

審決

不服2012- 9689

ドイツ 81675 ミュンヘン アインシュタインstraße 98
請求人 ピーエーティー ゲーエムベーハー

大阪府大阪市北区豊崎3-19-3 ピアスタワー14階
代理人弁理士 井関 勝守

大阪府大阪市北区東天満2-9-4 千代田ビル東館6F CP asia 特許
事務所
代理人弁理士 田中 米藏

特願2000-563262「粘膜保護用医薬としてのホスファチジルコリン」拒絶査定不服審判事件〔平成12年 2月17日国際公開、W000/07577、平成14年 7月23日国内公表、特表2002-522381〕について、次のとおり審決する。

結 論

本件審判の請求は、成り立たない。

理 由

第1 手続の経緯

本願は、1999年8月6日（パリ条約による優先権主張 1998年8月6日（DE）ドイツ、1998年12月15日（DE）ドイツ）を国際出願日とする出願であって、平成21年12月2日付けの拒絶理由通知に対して、平成22年5月25日に意見書、手続補正書が提出され、同年9月7日付けの最後の拒絶理由通知に対して、平成23年3月8日に意見書、手続補正書が提出されたが、平成24年1月16日付けで補正却下の決定がなされるとともに同日付けで拒絶査定がなされた。これに対して同年5月24日に拒絶査定不服審判の請求がなされるとともに手続補正がなされ、同年10月15日付けで手続補正書（方式）が提出され、同年10月16日付けで手続補正書が提出され、平成25年9月20日付けの審尋に対し、同年12月24日に回答書が提出されたものである。

第2 平成24年5月24日付けの手続補正についての補正却下の決定

〔補正の却下の決定の結論〕

平成24年5月24日付けの手続補正（以下、「本件補正」という。）を却下する。

〔理由〕

1 補正後の本願発明

本件補正は、拒絶査定の対象である平成22年5月25日付け手続補正書により補正された特許請求の範囲の請求項1～8、すなわち

「【請求項1】

疾患治療のための有効濃度で、pHに依存する遅延放出形態でのホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用医薬。

【請求項2】

結腸の疾患または結腸炎の治療のための、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

下部の回腸および結腸において活性物質の pH に依存する遅延放出を伴う経口で適用するための、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

pH に依存する遅延放出製剤が、胃酸に耐性のカバーシールドおよび／または担体マトリックスを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 5】

胃酸に耐性のカバーシールドが、アクリルポリマーを含む、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

潰瘍性大腸炎、回腸嚢炎、他の炎症性腸疾患（クローン病、分流大腸炎、感染性腸炎／大腸炎、放射線照射、抗生物質、化学療法剤、医薬品または化学薬品による炎症）を治療するため、または、結腸癌の治療または予防のための、下部の回腸または結腸において pH に依存して遅延して活性物質を放出する経口または直腸適用形態の医薬の製造のためのホスファチジルコリンの使用。

【請求項 7】

医薬が直腸適用形態であって、直腸または回腸嚢での炎症の局所治療のためである、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

医薬が経口適用形態であって、最終製剤の活性物質の含量が 1 ～ 500 mg である、請求項 6 に記載の使用。」

を、

「【請求項 1】

治療濃度で、ホスファチジルコリンを活性物質として含む、潰瘍性大腸炎、回腸嚢炎、結腸疾患または結腸炎（クローン病、分流大腸炎、感染性腸炎／大腸炎、放射線照射、抗生物質、化学療法剤または化学薬品による炎症）の治療用、または、結腸癌の治療または予防用の医薬であり、

直腸または回腸嚢での炎症の局所治療用の直腸適用形態、または、下部の回腸および結腸において活性物質の遅延放出を伴う経口適用形態である、医薬。

【請求項 2】

前記治療濃度は、少なくとも 500 mg である、請求項 1 に記載の医薬。」

に補正するものである。

2 補正の適否

(1) 請求項 1

請求人は、「補正後の請求項 1 は、補正前の請求項 1 ～ 7 に記載された主要な構成要素を結合させてなるものである。」としている。

「医薬」の発明である補正前の請求項 1 ～ 5 のうち、補正前の請求項 1 は、「疾患治療のための有効濃度で、pH に依存する遅延放出形態でのホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用医薬。」であり、補正前の請求項 2 ～ 5 はいずれも、これに直接または間接的に従属している。一方、補正前の請求項 6 ～ 8 は方法の発明であって、補正前の請求項 6 には、「・・・下部の回腸または結腸において pH に依存して遅延して活性物質を放出する経口または直腸適用形態の医薬の製造のためのホスファチジルコリンの使用。」とあり、補正前の請求項 7 及び 8 はいずれも、これに従属している。

これに対し、補正後の請求項 1 では、「医薬」の「形態」は、「直腸または回腸嚢での炎症の局所治療用の直腸適用形態」、または、「下部の回腸および結腸において活性物質の遅延放出を伴う経口適用形態」のいずれかであるところ、「直腸適用形態」は、「pH に依存する遅延放出形態である」という、補正前の請求項 1 の発明特定事項が削除されているし、「経口適用形

態」の場合には、「pHに依存する」という、補正前の請求項1の発明特定事項が削除されている。

したがって、補正後の請求項1は、医薬に係る発明における「ホスファチジルコリン」の「形態」に関し、「pHに依存する遅延放出形態」でない形態を含むものとなっており、特許請求の範囲を拡張しているから、特許請求の範囲の減縮を目的とするものに該当しない。

また、上記の請求項1の補正は、誤記の訂正、明瞭でない記載の釈明を目的とするものでもない。

したがって、本件補正は、平成14年法律第24号改正附則第2条第1項によりなお従前の例によるとされる同法による改正前の特許法第17条の2第4項の規定に違反するので、同法第159条第1項において読み替えて準用する同法第53条第1項の規定により却下すべきものである。

(2) 請求項2

補正後の請求項2は、「前記治療濃度は、少なくとも500mgである、請求項1に記載の医薬。」であり、補正後の請求項1を引用しない独立請求項の形式で書き下すと以下のように記載できる。

「少なくとも500mgである治療濃度で、ホスファチジルコリンを活性物質として含む、潰瘍性大腸炎、回腸囊炎、結腸疾患または結腸炎（クローン病、分流大腸炎、感染性腸炎／大腸炎、放射線照射、抗生物質、化学療法剤または化学薬品による炎症）の治療用、または、結腸癌の治療または予防用の医薬であり、

直腸または回腸囊での炎症の局所治療用の直腸適用形態、または、下部の回腸および結腸において活性物質の遅延放出を伴う経口適用形態である、医薬。」

ここで、「治療濃度」について、「濃度」としての説明は明細書に記載がなく、「治療上の有効量」について、段落【0012】に「本発明の主題は、結腸で粘膜保護効果を達成するのに十分な治療上の有効量でのホスファチジルコリンを含む医薬である。」と記載されていることから、ホスファチジルコリンの、疾患治療のための有効「量」を意味していると理解され、その理解は、本件国際出願の明細書における「Menge（当審注：独語で量の意味）」との記載とも符合する。

しかしながら、本願明細書を精査しても、「治療濃度」（または「活性物質の含量」）としての、上限のない、「少なくとも500mg」という量が出願当初の本願明細書に記載されているとは認められない。

なお、請求人は、平成24年10月15日付けの補正書（方式）において、「補正後の請求項2は、補正前の請求項8に対応し、製剤の活性物質の量を定義したものであって、例えば、出願当初の明細書における段落【0012】の記載に基づいたものである。」と主張しているため、念のため以下に検討する。

補正前の請求項8は、「医薬が経口適用形態であって、最終製剤の活性物質の含量が1～500mgである、請求項6に記載の使用。」であり、補正前の請求項6を引用しない独立請求項の形式で書き下すと以下のように記載できる。

「最終製剤の活性物質の含量が1～500mgである、潰瘍性大腸炎、回腸囊炎、他の炎症性腸疾患（クローン病、分流大腸炎、感染性腸炎／大腸炎、放射線照射、抗生物質、化学療法剤、医薬品または化学薬品による炎症）を治療するため、または、結腸癌の治療または予防のための、下部の回腸または結腸においてpHに依存して遅延して活性物質を放出する経口適用形態の医薬の製造のためのホスファチジルコリンの使用。」

補正後の請求項2をこれと対比すると、出願人の主張のとおり、「活性物質の含量」が「治療濃度」に相当すると解したとしても、

「1～500mg」が「少なくとも500mg」と変更されており、その範囲が異なることが明らかである。

また、本願明細書の段落【0012】には、以下のとおり記載されている。

「本発明の主題は、結腸で粘膜保護効果を達成するのに十分な治療上の有効量でのホスファチジルコリンを含む医薬である。最終製剤の活性物質の含量は、1～500mgであり、100～300mgが好ましい。経口の適用のために適した剤形は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、ペレット剤、または粒剤 (pellet tablets) である。製剤の形は、さらに、支持体または担体物質などの通常の医薬的添加剤を含むことができる。直腸の適用のために、おもに適した製剤は、浣腸、泡沫剤、軟膏、ゲル剤、ローション剤、および座剤である。これらは活性物質を10mg～10gの量で含み、好ましくは、5gまでである。疾患の重篤度に従って、剤は、1日に1回または数回適用される。」

すなわち、「活性物質の含量」として記載されているのは、「1～500mg」、「100～300mg」、「10mg～10g」、または「5gまで」のみであり、上限のない、「少なくとも500mg」という量の定義が段落【0012】の記載に基づいたものであるとの請求人の主張は採用できない。

したがって、本件補正は、平成14年法律第24号改正附則第3条第1項によりなお従前の例によるとされる同法による改正前の特許法第17条の2第3項の規定に違反するので、同法第159条第1項において読み替えて準用する同法第53条第1項の規定により却下すべきものである。

第3 本願発明について

1 本願発明

平成24年5月24日付けの手續補正は、上記のとおり却下されることになったので、本願の請求項1に係る発明（以下、「本願発明」という。）は、平成22年5月25日付けの手續補正書の特許請求の範囲の請求項1に記載された事項により特定される次のとおりのものである。

「疾患治療のための有効濃度で、pHに依存する遅延放出形態でのホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用医薬。」

2 引用刊行物とその記載事項

(1) 原査定の拒絶の理由に引用された本願の優先日前に頒布された刊行物1 (Digestion, 1992, Vol.53, No.1-2, p.35-44: 原査定の引用文献1) には、以下の事項が記載されている。なお、訳文は当審によるものであり、下線は当審が付したものである。

(刊1-1) 「Effects of phosphatidylcholine and phosphatidylinositol on acetic-acid-induced colitis in the rat. Abstract

The therapeutic effects of exogenous phosphatidylcholine and phosphatidylinositol on acetic acid-induced colitis in rats were evaluated. A uniform colitis developed 4 days after instillation of 4% acetic acid for 15 s in an excluded colonic segment, also resulting in a 6-fold increase in mucosal permeability. Instillation of 12.5 mg phosphatidylcholine once daily from the day after acetic acid instillation and for the following 2 days prevented partially the development of colitis causing partial mucosal restoration. By increasing the phosphatidylcholine dose to 25 and 50 mg, a better

preventive effect was achieved. By starting the phosphatidylcholine instillation immediately after the acetic acid exposure, almost complete prevention of the colitis could be obtained. Similarly, 50 mg phosphatidylinositol in each instillation with the first administration immediately after acetic acid administration resulted in complete prevention of the colitis and a significant decrease in mucosal permeability expressed as a plasma exudation into the colonic lumen. Similar results were obtained when phosphatidylcholine was administered immediately after acetic acid, but the drug then had to be applied twice daily. In contrast, a single application of the same total dose (150 mg) of the two different phospholipids, either 30 min before or immediately after acetic acid administration, could not prevent the development of colitis. It is concluded that both phosphatidylcholine and phosphatidylinositol have a therapeutic effect on the development of acetic acid-induced colitis in the rat.」(35頁の表題および Abstract欄)

(訳文)「ラットにおける酢酸誘導結腸炎に対するホスファチジルコリンとホスファチジルイノシトールの影響

要約

ラットにおける酢酸誘導結腸炎に対する外来性ホスファチジルコリンとホスファチジルイノシトールの治療効果が評価された。一様な結腸炎が、切除された結腸部分で15秒の4%酢酸点滴の4日後に発達し、そして粘膜透過性は6倍増加するという結果となった。12.5mgのホスファチジルコリン点滴が、酢酸点滴の翌日から1日1回行われ、そして続く2日間、部分的な粘膜回復を起こして、部分的に大腸炎の進行を防いだ。ホスファチジルコリン投与量を25と50mgに増やすことによって、より良い防御効果が達成された。酢酸暴露の直後にホスファチジルコリン点滴を始めることにより、結腸炎のほぼ完全な防御が得られた。同様に、50mgのホスファチジルイノシトール点滴の最初の適用を酢酸適用の直後とすると、結腸炎の完全な防御と、結腸内腔に血漿浸出物として表れた粘膜透過性の顕著な減少をもたらした。類似の結果が、ホスファチジルコリンが酢酸の直後に与えられたときに得られたが、その場合、薬は1日に2回適用されなければならなかった。それと対照的に、2つの異なるリン脂質を、同じ総投与量(150mg)で単回適用した場合、酢酸適用の30分前でも直後でも、結腸炎の進行を防ぐことができなかった。ホスファチジルコリンとホスファチジルイノシトール両方がラットにおける酢酸誘導結腸炎の進行に対する治療効果を有すると結論される。」

(刊1-2)「The optimal mode of treatment of colitis including ulcerative colitis remains to be found, although several studies have been performed in order to improve the therapeutic possibilities [1-5]. Phospholipids are the main constituent of surface-active materials and are of potential interest in the treatment of inflammatory bowel diseases. In previous studies we have demonstrated good prevention against peritoneal adhesions by intraperitoneal application of phospholipids [6]. Furthermore, extrinsic surface-active phospholipid and prostaglandin E2 analogues have been applied for gastric cytoprotection [7-9]. Prostaglandin E1 and E2 analogues have been used with good results in colonic mucosal protection in experimental colitis [3,10]. The cytoprotective effect of prostaglandins has been shown to be, at least partly, mediated by a localized increase in phospholipid concentration [8]. However, it remains to be proven whether extrinsic phospholipids alone may act cytoprotectively on colonic mucosa and, consequently, whether phospholipids may enhance the restoration of a colonic mucosal injury in colitis.

In a previous study we have shown that acetic acid in a dosage of 4% for 15 s administered into an excluded segment of the colon induced a uniform colitis as evaluated on the 4th day after acetic acid instillation [11]. Furthermore the induced colitis showed some pathological similarities with human ulcerative colitis [11]. In the present study, we used the same model to evaluate the potential beneficial effects of two defined phospholipids, phosphatidylcholine (PC) and phosphatidylinositol (PI).」(36頁左欄)

(訳文)「いくつかの研究が治療の可能性を改善するために行なわれているが、潰瘍性の結腸炎を含めて結腸炎の治療の最適モデルは、見つけられていない[1-5]。リン脂質は界面活性材料の主な構成要素であって、そして炎症性の腸病の治療において潜在的に興味深い。以前の研究で我々はリン脂質の腹腔内適用によって腹膜の癒着に対して良い防止を示した[6]。さらに、外因性の界面活性リン脂質とプロスタグランジンE2アナログが胃の細胞保護のために適用されてきた[7-9]。プロスタグランジンE1とE2アナログは実験用結腸炎において、結腸粘膜保護に良い結果をもたらして使用されてきた[3, 10]。プロスタグランジンの細胞保護効果は、少なくとも部分的に、リン脂質濃度の限局的な増加を介することが示された[8]。しかしながら、外因性のリン脂質が単独で結腸粘膜上で細胞保護作用を奏する可能性があるかどうか、その結果としてリン脂質が結腸炎における結腸粘膜損傷の回復を強める可能性があるかどうかについては、まだ証明されていない。

以前の研究で、我々は結腸の切除部分の中への15秒間4%の投与量での酢酸適用が、酢酸点滴後の4日目に評価されたとおり、均一な結腸炎を誘発したことを示した[11]。さらに誘発された結腸炎は、人間の潰瘍性の結腸炎といくつかの病理学的類似性を見せた[11]。本研究で、我々は同じモデルを2つの規定のリン脂質である、ホスファチジルコリン(PC)とホスファチジルイノシトール(PI)の潜在的有用性を評価するために用いた。」

(刊1-3)「Experimental Schedule

In all experiments, phospholipids were instilled into the excluded colonic segment in a volume of 5 ml through the upper colostomy aperture (the lower aperture was anchored for 1 min. In the third and fourth experimental series, phospholipids were instilled at a volume of 2.5 ml. The phospholipids were not washed out after instillation.」(36頁右欄下から8行~同欄最下行)

(訳文)「実験スケジュール

全ての試験で、リン脂質は、切除された結腸部分の中に、上方の結腸造瘻口を通して5mlの用量で投与された(下方の口は1分間固定された)。第3と第4の実験では、リン脂質が2.5mlの用量で投与された。リン脂質は注入の後に洗い落とされなかった。」

(刊1-4)「Results

Control Groups

In control colitis rats, the excluded colonic segment showed on the 4th day after acetic acid instillation pathological features of colitis with mild-to-moderate signs of ulceration, inflammatory cell infiltration, crypt abscesses, dilated vessels and edema, and the total morphological score was 14.7 ± 0.6 (fig. 1a). In contrast control healthy rats had only mild edema and sometimes dilated vessels, and the total morphological score was 1.5 ± 0.2 (fig. 1b). Mucosal permeability increased from 0.24 ± 0.05 in control healthy rats to $1.43 \pm 0.17 \mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ dry weight in the control colitis rats ($p < 0.001$; table1).」(37頁右欄下から11行~39頁左欄5行)

(訳文)「結果

コントロールグループ

コントロール結腸炎ラットにおいて、切除された結腸断片は、酢酸適用後4日目に、軽度から中等度の潰瘍の症状、炎症性細胞浸潤、陰か膿瘍、管拡張と浮腫といった、結腸炎の病理学的特徴を示し、そして全体の形態学的スコアは 14.7 ± 0.6 (図1a)であった。それと対照的にコントロール正常ラットは軽い浮腫と時々管拡張を示すのみであり、そして全体の形態学的スコアは 1.5 ± 0.2 であった。粘膜透過性は 0.24 ± 0.05 のコントロール正常ラットからコントロール結腸炎ラットでの $1.43 \pm 0.17 \mu\text{l}/\text{分}/\text{g}$ 乾燥重量まで増加した ($p < 0.001$; 表1)。」

(刊1-5) 「Effects of PC

Effect of Different Doses of PC. PC induced a dose-dependent restoration of the colonic mucosa as evaluated the 4th day after acetic acid administration (table 1). A slight mucosal restoration was seen after treatment with PC at a dose level of 2.5 mg/ml for 3 days starting the day after colitis induction. However, when using this low dose, ulceration and active colitis was still evident and the total morphological score was 10.5 ± 0.6 . At a dose level of 5 mg/ml, the mucosa was better preserved than after 2.5 mg/ml, and the number of healing cyst was lower. At a dose level of 10 mg/ml, a colonic mucosal restoration was evident with a clear reduction of ulceration. However, mucin hyposecretion, abscesses, submucosal edema and infiltration of inflammatory cells were still seen, and the total morphological score was 8.3 ± 0.6 (fig. 1c). The dose-response relationship was highly significant ($r_s = 0.830$, $p < 0.001$; Spearman's rank correlation coefficient).」 (39頁左欄6行~同頁右欄最下行)

(訳文) 「PCの効果

異なる投与量でのPCの効果。酢酸適用の後4日目に評価したように、PCが結腸粘膜の用量依存的修復を誘発した(表1)。わずかな粘膜回復が結腸炎誘導の翌日から開始した3日間の 2.5 mg/ml の投与量のPCでの治療の後に見られた。しかしながら、この低用量を使用するとき、潰瘍と活性化している結腸炎は依然として明白であり、そして全体の形態学的スコアは 10.5 ± 0.6 であった。 5 mg/ml の投与量レベルで、粘膜は 2.5 mg/ml の投与後より良く保存され、治癒嚢胞の数はより低かった。 10 mg/ml の投与量レベルで、結腸粘膜修復は潰瘍の明確な縮小により明白となった。しかしながら、粘液分泌不全、膿瘍、粘膜組織下浮腫と炎症細胞の潜在がまだ見られ、そして全体の形態上のスコアは 8.3 ± 0.6 であった(図1c)。用量反応相関は極めて顕著であった ($r_s = 0.830$, $p < 0.001$; スピアマンのランク相関係数)。」

(刊1-6) 「Effects of PC Administered at Different Time Points.

Instillation of 10mg/ml of PC immediately after acetic acid instillation and for 2 consecutive days improved the results as compared with those which could be seen when the treatment was initiated the day after acetic acid instillation (table 1). In fact, the colonic mucosa showed an almost complete recovery on the 4th day after induction of colitis when PC treatment started immediately after acetic acid instillation (fig. 1d). However, mild inflammatory cell infiltration, cysts, mild edema and vessel dilatation were still seen, and the total morphological score was 4.5 ± 0.4 . Initiating treatment immediately before acetic acid instillation did not improve the results as compared with PC administration starting the day after acetic acid instillation. By using the same dose of PC (10 mg/ml, for 3 days), but dividing the daily dose into two administration times (2.5 ml twice daily) and starting the treatment

immediately after acetic acid instillation, the results were further improved and complete mucosal restoration was achieved as evaluated 4 days after colitis induction with the total morphological score being 3.0 ± 0.4 (fig. 1e). Furthermore, mucosal permeability decreased significantly by this mode of treatment (PC 2.5 ml twice daily for 3 days), though it remained significantly higher than that in the control healthy rats.

The time-dependent response relationship was highly significant ($r_s=0.947$, $p<<0.001$; Spearman's rank correlation coefficient).」

(40頁左欄1行～同頁右欄13行)

(訳文)「異なる時点で適用したPCの効果。酢酸点滴直後と、2日間連続での、 10mg/ml のPCの点滴は、酢酸点滴の翌日に処置が始められた場合に見られる改善と比較して、結果を改善した(表1)。実際、PCによる治療が酢酸点滴直後に始められた場合、結腸粘膜は、結腸炎誘導後4日目にほぼ完全な回復を示した(図1d)。しかしながら、軽度の炎症性細胞浸潤、嚢胞、軽い浮腫と管拡張が依然として見られ、全体の形態学的スコアは 4.5 ± 0.4 であった。酢酸点滴の直前の処置開始は、酢酸点滴の翌日からPC適用を開始した場合と比較して結果を改善しなかった。PCの同じ投与量(10mg/ml , 3日間)を使って、しかし1日量を2回の適用時(2.5mlの1日2度)に分けて、そして酢酸点滴の直後に治療を始めることによって、結果はさらに改善され、結腸炎誘導の4日後に評価された時には、全体の形態学的スコアは 3.0 ± 0.4 であり、完全な粘膜回復が達成された(図1e)。さらに、コントロール正常ラットよりは際立って高いけれども、粘膜透過性係数が、この治療方式(3日間、2.5mlの1日2度のPC)により顕著に減少した。

時間依存の応答相関は極めて顕著であった

($r_s=0.947$, $p<<0.001$; スピアマンのランク相関係数)。」

(刊1-7)「Effect of a Single Dose of PC. A single dose of PC of 150mg (30 mg/ml, 5 ml) administered 30 min before colitis induction did not protect the mucosa from the development of colitis. In fact, 4 days after acetic acid administration, partly healed ulcers, inflammatory cysts and mucin atrophy were seen, and the total morphological score was 11.0 ± 0.6 . Furthermore, the same single dose of PC of 150 mg (30 mg/ml 5 ml) administered immediately after colitis induction had a slightly restorative effect on the mucosa. Despite signs of epithelial regeneration, active inflammation with inflammatory cysts, edema and dilated vessels in the submucosa were still seen.」(40頁右欄14行～41頁左欄7行)

(訳文)「単回投与のPCの効果。結腸炎誘導の30分前に適用された 150mg (30mg/ml , 5ml)の単回投与のPCは、結腸炎の進行から粘膜を保護しなかった。実際、酢酸適用の4日後には、部分的に治癒した潰瘍、炎症嚢胞と粘液質萎縮が見られ、全体の形態学的スコアは 11.0 ± 0.6 であった。

さらにその上、結腸炎誘導直後に適用した、同じ単回投与のPC 150mg (30mg/ml , 5ml)はわずかに粘膜修復効果を示した。上皮の再生のサインにもかかわらず、炎症嚢胞を持った活動性炎症、浮腫と拡張した管が粘膜下組織にまだ見られた。」

(刊1-8)「Fig. 1. Each photo is representative for changes in a colonic mucosa within a group of 6 rats evaluated on the 4th day after operation and acetic acid instillation (except for control normal rats which received normal saline). HE. $\times 25$. a Control colitis rat; ulceration, disappearance of glands with mucous cell depletion, cyst formation, abscesses, moderate

inflammatory cell infiltration, edema and dilatation of vessels in the sub-mucosa are seen.

b Control normal rat; normal mucosa with absence of ulceration and inflammation, substantial mucin production within the glands and slight edema in the submucosa are seen.

c Rat treated with PC of 10 mg/ml once daily for 3 days starting 1 day after colitis induction; mucosa without ulceration, but mucin hyposecretion, abscesses, inflammatory cell infiltration and slight edema in the submucosa are seen.

d Rat treated with PC immediately once daily for 3 days; mucosa without ulceration, few cysts, mild inflammatory cell infiltration and mild edema in the submucosa are seen.

e Rat treated with PC immediately twice daily for 3 days; well-preserved mucosa without ulceration, mild edema and vessel dilatation in the submucosa are seen.」(38頁)

(訳文)「図1. それぞれの写真が手術と酢酸点滴液(生理食塩水を適用した正常対照群のラットを除く)の後4日目に評価された6匹のラットのグループ内で結腸粘膜の変化を代表的にあらわしたものである。ヘマトキシニンエオシン染色25倍。

a コントロール結腸炎ラット; 潰瘍, 粘膜細胞損失を伴う腺の消失, 嚢胞形成, 膿瘍, 軽度の炎症性細胞浸潤, 粘膜下組織に浮腫と管の拡張が見られる。

b コントロール正常ラット; 潰瘍と炎症のない正常な粘膜と, 腺中の十分な粘液生産量と, 粘膜下組織のわずかな浮腫が見られる。

c 結腸炎誘導の1日後に開始した3日間の1日1回10mg/mlのPC処置ラット; 粘膜に潰瘍はなく, しかし, 粘液分泌不全, 膿瘍, 炎症性細胞浸潤と粘膜下組織のわずかな浮腫が見られる。

d 結腸炎誘導直後から3日間1日1回PC処置したラット; 粘膜に潰瘍はなく, 嚢胞もほとんどなく, 軽度の炎症性細胞浸潤と粘膜下組織の軽い浮腫が見られる。

e 結腸炎誘導直後から3日間1日2回PC処置したラット; 潰瘍がなく状態の良い粘膜, 粘膜下組織に軽い浮腫と管の拡張が見られる。」

(刊1-9)「Table 1. The protective effect of PC on acetic acid-induced colitis in the rat

Table 1. The protective effect of PC on acetic acid-induced colitis in the rat

Dose of PC	Administration schedule	Total dose of PC	Result	
			score	permeability
0 mg	normal saline in control normal rats	0 mg	1.5±0.2*	0.24±0.05***
0 mg	normal saline in control colitis rats	0 mg	14.7±0.6	1.43±0.17
2.5 mg/ml, 5 ml once daily for 3 days	start 1 day after acetic acid instillation	37.5 mg	10.5±0.6 ^a	
5 mg/ml, 5 ml once daily for 3 days	start 1 day after acetic acid instillation	75.0 mg	9.3 ± 0.5 ^a	
10 mg/ml, 5 ml once daily for 3 days	start 1 day after acetic acid instillation	150.0 mg	8.3±0.6 ^a	
10 mg/ml, 5 ml once daily for 3 days	start immediately before acetic acid instillation	150.0 mg	8.7±0.4 ^{a,b}	
10 mg/ml, 5 ml once daily for 3 days	start immediately after acetic acid instillation	150.0 mg	4.5±0.4 ^{a,b}	
10 mg/ml, 2.5 ml twice daily for 3 days	start immediately after acetic acid instillation	150.0 mg	3.0±0.4 ^{a,b}	0.64±0.07***
30 mg/ml, 5 ml once	30 min before acetic acid instillation	150.0 mg	11.0±0.6	
30 mg/ml, 5 ml once	immediately after acetic acid instillation	150.0 mg	7.8±0.5*	

Each group included 6 rats for each dose level. Means ± SEM are shown.

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, vs. control colitis.

^a PC dose-dependent group, correlation: n = 24, r_S = 0.830, p < 0.001.

^b Group treated with PC for 3 days with different timing, correlation: n = 24, r_S = 0.947, p < 0.001.

」 (39頁Table 1.)

(表題訳文) 「表1. ラットにおける酢酸誘導結腸炎に対するPCの保護効果」

表1において、ホスファチジルコリン(PC)の適用量依存的に結腸炎モデルのスコアが低下している。ここで、コントロール正常ラットの形態学的スコアと粘膜透過性が最低値であり、コントロール結腸炎モデルラットの形態学的スコアと粘膜透過性が最高値であるから、当該データからは、ホスファチジルコリン(PC)の適用量依存的に結腸炎モデルにおける治療効果が上昇していることが理解される。

(刊1-10) 「Discussion

A healthy colonic mucosa provides an efficient barrier between the potentially harmful environment and host integrity. This barrier is impaired in colitis which in turn triggers the luminal immune system with a subsequent release of inflammatory mediators, including arachidonic acid, derived from phospholipids [12]. It has been shown that the arachidonic acid metabolism is very similar in the acetic acid-induced colitis as compared with that seen in human inflammatory bowel disease [13]. This might imply that, although colitis can be triggered by a wide variety of stimuli, the same soluble proinflammatory factors mediate the final response [13]. Therefore, a high degree of similarity with regard to colonic morphology presumably exists regardless of the etiology of colitis. Moreover, other mechanisms known to be present in spontaneous human colitis, for example, increased mucosal permeability, altered vascularization and reduced activity of mucosal enzymes (e. g. carboxypeptidase) have been reported to occur also in acetic-acid-induced experimental colitis [14-16]. An experimental model of colitis, such as acetic acid-induced colitis, could therefore be a useful tool for screening potentially therapeutic agents.

As previously shown [11] and also confirmed in the present study, acetic acid instilled in an excluded colonic segment at a dose level of 4% for 15 s induces a uniform and reproducible colitis in the rat. This model shows some histopathological similarities with human ulcerative colitis and uniform features of the changes on the 4th day after acetic acid instillation. This time point was therefore selected for evaluating the effects of phospholipids in the present study. Furthermore, at this time point, colonic mucosal permeability (plasma exudation into the colon) increased 6-fold, which indicates a disruption of the protective barrier function of the colonic mucosa due to inflammation. This alteration in colonic permeability has been implicated in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [17]. Thus, the measurement of permeability is an indicator of mucosal impairment and inflammation.

A characteristic distribution of amphoteric surface-active phospholipids, chemically similar to pulmonary surfactant, exists on the colonic mucosa, also similar to what is found in other parts of the gastrointestinal tract [18].」 (4 2 頁左欄下から 1 1 行～同頁右欄最下行)

(訳文) 「議論

健康な結腸粘膜は潜在的に有害な環境とホストの完全な状態との間に効率的なバリアを提供する。このバリアは、リン脂質に由来するアラキドン酸を含め、それに続く炎症性メディエータの放出とともに、順に内腔の免疫機構を引き起こす結腸炎においては、正常な機能が損なわれる [12]。アラキドン酸代謝が、人間の炎症性腸疾患で見られるものとの比較において、酢酸誘導結腸炎におけるものと極めて類似していることが示された [13]。結腸炎は多種多様な刺激によって引き起こされ得るという事実にもかかわらず、これは、同じ解決可能な炎症性要因が最終応答を調節することを暗示するかもしれない [13]。それゆえ、おそらく、結腸形態学に関しての高度の類似性が、結腸炎の病因にかかわらず存在する。さらに、自然発生的な人間の結腸炎に存在していることを知られた他のメカニズム、例えば、粘膜透過性の増加、血管新生の変化と粘膜酵素 (例えばカルボキシペプチダーゼ) 活性の減少、が、酢酸誘導性の実験用結腸炎においてもまた生じると報告されている [14-16]。酢酸誘導結腸炎のような、結腸炎の実験用モデルは、それゆえ潜在的な治療薬のスクリーニングのための有益なツールであり得る。

以前示されたのと同様 [11]、そして本研究でまた確認されたとおり、15秒間の4%の投与量での切除された結腸部分における酢酸点滴が、ラットで一定かつ再現可能な結腸炎を誘発する。このモデルは人間の潰瘍性の結腸炎とのいくつかの組織病理学的類似性と、酢酸点滴後の4日目における変化に一樣の特徴を示す。この時点はそれゆえ、本研究においてリン脂質の効果を評価するために選択された。さらに、この時点は、結腸粘膜透過性係数 (結腸の中への血漿浸出物) が6倍に増加し、そしてそれは炎症のために結腸粘膜の保護バリア機能の崩壊を示す。結腸透過性係数におけるこの変化は、炎症性腸疾患の病因学に関係があるとされている [17]。このように、透過性係数の測定は粘膜障害と炎症の指標である。

肺界面活性物質に化学的に類似している両性界面活性リン脂質の特徴的な分布が結腸粘膜上に存在しており、消化管の他の部分に見出されるものともまた類似している [18]。」

(刊1-11) 「Each of the major surfactant species identified is present on the luminal lining along the gastrointestinal tract in amounts exceeding by far those needed to provide a monomolecular layer [18]. The phospholipids have a hydrophobic (amphophilic) character with good ability of boundary lubrication. It has been reported that a hydrophobic lining of the luminal surface has a functional role and provides protection of the mucosal epithelium

against chemical and mechanical injuries [18]. Observations that the intact mucosa behaves as being hydrophobic, whereas the ulcerated mucosa does not [18, 19], and that the well-known 'barrier breakers', which dissolve or combine with phospholipids, remove this hydrophobicity [20], support these findings.

Therefore, it is possible that the application of phospholipids, such as PC and PI, could either protect the mucosal barrier against breaking by toxic material or support an already compromised barrier by covering the injured mucosa and prevent the further development of the consequent cascade of immunological changes that otherwise would occur.

In the present study, we found that both PC and PI, which are known to be highly surface-active membrane components [18, 21], have a clear therapeutic effect in acetic-acid-induced colitis in the rat. This effect was dose dependent and an optimal effect was achieved by increasing the daily dose up to 50 mg (5 ml of 10 mg/ml).

Furthermore, initiating phospholipid treatment immediately after acid instillation resulted in the best effect on mucosal preservation. This might imply that initiating treatment as early as possible after mucosal injury is important, probably because the phospholipids block the immunological cascade which develops after insulting the mucosal barrier. The same total dose of PC and PI divided into 2 daily doses resulted in an improved result as compared with the administration once daily of the same total dose.

」(43頁左欄1行～同欄最下行)

(訳文)「同定された主要な界面活性剤のそれぞれが、単分子層を供給するために必要とされる量をはるかに超えて、消化管に沿った内腔の内張の上に存在する [18]。リン脂質は良好な境界潤滑能とともに疎水性(両染性)の性質を有している。内腔表面の疎水性の内張が機能的な役割を持っており、化学的、機械的損傷に対する粘膜上皮の保護を与えることが報告されている [18]。潰瘍を生じた粘膜はそうでないのに対し [18, 19], 損傷のない粘膜は疎水性であるように振る舞い、また、周知の「バリアブレイカー」がリン脂質を溶解するかまたは結合してその疎水性を取り除く、という観察結果 [20] は、これらの所見を支持する。

それゆえ、PCとPIのような、リン脂質の適用が、毒物による破壊に対する粘膜バリアを保護するか、あるいは、損傷した粘膜をカバーすることによってすでに損なわれたバリアを支持して、そしてさもなければ生じるであろう免疫学的変化の当然のカスケードのさらなる進展を防ぐことができた。

本研究において、我々は、高い表面活性を有する膜成分として知られる [18, 21], PCとPIがともに、ラットの酢酸誘導結腸炎において明確な治療効果を持つことに気付いた。この効果は用量依存であり、そして最適な効果が、1日量を50ミリグラム(10mg/mlを5ml)まで引き上げることによって、達成された。さらに、酸点滴液のすぐ後にリン脂質処理を始めることは粘膜保護に対する最も良い効果をもたらした。これは粘膜損傷の後に可能な限り早く治療を始めることが重要であることを示唆するかもしれない、おそらくリン脂質が、粘膜バリアを損傷した後に発展する免疫カスケードを阻止するからであろう。2回の1日投与量に分けられたPCとPIの同じ総投与量は、同じ総投与量を1日1回適用する場合に比較して、改善された結果をもたらした。」

(刊1-12)「These findings might be due to a longer contact period between the phospholipids and the colonic mucosa when the phospholipids were administered twice daily. In line with this, we found by using the same total dose of phospholipids which resulted in complete restoration of the mucosa when applied for 3 consecutive days, but administered in a single dose immediately after acetic acid instillation, that only slight preservation on the mucosa could

be achieved.

Thus, both kinds of phospholipids had therapeutic effects on acetic-acid-induced colitis in the rat. Furthermore, the effect was optimized by starting the treatment as early as possible after colitis induction and by applying these agents repeatedly. In contrast, using the same total dose of phospholipids which induced complete recovery after acetic acid-induced colitis, but administered before acetic acid instillation did not result in any beneficial, protective effect. This might imply that phospholipids affect the injured mucosa, but they have no effect on a healthy colonic mucosa.

Both kinds of phospholipids had similar restorative effects on the mucosa in acetic, acid-induced colitis. This effect might thus not be depending on the composition of phospholipids but would rather be due to the adsorption of a monolayer from both phospholipids on the injured mucosa. The difference between the liposomal PC dispersion and the vesicle type of PI dispersion is due to the zwitterionic nature of PC contrary to the negatively charged PI. This difference is not seen in the mucosal restorative effect.

We conclude that both PC and PI have restorative effects on the mucosa in acetic acid-induced colitis in rats. The potential beneficial effect of colonic administration of phospholipids in human ulcerative colitis, however, requires further investigations in a clinical situation.」(43頁右欄1行～同欄最下行)

(訳文)「これらの知見は、リン脂質が1日に2回適用されときの、リン脂質と結腸粘膜の間のより長い接触期間のためであるかもしれない。これと一致して、我々は、連続3日間適用されたとき粘膜の完全な回復をもたらしたリン脂質の同じ総投与量を使うことによって、しかし酢酸点滴の直後に単一用量で適用されたとき、その粘膜のわずかな保護のみが達成されたことを見出した。

このように、両方の種類のリン脂質がラットの酢酸誘導結腸炎の治療効果を有した。さらに、その効果は、結腸炎誘導後、可能な限り早く治療を始めることにより、また、繰り返しこれらの薬剤を適用することにより、最適化された。それと対照的に、酢酸誘導結腸炎の後に完全な回復に導いたリン脂質の同じ総投与量を用いて、しかし酢酸点滴の前に適用された場合には、如何なる有益な保護効果ももたらされなかった。これはリン脂質が損傷を受けた粘膜に影響を与えるが、健康な結腸粘膜には影響を与えないことを意味するかもしれない。

両方の種類のリン脂質が、酢酸誘導結腸炎において、粘膜に同様の回復効果を有していた。この効果は、このようにリン脂質の構成に依存するのではなく、むしろ損傷した粘膜上の両方のリン脂質からできた単一層の吸着のためであろう。リポソームのPC分散液と包接型のPI分散液の間の相違は、負に帯電したPIとは逆に、両性イオン性のPCの性質のためである。この相違は粘膜修復効果においては見られない。

我々はPCとPIの両方がラットの酢酸誘導結腸炎の粘膜上の回復効果を有すると結論する。人間の潰瘍性結腸炎でのリン脂質の結腸への適用の潜在的有用性は、しかしながら、臨床的状況でのさらなる調査を必要とする。」

(2) 原査定の拒絶の理由に引用された本願の優先日前に頒布された刊行物2(原査定の引用文献2)に係る国際公開第97/28801号には、以下の事項が記載されている。

なお、以下の日本語訳による摘示は、引用刊行物に対応する日本語出願の公表公報である特表2000-505430号公報の記載に基づくものであり、その頁と行も便宜上記載した。また、下線は当審が付したものである。

(刊2-1) 「The present invention provides a therapeutic method of

treating inflammatory bowel disease (IBD) comprising locally administering to the rectum, colon and/or terminal ileum of a patient in need of such treatment, an amount of nicotine effective to reduce the symptoms of IBD. In one embodiment of the present method, the nicotine is administered orally, by means of a unit dosage form that selectively releases nicotine in the terminal ileum and/or colon of the patient. In another embodiment of the method, the nicotine can be effectively administered to the colon by rectal administration of an enema formulation or rectal foam comprising nicotine. Nicotine can also be delivered to the ileum or colon of an IBD patient by administration of an enterically coated unit dosage form. The present invention also provides a novel composition particularly suitable for the colonic administration of nicotine comprising crosslinked polyacrylic acid polymers complexed with nicotine.」(3頁18行~4頁1行)

(訳文)「本発明は、炎症性腸疾患 (IBD) の治療法であって、そのような処置を必要とする患者の直腸、結腸および/または末端回腸に、IBDの症状を軽減するのに有効なニコチン量を局所投与することからなる方法を提供する。この方法の一態様では、患者の末端回腸および/または結腸で選択的にニコチンを放出する単位剤形を用いて、ニコチンを経口投与する。この方法のもう一つの態様として、ニコチンを含む浣腸剤または直腸用発泡剤の直腸投与により、ニコチンを回腸に効率よく投与することもできる。また、腸溶性単位剤の投与により、IBD患者の回腸または結腸にニコチンを送達することもできる。本発明は、ニコチンと錯化した架橋ポリアクリル酸ポリマーを含む、ニコチンの結腸投与にとりわけ適した新規組成物をも提供する。」(6頁11~20行)

(刊2-2)「In a further preferred embodiment, nicotine is administered via oral ingestion. The effective amount of nicotine can be locally administered to the colon of the patient by oral ingestion of a unit dosage form such as a pill, tablet or capsule, comprising an effective amount of nicotine which is enterically coated so as to be released from the unit dosage form in the lower intestinal tract, e.g., in the ileum and in the colon of the patient. Enteric coatings remain intact in the stomach, but will dissolve and release the contents of the dosage form once it reaches the region where the pH is optimal for dissolution of the coating used. The purpose of an enteric coating is to substantially delay the release of the nicotine until it reaches its target site of action in the ileum or colon. Since nicotine locally administered to the colonic tissue in this fashion is only about 20% absorbed in the bloodstream (based on rectal administration), the systemic side-effects of nicotine can be avoided or minimized.

Aqueous film-coating technology is employed for the enteric coating of pharmaceutical dosage forms. Delayed-released oral nicotine dosage forms have the potential advantage of delivering nearly all the nicotine to the ileum or colon in an easily administered form which can theoretically avoid the increased systemic rectal absorption seen with enemas. In addition, enterically coated nicotine will not have the dermatologic side effects directly related to patch delivery.

Thus, a useful enteric coating is one that remains intact in the low pH environment of the stomach, but readily dissolved when the optimum dissolution pH of the particular coating is reached. This can vary between pH 3 to 7.5 depending upon the chemical composition of the enteric coating, but is preferably between about pH 6.8 and pH 7.2. The thickness of the coating will depend upon the solubility

characteristics of the coating material and the site to be treated.

The most extensively used polymer for enteric coating is cellulose acetate phthalate (CAP). However, CAP has an optimum dissolution pH greater than 6, thus early drug release may occur. Another useful polymer is polyvinyl acetate phthalate (PVAP) which is less permeable to moisture and gastric fluid, more stable to hydrolysis and able to dissolve at a lower pH, which could also result in early release of nicotine in the duodenum.

Another available polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate. This has similar stability to PVAP and dissociates in the same pH range. Further examples of currently used polymers are those based on methacrylic acid, e.g., methacrylic acid ester copolymers with acidic ionizable groups, such as Eudragit L, S or LS and mixtures thereof, the choice dependent upon the site of required dissolution of the coating. Dosage forms coated with Eudragit, which dissolve in the ileum at about pH 6.8, and in the terminal ileum and caecum at about pH 7.2, have been developed for the delivery of 5-aminosalicylic acid, and can be used in accordance with the present invention.」(7頁1行～8頁9行)

(訳文)「さらに好ましい態様として、ニコチンを経口摂取により投与する。患者の下部腸管、例えば回腸や結腸内で単位製剤から放出されるように腸溶コーティングを施した有効量のニコチンを含む丸剤、錠剤またはカプセル剤などの単位製剤を経口摂取することにより、有効量のニコチンを患者の結腸に局所的に投与することができる。腸溶コーティングは胃では損傷を受けないが、使用した被覆剤の溶解に最適なpHを持つ領域に達すると直ちに溶解し、その製剤の内容物を放出するだろう。腸溶コーティングの目的は、それが回腸または結腸内の作用標的部位に到達するまで、ニコチンの放出を十分に遅らせることである。この方法で結腸組織に局所投与されたニコチンは血流中には約20% (直腸投与に基づく)しか吸収されないため、ニコチンの全身性副作用を回避し、または最小限に抑えることができる。医薬製剤の腸溶コーティングには、水性フィルムコーティング技術が使用される。遅延放出経口ニコチン製剤は、洗腸剤に見られる全身性直腸吸収の増大を理論上避けることができる投与しやすい剤形で、ほとんどすべてのニコチンを回腸または結腸に送達できるという潜在的利点を持っている。さらに腸溶性ニコチン剤は、パッチ送達法に直接関わる皮膚科学的副作用を持たないだろう。

したがって有用な腸溶コーティングは、胃の低pH環境では損傷を受けないが、その被覆剤の最適溶解pHに到達したら容易に溶解するものである。これはその腸溶コーティングの化学組成によってpH3からpH7.5まで変動するが、ほぼpH6.8とpH7.2の間にあることが好ましい。コーティングの厚さはその被覆材料の溶解特性と治療すべき部位に依存するだろう。

腸溶コーティングに最も広く使用されているポリマーは酢酸フタル酸セルロース (CAP) である。しかしCAPは6を超える最適溶解pHを持つので、早期に薬物放出が起こりうる。もう一つの有用なポリマーはポリ酢酸フタル酸ビニル (PVAP) である。これは、水分と胃液に対して透過性が低く、加水分解に対してより安定で、より低いpHで溶解することができ、やはり十二指腸でニコチンの早期放出を起しうる。

利用できるもう一つのポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。これはPVAPと同等の安定性を持ち、同じpH域で解離する。現在使用されているポリマーのもう一つの例は、メタクリル酸系のポリマー、例えばユードラジット (Eudragit) L, SまたはLSおよびそれらの混合物などといった酸性電離基を持つメタクリル酸エステルコポリマーであり、これらは求められる被覆剤の溶解部位に応じて選択される。ほぼpH6.8の回腸内とほぼpH7.2の末端回腸および盲腸内で溶解するEudragitでコーティングされた製剤は5-アミノサリチル酸送達用に開発さ

れており、これは本発明でも使用できる。」（9頁11行～10頁17行）

（3）原査定の拒絶の理由に引用された本願の優先日前に頒布された刊行物3（原査定の引用文献3）に係る国際公開第96/36319号には、以下の事項が記載されている。

なお、以下の日本語訳による摘示は、引用刊行物に対応する日本語出願の公表公報である特表平11-505253号公報の記載に基づくものであり、その頁と行も便宜上記載した。また、下線は当審が付したものである。

（刊3-1）「PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR COLONIC DELIVERY

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel spherical unit dosage forms to release therapeutic agents at a point near the inlet to, or within the colon.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Release of therapeutically active agents in the colon from a perorally administered dosage form is desirable in several situations, including: (1) topical treatment of diseases of the colon such as constipation, irritable bowel syndrome (IBS), Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinomas, and infection in which systemic absorption of the therapeutic agent is neither required or desired; (2) systemic absorption of therapeutic agents such as peptides and proteins which are subject to luminal degradation in the stomach and small intestine; and (3) systemic absorption of therapeutic agents for which peak systemic concentrations and pharmacological activity are desired at time significantly delayed from the time of peroral administration (i.e., peak plasma concentrations in the early morning just prior to arising, from a peroral dosage form ingested at bedtime). Colonic release of therapeutically active agents from a perorally administered dosage form requires that release of said agent for topical activity or systemic absorption be prevented in the stomach and small intestine, but permitted in the colon. This in turn requires design of the dosage form to be such that it takes advantage of features of the gastrointestinal tract that indicate arrival of the dosage form in the colon, relative to other portions of the gastrointestinal tract (M. Ashford and J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258). Variable features include pH, ionic strength, apparent velocity, and bacterial content of the luminal contents of the several anatomical portions of the gastrointestinal tract as well as the residence time of a pharmaceutical unit dosage form therein (M. Ashford and J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258; S. S. Davis, J. Contr. Rel., 1985, 2:27-38).」（1頁1～35行）

（訳文）「結腸デリバリー用の医薬投与形態

技術分野

本発明は、結腸への入り口近傍の部位又は結腸内部で治療剤を放出するための新規な球状の単位投薬形態に関する。

発明の背景

経口的に投与された投薬形態からの治療活性剤の放出は、いくつかの状況において望ましく、これには、（1）結腸疾患、例えば便秘、過敏性大腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、癌及び、治療剤の全身吸収が要求され又は所望されない感染の局所的治療；（2）胃及び小腸において内腔分解に付されるペプチド及びタンパク質のような治療剤の全身吸収；並びに（3）全身性最大濃度及び医薬的活性のピークが経口投与時から有意に遅れ

た時間において所望される（即ち、就寝時に摂取された経口投薬形態から、起床直前の早朝に最大血漿濃度となる）治療剤の全身吸収、が含まれる。経口投与された投薬形態からの治療活性剤の結腸放出は、局所活性又は全身吸収のためのこの薬剤の放出が、胃及び小腸の内部では阻止されるが、結腸内で可能となることを要求する。これは次に、消化管の他の部位と比較して、結腸において投薬形態の到着を示す消化管の特徴（M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2: 241-258）を利用するようになるための投薬形態の計画を要求する。可変的な特徴には、消化管のいくつかの解剖的部位の内腔内容物の pH, イオン強度, 見かけの速度及び細菌濃度と、そこでの医薬単位投薬形態の滞留時間が含まれる（M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2: 241-258; S. S. Davis, J. Contr. Rel., 1985, 2: 27-38）。」（5頁2～23行）

（刊3-2）「The pH profile of the luminal contents of the gastrointestinal tract has also been characterized and found to be relatively consistent (D.F. Evans, G. Pye, R. Bramley, A. G. Clark, and T. J. Dyson, Gut, 1988, 29:1035-1041). The pH of the stomach may vary temporarily with prandial state, but is generally below about pH 2. The pH of the small intestine gradually increases from about 5 to 5.5 in the duodenal bulb to about 7.2 in the distal portions of the small intestine (ileum). The pH drops significantly at the ileocecal junction to about 6.3 and very gradually increases to about 7 in the left or descending colon.

A distinguishing feature of the colon relative to other portions of the gastrointestinal tract is the presence of exogenous bacteria. These are capable of enzymatically catalyzing reactions of which the host animal is incapable.

It has been recognized in general that dosage forms designed for colonic release may employ one of the following features to indicate arrival of the dosage form in the colon, relative to other portions of the gastrointestinal tract: (1) the generally increasing pH profile of the luminal contents up to the ileocecal junction; (2) the relatively constant small intestinal transit time of a pharmaceutical unit dosage form (compensating for the highly variable stomach residence time); and (3) the presence of exogenous bacteria in the colon (M. Ashford and J. T. . Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258).

Dosage forms employing the generally increasing pH profile of the luminal contents of the gastrointestinal tract as a design feature to indicate colonic arrival typically employ film coatings of enteric polymers. These enteric polymers are polyanionic polymers which are insoluble in water and at low pHs, but begin to dissolve at pHs of about 5. Commercially available enteric polymers begin to dissolve within the pH range of about 5 to 7.

Examples of the use of this type of rationale to design dosage forms for delivery to the colon include: USP No. 5,171,580, issued Dec. 15 1992, Boehringer Ingelheim Italia, which teaches a preparation for delivery in the large intestine and especially the colon, comprising an active containing core coated with three protection layers of coatings having different solubilities. The inner layer is Eudragit# S, with a coating thickness of about 40-120 microns, the intermediate coating layer is a swellable polymer with a coating thickness of about 40-120 microns, and the outer layer is cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxyethyl cellulose phthalate, cellulose acetate tetrahydrophthalate, or Eudragit#L.

USP No. 4,910,021, issued on March 20, 1990, Scherer Corp., which

teaches a targeted delivery system wherein the composition comprises a hard or soft gelatin capsule containing an active ingredient such as insulin and an absorption promoter. The capsule is coated with a film forming composition being sufficiently soluble at a pH above 7 as to be capable of permitting the erosion or dissolution of said capsule. The film forming composition is preferably a mixture of Eudragit# L, Eudragit# RS, and Eudragit# S at specific ratios to provide solubility above a pH of 7. Coating levels above what is known in the art are not disclosed.」(2頁8行～3頁18行)

(訳文)「消化管の内腔内容物のpH分布も、また特徴的であり、比較的不変であることがわかっている(D. F. Evans, G. Pye, R. Bramley, A. G. Clark 及び T. Dyson, Gut, 1988, 29: 1035-1041)。胃のpHは、食事の状態によって一時的に変動し得るが、一般に約pH2以下である。小腸のpHは、十二指腸球部での約5～5.5から、小腸の遠位部分(回腸)での約7.2まで緩やかに上昇する。pHは、回盲連結部で約6.3に有意に下降し、残りの又は下行結腸で約7までかなり緩やかに上昇する。消化管の他の部位と比較して結腸の著しい特徴は、外因性細菌の存在である。これらは、宿主動物にはすることができない酵素触媒反応をすることができる。

一般に、結腸放出のために計画された投薬形態は、消化管の他の部位と比較して結腸内での投薬形態の到着を示す下記の特徴：即ち、(1)回盲連結部までの内腔内容物の一般的なpH分布の上昇；(2)医薬単位投薬形態の比較的一定な小腸移動時間(かなり変動可能な胃の滞留時間を補正している)；及び(3)結腸内部での外因性細菌の存在、のうちの1つを用い得ると認識されている(M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2: 241-258)。

結腸到達を示すための計画の特徴として、消化管の内腔内容物の一般的なpH分布の上昇を用いる投薬形態は、腸溶ポリマーのフィルム被覆を用いている。これらの腸溶ポリマーは、水及び低pHで不溶であるが、約5のpHでは溶解し始めるポリアニオン性ポリマーである。市販の腸溶ポリマーは、約5から7のpH範囲内で溶解し始める。

結腸へのデリバリーのための計画投薬形態について、このタイプの論理的根拠を用いた例には、Boehringer Ingelheim Italiaの1992年12月15日発行の米国特許第5,171,580号が含まれ、これは、大腸及び特に結腸におけるデリバリーのための調製を教示しており、異なる溶解性を有する3つの保護層の被覆物で被覆されたコアを含有する活性物を含んでいる。内層は、約40-120µmの被覆厚を有するEudragit(商品名)Sであり、中間被覆層は、約40-120µmの被覆厚を有する膨張可能なポリマーであり、外層は、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート又はEudragit(商品名)Lである。

1990年3月20日発行のScherer Corp.の米国特許第4,910,021号は、標的化デリバリーシステムを教示しており、ここで、この組成物は、インシュリンのような活性配合剤と吸収促進剤とを包含する硬質又は軟質ゼラチンカプセルを含む。このカプセルは、該カプセルの浸蝕又は溶解を可能にすることができるように、7を越えるpHで十分溶解するフィルム形成組成物で被覆されている。フィルム形成組成物は、好ましくは、Eudragit(商品名)L, Eudragit(商品名)RS 及び Eudragit(商品名)Sの特別な割合の混合物であり、7を越えるpHでの溶解性をもたらす。当分野で既知のものを越える被覆レベルは、開示されていない。」(6頁3行～7頁12行)

(刊3-3)「The inventors have discovered that the amounts of enteric polymer required to delay release of the therapeutic agent for a time approximately corresponding to the residence time in the small intestine can be determined by 1. a knowledge of the dissolution behavior of the selected enteric polymer as a function

of the size of the dosage form and the pH and velocity of an aqueous medium, and 2. by an estimation of the pH and apparent velocity of the luminal contents of the sequential anatomical segments of the small intestine and colon. Since final dissolution of the enteric coating is desired to occur in the colon, the enteric polymer comprising the coating of the unit dosage form must be selected and applied to the dosage form such that the coating will be soluble in the proximal portion of the colon, or at a maximum pH of about 6.3. As described below, the amounts of enteric polymer required to achieve the requisite delay in release of the therapeutic agent are greatly in excess of those revealed in the prior art.」(6頁21～35行)

(訳文)「本発明者らは、小腸における滞留時間とおよそ一致した時間、治療剤の放出を遅らせるために必要な腸溶ポリマーの量を、1. 投薬形態のサイズ並びに水性媒体のpH及び速度の作用として、選択された腸溶ポリマーの溶解挙動の知識と、2. 小腸及び結腸の連続した解剖学的セグメントの内腔内容物のpH及び見かけの速度の概算と、によって規定することができることを発見した。腸溶被覆物の最終溶解が結腸内において生じることが望ましいので、被覆物が結腸の近位部分で又は約6.3の最大pHで可溶性であるように、単位投薬形態の被覆物を構成する腸溶ポリマーは選択されなければならないし、投薬形態に塗布されなければならない。後述するように、治療剤の放出において要求された遅れを達成するために要求される腸溶ポリマー量は、従来技術に示されるものを大きく越える。」(10頁12～21行)

3 刊行物1記載の発明

刊行物1には、「PCの効果」の項に、「PCが結腸粘膜の用量依存的修復を誘発した」(摘示(刊1-5))と記載されていることから、PCが活性物質として含まれること、結腸における粘膜に対する剤であること、が明らかである。刊行物1においては、「本研究で、我々は同じモデルを2つの規定のリン脂質である、ホスファチジルコリン(PC)とホスファチジルイノシトール(PI)の潜在的有用性を評価するために用いた。」(摘示(刊1-2))のであるから、「PC」は、「ホスファチジルコリン」である。

また、刊行物1には、「プロスタグランジンの細胞保護効果は、少なくとも部分的に、リン脂質濃度の限局的な増加を介することが示された[8]。しかしながら、外因性のリン脂質が単独で結腸粘膜上で細胞保護作用を奏する可能性があるかどうか、その結果としてリン脂質が結腸炎における結腸粘膜損傷の回復を強める可能性があるかどうかについては、まだ証明されていない。」、「本研究で、我々は同じモデルを2つの規定のリン脂質である、ホスファチジルコリン(PC)とホスファチジルイノシトール(PI)の潜在的有用性を評価するために用いた。」(摘示(刊1-2))とあり、刊行物1の研究は、従来技術ではまだ証明されていなかったホスファチジルコリンの結腸粘膜損傷の回復を証明するものである。その結果として(刊1-11)、及び(刊1-12)において粘膜保護効果と損傷粘膜の修復が確認されていることから、「結腸粘膜損傷の回復」が「粘膜保護」の結果であることが理解される。

そして、引用発明の「結腸における粘膜保護用剤」は、(刊1-2)、(刊1-4)及び(刊1-5)に記載されるとおり、「結腸の切除部分の中への15秒間4%の投与量での酢酸適用」が誘発した均一な結腸炎をモデルとして評価された、ホスファチジルコリンの結腸での粘膜保護用途である。

さらに、(刊1-5)、(刊1-8)、及び(刊1-9)に記載されるとおり、一定の投与濃度と投与量で結腸粘膜損傷が修復されていることから、刊行物1においても、結腸粘膜損傷に対する有効濃度、有効量が適用されている。

そうすると、刊行物1には次の発明(以下、「引用発明」という。)が記載されていると認められる。

「結腸炎モデルにおいて結腸粘膜損傷の修復に有効な量のホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用剤」

4 対比

本願発明の「結腸における粘膜保護用医薬」は、例えば明細書に「本発明は、結腸および終末回腸 (terminal ileum) (回腸囊粘膜を含む) でのホスファチジルコリンの粘膜保護効果が有利となるような、疾患治療上、十分な量で、活性物質としてホスファチジルコリンを含む医薬に関する。」(段落【0001】)、 「本発明の主題は、結腸で粘膜保護効果を達成するのに十分な治療上の有効量でのホスファチジルコリンを含む医薬である。」(段落【0012】) 等と記載されるように、ホスファチジルコリンの、結腸での粘膜保護作用に基づく医薬用途であることが明らかである。

本願発明の「疾患治療のための有効濃度」について、「濃度」としての説明は明細書に記載がなく、「治療上の有効量」について、段落【0012】に記載があることから(上記参照)、ホスファチジルコリンの、疾患治療のための有効「量」を意味しているとも理解され、その理解は、本件国際出願の明細書における「Menge (当審注: 独語で量の意味)」との記載とも符合する。

したがって、本願発明と引用発明は、次の(一致点)及び(相違点1)～(相違点2)を有する。

(一致点)

「ホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用剤。」

(相違点1)

本願発明では、ホスファチジルコリンを「疾患治療のための有効濃度」を含む「医薬」であるのに対し、引用発明では、そのような特定がない点。

(相違点2)

本願発明では、ホスファチジルコリンを「pHに依存する遅延放出形態で」含むものであるのに対し、引用発明では、そのような特定がない点。

5 判断

(1) 相違点1について

上記「4 対比」で検討したとおり、引用発明の「結腸における粘膜保護用剤」は、ラットの酢酸誘導結腸炎をモデルとして評価された、ホスファチジルコリンの結腸での粘膜保護用途であり、当該モデルにおいては、一定の投与濃度と投与量で結腸粘膜損傷を修復していることから、結腸粘膜損傷治療のための有効濃度が適用されているといえる。

そして、刊行物1において、「いくつかの研究が治療の可能性を改善するために行なわれているが、潰瘍性の結腸炎を含めて結腸炎の治療の最適モデルは、見つけられていない」という状況下で、「人間の潰瘍性の結腸炎といくつかの病理学的類似性を見せた」「均一な結腸炎」であって、「結腸の切除部分の中への15秒間4%の投与量での酢酸適用」により誘発されたラットの酢酸誘導結腸炎が、ホスファチジルコリンの潜在的有用性を評価するためのモデルとして用いられていること(摘示(刊1-2))、酢酸誘導結腸炎のような結腸炎の実験用モデルが、潜在的な治療薬のスクリーニングのための有益なツールであり得るとされていることから(摘示(刊1-10))、当業者であれば、一定程度の信頼性を与える、人間の潰瘍性結腸炎のモデルであると認識するといえる。

その結果、導き出された結論として、「我々はPCとPIの両方がラットの酢酸誘導結腸炎の粘膜上の回復効果を有すると結論する。人間の潰瘍性結腸炎でのリン脂質の結腸への適用の潜在的有用性は、しかしながら、臨床的状況でのさらなる調査を必要とする。」(摘示(刊1-12))と記載され

ている。そして、上述の各記載によれば、当業者は、刊行物1におけるホスファチジルコリンの作用の検討は、ホスファチジルコリンの医薬品としての使用を想定してなされたものと理解できる。

また、刊行物1において、自然発生的な人間の結腸炎と複数のメカニズムを共通するモデルである酢酸誘導性の実験用結腸炎で、粘膜修復が確認されていることから（摘示（刊1-10））、刊行物1の記載に接した当業者は、粘膜損傷を有する結腸疾患の患者に対してホスファチジルコリンを投与すれば、粘膜損傷が修復され、結腸疾患が治療できると期待する。

したがって、粘膜損傷が関与する結腸疾患の患者の治療に対する有用性が、「臨床的状況でのさらなる調査を必要とする」とはいえ、示唆されているといえ、ホスファチジルコリンを医薬品として使用することは当業者が当然想到することである。

ここで、刊行物1には、「疾患治療のための有効濃度」について明示はないが、「PCが結腸粘膜の用量依存的修復を誘発した」（摘示（刊1-5））との記載のとおり、治療のためには一定以上の有効量が必要であることが理解されるし、「異なる投与量でのPCの効果」（摘示（刊1-5））のみならず、「異なる時点で適用」（摘示（刊1-6））、「単回投与」（摘示（刊1-7））の各場合でのPCの効果について、投与量と投与頻度を変更し、その粘膜保護作用を検討している（摘示（刊1-9））。

そして、通常、医薬品とする場合には、有効量を適用することが当然であるし、有効成分の他に何らかの医薬品として許容される担体を使用するものであるから、引用発明に係るホスファチジルコリンを治療に用いるにあたり、医薬品として許容される製剤中に含ませることも、ごく通常行われることに過ぎない。

なお、刊行物1は、ホスファチジルコリンを「薬（the drug）」（摘示（刊1-1））、「これらの薬剤（these agents）」（摘示（刊1-12））とも記載しており、そのような態様を、本願発明では、「医薬」として認識したに過ぎないともいえる。

（2）相違点2について

本願発明の「pHに依存する遅延放出形態」について、明細書には「経口の適用では、このような遅らせる形態で活性物質を放出する（遅延製剤）医薬品が、特に適している。この活性物質放出の遅延は、胃酸に耐性で、活性物質をpH依存形態で下部の回腸または結腸に放出するカバーシールドおよび/または担体マトリックスによって、最も有効に達成される。」（段落【0009】）、「経口で適用するホスファチジルコリンの製剤のために、近位の小腸での吸収を防ぐために遅延放出型を用いることが有利である。ホスファチジルコリンは、大きい容量の（例えば、0.88ml含量）カプセル（例えば、ゼラチン製）に詰め込むことができる。これらを、例えば前述のEudragit（登録商標）製剤などのアリアルポリマーで被覆してもよい。Eudragit（登録商標）SおよびL製剤の組み合わせ（例えば、Eudragit（登録商標）L/S 100）によって、終末回腸においてそうであるようなpH>6.4での遅延放出が保証される。Eudragit（登録商標）製剤およびそれらの混合物（L、S、およびR製剤）の使用は、ずいぶん前から確立されている。加えて、課題に対する最良の解決を提供することが示される場合、終末回腸でのホスファチジルコリンの特異的な放出のために、他のカバーシールド材料または適用剤形が（新開発も）用いられ得る。」（段落【0010】）と記載されており、経口で適用したホスファチジルコリンを、結腸において作用させることを目的としていることが理解される。

引用発明の「結腸における粘膜保護用剤」は、刊行物1において、結腸へ直接ホスファチジルコリンを適用するという実験条件で用いられている（摘示（刊1-3））。

一方、結腸の炎症を改善させる剤を、結腸に到達させてその炎症を改善させるために、結腸のpHで溶解する遅延放出形態として経口で用いることは、刊行物2及び3に記載されるとおり、当業者によく知られている（摘示（刊2-2）、（刊3-2）、（刊3-3））。

してみると、刊行物1発明の「結腸における粘膜保護用剤」を、結腸で作用させることを目的として、pHに依存する遅延放出形態とすることは当業者が容易になし得ることである。

(3) 効果について

本願の明細書において、例1として「RT-PCRを用いた胃腸管のMDR3-RNAによるMDR3類似タンパク質の決定。」(段落【0022】)、例2として「MDR3類似タンパク質(RNA)の回腸嚢上皮における発現。」(段落【0030】)、および例3として「健康な対象、クローン病および潰瘍性大腸炎の患者の終末回腸におけるMDR3類似タンパク質(RNA)の発現」(段落【0031】)が記載されており、リン脂質トランスポーターであるMDR3関連タンパク質と、潰瘍性大腸炎の関係は示されているものの(段落【0013】～【0020】)、ホスファチジルコリンを含むpHに依存する遅延放出形態での医薬の、「結腸における粘膜保護」効果は、本願の明細書の記載において具体的に確認するデータは示されていない。

一方、引用発明に係る「結腸における粘膜保護用剤」は、(刊1-5)に記載されるように、結腸炎のモデルである結腸粘膜が、ホスファチジルコリンにより用量依存的に修復されることを確認しており、当該モデルはラットの切除されたインビトロの酢酸誘導結腸炎ではあるものの、その試験方法と得られた結果も詳細に記載されており(摘示(刊1-3)～(刊1-9))、刊行物1の記載から結腸粘膜保護効果は期待できる。また、pHに依存する遅延放出形態とすることにより、結腸へ必要量のホスファチジルコリンを到達させる効果があることも、刊行物2、及び刊行物3の記載から予測される範囲のものである。

してみると、本願発明の効果は、刊行物1～3から予測される範囲内の効果である。

(4) 審判請求人の主張について

なお、審判請求人は、平成24年10月15日付け手続補正書(方式)、及び平成25年12月24日付け回答書において、刊行物1の動物モデルが適切な動物モデルでないことを主張し、また、同回答書において、本願明細書の実施例の記載に関して主張を行っているので、念のため以下に検討する。

審判請求人は、刊行物1の酢酸誘導結腸炎モデルについて、甲第1～5号証を提示して、刊行物1の「幾つかの」、「類似性」なる記載は、刊行物1のモデルが十分なものではないことを意味するものであり、炎症性大腸炎の動物モデルに関する1995年発行のレビューである甲第1号証が刊行物1のモデルに言及していないこと、2008年発行の甲第2号証が刊行物1のモデルを批判的に記述していることから、刊行物1のモデルは、せいぜい、遠位結腸の急性炎症に対するモデルにすぎないこと、結腸を固定しており人間において実現不可能であることを主張している。

また、本願の発明者を第1の著者とする2010年発行の甲第4号証、及び甲第5号証にはそれぞれ、慢性的な活性潰瘍性大腸炎の治療におけるrPCの有効な投与量が、一日1～4gであること、rPCがUC患者にとって初めての治療オプションであることが記載されており、2005年発行の甲第3号証の表1を用い、刊行物1のラットの投与量を人間に対して換算すると、甲第4号証から分かる理想的な投与量に対して、必要のない高投与量となる旨、主張している。

しかしながら、そもそも本願発明は「疾患治療のための有効濃度で、pHに依存する遅延放出形態でのホスファチジルコリンを活性物質として含む、結腸における粘膜保護用医薬。」であって、対象とする「疾患」から急性のものを除外していないし、「有効濃度」を特定するものでもないから、上記主張はいずれも本願発明に基づかないものであり、採用することができない。

仮に、これらが特定されたとしても、刊行物1には、上記「5 判断」で

示したとおり、粘膜損傷が関与する結腸疾患の患者の治療に対する有用性が、「臨床的状況でのさらなる調査を必要とする」とはいえ、期待できるものとして記載されており、甲第1～5号証の記載をみても、本願優先日当時において、当業者が刊行物1のモデルを不適当なものと認識していたことは示されていない。なお、酢酸誘導結腸炎モデルを批判的に記述する甲第2号証は2008年発行のものであり、本出願よりかなり後の知見である。

そして、実験モデルは実験のためのモデルであって治験ではないから、刊行物1において行われているホスファチジルコリンの結腸への注入、及び注入後の結腸の固定を、人間において完全に同じ方法で行うことが不可能であることをもって、実験モデルとして不適切であるともいえない。

審判請求人は、本願明細書の実施例について、「腸内のルーメンにおけるホスファチジルコリンの不十分な量がIBDを引き起こすことについて本願明細書の実施例により示されています。」、「したがって、本願明細書の実施例が、IBD患者ではMDR3タンパク質は不十分な量又は活性を示し、ホスファチジルコリンのルーメン内への分泌がない又は不十分であり、それらの患者へのホスファチジルコリンの投与が結腸のルーメンの治療や保護となることを示していることは明らかです」と主張している。

しかしながら、上記「5 判断 (3) 効果について」で述べたとおり、実施例(例1～3)はいずれもMDR3類似タンパク質の発現に関するものであり、ホスファチジルコリンを用いていないばかりか、ホスファチジルコリンの「不十分な量」を確認するものでもない(段落【0022】～【0032】)。明細書の他の箇所をみても、リン脂質トランスポーターであるMDR3関連タンパク質と、潰瘍性大腸炎患者の関係は示されているものの(段落【0013】～【0020】)、「患者へのホスファチジルコリンの投与が結腸のルーメンの治療や保護となる」ことは、本願の明細書の記載において確認できない。

よって、上記主張のいずれも採用することができない。

(5) 補正案について

なお、審判請求人は、平成25年12月24日付け回答書において補正案を提示しているので、念のため検討したが、「医薬」に係る発明である補正前の請求項1～5(平成22年5月25日付け手続補正により補正された請求項1～5)のいずれにも存在しない発明特定事項である「直腸または回腸嚢での炎症の局所治療用の直腸適用形態」を加入しており、特許請求の範囲を拡張している。

仮に、上記補正案を受け入れたとしても、「直腸適用形態」は、結腸に有効成分を到達させる通常的手法でもあるから(摘示(刊2-1))、この点に進歩性を見出すことはできず、また、本願の明細書実施例の例3には、「クローン病」患者におけるリン脂質分泌の欠損と疾患との関連を否定する記載があり(段落【0031】、【0032】)、特許請求の範囲の記載が不備である。

6 むすび

以上のとおり、本願発明は、刊行物1乃至3に記載された発明に基いて、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項の規定により特許を受けることができない。

したがって、その他の請求項に係る発明についての判断を示すまでもなく本願は拒絶すべきものである。

よって、結論のとおり審決する。

平成26年 6月11日

審判長	特許庁審判官	村上 騎見高
	特許庁審判官	安藤 倫世
	特許庁審判官	澁野 留香

(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、特許庁長官を
被告として、提起することができます。

[審決分類] P 1 8 . 1 2 1 - Z (A 6 1 K)
5 7 2
5 6 1

出訴期間として90日を附加する。

審判長	特許庁審判官	村上 騎見高	8827
	特許庁審判官	渕野 留香	9048
	特許庁審判官	安藤 倫世	9837