

審決

不服 2019-1485

(省略)
請求人 トレリオン

(省略)
代理人弁理士 清水 初志

(省略)
代理人弁理士 春名 雅夫

(省略)
代理人弁理士 山口 裕孝

(省略)
代理人弁理士 刑部 俊

(省略)
代理人弁理士 井上 隆一

(省略)
代理人弁理士 佐藤 利光

(省略)
代理人弁理士 新見 浩一

(省略)
代理人弁理士 小林 智彦

(省略)
代理人弁理士 大関 雅人

(省略)
代理人弁理士 五十嵐 義弘

(省略)
代理人弁理士 川本 和弥

特願 2016-512043 「1型糖尿病を治療するための組成物および方

法」拒絶査定不服審判事件〔平成２６年１１月６日国際公開、ＷＯ２０１４／１７９５８６、平成２８年６月３０日国内公表、特表２０１６－５１８８４４〕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、２０１４年（平成２６年）５月１日（パリ条約による優先権主張外国庁受理２０１３年５月２日（ＵＳ）米国）を国際出願日とする出願であって、平成２８年１月５日に手続補正書が提出され、平成３０年３月１３日付けで拒絶理由が通知され、同年６月２０日に意見書及び手続補正書が提出されたものの、同年９月２５日付けで拒絶査定がされた。これに対して、平成３１年２月４日に審判請求書と特許請求の範囲についての手続補正書が提出され、同年４月８日に審判請求書の手続補正書が提出されたものである。

第２ 平成３１年２月４日付けの手続補正についての補正却下の決定

〔補正却下の決定の結論〕

平成３１年２月４日付けの手続補正を却下する。

〔理由〕

１ 補正の内容

平成３１年２月４日付けの手続補正（以下、「本件補正」という。）は、平成３０年６月２０日提出の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の

「対象におけるインスリン依存性糖尿病（IDDM）の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための組成物の調製における、SEQ ID NO:1 (BHT-3021) と少なくとも 95% 同一である核酸配列を有する自己ペクターの使用。」

との記載から「インスリン依存性糖尿病（IDDM）の治療または予防において」との記載を削除し、

「対象におけるプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための組成物の調製における、SEQ ID NO:1 (BHT-3021) と少なくとも 95% 同一である核酸配列を有する自己ペクターの使用。」

とするものである（なお、下線部は当審で付した。以下同様。）。

２ 補正の適否

（１） 新規事項について

ア 本件補正により、請求項１の組成物が、「インスリン依存性糖尿病（IDDM）の治療または予防」以外における「プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らす」ための組成物をも包含し得るものとなった。

はじめに、本件補正が、本願の国際出願日における国際特許出願の、明細書若しくは図面（図面の中の説明に限る。）の翻訳文、請求の範囲の翻訳文、又は図面（図面の中の説明を除く。）（以下、翻訳文等という。）に記載された事項の範囲内においてなされたものであるかについて検討する。

イ 翻訳文等の段落【０００２】、【０００９】、【００２１】には、以下の記載がなされている。

（ア） 「【０００２】 発明の分野

本発明は、対象においてインスリン依存性糖尿病を治療するための組成物および方法に関する。」（【０００２】）、

（イ） 「【０００９】

発明の簡単な概要

本発明は、ヒトプロインスリンをコードし、かつ発現することができる自己ベクターを投与する工程を含む、対象においてインスリン依存性糖尿病を治療するための組成物および方法を提供する。」（【０００９】）、

（ウ） 「【００２１】 従って、本発明は、ヒトプロインスリンをコードし、かつ発現することができる改変された自己ベクター、特に、自己ベクターBHT-3021 (SEQ ID NO:1)を投与する工程を含む、対象において、例えば IDDM の症状または重篤度を治療する、予防する、軽減する、阻害する、および/または遅らせるための組成物および方法を提供する。・・・」（【００２１】）

このように、翻訳文等には一貫して、本発明は「対象においてインスリン依存性糖尿病を治療するための組成物および方法の提供」に関するものであることが記載されている。

ウ 一方、「対象におけるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすための組成物」なる記載は、原審の審査過程において、平成30年6月20日付け手続補正書により請求項1に追加されたものである。請求人が当該補正の根拠として指摘する本願明細書の段落【００５８】及び【００９３】には、「プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞」について以下の記載がなされている。

（エ） 「【００５８】・・・BHT-3021 アームにおいてプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞は低下したが、無関係の膵島分子に対する T 細胞も外来分子に対する T 細胞も低下しなかった($p<0.006$)。・・・従って、本発明者らは、プロインスリンをコードするプラスミドが、投薬中に C-ペプチドを保存しながら BHT-3021 アームにおいてプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞は低下したが、無関係の膵島分子に対する T 細胞も外来分子に対する T 細胞も低下しなかった ($p<0.006$)。・・・従って、本発明者らは、プロインスリンをコードするプラスミドが、投薬中に C-ペプチドを保存しながらプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすことを証明する。」（段落【００５８】）、

（オ） 「【００９３】・・・本発明者らはまた、C-ペプチドが増加するとプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞が除去されるが、他の抗原特異的 T 細胞応答に及ぼす影響はないことも証明する。」（【００９３】）、

これらの記載はいずれもインスリン依存性糖尿病（IDDM）である T1D 患者をプロインスリンをコードする DNA プラスミド(BHT-3021)で処置した際の、プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の変化に関する記載であって、インスリン依存性糖尿病の治療又は予防以外において、プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすことを何ら開示するものではない。

また、「プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞」に関して、本願明細書には上記記載に加え、段落【0082】及び【0097】に以下の記載がなされているが、これらの記載も、インスリン依存性糖尿病の治療又は予防以外において、プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすことを何ら開示するものではない。

（カ） 「【0082】・・・BHT-3021 は、プロインスリン反応性 CD8 細胞の抗原特異的低減を誘導したが、他の抗原に対して反応性がある CD8 細胞の抗原特異的低減を誘導せず、低減の大きさは C-ペプチドの改善と逆相関したことが分かる。」（【0082】）、

（キ） 「【0097】・・・本発明者らは、プロインスリン反応性 CD8 細胞が抗原特異的に低減したが、他の抗原に反応性の CD8 細胞は低減せず、低減の大きさが C-ペプチド改善と逆相関したことを証明する(図 4)。」（【0097】）

エ すると、本願出願時の技術常識を勘案しても、「対象におけるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすための」から「インスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防において」との記載を削除する本件補正は、新たな技術的事項（新規事項）を導入するものである。

したがって、本件補正は、翻訳文等に記載された事項の範囲内とするものとはいえず、特許法第 17 条の 2 第 3 項に規定する要件を満たしていない（同法第 184 条の 12 第 2 項参照）。

（２） 目的外補正について

本件補正は、補正前の「対象におけるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすための組成物」から「インスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防において」との部分削除するものであり、本件補正前において「インスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防」におけるものに限定されていた「プロインスリン反応性 CD8⁺ T 細胞の頻度を減らすための組成物」が、「インスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防」に限定されないこととなるから、本件補正は、「特許請求の範囲の減縮」には該当しない。

また、本件補正が、補正前の請求項 1 に係る発明における発明特定事項のいずれかを限定するものではないから、「第三十六条第五項の規定により請求項に記載した発明を特定するために必要な事項を限定するもの」にも該当しない。

さらに、本件補正が、「請求項の削除」、「誤記の訂正」、「明りょうでな

い記載の釈明」のいずれにも該当しないことは明らかである。

したがって、本件補正は、特許法第 17 条の 2 第 5 項第 1 ないし 4 号のいずれを目的とするものでもない。

(3) 審判請求人の主張について

本件補正について、審判請求人（以下、「請求人」という。）は審判請求書の手続補正書において、

「本願の新請求項 1 に係る発明は、『対象におけるプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための組成物の調製における、SEQ ID NO:1 (BHT-3021) と少なくとも 95% 同一である核酸配列を有する自己ベクターの使用』を特定したものです。

すなわち、旧請求項 1 において組成物の用途が、『対象におけるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすため（の組成物）』なる記載で特定され、換言すれば、自己ベクター BHT-3021 の実質的な用途が、『インスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防』なる記載で特定されていたところを、請求人は、前記用途を、『対象におけるプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすため』なる記載でさらに限定する補正を行い、発明を特定したものです。」と主張する。

しかしながら、自己ベクター BHT-3021 の実質的な用途を示す『インスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防において』なる事項の削除により、補正前の請求項 1 に係る発明が更に限定されるものではないことは明らかであるから、請求人の主張は採用できない。

(4) 小括

よって、本件補正は、特許法第 17 条の 2 第 3 項の規定する要件を満たすものではなく、また、同法第 17 条の 2 第 5 項第 1 ないし 4 号に掲げる何れの目的にも合致するものではない。

3 補正却下の決定のむすび

以上のとおりであるから、本件補正は、特許法第 17 条の 2 第 3 項の規定に違反するものであり、また、同法同条第 5 項に規定する要件に違反するものであるから、同法第 159 条第 1 項の規定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。

よって、上記[補正却下の決定の結論]のとおり、決定する。

第 3 本願発明について

1 本願発明

平成 31 年 2 月 4 日付けの手続補正は上記のとおり却下されたので、本願の請求項 1～8 に係る発明は、平成 30 年 6 月 20 日にされた手続補正により補正された請求項 1～8 に記載された事項により特定されたとおりのものである

ところ、その請求項 1 に係る発明（以下、「本願発明 1」という。）は、請求項 1 に記載された事項により特定される以下のとおりのものである。

「対象におけるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防においてプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための組成物の調製における、SEQ ID NO:1 (BHT-3021) と少なくとも 95% 同一である核酸配列を有する自己ベクターの使用。」

2 本願明細書の発明の詳細な説明に記載された事項

本願明細書の発明の詳細な説明には以下のように記載されている。

(1) 「【0002】

発明の分野

本発明は、対象においてインスリン依存性糖尿病を治療するための組成物及び方法に関する。」（【0002】）

(2) 「【0009】

発明の簡単な概要

本発明は、ヒトプロインスリンをコードし、かつ発現することができる自己ベクターを投与する工程を含む、対象においてインスリン依存性糖尿病を治療するための組成物及び方法を提供する。」（【0009】）

(3) 「【0016】

詳細な説明

1 型糖尿病には、インスリンが産生及び放出される部位である膵臓ランゲルハンス島にある β 細胞を破壊する激しい炎症応答がある。プロインスリンは 1 型糖尿病 (T1D) における適応免疫応答の主な標的である。本発明は、インスリン特異的 CD8 T 細胞を減らすことによって T1D 患者における β 細胞機能を保存する、プロインスリンをコードする操作された DNA プラスミド (BHT-3021) を提供する。BHT-3021 は、T1D におけるプロインスリンに対する抗原特異的自己免疫応答を弱めるように設計されている。このプラスミドは、CpG モチーフと呼ばれる炎症促進性ヘキサヌクレオチドモチーフの数が少なくなるように操作された。CpG ヘキサヌクレオチド配列は、Toll 様受容体 9 (TLR9) 及び他の DNA センサーに結合することによって自然免疫応答を活性化する (13)。・・・この抗原特異的プラスミドワクチンアプローチには、免疫系の損なわれていない他の重要な望ましい生理学的な役割、例えば、プロインスリンに対する免疫調節応答、腫瘍に対する免疫監視機構、および感染因子に対する免疫応答を残しながら、自己免疫応答を弱めるという理論上の利点がある。」（【0016】）

(4) 「【0017】

本発明は、ヒトプロインスリンをコードし、かつ発現することができる自己ベクターを投与することによって、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) を治療、軽

減、予防、および阻害する組成物および方法を提供する。前記のように、IDDMでは顕性糖尿病が発症する前に長い前駆症状期間があり、この間に膵臓 β 細胞機能が段々と失われる。評価することができるマーカーには、膵臓 β 細胞機能を示す C-ペプチドの血中レベルまたは血清中レベル、膵臓における膵島炎の存在、膵島細胞抗体のレベルおよび頻度、膵島細胞表面抗体、IDDM において標的となる自己抗原に対する自己抗体の存在および濃度、膵臓 β 細胞上にあるクラス II MHC 分子の異常発現、血中グルコース濃度、ならびにインスリン血漿中濃度が含まれるが、これに限定されない。膵臓における T リンパ球の数、膵島細胞抗体、および血糖の増加は前記疾患を示し、同様にインスリン濃度の減少も前記疾患を示す。」（【0017】）

（5） 「【実施例】
【0058】

1 型糖尿病には、インスリンが産生及び放出される部位である膵臓ランゲルハンス島にある β 細胞を破壊する激しい炎症応答がある。プロインスリンは 1 型糖尿病 (T1D) における適応免疫応答の主な標的である。本発明は、インスリン特異的 CD8 T 細胞を減らすことによって T1D 患者において β 細胞機能を保存する、プロインスリンをコードする操作された DNA プラスミド (BHT-3021) を提供する。・・・BHT-3021 アームにおいてプロインスリン反応性 CD8 T 細胞は低下したが、無関係の膵島分子に対する T 細胞も外来分子に対する T 細胞も低下しなかった ($p < 0.006$)。CD4 T 細胞におけるインターフェロン- γ 産生でも IL-4 産生でも IL-10 産生でも有意な変化は認められなかった。従って、本発明者らは、プロインスリンをコードするプラスミドが、投薬中に C-ペプチドを保存しながらプロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすことを証明する。」
（【0058】）

（6） 「【0093】 ・・・本研究において、本発明者らは、プロインスリンをコードする操作された DNA ワクチンを用いて、プロインスリンに対する適応免疫応答を抗原特異的に調節しようと試みた。このワクチンは、自然免疫応答を刺激する CpG 六量体モチーフを、自然免疫を調節することが知られている GpG 六量体ヌクレオチド配列で置換することによって、コードされているプロインスリンの免疫原性を減らすように操作したものである (13)。本明細書において、本発明者らは、このアプローチが C-ペプチドを調節し、投薬期間中に 2 回の投与で、この β 細胞機能マーカーが実際に上昇したことを示す。本発明者らはまた、C-ペプチドが増加するとプロインスリン反応性 CD8 T 細胞が除去されるが、他の抗原特異的 T 細胞応答に及ぼす影響はないことも証明する。これは、抗原特異的調節が起こったことをしっかりと示すものである。」（【0093】）

3 原査定の拒絶の理由

原査定の拒絶の理由のうち、本願発明 1 に対する特許法第 29 条第 1 項第 3 号についての理由の概要は、以下のとおりである。

この出願の請求項 1 に係る発明は、本願の優先権主張の日前に日本国内又は外国において、電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった引用文献 1 に記載された発明であるから、特許法第 29 条第 1 項第 3 号に該当し、特許を受けることができない。

＜引用文献等一覧＞

1. 国際公開第 2010/151420 号

4 引用文献 1 の記載事項及び引用文献 1 に記載された発明

(1) 原査定で引用された引用文献 1 (国際公開第 2010/151420 号) に記載されている事項

引用文献 1 は英語文献であるので、合議体による日本語訳にて記載する。下線は合議体で付した。

ア 「1. インシュリン依存性真性糖尿病 (IDDM) を罹患した患者の重症度を減少させる方法であって、IDDM に関連したエピトープを含む自己タンパク質をコードする DNA プラスミドベクターを対象の筋肉内に投与することを含み、DNA プラスミドベクターの投与は以下の組み合わせを含む処方によるものである方法：

(a) 0.3~6mg の DNA プラスミドベクターの治療有効量；

(b) 毎週又は 2 週毎の頻度での投与；、

(c) 次の群から選択される継続した投与期間、4 週、6 週、12 週、24 週、1 年、18 ヶ月、又は 2 年

3. DNA プラスミドは、BHT-3021 である請求項 1 に記載の方法。

19. 被験体における IDDM の重症度の減少は、C ペプチドのレベルの増加又は安定化、グリコシル化ヘモグロビンのレベルの増加又は安定化、高血糖の低下、血漿インスリンの増加、糖尿の減少、インシュリン炎 (膵炎) の減少、 β 細胞の破壊の低下及び自己抗体の存在の低下、の群から選択される 1 つ以上の評価により示される請求項 1 に記載の方法。

21. インシュリン依存性真性糖尿病 (IDDM) を罹患した患者の重症度を減少させる方法であって、配列番号 1 (BHT-3021) の DNA プラスミドベクターを対象の筋肉内に投与する方法であり、DNA プラスミドベクターの投与は、12 週間毎週 DNA プラスミドベクターを 0.3~6mg 投与し、引き続き 6 週間、2 週毎に DNA プラスミドベクターの 0.3~6mg を投与するという投与計画に基づいて投与され、；投与計画は、1 年当たり 1 回繰り返される方法。」

(特許請求の範囲 請求項 1、3、19、21)

イ 「[0125] 図 3: プロインスリンをコードする DNA プラスミドベクターで処

置した患者におけるインスリンに対する抗体の低減。フェーズ 1/2 試行では、ベースライン(0 週)において抗-インスリン抗体陽性であったタイプ 1 糖尿病患者は、pBHT 1 プラスミド骨格から構成される、プロインスリンをコードする DNA プラスミドベクター(BHT-3021)を 12 週間毎週筋肉に 1mg 注射して処置した。3 つの膵臓自己抗原に対する抗体力価は、0、2、4、6、8、15 週に測定した。3 抗体は、GAD、ICA512、インスリン(mIAA)に対する抗体であり、ラジオイムノアッセイにより放射能インデックス単位を用いて測定された。パネル A はプラセボ(生理食塩水)で処置した患者であり、ベースラインで GAD 及びインスリンに正の抗体力価を有していたが、処置後も抗体力価は変化しなかった。パネル B は BHT-3021 で処置した患者であり、ベースラインで GAD 及びインスリンに正の抗体力価を有していたが、処置によりインスリンに対する抗体力価が減少した。パネル C は BHT-3021 で処置した患者であり、ベースラインで ICA512 及びインスリンに正の抗体力価を有していたが、処置後インスリンに対する抗体力価は減少した。これらの結果は、BHT-3021 が、抗インスリン抗体価の迅速で持続された減少を示し、抗原特異的免疫寛容を引き起こすことを示している。

[0126] 図 4: プロインスリンをコードする DNA プラスミドベクターで処置したヒト患者における C-ペプチドの保存。残留膵 β 細胞の機能の尺度として、ベースライン(BL)、5 週、15 週、6 ヶ月で、これらの同じ患者で血液 C-ペプチドレベルを測定した。パネル A は、プラシーボで処置した患者であり、その C-ペプチドレベルは治療なしで着実に減っている。パネル B は BHT-3021 で処置された 2 人の患者であり、C-ペプチドレベルはそれほど急激ではない低下又は僅かな増加のいずれかを示し、 β 細胞機能の保存を示している。

[0127] 図 5 は、抗 CD3 抗体(Herold らは、Diabetes(2005)54:1763-1769 に公表されたプロトコルに従って)、又は異なる用量の BHT-3021 を受けるヒト患者における C-ペプチドの保存を示している。12 週間かけて 1mg、3mg 及び 6mg 用量の BHT-3021 の毎週投与は、抗 CD3 抗体の投与の非特異的療法と比較して 6 ヶ月で同等の C-ペプチドの保存を示した。

[0128] 図 6 は、6 ヶ月の期間にわたって異なる週用量の BHT-3021 のヒト患者における平均 C-ペプチドレベルを示す図である。C-ペプチドレベルは、BHT-プラセボを受けた患者で低下するのに対し、12 週間かけて 1mg、3mg 及び 6mg 用量の BHT-3021 の毎週の投与を受けた患者は、第 1 投与後 6 ヶ月で測定された平均 C-ペプチドレベルが安定化又は増加していた。

...

[0132] 図 10 は、12 週間かけて 0.3mg、1mg、3mg 又は 6mg 用量で BHT3021 の毎週の投与を受けた患者における、6、12 ヶ月の糖化ヘモグロビン HbA1c レベルの変化を示している。HbA1c は、プラセボを受けた患者の血液と比較して、BHT-3021 で治療した患者の血液では低くなっている。」 ([0125]-[0132])

ウ 「[0135] 非肥満糖尿病(NOD)マウスはヒト IDDM と共通の数多くの臨床的、免疫学的、病理学的特徴を有する動物モデルである。NOD マウスは、膵島の炎症及び β 細胞の破壊により、高血糖症、明白な糖尿病が発現する。CD4+及び CD8+T 細胞の両方が糖尿病の進行に必要であるが、それぞれの役割は不明であ

った。NOD マウスに寛容(tolerizing)条件下で、タンパク質としてインスリン又は GAD の投与により、病気を防止し、他の自己抗原に対する応答を減少させることが示されている。」

エ 「[0177] いくつかの実施形態において、本発明は、配列番号:1(BHT-3021)の自己ベクター又は DNA プラスミドベクターを提供する。自己ベクター BHT-3021 は、BHT-I 発現ベクターバックボーン及びヒトインスリンをコードするポリヌクレオチドを備えている。

[0178] . . . pVAX1 ベクターは技術的に知られており、Invitrogen(Carlsbad, CA) から市販されている。 . . . 」 ([0177] ~ [0178])

オ 「[0219] . . .

実施例 2 :

プロインスリンをコードする DNA ベクター (BHT-3021) で処置した患者における抗インシュリン抗体の減少。

[0220] この研究は、IDDM を有する患者の BHT-3021 治療により、患者の抗インスリン抗体価のレベルを減少させるかどうか検討した。

[0221] 1/2 試行では、ベースライン (0 週) で抗インスリン抗体陽性であったタイプ 1 糖尿病患者に、pBHI 1 プラスミド骨格から構築したプロインスリンをコードする DNA プラスミドベクター (BHT-3021) を 12 週間毎週、筋肉に 1mg の注入して処置した。また、各患者は、インスリンも投与していた。プラスミドベクターは、生理学的濃度のカルシウム (約 0.9mm) を含有する薬学的に受容可能なキャリアにて投与した。3 つの膵臓自己抗原に対する抗体価は、0、2、4、6、8、15 週間で測定された。3 つの抗体は、GAD、ICA512、インスリン (mIAA) に対する抗体であり、ラジオイムノアッセイにより測定され、放射能インデックス単位で表示された。

[0222] プラセボ (生理食塩水) 注入で処置した患者は GAD 及びインスリンに対する正の抗体力価がベースラインで検出されたが、これらの抗体力価は処置により変化しなかった (図 3A)。BHT-3021 で処置した患者も、ベースラインで GAD 及びインスリンに正の抗体力価を有したが (図 3B)、処置により、インスリンに対する患者の抗体力価が低下した。BHT-3021 で処置された別の患者は、ベースラインでは ICA512 及びインスリンに正の抗体力価を有したが (図 3C)、処置により、インスリンの患者の抗体力価が低下した。これらの結果は、BHT-3021 が、抗インスリン抗体価を迅速かつ持続的に減少させて、抗原特異的免疫寛容を引き起こすことを示している。

実施例 3:

プロインスリンをコードした DNA プラスミドベクター (BHT-3021) で処置した患者における β -細胞機能の指標として C-ペプチドの保存。

[0223] この研究は、IDDM を有する患者の BHT-3021 治療により、 β 細胞の機能が維持されたか否かを検討した。

[0224] 実施例 2 と同じタイプ 1 糖尿病患者で、血液 C-ペプチドレベルが、

残留膵 β 細胞の機能の尺度として決定された。ベースライン(BL)、週 5、15 週、6 ヶ月で血液 C-ペプチドレベルが測定され、結果が得られた。プラセボ (生理食塩水)を注入された患者は、治療なしで定常的な血液 C-ペプチドレベルの低下を示した(図 4A)。しかしながら、BHT-3021 で処置した 2 人の患者は、迅速でない低下又は僅かに増加のいずれかの血液 C-ペプチドレベルを示し(図 4B)、 β 細胞機能の保存が示された。

実施例 4:

治療計画 1 :

処方量 (1mg)、処方頻度 (週単位)、処方期間 (12 週間)

[0225] BHT-3021 又は BHT-プラシーボは、インスリンと共に、被験者に 12 週間(週 0~11)にわたり毎週に筋肉内に投与された。全体として約 72 名の対象が登録した。4 つの処方量で BHT-3021 の評価を行った:0.3mg、1mg、3mg、6mg

[0226] BHT-3021、BHT-プラシーボは、筋肉内(IM)注射により 12 週間、週 1 回で三角筋に投与された。三角筋の IM 注入を許容できない場合、大腿四頭筋に IM 注入を行った。注入量は、処方量に基づいて調整した:量は、0.3mg 処方量については 0.15mL(すなわち、2mg/ml)、1mg 処方量は 0.5mL、3mg 処方量は 1.5ml、6mg 処方量は 3ml (2 注射)である。0.15ml、0.5ml、1.5ml 量の注射は単一の筋肉部位に与えた。注入部位は、必要に応じて変化させた。例えば、0 週間に薬剤が右三角筋に注入された場合、次の週には薬物は左の三角筋に注入された。6mg の薬剤を送達するための 3ml 量の注射は、2 つの 1.5ml 量の注射に分け、2 本別々の筋肉部位に行った。

[0227] 6 ヶ月、12 ヶ月の時点での患者の評価結果は、C-ペプチドレベル及び糖化ヘモグロビン HbA1c レベルの保存を示しており、図 5-9 に示されている。」

(合議体註: なお、[0132]の図 10 の説明、各処方量に対する被験者の数が同じであること(図 6 と図 10) からみて、[0227]の評価結果には、図 5-9 に加え、図 10 も含まれるものと認められる。)

カ 「図 3

Figure 3A

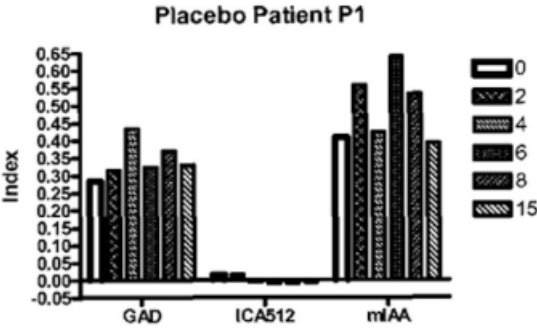


Figure 3B

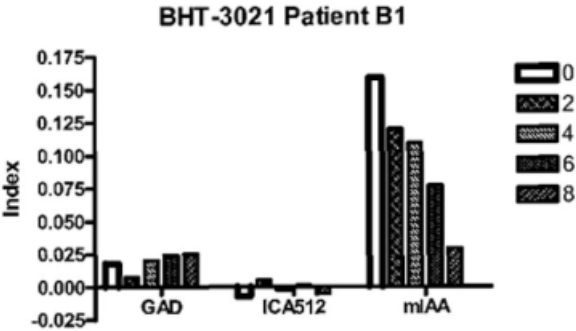


Figure 3C

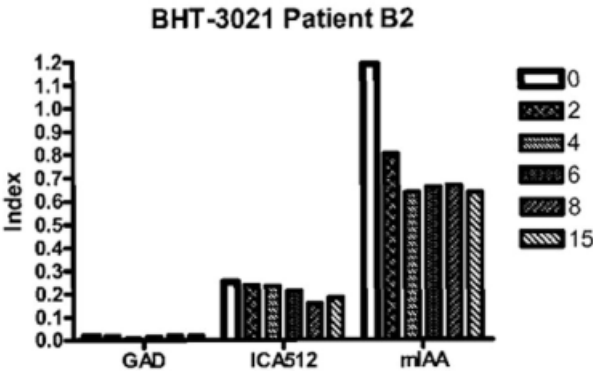
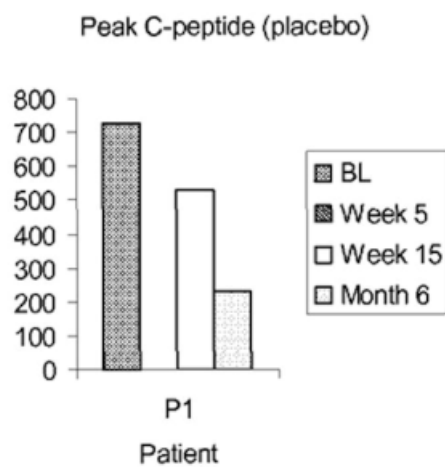


Figure 4 A

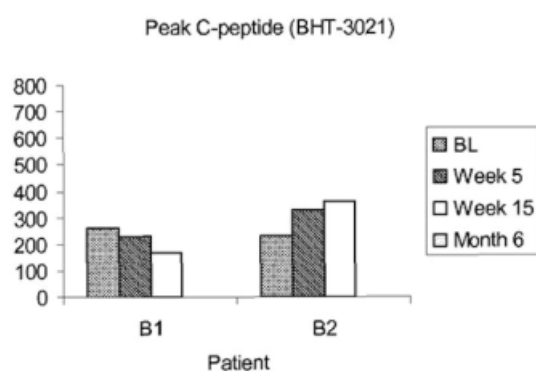
Figure 4A



*Peak C-peptide (placebo): C-ペプチドのピーク (プラセボ)

図 4 B

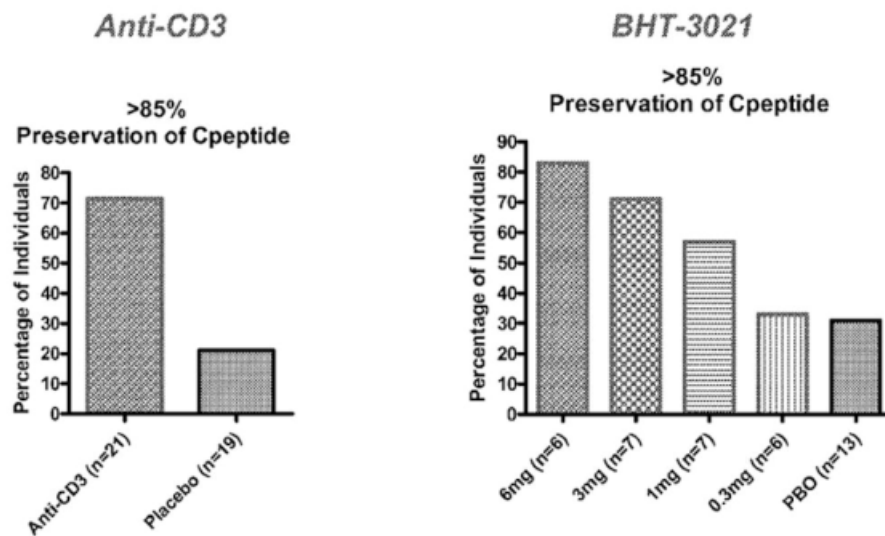
Figure 4B



* Peak C-peptide: C-ペプチドのピーク

図 5

Figure 5



* Preseavation of Cpeptide: Cペプチドの保存

図 6

Figure 6

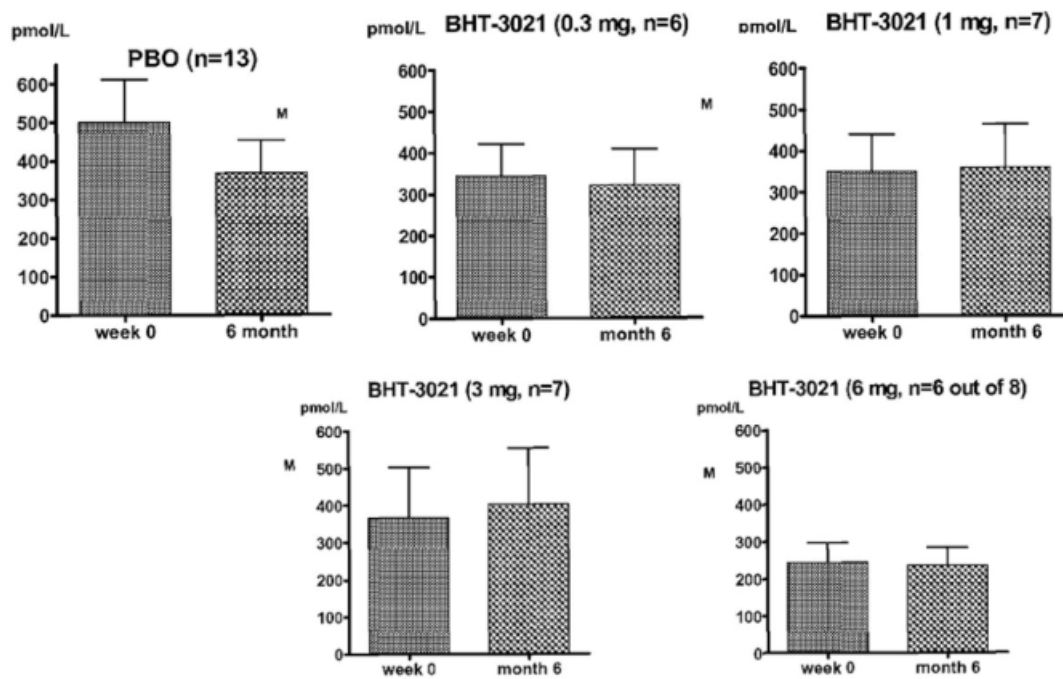
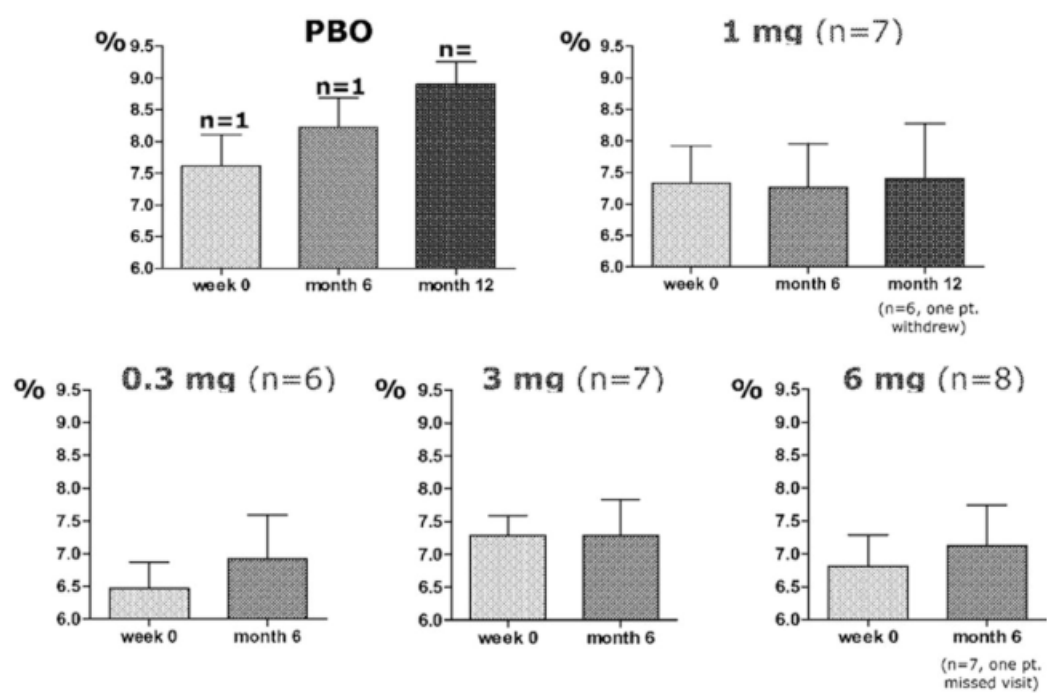


図 10

Figure 10



」 (図 3、4A、4B、5、6、10)

≠ 「

SEQ ID NO:1 (BHT-3021)

GCTGCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTAC
GGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACC
GCCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCC
CCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTAC
TTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
ATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCACAAA
TCAACGGGACTTTCACAAATGTGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGA
GGTCTATATAAGCAGAGCTCTCTGGCTAACTAGAGAACCCACTGCTTACTGGCTTATCGAAATTAATACGACTCA
CTATAGGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGG
GCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGGCTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTC
TCTCCACAGGCTTAAGCTTATGGCCTTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGGAAGCTCTCTACCT
AGTGTGCGGGGACGAGGCTTCTTCTACACACCCAGACCCGCGGGAGGACAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGT
GGAGCTGGGCGGGGGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAGAAGCGTGGCAT
TGTGGAACAATGCTGTACAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAATACTGCAACTAGCTCGAGTCTAGAGG
GCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGCT
GCCCTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCT
GAGTAGGTGTCTATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAAATAGCAG
GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCA
GCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAACTGGATGGCTTCTTGGCGCAAGGATCTGA
TGGCGCAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATGGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCAC
GCAGGTTCTCCGCGAGCTTGGGTGGAGAGGCTATTGCGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGAT
GCCGCCGTGTTACGGCTGTGAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAAT
GAATGCAAGACGAGGACGCGCGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTT
GTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCTCTACCTTGCT
CCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTC
GACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCAGTACTCGGATGGAAGCGGCTTGTGCGATCAGGATGATCTG
GACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAAGTGTGCGCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGCGGAGGAT
CTCGTCTGATACCATGGCGATGCGCTGCTTGCCTGAATATCATGGTGAAAAATGGCAGGTTTTCTGGATTCTCGAC
TGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACAGGTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGC
GGCGAATGGGCTGACAGGTTCTCTGCTTTACGGTATTGCGGCTCCCGATTGCGAGCGCATTGCTTCTATAGG
CTTCTTGACGAGTCTTCTGAATTATTAACGCTTAACAATTTCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGC
GGTATTTACACCCGATCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAAT
ACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATAGCACGTGCTAAAACCTTCA
TTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTC
GTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTG
CTGCTTGCAAAACAAAAAACCCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGATCAAGAGTACCAACTCTTTTCC
GAAGGTAAGTGGCTTCAAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTT
CAAGAAGTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA
GTGCTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTC
GTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTGAATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGC
CACGCTTCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGA
GCTTCCAGGGGGAACGCTGCTATCTTATAGTCTCTGCGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCTGATTTT
GTGATGCTCTGACAGGGGGCGGAGCCTATGGAACACGCCAGCAACGCGGCTTTTACGGTTCTCTGGCCTTTTG
CTGGCCTTTTGTCTACATGTTCTT

」(配列番号1:BHT-3021)

(2) 引用発明

上記(1)アにおいて、請求項1の引用形式で記載される請求項3は、以下のとおりのものである。

「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)を罹患した患者の重症度を減少させる方法であって、IDDMに関連したエピトープを含む自己タンパク質をコードするDNAプラスミドベクターを対象の筋肉内に投与することを含み、DNAプラスミドはBHT-3021であり、DNAプラスミドベクターの投与は以下の組み合わせを含む処方によるものである方法：

- (a) 0.3~6mgのDNAプラスミドベクターの治療有効量；
- (b) 毎週又は2週毎の頻度での投与；、

(c) 次の群から選択される継続した投与期間、4 週、6 週、12 週、24 週、1 年、18 ヶ月、又は 2 年。」

また、摘記事項オの実施例 2 の「プラスミドベクターは、生理学的濃度のカルシウム(約 0.9mm)を含有する薬学的に受容可能なキャリアにて投与した。」との記載や、実施例 4 の「量は、0.3mg 処方量については 0.15mL(すなわち、2mg/ml)、1mg 処方量は 0.5mL、3mg 処方量は 1.5ml、6mg 処方量は 3ml(2 注射)である。」との処方に係る記載からみて、「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者の重症度を減少させるための組成物」の調製にプラスミドベクターが使用されているといえる。

さらに、摘記事項オの実施例 3、4 には、IDDM を有する患者であるタイプ 1 糖尿病患者において、BHT-3021 の処方により、 β 細胞機能の指標である C-ペプチドが保存されたことが記載されている(実施例中で言及される図面の説明については、摘記事項イを参照)。

すると、引用文献 1 には、以下の発明が記載されていると認められる。

「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者の重症度を減少させるための組成物であって、 β 細胞機能の指標である C-ペプチドを保存する組成物の調製における、BHT-3021 である、IDDM に関連したエピトープを含む自己タンパク質をコードする DNA プラスミドベクターの使用。」(以下、「引用発明 1」という。)

(3) 対比・判断

ア 対比

本願発明 1 と引用発明 1 を対比する。

引用発明 1 の「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者」は、本願発明 1 の「対象」に相当し、引用発明 1 の「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者の重症度を減少させる」は、本願発明 1 の「対象におけるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防」に相当する。

また、引用発明 1 の「BHT-3021 である、IDDM に関連したエピトープを含む自己タンパク質をコードする DNA プラスミドベクター」は、摘記事項アの請求項 2 1 の「配列番号 1(BHT-3021)の DNA プラスミドベクター」、並びに、摘記事項エの「配列番号 1 (BHT-3021) 」及び「自己ベクターBHT-3021」との記載に加え、摘記事項キの配列番号 1 で表される核酸配列は、本願の SEQ IDNo:1 の核酸配列と同じであることを考慮すれば、本願発明 1 の「SEQ ID NO:1(BHT-3021)と少なくとも 95%同一である核酸配列を有する自己ベクター」に相当する。

そうすると、本願発明 1 と引用発明 1 は、
「対象におけるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療または予防」に関する
「組成物の調製における、SEQ ID NO:1(BHT-3021)と少なくとも 95%同一である核酸配列を有する自己ベクターの使用。」
の点で一致し、以下の点で一応相違する。

＜一応の相違点＞

本願発明１は、「組成物」が、「対象における IDDM の治療又は予防」において「プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための」ものであるのに対し、引用発明１は、「組成物」が、「β 細胞機能の指標である C-ペプチドを保存」し、「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者の重症度を減少させるための」ものであり、「プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための」ものとは特定されない点。

イ 判断

上記４（１）オの実施例３の記載からみて、引用発明１の「β 細胞機能の指標である C-ペプチドを保存する」とは、IDDM に罹患した患者の「β 細胞機能の保存」を示すものである。

一方、上記２（１）及び（２）のとおり、本願発明１は、インスリン依存性糖尿病を治療するための組成物に関するものであって、上記２（２）～（６）のとおり、本願明細書の発明の詳細な説明には、自己ペクターBHT-3021 が、膵臓 β 細胞機能のマーカーである C-ペプチドを保存しながら、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らし、IDDM を有する患者である T1D 患者において、β 細胞機能を保存することが記載されている。

すると、両者は、対象における IDDM の治療又は予防において、β 細胞機能を保存する組成物の調製における自己ペクターBHT-3021 の使用の点で一致するものであり、「プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすための」なる作用機序に関する記載をもって、本願発明１の組成物により、「インシュリン依存性真性糖尿病(IDDM)に罹患した患者の重症度を減少させるための」、すなわち「対象におけるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の治療」のための引用発明１における組成物とは治療対象等が異なる新たな用途が提供されたものとはいえない。

したがって、上記一応の相違点は実質的な相違点ではなく、本願発明１は引用文献１に記載された発明である。

ウ 請求人の主張について

請求人は、上記３の原査定 of 拒絶の理由に対し、意見書及び審判請求書の手続補正書において、以下の主張をしている。

a. 本願発明は、自己ペクターBHT-3021 が、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすことができることに基づいて提供されるものであり、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度の減少が、C-ペプチドレベルの改善と相関すること、つまり、当該減少と IDDM に対する治療効果または予防効果との間に相関関係があることは引用文献１に記載されておらず（意見書の２．（１）(iii)、２．（２）(i)、(ii)、審判請求書の手続補正書のⅤ．１．（２）、（３））、

b. 本願発明は、多数の自己免疫応答の中から、「プロインスリン反応性 CD8 T 細胞」なる従来当業者に知られていなかった新しい構成を採用した発明

であって、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の減少が IDDM の治療効果との間に相関関係を有する、という全く新しい効果を奏する発明を提供するものである（意見書の 2. (1) (vii)）。

しかしながら、上記アのとおり、本願発明 1 と引用発明 1 は、IDDM 患者の治療または予防において用いる組成物の調製において、自己ベクター BHT-3021 を使用する発明であるところ、上記 4 (1) イのとおり、自己ベクター BHT-3021 はプロインスリンをコードする DNA プラスミドベクターである。当該ベクターによる IDDM 患者の処置により、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞が減少することが本願発明 1 で明らかになったことをもって、引用発明 1 とは異なる組成物の調製における自己ベクターの使用が提供されたとはいえないことは、上記イで述べたとおりである。

したがって、上記請求人の主張をもって、原査定の拒絶の理由が解消したとはいえない。

なお、請求人は、同意見書において、
「引用文献 1 には、対象におけるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の治療または予防に有効な組成物の提供を目的に、自己ベクター BHT-3021 の採用を選択して、プロインスリン反応性 CD8 T 細胞の頻度を減らすことを試みたはずであるとの記載も示唆もなく、そのような構成に想到すること自体が、本願優先日前の技術常識から大きく逸脱した行為にほかならず、・・・」とも主張する（意見書の 2. (3)）。

請求人の当該主張は上記 3 の原査定の拒絶の理由（特許法第 29 条第 1 項第 3 号に該当）に対する直接的な反論には当たらないものではあるが、引用文献 1 には、上記 4 (1) ウのとおり、IDDM と共通の数多くの臨床的、免疫学的、病理学的特徴を有する動物モデルである非肥満糖尿病 (NOD) マウスについて、膵炎の炎症及び β 細胞の破壊により、明白な糖尿病が進行すること、並びに、「CD4+ 及び CD8+ T 細胞の両方が糖尿病の進行に必要である」と CD8+ T 細胞に関する記載もなされているという点を付言する。

以上のとおりであるから、意見書及び審判請求書の手続補正書における請求人の主張を検討しても、本願発明 1 は引用文献 1 に記載された発明である。

エ 小括

よって、本願発明 1 は、引用文献 1 に記載された発明であり、特許法第 29 条第 1 項第 3 項に該当するから特許を受けることはできない。

第 4 むすび

以上のとおり、請求項 1 に係る発明は、特許を受けることができないから、他の請求項について検討するまでもなく、本願は拒絶されるべきものである。

よって、結論のとおり審決する。

令和2年3月13日

審判長特 許庁審判官 光本 美奈子
特許庁審判官 吉田 知美
特許庁審判官 岡崎 美穂

(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。

審判長 光本 美奈子

出訴期間として在外者に対し90日を附加する。

〔審決分類〕 P 1 8 . 1 1 3 - Z (C 1 2 N)
5 7

審判長 特許庁審判官 光本 美奈子 9359
特許庁審判官 吉田 知美 3335
特許庁審判官 岡崎 美穂 9166