

令和8年4月22日判決言渡

令和7年(行ケ)第10065号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和8年3月16日

判 決

5

原 告 ニ プ ロ 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 吉 澤 敬 夫

同訴訟代理人弁理士 紺 野 昭 男

10

同 井 波 実

同 田 村 慶 政

15

被 告 ベーリンガー インゲルハイム イン  
ターナショナル ゲゼルシャフト ミッ  
ト ベシュレンクテル ハフツング

20

同訴訟代理人弁護士 高 石 秀 樹

同 渡 辺 由 水

同訴訟代理人弁理士 市 川 さ つ き

同 佐 々 木 康 匡

同訴訟復代理人弁理士 松 田 七 重

同 田 代 玄

25

同 星 野 貴 光

主 文

- 1 原告の請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。

## 事 実 及 び 理 由

### 第 1 請 求

5 特許庁が無効 2024-800008 号事件について令和 7 年 5 月 29 日にした審決を取り消す。

### 第 2 事案の概要

以下の事実は、当事者間に争いが無い、又は後掲の証拠及び弁論の全趣旨により容易に認められる。

#### 10 1 特許庁における手続の経緯等

(1) 被告は、発明の名称を「経口又は非経口抗糖尿病薬による治療にもかかわらず不十分な血糖調節の患者の糖尿病の治療」とする発明についての特許第 6262023 号（請求項の数 6。以下「本件特許」という。）の特許権者である。本件特許は、平成 26 年 2 月 28 日に分割出願され（原出願日は平成 21 年 10 月 15 日、以下「本件出願日」という。パリ条約による優先権主張は平成 20 年 10 月 16 日。）、平成 29 年 12 月 22 日に特許権の設定登録がされた。

(2) 原告は、令和 6 年 1 月 31 日、本件特許について、無効審判請求をした。特許庁は、これを無効 2024-800008 号事件として審理し、令和 7 年 5 月 29 日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同年 6 月 10 日、原告に送達された。

(3) 原告は、同年 7 月 8 日、本件審決の取消しを求めて本件訴えを提起した。

#### 2 本件特許に係る発明の概要

##### (1) 特許請求の範囲

25 本件特許における特許請求の範囲の記載は、次のとおりである（以下、本件特許の各請求項に係る発明を請求項番号に対応して「本件発明 1」などと

いい、総称して「本件発明」という。)

**【請求項 1】**

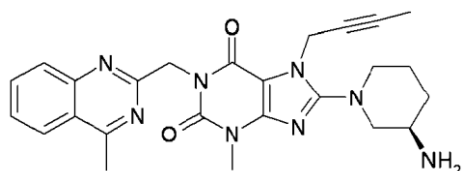
通常、の経口抗糖尿病薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節を有する患者における 2 型糖尿病を治療及び／又は予防するための、DPP-4 阻害剤を含む医薬組成物であって、

前記通常、の経口抗糖尿病薬はアルファ-グルコシダーゼブロッカーであり、

前記 DPP-4 阻害剤は、下記式の化合物又はその医薬上許される塩であり、

前記医薬組成物は、前記通常、の抗糖尿病薬と組み合わせて投与され、且つ前記 DPP-4 阻害剤は、1 日あたり 5 mg の量で経口投与される、前記医薬組成物。

**【化 1】**



**【請求項 2】**

前記患者が、メトホルミンに対する非寛容性又は禁忌のために、メトホルミン治療に適さない患者又は減少された用量のメトホルミン治療を要する患者であり、且つ、腎臓障害のある患者、及び／又は老人の患者である、請求項 1 記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記 DPP-4 阻害剤が、1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル)メチル] - 3 - メチル - 7 - (2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キサンチンである、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

アルファーグルコシダーゼブロッカーから選択される 1 種の抗高血糖薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節を有する患者における 2 型糖尿病を治療するための、1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - 7 - (2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キサンチンを含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、前記 1 種の抗高血糖薬と組み合わせて用いられ、且つ 1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - 7 - (2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キサンチンは、1 日あたり 5 m g の量で前記患者に経口投与される、前記医薬組成物。

**【請求項 5】**

アルファーグルコシダーゼブロッカーから選択される 2 種の抗高血糖薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節を有する患者における 2 型糖尿病を治療するための、1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - 7 - (2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キサンチンを含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、前記 2 種の抗高血糖薬と組み合わせて用いられ、且つ 1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - 7 - (2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - (3 - (R) - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キサンチンは、1 日あたり 5 m g の量で前記患者に経口投与される、前記医薬組成物。

**【請求項 6】**

通常の間口抗糖尿病薬を用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節を有する患者における 2 型糖尿病を治療及び／又は予防するための医薬組成物の製造における 1 - [(4 - メチル - キナゾリン - 2 - イル) メチル] - 3 -

メチルー 7 - ( 2 - ブチン - 1 - イル ) - 8 - ( 3 - ( R ) - アミノ - ピペ  
リジン - 1 - イル ) - キサンチンの使用であって、

前記通常の抗糖尿病薬はアルファ - グルコシダーゼブロッカーであり、

前記医薬組成物は、前記通常の抗糖尿病薬と組み合わせて投与され、且つ

5 1 - [ ( 4 - メチルーキナゾリン - 2 - イル ) メチル ] - 3 - メチルー 7  
- ( 2 - ブチン - 1 - イル ) - 8 - ( 3 - ( R ) - アミノ - ピペリジン - 1  
- イル ) - キサンチンは、1 日あたり 5 m g の量で経口投与される、前記使  
用。

## (2) 本件特許に係る明細書等の記載事項

10 本件特許に係る明細書及び図面（以下「本件明細書」という。甲 1 4）の  
抜粋を、別紙「本件明細書の記載事項（抜粋）」に掲げる。これによれば、  
本件発明について、以下のとおりの事項が開示されているものと認められる  
（【】内の 4 桁の数字は段落番号を表す。以下同じ。）。

### ア 技術分野

15 抗糖尿病薬（特にスルホニル尿素又はグリニド薬のようなインスリン分  
泌促進物質）による治療にもかかわらず血糖調節が不十分である患者の、  
代謝性疾患、特に糖尿病（特に 2 型真性糖尿病）及びこれらに関連する疾  
患を治療又は予防するための D P P - 4 阻害剤及びその使用（一種以上の  
その他の活性物質との併用を含む）に関する。（【 0 0 0 1 】）

### イ 背景技術

20 2 型糖尿病の治療は、典型的に食事制限及び運動で始まり、経口抗糖尿  
病薬の単一薬療法を行うが、ほとんどの患者において、単一薬療法が無効  
となり、多種の薬による治療が必要となる。しかし、2 型糖尿病は進行性  
疾患であるため、多種の薬の組合せ療法に対して良好な初期応答を有した  
25 患者であっても、血糖のレベルを長期間安定して維持するのは非常に困難  
であり、最終的に、薬用量の増大又はインスリンを用いた更なる治療を必

要とする。すなわち、多くの患者において、既存の薬物療法による治療にもかかわらず、血糖調節が劣化し、長期にわたって血糖を十分に調節することができなくなる。2型糖尿病の患者における、このような治療無効 (therapeutic failure) は、長期高血糖関連合併症又は慢性損傷 (微小血管及び大血管合併症) の重大な寄与因子である。なお、第一選択、第二

5 選択、単一薬療法、組み合わせ療法に通常使用される抗糖尿病薬として、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド及びアルファグルコシダーゼブロッカーが挙げられる。【0002】、【0003】

10 そのため、進行性又は後期2型真性糖尿病の患者 (通常の抗糖尿病薬、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド、アルファグルコシダーゼブロッカー、GLP-1、GLP-1類似体、インスリン、インスリン類似体では適切な血糖調節ができない患者を含む) について、有効、安全かつ寛容し得る抗糖尿病治療薬を提供すること、経口抗糖尿病による治療が二次無効となった患者に適切な血糖調節を

15 提供すること、同二次無効の予防又は進行を遅延させること、(通常の) 抗糖尿病治療と関連する不利な作用のリスクを防止又は軽減させることが、それぞれ要望されている。【0005】

20 酵素DPP-4 (ジペプチジルペプチダーゼIV) は、N末端にプロリン又はアラニン残基を有するいくつかのタンパク質のN末端からのジペプチドの開裂をもたらすことが知られているセリンプロテアーゼである。この特性のためDPP-4阻害薬はペプチドGLP-1等の生理活性ペプチドが分解されて血漿中の濃度が低下することを妨げ、糖尿病治療にとって有望な薬物と考えられる。DPP-4阻害薬及びその使用は、多数の国際特許公報にて開示されている。【0008】

25

ウ 課題を解決するための手段

本件発明は、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド及びアルファグルコシダーゼブロッカーから選ばれた一種以上の通常の経口抗糖尿病薬による治療（単一薬物、二重又は三重薬物を含む）にもかかわらず血糖調節が不十分な患者の治療において使用するための、  
5 本件明細書に特定されたDPP-4阻害剤を提供する。【0028】

エ 発明を実施するための形態

DPP-4阻害剤は、格別の効力及び有利な薬理的性質とともに長く持続する作用、受容体選択性並びに有利な副作用プロファイルを併有し、又はその他の医薬活性物質と組み合わせられた場合に予期しない治療上の利  
10 点もしくは改善をもたらす。

特に好ましいDPP-4阻害剤は、1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチン（以下「本件化合物」という。）である。【0055】

本件化合物は、高い効力を有し、その作用は24時間持続する。2型糖尿病のヒトでは、本件化合物が偽薬のような安全性及び寛容性を示し、約  
15  $\geq 5$  mgの低用量、毎日1回の経口投与により、DPP-4抑制が24時間にわたって完全に作用する。また、主に肝臓を経て排泄され、腎臓を経て排泄されるのはわずかであるため、腎不全及び糖尿病性腎症の罹患率が高い患者集団に相当に有益であるかもしれない。【0061】  
20

糖尿病においては、異なる代謝性機能障害がしばしば同時に生じるので、いくつかの異なる活性成分を互いに組み合わせて投与することが、頻  
25 繁に行われる。こうして、診断された機能障害に応じて、DPP-4阻害剤が、それぞれの機能障害に応じて、通例の活性物質（例えば、その他の抗糖尿病物質、特に血糖レベル又は血液中の脂質レベルを低下し、血液中のHDLレベルを上昇し、血圧を低下し、又はアテローム硬化症もしくは

肥満治療に適応される活性物質の中から選ばれた一種以上の活性物質) と組み合わされる場合に、改善された治療結果の改善が期待できる。上記組み合わせられる抗糖尿病物質の例としては、メトホルミン、アルファグルコシダーゼブロッカー (例えば、アカルボース、ボグリボース及びミグリトール等がある。【0063】、【0064】)

5

オ なお、本件明細書の発明の詳細な説明には、本件化合物を2型糖尿病の動物モデルであるdb/dbマウスに経口投与して2型糖尿病に対する治療効果を奏したことを示す薬理データが記載されているが (【0070】、【0071】、【図1】～【図3】)、本件発明で特定される患者及び用法用量並びに組合せ投与について直接確認した薬理試験結果は記載されていない。

10

### 3 本件審決の理由の要旨

原告は、本件発明に係る特許の無効理由として、実施可能要件違反及びサポート要件違反を主張したところ、本件審決は、上記各無効理由には理由がないと判断した。本件審決の理由の要旨は、以下のとおりである。

15

#### (1) 実施可能要件について

ア 本件発明1につき、本件明細書には、2型糖尿病の動物モデルであることが技術常識であるdb/dbマウスに、DPP-4阻害剤である本件化合物 (【0042】、【0043】、【0055】) を投与し、治療効果を奏したことを示す薬理データが記載されており (【0070】、【0071】、【図1】～【図3】)、当業者は、本件化合物を含む医薬組成物を経口投与することにより2型糖尿病を治療することを理解できる。

20

また、本件明細書には、本件出願当時、DPP-4阻害剤と通常の経口抗糖尿病薬であるメトホルミンなどを組み合わせた製剤が市販され、本件出願当時公知の文献にも記載されていたこと (【0008】～【0016】)、DPP-4阻害剤を他の活性物質と組み合わせて使用すると改善さ

25

れた治療効果が得られること（【0063】）、組み合わせる他の活性物質の例としてアルファーグルコシダーゼブロッカーが挙げられること（【0064】）が記載されている。2型糖尿病治療薬の分野では、異なる作用機序の経口抗糖尿病薬を組み合わせる併用療法が広く行われていたことは技術常識であり、DPP-4阻害剤とアルファーグルコシダーゼブロッカーが異なる作用機序の経口抗糖尿病薬であることも技術常識であるから、当業者は、DPP-4阻害剤を作用機序の異なる経口血糖降下剤であるアルファーグルコシダーゼブロッカーと組み合わせる経口投与しても、2型糖尿病を治療できると理解する。

そして、上記のとおり本件化合物を含む医薬組成物を経口投与することにより2型糖尿病を治療できるにもかかわらず、アルファーグルコシダーゼブロッカーと組み合わせる投与すると2型糖尿病を治療できないとする理由、例えば、本件化合物が有するDPP-4阻害作用が阻害され治療効果を奏しないことや、重篤な副作用等の不具合が生じ得ることは、証拠上確認できない。

そうすると、当業者は、発明の詳細な説明の記載及び技術常識に基づいて、本件化合物を含む医薬組成物を、アルファーグルコシダーゼブロッカーと組み合わせる経口投与することにより2型糖尿病を治療できると理解すると認められる。

イ 本件発明2～6についても、上記アと同様に、本件明細書の記載及び上記各技術常識に基づき、当業者が理解できるように記載されている。

## (2) サポート要件について

【0028】と本件発明の特許請求の範囲の記載からみて、本件発明の解決しようとする課題は、アルファーグルコシダーゼブロッカーによる治療にもかかわらず血糖調節が不十分な患者の治療における使用のための本件化合物を含む医薬組成物を提供することと認められる。

そして、当業者は、前記(1)で述べた発明の詳細な説明の記載及び技術常識に基づいて、本件化合物を含む医薬組成物により、アルファーグルコシダーゼブロッカーを用いた治療にもかかわらず不十分な血糖調節を有する患者における、2型糖尿病を治療することができるかと理解する。

5 したがって、本件発明1～6は、発明の詳細な説明の記載及び本件出願日当時の技術常識に照らし、当業者が前記課題を解決できると認識できる範囲のものといえる。

### 第3 原告の主張する取消事由及びこれに対する被告の主張

#### 1 取消事由1（実施可能要件に関する判断の誤り）について

##### 10 【原告の主張】

(1)ア 薬理効果の有無とその程度の予測が困難な医薬発明については、当業者が、その創作能力を發揮せずとも、薬理効果の有無とその程度を具体的に認識して初めて実施可能であると評価することができる。そのためには、単に、医薬が、その医薬用途に使用できる可能性があるとか、有効性を期待できるとか、予備的な試験で参考程度のデータながら有望な結果が得られていたといったレベルでは足りず、その予測の困難から生じる疑いを超える程度の信頼するに足る裏付けが明細書等に記載されている必要がある。医薬用途の発明にあつては、そのような裏付けは薬理試験結果、すなわち薬理試験によって得られたデータによるしかない。

20 しかし、本件明細書の【0070】、【0071】、【図1】～【図3】に記載の動物モデル実験は、本件化合物単剤をスルホニル尿素（グリベンクラミド）との効果を比較したものにすぎず、【0061】、【0062】、表1は本件化合物単剤についての薬物動態学パラメータの幾何平均（g Mean）及び幾何変動係数（g CV）を示すものであり、いずれも、アルファーグルコシダーゼブロッカーを用いた治療の二次無効を生じた患者に対する試験結果でもなければ、本件化合物とアルファーグルコシダーゼブロッ

ッカーを組み合わせて投与する試験結果でもない。このように、本件明細書には、本件発明 1～6に係る、本件化合物とアルファーグルコシダーゼブロッカーの併用等の医薬用途につき、具体的な薬理試験の結果による裏付けが記載されているとはいえない。

5           それにもかかわらず、本件審決は、実施可能要件を充足すると判断したのであり、特許法 36 条 4 項 1 号の解釈及び判断を誤った違法がある。

イ   また、本件審決は、本件化合物とアルファーグルコシダーゼブロッカーを併用した場合に、本件化合物が有する DPP-4 阻害作用が阻害され治療効果を奏しないことや、重篤な副作用等の不具合が生じ得ることは、証拠上確認できないとしたが、誤りである。

すなわち、単剤として安全に使用できることがそれぞれ知られている薬剤であっても、併用した場合に安全性の観点から使用禁忌となることがある。本件出願日当時、スルホニル尿素の一種とボセンタン（効能または効果を肺動脈性肺高血圧症とする薬剤）の併用は、肝酵素値上昇の発現率が  
15   増加したとの報告があり（甲 30）、また、スルホニル尿素にメトホルミン（ビグアナイド薬）を追加すると、糖尿病関連死が 96% 増加するとの報告があった（甲 31）。また、高齢者を対象とする医薬、とりわけ多剤併用の治療にあっては、特別の配慮のもと臨床試験を行い開発されるべきことは、本件出願日当時の技術常識であった（甲 32、33）。

20   (2) 特許法 36 条 4 項 1 号は、新規性・進歩性があり従来技術に比べて優れた属性や効果（有用性）を有する発明について、当該有用性につき明細書の裏付けを要求していると解すべきである。本件審決は、実施可能要件の対象である発明は新規性・進歩性とは無関係であり、新規性・進歩性がなく高度の技術的思想とはいえない発明であっても、技術常識によって実施可能であれば  
25   実施可能要件を充足すると解釈した点に、基本的な誤りがある。

#### 【被告の主張】

(1) 本件審決は、本件明細書中の薬理試験の結果、本件出願日当時の技術常識に加え、アルファーグルコシダーゼブロッカーから選択される抗高血糖薬を用いた治療にもかかわらず血糖調節が不十分な患者に対して、アルファーグルコシダーゼブロッカーから選択される抗高血糖薬と組み合わせて本件化合物を含む医薬組成物を用いる場合に、安全に使用できなくなることが予想される特段の事情がなかったことから、本件化合物を上記患者においてアルファーグルコシダーゼブロッカーと組み合わせて使用できることを、当業者が理解できると認定・判断したものであり、誤りはない。

原告が指摘する甲第30号証は、ボセンタンは本件化合物でもなければ、DPP-4阻害剤でもないから、本件化合物をアルファーグルコシダーゼブロッカーと組み合わせて投与することができないという技術常識を示すものではない。また、甲第31号証には、スルホニル尿素とメトホルミン（ビグアノイド薬）との組合せについて、「臨床試験はいくつか報告があり、いずれもスルホニル尿素とビグアノイド薬やグルコシダーゼの併用療法は空腹時血糖やHbA1cの改善効果がある点では共通している。」と記載されており、スルホニル尿素とメトホルミンとの組合せの実施可能性を否定するものではない。さらに、甲第32号証及び同33号証は、高齢者に対して糖尿病治療薬を用いる際は慎重に投与することが開示されているにすぎず、高齢者に抗糖尿病治療薬を用いることができないというものではない。

(2) 新規性・進歩性の各要件は、公知の発明又は当業者が公知の発明から容易に想到することができた発明に対して独占的、排他的な権利を発生させないようにするために、そのような発明を特許付与の対象から排除するものであり、実施可能要件とは趣旨を異にする独立の要件であるから、実施可能要件を充足するか否かという判断の枠組みに、新規性・進歩性の判断を取り込むべきではない。

2 取消事由2（サポート要件に関する判断の誤り）について

## 【原告の主張】

本件審決は、本件発明の課題について、従来技術である本件化合物が有していた課題をそのまま認定したため、本件発明に有用性があるかどうか、その裏付けがあるかどうかについての判断を欠落させた。その結果、本件審決には、  
5 本件発明が従来技術より優れた属性や作用効果を持つ有用性ある発明としてサポートされているかの判断をせず、技術常識が記載されているにすぎない本件明細書の記載をもってサポート要件を充足すると判断した点において、特許法36条6項1号の解釈を誤った違法がある。

サポート要件は明細書の裏付けのない広い技術的範囲の独占権を許さないために課せられた特許要件であるから、発明の課題を、明細書中の一般的記載部分よりも、進歩性判断における課題と平仄を合わせ、具体的・限定的に捉えて判断すべきことは当然の帰結である。  
10

## 【被告の主張】

原告の主張は、サポート要件の判断に進歩性の判断を取り込むものであり、理由がない。サポート要件における課題は、課題に関する記載が全くないといった例外的な事情がない限り、発明の詳細な説明に記載された課題に従って判断すれば十分なのであって、出願時の技術水準を考慮するなどという名目で、あえて周知技術や技術常識を取り込み、発明の詳細な説明に記載された課題とは異なる課題を認定することは必要ではないし、相当でもない。  
15

## 20 第4 当裁判所の判断

### 1 取消事由1（実施可能要件に関する判断の誤り）について

(1) 特許法36条4項1号は、明細書の発明の詳細な説明の記載は、その発明の属する技術の分野における通常知識を有する者（当業者）がその実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載したものでなければならないと定める。この「実施」とは、物の発明においては、その物の生産、使用等をする行為をいうものであるから（同法2条3項1号）、実施可能要件を充た  
25

すためには、当業者が、明細書の発明の詳細な説明の記載及び出願時の技術常識に基づいて、過度の試行錯誤を要することなく、当該発明に係る物を作り、使用をすることができる程度の記載があることを要する。

そして、本件発明は、既知の医薬品の用法、投与対象者等を特定したいわゆる医薬用途発明であるところ、一般に医薬用途発明においては、医薬の有効量、投与方法等が記載されていても、それだけでは、当業者において当該医薬が実際にその用途において使用できるかを予測することは困難であるから、実施可能要件を満たすというためには、明細書において、当該物質が当該用途に使用できることにつき薬理データ又はこれと同視することができる程度の事項を記載し、出願時の技術常識に照らして、当該物質が当該用途の医薬として使用できることを当業者が理解できるようにする必要があると解するのが相当である。

(2) これを本件についてみると、まず、本件発明1については、本件明細書に、前記第2の2(2)のとおり、①DPP-4阻害薬は、GLP-1等の生理活性ペプチドがDPP-4によって分解されて血漿中の濃度が低下することを妨げ、糖尿病治療にとって有益な薬物であること(【0008】)、②糖尿病においては、異なる代謝性機能障害がしばしば同時に生じるため、異なる活性成分を有する複数の抗糖尿病薬を組み合わせる投与が頻繁に行われること(【0063】)、③患者に発生した当該機能障害の種類に応じて、DPP-4阻害剤を通常の抗糖尿病薬と組み合わせる投与することにより、治療結果の改善が期待でき、この組み合わせる抗糖尿病薬の候補としてアルファグルコシダーゼブロッカーがあること(【0063】、【0064】)、④本件化合物はDPP-4阻害剤であり、1日1回5mgの低用量の投与であってもDPP-4の抑制効果が24時間にわたって継続することに加え、主に胆汁を介してそのまま排出されるため、腎不全及び糖尿病性腎症の罹患率が高い患者集団に利益となり得ること(【0055】、【0061】)

が、それぞれ記載されている。

また、本件出願日当時、①D P P - 4 阻害剤及びアルファグルコシダーゼブロッカーはいずれも2型糖尿病における経口抗糖尿病薬であること、前者の作用機序はインクレチングルカゴン様ペプチド (G L P - 1) の活性を増強してグルコース依存性インスリン分泌を促進することによるものであるのに対し、後者の作用機序は腸管炭水化物吸収を阻害することによるものであって、両者の作用機序が異なること、②2型糖尿病治療薬の分野では、異なる作用機序の経口抗糖尿病薬を組み合わせる併用療法が広く行われていたことという技術常識が存在したことは本件審決が認定するとおりであるところ、原告はこの認定を争っていない。

加えて、本件の関係各証拠上、本件出願日当時、アルファグルコシダーゼブロッカーを用いた治療が二次無効となった患者に対して本件化合物とアルファグルコシダーゼブロッカーを併用して投与した場合、著しい副作用又は有害事象が発生することをうかがわせる事情は看取できない。

そうすると、本件明細書に接した当業者は、本件明細書の記載及び本件出願日当時の技術常識に基づいて、D P P - 4 阻害剤である本件化合物（又はその医薬上許される塩）を作用機序が異なるアルファグルコシダーゼブロッカーと併用し、アルファグルコシダーゼブロッカーを用いた治療が二次無効となった患者に投与することにより、両剤の作用が補完し合い、それぞれ単独で用いた場合に比べて2型糖尿病に対する治療効果が向上すると理解できるものと認められる。

(3) また、本件発明2～6についても、これらはいずれも本件化合物とアルファグルコシダーゼブロッカーを併用した上で、投与対象、用法及び用量を特定したものであって、本件発明1について上記(2)で説示したのと同様の理由により、本件明細書の記載及び本件出願日当時の技術常識に基づき、当業者が、当該用途に使用できることを理解できるように記載されているとい

え、本件審決の判断に誤りはない。

(4) これに対し、原告は、①医薬用途発明の医薬用途は具体的な薬理試験結果によって裏付けられる必要がある、②単剤として安全に使用できることが知られている薬剤であっても、併用した場合や高齢患者に対して使用した場合には使用禁忌となることがある（甲30～33）、③実施可能要件の判断においては、新規性・進歩性があり、従来技術に比べて優れた属性や効果を有する発明につき、当該優れた属性や効果について、当業者が実施可能であると理解できるだけの裏付けが明細書に記載されていることを要すると主張するが、以下のとおり、いずれも採用することができない。

上記①について、前記(1)で述べたとおり、物の発明である医薬用途発明については、明細書の発明の詳細な説明の記載及び出願時の技術常識に照らして、当該物質が当該用途の医薬として使用できることを当業者が理解できれば足り、薬理データの記載を欠くことから直ちに実施可能要件を満たさないことにはならない。そして、本件発明について、明細書の記載及び技術常識から当該医薬用途に使用できると解されることは、前記(2)及び(3)で説示したとおりである。

上記②について、本件発明はスルホニル尿素とボセンタンの併用（甲30）、あるいはスルホニル尿素とメトホルミンの併用（甲31）を技術的特徴とするものではない。また、原告が指摘する証拠（甲32、33）には、高齢患者に対する抗糖尿病薬の併用投与が禁忌である旨の記載はなく、当業者が、高齢患者に対して本件化合物とアルファーグルコシダーゼブロッカーを併用して投与した場合に、著しい副作用又は有害事象が発生すると理解したことを認めるに足りない。

上記③について、実施可能要件（特許法36条4項1号）は、発明の詳細な説明に、当業者が容易にその実施をできる程度に発明の構成等が記載されていない場合には、発明が公開されていないことになり、発明者に対して独

5 占的、排他的権利を付与する前提を欠くため、発明の詳細な説明の記載の要件として規定されていると解されるのに対し、新規性・進歩性（同法29条1項及び2項）は、公知発明や、当業者が公知の技術から容易に想到することができた発明に対して独占的、排他的な権利を発生させないようにするために、そのような発明を特許付与の対象から排除するものであり、特許の要件として規定されている。そうすると、実施可能要件を充足するか否かとの判断は上記の観点から行われるべきであり、その枠組みに新規性・進歩性の判断を取り込むべきではない。

## 2 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 (1) 特許請求の範囲の記載がサポート要件に適合するか否かは、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、その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し得る範囲のものであるか否かを検討

15 して判断すべきものであると解される。

これを本件についてみると、前記第2の2(2)イ及びウのとおり、本件明細書には、2型糖尿病は進行性疾患であるため、多くの患者において、初期に有効であった多種の抗糖尿病薬の併用による治療が無効となり、血糖調節

20 が劣化し、血糖を十分に調節することができなくなること（【0002】、

【0003】）、アルファグルコシダーゼブロッカー等の通常の経口抗糖尿病薬による治療（単一薬物、二重又は三重薬物を含む）にもかかわらず血糖調節が不十分な患者の治療において使用するため、DPP-4阻害剤を提供する旨の記載（【0028】）があることから、併用医薬である本件発明の課題は、アルファグルコシダーゼブロッカーによる治療にもかかわらず血糖調節が不十分な患者の治療における使用のための本件化合物を含む医薬組成

25

物を提供することにあると認められる。

そして、前記 1 (2) 及び(3) で述べたとおり、当業者においては、本件明細書の発明の詳細な説明の記載及び技術常識に基づき、アルファーグルコシダーゼブロッカーを用いた治療が二次無効となった患者に対し、本件化合物と  
5 アルファーグルコシダーゼブロッカーを併用投与すると、それぞれ単独で用いた場合に比べて 2 型糖尿病に対する治療効果が向上すると理解することができる  
と解されるから、上記課題を解決できることを認識し得るとい  
ことができる。

(2) これに対し、原告は、本件審決は、本件発明の課題について、従来技術で  
10 ある本件化合物が有していた課題をそのまま認定したため、本件発明が従来技術より優れた属性や作用効果をもつ発明としてサポートされているか否かの判断を欠落させた点に違法がある旨主張する。

しかしながら、サポート要件（特許法 3 6 条 6 項 1 号）は、発明の詳細な説明に記載していない発明の特許請求の範囲に記載すると、公開されていない発明について独占的、排他的な権利が発生することになるので、これを防  
15 止するために、特許請求の範囲の記載の要件として規定されているのに対し、新規性・進歩性（同法 2 9 条 1 項及び 2 項）は、前記 1 (4)③につき述べたとおり、特許の要件として規定されている。そうすると、サポート要件を充足するか否かとの判断は上記の観点から行われるべきであり、その枠組みに新規性・進歩性の判断を取り込むべきではない。

原告の主張は、従来技術では解決できない課題を認定し、当業者が、明細書の記載から、特許請求の範囲に記載された発明がこの課題を解決できると認識できたか否かを検討すべきとするものであるから、サポート要件の判断に進歩性の判断を取り込むものとして、採用することができない。

### 3 結論

25 以上のとおり、本件審決についての原告の取消事由に関する主張は採用でき

ず、そのほかに本件において本件審決を取り消すべき事由は認められない。よって、原告の請求は理由がないからこれを棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第4部

5

裁判長裁判官

---

長 谷 川 浩 二

10

裁判官

---

岩 井 直 幸

15

裁判官

---

安 岡 美 香 子

(別紙)

本件明細書の記載事項 (抜粋)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

5 【0001】

本発明は経口及び／又は非経口抗糖尿病薬 (特にスルホニル尿素又はグリニド薬のようなインスリン分泌促進物質) による治療にもかかわらず不十分な血糖調節の患者の、代謝性疾患、特に糖尿病 (特に2型真性糖尿病) 及びこれらに関連する疾患を治療及び／又は予防するための或る種

10 のDPP-4阻害剤 (インヒビター) だけでなく、前記治療及び／又は予防におけるこれらのDPP-4阻害剤の使用に関する。必要により一種以上のその他の活性物質と一緒に、本明細書に特定されたDPP-4阻害剤を含むこれらの患者の代謝性疾患 (特に糖尿病) を治療及び／又は予防するための医薬組成物がまた意図されている。

【背景技術】

【0002】

15 2型真性糖尿病はインスリン耐性及び損なわれたインスリン分泌の二重の内分泌作用を伴う複雑な病態生理学から生じる普通の慢性かつ進行性の疾患である。2型糖尿病の治療は典型的には食事及び運動で始まり、経口抗糖尿病の単一療法が続き、通常の単一療法は初期に或る患者で血液グルコースを調節し得るが、それは高い二次無効の率と関連している。血糖調節を維持することについての単一薬療法の制限は、少なくとも或る患者で、かつ多種の経口薬を組合せて血液

20 グルコース (これは単一薬による長期治療中に持続し得ない) の減少を得ることにより時間の制限された期間にわたって、解消されるかもしれない。入手し得るデータは2型糖尿病の殆どの患者では単一療法が無効となり、多種の薬による治療が必要とされるであろうという結論を支持する。

しかし、2型糖尿病は進行性疾患であるので、組合せ療法への良好な初期応答を有する患者で

25 さえもが用量の増大又はインスリンによる更なる治療を最終的に必要とするであろう。何とならば、血液グルコースレベルが時間の長期にわたって安定に維持するのに非常に困難であるからで

ある。こうして、既存の組合せ療法は血糖調節を増進する潜在性を有するが、制限（特に長期効力に関して）がない訳ではない。更に、多くの結果は低血糖症についてのリスクが従来の組合せ療法で増大するかもしれず、また多種の薬物の必要がまた患者のコンプライアンスを低下するかもしれないことを示す。加えて、多種の抗高血糖薬を服用することは患者が服用しているかもし  
5 れないその他の薬物との薬物動学的相互作用の潜在性を増大する。

### 【0003】

こうして、多くの患者について、これらの既存の薬物療法は治療にもかかわらず血糖調節の進行性の劣化をもたらし、特に長期にわたって血糖を十分に調節せず、こうして進行性又は後期の2型糖尿病（通常の経口又は非経口抗糖尿病薬にもかかわらず不適當な血糖調節の糖尿病、薬物の二次無効及び／又はインスリンの適応を有する糖尿病を含む）で代謝調節を得ること、かつ維持することが出来なくなる。  
10

それ故、高血糖の徹底的な治療は慢性の損傷の発生を低減し得るが、2型糖尿病の多くの患者は、一部、通常の抗高血糖治療薬の長期効力、寛容性及び投薬の不便の制限のために、不適に治療されたままである。

治療無効（therapeutic failure）のこの高い発生率は2型糖尿病の患者における高率の長期高血糖関連合併症又は慢性損傷（微小血管及び大血管合併症、例えば、糖尿病性腎症、網膜症もしくは神経障害、又は心血管合併症を含む）の重大な寄与因子である。  
15

治療（例えば、第一選択もしくは第二選択、及び／又は単一療法もしくは（初期もしくは追加）組合せ療法）に通常使用される経口抗糖尿病薬として、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。  
20

治療（例えば、第一選択もしくは第二選択、及び／又は単一療法もしくは（初期もしくは追加）組合せ療法）に通常使用される非経口抗糖尿病薬として、GLP-1又はGLP-1類似体、及びインスリン又はインスリン類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

### 【0005】

こうして、経時の効力の絶え間ない損失がグリニド及びスルホニル尿素を含むインスリン分泌促進物質の使用による重大な関心事である（SU二次無効）。更に、スルホニル尿素はインスリ  
25

ンの血漿レベルを増大し、低血糖（これは、体重増加の他に、特に腎臓障害と関連して、かつ／又は老人の患者で、それらの重大な不利な作用の一つである）を生じるかもしれない。こうして、SU薬では、一方で、効力に関して、しばしば増大されたスルホニル尿素用量が必要とされるかもしれない、他方で、安全性／寛容性に関して、しばしば減少されたスルホニル尿素用量が必要とされるかもしれない、こうしてSU薬では不満足な折衷をしばしば必要とする。

それ故、進行性又は後期2型真性糖尿病のこれらの患者（通常の経口及び／又は非経口の抗糖尿病薬、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド及び／又はα-グルコシダーゼ阻害剤、及び／又はGLP-1もしくはGLP-1類似体、及び／又はインスリンもしくはインスリン類似体では不適な血糖調節の患者を含む）について有効な、安全かつ寛容し得る抗糖尿病治療薬を提供するようにとの要望が当業界で存する。

更に、経口抗糖尿病治療の二次無効を有する糖尿病の患者のために適切な血糖調節を提供するようにとの要望が当業界に存する。

更に、経口抗糖尿病治療の二次無効の予防（予防又は進行の遅延を含む）を提供するようにとの要望が当業界に存する。

更に（通常の）抗糖尿病治療と関連する不利な作用のリスクの防止又は軽減を提供するようにとの要望が当業界に存する。

真性糖尿病の治療の監視において、HbA1c値、ヘモグロビンB鎖の非酵素的グリコシル化の産物が、格別重要である。その生成は血糖レベル及び赤血球の寿命に実質的に依存するので、“血糖記憶”の意味のHbA1cが先の4-12週の平均血糖レベルを反映する。HbA1cレベルが長時間にわたって一層徹底的な糖尿病治療（即ち、サンプル中の全ヘモグロビンの<6.5%）により良く調節されていた糖尿病患者は糖尿病性微小血管障害から有意に良好に保護される。糖尿病に利用可能な治療は糖尿病患者に1.0-1.5%のオーダーのそれらのHbA1cレベルの平均の改善を与え得る。HbA1cレベルのこの低下は全ての糖尿病患者でそれらを<7.0%、好ましくは<6.5%、更に好ましくは<6%のHbA1cの所望の目標範囲にするのに充分ではない。

【0008】

この状況において、更に詳しい例について、軽度の腎臓障害が、例えば、50-80 ml/分のクレアチンクレアランス（男性で1.7 mg/dl以下、また女性で1.5 mg/dl以下の血清クレアチンレベルにほぼ相当する）により示唆されるかもしれず、中等度の腎臓障害が、例えば、30-50 ml/分のクレアチンクレアランス（男性で1.7 mg/dlより大~3.0 mg/dl以下、また女性で1.5 mg/dlより大~2.5 mg/dl以下の血清クレアチンレベルにほぼ相当する）により示唆されるかもしれず、また重度の腎臓障害が、例えば、30 ml/分未満のクレアチンクレアランス（男性で3.0 mg/dlより大、また女性で2.5 mg/dlより大の血清クレアチンレベルにほぼ相当する）により示唆されるかもしれない。末期段階の腎臓疾患の患者は透析を必要とする。

10 酵素DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼIV）（またCD26として知られている）はそれらのN末端にプロリン又はアラニン残基を有する幾つかのタンパク質のN末端からのジペプチドの開裂をもたらすことが知られているセリンプロテアーゼである。この性質のために、DPP-4阻害剤はペプチドGLP-1を含む生理活性ペプチドの血漿レベルに干渉し、真性糖尿病の治療に有望な薬物であると考えられる。

15 例えば、DPP-4阻害剤及びそれらの使用、特に代謝性（糖尿病性）疾患におけるそれらの使用が、WO2002/068420、WO2004/018467、WO2004/018468、WO2004/018469、WO2004/041820、WO2004/046148、WO2005/051950、WO2005/082906、WO2005/063750、WO2005/085246、WO2006/027204、WO2006/029769もしくはWO2007/014886；又はWO2004/050658、WO2004/111051、WO2005/058901もしくはWO2005/097798；又はWO2006/068163、WO2007/071738もしくはWO2008/017670；又はWO2007/128721もしくはWO2007/128761に開示されている。

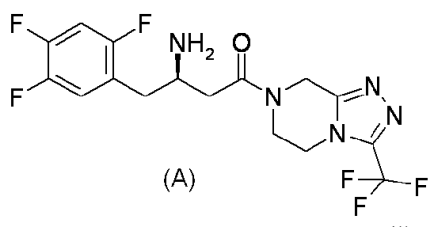
更なるDPP-4阻害剤として、下記の化合物が挙げられる：

25 下記の構造式Aを有するシタグリプチン（MK-0431）は（3R）-3-アミノ-1-[3-（トリフルオロメチル）-5、6、7、8-テトラヒドロ-5H-[1、2、4]トリア

ゾロ [4, 3-a] ピラジジン-7-イル] -4- (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) ブタン-1-オン (また (2R) -4-オキソ-4- [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジジン-7 (8H) -イル] -1- (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) ブタン-2-アミンと称される) である。

5 【0009】

【化1】



【0010】

一実施態様において、シタグリプチンはそのリン酸二水素塩、即ち、シタグリプチンホスフェートの形態である。更なる実施態様において、シタグリプチンホスフェートは結晶性無水物又は一水和物の形態である。この実施態様のクラスはシタグリプチンホスフェート一水和物を表す。

15 シタグリプチン遊離塩基及びその医薬上許される塩が米国特許第6, 699, 871号及びWO 03/004498の実施例7に開示されている。結晶性シタグリプチンホスフェート一水和物がWO2005/003135及びWO2007/050485に開示されている。

例えば、この化合物又はその塩を製造し、製剤化し、又は使用する方法についての詳細について、これらの書類がこうして参考にされる。

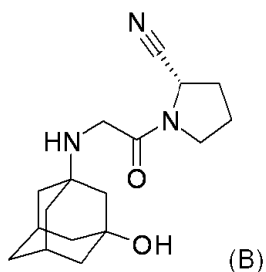
20 シタグリプチンの錠剤製剤が商品名 Januvia (登録商標) として市販されている。シタグリプチン/メトホルミン組合せの錠剤製剤が商品名 Januvia (登録商標) として市販されている。

一 下記の構造式Bを有するビルダグリプチン (LAF-237) は (2S) -{ [(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル) アミノ] アセチル} ピロリジン-2-カルボニトリル (また (S) -1- [(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ] アセチル-2-シアノーピロリジンと称される) である。

25

【0011】

【化2】



【0012】

ビルダグリプチンは米国特許第6、166、063号及びWO00/34241の実施例1に  
5 詳しく開示されている。ビルダグリプチンの特別な塩がWO2007/019255に開示され  
ている。ビルダグリプチンの結晶形態だけでなく、ビルダグリプチン錠剤製剤がWO2006/  
078593に開示されている。ビルダグリプチンはWO00/34241又はWO2005/  
067976に記載されたように製剤化し得る。改良された放出のビルダグリプチン製剤がWO  
2006/135723に記載されている。

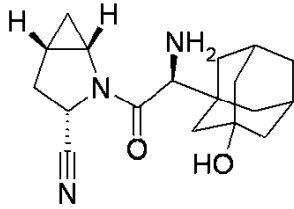
10 例えば、この化合物又はその塩を製造し、製剤化し、又は使用する方法についての詳細につい  
て、これらの書類がこうして参考にされる。

ビルダグリプチンの錠剤製剤が商品名 Galvus (登録商標) として市販されていると予想される。  
ビルダグリプチン/メトホルミン組合せの錠剤製剤が商品名 Euctras (登録商標) として市販さ  
れている。

15 下記の構造式Cを有するサクサグリプチン (BMS-477118) は (1S、3S、5S)  
-2-{(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アセチル}-2  
-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル (また (S)-3-ヒドロキシアダ  
マンチルグリシン-L-シス-4、5-メタノプロリンニトリルと称される) である。

【0013】

20 【化3】



(C)

【0014】

サクサグリプチンは米国特許第6、395、767号及びWO01/68603の実施例60に詳しく開示されている。

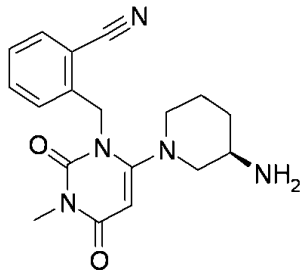
- 5 一実施態様において、サクサグリプチンはWO2004/052850に開示されたようにそのHCl塩又はそのモノ安息香酸塩の形態である。更なる実施態様において、サクサグリプチンは遊離塩基の形態である。更に別の実施態様において、サクサグリプチンはWO2004/052850に開示されたような遊離塩基の一水和物の形態である。サクサグリプチンのHCl塩及び遊離塩基の結晶形態がWO2008/131149に開示されている。サクサグリプチンの
- 10 調製方法がまたWO2005/106011及びWO2005/115982に開示されている。サクサグリプチンはWO2005/117841に記載されたように錠剤で製剤化し得る。

例えば、この化合物又はその塩を製造し、製剤化し、又は使用する方法についての詳細について、これらの書類がこうして参考にされる。

- 15 下記の構造式Eを有するアログリプチン(SYR-322)は2-({6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}メチル)ベンズニトリルである。

【0015】

【化4】



(E)

【0016】

アログリプチンはUS 2005/261271、EP 1586571 及びWO 2005/09  
 5 5381に詳しく開示されている。一実施態様において、アログリプチンは夫々WO 2007/  
 035629に開示されたようにその安息香酸塩、その塩酸塩又はそのトシレート塩の形態であ  
 る。この実施態様のクラスはアログリプチン安息香酸塩を表す。アログリプチン安息香酸塩の多  
 形がWO 2007/035372に開示されている。アログリプチンの調製方法がWO 2007  
 /112368に、また詳しくはWO 2007/035629に開示されている。アログリプチ  
 ン（即ち、その安息香酸塩）はWO 2007/033266に記載されたように錠剤に製剤化さ  
 10 れ、投与し得る。アログリプチンとメトホルミン又はピオグリタゾンの製剤が夫々WO 2008  
 /093882 又はWO 2009/011451に記載されている。

例えば、この化合物又はその塩を製造し、製剤化し、又は使用する方法についての詳細につい  
 て、これらの書類がこうして参考にされる。

15 - (2S) - 1 - { [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル ) - エチルアミ  
 ノ ] - アセチル } - ピロリジン - 2 - カルボニトリルもしくはその医薬上許される塩、好ましくは  
 メシレート、又は (2S) - 1 - { [ 1, 1, - ジメチル - 3 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - イミ  
 ダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - アセチル } - ピロリジン - 2 - カルボニトリルもしく  
 はその医薬上許される塩。

20 これらの化合物及びそれらの調製方法がWO 03/037327に記載されている。前者の化  
 合物のメシレート塩だけでなく、その結晶性多形がWO 2006/100181 に開示されて  
 いる。後者の化合物のフマル酸塩だけでなく、その結晶性多形がWO 2007/071576に

開示されている。これらの化合物がWO2007/017423に記載されたように医薬組成物中に製剤化し得る。

例えば、これらの化合物又はその塩を製造し、製剤化し、又は使用する方法についての詳細について、これらの書類がこうして参考にされる。

- 5    - (S) - 1 - ( ( 2 S , 3 S , 1 1 b S ) - 2 - アミノ - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - イル ) - 4 - フルオロメチル - ピロリジン - 2 - オン又はその医薬上許される塩 :

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

- 10   【 0 0 2 8 】

本発明の範囲内で、本明細書に特定されたDPP-4 阻害剤が進行性又は後期2型糖尿病患者（経口及び／又は非経口抗糖尿病薬にもかかわらず不十分な血糖調節の患者及び／又はインスリンの適応を有する患者を含む）で、代謝性疾患、特に糖尿病（特に2型真性糖尿病）及びそれに関連する症状（例えば、糖尿病合併症）を治療及び／又は予防（進行を防止もしくは遅延し、又は発症を遅延することを含む）するのにそれらを特に適するようにする、予期しない性質、特に  
15   有利な性質を有することが今驚くべきことにわかった。

こうして、本発明はメトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド及びα-グルコシダーゼ阻害剤から選ばれた一種以上の通常の経口抗糖尿病薬による治療（単一薬物、二重又は三重薬物を含む）にもかかわらず不十分な血糖調節の患者の治療における使用のための本  
20   明細書に特定されたDPP-4 阻害剤を提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 9 】

【図1】示された化合物による生後5週の雌のdb/dbマウスの54日の治療後のHbA1c値及びグルコース値を示す（左のバー： ビヒクル； 中間のバー： B I 1 3 5 6； 右のバー： グ  
25   リベンクラミド）。

【図2】示された化合物による生後5週の雌のdb/dbマウスの54日の治療後のHbA1c

値及びグルコース値を示す（左のバー：ビヒクル；中間のバー：B I 1 3 5 6；右のバー：グリベンクラミド）。

【図3】OGTT試験（経口的ブドウ糖負荷試験）中のインスリンの増加を示す（左のバー：ビヒクル；中間のバー：B I 1 3 5 6；右のバー：グリベンクラミド）。

5 【発明を実施するための形態】

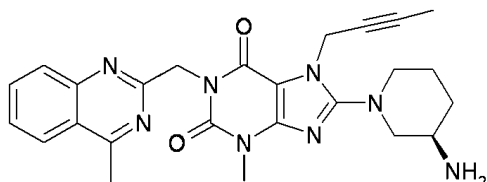
【0042】

第一の実施態様（実施態様A）に関して、好ましいDPP-4阻害剤は下記の化合物及びそれらの医薬上許される塩のいずれか又は全てである。

10 ・ 1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチン (WO2004/018468、実施例2(142)と比較のこと)：

【0043】

【化14】



15 【0055】

これらのDPP-4阻害剤は構造の匹敵するDPP-4阻害剤とは区別される。何とならば、それらが格別の効力及び有利な薬理学的性質とともに長く持続する作用、受容体選択性並びに有利な副作用プロファイルを併有し、又はその他の医薬活性物質と組み合わせられた場合に予期しない治療上の利点もしくは改善をもたらすからである。それらの調製が挙げられた刊行物に開示さ

20 れている。

本発明の実施態様Aの上記DPP-4阻害剤の中の更に好ましいDPP-4阻害剤は1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチン、特にその遊離塩基（これはま

たB I 1 3 5 6として知られている) である。

特にことわらない限り、本発明によれば、先に、また以下に挙げられる活性化化合物 (D P P - 4 阻害剤を含む) の定義はそれらの医薬上許される塩だけでなく、これらの水和物、溶媒和物及び多形をまたふくむことが理解されるべきである。これらの塩、水和物及び多形に関して、本明  
5 細書に言及されているものが特に参考にされる。

実施態様Aに関して、本発明の実施態様AのD P P - 4 阻害剤の合成方法が当業者に知られて  
いる。有利なことに、本発明の実施態様AのD P P - 4 阻害剤は文献に記載された合成方法を使用  
して調製し得る。こうして、例えば、式 (I) のプリン誘導体が W O 2 0 0 2 / 0 6 8 4 2 0 、  
W O 2 0 0 4 / 0 1 8 4 6 8 、 W O 2 0 0 5 / 0 8 5 2 4 6 、 W O 2 0 0 6 / 0 2 9 7 6 9 又は  
10 W O 2 0 0 6 / 0 4 8 4 2 7 に記載されたように得られ、これらの開示が本明細書に含まれる。  
式 (II) のプリン誘導体が、例えば、W O 2 0 0 4 / 0 5 0 6 5 8 又はW O 2 0 0 5 / 1 1 0 9  
9 9 に記載されたように得られ、これらの開示が本明細書に含まれる。

式 (III) 及び (IV) のプリン誘導体が、例えば、W O 2 0 0 6 / 0 6 8 1 6 3 、 W O 2 0 0 7  
/ 0 7 1 7 3 8 又はW O 2 0 0 8 / 0 1 7 6 7 0 に記載されたように得られ、これらの開示が  
15 本明細書に含まれる。先に詳しく挙げられている、これらのD P P - 4 阻害剤の調製が、それ  
に関連して挙げられた刊行物に開示されている。特別なD P P - 4 阻害剤の多形結晶変化及び製剤  
が夫々W O 2 0 0 7 / 1 2 8 7 2 1 及びW O 2 0 0 7 / 1 2 8 7 2 4 に開示されており、これ  
らの開示が本明細書にそのまま含まれる。メトホルミン又はその他の組み合わせパートナーとの  
特別なD P P - 4 阻害剤の製剤がP C T / E P 2 0 0 9 0 5 3 9 7 8 に記載されており、その  
20 開示が本明細書にそのまま含まれる。B I 1 3 5 6 / メトホルミンの二重組合せの典型的な用  
量は2.5 / 5 0 0 m g 、 2.5 / 8 5 0 m g 及び2.5 / 1 0 0 0 m g である。

実施態様B に関して、実施態様B のD P P - 4 阻害剤の合成方法が科学文献及び/又は公開  
された特許書類、特に本明細書に引用されたものに記載されている。

#### 【0061】

25 本発明の意味内で強調すべき特に好ましいD P P - 4 阻害剤は1 - [ ( 4 - メチルーキナゾリ  
ン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチルー7 - ( 2 - ブチン - 1 - イル) - 8 - ( 3 - ( R) - ア

ミノープペリジン-1-イル)-キサンチン（またB I 1 3 5 6として知られている）である。

B I 1 3 5 6 は高い効力、作用の24時間の期間、及び広い治療ウインドーを示す。12日間にわたって毎日1回1、2.5、5or10mgのB I 1 3 5 6の多くの経口用量を受ける2型糖尿病の患者では、B I 1 3 5 6は有利な薬力学的プロフィール及び薬物動態学的プロフィール（下記の表1を参照のこと）とともに定常状態の迅速な到達（例えば、全ての用量グループで治療の2日目～5日目に定常状態血漿レベル（13日目の前投薬血漿濃度の $> 90\%$ ）に達する）、殆ど蓄積のないこと（例えば、1mgより上の用量で平均蓄積比RA、 $AUC \leq 1.4$ ）及びDPP-4抑制に関する長く持続する作用を保存すること（例えば、5mg及び10mg用量レベルではほぼ完全な $(> 90\%)$  DPP-4抑制、即ち、定常状態で夫々92.3及び97.3%の抑制、そして薬物摂取後24時間間隔で $> 80\%$ 抑制）だけでなく、 $\geq 2.5$ mgの用量で $\geq 80\%$ （既に1日目に）の食後2時間の血液グルコース変動幅の有意な減少を示し、1日目に尿中に排泄される未変化の親化合物の累積量が投与された用量の1%未満であり、12日目に3-6%以下に上昇する（腎臓クリアランスCLR、SSが投与された経口用量について約14から約70ml/分までであり、例えば、5mgの用量つき、腎臓クリアランスが約70ml/分である）。2型糖尿病のヒトでは、B I 1 3 5 6が偽薬のような安全性及び寛容性を示す。約 $\geq 5$ mgの低用量で、B I 1 3 5 6は真の毎日1回の経口薬物としてDPP-4抑制の完全な24時間の期間で作用する。治療経口用量レベルで、B I 1 3 5 6は主として肝臓により排泄され、腎臓によりほんのわずかな程度（投与された経口用量の $< 7\%$ ）で排泄される。B I 1 3 5 6は主として胆汁を介して未変化で排泄される。腎臓により排除されるB I 1 3 5 6の比率は用量の増加につれてほんの非常にわずかに経時増加し、その結果、おそらく患者の腎臓機能に基づいてB I 1 3 5 6の用量を変更する必要がないであろう。B I 1 3 5 6の非腎臓排除はその低い蓄積潜在性及び広い安全限界と組み合わせて腎不全及び糖尿病性腎症の高い流行を有する患者集団でかなり有益であるかもしれない。

表1：定常状態（12日目）におけるB I 1 3 5 6の薬物動態学的パラメーターの幾何平均（g Mean）及び幾何変化率（g CV）

【0062】

【表 1】

パラメーター	1 mg g平均(gCV)	2.5 mg g平均(gCV)	5 mg g平均 (gCV)	10 mg g平均(gCV)
AUC <sub>0-24</sub> [nモル・h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC <sub>τ,ss</sub> [nモル・h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C <sub>max</sub> [nモル/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C <sub>max,ss</sub> [nモル/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t <sub>max</sub> * [h]	1.50 [1.00 - 3.00]	2.00 [1.00 - 3.00]	1.75 [0.92 - 6.02]	2.00 [1.50 - 6.00]
t <sub>max,ss</sub> * [h]	1.48 [1.00 - 3.00]	1.42 [1.00 - 3.00]	1.53 [1.00 - 3.00]	1.34 [0.50 - 3.00]
T <sub>½,ss</sub> [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
蓄積t <sub>½</sub> [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R <sub>A,Cmax</sub>	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R <sub>A,AUC</sub>	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe <sub>0-24</sub> [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe <sub>τ,ss</sub> [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL <sub>R,ss</sub> [mL/分]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

\* メジアン及び範囲 [min-max]

NC 計算されない。何とならば、殆どの値が定量の下限を下回るからである。

## 【0063】

異なる代謝性機能障害がしばしば同時に生じるので、幾つかの異なる活性成分を互いに組み合わせることが実にしばしば適応される。こうして、診断された機能障害に応じて、DPP-4 阻害剤が夫々の障害に通例の活性物質、例えば、その他の抗糖尿病物質、特に血糖レベル又は血液中の脂質レベルを低下し、血液中のHDLレベルを上昇し、血圧を低下し、又はアテローム硬化症もしくは肥満の治療に適応される活性物質の中から選ばれた一種以上の活性物質と組み合わせられる場合に改善された治療結果が得られるかもしれない。

上記DPP-4 阻害剤はまた、単一療法におけるそれらの使用の他に、その他の活性物質と連係して使用されてもよく、これらにより改善された治療結果が得られる。このような組み合わせられた治療は物質の自由な組合せとして、又は固定された組合せの形態で、例えば、錠剤もしくは

カプセル中で与えられてもよい。これに必要とされる組合せパートナーの医薬製剤は医薬組成物として商業上得られてもよく、又は通常の方法を使用して当業者により製剤化されてもよい。医薬組成物として商業上得られてもよい活性物質が多くのある場所で従来技術、例えば、年間に現れる薬物のリスト、医薬工業の連邦協会の“Rote Liste (登録商標) ”、又は“Physicians Desk Reference”として知られている処方薬物に関する製造業者の情報の年間にアップデートされる編纂物に記載されている。

#### 【0064】

抗糖尿病組合せパートナーの例はメトホルミン；スルホニル尿素、例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリボルヌリド及びグリクラジド；ナ  
10 テグリニド；レパグリニド；チアゾリジンジオン、例えば、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン；  
PPARガンマモジュレーター、例えば、メタグリダーゼ；PPAR-ガンマアゴニスト、例  
例えば、GI262570；PPAR-ガンマアンタゴニスト；PPAR-ガンマ/アルファモジュ  
レーター、例えば、テサグリタザール、ムラグリタザール、アレグリタザール、インデグリタザ  
ール及びKRP297；PPAR-ガンマ/アルファ/デルタモジュレーター；AMPK-アク  
15 チベーター、例えば、AICAR；アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC1及び  
ACC2）阻害剤；ジアシルグリセロール-アセチルトランスフェラーゼ（DGAT）阻害剤；  
膵臓ベータ細胞GCRPアゴニスト、例えば、SMT3-受容体-アゴニスト及びGPR119；  
11β-HSD-阻害剤；FGF19アゴニスト又は類似体；アルファ-グルコシダーゼブロッ  
カー、例えば、アカルボース、ボグリボース及びミグリトール；アルファ2-アンタゴニスト；  
20 インスリン及びインスリン類似体、例えば、ヒトインスリン、インスリンリスプロ、インスリン  
グルシリン、R-DNA-インスリンアスパルト、NPHインスリン、インスリンデテミル、イ  
ンスリン亜鉛懸濁液及びインスリングルルギン；胃酸抑制ペプチド（GIP）；プラムリンチド、  
ダバリンチド；アミリン及びアミリン類似体又はGLP-1及びGLP-1類似体、例えば、エ  
キセンジン-4、例えば、エキセナチド、エキセナチドLAR、リラグルチド、タスポグルチド、  
25 AVE-0010、LV-2428757、LV-2189265、セマグルチド又はアルビグ  
ルチド；SGLT2-阻害剤、例えば、KGT-1251；タンパク質チロシン-ホスファター

ゼの阻害剤；グルコース-6-ホスファターゼの阻害剤；フラクトース-1、6-ビスホスファターゼモジュレーター；グリコーゲンホスホリラーゼモジュレーター；グルカゴン受容体アンタゴニスト；ホスホエノールピルベートカルボキシナーゼ（PEPCK）阻害剤；ピルベートデヒドロゲナーゼキナーゼ（PDK）阻害剤；チロシンキナーゼの阻害剤（50mg～600mg）

5 例えば、PDG-受容体キナーゼ（EP-A-564409、WO98/35958、US5093330、WO2004/005281、及びWO2006/041976を参照のこと）；グルコキナーゼ/調節タンパク質モジュレーター（グルコキナーゼアクチベーターを含む）；グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤；SH2ドメイン含有イノシトール5-ホスファターゼ型2（SHIP2）の阻害剤；IKK阻害剤、例えば、高用量サリチレート；JNK1阻害剤；

10 タンパク質キナーゼC-シータ阻害剤；ベータ3アゴニスト、例えば、リトベグロン、YM178、ソラベグロン、タリベグロン、N-5984、GRC-1087、ラファベグロン、FMP825；アルドースレダクターゼ阻害剤、例えば、AS3201、ゼナレスタット、フィダレスタット、エパルレスタット、ラニレスタット、NZ-314、CP-744809及びCT-112；SGLT-1又はSGLT-2阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、セルグリフロジン、

15 アチグリフロジン、ラルナグリフロジン又はカナグリフロジン（又はWO2009/035969からの式（I-S）又は（I-K）の化合物）；KV1.3チャンネル阻害剤；GPR40モジュレーター；SCD-1阻害剤；CCR-2アンタゴニスト；ドーパミン受容体アゴニスト（ブromokriptinメシレート [シクロセット]）；並びにその他のDPP4阻害剤である。

#### 【実施例】

#### 20 【0070】

<動物モデル:>

グリベンクラミドのようなスルホニル尿素（SU）は糖尿病治療に最も頻繁に使用される薬物の一種である。SUによる長期治療は上昇した基底インスリン分泌及び減少したグルコース刺激インスリン分泌を生じる。これらの特性は低血糖及び治療の二次無効の発生に重要な役割を果たすかもしれない。db/dbマウスはインスリン耐性及び高レベルの血漿グルコースを示す2型

25 糖尿病の動物モデルに相当する。加えて、動物の年齢と相関して、老化db/dbマウスの膵臓

$\beta$ -細胞が高められたインスリン分泌により高グルコース変動幅を保障することができない。それ故、このモデルはDPP-4阻害剤（例えば、BI1356）と比較してグリベンクラミド誘発治療の二次無効を研究するのに適している。

#### <方法>

##### 5 <動物及び収容>

生後5週の雌のdb/dbマウスを、ドイツのチャールズ・リバーから得る。動物を温度及び湿度が制御された部屋に12:12L/Dサイクル（04:00 AMに照明そして04:00 PMに消灯）のもとに5-6匹の動物のグループで収容する。全ての動物が規則的なげっ歯類食物（アルトロミン規格#1324食物、デンマーク）及び随時の水に自由に接近する。

##### 10 <生体内実験>

3mlのシリンジ（luer-lock、ベクトン）に連結された胃チューブを使用して、化合物溶液を経口強制飼養により実験日0-59に08:00 AMに毎日投与する。12匹の動物のグループを使用する：ビヒクル、0.5% ナトロソール；BI1356 3 mg/kg；グリベンクラミド 3 mg/kg。体重、食物摂取及び水摂取を最初の2週について毎日、そして残りの期間について週2回記録する。54日目の実験時に血液グルコースレベル及びHbA1cレベルを半給餌状態で測定し、59日目にOGTT（2 g/kg）を行なう。

#### <HbA1c、インスリン及び血液グルコースの監視（モニタリング）>

“給餌”血液グルコースレベル及びHbA1cレベルの測定のための血液サンプリングを54日目に10:00 AMに行なう。その血液サンプリングの前に、動物を血液サンプリングの2時間前に食物のないきれいなケージに移す。59日目に、OGTT（2 g/kg）を動物の一夜の絶食の後に行ない、インスリンをt=15分に検出する。

血液グルコース：夫々のデータ点につき、血液10  $\mu$ l を尾の先端からマイクロキャピラリーチューブに抜き取り、バイオセンシンググルコースアナライザーを使用して測定する。

インスリン：夫々のデータ点につき、血液100  $\mu$ l を尾の静脈から抜き取り、EDTAチューブに集める。マウス内分泌イムノアッセイパネル（LINCoplex）を使用してインスリンを測定し、Luminex100システム（Linco Research、ミズーリー、USA）を使用して分析する。

HbA1c : は、全自動アナライザー上の標準酵素アッセイキット（バイエル）を使用して測定される。

【0071】

<結果>

5 図1及び図2は示された化合物による生後5週の雌のdb/dbマウスの54日の治療後のHbA1c値及びグルコース値を示す。DPP-4阻害剤BI1356は対照と較べてHbA1c値だけでなく、グルコース値を改善する。対照的に、3mg/kgの濃度のスルホニル尿素グリベンクラミドは対照及びBI1356と較べてグルコース値だけでなく、HbA1c値を損なう。

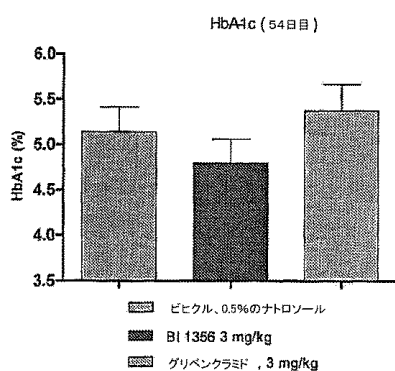
10 図3はOGTT試験（経口的ブドウ糖負荷試験）中のインスリンの増加を示す。BI1356で治療された動物のみがインスリンのアップレギュレーションで増大されたグルコースレベルに応答することができる。

図1（左のバー：ビヒクル；中間のバー：BI1356；右のバー：グリベンクラミド）：

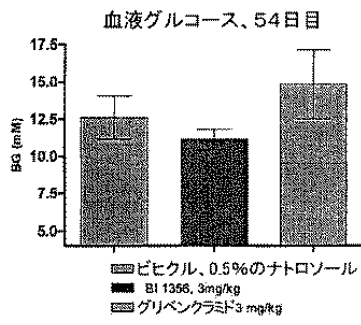
図2（左のバー：ビヒクル；中間のバー：BI1356；右のバー：グリベンクラミド）：

図3（左のバー：ビヒクル；中間のバー：BI1356；右のバー：グリベンクラミド）：

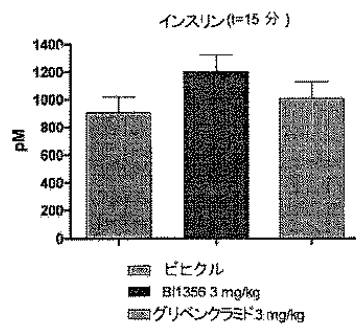
15 【図1】



【図 2】



【図 3】



5

10