

補正書

出願日 2000年8月29日

特許請求の範囲

[請求項1] 薬物組成物が薬用可能な担体マトリックスに付着するエンテカビル0.001～10mgを含む、エンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための1日1回投与のための錠剤又はカプセル形態の前記薬物組成物を調製するための用途。

[請求項2] 前記エンテカビルの含有量が、0.01mg～10mgである請求項1に記載の用途。

[請求項3] 前記エンテカビルの含有量が、0.01mg～5mgである請求項1に記載の用途。

[請求項4] 前記エンテカビルの含有量が、0.01mgである請求項3に記載の用途。

[請求項5] 前記エンテカビルの含有量が、0.05mgである請求項3に記載の用途。

[請求項6] 前記エンテカビルの含有量が、0.1mgである請求項3に記載の用途。

[請求項7] 前記エンテカビルの含有量が、0.5mgである請求項3に記載の用途。

[請求項8] 前記エンテカビルの含有量が、1.0mgである請求項3に記載の用途。

[請求項9] 前記薬物組成物が、1またはそれ以上の他の薬物活物質を含む請求項1に記載の用途。

[請求項10] 前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、且つ前記エンテカビルが十分な接着性のある重合接着性物質によって前記マトリックスに付着している請求項1に記載の用途。

[請求項11] 前記接着性物質が、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサンタンガムから選ばれる請求項10に記載の用途。

[請求項12] 前記薬物組成物が滑沢剤及び崩壊剤を含有し、前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、

デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項 1 に記載の用途。

[請求項 1 3] 前記エンテカビル錠剤組成物が、エンテカビル 0. 0 1 %、微結晶性セルロース 9 3. 2 4 %、クロスポビドン 4. 0 %、ポビドン 2. 5 0 %、及びステアリン酸マグネシウム 0. 2 5 % (前記%は重量/重量に基づく) ; またはエンテカビル 1. 0 %、マンニトール 9 0. 0 %、クロスカルメロースナトリウム 4. 0 %、メチルセルロース 2. 5 0 %、及びステアリン酸 2. 5 0 % (前記%は重量/重量に基づく) を含む、エンテカビルの合計重量 1 0 0 m g の錠剤形態の薬物組成物を調製するための用途。

[請求項 1 4] 前記エンテカビルカプセル組成物が、エンテカビル 1 0. 0 %、微結晶性セルロース 8 2. 0 3 %、クロスポビドン 4. 0 0 %、ポビドン 2. 5 0 %、ステアリン酸マグネシウム 0. 2 5 %、及び塩酸 1. 2 2 % (前記%は重量/重量に基づく) ; または、エンテカビル 0. 0 5 %、リン酸二カルシウム 9 3. 2 0 %、クロスポビドン 4. 0 0 %、ヒドロキシプロピルセルロース 2. 5 0 %、及びステアリン酸マグネシウム 0. 2 5 % (上記%は重量/重量に基づく) を含む、エンテカビルの合計重量 1 0 0 m g のカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途。

[請求項 1 5] 薬学的に許容され得る担体マトリックスの表面に付着するエンテカビル 0. 0 1 ~ 5 m g を含む、投与頻度が 1 日 1 回の成人患者の B 型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症治療のための薬物組成物。

[請求項 1 6] 前記エンテカビルの含有量が、0. 0 1 m g である請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 1 7] 前記エンテカビルの含有量が、0. 0 5 m g である請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 1 8] 前記エンテカビルの含有量が、0. 1 m g である請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 1 9] 前記エンテカビルの含有量が、0. 5 m g である請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 2 0] 前記エンテカビルの含有量が、1. 0 m g である請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 2 1] 該組成物が錠剤又はカプセル形態である、請求項 1 5 に記載の組成物。

[請求項 2 2] 1 またはそれ以上の他の薬物活物質を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

〔請求項 2 3〕担体マトリックスに付着しているエンテカビル 0. 0 5 ~ 1. 0 m g を含み、前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、且つ前記エンテカビルが薬学的に許容され得る接着性物質によって前記マトリックスの表面に付着し、前記接着性物質が、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサントガムから選ばれ、前記組成物が 2 8 日後の B 型肝炎ウイルス DNA レベルの平均対数を少なくとも 2. 2 1 を減少させる低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物。

〔請求項 2 4〕滑沢剤及び崩壊剤を含む請求項 2 3 に記載の組成物。

〔請求項 2 5〕前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項 2 4 に記載の組成物。

〔請求項 2 6〕接着性物質によって担体マトリックスに付着してコーティングを形成するエンテカビル、滑沢剤及び崩壊剤を含む、低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物であって、前記エンテカビルの含有量が、前記組成物の 0. 0 0 1 ~ 1 0 重量%であり、前記接着性物の含有量が、前記組成物の 1 ~ 1 0 重量%であり、前記担体の含有量が、前記組成物の 8 0 ~ 9 5 重量%であり、前記崩壊剤の含有量が、前記組成物の 1 ~ 5 重量%であり、前記滑沢剤の含有量が、前記組成物の 0. 1 ~ 5 重量%である薬物組成物。

〔請求項 2 7〕前記接着性物質が、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサントガムから選ばれ、

前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、

前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれ、且つ

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれる請求項 2 6 に記載の組成物。

〔請求項 2 8〕前記接着性物質がポビドンである請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 2 9] 前記担体マトリックスが微結晶性セルロースである請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 0] 前記崩壊剤がクロスポビドンである請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 1] 前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 2] 前記組成物が錠剤組成物であり、エンテカビル 0. 0 1 %、微結晶性セルロース 9 3. 2 4 %、クロスポビドン 4. 0 %、ポビドン 2. 5 0 % 及びステアリン酸マグネシウム 0. 2 5 % (前記%は重量/重量に基づく) を含む請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 3] 前記組成物が錠剤組成物であり、エンテカビル 1. 0 %、マンニトール 9 0. 0 %、クロスカルメロースナトリウム 4. 0 %、メチルセルロース 2. 5 0 %、及びステアリン酸 2. 5 0 % (前記%は重量/重量に基づく) を含む請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 4] 外被覆膜層を有する、請求項 3 2 に記載の組成物。

[請求項 3 5] 外被覆膜層を有する、請求項 3 3 に記載の組成物。

[請求項 3 6] 前記組成物がカプセル組成物であり、エンテカビル 1 0. 0 %、微結晶性セルロース 8 2. 0 3 %、クロスポビドン 4. 0 0 %、ポビドン 2. 5 0 %、ステアリン酸マグネシウム 0. 2 5 %、及び塩酸 1. 2 2 % (前記%は重量/重量に基づく) を含む請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 7] 前記組成物がカプセル組成物であり、エンテカビル 0. 0 5 %、リン酸ニカルシウム 9 3. 2 0 %、クロスポビドン 4. 0 0 %、ヒドロキシプロピルセルロース 2. 5 0 %、及びステアリン酸 マグネシウム 0. 2 5 % (前記%は重量/重量%に基づく) を含む請求項 2 7 に記載の組成物。

[請求項 3 8] 組成物に基づいて 0. 0 0 1 ~ 1 0 % 重量/重量のエンテカビルを含む経口投与薬物組成物の調製方法であって、(a) エンテカビルおよび接着性物質を溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いは酸性又は塩基性 p H を有する水であること、(b) 前記エンテカビルを担体マトリックスに付着させるように、担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックスに工程 (a) の溶液をスプレーすること、(c) 工程 (b) の前記コーティングされた担体マトリックスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d) 工程 (c) の乾燥されてコーティングされた担体マトリックスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む、方法。

[請求項 3 9] 前記担体マトリックスが、スプレー工程 (b) 中、機械的攪拌によって動

かされつづけ、前記コーティングされた担体マトリックスが、工程（c）中皿状乾燥機または流動床乾燥機中で乾燥される請求項38に記載の方法。

[請求項40] 前記担体マトリックスが、スプレー工程（b）中、気流攪拌によって動かされつづけ、前記コーティングされた担体マトリックスが、工程（c）中も気流攪拌によって乾燥される請求項38に記載の方法。

第一回拒絶理由通知書

出願番号：2005101287194

本出願は、低用量エンテカビル製剤およびその使用に関し、審査により、次の拒絶理由を提出する。

1 特許法第33条の規定に合致しない場合

1. 1 請求項23における「前記組成物が28日後のB型肝炎ウイルスDNAレベルの平均対数を少なくとも2.21を減少させる」については、元の明細書及び特許請求の範囲に対応の記載がなく、元の明細書及び特許請求の範囲に「1日1回エンテカビルを0.05、0.1、0.5及び1.0mg服用し、28日目における血液中のB型肝炎ウイルスDNAレベルの平均対数を2.21、2.25、2.81及び2.42を減少させる」しか記載されていないが、これらの値から直接的に、疑う余地も無く「前記エンテカビル0.05～1.0mgを含む組成物が28日後のB型肝炎ウイルスDNAレベルの平均対数を少なくとも2.21を減少させる」ことを確定できない。

請求項24および25も請求項23の従属請求項として同じ欠陥が存在する。

1. 2 請求項38における「前記溶媒が水或いは酸性又は塩基性pHを有する水であり」については、元の明細書及び特許請求の範囲に対応の記載がなく、元の明細書及び特許請求の範囲に「溶媒が水或いはpHを調整した水であり、酸、例えば塩酸を加えて水のpHを低下させることにより、エンテカビルの水への溶解度を高める」が記載されるが、これより直接的に、疑う余地も無く前記溶剤が塩基性pHの水であってもよいことも確定できない。

請求項39および40も請求項38の従属請求項として同じ欠陥が存在する。

したがって、請求項23～25、38～40の補正は元の明細書および特許請求の範囲を超え、特許法第33条の規定に合致していない。

2 特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない場合

2. 1 請求項1はエンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための1日1回投与のための錠剤又はカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途の保護を求める。引用文献1は(A. Graul, et al. 「BMS-200475; Anti-HBV」, *Drugs of the Future*, 1999, 24 (11): 1173-1177)には、エンテカビルがB型肝炎ウイルス感染症を治療するために用いられることを開示し、具体的には、1mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg又は40mgのエンテカビル単回経口投与を用いた臨床試験(引用文献1における第1176頁右欄第23~27行を参照する)を開示する。以上から分かるように、引用文献1には、実際に1mg、2.5mg、5mg又は10mgのエンテカビルを含む薬物組成物のB型肝炎ウイルス感染症治療のための経口投与薬物の調製への使用が開示されており、請求項1が引用文献1と比較して、区別は以下の通りである:(1) 1日1回投与する;(2) 組成物が錠剤又はカプセル形態である;(3) エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する。

区別的技術特徴(1)について、1日1回投与が投与頻度に属し、医師の治療挙動を反映し、組成物の組成、含有量及び構造に影響及び変更を及ぼさず、この薬物を使用する過程で単に示される区別の特徴は製薬過程で示される特徴ではなく、用途種類の特徴に属していない。したがって、区別的技術特徴(1)は製薬用途の技術的特徴を構成しないとなり、進歩性を評論する時、何らの影響を与えない。

区別的技術特徴(2)及び(3)について、錠剤またはカプセルは最も一般的な経口投与薬物剤形であり、常規の薬剤学的調製方法及びプロセスによって調製して得られ、引用文献1には、エンテカビルが経口投与薬物形態であることが開示されており、その上、エンテカビルを錠剤又はカプセルとして調製することは当業者にとって明らかである。薬用担体マトリックスを加えることは当該技術分野において公知の常識であり、接着剤で薬物を担体マトリックスに付着することは当該技術分野における錠剤又はカプセル剤を調製する時の常用の技術的手段にも属し、例えば、錠剤を調製する過程において、一般に接着剤を用いて薬物成分薬物を一定量の担体マトリックスとして使用される充填剤(例えば、デンプン、微結晶性セルロースなど)と接着した後、造粒打錠する。当業者にとって、薬物の剤形及び薬物を担体マトリックスに付着する形式ははっきりと常規選択及び/又は決定可能な技術であり、創造的な労働を必要としていない。

これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を結合して請求項1の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、請求項1

は顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

2. 2 従属請求項2～8はさらにエンテカビルの含有量を限定している。しかし、請求項2、3、および8における追加技術的特徴は、引用文献1に開示されており、エンテカビルが低用量であると高い抗B型肝炎ウイルス活性を有することが指摘され、一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い頻度だけでエンテカビルを投与すればよい（引用文献1第1176頁左欄第7～9行、第56～59行を参照する）。当業者は引用文献1に基づいて、治療作用を維持する低い含有量のエンテカビルを使用して毒副作用を軽減する試みと考えやすく、これより、請求項4～7の技術案が得られ、この低用量の試みが当業者の常規の考えであり、わずかの実験で決定され、創造的な労働を必要としていなく、且つ明細書から以上のより少ない用量の範囲の選択及び限定は請求項4～7の技術案に予期しない技術的効果をもたらすことが見られなかった。これより分かるように、引用文献1に基づいて請求項2～8の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、引用の請求項1が進歩性を有していないと、請求項2～8も引用文献1に対して特許法第22条第3項の規定の進歩性を有していない。

2. 3 従属請求項9はさらに前記組成物に1またはそれ以上の他の医薬活物質を含むことを限定する。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成している。しかし、引用文献1にはB型肝炎ウイルス感染症の治療において薬物と併用することが相乗効果を強めることが開示されており、ラミブジンはインターフェロンまたは他の抗ウイルス薬と併用方案が教えられた（引用文献1第1175頁左欄第13～20行を参照する）。即ち、引用文献1は、B型肝炎ウイルス感染症の治療において薬剤併用の啓示を与え、これに基づいて、当業者は容易に抗B型肝炎ウイルス感染作用を有するエンテカビルを他の薬物と併用することが考えることができ、これによって、有効性を高める。これより分かるように、引用文献1に基づいて請求項9の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、引用の請求項1が進歩性を有していないと、請求項9も引用文献1に対して顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

2. 4 従属請求項10～12が担体マトリックス、接着性物質、滑沢剤及び崩壊剤の種類を限定する。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成している。しがしながら、これらはすべて本分野の常用の製剤 アジュバント（具体的には、李麗萍ら、錠剤の新規な

アジュバントの研究及び応用展開、広東薬学院学報、1999、14(4):318-322、房志仲、薬物製剤のアジュバント、天津薬学、1995、7(1):24-28)であり、当業者は、具体的な実践において、実際の需要に応じて担体マトリックス、接着性物質、滑沢剤及び崩壊剤を選択して薬物組成物を調製することができ、その過程は創造的な労働を必要としていなく、且つ明細書から用いられたアジュバントは請求項10~12の技術案に予期しない技術的效果をもたらすことが見られなかった。これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を結合して請求項10~12の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項10~12も引用文献1に対して特許法第22条第3項の規定の進歩性を有していない。

2.5 請求項13及び14はエンテカビルの合計重量100mgの錠剤形態の薬物組成物を調製するための用途の保護を求めた。引用文献1は1mg及び10mgのエンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための経口投与薬物の調製への使用が披露されており、エンテカビルが低用量であると高い抗B型肝炎ウイルス活性を有することが指摘され、一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い頻度だけでエンテカビルを投与すればよい(引用文献1第1176頁左欄第7~9行、第56~59行、右欄第3段を参照する)。請求項13~14は引用文献1と比較して、区別は以下の通りである:請求項13におけるエンテカビルが0.01mgであり、且つ請求項13~14に薬物組成物の剤形及び製剤アジュバントの種類及び使用量が披露されている。意見2.2の評論から分かるように、低用量に対する試みが当業者の常規の考えであり、わずかの実験で、且つ創造的な労働を必要としていなく決定されるが、錠剤またはカプセルは最も一般的な経口投与薬物剤形であり、常規の薬剤学的調製方法及びプロセスによって調製して得られ、引用文献1には、エンテカビルが経口投与薬物形態であることが開示されており、エンテカビルを錠剤又はカプセルとして調製することも当業者にとって明らかである。同時に、意見2.4の評論から分かるように、当業者は、具体的な実践において、実際の需要に応じて担体マトリックス、接着性物質、滑沢剤及び崩壊剤を選択して薬物組成物を調製することができるが、各成分の含有量範囲について、当業者は既知の各成分の作用、機能及び実際の需要に応じて、且つわずかの実験を結合して決定され、その過程は創造的な労働を必要としていない。これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を結合して請求項13~14の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかであ

る。したがって、請求項 1 3～1 4 は引用文献 1 及び公知の常識に対して顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第 2 2 条第 3 項の進歩性の規定に合致しない。

2. 6 請求項 1 5 は投与頻度が 1 日 1 回の成人患者の B 型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症治療のための薬物組成物の保護を求めた。引用文献 1 には、1 m g、2. 5 m g 及び 5 m g のエンテカビルの経口投与薬物組成物が開示されている（引用文献 1 における第 1 1 7 6 頁右欄第 3 段を参照する）。請求項 1 5 が引用文献 1 と比較して、区別は以下の通りである：（1）1 日 1 回投与する；（2）エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する。

区別的技術特徴（1）、（2）について、意見 2. 1 における評論を参照する。したがって、同じ理由に基づいて、請求項 1 5 は引用文献 1 及び公知の常識に対して顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第 2 2 条第 3 項の進歩性の規定に合致しない。

2. 7 従属請求項 1 6～2 2 はさらに請求項 1 5 に記載の組成物におけるエンテカビルの含有量、組成物の剤形及びさらに他の薬物活物質を含むことを限定する。これらは引用文献 1 との区別的技術特徴を構成し、これらの区別的技術特徴に対する評論は意見 2. 1～2. 3 を参照できる。したがって、同じ理由に基づいて、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項 1 6～2 2 も引用文献 1 及び公知の常識に対して特許法第 2 2 条第 3 項の規定の進歩性を有していない。

2. 8 請求項 2 3 は低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物の保護を求めた。意見 1. 1 の評論からわかるように、請求項 2 3 の技術案は元の明細書及び特許請求の範囲を超え、特許法第 3 3 条の規定に合致しない。

出願人は上記の欠陥を克服するために、請求項 2 3 を、..... 0. 0 5 m g、0. 1 m g、0. 5 m g、1. 0 m g のエンテカビルを含む組成物が 2 8 日後の B 型肝炎ウイルス DNA レベルの平均対数をそれぞれ 2. 2 1、2. 2 5、2. 8 1 及び 2. 4 2 を減少させる低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物に補正することが仮定される。

引用文献 1 は 1 m g 低用量製剤規格のエンテカビル経口投与薬物組成物が開示されている（意見 2. 1 の評論を参照する）。請求項 2 3 を引用文献 1 と比較すると、その区別は以下の通りである：（1）エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する；（2）担体マトリックスの選択範囲及び接着性物質の選択範囲；（3）請求項 2 3 においてさらに使用した後の効果を限定する。区別的技術特徴（1）、（2）の評論について、それぞれ意見 2. 1 及び 2. 4 を参照できる。区別的技術特徴（3）について、該特徴は機能効果特徴

のみであり、保護主題が薬物組成物の組成物製品請求項として、その効果が該組成物の組成成分、含有量及び構造により決定され、組成、含有量及び構造が決定された場合、その効果が必然的及び客観的に存在し、該特徴は該薬物組成物の技術案に対して影響及び変更がないので、該製品請求項の進歩性に何らの影響を与えない。これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を結合して請求項23の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、請求項23の補正は範囲を超えなくても、引用文献1及び公知の常識に対しても顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していない、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

従属請求項24及び25は組成物に滑沢剤及び崩壊剤を含むこと及び具体的種類を限定する。これらは引用文献1との区別的技術特徴を構成し、これらの区別的技術特徴に対する評論は意見2.4を参照できる。したがって、同じ理由に基づいて、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項24及び25も引用文献1及び公知の常識に対して特許法第22条第3項の規定の進歩性を有していない。

2.9 請求項26は低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物の保護を求めた。引用文献1には、1mg、2.5mg、5mgまたは10mgのエンテカビルを含む経口投与薬物組成物が開示されている（引用文献1における第1176頁右欄第3段を参照する）。請求項26は引用文献1と比較して、(1)エンテカビルが接着性物質によって担体マトリックスに付着してコーティングを形成すること、(2)組成物にさらに滑沢剤及び崩壊剤を含むこと、(3)各組成成分の含有量範囲に区別がある。

具体的実践において、薬物活性成分を担体顆粒物質の表面に付着してコーティングを形成し、均一に分布させることは当業者の常規の製剤方法であり、例えば、ミニピルを調製する過程において、当業者は一般にスプレーなどの方式により、接着剤で活物質を担体表面に均一に分布させてコーティングを形成し、さらに加工して内容物が均一な錠剤又はカプセル剤が得られ、これは参考文献1（陳挺ら、塩酸フェニルプロパノールアミンの調製プロセス研究、『中国医薬工業雑誌』1999, 30(8): 345~348。第345頁左欄第11~17行、表1及び表2、第346頁左欄第1~19行、第347頁左欄第14~18行、図1）及び参考文献2（CN1088432A。明細書第1頁第21~23行、第7頁第1~12行）において証明され、請求項26における低用量薬物製剤の均一性を解決するために採用された接着性物質により薬用可能な担体マトリックスの表面に付着してコーティングを形成する手段が上記の従来製剤技術の教えを超えていない、解決

しようとする技術問題について、当業者は上述した製剤方式を採用することが明らかである。

区別的技術特徴（２）及び（３）の評論について、意見２．５を参照でき、即ち、薬物組成物に含まれる滑沢剤及び崩壊剤は常規成分及び組成形態であり、各成分の含有量範囲が当業者から既知の各成分の作用、機能及び実際の需要によって決定され、その過程は創造的な労働を必要としていなく、且つ請求項２６に限定される各成分の含有量範囲自身は通常用量範囲であり、明細書からその成分及び含有量の限定は請求項２６の技術案に予期しない技術的效果をもたらすことが見られなかった。したがって、請求項２６は顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第２２条第３項の進歩性の規定に合致しない。

２．１０ 請求項２７～３７はさらに組成物における接着性物質、担体物質、崩壊剤、滑沢剤の選択範囲、各成分の含有量、外被覆膜層を有することを限定し、前記の意見２．１又は２．４のように、活物質を担体マトリックスに付着しても、接着性物質、担体マトリックス、崩壊剤又は滑沢剤の選択範囲は当業者公知の技術に属し、各成分の含有量及び錠剤が外被覆膜層を有することも当業者から容易に具体的場合及び需要により選択及び決定され、且つこれらの成分及びその含有量の選択及び限定は組成物に予期しない技術的效果をもたらすことがなく、したがって、引用の請求項が進歩性を有していないと、従属請求項２７～３７も同様に進歩性を有していなく、特許法第２２条第３項の規定に合致しない。

２．１１ 請求項３８は組成物に基づいて０．００１～１０％重量／重量のエンテカビルを含む経口投与薬物組成物の調製方法の保護を求めた。意見１．２の評論から分かるように、請求項３８の技術案は元の明細書及び特許請求の範囲を超え、特許法第３３条の規定に合致しない。

以下の請求項３８～４０に対する評論はその補正が範囲を超えないことを仮定することに基づいて作られた。

引用文献１には、１ｍｇ、２．５ｍｇ、５ｍｇまたは１０ｍｇのエンテカビルを含む経口投与薬物組成物が開示されている（引用文献における第１１７６頁右欄第３段を参照する）。請求項３８は引用文献１と比較して、区別は以下の通りである：（１）組成物におけるエンテカビルの含有量が０．００１～１０％重量／重量であり、且つ請求項３８に該エンテカビル経口投与薬物組成物の調製方法が披露されている。引用文献１には、エンテカ

ビルの経口薬物組成物での含有量が開示され、これに基づいて、当業者は必要に応じて調製しようとする薬物組成物の規格を決定すれば、組成物における薬物の百分含有率を決定することができ、その過程は創造的な労働を必要としていない。組成物の調製方法について、活性成分及び接着性物質を溶剤に溶解し、活物質を担体マトリックスの表面に付着させるように、担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックスに該溶液をスプレーし、その後、コーティングされた担体マトリックスを乾燥させて前記溶媒を除去し、他の所望の成分と混合して薬物組成物を調製することは本分野公知の技術的手段である。当業者はミニピルを調製する過程において、ブランクペレットを担体とし、薬物を溶液としてその表面に包み、その後、他のアジュバントと混合して薬物組成物を調製し、このような既知の公知技術的手段は参考文献1（第345頁左欄第11～17行、表1及び表2、第346頁左欄第1～19行、第347頁左欄第14～18行、図1）において証明され、これより分かるように、該製造方法は既知の常規調製方法に属し、該方法は従来の活物質でコーティングされた担体物質を調製する方法と同様な技術問題を解決し、いずれも活性成分を製剤に均一に分散させ、従来技術の教えに基づいて、当業者は容易にそれを活性成分の含有量が低い薬物組成物の調製に使用することが考えられ、これより、活性成分の分布を改善し、同時に、自身の知識を結合して具体的な場合及び実際の需要により適当に調製過程におけるプロセス、工程を調整することにより、請求項38で保護を求める技術案が得られ、明細書から請求項38の技術案は予期しない技術的効果が得られることも見られなかった。したがって、請求項38は顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有してなく、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

従属請求項39及び40は請求項38における担体マトリックスの運動モード及び乾燥方式を限定する。しかし、機械的攪拌でも、気流攪拌でも、皿状乾燥でも、流動床乾燥又は気流攪拌乾燥でも当業者既知の常規技術的手段であり当業者は創造的な労働を必要としてなく、具体的な場合及び実際の需要によりこれらの乾燥及び攪拌方式を選択及び組み合わせ、本出願の明細書からこれらの常規処理方式の選択及び限定は該方法に何ら予期しない技術的効果を生じさせることが見られにくく、したがって、請求項38が進歩性を有していないと、従属請求項39及び40も同様に特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

3 特許法実施細則第20条第1項の規定に合致しない場合

3. 1 請求項10に現れる「十分な接着性を有する」があいまいな言葉遣いであり、

物質の粘度係数の範囲又はレベルに達するべきであることは明確ではないため、請求項の保護範囲は明確ではなく、特許法実施細則第20条第1項の規定に合致しない。

3. 2 請求項36及び37は従属請求項であり、ここで、前記の「塩酸」及び「リン酸二カルシウム」は請求項27に現れないので、請求項36及び37の保護範囲が明確ではなく、特許法実施細則第20条第1項の規定に合致しない。

上記の理由に基づいて、本出願の独立請求項及び従属請求項は、すべて特許法の関連規定に合致しないととも、他の特許権を付与できる実質的な内容がないので、出願人が請求項を新たに組み合わせ及び／又は明細書に記載の内容によりさらに限定しても、該出願は特許権を付与する見通しが無い。出願人が該通知書に規定の応答期間内に十分な理由を提案できなければ、該出願は拒絶審査される。

意見書

出願日 2000年8月29日

審査官殿：

我々はインターネットで出願番号200510128719.4、名称が「低用量エンテカビル製剤及びその使用」という発明特許を得て鋭意な解析検討を行い、同時に文献検索を行い、該特許の特許請求の範囲が新規性及び進歩性が欠如することと考えられる。特許法実施細則第48条の規定により、以下のような反対意見を提出し、審査の際の参考にさせていただければ幸いです。

具体的内容は添付ページを参照する。

添付ページ

特許検索により以下のことが分かった。

(1) 引用文献1 *drugs future*, 1999, 24 (11): 1173-1177には0.02~0.5 mg/kg用量のエンテカビルを含む組成物のB型肝炎ウイルス感染症治療のための場合が開示され(引用文献1における第1176頁左欄第2行~右欄第26行を参照する)、さらに引用文献1には1~5 mgのエンテカビル及び担体マトリックスを含む経口投与薬物製剤が開示され(引用文献1における第1176頁左欄第2行~右欄第26行を参照する)、同様に、引用文献1(第1176頁右欄第25行)にはさらに該薬物組成物に1 mgのエンテカビル含む場合が開示される。審査指南の規定「具体的概

念の開示により上位概念の新規性を喪失させることになる」による。そこで、本発明の独立請求項1、従属請求項2～6は新規性を有していないことと考えられる。

(2) 審査指南第2部分第4章における進歩性についての3.2.1.1判断方法の3つのステップの中の(3)保護を求める発明が当業者にとって明らかであることを判断し、以下のような教えがある：

このステップでは、最も近い従来技術及び発明が実際に解決する技術的問題から、保護を求める発明が当業者にとって明らかであるかどうかを判断する。判断過程において、従来技術全体がある技術啓示が存在するかどうかを確定し、即ち、従来技術が条規の区別的特徴を該最も近い従来技術に適用して存在する技術的問題を解決する（即ち、発明が実際に解決する技術的問題）の啓示を与えたかどうかを確定し、このような啓示から、当業者は前記技術的問題に直面する時、動機付けに該最も近い従来技術を改善して保護を求める発明を得る。従来技術にこのような啓示が存在すると、発明が明らかであり、顕著な実質的特徴を有していない。

同様に、引用文献1の教えを参照し（引用文献1を参照する）、請求項1～6は進歩性が欠如すると考えられる。引用文献1には、エンテカビルが低用量であると高い抗B型肝炎ウイルス活性を有することが明確に指摘され、同時に「一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い頻度だけでエンテカビルを投与すればよい」という重要な内容が開示され（引用文献1第1176頁左欄第7～9行、第56～59行を参照する）、このような技術の啓示に基づいて、薬物科学に従事する技術人員が自ずから毒副作用を軽減するために、低い用量を採用してB型肝炎ウイルス感染症を治療すると考えることが特に重要である。同時に、引用文献には、1mg用量のエンテカビル組成物が開示され、さらに「一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い治療用量のみが必要となる」の教えを結合し、当業者は動機付けに開示された1mg用量のエンテカビル組成物に加え、わずかの実験で0.1mg、0.5mg用量の薬物組成物が得られ、このような労働は創造的な労働を必要としていなく、明らかであり、顕著な実質的特徴を有していないと考えられるので、出願番号0012643.6の請求項1～6は進歩性が欠如する。

審査官が一連のB型肝炎ウイルス感染症治療のための阻害剤において、エンテカビルはB型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症を治療する点で極めて高い薬理活性、極めて低い腎毒性を示し、B型肝炎ウイルス感染症を治療する第1選択薬になる可能性が高いことに

留意することを懇請する。したがって、国内産業利益を守るために、慎重な審査を望みます。審査官が上記の陳述をチェックすることを願っています。

意見書

審査官殿：

我々はインターネットで出願番号200510128719.4、名称が「低用量エンテカビル製剤及びその使用」という発明特許を得て鋭意な解析検討を行い、同時に文献検索を行い、該特許の特許請求の範囲が新規性及び進歩性が欠如することと考えられる。特許法実施細則第48条の規定により、以下のような反対意見を提出し、審査の際の参考にさせていただければ幸いです。

具体的内容は添付ページを参照する。

添付ページ

特許検索により以下のことが分かった。

(1) 引用文献 *1 d r u g s f u t u r e*, 1999, 24 (11): 1173-1177 には 0.02~0.5 mg/kg 用量のエンテカビルを含む組成物の B 型肝炎ウイルス感染症治療のための場合が開示され (引用文献 1 における第 1176 頁左欄第 2 行~右欄第 26 行を参照する)、さらに引用文献 1 には 1~5 mg のエンテカビル及び担体マトリックスを含む経口投与薬物製剤が開示され (引用文献 1 における第 1176 頁左欄第 2 行~右欄第 26 行を参照する)、同様に、引用文献 1 (第 1176 頁右欄第 25 行) にはさらに該薬物組成物に 1 mg のエンテカビル含む場合が開示される。審査指南の規定「具体的概念の開示により上位概念の新規性を喪失させることになる」による。そこで、本発明の独立請求項 1、従属請求項 2~6 は新規性を有していないことと考えられる。

(2) 審査指南第 2 部分第 4 章における進歩性についての 3.2.1.1 判断方法の 3 つのステップの中の (3) 保護を求める発明が当業者にとって明らかであることを判断し、以下のような教えがある：

このステップでは、最も近い従来技術及び発明が実際に解決する技術的問題から、保護を求める発明が当業者にとって明らかであるかどうかを判断する。判断過程において、従来技術全体がある技術啓示が存在するかどうかを確定し、即ち、従来技術が条規の区別的特徴を該最も近い従来技術に適用して存在する技術的問題を解決する (即ち、発明が実際に解決する技術的問題) の啓示を与えたかどうかを確定し、このような啓示から、当業者は前記技術的問題に直面する時、動機付けに該最も近い従来技術を改善して保護を求める発明を得る。従来技術にこのような啓示が存在すると、発明が明らかであり、顕著な実質的特徴を有していない。

同様に、引用文献 1 の教えを参照し（引用文献 1 を参照する）、請求項 1 ～ 6 は進歩性が欠如すると考えられる。引用文献 1 には、エンテカビルが低用量であると高い抗 B 型肝炎ウイルス活性を有することが明確に指摘され、同時に「一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い頻度だけでエンテカビルを投与すればよい」という重要な内容が開示され（引用文献 1 第 1 1 7 6 頁左欄第 7 ～ 9 行、第 5 6 ～ 5 9 行を参照する）、このような技術の啓示に基づいて、薬物科学に従事する技術人員が自ずから毒副作用を軽減するために、低い用量を採用して B 型肝炎ウイルス感染症を治療すると考えることが特に重要である。同時に、引用文献には、1 m g 用量のエンテカビル組成物が開示され、さらに「一旦ウイルスが抑制されると、治療を維持することは遥かに低い治療用量のみが必要となる」の教えを結合し、当業者は動機付けに開示された 1 m g 用量のエンテカビル組成物に加え、わずかの実験で 0. 1 m g、0. 5 m g 用量の薬物組成物が得られ、このような労働は創造的な労働を必要としていなく、明らかであり、顕著な実質的特徴を有していないと考えられるので、出願番号 0 0 1 2 6 4 0 3. 6 の請求項 1 ～ 6 は進歩性が欠如する。

審査官が一連の B 型肝炎ウイルス感染症治療のための阻害剤において、エンテカビルは B 型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症を治療する点で極めて高い薬理活性、極めて低い腎毒性を示し、B 型肝炎ウイルス感染症を治療する第 1 選択薬になる可能性が高いことに留意することを懇請する。したがって、国内産業利益を守るために、慎重な審査を望みます。審査官が上記の陳述をチェックすることを願っています。

意見書

特許庁が 2 0 0 7 年 1 1 月 2 日に提出した上記特許出願の第一回拒絶理由通知書について、陳述意見は以下のとおりである：

出願人は審査官の拒絶理由を鋭意な検討を行い、これにより、特許請求の範囲を補正し、具体的には、以下を含む：

1. 請求項 1、1 0、2 3 におけるエンテカビルの含有量を 0. 0 5 ～ 0. 5 m g に限定する；
2. 請求項 2、3、8、1 3、1 4（部分）、1 6、2 6 ～ 3 7 を削除する；

3. 請求項23における「前記組成物が28日後のB型肝炎ウイルスDNAレベルの平均対数を少なくとも2.21を減少させる」ことを削除する；

4. 請求項38における「酸性又は塩基性を有する水」を「pHを調整した水」補正する；

5. 請求項10における「前記エンテカビルが十分な接着性のある重合接着性物質によって前記マトリックスに付着している」ことを削除する；

6. 請求項に対して番号をつけ直す。

具体的な補正について、特許請求の範囲の補正手稿を参照してください。

上記の補正から分かるように、審査官が指摘した請求項23～25及び38～40についての補正が範囲を超える問題を克服した。審査官が上記の請求項に依然として特許法第33条に合致しない問題があると考えた場合は、代理人を連絡して補正させてください。

進歩性問題について、出願人の陳述意見は以下のとおり：

請求項1について、審査官は引用文献1には1mg、2.5mg、5mg又は10mgのエンテカビルを含む薬物組成物のB型肝炎ウイルス感染症治療のための経口投与薬物の調製への用途が開示されることと考えられる。

審査官が引用したD1第1176頁右欄23～27行およびその訳文は、次のとおり。

これより分かるように、審査官が引用した上記内容がD1から明確に開示されていない。周知のように、一期臨床研究は薬物の安全性を評価するものであり、応用対象は健康なヒトボランティアであり、一期臨床研究の結果から治療効果に関連する何らの結論が得られなかった。審査官は、この一段を引用し、引用文献1にエンテカビルがそれぞれ1、2.5、5、10、20又は40mgの単位剤形が開示されることが考えられ、即ち、6種の含有量が異なるエンテカビル薬物組成物が開示された。出願人のここで説明しようとするのは、単回投与用量が単位剤形とは2つの異なる概念である。例えば、単回経口投与5mgの用量は10の含有量が0.5mgの単位剤形、5つの含有量が1mgの単位剤形、2つの含有量が2.5mgの単位剤形、又は1つの含有量が5mgの単位剤形を投与することにより達成できる。単位剤形は1つの組成物に対応する。出願人は、引用文献1のこの一段の開示に準じて含有量がそれぞれ1、2.5、5、10、20又は40mgという6種類の組成物が開示されることを判断できないと考えている。他方では、安全性臨床研究のために、すべての用量（即ち、投与プラン）に対して単位剤形を調製することは想像しにくい。したがって、出願人は、引用文献1には、請求項1に記載の技術案が開示又は

示唆されていなく、即ち、引用文献 1 は請求項 1 の進歩性を破壊できない。

また、審査官は、

区別的技術特徴（1）について、1日1回投与が投与頻度に属し、医師の治療挙動を反映し、組成物の組成、含有量及び構造に影響及び変更を及ぼさず、この薬物を使用する過程で単に示される区別の特徴は製薬過程で示される特徴ではないし、用途種類の特徴に属していない。したがって、区別的技術特徴（1）は製薬用途の技術的特徴を構成しないととなり、進歩性を評論する時、何らの影響を与えないと考える。

この点に関して、出願人は、異なる見解を有する。いわゆる「投与プラン」は組成物の組成、含有量及び構造に影響及び変更を及ぼさなくても、薬物組成物の技術案の効果を直接的に決定し、例えば、同じ錠剤「1週1回」及び「1日1回」は「人」及び「ラット」に投与して得られた効果が必ず同じではない。また、薬物開発から工業生産の過程において、臨床試験に基づいて投与プランを与え、次いで投与プランにより薬物単位剤形における薬物含有量を決定する。投与プラン及び投与対象を離れて薬物組成物を調製することができなく、技術的效果が不可能である。したがって、出願人は、審査官の上記見解を同意することはできない。

特徴「**エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する**」について、出願人の説明しようとするのはこの接着性物質が常規の接着剤と異なる。常規の錠剤に接着剤を使用することは製造された錠剤の形状を安定に保持することを目的とするが、本発明に接着性物質を使用することは超低用量の均一に分散する問題（薬物単位剤形における活物質の含有量が高いほど、分散が不均一による異なる錠剤同士の薬物含有量の差が大きい）を解決し、例えば、エンテカビルおよび接着性物質を水に溶解させ、前記エンテカビルを担体マトリックスに付着させるように、担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックス質に溶液をスプレーし、乾燥した後、さらに他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製する。必要に応じて、乾燥工程後に、常規の接着剤を添加してもよい。これより分かるように、本発明のこの特徴は、常規の技術と明らかに異なる。

これより分かるように、引用文献 1 には請求項 1 の技術案が開示されていなく、請求項 1 の技術的手段を明らかにしないので、出願人は請求項 1 が引用文献 1 に対して進歩性を有し、特許法 22（3）項の規定に合致すると考える。

同じ理由で、出願人は元の請求項 15 が引用文献 1 に対して進歩性を有し、特許法 22（3）項の規定に合致すると考える。

それにもかかわらず、審査を速めるために、出願人はさらに元の請求項 1、15 及び 23 を限定し、エンテカビルの含有量を 0.05～0.5 mg に限定する。明細書の実施例 6 (... 1 日 1 回エンテカビルの含有量を 0.05、0.1、0.5 及び 1.0 mg 服用し、28 日目における血液中の B 型肝炎ウイルス DNA レベルの平均対数を 2.21、2.25、2.81 及び 2.42 を減少させる...) から 1 日 1 回エンテカビルの含有量を 0.5 mg 服用する時、効果が最も良いことが明らかに見られる。したがって、用量効果の関係、毒副作用、コストなどの要素をまとめて、出願人は保護を求めた範囲をエンテカビルの含有量が 0.05～0.5 mg に限定し、この好ましい範囲が明らかでなく、当業者は引用文献 1 に基づいてどうな用量範囲が経口投与による B 型肝炎ウイルス感染症の治療に対して有効であることが予期できなく、この好ましい範囲を得ることが不可能である。したがって、出願人は、補正されたこれらの請求項が引用文献 1 に対して進歩性がより明らかであり、審査官が理解してください。

出願人は、上記の補正及び陳述が審査官の指摘されたすべての問題及び欠陥を克服している。そのため、検査官は出願人が交付した特許請求の範囲全文の差し替え頁に基づいて、本出願をさらに審査してください。一日も早い特許権の取得を希望しております。

特許請求の範囲

[請求項 1] 薬物組成物が薬用可能な担体マトリックスに付着するエンテカビル 0.05～0.5 mg を含む、エンテカビルの B 型肝炎ウイルス感染症治療のための 1 日 1 回投与のための錠剤又はカプセル形態の前記薬物組成物を調製するための用途。

[請求項 2] 前記エンテカビルの含有量が、0.05 mg である請求項 1 に記載の用途。

[請求項 3] 前記エンテカビルの含有量が、0.1 mg である請求項 1 に記載の用途。

[請求項 4] 前記エンテカビルの含有量が、0.5 mg である請求項 1 に記載の用途。

[請求項 5] 前記薬物組成物が、1 またはそれ以上の他の薬物活物質を含む請求項 1 に記載の用途。

[請求項 6] 前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれる請求項 1 に記載の用途。

[請求項 7] 前記接着性物質が、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサンタンガムから選ばれる請求項 6 に記載の用途。

[請求項 8] 前記薬物組成物が滑沢剤及び崩壊剤を含有し、前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項 1 に記載の用途。

[請求項 9] 前記エンテカビルカプセル組成物が、エンテカビル 0.05%、リン酸二カルシウム 93.20%、クロスポビドン 4.00%、ヒドロキシプロピルセルロース 2.50%、及びステアリン酸マグネシウム 0.25% (前記%は重量/重量に基づく) を含む、エンテカビルの合計重量 100 mg のカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途。

[請求項 10] 薬学的に許容され得る担体マトリックスの表面に付着するエンテカビル 0.05～0.5 mg を含む、投与頻度が 1 日 1 回の成人患者の B 型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症治療のための薬物組成物。

[請求項 11] 前記エンテカビルの含有量が、0.05 mg である請求項 10 に記載の組

成物。

〔請求項 1 2〕 前記エンテカビルの含有量が、0. 1 m g である請求項 1 0 に記載の組成物。

〔請求項 1 3〕 前記エンテカビルの含有量が、0. 5 m g である請求項 1 0 に記載の組成物。

〔請求項 1 4〕 該組成物が錠剤又はカプセル形態である、請求項 1 0 に記載の組成物。

〔請求項 1 5〕 1 またはそれ以上の他の薬物活物質を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

〔請求項 1 6〕 担体マトリックスに付着しているエンテカビル 0. 0 5 ~ 0. 5 m g を含み、前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、且つ前記エンテカビルが薬学的に許容され得る接着性物質によって前記マトリックスの表面に付着し、前記接着性物質が、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサントガムから選ばれる、低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物。

〔請求項 1 7〕 滑沢剤及び崩壊剤を含む請求項 1 6 に記載の組成物。

〔請求項 1 8〕 前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフルマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項 1 7 に記載の組成物。

〔請求項 1 9〕 (a) エンテカビルおよび接着性物質を溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いは p H を調整した水であること、(b) 前記エンテカビルを担体マトリックスに付着させるように、担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックスに工程 (a) の溶液をスプレーすること、(c) 工程 (b) の前記コーティングされた担体マトリックスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d) 工程 (c) の乾燥されてコーティングされた担体マトリックスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む、請求項 1 0 に記載の経口投与薬物組成物の調製方法。

〔請求項 2 0〕 前記担体マトリックスが、スプレー工程 (b) 中、機械的攪拌によって動かされつづけ、前記コーティングされた担体マトリックスが、工程 (c) 中、皿状乾燥機または流動床乾燥機中で乾燥される請求項 1 9 に記載の方法。

[請求項 21] 前記担体マトリックスが、スプレー工程 (b) 中、気流攪拌によって動かされつづけ、前記コーティングされた担体マトリックスが、工程 (c) 中も気流攪拌によって乾燥される請求項 19 に記載の方法。

意見書

出願日 2000年8月29日

『特許法実施細則』第48条の規定にもとづいて、陳述人は特許出願200510128719.4に第三者による意見を提出する。審査官は陳述人の意見を十分に考慮してください。詳しい内容は添付ページを参照してください。

添付ファイル：

1. 『添付ページ』（合計7頁、合計1部）
2. 引用文献1米国特許US5, 206, 244（合計1頁、合計1部）
3. 引用文献1米国特許US5, 206, 244の関連部分訳文（合計2頁、合計1部）
4. 引用文献2米国特許US4, 489, 026（合計1頁、合計1部）
5. 引用文献2米国特許US4, 489, 026の関連部分訳文（合計1頁、合計1部）
6. 引用文献3『BMS-200475』, *Drugs of the Future*, 1999,24(11):1173-1177（合計5頁、合計1部）
7. 引用文献3『BMS-200475』, *Drugs of the Future*, 1999,24(11):1173-1177の関連部分訳文（合計1頁、合計1部）

添付ページ

審査官殿：

本『意見書』は意見陳述人（以下、陳述人と略称する）が特許出願「低用量エンテカビル製剤及びその使用」（特許出願番号：200510128719.4、以下、本出願と略称する）に対して提出された第三者による意見である。陳述人は、該出願の開示本文に基づいて、該出願に特許法及び特許法実施細則に合致しない欠陥が多く存在し、且つこれらの欠陥が該出願の権利付与に大きく影響する。『特許法実施細則』第48条の規定に基づいて、陳述人は該出願が『特許法』第22条第3項、第26条第4項の規定に合致しないところを以下のように発表する。

一、本出願が『特許法』第22条第3項の「進歩性」の規定に合致しないこと

陳述人は、本出願の請求項1～14が進歩性を有していなく、『特許法』第22条第3項の「進歩性は同出願日の前の従来技術と比較して、該発明が顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有し、該実用新案が実質的特徴と進歩を有するということを意味する」についての

規定に合致しないと考える。具体的理由は以下のとおり：

(一) 請求項 1～12

1. 請求項 1

本願の請求項 1 は「前記薬物組成物が薬用可能な担体マトリックスに付着するエンテカビル 0.001～10mg を含む、エンテカビルの B 型肝炎ウイルス感染症治療のための 1 日 1 回投与のための錠剤又はカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途。」に関する。

まず、陳述人は請求項 1 において投与頻度の技術的特徴についての「1 日 1 回」は請求項 1 の必要技術的特徴とするべきではないことを必ず明らかにする。これは、該請求項に
進歩性の評価を行う前提である。請求項 1 において、該技術的特徴は薬物組成物を限定するためである。論理的に、薬物組成物を製造した後投与頻度を決定し、医師から患者個体によって適宜に決定される。したがって、投与頻度は通常の薬物組成物自体（徐放、放出制御製剤を除く）になんらの影響を与える可能性がなく、投与頻度の技術的特徴は普通の薬物組成物（徐放、放出制御製剤を除く）という主題に何らの実際限定的な効果を与える可能性がない。本出願にかかる薬物組成物は普通の固形製剤であり、徐放性製剤または放出制御製剤ではないので、「1 日 1 回」は請求項 1 の技術的特徴とするべきではない。

上記の論述を結合して、陳述人はエンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着し、エンテカビルの含有量が 0.001～10mg であることを特徴とするエンテカビルの B 型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するための用途と考える。陳述人は該請求項が顕著な実質的特徴を有していない。引用文献 1 米国特許 US 5, 206, 244（以下、D1 と略称する、添付ファイル 1 を参照する）にはエンテカビルを含む一連の化合物が開示されており、B 型肝炎ウイルス感染症治療のためのものであり、具体的には、静脈注射、腹腔内注射、筋肉注射、経口投与又は局所投与（第 3 欄、第 62 行～68 行、第 4 欄、第 52 行～55 行、詳しくは、添付ファイル 2 の関連訳文を参照する）であつてもよいエンテカビルの構造式（第 30 欄、第 3 行～5 行、詳しくは、添付ファイル 2 の関連訳文を参照する）及び調製方法、並びにエンテカビルの用量（第 4 欄、第 56 行～62 行、詳しくは、添付ファイル 2 の関連訳文を参照する）。陳述人は D1 が本出願の請求項 1 の先行部分のあらゆる必要技術的特徴が開示され、本出願に最も近い先行技術であると考ええる。本出願の請求項 1 は D1 に対する区別的技術特徴としては、①活物質であるエンテカビルが薬用担体マトリックスに付着すること、②エンテカビルが 0.001mg～10

mgである。

本出願の明細書の記載により、本出願は上記の2つの区別的技術特徴を採用して解決しようとする問題が①エンテカビルを担体マトリックスの表面に付着させることにより、低用量固形薬物製剤の固体粒子の凝集、均一性が劣る問題（明細書第1頁第20行～21行）を解決すること②低用量エンテカビルを採用してD1のエンテカビルの高用量プランによる有害な副作用（明細書第2頁第21～23行）を回避することである。

引用文献2米国特許US4,489,026（以下、D2と略称し、添付ファイル3を参照する）には低用量活物質を含む固形薬物剤形の固体粒子が凝集しやすく、均一性が劣るなどの問題を解決するために、有効物質を溶剤に溶解させ、さらにスプレーして担体マトリックスに付着させる技術案が提供された（第2欄、第66行～67行、第3欄、第1行～36行、詳しくは、添付ファイル4の関連部分訳文を参照する）。したがって、当業者はD2を読むことにより、容易にD2の技術的特徴を従来技術D1に適用できると考え、本発明の技術問題を解決する。

本出願明細書にD1の高用量プランにより有害な副作用（明細書第2頁第21～23行）をもたらし、さらにD1の明細書を読むことにより、いわゆる高用量は具体的には、1.0～50mg/kgであり、さらに、本出願明細書における体重50キログラムの標準換算による結果が50～2500mgであることが知られている。引用文献3『BMS-200475』（Drugs of the Future,1999,24(11):1173-1177、以下、D3と略称し、添付ファイル5を参照する）第1176頁左欄第7行に（添付ファイル6の関連部分訳文）に特にエンテカビルが低用量であると、B型肝炎ウイルスに拮抗する強力な能力を示すことが開示された。また、第1176頁右欄における「臨床試験」についての部分（Clinical Study、詳しくは、添付ファイル6の関連部分訳文を参照する）にさらに1日1回の経口投与用量がそれぞれ1、2.5、5、10、20又は40mgのエンテカビルの方案が開示され、試験はこの低用量エンテカビルの副作用がプラセボと類似することが示される。高用量エンテカビルの有害な副作用を解決するために、当業者がD3の低用量エンテカビルの有効性及び安全性についての内容及びD3の低用量データの指導を読むことにより、わずかの常規動物実験で請求項1に記載のエンテカビル用量が得られる。

要するに、陳述人はD2、D3を結合し、当業者が創造的な労働を必要とせず、上記2つの区別的技術特徴をD1に適用し、これより本出願の技術問題を解決することができ

ると考える。したがって、請求項1は、顕著な実質的特徴を有していない。同時に、請求項1も顕著な有益的效果を有していない。したがって、陳述人は請求項1が進歩性を有していない、『特許法』第22条第3項の規定に合致しないと考える。

2. 請求項2～8

請求項2～3は請求項1の従属請求項であり、請求項4～8は請求項3の従属請求項である。これらはいずれもエンテカビルの用量にさらに最適化を行った。上記の論述に基づいて、陳述人はD3の低用量選択についての指導により、当業者がわずかの常規実験で請求項2～8に記載の用量が得られる、創造的な労働を必要としていない。したがって、請求項2～8は顕著な実質的特徴を有していないので、進歩性を有していない、『特許法』第22条第3項の規定に合致しない。

3. 請求項9～12

請求項9は請求項1の従属請求項であり、前記薬物組成物が、1またはそれ以上の他の薬物活物質を含むことをさらに限定する。陳述人は、増加されたこの技術的特徴が請求項1に記載のエンテカビルの用途に何らの実際限定的効果を与えないと考える。請求項1は進歩性を有していない、請求項9ももちろん、進歩性を有していない。

請求項10は請求項1の従属請求項であり、①担体マトリックスの選択、②エンテカビルが接着性物質によって前記マトリックスに付着することをさらに限定する。中でも、担体マトリックスの選択は薬物製剤分野の公知の常識であり、当業者がわずかの常規実験で請求項11に記載の適切なアジュバンが得られる。エンテカビルと担体マトリックスとの接着力を増強するために、接着性物質を増加するという技術的特徴は当業者にとって慣用の技術的手段に属する。したがって、2つの技術的特徴を増加してさらに請求項1の技術案を改善することは創造的な労働を必要としていない。したがって、請求項1が進歩性を有していないことに基づいて、請求項10も進歩性を有していない。

請求項11は請求項10の従属請求項であり、接着性物質にさらに最適化を行った。これらの接着性物質は薬物製剤分野中の一般的な接着性アジュバントであり、これらの選択が創造的な労働を必要としていないので、陳述人は請求項11は進歩性を有していないと考える。

請求項12は請求項1の従属請求項であり、請求項1に記載の薬物組成物がさらに滑沢剤及び崩壊剤を含むことをさらに限定し、滑沢剤、崩壊剤に最適化を行った。粒子の流動性及び薬物の崩壊速度を増加するために、剤形に滑沢剤及び崩壊剤を増加することは薬物

製剤分野中の一般的な技術的手段であり、これらの具体的な選択も本分野の公知の常識及び一般的な技術。請求項1にこの2つの技術的特徴を増加することは当業者にとって、創造的な労働を必要としていない、請求項1は進歩性を有していないので、請求項12も進歩性を有していない。

(二) 請求項13～14

請求項13はエンテカビルの合計重量100mgの錠剤を調製するための用途に関し、四つの方案が例示された。請求項14はエンテカビルの合計重量100mgのカプセルを調製するための用途に関し、2つの方案が例示された。請求項1に対して、この6つの方案は各成分及びその含有量を明確に限定した。上記の請求項1が進歩性を有していない論述に基づいて、陳述人は各成分の選択及び各成分含有量の限定が当業者から公知の常識及びわずかの常規実験で得られ、創造的な労働を必要としていないと考える。したがって、請求項13～14は進歩性を有していない。

したがって、陳述人は本出願の請求項がいずれも進歩性を有しておらず、『特許法』第22条第3項の規定に合致しないと考える。

二、本出願は『特許法』第24条第4項の「請求項が明細書のサポートを得るべきである」についての規定に合致しない。

本出願の請求項1～3、6～7、9～12及び13の部分内容が『特許法』第26条第4項の「特許請求の範囲は明細書に準ずるべき、特許保護を求める範囲を説明する」についての規定に合致しない。

(一) 請求項1～3、6～7、9～12

請求項1は独立請求項であり、その区別的技術特徴はエンテカビルの用量を0.001mg～10mgに限定し、請求項3は請求項1の従属請求項であり、エンテカビルの用量を0.01mg～5mgに限定する。ただし、該出願の明細書及び実施例部分に100mgの錠剤又はカプセルにおけるエンテカビルがそれぞれ0.01mg、10.00mg、0.05mg、1.00mgの場合のみが記載されている。

『審査指南』の2.2.6の規定により、請求項は背景技術に対する改善が数値範囲にかかると、一般に両端値付近（好ましくは両端値）の実施例を与え、数字範囲が広いと、少なくとも1つの中間値を与えるべきである。

陳述人は、本出願が従来技術に対して、エンテカビルの低用量固形製剤を調製するための用途を主旨とし、つまり、本出願の改善の1つがエンテカビルの用量を改善することを

主旨とすると考える。この見解について、該出願明細書の第1頁第3段が背景技術について、第2頁第22～23行が有益な効果の描写についても明確に述べた。しかし、請求項1の両端値0.001mg又はその付近値、請求項3の端値5mg又はその付近値がいずれも明細書及び実施例に記載されていないので、明細書のサポートが得られず、『特許法』第26条第4項の規定に合致しない。請求項2の両端値0.01mg、10mgがそれぞれ実施例1及び実施例2に記載されているが、合計重量100mgの固形剤形に対して、スパンが1000倍の数値範囲が大きいのが、明細書に0.05mg及び1.0mgという2つの低端値に近い実施例しかなく、薬物製剤分野において、これらの数値範囲がまったく十分なサポートが得られない。したがって、請求項2も明細書のサポートが得られない。

請求項6～7は請求項3の従属請求項であり、エンテカビルの用量をそれぞれ0.1mg、0.5mgに限定する。上記の論述により、明細書及び実施例部分に該両数値薬物剤形についての詳細記載がないので、明細書のサポートも得られなく、『特許法』第26条第4項の規定に合致しない。

控えめに言っても、明細書及び実施例の記載具合により、該出願の出願人（以下、出願人と略称する）がエンテカビルの用量をできるかぎり小さい0.05～1.0mg（スパンが20倍）、0.01～1.0mg（スパンが100倍）、0.05～10mg（スパンが200倍）に限定しても、適切量の中間値のサポートがないので、明細書のサポートが得られない。

請求項9～10、12は請求項1の従属請求項であり、それぞれ薬物が1つ又はその以上の有効物質を含むこと、担体マトリックスの選択、薬物組成物を滑沢剤及び崩壊剤を含むことができること及びその好ましい方を限定する。上記の論述により、請求項1は明細書のサポートが得られないので、請求項9～10も明細書のサポートが得られない。

請求項11は請求項10の従属請求項であり、接着性物質に最適化を行った。上記の論述により、請求項10は明細書のサポートが得られないので、請求項11も明細書のサポートが得られない。

したがって、要するに、陳述人は請求項1～3、6～7、9～12が『特許法』第26条第4項の規定に合致しないと考える。

（二）請求項13の一部

請求項13はエンテカビルの合計重量100mgの錠剤薬物組成物を調製するための用

途、それぞれ四つの異なる成分及び用量の好ましい方案を限定する。陳述人は、①エンテカビルの用量が1.0%、ステアリン酸が2.50の錠剤の方案が明細書及び実施例に記載されていない、又は実施例4には該方案に最も近い記載があるが、陳述人が該方案のあらゆる成分の和が100%未満であることが見られ、達成できない方案に属し、考えに入れるべきではなく、②エンテカビルの用量が0.1%の錠剤の方案は明細書及び実施例部分に記載されていないと考える。したがって、陳述人は、請求項13の上記の两部分の方案が明細書のサポートが得られないと考える。

要するに、請求項1～3、6～7、9～12及び請求項13の部分内容は明細書のサポートが得られず、『特許法』第26条第4項の規定に合致しない。

要するに、陳述人は、本出願の請求項1～14が進歩性を有していません、請求項1～3、6～7、9～12及び請求項13の一部の内容が明細書のサポートが得られない。したがって、本出願は『特許法』第22条第3項及び第26条第4項の規定に合致しない。陳述人は審査官が陳述人から提出された意見を十分に考えると願っていて、『特許法実施細則』第53条第(2)、(3)項の規定により該特許出願を拒絶審査してください。

中華人民共和国国家知識産権局

添付ファイル

1. 引用文献1 米国特許US 5, 206, 244
2. 引用文献1 米国特許US 5, 206, 244の関連部分訳文
3. 引用文献2 米国特許US 4, 489, 026
4. 引用文献2 米国特許US 4, 489, 026の関連部分訳文
5. 引用文献3 『BMS-200475』, *Drugs of the Future*,
1999, 24 (11): 1173-1177
6. 引用文献3 『BMS-200475』, *Drugs of the Future*,
1999, 24 (11): 1173-1177の関連部分訳文

第二回拒絶理由通知書

出願番号：2005101287194

出願人は2008年3月17日に意見書及び補正された出願書類を交付し、審査官は上記書類を読んだ後、本出願をさらに審査し、再び次の拒絶理由を提出する。

一 特許法第33条の規定に合致しない場合

元の請求項10は「前記エンテカビルが十分な接着性のある重合接着性物質によって前記マトリックスに付着している」を限定し、新たな請求項6は該限定を削除し、エンテカビルとマトリックスとの混合方式を多くし、このような補正された技術案は元の明細書及び特許請求の範囲に明確に記載され、元の明細書及び特許請求の範囲に記載された情報から直接的に、疑う余地も無く確定できないので、補正は元の明細書及び特許請求の範囲に記載された範囲を超え、特許法第33条の規定に合致しない。

二 特許法第22条第3項の進歩性の規定に符合しない場合

1 請求項1はエンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための1日1回投与のための錠剤又はカプセル形態の医薬組成物を調製するための用途の保護を求める。

引用文献1は(A. Graul, など, 「BMS-200475; Anti-HBV」, *Drugs of the Future*, 1999, 24(11): 1173-1177)には、エンテカビルがB型肝炎ウイルス(引用文献1における第1175頁右欄第2段を参照する)を治療するために用いられることを開示し、エンテカビルをランダム、二重盲検、プラセボ対照の設計により単回経口投与が1、2.5、5、10、20又は40mgの用量で健康なヒトボランティアに投与する一期臨床試験(引用文献1における第1176頁右欄第23～27行を参照する)を開示する。

引用文献1の記載から分かるように、その臨床試験における単回経口投与の最低用量が1mgであり、該用量薬物を服用する過程において、客観的に含有量が1mg又は1mgより小さい単位剤形が必ず存在し、例えば、単回経口投与1mgの用量は1つの含有量が1mgの単位剤形、2つの含有量が0.5mgの単位剤形を投与できる。すなわち、引用文献1には、エンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するための用途を開示し、そして、引用文献1に開示された臨床試験では、客観的にエンテカビルが1mg又は1mgより小さい薬物組成物が存在する。

したがって、請求項1は引用文献1と比較して、区別は以下の通りである：(1) 薬物の含有量が異なる；(2) 1日1回投与する；(3) 組成物が錠剤又はカプセル形態であり、

且つエンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する。

区別的技術特徴（１）について、上記から分かるように、引用文献１にエンテカビルの含有量が１ｍｇ又は１ｍｇより小さい薬物組成物を調製する啓示を与え、組成物を調製する過程において、当業者は実践の需要により調整でき、常規に薬物の含有量を選択し、その過程は創造的な労働を必要としていない。

区別的技術特徴（２）について、１日１回投与が投与頻度に属し、医師の治療挙動を反映し、調製された薬物組成物の構造及び組成に影響及び変更を及ぼさず、この薬物使用過程で単に示される区別の特徴は製薬過程で示される特徴ではないし、用途種類の特徴に属していない。したがって、製薬用途の技術的特徴を構成しない。

区別的技術特徴（３）について、錠剤またはカプセルは最も一般的な経口医薬剤形であり、常規の薬剤学的調製方法及びプロセスによって調製して得られ、引用文献１には、エンテカビルが経口投与医薬形態であることが開示されており、その上、エンテカビルを錠剤又はカプセルとして調製することは当業者にとって明らかである。薬用担体マトリックスを加えることは当該技術分野において公知の常識であり、接着剤で薬物を担体マトリックスに付着することは当該技術分野における錠剤又はカプセル剤を調製する時の常用の技術的手段にも属し、例えば、錠剤を調製する過程において、一般に接着剤を用いて医薬成分薬物を一定量の担体マトリックスとして使用される充填剤（例えば、デンプン、微結晶性セルロースなど）と接着した後、造粒打錠する。当業者にとって、薬物の剤形及び薬物を担体マトリックスに付着する形式ははっきりと常規選択及び／又は決定可能な技術であり、創造的な労働を必要としていない。

これより分かるように、引用文献１に基づいて公知の常識を利用して請求項１の保護が求められた技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、請求項１は顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第２２条第３項の規定に合致しない。

出願人の理由は不十分であり、受け入れることはできず、理由は以下のとおりである：

投与プランは薬物で治療する時患者の具体的具合及び薬物の作用特徴により制定された薬物治療計画、投与頻度が投与プランの一部とし、異なることが治療効果の変化を起こるが、このような異なる技術的効果の取得が決定された製品の異なる使用方式のみに依頼し、製薬用途の技術案と必然的な関係がない。また、投与プランは薬物の生産過程に指導作用を有するが、それ自身は製薬用途の技術的特徴を構成しない。

出願人は「エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する」という特徴が常規技術と異なるを考えるが、この表現は任意の目的によりエンテカビルを担体マトリックスと混合する可能性を含み、該特徴を実質的に常規技術と分けない。

2 従属請求項2～4はさらにエンテカビルの含有量を限定している。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成している。上記から分かるように、引用文献1にエンテカビルの含有量が1mg又は1mgより小さい薬物組成物を調製する啓示を与え、組成物を調製する過程において、当業者は実践の需要により調整でき、常規に薬物の含有量を選択し、その過程は創造的な労働を必要としていない。したがって、意見1の評論に基づいて、請求項2～4は特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

3 請求項5はさらに組成物に1つ又はそれ以上の他の薬学的活物質を含有することを限定する。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成している。しかし、引用文献1にはB型肝炎ウイルス感染症の治療において薬物と併用することが相乗効果を強めることが開示されており、ラミブジンとインターフェロンまたは他の抗ウイルス薬との併用方を教えている（引用文献1第1175頁左欄第13～20行を参照する）。即ち、引用文献1は、B型肝炎ウイルス感染症の治療において薬剤併用の啓示を与え、これに基づいて、当業者は容易に抗B型肝炎ウイルス感染作用を有するエンテカビルを他の薬物と併用することを考えることができ、これによって、有効性を高める。これより分かるように、引用文献1に基づいて請求5で保護を求める技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、引用の請求項1が進歩性を有していないと、請求項5が引用文献1に対しても顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有してなく、特許法第22条第3項の規定の進歩性の規定に合致しない。

4 請求項8は、滑沢剤及び崩壊剤の種類を限定する。これらは引用文献1との区別的技術特徴を構成している。しがしながら、これらはすべて本分野の常用の製剤 アジュバント（具体的には、李麗萍ら、錠剤の新規なアジュバントの研究及び応用展開、広東薬学院学報、1999、14（4）：318－322、房志仲、薬物製剤のアジュバント、天津薬学、1995、7（1）：24－28）であり、当業者は、具体的な実践において、実際の需要に応じて滑沢剤及び崩壊剤を選択して薬物組成物を調製することができ、その過程は創造的な労働を必要としてなく、且つ明細書から用いられたアジュバントの種類は請求項8の技術案に予期しない技術的效果をもたらすことが見られなかった。これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を利用して請求項8の保護が求められた技術案

が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項 8 も特許法第 22 条第 3 項の規定の進歩性を有していない。

5 請求項 9 はエンテカビルの合計重量 100 mg のカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途の保護を求めた。引用文献 1 には、エンテカビルの B 型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するための用途を開示し、そして、引用文献 1 に開示された臨床試験では、客観的にエンテカビルが 1 mg 又は 1 mg より小さい薬物組成物が存在する。請求項 9 が引用文献 1 と比較して、区別は以下の通りである：(1) 薬物の含有量が異なる；(2) 組成物がカプセル形態であり、且つアジュバントの種類及び使用量を限定する。

区別的技術特徴 (1) について、上記から分かるように、引用文献 1 にエンテカビルの含有量が 1 mg 又は 1 mg より小さい薬物組成物を調製する啓示を与え、組成物を調製する過程において、当業者は実践の需要により調整でき、常規に薬物の含有量を選択し、その過程は創造的な労働を必要としていない。

区別的技術特徴 (2) について、カプセルは最も一般的な経口医薬剤形であり、常規の薬剤学的調製方法及びプロセスによって調製して得られ、引用文献 1 には、エンテカビルが経口投与医薬形態であることが開示されており、エンテカビルをカプセル形態の経口投与剤形として調製することは当業者にとって明らかである。使用されるアジュバントの種類及び使用量も本分野の常規選択であり、当業者は、具体的な実践において、実際の需要に応じて担体マトリックス、接着性物質、滑沢剤及び崩壊剤を選択して薬物組成物を調製することができるが、各成分の含有量範囲について、当業者が既知の各成分の作用、機能及び実際の需要に応じてわずかの実験を結合して決定され、その過程は創造的な労働を必要としていない。

これより分かるように、引用文献 1 に基づいて公知の常識を利用して請求項 9 で保護を求める技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、請求項 9 は引用文献 1 及び公知の常識に対して顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第 22 条第 3 項の進歩性の規定に合致していない。

6 請求項 10 は投与頻度が 1 日 1 回の成人患者の B 型肝炎ウイルス感染症又は併発感染症治療のための薬物組成物の保護を求めた。引用文献 1 には、エンテカビルの B 型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するための用途を開示し、そして、引用文献 1 に開示された臨床試験では、客観的にエンテカビルが 1 mg 又は 1 mg より小さい薬

物組成物が存在する。両者を比較し、区別は以下の通りである：(1) 薬物の含有量が異なる；(2) 1日1回投与する；(3) エンテカビルが薬学的に許容され得る担体マトリックスの表面に付着する。

上記の区別的技術特徴について、意見1における評論を参照できる。したがって、同じ理由に基づいて、請求項10は引用文献1及び公知の常識に対して顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

7 従属請求項11～15はさらに請求項10に記載の組成物におけるエンテカビルの含有量、組成物の剤形及びさらに他の薬物活物質を含むことを限定する。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成し、これらの区別的技術特徴に対する評論は意見1～3を参照できる。したがって、同じ理由に基づいて、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項11～15も引用文献1及び公知の常識に対して特許法第22条第3項の規定の進歩性を有していない。

8 請求項16は低用量エンテカビルの経口投与薬物組成物の保護を求めた。引用文献1には、エンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するための用途を開示し、そして、引用文献1に開示された臨床試験では、客観的にエンテカビルが1mg又は1mgより小さい薬物組成物が存在する。請求項16が引用文献1と比較して、区別は以下の通りである：(1) 薬物の含有量が異なる；(2) エンテカビルが薬用可能な担体マトリックスに付着する；(3) 担体マトリックスの選択範囲及び接着性物質の選択範囲。

上記の区別的技術特徴について、それぞれ意見1及び4を参照できる。これより分かるように、引用文献1に基づいて公知の常識を利用して請求項16で保護を求める技術案が得られることは当業者にとって明らかである。したがって、請求項16は特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

従属請求項17及び18は組成物に滑沢剤及び崩壊剤を含むこと及び具体的種類を限定する。これは引用文献1との区別的技術特徴を構成し、これらの区別的技術特徴に対する評論は意見4を参照できる。したがって、同じ理由に基づいて、引用の請求項が進歩性を有していないと、請求項17及び18も引用文献1及び公知の常識に対して特許法第22条第3項の規定の進歩性を有していない。

9 請求項19は請求項10の経口投与薬物組成物の調製方法の保護を求めた。引用文献1には、エンテカビルのB型肝炎ウイルス感染症治療のための薬物組成物を調製するた

めの用途を開示し、そして、引用文献1に開示された臨床試験では、客観的にエンテカビルが1mg又は1mgより小さい薬物組成物が存在する。請求項19は引用文献1と比較して、区別は以下の通りである：(1)薬物の含有量が異なる；(2)1日1回投与する；(3)エンテカビルが薬学的に許容され得る担体マトリックスの表面に付着する；(4)請求項19がさらに該エンテカビル経口投与薬物組成物の調製方法を限定する。

上記の区別的技術特徴(1)、(2)及び(3)に対する評論は意見1を参照できる。

組成物の調製方法について、活性成分及び接着性物質を溶剤に溶解し、活物質を担体マトリク表面に付着させるように、担体マトリクスを動かしながら、前記担体マトリクスに該溶液をスプレーし、その後、コーティングされた担体マトリクスを乾燥させて前記溶媒を除去し、他の所望の成分と混合して薬物組成物を調製することは本分野公知の技術的手段である。当業者はミニピルを調製する過程において、ブランクペレットを担体とし、薬物を溶液としてその表面に包み、その後、他のアジュバントと混合して薬物組成物を調製し、このような既知の公知技術的手段は参考文献1（第345頁左欄第11～17行、表1及び表2、第346頁左欄第1～19行、第347頁左欄第14～18行、図1）において証明され、これより分かるように、該製造方法は既知の常規調製方法に属し、該方法は従来の活物質でコーティングされた担体物質を調製する方法と同様な技術問題を解決し、いずれも活性成分を製剤に均一に分散させ、従来技術の教えに基づいて、当業者は容易にそれを活性成分の含有量が低い薬物組成物の調製に使用することが考えられ、これより、活性成分の分布を改善し、同時に、自身の知識を結合して具体的な場合及び実際の需要により適当に調製過程におけるプロセス、工程を調整することにより、請求項19で保護を求め技術案が得られ、明細書から請求項19の技術案は予期しない技術的效果が得られることも見られなかった。

したがって、請求項19は顕著な実質的特徴と目覚しい進歩を有していなく、特許法第22条第3項の進歩性の規定に合致しない。

従属請求項20及び21は請求項19における担体マトリックスの運動モード及び乾燥方法を限定する。しかし、機械的攪拌でも、気流攪拌でも、皿状乾燥でも、流動床乾燥又は気流攪拌乾燥でも当業者既知の常規技術的手段であり、当業者は創造的な労働を必要としていなく、具体的な場合及び実際の需要によりこれらの乾燥及び攪拌方式を選択及び組み合わせ、本出願の明細書からこれらの常規処理方式の選択及び限定は該方法に何ら予期しない技術的效果を生じさせることが見られにくく、したがって、請求項19が進歩性を

有していないと、従属請求項 20 及び 21 も同様に特許法第 22 条第 3 項の進歩性の規定に合致しない。

三 特許法実施細則第 20 条第 1 項の規定に合致しない場合

請求項 7 に限定される「接着性物質」が引用の請求項 6 に現れないと、請求項 7 の保護範囲が明確ではなく、特許法実施細則第 20 条第 1 項の規定に合致しない。

上記の理由に基づいて、本出願の独立請求項及び従属請求項は、すべて特許法の関連規定に合致しないととも、明細書に他の特許権を付与できる実質的な内容がないので、出願人が請求項を新たに組み合わせ及び／又は明細書に記載の内容によりさらに限定しても、該出願は特許権を付与する見通しが無い。出願人が該通知書に規定の応答期間内に十分な理由を提案できなければ、該出願は拒絶審査される。

意見書

出願日 2000 年 8 月 29 日

特許庁が 2009 年 2 月 20 日に提出した上記特許出願の第二回拒絶理由通知書について、陳述意見は以下のとおりである：

出願人は、審査官が第二回拒絶理由通知書に出願人の陳述を受け入れず、未だ第一回の拒絶理由通知書の見解を主張していることに注意した。

まず、審査官は請求項 1 の技術案を複数の技術的特徴に分け、それぞれ技術的特徴の各々が従来技術に対して進歩性がないと解析するが、請求項 1 の全ての技術的特徴の技術案を全体として従来技術と比較しなかった。出願人は、このような分割解析は出願人に不公平であると考えます。

第二、いわゆる「投与プラン」について、出願人はそれが組

成物の組成、含有量及び構造に影響及び変更を及ぼさないが、直接的に薬物組成物の技術案の効果を決定する。そして、製薬産業は他の産業と異なって、薬物ラベル又は明細書及び含まれる文字がすべて薬品製品の一部を構成する。北京高等裁判所も対応の決定においても製薬用途の請求項を評価すると投与プランを考えるべきであり、さもないと**医薬産業の発展及び人々の健康需要に不利であり、特許法の趣旨に合致しないと考える**。審査官は出願員の意見及び北京高等裁判所の決定を考えてください。

第三、審査官は、本発明の技術的特徴が公知の技術であると考え、証明するための説得力のある証拠を提供しなかった。審査官から提出された参考文献1にかかる常規用量薬物について、ミニピルに占めるPPAの重量は30%を超え、まったく低用量薬物ではない。しかも、該引用文献は科学雑誌であり、教科書、参考書又は技術的辞書ではなく、審査指南の規定により、公知の技術と見なすことができない。

それにしても、審査を速めるために、出願人は対応出願のEP権利付与の請求項を参照して本出願の請求項をさらに限定する。なお、本出願の対応EP出願は異議手続きにおいて厳しい審査を経て最終に権利付与を受けた。本出願が新たに交付した請求項はEPO権利付与の請求項に基づいてさらに限定し、用量範囲を小さくする及び調製方法であらゆる請求項を限定することを含む。補正された請求項は審査官の指摘された補正が範囲を超える問題を克服している。審査官は、参考として、対応出願の欧州審査過程における関連書類が必要であれば、代理人に連絡してください。

進歩性について、出願人はOA1を返答したときの陳述及び上記の意見に加え、出願人がさらに以下のように陳述した。

明細書第3頁のとおり、「製品の高い効果及び良い均一性を確保するように、約0.001mg～約10mgのエンテカビル含む錠剤及びカプセル製剤は上記の方法で調製できる」。周知のように、低用量薬物製剤の均一性の問題は処理しにくい問題である。本発明は、請求項1に記載の方法で低用量エンテカビルの薬物組成物の均一性の問題を解決した。また、請求項1において、「ポビドンが接着性物質として用いられる」を限定している（明細書第4頁に接着性物質が高い粘度を有する重合体が好ましいことが開示される。適切な物質はポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、グアールガム及びキサントガムを含み、ポビドンが好ましい）。中でも、ポビドンの使用はエンテカビルの水への溶解度を明らかに増加させ、調製過程における水使用量を減少させ、多量の水による担体マトリックスの凝集の問題を回避する。同時に、揮発性有機溶剤の代わりに水を使用することは患者の健康及び薬物の安全性により有利である。

要するに、出願人は、本発明が引用文献に対して明らかでないと考え、特許法第22条第3項の規定に合致する。

出願人は、これらの補正及び陳述が審査官の指摘されたすべての問題及び欠陥を克服していると信じている。そのために、検査官は出願人が交付した特許請求の範囲全文の差し

替え頁に基づいて、本出願をさらに審査してください。一日も早い特許権の取得を希望しております。

特許請求の範囲全文の差し替え頁、合計 2 頁、2 部。補正手稿 5 頁、1 部。

特許請求の範囲

[請求項1] 薬物組成物が薬用可能な担体マトリックスに付着するエンテカビル0.001～5mgを含み、ポビドンが接着性物質として用いられ、且つ前記薬物組成物が(a)エンテカビルおよびポビドンを溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いはpHを調整した水であること、(b)担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックスに工程(a)の溶液をスプレーすること、(c)工程(b)の前記コーティングされたエンテカビルの担体マトリックスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d)工程(c)の乾燥されてコーティングされたエンテカビルの担体マトリックスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む方法により調製される、エンテカビルの成人患者のB型肝炎ウイルス感染症治療のための1日1回投与のための錠剤又はカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途。

[請求項2] 前記エンテカビルの含有量が、0.01mg～5mgである請求項1に記載の用途。

[請求項3] 前記エンテカビルの含有量が、0.5mgである請求項2に記載の用途。

[請求項4] 前記エンテカビルの含有量が、1.0mgである請求項2に記載の用途。

[請求項5] 前記薬物組成物が、1またはそれ以上の他の薬物活物質を含む請求項1に記載の用途。

[請求項6] 前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、且つ前記エンテカビルが十分な接着性のあるポビドンによって前記マトリックスに付着している請求項1に記載の用途。

[請求項7] 前記薬物組成物が滑沢剤及び崩壊剤を含有し、前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項1に記載の用途。

[請求項8] 前記錠剤組成物が、エンテカビル0.01%、微結晶性セルロース93.24%、クロスポビドン4.0%、ポビドン2.50%、及びステアリン酸マグネシウム0.25%（前記%は重量/重量に基づく）を含み、且つ前記薬物組成物が(a)エンテカビルおよびポビドンを溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いはpHを調整した水であること、

(b) 担体マトリクスを動かしながら、前記担体マトリクスに工程 (a) の溶液をスプレーすること、(c) 工程 (b) の前記コーティングされたエンテカビルの担体マトリクスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d) 工程 (c) の乾燥されてコーティングされたエンテカビルの担体マトリクスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む方法により調製される、

エンテカビルの錠剤薬物組成物を調製するための用途。

[請求項 9] 前記カプセル組成物が、エンテカビル 10.0%、微結晶性セルロース 82.03%、クロスポビドン 4.00%、ポビドン 2.50%、ステアリン酸マグネシウム 0.25%、及び塩酸 1.22% (前記%は重量/重量に基づく) を含み、且つ前記薬物組成物が (a) エンテカビルおよびポビドンを溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いは pH を調整した水であること、(b) 担体マトリクスを動かしながら、前記担体マトリクスに工程 (a) の溶液をスプレーすること、(c) 工程 (b) の前記コーティングされたエンテカビルの担体マトリクスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d) 工程 (c) の乾燥されてコーティングされたエンテカビルの担体マトリクスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む方法により調製される、

エンテカビルのカプセル薬物組成物を調製するための用途。

意見書

出願日 2000年8月29日

特許庁が2009年2月20日に提出した上記特許出願の第二回拒絶理由通知書について、陳述意見は以下のとおりである：

本出願の審査過程を速めるために、出願人は自発的に請求項 9 を削除し、請求項 8 にさらに補正し、薬物組成物の合計重量を 100 mg (明細書の実施例 3 及び 4 に基づく) に限定すること及び前記「担体マトリックス」を「微結晶性セルロースマトリックス」に限定することを含む。

審査官は出願人が現在交付した特許請求の範囲本文に基づいて審査及び権利付与してください。

請求項全文の差し替え頁、合計 2 頁、一式 2 部。特許請求の範囲の補正手稿、1 部。

特許請求の範囲

[請求項1] 薬物組成物が薬用可能な担体マトリックスに付着するエンテカビル0.001～5mgを含み、ポビドンが接着性物質として用いられ、且つ前記薬物組成物が(a)エンテカビルおよびポビドンを溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いはpHを調整した水であること、(b)担体マトリックスを動かしながら、前記担体マトリックスに工程(a)の溶液をスプレーすること、(c)工程(b)の前記コーティングされたエンテカビルの担体マトリックスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d)工程(c)の乾燥されてコーティングされたエンテカビルの担体マトリックスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む方法により調製される、エンテカビルの成人患者のB型肝炎ウイルス感染症治療のための1日1回投与のための錠剤又はカプセル形態の薬物組成物を調製するための用途。

[請求項2] 前記エンテカビルの含有量が、0.01mg～5mgである請求項1に記載の用途。

[請求項3] 前記エンテカビルの含有量が、0.5mgである請求項2に記載の用途。

[請求項4] 前記エンテカビルの含有量が、1.0mgである請求項2に記載の用途。

[請求項5] 前記薬物組成物が、1またはそれ以上の他の薬物活物質を含む請求項1に記載の用途。

[請求項6] 前記担体マトリックスが、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、デキストリン、ブドウ糖、デキストレート、マンニトール、ソルビトール及びショ糖から選ばれ、且つ前記エンテカビルが十分な接着性のあるポビドンによって前記マトリックスに付着している請求項1に記載の用途。

[請求項7] 前記薬物組成物が滑沢剤及び崩壊剤を含有し、前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムから選ばれ、且つ前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、予備ゼラチン化デンプン及びトウモロコシデンプンから選ばれる請求項1に記載の用途。

[請求項8] 前記錠剤組成物が、エンテカビル0.01%、微結晶性セルロース93.24%、クロスポビドン4.0%、ポビドン2.50%、及びステアリン酸マグネシウム0.25%（前記%は重量/重量に基づく）を含み、且つ前記薬物組成物が(a)エンテカビルおよびポビドンを溶媒に溶解させ、前記溶媒が水或いはpHを調整した水であること、

(b) 微結晶性セルロースマトリクスを動かしながら、前記微結晶性セルロースマトリクスに工程(a)の溶液をスプレーすること、(c) 工程(b)の前記コーティングされたエンテカビルの微結晶性セルロースマトリクスを乾燥させて前記溶媒を除去すること、(d) 工程(c)の乾燥されてコーティングされたエンテカビルの微結晶性セルロースマトリクスと他の所望の成分を混合して前記薬物組成物を調製することを含む方法により調製される、
エンテカビルの錠剤薬物組成物を調製するための用途。