

審決

無効 2014-800093

アメリカ合衆国（02142）マサチューセッツ州ケンブリッジ、245
ファーストストリート、スイート1100
請求人 アケビア セラピューティクス インコーポレイテッド

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 JPタワー 長島・大野・常松法律事務所
代理人弁護士 三村 量一

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 JPタワー 長島・大野・常松法律事務所
代理人弁護士 東崎 賢治

東京都港区赤坂9-7-2 東京ミッドタウンレジデンシズ 1416
代理人弁理士 南条 雅裕

東京都港区赤坂9-7-2-1416
代理人弁理士 原 秀貢人

東京都港区赤坂9-7-2-1416
代理人弁理士 瀬田 あや子

アメリカ合衆国 94158 カリフォルニア州、サン フランシスコ、イリノイ
ストリート 409
被請求人 ファイブローゲン、インコーポレーテッド

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 平
木国際特許事務所
代理人弁理士 平木 祐輔

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 平
木国際特許事務所
代理人弁理士 藤田 節

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 平
木国際特許事務所
代理人弁理士 田中 夏夫

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 平
木国際特許事務所
代理人弁理士 菊田 尚子

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 平
木国際特許事務所
代理人弁理士 野村 和歌子

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階
代理人弁理士 江島 孝毅

東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階
代理人弁理士 小原 淳史

上記当事者間の特許第4804131号発明「内因性エリスロポエチン（EPO）を増加させる方法」の特許無効審判事件について、次のとおり審決する。

結 論

請求のとおりに訂正を認める。
本件審判の請求は、成り立たない。
審判費用は、請求人の負担とする。

理 由

第1 手続の経緯

特許第4804131号（請求項の数は10。以下、「本件特許」という。）に係る出願は、平成14年12月6日（パリ条約による優先権主張2001年12月6日 2002年1月16日 2002年2月25日 2002年6月5日 いずれも（US）アメリカ合衆国）を国際出願日とする特願2003-554713号の一部を平成17年12月5日に新たな特許出願（外国語書面出願）としたものであって、平成23年8月19日に特許権の設定登録がされたものである。

請求人は、平成26年6月3日（特許庁受領日）に本件特許の請求項1及び5～10に係る発明についての特許の無効を求める審判を請求した。

本件無効審判の手続の経緯は以下のとおりである。

平成26年6月3日	審判請求書、並びに甲第1～23号証及び甲第1～4、6、7、9～12、17、18、20～22号証の訳文
平成26年9月22日	答弁書、並びに乙第1～15号証及び乙第1、2、4～15号証、甲第1～4、7、10～12号証の訳文
平成26年12月11日	審理事項通知書（日付は起案日）
平成27年1月26日	口頭審理陳述要領書（請求人）、並びに甲第24～33号証及び甲第25～33号証の訳文
平成27年1月26日	口頭審理陳述要領書（被請求人）及び乙第16～19号証
平成27年2月6日	上申書（請求人）及び甲第34号証
平成27年2月9日	口頭審理
平成27年2月13日	上申書（請求人）及び甲第35～38号証
平成27年2月24日	上申書（被請求人）及び甲第9、10、26～29、31、33号証の訳文
平成27年5月11日	審決の予告（日付は起案日）
平成27年8月11日	訂正請求書及び上申書（被請求人）
平成27年10月9日	弁駁書（請求人）

第2 訂正の適否

1 訂正事項

被請求人が求めている訂正（以下、「本件訂正」という。）は、特許第4804131号の明細書、特許請求の範囲及び図面を、平成27年8月11日付けで提出された訂正請求書に添付された明細書、特許請求の範囲及び図面のとおりの一群の請求項ごとに訂正することであり、訂正事項は、

特許請求の範囲の請求項1における、「R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₂₀)-アルキル、(C₁-C₂₀)-アルコキシ、(C₆-C₁₂)-アリール、(C₇-C₁₆)-アルアルキル、(C₇-C₁₆)-アルアルキルオキシ、(C₆-C₁₂)-アリールオキシ、カルバモイル、N-(C₁-C₁₂)-アルキルカルバモイル、N-((C₁-C₁₈)-アルコキシ-(C₁-C₁₀)-アルキル)-カルバモイル、または-O-[CH₂]_xC_fH(2f+1-g)F_g（ここでfは1であ

り、 g は3であり、 x は0である) よりなる群から選ばれ；ここでアリール基は、以下のものから選ばれる1～5個の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、 (C_2-C_16) -アルキル、 (C_1-C_16) -アルコキシおよびカルバモイル；

あるいは式中、」を削除する。

である。

2 訂正の目的の適否、新規事項追加の有無、特許請求の範囲の実質上の拡張又は変更の存否、及び独立特許要件

(1) 訂正の目的

本件訂正は、請求項1において、複素環式カルボキサミド化合物を表す式

(I)の置換基 R^1 ないし R^3 の定義から、「 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_20) -アルキル、 (C_1-C_20) -アルコキシ、 (C_6-C_12) -アリール、 (C_7-C_16) -アルアルキル、 (C_7-C_16) -アルアルキルオキシ、 (C_6-C_12) -アリールオキシ、カルバモイル、 $N-(C_1-C_12)$ -アルキルカルバモイル、 $N-((C_1-C_18)$ -アルコキシ- (C_1-C_10) -アルキル)-カルバモイル、または $-O-[CH_2]_x C_f H (2f+1-g) F_g$ (ここで f は1であり、 g は3であり、 x は0である) よりなる群から選ばれ；ここでアリール基は、以下のものから選ばれる1～5個の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、 (C_2-C_16) -アルキル、 (C_1-C_16) -アルコキシおよびカルバモイル；あるいは式中、」との記載を削除し、式(I)

で表される化合物の置換基 R^1 ないし R^3 を、それらを含むピリジンと一緒に、式(Ia)又は式(Ib)で表される複素環系を形成する場合に限定するものである。したがって、本件訂正は、特許法第134条の2第1項ただし書第1号に規定する特許請求の範囲の減縮を目的とするものである。

(2) 新規事項追加の有無

前記(1)で述べた理由から明らかなように、本件訂正は式(I)で表される化合物の置換基の選択肢の一部を削除するものであって、新規事項を追加するものではない。

したがって、本件訂正は、願書に添付した明細書、特許請求の範囲又は図面に記載した事項の範囲内においてするものであり、特許法第134条の2第9項で準用する第126条第5項に適合するものである。

(3) 特許請求の範囲の実質上の拡張又は変更の存否

前記(1)で述べた理由から明らかなように、本件訂正は式(I)で表される化合物の置換基の選択肢の一部を削除するものであり、発明のカテゴリーや対象、目的を変更するものではないから、本件訂正は、実質上特許請求の範囲を拡張し、又は変更するものには該当せず、特許法第134条の2第9項で準用する第126条第6項に適合するものである。

(4) 独立特許要件

本件訂正は、特許請求の範囲の請求項1を訂正するものであるところ、請求項2ないし8及び10は訂正される請求項1の記載を引用する請求項であることから、請求項1ないし8及び10は一群の請求項であり、また、請求項9は、訂正される請求項1の記載を引用する請求項8の記載を引用する請求項であることから、請求項1、8及び9は一群の請求項である。したがって、請求項1ないし10は一群の請求項である。一方、前記1で述べたとおり、本件訂正は、当該一群の請求項ごとに特許請求の範囲の訂正を請求するものである。そして、前記第1のとおり、請求人が無効を求める請求項は請求項1及び5ないし10であることから、特許請求の範囲の請求項2ないし4については、特許法第134条の2第9項において読み替えて準用する第126条第7項に規定する「特許無効審判の請求がされていない請求項」に該当する。

ここで、本件訂正前の請求項2ないし4は、

「【請求項2】 複素環式カルボキサミド化合物が、式Iaで表されるものであり、式中、

$R^1 R^3$ は、水素、 (C_1-C_20) -アルキル、 (C_1-C_20) -アルコ

キシ、(C 6 - C 1 2)-アリールオキシ、または
-O-[CH 2] x C f H (2 f + 1 - g) F g (ここで f は 1 であり、g は 3 であり、x は 0 である) であり；

R^{1 4} は、水素またはハロゲンである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】 複素環式カルボキサミド化合物が、式 I b で表されるものであり、式中、

R³ は、水素またはハロゲンであり；

R^{1 7} は、水素であり；そして

R^{1 8} は、水素、(C 1 - C 2 0)-アルキル、(C 1 - C 2 0)-アルコキシ、(C 6 - C 1 2)-アリールオキシ、または
-O-[CH 2] x C f H (2 f + 1 - g) F g (ここで f は 1 であり、g は 3 であり、x は 0 である) である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】 複素環式カルボキサミド化合物が、以下、
[(3-ベンジルオキシ-7-クロロキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
[(3-ヒドロキシ-6-イソプロポキシキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸、

[(3-ヒドロキシ-6-フェノキシキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
[(3-ヒドロキシ-6-トリフルオロメトキシキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸、

[(1-クロロ-4-ヒドロキシイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
[(4-ヒドロキシ-7-イソプロポキシイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、

[(7-ブトキシ-4-ヒドロキシイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
N-((1-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メトキシイソキノリン-3-イル)-カルボニル)-グリシン、および

[(1-クロロ-4-ヒドロキシ-7-イソプロポキシイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、よりなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の使用。」と記載されており、これらの請求項は、請求項 1 において式 (I) で表される複素環

式カルボキサミド化合物の置換基 R¹ ないし R³ が、それらを含むピリジンと一緒にあって、式 I a 及び I b である場合について、その置換基を特定のものに限定する請求項であるが、本件訂正では式 I a 及び I b の置換基については、訂正の前後でその範囲は変化していないことから、本件訂正の前後で、請求項 2 ないし 4 の範囲は変化していない。

すなわち、請求項 2 ないし 4 については、形式上は訂正が請求されたものと扱われるものの、その発明特定事項は本件訂正の前後で変化していないことから、請求項 2 ないし 4 の訂正は、特許請求の範囲の減縮又は誤記若しくは誤訳の訂正には該当しない。

よって、特許請求の範囲の請求項 2 ないし 4 について、特許法第 1 3 4 条の 2 第 9 項において読み替えて準用する第 1 2 6 条第 7 項の規定は適用しない。

(5) まとめ

本件訂正は、特許請求の範囲の減縮を目的とするものであり、新規事項を追加するものではなく、また、実質上特許請求の範囲を拡張し又は変更する訂正でもない。

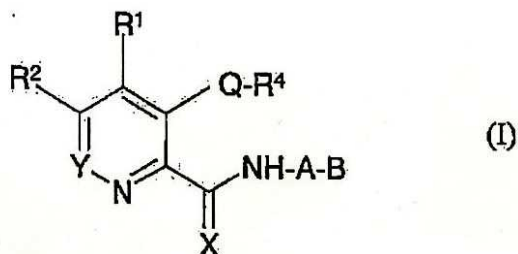
よって、本件訂正を認める。

第 3 本件訂正発明

以上のとおりであるから、本件特許の請求項 1、5～10 に係る発明は、訂正請求書に添付された明細書（以下、「訂正明細書」という。）、訂正した特許請求の範囲及び図面の記載からみて、その特許請求の範囲の請求項 1、5～10 に記載された事項により特定されたとおりの以下のものである。

【請求項 1】 対象における貧血を治療するための薬剤の製造における複素環式カルボキサミド化合物の使用であって、該複素環式カルボキサミド化合物が、H I F プロリルヒドロキシラーゼを抑制し、式 (I)

【化 1】



[式中、

Aは、 $-\text{CH}_2-$ であり；

Bは、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または CO_2-G カルボキシ基（ここでGはアルコール $\text{G}-\text{OH}$ の基であり、Gは $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -アルキル基または $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -炭素環式アルアルキル基である）であり；

Xは、Oであり；

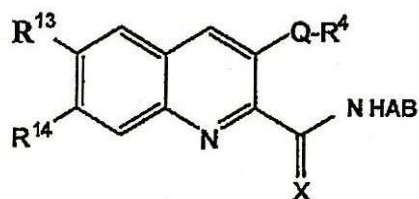
Qは、Oであり；

R^4 は、水素またはベンジルであり；

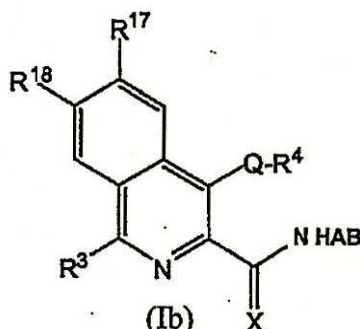
Yは、 CR^3 であり；

R^1 と R^2 、または R^2 と R^3 は、それらを含むピリジンと一緒に
なって、式I aおよびI b

【化2】



(Ia)



(Ib)

から選ばれる所望により置換されていてもよい複素環系を形成しており、置換基 R^3 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -アルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -アルコキシ、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -アリール、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -アルアルキル、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -アルアルキルオキシ、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -アリールオキシ、カルバモイル、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{-アルコキシ}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-アルキル})$ -カルバモイル、または $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x\text{C}_f\text{H}(2f+1-g)\text{F}_g$ （ここでfは1であり、gは3であり、xは0である）よりなる群から選ばれる；ここでアリール基は、以下のものから選ばれる1～5個の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_2-\text{C}_{16})$ -アルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -アルコキシおよびカルバモイル]

で表される化合物、またはそれから誘導される生理的に活性な塩である、前記使用。

【請求項5】 貧血が、ヘモグロビンまたは赤血球の異常に関連している、請求項1に記載の使用。

【請求項6】 貧血が、糖尿病、癌、潰瘍、腎臓病、免疫抑制性疾患、感染および炎症よりなる群から選ばれる状態に関連している、請求項1に記載の使用。

【請求項7】 貧血が、放射線療法、化学療法、透析および手術よりなる群から選ばれる処置または治療に関連している、請求項1に記載の使用。

【請求項8】 貧血が、失血に関連している、請求項1に記載の使用。

【請求項9】 失血が、出血障害、外傷、損傷または手術に関連している、請求項8に記載の使用。

【請求項10】 貧血が、鉄の輸送、処理または利用における欠陥に関連し

ている、請求項1に記載の使用。

(以下、これらの請求項に係る発明を、それぞれ、「訂正発明1」、「訂正発明5」ないし「訂正発明10」という。)

第4 当事者の主張の概要

1 請求人の主張の概要

審判請求書、口頭審理陳述要領書及び口頭審理調書によれば、請求人が主張する無効理由の概要は、次のとおりである。

(1) 無効理由1

訂正発明1及び5～10は、甲第6号証に記載された発明及び周知技術に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない。(特許法第123条第1項第1号)

(2) 無効理由2

訂正発明1及び5～10は、甲第14～16号証のいずれかに記載された発明及び周知技術に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない。(特許法第123条第1項第1号)

(3) 無効理由3

本件明細書の発明の詳細な説明には化学構造が極めて類似した僅かな化合物についての実施例しか記載されておらず、どのような構造の化合物であれば、貧血の治療に使用することができるのかを確認することは当業者に過度な実験を強いるものなので、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしておらず、また、特許請求の範囲に記載された数十億種類を超える複素環式カルボキサミド化合物が貧血の治療の使用できることをサポートする記載は発明の詳細な説明に存在しないので、本件の特許請求の範囲の記載は特許法第36条第6項第1号に規定する要件を満たしていない。(特許法第123条第1項第4号)

(4) 無効理由4

本件の特許請求の範囲に記載された複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することの試験の結果が発明の詳細な説明に記載されていないので、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしていない。(特許法第123条第1項第4号)

(5) 無効理由5

平成23年4月11日付け手続補正により、本件の特許請求の範囲に記載した事項は外国語書面に記載した事項の範囲内ではなくなった。(特許法第123条第1項第5号)

<証拠方法>

甲第1号証：2001年12月6日に出願された米国出願番号60/337,082号についての優先権証明書

甲第2号証：2002年1月16日に出願された米国出願番号60/349,659号についての優先権証明書

甲第3号証：2002年2月25日に出願された米国出願番号60/359,683号についての優先権証明書

甲第4号証：2002年6月5日に出願された米国出願番号60/386,488号についての優先権証明書

甲第5号証：特許・実用新案審査基準 第IV部 優先権 第1章 パリ条約による優先権、2004年7月、特許庁

甲第6号証：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002. 10. 15, Vol. 99, No. 21, pp. 13459-13464.

甲第7号証：Cell, 1999, Vol. 98, pp. 281-284.

甲第8号証：分子細胞治療, 2000, Vol. 1, No. 6, pp. 539-545.

甲第9号証：Blood, 2000, Vol. 96, No. 4, pp. 1558-1565.

甲第10号証：Annu. Rev. Cell Dev. Biol, 1999, Vol. 15, pp. 551-578.

甲第11号証：Cell, 2001. 10. 05, Vol. 107, pp. 1-3.

甲第12号証：High Alt. Med. Biol, 2001. 10. 30 (米国議会図書館受入日), Vol. 2, No. 2, pp. 155-163.

甲第13号証：本件特許出願の審判手続において被請求人が提出した平成

22年11月11日付け手続補正書（方式）に添付された参考資料2
甲第14号証：特開平7-242635号公報
甲第15号証：特開平9-124606号公報
甲第16号証：特開平11-302257号公報
甲第17号証：Science, 2001.04.20, Vol.292, pp.464-468.
甲第18号証：Science, 2001.04.20, Vol.292, pp.468-472.
甲第19号証：本件特許出願の審判（特許法第162条の規定による審査）
手続において審査官が作成した平成23年1月7日付けの対応記録
甲第20号証：アケビア セラピューティクス社のプレスリリースを
2010年10月5日に配信するMarketwired社のウェブサイトの打ち出し
甲第21号証：米国特許出願公開第2010/0331303号明細書
甲第22号証：米国特許出願公開第2010/0331374号明細書
甲第23号証：特許・実用新案審査基準 第III部 明細書、特許請求の範囲
又は図面の補正 第1節 新規事項、2010年6月、特許庁
甲第24号証：知財高裁 平成18年3月22日判決（平成17年（行ケ）
第10296号）
甲第25号証：グレッグ L. セメンザ教授の2015年1月20日付け宣
言書
甲第26号証：Semenza, G. L, 'Oxygen-regulated erythropoietin gene
expression'. In: Hematopoiesis, A Developmental Approach, Edited by
Zon, L. I, Oxford University Press, 2001, pp.288-298.
甲第27号証：Int. J. Mol. Med, 2000, Vol.5, pp.253-259.
甲第28号証：国際公開第00/74725号
甲第29号証：国際公開第02/089809号（2002年11月14日
発行）
甲第30号証：Blood, 1972, Vol.40, No.5, pp.671-677.
甲第31号証：Ann. N. Y. Acad. Sci, 1994, Vol.718, pp.50-63.
甲第32号証：Blood, 1995, Vol.85, No.10, pp.2735-2741.
甲第33号証：国際公開第02/088363号（2002年11月7日発
行）
甲第34号証：東京高裁 昭和61年11月27日判決（昭和58年（行
ケ）第54号）
甲第35号証：甲第26号証の文献情報に関するamazon.com社のウェブサイ
トの打ち出し
甲第36号証：甲第26号証の文献情報に関するbiblio.com社のウェブサイ
トの打ち出し
甲第37号証：甲第26号証の文献情報に関する米国著作権局のウェブサイ
トの打ち出し
甲第38号証：甲第31号証の文献情報に関するPubMedの打ち出し

2 被請求人の主張

被請求人は、請求人の主張する無効理由1～5はいずれも理由がないと主張し、証拠方法として乙第1号証～乙第19号証を提出するとともに、平成27年8月11日に「特許第4804131号の明細書、特許請求の範囲および図面を本件請求書に添付した訂正明細書、特許請求の範囲および図面のおり一群の請求項ごとに訂正することを求める」との訂正請求書を提出して、本件訂正は認められるべきであり、請求人の主張する無効理由及び証拠によっては訂正発明1、5ないし10を無効とすることはできない旨を主張する。

<証拠方法>

乙第1号証：Nephrol. Dial. Transplant, 2001, Vol.16, Suppl.5, pp.50-55.
乙第2号証：Nat. Rev. Drug Discov, 2006, Vol.5, pp.267-268.
乙第3号証：アステラス製薬株式会社及びファイブロジェン社による
2013年7月31日付けニュースリリース
乙第4号証：Webster's New World Medical Dictionary, 3rd Edition, p.19及びp.226.
乙第5号証：2011年6月24日付けのエリスロポエシス刺激薬に関するFDA drug safety communicationが記載されたウェブサイトPDR. NET

の打ち出し

乙第6号証：J. Am. Med. Assoc, 2011, Vol. 305, No. 18, pp. 1908-1909.

乙第7号証：Trends Mol. Med, 2001. 08, Vol. 7, No. 8, pp. 345-350.

乙第8号証：Pfluegers Arch.-Eur. J. Physiol, 2002, Vol. 443, pp. 503-507.

乙第9号証：Nat. Rev. Drug Discov, 2003, Vol. 2, pp. 1-9.

乙第10号証：Macdougall, I. C, Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia, Lancet, Published Online 2006, DOI:10. 1016/S0140-6736(06) 69120-4.

乙第11号証：Nephrol. Dial. Transplant, 2001, Vol. 16, pp. 1745-1749.

乙第12号証：貧血の臨床試験に関するファイブローゲン社のウェブサイト
の打ち出し

乙第13号証：J. Am. Soc. Nephrol, 2010, Vol. 21, pp. 2151-2156.

乙第14号証：Guenzier, V, 'Prolyl 4-Hydroxylase inhibitor'. In: Prolyl Hydroxylase, Protein Disulfide Isomerase, and Other Structurally Related Proteins, Edited by Guzman, N. A, Marcel Dekker Inc, 1997, pp. 66-77.

乙第15号証：Biochem. J, 1986, Vol. 239, pp. 311-315.

乙第16号証：乙第1号証の文献情報に関するPubMedの打ち出し

乙第17号証：乙第7号証の文献情報に関するPubMedの打ち出し

乙第18号証：乙第8号証の文献情報に関するPubMedの打ち出し

乙第19号証：乙第11号証の文献情報に関するPubMedの打ち出し

第5 証拠の記載事項

本件特許のもとの特許出願の出願日（以下、「原出願日」という。）である平成14年12月6日より前に頒布された刊行物である以下の証拠には、それぞれ以下の事項が記載されている。

1 甲第6号証

(1) 表題

「低酸素誘導因子に対して作用する哺乳類プロリルヒドロキシラーゼの生化学的精製及び薬理学的阻害」

(2) 要約部分

ア 「von Hippel-Lindau遺伝子の産物であるpVHLは、酸素存在下で、ヘテロ二量体転写因子である低酸素誘導因子(HIF)の α サブユニットを、ポリユビキチン化の標的とさせる。HIFへのpVHLの結合は、HIF α ファミリーメンバー中に存在するペプチドモチーフ内の保存されたプロリン残基の酵素的ヒドロキシル化により支配されている。」

(13459頁左欄1～6行)

イ 「我々は、HIFヒドロキシラーゼの潜在的な阻害剤として、プロコラーゲンプロリル4-ヒドロキシラーゼの低分子量阻害剤の構造上多様なコレクションの活性を試験した。このシリーズのモデル化合物は、様々な細胞においてHIFを安定化し、その下流の標的である血管内皮成長因子の産生の増加を導いた。」(13459頁左欄9～14行)

(3) 導入部分

「HIFプロリルヒドロキシラーゼ(HIF-PH)は、よく研究されている、コラーゲンを修飾する哺乳類のI型及びII型プロリルヒドロキシラーゼと同じ酵素ではないことをいくつかの証拠は示唆した。第一に、ヒドロキシル化されるHIFの領域は、I型及びII型プロリルヒドロキシラーゼによって認識される(Proo-Proo-Gly)_nモチーフと似ていない

(10-13)。第二に、I型及びII型プロリルヒドロキシラーゼは、小胞体(ER)に存在するのに対し、HIFは細胞内タンパク質である。第三に、HIF-PHの活性が抑制されるのに十分である低酸素状態において、コラーゲンプロリルヒドロキシラーゼの活性は維持される(16)。」

(13459頁左欄37～46行)

(4) 「Materials and Methods (材料と方法)」の項

ア 「HIFペプチドのヒドロキシル化アッセイ」

「1 μ gの合成の、N末端がビオチン化された、HIF1 α の556～575残基(DLDLEMLAPYIPMDDDFQLR)に相当するペプチドを、30 μ lのストレプトアビジン-アガロース(Pierce)上に固定化して、50 μ lのRRL、様々な量のRRL由来カラム画分、又は

組換えEGLN1のいずれかで、2時間、タンブリングしながら室温でインキュベートした。反応総量は、PHAバッファーで200 μ lに調節し、指示のある場合は以下の補助因子を加えた：FeCl₂ (100 μ M)、アスコルベート (2mM)、及び2-オキソグルタレート (5mM)。それから、アガロースをNETN [20mM Tris $\cdot$

HCl (pH8.0) / 100mM NaCl / 1mM EDTA / 0.5% Nonidet P-40] で4回洗浄して、ペプチドのヒドロキシル化を、pVHL結合又はMSにより判定した。前者については、コンプリートプロテアーゼインヒビター混合物 (・・・) で補充された、総量500 μ lのEBC [50mM Tris $\cdot$ HCl (pH8.0) / 120mM

NaCl / 0.5% Nonidet P-40] 中に、10 μ lの³⁵S-標識pVHLを加えて、4 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。NETNで4回洗浄後、SDSを含むサンプルバッファー中でボーリングすることにより、結合したpVHLを溶出させて、PAGEで分離して、オートラジオグラフィーにより検出した。」 (13459頁右欄17~36行)

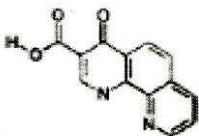
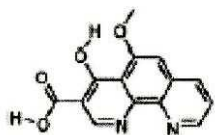
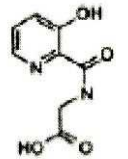
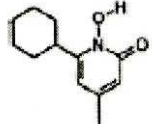
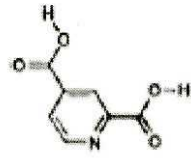
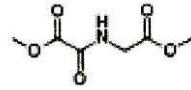
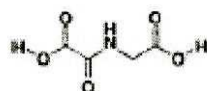
イ 「プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤」

「プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤 (FibroGen) を、10mMのストック濃度でDMSO中に溶解させた。RRL活性の阻害のために、ペプチドのヒドロキシル化アッセイでの使用前に15分間、示された阻害剤でRRLを事前にインキュベートした。ビオチン化HIFペプチド及び補助因子の添加前に、200 μ lのPHAバッファー中で15分間、示された阻害剤でGST-EGLN1を事前にインキュベートした。」 (13461頁左欄下から13~7行)

(5) 「Results (結果)」の項

ア 表1 (13462頁)

表 1. プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤

化合物番号	構造	M_r	コラーゲン PH $IC_{50}, \mu M$
FG-0041		240.22	2
FG-1577		256.22	2
FG-1649		270.25	1
FG-2179		196.16	0.4
FG-2229		268.35	1
FG-2909		156.19	鉄濃度に依存
FG-2910		185.14	2 (K)
FG-2933		175.14	>30 μM
FG-2934		147.09	1-2 (K)

(審決注：表中のFG-2179の化学構造式は、ピリジン環の2位に結合する置換基中の窒素原子について、当該窒素原子と他の原子との結合の数において誤りがあることは明らかである。ここで、当該化学構造式では窒素原子に結合する原子として水素原子の記述が遺脱しているとした場合、このような化合物の分子式は $C_8H_8N_2O_4$ で、分子量は196.16となるが、この数値は表中の分子量(M_r)の値と一致する。したがって、上記FG-2179の化学構造式におけるピリジン環の2位に結合する置換基中の窒素原子は水素原子とも結合しているものと認められる。)

イ 図4a (13462頁)

Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 8, 2252~2259号に開示されている。ヒドロキシイソキノリンカルボン酸グリシルアミドおよびヒドロキシキノリンカルボン酸グリシルアミドは、Biochem. Soc. Trans. 1991, 19, 812~815 (Franklin等) に開示されている。今回意外にも、アミド官能基に対してオルト位にあるOHまたはSH官能基を有するヘテロ環カルボキサミドがプロリル-4-ヒドロキシラーゼの高度に有効な阻害剤であることが発見された。」(段落【0004】)

イ 「最も好ましい式 I の化合物は、QはOであり、XはOであり、YはCR³であり、mは0であり、Aは-CH₂-基であり、BはCO₂Hであり、R¹は水素、(C₁~C₁₀)-アルコキシ、(C₅~C₆)-シクロアルキルオキシ、(C₅~C₆)-シクロアルキル-(C₁~C₂)-アルコキシ、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)F_g、(C₁~C₄)-アルコキシ-(C₁~C₄)-アルコキシ、置換フェノキシまたは置換ベンジルオキシであり、ここでフェニル基はフッ素、塩素、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁~C₄)-アルキルまたは(C₁~C₄)-アルコキシよりなる群から選択される基により置換されており、そしてR²、R³およびR⁴は水素であるような化合物、および生理学的に活性なその塩である。」(段落【0012】)

ウ 「本発明はコラーゲン合成抑制のための式 I の化合物および生理学的に寛容性を有するその塩の使用に関する。本発明はプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害のための式 I の化合物および生理学的に寛容性を有するその塩の使用に関する。」(段落【0015】)

3 甲第15号証

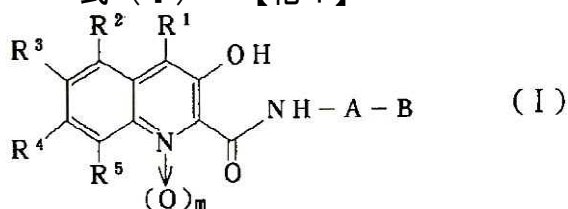
(1) 発明の名称

「置換キノリン-2-カルボキサミド、それらの製造ならびに薬剤および中間体としてのそれらの使用」

(2) 特許請求の範囲

ア 【請求項1】

「式(I) 【化1】



〔式中、・・・〕の化合物またはその生理学的に活性な塩。〕

イ 【請求項25】

「線維症に対する薬剤の製造のための請求項1~19記載の化合物。」

(3) 発明の詳細な説明

ア 「ピリジン-2,4(5)はジカルボキシレートのプロドラッグもまた知られている。これらはEP-A-0590520およびEP-A-0562512に記載されている。プロリル-4-ヒドロキシラーゼの阻害剤としてのN-オキサリルグリシンはCunliffeらのJ. Med. Chem. 35, 2652~2658 (1992年) およびBaaderらのEP-A-0457163から知られている。3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸N-(カルボキシメチル)-アミドはG. YollesらのBull. Soc. Chim. Fr. 8, 2252~2259 (1965年) から知られている。ヒドロキシイソキノリン-およびヒドロキシキノリン-カルボン酸グリシルアミドはFranklinらのBiochem. Soc. Trans. 19, 812~815 (1991年) から知られている。EP-A-0661269は置換された複素環式カルボン酸アミドおよびプロリル-4-ヒドロキシラーゼの阻害剤やコラーゲン合成の阻害剤としてのそれらの使用を開示している。

本発明の目的はプロリルヒドロキシラーゼのより活性な阻害剤およびコラーゲン合成の他の阻害剤を見い出すことであった。今般、EP-A-0661269に記載の選択された化合物、すなわちアミド官能基に関してオルト位にあるOH官能基を有するキノリン-2-カルボン酸アミ

ドは細胞培養においてプロリル-4-ヒドロキシラーゼの驚くほど高い阻害作用を示すことを見出した。」（段落【0003】～【0004】）

イ 「とりわけ好ましい式 I の化合物は、mは0であり、Aは $-CH_2-$ 基であり、Bは $-CO_2H$ であり、 R^1 および R^5 は水素であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルケニル、フェニル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキルスルホニル、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ナフチルスルフィニル、ナフチルスルホニル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルコキシ、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ- $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $-O-[CH_2]_x-C_fH(2f+1-g)F_g$ 、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、フェノキシ、 $(C_1 \sim C_{12})$ -アルカノイル、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルカノイルまたはベンゾイルであり、ここでフェニルまたはナフチル環を有する置換基において、これは場合によりフッ素、塩素、臭素、ニトリル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $-O-[CH_2]_x-C_fH(2f+1-g)F_g$ 、および $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルスルホニルからなる群より選択される5個までの同一または異なる置換基を有する化合物またはその生理学的に活性な塩である。」（段落【0019】）

ウ 「本発明はコラーゲン生合成を阻害するための式 I の化合物およびその生理学的に許容される塩の使用に関する。本発明はプロリル-4-ヒドロキシラーゼを阻害するための一般式 I の化合物およびその生理学的に許容される塩の使用に関する。本発明はさらに、線維症に対する製剤（薬剤）の製造における式 I の化合物およびその生理学的に許容される塩の使用に関する。」（段落【0029】）

4 甲第16号証

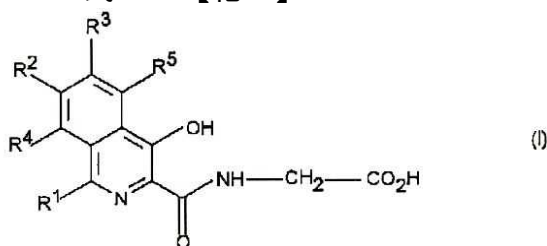
(1) 発明の名称

「置換イソキノリン-3-カルボキサミド、その製法および薬剤としてのその使用」

(2) 特許請求の範囲

ア 【請求項1】

「式 I 【化1】



「式中、・・・」の化合物およびその生理学的に活性な塩。」

イ 【請求項23】

「線維症疾患の薬剤を製造するための請求項1～17記載の化合物。」

(3) 発明の詳細な説明

ア 「ピリジン-2,4(5)-ジカルボキシレートのプロドラッグもまた知られている。これらはEP-A-0590520およびEP-A-0562512に記載されている。プロリル-4-ヒドロキシラーゼの阻害剤としてのN-オキサリルグリシンはCunliffeらのJ. Med. Chem. 35, 2652～2658 (1992年) およびBaaderらのEP-A-0457163から知られている。3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸N-(カルボキシメチル)アミドはG. YollesらのBull. Soc. Chim. Fr. 8, 2252～2259 (1965年) から知られている。N-((4-ヒドロキシイソキノリン-3-イル)カルボニル)グリシンおよびN-((7-ブromo-4-ヒドロキシイソキノリン-3-イル)カルボニル)グリシンはFranklinらのBiochem. Soc. Trans. 19, 812～815 (1991年) から知られており、N-((4-ヒドロキシ

イソキノリン-3-イル)カルボニル)グリシンの場合、コラーゲン生合成における生体内活性はよくない。ヒドロキシキノリンカルボン酸グリシルアミドもまた開示されている。T. J. Franklinの『臓器の線維症の治療法』, J. Biochem. Cell. Biol., 第29巻, 第1号, 79~89 (1997年)において、N-((7-ブromo-4-ヒドロキシイソキノリン-3-イル)カルボニル)グリシンに関してコラーゲン生合成の生体内での阻害の他にラット肝臓における毒性作用(脂肪症)が報告されている。E P - A - 0 6 6 1 2 6 9は置換された複素環式カルボキサミド、並びにプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害剤およびコラーゲン生合成阻害剤としてのそれらの使用を開示している。

本目的はプロリルヒドロキシラーゼのより活性な阻害剤を見い出すことである。さらに、本目的は脂肪症をひき起こさないプロリルヒドロキシラーゼの活性な阻害剤を見い出すことである。今般、驚くべきことに新規なイソキノリン-3-カルボキサミドは脂肪症をひき起こさない強力なプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害剤であることを見い出した。」(段落【0003】~【0004】)

イ 「特に好ましい式Iの化合物は、R¹は水素または塩素であり、R²は(C₁~C₈)-アルコキシ、塩素またはベンジルオキシであり、そしてR³、R⁴およびR⁵は水素である化合物;あるいはR¹は水素または塩素であり、R²は水素または塩素であり、R³は(C₁~C₈)-アルコキシ、塩素またはベンジルオキシであり、そしてR⁴およびR⁵は水素である化合物;あるいはR¹は水素または塩素であり、R²およびR³は水素または塩素であり、R⁴は(C₁~C₆)-アルコキシ、塩素またはベンジルオキシであり、そしてR⁵は水素である化合物である。」(段落【0008】)

ウ 「本発明はコラーゲン生合成の阻害における式Iの化合物およびその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。本発明はプロリル-4-ヒドロキシラーゼの阻害における式Iの化合物およびその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。さらに、本発明は線維症疾患の薬剤の製造における式Iの化合物およびその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。さらに、本発明は肝臓、腎臓、肺および皮膚の線維症疾患の薬剤の製造における式Iの化合物およびその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。」(段落【0018】)

5 甲第7号証

(1) 表題

「酸素センシングに関する全体像」

(2) 「Physiological Perspective (生理学的見解)」の項

「酸素利用性の減少に対する普遍的な応答は、赤血球の産生を刺激するエリスロポエチン(EPO)及び血管新生を刺激する血管内皮成長因子をコードする遺伝子の転写活性化因子である低酸素誘導因子1(HIF-1)を含む。」(281頁左欄著者の下22~28行)

(3) 「Medical Perspective (医学的見解)」の項

「低酸素症は全ての生物における基礎的な生理学的応答を代表するのみならず、低酸素症は心筋虚血、卒中、がん及び慢性肺疾患を含む主な死因の発病機序に極めて重要である。こうした事項はここでの議論の範囲外であるが、虚血性組織における低酸素状態に対する適応応答を増幅するため及びがん細胞におけるこうした応答を阻害するために設計された遺伝学的及び薬理学的戦略は、こうした致死的な疾患の新規で効果的な治療法として大きな将来性がある。」(281頁左欄著者の下38~47行)

6 甲第8号証

(1) 表題

「エリスロポエチンの基礎~up to date~」

(2) 要約部分

「エリスロポエチン(EPO)は赤血球産生を調節する糖蛋白ホルモンである。EPOは酸素センサーを介して、正負の転写因子による調節を受けている。とくにHIF-1はEPO遺伝子発現を正に、またGATAは負に制

御している。また腎性貧血の際に増加するL-NMMAが、GATA結合活性およびGATA mRNAを増加させることにより、EPOプロモーター活性が低下してEPOが減り貧血となる機序が考えられる。」（539頁1～5行）

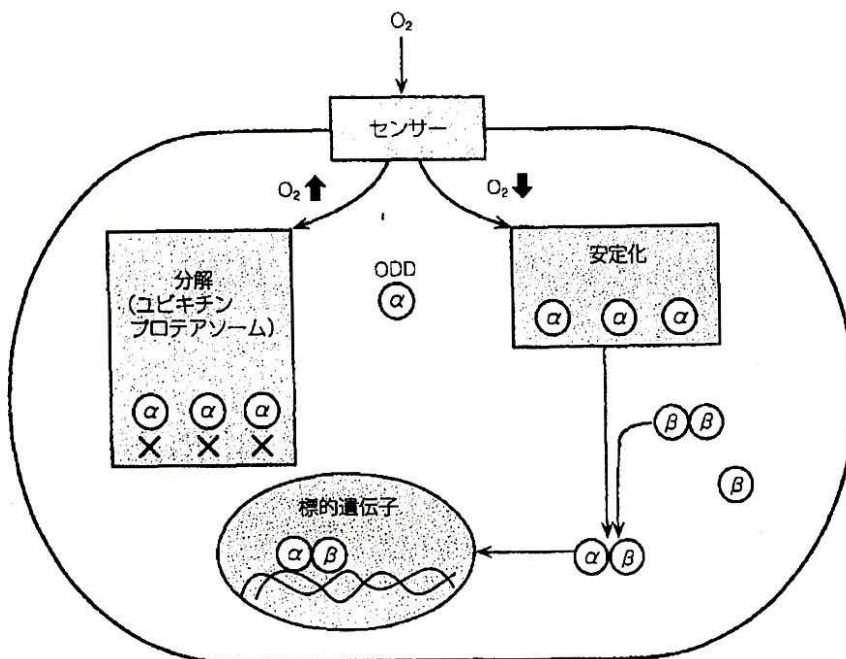
(3) 「はじめに」の項

「エリスロポエチン（EPO）は赤血球産生を調節する糖蛋白ホルモンである。EPOは、赤芽球前駆細胞であるBFU-E、CFU-Eにはたらく、これらの細胞が有するEPOレセプター（EPOR）と結合することにより、細胞内シグナル伝達が起こり赤血球への分化が促される。一般的には、高山などの低酸素に暴露される、あるいはコバルトを投与すると赤血球増多症になることが古くから知られているが、これは上記刺激が酸素センサーを稼働し、何らかのメッセージを介して転写因子を動かしEPO遺伝子発現を亢進させるためにEPO蛋白が増加し、その結果赤血球増多症となる機序が考えられている。」（539頁左欄2～12行）

(4) 「4. EPO遺伝子発現は正と負の転写因子によって調節されている」、「2) HIF-1」の項

「通常大気中ではHIF-1 α 鎖はODDドメインがユビキチンプロテアソームにより分解されるため、構成的に発現しているHIF-1 β 鎖とヘテロ2量体を形成することができない。しかし、低酸素状態になるとユビキチンプロテアソームによる分解が起きないためにHIF-1 α 鎖が発現し、HIF-1 β 鎖とヘテロ2量体を形成する。このHIF-1が核内に移行して、EPO、VEGF、TH、LDHのHIF-1結合部位に結合して各遺伝子発現を誘導していると考えられている¹⁷⁾（図2）。」（542頁左欄27～36行）

(5) 図2（543頁）



「図2 酸素センサーとHIF-1の α ・ β 鎖

ODD: oxygen dependent degradation」

(6) 「5. L-NMMAの上昇が腎性貧血を引き起こす」の項

「さらに、L-アルギニンを投与することにより、増加したL-NMMAによるEPO産生抑制を解除できるかについて、Hep3B細胞およびマウスを用いて解析をおこなった。この結果、L-NMMA増加によるNO・cGMP産生低下およびEPO蛋白の産生抑制は、L-アルギニン投与により改善された。よって、L-アルギニン投与は、腎性貧血の新規治療法として試みる価値のあることを証明した²¹⁾。」（543頁右欄1～8行）

7 甲第9号証

(1) 表題

「エポロン類は、低酸素誘導因子-1 α の活性化を介してエリスロポエチン発現を誘導する。」

(2) 要約部分

「低酸素条件下でのエリスロポエチン（Epo）発現の誘導は、ヘテロ二量体の低酸素誘導因子（HIF）-1により仲介される。Epo遺伝子の3'低酸素応答配列（HRE）への結合に続いて、HIF-1はEpo転写を著しく増進する。・・・エポロン類は、ヘパトーマ細胞でEpo発現を誘導することが知られている真菌産物である。我々は、エポロン類（最適濃度4～8 $\mu\text{mol/L}$ ）が、HIF-1 α タンパク質の蓄積及び核移行、並びにHIF-1のDNA結合及びレポーター遺伝子のトランス活性化を強く誘導することを見いだした。」（1558頁左欄1行～中央欄7行）

(3) 「Introduction（序論）」の項

「胎生肝及び成人腎臓により産生される糖タンパク質ホルモンであるエリスロポエチン（Epo）は、赤血球産生の主な促進因子である¹。組換えEpoは、貧血を患っている患者を治療するために広く用いられている。しかしながら、組換えEpoは高価であり、そして、静脈内又は皮下に投与しなければならない。したがって、経口で活性のある、内因性Epo産生を誘導する低分子量の化合物は、腎性Epo産生の欠損に起因しない貧血の治療の代替となるであろう。・・・以下、我々は、このEpo発現を誘導することのできる化合物のクラスを『エポロン』とよぶ。エポロンを介したEpo誘導のメカニズム、及び関係するcis調節因子は、しかしながら、依然として同定されていない状態である。」（1558頁左欄1～20行）

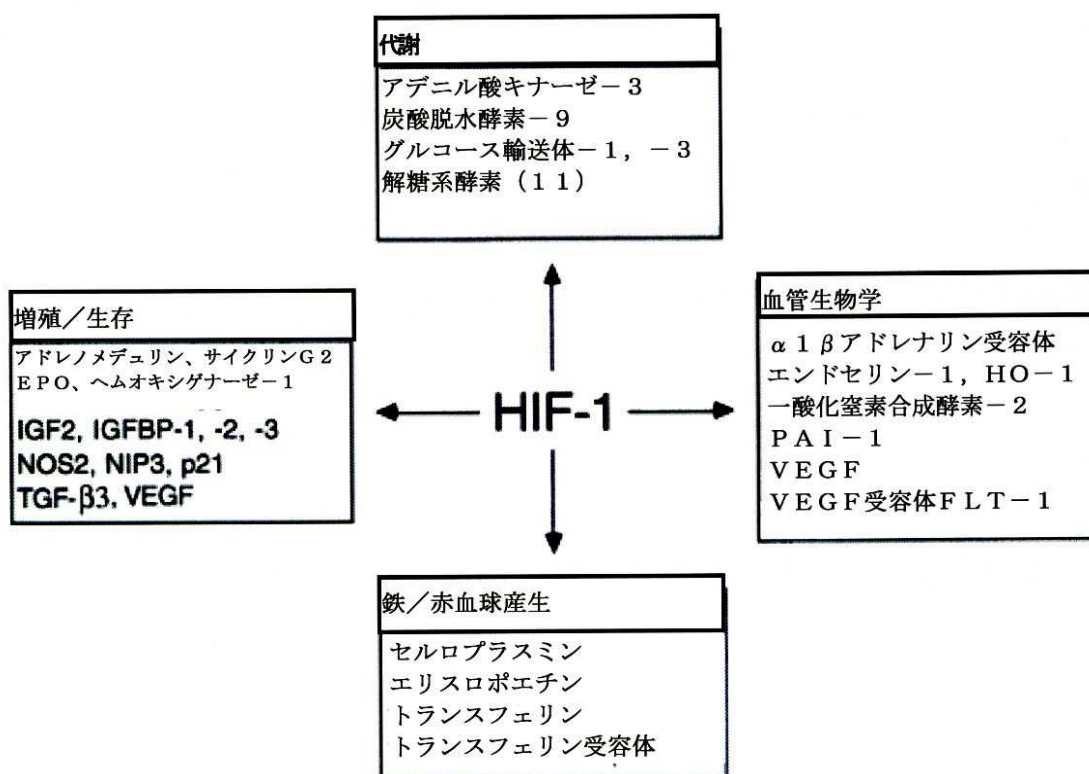
8 甲第11号証

(1) 表題

「HIF-1、酸素、及び3つのPHD：動物細胞はどのようにして低酸素状態を核にシグナル伝達するのか」

(2) 「HIF-1」の項

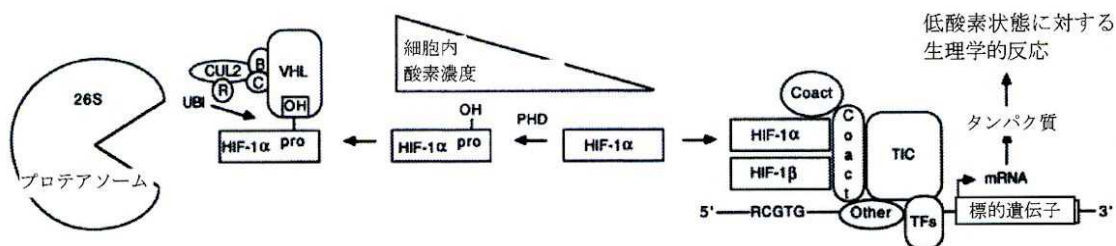
ア 図1（2頁）



「図1. 代表的なHIF-1標的遺伝子及び酸素恒常性におけるそれらの役割

HIF-1制御遺伝子は、11の解糖系酵素（アルドラーゼA、アルドラーゼC、エノラーゼ1、グリセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ1、ヘキソキナーゼ2、乳酸デヒドロゲナーゼA、ホスホフルクトキナーゼL、ホスホグリセレートキナーゼ1、ピルビン酸キナーゼM、及びトリオースホスフェートイソメラーゼ）を含む。略称：・・・HO、ヘムオキシゲナーゼ；IGF、インスリン様成長因子；IGFBP、IGF結合タンパク質；NOS、一酸化窒素合成酵素；PAI、プラスミノゲン活性化因子阻害剤；TGF、形質転換成長因子；VEGF、血管内皮成長因子。」

(3) 「VHL」の項
ア 図2 (2頁)



「図2. 細胞内酸素濃度による、HIF-1α発現の制御

酸素利用性は、HIF-1αがPHD1～PHD3によるプロリルヒドロキシル化の影響を受ける割合を決定する。プロリルヒドロキシル化は、HIF-1αとVHL（エロンギンB及びエロンギンC、カリン2（CUL2）、及びRBX1（R）を動員して機能的なE3ユビキチンタンパク質リガーゼ複合体を構成する）との相互作用に必要とされる。HIF-1αのユビキチン化は、当該タンパク質を26Sプロテアソームによる分解の標的にさせる。低酸素状態下では、HIF-1βはHIF-1αと二量体化し、プロリルヒドロキシル化、ユビキチン化及び分解を回避する。HIF-1ヘテロ二量体は、コア認識配列5'-RCGTG-3'を含む低酸素応答配列に結合して、コアアクチベーター（Coact）分子を動員し、増大した転写開始複合体（TIC）形成およびmRNA合成をもたらし、最終的に、低酸素状態に対する生理学的反応を仲介するタンパク質の産生を導く。低酸素状態に応答して発現される一連のHIF-1標的遺伝子は、細胞種特異的であり、基礎転写率を確立する他の転写因子（TF）の結合により決定される。」

(4) 「Clinical relevance (臨床的関連性)」の項

「低酸素症は虚血性心血管疾患、がん、卒中及び慢性肺疾患の病理生理学において重要な役割を果たす。これらの疾患は米国において最もよく見られる死亡原因である。HIF-1が、がん及び低酸素性肺高血圧症の発病機序に寄与する一方で、虚血及び梗塞に対して保護的であることを示すデータが増えている（Semenza, 2000にてレビュー）。HIF-1を（がん及び肺疾患において）阻害するために、又は（虚血性疾患において）誘導するために、標的化することが治療的に有用であるかは、まだ確立されていない。」

(3頁右欄7～17行)

9 甲第17号証

(1) 表題

「プロリルヒドロキシル化によりVHL仲介の分解の標的とされるHIFα：酸素センシングに関する示唆」

(2) 要約部分

「HIF（低酸素誘導因子）は、酸素利用性の変化に対する細胞適応において極めて重要な役割を果たす転写因子である。酸素存在下では、HIFは、von Hippel-Lindau腫瘍抑制タンパク質（pVHL）を含むE3ユビキチンリガーゼによる分解の標的とされる。我々は、ヒトpVHLが、短いHIF由来ペプチドに、このペプチドの中心にある保存されたプロリン残基がヒドロキシル化された場合に結合することを見いだした。プロリルヒドロキシル化は、分子酸素及びFe²⁺を必要とするので、このタンパク質修飾は、哺乳類の酸素センシングにおいて重要な役割を果たし得る。」

(464頁著者の下1～8行)

(3) 導入部分

「周囲の酸素の変化を細胞がどのようにして感知するのかは、生物学の中心的な疑問である。哺乳類細胞では、酸素の不足又は低酸素状態は、HIFと呼ばれる配列特異的なDNA結合転写因子の安定化を導き、血管新生及びグルコース代謝のようなプロセスに関連する様々な遺伝子を転写活性化する(1-4)。HIFは、αサブユニット及びβサブユニットからなるヘテロ二量体として、DNAに結合する。」

von Hippel-Lindau (VHL) 病は、血管内皮成長因子 (VEGF) など低酸素誘導性のmRNAを過剰生産する、高度な血管腫瘍の進行により特徴付けられる、遺伝性ガン症候群である(5)。VHL腫瘍抑制遺伝子の産物であるpVHLは、構造上及び機能的にSCF (Skp1/Cdc53又は

Cullin/F-box) ユビキチンリガーゼに類似する、多重タンパク質複合体の構成要素である(6-11)。酸素存在下では、pVHLは、エロンギンB及びエロンギンCと結合して、HIF α サブユニットに直接結合し、それらをポリユビキチン化及び分解の標的とさせる(7-10)。機能的なpVHLを欠く細胞はHIFを分解することができず、したがって、HIF標的遺伝子によりコードされるmRNAを過剰生産する(12)。」(464頁左欄1行～中央欄2行)

(4) 「Discussion (考察)」の項

ア 「脊椎動物I型及びII型プロリル4-ヒドロキシラーゼは、二つの α サブユニット[それぞれ、 α (I) 及び α (II)]と二つの共通の β サブユニッ

トからなる四量体である(22)。これらの酵素は、Fe²⁺、分子酸素、2-オキソグルタル酸及びアスコルビン酸を必要とし、コラーゲンやコラーゲン様配列を含む他のタンパク質に作用する。HIF中のpVHLと結合するペプチドは、現在までに確認された天然又は合成プロリルヒドロキシル化標的ペプチドとは似ていない。さらに、HIFは細胞内タンパク質であるのに対し、プロリルヒドロキシラーゼ活性の大部分は通常のコラーゲン生合成の場である小胞体でみられる。したがって、HIFがI型又はII型プロリル4-ヒドロキシラーゼによって修飾されることはありそうもない。」(467頁中央欄1～17行)

イ 「様々な小分子プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が抗線維症薬剤として開発されており、今では、虚血モデルにおいて試験され得る(22, 32-34)。」(467頁中央欄40～44行)

10 甲第18号証

(1) 表題

「酸素制御のプロリルヒドロキシル化によるvon Hippel-Lindauユビキチン化複合体に対するHIF-1 α の標的化」

(2) 要約部分

「低酸素誘導因子(HIF)は、酸素による遺伝子発現の制御において中心的な役割を果たす転写複合体である。酸素を含ませ鉄が充満された細胞では、HIF- α サブユニットは、von Hippel-Lindau腫瘍抑制因子

(pVHL) E3リガーゼ複合体によるユビキチン化を含むメカニズムによって急速に分解される。このプロセスは低酸素状態及び鉄のキレート化により抑制され、転写活性化を導く。ここで我々は、ヒトpVHLとHIF-1 α サブユニット特異的ドメインとの間の相互作用が、HIF- α プロリルヒドロキシラーゼ(HIF-PH)と我々が命名した酵素によるプロリン残基(HIF-1 α P564)のヒドロキシル化を介して制御されることを示す。補助基質としての二酸素及び補助因子としての鉄を絶対的に必要とすることは、HIF-PHが細胞の酸素センサーとして直接機能することを示唆する。」(468頁著者の下1～11行)

(3) 導入部分

「HIFは、低酸素状態に対する応答の重要なレギュレーターであり、幅広い生物において酸素恒常性での中心的な位置を占めている(1)。その転写の標的の中には、血管新生、赤血球産生、エネルギー代謝、血管運動機能及びアポトーシス/増殖性応答において重要な役割を有する遺伝子が存在する。HIFは正常な発達に必須であり(2)、虚血/低酸素状態に対する病態生理学的応答において、及び、腫瘍増殖と血管新生において、重要な役割を果たす(1)。HIF-DNA結合複合体は、 α 及び β サブユニットのヘテロ二量体である(3)。酸素を含む細胞では、 α サブユニットは不安定であり、特異的分解ドメインによるプロテアソーム分解の標的とされる(4-7)。このプロセスは、HIF- α のユビキチン依存的タンパク質分解を促進する(11-14)ユビキチンリガーゼの、認識構成要素としての役割を果たす(9、10)、von Hippel-Lindau腫瘍抑制因子(pVHL)に依存する(8)。低酸素の細胞では、HIF- α の分解は抑制され、標的遺伝子の転写活性化を導く。」(468頁左欄1行～中央欄6行)

(4) 「Prolyl hydroxylation of a HIF-1 α degradation

domain (HIF-1 α 分解ドメインのプロリルヒドロキシル化)」の項

ア 「我々は次に、PHの拮抗阻害剤として作用する一連の2-オキソグルタレートアナログ(31)について、HIF-PHを阻害するそれらの能力を試験した。修飾活性の完全阻害がN-オキサリルグリシンで観察された。」

(471頁左欄7～12行)
イ 「哺乳動物細胞において、最も特性が説明されているプロリル-4-ヒドロキシラーゼは、コラーゲンを修飾する $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ アイソフォームである。これらの酵素は、コラーゲン中の反復配列、 $(\text{Pro}-\text{Pro}-\text{Gly})_n$ のプロリン残基に対する厳密な基質特異性を有すると報告されている(28)。組換え($\alpha 1$ 又は $\alpha 2$)ヒトプロリル-4-ヒドロキシラーゼに対する基質として試験した場合、HIFは活性を示さなかった(35)。したがって、我々は、HIF-PHが従来知られていないプロリル-4-ヒドロキシラーゼであると仮定する。」(471頁中央欄1～11行)

11 甲第27号証

(1) 表題

「胚発生、がんの進行、及びアポトーシスに関する転写因子としてのHIF-1の役割(レビュー)」

(2) 「Abstract(要約)」の項

「それ(審決注：HIF-1のこと)は、血管新生因子VEGFの発現をレギュレートし、及び、EPOの産生を通じてエリスロポエシス(赤血球産生)を刺激する。HIF-1は正常な胚及び心血管系の発達に必要なタンパク質であるが、がんの進行及びアポトーシスにも関与しているようである。したがって、HIF-1は正常な細胞機能及び組織代謝に中心的な役割を果たすようであるが、それは、病理学的進化にも関与しており、治療標的としての興味を増大させている。このレビューでは、我々はHIF-1の、胚発生の主要な構成コンポーネントとしての、並びに、腫瘍進行の及び無酸素症誘発アポトーシスのエレメントとしての二重の役割を要約する。」(253頁左欄5～16行)

(3) 「6. Conclusion(結論)」の項

「そうすると、HIF-1又はHIF-1の活性化経路は、がん、局所虚血、血栓症及び貧血など種々の疾患における新たな治療標的と思われる。治療アプローチとして、固形腫瘍においてHREエレメントにより制御される自殺遺伝子の導入が挙げられる(40)。また遺伝子治療アプローチを用いてHREの制御下にEPO発現ベクターを用いて、エリスロポエチン送達を制御することもできる(41)。しかしながら、HIF-1の二重の役割、すなわち発達及び低酸素ストレスにおける組織生存に必要な因子としての役割のみならず、腫瘍進行に有利となりうる無酸素状態でのアポトーシス促進タンパク質としての役割をよりよく理解するには、さらなる研究を行う必要がある。」(258頁左欄8～20行)

第6 当審の判断

事案に鑑み、まず無効理由2について検討し、その後、他の無効理由について順に検討する。

1 無効理由2

(1) 訂正発明1について

ア 甲第14号証に記載された発明

甲第14号証の請求項1には、式I(審決注：式Iの化学構造式は前記第5の2(2)アに示したとおりである。以下、この化学構造式の表示は省略する。)で表される化合物が記載されており(前記第5の2(2)ア)、段落

【0012】には、「最も好ましい式Iの化合物は、QはOであり、XはOであり、Yは CR^3 であり、mは0であり、Aは $-\text{CH}_2-$ 基であり、Bは CO_2H であり、 R^1 は水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{10})$ -アルコキシ、 $\cdots-\text{O}-[\text{CH}_2]$

$\text{x}-\text{C}_f\text{H}(2f+1-\text{g})\text{F}_g$ 、 $\cdots$ 置換フェノキシまたは置換ベンジルオキシであり、ここでフェニル基はフッ素、塩素、シアノ、 $\cdots$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$)-アルキルまたは($\text{C}_1\sim\text{C}_4$)-アルコキシよりなる群

から選択される基により置換されており、そして R^2 、 R^3 および R^4 は水素であるような化合物」であることが記載されている(前記第5の2(3)イ)。また、請求項12には、線維性疾患に対抗する薬剤を製造するための請求項1記載の化合物が記載されており(前記第5の2(2)イ)、上記化合

物がプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有することも記載されている（前記第5の2(3)ウ）。そうしてみると、甲第14号証には、線維性疾患に対抗する医薬の製造における式I〔式中、QはOであり、XはOであり、Yは CR^3 であり、mは0であり、Aは $-CH_2-$ 基であり、Bは CO_2H であり、 R^1 は水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ -アルコキシ、 $-O-[CH_2]_x-CfH(2f+1-g)F_g$ 、置換フェノキシ又は置換ベンジルオキシであり、ここでフェニル基はフッ素、塩素、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシよりなる群から選択される基により置換されており、そして R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。〕で表される化合物の使用であって、当該化合物はプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有する、使用という発明が記載されているものと認められる。（以下、この発明を「甲14発明」という場合がある。）

イ 甲第15号証に記載された発明

甲第15号証の請求項1には、式(I)（審決注：式(I)の化学構造式は前記第5の3(2)アに示したとおりである。以下、この化学構造式の表示は省略する。）で表される化合物が記載されており（前記第5の3(2)ア）、段落【0019】には、「とりわけ好ましい式Iの化合物は、mは0であり、

Aは $-CH_2-$ 基であり、Bは $-CO_2H$ であり、 R^1 および R^5 は水素

であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素、

$(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル、・・・フェニル、塩素、フッ素、臭素、・・・ $(C_1 \sim C_{18})$ -アルコキシ、・・・ $-O-[CH_2]$

$x-CfH(2f+1-g)F_g$ 、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、フェノキシ、・・・であり、ここでフェニル・・・環を有する置換基において、これは場合によりフッ素、塩素、臭素、ニトリル、・・・

$(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、・・・からなる群より選択される5個までの同一または異なる置換基を有する化合物」であることが記載されている（前記第5の3(3)イ）。また、請求項25には、線維症に対する薬剤の製造のための請求項1記載の化合物が記載されており（前記第5の3(2)イ）、上記化合物がプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有することも記載されている（前記第5の3(3)ウ）。そうしてみると、甲第15号証には、線維症に対する医薬の製造における式(I)〔式中、mは0であり、Aは $-CH_2-$ 基であり、Bは $-CO_2H$ であり、

R^1 、 R^2 及び R^5 は水素であり、そして R^3 及び R^4 は同一または異なって水素、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル、フェニル、塩素、フッ素、臭素、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルコキシ、 $-O-[CH_2]$

$x-CfH(2f+1-g)F_g$ 、フェニル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ又はフェノキシであり、ここでフェニル環を有する置換基において、これは場合によりフッ素、塩素、臭素、ニトリル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシからなる群より選択される5個までの同一または異なる置換基を有する。〕で表される化合物の使用であって、当該化合物はプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有する、使用という発明が記載されているものと認められる。（以下、この発明を「甲15発明」という場合がある。）

ウ 甲第16号証に記載された発明

甲第16号証の請求項1には、式I（審決注：式Iの化学構造式は前記第5の4(2)アに示したとおりである。以下、この化学構造式の表示は省略する。）で表される化合物が記載されており（前記第5の4(2)ア）、段落

【0008】には、「特に好ましい式Iの化合物は、 R^1 は水素または塩素であり、 R^2 は $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、塩素またはベンジルオキシであり、そして R^3 、 R^4 および R^5 は水素である化合物；あるいは R^1 は水素または塩素であり、 R^2 は水素または塩素であり、 R^3 は

(C 1 ~ C 8) - アルコキシ、塩素またはベンジルオキシであり、そして R⁴ および R⁵ は水素である化合物・・・」であることが記載されている (前記第 5 の 4 (3) イ)。また、請求項 23 には、線維症疾患の薬剤を製造するための請求項 1 記載の化合物が記載されており (前記第 5 の 4 (2) イ)、上記化合物がプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有することも記載されている (前記第 5 の 4 (3) ウ)。そうしてみると、甲第 16 号証には、線維症疾患の医薬の製造における式 I [式中、R¹ は水素又は塩素であり、R² は (C 1 ~ C 8) - アルコキシ、塩素又はベンジルオキシであり、そして R³、R⁴ 及び R⁵ は水素である；あるいは R¹ は水素又は塩素であり、R² は水素又は塩素であり、R³ は (C 1 ~ C 8) - アルコキシ、塩素又はベンジルオキシであり、そして R⁴ 及び R⁵ は水素である] で表される化合物の使用であって、当該化合物はプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有する、使用という発明が記載されているものと認められる。(以下、この発明を「甲 16 発明」という場合がある。)

エ 対比

(ア) 訂正発明 1 と甲第 14 号証に記載された発明の対比

訂正発明 1 における式 (I) では、X は O であり、A は -CH₂- であり、また、B は -CO₂H を含有することから、訂正発明 1 における式

(I) で特定される複素環式カルボキサミド化合物は、複素環の置換基として「-C(=O)-NH-CH₂-CO₂H 基」を有する化合物を含有する。一方、甲 14 発明において式 I で表される化合物も、X は O であり、A は -CH₂- 基であり、B は CO₂H であることから、ピリジン環に置換基として「-C(=O)-NH-CH₂-CO₂H 基」を有する化合物である。そうしてみると、両者は、

医薬の製造における置換基「-C(=O)-NH-CH₂-CO₂H 基」を有する複素環式化合物の使用において一致し、

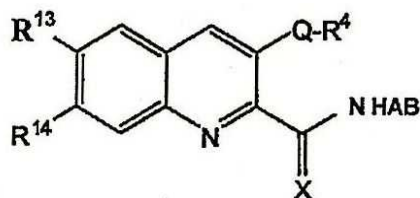
上記複素環が、訂正発明 1 ではキノリン (式 (I a) で表される化合物) 又はイソキノリン (式 (I b) で表される化合物) であるのに対し、甲 14 発明ではピリジンである点において相違し (相違点 14-1)、また、

訂正発明 1 では当該医薬の用途が貧血を治療するためのものであり、上記複素環式化合物が HIF プロリルヒドロキシラーゼを抑制するのに対して、甲 14 発明では、当該医薬の用途が線維性疾患に対抗するものであり、上記複素環式化合物がプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有するものである点において相違する (相違点 14-2)。

(イ) 訂正発明 1 と甲第 15 号証に記載された発明の対比

訂正発明 1 と甲 15 発明を対比すると、両者は、

医薬の製造における一般式 15-I a



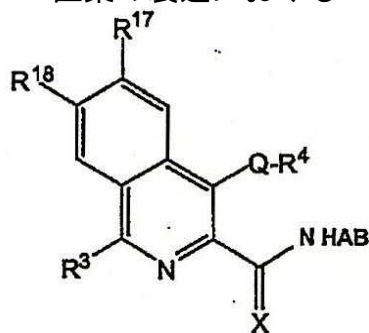
[式中、X は O であり、A は -CH₂- 基であり、B は -CO₂H であり、R¹³ 及び R¹⁴ は同一または異なって水素、(C 1 - C 18) - アルキル、フェニル、塩素、フッ素、臭素、(C 1 - C 18) - アルコキシ、フェニル (C 1 - C 4) - アルコキシ又はフェノキシであり、ここでフェニル環を有する置換基において、これは場合によりフッ素、塩素、臭素、ニトリル、(C 2 - C 6) - アルキル及び (C 1 - C 6) - アルコキシからなる群より選択される 5 個までの同一または異なる置換基を有する。] で表される化合物の使用において一致し、

訂正発明 1 では当該医薬の用途が貧血を治療するためのものであり、一般式 15-I a の化合物が HIF プロリルヒドロキシラーゼを抑制するのに対して、甲 15 発明では、当該医薬の用途が線維性疾患に対抗するものであ

り、一般式 15-I a の化合物がプロリル4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有するものである点において相違する（相違点 15-2）。

(ウ) 訂正発明 1 と甲第 16 号証に記載された発明の対比

訂正発明 1 と甲 16 発明を対比すると、両者は、
医薬の製造における一般式 16-I b



〔式中、R³ は水素又は塩素であり、R¹⁸ は (C₁ ~ C₈) -アルコキシ、塩素又はベンジルオキシであり、R¹⁷ は水素である；あるいは、R³ は水素又は塩素であり、R¹⁸ は水素又は塩素であり、R¹⁷ は (C₁ ~ C₈) -アルコキシ、塩素又はベンジルオキシである。〕で表される化合物の使用において一致し、

訂正発明 1 では当該医薬の用途が貧血を治療するためのものであり、一般式 16-I b の化合物が HIF プロリルヒドロキシラーゼを抑制するのに対して、甲 16 発明では、当該医薬の用途が線維性疾患に対抗するものであり、一般式 16-I b の化合物がプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有するものである点において相違する（相違点 16-2）。

オ 判断

前記エで述べたように、訂正発明 1 と甲 14、甲 15 及び甲 16 発明は、それぞれ、相違点 14-2、15-2 及び 16-2 において相違するところ、これらの相違点はいずれも、訂正発明 1 では医薬の用途が貧血を治療するためのものであり、有効成分が HIF プロリルヒドロキシラーゼを抑制するものであるのに対して、甲 14 ないし甲 16 発明では、医薬の用途が線維性疾患を治療するためのものであり、有効成分はプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有するものである点において共通しているので、以下に、これら相違点についてまとめて検討する。

甲 14 ないし甲 16 発明はコラーゲンの生合成を阻害するもの（前記第 5 の 2 (3) ウ、第 5 の 3 (3) ウ及び第 5 の 4 (3) ウ）なので、甲 14 ないし甲 16 発明におけるプロリル-4-ヒドロキシラーゼとは、コラーゲンの生合成や修飾に関与するプロリル-4-ヒドロキシラーゼのことと理解でき、これは、甲第 17 号証では、「I 型又は II 型プロリル 4-ヒドロキシラーゼ」（前記第 5 の 9 (4) ア）と、甲第 18 号証では、「(α 1 又は α 2) ヒト プロリル-4-ヒドロキシラーゼ」（前記第 5 の 10 (4) イ）と記述される酵素のことと認められる。そして、甲第 17 号証には、「HIF 中の pVHL と結合するペプチドは、現在までに確認された天然又は合成プロリルヒドロキシ化標的ペプチドとは似ていない。さらに、HIF は細胞内タンパク質であるのに対し、プロリンヒドロキシラーゼ活性の大部分は通常のコラーゲン生合成の場である小胞体でみられる。したがって、HIF が I 型又は II 型プロリル 4-ヒドロキシラーゼによって修飾されることはありそうもない。」と記載され（前記第 5 の 9 (4) ア）、HIF 中のプロリン残基は、甲第 14 ないし甲 16 号証で述べられたプロリル-4-ヒドロキシラーゼによってヒドロキシ化される可能性に乏しいことが記載されている。また、甲第 18 号証にも、「組換え (α 1 又は α 2) ヒト プロリル-4-ヒドロキシラーゼに対する基質として試験した場合、HIF は活性を示さなかった (35)。したがって、我々は、HIF-PH が従来知られていないプロリル-4-ヒドロキシラーゼであると仮定する。」と記載されており（前記第 5 の 10 (4) イ）、甲第 14 ないし 16 号証で述べられたプロリル-4-ヒドロキシラーゼは、HIF をプロリルヒドロキシ化せず、当該プロリル-4-ヒドロキシラーゼと HIF-PH が異なる酵素であると仮定すると述べている。なお、HIF プロリルヒドロキシラーゼと甲第 14 ないし 16 号証で述べられたコラーゲンを修飾する I 型又は II 型プロリル-4-ヒドロキシラーゼが異なる酵素であるこ

とは、本件特許の優先権主張の基礎とされた出願の日と原出願日の間に公知となった甲第6号証においても述べられている（前記第5の1(3)）。

このように、本件特許の原出願日前において、甲14ないし甲16発明に記載されたプロリル-4-ヒドロキシラーゼと訂正発明1のHIFプロリルヒドロキシラーゼは異なる酵素で、甲14ないし甲16発明に記載されたプロリル-4-ヒドロキシラーゼはHIFに対して活性を示さないと一般に考えられており、甲14ないし甲16発明に記載されたプロリル-4-ヒドロキシラーゼとHIFプロリルヒドロキシラーゼの両者に対して阻害活性を有することが知られていた物質は、甲第6号証に記載された特定の化学構造を有する物質及び甲第18号証に記載されたN-オキサリルグリシンのみであった（前記第5の1(5)イ及びウ並びに第5の10(4)ア）。ここで、甲第18号証に記載されたN-オキサリルグリシンは、甲14ないし甲16発明の有効成分とは異なる物質であり、また、甲第6号証に記載された特定の化学構造を有する物質で甲14ないし甲16発明の有効成分に含まれるものは、甲第6号証に記載された物質では、表1においてFG-2179という番号が付された化合物（以下、この化合物を「FG-2179化合物」という。）で、この化合物は、甲14発明において式Iで表される化合物中、QはO

で、XはOで、Yは CR^3 で、mは0で、Aは $-CH_2-$ 基で、Bは CO_2H で、かつ、 R^1 ないし R^4 は水素である化合物に相当する。

そうしてみると、このような技術水準のもとでは、FG-2179化合物以外の、甲14ないし甲16発明に記載されたプロリル-4-ヒドロキシラーゼ阻害作用を有する物質が、HIFプロリルヒドロキシラーゼに対して阻害作用を有するというを本件特許の原出願日における当業者が想到することはできない。

また、甲14発明において、有効成分が式Iで表される化合物中、QはOで、XはOで、Yは CR^3 で、mは0で、Aは $-CH_2-$ 基で、Bは

CO_2H で、かつ、 R^1 ないし R^4 は水素である場合、すなわち、

FG-2179化合物である場合は、前記エ(ア)で述べた相違点14-1において相違するところ、置換基「 $-C(=O)-NH-CH_2-CO_2H$ 基」を有する複素環式化合物であって、複素環がキノリン又はイソキノリンである化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼに対して阻害作用を有することは知られていなかったもので、上記相違点についても、本件特許の原出願日における当業者が想到することはできない。

そして、訂正明細書の発明の詳細な説明の実施例1、2、7及び8においては、訂正発明1にかかる化合物のエリスロポエチンの発現増強効果及び血中濃度上昇効果が、実施例2ないし4においてはヘマトクリット上昇効果が記載されており、加えて、実施例3には、訂正発明1にかかる化合物が血中ヘモグロビン濃度を上昇させたことも記載されているように、訂正明細書には、訂正発明1にかかる化合物の貧血治療効果が具体的に明記されており、訂正発明1は、甲各号証からは得られない格別顕著な効果を奏するものと認められる。

したがって、訂正発明1が、甲第14ないし16号証に記載された発明及び周知・慣用技術に基づいて、当業者において容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない、とすることはできない。

カ 請求人の主張について

請求人は、甲第6、17及び18号証を示し、コラーゲンについてのプロリルヒドロキシラーゼを抑制する化合物をHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制する化合物の候補として試験することは本件特許の原出願日当時行われていたので、貧血の治療を意図して、HIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制する化合物を得るべく、コラーゲンについてのプロリルヒドロキシラーゼを抑制する化合物を試験することは、当業者が容易になし得たことであると主張する。しかし、主引用例（甲第14ないし16号証）に請求人が指摘する記載の存在する甲第6、17又は18号証を組み合わせ、さらに、HIF-1 α のプロリルヒドロキシル化を抑制することによりHIF-1 α の分解を抑制し、EPOの産生を導き、赤血球を増加するというという思想が示された甲第11号証を組み合わせることについての合理的な理由はないことから、請求人の主張により、訂正発明1を当業者が容易に発明をするこ

とができたということとはできない。

キ 優先権について

前記オで述べた判断は、本件特許の優先権主張の基礎とされた出願の日と原出願日の間に公知となった証拠を検討しても、訂正発明1が容易に発明をすることができたとはいえないというものであることから、仮に、訂正発明1の優先権主張の効果が認められないとしても、上記の判断に影響を与えるものではない。したがって、無効理由2の判断にあたり、訂正発明1の優先権主張の効果の有無についての判断を行わない。

(2) 訂正発明5ないし10について

訂正発明5ないし10は、訂正発明1において貧血の原因を特定するものであるが、前記(1)のとおり、訂正発明1が、甲第14号証、甲第15号証又は甲第16号証に記載された発明に基いて当業者が容易に発明をすることができたということができないので、訂正発明5ないし10も、これらの発明に基いて当業者が容易に発明をすることができたということとはできない。

2 無効理由1

(1) 訂正発明1について

ア 甲第6号証に記載された発明

甲第6号証の表1にはFG-2179化合物の化学構造式が記載されている(前記第5の1(5)ア)。また、甲第6号証の図4aで、FG-2179を100 μ M使用した場合にpVHLのバンドが薄くなっていることから、FG-2179化合物は100 μ MでHIF-PHを阻害するものと認められる(前記第5の1(5)イ及びウ)。さらに、甲第6号証には、「このシリーズのモデル化合物は、様々な細胞においてHIFを安定化し、・・・」、「HIF-PHの阻害を介したHIFの安定化は、・・・」とも記載されている(前記第5の1(2)イ及び(6)ア)。ここで、上記PHとは前記第5の1(3)よりプロリルヒドロキシラーゼのことであり、また、HIF-PHは、前記第5の1(2)ア及びイより、HIFの α サブユニット中のプロリン残基をヒドロキシル化する酵素と理解できるので、上記「HIF-PHの阻害を介したHIFの安定化」における「HIF」は、「HIFの α サブユニット」、すなわち、「HIF α 」のことである。

そうしてみると甲第6号証には、HIFプロリルヒドロキシラーゼを阻害し、HIF α を安定化するFG-2179化合物という発明が記載されているものと認められる。

イ 対比・判断

訂正発明1と甲第6号証に記載された発明を対比する。

訂正発明1におけるHIFプロリルヒドロキシラーゼの抑制と、甲第6号証に記載された発明におけるHIFプロリルヒドロキシラーゼの阻害は、ともに、HIFプロリルヒドロキシラーゼという酵素によるHIF α というペプチド中のプロリンがヒドロキシル化されることを妨げるという意味であり、両者は共通する。

そこで、訂正発明1において式(I)で特定される複素環式カルボキサミド化合物と、甲第6号証の表1に記載された化学構造式を有するFG-2179化合物を比較すると、訂正発明1における式(I)では、XはOであり、Aは-CH₂-であり、また、Bは-CO₂Hを含有することから、訂正発明1における式(I)で特定される複素環式カルボキサミド化合物は、置換基として、「-C(=O)-NH-CH₂-CO₂H基」を有する化合物を含有するところ、当該置換基は、甲第6号証の表1に記載されたFG-2179化合物のピリジン環の2位に結合する置換基に相当する。

したがって、両者は、

置換基「-C(=O)-NH-CH₂-CO₂H基」を有する複素環式化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制する点において一致し、

上記複素環が、訂正発明1ではキノリン(式(Ia))で表される化合物)又はイソキノリン(式(Ib))で表される化合物)であるのに対し、甲第6号証に記載された発明ではピリジンである点において相違し(相違点1)、また、

訂正発明1はFG-2179化合物を対象における貧血を治療するための薬剤の製造のために使用するもの、すなわち、訂正発明1はFG-2179化合物が貧血の治療という医薬用途を有するものであるのに対し、甲第6号

証に記載された発明では、FG-2179化合物はHIFプロリルヒドロキシラーゼの酵素活性を抑制し、HIF α を安定化するという作用を有するものの、甲第6号証にはFG-2179化合物が貧血の治療に使用できることは記載されていない点において相違する（相違点2）。

そこで、上記相違点1について検討すると、この相違点1は前記(1)無効理由2の項で述べた相違点14-1と同じ相違点であるところ、当該相違点を容易想到ということはできないことは、前記1(1)オで述べたとおりである。

したがって、相違点2や、訂正発明1の優先権主張の効果が認められるかを検討するまでもなく、訂正発明1は甲第6号証に記載された発明に基いて、当業者が容易に発明をすることができたということとはできない。

(2) 訂正発明5ないし10について

訂正発明5ないし10は、いずれも訂正発明1において貧血の原因を特定するものである。しかし、前記(1)のとおり、訂正発明1は当業者が容易に発明をすることができたということとはできないので、訂正発明5ないし10についても甲第6号証に記載された発明に基いて、当業者が容易に発明をすることができたということとはできない。

3 無効理由3

請求人は、本件明細書の発明の詳細な説明には化学構造が極めて類似した僅かな化合物についての実施例しか記載されておらず、どのような構造の化合物であれば、貧血の治療に使用することができるのかを確認することは当業者に過度な実験を強いるものなので、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしておらず、また、特許請求の範囲に記載された数十億種類を超える複素環式カルボキサミド化合物が貧血の治療の使用できることをサポートする記載は発明の詳細な説明に存在しないので、本件の特許請求の範囲の記載は特許法第36条第6項第1号に規定する要件を満たしていない旨を主張する。

請求人の主張は、特許請求の範囲に含まれる式(I)で表される複素環式カルボキサミド化合物の数と比較して、実施例で実際に貧血治療を確認した化合物の数が少ないことを理由に、訂正明細書の発明の詳細な説明の記載が特許法第36条第4項第1号を満たしておらず、また、本件特許の特許請求の範囲の請求項1の記載が特許法第36条第6項第1号を満たしていないと主張するものである。しかし、このような特許請求の範囲の記載に対する実施例の多寡を理由として、本件特許が特許法第36条の規定する要件を満たしていないということとはできない。

4 無効理由4

請求人は、特許請求の範囲に記載された複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することの試験の結果が発明の詳細な説明に記載されていないので、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしていないと主張するので、以下に検討する。

(1) 訂正発明1について

訂正発明1は、前記第3のとおり、「対象における貧血を治療するための薬剤の製造における複素環式カルボキサミド化合物の使用であって、該複素環式カルボキサミド化合物が、HIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制し、式(I)（審決注：化学構造式は省略）で表される化合物、またはそれから誘導される生理的に活性な塩である、前記使用。」であるが、これは、式(I)で表される複素環式カルボキサミド化合物が、貧血の治療薬であることとHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することとの2つの要件を満たす発明を特許請求したものである。そして、訂正明細書の発明の詳細な説明の段落【0017】には、「本発明は特に、対象における貧血を治療、予防または前治療する方法に関する。1つの実施形態においては、該方法は内因性EPOを増加させることを含み、これは、種々の実施形態においては、・・・HIFプロリルヒドロキシラーゼ酵素活性を抑制することなどを含む。」と記載されているところ、この記載によれば、訂正発明1における上記2つの要件の間の関係は、式(I)で表される複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼの酵素活性を抑制することにより内因性EPOを増加させ、その結果、貧血の治療が可能であることと理解できる。そうしてみると、訂正発明1における「HIFプロリルヒドロキシ

ラーゼを抑制」とは、式（I）で表される複素環式カルボキサミド化合物による貧血治療という具体的な薬理作用の作用機序を述べたものと認められる。

ここで、甲第11号証には、細胞内酸素濃度が低酸素ではない状態では、HIF-1 α はプロリルヒドロキシ化を受け、最終的にプロテアソームにより分解されるが、細胞内酸素濃度が低酸素の状態では、HIF-1 α がHIF-1 β と二量体化し、最終的に低酸素状態に対する生理学的反応を仲介するタンパク質の産生を導くことが記載されており（前記第5の8（3）ア）、同刊行物には、HIF-1の代表的な標的遺伝子としてエリスロポエチン（EPO）も記載されている（前記第5の8（2）ア）ところ、EPOが赤血球産生を刺激し、促進する点は、例えば、甲第7号証（前記第5の5（2））、甲第8号証（前記第5の6（2）及び（3））、甲第9号証（前記第5の7（3））及び甲第27号証（前記第5の11（2））に記載されているように周知の事項であることから、EPOの産生を導き、赤血球を増加させることによって貧血を治療する薬剤の作用機序の1つに、HIF-1 α のプロリルヒドロキシ化の抑制によるHIF-1 α の分解を抑制という機序を当業者が想定することは、本件特許の優先権主張日前に頒布された刊行物の記載から可能な事項であった。

一方、訂正明細書には実施例として、訂正発明1にかかる複素環式カルボキサミド化合物が、内因性EPOを増加させることが具体的に記載され（実施例1～3、7及び8）、また、貧血が治療されたことも具体的に記載されている（実施例2～4）。以上に述べた、本件特許の優先権主張日における技術水準と訂正明細書の記載を勘案すると、当該複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼの酵素活性を抑制するという当該複素環式カルボキサミド化合物による貧血治療の作用機序についても、それが正しいものと合理的に推認することが、本件特許の原出願日において可能である。なお、当該複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼ阻害作用を有する点は、平成22年11月11日付け手続補正書（方式）に添付された参考資料2（甲第13号証）においても確認することができる。

そうしてみると、訂正明細書の発明の詳細な説明には、訂正発明1にかかる複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することを示す具体的なデータが、訂正明細書の発明の詳細な説明に記載されていない点も、当該複素環式カルボキサミド化合物がHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することは当業者であれば認識可能な事項であって、請求人の主張する理由によっては、訂正明細書の発明の詳細な説明の記載は特許法第36条第4項第1号に規定する要件を満たしていないということとはできない。

（2）訂正発明5ないし10について

訂正発明1と訂正発明5ないし10は、いずれも、HIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制する式（I）で表される複素環式カルボキサミド化合物の使用についての発明であり、請求人が指摘するHIFプロリルヒドロキシラーゼを抑制することの試験結果が発明の詳細な説明に記載されていない点については、訂正発明1と訂正発明5ないし10では変わりはない。

そうしてみると、訂正発明1について、訂正明細書の発明の詳細な説明の記載が特許法第36条第4項第1号を満たしていない点は前記（1）で述べたとおりなので、訂正発明5ないし10についても、特許法第36条第4項第1号を満たしていない。

5 無効理由5

請求人は、訂正発明1における「ここでアリール基は、以下のものから選ばれる1～5個の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、（C₂－C₁₆）-アルキル、（C₁－C₁₆）-アルコキシおよびカルバモイル」は、外国語書面に記載された事項でもなければ、当該書面に記載された事項から自明な事項でもない旨を主張（主張1）し、また、訂正発明1における式（I）で表される化合物は、外国語書面に記載された膨大な数の選択肢の大部分を削除して新たに作出されたものなので、これは外国語書面に記載された事項でもなければ、当該書面に記載された事項から自明な事項でもない旨を主張する（主張2）。

（1）主張1について

請求人が指摘する記述は、本件訂正前の請求項1では、式（I）で表され

る化合物の R^1 ないし R^3 の選択肢における「アリール」の置換基を特定する場合と、 R^1 と R^2 、又は R^2 と R^3 が、それらを含むピリジンと一緒に、式 I a 又は式 I b で表される複素環を形成する際の

R^3 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 及び R^{18} の選択肢における「アリール」の置換基を特定する場合であった。そして、前者の場合については、外国語明細書の 12 頁 50 行～13 頁 32 行に、「where an aryl radical may be substituted by 1 to 5 substituents selected from . . . halogen, cyano, . . . (C2-C16)-alkyl, . . . (C1-C16)-alkoxy, . . . carbamoyl,」と記載されているので、外国語書面に記載された事項である。

また、後者について、 R^1 と R^2 、又は R^2 と R^3 が、それらを含むピリジンと一緒に、式 I a 又は式 I b で表される複素環を形成してもよいこと、キノリン環を形成する場合の化学構造式は I a で、イソキノリン環を形成する場合の化学構造式は I b であることは、外国語明細書の 14 頁 39～最終行に記載されているところ、外国語明細書の 15 頁上段の I a 及び I b の化学構造式の下 1～2 行に、「the substituents R^{12} to R^{23} in each case independently of each other have the meaning of R^1 , R^2 and R^3 」と記載されており、 R^3 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 及び R^{18} の選択肢における「アリール」の置換基は、前者の場合と同じであるということなので、後者の場合についても、外国語書面に記載された事項である。

請求人は、外国語明細書における上記「an aryl radical」がどの「アリール」を指しているのか不明であるとも主張する。しかし、外国語明細書では、10 頁 33 行で Y の要素を記述した後、1 行間隔を空けて、 R^1 ないし R^3 についての要素の説明が開始されており、上記「where an aryl radical may be substituted . . .」のフレーズは、この R^1 ないし R^3 の説明中のものであることは明らかなので、上記「an aryl radical」は、10 頁 34 行からこのフレーズの直前までの全ての「アリール」のことを指していると理解するのが自然である。したがって、請求人の斯かる主張を採用することはできない。

(2) 主張 2 について

訂正発明 1 における式 (I) で表される化合物の各置換基の要素について検討する。

ア A について

A の要素「 $-CH_2-$ 」は「(C1-C4)-alkylene」（外国語明細書の 6 頁化学構造式の下 2 行）と記載されているところ、 $-CH_2-$ は C1-alkylene のことであり「(C1-C4)-alkylene」に含まれることは明らかである。

イ B について

B の要素「 $-CO_2H$ 」は外国語明細書の 6 頁下から 7 行に記載され、また、「 CO_2-G カルボキシル基（ここで G はアルコール $G-OH$ の基であり、G は (C1-C20)-アルキル基または (C7-C16)-炭素環式アルアルキル基である）」は「B is a CO_2-G carboxyl radical, where G is a radical of an alcohol $G-OH$ in which G is selected from (C1-C20)-alkyl radical, . . . (C7-C16)-carbocyclic aralkyl radical」（外国語明細書の 6 頁下から 1 行～7 頁 6 行）と記載されている。

ウ X 及び Q について

X の要素「O」は外国語明細書の 9 頁 24 行に、Q の要素「O」は外国語明細書の 9 頁 25 行に、それぞれ記載されている。

エ R^4 について

R^4 については、外国語明細書の 9 頁 27～31 行に、「where, if Q is O . . . , R^4 is hydrogen, . . . (C7-C11)-aralkyl radical,」と記載されているところ、「水素」の場合は「hydrogen」と記載され、「ベンジル」の場合は「(C7-C11)-aralkyl radical」と記載されているところ、ベ

ンジルはC7-aralkyl radicalのことであり「(C7-C11)-aralkyl radical」に含まれることは明らかである。

オ Yについて

Yの要素「CR³」は外国語明細書の10頁33行に記載されている。

カ R¹、R²及びR³について

まず、本件訂正前の請求項1におけるR¹、R²及びR³の要素「水素、ハロゲン、シアノ、(C1-C20)-アルキル、(C1-C20)-アルコキシ、(C6-C12)-アリール、(C7-C16)-アルアルキル、(C7-C16)-アルアルキルオキシ、(C6-C12)-アリールオキシ、カルバモイル、N-(C1-C12)-アルキルカルバモイル、N-((C1-C18)-アルコキシ-(C1-C10)-アルキル)-カルバモイル、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g」は、「R¹, R² and R³ are identical or different and are hydrogen, . . . halogen, cyano, . . . (C1-C20)-alkyl, . . . (C6-C12)-aryl, (C7-C16)-aralkyl, . . . (C1-C20)-alkoxy, . . . (C6-C12)-aryloxy, . . . (C7-C16)-aralkyloxy, . . . -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g, . . . carbamoyl, N-(C1-C12)-alkylcarbamoyl, . . . N-((C1-C18)-alkoxy-(C1-C10)-alkyl)-carbamoyl,」(外国語明細書の10頁34行～11頁32行)と記載されており、また、f、g、xは外国語明細書の15頁式I dの化学構造式の下6～8行に記載されている。そして、R¹、R²及びR³の要素における「アリール」(アルアルキルすなわちアリールアルキル、アルアルキルオキシすなわちアリールアルキルオキシにおけるアリールを含む)が有してもよい置換基が外国語書面に記載されている点は、前記(1)のとおりである。

そして、R¹とR²、又はR²とR³が、それらを含むピリジンと一緒にあって、式I aおよびI bから選ばれる複素環系を形成してもよいことは、外国語明細書の14頁39～最終行に、「where R¹ and R², or R² and R³, together with the pyridine . . . carrying them, form an optionally substituted heterocyclic ring systems selected from . . . quinoline, isoquinoline, . . . ; where quinoline, isoquinoline or . . . preferably satisfy the formulae Ia, Ib . . . :」と記載され、また15頁にI a及びI bの化学構造式が記載されている(審決注:外国語明細書におけるこれら化学構造式は省略)。ここで、外国語明細書の当該化学構造式の下には、「the substituents R¹² to R²³ in each case independently of each other have the meaning of R¹, R² and R³」と記載されているところ、R¹ないしR³の要素に水素が含まれることが外国語明細書に記載されていることは上記のとおりなので、訂正発明1の式I aは、外国語明細書の15頁に示された式I aでR¹²及びR¹⁵が水素の場合であり、また、訂正発明1の式I bは、外国語明細書の15頁に示された式I bでR¹⁶及びR¹⁹が水素の場合である。加えて、訂正発明1のR¹、R²及びR³の要素と、R¹³、R¹⁴、R¹⁷及びR¹⁸の要素は同じものであるところ、外国語明細書における上記「the substituents R¹² to R²³ in each case independently of each other have the meaning of R¹, R² and R³」との記載と、上述したR¹、R²及びR³の要素が外国語明細書に記載されている点から、訂正発明1のR¹³、R¹⁴、R¹⁷及びR¹⁸の要素は、外国語明細書に記載されていることができる。

キ このように、訂正発明1における式(I)で表される化合物の各置換基の要素は、いずれのものも外国語書面に記載されたものである。そして、訂正発明1における式(I)で表される化合物は、外国語書面になんらの新たな技術的事項を導入するものではない。そうしてみると、外国語書面にマー

キャッシュ形式で記載された選択肢のいくつかを削除することにより、訂正発明 1 における式 (I) で表される複素環式カルボキサミド化合物が外国語書面のマーカッシュ形式の記述とは完全に一致しないものになったとしても、そのことをもって、訂正発明 1 が外国語書面に記載した事項の範囲内にあるということとはできない。

(3) 小括

以上に述べたように、請求人の主張する理由により、本件の特許請求の範囲に記載した事項が外国語書面に記載した事項の範囲内ではないということとはできない。

第 7 むすび

以上のとおりであるから、請求人の主張するいずれの無効理由にも理由がない。

審判に関する費用については、特許法第 169 条第 2 項の規定で準用する民事訴訟法第 61 条の規定により、請求人が負担すべきものとする。

よって、結論のとおり審決する。

平成 27 年 11 月 18 日

審判長	特許庁審判官	田村 明照
	特許庁審判官	大宅 郁治
	特許庁審判官	齋藤 恵

(行政事件訴訟法第 46 条に基づく教示)

この審決に対する訴えは、この審決の謄本の送達があった日から 30 日 (附加期間がある場合は、その日数を附加します。) 以内に、この審決に係る相手方当事者を被告として、提起することができます。

〔審決分類〕 P 1 1 2 3 . 1 2 1 - Y A A (A 6 1 K)
5 3 6
5 3 7
5 4
8 3 2

審判長	特許庁審判官	田村 明照	8412
	特許庁審判官	齋藤 恵	9164
	特許庁審判官	大宅 郁治	8829