

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 ASOBIL 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6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 辻居 幸一

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3-3-1 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁護士 奥村 直樹

東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル6階 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 高石 秀樹

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「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された平成21年3月4日付け審決に対し、知的財産高等裁判所において審決取消の決定（平成21年（行ケ）第10101号 平成21年6月8日決定）があったので、さらに審理のうえ、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

(1) 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。

(2) 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へエフ ホフマンーラ 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手続を引き継いでいるものである。

(3) 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。

(4) 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、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。

(5) 平成21年3月4日、「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。」との審決がなされた。

(6) この審決に対して、被請求人は、同年4月13日に知的財産高等裁判所に審決取消の訴えを提起(平成21年(行ケ)第10101号)するとともに、同年5月12日に訂正審判を請求(訂正2009-390065)したため、知的財産高等裁判所は、平成21年6月8日付けで特許法第181条第2項に基づく審決取消の決定をし、事件を特許庁に差し戻した。

(7) 事件の差し戻し後、特許法第134条の3第2項の規定に基づいて、訂正を請求するための期間を指定したところ、その期間内の平成21年6月23日に、被請求人から、上記訂正審判の請求書に添付された訂正明細書を援用した訂正請求がなされ、これに対して、無効審判請求人から、同年8月4日付けで弁駁書が提出され、その後、被請求人から、平成22年2月26日付けで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a)

特許請求の範囲の請求項1の「哺乳類」を「利尿薬、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ンド療法を受けている哺乳類」と訂正する。

(訂正事項b)

特許請求の範囲の請求項1の「うっ血性心不全」を、「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全」と訂正する。

(訂正事項c)

c. 特許請求の範囲の請求項1の「死亡率を減少させる」を、「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、

また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」と訂正する。

(訂正事項 d)

d. 特許請求の範囲の請求項 1 の「薬剤」を、「薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」と訂正する。

(訂正事項 e)

e. 特許請求の範囲の請求項 8 の「哺乳類」を「利尿薬、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。

(訂正事項 f)

f. 特許請求の範囲の請求項 8 の「うっ血性心不全」を、「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全」と訂正する。

(訂正事項 g)

g. 特許請求の範囲の請求項 8 の「死亡率を減少させる」を、「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」と訂正する。

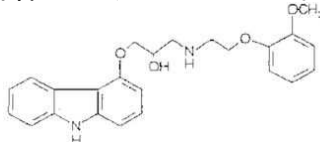
(訂正事項 h)

h. 特許請求の範囲の請求項 8 の「薬剤」を、「薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」と訂正する。

すなわち、上記訂正事項 a～dにより、請求項 1 は以下のように訂正されることとなる。

<訂正前の請求項 1 >

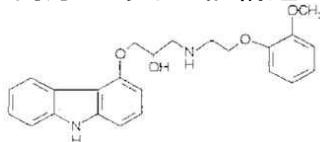
「【請求項 1】哺乳類におけるうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせたβ-アドレナリン受容体アンタゴニストとα1-アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：



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。」

<訂正後の請求項 1 >

「【請求項 1】利尿薬、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虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与され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。」

また、上記訂正事項 e～hにより、請求項 8 は以下のように訂正されることとなる。

<訂正前の請求項 8 >

「【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。」

<訂正後の請求項 8 >

「【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虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。」

なお、上記訂正事項 a～h 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 を引用しており、また、請求項 9 も請求項 8 を引用しているため、これら各請求項も請求項 1 又は請求項 8 と同様な訂正がなされているものである。

(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 a は訂正前の請求項 1 の「哺乳類」を、また訂正事項 e 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 a 及び e 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（特許掲載公報第 7 頁第 32～33 行）ので、上記訂正事項 a 及び b 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。

また、訂正事項 b は訂正前の請求項 1 の「うっ血性心不全」を、訂正事項 f は訂正前の請求項 8 の「うっ血性心不全」を、ともに「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全」と訂正するものであり、うっ血性心不全は虚血性と非虚血性の二種類からなるものであるから、このような訂正により実質的な意味が変わるものではなく、明瞭でない記載の釈明に相当するといえるものであり、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って、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といえるものである。

なお、訂正事項 b 及び f について、被請求人は特許請求の範囲の減縮を目的とする旨主張しているが、当審で検討した結果、上記のように解釈すべきと判断した。

次に、訂正事項 c は訂正前の請求項 1 の「死亡率を減少させる」を、訂正事項 g は訂正前の請求項 8 の「死亡率を減少させる」を、ともに「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる」と訂正するものであり、このうちの前半部分に係る「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ」とする訂正は、上記したとおりうっ血性心不全は虚血性と非虚血性の両者からなるものであるから実質的にその意味を変更するものではないし、また、訂正事項 c のうちの後半部分に係る「また死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる」とする訂正は、うっ血性心不全の重症度はクラス I ~ IV の四段階に分類されるものであるから、そのうちの II ~ IV の三段階に限定することになるので、結局、訂正事項 c 及び g のそれぞれの全体としては、ともに特許請求の範囲の減縮を目的とするものに該当する。

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、重症度 II ~ IV の患者を対象としている（特許掲載公報第 7 頁第 7 行及び第 8 頁の表 1）ことから、上記訂正事項 c 及び g 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って、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。

さらに、訂正事項 d は訂正前の請求項 1 の「薬剤」を、訂正事項 h は訂正前の請求項 8 の「薬剤」を、ともに「薬剤であって、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される薬剤」と訂正するものである。

かかる訂正は、薬剤の投与期間について訂正前は限定がなかった記載を、訂正後は「低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与される」と限定するものであるから、訂正事項 d 及び h 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、「各実験の維持期間は 6 ~ 12 ヶ月に及び、」と記載されている（特許掲載公報第 8 頁第 6 行）ので、上記訂正事項 a 及び b 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。

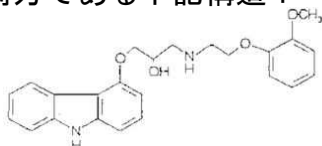
(3) 小括

以上のとおりであるから、上記訂正事項 a ~ h 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虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラス II から IV の症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて 6 ヶ月以上投与され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 α 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。

【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虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与され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
- 甲第13号証：医学統計Q & A, 昭和62年10月30日発行
- 甲第14号証：臨床試験の統計解析に関するガイドライン,
厚生省薬務局新医薬品課長, 平成4年3月4日
- 甲第15号証：臨床試験2003 薬事日報社

（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) 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。

(4) 本件発明は、「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させる」点及び「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」点で新規性を有する。

(5) 本件発明は、「低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」との特定により甲第2号証記載の発明と異なるものとなり、この相違点は、実質的な意味においても相違点となるものである。

(6) 血行動態パラメーター等が改善傾向を示しているに過ぎない、甲第2号証の試験結果から、心不全に対し従来禁忌とされ、その有用性が臨床現場において全く確立されておらず死亡率を悪化させるのか又は改善させるのかについて全く未知であったβ遮断薬であるカルベジロールを、低用量カルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与するとは考えられるものではない。

(7) 本件特許における「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」とのカルベジロールの用途は、甲第2号証に記載される「血行動態パラメーター等の改善」というカルベジロールの用途とは明確に相違するものである。

(8) 本件特許の優先日前には、心不全患者へのβ遮断薬使用経験のある医師のもとでのみ、細心の注意を払って用いられるべきものであったから、血行動態パラメーター等が改善傾向を示しているに過ぎない甲第2号証の試験における結果から、死亡率を悪化させるのか又は改善させるのかについて全く未知であったβ遮断薬であるカルベジロールを4ヶ月を超えた期間投与するとは到底考えられるものではない。

(9) 本件明細書の試験結果により、カルベジロールの属するβ遮断薬がクラスIIの薬剤として位置づけられるようになったものであり、β遮断薬の心不全治療薬としての用途が広がったことになる。このことは、本件特許明細書の試験から得られた知見が、当業者の予測を超える用途であったことを示すものである。

(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
- 乙第18号証：Medical Products in the Treatment of Cardiac
Failure, p. 263- 275, Nov. 1995
(1995年6月発行)
- 乙第19号証：Clinical Practice Guideline (Number 11),
Heart Failure:Evaluation and Care of Patients
With Left-Ventricular Systolic Dysfunction,
"6 Pharmacological Management",
p. 49-66, June 1994 (1994年6月発行)
- 乙第20号証：ACC/AHA Task Force Report, Guidelines for the
Evaluation and Management of Heart Failure,
"Report of the American College of Cardiology/
American Heart Association Task Force on
Practice Guidelines (Committee on Evaluation
and Management of Heart Failure),
p. 2764-2782, Nov. 1995
(1995年11月1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めら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」方法、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ことができない。

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」方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ことができない。

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以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を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ない。…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」もの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ヶ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か月である。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か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か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ヵ月	Practolol	Brit.Heart J. 37:1022(1975)
② Swedberg	28	2~26ヵ月	Metoprolol (50~200mg/日)	Brit.Heart J. 44:117(1980)
③ Swedberg	15	1~4ヵ月 (βブロッカー中止)	Metoprolol Alprenolol Practolol Propranolol	Brit.Heart J. 37:134(1980)
④ Waagstein	23	平均19ヵ月	Metoprolol (25~100mg/日)	JACC 5:441(1985)
アメリカ ⑤ Weber	2	数ヵ月	Propranolol (40~80mg/日)	Am.Heart J. 104:877(1982)
⑥ Fowler	15	平均14ヵ月	Metoprolol Propranolol 平均80mg/日	JACC 3:544(1984)
⑦ Erzelmeyer	32	12ヵ月	Metoprolol (6.25~100mg/日)	Circulation 72:536(1985)
⑧ Gilbert	16	3ヵ月	Bucindolol (200mg/日)	Circulation 76:1V-358(1987)
その他 ⑨ The German and Austrian xamoterol study group	220	3ヵ月	Xamoterol (200mg/日)	Lancet 1:489(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 1:490(1981)
③ Taylor	8	単回投与	Oxprenolol 20mg	Lancet 11:835(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) 1:1031(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 74:1380(1986)
⑧ Shanes	30	単回投与	Pindolol(01.~0.4mg iv) Propranolol(1~4mg iv)	Am.Heart J. 116:1268(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)に耐えうることが多い。」

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、「β遮断薬の効果の発現には数ヵ月以上要すること」、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-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) 「 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こと」。

(ウー2) 「 β 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±7から30±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 β 遮断薬である。」

(2e) (甲第2号証1679頁左欄第18~24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。全ての患者が症候不全(New York Heart Association機能クラスII又はIII)であり、…」

(2f) (甲第2号証1679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、アンギ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。」

(2g) (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(2c)の記載に加えて、(2a)、(2e)及び(2f)の記載を補って解釈すると「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であって、New York Heart Association機能クラスII又はIIIの患者に対して、カルベジロールを用量漸増段階の終了後少なくとも3カ月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。」が記載されているといえることができる。

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。」というものは、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使用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 β 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(2d)。そして、甲第2号証が対象としている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患者であるが、このような患者は非虚血性に分類されるものである。

してみると、甲第2号証の記載事項は、本件発明1の用語を用いて言い換えると、以下ようになる。

「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、非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラスII又はIIIの患者を治療する薬剤として、カルベジロールを用量漸増段階の終了後少なくとも3カ月間投与すること。」

そこで、本件発明1と甲第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、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 $\alpha 1$ -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、以下の点で相違している。

[相違点] 本件発明1は「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」としているのに対して、甲第2号証記載の発明は「非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラスII又はIIIの症状の患者を治療するための薬剤であって、用量漸増段階の終了後少なくとも3カ月間投与される薬剤」である点。

以下、この相違点について検討する。

まず、本件発明1における「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」なる特定事項および「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」なる特定事項に関して、これら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 β -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、 β -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 β -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。更に、この結果はCHFの全分類および両方の病因（虚血性と非虚血性）にまたがって認められる。」（特許掲載公報第4頁第41行～第5頁第4行）

このような記載から、本件発明1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 β -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、並びに、その結果は重症度クラスの全分類また虚血性と非虚血性という両方の病因において同様であったこと、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1において「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」および「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」とはしているものの、両病因の患者又は各重症度の患者に対して「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 β 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1における「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」および「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」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維持期間が6～12ヶ月であるのに対して、甲第2号証記載の実験では「用量漸増段階の終了後少なくとも3カ月間」と異なるものである。

そうすると、本件発明1において、「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」および「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」と特定されていることによる、具体的な限定要件として考慮され得るものとしては、本件発明1において別途明記されている「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」としている点のみである。

なお、もっとも、この要件についても、上記したように、本件明細書の記載では、投与プロトコールとしては基本的には従来どおりに投与する実験を、投与期間を6～12ヶ月と設定して行って、そのデータを分析したところ、死亡率の減少について有意差が認められたというものであるから、このような本件明細書の記載からでは、必ず6ヶ月以上でなければ死亡率の減少効果を奏し得ないことが示されているとすることも、また、それより短い場合には治療効果のみしか奏し得ないことが示されているともすることができないので、本件発明1における「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上」という投与期間が、死亡率を減少させるために必要な臨界的意義をもつ要件であるとするすることができないものであり、この点については、後でまた言及する。

次に、本件発明1において、「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全」及び「クラスIIからIVの症状において」と病因及び重症度が特定されていることによる実質上の意味について検討する。

本件発明1において、「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ」としており、このような文言のみから解釈すると、例えば、虚血性のうっ血性心不全患者に対して投与した場合と、非虚血性のうっ血性心不全患者に投与した場合とで、同様な薬効を示す薬剤のみが本件発明1に含まれるものであって、異なる薬効を示す薬剤は本件発明1に含まれないことを意味するものと解することは一応可能ではあり、また、仮に、「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上」という要件が、「同等に実質的に減少させ」るために必要な要件であると解することも可能ではある。

しかしながら、本件明細書には、そのような明記がなされていないとともに、明細書記載の実験では、「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上」という要件が、死亡率の減少のために必要な臨界的意義をもつものであることが示されているとすることができないことは上記したとおりであり、ましてや、死亡率を虚血性のうっ血性心不全と非虚血性のうっ血性心不全において「同等に実質的に減少させ」るために必要な要件であることが示されているものとするともできないから、本件明細書の記載を参酌すると、上記のような文言のみからの解釈は採用し得ないものである。

そうすると、本件発明1において「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ」としていることについての実質上の意味としては、薬剤を、虚血性のうっ血性心不全患者に対して投与しても、また、非虚血性のうっ血性心不全患者に対して投与しても、同様に死亡率の実質的な減少させるものであること、すなわち、本件発明1の態様としては、薬剤を虚血性のうっ血性心不全患者に投与する場合も、また、非虚血性のうっ血性心不全患者に投与する場合も、ともに一態様として含まれるものであって、その場合にもともに死亡率を減少されるものであることを意味しているものと解釈すべきである。

また、本件発明1において「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させ」とされていることについても、同様に、重症度がクラスIIの患者、クラスIIIの患者及びクラスIVの患者の、何れの患者に投与する場合も、本件発明1の態様として含まれることを意味するものと解釈される。

してみると、甲第2号証記載の発明では、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という非虚血性のうっ血性心不全患者を対象としているものではあるが、そのような患者に対する薬剤の投与も、本件発明1の一態様として含まれるのであるから、本件発明1において「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全」と病因と特定していることによって、本件発明1と甲第2号証記載の発明とが実質的に差異があるものとすることができないし、また、重症度に関しても、甲第2号証記載の発明は、クラスII又はIIIである患者を対象として試験を行ったものであるから、これについても本件発明1の態様として含まれるといえるものであるから、本件発明1において、「クラスIIからIVの症状において」と重症度が特定されていることによっても、本件発明1と甲第2号証記載の発明とが実質的に相違するものとすることができない。

以上のことから、「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる」及び「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」と特定されている本件発明1と、「うっ血性心不全の治療のための薬剤」に関する甲第2号証記載の発明とを、「薬剤」及び「適用の態様」の観点から見た実質的な相違点としては、本件発明1が「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」としているのに対して、甲第2号証記載の発明が「用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月投与される」としている点のみということになる。

ここで改めて、本件発明1と甲第2号証記載の発明との相違点を、実質的な相違点に絞って、記載すると以下のようなになる。

[実質的な相違点] 本件発明1では「うっ血性心不全の死亡率を減少させ

る薬剤であって、低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」であるのに対して、甲第2号証記載の発明では「うっ血性心不全の治療のための薬剤であって、用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月間投与される薬剤」である点。

このように、本件発明1と甲第2号証記載の発明とは、実質的にも相違点を有するものであるから、本件特許発明1は、甲第2号証記載の発明であるとはできず、特許法第29条第1項第3号に該当するものとはできない。

そこで、以下上記実質的な相違点について進歩性に関する検討を行う。

まず、甲第2号証において、「うっ血性心不全の治療のため」に投与されているカルベジロールを、死亡率の減少のために投与されることが、当業者にとって容易であった否かについて検討する。

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 $30 \pm 12\%$, $p < 0.0001$ ）…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、 β 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いえることができる。

なお、

(a) β 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) β 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く、その有用性が臨床現場において全く確立されていなかった、

としても、前記「5-4-1. (ウ) うっ血性心不全治療における β 遮断薬の使用及びその投与期間について」で認定した β 遮断薬に関する、

(i) 「 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。」（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 β 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上、仮に、治療薬として公に承認され流通・販売されるためには有用性が確立していることが必要であるとしても、その前段階として、ある薬剤が特定の治療用途に使用することについて十分な動機づけとなる各種のデータが提供されている段階があると解され、そのような段階でも、ある薬剤が特定の治療用途に有用であろうとする技術思想が想起されるには十分であると解されるから、発明の容易想到性を論ずるためには、必ず有用性が確立していることが必要であるとする

ことができないので、上記（a）及び（b）を根拠として、当業者がβ遮断薬を「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。

次に、投与期間について検討する。

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」の「(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」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β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（8c）、さらに、既に年単位の投与もおこなれており（10c）、しかも、そのような年単位の投与により、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ものの、生命予後が改善したという報告も存在していた（10b）というものであるから、このような技術常識を踏まえた当業者ならば、β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」に触れた場合、そこに記載されている具体的な投与期間が用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月間であったとしても、より確実な効果の発現を期待し、さらには生命予後の改善をも期待して、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、甲第2号証記載の3ヵ月を超える、例えば6ヶ月以上という、既に投与の報告例がある年単位に近い期間の投与についてもなし得るものということができる。

なお、上記したように、本件明細書の記載からでは、必ず6ヶ月以上でなければ死亡率の減少効果を奏し得ないことが示されているとすることも、また、それより短い場合には治療効果のみしか奏し得ないことが示されているともすることができないので、本件発明1において「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」とされていることについては、このような投与期間が、死亡率の減少という効果を奏するために不可欠な臨界的意義をもつ要件であるとするところできないものであり、また、それゆえ本件発明1が「死亡率の減少のため」には、「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」という新たな投与形態が不可欠であることを見出したという性質のものではないことは明らかであるから、「死亡率の減少のため」に、低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」ことが当業者にとって容易であったか否かを検討する必要はないものであるが、仮に、そのような観点から検討したとしても、上記したように、既に年単位の投与も行われており（10c）、しかも、そのような年単位の投与により、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ものの、生命予後が改善したという報告も存在していた（10b）というものであるから、投与期間として「用量漸増段階の終了後6ヶ月以上」という年単位の期間も含む投与期間を採用することにより、生命予後の改善に関してある程度の期待が伴うものであったということが出来るから、「死亡率の低減のため」に、「低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される」という投与形態を採用することについても、当業者が容易に想到し得たということが出来るものである。

以上、要するに、本件優先日における技術常識を踏まえると、甲第2号証に記載されていた「非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラスII又はIIIの症状の患者を治療するための薬剤として、用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月間投与されていたカルベジロール」を、「死亡率を減少させる薬剤として使用し、これを低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与すること」は、当業者が容易になし得たものといえるから、本件発明1は、甲第2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る。

（3）効果について

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影響を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。

なお、被請求人は「死亡率を、両方の病因（虚血性と非虚血性）にまたがって同等に実質的に減少させ、かつCHFの全分類（クラスIIからIVの全ての分類）にまたがって同様に実質的に著しく減少させるという極めて顕著な効果を実現したもの」と主張しているが、上記したように、本件発明1における「死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ」という記載は、虚血性のうっ血性心不全患者に対して薬剤を投与する場合も、また非虚血性のうっ血性心不全患者に対して薬剤を投与する場合も、両者とも本件発明1の一態様として含まれ、それぞれの態様についてともに死亡率を減少させることを意味するものと解釈されるので、このうちの非虚血性のうっ血性心不全患者に対する効果について、甲第2号証及び技術常識から当業者が予測しうるとされる以上、虚血性のうっ血性心不全患者に対する効果がどのようなものであったとしても、本件発明1が全体として格別予想外の効果が奏されるものとする事はできないものである。

このことは、本件発明1において、「死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる」と重症度に関して同様な記載がなされていることについても同様である。

（4）被請求人のその他の主張について

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1の進歩性が肯定されるべき旨主張してしているので、まずこの点について検討する。

（a）甲第9及び10号証には β 受容体のアップレギュレーションを起こさせる β 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。

（b）甲第10号証の記載からでは、 β 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、 β 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。

（c）甲第9及び11号証の記載はいずれも、心不全患者の生存率について、ある特定の値の駆出率を境にして患者を層別して解析した結果、その特定の値を超える患者群の生存率が、その特定の値を下回る患者群に対して有意に高かったことを示しているにすぎないものである。すなわち、うっ血性心不全の患者に駆出率を上げる作用のある薬剤を投与して駆出率を上げることができれば死亡率の減少をもたらすことができることを示すものではない。

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。

（a）については、たとえ、カルベジロールが β 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 β 遮断薬とは相違するものであったとしても、 β 遮断薬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、「 β 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 β 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 β 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、（b）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、 β 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、(c)については、ある特定の値の駆出率を境にして、その特定の値を超える患者群と、その特定の値を下回る患者群とに分けて解析する手法は、単なる統計上の処理手法に過ぎないものと解せられ、このこと自体を以て駆出率が生存率に影響を与えるものとするを否定する根拠とはなり得ないものといえることに加えて、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」とも記載されている(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、本件優先日と同年に発行された乙第18号証にも、「血行動態に関するいくつかのパラメーター(駆出率、…)は予後に対する優れた予測因子ではあるが、…」(267頁第33～34行)といった駆出率が生存率を予測するものであることが記載されているので、(c)に関する被請求人の論旨は採用することができない。

次に、被請求人は、平成22年2月26日付け上申書において、乙第18～20号証を引用して、以下のように主張している。

(d) 乙第18号証には、例えば、「血行動態に関するいくつかのパラメーター(駆出率、心係数、楔入圧など)は予後を十分に予測させるものではあるが、その他の血行動態変数と予後の相関は低いか、または確立されていない。」(267頁33行～35行)などと記載されていて、血行動態等の改善と死亡率の減少とが相関せず、互いに代替できるものではないことが示されているから、本件発明1における用途は、甲第2号証に記載される「血行動態パラメーター等の改善」というカルベジロールの用途とは明確に相違するものである。

(e) 本件優先日前に発行された乙第19号証には、「心不全患者へのβ遮断薬使用経験のある医師のもとでのみ、細心の注意を払って用いられるべきものであった」旨記載されているから、血行動態パラメーター等が改善傾向を示しているに過ぎない甲第2号証の試験における結果から、死亡率を悪化させるのか又は改善させるのかについて全く未知であったβ遮断薬であるカルベジロールを4ヶ月を超えた期間投与するとは到底考えられるものではない。

(f) 乙第20号証の記載を参考にすれば、本件明細書の試験結果により、カルベジロールの属するβ遮断薬がクラスIIの薬剤として位置づけられるようになったものであって、β遮断薬の心不全治療薬としての用途が広がったことになる。このことは、本件特許明細書の試験から得られた知見が、当業者の予測を超える用途であったことを示すものである。

これらの各主張によっても、同様に本件発明1の進歩性を肯定する根拠とはなり得ないものであるので、以下説示する。

(d)については、上記検討においても、甲第2号証記載における「うっ血性心不全の治療」は、本件発明1における「うっ血性心不全の死亡率の改善」とは異なるものであることを前提として、甲第2号証における治療用途に用いられているカルベジロールを死亡率の改善に使用することが容易であるとしているのであるし、また、乙第18号証に「血行動態に関するいくつかのパラメーター(駆出率、心係数、楔入圧など)は予後を十分に予測させるものではあるが、その他の血行動態変数と予後の相関は低いか、または確立されていない。」と記載されていることに関しては、上記検討において「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、β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、…」として、血行動態パラメーターと生命予後の

関連が必ずしも確立したものであることを前提としているものでないことに加えて、甲第2号証記載の治療用途に使用されていたカルベジロールを死亡率の改善に使用することを容易とした根拠として、乙第18号証でも「予後を十分に予測させる」としている駆出率を含む指標についてこれを改善した旨の記載が甲第2号証にあること(2b)を挙げているのであるから、乙第18号証の記載を根拠とする被請求人の主張により、進歩性を否定した上記認定を覆すことはできない。

(e)については、上記検討の前提となる本件優先日における技術常識として、「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、(ウ-1)「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、…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」を挙げた上で、しかも、上記検討において「…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、…」としてしているのであるから、これらはまさしく乙第19号証に記載の「心不全患者へのβ遮断薬使用経験のある医師のもとでのみ、細心の注意を払って用いられるべきものであった」という事項を前提として検討したことには他ならないことになるので、(f)についても、上記認定を否定する根拠とはならないものである。

(f)については、上記(f)において引用した「5-4-1.」の記載から、そもそも、本件優先日において、必ずしも確立されたものではなくとも、β遮断薬は、当業者には一定の条件の下使用した場合には治療薬として効果があることが認識されていたといえるのであるから、乙第20号証の記載を引用して「本件明細書の試験結果により、カルベジロールの属するβ遮断薬がクラスIIの薬剤として位置づけられるようになったものである」とする被請求人の主張は、そのような一定の条件の下使用されていたβ遮断薬が、その後治療薬として確立したことを示すものに過ぎず、そのことを以て本件発明1が格別予想外の効果を奏したものとすることができないことは明らかである。

また、被請求人は、本件発明1は選択発明として認められるべき旨主張しているが、上記したように、発明特定事項としても当業者が容易になし得たものとされる上、効果についても当業者が予測し得る範囲のものであるから、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。

5-4-2-3. 小括

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。

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ールは、
「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ヶ月間投与された。」(2f)とされていることから、以下のように整理される。

[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ヶ月間同量)

(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れ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て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…」と記載されていて、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いて、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 号証記載の発明及び本件優先日における技術常識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 5～7 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いて、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虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のカルベジロールのチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与され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、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であって、New York Heart Association機能クラスII又はIIIの患者に対して、カルベジロールを用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月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、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1は「虚血性および非虚血性のうっ血性心不全に起因する死亡率を虚血性および非虚血性のうっ血性心不全において同等に実質的に減少させ、また死亡率をクラスIIからIVの症状において同様に実質的に減少させる薬剤であって、低用量のチャレンジ期間を置いて6ヶ月以上投与される薬剤」としているのに対して、甲第2号証記載の発明は「非虚血性のうっ血性心不全患者であって、クラスII又はIIIの症状の患者を治療するための薬剤であって、用量漸増段階の終了後少なくとも3ヵ月間投与される薬剤」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、甲第2号証記載の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、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ヶ月間同量)

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（2 f）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 ヶ月間同量）

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（7 a），（8 c）及び（10 c）～

（10 d））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 1～10 は，甲第 2 号証に記載の発明及び本件特許の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 22 年 3 月 29 日

審判長	特許庁審判官	星野 紹英
	特許庁審判官	弘實 謙二
	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 2 1 - Z A (A 6 1 K)
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	弘實 謙二	7433