

審決

不服 2014- 3961

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト
ラーセ 173
請求人 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ
ング

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 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 熊倉 禎男

東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 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 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 中村合同特許法律事務所
代理人弁理士 山崎 一夫

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 市川 さつき

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 佐々木 康匡

特願2011-531494「経口又は非経口抗糖尿病薬による治療にもかかわらず不十分な血糖調節の患者の糖尿病の治療」拒絶査定不服審判事件
〔平成22年 4月22日国際公開、WO2010/043688、平成
24年 3月 8日国内公表、特表2012-505859〕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

1. 手続の経緯

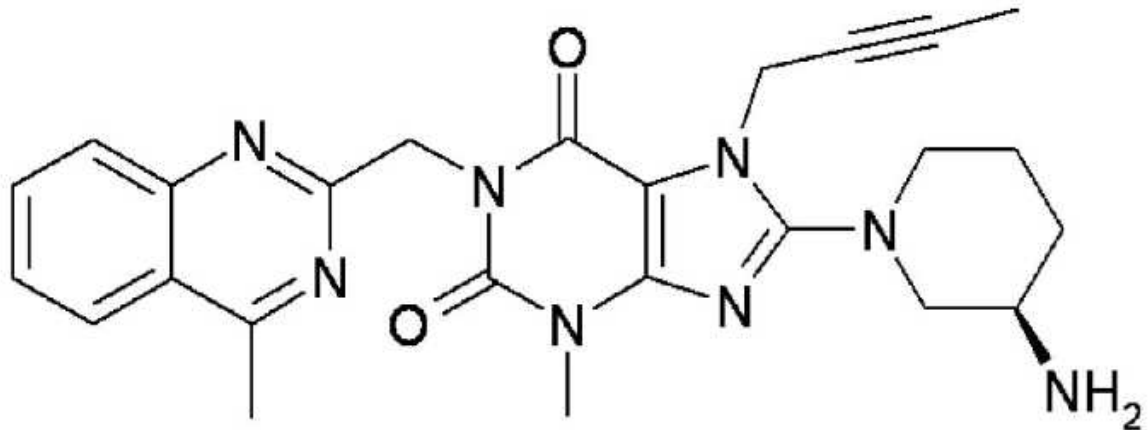
本願は、平成21年10月15日（パリ条約による優先権主張 2008年10月16日（EP）欧州特許庁、優先権主張 2008年10月16日（US）米国、優先権主張 2009年8月5日（EP）欧州特許庁）を国際出願日とする出願であって、平成25年2月7日付けで拒絶理由が通知され、これに対して、同年8月14日付けで意見書、手続補正書が提出されたが、同年10月17日付けで拒絶査定がなされ、これに対して平成26年2月28日に拒絶査定不服審判が請求され、同年4月16日付け手続補正書により、審判請求の理由が補正されたものである。

2. 本願発明について

本願特許請求の範囲に係る発明のうち、請求項1ないし36に係る発明は、平成25年8月14日付け手続補正により補正された特許請求の範囲の請求項1ないし36に記載された事項により特定されるものと認められるところ、その請求項1に係る発明（以下、「本願発明」ともいう。）は、以下のとおりのものである。

「メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド、アル

ファ-グルコシダーゼブロッカー、GLP-1 又はGLP-1 類似体、及びインスリン又はインスリン類似体から選ばれた一種以上の通常の経口又は非経口抗糖尿病薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節の患者の代謝性疾患の治療及び／又は予防の方法に使用するための医薬組成物の製造のための、下記式のDPP-4阻害剤又はその医薬上許される塩の使用：



。」

3. 引用文献

(1) 引用文献の記載事項

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である *Drugs of the Future*, 2008, Volume 33, Issue 6, p. 473-477 (平成25年2月7日付けの拒絶理由通知における引用文献2である。以下、「引用文献A」ともいう。) には、次の技術事項が記載されている。

a 1 (タイトル)

BI-1356

8-[3(R)-Aminopiperidin-1-yl]-7-(2-butynyl)-3-methyl-1-(4-methylquinazolin-2-ylmethyl)xanthine

a 2 (Abstract)

「BI-1356 is a dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV, or CD26) inhibitor developed at Boehringer Ingelheim for the treatment of type 2 diabetes. (BI-1356は、2型糖尿病の治療のために、Boehringer Ingelheimにおいて開発されたジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はCD26) 阻害剤である。)」

a 3 (第475ページ左欄第18～20行目)

「BI-1356 is currently undergoing phase III clinical development for the treatment of type 2 diabetes. (BI-1356は、現在、2型糖尿病の治療のための第3相臨床試験にある。)」

a 4 (第475ページ右欄下から17～16行目)

「Renal excretion of BI-1356 was low and was not the major pathway of elimination. (BI-1356の腎排出は低く、排泄の主要な経路ではなかった。)」

また、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である *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2008, Vol. 11, No. 4, p. 512-532 (平成25年2月7日付けの拒絶理由通知における引用文献3である。以下、「引用文献B」ともいう。) には、次の技術事項が記載されている。

b 1 (第526頁左欄第14～21行目)

「Hepatic insufficiency did not alter the pharmacokinetics of sitagliptin, but, because sitagliptin is largely cleared via renal secretion, renal insufficiency in patients increased sitagliptin plasma levels[118]. Therefore, for patients with moderate (creatinine clearance < 50 ml/min) or severe (creatinine clearance <

30ml/min) renal insufficiency, the dose of sitagliptin should be reduced from 100 to 50 mg and 25mg, respectively. (肝不全はシタグリプチンの薬物動態を変化させなかったが、シタグリプチンは、主に腎臓の分泌を介してクリアされるため、患者における腎不全は、シタグリプチン血漿レベルを増加させた。したがって、中程度の(クレアチニンクリアランス<50ml/min)、または重度の(クレアチニンクリアランス<30ml/min) 腎不全の患者のために、シタグリプチンの投与量は、100mgから、それぞれ50 mg、25 mgに減少されるべきである。)」

b 2 (第526頁左欄第40～45行目)

「GLP-1-based therapy (both GLP-1 receptor agonists and DPP-IV inhibitors) is a major break through for treating diabetes. Given that monotherapy fails to achieve proper glycemic control for most patients as the disease progresses, DPP-IV inhibitors at minimum are a welcome new class of alternative oral antihyperglycemic agents.

(GLP - 1ベースの治療は (GLP-1受容体アゴニストおよびDPP-4阻害剤の両方が)、糖尿病を治療するための主要なブレイクスルーです。単剤療法が、疾患が進行するにつれて、ほとんどの患者のための適切な血糖コントロールの達成に失敗することを考えると、少なくともDPP-4阻害剤は、別の経口血糖降下薬の歓迎される新しいクラスである。)」

b 3 (第528頁Table 4. の続きの第2行セル)

Table 4. Selected clinical trial results of sitagliptin (continued).

Study Type	Patients	Design/dose	Results	Reference
Efficacy of initial combination therapy with metformin	1091 patients with type 2 diabetes, with mean HbA1c = 8.8%.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study: Sitagliptin (S) 0 or 100 mg, metformin (M) 1000 or 2000 g for 24 weeks.	Placebo-subtracted Δ HbA1c = -2.07% (S100/M2000); -1.57% (S100/M1000); -1.30% (M2000); -0.99% (M1000); -0.83 (S100).	[128]
Efficacy of combination therapy with metformin	28 patients with type 2 diabetes, with inadequate glycemic control on metformin monotherapy. Mean age = 55.9 years, BMI = 31.8 kg/m ² , HbA1c = 7.7%, FPG = 151.8 mg/dL.	Randomized, double-blind, placebo-controlled two-period, single-dose crossover study. All patients received metformin throughout the trial. Cohort 1: placebo for 4 weeks, then 50 mg twice daily of sitagliptin for 4 weeks; Cohort 2: 50 mg twice daily of sitagliptin for 4 weeks, then placebo for 4 weeks.	Carryover of sitagliptin was observed. After the first period (4 weeks), differences between the two groups were: Δ (24-h WMC) = -32.8 mg/dL. Δ MDG = -28.0 mg/dL. Δ FPG = -20.3 mg/dL. Δ FS = -33.7 mmol/L. Parameters of β -cell functions improved. No weight gain or increase in adverse effects or hypoglycemia events.	[129]
Non-inferiority to glipizide (a sulfonylurea)	1172 patients with type 2 diabetes, with inadequate glycemic control using metformin. Mean (sitagliptin/glipizide) age = 56.8/56.6 years, HbA1c = 7.7/7.6%, FPG = 9.2/9.1 mmol/L, BMI = 31.2/31.3 kg/m ² .	Either 100 mg/day of sitagliptin or 5 mg/day of glipizide was added on to metformin ($\geq$ 1.5 g/day) for 52 weeks.	Δ HbA1c = 0.0 (both -0.7%), Δ PPG = -0.14 mmol/L (-0.56 versus -0.42, sitagliptin versus glipizide), Δ BW = -2.6 kg (-1.5 versus +1.1 kg), Δ HOMA- β = -10.4% (+3.6 versus +14.0%). Hypoglycemic episode dramatically reduced by 27% (5 versus 32%).	[115]

(当審注：Table 4は、シタグリプチンの臨床試験結果についてまとめたものであり、第528頁に記載されたTable 4の続きの中欄には、メトホルミン単独療法により、適切に血糖コントロールできない患者に対し、シタグリプチン組み合わせ療法を行ったところ、 β セルの機能改善が観察され、かつ、体重増加、副作用の増加、低血糖事象は観察されなかった旨が記載されている。)

さらに、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である 国際公開第2005/117861号(平成25年2月7日付けの拒絶理由通知における引用文献9である。以下、「引用文献C」ともいう。)には、次の技術事項が記載されている。

c 1 (第13頁第19～22行目)

「Preferably the invention relates to the use of metformin in combination with a DPP-IV inhibitor for the manufacture of a medicament to control the blood HbA1c or glucose level over an extended period of time in a patient (e. g. type II diabetic patient) not adequately controlled by metformin alone. (好ましくは、本発明は、メトホルミン単独によっては適切に制御されない患者(例えば2型糖尿病患者)において、長期間にわたって血中HbA1c値またはグルコースレベルを制御するための医薬の製造のためのDPP-4阻害剤と組み合わせたメトホルミンの使用にも関する。)」

加えて、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である Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007, Vol. 9, Issue 5, p. 733-745（平成25年2月7日付けの拒絶理由通知における引用文献10である。以下、「引用文献D」ともいう。）には、次の技術事項が記載されている。

d 1（タイトル）

「Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin（グリメピリド単独、グリペピリドとメトホルミンの併用では、十分にコントロールできない2型糖尿病患者における、DPP-4阻害剤（シタグリプチン）の効果と安全性）」

d 2（要約中のConclusions）

「Sitagliptin 100 mg once daily significantly improved glycaemic control and β -cell function in patients with type 2 diabetes who had inadequate glycaemic control with glimepiride or glimepiride plus metformin therapy. The addition of sitagliptin was generally well tolerated, with a modest increase in hypoglycaemia and body weight, consistent with glimepiride therapy and the observed degree of glycaemic improvement.（シタグリプチン100mgの一日一回投与は、グリメピリド又はグリメピリドとメトホルミンの併用治療では十分に血糖コントロールできなかった2型糖尿病患者における、血糖コントロールと β 細胞の機能をかなり改善した。シタグリプチンの添加は、一般的によく許容され、グリメピリド療法と血糖改善の観察された程度と一致して、低血糖や体重のわずかな増加を示した。）」

そして、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である Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, Vol. 10, Issue 11, p. 1047-1056（平成25年2月7日付けの拒絶理由通知における引用文献11である。以下、「引用文献E」ともいう。）には、次の技術事項が記載されている。

e 1（要約中のConclusions）

「In patients with T2DM inadequately controlled with prior SU monotherapy, addition of vildagliptin (50 or 100 mg daily) to glimepiride (4 mg once daily) improves glycaemic control and is well tolerated. Addition of vildagliptin 50 mg daily to SU monotherapy may be a particularly attractive therapy in elderly patients.（スルフォニル尿素単独療法（当審注：SUがスルフォニル尿素的略語であることは要約中のAimを参照。）によって、十分にコントロールできない2型糖尿病患者（当審注：T2DMがスル2型糖尿病の略語であることは要約中のAimを参照。）において、ビルダグリプチン（1日あたり50mgまたは100mg）をグリメピリド（4mgを1日1回投与）に加えることは、血糖コントロールを改善し、よく許容される。スルフォニル尿素単独療法に、1日あたり50mgのビルダグリプチンを加えることは、高齢患者において、非常に魅力的な治療法になるかもしれない。）」

e 2（第1047頁左欄第2行目～同頁右欄第3行目）

「Vildagliptin is a potent and selective dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor [1] that improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by increasing both α - and β -cell responsiveness to glucose [2, 3].（ビルダグリプチンは、グルコースに対する α および β の両細胞応答性を増加させることによって、2型糖尿病（T2DM）患者の血糖コントロールを改善する、強力かつ選択的なジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4阻害剤である。）」

上記a 1～a 4より、引用文献Aには、「DPP-4阻害剤であり、腎排出は主要な排泄経路ではないB I - 1 3 5 6は、2型糖尿病の治療薬である」旨が記載されていると認められるから、引用文献Aには、「2型糖尿病の治療の方法に使用するための医薬組成物の製造のための、DPP-4阻害剤であるB I - 1 3 5 6の使用」の発明（以下、「引用発明A」ともいう。）が記載

されているものと認められる。

4. 対比・判断

(1) 対比

そこで、本願発明と引用発明Aを対比する。

引用発明Aの「DPP-4阻害剤であるB I - 1 3 5 6」は、本願発明の「下記式（当審注：式は省略）のDPP-4阻害剤」に相当する。（以下、該化合物の一般名である「リナグリプチン」と記載する。）

また、2型糖尿病は、代謝性疾患の1種であることから、引用発明Aの「2型糖尿病の治療薬」は、本願発明の「代謝性疾患の治療」に相当すると認められる。

したがって、本願発明と引用発明Aとを対比すると、両者は、以下の点で一致し、以下の点で相違する。

<一致点>

代謝性疾患の治療の方法に使用するための医薬組成物の製造のための、リナグリプチンの使用。

<相違点>

本願発明は、投与対象の患者が「メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド、アルファ-グルコシダーゼブロッカー、GLP-1 又はGLP-1 類似体、及びインスリン又はインスリン類似体から選ばれた一種以上の通常の経口又は非経口抗糖尿病薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節の患者」と特定されているのに対し、引用発明Aはそのような特定がなされていない点。

(2) 相違点についての判断

上記b 2、b 3より、本願優先日時点において、従来の糖尿病単独療法が、疾患が進行するにつれ、ほとんどの患者のための適切な血糖コントロールの達成に失敗するのに対し、DPP-4阻害剤は、新たな糖尿病薬治療剤として期待されていたものと認められ、具体的にDPP-4阻害剤の一種であるシタグリプチンは、メトホルミン単独療法により適切な血糖コントロールできなくなった患者に対して、治療効果を奏することが知られていたものと認められる。上記c 1からも、DPP-4阻害剤に対する前記期待が存在したことが確認できる。また、上記d 1、d 2より、シタグリプチンは、グリメピリド単独、または、グリメピリドとメトホルミンの併用では、十分にコントロールできない2型糖尿病患者に対しても治療効果を奏することが知られていたものと認められる。さらに、上記e 1、e 2によれば、シタグリプチン以外に、DPP-4阻害剤の一種であるビルダグリプチンも、従来の単独療法により適切な血糖コントロールができなくなった患者に対して、治療効果を奏することが知られていたものと認められる。

このことから、同じくDPP-4阻害剤であるリナグリプチンについても、シタグリプチンやビルダグリプチンと同様、メトホルミン、グリメピリド、スルフォニル尿素等の従前の糖尿病治療薬によって、十分な血糖コントロールができない2型糖尿病患者の治療に用いることは、当業者が容易に想到し得る事項である。また、本願発明が、当該患者に治療効果を奏したとしても、それは、引用文献B～Eから、当業者が予測し得ることに過ぎない。

(3) 請求人の主張について

請求人は、本願発明の効果につき、平成25年8月14日付け意見書において、

「本願発明のリナグリプチンは、いかなる程度の腎臓機能障害を有する患者においても用量を減少する必要がない、1用量（5mg/日）で認められたDPP-4阻害剤です。リナグリプチンでは、腎臓機能低下や肝臓機能障害に関わらず、用量調節は要求されません。従いまして、リナグリプチンは、承認されたDPP-4阻害剤の中では、その有効性と、分布、代謝、排泄の臨床的

薬物動力学的性質との良好なバランスに顕著性があり、リナグリプチンを使用しても肝機能の追加モニタリングや肝機能低下による用量調節を要しないとの（例えば実用的又は利便的）効果を奏します（明細書段落番号 0036～0038、0060～0063 及び実施例参照）。

このように、本発明に従う特定の患者（特に、腎臓に心配を抱える又はそのリスクを負う患者（請求項 28 参照））を治療するためのリナグリプチンの使用は非常に有利であり、リナグリプチンは、本願発明に従う特定の患者に使用するのに特に適しています。」

と主張し、審判請求の理由中において、

「上記本願発明の効果は、腎臓機能障害の患者における使用や用量調節について全く教示していない引用文献 1、2 や、本願発明とは全く異なる薬剤に関する引用文献 3、9～11 の教示内容を基にして、当業者が容易に予測し得るものではありません。」

と主張している。

しかしながら、上記 b 1 にも記載のとおり、DPP-4 阻害剤であるシタグリプチンを腎不全の患者に投与する際、その投与量を減少すべきなのは、シタグリプチンは腎臓の分泌を介してクリアされるためであることが、すでに知られていたのであるから、腎排出は主要な排泄経路ではない DPP-4 阻害剤であるリナグリプチンであれば、たとえ投与対象が腎不全の患者であるとしても、投与量の減少を必要としないことは、当業者が予測し得ることであり、請求人が主張する効果は、当業者が予測できない顕著な効果とはいえない。

以上、4.（2）、（3）に述べたとおり、本願発明は、本願優先日前に頒布された刊行物である引用文献 A～E に記載された発明に基づいて、当業者が適宜なし得ることであり、そのことにより、当業者の予測を超えた格別顕著な効果を奏するとも認められないことから、当業者が容易に発明をすることができたものである。

5. むすび

本願請求項 1 に係る発明は、以上述べたとおりの理由によって、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、その余の請求項に係る発明について論及するまでもなく、本願は拒絶すべきである。

よって、結論のとおり審決する。

平成 27 年 7 月 7 日

審判長	特許庁審判官	内田 淳子
	特許庁審判官	辰己 雅夫
	特許庁審判官	渚野 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 18 . 1 2 1 - Z (A 6 1 K)

出訴期間として 90 日を附加する。

特許庁審判官
特許庁審判官

瀧野 留香
辰己 雅夫

9048
2941