

令和6年3月21日判決言渡

令和4年（行ケ）第10084号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和5年12月25日

判 決

5 当事者の表示 別紙1当事者目録記載のとおり

主 文

- 1 原告の請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

10 第1 請求

特許庁が無効2020-800029号事件について令和4年7月5日にした審決を取り消す。

第2 事案の概要

15 本件は、特許権者である原告が、特許を無効とした審決の取消しを求める事案である。争点は、進歩性に関する認定判断の誤りの有無である。

1 特許庁における手続の経緯等

原告は、平成16年2月23日、発明の名称を「重症心不全の治療方法およびその薬剤」とする発明について特許出願（特願2006-502681号。優先権主張（米国）：平成15年（2003年）2月24日（以下「本件優先日」という。））  
20 をし、平成23年7月1日、特許権の設定登録（特許第4771937号。請求項の数13。以下、この特許を「本件特許」という。）を受けた。出願時の願書に添付した明細書及び特許請求の範囲は、別紙2（本件特許に係る特許公報。甲1）に記載のとおりである（ただし、特許請求の範囲は設定登録時のもの。以下、この明細書を「本件明細書」という。また、以下、【】の記号を用いたものは、本件明細書の  
25 発明の詳細な説明の段落番号等を示すものである。）。

被告トーアエイヨーは、令和2年3月16日、本件特許につき、無効審判請求を

した（無効2020-800029号事件）。同事件において、被告ニプロ、被告東和薬品及びMeiji Seikaファルマ株式会社は、いずれも、特許法148条1項に基づき請求人として参加した（Meiji Seikaファルマ株式会社は、その後、同参加を取り下げた。）。

5 原告は、令和3年8月17日、上記無効審判請求事件において、本件特許の請求項1～13を訂正して新たに請求項1～14とする旨の訂正請求書を提出した（訂正後の請求項の数14。本件明細書の記載につき訂正はない。以下、同訂正を「本件訂正」という。甲152（枝番号を含む。以下、他の書証についても同じ。）。）。

10 特許庁は、令和4年7月5日、本件訂正を認めた上で、「特許第4771937号の請求項1～14に係る発明についての特許を無効とする。」旨の審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月15日、原告に送達された。

原告は、令和4年8月12日、本件審決の取消しを求めて本件訴えを提起した。

## 2 特許請求の範囲の記載

15 本件訂正後における本件特許の特許請求の範囲の記載は、別紙3（特許請求の範囲）に記載のとおりである（以下、本件訂正後の各請求項に係る発明を請求項の番号に応じて「本件発明1」などといい、本件発明1～14を併せて「本件各発明」という。また、以下、「5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン」を「トルバプタン」といい、「ニューヨーク心臓協会」による心不全重症度の分類を単に「NYHA」という。）

## 3 本件審決の理由の要旨等

上記審判手続において主張された無効理由のうち、無効理由5（甲2を主引用例とする進歩性欠如）の無効理由についての判断の要旨は、次のとおりである。

### (1) 本件発明1について

25 ア 甲2に記載された発明

本件優先日前に頒布された刊行物である甲2（Cesare Orlandiほか「Beneficial

*Effects of Chronic Therapy with Tolvaptan, a Novel Vasopressin Receptor Blocker in Patients with Congestive Heart Failure*] 66 Supp.1 Circulation Journal 277 (2002))には、次の(ア)～(ウ)の発明（以下、これらを併せて「甲2発明」という。）が記載されていると認められる。

5 (ア) 「トルバプタンを活性成分として含み、該活性成分を1日1回、30mg、45mg若しくは60mgの用量で投与するものであり、心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者に、安定したフロセミド用量（20～240mg/日）と組み合わせられて投与される心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の治療薬。」の発明（以下「甲2A発明」という。判決注：「NYHA  
10 クラスⅠ～Ⅲ」とあるのは、NYHAで重症度Ⅰ～Ⅲに該当することを示す。甲40。以下この判決において同じ。）。

(イ) 「活性成分のトルバプタンを含み、該活性成分を1日1回、30mg、45mg若しくは60mgの用量で投与するものであり、心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者に、安定したフロセミド用  
15 量（20～240mg/日）と組み合わせられて投与される心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の治療用医薬組成物。」の発明（以下「甲2B発明」という。）。

(ウ) 「活性成分を1日1回、30mg、45mg若しくは60mgの用量で投与するものであり、心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者に、安定したフロセミド用量（20～240mg/日）と組み  
20 合わされて投与される治療用薬剤を製造するための、活性成分のトルバプタンの使用。」の発明（以下「甲2C発明」という。）。

イ 本件発明1と甲2A発明の対比及び一致点

本件発明1の「最適の治療」とは、本件明細書の「一般に採用されている最適の現治療（研究者によって決定する）」との記載（【0052】。なお、以下、【005  
25 0】～【0059】に記載されている実験又は試験を「本件試験」という。）に照らすと、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスⅣ（NYHA

で重症度Ⅳに該当することを示す。以下この判決において同じ。)の患者に対して一般に採用されている最適の治療であるといえる。

他方、甲2A発明の患者は、「水分制限なしの標準治療を受けており、試験全体を通して安定したフロセミド用量(20~240mg/日)が維持されていた」ところ(以下、甲2に記載されている試験を「甲2試験」という。)、これらの治療は、  
5 心不全(NYHAクラスⅠ~Ⅲ)及びうっ血の兆候(浮腫又はラ音等)を有する患者に対して一般に採用されている最適の治療である。

そうすると、本件発明1の「最適の治療」と甲2A発明の「安定したフロセミド用量(20~240mg/日)」とは、それぞれの患者に対して最適の治療である点  
10 で一致している。

したがって、本件発明1と甲2A発明とは、「5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、心不全の患者に最適の治療と組み合わせられて投与される、心不全  
15 の治療薬。」である点において一致する。

#### ウ 相違点

本件発明1と甲2A発明とは、次の2点において相違すると認められる。

##### (ア) 相違点1

「心不全の患者」、「心不全の治療薬」及び「活性成分」の投与について、本件発  
20 明1では、それぞれ「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」、「重症心不全の治療薬」及び「最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される」ものであることが特定されているのに対し、甲2A発明では、それぞれが「心不全(NYHAクラスⅠ~Ⅲ)及び  
うっ血の兆候(浮腫又はラ音等)を有する患者」、「心不全(NYHAクラスⅠ~Ⅲ)  
25 の治療薬」及び「安定したフロセミド用量(20~240mg/日)と組み合わせられて投与される」ものであることが特定されている点。

(イ) 相違点 2

活性成分の1日当たりの用量が、本件発明1では「0.371mg/kg以下の範囲である」ことが特定されているのに対し、甲2A発明では「30mg、45mg若しくは60mgである」ことが特定されている点。

5 エ 相違点1について

(ア) 「心不全の患者」について、本件発明1の患者(NYHAクラスⅣ)の方が、甲2発明の患者(NYHAクラスⅠ～Ⅲ)よりも重症度が高い心不全患者である。ここで、進行性心不全患者の多くは塩分と体液の貯留による症状を示すこと、末期心不全の管理において体液貯留の認識及びコントロールが重要であること、体液貯留のある心不全患者には体液状態が正常になるまで利尿薬を投与すべきこと、利尿薬は、心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等の症状を軽減するために最も有効であり、NYHAの重症度を問わず投与される主要な治療薬であること、NYHAの重症度が異なっても、治療及び薬剤処方に大きな差異又は有意差がないことは、いずれも技術常識である。

15 次に、「心不全の治療薬」について、甲2の記載(トルバプタンがNYHAクラスⅠ～Ⅲの心不全患者に有効な治療効果を示し、忍容性が良好であった旨)及び上記各技術常識を踏まえると、甲2A発明のトルバプタンを、重症度が高いNYHAクラスⅣの患者に適用して「重症心不全の治療薬」の活性成分としても、その投与により、NYHAクラスⅣの患者の体液貯留が改善され、浮腫等の症状が軽減される等の治療効果が得られることを、当業者は期待するといえる。また、本件優先日当時、トルバプタンと同じくバソプレシンV2受容体拮抗薬である「VPA-985」が、重症度が高いNYHAクラスⅣの患者に投与されていたことからすると、トルバプタンをNYHAクラスⅣの患者に投与することに阻害要因があったとはいえない。

25 (イ) 「活性成分」の投与について、甲2A発明のトルバプタンの投与は、本件発明1と同様に「経口にて投与」されたものと認められる。他方、甲2A発明の患者

が、急性心不全、慢性心不全の急性増悪期又は慢性心不全のいずれであるのか、また、入院患者又は外来患者のいずれであるのかは、いずれも甲2には記載されていない。

しかし、利尿薬は、急性・慢性のいずれの心不全でも用いられる主要な薬物であることからすると、甲2 A発明のトルバプタンをNYHAクラスⅣの患者に適用する  
5 場合に、その患者が急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期の患者であってもトルバプタンを適用することを、当業者は自然に想起するし、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期の患者は原則として入院が必要であることからすると、上記適用に際して入院下で経口にて投与開始することは、当業者が通常行うことである。

10 (ウ) 以上によると、甲2 A発明のトルバプタンを、入院が必要となる急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスⅣの患者に対して、最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始した場合でも、トルバプタンにより奏される強力な水利尿薬効果により、上記患者の体液貯留が改善され、浮腫等の症状が軽減される等の治療効果が得られることを期待して、甲2 A発明を相違点1の構成  
15 を備えたものとすることは、甲2 A発明、甲2の記載及び技術常識を参酌した当業者は容易に想到し得たといえる。

#### オ 相違点2について

甲2 A発明のトルバプタンを、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスⅣの患者に対して、最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投  
20 与開始ために、トルバプタンの適切な用量を決定する必要があることは自明であり、それに当たって、当業者は、当然に、従前の臨床試験で用いられた用量を参考にしてトルバプタンの適切な用量を決めるところ、甲2に記載された臨床試験の結果によると、甲2発明のNYHAクラスⅠ～Ⅲの患者に対する30mg/日という用量は、最小有効量（治療効果を得るために必要な最小量）よりも十分に高い用量であ  
25 ったと解される。また、本件発明1における「0.371mg/kg」という用量は、「30mg処置群」に投与された用量の平均値であるから、甲2 A発明の「30

m g」という用量と略同一の用量である。また、臨床試験において、活性成分を新たな適用対象に投与する際に、少ない用量から投与を開始して、有効性及び有害事象を確認しながら用量漸増を試みることは常套手段である。

5 そうすると、甲2 A発明の治療薬を、「急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスIVの患者に最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される急性心不全の治療薬」とする際のトルバプタンの適切な用量を、1日につき甲2 A発明の「30 m g」と略同一である「0. 371 m g / k g」以下の範囲とすることは、甲2 A発明、甲2の記載及び技術常識を参酌した当業者が適宜なし得た事項にすぎない。

10 カ 効果について

(ア) 本件明細書には、本件試験、すなわち、NYHAクラスⅢ及びⅣの両方の患者が含まれる患者群に対し、トルバプタンを1日当たり30 m g、60 m g又は90 m gの用量で、入院期間から開始し退院後にかけて60日間投与した臨床試験の結果が記載されており、そこには、30 m g処置群において、「予後」の改善を含む  
15 有効な効果が得られ、高用量群と比較して有害事象が少なかったことが記載されている。

しかし、本件明細書には、NYHAクラスⅣの患者のみにトルバプタンを投与した場合の治療効果及び有害事象の程度が記載されておらず、これらは不明というほかかないところ、甲2には、NYHAクラスⅠ～Ⅲの患者にトルバプタンを投与した  
20 結果、実際に血清電解質の有害な変化なしに、尿量増加、体重減少、血清ナトリウム濃度の維持増加、浮腫改善の症状改善効果が実際に観察されたことが記載されており、当業者は、本件試験のようにNYHAクラスⅢ～Ⅳの患者群にトルバプタンを投与することにより各種の症状が改善される効果がある程度得られることを予測し得たといえ、このため、「予後」が改善されたという効果が得られたことは、当業者の予測を超える格別顕著な効果とはいえない。1日当たり「0. 371 m g / k  
25 g 以下」という用量の範囲を特定することに臨界的意義があるともいえない。

(イ) 本件明細書には、「急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期」の患者と「慢性心不全」の患者との比較、また、トルバプタンの投与開始時期が「入院下」である場合と「外来」である場合との比較に基づく治療効果及び有害事象を評価した結果は記載されていないから、「急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にある」NYHAクラスⅣの患者に特定し、またトルバプタンの投与を「入院下で経口にて投与開始される」ものとしたことに起因する特有の効果があるということとはできない。

キ 小括

したがって、本件発明 1 は、甲 2 A 発明、甲 2 に記載された事項及び技術常識を参酌した当業者が容易に発明をすることができたものである。

10 (2) 本件発明 2 ～ 1 4 について

本件発明 2 ～ 1 4 と甲 2 A 発明、甲 2 B 発明又は甲 2 C 発明との各相違点については、上記(1)において述べたところに照らすと、いずれも甲 2 A 発明、甲 2 B 発明又は甲 C 発明、甲 2 に記載された事項及び技術常識を参酌した当業者が適宜なし得た事項であるといえるし、本件発明 2 ～ 1 4 の効果も当業者が予測し得ない格別顕著な効果であるとはいえない。

(3) 結論

以上によると、本件各発明は、いずれも甲 2 に記載された発明、その記載事項及び技術常識を参酌した当業者が容易に発明をすることができたものである。よって、本件各発明に係る特許は、無効理由 5 (甲 2 を主引用例とする進歩性欠如) により、無効とすべきものである。

第 3 原告主張の審決取消事由 (進歩性判断の誤り)

本件審決は、次に述べるとおり、本件発明 1 と甲 2 発明との相違点を看過した誤り、相違点に係る容易想到性の判断の誤り及び本件発明 1 の予測できなかった顕著な効果の評価についての誤りがある。これらの誤りは、本件発明 2 ～ 1 4 についても妥当する。したがって、本件審決は、本件各発明の進歩性につき判断を誤っており、これは審決の結論に影響を及ぼすものであるから、本件審決は取り消されるべ



きである。

1 本件発明 1 と甲 2 発明との一致点、相違点の認定の誤り

(1) 甲 2 発明の認定の誤り

ア 甲 2 発明は「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」を対象とすること

5 本件審決は、甲 2 発明の認定に際し、甲 2 試験の患者群が NYHA クラス I～III  
であり、急性心不全の症状及び所見を NYHA に当てはめると、クラス II の一部、  
クラス III 及び IV が該当するから、甲 2 試験の患者全員が慢性心不全の患者であると  
はいえないとした。

しかし、①甲 2 の表題や本文中にある「Chronic Therapy」の語は、急性治療を意  
10 味する「Acute Therapy」と対比される語として、慢性的な治療を意味すること、②  
甲 2 試験ではループ利尿薬であるフロセミド用量が固定されているところ、このよ  
うな試験デザインが許容され得る患者群は、病態が安定した慢性心不全の軽症～中  
等症といえること、③甲 2 試験の内容を示す論文及び学会報告（甲 1 2 7、1 2 8、  
1 6 7、1 7 8、1 9 2）によると、甲 2 試験の対象患者は慢性心不全患者であり、  
15 登録前の 7 日間においても安定したフロセミド用量の服用が必要とされ、逆に他の  
利尿薬を服用した者は除外されていたこと、④甲 2 記載の患者にはうっ血の  
「symptoms」（症状）ではなく「signs」（兆候）があったとされるにとどまること（甲  
1 9 1）、⑤重症の心不全患者に必要とされる水分制限がされていなかったこと（甲  
1 4、1 1 5、1 9 1、1 9 5）に照らすと、甲 2 試験は、慢性心不全の軽症～中  
20 等症の慢性期にある患者を患者群としていたことが明らかである（全体として、甲  
1 7 9）。

NYHA は、運動機能の観点から心機能を評価し、心不全の患者の病態を重症度  
に応じて分類するものであって、これに基づき急性心不全の患者と慢性心不全の患  
者を区別するものではないから（甲 1 8 2～1 8 5）、甲 2 試験の患者群に NYHA  
25 クラス II 及び III の患者が含まれていた事実をもって、甲 2 試験に急性心不全の患者  
が含まれていると認定することはできない。

したがって、本件審決の上記認定は、甲 2 発明の認定を誤ったものである。

イ 甲 2 発明は「外来」でトルバプタンの投与が開始されること

本件審決は、甲 2 発明につき、外来にてトルバプタンの投与が開始される点を何ら認定していない。

5 上記アのとおり、甲 2 試験の患者群は慢性心不全の軽症～中等症の慢性期にある患者であり、入院下でトルバプタンの投与を開始しなければならないほどの症状ではないから、トルバプタンの投与は入院下ではなく外来で行われたものと認められる。このことは、甲 2 試験の結果を報告した前記論文（甲 1 2 7）の記載からも裏付けられる。

10 したがって、本件審決がこれを認定しなかったのは、甲 2 発明の認定を誤ったものである。

(2) 本件発明 1 の「最適の治療」と甲 2 発明の「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）」とが一致する点の誤り

15 本件審決は、本件発明 1 の「最適の治療」と、甲 2 発明の「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）」とは、それぞれの患者に対して最適の治療である点で一致しているとした。

しかし、本件発明 1 は、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期という急性非代償性心不全（Acute Decompensated Heart Failure。以下「ADHF」という。）の重症患者を対象とするのに対し、甲 2 発明は慢性心不全の軽症～中等症の慢性期にある患者であるところ、本件試験では、「すべての患者は、利尿薬、ジゴキシン、ACE 阻害剤、ヒドララジン、硝酸エステル系、β ブロッカーを含み得る通常の治療を受け続けた。」（【0052】の「試験設計」）とあるように、ADHF の重症患者に対して一般に採用される最適の治療が行われており、利尿薬についていえば非経口投与や用量の増加がされているが、甲 2 試験では、患者に投与されるフロセミドの用量は固定され、経口投与されている上、フロセミド以外の利尿薬を利用した者は対象から除かれているのであるから（甲 1 7 8）、これらを一致する点とした本件審

20

25

決の上記説示は誤りである。

(3) 用量のみに着目して相違点を認定した点の誤り

本件審決は、相違点 1 とは分断して、活性成分の 1 日当たりの用量のみを取り出して本件発明 1 と甲 2 発明との相違点を相違点 2 として認定した。

5       しかし、心不全治療における利尿薬の用量設定において、対象患者の病態、重症度、利尿薬抵抗性等を踏まえて技術的に考察すべきは技術常識であるから、これらの要素を捨象して用量のみを相違点とすることは不適切であり、本件審決による上記相違点の認定手法には誤りがある。

(4) まとめ（看過相違点）

10       上記(1)～(3)に述べたところによると、本件発明 1 と甲 2 発明との相違点は、正しくは次のとおり認定されるべきところ、本件審決はこれらの相違点を看過したものである。

ア 看過相違点①

15       本件発明 1 の対象患者は「ADHF（急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期）の重症患者」であるのに対し、甲 2 発明の対象患者は「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」である点（前記(1)ア）。

イ 看過相違点②

本件発明 1 では「入院下」でトルバプタンの投与が開始されるのに対し、甲 2 発明では「外来」でトルバプタンの投与が開始される点（前記(1)イ）。

20       ウ 看過相違点③

本件発明 1 では「最適の治療」（フロセミドの非経口（静注）投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む。）と組み合わせられてトルバプタンが投与されるのに対し、甲 2 発明では「標準治療」（固定用量のフロセミドの経口投与であり、非経口投与及び用量の増加並びにフロセミド以外の利尿薬の併用を含まない。）  
25       と組み合わせられてトルバプタンが投与される点（前記(2)）。

エ 看過相違点④

本件発明 1 では、「ADHF（急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期）の重症患者」「急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスⅣの患者」を対象として「最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される」治療において、投与されるトルバプタンの 1 日当たりの用量が「0. 371 mg/kg 以下の範囲内である」ことが特定されているのに対し、甲 2 発明では、「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」「NYHAクラスⅠ～Ⅲ及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者」を対象として「安定したフロセミド用量（20～240 mg/日）を組み合わせられて投与される」治療において、投与されるトルバプタンの 1 日当たりの用量が「30 mg、45 mg 若しくは 60 mg である」ことが特定されている点（前記(1)～(3)）。

## 2 容易想到性の判断の誤り

### (1) 看過相違点に係る判断の脱漏

前記 1 のとおり、本件審決は、本件発明 1 と甲 2 発明との相違点を看過し、これらにつき容易想到性の判断をしていない。そして、次に述べるとおり、これらの看過相違点について、当業者が甲 2 発明から本件発明 1 の構成とすることが容易に想到できるものではない。したがって、本件審決の判断の脱漏は、審決の結論に影響を及ぼすことが明らかであり、取消しを免れない。

#### ア 看過相違点①について

本件優先日当時、軽症～中等症の慢性心不全の慢性期と、重症のADHFとは、病態、治療方法及び治療薬が大きく異なるとの技術常識があり、その反映として、「慢性心不全治療ガイドライン」（甲 1 4）と「急性重症心不全治療ガイドライン」（甲 3 5）という異なる治療ガイドラインが存在していた。また、甲 2 試験では、試験中に慢性心不全患者が悪化した場合は試験から脱落させていた（甲 1 2 7）。そうすると、トルバプタンが慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者に対して浮腫改善効果が得られたとの甲 2 試験の結果をもって、トルバプタンがADHFの重症患者にも浮腫改善効果、また心不全を悪化させないとの治療効果を奏することを評価・

確認できたとはいえず、当業者が容易に想到し得たとはいえない。

イ 看過相違点②について

甲 2 試験の対象は外来患者であり、医療機関を訪問して治療を受けることが可能であるから、病態は安定している。これに対し、本件発明 1 の対象である ADHD の重症患者は、通常、救急搬送により入院が必要とされた入院患者である。このよ  
5 うな緊急性の高い患者に対しては、病態の安定している慢性心不全の患者とは異なる治療方針が採用される（甲 3 5、1 1 5）。これらの治療方針の差を考慮すると、外来患者を対象とした甲 2 試験の結果をもって、入院下で投与が開始される患者に  
10 対する治療効果を評価・確認できたとはいえず、当業者が容易に想到し得たとはいえない。

ウ 看過相違点③について

甲 2 試験においてはフロセミド用量が固定されていたのに対し、本件試験においてはフロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む「最適の治療」が施されている。このことは、甲 2 試験と本件試験の試験デザイ  
15 ンが全く異なることを示す。すなわち、本件試験は二重盲検試験であるところ、治療医師は、患者の状態を頻回にモニタし、これに応じて随時最適の治療（ループ利尿薬の増量、頻回投与、他の利尿薬との併用等）を選択する。このため、プラセボ群とトルバプタン群との間に結果として差がみられない可能性もあり、トルバプタンの臨床的有用性を示すために高いハードルが課せられている。これに対し、甲 2  
20 試験では、フロセミド用量が固定されているためにその治療効果に限界がある中で、トルバプタンの上乗せ投与による効果が確認されたにとどまるものである。そうすると、甲 2 試験においてトルバプタンの薬理作用が認められたからといって、随時施される最適の治療に上乗せしてトルバプタンを投与した場合の治療効果を評価・  
確認できたとはいえず、当業者が容易に想到し得たとはいえない。

エ 看過相違点④について

利尿薬の用量は、対象患者の病態、重症度、利尿薬抵抗性等によって変更される

ことが技術常識である。本件優先日当時、ADHFの重症患者のうっ血及び浮腫の治療においては、利尿薬抵抗性が存在し、その対処のために利尿薬の用量を増加する必要があると一般に考えられていた。そうすると、甲2発明とは対象患者の病態、重症度、利尿薬抵抗性等が大きく異なる本件発明1の対象患者について、本件発明  
5 1に係る用量として設定することは、当業者が容易に想到し得たとはいえない。また、甲2発明に係る用量から増量しなくとも優れた症状改善効果を奏することも予測できなかつたというべきである。

(2) 本件審決が認定した相違点に係る判断の誤り

ア 医薬分野における容易想到性について

10 本件審決は、甲2発明のトルバプタンを、重症度の高いNYHAクラスⅣの患者に適用して投与することにより、同患者の体液貯留、浮腫等の症状が軽減される等の「治療効果が得られることを、当業者は期待するといえる」とか、急性心不全や慢性心不全の急性増悪期の患者にも「トルバプタンを適用することを、当業者は自然に想起するといえる」といった程度の認定で、容易想到性を肯定している。

15 しかし、「実験の科学」の最たる分野というべき医薬の分野においては、実験によって治療効果を実際に確認しなければ、治療及び治療効果を評価し得ないのであるから、そのような「期待」、「自然に想起」等といった程度をもって容易想到性を認めることは誤りである。ある化合物が治療薬等として真に治療に係る発明の意義及び効果を有することにつき当業者が容易に想到し得たかを判断するに当たっては、  
20 当該発明の治療及び治療効果について、優先日当時における科学的根拠をもって当業者がこれを容易に評価・確認できるかが問題とされるべきであり、その立証責任は無効審判請求人が負うべきものである。

したがって、「期待」、「自然に想起」といった極めて緩やかな基準により容易想到性を肯定した本件審決には、それのみをもって結論に影響を及ぼす誤りがあるから、  
25 取消しを免れない。

イ 相違点1に係る容易想到性の判断の誤り

本件審決は、次のとおり、考慮すべき技術常識を認定せず又は適切に考慮せずに相違点1に係る容易想到性を検討したために誤った結論に至っており、取消しを免れない。

5 (ア) 本件優先日当時、ADHFの重症患者と慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者とは、その症状、治療内容・態様、治療薬の適応・治療効果が大きく異なっていた（甲14、35、75～77、129、168）。本件審決は、このような相違を全く考慮していないが、これらの相違に照らすと、慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者に対する治療結果をもって、ADHFの重症患者への治療効果を、実験を実施することもなく当業者が容易に把握し得たとはいえない。

10 (イ) 本件優先日当時、同じ心不全治療薬であっても、NYHAクラスⅠ～Ⅲの患者には有効だがクラスⅣの患者には効果がない又は悪化させる例があった上（甲38、43、47、70～77、88）、NYHAクラスⅣの患者は利尿薬抵抗性の問題がより深刻であって治療に限界が生じており（甲35、45、46、64、67、78～83、88）、トルバプタンにも利尿薬抵抗性の問題が認識されていた（甲45、46、88、154）。本件審決は、このようなNYHAクラスⅠ～Ⅲの患者と  
15 クラスⅣの患者への各治療の差異を十分に検討していないが、これらの相違に照らすと、NYHAクラスⅠ～Ⅲの患者に対する治療結果をもって、クラスⅣの患者に対する治療効果を、実験を実施することもなく当業者が容易に把握し得たとはいえない。

20 (ウ) 本件優先日当時に存在していた既存の利尿薬の作用機序・薬理作用は、いずれも、ナトリウムの再吸収を抑制し、尿浸透圧を上昇させて水の再吸収も抑え、尿量を増やすというものであったが、トルバプタンの作用機序・薬理作用は、バソプレシンV2受容体においてバソプレシンと拮抗し、ナトリウムの再吸収を抑制することなく水の再吸収を抑え、水のみを排泄させて尿量を増やすという異なるもので  
25 あって、このため、既存の利尿薬の治療に更に上乗せして投与されるものである（甲10、38、43、81、88、112、133、171～173）。本件審決は、

既存の利尿薬とトルバプタンとを同一視し、既存の利尿薬の治療効果に関する知見をトルバプタンに当然に適用して容易想到性を肯定したが、上記のとおり作用機序・薬理作用が異なることからすると、当然に適用することはできない。

(エ) 本件優先日当時、ADHFの重症患者に対して、トルバプタンを含むバソプレシンV2受容体拮抗薬を投与した実績は存在していなかったところ（甲174）、  
5 選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用は、内因性バソプレシンレベルの上昇を誘引し、それがバソプレシンV1a受容体を刺激することにより、心血管系や腎臓に悪影響を及ぼすことが理解されていたから、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用を有するトルバプタンを、NYHAクラスIVのような重症患者に投与すれば、心  
10 不全の症状をさらに悪化させ、最悪の結果にもつながりかねないと認識されていた（甲3、4、84～86、175）。本件審決は、トルバプタン投与によるリスクが「報告されていない」として、結果として容易想到性を認めているが、上記のとおり、ADHFの重症患者への投与実績がなかったこと、選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬がもたらし得る血中バソプレシン上昇による悪影響に係る報告（甲3、  
15 85）等に照らすと、トルバプタンをNYHAクラスIVの重症患者に投与することには阻害要因があり、当業者が容易に想到し得たとはいえない。

(オ) 本件優先日当時、本件試験のような「最適の治療」（併用薬の用量増加、投与経路変更を含む。）に対する上乗せ試験では、甲2試験のような併用薬の用量固定・経口投与のみ等の制約されたデザインの試験と比して、上乗せ治療薬の治療効果が  
20 得られにくいと理解されていた（甲169）。本件審決は、この点を正しく考慮していないが、制約されたデザインの試験である甲2試験において薬理作用が認められたからといって、ADHFの重症患者に対する「最適の治療」にトルバプタンを上乗せする場合にも臨床的有用性を示すかは何ら評価・確認できない。

ウ 相違点2に係る容易想到性の判断の誤り

25 本件審決は、相違点2について、当業者が、従前の臨床試験で用いられたトルバプタンの用量を、適切な用量を決定する際に当然に参考にするなどとしたが、上記



イのとおり、甲2試験の対象である慢性心不全の慢性期の軽症～中等症、NYHA  
クラスⅠ～Ⅲの患者と、本件試験の対象であるADHF、NYHAクラスⅣの患者  
とは、病態、治療内容・態様、治療薬の適応・治療効果等が異なるのであるから、  
これらを見捨て、甲2発明におけるトルバプタンの用量から相違点2に係る用量  
5 に適宜なし得たとする点は誤りである。また、本件発明1の対象患者の特殊性から  
すると、甲2発明の用量から増加することなく浮腫改善等の優れた効果が得られる  
ことは、当業者が予測し得なかった効果というべきである。したがって、本件審決  
は取消しを免れない。

### 3 予測できなかった顕著な効果の評価の誤り

10 特許発明の効果が、優先日当時、特許発明の構成により奏する効果として当業者  
が予測不可能であり又は予測の範囲を超える顕著なものであるかは、進歩性判断の  
考慮要素の一つであるところ（最高裁平成30年（行ヒ）第69号令和元年8月2  
7日第三小法廷判決・集民262号51頁参照）、本件審決は、次のとおり、本件発  
明1の奏する予測できなかった顕著な効果（予後改善・死亡率低下）を適切に評価  
15 せずに本件発明1の進歩性を否定し、結論を誤っているから、取消しを免れない。

#### (1) 本件発明1の効果が予測できなかった顕著なものであること

本件優先日当時、利尿薬は、心不全の症状であるうっ血や浮腫等を改善するもの  
ではあっても、心不全の予後を改善させる（死亡率を低下させる）ものとは理解さ  
れていなかった（甲14、23、46、64、67、72、82、83、88、1  
20 09、116～126、132、154、156、176、177）。そのような中、  
本件試験は、ADHFの重症患者を対象として、選択的バソプレシンV2受容体拮  
抗薬であるトルバプタンの予後（死亡率）に与える影響を評価するために、症状改  
善効果とは別途の評価項目として死亡率低下を設定し、試験デザインを構築した初  
めての試験である。

25 そして、本件試験の結果、本件審決も正しく認めるとおり、「入院期間から外来で  
投与を終了するまでの全期間の死亡率」について、投与開始から死亡事象発現まで

の時間を考慮した解析（Log-Rankテスト）の結果、トルバプタン30mg投与群でプラセボ対照群に比べて有意に低いという効果が得られている。この効果は、当時の技術常識に照らして明らかに異質なものであり、進歩性を肯定するに足りる予測できなかった顕著な効果というべきである。

5 加えていえば、前記2(2)イ(イ)及び(エ)のとおり、本件優先日当時、本件試験の対象であるNYHAクラスⅣの重症心不全患者には利尿薬抵抗性の問題があると理解されていたことや、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用が心血管系や腎臓に悪影響を及ぼすと理解されていたことに照らすと、上記の予後改善効果が、トルバプタンの投与経路を変更することもなく（経口から静注に変更することなく）、かつ、  
10 用量を増加することもなく（甲2試験の30mgから増量することなく）得られていることは、当業者にはおよそ予測できないものであったといえる。

#### (2) 本件審決の誤り

本件審決は、甲2試験において症状改善効果が得られたことが甲2に記載されているから、本件試験において予後改善効果が得られたことも当業者の予測を超える  
15 格別顕著な効果とはいえないなどと判断した。

しかし、そもそも、症状改善と予後改善とは区別されるべきものである上、甲2試験では、予後改善や死亡率の低下は評価項目とされておらず、甲2試験の結果からは、予後改善に係る知見は何ら開示されているとはいえない。したがって、当業者は、甲2試験における症状改善効果から、予後改善効果まで予測するものではなく、  
20 審決の説示は誤りである。

#### 第4 被告らの反論

1 本件発明1と甲2発明との一致点、相違点の認定の誤りとの点について

(1) 甲2発明の認定の誤りとの点について

ア 甲2発明の対象患者について

25 原告は、甲2試験の患者群が「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」であったと主張する。

しかし、甲2には、対象患者につき「心不全（HF、NYHA I－III）およびうっ血の兆候（浮腫またはラ音など）を有する患者」との記載があるにとどまり、慢性心不全の慢性期であるとか、軽症～中等症であるといった記載はない。むしろ、本件優先日当時のガイドライン（甲14、35）によると、NYHAクラスIIIは中等症～重症とされ、急性心不全の症状、所見をNYHAクラスに当てはめるとIIの一部、III及びIVが該当するなどとされているし、フロセミド用量も通常の用量である40～80mg/日（甲14、19）を超えているから、甲2試験の対象には重症度の高い患者が含まれているといえる。

10 なお、原告は、甲127が、甲2試験の結果を報告した論文である旨主張するが、甲127は本件優先日時点の公知文献ではない上、甲2の記載と整合しない点があるなどその関係も不明であるから、甲127の記載に基づいて甲2発明を認定することは許されない。

15 したがって、甲2発明の患者には、「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」のみならず、急性心不全及び慢性心不全の急性増悪期の患者も含まれると認められるべきである。

イ 「外来」でトルバプタンの投与が開始されるとの点について

原告は、甲2試験の対象患者へのトルバプタンの投与は、入院下ではなく外来で行われたと主張する。

20 しかし、甲2には、対象患者へのトルバプタンの投与が入院下で行われたか外来で行われたかの記載はなく、全て外来で投与されたと認めることはできない。むしろ、前記アのとおり、甲2試験の対象患者には、慢性心不全の慢性期の軽症～中等症の患者のみならず重症患者も含まれていたのであるから、入院患者もいたと考えるのが自然である。

25 (2) 本件発明1の「最適の治療」と甲2発明の「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）」とが一致するとした点の誤りとの点について

原告は、本件試験ではADHFの重症患者に対して一般に採用される最適の治療

が行われ、利尿薬では非経口投与や用量の増加がされているのに対し、甲2試験では患者に投与されるフロセミドの用量は固定されているから、本件発明1の「最適の治療」と甲2発明の「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）」とが一致するとした本件審決の認定は誤りである旨主張する。

5       しかし、本件明細書の【0052】には、全ての患者は「通常の治療を受け続けた」とあって、これは本件優先日当時に行われていた患者の状態に応じた「通常の治療」にほかならない上、本件試験においてフロセミド用量が増加されたとか、静注投与がされた等とは記載されていない。甲2には、「患者は水分制限なしの標準治療を受けており、試験全体を通して安定したフロセミド用量（20～240mg/日）が維持されてい

10       ました。」と記載されているところ、同記載からはフロセミド用量が「固定されている」ことは読み取れないし、他の医薬の使用や、フロセミド以外の利尿薬の使用が限定されているとも認められない。また、甲2試験も本件試験もプラセボ対照二重盲検試験であるから、プラセボ対照群とトルバプタン群とは平等な条件下で比較されている。したがって、甲2の「標準治療」と本件試験の「通常

15       の治療」との間に、実質的に異なる点を見いだすことはできないというべきである。

(3) 用量のみに着目して相違点を認定した点の誤りとの点について

原告は、心不全治療における利尿薬の用量設定では、対象患者の病態、重症度、利尿薬抵抗性を踏まえて技術的に考察すべきであるから、これらを捨象して用量のみを相違点とする本件審決の認定手法に誤りがあると主張する。

20

しかし、そもそも本件発明1の対象が「ADHFの重症患者」であり、甲2発明の対象が「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」であるとの前提が誤っている上、本件試験あるいは甲2試験の対象患者の利尿薬抵抗性の有無等は明らかではない。発明の比較に際し、投与用量を独立して相違点として認定する本件審決の手法

25       に何ら問題はないというべきである。

(4) 原告主張の看過相違点について

ア 看過相違点①について

前記(1)アのとおり、甲2発明の患者には、慢性心不全の慢性期のみならず、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期の患者も含まれているというべきである。そして、本件明細書の【0050】、【0052】によると、本件試験は、当初は急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期の症状を呈し、その後慢性症状となる患者群に対し、急性と慢性とを問わず、NYHAクラスⅢとⅣとを区別することもなく、単に投与開始時に急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあった入院の患者にトルバプタンを投与したものにすぎないから、本件発明1の対象患者が「ADHFの重症患者」ということはできない。したがって、原告の主張する看過相違点①は認められない。

イ 看過相違点②について

前記(1)イのとおり、甲2試験の患者に対するトルバプタンの投与が全て外来で行われたとは認められないから、原告の主張する看過相違点②は認められない。

ウ 看過相違点③について

前記(2)のとおり、本件発明1における「最適の治療」と、甲2発明の「患者は水分制限なしの標準治療を受けており、試験全体を通して安定したフロセミド用量(20～240mg/日)が維持されて」いたこととの間には、実質的に異なる点はないから、原告の主張する看過相違点③は認められない。

エ 看過相違点④について

前記(3)のとおり、トルバプタンの用量を独立して相違点とすることに何ら問題はないから、原告の主張する看過相違点④は認められない。

2 容易想到性の判断の誤りとの点について

(1) 看過相違点に係る判断について

ア 看過相違点①について

本件明細書には、トルバプタンの投与開始時に急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期であったことに特有の効果は何ら記載されておらず、急性と慢性とを比較し

た評価などもされていないところ、甲2試験においてNYHAクラスⅢという重症心不全患者にトルバプタンが投与され、その効果が確認されていることに加えて、利尿薬が心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等の症状を軽減するため、急性・慢性を問わず、またNYHAクラスのⅡ～Ⅳのいずれにおいても用いられる薬物治療の常套手段であるという本件審決が正しく認定する技術常識に照らすと、仮に看過相違点①が認められるとしても、甲2発明に接した当業者が、急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にある患者や、NYHAクラスⅣの患者にトルバプタンを投与開始することは、容易に想到し得たことである。

イ 看過相違点②について

本件明細書には、トルバプタンの投与開始時に入院下であったことに特有の効果は何ら記載されていない上、本件優先日当時、前記アの技術常識のほか、心不全を有する「入院」の低ナトリウム血症患者にトルバプタンを経口投与したところ、高い忍容性を示しつつ血清ナトリウム値の正常化をもたらしたこと（甲2 1）が知られていたのであるから、仮に看過相違点②が認められるとしても、甲2発明に接した当業者が、入院下の患者にトルバプタンを投与することは、容易に想到し得たことというべきである。

ウ 看過相違点③について

入院下の急性心不全の患者に対して最適の治療（本件優先日当時に行われていた患者の状態に応じた通常の治療）を行うべきは医療関係者として当然であるところ、本件優先日当時、重症心不全の患者がループ利尿薬に抵抗性を示した際、作用部位の異なる利尿薬の併用により利尿効果がみられること（甲3 8）、急性心不全時には利尿薬は静注を原則とすること（甲3 5）などが知られていたのであるから、仮に看過相違点③が認められるとしても、甲2発明に接した当業者が、ループ利尿薬の増量、投与経路の変更及び利尿薬の併用を含む最適の治療と組み合わせて、作用部位の異なる利尿薬としてトルバプタンを使用することには、むしろ動機付けがあり、容易に想到し得たことである。

エ 看過相違点④について

本件明細書は、本件試験における患者の重症度や急性・慢性等を区別することなく、試験群ごとに同量のトルバプタンを退院後も7週間にわたって投与しており、ADHFの重症患者に特有の投与量を何ら明らかにしていないところ、治療対象患者に異なる複数の用量の薬物を投与して有効用量の範囲を調べることは当業者が当然に行うことであり、前記のとおり、利尿薬が、心不全患者のうっ血に基づく症状を軽減するため、急性・慢性を問わず、また、NYHAクラスのⅡ～Ⅳのいずれにおいても用いられること等の技術常識にも照らすと、仮に看過相違点④が認められるとしても、甲2発明に接した当業者が、本件発明1の対象患者につき、トルバプタンの用量を本件発明1に係る用量として適宜選択し、設定することは、容易に想到し得たことである。

(2) 本件審決が認定した相違点に係る判断について

ア 容易想到性の判断基準について

原告は、容易想到性の判断基準について、「ある化合物が治療薬等として真に治療に係る発明の意義及び効果を有することにつき当業者が容易に想到し得たかを判断するに当たっては、当該発明の治療及び治療効果について、優先日当時における科学的根拠をもって当業者がこれを容易に評価・確認できるかが問題とされるべき」などと主張する。

しかし、原告の主張する基準は独自のものであって失当である。また、本件における甲2発明は、有効成分であるトルバプタンをNYHAクラスⅠ～Ⅲの心不全患者に投与して症状を改善させる治療効果を実証して確認したものであるから、原告が「期待」、「自然に想起」といった語から前提とするような実際の治療効果が確認されていない場合には当たらないし、他方、本件試験は、NYHAクラスⅢとⅣの患者を混合し、これらを区別していないから、クラスⅣの患者のみに特有の治療効果を実証して確認することに失敗しているというほかなく、原告の主張によると、なおさら進歩性を肯定することはできないはずである。

イ 相違点1について

(ア) 原告は、本件優先日当時、ADHFの重症患者と慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者とは、その症状、治療内容・態様、治療薬の適応・治療効果が大きく異なると主張する。

5       しかし、原告が挙げる証拠（甲75～77）によっても、急性心不全と慢性心不全とを区別して投与されるのは、強心薬、ACE阻害薬等であり、利尿薬ではない。利尿薬は、急性心不全と慢性心不全のいずれにも適用でき、これらを区別して異なる利尿薬を使用するという技術常識は存在しない。したがって、ADHFの重症患者にトルバプタンを投与して浮腫改善等の効果が得られることは当然に予測可能で  
10       ある。

(イ) 原告は、本件優先日当時、同じ心不全治療薬であっても、NYHAクラスⅠ～Ⅲの患者には有効だがクラスⅣの患者には効果がない又は悪化させる例があったほか、クラスⅣの患者は利尿薬抵抗性の問題がより深刻であって治療に限界があり、トルバプタンにも利尿薬抵抗性の問題が認識されていたと主張する。

15       しかし、そもそも本件試験自体が、NYHAクラスⅢとⅣの双方の患者を対象とし、区別することなく実施されたものであり（本件明細書にもその内訳が記載されていない。）、NYHAクラスⅣのみを特別視する技術常識がなかったことを示している。NYHA分類は医師による主観的評価を反映するものであり、しばしばクラスが変化し、クラスが異なっても治療に大差がないこと、薬剤処方に有意差が認め  
20       られなかったことが知られていた（甲15、20）。原告は、NYHAクラスⅣの患者に対してのみ特別な利尿薬治療が施されている例を挙げる事ができていない。

NYHAクラスⅢとⅣとを比較して特にクラスⅣの患者に利尿薬抵抗性が生じることは示されておらず、利尿薬の投与に関して心不全の重症度はあまり影響せず、重症度が高くても利尿薬を投与する必要があるというのが技術常識である。本件優先日当時、利尿薬に抵抗を示す場合には、作用部位の異なる利尿薬を併用すること  
25       により利尿作用がみられ得ることが知られており（甲38、45、64）、主として



利尿薬抵抗性が問題となるループ利尿薬と組み合わせて作用部位の異なる利尿薬であるトルバプタンを併用することには、むしろ動機付けがあるというべきである。

利尿薬抵抗性の基本的メカニズムは近位・遠位尿細管における再吸収増加によるナトリウム貯留とされているところ（甲４５）、本件優先日当時、トルバプタンは水のみを排出する利尿薬として知られていたから、利尿薬抵抗性の懸念が高かったとはいえず、仮に抵抗性の懸念があったとしても、投与することの阻害要因とはならないというべきである。

（ウ）原告は、既存の利尿薬とトルバプタンの作用機序・薬理作用は異なるとして、本件審決がこれらを同一視して容易想到性を肯定したことが誤りである旨主張する。

しかし、主引用例とされている甲２は、既存の利尿薬ではなくトルバプタンに関するものであるから、これと技術常識に基づけば、同じくトルバプタンを投与した本件試験の効果は容易に予測できるものである。また、トルバプタンも、腎臓での水の再吸収を抑制して水分を体外に排出するという利尿薬であり、水分を体外に排出してうっ血等に基づく症状を軽減する点では他の利尿薬と異なるところはないから、容易想到性の判断に際して既存の利尿薬に係る知見を適用することは当然である。

（エ）原告は、本件優先日当時、ADHFの重症患者への選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬の投与実績がなく、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用には心血管系や腎臓に悪影響を及ぼすことが理解されており、トルバプタンをNYHAクラスIVの重症患者に投与することには阻害要因があったと主張する。

しかし、本件優先日前に選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用を有する利尿薬がNYHAクラスIVの患者に投与された実績はあるし（甲１４９）、そもそも、甲２試験は、その対象にADHFの重症患者も含まれていたというべきであるから、それ自体が投与実績というべきものである。

また、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用が内因性バソプレシンの分泌を促

進し、これがバソプレシンV1a受容体を刺激することにより心不全患者の病態を悪化させる可能性があるとして原告が挙げる文献（甲84～86）は、いずれも抽象的な可能性を示す仮説レベルのものにすぎない。実際には、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用により血中バソプレシン濃度が増加しても、心血管系及び腎臓への悪影響もなく有効性及び安全性が確認された事実がある上（甲149）、血中バソプレシン濃度を10pg/mL以下にコントロールすればこれらの悪影響が発生しないことが知られていた（乙B5、6）。いずれにしても、当業者において、トルバプタンが心不全の病態を悪化させる可能性があるとか、NYHAクラスⅣの重症患者への投与を控えるべきとの認識が共有されていた事実はない。むしろ、甲84、86には、心不全患者の死亡率との関係が高い低ナトリウム血症を引き起こさない選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用の有用性が示唆されており、重症度の高い心不全患者にバソプレシンを投与する動機付けがあるとさえいえる。

（オ）原告は、本件優先日当時、本件試験のような「最適の治療」に対する上乘せ試験では、甲2試験のような制約されたデザインの試験と比して、上乘せ治療薬の治療効果が得られにくいと理解されていたと主張する。

しかし、前記1(2)のとおり、本件試験の「最適の治療」と甲2試験の「標準治療」との間に実質的な差異は認められないから、原告の主張は前提を欠くものである。

#### ウ 相違点2について

前記(1)エのとおり、本件明細書は、ADHFの重症患者に特有の投与量を何ら明らかにしていないところ、利尿薬が、心不全患者のうっ血に基づく症状を軽減するため、急性・慢性を問わず、またNYHAクラスのⅡ～Ⅳのいずれにおいても用いられること等の技術常識に照らすと、甲2発明に接した当業者が、本件発明1の対象患者につき、トルバプタンの用量を本件発明1に係る用量として設定することは、容易に想到し得たことである。

#### 3 予測できなかった顕著な効果の評価の誤りとの点について

原告は、本件優先日当時、利尿薬は、心不全の症状であるうっ血や浮腫を改善す

るものではあっても、心不全の予後を改善させる（死亡率を低下させる）ものとは理解されていなかったところ、本件試験により、トルバプタン30mg投与群で死亡率がプラセボ対照群に比べて有意に低いという効果が得られ、これは当業者にはおよそ予測できなかった効果であるから、進歩性を肯定する要素として考慮すべきである旨主張する。

しかし、本件試験では、「外来患者の主要評価項目」として「心不全の悪化」が設定され、「死亡」は「心不全の悪化」を判定するための一要素にすぎないところ（入院患者の評価項目には含まれてすらいない。）、このような副次的要素に一応の有意性が示された結果のみをもっては、当業者は、実際に死亡率低下の効果が確認されたとは理解しない。本件試験の対象患者の母数は少なく、死亡数もプラセボ対照群で7名、30mg投与群で3名にとどまる上、60mg投与群や90mg投与群では有意な死亡率の低下が確認できないこと、検定の多重性の問題に対処していないこと、患者の死亡についての時系列データが示されておらずLog-Rankテストの結果を検証できないことからしても、本件試験の結果から死亡率低下に係る特有の効果があると結論付けることには無理がある。加えて、本件試験は、NYHAクラスⅢの患者とクラスⅣの患者を区別しておらず、本件発明1が対象とするクラスⅣの患者との関係で死亡率低下の効果が生じたかも不明である。なお、その後、トルバプタンに予後改善の効果がなかったことが明らかになっているところである（甲147、乙B3）。

仮に本件明細書の記載をもって予後改善効果を認め得るとしても、甲2には、トルバプタンの投与により重症心不全患者を含む患者の血清ナトリウム濃度の正常化、うっ血の改善等も確認されていたところ、従来利尿薬の副作用として低ナトリウム血症が知られており（甲38、43、45）、これは予後に影響することが知られていたし（甲149、乙B9、10）、うっ血の改善と死亡率の低下との関係にも相関関係が認められていたから（乙B9、11）、水のみを排出するトルバプタンが血清電解質の有害な変化等を生じさせることなくうっ血等の症状を改善し、ひい

ては予後を改善させることは、当業者にとって予測の範囲を超えるものではない。

したがって、本件発明 1 に予測できなかった顕著な効果があるとの原告の主張は失当である。

#### 4 小括

5 以上によると、本件発明 1 は、甲 2 発明、甲 2 に記載された事項及び技術常識を参酌した当業者が容易に発明をすることができたとする本件審決に誤りはない。そして、上記に述べたところは本件発明 2～14 についても同様に当てはまるから、本件各発明に係る特許を無効とすべきものとした本件審決に誤りはない。

#### 第 5 当裁判所の判断

##### 10 1 本件各発明の概要

本件訂正後における本件特許の特許請求の範囲は別紙 3 のとおりであり、本件明細書の記載は別紙 2 のとおりである。これらの記載によると、本件各発明の概要は、次のとおりと認められる。

15 (1) 本件各発明は、活性成分としてトルバプタンを含む薬剤を用いて重症心不全を治療する方法及びそれに用いられる薬剤に関する。【0001】

(2) トルバプタンは、バソプレシン拮抗作用を有し、血管拡張剤、降圧剤、利尿剤、血小板凝集抑制剤等として有用であることが公知であった。【0003】

20 心不全は、左心室の機能及び神経ホルモン調節の異常が特徴の複雑な臨床症候群として定義され、労作不耐性、水分貯留及び寿命の減少につながる。心不全のほとんどは原因療法で治療できず、症状は徐々に悪化する。心不全、特に「重症心不全」(明細書及び特許請求の範囲の用語としては、急性心不全及び慢性心不全の急性増悪期で、例えば、NYHA クラスⅢ及びⅣを意味する。)と診断された患者の予後は悪い。【0006】、【0009】、【0035】

25 (3) 発明者らが行った本件試験では、重症心不全の患者を対象に、一般に採用されている最適の現治療(研究者によって決定する。)と組み合わせて、トルバプタンを 1 日当たり 30、60 又は 90 mg の用量で、10 日までは急性の入院患者での

試験投薬、続く7週間では外来での投薬により、合わせて60日間投与した。その結果、30mg処置群（1日当たり体重1kg当たりの用量に換算すると $0.371 \pm 0.096 \text{ mg/k g}$ （77例））において、副作用による頻尿の発現頻度及び投与中断例の割合がいずれも低く、全尿排出量の増加、体重の減少のほか、ベースラインにおける低ナトリウム血症の患者には血清ナトリウム濃度の上昇等の効果が得られた。（【0036】、【0050】～【0052】）

(4) 本件各発明は、トルバプタン又はその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該成分の1日当たりの用量が30mg/個体（体重換算値では $0.371 \text{ mg/k g}$ ）以下の範囲であり、NYHAクラスIVの患者に、最適の治療と組み合わせられて経口にて投与される、重症心不全の治療薬、重症心不全の治療用医薬組成物及びその治療用薬剤を製造するためのトルバプタン又はその塩の使用についてのものである。

その患者は更に急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあつてよく、投与は入院下で開始されてもよく、医薬組成物として通常の医薬的に許容される担体又は希釈剤を含んでもよく、浮腫の改善又は予後の改善を特徴とする場合を含む。

## 2 認定事実

それぞれに掲記した証拠及び弁論の全趣旨によると、本件優先日当時の技術水準等に関し、次の事実が認められる。

### (1) 利尿薬、バソプレシン及びトルバプタン

#### 20 ア 利尿薬（甲38、112）

利尿薬は、主として腎臓に作用して、尿中への水及びナトリウムイオンの排泄を増加させる薬物である。一般には、尿細管のナトリウムイオン再吸収を抑制することにより、尿中へのナトリウムイオンの排泄を増加させ、水及びナトリウムの排泄を増加させる。

25 利尿薬には、効力の高いもの（ループ利尿薬など）、中程度のもの（サイアザイド系利尿薬など）及び弱いもの（炭酸脱水酵素阻害薬、カリウム保持性利尿薬、浸透

5 圧利尿薬など)があり、それぞれ作用機序や作用部位が異なる。フロセミドに代表されるループ利尿薬は、塩化ナトリウムが能動的に再吸収される太いHenle上行脚に作用し、塩化ナトリウムの再吸収を抑制する。臨床応用としては、腎不全による浮腫、肝硬変による腹水を含む全ての型の浮腫の治療に適応となる。ループ利尿薬は、強力な利尿作用を有するが、副作用として低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症等の電解質異常が挙げられる。

水利尿薬は、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)のように水のみが細胞外液に貯留して低ナトリウム血症が起こるような場合に、水だけを選択的に排出する目的で用いられる。

#### 10 イ バソプレシン(甲4、14、150)

アルギニン・バソプレシン(以下、単に「バソプレシン」という。)は、血液の浸透圧上昇又は循環血液量の減少等に応じて下垂体後葉より分泌され、腎集合尿細管に働き水の再吸収を増加させるよう働く抗利尿ホルモンであり、自由水吸収、体液浸透圧、血液量、細胞収縮、血圧の調節等に重要な役割を果たす。バソプレシンの抗利尿作用は、腎髄質部の集合管の基底外側膜に発現するバソプレシンV2受容体により媒介される。

#### ウ 選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬及びトルバプタン(甲2~4、27、84~86、112、149、150)

20 トルバプタンは、疾患進行性うっ血性心不全の治療薬として更なる開発のために選択された、特異的かつ選択的な非ペプチド性の経口活性を有する選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬であり、腎髄質部の集合管に作用して水のみを排泄する、経口投与で強力な水利尿薬として作用する薬物である。

25 選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬及びバソプレシンV1/V2両受容体拮抗薬の利尿作用については、多数の報告がされている。甲2試験も、選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンをうっ血の兆候を有する心不全患者に投与したところ、忍容性が良好で、尿量の増加を確認した例である。

(2) 心不全（甲 1 4、3 5、3 9）

心不全は、心臓が血液を循環させるために果たすポンプ機能（以下「心ポンプ機能」という。）が種々の原因により低下したために身体に生じる症候群をいい、症状の発現する速さによって急性心不全と慢性心不全とに分類される。

5 慢性心不全は、典型的には、慢性の心筋障害により心ポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を拍出できない状態であり、肺又は体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態をいうとされる。労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝肥大などの症状の出現により生活の質的低下（QOL低下）が生じ、日常生活が著しく障害される。全ての心疾患の終末的  
10 な病態でその生命予後は極めて悪いとされる。

急性心不全は、機能的あるいは構造的異常が急激に発生し、低下した心ポンプ機能を代償する時間がないか、代償機転が充分でないような重篤な障害が起こり招来される病態をいう。急性心不全は臨床的に、心原性肺水腫、心原性ショック及び慢性心不全の急性増悪の三病態を含むとされる。突然に出現する呼吸困難、前胸部圧  
15 迫感、息切れ、起坐呼吸、精神・神経症状などがあれば急性心不全を疑うとされる。

(3) 心不全の治療等に関する本件優先日当時のガイドライン（甲 1 4、1 5、3 5）

米国では、1995年頃、アメリカ心臓学会（American College of Cardiology。以下「ACC」という。）とアメリカ心臓協会（American Heart Association。以下  
20 「AHA」という。）が共同で、心不全の評価と管理のためのガイドラインを初めて公表した。ACCとAHAは、さらに、心不全に関するその後の治療に関する知見を織り込むため、ACC、AHAのほか、米国胸部疾患学会、米国心不全学会、国際心肺移植学会、米国家庭医協会及び米国医師会－内科協会から委員を招集してガイドライン改訂委員会を構成して、2001年12月までに、「ACC/AHA Guidelines  
25 for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary」と題する文書（甲 1 5。以下、単に「ACC/AHAガイドラ

イン」という。)を作成し、この文書は、同月に公刊された。

我が国においても、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心電学会及び日本高血圧学会から推薦された班員により構成された合同研究班が、日本人の慢性心不全患者を対象とする治療  
5 ガイドラインとして、平成12年までに「慢性心不全治療ガイドライン」(甲14。以下「慢性ガイドライン」という。)を作成し、同年、公刊物に掲載された。また、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会及び日本心臓血管外科学会から推薦された班員により構成された合同研究班が、心不全の中でも予後が極めて悪く早期からの積極的な治療が必要とされる急性重症心不全患者を  
10 主たる対象とする治療ガイドラインとして、平成12年までに「急性重症心不全治療ガイドライン」(甲35。以下「急性ガイドライン」という。)を作成し、同年、公刊物に掲載された。

#### (4) NYHA (甲14、15、35、40)

NYHAは、心不全による機能障害の程度を定量化するためによく使用される分類  
15 法であり、症状が生じる運動の程度によって患者を4つの機能分類に分けるものである。

慢性ガイドラインには、心不全の重症度の指標としてNYHAを用い、クラスⅠを無症候性、クラスⅡを軽症、クラスⅢを中等症～重症、クラスⅣを難治性として治療指針を説明している箇所がある。急性ガイドラインでは、急性心不全の症状、  
20 所見をNYHAに当てはめると、クラスⅡの一部、クラスⅢ及びⅣが該当するので、原則として入院の上、診断の確定と治療が必要となると説明する箇所がある。

もともと、ACC/AHAガイドラインでは、NYHAでの分類について、医師による主観的評価を反映するもので、しばしば短期間にクラスが変化し、NYHAのクラスが異なっても治療に大きな差がないことが長年にわたって認識されている  
25 として、心不全の過程にある患者を確実に客観的に特定し、ステージごとにそれぞれ適切な治療に結びつくような分類法の必要性が指摘されている。また、慢性ガ



イドラインにおいても、NYHAによる機能評価は労作時の自覚症状に基づいており、客観性には乏しい旨が指摘されている。

#### (5) 心不全患者に対する薬物治療（甲14、15、20、38～40）

心不全の治療は、弱った心筋収縮力を増加させる（陽性変力作用）とともに、循環血液量を減らし（主に前負荷軽減）、末梢抵抗を減らして（主に後負荷軽減）、心臓へかかる負荷を減少させることにより行われる。

薬物治療としては、体内の余分な水分を取り除く利尿薬、心臓にかかる負担を軽くする血管拡張剤であるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、心臓に障害を与えやすい神経やホルモンの作用を抑制するβ遮断薬、心臓の働きを手助けするジギタリス等が用いられる。心不全の患者の治療に際してこれら複数種の薬物を併用することは、広く行われている。

#### (6) 心不全と利尿薬

##### ア 利尿薬の併用と利尿薬抵抗性（甲2、15、38、46）

体液貯留のある心不全患者には、体液状態が正常になるまで利尿薬を投与すべきであり、体液貯留の再発を防ぐために、利尿薬の投与を継続しなければならない。投与される利尿薬の具体例としては、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬があり、これらが併用されることもある。なお、甲2試験は、試験全体を通してループ利尿薬であるフロセミドを投与しつつ、選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンを併用して投与した例である。

利尿薬は、うっ血性心不全管理において重要な要素であるが、うっ血性心不全患者のおよそ3例中1例において、また特に中等症及び重症のうっ血性心不全患者においてはより頻繁に、時間の経過とともに適切な水分排出が生じる前に、ナトリウムと水の排泄が増加しなくなる現象が発生し、利尿薬抵抗性と呼ばれている。

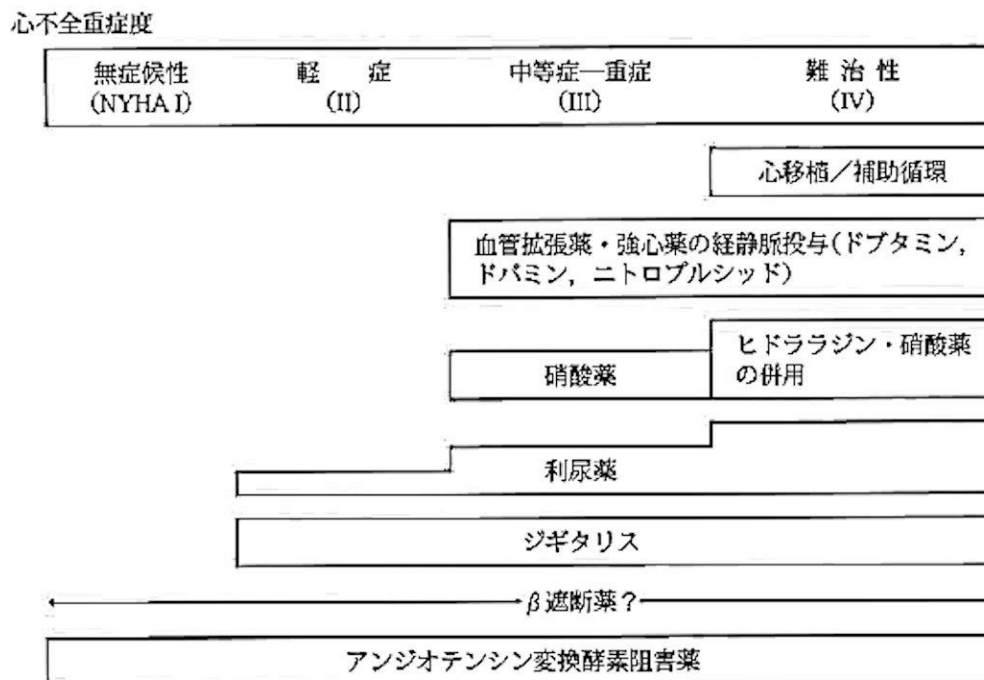
ループ利尿薬に利尿薬抵抗性を示す場合に、作用部位の異なる利尿薬の併用により、利尿効果がみられることがある。

##### イ 慢性心不全と利尿薬（甲14、15）

慢性ガイドラインには、利尿薬について、心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などの症状を軽減するために最も有効な薬剤であり、ループ利尿薬で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みてもよい旨が記載されている。ただし、これらの利尿薬は低カリウム血症、低マグネシウム血症をきたしやすいため、血清カリウム及びマグネシウムの保持を心掛ける必要があるとされている。

重症患者に対する利尿薬の投与について、慢性ガイドラインでは、「心不全の重症度からみた治療指針（図3）」として、次の図3のとおり、利尿薬がNYHAクラスII～IVまでの患者に用いられるものとして説明されている。また、ACC/AHAガイドラインでは、「難治性末期心不全患者」につき、「進行性心不全患者の多くは、塩分と体液の貯留による症状を示すため、ナトリウムバランスを回復する治療が有効である。したがって、末期心不全の管理を成功させるために重要なことは、体液貯留を認識し、注意深くコントロールすることである。」と指摘している。

図3 心不全の重症度からみた治療指針



Braunwald, E et al : Heart Disease, W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, 493 より改変

ウ 急性心不全と利尿薬（甲 3 5、1 1 5）

急性心不全患者への利尿薬の投与について、急性ガイドラインには、「急性心不全発症以前に脱水を生じていない限り、利尿薬の投与を必要とする。急性心不全時には経口投与の利尿薬が十分に作用しないことがあるので、利尿薬は静脈内投与を原則とする。第一選択薬としてループ利尿薬であるフロセミドを用いる。」「急性心不全に対して、サイアザイド系利尿薬を併用する必要があることは殆どないが、慢性心不全事例で、急性増悪以前より利尿薬に対して抵抗性を示す症例に対しては、急性増悪時にこのようなサイアザイド系利尿薬とループ利尿薬との併用を検討する必要がある症例も存在する。」と指摘されている。

また、本件優先日前に頒布された刊行物である甲 1 1 5（小川聡ほか編「標準循環器病学」（医学書院・平成 1 3 年）には、急性心不全について、「Forrester 心機能分類に応じた治療を行う（図 4-8）。」として、肺うっ血が認められる場合には利尿薬を使用する旨の記載がある。

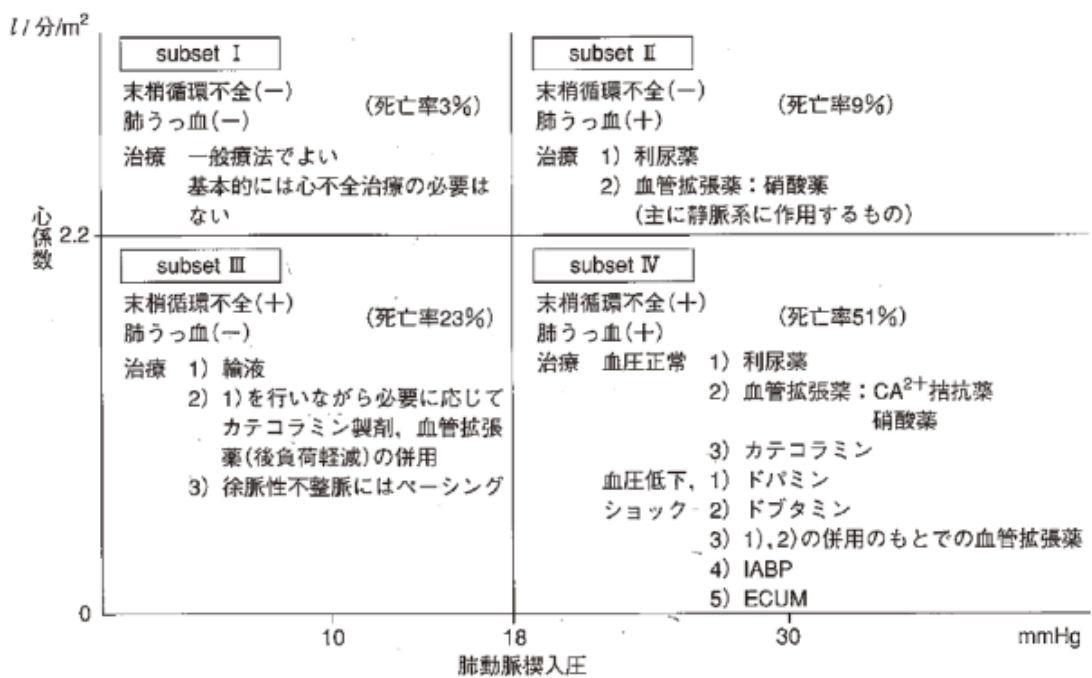


図 4-8 Forrester の分類

3 本件発明 1 の進歩性についての容易想到性の誤りについて

(1) 本件発明 1

ア 本件発明 1 の要旨

進歩性の要件が認められるかを判断するに当たっては、本願発明又は特許発明を認定した上で主引用発明と対比し、一致点及び相違点を認定した上で、相違点につき容易想到性を判断するが、本願発明及び特許発明の認定は、特許請求の範囲の記載の技術的意義が一義的に理解することができないとか、あるいは一見してその誤記が発明の詳細な説明の記載に照らして明らかであるなど、発明の詳細な説明の記載を参酌することが許される特段の事情のない限り、特許請求の範囲に基づいてされるべきである（最高裁昭和62年（行ツ）第3号平成3年3月8日第二小法廷判決。民集45巻3号123頁参照）。

これを本件についてみると、本件発明 1 は、次のとおりである。

「トルバプタンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該活性成分の1日当たりの用量が0.371mg/kg以下の範囲であることを特徴とする、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者に最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される重症心不全の治療薬。」

イ 原告の主張について

(ア) 対象患者について

前記第3の1(4)ア及びエのとおり、原告は、本件各発明の対象患者を「ADHF（急性非代償性心不全）の重症患者」であると主張し（本件発明1と甲2発明との看過相違点①、④）、また、ADHFにつき、機能的あるいは構造的異常が急激に発生し、低下した心ポンプ機能を代償する時間がないか、代償機転が十分でないような重篤な障害が起こり招来される病態をいうと主張する。

しかし、本件訂正後における本件特許の特許請求の範囲の記載には、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」（請求項1、7、8、10及びそれらの従属項）、「ニューヨーク心臓協会の分類：

重症度Ⅳの患者」(請求項3、4及びそれらの従属項)と記載されているにとどまる。また、本件明細書の発明の詳細な説明においても、「明細書および特許請求の範囲にある用語「重症心不全」とは、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期(判決注:「増悪期」の誤り。以下「増悪期」と記載する。)で、例えば、ニューヨーク心臓協会5 5の分類で重症度ⅢおよびⅣを意味する。」(【0035】)との記載があるものの、「[1] 第一の態様において、本発明は、式(1)…の有効量を、治療が必要な患者に投与することからなる、重症心不全の新規な治療方法を提供する。」(【0012】)、「別の態様において、本発明は重症心不全が急性心不全または慢性心不全の急性増悪期である、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。」(【0018】)及び10 「別の態様において、本発明は重症心不全がニューヨーク心臓協会の分類:重症度ⅢおよびⅣの重症心不全である、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。」(【0019】)との記載があり、「ADHF(急性非代償性心不全)の重症患者」との語は見当たらない。

このように、特許請求の範囲はおろか、本件明細書の発明の詳細な説明において15 も、本件優先日当時、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類:重症度Ⅳの患者」、「ニューヨーク心臓協会の分類:重症度Ⅳの患者」との記載をもって、「ADHF(急性非代償性心不全)の重症患者」を示すことが自明であったことを認めるに足りる証拠はない。

また、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期」と「ADHF(急性非代償性20 心不全)」との関係も、証拠上明らかとはいえない。

したがって、本件各発明の対象患者を「ADHFの重症患者」であるとする原告の主張は認められず、特許請求の範囲に従い、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類:重症度Ⅳの患者」又は「ニューヨーク心臓協会の分類:重症度Ⅳの患者」と認定されるべきものである。

25 (イ) 「最適の治療」について

前記第3の1(4)ウのとおり、原告は、本件各発明におけるトルバプタン等と組み

合わせる「最適の治療」が「フロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む」ものであると主張する（本件発明1と甲2発明との看過相違点③）。

そこで検討すると、特許請求の範囲には「最適の治療」とあるが、その技術的意義は必ずしも一義的に理解することができない。そこで、発明の詳細な説明を参酌すると、本件明細書の【0052】には、「目的：10日までは急性の入院患者での試験投薬、続く7週間では外来での投薬で、一般に採用されている最適の現治療（研究者によって決定する）と組み合わせた3つの（A）の用量またはプラセボの効果を評価」、「試験設計：…すべての患者は、利尿薬、ジゴキシン、ACE阻害剤、ヒドラルジン、硝酸エステル系、βブロッカーを含み得る通常の治療を受け続けた。」（いずれも、特に注目すべき箇所の下線を付した。以下の下線も同じ。）との記載があるが、フロセミドを非経口投与したこと、用量を増加したこと、フロセミド以外の利尿薬を併用したことは記載されていない。したがって、本件各発明にいう「最適の治療」は、本件優先日時点で知られた心不全患者への治療であって、前記(ア)記載の患者に対し、その症状等に応じて適宜決定されるものと理解すべきであり、「フロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む」ことを否定するものではないが、これらを必須とするものともいえないから、本件各発明の発明特定事項として認定すべきものとはいえない。

なお、急性ガイドラインには、「急性心不全時には経口投与の利尿薬が十分に作用しないことがあるので、利尿薬は静脈内投与を原則とする…初回投与に対して十分な反応が見られない場合には、初回投与量の2倍量を投与し、これに対しても反応が見られない場合には、2回目の投与量の2倍量を投与する。」（甲35の1142頁）、「急性左心不全の診断がついたらまず利尿薬を用いる。通常はフロセミドの40mgを経口投与し、無効なときは20～40mgの静注をする。」（同1160頁）、  
「慢性心不全で利尿薬に対して抵抗性を示す症例では、サイアザイド系利尿薬を併用することによって利尿反応を期待できる場合がある。…急性心不全に対して、サ

5 イアザイド系利尿薬を併用する必要が生じることは殆どないが、慢性心不全事例で、急性増悪以前より利尿薬に対して抵抗性を示す症例に対しては、急性増悪期に…併用を検討する必要がある症例も存在する。」（同 1 1 4 4 頁）との各記載があり、本件試験において、フロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用がされた可能性は否定できないが、当然にこれらが行われたともいえないから、前記認定を左右するものではない。

(2) 甲 2 に記載された発明（甲 2 発明）

ア 甲 2 の記載

(ア) 本件優先日前に頒布された刊行物である甲 2 には、次の記載がある。

10 (タイトル)

「うっ血性心不全患者における新規バソプレシン受容体遮断薬であるトルバプタンによる長期治療 (Chronic Therapy) の有益な効果」

(本文)

15 「〔1〕トルバプタン (OPC-41061、TLV) は、新規の非ペプチド性バソプレシン受容体拮抗薬である。

〔2〕心不全 (HF、NYHA I～III) 及びうっ血の兆候 (signs) (浮腫又はラ音等) を有する患者を対象に、3 用量の TLV の効果を調査するプラセボ対照二重盲検試験を行った。

20 〔3〕3 日間の慣らし期間の後、250 人の患者をプラセボ群 (n = 62)、又は TLV 30 mg 群 (n = 64)、45 mg 群 (n = 62) 若しくは 60 mg 群 (n = 62) に無作為化し、1 日 1 回、25 日間投与した。

〔4〕患者は水分制限なしの標準治療を受けており、試験全体を通して安定したフロセミド用量 (20～240 mg/日) が維持されていた。

25 〔5〕ベースラインでは、プラセボ群、TVL 30 mg 群、45 mg 群及び 60 mg 群においてそれぞれ 34%、23%、23% 及び 32% に低ナトリウム血症 (血清  $Na^+ = 136 \text{ mEq/L}$ ) が見られた。

〔6〕 TLV群の忍容性は良好であった。

〔7〕 投与1日目に、TLV 30mg群、45mg群及び60mg群の体重はベースラインに対してそれぞれ $-0.79 \pm 0.99$  kg、 $-0.96 \pm 0.93$  kg、 $-0.84 \pm 0.02$  kgの減少が観察されたが、プラセボ群の体重はベースライン  
5 に対して $+0.32 \pm 0.46$  kgの増加を示した（プラセボ群に対してすべての治療群で $P < 0.001$ ）。

〔8〕 この体重減少は、25日間の治療期間にわたって維持された。

〔9〕 プラセボ群と比較して、TLV群では統計学的に有意かつ用量依存的な尿量の増加も観察された（TLV 30mg群、45mg群、60mg群及びプラセボ群の投与1日目の尿量は、それぞれ $3.9 \pm 0.6$  L、 $4.2 \pm 0.9$  L、 $4.6 \pm 0.4$  L、 $2.3 \pm 0.2$  L/24時間。  $p < 0.001$ ）。

〔10〕 TLV投与患者では、プラセボ群と比べて脚の浮腫の著しい減少が観察された（ $p < 0.05$ ）。

〔11〕 血清 $Na^+$ の増加も、試験期間全体を通してTLV投与患者で観察された  
15 （プラセボに対して $p < 0.0001$ ）。

〔12〕 この効果は、ベースライン時に低ナトリウム血症の患者でより顕著で持続的であった。

〔13〕 血清カリウム値やその他の臨床検査値、及び血圧の変化は観察されなかった。

〔14〕 HFの患者において、長期のTLV治療 (chronic TLV therapy) は、血清電解質の有害な変化なしに、プラセボと比較して体重を減少させ、浮腫を軽減させた。」  
20

（判決注：文章ごとに改行を施し、特定のために各文章の冒頭に文番号を付した。）

（イ） これに対し原告は、「Chronic Therapy」及び「chronic TLV therapy」を「慢性治療」及び「慢性のTLV治療」と訳出すべき旨主張する。しかし、「chronic」という英単語は、「長年の、習慣的な、長患いの」といった意味を有する形容詞であ  
25



るところ（ランダムハウス英和大辞典第二版）、甲2の原文中のいずれの「chronic」の語も、「patients（患者）」や「Heart Failure（心不全）」等ではなく「Therapy（治療）」という名詞を修飾している。そして、上記記載に照らせば、甲2試験は、トルバプタンを1日1回、25日間にかけて投与するという、ある程度の期間にわたって実施される試験と認められるのであるから、上記のとおり訳出するのが相当である。

#### イ 甲2発明の認定

前記ア(ア)によると、甲2には、次の発明（甲2発明）が記載されていると認められる。

「トルバプタンを活性成分として含み、該活性成分を1日1回、30mg、45mg又は60mgの用量で投与するものであり、心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者に、水分制限なしの標準治療及び安定したフロセミド用量（20～240mg／日）と組み合わせられて投与される心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の治療薬、治療用医薬組成物又は治療用薬剤を製造するためのトルバプタンの使用。」

#### ウ 原告の主張について

(ア) 原告は、まず、甲2発明の要旨を認定するに際し、甲2試験の結果の論文、学会報告等として甲127、128、167、178、192を挙げ、記載されている試験デザインの類似性、著者の一部重複等の事情や、原告の従業員作成に係る試験説明書（甲179）等により、これらはいずれも甲2試験の内容を表すものであることが明らかであるから、上記各証拠により甲2発明を認定すべき旨主張する。

しかし、進歩性の判断に際して認定される「刊行物に記載された発明」（特許法29条1項3号）は、これに接した当業者が優先日当時の技術水準に基づいて本願発明又は特許発明を容易に発明することができたかを判断する基礎となるものであるから、その認定に当たり、当該刊行物に記載されているに等しい事項を導き出すために優先日当時の技術常識を参酌することは格別として、当該刊行物とは異なる別

の刊行物の記載事項を組み合わせて認定することは、原則として許されないというべきである。

原告が提出する上記各証拠は、いずれも甲2とは作成者や作成年月日の異なる別の刊行物であり（うち甲127及び179は本件優先日以降に作成又は頒布された  
5 ものである。）、これらが甲2と実質的に一体の刊行物と認めるべき事情もうかがわれ  
ない。また、これらの証拠の記載事項のうち、原告が甲2試験の内容であると主張  
する事項が本件優先日時点での技術常識であったと認めることもできない。したが  
って、これらの証拠を用いて甲2発明を認定することはできず、原告の前記主張  
は採用することができない。

10 以下では、本件審決が甲2発明の認定を誤ったとする原告の主張につき、本件優  
先日時点での技術常識を参酌すると甲2に記載されているに等しいといえるかとい  
う観点から検討を加える。

(イ) 原告は、甲2試験では、①NYHAは心不全の病態を重症度に応じて分類す  
るものであって急性心不全と慢性心不全とを区別するものではないことを前提に、  
15 ②ループ利尿薬であるフロセミドの用量が固定されていたこと、③フロセミドが経  
口投与されていたこと、④水分制限がされなかったこと、⑤甲2試験の患者にみら  
れたのは「symptoms」（症状）ではなく「signs」（兆候）にすぎなかったことを挙げ  
て、甲2発明が対象とする患者は慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者である旨  
主張するので、以下、順に検討する。

20 a ①について

急性ガイドライン（甲35）によると、「今回我々が作成するガイドラインは心不  
全の中でも予後がきわめて悪く早期からの積極的な治療が必要とされる急性重症心  
不全患者を主たる対象としているが、重症度に関する基準はいまだ明確なものでは  
なく、心不全患者全体を対象として作成した」（1131頁）、「1 急性心不全の定  
25 義／心不全はその発現する速さによって急性および慢性心不全に分類される。急性  
心不全では機能的あるいは構造的異常が急激に発生し、低下した心ポンプ機能を代

償する時間がないか、代償機転が充分でないような重篤な障害が起こり招来される病態である。」(1132頁)とされ、本件優先日当時、急性心不全と慢性心不全との分類は、その症状が発現する速さによってされるものであり、慢性心不全の患者が急性増悪する病態も、その症状の進行の速度に鑑みて「急性心不全」に含むものと理解されていたといえる。他方、前記2(4)のとおり、NYHAは、心不全による機能障害の程度を定量化するための分類基準であり、急性心不全と慢性心不全とを問わず心不全の重症度の簡便な指標として用いられるものといえる。

そうすると、急性・慢性の区別の点からは、NYHAクラスⅢであるから直ちに急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む。以下この項((イ) a～f)において同じ。)であるとか、クラスⅠ又はⅡであるから急性心不全ではないなどと即断することはできない。また、前記2(6)イのとおり、重症度の点からは、少なくとも慢性ガイドラインでは、NYHAクラスⅢは「中等症～重症」として治療方針が説明されているのであるから、これを重症ではないと即断することもできない。

そして、甲2試験の対象患者は、NYHAクラスⅠ～Ⅲであり(前記ア(ア)〔2〕)、クラスⅡ及びⅢを含んでいるのであるから、これらの患者の中に、急性心不全の患者が含まれていた可能性や、心不全の重症患者が含まれていた可能性を否定できない。

#### b ②について

甲2には、「患者は水分制限なしの標準治療を受けており、試験全体を通して安定したフロセミド用量(20～240mg/日)が維持されていた。」(前記ア(ア)〔4〕(原文は「Patients were on standard therapy, not fluid restricted, and were maintained on stable furosemide doses (20-240 mg/day) throughout the study.」))と記載されているにとどまり、そもそも、甲2試験において投与されるフロセミドの用量が「固定されていた」(制限され、用量が変わることがなかった)とまで読み取ることはできない。

また、フロセミドの用量につき、急性ガイドラインには、「…20mgの投与より

開始し、投与後の尿量の反応を観察しながら…初回投与に対して十分な反応が見られない場合には、初回投与量の2倍量を投与し、これに対しても反応が見られない場合には、2回目の投与量の2倍量を投与する。」(甲35の1142頁)との記載があるが、他方で、慢性ガイドラインにも、「…フロセミド換算で10～20mg/日より開始し、症状に応じて増減する。…慢性心不全急性増悪期には、フロセミドの経静脈的投与が必要となることが多いが、重度の肺うっ血がない限り、まず5～10mg単回静脈内投与を行い、利尿反応をみて用量を調節する。」(甲14の1060頁)との記載があって、少量から投与を開始し、反応を確認しながら徐々に増量を検討すべきことは、急性心不全と慢性心不全とで特段異なるところはない。フロセミドの添付文書(甲44、乙A2)にも、少量から投与を開始し、効果をみながら徐々に増量すべき旨が記載されているが、急性心不全と慢性心不全とで取扱いを異にすべき旨の記載はない。そうすると、安定したフロセミド用量が維持されることは、急性心不全の患者に対してもあり得ることであるから、甲2試験に急性心不全の患者が参加していた可能性を否定できない。

さらに、慢性ガイドラインでは、国内で承認されたフロセミドの適応症・用量は40～80mg/日とされ(甲14の1050頁)、急性ガイドラインでは、1日投与量は160mgまで、ただし腎機能低下例には500mgまで増量できるとされ(甲35の1143頁)、本件優先日前に発行された刊行物である甲38(北村惣一郎ほか編「重症心不全—診断・治療・病理の最前線」(医学書院・平成15年1月))には「重症心不全には1,000mgまで増量可能である。」との記載があるところ、甲2試験では、フロセミド用量として20～240mg/日が維持された旨記載されているから、1日投与量とされる用量を超えてフロセミドを投与された患者がいるということとなる。そうすると、甲2試験に心不全の重症患者が参加していた可能性を否定できない。

c ③について

まず、甲2には、フロセミドが患者に経口、静注のいずれの方法により投与され

たかについては何ら記載されていないから、甲2試験の対象患者の全てが経口によりフロセミドを投与されていたことを読み取ることはできない。

また、急性ガイドラインには、確かに「急性心不全時には経口投与の利尿薬が十分に作用しないことがあるので、利尿薬は静脈内投与を原則とする。」(甲35の1  
5 142頁)との記載があるが、同時に「急性左心不全の診断がついたらまず利尿薬を用いる。通常はフロセミドの40mgを経口投与し、無効な時は20～40mgの静注をする。」(甲35の1160頁)とも記載されており、急性心不全であるからといって必ず静注の方法によるとは認められない。また、重症度が高いからといって必ずしも経口による投与が禁止されるとする技術常識も見当たらない。したがって、仮に甲2試験の対象患者の全てが経口によりフロセミドを投与されていたことが読み取れるとしても、同対象患者に急性心不全の患者や、心不全の重症患者が含まれている可能性を否定できない。

d ④について

慢性ガイドラインには、「軽症の慢性心不全では自由水の排出は損なわれておらず水分制限は不要であるが、口渇により過剰な水分摂取をしていることがあるので注意を要する。重症心不全で希釈性低ナトリウム血症をきたした場合には水分制限が必要となる。」と記載されており(甲14の1043頁)、本件優先日当時、重症度が高くなるほど水分制限を推奨する文献が複数あったと認められる(甲115、191、195)。したがって、水分制限がなかった(前記ア(ア)〔4])甲2試験の  
20 患者は、少なくとも希釈性低ナトリウム血症をきたしていなかった可能性が高いといえる。しかし、これをもって、直ちに、甲2試験の患者に心不全の重症患者がいなかったといえることはできないし、ましてや急性心不全の患者がいなかったといえることもできない。

e ⑤について

甲2には「うっ血の兆候 (signs) (浮腫又はラ音等) を有する患者」と記載されているのみであるところ、「兆候 (signs)」であれば急性心不全でないとか、重症で

ないとすべき技術常識は見当たらないから、甲 2 の上記記載から、甲 2 試験の患者に急性心不全の患者がいなかったとか、心不全の重症患者がいなかったということ  
はできない。

f 小括

5 以上に検討したところによると、「甲 2 試験の患者が慢性心不全の慢性期の軽症  
～中等症患者」であることが甲 2 に記載されているとか、技術常識を参酌すれば記  
載されているに等しいということとはできないから、原告の前記主張は採用するこ  
とができない。

10 (ウ) 原告は、甲 2 試験では患者は外来にてトルバプタンの投与が開始された旨主  
張する。

しかし、甲 2 にはそのような記載がなく、原告が主張するように甲 2 試験の患者  
が慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者に限られていたと読み取ることはできな  
い上、慢性ガイドラインには、「慢性心不全患者における入院の基準」として、「外  
来治療に抵抗性の慢性心不全増悪 (NYHA III、IV 度)」、「軽度～中程度の臨床症状  
15 を有する慢性心不全」、「初めて軽度心不全が発生した患者」等が記載されているよ  
うに (甲 1 4 の 1 0 4 4 頁)、慢性心不全であり、又は重症度が軽症～中等症である  
からといって、患者が入院していないということにはならない。

20 そうすると、甲 2 試験において、トルバプタンの投与が外来で行われたというこ  
とが、甲 2 に記載されているとか、技術常識を参酌すれば記載されているに等しい  
ということとはできないから、原告の前記主張は採用することができない。

(3) 本件発明 1 と甲 2 発明との対比

本件発明 1 と甲 2 発明とを対比すると、本件発明 1 と甲 2 発明との一致点及び相  
違点は、次のとおりと認められる。

ア 一致点

25 本件発明 1 と甲 2 発明とは、「トルバプタンまたはその医薬的に許容される塩を  
活性成分として含み、心不全の患者に最適の治療と組み合わせられて投与される、心

不全の治療薬」である点において一致する。

イ 相違点

(ア) 相違点 1

「心不全の患者」、「心不全の治療薬」及び「活性成分の投与」について、本件発  
5 明 1 では、それぞれ「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨー  
ク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」、「重症心不全の治療薬」及び「最適の治療と  
組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される」ものであることが特定されてい  
るのに対し、甲 2 発明では、それぞれ「心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ  
10 血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者」、「心不全（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の  
治療薬」及び「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）と組み合わせられて  
投与される」ものであることが特定されている点。

(イ) 相違点 2

活性成分の 1 日当たりの用量が、本件発明 1 では「0.371mg/kg 以下の  
範囲である」ことが特定されているのに対し、甲 2 発明では「30mg、45mg  
15 若しくは 60mg である」ことが特定されている点。

ウ 原告の主張する看過相違点について

(ア) 看過相違点①について

原告は、本件審決が、「本件発明 1 の対象患者は「ADHF（急性心不全又は慢性  
心不全の急性増悪期）の重症患者」であるのに対し、甲 2 発明の対象患者は「慢性  
20 心不全の慢性期の軽症～中等症患者」である点」を相違点として認定しなかった誤  
りがあると主張する。

しかし、前記(1)イ(ア)のとおり、本件発明 1 の対象患者を「ADHF（急性心不  
全又は慢性心不全の急性増悪期）の重症患者」と認定することはできないし、前記  
(2)ウ(イ)のとおり、甲 2 発明の対象患者を「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患  
25 者」と認定することもできないから、原告の主張は採用することができない。

(イ) 看過相違点②について

原告は、本件審決が、「本件発明 1 では「入院下」でトルバプタンの投与が開始されるのに対し、甲 2 発明では「外来」でトルバプタンの投与が開始される点」を相違点として認定しなかった誤りがあると主張する。

しかし、前記(1)アのとおり、本件発明 1 では入院下でトルバプタンの投与が開始されるのに対し、前記(2)ウ(ウ)のとおり、甲 2 発明において外来にてトルバプタンの投与が開始されたかは不明であって、入院下でトルバプタンの投与が開始された可能性もあるといえることができる。したがって、甲 2 発明でのトルバプタンの投与が「外来」で行われたと認定しなかった本件審決には誤りはない。原告の主張は採用することができない。

10 (ウ) 看過相違点③について

原告は、本件審決が、「本件発明 1 では「最適の治療」(フロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む。)と組み合わせられてトルバプタンが投与されるのに対し、甲 2 発明では「標準治療」(固定用量のフロセミドの経口投与であり、非経口投与及び用量の増加並びにフロセミド以外の利尿薬の併用を含まない。)と組み合わせられてトルバプタンが投与される点」を相違点として認定しなかった誤りがあると主張する。

そこで検討すると、まず、前記(1)イ(イ)のとおり、本件発明 1 の発明特定事項として「フロセミドの非経口投与、用量の増加及びフロセミド以外の利尿薬の併用を含む。」点を認定することはできず、前記(2)ウ(イ)のとおり、甲 2 発明においてフロセミドの用量が固定された経口投与であり、投与方法の変更、用量の増加及び他の利尿薬の併用がされなかったと認定することもできない。

次に、本件発明 1 では、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」に対する「最適の治療」と組み合わせられてトルバプタンが投与されるのに対し、甲 2 発明では「心不全 (NYHAクラスⅠ～Ⅲ) の患者」に対する「水分制限なしの標準治療及び安定したフロセミド用量 (20～240mg/日)」と組み合わせられてトルバプタンが投与されるものであって、



この点は形式的には相違するものといえる。

しかし、本件発明1における「最適の治療」は、【0052】によると、「一般に採用されている最適の現治療」、「利尿薬、ジゴキシン、ACE阻害剤、ヒドララジン、硝酸エステル系、βブロッカーを含む通常の治療を受け続けた。」とあり、これらは、前記2(5)に認定した本件優先日当時の一般的な薬物治療にほかならない。そして、前記(2)ウ(イ)bのとおり、甲2発明における「安定したフロセミド用量」との点が、フロセミドを必要に応じて投与することを制限する趣旨と読み取ることができないところ、甲2の記載及び本件優先日当時の技術常識を参酌しても、甲2発明の「水分制限なしの標準治療」が、前記2(5)に認定した本件優先日時点での一般的な薬物治療と異なるものと認めることはできない。

したがって、この点は、実質的な相違点とはいえず、これを相違点として認定しなかった本件審決の認定に誤りがあるとはいえない。原告の主張は採用することができない。

#### (エ) 看過相違点④について

原告は、本件審決が、「本件発明1では、「ADHF（急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期）の重症患者」「急性心不全又は慢性心不全の急性増悪期にあるNYHAクラスⅣの患者」を対象として「最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される」治療において、投与されるトルバプタンの1日当たりの用量が「0.371mg/kg以下の範囲内である」ことが特定されているのに対し、甲2発明では、「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」「NYHAクラスⅠ～Ⅲ及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音）を有する患者」を対象として「安定したフロセミド用量（20～240mg/日）と組み合わせられて投与される」治療において、投与されるトルバプタンの1日当たりの用量が「30mg、45mg若しくは60mgである」ことが特定されている点」を相違点として認定しなかった誤りがあると主張する。

しかし、治療薬の用量を検討するに際しては、対象患者や治療の相違は当然に考

慮に入れるべきものであり、治療薬に係る特許発明と引用発明の相違点を認定するに際し、対象患者や治療について相違点を認定したときに、用量についてこれら対象患者や治療を含めた相違点として重ねて認定する必要はないというべきである。したがって、本件審決が、前記の相違点1と区別して、トルバプタンの1日当たりの用量の点のみを相違点2として認定したことに誤りはない。原告の主張は採用することができない。

(4) 相違点に係る容易想到性について

ア 相違点1について

(ア) 「心不全の患者」及び「心不全の治療薬」について

前記2(1)、(2)、(5)及び(6)のとおり、本件優先日当時、利尿薬は、心不全の症状の一つである体液貯留、うっ血、浮腫等を改善する治療薬として、急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む。)と慢性心不全とを問わず、また心不全の重症度を問わず、広く用いられていた薬剤である。また、代表的な利尿薬として用いられるフロセミド等のループ利尿薬は、利尿作用が強い反面、塩化ナトリウムの再吸収を抑制するために低ナトリウム血症等の電解質異常をきたし得るとの副作用がある上、利尿薬抵抗性の問題も認識されており、加えて、特に重症心不全患者においては、体液貯留の管理が重要とされていた。

そして、前記(2)ア(ア)のとおり、甲2には、体液貯留のある心不全患者(NYHAクラスI~III)に対し、フロセミドに上乘せして、異なる部位に作用し、また、ナトリウムを排泄せずに水のみを排泄する選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬としてのトルバプタンを投与したところ、良好な忍容性ととも、血清電解質の有害な変化なく、体重減少、尿量増加及び浮腫改善等の効果が得られた旨が記載されている。

そうすると、本件優先日当時、甲2発明及び甲2の記載に接した当業者において、前記2に認定した技術常識も考慮して、甲2発明のトルバプタンを、「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類:重症度IVの患者」

における体液貯留等を改善するための治療薬とすることには、十分な動機付けがあり、容易に想到し得たといえることができる。

(イ) 「活性成分の投与」について

甲2発明における「安定したフロセミド用量(20~240mg/日)」が、フロ  
5 セミドを必要に応じて投与することを制限する趣旨と読み取れないことは、前記  
(2)ウ(イ) bのとおりであるから、この点は実質的な相違点とはいえない。また、前  
記(2)ウ(ウ)のとおり、対象患者の症状や投与方法等を捨象した、単に治療薬を投与  
する際に患者が入院下であるか否かという点も、実質的な相違点とはいえない。

次に、前記2(1)ウのとおり、本件優先日当時、トルバプタンは、経口投与で強力  
10 な利尿薬として作用する薬物として知られていたのであるから、甲2発明では経  
口投与されたか不明であるトルバプタンを本件発明1の対象患者に投与するに当  
たり、これを経口投与とすることは、当業者が適宜なし得た事項といえるべきである。

(ウ) 原告の主張について

原告は、①医薬分野における容易想到性は、「当該発明の治療及び治療効果につい  
15 て、優先日当時における科学的根拠をもって当業者がこれを容易に評価・確認でき  
るか」という観点から判断されるべきであるとした上で、本件優先日当時の技術常  
識として、②ADHFの重症患者と慢性心不全の慢性期の軽症~中等症患者とは、  
その症状、治療内容・態様、治療薬の適応・治療効果が大きく異なっていた、③同  
じ心不全治療薬であっても、NYHAクラスI~IIIの患者には有効だがクラスIVの  
20 患者には効果がない又は悪化させる例があった上、NYHAクラスIVの患者は利尿  
薬抵抗性の問題がより深刻であって治療に限界が生じており、トルバプタンにも利  
尿薬抵抗性の問題が認識されていた、④既存の利尿薬の作用機序・薬理作用と、ト  
ルバプタンの作用機序・薬理作用は異なるものである、⑤ADHFの重症患者に対  
して、トルバプタンを含む選択的バソプレシンV2受容体拮抗薬の投与実績は存在  
25 していなかったところ、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用は、内因性バソプ  
レシンレベルの上昇を誘引し、それがバソプレシンV1a受容体を刺激することに

より、心血管系や腎臓に悪影響を及ぼすことが理解されていたから、選択的バソプレシンV2受容体拮抗作用を有するトルバプタンを、NYHAクラスⅣのような重症患者に投与すれば、心不全の症状をさらに悪化させ、最悪の結果にもつながりかねないと認識されていた、⑥本件試験のような「最適の治療」（併用薬の用量増加、投与経路変更を含む。）に対する上乗せ試験では、甲2試験のような併用薬の用量固定・経口投与のみ等の制約されたデザインの試験と比して、上乗せ治療薬の治療効果が得られにくいと理解されていたなどと主張し、これらの技術常識によると、甲2発明から相違点1に係る本件発明1の構成に想到する動機付けはなく、又は阻害要因があると主張する。

10     しかし、①について、進歩性についての判断基準として独自の見解というほかになく、採用の限りではない。②について、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む。以下この項において同じ。）と慢性心不全とで、また重症患者と軽症～中等症患者とで、治療の内容が異なる点は指摘のとおりであるが、前記2のとおり、利尿薬に関していえば、急性心不全と慢性心不全とを問わず、また重症と軽症～中等症とを問わず、心不全の症状の一つである体液貯留、うっ血、浮腫等を改善する治療薬として広く用いられていたのであるから、甲2に記載されたトルバプタンの水利尿効果が、体液貯留等の症状を呈する急性心不全の患者や重症患者にも得られるであろうことを、当業者は当然に想起するというべきである。③について、NYHAクラスⅠ～Ⅲの患者とクラスⅣの患者とで取扱いを異にする例として原告が挙げている例（甲38、43、47、70～77、88）には、利尿薬とは異なる心不全治療薬が含まれているほか、利尿薬に関するものであっても、NYHAクラスⅣであることを理由に利尿薬の取扱いを異にすべき旨が記載されているとは読み取ることができない。前記2(6)のとおり、重症心不全患者では、特に体液貯留等の管理が重要とされており、重症度の高さや利尿薬抵抗性の問題から利尿薬が十分に効果を発揮しない場合があるとしても、また、仮にトルバプタンにも利尿薬抵抗性の問題があるとしても、当業者は、NYHAクラスによる重症度を問うことなく、体液貯留

等の症状を改善するために利尿薬の使用を試みるというべきである。④について、既存の利尿薬とトルバプタンとの作用機序・薬理作用が異なることは、上記(ア)のとおり、むしろ動機付けとなるといえる。⑤について、本件優先日前に頒布された刊行物である甲149 (Florence Wongほか「*A Vasopressin Receptor Antagonist (VPA-985) Improves Serum Sodium Concentration in Patients With Hyponatremia: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial*」37 Hepatology 182 (2003)) には、NYHAクラスⅣのうっ血性心不全患者に対し、トルバプタンと同じ選択的バソプレシンⅤ<sub>2</sub>受容体拮抗薬である「VPA-985」を既存の利尿薬と組み合わせて投与したところ、低用量群(25mgを1日2回投与)では、起立性血圧、血清クレアチニン値及び血清バソプレシン濃度の有意な変化なしに、プラセボ対照群と比して有意な水利尿反応及び血清ナトリウム値の増加が得られた旨が記載されている。同記載からすると、原告が主張するように、選択的バソプレシンⅤ<sub>2</sub>受容体拮抗薬につき、血中バソプレシン濃度上昇による悪影響がある可能性を指摘する文献があったことを考慮しても、適切な用量設定等により安全に効果を得られることが示されていたのであるから、トルバプタンをNYHAクラスⅣの重症患者に、また急性心不全の患者に適用することが禁忌であったとはいえず、阻害要因となるべきものとは認められない。⑥については、前記(3)ウ(ウ)のとおり、トルバプタンと組み合わされる本件発明1の「最適の治療」と甲2発明の「水分制限なしの標準治療」に実質的に異なるところはなく、また、前記(2)ウ(イ)bのとおり、甲2発明における「安定したフロセミド用量(20~240mg/日)」が、治療の制限を意味するものとは読み取れない。

したがって、原告の主張は、いずれも採用することができない。

#### イ 相違点2について

有効成分を新たな患者等に投与する際に、臨床試験等を行って治療薬の最適な用量を定めること、その際に従前の試験における用量範囲を参考にすることは、当業者が通常行う事項である。

甲2には、甲2試験の結果として、体重減少及び尿量増加の効果につき、プラセボ投与群と1日当たり30mg投与群との差が、1日当たり30mg投与群と45mg投与群との差に比べて格段に大きかった旨が記載されており、これは、トルバプタンの1日当たり30mgという用量が、最小有効量よりも十分に高い用量であったと理解できる記載といえる。そうすると、甲2に接した当業者が、甲2発明のトルバプタンを「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」のための、他の治療と組み合わせて使用される治療薬とするに当たり、甲2の最小有効量とほぼ同一の用量である1日当たり0.371mg/kg（本件試験におけるトルバプタン30mg/日群の体重換算値）以下とすることは、甲2の記載及び技術常識を参酌して適宜なし得ることというべきである。

(5) 予測できなかった顕著な効果について

原告は、本件優先日当時、利尿薬は、心不全の予後を改善させる（死亡率を低下させる）ものとは理解されていなかったところ、本件試験は、症状改善効果とは別途の評価項目として死亡率低下を設定し、その結果、トルバプタン30mg投与群で、「入院期間から外来で投与を終了するまでの全期間の死亡率」が有意に低く、この効果は、予測できなかった顕著な効果であるから、本件発明1の進歩性を肯定する事情として考慮されるべき旨主張する。

しかし、まず、本件試験は、NYHAクラスⅢ及びⅣの患者が混在した試験であり、クラスⅣの患者のみについての死亡数は明らかになっていないのであるから、本件発明1の対象患者である「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」の予後にいかなる効果を奏するのかは不明である。

次に、原告は、死亡率低下を本件試験の評価項目と設定したとするが、【0053】（表1（続き））によると、本件試験では、「入院患者の主要評価項目」が「投与24時間後の体重変化」、「外来患者の主要評価項目」が「心不全の悪化」とされてい

るところ、「心不全の悪化」の定義として、「入院」、「CHFのための、救急治療部、  
外来診療、または心不全の増加療法または新たな治療のいずれかの要求に関連する  
搬送ユニットへの臨時の受診」とともに「死亡」が挙げられているにとどまり、本  
件試験は、トルバプタンの投与開始時には急性の入院患者（10日間）であったが、  
5 その後の7週間は外来となった患者（【0052】（表1．試験の概要））の、その外  
来時の心不全の悪化の一指標（事象）として「死亡」が用いられているにすぎない。  
そして、【0051】では、「入院期間から外来で投与を終了するまでの全期間の死  
亡率」が、投与開始から死亡事象発現までの時間を考慮した解析の結果（Log-R  
a n kテスト）、30mg投与群で対照群に比べて有意に低かった（表5）。」とされ、  
10 入院期間も含めた全期間の患者の死亡事象に基づき解析されているのであるから、  
【0051】及び【0057】（表5）の結果は、上記の外来患者の主要評価項目に  
沿った評価がされた結果というわけでもない。

このように、原告の主張とは異なり、本件試験は、「急性心不全または慢性心不全  
の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」の予後を評価  
15 するための試験として設計されたものではなく、その効果も明らかにはなってい  
ない。加えて、本件試験の対象患者の母数は少なく、死亡者数もプラセボ投与群で7  
名、30mg投与群で3名であって、60mg投与群ではプラセボ対照群を超える  
8名が死亡しているのに、90mg投与群では2名が死亡するにとどまることも考  
慮すると、30mg投与群においてp値が0.05を下回っているとしても、当業  
20 者において、技術常識を参酌しても、本件発明1の構成を採用することにより、3  
0mg投与群のみにおいて、その対象患者の予後が改善する効果を奏したとは理解  
できないというほかはない。

なお、原告は、トルバプタンの利尿薬抵抗性や選択的バソプレシンV2受容体拮  
抗作用の悪影響の可能性が理解されていたこと、投与経路の変更や用量の増加もな  
25 く、上記予後の改善効果のほか、浮腫改善等や心不全の悪化率の低下の効果も得ら  
れたことが、予測できなかった顕著な効果である旨も主張する。しかし、予後の改

善が効果として認められないことは上記のとおりである。また、心不全の悪化についても、上記に述べたところも含め、本件明細書には、外来患者の主要評価項目とされた心不全の悪化についての評価結果が記載されておらず、その効果は不明というほかない。また、浮腫改善等の効果は、うっ血性心不全患者に利尿薬が投与される本来の目的そのものであって、甲2において従来のループ利尿薬に上乗せしてトルバプタンを投与したことにより治療効果が得られたことが記載されているのであるから、用量の増加や投与経路の変更がないとしても、これをもって予測できなかった顕著な効果ということは困難である。

(6) 小括

10 以上によると、本件発明1は、甲2発明に接した当業者が、甲2発明、甲2の記載及び技術常識に基づき容易にすることができたものと認められる。

4 本件発明2～14の進歩性についての容易想到性の誤りについて

(1) 本件発明2～14と甲2発明の相違点の認定

本件発明2～14と甲2発明とを対比すると、相違点は次のとおりとなる。

15 ア 前記相違点1（本件発明2、7、8、9及び10）

イ 前記相違点2（本件発明4、5及び8）

ウ 相違点3（本件発明2、3、6、7、9及び10）

20 活性成分の1日当たりの用量について、本件各発明では「0.1mg/kgから0.371mg/kg以下の範囲である」（本件発明26及び9）又は「1日当たり15～30mg/個体の範囲である」（本件発明3、7及び10）とされているのに対し、甲2発明では「30mg、45mg若しくは60mgである」ことが特定されている点。

エ 相違点4（本件発明2、5、9及び14）

25 本件発明2、9及び14では「予後を改善すること」が特定されているのに対し、甲2発明ではこのような特定がされていない点。

オ 相違点5（本件発明3～6）



「心不全の患者」、「心不全の治療薬」及び「活性成分」の投与について、本件発  
明 3～6 では、それぞれ「ニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」、「重症  
心不全の治療薬」及び「最適の治療と組み合わせられて経口にて投与開始される」も  
のであることが特定されているのに対し、甲 2 発明では、それぞれ「心不全（NY  
5 HAクラスⅠ～Ⅲ）及びうっ血の兆候（浮腫又はラ音等）を有する患者」、「心不全  
（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の治療薬」及び「安定したフロセミド用量（20～24  
0mg/日）と組み合わせられて投与される」ものであることが特定されている点。

カ 相違点 6（本件発明 4）

本件発明 4 では、「通常の医薬的に許容される担体または希釈剤を含」むことが特  
10 定されているのに対し、甲 2 発明ではこのような特定がされていない点。

キ 相違点 7（本件発明 5）

本件発明 5 では、「活性成分が、該組成物の重量に基づいて 1～70 重量%の量で  
含まれ」ることが特定されているのに対し、甲 2 発明ではこのような特定がされて  
いない点。

15 ク 相違点 8（本件発明 11～14）

請求項 1～3 のいずれかの治療剤（本件発明 11）、請求項 4～6 のいずれかの医  
薬組成物（本件発明 12）、請求項 8～10 のいずれかの使用（本件発明 13）又は  
請求項 7 の医薬組成物（本件発明 14）における「ニューヨーク心臓協会の分類：  
重症度Ⅳの重症心不全において浮腫を改善する」ことが特定されているのに対し、  
20 甲 2 発明ではこのような特定がされていない点。

(2) 相違点についての検討

ア 相違点 1 及び 2 について

相違点 1 及び 2 については、前記 3 (4) で説示のとおりである。

イ 相違点 3 について

25 前記 3 (4) イのとおり、有効成分を新たな患者等に投与する際に、臨床試験等を行  
って治療薬の最適な用量を定めること、その際に従前の試験における用量範囲を参

考にすることは、当業者が通常行う事項であるから、当業者が、甲2発明のトルバ  
プタンを「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会  
の分類：重症度Ⅳの患者」又は「ニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」  
のための治療薬、医薬組成物又は治療用薬剤とするに際し、その用量を「0. 1 m  
5 g / k g から 0. 3 7 1 m g / k g 以下の範囲である」又は「1日当たり15～3  
0 m g / 個体の範囲である」とすることは、甲2の記載及び技術常識を参酌して適  
宜なし得たことである。

#### イ 相違点4について

前記3(5)のとおり、本件明細書の記載をもっては、本件各発明の構成を採用する  
10 ことにより、対象患者である「急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニ  
ューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」又は「ニューヨーク心臓協会の分類：  
重症度Ⅳの患者」の予後にいかなる効果を奏するのかは不明であるし、技術常識を  
考慮しても、当業者において、対象患者の予後が改善する効果を奏したとは理解で  
きないものである。

15 したがって、このような意味における「予後を改善すること」を発明特定事項と  
して記載したとしても、本件明細書の記載からは理解できない程度の効果を記載し  
たにすぎないというほかないから、相違点4は、実質的な相違点ではないというべ  
きである。

#### ウ 相違点5について

20 相違点5については、相違点1における本件発明1の「急性心不全または慢性心  
不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」が本件各  
発明の「ニューヨーク心臓協会の分類：重症度Ⅳの患者」となるものであって、相  
違点1についての前記3(4)アの説示のとおりである。

#### エ 相違点6について

25 治療用医薬組成物を調製する際に、通常の医薬的に許容される担体または希釈剤  
を含むことは、当業者が適宜なし得たことである。

オ 相違点7について

治療用医薬組成物を調整する際に、活性成分の含有量範囲を適切に設定することは、当業者が適宜なし得たことである。

オ 相違点8について

5 前記3(2)ウ(i)のとおり、甲2発明の対象患者を「慢性心不全の慢性期の軽症～中等症患者」と限定することはできず、また、トルバプタンの投与により浮腫を改善することは、甲2に記載されているから、甲2発明の治療薬、医薬組成物又は治療用薬剤の特徴として「ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善すること」を挙げることは、甲2に接した当業者が適宜なし得た  
10 ことである。

また、請求項1～3のいずれかの治療剤、請求項4～6のいずれかの医薬組成物、請求項8～10のいずれかの使用又は請求項7の医薬組成物であることに係る甲2発明との相違点は、前記のとおり相違点1～7に係る説示のとおりである。

(3) 小括

15 以上によると、本件発明2～14は、いずれも、甲2発明に接した当業者が、甲2発明、甲2の記載及び技術常識に基づき容易にすることができたものと認められる。

5 結論

20 以上のとおりであるから、本件審決が、本件各発明は、甲2に記載された発明(本件審決認定に係る甲2A発明、甲2B発明又は甲2C発明)、その記載事項及び技術常識を参酌した当業者が容易に発明をすることができたものであるとしたことに誤りはなく、原告が主張する審決取消事由には理由がない。

よって、原告の請求には理由がないからこれを棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第1部

5

裁判長裁判官

---

本 多 知 成

10

裁判官

---

遠 山 敦 士

15

裁判官

---

天 野 研 司

20

(別紙1)

当事者目録

	原	告	大塚製薬株式会社
5			
	同訴訟代理人弁護士	重 富 貴 光 古 庄 俊 哉 黒 田 佑 輝 松 本 健 男 石 津 真 二 杉 野 文 香 渡 辺 洋	
10			
	同訴訟復代理人弁護士	田 中 想 音	
15			
	被	告	トーアエイヨー株式会社 (以下「被告トーアエイヨー」という。)
	同訴訟代理人弁護士	牧 野 知 彦 岡 田 健 太 郎	
20			
	被	告	ニプロ株式会社 (以下「被告ニプロ」という。)
	同訴訟代理人弁護士	川 田 篤	
25	同訴訟代理人弁理士	北 村 明 弘 祐 成 篤 哉	

来 間 清 志

被 告 東 和 薬 品 株 式 会 社  
(以下「被告東和薬品」という。)

5

同訴訟代理人弁護士 早 坂 巧  
以 上

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4771937号

(P4771937)

(45) 発行日 平成23年9月14日(2011.9.14)

(24) 登録日 平成23年7月1日(2011.7.1)

(51) Int.Cl.		F 1	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
C O 7 D 223/16	(2006.01)	C O 7 D 223/16	A

請求項の数 13 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2006-502681 (P2006-502681)	(73) 特許権者	000206956
(86) (22) 出願日	平成16年2月23日 (2004. 2. 23)		大塚製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2006-518731 (P2006-518731A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公表日	平成18年8月17日 (2006. 8. 17)	(74) 代理人	100068526
(86) 国際出願番号	PCT/JP2004/002085		弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開番号	W02004/073716	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開日	平成16年9月2日 (2004. 9. 2)		弁理士 鮫島 睦
審査請求日	平成18年10月2日 (2006. 10. 2)	(74) 代理人	100126778
(31) 優先権主張番号	60/448, 878		弁理士 品川 永敏
(32) 優先日	平成15年2月24日 (2003. 2. 24)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
前置審査		(74) 代理人	100162695
			弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重症心不全の治療方法およびその薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該活性成分の1日当たりの用量が0.6 mg/kg未満の範囲であることを特徴とする、ニューヨーク心臓協会の分類：重症度 I V の重症心不全の治療薬。

【請求項 2】

該活性成分の1日当たりの用量が0.1 mg/kgから0.6 mg/kg未満の範囲であることを特徴とする、請求項1の治療薬。

【請求項 3】

5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該活性成分の用量が1日当たり15~45 mg/個体の範囲であることを特徴とする、ニューヨーク心臓協会の分類：重症度 I V の重症心不全の治療薬。

【請求項 4】

活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩、および通常の医薬的に許容される担体または希釈剤を含み

、該活性成分の1日当たりの用量が0.6 mg/kg未満の範囲であることを特徴とする、  
ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の治療用医薬組成物。

【請求項5】

該活性成分が、該組成物の重量に基づいて1～70重量%の量で含まれる、請求項4の医薬組成物。

【請求項6】

該活性成分の1日当たりの用量が0.1 mg/kgから0.6 mg/kg未満の範囲であることを特徴とする、請求項4の医薬組成物。

【請求項7】

活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾ  
イルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまた  
はその医薬的に許容される塩、および通常の医薬的に許容される担体または希釈剤を含み  
、該活性成分の用量が1日当たり15～45 mg/個体の範囲であることを特徴とする、  
ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の治療用医薬組成物。

10

【請求項8】

活性成分が0.6 mg/kg未満の範囲の1日投与量単位で含まれるニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の治療用薬剤を製造するための、活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩の使用。

20

【請求項9】

該活性成分が0.1 mg/kgから0.6 mg/kg未満の範囲の1日投与量単位で薬剤に含まれる、請求項8の使用。

【請求項10】

活性成分が15～45 mg/個体の範囲の1日投与量単位で含まれるニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の治療用薬剤を製造するための、活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項11】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項1～3のいずれかの治療剤。

30

【請求項12】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項4～7のいずれかの医薬組成物。

【請求項13】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項8～10のいずれかの使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

40

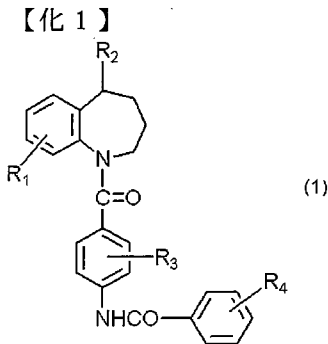
【0001】

(技術分野)

本発明は、活性成分としてベンゾアゼピン化合物を含む薬剤を用いて重症心不全を治療する方法、およびそれに用いられる薬剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、式(1)

：





[式中、

$R^1$  は水素原子またはハロゲン原子であり、

$R^2$  は水酸基または式： $-NR^5R^6$  ( $R^5$  および  $R^6$  は同一または異なって、各々水素原子または低級アルキル基である) の基であり、

$R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基であり、

$R^4$  はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である]

のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な患者に投与することからなる、重症心不全の治療方法に関する。

【0002】

本発明はさらに、活性成分として上記ベンゾアゼピン化合物 (1) を含む重症心不全の 20  
治療薬、並びに重症心不全の治療用薬剤を製造するための上記ベンゾアゼピン化合物 (1)  
の使用を提供する。

【0003】

(背景技術)

式 (1) のベンゾアゼピン化合物は、パソプレシン拮抗作用を有し、血管拡張剤、降圧 30  
剤、利尿剤、血小板凝集抑制剤等として有用であることが知られており (WO 91/05549、  
米国特許第5,258,510号、米国特許第5,753,677号、特開平6-80641参照)、さらにこれら  
の化合物はまた、オキシトシン拮抗剤 (WO 94/01113)、白内障治療剤 (WO 94/18975、米  
国特許第5,827,862号)、脳浮腫治療剤 (特開平8-157368、メニエール病治療剤 (特開平1  
0-120592)、または抗潰瘍剤 (特開平7-188021) としても有用であることが知られている 30

【0004】

冠動脈疾患 (CAD) の年齢特異的死亡率が 50% 減少 (米国心臓協会、心臓と発作白 40  
書 (Heart and Stroke facts): 1996 年統計別冊 15 ページ) していることからわか  
るように、過去 20 年間に渡って米国における循環器疾患の予防および治療は大きく進歩  
しているにもかかわらず、心不全の罹患率は着実に増加してきている (Massie BM, Shah  
NB, The heart failure epidemic, Curr. Opin. Cardiol. 1996, 11: 221-226)。これは  
、米国民の高齢化と CAD 患者の寿命がより長くなったことの結果によるものと考えられ  
る。約 500 万人が現在慢性うっ血性心不全を患い、毎年 400,000 人が新たな心不全  
の患者と診断されているものと見られている (Massie BM, Shah NB, The heart failure 40  
epidemic, Curr. Opin. Cardiol. 1996, 11: 221-226)。そして、患者の約 20% は、毎  
年病状の悪化のため入院する必要がある (Decision Resources (1998) に公開の「心臓 (Ca  
rdium)」。心不全の患者の約 50% が診断から 5 年以内に死亡することが示されている  
(Konstam M, Dracut K, Baker D, et al., Heart failure: evaluation and care of pa  
tients with left ventricular dysfunction, AHCPR Publication No. 94-0612, Rockvil  
le (MD): US Department of Health and Human Service; June 1994)。

【0005】

米国における心不全の治療費は毎年 120 億ドルを超えると見積もられており、賃金お 50  
よび生産性の損失に関するコストを除き 300 億ドルになると見積もられる (Levitz KR,  
Lazenby HC, Cown CA, et al., National health expenditures, 1990, Health Care Fi

n Rev 1991, 13: 29-54; O'Connell JB, Bristow MR, Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach, J Heart Lung Transplant 1994, 13: 107-12)。入院費だけでも70億ドルを超す(O'Connell JB, Bristow MR, Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach, J Heart Lung Transplant 1994, 13: 107-12)。

## 【0006】

心不全は左心室の機能および神経ホルモン調節の異常が特徴の複雑な臨床症候群として定義され、それらは労作不耐性、水分貯留、および寿命の減少につながる。

## 【0007】

心不全は、臨床症状や疾患の経過に基づいて「急性心不全」および「慢性心不全」または「慢性心不全の急性憎悪期」に分類される。 10

## 【0008】

心不全の治療処置は症状、すなわち慢性期か急性期かによって全く異なる。慢性心不全の治療では、残っている心不全症状の軽減および急性憎悪に陥らないように安定な状態を維持するよう治療される。一方、患者が急性憎悪に陥ってしまった場合は、病状が急速に悪化し、生命を脅かされるので、この観点から、とりあえず呼吸や血圧を制御し、強心薬を使って臨床症状を改善して安定化させ、救命を図ることが必要であり、血行動態の観点では、心拍出量の増加、循環血液量の減少、腎血流量の増加を図ることが必要である。

## 【0009】

心不全のほとんどは原因療法で治療ができないので、症状は時間の経過とともに徐々に悪化していく。たとえ一時的な対症療法で心機能を回復するとしても、該機能は後に悪化し、根治はあり得ない。悪化の速度は、基礎疾患の種類、重症度、治療の有効性、生活環境などの種々の因子によって左右される。また、良好な回復の経過をたどりながら、患者が時には予期せぬ突然死を起こすことがある。心不全の患者は生存に関する予後が悪い。心疾患のすべての患者のデータを含むアメリカのフラミンガム研究での統計によれば、心不全を起こしてから50%生存率は約4年である(Kannel, WB, et al., 1982, McKee, PA, et al., 1982)。また、ニューヨーク心臓協会の分類において、重症度Iの疾患の患者は良好な予後を示すが、重症度IVの患者では、50%生存率が1年以内、重症度IIIまたはIIの患者では、50%生存率が4年以内を示す。従って、重症心不全と診断された患者の予後は悪い(Integrated Handbook of Internal Medicine, Volume 30, 1990, Nakayma Shoten)。 30

## 【0010】

(発明の開示)

本発明者らは、重症心不全の治療方法、並びにそれに有効な新規な薬物の探索研究を鋭意行ってきた。その結果として、式(1)のベンゾアゼピン化合物が重症心不全の治療に有効であることを見出し、本発明を完成した。

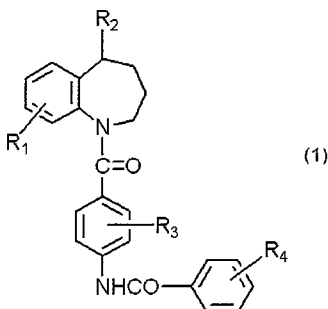
## 【0011】

例えば、本発明は以下の様々な態様を含む。

## 【0012】

[1] 第一の態様において、本発明は、式(1)： 40

## 【化2】



[式中、

$R^1$ は水素原子またはハロゲン原子であり、

$R^2$ は水酸基または式： $-NR^5R^6$  ( $R^5$ および $R^6$ は同一または異なって、各々水素原子または低級アルキル基である)の基であり、

$R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基であり、

$R^4$ はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である]

のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な患者に投与することからなる、重症心不全の新規な治療方法を提供する。

【0013】

[2]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が1日当たり0.6mg/kg未満の用量で投与される、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。 10

【0014】

[3]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が1日当たり0.1mg/kgから0.6mg/kg未満の用量範囲で投与される、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。

【0015】

[4]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が1日当たり15mg~45mg/個体の用量で投与される、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。

【0016】

[5]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。 20

【0017】

[6]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。

【0018】

[7]別の態様において、本発明は重症心不全が急性心不全または慢性心不全の急性増悪期である、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。 30

【0019】

[8]別の態様において、本発明は重症心不全がニューヨーク心臓協会の分類：重症度IIIおよびIVの重症心不全である、上記[1]の重症心不全の治療方法を提供する。

【0020】

[9]別の態様において、本発明は式(1)のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩を活性成分として含む、重症心不全の新規な治療薬を提供する。

【0021】

[10]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[9]の薬物を提供する。 40

【0022】

[11]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[9]の薬物を提供する。

【0023】

[12]別の態様において、本発明は活性成分の式(1)のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩および通常医薬的に許容される担体または希釈剤とからなる重症心不全の治療用医薬組成物を提供する。

【0024】

[13]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ジメチルアミノ-1-[4 50

ー(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[12]の医薬組成物を提供する。

【0025】

[14]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[12]の医薬組成物を提供する。

【0026】

[15]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が、該組成物の重量に基づいて1~70重量%の量で含まれる、上記[12]~[14]のいずれかの医薬組成物を提供する。

10

【0027】

[16]別の態様において、本発明は重症心不全の治療用薬物を製造するための、式(1)のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0028】

[17]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[16]のベンゾアゼピン化合物(1)またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0029】

[18]別の態様において、本発明は活性化合物(1)が5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンである、上記[16]のベンゾアゼピン化合物(1)またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0030】

[19]別の態様において、本発明はベンゾアゼピン化合物(1)が0.6mg/kg未満の範囲の1日投与量単位で薬剤に含まれる、上記[16]~[18]のいずれかのベンゾアゼピン化合物(1)またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0031】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明の重症心不全の治療方法に適した薬物は、活性成分として少なくとも1つの上式(1)のベンゾアゼピン化合物またはその医薬的に許容される塩を含む。

30

【0032】

明細書および特許請求の範囲では、上式(1)の基は以下の基を表す。

【0033】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を表す。「低級アルキル」とは、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を表し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

【0034】

「低級アルコキシ基」とは、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、またはヘキシルオキシが挙げられる。

40

【0035】

また、明細書および特許請求の範囲にある用語「重症心不全」とは、急性心不全または慢性心不全の急性憎悪期で、例えば、ニューヨーク心臓協会の分類で重症度IIIおよびIVを意味する。ニューヨーク心臓協会の分類：重症度IIIおよびIV(The Criteria Committee of the New York Heart Association: Diseases of the Heart and Blood Ve

ssels, Nomenclature and Criteria of Diagnosis, 6th ed. P.110, Little, Brown & Co

., Boston (1964))は以下のように定義される：重症度IIIの心臓疾患の患者は、身体的活動が著しく制限されることとなる。休息している場合は問題ない。身体的活動が通常

50

以下のため、疲労、動悸、呼吸困難、または狭心痛を引き起こす。重症度 I V の心臓疾患の患者は、いずれかの身体的活動を不快なく行うことができなくなる。心不全または狭心症の症状が休息中でさえあり得る。いずれかの身体的活動が行われれば、不快が増大する。

#### 【0036】

本発明の方法によれば、活性なベンゾアゼピン化合物(1)は、既存の特許(WO 91/05549)で先に特許請求されている用量よりずっと少ない量で効果がある。すなわち、化合物(1)は例えば抗潰瘍薬として用いられ、1日当たり0.6から50 mg/kg、例えば1日当たり60 mgから90 mg/個体の用量範囲で通常投与されるが、本発明者らの研究によれば、化合物(1)が1日当たりの用量が0.1 mg/kgから0.6 mg/kg未満の用量範囲、好ましくは1日当たり15 mgから45 mg/個体の用量で、さらに好ましくは1日当たり約30 mg/個体の用量で投与したところ、頻尿等の副作用もなく、体重の減少および尿量の増加に効果があり、それで浮腫および死亡率が改善し得、低ナトリウム血症の患者において、血清ナトリウム値の上昇が認められた。

#### 【0037】

したがって、本発明の方法によれば、予後が悪い重症心不全の患者においてでさえ、その予後が十分改善され、故に本発明の方法は重症心不全の治療に有用である。

#### 【0038】

式(1)のベンゾアゼピン化合物およびこれらの製造方法は、WO 91/05549、米国特許第5,258,510号および米国特許第5,753,677号、並びに対応の日本特許出願、特開平6-80641に開示される。

#### 【0039】

式(1)のベンゾアゼピン化合物は、医薬的に許容される酸との医薬的に許容される酸付加塩を容易に形成し得る。医薬的に許容される酸には、硫酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸などの無機酸、および酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸などの有機酸が含まれる。

#### 【0040】

式(1)のベンゾアゼピン化合物の中で、酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物との塩を容易に形成し得る。塩基性化合物には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素塩；およびナトリウムメチレート、カリウムメチレートなどのアルカリ金属アルコラートが含まれる。

#### 【0041】

本発明の活性化合物(1)は通常、医薬製剤の形態で用いられる。製剤は充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤などの通常の希釈剤または担体を用いて調製される。この医薬製剤は、目的の有用性に応じて様々な形態から選択でき、その代表的な形態は、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤など)などである。

#### 【0042】

錠剤を形成するために、例えば、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、キシリトール、マンニトール、エリトリトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸など)、結合剤(例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなど)、崩壊剤(乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖など)、崩壊抑制剤(例えば、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油など)、吸収促進剤(

例えば、四級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、保湿剤（例えば、グリセリン、デンプンなど）、吸着剤（例えば、デンプン、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸など）、滑沢剤（例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなど）などのようなよく知られた医薬担体が用いられる。さらに錠剤はまた、通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多重錠とすることもできる。丸剤を成形するに際しては、通常の担体が用いられ、例えば賦形剤（例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオバター、硬化植物油、カオリン、タルクなど）、結合剤（例えば、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなど）、崩壊剤（例えば、ラミナラン、カンテンなど）などが含まれる。坐剤を成形するに際しては、通常の担体が用いられ、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールエステル、ゼラチン、半合成グリセライドなどが含まれる。カプセル剤は、常法に従い、本発明の化合物および上記担体との混合物を硬ゼラチンカプセル、軟カプセルまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル（HPMCカプセル）充填して調製できる。注射剤の調製に際しては、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、好ましくは血液と等張にされる。これらの溶液、すなわち乳剤および懸濁剤の調製に際しては、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などの通常の希釈剤が用いられる。この場合、医薬製剤にはまた、十分な量の塩化ナトリウム、ブドウ糖、またはグリセリンを混合して等張にし、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤を混合し得る。さらに、医薬製剤は必要ならば適宜、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤および他の薬剤を混合させ得る。

#### 【0043】

本発明の医薬組成物に含有される活性化合物（1）の量は特定されず、広範囲から選択され得るが、通常組成物の重量に基づき好ましくは1～70重量%、より好ましくは5～50重量%の範囲である。

#### 【0044】

本発明の薬物の適当な投与方法は、様々な製剤の形体、患者の年齢、性別および他の条件、疾患の重篤さなどに応じて決定され得る。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤は経口投与される。注射剤は単独でまたは通常の補液（例えば、ブドウ糖、アミノ酸溶液）と混合して静脈内投与され、さらに必要ならば適宜、単独で筋肉内、皮内、皮下または腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。

#### 【0045】

本発明の活性化合物の投与量は、用法、患者の年齢、性別および他の条件、疾患の重篤さなどに応じて選択されるが、通常1日あたり0.6mg/kg未満、好ましくは1日あたり0.1mg/kgから0.6mg/kg未満の範囲である。適当な用量は1日あたり15mg～45mg/個体の範囲である。

#### 【0046】

（実施例）

本発明は以下の製造例および実施例でより詳細に説明するが、これらに限定されるものではない。

#### 【0047】

##### 製造1

5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)-ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150 g
アビセル (Avicel、商品名、旭化学工業株式会社、日本)	40 g
トウモロコシデンプン	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明の活性化合物、アビセル、トウモロコシデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混合練合し、該混合物を通常の糖衣R10mmの杵で打錠する。このようにして得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油およびエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行い、フィルムコーティング錠を製造する。

【0048】

#### 製造2

5-ヒドロキシ-7-クロロ- [2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)-ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150 g
クエン酸	1.0 g
乳糖	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
プルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0 g
トウモロコシデンプン	30.0 g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

本発明活性化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックF-68およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

上記混合物をNo. 60スクリーンで篩過し、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500およびカルボワックス6000を含むアルコール溶液で造粒する。必要に応じてアルコールをそれに添加して粉末混合物をペースト状塊にする。トウモロコシデンプンを該混合物に添加し、均一な粒子が形成されるように混合を続ける。生じた粒子をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、次いで100℃のオーブンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリーンで篩過し、それに乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、所望の形状に打錠する。

このように調製された錠剤芯部をバニシングし、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。錠剤芯部に下塗り層を被覆する。錠剤を経口投与するために錠剤芯部を数回バニシングする。錠剤を丸い形状で、平滑な表面するために、さらに下塗り層および滑沢剤によるコーティングがそれに適用される。所望の色合いが得られるまで錠剤を着色コーティング物質でさらに被覆する。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一なグロスの所望の錠剤を得る。

## 【0049】

## 製造3

5-ヒドロキシ-7-クロロ-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)-ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	5 g
ポリエチレングリコール(分子量:4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチルパラベン	0.18 g
プロピルパラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半分量の蒸留水に溶解させる。このように得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の活性化化合物、次いでポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。その溶液に注射用蒸留水を加えて所望の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

20

## 【0050】

## 実験例

## (1) 方法:

重症心不全患者(すなわち、急性心不全あるいは慢性心不全の急性憎悪期の患者、ニューヨーク心臓協会の分類:重症度IIIおよびIV)に、5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを1日当たり30、60あるいは90mgの用量で、入院期間から開始し退院後にかけて60日間投与した(詳細は、表1に示す)。

## 【0051】

## (2) 結果

結果を表2~7に示す。

統計手法は、表2のデータについてはANOVA法で、表3および4のデータについてはANCOVA法で、表5のデータについてはLog-Rankテストで解析した。

この試験における投与量を1日当たり体重1kg当たりの用量に換算したところ、30mg処置群で0.371±0.096mg/kg(77例)、60mg処置群で0.769±0.205mg/kg(83例)、90mg処置群で1.149±0.283mg/kg(76例)であった(いずれも平均±標準偏差)。

その結果に示されるように、30mg処置群において、全尿排出量が増加し(表2)、体重が減少した(表3)。また、ベースライン(通常(136meq/L未満)より低い血清ナトリウム濃度を有する患者)における低ナトリウム血症の患者は、血清ナトリウム濃度の上昇が認められた(表4)。

30

40

同試験において、入院期間から外来で投与を終了するまでの全期間の死亡率が、投与開始から死亡事象発現までの時間を考慮した解析の結果(Log-Rankテスト)、30mg投与群で対照群に比べて有意に低かった(表5)。

また、その最低用量30mgでの処置群では、高用量での処置群のデータに比べて、副作用としての頻尿の発現頻度が低く(表6)、副作用による投与中断例の割合が低かった(表7)。結果として、本願発明化合物は、投与量を1日体重1kg当たり0.6mg以下にコントロールすることで、重症心不全の優れた治療効果を示すことが明らかになった。

## 【0052】

50



【表 1】

表 1. 試験の概要

製品の名称:	5-ヒドロキシ-7-クロロ-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (A)
試験標題:	悪化うつ血性心不全患者の急性および慢性症状における (A) の効果を評価するための、多施設の、ランダム化した、二重盲験の、プラセボ対照の (A) の試験
臨床段階:	I I B
治療適応:	悪化うつ血性心不全患者
目的:	10 日までは急性の入院患者での試験投薬、続く 7 週間では外来での投薬で、一般に採用されている最適の現治療 (研究者によって決定する) と組み合わせた 3 つの (A) の用量またはプラセボの効果を評価
試験設計:	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多施設の、ランダム化した、二重盲験の、プラセボ対照の、並列のグループにて</li> <li>・試験はスクリーニング日、10 日までの入院期間、および続く 7 週間の外来期間からなった。患者は外来 1、3、5、および 7 週目に外来評価を行った。</li> <li>・電話によるフォローアップコンタクトは試験薬物の最後の投薬の 7 日後に行った。</li> <li>・約 80 人の患者を 4 グループにランダムに分け、1) プラセボ、2) (A) の 30 mg、3) (A) の 60 mg、または 4) (A) の 90 mg を、1 日 1 回 59 日まで取らせた。</li> <li>・すべての患者は、利尿薬、ジゴキシン、ACE 阻害剤、ヒドララジン、硝酸エステル系、β ブロッカーを含み得る通常の治療を受け続けた。</li> </ul>
被験者群:	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪化心不全で入院している患者</li> <li>・NYHA (ニューヨーク心臓協会) 分類 I I I - I V</li> <li>・男性および女性</li> <li>・年齢 18 歳以上</li> </ul>
試験製品、用量、投与様式:	・ (A) ; 30 mg、60 mg、90 mg、またはプラセボ ; 経口錠剤

【 0 0 5 3 】

40

## 【表 2】

表 1 (続き)

評価項目:	効力:
<p><u>入院患者の主要評価項目</u>: 投与 24 時間後の体重変化</p> <p><u>入院患者の副次的評価項目</u>: NYHA 分類、呼吸困難、起坐呼吸、排泄時の体重、浮腫、頸静脈膨張、ラ音、肝腫、尿排泄、毎日の血清電解質、入院期間、利尿薬の使用、患者および医師が付けた症状スコア</p> <p><u>外来患者の主要評価項目</u>: 心不全の悪化は以下のいずれかで定義された:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 入院,</li> <li>2. CHF のための、救急治療部、外来診療、または心不全の増加療法または新たな治療のいずれかの要求に関連する観察ユニットへの臨時の受診,</li> <li>3. 死亡。悪化する心不全のための投薬中止の割合、および時間と投薬中止について解析した。</li> </ol> <p><u>外来患者の副次的評価項目</u>: NYHA 分類、浮腫、体重、頸静脈膨張、ラ音、肝腫、呼吸困難、起坐呼吸、尿排泄、血清電解質、患者および医師が付けた症状スコア</p> <p><u>安全性</u>: 有害事象、生命徴候、臨床検査室試験、PT/APTT、12-リードの心電図、および身体検査</p> <p><u>PK</u>: 血漿 (A) および代謝物の濃度</p>	

【0054】

【表 3】

表 2. (A) で処置した患者における 1 日の全尿排泄量 (m l)

日	プラセボ			60 mg			90 mg		
1	2296.46 ± 1134.13 (76)	4056.16 ± 2310.23** (73)	4175.15 ± 2695.44** (82)	4127.27 ± 2050.81** (73)					
2	2317.20 ± 1168.09 (61)	3905.61 ± 1942.03** (67)	3699.26 ± 2094.02** (74)	3961.73 ± 2129.11** (64)					
3	1164.27 ± 1003.99 (48)	3579.04 ± 1867.86** (52)	3420.41 ± 1902.77** (54)	4069.32 ± 2306.07** (50)					
5	1896.36 ± 1054.42 (22)	3146.67 ± 1618.09 (33)	3684.56 ± 2472.45* (32)	4188.23 ± 2275.15** (30)					
7	1941.67 ± 1349.94 (12)	2662.81 ± 1507.51 (16)	4230.00 ± 1691.43* (17)	3915.12 ± 2101.53 (17)					
9	1989.17 ± 386.14 (6)	2908.00 ± 475.59 (5)	3753.18 ± 2415.48 (11)	2421.43 ± 1391.12 (7)					

平均 ± 標準偏差

括弧内の数字は測定した患者の数を示す。

\*\* : p &lt; 0.01, \* : p &lt; 0.05, プラセボに対する有意差

【0 0 5 5】

【表 4】

表 3. (A) で処置した患者におけるベースラインからの体重 (K g) の平均変化量

時間	プラセボ	30 mg	60 mg	90 mg
1 日	-0.87 ± 1.95 (78)	-2.14 ± 2.63** (76)	-2.10 ± 1.80** (76)	-1.90 ± 2.87** (74)
2 日	-1.45 ± 2.52 (57)	-3.49 ± 3.80** (63)	-3.03 ± 2.48 (65)	-2.84 ± 3.16** (61)
3 日	-2.46 ± 2.42 (45)	-4.78 ± 4.14** (49)	-3.93 ± 3.33* (47)	-2.65 ± 4.22 (45)
退院	-2.56 ± 3.17 (78)	-4.37 ± 4.69** (76)	-4.60 ± 4.67** (82)	-3.75 ± 4.18 (76)
1 週	-1.80 ± 4.53 (63)	-2.71 ± 4.93 (65)	-2.73 ± 5.45 (59)	-3.23 ± 4.46 (53)
7 週	-1.24 ± 5.16 (59)	-2.12 ± 5.16 (54)	-2.87 ± 6.67 (54)	-2.23 ± 5.19 (53)
最終来院	-1.32 ± 4.77 (78)	-2.42 ± 5.37 (76)	-3.60 ± 6.38** (82)	-2.39 ± 5.20 (76)
平均 ± 標準偏差				

括弧内の数字は測定した患者の数を示す。

\*\*： p<0.01, \*： p<0.05, プラセボに対する有意差

【 0 0 5 6】

【表 5】

表 4. (A) で処置された患者における血清ナトリウム濃度

時間	プラセボ	30 mg	60 mg	90 mg
ベースライン	132.81 ± 2.37 (16)	132.13 ± 3.44 (15)	130.86 ± 4.00 (22)	133.07 ± 2.52 (15)
1 日	134.75 ± 4.34 (16)	136.00 ± 3.96 (15)	135.77 ± 6.16 (22)	137.13 ± 4.82 (15)
2 日	135.45 ± 5.03 (11)	135.09 ± 5.07 (11)	137.29 ± 3.02 (17)	137.00 ± 4.60 (15)
3 日	134.78 ± 4.76 (9)	135.13 ± 5.38 (8)	138.62 ± 4.44 (13)	136.45 ± 4.59 (11)
退院	133.56 ± 3.10 (16)	136.13 ± 4.61 (15)	137.18 ± 4.56* (22)	137.13 ± 3.02 (15)
1 週	133.77 ± 4.75 (13)	138.25 ± 4.22* (12)	136.88 ± 5.82* (16)	136.13 ± 3.64 (8)
7 週	134.67 ± 5.52 (9)	137.60 ± 4.65 (10)	139.36 ± 4.76* (11)	138.00 ± 5.73 (6)
最終来院	133.88 ± 5.15 (16)	137.00 ± 5.04 (15)	136.18 ± 5.94 (22)	136.60 ± 5.17 (15)

平均 ± 標準偏差

括弧内の数字は測定した患者の数を示す。

\*\* : p<0.01, \* : p<0.05, プラセボに対する有意差

【 0 0 5 7】

## 【表 6】

表 5. (A) で処置した患者の死亡率

事象	プラセボ (80)	30 mg (78)	60 mg (84)	90 mg (77)
死亡数	7	3	8	2
事象率 (%)	8.7%	3.8%	9.5%	2.5%
P 値	0.0326		0.7862	0.1460

括弧内の数字はグループ内でランダム化した患者の数を示した。

「処置による死亡までの時間」の解析はLog-Rankテストで行った。

## 【0058】

10

## 【表 7】

表 6. (A) で処置した患者において認められる有害事象

有害事象	プラセボ (79)	30 mg (78)	60 mg (84)	90 mg (76)
頻尿	1	1	3	4
事象率 (%)	1.3%	1.3%	3.6%	5.3%

括弧内の数字はグループ内でランダム化した患者の数を示した。

## 【0059】

20

## 【表 8】

表 7. (A) で処置した患者における有害事象のため中断したケース

中断の理由	プラセボ (80)	30 mg (78)	60 mg (84)	90 mg (77)
有害事象	12	14	25	17
事象率 (%)	15.0%	17.9%	29.8%	22.1%

括弧内の数字はグループ内でランダム化した患者の数を示した。

## 【0060】

## (産業上利用)

本発明の重症心不全の治療方法は、重症心不全、すなわち、急性心不全あるいは慢性心不全の急性憎悪期の治療に極めて有効である。さらに、本発明の方法はほとんど副作用を伴わずに非常に安全である。このように、本発明は、患者にベンゾアゼピン化合物(1)もしくはその医薬的に許容される塩、および該ベンゾアゼピン化合物(1)もしくはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を投与して重症心不全を治療する方法、並びに重症心不全の治療に適した薬物の製造のための該活性化合物の使用を提供する。

30

---

フロントページの続き

(72)発明者 尾崎 敦

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワシントン・ブルーバード 98  
90番、アパートメント 612

(72)発明者 真木 洋介

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州ノース・ポトマック、プレザント・メドレー・コート 14  
204番

(72)発明者 佐藤 修

大阪府豊中市長興寺北 3-5-11-201

(72)発明者 山村 由孝

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州ゲイザーズバーグ、ワシントン・ブルーバード 98  
90番、アパートメント 1112

審査官 新留 素子

(56)参考文献 *Drugs of the Future*, 2002年, Vol.27, No.4, pp.350-357

*GHEORGHIADE Mihai et al., Circulation*, 2000年, Vol.102, No.18, p.II-592

*Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs*, 1999年  
, Vol.1, No.3, pp.423-432

*Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1996年, Vol.27, No.2, pp.275-282

*内科宝函*, 1993年, Vol.40, No.1, pp.7-11

*American Journal of Physiology*, 1998年, Vol.275, No.1, pp.H176-H182

*American Journal of Physiology*, 1994年, Vol.267, No.6, pp.H2245-H2254

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/55

A61P 9/04

C07D 223/16

CAplus/JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

(別紙3) 特許請求の範囲 (甲152の2)

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】

5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該活性成分の1日当たりの用量が0.371mg/kg以下の範囲であることを特徴とする、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度IVの患者に最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される重症心不全の治療薬。

【請求項2】

該活性成分の1日当たりの用量が0.1mg/kgから0.371mg/kg以下の範囲であり、予後を改善することを特徴とする、請求項1の治療薬。

【請求項3】

5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩を活性成分として含み、該活性成分の用量が1日当たり15~30mg/個体の範囲であることを特徴とする、ニューヨーク心臓協会の分類：重症度IVの患者に最適の治療と組み合わせられて経口にて投与される重症心不全の治療薬。

【請求項4】

活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩、および通常の医薬的に許容される担体または希釈剤を含み、該活性成分の1日当たりの用量が0.371mg/kg以下の範囲であることを特徴とする、ニューヨーク心臓協会の分類：重症度IVの患者に最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される重症心不全の治療用医薬組成物。

【請求項5】

該活性成分が、該組成物の重量に基づいて1~70重量%の量で含まれ、予後を改善することを特徴とする、請求項4の医薬組成物。

【請求項6】

該活性成分の1日当たりの用量が0.1mg/kgから0.371mg/kg以下の範囲であることを特徴とする、請求項4の医薬組成物。

【請求項7】

活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H



ーベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩、および通常の医薬的に許容される担体または希釈剤を含み、該活性成分の用量が1日当たり15～30 mg/個体の範囲であることを特徴とする、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの患者に最適の治療と組み合わせられて入院下で経口にて投与開始される重症心不全の治療用医薬組成物。

【請求項8】

活性成分が0.371 mg/kg以下の範囲の1日投与量単位で含まれる、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の患者に最適の治療と組み合わせられて経口にて投与される治療用薬剤を製造するための、活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項9】

該活性成分が0.1 mg/kgから0.371 mg/kg以下の範囲の1日投与量単位で薬剤に含まれる、予後を改善することを特徴とする、請求項8の使用。

【請求項10】

活性成分が15～30 mg/個体の範囲の1日投与量単位で含まれる、急性心不全または慢性心不全の急性増悪期にあるニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全の患者に最適の治療と組み合わせられて経口にて投与される治療用薬剤を製造するための、活性成分の5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンまたはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項11】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項1～3のいずれかの治療剤。

【請求項12】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項4～6のいずれかの医薬組成物。

【請求項13】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度I Vの重症心不全において浮腫を改善することを特徴とする請求項8～10のいずれかの使用。

【請求項14】

ニューヨーク心臓協会の分類：重症度 I V の重症心不全において浮腫を改善するとともに予後を改善することを特徴とする請求項 7 の医薬組成物。