

平成30年9月4日判決言渡

平成29年（行ケ）第10172号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成30年7月10日

判 決

原 告 塩野義製薬株式会社

同訴訟代理人弁護士 大 野 聖 二

同 弁理士 小 林 英 了

同 弁理士 今 野 智 介

同 弁理士 岩 崎 光 隆

同 弁理士 田 村 啓

同 弁理士 品 川 永 敏

同 弁理士 落 合 康

同 弁理士 稲 井 史 生

被 告 M S D 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 窪 田 英 一 郎

同 弁理士 乾 裕 介

同 弁理士 今 井 優 仁

同 弁理士 中 岡 起 代 子

同 弁理士 本 阿 弥 友 子

同 弁理士 矢 野 恵 美 子

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2015-800226号事件について平成29年8月8日にした審決を取り消す。

第2 事案の概要

1 特許庁における手続の経緯等

(1) 原告は、平成21年3月11日、発明の名称を「抗ウイルス剤」とする特許出願（平成14年8月8日出願した特願2003-521202の分割）をし、平成25年3月1日、設定の登録（特許第5207392号）を受けた（請求項の数3。甲116。以下、この特許を「本件特許」という。）。

(2) 被告は、平成27年12月17日、本件特許について特許無効審判請求をし、無効2015-800226号事件として係属した（甲97）。

(3) 原告は、平成29年4月13日、本件特許に係る特許請求の範囲を訂正する旨の訂正請求をした（以下「本件訂正」という。甲112）。

(4) 特許庁は、平成29年8月8日、本件訂正を認めた上で、本件特許を無効とする旨の別紙審決書（写し）記載の審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月17日、原告に送達された。

(5) 原告は、平成29年9月8日、本件審決の取消しを求める本件訴訟を提起した。

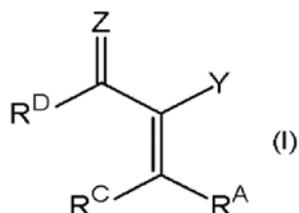
2 特許請求の範囲の記載

本件訂正後の特許請求の範囲請求項1ないし3の記載は、次のとおりである（甲116、112）。以下、各請求項に係る発明を「本件発明1」などといい、これらを併せて「本件各発明」という。また、その明細書（甲116）を「本件明細書」という。

【請求項1】

式(I)：

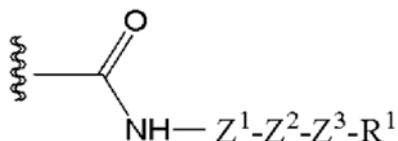
【化1】



(式中、

R^Aは式：

【化3】



(式中、式：-Z¹-Z²-Z³-R¹で示される基は、4-フルオロベンジル)；

Yはヒドロキシ；

Zは酸素原子；

R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に5員又は6員のヘテロ原子を含んでいてもよい環を形成し、該環はベンゼン環との縮合環であってもよい；

R^C及びR^Dが形成する環は、式：-Z¹-Z²-Z³-R¹ (式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合又は炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキレン；Z²は単結合、-S-、-SO-、-NHSO₂-、-O-又は-NHCO-；R¹は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～8員の芳香族複素環式基、置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロサイクル(「置換されていてもよい」の各置換基は、それぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンおよびアルコキシから選択される))で示される基で置換されていてもよく；

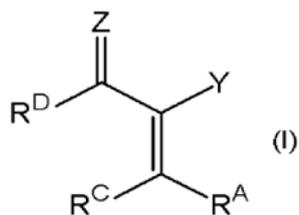
さらに、 R^C 及び R^D が形成する環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、かつ、 $=Z$ が結合している炭素原子の隣接位でアルキルにより置換されていてもよい。）

で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、インテグラーゼ阻害剤である医薬組成物。

【請求項2】

式（I）：

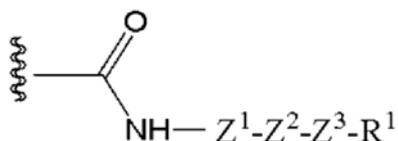
【化1】



（式中、

R^A は式：

【化3】



（式中、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、4-フルオロベンジル）；

Yはヒドロキシ；

Zは酸素原子；

R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に5員又は6員のN原子を含む環を形成し、；

R^C 及び R^D が形成する環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合又は炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキレン；

Z^2 は単結合， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-NHSO_2-$ ， $-O-$ 又は $-NHCO-$ ； R^1 は置換されていてもよいフェニル，置換されていてもよい5～8員の芳香族複素環式基，置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロサイクル（「置換されていてもよい」の各置換基は，それぞれ独立して，アルキル，ハロアルキル，ハロゲンおよびアルコキシから選択される）で示される基で置換されていてもよく；

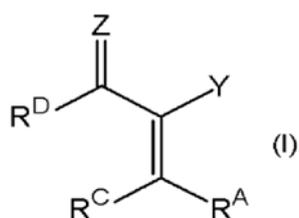
さらに， R^C 及び R^D が形成する環は，式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中， Z^1 ， Z^2 ， Z^3 及び R^1 は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で，アルキルにより置換されていてもよい。）

で示される化合物，その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する，インテグラーゼ阻害剤である医薬組成物。

【請求項3】

式（I）：

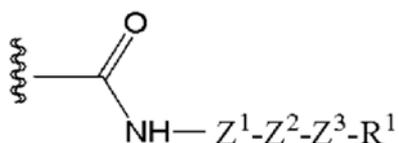
【化1】



（式中，

R^A は式：

【化3】



（式中，式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は，4-フルオロベンジル）；
Yはヒドロキシ；

Zは酸素原子；

R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に6員のヘテロ原子を含む環を形成し、；

R^C及びR^Dが形成する環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合又は炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキレン；Z²は単結合、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NHCO-$ ；R¹は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～8員の芳香族複素環式基、置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル（「置換されていてもよい」の各置換基は、それぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンおよびアルコキシから選択される）；ただし、Z¹、Z²及びZ³は同時に単結合ではない）で示される基で、 $=Z$ が結合している炭素原子を1位とした場合の3位で置換されていてもよく；

さらに、R^C及びR^Dが形成する環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、かつ、 $=Z$ が結合している炭素原子の隣接位でアルキルにより置換されていてもよい。）

で示される化合物（ただし、N-（4-フルオロベンジル）-5-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボキサミドを除く）、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、インテグラーゼ阻害剤である医薬組成物。

3 本件審決の理由の要旨

本件審決の理由は、別紙審決書（写し）及び同更正決定（写し）のとおりである。要するに、①本件明細書の発明の詳細な説明は、当業者が本件各発明の実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載したものでないから、特許法36条4項に規定する要件（以下「実施可能要件」という。）に適合しない、②本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、本件各発明が本件明細書の発明の詳細な説明に記載し

たものではないから、特許法36条6項1号に規定する要件（以下「サポート要件」という。）に適合しない、などというものである。

4 化合物の略称

本件明細書【0004】の【化2】で示される基を、「C環」と略称する。

本件明細書【0004】の【化3】で示される基を、「X/R^B含有基」と略称する。

本件明細書【0004】の「式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ 」で示される基を、「Z¹⁻³/R¹含有基」と略称する。

本件明細書に記載された化合物A-7, A-12-a, A-17, A-17-c, A-50, A-141-k, A-158, E-8, E-16, F-4, H-7, I-4, J-4, L-4及びM-6の15種の化合物を「A群等試験例化合物」と、化合物B-6-a, B-6-d, B-12, B-12-b, B-29, B-68, C-22, C-26, C-39, D-5, G-7及びK-4の12種の化合物を「B群等試験例化合物」という。

5 取消事由

- (1) 実施可能要件の判断の誤り（取消事由1）
- (2) サポート要件の判断の誤り（取消事由2）

第3 当事者の主張

1 取消事由1（実施可能要件の判断の誤り）

〔原告の主張〕

(1) 総論

ア 本件各発明の化合物は、原出願の特許請求の範囲請求項1に係る発明（以下「原出願発明」という。）の化合物と共に、本件明細書において、一つの技術的思想の下に発明された化合物として記載されている。

イ 当該技術的思想の下に発明された化合物について、当業者は、インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき下記①に関する部位（以下「本件キレート配

位子構造」という。)及び分子の末端に位置する4-フルオロベンジル基と、改変が許容される部位(下記②に関する部位)があること、分子構造中の部位によってインテグラーゼ阻害作用への重要性や影響力に差があること、を理解することができる。

① 孤立電子対を他の原子に供与し得るヘテロ原子を含む基が3個存在し、これらのヘテロ原子は、互いに仮想的に描ける5員環構造又は6員環構造の原子間結合3つ分又は4つ分の距離に位置すること。

② 式(I)の R^A がC環であるか、 X/R^B 含有基であるか、後者であれば R^B がアリール、ヘテロアリールといった環状構造であるか、アミノであるか。

ウ 当業者は、上記理解に基づき、本件明細書の実施例に記載されたA群等試験例化合物及びB群等試験例化合物の薬理データを参照すれば、本件各発明の化合物も、同様にインテグラーゼ阻害作用を有することを、合理的に認識する。

(2) 本件各発明の技術的思想

本件各発明の化合物は、本件明細書の【課題を解決するための手段】に記載されている。また、本件各発明の化合物は、本件明細書の【課題を解決するための手段】において具体的に開示されている実施形態、又は本件明細書の【発明を実施するための形態】において好ましいとされている実施形態に対応している。

一方、原出願発明の化合物は、 R^A について、C環として規定されている、又は X/R^B 含有基の R^B が「アリール又はヘテロアリール」である基として規定されているのに対し、本件発明1の化合物は、 R^A について、C環として規定されず、 X/R^B 含有基の R^B がアミノ基として規定されている点で相違するほかは、本件発明1の化合物と同一又は対応する構成を有する。そして、原出願発明も本件発明1も、出願当初は、 R^A について、C環又は R^B が「…アミノ、アリール、ヘテロアリール…」から選択される X/R^B 含有基などと規定されていた。また、C環及び X/R^B 含有基は、【0004】の【化2】【化3】として併記され、【0018】においても併記されている。【0020】には、好ましい実施形態として、 R^B が「…ア

ミノ、アリール、ヘテロアリール…」である旨ひとまとまりで挙げられている。

そうすると、本件各発明と原出願発明とは、もともと同一の技術的思想の下に生み出された発明である。A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物は、本件各発明及び原出願発明を包含する技術的思想を代表する化合物として、実施例に薬理データが開示されたものである。

(3) インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位と改変が許容される部位

ア 本件キレート配位子構造が先行技術文献に記載されている化合物の一般式に表されていること

本件明細書の【背景技術】には、インテグラーゼ阻害剤に関する11編の先行技術文献が記載されている(WO99/50245, WO99/62520, WO99/62897, WO99/62513, WO00/39086, WO01/00578, WO01/17968, WO02/30426, WO02/30930, WO02/30931, WO02/36734。以下、各文献を「WO245文献」などいい、これらを併せて「本件先行技術文献」という。)

そして、インテグラーゼ阻害剤として本件先行技術文献に記載されている化合物の一般式は多様であるものの、本件キレート配位子構造は、どの一般式においても表されている。

本件先行技術文献には、本件各発明と関連性を持ったものが挙げられるのであるから、当業者であれば、本件先行技術文献に記載されている発明同士、また本件先行技術文献に記載されている発明と本件各発明との間で、様々な共通点及び相違点に着目し、その技術的な意味を解釈しながら、本件各発明の特徴を理解することは当然である。

イ 先行技術文献に記載されている化合物の一般式の対比

本件先行技術文献においてインテグラーゼ阻害作用を有すると記載されている化合物の一般式を対比すると、当業者であれば、そのような化合物は共通して、次に

よって構成されていることを理解することができる。

(i) 「少なくとも2つ、典型的な実施形態においては3つの、酸素原子(O)、窒素原子(N)又は硫黄原子(S)、すなわち孤立電子対を他の原子に供与しうるヘテロ原子を必ず含む基であることが最初から特定されている部位」、あるいは「そのような基が少数の候補の中から選択され、典型的には=Oまたは-OHで表される部位」であって、それらの酸素原子(O)等は互いに、仮想的に描ける5員環構造又は6員環構造の、原子間結合3つ分又は4つ分の距離に位置している構成

(i i) 上記(i)以外の部位であって、比較的多数の候補の中から選択される基を含む構成(例えば、本件先行技術文献の一般式において R_x (xは数字、記号等)で表されている置換基)

ウ キレート配位子の特徴

化合物において、金属イオンと配位結合を形成する部位は、原出願日前から、キレート配位子として知られていた。金属イオンとキレート配位子との反応によって形成されるキレート環は、通常5員環又は6員環が安定である。

エ 先行技術文献に記載されている化合物の一般式における環状構造

本件先行技術文献に記載されている化合物の一般式は、環状構造が存在する点で共通する。

しかし、当該環状構造は、本件キレート配位子構造を含むか、当該環状構造に本件キレート配位子構造を含まない化合物においては、当該環状構造を異なる構造にしてもインテグラーゼ阻害作用を有する。また、薬物分子と酵素との間で働く可能性のある結合等の中で、キレート結合(配位結合を2つ有する)は、非常に強いから、当該環状構造は、本件キレート配位子構造と比較して、インテグラーゼ阻害作用にほとんど寄与していないと理解するのが自然である。

したがって、当業者であれば、本件先行技術文献に記載されている化合物において、インテグラーゼ阻害作用にとって主要となる部位は、環状構造ではなく、本件キレート配位子構造であると理解する。

オ 先行技術文献に薬理データが記載されている化合物の対比

本件先行技術文献に薬理データが記載されている化合物（WO 2 4 5 文献の実施例 1 (2) の化合物と実施例 6 7 (2) の化合物，WO 0 8 6 文献の化合物 I - 5 3 と化合物 I - 5 4，同文献の化合物 I - 5 4 と化合物 I - 5 5，同文献の化合物 I - 4 2，化合物 I - 9 7，化合物 I - 9 8 と化合物 I - 9 9，WO 9 6 8 文献の化合物 I - 3 と化合物 I - 1 4，同文献の化合物 I - 2 と化合物 I - 3，化合物 I - 2 4 と化合物 I - 2 5，化合物 I - 4 6 と化合物 I - 4 7）を対比すれば，本件キレート配位子構造に隣接する基については，次のとおり，様々なバリエーションを採り得ることを理解できる。

(i) そこを末端とする一価の基としてもよいし，さらにその末端側に置換基を有する二価の基としてもよい。

(i i) 電子供与性を有するヘテロ原子（キレート原子）の位置が保持される関係，又は，バイオアイソスターの関係にあれば，そのような関係にある基は置換え可能である。

(i i i) 電子供与性を有するヘテロ原子（キレート原子）の位置が保持される関係にある，又は，バイオアイソスターの関係にある部位（置換基）は，一価の基としてもよいし二価の基（連結基）としてもよい。

カ 先行技術文献に記載されたアミノ基と環状構造の相違

WO 4 2 6 文献，WO 9 3 0 文献，WO 9 3 1 文献，WO 7 3 4 文献に記載された発明に係る化合物は，全て，酸素原子を含むキレート配位子であるケト基（ $>C=O$ ）に隣接する位置に，置換されたアミノ基又はベンゼン環，ヘテロ環等の環状構造を有する。したがって，これらの文献には，このような構造を有する化合物が，インテグラーゼ阻害作用を有する旨開示されている。

また，これらの文献から，特に例えばWO 9 3 0 文献のEXAMPLE 1 2 9 の化合物とWO 7 3 4 文献のEXAMPLE 1 の化合物が極めて類似していることからすれば，キレート配位子であるケト基に隣接する位置に，アミノ基が存在するか，

ベンゼン環，ヘテロ環のような環状構造が存在するかは，キレート配位子によるインテグラーゼ阻害活性に対して本質的な影響を与える要素ではないと理解できる。

キ インテグラーゼ阻害剤とキレート配位子を有する分子

インテグラーゼが，宿主細胞の2本鎖DNAの切断，及び，これへのウイルス由来の2本鎖DNAの結合の作用のため，活性中心に2つの金属イオン (Mn^{2+} 又は Mg^{2+}) を有することは，原出願日時点において，技術常識となっていた（甲29の5・12～15，51，52）。そして，キレート配位子を有する化合物を，インテグラーゼの活性中心にある2つの金属イオンと反応させる（配位結合させる）ことで，インテグラーゼの活性を阻害することも，原出願日時点において，提唱されていた（甲29の6・7，52，54）。

また，WO968文献には，一般式（I）中のYは，置換されたカルボキシ基でも，置換されたヘテロアリアル基でもよいが，それは酸素原子（O），窒素原子（N）等のヘテロ原子の分子構造中の位置が保持されるからであること，そしてヘテロアリアル基を構成するヘテロ原子は（上記のように位置が保持されるカルボキシ基のヘテロ原子（O）も同様であると解せるが）「孤立電子対を有する」ことがインテグラーゼ阻害活性にとって好ましいということが明示されている。

ク 本件明細書の記載

本件明細書【0018】には，本件各発明の化合物の構造式における R^A について，C環であってもよいし，X/ R^B 含有基であってもよいこと，さらにX/ R^B 含有基中の R^B は，アリアル又はヘテロアリアルであってもよいし，-NH-であってもよいことが，記載されている。

本件明細書【0020】には， R^B について，「置換されていてもよいアミノ，置換されていてもよいアリアル，置換されていてもよいヘテロアリアル」と記載されている。

本件明細書【0019】には，好ましいC環の具体例が記載され，構造式（【化86】）も示されているところ，かかるC環の構造式と，X/ R^B 含有基の構造式

(アミノ、アリール又はヘテロアリール)を対比すれば、前者の窒素原子と、後者の酸素原子の分子構造中の位置が実質的に保持される関係にある。また、本件明細書【0018】には、C環の特徴として「結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環」である点を挙げており、これは、本件キレート配位子構造に共通する特徴である。さらに、C環のさらに好ましい実施形態に含まれる化合物の一部は、アミノとバイオアインスターの関係にある。

ケ A群等試験例化合物とB群等試験例化合物との対比

A群等試験例化合物とB群等試験例化合物の構造式を一覧すれば、これらの化合物が共に本件キレート配位子構造に対応する部位を有することを理解できる。特に、化合物A-12-a、化合物A-50、化合物B-29の構造式を比較すれば、R^B環及びC環の部分のみが相違し、それ以外の部分は全く同一であるが、インテグラーゼ阻害作用を有することが薬理データで示されているから、本件キレート配位子構造がインテグラーゼ阻害作用にとって重要であることが分かる。

コ インテグラーゼ阻害作用を示さない化合物

(ア) 本件キレート配位子構造(及び4-フルオロベンジル基)によるインテグラーゼ阻害作用に対して、その余の分子構造の相違が決定的な影響を及ぼすという技術常識は存在しない。本件キレート配位子構造を有するものの、インテグラーゼ阻害作用が一定水準に達しない化合物が少数存在したとしても、当業者は、合理的に本件各発明の化合物が薬理作用を有することを理解することができる。化合物間の構造におけるわずかな差異が、常に当該化合物の薬理作用に多大な影響を及ぼすものではない。

また、IC₅₀値によって表されるインテグラーゼ阻害活性が多少弱いとしても、総合的な観点から医薬品の有効成分として使用できる場合がある。単独では抗HIV薬として比較的弱いとしても、併用剤としての使用において有用な医薬品として、製造、使用できる可能性もある。

必須のものではない。

イ 本件各発明の化合物

インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位（本件キレート配位子構造等）と改変が許容される部位があるとの理解に基づき、当業者は、本件各発明の化合物を、次のとおり理解する。なお、甲20の化合物（8）は背面環を有するが、3つ目のキレート配位子（ R^A の酸素原子（=O））を担持する炭素原子も環構造を構成しているから、同化合物におけるインテグラーゼ阻害作用は参考にならない。

（i）本件各発明の化合物の構造式において、Z、Y、 R^A の酸素原子（=O）によって特定される部位は、本件キレート配位子構造に該当する。

（i i）本件各発明の化合物の構造式における、Z、Yが、背面環に担持される。

（i i i）本件各発明の化合物の構造式における、 Z^{1-3}/R^1 含有基が、4-フルオロベンジル基である。

（i v）本件各発明の化合物の構造式において、 $-NH-$ によって特定される部位は、改変が許容される部位である。

ウ A群等試験例化合物からの理解

（ア）インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位（本件キレート配位子構造）と改変が許容される部位があるとの理解に基づけば、当業者は、A群等試験例化合物と本件各発明の化合物は、 X/R^B 含有基中の R^B の構造が相違するものの、いずれも、酸素原子（O）のキレート配位子としての機能は保持されることを認識する。

したがって、当業者は、 X/R^B 含有基中の R^B を、フラン、ベンゼン等の環状化合物由来の2価の連結基から、 $-NH-$ やその他の鎖状の置換基に変更しても、通常、同様にインテグラーゼ阻害活性を有すると理解する。

一方、 X/R^B 含有基中の R^B を、 $-NH-$ に変更した場合に限って、インテグラーゼ阻害作用を、全く失わせてしまうほど、又は全く予想できなくなってしまうほどの重大な影響が生じることはない、当業者であれば理解する。

(イ) このような当業者の理解は、化合物の重ね合わせの技法を通じたドラッグデザインの考え方に合致する。

(ウ) よって、当業者は、A群等試験例化合物の薬理データから、本件各発明の化合物も、一定のインテグラーゼ阻害作用を有する蓋然性が高いことを、合理的に認識することができる。

エ B群等試験例化合物からの理解

(ア) B群等試験例化合物において、Z、Y、C環中の所定の窒素原子(N)によって特定される部位は、本件キレート配位子構造に該当する。

インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位(本件キレート配位子構造)と改変が許容される部位があるとの理解に基づけば、当業者は、B群等試験例化合物と本件各発明の化合物は、 R^A の構造が相違するものの、C環の所定の位置にある窒素原子(N)と本件各発明の化合物のX/ R^B 含有基中の酸素原子(O)は、いずれもキレート配位子として機能することを認識する。

(イ) B群等試験例化合物と本件各発明の化合物は、 R^A の構造が相違するものの、C環の所定の位置にある窒素原子(N)と本件各発明の化合物のX/ R^B 含有基中の酸素原子(O)は、いずれもキレート原子として R^A の所定の位置に存在させることができる。

そして、アミド(-NHCO-)と1,3,4-オキサジアゾール由来の2価の連結基を有する化合物はバイオアイソスターの関係にある(甲93)。本件発明1の化合物のうち化合物C-71と、薬理データの示された化合物C-26とは、前者がアミドを有し、後者が1,3,4-オキサジアゾールを有するという点においてのみ相違している。

したがって、バイオアイソスターを更に考慮することにより、当業者は、化合物C-26等の薬理データから、本件各発明の化合物も、一定のインテグラーゼ阻害作用を有する蓋然性が高いことを、合理的に認識することができる。

(ウ) キレート原子の位置が保持されることに基づいて、又はバイオアイソスタ

一の概念を利用して、医薬品の有効成分として用いる化合物の構造を改変することは、原出願日前から行われていたものである。したがって、ピリジン又はオキサジアゾール由来の2価の連結基をアミド(-NHCO-)に変更しても、インテグラーゼ阻害作用を、全く失わせてしまうほど、又は全く予想できなくなってしまうほどの重大な影響が生じることはない、当業者であれば理解する。

(エ) よって、当業者は、B群等試験例化合物の薬理データから、本件各発明の化合物も、一定のインテグラーゼ阻害作用を有する蓋然性が高いことを、合理的に認識することができる。

オ 本件各発明の化合物の追試結果等

本件各発明の要件を満たす14種の化合物は、 IC_{50} 値に変動はあるものの、一定のインテグラーゼ阻害作用を有することが、追試により実証されている(甲37, 38)。原出願後の学術論文にも、本件各発明の要件を満たす化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することが記載されている(甲57)。このような追試結果等は、本件明細書の記載から予測される結果を確認するための資料として参酌されるべきである。

また、 R^C/R^D 環の構造を完全に満たした化合物同士を対比したとき、A群等試験例化合物における R^B 環を-NH-に置き換えても、又はB群等試験例化合物のC環をアミド結合(-CO-NH-)に置き換えても、インテグラーゼ阻害作用が保持されることが、実証されている(甲36, 125)。

(5) まとめ

以上によれば、当業者は、本件各発明の化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することは、本件明細書の一般的記載と、A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物が、インテグラーゼ阻害作用を有することを示す薬理データから、十分に理解することができるというべきである。

よって、本件明細書の発明の詳細な説明は、当業者が本件各発明の医薬組成物を実施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ある。本件明細書の発

明の詳細な説明は、実施可能要件に適合する。

〔被告の主張〕

(1) 本件各発明の化合物の薬理データの不存在

医薬発明の医薬用途を裏付けるために、本件明細書は、本件各発明の化合物（式（I）のR^A置換基がアミド基（-NHCO-））の薬理試験結果やそれと同等の記載を開示していなければならない。

しかし、本件明細書は、化合物C-71以外に本件各発明の化合物の製造方法を記載していない。

また、本件明細書は、R^A置換基がヘテロ環等の環構造となっている化合物に関する薬理データを開示するのみであり、R^A置換基がアミド基である本件各発明の化合物については、化合物C-71を含めて、薬理データを開示していない。

さらに、インテグラーゼ阻害剤はHIVに感染した細胞内にて機能できなければならない。当業者は、原出願日時点において、インテグラーゼ阻害剤の候補を見出すためには酵素アッセイを実施するのみでは意味がなく、最低限細胞アッセイが必要であると理解していたものである。しかし、本件明細書に記載されている他の化合物の薬理データは、酵素アッセイの試験結果にすぎず、抗ウイルス細胞アッセイの試験結果ではない。

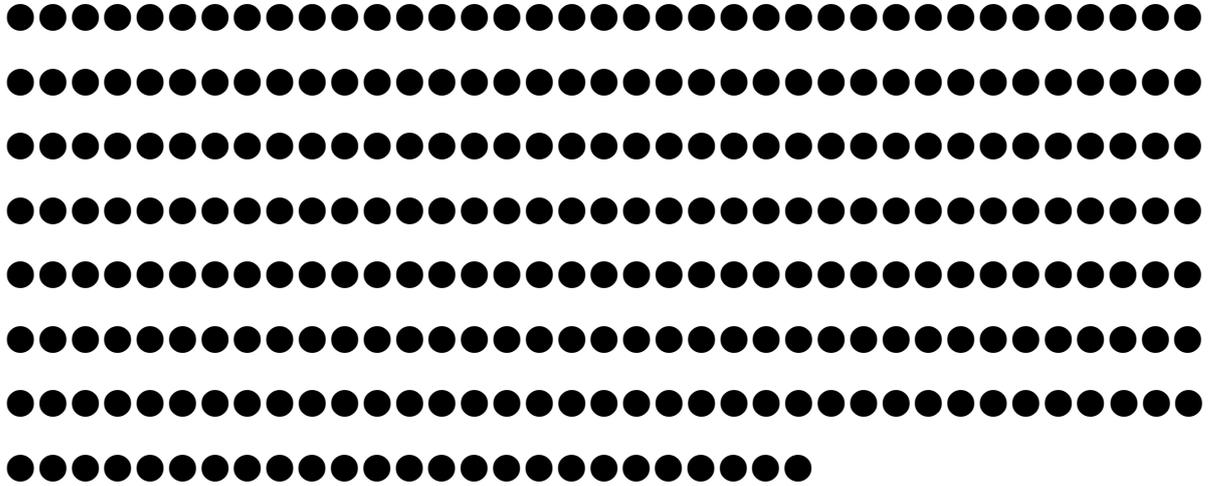
したがって、当業者は、本件明細書の記載から、本件各発明の化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することを理解し得ない。

(2) 原出願日時点におけるインテグラーゼ阻害剤に関する技術常識

ア 化合物間の構造におけるわずかな差異によって、活性に大きな差異がもたらされること

医薬品分野においては、2つの化学的構造が類似しているようであっても、それらのわずかな差異が当該化合物に係る活性及び薬理効果に多大な影響を及ぼし得ることが、当業者に広く知られていた。

また、特定の化合物がインテグラーゼ阻害作用を示したとしても、同化合物と構



(3) 原告の主張について

ア 先行技術文献の記載

本件先行技術文献は、いずれも、開示された化合物が、本件キレート配位子構造を有しているからインテグラーゼ阻害作用を備えていること、本件キレート配位子構造以外の構造はインテグラーゼ阻害作用を失うことなく変更し得ることを、説明も示唆もしていない。本件先行技術文献でクレームされている化合物を構成している全ての構成要素や構造の中から、本件キレート配位子構造のみに当業者が着目したであろうと考える理由は何もない。

インテグラーゼ阻害作用を有しているとされる化合物に対してわずかな変更を与えることにより、しばしば、そのインテグラーゼ阻害作用に影響が及ぶという技術常識に照らし、本件キレート配位子構造がインテグラーゼ阻害剤として機能するための十分条件であるとは理解し得ない。

本件先行技術文献からは、せいぜい、インテグラーゼ阻害作用を有すると考えられる「ある種」のタイプの化合物は、そのキレート配位子によってインテグラーゼ阻害作用を発現する可能性があるという程度を理解できるのみである。なお、WO 0 8 6 文献、WO 9 6 8 文献、WO 9 3 0 文献、WO 9 3 1 文献においてインテグラーゼ阻害作用を有するとされる化合物のいくつかは4-フルオロベンジル基の構造を有しているものの、本件キレート配位子構造と同様に、このことは、インテグ

ラーゼ阻害剤に関する当業者の理解を検討するに当たり意味がない。

そもそも、本件先行技術文献は、特許文献であって、必ずしも科学的に十分に裏付けられている発明を開示しておらず、インテグラーゼ阻害作用に関する技術常識を開示しているとは限らない。

イ 先行技術文献に記載されている化合物の対比

本件先行技術文献には、関連する化合物が共通して特定の部分構造を有している限り、両化合物間の構造上の差異はインテグラーゼ阻害作用に影響を与えない旨説明も示唆もされていない。仮に、特定の化合物の特定の部分構造がインテグラーゼ阻害作用に影響を与えることなく他の構造に置き換えられることが示唆されているとしても、そのような互換性が、インテグラーゼ阻害作用を発現するとされる他の化合物に一般的に適用できるなどと当業者が理解することはあり得ない。

ウ インテグラーゼ阻害剤とキレート配位子を有する分子

原出願日時点における各文献は、せいぜい、インテグラーゼ阻害作用を有すると目されていた「ある種の」タイプの化合物は、そのキレート配位子によりインテグラーゼ阻害作用を発現している可能性があるということを示すに止まる。

エ 本件各発明の化合物

当業者は、インテグラーゼ阻害剤という本件各発明の化合物の特徴について、前記〔原告の主張〕(4)イのとおり、(i) Z, Y, R^Aの酸素原子(=O)によって特定される部位が本件キレート配位子構造に該当する、(i i i) Z¹⁻³/R¹含有基が4-フルオロベンジル基である、(i v) -NH-によって特定される部位が改変の許容される部位である、ということを理解し得ない。(i i) Z, Yが、背面環に担持されることも、本件明細書には、背面環構造の機能に関する記載はなく、背面環を有する甲20の化合物(8)もインテグラーゼ阻害作用を有していないから、本件各発明の化合物の特徴として理解し得ない。

オ 本件各発明の化合物の追試結果等

本件各発明の化合物について、本件明細書は薬理データを開示しておらず、また、

技術常識に照らしても、インテグラーゼ阻害作用を有するものとは理解し得ない。このような状況において、本件各発明の化合物の追試結果を考慮してはならない。

カ バイオアイソスター

原告は、本件各発明の化合物のR^Aの置換されたアミドと、化合物C-26の1, 3, 4-オキサジアゾールとはバイオアイソスター（生物学的等価体）であるから（甲93）、両者はインテグラーゼ阻害作用の面において互換性があると主張する。

しかし、甲93は、2価のアミド結合（-NHCO-）又は2価の1, 3, 4-オキサジアゾール結合について述べたものではない。また、甲93は、バイオアイソスターの一般的な考え方を示すものにすぎず、インテグラーゼ阻害剤には当てはまらない。

また、アミドと1, 3, 4-オキサジアゾールとの相違は、インテグラーゼ阻害作用に影響に及ぼす。化合物M e r c k # 1 1（甲10）と本件明細書に薬理データが記載された化合物D-9は、かかる相違を有するのみであるが、インテグラーゼ阻害作用が顕著に異なる。

(4) 小括

以上のとおり、本件各発明の化合物について十分な薬理データが開示されていない状況のもと、当業者においては、たとえ原出願日時点の技術常識を考慮しても、本件明細書の記載から本件各発明の化合物がインテグラーゼ阻害作用を有するものとは理解し得なかった。

よって、本件明細書の発明の詳細な説明は、実施可能要件に適合しない。

2 取消事由2（サポート要件の判断の誤り）

〔原告の主張〕

本件各発明は、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発を課題とする。そして、前記1〔原告の主張〕で主張したとおり、当業者は、本件明細書の発明の詳細な説明に開示された内容に基づいて、本件各発明の化合物が、インテグラーゼ阻害活性を有することを合理的に理解することができる。

よって、本件各発明は、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。本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、サポート要件に適合する。

〔被告の主張〕

本件各発明の課題であるインテグラーゼ阻害剤が開発されたというためには、インテグラーゼ阻害剤としての機能を確認するための抗ウイルス細胞アッセイが必要である。しかし、本件明細書には、本件各発明の化合物について、抗ウイルス細胞アッセイの試験結果は記載されていない。また本件明細書から、当業者が当該課題を解決できると認識できる範囲は、せいぜい、酵素アッセイの試験結果が開示されているR^A置換基がアミドではない27種類の化合物に限定される。

よって、本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、サポート要件に適合しない。

第4 当裁判所の判断

1 取消事由2（サポート要件の判断の誤り）について

(1) サポート要件について

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し得る範囲のものであるか否か、また、発明の詳細な説明に記載や示唆がなくとも当業者が出願時の技術常識に照らし当該発明の課題を解決できると認識し得る範囲のものであるか否かを検討して判断すべきである。

(2) 特許請求の範囲の記載

本件各発明に係る特許請求の範囲は、前記第2の2【請求項1】ないし【請求項3】のとおりである。

(3) 本件明細書の発明の詳細な説明の記載

本件明細書（甲116）には、以下の各事項が、本件各発明の説明として記載されていることが認められる。なお、本件明細書は、350頁にもわたるものである

ところ、そこには、原出願発明に関する説明も記載され、本件訂正においても、発明の詳細な説明の記載は訂正されていない。

ア 技術分野（【0001】）

本件各発明は、抗ウイルス剤、特にインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物に関するものである。

イ 背景技術（【0002】，【0034】）

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因となることが知られており、その治療薬としては逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤が主流である。しかし、これらについては腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題があるから、これらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が求められている。インテグラーゼ阻害剤は、HIV等のレトロウイルスが動物細胞内で増殖するために産出するインテグラーゼの作用を阻害することで、ウイルスの増殖を防ぐものである。本件先行技術文献には、インテグラーゼ阻害剤として様々な化合物が開示されている。もともと、原出願日時点において、インテグラーゼ阻害剤は上市されていなかった。

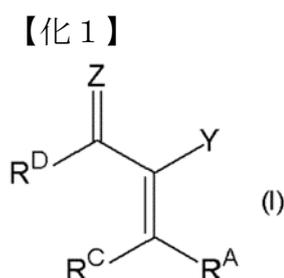
ウ 発明が解決しようとする課題（【0003】）

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

エ 課題解決手段（【0004】【0005】）

発明者らは、新規な抗ウイルス剤として、下記(ア)ないし(ク)の各要件を満たす化合物を見いだした。

(ア) 式：



で示される基。

(イ) R^C 及び R^D

R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であつてもよい。

(ウ) Y

ヒドロキシ、メルカプト又はアミノ

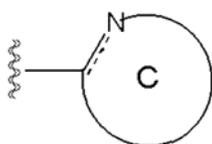
(エ) Z

酸素原子、硫黄原子又はNH

(オ) R^A

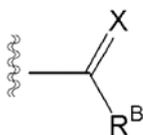
式：【化2】で示される基又は式：【化3】で示される基

a 式：【化2】



C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。

b 式：【化3】



Xは酸素原子、硫黄原子又はNHであり、 R^B は下記置換基群Aから選択される置換基である。

(カ) R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B

R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B の少なくとも一つが、下記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基で置換されており、さらに、 R^C 及び R^D が形成する環、

C環又はR^Bが，式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基で置換されている以外の位置で，非妨害性置換基により置換されていてもよい。

(キ) 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$

Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合，置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z²は単結合，置換されていてもよいアルキレン，置換されていてもよいアルケニレン， $-CH(OH)-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-SO_2NR^2-$ ， $-NR^2SO_2-$ ， $-O-$ ， $-NR^2-$ ， $-NR^2CO-$ ， $-CONR^2-$ ， $-C(=O)-O-$ ， $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ；R²は水素，置換されていてもよいアルキル，置換されていてもよいアルケニル，置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R¹は置換されていてもよいアリール，置換されていてもよいヘテロアリール，置換されていてもよいシクロアルキル，置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル

(ク) 置換基群A

水素，ハロゲン，アルコキシカルボニル，カルボキシ，アルキル，アルコキシ，アルコキシアルキル，ニトロ，ヒドロキシ，アルケニル，アルキニル，アルキルスルホニル，置換されていてもよいアミノ，アルキルチオ，アルキルチオアルキル，ハロアルキル，ハロアルコキシ，ハロアルコキシアルキル，置換されていてもよいシクロアルキル，置換されていてもよいシクロアルケニル，置換されていてもよいヘテロサイクル，ニトロソ，アジド，アミジノ，グアニジノ，シアノ，イソシアノ，メルカプト，置換されていてもよいカルバモイル，スルファモイル，スルホアミノ，ホルミル，アルキルカルボニル，アルキルカルボニルオキシ，ヒドラジノ，モルホリノ，置換されていてもよいアリール，置換されていてもよいヘテロアリール，置換されていてもよいアラルキル，置換されていてもよいヘテロアリールアルキル，置換されていてもよいアリールオキシ，置換されていてもよいヘテロアリールオキシ，置換されていてもよいアリールチオ，置換されていてもよいヘテロアリールチ

オ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキルチオ、置換されていてもよいアリアルオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルオキシアルキル、置換されていてもよいアリアルチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルチオアルキル、置換されていてもよいアリアルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリアルスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリアルアルキルスルホニルからなる群

オ 実施例（【0035】）

本件明細書には、合成した化合物の製造方法及び物性データとして、A群化合物として33個の化合物及びこれらの一部が置換された化合物が、B群化合物として26個の化合物及びこれらの一部が置換された化合物が、C群化合物として16個の化合物及びこれらの一部が置換された化合物が、D群化合物として2個の化合物が、E群化合物として13個の化合物及びこれらの一部が置換された化合物が、F群化合物として1個の化合物が、G群化合物として1個の化合物及びこの一部が置換された化合物が、H群化合物として2個の化合物が、I群化合物として2個の化合物及びこの一部が置換された化合物が、J群化合物として3個の化合物及びこれらの一部が置換された化合物が、K、L、M群化合物として各1個の化合物が、それぞれ記載されている。また、本件明細書には、上記各化合物と同様に合成することができる化合物として極めて多数の化合物が記載されている。

もつとも、これらの化合物のうち、本件発明1の構造に相当する化合物は、化合物C-71（214頁）のみである。また、本件発明2及び本件発明3の構造に相当する化合物は、本件明細書に記載されていない。

カ 試験例（【0036】）

本件明細書には、別紙試験例【表1】のとおり、27個の化合物（A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物）について、酵素アッセイに基づく阻害率50%に

相当する化合物濃度（ IC_{50} ）が記載されている。

一方、本件明細書には、上記27個の化合物以外の化合物も、同様あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害作用を示したと記載されているものの、これを裏付ける薬理データは示されていない。化合物C-71について、インテグラーゼ阻害作用を有することを示す薬理データも記載されていない。

キ 効果（【0034】【0037】）

本件各発明に係る化合物は、新規なインテグラーゼ阻害剤であり、インテグラーゼ阻害作用を有し、抗HIV薬等として有用である。

ク 機序

本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を示すに至る機序について、本件明細書には何ら記載されていない。

(4) 本件各発明の課題

本件明細書の発明の詳細な説明の記載によれば、本件各発明の課題は、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する医薬組成物を新たに提供するというものである。

(5) インテグラーゼ阻害剤に関する技術常識

ア インテグラーゼ阻害剤の構造に対する修飾変化

化合物において構造のわずかな修飾変化によって、薬理効果に差異が生じ得ることは当業者の技術常識である（甲16, 17, 35）。

また、インテグラーゼ阻害剤に関しても、アメリカ国立がん研究所・分子薬理学研究室・Yves Pommier及びNouri Neamati「ヒト免疫不全ウイルスインテグラーゼの阻害剤」（平成11年。甲52）において、「多数の阻害剤が、現在までに同定されている。しかし、我々の知る限り、これらの薬剤のうちどれも、IN（判決注：インテグラーゼタンパク質）について高度に選択的であり、そして強力な抗ウイルス活性を示すという望ましい特性を有していない。」

（442頁）とされ、「隣接する水酸基のルールは、既知のすべてのIN阻害剤に

適用されるわけではない。…これは、阻害剤における他の部分の結合が、それらの活性について、そしておそらくは選択性の鍵となることを示唆している。」（445頁）とされていたものである。Nouri Neamati教授が平成27年に作成した宣誓書（甲53の11頁）においても、「2001年までに、いくつかの特異的モチーフ…がリード化合物の成功のための共通した構成要素であることが認識されていたが、候補化合物への小さな変化は、最初のインビトロアッセイ段階の結果にさえ顕著な影響を与え得ることも広く理解されていた。」と記載されている。

そうすると、当業者は、原出願日時点において、インテグラーゼ阻害剤の構造に対するわずかな修飾変化によって、そのインテグラーゼ阻害作用に大きな差異が生じ得るとの技術常識を有していたというべきである。

イ キレート配位子を有する分子とインテグラーゼ阻害剤の関係

(ア) 本件各発明に係る化合物の一般式において、【化1】のYはヒドロキシ、Zは酸素原子であり、【化3】にも酸素原子があるから、本件各発明に係る化合物は、孤立電子対を他の原子に供与し得るヘテロ原子（O）がキレート配位子となり得る構造を有する。しかし、以下のとおり、原出願日時点における技術常識は、キレート配位子となり得る構造を有する分子がインテグラーゼ阻害作用を有するとは限らないというものであったことが認められる。

(イ) すなわち、金属イオンに配位する原子（O、N、S、P、As等）を含む配位基を、分子内に2つ以上有し、これらの配位基が配位してできるキレート環が5員環又は6員環を構成する化合物は多数存在することが認められる（甲29の2）。しかし、このようにキレート配位子となり得る構造を有する化合物が、インテグラーゼ阻害作用を有するとは限らないことは明らかであった。

そして、アメリカ国立がん研究所・分子薬理学研究室・Yves Pommier, Christophe Marchand, Nouri Neamati「総説 レトロウイルスインテグラーゼ阻害剤 2000年：最新状況と展望」（甲29の6）には、「酵素触媒部位内の二価金属コファクター（ Mg^{2+} または Mn^{2+} ）

のキレート化が、水酸化芳香族について提唱されてきている（図4）。しかし、そのような可能性についての直接的なエビデンスはまだ実証されていない。」（141頁）と記載されている。また、ジケト酸誘導体は、インテグラーゼのモノヌクレオチド結合部位と結合するものであって、DDEモチーフと結合することが見いだされたにとどまるどころ（141頁）、「インテグラーゼを選択的にターゲットとするように見受けられる唯一のクラスの阻害剤は、ジケト酸類である…。」（144頁）と記載されている。さらに、ジケト酸インテグラーゼ阻害剤の結合部位を説明するために示された図において、当該化合物はキレート配位子を有するにもかかわらず、金属結合部位との関係は何ら示されていない（142頁図2）。同文献は、キレート配位子となり得る構造を有する分子がインテグラーゼ阻害作用を有することを示すものではない。

また、前記甲52は、「我々は、HIV-1 INの阻害剤における大規模なクラス、すなわち、水酸化芳香族が、金属キレーターとして機能し得ると仮定している（図14.3）。」（435頁）とし、前記のとおり「隣接する水酸基のルールは、既知のすべてのIN阻害剤に適用されるわけではない。…これは、阻害剤における他の部分の結合が、それらの活性について、そしておそらくは選択性の鍵となることを示唆している。」（445頁）と説明する。Nouri Neamati「Expert Opinion on Investigational Drugs」（平成13年。甲54）は、「阻害剤の有望なクラスであるヒドロキシ化芳香族（図2）が、金属キレーターである可能性が明らかとなった。」（283頁）とし、「ヒドロキシ化芳香族は Mg^{2+} イオンをキレートでき、恐らく、インテグラーゼの活性部位残基…と三元複合体を形成する。」（284頁）と説明する。これらの各文献は、キレート配位子の機能を推測するにとどまるものであって、かつ、キレート配位子となり得る構造を有する分子であれば、直ちにインテグラーゼ阻害作用を有することを否定するものである。

さらに、Nouri Neamati外「Salicylhydrazine-

Containing Inhibitors of HIV-1 Integrase」(平成10年。甲29の7)は、「我々は、HIV-1インテグラーゼ触媒活性とDNA結合の阻害が厳密にMn²⁺依存性であったため、この部位が、インテグラーゼ活性部位中の金属とのキレート化により、HIV-1インテグラーゼと相互作用できるということを提案する。」(3202頁)と説明する。この文献も、キレート配位子の機能を提案するにとどまるものである。

なお、原告は、WO968文献(甲29の11, 92)には、特定の位置に孤立電子対を有することがインテグラーゼ阻害活性にとって好ましい旨開示されていると主張する。しかし、孤立電子対を有する原子は、酵素阻害剤等の医薬化合物において、ごくありふれて存在しており、その役割も様々に考えられるから、特定の位置に孤立電子対を有する分子をもって、インテグラーゼ阻害作用を有すると理解することはできない。

そうすると、当業者は、原出願日時点において、キレート配位子となり得る構造を有する分子が、何らかの方法により、インテグラーゼ阻害作用に関与する可能性があることは認識していたものの、キレート配位子となり得る構造を有する分子がインテグラーゼ阻害作用を有するとは限らないとの技術常識を有していたというべきである。

(6) 当業者が本件各発明の課題を解決できると認識し得るかについて

本件各発明の課題は、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する医薬組成物を新たに提供するというものである。

しかし、本件明細書には、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することを示す薬理データは、一つも記載されておらず、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を示すに至る機序についても記載されていない。

また、原出願日時点におけるインテグラーゼ阻害剤の構造に対するわずかな修飾変化によって、そのインテグラーゼ阻害作用に大きな差異が生じ得るとの前記の技術常識に照らせば、A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物がインテグラーゼ

阻害作用を有することを示す薬理データをもって、当業者が、本件各発明に係る化合物についてもインテグラーゼ阻害作用を有すると認識することはできない。

さらに、原出願日時点におけるキレート配位子となり得る構造を有する分子がインテグラーゼ阻害作用を有するとは限らないとの前記の技術常識に照らせば、本件各発明に係る化合物がキレート配位子となり得る構造を有することをもって、当業者が、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有すると認識することはできない。

その他、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有すると当業者に認識させ得るような原出願日時点における技術常識も見当たらない。

したがって、本件各発明に係る化合物は、当業者がインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する医薬組成物を新たに提供するという本件各発明の課題を解決できると認識し得る範囲のものとはいえないというべきである。

(7) 原告の主張について

原告は、原出願日時点の技術常識に照らせば、当業者は、本件明細書に記載された化合物には、本件キレート配位子構造等の保持すべき部位と改変が許容される部位があることを理解し、かかる理解などに基づけば、本件明細書に記載されたA群等試験例化合物及びB群等試験例化合物の薬理データから、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することを認識する旨主張する。

しかし、原告の主張は採用することはできない。その理由は、以下のとおりである。

ア キレート配位子によるインテグラーゼ阻害作用

(ア) 原告は、原出願日時点において、キレート配位子を有する分子が、インテグラーゼの活性中心にある2つの金属イオンと反応することにより、インテグラーゼ阻害作用を有することは示されていたと主張する。

(イ) しかし、原告が援用する甲29の6は、前記のとおり、金属イオンへのキレート化によるインテグラーゼ阻害作用が可能性として提唱されていたことを示す

にすぎず、インテグラーゼのモノヌクレオチド部位と結合するジケト酸誘導体が唯一のインテグラーゼ阻害剤であると見受けられる旨の記載によれば、金属結合部位がインテグラーゼ阻害剤の作用部位となることはいまだ明らかではなかったというべきである。また、甲29の7は、前記のとおり、金属イオンへのキレート化によってインテグラーゼ阻害作用が生じるという考え方を提案するにすぎない。さらに、甲52や甲54も、金属イオンへのキレート化によるインテグラーゼ阻害作用について、留保を付けて、仮定や可能性と表現するにとどまる。

(ウ) 加えて、甲52には、「IN阻害が、空間的近接における、しかし必ずしも同じ環において互いにオルトではない少なくとも2つの水酸基を必要とすることを示唆した。」「これらのタイプの化合物についての1つの可能性のある作用メカニズムは、これらがポリヌクレオチド結合およびINの触媒部位をブロックすることである…。しかし、フェノール性水酸基が水素結合ドナーとして機能するかもしれないことは排除されない。」(446頁)と記載されており、同文献は、インテグラーゼ阻害剤において、ヘテロ原子を有する水酸基の位置関係や、その作用機序について十分に特定できていなかったことを示している。

(エ) なお、WO968文献(甲29の11, 92。12頁, 16頁)には、「ヘテロアリアルを構成するヘテロ原子の位置に、それぞれ、酸素原子や窒素原子が位置し、高いインテグラーゼ阻害活性を示すため好ましい。」「該ヘテロ原子が芳香環の共役に関わらない孤立電子対を有する場合は好ましい。」と記載されているものの、同文献は、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物が特定の位置に孤立電子対を有することと、当該孤立電子対が金属イオンへキレート化することによりインテグラーゼ阻害作用を有することとを関連付けて説明しているものではない。

(オ) そうすると、インテグラーゼが活性中心に2個の金属イオンを有すること、キレート配位子は金属イオンと配位結合することが知られていたとしても、キレート配位子となり得る構造を有する分子が、インテグラーゼの活性中心にある2つの金属イオンと反応することによりインテグラーゼ阻害作用を有することは、原出願

日時点においては、いまだ推測の域を出るものではなかったというべきである。

したがって、当業者は、インテグラゼ阻害剤として本件明細書に記載された化合物において、そのインテグラゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位は、本件キレート配位子構造等であって、その余は改変が許容される部位であることを理解できるものではない。

イ 本件先行技術文献の記載

(ア) 原告は、本件先行技術文献には、本件キレート配位子構造がインテグラゼ阻害作用を有する化合物の一般式において表されていることから、本件先行技術文献の記載を比較すれば、本件キレート配位子構造が本件明細書に記載された化合物の特徴であると理解できる旨主張する。

(イ) しかし、まず、前記のとおり、金属イオンに配位する原子を含む配位基を、分子内に2つ以上有し、これらの配位基が配位してできるキレート環が5員環又は6員環を構成する化合物に限定しても、このような化合物は多数存在し、このような構造を有する化合物はありふれたものであるから、化合物において、酸素原子、窒素原子等のヘテロ原子を含む基が3個存在し、これらのヘテロ原子が特定の距離をもって存在することが当該化合物の特徴であると直ちに理解できるものではない。そして、本件先行技術文献には、本件キレート配位子構造を有する化合物がインテグラゼ阻害作用を示すに至る機序は何ら記載されていない。

(ウ) また、本件明細書の【背景技術】に記載された本件先行技術文献11編にインテグラゼ阻害作用を有する化合物として記載された化合物の全てが、本件キレート配位子構造を有するものでもない。

すなわち、WO968文献(甲29の11, 92)の特許請求の範囲請求項1には、インテグラゼ阻害作用を有する化合物の一般式が記載されているところ、式

(I)のZは「水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラルキル」と定義され、ヘテロ原子を有しているとは限らないから、WO968文献からは、本件キレート配位子構造がインテグラゼ阻害作用のために不可欠で

あるとは理解できない。

WO 2 4 5 文献（甲 2 9 の 8, 8 9）は、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物を開示するものであるところ、その特許請求の範囲請求項 1 の式（I）の Y は、「COOR（R は水素またはエステル残基）、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。」と定義され、ヘテロ原子を有しているとは限らないこと、また、その実施例 9 6 の化合物におけるヘテロ原子（-OH における酸素原子、-CO₂H における酸素原子）は、互いに原子間結合 5 つ分又は 6 つ分の距離に位置し、本件キレート配位子構造とは異なることから、WO 2 4 5 文献からは、本件キレート配位子構造がインテグラーゼ阻害作用のために不可欠であるとは理解できない。

WO 0 8 6 文献（甲 2 9 の 1 0, 8 8）の特許請求の範囲請求項 1 には、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物の一般式が記載されているところ、式（I）の Y は「COOR^A（R^A は水素又はエステル残基）、CONR^BR^C（R^B 及び R^C はそれぞれ独立して水素又はアミド残基）、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール」と定義され、ヘテロ原子を有しているとは限らないから、WO 0 8 6 文献からは、本件キレート配位子構造がインテグラーゼ阻害作用のために不可欠であるとは理解できない。

そうすると、本件先行技術文献の記載からは、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物の中には、本件キレート配位子構造を有するものがあると理解できるにとどまる。

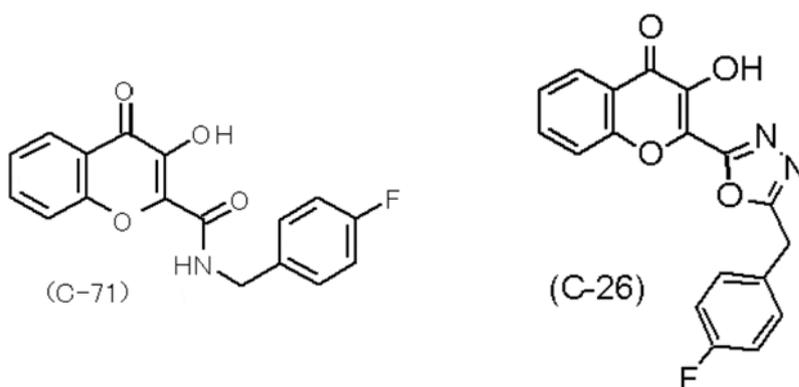
（エ） したがって、当業者は、インテグラーゼ阻害剤として本件明細書に記載された化合物において、そのインテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位は、本件キレート配位子構造等であって、その余は改変が許容される部位であることを理解できるものではない。

ウ バイオアイソスター

原告は、アミド（-NHCO-）と 1, 3, 4-オキサジアゾール由来の 2 価の

連結基を有する化合物はバイオアイソスターの関係にあるから、本件各発明に係る化合物も、本件明細書においてインテグラーゼ阻害作用の薬理データが示された化合物C-26等と同様に、インテグラーゼ阻害作用を有すると理解できる旨主張する。

本件明細書に記載された化合物のうち、本件発明1の構造に相当する化合物は、化合物C-71のみである。そして、化合物C-71と上記薬理データが示された化合物C-26の構造式を対比すれば、次のとおりであり（本件明細書200頁、214頁）、構造式においては、アミド（-NHCO-）と1,3,4-オキサジアゾール由来の2価の連結基のみが相違する。



しかし、甲93には、「1,2,4-オキサジアゾール(92)、1,3,4-オキサジアゾール(93)、および1,2,4-トリアゾール(94)のような複素環式環も、アミドまたはエステル結合の代替物として使用されている。」(3170頁)と記載されるにとどまり、前者が後者の代替物になったとしても、後者が前者の代替物になるとは示されていない。また、そもそも、バイオアイソスターによる置換をして得られた化合物が、元になった医薬と同等の生物活性を必ず示すということもできない(甲93の3165頁)。

そうすると、化合物C-26における1,3,4-オキサジアゾール由来の2価の連結基を、アミドに代替しても同等の生物活性を示すということとはできない。したがって、本件発明1に係る化合物である化合物C-71が、本件明細書において

酵素アッセイによりインテグラーゼ阻害作用があると示された化合物C-26と比較して、連結基がアミドに代替されているにすぎないものであったとしても、化合物C-71が、化合物C-26と同様にインテグラーゼ阻害作用を有すると理解することはできない。

エ 追試結果

原告は、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することは追試により実証されていると主張する。

しかし、前記のとおり、本件明細書には、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有することを示す薬理データは記載されておらず、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を示すに至る機序についても記載されていないことに加え、原出願日時点における技術常識に照らせば、本件明細書に記載された事項から、当業者が本件各発明に係る化合物についてインテグラーゼ阻害作用を有すると認識することもできない。本件明細書における開示が上記の程度のものであるにもかかわらず、本件各発明に係る化合物はインテグラーゼ阻害作用を有するとの技術的思想が原出願日時点における発明者の単なる憶測ではなかったということを示すために、原出願日以後に行われた当該技術的思想を裏付ける実験結果を用いることはできない。

よって、本件各発明に係る化合物がインテグラーゼ阻害作用を有するとの追試結果をもって、本件各発明に係る特許請求の範囲の記載がサポート要件に適合するということとはできない。

オ ドラッグデザイン

原告は、本件明細書に記載された化合物において、保持すべき部位は本件キレート配位子構造等であるなどと理解することは、化合物の重ね合わせの技法を通じたドラッグデザインの考え方に合致すると主張する。

しかし、前記のとおり、化合物における構造のわずかな修飾変化によって、薬理効果に特異性が生じ得ることは当業者の技術常識であって、インテグラーゼ阻害剤

においても同様であったものである。そうすると、本件明細書及び本件先行技術文献に記載された化合物を重ね合わせることのみで、これらの化合物においてインテグラーゼ阻害作用を奏しているのが本件キレート配位子構造等であると理解することはできない。

カ フルオロベンジル基

原告は、当業者は、本件明細書に記載された化合物におけるフルオロベンジル基の重要性を理解し、フルオロベンジル基が、インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位であることを理解する旨主張する。

しかし、原出願日前において、フルオロベンジル基を有する化合物がインテグラーゼ阻害作用を示すに至る機序を具体的に説明する文献は見当たらない。また、インテグラーゼ阻害作用を有するとして原出願発明で開示された化合物の一般式において、 X/R^B 含有基又はC環の先に、フルオロベンジル基を結合させることが必須の構造とされているわけではない。本件各発明に係る化合物はフルオロベンジル基を備えるが、訂正前の請求項において、これが必須の構造とされていたわけではない。本件明細書には酵素アッセイによりインテグラーゼ阻害作用を有することが確認された化合物としてA群等試験例化合物、B群等試験例化合物が記載されているものの、これらの化合物には、フルオロベンジル基を備えない化合物が含まれている（化合物B-6-a, B-6-d, B-12）。

そうすると、当業者は、本件明細書に記載された化合物において、フルオロベンジル基がインテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位であることを理解できるものではない。

キ 背面環 (R^C/R^D 環)

原告は、本件キレート配位子構造を支える背面環 (R^C/R^D 環) がインテグラーゼ阻害作用を奏するために重要である旨主張する。

しかし、原出願日前において、背面環の存在が本件キレート配位子構造を支え、これにより当該構造を有する化合物がインテグラーゼ阻害作用を示すに至ることを

説明する文献は見当たらない。また、本件明細書（59頁）には、背面環（R^C/R^D環）は、「非妨害性置換基により置換されていてもよい。…非妨害性置換基とは、インテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基を意味する。」と記載され、背面環はインテグラーゼ阻害活性を妨害しないもので足りる旨説明されており、本件明細書の記載から、背面環の機能について、本件キレート配位子構造を支えるという積極的な意義は見いだせない。

そうすると、当業者は、本件明細書に記載された化合物において、本件キレート配位子構造を支える背面環（R^C/R^D環）がインテグラーゼ阻害作用を奏するために重要であると理解できるものではない。

ク 本件明細書や本件先行技術文献に記載された個々の化合物の類似性

原告は、インテグラーゼ阻害作用を有するものとして本件明細書や本件先行技術文献に記載された個々の化合物は、本件キレート配位子構造を有する点において類似すると主張する。

まず、本件明細書の試験例には、本件各発明に係る化合物の一般式と比較して、X/R^B含有基のR^Bがアミノ基ではなく、「アリアル又はヘテロアリアル」である化合物（化合物A-7, A-12-a, A-17, A-17-c, A-50, A-158, E-8, F-4, H-7, I-4, J-4, L-4, M-6）、及び、R^AについてC環である化合物（化合物B-29, C-26, D-5, G-7, K-4）について、酵素アッセイによりインテグラーゼ阻害作用を有したことが記載されている。しかし、前記のとおり、化合物における構造のわずかな修飾変化によって、薬理効果に特異性が生じ得ることは当業者の技術常識であって、インテグラーゼ阻害剤においても同様であったものである。これらの化合物における共通する部位に着目して、共通しない部位はインテグラーゼ阻害作用に影響を及ぼさないと理解することはできない。

また、本件先行技術文献にインテグラーゼ阻害作用を有するものとして薬理データとともに記載された多数の化合物は様々な観点から分類することができ、かつ、

それぞれに分類した化合物間において共通する構造も様々に抽出することができる。例えば、本件明細書（【0002】）では、本件先行技術文献に記載された化合物が、1,3-ジオキソブタン酸類, 1,3-プロパンジオン類等, アクリル酸誘導体, アザ又はポリアザナフタレニルカルボキサミド誘導体等などと分類, 整理されている。加えて, 前記と同様に, 本件先行技術文献に記載された前記化合物における共通する部位に着目して, 共通しない部位はインテグラーゼ阻害作用に影響を及ぼさないと理解することはできない。

なお, 本件明細書や本件先行技術文献に記載された多数の化合物の中から選び出した個々の化合物を対比し, 本件キレート配位子構造が共通すると分析できたとしても, そもそも対比のために個々の化合物を選び出す基準は本件キレート配位子構造等を前提としなければ不明であり, また, 共通する部位のうち本件キレート配位子構造以外の部位や共通しない部位がインテグラーゼ阻害作用にどのような影響を与えているかについても不明であるから, 上記分析をもって, インテグラーゼ阻害作用を奏するために保持すべき部位と改変が許容される部位を決定することはできない。

したがって, 本件明細書や本件先行技術文献に記載された個々の化合物を対比することによって, 本件キレート配位子構造等以外の部位は改変が許容されると理解することはできない。

ケ 本件各発明の技術的思想

原告は, A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物は, 本件各発明の技術的思想を包含する技術的思想を代表する化合物として, 薬理データが開示されたものであると主張する。

しかし, 本件明細書において, A群等試験例化合物及びB群等試験例化合物が, 本件各発明の技術的思想を包含する上位概念化された技術的思想を代表する化合物である旨記載されていたとしても, 本件明細書の記載及び原出願日時点の技術常識から, 当業者は, このような上位概念化が原出願日時点における発明者の単なる憶

測ではないと認識することはできない。すなわち、当業者は、本件各発明の技術的思想がA群等試験例化合物及びB群等試験例化合物に代表される技術的思想に包含され、かかる上位概念化された技術的思想を具現することによって、インテグラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する医薬組成物を新たに提供するという課題を解決できると認識することはできない。

(8) 小括

以上によれば、本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、サポート要件に適合するということとはできない。

よって、取消事由2は理由がない。

2 結論

したがって、本件特許は無効にすべきものであり、本件審決の取消しを求める原告の請求は理由がない。よって、これを棄却することとし、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第1部

裁判長裁判官 高 部 眞 規 子

裁判官 杉 浦 正 樹

裁判官 片 瀬 亮

別紙

試験例【表1】

化合物 No.	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 No.	IC ₅₀ (μg/ml)
A-7	0.76	C-26	0.36
A-12-a	0.33	C-39	0.23
A-17	0.80	D-5	0.45
A-17-c	0.94	E-8	0.14
A-50	0.16	E-16	0.12
A-141-k	0.68	F-4	0.57
A-158	0.67	G-7	0.48
B-6-a	1.6	H-7	0.68
B-6-d	2.4	I-4	0.50
B-12	0.29	J-4	0.26
B-12-b	0.21	K-4	0.57
B-29	0.12	L-4	0.49
B-68	0.22	M-6	2.9
C-22	0.48		