

平成29年5月30日判決言渡

平成28年（行ケ）第10154号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成29年3月23日

判 決

原 告 フォーモサ・ラボラトリーズ
・インコーポレーテッド

訴訟代理人弁理士 志 賀 正 武
実 広 信 哉
渡 部 崇
堀 江 健 太 郎
渡 部 純 子

被 告 特許庁長官
指 定 代 理 人 瀬 良 聡 機
井 上 雅 博
中 田 と し 子
井 上 猛
板 谷 玲 子

主 文

- 1 特許庁が訂正2015-390128号事件について平成28年3月8日にした審決を取り消す。
- 2 訴訟費用は被告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第1 原告の求めた裁判

主文同旨

第2 事案の概要

本件は、訂正審判請求に対する不成立審決の取消訴訟である。争点は、①誤記の訂正を目的とするもの（特許法126条1項2号）に当たるか、②新規事項追加（同条5項）に当たるかである。

1 特許庁における手続の経緯

原告は、発明の名称を「マキサカルシトール中間体およびその製造方法」とする特許（特許第5563324号。以下「本件特許」という。）の特許権者である。本件特許は、平成22年2月3日（以下「本件出願日」という。）に出願され（特願2010-22200号）、平成26年6月20日に設定登録されたものである（請求項の数7。以下、本件特許の請求項1～7に係る発明をまとめて「本件発明」といい、本件特許の明細書及び図面（甲19）を「本件明細書」という。）。（甲19）

原告は、平成27年11月17日、明細書の訂正を求めて訂正審判請求（訂正2015-390128号。甲20。以下「本件訂正」という。）をしたが、特許庁は、平成28年3月8日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決をし、その謄本は、同月17日、原告に送達された。

2 本件訂正の訂正事項（甲20）

明細書【0034】の「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載を「EAC（アクリル酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載に訂正する（以下「本件訂正事項」という。）。

3 審決の理由の要点

(1) 目的要件について

ア 明細書の誤記を目的とする訂正が認められるためには、特許がされた明細書の記載に誤記が存在し、それ自体で又は図面の他の記載との関係で、誤りであることが明らかであり、かつ正しい記載が願書に最初に添付した明細書、特許請求の範囲又は図面（以下「当初明細書等」という。）から自明な事項として定まる必要

がある。

イ 本件訂正事項についてみると、【0034】の「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載に，一見して誤りが存在することは理解できず，関係する他の明細書の〔合成例4〕の記載や図1との関係をみても，酢酸エチルという化合物名やEACという略称の表記は一致していて，明らかな誤記が存在するとはいえない。

ウ 請求人（原告）は，【0034】の〔化14〕に記載された化合物（3）及び化合物（4）の化学構造に誤りがないことを化合物（5）のNMRによる確認と図1の表記との一致を根拠に説明した上で，〔化14〕のスキームに記載されている化合物の働きを推測し，【0034】の反応の種類を推測し，そのような反応であるという前提で，酢酸エチルの生成物を推測し，化合物（4）が得られないので，「酢酸エチル」が誤記であることが当業者に一見して明らかであると主張する。

しかしながら，化合物（3）や化合物（4）の化学構造に誤りがある可能性は，酢酸エチルという化合物名の誤りと同等に存在すると考えるべきで，ましてや化合物（5）にNMRのデータがあることを根拠として，化合物（3）や化合物（4）についてののみ誤りではないという前提を置く根拠はない。

むしろ，化合物（5）や図1の記載との関係で，化合物（3）及び化合物（4）の化学構造に誤りがないと当業者が判断できるのであれば，図1や〔化14〕の記載と表記上矛盾しないEAC（酢酸エチル・・・）との記載を，そこにだけ誤りが存在すると当然理解するとはいえないし，後記のとおり，その正しい記載がアクリル酸エチルであると直ちに理解することもできない。

エ 請求人（原告）は，化合物（3）と反応するのはEACであることが理解でき，【0034】の反応の種類がOH結合の切断を伴う反応で，化合物（3）及び（4）の立体構造から一義的に定まると主張する。

しかしながら，〔化14〕スキームの記載には，各化学式のものがどの働きをしているか，その他の成分の関与がないか，その他の工程が存在していないかは特定し

て詳細に記載していないのであるから、その部分の本文における説明の記載から理解するのが前提であって、甲1（特開2008-133275号公報）、甲2（「マクマリー有機化学（中）」第4版（東京化学同人）650頁）を用いて、各物質の働きを理解したり、反応機構を解釈した上で誤記の存在をたとえ理解できたと仮定しても、明細書の記載に明らかな誤記が存在していたとはいえない。

さらに、アルコールの反応機構に関する S_N1 、 S_N2 に依拠した主張に至っては、本願明細書にまったく該反応機構について記載がないから、そのような前提をおいて論ずる主張を採用することはできない。

オ 請求人（原告）は、反応剤が（EAC）であった場合に「酢酸エチル」である場合には、化合物（4）が得られないと主張し、反応がカルボニル炭素の求核反応であるという前提で、加水分解反応又はエステル交換反応のみであることが技術常識であるとして、酢酸エチルが反応した場合に化合物（4）は得られないと主張する。

しかしながら、一切反応機構の説明がない明細書の記載に基づき、明細書の記載と関連付けられて記載されているわけではない参考資料等を参照しながら、一見して誤りが存在することが理解できない「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載のうち、「酢酸エチル」のみが誤記であることが、当業者に一見して明らかであるとの主張を採用することはできないし、誤記の訂正を目的とするものとして認められるために必要な、その正しい記載がアクリル酸エチルであることが直ちに定まるとすることもできない。

カ 請求人（原告）は、反応剤が、プロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルであることが自明であることを逆合成的考え方、オキサマイケル付加反応が出願前当業者に知られていたことを主張し、甲3（N.Kubodera ら，Chem. Pharm. Bull. 40 (6) 1494-1499 (1992)）が本願明細書に先行技術として記載されており、アクリル酸エチルでアルキル化して、エステル化した記載があることを主張し、22-オキシビタミンD₃類似体類の合成に関して、甲6（P.A.Leeson ら，Drugs of the Future 1996，

21 (12) : 1229-1237), 甲 7 (米国特許第 5, 4 3 6, 4 0 1 号明細書) を示して【0 0 3 4】の酢酸エチルが本来アクリル酸エチルを意図した誤記であることを主張し, 甲 8 (和光純薬工業株式会社, “アクリル酸エチル”, [online]), 甲 9 (純正化学株式会社, “製品規格書 アクリル酸エチル”, [online]), 甲 1 0 (和光純薬工業株式会社, “酢酸エチル”, [online]), 甲 1 1 (和光純薬工業株式会社, “酢酸エチル”, [online]), 甲 1 2 (純正化学株式会社, “製品規格書 酢酸エチル”, [online]), 甲 1 3 (純正化学株式会社, “製品規格書 酢酸エチル”, [online]), 甲 1 4 (東京化成工業株式会社, “Ethyl 3-Chloropropionate”, [online]), 甲 1 5 (東京化成工業株式会社, “Ethyl 3-Bromopropionate”, [online]) を示して容量とモル数との関係から正しい記載がアクリル酸エチルに定まると主張し, 甲 1 6 (Acta Chromatographica, No.18, 2007, 219-225), 甲 1 7 (National Toxicology Program, “NTP Report on the Assessment of Contact Hypersensitivity to Ethyl Acrylate in Female B6C3F1 Mice (CASRN : 140-88-5)” [online]) を示して, 「E A C」との略称がアクリル酸エチルの略称として一般に用いられていたことを主張する。

しかしながら, 請求人 (原告) の主張は, 多くの参考資料に基づき, それらの参考資料の関係を, アクリル酸エチルであったと解釈した場合に矛盾がないことの説明をしているだけで, 本願明細書の記載を判断する場合に, 請求人 (原告) の主張に沿って多くの参考資料によって解釈しなければならない理由はない。

そうすると, 当業者が本願明細書の記載に接した場合に当然酢酸エチルが誤記で, アクリル酸エチルが正しい記載であることを直ちに理解できるとはいえないから, 上記主張を採用することはできない。

そもそも, 特許法施行規則 2 4 条で規定する明細書の記載は, 様式 2 9 で定められているところ, [備考] 6 において, 「他の文献を引用して明細書の記載に代えてはならない。」とされている。

キ 請求人 (原告) は, 化合物 (3) 中の酸素に結合した炭素原子の立体化学が化合物 (4) で維持されていることから, E A C の炭素原子を求核攻撃する反

応であることは自明で、逆合成的に考えると3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルであることは自明であると主張する。

しかしながら、【0034】の[化14]の反応スキームは反応の概要を示したものであり、明細書において、その反応スキームをどのような反応機構で行ったのかの説明がない以上、【0034】自体の記載に基づいて解釈するのは当然であり、反応スキームに書かれた工程のみである必要性がないのはもちろんのこと、反応機構は一つに定まるとはいえない。

したがって、反応機構に関してEACの炭素原子への求核攻撃であるという前提において、逆合成的に反応剤の化学構造に解釈を加える請求人（原告）の主張は、そこに正しい記載として何が一義的に定まるかという訂正要件の誤記の判断として、アクリル酸エチルが記載されていたはずであるとはいえない。

ク 請求人（原告）は、甲4（有機合成化学協会誌54巻2号139～145頁、1996年）、甲5（C.F.Nising ら、Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 1218-1228）を示して、求核共役付加反応（オキサマイケル付加反応）が本件特許出願前広く知られていたことを主張するが、求核共役付加反応が知られていたからといって、本願明細書の特定の記載である[化14]がその反応機構で進行していたかどうかは不明であり、アクリル酸エチルが記載されていたはずであるとの誤記の判断に関する主張としては、前提において失当であり、採用することはできない。

ケ 請求人（原告）は、甲3が、本願明細書の先行技術文献名として記載されていたことを挙げて、そこに記載された反応に用いられた反応剤であるアクリル酸エチルが使用されたであろうと誰もが理解するとの主張や、甲6には、22-オキシビタミンD₃類似体の合成に関して、アクリル酸エチルを用いた例、N,N-ジメチルアクリルアミドを用いた例、1-ブロモ-3-ブテンを用いた例があり、甲7でN,N-ジメチルアクリルアミドのルートが米国特許となっていること、甲6のReferencesに甲3が記載されていることから、アクリル酸エチルを用いる甲3の反応及び条件が広く知られていたと主張する。

しかしながら、これらの主張は、本願明細書の先行技術文献として文献名（甲３）のみが記載されていたことを根拠として、その文献に関して本願明細書で具体的箇所を何ら指摘されていない上に、[化１４]のスキームとも出発物質が異なっている記載内容を検討の前提とし、さらに他の文献で甲６、７をも併せて、当業者が直ちに誤記の存在と正しい記載を認識するというものである。

一見して誤りが存在することは理解できず、関係する他の明細書の[合成例４]の記載や図１との関係をみても、酢酸エチルという化合物名やEACという略称の表記は一致していて、明らかな誤記が存在するとはいえない「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載から、「酢酸エチル」が誤りで、正しい記載が「アクリル酸エチル」に一義的に定まるとは到底いえず、請求人（原告）の主張は採用できない。

コ 請求人（原告）は、甲８～１５を示して、市販品の純度、比重から計算して、本願明細書の容量とモル数の関係を満たしているのは、アクリル酸エチルのみで、酢酸エチル，３－クロロプロピオン酸エチル，３－ブロモプロピオン酸エチルでは満たさないので、EACをアクリル酸エチルであると確信できると主張する。

しかしながら、主張の前提としている市販品をそのまま用いたことは何ら根拠がないもので、明細書に特別に記載がなく、モル数と容量が記載されていれば当業者はそのような濃度の材料で処理が行われたことを理解するのであって、全く記載のない数種の市販品の値から純粋なものとして計算をし、それによって求めたモル数の数値範囲に入る化合物として、アクリル酸エチルであればその関係を満たすとす請求人（原告）の主張は、前提において失当であり、誤記の判断に関する主張としては、採用することはできない。

サ 請求人（原告）は、甲１６，１７を示して、「EAC」がアクリル酸エチルの略称として使用されている事実を示し、正しい記載がアクリル酸エチルであれば、【0034】、図１の記載とも整合すると主張する。

しかしながら、EACをアクリル酸エチルの略称として使用している例が存在す

るからといって、本願明細書では、EACを「酢酸エチル」と記載していることは事実であり、アクリル酸エチルを(EA)、酢酸エチルを(EAC)と請求人(原告)の主張と異なる表記をしている例もあること(甲18, 乙3, 4)を考慮すると、EACを「酢酸エチル」と表記したものが、誤記であり、「アクリル酸エチル」が正しい記載であると当業者が当然に理解するとはいえない。

シ したがって、本件訂正は、特許法126条1項2号を目的とするものとはいえない。

また、本件訂正は、特許された明細書、特許請求の範囲、又は図面中の記載との関係で不合理はないのであるから、明瞭でない記載の釈明を目的とするものではなく、特許請求の範囲の減縮、請求項の引用関係の解消を目的とするものでないことは明らかであるので、本件訂正は、同項に掲げるいずれの事項を目的とするものとも認められない。

(2) 新規事項について

ア 仮に本件訂正が誤記の訂正を目的とするものであると認められる場合について、念のため検討すると、当初明細書等には、訂正しようとする「アクリル酸エチル」の記載はもちろん、その化学式も全く存在していないことから、仮に何らかの誤記の存在が理解できた場合でも、正しい記載が自明な事項として定まるとはいえない。

そして、明細書【0034】の[合成例4]化合物(4)の合成に関する記載は、[化14]のスキームとそれに関する説明によって完結して記載されたもので、その出発原料を「酢酸エチル」から全く記載のない「アクリル酸エチル」に変更することは、当初明細書等の他の記載を総合的に勘案したとしても、新たな技術的事項が導入されたものと判断すべきである。

イ 請求人(原告)は、正しい記載がアクリル酸エチルであることは当業者に自明に定まり、【0034】には、「アクリル酸エチル」が記載されているのと同然であると誰もが理解すると主張する。

しかしながら、本件訂正は、略称の誤りを正す場合と異なり、明細書に化合物名の記載も化学式も一切存在しない化合物名に、出発原料を変更するもので、その変更しようとする化合物名の略称も一義的に正しい記載が定まるものではないものである。

したがって、多くの参考資料を参照し、併せて検討することで、その記載がアクリル酸エチルであったとした場合に矛盾がないといえたとしても、上記請求人（原告）の主張は採用できず、本件訂正によって、新たな技術的事項が導入されたものと判断すべきである。

第3 原告主張の審決取消事由

1 取消事由1（目的要件の判断の誤り）

審決は、本件訂正が特許法126条1項2号の誤記の訂正を目的とするものとはいえないと判断したが、誤りである。

当業者であれば、以下のとおり、本件明細書【0034】の「EAC（酢酸エチル・・・）」という記載中の「酢酸エチル」が誤記であり、正しくは「アクリル酸エチル」であると理解するのが当然であるから、本件訂正は、誤記の訂正を目的とするものである。

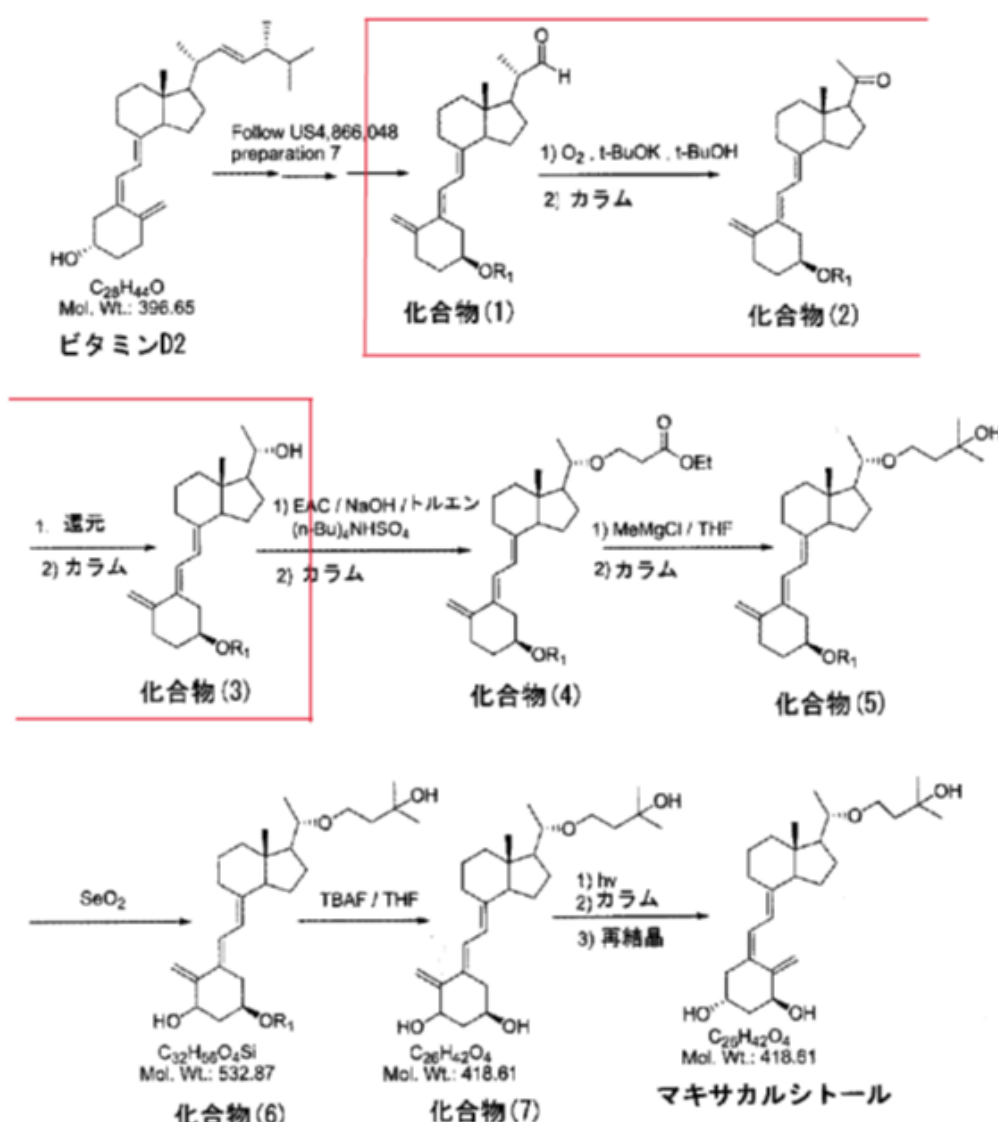
(1) まず、本件訂正と本件発明との関係は、次のとおりである。

本件発明は、マキサカルシトール等の $1\alpha-2, 5$ -ジヒドロキシ- 22 -オキシビタミン D_3 類似体の製造を容易にするための中間体として有用である、新規なキラル化合物である化合物(2)及び化合物(3)（請求項1～4）並びにこの化合物(3)の製造方法（請求項5～7）に関する。

これらの化合物(2)及び化合物(3)が、マキサカルシトール等の $1\alpha-2, 5$ -ジヒドロキシ- 22 -オキシビタミン D_3 類似体の合成に有用であることは、それらの化学構造から当業者には明らかであるが、本件明細書の実施例には、本件発明に係る化合物(2)及び化合物(3)を本件発明に係る方法で合成した実施例（[合成例2]及び[合成例3]）に加えて、従来技術による方法で化合物(3)か

らマキサカルシトールを簡便に効率よく製造することができることを実証した実施例（〔合成例4〕～〔合成例9〕）を記載している。

本件明細書の図1を用いて説明すると、赤枠で囲んだ部分には、本件特許の請求項1～4の化合物（2）及び化合物（3）並びに請求項5～7の製造方法（化合物（3）の製造方法）を示すスキームが記載されている。



そして、図1の赤枠で囲んだ部分以降、すなわち化合物（3）以降には、本件発明に係る新規な中間体である化合物（3）に、ビタミンD類似体の製造の分野で周

知の官能基変換法を適用して、最終的にマキサカルシトールが得られることを実証した実施例を示すスキームが記載されている。

このように、本件訂正に関連する【0034】に記載した化合物（3）から化合物（4）への変換工程は、本件発明に係る新規な化合物（3）から出発して、従来技術による方法でマキサカルシトールを合成するための最初の反応工程である。

(2) 本件明細書の【0034】には、[合成例4]が記載され、化合物（3）から化合物（4）への官能基変換反応が、[化14]のスキームと、用いた出発物質、反応剤、反応条件等により具体的かつ詳細に記載されている。

この【0034】には、この反応に用いた試薬等が、EAC、50%NaOH溶液（水溶液）、トルエン及び $(n-Bu)_4HSO_4$ であることが記載されているが、トルエンは溶媒であり、 $(n-Bu)_4HSO_4$ は周知の相間移動触媒（甲1）であることから、EACが反応剤であることは明らかである。したがって、「EAC（酢酸エチル、804mL、7.28mol）」という記載中の「酢酸エチル」は、化合物（3）から化合物（4）への官能基変換反応において側鎖を形成する反応剤であるEAC（略称で表された化合物）が指す化合物名として記載されている。

しかし、次のア～ウのとおり、 $CH_3COOC_2H_5$ という化学構造を有する「酢酸エチル」と、【0034】における「酢酸エチル」以外の他の記載から当業者が把握する[化14]の反応との間には、当業者にとって一見して明らかな矛盾がある。

そして、【0034】の[合成例4]の記載を、[化14]のスキーム、次いで本文の実験操作の記載の順に読んだ当業者であれば、「EAC（酢酸エチル・・・）」という記載に不自然さを感じ、EACが酢酸エチルを指すならば[合成例4]の記載どおり化合物（3）をEACと反応させても目的の化合物（4）が得られないことに当然に気付き、「酢酸エチル」が誤記であることを直感的に理解する。

ア 当業者であれば、 $CH_3COOC_2H_5$ という化学構造を有する「酢酸エチル」と、これによりもたらされる化合物（4）の官能基との間で、技術常識に基づけば炭素数の辻褄が合わないことが一見して認識される。化合物（3）から化合

物（４）になるには，化合物（３）のヒドロキシル基がエーテル化されて炭素数３のカルボン酸エステル部分が導入されなければならないのに対し，酢酸エチルは，炭素数２のカルボン酸エステルであって，炭素数が足りないからである。

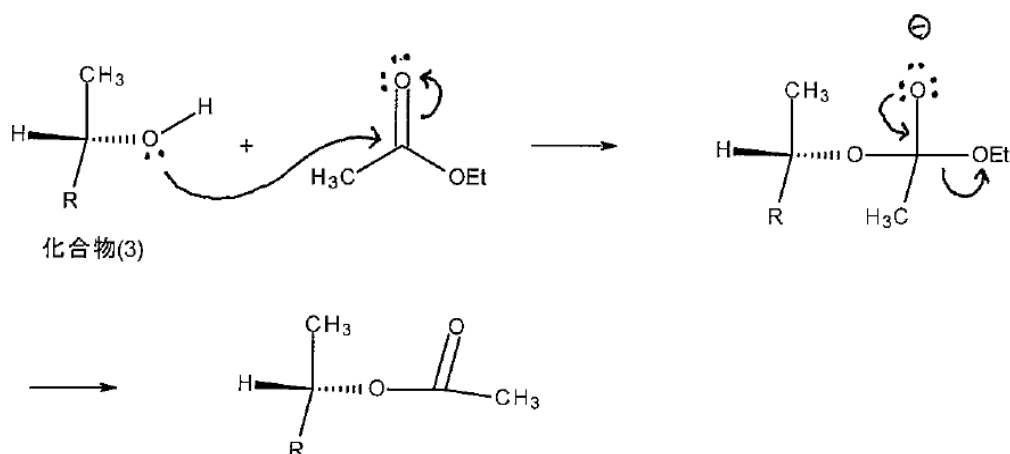
イ 【００３４】の〔化１４〕のスキームには，ＥＡＣを反応剤とする化合物（３）から化合物（４）への変換反応において，ビタミンＤ構造のＣ－２０位炭素（化合物（３）においてヒドロキシル基が結合している炭素）の立体が保持されることが記載されている。

そして，アルコールの反応は，Ｃ－Ｏ結合の切断を伴う反応とＯ－Ｈ結合の切断を伴う反応の二つに分けることができるが（甲２），アルコール化合物をアルキル化する反応において，ヒドロキシル基が結合している炭素原子の立体が保持されたアルキル化生成物を得るためには，反応の種類が，Ｏ－Ｈ結合の切断を伴う反応に限定されることは有機化学における技術常識である。Ｃ－Ｏ結合の切断を伴う反応は，－ＯＨが脱離する反応となるところ，－ＯＨが脱離する反応は，立体異性体の混合物（ラセミ体）又は立体が反転した化合物を与え，Ｃ－２０位の炭素の立体が保持されないからである。

したがって，当業者には，Ｃ－２０位の炭素の立体が保持されることから，【００３４】の反応の種類は，化合物（３）のＣ－Ｏ結合が保持されてＯ－Ｈ結合の切断を伴って起こる反応，すなわち化合物（３）の－ＯＨの酸素の非共有電子対が反応剤（ＥＡＣ）の炭素原子を求核攻撃することによって起こる反応に限定されることが理解できる。

他方，酢酸エチルの化学構造は $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ であり，この構造中，酸素の非共有電子対による求核攻撃を受け得る部位はカルボニル炭素のみであるから，酢酸エチルが化合物（３）の求核攻撃を受けることになる場合に起こり得る反応は，酢酸エチルのエステル交換反応又は加水分解反応のみである。【００３４】の条件では，通常エステル交換反応は起こらないと考えられるが，たとえエステル交換反応が起こったとしても，以下に示すとおり，化合物（３）のアセチル化合物が得られ

るのみであり，目的とする化合物（４）の基－O－CH₂－CH₂－C（＝O）OEt
tが得られないことは明らかである。



ウ 【００３４】には，「EAC（酢酸エチル・・・）」という記載の４行後に，反応後の生成物の後処理の際に用いた溶媒として，略称で記載されていない「酢酸エチル」が記載されている。また，【００２８】～【００３０】，【００３２】，【００３４】～【００３７】には，「酢酸エチル」という略称によらない記載が，実施例を通して略称を用いることなく多数記載されている。これらの記載と，EACを「酢酸エチル」の略称として用いる「EAC（酢酸エチル・・・）」という記載との間には，表記上の矛盾とまではいえなくても，明らかな不自然さが存在し，何らかの誤記の存在が示されている。

エ なお，審決は，[化１４]はスキームであって反応の概要を示すだけの記載であるからその他の成分の関与やその他の工程が存在していないかが不明であると判断した。しかしながら，【００３４】の記載は，実施例についての記載であり，実施例は，反応スキームと共に，当業者が技術常識に基づいてその反応例をそのまま追試可能となるように記載されるものである。[化１４]のスキームを具体的にみても，反応スキームと共に，原料及び生成物である化合物（３）及び化合物（４）の化学構造と，その反応に用いる試薬，溶媒が完全に記載されている。本件明細書の実施例全体をみても，各工程は１工程ごとに詳細に記載されており，記載内容が

欠けており不明確となっているという事情は存在しない。

また、審決は、甲 1, 2 を用いて各物質の働きや反応機構を理解することによる原告の主張や、アルコールの反応機構に関する S_{N1} , S_{N2} に依拠した原告の主張は採用できないと判断した。しかしながら、甲 1, 2 は、相間移動触媒及びアルコールの反応機構という技術常識を当業者以外の者に説明するための証拠にすぎない。本件訂正の場合、各物質の働きや反応機構や、アルコールの反応機構に関する S_{N1} , S_{N2} に関する技術的事項は、当業者には説明するまでもなく明らかな事項であり、[化 1 4] のスキーム中の本来の意味内容を考えるときに、当業者であれば当然理解する事項として考慮されるべきものである。

(3) 本件明細書の【0034】の[化 1 4]のスキームに記載された化合物(3)及び化合物(4)の化学構造は、次のア、イのとおり、本件明細書全体の記載、既知の化合物(1)の化学構造、最終生成物であるマキサカルシトールの化学構造、化合物(2)、化合物(3)及び化合物(5)の機器分析データ、各工程の官能基変換に関する従来技術との関係からみて、当業者に正しいと理解される。

機器分析データによって化学構造の少なくとも特徴部分(可能であれば構造全体)を確認することは、当業者の常とう手段であり、明細書等に記載された特徴的なシグナルに注目したり、構造既知の化合物のデータと照合したりして、化合物の化学構造を決めることは、有機合成分野の当業者が日常的に行うことである。

しかし、仮に当業者が機器分析データを全て除外して、本件明細書を読んだとしても、本件明細書には、当業者が化合物(3)及び化合物(4)の化学構造が誤りであると理解する何の合理的根拠も存在しない。構造既知の化合物(1)から構造既知のマキサカルシトールまでの中間体である化合物(2)、化合物(3)、化合物(4)、化合物(5)の化学構造が正しいことは、当業者に十分に理解される。

ア 当業者であれば、本件明細書の【0027】～【0032】の合成例 1～3 の記載を読み、【0010】及び図 2～7 に掲載された機器分析データの特徴的な部分を技術常識に基づいて読み取ることによって、【0034】の[化 1 4]に記

載された化合物（３）の化学構造が正しいと理解するのが当然である。

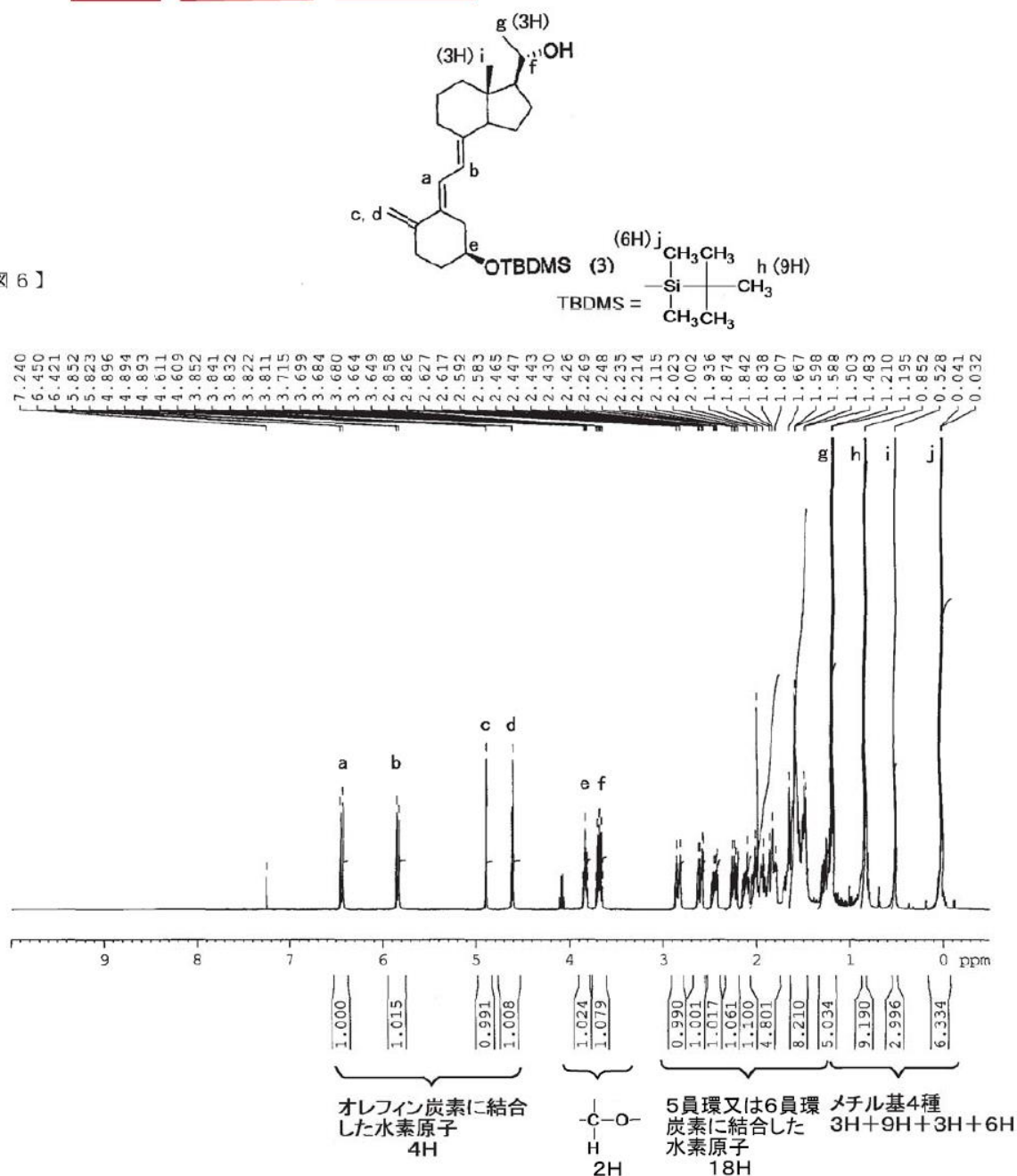
すなわち、当業者は、化合物（３）の化学構造について、①合成例２において、甲２６に記載され、その化学構造が既知の化合物（１）から、ビタミンＤ骨格が保たれたまま、意図した酸化的脱ホルミル化による $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ 基から $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 基への変換が起こって化合物（２）が得られ、かつ、②合成例３において、ビタミンＤ骨格が保たれたままの化合物（２）から、意図した還元による $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 基から $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 基への変換が起こって化合物（３）が得られたことが、本件明細書の【００１０】及び図２～７に記載された化合物（２）、化合物（３）、及び化合物（３）の２０Ｒ－異性体の ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータによって裏付けられることから、正しいと理解する。

（ア）【００１０】及び図６の ^1H -NMRデータは、化合物（３）の構造を明確に裏付けている。以下に示すとおり、有機化学の当業者であれば、この ^1H -NMRスペクトル上の特徴的なシグナルを、【００３４】の[化１４]のスキームに記載された化合物（３）の化学構造に存在する水素原子に帰属させることが容易にできるからである。

化合物(3)の¹H-NMR シグナル(段落0010及び図6)の帰属

【図6】 図6は、化合物(3)の¹H NMRの結果を示す：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ^a 6.36 (1H, d, J=11.6), δ^b 5.84 (1H, d, J=11.6), δ^c 4.89 (1H, s), δ^d 4.61 (1H, s), δ^e 3.83 (1H, m), δ^f 3.68 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J=4.0, 13.6), 2.44 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=8.4, 13.6), 2.12 (1H, m), 1.94 (5H, m), 1.59 (8H, m), δ^g 1.20 (5H, m), δ^h 0.85 (9H, s), δⁱ 0.53 (3H, s), δ^j 0.03 (6H, s).

【図6】



すなわち、当業者であれば、化合物（３）についての ^1H -NMRデータの特徴部分を解析して、①オレフィン炭素上の水素原子４つの存在（図中に示したa～d）、②酸素原子が結合した炭素上の水素原子（ $>\text{CH}-\text{O}-$ ）２つの存在（e及びf）、③５員環又は６員環炭素上の１８個の水素原子の存在（ $2.84\text{ ppm}\sim 1.59\text{ ppm}$ ）、④ $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 基のメチル基の水素原子の存在（g）、⑤ $-\text{O}-\text{tert}-\text{butyl}$ ジメチルシリル基（ $-\text{OTBDMS}$ ）の $\text{tert}-\text{butyl}$ の９H分及びジメチルの６H分の水素原子の存在（h及びj）、⑥炭素環の架橋位のメチル基の水素原子の存在（i）を確認することができる。このうち、図中に示したa～d、e、f、g、h及びjのシグナルにより、化合物（３）に存在するビタミンD骨格が十分に特徴付けられている。特に、a～dの特徴的なシグナルにより、ビタミンD類のトリエン構造が確認される。５員環又は６員環炭素上の水素原子については、シグナルが重なっているが、全体のパターンがビタミンD類のその部分のパターンに類似していることが確認される。当業者であれば、化合物（３）の全ての水素原子が、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物（３）の化学構造を支持する位置にシグナルを有していることを理解する。

(イ) 化合物（３）についての ^{13}C -NMRデータ（【0010】及び図7）をみると、 δ 値の高い順から六つのシグナル（ δ 値が100より高いシグナル）が、ビタミンDのトリエン構造（アルケン部分）を特徴付けている。さらに、アルケン炭素に続くシグナルによって、 δ 値が概略で高い順に、第三級炭素、置換基を有する第二級炭素、第二級炭素、第一級炭素の存在が確認される。

そして、シグナルの数（炭素数に関連する数； ^{13}C -NMRスペクトルでは、全ての炭素のシグナルが得られるが、シグナルが偶然重複する場合や、周囲の化学的環境が同じため磁氣的に等価となる炭素のシグナルが１本となる場合等があり、シグナルの数は必ずしも炭素数に一致しない。）から、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物（３）の化学構造に矛盾がないことが確認される。シグナルの数を具体的にみると、化合物（３）の ^{13}C -NMRデータから観測されたシ

グナルの数は24であり、【0010】には24個のシグナルと、数値（ケミカルシフト値）が記載されているところ、この24から、①図7の ^{13}C -NMRチャートで極めて強度が小さいノイズであることが明らかな14.1 ppmのシグナルを除き、②【0010】にその数値が記載されてはいないものの、図7で-4 ppmに認められるシグナル（Si-CH₃基に基づくシグナル）を加えた数である24は、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物（3）の化学構造が有する炭素数27から、tert-ブチルジメチルシリル基の炭素が2本のシグナルになる（tert-ブチルジメチルシリル基は、その五つの炭素のうち、tert-ブチル部分の三つのメチル炭素及びジメチル部分の二つのメチル炭素がそれぞれ等価であるため、 ^{13}C -NMRで観測されるシグナルは2本となる。）ことにより見かけ上減るシグナル数3を引いた数に相当する。したがって、この ^{13}C -NMRデータから読み取った化合物（3）のシグナル数24は、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物（3）の化学構造中の炭素数を支持している。

(ウ) 前記(ア)及び(イ)のとおり、当業者であれば、【0010】、図6及び図7の化合物（3）の ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータから、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物（3）の化学構造に矛盾がないことを確認する。

そして、当業者であれば、化合物（3）の化学構造中に四つ存在する不斉炭素の立体配置を含めた、化合物（3）の化学構造を、更に以下の事項から確認することができる。

(エ) 化合物（2）を得る工程である合成例2の官能基変換についてみると、【0028】及び【0029】から、室温又は40℃における温和な条件下、収率67%という高い収率で、公知の化合物（1）から化合物（2）が得られたことが分かる。

そして、化合物（2）の ^1H -NMRデータ及び ^{13}C -NMRデータ（【0010】、図2及び図3）を見ると、化合物（1）の-C(CH₃)CHO基のアルデヒド（-

CHO) の¹H-NMRシグナルが消失したことが、9～10 ppmにシグナルが存在しないことにより確認される。また、得られた化合物(2)が-C(=O)CH₃基を有することが、¹H-NMRのシグナル(2.06 ppm (3H, s))及び¹³C-NMRのシグナル(208.6 ppm)によって確認される。さらに、ビタミンD骨格を裏付けるシグナルも、化合物(3)と同様に確認される。

したがって、当業者であれば、合成例2において、意図した酸化的脱ホルミル化による-C(CH₃)CHO基から-C(=O)CH₃基への官能基変換が起こったことを理解する。

(オ) 次に、化合物(2)から化合物(3)を得る工程である合成例3の官能基変換についてみると、【0030】～【0033】から、水素化ホウ素ナトリウム又はリチウムアルミニウムハイドライドを用いる周知の還元条件で、化合物(2)から二つの生成物を得られたことが分かる。これらの還元剤は、ケトン等のカルボニル基(>C=O)をアルコール(>CH-OH)に還元する周知の還元剤であり、化合物(2)の-C(=O)CH₃基が還元されて-CH(OH)CH₃基が生じ、互いにC-20位がS-形であるかR-形であるかのみが異なるジアステレオマー異性体を得られたことが分かる。

化合物(2)及び化合物(3)の¹H-NMRデータ(【0010】)を比較すると、以下のとおり(上段が化合物(2)のデータ、下段が化合物(3)のデータである。)、化合物(2)では、酸素原子が結合した炭素上の水素原子(>CH-O-)に帰属されるシグナルが一つ(3.82 (1H, m); -OTBDMSが結合しているビタミンD骨格のC1位の炭素原子上の水素原子)だけであったのに対し、化合物(3)では、二つ(3.83 (1H, m), 3.68 (1H, m)) (前記(ア)のe及びfのシグナル)になったことが確認され、3.68 (1H, m)が化合物(3)の新たに生じた-CH(OH)CH₃基の>CH-O-部分に帰属されることが確認される。加えて、化合物(2)の-C(=O)CH₃基の水素原子に帰属される特徴的な2.06 (3H, s)のシグナルが化合物(3)では消えたことが確認さ

れる。

化合物(2)及び化合物(3)の¹H-NMRデータ(段落0010)の比較

【図2】化合物(2)の¹H NMR: δ ^a 6.38 (1H, d, J=11.6), ^b 5.81 (1H, d, J=11.6),
【図6】化合物(3)の¹H NMR: δ 6.36 (1H, d, J=11.6), 5.84 (1H, d, J=11.6),
^c 4.84 (1H, s), ^d 4.57 (1H, s), ^e 3.82 (1H, m), ^f 2.84 (1H, m), 2.64 (1H, m),
4.89 (1H, s), 4.61 (1H, s), 3.83 (1H, m), 3.68 (1H, m), 2.84 (1H, m),
2.51 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J=7.6, 13.6), 2.15 (1H, m), 2.09 (2H, m),
2.60 (1H, dd, J=4.0, 13.6), 2.44 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=8.4, 13.6), 2.12 (1H, m),
2.06 (3H, s), 1.97 (2H, m), 1.66 (10H, m) ^g 1.18 (1H, t, J=7.2), ^h 0.81 (12H, m),
1.94 (5H, m), 1.59 (8H, m), 1.20 (5H, m), 0.85 (9H, s),
ⁱ 0.44 (3H, s), ^j -0.004 (6H, s)*
0.53 (3H, s), 0.03 (6H, s).

*図2のスペクトルからのデータ

さらに、化合物(2)及び化合物(3)の¹³C-NMRデータ(【0010】)を比較すると、以下のとおり(上段が化合物(2)のデータ、下段が化合物(3)のデータである。)、化合物(2)の-C(=O)CH₃基のカルボニル基(>C=O)の炭素原子に帰属される208.6 ppmのシグナルが化合物(3)では消失した一方、化合物(3)には化合物(2)にはなかった70.1 ppmのシグナルが出現しており、このシグナルが、還元により生じた-CH(OH)CH₃基の>CH-O-部分の炭素原子に矛盾なく帰属されることが確認できる。

化合物(2)及び化合物(3)の¹³C-NMRデータ(段落0010)の比較

【図3】化合物(2)の¹³C NMR: δ 208.6, 149.7, 141.5, 136.9, 119.5, 117.0, 107.5,
【図7】化合物(3)の¹³C NMR: δ 149.8, 142.7, 136.4, 119.8, 116.4, 107.5,
68.9, 63.6, 56.4, 46.6, 39.4, 37.2, 34.9, 31.2, 30.8, 28.4, 25.6, 23.1,
70.1, 69.2, 58.6, 56.2, 44.8, 39.4, 37.4, 35.0, 31.0, 28.7, 25.8, 24.9, 23.5,
22.4, 22.1, 17.9, 14.0, 13.2.
23.1, 22.0, 18.0, 14.1, 12.5.

したがって、当業者であれば、合成例3において、本件明細書に記載した化合物(2)から化合物(3)への所望の反応が起こり、意図した還元による $-C(=O)CH_3$ 基から $-CH(OH)CH_3$ 基への変換が起こったことを理解する。

(カ) 続いて、ビタミンD骨格について検討する。化合物(2)、化合物(3)、及び化合物(3)の20R-異性体の 1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータを比較すると、いずれの化合物も、化合物(3)の 1H -NMRにおける特徴的なシグナルとして前記(ア)に示したa～d、e、f、g、h及びjのシグナルに相当するシグナルを全て有し、化合物(3)の ^{13}C -NMRのシグナルに相当するシグナルをほとんど有していることが確認される。合成例2及び3の温和な条件及び高い収率、最終的にマキサカルシトールが得られていることを考慮すると、合成例2及び3において化合物(1)からのビタミンD骨格が保たれたままであったことが理解できる。

このように、当業者であれば、構造既知の化合物(1)から化合物(2)への変換(合成例2)、及び化合物(2)から化合物(3)の二つの異性体への変換(合成例3)において、本件出願日前に既知の化合物(1)が有していたビタミンD骨格がその三つの不斉炭素原子の立体配置を含めて維持されたまま、合成例2及び3で意図された官能基変換が起こって化合物(3)が得られたことを理解する。

(キ) 化合物(3)の20位がS-形であることは、化合物(3)から、途中でキラルな反応剤を用いたり、ジアステレオマー異性体の分離をすることなく、各工程において高い収率で、20位が同じくS-形であるマキサカルシトールが、実際に合成できたことから、当業者に明らかである。本件明細書の【0023】及び【0031】並びに請求項5に記載された化合物(3)の化学構造は、C-20位がS-形である。化合物(3)のC-20位がS-形であることが本件発明の特徴であることは、当業者に明らかに記載されている。

(ク) 化合物(3)の20R-異性体については、質量分析がされており、その結果によっても化学構造が裏付けられている。これは、同じ分子量を有するジ

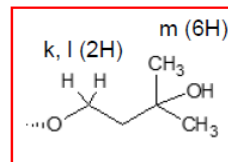
アステレオマー異性体である化合物(3)の化学構造をも更に裏付けるものである。

イ 当業者であれば、以下のとおり、化合物(3)及び化合物(5)の化学構造と、【0035】の合成例5の記載から、合成例4の[化14]のスキーム及び合成例5の[化15]のスキームに共通して記載された化合物(4)の化学構造が正しいことを理解する。

(ア) 化合物(3)及び化合物(5)の ^1H -NMRデータを比較すると、以下のとおり(上段が化合物(3)のデータ、下段が化合物(5)のデータである。)、化合物(5)の ^1H -NMRデータでは、化合物(3)から化合物(5)への変換により、化合物(3)に存在していたシグナルに相当するシグナルに加えて、酸素原子が結合した炭素上の水素原子($>\text{CH}-\text{O}-$)の存在が想定される領域に二つの新たなシグナル(3.46 (1H, m) 及び 3.23 (1H, m))と、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 部分のメチル基の水素原子の存在が想定される領域に一つの新たなシグナル(1.21 (6H, m))とが出現したことが確認される。これらの新たなシグナルは、化合物(3)から化合物(5)への変換により導入された $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 基の、それぞれ $-\text{OCH}_2-$ 部分及び $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 部分の水素原子に帰属される。加えて、化合物(5)の ^1H -NMRデータには、化合物(3)の ^1H -NMRにおけるビタミンD骨格に特徴的なシグナルとして前記ア(ア)のa～d, e, f, g, h及びjのシグナルに相当するシグナルが全て存在する。

化合物(3)及び化合物(5)の¹H-NMRデータ(段落0010及び0035)の比較

【図6】化合物(3)の¹H NMR: δ ^a6.36 (1H, d, J=11.6), ^b5.84 (1H, d, J=11.6),
 【0035】化合物(5)の¹H NMR: δ 6.43 (1H, d, J=11.6), 5.83 (1H, d, J=11.6),
^c4.89 (1H, s), ^d4.61 (1H, s), ^e3.83 (1H, m), ^f3.68 (1H, m), ^k3.46 (1H, m), ^l3.23 (1H, m),
 4.89 (1H, s), 4.61 (1H, s), 3.81 (1H, m), 3.62 (1H, m),
 2.84 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J=4.0, 13.6), 2.44 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J=8.4, 13.6),
 2.82 (1H, dd, J=3.6, 13.6), 2.62 (1H, dd, J=3.6, 13.6), 2.44 (1H, m), 2.23 (1H, m),
 2.12 (1H, m), 1.94 (5H, m), 1.59 (8H, m),
 2.13 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.83 (4H, m), 1.71 (6H, m), 1.55 (6H, m),
^g1.20 (5H, m), ^h0.85 (9H, s), ⁱ0.53 (3H, s), ^j0.03 (6H, s).
^m1.21 (6H, m), 1.16 (5H, m), 0.85 (9H, s), 0.51 (3H, s), 0.04 (6H, s).



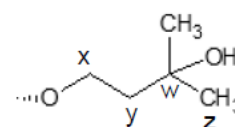
(イ) 化合物(3)及び化合物(5)の¹³C-NMRデータをδの値の高い方から順に照合していくと、以下のとおり(上段が化合物(3)のデータ, 下段が化合物(5)のデータである。), 化合物(3)から化合物(5)への変換により, 化合物(5)のデータにおいて, 化合物(3)に存在していたシグナルに相当するシグナルに加えて, 78.9 ppm, 65.5 ppm, 41.5 ppm及び29.3 ppmの四つの新たなシグナルが出現したことが分かる。【0035】の[化15]のスキームに記載された化合物(5)の化学構造によると, 化合物(3)から化合物(5)への変換により-OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH基に基づく四つのシグナルが加わることが予測される(化合物(3)から化合物(5)への変換により増加する炭素数は五つであるが, 末端のメチル基二つはシグナルが極めて近い可能性が高いため四つ加わることが予測される。)。したがって, 当業者は, 新たに出現したシグナルの数が化合物(5)に導入された-OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH基の構造を支持していることを理解する。

化合物(3)及び化合物(5)の ^{13}C -NMR データ(段落0010及び0035)の比較

【図 7】 化合物(3)の ^{13}C NMR: δ 149.8, 142.7, 136.4, 119.8, 116.4, 107.5,

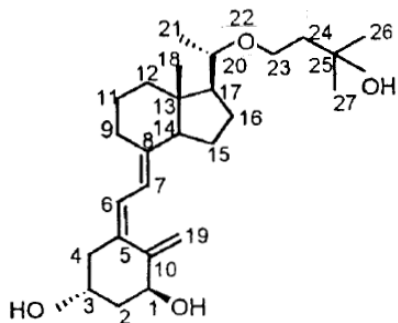
【0035】 化合物(5)の ^{13}C NMR: δ 149.9, 142.7, 136.5, 119.8, 116.4, 107.5,

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|-------|--------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| | 70.1, | 69.2, | | 58.6, | 56.2, | 44.8, | | 39.4, | 37.4, | 35.0, | 31.0, | |
| <u>78.9</u> , w | 70.4, | 69.3, | <u>65.5</u> , x | 57.1, | 56.2, | 44.7, | <u>41.5</u> , y | 39.6, | 37.5, | 35.1, | 31.1, | <u>29.3</u> , z |
| | 28.7, | 25.8, | 24.9, | 23.5, | 23.1, | 22.0, | 18.0, | 14.1, | 12.5. | | | |
| | 29.0, | 25.8, | | 23.1, | 22.1, | 18.8, | 18.1, | | 12.6. | | | |



また、当業者であれば、化合物(3)から化合物(5)への変換により化合物(5)の ^{13}C -NMRデータに新たに出現した上記四つのシグナルを、公知のマキサカルシトールの ^{13}C -NMRデータと照合することもできる。例えば、甲30に記載されたマキサカルシトールの ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータは、以下のとおりである。

マキサカルシトールの ^{13}C -NMR データ(Tetrahedron Letters 43 (2002) 427-429)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.31 and 5.98 (2H, AB, $J=11.2$, H-6 and 7), 5.28 (1H, br s, H-19), 4.94 (1H, br s, H-19), 4.38 (1H, dd, $J=7.4, 4.3$, H-1), 4.17 (1H, m, H-3), 3.8 (1H, dt, $J=9.2, 5.5$, H-23), 3.44 (1H, dt, $J=9.2, 5.5$, H-23), 3.21 (1H, m, H-20), 2.79 (1H, dd, $J=12.1, 3.9$, H-14), 2.55 (1H, m, H-9), 1.2 (6H, s, CH_3 -26 and CH_3 -27), 1.16 (3H, d, $J=6.0$, CH_3 -21), 0.50 (3H, s, CH_3 -18); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 147.58 (C-10), 142.33 (C-8), 133.23 (C-5), 124.79 (CH-6), 117.44 (CH-7), 111.91 (CH_2 -19), 78.74 (CH-20), 70.83 (CH-1), 70.52 (C-25), 66.82 (CH-3), 65.55 (CH_2 -23), 57.08 (CH-17), 56.06 (CH-14), 45.27 (CH_2 -4), 44.79 (C-13), 42.80 (CH_2 -2), 41.47 (CH_2 -24), 39.54 (CH_2 -12), 29.24 (CH_3 -26), 29.10 (CH_3 -27), 28.92 (CH_2 -9), 25.60 (CH_2 -16), 23.23 (CH_2 -11), 22.20 (CH_2 -15), 18.85 (CH_3 -21), 12.63 (CH_3 -18);

(第429頁)

甲30には、 ^{13}C -NMRデータがシグナルの帰属と共に記載されており、ビタ

ミンD骨格のC 2 3位～C 2 7位に相当する $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 部分の炭素のシグナルが、70.52 (C-25), 65.55 (CH_2 -23), 41.47 (CH_2 -24), 29.24 (CH_3 -26), 29.10 (CH_3 -27)と記載されている。このデータと照合することにより、化合物(3)から化合物(5)への変換により化合物(5)の ^{13}C -NMRデータに新たに出現した78.9 ppm, 65.5 ppm, 41.5 ppm及び29.3 ppmの四つのシグナルが、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 基に帰属されるシグナルであることを確認することもできる。

(ウ) 前記(ア)及び(イ)のとおり、当業者であれば、化合物(3)及び化合物(5)の ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータの照合により、ビタミンD骨格が保たれたまま、化合物(3)から出発して合成例4及び5の2段階の反応によって意図された官能基変換が起こった結果、【0035】の[化15]に記載された化学構造を有する化合物(5)が得られたことを理解する。

(エ) ビタミンD類似体の合成の分野において、二酸化セレンによってトリエン構造のエキソ二重結合に隣接した炭素原子をヒドロキシル化する反応, *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基をヒドロキシ基にする脱保護反応, 及び光照射によってトリエン構造の中央の二重結合をEからZに異性化させる異性化反応は、周知の反応であって、反応条件が確立されている(例えば、甲26のPreparation1のcompound4の合成(第18欄), Preparation54のcompound54の合成(第27欄), EXAMPLE4のcompound58の合成(第28欄))。

当業者であれば、合成例6～8のスキームに示されている各反応が、従来技術による公知の官能基変換反応であることと、化合物(5)からマキサカルシトールが実際に得られたという【0036】～【0039】からも、【0035】の[化15]に記載された化合物(5)の化学構造が正しいことを理解する。

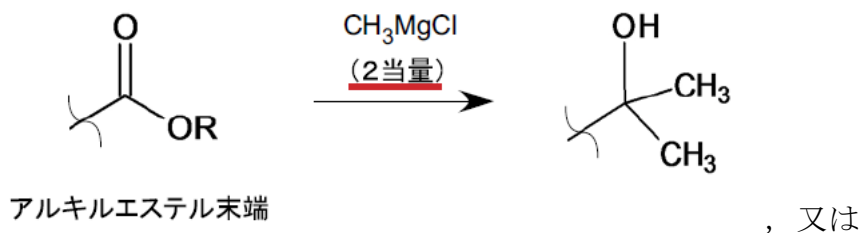
すなわち、当業者であれば、合成例6～8で化合物(5)からマキサカルシトールが従来技術と同様の方法で得られたことから、公知の反応を逆にたどってみるこ

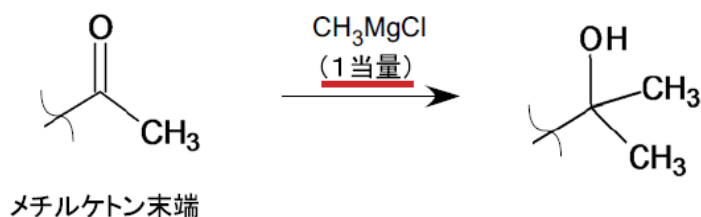
とによっても、マキサカルシトールの化学構造から、【0035】の[化15]に記載された化合物(5)の化学構造が正しいことを理解する。

(オ) 化合物(4)から化合物(5)を得る工程である合成例5の官能基変換についてみると、【0035】から、メチルマグネシウムクロライド(CH_3MgCl)を用いる周知のグリニャール反応によって化合物(4)から化合物(5)が高い収率で得られたことが分かる。カルボニル化合物へのグリニャール試薬の付加によるアルコールの合成は技術常識であるから(甲31)、当業者であれば、メチルマグネシウムクロライド(グリニャール試薬)を用いる合成例5の反応が、化合物(4)の側鎖のカルボニル基へのメチル基の付加によるアルコールの生成反応であることを容易に理解する。

ここで、ケトンは、一般に、1当量のグリニャール試薬と反応して、グリニャール試薬に由来する一つのアルキル基を有する第三級アルコールを与え、エステルは、一般に、2当量のグリニャール試薬と反応して、グリニャール試薬に由来する二つのアルキル基を有する第三級アルコールを与える(甲31)。

したがって、仮に合成例5の[化15]のスキームに化合物(4)の化学構造が全く記載されていなかったとしても、合成例5では、メチルマグネシウムクロライドが用いられていることと、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 基を有する化合物(5)が得られていることから、メチルマグネシウムクロライドによって新たなメチル基が付加されるという反応の理解によれば、合成例5の化合物(4)から化合物(5)への官能基変換が、側鎖の末端部分の以下のいずれか





の変換であったことは、当業者に明らかである。すなわち、合成例 5 の記載から、化合物 (4) の側鎖部分の基は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 基 (エステル含有基, R はアルキル基) 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 基 (メチルケトン含有基) であると当業者に理解される。

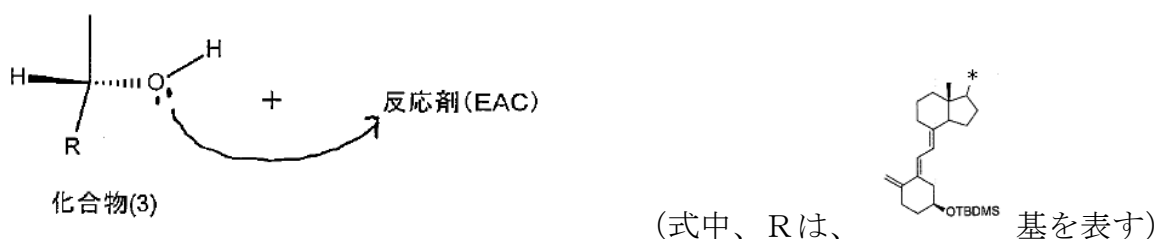
【0035】の【化15】のスキームには、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ 基 (エステル含有基, R はエチル基) を有する化合物 (4) の化学構造が記載されており、その末端部分は上記技術常識から導かれる構造と整合しているから、記載された化合物 (4) の化学構造に誤りがあると当業者が考える根拠はない。また、化合物 (4) の基が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ 基 (エステル含有基) である場合には、化合物 (5) が得られるためにはメチルマグネシウムクロライドが 2 当量以上用いられる必要があるが、合成例 5 では 3 当量用いられているから、この点でも矛盾がない。

なお、化合物 (4) の側鎖部分が、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ 基ではなく、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 基 (R はエチル基以外) 又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 基であるとする、【0034】(合成例 4) の反応の反応剤がアクリル酸エチルと異なるものとなるが、その場合には、その反応剤は、【0034】の「EAC (・・・, 804 mL, 7.28 mol)」という記載の体積とモル数の関係と整合しなくなるし、「EAC」という略称とも整合しなくなる。

(4) 本件明細書には、「アクリル酸エチル」という文言の記載はないが、当業者であれば、次のア～オのとおり、【0034】の「酢酸エチル」という記載以外の記載及び技術常識から、訂正前の記載である「EAC (酢酸エチル, 804 mL, 7.28 mol)」という記載のうち、反応剤である EAC が指す化合物は「酢酸エチル」ではなく「アクリル酸エチル」であり、この誤りが略称に対応させるべき化合物名

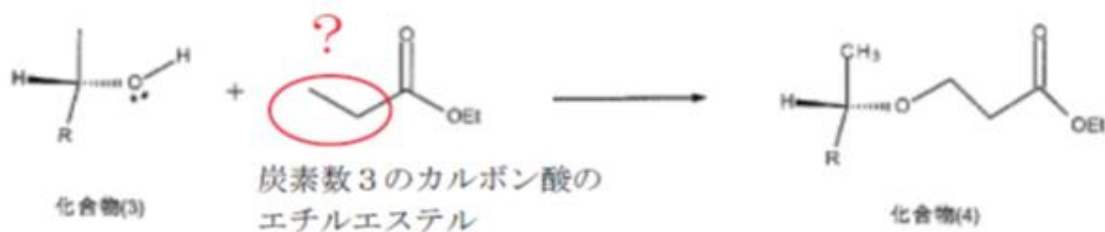
の誤記により生じたものであると理解するのが当然である。

ア 前記(2)イのとおり、当業者には、C-20位の炭素の立体が保持されることから、【0034】の反応の種類は、化合物(3)のC-O結合が保持されてO-H結合の切断を伴って起こる反応、すなわち化合物(3)の-OHの酸素の非共有電子対が反応剤(EAC)の炭素原子を求核攻撃することによって起こる反応(下図参照)に、明らかに限定されることが理解できる。



加えて、【0034】の[化14]のスキームには、EACを反応剤とする化合物(3)から化合物(4)への変換反応において、化合物(3)の-OHが化合物(4)の-OCH₂CH₂COOC₂H₅に官能基変換されることが記載されている。すなわち、【0034】の反応剤は、化合物(3)の側鎖に炭素数3のカルボン酸のエチルエステル部分(-CH₂CH₂COOC₂H₅)をもたらし得る化学構造を有する化合物でなければならない。

【0034】の記載から自明な上記反応の種類及び上記反応剤の種類を理解する当業者にとっては、【0034】には、実質的に以下の反応

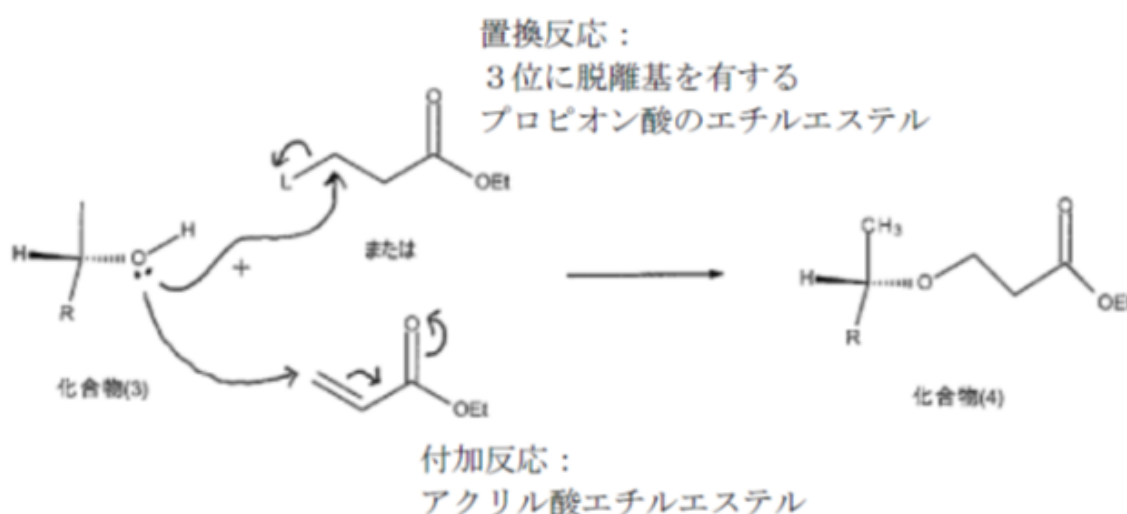


が記載されているのと同然である。

ここで、この場合に考えられる-OH基の酸素による求核攻撃反応の類型は、この反応によって生成物中に形成される側鎖の構造が-CH₂CH₂COOC₂H₅と

いう具体的な基に限定されていることから，置換反応（生成物及び副生成物の2分子が生成する反応）又は付加反応（生成物の1分子のみが生成する反応）に限られる。

そうすると，当業者にとっては，以下の反応



が記載されているのと同然である。すなわち，当業者であれば，【0034】に実質的に記載された上記反応が求核置換反応である場合には，3位に脱離基を有するプロピオン酸エチルが反応剤となり，上記反応が求核付加反応である場合には，アクリル酸エチルが反応剤となることを当然に理解する。

このように，当業者は，【0034】に記載されたC-20位の炭素の立体化学及びこの反応によって生成物中に形成される側鎖の化学構造から，【0034】の反応のための本来の正しい反応剤が，3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルに限定されることを理解する。

なお，3位に脱離基を有するプロピオン酸エチルへのアルコールの置換反応は，極めて一般的な反応であり（例えば甲4），アクリル酸エチルへのアルコールの付加反応は，オキサマイケル付加反応として本件特許の出願日前から知られている（例えば甲5）。

イ 【0034】には，「EAC（酢酸エチル，804mL，7.28mol）」

と記載されているから、前記アのとおり、酢酸エチルが誤記であることに気付き、正しい反応剤が3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルに限定されることを理解した当業者であれば、略称EACに対する正しい反応剤がいずれであるかを判断するために、上記記載における反応剤の体積とモル数の関係(804 mLが何molに相当するか)を検証してみることに想到する。液体の有機化合物は、市販品であればその比重データは容易に入手でき、体積と比重(又は密度)から所定の体積の質量が分かり、その化合物の分子量が分かればそれに対応するモル数が分かるので、EACがアクリル酸エチルであるか、3位に脱離基を有するプロピオン酸エチルであるかを容易に判断できるからである。

酢酸エチル、3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル、アクリル酸エチルについて、純度が100%であるとして、804 mLが何molに相当するかを計算した結果は、次のとおりであり、当業者は、アクリル酸エチルであれば【0034】記載の体積とモル数の関係を満たすが、酢酸エチル、脱離基を有するプロピオン酸エチルエステルの場合には【0034】記載の体積とモル数の関係から大幅に外れることを簡単に確認することができる。

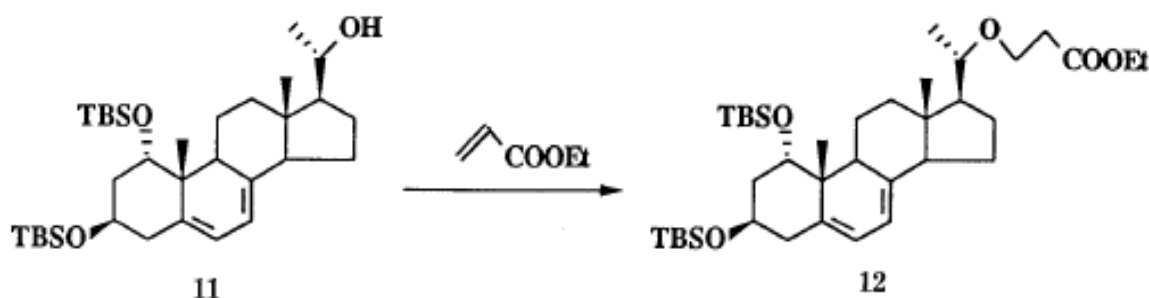
| 反応剤 | 密度 (g/mL) | 分子量 | 密度及び分子量の根拠 | 804mLが何 モルに相当する か(mol) | 0034の記載 との合致の程 度(%) |
|----------------|--------------|--------|------------|------------------------------|---------------------------|
| (0034の記載) | | | | 7.28 | 100 |
| 酢酸エチル | 0.90 | 88.11 | 甲第11号証 | 8.21 | 113 |
| アクリル酸エチル | 0.92 | 100.12 | 甲第8号証 | 7.39 | 102 |
| 3-クロロプロピオン酸エチル | 1.10 | 136.58 | 甲第14号証 | 6.48 | 89 |
| 3-ブロモプロピオン酸エチル | 1.42 | 181.03 | 甲第15号証 | 6.31 | 87 |

したがって、【0034】の記載から正しい反応剤が3位に脱離基を有するプロピ

オン酸エチル又はアクリル酸エチルに限定されることを理解した当業者であれば、【００３４】記載の体積とモル数の関係から、正しい反応剤が「酢酸エチル」ではなく「アクリル酸エチル」であることを容易に理解する。

ウ 本件明細書の【０００３】の最終行には、本件発明の技術分野における先行技術として、甲３が記載されているが、この甲３は、 $1\alpha-2,5$ -ジヒドロキシ- 22 -オキシビタミン D_3 類似体の合成を開示する文献として、本件明細書の【背景技術】において唯一引用されている文献である。したがって、甲３は、化合物（３）に従来技術を適用して $1\alpha-2,5$ -ジヒドロキシ- 22 -オキシビタミン D_3 類似体の一つであるマキサカルシトールを合成可能であることを実証するための最初の工程である【００３４】に記載の反応と関連して記載されているといえる。「酢酸エチル」は誤記ではないかとの疑問を抱き、【００３４】記載の反応を理解しようとする当業者であれば、【００３４】記載の反応が甲３に開示された合成法による可能性が高いと考えるのが当然である。

そして、甲３には、以下のスキーム



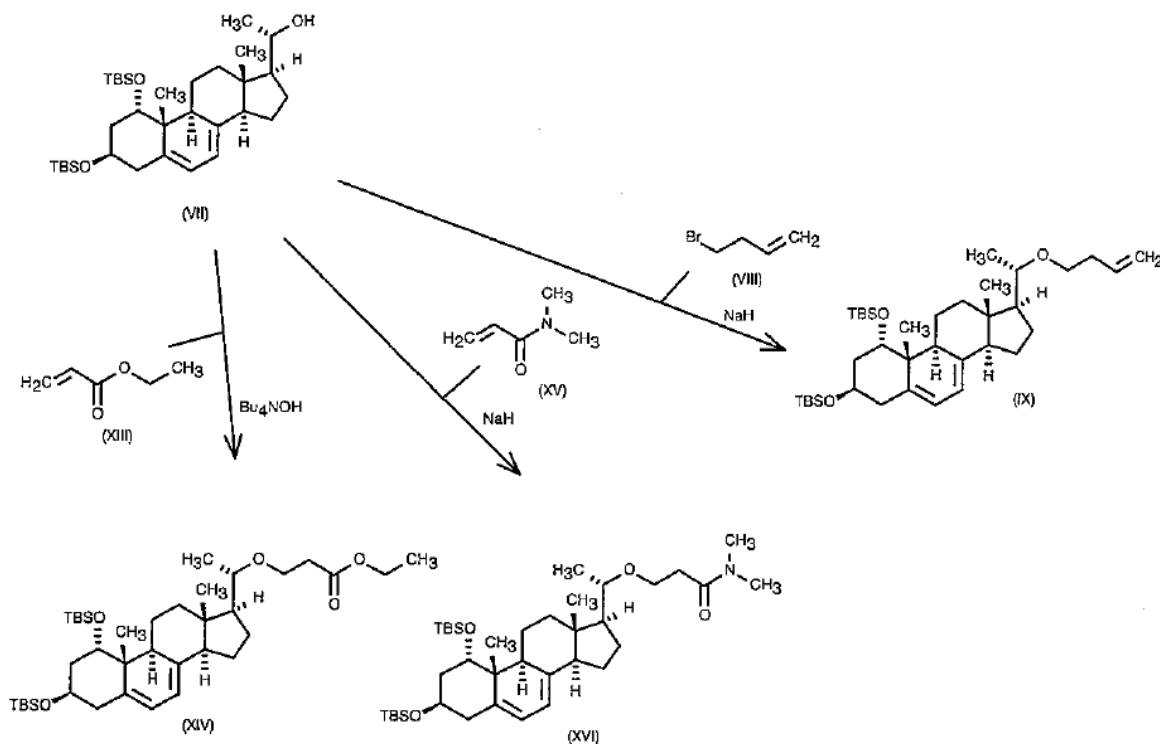
が記載されている。このスキームは、反応に関与する-OH基周辺の化学構造が本件明細書の化合物（３）に類似した構造を有する化合物（１１）と、アクリル酸エチルとが反応して、化合物（１１）の-OHが化合物（１２）の-O-CH₂-CH₂-C(=O)OEt基に変換されることを示している。この甲３の実験の部をみると、化合物（１１）から化合物（１２）への変換反応が、トルエン、相間移動触媒、50%NaOH水溶液を用い、室温で行われたことが詳細に記載されている。この反応条件が、本件明細書の【００３４】記載のEAC（反応剤）、50%NaO

H溶液（水溶液），トルエン，及び $(n-Bu)_4HSO_4$ を用い，室温で行う反応条件に酷似していることは，当業者に明らかである。甲 3 をみた当業者であれば，【0034】記載の反応では，甲 3 の化合物（11）から化合物（12）への合成法が適用されていることを容易に理解する。

したがって，【0034】の記載から正しい反応剤が 3 位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルに限定されることを理解した当業者であれば，前記イの反応剤の体積とモル数の関係を確認しなくても，本件明細書の【0003】記載の甲 3 の内容から，EAC が指す正しい反応剤が「酢酸エチル」ではなく「アクリル酸エチル」であることを容易に理解する。

エ 本件明細書の【0002】～【0005】記載のとおり，広く治療に用いられている重要な医薬であるマキサカルシトールを含む 22-オキシビタミン D 類似体類の合成に関しては，本件出願日前から数多くの研究が報告されていた。

本件明細書記載の文献ではないが，例えば P.A. Leeson らによる 22-オキシビタミン D 類似体類の総説（甲 6）には，以下のスキーム



により、ビタミンD類似体の20位に相当する炭素原子に置換した-OHをエーテル化して側鎖を形成する際に、反応剤として、アクリル酸エチル(X I I I)又はN, N-ジメチルアクリルアミド(X V)を用いた付加反応の例、及び1-ブromo-3-ブテン(V I I I)を用いた置換反応の例が紹介されている。

甲6は総説であり、ビタミンD類似体の20位に相当する炭素原子に結合した-OHをエーテル化して側鎖を形成する工程において、脱離基を有する化合物への求核置換反応又は α , β -不飽和カルボニル基を有する化合物へのオキサマイケル付加反応を用いることが本件出願日前に既に常法であったことを示している

なお、この甲6のアクリル酸エチル(X I I I)を反応剤として用いるルート(付加型反応)の元文献は、甲3であり、本件出願日から18年も前である1992年に公開されていた。また、この甲6のN, N-ジアルキルアクリルアミド(X V)を反応剤として用いるルート(付加型反応)は、本件出願日から15年も前である1995年に米国で特許されており、本件出願日にはこの分野では広く知られていた(甲7)。

したがって、当業者であれば、「E A C」が酢酸メチルであるという本件明細書の記載は明らかな誤記であり、この分野で広く知られていた-OH基をアクリル酸エチルでエーテル化して側鎖を形成する付加反応を想起して、「E A C」で表される正しい反応剤がアクリル酸エチルであると理解する。

オ 「E A C」という略称は、本件出願日前の刊行物、公的機関による文書などにおいて、酢酸エチルの略称として使用されていた(甲16, 17)。

「E A C」という略称は、アクリル酸エチルを英語で表記すると「E t h y l A c r y l a t e」であるため、正しい記載が酢酸エチルではなくアクリル酸エチルではないかと当業者は容易に気付き、【0034】に存在する誤記が、略称に対応させるべき化合物名の誤記であると確信し理解する。

なお、「E A C」という略称が酢酸エチルの略称として使用されている例が存在するとしても(甲18)、【0034】の反応を起こすための反応剤として酢酸エチル

が機能しないことを理解する当業者の上記理解に何らの影響を及ぼすものでもない。

2 取消事由2（新規事項追加の判断の誤り）

審決は、本件訂正によって、新たな技術的事項が導入されたと判断したが、誤りである。

前記1のとおり、本件訂正は、当業者が技術常識からみて「アクリル酸エチル」の明白な誤記であると理解する「酢酸エチル」という記載を、当業者が本来の正しいものであると理解する「アクリル酸エチル」という記載に改めるものであって、新たな技術的事項を導入するものではない。

第4 被告の主張

1 取消事由1（目的要件の判断の誤り）に対し

(1) 明細書の誤記を目的とする訂正が認められるための判断基準は、審決記載のとおり、特許がされた明細書の記載に誤記が存在し、それ自体で又は明細書又は図面の他の記載との関係で、誤りであることが明らかであること、かつ、正しい記載が願書に最初に添付した明細書、特許請求の範囲又は図面から自明な事項として定まることが必要であり、「誤記」というためには、訂正前の記載が誤りで訂正後の記載が正しいことが、当該明細書及び図面の記載や当業者の技術常識などから明らかで、当業者であればそのことに気付いて訂正後の趣旨に理解するのが当然でなければならない、というものである。

このような判断基準を前提とすると、明細書における訂正前の記載が一見して誤りであると理解でき、訂正後の記載が正しい記載として一義的に定まるといえるのであれば、その訂正は、誤記の訂正を目的とするものといえる。

これに対して、原告は、審決は、当業者であればその記載をどのような趣旨として理解するかを十分に考慮していないとか、正しい記載が当初明細書等の記載から自明な事項として定めるか否かを当初明細書等の表記のみに基づいて判断し、当業者であればその記載をどのような趣旨として理解するかを十分考慮せずに判断をしたとか、当業者が技術常識に基づいて当初明細書等の記載内容をどのような趣旨と

して理解するかを考慮しないで誤記に関する判断をしたなどと主張する。

しかしながら、審決は、上記判断基準に従って、原告から提出された参考資料も検討した上で、当業者の立場から、「酢酸エチル」の箇所が一見して誤りであると理解でき、訂正後の「アクリル酸エチル」が正しい記載として一義的に定まるとはいえないと判断したものであり、当初明細書等の表記のみに基づいて判断したのではない。

また、その判断に当たっては、誤りであることが明らかな箇所が定まれば、その誤りの記載の本来の記載を解釈するために、明細書における前後の記載やその記載に関係した技術常識を参酌することは許容される余地があるものの、原則として、明細書の記載に基づいて判断されるものであり、技術常識の名を借りて、周知技術であるからといって、明細書の記載を離れて、種々の周知技術を解釈に用いて明細書に記載のない事項を導いてよいわけではない。

そのことは、明細書の内容を信じる第三者との公平性の観点からも整合するもので、記載自体に変動が生じた場合に不特定多数の一般第三者に影響を及ぼす弊害を防止することを考慮し、明細書の表示を信頼する第三者の利益を保護するために訂正の範囲を最小限のものとしている訂正審判制度の趣旨とも合致するものである。

(2) 原告は、【0034】の「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載中の「酢酸エチル」という記載は、【0034】の「酢酸エチル」以外の他の記載との関係で、酢酸エチルでは目的とする反応が達成し得ない化学構造を有する化合物であるため、技術常識からみて明らかに誤りであることを当業者は理解するなど主張する。

しかしながら、[合成例4]の記載内容と[化14]のスキームの表示とは、一見して不一致となる記載がなく、また、「EAC」は酢酸エチルの略称として使用されるものであることから（甲18，乙1，2，5，6），「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載自体に不自然な点はない。したがって、明細書全体に誤記がないことが当然あるという前提に立てば、本件明細書における訂正

前の記載に一見して何らかの誤記があることに気付くとはいえない。

また、そもそも、本件明細書における訂正前の記載に誤記が存在せず、反応剤をスキームから書き漏らした可能性も考えられるのであるから、スキームの記載に一見して何らかの誤記があることに気付くわけでもない。

さらに、[化14]の化合物(3)は新規な中間体であるから、反応工程そのものも新規なものといえるので、酢酸エチルが用いられていることを当業者が一見して誤記であると理解するとはいえないし、従来の技術常識を参酌できるともいえない。

(3) 原告は、化合物(3)及び化合物(4)の化学構造が正しい場合には、EACが指す化合物名が酢酸エチルであるとする、酢酸エチルを反応させることに矛盾が生じることを示そうとしているようである。

しかしながら、当業者は、原則として明細書の記載を正しいものとして、記載どおり理解するのであり、誤記が明細書全体のどこにもないことも当然にある。

そして、そもそも、スキームは、化学反応の概要を示したものにすぎないから、[化14]のスキームに全ての反応工程及び関与成分が記載されているとは限らないし、反応剤を書き漏らしたことも当然あり得るのであるから、化合物(3)及び化合物(4)の化学構造が正しいからといって、酢酸エチルが当然に誤記となるわけではない。

また、明細書における特定の記載が明らかな誤記として、当業者がそのように当然理解するかどうかは、原則として、明細書の記載に基づいて判断されるものであり、明細書に直接記載がない他の文献(甲1, 2)や、単に化合物(3)及び化合物(4)の化学構造と共通する部分があるにすぎない別の化合物が記載された文献(甲3)は、化合物(3)及び化合物(4)の化学構造が正しかった(その記載部分に誤記がなかった)ことの直接の証拠になるとはいえない。

(4) 原告は、NMRデータが化合物の化学構造と一致していることを示して、化合物の構造式が正しい(その部分に誤記がない)ことを結論付けようとしているようであるが、NMRデータが化合物の化学構造と実際に一致しているかどうかは

さておき、たとえ一致していたからといって、化合物の構造式やNMRデータが誤って記載されていないかどうかは不明であるから、それらの部分に誤記が存在していないとはいえない。

NMRデータは、化合物の化学構造を分析するための手段であって、両者が整合することによって、記載自体が誤記でないかどうかは結論付けられるものではない。

(5) 原告は、機器分析データによって化学構造の少なくとも特徴部分（可能であれば構造全体）を確認することは、当業者の常とう手段であり、明細書等に記載された特徴的なシグナルに注目したり、構造既知の化合物のデータと照合したりして、化合物の化学構造を決めることは、有機合成分野の当業者が日常的に行うことである旨主張する。

しかしながら、文献にNMRデータがあることによって、実際に何らかの化合物が合成され分析されたものであると理解することができても、そのデータが正しい測定結果を表していない可能性があるし、また、そのデータにより、その化合物の化学構造が一義的に決定されたものとして理解できるかどうかは、分析結果の解析を進めることによって理解できることであって、当業者であっても一見して分かるものではない。

ましてや、明細書の記載中に誤記が存在しているかどうかも含めて、不明な状況において、誤記の存在や箇所を特定するステップにおいて、各NMRデータを解析して、その箇所が正しい記載であることを判断して、その他の箇所に誤記があることを想定して探求し、誤記の存在の有無や誤記の存在の箇所を特定することは、明細書の記載を原則として正しいと信じる第三者が求められる範囲をはるかに超える事項である。

そして、化学構造式やNMRデータ自体を誤って記載する可能性があるのであるから、結局その部分が一応正しい記載であると仮定すると、矛盾がないことを示しているにすぎない。

また、 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRは、有機化合物の構造決定に利用される測

定手段であるからといって、分析結果として記載された結果が正しい記載であるかどうかや、その対象として記載された化学構造が正しい記載であるかどうかを直接裏付けるものではなく、この箇所に誤記が存在する可能性も当然あるといえる。

さらに、NMRスペクトルは、溶媒の影響等で、ケミカルシフトがかなり変動する場合もあり、元々化合物の化学構造が推定できている場面において、他の分析手法と併せて検討することによって、化学構造の一部の特定に利用されるものであって、NMRデータであるからといって、一義的に化合物全体が決定され、化学構造式が確認できるとは限らないことはいうまでもない。

(6) 原告は、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物(3)及び化合物(5)の化学構造は、 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータによって裏付けられることから当業者に正しいと理解され、化合物(4)の化学構造が、合成例5に記載のグリニャール反応によって化合物(5)を与える化学構造であることから、当業者に正しいと理解される旨主張する。

しかしながら、 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRデータがあるからといって、化合物(3)と化合物(5)の化学構造の記載に誤記がなく、正しいことの理由にはならないことは前述のとおりである。

また、[化14]のスキームに全ての反応工程及び関与成分が記載されているとは限らないし、反応剤を書き漏らしたことも当然あり得るから、化合物(5)から逆合成の考え方をを用いて化合物(4)の化学構造に誤記がなく、正しいことを示すことはできない。

(7) 原告は、化合物(3)の ^1H -NMRシグナルについて、図6や【0010】に対して、実際には明細書に記載がないにもかかわらず、シグナルの帰属を行い、化合物(3)の化学構造を支持する位置にシグナルを有していることを理解することや、シグナル数から化合物中の炭素数を支持することや、シグナル消失や維持から、【0010】及び図2, 3, 6, 7に掲載された機器分析データの特徴的な部分を技術常識に基づいて読み取ることによって、【0034】の[化14]に記載され

た化合物（３）の化学構造が正しいと理解する旨主張する。

しかしながら、既に述べたとおり、NMRシグナルや化学構造の記載自体の誤記の存在の可能性があるのだから、誤記が存在するとしても、誤記の箇所が特定されることはない。

さらに、NMRシグナルの帰属は、明細書に記載がない上に、あくまでも解析することによってされるもので、原告が周知技術と称する事項をも併せて考慮した上で、ようやく化合物（３）の化学構造とNMRデータが一致していると理解して特段支障がないことを説明しているにすぎない。

(8) 原告は、明細書に記載のない化合物（３）及び化合物（５）の ^1H -NMRデータの比較表と ^{13}C -NMRデータの比較表と推定に基づく帰属を行った上で、化合物（３）の化学構造から、【００３５】の「化１５」に記載された化合物（５）からマキサカルシトールが従来技術と同様の方法で実際に得られたことから、公知の反応を逆にたどってみることによっても、マキサカルシトールの化学構造から、【００３５】の「化１５」に記載された化合物（５）の化学構造が正しいことを理解する旨主張する。

しかしながら、既に述べたとおり、NMRシグナルや化学構造の記載自体の誤記の存在の可能性がある、この部分に誤記がなく、誤記が別にあると仮定しても誤記の箇所が特定されることはない。

さらに、NMRシグナルの帰属やシグナル同士の比較は、明細書に記載がない上に、原告が周知技術と称する事項や推定をも併せて考慮した場合に、ようやく化合物（５）の化学構造とNMRデータが一致していると理解して特段支障がないことを説明しているにすぎない。

(9) 原告は、【００３５】の合成例５の記載と反応試薬の記載から周知のグリニャール反応であることや、反応機構はアルキルエステル末端かメチルケトン末端に対してされたと理解でき、反応剤のモル数から化合物（４）の化学構造が正しいことを理解する旨主張する。

しかしながら、既に述べたとおり、化学構造の記載自体の誤記の存在の可能性があり、この部分に誤記がなく、誤記が別にあると仮定しても誤記の箇所が特定されることはない。

また、反応機構の具体的記載が明細書に記載されていない上に、[化15]のスキームが反応条件を全て記載していないことは明らかであるので、メチルマグネシウムクロライドがグリニャール反応によく用いられるからといって、異なる反応剤や機構の関与の可能性がないわけでもない。例えば、原告が主張しているように、化合物(5)を得るためのグリニャール試薬を反応させる際の原料には、少なくともエステル化合物とケトン化合物の二つがあり得るのであるから、化合物(4)が正しいとは限らない。

(10) 原告は、甲31を引用した上、当業者であれば、メチルマグネシウムクロライド(グリニャール試薬)を用いる合成例5の反応が化合物(4)の側鎖のカルボニル基へのメチル基の付加によるアルコールの生成反応であることを容易に理解し、合成例5では、メチルマグネシウムクロライドによって新たなメチル基が付加されるという反応の理解によれば、合成例5の化合物(4)から化合物(5)への官能基変換が、側鎖の末端部分が $-OCH_2CH_2COOR$ (エステル含有基・・・)又は $-OCH_2CH_2COCH_3$ 基(メチルケトン含有基)であると当業者に理解され、化合物(4)の基がエステル含有基である場合には、2当量以上用いられる必要があるが、合成例5では3当量用いられているため矛盾がないとして、当業者であれば化合物(4)の化学構造が正しいことを理解する旨主張する。

しかしながら、仮に甲31の記載に基づいて反応機構を解釈しても、メチルマグネシウムクロライドと反応したのは、ケトン含有基であったかもしれず、当量より過剰に反応剤を添加することは通常のことであるから、3当量用いられているため、ケトン含有基であった可能性がないことにはならない。

審決では、反応剤も含めて、スキームに全ての関与成分や素反応ステップを記載するとは限らないのであるから、反応剤を書き漏らしたかもしれないし、別の反応

機構であったかもしれないし、構造式を誤って記載したかもしれないので、様々な誤記の可能性があることを述べているのであり、結果的に誤記が特定の箇所に見えて定まることはない旨判断しているものである。

(11) 原告は、【0034】の[化14]のスキームに記載された化合物(3)及び化合物(4)の化学構造は、本件明細書全体の記載、既知の化合物(1)の化学構造、最終生成物であるマキサカルシトールの化学構造、化合物(2)、化合物(3)、化合物(5)の機器分析データ、各工程の官能基変換に関する従来技術との関係からみて、当業者に正しいと理解される旨主張する。

しかしながら、正しい記載であるかどうか、すなわち誤記が存在するかどうかの可能性は、たとえ、化合物(2)、化合物(3)、化合物(5)の機器分析データが存在していたとしても、誤記が存在しないことが決まるものではなく、原告が主張する「酢酸エチル」の箇所と同様に可能性として存在するものである。

また、明細書以外の多くの文献の記載の中から選択して、本件明細書の反応機構を説明することや、明細書に記載のないNMRの帰属に基づく化合物(3)の化学構造の説明や、明細書に記載のないNMRの帰属やNMRチャート同士の比較に基づく化合物(5)の化学構造の説明や、明細書に記載のない甲30を用いたマキサカルシトールのNMR帰属に基づく側鎖ピークの位置の確認をすることは、それらの具体的内容からみて、周知の技術的事項などといえないことはもちろんのこと、それら多くのことを参酌していえることは、各化学構造と機器分析データが一致していると理解して一応矛盾がないというだけのことで、その化学構造や機器分析データの取り違えの可能性は依然としてあることに変わりない。

また、このように、明細書に一見して明確に理解できる誤記の内容が不明であるにもかかわらず、当業者が、誤記の存在やその場所を理解するに当たって、通常参酌することのできる技術常識の範囲を超えて、多数の前提を置いて誤記の内容を理解するという手法が許されるものではなく、結局、誤記の箇所が「酢酸エチル」の箇所であることは、原告の主張によっても示されているとはいえない。

(12) 原告は、ビタミンD構造のC-20位の炭素の立体配置や官能基の変換結果から反応剤の選択肢が二つに限定される旨主張する。

しかしながら、明細書における特定の記載が明らかな誤記として、当業者がどのように当然理解するかどうかは、原則として、明細書の記載に基づいて判断されるもので、明細書に記載のない反応機構を検討して反応剤を推定して、初めて明細書の記載からプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルと理解できるというのであれば、二つの選択肢に限定することに関しても、正しい記載が一義的に理解できることにならない。

また、反応剤自体を書き漏らした可能性もあるし、スキームは、出発物質とそのプロセスの目的物質を表しているにすぎず、反応が、求核置換反応又は求核付加反応の一段階反応とは限らず、素反応を考慮すれば、複数ステップである反応を生じる場合もあるし、何れかのステップで、他の成分が関与する場合もあるので、全てのステップ、全ての関与成分の記載があるとは限らないスキームの記載のみから反応剤を二つに限定することはできない。

(13) 原告は、体積とモル数との関係から仮定や計算によって反応剤がアクリル酸エチルに定まる旨主張する。

しかしながら、仮定や計算をして結果を分析して初めて分かることは、誤記の解釈において、正しい記載が一義的に理解できたとはいえない。

また、明細書の記載の試薬の純度が100%であると仮定する理由はないし、そもそも、体積やモル数にも誤記が存在していたかもしれず、そのような仮定や体積やモル数に誤記がないとの前提の下に選択肢を限定した上で、一番近い化合物であるはずであるという結論自体、正しい記載が一義的にアクリル酸エチルに決まることを説明しているとはいえない。

(14) 原告は、【0003】において従来技術として引用した甲3には、類似の反応における反応剤として「アクリル酸エチル」が記載されている旨主張する。

しかしながら、甲3は、従来技術として、文献名が記載されているものの、明細

書には、【0034】との関係や関係箇所が記載されているわけでもなく、多数の化合物が記載されている中で、同じ化合物でもないのにそのスキームに着目する理由はないし、仮に合成条件をみても関与する成分も一致しているわけでもないから、甲3に記載された多数の反応スキームの中から、特定の箇所の別の化合物の特定のスキームを選択して、明細書の本来の正しい記載を決定することはできない。

また、明細書の記載において、他の文献を引用して明細書の記載としてはならない（特許法施行規則24条）。

(15) 原告は、甲6、7を根拠に、脱離基を有する化合物への求核置換反応又は α 、 β -不飽和カルボニル基を有する化合物へのオキサマイケル付加反応を用いることが本件出願日前に既に常法であった旨主張する。

しかしながら、本件発明の化合物ではなく、明細書に記載のない甲6の特定の箇所に着目して検討することは、明細書の本来の正しい記載を決定することにならない。また、甲6には、スキームが1～5まであり、スキーム1に着目しても、多数のルートの1段階において、三つのルートの一つに、アクリル酸エチルを用いている例が存在するだけである。

甲7についても、明細書に記載もなく、本件発明の化合物に関する記載でもない点は同様である。

(16) 原告は、「EAC」という略称が、アクリル酸エチルの略称として使用されていた例を挙げて、「EAC」という略称が酢酸エチルの略称として使用されている例が存在するとしても当業者の上記理解に何らの影響を及ぼすものではない旨主張する。

しかしながら、明細書には、「EAC」という略称と「酢酸エチル」という化合物名が何の矛盾もなく記載されているのであるから、記載をそのとおり理解することが当然であって、正しい記載が、通常「EA」として使用されているアクリル酸エチルであると一義的に理解する根拠はない（乙3、4には、アクリル酸エチルの略称としてEAが使用されることが記載されている。）。

(17) 原告は、当業者であれば、「酢酸エチル」が誤記であることを理解し、本来の正しい反応剤が少なくとも3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルに限定されることを理解し、反応剤の体積とモル数の関係、【0003】に記載の甲3の内容、従来技術の側鎖合成法のうち、少なくとも一つから、EACが指す正しい反応剤が「アクリル酸エチル」であることを容易に理解し、【0034】に存在する誤記が略称に対応させるべき化合物名の誤記であると理解する旨主張する。

しかしながら、原告自ら認めているように、複雑な過程を経ることで、アクリル酸エチルによりやく到達することができるものである。明細書に記載のない反応機構や文献、仮定を用いて、それらを周知技術と称して、都合よくつなぎ合わせることで、誤記の存在、誤記の箇所の特定、一義的な正しい記載の特定をすることは、訂正における「誤記の訂正」に当たるかどうかの判断のプロセスにおける考え方を、明らかに逸脱したものである。

また、原告の主張は、多くの参考資料を参照し、併せて検討することで、「酢酸エチル」との記載が「アクリル酸エチル」であったと解した場合でも矛盾がないことを説明したものにすぎず、訂正後の「アクリル酸エチル」が正しい記載として一義的に定まることを示したことにはならない。

明細書の記載を信じて理解している第三者との公平性を考えても、そのような化合物名記載の変更を認めることは訂正審判制度の趣旨にも反するものである。

(18) 原告は、甲1～7に基づく主張をする。

しかしながら、明細書の特定の記載が明らかな誤記として、当業者がそのように当然理解するかどうかは、原則として、明細書の記載に基づいて判断されるもので、明細書に記載のない参考文献を、本願出願日前に発行された刊行物であるからといって、あらゆる内容を明細書に取り込んで判断してよいわけではない。

明細書に記載のあることに関して、その表現の意味を理解することや、明らかな誤記といえるかの判断に関して、その表現に関する技術常識を参酌することはでき

ても、明細書に実際に記載された化合物に関する内容と一致していない刊行物の内容を理由もなく、特定の記載箇所を選択して、それらをつなぎ合わせて、誤記の存在や、誤記の箇所の特定や、正しい記載の特定を行うことは、明らかな誤記であるかどうかの判断においては、採用できない主張である。

2 取消事由2（新規事項追加の判断の誤り）に対し

原告は、本件訂正は、技術常識からみて明らかな誤記を当業者が本来の正しいものであると理解する記載に改めるものであって、新たな技術的事項を導入するものではない旨主張する。

しかしながら、前記1のとおり、本件訂正は、技術常識からみて明らかな誤記を訂正するものとは認められないものであり、本来の正しい記載も一義的に定まるものではないので、新たな技術的事項を導入するものである。

審決の特許法126条5項の判断に誤りはない。

第5 当裁判所の判断

1 本件発明について

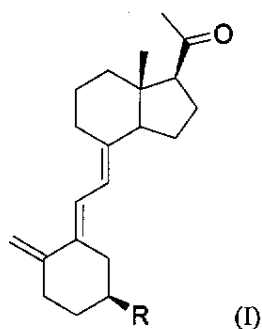
(1) 本件特許の特許公報（甲19）によると、特許請求の範囲及び発明の詳細な説明の記載は、以下のとおりである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



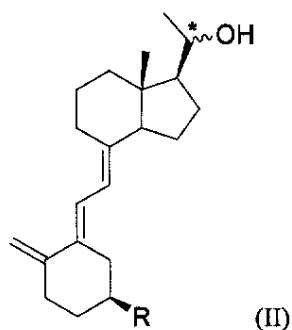
(式中、Rは、ヒドロキシル、Oーアシル、またはOーtertーブチルジメチルシリルである)

を有するキラル化合物。

【請求項2】

式 (I I) :

【化2】



(式中、Rは、OH、Oーアシル、OーC_{1~8}アルキルシリル、またはOーC_{1~8}アルキルオキシーC_{1~8}アルキルである)

のCー20位がRー形またはSー形であるキラル化合物。

【請求項3】

Rが、ヒドロキシル、Oーアシル、またはOーtertーブチルジメチルシリルである、請求項2に記載のキラル化合物。

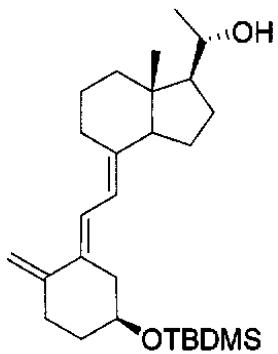
【請求項4】

マキサカルシトールの合成に用いるための、請求項1または2のキラル化合物。

【請求項5】

下記構造を有する化合物 (3) :

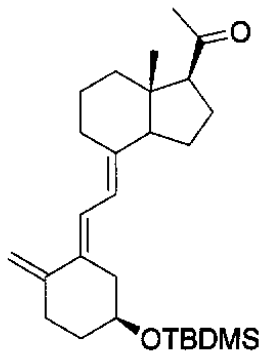
【化3】



化合物 (3)

であるマキサカルシトールの中間体の製造方法であって、
下記構造の化合物（２）：

【化4】



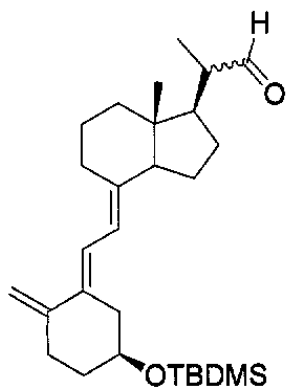
化合物 (2)

を金属ハイドライドで還元して化合物（３）を得る工程を含む，方法。

【請求項 6】

化合物（２）を、下記構造の化合物（１）：

【化5】



化合物 (1)

を, 金属水酸化物および有機溶媒の存在下, 酸素で酸化することによって合成する, 請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記金属水酸化物がKOHであり, 前記有機溶媒がtert-ブタノールである, 請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は, ビタミンD類似体, マキサカルシトール, 中間体, およびこれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ビタミンDは, 筋肉, 免疫系, 生殖系, ならびに細胞の増殖および分化に深く影響を及ぼす。実際に, ビタミンD受容体(VDR)を有する細胞は, 身体の一部(腸, 腎臓, 前立腺, 骨, 骨髄, 副甲状腺, 皮膚, 肝臓, 筋肉, およびリンパ系組織などを含む)に見られる。VDRが広範に存在しているため, ビタミンDおよびその類似体は, 癌, 皮膚, 並びに骨の疾患および自己免疫疾患などを含むさま

ざまな疾患の治療のための化合物として興味を持たれている。

【 0 0 0 3 】

何らかの構造的類似性を有するビタミンD類似体類が、これまでに開示されている。・・・。

【 0 0 0 4 】

ビタミンDおよびその類似体類は、既にS H P T（二次性副甲状腺機能亢進症）の治療に用いられている。・・・22-オキサカルシトール（22-オキサ-1, 25（OH）₂D₃, マキサカルシトール）およびヘキサフルオロカルシトリオール（ファレカルシトリオール）は、日本で推奨されている。

【 0 0 0 5 】

マキサカルシトールは、いわゆる「非カルセミック」ビタミンD類似体であり、顕著な分化誘導性／抗増殖性を有し、高カルシウム血症を引き起こす能力が低下している。マキサカルシトールは、P T Hの強力な抑制剤として開発された。日本では、その使用により慢性透析患者のS H P Tの改善が認められた。加えて、尋常性乾癬を含む角化症を有する患者に広く使用され、著しくその症状を改善している。

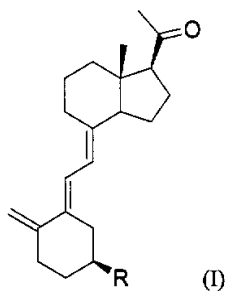
【発明の概要】

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

本発明は、式（I）：

【化 7】

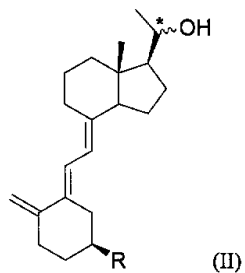


(式中、R は、OH、O-アシル、O-C_{1~8} アルキルシリル、または O-C_{1~8} アルコキシ-C_{1~8} アルキルである)
 のキラル化合物を提供する。

【0015】

本発明はまた、式 (II) :

【化 8】



(式中、R は、OH、O-アシル、O-C_{1~8} アルキルシリル、または O-C_{1~8} アルコキシ-C_{1~8} アルキルである)
 の C-20 位が R-形または S-形であるキラル化合物を提供する。

【0016】

用語「キラル」は手を意味するギリシャ語の単語「kheir」に由来し、ここで、手は最もよく知られているキラルな物体であり、左／右対称体が存在することを意味する。例えば、左手と右手は同じではなく、互いに鏡像体であり、したがって「キ

ラル」である。

【0017】

・・・。キラル化合物と、その鏡像体とは、エナンチオマーと呼ばれる。天然のほとんど全てのキラル分子は、単独のエナンチオマーとして存在する。分子を工業的な合成によって製造すると、通常、ラセミ体、すなわち2つのエナンチオマーの50/50組成物の形態で存在する。

【0018】

キラル分子は、光学活性を有し、したがって、エナンチオマーは、時には光学異性体と呼ばれる。各エナンチオマーが偏光面を逆方向に回転させるため、光学活性体と呼ばれる。光を時計方向に回転させるエナンチオマーは、右旋性すなわち(+)であり、逆のエナンチオマーは、左旋性すなわち(-)である。ラセミ混合物は、光学活性を示さない。

【0019】

・・・右手型および左手型は、現在、化学者らによってR（右を意味するラテン語の rectus から）およびS（左を意味するラテン語の sinister から）と呼ばれている。・・・。

【0021】

本発明の第一の実施態様では、Rは、ヒドロキシル、O-アシル、またはO-tert-ブチルジメチルシリルである。

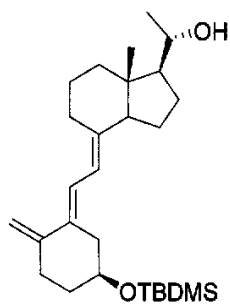
【0022】

本発明では、これらの化合物を、マキサカルシトールの合成に用いる。

【0023】

本発明は、さらに、化合物（3）：

【化 9】

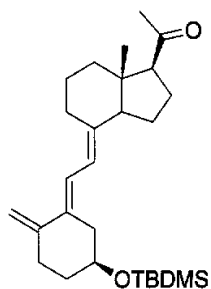


化合物 (3)

の構造を有するマキサカルシトール中間体の製造方法であって、

化合物 (2) :

【化 10】



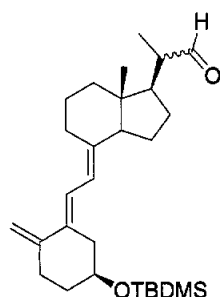
化合物 (2)

の構造を金属ハイドライドで還元して化合物 (3) を得る工程を含む方法を提供する。

【0024】

本発明の方法では、化合物 (2) は、化合物 (1) :

【化 1 1】



化合物 (1)

の構造を，金属水酸化物および有機溶媒の存在下，酸素で酸化することによって合成する。

【0 0 2 5】

本発明の方法では，金属水酸化物は，限定されないが，水酸化カリウムであり，前記有機溶媒は，限定されないが，tert-ブタノールである。

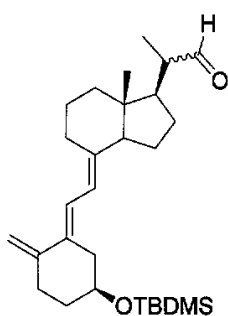
【実施例】

【0 0 2 7】

[合成例 1]：化合物 (1) の合成

3 (R) - (tert-ブチルメチルシリルオキシ) -20 (S) -ホルミル-9, 20-セコプレグナ- 5 (E), 7 (E), 10 (19) -トリエン

【化 1 2】



化合物 (1)

化合物 (1) の合成は，米国特許第 4,866,048 号の製造例 1, 4, および 5 ~ 7

に記載された手順に従う。米国特許第 4,866, 048 号に記載された先行技術に従って、1 kg のビタミン D 2 を用いて、800 g の 3 (R) - (tert-ブチルメチルシリルオキシ) -20 (S) -ホルミル-9, 20-セコプレグナ-5 (E), 7 (E), 10 (19) -トリエン (化合物 (1)) を、オイル状粘着性生成物として得た。

【0028】

[合成例 2] : 化合物 (2) の合成

(実施例 1) :

3 (R) - (tert-ブチルメチルシリルオキシ) -20 (S) -ホルミル-9, 20-セコプレグナ-5 (E), 7 (E), 10 (19) -トリエン (化合物 (1)) (800 g, 1.8mol) の tert-ブタノール (16L) 溶液に、攪拌下、KOH (155g, 2.76mol) を添加した。次いで、この溶液に、良好な攪拌下、40℃にて 4 時間酸素ガスをバブルさせた。

反応が完結した後、tert-ブタノールを蒸発させて除去し、残渣を酢酸エチル (8L) に溶解させ、水で抽出した (8L x 2 回)。得られた有機相を MgSO₄ で無水にした後、濾過した。濾液を、減圧下で濃縮して乾燥させると、オイル状の残渣が得られ、これをカラムカラムクロマトグラフィーで精製 (シリカゲル、溶離液はヘキサン中の 5 % 酢酸エチル) して、所望の生成物である化合物 (2) を 523 g 得た (収率 67%)。

【0029】

(実施例 2) :

フラスコに、3 (R) - (tert-ブチルメチルシリルオキシ) -20(S)-ホルミル-9,20-セコプレグナ-5(E),7(E),10(19)-トリエン (化合物 (1)) (3 g, 6.78mmol), N,N-ジメチルホルムアミド (150ml), 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (678 mg, 6mmol), 酢酸銅一水和物 (101 mg, 0.5mmol), および 2,2'-ビピリジル (82 mg, 0.51mmol) を加えた。この混合物を、40℃にて 6 日間、良好な攪拌下で空気をバブルさせた。

この反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水で抽出し (100mL x 2), MgSO₄ で無水にした。酢酸エチルを蒸発により除去し、オイル状の残渣をカラムクロマト

グラフィーで精製（シリカゲル，溶離液はヘキサン中の 10%酢酸エチル）して，所望の生成物である化合物（2）を得た。

【0030】

[合成例3]：化合物（3）およびその 20R-異性体の合成

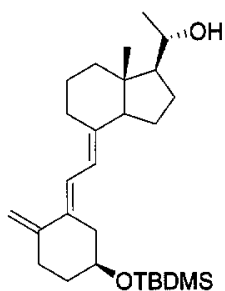
（実施例1）：

化合物（2）（3 g，7.0mmol）を，テトラヒドロフラン（140ml）に溶解し，水素化ホウ素ナトリウム（0.13 g，3.4mmol）を添加した。次いで，メタノールを，15 分かけて滴下により添加した。この反応混合物を，20 分間攪拌した後，酢酸エチル（560ml）で希釈した。この溶液を水（150mL x 5）および飽和塩化ナトリウム水溶液（150mL）で抽出し，MgSO₄ で無水にし，蒸発させて，無色のオイルを得た。このオイル状の残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル，溶離液はヘキサン中の 10%酢酸エチル）。最初に留出したものが，化合物（3）の 20R-異性体（固体）であった。

【0031】

より極性の異性体（化合物（3））を含有するフラクションを蒸発させて，無色のオイル状付加体を得た。

【化13】



化合物 (3)

【0032】

（実施例2）：

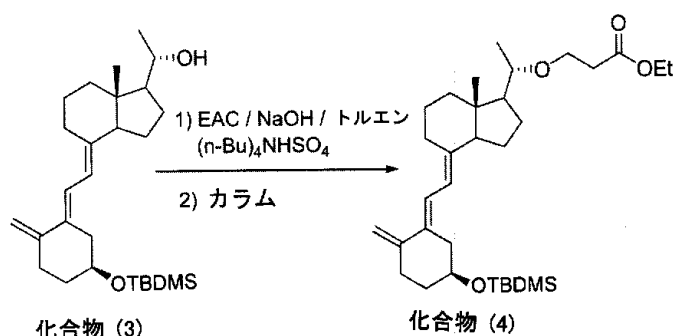
化合物（2）（500 g，1.16mol）をキシレン（10L）に溶解させ，この反応混合物

を 100～130℃に加熱した後，L A H（リチウムアルミニウムヒドライド）（88.5 g，2.33mol）を添加した。反応を，攪拌下，20 分間行い，室温に冷却した。この反応混合物に，飽和硫酸ナトリウム溶液（100mL）を加えて 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過し，濾液を蒸発させてオイル状の残渣を得た。R/S 比は 65:35 であった。オイル状残渣をカラムクロマトグラフィーで精製（シリカゲル，溶離液はヘキサン中の 5 %酢酸エチル）して，最初の留出物が化合物（3）の 20R-異性体（白色結晶）350 g であり，収率は 63.6%であった。

【0034】

[合成例 4]：化合物（4）の合成

【化14】

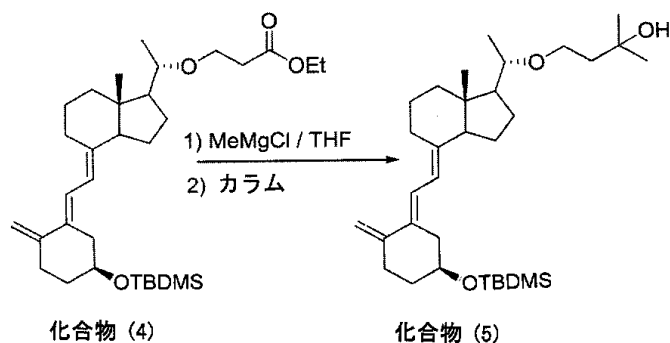


化合物（3）（123 g，0.28mol）を，トルエン（6L）および（N-Bu₄）NHSO₄（360mmol）に溶解させ，50%NaOH 溶液およびE A C（酢酸エチル，804mL，7.28mol）を添加した。反応は，10～20℃に制御した。反応混合物を 5 分間攪拌し，次いで，水で希釈した（徐々に添加，4L）。この溶液を分離し，有機相を MgSO₄ で無水にし，蒸発させて無色オイルを得た。このオイル状残渣をカラムクロマトグラフィーで精製（シリカゲル，溶離液はヘキサン中の 3%酢酸エチル）して，目標化合物（4）をオイル状付加体として得た（112 g，収率 73%）。

【0035】

[合成例 5]：化合物（5）の合成

【化 1 5】

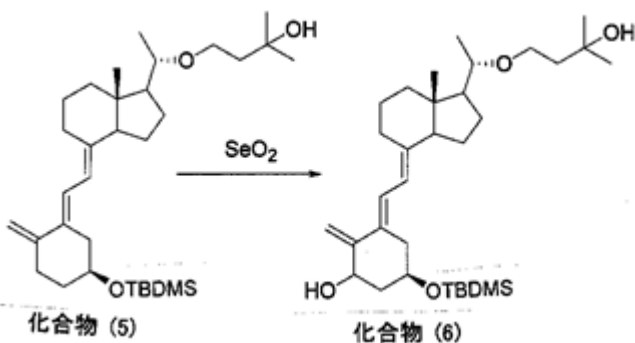


化合物 (4) (112 g, 0.21mol) を、窒素下でテトラヒドロフラン (224mL) に溶解させた後、10℃未満に冷却した。この攪拌した溶液に、メチルマグネシウムクロライド (210mL, MeMgCl, テトラヒドロフラン中 22%, 0.63mol) を滴下により添加した。この反応混合物を、30 分攪拌し、水を添加することによってクエンチし (徐々に添加, 38mL), 次いで濾過した。得られた濾液を MgSO_4 で無水にし、蒸発させて無色オイルを得た。このオイルをカラムクロマトグラフィーで精製 (シリカゲル, 溶離液はヘキサン中の 7% 酢酸エチル) して、目標化合物 (5) をオイル状付加体として得た (77.9 g, 収率 71%)。

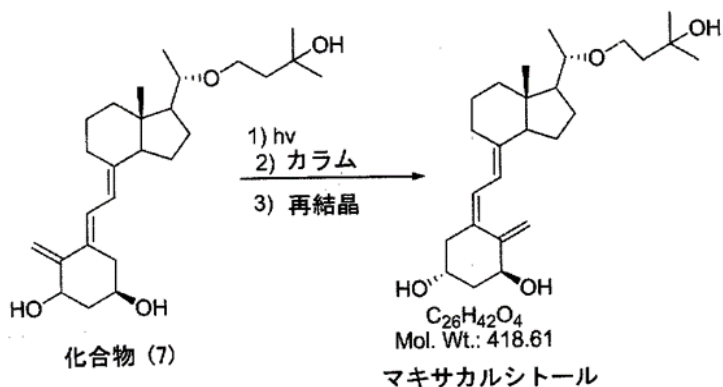
【0 0 3 6】

[合成例 6] : 化合物 (6) の合成

【化 1 6】



化合物 (5) (77.9 g, 0.15mol) を、N-メチルモルホリン N-オキシド (30g, 0.25mol) を含有するジクロロメタン (467mL) に溶解させた。攪拌したこの溶液を、窒素下で



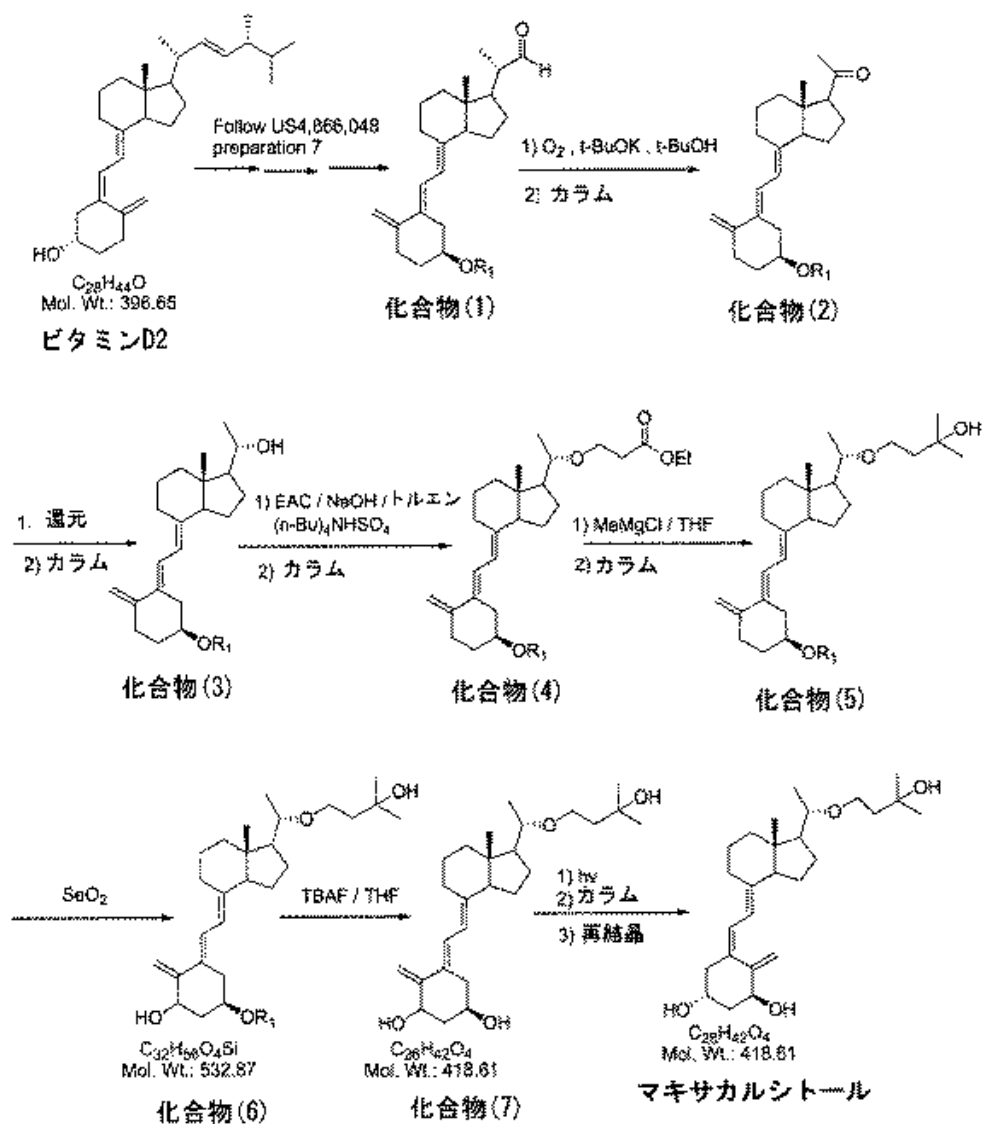
化合物 (7) (13.6 g, 30mmol) および 9-セチルアントラセン (1.36g, 6.17mmol) をアセトン (2250mL) に溶解させた。このアセトン溶液を、アルゴン雰囲気下、約 5℃の温度で約 4 時間、350nm の UV 光によって光照射した。光照射した後、フェニルボロン酸 (1.6 g, 1.31mmol) をこの反応混合物に添加し、反応物を 3.5 時間攪拌した。次いで、この溶液を、濃縮し、カラムクロマトグラフィーに通して精製して、粗マキシカルシトール (9.7 g, 収率 74.6%) を得た。

【0039】

[合成例 9] : マキシカルシトールの結晶化

粗マキシカルシトール (9.7 g, 23.2mmol) を、ジエチルエーテル (200mL) に溶解させた。この溶液を冷却し、5~10℃にて 24 時間保った。形成された結晶を濾過し、減圧下、室温で乾燥させて、最終生成物であるマキシカルシトールを得た (1.5 g, 純度 99.8%, 収率 15.4%, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$)。

【図 1】 マキサカルシトールの合成スキーム



(2) (1)によると、本件発明は、以下のとおりである。

ア 本件発明は、筋肉、免疫系、生殖系、並びに細胞の増殖及び分化に深く影響を及ぼすビタミンDの類似体であるマキサカルシトール(22-オキサカルシトール (22-oxacalcitriol, 22-オキサ-1, 25 (OH)₂D₃) ともいう。)の製造工程における中間体及びその製造方法に関するものである。

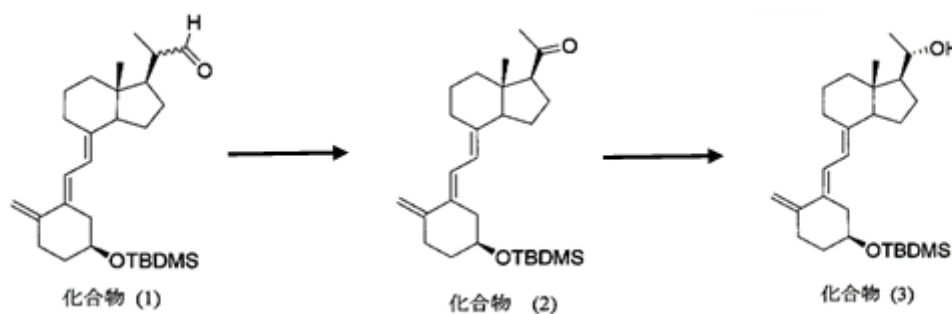
マキサカルシトールは、慢性透析患者のSHPT(二次性副甲状腺機能亢進症)

の改善，尋常性乾癬を含む角化症を有する患者の症状の改善に使用されている。（特許請求の範囲，発明の詳細な説明【０００１】～【０００５】）

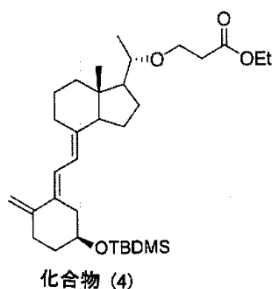
イ 本件発明は，①マキサカルシトールの合成に用いるための式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）で表されるキラル化合物，②式（Ⅰ）で表される化合物（２）を金属ハイドライドで還元して式（Ⅱ）で表される化合物（３）を得る工程を含むマキサカルシトール中間体の製造方法，③化合物（２）を，既知の化合物（１）を，金属酸化物及び有機溶媒の存在下，酸素で酸化することによって合成する方法などから成る。

（特許請求の範囲，発明の詳細な説明【００１４】～【００２５】）

【参考】



なお，本件訂正に係る【００３４】（[合成例４]，【化１４】）は，化合物（３）からの下記化合物（４）の合成に関する記載であり，本件発明（請求項１～７に係る発明）を構成する部分ではない。

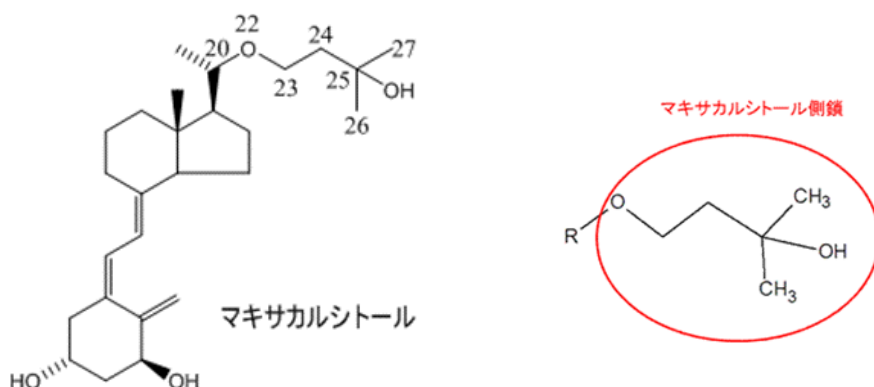


２ 本件明細書におけるマキサカルシトールの合成工程と，関連する周知技術について

（１）前記１のとおり，本件明細書には，ビタミンＤ２を出発原料として化合物（１）～化合物（７）を経て，マキサカルシトール（下図左）を合成する工程が記

載されている（図１及び〔合成例１〕（【００２７】）～〔合成例８〕（【００３８】））。

そして、本件明細書に接した当業者は、本件発明に係るマキサカルシトールの上記合成工程に関して、周知の合成工程（甲３，４，６，７）と同様に、原料化合物から３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ基（ $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；以下「マキサカルシトール側鎖」ともいう。下図右）を有する中間体化合物を得るための工程（「合成例５」より前の工程。以下「前半の工程」という。）と、マキサカルシトール側鎖を有する中間体化合物から、最終生成物であるマキサカルシトールを得るための工程（「合成例６」より後ろの工程。以下「後半の工程」という。）とから成ることを理解する。



(2) このうち、前半の工程、すなわちマキサカルシトール側鎖を導入する工程においては、同側鎖の２２位に酸素原子を配することが必要であるために、周知の合成方法（甲３，４，６，７）は、いずれも（ステロイド構造の）２０位の炭素原子に $-\text{OH}$ 基を有する２０位アルコール中間体化合物を製造し、その $-\text{OH}$ 基による反応剤に対する求核反応を利用してマキサカルシトール側鎖を得ており、種々の反応剤を用いる合成方法が試みられていた（甲４）。

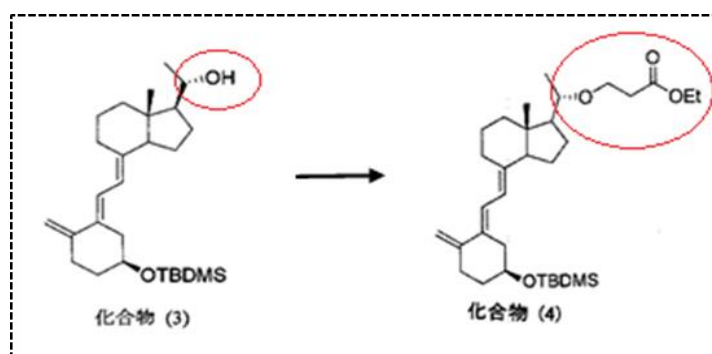
３ 取消事由１（目的要件の判断の誤り）について

(1) 特許法１２６条１項２号は、「誤記・・・の訂正」を目的とする場合には、願書に添付した明細書、特許請求の範囲又は図面の訂正をすることを認めているが、

ここで「誤記」というためには、訂正前の記載が誤りで訂正後の記載が正しいことが、当該明細書、特許請求の範囲若しくは図面の記載又は当業者（その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者）の技術常識などから明らかで、当業者であればそのことに気付いて訂正後の趣旨に理解するのが当然であるという場合でなければならないものと解される。

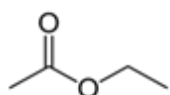
(2)ア そこで、まず、本件明細書に接した当業者が、明細書の記載は原則として正しい記載であることを前提として、本件訂正前の本件明細書の記載に何らかの誤記があることに気付くかどうかを検討する。

(ア) 本件明細書の【0034】の【化14】には、以下に示す化合物（3）から、「EAC」が添加された反応条件下で、以下に示す化合物（4）を得る工程【化14】が示されており（下図は、【化14】の記載を簡略化し、反応により構造が変化した部分に丸印を付したものの）、本件明細書の【0034】の〔合成例4〕の本文には、化合物（3）に「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」を添加し、反応させて、化合物（4）を得たと記載されているから、明細書は原則として正しい記載であることを前提として読む当業者は、本件明細書には、化合物（3）に酢酸エチルを作用させて化合物（4）を得たことが記載されていると理解する。



(イ) しかし、当業者であれば、以下に示す理由で、「化合物（3）に酢酸エチルを作用させて化合物（4）を得た」とする記載内容にもかかわらず、化合物（3）に以下に示す酢酸エチルを作用させても化合物（4）が得られない、つまり、【化14】に係る原料（出発物質；化合物（3））と、反応剤（EAC）と、生成物（化合

物（４））のいずれかに誤記が存在することに気付くものと考えられる。



【酢酸エチル, $\text{CH}_3\text{-CO-OEt}$ (Et は, $-\text{C}_2\text{H}_5$)】

すなわち、本件明細書の【００３４】の【化１４】に接した当業者は、①ヒドロキシ基を有する不斉炭素（２０位の炭素原子）の立体化学が維持されていることから、【化１４】の反応は、酸素原子が反応剤の炭素原子を求核攻撃することによる、２０位の炭素原子に結合した－OH基の酸素原子と反応剤の炭素原子との反応であること（２０位の炭素原子と酸素原子間のC－O結合が切れる反応が起こるのではなく、アルコール性水酸基の酸素原子と水素原子の間のO－H結合が切れることによって不斉炭素の立体構造が維持されることになる反応であること。甲２，２３～２５），②上記－OH基の酸素原子が酢酸エチルの炭素原子を求核攻撃しても、化合物（４）の側鎖である、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ の構造とはならないこと（炭素数が１つ足りないこと）に気付く、これらを考え合わせると、【００３４】の「化合物（３）に酢酸エチルを作用させて化合物（４）を得た」という反応には矛盾があることに気付くものということができる。

（ウ）したがって、本件明細書に接した当業者は、【００３４】の【化１４】（化合物（３）から化合物（４）を製造する工程）において、側鎖を構成する炭素原子数の不整合によって、【００３４】に何らかの誤記があることに気付くものと認められる。

イ 被告は、[合成例４]の記載内容と【化１４】のスキームの表示とは、一見して不一致となる記載がなく、また、「EAC」は酢酸エチルの略称として使用されるものであることから（甲１８，乙１，２，５，６），「EAC（酢酸エチル，８０４ｍｌ，７．２８ｍｏｌ）」という記載自体に不自然な点はなく、したがって、明細書全体に誤記がないことが当然あるという前提に立てば、本件明細書における訂正前の記載に一見して何らかの誤記があることに気付くとはいえないと主張する。

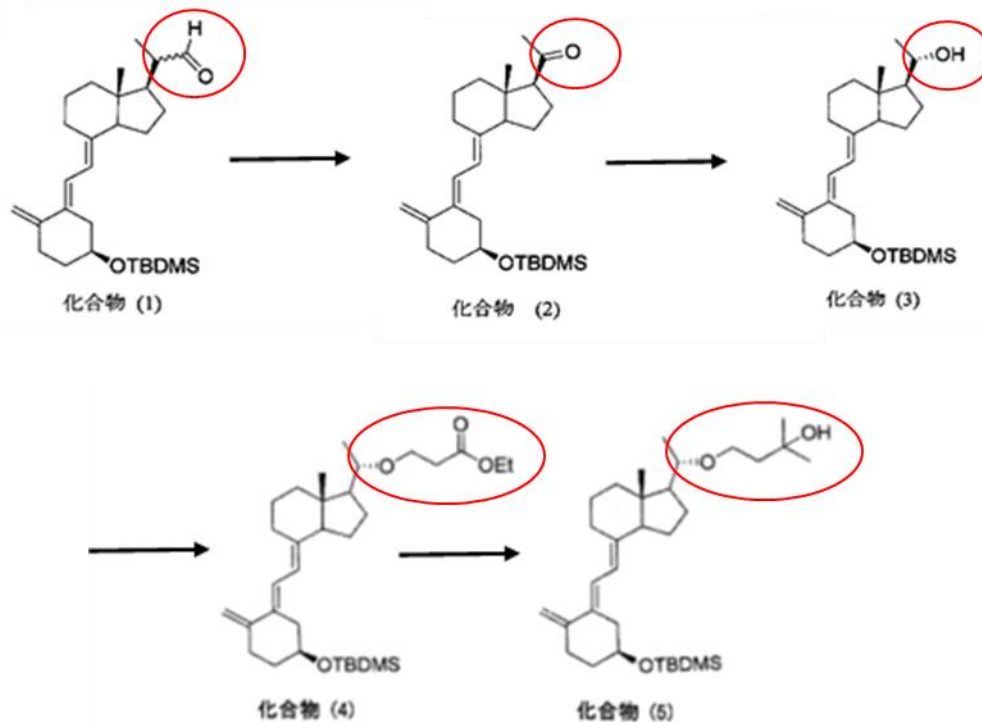
しかしながら、前記アのとおり、当業者であれば、ビタミンD₂を出発原料として化合物（１）～化合物（７）を経て、マキサカルシトールを合成する製造工程の一部を構成する【化１４】の工程（すなわち、化合物（３）の化学構造、「酢酸エチル」、化合物（４）の化学構造のいずれか）に何らかの誤記があることに気付くものと認められるから、被告の主張は理由がない。

(3)ア 次に、前記(2)のとおり、特定の反応工程（【００３４】の【化１４】）における技術的矛盾と、それに伴う誤記の存在を認識した当業者が、当該反応工程のうち、誤記が「EAC（酢酸エチル）」であると分かるかどうかについて、検討する。

(7) 前記２のとおり、マキサカルシトールの合成方法は、マキサカルシトール側鎖を有する中間体化合物を得るための工程（前半の工程）と、マキサカルシトール側鎖を有する中間体化合物から、最終生成物であるマキサカルシトールを得るための工程（後半の工程）に分けられる。

前半の工程、すなわち、化合物（１）から化合物（５）に至る工程（[合成例２]～[合成例５]）は、既知の化合物（１）を出発原料として、各工程において側鎖部分の化学構造のみが変化するものと記載されている。

[参考]



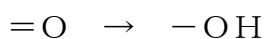
すなわち、次の①～④の合成を行うものと記載されている。

①化合物 (1) から化合物 (2) の合成 ([合成例 2], 【0028】～【0029】)



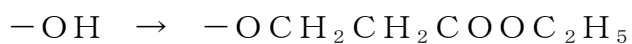
酸化による脱ホルミル化 (脱CHO) 反応

②化合物 (2) から化合物 (3) の合成 ([合成例 3], 【0030】～【0033】)



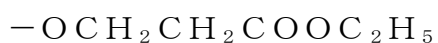
金属ハイドライドによる還元

③化合物 (3) から化合物 (4) の合成 ([合成例 4], 【0034】)



EAC に対する (アルコールの求核置換) 反応

④化合物 (4) から化合物 (5) の合成 ([合成例 5], 【0035】)



MeMgCl（グリニャール試薬）による反応

(イ) ここで、化合物（２）は、本件発明の特許請求の範囲に記載された化合物であり、特許請求の範囲及び本件明細書における複数箇所の化学構造の記載は一致しており、これが誤りであると疑うべき事情は認められない上、既知の化合物（１）から酸化による脱ホルミル化（脱CHO）反応により化合物（２）を得た旨の〔合成例２〕の記載（【００２８】～【００２９】）を参照しても、既知の化合物（１）を出発物質として、〔合成例２〕記載の反応物質、反応条件により、本件明細書記載の化学構造を有する化合物（２）が得られることに技術的な矛盾は認められない。このように、化合物（２）の化学構造は、当業者に正しいものと認識される場所、そのような化合物（２）から金属ハイドライドによる還元により化合物（３）を得た旨の〔合成例３〕の記載（【００３０】～【００３３】）を参照しても、化合物（２）を出発物質として、〔合成例３〕記載の反応物質、反応条件により、本件明細書記載の化学構造を有する化合物（３）が得られることに技術的な矛盾は認められない。

また、前記２のとおり、マキサカルシトールの合成工程において２０位アルコール中間体を得て、その－OH基をマキサカルシトール側鎖とする合成方法は周知であることからみて、本件明細書の記載に接した当業者にとって、マキサカルシトールの合成工程において、〔合成例３〕までの工程で、２０位炭素原子に－OH基を有する化合物（３）が中間体として合成されていることに、何ら不整合な点はない。

加えて、化合物（３）は、本件発明の特許請求の範囲に記載された化合物である上、特許請求の範囲及び本件明細書における複数箇所の化学構造の記載は一致している。

そうすると、本件明細書に接した当業者にとって、化合物（３）の構造式、特に２０位の炭素原子に－OH基が結合した構造に誤りがあるとする理由は見当たらない。

(ウ) マキサカルシトール側鎖を有する化合物（５）を起点とする後半の工

程（〔合成例 6〕～〔合成例 8〕）は、最終生成物であるマキサカルシトールのビタミン D 構造における 20 位の炭素原子（マキサカルシトール側鎖部分）以外の部位における公知の反応（甲 26）であり、〔合成例 5〕で化合物（5）を合成する段階でマキサカルシトール側鎖の導入が終わっているものと把握できるから、各合成例に関する明細書の記載が正しいことを前提に本件明細書に接した当業者にとって不整合な部分はなく、少なくとも化合物（5）の化学構造（あるいは、マキサカルシトール側鎖部分）は、正しいものと考えられる。

(エ) そして、仮に化合物（4）の側鎖部分（ $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ）が他の構造であり、酢酸エチルである EAC との反応により、化合物（4）とは炭素数が異なる（炭素数が 1 少ない）側鎖が結合する反応が起こったとすれば、グリニャール反応によってマキサカルシトール側鎖を導入して化合物（5）を得るためには、〔合成例 5〕に相当する変換工程の数が図 1 に示された合成スキームよりも必然的に多くなってしまふであろうことが容易に予想され、化合物（4）の側鎖の構造式にも誤りがあるとは考えられない。

(オ) 【化 14】の出発物質である化合物（3）の化学構造、反応剤である「EAC（酢酸エチル）」、生成される化合物（4）の化学構造のうちいずれかの記載に誤記があることに気付いた当業者にとって、「（酢酸エチル，804 ml，7.28 mol）」という記載に示された化学物質名と、体積と、モル数とが整合しているかどうかを確認することは容易であるところ、以下の計算の結果、酢酸エチル 804 ml は、8.21 mol であることが確認でき、本件明細書に記載されているモル数と整合していないことが理解できる。

（計算）

酢酸エチル [分子量 88.11，密度 0.90 g/ml（甲 11）] 804 ml の mol 数について

$$804 \times 0.9 / 88.11 = 8.21 \text{ mol}$$

(カ) 本件明細書に接した当業者は、前記(ア)～(オ)において検討したとおり、

化合物（３）及び化合物（４）の化学構造については正しいものと理解し、「酢酸エチル」が誤記であると理解するものということができる。

また、本件明細書に記載された ^1H -NMRデータや ^{13}C -NMRデータのシグナルの位置やシグナル数は、それのみによって化合物（３）及び化合物（４）の化学構造を特定し得るものではないものの、化合物（３）及び化合物（４）の化学構造と矛盾する点があるとまでは認められないから、本件明細書に接した当業者が、化合物（３）及び化合物（４）の化学構造が正しいものと理解することを支持するものといえ、少なくともそのような理解を妨げるものであるとはいえない。

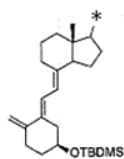
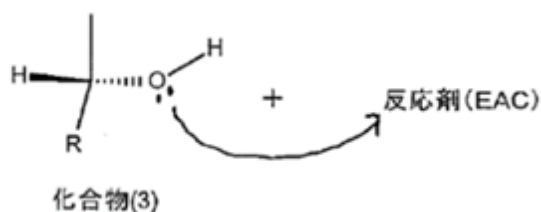
イ 被告は、スキームは、化学反応の概要を示したものにすぎないから、【化 1 4】のスキームに全ての反応工程及び関与成分が記載されているとは限らないし、反応剤を書き漏らしたことも当然あり得るのであるから、化合物（３）及び化合物（４）の化学構造が正しいからといって、酢酸エチルが当然に誤記となるわけではないと主張する。

しかしながら、本件発明は、マキサカルシトールの合成に関する新規の中間体及びその製造方法に係るものであるから、本件明細書には、ビタミンD 2又は既知の化合物（１）から最終生成物であるマキサカルシトールが得られることが追試可能な程度に記載されるのが通常であるといえ、本件明細書の〔合成例４〕以外の合成例の記載内容等に照らしても、〔合成例４〕の記載に接した当業者において、反応剤や他の反応工程や関与成分が記載されていないものと理解するものとはいえない。被告の主張は、一般論として存在する抽象的な可能性をいうものであって、本件明細書に妥当するものということとはできないから、採用することはできない。

(4)ア 次に、前記(3)のとおり、【0 0 3 4】の「酢酸エチル」の記載が誤記であることに気付いた当業者が、正しい記載が「アクリル酸エチル」とであると分かるかどうかについて、検討する。

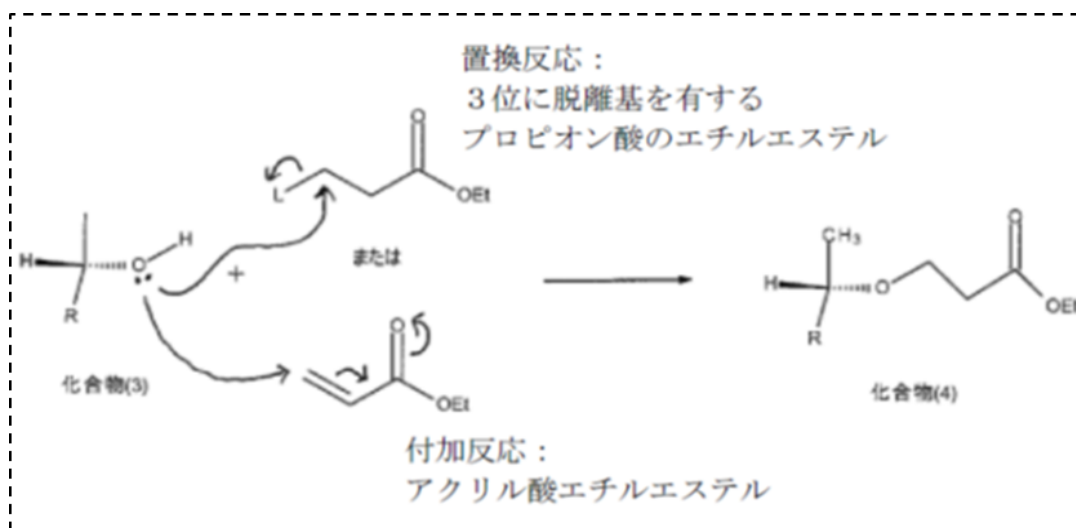
(ア)「アクリル酸エチル」は、英語で表記すると、「Ethyl Acrylate」であり、「EAC」と略称されることがあるものと認められる（甲 1 6， 1 7）。

(イ) 前記(2)のとおり,【0034】の反応では,化合物(3)から化合物(4)への反応において不斉炭素原子(ビタミンD構造の20位の炭素原子)の立体化学が維持されていることから,当業者は,本件出願日における技術常識を踏まえ,化合物(3)と反応剤EACとの反応は,化合物(3)の20位の炭素原子に結合したアルコール性水酸基-OHの酸素の非共有電子対が反応剤(EAC)の炭素原子を求核攻撃することによって化合物(4)が得られる以下の反応,すなわちアルコールのO-H間の結合の切断を伴う反応であると理解する。



(式中, R は, 基を表す)

このような化合物(3)と反応剤EACの反応機構に加え,化合物(4)の化学構造から,当業者は,【化14】の反応は,化合物(3)のアルコール性水酸基-OHの酸素の非共有電子対が反応剤(EAC)中のカルボニル基を構成する炭素原子の二つ隣の炭素原子を求核攻撃する,①3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル($L-CH_2CH_2COOC_2H_5$, ただし, Lは脱離基)を反応剤とする置換反応,又は,②アクリル酸エチルを反応剤とする付加反応(甲5のオキサマイケル反応)のいずれか(下図参照)であると理解する。



そして、【0034】の反応機構から、正しい反応剤が①3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル、又は②アクリル酸エチルに限定されることを理解した場合に、これらの反応剤の体積及びモル数が「804ml, 7.28mol」という記載に整合するかどうかを検証してみると、以下の計算の結果、アクリル酸エチルの方が、本件明細書記載の上記数値に整合することが理解できる。

(計算)

脱離基を有するプロピオン酸エチル及びアクリル酸エチル804mlのmol数について

アクリル酸エチル [分子量100.12, 密度0.92g/ml (甲8)]

$$804 \times 0.92 / 100.12 = 7.39 \text{ mol}$$

3-クロロプロピオン酸エチル [分子量136.58, 密度1.10g/ml (甲14)]

$$804 \times 1.10 / 136.58 = 6.48 \text{ mol}$$

3-ブロモプロピオン酸エチル [分子量181.03, 密度1.42g/ml (甲15)]

$$804 \times 1.42 / 181.03 = 6.31 \text{ mol}$$

(ウ) 以上のとおり、「EAC」は、「アクリル酸エチル」の英語表記と整合

し、略称と一致するものである上、モル数の記載とも整合するのであるから、当業者は、正しい反応剤が「アクリル酸エチル」であることを理解することができるというべきである。このことは、「アクリル酸エチル」が「EA」と略称されることがあるとしても（乙3，4），左右されるものではない。

イ(7) 被告は、明細書における特定の記載が明らかな誤記として、当業者がそのように当然理解するかどうかは、原則として、明細書の記載に基づいて判断されるもので、明細書に記載のない反応機構を検討して反応剤を推定して、初めて明細書の記載からプロピオン酸エチル又はアクリル酸エチルと理解できるというのであれば、二つの選択肢に限定することに関しても、正しい記載が一義的に理解することにならないと主張する。

しかしながら、明細書に接した当業者は、出願当時の技術常識を踏まえて明細書の記載を理解するのであるから、明細書に直接記載のない事項であっても、当業者は、技術常識を参酌して、当該明細書に記載された技術的事項及びそれらの記載から自明な事項の内容を理解することができるというべきである。そして、本件明細書に接した当業者が、本件出願日当時の技術常識を踏まえて、【化14】において化合物（3）と反応する反応剤は、①3位に脱離基を有するプロピオン酸エチル又は②アクリル酸エチルのいずれかであると理解することは、前記イ(1)のとおりである。

イ(1) 被告は、反応剤自体を書き漏らした可能性もあるし、スキームは、出発物質とそのプロセスの目的物質を表しているにすぎず、反応が、求核置換反応又は求核付加反応の一段階反応とは限らず、素反応を考慮すれば、複数ステップである反応を生じる場合もあるし、何れかのステップで、他の成分が関与する場合もあるので、全てのステップ、全ての関与成分の記載があるとは限らないスキームの記載のみから反応剤を二つに限定することはできないと主張する。

しかしながら、前記(3)イのとおり、[合成例4]の記載に接した当業者において、反応剤や他の反応工程や関与成分が記載されていないものと理解するものとはいえないのであって、被告の主張は、一般論として存在する抽象的な可能性をいうもの

にすぎないから、被告の主張は、理由がない。

(ウ) 被告は、明細書の記載の試薬の純度が100%であると仮定する理由はないし、体積やモル数にも誤記が存在していたかもしれず、そのような仮定や体積やモル数に誤記がないという前提の下に選択肢を限定した上で、一番近い化合物であるはずであるという結論自体、正しい記載が一義的にアクリル酸エチルに決まることを説明しているとはいえないと主張する。

しかしながら、酢酸エチル、アクリル酸エチル、3-クロロプロピオン酸エチル等が、いわゆる汎用化学品として、高純度のものが市販されている化合物であると認められること（甲8，11，14，15）からすると、本件明細書に接した当業者は、市販の高純度の試薬を用いたものと理解するのが合理的であるといえる。また、本件明細書における反応剤の体積やモル数については、それが誤りであると疑うべき事情は認められないから、それを一応正しいものとして反応剤の体積やモル数の計算を行うことは、通常の合成を行う上で必要な行為であり、それによって容易に整合性を確認できるものと認められる。したがって、被告の主張は、理由がない。

(5) 以上によると、本件明細書に接した当業者であれば、本件訂正事項に係る【0034】の「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載が誤りであることに気付いて、これを「EAC（アクリル酸エチル，804ml，7.28mol）」の趣旨に理解するのが当然であるといえることができる。

したがって、本件訂正は、特許法126条1項2号所定の「誤記・・・の訂正」を目的とするものといえることができる。

その他、被告が主張するところに照らしても、上記判断が左右されることがないことは、既に判示したところから明らかである。

取消事由1は、理由がある。

4 取消事由2（新規事項追加の判断の誤り）について

前記3の取消事由1で判断したとおり、本件明細書に接した当業者であれば、本

件訂正事項に係る【0034】の「EAC（酢酸エチル，804ml，7.28mol）」という記載が誤りであり，これを「EAC（アクリル酸エチル，804ml，7.28mol）」の趣旨に理解するのが当然であるといえることができるから，本件訂正後の記載である「アクリル酸エチル」は，本件訂正前の当初明細書等の記載から自明な事項として定まるものであるといえることができ，本件訂正によって新たな技術的事項が導入されたとは認められない。

したがって，本件訂正は，特許法126条5項に規定する要件に適合するものといえることができる。

取消事由2は，理由がある。

5 結論

以上によると，取消事由1及び2は，いずれも理由があり，審決にはその結論に影響を及ぼす違法があるから，原告の請求を認容することとして，主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第2部

裁判長裁判官

森 義 之

裁判官

片 岡 早 苗

裁判官

古

庄

研