

# 審決

無効2007-800192

大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号  
請求人 沢井製薬 株式会社

東京都港区赤坂4丁目8番20号 ASOビル4階  
代理人弁護士 高橋 隆二

東京都港区西新橋1-10-1 正直屋ビル3階  
代理人弁護士 杉本 進介

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号  
被請求人 第一三共 株式会社

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 熊倉 禎男

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 小川 信夫

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 箱田 篤

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 浅井 賢治

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 平山 孝二

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所  
代理人弁理士 新谷 雅史

上記当事者間の特許第3546058号発明「うっ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用」の特許無効審判事件について、次のとおり審決する。

## 結 論

訂正を認める。  
特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての特許を無効とする。  
審判費用は、被請求人の負担とする。

## 理 由

### 1. 手続の経緯

本件特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての出願は、1996年2月7日（パリ条約による優先権主張；1995年2月8日、ドイツ、1995年6月7日、米国）を国際出願日としてベーリンガー

マンハイム ファーマシューティカルズ コーポレイション スミスクライ  
イン ビーチャム コーポレイション リミテッド パートナーシップ ナ  
ンバー 1 によって出願されたものである。

上記特許権は、平成 16 年 4 月 16 日に特許権の設定登録がなされた後、  
本件審判請求後の平成 20 年 9 月 17 日付で、登録名義人がベーリンガー  
マンハイム ファーマシューティカルズ コーポレイション—スミスクライ  
ン ベックマン コーポレイション リミテッド パートナーシップ ナ  
ンバー 1 に表示変更され、

さらに同日付でロシュ セラピューティックス インコーポレイテッドヘ  
エフ ホフマン—ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフトに移転登録され、  
さらにまた同日付けで被請求人である第一三共株式会社に移転登録された  
ものであって、第一三共株式会社が本件審判事件の事務を引き継いでいるも  
のである。

これに対して、請求人沢井製薬株式会社は、平成 19 年 9 月 13 日に全請  
求項に対して無効審判を請求し、被請求人は平成 20 年 3 月 3 日に答弁書と  
ともに訂正請求書を提出して訂正を求めた。

そして、同年 8 月 27 日に第 1 回口頭審理が行われ、これに先立ち被請求  
人からは同月 14 日付で、請求人からは同月 19 日付で口頭審理陳述要領書  
が提出された。

その後、同年 9 月 22 日付で請求人から、同月 19 日付及び同年 10 月  
27 日付で被請求人からそれぞれ上申書が提出された。

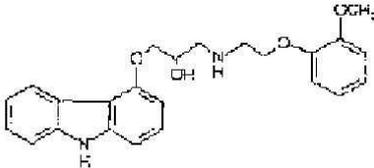
## 2. 訂正請求について

### (1) 訂正の内容

#### (訂正事項 1)

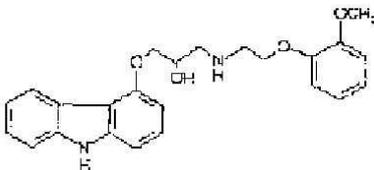
訂正前の請求項 1、すなわち

「【請求項 1】哺乳類におけるうっ血性心不全に起因する死亡率を減少さ  
せる薬剤の製造のための、単独でのまたは 1 もしくは複数の別の治療薬と組  
み合わせた  $\beta$ -アドレナリン受容体アンタゴニストと  $\alpha 1$ -アドレナリン受  
容体アンタゴニストの両方である下記構造：



を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変  
換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジ  
ロールの使用。」を、  
以下のとおり訂正し、新たな請求項 1 とする。

「【請求項 1】利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/または  
ジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類におけるうっ血性  
心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは  
1 もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた  $\beta$ -アドレナリン受容体アンタ  
ゴニストと  $\alpha 1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構  
造：



を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変  
換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジ  
ロールの使用。」

なお、上記訂正事項 1 には記載されていないものの、訂正明細書の特許請  
求の範囲の請求項 2~7 及び同 10 については請求項 1 を引用しているの  
で、これら各請求項も請求項 1 と同様な訂正がなされている。

(訂正事項2)

訂正前の請求項8の記載，すなわち

「【請求項8】次の摂生：

(a) 3. 125mgまたは6. 25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，7～28日間の期間に渡り投与し，  
(b) その後，12. 5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，追加の7～28日間の期間を渡り投与し，そして  
(c) 最後に，25. 0mgまたは50. 0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，維持量として投与する  
に従った，哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。」を，  
以下のとおりに訂正し，新たな請求項8とする。

「【請求項8】次の摂生：

(a) 3. 125mgまたは6. 25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，7～28日間の期間に渡り投与し，  
(b) その後，12. 5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，追加の7～28日間の期間を渡り投与し，そして  
(c) 最後に，25. 0mgまたは50. 0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回，維持量として投与する  
に従った，利尿剤，アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。」と訂正する。

なお，上記訂正事項2には記載されていないものの，訂正明細書の請求項9については請求項8を引用しているので，該請求項9も請求項8と同様な訂正がなされている。

(2) 訂正の目的の適否，新規事項の有無，及び特許請求の範囲の拡張・変更の存否

訂正事項1は訂正前の請求項1の「哺乳類」を，また訂正事項2は訂正前の請求項8の「哺乳類」を，ともに「利尿剤，アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類」と訂正するものである。

かかる訂正は，薬剤の投与対象を訂正前の「哺乳類」から，訂正後の「利尿剤，アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類」に限定するものであるから，訂正事項1及び2はともに特許請求の範囲の減縮を目的とするものである。

そして，本件特許明細書の発明の詳細な説明に記載されている，カルベジロールを患者に投与した具体例を示す「実験」においては，「利尿薬，ACE阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を実施中の患者」を対象とすることが記載されている（特許公報第7頁第32～33行）ので，上記訂正事項1及び2は，願書に添付された明細書に記載された事項の範囲内のものであり，実質上特許請求の範囲を拡張し，又は変更するものでもない。

(3) 小括

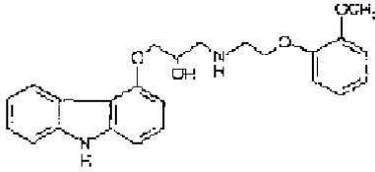
以上のとおりであるから，請求項1～7及び同10に係る訂正の請求（訂正事項1），並びに，請求項8及び9に係る訂正（訂正事項2）は，何れも特許法第134条の2第1項及び同条第5項で準用する同法第126条第3項及び第4項の規定に適合するので，訂正を認める。

3. 本件発明

上記のとおり訂正が認容されたので，本件特許第3546058号の請求項1～10に係る発明は，訂正請求書に添付された訂正明細書の特許請求の範囲の請求項1～10に記載された事項により特定されるものであって，次

のとおりのものである。

【請求項1】 利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類におけるうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせたβ-アドレナリン受容体アンタゴニストとα1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：



を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。

【請求項2】 1単位中に3.125mgまたは6.25mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を初回量として1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項3】 1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項4】 1単位中に25.0mgまたは50.0mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を維持量として1日1回または2回投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項5】 前記アンギオテンシン変換酵素がカプトプリル、リシノプリル、フォシノプリルおよびエナラプリル並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項6】 前記利尿薬がヒドロクロチアジド、トラセミドおよびフロセミド並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項7】 前記強心配糖体がジゴキシン、β-メチルジゴキシンおよびジギトキシンから成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項8】 次の摂生：

(a) 3.125mgまたは6.25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、7～28日間の期間に渡り投与し、

(b) その後、12.5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、追加の7～28日間の期間を渡り投与し、そして

(c) 最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、維持量として投与する

に従った、利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。

【請求項9】 カルベジロールを1または複数の別の治療薬と組み合わせて投与することを含んで成り、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、請求項8に記載のカルベジロールの使用。

【請求項10】 10～100mgカルベジロールの1日維持量において投与されるうっ血性心不全治療用薬剤の調製のためのカルベジロールの使用であって、前記薬剤が3段階の投与摂生を含んで成る増分投薬スキームにおいて投与され、第一摂生が7～28日間の期間に渡りカルベジロールの前記1日維持量の10～30%の量を投与することを含んで成り、第二摂生が7～28日後の期間に渡り前記1日維持量の20～70%の量を投与することを含んで成り、そして第二摂生の終了後に始まる第三摂生が前記1日維持量の100%を投与することを含んで成る、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

以下、これらの請求項に係る各発明をそれぞれ「本件発明1」、「本件発明2」・・・「本件発明10」という。また、本件発明1～10をまとめて単に「本件発明」ということもある。

## 4. 当事者の主張の概要

### 4-1. 請求人の主張の概要

請求人は、「特許第3546058号の請求項1～10に係る発明についての特許を無効とする。審判費用は被請求人の負担とする。」との審決を求め、証拠方法として下記の書証を提出し、本件特許は、特許法第123条第1項第4号の規定により無効とされるべきであり（理由A及びB）、また同項第2号（理由C～D）の規定により無効とされるべきである旨主張している。

その理由A～Dの概要は以下のとおりである。

#### 理由A

本件特許の請求項1～8及び10の各発明は、特許を受けようとする発明が発明の詳細な説明に記載したものではないので、本件特許は、特許法第36条第6項第1号に規定する要件を満たしていない特許出願に対してされたものであって、同法第123条第1項第4号に該当するので無効とされるべきである。

#### 理由B

本件特許の請求項1～10は、特許法上定められる3つの発明のカテゴリ（特許法第2条第3項）のいずれの発明に属するか不明確であるので、本件特許は、特許法第36条第6項第2号に規定する要件を満たしていない特許出願に対してされたものであって、同法第123条第1項第4号に該当するので無効とされるべきである。

#### 理由C

仮に、本件発明のカテゴリについて、方法の発明であると解される場合は、本件発明（全請求項）は、人間を治療する方法に該当する発明であって、特許法第29条第1項の「産業上利用することができる発明」に該当せず特許を受けることができないものであるから、本件特許は同法第123条第1項第2号に該当し無効とされるべきである。

#### 理由D

本件特許の請求項1～10は、本件発明の出願前に頒布された甲第1号証、甲第2号証に記載された発明とそれぞれ同一であって新規性がないか、甲第1又は2号証に基づいて容易に発明をすることができたものであり、又、少なくとも甲第1～6号証に記載された発明に基づいて当業者が容易に発明をすることができたので進歩性がなく、特許法第29条第1項及び第2項の無効理由があるから、本件特許は同法第123条第1項第2号に該当し無効とされるべきである。

#### （証拠方法）

甲第1号証：Journal of Cardiovascular Pharmacology 19(suppl.1) : S62 - S67, 1992

甲第2号証：J. Am. Coll. Cardiol. vol. 24. No. 7 December 1994; 1678 - 1687

甲第3号証：Postgraduate Medicine, 1994, vol. 96, No. 5, October, 167 - 172

甲第4号証：Modern Medicine of Australia, 1994, February 14 - 24

甲第5号証：J. Am. Coll. Cardiol. vol. 22. No. 4 October 1993; 194A - 197A

甲第6号証：Drug Safety, 1994, 11(2), 86 - 93

甲第7号証：今日の治療指針1993年版

甲第8号証：今日の治療指針1994年版

甲第9号証：「心不全 最近の進歩」Cardiac Practice 1990年

甲第10号証：「心不全とβ受容体」Cardiac Practice 1990年

甲第11号証：「心不全患者の予後」Cardiac Practice 1990年

甲第12号証：The Merk Index 14th Edition 2006年

(請求人が提出した参考文献)

1. 「医学研究における統計入門」106頁 表7
2. 「臨床試験2003」19頁
3. I F P M A 臨床試験ポータルHP

#### 4-2. 被請求人の主張の概要

被請求人は、本件審判の請求は成り立たない、審判費用は請求人の負担とするとの審決を求め、上記請求人の主張する無効の理由A～Dは、いずれも理由がないと主張し、下記の証拠方法を提出している。

また、特に、理由Dに対しては、次のように反論している。

(1) 本件特許の優先日当時、うっ血性心不全の治療目的として、血行動態や運動能力の改善と生命予後の改善(死亡率の改善)とは別の概念であり、両者は医薬用途として区別されるものであり、また両者に相関性があることは立証されていなかったため、カルベジロールの血行動態や運動能力の改善効果から死亡率の改善を予測することはできなかった。

(2) 仮に、「死亡率を減少させること」が優先日当時の「うっ血性心不全の治療」の概念に包含されるとしても、下位概念に相当する選択発明として許可されるべきものである。

(3) 本件特許発明は、「6ヵ月間以上の継続的な投与」という新規な投与形態であって、甲第1及び2号証の記載とはこの点で異なる。

(4) カルベジロールの死亡率改善効果は、予想をはるかに越えた格別顕著なものである。

(証拠方法)

乙第1号証：Lancet Vol.362 July 5, 2003; 7-13

乙第2号証：Am J Cardiol Vol.71, 1993; 23C-29C

乙第3号証：Lancet Vol.342 December 11, 1993; 1441-1446

乙第4号証：Circulation Vol.90, No.4 October, 1994; 1765-1773

乙第5号証：Lancet Vol.336 July 7, 1990; 1-6

乙第6号証：EBM REPORT Heart Failure, 2005年6月30日発行, 第8号, ライフサイエンス出版株式会社発行:16-17

乙第7号証：Circulation Vol.103, No.10 March 13, 2001; 1428-1433

乙第8号証：Am. heart J. Vol.142, No.3, 2001; 489-501

乙第9号証：N Engl J Med Vol.344 No.22 May 31, 2001; 1659-1667

乙第10号証：Journal of the American College of Cardiology Vol.49 No.9 March 6, 2007;963-971

乙第11号証：European Journal of Heart Failure Vol.9, 2007; 1128-1135

乙第12号証：今日の治療指針1992年版(Volume 34), p.314-316, 1992年2月15日発行

乙第13号証：今日の治療指針1995年版(Volume 37), p.318-320, 1995年2月15日発行

乙第14号証：今日の治療指針1996年版(Volume 38), p.333-334, 1996年1月1日発行

乙第15号証：今日の治療指針2008年版, p.288-293, 2008年1月1日発行

乙第16号証：今日の治療指針1993年版(Volume 35), p.314-317, 1993年2月15日発行

乙第17号証：今日の治療指針1994年版(Volume 36), p.312-313, 1994年2月15日発行

(被請求人が提出した参考文献)

1. 平成15年3月10日付意見書(本件特許出願の審査段階で出願人により提出されたもの)

#### 5. 当審の判断

#### 5-1. 理由A（特許法第36条第6項第1号の主張）について

訂正前の特許請求の範囲の記載では、請求項1において、「哺乳類におけるうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた…カルベジロールの使用。」となっているのを始めとして、請求項1～8、10の記載では、何れもカルベジロールを単独で投与する態様についてもこれらの請求項に係る発明に含まれるものと解釈される得るものであったのに対して、明細書の発明の詳細な説明の記載では、そのようなカルベジロール単独投与に関しては記載されているものとする事ができないものであった。

しかしながら、本件の訂正の請求が認容されるべきものであることは上記2. で述べたとおりであって、かかる訂正により請求項1～8、10の記載は、「利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類におけるうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた…カルベジロールの使用。」となるので、それらの請求項に係る発明にはカルベジロールを単独で投与する態様が含まれないことが明らかとなり、上記のような不整合は解消したものである。

そして、訂正後の本件特許明細書において、「単独での」なる文言を「他の治療薬による療法を受けている患者に対するカルベジロールの単独での（投与）」を意味するものと解したとしても何ら矛盾や不整合は生じ得ないものである。

したがって、本件特許明細書の記載が特許法第36条第6項第1号の規定を満たしていないとすることはできない。

#### 5-2. 理由B（特許法第36条第6項第2号の主張）について

請求項1の記載は、「…薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた…カルベジロールの使用。」となっており、仮にカルベジロールと別の治療薬を組み合わせることを想定した場合でも、例えば、複数の有効成分を含む単一の薬剤や、複数の別々の薬剤を単一のパッケージの形態とすることも通常行われており、請求項1の記載をこのような薬剤の製造のための「カルベジロールの使用」と解釈することに何ら矛盾や不整合は生じない。

したがって、請求項1に係る発明は「薬剤の製造のための物（カルベジロール）の使用法」、すなわち「方法の発明」であってカテゴリーは明確であるので、該請求項1の記載が特許法第36条第6項第2号の規定に違反するものとする事ができない。

また、請求項2～10についても同様である。

#### 5-3. 理由C（特許法第29条第1項柱書に関する主張）について

5-2. で記載したように、請求項1～10に係る発明は「薬剤の製造のための物（カルベジロール）の使用法」と解せられることから、人間の治療方法に該当する発明でないことは明らかであって、「産業上利用することができる発明」であることも明らかである。

したがって、本件発明は、特許法第29条第1項柱書に違反するものとする事ができない。

#### 5-4. 理由D（特許法第29条第1項第3号及び同条第2項の主張）について

##### 5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について

本件特許発明の新規性及び進歩性の判断をするに先立ち、まず、本件優先権主張日（以下、「本件優先日」という。）における技術常識としてどのような事項が知られていたかを検討する。

甲第7～11号証の各証拠は、何れも本件特許の優先権主張日前の発行に係るものであって、そのうち甲第7及び8号証については、ともに「今日の

治療指針」と題して、毎年発行されている刊行物であって、両刊行物の序文には、例えば、

「いまや『今日の治療指針』は診療の場に必須の基本的出版物となっている。」（甲第7号証第5頁第4～5行）、

「本書のコンセプトは、…最新の具体的な治療指針を直ちに見つけ出せることにある。」（甲第7号証第5頁第10～11行）及び

「日常診療の場で物理的に手近にあり、すぐに利用でき、内容としては実地に則したものであり、必要な情報が整理され簡潔に記述されており、しかも常に最新のものでなければならぬ。…このようなことを意図して編纂され続けてきたものが今日の治療指針である。」（甲第8号証第5頁第10～14行）

と記載されているように、最新の治療指針を盛り込んだものであって、実際の治療・臨床現場において活用されているものである。また、甲第9～11号証は、多数の論文を引用して論説した総説である。これら各証拠はその性質に鑑みて、何れも本件優先日における当業者の技術常識を伺い知ることができるものと解される。そこでこれら各証拠の記載を検討して、本件特許の優先権主張日における当業者の技術常識としてどのような事項が存在していたかを認定することとする。

#### （ア）うっ血性心不全の治療目的について

甲第8、9及び11号証には、うっ血性心不全の治療目的に関して、次のような記載がある。

##### ○甲第8号証

（8a）（甲第8号証第312頁右欄第5～10行）

「1. 心不全治療の原則

最近では、心機能障害が(1)運動耐容能の低下、(2)不整脈の頻発および(3)生存率の低下を伴う場合を心不全とする概念が広く受け入れられており、心不全の治療は、(1)患者の症状の改善と生活の質の向上、および(2)生命予後の改善を目的とする。」

##### ○甲第9号証

（9a）（甲第9号証17頁右欄下から8～5行）

「心不全の治療の目的の第一は、活動できる範囲を広げ、生活の質の向上をはかることであり、第二は予後を良くすることである。」

##### ○甲第11号証

（11a）（甲第11号証第51頁中欄）

「心不全は症候名であって病名でない。したがって、それをいかに定義するのが臨床的に最も都合がよいかという点に関しては異論が多い。…Cohnはより有用で、現状にあった定義として、心機能障害が、1) 運動耐容能の減少、2) 心室性不整脈の頻発、3) 生存率の低下を伴う場合という概念を提唱した。

この定義に基づくと、心不全治療の目的は、最終的には患者の生存率を増大させることになる。」

（11b）（甲第11号証第54頁右欄下から10～9行）

「心不全治療の最終目標は、なんといっても生存率の増加にある。」

これら甲第8、9及び11号証の記載から、本件優先日における当業者にとっては、「うっ血性心不全の治療目的としては、それらが互いに異なる概念として、

（i）生活の質の向上、及び、

（ii）生命予後の改善、すなわち生存率の改善

の二つが重要な目的として認識されていた」と理解することができる。

#### （イ）うっ血性心不全患者の死亡率に影響を与える指標について

甲第9及び11号証には、うっ血性心不全患者の死亡率に影響を与える指標に関して、次のような記載がなされている。

##### ○甲第9号証

（9b）（甲第9号証第18頁右欄第7～8行）

「左心室駆出率が低下するほど死亡率が高い」

(9c) (甲第9号証第18頁右欄第16～18行)

「心不全の予後を良くするためには、心筋の収縮性の低下をいかに食い止め、可能なら良くすることが重要となる。」

○甲第11号証

(11c) (甲第11号証第52頁左欄第7～19行)

「Schwartzらは、拡張型心筋症患者63例で…、形態学的所見と左室血行動態指標が予後を判定する上にどの程度有意であるかを検討した。平均1124日間の観察期間中23例が死亡したが、累積生存率は駆出率が35.5%以上の患者で、1年目97%、2年目94%、4年目85%であるにの対して、35.5%未満では、各々71%、44%、41%であった。多変量解析によると、この駆出率の低下は、 $p < 0.00001$ の有意差をもって生存率の予測を可能にするという。」

(11d) (甲第11号証第52頁左欄下から10～3行)

「Likoffらは、拡張型心筋症と虚血性心筋症201例を28カ月間フォローアップして、心不全患者の死亡率に影響を及ぼす因子を検討した。この間85例の死亡が認められ、そのうち31%が突然死であった。この場合も駆出率が20%以上と以下の患者では、生存率が有意に異なることが示されている。」

(11e) (甲第11号証第52頁左欄下から2行～同頁中欄第21行)

「Cohnらは、V-HeFTと呼ばれる血管拡張薬が慢性心不全患者の生存率を変えることを明らかにした有名な治験を再度分析して、予後に影響を与える種々の因子を検討した。…治験開始時における全ての患者の平均駆出率が28%であったので、28%より大きい値を有する群とこれ以下の群に分けると、駆出率の低い群で死亡率が著しく高いことが示された。」

(11f) (甲第11号証第54頁右欄下から10～4行)

「心不全治療の最終目標は、なんといっても生存率の増加にある。予後を悪くする因子として、原因疾患、左室機能障害、運動耐容能の低下、血中カテコラミン、不整脈などが挙げられており、治療を始めるにあたって十分にその予後を洞察する必要がある。」

これら甲第9及び11号証の記載から見て、本件優先日においては、「うっ血性心不全患者に関して、心筋の収縮性、及び、左心室駆出率等の指標が生存率に影響を与えるものであることが当業者に認識されていた」ものと理解できる。

(ウ) うっ血性心不全治療におけるβ遮断薬の使用及びその投与期間について

甲第7、8及び10号証には、うっ血性心不全治療におけるβ遮断薬の使用及びその投与期間について、次のような記載がある。

○甲第7号証

(7a) (甲第7号証第316頁右欄下から14～5行)

「β遮断薬 前記薬剤による治療でも機能が改善せずあるいは進行性に悪化する例で、通常の抗不整脈薬が有効でない例に試みる。一時的に心機能が悪化することがあり、かつ効果発現に数か月を要する。

処方例

メトプロロール(ロプレソール) 5mg/日より投与開始。2か月程度の病態の変化を観察し、心機能悪化を認めなければ漸増。40mg/日で継続する。うっ血性心不全に対する確立された投与法はないので症例選択と増量は慎重に行う。」

○甲第8号証

(8b) (甲第8号証第313頁左欄第7～10行)

「e. β遮断薬 近年、難治性心不全の病因として重要な拡張型心筋症に対するβ遮断薬療法が注目を集め、その有効性が確認されつつあり、今後の発展が期待されている。」

(8c) (甲第8号証第313頁右欄4～9行)

「拡張型心筋症の心不全に対するβ遮断薬療法は少量から開始し徐々に増量する。効果発現まで長期間の投与が必要である。

11) ロプレソール 5mg 分2

重症例では2.5mgを初回投与量とし、1-2週間間隔で5-10mgずつ増量、40-80mgを維持量とする。」

○甲第10号証

(10a) (甲第10号証第26頁右欄下から4～第27頁左欄下から5行)

「1. 心不全に対するβ遮断薬投与の是非

1975年から1980年にかけてスウェーデンのWaagstein, Swedbergらのグループは、心不全には禁忌とされている交感神経β受容体遮断薬を重症の拡張型心筋症患者に長期投与したところ運動能力、心機能および生命予後が改善したという、逆説的な一連の報告を行った。その後、いくつかのグループにより、少なくとも一部の拡張型心筋症患者においては、β遮断薬の長期投与により臨床的改善が認められることが追試、確認され、β遮断薬療法は拡張型心筋症を始めとする慢性心不全の有力な治療法の一つとみなされるようになった。」

(10b) (甲第10号証第27頁左欄下から4～同頁中欄末行)

「表1にβ遮断薬が有効であったとする報告の一覧を示す。一方、表2に無効とする報告をまとめた。両者を比較すると、無効とする報告では投与の期間が短く、単回投与か、長くても1カ月である。一方、有効とする報告では投与期間が長く、多くは数ヶ月以上である。また、多くのプロトコールで薬剤の漸増投与により、25～100mg/日の維持量にまで増やしている場合が多い。これらの3カ月以上投与した報告においては、自覚症状および運動能力の改善、左心室駆出率、左室内径、心拍出量などの心機能の改善がほとんどの場合認められており、長期効果の発現には数カ月以上の長期投与が必要と考えられている。また、年単位で投与した報告では生命予後の改善も認められているが、少数例での検討であり、生命予後の改善についてはまだ検討の余地がある。」

(10c) (甲第10号証第28頁)

表1 β遮断薬の有効例の報告

報告者	患者数	投与期間	薬剤・投与量	発表誌
スウェーデン ① Waagstein	7	2～12カ月	Practolol	Brit. Heart J. 37:1022 (1975)
② Swedberg	28	2～26カ月	Metoprolol (50～200mg/日)	Brit. Heart J. 44:117 (1980)
③ Swedberg	15	1～4カ月 (βブロッカー中止)	Metoprolol Alprenolol Practolol	Brit. Heart J. 37:134 (1980)
④ Waagstein	23	平均19カ月	Propranolol Metoprolol (25～100mg/日)	JACC 5:441 (1985)
アメリカ ⑤ Weber	2	数カ月	Propranolol (40～80mg/日)	Am. Heart J. 104:877 (1982)
⑥ Fowler	15	平均14カ月	Metoprolol Propranolol 平均30mg/日	JACC 3:544 (1984)
⑦ Ergelmeier	32	12カ月	Metoprolol (6.25～100mg/日)	Circulation 72:536 (1985)
⑧ Gilbert	16	3カ月	Bucindolol (200mg/日)	Circulation 76:1V-358 (1987)
その他 ⑨ The German and Austrian xamoterol study group	220	3カ月	Xamoterol (200mg/日)	Lancet 1:488 (1988)

表2 β遮断薬の無効・悪化例の報告

報告者	患者数	投与期間	薬剤・投与量	発表誌
イギリス ① Ikram	10	単回投与	Acebutolol 10mg iv	Brit. Heart J. 42:311 (1979)
② Ikram	15	単回投与	Acebutolol 40mg	Lancet i:490 (1981)
③ Taylor	8	単回投与	Oxprenolol 20mg	Lancet ii:835 (1981)
④ Currie	10	単回投与	Metoprolol 100～200mg	JACC 3:203 (1984)
その他 ⑤ Hoffbrand	1	単回投与	Propranolol 10mg	Lancet (letter) i:1031 (1980)
⑥ Brezis	2	2日 単回投与	Propranolol 80mg, 20mg	Am. Heart J. (letter) 101:357 (1981)
⑦ Binkley	10	単回投与	Pindolol 5mg	Circulation 74:1390 (1986)
⑧ Shanes	30	単回投与	Pindolol (0.1～0.4mg iv) Propranolol (1～4mg iv)	Am. Heart J. 116:1288 (1988)

(10d) (甲第10号証第31頁左欄第1～16行)

「β遮断薬の選択と導入

導入時に循環不全に陥る危険を少なくするには、ごく少量から開始し、ゆっくりと増量していくことが重要であり、交感神経活動の亢進が著しい重症例ほど慎重に増量する。…最も報告の多いmetoprololでは、重症度に応じて5-20mg/dayから開始し、1～2週間ごとに同量ずつ増量されている。最終的には常用量(metoprololで40～80mg/day)に耐えうるが多い。」

このような甲第7, 8及び10号証の記載から見ると、「β遮断薬は、心

不全には従来禁忌とされていたにもかかわらず、また、その有用性が臨床現場において確立されたものではなかったものとはいえ、同時期に無効・悪化例も報告されている中で、慎重かつ長期のわたる投与の結果有効例とされる多数の報告を受けて、少なくとも患者の状況によっては、投与開始時に慎重かつ少量の投与から開始することを前提として、うっ血性心不全の有力な治療薬の一つとして認識されるに至っていた」と理解することができる。

そして、「 $\beta$ 遮断薬の効果の発現には数カ月以上要すること」、さらには、「予後の改善に関しては、年単位の投与により改善したという報告があったものの、当業者には未だ確証あるものとして認識されるに至ってはいなかったこと」が、当業者には理解されていたものと解することができる。

以上のような、本件優先日における技術常識、すなわち次の（ア）～（ウー３）の事項を踏まえて、以下、本件発明についての理由Dの検討を行う。

（ア）「うっ血性心不全の治療目的としては、それらが互いに異なる概念として、

（i）生活の質の向上、及び、

（ii）生命予後の改善、すなわち生存率の改善

の二つが重要な目的として認識されていたこと」。

（イ）「うっ血性心不全患者に関して、心筋の収縮性、及び、左心室駆出率等の指標が生存率に影響与えるものであることが当業者に認識されていたこと」。

（ウー１）「 $\beta$ 遮断薬は、心不全には従来禁忌とされていたにもかかわらず、また、その有用性が臨床現場において確立されたものではなかったものとはいえ、同時期に無効・悪化例も報告されている中で、慎重かつ長期のわたる投与の結果有効例とされる多数の報告を受けて、少なくとも患者の状況によっては、投与開始時に慎重かつ少量の投与から開始することを前提として、うっ血性心不全の有力な治療薬の一つとして認識されるに至っていたこと」。

（ウー２）「 $\beta$ 遮断薬の効果の発現には数カ月以上要すること」。

（ウー３）「予後の改善に関しては、年単位の投与により改善したという報告があったものの、当業者には未だ確証あるものとして認識されるに至ってはいなかったこと」。

#### 5-4-2. 本件発明1（請求項1に係る発明）について

##### 5-4-2-1. 甲第2号証の記載の概要

甲第2号証は、本件特許の優先権主張の日前に頒布された刊行物であり、同号証には、以下の事項が記載されている。

（2a）（甲第2号証1678頁上段左欄第7～10行）

「方法：ジゴキシン、フロセミド、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤で治療中の特発性拡張型心筋症患者40名にプラセボ又はカルベジロールを投与する二重盲検ランダム化試験を行った。」

（2b）（甲第2号証1678頁上段右欄第3～11行）

「結果：プラセボに対して、カルベジロールは心拍数、肺動脈圧、肺楔入圧を短期間で低下させた。長期投与後、安静時及びピーク運動時の心拍出量指標と拍出運動指標が増加し、右心房、肺動脈圧、肺楔入圧がさらに減少した。また、長期間カルベジロール投与は安静時左心室駆出率（ $20 \pm 7$  から  $30 \pm 12\%$ 、 $p < 0.0001$ ）、最大下運動能力、生活の質、NYHA機能分類クラスを改善させた。」

（2c）（甲第2号証1678頁上段右欄第13～18行）

「結論：特発性拡張型心筋症患者において、カルベジロールは短期間投与により、心拍数、肺動脈圧、肺楔入圧が減少し、一方で長期間投与でも安静時及び最大運動時の左心室収縮機能を改善し、心不全症状を減少、最大下運動耐性を改善した。」

（2d）（甲第2号証1678頁下段右欄第15～17行）

「カルベジロールは内因性交感神経様作用のない $\alpha 1$ 受容体拮抗による血管拡張作用を持つ新しい $\beta$ 遮断薬である。」

(2 e) (甲第2号証1679頁左欄第18～22行)

「患者. 研究対象のグループには40人の患者(…)が含まれる。これらの患者は、特発性拡張型心筋症により引き起こされたうっ血性心不全に1年以上継続して罹患しており、臨床的には安定した状態であり、研究開始の1カ月前から投薬計画に変化がない。」

(2 f) (甲第2号証1678頁右欄下から22行～次頁左欄第5行)

「研究の第1段階では、連続した2日間に、プラシーボ又はカルベジロール(12.5mg, 経口)による短期血行動態効果が評価された。…

研究の短期段階の完了後、患者は、プラシーボ又はカルベジロールと共に、ジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び硝酸エステル剤の常用量を再開した。カルベジロールは、6.25mg 1日2回から始まり、1週間毎に次のように増量した、6.25mg 1日3回、12.5mg 1日2回、12.5mg 1日3回、最終的に25mg 1日2回。…用量漸増段階の終了後、患者は最高投与量を少なくとも3カ月間投与された。」

(2 g) (甲第2号証1680頁右欄第6～8行)

「1回拍出量及び拍出仕事量計数は、長期療法の後には有意に増加したが、短期薬剤投与によっては変化がなかった。」

#### 5-4-2-2. 対比・判断

甲第2号証には、上記(2 c)の記載に加えて、(2 a)及び(2 e)の記載を補って解釈すると「ジゴキシン、フロセミド、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤で治療中の、特発性拡張型心筋症により引き起こされたうっ血性心不全患者に対して、カルベジロールを長期間投与することにより、安静時及び最大運動時の左心室収縮機能を改善し、心不全症状を減少、最大下運動耐性を改善したこと。」が記載されているものと言うことができる。

ここで、「安静時及び最大運動時の左心室収縮機能を改善し、心不全症状を減少、最大下運動耐性を改善したこと。」というのは、すなわち、うっ血性心不全の治療に効果があったことを意味するものであって、うっ血性心不全の治療への用途を示しているものと理解される。また、フロセミドは本件特許明細書にも記載されているように利尿剤の一つであり、カルベジロールが $\beta$ アドレナリン受容体アンタゴニストと $\alpha 1$ アドレナリン受容体アンタゴニストの両方であることも、甲第2号証に記載されている(2 d)。

したがって、本件発明1と上記甲第2号証記載の発明とを対比すると両者は、

「利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている患者におけるうっ血性心不全に対する薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた $\beta$ -アドレナリン受容体アンタゴニストと $\alpha 1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストの両方であるカルベジロールの使用。」である点で一致し、以下の点で一応相違している。

[相違点] 本件発明では「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤」であるのに対して、引用発明では「うっ血性心不全を治療するための薬剤」である点。

以下、相違点について検討する。

本件発明における「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」なる特定事項に対応する具体的な限定要件(例えば、薬剤という『物』に関して、賦形剤の種類や剤形等が特定のものに限定されるとか、或いは、本件発明1に係る薬剤を患者に対して『適用する態様』に関して、対象患者群、投与間隔、投与量等の治療態様や適応症状、適用部位等の適用範囲など)については、特許請求の範囲の記載のみからでは明らかでない。そこで、発明の詳細な説明の記載を参酌して検討することとする。

本件特許明細書には次のような記載がある。

「最近、臨床実験において、二元性非選択的 $\beta$ -アドレナリン受容体及び $\alpha 1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストである医薬化合物、…、好ましく

はカルベジロールが、単独でまたは従来の薬剤（ACE阻害剤，利尿薬および強心配糖体である）と併用して，CHFを治療するのに有効な薬剤であることが発見された。CHFの治療の際にカルベジロールのような薬剤を使用することは驚くべきことである。何故なら，一般に， $\beta$ -遮断薬は望ましくない心臓機能低下作用を有することが知られているために $\beta$ -遮断薬は心不全患者において禁忌であるからである。CHFを治療するためにこの化合物を使った実験からの最も驚くべき結果は，前記化合物，特にカルベジロールが，ヒトにおいてCHFに起因する死亡率を約67%減少させることができることである。」

このような記載から，本件発明は，CHF（うっ血性心不全）の治療において従来禁忌とされていた $\beta$ -遮断薬の一つであるカルベジロールが，CHFの治療に有効な薬剤であるかを確認するための実験を行い，その結果得られたデータの分析により，うっ血性心不全の治療の有効性ととも，死亡率の減少という当初想定しなかった結果も同時に得られたことに基づいてなされたものと理解することができる。

そうしてみると，本件発明において「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤」とはしているものの，「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」ために，薬剤・治療態様等において，単なる「うっ血性心不全の治療」の場合とは異なる何らかの改善や工夫がなされたものとは解されず，ただ「うっ血性心不全の治療」に使用されるのと同様な薬剤を用い，ただ「うっ血性心不全の治療」と同様なプロトコールに従って患者に投与することにより実験を行い，その結果得られたデータを解析することによって，うっ血性心不全に起因する死亡率が減少したという効果を確認し，それに基づいて本件発明がなされたものと解せられる。

このような理解は，本件明細書の「実験」における投与プロトコールが，甲第2号証において具体的に示されている「うっ血性心不全の治療」のための投与プロトコールと基本的に差異がなく，また上記「5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について」で引用した甲第7，8及び10号証に示された $\beta$ 遮断薬に関する投与プロトコール（（7a），（8c）及び（10c）～（10d））とも基本的に差異がないことからも首肯されるところである。

してみると，本件発明における「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させるための薬剤」なる特定によっては，薬剤及び基本的な投与プロトコールにおいて「うっ血性心不全の治療のための薬剤」と何ら変わるところがなく，ただ，投与期間について，本件明細書の実験では6～12ヶ月であるのに対して，甲第2号証記載の実験では「漸増段階の終了後，少なくとも3ヵ月間」（合計約4ヶ月程度；（2f）参照）と異なるものであるもので，以下の点について検討する。

上記した訂正後の請求項1の記載から，本件発明1においては投与期間が明確に特定されていないことは明らかであり，また，本件明細書全体の記載でも，「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」ためには必ず6ヶ月以上の投与期間でなければならない，或いは，6ヶ月未満では「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」という効果を奏しないとといった記載は見あたらず，さらに本件明細書の記載に基づいて，「死亡率を減少させる」という効果を奏するためには，投与期間が「6～12ヶ月」でなければならないと解釈すべき技術常識があるとすることもできない。

したがって，投与期間について，甲第2号証で約4ヵ月程度であるのに対して，本件明細書の実験では6～12ヵ月であることによって，本件発明1と引用発明との間に差異があるものとするとはできない。

なお，付言するならば，仮に，本件発明1について，薬剤の投与期間に関して，「6～12ヵ月」と特定されると解釈されることが可能であったとしても，以下に述べるように，本件発明1は甲第2号証の記載に基づいて容易になし得たものとされるものである。

上記「5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について」の「（ウ）うっ血性心不全治療における $\beta$ 遮断薬の使用及びその投与期間について」で認定したように，本件優先日における技術常識として，うっ血性心不全に対する $\beta$ 遮断薬の効果，すなわち心機能の改善や運動能力の改善と

いった効果については、長期間の投与が必要であって、しかも1年を超える期間の投与例も複数報告されている(10c)ことから、このような技術常識を踏まえた当業者ならば、 $\beta$ 遮断薬としては同類に属するカルベジロールに関する甲第2号証における「『長期投与』に係る試験結果」を見た場合、そこに記載の投与期間が約4ヵ月程度であったとしても、これを越える例えば6～12ヵ月程度といった期間でも、当然に $\beta$ 遮断薬による症状改善効果が現れるであろうと考えるものと解される。

このように、甲第2号証の記載は、当業者にとって6～12ヵ月程度の投与期間でも、そこに記載のうっ血性心不全の症状改善効果が発現すると理解するものであると言えることから、仮に、本件発明1について、薬剤の投与期間に関して、「6～12ヵ月」と特定されると解釈されることが可能であったとしても、本件発明1は甲第2号証の記載に基づいて容易になし得たものである。

以上、要するに、本件発明1と引用発明との相違点とした「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤」であるか、或いは、「うっ血性心不全を治療するための薬剤」であるかによっては、薬剤・治療態様等において、実質的に差異があるものとすることができないものである。

#### 5-4-2-3. 小括

したがって、本件発明1は、甲第2号証に記載された発明であるから、特許法第29条第1項第3号に該当し、特許受けることができないものである。同条第1項の規定に違反して特許されたものである。

#### 5-4-2-4. 進歩性について

上記したように、本件発明1は新規性が欠如するものであるが、以下一応進歩性についても検討することとする。

上記「5-4-2-2. 対比・判断」で記載したように、引用発明と本件発明1との相違点は「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤」との特定がなされているか否かである。

すなわち、本件発明1が進歩性ある発明であるか否かということは、甲第2号証において「長期間投与でも安静時及び最大運動時の左心室収縮機能を改善し、心不全症状を減少、最大下運動耐性を改善した」という、換言すれば「うっ血性心不全を治療するために有効である」ことが記載されているカルベジロールを、「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」ための薬剤として使用することが、当業者にとって容易であるか否かということである。そこで、このような観点に基づいて以下検討する。

前記「5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について」において認定した本件優先日における当業者が有していた技術常識を踏まえて、甲第2号証の記載を検討する。

上記したように本件優先日における当業者にとって生存率に影響を与える指標と認識されていた指標、すなわち心室収縮機能及び左心室駆出率について、甲第2号証には以下のように記載されている。

「カルベジロールの長期投与は安静時左心室駆出率(20±7から30±12%,  $p < 0.0001$ )…を改善した。」(2b)

「1回拍出量及び拍出仕事量計数は、長期療法の後には有意に増加したが、短期薬剤投与によっては変化がなかった。」(2g)

すなわち、当業者にとってうっ血性心不全患者の生存率に影響を与える指標として認識されていた心室収縮機能及び左室駆出率について改善した旨の記載がなされていたものである。

さらに加えて、当業者には未だ確証あるものとして認識される状況ではなかったものの、 $\beta$ 遮断薬が生命予後を改善したという報告例も存在していた(甲第10号証)ことを考慮すると、甲第2号証記載のカルベジロールを、投与開始時にごく少量の投与から始め、かつ慎重な観察を前提として長期にわたって投与することにより、うっ血性心不全の治療目的である、心機能の改善に基づく生活の質の向上とともに、死亡率の改善についても期待しつ

つ、うっ血性心不全患者に投与することは当業者が容易に想到し得るものと言えるものである。

また、本件発明1の死亡率が改善するという効果については、心室収縮機能や左心室駆出率が生存率に与えることが技術常識であったことを考慮すると、このような技術常識及び甲第2号証の記載から、当業者が予測しうる範囲のものとしてせざるを得ない。

したがって、本件発明1は、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができないものであるので、同条の規定に違反して特許されたものである。

なお、

(a)  $\beta$ 遮断薬がうっ血性心不全に対して従来禁忌であったこと、或いは、(b)  $\beta$ 遮断薬によるうっ血性心不全患者の死亡率の改善効果に関して必ずしも整合性あるデータばかりではなかった、という事実があったとしても、前記「5-4-1. (ウ) うっ血性心不全治療における $\beta$ 遮断薬の使用及びその投与期間について」で認定した $\beta$ 遮断薬に関する、

(i) 「 $\beta$ 遮断薬療法は拡張型心筋症を始めとする慢性心不全の有力な治療法の一つとみなされるようになった。」(10a)、及び、

(ii) 「導入時に循環不全に陥る危険を少なくするには、ごく少量から開始し、ゆっくりと増量していくことが重要であり、交感神経活動の亢進が著しい重症例ほど慎重に増量する。」(10d)

といったうっ血性心不全患者に対して $\beta$ 遮断薬の使用を容認する評価は、上記(a)及び(b)を踏まえた上で、さらに本件優先日において既に知られていた各種論文等を考慮した結果の評価と解されるので、上記(a)及び

(b)を根拠として、当業者が $\beta$ 遮断薬を「うっ血性心不全の治療薬として使用しようとしなかった」或いは「うっ血性心不全患者の死亡率の改善のために使用しようとしなかった」などということとはできないものと解される。

また、被請求人は、甲第9～11号証の記載を引用して、以下のように本件発明の進歩性が肯定されるべき旨主張している。

(c) 甲第9及び10号証には $\beta$ 受容体のアップレギュレーションを起こさせる $\beta$ 遮断療法が注目を浴びていると記載されていることを考慮すれば、当業者はむしろ、アップレギュレーションを起こさないことが知られているカルベジロールはうっ血性心不全の治療に有用ではないと考えるものである。

(d) 甲第10号証の記載からでは、 $\beta$ 遮断薬がうっ血性心不全に起因する死亡率の減少に有効であることが示されているとは言えないし、また、特に、 $\beta$ 遮断薬としての“カルベジロール”については何らの開示もされていない。

(e) 甲第11号証では、心機能と心不全の患者の生存率とが相関するとしているが、そこに記載されているデータは、単に駆出率が低い患者は高い患者と比べて有意に死亡率が高いことを示しているのみであって、運動能力の改善や左室駆出率などの改善がうっ血性心不全の患者の生命予後を高めることを示しているわけではない。

しかしながら、以下のとおり何れの事項も進歩性を肯定する根拠とはなり得ないものである。

(c)については、たとえ、カルベジロールが $\beta$ 受容体のアップレギュレーションを起こす薬物ではない、という点で他の $\beta$ 遮断薬とは相違するものであったとしても、 $\beta$ 遮断剤のうっ血性心不全患者に対する作用機序に関して技術的には必ずしも解明されたものではなかったものであるから、「 $\beta$ 受容体のアップレギュレーションを起こす薬物ではない」という理由のみでカルベジロールの投与を避ける理由とはなり得ないと考えられるし、さらに甲第2号証においてはうっ血性心不全の症状を改善したという事実が示されていて、このことは甲第10号証で示されている他の $\beta$ 遮断薬と同様の結果であることから、当業者ならばカルベジロールについても他の $\beta$ 遮断薬と同様にうっ血性心不全の治療に有用であろうと考えるものと解せられる。

また、(d)については、甲第10号証では、「年単位で投与した報告では生命予後の改善も認められているが、少数例での検討であり、生命予後の改善についてはまだ検討の余地がある。」と記載されていて、 $\beta$ 遮断薬が死

亡率の改善に有効であるとまでは認識されてはいなかったことが伺い知れるものであるが、前記「5-4-1. (ウ) うっ血性心不全治療におけるβ遮断薬の使用及びその投与期間について」において記載したように、本件出願当時の技術常識として、β遮断薬に関して「投与開始時に慎重かつ少量の投与から開始することを前提として、うっ血性心不全の有力な治療薬の一つとして認識されるに至っていたこと」が認められ、さらに、「5-4-1. (イ) うっ血性心不全患者の死亡率に影響を与える指標について」で記載したように、「うっ血性心不全患者に関して、心筋の収縮性、及び、左心室駆出率等の指標が生存率に影響を与えるものであることが当業者に認識されていたこと」も認められるので、これら両事項に加えて、甲第2号証におけるカルベジロールに関するうっ血性心不全患者に対する症状改善の結果をも考え併せれば、当業者ならばカルベジロールを、死亡率の改善効果を期待しつつ、うっ血性心不全患者に投与することは当業者が容易に想到し得るものと言えることは、上にも記載したとおりである。

そして、(e)については、甲第11号証には、β遮断薬とは異なる作用機序をもつ薬剤に関するものではあるが、「ACE阻害薬は短期にも長期にも心不全患者の血行動態と症状を改善し、生存率を延長することが広く認められてきた」とも記載されていて（甲第11号証第54頁中欄下から7～4行）、うっ血性心不全患者の心機能や症状の改善が生命予後の改善に相関することが記載されている他、前記「5-4-1. (イ)」で記載したように、甲11号証のみならず、甲第9号証にも心機能の改善が予後の改善に關与する旨記載されているので、(e)に関する被請求人の論旨は採用することができない。

さらに、本件発明1は、発明特定事項として引用発明と差異がなく、また、当業者が容易に発明することができたとされる上、効果についても当業者が予測し得る範囲のものであるので、被請求人が主張するような選択発明と解する余地はないものである。

#### 5-4-3. 本件発明2～4（請求項2～4に係る発明）について

##### 5-4-3-1. 発明の内容

本件発明2は、請求項1の記載を引用しつつ、カルベジロールの投与プロトコルを特定したものであって、以下のとおりである。

【請求項2】 1単位中に3.125mgまたは6.25mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を初回量として1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項3】 1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項4】 1単位中に25.0mgまたは50.0mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を維持量として1日1回または2回投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

##### 5-4-3-2. 対比・判断

これに対して、甲第2号証に記載の投与プロトコルは、

「研究の短期段階の完了後、…カルベジロールは、6.25mg 1日2回から始まり、1週間毎に次のように増量した、6.25mg 1日3回、12.5mg 1日2回、12.5mg 1日3回、最終的に25mg 1日2回。…用量漸増段階の終了後、患者は最高投与量を少なくとも3カ月間投与された。」(2f)とされていることから、以下のよう整理される。

[甲第2号証の投与プロトコル]

1週間目	6.25mg	1日2回
2週間目	6.25mg	1日3回
3週間目	12.5mg	1日2回
4週間目	12.5mg	1日3回
5週間目	25mg	1日2回

(以後3カ月間同量)

(1) 本件発明2について

まず、甲第2号証記載の投与プロトコールと本件発明2の投与プロトコールとを対比すると、両者は1日目～7日目までは6.25mg 1日2回投与することが含まれている点で重複している。

したがって、本件発明2における「1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する」という投与プロトコールは、甲第2号証に記載されている事項であって差異はないものである。

(2) 本件発明3について

次に、本件発明3の投与プロトコールについてであるが、該発明においては投与期間中における時期については特に特定されていないことから、投与期間中の何れかの時期において、請求項3において特定されるプロトコールに応じた投与を行っていけば該発明の範囲に含まれるものと解釈される。

そこで、このような解釈に基づいて、甲第2号証記載の投与プロトコールと本件発明3を対比する。投与期間の何れかの時期との比較でよいのであるから、前者の第3週間目と対比すると、両者はともに「1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日2回7日間の期間に渡り投与する」点で重複するものである。

したがって、本件発明3における「1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する」という投与プロトコールは、甲第2号証に記載されている事項であって差異はないものである。

(3) 本件発明4について

本件発明4における「維持量」とは、本件特許明細書の「最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を…維持量として投与する」（請求項8）、「この維持量を100%である設定値として定義すると、…」及び「完全な1日設定量（維持量）が毎日投与される」等の記載から、「最終的な投与量」を意味する用語と解される。

そこで、甲第2号証記載の投与プロトコールと本件発明2の投与プロトコールとを対比すると、前者の最終的な投与量は、25mgであることから、両者はともに「1単位中に25.0mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を維持量として1日2回投与する」点で重複するものである。

したがって、本件発明4における「1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する」という投与プロトコールは、甲第2号証に記載されている事項であって差異はないものである。

5-4-3-3. 小括

以上のように、本件発明2～4については、それら発明において、本件発明1に対してさらに付加された事項が、何れも甲第2号証に記載されている事項と差異がないものであるから、本件発明1と同様に、特許法第29条第1項第3号に該当し、また、同条第2項の規定により特許を受けることができないものである。

よって、本件発明2～4は、何れも特許法第29条に違反してなされたものである。

5-4-4. 本件発明5～7（請求項5～7に係る発明）について

5-4-4-1. 発明の内容

本件発明5～7は、請求項1の記載を引用しつつ、カルベジロールと組み合わせ使用する別の治療薬を特定したものであって、以下のとおりである。

【請求項5】 前記アンギオテンシン変換酵素がカプトプリル、リシノプリル、フォシノプリルおよびエナラプリル並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールに使用。

【請求項6】 前記利尿薬がヒドロクロチアジド、トラセミドおよびフロセミド並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

【請求項7】 前記強心配糖体がジゴキシン、β-メチルジゴキシンおよびジギトキシンから成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

ここで、請求項5には「前記アンギオテンシン変換酵素（「阻害剤」が欠落している。）が…」と、同6には「前記利尿薬が…」と記載されており、訂正後請求項1には「アンギオテンシン変換酵素阻害剤」及び「利尿剤」がそれぞれ二つ記載されており、かかる記載のみからでは何れを指し示す語として使用しているのかが明らかではないが、訂正請求の経緯等を考慮すると、請求項1においてより後に記載されている「…前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤および…」なる記載の方を意味しているものと当然に解釈されるので、以下このように解釈する。

#### 5-4-4-2. 検討

通常の治療においては、特段の事情がなければ、同じ病気又は症状に対して効果のある複数の治療薬を併用することは、適宜採用されていることであり、また、例えば、甲第7号証に「(2)血管拡張薬(a)ACE阻害薬 …NYHAクラスIIからIVまでの例に従来の治療薬と併用し予後を改善する。」（甲第7号証第316頁右欄第17～21行）と記載されているように、うっ血性心不全の治療に対しても複数の薬剤を併用することは適宜採用されているものである。

また、本件明細書において、併用することにより具体的にどのような効果が奏されるのかについても明らかにされていない。

したがって、本件発明1の特定事項に加えて、本件発明5～7において新たに特定された事項は当業者が容易になし得ることである。

#### 5-4-4-3. 小括

このように、本件発明5～7は、本件発明1に対してさらに付加された事項が当業者に容易になし得ることであるとされるものであり、さらに、前記したように本件発明1が、甲第2号証に記載された発明であり、また、同号証の記載から当業者が容易に発明をすることができたものであるから、結局本件発明2は、特許法第29条第2項の規定に違反して特許されたものということになる。

よって、本件発明5～7は、何れも特許法第29条第2項に違反してなされたものである。

#### 5-4-5. 本件発明8（請求項8に係る発明）について

##### 5-4-5-1. 発明の内容

本件発明8は、独立請求項の形式で記載されており、以下の事項により特定されるとおりのものである。

「【請求項8】 次の摂生：

(a) 3.125mgまたは6.25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、7～28日間の期間に渡り投与し、  
(b) その後、12.5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、追加の7～28日間の期間を渡り投与し、そして  
(c) 最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、維持量として投与する  
に従った、利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および/またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。」

##### 5-4-5-2. 対比・検討

前記「5-4-2. 本件発明1について」において、本件発明1と対比したと同様に、引用発明（甲第2号証に記載の発明）、すなわち「ジゴキシン、フロセミド、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤で治療中の、特発性拡張型心筋症により引き起こされたうっ血性心不全患者に、カルベジロールを長期間投与することにより、安静時及び最大運動時の左心室収縮機能を改善し、心不全症状を減少、最大下運動耐性を改善したこと。」なる発明と、本件発明8とを対比すると、両者は、

「利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤および／またはジゴキシンでのバックグラウンド療法を受けている患者におけるうっ血性心不全に対する薬剤の製造のための、カルベジロールの使用。」である点で一致し、以下の点で相違している。

[相違点1] 本件発明8では「うっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤」であるのに対して、引用発明では「うっ血性心不全を治療するための薬剤」である点。

[相違点2] 本件発明8では、以下のように投与プロトコールが特定されているのに対して、引用発明ではそのような特定がなされていない点。

(a) 3.125mgまたは6.25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、7~28日間の期間に渡り投与し、

(b) その後、12.5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、追加の7~28日間の期間を渡り投与し、そして

(c) 最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、維持量として投与する

上記相違点を検討する。

相違点1については、「5-4-2. 本件発明1について」に記載したように、実質的に差異があるとされるものではなく、また、当業者が容易になし得るものである。

そこで、相違点2について検討する。

上記「5-4-3. 本件発明2~4について」において記載したように、甲第2号証（2f）には以下の投与プロトコールが示されている。

[甲第2号証の投与プロトコール]

1週間目	6.25mg	1日2回
2週間目	6.25mg	1日3回
3週間目	12.5mg	1日2回
4週間目	12.5mg	1日3回
5週間目	25mg	1日2回

(以後3カ月間同量)

このプロトコールと、本件発明8のプロトコールを比較すると、両者は、ともに初日投与量が6.25mg 1日2回であることを含み、また最終維持量が50mg/日であることも含んでいて、さらにその間に漸増投与する点では差異がないものであって、ただ、具体的な漸増スキームが異なるものである。

しかしながら、このように投与開始時は少量から始めて漸増する方法は、前記「5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について」において認定したようにβ遮断薬としては技術常識となっていた手法である。

(甲第7, 8及び10号証(7a), (8c)及び(10c)~(10d))参照)

してみると、本件発明8の漸増スキームは、β遮断薬の投与方法に関する技術常識に基づくものであって、しかも甲第2号証記載の初日投与量及び最終維持量の点で差異がないものであるから、当業者ならば甲第2号証の記載に基づいて適宜なし得る程度のものであって、格別の創意工夫を要するものではない。

#### 5-4-5-3. 小括

したがって、本件発明8は、甲第2号証の記載及び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るから、特許法第29条第2項の規定に該当するので、同条の規定に違反してなされたものである。

#### 5-4-6. 本件発明9（請求項9に係る発明）について

##### 5-4-6-1. 発明の内容

本件発明9は、請求項8を引用するものであって、カルベジロールを別の治療薬と組み合わせて投与することを特定するものであり、その内容は以下のとおりである。

【請求項9】 カルベジロールを1または複数の別の治療薬と組み合わせて投与することを含んで成り、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、請求項8に記載のカルベジロールの使用。

##### 5-4-6-2. 対比・判断

カルベジロールを、アンギオテンシン変換酵素阻害剤等の別の治療薬と組み合わせて投与することによっては、進歩性ある発明とすることができないことは、既に「5-4-4. 本件発明5～7について」で述べたとおりである。

したがって、本件発明9についても、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができないものである。

#### 5-4-7. 本件発明10（請求項10に係る発明）について

##### 5-4-7-1. 発明の内容

本件発明10は、請求項1を引用しつつ、投与プロトコールをさらに特定するものであって、その内容は以下のとおりである。

【請求項10】 10～100mgカルベジロールの1日維持量において投与されるうっ血性心不全治療用薬剤の調製のためのカルベジロールの使用であって、前記薬剤が3段階の投与摂生を含んで成る増分投薬スキームにおいて投与され、第一摂生が7～28日間の期間に渡りカルベジロールの前記1日維持量の10～30%の量を投与することを含んで成り、第二摂生が7～28日後の期間に渡り前記1日維持量の20～70%の量を投与することを含んで成り、そして第二摂生の終了後に始まる第三摂生が前記1日維持量の100%を投与することを含んで成る、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

##### 5-4-7-2. 対比・判断

本件発明10における投与プロトコールは、以下のとおりである。

1日維持量が10～100mgカルベジロール  
第一摂生が7～28日間の期間の渡り1日維持量の10～30%の量を投与  
第二摂生が7～28日間の期間の渡り1日維持量の20～70%の量を投与  
第三摂生が1日維持量の100%を投与

これに対して、甲第2号証（2f）の投与プロトコールは以下のとおりである。

1週間目	6.25mg	1日2回
2週間目	6.25mg	1日3回
3週間目	12.5mg	1日2回
4週間目	12.5mg	1日3回
5週間目	25mg	1日2回

（以後3ヵ月間同量）

両者を比較すると、ともに初日の1日投与量が12.5mg（維持量を50mg/日とした場合の25%に相当）であることを含み、また最終維持量が50mg/日であることも含んでいて、さらにその間に漸増投与する点では差異がないものであって、ただ、具体的な漸増スキームが異なるものである。

しかしながら、このように投与開始時は少量から始めて漸増する方法は、

前記「5-4-1. 本件特許の優先権主張日における技術常識について」において認定したようにβ遮断薬としては技術常識となっていた手法である。

(甲第7, 8及び10号証(7a), (8c)及び(10c)～(10d))参照)

してみると, 本件発明10の漸増スキームは, β遮断薬の投与方法に関する技術常識に基づくものであって, 甲第2号証記載の初日投与量及び最終維持量の点で差異がないものであるから, 当業者ならば甲第2号証の記載を参考にして, 適宜なし得る程度のものであって, 格別の創意工夫を要するものではない。

#### 5-4-7-3. 小括

したがって, 本件発明10は, 甲第2号証の記載及び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, 特許法第29条第2項の規定に該当するので, 同条の規定に違反してなされたものである。

#### 6. むすび

以上のとおり, 本件発明1～4は甲第2号証に記載された発明であり, また, 本件発明1～10は同号証記載の発明及び本件優先日における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, 何れの発明も特許法第29条の規定に違反して特許されたものであるから, 本件特許は同法第123条第1項第2号に該当するので, 無効とされるべきものである。

審判に関する費用については, 特許法169条2項の規定で準用する民事訴訟法61条の規定により, 被請求人が負担すべきものとする。

よって, 結論のとおり審決する。

以上

平成21年 3月 4日

審判長 特許庁審判官 星野 紹英  
特許庁審判官 谷口 博  
特許庁審判官 塚中 哲雄

(行政事件訴訟法第46条に基づく教示)

この審決に対する訴えは, この審決の謄本の送達があった日から30日(附加期間がある場合は, その日数を附加します。)以内に, この審決に係る相手方当事者を被告として, 提起することができます。

---

[審決分類] P 1 1 1 3. 1 1 3 - Z A (A 6 1 K)  
1 2 1  
1 4  
5 3 1  
8 3 2

---

審判長	特許庁審判官	星野 紹英	8217
	特許庁審判官	塚中 哲雄	7731
	特許庁審判官	谷口 博	7432