

平成 19 年 3 月 13 日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官

平成 17 年(ワ)第 19162 号 特許権侵害差止請求事件

口頭弁論終結日 平成 19 年 1 月 19 日

判 決

東京都中央区<以下略>

原 告	ア ス テ ラ ス 製 薬 株 式 会 社
同訴訟代理人弁護士	片 山 英 二
同	北 原 潤 一
同	寺 尾 鮎 子
同訴訟代理人弁理士	小 林 純 子
同	森 田 拓
同 補 佐 人 弁 理 士	加 藤 志 麻 子

名古屋市中区<以下略>

被 告	大 洋 薬 品 工 業 株 式 会 社
同訴訟代理人弁護士	脇 田 輝 次
同 補 佐 人 弁 理 士	鶴 目 朋 之
同	望 月 孜 郎

主 文

- 1 被告は別紙物件目録記載の医薬品を製造又は販売してはならない。
- 2 被告は前項記載の医薬品を廃棄せよ。
- 3 訴訟費用は被告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第 1 請 求

主文同旨の判決並びに仮執行宣言

第 2 事 案 の 概 要 等

1 争いのない事実等

(1) 当事者

ア 原告は、医薬品及び医薬部外品等の製造及び販売等を業とする株式会社である。

イ 被告は、医薬品及び医薬部外品等の製造及び販売等を業とする株式会社である。

(2) 原告の特許権

原告は、次のとおりの特許権（以下「本件特許権」という。本件特許権に係る特許請求の範囲請求項１の発明を「本件特許発明」、同特許の願書に添付した明細書を「本件明細書」という。別紙特許公報参照。）を有している。

特 許 番 号 第 1 9 4 3 8 4 2 号

出 願 日 昭和 6 3 年 8 月 1 2 日

登 録 日 平成 7 年 6 月 2 3 日

優先権主張 優先権主張国 日本

優先権主張日 昭和 6 2 年 8 月 1 9 日

発明の名称 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸（シン異性体）の新規結晶

特許請求の範囲（請求項１）

「粉末 X 線回折パターンにおいて以下の表に示される回折角にピークを示すことを特徴とする 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸（シン異性体）の結晶：

回折角 (°)
1 4 . 7 ° 付近
1 7 . 8 ° 付近
2 1 . 5 ° 付近
2 2 . 0 ° 付近
2 3 . 4 ° 付近
2 4 . 5 ° 付近
2 8 . 1 ° 付近

」

(3) 本件特許発明の構成要件の分説

本件特許発明の構成要件は、次のとおりに分説される（以下、その番号に従って「構成要件 」（以下、構成要件 ）」の化合物（ 7 - [2 - （ 2 - アミノチアゾール - 4 - イル） - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸（シン異性体））を「セフジニル」、同 」（以下、セフジニル）を充足するセフジニルの結晶を「A型結晶」という。）

7 - [2 - （ 2 - アミノチアゾール - 4 - イル） - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸（シン異性体）の結晶であること

粉末X線回折パターンにおいて次のとおりの回折角（°）にピークを示すこと

1 4 . 7 ° 付近， 1 7 . 8 ° 付近， 2 1 . 5 ° 付近， 2 2 . 0 ° 付近，
2 3 . 4 ° 付近， 2 4 . 5 ° 付近及び 2 8 . 1 ° 付近

(4) 被告の行為

被告は、平成 1 7 年 3 月 2 日、原告が製造販売する医薬品「セフゾンカプセル 1 0 0 m g 」の後発医薬品として、セフジニルを有効成分とする別紙物

件目録記載の医薬品（以下「被告製剤」という。）につき薬事法に基づく製造承認を受け，同年7月8日，被告製剤につき薬価基準収載を受け，遅くともこのころから，被告製剤の製造販売を行っている。

2 事案の概要

本件は，特許権者である原告が，被告に対し，特許法100条に基づき，被告製剤の製造及び販売の差止め並びに廃棄を求める事案である。

3 本件の争点

- (1) 被告製剤が本件特許発明の技術的範囲に属するか否か
- (2) 本件特許が新規性を欠く発明に対してされたもので無効にされるべきか否か

第3 争点に関する当事者の主張

1 争点(1)（技術的範囲への属否）について

〔原告の主張〕

- (1) 被告製剤の有効成分はセフジニルであるが，有効成分をX線回折したところ， 14.7° 付近に当たる 14.760° ， 17.8° 付近に当たる 17.855° ， 21.5° 付近に当たる 21.521° ， 22.0° 付近に当たる 22.009° ， 23.4° 付近に当たる 23.461° ， 24.5° 付近に当たる 24.485° 及び 28.1° 付近に当たる 28.092° にそれぞれ回折角のピークが確認された（甲9，17）。これは構成要件を充足する。
- (2) 原告は，国立感染症研究所に対し，本件特許発明の技術的範囲に属するセフジニルのA型結晶を提供し，これがセフジニル標準品とされている（甲8）。
厚生労働省が定める日本薬局方では，セフジニルにつき上記セフジニル標準品との同一性が確認試験で確認されることが要求されているところ（甲7），薬事法に基づく医薬品の製造承認を得る際には，日本薬局方に記載さ

れている薬剤については、この規格によらなければならないから（甲６）、セフジニルを有効成分とする医薬品は、上記セフジニル標準品、すなわちセフジニルのＡ型結晶と同一性を有しないと、薬事法に基づく製造承認を受けることができない。

前記第２の１（４）のとおり、被告製剤は、セフジニルを有効成分とする医薬品として薬事法に基づく製造承認を受けているから、セフジニル標準品すなわちそのＡ型結晶と同一性を有する物質を有効成分として含有する。そうすると、構成要件を充足する。

（３） よって、被告製剤は、構成要件及びをそれぞれ充足し、本件特許発明の技術的範囲に属する。

〔被告の主張〕

被告製剤は本件特許発明の技術的範囲に属しない。

被告製剤がセフジニルを有効成分として薬事法に基づく製造承認を受けていること、日本薬局方がセフジニルの規格として、セフジニル標準品との同一性の確認を要求していること、原告が国立感染症研究所に対して提供しているセフジニルの結晶がセフジニル標準品であること、被告製剤の有効成分たるセフジニルがセフジニル標準品と同一性が確認されたことは認めるが、その余は不知。

なお、紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトルの測定、赤外吸収スペクトル測定法のうちペースト法による測定及び核磁気共鳴スペクトル測定によって、セフジニル標準品との同一性を確認したとしても、粉末Ｘ線回折パターンによる確認がされていないから、それがセフジニルのＡ型結晶であることを意味するわけではない。

２ 争点（２）（新規性の有無）について

〔被告の主張〕

（１） 引用実施例１４又は引用実施例１６に記載されたセフジニルが、Ａ型結

晶のものが否かについて

ア 本件特許発明に係るセフジニルは，本件特許発明の出願日前である昭和 59 年 5 月 23 日に開示（出願公開）された先行技術である特開昭 59 - 89689 号公報（甲 3。以下「引用公報」といい，同公報に係る明細書を「引用明細書」という。）中の発明中で開示されているから，物の発明である本件特許発明は新規性を欠き，本件特許は無効である。

すなわち，引用公報は，セフジニルの物質特許に係る公報であるところ，同公報中の実施例 16（以下「引用実施例 16」という。）で記載されたセフジニルのシン異性体は，X 線回折パターンにおいて A 型結晶と同一のパターンを示すものである。そうすると，引用公報中で既にセフジニルの A 型結晶が開示されており，本件特許発明は新規性を欠く。

イ 結晶形の発明についての新規性を肯定できるのは，晶出条件が公知の晶出条件と区別できる場合に限られる。

研究者において特許出願時に無晶形か結晶形かが不明な場合には，明細書に固形物ないし粉末等と記載するのが常識であるところ，引用公報中の実施例 14（以下「引用実施例 14」という。）では「結晶」と記載されており，後になって引用公報中で開示されたものが無晶形であることが判明するというのは不合理である。

のみならず，本件特許発明の優先権主張の基礎となった昭和 62 年特許願第 206199 号の明細書（甲 11・5 頁）では，「そこで提供されているものは無晶形の粉末状物質あるいは結晶としては不完全なものであり」とされており，引用公報中で開示されているセフジニルを無晶形又は結晶形としている。

原告は，引用実施例 14 及び引用実施例 16 で得られたセフジニルが A 型結晶のものであることを認識しながら，あえてこれらが無晶形として特許出願をしたものである。

ウ 原告の主張について

引用実施例 16 によって得られるセフジニルが結晶であるか無晶形であるかについて原告が明細書作成上主張を変遷させていることにかんがみると、引用実施例 16 中の IR のピークの数値は信頼できないというべきであり、引用実施例 16 における IR のピークが A 型結晶の IR のピークと相違しているとしても、そのことのみで引用実施例 16 のセフジニルが A 型結晶のものでないということとはできない。

(2) 引用実施例 16 に記載された方法により、セフジニルの A 型結晶を取得できるか否か

引用実施例 16 に記載された実験方法に従い、慣用の晶出操作によって実験を行うと、セフジニルの A 型結晶のみが晶出し、無晶形のものは得られない。したがって、本件特許発明はその特許出願前に頒布された刊行物に記載された発明と実質的に同一のものであって、特許を受けることができないから、本件特許は無効である。

ア 被告の追試（乙 1，2，23 ないし 25）について

そもそも、実施例には、追試ができる程度に技術手段が記載されていればよく、出願当時の当業者において、自明のものとして明文の記載がなくても了解可能な事項については記載する必要がない。特段の制約なく一般的に記載されている工程及び手段は、出願当時の技術常識にかんがみて自明な工程及び手段を選択すれば足りる。

引用実施例 16 では、「減圧濃縮し」とあるのみで、減圧濃縮の程度についても、どの程度減圧濃縮を行った後に pH 調整を行うのか等についても特定されていない。したがって、追試者が最適と考える一般的な実験条件を選択、採用でき、このように選択、採用された一般的な実験条件に従って追試された結果に、特段問題があるとはいえない。

被告の追試においては、昭和 57 年当時に入手可能な器具、装置及び材

料を用い，次のとおり，特別な条件を加えることも，不完全に実施することもなく，引用実施例 16 におけるのと同等の収量を得ているから，追試の方法として相当である。

(ア) 原告のいうセフジニルの安定性の問題は，化合物としてのセフジニル全体の問題であって，結晶形における安定性とは無関係である。また，セフジニルが属するセフェム系抗生物質は，耐酸性が強い。

引用公報でも熱に対する不安定性は特段記載されておらず，水浴の溶媒の温度が 40 程度であっても，減圧容器内部の気圧が 17 mmHg の場合には容器内の温度は 20 前後であるところ，被告の追試における 20 程度の液温は室温程度のものであって，特に高いものではない。本件特許権の優先権主張日当時においても，セフジニルと同様にセフェム系抗生物質であるセファクロルやセファドロキシル等が安定であることは周知であった。

また，4 時間程度の減圧濃縮操作の時間は，この種の化学の実験では長時間とはいえない。

しかるに，被告の追試（乙 1，2）においては，水浴の溶媒の温度が 40 程度，減圧容器内の液温が 20 程度で，4 時間程度減圧濃縮を行っており，高温で減圧濃縮を行ったとも，長時間減圧濃縮を行ったともいうことができないから，引用実施例 16 の実験工程を忠実に追試したというべきである。

(イ) 「濃縮」とは，一般に，低濃度の溶液の溶媒を除去して高濃度の溶液又は物質とすることをいい，その方法には自然蒸散，加熱，減圧及び凍結等がある。

減圧濃縮は，溶液量を減少させ，溶質を過飽和の状態にして析出させる実験操作であり，他方 pH 調整も，溶質のイオン性を変化させ，溶解度を低下させて溶質を析出させる実験操作であって，いずれも目的物を

析出させる一般的な実験操作である。

かかる２つの実験操作が、前後に並列して記載されている場合には、減圧濃縮とｐＨ調整の組合せによって効果的かつ高収率で目的化合物を得ようとしているものと理解できる。

ｐＨ調整を行い溶質を析出させるためには、溶液中の溶質の濃度がある程度高いことが必要であり、特に減圧濃縮において目的化合物が一部析出していれば、よりｐＨ調整による溶質析出の効果が上がることが予測される。

ここで、濃縮操作において溶媒の量がどの程度になるまで濃縮するかは、各実験系において判断すべき事柄であるが、一般に、目的化合物を効率よく回収するため、相当程度まで濃縮するのが通常である。

そうすると、アセトンのみを除去するとか、目的化合物を析出させてはならないという限定がない限り、減圧濃縮においてできる限りアセトンと水を除去した上で、ｐＨ調整を行い、減圧濃縮とｐＨ調整の双方の操作で目的物を効率よく析出させようとするのが、当業者にとって常識的な判断である。引用実施例１６にいう「減圧濃縮」は、必要以上に温度を上げず、低い気圧下に置くことで、アセトン水溶液による溶出画分から溶媒を除去し、溶質であるセフジニルの高濃度溶液を得ることを目的とするものであって、問題が生じない範囲で濃度を高くすることが望ましい。しかも、引用公報中のどこにも、この「減圧濃縮」の目的がアセトン・水の溶媒系からアセトンのみを除去する点にあることを正当化する記載がない。

他方、アセトンを除去、濃縮するのに足りる程度だけ減圧濃縮するに止めると、溶媒である水が大量に残り、水に溶解している目的物が析出（晶出）しないこともあり得ることになって、極めて効率が悪い。

のみならず、原告の出願に係る甲第１１号証の実施例１においても、

セフジニルのA型結晶の製造において、セフジニルの濃度で0.039 g/mlまで、同実施例4においても、同B型結晶の製造において、セフジニルの濃度で0.074 g/mlまで、濃縮を行っており、被告の追試と同程度まで濃縮を行っているから、被告の追試（乙1, 2）における濃縮が不自然又は非常識なものとはいえない。なお、上記書証においては、かかる濃縮操作が特別のものであるとは全く記載されていない。

また、被告の追試（乙24）においては、20%アセトンによる溶出画分を、40 の水浴で、60 mlまで減圧濃縮したときは最終的にセフジニルを1.208 g、100 mlまで減圧濃縮したときは最終的にセフジニルを0.932 gそれぞれ得たが、いずれにおいてもセフジニルはA型結晶であった。

（ウ） 引用実施例16においても、沈殿の生成はpH調整中のものに限られるわけではなく、減圧濃縮中のものをも含むものである。すなわち、引用実施例16においては、「生成する沈澱を濾取、」という文章は、「減圧濃縮し、10%塩酸によりpH2.0に調整する。」という、いったん完結した文章の後に記載されているから、ここでいう「生成する沈澱」は、pH調整中の沈殿に限定されず、減圧濃縮及びpH調整の両工程を通じて生成した沈殿を意味するものである。

また、「濃縮」とは、濃度の低い溶液の溶媒を取り除いて濃度の高い溶液又は物質とすることをいうが、減圧濃縮によって溶媒量が少なくなり、溶液中の溶質の濃度が溶解度より高くなると、溶解度を超える量の溶質が析出するのは当然である。他方、一般に等電点において溶解度が最小となることは周知であって、当業者であれば、引用実施例16でセフジニルの溶液のpHを2.0とする旨が記載されているのは、pH2.0付近に等電点があり、この等電点に合わせてpH調整の条件設定がされていると容易に理解し得る。そうすると、当業者であれば、引用実施

例 16 においては、減圧濃縮を行うことによって溶液の pH が徐々に強い酸性側に移っていくが、等電点付近の pH とするのが困難なため、さらに塩酸を加えて等電点付近の pH にし、上記の 2 つの実験操作を通じてセフジニルの収量を最大にしようとしているものと理解するのであって、減圧濃縮の工程で析出物が得られた後でも、未だ飽和溶液中には溶解度以下のセフジニルが溶解しているから、セフジニルの溶解度を最小にし、収率を高くするために、塩酸を加えて pH 調整を行うことには十分意味がある。

(エ) 被告の追試においては、目的化合物であるセフジニルの収率が引用実施例 16 における収率と同程度であって、被告の追試が引用実施例 16 の記載に忠実であったことを裏付けるものである。

イ 原告の追試（甲 20、25 及び 26）について

(ア) 原告の追試（甲 20）においては、約 1.4 倍濃縮し、溶媒のほんの一部を除去しただけで濃縮操作を終了している。

原告の減圧濃縮操作は、上記実施例にいう「減圧濃縮」を忠実に再現したものとはいえず、「濃縮」に至らない不完全な状態で終了させているものである。

(イ) 原告の追試（甲 20）においては、引用実施例 16 中にはない「氷冷」という条件を付加して塩酸による pH 調整を行っている。

通常の実験において氷冷が行われるのは、反応熱が発生し、化合物の取得等に障害となることが予想される場合に、これを予防する点にその目的がある。

引用実施例 16 においては、セフジニルを含む溶液中にアルカリ性物質は含まれておらず、塩酸を加える時点で溶液の pH は既に 4 以下になっている。そうすると、この溶液に酸性物質の塩酸を加えたとしても、中和熱が発生することは想定できない。

なお，引用実施例 14 においては，特にセフジニルを晶出させる段階で低温にする場合には，特別に溶液を 0℃ にすることが明示されている。しかし，実施例 16 においては，「氷冷」の条件は全く記載されておらず，特別低温にする必要はない。

そうすると，原告の塩酸による pH 調整操作は，引用実施例 16 の実験操作を忠実に再現したものではない。

なお，原告は減圧濃縮を意味のない程度で打ち切り，「氷冷」によって溶液を急速に冷やすことで，無晶形のセフジニルを析出させることを意図したものと推測される。

(ウ) 引用実施例 16 は，20 数年以上前の技術によるものであり，その後製法の改良もなされたはずであるから，現時点で再現実験をすれば，少なくとも同実施例と同程度か，又はそれ以上の収量が得られたはずである。

加えて，原告の追試（甲 20）では，同実施例の当時の原料よりも高純度の原料が用いられているから，同実施例における収量より多い収量が得られたはずである。

ところが，原告の追試（甲 20）においては，同実施例で記載された収量の 4 分の 3 程度の収量しか得られておらず，同実施例で記載された収量との差は無視できるほど小さくはない。

そうすると，同実施例とは異なった条件設定が影響しているものと考えざるを得ず，原告の追試は，引用実施例 16 の実験操作を忠実に再現したものではない。

原告は，減圧濃縮を極めて不十分にしか行わなかったため，溶媒が多量すぎて，溶媒中にセフジニルの一部が残留し，収量の低下を招いたものと推測できる。

(エ) 原告の追試（甲 20）では，反応混合物をテトラヒドロフラン，酢

酸エチル及び水の混合物中に注ぎ，20%水酸化ナトリウム水溶液でpH 6.0に調整し，水層を分取し，酢酸エチルで洗浄した後に得られた回収液量が172mlと，理論的にも実際上も多量すぎる。これは不純物をあえて混入させて，結晶化させにくくするようにしていることを懸念させるものである。

原告の追試（甲25）でも，反応混合物をテトラヒドロフラン，酢酸エチル及び水の混合物中に注ぎ，20%水酸化ナトリウム水溶液でpH 6.0に調整し，水層を分取し，酢酸エチルで洗浄した後に得られた回収液量が，理論的にも実際上も多量すぎる。被告の依頼に基づいて行われた上記追試の追試（乙25）でも，回収液量は125mlに止まっており，原告の追試（甲25）で得られた回収液量158mlより相当程度少ない。

（オ） 原告の追試（甲20）では，カラムクロマトグラフィーで使用された酸化アルミニウム（アルミナ）及び三菱化学製非イオン吸着樹脂ダイヤイオンHP-20（以下「HP-20」という。）の充填量が極めて少量で，十分な精製機能を果たしていない。これはあえて純度を下げて，結晶化させにくくするようにしていることを懸念させるものである。

また，原告が引用実施例16では記載されていない析出物の水洗を行っているのは，脱塩のためのものであると考えられるところ，そもそも引用実施例16中に記載のないかかる水洗操作を行うことは許されないし，またカラムクロマトグラフィーによる精製が十分であれば，析出物に塩化ナトリウムが混入することはあり得ないから，上記精製が不十分であったことを示すもので，引用実施例16の実験操作の方法を忠実に再現しなかったといえることができる。

原告の追試（甲25）でも，カラムクロマトグラフィーで使用された酸化アルミニウム（アルミナ）及びHP-20の充填量が極めて少量で，

十分な精製機能を果たしていない。これはあえて純度を下げて、結晶化させにくくなるようにしていることを懸念させるものである。

また、原告が行った析出物の水洗はそもそも引用実施例 16 中に記載のない実験操作であって許されないし、カラムクロマトグラフィーによる精製が不十分であったことを示すもので、引用実施例 16 の実験操作の方法に忠実でなかったといえることができる。

(カ) 原告の追試（甲 20）で得られたセフジニルの赤外線吸収スペクトル（IR スペクトル）分析においては、引用実施例 16 で示されているピークのうち、3300、1665 及び 1180 cm^{-1} についてはほぼ同一の位置にピークが見られるが、1780 及び 1130 cm^{-1} については同一の位置にピークが見られない。

そうすると、上記追試で得られたセフジニルは、引用実施例 16 で得られる目的物（セフジニル）とは異なる物質というべきである。

なお、無晶形の IR スペクトルのパターンは単一であって、複数の IR スペクトルのパターンが存在することなどはない。

(キ) 原告は、セフジニルの結晶化の検討を昭和 58 年 8 月ころに集中的に行った後に、同 62 年 4 月、甲第 3 号証に係る特許出願につき補正を行い、医薬品としてのセフジニルの特許として確立しようとしている。原告の主張によれば、セフジニルは A 型結晶の開発によって医薬品の原薬として完成したことになるのであるが、上記補正の前後を通じて引用実施例 16 の記載は変更されていないのであって、これは引用実施例 16 に記載された方法によってセフジニルの A 型結晶が得られることを示すものである。

ウ 原告の主張について

(ア) 後記〔原告の主張〕(2)ア(ア)について

ラクタム環を有する化合物であるセファロsporin 化合物は、引用

明細書に係る特許出願当時においても，引用実施例 16 の実験においては，決して不安定なものではなかった。

仮にセファロスポリン化合物の不安定性を考慮に入れて実験を行う必要があるとすれば，単に減圧濃縮の際の温度や時間の長さについてののみ考慮するだけでなく，pH調整の時間の長さについても考慮しなければならないが，原告は減圧濃縮の時間のみを問題にし，pH調整の時間は問題にしておらず，一方的な議論である。

また，セファロスポリン化合物の不安定性から減圧濃縮の実験工程ではアセトンのみを除去することが必要であり，沈殿が析出していない段階でpH調整をすることが必要であるのであれば，引用実施例 16 でその旨の実験条件が明示されていたはずであるが，かかる実験条件につき何ら限定的な記載はなく，減圧濃縮の程度，pH調整に移行する時期及びpH調整の時間の如何にかかわらず，常にセフジニルを得られることが前提になっているものというべきである。

原告のようにアセトンのみを除去すると，かなりの量の水分が残存するので，溶解濃度の低い水溶液でpH調整をした場合に，現実に沈殿が析出するかどうかも疑問であり，析出したとしても収量が小さくなり，固形物を析出させるための時間が相当に長くなる。原告はかなりの時間をかけて，pH調整を行っているものと考えざるを得ない。

(イ) 後記〔原告の主張〕(2)ア(イ)について

アセトンのような有機溶媒が水溶液中に残存していると，pH調整による目的化合物の析出が妨げられることは事実であるが，だからといって，減圧濃縮の実験工程においてアセトンのみを除去し，水は除去してはならないということにはならない。溶質の量に比して溶媒たる水が多すぎる場合にも，pH調整により沈殿を析出させることができない。

アセトンと水はその沸点が異なるので，減圧濃縮の実験工程では，ま

ず沸点が低いアセトンが留出し、次いで共沸によりアセトンと水が共に留出し、最後に水が留出する。しかし、アセトンは共沸によりすべてが除去されるわけではなく、共沸後も一部のアセトンは水の中に溶けた状態で残存している。アセトンをできるだけ完全に除去するためには、共沸後も減圧濃縮を続行し、水分もできる限り除去した方がpH調整をより効率的に行い得る。

H鑑定（甲22）は、アセトンのみを完全に除去することが困難であることを認めており、減圧濃縮によりアセトンのみを除去するという解釈は現実にはあまり意味がない。

（ウ） 後記〔原告の主張〕(2)ア(ウ)について

a 減圧濃縮の途中で沈殿が析出した場合と、減圧濃縮の途中では沈殿が析出するに至らなかった場合とで、得られる目的化合物及びその収量の点において、基本的に相異はなく、減圧濃縮の実験工程では沈殿が析出してはならないという原告の主張には根拠がない。

なお、原告の追試（甲25。HP-20の使用量は70ml。）では、98mlまで減圧濃縮しても白濁は生じないが、他の追試（甲26。HP-20の使用量150g。）では、300ml程度に減圧濃縮すると白濁が生じたものであるが、これはセフジニルの沈殿の析出が開始される時期が、カラムクロマトグラフィーによる精製の結果除去されなかった酢酸ナトリウムの存在に影響されることを示すもので、酢酸ナトリウムが残存せず、精製後の濃縮液のpHが低下した場合には、それほど濃縮が進んでいなくても、セフジニルの沈殿の析出が開始する。

b 引用実施例16の方法がセフジニルの製法として特許請求の範囲に記載されていたと仮定すると、その発明の技術的範囲が、減圧濃縮においてはアセトンのみを除去し、目的化合物の析出はpH調整の実験

工程におけるものに限定されると解しつつ，減圧濃縮の実験工程において目的化合物の沈殿の析出が開始された後に pH 調整の実験工程においても目的化合物を析出させる方法は発明の技術的範囲に属しないと主張することは許されないから，原告の主張は恣意的である。

(エ) 後記〔原告の主張〕(2)イについて

- a 原告の追試（甲 26）で行われた減圧濃縮では，特段の理由もないのに急速に作業が終了されているが，まずどのような装置で，どの程度まで，かかる急速な減圧濃縮をしたかが疑問であるし，昭和 62 年当時にかかる急速な減圧濃縮が可能であったかも疑問である。

のみならず，急速に減圧濃縮をするためには，真空度を高くする必要があるが，真空度を高くすると濃縮液の液温は低温になり，無晶形を析出させるのに好ましい実験条件となるのであって，原告は無晶形のセフジニルを析出させるため，濃縮液の温度を 0 以下程度にするべく，急速に減圧濃縮を行ったと考えられる。

- b 原告は，あえてカラムクロマトグラフィーの吸着剤の量を減らし，精製度を落として，カラムクロマトグラフィーの実験工程を無意味なものにした。

なお，甲第 27 号証に添付された資料 1 及び 2 でも，カラムクロマトグラフィー処理後の溶出画分のどの部分を試料としたかが不明であるし，溶出画分に含まれるアセトン及びセフジニルの HPLC におけるピークも確認できない。上記各資料においては，セフジニルの濃度が大きく齟齬しており，最終的な結果と矛盾する。そうすると，上記各資料は信頼性に欠ける。

- c 原告の追試はいずれも原告の従業員が行ったものであって，信頼性が低いし，その実験工程の開示も不十分である。

反応混合物を酢酸エチルで洗浄した後の水の量が，存在するはずの

水の量よりも多く、あり得ない実験になっている。なお、酢酸エチルによる洗浄後、目的化合物を含む水層を分液漏斗の下部から抜き出し、分液漏斗を水で洗浄し、この洗浄水で濾別した不溶物を洗浄し、洗浄された水溶液を中間層及び油層に加え、再度分取操作を行い、分取された水層を最初に得た水層に加えるという操作を行うことは、水層と油層を分離させる分液処理においては絶対行われぬ非常識な処理である。分液操作においては、目的化合物であるセフジニルが溶け込んでいる水層だけを次の工程に移し、反応による副生成物すなわち不純物が残存する油相や中間層は廃液として実験系外に排出するのが通常である。また、引用実施例 16 の記載からは水層のみを分取すべきであって、中間層も分取するという実験操作が許容される余地はない。かかる水層の追加操作は、一見すると収量を上げるための操作のように見えるが、不純物が残存する油層及び中間層に水を加え、不純物の一部が溶解する水溶液を水層に加える結果をもたらすのであって、セフジニルの精製操作としては矛盾している。かかる操作が慣用技術であるとすれば、原告の実験報告書に当初から記載されていたはずであるのに、これが記載されていなかったことは、慣用技術ではなかったことを示すものである。

原告の追試（甲 25）では、減圧濃縮を急速に行って、引用実施例 16 にはない、濃縮液を冷却する工程を加え、無晶形を析出させたものであり、原告の追試（甲 25）では、引用実施例 16 の忠実な再現とはいえないものであるが、他の原告の追試（甲 20、26）においても、同様の追加操作が行われたものと考えられ、やはり引用実施例 16 の忠実な再現とはいえないものである。

〔原告の主張〕

(1) 引用実施例 14 又は 16 に記載されたセフジニルが、A 型結晶のものか

否かについて

ア 引用実施例 16 では、セフジニルの無晶形が製造されるのであって、セフジニルの A 型結晶は製造されない。

同実施例に係る記載部分では、セフジニルが得られることが記載されているものの、これが結晶であるか否かは何ら記載されていない。

本件特許発明に係る特許出願当時、当業者においてセフジニルに有用かつ特殊な結晶形である A 型結晶が存在し得るとは、認識し得べくもなかった。

また、引用実施例 14 でも A 型結晶は得られない。

イ 引用実施例 16 に記載されたセフジニルは、その赤外線吸収スペクトル（IR スペクトル）の吸収帯が、A 型結晶の吸収帯と一致しない。

すなわち、引用実施例 16 で得られるセフジニルの吸収のピークは、A 型結晶では波数 1765 cm^{-1} であるもの（吸収帯 ）が 1780 cm^{-1} に、A 型結晶では波数 1684 cm^{-1} であるもの（吸収帯 ）が 1665 cm^{-1} にそれぞれずれており、A 型結晶における吸収帯 と同 との間隔（ 80 cm^{-1} 前後）よりも、2 つの吸収帯の間隔（ 115 cm^{-1} ）が顕著に広がっている。そして、測定誤差によるものであれば、吸収帯全体が同一方向（高波数方向又は低波数方向）にずれるはずであるが、A 型結晶の吸収帯 に相当する吸収帯において高波数側にずれ、吸収帯 に相当する吸収帯において低波数側にずれるというように、それぞれ逆方向にシフトしており、この原因が測定誤差によるものとは考え難い。また、同一の結晶形において試料間のバラツキにより IR スペクトルが実質的に異なることも考え難い。そうすると、これらの理由で上記現象を説明することはできない。

しかも、引用実施例 16 においては、A 型結晶の波数 1624 cm^{-1} の吸収帯（吸収帯 ）に相当する吸収帯についての記載がないが、吸収帯

は非常に強い吸収帯であり， $C=O$ 結合， $C=C$ 結合， $C=N$ 結合といった特徴的な官能基の存在を示すものである。そうすると，この分野の専門家であれば，吸収帯を読み取っていたはずであり，かかる記載がないことは，同実施例で製造されたセフジニルについて，吸収帯に相当する鋭い吸収帯が見られないことを示すものである（なお，無晶形のセフジニルのIRスペクトルでは， 1780 cm^{-1} 及び 1680 cm^{-1} 付近にピークがあるが， 1620 cm^{-1} 付近はブロードになっており，鋭いピークが存在しない。）。

これらの結果は，引用実施例16で製造されるセフジニルがA型結晶のものではない別のものであることを示すものである。

(2) 引用実施例16に記載された方法により，セフジニルのA型結晶を取得できるか否か

次のとおり，引用実施例16の実験工程を追試しても，セフジニルのA型結晶を取得することはできず，無晶形のセフジニルを得ることができるのみであって，本件特許発明と実質的に同一の発明が引用実施例16で開示されているとはいえない。

ア 被告の追試について

(ア) 本件特許権の優先権主張日である昭和62年当時，セフジニルのようなラクタム系抗生物質は不安定で加水分解されやすく，pH，熱及び光などに対して比較的不安定であり，水溶液の濃縮中にも分解するおそれがあるというのが当業者の技術常識であった。

しかるに，被告の追試（乙1，2）では，加温状態で長時間減圧濃縮しており，ラクタム系抗生物質が熱などに対し比較的不安定である点を考慮すると，実験の条件が出願当時の技術常識と異なる。

また，被告の追試（乙24）においては，600ml前後のクロマトグラフィー溶出画分を，2時間8分かけて100mlまで，2時間35

分かけて60mlまで減圧濃縮しており、かかる長時間の減圧濃縮は、本件特許権の優先権主張日当時のラクタム系化合物の安定性についての当業者の技術常識に反する。

(イ) 原告は、引用公報においては、沈殿の析出が生じる程度まで減圧濃縮を行う場合には、「留去」と表現しており、「濃縮」と区別しているところ、引用実施例16では「濃縮」とのみ表現されている。

また、引用実施例16においては、「20%アセトン水溶液による溶出画分を集め、減圧濃縮し、10%塩酸によりpH2.0に調整する。生成する沈澱を濾取、真空乾燥して、」とあり、「生成する沈澱」の前に塩酸によるpH調整が記載されており、pH調整の前には沈殿の濾取についての記載がない。そうすると、ここでいう「生成する沈澱」は、塩酸によるpH調整の実験工程によって生じるものと理解すべきであり、このpH調整前の減圧濃縮の工程は、クロマトグラフィーの工程において添加された有機溶媒のアセトンの除去を主たる目的とするものであって、目的化合物を得る一連の工程のうちの間工程にすぎないものと理解すべきである。なぜなら、沈殿が減圧濃縮の工程で直ちに生成するものであれば、そのまま濾取し、真空乾燥すれば足り、その次にわざわざpH調整の工程を設ける必要はないからである。

引用実施例16における減圧濃縮工程は、上記のとおりアセトンを除き、これに引き続く塩酸によるpH調整の工程において目的化合物の溶解度を下げ、沈殿の析出の効率を上げるために行うものであって、目的化合物を単離する目的で行うものではない。

しかるに、被告の追試(乙1, 2)ではpH調整を行う前に沈殿が十二分に生じる程度まで(濃縮乾固に近い状態)減圧濃縮を行っており、引用実施例16にいう減圧濃縮を忠実に再現しているとはいえない。

また、被告の追試(乙24)においては、600ml前後の溶出画分

を 60 ml 又は 100 ml まで減圧濃縮しており，引用実施例 16 の減圧濃縮の目的であるアセトン除去の目的を逸脱している。

(ウ) 前記(イ)のとおり，引用実施例 16 における「生成する沈殿」は，塩酸による pH 調整の実験工程によって生じるものと理解すべきである。pH 調整により目的物の沈殿を得るという工程は，化合物の溶解度が溶液の pH により異なること，とりわけ等電点において化合物の溶解度が最小になるという性質を利用して目的物を単離するのに用いる常套手段である。

なお，引用実施例 14 においては，セフジニルがナトリウム塩として溶解している水溶液（pH 5）を，有機溶媒の酢酸エチルで洗浄した後，セフジニルの沈殿が未だ析出していないこの水溶液の pH を 2.2 に調整して，セフジニルの沈殿を析出させている。引用実施例 16 において塩酸による pH 調整を行う意味は，かかる実験操作における pH 調整と同様のものである。

被告の追試（乙 1，2）では，塩酸を加える前に沈殿が析出しており，引用実施例 16 を実験操作を忠実に再現したものとはいえない。

また，被告の追試（乙 24）においては，600 ml 前後の溶出画分を 60 ml 又は 100 ml まで減圧濃縮しているが，この追試に係る報告書 14 頁の写真では，溶液に濁りが生じており，減圧濃縮の途中で沈殿が生じていることが窺われる。減圧濃縮の途中で沈殿が生じるのは，引用実施例 16 の実験操作の忠実な追試とはいえない。

(エ) 甲第 11 号証の明細書は本件特許権の優先権主張の基礎となる特許出願に係るものであり，引用実施例 16 に係る発明がされた後に得られた知見に基づくものであって，被告が実施した濃縮条件が合理的であることを裏付けるものではない。甲第 11 号証の明細書中の濃縮条件と同程度であることを理由に濃縮条件が合理的であると主張することは，引

用実施例 16 に係る発明の後に得られた知見から示唆を得て実験を行ったことを示すものである。

(オ) 被告の追試(乙1, 2)では, 追試に用いた出発原料(セフジニルのベンズヒドリルエステル)の純度が, 出願当時に入手不可能な, 高純度のものであった可能性がある。

(カ) 被告の追試(乙24)においては, 本来塩酸の添加によって目的化合物を得, 実験を終了させるべきところを, さらに引用実施例16に記載のない14時間の撹拌を行っており, 引用実施例16の実験操作の忠実な追試とはいえない。

また, 被告が原告の追試(甲25)の追試であると主張する実験(乙25)は, 1時間40分もかけて減圧濃縮を行っており, かつ目的化合物を濾別した後の溶液をさらに15時間20分かけて撹拌し, 二次析出物を得ており, 原告の上記追試とは異なった条件で実験操作を行っている。

イ 原告の追試について

(ア) 甲第20号証

原告は, 出発原料であるセフジニルのベンズヒドリルエステルの純度が現在原告が工業的生産において使用している高いものである点を除いて, 引用実施例16の実験操作を忠実に追試したところ, 無晶形のセフジニルが得られた。

(イ) 甲第26号証

原告は, 引用実施例16の忠実な追試ではないものの, 36 ないし 40 の水浴で, クロマトグラフィーによる溶出液550mlを約50分間かけて96mlまで減圧濃縮し, 塩酸によるpH調整を行う実験をしたところ, 減圧濃縮を開始してから25分経過後に溶液量が300ml程度になったところで溶液が白濁し沈殿が析出し始めた。

上記のとおり，減圧濃縮の途中で沈殿の析出が始まっており，引用実施例 16 の実験操作の忠実な再現ではないが，得られた沈殿（析出物）を濾取，水洗及び真空乾燥したところ，無晶形のセフジニルであることが確認された。

ウ 被告の主張について

（ア） 酢酸エチルによる洗浄後の回収液量について

引用実施例 16 の実験工程において酢酸エチルで洗浄を行うと，反応後不溶物が生じているため，分液漏斗中では，溶液が油層及び水層の 2 層に分かれるのではなく，油層，不溶物を含む中間層及び目的化合物を含む水層の 3 層に分かれる。この中間層には，目的化合物を含む水層の一部が含まれているため，追試を正確に行うためには，水層を分取するだけでなく，中間層から不溶物を濾去して水洗し，油層と水層を完全に分離して，中間層の母液とこの水洗に使用した水の混合溶液からさらに水層を正確に分取する必要がある。

実験を正確に行うため，中間層から不溶物を濾過し，水洗するという実験操作は，化合物の精製実験において通常採用される公知の操作である。

原告の追試（甲 25）において酢酸エチルによる洗浄後の回収液量が理論上の計算値よりも多くなっているのは，この不溶物水洗のために水を加えたからであって，不純物が溶解している油層をあえて取り込んだからではない。

（イ） カラムクロマトグラフィーにおけるカラム充填量について

被告が採用する酸化アルミニウム及び H P - 20 のカラム充填量によっても，カラムクロマトグラフィーの精製後減圧濃縮前のセフジニルの純度は H P L C 面積百分率で 85.2%と，原告の追試（甲 25）でのセフジニル純度である 84.1%と差は小さく，この追試で採用された

カラム充填量によってもカラムクロマトグラフィーは十分な精製機能を果たしている。

(ウ) 脱塩について

酸化アルミニウム等によるカラムクロマトグラフィーは、充填剤と各化合物との親和性の差を利用して、目的物と未反応の出発化合物や反応工程で生成した副生成物及び分解物などを分離すること（精製）を目的とする。これはpH調整により必然的に生じる無機物の分離（脱塩）を目的とするものではないから、脱塩を行うという観点からカラム充填量を決定することはない。脱塩を完全に行うために、目的物の精製に必要な量以上の充填量を採用すると、カラムから溶出する溶媒の量が増加することになり、非効率である。

引用実施例16では、水溶液中に溶解する水溶性の無機塩類と目的化合物とを容易に分離できるし、目的化合物の沈殿に水溶性の無機塩類が付着していたとしても、水洗等を行うことによって無機塩類を容易に除去することができる。

(エ) 目的化合物の水洗について

沈殿を濾取して目的化合物を得る場合に、濾取した目的化合物を少量の同種の溶媒等で洗浄すること（溶媒が水の場合であれば水洗）は、当業者において極めて基本的かつ一般的な実験操作である。

濾取した目的化合物には、目的化合物を溶解していた母液が付着しているので、この母液を除去するため、上記のような洗浄操作を行う。

セフジニルは、水にほとんど溶けない（難溶性）から、水洗することで、水に可溶な物質を溶媒とともに除去し得る。

水洗操作は、水に難溶性のセフジニルを洗浄する実験操作にすぎず、目的化合物であるセフジニルの結晶形等の状態に何ら変化を与えるものではない。

なお，引用公報中で目的化合物を濾取した後に洗浄の方法が具体的に記載されているものがあるのは，母液が混合溶液である等の理由により，溶媒を一義的に特定できないからにすぎないのであって，引用実施例 16 に洗浄する旨が規定されていないからといって，水洗を行うと引用実施例 16 の忠実な追試といえなくなるものではない。

第 4 当裁判所の判断

1 争点(1)（技術的範囲への属否）について

(1) 弁論の全趣旨によれば，被告製剤の有効成分がセフジニルの結晶であることが認められるから，被告製剤は構成要件 を充足する。

(2) 証拠（甲 9，17）によれば，被告製剤のカプセルの内容物をすりつぶして X 線回折すると，14.7° 付近に当たる 14.760°，17.8° 付近に当たる 17.855°，21.5° 付近に当たる 21.521°，22.0° 付近に当たる 22.009°，23.4° 付近に当たる 23.461°，24.5° 付近に当たる 24.485° 及び 28.1° 付近に当たる 28.092° にそれぞれ回折角のピークが確認されることが認められる。よって，被告製剤は，構成要件 を充足する。

また，本件明細書中の第 1 図は本件特許発明の技術的範囲に属するセフジニルの A 型結晶の粉末 X 線回折のチャートであるが，これと甲第 9 号証及び甲第 17 号証の粉末 X 線回折のチャートとは，回折角 5° ないし 30° の部分においてその体裁が概ね一致しており，被告製剤の有効成分が上記 A 型結晶であることは明らかである。

(3) なお，原告は，国立感染症研究所に対し，本件特許発明の技術的範囲に属するセフジニルの A 型結晶を提供し，これがセフジニル標準品とされている（甲 8）。厚生労働省が定める日本薬局方では，セフジニルにつき上記セフジニル標準品との同一性が確認試験で確認されることが要求されているところ（甲 7），薬事法に基づく医薬品の製造承認を得る際には，日本薬局方

に記載されている薬剤については、この規格によらなければならないから（甲 6，弁論の全趣旨），セフジニルを有効成分とする医薬品は，上記セフジニル標準品，すなわちセフジニルの A 型結晶と同一性を有しないと，薬事法に基づく製造承認を受けることができない。被告製剤は，セフジニルを有効成分とする医薬品として薬事法に基づく製造承認を受けているから（当事者間に争いが無い。），セフジニル標準品すなわちその A 型結晶と同一性を有する物質を有効成分として含有する。したがって，この点からも，被告製剤が構成要件 を充足することは明らかである。

(4) そうすると，被告製剤は，構成要件 及び をいずれも充足し，本件特許発明の技術的範囲に属する。

2 争点(2)（新規性の有無）について

(1) 引用実施例 1 4 及び引用実施例 1 6 中で開示された発明

ア 引用実施例 1 4 の記載内容

(ア) 物質たるセフジニル自体については，本件特許発明の出願日前である昭和 5 9 年 5 月 2 3 日に頒布された引用公報（甲 3）において開示されているが（物質特許），引用明細書の引用実施例 1 4 には次のとおりの記載がある。

「7 - (4 - ブロモアセトアセトアミド) - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリル (1 0 g) の塩化メチレン (7 0 m l) および酢酸 (2 5 m l) 混液に，亜硝酸イソアミル (3 . 5 m l) を - 3 ~ - 5 で滴下する。混合液を - 5 で 4 0 分間攪拌し，次いでアセチルアセトン (4 g) を加えて 5 で 3 0 分間攪拌する。反応混合物にチオ尿素 (3 g) を加え，3 時間攪拌後，酢酸エチル (7 0 m l) およびジイソプロピルエーテル (1 0 0 m l) を滴下する。生成する沈澱を濾取，真空乾燥して，7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェ

ム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリルの臭化水素酸塩（シン異性体）（ 1
1 . 7 g ）を得る。この生成物のうち 3 g を 5 ~ 7 で 2 , 2 , 2 - ト
リフルオロ酢酸（ 5 m l ）とアニソール（ 5 m l ）との混合物に少量ず
つ加える。5 で 1 時間攪拌後，反応混合物をジイソプロピルエーテル
（ 1 5 0 m l ）に滴下する。生成する沈澱を濾取してテトラヒドロフラ
ン（ 1 0 m l ）と酢酸エチル（ 1 0 m l ）との混合物に溶解する。この
溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出する。水抽出液を p H 5 に保ち
ながら酢酸エチルで洗浄し，次いで 1 0 % 塩酸で p H 2 . 2 に調整する。
この溶液を 0 で 1 時間攪拌し，得られる結晶を濾取した後真空乾燥し
て，7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ
イミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸
（シン異性体）（ 0 . 7 9 g ）を得る。

I R (ヌジヨール) cm^{-1} : 3 3 0 0 , 1 7 8 0 , 1 6 6 5 , 1 1 8
0 , 1 1 3 0 」 (1 7 頁 6 5 欄 5 行ないし 6 6 欄 1 6 行)

(イ) 上記のとおり，引用実施例 1 4 では，7 - (4 - ブロモアセトアセ
トアミド) - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリ
ルを出発原料化合物として，7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフ
ェム - 4 - カルボン酸（シン異性体）の結晶すなわちセフジニルの結晶
を合成（製造）する方法及び実験結果が開示され，かつ得られたセフジ
ニルの結晶のヌジヨール法による I R スペクトルのピークが波数 3 3 0
0 , 1 7 8 0 , 1 6 6 5 , 1 1 8 0 及び 1 1 3 0 cm^{-1} であることが開
示されている。もっとも，本件明細書では，引用実施例の実験で得られ
たセフジニルは実際には無晶形の化合物である旨が記載されているから
（甲 2 の 2 頁左欄 4 0 ないし 4 2 行），引用実施例 1 4 で記載されてい
るものがセフジニルの結晶であるということとはできない。

イ 引用実施例 16 の記載内容

(ア) 引用実施例 16 には次のとおりの記載がある。引用実施例 16 の各実験工程を図示すると、別紙「実施例 16 の手順」に記載したとおりとなる。

「7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリル (シン異性体) (5 g) のアニソール (20 ml) および酢酸 (5 ml) 混液に、三ふっ化ほう素エーテレート (5 ml) を 10 で滴下する。10 で 20 分間攪拌後、反応混合物をテトラヒドロフラン (100 ml)、酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) の混合物中に注ぎ、次いで 20 % 水酸化ナトリウム水溶液で pH 6.0 に調整する。水層を分取し、pH 6.0 に保ちながら酢酸エチルで洗浄する。この溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付す。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し、目的物を含む画分を集め、10 % 塩酸で pH 4.0 に調整する。この溶液をさらに、非イオン吸着樹脂「ダイヤイオン HP - 20」(商標、三菱化成社製) を用いたクロマトグラフィーに付す。20 % アセトン水溶液による溶出画分を集め、減圧濃縮し、10 % 塩酸により pH 2.0 に調整する。生成する沈澱を濾取、真空乾燥して、7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) (1.23 g) を得る。

IR (ヌジヨール) cm^{-1} : 3300, 1780, 1665, 1180, 1130

NMR (DMSO - d_6) : 3.76 (2H, ABq, $J = 18 \text{ Hz}$), 5.2 - 6.0 (4H, m), 6.73 (1H, s), 6.8 - 7.50 (3H, m), 9.5 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 11.4

(1 H , ブロード s) 」 (1 8 頁 6 8 欄 4 行ないし 6 9 欄 1 4 行)

(イ) 上記のとおり，引用実施例 1 6 では，7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリル (シン異性体) を出発原料化合物として，7 - { 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド } - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) すなわちセフジニルを合成 (製造) する方法及びその実験結果が開示され，かつ得られたセフジニルのヌジオール法による I R スペクトルのピークが波数 3 3 0 0 , 1 7 8 0 , 1 6 6 5 , 1 1 8 0 及び 1 1 3 0 cm^{-1} であり，N M R の測定データが 3 . 7 6 (2 H , A B q , J = 1 8 H z) 等であることが開示されている。

(2) 引用実施例 1 4 又は引用実施例 1 6 に記載されたセフジニルが，A 型結晶のものか否かについて

ア A 型結晶の判別方法

寺田勝英ほか編集の「固体医薬品の物性評価」(甲 1 2。平成 1 5 年，株式会社じほう発行) によれば，赤外分光分析は，分子 (有機化合物の場合には特に官能基) がそれぞれ固有の振動をし，同振動と同一の周波数の赤外線のみを吸収する特質を有している点を利用して，試料に波長の異なる赤外線を照射して得られた測定結果 (スペクトル) を，既知のスペクトルと比較することにより，化合物を同定し又は類似化合物と判別するものであって，厚生労働省の日本薬局方においても医薬品の確認試験の 1 つとして規定されていること，I R スペクトルによる実験方法のうちヌジオール法は，固体粉末ないし結晶の試料をすりつぶした後，ヌジオール (流動パラフィン) を加え，練り混ぜてペースト状にし，組み立てセルの窓板などの間に挟んで赤外線を照射し，透過した赤外線を測定する方法であること，赤外吸収スペクトル (I R スペクトル) はそれぞれの物質に

固有であるので，試料と当該実験で同一性を確認したい物質（標準物質）とが同一物質である限り，両者のスペクトルのすべての吸収波数及び強度が一致するが，同一物質であっても，結晶形が複数存在したり（結晶多型ないし結晶多形），光学活性が異なる型が複数存在する場合には，スペクトルが異なることがあり，前記日本薬局方では結晶多型の確認のための一般的方法であるとされていることがそれぞれ認められる。

また，東邦大学薬学部教授C作成の鑑定意見書（甲13）によれば，有機化合物分子は種々の重さの異なる原子を含み，強さの異なる多くの結合を有しているところ，この結合はバネのように伸縮する振動をし，また多くの原子から成る化合物ではこの伸縮振動以外に結合角が変化する振動をしているが，これらの振動のエネルギーに相当する赤外線吸収を観察する方法がIRスペクトル法であり，上記各振動エネルギーは分子構造に依存することから，IRスペクトル法は分子の特徴部分構造（官能基）の確認及び特定に特に有用で，同一の官能基を有する場合でも他の部分の構造が異なることによって吸収スペクトルに変化が生じること，スペクトル全体は分子の構造を反映し当該分子に特徴的（固有）なので，スペクトル全体を当該分子の指紋のように用い，物質の同定をすることができること，同一分子の場合であっても結晶多型の場合には，多型結晶相互間で分子の形状及び配列等のパッキングや分子間相互作用が異なるので，IRスペクトルに差異が生じ，結晶多型の区別が可能であるが，これは通常，ある結晶形に由来するピーク（特性吸収帯）を有するか否か及び他の結晶形に由来するピークを有しないか否かで判別することが認められる（なお，上記鑑定意見書では，波数4000ないし1300 cm^{-1} の領域では官能基に特有の吸収帯が見られるが，1300ないし400 cm^{-1} の領域では，伸縮振動による吸収と他の振動による吸収が共に現れ，より複雑であるので，官能基に特徴的な吸収帯を探す目的にはあまり用いられないとされて

いる。)。

そうすると、複数の結晶形が存在する場合にはヌジヨール法による I R スペクトルの比較が有用であって、引用実施例 1 4 又は 1 6 のセフジニルが A 型結晶のものか否かは、I R スペクトルのピークの態様を比較することで、判別することができるものである。

イ 引用実施例 1 4 及び 1 6 のセフジニルの I R スペクトル

(ア) 本件明細書によれば、本件特許発明の技術的範囲に属するセフジニルの A 型結晶のヌジヨール法による I R スペクトルのうち赤外線吸収率が極大となる（透過率が極小となる）ピークについては、同公報の 5 つの実施例で、波数がそれぞれ、 1770 ないし 1760 cm^{-1} のもの、 1690 ないし 1670 cm^{-1} のもの及び 1630 ないし 1620 cm^{-1} のものの 3 つが共通して掲げられており、かつ実施例 4 の I R スペクトルとされる第 2 図においても、波数 1800 ないし 1600 cm^{-1} に 3 つの大きなピークがあることがそれぞれ認められる（甲 2）。

しかるに、前記(1)のとおり、引用実施例 1 4 及び 1 6 で開示されているセフジニルのヌジヨール法による I R スペクトルのピークは、いずれも波数が 3300 、 1780 、 1665 、 1180 及び 1130 のものである。そして、上記各引用実施例に係る記載において、波数 1770 ないし 1760 cm^{-1} の領域、 1690 ないし 1670 cm^{-1} の領域及び 1630 ないし 1620 cm^{-1} の領域にピークが見られた旨の記載部分はなく、また波数 1800 ないし 1600 cm^{-1} の領域に 3 つのピークが見られた旨の記載部分もなく、記載されているピークは、同領域において波数 1780 及び 1665 cm^{-1} の 2 つのみである。

(イ) なお、原告の技術本部創剤研究所製剤分析研究室室長 D 作成に係る宣誓書（甲 8）の添付資料 は、原告が国立感染症研究所に提供したセフジニル標準品（A 型結晶）の I R スペクトルであるが、波数 3301.54

cm^{-1} で小さなピーク（チャート中の２番），波数 2924.52 cm^{-1} （同４番）で大きなピークがそれぞれ見られること，波数 1800 ないし 1600 cm^{-1} の領域においては，波数が 1768.40 （同６番）， 1684.52 （同７番）及び 1623.77 cm^{-1} （同８番）の３つの大きなピークが見られることがそれぞれ認められる。また，上記宣誓書によれば， 1600 ないし 1300 cm^{-1} の領域においては，波数が 1521.56 （チャート中の１１番）及び 1354.75 （同１５番） cm^{-1} でそれぞれ大きなピークが見られることが認められる。これらは本件明細書中の IR スペクトルのピークと概ね符合する（甲２）。

（ウ） そうすると，引用実施例 １４及び １６のセフジニルの IR スペクトルのピークは，本件明細書中の実施例における IR スペクトルのピークの記載と対照しても，セフジニル標準品の IR スペクトルと比較しても，一致するとはいえない。特徴的な吸収帯が一致しない以上，引用実施例 １４又は １６で開示されたセフジニルが，本件特許発明に係るセフジニルの A 型結晶と同一であるとはいえない。

ウ 小括

したがって，引用実施例 １４又は １６で開示されたセフジニルは，A 型結晶であるということとはできず，そのことを理由とする新規性欠如の主張は，理由がない。

(3) 引用実施例 １６に記載された方法により，セフジニルの A 型結晶が得られるか否かについて

ア 特許出願前に日本国内又は外国において，頒布された刊行物に記載された発明又は電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった発明については，特許を受けることができないが（特許法 ２９条 １項 ３号），ここで「刊行物に記載された発明」とは，当該刊行物にその内容そのものが記載されている発明のみならず，出願当時の技術常識を参酌することにより，当該刊

行物に記載されている事項から導き出せる発明も含むものである。したがって、発明が属する技術分野における通常の知識を有する者（当業者）が当該刊行物の記載内容及び出願当時の技術常識に基づいて容易にその内容（技術思想）を実施することができる発明は、特許を受けることができない。特許庁の特許・実用新案審査基準（甲１０，乙６）も、同様の趣旨をいうものと解される。

前記(2)のとおり，セフジニルのＡ型結晶そのものは，引用実施例１４にも同１６にも記載されていない。

被告は，引用実施例１６を追試することによりセフジニルのＡ型結晶が得られた旨主張するところ，当業者がセフジニルの製造方法に係る引用実施例１６の記載内容及び本件特許権の優先権主張日（昭和６２年８月１９日）当時の技術常識に基づいて，容易に本件特許発明に係るセフジニルのＡ型結晶を得ることができるときは，引用実施例１６には同Ａ型結晶の製造方法が開示されているといえ，引用実施例１６に記載された発明には同Ａ型結晶の発明が記載されているものといえる。この場合には，本件特許発明は，その優先権主張日前に頒布された刊行物である引用公報中の引用実施例１６に記載された発明と同一であるから，新規性を欠き，これに対して特許を受けることができないことになる。

そこで，上記優先権主張日当時の技術常識を参酌して，当業者が引用実施例１６の記載内容から容易にセフジニルのＡ型結晶を得ることができるか否かについて判断することとする。

イ 被告は，引用実施例１６を追試することによりセフジニルのＡ型結晶が得られた旨主張し，以下の追試を提出する。

（ア） 被告追試の実験工程

被告追試の実験工程は，別紙「実施例１６の手順」中の手順の番号に従うと，次のとおりである（以下，上記別紙の手順に対応する，追試に

おける実験工程を，手順の番号に従って，「工程 1」などという。)。

a 岐阜薬科大学薬化学講座教授 E らによる追試 (乙 1。以下「被告追試 a」という。)

(a) 工程 1

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ベンズヒドリル (シン異性体。以下「CFD - DPM」という。) 5 g のアニソール 20 ml 及び酢酸 5 ml の混合液に，三ふっ化ほう素エーテレート 5 ml を 10 で滴下した。

(b) 工程 2

混合物を 10 で 20 分間攪拌した。

(c) 工程 3

反応混合物をテトラヒドロフラン 100 ml ，酢酸エチル 100 ml 及び水 100 ml の混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液を 20 % 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml で pH 6 . 0 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を pH 6 . 0 に保ちながら酢酸エチル 100 ml で洗浄した。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウム (Aluminium oxide) を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 170 g であり，カラムの直径は 40 mm ，長さは 600 mm であった。 3 % 酢酸ナトリウム水溶液 (酢酸ナトリウム

(sodium acetate) 3 0 g を水 9 7 0 m l に溶解した。) で抽出し , 目的物を含む画分 (溶出画分) である番号 2 ないし 7 の 6 本のフラクション (合計 3 5 0 m l) を集めた。

(h) 工程 8

溶液を 1 0 % 塩酸 3 8 m l で p H 4 . 0 に調整した。

(i) 工程 9

溶液をさらに , H P - 2 0 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた H P - 2 0 の質量は 1 5 0 g , カラムの直径は 5 0 m m , 長さは 6 0 0 m m であった。 2 0 % アセトン水溶液 1 0 0 0 m l (アセトン (acetone) 2 0 0 m l を水 8 0 0 m l に溶解した。) で溶出し , 目的物を含む溶出画分である番号 6 ないし 1 5 の 1 0 本のフラクション (合計 6 0 0 m l) を集めた。

(j) 工程 1 0

4 0 の水浴下で , 6 0 0 m l の溶液を 2 6 m l まで減圧濃縮した。減圧濃縮の途中で , 既に沈殿が析出していた。

(k) 工程 1 1

1 0 % 塩酸 2 滴で p H 2 . 0 に調整した。

(l) 工程 1 2

生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程 1 3

得られた沈殿を真空乾燥し , セフジニルである 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) 1 . 3 8 g を得た。

b 韓国ヘンミ・ファイン・ケミカル社 (Hanmi Fine Chemical Co. , L t d .) 中央研究所による追試 (乙 2 の 1 及び 2 。 以下「被告追試 b 」

という。)

(a) 工程 1

アニソール 20 ml 及び酢酸 5 ml の混合液に、ヘンミ・ファイン・ケミカル社製の CFD-DPM 5 g を加え、マグネティックスターラーで攪拌した。混合物が入った容器を氷水中に入れ、攪拌しながら 23 分間かけて混合物を 23 から 10 まで冷却した。混合物を攪拌し続けながら、6 分間かけて三ふっ化ほう素エーテレート 5 ml を滴下したが、この滴下終了時の反応混合物の温度は 10 であった。

(b) 工程 2

反応混合物を、10 ないし 12 に維持しながら、マグネティックスターラーで攪拌し続けた。32 分後に攪拌を終了したが、終了時の反応混合物の温度は 10 であった。

(c) 工程 3

反応混合物をテトラヒドロフラン 100 ml、酢酸エチル 100 ml 及び水 100 ml の混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液 25.3 ml で pH 6.0 に調整した。

(e) 工程 5

溶液を分液漏斗を用いて水層（下層）を分取した。

(f) 工程 6

溶液に 10% 塩酸（合計 5 滴）を適宜加えて、溶液の pH を 6.00 ないし 6.04 に保ちながら、酢酸エチル 100 ml を徐々に加えた。さらに反応混合物を分液漏斗を用いて混合、静置し、水層（下層）を分取した。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 170 g , カラムの内径は 40 mm , 高さは 500 mm であり , 酸化アルミニウムは 3 % 酢酸ナトリウム水溶液 (酢酸ナトリウム 60 g を水 2 l に溶解した。) を用いてカラムに充填した。 3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し , 10 本のフラクション (合計 600 ml) を集めたが , 薄層クロマトグラフ法 (T L C 法) 等で目的物の溶解の有無を検査したところ , 番号 3 ないし 7 の 5 本のフラクションに目的物が溶解していることが確認された。目的物を含む画分である 5 本のフラクションの合計量は 236 ml であった。

(h) 工程 8

溶液を 10 % 塩酸 2 l . 2 ml で p H を 7 . 14 から 4 . 00 に調整した。

(i) 工程 9

溶液をさらに , H P - 20 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた H P - 20 の質量は 150 g , カラムの内径は 40 mm , 長さは 500 mm であった。 20 % アセトン水溶液 (アセトン 400 ml を水に溶解し , 合計 2 L とした。) で溶出し , 60 ml のフラクション 19 本を集めた。 T L C 法等により目的物の有無を確認し , 目的物を含む溶出画分である番号 6 ないし 17 の 12 本のフラクション (合計 618 ml) を集めた。

(j) 工程 10

38 ないし 42 を維持した水浴下で , 溶液 618 ml を丸型フラスコに入れて減圧濃縮したところ , 1 時間 16 分後にパウダーの生成が見られた。 3 時間 20 分後 , 溶液を小型の丸型フラスコに移

し替えて、さらに20ml程度になるまで減圧濃縮を継続した。減圧濃縮に要した時間は合計4時間12分であった。

(k) 工程11

溶液を10%塩酸0.2mlでそのpHを2.97から2.00に調整した。

(l) 工程12

生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程13

得られた沈殿を真空乾燥し、セフジニル1.3953gを得た。

c 被告の依頼に基づく岐阜薬科大学薬化学講座教授Fらによる実験項目の追試(乙23の1ないし3, 24。以下「被告追試c」という。)

(a) 工程1

ヘンミ・ファイン・ケミカル社が特許公報(甲2)の実施例15の記載に基づいて製造したCFD-DPM5.00g(純度89.7%)のアニソール20ml及び酢酸5mlの混合液に、三ふっ化ほう素エーテレート5mlを10で滴下した。

(b) 工程2

混合物を9ないし11で20分間攪拌した。なお、HPLC法で反応終点の確認を行った。

(c) 工程3

反応混合物をテトラヒドロフラン100ml, 酢酸エチル100ml及び水100mlの混合物中に注いだ。

(d) 工程4

次いで溶液を20%水酸化ナトリウム水溶液24.5mlでpHを1.03から6.08に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を p H 6 . 0 8 に保ちながら酢酸エチル 1 0 0 m l で洗浄したが，得られた水層部分は 1 2 1 m l であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 1 6 9 . 9 9 g であり，カラムの内径は 3 1 m m ，充填物の高さは 2 5 0 m m であった。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し，4 0 m l のフラクション 1 6 本を集め，さらに T L C 法で目的物の有無を確認して，最終的に目的物を含む画分である番号 6 ないし 1 1 の 6 本のフラクション（合計 2 3 3 m l ）を得た。

(h) 工程 8

溶液を 1 0 % 塩酸 2 9 . 9 m l で p H を 6 . 6 8 から 4 . 0 0 に調整したが，調整後の溶液の量は 2 6 1 m l であった。

(i) 工程 9

溶液をさらに，H P - 2 0 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた H P - 2 0 の質量は 1 5 0 . 0 4 g ，カラムの内径は 3 1 m m ，充填物の高さは 3 1 0 m m であった。2 0 % アセトン水溶液で溶出し，4 0 m l のフラクション 2 9 本を集め，さらに T L C 法で目的物の有無を確認し，最終的に目的物を含む溶出画分である番号 1 2 ないし 2 5 の 1 4 本のフラクション（合計 5 7 2 m l ）を得た。なお，このフラクションの p H は 3 . 3 4 であった。

(j) 工程 1 0

40 の水浴下で，2時間8分かけて572 mlの溶液を102 mlまで減圧濃縮した。

(k) 工程11

10%塩酸1.4 mlでpHを3.23から2.01に調整した。

(l) 工程12

7分間攪拌し，生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程13

ここで得られた沈殿とさらに14時間20分かけて攪拌した後に析出した沈殿とを真空乾燥し，前者の沈殿からは87 mgのセフジニル（一次析出物）を，後者の沈殿からは845 mgのセフジニル（二次析出物）を得た（合計932 mg）。

d 被告の依頼に基づく前記Fらによる実験項目 の追試（乙23の1ないし3，24。以下「被告追試d」という。）

(a) 工程1

ヘンミ・ファイン・ケミカル社が特許公報（甲2）の実施例15の記載に基づいて製造したCFD-DPM5.00 g（純度89.7%）のアニソール20 ml及び酢酸5 mlの混合液に，三ふっ化ほう素エーテレート5 mlを10 で滴下した。

(b) 工程2

混合物を10ないし12 で20分間攪拌した。なお，TLC法で反応終点の確認を行った。

(c) 工程3

反応混合物をテトラヒドロフラン100 ml，酢酸エチル100 ml及び水100 mlの混合物中に注いだ。

(d) 工程4

次いで溶液を20%水酸化ナトリウム水溶液28.7 mlでpH

を 5 . 9 9 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を p H 5 . 9 9 に保ちながら酢酸エチル 1 0 0 m l で洗浄したが，得られた水層部分は 1 2 8 m l であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 1 7 0 g であり，カラムの内径は 3 1 m m ，充填物の高さは 2 5 0 m m であった。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し，4 0 m l のフラクション 1 5 本を集め，さらに T L C 法で目的物の有無を確認して，最終的に目的物を含む画分である番号 7 ないし 1 3 の 7 本のフラクション（合計 2 8 2 m l ）を得た。

(h) 工程 8

溶液を 1 0 % 塩酸 3 0 . 9 m l で p H を 6 . 5 4 から 4 . 0 0 に調整したが，調整後の溶液の量は 3 0 8 m l であった。

(i) 工程 9

溶液をさらに，H P - 2 0 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた H P - 2 0 の質量は 1 5 0 g ，カラムの内径は 3 1 m m ，充填物の高さは 3 1 0 m m であった。2 0 % アセトン水溶液で溶出し，4 0 m l のフラクション 3 0 本を集め，さらに T L C 法で目的物の有無を確認し，最終的に目的物を含む溶出画分である番号 1 4 ないし 2 8 の 1 5 本のフラクション（合計 5 8 9 m l ）を得た。なお，このフラクションの p H は 3 . 3 9 であった。

(j) 工程 10

40 の水浴下で、2 時間 35 分かけて 589 ml の溶液を 60 ml まで減圧濃縮した。

(k) 工程 11

10%塩酸 0.5 ml で pH を 3.74 から 2.00 に調整した。

(l) 工程 12

10 分間攪拌し、生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程 13

得られた沈殿を真空乾燥し、セフジニル 1.208 g を得た。

e 被告の依頼に基づく前記 F らによる追試（乙 23 の 1 ないし 3，25。以下「被告追試 e」という。）

(a) 工程 1

ヘンミ・ファイン・ケミカル社が特許公報（甲 2）の実施例 15 の記載に基づいて製造した CFD-DPM 4.99 g（純度 89.7%）のアニソール 20 ml 及び酢酸 5 ml の混合液に、三ふっ化ほう素エーテレート 5 ml を 10 で滴下した。

(b) 工程 2

混合物を 9 ないし 11 で 20 分間攪拌した。なお、TLC 法で反応終点の確認を行った。

(c) 工程 3

反応混合物をテトラヒドロフラン 100 ml，酢酸エチル 100 ml 及び水 100 ml の混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液を 20%水酸化ナトリウム水溶液 25.5 ml で pH を 1.15 から 6.01 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を pH 6 . 1 5 に保ちながら酢酸エチル 1 0 0 m l で洗浄したが、得られた水層部分は 1 2 5 m l であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 2 8 . 1 9 g (3 0 m l) であり、カラムの内径は 1 9 . 5 m m , 充填物の高さは 1 2 0 m m であった。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し、2 0 m l のフラクション 1 3 本を集め、さらに T L C 法で目的物の有無を確認して、最終的に目的物を含む画分である番号 2 ないし 1 2 の 1 1 本のフラクション (合計 2 0 8 m l) を得た。

(h) 工程 8

溶液を 1 0 % 塩酸 2 7 . 2 5 m l で pH を 6 . 5 0 から 4 . 0 0 に調整したが、調整後の溶液の量は 2 3 5 m l であった。

(i) 工程 9

溶液をさらに、H P - 2 0 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた H P - 2 0 の質量は 4 0 . 2 g (7 0 m l) , カラムの内径は 2 3 m m , 充填物の高さは 1 8 5 m m であった。2 0 % アセトン水溶液で溶出し、2 0 m l のフラクション 3 4 本を集め、さらに T L C 法で目的物の有無を確認し、最終的に目的物を含む溶出画分である番号 7 ないし 2 1 の 1 5 本のフラクション (合計 3 0 0 m l) を得た。なお、このフラクションの pH は 4 . 2 3 であった。

(j) 工程 1 0

4 0 の水浴下で、1 時間 4 0 分かけて 3 0 0 m l の溶液を 1 0

0 m l まで減圧濃縮した。

(k) 工程 1 1

1 0 % 塩酸 7 . 9 m l で p H を 4 . 2 3 から 1 . 9 9 に調整した。

(l) 工程 1 2

4 分間攪拌し，生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程 1 3

ここで得られた沈殿とさらに 1 5 時間 2 0 分かけて攪拌した後に析出した沈殿とを真空乾燥し，前者の沈殿からは 0 . 7 0 g のセフジニル（一次析出物）を，後者の沈殿からは 0 . 1 2 g のセフジニル（二次析出物）を得た（合計 0 . 8 2 g ）。

(イ) 被告追試の結果

被告追試 a ， b 及び d で得られたセフジニルが A 型結晶のものであること，被告追試 c で得られたセフジニルのうち一次析出物が A 型結晶のものを含んでおり，二次析出物が A 型結晶のものであること，被告追試 e で得られたセフジニルのうち一次析出物が無晶形のもので，二次析出物が A 型結晶のものであることは，当事者間に争いがない。

ウ 被告追試の問題点

(ア) 厚生労働省の第 1 4 改正日本薬局方（甲 7 ）によれば，セフジニルの A 型結晶は，水にほとんど溶けず（廣川書店発行「第 1 4 改正日本薬局方解説書」（平成 1 3 年，甲 3 0 ）によれば，日本薬局方にいう「ほとんど溶けない」とは，溶質 1 g 又は 1 m l を溶かすのに，溶媒 1 0 0 0 0 m l （ 1 0 l ）以上が必要であることを意味する。），p H 7 . 0 の 0 . 1 m o l / l リン酸塩緩衝液に溶けることが認められ，かつ弁論の全趣旨によれば，セフジニルの無晶形も上記と同様の性質を有すること及びセフジニルはアセトンに溶けることがそれぞれ認められる。

そして，徳島大学大学院教授 G の鑑定意見書（甲 2 3 ）及び弁論の全

趣旨によれば、カラムクロマトグラフィーの溶出画分にアセトンが含まれていると、目的化合物がアセトンに溶解して後の実験工程で沈殿が析出しにくくなるので、ラクタム系化合物のようなアミノ基とカルボキシル基を有する化合物を析出させる場合においては、いったん減圧濃縮してアセトンを除去し、次いで塩酸を滴下して、上記の２つの官能基を有する両性の電解質の電荷の和が零になる目的化合物の等電点付近まで当該水溶液のpHを調整し、目的化合物の沈殿の析出を最大にすることは、上記のような目的化合物を単離する際に当業者において通常行われる操作であることが認められる。

なお、東京工業大学名誉教授Hの鑑定意見書（甲１５）によれば、通常多くの研究者であれば、減圧濃縮中に沈殿が析出し始めた場合には、減圧濃縮を中断し、そのまま静置して沈殿の析出を優先し、沈殿を濾取して得られた析出物の同定を試みることを認められるが、引用実施例には減圧濃縮の中断等に係る記載はなく、実験操作を完了してpH調整に入ることを前提とする記載があるのみである。

また、上記Hの鑑定意見書（甲２２）によれば、セフジニルのような酸性基（カルボキシル基）と塩基性基（アミノ基）の双方の官能基を有する化合物を単離する場合には、当該化合物がその等電点の付近で最も低い溶解度となる性質を利用して、当該化合物が溶解した水溶液のpH調整を行い、上記等電点付近で沈殿させる操作は、当業者が通常採用する実験操作であり、この実験操作を行う場合には、副生成物、反応残さや有機物ないし無機物の不純物を抱き込むことが少ないことが認められる。

そして、以上の事項は、本件特許権の優先権主張日当時の技術常識であったことが認められる（弁論の全趣旨）。

（イ） 引用実施例１６は、補正前の特開昭５９－８９６８９号公報（甲

3)の特許請求の範囲請求項20項中段,補正後の同公報(甲31)の特許請求の範囲請求項4に対応するもので,これらの請求項中の化合物Iaのカルボキシ保護基R₃を加水分解による脱離反応に付してセフジニル(請求項中の化合物Ib)を得る実験操作に係るものである。よって,引用明細書の発明の詳細な説明に記載されている製法2のうち加水分解による方法がこれに対応する。

この製法2のうち加水分解による方法に関しては,次のとおりの記載があるのみで,引用実施例16の手順6における酢酸エチルによる洗浄の具体的方法,手順9におけるカラムの充填量,手順10における温浴の温度及び減圧濃縮の程度,手順11におけるpH調整の開始時期等については明記されておらず,これらの記載及び引用実施例16の記載のほかに,上記各事項の理解について参酌すべき記載部分は存しない(甲3,31)。

a 「製法2

化合物[Ib]またはその塩は,化合物[Ia]またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造できる。

化合物(Ia)および(Ib)の塩としては,化合物(I)において例示した塩がそのまま挙げられる。

この反応におけるカルボキシ保護基の脱離方法としては,加水分解,還元等のような慣用の方法が挙げられる。」(甲3の8頁30欄9行ないし17行,甲31の8頁右上欄7行ないし15行)

b 「(1) 加水分解

加水分解は酸の存在下に行うのが好ましい。

そのような酸としては,例えば塩酸,臭化水素酸,硫酸等の無機酸,ギ酸,酢酸,トリフルオロ酢酸(中略)等の有機酸,酸性イオン交換樹脂等が挙げられる。これらの酸のうち,トリフルオロ酢酸(中略)

のような有機酸を使用する場合，例えばアニソール等の陽イオン捕捉剤の存在下に反応を行うことが望ましい。

さらに上記酸の代わりに，三ふっ化ほう素，三ふっ化ほう素エーテレート（中略）等のようなルイス酸も使用することができ，さらにルイス酸を使用する場合にもアニソールのような陽イオン捕捉剤の存在下で反応を行うことができる。」（甲３の８頁３０欄１８行ないし９頁３１欄１５行，甲３１の８頁右上欄１６行ないし左下欄１３行）

c 「加水分解は通常，水，メタノール，エタノール（中略）等のこの反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ，さらに前記酸が液体である場合も溶媒として使用することができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されないが，通常冷却下ないし加温下で行われる。」（甲３の９頁３１欄１６行ないし３２欄４行，甲３１の８頁左下欄１４行ないし右下欄３行）

(ウ) 引用実施例１６では，ＨＰ－２０を使用したカラムクロマトグラフィーに付す実験工程（手順９）の後に，「減圧濃縮し，」（手順１０），「１０％塩酸によりｐＨ２．０に調整する。」（手順１１），「生成する沈澱を濾取，」（手順１２）と順に記載されている。そして，上記のとおり，手順１１と手順１２との間には句点があって，手順１１までの実験工程と手順１２以下の実験工程とが異なる段階にあることが示されている。

(エ) 前記(ア)のとおり，セフジニルは水にほとんど溶けない一方，アセトンに溶け，かつアミノ基とカルボキシル基の双方を官能基として有する両性電解質の化合物であって，かかる両性電解質の化合物では等電点付近のｐＨで最も溶解度が低くなる（最も多く沈殿が析出する）ことは本件特許権の優先権主張日当時の技術常識である。

また，前記(ウ)のとおり，手順 1 1 と同 1 2 との間が句点で区切られ，手順 1 1 までの実験工程と手順 1 2 以下の実験工程が異なる段階にあることからすれば，手順 1 1 の 1 つ手前の実験工程である手順 1 0 においても手順 1 2 の一内容である沈殿の析出が生じることが予定されていると解することにはやや無理がある。

上記のような当時の技術常識を参酌して，当業者において引用実施例 1 6 の上記体裁による記載を素直に読めば，手順 1 0 においては，減圧濃縮して沸点を下げることにより，水に溶解しているアセトンを除去し，アセトンに溶解するセフジニルの量を小さくして後の実験工程で析出しやすくし，手順 1 1 においては，塩酸滴下による pH 調整でセフジニルの等電点付近の pH 2 . 0 にして，セフジニルの溶解度を最小に，析出するセフジニルの量を最大にし，手順 1 2 においては，手順 1 1 の実験工程で得られたセフジニルの沈殿を濾取するものと理解するであろうことが推認できる。

そうすると，手順 1 0 の途中で目的化合物の沈殿が析出し始めるような実験工程は，引用実施例 1 6 の追試を忠実に行ったものとは評価し難い。

(オ) a この点，被告は，特段の制約なく一般的に記載されている工程及び手段は，出願当時（本件では優先権主張日当時）の技術常識にかんがみて自明な工程及び手段を選択すれば足りるところ，引用実施例 1 6 では減圧濃縮の程度や pH 調整の開始時期等につき特定されていないから，追試者が最適と考える一般的な実験条件を選択，採用できる旨を主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)ア）。

確かに，被告の主張するとおり，引用実施例 1 6 においては，手順 1 0 の減圧濃縮の程度や，手順 1 0 から同 1 1 の pH 調整に移る時期について明示されていないものの，前記(エ)のとおり，少なくとも手

順 10 の実験工程の途中で目的化合物の沈殿が析出し始めるような実験方法は手順 10 の追試として逸脱しており，追試者が選択できる減圧濃縮の程度も，減圧濃縮の途中で目的化合物の沈殿が析出しない限度のものに限られるというべきであって，この限度を超えて，追試者が最適と考える一般的な実験条件を任意に選択できるとまではいえないから，被告の上記主張は採用できない。

- b また，被告は，減圧濃縮も pH 調整も，ともに目的物を析出させる一般的な実験操作であって，これらが前後に並列して記載されている場合には，双方の実験操作の組合せによって目的化合物を効果的かつ高収率で得ようとしているものと理解でき，他方 pH 調整で溶質を析出させるためには溶質の濃度がある程度高いことが必要であるから，アセトンのみを除去するとか，目的化合物を析出させてはならないという限定がない限り，減圧濃縮においてできる限りアセトンを水を除くべく，相当程度濃縮すべきである旨を主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)ア(イ)）。

確かに，引用実施例 16 においても，引用公報中の他の部分においても，手順 10 の減圧濃縮の実験工程がアセトンのみを除去する目的で行うものである旨や，減圧濃縮の途中で目的化合物を析出させてはならない旨が明示的に記載されてはいない。しかしながら，前記(エ)のとおり，引用実施例 16 の文章の体裁等からは，減圧濃縮の目的がアセトンの除去にあることは明らかであって，かつ減圧濃縮の途中で目的化合物が析出し始めることは本来予定されていないというべきであるから，被告の上記主張は採用できない。また，目的化合物の収率ないし析出の効率の向上の点も，引用実施例 16 で規定されている実験工程を忠実に再現した後にその良し悪しを論ずべき事柄であって，かかる収率等を向上させるために規定されている実験工程の枠を

超えるのは本末転倒であるし、またそもそも引用実施例 16 で規定されている実験工程がもともと低収率ないし非効率（不経済）なものであるとすれば、同実験工程を忠実に踏襲する限り、いかに工夫しても高収率ないし高効率を望めないのは当然である。

- c さらに、被告は、手順 12 にいう「生成する沈殿」は減圧濃縮及び pH 調整の両実験工程で生成する沈殿を含むものであり、当業者であれば、引用実施例 16 の記載から、減圧濃縮による pH の変動では等電点付近までは達しないので、さらに塩酸を加えて pH と等電点付近まで調整し、析出するセフジニルの収量を最大化しようとするものと理解する等と主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)ア(ウ)）。

しかし、このように解するときは手順 11 の pH 調整の意義は極めて限定的になって相当でない一方、上記のとおり、当業者において引用実施例 16 の記載を素直に読むときは、このように解することはできないから、被告の上記主張は採用できない。なお、減圧濃縮の実験工程のみで可能な限り目的化合物たるセフジニルを析出させるのが望ましいのであれば、引用実施例 16 にその旨の記載がされているのが当然であるが、引用実施例 16 にかかる記載は存しない。

- (カ) 前記イ(ア) a(j) 及び同 b(j) のとおり、被告追試 a 及び b では、引用実施例 16 の手順 10 に相当する工程 10 の減圧濃縮の途中で沈殿が析出し、かつ被告追試 b では容器を途中で移し替えて実験工程を続行している。よって、上記追試は引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価し難い。

また、被告追試 d では工程 10 の減圧濃縮で 60 ml まで濃縮しているが（前記イ(ア) d(j)）、濃縮後の液体に白濁が見られることが明らかであり（乙 24 の 14 頁のメスシリンダーの写真（上から 4 番目の写真））、既に沈殿が析出し始めていることが推認される。そうすると、

上記追試は，引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価し難い。

前記イ(ア)c 及び(イ)のとおり，被告追試 c では工程 10 の減圧濃縮で 100 ml 程度まで濃縮しており，二次析出物としてセフジニルの A 型結晶が生成しているが，前記イ(ア)c (m)のとおり，手順 13 に相当する実験工程で 14 時間 20 分も攪拌した後に生成したものである。しかし，引用実施例 16 の手順 13 には溶液の攪拌についての記載はなく（これに対し，引用実施例 14 においては，pH 調整後に溶液を 1 時間攪拌する旨の記載がある。），少なくとも，このように長時間の攪拌は手順 13 に新たな実験工程を加えるもので，手順 13 を忠実に再現したものとは評価し難いから，被告追試 c のうち二次析出物を得る実験工程は引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価し難い。また，被告追試 c の工程 13 においては，上記の溶液攪拌前に得られた一次析出物の収量は 0.087 g であって，引用実施例 16 に記載されているセフジニルの収量 1.23 g の約 7% にすぎない。そうすると，上記追試は，引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価できず，結局，上記追試によってセフジニルの A 型結晶が得られたとはいえない。

前記イ(イ)のとおり，被告追試 e においても二次析出物としてセフジニルの A 型結晶が生成しているが，上記と同様に，15 時間 20 分の長時間の攪拌を経た後に生成したものであるから（前記イ(ア)e (m)），上記追試のうち二次析出物を得る実験工程は引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価し難い。よって，上記追試は，引用実施例 16 の実験工程を忠実に再現したものとは評価できず，結局，上記追試によってはセフジニルの A 型結晶が得られたとはいえない。

以上のとおり，被告側が行ったすべての引用実施例 16 の追試によっ

ても，セフジニルの A 型結晶が得られたことを認めるに足りない。

エ 原告側の追試について

(ア) 原告追試の実験工程

原告は，以下のとおりの追試を次のような手順で行った。

a 原告の技術本部合成技術研究所生産技術研究室の I による追試（甲 20。以下「原告追試 a」という。）

(a) 工程 1

原告製剤の製造原料として用いられている C F D - D P M 5 g の
アニソール 20 m l 及び酢酸 5 m l の混合液に，三ふっ化ほう素エ
ーテレート 5 m l を 8 . 9 で滴下した。

(b) 工程 2

混合物を 8 . 9 で 20 分間攪拌した。なお，H P L C 法で反応
終点の確認を行った。

(c) 工程 3

反応混合物をテトラヒドロフラン 100 m l ，酢酸エチル 100
m l 及び水 100 m l の混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液を 20 % 水酸化ナトリウム水溶液 24 m l で p H 6 .
0 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を p H 6 . 0 に保ちながら酢酸エチル 100 m l で洗浄した
が，得られた水層部分は 172 m l であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。

このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの量は30mlであった。3%酢酸ナトリウム水溶液で抽出し、最終的に目的物を含む画分合計208mlのフラクションを集めた。

(h) 工程8

溶液を10%塩酸25mlでpH4.0に調整した。

(i) 工程9

溶液をさらに、HP-20を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いたHP-20の量は70mlであった。20%アセトン水溶液で溶出し、最終的に目的物を含む溶出画分である合計290mlのフラクションを得た。なお、このフラクションのpHは4.09であった。

(j) 工程10

40ないし43の水浴下で、18分かけて290mlの溶液を202mlまで減圧濃縮した。

(k) 工程11

氷冷下で10%塩酸7.7mlを3分間かけて滴下し、溶液のpHを3.94から2.0に調整した。

(l) 工程12

生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程13

沈殿を水で洗浄した後、真空乾燥して、セフジニル0.93gを得た。

b 原告の技術本部合成技術研究所生産技術研究室のIによる追試(甲25。以下「原告追試b」という。)

(a) 工程1

原告製剤の製造原料として用いられているCFD-DPM5gの

アニソール 20 ml 及び酢酸 5 ml の混合液に，三ふっ化ほう素エーテレート 5 ml を 7.6 で滴下した。

(b) 工程 2

混合物を 9 で 20 分間攪拌した。なお，HPLC 法で反応終点の確認を行った。

(c) 工程 3

反応混合物をテトラヒドロフラン 100 ml，酢酸エチル 100 ml 及び水 100 ml の混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液を 20 % 水酸化ナトリウム水溶液 22.2 ml で pH 6.0 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を pH 6.0 に保ちながら酢酸エチル 100 ml で洗浄したが，得られた水層部分は 158 ml であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの量は 30 ml であった。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し，最終的に目的物を含む画分合計 208 ml のフラクションを集めた。

(h) 工程 8

溶液を 10 % 塩酸 24 ml で pH 4.0 に調整した。

(i) 工程 9

溶液をさらに，HP-20 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた HP-20 の量は 70 ml であっ

た。20%アセトン水溶液で溶出し、最終的に目的物を含む溶出画分である合計290mlのフラクションを得た。なお、このフラクションのpHは4.10であった。

(j) 工程10

40ないし45 の水浴下で、1時間10分かけて290mlの溶液を98mlまで減圧濃縮した。

(k) 工程11

室温下で2分間かけて10%塩酸7.3mlを滴下し、溶液のpHを4.08から2.0に調整した。

(l) 工程12

生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程13

沈殿を水で洗浄した後、真空乾燥して、セフジニル1.22gを得た。

c 前記生産技術研究室のJによる追試(甲26。以下「原告追試c」という。)

(a) 工程1

原告製剤の製造原料として用いられているCFD-DPM5gのアニソール20ml及び酢酸5mlの混合液に、三ふっ化ほう素エーテレート5mlを7.3 で滴下した。

(b) 工程2

混合物を7.3 で20分間攪拌した。なお、HPLC法で反応終点の確認を行った。

(c) 工程3

反応混合物をテトラヒドロフラン100ml、酢酸エチル100ml及び水100mlの混合物中に注いだ。

(d) 工程 4

次いで溶液を 20 % 水酸化ナトリウム水溶液 21 ml で pH 6 . 0 に調整した。

(e) 工程 5

溶液から水層を分取した。

(f) 工程 6

溶液を pH 6 . 0 に保ちながら酢酸エチル 100 ml で洗浄したが、得られた水層部分は 142 ml であった。

(g) 工程 7

溶液を酸化アルミニウムを用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた酸化アルミニウムの質量は 170 g であった。3 % 酢酸ナトリウム水溶液で抽出し、最終的に目的物を含む画分合計 400 ml のフラクションを集めた。

(h) 工程 8

溶液を 10 % 塩酸 16 . 6 ml で pH 4 . 0 に調整した。

(i) 工程 9

溶液をさらに、HP - 20 を用いたクロマトグラフィーに付した。このクロマトグラフィーに用いた HP - 20 の質量は 150 g であった。20 % アセトン水溶液で溶出し、最終的に目的物を含む溶出画分である合計 550 ml のフラクションを得た。なお、このフラクションの pH は 3 . 27 であった。

(j) 工程 10

36 ないし 40 の水浴下で、50 分かけて 550 ml の溶液を 96 ml まで減圧濃縮した。減圧濃縮開始から 25 分経過して、液量が 300 ml 程度になったところで白濁を生じた。

(k) 工程 11

室温下で1分間かけて10%塩酸0.6mlを滴下し、溶液のpHを3.47から2.0に調整した。

(1) 工程12

生成した沈殿を濾取した。

(m) 工程13

沈殿を水で洗浄した後、真空乾燥して、セフジニル1.34gを得た。

(イ) 原告追試の結果

a 原告追試aで得られたセフジニルにつき粉末X線回折を行って得られた回折パターン(回折角0ないし40°)は、明確なピークが見られない全体的になだらかなもので、セフジニル標準品の回折パターンとも、本件明細書第1図の回折パターン(同明細書の実施例4で得られたものの回折パターン)とも異なり、また構成要件で規定されている各回折角の付近にピークがないことは明らかである(甲20)。

そうすると、原告追試aで得られたセフジニルがA型結晶のものと異なることは明らかである。なお、このセフジニルは、上記粉末X線回折の結果から、無晶形であるといえることができる。

b また、原告追試bで得られたセフジニルにつき粉末X線回折を行って得られた回折パターンは、原告追試aで得られたセフジニルの回折パターンと同様であることが認められる。

そうすると、上記と同様に、原告追試bで得られたセフジニルは、A型結晶のものとは異なる。

c 原告追試cで得られたセフジニルにつき粉末X線回折を行って得られた回折パターンは、原告追試aの追試で得られたセフジニルの回折パターンと同様であることが認められる。

そうすると、上記と同様に、原告追試cで得られたセフジニルは、

A型結晶のものとは異なる。

(ウ) 被告の主張について

- a 前記工(ア)の方法による原告側の追試に関し、被告は、減圧濃縮の程度が溶媒のほんの一部を除去したのみで不十分である旨主張する(前記第3の2〔被告の主張〕(2)イ(ア))。

原告追試aにおいては、工程10の減圧濃縮の実験工程で290mlの溶液を202mlまで濃縮したにすぎず(体積にして濃縮前の溶媒の約30%の溶媒を除去した。前記工(ア)a(j))、その後に得られたセフジニルの収量が0.93g(前記工(ア)a(m))と引用実施例16の手順13で記載されたセフジニルの収量1.23gの約76%にすぎないことにもかんがみると、引用実施例16の手順10の忠実な再現としては不十分であるとの疑念を払拭できない。

しかし、原告追試bにおいては、工程10の減圧濃縮の実験工程で290mlの溶液を98mlまで濃縮しており(体積にして濃縮前の溶媒の約66%の溶媒を除去した。前記工(ア)b(j))、その後に得られたセフジニルの収量が1.22g(前記工(ア)b(m))と引用実施例16の手順13で記載されたセフジニルの収量とほぼ等しい(約99%)ことにもかんがみると、上記追試を引用実施例16の手順10のほぼ忠実な再現と評価して差し支えないものである。

なお、原告追試cにおいては、工程10の減圧濃縮の実験工程を行い、25分間静置したところで沈殿が析出しており、手順10ひいては引用実施例16の実験工程を忠実に再現したとは評価できない。

- b また、被告は、原告追試aでは、特に低温にする必要はないのに、工程11のpH調整の実験工程で氷冷しており、引用実施例16の実験工程の忠実な再現ではない旨主張する(前記第3の2〔被告の主張〕(2)イ(イ))。

この点，前記ウ(イ)のとおり，引用公報中の引用実施例 16 に係る発明の詳細な説明部分においても，加水分解の反応温度は特に限定されず，通常冷却下ないし加温下で行われる旨が記載されているにすぎず，本件特許権の優先権主張日当時においてセフジニルが不安定で分解しやすいことを前提にして実験操作を行わなければならないものであると理解されていたとはいえないから，pH調整の際に氷冷することが上記優先権主張日当時の技術常識に照らして当然であるとはいえないし，現に氷冷を行わず室温下で反応させた追試においてもセフジニルの収量は減少していない。また，同一の公報中に記載されている引用実施例 14 では最終の pH調整の実験工程の後に 0 で攪拌する旨が記載されているが，引用実施例 16 の手順 11 以下ではかかる温度管理の点につき何ら記載がない。そうすると，手順 11 の pH調整を氷冷下で行うことは引用実施例 16 の忠実な再現とはいえない。

原告追試 a は手順 11 に相当する工程 11 の pH調整を氷冷下で行っているが（前記エ(ア) a (k)），原告追試 b 及び c においてはかかる実験工程を室温下で行っているから（前記エ(ア) b (k) 及び c (k)），前者の pH調整は手順 11 の実験工程の忠実な再現とは評価し難いが，後 2 者の pH調整はいずれも同実験工程の忠実な再現であると評価して差し支えないものである。

c また，被告は，原告追試 a 及び b では，カラムクロマトグラフィーで使用された酸化アルミニウム（アルミナ）及び H P - 20 の充填量が不十分であるから，原告の上記各追試は引用実施例 16 の忠実な再現ではない旨を主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)イ(オ)）。

確かに，社団法人日本化学会編「新実験化学講座 1 基本操作 []」（昭和 50 年 9 月丸善株式会社発行，乙 21）346 頁中には，「一般に吸着剤は試料の 50 倍ぐらいを用いるが，R_f 値の接近

した混合物を分離する場合には100～1000倍，逆に極端に離れたR_f値を示す場合は，15倍ほどでも分離できる場合がある。」との記載があるほか，同頁中のカラムクロマトグラフィーに用いる望ましいカラムの太さと充填剤（吸着剤）の量との関係を示す表では，カラムの直径が28mmであるときの充填剤の酸化アルミニウム（アルミナ）の量は50g，充填時の高さは20cm，カラムの直径が33mmであるときの酸化アルミニウムの量は100g，充填時の高さは31cm，カラムの直径が47mmであるときの酸化アルミニウムの量は500g，充填時の高さは77cmである旨がそれぞれ記載されている。また，セファロsporin Cの採取精製法の発明に係る特公昭54-17833号公報（乙22の2。なお，HP-20の製造元が発行したマニュアル（乙22の1）で，HP-20が使用された特許の例として挙げられている。）では，その実施例2で，セファロsporin系抗生物質であるセファロsporin Cを含む培養濾液100mlを凍結乾燥して得られた3.7gの粉末を水20mlに溶解した溶液をHP-20を100ml使用したカラムクロマトグラフィーにかけ，最終的に487mgの目的化合物の粉末を得た旨が記載されている。

しかしながら，乙第21号証中の上記記載はあくまで目安にすぎず，クロマトグラフィーの成績に応じて充填剤の量を適宜選択し得る程度のものであることが推認できる。

乙第22号証の2の上記実施例では，同じセファロsporin系抗生物質ではあるもののセフジニルとは異なる化合物の合成及び精製がされたにすぎず，セフジニルとはカラムクロマトグラフィーにおける特性が同等であるとは必ずしもいえない。

また，被告側の追試において，クロマトグラフィー前の試料の量が明らかになっている被告追試c及びdでは，カラムクロマトグラフィ

ーを行う直前である工程 6 が終了した段階で試料の量が 1 2 1 又は 1 2 8 m l であるのに対し（前記イ(ア) c (f) 及び d (f) ），工程 7 で使用された酸化アルミニウムの量が 1 7 0 g 程度（多くとも，内径 3 . 1 c m ，充填剤の高さ 2 5 . 0 c m の約 1 8 6 m l ）であり（前記イ(ア) c (g) 及び d (g) ），工程 8 が終了した段階で試料の量が 2 6 1 又は 3 0 8 m l であるのに対し（前記イ(ア) c (h) 及び d (h) ），工程 9 で使用された H P - 2 0 の量は 1 5 0 g 程度（多くとも，内径 3 . 1 c m ，充填剤の高さ 3 1 . 0 c m の約 2 3 4 m l ）にすぎず（前記イ(ア) c (i) 及び d (i) ），乙第 2 1 号証中の上記記載に係る基準が忠実に踏襲されたか否か明らかでない。

また，引用実施例 1 6 中にはカラムクロマトグラフィーの充填剤の量について明記されていないところ，I の陳述書（甲 2 7 ）によれば，原告追試 b（カラムクロマトグラフィーに酸化アルミニウムを 3 0 m l ，H P - 2 0 を 7 0 m l それぞれ使用した。原告追試 a においても同様の使用量である。）において工程 9 が終了した段階でのセフジニルの純度を示す H P L C 面積百分率は 8 4 . 1 % であること，被告側の追試の実験条件に合わせて酸化アルミニウムを 1 7 0 g ，H P - 2 0 を 1 5 0 g 使用した場合の，工程 9 が終了した段階でのセフジニルの H P L C 面積百分率は 8 5 . 2 % であって，両者の差はわずか 1 . 1 % であることが認められる。そうすると，原告追試 b についてみても，原告追試 a についてみても，原告側の追試と被告側の追試との間の工程 7 及び 9 におけるカラムクロマトグラフィーの充填剤の量の差異は，ごくわずかな純度の差をもたらすにすぎないものといえることができる。よって，原告のカラムクロマトグラフィーの操作が引用実施例 1 6 の手順 7 及び 9 の忠実な再現ではないとはいえず，カラムクロマトグラフィーの充填剤の量のみをもって原告追試 a 及び b が引用実

施例 16 の実験工程の忠実な再現ではないとはいえない。

- d また、被告は、原告追試 a 及び b では、酢酸エチルで洗浄した後に得られた回収液量が多量すぎ、原告の上記各追試は引用実施例の実験工程の忠実な再現ではない旨主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)イ(エ)）。

引用実施例 16 の手順 6 では、酢酸エチルでの洗浄方法はもちろん、洗浄後の回収液量についても具体的に記されていない。

ここで、上記 I の陳述書（甲 27）によれば、反応中に生じた不溶物があったために、油層（有機層）と水層とに完全に分離せず、同不溶物が混じった中間層が生じたため、まず水層を分取し、次いで油層と中間層から不溶物を濾別したこと、使用した分液漏斗を適量の水で洗浄し、洗浄液を使用してこの不溶物を洗浄したこと、濾過された液体はさらに分液漏斗を用いて水層のみを分取し、先に分取された水層に加えられたことが認められる。

他方、社団法人日本化学会編「第 5 版 実験化学講座 1 - 基礎編 実験・情報の基礎 -」（平成 15 年 9 月丸善株式会社発行、甲 28）157 頁中には、自然濾過の操作手順として、ビーカーから濾紙の上に注がれた溶液が漏斗の下にいったん落ちきるまで待った後に、少量の溶媒（水）を沈殿が残っているビーカーに加え、沈殿を洗浄して再度濾紙の上に注ぐ旨の記載部分がある。また、畑一夫ら著「基礎有機化学実験 その操作と心得」（昭和 36 年 2 月丸善株式会社発行、甲 29）101 頁中には、「e. 沈殿の洗浄 口過して口液と分けられた沈殿は、いくら十分に吸引圧搾しても相当の口液分が残っている。そこでその沈殿をさらに精製すると否とにかかわらず、必ず沈殿を洗う。何で洗うかは本来はむずかしい問題であるが、一般には口液の主成分と同じ溶媒を用いる。すなわち水溶液であれば蒸留水で洗い、

アルコール溶液であればアルコールで洗う。」との記載部分がある。

そうすると、原告側で行われた上記 ないし の実験操作のうち、濾液の大部分を占めることが明らかな水で分液漏斗を洗浄し、分液漏斗中に残存する目的化合物を溶解した水溶液を少量の水で洗い流し、かつ同時に中間層の不溶物を洗浄・濾別すること（上記 ）及び洗浄された溶液の水層部分を加えること（上記 ）は、より多くの目的化合物を得ようとする目的でされた、当業者において慣用の手法であることは明らかである。他方、洗浄用に使用した水に不純物が混入していた事実を認めるに足りる証拠はない。そして、原告側の追試においては、中間層も使用しているとはいえず（上記 ）、中間層に混じっている不溶物は濾過されて除去され、後の実験工程で使用されているわけではなく、使用されたのは中間層中の液体部分のうち水層に相当する部分にすぎない。のみならず、前記のとおり、原告追試 a 及び b と被告側の追試との間のセフジニルの純度の差異は、手順 9 の終了段階においてもごくわずかなものであって、原告において手順 6 でことさらに不純物を混入させたということはできない。

したがって、上記 ないし の実験操作並びに原告追試 a 及び b の酢酸エチルでの洗浄（工程 6 ）の方法は、引用実施例 16 の手順 6 の実験工程の忠実な再現ではないとはいえない。

e また、被告は、原告追試 a 及び b では、カラムクロマトグラフィーで使用された充填剤の量が少量すぎて、十分な精製機能を果たしておらず、そのために加えられた析出物の水洗は引用実施例 16 に記載のない実験操作であって許されないなどと主張する（前記第 3 の 2〔被告の主張〕(2)イ(オ)）。

しかし、上記 I の陳述書（甲 27 ）によれば、酸化アルミニウムや HP - 20 のような充填剤を使用したカラムクロマトグラフィーの目

的は、充填剤と各化合物との間の親和性の差を利用して、目的化合物と反応工程で生成した副生成物、分解物や未反応の出発化合物等を分離することにより、pH調整のような途中の実験工程で必然的に生じる塩化ナトリウム（食塩）等の無機物を目的化合物から分離することにはないこと、HP-20によるカラムクロマトグラフィーでは上記の副生成物等が除去されると同時に塩化ナトリウムが除去されることがあるが、これは結果にすぎず、塩化ナトリウムの除去も目的として行うことはなく、塩化ナトリウムの除去（脱塩）を完全に行うために充填剤の量を増やし、溶出溶媒量を増やすのは非効率であることが認められる。目的化合物たるセフジニルの純度の点からは、カラムクロマトグラフィーの充填剤の量が不十分であるといえないのは前記のとおりである。そして、セフジニルは水にほとんど溶けず、反対に塩化ナトリウムは水によく溶ける物質であることは明らかであって、最終的に得られたセフジニルを水で洗浄してもほとんど溶解することはない、他方付着していた塩化ナトリウムが容易に除去されることは明らかであるから、手順9の終了時点で塩化ナトリウムが残存していても差し支えない。そうすると、塩化ナトリウムの残存を理由にしてカラムクロマトグラフィーの実験操作が不十分であるとはいえない。また、手順12及び13には析出物の水洗が明記されていないが、水洗を行っても同手順の実験工程の忠実な再現の枠を逸脱するものではない。

さらに、原告追試b（前記エ(ア)b）については、出発化合物の純度が本件特許権の優先権主張日当時に利用可能であった同化合物の純度よりも高いことが認められるものの、本件全証拠をもってしても、上記のほかに、引用実施例16の実験工程を忠実に再現したか否かにつき疑義を生ぜしめる事情は見当たらない。

(エ) 結局、原告側の追試のうち、少なくとも原告追試bは、引用実施例

16の実験工程を忠実に再現したものと評価することができる。そして、原告追試bにおいては、前記(イ)のとおり、セフジニルの無晶形のみが得られ、A型結晶が得られなかったものである。そうすると、引用実施例16の実験工程を追試したときに、セフジニルのA型結晶が得られるということとはできない。

オ 小括

前記エのとおり、被告側の追試によっては引用実施例16の実験工程を忠実に再現してもセフジニルのA型結晶を得ることはできず、かえって原告側の追試によれば、セフジニルの無晶形のみが得られることが示されたものである。

よって、本件特許権の優先権主張日当時の技術常識を参酌すると、当業者において上記実施例の記載を追試してもセフジニルのA型結晶を製造することはできず、したがって、上記実施例においては、当業者において容易に実施し得る程度にセフジニルのA型結晶の製造方法が開示されているとはいえない。

そうすると、本件特許発明は、その優先権主張日前に頒布された刊行物中の引用実施例16の記載内容から容易に実施することができるとはいえず、そのことを理由とする新規性欠如の主張は、理由がない。

(4) まとめ

以上のとおり、引用実施例14及び16のセフジニルがA型結晶のものであるとはいえないし、引用実施例16の記載内容を当業者において追試すると同A型結晶を得ることができるともいえないから、被告の新規性欠如を理由とする本件特許の無効主張はいずれも理由がない。

よって、本件特許は特許無効審判により無効にされるべきものとは認められない。

3 結論

以上の次第で，被告製剤は本件特許発明の技術的範囲に属し，本件特許は特許無効審判により無効にされるべきものとは認められないから，原告の本件請求はいずれも理由がある。ただし，仮執行宣言は相当でないからこれを付さない。

よって，主文のとおり判決する。

東京地方裁判所民事第 4 7 部

裁判長裁判官 高 部 眞 規 子

裁判官 中 島 基 至

裁判官 田 邊 実

(別紙)

物 件 目 録

商品名を「セフロジールカプセル 100mg」とする医薬品

以上