

令和6年3月18日判決言渡

令和4年(行ケ)第10127号(第1事件)、第10128号(第2事件)、第10129号(第3事件)、第10130号(第4事件)、令和5年(行ケ)第10027号(第5事件) 審決取消請求事件

5 口頭弁論終結日 令和5年12月14日

判 決

第1事件原告

テバ・ホールディングス合同会社

10

同訴訟代理人弁護士

長 沢 幸 男

同

笹 本 撰

15

同訴訟代理人弁理士

実 広 信 哉

第2事件原告

東和薬品株式会社

同訴訟代理人弁護士

速 見 禎 祥

20

同

溝 内 伸 治 郎

第3事件原告

日医工株式会社

同訴訟代理人弁護士

高 崎 仁

25

同訴訟代理人弁理士

今 村 正 純

同

小 杉 達 郎

第 4 事件原告

日本ケミファ株式会社

同訴訟代理人弁護士

牧 野 知 彦

同

松 村 啓

同訴訟復代理人弁護士

青 木 悠 夏

同訴訟代理人弁理士

丹 治 彰

同

大 槻 真 紀 子

5

10

第 5 事件原告

ヘキサル・アクチェンゲゼルシャフト

同訴訟代理人弁理士

豊 岡 静 男

同

原 裕 子

15

被 告

ジー・ディー・サークル、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー

20

同訴訟代理人弁護士

設 樂 隆 一

同

飯 塚 卓 也

同

岡 田 淳

同訴訟代理人弁理士

今 村 玲 英 子

同

田 村 明 照

25

主

文

- 1 特許庁が、無効2016-800112号事件について令和4年11月8日にした審決中、特許第3563036号の請求項1、2、4、5、7～13、15、17～19に係る部分を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。
- 5 3 被告のため、この判決に対する上告及び上告受理の申立てのための付加期間を30日と定める。

事 実 及 び 理 由

【略語】

10 本判決において、「本件特許」、「本件優先日」、「本件無効審判請求」、「第1次審決」、「前訴判決」、「本件訂正」、「本件審決」、「別件無効審判請求」、「別件審決」及び「別件判決」の用語は、下記第2の1で使用している意味で用いる。

第1 請求（第1事件～第5事件共通）

主文と同旨

第2 事案の概要

15 1 特許庁における手続の経緯等（当事者間に争いが無い。）

(1) 本件特許の設定登録

20 被告は、発明の名称を「セレコキシブ組成物」とする発明について、平成11年11月30日（優先日平成10年11月30日〔本件優先日〕、優先権主張国米国）を国際出願日とする特許出願（特願2000-584884号）をし、平成16年6月11日、特許第3563036号（本件特許）の設定登録を受けた（請求項の数19）。

(2) 本件無効審判請求及び第1次審決（請求不成立）

25 ア 第2事件原告は、平成28年9月30日、特許庁に対し、本件特許（請求項1～19に係るもの）の無効審判請求（本件無効審判請求）をし、特許庁は、同請求を無効2016-800112号事件として審理を行った。

イ 下記エの第1次審決までに、第4事件原告及び第5事件原告は、請求人

側への参加を申請し、それぞれ参加許可の決定を受けた。

ウ 被告は、平成30年5月7日付けで本件特許の特許請求の範囲について訂正請求をした（請求項6は削除）。

エ 特許庁は、平成30年6月26日付けで、前記ウの訂正請求を認めた上で、審判の請求は成り立たない（訂正により削除された請求項6については審判請求却下）旨の第1次審決をした。

(3) 前訴判決による第1次審決の取消し

ア 第2事件原告は平成30年8月2日、第4事件原告は同月3日、第5事件原告は同年11月1日、それぞれ知的財産高等裁判所に第1次審決の取消しを求める審決取消訴訟を提起した（同裁判所平成30年（行ケ）第10110号、第10112号、第10155号）。

イ 知的財産高等裁判所は、これら3件を併合して審理の上、令和元年11月14日、特許法36条6項1号の要件（サポート要件）違反を認定し、第1次審決を取り消す旨の判決（前訴判決）をした。

ウ これに対し、被告が最高裁判所に上告及び上告受理申立てをしたが、令和2年9月29日に上告棄却及び上告不受理の決定がされ、前訴判決が確定した。

(4) 再度の審判手続及び本件審決（再び請求不成立）

ア 前訴判決により再び特許庁に事件が係属したところ、後記ウの本件審決までに、第1事件原告及び第3事件原告は、請求人側への参加を申請し、それぞれ参加許可の決定を受けた。

イ 被告は、令和3年6月30日付けで審決の予告を受けたことから、その訂正請求期間内である同年10月8日、本件特許の特許請求の範囲（請求項1～19）を訂正（本件訂正）する旨の訂正請求をした（請求項3、6、14及び16を削除するため、訂正後の請求項の数15。甲イ169）。

ウ 特許庁は、令和4年11月8日、本件訂正を認めた上、「特許第356

3036号の請求項1、2、4、5、7～13、15、17～19に係る発明についての審判請求は成り立たない。特許第3563036号の請求項3、6、14、16に係る発明についての審判請求は、却下する。」との本件審決をし、その謄本は令和4年11月18日原告らに送達された。

5 エ 本件審決の取消しを求めて、第1事件原告は令和4年12月15日、第2事件原告、第3事件原告及び第4事件原告は同月16日、第5事件原告は令和5年3月16日、それぞれ本件訴訟を提起した。

(5) 別件無効審判請求（甲イ169、170、乙1、弁論の全趣旨）

10 ア 第4事件原告外は、平成30年6月4日、本件特許（請求項1～19に係るもの）について別件無効審判請求をし、第1事件原告は請求人側に参加した。そこでは、進歩性欠如をいう無効理由として、後掲の甲8発明が主引用発明の一つとして援用されていた。

15 特許庁は、これを無効2018-800071号事件として審理を行った上、令和元年9月3日、審判請求は成り立たないとの審決（別件審決）をした。

イ 第4事件原告外は、別件審決の取消しを求める訴訟を提起したが（知的財産高等裁判所令和元年（行ケ）第10137号）、同裁判所は令和2年10月28日に請求を棄却する旨の別件判決をし、別件判決は令和4年3月22日の上告棄却及び上告不受理の決定により確定した。

20 2 本件特許に係る発明の内容

(1) 本件訂正前の特許請求の範囲の記載

請求項1～5を以下に、請求項6以下を別紙1に掲げる。

【請求項1】

25 一つ以上の薬剂的に許容な賦形剤と密に混合させた10mg乃至1000mgの量の微粒子セレコキシブを含み、一つ以上の個別な固体の経口運搬可能な単位投与量を含む製薬組成物であって、粒子の最大長において、セ

レコキシブ粒子の D_{90} が $200\ \mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布を有する製薬組成物。

【請求項 2】

前記粒子の最大長において、前記セレコキシブ粒子の D_{90} が $100\ \mu\text{m}$ 未満であることを特徴とする請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 3】

前記粒子の最大長において、前記セレコキシブ粒子の D_{90} が $40\ \mu\text{m}$ 未満であることを特徴とする請求項 2 に記載の製薬組成物。

【請求項 4】

前記粒子の最大長において、前記セレコキシブ粒子の D_{90} が $25\ \mu\text{m}$ 未満であることを特徴とする請求項 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 5】

前記同じ投与量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液と比較して最低約 50% であるセレコキシブの相対的な生物学的利用能を有することを特徴とする請求項 1 記載の製薬組成物。

(2) 本件訂正後の特許請求の範囲の記載

請求項 1、2、4、5 を以下に、請求項 7 以下は別紙 2 に掲げる（下線部が本件訂正により加えられた部分。なお、請求項 3、6、14、16 は削除されている。以下、この特許請求の範囲の記載により特定される発明を、「本件訂正発明」といい、個別には請求項番号に対応して「本件訂正発明 1」などという。）。

【請求項 1】

一つ以上の薬剂的に許容な賦形剤と密に混合させた 10mg 乃至 1000mg の量の微粒子セレコキシブを含み、一つ以上の個別な固体の経口運搬可能な投与量単位を含む製薬組成物であって、

セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもので

あり、

粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が30 μ mである粒子
サイズの分布を有し、

ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む

5 製薬組成物。

(以下、請求項1に係る訂正事項〔「投与量単位」の訂正部分を除く。〕を
「訂正事項2」という。)

【請求項2】

一つ以上の薬剂的に許容な賦形剤と密に混合させた10 mg乃至1000
10 mgの量の微粒子セレコキシブを含み、一つ以上の個別な固体の経口運搬
可能な投与量単位を含む製薬組成物であって、

セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもので
あり、

粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が30 μ m未満である
15 粒子サイズの分布を有し、

ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む

製薬組成物。

(以下、請求項2に係る訂正事項を「訂正事項3」という。)

【請求項4】

20 前記粒子の最大長において、前記セレコキシブ粒子の D_{90} が25 μ m未満
であることを特徴とする請求項2に記載の製薬組成物。

【請求項5】

前記同じ投与量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液と比較して
約50%乃至約55%であるセレコキシブの相対的な生物学的利用能を有
25 することを特徴とする請求項1に記載の製薬組成物。

(3) 本件明細書（本件特許に係る明細書をいう。なお特許請求の範囲及び図面

を含むときは「本件明細書等」という。)の記載事項及び願書添付図面の抜粋を、別紙3に掲げる。これによれば、本件明細書には、次のような開示があることが認められる。

5 ア シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるセレコキシブは、炎症及び炎症関連疾患の治療に活用することが期待されてきたが、水溶性媒体には異常なほど溶解せず、未調合のセレコキシブがカプセル形態で経口投与された場合、容易には溶解せず、分散もしない、また、長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を有する未調合のセレコキシブは、通常、錠剤成形ダイでの圧縮の際に、融合して一枚岩の塊になり、他の物質とブレンドさせたときでも、セレコキシブの結晶は、他の物質から分離する傾向があつて、
10 組成物の混合中にセレコキシブ同士で凝集し、セレコキシブの不必要な大きな塊を含有する、非均一なブレンド組成物になるため、所望のブレンド均一性を有するセレコキシブ含有の製薬成分を調製することは難しいなどの問題があつたため、従来、溶解性などが改善され、生物学的利用能特性を有する経口運搬可能なセレコキシブの調合の必要性が存在し、未調合
15 セレコキシブで可能であるよりも、急速に効き目のある薬物速度論を示す調合を提供することは、特に有益であつた(【0003】、【0008】、【0009】)。なお、生物学的利用能とは、胃腸管を經由して血流に吸収された活性成分の量の尺度をいう(【0044】)。

20 イ 粒子サイズは、セレコキシブの臨床的効果に影響を与える重要なパラメータであると考えられる。粒子の最長の大きさで、粒子の D_{90} が約 $200\mu\text{m}$ 以下…さらに好ましくは約 $40\mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは約 $25\mu\text{m}$ 以下である。出発材料のセレコキシブの D_{90} 粒子サイズを約 $60\mu\text{m}$ から約 $30\mu\text{m}$ に減少させると、組成物の生物学的利用能が非常に改良される
25 (【0022】、【0124】)。

ウ セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミルのような衝撃式

ミルでセレコキシブを粉砕させて、本発明の組成物を作成することは、改善された生物学的利用能を提供するに際して効果があるだけでなく、セレコキシブ結晶の凝縮特性と関連する問題を克服するに際しても有益である（【0024】）。

5 エ セレコキシブは水溶液にかなり溶解しにくい。したがって、本発明の製薬組成物は、好ましくは、薬剤学的に許容な加湿剤を含む。ラウリル硫酸ナトリウムは好ましい加湿剤である（【0075】、【0076】）。

3 本件審決の理由の要旨

10 本件審決の理由の骨子は以下のとおりであり、その詳細は別紙4「本件審決の理由の要旨」のとおりである。

- (1) 本件訂正は、特許請求の範囲の減縮を目的とするものであり、その他法定の要件を満たすものとして、これを認める。
- (2) 本件訂正発明に関し、原告らの主張する無効理由は、以下のとおりいずれも理由がない。

15 ア 本件明細書の発明の詳細な説明の記載によれば、本件訂正発明は、発明の課題を解決することができることを当業者は理解できるといえ、特許法36条6項1号所定のサポート要件に適合する。

20 イ 本件訂正発明は明確であり、同条6項2号所定の明確性要件に適合する。なお、本件訂正発明は、物の発明の特許請求の範囲に製造方法が記載されたいわゆるプロダクト・バイ・プロセスクレーム（以下「PBPクレーム」という。）に当たるが、最高裁判所平成24年（受）第1204号同27年6月5日第二小法廷判決・民集69巻4号700頁が、PBPクレームが明確性要件を満たすために必要であるとする、本出願時において当該物をその構造又は特性により直接特定することが不可能であるか、又はおよそ
25 実際的でないという事情（以下「不可能・非実際的事情」という。）が認められる。

ウ 本件明細書の発明の詳細な説明は、当業者が本件訂正発明の実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載されており、同条4項1号所定の実施可能要件に適合する。

エ 本件訂正発明は、甲8発明（甲イ8〔特表平9-506350号公報〕記載の発明をいう。以下同じ。）に基づき、当業者が容易に発明をすることができたとはいえない。

4 取消事由

(1) 取消事由1：訂正要件に関する判断の誤り（第1事件原告、第2事件原告及び第4事件原告）

(2) 取消事由2：サポート要件に関する判断の誤り（各事件原告共通）

(3) 取消事由3：明確性要件に関する判断の誤り（各事件原告共通）

(4) 取消事由4：実施可能要件に関する判断の誤り（第1事件原告、第2事件原告、第4事件原告及び第5事件原告）

(5) 取消事由5：甲8発明に基づく本件訂正発明の進歩性の判断の誤り（第2事件原告及び第4事件原告）

第3 当事者の主張

1 取消事由1（訂正要件に関する判断の誤り）

(1) 第1事件原告の主張

ア 訂正事項2は、「原薬(原材料)」の「粒子サイズの分布」に関する記載に基づいて、「最終製剤(製薬組成物)」中の粒子の「粒子サイズの分布」を訂正するものであり、「最終製剤」について特許請求の範囲の減縮を目的とするものでなく、新規事項を追加し、かつ、特許請求の範囲を変更するものである。

イ D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布は不確定であり、 D_{90} を $30\mu\text{m}$ （訂正事項2）又は $30\mu\text{m}$ 未満（訂正事項3）に変更しても粒子サイズの分布は限定されず、また、 D_{90} の値のみを用いて「粒子サイ

ズの分布」を規定することは不可能・不合理で、訂正後の特許請求の範囲が限定されないから、特許請求の範囲の減縮を目的とする訂正に当たらない。

(2) 第2事件原告の主張

5 以下の事情に鑑みれば、本件明細書には、①ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり、②粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布を有し、③ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含むという各構成を全て備える製薬組成物が記載されていないから、訂正事項2に係る訂正は、願書に添付した明細書等に記載した
10 事項の範囲内のものではない。

ア 本件明細書において生物学的利用能の改善が具体的に確認された例1
1-2の組成物A(【0172】)は、粉砕手段が特定されていない上に、
粒子サイズを D_{90} として測定したものでない。

15 イ 本件明細書【0024】の記載から例11-2の組成物Aの粉砕方法が
ピンミルのような衝撃式ミルであると特定することはできない。

ウ 本件明細書【0124】には粉砕方法の記載はない。

エ 本件明細書【0174】は、粉砕方法の一例を示すもので、組成物Aの
粉砕方法について記載したものと理解することはできない。

(3) 第4事件原告の主張

20 下記ア～ウのとおり、本件明細書の記載からは、「ピンミルのような衝撃
式ミルで粉砕されたもの」の意味が不明確であり、その結果、本件訂正発
明の権利範囲ないしは技術的範囲が不明確であるから、このような不明確な構
成を追加する訂正後の発明の技術的範囲も不明確となる。よって、訂正事項
2及び訂正事項3は、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするも
25 のであるとはいえず、新規事項の追加に当たる。また、特許請求の範囲の減
縮を目的とする訂正とはいえない。

ア 本件明細書の記載（【0024】及び【0187】）及び当該分野の技術常識（甲イ110～112）からは、本件明細書における「衝撃式ミル」は、エアージェットミルのような液体（流体）エネルギーミルや振動ミルとは異なる、回転衝撃式ミルを意味すると解される。しかし、仮に、本件
5 審決のように、本件はPBPクレームであり、ピンミルのような衝撃式ミルによって粉砕したセレコキシブ粒子と他の手段による粉砕と区別が付かないなどというのであれば、場合によっては、衝撃式ミルとは区別されているはずの「振動ミル」や「ジェットミル」による粉砕までが含まれかねないことになり、それがどのような場合なのかが本件明細書には開示が
10 ない。

結局のところ、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕された場合」というのがどのような状態のことを示しているのか（製法限定する趣旨であるのか、何らかの形状などを示しているのかなど）が本件明細書に照らしても明らかにはならない。

イ 「ピンミルのような衝撃式ミル」という文言について、「衝撃式ミル」
15 に含まれる全てのミルが技術的範囲に含まれる、又はピンミルと類似の特性を有する衝撃式ミルのみが技術的範囲に含まれる、の2とおりの意味の解釈が可能であり、どちらの意味であるか不明である。

ウ ミルの種類が特定されたとしても、粉砕処理の方法が不明である場合、
20 粉砕により得られた粉砕物の構造や粒度分布を特定することはできない。本件明細書では機器名称、ピンの形状・本数、処理時間、処理量、処理温度等の粉砕処理の方法に関する具体的な記載がされておらず、「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたセレコキシブ粒子」が具体的にどのような構造や粒度分布等の特性を備えているのか、明らかではない。

25 (4) 被告の主張

ア 第1事件原告の主張について

(ア) 本件明細書の【0022】及び【0124】は、製薬組成物中における D_{90} 粒子サイズの分布と原薬における D_{90} 粒子サイズの分布は同じであるとの前提で記載されていることが明らかである。したがって、訂正事項2及び訂正事項3が、製薬組成物中のセレコキシブ粒子の「粒子サイズの分布」を、原薬のセレコキシブ粒子の「粒子サイズの分布」に差し替えるもので、新たな技術的事項を導入するものであるとの第1事件原告の主張は、誤りである。

(イ) 訂正事項2及び訂正事項3は、いずれも D_{90} の数値範囲を限定するとともに、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり」という構成及び「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」という構成を直列的に付加したものであるから、減縮に当たる。

イ 第2事件原告の主張について

(ア) 本件明細書の【0024】、【0172】及び【0174】の記載から、当業者は、生物学的利用能の改善について確認した例11-2の「セレコキシブを微粉化」は、ピンミルのような衝撃式ミルでセレコキシブを粉碎したものであると、当然に理解する。

そして、本件明細書【0124】の「例11に例示するように、出発材料のセレコキシブの D_{90} 粒子サイズを約 $60\mu\text{m}$ から約 $30\mu\text{m}$ に減少させると、」との記載から、例11-2の組成物Aの D_{90} 粒子サイズが約 $30\mu\text{m}$ であることは明らかである。

さらに、本件明細書【0173】表11-2Aには、「組成物A」に加湿剤である「ラウリル硫酸ナトリウム」が添加されていることも記載されている。

以上によれば、本件明細書には、例11-2の組成物Aとして訂正事項2の構成を全て備えた製薬組成物が記載されている。

(イ) 第2事件原告のように本件明細書の【0172】、【0024】、【0124】、【0174】の記載を個別に論じることは無意味であり、上記各段落の記載の関連性を踏まえて本件明細書の記載内容を理解すべきである。

5 ウ 第4事件原告の主張について

訂正後の発明が明確か否かは、訂正が明細書等に記載した事項の範囲内においてされたものであるか否かや、訂正の目的が特許請求の範囲の減縮に当たるか否かとは、関係のないことである。無効審判における訂正請求の要件を定めた特許法134条の2第9項において、無効審判の請求がなされた請求項に対しては同法126条7項（独立特許要件）が課されていないことから、訂正後の請求項が明確か否かについては、訂正要件ではなく無効理由の有無として判断すべきことが明らかである。

2 取消事由2（サポート要件に関する判断の誤り）

(1) 第1事件原告の主張

15 ア 前訴判決は、本件明細書に、粒子の最大長におけるセレコキシブ粒子の「 D_{90} 」の値を用いて粒子サイズの分布を規定することの技術的意義や、「 D_{90} 」の値と生物学的利用能の関係（課題解決との関係）について具体的に説明した明細書の記載はないことを指摘した上、 D_{90} の値を「制限しさえすれば、90%の粒子の粒度分布がどのようなものであっても、生物学的利用能が改善されるものと理解することはできない」から、本件発明
20 に含まれる「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} 」で特定された粒子サイズの分布の数値範囲全体にわたり課題を解決できると認識できるものとは認められず、本件特許発明はサポート要件に適合しない旨判示している。

25 本件訂正後も、発明が「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} 」の構成で粒子サイズの分布（粒度分布及び粒子径分布と同義である。）

を規定するとの発明特定事項を特徴とすること、本件明細書が粒子の最大長におけるセレコキシブ粒子の「 D_{90} 」の値を用いて粒子サイズの分布を規定することの技術的意義、「 D_{90} 」の値と生物学的利用能との関係について一切の説明を欠くのは同様であり、再開後の無効審判合議体は、前訴判決に拘束される（行政事件訴訟法33条1項）。

そして、分布の一点のみの情報にすぎない「 D_{90} 」の値だけで「粒子サイズの分布」を規定することはおよそ不可能・不合理であり、 D_{90} の値と生物学的利用能との関係についても不明であるから、いかなる訂正がなされようとも、本件発明（訂正発明）が、「 D_{90} 」の値のみを用いて「粒子サイズの分布」を規定する限り、サポート要件を満たすことはない。

イ 「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり」の特定は、粉砕機や粉砕条件が何ら規定されていないから、この特定によりセレコキシブ粒子の粒度分布が明らかになるわけではない。

ウ 前訴判決は、本件訂正前の特許請求の範囲の請求項14（「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤をさらに含む」との発明特定事項があった。）についてもサポート要件に適合しないと判断していたから、本件訂正発明1の「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」との発明特定事項によっても、サポート要件に適合することはない。

エ 本件訂正発明2の「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布」については、例11-2の、調合する前に粉砕したセレコキシブが「平均粒子サイズが 10 乃至 $20\mu\text{m}$ である」ことを要するので、本件訂正発明2で実際に取り得る D_{90} の数値範囲は、 $20\sim 30\mu\text{m}$ 未満のみとなり、本件訂正発明2（ D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満）の D_{90} の数値範囲には、課題を解決できない範囲（ D_{90} が $20\mu\text{m}$ 未満の範囲）が含まれる。

すなわち、本件明細書の例11-2における「平均粒子サイズ」は、 D

50 (粒子の累積個数が50%に達したときの粒子径の値) に対応する数値と考えられるが、 D_{50} に対応する「平均粒子サイズ」が D_{90} (粒子の累積個数が90%に達したときの粒子径の値) の値を超えることは、技術常識に照らして、理論的にあり得ない。訂正発明2の D_{90} の数値範囲は、「平均粒子サイズ」が「10乃至20 μm 」であることとの関係で、技術常識に照らして、理論上あり得ない数値範囲の部分 (例11-2については、 D_{90} が20 μm 未満の部分) を含んでおり、当該部分は課題を解決できない。

(2) 第2事件原告の主張

10 ア 前訴判決によれば、生物学的利用能の改善という課題を解決できると当業者は認識することができるためには、単に D_{90} の値を特定しただけで足りず、90%の粒子の粒度分布を特定することを要する。

イ 本件訂正発明の「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもの」との構成によっても、90%の粒子の粒度分布は一定ではない。

15 ウ 第1事件原告の主張イと同旨。

(3) 第3事件原告の主張

ア 衝撃式ミルで粉砕するとセレコキシブ結晶の凝集性及びブレンド均一性が他の粉砕方法と比較して改善されることを示す試験データが本件明細書には全く記載されていない。

20 イ D_{90} の粒子サイズを規定したり、加湿剤を配合したとしても、本件訂正発明に含まれる数値範囲の全体にわたって生物学的利用能が改善されるとは限らない。

ウ 本件明細書の例11における組成物A及びBというわずか2つの組成物を根拠に、具体的な粒度分布に関係なく、本件訂正発明の数値範囲全体にわたって、生物学的利用能が向上するとは認識することができない。

25 エ 第1事件原告の主張イと同旨。

(4) 第4事件原告の主張

ア 本件明細書には、粒子サイズ D_{90} が生物学的利用能に与える影響が記載されていない。

イ 本件明細書には、粒度分布を特定する記載がないから粒度分布が生物学的利用能に与える影響も記載されているとはいえない。

ウ 第3事件原告の主張イと同旨。

エ 本件訂正発明1及び2の「経口運搬可能な投与量単位を含む製薬組成物」は、例1 1-2に記載されたカプセル剤についてはサポートされているとしても、カプセル剤は他の剤型と比較して早く崩壊することが知られ（甲ニ1）、錠剤等他の剤型においても生物学的利用能が向上しているかは不明である。

オ 第1事件原告の主張ウと同旨

カ 前訴判決は、 D_{90} が $30\mu\text{m}$ を含む当時の請求項3についてもサポート要件を満たさないとしている。

(5) 第5事件原告の主張

ア 本件明細書の【0024】及び【0135】は、技術的なメカニズムを示すか又は実施例において実証されているものではない。

イ 第3事件原告の主張イと同旨

ウ 第1事件原告の主張ウと同旨

エ 前訴判決は、「前記粒子の最大長において前記セレコキシブ粒子の D_{90} が $40\mu\text{m}$ 未満であること」や、同じく「 $25\mu\text{m}$ 未満であること」を発明特定事項としても、それら D_{90} の値の数値範囲の全体にわたり本件発明1の課題を解決できると認識できるものと認められないと判示している。

(6) 被告の主張

ア 前訴判決は、①請求項1について、「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満」という広範な数値範囲を特定しただけ

では、セレコキシブの生物学的利用能が改善されると理解できないと判断し、②請求項2～4については、例11及び例11-2では、加湿剤として含まれるラウリル硫酸ナトリウムが生物学的利用能の実験結果に影響した可能性が高いから、「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子のD₉₀が100 μm/40 μm/25 μm未満」という構成を特定しただけでは、セレコキシブの生物学的利用能が改善される（課題を解決できる）と認識することはできないと判断して、サポート要件違反と結論づけたものである。

本件訂正により、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり」という構成、及び「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」という構成が追加された本件訂正発明1について、前訴判決の拘束力が及ぶことはない。

イ 本件明細書には、セレコキシブの経口投与化に際し、セレコキシブが長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を有していることを問題点として認識し（【0008】）、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕することにより、一次粒子の最長の大きさ（粒子サイズ）を減少させ、長い針状からより均一な結晶形へ結晶形態を変質させることにより、生物学的利用能を改良するとともに、凝集力を低下させてブレンド均一性を向上させる（【0022】、【0024】）発明が記載されている。そして、長い針状の結晶を有するセレコキシブの一次粒子の最長の大きさ（粒子サイズ）を減少させた状態のセレコキシブ粒子の特性の一つとして、セレコキシブ粒子の最大長におけるD₉₀の数値範囲が特定されていると理解できる。

また、本件明細書には、ラウリル硫酸ナトリウムのような加湿剤を添加することにより、相対的生物学的利用能を改善できることも記載されている（【0075】、【0076】）。

さらに、例11-2の組成物Aは、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕された、粒子の最大長において、 D_{90} が約 $30\mu\text{m}$ であるセレコキシブ粒子、及び加湿剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを含有する組成物であり（【0024】、【0173】、【0174】）、組成物Fは未粉砕、未調合セレコキシブを含有する組成物である（【0172】）ところ、表11-2C、表11-2Dの記載から、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕された、粒子の最大長において D_{90} が約 $30\mu\text{m}$ であるセレコキシブ粒子、及び加湿剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを含有する組成物Aは、未粉砕セレコキシブを含有する組成物Fに比べて、生物学的利用能が改善されることが理解できる。

そうすると、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕された、粒子の最大長において、 D_{90} が $30\mu\text{m}$ であるセレコキシブ粒子、及び加湿剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを含有する本件訂正発明1は、発明の詳細な説明の記載から、「未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善された固体の経口運搬可能なセレコキシブ粒子を含む製薬組成物を提供する」という課題を解決できると、当業者が認識できる範囲の発明であることは、明らかである。

例えば本件訂正発明2の「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満であるような粒子サイズの分布」とは、粒子の最大長において $30\mu\text{m}$ 以上のセレコキシブ粒子の割合が10%を超えないような粒子サイズの分布を包括的に表現したものであって、特定のグラフで示せるような単一の粒子サイズの分布のみを表現しようとするものではない。

3 取消事由3（明確性要件に関する判断の誤り）

(1) 第1事件原告の主張

ア 物の発明である製薬組成物を製造するまでには複数の工程が必要であ

るところ、本件訂正後の各請求項は、物の発明である「製薬組成物」を製法を通じて直接特定するものではないから、P B Pクレームとはいえない。

イ 粉体粒子の粒子径分布を、粒子径を横軸とし、所定の粒子径の頻度又は積算値を縦軸とした頻度分布又は積算分布で表現することは技術常識であったから、粉砕した原薬であるセレコキシブ粒子を構造ないし特性（粒度分布）で直接特定することは可能であり、不可能・非実際の事情は存在しない。

ウ 本件訂正発明の「粒子サイズの分布」の意味が不明確であり、 D_{90} 値のみで粒子径分布を表すこと自体が発明の範囲を不明確にしているし、 D_{90} の特定に「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり」の文言を加えても粒度分布は明らかにならない。

エ 本件訂正発明はセレコキシブ粒子の粒径の下限値を特定していないから不明確である。

(2) 第2事件原告の主張

ア 「ピンミルのような衝撃式ミル」として、様々な種類の粉砕機のうちどのようなものが含まれ、どのようものが含まれないかを理解することができない。

イ セレコキシブを粉砕し D_{90} を $30\mu\text{m}$ 又は $30\mu\text{m}$ 未満とした場合に、粉砕機や粉砕条件によって、粒度分布は一定にならないから、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり」という構成では、粒度分布が一義的に特定されず、当該製造方法により製造される物が一定の構造、特性を有さず、本件訂正発明は明確性要件を満たさない。

(3) 第3事件原告の主張

本件明細書の【0008】、【0024】に、セレコキシブを「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕」することによって、凝集性及びブレンド均一

性という特性に粉碎方法由来の相違が現れることが記載されているから、訂正発明 1 は製法によらなくても、上記特性（凝集性及びブレンド均一性）と D_{90} の粒子サイズを特定する技術事項により、構造及び特性を特定することができた。

5 本件優先日当時、原料粉末の凝集性は、様々な測定方法が存在し、多くの粉体の測定に用いられていたから、当業者は、適切な測定方法を適宜選択し、粉体の凝集性の程度を特定することが可能であり、そのように特定することに何の困難もないと解され、粒度分布の特定についても同様である。

以上から、本件において、不可能・非実際の事情は認められない。

10 (4) 第 4 事件原告の主張

ア 第 2 事件原告の主張アと同旨。

イ 一般に粉碎物の構造や物性の相違は、比表面積、粒度分布、アスペクト比、結晶化度又は顕微鏡画像解析などのデータによって比較をすればよく、試験に係る時間と費用の負担は極めて軽度で粉碎機も 7～8 種類しかないから、不可能・非実際の事情は存在しない。

15 (5) 第 5 事件原告の主張

ア 第 2 事件原告の主張アと同旨。

20 なお、後記被告の主張アを前提としても、凝集力の測定・評価方法は多数あるから「凝集力が低下」の意味は明らかでないし、「長い」「針状」の具体的内容が明細書に記載されていないから、セレコキシブ粒子の「長い針状」への該当性（あるいはその対立概念である「より均一な結晶形」への該当性）も判断困難である。

25 イ 「ピンミルのような衝撃式ミル」によって粉碎されたセレコキシブ粒子の構造又は特性を特定する上で、「理論・原理を明らか」にする必要はなく、単に、粉碎後のセレコキシブの構造又は特性を直接記載すれば足りる。請求項に記載された製造方法自体が多種多様な方法を含むということ

あれば、第三者はそれらの全てで製造してみなければ権利範囲を知ることができないから、そのような請求項はP B Pクレームが許容される前提を欠く。

(6) 被告の主張

5 ア 「ピンミルのような衝撃式ミル」とは、ピンミルのほか、ピンミルで粉砕したものと同一構造、特性を有するセレコキシブ粒子が得られる衝撃式ミルがこれに含まれる。

 「セレコキシブ粒子がピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもの」とは、「セレコキシブ粒子がピンミルで粉砕されたもの」と同一構造、特性、すなわち、本件明細書の【0024】記載の、長い針状からより均一な結晶形へと変質されて、凝集力が低下し、ブレンド均一性が向上するという、構造、特性を有するものである。

10 イ 特定の衝撃式ミルを用いて特定の粉砕条件で粉砕したセレコキシブ粒子について、より具体的な構造、特性を特定する（例えば、セレコキシブ粒子の粒度分布を単一のグラフで特定する等）ことが仮に可能であったとしても、「未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善された固体の経口運搬可能なセレコキシブ粒子を含む製薬組成物を提供する」という課題を解決し、「凝集力が低下し、ブレンド均一性が向上する」という特性ないし効果を有する発明の技術的範囲としては狭すぎるものとなり、
15 発明の技術的思想を過不足なく特定したものとはいえないから、セレコキシブ粒子を、具体的な構造、特性で特定することは不可能というべきである。
20

 ピンミルのような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕することにより、長い針状からより均一な結晶形へ変質された結晶形態を有し、ブレンド目的により適するようになる、具体的な理論ないし原理は明らかではない。これらを明らかにし、ピンミルのような衝撃粉砕によって粉砕したセレコキシブ

25

シブ粒子の構造、特性をより具体的に特定しようとする場合には、衝撃粉砕とは異なる多数の粉砕方法による場合と比較して、ピンミルのような衝撃粉砕によって様々に粉砕されたセレコキシブ粒子の構造、特性を検証していく作業が必要となるが、このような作業は出願人（特許権者）に膨大な時間と費用の負担を強いるものであるから、およそ实际的ではない。

したがって、本件では、不可能・非実際の事情が認められる。

4 取消事由 4（実施可能要件に関する判断の誤り）

(1) 第1事件原告の主張

ア 本件訂正発明ではセレコキシブ粒子の粒径の下限値は規定されておらず、衝撃式ミルでは得ることができない微細な粒子も含まれるが、そのような粒子をどのようにして製造するのか、本件明細書には記載されておらず、出願時の技術常識を踏まえても不明である。

イ 本件明細書の例1 1-2において、ピンミルの装置名、ディスク上のピンの構造（形状、本数、間隔）等、粒度分布を特定できるだけの詳細な実験条件の記載はないので、セレコキシブ粒子を得るための粉砕を実施することは困難である。

ウ 本件特許の出願日当時の技術水準では、製薬組成物中の原薬の粒子径分布を正確に測定する方法は知られていなかったため、訂正発明に係る製薬組成物中の原薬の粒子径分布を再現することは当業者には過度の試行錯誤が必要であり、実施可能要件違反である。

(2) 第2事件原告の主張

本件訂正発明5の「同じ投与量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液と比較して約50%乃至約55%であるセレコキシブの相対的な生物学的利用能を有する」という構成は、例1 1-2の組成物Aの D_{90} のみによって実現できたものではなく、90%の粒子の粒度分布により初めて実現できたものであるが、本件明細書には例1 1-2の組成物Aの具体的な粉砕方

法や粉砕条件の記載がないため、上記構成を実現するには様々な粉砕機について様々な粉砕条件を試すという過度の試行錯誤が必要となるから、本件訂正発明5、7～13、15、17～19は実施可能要件を満たさない。

(3) 第4事件原告の主張

5 本件明細書の【0190】には機器名称、ピンの形状・本数、処理時間、処理量、処理温度等の粉砕条件に関する記載がない。当業者にとってその実施には過度の負担が必要であったといえ、本件訂正発明は実施可能要件を満たさない。

(4) 第5事件原告の主張

10 本件明細書の例11及び例11-2の「組成物A」及び「組成物B」は、セレコキシブの粉砕方法及び D_{90} 粒子サイズについての明示の記載はなく、【0024】には、「組成物A」及び「組成物B」が、ピンミルのような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕したものであることは記載されておらず、【0174】の記載は、「組成物A」及び「組成物B」のセレコキシブ粒子
15 サイズを小さくする粉砕機は特定する必要はないが、ピンミルを例示したにすぎないものと解するのが相当であるか、せいぜい、「組成物A」及び「組成物B」はピンミルにより粉砕されたと解され、ピンミルを含む広い概念であるピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたと解釈できるものではないから、組成物Aに含まれるセレコキシブは、ピンミルのような衝撃式ミルで
20 粉砕したもので、 D_{90} 粒子サイズは約 $30\mu\text{m}$ であると推認されることはない。

本件明細書の記載に基づいて、「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布」を有する微粒子セレコキシブを、セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミルのような衝撃式
25 ミルでセレコキシブを粉砕することで製造できるとはいえず、また、本件明細書に記載がなくても上記微粒子セレコキシブを製造できるという技術常

識はない。

(5) 被告の主張

本件明細書の例 1 1 - 2 には、 D_{90} が約 $30 \mu\text{m}$ のセレコキシブ粒子及び
ラウリル硫酸が含まれる組成物 A が記載され、本件明細書【0024】及び
5 【0174】の記載によれば例 1 1 - 2 の組成物 A におけるセレコキシブ粒
子は、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものである。

本件明細書【0190】からは、「ピンミルのような衝撃式ミル」を使用
すればミル速度等の厳密な条件を決定することなく、再現性をもって比較的
狭い範囲 (D_{90} が $30 \mu\text{m}$ 又は $30 \mu\text{m}$ 未満) の粒子サイズのセレコキシブ
10 が得られることが確認されている。

そして、表 1 1 - 2 C、表 1 1 - 2 D の記載から、ピンミルのような衝撃
式ミルで粉砕された、粒子の最大長において D_{90} が約 $30 \mu\text{m}$ であるセレコ
キシブ粒子、及び加湿剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを含有する組成物
A は、同じ投与量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液 (組成物 E)
15 と比較した相対的生物学的利用能が、50%、55% であり、本件訂正発
明 5 に規定された数値範囲内にあることも理解できる。

このようにして得られた組成物を公知の医薬用途に使用できることは、明
らかである。

当業者が本件訂正発明 1、2 及び 5 の製薬組成物を製造しかつ使用するこ
20 とができることは明らかであり、これらの訂正発明及びこれらを直接的又は
間接的に引用する各訂正発明も実施可能要件に適合する。

5 取消事由 5 (甲 8 発明に基づく本件訂正発明の進歩性の判断の誤り)

(1) 第 2 事件原告の主張

ア 製剤の原薬を粉砕するときに「ピンミルのような衝撃式ミル」を使用
25 できることは技術常識であり、生物学的利用能の改善及びブレンド均一性の
改善という周知の技術的課題を解決するためにこれを粉砕するという周

知の解決手段を適用するに際し、「ピンミルのような衝撃式ミル」という周知の粉碎方法を採用することは当業者が容易に想到できることである。

イ 本件優先日当時の当業者は、技術常識に従い、セレコキシブ粒子を適宜の粒子径まで小さくなるように粉碎することが容易に想到でき、その場合、
5 粒径のサイズは所望の生物学的利用能及びブレンド均一性となるように適宜調整すればよい設計的事項にすぎないが、粒径を数 μm ～十数 μm とすることは教科書的文献にも記載されている程度のごく一般的な数値範囲にすぎず、その場合、 D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満となる場合が多数あり得ることは容易に認められる（甲イ72、104）。本件訂正発明の技術的範囲
10 に含まれる物そのものが容易に想到できた以上、本件訂正発明の進歩性は否定されるべきである。特段の技術的意味のない無意味なパラメータである D_{90} をもって特定したことを理由に、進歩性を認めるべきではない。

(2) 第4事件原告の主張

ア 「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり」との発明特定事項は、せいぜい「セレコキシブ粒子が、製薬組成物の原末の粉碎に慣用される粉碎方法にすぎないピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり」程度に解釈せざるを得ない。しかるところ、製薬組成物の有効成分の生物学的利用能の改善及びブレンド均一性の改善のために、粒子サイズを数 μm 程度の微粒子とされることが
15 周知であるから（甲イ16）、仮にセレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ と規定したとしても、製薬組成物の有効成分の生物学的利用能の改善及びブレンド均一性に格別の差異や効果が存するとはいえない。

イ なお、別件審決が確定したからといって、第4事件原告が、甲8発明に基づく本件訂正発明の進歩性欠如を主張することが、特許法167条により許されなくなるということはない。
25

本件無効審判請求がされたのが平成28年9月30日であるのに対し、

別件審決が確定したのが令和4年3月22日であるから、別件審決が確定したとしても、それよりも前に申し立てられている本件審判における主張立証について同条の適用はない。

また、別件審決及び別件判決は、本件訂正がされる前のものであり、本件とは前提が異なる。

(3) 被告の主張

ア 第2事件原告の主張について

本件訂正発明1は、セレコキシブが長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を有していることに着目したものであり、単に平均粒径を小さくするというのではなく、長い針状の結晶を減少させてより均一な結晶形とすることが重要である。そのために、「セレコキシブ粒子がピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであること」、及び「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} 」、つまり、最大長が所望の大きさ以下である粒子の粒子全体に占める割合が90%であることを特定したものである。

イ 第4事件原告の主張について

本件訂正発明1、2は、別件審決及び別件判決が判断の対象とした、特許登録時の請求項1の誤訳訂正をした発明を、①ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり、②粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}/30\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布を有し、③ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含むという点でさらに限定したものである。すなわち、本件訂正発明1、2は、前訴判決時の請求項に係る発明に包含されるものであり、対象となる発明が異なるとはいえない。

別件審決及び別件判決が判断した広い数値範囲(D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満)の構成が容易でないこととされた以上、これに含まれる数値範囲(D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満)の構成も容易でないことは明らかである。

したがって、別件無効審判請求人である第4事件原告は、特許法167条により、甲8発明に基づく進歩性欠如を主張することはできない。

第4 当裁判所の判断

1 取消事由1（訂正要件に関する判断の誤り）について

5 (1) 本件訂正の訂正事項2は、特許請求の範囲の請求項1において①「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布」とあったのを、「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布」と訂正して D_{90} の数値を限定し、さらに、②「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり」、③「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」との新たな
10 構成を付加するものである。

訂正事項3は、上記②、③の構成の付加は訂正事項2と共通で、上記①の数値限定を「 D_{90} が $100\mu\text{m}$ 未満」から「 $30\mu\text{m}$ 未満」と訂正するものである。

15 そうすると、訂正事項2、3は、いずれも特許請求の範囲の減縮を目的とするものである。

(2) 次に、上記訂正が本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするもの（特許法134条の2第9項、126条5項）といえるかどうか検討する。

まず、本件訂正前の特許請求の範囲の請求項3には、「セレコキシブの D_{90} が $40\mu\text{m}$ 未満」であることが、同請求項4には、「セレコキシブの D_{90} が $25\mu\text{m}$ 未満」であることが記載され、本件明細書の【0124】には、「セレコキシブの D_{90} 粒子サイズを約 $60\mu\text{m}$ から約 $30\mu\text{m}$ に減少させると、組成物の生物学的利用能は非常に改善される」ことが、【0124】には「セレコキシブの D_{90} 粒子サイズは約 $200\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約 $75\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $25\mu\text{m}$ 以下である。」との記載がある（【0022】も同旨）。
20
25

また、本件明細書の【0024】には、「セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、「ピンミル (pin mill) のような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕」することが、【0190】には、「反対に回転するディスクによる衝撃式ピンミルにて混合された」場合に「粒子サイズは比較的狭い範囲 (D_{90} が $30 \mu\text{m}$ 若しくはそれ以下) 内で変化し」たことが、記載されている。そうすると、本件明細書等には、セレコキシブ粒子をピンミルのような衝撃式ミルで粉砕し、 D_{90} を $30 \mu\text{m}$ (訂正事項2) 又は $30 \mu\text{m}$ 未満 (訂正事項3) とすることが記載されていたといえる。

また、本件訂正前の特許請求の範囲の請求項14には、「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤をさらに含む」ことが記載されており、本件明細書の【0075】、【0076】には、セレコキシブが水溶液にかなり溶解しにくいことに対応して、本発明の製薬組成物は、好ましくは、キャリア材料として、加湿剤を含み、それは水と親和性があるようにセレコキシブを維持させるように選択するのが好ましく、特にラウリル硫酸ナトリウムを含むことが好ましいこと、本件明細書の表11-2A (【0173】) には、「組成物A」に加湿剤である「ラウリル硫酸ナトリウム」が添加されていることが記載されている。よって、本件明細書等には、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤をさらに含むことが記載されていたといえる。

以上によれば、訂正事項2、3は、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするものである。

(3) したがって、本件訂正 (原告らが訂正の適否を争っている部分) は、特許請求の範囲の減縮を目的とするものであって、実質上特許請求の範囲を拡張し、又は変更するものには該当せず、かつ、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするものであると認められる。

(4) 第1事件原告の主張について

ア 第1事件原告は、訂正事項2は、「原薬(原材料)」の「粒子サイズの分

布」に関する記載に基づいて、「最終製剤(製薬組成物)」中の粒子の「粒子サイズの分布」を訂正するものであるから、「最終製剤」について特許請求の範囲の減縮を目的とするものでなく、新規事項を追加し、かつ、特許請求の範囲を変更するものである旨主張する。

5 しかし、本件明細書の【0022】の、「本発明の組成物は微粒子の形態のセレコキシブを包含する。セレコキシブの一次粒子は、例えば、製粉若しくは粉碎により、又は溶液から沈殿させて生成させ、凝集して二次の集合体粒子が形成される。本願で利用する用語「粒子サイズ」とは、特に本願で指摘しない限り、一次粒子の最長の大きさのことをいう。粒子サイズは、
10 セレコキシブの臨床的効果に影響を与える重要なパラメータであると考えられる。よって、別の実施例では、発明の組成物は、粒子の最長の大きさで、粒子の D_{90} が約 $200\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $75\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは約 $25\mu\text{m}$ 以下であるように、セレコキシブの粒子分布を有する。」との記載と、
15 【0124】の「カプセル若しくは錠剤の形で経口投与されると、セレコキシブ粒子サイズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改善されるを発見した。したがって、セレコキシブの D_{90} 粒子サイズは約 $200\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約 $75\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは
20 $25\mu\text{m}$ 以下である。」との記載を対照すれば、本件明細書においては原料の粒子サイズの分布が製薬組成物の粒子サイズの分布として記載されているものと認められ、第1事件原告の主張は採用できない。

イ 第1事件原告は、 D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布は不確定であり、 D_{90} を $30\mu\text{m}$ (訂正事項2)又は $30\mu\text{m}$ 未満(訂正事項3)に変更しても粒子サイズの分布は限定されず、また、 D_{90} の値のみを用いて「粒子サイズの分布」を規定することはできず、訂正後の特許請求の範
25

5 囲が限定されないから、特許請求の範囲の減縮を目的とする訂正に当たらない旨主張する。

しかし、 D_{90} とは、サンプル粒子の90%は D_{90} 値よりも小さいことを意味するところ（本件明細書【0013】）、 D_{90} が200 μm から30 μm ないし30 μm 未満に限定されることで、数値範囲が狭くなることは明らかであり、第1事件原告の主張は採用できない。

(5) 第2事件原告の主張について

第2事件原告は、例11-2の組成物A（【0172】）は、粉碎手段が特定されていない上に、粒子サイズを D_{90} として測定したものでないこと、
10 【0024】の記載から例11-2の組成物Aの粉碎方法がピンミルのような衝撃式ミルであると特定することはできないこと、本件明細書【0124】には粉碎方法の記載はないこと、本件明細書【0174】は、粉碎方法の一例を示すものであることを理由に、訂正事項2に係る訂正は、願書に添付した明細書等に記載した事項の範囲内のものではない旨主張する。

15 しかし、訂正事項2は、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするものであることは前記(2)のとおりである。第2事件原告の主張は、訂正事項2が一体として実施例に記載されていなければならないとするに帰するものであり、採用することができない。

(6) 第4事件原告の主張について

20 第4事件原告は、「ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたもの」の意味、ひいては本件訂正発明の権利範囲ないしは技術的範囲が不明確であるから、このような不明確な構成を追加する訂正後の発明の技術的範囲も不明確となるとし、訂正事項2及び訂正事項3は、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするものであるとはいえず、新規事項の追加に当たり、特許
25 請求の範囲の減縮を目的とする訂正とはいえない旨主張する。

しかし、訂正事項2及び訂正事項3は、 D_{90} の数値を限定し新たな構成を

付加するものであるから、これにより権利範囲を狭めるものであることが論理的に明らかである以上、特許請求の範囲の減縮を目的とするものである。また、「ピンミルのような衝撃式ミル」に対応する記載が本件明細書に存在することは前記(2)からも明らかであり、この点に関する第4事件原告の主張は、訂正後の発明が明確であるかどうかの問題として判断されるべきものである。

(7) 以上のとおり、訂正事項2、3につき訂正要件の不備があるという原告らの主張は採用できず、取消事由1は理由がない。

2 取消事由3（明確性要件に関する判断の誤り）について

(1) 特許法36条6項2号は、特許請求の範囲に記載された発明が明確でない場合には、権利者がどの範囲において独占権を有するののかについて予測可能性を奪うなど第三者の利益が不当に害されることがあり得ることから、特許を受けようとする発明が明確であることを求めるものである。その充足性の判断は、特許請求の範囲の記載だけではなく、願書に添付した明細書の記載及び図面を考慮し、また、当業者の出願当時における技術常識を基礎として、特許請求の範囲の記載が第三者の利益が不当に害されるほどに不明確であるか否かという観点から行うのが相当である。

(2) 本件訂正後の特許請求の範囲の請求項1及び2は、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり、」との発明特定事項（以下「本件ピンミル構成」ということがある。）を含む（削除された請求項を除く他の請求項も、請求項1又は2を直接又は間接的に引用することで本件ピンミル構成を含むことになっている。）ところ、本件ピンミル構成を巡っては、そのクレーム解釈（PBPクレームといえるか否か、「ピンミルのような」は衝撃式ミルの単なる例示か、衝撃式ミルの一部に限定する構成かなど）と、当該クレーム解釈を前提とした明確性要件の適合性の議論が重層的に争われているので、以下、順次検討していく。

(3) まず、本件ピンミル構成がP B Pクレームに当たるかについて検討するに、
本件ピンミル構成に関する本件明細書の【0024】、【0190】の記載
が、セレコキシブ粒子を粉砕する製造工程、製造方法を開示していることは
明らかであり、したがって、本件訂正によって特許請求の範囲の発明特定事
5 項とされるに至った本件ピンミル構成についても、「ピンミルのような衝撃
式ミルで粉砕」するという製造方法をもって物の構造又は特性を特定しよう
とするもの（その意図が成功しているかどうかはともかく）と理解される。
この限度では、被告が主張し、本件審決が判断を示しているとおりである。

第1事件原告は、製薬組成物の製造には複数の工程が必要であるなどとし
10 てこれを争うが、そのような工程の全てを特定することがP B Pクレームと
しての必須条件とはいえない。実質的に製造方法の明確性を問題にしている
とすれば、この点からの検討は後に示すこととする。

(4) 次に、本件ピンミル構成の意味するところ（例示か限定か）を検討するに、
「ピンミルのような衝撃式ミル」との特許請求の範囲の文言自体に着目して
15 考えた場合、①ピンミルは単なる例示であって衝撃式ミル全般を意味する
という理解、②衝撃式ミルに含まれるミルのうち、ピンミルと類似又は同等の
特性を有する衝撃式ミルを意味するという理解のいずれにも解する余地が
あり、特許請求の範囲の記載のみから一義的に確定することはできない。

そこで、本件明細書の記載を参照するに、本件明細書の【0024】には、
20 「セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミル（p i n m i l
1）のような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕させて、本発明の組成物を作
製することは、改善された生物学的利用能を提供するに際して効果的である
だけでなく、かかる混合若しくはブレンド中のセレコキシブ結晶の凝集特性
と関連する問題を克服するに際しても有益であることを発見した。ピンミル
25 を利用して粉砕されたセレコキシブは、未粉砕のセレコキシブ又は液体エネ
ルギーミルのような他のタイプのミルを利用して粉砕されたセレコキシブ

よりは凝集力は小さく、ブレンド中にセレコキシブ粒子の二次集合体には容易に凝集しない。減少した凝集力により、ブレンド均一性の程度が高くなり、このことはカプセル及び錠剤のような単位投与形態の調合において、非常に重要である。これは、調合用の他の製薬化合物を調合する際のエアージェットミルのような液体エネルギーミルの有用性に予期せぬ結果をもたらす。特定の理論に拘束されることなく、衝撃粉砕により長い針状からより均一な結晶形へ、セレコキシブの結晶形態を変質させ、ブレンド目的により適するようになるが、長い針状の結晶はエアージェットミルでは残存する傾向が高いと仮定される。」との記載が、【0135】には、「セレコキシブは先ず粉砕される若しくは所望の粒子サイズに微細化される。さまざまな粉砕機若しくは破砕機が利用することが可能であるが、セレコキシブのピンミリングのような衝撃粉砕により、他のタイプの粉砕と比較して、最終組成物に改善されたブレンド均一性がもたらせる」との記載がある。

以上の記載に上記(3)の解釈を併せて考えると、本件ピンミル構成は、被告が主張(第3の3(6)ア)するように、本件訂正発明に係る薬剤組成物の含むセレコキシブ粒子が、ピンミルで粉砕されたセレコキシブ粒子に見られるのと同様の、長い針状からより均一な結晶形へと変質されて、凝集力が低下し、ブレンド均一性が向上した構造、特性を有するものであることを特定する構成であって、したがって、「ピンミルのような衝撃式ミル」とは、ピンミルに限定されるものではなく、上記のような構造、特性を有するセレコキシブ粒子が得られる衝撃式ミルがこれに含まれ得るものと理解するのが相当である。

(5) 以上を前提に、本件ピンミル構成を含む本件訂正発明の特許請求の範囲の記載が明確性要件を満たすかどうかを検討する。

ア 衝撃式粉砕機に分類される粉砕機としては、本件審決も認定しており、多種多様なものがある(ハンマーミル、ケージミル、ピンミル、デ

イスインテグレータ、スクリーンミル等が知られており、ハンマーの形状によっても、ナイフ型、アブミ型、ブレード型、ピン型等がある。甲イ111、112、136) ところ、上記(4)で示したクレーム解釈によると、衝撃式粉砕機によって粉砕されたセレコキシブ粒子を含む薬剤組成物であつても、本件特許の技術的範囲に属するものと属しないものがあることになるが、本件明細書に接した当業者において、「ピンミルで粉砕されたセレコキシブ粒子に見られるのと同様の、長い針状からより均一な結晶形へと変質されて、凝集力が低下し、ブレンド均一性が向上した構造、特性を有するセレコキシブ粒子」を製造できる衝撃式粉砕機がいかなるものかを理解できるとは到底認められない。すなわち、一般に、明細書に製造方法の逐一が記載されていなくても、当業者であれば、明細書の開示に技術常識を参照して当該製造方法の意味するところを認識できる場合も少なくないと解されるが、本件の場合、本件明細書には、「ピンミルで粉砕されたセレコキシブ粒子」の凝集力の小ささ、改善されたというブレンド均一性が、ピンミルのいかなる作用によって実現されるものかの記載がないため、衝撃式ミル一般によって実現されるものなのか、衝撃式ミルのうち、ピンミルと何らかの特性を共通にするものについてのみ達成されるもののかも明らかとなっていない。そのため、技術常識を適用しようとしても、いかなる特性に着目して、ある衝撃式ミルが本件ピンミル構成にいう「ピンミルのような衝撃式ミル」に当たるか否かを判断すればよいのかといった手掛かりさえない状況といわざるを得ない。

イ そうすると、本件明細書等に加え本件出願日（明確性要件の判断の基準時）当時の技術常識を考慮しても、「ピンミルのような衝撃式ミル」の範囲が明らかでなく、「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕」というセレコキシブ粒子の製造方法は、当業者が理解できるように本件明細書等に記載されているとはいえないから、本件訂正発明は明確であるとはいえない

い。

ウ　ところで、P B Pクレームは、物自体の構造又は特性を直接特定することに代えて、物の製造方法を記載するものであり、そのような特許請求の範囲が明確性要件を充足するためには、不可能・非実際的事情の存在が要求されるのであるが、本件においては、不可能・非実際的事情を検討する
5　　以前の問題として、前記ア、イに示したようにそもそも特許請求の範囲に記載された製造方法自体が明確性を欠くものである。

(6)　本件審決は、「ピンミルのような衝撃式ミルは、いわゆる衝撃式粉砕機であり、粉砕された粉体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布の粉体を作製する装置であることが理解できるから明確
10　　である」としており、これは、「ピンミルのような」について、「いわゆる衝撃式粉砕機」のなかでも、さらに、「粉砕された粉体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布の粉体を作製する」ことのできる装置であるとの意味づけを与えた認定であると解される。

そして、「ピンミルによる」粉砕が、「粉砕された粉体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布の粉体を作製する」ものであることについて、本件審決は、本件明細書の、ピンミルと、エアージェットミルのような他のタイプのミルとの粉砕物の凝集力の違いに関する記載（【0024】）、及び、粉砕装置の粉砕機構が異なれば得られる粒子
15　　の粒度分布が異なるという技術常識を認定したことにより、導き出しているものと認められる。

しかし、本件明細書には、凝集力の違いが、粉砕装置の違いに基づく粒子の粒度分布の違いに起因するものであるとの記載も示唆もない。粉砕装置の違いが、粒度分布の違い以外の粒子特性を導くことも当然考えられるところ
20　　である（これを否定する技術常識があるとは認められない。）。そうすると、「ピンミルのような」が、「衝撃式ミル」に対して、さらに「粉砕された粉

体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布の粉体を作製する装置」であるとの意味づけを与えた本件審決の解釈は、本件明細書等の記載及び技術常識を考慮しても、無理があるものといわざるを得ない。

- 5 (7) 以上より、不可能・非実際的事情の検討をするまでもなく、本件訂正後の請求項 1、2、4、5、7～13、15、17～19 の記載は明確性要件に違反するものであり、取消事由 3 は理由がある。

3 取消事由 2（サポート要件に関する判断の誤り）について

10 上記 2 のとおり、取消事由 3 が認められる以上、本件審決（原告らが取消しを求めている請求項に関する部分）は既に取消しを免れないものである。しかし、明確性要件違反の原因となった本件ピンミル構成は、前訴判決がサポート要件違反を肯定する判断をしたことを受けて、その瑕疵を回避するために特許請求の範囲に加えられたという本件の経過を踏まえると、本件訂正後の特許請求の範囲を前提としたサポート要件の適合性の問題（取消事由 2）についても、併せて判断を示すことが適切と考えられることから、以下に当裁判所の判断を示しておくこととする。

15 なお、その場合、本件ピンミル構成を含む特許請求の範囲は明確性要件を欠くことが前提となるから、サポート要件の判断においても、本件ピンミル構成を発明特定事項として考慮しない前提で検討することとする。

- 20 (1) 前訴判決がサポート要件違反を認めて第 1 次審決を取り消したことは前述のとおりであるところ、本件においては、前訴判決の拘束力がいかなる範囲に及ぶかが問題となっているので、まずこの点を検討する。

ア 特許無効審判事件についての審決の取消訴訟において審決取消しの判決が確定したときは、審判官は特許法 181 条 2 項の規定に従い当該審判事件について更に審理を行い、審決をすることとなるが、審決取消訴訟は行政事件訴訟法の適用を受けるから、再度の審理ないし審決には、同法 3

3条1項の規定により、上記取消判決の拘束力が及ぶ。そして、この拘束力は、判決主文が導き出されるのに必要な事実認定及び法律判断にわたるものであるから、審判官は取消判決の上記認定判断に抵触する認定判断をすることは許されない（最高裁判所昭和63年（行ツ）第10号平成4年4月28日第三小法廷判決・民集46巻4号245頁）。

この拘束力は、行政庁が裁判所の判断に反して同一の処分を繰り返し、同一の案件が行政庁と裁判所の間を往復することを避けるためのものであり、原則として主文についてのみ生ずる既判力と異なり、判決理由中の判断であっても、主文に直結する認定判断、すなわち主要事実の認定及びその法規範への当てはめの判断にも及ぶものである。他方、判決の結論と直接関係のない傍論の説示はもとより、主要事実を確定する過程における間接事実の認定やその評価にまで及ぶものではなく、また、結論に至る推論過程を基礎づける論拠、反対主張を排斥する理由等の説示についても同様である。取消判決の理由中の説示の全てが拘束力を有するとした場合、結論に影響する意味合いや程度も様々な議論が独り歩きを始め、その解釈・適用を巡って新たな紛争を拡大させることとなり、そのような状況は、行政事件訴訟法33条1項の想定するところではないというべきである。

イ 以上を前提に、前訴判決（甲イ86）の判断構造をみておく。

(ア) 前訴判決は、まず、サポート要件適合性について、「所定の数値範囲を発明特定事項に含む発明について、特許請求の範囲の記載が同号所定の要件（サポート要件）に適合するか否かは、当業者が、発明の詳細な説明の記載及び出願時の技術常識から、当該発明に含まれる数値範囲の全体にわたり当該発明の課題を解決することができるかと認識できるか否かを検討して判断すべきものと解するのが相当である」とし、「これを本件発明1についてみると・・・『粒子の最大長において、セレキシブ粒子の D_{90} が200 μm 未満である粒子サイズの分布を有する』こ

とを特徴とするものであるから、所定の数値範囲を発明特定事項に含む発明であるといえる。」としているので、「 D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布を有する」本件発明1について、その数値範囲の全体にわたりその課題を解決できるものであるかどうかを検討している。

5 (イ) そして、前訴判決は、(a)一方で、本件明細書の【0022】、【0124】、【0135】の記載から、未調合のセレコキシブを粉砕し、「セレコキシブの D_{90} 粒子サイズが約 $200\mu\text{m}$ 以下」とした場合には、セレコキシブの生物学的利用能が改善されること、セレコキシブのピンミリングのような衝撃粉砕により、他のタイプの粉砕と比較して、最終組成物に改善されたブレンド均一性がもたらせることを示したものと
10 えるとしつつ、(b)他方で、①本件発明1の請求項1には、セレコキシブを微細化する具体的な方法は記載されておらず、本件発明1の「微粒子セレコキシブ」が「ピンミリングのような衝撃粉砕」により粉砕されたものに限定する旨の記載もなく、かえって、本件明細書の【0135】
15 には、さまざまな粉砕機・破砕機が利用可能とされていること、②本件明細書の【0008】には、長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を有する未調合のセレコキシブは、錠剤成形ダイでの圧縮の際に、融合して一枚岩の塊になり、他の物質とブレンドさせたときでも、セレコキシブの結晶は、他の物質から分離する傾向があり、セレコキシブ同士で凝集し、セレコキシブの不必要な大きな塊を含有する、非均一なブレンド組成物になるとの記載があること、③本件優先日当時、粉砕により溶出は改善されるが、難溶性薬物は凝集して溶解速度が遅くなること
20 があることが周知又は技術常識であったことを踏まえると、(c)難溶性薬物であるセレコキシブについて、「『セレコキシブの D_{90} 粒子サイズが約 $200\mu\text{m}$ 以下（「未満」の誤記と認められる。）』の構成とすることによりセレコキシブの生物学的利用能が改善されることを直ちに理

解することはできない」(以下「説示(c)」という。)とした。

また、本件明細書には、(d)「 D_{90} 」の値を用いて粒子サイズの分布を規定することの技術的意義や「 D_{90} 」の値と生物学的利用能との関係が説明されていないことを述べた上で、(e)難溶性薬物の原薬の粒子径分布が化合物によって種々の形態を採ることに照らすと、「 $200\mu\text{m}$ 以上の粒子の割合を制限しさえすれば、 90% の粒子の粒度分布がどのようなものであっても、生物学的利用能が改善されるものと理解することはできない」(以下「説示(e)」という。)とした。そして、(f)本件明細書の例11及び例11-2の実験結果の記載は、微粉化したセレコキシブを含有する「組成物A」及び「組成物B」(これらに含まれるセレコキシブの D_{90} 粒子サイズは約 $30\mu\text{m}$ と推認される。)の生物学的利用能は、未粉碎、未調合のセレコキシブである「組成物F」の生物学的利用能より高いことを示しているが、「組成物A」及び「組成物B」に加湿剤として含まれるラウリル硫酸ナトリウムが、生物学的利用能の実験結果に影響した可能性が高いものと認められ、この実験結果から、本件発明1の「セレコキシブ粒子の D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満」の数値範囲の全体にわたり、未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善するものと認識することはできないとした。

(ウ) 前訴判決は、以上を踏まえた結論として、本件明細書の発明の詳細な説明の記載及び本件優先日当時の技術常識から、当業者が、本件発明1に含まれる「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満」の数値範囲の全体にわたり本件発明1の課題を解決できると認識できるものと認められないから、本件発明1は、サポート要件に適合するものと認めることはできないとした。

(エ) 前訴判決の本件発明2～4のサポート要件の適合性に関する判断は、以下のとおりである。

本件発明 2 は「前記粒子の最大長において、前記セレコキシブ粒子の D_{90} が $100\ \mu\text{m}$ 未満であること」を、本件発明 3 は同 $40\ \mu\text{m}$ 未満であることを、本件発明 4 は同 $25\ \mu\text{m}$ 未満であることをそれぞれ発明特定事項とするものであるところ、セレコキシブ粒子の D_{90} が $200\ \mu\text{m}$ 未満である本件発明 1 がサポート要件に適合するものと認めることができないことは前記のとおりであると指摘した上で、例 1 1 及び例 1 1-2 の実験結果も、ラウリル硫酸ナトリウムが生物学的利用能の実験結果に影響した可能性が高いものと認められることに照らすと、上記実験結果から、 D_{90} が約 $30\ \mu\text{m}$ よりも小さい値とした場合において、未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善するものと認識することはできないとして、本件発明 2～4 はサポート要件に適合するものと認めることはできないとした。

(オ) 前訴判決は、本件発明 5、7～19 については、請求項 1 記載の製薬組成物を発明特定事項に含むものであるところ、「本件発明 1 がサポート要件に適合するものと認めることができないことは前記のとおりであるから」という理由により、サポート要件に適合するものと認めることはできないとした。

ウ 取消判決の拘束力の範囲に関し上記アで述べたところに従って、前訴判決の拘束力の生ずる部分を検討するに、主文に直結する認定判断（主要事実の認定及びその法規範への当てはめの判断）は、本件訂正前の特許請求の範囲及び本件明細書の記載並びに本件優先日当時の技術常識（主要事実の認定に当たる。）を前提に、本件訂正前の特許請求の範囲によって特定される発明（本件発明）が特許法 36 条 6 項 1 号の要件に適合しないとした判断（法規範への当てはめに当たる。）にはかならず、前訴判決中、拘束力が生ずるのは当該部分であると解される。

他方、前訴判決の判断過程では、結論に至る推論過程を基礎づける論拠

として、説示(c)、(e)等の様々な理由が示されているが、その逐一について拘束力が生ずるものではないことは、上記アで述べたとおりである。

エ そもそも、サポート要件は、明細書の記載（特許を受けようとする発明の開示）から見て広すぎる特許請求の範囲を防ぐ役割を果たすものであるところ、被告は、本件訂正前の本件発明につきサポート要件違反を認めた前訴判決を受けて、特許請求の範囲の減縮を目的とする本件訂正の請求をしており、これが訂正要件を充足することは前記1のとおりである。

その結果、本件では、本件訂正後の特許請求の範囲（ただし、本件ピンミル構成は発明特定事項として考慮しない。）に基づく本件訂正発明のサポート要件の適合性が問題となっているのであって、同じサポート要件の適合性の問題であっても、本件訂正前の特許請求の範囲を前提とする前訴判決とは判断対象が異なる。それにもかかわらず、「前訴判決の説示(c)、(e)等に照らせば、本件訂正後の本件訂正発明についても、前訴判決と同様の判断が妥当する（はずである）」といった推論を戦わせるのは、取消判決の拘束力の問題とは異質の議論といわざるを得ない。

オ 本件審決は、前訴判決の説示(e)（難溶性薬物の原薬の粒子径分布は・・・、 $200\mu\text{m}$ 以上の粒子の割合を制限しさえすれば、90%の粒子の粒度分布がどのようなものであっても、生物学的利用能が改善されるものと理解することはできない旨の判示）について、これは、生物学的利用能の改善の観点では、90%の粒子の粒度分布も重要であることを述べたものであるとの理解を示している。そして、ピンミルのような衝撃式粉砕機（衝撃式ミル）により粉砕された粉体と、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機により粉砕された粉体は、異なる粒度分布の粉体となるという一般的な知見をもとに、この粒度分布の差異は粉砕機構の差異に由来するものであり、本件明細書に記載されたピンミルのような衝撃式ミルでの粉砕は、他のタイプのミルとは異なる粒度分布を形成することにより、凝集性及びブ

レンド均一性の改善に寄与するとして、説示(c)、(e)を本件訂正発明1がサポート要件に適合する理由の1つにしている。

これに対し、原告らは、 D_{90} を $30\mu\text{m}$ にし、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり、」との発明特定事項を加えても、90%の具体的な粒度分布は明らかにならないとして、説示(c)、(e)を本件訂正発明1がサポート要件に適合しない理由としている。

これらは、いずれも、前訴判決の説示(c)、(e)を独立して取り上げ、同判断に拘束力が生じることを前提とするものと解されるが、失当というべきである。

拘束力の問題を離れて考えても、前訴判決の当該部分の判示は、製薬組成物の特徴が、実質的に「 D_{90} が $200\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布を有する」ことで特定されていた本件発明1について、未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善されるという課題を解決できるものであるかどうかを検討する過程において、上記特定事項で特定しさえすれば、課題を解決できるものと理解することはできないと判断したものであって、前訴判決が、本件発明1がサポート要件に適合するには、90%の粒度分布を示すことが必須の要請であると判断しているとの趣旨まで読み込むことには無理がある。

カ よって、前記ウのとおり、前訴判決の拘束力は、本件訂正前の特許請求の範囲及び本件明細書の記載並びに本件優先日当時の技術常識を前提に、本件訂正前の特許請求の範囲によって特定される発明（本件発明）が特許法36条6項1号の要件に適合しないと判断した判断について生じることを前提に、サポート要件の適合性について判断する。

(2) 特許法36条6項1号は、特許請求の範囲に記載された発明は発明の詳細な説明に実質的に裏付けられていなければならないというサポート要件を定めるところ、その適合性の判断は、特許請求の範囲の記載と発明の詳細な

説明の記載とを対比し、特許請求の範囲に記載された発明が、発明の詳細な説明に記載された発明で、発明の詳細な説明の記載により当業者が当該発明の課題を解決できると認識できる範囲のものであるか否か、また、発明の詳細な説明に記載や示唆がなくとも当業者が出願時の技術常識に照らし当該発明の課題を解決できると認識できる範囲のものであるか否かを検討して判断すべきものと解される。特に、所定の数値範囲を発明特定事項に含む発明について、特許請求の範囲の記載が同号の要件に適合するか否かは、当業者が、発明の詳細な説明の記載及び出願時の技術常識から、当該発明に含まれる数値範囲の全体にわたり当該発明の課題を解決することができるか否かを検討して判断すべきものと解するのが相当である。

ア 前記第2の2(3)の本件明細書の開示事項によれば、本件訂正発明の課題は、未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善された固体の経口運搬可能なセレコキシブ粒子を含む製薬組成物を提供することであり、取り分け、水溶液に溶解しにくいセレコキシブ粒子の特質から、混合中にセレコキシブ同士で凝集し、非均一なブレンド組成物になるとの問題の解決にあるものと認められる。

具体的には、本件明細書の【0008】では、「・・・セレコキシブは、水溶性媒体には異常なほど溶解しない。例えば、カプセル形態で経口投与させた場合、未調合のセレコキシブは胃腸管にて急速に吸収されるために、容易には溶解せず、分散もしない。加えて、長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を有する未調合のセレコキシブは、通常、錠剤成形ダイでの圧縮の際に、融合して一枚岩の塊になる。・・・」として、セレコキシブが、水溶性媒体には異常なほど溶解しないこと、未調合のセレコキシブが長く凝集した針を形成する傾向を有することを解決すべき問題として挙げている。

イ 上記課題に関係する技術常識として、証拠(甲イ7、16、23、65～

68、80、103) 及び弁論の全趣旨によれば、本件出願日当時、①粉碎
によって薬物の粒子径を小さくし、比表面積(有効表面積)を増大させるこ
とにより、薬物の溶出が改善されるが、他方で、難溶性薬物については、溶
媒による濡れ性が劣る場合には、粒子径を小さくすると凝集が起りやす
5 くなり、有効表面積が小さくなる結果、溶解速度が遅くなることがあるこ
と、②疎水性の難溶性物質であっても、界面活性剤が存在すると、微粒子は
凝集せずに均一に溶液中に分散され、粒子サイズが小さいほど溶出速度は
大きくなることは、周知又は技術常識であったものと認められる。

ウ 上記技術常識を踏まえて、本件訂正発明が上記課題を解決できると認識
10 できる記載が本件明細書に開示されているかどうかにつき、さらに検討す
る。

(ア) 本件明細書の【0022】には「本発明の組成物は微粒子の形態のセ
レコキシブを包含する。セレコキシブの一次粒子は、例えば、製粉若し
くは粉碎により、又は溶液から沈殿させて生成させ、凝集して二次の集
合体粒子が形成される。本願で利用する用語「粒子サイズ」とは、特に
15 本願で指摘しない限り、一次粒子の最長の大きさのことをいう。粒子サ
イズは、セレコキシブの臨床的効果に影響を与える重要なパラメータで
あると考えられる。よって、別の実施例では、発明の組成物は、粒子の
最長の大きさで、粒子の D_{90} が約 $200\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 100
20 μm 以下、より好ましくは $75\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\mu\text{m}$
以下、最も好ましくは約 $25\mu\text{m}$ 以下であるように、セレコキシブの粒
子分布を有する。通常、本発明の上記実施例によるセレコキシブの粒子
サイズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改良される。」、
【0124】には「カプセル及び錠剤中でのセレコキシブの粒子サイズ
25 カプセル若しくは錠剤の形で経口投与されると、セレコキシブ粒子サイ
ズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改善されるを発見し

た。したがって、セレコキシブの D_{90} 粒子サイズは約 $200\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約 $75\ \mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $25\ \mu\text{m}$ 以下である。例えば、例11に例示するように、出発材料のセレコキシブの D_{90} 粒子サイズを約 $60\ \mu\text{m}$ から約 $30\ \mu\text{m}$ に減少させると、組成物の生物学的利用能は非常に改善される。加えて又はあるいは、セレコキシブは約 $1\ \mu\text{m}$ から約 $10\ \mu\text{m}$ であり、好ましくは約 $5\ \mu\text{m}$ から約 $7\ \mu\text{m}$ の範囲の平均粒子サイズを有する。」としており、セレコキシブの粒子サイズを減少させることで、セレコキシブの生物学的利用能が改善されることが記載されている。

(イ) また、本件明細書の【0024】の「セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミル (pin mill) のような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕させて、本発明の組成物を作製することは、改善された生物学的利用能を提供するに際して効果的であるだけでなく、かかる混合若しくはブレンド中のセレコキシブ結晶の凝集特性と関連する問題を克服するに際しても有益であることを発見した。ピンミルを利用して粉砕されたセレコキシブは、未粉砕のセレコキシブ又は液体エネルギーミルのような他のタイプのミルを利用して粉砕されたセレコキシブよりは凝集力は小さく、ブレンド中にセレコキシブ粒子の二次集合体には容易に凝集しない。減少した凝集力により、ブレンド均一性の程度が高くなり、このことはカプセル及び錠剤のような単位投与形態の調合において、非常に重要である。これは、調合用の他の製薬化合物を調合する際のエアージェットミルのような液体エネルギーミルの有用性に予期せぬ結果をもたらす。特定の理論に拘束されることなく、衝撃粉砕により長い針状からより均一な結晶形へ、セレコキシブの結晶形態を変質させ、ブレンド目的により適するようになるが、長い針状の結晶はエア

ージェットミルでは残存する傾向が高いと仮定される。」との記載から、粉砕により粒子サイズを減少させるについて、ピンミルのような衝撃式ミルを使用して長い針状からより均一な結晶とし、ブレンド目的により適するものとすることが記載されている。

5 (ウ) 本件明細書の【0075】には「加湿剤 セレコキシブは水溶液にかなり溶解しにくい。したがって、本発明の製薬組成物は、任意であるが、好ましくは、キャリア材料として、一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な加湿剤を含む。かかる加湿剤は、水と親和性があるようにセレコキシブを維持させるように選択することが好ましく、その状態が製薬組成物の相対的生物学的使用能を改善させると考えられる。・・・」、【0076】には「ラウリル硫酸ナトリウムは好ましい加湿剤である。存在するならば、ラウリル硫酸ナトリウムは、組成物の全重量の対して、約0.25%から約7%、好ましくは約0.4%から約6%、より好ましくは約0.5%から約5%の量を含む。」として、セレコキシブは水溶液に
10 かなり溶解しにくいために、水と親和性があるようにセレコキシブを維持させる加湿剤を含むことが好ましいこと、好ましい加湿剤はラウリル硫酸ナトリウムであること、そのような加湿剤を添加することにより相
15 対的生物学的使用能を改善できることが記載されている。

20 (エ) 例11-2では、犬モデルでの調合の相対的生物学的使用能の試験がされている。

組成物A、Bは微粉化され、ラウリル硫酸ナトリウムが添加されている（【0173】、【0174】、表11-2A）。本件明細書の【0124】に「・・・例えば、例11に例示するように、出発材料のセレコキシブの D_{90} 粒子サイズを約 $60\mu\text{m}$ から約 $30\mu\text{m}$ に減少させると、組成物の生物学的使用能は非常に改善される。・・・」と記載されていることから、組成物A、Bの D_{90} 粒子サイズは約 $30\mu\text{m}$ と認めら
25

れる。他方、参考例である組成物Fは、未粉碎、未調合のセレコキシブである（【0172】）。

生物学的利用能は、メス犬について、組成物Fが16.9%であるのに対し、組成物Aは31.2%、組成物Bは24.9%であり（【0176】、（表11-2C）、オス犬について、組成物Fが16.9%であるのに対し、組成物Aは49.4%、組成物Bは54.2%である（【0177】、表11-2D）とされ、D₉₀粒子サイズを約30μmに減少させた組成物A、Bにおいて生物学的利用能が明らかに高い結果が示されている。

エ 以上を総合すると、本件訂正発明1は、粒子の最大長においてD₉₀が30μmであるセレコキシブ粒子、及び加湿剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを含有することを特定するものであるところ、これは、①セレコキシブが長い針状の結晶形態を有することに対応するため、粉碎によって薬物の粒子径を小さくし、比表面積を増大させることにより、薬物の溶出を改善させるために、セレコキシブの粒子サイズを「D₉₀が30μm」に減少させ、また、②セレコキシブのような難溶性薬物については、粒子径を小さくすると凝集が起りやすくなり、有効表面積が小さくなる結果、溶解速度が遅くなるが、界面活性剤が存在すると、微粒子は凝集せずに均一に溶液中に分散され、粒子サイズが小さいほど溶出速度は大きくなることから、セレコキシブに、界面活性剤同様水に親和性を持たせる湿潤剤であるラウリル硫酸ナトリウムを含有させることとしたものである。そして、③具体的な実験結果においても、D₉₀粒子サイズは約30μmとし、ラウリル硫酸ナトリウムを含有させたセレコキシブ組成物が、未粉碎、未調合のセレコキシブに対して優れた生物学的利用能を示しているのであるから（例11-2）、本件訂正発明1は、本件ピンミル構成を発明特定事項として考慮しなくても、本件明細書及び技術常識から、「未調合のセレコキシブに対し

て生物学的利用能が改善された固体の経口運搬可能なセロキシブ粒子を含む製薬組成物を提供する」という課題を解決できると当業者が認識できる範囲の発明であるといえる。

5 本件訂正発明2は、 D_{90} が $30\mu\text{m}$ よりも減少した数値範囲である「 D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満」と特定されたものであるから、上記本件訂正発明1について述べたところと同様、本件明細書及び技術常識から、上記課題を解決できると当業者が認識できる範囲の発明であるといえる。

10 本件訂正発明4、5、7～13、15、17～19も、本件訂正発明1及び本件訂正発明2を直接的又は間接的に引用してこれらをさらに限定する発明であるから、本件訂正発明1及び本件訂正発明2と同様に、本件明細書及び技術常識から、上記課題を解決できると当業者が認識できる範囲の発明であるといえる。

(3) 原告らの個別の主張について

15 ア 第1事件原告は、分布の一点のみの情報にすぎない「 D_{90} 」の値だけで「粒子サイズの分布」を規定することは不可能・不合理であり、 D_{90} の値と生物学的利用能との関係についても不明であるから、サポート要件充足性を満たすことはない旨主張する。しかし、同主張は、前訴判決が「粒子サイズの分布」すなわち粒度分布（全体）が重要であり、それを具体的に特定すべきであると判断し、かつ、その点に拘束力が生じることを前提とする
20 ものと解されるが、この前提が採用できないことは前記(1)のとおりである。本件訂正発明における D_{90} 値はその定義どおり、粒度分布における一つの値を示すものであってその全体を示すものではなく、「粒子サイズの分布」全体を「 D_{90} 」のみで表現することも前提としていない。また、拘束力の問題を別としても、「 D_{90} 」は、その値が小さいほど、長い針状の結晶が
25 減少しているという意味で生物学的利用能の向上に資することは理解可能と解されることから、 D_{90} のパラメータでは課題解決を認識させるに不十

分で粒子サイズの分布を特定することが必須の要件であると解すべき根拠はない。

第2事件原告は、前訴判決によれば、生物学的利用能の改善という課題を解決できると当業者は認識することができるためには、単にD₉₀の値を
5 特定しただけで足りず、90%の粒子の粒度分布を特定することを要すると主張するが、これは、第1事件原告同様に、前訴判決の理解を誤るものである。

イ 第1事件原告、第2事件原告、第3事件原告及び第5事件原告は、本件
ピンミル構成によっても、セレコキシブの粒度分布が明らかにならない、
10 あるいは実施例において実証されていない旨主張するが、本件ピンミル構成を発明特定事項として考慮しなくてもサポート要件の充足が認められることは上述のとおりである。

なお、本件ピンミル構成が、課題の解決に不可欠なものとされているかについて、念のため検討するに、本件明細書の【0024】には、「ピンミル
15 (pin mill)のような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕させて、本発明の組成物を作製することは、改善された生物学的利用能を提供するに際して効果的であるだけでなく」、セレコキシブの「減少した凝集力」により製薬組成物における「ブレンド均一性の程度」を高くする点で「有益」である旨が記載されているものの、「改善された生物学的利用能」自体は、
20 本件明細書【0022】に「セレコキシブの粒子サイズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改良される」と記載されているところからすれば、「粉砕」による、一次粒子の最大の大きさである「粒子サイズの減少」によりもたらされるものと理解される。また、ピンミルについては、本件明細書の【0135】に、「さまざまな粉砕器若しくは破砕器が利用することが可能であるが、セレコキシブのピンミリングのような衝撃粉砕により、
25 他のタイプの粉砕と比較して、最終組成物に改善されたブレンド均一性が

もたらせる」と記載されるように、「ピンミリングのような衝撃粉碎」は、他の粉碎器や破砕器が使用できることを前提に、改善されたブレンド均一性をもたらすのに好ましい粉碎器として挙げるにとどまり、これが生物学的利用能の改善に不可欠とする記載とはいえない。また、本件明細書の例
5 13（【0183】～【0186】）には、振動式粉碎機（これが「ピンミルのような衝撃式ミル」に含まれないことは明らかである。）により、 D_{90} を $37\mu\text{m}$ 以下としたセレコキシブ粒子について、懸濁液と同程度にまで生物学的利用能が改善されている点が示されている。したがって、上記ピンミルに係る発明特定事項は、ブレンド均一性を向上させるものではあるが、
10 「未調合のセレコキシブに対して生物学的利用能が改善された固体の経口運搬可能なセレコキシブ粒子を含む製薬組成物を提供する」という本件訂正発明の課題解決に対しては必須なものと理解することはできない。

ウ 第1事件原告らは、前訴判決は、セレコキシブ粒子の D_{90} が $40\mu\text{m}$ 未満（本件訂正前の特許請求の範囲の請求項3）又は $25\mu\text{m}$ （同請求項4）
15 の構成に加え、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤をさらに含む同請求項14に係る発明もサポート要件に適合しないと判示していたから、本件訂正によって D_{90} の値を $200\mu\text{m}$ より小さくしたり、ラウリル硫酸ナトリウムを含むことを発明特定事項としても、サポート要件に適合することにはならないとの趣旨の主張をする。

確かに、本件訂正前の特許請求の範囲の請求項14（本件発明14）が、
20 ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む発明特定事項を含み、また、セレコキシブ粒子の D_{90} の数値限定につき、同請求項1の $200\mu\text{m}$ よりもさらに限定した同請求項3（ $40\mu\text{m}$ 未満）、同請求項4（ $25\mu\text{m}$ 未満）を間接的に引用していることは、上記原告らの主張するとおりであり、その意味で、本件発明14は本件訂正の内容を部分的に先取りしたものと
25 もいえる。

しかし、本件発明 1 4 は、上記数値限定につき、セレキシブ粒子の D_{90} を $200 \mu\text{m}$ 未満とする請求項 1 をも間接的に引用している以上、最も広範な同 $200 \mu\text{m}$ 未満という数値限定を前提にサポート要件の適合性を判断せざるを得ないことは当然である。前訴判決は、正しくこの趣旨を指摘して本件発明 1 4 についてもサポート要件に適合しないと判断したものである。前提となる数値限定が異なっている本件訂正発明に係るサポート要件の適合性を認めたからといって、前訴判決の拘束力に反するものではない。

エ 第 3 事件原告は、 D_{90} の粒子サイズを規定したり、加湿剤を配合したとしても、訂正発明に含まれる数値範囲の全体にわたって生物学的利用能が改善されるとは限らないと主張するが、粉碎によって薬物の粒子径を小さくし、比表面積を増大させることにより、薬物の溶出が改善すること、難溶性薬物についても、界面活性剤が存在すると、微粒子は凝集せずに均一に溶液中に分散されることが技術常識ないし周知技術であることから（前記 (2)イ）、サポート要件の充足を否定する根拠として十分なものとはいえない。

オ 第 4 事件原告は、本件訂正発明 1 及び 2 の「経口運搬可能な投与量単位を含む製薬組成物」が、例 1 1 - 2 に記載されたカプセル剤についてはサポートされているとしても、カプセル剤は他の剤型と比較して早く崩壊するから、錠剤等他の剤型においても生物学的利用能が向上しているかは不明である旨主張する。しかし、錠剤にした場合の崩壊性が律速（他と比べて遅い工程）であるなら、崩壊剤の添加により、製剤の崩壊を改善することができることは、本件出願前に当業者にとって技術常識であり（甲イ 1 6）、本件明細書の【0067】、【0071】、【0078】にも、製薬組成物が薬剤学的に許容な崩壊剤等をさらに含むことが記載されているから、やはりサポート要件の充足を否定する根拠になるものとはいえない。

カ 第1事件原告は、例11-2の具体例のセレコキシブ粒子について、とり得ないD₉₀の数値範囲がある旨主張するが、一具体例ではとり得ないD₉₀の数値範囲があっても、そのことが直ちに本件訂正発明の課題を解決できると認識できない製薬組成物があることにつながるものではない。

5 (4) 小括

以上のおりであって、本件訂正発明がサポート要件に適合するとした本件審決の判断は、その理由の一部として本件ピンミル構成による限定が加えられていることを挙げている点で適切ではないが、結論において誤りはなく、取消事由2には理由がない。

10 4 結論

以上のおり、取消事由3は理由があるから、取消事由4, 5について判断するまでもなく、原告らの請求は理由があるから、本件審決中、本件特許の請求項1, 2, 4, 5, 7~13, 15, 17~19に係る部分を取り消すこととし、主文のおり判決する。

15 知的財産高等裁判所第4部

裁判長裁判官

宮 坂 昌 利

20 裁判官

本 吉 弘 行

裁判官

岩 井 直 幸

25

別紙 1 本件訂正前の特許請求の範囲（請求項 6 以下）

【請求項 6】

前記同じ投与量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液と比較して最低約 70% であるセレコキシブの相対的な生物学的利用能を有することを特徴とする請求項 5 記載の製薬組成物。

【請求項 7】

前記単位投与量は、錠剤、ピル、硬質若しくは軟質カプセル、ロゼンジ、サシェイ、又はパステルから選択されることを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れか一項記載の製薬組成物。

10 **【請求項 8】**

前記賦形剤は薬剤学的に許容な希釈剤、崩壊剤、結着剤、加湿剤及び潤滑剤から選択される前記単位投与量のカプセル又は錠剤の形態であることを特徴とする請求項 7 記載の製薬組成物。

【請求項 9】

15 (a) 前記製薬組成物の約 10 質量%乃至約 85 重量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な希釈剤と、

(b) 前記製薬組成物の約 0.2 質量%乃至約 10 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な崩壊剤と、及び

20 (c) 前記製薬組成物の約 0.75 質量%乃至約 15 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な結着剤とを含有することを特徴とする請求項 8 記載の製薬組成物。

【請求項 10】

前記製薬組成物の約 0.4 質量%乃至約 10 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な加湿剤をさらに含有することを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 11】

25 前記製薬組成物の約 0.2 質量%乃至約 8 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な潤滑剤をさらに含有することを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 2】

前記製薬組成物の約 0. 2 質量%乃至約 8 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容な潤滑剤をさらに含有することを特徴とする請求項 1 0 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 3】

5 (a) 前記希釈剤はラクトースを含み、(b) 前記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムを含み、(c) 前記結着剤はポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 4】

10 ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 5】

ステアリン酸マグネシウムを含有する潤滑剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 6】

15 ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤と、ステアリン酸マグネシウムを含有する潤滑剤とをさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 7】

20 シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤による治療を必要とする被験者における病状又は疾患を治療するために、前記製薬組成物は被験者に好ましくは 1 日に 1 回又は 2 回経口投与することを特徴とする請求項 1 乃至 1 6 の何れか一項に定義される製薬組成物。

【請求項 1 8】

25 シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤による治療を必要とする被験者における病状又は疾患の治療及び／又は予防処置での薬剤調製のための請求項 1 乃至 1 6 の何れか一項に定義される製薬組成物の使用。

【請求項 1 9】

前記状態又は疾患は、リウマチ様関節炎、骨関節炎又は痛みである請求項18による使用。

5

10

15

別紙 2 本件訂正後の特許請求の範囲（請求項 7 以下。下線は本件訂正によって追加された部分。）

【請求項 7】

前記投与量単位は、錠剤、ピル、硬質若しくは軟質カプセル、ロゼンジ、サシェ
5 イ、又はパステルから選択されることを特徴とする請求項 1、2、4 及び 5の何れ
か一項記載の製薬組成物。

【請求項 8】

前記賦形剤は薬剤学的に許容な希釈剤、崩壊剤、結着剤、加湿剤及び潤滑剤から選
10 択される単位投与量のカプセル又は錠剤の形態であることを特徴とする請求項 7 記
載の製薬組成物。

【請求項 9】

(a) 前記製薬組成物の約 10 質量%乃至約 85 重量%の量の一つ以上の薬剤学的
に許容な希釈剤と、
(b) 前記製薬組成物の約 0.2 質量%乃至約 10 質量%の量の一つ以上の薬剤学
15 的に許容な崩壊剤と、及び
(c) 前記製薬組成物の約 0.75 質量%乃至約 15 質量%の量の一つ以上の薬剤
学的に許容な結着剤とを含有することを特徴とする請求項 8 記載の製薬組成物。

【請求項 10】

前記製薬組成物の約 0.4 質量%乃至約 10 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許
20 容な加湿剤を含有することを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 11】

前記製薬組成物の約 0.2 質量%乃至約 8 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容
な潤滑剤をさらに含有することを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 12】

25 前記製薬組成物の約 0.2 質量%乃至約 8 質量%の量の一つ以上の薬剤学的に許容
な潤滑剤をさらに含有することを特徴とする請求項 10 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 3】

(a) 前記希釈剤はラクトースを含み、(b) 前記崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムを含み、(c) 前記結着剤はポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の製薬組成物。

5 **【請求項 1 5】**

ステアリン酸マグネシウムを含有する潤滑剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 7】

シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤による治療を必要とする被験者における病状又は疾患を治療するために、前記製薬組成物は被験者に好ましくは 1 日に 1 回又は 2 回経口投与することを特徴とする請求項 1、2、4、5、7 乃至 1 3 及び 1 5 の何れか一項に定義される製薬組成物。

【請求項 1 8】

シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤による治療を必要とする被験者における病状又は疾患の治療及び／又は予防処置での薬剤調製のための請求項 1、2、4、5、7 乃至 1 3 及び 1 5 の何れか一項に定義される製薬組成物の使用。

【請求項 1 9】

前記状態又は疾患は、リウマチ様関節炎、骨関節炎又は痛みである請求項 1 8 による使用。

20

別紙3 本件明細書の記載事項及び願書添付図面（抜粋）

【0001】

発明の分野

本発明は、活性成分として、セレコキシブ（c e l e c o x i b）を含有する経口
5 運搬可能な製薬組成物と、かかる組成物の調製方法と、かかる組成物を被験者へ経
口投与することを含むシクロオキシゲナーゼ-2 媒介疾患の治療方法と、医薬品製
造における、かかる組成物の使用に関する。

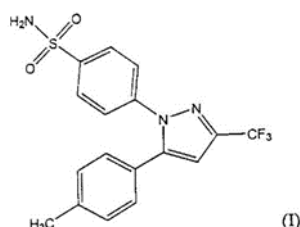
【0002】

発明の背景

10 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾ
ール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（本願では、以下「セレコキシブ」という）
化合物は、かかる化合物の合成方法とともに、1、5-ジアリールピラゾール及びそ
れらの塩のクラスを説明し、特許請求の範囲として記載した、T a l l e yらへの
米国特許第5、466、823号に、以前報告した。セレコキシブは以下の構造を有
15 している。

【0003】

【化1】



20 米国特許第5、466、823号に報告した1、5-ジアリールピラゾール化合物
は、本願では炎症及び炎症関連疾患を治療する際に有用であるとして説明されてい
る。米国特許第5、466、823号では、錠剤及びカプセルのような経口運搬可能

な薬量を含み、上記1、5- ジアリアルピラゾールの投与調合の一般的な基準が含まれている。T a l l e yらの米国特許第5、466、823号では、シクロオキシゲナーゼ2の選択的阻害剤として説明し、慢性関節リウマチ及び骨関節炎と関連した他の状態、疾患、病的状態を治療するために投与されるセレコキシブを含む1、
5 5-ジアリアルピラゾールのクラスを報告している。

【0007】

1998年9月9日に公開された欧州特許出願第0863134A1号では、微結晶性セルロース、ラクトース水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム (c r o s c a r m e l l o s e s o d i u m) 及びステアリン酸マグネシウムを含む賦形剤と組合わせて、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤、
10 具体的には、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを含む組成物が開示されている。

【0008】

被験者への効果的な経口投与のセレコキシブの調合は、今までのところ、上記化合物の独特な物理的及び化学的性質、特に、その低溶解度及びその結晶構造に関連した、凝集力、低バルク密度及び低圧縮性を含む要因により、複雑である。セレコキシブは、水溶性媒体には異常なほど溶解しない。例えば、カプセル形態で経口投与させた場合、未調合のセレコキシブは胃腸管にて急速に吸収されるために、容易には溶解せず、分散もしない。加えて、長く凝集した針を形成する傾向を有する結晶形態を
15 有する未調合のセレコキシブは、通常、錠剤成形ダイでの圧縮の際に、融合して一枚岩の塊になる。他の物質とブレンドさせたときでも、セレコキシブの結晶は、他の物質から分離する傾向があり、組成物の混合中にセレコキシブ同士で凝集し、セレコキシブの不必要な大きな塊を含有する、非均一なブレンド組成物になる。したがって、
20 所望のブレンド均一性を有するセレコキシブ含有の製薬成分を調製することは難しい。さらに、セレコキシブを含有する製薬成分の調製中に、取扱いに絡む問題に遭遇する。例えば、セレコキシブの低バルク密度により、製薬成分の調合中に必要される

少量を取扱うのが難しい。したがって、特に、経口運搬可能な投与量単位のセレコキシブを含む適当な製薬成分及び投与形態の調製に関連した多くの問題を解決させる必要性がある。

【0009】

5 より詳細には、未調合のセレコキシブ又は他のセレコキシブ組成物に対して、一つ又はそれ以上の、以下の特性を有する経口運搬可能なセレコキシブ調合の必要性が存在する：

- (1) 改善された溶解性
- (2) より短い崩壊時間
- 10 (3) より短い溶解時間
- (4) 減少した錠剤破碎性
- (5) 増大した錠剤硬度
- (6) 改善された濡れ性
- (7) 改善された圧縮性
- 15 (8) 液体及び微粒子固体組成物の改善された流動性
- (9) 最終仕上げ組成物の改善された物理的安定性
- (10) 減少した錠剤又はカプセルサイズ
- (11) 改善されたブレンド均一性
- (12) 改善された投与量の均一性
- 20 (13) カプセル化及び／又は錠剤化中での重量変動の改善された制御
- (14) 湿式顆粒組成物の増大した顆粒密度
- (15) 湿式顆粒化に必要な少量な水
- (16) 減少した湿式顆粒化時間
- (17) 湿式顆粒混合物の減少した乾燥時間

25 後述するように、セレコキシブ治療は、シクロオキシゲナーゼ-2 媒介状態及び疾患の幅広い分野でその必要性が指摘され、潜在的に指摘されている。したがって、さ

さまざまな適応に特別に作られた生物学的利用能特性を有する、ある範囲の調合を提供することには、非常に有益である。未調合セレコキシブで可能であるよりも、急速に効き目のある薬物速度論を示す調合を提供することは、特に有益である。

【0010】

- 5 かかる調合は、シクロオキシゲナーゼ-2 媒介状態及び疾患の治療において、顕著な進歩をもたらすであろう。

【0011】

発明の要約

- 一つ又はそれ以上の経口運搬可能な投与量単位を含む製薬組成物を提供し、各単位
10 量は、一つ又はそれ以上の製薬的に許容な賦形剤と密に混合した約10mgから約
1000mgの量の微粒子セレコキシブを含む。

【0012】

- 一つの実施例では、絶食状態の被験者に経口投与すると、1回の投与量単位により、
少なくとも一つの以下のものを有するセレコキシブの血清濃度の時間経路を提供す
15 る：

- (a) 投与後の約0.5時間よりも長くなく、100ng/mlに達する時間
- (b) 投与後の約3時間よりも長くなく、最大濃度に達する時間 (T_{max})
- (c) 約12時間以上で、100ng/ml以上のままである濃度の持続時間
- (d) 約10時間以上で、最終の半減期 ($T_{1/2}$)
- 20 (e) 約200ng/ml以上の最大濃度 (C_{max})

別の実施例では、組成物は等量のセレコキシブを含有する経口運搬された溶液と比較して、約50%以上の相対的生物学的利用能を有する。

【0013】

- さらに別の実施例では、組成物は、粒子の最長の大きさと、 D_{90} が約200 μ m以下
25 であるように（サンプル粒子の90%は D_{90} 値よりも小さい）、セレコキシブ一
次粒子サイズの分布を有する。

【0014】

組成物を含む投与量単位は、錠剤、ピル、硬質又は柔質カプセル、ロゼンジ、サシェイ (s a c h e t) 又はパステル (p a s t i l l e) のような個々の固体物品の形であり、あるいは、組成物は、1回の投与量単位が測定可能なほどに除去される微粒子若しくは顆粒固体又は液状懸濁液のような、実質的に均質可流動の塊の形である。

【0017】

発明の詳細な説明

本発明による新規な製薬組成物は、一つ又はそれ以上の経口運搬可能な投与量単位を含み、各投与量単位は約10mg乃至約1000mgの量の微粒子セレコキシブを含み、シクロオキシゲナーゼ2媒介疾患を患っている被験者に経口投与した際に、シクロオキシゲナーゼ2媒介疾患から迅速に軽減させる能力のある優れた直接解放組成物である。

【0018】

理論に拘束されずに、上記組成物により付与された大きな臨床的有益は、改善されたセレコキシブの生物学的利用能、特に、胃腸管でのセレコキシブの驚くべく程の効果的な吸収の結果であると考えられる。かかる効果的な吸収は、投与後の経過時間に亘り、治療を受けた被験者のセレコキシブの血清濃度を監視することにより、当業者には理解される。できるだけ短時間で、投与後に急速の濃度が減少させずに、セレコキシブの有益な効果ができるだけ長時間維持して、効果的なシクロオキシゲナーゼ2阻害と一致する、血清中のセレコキシブ濃度の閾値に達することが望ましい。

【0021】

絶対的な意味に、経口運搬されたセレコキシブの生物学的利用能は、測定することが難しい。なぜならば、セレコキシブでもよくあることであるが、水中にて低溶解性を有する薬に関係して、静脈運搬（かかる生物学的利用能を決定することに対する標準）はすこぶる問題があるからである。しかしながら、相対的な生物学的利用能は、適当な溶媒中でのセレコキシブの経口投与溶液と比較して決定することが可能

である。本発明の経口運搬された組成物では、驚くべきほど相対的に高い生物学的利用能が得られることが判明した。よって、本発明の一つの実施例では、経口投与されると、各経口運搬可能な投与量単位は、等量のセレコキシブを含有するセレコキシブの経口運搬された溶液と比較して、約50%以上、好ましくは70%以上の相対的な生物学的利用能を有する。後述するように、生物学的利用能は経口投与後のある時間に亘り、セレコキシブの血清濃度の総合測定から導かれる。

【0022】

本発明の組成物は微粒子の形態のセレコキシブを包含する。セレコキシブの一次粒子は、例えば、製粉若しくは粉碎により、又は溶液から沈殿させて生成させ、凝集して二次の集合体粒子が形成される。本願で利用する用語「粒子サイズ」とは、特に本願で指摘しない限り、一次粒子の最長の大きさのことをいう。粒子サイズは、セレコキシブの臨床的効果に影響を与える重要なパラメータであると考えられる。よって、別の実施例では、発明の組成物は、粒子の最長の大きさで、粒子の D_{90} が約200 μm 以下、好ましくは約100 μm 以下、より好ましくは75 μm 以下、さらに好ましくは約40 μm 以下、最も好ましくは約25 μm 以下であるように、セレコキシブの粒子分布を有する。通常、本発明の上記実施例によるセレコキシブの粒子サイズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改良される。

【0023】

加えて、あるいは、本発明の組成物におけるセレコキシブ粒子は、約1 μm から約10 μm 、好ましくは約5 μm から約7 μm の平均粒子サイズを有することが望ましい。

【0024】

セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミル (pin mill) のような衝撃式ミルでセレコキシブを粉碎させて、本発明の組成物を作製することは、改善された生物学的利用能を提供するに際して効果的であるだけでなく、かかる混合若しくはブレンド中のセレコキシブ結晶の凝集特性と関連する問題を克服するに際

しても有益であることを発見した。ピンミルを利用して粉砕されたセレコキシブは、未粉砕のセレコキシブ又は液体エネルギーミルのような他のタイプのミルを利用して粉砕されたセレコキシブよりは凝集力は小さく、ブレンド中にセレコキシブ粒子の二次集合体には容易に凝集しない。減少した凝集力により、ブレンド均一性の程度が高くなり、このことはカプセル及び錠剤のような単位投与形態の調合において、
5 非常に重要である。これは、調合用の他の製薬化合物を調合する際のエアージェットミルのような液体エネルギーミルの有用性に予期せぬ結果をもたらす。特定の理論に拘束されることなく、衝撃粉砕により長い針状からより均一な結晶形へ、セレコキシブの結晶形態を変質させ、ブレンド目的により適するようになるが、長い針状の結晶はエアージェットミルでは残存する傾向が高いと仮定される。
10

【0025】

ブレンド均一性は、セレコキシブをキャリア材料と湿式顆粒化させて製薬成分を調製させることにより、特に、出発物質として利用したセレコキシブを衝撃式ミルで粉砕させた際に、さらに改善されることをも発見した。セレコキシブ出発物質を前
15 述した粒子サイズになるように衝撃粉砕し、その後湿式顆粒化を行うことが特に望ましい。

【0026】

別の実施例では、本発明の新規な製薬組成物は、希釈剤、崩壊剤、結着剤、加湿剤及び潤滑剤から選択された一つ又はそれ以上のキャリア材料若しくは賦形剤とともに、
20 セレコキシブを含む。少なくとも一つのキャリア材料は、水溶性希釈剤又は加湿剤であることが好ましい。かかる水溶性希釈剤若しくは加湿剤は、製薬組成物が摂取されるときに、セレコキシブの分散及び溶解を促進させる。水溶性希釈剤と加湿剤の双方が存在していることが好ましい。本発明の成分は、微粒子若しくは顆粒固体又は液体のような実質的には均質な可流動な塊であり、1回の投与量単位を含む、
25 カプセル又は錠剤のような個々の物品の形態である。

【0028】

発明の組成物の有用性

本発明の組成物は、シクロオキシゲナーゼ-2による媒介される幅広い範囲の疾患の治療及び予防に有効である。現在考えている組成物は、以下のものに限定されないが、被験者の炎症の治療に有用であり、例えば、痛み及び頭痛の治療における鎮痛剤として、発熱の治療における解熱薬として有用である。例えば、かかる組成物は、
5 以下のものに限定されないが、慢性関節炎リウマチ、脊髄関節炎、痛風関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーゼス及び若年性関節炎を含む関節疾患の治療に有用である。さらに、かかる組成物は、喘息、気管支炎、月経痛、プレタームレイバー（p r e t e r m l a b o r）、腱炎、滑液包炎、アレルギー神経炎、サイトメガロウイルス感染性、H I V誘発アポトーシスを含むアポトーシス、腰痛、肝炎を含む肝臓
10 病、乾癬、湿疹、アクネ、UV損傷、火傷及び皮膚炎のような皮膚関連状態、白内障の外科手術又は屈折性外科手術のような手術後の眼科手術を含む手術後の炎症の治療に有用である。考えている組成物は、炎症性腸に関係する病気、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎のような胃腸状態を治療するのに有用である。考
15 えている組成物は、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、スカレオドーマ（s c l e r o d o m a）、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症を含む神経筋接合病、多重硬化を含む白質病、類肉腫症、ネフローゼ症候群、ベーチット症候群、多発筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、脳水腫を含む損傷後に発生する腫れ、心筋虚血などの病気における炎症の治療に有用である。考えている組成物
20 は、網膜炎、結膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼性光恐怖症のような眼性病や、眼組織への急性損傷の治療において有用である。考えている組成物はウイルス感染及び細胞性線維症と関連する肺炎や、骨粗しょう症に関連するような骨吸収の治療において有用である。考えている組成物は、アルツハイマー病、神経退化を含む皮質痴呆のような特定の中枢神経システム疾患や、発作、虚血及びトラウマからの結果の中枢
25 神経システム損傷の治療に有用である。本願で利用する用語「治療」とは、アルツハイマー病を含む痴呆、血管痴呆、多重梗塞痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆及び

老人性痴呆の部分的若しくは完全な抑制を含む。

【0039】

定義

本願で使用する用語「活性成分」とは、別に特記しなければセレコキシブを意味する。

【0040】

本願で使用する用語「賦形剤」とは、被験者へ活性成分を運搬するためのビヒクルとして使用される物質のことをいい、活性成分に添加された物質は、例えば、取扱いを改善させ、若しくはその結果生じた組成物を、所望及び一貫した経口運搬可能な単位投与量に形成させることを可能にする。賦形剤には、例に示すが、それに限定されないが、希釈剤、崩壊剤、結着剤、接着剤、加湿剤、潤滑剤、グリンダント (g l i d a n t)、マスクするために添加する物質があり、悪い味若しくは臭気を打ち消し、フレーバ、色素、投与形態の外観を改善させるために添加した物質、及び経口投与形態の調製に従来から利用されている活性成分以外の他の物質がある。

【0041】

本願で利用する用語「アジュバント」とは、活性成分を含む製薬成分に存在する若しくは添加された際に、活性成分の作用を改良させるものをいう。本願で利用する用語「単位投与量」とは、シクロオキシゲナーゼ-2 媒介状態又は疾患の治療若しくは予防のため、被験者への1回の経口投与を意図する活性成分の量のことをいう。シクロオキシゲナーゼ-2 媒介疾患の治療は、セレコキシブの単位投与が定期的に必要であり、例えば、1回の単位投与は1日に2回以上であり、その1回の単位投与は各食事の際に行われ、1回の単位投与は4時間おき、若しくは他の間隔で行われ、1日に1回でもよい。

本願で利用する用語「投与量単位」とは、活性成分の1回の単位投与量を含む製薬組成物の部分のことをいう。本発明の目的では、投与量単位は、錠剤又はカプセルのような個々の物品の形態であり、活性成分の単位投与量を含有する溶液、懸濁液など

の測定可能な体積を有している。

【0042】

本願で利用する用語「経口運搬可能な」とは、被験者の口を介して、被験者の胃腸管に投与することを意味している。

5 **【0043】**

成分の組合わせを含有する製薬組成物を説明するために、本願で利用する用語「実質的に均質」とは、成分が十分に混合されており、個々の成分が分離されて個々の層にならない、若しくは成分内で濃度勾配が生じないことを意味する。

【0044】

10 本願で利用する用語「生物学的利用能」とは、胃腸管を経由して血流に吸収された活性成分の量の尺度に関係している。具体的には、本願で利用する「生物学的利用能」は、 $AUC_{(0-\infty)}$ で表わされ、同じ投与量で静脈を介して運搬された活性成分に対する $AUC_{(0-\infty)}$ の割合として表現された、特に経口投与された成分で表わされる。

【0045】

15 本願での用語「相対的生物学的利用能」とは、同じ投与量で活性成分の経口投与された溶液に対する $AUC_{(0-\infty)}$ の割合として表現された特定経口投与成分の $AUC_{(0-\infty)}$ で表わされる。

【0046】

20 本願での用語「 $AUC_{(0-24)}$ 」、「 $AUC_{(0-48)}$ 」及び「 $AUC_{(0-72)}$ 」とは、リニアトラペゾイダルルール (linear trapezoidal rule) を利用して決定し、 $(ng/ml)h$ の単位で表現され、血清濃度が投与後0からそれぞれ24時間、48時間若しくは72時間と関係する曲線下での領域を意味している。

【0048】

25 本願の用語「 C_{max} 」とは、観測された最大の血清濃度若しくは濃度/時間曲線から計算され、あるいは見積られ、 ng/ml の単位で表現された最大の血清濃度を意

味する。本願の用語「 T_{max} 」とは、投与後 C_{max} になり、時間（h）の単位で表現される時間を意味する。

【0049】

本願の用語「 $T_{1/2}$ 」とは、濃度－時間曲線の最終段階でのデータポイントに対する、
5 自然対数 $\log(1/n)$ 濃度対時間の簡単な線形回帰から決定された、血清濃度の最終の半減期を意味する。 $T_{1/2}$ は $-\ln(2)/(-b)$ として計算され、時間（h）の単位で表現される。

【0051】

本発明の組成物により提供されるセレコキシブ投与

10 本発明の製薬組成物は、約10mgから約1000mgの1日の投与量で、セレコキシブの投与に適する。通常、本発明の組成物の各投与量単位は、1日の投与量の10分の1から全体の1日の投与量のセレコキシブの量を含む。本発明の組成物は、投与量単位につき、約10mgから約1000mg、好ましくは約50mgから約
800mg、より好ましくは75mgから約400mg、さらに好ましくは約10
15 0mgから約200mgの量のセレコキシブを含む。投与量単位が経口投与に適する個々の物品の形態であるときに、例えば、カプセル若しくは錠剤であるとき、夫々のかかる物品は約10mgから約1000mg、好ましくは約50mgから約800mg、より好ましくは約75mgから約400mg、さらに好ましくは約100mgから200mgのセレコキシブを含む。

20 【0054】

特定の状態及び疾患の治療

本発明の製薬組成物は、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤の投与が必要とされう場合に有用である。上記組成物は、例えば、リウマチ様関節炎および骨関節炎の治療、
一般に、痛みの管理（特定の口腔外科手術後の痛み、一般の外科手術後の痛み、整形
25 手術後の痛み及び骨関節炎の急性拡大）に対して、アルツハイマー凝の治療及び結腸癌化学的予防に、特に有効である。

【0055】

リウマチ様関節炎の治療では、本発明の組成物は、約50mgから約1000mg、好ましくは約100mgから約600mg、より好ましくは約150mgから約500mg、さらに好ましくは約175mgから約400mg、例えば、200mgのセレコキシブの毎日の投与量のために利用することが可能である。本発明の組成物を投与する際に、体重当たり約0.67から13.3mg、好ましくは体重当たり約1.33から約8.00mg、より好ましくは体重当たり約2.00から約6.67mg、さらに好ましくは体重当たり約2.33mgから約5.33mg、例えば、体重当たり約2.67mgのセレコキシブの1日の投与量は、通常、適当である。1日の投与は、1日に1回から4回、好ましくは1日に1回若しくは2回の投与がよい。多くの患者にとっては、1日の2回、1回100mgの割合で本発明の組成物を投与することが好ましいが、ある患者では、1日に2回で1回200mgの投与量若しくは1回100mgを2回の投与が有益であることもある。

【0056】

骨関節炎の治療では、本発明の組成物は、約50mgから約1000mg、好ましくは約100mgから約600mg、より好ましくは約150mgから約500mg、さらに好ましくは約175mgから約400mg、例えば、約200mgのセレコキシブの1日の投与量を提供するために利用可能である。本発明の組成物を投与する際に、kg体重当たり約0.67mgから約13.3mg、好ましくはkg体重当たり約1.33から約8.00mg、より好ましくは約2.00mgから約6.67mg、さらに好ましくはkg体重当たり約2.33から約5.33mg、例えば、kg体重当たり約2.67mgのセレコキシブの1日の投与量は、通常、適当である。1日の投与は1日1回から4回、好ましくは1日1回若しくは2回の投与が好ましい。1日に2回の投与では1回100mg、若しくは1回で200mgの投与の割合で、本発明の組成物を投与することが好ましい。

【0062】

本発明の組成物の形態

本発明の製薬組成物は、経口投与に適した、一つ又はそれ以上の好ましい非毒性であり、薬剤学的に許容なキャリア、賦形剤及びアジャバント（本願では、まとめて「キャリア材料」又は「賦形剤」という）と組合わせたセレコキシブを含む。そのキャリア材料は組成物の他の成分と相溶性があるという意味において、許容されなければならず、さらに、賦形剤にとって有害であってはならない。本発明の組成物は、適当なキャリア材料の選択及び目的の治療に効果的であるセレコキシブの投与量により、適当な経路ルートによって投与されるのに適する。したがって、利用するキャリア材料は固体若しくは液体である、又はその両方であり、組成物は約1%から約95%、好ましくは約10%から約90%、より好ましくは約25%から約85%、さらに好ましくは約30%から約80%重量のセレコキシブを含有する。本発明のかかる製薬組成物は、成分を混合することを含み、何れかの周知の薬学に関する技術により調製可能である。

【0067】

15 キャリア材料又は賦形剤

前記したように、本発明の製薬組成物は、経口投与に適する一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容なキャリア材料と組合わけて、投与量単位あたり治療に若しくは予防処置的に有効な量のセレコキシブを含む。本発明の組成物は、薬剤学的に許容な希釈剤、崩壊剤、結着剤、接着剤、加湿剤、潤滑剤及びアンチ付着剤からなる群から選択された一つ又はそれ以上のキャリア材料と混合させた所望の量のセレコキシブを含むことが好ましい。さらに好ましくは、かかる組成物は、即座に解放するカプセル又は錠剤の形態で、従来の投与のために錠剤化又はカプセル化される。

【0068】

本発明の製薬組成物に利用されるキャリア材料の選択及び組合わせにより、組成物は、効き目、生物学的利用能、クリアランス時間、安定性、セレコキシブとキャリア材料の相溶性、安全性、溶解プロファイル、崩壊プロファイル及び／又は他の薬物速

度論的、化学及び／又は物理的性質に関して、改善された性能を示す。キャリア材料は水溶性若しくは水分散性であることが好ましく、セレコキシブの低水溶液溶解性及び疎水性を相殺する湿潤的性質を有する。組成物が錠剤として調合されると、選択されたキャリア材料の組み合わせにより、溶解及び崩壊プロファイル、硬度、破碎強度及び／又は破碎性において改善される。

【0069】

希釈剤

本発明の製薬組成物は、キャリア材料として、一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な希釈剤を任意に含む。適当な希釈剤には、個々に又は組合わせて利用され、ラクトースUSP；ラクトースUSP無水物；ラクトースUSP噴霧乾燥；スターチUSP；直接圧縮させたスターチ；マンニトールUSP；ソルビトール；デキストロース一水和物；微結晶性セルロースNF；二塩基性リン酸カルシウム二水和物NF；スクロースベース希釈剤；粉砂糖；一塩基性硫酸カルシウム一水和物；硫酸カルシウム二水和物NF；乳酸カルシウム三水和物顆粒NF；デキストレート、NF（例えば、エムデックス（Emdex））；セルタブ（Celutab）；デキストロース（例えば、セレロース（Cerelose））；イノシトール；マルトロン（Maltron）及びモル-レックス（Mor-Relax）のような加水分解穀物；アミロース；レクセル（Relaxcel）；粉末セルロース（例えば、エルセマ（Elcema））；炭酸カルシウム；グリシン；ベントナイト；ポリビニルピロリドンなどがある。存在するならば、かかる希釈剤は、組成物の全重量に対して、希釈剤全体で約5%から約99%、好ましくは約10%から約85%、より好ましくは約20%から約80%を含むことが好ましい。選択された希釈剤又は希釈剤類は、錠剤が好ましいときには、適当な流動性と、圧縮性を示すことが好ましい。

【0070】

単独で又は組合わせて利用するラクトース及び微結晶性セルロースは希釈剤として好ましい。双方の希釈剤はセレコキシブと化学的に相溶性を有する。エクストラグ

ラニューラ微結晶性セルロース（つまり、乾燥工程後に湿式顆粒組成物に微結晶性セルロースを添加）の使用により、（錠剤の）硬度及び／又は崩壊時間が改善される。ラクトース、具体的にはラクトース一水和物が特に好ましい。通常、ラクトースは、比較的低希釈剤コストで、適当なセレコキシブ放出速度、安定性、予め圧縮させるための流動性及び／又は乾燥性質を有する製薬組成物を提供する。（湿式顆粒が利用される場合、）顆粒化中の高密度化を促進する高密度の物質を提供し、したがって、ブレンド流動性が改善される。

【0071】

崩壊剤

10 本発明の製薬組成物は、特に錠剤調合用に、キャリア材料として、一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な崩壊剤を任意に含む。単独で若しくは組合わせて利用される適当な崩壊剤には、スターチ；スターチグリコール酸ナトリウム；（ベエガン（V e e g u m）HVのような）粘度；（精製セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムやカルボキシメチルセルロースのような）セルロース；
15 アルギン酸類；（ナショナル1551及びナショナル1550のような）予めゼラチン化させたコーンスターチ；クロスポビドン（c r o s p o v i d o n e）USP NF；（寒天、グアラ（g u a r）、イナゴマメ、カラヤ（K a r a y a）、ペクチン及びトラガカントのような）ゴムがある。崩壊剤は、製薬組成物の調製中の適当な工程で添加することが可能であり、特に、顆粒化前若しくは圧縮前の潤滑工程中が
20 好ましい。存在するならば、かかる崩壊剤は、組成物の全重量に対して、全体の崩壊剤で約0.2%から約30%、好ましくは約0.2%から約10%、より好ましくは約0.2%から約5%の量を含む。

【0073】

結着剤及び接着剤

25 本発明の組成物は、特に錠剤調合用に、キャリア材料として、一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な結着剤若しくは接着剤を任意に含む。かかる結着剤及び接着剤によ

り、サイジング、潤滑、圧縮及びパッケージングのような通常の処理を可能にするように、錠剤化されるべきパウダーに十分な凝集力を付与することが好ましいが、錠剤が崩壊可能であり、組成物は摂取により吸収される。単独で若しくは組合わせて利用される適当な結着剤及び接着剤には、アラビアゴム；トラガカント；スクロース；ゼラチン；グルコース；スターチ；以下のものに限定されないが、メチルセルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロース（例えば、タイロース（Tylose））のようなセルロース材料；アルギン酸及びその塩；珪酸マグネシウムアルミニウム；ポリエチレングリコール；グアラゴム（guar gum）；多糖酸；ベントナイト；ポリビニルピロリドン；ポリメタクリレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ヒドロキシプロピルセルロース（Klucel）；エチルセルロース（Ethocel）；（ナショナル1511及びスターチ1500のような）予めゼラチン化させたスターチがある。存在するならば、かかる結着剤及び／又は接着剤は、組成物の全重量に対して、結着剤及び／又は接着剤全部で約0.5%から約25%、好ましくは約0.75%から約15%、より好ましくは約1%から約10%の量を含む。

【0075】

加湿剤

セレコキシブは水溶液にかなり溶解しにくい。したがって、本発明の製薬組成物は、任意であるが、好ましくは、キャリア材料として、一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な加湿剤を含む。かかる加湿剤は、水と親和性があるようにセレコキシブを維持させるように選択することが好ましく、その状態が製薬組成物の相対的生物学的利用能を改善させると考えられる。単独で又は組合わせて利用される適当な加湿剤には、オレイン酸；モノステアリン酸グリセリン；ソルビタンモノオレイン酸エステル；ソルビタンモノラウリン酸エステル；トリエタノールアミンオレイン酸塩；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル；オレイン酸ナトリウム；ラウリル硫酸ナトリウムがあ

る。アニオン性界面活性剤である加湿剤が好ましい。存在するならば、かかる加湿剤は、組成物の全重量に対して、全部の加湿剤で約0.25%から約15%、好ましくは約0.4%から約10%、より好ましくは約0.5%から約5%の量を含む。

【0076】

- 5 ラウリル硫酸ナトリウムは好ましい加湿剤である。存在するならば、ラウリル硫酸ナトリウムは、組成物の全重量の対して、約0.25%から約7%、好ましくは約0.4%から約6%、より好ましくは約0.5%から約5%の量を含む。

【0077】

潤滑剤

- 10 本発明の製薬組成物は、キャリア材料として一つ又はそれ以上の薬剤学的に許容な潤滑剤及び／又はグリダント (glidant) を任意に含む。単独で或いは組合わせて利用する適当な潤滑剤及び／又はグリダントには、グリセリルベハペート (glyceryl behapate) (Compritol 888) ; ステアリン酸塩類 (マグネシウム、カルシウム及びナトリウム) 、ステアリン酸 ; 硬化植物油 (例えば、ステロテックス (Sterotex)) ; タルク ; ワックス ; ステアロウエット (Stearowet) ; ホウ酸 ; 安息香酸ナトリウム ; 酢酸ナトリウム ; フマル酸ナトリウム ; 塩化ナトリウム ; DL - ロイシン ; ポリエチレングリコール (例えば、カルボワックス4000及びカルボワックス6000) ; オレイン酸ナトリウム ; ラウリル硫酸ナトリウム及びラウリル硫酸マグネシウムがある。存在するならば、か
- 15 かる潤滑剤は、組成物の全重量に対して、潤滑剤全体で約0.1%から約10%、好ましくは約0.2%から約8%、より好ましくは約0.25%から約5%の量を含む。ステアリン酸マグネシウムは好ましい潤滑剤であり、例えば、錠剤調合の圧縮中の装置と顆粒化混合物との摩擦を減少させるために利用される。(アンチ付着剤、色剤、着香剤、甘味料及び保存剤のような) 他のキャリア材料は、製薬技術の分野では
- 20 周知であり、本発明の組成物に含有させることが可能である。例えば、酸化鉄を組成物に添加して色を黄色にさせることもできる。

【0078】

カプセル及び錠剤

本発明のある実施例では、製薬組成物は単位投与量のカプセル及び錠剤の形であり、所望の量のセレコキシブと結着剤とを含む。好ましい組成物は、薬剤学的に許容な
5 希釈剤、崩壊剤、結着剤、加湿剤及び潤滑剤からなる群から選択された一つ又はそれ以上のキャリア材料をさらに含む。より好ましくは、その組成物はラクトース、ラウ
リル硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム、ステ
アリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースからなる群から選択された一つ又は
それ以上のキャリア材料を含む。さらに好ましくは、組成物はラクトース一水和物
10 及びクロスカルメロースナトリウムを含む。さらに好ましくは、組成物は一つ又はそれ以上のキャリア材料であるラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウ
ム及び微結晶性セルロースをさらに含む。

【0124】

カプセル及び錠剤中でのセレコキシブの粒子サイズ

15 カプセル若しくは錠剤の形で経口投与されると、セレコキシブ粒子サイズの減少により、セレコキシブの生物学的利用能が改善されるを発見した。したがって、セレコ
キシブの D_{90} 粒子サイズは約 $200\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\ \mu\text{m}$ 以下、より
好ましくは約 $75\ \mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $40\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $25\ \mu\text{m}$ 以下である。例えば、例11に例示するように、出発材料のセレコキシブの D
20 $_{90}$ 粒子サイズを約 $60\ \mu\text{m}$ から約 $30\ \mu\text{m}$ に減少させると、組成物の生物学的利用能は非常に改善される。加えて又はあるいは、セレコキシブは約 $1\ \mu\text{m}$ から約 $10\ \mu\text{m}$ であり、好ましくは約 $5\ \mu\text{m}$ から約 $7\ \mu\text{m}$ の範囲の平均粒子サイズを有する。

【0125】

顆粒化二次粒子サイズ及び流動性

25 本発明の製薬組成物は、例えば、直接カプセル化させる若しくは直接圧縮させるかにより調製可能であるが、カプセル化又は圧縮に先立ち、湿式で顆粒化させること

が好ましい。湿式顆粒化は、他の効果の中で、粉碎組成物を高密度化させて流動性及び圧縮特性を改善させ、カプセル化又は錠剤化させるのに組成物の測定又は重量分散を容易にする。顆粒化から生じる二次粒子サイズ（つまり、顆粒サイズ）は、厳密には重要ではないが、平均顆粒サイズは、錠剤化の従来のハンドリング及び加工を
5 可能にすることは重要であり、薬剤学的に許容な錠剤を形成する直接圧縮可能混合物が生成することが可能になる。

【0134】

セレコキシブ組成物の調製方法

本発明は、セレコキシブを含む製薬組成物の調製方法にも関する。特に、本発明は、
10 微粒子の形態であるセレコキシブを含む製薬組成物の調製方法に関する。より具体的には、本発明は、別々の単位投与量の錠剤若しくはカプセル形態のセレコキシブ組成物の調製方法に関するものであり、各錠剤若しくはカプセルは約12乃至24時間に亘り治療効果をもたらすのに十分なセレコキシブの量を含有する。例えば、各投与量単位には、約100mg乃至約200mgのセレコキシブを含有すること
15 が好ましい。本発明によれば、湿式顆粒化、乾式顆粒化又は直接圧縮若しくはカプセル化方法が利用され、本発明の錠剤若しくはカプセル組成物を調製する。

【0135】

湿式顆粒化は、本発明の製薬組成物の好ましい調製方法である。湿式顆粒化過程にて、（必要ならば、一つ又はそれ以上のキャリア材料とともに）セレコキシブは先ず
20 粉碎される若しくは所望の粒子サイズに微細化される。さまざまな粉碎器若しくは破砕器が利用することが可能であるが、セレコキシブのピンミリングのような衝撃粉碎により、他のタイプの粉碎と比較して、最終組成物に改善されたブレンド均一性がもたらせる。例えば、液体窒素を利用してセレコキシブを冷却することは、セレコキシブを不必要な温度へ加熱させることを回避するために、粉碎中に必要なこと
25 である。前記にて議論したように、上記粉碎工程中にD₉₀粒子サイズを約200μm以下、好ましくは約100μm以下、より好ましくは約75μm以下、さらに好ま

しくは約40 μ m以下、最も好ましくは約25 μ m以下に小さくすることは、セレコキシブの生物学的利用能を増加させるためには重要である。

【0147】

上記最終ブレンド混合物は、その後カプセル化される（あるいは、錠剤を調製したい
5 のなら、適当なサイズの道具を利用して所望の重量及び硬度の錠剤に圧縮させる）。
当業者に公知である従来公知な圧縮及びカプセル化技術が利用される。約20 mm
乃至約60 mmの範囲のベッドの高さと約0乃至約5 mmの範囲の圧密設定と、1
時間あたり約60、000カプセル乃至130、000カプセルの速度とを利用して、
10 カプセルに対して適当な結果が得られた。投与量の重量制御は観測され、(i)
低速度及び高圧縮、又は(ii)高速度及び高いベッドの高さの何れかにて減少させ
る。したがって、上記パラメータの組み合わせは注意深く制御される。スラグ(slug)
形成は、カプセル重量制御が維持される最も低い圧密設定を利用することによ
り、最小化若しくは排除されることをも発見した。被覆物のある錠剤が必要ならば、
当業者には公知である従来の被覆技術を利用することが可能である。

15 【0148】

ユニット作業の組み合わせにより、単位投与量レベルでセレコキシブ含有量が一様で
あり、容易に崩壊し、十分簡単に流れる顆粒が製造され、重量変動はカプセル充填又
は錠剤化中に信頼できるほどに制御され、且つ、バルク密度は十分であり、選択され
た装置にてバッチ処理可能であり、個々の投与量は特定のカプセル若しくは錠剤ダ
20 イに適合する。

【0161】

例4：200mg投与量錠剤

錠剤は以下の成分を有するように調製された。

【0162】

25 【表4】

表 4

成分	量/錠剤 (mg)	重量割合 (%)	量/バッチ (kg)
セレコキシブ	200	40	6.40
ラクトース水合物 (NF)	203.75	40.75	6.52
ラウリル硫酸ナトリウム (NF)	15	3	0.48
ポビドン (K29/32, USP)	12.5	2.5	0.40
クロスカルメロース (アビセル PH-102, NF)	15	3	0.48
微結晶性セルロース (Type A, NF)	50	10	1.60
ステアリン酸マグネシウム (NF)	3.75	0.75	0.12
全量	500	100	16
オパドライワイト YS-1-18027A	15.0		

調製された錠剤は、0.275インチ x 0.496インチ (6.6 mm x 11.9 mm) の変形カプセル形の錠剤であった。

【0163】

例 5 : 崩壊試験

- 5 被覆させない以外は、例 3 及び例 4 と同じように、錠剤を調製した。6 つの同一の錠剤を、崩壊バスケットのワイヤーメッシュスクリーン基部を有する 6 つのチューブの一つに、別々に配置させた。水浴を $37 \pm 2^\circ\text{C}$ へと予め加熱させておき、崩壊試験中は、前記温度に維持させた。1000 ml ビーカを水浴に置いた。ビーカには十分な量の水で満たし、チューブのワイヤーメッシュスクリーンは試験中水面の少なくとも 2.5 cm 下に維持されるようにした。崩壊バスケットを水中に挿入し、水面の
- 10 少なくとも 2.5 cm 下にチューブワイヤーメッシュスクリーンを維持させながら、試験が終了するまで上昇及び降下を繰り返した。各錠剤の崩壊時間は、バスケットの挿入時間から測定された時間であり、そのとき、錠剤のまさに最後の部分がチュ

ープの基部にあるスクリーンを通過した。例3及び例4の被覆物のない錠剤の平均結果を表5に示す。

【0164】

【表5】

表5

錠剤	崩壊時間
例3：100mg 投与量錠剤（被覆物なし）	4分35秒
例4：200mg 投与量錠剤（被覆物なし）	7分40秒

5 . . .

【0165】

【表6】

表6

組成物	溶解割合%			
	15分	30分	45分	60分
例1：100mg カプセル	89	99	100	100
例2：200mg カプセル	55	82	89	92
例3：100mg 錠剤	81	93	94	95
例4：200mg 錠剤	60	96	98	98

例7：粒子サイズ解析

10 表7Aは、カプセル化に先立ち、それぞれ例1と例2の湿式顆粒化させた製薬組成物の粒子サイズのふるい解析の結果を示す。「スクリーンに保持された割合」とは、指摘したふるいサイズよりも大きな粒子サイズを有する全バッチの重量%を意味する。

【0166】

【表7】

表 7 A

ふるいサイズ (μm)	スクリーン保持された割合			
	例 1 : 100mg カプセル		例 2 : 200mg カプセル	
	下限	上限	下限	上限
850	0	1.3	1.1	10.7
425	2.8	14.9	4.3	25.4
250	10.0	25.5	10.8	35.4
180	15.3	39.0	17.3	39.2
106	32.5	64.5	35.2	58.2
75	37.1	77.5	39.5	71.8
0	100	100	100	100

表 7 B は、錠剤へ圧縮させる前に、それぞれ例 3 と例 4 の湿式顆粒化製薬組成物の粒子サイズのふるい解析の結果を示す。「バッチの割合」とは、指摘したふるいサイズと次に小さい古いサイズとの間の粒子サイズを有する全バッチの重量%を意味する。5 「蓄積されたバッチの割合」とは、指摘したふるいサイズよりも大きい粒子サイズを有する全バッチの重量%を報告する。

【0 1 6 7】

【表 8】

表 7 B

ふるいサイズ(μm)	例 3 : 100mg 錠剤		例 4 : 200mg 錠剤	
	バッチの割合	蓄積されたバッチの割合	バッチの割合	蓄積されたバッチの割合
840 (20 メッシュスクリーン)	1	1	0.79	0.79
420 (40 メッシュスクリーン)	24.6	25.6	24.85	25.64
250 (60 メッシュスクリーン)	18.4	44	19.13	44.77
177 (80 メッシュスクリーン)	9.6	53.6	11.05	55.82
149 (100 メッシュスクリーン)	6.6	60.2	6.9	62.72
105 (140 メッシュスクリーン)	11.6	71.8	11.44	74.16
74 (200 メッシュスクリーン)	8.8	80.6	8.28	82.45
微細	19.4	100	17.55	100

...

【 0 1 7 0 】

...

5 例 1 1 : 犬モデルでの生物学的利用能

9 乃至 1 3 ポンド (4 . 1 乃至 5 . 9 k g) の重量のある健康なメスのビーグル犬は、以下のセレコキシブの 1 回の投与を受けた： (1) k g 体重当たり 5 . 0 m g のセレコキシブの静脈注入に続き、 k g 体重当たり 5 . 0 m g のセレコキシブの第二の静脈注入； (2) 経口溶液形態の k g 体重当たり 5 m g のセレコキシブ； (3) 経口カ
10 プセルの形態の k g 体重当たり 5 . 0 m g のニートな未調合セレコキシブを投与する。静脈及び経口溶液投与のビヒクルは、体積比で 2 : 1 の比率である平均分子量 4 0 0 (P E G - 4 0 0) を有するポリエチレングリコールと水の混合物であった。各静脈注入は、 2 回の注入に分け、 1 5 乃至 3 0 分で 1 5 分の間隔をおいて与えた。

【 0 1 7 1 】

15 多くの血液サンプルを、ヘパリン化チューブへの静脈穿刺又は留置カテーテルによ

り各動物から集めた。血清中のセレコキシブ濃度はHPLCにて測定し、その結果データを、以下の表11-1に示す薬物速度論パラメータを計算するために利用した。

【0172】

【表12】

5

表11-1

薬物速度論 パラメータ	静脈注入	経口溶液	カプセル 未調合
C _{max} (ng/ml)	6950	2190	517
T _{max} (h)	適用せず	0.5	3.0
AUC _{0-∞} (ng/ml)h	31200	16200	4800
クリアランス (ml/min.kg)	3.08	5.14	17.4
T _{1/2} (h)	8.84	9.15	11.8
生物学的利用能 (%)	適用せず	57.1	16.9

例11-2：犬モデルでの調合の相対的生物学的利用能

セレコキシブ粒子サイズ、湿潤剤の増加濃度、pH及び懸濁液としてのセレコキシブの分散液のような調合パラメータの効果は、犬モデルの生物学的利用能への経口溶液に対して評価した。調合する前にセレコキシブを微粉化（平均粒子サイズ10乃至20 μm）させる効果は、組成物Aにて試験した。微粉化、添加湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）と増加したマイクロ環境pH（Na₃PO₄12H₂O）の組み合わせ効果を、組成物Bにて試験した。湿潤剤（Tween 80）をセレコキシブと密に接触させる効果（単純な乾燥混合に対する共沈殿の効果）を、組成物Cにて試験した。

さらに微細化させた粒子サイズ（約1 μm）と粒子を懸濁液に分散させた効果を、組成物Dにて試験した。例11-1（組成物E）にて利用したのと同様なセレコキシブ溶液を、参考として用いた。加えて、カプセル（組成物F）中の未粉碎、未調合セレコキシブの例11-1のデータも、参考として入れた。調合A、B、C、D、E及び

Fの特定の組成を表1 1-2 Aにまとめる。

【0 1 7 3】

【表 1 3】

表 1 1 - 2 A

成分	乾燥重量を基礎とした重量割合 (%)					
	A	B	C	D	E	F
セロキシブ [®] (微粉化)	25	25				
セロキシブ [®] / tween 80 ⁽¹⁾			25			
セロキシブ [®] (分散) ⁽²⁾				100		
セロキシブ [®] (溶液) ⁽³⁾					100	
セロキシブ [®] (未粉碎)						100
ナトリウム硫酸ナトリウム	2	25				
アピセル 101	73	25	75			
Na ₃ PO ₄ ·H ₂ O		25				
全体	100	100	100	100	100	100

5 (1) アンチソルベントとして5%のポリソルベート80の水溶液を利用して、エタノール溶液から沈殿させた。

(2) 粒子が顕微鏡で評価した際に約1 μm径になるまで、ポリソルベート80とポリビニルピロリドンのスラリーにて、薬をボールミルさせて、懸濁液として調製した。

(3) 体積比2 : 1のPEG - 400と水の溶液。

10 上記組成物を3つのオス犬と3つのメス犬のグループに投与した。グループ1の犬には、選択乗換設計にて、kg体重当たり5mgのセロキシブを含む溶液Eとカプセル調合A及びBを投与した。グループ2の犬には、選択乗換設計にて、kg体重当たり5mgのセロキシブを含むカプセル調合Cと懸濁液Dを投与した。血漿サンプルを24時間かけて集め、HPLCによりセロキシブを解析した。

15 【0 1 7 4】

上記実験の結果(表1 1-2 B、1 1-2 Cおよび1 1-2 C)から、粒子サイズを小さくする(組成物A)又は湿潤剤とともにセロキシブを共沈殿させる(組成物C)

は、例 1 1- 1 に示す未調合の初期の研究と比較して、セレコキシブの生物学的利用能 (AUC₍₀₋₂₄₎) として測定) が増大した。セレコキシブの生物学的利用能は、PEG-400/水溶液 (組成物 E) から懸濁液 (組成物 D) へと大きくなった。約 1 μm の粒子サイズを有する懸濁液からの生物学的利用能は、溶液からの生物学的利用能と同様であり、湿式顆粒された固体組成物からのセレコキシブ生物学的利用能は小さなセレコキシブ粒子サイズ (例えば、調合に先立ち、セレコキシブのピンミルによるもの)、セレコキシブの増大した濡れ性 (例えば、顆粒液体にラウリル硫酸ナトリウムを含有させることによるもの) や分散改良 (例えば、顆粒化にてクロスカルメロースナトリウムを含有させることによる) により改善可能であることを、強く示唆している。各調合に対する表 1 1- 2 C および 1 1- 2 D に示される生物学的利用能は、例 1 1-1 と例 1 1-2 の研究間の掛け橋として、溶液データ (組成物 E) を利用して、セレコキシブの静脈投与に対する実験的に測定された生物学的利用能の割合として、上記調合の生物学的利用能を表わす。

【0175】

15 【表 1 4】

表 1 1- 2 B

時間 (時)	血清セレコキシブ濃度 (μg/ml)					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.0143	0.247	0.0635	0.453	0.824	0.205
1.0	0.244	0.228	0.443	0.826	0.820	0.333
2.0	0.318	0.138	0.717	0.865	0.604	0.262
3.0	0.189	0.0860	0.492	0.741	0.517	0.517
4.0	0.145	0.0707	0.384	0.576	0.413	0.234
6.0	0.107	0.0664	0.233	0.354	0.286	--
7.0	--	--	--	--	--	0.197
8.0	0.0828	0.0624	0.160	0.234	0.187	--
12.0	0.0939	0.0431	0.0865	0.142	0.0802	--
24.0	--	0.0404	0.0408	0.0394	0.0159	--

【0176】

【表15】

表11-2C

薬物速度論 パラメータ	メス犬に対する値					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} (ng/ml)	360 ± 60	250 ± 70	790 ± 190	1010 ± 270	840 ± 240	500
T _{max} (h)	1.3 ± 0.2	0.7 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.44	0.67 ± 0.18	3.0
生物学的利用能 (%)	31.2 ± 2.9	24.9 ± 1.4	46.3 ± 9.5	69.5 ± 9.6	62.4 ± 9.4	16.9

【0177】

5 【表16】

表11-2D

薬物速度論 パラメータ	オス犬に対する値					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} (ng/ml)	520 ± 110	450 ± 180	640 ± 260	830 ± 330	1520 ± 200	500
T _{max} (h)	5.3 ± 3.3	3.3 ± 1.3	1.5 ± 0.5	5.7 ± 3.42	1.5	3.0
生物学的利用能 (%)	49.4 ± 12.0	54.2 ± 13.1	42.9 ± 13.1	87.5 ± 20.6	89.4 ± 4.5	16.9

...

【0183】

例13

10 以下の調合を有するカプセルを調製し、評価した。

【0184】

【表20】

表 1 3 A

成分	量 (mg)		
	5 mg カプセル	20 mg カプセル	100 mg カプセル
セレコキシブ	5	20	100
ラクトース	92	77	61.9
ポビドン (K29-32)	2.5	2.5	4
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.8
全体	100	100	166.7
カプセルのセル	1	1	1
カプセルのサイズ	#3	#3	#3

セレコキシブは、連続した小さなスクリーンサイズ (# 1 4、# 2 0、# 4 0) を備えた振動ミルを介して何回も粉砕した。上記混合物に添加したセレコキシブ粒子の D_{90} 粒子サイズは、約 $37 \mu\text{m}$ 以下であった。セレコキシブ、ラクトース及びポリビニルピロリドン

 を遊星型ミキサーボールにて混合し、水を用いて湿式顆粒化させた。その後顆粒を 60°C でトレイにて乾燥させ、40メッシュスクリーンを通して粉砕し、V-ブレンダーにてステアリン酸マグネシウムにより湿潤化させてドソナー型カプセル化器にてカプセル化させた。カプセルのインビトロ溶解プロファイルは、USP 2法と溶解媒体として15mMのリン酸緩衝液とを利用して求めた。15分後には約50%のインビトロ溶解が達成され、約30分後には95%以上のインビトロ溶解が達成された。

【 0 1 8 5 】

上記の100mg単位投与量カプセルの吸収、分散、代謝及び排除プロファイルは、 ^{14}C -セレコキシブの懸濁液プロファイルと比較した。その研究は、健康なオスの被験者にて行ったオープンラベルで、ランダム交差研究であった。懸濁液は、5%のポリソルベート80を含むエタノールにセレコキシブを溶解させて調製し、投与に先立ち、その混合物をアップルジュースに添加した。懸濁液を受けた被験者はセレコキシブの300mg投与量を摂取した。カプセル形態のセレコキシブを受けた被

5 験者は、全体でセレコキシブを300mg投与させるために、100mg投与量単
 5 へのカプセルを3つ受け入れた。カプセルからの吸収速度は、懸濁液のそれよりも
 遅かったが、 $AUC_{(0-48)}$ にて測定した際には、懸濁液同等であった。平均結果を、
 以下の表13Bに報告する。セレコキシブは尿又は大便の何れかに、約2.56%の
 みの放射線投与にて殆ど代謝された。

【0186】

【表21】

表13B

薬物速度論パラメータ	懸濁液	カプセル
$AUC_{(0-48)}$ ((ng/ml)h)	8706.7	8763.1
C_{max} (ng/ml)	1526.5	1076.5
T_{max} (h)	1.42	1.94
$T_{1/2}$ (h)	11.53	15.57

例14

10 以下の組成物を有するカプセルを調製し、評価した。

【0187】

【表22】

表 1 4

成分	量 (mg)	
	100 mg カプセル	200 mg カプセル
セレコキシブ	100	200
ラクトース	223.4	120.1
ポビドン (K29-32)	8.3	8.3
ステアリン酸 マグネシウム	1.7	5
全体	333.4	333.4
カプセルサイズ	#1	#1

振動ミルに代わり、衝撃タイプのピンミルを利用した以外は、例 1 3 の調合と同様な方法で調製した。さらに、ピンミルを利用して、粒子サイズを小さくした。100 mg カプセルでは、約 30% のインビトロ溶解は約 15 分後に達成され、約 30 分後には 85% 以上のインビトロ溶解を達成した。200 mg カプセルでは、約 50% のインビトロ溶解は、約 15 分後に達成され、約 30 分後には 85% 以上のインビトロ溶解を達成した。

【0188】

例 1 5 : 100 mg 投与量のカプセルの調製

10 100 mg 若しくは 200 mg のセレコキシブを投与し、それぞれ例 1 若しくは例 2 に示す組成物を有するカプセルは、図 1 若しくは図 2 に示す方法で、製薬的に許容な製造に基づき調製された。100 mg 若しくは 200 mg のセレコキシブを与え、それぞれ例 3 若しくは例 4 に示す組成物を有する錠剤は、図 1 若しくは図 2 に示す適当な方法を変更させて調製され、組成物をカプセル化させる代わりに、錠剤化させ、クロスカルメロースナトリウムおよび微結晶性セルロースの添加を利用した。

【0189】

以下に示す出発物質を利用して、100mg投与のカプセルのバルク配合を説明する方法では、典型的なバッチは4つの同じ顆粒化セクションからなるが、顆粒化セクションの数は正確には重要ではなく、装置の処理能力及び必要とされるバッチサイズに、主に依存する。

【0190】

粉砕

セレコキシブは、反対に回転するディスクによる衝撃式ピンミルにて混合された。約8960rpm/5600rpm（回転rpm/反対回転rpm）乃至11200rpm/5600rpmの範囲にあるミル速度にて、粒子サイズは比較的狭い範囲（ D_{90} が30 μ m若しくはそれ以下）内で変化し、ミル速度はバルクドラック微粉化過程には厳密には重要でないことを示唆した。図2は好ましい実施例を示す工程系統図を示し、セレコキシブ出発物質は、キャリア材料とのブレンドに先立ち、衝撃式ミルにて、好ましくはピンミルにて粉砕される。

【0191】

乾燥混合

セレコキシブ、ラクトース、ポリビニルピロリドン及びクロスカルメロースナトリウムは、1200LのニロフィールドーPMA-1200高速顆粒器に移動させ、高速チョッパー及びインペラーで約3分間混合させた。本乾燥混合時間では、湿式顆粒化工程の開始に先立ち、キャリア材料とセレコキシブの十分な混合が実現できた。

【0192】

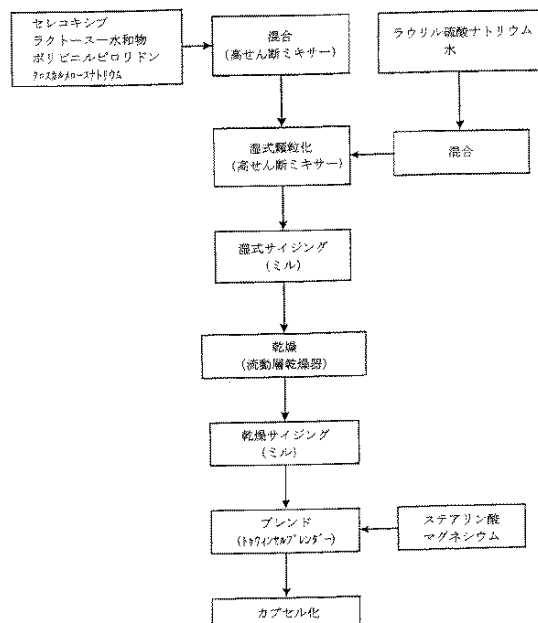
湿式顆粒化

ラウリル硫酸ナトリウム（8.1kg）を精製USP水（23.7kg）に溶解させた。結果生じた溶液を、約14kg/分の速度で顆粒器へ連続的に添加した。全体の顆粒化時間は約6.5分であった。この顆粒化中に、顆粒器の主要ブレードとチョッ

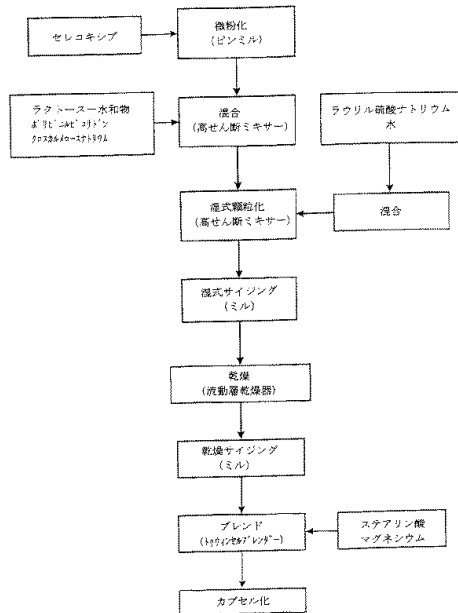
パーブレードは高速設定に配置させた。湿式顆粒化させた混合物には、約8.1重量%の水を含有していた。あるいは、乾燥混合工程にて、ラウリル硫酸ナトリウムはセレコキシブ、ラクトース、ポリビニルピロリドン及びクロスカルメロースナトリウムと混合させ、精製USP水をラウリル硫酸ナトリウムを含む上記乾燥混合物に

5 添加することもできる。

【図1】



【図2】



別紙4 本件審決の理由の要旨

1 訂正要件に関する判断

訂正後の請求項1における「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布」とは、訂正前の D_{90} の数値を「 $200\mu\text{m}$ 未満」から「 $30\mu\text{m}$ 」と限定し、訂正事項2aは、訂正前の「セレコキシブ粒子」について新たに「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもの」であるとの構成を付加して限定するものであり、訂正事項2bは、「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」との構成を新たに付加するものである。そうすると、訂正事項2a及び2bは、いずれも特許請求の範囲の減縮を目的とするものである。

本件明細書、特許請求の範囲又は図面には、訂正事項2a及び訂正事項2bが記載されていたといえ、訂正事項2は、本件明細書等に記載した事項の範囲内においてするものである。

訂正事項2は、特許請求の範囲の減縮を目的とするものであるから、特許請求の範囲を拡張し、又は変更するものには該当しない。

2 サポート要件に関する判断

前訴判決では、本件発明1のサポート要件適合性に関連して、難溶性薬物の原薬の粒子径分布は、化合物によって様々な形態を採ることに照らすと、 $200\mu\text{m}$ 以上の粒子の割合を制限しさえすれば、90%の粒子の粒度分布がどのようなものであっても、生物学的利用能が改善されるものと理解することはできない旨判示しており、これは、生物学的利用能の改善の観点では、90%の粒子の粒度分布も重要であることを述べるものである。

本件優先日当時、ピンミルのような衝撃式粉砕機により粉砕された粉体と、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機により粉砕された粉体は異なる粒度分布の粉体となること、及び、ピンミルのような衝撃式粉砕機とジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機は粉砕機構が異なっており、粒度分布の差異は粉砕

機構の差異に由来することが技術常識となっていた。

本件明細書の発明の詳細な説明の記載によれば、セレコキシブ粒子を、流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布を形成することが技術常識となっていた「ピンミルのような衝撃式ミル」で粉砕して、 D_{90} を約 $30\ \mu\text{m}$ 又はそれ以下（最も好ましくは $25\ \mu\text{m}$ 以下）とし、さらに、加湿剤として好ましいとされるラウリル硫酸ナトリウムを存在させることで、セレコキシブの生物学的利用能が改善されることが理解できるし、訂正発明1の発明特定事項を含むものと推認される、例11及び例11-2の「組成物A」及び「組成物B」は、セレコキシブが未粉砕、ラウリル硫酸ナトリウムが未調合である「組成物F」よりも、生物学的利用能が向上していることが具体的に示されている。

したがって、本件訂正発明1において、「セレコキシブ粒子が、ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたもの」であり、「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\ \mu\text{m}$ である粒子サイズの分布」を有し、「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤」を含むとしたことで、未粉砕、未調合のセレコキシブに対して、セレコキシブ粒子を含む製薬組成物の生物学的利用能が改善されることが理解できる。

3 明確性要件に関する判断

本件出願日当時の技術常識からすれば、「ピンミルのような衝撃式ミル」は、いわゆる衝撃式粉砕機であり、粉砕された粉体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機とは異なる粒度分布の粉体を作製する装置であることを理解できるから明確である。

「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕された」「セレコキシブ粒子」については、本件明細書の記載や技術常識からすれば、ピンミルのような衝撃式粉砕機により粉砕された粉体は、ジェットミルのような流体式（気流式）粉砕機により粉砕された粉体と異なる粒度分布の粉体となり、セレコキシブの生物学的利用能の改善の観点で重要なセレコキシブ結晶の凝集性及びブレンド均一性の改善に寄与し

ており、「他のタイプのミルとは異なる粒度分布」を有する粒子といえる。

しかし、上記の「他のタイプのミルとは異なる粒度分布」は単に「構造又は特性を特定しているに過ぎない場合」に該当するとまではいえないから、発明特定事項bの記載は、「物の発明についての請求項にその物の製造方法が記載されている場合」に該当すると解され、訂正発明1は、PBPクレームである。

そして、ピンミルのような衝撃式ミルによって粉砕したセレコキシブ粒子の構造又は特性によって直接特定することは、ピンミルのような衝撃式ミルとは異なる多数の粉砕方法とその粉砕粒子の構造又は特性との関係についての理論・原理を全て明らかとし、ピンミルのような衝撃式ミルによって粉砕したセレコキシブ粒子と当該多数の粉砕方法によって粉砕したセレコキシブ粒子の構造又は特性を、比較・検証していく膨大な作業が必要となり、不可能・非実際の事情が存在するといえる。

したがって、本件訂正発明における「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布を有し、」との発明特定事項は明確である。

4 実施可能要件に関する判断

「粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布」を有する微粒子セレコキシブについては、本件明細書の記載を踏まえると、セレコキシブと賦形剤とを混合するに先立ち、ピンミルのような衝撃式ミルでセレコキシブを粉砕することで、製造できることは、当業者であれば理解できる。

当業者であれば、賦形剤及び加湿剤に関する本件明細書の記載に基づいて、「一つ以上の薬剂的に許容な賦形剤」及び「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤」とすることができるといえる。

本件明細書の発明の詳細な説明の記載に基づいて、本件訂正発明1の製薬組成物を構成する成分を製造ないし選択することは、当業者にとって可能であったか

ら、当業者が本件訂正発明 1 の製薬組成物を製造することも、本件明細書の発明の詳細な説明の記載に基づいて、可能であった。

本件訂正発明 1 の製薬組成物を医薬用途に使用できることは、本件明細書の発明の詳細な説明の記載から、当業者が理解できるものである。

5 そうすると、当業者が、訂正発明 1 の製薬組成物を製造し、使用することができる程度に、発明の詳細な説明が記載されているといえる。

5 甲 8 発明に基づく進歩性の判断

(1) 甲 8 発明の認定

本件審決は、甲イ 8 には、下記の甲 8 発明が記載されていると認定した。

10 【甲 8 発明】

以下の工程 1 ～工程 2 によって得られるセレコキシブ結晶を投与経路に適切な 1 つ又はそれ以上の補助剤と合わせた錠剤又はカプセル剤の形態の経口投薬単位である製薬組成物。

15 工程 1 : 1 - (4 - メチルフェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオンの調製

4' - メチルアセトフェノン (5. 26 g、39. 2 mmol) をアルゴン下で 25 mL のメタノールに溶解して、メタノール中のナトリウムメトキシド 12 mL (52. 5 mmol) (25%) を添加した。この混合物を 5 分間攪拌して、5. 5 mL (46. 2 mmol) のトリフルオロ酢酸エチルを添加した。24 時間還流後、この混合物を室温に冷却して濃縮した。100 mL の 10% HCl を添加して、この混合物を 4 × 75 mL の酢酸エチルで抽出した。この抽出物を MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮して、8. 47 g (94%) の褐色油状物を得て、これをさらに精製することなく次に進んだ。

25 工程 2 : セレコキシブの調製

75 mL の無水エタノール中の工程 1 からのジオン (4. 14 g、18. 0 mmol) に、4. 26 g (19. 0 mmol) の 4 - スルホンアミドフェニ

ルヒドラジン塩酸塩を添加した。この反応物をアルゴン下で24時間還流した。室温に冷却して濾過後、この反応混合物を濃縮して、6.13gの橙色の固体を得た。この固体を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶して、淡黄色の固体として3.11g(8.2mmol、46%)の生成物を得た。

5 (2) 本件訂正発明1について

ア 本件訂正発明1と甲8発明の一致点及び相違点

【一致点】

一つ以上の薬剤的に許容な賦形剤と密に混合させたセレコキシブを含み、一つ以上の個別な固体の経口運搬可能な投与量単位を含む製薬組成物。

10 【相違点】

[相違点8-1] 製薬組成物に含まれるセレコキシブの量が、訂正発明1では、「10mg乃至1000mgの量」とされているのに対し、甲8発明では、かかる特定はなされていない点。

15 [相違点8-2] 製薬組成物に含まれるセレコキシブが、訂正発明1では、「微粒子セレコキシブ」であり、「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり、粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布を有」する「セレコキシブ粒子」であるのに対し、甲8発明では、かかる特定はなされていない点。

20 [相違点8-3] 製薬組成物が、訂正発明1では、「ラウリル硫酸ナトリウムを含有する加湿剤を含む」とされているのに対し、甲8発明では、かかる特定がなされていない点。

イ 相違点の容易想到性についての判断

相違点8-2について検討する。

25 甲イ8には、甲8発明の製薬組成物に含まれるセレコキシブについて、ピンミルのような衝撃式ミルでの粉砕により微細化をしたセレコキシブを用いることや、その微細化条件を「セレコキシブの D_{90} 粒子サイズ」で規定す

ることについての記載も示唆もない。

特定の大きさよりも小さい粒子サイズの粒子が効果を奏する粉体について、その粒度分布を、平均粒子径ではなく、 D_{90} 等の「所望の大きさよりも小さい粒子サイズの粒子が粉末全体に占める割合」で特定することは、本件優先日当時、医薬品の原料粉末で一般的であったとはいえない。また、甲イ8には、粒子状のセレコキシブを得る際に、周知の粉砕手段からピンミルのような衝撃式ミルを選択して当該手段により粉砕されたものとするを動機付けるような記載はない。

甲イ8に接した当業者において、甲8発明の製薬組成物において、生物学的利用能の改善及びブレンド均一性の改善のために、薬効成分のセレコキシブの粒子サイズを小さくすることまでは容易に想到し得るとしても、セレコキシブの微細化条件として「ピンミルのような衝撃式ミルで粉砕されたものであり、粒子の最大長において、セレコキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ である粒子サイズの分布を有し」との構成(相違点8-2に係る訂正発明1の構成)を採用することについての動機付けがあるものといえない。

したがって、他の相違点について検討するまでもなく、本件訂正発明1は、甲8発明、甲イ8の記載事項及び周知又は技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものとはいえない。

(3) 本件訂正発明2について

ア 本件審決が認定した本件訂正発明2と甲8発明の相違点

【一致点】

本件訂正発明1と甲8発明の一致点に同じ。

【相違点】

本件訂正発明1と甲8発明の相違点8-1、8-3のほか、以下の相違点がある。

[相違点8-2'] 製薬組成物に含まれるセレコキシブが、訂正発明2では、

「微粒子セレキシブ」であり、「ピンミルのような衝撃式ミルで粉碎されたものであり、粒子の最大長において、セレキシブ粒子の D_{90} が $30\mu\text{m}$ 未満である粒子サイズの分布を有」する「セレキシブ粒子」であるのに対し、甲8発明では、かかる特定はなされていない点。

5 イ 相違点の容易想到性についての判断

相違点8-2'の容易想到性について判断する。

相違点8-2'は、本件訂正発明1に係る上記相違点8-2において D_{90} の値「 $30\mu\text{m}$ 」を「 $30\mu\text{m}$ 未満」とするものであり、前記(2)イと同様の理由により、相違点8-2'に係る本件訂正発明2の構成を採用することについて10の動機付けがあるとはいえない。

したがって、本件訂正発明2も、他の相違点について検討するまでもなく、甲8発明、甲イ8の記載事項及び周知又は技術常識に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものとはいえない。

(4) 本件訂正発明4、5、7~13、15、17~19について

15 本件訂正発明4、5、7~13、15、17~19は、本件訂正発明1又は2を直接又は間接的に引用するものであり、前記(2)及び(3)のとおり、本件訂正発明1及び2は、甲8発明に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものとはいえないのであるから、本件訂正発明4、5、7~13、15、17~19についても、甲8発明、甲イ8の記載事項及び周知又は技術常識に20に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものとはいえない。