのかについて紹介する。各事例の更なる詳細については、平成24年度バイオ・ライフサイエンス委員会第1部会の答申書を参照されたい。

### 3. 事例

#### 3-1. 事例A

##### 【出願番号等】

出願番号：特願平10-517263号

公開・公表番号：特表2002-509524号(WO98/15279)

特許番号：特許第4883542号

##### 【発明の概要】

###### (1) 発明の名称：

エストロゲン化合物とプロゲステロン様化合物よりなるホルモン組成物

###### (2) 発明の要旨：

閉経後女性はエストロゲン分泌が減少し、それに伴う更年期障害が問題である。

当該欠乏を改善するために、人為的月経周期を誘発するホルモン代替療法(Hormone Replacement Therapy (HRT))が知られていた(例えば、エストロゲンとプロゲステロンの組み合わせの周期的投与計画。なお、エストロゲン単独で使用すると子宮癌リスクが増大するため、避けられている)。

しかし、当該方法では出血が続くため、高齢女性への適用には向いていなかった。特定用量のエストロゲンとプロゲステロンの組み合わせの連続的に投与される本件医薬組成物は、出血を防止することができるため、閉経後長期間を経た高齢女性に対しても適用することができる。

###### (3) 審査請求時請求項(全10項)

###### [請求項2]

(i) 遊離エストラジオール、エステル化エストラジオール、およびウマ抱合エストロゲンよりなる群から選ばれたエストロゲンの0.5ないし3mg,

(ii) ノメゲストロールアセテートの1.5ないし3.75mg, および

(iii) 経口投与に適した薬学的補助剤, とを含む、閉経後の女性のエストロゲン欠乏を治療するための医薬組成物。

###### (4) 登録時請求項(全9項)

[請求項1](注記:拒絶査定時の請求項2。審判請求時

に請求項1と補正されて登録。)

1日あたりの単位投与量が,  
(i) 遊離エストラジオール、エステル化エストラジオール、およびウマ抱合エストロゲンよりなる群から選ばれたエストロゲンの0.5ないし3mg,  
(ii) ノメゲストロールアセテートの1.5ないし3.75mg, および  
(iii) 経口投与に適した薬学的補助剤, とを含む、連続的に投与される閉経後の女性のエストロゲン欠乏を治療するためのホルモン医薬組成物。  
(注記:ノメゲストロールアセテートはプロゲステロンの一種)

##### 【審査・審判の経緯】

###### <拒絶査定までの経緯>

審査基準の改定前に、引用文献1及び2に基づいて、2回の拒絶理由通知(1回目:2008年2月5日;2回目:2008年8月5日)が出され、そのいずれでも、請求項2に対する新規性及び進歩性違反が指摘された。1回目の拒絶理由通知への応答時、審査請求時の請求項2に、「連続的又は21~25日/月の間歇的態様で投与される」との用法・用量に係る構成を加える補正がなされ、さらに2回目の拒絶理由通知への応答時に「連続的に投与される」と減縮する補正がなされたが、拒絶査定(2009年3月31日)が出された。なお、引用文献1には、エストラジオール単独を10日間連続投与した後、エストラジオールとノメゲストロールアセテートのそれぞれを連続14日間投与し、その最後の7日間プラセボを投与する、3系列期間代替ホルモン療法が記載され、引用文献2には、酢酸ノメゲストロール5mg/日単独投与が記載され、そして引用文献3には、プロゲステロンとエストロゲンを連続的に中断することなく投与する方法、併用療法を6ヶ月間行うこと(実施例1)が記載されているとされた。

<拒絶査定不服審判請求:2009年7月31日>

<補正書:2009年7月31日>

###### [請求項1]

1日あたりの単位投与量が,  
(i) 遊離エストラジオール、エステル化エストラジオール、およびウマ抱合エストロゲンよりなる群から選ばれたエストロゲンの0.5ないし3mg,

- (ii) ノメゲストロールアセテートの 1.5 ないし 3.75mg, および
- (iii) 経口投与に適した薬学的補助剤, とを含む, 連続的に投与される閉経後の女性のエストロゲン欠乏を治療するためのホルモン医薬組成物。  
(注記: 拒絶査定時の請求項 2)

<請求の理由: 2009 年 9 月 29 日>

新規性については, 本願発明と引用発明 1 との間には, 投与される製剤の剤形と投与モードにおいて明らかな相違が存在する点を主張した。

進歩性については, 特に引用文献 3 との相違を主張すると共に, 本発明においてエストロゲンと組合わされるノメゲストロールアセテートは, 引用文献 3 においてエストロゲンと組合わされる他のプロゲステゲン薬と異なる薬理的プロファイルを持っていることを主張し, その主張を立証するために, ノメゲストロールアセテートを低用量使用した場合と高用量使用した場合の臨床試験データを提出した。

<前置報告書: 2009 年 12 月 16 日; 審尋: 2010 年 5 月 18 日>

(注: 審査基準改訂後)

審査官は, 以下の点を指摘して本願発明の進歩性を否定した。

(1) 本願発明と引用文献 1 に記載の発明は, エストロゲン, ノメゲストロールアセテートの一日当たりの投与量及び対象患者で一致するものの, 前者が「連続的に投与」と規定しているのに対して, 後者では, 特別な投与サイクルでエストロゲン及びノメゲストロールアセテートを投与している点で相違する(相違点 1)。

ここで, 引用文献 3 には, 「出血を避けるか, または最小にし, 子宮の内表面の過剰刺激を防ぐ一方, 血中脂質を好ましく変化させるように」プロゲステゲンとエストロゲンを連続的に中断することなく投与すること (9 頁左下欄) 及びエストロゲンとプロゲステゲンを 6ヶ月間併用投与した試験結果(実施例 1) が記載され, 「実際の単位投与量は最小量のホルモンで望ましい結果が得られる最終目標に沿うよう, 公知の方法, 例えば患者の体重やホルモンの生物学的活性等に従って選択すること」(10 頁右上欄) 及び「エストロゲンは周知的に投与されるものに従って適切な量と投与量単位のプロゲステゲンとエストロゲンを女性に投与す

る」こと (10 頁左下欄) も示されている。

そうすると, 出血を避けるか, または最小にし, 子宮の内表面の過剰刺激を防ぐことを期待して, 引用発明 1 に記載の投与方法において連続投与を採用することは当業者が容易に想到し得るものである。

(2) 本願発明と引用文献 1 に記載の発明は, 前者が, エストロゲン及びノメゲストロールアセテートを経口投与に適した薬学的補助剤と共に含む医薬組成物としているのに対して, 後者ではエストロゲン, ノメゲストロールアセテートを一体化した医薬組成物としていない点で相違する(相違点 2)。

ここで, 引用文献 3 の請求項 17 及び 15 頁には, プロゲステゲンとエストロゲンを併用投与する際に複合錠剤として用いることが記載され, 「複合製剤包装の形をとり, …看護婦または医師による投与を容易にするか, または, より多くは女性による自己投与を容易にする」こと (10 頁左下欄) も示されている。

そうであれば, 引用発明 1 における医薬組成物を, 投与が容易である点で連続投与に好適なエストロゲン, ノメゲストロールアセテート, 経口投与に適した薬学的補助剤を一体化した投与剤形とすることは当業者が容易に想到することである。

(3) 本願明細書の実施例 2 に記載された臨床試験結果(表 II によれば, 出血が完全に抑制されているとは認められない。)も, 引用文献 1 (特に 958 頁左欄末 2 行~右欄 2 行) 及び引用文献 3 (特に 13 頁右下欄~14 頁右下欄) の記載内容に照らすと, 当業者の予測を超えるものと評価することはできない。

(4) 引用文献 3 には, 「実際の単位投与量は最小量のホルモンで望ましい結果が得られる最終目標に沿うよう」に選択することが記載されているから, ノメゲストロールアセテートの連続投与における最適投与量を引用文献 3 の記載に拘泥せず引用文献 1 に記載された数値を参考にして設定することは当業者が容易になし得ることであるし, ノメゲストロールアセテートにおいて低投与量と高投与量とで薬理的プロファイルが異なる事実が, 引用発明における連続投与の採用を阻害するに足りるものと解することはできない。

以上のとおり, 補正後の請求項に係る発明は, 引用文献 1 及び 3 に基づき当業者が容易に発明をすることができたものである。

<回答書：2010年8月12日>

進歩性について、以下の点を主張した。

(1) 相違点1について

引用文献3に記載のHRT（ホルモン代替療法）は、プロゲステゲン薬としてノメゲストロールアセテートを使用していない。

ここで、HRTにおいて、退薬性出血の出現や子宮内膜肥厚などの副作用なしに患者に長期間良く受入れられることが重要であるが、その目的達成のため、本発明の医薬組成物のエストロゲンの単位投与量は0.5～3mg／日であり、且つノメゲストロールアセテートの単位投与量は1.5～3.75mg／日であるのに対し、引用文献3に記載の方法では、エストロゲン薬の投与量に対してプロゲステゲン薬の投与量を「極微量」としなければならない。事実、併用療法が6ヶ月行われると原査定で認定された引用文献3の実施例1の1日当りの投与量は、エストラジオール1mg／日およびdl-ノルゲストレン0.075mg／日である。

また、引用文献3の方法では、使用されるプロゲステゲン薬の投与量は種類によって大幅に変動し、最適投与量において0.050mg／日～2.5mg／日までの幅がある。このようなプロゲステゲン薬の投与量範囲を参考にして本発明のノメゲストロールアセテートの投与量を1.5～3.75mg／日に決定することは不可能である。

したがって、仮に引用文献3において使用しているプロゲステゲン薬に代えて、引用文献1においてエストラジオールと併用して投与されるノメゲストロールアセテートを使用したところで、当業者は、本発明と同じ構成のホルモン医薬組成物に到達することができない。

また、比較的少量のエストロゲンと、強力なプロゲステゲンの実質的に十分量を20～21日間同時投与するように含有させる製剤は、各周期で退薬出血を引き起こすこと、および35～40才以上の女性に発作または心筋梗塞のような動脈合併症を引き起こす危険があるので、それを回避しなければならない（引用文献3の第9頁9～18行参照）。そのため、引用文献3の療法では、「エストロゲンの投与と共に極微量のプロゲステゲンを連続的に中断することなく投与し、エストロゲンは、必要な場合には（例えば周閉経期の女性）周期的に投与する」方法を採用している（引用文献3の第9頁左下欄6～10行参照）。それ故、引用文献3に記載の療法では、患者の危険を増大させてまでプロ

ゲステゲンの投与量を本願発明のノメゲストロールアセテートの投与量である1.5～3.75mg／日の範囲へと増加させるようにシフトすることはできない。

(2) 相違点2について

本発明で使用されるプロゲステゲンであるノメゲストロールアセテートは、引用文献3において組合わされる他のプロゲステゲン薬と異なる薬理学的プロファイルを持っている。本発明の効果（出血の欠如）は、引用文献3に記載されているように、極微量のプロゲステゲンの投与をした場合には決して得ることができない。なぜならば、ノメゲストロールアセテートの低投与量においては抗エストロゲン効果が主流であり、子宮内膜は萎縮性であるからである。

したがって、引用文献3の中に、エストロゲンとプロゲステゲン薬とを一体化した投与剤形とすることが記載されているからといって、引用文献3が、本発明の医薬組成物のように、エストロゲン及びノメゲストロールアセテートを経口投与に適した薬学的補助剤と共に一体化する技術を教えるものではない。

(3) その他

審査官は、ノメゲストロールアセテートの投与量を引用文献3の記載に拘泥せず、引用文献1に記載された数値を参考にして、本発明の投与量に設定することは当業者が容易になし得たことであると認定・判断した。しかし、引用文献3に記載のプロゲステゲンの投与量を無視して、これとは薬理学的プロファイルが異なるノメゲストロールアセテートの投与量を設定することは技術常識に反し、当業者が容易になし得たことではない。

<特許をすべき旨の審決：2011年11月8日>

【小括】

審査段階では、2005年4月15日から適用された医薬発明の審査基準に基づいて審査が行われたため、「連続的に投与される」という規定でもって、医薬組成物の剤形や適用部位に差異が生じるとは認められず、新規性は認められなかった。しかしながら、審判段階で医薬発明の審査基準が改訂されたため（2009年11月1日適用）、引用発明1との投与方法の違いが考慮されて新規性が認められた。

ここで改訂後の審査基準には、用法・用量に特徴を有する医薬発明は、引用発明と比較した有利な効果

が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものである等の場合に進歩性が肯定される、とある。例えば副作用の発生を劇的に低減する医薬、患者のQOLを大幅に改善する医薬などには進歩性が認められる。一方、薬効増大、副作用軽減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である、とある。

本願審査において、本願発明における副作用の軽減（出血の回避）及びQOLの改善（連続投与による服薬コンプライアンスの向上）は劇的なものと認められなかった。なお、出願人からは、例えば引用発明との比較実験データの提出をするなどして副作用の劇的な改善を訴えることはされていない。

出願人は、本願発明の構成の特殊性（引用文献3で使用されたプロゲストゲンとは異なる薬理学的プロフィールを有するノメゲストロールアセテートを使用した点、プロゲストゲンの使用量が引用文献3と比較して多い点）などに注目し、引用発明から当該構成に到達することは困難であると主張した。

また、出願人は、引用発明の組み合わせを否定する阻害要因（引用文献3には、高用量のプロゲストゲンを使用することは副作用増大につながることが示唆されていること）を見出し、主張した。これらの主張が認められて進歩性が認められたと考えられる。

### 3-2. 事例B

#### 【出願番号等】

出願番号：特願2002-216431号

公開・公表番号：特開2003-48849号

特許番号：特許第4713053号

#### 【発明の概要】

(1) 発明の名称：血圧降下剤

(2) 発明の要旨：

血圧降下作用を有し、医薬品、特定用保健用食品、健康食品等に利用でき、かつ、微量の投与量でも効果を発揮するジペプチドを有効成分として含有する血圧降下剤に関する発明であり、ジペプチド Tyr-Pro 及びその塩の投与量を限定した発明である。

(3) 出願時の請求項1（全1項）

ジペプチド Tyr-Pro 及びその塩を有効成分として含有し、その有効投与量が 0.05~10mg/kg 体重・

日であることを特徴とする血圧降下剤。

(4) 登録時の請求項1（全1項）

ジペプチド Tyr-Pro 及びその塩を有効成分として含有し、その有効投与量が 0.1~10mg/kg 体重・日であることを特徴とする経口投与用血圧降下剤。

#### 【審査・審判の経緯】

<拒絶査定までの経緯>

審査基準の改定前の拒絶理由通知（2007年6月5日）において、引用文献1に基づいて新規性違反、引用文献1~3に基づいて進歩性違反が指摘され、拒絶査定（2008年1月29日）でも維持された。なお引用文献1には、ジペプチド Tyr-Pro を、高血圧自然発症ラット（SHR）に投与すると、血圧下降作用が得られることが開示され、引用文献2には、イワシ筋肉の加水分解物に含まれるジペプチド Tyr-Pro が、アンジオテンシンI（ACE）変換酵素阻害活性を有することが開示され、引用文献3には、イワシ蛋白質加水分解物からえられるペプチドが ACE 阻害活性を有し、該ペプチドはラットへの静脈内投与により、アンジオテンシンIに対する血圧上昇を明らかに抑制する効果が認められたことが開示されていた。

<拒絶査定不服審判請求：2008年2月28日>

<請求の理由：2008年5月15日>

拒絶査定に対し、出願人は以下のように主張した。『血圧降下剤には、一般に、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、AT1拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、α1遮断薬、α2作動薬、選択的アルドステロンブロッカーなどの多くの種類があること、及びその作用が長時間型のものとは短時間型のものがあることが知られており、その種類によって作用機序や副作用が異なるため、患者の状態、例えば、他の疾病や症状を併発している場合に、上記種類の中から1以上を選択しながら処方されるのが通常であり、その種類によって投与対象が決定されているものであります。

引用文献1の687頁のTable IIには、Tyr-Pro 50mg/kg 又は 100mg/kg を SHR に腹腔内投与して、50mg/kg の投与では、2時間後に血圧降下作用は得られなかったが、100mg/kg の投与では、2時間後に血圧降下作用が得られたことが示されています。

一方、本願発明における実施例では、引用文献1と

同様に、SHR を用いて Tyr-Pro の投与を、腹腔内では無く、経口によって行ったところ、引用文献 1 よりも非常に少ない 0.05~10mg/kg という投与量において、投与 6 時間後であっても血圧降下作用が得られています。

ここで、腹腔内投与と経口投与では、腹腔内投与の方が、その作用が得られ易いことが多いため、その投与量は、経口投与と同等もしくはそれより少なくできると考えられるのが一般的であります。

してみると、引用文献 1 に記載された事実を鑑みると、当業者においては、通常、2 時間後に腹腔内投与により得られた投与量の 1/10 以下の量で、しかも経口投与により 6 時間後であってもその効果が得られるであろうことは当業者において到底予測し得るものではありません。

そして、このような投与量及び投与方法の相違は、本願発明における血圧降下剤の作用機序と、引用文献 1 に記載されたものの作用機序とが異なり、上述した血圧降下剤としての種類も異なることは明らかであります。従って、上述のとおり投与対象も異なるものであります。

以上のとおり、本願発明は引用文献 1 に記載された発明であるとは到底認めることができません。

引用文献 2 の“Table 2”に記載されたジペプチド Tyr-Pro の ACE 阻害活性の IC<sub>50</sub> (μ M) は 2440 又は 2565 であって、ACE 阻害による血圧降下作用を得るためには、例えば、公知の ACE 阻害作用を有する血圧降下ペプチドを参考にすると、約 900mg/kg・日以上の投与量が必要になり、当業者は、Tyr-Pro に ACE 阻害による血圧降下作用があるとは通常考えず、仮に、Tyr-Pro を ACE 阻害薬として用いる場合には、その投与量が、本願発明に規定する投与量よりも遥かに多いことは明らかであり、本願発明における血圧降下剤は、引用文献 2 に記載されるような ACE 阻害作用によるものではなく、その作用機序が異なる他の種類の血圧降下剤であることは明らかであり、このような種類の異なる血圧降下剤が、その投与対象も異なることも上述したとおりです。

また、引用文献 3 には、本願発明のように、規定した投与量によって、ACE 阻害作用とは異なる作用で血圧降下させる点については記載も示唆もされていません。

以上のとおり、引用文献 1~3 には、Tyr-Pro を経

口投与により、本願発明に規定する非常に少ない投与量で血圧降下作用が得られることについては何等教示されていません。逆に、これら引用文献に記載された内容からは、Tyr-Pro を経口投与した場合、本願発明に規定する投与量では血圧降下作用が得られないと考えられるものであり、本願発明の投与量による血圧降下作用は、当業者に予測し得ないものであります。

また、上述のとおり、引用文献 1~3 に記載された血圧降下の作用機序は、明らかに本願発明のものと異なるものであり、これら引用文献に記載されたものと本願発明の血圧降下剤とは、その作用機序による種類が異なるものであって、投与対象を異にするものであることが明らかであります。

従って、予測し得ない投与量が規定された本願発明は、引用文献 1~3 に記載された発明に基づいて当業者が容易に発明できたものではありません。』

<電話・FAX での対応：2011 年 1 月 5 日，2011 年 1 月 17 日，2011 年 1 月 18 日>

(注：審査基準改訂後)

審判官は、発明の詳細な説明の〔表 5〕をみれば、「0.05mg/kg 体重・日」の投与量では効果を示せないといえるため、請求項 1 における有効投与量の下限值について検討するように伝え、さらに、発明の詳細な説明をみれば、請求項 1 で規定する投与量の範囲を満足しつつ、効果を示せる血圧降下剤については、経口投与によるもののみの記載しかないため、請求項 1 に投与手段を追加することを検討するように伝えた。

これに対し、出願人は、請求項 1 に記載の有効投与量を「0.1~10mg/kg 体重・日」に、請求項 1 に記載の血圧降下剤を「経口投与用血圧降下剤」に限定する手続補正書案を提出した。

審判官は、拒絶理由を通知する旨、及び補正案どおりの補正書を提出するように伝えた。

<拒絶理由通知：2011 年 1 月 25 日>

<意見書：2011 年 1 月 31 日>

<手続補正書：2011 年 1 月 31 日>

[請求項 1]

ジペプチド Tyr-Pro 及びその塩を有効成分として含有し、その有効投与量が 0.1~10mg/kg 体重・日で

あることを特徴とする経口投与用血圧降下剤。

<特許をすべき旨の審決：2011年3月1日>

#### 【小括】

審査段階では、2005年4月15日から適用された医薬発明の審査基準に基づいて審査が行われたため、投与量による違いだけでは新規性は認められなかった。しかしながら、審判段階で医薬発明の審査基準が改訂されたため（2009年11月1日適用）、引用文献1に記載の投与量の違いによって新規性が認められたものと思われる。

また、引用文献1には、ジペプチド Tyr-Pro 50mg/kg の腹腔内投与では、2時間後に血圧降下作用が得られなかったことが示されており、また、腹腔内投与と経口投与では、腹腔内投与の方がその作用が得られ易いことが多いため、その投与量は、経口投与と同等もしくはそれより少なくできると考えられるのが一般的であることを主張したことにより、引用文献1に比べて非常に少ない投与量で投与することにより血圧降下作用が得られる本願発明は、引用文献1から到底予測できないものとして、引用文献1に対して進歩性が認められたものと思われる。

さらに、ACE阻害剤は、血圧降下剤として一般的に用いられているものであるが、引用文献2に記載のように、ジペプチド Tyr-Pro は、ACE阻害活性が非常に低いため、本願発明で規定した投与量で投与した場合に、血圧降下作用が得られるかどうかは当業者であっても到底予測できないものとして、本願発明は、引用文献2及び3に対して進歩性が認められたものと考えられる。

なお、平成17年4月15日に新設された医薬発明の審査基準において、引用発明と適用部位が異なる発明は新規性が認められていたため、最終的に限定した適用部位を追加する補正を行っていれば、上記旧審査基準においても新規性及び進歩性が認められたのではないかと考えられる。そうすると、分割当初から請求項1に含まれていた投与量を特定する記載、特に投与量の上限値の記載が引用文献記載の発明との差別化を図る上で必要であったかどうかは不明である。

### 3-3. 事例C

#### 【出願番号等】

出願番号：特願2002-503265号

公開・公表番号：特表2003-535889号  
(WO2001/097788)

特許番号：特許第4722375号

#### 【発明の概要】

(1) 発明の名称：ビスホネートの投与法

(2) 発明の要旨：

ビスホネート類、特にゾレドロン酸（1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-1-イル）エタン-1,1-ジホスホン酸）及びその誘導体を有効成分として含有し、異常に増加した骨ターンオーバーの状態、例えば骨粗しょう症を処置するために用いる医薬であって、間歇投与の投薬間隔を極めて長い期間に限定したことを特徴とする発明である。

(3) 出願時の請求項1（全10項）

有効量のビスホネートを患者に断続的に投与することを含み、ビスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、処置を必要とする患者における、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置法。

(4) 登録時の請求項1（全2項）

間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも1年であり、さらに静脈内投与される、骨粗鬆症の処置用医薬であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-1-イル）エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を単位投与量として1~10mg含有する医薬。

#### 【審査・審判の経緯】

<拒絶査定までの経緯>

審査基準の改訂前に、それぞれ異なる引用文献に基づいて、2回の拒絶理由通知（1回目：2004年11月30日；2回目：2006年4月4日）が出されたが、そのいずれでも、用法（投与間隔）に係る構成が相違点として考慮されず、それ以外の相違点により新規性までは認められたものの、2回目の拒絶理由通知に係る引用文献1及び2に基づいて進歩性違反が指摘され、拒絶査定（2007年5月22日）となった。なお引用文献1には、ゾレドロン酸の皮下投与により、卵巣摘出されたメスのアカゲザルの骨のターンオーバー増加及び

骨量減少が抑制されること、また、ゾレドロネートが骨粗しょう症の治療に有効であろうことが開示され、引用文献2には、異なる疾患に対するものであるが、ゾレドロネートの投与量についての検討が開示されていた。

<拒絶査定不服審判請求：2007年8月20日>

<手続補正書：2007年8月20日>

[請求項1]

間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも6ヶ月であり、さらに静脈内投与される、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用医薬であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を1~10mgの単位用量形で含有する医薬。

(注：投与経路を静脈内注射に限定した。)

<請求の理由：2007年11月1日>

○出願人の主張内容

引用文献1に記載の投与は、サルに対して、最大12.5 μg/kg/week(体重60kgで換算して0.75mg/60kg/weekを毎週、69週にわたって皮下注射しており、その1回の投与量が本願発明の場合の1回の投与量1~10mg/ヒトに匹敵するものであるとしても、少なくとも6ヶ月の投与間隔において静脈投与する本願発明の場合とは、投与方法において顕著に相違している。

<上申書：2007年11月14日>

本願発明の医薬的効果を示す実験結果に関する文献を提出した。

<審査前置解除：2008年4月4日>

<上申書：2009年6月1日>

本願発明の顕著な効果を示す追加文献を提出した。

<上申書：2009年8月7日>

審判の審理を、改訂審査基準が公表されるまで猶予してほしい旨を陳述した。

<審尋に対する回答書：2010年10月6日>

(注：審査基準改訂後)

ビスホスホネート系骨粗しょう症治療薬の分野における間歇投与の投与間隔の技術水準について詳しく技術説明し、文献及び専門家の意見書を提出した。

<早期審理に関する事情説明書：2010年10月26日>

<拒絶理由通知書：2010年11月30日>

○特許法第29条第2項違反(理由2)

○審査官の認定内容

刊行物I(注：原査定時の引用文献2である。)には、「静脈内投与される、腫瘍誘導性高カルシウム血症(TIH)の処置用医薬であって、有効成分としてゾレドロネートを患者60kgあたり1.2mg又は2.4mgの単位用量形で含有する医薬。」の発明(刊行物I発明)が記載されている。

本願発明1と刊行物I発明を対比するに、両者は、「静脈内投与される異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用医薬であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を1~10mgの単位用量形で含有する医薬。」の点で一致する一方、本願発明1では「間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも約6ヶ月」であるに対し、刊行物I発明ではそのような規定が見られない点において相違する。

相違点について検討する。

ゾレドロネートが、それまでのビスホスホネート類の中で最も強力で治療効果も高く安全性も高いことは既に広く知られている。そして、そのような高い効果を奏する有効成分であればなおのこと、効果が持続する限りにおいてはあらたな追加投薬をする必要が無いことは明らかであるし、また、副作用の低減やコンプライアンスの維持・増大といった当業者にとり当然の技術課題を踏まえれば、刊行物I発明に係る医薬の腫瘍誘導性高カルシウム血症患者への投与に際しても、過度な投薬を必要としないための投与量やそれに応じた投与間隔を検討し最適化することを通じ、ゾレドロネート投与後の薬効が持続する期間を確認することは、当業者が通常検討し行う範囲の事項である。

さらに本願明細書に挙げられた先行技術文献に記載のビスホスホネートの投与例や最初の拒絶理由通知の

引用文献3のアレンドロン酸の静注例に関する記載からみて、骨吸収抑制作用を十分に持続させる、或いは、骨形成効果を十分に発揮せしめる等のために、ビスホスホネート投与後の作用効果の測定・確認を行う期間（ビスホスホネート非追加投与期間）を少なくとも6ヶ月、或いは1～2年程度とすることも、当業者にとり適宜検討し選択し得た範囲の事項に過ぎない。

してみれば、刊行物I発明において、ゾレドロン酸投与による骨吸収抑制作用の持続性を確認し、また、その効果に基づいて、6ヶ月～1年、或いはそれ以上の期間にわたり治療効果を確認すること、ならびに、同期間経過後に改善の程度に応じて必要に応じ再度同様の用量・用法に係る静脈内投与を行ってみることは、当業者にとり容易に想到し得たことである。

<手続補正書：2011年2月22日>

[請求項1]

間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも1年であり、さらに静脈内投与される、骨粗鬆症の処置用医薬であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を単位投与量として1～10mg含有する医薬。

(注：対象疾患を骨粗しょう症に限定し、投与間隔を少なくとも1年に限定した。)

<意見書：2011年2月22日>

○出願人の主張内容

補正後の請求項1に記載された発明と刊行物I発明とを対比すると、両者は、補正後の本願発明では「骨粗しょう症の処置用医薬」(相違点1)であって、「間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも1年である医薬」(相違点2)であるのに対し、刊行物I発明では「腫瘍誘導性高カルシウム血症の処置用医薬」であって、「間歇的投与」については記載がない点で相違する。

(相違点2について)

刊行物Iに記載の「腫瘍誘導性高カルシウム血症」と本願発明が対象としている「骨粗しょう症」とがメカニズムにおいて全く異なる疾患であり、そのような異なる疾患において決定された投与量に関する研究結果を、骨粗しょう症の投与スケジュールを決定するための参考とすることはないと考えるのが妥当である。

特に、刊行物Iは、投与スケジュールを2カ月に1回、3ヶ月に1回などと長期間の間隔を設けた間歇投与法に対する動機付けはないし、逆に、そのような間歇投与法を否定する方向の記載が散見される。

審判官殿は、他の文献を参照して次のように付記している。

『してみれば、刊行物I発明において、ゾレドロン酸投与による骨吸収抑制作用の持続性を確認し、また、その結果に基づいて、6ヶ月～1年、あるいはそれ以上の期間にわたり治療効果を確認すること、並びに、同期間経過後に改善の程度に応じて必要に応じ再度同様の用量・用法に係る静脈内投与を行ってみることは、当業者にとり容易に想到し得たことである。』

しかしながら、他のビスホスホネートの実験例・文献等については、平成22年10月6日付回答書にて詳述したとおり、ビスホスホネート系骨粗しょう症治療薬においては、投与間隔を3ヶ月に1回以上にするのが困難であることを示す文献が複数公知であり(例えば、参考文献1及び10～12、板橋博士意見書の添付資料2など)本願優先日当時、当業者は投与間隔を1年以上とすることは(後知恵なしに)予想もできなかったことと言える(特に板橋博士意見書ご参照)。

<特許をすべき旨の審決：2011年4月5日>

【小括】

審査段階では、旧審査基準(2005年4月15日から適用された医薬品の審査基準)に基づいて審査が行われたため、「間歇投与の投与間隔が長い」(具体的には、審査途中で「投与間隔が少なくとも6ヶ月であり」と限定され、登録時は「投与間隔が少なくとも1年であり」と限定された。)という本願発明の特徴が、医薬発明の相違点として考慮されていなかった。そのため、それ以外の特徴によって新規性までは認められたが、拒絶査定となった。

その後、審判段階で医薬発明の審査基準が改訂されたため(2009年11月1日)、「間歇投与の投与間隔が長い」という本願発明の特徴が、刊行物I発明との相違点として考慮されることとなり、進歩性を主張するための重要な根拠となった。

従って本件は、医薬発明の旧審査基準の下では、用法・用量に関する特徴が引用発明との相違点として認められなかったものが、改訂審査基準が適用されたこ

とによって相違点として認められることになった事例に該当する。

しかし、本件発明の「間歇投与の投与間隔が長い」という特徴については、ビスホスホネート系骨粗しょう症治療薬の分野において間歇投与を行うことが知られていたため（2004年11月30日付拒絶理由通知書）、当業者にとり容易に想到し得たことである、つまり周知技術であると認定され、上記刊行物I発明からの進歩性があるか否か議論になった（2010年11月30日付拒絶理由通知書）。

そこで本願請求項1（2011年2月22日付手続補正書）において、対象疾患を「異常に増加した骨ターンオーバーの状態」から「骨粗しょう症」に減縮し、間歇投与の投与間隔を「少なくとも6ヶ月であり」から「少なくとも1年であり」に減縮した。

そして、対象疾患の相違については、刊行物I発明は腫瘍誘導性高カルシウム血症に対してゾレドロネートを投与したものである、腫瘍誘導性高カルシウム血症は骨粗しょう症と作用メカニズムにおいて相違する、そのような異なる疾患において決定された投与量に関する研究結果を骨粗しょう症の投与スケジュールを決定するための参考とすることはないと主張した。

また、間歇投与の投与間隔の相違については、上申書等により多数の資料を提出し（2007年11月14日付上申書、2009年6月1日付上申書、2010年10月6日付審尋回答書）、提出資料に基づいて、ビスホスホネート系骨粗しょう症治療薬の分野における間歇投与の投与間隔の水準としては、投与間隔を3ヶ月に1回以上にすることが困難であることを説明することによって、投与間隔を少なくとも1年とすることが当業者にとり容易に想到し得なかったことを審判官に認めさせた。本願発明の進歩性を認めさせるために、この出願人の努力も不可欠であった。

### 3-4. 事例D

#### 【出願番号等】

出願番号：特願2006-186938号

公開・公表番号：特開2006-273870号

特許番号：特許第4865427号

#### 【発明の概要】

(1) 発明の名称：抗癌剤の併用投与方法及び併用可能な抗癌剤

(2) 発明の要旨：

シス-オキザラート（1R,2R-ジアミノシクロヘキササン）白金（II）を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシルから成る第二の抗癌剤との併用抗癌剤に関し、これら第一の抗癌剤と第二の抗癌剤との投与間隔を特徴点とする。

(3) 出願時の請求項1（全3項）

【請求項1】

シス-オキザラート（1R,2R-ジアミノシクロヘキササン）白金（II）を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシルから成る第二の抗癌剤との併用抗癌剤であって、時間差投与計画において、相乗的有効量の前記第二の抗癌剤の前に相乗的有効量の前記第一の抗癌剤が投与されることを特徴とする、併用抗癌剤。

(4) 登録時の請求項1（全2項）

【請求項1】

シス-オキザラート（1R,2R-ジアミノシクロヘキササン）白金（II）を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシルを含んで成る第二の抗癌剤との併用抗癌剤であって、時間差投与計画において、相乗的有効量の前記第二の抗癌剤の投与の2又は3日前に相乗的有効量の前記第一の抗癌剤が投与されることを特徴とする、前記第一の抗癌剤と第二の抗癌剤の相乗作用を有する併用抗癌剤。

#### 【審査・審判の経緯】

<拒絶査定までの経緯>

本件の審査着手時（1回目の拒絶理由通知の発送日：2009年12月22日）には、既に改訂後の審査基準が運用されていた。そのため当初より、請求項1における時間差投与計画に係る構成は、発明特定事項として考慮されていた。しかしながら、シス-オキザラート白金（II）（以下「L-OHP」という。）と5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）を併用すること、その投与方法として、薬剤の濃度を時間とともに変えて投与し、副作用を減らして最大の抗腫瘍効果を得ようとする治療法（Chronotherapy）が用いられることは引用文献1-6に記載されており、L-OHPと5FUを併用した際の効果の向上と副作用の低減を期待して、両者の投与スケジュールを検討し、好適化することは当業者であれば容易に想到し得ることであり、その効果も、当業者の予測を超える格別顕著なものともいえないとして、進歩性違反により拒絶査定に

至った。

<拒絶査定不服審判請求：2011年6月1日>

<手続補正書：2011年6月1日>

[請求項1]

シス-オキザラート(1R,2R-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシル又はその誘導体であるテガフルを含んで成る第二の抗癌剤との併用抗癌剤であって、時間差投与計画において、相乗的有効量の前記第二の抗癌剤の投与の2又は3日前に相乗的有効量の前記第一の抗癌剤が投与されることを特徴とする、前記第一の抗癌剤と第二の抗癌剤の相乗作用を有する併用抗癌剤。

<請求の理由：2011年6月29日>

拒絶査定に対し、出願人は以下のように主張した。

『1. 本願発明の「時間差投与」と引用文献に記載の「Chronotherapy」との相違について

引用文献1~3における2剤の時間差投与に関する記載は何れも「Chronotherapy」に関するものであり、また、引用文献4の表7の上段及び引用文献5のTable XVの記載は、bolus投与と「Chronotherapy」との比較に関するものです。このような「Chronotherapy」と、本願発明の「時間差投与」とは技術思想も具体的な投与スケジュールも全く異なります。

すなわち、「Chronotherapy」は、引用文献3の第118頁の左欄に説明されており、更に参考資料1・・・(中略)・・・に詳細に記載されているとおり、患者に対する薬剤の影響(薬効や副作用)が該リズム(日周リズム)にしたがって24時間の周期で変化することに鑑み、この変化に合わせて、薬剤の投与速度や、多剤投与の場合にはそれらの投与順序を、24時間の中で変化させることにより、副作用を抑制しながら、薬効を発揮させることを目的とする投与方法です。

これに対して、本願発明における2剤の「時間差投与」は、例えば請求項1においては、「シス-オキザラート(1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)」を投与した後、2日又は3日後に「5-フルオロウラシル又はその誘導体」を投与するものであり、1日中に2剤を投与するものではありません。

したがって、引用文献に記載の「Chronotherapy」と本願発明の2剤の時間差投与とは、技術思想及び投

与間隔の点で全く異なります。』

『本願発明の効果

(1) (前略) 請求項1において、「シス-オキザラート(1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)」を投与した後「5-フルオロウラシル又はその誘導体」を投与するまでの期間が、『2日又は3日』に限定されており、・・・(中略)・・・このような構成を採ることにより、本願明細書の段落[0027]の表1に示すとおり、単剤投与に対して相乗効果が奏されます。

これに対して、引用文献1~6に関して上にご説明致したとおり、本願発明の構成により、相乗効果が得られることは、何れの引用文献にも、記載も示唆もされていません。また、併用投与と比較してL-OHP単剤投与の効果が優れていることが引用文献3に記載されているように、併用投与による効果自体についても、一貫した結果が得られている訳ではありませんでした。

(2) さらに、「Chronotherapy」を実施するのは、早朝や夜間を含めて1日24時間継続して投与速度の管理が必要であり、実際の臨床での普及は困難であるのに対して、本願発明の投与スケジュールでは、「Chronotherapy」の実施に伴う上記のごとき問題点は存在せず、実用の面で極めて有利です。』

<前置移管通知(方式)：2011年8月9日>

<電話・FAXでの対応：2011年8月18日、2011年8月24日>

審査官から、請求項におけるテガフルについての記載の削除についての提案があった(審査官側から電話。2011年8月18日)。出願人は、当該提案を承諾するとともに補正案を提出した(2011年8月24日)。審査官は、当該補正案どおりに補正されることを前提としての拒絶理由通知を通知することを連絡した。

<拒絶理由通知：2011年8月30日>

特許法第29条第2項に基づく拒絶理由通知が出された。

<意見書：2011年9月12日>

<手続補正書：2011年9月12日>

【請求項1】

シス-オキザラート（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシルを含んで成る第二の抗癌剤との併用抗癌剤であって、時間差投与計画において、相乗の有効量の前記第二の抗癌剤の投与の2又は3日前に相乗の有効量の前記第一の抗癌剤が投与されることを特徴とする、前記第一の抗癌剤と第二の抗癌剤の相乗作用を有する併用抗癌剤。

<特許すべき旨の査定：2011年10月11日>

【小括】

本願は特願平6-334035（出願日：1994年12月15日）の、第2世代の分割出願である。

特願平6-334035は、出願当初、シス-オキザラート（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）とイリノテカンや5-フルオロウラシルなどの他の併用剤との併用投与方法等を特許請求の範囲に記載していた。当該出願については、審判請求後に出願が取下げされている（2003年2月19日）。取下げに至ったことは、医薬発明の審査基準の改訂（2009年11月1日適用）前に審査が行なわれていたことも影響していた可能性がある。

第1世代の分割出願（特願2001-369982号、本願の原出願）は、シス-オキザラート（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）とイリノテカンとの併用抗癌剤に関し、シス-オキザラート（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）の投与の前にイリノテカンが投与されることを特徴とする。当該出願は、当初、特許法第29条第1項第3号等に基づく拒絶理由が通知されるなどしたが、審判請求後に特許となっている。当該審判請求後に上記審査基準の改訂が行われているため、投与方法の違いによって新規性が認められたものと考えられる。

本願についても、上記審査基準の改訂後に審査が行なわれている。したがって、第1世代と同様に、審査段階でされた補正により明確にされた投与方法の違いによって新規性が認められたものと考えられる。

本願は抗癌剤についての出願であり、シス-オキザラート（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）を含んで成る第一の抗癌剤と5-フルオロウラシル等を含んで成る第二の抗癌剤を時間をあけて投与することを特徴点として出願された。

拒絶理由通知に対する応答時には、引用文献に記載された技術との差別化を図るために投与間隔を具体的に特定しており、さらに拒絶査定時における審査官からの「請求項に記載の投与スケジュールでは相加効果しか示さないものもある」との指摘に基づき、明細書に記載の実施例において相乗効果が確認できる期間への限定を行っている。

さらに、拒絶査定の際の応答時には、以上の相乗効果に基づく反論に加えて、「本願発明に係る「時間差投与（請求項1では2又は3日、請求項2では1又は3日）」と、引用文献に記載されている「Chronotherapy（概日リズムを考慮した薬物投与方法）であり、一日の中で時間間隔をあけて薬剤を投与する方法」とは、技術思想および投与間隔の点で異なる」との主張を行っている。

本願からは、用法、用量を特徴とする発明の出願においては、発明の特性上当然ではあるが、従来の出願と比較して、投与方法等の違いによって差別化を図る必要がある場面に多く遭遇する可能性があることが推測できた。

このような投与方法等の違いなどについては明細書や引用文献に必ずしも明確にされていない場合もある。したがって、用法、用量を特徴とする発明の出願では、例えば対象疾患の違いなどによって先行技術との差別化を図ろうとする場合と同様に、拒絶理由通知対応時における発明者への聞き込みなども重要となるかもしれない。

### 3-5. 事例E

【出願番号等】

出願番号：特願2010-547201号

公開・公表番号：特表2011-513212号（WO2010/049488）

特許番号：特許第4959005号

【発明の概要】

(1) 発明の名称：毎日の注射頻度より少ないインス

リン注射での真性糖尿病の治療

(2) 発明の要旨：

特定の構造のアシル化インスリン ( $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリン) を含み、特定の投与時間 (24 時間よりも長い間隔) で投与されること (特定の用法) を特徴とした医薬に関する。

(3) 出願時の請求項 1 (全 15 項)

効果的な投薬量のインスリン誘導体を、それを必要とする患者に投与することを含みインスリン投与が有益である症状又は疾患の治療のためのインスリン誘導体であって、持続型作用プロファイルを示し、上記投薬量が 24 時間よりも長い間隔で投与されるインスリン誘導体。

(4) 登録時の請求項 1 (全 11 項)

ヒトにおける真性糖尿病、高血糖症、糖尿病前症、耐糖能障害、メタボリックシンドローム、又はインビボ  $\beta$  細胞減少/死滅の治療のための医薬であって、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンの有効投薬量を含み、上記投薬量が少なくとも 36 時間の間隔で投与されることを特徴とする医薬。

【審査・審判の経緯】

<拒絶査定までの経緯>

本件の審査請求時には、既に改訂後の審査基準が運用されていた。そのため、拒絶理由通知 (2011 年 3 月 29 日) において、請求項 1 における「24 時間よりも長い間隔で投与される」なる特定の用法に係る発明特定事項が、引用文献 1 との相違点として認められ、新規性違反の指摘はなかった。一方、引用文献 1 に記載の遅延性の作用プロファイルを有するヒトインスリン誘導体が、引用文献 2~5 で知られていた長期持続型インスリン誘導体と同様に、24 時間よりも長い間隔をもって投与する場合でも血糖値を抑制し得ることを期待して、これを実験的に確認し、本願の上記請求項に係る発明とすることは、当業者が容易に想到し得たことであるとして、進歩性違反が指摘された。

<拒絶査定：2011 年 10 月 4 日>

○特許法第 29 条第 2 項違反 (理由 1)

審査官は、

『確かに引用文献 1 には、本願の上記請求項に係る

$N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンを、24 時間よりも長い間隔にて投与することについては記載されていないものの、引用文献 1 に記載される、NPH インスリンのような「当該分野において周知の長期作用インスリン」が、24 時間よりも長い間隔にて投与され得ることは、引用文献 2~5、特に引用文献 3 に記載されるように、当業者に広く知られた事項であるから、引用文献 1 に記載の発明において、それまでに知られていたインスリン誘導体よりも、さらに延長された作用プロファイルを提供することを課題とする、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンを、当業者が「一日 1 回もしくは 2 回注射しなければならないと考えることが予想される」とは必ずしもいえず、むしろ、既に知られていた長期持続型インスリン誘導体と同様に、24 時間よりも長い間隔をもって投与する場合でも血糖値を抑制し得ることを期待して、これを実験的に確認し、本願の上記請求項に係る発明とすることは、当業者が容易に想到し得たことである。』

『また、本願の請求項 1, 3, 7~11 に係る発明は、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンを「24 時間よりも長い間隔」で投与するものであるが、引用文献 1 には、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンなどのインスリン誘導体を、日に一度投与したことが記載されており (段落【0204】参照)、薬剤の投与間隔は一般に、患者の活動時間などを考慮して調節するものであることを考慮すれば、引用文献 1 に記載の発明において、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンを「24 時間よりも長い間隔」、例えば 25 時間で投与することは、当業者が適宜なし得たことであるともいえるし、その効果も格別のものとは認められない。』

と指摘した。

<拒絶査定不服審判請求：2012 年 2 月 6 日>

<手続補正書：2012 年 2 月 6 日>

[請求項 1]

ヒトにおける真性糖尿病、高血糖症、糖尿病前症、耐糖能障害、メタボリックシンドローム、又はインビボ  $\beta$  細胞減少/死滅の治療のための医薬であって、

$N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンの有効投薬量を含み、上記投薬量が少なくとも 36 時間の間隔で投与されることを特徴とする医薬。

○請求の理由における主張

『本発明は、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンについて、ヒトにおいては、遙かに長い血漿半減期を示すという、引用文献 1 から当然予測される結果を大きく上回る属性を見出したことによりなされた発明です。このようなヒトにおける超持効特性は、引用文献 1 に記載のブタの結果からは容易に想到できるものではない上に（むしろ、引用文献 1 はこのような特性とは逆の示唆をしているとすら言えます）、他の持効型インスリンであるインスリンデテミルを大きく超えるものです。

引用文献 2 - 6 にも、本願に係る  $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンが、引用文献 1 の記載に反し、ヒトにおいては極端に長い持続性を有するであろうことは示唆されておりません。さらに、これらの文献にも、ヒトにおいて、本発明のように長い持続性を有する医薬は開示されておりません（参考文献 1 もご参照のこと）。なお、本願出願後、現在においても、本発明以外では、1 日 1 回投与よりも長い間隔で投与できる医薬は認可されておらず（持効型のインスリンデテミルですら 1 日 1~2 回投与です）、このような超長期持続特性は当業者に広く知られていたことではありませんでした。』  
『なお、引用文献 2 - 5 に係るインスリンは、本願発明（実際に医薬として臨床開発中）と異なり、実際の糖尿病治療薬として適するものではありませんでした。

引用文献 6 に記載の化合物：インスリンデテミル（商品名：レベミル（登録商標））は、現在上市されていますが、引用文献 2 - 5 に記載の化合物は、何れもその文献作成（例えば、出願）から数年以上経過しているにも関わらず、上市されていないどころか、臨床試験すら行われておりません。』

『本願発明により、糖尿病患者は、例えば、一日目の朝に注射をした後、2 日目の夕方に注射をするといった、広い投与間隔での利便性の極めて高い投与が可能となります。』

<早期審理に関する事情説明書：2012 年 2 月 6 日>

<審査前置移管通知：2012 年 2 月 20 日>

<特許査定：2012 年 3 月 14 日>

【小括】

本件の審査請求時には、既に改訂後の審査基準が運用されていた。そのため、請求項 1 における「24 時間よりも長い間隔で投与される」なる特定の用法に係る発明特定事項が、審査当初から引用文献 1 との相違点として認められていた。

そして、かかる相違点に進歩性があるか否かについて、審査当初より争われた。

審査官は、「24 時間よりも長い間隔で投与される」なる発明特定事項は、実験的に確認することで当業者が容易に想到し得たものである旨の進歩性欠如の理由を、拒絶理由通知書及び拒絶査定において繰り返し指摘した。

これは、『特定の疾病に対して、薬効増大、副作用低減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である。』（審査基準第 VII 部 第 3 章 医薬発明, 2.3.2 (4)), また本件発明を「数値限定を伴った発明」と考慮するならば、『いわゆる数値限定の発明については、(i) 実験的に数値範囲を最適化又は好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮であって、通常はここに進歩性はないものと考えられる。』（審査基準第 II 部 第 2 章 新規性・進歩性, 2.5 (4)) との審査基準を踏襲したものと考えられる。

特に審査官は、拒絶査定において『引用文献 1 には、…インスリン誘導体を、日に一度投与したことが記載されており…、薬剤の投与間隔は一般に、患者の活動時間などを考慮して調節するものであることを考慮すれば、引用文献 1 に記載の発明において、 $N^{\varepsilon B29} - (N^{\alpha} - (HOOC(CH_2)_{14}CO) - \gamma - L - Glu) des(B30)$  ヒトインスリンを「24 時間よりも長い間隔」、例えば 25 時間で投与することは、当業者が適宜なし得たことであるともいえる』と指摘しており、「24 時間よりも長い間隔」なる発明特定事項を、引用文献 1 の『日に一度投与』に照らして、いわゆる「引用発明の延長線上にある」ものと見なし、容易想到としたと

考えられる。

これに対し出願人は、審判請求時の補正において、「24時間よりも長い間隔で投与される」なる発明特定事項を、「少なくとも 36 時間の間隔で投与される」とし、この用法に係る発明特定事項を、容易に想到できるものではない旨反論した。

本件の審査・審判段階において、出願人は追加の薬理試験データ等は提出しておらず、また進歩性欠如に対する反論も、審査段階の意見書におけるものと、審判段階の請求の理由におけるものとでその論拠に大きな差異がみられない点を鑑みれば、かかる補正が進歩性欠如の解消の大きなポイントであったと推察される。

一般に、用法の発明特定事項が、単なる「好適化／最適化」の結果と判断されるか、当業者が容易に至ることができなかったものと判断されるかは、当然ながら当該技術分野における出願時の技術水準に大きく依拠する。

本件においても、出願人は進歩性欠如に対する各反論において、長期持続型インスリン誘導体の出願時の技術水準について、各引用文献及び出願人が提出した参考資料に基づいて丁寧に解説し、反論を組み込んでおり、かかる技術水準の下に「少なくとも 36 時間の間隔で投与される」なる発明特定事項が、引用発明の延長線上にあるものではなく、容易想到ではない、との判断に至ったものと考えられる。

#### 4. 総括

改訂審査基準（平成 21 年（2009 年）11 月 1 日適用）は、次のように規定し、医薬用途発明の用法又は用量に関する特徴を、引用発明との相違点として考慮し、新規性を認定すべきことを明らかにしている。

『(3-2-2) 用法又は用量が特定された特定の疾病への適用

請求項に係る医薬発明の化合物等と、引用発明の化合物等とが相違せず、かつ適用する疾病において相違しない場合であっても、請求項に係る医薬発明と引用発明とが、その化合物等の属性に基づき、特定の用法又は用量で特定に疾病に適用するという医薬用途において相違する場合には、請求項に係る医薬発明の新規性は否定されない（事例 4～6）。』

今回検討した事例 A - E は、出願に係る発明が用法又は用量に特徴を有し、改訂審査基準の適用後に審査着手されたか、又は、審査着手時には未だ改訂審査

基準が適用されていなかったが、出願の審査及び不服審判の審理を経て特許されるまでの過程のどこかで改訂審査基準が適用された案件である。

全ての事例 A - E において、改訂審査基準が適用され、出願に係る発明の用法又は用量に関する特徴が、引用文献に記載された発明との相違点として考慮されるに至ったことを確認できた。

このうち事例 A, B, D 及び E は、用法又は用量に関する特徴が引用文献との相違点として考慮された結果、発明の新規性が認められ、進歩性を主張するための重要な根拠となった。また事例 C は、議論の中心となった用法又は用量に関する特徴（間歇投与の投与間隔）以外の特徴によって拒絶査定時に新規性までは認められたが、審判段階で上記用法又は用量に関する特徴が引用文献との相違点として考慮された結果、進歩性を主張するための重要な根拠となった。

ところで、医薬発明の用法又は用量に関する特徴を根拠とする進歩性の判断基準については、改訂審査基準は、次のように規定している。

『(4) 特定の用法又は用量で特定の疾病へ適用するという医薬用途に特徴を有する発明

特定に疾病に対して、薬効増大、副作用軽減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である。したがって、請求項に係る医薬発明と引用発明とにおいて、適用する疾病が相違しないものの用法又は用量が異なり、その点で請求項に係る医薬発明の新規性が認められるとしても、引用発明と比較した有利な効果が当業者の予測し得る範囲内である場合は、通常、その進歩性は否定される（事例 6）。

しかし、引用発明と比較した有利な効果が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものである等、他に進歩性の存在を推認できる場合は、請求項に係る医薬発明の進歩性は肯定される（事例 4～5）。』

今回の事例 A - E も、用法又は用量に関する特徴により奏する発明の効果としては、薬効増大、副作用軽減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するものであった。そのため、いずれの事例においても、進歩性欠如が指摘されたが、これを進歩性の存在を推認できる特有の事情を説明することによって克服した。

審査において医薬発明の用法又は用量に関する特徴を根拠として進歩性を主張する場合には、「薬効増大、副作用軽減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するものである」と認定される事態が多く生じると予想されるため、明細書作成の段階から、出願に係る発明について進歩性の存在を推認できる特有の事情について、発明者と十分に

議論し、審査に備えることが重要だと考えられる。今回、有利な効果／顕著な効果によって進歩性が認められた事例を見出すことができなかった。したがって、どの程度の有利な効果／顕著な効果を示せば、進歩性が認められるかという点についての検討はできなかった。

(原稿受領 2013. 10. 10)

日本弁理士会の  
**「特許等出願援助制度」**をご活用ください

～優れた発明・考案・意匠の創作を応援します～

**JPAA**  
Information

**特許出願等援助制度とは？**

有用な発明や考案、意匠の創作が、経済的な事情によって世の中に活用されることなく埋もれてしまうことがないように、日本弁理士会が必要とされる費用の全部又は一部を負担する制度です。

**援助対象者は？**

発明者や教育機関、中小企業等が対象です。

**援助の費用は？**

必要となる、弁理士の報酬、費用及び特許庁の手数料の合計を超えない範囲で負担します。

**援助の条件は？**

日本弁理士会が審査を行い援助の可否を決定します。(※詳細は右の「利用の流れ」)

**利用の流れ**

申請

↓

審査

↓

審査結果の通知

↓

援助が決定したら  
弁理士の設定

↓

契約

↓

援助の開始

特許出願等援助制度の詳細、申請書様式のダウンロードは日本弁理士会のホームページで

検索