

# 治療の態様に特徴がある医薬発明の審査の 現状と三極比較（その1）

バイオテクノロジー委員会  
第1小委員会\*

**抄 録** 治療の態様に特徴のある医薬発明に関する特許出願，特に，単剤で投与方法・投与量に特徴がある約400件の案件から審査状況を検討し，9件の案件を選択して，医薬発明に関する新設審査基準適用後の日本における審査状況を調査すると同時に対応する欧米での審査状況を調査し，三極での審査状況を比較検討した。本号では，治療の態様に特徴のある医薬発明の三極の審査基準と上記9件の事例のうち5件を紹介する。本号で紹介する事例においては，日本では，審査基準通り，引例と投与方法や投与量が相違していても，対象患者群，適用部位等が異なる場合は，医薬用途が引例と相違するとは認められず，新規性なしと判断されていた。また，新規性はあっても，解決する課題が，薬効増大，副作用低減等の当業者によく知られた課題であれば進歩性なしとして拒絶される事例が多かった。それに対し，欧州では，治療の態様が従来と異なっており，かつ優位な効果があれば，医薬第二用途クレームで多くの対応欧州出願が登録されていた。米国では，治療方法が従来技術から自明でなければ，治療方法クレームで認可されていた。

## 目 次

1. はじめに
2. 検討対象案件の選択と検討方法
3. 三極の審査基準
4. 日本の審査状況
  - 4.1 審判決
  - 4.2 審査の実例  
事例1～5  
(以上，本号掲載)  
事例6～9
5. 考 察
  - 5.1 三極における特許法および審査基準上の取扱いについて
  - 5.2 治療の態様に特徴のある医薬発明の審査について
6. おわりに  
(以上，10月号掲載)

## 1. はじめに

「医薬発明」の審査基準<sup>1)</sup>は，「特許・実用新案 審査基準」第Ⅶ部「特定技術分野の審査基準」の第3章，「医薬発明」の審査基準として新設され，平成17年4月15日以降に審査される出願に適用されている。本「医薬発明」の審査基準（以下，新設審査基準という）によれば，「医薬発明」とは，審査基準第Ⅱ部第2章1.5.2(2)において定義された用途発明のうち，医薬分野に属する「物の発明」を意味すると規定されている。ここで，審査基準第Ⅱ部第2章1.5.2(2)には，「用途発明は，ある物の未知の属性を発見し，この属性により，当該物が新たな用途への使用に適することを見いだしたことに基

\* 2007年度 The First Subcommittee, Biotechnology Committee

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

く発明と解される。」(東京高判平13.4.25(平成10(行ケ)401)とある。また、治療の態様とは、通常、医薬発明に記載された医薬を医師等が患者を治療する際の、当該医薬の使用の形態を意味すると考えられるが、新設審査基準に特に定義はされていない。但し、新設審査基準2.2.1.1新規性の判断の手法の(3-3)「投与間隔・投与量等の治療の態様に関して」に、「請求項に係る医薬発明が、投与間隔・投与量等の治療の態様により特定しようとする医薬発明であって、…」とあることから、投与間隔や投与量により特定しようとする医薬発明が治療の態様に特徴のある医薬発明の例として挙げられる。

投与間隔や投与量により特定しようとする医薬発明には、単一の医薬成分を用いる医薬発明(いわゆる単剤)と2以上の医薬成分を組合せて用いる医薬発明とが含まれる。2以上の医薬成分を組合せて用いる医薬発明としては、例えば、ある医薬品を投与後、別の医薬品を投与することにより、最初に投与した医薬成分の副作用の低減や、最初の医薬成分の効果の増強が得られたことに基づく発明が挙げられる。このような2以上の医薬成分を組合せて用いる医薬発明は、新設審査基準によれば、組合せが新規であり、かつ、組合せることにより、当業者であっても予期できない効果があれば、進歩性も充足する<sup>2)</sup>ので、2以上の医薬成分の組合せ方や、各々の医薬成分の量や投与のタイミング等により、多様な発明が想定される。そこで投与方法や投与量等の治療の態様の特許性を検討するに当たっては、各々の医薬成分の組合せによる特許性への影響をなくし、治療の態様の特許性を判断しやすくするため、治療の態様のみが特許性判断の基礎となる、単剤であって、治療の態様に特徴のある医薬発明に焦点を絞って検討することとした。

なお、本論考は、2007年度バイオテクノロジー

ー委員会第1小委員会、岩橋和幸(小委員長、協和発酵工業)、富島美喜雄(副委員長、三菱化学)、青木美和(サントリー)、天野拓雄(富士フイルム)、奥富圭一(万有製薬)、佐藤真紀(田辺三菱製薬)、藤井牧子(シスメックス)、山西一也(大塚製薬)、横田俊一(日本たばこ産業)が担当した。

## 2. 検討対象案件の選択と検討方法

今回の検討に当たり、まず治療の態様に特徴のある医薬発明に関する特許出願のうち、単剤で投与方法・投与量に特徴がある出願又は特許を約400件抽出した。そのうち、日本特許庁が新設審査基準を適用した平成17年4月15日以降に審査又は審判において実質的な判断が出ており、かつ、三極特許庁で実質的な審査結果が出ている案件を選択し、欧米特許庁での審査状況を調べ、9件の案件に絞り込んだ。これらの案件については、さらに、三極特許庁での審査状況を審査書類を入手して詳細に調べ、その内容を比較した。最後に、三極特許庁で、治療の態様に特徴がある医薬発明の考え方及び、欧米での審査状況から見て、日本において医薬発明の保護が十分であるのかについて考察し、さらに、医薬発明の保護における今後の課題についても考察した。

## 3. 三極の審査基準

### (1) 日本

日本においては、前記新設審査基準により、従来の審査基準では明確でなかった、治療の態様で特定しようとする医薬発明の特許性が、明確化された。すなわち、「投与間隔・投与量等の治療の態様で特定しようとする医薬発明も『物の発明』である」ので、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当せず、「産業上利用することができる発明」に該当する、と明確化された。また、前記した通り、医薬発明は「『審

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

査基準第Ⅱ部第2章1.5.2(2)②』において定義された用途発明のうち、医薬分野に属する『物の発明』を意味する。」と定義された。

新設審査基準では、投与間隔・投与量等の治療の態様により特定しようとする医薬発明であって、引例と治療の態様の点で相違する発明は、(a) 対象患者群が引例と異なる場合、(b) 適用部位が引例と異なる場合のように、一の化合物又は化合物群の属性に基づき特定の疾病に適用するという医薬用途が相違すると認められる場合は、新規性を有し得るとされている。すなわち、治療の態様は引例と異なるが、対象患者群及び適用部位は異ならない発明のように医薬用途が相違するとは認められない場合は新規性がない。また、「薬効増大、副作用低減といった当業者によく知られた課題を解決するために、医薬の使用の態様を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である」ので、引用発明と比較した有利な効果が当業者の予測範囲内である場合は進歩性は否定される、とされている。

## (2) 欧州

欧州特許庁審査ガイドラインC部第IV章4.2<sup>3)</sup>で、医薬第二用途発明は、物の発明としては特許性がないとされ、「疾病Yに対する薬剤の製造のための物質Xの使用(“Use of substance X for the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment of disease Y”）」という文言で表現されるスイス型クレームで保護することが規定されている。

また、2004年10月に出された審決T1020/03では、投与方法で特定したスイス型クレームは、産業上利用できない発明を規定する欧州特許条約第52条(4)項<sup>4)</sup>に抵触するものではないと判断し、投与間隔・投与量などの治療の態様に特徴のある発明についても保護を与えるべきとした。

なお、2007年12月に発効した改正欧州特許条

約「EPC2000」では、新規性を規定する第54条(5)項が改正され<sup>5)</sup>、この改正により医薬の用途第二発明については、「疾病Yの治療のための物質X(“Substance X for treatment of disease Y”）」というクレーム記載が許容され、物の発明として保護されることが明確化された。ただし、今回検討した案件はすべて「EPC2000」が発効される前に欧州特許庁により判断されたものである。「EPC2000」については、5. 考察で言及する。

## (3) 米国

米国では、医薬第一用途、医薬第二用途にかかわらず、公知物質の医薬用途を見出したとしても物質としては同一であるため新規性がないとされ、医薬用途発明は物の発明としては保護されないが、治療方法として保護される。元来米国では、治療方法は特許の対象であり、治療方法自体に特許性があれば保護されるが、一方で特許法第287条(c)で医師の医療行為に対しては特許権侵害は問われないと規定されている。

## 4. 日本の審査状況

### 4.1 審判決

以下の2つの事件は、新設審査基準が設定された後に、判決が出された事件のうち、単剤であって、治療の態様に特徴のある医薬発明に関する事件(何れも知的財産高等裁判所での審決取消請求事件)である。

#### (1) タキソール事件(平成17年(行ケ)第10818号)

本件発明は、タキソールを有効成分とする制癌剤に係る発明であり、その独立クレーム及びその従属クレームはいずれも、特定の用法と特定の用量で表現されていた。本件独立クレーム(平成16年6月10日訂正審決確定による訂正後

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

のクレーム1)は、「固形癌、白血病または卵巣癌に罹患し、かつ過敏症反応を軽減または最小化するために予備投薬されており、タキソールによる治療に伴う血液学的毒性を呈する恐れのある患者を治療するためのタキソールを含有する薬剤であって、約135mg/m<sup>2</sup>～約275mg/m<sup>2</sup>のタキソールが約3時間に渡り投与されるように、非経口投与用に包装された薬剤」である。ここで、「タキソール」は、本件出願時には既にその薬理作用も副作用も公知の物質であった。すなわち、本件特許クレームは、癌患者を治療するために用いる用法と用量を特定したことに特徴を備えるものであった。

本件特許は、平成17年7月28日の無効審決(無効2004-80218号)において無効と認定された後、さらに知的財産高等裁判所で争われたが、平成19年3月1日に同裁判所により審決を支持する判決が出され、無効が確定した。裁判所は判決において、「弁論の全趣旨によれば、甲1ないし4に記載された臨床試験のプロトコルが本件特許発明1の臨床試験のプロトコルであることが認められ、甲1ないし4に、「卵巣癌の患者に、タキソールを制癌剤として175mg/m<sup>2</sup>及び135mg/m<sup>2</sup>の用量で3時間にわたり非経口的に投与すること」が記載されていることは当事者間に争いが無い。」と認定した上、「そうであれば、甲1ないし4には、本件発明1の構成要件を充足する態様が記載されているということが出来るから、本件特許発明1は甲1ないし4に記載された発明と同一であると認められる。」と述べている。

本判決は、新設審査基準設定後に出されたものであるが、上記のように、甲1～甲4に記載のタキソールの投薬プロトコルを特定し、本件クレームの新規性を否定した。すなわち、公知化合物であるタキソールの抗癌作用が公知であるという理由のみで、新規性がないと認定されたものではなく、投与量及び投与時間がクレ

ームの構成要素として認められた上で、本件クレームは引例発明と構成要素が同一であるから新規性がないと判断された。

なお、本特許の対応欧州出願は登録となったが、異議申立があり新規性が否定されて特許が取消しとなっている。対応米国出願は登録となっている<sup>6)</sup>。

### (2) 経皮送達システム事件(平成17年(行ケ)第10303号)

本件は、既知物質であるブプレノルフィンを含む経皮送達システムを所定の期間皮膚上に適用する、ブプレノルフィンの使用方法に係る発明である。拒絶査定不服審判において審理の対象となったクレームは「ブプレノルフィンを含む経皮送達システムをヒト患者の皮膚上に適用し、3日間の投与期間にわたって該経皮送達システムの皮膚への接触を維持することによる中程度から重篤な疼痛を有するヒト患者を治療する方法のための薬剤の製造におけるブプレノルフィンの使用であって、前記経皮送達システムが適当な相対放出速度を維持して約3日間だけヒト患者に有効な痛覚消失を与えるのに十分なブプレノルフィンの量を含み、前記経皮送達システムは前記3日間の投与期間の後少なくとも2～約6日の追加の投与期間、前記ヒト患者の皮膚への接触が維持され、これによりヒト患者が有効な痛覚消失を受け続けるものである、前記使用。」である。

本願優先日当時の技術常識として、ブプレノルフィンが慢性疼痛に対する治療に用いられ、安定した血中濃度を維持して鎮痛効果が長期間維持できるものが望ましいことは周知であった。また、ブプレノルフィンと同じオピオイド系鎮痛剤の一つであるフェンタニルが既に販売されており、72時間貼付の製剤として実際に使用されていた。さらに、経皮吸収製剤においては、その構造の如何に関わらず、所定の投与期

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

間が終了しても製剤中の薬剤含量がゼロになるわけではなく、ある程度の量が残ることが周知であった。

拒絶査定不服審判（不服2001-20640号）において、引例に記載の発明との相違点として、本願発明では「まず3日間にわたって経皮送達システムの皮膚への接触を維持し、さらに少なくとも2～約6日間の追加の期間、皮膚への接触が維持される」と特定されているのに対し、引例にはこのような特定がない点と、「経皮送達システムに含有されるブプレノルフィン<sup>57)</sup>の量について、適当な相対放出速度を維持して約3日間だけヒト患者に有効な痛覚消失を与えるのに十分な量であり、2～約6日の追加の投与期間、ヒト患者が有効な痛覚消失を受け続けられるもの」と特定されているのに対し、引例ではこのような特定がない点が挙げられた。

しかし、前者の相違点については、経皮パッチ等の貼付剤は、通常1日間毎に貼り替えることが多いものの、1日間を超える投与期間について、その最適値をどこに設定するかは当業者の設計事項の範囲内のものであると認定された。また、後者の相違点については、本願の実施例において使用された経皮パッチは実質的に引例に記載されている経皮吸収型製剤と同一の配合物を用い、同一の製法により作製されたものであり、この経皮パッチを用いて評価されたブプレノルフィンの投与量は、引例に記載されている経皮吸収型製剤が本願のクレームに記載の投与量含有していることを確認しているにすぎず、この相違点は文言上の形式的な相違にすぎない、と認定された。従って、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ず、審判請求は成り立たないとの審決がされた。なお、本願の実施例では引例の実施例を引用するかたちで経皮パッチの作製を行っており、当該パッチに含まれる薬剤量は引例で作製された経皮吸収型製剤と同じであると考えられる。

審決取消訴訟においても上記の2つの相違点について審理されたが拒絶査定不服審判の審決の判断を踏襲し、原告の請求は棄却された。

なお、本件の対応欧米出願は何れも登録されているが<sup>57), 8)</sup>、欧州では異議申立が係属中である。

## 4. 2 審査の実例

以下、単剤で治療の態様に特徴がある医薬発明の新規性及び進歩性に関する審査状況を、日本の審査事例を挙げて示すとともに、対応する欧州ならびに米国出願の審査状況の概略を示す。

### (1) 事例1：特表平11-505265

【発明の名称】IGF-Iの投与方法

【発明の概要】

IGF-Iは糖尿病や慢性腎不全等の慢性疾患の治療薬として試験されていたが、使い方（投与スケジュール）によっては副作用が生じたり、また短期間投与のみ効果的であったりして、十分な治療効果が得られていない状況にあった。このような背景からIGF-Iの効力を最大化し副作用を最小化する治療スケジュールが望まれていた。本願ではこの課題を解決するための、間欠投与スケジュール（①：連続若しくは少なくとも1日1回を連続して一定期間IGF-Iを投与する、②：以前に投与した期間と同等かそれ以下の一定期間投与を中止する、③：①の投与と②の投与中止のパターンを必要回数繰り返す）を提供するものである。

実施例には、末期慢性腎機能不全症患者5名について、「1～4日投与→5～7日中止→8～11日投与→12～14日中止」のパターンを4～20週用い、血中のイヌリンクリアランス、PAHクリアランス、GFR（腎糸球体濾過率）を指標として、腎機能の上昇を確認したことが記載されている。

また、AIDS関連性悪液質患者に対するIGF-Iの連投（10日以上）、頭部障害重態患者に対す

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

るIGF-Iの連投（14日）、Ⅱ型糖尿病患者に対するIGF-Iの連投（4～52日）を対照実験とし、これらの対照実験患者の血中マーカーのデータから、本願の断続的投与の有用性を推定している（断続的投与のデータはない）。

### 1) 日本の審査状況

#### ① 審査対象クレーム

【請求項1】インスリン様増殖因子-I (IGF-I) を含有する、哺乳動物における慢性疾患の治療のための医薬品であって、哺乳動物に最大の生物学的反応を生じさせる期間にわたるIGF-Iへの暴露をもたらす投与の後に、その前の投与期間と同等かそれ以下の期間投与を中止し、ついで哺乳動物内に最大の生物学的反応を生じさせる期間にわたるIGF-Iへの暴露をもたらす投与を行い、ついでその直前の投与期間と同等かそれ以下の投与期間を中止し、哺乳動物内で維持された生物学的反応を達成しまたは持続させるのに必要な期間にわたってこの投与と投与中止のパターンを繰り返すことを含む形で投与される医薬品。

【請求項13】インスリン様増殖因子-I (IGF-I) を含有する、哺乳動物における慢性腎不全の治療のための医薬品であって、3日から12日間のIGF-Iへの暴露をもたらす投与の後に、2日から7日間投与を中止し、ついで3日から12日間のIGF-Iへの暴露をもたらす投与を行い、ついで2日から7日間投与を中止し、哺乳動物内で維持された生物学的反応を達成しまたは持続させるのに必要な期間にわたってこの投与と投与中止のパターンを繰り返し、上記投与の中止期間は直前の投与の期間と同等かそれ以下の期間である形で投与される医薬品。

#### ② 審査経過

第1回拒絶理由では、請求項1～12に対し、特許法第36条の拒絶理由（①「哺乳動物に最大の生物学的反応を生じさせる期間にわたる…

IGF-Iの投与と投与中止のパターンを繰り返すことを含む形で投与される」という表現で投与期間を特定した発明は不明確、②「慢性疾患」という表現で医薬用途を特定した発明は不明確、③慢性腎不全以外の場合における慢性疾患、糖尿病等に対する効果及び薬理試験の結果は記載されておらず、裏づけを欠く）が出された。

また、引用例1～4には、慢性疾患である慢性腎不全患者等にIGF-Iを投与することが記載されており、各引用例には、一定量の医薬組成物を皮下に投与し、その後医薬組成物を投与しない一定時間を経過するというような、投与・非投与を繰り返す方法により投与されるIGF-Iを有効成分とする慢性疾患の治療用医薬組成物が記載されているといえる、として新規性なしとした。また、該医薬組成物の投与期間についても、組成物が有する特性などのために体内に継続的に注入し続けることが必要となるといった特段の事情が無い限り、当該医薬組成物を、一定量投与し、その後医薬組成物を投与しない一定時間を経過するという工程を繰り返すような通常の投与方法で用いてみることも、当業者が容易になし得る事項であるし、そのことにより格段の効果が得られるものとはいえない、として、進歩性なしとした。

出願人は、請求項1～12を削除したが、第二回拒絶理由では、引用例1には、本願発明の繰り返し投与パターンに記載がない点が相違すると認定した上で、「本願発明は、特定の化合物の薬理作用を利用して病気の治療のために用いる点に技術的特徴を有する医薬用途発明であると認められる。そして、上記相違点に関する請求項1の記載は、明細書の記載からみて、IGF-Iの用途としての使用目的ではなく、手順としての投与方法に関する記載であると認められる。そして、本願発明と引用例1に記載の発明とは、慢性腎不全の治療に用いるという医薬用途が同一であって、投与方法は使用目的である用途を

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

特定するものではない以上、請求項中の投与方法に関する特定事項が引用例1に記載されていないとしても、投与方法が相違することをもって用途発明としての医薬の発明が相違するとはいえない。」とし、新規性なしとの拒絶理由を維持した。

さらに、繰り返し投与パターンが用途であると仮定した上で、「通常、医薬組成物の投与期間については、組成物が有する特性などのために体内に継続的に注入し続けることが必要となるといった特段の事情が無い限り、当該医薬組成物を、一定量投与し、その後医薬組成物を投与しない一定時間を経過するという工程を繰り返すような通常の投与方法で用いてみることは、当業者が容易になし得る事項である。」とし、進歩性なしとの拒絶理由を維持した。

## 2) 欧州の審査経過

審査では第52条(4)違反で拒絶査定となった。新規性、進歩性については言及されていない。審判(T1020/03)では、投与方法で特定したスイス型クレームは第52条(4)項に抵触するものではないと判示し、拒絶査定が破棄された。そして欧州段階移行時のクレームで審査部へ差し戻しされ、登録となった<sup>9)</sup>。審判でも新規性、進歩性については言及されなかった。

## 3) 米国での審査経過

112条第1パラグラフ違反の拒絶理由が出されたが、新規性、非自明性(以下、進歩性)についての拒絶理由は出されなかった。出願人は前記拒絶理由を解消する補正を行い登録となった<sup>10)</sup>。

## (2) 事例2：特表平11-507386

【発明の名称】 哺乳類における新生物疾患を阻害する方法

【発明の概要】

本発明は、非正常なプロラクチンプロフィールを有する哺乳類において、新生物の成長を阻害する方法に関する。新生物に罹患した哺乳類のプロラクチンプロフィールを同種同性の健康な哺乳類の標準プロラクチンプロフィールと比較した後、標準プロラクチンプロフィールに一致又は近づけることにより、新生物の成長を阻害する。すなわち、新生物疾患に苦しむ哺乳類にプロラクチン変調剤(増強剤及び減少剤)を、時間を決めて投与することにより血漿プロラクチンプロフィールを調整し、正常な相及び振幅へリセットすることにより、新生物の成長を阻害することを可能とする。

実施例として、特定のタイミングでプロラクチンを投与したことにより腫瘍が減少したことは示されているが、異常なプロラクチンプロフィールが正常値へ補正されたためにこの効果が奏されたことは証明されていない(拒絶理由通知、拒絶査定において、この実施例では薬理データとみなすことはできない旨が指摘されている)。

## 1) 日本の審査状況

### ① 審査対象クレーム

【請求項1】 新生物を有する哺乳類を治療するための薬剤であって、該薬剤は、プロラクチン減少剤を含み、

該プロラクチン減少剤は、24時間の周期中の所定の時間であってプロラクチンレベルを減少させる必要のある時間インターバルの間もしくはそれに0～3時間先立って、新生物を有する哺乳類に投与するためのものであり、

前記所定の時間は、24時間の周期中の複数の間隔をあけた時点のそれぞれにおける前記新生物を有する哺乳類の血漿プロラクチンレベルを前記哺乳類と同性の健康な哺乳類の正常なプロラクチンプロフィールの対応するプロラクチンレベルと比較して決定するものであり、

前記比較が、前記新生物を有する哺乳類のプ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

プロラクチンレベルが、正常なプロラクチンプロフィールから2つの間隔を置いた時点において1標準誤差(SEM)を越えて離れている、若しくは1つの時点において正常なプロラクチンレベルから2SEMを越えて離れていることを明らかにし、

前記薬剤は、前記新生物を有する哺乳類のプロラクチンプロフィールを調整して、正常なプロラクチンプロフィールから1SEM以内とし、

前記薬剤は、前記新生物を有する哺乳類における前記新生物の成長を阻害する、薬剤。

## ② 審査経過

出願時は、プロラクチン減少剤を所定の時間に投与することによりプロラクチンプロフィールを正常なプロラクチンプロフィールと近づけ又は一致させることにより新生物の成長を阻害する治療方法のクレームであったが、第29条1項柱書、同3号、及び第29条2項等の規定に基づき拒絶理由通知を受けた。これに対して、前記請求項1のように、プロラクチン減少剤の投与間隔と、所定の標準誤差の差異を有する患者のプロラクチンレベルを調整することによって新生物の成長を阻害する「薬剤」に補正された。しかし、補正後の発明について、抗癌剤を投与間隔及び投与量で特定しようとしているものの、この態様が剤形には反映されていないし、対象患者群や適用範囲といった点で異なる医薬用途を提供するものでもないとして新規性が否定され、また、プロラクチン減少剤を所定のタイミングで投与し、効果を確認してみることは、当業者にとり格別の困難性を要したことは認められず、そのことにより予想外の優れた効果が奏されたとも認められないとして進歩性が否定され、拒絶査定となった。

## 2) 欧州の審査経過

当初、Claim 1: Use of a prolactin reducer for the preparation of a medicament for the

inhibition of neoplastic growth in a mammal, comprising: administering to said mammal said reducer at a predetermined time during a 24-hour period. とのクレームで審査が始まったが、新規性・進歩性欠如として拒絶された。4回の拒絶指令に対して、出願人は審決T570/92を引用して、「本願は治療方法として特許性の判断をすべきではなく、投与時間を発明の特徴とするプロラクチン減少剤の用途として判断すべきである」と反論したが、主張は認められず、特許庁は、拒絶理由は全て維持されると認定した。その後、出願人は、医薬第二用途を物の発明として認めた審決であるT1020/03を引用し、反論を行ったところ、特許庁は、一部の引例(D6)に基づく拒絶理由を除いて拒絶理由を解消させるとともに、残った拒絶理由を解消する補正案を提示し、その後、当該補正案に沿ったクレームで登録されるに至った<sup>11)</sup>。

なお、関連の出願(プロラクチン変調剤が増強剤)としてEP831819があるが、24時間周期中の複数の間隔をあけた時点で正常なプロラクチンプロフィールと比較し、当該間隔をおいた時点において所定の標準誤差(SEM)にあることを確認した後、標準プロラクチンレベルに近づける旨の記載(日本出願と同様の限定)を加えたところ、登録された。

## 3) 米国の審査経過

US5792748は、プロラクチン調整剤が増強剤であるか減少剤であるかの限定はない。本願は112条第1パラグラフ及び103条に基づく拒絶指令を受けたが、プロラクチンレベルを標準誤差で定義することにより拒絶理由を解消し、登録された<sup>12)</sup>。US6071914はプロラクチン減少剤に関する発明であり、本願も112条と103条に基づく拒絶指令を受けたが、最終的に登録されている<sup>13)</sup>。



※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

### (3) 事例3：特表2003-535889

【発明の名称】ビスホスホネートの投与方法

【発明の概要】

本発明は、ビスホスホネートの一つであるゾレドロネートの投与間隔が、十分な処置を達成するために従来適当とみなされていたものより長い、断続的に投与することを特徴とし、これにより、患者の異常に増加した骨ターンオーバーに対して十分な治療的結果を得ることができるものである。

実施例には、患者351名について、ゾレドロネートまたはプラセボを投薬し、6、9および12ヶ月にゾレドロネートを投薬した患者が、プラセボと比較して骨ターンオーバーが抑制されていることが示されている。

#### 1) 日本の審査状況

##### ① 審査対象クレーム

【請求項1】間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも6ヶ月である、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用医薬品であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を1~10mgの単位用量形で含有する医薬品。

##### ② 審査経過

引例1には、ゾレドロネートの皮下投与により、アカゲザルの骨のターンオーバー増加及び骨量減少が抑制されることが記載されていた。また、ゾレドロネートが骨粗しょう症の治療に有効であろうことも記載されており、さらに、ゾレドロネートを最大12.5μg/kgで投与することが記載されていた。最初投与方法のみで特定したクレームであったが、引例記載の発明と区別がつかず新規性がないとされた。出願人は、上記に示したように請求項1に「1~10mgの単位用量形で含有する」との記載を加えて新規性を担保した上で、何れの引例にも長い間隔を

において投与しても異常に増加した骨ターンオーバーを処置できることは開示も示唆もないので容易想到でないと主張した。それに対し、審査官は、化合物及び適用疾患については、引例1の発明と区別がつかず、対象患者群や適用部位等については、「対象患者群が異なるとも認められないし、適用範囲が異なるとも認められない。したがって、特定の属性を有する化合物(群)及びその属性に基づき特定の疾病に適用するという医薬用途が相違するとは認められない」とし、剤形の点では、引例記載の発明と相違するが、有害作用がみられない範囲において投与量を高くすることで、有効血中濃度を長時間にわたり保つことができるのは、周知であるから、さらに投与量を増加させて、効果や安全性の点から、適切な単位用量形とすることは容易とし、進歩性なしとされた。

#### 2) 欧州の審査経過

国際出願の予備審査で、いずれの引例も間歇投与、特にビスホスホネートの投与間隔を少なくとも約6ヶ月とすることについて示唆しておらず、またいずれの引例も異常増加した骨ターンオーバー状態の治療に関し、ビスホスホネートを6ヶ月或いはそれ以上の間隔で処方する可能性について開示も示唆もしていない。さらに、そのように投与間隔を延ばすことが、より簡便であり、頻繁に投与すること、例えば、1日1回投与することによって生ずる患者負担を軽減することができる判断された。国内段階移行後の欧州の審査においては医薬第二用途クレームについては何ら拒絶されずに登録になった<sup>14)</sup>。

#### 3) 米国の審査経過

引例1に、ゾレドロネートは、異常増加した骨ターンオーバーの治療において周知であると記載されており、引例2にゾレドロネートと等価であるパミドロネートを6ヶ月に1回、1年

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

に1回間歇投与できることが開示されているので、ゾレドロネートについても同様の投与でパミドロネートと同じ効果があることは予期できる。さらに、ゾレドロネート投与の自明性を覆すような予期できないような結果の開示もない。投与間隔を最適化することは当業者にとってよく知られているので、ゾレドロネートを少なくとも6ヶ月に1回投与することは自明とされた。これに対し、出願人は、ゾレドロネートはパミドロネートと等価ではなく、引例2にはパミドロネートを単回投与或いは3ヶ月毎の投与を最大1年行っているのもあって、1年以上投与することについては開示されていないので、両引例を組合せても自明でないと反論したが、審査官は、引例によればクレーム記載の投与方法の改変による臨床上効果は当業者であれば合理的に予期できるとして103条の拒絶を維持した。

これに対し、出願人は継続審査請求(RCE)を行い、引例2は優先日には公開されていないので引例にならないことを主張すると共に、クレームをi.v.投与とし、当該投与形態で単回投与で1年以上の間隔をおいて投与することは引例に開示も示唆もないので自明でないと反論した。現在審査中である<sup>15)</sup>。

### (4) 事例4：特表平8-500826

【発明の名称】LFA-1仲介疾患を処置する方法

【発明の概要】

本発明は、移植組織に起因する、或いは乾癬のようなLFA-1に仲介された疾患に苦しむ哺乳類に対して、治療学的有効量の抗LFA-1抗体かICAM-1拮抗薬の初期投与に続き、1日の基準量を初期投与量の100%以下にした治療学的に有効量の前記拮抗薬の投与を、1日/週以下に間欠的に継続することからなるT-リンパ球の消耗を伴わない治療法に関する。実施例には、抗CD11a抗体を用いたマウスの心臓移植モデル例において移植心臓の半数生存期間が少量の試

薬M17(ラットIgG2aの腹水から精製した抗マウスCD11a抗体)の投与で大きく延長されること、M17の投与条件を変えた場合に、投与量が移植後0-14日間を8mg/kg/日、15-99日間を間欠的に1日/2週で2mg/kg/日とした場合は、投与を止めても長期間高い生存率を示したことが記載されている。

#### 1) 日本の審査状況

##### ① 審査対象クレーム

【請求項1】LFA-1仲介疾患処置用医薬を製造するためのLFA-1アンタゴニストの使用であって、該処置が哺乳動物に該アンタゴニストの治療的有効量である初期用量を投与し、続いて1日を基準に計算して該アンタゴニストの初期用量の100%未満である該アンタゴニストの治療的有効量をその後間欠的に投与することからなり、該その後の間欠的投与の間、1週間に1回を超えないアンタゴニストの投与を行うことを特徴とする該使用。

【請求項22】宿主に抗LFA-1抗体の治療的有効量である初期用量を投与し、続いて1日を基準に計算して抗LFA-1抗体の初期用量の100%未満である抗LFA-1抗体の治療的有効量をその後の間欠的に投与することからなる、哺乳動物宿主による移植された移植片の、または移植された移植片による該宿主の、寛容を増強するための医薬の製造のための抗LFA-1抗体の使用であって、該LFA-1抗体が、該その後の間欠的投与の間、1週間に1度を超えることなく哺乳動物に投与されるものである使用。

##### ② 審査経過

引例1に記載される抗LFA-1抗体含有医薬組成物は、組成物自体として、剤形的にもまた適用対象疾患の範囲等においても、各請求項規定の医薬組成物と区別し得ないこと、また「物」として一応区別されることとなったとしても、薬物を用いた患者の治療において、副作用によ

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

る患者の負担を軽減する等のため、治療状況に応じて初期投与以降の薬物の投与量や投与間隔を調節する等のことは、当業者にとり通常検討し得たことであるから、投与量・投与間隔等に係る条件は、当業者にとって適宜検討の上設定し得た範囲のことであるとして、新規性及び進歩性なしとして拒絶された。これに対し出願人は、意見書・補正書で反論したが、拒絶を解消するに至らず、拒絶査定となった。

### 2) 欧州の審査経過

米国の審査結果を受け、移行時にクレームを補正、LFA-1アンタゴニストを抗LFA-1抗体または抗ICAM-1抗体に限定した。第1回目の拒絶指令では、医薬第二用途はスイス型クレームの形式に従うべきとの指摘を受けたため、The use of an LFA-1 antagonist in the preparation of a medicament for…の形式（抗体を抗LFA-1抗体に修正）に補正した。第2回目の拒絶指令では、“LFA-1 mediated disorder”が医薬第二用途クレームでいう「医薬上の適応症」に該当しないこと、「治療上有効量」の記載が不明瞭であることを指摘されたが、従来技術から医薬上の適応症と判断できること、具体的量ではなく投与方法が重要であることを主張し、登録となった。審査において、新規性及び進歩性に関する拒絶は受けなかった<sup>16)</sup>。

### 3) 米国の審査経過

第1回目の拒絶指令において、炎症の抑制のために適当な免疫抑制を行うことは当業者が容易に試みることであり、進歩性なしとの拒絶を受けた。これに対し、出願人は、クレームをLFA-1仲介疾患をTリンパ球により仲介される乾癬に、LFA-1アンタゴニストを抗LFA-1抗体または抗ICAM-1抗体に限定し、投与方法（量と間欠的であること）を主張した。第2回目の拒絶指令において、ダブルパテント及び記

載不備であることに基づき拒絶を受けたが、審査官面接を行い、基礎の出願を放棄、新たにクレーム19-36を追加して、本願発明と先の発明との違いを明確に主張し、登録となった<sup>17)</sup>。

### (5) 事例5：特許第3805981号

【発明の名称】凝固亢進状態または後天性プロテインC欠乏症を処置する方法

#### 【発明の概要】

本発明は、敗血症に代表される凝固亢進状態または後天性プロテインC欠乏状態において、糖鎖含量の異なる組換えヒト活性化プロテインCを約24時間～約144時間かけて、約20 $\mu$ g/kg/時間の用量を持続点滴することにより治療効果が著しく改善されることを特徴とする。

実施例には、敗血症患者に対する二重盲検臨床試験結果が記載されている。即ち、患者72人に対して上記点滴条件において組換えヒト活性化プロテインCを投与したところ、顕著な死亡率の低下が認められた。

#### 1) 日本の審査状況

##### ① 登録クレーム

【請求項1】敗血症を患うヒト患者の死亡の可能性を減少させるための薬剤であって、該薬剤は活性化プロテインCを含み、活性化プロテインCは293細胞で組換え的に製造されたものであり、該薬剤は24～144時間の間にヒト活性化プロテインCの24 $\mu$ g/kg/時間～30 $\mu$ g/kg/時間の用量を連続的注入により投与する薬剤。

##### ② 審査経過

当初クレームでは、敗血症を含む凝固亢進状態または後天性プロテインC欠乏症に対して、ヒト活性化プロテインCを一定時間の間に一定量を持続点滴することにより顕著な治療効果を発揮できることを特徴とする薬剤であった。審査官は、引例に凝固亢進状態または後天性プロテインC欠乏症に対するヒト活性化プロテイン

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

C製剤の使用記載があるため、用法・用量を限定し、それが従来の用量・用法とは異なるもので、そこに顕著な効果が認められるものであったとしても、当業者が通常行う範囲内のものであり、引例に記載の薬剤と区別しうるものではないとして新規性なしとして拒絶した。最終的に出願人は、使用した組換えヒト活性化プロテインCが従来のプロテインCとは異なり糖鎖含有量の差異に起因した顕著な活性・効果を有しており、このような効果は予期し得ないものであると主張し特許が認められた。したがって、本事例においては、本願発明の特徴である投与方法に起因した発明が認可された訳ではない。

### 2) 欧州の審査経過

後天性凝固亢進状態を呈する患者に対して、ヒト活性化プロテインCが有効であることは引例に記載されているため新規性なしとされた。また、投与条件に特徴があると主張したが、投与条件を最適化するのは医師の領域であるから特許の対象とはならないとして第52条(4)により拒絶された。

出願人は、口頭審理において、そもそも治療方法を権利化するための手段としてスイス型クレームが認められているのだから、ここで第52条(4)で拒絶されるのは不当と抗弁したが、これに対して特許庁は明確な判断を下さなかった。しかし同時に、引例で開示されているヒトへの投与データは、ヒトとは相関のないことは周知であると反論し、HEK 293由来組換えヒト活性化プロテインCは通常使用されている血漿由来活性化プロテインCと比較しても効果が予想の範囲を越えるものであると主張した結果、特許が認められた<sup>18)</sup>。

### 3) 米国の審査経過

審査官は、引例には後天性凝固亢進状態にヒト活性化プロテインCが使用されているため新

規性がなく、またヒト活性化プロテインCがエンドトキシン誘発敗血症動物モデルで効果のあることも示されているので、本発明は自明であるとして拒絶した。これに対して出願人は、本発明の本質は投与方法にあり、引例における動物への投与用量をヒトに換算すると明らかに異なることから、この点で新規性があり、引例ではヒト換算で当業者の予測を上回る高用量を投与しているのに対し、本発明の持続点滴を行えば遥かに低用量で効果的な治療が可能であるという点で自明ではないと反論し、治療方法の特許が認められた<sup>19)</sup>。

## 注 記

- 1) 特許・実用新案審査基準 第Ⅷ部第3章「医薬発明」
- 2) 特許・実用新案審査基準 第Ⅷ部第3章「医薬発明」2.3.1.1 医薬発明に関する進歩性の判断の具体的な運用例 (3) 二以上の医薬成分を組み合わせた医薬
- 3) 欧州特許庁審査ガイドラインC部第IV章4.2では「公知の物質又は組成物が、人体若しくは動物の体を実施される外科的、治療的又は診断的な方法での用途について従来開示されていない場合に限り（「第1次医学的適用」）、その方法での用途について特許を受けることができる。同一の物質又は組成物は、その種の他のいかなる用途についても、その後は特許を受けることができない。（中略）「治療的な用途Yのための薬剤の製造のための物質又は組成物Xの使用」という方式の請求の範囲は、第1次又は「その後の」（第2次以降の）医学的適用（「第2次医学的適用」形式クレーム、又は「スイス形式」クレーム）のいずれについても、その使用が新規かつ進歩性があれば認められる（G 5/83, OJ 3/1985, 64参照）」としている。
- 4) 改正前の第52条(4)項では、「手術若しくは治療による人体又は動物の処置方法、及び人体又は動物の診断方法は、第1項にいう産業上利用することができる発明とはみなされない。この規定は、これらのいずれかの方法において使用するための生産物、特に物質又は組成物には適用しない。」と規定されていた。なお、「EPC2000」

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ではこの条項は削除され、特許を付与されない発明を規定している第53条において、「手術若しくは治療による人体又は動物の処置方法、及び人体又は動物の診断方法。この規定は、これらのいずれかの方法において使用するための生産物、特に物質又は組成物には適用しない。」という文言で(c)項として追加された。

- 5) 改正後の第54条(5)項では、「第2項及び第3項は、第53条(c)における方法での如何なる特定の使用に関し、当該使用が先行技術に含まれないことを条件として第4項の物質又は組成物の特許性を排除しない。」と規定されている。
- 6) EP584001, US5621001, 5641803, 5665761, 5670537, 6414014
- 7) 対応欧州出願の審査状況を以下に纏めた。

(i) 審査対象クレーム

(登録クレーム：EP964677)

1. The use of buprenorphine in the preparation of a transdermal delivery system for treating pain in a human patient for a dosing interval of 7days, said transdermal delivery system being suitable for administering buprenorphine transdermally to a human patient by applying the transdermal delivery system to the skin of a patient, and having a mean relative release rate of about 0.3 µg/hr to about 9 µg/hr from 72 hours until 168 hours after the initiation of the dosing interval such that mean plasma concentrations are provided as follows: a mean plasma concentration from about 0.3 to about 113 pg/ml at about 6 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 3 to about 296 pg/ml at about 12 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 7 to about 644 pg/ml at about 24 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 13 to about 753 pg/ml at about 36 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 16 to about 984 pg/ml at about 48 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 20 to about 984 pg/ml at about 60 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentra-

tion from about 20 to about 1052 pg/ml at about 72 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 23 to about 1052 pg/ml at about 96 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 23 to about 1052 pg/ml at about 120 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 22 to about 970 pg/ml at about 144 hours after initiation of the dosing interval; a mean plasma concentration from about 19 to about 841 pg/ml at about 168 hours after initiation of the dosing interval;

(ii) 審査経過

1 回目の拒絶理由では、引例D1 (経皮的にブプレノルフィンを供給するシステムを開示)、D5 (10mgブプレノルフィンを40-100µg/hourで供給する経皮パッチを開示)、D6 (30-90日間、経皮的にブプレノルフィンを供給することについて開示)に基づいて新規性が否定され、D1とD2-D4それぞれの組合せにより進歩性が否定された。これに対して、出願人は、D1にはクレームに記載の投与量 (plasma concentrationが20~1052pgである) の記載がなく、D5には「extended period of time」について記載がなく、D6には、plasmaにおける濃度レンジ、release rate等について記載がなく、D2~D4にはブプレノルフィンについて開示がなく、D1と組合せても進歩性欠如にはあたらない旨の反論を行った。

2 回目の拒絶理由では新規性等の判断は保留され、保護を求める構成要素が不明確であり84条の規定を満たさない旨の判断がなされた。これに対して、出願人は、クレーム冒頭の“The use of buprenorphin in the preparation of a medicament for a method of treating pain”から“a method of”を削除、“transdermal delivery device”を“transdermal delivery system”と補正、当該systemを皮膚上に接触させる期間を“for at least 5 days”とする文言を追加する補正を行った。

3 回目の拒絶理由ではD7として新たな引例が引かれ、新規性・進歩性が否定されたが、上記の許可クレームに補正することにより許可された。すなわち、当初は“The use of buprenorphine in the preparation of a medicament for a

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

method of treating pain”であった冒頭部分が“The use of buprenorphine in the preparation of a transdermal delivery system for treating pain”となり、「疼痛処置方法のための薬剤調製のためのブプレノルフィンの使用」では認められなかった明確性（84条）が「疼痛処置のための経皮送達システムの調製のためのブプレノルフィンの使用」では認められた。

8) 対応米国出願の審査状況を以下に纏めた。

(i) US5968547：登録クレーム

A method of treating pain in a human patient, comprising administering buprenorphin transdermally to said human patient by applying a transdermal delivery system to the skin of a patient, and maintaining said transdermal delivery system maintaining a mean relative release rate of from about 3 µg/hr to about 86 µg/hr and providing a substantially first order plasma level increase of buprenorphin from the initiation of the dosing interval until about 72 hours after the initiation of the dosing interval; and a mean relative release rate of about 0.3 µg/hr to about 9 µg/hr and providing a substantially zero order plasma level fluctuation of buprenorphin from about 72 hours after the initiation of the dosing interval until the end of at least the five-day dosing interval, such that the following mean plasma concentrations are achieved: a mean plasma…以下省略

(ii) 審査経過

US596847, US6231886, US6344212のいずれも1回目の拒絶理由の後、許可されている。3件とも処置方法として特許になっているが、US596847は投与後72時間を境とした前後で薬剤の放出量を特定の範囲に限定している。US6231886は対象疾患をオピオイド常習性に限定し、投与後3日間の薬剤の放出量を特定の範囲に限定しており、US6344212は経皮送達システムの皮膚への接触が少なくとも5日間である旨の限定がなされたうえで、US596847と同様、初回投与後の特定時間あたりのブプレノルフィン血漿濃度が規定されている。

9) 登録クレーム (EP827408)

1. Use of insulin like-growth factor-I (IGF-I) in the preparation of a medicament for adminis-

tering to a mammal so as to sustain its biological response in the treatment of a chronic disorder in the mammal wherein the administration pattern of the medicament comprises administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I that is continuous or at least once a day consecutively over a period of days that provides the maximum biological response in the mammal, then discontinuing said administration by means of a continual lack of treatment or a lack of treatment for consecutive days over a period of days equal to or less than the number of days during which the IGF-I was previously administered, then administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I that is continuous or at least once a day consecutively over a period of days that provides the maximum biological response in the mammal, then discontinuing said administration by means of a continual lack of treatment or a lack of treatment for consecutive days over a period of days equal to or less than the number of days during which the IGF-I was just previously administered, and repeating this pattern of administration and discontinuance of administration for as long as necessary to achieve or maintain sustained biological response in the mammal.

13. Use of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the preparation of a medicament for treating chronic renal failure in a mammal wherein the administration pattern of the medicament comprises administering a therapeutically effective amount of insulin-like growth factor-I (IGF-I) to the mammal to provide an exposure to IGF-I for from about three to twelve days, then discontinuing said administration for from about two to seven days, then administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I for from about three to twelve days, then discontinuing said administration for from about two to seven days, and repeating this pattern of

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

administration and discontinuance of administration for as long as necessary to achieve or maintain sustained renal function in the mammal, said time periods of discontinuing administration being for a period of time equal to or less than the time period during which the IGF-I was just previously administered.

10) 登録クレーム (US5741776)

1. A method for administering insulin-like growth factor-I (IGFI) to a mammal so as to sustain its biological response in the treatment of a chronic disorder in the mammal comprising administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I for a period of time that provides the maximum biological response in the mammal, then discontinuing said administration for a period of time equal to or less than the time period during which the IGF-I was previously administered, then administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I for a period of time that provides the maximum biological response in the mammal, then discontinuing said administration for a period of time equal to or less than the time period during which the IGF-I was just previously administered, and repeating this pattern of administration and discontinuance of administration for as long as necessary to achieve or maintain sustained biological response in the mammal.

(US5565428)

1. A method for treating chronic renal failure in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of insulin-like growth factor-I (IGF-I) to the mammal to provide an exposure to IGF-I for from about three to twelve days, then discontinuing said administration for from about two to seven days, then administering a therapeutically effective amount of IGF-I to the mammal to provide an exposure to IGF-I for from about three to twelve days, then discontinuing said administration for from about two to seven days, and repeating this pattern of administration and

discontinuance of administration for as long as necessary to achieve or maintain sustained renal function in the mammal, said time periods of discontinuing administration being for a period of time equal to or less than the time period during which the IGF-I was just previously administered.

11) 登録クレーム (EP0833636)

1. Use of a prolactin reducer for the preparation of a medicament for the inhibition of neoplastic growth in a mammal, wherein the administration to said mammal of said reducer at a predetermined time during the 24-hour period is such that said prolactin reducer adjusts the prolactin level of said mammal to cause the mammal's prolactin daily profile to approach or conform to the baseline daily prolactin profile of said healthy mammal of the same sex and species; and wherein said predetermined time has been determined by comparing the blood prolactin level of said mammal at each of a plurality of spaced apart time points during a 24-hour period to the corresponding blood prolactin level of a baseline daily prolactin profile for a healthy mammal of the same sex and species as said mammal, wherein said use further comprises the use of a prolactin enhancer.

12) 登録クレーム (US5792748)

1. A method for inhibiting the growth of neoplasms in a mammal having a prolactin profile which comprises: comparing the prolactin profile of said neoplasm bearing mammal to a standard prolactin profile for healthy mammals of the same species and sex; and adjusting the prolactin profile of said neoplasm bearing mammal to conform to or approach the standard prolactin profile, thereby inhibiting the growth of said neoplasm; wherein said comparing step reveals that said neoplasm bearing mammal has (i) blood prolactin levels lower than 1 standard error of the mean (SEM) below the night time prolactin level of a healthy mammal at two spaced apart time intervals or (ii) a blood prolactin level lower than 2 SEM below

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

the night time prolactin level of a healthy mammal at one time point; and said adjusting step comprises administering to said neoplasm bearing mammal prolactin at a predetermined time or times to increase the mammal's night time prolactin levels so that the mammal's night time prolactin profile conforms to or approaches the night time prolactin profile of a healthy mammal.

13) 登録クレーム (US6071914)

1. A method for treating a patient suffering from a neoplasm comprising the steps of: comparing the blood prolactin level of said patient at each of a plurality of spaced apart time points during a 24-hour period to the corresponding prolactin level of a baseline prolactin profile for healthy humans of the same sex as said patient; and adjusting the prolactin level of said patient to cause the patient's prolactin profile to approach or conform to the baseline prolactin profile by administering a prolactin reducer to said mammal at a predetermined time, thereby inhibiting the growth of said neoplasm in said human.

14) 登録クレーム (EP1296689)

1. Use of a 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl) ethan-1,1-diphosphonic acid, or pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof in the preparation of a medicament for the treatment of conditions of abnormally increased bone turnover in which 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl) ethan-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof is administered intermittently and in which the period between administration is at least about 6 months.

15) 審査対象クレーム (US10/311942)

19. A method for the treatment of conditions of abnormally increased bone turnover in a patient in need of such treatment which comprises intermittently administering an effective amount of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl) ethan-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof to the patient via intravenous administration,

wherein the period between administrations of bisphosphonate is between 6 months and about 3 years.

16) 登録クレーム (EP656789)

1. The use of an LFA-1 antagonist in the preparation of a medicament for the treatment of an LFA-1 mediated disorder, which treatment comprises administering to the mammal an initial dosing of a therapeutically effective amount of the antagonist, followed by a subsequent intermittent dosing of a therapeutically effective amount of the antagonist that is less than 100%, calculated on a daily basis, of the initial dosing of the antagonist, wherein the antagonist is administered to the mammal not more than once per week during the intermittent dosing.

21. The use of an anti-LFA-1 antibody or an anti-ICAM-1 antibody in the preparation of a medicament for the treatment of rejection of a transplanted graft, rejection by atransplanted graft, or psoriasis, which treatment comprises administering to a mammal an initial dosing of a therapeutically effective amount of the antibody, followed by a subsequent intermittent dosing of a therapeutically effective amount that is less than 100%, calculated on a daily basis, of the initial dosing of the antibody, wherein the antibody is administered to the mammal not more than once per week for at least about 5 weeks during the intermittent dosing.

17) 登録クレーム (US5622700)

1. A method for treating psoriasis in a mammal without depleting T-lymphocytes in the mammal comprising administering to the mammal an initial dosing of a therapeutically effective amount of an anti-LFA-1 antibody or an anti-ICAM-1 antibody, followed by a subsequent intermittent dosing of a therapeutically effective amount of the antibody that is less than 100%, calculated on a daily basis, of the initial dosing of the antibody, wherein the antibody is administered to the mammal not more than once per week during the subsequent dosing.



※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(以下, 省略)

18) 登録クレーム (EP 913156)

1. Use of recombinant activated protein C in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of an acquired hypercoagulable state associated with sepsis, to be administered to a human patient of a dosage of about 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  to about 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  of human activated protein C for about 24 to about 144 hours, wherein said activated protein C is obtained by expression of protein C zymogen

in HEK 293 cells, followed by activation in vitro.

19) 登録クレーム (US 6008199)

1. A method of treating human patients with an acquired hypercoagulable state or acquired protein C deficiency which comprises administering to said patient by continuous infusion for about 24 to about 144 hours a dosage of about 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  to about 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  of activated protein C.

(原稿受領日 2008年6月13日)

