

平成23年6月9日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官

平成22年(行ケ)第10322号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成23年5月26日

## 判 決

原 告	千 寿 製 薬 株 式 会 社
同訴訟代理人弁護士	岩 坪 哲
	速 見 禎 祥
同 弁理士	田 中 順 也
被 告	参 天 製 薬 株 式 会 社
同訴訟代理人弁護士	岡 田 春 夫
	小 池 眞 一
同 弁理士	深 見 久 郎
	森 田 俊 雄
	仲 村 義 平
	中 村 考 志
	秦 野 正 和

## 主 文

原告の請求を棄却する。

訴訟費用は原告の負担とする。

## 事実及び理由

### 第1 請求

特許庁が無効2009-800243号事件について平成22年8月31日にした審決を取り消す。

### 第2 事案の概要

本件は、原告が、下記1のとおりの手続において、被告の下記2の本件発明に係る特許に対する原告の特許無効審判の請求について、特許庁が同請求は成り立たな

いとした別紙審決書（写し）の本件審決（その理由の要旨は下記3のとおり）には、下記4のとおり取消事由があると主張して、その取消しを求める事案である。

## 1 特許庁における手続の経緯

### (1) 本件特許（甲27）

被告は、平成15年11月17日、発明の名称を「R h oキナーゼ阻害剤と 遮断薬からなる緑内障治療剤」とする特許出願（特願2003-386138、国内優先権主張日：平成14年11月18日（特願2002-333213））をし、平成21年5月29日、設定の登録（特許第4314433号）を受けた。以下、この特許を「本件特許」といい、本件特許に係る明細書（甲27）を「本件明細書」という。

(2) 原告は、平成21年12月3日、本件特許の請求項1及び2に係る特許（以下、請求項1記載の発明を「本件発明1」、請求項2記載の発明を「本件発明2」といい、これらを併せて「本件発明」という。）について、特許無効審判を請求し（乙1）、無効2009-800243号事件として係属した。

(3) 特許庁は、平成22年8月31日、「本件審判の請求は、成り立たない。」旨の本件審決をし、同年9月9日、その謄本が原告に送達された。

## 2 本件発明の要旨

本件発明の要旨は、特許請求の範囲の請求項1及び2に記載された次のとおりのものである。文中の「/」は、「および/または」の部分を除き、改行部分を指す。

【請求項1】R h oキナーゼ阻害剤と 遮断薬との組み合わせからなる緑内障治療剤であって、/ 該R h oキナーゼ阻害剤が（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミドであり、/ 該 遮断薬がチモロールである、/ 緑内障治療剤

【請求項2】R h oキナーゼ阻害剤と 遮断薬との組み合わせからなり、お互いにその作用を補完および/または増強することを特徴とする緑内障治療剤であって、/ 該R h oキナーゼ阻害剤が（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]

ピリジン - 4 - イル) - 4 - ( 1 - アミノエチル) ベンズアミドであり、ノ該 遮断薬がチモロールである、ノ緑内障治療剤

### 3 本件審決の理由の要旨

(1) 本件審決の理由は、要するに、本件発明 1 及び 2 は、下記アの引用例 1 に記載された発明に下記イに記載された発明及び周知技術を適用し、又は下記イの引用例 2 に記載された発明に下記ア、ウないしクに記載された事項を適用して、当業者が容易に発明をすることができたものであるとはいえない、としたものである。

ア 引用例 1：特表平 7 - 5 0 8 0 3 0 号公報 ( 甲 1 )

イ 引用例 2：国際公開第 0 0 / 0 9 1 6 2 号パンフレット ( 甲 2 )

ウ 周知例 1：月刊眼科診療プラクティス 4 2 . 点眼薬の使い方 5 2 ~ 5 3 頁 ( 平成 1 1 年発行。甲 5 )

エ 周知例 2：月刊薬事 3 8 巻 9 号 2 3 1 1 ~ 2 3 3 1 頁 ( 平成 8 年発行。甲 6 )

オ 周知例 3：Drugs , Vol.59, No.3, pp.411 ~ 434 ( 平成 1 2 年 ( 2 0 0 0 年 ) 発行。甲 7 )

カ 周知例 4：Expert Opin Emerging Drugs, Vol.7, No.1, pp.141 ~ 163 ( 平成 1 4 年 ( 2 0 0 2 年 ) 発行。甲 8 )

キ 周知例 5：Invest Ophthalmol Vis Sci, Vol.42, No.1, pp.137 ~ 144 ( 平成 1 3 年 ( 2 0 0 1 年 ) 年発行。甲 9 )

ク 周知例 6：Invest Ophthalmol Vis Sci, Vol.42, No.5, pp.1029 ~ 1037 ( 平成 1 3 年 ( 2 0 0 1 年 ) 年発行。甲 1 0 )

(2) 本件審決は、本件発明 1 に関する判断の前提として、引用例 1 に記載された発明 ( 以下「引用発明 1」という。 )、本件発明 1 と引用発明 1 との一致点及び相違点、引用例 2 に記載された発明 ( 以下「引用発明 2」という。 )、本件発明 1 と引用発明 2 との一致点及び相違点を、以下のとおり認定した。

ア 引用発明 1 : H A 1 0 7 7 等のカルシウムアンタゴニストと 遮断薬であるチモロール等の眼圧を下降させる化合物との組合せを含む緑内障治療用の眼局所用組成物

イ 本件発明 1 と引用発明 1 との一致点 : 遮断薬と他の薬剤との組合せからなる緑内障治療剤であって, 該 遮断薬がチモロールである, 緑内障治療剤である点

ウ 本件発明 1 と引用発明 1 との相違点 : 本件発明 1 では, 上記他の薬剤が R h o キナーゼ阻害剤であって, 該 R h o キナーゼ阻害剤は ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドであるのに対して, 引用発明 1 では, 上記他の薬剤が H A 1 0 7 7 等のカルシウムアンタゴニストである点

エ 引用発明 2 : R h o キナーゼ阻害剤からなる緑内障治療剤であって, 該 R h o キナーゼ阻害剤が ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドである緑内障治療剤

オ 本件発明 1 と引用発明 2 との一致点 : R h o キナーゼ阻害剤を含む緑内障治療剤であって, 該 R h o キナーゼ阻害剤が ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドである緑内障治療剤である点

カ 本件発明 1 と引用発明 2 との相違点 : 本件発明 1 が, 遮断薬であるチモロールと R h o キナーゼ阻害剤である ( ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドとの組合せからなるのに対し, 引用発明 2 は R h o キナーゼ阻害剤である ( ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドからなる単剤である点

#### 4 取消事由

- (1) 引用発明 1 に基づく容易想到性の判断の誤り
- (2) 引用発明 2 に基づく容易想到性の判断の誤り

### 第3 当事者の主張

1 取消事由1（引用発明1に基づく容易想到性の判断の誤り）について  
〔原告の主張〕

(1) 引用発明1の認定について

ア HA 1077（塩酸ファスジル）は，p160 ROCK阻害剤として優先権主張日当時知られており（甲4），HA 1077の一般的属性はカルシウムアンタゴニストであるとともにRhoキナーゼ阻害剤でもある（甲12～14）。

特許法29条1項3号所定の刊行物に記載されている発明とは，刊行物に記載されている事項及び記載されているに等しい事項から当業者が把握できる発明をいうところ，引用例1にはHA 1077とチモロールの組合せよりなる緑内障治療剤が開示されており，HA 1077はカルシウムアンタゴニストであるとともにRhoキナーゼ阻害剤であることも優先権主張日当時の技術常識であったのであるから，当該技術常識を参酌すれば，引用例1には「Rhoキナーゼ阻害剤であるHA 1077とチモロールの組合せよりなる緑内障治療剤」が開示されているに等しいことは明らかである。

イ 本件審決は，引用例1記載のHA 1077がRhoキナーゼ阻害剤であることが当業者にとっての優先権主張日当時の技術水準であったことを認定しながら，引用例1のチモロールと併用する化合物として記載されているのは，「カルシウムアンタゴニスト」のみであると認定したものであって，前後の認定には整合性がなく，理由が食い違っている。

引用例1のHA 1077が，Rhoキナーゼ阻害剤としてではなく，あくまでカルシウムアンタゴニストの具体的な化合物の一つとして，緑内障治療剤において採用されることが意図されているにすぎないとの本件審決の認定は，当業者の認識能力（技術水準），すなわち，HA 1077と遮断薬の組合せよりなる緑内障治療用併用剤の開示を見れば直ちにRhoキナーゼ阻害剤と遮断薬の組合せよりなる緑内障治療用併用剤の開示を読み取ることを度外視したものである。上記認定

は、引用例 1 の作成者の主観のみを忖度した認定であって、優先権主張日当時の当業者の技術水準を踏まえた上で客観的にされるべき引用発明の認定を誤ったものである。

ウ なお、本件審決の引用発明 1 の認定は、特許・実用新案審査基準「医薬発明」における「その化合物等を医薬用途に使用できることが明らかであるように当該刊行物に記載されていない場合にも、当該刊行物に医薬発明が記載されているとすることができない」との記載を受けてのものと思われるが、カルシウムアンタゴニストであるとともに R h o キナーゼ阻害剤であることも技術常識として優先権主張日当時当業者に周知されていた H A 1 0 7 7 について、この基準を当てはめることは誤りである。

また、本件発明 1 は、実験結果に基づく機能や特性を発明特定事項とするものではないから、H A 1 0 7 7 とチモロールとの組合せに係る実験例が引用例 1 に記載されていないことは問題とはならない。進歩性の判断のための引用例としては、技術的思想の開示があれば十分である。

## (2) 置換容易性の判断について

ア 甲 2 8 の記載は、引用例 1 に記載されているカルシウムアンタゴニストと同様の末梢循環改善作用を本件発明の R h o キナーゼ阻害剤が奏することを示唆するものであり、( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジル - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドとカルシウムアンタゴニストは、共に血管平滑筋の収縮を抑制し血管収縮を妨げる作用を奏するものであったという優先権主張日当時の当業者の常識を示すものである。したがって、引用例 1 に接した当業者が、カルシウムアンタゴニストを、( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジル - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドに置換しようとする動機を付与するものである。

イ カルシウムアンタゴニストの薬理的性質が主房水流出能にあることは優先権主張日当時当業者に明らかであって ( 甲 2 9 ) 、他方、R h o キナーゼ阻害剤が T

M（線維柱帯）細胞やCM（毛様体筋）に作用し，主流出経路である経シユレム管流出路からの房水流出を促進することが明らかであったから（甲9），引用例1におけるHA 1077（R h oキナーゼ阻害活性及びカルシウム拮抗作用を有する物質）を，カルシウム拮抗薬（カルシウムアンタゴニスト）と同じ薬理活性を示すR h oキナーゼ阻害剤に置換することは，優先権主張日当時，当業者が容易に想到できたことである。

ウ 本件審決は，（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミドの作用機序がカルシウムアンタゴニストと同一であるという優先権主張日当時の技術常識を看過し，同一の作用機序を有するカルシウムアンタゴニスト，特にHA 1077と，（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミドとの置換が優先権主張日当時当業者にとって容易に想到できたことを見逃したものである。

エ なお，本訴において提出した甲28，29は，いずれも優先権主張日における周知技術を立証するためのものである。

### （3） 被告の主張について

ア 原告は，引用例1に記載された「カルシウムアンタゴニスト」が「R h oキナーゼ阻害剤」と一致することを主張しているのではなく，人体に対して奏する作用機序の同等性を根拠として当業者であれば前者を後者に置換することを容易に試み得たことを主張するのであり，引用例1に列挙された「カルシウムアンタゴニスト」の薬理効果の全てがなければR h oキナーゼ阻害剤を考慮する余地がないとすることは，カルシウムアンタゴニストからR h oキナーゼ阻害剤への置換容易性の議論を両者の非同一性の議論にすり替えるものであって，当を得ない。引用例1に接した当業者であれば，虚血状態で起こるカルシウム過負荷の有害な影響を細胞から保護する作用の存否にかかわらず，血管拡張作用と眼圧降下作用の組合せにより，これらの一方の作用のみに依拠する場合に比して，緑内障に対する広い保護作用が

発揮されることが自明の事項として把握できるのである。しかして、カルシウムアンタゴニストであるHA 1077はRhoキナーゼ阻害剤でもあることが当業者常識であったから、上記置換に想到することは周知技術の置換（用途の付加）として実質同一発明の範疇に属することでさえある。

被告の主張は、総じて、引用例1における枝葉末節の記載を、置換容易性の否定根拠となる阻害要因である本質的性質のように誇大して主張する傾向が顕著であり、妥当性を欠く。

イ 被告は、本件発明1の顕著な効果を主張するが、本件明細書の薬理試験では、被検体であるウサギの個体差や初期眼圧値が考慮された形跡はないし、サンプルサイズについては何ら配慮することなく、1群当たりたかだか4匹で試験していることから、その実験手法については看過し難い過誤がある。

本件明細書の開示は効能の証明と称するにはサンプルサイズが余りに小さく、動物実験であることを差し引いても効果の証明とはなり得ない。本件明細書においては、エラーバーによる併用剤の偏差のデータが単剤の偏差のデータとが区別のつかない記載となっており、エラーバーの重なりから、誤差範囲において単剤と併用剤の評価がなされていることが明らかであって、適切な評価になっているかに疑問がある。

#### (4) 小括

以上のとおり、本件審決は、引用例1に開示されたHA 1077がRhoキナーゼ阻害剤であることをよく知る優先権主張日当時の当業者の技術水準を看過し、カルシウムアンタゴニスト（カルシウム拮抗薬）とRhoキナーゼ阻害剤との作用機序の同一性に係る当時の公知の知見を看過したものである。引用例1及び2並びに周知技術から、引用例1のHA 1077をRhoキナーゼ阻害剤である(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドに置換することが容易であったことが導かれる。

〔被告の主張〕

(1) 引用発明 1 の認定について

ア 引用発明の発明性

原告の主張によれば、一つの公知な化合物が記載されており、かつ、技術常識としてその物の他の効能が周知な技術的事項として知られていれば、他の効能を前提とすべき引用発明が刊行物記載の組合せの構成から常に抽出できるという理解になるが、公知の刊行物から本来的に技術的思想であるべき引用発明の抽出として、正しく理解していない。

引用例 1 に記載されて対比の対象となり得る発明は、あくまで「緑内障治療用の眼局所用組成物」に係る技術的思想であり、眼局所用組成物は、「H A 1 0 7 7 等のカルシウムアンタゴニスト」と眼圧を下降させるという効能を有する「遮断薬であるチモロール等」との組合せを含む 2 剤以上の組成物である点である。

引用例 1 に、「緑内障治療用の眼局所用組成物」の発明として、H A 1 0 7 7 の「R h o キナーゼ阻害剤」としての作用機序を利用する記載及びその効果を確認する記載が一切ない以上、技術的思想として原告主張の引用発明を抽出することはできない。周知の事項であれば、刊行物に当該発明の開示がないにもかかわらず、記載されるに等しい事項として引用発明の中に何でも取り込んでよいものではない。

イ 引用例 1 の記載事項

引用例 1 は、明細書中一貫して、「カルシウムアンタゴニスト」としての効能の知られる多数の化合物に関して他の眼圧を下降させる又は制御する化合物との眼科的に有効な組合せによる「緑内障治療用の眼局所用組成物」の発明を開示しており、カルシウムアンタゴニストを利用する技術的思想しか開示していない。明細書の記載から離れて、物としての発明の作用機序を主張することは、刊行物に記載された発明の把握として誤りである。

引用例 1 の「カルシウムアンタゴニストと眼圧を下降させる化合物との組合せを含む緑内障治療用の眼局所用組成物」ですら、カルシウムアンタゴニストの作用機序から期待される可能性を基にして、願望、希望が示されている組成物の組合せを

開示するにすぎず，具体的な化合物同士の組合せに関する実験例を記載していないから，本来，その化合物の組合せを引用発明とすることに適格性の観点から疑問がある。まして，引用例 1 に開示されている多数の化合物の組合せの中から，220 個にわたるカルシウムアンタゴニストから H A 1077 を選択し，眼圧を下降させる化合物としてチモロールを選択した組合せである発明を抽出できるとすることは，医薬分野での引用発明の把握として不可解である。

そして，引用例 1 における「緑内障治療用の眼局所用組成物」との組合せにおいて，その構成要素から「カルシウムアンタゴニスト」としての作用機序による化合物の統一的な把握，及びこれを利用する技術的思想である点を排除して，単に H A 1077 が R h o キナーゼ阻害剤として周知であるという技術常識だけを根拠に，「R h o キナーゼである H A 1077」を採用した「緑内障治療用の眼局所用組成物」の発明が抽出できるとする余地はない。

ウ 本件審決の引用発明 1 の認定

以上のとおり，本件審決における引用発明 1 の認定に誤りはない。

(2) 置換容易性の判断について

ア カルシウムアンタゴニストと R h o キナーゼ阻害剤との置換の非容易性

眼局所用組成物という特定を離れて血管拡張剤としてみれば，H A 1077 が，カルシウムアンタゴニストであるのと同時に，R h o キナーゼ阻害剤であることは，公知であったからといって，それに対応すべき化合物が両者の性格を常に併有するものでないことは，技術常識を適用すべき前提としては当然のことであり，ましてや，各化合物に係る上位概念であるカルシウムアンタゴニストと R h o キナーゼ阻害剤とを，H A 1077 や一部の化合物の性格の共通性をもって，相互に置換可能とする原告の技術常識の位置付けは，強引である。

むしろ，引用例 1 に記載された 220 種類ものカルシウムアンタゴニストと分類される化合物のほとんどが，R h o キナーゼ阻害剤としての作用機序を認め得る化合物でなかったことこそ，両者を同一視して把握することも，これを相互に置換可

能なもののように取扱うべき技術常識も存在しなかったことの証左である。

一方で、R h oキナーゼ阻害剤による眼圧下降作用には細胞骨格の変化が関与していることが知られており（甲27），そもそも，ベラパミルとR h oキナーゼ阻害剤の房水流出能の増大メカニズムですら異なるから，引用発明1における「カルシウムアンタゴニスト」を引用例2に記載された「（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミド」に置換することは，容易に想到できない。

#### イ 新たな証拠に基づく主張について

原告は，新たな証拠（甲28，29）を提出し，その容易想到性に係る主張をするが，以下のとおり理由がない。

甲28は，全て緑内障用治療用のものでなく，循環器系用疾患予防・治療剤等の医薬分野において，化合物（ ）がカルシウム拮抗剤以上の血管拡張の薬理作用を利用することが示唆されているにすぎない。「R h oキナーゼ阻害剤」としての薬理作用の把握にとって重要な事実は，細胞外からカルシウムイオンを細胞が取り込むことを阻害する，いわゆるCa流入阻害剤としての作用機序を一般に持たないという技術常識であるから，「カルシウムアンタゴニスト」に換え「R h oキナーゼ阻害剤」を適用すれば，引用発明の効果を奏さなくなることを意味する以上，機能同一性に基いた動機付けとしての容易想到性の検証にあたっての典型的な阻害事由になる。

また，原告の甲29についての主張は，一つの下位概念である特定の化合物であるベラパミルをもってカルシウムアンタゴニスト一般の技術常識と主張するものであり，カルシウムアンタゴニストとして把握されるべき化合物一般の眼局所用投与に眼圧降下作用を認めるような技術常識は認められない。

以上のとおり，上位概念であるR h oキナーゼ阻害剤の技術常識としてみても，カルシウムアンタゴニストの技術常識としてみても，両者を同一視して置換可能と論理付けることができないことは明らかである。

(3) 本件発明 1 の効果に予測可能性がないこと

ア 本件発明 1 の効果に関する明細書の記載

本件明細書（甲 27）の記載（【0005】【0006】【0009】）によると、Rhoキナーゼ阻害剤と遮断薬とを組み合わせた薬理効果に関する実験結果が一切なかったとの技術水準を前提として、単剤投与の場合と比較して、本件発明 1 に「眼圧下降作用の顕著な増強および／またはその作用の持続性の顕著な向上が見られた」との作用効果を報告するものである。本件明細書の図 1 において示された上記薬理試験の結果は、顕著であり予測可能性がない（乙 4，5）。

イ 本件発明 1 の眼圧降下の顕著性

本件明細書の図 1 記載の薬理試験の再現性は明らかであり（乙 11），その手法は科学的に正しい手法で，技術常識に沿うものであるところ，Rhoキナーゼ阻害剤試薬単剤投与群及び遮断薬試薬単剤投与群の各眼圧下降幅と比較して，質的に相違する顕著な眼圧下降効果を奏している（甲 5，7）。

ウ 顕著な作用効果

以上のとおり，仮に，遮断薬であるチモロールに房水産生抑制効果が知られており，Rhoキナーゼ阻害剤に主流出路における房水排出の効果が知られていても，両者の組合せ剤又は併用療法においてそれぞれの眼圧下降作用の総和を超える眼圧下降作用が確認されたり，単剤投与の場合であれば眼圧下降作用が確認できない時点以降において組合せ剤又は併用療法として眼圧下降作用の持続性が確認されたりすれば，予測可能性のない効果と評価すべきである。そして，本件発明 1 において，図 1 で示されている眼圧下降効果及びその持続性に関する発明の効果が予測可能性のない薬理試験の結果を示す内容であることは明らかである。

2 取消事由 2（引用発明 2 に基づく容易想到性の判断の誤り）について

〔原告の主張〕

(1) 引用発明 2，周知例 2 及び周知技術に基づく容易想到性

ア 緑内障治療においては，1 種類の点眼薬のみで目標眼圧以下にコントロール

するのではなく多剤の併用を要する例が多いこと，具体的には，緑内障治療の併用療法を考慮した場合，房水産生，経シュレム管房水流出の総和として眼圧降下の薬理効果を得ることができることが周知であった（甲５）。

その際，経シュレム管流出路（conventional outflow：線維柱帯 シュレム管上強膜静脈）は房水流出の主流出路であり，この主流出路の構築を理解する上で，線維柱帯の間隙の広さが毛様体筋の緊張によって調節されていること，また，線維柱帯とシュレム管の接点である傍シュレム管結合組織近辺に最大の流出抵抗があることが重要であることも，周知であった（甲６）。とりわけ，交感神経遮断薬であるチモロールは房水産生抑制に効果があること（甲３０），一方，経シュレム管からの房水流出を促進の効果をも有するピロカルピンは，瞳孔括約筋と毛様体筋の収縮により，シュレム管を開き，房水流出を促進させて眼圧を下げることに，毛様体筋を収縮させることにより線維柱帯とシュレム管の房水流出抵抗を減少させることが周知であった（甲６）。

そして，遮断薬の１つであるチモロールとピロカルピンの併用療法も優先権主張日当時周知の事項であった（甲６）。

したがって，互いに眼圧下降機序の異なる治療法を組み合わせる併用療法の効果を得るとの知見，具体的には，ピロカルピンとチモロールとの併用療法について開示された周知例１ないし３に接した当業者であれば，房水産生を抑制する遮断薬（チモロール）と，経シュレム管流出を促進するピロカルピンを併用して総和（相加）効果が得られることは，優先権主張日当時，当業者に周知自明の事項であった。

イ 他方，本件明細書（【０００４】）には，R h oキナーゼ阻害剤が線維柱帯流出経路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させることが記載されているところ，R h oキナーゼ阻害剤であるY - 2 7 6 3 2（（R） - （+） - トランス - N - （４ - ピリジル） - 4 - （１ - アミノエチル）シクロヘキサンカルボキサミド）は，摘出ブタ眼球とウサギにおいて房水流出能を増大させること，培養ヒト線維柱帯とシュレム管細胞では細胞形態の変化を誘発し，線維柱帯，特に傍細管組織

の細胞外空隙を広げることが知られていた（甲８）。

R h oキナーゼ阻害剤は，T M（線維柱帯）細胞やC M（毛様体筋）に作用し，主流出経路である経シュレム管流出路からの房水流出を促進する（甲９）。ピロカルピンとR h oキナーゼ阻害剤（Y - 27632）とが互いに主流出経路から房水流出を促進する薬剤であることを開示するものであり，これらが当該房水流出促進の機能作用において置換可能である（甲１０）。

よって，周知例１ないし３に開示されたピロカルピン（主たる流出経路である経シュレム管からの房水流出促進作用を有する。）とチモロール（房水産生抑制）との併用療法において，R h oキナーゼ阻害剤（主たる流出経路である経シュレム管房水流出促進作用を有する。）をもって，上記併用療法においてチモロールと組み合わせたピロカルピンと置換することは，優先権主張日当時，当業者なら容易に試みることができた事項である。

そして，その際，R h oキナーゼ阻害剤として本件発明１における（R） - （+） - N - （1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル） - 4 - （1 - アミノエチル）ベンズアミドを選択することは，引用発明２の特定事項そのものである。

さらに，本件明細書中でウサギを用いてR h oキナーゼ阻害剤単剤とチモロールとの併用とを比較して示された眼圧降下の持続性の作用効果も，当業者であれば引用例２に開示されている事項から予測可能な相対的なものにすぎず，質的に顕著な効果とは到底いえないばかりか，当初明細書の請求項３に記載されていた複数のR h oキナーゼ阻害剤に比して本件発明１のR h oキナーゼ阻害剤が顕著な作用効果を奏するものであったことも，一切証明されていない。

ウ よって，本件発明１は，引用発明２における（R） - （+） - N - （1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル） - 4 - （1 - アミノエチル）ベンズアミドの単剤療法に，チモロールとの併用療法に関する周知の知見（周知例１ないし３）及び併用可能な薬剤に係る公知技術を適用することにより当業者が容易に想到

できたものである。

(2) 遮断薬（チモロール）と他の薬剤の併用

ア 房水産生に抑制作用のある 遮断薬と主流出経路からの房水流出促進に効果を有する薬物との相加効果によってこれらを併用することは、優先権主張日当時当業者にとって周知の技術事項であった（甲5，30～34，37～39）。

このように、緑内障治療において、眼圧亢進の原因である必要以上の房水を除去するために、房水産生を抑止するか、主経路からの流出を促進するか、従たる経路（ブドウ膜強膜）からの流出を促進するかのいずれかの方策が当業者に付与された場合、異なる眼圧下降機序の組合せによって相加効果が得られるであろうことは、自明な事実として当業者が容易に想到できるのである（甲5）。

そうすると、主たる流出経路からの流出を促進することが知られるR h oキナーゼ阻害剤、特に、(R) - (+) - N - (1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドと、房水産出を抑制するチモロールとの併用に想到することは容易である。

前記のとおり、チモロール（房水産生抑制）と、これとは作用機序の異なる眼圧降下剤を併用することは周知自明の事項であるから、チモロールとR h oキナーゼ阻害剤との併用も、自明な事項として当業者が容易に想到できたことというしかない。「シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤に対して併用する薬剤として、房水産生の抑制作用を有するチモロールのような非選択性の 遮断薬が特に適したものである」という技術的事項は何も見出せない」という本件審決の認定は、誤った認定であることは明らかである。

なお、本訴において提出した甲30ないし34，37ないし39は、いずれも優先権主張日における周知技術を立証するためのものである。

イ また、緑内障治療剤として併用療法を考慮する場合、チモロールは当業者がまず検討するファーストチョイスであった（甲37）。かかる優先権主張日当時の技術水準を踏まえれば、当業者が本件発明のR h oキナーゼ阻害剤との併用療法を

創案するに当たり、チモロールとの組合せに想到することは最も自然な成り行きである。

ウ ここで重要なことは、それぞれの症例について try and error で判定する以外に方法はなく、実際の緑内障患者に対して実際に適用して試行錯誤を経た上で薬理効果を確認しなければならないことである（甲5）。

本件発明1は、たかだか一群4匹の健常なウサギを用いて眼圧降下を調べた上で想到されたものにすぎず、実際の症例に基づく try and error を経ていない。また、周知例1において引用されている「UF-021とピロカルピンの併用による眼圧下降作用 - 原発性開放隅角緑内障および高眼圧症における検討」（甲35）では、動物実験で認められた効果を直ちに実際の患者における臨床効果に当てはめることができないと述べている。

そうすると、緑内障治療の臨床現場において仮に併用療法を実施するに当たっての困難性が存在するとしても、実際の症例に基づく try and error を経ることなく、単なる健常なウサギの実験結果に基づいて想到されたにすぎない本件発明1は、当該困難性を前提に容易に想到し得なかったとする理由にならない。したがって、優先権主張日当時、当業者が主たる流出経路の房水流出促進に効能を有することが公知の(R)-(+) - N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドに、併用療法に用いることが周知であった房水産生抑制効果のあるチモロールを併用することは、容易に想到し得たことは明らかである。

エ 本件審決は、ピロカルピンとRhoキナーゼ阻害剤が作用機序の点において完全に一致していないから置換可能とはいえないと判断したが、作用機序の差異は、周知例2に開示されたピロカルピンとチモロールとの併用療法において、共に主たる流出路における房水流出促進に寄与することが知られたピロカルピンをRhoキナーゼ阻害剤に置換することを阻害する事由にはならない。

また、毛様体の収縮と弛緩という作用機序の差異は、主たる流出路からの房水流

出促進という両者に共通する薬理作用を緑内障治療（眼圧降下）に当てはめるに当たって、全く考慮する必要はない。同一経路からの房水流出促進の効果があるなら、置換を試みようとするのは当業者にとって即座に想到し得ることというしかない。

さらに、R h oキナーゼ阻害剤が経シュレム管流出（主たる流出経路）促進に加えて後方流出経路（経ぶどう膜 - 強膜流出路）を促進することが当業者に知られているから、ピロカルピンにも増してR h oキナーゼ阻害剤を用いようとする動機が積極的に形成されることは当業者にとって明らかである。

### (3) 被告の主張に対する反論

ア 動物実験レベルでの併用の効果の確認は、周知例 1（甲 5）の図 1 に依拠すれば当業者が誰でもできたものであり、経シュレム管流出を促す交感神経刺激薬ないし副交感神経刺激薬と同効を奏することが優先権主張日当時当業者に知られていた本件発明のR h oキナーゼ阻害剤との組合せは、当業者が容易に「try」し得たものであって、格別の困難性があるとはいえない。

イ チモロールは、優先権主張日当時、緑内障治療薬として広く公用されていたもので、その副作用を克服した上で実用化されており、投薬時に注意を促す等によって副作用を抑える相応の手段が講じられていた。「併用療法による副作用」が引用例 2 に記載されているというならまだしも、引用例 2 に記載されたチモロール自体の副作用を、併用療法を検討する際の阻害要因であると論ずることは誤りというよりほかない。

ウ 被告は、本件出願過程において、実施可能要件違反及びサポート要件違反の拒絶理由通知に対し、種々のR h oキナーゼ阻害剤が、いずれも同一の薬理作用、すなわち線維柱帯流出経路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させること、遮断薬についても、同一の薬理作用すなわち房水産生を抑制することにより眼圧を下降させることが、当業者に周知であることを述べていた（甲 40）。本件訴訟において、眼圧下降作用は本件発明における組合せにおいてのみ相乗効果を奏するかの如く主張することは、禁反言にも該当する。

#### (4) 小括

以上のとおり，本件審決は，緑内障患者の症例に従い try and error で併用療法の可否を判断しなければならないとする周知例 1 の記載を，実験動物（1 群 4 匹の健常な日本ウサギ）レベルの本件発明 1 の容易想到性判断に持ち込み，チモロール（房水産生抑制）と R h o キナーゼ阻害剤（房水流出促進）の併用療法に想到することが困難であるとの不明な判断をし，また，公知のチモロールとの併用療法が臨床段階に達しているピロカルピンと同一の薬理効果に基づき本来置換容易であるべき R h o キナーゼ阻害剤とピロカルピンとの瑣末な作用機序の違いをもって阻害要因と評価した点において誤っている。

#### 〔被告の主張〕

##### (1) 引用発明 2 に基づく容易想到性の判断の誤りについて

##### ア 原告の主張について

原告は，引用発明 2 との併用を当業者が検討するにあたって，当業者が「遮断薬であるチモロール」を選択することが容易とはいえないとの本件審決の判断を争っているだけである。緑内障治療剤として数多くの薬理作用を示す薬剤があり，その併用，組合せに数多くの選択枝がある以上，原告の議論は，余りに乱暴である。

なお，甲 3 5 は，薬理作用の確認にとって動物実験の有用性を否定する内容ではないし，発明特定事項を裏付けるべき実験として，どの程度の薬理試験のレベルを要求すべき基準とするかは，必要かつ合目的的解釈によって決せられるべきものであり，単に動物実験であって人眼に対する実験でないから「try and error」に相当しないといたした原告の理解は，誤りである。

##### イ 動機付けについて

引用発明 2 に関して，「緑内障治療に係る眼圧下降薬の併用療法に関し，シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤に対して併用する薬剤として，房水産生の抑制作用を有するチモロールのような非選択性の遮断薬が特に適したものであるとの技術的事項」という選択における動機付けを明らかにできないので

あれば、引用発明 2 の緑内障治療剤に、房水産生の抑制作用を有する何らかの薬剤を選択することの着想を得ることができるのが最大限であり、本件発明 1 の発明特定事項に想到すべき論理付けに足りないことは明らかである。

ましてや、優先権主張日当時、多数の細胞で cAMP と Rho キナーゼとが拮抗関係に立つことも知られていたものである。

#### ウ 引用例 2 に記載されたチモロールとの併用を拒む記載

引用例 2 は、同じ緑内障治療剤としてチモロールをとりあげ、眼局所の乾燥感、アレルギー性眼瞼炎、表層角膜炎等の副作用等の課題があったことを指摘し、これらに替わる有力な緑内障の予防・治療のため発明されたのが引用発明 2 であることを明らかにしている。引用発明 2 を主引用例とする以上、これらの課題の解消も図られないまま、単にチモロールを併用することには基本的な阻害事由があることは明らかであり、少なくとも、原告は、具体的にチモロールと併用することを示唆又は動機となるべき引用例 2 の記載を示すべきである。

#### エ ピロカルピンとチモロールとのその余の併用療法

なお、周知例 1 ないし 3 の「ピロカルピンとチモロールとの併用療法」の発明において、ピロカルピンを Rho キナーゼ阻害剤に置換することは、これを容易とすべき動機付けが認められない。ピロカルピンが毛様体を緊張させることにより、これに連結する繊維柱帯を引き延ばし、主流出路における房水排出を促進させる薬剤である以上、これとは逆に、毛様体を弛緩させる作用・機序を有する Rho キナーゼ阻害剤を適用しようとした場合、「ピロカルピンとチモロールとの併用療法」の発明の作用効果が当然に維持されると理解することはできない。当該発明は、あくまでも併用療法として、その作用効果を明らかにする発明として抽出される内容であり、従前、併用療法として使用された先行例がない Rho キナーゼ阻害剤にあって、単に、その機能が主流出路における房水排出機能の面で共通するからという理由で置換が容易とされることにならない。

また、主流出経路からの房水流出を促進すべき薬剤とチモロールとの組合せにつ

いて、R h oキナーゼ阻害剤については、優先権主張日当時において、他の眼圧下降薬と併用された例が一切知られていなかった。優先権主張日当時、R h oキナーゼ阻害剤がR h oキナーゼを阻害することを端緒として線維柱帯の細胞骨格の形質変化を生じさせ房水流出を促進するものであること、また、毛様体を緊張させることで同じ線維柱帯を引っ張って房水流出を促進させるピロカルピンとチモロール併用することで相加的な眼圧下降が得られることが知られていても、ピロカルピンに換えてR h oキナーゼ阻害剤を選択することも、逆に、R h oキナーゼに 遮断薬（チモロール）を併用することも、相加的な眼圧下降という成功の合理的な期待がある技術水準であったとはいえない。

#### (2) 遮断薬（チモロール）と他の薬剤の併用

原告が新たに提出した証拠を勘案しても、本件発明1を容易に想到することはできない。

甲30には、その薬理作用における単独薬剤の投与と異なる作用効果を示す記載は全くなく、プロスタグランジンに換えてR h oキナーゼ阻害剤を採用すべき成功への合理的な期待がない。

甲31には、チモロールとピロカルピンの併用療法も含め、眼圧下降値に具体的に言及している記載はなく、本件発明1における各単剤の眼圧下降効果の総和を超える眼圧下降を示すことが開示されているわけではない。ピロカルピンをR h oキナーゼ阻害剤に置換することを容易と理解すべきところはない。

甲32には、遮断薬とジピペフリンの併用療法が開示されており、ジピペフリンに換えてR h oキナーゼ阻害剤を採用すべき成功への合理的な期待がない。

甲33に、眼圧下降作用に関する併用療法による改善効果を説明する記載は一切存在しない。

甲34は、チモロール（房水産生抑制）と、これとは作用機序の異なる眼圧下降剤の併用療法を開示したものといえず、R h oキナーゼ阻害剤への置換を容易と理解すべきところはない。

## 第4 当裁判所の判断

### 1 本件発明について

本件明細書（甲27）によれば，本件発明は，最近，新たな作用機序に基づく緑内障治療剤としてRhoキナーゼ阻害剤が見出され，また，緑内障治療で眼圧下降作用を有する薬剤を組み合わせることは以前から知られているという背景技術の下で，Rhoキナーゼ阻害剤と遮断薬との組合せによる緑内障治療剤としての有用性を見出すことを課題とするものである。これら薬剤の組合せによる効果を研究した結果，各薬剤の単独使用時と比較して眼圧下降作用が増強し，又はその作用の持続性が向上することが見出されたものであり，本件発明は，Rhoキナーゼ阻害剤として(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドを，遮断薬としてチモロールを組み合わせた緑内障治療剤に関するものである。

### 2 取消事由1（引用発明1に基づく容易想到性の判断の誤り）について

#### (1) 引用発明1の認定について

##### ア 引用例1の記載

引用例1（甲1）は，発明の名称を「カルシウムアンタゴニストと公知の抗緑内障薬との組合せを含む眼局所用組成物」とする公表特許公報であり，発明の背景として，緑内障は，視野の減少を伴う視神経への障害で特徴付けられる疾患であり，眼圧の上昇を徴候とするものであること，緑内障は，眼圧を下降させることにより治療してきたが，脈絡膜，網膜及び眼神経線維への血流障害といった眼圧以外の因子も視野の減少の要因となることが記載されている。

また，引用例1には，カルシウムアンタゴニストは，細胞外カルシウムの細胞内への移動を妨げることによりカルシウムイオンによる血管平滑筋の収縮を防ぎ，血管拡張を引き起こして血流量を増加し，網膜及び眼神経線維の虚血に対抗し得ると共に，虚血状態下で起こるカルシウム過負荷の有害な影響から細胞を保護し得るといふ，組織が受ける血管収縮性虚血に二重の利点を有し得ること，眼圧を下降させ

ることもまた眼の血流増加を促進するので、カルシウムアンタゴニストと眼圧を下降させる化合物との組合せは、いずれか1つのものよりも広い保護作用を有することが記載されている。

そして、引用例1には、好ましいカルシウムアンタゴニストとして220もの多数の化合物が列記されているところ、その中の1つに、HA 1077が記載されている。また、眼圧を下降させる化合物についても、縮瞳薬、交感神経作用薬、β-ブロッカー、炭酸脱水酵素インヒビターが含まれると記載されており、チモロール等多数の化合物が列記されている。

#### イ 原告の主張について

原告は、HA 1077がカルシウムアンタゴニストであり、かつ、Rhoキナーゼ阻害剤であることは技術常識であったとして、引用例1におけるHA 1077の記載から、当業者はRhoキナーゼ阻害剤が記載されているに等しいものと認識することができたと主張する。

しかし、引用例1には、上記アのとおり、カルシウムアンタゴニストの作用機序と緑内障治療の関係が説明されているのであって、Rhoキナーゼ阻害活性と緑内障治療についての開示は一切存在しない。

そして、特許法29条2項により、同条1項3号にいう「刊行物に記載された発明」に基づいて当業者が容易に発明をすることができたか否かを判断するに当たっては、同条1項3号に記載された発明について、まず刊行物に記載された事項から認定すべきである。引用例1には、緑内障治療にカルシウムアンタゴニスト活性を有する薬剤と眼圧を下降させる薬剤の併用が開示されているのみで、Rhoキナーゼ阻害活性と緑内障治療についての開示は一切存在しないことに照らすと、引用例1の記載に接した当業者は、たとえ、そこに記載された具体例の1つであるHA 1077が、たまたまRhoキナーゼ阻害活性をも有するとしても、そのことをもって、引用例1に、Rhoキナーゼ阻害活性を有する薬剤と眼圧を下降させる薬剤を併用する緑内障治療が記載されているとまでは認識することができないというべ

きである。

なお、特許出願時における技術常識を参酌することにより当業者が刊行物に記載されている事項から導き出せる事項は、同条1項3号に掲げる刊行物に記載されているに等しい事項といえることができるが、刊行物に記載されたある性質を有する物質の中に、たまたまそれとは別のもう一つの性質を有するものが記載されていたとしても、直ちに当該刊行物に当該別の性質に係る物質が記載されているといえることはできず、このことは、むしろ、容易想到性の判断において斟酌されるべき事項である。

よって、原告の上記主張は、採用することができない。

## (2) 置換容易性の判断について

### ア 相違点の内容

本件発明1と引用発明1との相違点は、遮断薬と組み合わせる薬剤が、本件発明1では、R h oキナーゼ阻害剤であって、当該R h oキナーゼ阻害剤は(R) - (+) - N - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル)ベンズアミドであるのに対して、引用発明1では、H A 1077等のカルシウムアンタゴニストである点である。

### イ 容易想到性

引用例1に記載されたカルシウムアンタゴニストの具体例の1つであるH A 1077が、カルシウムアンタゴニストであるのと同時にR h oキナーゼ阻害剤であることは、周知であった(甲12~14)。しかし、引用例1には、220種類ものカルシウムアンタゴニストが記載されているが、カルシウムアンタゴニストとR h oキナーゼ阻害剤とは、薬物が作用する生体内の分子が異なることからすると、引用例1に記載のほとんどのカルシウムアンタゴニストが、同時にR h oキナーゼ阻害剤としての性格を常に有するものではない。そうすると、引用例1に、カルシウムアンタゴニストの1例としてH A 1077が記載されているとしても、遮断薬と組み合わせる薬剤として、カルシウムアンタゴニストに換えて、R h oキナ

一ゼ阻害剤とすることは、容易とはいえない。

ウ 原告の主張立証について

原告は、いずれも優先権主張日における周知技術を立証するためのものであるとして、本訴において新たに甲 28, 29 を提出した。

(ア) 甲 28 について

原告は、甲 28 を提出し、引用例 1 と比較した上で、引用例 2 記載の化合物の薬理作用がカルシウムアンタゴニストと同一である点が優先権主張日の技術常識であって、この点を看過した結果、本件審決が本件発明 1 の容易想到性の判断を誤ったと主張する。

甲 28 は、発明の名称を「ベンズアミド化合物およびその医薬用途」とする国際公開公報であって、強い平滑筋弛緩作用を有し、従来のカルシウムアンタゴニストと同様に降圧作用及び脳・冠血流拡張作用を有するほか、持続的な腎及び末梢循環改善作用も有し、しかもカルシウムアンタゴニストとは異なり、種々のアゴニストによる血管収縮をも抑制する経口投与が可能な化合物を提供することを目的とする。甲 28 の特許請求の範囲請求項 1 に記載された一般式 (I) により表されるベンズアミド化合物は、引用例 2 に記載された「(R) - (+) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド」を包含する。甲 28 には、上記化合物 (I) は、強い平滑筋弛緩作用を有し、カルシウムアンタゴニストと同様に冠及び脳血流増加作用を有すること、従来のカルシウムアンタゴニストには見られない腎及び末梢循環改善作用も有するし、その血流量増加作用の持続も長いこと、さらに、細胞内カルシウムの増加を伴う平滑筋収縮反応ばかりでなく、平滑筋のカルシウム感受性機構の亢進による収縮反応をも抑制することが記載されている。

したがって、甲 28 に記載された事項が周知であるとしても、甲 28 に記載の一般式 (I) で表されるベンズアミド化合物は、細胞内カルシウムを減少させることによって血管を拡張するというカルシウムアンタゴニストの作用だけでは、平滑筋

収縮に起因する疾病を治療することは不十分であるとの認識の上が開発された平滑筋弛緩薬であって、強い平滑筋弛緩作用を有し、カルシウムアンタゴニストと同様の血流増加作用を有するとともに、カルシウムアンタゴニストには見られない循環改善作用を有し、血流増加作用の持続時間は長く、さらに、カルシウムアンタゴニストの作用機序である細胞内カルシウムの増加を伴う平滑筋収縮反応ばかりでなく、平滑筋のカルシウム感受性機構の亢進による収縮反応をも抑制するという薬理作用を有するということができる。すなわち、引用例 2 に記載された ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドの血管平滑筋に対する作用は、カルシウムアンタゴニストと比較して、強くまた持続性を有するものであって、平滑筋のカルシウム感受性の亢進による収縮反応も抑制できるという、カルシウムアンタゴニストにはない作用機序を有するものである。

このように、甲 2 8 によれば、( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドの血管平滑筋に対する作用は、カルシウムアンタゴニストの作用よりも強力で持続するものであって、これは、カルシウムアンタゴニストにはない作用機序が関与していることに基づくと考えられ、( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドの作用とカルシウムアンタゴニストの作用とが同じであるということとはできない。

他方、引用例 1 ( 甲 1 ) の記載は、緑内障治療にカルシウムアンタゴニストを使用する理由は、血管拡張による血流量増加作用に加え、虚血状態下で起こるカルシウム過負荷の有害な影響からの細胞保護作用という、組織が受ける血管収縮性虚血に対し二重の利点を有するためであるということができる。そして、引用例 1 の記載のうち、虚血状態下で起こるカルシウム過負荷の有害な影響からの細胞保護作用は、( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドの血管平滑筋に対する作用として甲 2 8 に

記載されていないものであるところ，引用例 1 では，この作用も期待して，カルシウムアンタゴニストを緑内障治療に使用するものである。

そうすると，(R) - (+) - N - (1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジル - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドの薬理作用がカルシウムアンタゴニストと同一であるということとはできないし，引用例 1 における HA 1077 等のカルシウムアンタゴニストは，甲 28 に記載のないカルシウムアンタゴニストによる作用を期待しているので，引用例 1 に記載の HA 1077 をカルシウムアンタゴニストと同じ薬理活性を示す R h o キナーゼ阻害剤に置換することが容易に想到できたということもできない。

したがって，原告の上記主張には理由がない。

なお，原告は，引用例 1 に記載されたカルシウムアンタゴニストが R h o キナーゼ阻害剤と一致することを主張しているのではなく，両者が共通して有する血管拡張作用という人体に対して奏する作用機序の同等性を根拠として，当業者であればカルシウムアンタゴニストを R h o キナーゼ阻害剤に置換することを容易に試み得たと主張する。しかし，引用例 1 では，カルシウムアンタゴニストが有する血管拡張作用に加え，虚血状態下で起こるカルシウム過負荷の有害な影響からの細胞保護作用も期待して，カルシウムアンタゴニストを緑内障治療に使用するものであるから，血管拡張作用の共通性のみをもって，カルシウムアンタゴニストを R h o キナーゼ阻害剤に置換するということとはできない。

(イ) 甲 29 について

原告は，甲 29 を提出し，カルシウムアンタゴニストの薬理的性質が主房水流出能にあることは優先権主張日当時当業者に明らかであったので，引用例 1 における HA 1077 を，カルシウムアンタゴニストと同じ薬理活性を示す R h o キナーゼ阻害剤に置換することは当業者が容易に想到できたと主張する。

甲 29 には，カルシウムアンタゴニストの内服により眼圧下降作用があることが示され，ベラパミル点眼でも眼圧下降が生じることが報告されたこと，摘出人眼の

灌流実験でベラパミルは用量依存性に眼圧を下降させ、主房水流出路の流出能増大を惹起することが記載されており、カルシウムアンタゴニストは眼圧を下降させる薬剤の一種として位置付けられている。

これに対し、引用例 1 では、従来の眼圧を下降させることによる治療とは異なる視点でカルシウムアンタゴニストを使用していることは明らかである。そうすると、甲 29 に記載された事項が周知であり、カルシウムアンタゴニストに主房水流出路の流出能増大を惹起し、眼圧を下降させる作用があるとしても、これとは異なる技術思想でカルシウムアンタゴニストの使用を開示する引用例 1 に接した当業者が、カルシウムアンタゴニストと R h o キナーゼ阻害剤の薬理活性の共通性を根拠に、置換することが可能であるとは考え難い。

よって、原告の上記主張も採用することはできない。

### (3) 小括

以上のとおり、本件発明 1 は、引用発明 1 を主引用例として、周知例 1 ないし 3 (甲 5 ~ 7) 、甲 28 、甲 29 等の周知技術を組み合わせても、容易に想到することができたものとはいえない。よって、取消事由 1 は理由がない。

## 3 取消事由 2 (引用発明 2 に基づく容易想到性の判断の誤り) について

### (1) 引用発明 2 と相違点

引用例 2 は、緑内障治療剤としてチモロールを採り上げ、眼局所の乾燥感、アレルギー性眼瞼炎、表層角膜炎等の副作用等の課題があったことを指摘し、これに替わる有力な緑内障の予防・治療のため発明されたものである。

引用例 2 には、R h o キナーゼ阻害剤からなる緑内障治療剤であって、該 R h o キナーゼ阻害剤が ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドである緑内障治療剤 ( 引用発明 2 ) が記載され、本件発明 1 と引用発明 2 との相違点は、本件審決が認定したとおり、本件発明 1 が、遮断薬であるチモロールと R h o キナーゼ阻害剤である ( ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4

- (1 - アミノエチル) ベンズアミドとの組合せからなるのに対し、引用発明 2 は R h o キナーゼ阻害剤である ( ( R ) - ( + ) - N - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 1 - アミノエチル ) ベンズアミドからなる単剤である点である。

## (2) 相違点についての検討

ア 緑内障治療においては、単独の眼圧降下薬では効果が不十分な場合に、2 種類の薬剤を併用して治療すること、2 種類の薬剤を併用した場合の効果は各薬剤の薬理作用から理論的にある程度類推可能なので、各薬剤の房水動態に及ぼす影響を考え、異なる受容体や酵素に作用する薬剤又は異なる作用機序を有する薬剤の組合せが効率的な治療につながることは、いずれも優先権主張日には当業者には周知の事項であった ( 甲 5 ~ 7 )。そして、R h o キナーゼ阻害剤によりもたらされる眼圧降下は、経シュレム管流出路からの房水流出の促進によるものであることも、優先権主張日には知られていた ( 甲 8 ~ 1 0 )。

そうすると、R h o キナーゼ阻害剤に、経シュレム管流出路からの房水流出の促進作用とは異なる、他の薬理活性 ( 作用機序 ) を有する別の眼圧降下薬を併用しようとする事自体は、当業者が想到し得たといえることができる。

イ しかしながら、シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤と併用する薬剤は、この作用機序とは異なる機序を有する眼圧降下薬、すなわち、房水産生の抑制作用を有する薬剤が候補となる所、房水産生の抑制作用を有する眼圧降下薬としては、2 アドレナリン作動薬、遮断薬及び炭酸脱水酵素阻害薬が存在する。さらに、遮断薬には、チモロールのような非選択性の遮断薬に加え、1 選択性のものや遮断薬がある ( 甲 5 ~ 7 )。すなわち、シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤と併用する薬剤には、非選択的遮断薬であるチモロールのほか、2 アドレナリン作動薬や炭酸脱水酵素阻害薬が存在し、また、1 選択性の遮断薬や遮断薬も存在する。

また、薬剤を併用した場合の効果は各薬剤の薬理作用から必ずしも理論どおりと

なるものではなく（甲５），また，遮断薬と交感神経刺激薬の組合せでは，チモロールとエピネフリンの併用や，レボブノロールとジピベフリンの併用では眼圧低下の相加作用が認められないのに対して，ベタキソロールとジピベフリン又はエピネフリンの併用では有意な相加作用が認められた（甲７）。このように，緑内障治療における薬剤併用の効果は，個々の具体的な薬剤のレベルでは各薬剤の薬理作用から類推した結果と実験の結果が一致しない場合もある。加えて，優先権主張日前に，R h oキナーゼ阻害剤と他の眼圧降下薬を併用し緑内障の治療に使用する先行技術を認めるに足りる証拠はないから，R h oキナーゼ阻害剤について，これを他の眼圧降下薬と併用した場合の効果を，先行技術から類推することはできない状況にあった。

そうすると，R h oキナーゼ阻害剤である（R）-（+）-N-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミドに，組み合わせる薬剤として遮断薬であるチモロールを選択したことは，この組合せによる緑内障治療剤が，各薬剤の単独使用時と比較して眼圧下降作用が増強されることを確認したことに照らし，容易に想到することができたとはいえない。

### （3）原告の主張について

ア 原告は，周知例１ないし３に開示されたピロカルピン（主たる流出経路である経シュレム管からの房水流出促進作用を有する）とチモロール（房水産生抑制）との併用療法において，R h oキナーゼ阻害剤（主たる流出経路である経シュレム管房水流出促進作用を有する）をもって，上記併用療法においてチモロールと組み合わせたピロカルピンと置換することは，優先権主張日当時，当業者なら容易に試みることができた事項であるとか，また，チモロールとシュレム管流出路からの房水流出促進に効能を有する薬物を併用することは周知自明であるから，チモロールとR h oキナーゼ阻害剤との併用も，自明な事項として当業者が容易に想到できたとして，「シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤に対して併用する薬剤として，房水産生の抑制作用を有するチモロールのような非選択性の遮

断薬が特に適したものであるという技術的事項は、何ら見出せない」という本件審決の認定は誤りであると主張する。

周知例 3（甲 7）によれば、「併用療法で使用される薬剤」である「メチプラノロール 0.1%とピロカルピン 2%の固定配合剤（Normoglaucan®）」が販売されていることが認められる。そして、ピロカルピンは毛様体筋も収縮させるため強膜岬を牽引し、線維柱帯とシュレム管の房水流出抵抗を抑制すること、また、メチプラノロールは ISA を有さない非選択的遮断薬であり、房水産生を阻害することで眼圧を低下させることが記載されているから、上記固定配合剤は、シュレム管流出路からの房水流出促進作用を有する薬物と房水産生の抑制作用を有する薬物の配合剤であり、チモロール以外の房水産生の抑制作用を有する薬物とシュレム管流出路からの房水流出促進作用を有する薬物の併用も、優先権主張日に周知であったといえることができる。

そうすると、原告が主張するように、遮断薬であるチモロールとシュレム管流出路からの房水流出促進能を有する薬物を併用することが周知であるとしても、シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤と併用する薬剤には、非選択的遮断薬であるチモロールの外に、 $\alpha$ 2 アドレナリン作動薬や炭酸脱水酵素阻害薬、 $\beta$ 1 選択性の遮断薬や遮断薬が存在し、また、チモロール以外の房水産生の抑制作用を有する薬物とシュレム管流出路からの房水流出促進作用を有する薬物を併用することが周知であったから、チモロールとシュレム管流出路からの房水流出促進能を有する薬物の併用の周知性を根拠に、シュレム管流出路からの房水流出の促進作用を有する薬剤と併用する薬剤として、チモロールが特に適したものであるということとはできない。

しかも、引用発明 2 は、緑内障治療剤としてのチモロールに、眼局所の乾燥感、アレルギー性眼瞼炎、表層角膜炎等の副作用等の課題があったことから、チモロールに替わる緑内障治療剤として発明された Rho キナーゼ阻害剤である ((R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ア

ミノエチル)ベンズアミドからなる単剤である。引用発明2にチモロールを組み合わせるには、上記の課題の解消も図る必要があり、これが図られない状態で、単剤として発明された上記R h oキナーゼ阻害剤にチモロールを併用することを想到できるとはいえない。

よって、緑内障治療に係る眼圧下降薬の併用療法に関し、引用発明2に組み合わせる別の眼圧降下薬として、チモロールを採用して本件発明1を想到することが容易であるとはいえない。

イ 原告は、併用療法を検討するに際し、チモロールは当業者が先ず検討するファーストチョイスであったと主張して、甲37を提出する。

なるほど、甲37(薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の議事録の抜粋)には、緑内障の手術を最近は行っていないのかという問いに対し、医薬品第一部会における委員の「P G製剤、あるいは ブロッカーがファーストチョイスになっています」との発言が記載されている。同委員の上記発言の前には、点眼薬でコントロールできなかった場合に併用、作用機序の違う点眼薬を用いることを述べる部分があり、上記発言が併用療法におけるファーストチョイスの趣旨と解されなくもない。

しかし、まず、上記発言の前後には「...」という発言内容が不明な部分がある。また、併用療法において、実際には、雪だるま処方避けるべきであるとされており、多剤併用にも限界があり3~4剤以上の併用は現実的でないといわれているのであるから、3種類もの薬剤を併用することは考えられないところ(甲5)、上記発言の後の「今はメインが大体3種類なのですが、3種類の点眼をやってどうしてもコントロールができないようなときに手術する」との部分は、併用療法を考慮する場合についてのものではなく、単独の薬剤の種類のことを述べているものと解される。さらに、その後に、前記発言を補足する趣旨で、審査第二部長は、眼圧下降薬の使われ方は、チモロールとプロスタグランジン製剤がほぼ半々ぐらいであり、ファーストチョイスの薬剤が何らかの理由で使用できない場合に、セカンドチョイス

として炭酸脱水酵素阻害薬系の薬剤が使用されていることを述べているところ，そこで眼圧降下薬の使われ方としてチモロールとプロスタグランジン製剤がほぼ半々ぐらいというのは，併用ではなく単独の使われ方のことをいうものと解される。そうすると，前記「PG製剤，あるいはブロッカーがファーストチョイスになっています」との発言は，併用療法を考慮する場合にチモロールがファーストチョイスであることを述べる趣旨のものではなく，眼圧降下薬を単独で使用する場合のものと解され，原告の主張には根拠がないというべきである。

なお，原告が新たに提出したその余の証拠（甲30～35，38，39）にも，緑内障治療剤として併用療法を考慮する場合にチモロールがファーストチョイスであったことが理解できる記述は存在しない。むしろ，周知例2（甲6）に，相加効果があると示されている併用の例は，ピロカルピンと遮断薬，エピネフリンと遮断薬（エピネフリンを先に点眼した場合のみ），エピネフリンとピロカルピン，代謝型PG系薬と遮断薬（又はピロカルピン）が示されているところ，そこでは，房水産生を抑制する強さは非選択的遮断薬（チモロール，カルテオロール，ベフノロール，レボブノロール）ではほとんど同じであることも記載されており，併用例として記載された遮断薬としてチモロールを必ず選択するものであるということはできない。

よって，原告の上記主張には理由がない。

ウ 原告は，本件明細書では健常なウサギに対する眼圧降下作用を調べ眼圧降下薬の併用療法による効果を確認しており，緑内障患者に適用して効果を確認していないにもかかわらず，緑内障治療に係る眼圧降下薬の併用療法による効果は理論どおりではなく，症例に実際に適用して判定する以外に方法はないことを本件発明の進歩性を肯定する理由の一つとしている本件審決は誤りであると主張する。

しかし，(R)-(+) - N - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル)ベンズアミドと併用する薬剤は，眼圧降下の作用機序に基づきある程度その数が絞られたとはいえ，依然，数多くあり，これらの薬

剤について、その効果を実際に確認しなければ併用における効果は不明であるところ、この数多くの薬剤の中から、示唆もなくチモロールを選択することには困難がある。緑内障治療に係る眼圧降下薬の併用療法による効果は症例に実際に適用して判定する以外に方法はないとの指摘に対して、進歩性を判断するに際し考慮すべきは、併用による効果は実際に確認しなければ分からないということでも十分であり、症例、すなわち、緑内障の患者やモデル動物に投薬しその効果を判定しなければならないというものではない。そして、本件明細書では、健常なウサギにより、併用療法と単独療法を対比して眼圧降下薬の効果をj確認しているから、原告が主張する誤りはない。

原告は、本件明細書記載の実験は、1群4匹のウサギと少数の動物による実験で効果を確認したものであり、また、エラーバーに重なる部分があるので、その評価方法についても疑問がある旨も主張する。しかし、上記のとおり、特許発明の進歩性の判断では、先行技術である単独療法と比較して併用療法の効果を確認することができればよいのであって、多数の実験動物や緑内障患者により併用療法の効果のj確実性を確認しなければ、先行技術と比較して顕著な効果が認められないというものではなく、実験動物の数を問題とする原告の上記主張には理由がない。また、エラーバーの重なりについても、本件明細書の図1の2時間及び4時間経過後のデータでは、併用投与群と単独投与群の間で原告が指摘するような重なりはなく、このデータにより、本件発明の緑内障治療剤が増強された眼圧下降作用を有するということができるから、原告の主張を採用することはできない。

エ 原告は、ピロカルピンにR h oキナーゼ阻害剤を置換するのに両者の作用機序の不一致は考慮する必要はなく、むしろ、R h oキナーゼ阻害剤を用いようとする動機が積極的に形成されるものであるから、薬剤間の作用機序が完全に一致していないとして置換可能でないとした本件審決の判断は誤りであると主張する。

引用例2(甲2)では、ウサギの正常眼圧に対するR h oキナーゼ阻害剤(Y - 27632及び(R) - (+) - N - (1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 4

-イル) - 4 - ( 1 - アミノエチル) ベンズアミド) の効果を確認しているが( 実験例 4 ) , 他方において, ウサギの摘出毛様体筋に対する R h o キナーゼ阻害剤 ( Y - 2 7 6 3 2 ) の作用を測定して( 実験例 3 ) , ぶどう膜強膜を介した房水流出( ぶどう膜 - 強膜流出路) を促進する可能性を示唆しており, 本件審決も, これを前提として薬剤間の作用機序が完全に一致していないと判断した。

しかしながら, 周知例 5 ( 甲 9 ) は, R h o キナーゼ阻害剤 ( Y - 2 7 6 3 2 ) の房水流出能を測定し, R h o キナーゼ阻害剤は房水の総流出能を 2 倍上昇させるが, ぶどう膜 - 強膜流出路からの流出は有意に上昇させなかったことを実測したところ, これによれば, R h o キナーゼ阻害剤による眼圧低下作用は, 経シュレム管流出によるものということが出来る。そうすると, 引用例 2 の実験例 3 における R h o キナーゼ阻害剤のぶどう膜強膜を介した房水流出促進の可能性についての示唆は, 誤りということになる。

そうすると, 本件審決がそれを前提に薬剤の作用機序が完全に一致しないとした部分には, 誤りがあることに帰するが, ピロカルピンを R h o キナーゼ阻害剤に置換することが可能であったとしても, R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる引用発明 2 の緑内障治療剤に, これと併用するための, R h o キナーゼの阻害に基づく経シュレム管流出路からの房水流出の促進作用とは異なる作用機序を有する眼圧降下薬としてチモロールを見出すことは, 前記( 2 ) のとおり容易とはいえないから, 上記誤りは本件審決の結論に影響を及ぼすものではない。

原告の上記主張は, 本件審決の結論に影響を及ぼす違法をいうものとはいえない。

#### ( 4 ) 小括

よって, 取消事由 2 は理由がない。

#### 4 結論

以上の次第であるから, 原告主張の取消事由はいずれも理由がなく, 原告の請求は棄却されるべきものである。

知的財産高等裁判所第4部

裁判長裁判官 滝 澤 孝 臣

裁判官 高 部 眞 規 子

裁判官 齋 藤 巖