

平成28年2月17日判決言渡

平成26年（行ケ）第10272号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成28年1月27日

判 決

原 告 アッヴィ・ドイチュラント・ゲー・エム・
ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

訴訟代理人弁理士 平 木 祐 輔
藤 田 節
菊 田 尚 子
小 原 淳 史
和 田 洋 子

被 告 特許庁長官
指 定 代 理 人 関 美 祝
松 浦 新 司
板 谷 一 弘
田 中 敬 規

主 文

- 1 特許庁が不服2012-17374号事件について平成26年7月30日にした審決を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第1 原告の求めた裁判

主文同旨。

第2 事案の概要

本件は、特許出願に対する拒絶査定不服審判請求を不成立とした審決の取消訴訟である。争点は、進歩性判断の当否（①相違点の看過，②相違点判断の誤り）及び③手続違反の有無である。

1 特許庁における手続の経緯

アボット ゲーエムベーハー ウント カンパニー カーゲー（所在地：ドイツ連邦共和国 65205 ヴィースバーデン，マックスプランク－リング 2）は，平成13年5月29日，発明の名称を「自己乳化性の活性物質配合物およびこの配合物の使用」とする特許出願をした（特願2001－587743号，特表2003－534369号，WO01／91727。パリ条約による優先権主張：平成12年5月30日（本件優先日），ドイツ連邦共和国。甲1）が，平成24年5月2日付けの拒絶査定を受け（本件拒絶査定。甲19），同年9月6日，審判請求するとともに（不服2012－17374号。甲9），手続補正をした（本件補正。甲2）。

特許庁は，平成26年7月30日，「本件審判の請求は，成り立たない。」との審決をし，同審決謄本は，同年8月12日に上記アボット社に送達された（附加期間90日）。

なお，上記アボット社は，平成24年11月1日，本願に係る特許権（出願人たる地位）を原告に譲渡した（平成26年10月15日に名義変更。以下，出願人と原告を特に区別して表記する必要がない限り，単に「原告」という。）。

2 本願発明の要旨

本件補正後の特許請求の範囲請求項1に記載された発明（補正発明）の要旨は，

次のとおりである（下線部分が本件補正により付加された部分である。）。

「 i) 0. 1～50重量%の、少なくとも1種の活性物質を含む活性成分、
ii) 6～60重量%の、少なくとも1種の脂質を含み、50℃を超えない融点を有する脂質成分、
および
iii) 20～93.9重量%の、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレートおよび(メタ)アクリル樹脂から選択される少なくとも1種の結合剤を含む結合剤成分、
を含む自己乳化性固形配合物であって、
前記脂質成分が、12を超えないHLBを有し、
前記脂質成分の含有量が、前記結合剤成分を基準にして、40重量%を超えず、
前記配合物が、前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体を含み、
前記配合物が、本質的に前記活性物質の結晶を含まない、
前記配合物。」

3 審決の理由の要旨（争点と関係の薄い部分はフォントを小さく表記する。）

審決は、本件補正は、平成18年法律第55号改正附則3条1項によりなお従前の例によるとされる同法による改正前の特許法（以下「特許法」という。）17条の2第4項2号に掲げる特許請求の範囲の減縮を目的とするものに該当するが、補正発明は、引用文献1（国際公開第00/000179号公報。甲3）に記載された発明（引用発明）及び周知技術に基づいて、本件優先日前に当業者が容易に発明をすることができ、独立特許要件を満たさないから、同法159条1項において読み替えて準用する同法53条1項により本件補正を却下し、本件補正前の請求項1に記載された発明（補正前発明）についても、補正発明と同様の理由により進歩性を欠き、特許を受けることができないから、本件審判請求は成り立たないと判断した。

その理由の要旨は次のとおりである。

(1) 引用発明の認定

「オイル、脂肪酸またはそれらの混合物に薬物を溶解または分散させ、水溶性ポリマーマトリックスに該溶液または分散物を混合し、混合物を乾燥させた、水難溶性薬物の固体分散製剤において、

脂肪酸が、オレイン酸、リノレン酸、イソプロピルミリスチン酸塩からなる群から選択され、

水溶性マトリックスが、ポリエチレングリコール (PEG)、ワックス、ポリビニルピロリドン (PVP) からなる群から選択される、

固体分散製剤。」

(2) 補正発明と引用発明の対比

(一致点)

「i) 少なくとも1種の活性物質を含む活性成分、

ii) 少なくとも1種の脂質を含む脂質成分、

および

iii) ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレートおよび(メタ)アクリル樹脂から選択される少なくとも1種の結合剤を含む結合剤成分、

を含む固形配合物であって、

前記配合物が、本質的に前記活性物質の結晶を含まない、

前記配合物。」

(相違点)

相違点1：補正発明は、各成分の含有量に関し、「i) 0.1～50重量%」の活性成分、「ii) 6～60重量%」の脂質成分、および「iii) 20～93.9重量%」の結合剤成分とし、さらに、「前記脂質成分の含有量が、前記結合剤成分を基準にして、40重量%を超えず」と特定してい

るのに対し、引用発明は上記特定をしていない点。

相違点2：補正発明は、脂質成分に関して、「50℃を超えない融点を有する」とし、かつ、「12を超えないHLBを有し」と特定しているのに対し、引用発明は上記特定をしていない点。

相違点3：補正発明は、配合物を「前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体を含み」と特定しているのに対し、引用発明は、上記特定をしていない点。

相違点4：補正発明は、固形配合物を「自己乳化性」と特定しているのに対し、引用発明は、上記特定をしていない点。

(3) 判断

ア 相違点1

引用文献1の実施例22におけるオレイン酸5g（5.3%）の含有割合は、PVPを基準にして6.25%である。また、ケトコナゾール、オレイン酸、PVPは、それぞれ補正発明における活性成分、脂質成分、結合剤である。そして、引用文献1に、固体製剤にオレイン酸を用いることで水難溶性薬剤の溶解性の向上をなし得た旨の記載があることからすると、オレイン酸の含有割合を実施例で行っている5.3重量%の近傍である6重量%程度とした上で、上記含有成分の好適配合割合を見出すことは、当業者の通常の創作能力の範囲内であり、容易になし得ることである。また、オレイン酸を6重量%程度用いた場合の効果が、引用文献1に記載されたオレイン酸を5.3重量%用いた場合に比べて格段優れることが本願明細書（甲1）から確認できない。

イ 相違点2

引用発明における「脂肪酸」には、「オレイン酸」が含まれている。オレイン酸の融点は「12～16℃」であり、HLBは「1」であることからすると、引用発明は、補正発明における「少なくとも1種の脂質を含み、50℃を超えない融点を有する脂質成分である」との事項、「前記脂質成分が、12を超えないHLBを有する」との事項を備えており、この点は実質的な相違点とはならない。

ウ 相違点3

引用発明は、引用文献1の実施例22の記載によれば、PVPマトリックス中にオレイン酸とケトコナゾールとが分散された固体分散製剤であるといえる。このような固体分散製剤において、水難溶性薬剤成分を分子レベルで分散させた「分子分散体」とすることは、溶解性を高め、ひいては生物学的利用能をも高めるため、より好ましいものであること、及び、そのような製剤を得るためには、例えば、熔融ポリマーと薬剤とを混合し押出しするといった方法によればいいことは、ともに、本件優先日当時において、当業者にとって周知の事項であった（特表平11-514979号公報（甲6）・請求項23，18～20頁；特開2000-95708号公報（甲7）・段落【0005】～【0014】，実施例；特表平10-501000号公報（甲8）・3～5，9頁参照）。

そうすると、熔融混合により製造されている引用発明に係る固体分散製剤に対して、更に溶解度を高め、ひいては生物学的利用能をも高めるために、例えば、より混合度合いを高めてその後に押出しするといった成形手法を適用することは当業者が容易になし得ることといえる。そして、引用発明の具体例である実施例22に対して、上記手法を適用した結果得られる製剤は、PVP中にケトコナゾールと共に脂質成分であるオレイン酸についても分子分散された固体分散製剤であると当然に解される。

なお、補正発明は、活性物質の態様を特定していないが、本願明細書【0045】には、「他の特定の実施形態では、活性物質成分の少なくとも一部分が分子分散の形態をとる。」と記載されていることから、補正発明において、脂質成分が活性物質と共に分子分散されている場合も、その一態様として含まれるものと解される。また、補正発明において、特に「脂質成分」が分子分散されていることにより、格別特有の効果が奏されることが、本願明細書において技術的な裏付けをもって示されているものでもない。

したがって、相違点3に関しては、当業者が容易になし得るものとすべきもので

ある。

エ 相違点4

本願明細書の【0001】の記載「本発明は、・・・可塑性混合物を形成するように配合成分を混合することにより自己乳化性配合物を調製する方法、・・・について記述したものである。」及び【0098】の記載「可塑性混合物の形成は、溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギー・・・の追加供給で、混合物の融点未満で溶融する。」によれば、配合成分の混合に際し、「溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギーの追加供給」といった手法を採用することにより、「自己乳化性」という性質が備わるものと解せられる。

そして、ここでいう「溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギーの追加供給」というのは、

(a) 引用発明でも、溶融混合しており、それに伴って「自己乳化性」なる性質が備わっているか、又は、

(b) 仮に、引用発明の溶融混合では「自己乳化性」なる性質が備わらないとしても、少なくとも、上記相違点3について説示した周知技術は、本願明細書でいう「機械的エネルギーの追加供給」に該当するといえるから、「自己乳化性」なる性質が備わる。この場合、引用発明に対して、上記周知技術の適用は、当業者にとって容易になし得ることである。

したがって、相違点4に関しては、実質的に差異がないといえるか、又は、当業者が容易になし得るものである。

(4) 補正前発明について

補正前発明は、補正発明を包含するから、補正発明について述べたのと同様の理由で、本件優先日において、当業者が容易に発明をすることができたものである。

第3 原告の主張

1 取消事由1 (相違点看過)

(1) 審決は、引用文献1の日本語訳として、「水溶性ポリオールマトリックス」とすべきところを「水溶性ポリマーマトリックス」と、「カルボワックス」とすべきところを「ワックス」とした誤りがある。ただし、請求項1を引用する請求項9には「水溶性ポリマーマトリックスが、ポリエチレングリコール（PEG）・・・」と記載されているから、請求項1における「水溶性ポリオールマトリックス」は「水溶性ポリマーマトリックス」の誤記と考えられる。結局、引用発明は、次のように認定されるべきである。

「オイル、脂肪酸またはそれらの混合物に薬剤を溶解または分散させ、水溶性ポリマーマトリックスに該溶液または分散物を混合し、混合物を乾燥させることにより調製された、水難溶性薬剤の固体分散製剤において、

脂肪酸が、オレイン酸、リノレン酸、ミリスチン酸イソプロピルからなる群から選択され、

水溶性ポリマーマトリックスが、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボワックス、ポリビニルピロリドン（PVP）からなる群から選択される、

固体分散製剤。」

(2) 以上を前提に、補正発明と引用発明を対比すると、補正発明では、「配合物が、本質的に前記活性物質の結晶を含まない」旨特定しているのに対し、引用発明にはそのような特定はないから、審決の認定した相違点1～4に加え、相違点5として、「補正発明は、「配合物が、本質的に前記活性物質の結晶を含まない」旨特定しているのに対し、引用発明は上記特定をしていない点。」が認定されるべきである。

(3) 審決は、引用発明における「オイル、脂肪酸またはそれらの混合物に薬物を溶解または分散させ」において、薬物を溶解させている場合は薬物の結晶を含まないことは明らかであるから、補正発明における「本質的に前記活性物質の結晶を含まない」に相当すると判断した。

しかしながら、引用文献1において、薬剤を溶解させる旨が特定されているから

とって、そのことが直ちに固体分散製剤中に薬剤の結晶が含まれないことを意味するものではない。製造工程のある時点において、薬剤が脂肪酸等に溶解されたとしても、その後に混合物を乾燥させるという必須工程を経る場合、最終的に得られる固体分散製剤中に薬剤が結晶形態で存在しないとは、通常、いえない。引用文献1の「固体分散製剤」の形態の解釈に当たり、「微結晶が含まれるもの」ではなく「固溶体」を意味すると解釈する根拠はない。

また、引用文献1には、用いたPVPの種類や量が開示されていないが、PVP溶融物は非常に粘性が高く、オレイン酸/薬物分散物と混合するために攪拌することは複雑な工程となるから、最終的に得られる製剤の具体的な構造について結論を出すのは困難である。引用文献1における実施例1及び22では、脂肪酸としてオレイン酸が使用されているが、水難溶性の薬剤であるアセクロフェナク (Aceclofenac) のオレイン酸に対する溶解度は、4.59 (mg/mP) と非常に小さく (表7)、薬剤をオレイン酸と混合させた場合、薬剤はほとんど溶解することなく、結晶形態で存在するものと考えられる。引用文献1においても、実施例1及び22については、オレイン酸中に分散することについての記載しかない。しかも、これらの実施例では、脂肪酸等に薬剤を分散又は溶解させる場合に加えた方がよい界面活性剤の添加はない。したがって、最終的に得られる固体分散製剤中には、薬剤が結晶形態で存在すると考えられる。

これらのことは、A博士の再現実験に基づく調整物の評価に関する宣誓書 (A宣誓書。甲17) から裏付けられる。

(4) そして、活性物質の結晶が含まれるか否かは、配合成分の均質化の程度、すなわち、発明に係る自己乳化性配合物の微細形態 (モルホロジー) に関わる要素であり、自己乳化性配合物を摂取した際の胃腸管等に対する活性物質の吸収性を大きく左右する。したがって、相違点5の看過は、補正発明の効果の顕著性の判断に重大な影響を与えるものである。

2 取消事由2 (相違点に関する判断の誤り)

(1) 相違点 3

ア 補正発明における「分子分散体」について

補正発明における「分子分散体」とは、脂質成分、結合剤成分及び活性成分の混合物が、最大限に均質化され、それらの間に境界面を有しない状態をいう。発明者らは、補正発明に係る配合物において、「50℃を超えない融点を有し、かつ12を超えないHLBを有する脂質成分」を含む特定の成分を、特定の含有量で用い、更に適切な可塑化条件を採用することによって、上述のような「分子分散体」が得られることを見出した。

従来、製薬技術分野において低い溶解度の活性物質を製剤化する場合には、高いHLB値を有する界面活性剤が用いられてきた。他方、「50℃を超えない融点を有し、かつ12を超えないHLBを有する脂質成分」を加えることについては、阻害要因が存在していた。補正発明における「分子分散体」は、従来技術の教示に反し「50℃を超えない融点を有し、かつ12を超えないHLBを有する脂質成分」を採用した上で、その配合量を最適化するとともに、適切な条件下で可塑化を行うことによって初めて得られるものであり、任意の成分を混合し押し出すれば容易に得ることができるというものではない。

イ 容易想到性

引用発明では、水難溶性薬剤を、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物に溶解又は分散させ、その後に、得られた溶液又は分散物をポリマーと混合し、乾燥させている。引用文献1の実施例22では、ケトコナゾールがオレイン酸中に混合、分散され、次いで溶融PVPに添加されている。上記の各工程を経て得られた固体分散製剤は、溶融PVP（水溶性ポリマーマトリックス）中に組み込まれ又は捕捉されたオレイン酸（脂肪酸）の小滴を含み、オレイン酸の小滴中において薬剤が溶解又は分散された微細形態（モルホロジー）を有しているものと推測され、オレイン酸のような低いHLB値を有する脂質を用いた場合、溶解する薬剤は一部のみで、残りの大部分は固体結晶として小滴中に分散しているものと認識される。A宣誓書でも、

引用文献1の固体分散製剤が、活性物質の結晶を含み、分子分散体が形成されていないことが、実証されている。

薬剤を脂肪酸に分散させた後に、その分散物をポリマーと混合し乾燥させることで得られ、それによって薬剤が脂肪酸の小滴中に結晶として存在するものと推測される引用文献1の固体分散製剤に対して、熔融ポリマーと薬剤とを混合し押出しする周知技術の方法をいかにして適用させるのか（引用文献1の固体分散製剤の製造工程のどの部分に対し、周知技術の付加・置換を行うのか）不明であり、かつ、適用困難である。また、補正発明のような「分子分散体」を得るために必要な成分の含有量、可塑化条件に関する手がかりを、周知技術から得ることはできないから、仮に周知技術を適用するとしても、補正発明における「分子分散体」を形成することは不可能である。

そもそも、引用文献1には、各成分の結晶状態について言及がなく、成分の結晶状態が制御されているとはいえないから、当業者が、周知技術として甲6～8の熔融押出しに関する記述を参照しても、引用文献1で「分子分散体」を得るために必要な成分の含有量、可塑化条件に関する手がかりを得ることは不可能である。引用文献1では、薬剤を脂質成分に溶解又は分散させる工程を有するため、熔融押出しをすると、薬剤は脂質成分中に結晶として残存することになると考えられ、甲6～8の帰するような「分子分散体」が得られるとは考えにくい。

引用文献1におけるポリマーの役割は、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物中の水難溶性薬剤の分散物又は溶液を「固体化すること」だけであると当業者は認識する。すなわち、引用文献1には、ポリマー内における薬剤又は脂質の分散状態を制御したり、ポリマーによって薬剤のアモルファス状態を安定化させたりするといった、ポリマーと薬剤、又はポリマーと脂質の相互作用に関する示唆はない。

したがって、相違点3に係る構成について、引用発明及び周知技術に基づいて、当業者が容易に想到し得たものではない。

(2) 相違点4

ア 補正発明における「自己乳化性」について

補正発明に係る配合物は、自己乳化性固形配合物であり、可塑性混合物を形成するように配合成分を混合することにより調製されるものである。エマルジョンの自発的な生成、すなわち、自己乳化性の付与には、補正発明のように配合物が「分子分散体」の状態であることが大きく関わっている。分子分散体が水性媒質に接触したとき、非常に小さい粒子径、及び、狭い粒子径分布を持つエマルジョンを形成するものと考えられ、その二つがエマルジョンの安定性と吸収特性に有利に働く。

イ 容易想到性

熔融法により得られた固体分散剤の形態として、薬物の微結晶が含まれるもの、固溶体であるもの等、多種多様な形態があり得るから、引用文献1の固体分散剤が固溶体であるとする理由はない。引用文献1の固体分散剤は、熔融PVPに組み込まれたオレイン酸の小滴中に、薬剤（の大部分）が固体結晶として分散している状態にあり、PVP、オレイン酸及び薬剤の各成分の間には境界面が存在し、「分子分散体」の状態にはない。したがって、引用文献1の固体分散剤は、「自己乳化性」の性質を有しないか、少なくとも「自己乳化性」の性質が自然に発生する状態にはない。

薬剤を脂肪酸に分散させた後に、その分散物をポリマーと混合し乾燥させることで得られ、それによって薬剤が脂肪酸の小滴中に結晶として存在するであろう引用文献1の固体分散剤に対して、熔融ポリマーと薬剤とを混合し押出しする周知技術の方法をいかにして適用させるのか（引用文献1の固体分散剤の製造工程のどの部分に対し、周知技術の付加・置換を行うのか）不明であり、かつ、適用困難である。また、補正発明のような「自己乳化性」を得るために必要な成分の含有量、可塑化条件に関する手がかりを、甲6～8に記載された熔融押出しについての周知技術から得ることはできないから、仮に周知技術を適用するとしても、補正発明における「自己乳化性」を形成することは不可能である。

(3) 相違点1

補正発明と引用文献1の実施例22におけるオレイン酸の含有量は、完全に異なっている。そして、引用文献1には、オレイン酸の量を「5.3%」から「6重量%」へと増加させる動機付けとなるような記載は一切ない。引用発明において、薬剤の大部分はオレイン酸に溶解しておらず、固体結晶として分散した状態であり、その状態で引用発明の課題は既に解決されているから、薬剤に対する溶解度がごく小さいオレイン酸を6重量%まで増加させる理由はない。引用文献1には、オレイン酸の添加量と薬剤の溶解性との相関関係についての示唆はない。両値が近いかどうかは、動機付けとは関係ない。

引用文献1における、オレイン酸の使用による水難溶性薬剤（当事者の主張に合わせて、本判決では、「難水溶性」ではなく「水難溶性」という用語を用いる。）の溶解性向上で問題にしているのは、最終的に得られた固体分散製剤を人工腸液等に接触させた場合の「溶解性」の意味であって、固体分散製剤を製造する際の脂肪酸に対する薬剤の「溶解性」とは全く無関係である。

なお、補正発明のように、引用発明とは異なる構成を備えている点で進歩性を有している場合には、数値限定は補足的ないし第二義的な事項にすぎず、数値に臨界的意義は不要である。したがって、進歩性の判断において、「6重量%」が「5.3重量%」に比べて格段優れることが、本願明細書において確認される必要はない。

(4) 相違点2

審決が指摘するとおり、「オレイン酸」は、「50℃を超えない融点を有し、12を超えないHLBを有する」ものに該当するが、「50℃を超えない融点を有し、12を超えないHLBを有する」との発明特定事項が、引用文献1に記載されているか否かは、引用文献1の記載から当業者が把握できるか否かにより決せられるべきである。オレイン酸が、他の物質と共に選択肢の1つとして引用文献1に記載されている場合は、当該選択肢の中からオレイン酸のみを発明特定事項とした発明を当業者が把握することができるか否かについて検討しなければならない。しかしながら、引用文献1では、HLBが15.0である「Tween 80」等の従来乳

化剤を添加している例も数多く存在し（実施例 2， 6），オレイン酸は，油，脂肪酸又はその混合物として，列挙されている多数の具体例の 1 つにすぎず，さまざまな融点及びHLBを有するものの中からオレイン酸のみに関する「50℃を超えない融点を有し，12を超えないHLBを有する」との発明特定事項を当業者が把握することはできない。

したがって，「50℃を超えない融点を有し，12を超えないHLBを有する」との事項が実質的な相違点とはならないとの審決の判断は誤りであり，相違点2は，引用文献に基づき当業者が容易に想到し得たものではない。

3 取消事由3（手続違背）

(1) 審決は，新たに拒絶理由を通知して原告に反論及び補正の機会を与えることなく，拒絶査定における査定の理由と異なる理由をもって，補正発明は進歩性がないと判断した。したがって，審決は，特許法159条2項及び163条2項で準用する同法50条に反する違法な手続に基づいてなされたものであり，取消しを免れない。

(2) 審決と拒絶査定における理由の異同

ア 審決の理由

審決は，相違点3及び4について，引用発明に周知技術を適用することで当業者であれば補正発明を容易に想到できたものと判断し，この周知技術を示すものとして，甲6～8の各文献を列挙した。

イ 本件拒絶査定における理由

本件拒絶査定（甲19）の理由は，平成23年2月28日付け拒絶理由通知書（本件通知書。甲20）に記載した理由とされているところ，同通知書には，「引用例1～7の何れかに記載乃至示唆された発明である」と記載されているにすぎない。そして，引用例5は引用文献であり，引用例1～4，6及び7は，いずれも，審決が「周知技術」を示すものとして列挙した甲6～8とは異なる文献である。

また，本件拒絶査定では，補正発明について，特許を受けることができない理由

として、「引用例 1, 2, 5 の記載に基づいて容易に想到し得たものである」と記載されているにすぎず、引用発明に「周知技術」を適用することにより当業者であれば補正発明を容易に想到できたものとは判断されていない。また、審尋（甲 2 2）において引用される前置報告書においても、引用文献 1 の実施例 2 2 では、分子分散体を形成しているものと認められるから、オレイン酸の含量を補正発明の範囲とすることは当業者が適宜設定し得る事項であるし、上記数値範囲に臨界的意義は認められないと記載されているだけで、引用発明単独の教示から補正発明の容易想到性を導き出しており、引用発明に「周知技術」を適用することで容易想到性を否定する判断をしていない。

ウ 審決の理由と本件拒絶査定と理由が異なっており、原告への手続保障が尽くされていないこと

審決と本件拒絶査定及び審尋とでは、引用発明に「周知技術」を適用することにより容易想到であることを問題とするのか、引用文献 1 単独の教示から容易想到であることを問題とするのかの点において、全く理由付けが異なるものである。

しかも、「周知技術」を示すものとして列挙した甲 6～8 は、審決において初めて引用されたものである。

このように、本件審判請求の審判官は、本件において重要な事項について本件拒絶査定と異なる理由で審決しようとしたにもかかわらず、新たな拒絶理由を通知せず、原告の反論・補正の機会を奪ったものであり、このような本件審判請求の手続は、拒絶理由通知制度が要請する手続適正保障の観点からして、特許法 1 5 9 条 2 項及び 1 6 3 条 2 項で準用する同法 5 0 条に反することは明らかである。東京高裁平成 4 年 5 月 2 6 日判決（平成 2 年（行ケ）第 2 2 8 号）が、審判段階での手続が特許法 1 5 9 条 2 項で準用する同法 5 0 条に違反するかどうかの指標は、「査定の理由と異なる拒絶の理由を発見した場合として再度の拒絶理由通知を要するかどうかであって、当該周知事項とされたものが客観的にみて当時の周知技術であつたかどうかにより左右されるものではない」と判示しているところである。

審決が、相違点3及び4に関して適用したのは、あくまで「周知技術」であるから、仮に当業者が引用発明に対して可塑化により分子分散体を形成させる動機付けが得られたとしても、少なくとも、補正発明の課題の性質上、補正発明の配合物に含まれるような分子分散体を得るために必要な可塑化条件を選択する手がかりを周知技術から得ることは不可能又は困難といえる技術的根拠が存在する可能性が高いことについては、原告に反論の機会を与えるべきであった。

第4 被告の反論

1 前提とすべき技術常識

経口投与製剤の場合には、薬物のバイオアベイラビリティ（消化管からの吸収率）を高めることが求められるところ、溶解速度が小さいため吸収が悪い難溶性薬物の溶解性及び吸収性の改善は、最も重要な解決すべき課題の1つである（甲6～8、乙1）。このことは、補正発明及び引用発明に共通する。

そして、難溶性薬物のバイオアベイラビリティを高めるために、難溶性薬物の溶解性を改善する手段の1つとして、水溶性高分子を利用した固体分散体とする手段が知られていた（乙1）。引用発明は、水難溶性薬物を水溶性ポリマーマトリックスと混合した固体分散剤であるから、固体分散体の一種であるが、固体分散体は、薬物の微結晶が含まれるものと、薬物と担体が均質又は均一な状態の固溶体が含まれること、固溶体である場合に最も溶解性が改善されることは、当業者の技術常識である（乙1、2）。

固体分散体の製造方法として、熔融法、溶媒法などが知られているが、熔融法、中でも熔融押出しによると、融点より低い温度でも固体分散体が製造できることは、当業者の技術常識であった（乙1、2）。

熔融押出しで固体分散体を製造する際に、薬物と担体に加えて、他の添加剤を同時に配合できることは、甲8、乙2及び3にもみられるように、当業者に共通の認識であった。熔融押出しにより固体分散体を製造する場合に、用いる成分に求めら

れる要件は、熔融温度における熱安定性であって、それが満たされれば、脂肪酸（脂質）であっても、熔融押出しの前に熔融物に添加できることは、当業者に共通する認識であった。その上、脂肪酸は可塑剤や流動性調整剤として添加できるものであり、可塑剤は熔融温度を下げるという利点があることも知られている。

したがって、脂質成分の添加は熔融押出しを回避する理由とはならず、むしろ可塑剤としての働きにより熔融温度を低下させ、熱安定性の影響を少なくして均一な熔融混合物を得ることにより、分子分散体を製造することに資すると考えるのが、当業者の理解するところである。

経口投与された固体分散体は、消化管で水溶性高分子担体と難溶性薬物が溶けて分散状態、すなわち乳液の状態となる。このとき、水溶性高分子が薬物の濡れ性を改善するため、分散安定性が向上することも知られている。

2 取消事由1に対し

(1) 原告は、製造工程のある時点で薬物が脂肪酸等に溶解されたとしても、その後混合物を乾燥させる工程を経る場合には、最終的に得られる固体分散剤中に薬物が結晶形態で存在しないとは通常いえないと主張する。

しかしながら、固体分散体の製造方法として、熔融押出しが知られており、このようにして製造された場合、室温への冷却後に再び結晶化しないことも知られているが、更に乾燥した場合には結晶化するという技術常識は示されていないから、原告の主張するような技術常識はない。

(2) 原告は、引用文献1の実施例22等の固体分散剤では、薬物が結晶形態で存在している蓋然性が高いと認識するものと考えられると主張する。

しかしながら、審決は、引用文献1の実施例22を引用発明と認定したのではないから、実施例22で得られた固体分散剤の状態のみを根拠として審決の誤りという原告の主張は失当である。

また、実施例22で得られた固体分散剤が、薬物の結晶を含むものということもできない。実施例22について、引用文献1には、薬物と水溶性ポリマーマトリ

ックスとを複雑な工程で攪拌するとは記載されていないし、最終製剤に結晶が分散しているとも記載されていない。実施例 2 2 の最終製剤に関する記載は「固体分散製剤が得られる」というものであるが、「分散」と表現されていることは、結晶形態で分散していることの根拠とはなり得ない。表 7 は、実施例 2 2 のケトコナゾールに関する溶解度を調べたものではないし、溶融 P V P と混合された後の状態に関するものでもないから、オレイン酸に対する溶解度の低さは、引用発明の固体分散製剤が結晶を含むか否かと関係ない。実施例 1 及び 2 2 について、オレイン酸中に「分散」としか記載されていないとしても、結晶を含むか否かは、最終的に得られる固体分散製剤に関連するから、この記載から、固体分散製剤に結晶が含まれていると認識するとはいえない。引用文献 1 には、界面活性剤が存在しない場合は、薬物が結晶形態で存在することをうかがわせる記載もない。

(3) 原告は、引用文献 1 の教示に従って得られる固体分散製剤には、実際に活性物質の結晶が含まれていることを証明するために再現実験を行った結果として、甲 1 7 を提出する。

しかしながら、甲 1 7 に示された実験は、ケトコナゾールとオレイン酸とを、溶融させていない P V P と混ぜることから始める方法で行われたものであって、引用文献 1 の実施例 2 2 と製造方法が異なるから、再現実験になっていない。

したがって、甲 1 7 は、引用文献 1 の実施例 2 2 で得られた固体分散製剤に活性物質の結晶が含まれていることの証明にならない。

(4) 引用文献 1 は、固体分散製剤について、微結晶が含まれるものと、薬物と担体が均質又は均一な状態の固溶体が含まれるもののいずれか一方のみを特定するものではない。審決は、後者の固溶体、すなわち結晶を含まない場合を一致点として認定したにすぎない。

仮に、審決の対比判断において、相違点 5 の看過があるとしても、この点は、引用発明を固溶体とすることが容易想到であるとの相違点 3 についての判断で、実質的に判断されている。したがって、この点は、審決の結論に影響を及ぼすものでは

ない。

(5) 審決は、相違点 1～4 の判断に際し、分子分散体とする点も、自己乳化性を備える点も検討しており、特に、溶解性を高め、ひいては、生物学的利用能をも高める点を考慮しているから、胃腸管等における吸収性を効果として検討していないとの批判は当たらない。

仮に、原告が顕著な効果として、胃腸管での吸収性についての効果を主張する趣旨であるとすれば、本願明細書には、胃腸管での吸収性について確認した結果は示されておらず、その主張は前提を欠く。

3 取消事由 2 に対し

(1) 相違点 3

ア 補正発明における「分子分散体」とは、脂質成分、結合剤成分及び活性成分の混合物が、最大限に均質化され、それらの間に境界面を有しない状態をいうことは、認める。

イ しかしながら、引用文献 1 には、界面活性剤が存在しない場合は薬物が結晶形態で存在することをうかがわせる記載はないし、任意成分である界面活性剤について HLB 値が 12 を大きく下回るものの使用も示唆しているから、界面活性剤の添加がないことは、周知技術を適用する阻害要因とはならない。

ウ 原告は、分子分散体は、任意の成分を混合し押出しすれば容易に得ることができるものではないと主張するが、引用発明は、補正発明の脂質成分に相当する成分を用い、他の成分についても、補正発明の活性成分及び結合剤成分に相当する成分を用いているのであるから、原告の主張は失当である。

また、原告は、引用文献 1 の実施例 22 における結晶の存否に関して、「溶解している薬剤は一部のみであって、残りの大部分は固体結晶として（オレイン酸の）小滴中に分散している」と主張するが、審決は、引用文献 1 の実施例 22 を引用発明と認定したわけではないし、実施例 22 に薬物の結晶が存在すると認識されるものでも、実証されているものでもないことは、上記 2 (2) で述べたとおりであって、上

記原告の主張は、推測の域を出ないというべきである。むしろ、実施例 2 2 は、いわゆる溶融法により得られた固体分散剤であるから、薬物の結晶を含まないものとなっているというべきである。

エ 仮に、実施例 2 2 の固体分散剤が一部結晶を含むと解されるとしても、引用発明において、分子分散体（結晶を含まないもの）とすることは容易であることは、審決が説示したとおりである。

固体分散体の製造方法として溶融法が知られており、これは薬物と担体（水溶性高分子）との混合物を加熱溶融させた後、冷却固化して得る方法であり、溶剤を使用しないという利点を有することも知られている。そして、引用発明は、水難溶性薬物の固体分散剤であって、薬物と水溶性ポリマーマトリックスとの混合物を用いるものであるところ、引用発明の具体例の 1 つとして示した実施例 2 2 では、オレイン酸とケトコナゾールを均質に混合、分散させ、溶融 PVP に加え、室温まで急冷することが示されている。引用文献 1 には、有機溶媒を用いることなく製造できる利点も指摘されている。当業者であれば、薬物、脂肪酸及び水溶性ポリマーマトリックスを溶融混合物として、押し出せばよいことは、直ちに理解できるというべきであって、どの部分で適用できるか不明などということはない。

引用文献 1 では、活性成分等の各成分の結晶状態について何ら言及がなく、ポリマーの役割も明らかにされていないが、固体分散体は、担体（水溶性高分子）を用いることにより、薬物の溶解性を向上し、バイオアベイラビリティを改善するためのものであり、薬物は胃腸管内で溶解して吸収されるが、難溶性薬物が結晶であると溶解性が劣ることも知られている。

したがって、引用文献 1 に結晶状態に関する言及がなくても、当業者であれば固体分散剤における薬物の状態（結晶化の有無）を考慮することは、記載するまでもない当然の前提技術というべきものである。

(2) 相違点 4

ア 補正発明の「自己乳化性」は、固形の配合物を水等に接触させたときに

エマルジョン（乳液）に変化する性質を意味し、エマルジョンの自発的な生成、すなわち、自己乳化性の付与には、「分子分散体」の状態であることが大きく関わり、分子分散体が水性媒質に接触したとき、非常に小さい粒子径及び狭い粒子径分布を持つエマルジョンを形成するものと考えられ、その2つがエマルジョンの安定性と吸収特性に有利に働くことについては認める。

イ しかしながら、固体分散体が結晶を含まない分子分散体であれば、薬物は分子レベルで分散しているため、溶解後に非常に小さい粒子径及び狭い粒子径分布を持つエマルジョンを形成し、水溶性高分子の存在により分散安定性にも優れたものとなる自己乳化性なる性質を備えることは、当業者が理解するところである。したがって、溶融法で製造されたと解される、引用発明の固体分散剤も、経口投与後に消化管で溶解しエマルジョン（乳液）となる、自己乳化性なる性質は備わっている。

ウ 仮に、引用発明に自己乳化性なる性質が備わっていないとしても、引用発明の固体分散剤について、より溶解性及びバイオアベイラビリティが改善されることが周知である分子分散体とするために、溶融押出しにより製造することは容易であるから、このような分子分散体とすることで、補正発明の「自己乳化性」なる、非常に小さい粒子径及び狭い粒子径分布を持つエマルジョンを形成し、エマルジョンの安定性と吸収特性に有利に働くという性質を備えた固体分散剤とすることは、容易になし得ることである。

上記1で述べた技術常識のとおり、脂質の添加は、溶融押出しを回避する理由とはならず、むしろ可塑剤としての働きにより溶融温度を低下させ、熱安定性の影響を少なくして均一な溶融混合物を得ることにより、分子分散体を製造できると考えるのが、当業者の理解するところであるから、脂質の有無は、溶融押出しの適用の可否に影響しない。

(3) 相違点1

引用文献1では、そもそもオレイン酸を添加することにより、水難溶性薬剤の（胃

腸管での) 溶解性の向上をなし得た旨記載されており, しかも, 通常, そのような効果は, 一定の範囲内の配合量において, 多少の程度の差こそあれ共通に得られるものと解されるから, 当業者であれば, 実施例 2 2 における配合量が 5. 3 % であるからといって, この配合量に必要以上に拘泥することなく, その前後の近傍範囲においても, 概ね同様な効果が得られるものと理解する。

したがって, 引用文献 1 の「5. 3 %」という記載に基づいて, その近傍であり, 補正発明の下限値である 6 % という配合量とすることは, 当業者が容易になし得ることというべきである。

なお, 審決で説示した, 引用発明における「溶解性の向上」は, 経口投与後の薬物の溶解性の向上にほかならず, 審決が溶解性についての理解を誤っているとの原告の主張は, 審決を正しく理解していない。

(4) 相違点 2

引用文献 1 には, 具体例としてオレイン酸を配合した固体分散剤が記載されているから, 審決が, 補正発明における「5 0 °C を超えない融点を有し, 1 2 を超えない H L B を有する」という発明特定事項につき, 実質的な相違点ではないと判断した点に, 誤りはない。

4 取消事由 3 に対し

(1) 本件補正が, 特許法 1 7 条の 2 第 5 項において準用する同法 1 2 6 条 5 項に適合するかの判断については, 同法 1 5 9 条 2 項により, 同法 5 0 条は, 直接適用されない。したがって, 審決が, 補正発明について, 本件拒絶査定と異なる理由で判断したことは, そもそも審決の取消事由とはならない。

(2) 審決も本件拒絶査定も, 補正発明は, 引用文献 1 単独で容易に想到できたものと判断していると解され, 審決の判断は, 本件拒絶査定と理由の骨子を同じくするもので差異はないから, 原告に対する手続保障は十分尽くされていたといえる。

審決は, 溶融法を用いて製剤化された固体分散体は, 難溶性薬物のバイオアベイラビリティを改善する手段の 1 つであること, そして, 固体分散体の中でも固溶

体（分子分散体）は最も溶解性が改善されるものであることが、当業者の技術常識であることを前提に、周知例（甲6～8）を挙げてより丁寧に説示しただけであって、新たな副引用例を用いることなく、引用文献1単独から容易想到と判断したものである。

審決は、技術常識を踏まえれば、引用発明の固体分散剤に分子分散体が含まれ得ると認識されるが、分子分散体が含まれるとは明記されていないため、念のために相違点3として摘示した上で、また、自己乳化性についても、引用発明においても備わっている性質であると判断されるが、相違点4として摘示した上で、周知技術に基づいて丁寧に説示したにすぎない。

本願明細書には、脂質成分が慣用の可塑剤の特性を有することについて記載されているだけで、可塑化により分子分散体が得られることは記載されていないから、この点が、審査段階で重要な論点であったとはいえ、原告に対して手続保障を与える対象ではない。

第5 当裁判所の判断

1 前提事実

(1) 補正発明

補正発明は、上記第2の2に記載のとおりである。この点は当事者間に争いが無い。

ア 本願明細書（甲1）には、次のとおりの記載がある。

(ア) 本願発明の属する技術分野における従来技術

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、活性物質成分と、脂質成分および結合剤成分を有する配合基剤と、をベースとする自己乳化性配合物、ならびに生命科学分野における剤形としてのこの配合物の使用に関するものである。本発明はまた、可塑性混合物を形成するように

配合成分を混合することにより自己乳化性配合物を調製する方法，しかるべき場合には剤形として該配合物を製造する方法，ならびに生命科学分野において少なくとも1種の活性物質を適用する際の配合基剤の使用について記述したものである。

【0002】

乳化された形態で活性物質を利用できることがしばしば望まれる。したがって，製薬技術分野では，活性物質が胃腸管などに適切に吸収されるようにするために低い溶解度の活性物質を所定の添加剤と共に製剤化する。こうした添加剤は，通常，きわめて高いHLB値を有するノニオン界面活性剤，たとえば，Cremophor（登録商標），Tween（登録商標）などを含む。このことは，作物保護分野の場合と同じように製剤分野にもよくあてはまる。

【0003】

たとえば，W000/00179（注：引用文献1）では，従来の乳化剤を添加することにより油または脂肪を乳化または微小乳化し，次に，これらのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンに水への溶解度の低い活性物質を配合している。

【0004】

これらの添加剤は，通常，化学的には不活性であるとみなされているが，特に高用量で局所のおよび/または全身的毒性により顕在化するおそれのある欠点を抱えていることが知られている。

【0005】

局所刺激があるうえに，生物によるこれらの可溶化剤の取り込みによって生じるこれらの物質の望ましくない副作用を取り除くこともできない。

【0006】

たとえば，非経口投与のためのエマルジョンでは，通常，乳化性のリン脂質，特にレシチンが使用される。しかしながら，リン脂質の不適當な化学的安定性が原因で，これらのエマルジョンには，かなり大きな保存安定性の問題がつきまとう可能性がある。そのうえ，そのようなエマルジョンの調製は複雑である。すなわち，高

圧下，すなわち数 100 バールの圧力下で，脂質や脂質誘導体などの他のエマルジョン成分と共にリン脂質を水中に均質化することが必要になる。

【0007】

上記の液体エマルジョンのほかに，「固体」エマルジョンも知られている。これらの配合物は，水性系に溶解してエマルジョンを形成するので，一般に自己乳化性系と呼ばれている (M. O. Bachynsky et al., 「自己乳化性経口送達系の効率を左右する因子」 *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (8), (1997) 809-816; US 5,858,401 を参照されたい)。冒頭で述べた可溶化促進性添加剤は，これらの場合にも主として使用されるが，公知の欠点を伴う。Tween(登録商標)などの低分子量界面活性剤が特に使用されるが，そのほかに，高分子グリセリド界面活性剤をベースとする自己乳化性系についても記載されている (A. T. M. Serajuddin, 「界面活性および自己乳化性のビヒクル中への固体分散による低水溶性薬物の生物学的利用能の増強」, *Bulletin Technique Gattefosse*, No. 90, (1997), pp. 43-50)。これらの高分子グリセリドは，HLB 値が大きいため界面活性剤として作用する可能性がある (たとえば，Gelucire(登録商標)44/14 の HLB は 14 である)。これらの配合物の多くは，半固体のコンシステンシーをもつため，ゼラチンカプセル中に充填しなければならない。このことは，特に，通常低融点であるグリセリド界面活性剤を使用する場合にあてはまる。

(イ) 本願発明の課題解決のための構成

【0008】

自己乳化性の剤形を提供するという本発明の基本的な目的は，驚くべきことに，配合基剤が脂質成分と結合剤成分とを含む配合物により達成される。

【0009】

したがって，本発明は， i)少なくとも 1 種の活性物質と， ii)脂質成分， iii)結合剤成分， および iv)適切な場合には，他の添加剤，を含む配合基剤と，をベースとする自己乳化性配合物に関する。

【0010】

「配合物」という用語は、本発明の枠内で、成分 i), ii), iii) および適切な場合には iv) から構成された混合物を意味する。

(ウ) 活性物質成分について

【0011】

活性物質とは、本発明の目的では、生理学的作用を有するすべての物質を意味する。それらは、特に、活性医薬成分(人間医学および獣医学の分野においてヒトおよび動物を対象として)、植物処理用の活性物質、殺虫剤、ヒトおよび動物の食物用の活性物質、芳香剤、着香剤ならびに香油である。投与単位あたりの活性物質の量および濃度は、活性および放出速度に依存して、広い範囲内で変化させうる。一つの条件は、それらが所望の効果を達成するのに十分であるということである。

【0012】

本発明の目的に合った活性物質としては、このほかに、ビタミンおよびミネラルが挙げられる。…本発明の目的に合った活性物質としてはまた、治療用ペプチドが挙げられる。植物処理剤としては、たとえば、ビンクロゾリン、エポキシコナゾールおよびキンメラックが挙げられる。

【0013】

活性医薬成分としては、たとえば、アセプトロール…が挙げられる。

【0014】

本発明に従って使用することのできる活性物質としては、このほかに、…、オレンジ油、…のような多くの精油(aetheroleum)が挙げられる。

【0022】

本発明の配合物は、水性媒質に配合物を溶解させたときに得られるエマルジョンの可溶化特性の恩恵を受ける活性物質に特に有利である。これらは、特に、低い溶解度の活性物質、中でも、1部の活性物質を溶解するのに、少なくとも100部、特に少なくとも1,000部、好ましくは少なくとも10,000部の水が必要である活性物質、

さらには、水に自由に溶解するが特定の投与形態では不十分な結果しか得られない活性物質である。

【0023】

活性物質成分 i) は、通常、配合物の 0.1~50 重量%、好ましくは 1~30 重量%、特に 5~20 重量%を構成する。重量%のデータは、別段の記載がないかぎり、配合物の全重量を基準にしたものである。

(エ) 脂質成分について

【0025】

本発明の固形配合物の脂質成分は、少なくとも 1 種の脂質を含む。この脂質は、脂質誘導体および脂質含有混合物をも意味するものである。

【0026】

脂質という用語は、脂肪および脂肪様物質に対する総称である。脂肪との類似性は、特に、溶解特性により規定される。したがって、脂肪様物質は、脂肪そのものと同様に、たとえば、實際上水に不溶である。…それらはまた、親油性または疎水性であるとも記される。

【0028】

特に、医薬用途の枠内では、脂質成分中の少なくとも 1 種の脂質は、好ましくは内因性脂質から選択される。内因性脂質としては、特に、偶数個の炭素原子を有する脂肪酸をベースとする脂質、中でも、対応するグリセリド、および脂肪酸またはそれらの誘導体が挙げられる。

【0029】

脂肪酸という用語は、脂肪族飽和もしくは不飽和カルボン酸のグループを意味する。…

【0030】

単不飽和または多不飽和の脂肪酸、特に、オレイン酸、パルミトレイン酸、エルカ酸、リノール酸、リノレン酸が好ましい。

【0031】

グリセリドという用語は、グリセロールのエステルを意味する。…

【0032】

好ましいのは、不飽和脂肪酸残基、特に、本発明に従って好適に使用することのできる脂肪酸残基を有するモノ、ジおよびトリグリセリド、中でも、グリセロールモノオレエート、グリセロールジオレエート、グリセロールトリオレエートである。…

【0037】

本発明に従って使用することのできる脂質としては、このほかに、脂質に加えて他の成分をも含有しうる脂質含有天然物抽出物が挙げられる。ここで特筆すべきものとしては、…たとえば、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナッツ油、アーモンド油、アマニ油、カカオ脂、ヒマワリ油、中鎖長トリグリセリド…、グリセロールモノステアレート、中鎖長の部分グリセリド…、より長鎖の部分グリセリド…などの植物油または動物脂が挙げられる。…

【0039】

特定の実施形態では、脂質成分 ii)…は、12 を超えない、好ましくは8 を超えない、特に5 を超えない HLB を有する。HLB 系(親水性親油性バランス系)は、界面活性物質に数値を割り当てるものであり、親油性物質の HLB 値は低く、親水性物質の HLB 値はより高い(Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996))。…

【0040】

他の好ましい実施形態では、脂質成分 ii)…は、50°C を超えない、好ましくは 40°C を超えない、特に 30°C よりも低い融点を有する。したがって、この実施形態は、…、オレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、クルパノドン酸およびドコサヘキサエン酸のような脂肪酸、ならびにグリセロールモノラ

ウレート，…のようなグリセリドを用いて，また前述の精油を用いて，特に実現することができる。

(オ) 脂質成分及び活性物質成分の分子分散について

【0041】

脂質成分 ii)…の少なくとも一部分および結合剤成分の少なくとも一部分は，本発明の配合物中で分子分散を形成することが特に好ましい。脂質含有量が結合剤含有量よりも多い場合，脂質中の結合剤の分子分散であると言われる。脂質含有量は好ましくは結合剤含有量よりも少なく，この場合には，結合剤中の脂質の分子分散であると言われる。

【0042】

「分子分散」という用語は，当業者には公知であり，物質が，本発明の場合には脂質成分または結合剤成分の少なくとも一部分，好ましくは大部分が，溶媒中に均一に分散されている系を本質的に記述する。そのような場合，溶媒は，通常，マトリックスを形成する。本発明によれば，マトリックスは，結合剤成分または脂質成分によりあるいは少なくとも結合剤成分または脂質成分の大部分により形成される。本発明の配合物中の脂質結晶の含有量は，通常 12%未満，特に 5%未満である。結晶の含有量に関する記述は，各成分の合計量を基準とする。

【0043】

特定の実施形態では，分子分散系は固体であり，その場合，それらは固溶体と呼ばれる。

【0044】

本質的に脂質結晶を含まない本発明の配合物は，本発明に係る特定の実施形態をなす。この状態は，マトリックス中の脂質または結合剤の最大の可能な均質化に相当する。分子分散系には境界面は存在しない。

【0045】

他の特定の実施形態では，活性物質成分の少なくとも一部分が分子分散の形態を

とる。本発明の配合物中の活性物質結晶の含有量は、通常 12 未満%、特に 5 未満%である。こうした配合物としては、特に、本質的に活性物質結晶を含まない配合物が挙げられる。この状態は、配合基剤中の活性物質の最大の可能な均質化に相当する。

【0046】

本質的に脂質および活性物質の結晶を含まない本発明の配合物、特に、いかなる構成成分についても本質的に結晶性部分が含まれない本発明の配合物(本質的に非晶質のまたは結晶不含の配合物)は、本発明に係る他の特定の実施形態をなす。この状態は、配合成分の最大限可能な均質化に相当する。分子分散である配合物には境界面は存在しない。

【0047】

そのような分子分散、特に固溶体の状態を調べるために、示差走査熱量測定(DSC)や広角 X 線散乱測定(WAXS 測定)などの既知の分析法を使用することができる。分子分散の DSC 分析測定では、結晶性純物質のときに生じる通常吸熱性の溶融ピークは観測されない。分子分散の同定を可能にする他の状態は、WAXS 分析において典型的な X 線回折シグナルの強度が減少することおよび/または該シグナルが存在しないことである。

【0048】

配合物中の脂質成分の含有量は、通常 6~60 重量%、好ましくは 11~40 重量%、特に 16~25 重量%である。

【0049】

脂質の最適量を確定するための判定基準の 1 つは、溶融体における本発明の配合物の均一性である。特に上限に関して、相分離を起こすことなく溶融体中に脂質を均一に取り込めることが保証されなければならない。

【0050】

本発明の特定の実施形態では、脂質成分 ii) …は、結合剤成分を基準にして、40

重量%以下，好ましくは 30 重量%以下，特に 25 重量%以下である。

(カ) 結合剤成分について

【0051】

本発明の配合物中の結合剤成分は，結合剤マトリックス，特にポリマーマトリックスを少なくとも部分的に形成する結合剤と考えることもできる。本発明の目的に合った結合剤は，固体の溶融可能な溶媒である。結合剤マトリックスは，脂質成分 ii)…の少なくとも一部分を特に取り込んでしかも特に溶解させる役割を担う。これは，好ましくは，分子分散の形成に結びつく。この点に関しては，脂質成分に関連した上記の記述を参照されたい。

【0052】

結合剤成分は，便宜上使用条件下で，すなわち，特に生理学的条件下で，水性媒質中に好ましくは少なくとも部分的に溶解可能または膨潤可能である。

【0053】

水性媒質としては，本発明の説明の枠内で，水が挙げられるほか，少なくとも 50 重量%…の水を含有する水と他の成分との混合物が挙げられる。水性媒質としては，特に，胃液や腸液などの消化管中の流体…が挙げられる。

【0054】

膨潤とは，本質的には，本発明の固形配合物などの固形体の体積および/または形状が液体，蒸気およびガスへの暴露により変化する過程を意味する。膨潤可能または溶解可能とは，少なくとも表面上に水を蓄積することおよび/または主に吸収によりポリマー鎖間に水を取り込むことのできる親水性ポリマーに対して特に用いられる用語である。有限膨潤が起こると，通常，ゲルが形成される。このため，有限膨潤の可能なかつ本発明に従って使用可能なポリマーは，ゲル形成剤として一般に知られるポリマーから選択することができる。無制限膨潤が起こると，通常，溶液またはコロイド溶液が形成される。このため，無制限膨潤の可能なかつ本発明に従って使用可能なポリマーは，それぞれの水性媒質中で少なくともコロイド溶液を形成

するポリマーから選択することができる。医薬用途では、特に体液、たとえば胃腸管の体液に関しては、生理学的条件、特に pH の局所的差異が存在する可能性のあることを考慮に入れなければならない。…

【0055】

特定の実施形態では、結合剤成分 iii) は、配合物の使用条件下でミセルを形成しない。CMC(臨界ミセル濃度)に到達することがない。

【0056】

当該方法に技術的に有利な結合剤成分は、熔融加工性のものである。

【0058】

本発明の1実施形態では、結合剤成分中の少なくとも1種の結合剤は、変性天然ポリマーおよび特に合成ポリマーから選択される。本発明の他の実施形態では、結合剤成分中の少なくとも1種の結合剤は、糖アルコールまたはデンプン糖化生成物から選択される。

【0059】

結合剤成分中の少なくとも1種のポリマーは、次の中から選択することが特に好ましい。ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレート、ポリアルキレングリコール、(メタ)アクリル樹脂、…。

【0065】

本発明の配合物中の結合剤成分の含有量は、通常20~93.9重量%、好ましくは30~90重量%、特に40~80重量%である。

【0066】

医薬製剤分野では、特に、本発明の配合物中の結合剤成分の含有量は、20~80重量%、好ましくは30~60重量%、特に40~50重量%である。

(キ) 添加剤について

【0067】

本発明の配合物は、脂質成分 ii・・・および結合剤成分 iii)のほかに、添加剤、たとえば、医薬用および化粧用として許容される添加剤(添加剤成分 iv)をさらに含有していてもよい。そのような添加剤により、配合物の調製の容易化および/またはその性質の調節を行いうる。性質および量は、有利には、本発明の配合物の特別な性質の発現および分子分散の形成、特に、しかるべき場合に存在しうる固溶体の形成を阻害したり、この系の不安定化に寄与したりすることがないように選択される。

【0068】

添加剤は、たとえば、従来の医薬用添加剤であり、その合計量は、結合剤成分を基準にして100重量%まで許容される。以下のような例が挙げられる。

充填剤、たとえば、上記の糖アルコール、…；

滑沢剤、滑剤および離型剤、たとえば、…動物性または植物性の脂肪、特に、水素化された形態のものおよび室温で固体であるもの。これらの脂肪は、好ましくは30°C以上の融点を有する。溶融押出法に関連して技術的に好ましいのは、DE 197 31 277 に記載されているC₁₂、C₁₄、C₁₆およびC₁₈脂肪酸のトリグリセリド、または加工性を改良するうえで、DE 195 36 394 にイソマルト含有ポリマー/活性物質溶融体の押出と関連して記載されているレシチンである。カルナウバワックスのようなワックスを使用することも可能である。…本発明に従って存在する脂質は、通常、これらの添加剤の機能を担うので、結果として、滑沢剤、滑剤および離型剤は、添加剤として配合物にごく少量添加され、有利にはまったく添加されない。存在する場合、滑沢剤および離型剤の形態の添加剤の合計量は、混合物の全重量を基準にして、好ましくは0.1~10重量%、特に0.1~1重量%である；

流動調節剤、例えば、珪藻土…。存在する場合、量は、特に、混合物の全重量を基準にして0.1~5重量%である；

…

可塑剤、特に、以下に記載のもの。

【0069】

また、湿潤剤，保存剤，崩壊剤，吸着剤および離型剤，ならびに界面活性剤，特に，アニオン性およびノニオン性のもの，たとえば，石鹼および石鹼様界面活性剤，アルキルスルフェートおよびアルキルスルホネート，…Tween(エトキシ化ソルビタン脂肪酸エステル)を添加することも可能である…。本発明の配合物は水または水性溶媒に接触させるとエマルジョンを形成するので，界面活性添加剤，特に，高 HLB 値，中でも 8，10 を超える HLB 値，特に 15 を超える HLB 値を有する物質を，少量，通常 1 重量%未満の量に抑えることが可能である。そのような添加剤なしですますことが可能でありかつ有利である。

【0080】

本発明の配合物は，好ましくは 5 重量%未満，特に 1 重量%未満の水を含有する。特定の実施形態は，本質的に無水の配合物により構成される。

(ク) 「固体」について

【0081】

本発明の配合物は，好ましくは，固体のコンシステンシーを有する。これに関連して，「固体」という用語は，医薬品に関する適切な薬局方で規定される意味を有する。本発明の配合物はまた，半固体または粘稠液体のコンシステンシーをもつものであってもよい。…

(ケ) 製造方法について

【0097】

本発明はまた，成分 i)，ii)，iii) および適切な場合には iv) を混合して可塑性混合物を形成させることによる，本発明の配合物の製造方法に関する。この場合，可塑性混合物を形成させるには，少なくとも 2 つの処理が必要である。一方の処理は，各成分を混合して混合物を形成させることであり，他方の処理は，それを可塑化させること，すなわち，それを塑性状態に加工することである。これらの処理は，1 種以上の成分または成分の一部に対して，連続的に，連続交互的に，交互的にまたは他の方式で行うことが可能である。…

【0098】

可塑性混合物の形成は、溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギー（例えば、混練、混合または均質化による）の追加供給で、混合物の融点未満で溶融する。可塑性混合物は、好ましくは、220℃未満の温度で形成される。可塑性混合物の形成は、通常、1種以上の成分をペーストに加工したりまたは液体または溶媒を用いて部分的に溶解させたりして行うのではなく、主としてまたはもっぱら成分(1種もしくは複数種)に熱的作用または熱的/機械的作用を加えることにより、すなわち、熱的可塑性により行われる。可塑性混合物は、好ましくは押出により、特に好ましくは溶融押出により形成される。可塑性プロセスステップは、たとえば、EP-A-0 240 904, EP-A-0 337 256, EP-A-0358 108, WO 97/15290 および WO 97/15291 に記載されているようなそれ自体公知の方法で行うことができる。これらの刊行物の内容および、特にそこに示されている溶融押出に関する記述は、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0099】

結合剤成分は、すべての成分の完全混合物の状態、30~200℃、好ましくは40~170℃の範囲で塑性状態に加工されなければならない。したがって、混合物のガラス転移温度は、220℃未満、好ましくは180℃未満でなければならない。所要により、転移温度は薬理的に許容される慣用の可塑性添加剤を用いて低下させる。

【0100】

そのような可塑性剤の例は次のとおりである。…グリセロールモノ、ジもしくはトリアセテートのような脂肪酸エステルあるいはジエチルスルホコハク酸ナトリウム。可塑性剤の濃度は、存在する場合、ポリマーおよび可塑性剤の全重量を基準にして、一般的には0.5~30、好ましくは0.5~10重量%である。

【0101】

…本発明に従って存在する脂質成分は可塑性特性を有するので、可塑性を目的として可塑性剤を添加することは通常必要ではない。

【0102】

本発明のこの方法は、有利には 200℃未満、好ましくは 170℃未満、かつ室温 (25℃) を超える、好ましくは 40℃を超える温度で行なうことができる。特に、この方法は、本成分の混合物の軟化点から高温側または低温側に 40℃、好ましくは 30℃、特に 20℃までの温度範囲で行われる。

【0103】

場合によっては、溶媒中の溶液または懸濁液として、成分または成分の一部を添加することが有利なこともある。…本発明に従って使用される成分は、少量の溶媒を含有していてもよい。…可塑性混合物は、好ましくは、溶媒を添加することなく、すなわち、特に無溶媒熔融押出により、形成される。

【0104】

本成分、すなわち、活性物質、脂質および結合剤ならびに適切な場合には他の添加剤は、最初に混合し、次に塑性状態に加工し、そして均質化させることができる。しかしながら、特に、感受性の高い活性物質を使用する場合、結合剤成分の少なくとも一部分および脂質成分の少なくとも一部分を適切な場合には他の添加剤と一緒に、最初に塑性状態に加工することが有利であることが判明した。これは、攪拌型容器、攪拌機、固体混合機などのような装置を交互に操作することにより行うことができる。感受性の高い活性物質はその後、好ましくは、塑性相にある滞留時間が非常に短い「強力混合機」を用いて混ぜ合わす(均質化させる)ことができる。活性物質(1種もしくは複数種)は、そのまま、すなわち、固形、半固形または液状の形態で、あるいは溶液、懸濁液または分散液として用いてもよい。

【0105】

本発明の方法の特定の実施形態では、最初に結合剤と活性物質と、適切な場合には添加剤との可塑性混合物を形成させ、そしてこの混合物に脂質を添加することが有利なこともある。この手順は、特に活性物質が可塑性の性質を有している場合に有利であろう。それにより全体的なプロセス温度の低下を達成できるので望ましい

ことである。

【0106】

本発明の方法の特定の実施形態では、最初に活性物質と脂質とを混合し、次に可塑化された結合剤に添加することが有利なこともある。この手順は、特に活性物質および/または脂質が熱的に不安定な場合に有利であろう。

【0107】

可塑化、熔融および/または混合は、この目的で慣用される装置により行われる。押出機または攪拌機を備えた加熱可能な容器、たとえば、混練機(以下に記載のタイプのもののような混練機)は、特に好適である。

【0108】

またプラスチック加工技術において混合に利用される装置を混合装置として使用することも可能である。…

【0109】

感受性の高い活性物質の場合、最初に、結合剤成分および脂質成分を、例えば押出機などを用いて塑性状態に加工し、次に活性物質を混合機/混練機反応器を用いて混合することが好ましい。一方、それほど感受性の高くない活性物質の場合、回転子/固定子システムを用いて活性物質を激しく分散させることができる。

【0110】

混合および可塑化のプロセスステップ、すなわち特に熔融は、同じ装置を用いるかまたは互いに別々に運転されている2つ以上の装置を用いて行うことができる。プレミックスの調製は、先に記載した特に顆粒化に通常使用される混合装置のうちの1つを用いて行うことができる。そのようなプレミックスは次にたとえば押出機に直接供給し、その後、適切な場合には他の成分を添加して押出することができる。

【0111】

本発明の方法では、1軸スクリュウ機械、噛合型スクリュウ機械あるいは多軸スクリュウ押出機、特に2軸スクリュウ押出機(同方向回転式または異方向回転式が

あり、適切な場合には混練ディスクを備えている) を押出機として用いることができる。押出時に溶媒を蒸発させる必要がある場合、通常押出機に蒸発セクションを設ける。使用することのできる押出機の例は、Werner & Pfleiderer 製の ZSK シリーズである。

【0112】

混合装置への仕込みは、装置デザインに依存して連続方式またはバッチ方式で従来の方法により行われる。粉末状成分は、たとえば秤量供給装置を介して、自由供給により導入することができる。塑性組成物は、押出機から直接供給するかまたはギヤーポンプを介して供給することができる。これは粘度および圧力が高い場合に特に有利である。液状媒体は、適切なポンプユニットにより計量投入することができる。

【0113】

脂質成分は、上述したように、連続方式またはバッチ方式で配合物に組み込むことができる。したがって、最初に、結合剤成分(マトリックス)の少なくとも一部分を脂質成分の少なくとも一部分の担体として使用し、次に、可能な場合には他の成分を添加して、好ましくは押出により、本発明に従ってプレミックスとして配合し、可塑性混合物を形成させることができる。脂質成分の少なくとも一部分を可塑性混合物に連続的に添加することが好ましい。これは、本発明に従って使用される脂質を半固形または液状の形態で処理できる場合に特に好ましい。したがって、プロセスの技術的理由からも、先に記載した比較的低融点を有する脂質が好ましく、そしてこれらの中でも、室温すなわち約 20~30℃で半固体(蠟状)、好ましくは液体(油状)の性状をもつ脂質が好ましい。これらは、混合装置、特に押出機に直接計量供給することが好ましい。これにより、別に行なわれる顆粒化ステップを省略することが可能である。好ましくは押出機を用いて、脂質様活性物質、すなわち特に精油を適切な結合剤マトリックス中に連続方式で組み込むことが特に有利である。これは、結合剤混合物を有する押出機中に上記油を連続方式で供給し、そして得られた配合

物を可塑性混合物として押出すことにより行われる。

【0114】

結合剤成分、活性物質成分、脂質成分および適切な場合には他の添加剤を混合して塑性状態に加工することにより得られる混合物は、ペースト状、高粘度または低粘度の状態(熱可塑性)であり、したがって、押出すこともできる。混合物のガラス転移温度は、有利には、混合物中に存在するどの成分の分解温度よりも低い。

【0115】

本発明の配合物は、(適切な場合には冷却または固化させた後)可塑性混合物として、特に押出物として、従来の剤形を製造する従来法のいずれにも適合しうる。

【0130】

本発明はさらに、生命科学分野、すなわち、特に、医薬品、化粧品、作物保護、食料品の分野、ならびに洗濯、洗浄、および衛生の分野の少なくとも1種の活性物質の使用における本発明の配合基剤の使用に関する。

【0131】

この使用の目的は、特に、活性物質成分の効果を改良することである。したがって、この使用は、本発明の配合基剤を用いて生命科学分野の少なくとも1種の活性物質の使用時の活性物質成分の効果を改良する方法を特に含む。このためには、好ましくは以上に記載の方法のうちの1つを用いて、少なくとも1種の活性物質をこの配合基剤中に導入することが必要である。特に、配合基剤の結合剤マトリックスは、本発明の固形配合物の製造時に少なくとも1種の脂質を収容して活性物質成分の効果を改良する役割を果たす。

【0132】

結合剤マトリックスは、以上に記載の結合剤成分または少なくともその一部分により形成される。以上に記載の脂質成分および/または活性物質成分の構成成分である少なくとも1種の脂質は、この結合剤マトリックス中に取り込まれる。結合剤マトリックス中に脂質が本質的に分子分散されるように取り込むことが特に好ましい。

特に、脂質の活性物質促進性に関連して、マトリックス中に脂質を均一に分布させることが有利である。これらの利点は、活性物質が分子分散状態でない場合でさえも達成することができる。活性物質の薬理学的効果を改良するために使用することができる脂質は、特に吸収促進剤として当業者に公知である。当業者は、たとえばそれらの中から脂質成分の少なくとも一部分を選択することができる。さらに、脂質成分の説明に関連した以上の記述が参考になる。

【0133】

脂質の同時投与により活性物質促進効果を引き起こすことができるような方法で活性物質を使用する場合には常に、本発明に係る使用は、特に有利である。これは、薬学分野において、特に、胃腸管を含む投与経路、すなわち、特に腸内投与、中でも直腸内投与および好ましくは経口投与に関係がある。少なくとも1種の脂質の添加のような適切な処理を施さないかぎり、投与される活性医薬成分をこの経路により適切に使用することができない場合、本発明に係る使用はとりわけ有利である。

【0138】

本発明の配合物は、自己乳化性の系を形成する。配合物が水性媒質に接触すると、エマルジョンが形成される。したがって、本発明はまた、エマルジョンの製造方法に関する。これらのエマルジョンは、通常、特に本発明の配合物の使用条件下で安定である。したがって、配合物は、通常、90℃未満の温度でさえも安定なエマルジョンを形成する。安定なエマルジョンを形成させるのに好ましい温度範囲は、5～60℃、特に10～40℃である。これらは、大部分の粒子の直径が100 μ m未満、好ましくは50 μ m未満、特に20 μ m未満である微粒子エマルジョンであることが有利である。水性媒質との接触によりエマルジョンを形成し、粒子直径の少なくとも50%が100～20,000nm、好ましくは10～5,000nm、特に300～2,000nmの範囲にある配合物は、好ましい実施形態である

【0139】

使用条件下では、エマルジョンは、通常、自発的に生成する。特に、機械的エネ

ルギー,たとえば,攪拌および/または剪断エネルギーの投入は,ほとんど必要ない。したがって,本発明の配合物は,最初に溶媒の不在下で製造することができる。次に,投与前に適切な剤形を製造してまたは投与後に適切な体液に接触させて,薬物形態分野における水性媒質との接触が起こる使用に依存してエマルジョンの形成が行われる。

【0140】

微粒子エマルジョンの形成は,分子分散の状態および特に固溶体の状態で存在する本発明の配合物により特に支援される。

【0141】

したがって,脂質エマルジョンが活性物質の使用に好ましい場合,本発明の配合剤は特に好ましい。これは特に,低い溶解度の活性物質;容易に溶解しうるが腸内投与に対して不適當な効果しか示さない活性物質;ならびに/あるいは局所刺激および/または他の望ましくない副作用を惹起する活性物質に関係する。・・・

【0142】

特に前述の結合剤の使用は,エマルジョンの形成に効果がある。これらの結合剤,特に高分子結合剤は,可溶化剤として作用することができるので,脂質の乳化に関連して乳化剤の機能を担う。したがって,本発明のさらなる態様は,脂質成分を乳化するための結合剤成分の使用である。

(c) 実施例

【0143】

次に,以下の実施例により本発明について具体的に説明するが,これらに限定されるものではない。

【0144】

実施例 1: 等重量部のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF, Agualon)とオレイン酸との混合物を計量混練機(Rheomix, Haake 製)により 120°Cで処理して均一なゴム状溶融体にした。冷却させたところ,水に溶解してエマルジョンを形成する

透明な固形塊が得られた。

【0145】

実施例 2: 実施例 1 と同様にして実験を行ったが、ただし、5 分間にわたり 100°C の温度で 60 重量%の Kollidon VA-64 (BASF) と 40 重量%のオレイン酸との混合物を処理した。清澄透明な低粘度の溶融体を得られた。またこの溶融体は、室温まで冷却した後(および室温で 12 ヶ月間保存した後でさえも)、清澄透明であり、しかも依然として塑性変形可能であった。冷却された溶融体は、容易に水中に溶解してエマルジョンを形成した。Mastersizer 計器 (Malvern, UK から入手) を用いて、この調製物のエマルジョン液滴のサイズを測定した。粒子の 90% は 35 μ m 未満のサイズを有し、粒子の 50% は 2 μ m 未満であった。

【0151】

実施例 8: 穏やかに混練しながら、1 重量部のオレイン酸を 7 重量部の Kollidon VA-64 (BASF) に添加した。数分間混練したところ、わずかに発熱を伴って均一な顆粒を得られた。これを 2 重量部の活性物質エスプロンと混合した。次に、この顆粒状の混合物に 1 重量%の高分散シリカ (Aerosil 200) を添加し、次に、この混合物を 2 軸スクリー押出機 (スクリー直径 16mm) に秤量供給装置を介して計量供給し、そして 110°C の温度で押出した。冷却後、生成した清澄な溶融体を水に溶解させてエマルジョンを形成させることができた。

【0152】

実施例 9: 実施例 8 と同様にして実験を行ったが、ただし、2 重量部のパラセタモールを 7 重量部の Kollidon VA-64 (BASF) と 1 重量部のオレイン酸とのあらかじめ顆粒化した混合物と混練した。押出する前に、1 重量%の Aerosil 200 を同様に混合しながら全混合物に添加した。125°C の温度で押出を行い、冷却した溶融体を水に溶解させて微粒子エマルジョンを形成させた。

イ 以上によれば、補正発明は、次のとおりの発明であると認められる。

すなわち、補正発明は、活性 (物質) 成分と、脂質成分及び結合剤成分を有する

配合基材とをベースとする自己乳化性配合物に関するものである（【0001】）。

本件優先日において、乳化された形態で活性物質を利用できることが望まれていたが、製薬技術分野において、活性物質が胃腸管などに適切に吸収されるように低い溶解度の活性物質を製剤化するために用いた、極めて高いHLB値を有するノニオン界面活性剤などの添加剤は、特に高用量では毒性により顕在化するおそれのある欠点を抱えていることが知られており（【0002】～【0006】）、また、自己乳化性系と呼ばれている「固体」エマルジョンに用いられる添加剤も、低分子量界面活性剤や高分子グリセリドなどのいずれもHLB値が大きいものであり、これらの配合物の多くは、半固体のコンシステンシーを持つため、ゼラチンカプセル中に充填しなければならない（【0007】）。

そこで、補正発明は、固体の自己乳化性の剤形を提供することを課題とし（【0008】、【0069】）、当該課題を解決するための具体的手段として、50℃を超えない融点を有し、かつ、12を超えないHLBを有する脂質成分6～60重量%と、ポリビニルピロリドン等から選択される少なくとも1種の結合剤成分20～93.9重量%と、活性成分0.1～50重量%を含む配合物を用い、前記脂質成分の含有量が前記結合剤成分を基準にして40重量%を超えず、前記脂質成分及び前記結合剤成分を含む分子分散体を含み、本質的に前記活性物質の結晶を含まない、自己乳化性固形配合物を採用するものである（【請求項1】）。

そして、補正発明における各成分は、次のようなものである。

① 自己乳化性固形配合物

補正発明に係る自己乳化性固形配合物とは、水性媒質に接触する前は固形であるが、水性媒質に接触すると、攪拌等の機械的エネルギーを必要とせずに自発的にエマルジョンが形成される配合物を用い、大部分の直径が100 μ m未満、特に20 μ m未満である微粒子エマルジョンの形成は、分子分散の状態、特に固溶体の状態で存在する配合物により、特に支援される（【0138】～【0140】）。

補正発明は、脂質及び活性物質の結晶を含まず、それらが結合剤成分に分子分散

した境界面のないものであり、これは固溶体と呼ばれる(【0043】～【0046】)。

② 脂質成分

補正発明の「50℃を超えない融点を有し、かつ、12を超えないHLBを有する脂質成分」は、脂肪及び脂肪様物質であり、實際上、水に不溶であり親油性又は疎水性である。具体的には、オレイン酸などの脂肪酸、グリセロールモノラウレートなどのグリセリド、あるいは、精油などを用いることができる。脂質含有量が結合剤含有量よりも少ない(脂質成分の含有量は、前記結合剤成分を基準にして、40重量%を超えない)ので、「前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体」とは、結合剤中に脂質が「分子分散」していることを意味する。この「分子分散」とは、脂質成分が、結合剤(マトリックス)中に均一に分散されている系を本質的に記述し、分子分散系には、境界面は存在しない(【0026】、【0028】～【0032】、【0037】、【0039】～【0044】、【0050】)。

配合物中の脂質成分の含有量は、6～60重量%であり、脂質の最適量を確定するための判断基準の1つは、溶融体における配合物の均一性であり、相分離を起こすことなく、溶融体中に脂質を均一に取り込めることが保証されなければならない(【0048】、【0049】)。

③ 活性(物質)成分

補正発明の活性物質とは、生理学的作用を有するすべての物質を意味する(【0011】～【0014】)。活性物質成分の含有量は、0.1～50重量%である(【0023】)。補正発明では、配合物中、本質的に活性物質結晶を含まず、活性物質は分子分散の形体をとるが、この状態は、配合基剤中の活性物質の最大の可能な均質化に相当する(【0045】～【0047】)。

④ 結合剤成分

補正発明の結合剤成分は、「ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレートおよび(メタ)アクリル樹脂から選択される少

なくとも1種」を含むものであり、脂質成分を溶解させる役割を担い、分子分散の形成に結びつくものであり、使用条件下では、水性媒体中に少なくとも部分的に溶解可能又は膨潤可能である（【0051】、【0052】）。結合剤成分の含有量は、20～93.9重量%である（【0065】）。そして、高分子結合剤は、可溶化剤として作用することができるので、脂質の乳化に関連して乳化剤の機能を担う（【0142】）。

⑤ 製造方法

補正発明の配合物は、活性（物質）成分、脂質成分及び結合剤成分を混合して可塑性混合物を形成させて製造するが、可塑性混合物の形成は、溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギー（混練、混合又は均質化による）の追加供給で、混合物の融点未満で溶融させることにより製造する。特に好ましくは、溶融押出しにより形成される。脂質成分は可塑化特性を有するので、可塑剤を添加することは、必須ではない（【0097】～【0115】）。

(2) 引用発明について

ア 引用文献1（甲3、乙5）には、次のとおりの記載がある。

(ア) 請求の範囲

「1. オイル、脂肪酸またはそれらの混合物に薬剤を溶解または分散させ、水溶性ポリオールマトリックスに該溶液または分散物を混合し、混合物を乾燥させることにより調製された、水難溶性薬剤の固体分散剤。

・・・

5. オイルが、 α -ビサボロール、ステアリルグリセルヘティネート、サリチル酸、酢酸トコフェロール、ヒアルロン酸ナトリウム、パンテノール、プロピレングリコール及びリンゴ (*P i r u s M a l u s*)、プロピレングリコール及びパイナップル、セイヨウキヅタ (*H e d e r a h a l i x*) 抽出物及び1, 3-B. G、モモ (*P r u m s p e r s i c a*) 葉抽出物、加水分解ダイズ粉、コムギ (*T r i t i c u m V u l g a r e*) タンパク質、カバノキ (*B e t u l a a l b a*)

抽出物及び1, 3-B. G、ゴボウ (*Arcetium majus*) 抽出物及び1, 3-B. G、リポソーム、ホスファチジルコリン、ステアリン酸グリセリル、トリ (カプチル酸/カプリン酸) グリセリル、セチルオクタノレート、ミリスチン酸イソプロピル、2-エチレンイソペラゴネート、ジ-C12~13リンゴ酸アルキル、オクタン酸セテアチル、ジカプチル酸/ジカプリン酸ブチレングリコール、イソステアリン酸イソノニル、イソステアリン酸イソステアリル、カプチル酸/カプリン酸ヤシアルキル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、セチルエステル、C10~30コレステロール/ラノステロールエステル、水素化ヒマシ油、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、ミツロウ、カノウバロウ、ジステアリン酸スクトース、PEG-8ミツロウ、セレシン、オズケライト、マカダミアナッツオイル、水素化高エルカ酸菜種油、オリーブオイル、ホホバオイル、ハイブリッドヒマワリ (*Helianthus annuus*) 油、及びドッグローズ (*rosa canina*) リップオイルを含む群から選択される、請求項1に記載の固体分散剤。

6. オイルが、ミネラルオイル、スクアレン、スクアラン、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、中鎖グリセリド、ミグリオール、クレモフォール、水素化ヒマシ油、コーンオイル、エゴマ油、綿実油及び脂溶性ビタミンを含む群から選択される、請求項5に記載の固体分散剤。

...

8. 脂肪酸が、オレイン酸、リノレン酸 (注:「リノール酸」の誤訳と解される。) 及びミリスチン酸イソプロピルからなる群から選択される、請求項7に記載の固体分散剤。

9. 水溶性ポリマーマトリックスが、ポリエチレングリコール (PEG), カルボワックス及びポリビニルピロリドン (PVP) からなる群から選択される、請求項1に記載の固体分散剤。

10. 界面活性剤の存在下において、水難溶性薬剤をオイル、脂肪酸又はそれら

の混合物に溶解し分散させた，請求項 1 に記載の固体分散製剤。」（訳文 3 3 ～ 3 4 頁）

(イ) オイル，脂肪酸又はそれらの混合物を含有する水難溶性薬剤の固体分散製剤の発明の背景及び発明の概要

「発明の背景

技術分野

本発明は，水難溶性薬剤又は生物学的に活性な物質の固体分散製剤に関する。より具体的には，本発明は，胃腸経路において水難溶性薬剤の吸収効率を上昇させ，医薬製剤において用いられるために都合のよい固体分散製剤に関する。

従来技術

良好な多くの薬剤は，水に難溶性である。体に投与される際に，これらの水難溶性薬剤の溶解性はきわめて低く，吸収の遅れに応じて，消化液における放出量はきわめて少なく，バイオアベイラビリティの低下を引き起こす。この問題を解決するために，これらの水難溶性薬剤を可溶化し，放出量を増加させる目的で，様々な調製方法が開発されている。例えば，微粒子化，界面活性剤を使用することによるミセル形成，溶媒析出，乾燥エリキシル剤の利用，不活性水溶性担体を使用することによる共沈殿，固体分散及びシクロデキストリンを使用した包含複合体の形成を含む，薬剤のバイオアベイラビリティを改善するための，多くの方法が報告されている。しかし，これらの方法を実施する際に，投与される薬剤は，溶解性において一定の上昇を示さない。したがって，これらは，調製，商業化及び効率の観点から問題がある。

体内でも吸収されにくい水難溶性薬剤に関しては，投与下にバイオアベイラビリティを上昇させようとする試みがなされている。しかし，これまで開発された剤形は，半固体又は液体形態であり，薬剤学に関して，特に製剤化，成形及び加工に関して欠点が見られている。

発明の概要

我々、つまり本発明者らは、水難溶性薬剤の製剤化について徹底的且つ綿密な研究を行って、投与した際に薬剤のバイオアベイラビリティを改善した。結果として、我々は、水難溶性薬剤をオイル、脂肪酸又はそれらの混合物に分散又は溶解させ、続いて水溶性ポリマーマトリックスと混合させると、胃腸管において薬剤を効率的に放出させることができ、そして混合物は、固体形態へと形成されることができることを見出した。

したがって、本発明の目的は、胃腸管における薬剤の放出を向上させることにより、水難溶性薬剤のバイオアベイラビリティを改善する、固体分散製剤を提供することである。

本発明の別の目的は、簡潔、且つ経済的な利点があり都合のよいプロセスにより調製できる固体分散製剤を提供することである。

本発明によれば、水難溶性薬剤の固体分散製剤は、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物に薬剤を溶解又は分散させ、水溶性ポリオールマトリックスに溶液又は分散物を混合し、混合物を乾燥させることにより調製される。」(訳文1頁2行～2頁7行)

(ウ) 発明の詳細な説明

「本発明の詳細を以下に記載する。

本発明によれば、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物に薬剤を分散又は溶解させ、分散物又は溶液を水溶性ポリマーマトリックスに組み込み、この混合物を乾燥させることにより調製された、水難溶性薬剤の固体分散製剤が提供される。」(訳文2頁下から6～3行)

「その際に、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物は、単独で、又はそれ自体を含めたエマルジョン若しくはマイクロエマルジョンの形態で使用できる。水難溶性薬

剤をオイル、脂肪酸又はそれらの混合物に分散，又は溶解させる際，界面活性剤を共に加えることができる。さらに，水溶性ポリマーマトリックスは，単独で，又は別の水溶性マトリックスと組み合わせて使用できる。

本発明の製剤に使用できるオイルの例示的な例は、脂質添加剤、例えば α -ビサボロール、ステアリルグリセルヘチネート、サリチル酸、酢酸トコフェロール、水、アルコール及びエゴマ抽出物の混合物、ヒアルロン酸ナトリウム、パンテノール、プロピレングリコール及びリンゴ (*P i r u s M a l u s*)、プロピレングリコール及びパイナップル、セイヨウキヅタ (*H e d e r a h a l i x*) 抽出物及び1, 3-B. G、モモ (*P r u m s p e r s i c a*) 葉抽出物、加水分解ダイズ粉、コムギ (*T r i t i c u m V u l g a r e*) タンパク質、カバノキ (*B e t u l a a l b a*) 抽出物及び1, 3-B. G、ゴボウ (*A r c t i u m m a j u s*) 抽出物及び1, 3-B. G、リポソーム；ホスファチジルコリン；エステル、例えばステアリン酸グリセリル、トリ (カプチル酸/カプリン酸) グリセリル、セチルオクタノレート、ミリスチン酸イソプロピル、2-エチレンイソペラゴネート、ジ-C12~13リンゴ酸アルキル、オクタン酸セテアチル、ジカプチル酸/ジカプリン酸ブチレングリコール、イソステアリン酸イソノニル、イソステアリン酸イソステアリル、カプチル酸/カプリン酸ヤシアルキル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、セチルエステル、C10~30コレステロール/ラノステロールエステル、水素化ヒマシ油、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド；炭化水素、例えばミツロウ、カノウバロウ、ジステアリン酸スクトース、PEG-8ミツロウ及びキャンデリラ (*e u p h o r b i a c e i f e r a*) ロウ；ミネラルオイル、例えばセレシン及びオゾケライト；植物油、例えばマカダミアナッツ (*m a c a d a m i a t e r n i f o l i a*) オイル、水素化高エルカ酸菜種油、オリーブオイル、ホホバオイル、ハイブリッドヒマワリ (*H e l i a n t h u s a n n u u s*) 油、インドセンダン (*m e l i a a z a d i r a c h t a*) 種子油、ドッグローズ (*r o s a c a n i n a*) リップオイルを

含み、ミネラルオイル、スクアレン、スクアラン、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、中鎖グリセリド、ミグリオール、クレモフォール (cremophor)、水素化ヒマシ油、コーンオイル、エゴマ油、綿実油及び脂溶性ビタミンが優先される。

脂肪酸に関しては、オレイン酸、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ミリスチン酸、リノール酸又はラウリン酸を使用することが好ましい。オレイン酸、リノール酸又はミリスチン酸イソプロピルを使用することがより好ましい。

水溶性マトリックスとして、ポリエチレングリコール (PEG)、カルボワックス又はポリビニルピロリドン (PVP) が利用できる。・・・

水難溶性薬剤のオイル、脂肪酸又はそれらの混合物における分散、又は溶解を向上させるために、ステアリン酸グリセリル、…及びココアミドプロピルベタインを含む群から選択される界面活性剤を加えてもよい。

本発明の固体分散製剤は、あらゆる水難溶性薬剤に加えることができ、好ましくはケトコナゾール、イトラコナゾール及びその誘導体、…に加えることができる。

本発明は、従来の方法に対し、固体分散製剤を容易に調製でき、高い吸収及び放出効率を示すという利点を有する。

まず、水難溶性薬剤はオイル、脂肪酸またはそれらの混合物に均一に混合、分散され、そして、室温または約60～80℃の温度で溶融された水溶性ポリマーマトリックスに加えられる。その後、得られた混合物は室温まで急速に冷却され、12時間以上オープン中で乾燥される。乾燥させたペレットは乳鉢で粉末化され、均一なサイズの粉末を得るためにふるいにかけてられる。前述のように、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物中に薬剤を分散又は溶解させる際、当該オイル、脂肪酸又はそれらの混合物は乳化又はマイクロエマルジョンの状態とされていても良い。この場合、界面活性剤を溶液に加えることができる。

あるいは、約60～80℃で溶融された水溶性ポリマーマトリックスに加えられ

た水難溶性薬剤を均一に分散させた後で、医薬として許容できる中核部に噴霧して、顆粒を得ることができる。

蒸留水、人工腸液及び人工胃液への固体分散剤の溶解性について行った試験の結果として、固体分散剤の溶解性は、水難溶性薬剤自体の溶解性に比較して高いことが明らかである。とりわけ、水難溶性薬剤がオレイン酸または微細乳化したオレイン酸を含んだ固体分散剤に組み込まれることで、該薬剤の溶解性に関して多大な進展がもたらされた。

本発明の固体分散剤を人工胃液及び人工腸液に溶出させる実験から得られるデータから、本発明の固体分散剤は、放出量に関して、水難溶性薬剤そのものより優れていることが示される。オレイン酸又は微細乳化したオレイン酸を含有する固体分散剤が使用される場合、放出量の著しい改善が観察された。人工胃液よりも、薬剤の溶解に関しより厳しい条件である人工腸液において、固体分散剤による放出量の改善は一層明らかとなる。

水難溶性薬剤の胃腸管における吸収効率の試験を実施する実験を通して、本発明による固体分散剤の優位性も実証される。水溶性マトリックスのみを使用する場合でさえ、薬剤の吸収効率は微増する。特に、胃腸管における薬剤の摂取効率は、薬剤が、オレイン酸含有マイクロエマルジョンを用いた固体分散剤中に組み込まれる場合に顕著に向上する。」(訳文3頁12行～6頁17行)

(エ) 実施例等

「比較例 I

約70℃で熔融させた後で、90gのPEG6000を10gのケトコナゾールに加え、室温に急速に冷却し、12時間以上オーブンで乾燥させた。乾燥した固体分散剤を乳鉢で粉碎し、均一な粒径の粉末を得るためにふるいにかけた。

実施例 1

10gのケトコナゾールが5gのオレイン酸中に均一に混合、分散され、その後、約70℃で熔融している85gのPEG6000に加えられた。室温まで急速に冷

却された後、12時間以上オーブンで乾燥され、乾燥した固体分散剤は乳鉢で粉砕され、特定の均一のサイズの粉末を得るためにふるいにかけてられた。

実施例2

5gのオレイン酸及び5gのツイーン80中に、10gのケトコナゾールを均一に混合、分散させ、それから、約70℃で溶融している80gのPEG6000に加えた。この混合物を使用することにより、実施例1と同様の手順により分散粉末製剤が得られた。」(訳文13頁1～17行)

「実施例22

5gのオレイン酸中に、10gのケトコナゾールを均一に混合、分散させ、それから、80gの溶融PVPに加えた。この混合物を使用することにより、実施例1と同様の手順により分散粉末製剤が得られた。」(訳文16頁下から4行～末行)

(オ) 実験結果

「実験I：水及び人工腸液における固体分散剤の薬剤溶解性

この実験では、比較例及び実施例で得られる固体製剤に対する、水及び人工腸液における水難溶性薬剤の溶解性を調査した。その際、水又は人工腸液中における本発明の固体分散剤2gの懸濁液を0.2μmの濾紙(ミリポア, ウォーターズ, ミルフォード, MA, アメリカ合衆国(Millipore, Waters, Millford, MA, USA))に通して濾過し、薬剤を簡便に定量するために濾液を希釈した。溶解性の結果を表1に示す。

表 1

蒸留水及び人工腸液へのケトコナゾールの溶解性

固体分散製剤	溶解性 (µg/mP)	
	DI-水	人口腸液
ケトコナゾール粉末	0.10	2.08
比較例	3.77	-
実施例 1	41.4	44.8
実施例 2	73.9	-
実施例 3	2.47	-
実施例 4	2.28	-
実施例 5	8.02	-
実施例 6	12.0	-
実施例 7	6.31	-
実施例 8	12.2	-
実施例 9	72.8	50.7
実施例 10	63.6	37.8

表 1 のデータから明らかなように、蒸留水における薬剤の溶解性は、オレイン酸を含有する固体分散製剤に組み込まれる場合に、著しく改善した。特に、オレイン酸を含有するマイクロエマルジョンから調製される固体分散製剤における薬剤は、水並びに人工腸液における溶解性に関して、大幅な進歩を示した。」(訳文 19 頁 14 行～20 頁 6 行)

「実験 V : 様々なビヒクルにおけるアセクロフェナクの溶解性

過量のアセクロフェナクを試験管中の5mlのビヒクルに加え，それから薬剤がさらに溶解しない程度にボルテックスし，水浴にて，37℃で3日間インキュベートした。生じた溶液を，0.2μm濾紙（ミリポア，ウォーターズ，ミルフォード，MA，アメリカ合衆国）を通して濾過し，薬剤を簡便に定量するために濾液を希釈した。溶解性の結果を表7に示す。

表7

ビヒクル中のアセクロフェナクの溶解度

ビヒクル	溶解度 (mg/mP)
トランスクトール	149.34
ラブラソール	114.83
ツイーン80	98.70
ツイーン20	85.71
クレモフォールEL	40.92
クレモフォールRH40	23.34
オレイン酸	4.59
リノール酸	5.44
トリアセチン	18.01
ヒマシ油	13.21
ごま油	2.83
コーンオイル	2.20
ミネラルオイル	0.34

表7のデータから明らかなように，脂肪酸，トリアセチン，ヒマシ油及びクレモフォール中のアセクロフェナクの溶解性において高い値が見出された。特に，トランスクトール，ラブラソール及びツイーン中で，薬剤が多量に溶解した。」（訳文26頁下から6行～27頁4行）

(カ) まとめ

「以上の通り，胃腸管における水難溶性薬剤の溶解性，特に，胃液及び腸液への

薬剤の放出に関して、本発明の固体分散製剤は改善されており、薬剤のバイオアベイラビリティに関して大幅な上昇が引き起こされる。さらに、本発明の固体分散製剤は、従来の半固体又は液体製剤が抱える問題に対する医薬的解決法を示し、薬物として有効な水難溶性化合物を、迅速に、経済的に有利な手段で、いかなる有機溶媒も使用せずに製剤化、成形及び加工できるようにする。

本発明は、例示的手段として記載されており、使用される専門用語は、限定ではなく説明の性質を持つように意図されていることは、理解されるべきである。本発明の多くの改変及び変化は、上記の教示を参照して実施し得る。したがって、下記特許請求の範囲内において、本発明は具体的に記載されている方法以外の方法で実施され得ることが理解される。」(訳文32頁下から11行～末行)

イ 以上によれば、引用発明は、次のとおりの発明であると認められる。

すなわち、引用発明は、水難溶性薬剤の固体分散製剤に関するものであり、従来、水難溶性薬剤を可溶化し消化液における放出量を増加させる目的で採用された方法、例えば、界面活性剤を使用することによるミセル形成、不活性水溶性担体を使用することによる共沈殿、固体分散などの方法は、溶解性において一定の上昇を示さない、あるいは、半固体又は液体であることから製剤化等に関する欠点が示されていたことから、胃腸管における薬剤の放出を向上させることにより、水難溶性薬剤のバイオアベイラビリティを改善する固体分散製剤を提供することを目的とし、その具体的手段として、水難溶性薬剤を、オイル、脂肪酸又はそれらの混合物に分散又は溶解させ、続いて水溶性ポリマーマトリックスと混合させて乾燥させて固体分散製剤を調製したものであり、半固体又は液性製剤が抱える問題を解決し、薬物のバイオアベイラビリティを上昇させるという効果を奏するものである。また、上記具体的手段における脂肪酸は、オレイン酸、リノール酸、イソプロピルミリスチン酸塩(注:「ミリスチン酸イソプロピル」と同義。)からなる群から選択されるものであり、水溶性ポリマーマトリックスは、ポリエチレングリコール(PEG)、カルボワックス、ポリビニルピロリドン(PVP)からなる群から選択されるものである。

したがって、引用発明は、「オイル、脂肪酸またはそれらの混合物に薬物を溶解または分散させ、水溶性ポリマーマトリックスに該溶液または分散物を混合し、混合物を乾燥させた、水難溶性薬物の固体分散製剤において、脂肪酸は、オレイン酸、リノール酸、ミリスチン酸イソプロピルからなる群から選択され、水溶性ポリマーマトリックスが、ポリエチレングリコール (PEG)、カルボワックスまたはポリビニルピロリドン (PVP) からなる群から選択される、固体分散製剤。」であると認められる。

なお、審決の引用発明の認定は、「水溶性ポリマーマトリックス」を「水溶性マトリックス」と、「カルボワックス」を「ワックス」と、「リノール酸」を「リノレン酸」とした誤りがある（ただし、この点は、審決の結論に影響するものではない。）。

(3) 対比

以上を前提に補正発明と引用発明を対比すると、少なくとも、審決の認定した相違点1～4（上記第2の3(2)）が認められる。この点も当事者間に争いが無い。

2 取消事由1（相違点の看過）について

(1) 審決が、引用発明では薬物を溶解させているから、「本質的に活性物質の結晶を含まない」点を、補正発明との一致点とした判断につき、原告は、活性物質の結晶の有無という相違点5を看過したものと主張する。そこで、引用文献1における活性物質の状態を理解する前提となる本件優先日当時の技術常識について、検討する。

ア 本件各証拠には、次のとおりの記載がある。

(ア) 橋田 充編「経口投与製剤の設計と評価」(乙1)

「薬物の溶解性と吸収性の改善

1. はじめに

・・・

通常、経口製剤の場合には、その医薬品としての有効性と安全性を保証するために薬物のバイオアベイラビリティを考慮しなければならない。すなわち、消化管

から薬物が製剤設計通りに吸収され、また製剤各個別およびロット間で、その吸収性に差がないことを保証する必要がある。また、多くの場合、できる限り高い吸収率となるような製剤設計が要求される。」(167頁2～9行)

「ミクロンサイズ以下の超微粒子の状態でも消化管膜を透過し吸収されることもわかっているが、量的にはわずかであり、大部分の薬物は溶解後吸収されると考えられている。」(167頁12～14行)

「溶解速度が小さいため吸収が悪い難溶性薬物の溶解性および吸収性の改善は、製剤設計者が直面する最も重要な解決課題の1つである。」(168頁2～3行)

「3. 薬物／製剤添加物系での溶解性改善

1) 担体を用いた薬物微細化

薬物単一系では、・・・粒子の凝集や凝結による有効表面積の低下や、機械的微細化に限界があるため、溶解性を大きく改善できないことが多い。そこで、これらの問題点を解決するため、薬物以外の生理的に不活性な物質(製剤添加物)を、微細化された薬物の担体(キャリアー)や微細化能力を上げるための助剤として利用することが製剤化手段として採られる。このような担体としては水溶性高分子や多孔性粉体があげられ、薬物単一系では達成不可能なほどに薬物を微細化でき、場合によっては分子状に分散させた状態での保持も可能となる。その結果、溶解性も飛躍的に改善されることが期待できる。これら製剤的手段としては(1)固体分散体、(2)混合粉碎、(3) Solvent Deposition、(4) Ordered Mixture などが用いられる。

(1) 固体分散体

・・・

固体分散体は、Chiou と Riegelman により、「熔融法、溶媒法、または熔融-溶媒法により調製された、固体状態で不活性な担体またはそのマトリックス中に、1種またはそれ以上の活性成分が分散したもの」と定義されている。すなわち、薬物と担体の両方を熔融または溶解させることにより均一の液相を形成させ、その後固化

させるといふ操作により得られる固体混合物で、薬物は担体マトリックス中に微結晶、または分子サイズで均一に分散している。

このようにして得られる固体分散体には、

- i 共融混合物（薬物と担体を含む溶液から同時に析出する微結晶混合物）
- i i 固溶体（薬物と担体がたがいに均一に溶けあつた固相）
- i i i ガラス担体中に薬物が溶解または懸濁状に分散したもの
- i v 結晶担体中に薬物が非晶質状態で分散したもの
- v 薬物と担体の複合体
- v i i ~ v i の混合物

が含まれる。

固体分散体による薬物の溶解性改善は、基本的には粒子径の減少に伴う比表面積の増大によるものである。さらに、微細化の極限である分子サイズにまで分散させる（非晶質化）ことにより薬物の溶解度自体を最大に増加させることができる。したがって、薬物を非晶質化できるような担体と薬物の組み合わせを選択することが、最も溶解性を改善するために有効である。」（172頁4行～173頁10行）

「①調製法

a. 熔融法：薬物と担体との混合物を加熱熔融させた後、冷却固化して得る方法である。本法は操作が単純であること、溶媒を使用しないなどの利点がある。・・・熔融法では薬物と担体が熔融状態で完全に混和するか、熔融した担体に薬物が溶解しなければならない。担体中への薬物の溶解性により、共融混合物、固溶体、またはガラス体などが得られる。

共融混合物では固化温度と冷却速度が結晶化速度に影響を与えることから、通常急冷することによりマトリックス中の薬物粒子をできるだけ微細化させるようにして調製される・・・

b. 溶媒法：薬物と担体を溶媒に溶解した後、その溶媒を留去することにより固体分散体を得る方法である。・・・

c. その他の調製方法：熔融法，溶媒法とも欠点を持つため，その改良法として新しい調製法が開発されている。

熔融法では，薬物の融点が高くて担体と共融混合物を形成しない場合や，熔融した担体と混和しない場合がある。そこで，より低温で調製ができる薬物と担体を混和溶解する手段として，熔融した担体さらに溶媒を添加する熔融－溶媒法が試みられている。・・・

一方，溶媒法では大量の有機溶媒を用いることが環境衛生上問題となることが考えられることから，熔融法も見直されている。加熱するとともに機械的圧力を加えた，温度＋メカノケミカルの相乗効果により，融点よりも低い温度で固体分散体が調製できることが報告されている。ニフェジピンとヒドロキシプロピルメチルセルロースフラートを，2軸スクリー押し出し機を用い，融点より低い温度で押し出すことにより固体分散体が調製できる。また，PVPやN-ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体を担体に用いても，同様な方法でテオフィリン (theophylline) など種々の薬物の固体分散体が調製できる。」(173頁12行～174頁25行)

「②製剤化検討

a. 担体の選択：

・・・

b. 薬物／担体比：

・・・

今まで述べたように，高い溶解性改善効果を得るためには，一般に薬物に対して担体が数倍以上必要とされるため，固体分散体を高投与量の薬物には応用しにくい。そこで界面活性剤を添加し，薬物含量の高い固体分散体を得る手法が開発されている。これは，界面活性剤により，担体中への薬物溶解性を増加するとともに，濡れを改善する効果による。さらに溶出液中での界面活性剤の可溶化効果も期待でき・・・る。また，リン脂質自体を担体として利用することにより，薬物含量の高

い、溶解性の良好な固体分散体が得られる。・・・

c. 製造法 :

・・・

d. 安定性 : 多くの固体分散体では、粒子の表面エネルギーが高いため物理的に不安定である。薬物は非晶質化されていることが多く、熱力学的に高エネルギーな準安定系であり、安定な結晶形に転移しやすい。・・・インドメタシン (indomethacin) / PEG 固体分散体は経時的に薬物の結晶化が起こり、溶出速度の低下、錠剤硬度の上昇、および分解による着色が認められている。」(174頁26行~178頁30行)

「 2) 溶解性改善剤

1) 項では、主に微細化した薬物を担体中に安定に保持させる製剤的手段について述べてきた。ここでは、薬物の溶解性を改善させるために用いられる製剤添加剤の種類と応用について紹介する。これら添加剤には複合体形成剤と湿潤剤があげられる。

(1) 複合体形成剤

・・・

(2) 湿潤剤 (濡れの改善)

疎水性の薬物粉体を水に入れると、粉末は容易に濡れず水の上に浮かんで水中にうまく分散しない。微粉末であるほど空気を取り込んでいるので濡れにくい。このような場合、水の中に少量の界面活性剤を溶かしておくとも濡れやすくなり、容易に水と混ざり分散する。・・・

このような濡れを改善させる物質は湿潤剤と呼ばれ、界面活性剤以外にも水溶性高分子などがあげられる。

・・・また、湿潤剤の吸着は溶液中で分散した粉体を安定に保ち再凝集を防ぐ効果もある。

多くの固形製剤は、水溶性高分子の溶液を結合剤として用い造粒されて製造され

ることから、造粒工程を経ることにより濡れが改善されることが多い。」（184頁7行～187頁6行）

（イ）特表平11-509238号公報（乙2）

「【特許請求の範囲】

1.（a）イトラコナゾールあるいはその立体異性体の1つ又はその立体異性体の2つもしくは3つもしくは4つの混合物，ならびに

（b）1種又はそれ以上の製薬学的に許容され得る水溶性ポリマーを含む固体分散体（solid dispersion）からなる粒子。」

「「固体分散体」という用語は、少なくとも2つの成分を含み、1つの成分が単数又は複数の他の成分全体にいくぶん均等に分散されている固体状態（液体又は気体状態に対して）にある系を定義するものである。成分の該分散体が、系が全体にわたって化学的に及び物理的に均質又は均一であるようなものであるか、あるいは熱力学において定義される1相から成るような場合、そのような固体分散体は下記において「固溶体」（“solid solution”）と呼ばれるであろう。固溶体は好ましい物理的系であり、それは通常その中の成分がそれらが投与される生物にとって容易に生物学的利用可能であるからである。・・・溶解の容易さは少なくとも部分的に、固溶体からの成分の溶解に必要なエネルギーが結晶性又は微結晶性固体相からの成分の溶解に必要なエネルギーより小さいという事実に戻ることができる。「固体分散体」という用語は、全体にわたって固溶体より均一性が低い分散体も含む。そのような分散体は全体にわたって化学的及び物理的に均一でないか又は1つより多い相を含む。例えば「固体分散体」という用語は非晶質、微結晶性もしくは結晶性の（a）又は非晶質、微結晶性もしくは結晶性の（b）又は両方が（b）又は（a）を含む他の相あるいは（a）及び（b）を含む固溶体中にいくぶん均等に分散されているドメイン又は小領域を有する粒子にも関する。」（11頁9～28行）

「固体分散体の調製のために熔融－押し出し、噴霧－乾燥及び溶液－蒸発を含む

種々の方法が存在し、溶融一押し出しが好ましい。

溶融一押し出し法は以下の段階を含む：

- a) 成分 (a) 及び (b) を混合し、
- b) かくして得られる混合物と場合により添加剤をブレンドし、
- c) かくして得られるブレンド物を均一な溶融体が得られるまで加熱し、
- d) かくして得られる溶融体を 1 つ又はそれ以上のノズルを介して押し出し；
- e) 溶融体をそれが固化するまで冷却する。

．．．

当該技術分野における熟練者は上記の範囲内で溶融押し出し法のパラメーターを最適化することができることがわかるであろう。」(12頁6行～13頁5行)

「好ましい粒子は成分を溶融一押し出しし、摩砕し、場合によりふるうことにより得られ得る粒子である。．．．上記に記載された粒子はさらに1種又はそれ以上の製薬学的に許容され得る賦形剤、例えば可塑剤、風味料、着色剤、防腐剤などを含むことができる。該賦形剤は熱に感受性であってはならず、言い換えるとそれらは溶融一押し出しの作業温度で認識され得る崩壊又は分解を示してはならない。．．．しかし他の水溶性ポリマーの場合、可塑剤を．．．もっと多量で用いることができ、それは下記に挙げられるような可塑剤が (a)、(b) 及び可塑剤の溶融体が形成される温度を下げ、この融点の低下はポリマーが限られた熱的安定性を有している場合に有利だからである。適した可塑剤は製薬学的に許容され得、低分子量ポリアルコール類、．．．が好ましい。」(17頁14行～18頁18行)

(ウ) 特表平10-513477号公報(乙3)

「【特許請求の範囲】

1. 固体の製剤において、
 - A) 1種または数種の作用物質、
 - B) 次のものからなる混合物：
 - B1) 少なくとも1種の熱可塑的に加工できる水溶性ポリマー10～90重量%、

B 2) 低置換の水不溶性ヒドロキシプロピルセルロース 10～90 重量%。および
C) 製剤の全量に対して、1種または数種の製剤学的補助物質 0～50 重量%、
の複合溶融押出により得られることを特徴とする、固体の製剤。」

「有利には作用物質はいわゆる「固溶体」の形、つまりマトリックス中に分子分散で、または固体の分散形で存在する。」(6頁25～26行)

「本発明による製剤は成分C)として通例の製薬学的補助物質、例えば増量剤、滑剤、離型剤、流動性調整剤、軟化剤、着色剤、および安定剤を約50重量%までの量で含有することができる。・・・流動性調整剤として例えば長鎖脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、例えばC₁₂、C₁₄、C₁₆およびC₁₈の脂肪酸、ワックス、例えばカルナウバロウ、ならびにレシチンが挙げられ、この場合その量は約0.1～30、有利には0.1～5重量%である。」(8頁15～27行)

「補助物質を作用物質およびポリマーBからなる溶融物または溶液に混合することも可能である。さらに補助物質を作用物質と一緒にポリマー溶融物に配合することも可能である。さらに補助物質、作用物質、およびポリマーBからなる混合物を直接溶融することもできる。一般に補助物質、作用物質、およびポリマーBからなる物理的混合物と一緒に溶融することは通例である。」(9頁25行～10頁1行)

(エ) 特表平11-514979号公報(甲6)

【特許請求の範囲】

1. 生体系に生体作用薬剤をデリバリーするための組成物であって、上記薬剤と混和可能で約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態にあり、それにより上記薬剤が水性環境でバイオ・アベイラブルとなっている、上記生体作用薬剤の固体分散体を含む組成物。

...

2.3. 上記生体作用薬剤が上記水溶性ポリマーに分子レベルで分散している、請求項1の組成物。」

「本発明の組成物は生体作用薬剤を、少なくとも実質的に均一な又はアモルファス固体分散として含む。上記固体分散体全体に分散するナノパーティクルの形で生体作用薬剤が存在するのが好ましい。そのナノパーティクルは約 1000nm より小さい平均粒子サイズを有することがさらに好ましい。そのナノパーティクルの平均粒子サイズが約 400nm より小さいことが更にまた好ましい。上記生体作用薬剤は水溶性ポリマー中で分子レベルで分散しうる。」(13頁10～15行)

「本発明の固体分散体は薬剤とポリマーを、急冷する間に薬剤を転換および固定するのに十分な時間押し出し混合することにより供給することができる、ということが見いだされた。・・・溶解速度の増加は複数の効果、最も重要なのは、従来の破砕方法では達成されない程度に粒子サイズが小さくなることである」(20頁7～15行)

「本発明は、活性成分を混和可能なポリマー（および他の賦形剤）とを融解した形で組み合わせ、急冷に際して活性成分が増大エネルギー状態で捕捉され得るようになることを含む。そのようにして、生体作用薬剤は基質又はポリマー中に可溶化され、自身の結晶領域へと分離しない。その薬剤は増大エネルギー状態で急冷される結果、担体中で非常に細かい結晶（ナノパーティクル）を形成することがあり、そのような結晶は大きく増加した溶解度および／または分散性を有している。本発明において、担体自身は優れた水溶解度を有している。本明細書に記載したシステムの結果として、担体が溶けると、溶けにくい薬剤は固溶体または分散体からナノパーティクルとして遊離する。i n v i v oでバイオ・アベイラビリティを増強するのは微小粒子分散体である。」(28頁21行～29頁2行)

「実施例7－押し出し混合・・・生じた押し出し物を仮想的な胃液（無ペプシン）中で顕微鏡観察すると、1 μmより小さなサイズを持つかなりの数の非常に細かい粒子が放出されることが明らかになった。この押し出し物は乳白色の分散体を後に残して完全に消失した。」(35頁25行～36頁6行)

(オ) 特開2000-95708号公報(甲7)

「【請求項1】 安定なアモルファス状の治療活性化合物，及び約80,000D超の分子量を有し，且つ約50℃以上のガラス転移温度を有する水不溶性イオン性ポリマーの水不溶性複合体，並びに担体を含んで成る薬理組成物。」

「【0001】本発明はイオン性ポリマーの中に分散されたアモルファス状の治療活性化合物（例えば薬物）から成る安定な水不溶性複合体を含んで成る薬理組成物を提供する。本発明に係る複合体は低溶解性を治療活性化合物の生物有用度の有意な向上を提供する。

【0002】治療活性化合物の生物有用度は一般に（i）当該化合物の溶解度／溶解速度及び（ii）被検体の胃腸膜を通じての当該化合物の分配係数／透過度により左右される。治療活性化合物の低い生物有用度の主たる原因はその化合物の低い溶解度／溶解速度にある。・・・」

「【0003】低溶解性の治療活性化合物の生物有用度を高めるためにいくつかの技術が利用されている。これらの技術を以下にまとめる。

【0004】1. 粒子サイズ（粒径）の縮小：

・・・

【0005】2. 固体分散体

2. 1 融合法：この技術に従うと，治療活性化合物は非イオン性ポリマーの中に分散され，固体分散体を形成する。典型的には，この非イオン性ポリマー（例えば Pluronic（登録商標）及びポリエチレングリコール）をその融点より高い温度に溶融させ，そしてこの治療活性化合物を攪拌しながら溶融ポリマーの中に溶解する。・・・得られる溶融塊を次いで室温にまで冷却する。・・・

【0006】2. 2 共沈殿：

・・・

【0007】3. 自己乳化性ドラッグデリバリーシステム（SEDDS）：このシステムにおいては，治療活性化合物は適当な油と乳化剤との混合物の中に溶解される。得られる脂質製剤は，胃腸内流体に対する曝露により，非常に微細なエマルション

又はマイクロエマルジョンを形成する。油性小滴の大きな表面積により、かかる油の中に溶解した低溶性治療活性化合物の生物有用度は有意に上昇する。P. P. Constantinides, Pharm. Res. 12 (11) : 1561-1572 (1995)参照。このシステムの利用についての重要な要件はこの治療活性化合物が油の中で可溶性であり、そして油に一旦溶けたら、溶液中で安定な状態であり続けなくてはならないことにある。従って、SEDDSはほとんどの治療活性化合物の油性溶液内での限られた溶解度及び不満足なる安定性にに基づきそれらの化合物にとって有用な代替物ではない。

【0008】我々は低溶性治療活性化合物（一般には結晶状態にあるとき）が約80,000D超の分子量を有し且つ約50℃又はそれより高いガラス転移温度を有する水不溶性イオン性ポリマーの中に分子的に分散されると、その化合物（アモルファス状態となっている）の物理的安定性は高温及び高温保存条件下でさえも長期間維持されることを驚くべきことに見出した。・・・」

(カ) 特表平10-501000号公報(甲8)

「【請求の範囲】

1. 重合体マトリックス中の作用物質の固溶体の形の作用物質調剤を製造する方法において、非イオンの形の作用物質を重合体及び塩とともに溶融押出することを特徴とする、重合体マトリックス中の作用物質の固溶体の形の作用物質調剤の製法。」

「【発明の詳細な説明】

重合体マトリックス中の作用物質の固溶体の形の作用物質調剤の製法及び該製法により製造された作用物質調剤

本発明には、作用物質が分子分散した分布で重合体マトリックス中に存在している作用物質調剤の製法及び該製法により製造された作用物質調剤が記載されている。

医薬品形（タブレット、ペレット、グラニュール）の製造のための溶融押出方法は、文献に記載されている。・・・熱による加工プロセスによって、押出の際に、作用物質の溶融によって該作用物質を分子分散した形で、同様に溶融された重合体溶融物中に混入することができることが、記載されている。・・・殆どの場合にこの材

料の室温への冷却後にも再び再結晶せず，その分子分散した分布が維持されることによって明らかである。

上記の製剤は，通常「固溶体」と呼称され，かつ文献中にそれ自体，数多く記載されている」（３頁１～１９行）

「殊に難溶性作用物質の場合には，経口投与後に胃腸域から吸収することができないかもしくは著しく僅かな程度でしか吸収することができず，それというのも，作用物質の溶解速度が遅すぎるためであった。しかも，（水性媒体中で）溶解された作用物質だけが，吸収されることができる。」（３頁２８行～４頁３行）

「しかしながら，全ての作用物質の場合に「固溶体」の製造が可能なのではない。

熱による方法，例えば押出による「固溶体」の形成（有機溶剤を介して常用される方法と異なる）は，次のとおりの種々の前提条件に結合しており，この前提条件は，少なくとも部分的に満たされなければならない：・・・

従って本発明の課題は，製造の際に有機溶剤を使用する必要がなく，作用物質調剤を著しく良好に吸収可能な作用物質を用いて得，この場合，作用物質は，一方では塩の形で存在しかつ他方では分子分散した分布で存在する，連続的に行なわれる一段階の，作用物質調剤の製法を提供することであった。

上記課題は，非イオンの形の作用物質を重合体及び塩とともに熔融押出することを特徴とする，本発明による，重合体マトリックス中の作用物質の固溶体の形の作用物質調剤の製法によって解決される。」（４頁１３行～５頁２３行）

「本発明による方法は，有利に，塩を形成することができる作用物質に使用することができるが，しかし，これまでの公知である押出方法下で作用物質の分子分散した分布を有している製剤を製造することができなかつた程度の高さの融点をその有利に使用される塩の形で示す。通常押出温度は， $60\sim 160^{\circ}\text{C}$ ，特に $80\sim 140^{\circ}\text{C}$ の範囲内である。従って作用物質は，非イオンの形で，有利に最大 140°C である融点を示している。顕著に低い融点は，可能であり；室温の場合にも液状もしくは油状である作用物質は，使用することができる。」（９頁５～１１行）

「例えば加工可能性もしくは他の性質に意図的に影響を及ぼすために、本発明による製剤に種々のさらなる医薬品に常用の助剤は、添加することができる。このような助剤には、例えば・・・滑剤（例えばモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリド並びに脂肪酸の塩）、離型剤（例えばレシチン）、可塑剤（例えば脂肪酸、脂肪アルコールもしくはトリエチルシトレート）、・・・が含まれる。これら助剤の選択のための重要な前提条件は、選択された加工プロセス（押出）の場合の十分な（熱）安定性である。さらに、さらなる助剤の存在によって、作用物質の可溶化に最小限必要とされる重合体量を下回らないことが保証されていなければならない、それというのも、そうでなければ、混濁によって確認することができる、マトリックス中での作用物質の再結晶が生じるからである。」（10頁1～15行）

イ 本件優先日当時の技術常識

以上によれば、本件優先日当時の水難溶性薬物の溶解性、吸収性改善のための製法に関する技術常識は、次のとおりであると認められる。

(ア) 水性媒体に対する溶解速度が小さいため吸収性が悪い水難溶性薬物の溶解性を改善して、消化管への吸収性を高める（バイオアベイラビリティを改善する）ための製剤設計として、①固体分散体、②自己乳化性ドラッグデリバリーシステム（自己乳化性製剤）、③粒子サイズ（粒径）の縮小などの手段がある（乙1，甲7）。

(イ) 固体分散体について

固体分散体とは、「熔融法、溶媒法、または熔融-溶媒法により調製された、固体状態で不活性な担体またはそのマトリックス中に、1種またはそれ以上の活性成分が分散したもの」と定義される。すなわち、薬物と担体の両者を熔融又は溶解させることにより均一の液相を形成させ、その後固化させるという操作により得られる固体混合物で、薬物は、担体マトリックス中に、微結晶、又は分子サイズで均一に分散している。固体分散体による薬物の溶解性改善は、基本的には粒子径の減少に伴う比表面積の増大によるものであり、微細化の極限である分子サイズにまで分散

させる（非晶質化）ことにより、薬物の溶解度自体を最大に増加させることができる。したがって、薬物を非晶質化できるような担体と薬物の組合せを選択することが、溶解性を改善するために最も有効である。

固体分散体には、共融混合物、固溶体、ガラス担体中に薬物が溶解又は懸濁状に分散したもの、結晶体担体中に薬物が非晶質状態で分散したもの等が含まれるが、このうち、「固溶体」とは、「薬物と担体がたがいに均一に溶け合った固相」を意味し、薬物が分子サイズで均一に分散しているものをいう。

固体分散体の製造方法のうち、熔融法は、薬物と担体との混合物を加熱熔融させた後、冷却固化して得る方法であり、担体中への薬物の溶解性により、共融混合物、固溶体又はガラス体などが得られる。熔融法が見直され、2軸スクリーウ押出機などを用いて加熱と機械的圧力を加えることにより、融点よりも低い温度で固体分散体を調製すること（熔融押出法）も行われている。

具体的には、固体分散体は、担体として、水溶性が高く種々の溶媒にも溶けやすい、水溶性高分子セルロース誘導体、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルピロリドン（PVP）等が用いられている（乙1）。

担体と薬物以外にも、界面活性剤（乙1）、可塑剤（低分子量ポリアルコール、脂肪酸など）（乙2，甲8）、流動性調整剤（長鎖脂肪酸のモノグリセリド，ジグリセリド及びトリグリセリド，脂肪酸，カルナバロウなど）（乙3）、滑材（モノグリセリド，ジグリセリド及びトリグリセリドなど）（甲8）のような他の添加剤を使用できる。

薬物が非晶質化された固体分散体は、熱力学的に高エネルギーな準安定系であり、安定な結晶形に転移しやすく、経時的に薬物の結晶化が起ることがある。（乙1，甲8）

（ウ）固体分散製剤（固体分散体）と自己乳化性製剤の違いについて

液相にそれと混和しない液体の粒子が散在している系をエマルジョン（エマルジョン，乳濁液）といい、液相に固体の粒子が散在している系をサスペンション（懸濁液）という。

自己乳化性製剤は、治療活性化合物を、適当な油と乳化剤との混合物の中に溶解した脂質製剤であり、胃腸内流体等の水性媒体に接した際に、攪拌などの機械的エネルギーを加えなくとも乳化してエマルジョンを形成する剤であり、このエマルジョンは、薬物（治療活性化合物）が溶解した油性溶液の液滴が、乳化剤の作用により、水性媒体に散在した状態となるものである（甲7）。

他方、水溶性ポリマーマトリックス中に薬剤が微結晶あるいは分子サイズで均一に分散したものである固体分散製剤は、水性媒体に接した際には、水溶性ポリマーが溶けて、溶けにくい薬剤は固体分散製剤から非常に細かい結晶（ナノパーティクル；例えば、 $1\mu\text{m}$ より小さい非常に細かい粒子）として放出されるものであり、この状態は、一般にエマルジョンと称されるものではない（甲6）。

したがって、固体分散製剤と自己乳化性製剤は、一般的には、水性媒体に接した際に異なる状態となる製剤として認識されていると認められる。

(2) 取消事由1（相違点の看過）についての検討

ア そこで、検討するに、上記のとおり、固体分散体（固体分散製剤）には、薬物の微結晶を含むものと、薬物が分子サイズで均一に分散（非晶質化・分子分散）しているもの（固溶体）の両方があるから、引用発明が、固体分散製剤であるからといって、直ちに、薬物の結晶を含まないということとはできない。

そして、引用発明のうち、薬物を脂肪酸等に「溶解させた溶液」を用いる場合について検討すると、薬物を脂肪酸等に溶解させた溶液の段階では、薬物が脂肪酸等の中に分子分散され、結晶を含まない状態といえるが、それを、（溶融した）水溶性ポリマーマトリックスに混合し、冷却した後、乾燥工程（具体的には、12時間以上オープン中で乾燥する工程）を経た後においても、薬物の結晶を含まない状態が維持されるか否かについての技術常識は存在せず、乾燥工程後の状態として薬物の結晶を含まないことについて、具体的な技術的根拠があるとはいえない。一般的に、薬物が非晶質化された固体分散体は、熱力学的に高エネルギーな準安定系であり、安定な結晶形に転移しやく経時的に薬物の結晶化が起こり得るという上記技術常識

に照らすと、(溶融した)水溶性ポリマーマトリックスと混合する工程、及び(12時間以上のオープン中での)乾燥工程において、薬物が結晶化する可能性は否定できない。

したがって、引用発明のうち、薬物を脂肪酸等に「溶解させた溶液」を用いた発明は、当該「溶解させた溶液」を用いることのみを理由としては、薬物の結晶を実質的に含まないものと認めることはできない。

他方、引用発明のうち、薬物を脂肪酸等に「分散させた溶液」を用いる場合について検討すると、薬物を脂肪酸等に分散させた溶液では、薬物は、溶解することなく、ある程度の大きさの結晶で存在している状態の場合もあり得ると認められる。そうすると、それを水溶性ポリマーマトリックスに混合し、冷却した後、乾燥工程を経た後で、結晶を含まない状態となることについて、具体的な技術的根拠があるとはいえない。

イ 以上によれば、引用発明は、「本質的に活性物質の結晶を含まない」ものであるとはいえず、審決が、この点を補正発明と引用発明の一致点とし、相違点5として認定しなかった判断には誤りがあるというべきである。

ウ なお、上記認定判断は、A博士の再現実験に基づくA宣誓書(甲17)の内容に基づくものではない。上記実験は、引用文献1の実施例の正確な再現実験とはいえないから、同実験で、活性成分の結晶が見られるからといって、引用文献1における活性成分の結晶の存在は、当然には認められない。しかしながら、上記実験の再現性の有無は、上記認定判断を左右するものではない。

(3) 被告の主張について

被告は、引用文献1は、固体分散剤について、微結晶が含まれるものと固溶体のいずれかの一方のみを特定するものではなく、引用発明においても、薬物を溶解した後、乾燥させた固体分散剤には、薬物の微結晶が含まれるものと、薬物と水溶性ポリマーマトリックスが均質又は均一な状態の固溶体の双方が含まれると認識

されるから、審決は、後者の固溶体、すなわち、結晶を含まない場合を一致点として認定したものと解されるべきであり、相違点の看過はない旨主張する。

しかしながら、固体分散製剤には、微結晶が含まれるものと固溶体の両方の形態があることが技術常識としても、いずれの形態となるかは、製造方法や各成分の組合せなどによって影響を受けると考えられるところ、少なくとも、一旦薬物を溶解した後の工程を経た場合、なお結晶化せずに固溶体のままの状態の方が、結晶が析出する状態と比して、より実現が制約されると解されるから、引用発明の固体分散製剤が、固溶体となり得ることを、当然の前提とすることはできない。

したがって、被告の主張は、その前提において誤りがある。

(4) 以上のとおり、審決には相違点5を看過した誤りがあるが、他方、審決は、相違点3の検討において、水難溶性薬剤成分を分子レベルで分散させた「分子分散体」とすることについての容易想到性を判断している。固体分散製剤において、薬剤を分子レベルで分散させた「分子分散体」であるとすれば、薬剤の結晶を実質的に含まないことになるから、看過された相違点5の容易想到性の判断は、実質的には、相違点3に関する容易想到性の判断と重なり合うことになる。そこで、この点が審決の違法性を基礎付ける取消事由となるかについては、相違点3の判断の当否の点において、改めて検討することとする。

3 取消事由2（相違点判断の誤り）について

(1) 相違点4

まず、審決は、本願明細書の【0001】、【0098】の記載から、配合成分の混合に際し、「溶融により行う」といった手法を採用することにより、「自己乳化性」なる性質は当然に備わると判断し、相違点4は実質的な相違点ではないとした。

しかしながら、上記2(1)で説示したとおり、本件優先日当時、一般には、固体分散製剤と自己乳化性製剤は、水性媒体に接した際に異なる状態となる、別の剤として認識されており、固体分散製剤を溶融混合（溶融法）により製造すれば、自己乳化性製剤となると理解されているわけではない。本願明細書には、自己乳化性固形

配合物を製造する方法として、「熔融により行う」ことが記載されているが、固体分散剤を熔融して製造すれば、必ず自己乳化性を示すと記載されているわけではないのも、同様の認識を示すものと解される。引用文献1の実験Iでも、「水又は人工腸液中における実施例1～10の固体分散剤2gの懸濁液」と記載されているところ、実施例1～10は、いずれも、薬剤を脂質成分に混合し、溶解又は分散させた後、熔融した水溶性ポリマーマトリックスに組み込み、その後、乾燥させて固体分散剤を製造しているが、これらの固体分散剤は、水性媒体に接した際には「懸濁液」となっているのであって、水性媒体に接触すると機械的なエネルギーを付与しなくともエマルジョンとなる自己乳化性製剤ではない。

したがって、固体分散剤であることと、自己乳化性製剤であることを同視した上記審決の判断は誤りであり、相違点4は実質的な相違点であると認められる。よって、この点に関する審決の容易想到性の判断の当否について、更に検討する必要がある。

(2) 相違点1～4

ア 審決は、脂質成分の選択（相違点2）、選択された脂質成分の含有量（相違点1）、製剤中の脂質成分及び結合剤成分の物理的状态（相違点3）と製剤の自己乳化性の有無（相違点4）という4つの点を独立の相違点と評価した上で、引用文献において実施例22でオレイン酸が選択されていることを理由に相違点2を実質的な相違点と認めず、相違点1については、引用文献1における実施例で使用した量と補正発明の相違点に係る量との近さを理由に、相違点3及び4と関連付けることなく容易想到性を肯定し、相違点3についても、熔融押出しを使用すれば水難溶性薬剤成分を分子分散体とでき、その結果得られた製剤は当然に自己乳化性を有するから、相違点4の構成についても想到することができると判断した。

しかしながら、脂質成分の選択及び選択された脂質成分の含有量は、活性物質を十分に熔融させ、最終的にできた製剤中において結晶状態とならないか、他の脂質成分や結合剤成分が分子分散状態で存在できるか否かという点に影響を与える重要

な要素と考えられるから、相違点1及び2は、相違点3及び5と無関係に設定できるものではないというべきである。

また、弁論の全趣旨によれば、最終的にできた製剤が分子分散体であるからといって、当然に自己乳化性を示すとは限らず、また、熔融法、熔融押出法のいずれの製法においても、一般的に、熔融時点において分子分散体となっていたからといって、乾燥工程を経て得られた製剤の状態で、なお活性物質が結晶を含まない状態が維持されているとは限らないのであって、その場合には、採用する具体的な条件（成分の種類や含有量、熔融や乾燥の時間、温度等）によって、補正発明の構成に想到できるか否か左右されることになる。そうすると、補正発明の相違点3に係る構成に想到できる条件と相違点4に係る構成に想到できる条件が重なり合うとは限らず、独立に容易想到性を判断すると、ある特定の相違点の構成に想到する条件では、他の相違点の構成に想到できない場合も考えられることになる。

したがって、相違点1～4及び看過した相違点5を同時に達成することが容易に想到できるか否かを検討する必要があるというべきであり、以下、まとめて検討する（上記2で述べたとおり、相違点3と相違点5の容易想到性の判断は重複する。）。

イ 補正発明は、製薬技術分野において、活性物質を胃腸管での吸収性を向上させるという一般的な課題に基づき（【0002】）、最終的には、固体の自己乳化性の剤形（相違点4）を提供することを目的とするものであり（【0008】）、配合基剤として、融点が50℃を超えずHLBが12を超えない脂質成分（相違点2）と結合剤成分を含む配合物を選択して、脂肪酸の含有量が「6～60重量%」であり、かつ、「結合剤成分を基準にして40重量%を超え」ない量（相違点1）とし、「前記脂質成分及び前記結合剤成分を含む分子分散体を含む」（相違点3）とした上で、「活性物質の結晶を含まない」（相違点5）ようにしたことは、上記目的を達成するための手段といえる。そして、この場合、固体分散製剤が当然に自己乳化性を示さない以上、引用発明が、相違点1～3及び5の構成を備えれば、当然に相違点4の構成を備えたことになるわけでもない。したがって、相違点1～5の容易想

到性については、少なくとも、相違点4に係る構成の容易想到性が肯定されなければ、補正発明の容易想到性を導き出すことができない。

そこで、検討するに、確かに、補正発明の胃腸管での活性物質の吸収性向上という課題は、製薬技術分野において当然の課題であったというべきであり、この点において、補正発明と引用発明は共通するといえるが、活性物質の吸収を高めるための方法としては、本件優先日において、活性成分の粒子自体を小さくする方法に加え、自己乳化性製剤以外に固体分散製剤などの方法があり、吸収性以外の作成難易度等の諸事情を総合的に判断すると、自己乳化性製剤が常に最適であると考えられていたわけではなく、固体分散製剤よりも自己乳化性製剤の方が好ましい等の技術常識はない以上、上記一般的課題から常に補正発明の構成である自己乳化性の剤形を目指すことはできず、何らかの動機付けや示唆がなければ、当業者にとって容易に想到できるものではない。しかるに、引用文献1には、自己乳化性製剤とすることについて記載も示唆もない。

したがって、当業者が、固体分散製剤である引用発明において、脂質成分の選択（相違点2）、選択された脂質成分の含有量（相違点1）を設定し、その物理的状態の特定（相違点3、5）を行って、自己乳化性を示す製剤（相違点4）とすることは、容易に想到できる事項とはいえない。

ウ(ア) 審決は、相違点1に関し、引用文献1の実施例22のオレイン酸の5.3重量%の近傍である6重量%程度とした上で、その他の含有成分の好適配合割合を見出すことは当業者が容易になし得ることであり、オレイン酸を6重量%程度用いた場合の効果が、5.3重量%用いた場合に比べて格段優れることは本願明細書から確認できないと判断した。

しかしながら、上述したように、補正発明は、自己乳化性固形配合物とするために必要な事項として、配合基剤として脂質成分と結合剤成分を含む配合物を選択し、脂肪酸の含有量が「6～60重量%」であり、かつ、「結合剤成分を基準にして40重量%を超えない範囲としているのであって、単に、引用文献1の実施例22の

5. 3重量%と補正発明の脂質成分の下限値である6重量%が近傍の数値であるからといって、自己乳化性とするという課題なしに、脂肪酸の含有量を増やす動機付けはないというべきであるし、最終的な結合剤成分との成分比を検討せずに脂肪酸の含有量を増やした場合には、製剤の自己乳化性や、脂質成分や結合剤成分の分子分散体該当性といった性質が変わってくる可能性もあるから、相違点1に係る補正発明の成分の含有量とすることが容易であったと判断することはできない。

(イ) また、審決は、相違点2に関し、引用発明の「オイル、脂肪酸またはそれらの混合物」のうち、「脂肪酸」は、補正発明の「少なくとも1種の脂質を含む脂質成分」に相当するとしてこれを一致点とし、相違点2の認定において引用発明の「オイル」については言及せず、相違点2の判断において、脂肪酸として例示されている複数の選択肢のうちの1つである「オレイン酸」のみを取り上げ、他の選択肢には言及せずに、オレイン酸は、相違点2に係る融点とHLBを満たすとして、実質的な相違点とはならないと判断した。

しかしながら、引用発明として、複数の選択肢を例示したものを認定した場合、そのうちの1つの選択肢が補正発明と一致するからといって、他の選択肢の存在を無視して一致点とすべきではない（なお、引用発明として、当該選択肢に限定した具体例を認定することも可能であるが、その場合は、当該選択肢に基づく引用発明を前提として、更に一致点及び相違点の認定をすべきところ、本件の審決はそのような認定をするものではなく、被告もまたそのような主張をしていない。）から、オレイン酸以外の選択肢である「リノール酸」と「ミリスチン酸イソプロピル」、そして、「オイル」についても考慮して、相違点2についての判断をする必要があるものと認められる。

そこで、引用発明のオレイン酸、リノール酸、ミリスチン酸イソプロピルからなる群から選択される脂肪酸について検討するに、オレイン酸は、融点が12～16℃であること、HLBが1であることからすると、補正発明の「50℃を超えない融点」及び「12を超えないHLB」を有するという事項を備えているといえる。

また、リノール酸、ミリスチン酸イソプロピルの融点は、技術常識上、それぞれ、 -35°C 、 9°C 未満であり、その構造からみてHLBは12を超えないものと認められるから、「 50°C を超えない融点」及び「12を超えないHLB」を有するものと認められる。

次に、引用発明のオイルについて検討するに、引用文献1には、オイルの具体例として、「水、アルコール及びエゴマ抽出物の混合物」や「ヒアルロン酸ナトリウム」のように、明らかに補正発明の「脂質成分」に相当しない親水性の高いものが記載されているものの、「コーンオイル」や「オリーブオイル」のように、「脂質成分」に相当し、かつ、室温で液状であり構造からみてHLBが12を超えないことが明らかなもの、多数例示列挙されている。引用文献1におけるオイルの役割は、水難溶性薬剤を溶解又は分散させるものと考えられるから、親水性の高いものを積極的に選択すべき技術的根拠は乏しく、室温で液状であり親油性が高いオイルを選択することは、当業者の通常の行動といえる。そして、この場合のオイルについては、「 50°C を超えない融点」、「12を超えないHLB」の条件を満たすことが多いと考えられる。

もっとも、引用発明において示されたオイルが、すべて「 50°C を超えない融点」、「12を超えないHLB」の条件を満たすわけでないし、選択されたオイル又は脂肪酸等は、その含有量によって、製剤中の脂質成分及び結合剤の成分の状態や製剤の自己乳化性の有無に影響を与えると考えられるから、他の相違点との関連性を考慮せずに、その選択及び含有量の設定が容易想到であるということとはできない。

(ウ) さらに、審決は、相違点3及び4については、甲6～8に表れた①水難溶性薬剤成分を分子レベルで分散させた「分子分散体」とすることは、溶解性を高めひいては生物学的利用能をも高めるために、より好ましいものであること、②そのような製剤を得るためには、例えば、溶融ポリマーと薬剤とを混合し押し出すといった方法によればいいことという2つの周知技術を用いれば、当業者が容易になし得たと判断した。

しかしながら、本件優先日当時、固体分散体を製造する方法として、熔融法、あるいは熔融法を見直して改良した熔融押出法などが周知であったものの、「熔融押出法」を適用して固体分散体を製造すると、常に薬剤が分子分散し結晶を含まない状態となるとの技術常識の存在は、証拠上うかがわれない。しかも、甲6～8は、脂質成分を含まない2成分系に関する文献であるところ、これらの技術を脂質成分を含んだ3成分系に用いた場合に、同様の効果が生じるという技術的な裏付けもない。

したがって、引用発明において、薬物の溶解性を向上させるために、薬剤を分子分散させて結晶を含まない状態とすることを目的として、周知の固体分散体の製造方法である「熔融押出法」を、「熔融法」に代えて適用しても、採用する具体的な条件（成分の種類や含有量、熔融押出しの温度や時間等）によっては、薬物が分子分散し結晶を含まない状態が達成できるとは限らないし、オイルや脂肪酸についても、分子分散するという具体的な技術的根拠もない。

そうすると、引用発明の薬物の溶解性を向上させようとした当業者が、薬物を分子分散させることを目的として、周知の「熔融押出法」を適用したとしても、必ず、薬物とオイルや脂肪酸とが水溶性ポリマーマトリックスに分子分散し、薬剤の結晶を含まない状態となるとはいえず、まして、自己乳化性を示すようになるとは断言できないから、相違点3及び4に係る構成を、当業者が容易に想到することができたとはいえない。

エ 被告の主張について

(ア) 被告は、経口投与された固体分散体は、消化管で水溶性高分子担体と難溶性薬物が溶けて分散状態、すなわち、乳液の状態となり（甲6）、このとき、水溶性高分子が薬物の濡れ性を改善するために、分散安定性が向上するという技術常識があるところ（乙1）、補正発明の配合物の「自己乳化性」なる性質は、分子分散体が消化管で溶解して安定なエマルジョン（乳液）となることを意味しており、薬物が分子レベルで分散しているため、溶解後に非常に小さい粒子径及び狭い粒子径分布を持つエマルジョンを形成し、水溶性高分子の存在により分散安定性にも優れ

たものとなる自己乳化性なる性質を備えることも、当業者が理解するところであるから、熔融法で製造されたと解される、引用発明の固体分散製剤も、経口投与後に消化管で溶解しエマルジョンとなるという自己乳化性が備わっていると主張する。

しかしながら、甲6には、経口投与された固体分散体は、乳液の状態となるとは記載されていない。すなわち、甲6には、「実施例7－押し出し混合・・・生じた押し出し物を仮想的な胃液（無ペプシン）中で顕微鏡観察すると、1 μ mより小さなサイズを持つかなりの数の非常に細かい粒子が放出されることが明らかになった。この押し出し物は乳白色の分散体を後に残して完全に消失した。」と記載されているが（35頁25行～36頁6行）、ここでいう「乳白色の分散体」は、具体的に何が分散された物であるのか特定されておらず、エマルジョン（乳濁液）であるとは必ずしもいえない。むしろ、甲6には、「担体が溶けると、溶けにくい薬剤は固溶体または分散体からナノパーティクルとして遊離する。i n v i v oでバイオ・アベイラビリティを増強するのは微小粒子分散体である。」と記載されているところ（28頁28行～29頁2行）、ここでいう「ナノパーティクル」は、担体中で形成された非常に細かい結晶を意味し、固体の結晶が微粒子分散体となったものは、一般に、「懸濁液」と表記されるものであって、液体の小滴がそれを溶かさない液体に分散した系をいう「エマルジョン（乳濁液）」とは異なるものである。

したがって、被告の主張するような「固体分散体は乳液の状態となる」との技術常識をうかがわせる証拠はなく、被告の主張はその前提において誤りがある。

なお、仮に、被告の主張が、脂肪酸等の存在やその含有量に関係なく、一般に、水溶性高分子（水溶性ポリマー）を用いた固体分散体のうち、薬物が分子分散した固溶体は、そもそも自己乳化性なる性質を備えることを前提とするのであれば、そのような前提は、水性媒体に接触した際の性状が固体分散製剤と自己乳化性製剤とは異なるという当業者の一般的な認識とは異なるものである。

(イ) 被告は、仮に、引用発明に自己乳化性なる性質が備わっていないとしても、溶解性が改善されることが周知とされている分子分散体の状態とするべく、

固体分散体を溶融押出しにより製造することは容易だから、このような分子分散体とすることで、「自己乳化性」なる性質を備えた固体分散製剤とすることは、容易になし得ることであると主張する。

しかしながら、補正発明は、薬物を分子分散させたことのみで自己乳化性を示すものではないし、脂質成分等の含有量や、配合物における脂質成分と結合剤成分の微細形態によっては自己乳化性が常に示されるとは限らない。また、固体分散製剤において、薬剤を分子分散させれば、自己乳化性を示す製剤となるとの技術常識が存在するとも認められない。そして、本件優先日当時において、胃腸管での吸収性の向上のために、自己乳化性を示す製剤が最適であると考えられていたとは認められないから、当業者が、何らの動機付けなくして、自己乳化性を具備する構成へ容易に想到することはできない。

したがって、薬剤を分子分散させるために、溶融押出しという周知技術を適用して製造すれば、自己乳化性なる性質を備えることとなる旨の被告の主張は、採用することができない。

(3) 小括

以上によれば、審決の相違点1～4に関する判断には、いずれも誤りがあり、取消事由2には理由がある（したがって、取消事由1も審決の結論に影響を及ぼす違法なものであり、取消事由として理由がある。）。

4 取消事由3（手続違背）について

(1) 審査官・審判合議体が拒絶理由等で示した判断

ア 本件通知書（甲20）の記載

本件通知書には、次のとおりの記載がある。

「A. 請求項1-15について／理由1, 2（注：理由1が特許法29条1項3号該当, 理由2が特許法29条2項該当）／引用例1-7

.....

引用例5（特に、CLAIMS, 第2頁16-25行, 第6頁第1-7行, 第7

頁第12-27行, EXAMPLE XI, XVII, XXI)には,水難溶性の活性物質,オレイン酸等の脂質成分,PVPやPEG等の水溶性ポリマーマトリックスを含む固体分散体であって,マイクロエマルジョンを形成するものが記載されている。

...

同項に係る発明は引用例1-7の何れかに記載乃至示唆された発明である。

また,引用例1-7において,請求項7のオレイン酸等は周知の油状成分であるし,請求項8,9の配合量に関しても,医薬品製剤において,各成分の含有割合等を,当業者がその目的に応じて適宜選択決定することは,一般的に行われていることであって,当業者の容易になし得るものと認められる。

そして,明細書の記載からみて,本願発明により奏される効果に当業者の予測を超える顕著なものがあるとも認められない。

...

引用文献等一覧

1. 特表平07-501259号公報
2. 独国特許出願公開第19531277号明細書
3. 特開平06-048920号公報
4. 特表平08-506081号公報
5. 国際公開第00/000179号(注:引用文献1,甲3)
6. 独国特許出願公開第19536387号明細書
7. 特開昭61-243012号公報

このように,本件通知書において,新規性,進歩性が否定されるべき理由としては,請求項1~15に係る発明は,引用例1~7のいずれかに記載ないし示唆された発明であるとされているだけである。ここでいう請求項1は,本件補正前の本願発明であり,補正発明における「前記脂質成分が,12を超えないHLBを有し,」という発明特定事項を含まないものであるから,上記判断は,引用発明が,請求項

1の成分と同様な成分を有する配合物であることを根拠に、自己乳化性を示すという立場に立った上で、「前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体を含むこと、「本質的に前記活性物質の結晶を含まない」ことは、一致点であることを前提とするものである。

イ 本件拒絶査定（甲19）の記載

本件拒絶査定には、「この出願については、平成23年2月28日付け拒絶理由通知書に記載した理由1～4によって拒絶すべきものです。」と記載され、本件出願を拒絶すべき理由は、上記通知書記載の理由1～4のとおりとされている。

そして、原告の平成23年10月26日付け意見書（甲21）（「引用文献5においては、結晶性のポリマーであり、脂質と分子分散体を形成することのないPEG 6000が使用されている（実施例XIおよびXVII参照）。よって、PEG 6000が油と混合されると、生成物は少なくとも2相を形成すると考えられ、1相はPEG 6000の相であり、他の相は油相である。このような配合物は自己乳化性でないと考えられる。さらに、引用文献5は、油と薬物を水溶性ポリマーと単純に混合しているにすぎず、油とポリマーを溶解させて分子分散体を形成させる意図はないと考えられる。・・・以上より、本願新請求項1に記載の発明は引用文献1～7のいずれにも記載も示唆もされていない。また、当業者が、引用文献1～7の記載に基づき、本願新請求項1に記載されるような特定の含有量で各成分を配合することにより自己乳化性の固形配合物を得ることに想到することは、不可能である。そして、本願新請求項1に記載の配合物が自己乳化性であることは本願実施例において実証されている。」）に記載された意見に対しては、次のとおりの記載がある。

「引用例5には、結晶性のポリマーであり、脂質と分子分散体を形成することのないPEG 6000が使用されており（実施例XIおよびXVII参照）、PEG 6000が油と混合されると、生成物は少なくとも2相を形成すると考えられ、1相はPEG 6000の相であり、他の相は油相であって、このような配合物は自己乳化性でないと考えられる旨、それぞれ主張する。

・・・

また、引用例 5 には、本願請求項の成分と同様の成分を含有する配合物が記載され、さらに、PEG6000 が含まれることにより自己乳化性を示さないという点に関しても、本願明細書【0057】－【0059】には、本願発明の自己乳化性を示す配合物に用いられる結合剤として、ポリビニルピロリドンと同様の作用を有する結合剤としてポリエチレングリコール 6000 等のポリアルキレングリコールが記載されていることから、PEG6000 が含まれることにより自己乳化性を示されないという主張は認められない。

したがって、請求項 1－11 に係る発明は、引用例 1，2，5 に記載された発明であるし、引用例 1，2，5 の記載に基づいて容易に想到し得たものであるから、第 29 条第 1 項第 3 号及び第 29 条第 2 項の規定により特許を受けることができない。」

このように、本件拒絶査定では、本件通知書で示した前提事項に変更はない。

ウ 平成 25 年 11 月 12 日付け審尋書（甲 22）の記載

甲 22 には、次のとおりの記載がある。

「 <特許査定できない理由>

A. 請求項 1 / 第 29 条第 1 項第 3 号，第 29 条第 2 項 / 引用例 1，2，5

B. 請求項 1 / 第 36 条第 4 項，第 36 条第 6 項第 1 号

平成 24 年 9 月 6 日付け手続補正書による補正の請求項 1 は、平成 23 年 10 月 26 日付け手続補正書の請求項 4 の記載に基づき、前記脂質成分に関し、「12 を超えない HLB を有」するものに特定したものである。

当該補正は、特許請求の範囲の減縮であって、補正前の請求項に記載された発明の発明特定事項の限定であり、補正前と補正後の発明の解決しようとする課題が同一であることから、限定的減縮に相当するものである。

A.

出願人は、平成 24 年 9 月 6 日付け審判請求書にて、・・・(3) 引用例 5 に

ついて、ポリアルキレングリコールは、新請求項1に記載される結合剤として特定される物質には含まれないことから、引用例5の配合物は自己乳化性でないと主張する。

上記点に関し、以下に検討する。

・・・

(3) ポリアルキレングリコールが本願請求項1に記載の結合剤とは異なるものであったとしても、拒絶査定で指摘したように本願明細書には、本願発明の自己乳化性を示す配合物に用いられる結合剤として、ポリビニルピロリドンと同等の作用を有するポリアルキレングリコールが記載されていることから、ポリアルキレングリコールはPVPと同様の効果を有すると認められる。さらに、本願請求項1においてポリアルキレングリコールが含まれることは除外されていない。また、引用例5のEXAMPLE XXIIには、液体状態のオレイン酸(融点:16.3°C) 5g(5.3%)にケトコナゾール10g(10.5%)を分散させ、融解したPVP80g(84.2%)を添加していることから、分子分散体を形成しているものと認められる。ここで、オレイン酸の含量を本願請求項1に記載の程度とすることは当業者が適宜設定しうる事項であるし、請求項1の数値範囲に臨界的意義は認められない。

また、出願人は、参考資料を添付して、12を超えないHLBを有する脂質成分を含有する点に阻害要因が存在する旨主張するが、引用例5にはオレイン酸等が記載されているのであるから、オレイン酸等を用いることは当業者が容易に想到しうることである。

よって、出願人の主張は認められない。」

このように、審尋書に添付された審査官の前置報告書において、特許査定できない理由として示された理由のうち、特許法29条1項3号、29条2項関係の理由は、上記引用例1、2及び引用文献1を根拠とするものであり、ここでいう請求項1は、補正発明である。審判合議体は、補正で追加したHLBの数値について、引用文献1を理由に容易想到性があるとしただけであり、改めて相違点の指摘はして

いないから、ここでも本件通知書で示した前提事項に変更はないと解される。

エ 審決の記載

審決は、補正発明について、上記各相違点を認定した上で、相違点3（脂質が分子分散している点）について、甲6～8（特表平11-514979号公報，特開2000-95708号公報，特表平10-501000号公報参照）を用いて「薬剤成分の分子分散」と「溶融押出法」に関する周知技術を認定し、引用発明に当該周知技術を適用することは容易に想到し得たものであり、例えば、引用発明の具体例である実施例22に対して当該周知の成形手段を適用した結果得られる製剤は、薬剤であるケトコナゾールだけでなく、脂質成分であるオレイン酸も、PVP中に分子分散されたものとなると当然に解されると判断し、また、相違点4（自己乳化性である点）についても、仮に、引用発明が自己乳化性なる性質が備わらないとしても、当該周知技術の溶融押出法を用いれば、自己乳化性なる性質が備わると判断して、補正発明は、独立特許要件（進歩性）を欠くと判断した。

このように、審決は、拒絶査定においては、成分の観点から一致点としていた「前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体を含む」点、及び「自己乳化性」である点について、初めて相違点3，4を認定し、これらの相違点について、拒絶査定においては全く検討していなかった「薬剤成分の分子分散」と「溶融押出法」に関する周知技術を適用することによって、補正発明は、引用発明及び周知技術から、当業者が容易に想到することができた旨を判断している。しかも、上記周知技術に関する文献は、審決時に初めて示されたものである。

(2) 手続の適否

ア 審決は、補正発明は、平成18年法律第55号改正附則3条1項によりなお従前の例によるとされる同法による改正前の特許法17条の2第5項の規定により準用する特許法126条5項の規定（独立特許要件）に違反するので、特許法159条1項において読み替えて準用する同法53条1項の規定により却下すべきものと判断した。特許法159条2項により読み替えて準用する同法50条ただし

書には、「ただし・・・第53条第1項の規定による却下の決定をするときは、この限りでない。」とあり、53条1項の規定により補正却下の決定をするときは、拒絶の理由を通知することとはされていない。

そこで、検討するに、平成18年法律第55号による改正前の特許法50条本文は、拒絶査定をしようとする場合は、出願人に対し拒絶の理由を通知し、相当の期間を指定して意見書を提出する機会を与えなければならないと規定し、同法17条の2第1項1号に基づき、出願人には指定された期間内に補正をする機会が与えられ、これらの規定は、同法159条2項により、拒絶査定不服審判において査定の理由と異なる拒絶の理由を発見した場合にも準用される。この準用の趣旨は、審査段階で示されなかった拒絶理由に基づいて直ちに請求不成立の審決を行うことは、審査段階と異なりその後の補正の機会も設けられていない（もとより審決取消訴訟においては補正をする余地はない。）以上、出願人である審判請求人にとって不意打ちとなり、過酷であるからである。そこで、手続保障の観点から、出願人に意見書の提出の機会を与えて適正な審判の実現を図るとともに、補正の機会を与えることにより、出願された特許発明の保護を図ったものと理解される。この適正な審判の実現と特許発明の保護との調和は、拒絶査定不服審判において審判請求時の補正が行われ、補正後の特許請求の範囲の記載について拒絶査定の理由と異なる拒絶の理由を発見した場合にも当然妥当するものであって、その後の補正の機会のない審判請求人の手続保障は、同様に重視されるべきものといえる。

以上の点を考慮すると、拒絶査定不服審判において、本件のように審判請求時の補正として限定的減縮がなされ独立特許要件が判断される場合に、仮に査定の理由と全く異なる拒絶の理由を発見したときには、審判請求人に対し拒絶の理由を通知し、意見書の提出及び補正をする機会を与えなければならないと解される。

イ そこで、検討するに、本件拒絶査定の理由は、補正前発明は、当業者が引用文献1に記載した発明であるというものであるのに対し、審決は、補正発明は、引用文献1に記載された発明に周知技術を適用して容易に発明をすることができた

というものであり、両者の違いは、審決では、引用発明における脂質成分及び結合剤成分が分子分散体を形成しているか否かは特定されていないとして、補正発明との相違点であると認定した上で、分子分散体を形成するための技術は周知であるとして、これを引用文献1に記載された発明に適用することによって、相違点に係る構成に想到できると判断した点にある。

そして、分子分散体を形成するための溶融押出し等の技術が本件優先日当時に周知であったことは、審決の説示したとおりである。しかしながら、本願発明は、本件補正前後を問わず、発明の効果を奏する上で、自己乳化性を具備することが特に重要であるところ、少なくとも、補正発明においては、自己乳化性の有無に関し、脂質成分及び結合剤成分が分子分散体を形成するか否かが一定の影響を与える前提に立っているから、相違点3及び4に係る構成、特に相違点4に係る構成を具備するために適用する必要がある技術の有無やその具体的内容は、補正発明の進歩性判断を左右する重要な技術事項というべきである。しかも、結果的にみれば、上記周知技術に関する甲6～8の文献は、あくまでも、脂質成分のない水溶性ポリマーと活性成分の2成分系に関するものであって、そこで示された技術を、水溶性ポリマーと脂質成分を含む場合に利用すれば、当然に全体が分子分散体を形成する効果を奏するか否かは明らかではなく、適用すれば、試行錯誤なしに相違点に係る構成に想到できる技術とはいえない。本願明細書に記載された脂質成分が一般的な添加剤であることは、被告が指摘するとおりであるが、溶融押出しにおいて脂質成分を添加した場合に、最終的な製剤において、水難溶性薬物の結晶を含まず、自己乳化性を帯びやすいと、当然にはいえない。そうすると、上記各文献は、溶融押出しという製剤化手段に関する周知な技術に関するものではあるが、当業者にとって引用発明に適用すれば、試行錯誤なしに相違点3及び4の構成を具備できるような技術とはいえない以上、審決が、審判手続において、相違点3及び4の存在を指摘せず、溶融押出しの技術に関する上記各文献を示すこともなく、判断を示すに至って、初めて相違点3及び4の存在を認定し、それに当該技術を適用して、不成立という結論

を示すのは、実質的には、査定の理由とは全く異なる理由に基づいて判断したに等しく、当該技術の周知性や適用可能性の有無、これらに対応した手続補正等について、特許出願人に何らの主張の機会を与えないものといわざるを得ず、特許出願人に対する手続保障から許されないというべきである。

ウ なお、原告は、平成26年5月19日付け回答書（甲23）において、「熱的に可塑化した混合物又は熱的／機械的に可塑化した混合物を含む」との発明特定事項を加えた補正案を提示し、「熱的／機械的に可塑化」すること（溶融押出法に相当）について、「引用例1、2及び5のいずれにも、上記補正案の請求項1に記載するような活性成分、脂質成分及び結合剤成分を含む、熱的に可塑化した混合物又は熱的／機械的に可塑化した混合物を含む自己乳化性固形配合物は記載も示唆もされておらず、本願の請求項1とそれに従属する請求項2～10に係る発明は、引用例1、2及び5に対して新規性及び進歩性を有しているものと思料致します。」とし、特に引用文献1との関係については、「引用例5にも、可塑化した混合物について記載も示唆もされていません。脂質成分との溶融物を形成する代わりに、引用例5では活性成分と脂質との混合物を溶融PVPに加えています。引用例5には、活性成分もしくは脂質成分が可塑化されることについては何も示唆されていません。また、上記補正案の請求項1に示すように、本願発明は、配合物が、本質的に活性成分の結晶を含まないことを特徴とします。可塑化を行うことなく、活性成分と脂質成分の混合物を溶融PVPに加えただけでは、少なくとも必然的には、本願請求項に規定する分子分散体は得られません。引用例5に記載されたプロセスにより製造される物が、本願の請求項に記載した範囲に含まれ得る根拠は何も示されておらず、このような引用例5に基づいて本願発明の新規性及び進歩性は否定されないものと資料致します。また、前置報告書において指摘されている通り、引用例5には、オレイン酸5g（5.3%）にケトコナゾール10g（10.5%）を分散させ、融解したPVP80g（84.2%）を添加する旨が開示されていますが、このオレイン酸の量（5.3%）は本願発明の脂質成分の量（6～60重量%）に対して

極端に小さく、両者は技術思想としては異なるので「6～60重量%」の範囲が当業者が適宜設定し得る事項とはいえないものと思料致します。よって、引用例5に基づいて当業者が本願発明の構成に想到することは困難であるものと思料致します。」という意見を述べている。

しかしながら、この回答書における意見は、引用例1、2及び引用文献1との相違点の有無と相違点1についての容易想到性が言及の中心であって、「引用発明において、薬剤成分を分子分散とするために溶融押出法を適用すれば、自ずと、脂質成分も分子分散され、その結果、自己乳化性を示す製剤となるか否か」という、相違点3（脂質成分の分子分散）と相違点4（自己乳化性）の容易想到性については言及がなく、補正発明の進歩性に関する重要な事項について、原告に十分な防御の機会があったと認めるには足りず、上記判断を左右しない。

エ この点、被告は、引用発明の固体分散製剤に分子分散体が含まれることは、本願優先日における技術常識であり、自己乳化性は、引用発明においても備わっている性質であると判断されるから、この点は、補正発明との実質的な相違点ではないが、念のために周知例として甲6～8を列挙して丁寧に説示しただけであると主張する。

しかしながら、引用発明の固体分散製剤が当然には分子分散体とはいえないこと、当然には自己乳化性を有しないことは、上記3(1)、(2)で説示したとおりであり、相違点3、4は実質的な相違点でないとはいえないから、被告の主張は前提において失当である。

(3) 小括

したがって、本件の審判手続には違法があり、取消事由3には理由がある。

第6 結論

以上のとおり、取消事由1～3にはいずれも理由があるから、原告の請求は理由がある。

よって，原告の請求を認容することとして，主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第2部

裁判長裁判官

清 水 節

裁判官

片 岡 早 苗

裁判官

新 谷 貴 昭