

日米欧における医薬品の併用用途特許出願に対する審査実務の研究

医薬・バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 医薬品の併用用途特許出願に対する三極における審査実務，特に進歩性の判断について検討した。具体的な実施例が記載されていない出願に対して欧州及び米国では，殆どの事例で実験成績証明書等に記載された効果が参酌されていた。進歩性を判断する上で引用される公知文献は，日本と欧州の間で共通である事例が多くみられ，併用医薬と単剤の引例を組み合わせて判断される事例が米国よりも多かった。また欧州では，日本及び米国と比べて進歩性が認められるクレームの範囲が比較的広いことが確認された。上記の傾向を踏まえて今後検討が加えられるべき課題を考察した。

目 次

1. はじめに
2. 調査方法
3. 三極の審査基準
4. 事 例
 4. 1 審査判断の結論が得られた事例
 4. 2 特許の有効性に関する司法判断がされた事例
5. 各事例間に共通する論点の結果と考察
 5. 1 引例タイプの論点
 5. 2 後出し証拠の論点
 5. 3 有利な効果の論点
6. おわりに

1. はじめに

特許出願審査の進歩性要件の判断基準に関しては，多くの研究がなされており¹⁾，三極特許庁間でも，仮想事例の進歩性が各極でどのような判断がされるか等を比較検討する作業が行われている²⁾。医薬・バイオテクノロジー委員会第2小委員会では，様々な技術分野の中でも，特に医薬品のライフサイクルマネジメントに効

果がある³⁾と考えられている医薬品の併用用途をクレームする出願に対して，日米欧の三極の審査でどのような進歩性の判断がなされているかを比較研究した。

本検討は，2011年度医薬・バイオテクノロジー委員会第2小委員会の，尾島和行（小委員長，中外製薬），矢野幹雄（副委員長，大鵬薬品工業），内山務（エーザイ），片貝博典（大正製薬），北代壮志（富士フイルム），北野裕司（塩野義製薬），島香織（味の素），龍田美幸（ファイザー・ホールディングズ），那須公雄（東レ），森平浩一郎（アステラス製薬），山浦洋介（協和発酵キリン），山下義昭（持田製薬）によって行われた。

2. 調査方法

審査事例の収集に際し，データベースとしてMicropatentを用い，1988年以降現在までに国際公開され，クレームに「組み合わせ」及び「医

* 2011年度 The Second Subcommittee, Medicinal and Biotechnology Committee

薬」が含まれ、A61K 45/06（化学的特性をもたない活性成分の混合物）のIPCが付与された国際出願であって、その日本出願の審査請求がされている事例の中から、日米欧三極における複数の審査判断が得られている公知医薬の併用用途をクレームする事例を選択した。さらに、医薬の併用用途発明の進歩性が日本の裁判所で争われた事例として事例A4を検討した。本稿において検討した事例は別表に示す通りである（事例番号にAが付されている事例は日本で公開公報、Tが付されている事例は日本で公表公報が公開された事例をそれぞれ表す）。

3. 三極の審査基準

(1) 日本

日本の特許・実用新案審査基準では、進歩性の判断の運用例において、二以上の医薬成分を組み合わせた医薬の発明について「薬効増大、副作用低減といった当業者によく知られた課題を解決するために、二以上の医薬成分の組合せを最適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮であり、請求項に係る医薬発明と引用発明との相違点がこれらの点のみである場合には、通常、請求項に係る医薬発明の進歩性は否定される」との判断の原則を示した上で、「引用発明と比較した有利な効果が、出願時の技術水準から予測される範囲を超えた顕著なものであること等、他に進歩性の存在を推認できる場合には、請求項に係る医薬発明の進歩性は肯定される」として、事例を挙げつつ有利な効果が推認できる場合は進歩性が認められ得ると記載されている⁴⁾。また、医薬発明に関する進歩性の判断は、通常の進歩性の判断基準と同様に行うことも述べられているため⁵⁾、進歩性の拒絶理由に対して実験成績証明書の提出によって反論、釈明をすることができる⁶⁾とされている。

(2) 米国

米国では、特許審査手続マニュアル（以下、MPEP）2141～2144において自明性の審査基準が示されている。組成物の組合せに関しては、公知のスプレー乾燥洗剤の二つを混合することによってスプレー乾燥洗剤を調製する方法をクレームした発明に対して判断された判例である、*In re Kerkhoven*⁷⁾を引用して、同じ目的のために有用であることが先行技術で各々教示されている組成物の二つを組み合わせることは一応の自明であるとされている。

その一方で、ある構成要素が同じ目的のために使用される均等物に置換された発明に関しては、*In re Ruff*⁸⁾を引用した上で、自明性の拒絶をサポートする論理的根拠として均等物に依拠するには、先行技術において均等物であることが認識されている必要があり、係争中の組成物が機能的又は構造的に単に均等物であるという事実もしくは出願人の開示にもとづくことはできないと記載されている⁹⁾。また、審査官による一応の自明の判断に対する反証のために、出願人は反論及び／又は証拠を提供することができるが、反証のための反論や証拠は、明細書に記載されているものでもよいし、専門家証言によるものでもよく、37 CFR 1.132にもとづく宣誓供述書又は宣言書によってもよいとされる¹⁰⁾。

なお、*KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc.*事件最高裁判決¹¹⁾を受けて、米国特許商標庁（USPTO）によって自明性の指針の更新版¹²⁾が發布され、2010年9月1日以降本ガイドラインの下での審査が行われている。なお、同ガイドラインでは医薬の併用に関する具体的判断は示されていない。

(3) 欧州

進歩性の判断に際して課題解決アプローチを採用する欧州では¹³⁾、クレームが構成要素の組合せである場合、各構成要素が公知又は自明であることゆえに全体として自明という主張は誤

りであるとされ¹⁴⁾、自明性を立証するために別個の文献の記載を組み合わせることは、出願時にそうすることが当業者に自明でない場合には許されないとする審決例も存在する¹⁵⁾。

しかしながら、クレームが単なる寄せ集めであって、真の組合せではない場合、寄せ集めが進歩性に関与しないことを示すには、個々の構成要素が自明であることを示せば十分である¹⁴⁾とされている。予期せぬ効果もまた、進歩性判断に当たっては参酌され¹⁶⁾、併用医薬に関する例として、医薬が鎮痛剤と精神安定剤の組合せであり、本質的に鎮痛効果を有さないと考えられていた精神安定剤の添加によって活性物質の公知の特性からは予測できなかった方法で鎮痛剤の痛み止め効果が増進されることが発見された場合が例示されている¹⁷⁾。

4. 事例

最初に、医薬併用用途の特許出願の詳細事例として、検討事例のうちで三極全てにおいて審査判断の結論が得られている事例A1及び特許の有効性に関する司法判断もされた事例A4を紹介する。

4. 1 審査判断の結論が得られた事例

【事例番号】 A1

【特許番号】 特許4917433 (JP), EP1772145B (EP), US7781617 (US)

【発明の名称】 効果的な医薬の使用法及び副作用発現の防御に関する方法

【PCT出願日】 2005年7月5日

【特許登録(付与)日】 JP:2012年2月3日, EP:2011年3月23日, US:2010年8月24日

【発明の概要】

本発明は「末梢を循環するリンパ球を減少させる作用を有し2-アミノ-1,3-プロパンジオール構造を有するジアリールスルフィド又はジアリールエーテル化合物」(以下、「A成分」)

と「免疫抑制剤及び/又は抗炎症剤」(以下、「B成分」)とを組み合わせる医薬に関し、免疫抑制作用や抗炎症作用を効果的に発現させ且つ副作用発現を減少させる方法に関するものである。

A成分及びB成分は、単剤(A成分又はB成分の単独使用)によっても優れた免疫抑制効果を発揮するが、両薬物の免疫抑制効果を相互に増強することができる。また、各薬剤の使用量を減量できるため、安全性の高い効果的な治療法を提供できる、と明細書に記載されている。

明細書中の実施例では、A成分としては、1種類(2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1,3-プロパンジオール)、B成分としては4種類(シクロスポリンA、タクロリムス、メトトレキサート及びミコフェノール酸)を使用し、「皮膚移植片の生着延長効果」、「関節炎の抑制率」又は「移植片の生着延長効果」について、単剤と比較した、併用効果を示している。なお、副作用発現の減少については、実際に副作用を評価しておらず、各薬剤の使用量を減らすことができることが、副作用発現の減少の効果の根拠となっている。

【各国における審査経緯】

(1) 日本における審査

1) 公開時のクレーム(クレーム1のみ抜粋)

1. 末梢を循環するリンパ球を減少させる作用を有し2-アミノ-1,3-プロパンジオール構造を有するジアリールスルフィド又はジアリールエーテル化合物と、免疫抑制剤及び/又は抗炎症剤とを組み合わせる医薬。

2) 最初の拒絶理由通知(2010年12月7日)

(i) 進歩性: A'成分(同じメカニズムにより免疫抑制作用を示すが、「ジアリールスルフィド又はジアリールエーテル化合物」ではなく、本発明に係るA成分の範囲には含まれない)と、B成分(免疫抑制剤)とを併用する医薬が開示

されている文献（併用の文献）、及び、免疫抑制作用を示す、本発明に係るA成分を開示する文献（単剤の文献）を引用し、併用の文献のA'成分を単剤の文献のA成分に置き換えることは容易想到であるとし、進歩性が否定された。

(ii) 36条6項2号：A成分に関し、「2-アミノプロパン-1,3-ジオール構造を有するジアリールスルフィド又はジアリールエーテル化合物」は不明確であるとした。

3) 出願人対応（2011年1月26日）

(i) 補正：クレーム1については、A成分を実施例で使用している具体的な一化合物に減縮した。

(ii) 意見書：減縮された実施例の化合物を免疫抑制剤及び／又は抗炎症剤と併用すると移植拒絶反応に対して顕著な効果を示すことを、追加データとともに主張した。ここで、追加データの内容は、引用文献のA'成分を比較例として実験したものであり、本発明にかかる化合物の方が、併用効果が優れていることを示すデータである。なお、追加データにおいて使用された、本発明に係る化合物は明細書中の実施例に記載された範囲内である。

4) 拒絶査定（2011年8月23日）

本発明の効果は、当業者が期待し、予測し得る範囲のものと認められる。意見書に記載された実験結果を見ても、特定の条件（特定の免疫抑制剤、特定の用量、比率）で得られたもの、比較対象も特定の化合物に止まるものであるから、当該実験結果をもって格別顕著な効果を奏したとは評価できないとして、進歩性の拒絶理由によって拒絶された。

5) 拒絶査定不服審判（不服2011-25355）

(i) 補正：クレーム1については、B成分を実施例で使用している具体的な化合物（3種類の免疫抑制剤）に減縮し、また、用途を移植の拒絶反応等とした。

(ii) 審判請求の理由：回路用接続部材事件¹⁸⁾

を引用し、「進歩性を否定するためには、先行技術から出発して、出願に係る発明の先行技術に対する特徴点（先行技術と相違する構成）に到達することが容易であったか否かを基準として判断され、特徴点は、発明が目的とした課題を解決するためのものであるから、当該発明が目的とする課題を的確に把握することが必要である」とし、本件発明の課題は、明細書の記載を根拠に、「併用薬剤、夫々の使用量を少なくすること（それにより副作用を軽減すること）」にあり、先行技術には当該示唆もなく、組み合わせることの示唆がないことを主張した。その他、併せて、前述した拒絶理由に対する意見書で主張した「併用による顕著な効果」を、意見書で用いたデータと同じデータを再度提示し、繰り返し主張した。

6) 特許査定（2012年1月10日）¹⁹⁾

(2) 米国における審査

1) 公開時クレーム

日本の公開時と同様

2) 拒絶理由（non-final）（2008年6月23日）

(i) 実施可能要件違反（112条（1））

「2-アミノプロパン-1,3-ジオール構造を有するジアリールスルフィド又はジアリールエーテル化合物（A成分）」は実施可能に記載されていない。

(ii) 非自明性

A成分が免疫抑制作用を示すことが開示されている、日本審査で引用された単剤に関する文献の対応外国公報を引用文献とし、In re Kerkhoven⁷⁾を引用し、用途の知られた単剤の発明を、同じ用途のために、組み合わせることは自明であるとして、非自明性を否定した。なお、B成分は、用途（免疫抑制剤及び／又は抗炎症剤）で規定されており、B成分を開示する文献は引用されていない。

3) 出願人対応（2008年9月24日）

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(i) 補正：クレーム1については、A成分を実施例で使用している具体的な化合物を含む一般式に減縮し、また用途を移植の拒絶反応とした。

(ii) 意見書：日本審査での拒絶理由通知の対応と同様の趣旨の主張、即ち、日本審査で提出した追加データを基に、併用による効果を主張した。

4) 特許査定 (2009年10月1日)²⁰⁾

その後追加データの提出方式不備に応える応答や二重特許拒絶に対する応答を経て特許査定となった。

(3) 欧州における審査

1) 公開時クレーム

日本の公開時と同様（拒絶理由通知前に補正はされたが、クレーム1に変更はなし）

2) 拒絶理由 (2009年9月4日)

進歩性：日本審査で引用された併用に関する公知文献の対応外国公報、及び、日本審査で引用された単剤に関する公知文献の対応外国公報を引用し、日本審査と同様の趣旨により、進歩性を否定した。

3) 出願人対応 (2010年2月18日)

クレーム1の補正は行わずに、日本審査での拒絶理由通知の対応と同様の趣旨の主張、即ち、日本審査で提出した追加データとともに、併用による効果、先行技術にはその効果の開示がないことを主張した。

4) 特許査定 (2010年8月18日)²¹⁾

【各国における審査の対比分析】

本事例は、欧米審査で引用された引例は、日本審査で引用された引例の対応外国公報が含まれており、また、出願人の進歩性の主張も、先行技術として引用された化合物（A'成分）と比較した追加データを用いて、併用による効果の差異を根拠とする進歩性を主張する、三極共

通の進歩性の拒絶に対応するものであった。また、明細書の記載（実施例含む）が三極共通であり、審査経過において共通の追加データは提出されたものの、進歩性主張のために先行技術に開示されている化合物を比較例として示すものであり、本発明の実施例にかかる化合物のデータを新しく追加するものではない。

上記から、進歩性及び記載要件の観点から、三極特許庁の判断を比較し易い案件である。

(1) 進歩性（非自明性）の判断

日本では、クレーム1のA成分を実施例で使用している一化合物に減縮し、上記三極共通の主張を行っても進歩性は審査官に認められず、拒絶査定不服審判請求を行い、そしてB成分を実施例にある三化合物に減縮し、三極共通の主張である併用による効果の主張の他、裁判例¹⁸⁾を引用し、先行技術との課題の違い（先行技術に開示のない副作用軽減の効果）を理由とし、引例を組み合わせることの示唆がないと主張し特許となった。

米国では、A成分を特定の一般式に限定した範囲で、上記三極共通の主張を行うことにより、非自明性が認められた。

欧州では、同様に上記三極共通の主張を行うことにより、公開時のクレームの範囲にて進歩性が認められた。なお、日本及び米国では記載要件に関する拒絶理由も通知されたが、欧州では日米と比較して広い範囲のクレームであるにも拘わらず、記載要件に関する拒絶理由は通知されなかった。

上記結果を比較すると、進歩性の可否判断は、日本が最も進歩性が認められ難く、次に米国が認められ難く、欧州は米国と同等ないし最も認められやすいと考えられる。なお、進歩性の判断基準は審査時期によっても違いがあるとも考えられる。特に米国においてはKSR事件の影響が考えられるが、本事例はKSR事件以降に審査

が行われたものである。

(2) 登録クレームの範囲

本事例の登録されたクレームの範囲（広さ）を比較すると、欧州が一番広く、次に米国が広く、日本が一番狭い。クレームが補正により減縮される理由は、進歩性、記載要件等、複数の理由が考えられ、三極での登録クレームの広さの傾向を一概に議論することは難しいが、他の事例も含めた本テーマの検討において、この傾向は全般的に見られた。

なお、(2) 登録クレームの範囲の他、前述した(1) 進歩性の判断の三極比較の分析結果も、他の事例も含めた本テーマの検討において、全般的に見られる傾向であった。

4. 2 特許の有効性に関する司法判断がされた事例

【事例番号】 A4

【特許番号】 特許4314433 (JP), US7972612 (US), EP1568382A (EP)

【発明の名称】 Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬からなる緑内障治療剤

【PCT出願日】 2003年11月17日

【特許登録（付与）日】 JP：2009年5月29日，
US：2011年7月5日

【発明の概要】

本発明はRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬との組合せからなる緑内障治療剤に関する。実施例では、Rho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（以下、「化合物A」）であり、 β 遮断薬がチモロールである併用群は、それぞれの薬剤単独投与群よりも優れた眼圧下降作用、また、その作用の持続性の向上が得られたことを示している。

【各国における審査経緯】

(1) 日本における審査

1) 出願時クレーム（主要クレームのみ抜粋）

1. Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬との組み合わせからなる緑内障治療剤。

3. Rhoキナーゼ阻害剤が(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキササンカルボキサミド、(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、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項1または請求項2記載の緑内障治療剤。

4. β 遮断薬がチモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボブノロールまたはメチプラノール(Metipranolol)である請求項1または2記載の緑内障治療剤。

2) 審査の経緯

審査官は、出願時クレームに対して、12件の先行文献を引例として29条2項のほか、36条4項1号、6項1号、6項2号の拒絶理由を通知した(2008年4月22日)。

引例1及び2にはRhoキナーゼ阻害剤が緑内障の治療に有用であることが、引例1～4にはRhoキナーゼ阻害剤の具体例が、そして、引例5～12にはチモロール等の β 遮断薬が緑内障の治療薬として用いられていることが記載されている。審査官は、作用機序の異なる緑内障治療薬を併用して有利な効果を得ることが当業者に周知であるので(引例5～7)、これらを組み合わせることに格別の創意を要したものとはいえず、明細書の記載をみても、本願発明が格別優れた作用を示すものであるともいえないとして、進歩性を否定した。

さらに、具体的に薬理試験が記載された組合せが一組であることを理由に、記載要件違反であるとした。

これに対し、出願人は、クレーム1の β 遮断薬を旧クレーム4で規定していた具体的な化合

物に限定する補正を行った。また、意見書で、引例にはRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬とを組合せることの記載はないこと、及び、本願実施例記載の併用群では、各々の単独投与群を超える眼圧下降効果及び持続効果が認められていることを強調し、進歩性の拒絶に反論した。

さらに、記載要件違反に対しては参考資料を用いて、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬の眼圧下降作用の機序が各々当業者に周知であったことから、実施例に示した眼圧下降作用の増強作用はその他の組合せにまで十分に一般化できるものであると反論した(2008年6月16日)。

しかしながら、審査官は、特にクレーム1のRhoキナーゼ阻害剤の構造が特定されておらず、明細書に記載された試験結果のみでは、他の場合にまで一般化できるということはできないことを主な理由に、29条2項、36条による拒絶を維持した(2008年8月26日)。

3) 拒絶査定不服審判

出願人は、Rhoキナーゼ阻害剤及び β 遮断薬を実施例化合物である化合物A及びチモロールに特定することにより、本願は前置審査で特許査定された(2008年9月24日)²²⁾。

4) 無効審判

特許成立後、出願人は29条2項違反を理由とする無効審判を提起された^{23), 24)}。

審査段階で挙げられていない甲1号証には、カルシウムアンタゴニストとチモロール(β 遮断薬)等の眼圧下降剤の組合せを含む緑内障治療剤が開示されている。当該公報にカルシウムアンタゴニストとして例示されている化合物HA 1077は、Rhoキナーゼ阻害剤であることが本願優先日前に知られていた。一方、Azuma引例(甲2号証)には化合物AがRhoキナーゼ阻害剤であって、緑内障の治療等に用いられることが記載されている。

審判官は、甲1号証においてHA 1077は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ているにすぎず、当該化合物にRhoキナーゼ阻害活性もあることが、たとえ優先権主張日前に既に周知であったとしても、これをカルシウムアンタゴニストであることは知られていないAzuma引例に記載された化合物Aに置換することは容易に想到し得たものとしてできないとして無効請求を棄却した(2010年8月31日)。

5) 審決取消訴訟

無効審判の審決における引例に基づく容易想到性の判断が誤っているとして、原告はその取消しを求めて知財高裁に訴えを提起した。

裁判所は、審決と同様、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、当業者はそのことをもって甲1号証にRhoキナーゼ阻害剤と眼圧下降剤を併用する緑内障治療剤が記載されているとまでは認識することができないとし、請求を棄却した(2011年6月9日)。

なお、原告は、Azuma引例に同じ緑内障治療薬としてチモロールの記載があることを組合せの動機付けとして主張したが、裁判所は、Azuma引例はチモロールのみを選択する根拠に乏しく、しかもチモロールが有する副作用の課題を記載したものであるとして、進歩性を否定する事由として認めなかった。

また、裁判所は進歩性の判断について、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いと判示している。

(2) 米国における審査

1) 1回目の拒絶理由通知

審査官は、Dole引例²⁵⁾にRhoキナーゼ阻害剤(HA1077, Y-27632)と β 遮断薬を含む他剤と

の組合せの記載があるとの理由で102条を、5件の引例の組合せにて緑内障治療において併用療法は自明であるとの理由で103条を、クレームされた発明は数種の具体的化合物を除き説明によるサポートがされていないとの理由で112条(1)の拒絶理由を通知した(2008年11月26日)。

2) 出願人の応答と2回目の拒絶理由通知

出願人は、クレーム1のRhoキナーゼ阻害剤を化合物Aに限定する補正を行った上で、宣言書の提出によって優先権を主張することによりDole引例を引例から除き、102条の拒絶理由を解消した。一方、103条については、明細書に記載の薬理データは単剤よりも顕著な効果を示していると主張するとともに、引例にはこれら化合物群による組合せの記載はなく、また、緑内障治療剤併用にて相加作用を示さない例が知られており、組合せ効果は予測不可能なので、組合せる動機付けにはならないと反論した(2009年2月24日)。しかしながら、審査官は、明細書の実施例中の図は相加効果を示しているにすぎず、緑内障治療に公知の2つの阻害剤を組合せて投薬することは自明であるとして拒絶理由を通知した(2009年5月28日)。

3) RCEと3回目の拒絶理由通知

出願人は、それまでの反論に加え、比較のため、他のRhoキナーゼ阻害剤(HA1077)とチモロールとの併用の試験データを宣誓書にて提出し、本願の化合物Aとチモロールとの併用のみ、持続性と相乗効果が認められたと主張したが(2009年8月5日)、審査官は、Azuma引例には化合物Aは効果が長期継続すること、及び、チモロールが緑内障治療に用いられることの記載があり、これらを組合せることは自明、及び、本発明の薬理試験結果は投与後1-2時間では相加効果にすぎない等の理由で拒絶理由を通知した(2009年9月28日)。

4) 出願人の応答と4回目の拒絶理由通知

出願人は、クレーム1の β 遮断薬をチモロー

ルに限定する補正を行った上で、Azuma引例のチモロールの記載は β 遮断薬の副作用等の阻害要因を示したものであって、当該引例は問題を有する β 遮断薬を避ける目的でRhoキナーゼ阻害剤を教示している(teach away)と反論し、また、前回主張の併用の試験データを用いて本発明の相乗効果を再度、強調した(2010年3月23日)。しかし、審査官は、最後まで比較試験の相乗効果を認めず、さらに、比較試験が1つの濃度ポイントのみで行われており、濃度ポイントの限定のない本願クレームを反映していない、化合物Aとチモロールは別々に投与されているから、同時投与を意味するsingle composition/agentであるクレームを反映していない等の理由で出願を拒絶した(2010年6月21日)。

5) 審判請求

出願人は、Appealし、新たなデータの提示をすることなく、今までの主張を繰り返し、審査官の引例に対する解釈の間違いを指摘した。また、前回の審査官の新たな拒絶理由に対しては、クレームを補正することなく審判請求書で反論することにより、本願は特許査定された(2010年11月12日)²⁶⁾。

(3) 欧州における審査

1) 1回目の拒絶理由通知

審査官は、12件の先行文献を引例として挙げ、以下の拒絶理由を通知した。D1²⁷⁾にはsulindac(NSAID)とatenolol(β 遮断薬)の同時投与の記載があるが、sulindacには本願優先日後にRhoキナーゼ阻害活性があることが公知となったことから²⁸⁾、実質的にRhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬の同時投与がD1に記載されているとの理由で54条を通知した。また、種々の引例より、Rhoキナーゼ阻害剤と β 遮断薬は緑内障治療には知られた薬剤であり、当業者であれば組合せることは自明との理由で56条を通知した。さらに、Rhoキナーゼ阻害剤、 β 遮断薬の定義

が不明確であるとの理由で83条及び84条の拒絶理由を通知したが、審査官は薬剤名によって当該用語を置き換えればよい旨の示唆もした(2009年10月30日)。

2) 拒絶理由通知に対する応答

出願人は、クレーム1のRhoキナーゼ阻害剤を化合物Aに限定し、 β 遮断薬を旧クレーム4で規定していた具体的な化合物に限定する補正を行った。また、日米でも引例となったAzuma引例に対しては、日米同様、当該引例では従前の β 遮断薬を避ける目的でRhoキナーゼ阻害剤を教示しているのだから (teach away)、本発明の動機づけにはならないと反論した。

さらに、併用の実験データより、化合物Aとチモロールの組合せは顕著な眼圧下降効果を示しており、相加的な効果以上のものを示している、等の主張を日米同様に行った(2010年4月28日)。現在、審査中である。

【各国における審査の対比分析】

本事例における進歩性判断の手法について、日欧では緑内障治療を適用とする β 遮断薬と他剤との組合せが公知であるところ、他剤をRhoキナーゼ阻害剤へ置き換えることの容易性が主な争点となっているが、米国では同種適応症の単剤の公知引例を組合せることは自明と判断している点で、進歩性の判断手法に相違が認められる。また、日本の審決取消訴訟で裁判所は、併用用途発明の進歩性の判断について一定の基準を示しており、「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は十分であり」、「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」と、実際の患者やモデル動物での試験結果までは不要であることも示していることは興味深い。

Azuma引例は三極いずれでも審査で引例として挙げられており、チモロールの副作用を背

景技術に記載していることが組合せの阻害要因となるか動機づけになるかの点で日米の判断が分かれた。同一引例について、日本の裁判所は阻害要因として認めたが、米国審査官は最後まで動機づけの要因として取り扱った。欧州は現在審査中であり、その取り扱いに注目したいところである。

進歩性の判断に用いられる刊行物の適格性について、日本の判決では、たまたまカルシウムアンタゴニストである一部の化合物がRhoキナーゼ阻害活性を有していても、当該刊行物に活性が記載されているとすることはできないとして適格性を否定している。なお、新規性の判断において、欧州では、引例D1にはsulindac (NSAID) についてのRhoキナーゼ阻害活性の記載はないものの、当該活性を有することが判明したことを記載する優先日後に刊行された刊行物を根拠に本願発明の新規性を否定しており、刊行物適格性について異なった判断がなされている。

米国では相加効果を超える顕著なデータとの主張を伴う試験データが審査官レベルでは全く受け入れられず上級審でようやく認められており、日本の審査とは大きな差異が見られた。従って、審査官の判断に疑わしい点があればRCE等で繋がずに審判請求することも有効な手段といえる。

5. 各事例間に共通する論点の結果と考察

本節では、各事例間で共通して確認された以下の表1に記載される三つの論点に関して、該当事例を概観しその特徴を考察した。

5. 1 引例タイプの論点

(1) 結果

引例タイプを説明する前に、本論説で抽出した事例のクレームについて簡単に説明する。

多くの事例では、具体的な公知化合物の組合

表1 各論点の三極対比まとめ

論点	三極対比のまとめ
引例タイプ	<ul style="list-style-type: none"> ・併用引例と単剤引例との組合せが三極間で多数共通。 ・日欧：併用の一方の薬剤の置換が自明と判断される傾向あり。 ・米国：同一目的の薬剤を組み合わせるのは自明と判断される傾向あり。
後出し証拠	<ul style="list-style-type: none"> ・欧米：後出し証拠が参酌される事例が多数あった。 ・日本：参酌されない事例が多数あった。
有利な効果	<ul style="list-style-type: none"> ・欧州，米国，日本の順で進歩性が認められた事例が多数あった。 ・許可クレームの幅は，欧州が日米よりも広い範囲で認められていた。

せを下位でクレームしており，上位クレームでは，その化合物をメカニズムから上位概念化したり，作用効果から上位概念化した，所謂，機能的表現のクレームとしている。

以上のことから，引例は大きく2つのタイプに分類された。

タイプ①：単剤の引例

単剤の引例としては，例えば以下の様な種類が挙げられる。

(i) 本願クレームの化合物，又は本願クレームの概念（メカニズム，作用効果）がある疾患に有効であることが示唆，又は記載されている引例。前記の事例A1の日米欧で挙げられた引例が本類型の例として挙げられる。

(ii) 本願クレームの化合物，又は本願クレームの概念（メカニズム，作用効果）が，ある副作用を軽減する効果があると，示唆又は記載されている引例。

(iii) 本願クレームの概念（メカニズム，作用効果）に属する具体的な化合物が記載されている引例

タイプ②：併用の引例

併用の引例としては，本願クレームの化合物，又は本願クレームの概念（メカニズム，作用効果）を他の医薬と併用することが示唆又は記載された引例が挙げられる。前記の事例A1の日欧で挙げられた引例が本類型の例として挙げられる。

これら引例を組み合わせると，又は単独で進歩

性を否定する拒絶理由が通知されているが，その引例の組合せ方と組み合わせる際の論理付けについて，日米欧で差があった。

日本では，調査した21件の特許出願の内16件で，引例の組合せとして，前記タイプ②の引例と，前記タイプ①の引例又はタイプ②の引例とを組み合わせると拒絶理由が通知されていた（以下，「併用引例による拒絶」）。例えば，事例T5では，審査段階で補正により，(a) 式(I)の選択的シクロオキシゲナーゼ2阻害剤，及び(b) ディスコデルモリド及びエポチロンから選択される少なくとも1つの微小管作用薬の組み合わせをクレームしていたところ，式(I)の選択的シクロオキシゲナーゼ2阻害剤に微小管作用薬の1つであるパクリタキセルを併用する医薬が記載された先行技術を引例として挙げ，更に微小管作用薬であるディスコデルモリド又はエポチロンが，微小管作用薬であるパクリタキセルに比べ有用であることが記載された引例をそれぞれ挙げたうえで，「上記各引例及び出願時の技術常識に基づき，微小管作用薬であるパクリタキセルをディスコデルモリド及びエポチロンから選択される少なくとも1つに換えることは，当業者が容易になし得る事項である」として拒絶されている。

また，単剤の引例である前記タイプ①の引例を複数指摘した上で，「医薬の分野において薬効を増大させたり，副作用を軽減させたりするため，公知の医薬成分を組み合わせるこ

とは、通常に行われていること」等として、拒絶理由が通知される例が21件中5件あった（以下、「単剤引例による拒絶」）。例えば、事例A3では、アゴメラチン又はN-[2-(7-メトキシ-1-ナフチル)エチル]アセトアミドと、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又は細胞外レベルにおけるノルアドレナリン濃度が上昇することを可能にする薬剤との組合せをクレームしていたところ、アゴメラチン又はレボキセチン（ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）のそれぞれが、うつ病等の治療に有用であることが記載された複数の引例が挙げられ、「当該技術分野においては、同様の効能を有する複数成分を併用してみることは常套手段であるところ、上記2成分を併用してみることは当業者が格別の技術的創意を要したとは考えられないし、当初明細書の記載を見ても、両者を併用することにより、それぞれを単独で使用した場合に比して本願発明が格別顕著な効果を奏するに至ったと認めるに足りる根拠がない」として拒絶されている。

欧州については、進歩性違反の拒絶のタイプ（併用引例による拒絶、又は単剤引例による拒絶）は日本とほぼ同じであり、共通の引例を引かれた案件が21件中13件あった。但し、進歩性違反の拒絶理由が通知されなかった事例（T14, T17）、及び欧州に特徴的な進歩性違反の事例（T6, T10）が存在した。その特徴的な事例とは、引例を挙げずに予測し得ない顕著な効果がないとして進歩性違反の拒絶理由が通知された事例であり、事例T10では、(i) レニンインヒビター、(ii) カルシウムチャネルブロッカー（CCB）及び (iii) 利尿薬を含む医薬組成物をクレームしているところ、審査官は、「本願明細書には、これら3種の有効成分の組合せの使用は、単独使用に比べて、優れた治療効果を示すと記載され、更にそのような優れた効果は、明細書に記載されたような試験方法により、これを確認することができる」との説明が記載され

ているものの、それを裏付ける実際の薬理データが一切記載されていない」として進歩性を否定する拒絶理由が通知されている。

米国についても、日欧と同様の併用引例による拒絶と単剤引例による拒絶が存在するが、日欧での進歩性違反の拒絶のタイプ（併用引例による拒絶、又は単剤引例による拒絶）とは異なった事例が多く、また引例自体は併用引例を組み合わせていても、単剤引例の組合せにもとづく判断基準が述べられたIn re Kerkhoven⁷⁾等の判例を根拠とする等、非自明性を否定する論理付けも特徴的であった。なお、日米で共通の引例を引かれた事例は21件中8件であり、欧米で共通の引例を引かれた事例は21件中6件であった。米国では、併用による拒絶、及び単剤の引例による拒絶の双方において、In re Kerkhoven⁷⁾やIn re Crockett²⁹⁾等の判決例を引用し、「同様な目的のために用いる3つ目の組成物を得るために、同様な目的を有する2つの組成物を組み合わせることは一応の自明である」とする拒絶理由が21件中8件と多く見られた。例えば、事例T6では、抗癌剤（具体的には大腸癌の治療剤）として有用なCOX-2インヒビター及びヒストン・デアセチラーゼ・インヒビターを含む組合せ剤をクレームしていたところ、COX-2インヒビターは腫瘍に有用であることが記載された引例とヒストン・デアセチラーゼ・インヒビターは増殖性疾患に有用であることが記載された引例がそれぞれ挙げられ、更にIn re Kerkhoven⁷⁾及びIn re Crockett²⁹⁾の判決例を引用し、これら2つの組成物を組み合わせることは自明であるとして拒絶理由が通知されている。

(2) 考 察

日本では、併用引例による拒絶が多く、単剤引例による拒絶が少ないという調査結果となった。併用引例による拒絶が多いのは、動機付けの観点から進歩性を否定しやすいことが考えら

れる。一方、単剤引例による拒絶は、審査基準に進歩性を否定する旨の記載があるものの、「技術常識」としてこれら複数の引例を組み合わせることが多くなり、拒絶理由としての妥当性に欠ける場合があることが考えられる。以上のことから、日本では併用引例による拒絶が多い結果となったのではないかと考えられる。

一方、複数の組合せについて、「技術常識」として組合せの示唆を示した引例が存在しない場合においては、回路用接続部材事件¹⁸⁾を引用しての反論も有効な可能性もある(AIJP)。

欧州では、審査ガイドラインにおいて「クレームの各構成要素が公知又は自明であることゆえに全体として自明という判断は誤り」であるとされていることから、単剤引例による拒絶が通知しづらい状況にあると考えられ、日本と同様に併用引例による拒絶の事例が多くなったと考えられる。

一方で、併用による予測し得ない顕著な効果が示されていない場合、若しくは示されていてもクレームの広さに対応していない場合には、引例を挙げずに進歩性の拒絶理由が通知されることがあった(T6, T10)。これは審決T939/92³⁰⁾で示された判断によると考えられる。本審決は化合物に関する事例であるが、進歩性の唯一の理由がその技術的效果である場合には、技術的效果がクレームによってカバーされる全ての化合物によって達成できているかという問題が、進歩性に関して提起することができるかと判断している³¹⁾。すなわち、前記事例は技術的效果の点のみで進歩性が判断でき、引例をあえて挙げる必要が無かったと考えられる。

米国では、In re Kerkhoven⁷⁾やIn re Crockett²⁹⁾等の判決例を引用することで、単剤引例による拒絶を通知しやすい環境にあると考えられる。しかしながら、米国では単剤引例による拒絶が通知された事例は21件中5件であり、日欧との差はほとんど見られなかった。これは、審査官

によるサーチ手法が異なる点等が考えられる。一方、MPEPによれば、In re Ruff⁸⁾を引用し、「自明性の拒絶をサポートする論理的根拠として均等物に依拠するには、先行技術において均等物であることが認識されている必要がある」としており、併用引例による拒絶を通知しにくい環境にあることから、併用引例を挙げたとしてもIn re Kerkhoven⁷⁾やIn re Crockett²⁹⁾等の判決例を引用して拒絶を通知していると考えられる。

5. 2 後出し証拠の論点

(1) 結果

今回検討した事例(別表参照)の中で、進歩性を肯定する事由として、日本において後出し証拠が提出された事例(T1, T2, T3, T6, T9, T11, T12, T15, T16及びA3)について、出願人が主張する本願発明の作用効果の具体的な薬理データが当初明細書に記載されていない類型1)、及び記載されている類型2)の二類型に大別した。さらに、類型1)に関して、当初明細書に上位概念の化合物(すなわち、ジーンズ発明)の効果について文言上の記載がある事例(a)と、特定の化合物(すなわち、スピーシーズ発明)の効果について文言上の効果の記載がある事例(b)の二種類に分類した。以下、当初明細書の記載の程度の観点から後出し証拠の参酌について述べる。

類型1)：

当初明細書に出願人の主張する発明の効果について、文言上の記載はあるものの、具体的な薬理データの記載が何もない事案において、後出し証拠が提出された事例(T1, T2, T9, A3, T12, T11, T15, T16)が確認された。

類型1) - (a)として、事例T2, T9, T11, T15, T16, 及び類型1) - (b)として、事例T1, A3, T12が挙げられる。また、出願人が日焼け止め剤組成物事件³²⁾を引用して、後出し

証拠が参酌されるべきことを主張した事例が確認された (T1, T2, A3)。以下に詳細に説明する。

類型 1) - (a) :

事例T9は、呼吸器疾患治療剤に関する事例で、メカニズムの異なる2種類の薬剤の併用により、単独の投与と比較して、有用な効果があることについて、当初明細書に文言上の記載があるものの、その具体的な薬理データの記載がなかった。さらに、当初明細書に、メカニズムの異なる2種類の薬剤として具体的な化合物が特定して記載されていた。そして、2つの特定化合物の組合せの併用による相乗効果があったことの後出し証拠が参酌されなかった事例である。一方、対応外国出願 (T9EP) では、日本と同一の後出し証拠が参酌された。

事例T11, T15, T16は、当初明細書に上位概念として本発明の化合物の併用が、単独と比較して、相乗効果を有することの文言上の記載はあるものの、具体的な薬理データがなく、具体的な根拠を伴って記載がされていなかった。そして、特定化合物の併用の薬理データの後出し証拠が参酌されず、拒絶査定となった事例である。

類型 1) - (b) :

事例T1は、制吐剤及び止痢剤に関する事例で、明細書には異なるメカニズムを持つ各々2つの特定化合物の併用により、相乗的な抗下痢作用が認められた薬理データが開示されていた。しかし、副作用である腸管輸送の増加が抑制されるという文言上の記載はあったが、これに関する薬理データの開示はなかった。そして、抗下痢効果の薬理データを開示した化合物とは異なる化合物の組み合わせによる、副作用が改善することを示す薬理データの後出し証拠が参酌され、特許査定となった事例である。一方、対応外国出願 (T1EP, US) においても、日本と同一の後出し証拠が参酌された。

事例A3は、精神疾患治療剤に関する事例で、異なるメカニズムを持つ2種類の具体的な化合物の併用により、単独投与と比較して、臨床研究において優れた活性を示したこと及び試験期間、患者、診断システムや評価尺度について文言上の記載が当初明細書にあるものの、その詳細な試験方法、評価方法及び薬理データの記載がされていなかった。この事例では、当該化合物の併用により、単独と比較して、相乗効果を示した薬理データの後出し証拠が参酌されなかった。

一方、事例T12は、抗腫瘍剤に関する事例で、メカニズムの異なる2種類の具体的な化合物の併用が、単独と比較して相加効果を示したこと、その試験方法の詳細について当初明細書に記載はあるものの、薬理データの記載がなかった。この事例では、併用により、単独と比較して、相加効果を示した薬理データの後出し証拠が参酌されたが、当該試験結果をみても、相乗効果を奏するとは認められないとされた。

類型 2) :

当初明細書に出願人の主張する発明の効果に関連した具体的な薬理データの記載があり、後出し証拠が参酌され、特許査定となった事例が確認された (T6)。事例T6は、当初明細書の実施例に併用の薬理データの記載がある場合、薬理データの記載がない他の実施例について、同様に薬理試験をし、その薬理データが後出し証拠として参酌された事例である。

(2) 考 察

進歩性を肯定する事由として、本願発明の効果を主張する場合に、当初明細書に当該効果について、どこまで具体的に記載しておく必要があるかについて考察する。

1) 日本

類型 1) - (a) において、当初明細書に出願人の主張する発明の効果を示す具体的な薬理デー

タの記載がなく、また、特定化合物ではなく上位概念化された本発明の化合物の併用がその効果を有すると当初明細書に記載されている場合には、後出し証拠が参酌されなかった可能性がある (T2, T9, T11, T15, T16)。したがって、当初明細書には、特定化合物の併用の薬理データ、併用による効果、薬理試験方法、実施例等を記載することが、後出し証拠参酌の可否において重要と考えられる。

類型1) – (b)において、当初明細書に出願人の主張する発明の効果を示す具体的な薬理データの記載はないが、特定化合物の併用がその効果を有するという文言上の記載があるときに、後出し証拠が参酌された事例と (T1, T12)、参酌されなかった事例 (A3) とが確認された。これは、出願人が併用による発明の効果を実際に確認したに等しいと当初明細書から判断された場合 (たとえば、当初明細書に併用によって作用が増強又は副作用が軽減されたことが記載されている場合や、具体的な薬理試験方法の詳細が記載されているが、薬理試験結果のみが記載されていない場合) には、後出し証拠が参酌された可能性がある。

拒絶査定不服審判が係属中である事例については出される審決に注目していきたい (A3, T2, T9, T16)。

類型2) において、当初明細書に出願人の主張する発明の効果を示す具体的な薬理データの記載がある場合には、後出し証拠が参酌された (T6)。したがって、当初明細書に、特定化合物併用の薬理データを記載することが、後出し証拠参酌の可否において重要と考えられる。

2) 欧州及び米国

後出し証拠が提出された全ての事例において参酌されたことが確認された (T1EP, US; T2EP, US1, US2; T3US; T4EP; T5EP; T9EP; T10EP; T11EP; T12US; T13EP; T15EP; T16EP; A1EP, US; A3EP, US)。

よって、欧米においては、当初明細書の記載に基づいた後出し証拠は、参酌された。欧米では、後出し証拠が参酌されやすいという点で、日本と相違がみられた。

5. 3 有利な効果の論点

(1) 結果

進歩性の拒絶理由に対して有利な効果を主張して進歩性の有無を議論した事例は、調査した21件の特許出願の内18件あり、有利な効果の主張は、医薬品の併用用途出願の進歩性の拒絶理由に対する反論において、三極のいずれにおいても重要な位置を占めるものであった。審査経過で、進歩性が肯定的に判断された事例は、日本で18件中7件 (A1; A2; T1; T4; T6; T14; A4)、米国で13件 (残り5件は審査係属中) 中9件 (A1; A2; A3; T2US1, US2; T6; T13; T14; T16; A4)、欧州で16件 (残り2件は審査係属中) 中14件 (A1; A3; T1; T3; T4; T5; T6; T7; T9; T11; T13; T14; T15; T16) であった。

日本の審査では、併用用途クレームは、同種の薬効を有する公知の薬剤を組み合わせることは当業者の通常の創作範囲内であり、併用による効果についても格別のものとは認められないとして、進歩性の拒絶理由が通知される事例が多く見られた。例えば、事例T7の審査では、クレームされた組合せと同じ作用機序を有する薬剤の組合せが相乗的に作用することが知られていたため、審査官は併用による相乗効果を認めながらも、それぞれの薬剤を公知の他の薬剤に置き換えることは当業者の予想の範囲を超えるものではないとして進歩性を否定した。事例T13では、米国及び欧州では特許が認められたにも関わらず、日本では明細書に記載の効果は出願時の技術水準から予想される範囲を超えるものではないとして進歩性が否定された。本事例は、上記の事例T7とは異なり、同じ作用機

序の組合せを記載した先行技術は知られていなかったところ、審査官は当該組合せによる相乗効果の程度が当業者の予想を超えると推認するに足る記載が無い場合、格別顕著なものではないとして進歩性を認めなかった。一方、事例A2では、本願の組合せを示唆する先行技術があったため、進歩性が否定されたが、実施例に限定する補正をし、先行技術の組合せでは相加効果すら得られないところ、本願発明の併用では相乗効果が得られていることを明細書の記載に基づき主張することで進歩性が肯定された。

米国審査では、日本と同様に、同種の薬効を有する公知の薬剤を組み合わせることは当業者の通常の創作範囲内であるとされ、併用による有利な効果の主張が肯定的に捉えられることなく、非自明性が否定される事例が多く見られた。例えば、事例T7では、日本と同様に非自明性が否定され、審査官は一貫して同種の薬効を有する薬剤の組合せは自明であるとの判断を変えていない。現在、出願人は継続審査を請求し、化合物を特定化合物に限定することで予想外の効果が認められることを主張しているが、審査係属中である。また、事例T4US1、US2では、日本では一方の成分を限定したクレームについては進歩性が認められたが、米国では同程度のクレーム範囲であっても非自明性が認められなかった。一方、事例A3では、日本では実験成績証明書が参酌されず、進歩性が認められなかったが、米国では提出した同証明書が参酌され、顕著な効果を有する旨の主張を繰り返すことで非自明性が認められるに至っている。また、事例T13の場合は、日本では組合せによる相乗効果の程度が当業者の予想を超えるものではないと認定されたが、米国では組合せによる相乗効果が認められ、限定された化合物の範囲で非自明性が認められた。

一方、欧州では、併用による相乗効果が肯定的に捉えられ、進歩性が認められた事例が多く

見られた。例えば、事例T7は、日米と異なり、欧州では併用により相乗効果を示すことを理由に進歩性が認められた。また、事例A3、T15及びT16では、いずれも日本では参酌されなかった実験データを根拠に相乗効果が認められ、進歩性が肯定的に判断された。さらに、欧州では、日本及び、米国と比較してより広いクレーム範囲で進歩性が認められた事例が見受けられた。例えば、事例T13では用途は限定されているものの、それぞれの薬剤については化学構造や名称で限定されることなく、機能的表現のまま進歩性が認められた。これは、上記米国で成立したクレームと比較してかなり広い範囲のクレームが認められたことになる。また、事例T7では、用途限定を伴ってはいるものの、それぞれの薬剤について機能的表現のまま進歩性が認められた。

また、併用による相乗効果以外では、副作用の低減や公知技術（引例）における阻害要因の存在を根拠に進歩性を主張する事例が見受けられた。

例えば、事例T5EPでは、併用によって一方の有効成分の副作用を低減できることを示すデータを提出することによって進歩性が肯定された。事例T1JPでは、医薬の分野で作用効果の増強のために作用機序が互いに異なる成分を併用することや、複数の症状に応じてそれぞれの症状を改善する複数の成分を併用することは当業者が容易に想到し得たことであるとして進歩性を否定する判断がなされたが、実験成績証明書を提出し、薬効の増強と副作用の低減の双方を主張したところ、特定の薬剤の組合せを用いた特定の対象疾患以外の用途については格別な効果が認められないと審査官により判断された。なお、事例T1EPでは、副作用の低減について主張するまでもなく、上位概念の組合せで進歩性が肯定され、事例T1USでは、In re Diamond and Kellman³³⁾が引用されて、同じ目

的のために使われることが知られている医薬品の組合せはそもそも自明であると判断され、副作用の低減が非自明性の肯定に影響を及ぼしていない。

また、事例T2US1, US2では、出願時に一方の有効成分が他方の有効成分による作用を減弱させることが知られており、併用による阻害要因が存在したと主張することにより、米国では非自明性が肯定されたが、日本では進歩性は否定された。なお、欧州（T2EP）では同様の主張により進歩性が肯定されるか否かは未だ結論が出ておらず、今後の判断が待たれるところである。事例T14では、日本では、引用文献で開示された化合物との組合せには阻害要因がある一方、実施例に記載された組合せには格別の相乗効果があると主張することで進歩性が肯定された。米国でも、当該組合せには阻害要因があると主張することで非自明性が肯定された。一方、欧州では、進歩性の拒絶理由は指摘されず、相乗効果の議論をするまでもなく、特許査定となった。

(2) 考 察

本項の冒頭で今回調査した事例において三極にて進歩性又は非自明性が認められた件数を記載したが、それを割合で示すと日本では約40%、米国では約70%、欧州では約80%であった。この結果から、発明の有利な効果の主張によって欧州>米国>日本の順に進歩性が肯定的に判断され易い傾向にあると考えられる。特に欧州では、進歩性を有する旨の示唆の記載や実験データの後出しにより進歩性が認められる期待感が与えられる例（T1EP）も存在し、明細書の記載から併用による発明の効果が審査され、進歩性を肯定的に判断する材料とされているようであり、日本及び米国よりも発明の有利な効果の主張が認められやすい傾向があると思われた。さらに、進歩性が認められる範囲についても、

日本及び米国と比較してより広いという傾向が見られた。上記の通り、併用するそれぞれの薬剤を構造式や名称で特定することなく、機能的表現のまま認められた事例さえ見られた（A1, T7, T13, T14, T15）。また米国は、実験データの後出しが容易に認められ（5.2（2）参照）、提出した実験データを基に発明の有利な効果を主張すれば、その有利な効果が認められる範囲にクレームを減縮補正することで非自明性が認められる傾向にあると思われた（A1, A3）。一方、日本では、当初明細書の記載内容によっては実験データの後出しが認められないケース（T11）等の場合には、明細書の記載から格別な効果が認められないと判断された場合には、公知の薬剤を組み合わせることは当業者の通常の創作範囲内のことであるとして動機づけの観点から進歩性は認められず、実験データの後出しによる相乗効果に基づく有利な効果の主張も認められないため、進歩性は否定される状況にあると思われた。

また、欧州では、併用により副作用を低減できることを理由に進歩性が容易に認められ得るようにも思われた（T5EP）。一方、日本では、同様の主張に基づいても、薬効増大や副作用低減等の当業者によく知られた課題の解決のために、同じ作用を有する有効成分を併用することは当業者の通常の創作能力の範囲内であると指摘されており（T5JP）、欧州と比較して副作用低減という特徴に依拠した進歩性の主張は認められにくい場合がある点は留意すべきである。さらに、阻害要因については、事例T2US1, US2のように、米国ではその主張が認められたが、日本では認められなかった例もあり、この論点だけに依拠して進歩性を主張できるかどうかは事例を増やしてもう少し検討する必要があるように思われた。

6. おわりに

進歩性の判断にあたって、三極いずれにおいても、概ね審査基準に沿った運用がなされ、殆どの事例では、当初クレームが有効成分を上位概念化した表現の化合物として用いているため、殆どのケースで一度は拒絶理由通知を受けていた。その上で、出願人側による進歩性立証に向けた種々の主張がなされ、それに対する寛容性には論点毎に三極で温度差がみられた。欧米では後出し証拠が参酌され易い傾向が確認された。日本では、進歩性の主張に伴う後出し証拠の提出を許容した日焼け止め剤組成物事件等を援用して拒絶査定不服審判を請求する事例（A3JP, T1JP, T12JP）が確認された。こうした事例の経緯を今後確認することによって、当初明細書の如何なる記載に基づいて出願後に提出する証拠が参酌される可能性があるのか、その範囲がより明確になるものと思われる。

また、多くの事例で進歩性主張の主要なポイントが発明の有利な効果に置かれていたが、そのような効果を主張するために幾つかの事例では拒絶理由に対する応答時（T9JP, A2EP）又は明細書の記載（T14）において、相加効果と相乗効果との差異をシミュレートする計算式を用いてクレームの構成がもたらす発明の有利な効果を立証する主張が行われていた。発明の有利な効果に基づく進歩性を主張する場合、こうした理論計算に基づく主張は検討すべき項目の一つと考えられる。

発明の有利な効果を主張する際に考慮すべき点は、対照となる従来技術の構成及び効果がどのように設定されるかという点であると考えられる。本論説の引例タイプの検討結果では、米国では同じ目的のために有用であることが先行技術で各々教示されている組成物の、二つを組み合わせることは一応の自明であると判断されている事例が多くみられた。こうした判断手法

では、クレームに記載された組合せに係る、明細書に示した各医薬の相加効果を超越する相乗効果を主張することで、有利な効果を奏すると判断される可能性があると考えられる。その一方で、組合せ医薬の引例と単剤の引例を組み合わせ判断する手法では、クレームに記載された組合せに係る、明細書に示された各医薬の相加効果を超越する相乗効果のみならず、引例で挙げられた組合せ医薬の具体的な効果と比較した有利な効果の立証も、進歩性立証の為に求められる可能性があり得る。この点、事例A4JPでは、先行技術である単独療法と比較して併用による効果を確認することができればよいと知財高裁が判示している点は着目すべきである。しかしながら、クレームに記載された組合せの一方の医薬を共通にする引例において相乗効果が具体的に開示されているような場合、上記のような判断は必ずしも妥当しないように考えられる。そのような事例のうち拒絶査定不服審判に係属している事例T7JPの事件経緯は注目すべきと考えられる。

本論説では、主に進歩性の審査に着目して検討を進めたが、後出しデータの論点では実施可能要件及びサポート要件との関係も考慮すべきである。今回、紙面の関係で検討することができなかったが、今後の検討課題と考えられる。また、今回検討した事例では「AとBとの組合せの為に用いられる医薬」のような目的で特定された単剤というタイプのクレームの審査事例は日本では確認されなかった。権利行使の観点からこうしたタイプのクレームが、審査又は訴訟で有効と判断されるか否かは興味深いところではあるが、今後具体的事件が検出できれば個別に検討すべき課題となると考えられる。

注 記

- 1) 「進歩性検討会報告書」平成19年3月特許庁審判部（<http://www.jpo.go.jp/shiryoutoushin/>

- kenkyukai/pdf/sinposei_kentoukai/01.pdf) (参照日：2012年6月8日)
- 2) 「Comparative Study Report on Trilateral Project 12. 4 Inventive Step」 (<http://www.trilateral.net/projects/worksharing/study/project124.pdf>) (参照日：2012年6月8日)
 - 3) 知財プリズム (2011) 9 (104) 29-44
 - 4) 第Ⅶ部 第3章 医薬発明2.3 進歩性2.3.2 医薬発明に関する進歩性の判断の具体的な運用例
 - 5) 前掲注4) 2.3.1 医薬発明に関する進歩性について
 - 6) 第Ⅱ部 第2章 新規性・進歩性2.9 第29条第2項の規定に基づく拒絶理由通知
 - 7) 626 F.2d 846, 850, 205 USPQ 1069, 1072 (CCPA 1980)
 - 8) 256 F.2d 590, 118 USPQ 340 (CCPA 1958)
 - 9) MPEP2144.06
 - 10) MPEP2145
 - 11) 550 U.S. 398 (2007)
 - 12) 2010 KSR Guidelines Update
 - 13) 審査ガイドラインC-IV 11.5
 - 14) 前掲注13) 11.7
 - 15) Case Law of the Boards of Appeal, I.D.8.8.7. Combination of documents T522/89
 - 16) 前掲注13) 11.10.2
 - 17) 前掲注13) 付属書類2.2
 - 18) 知財高裁平成20年(行ケ)第10096号
 - 19) 登録クレーム：[クレーム1] 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1,3-プロパンジオール若しくは薬学的に許容される塩又は水和物と、シクロスポリンA、タクロリムスまたはミコフェノール酸とを組み合わせる、器官あるいは組織の移植に対する拒絶反応、または骨髄移植による移植片対宿主反応を予防または治療するための医薬。
 - 20) 登録クレーム：1. A method for treating an autoimmune disease, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a medicament comprising a diaryl sulfide or diaryl ether compound having a 2-amino-1,3-propanediol structure having an activity of reducing lymphocytes circulating peripherally, wherein the compound is represented by formula (1) : , (一般式省略) or its pharmaceutically acceptable salt or hydrate, in combination with an additional immunosuppressive agent.
 - 21) 登録クレーム：1. A medicament comprising diaryl sulfide or diaryl ether compound having a 2-amino-1,3-propanediol structure having an activity of reducing lymphocytes circulating peripherally, in combination with an immunosuppressive agent and/or anti-inflammatory agent.
 - 22) 「Rhoキナーゼ阻害剤とβ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Rho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β遮断薬がチモロールである、緑内障治療剤」
 - 23) 甲1号証：特表平7-508030号公報
 - 24) 甲2号証：国際公開第00/09162号、当該公報は日本及び米国の審査においても引例として挙げられており(日本の引例1)、また欧州では対応欧州出願が引例として挙げられている(EP1034793)。本稿ではいずれもAzuma引例と記載した。
 - 25) US20050014783
 - 26) 1. A therapeutic agent for glaucoma comprising a combination of pharmaceutically effective amounts of (i) a Rho kinase inhibitor and (ii) a beta-blocker, wherein the Rho kinase inhibitor is (R)-(+)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-4-(1-aminoethyl)benzamide and the beta-blocker is timolol.
 - 27) DICP-ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, Vol.24, No.9, 1990, 810-813
 - 28) D2 : SCIENCE, Vol.302, No.5648, 1215-1217
 - 29) 279 F. 2d 274, 126 USPQ 186 (CCPA 1980)
 - 30) OJ EPO 1996, 309
 - 31) head note : "The question as to whether or not such a technical effect is achieved by all the chemical compounds covered by such a claim may properly arise under Article 56 EPC, if this technical effect turns out to be the sole reason for the alleged inventiveness of these compounds."
 - 32) 知財高裁平成21年(行ケ)第10238号
 - 33) 360 F.2d 214, 53 CCPA 1172 (1966)

別表 本論説で採り上げた事例とその公報番号等

事例	公報番号等	薬理データ有無*	クレーム広狭**	米国審査期間	用途
T1	特表2007-522202 (JP), US2007275993A (US), EPI1718337B (EP)	無 (過去形)		2008/12/2-2011/6/24	制吐剤及び止痢剤
T2	特表2006-505566 (JP), US7785626 (US), US7771747 (US), EPI558288A (EP)	無 (過去形)		2007/6/29-2010/6/24	胃酸分泌抑制剤
T3	特表2006-510605 (JP), US20060122180 (US), EPI553950B (EP)	無 (過去形)		2007/9/12-2009/11/24	抗癌剤
T4	特表2006-512334 (JP), US20060111428 (US), US20080300293 (US), EPI572196B (EP)	有		2007/6/4-2010/6/9	糖尿病治療剤
T5	特表2005-506366 (JP), US20050043409 (US), EPI441714B (EP)	有		2009/9/14-2010/8/3	抗癌剤
T6	特許4413614 (JP), US7402603 (US), EPI443967B (EP)	有	EP>JP>US	2006/10/19-2008/4/10	抗癌剤
T7	特表2005-517040 (JP), US20050215564 (US), EPI476192B (EP)	有		2008/3/10-2010/9/30	抗癌剤
T8	特表2005-518411 (JP), US20060167032 (US), EPI471909A (EP)	無 (現在形)		2009/4/2-2010/3/3	中枢神経疾患治療剤
T9	特表2005-524666 (JP), US20050112069 (US), EPI482938B (EP)	無 (過去形)		2010/6/2-2011/1/10	呼吸器疾患治療剤
T10	特表2005-526850 (JP), US20050182042 (US), EPI507558B (EP)	無 (現在形)		2005/08/11-2011/11/21	降圧剤
T11	特表2005-532330 (JP), US20060074058 (US), EPI1511484A (EP)	無 (過去形)		2007/2/5-2007/9/24	降圧剤
T12	特表2004-532883 (JP), US20020198137 (US), EPI392286A (EP)	無 (過去形)		2003/5/23-2005/4/22	抗腫瘍剤
T13	特表2003-507342 (JP), US6432979 (US), EPI202746B (EP)	有	EP>US	2001/7/20-2002/4/23	抗癌剤
T14	特許3841682 (JP), US6919317 (US), EPI255564B (EP)	有	EP>US=JP	2004/03/16-2005/03/03	抗真菌剤
T15	特表2002-508315 (JP), US20060142282 (US), EPI037616B (EP)	無 (現在形)		実体審査前取下げ	性的不能の治療剤
T16	特表2002-524526 (JP), US6683051 (US), EPI113809B (EP)	無 (現在形)	US>EP	2001/6/4-2003/8/11	抗腫瘍剤
T17	特表2001-525374 (JP), US6440938 (US), EPI032415B (EP)	有***	EP=US	2000/12/26-2001/5/17	抗アレルギー剤
A1	特許4917433 (JP), US7781617 (US), EPI772145B (EP)	有	EP>US>JP	2008/6/23-2009/10/01	免疫抑制剤
A2	特許4230524 (JP), US7888382 (US), EPI872781A (EP)	有	US>JP	2009/7/13-2010/7/10	糖尿病治療剤
A3	特開2007-77147 (JP), US7622505 (US), EPI769798B (EP)	無 (過去形)	EP>US	2007/8/27-2009/7/23	精神疾患治療剤
A4	特許4314433 (JP), US7972612 (US), EPI568382A (EP)	有	JP=US	2008/11/26-2010/11/12	緑内障治療剤

* 薬理データが記載されていない場合の結果の記載の時刻を表す。

** 許可判断がされたクレームの広狭を示す。

*** 単剤の試験結果のみが記載されている。

(原稿受領日 2012年5月8日)