

平成18年9月8日判決言渡 同日原本交付 裁判所書記官

平成17年(ワ)第14399号 職務発明対価請求事件

口頭弁論終結日 平成18年6月26日

判 決

徳島市<以下略>

原 告	甲
同訴訟代理人弁護士	飯 沼 春 樹
同	児 玉 讓
同	黒 澤 基 弘
同	竹 山 拓
同	櫻 井 和 子
同	武 内 正 樹
同	平 田 啓 子
同	長 町 真 一

東京都千代田区<以下略>

被 告	大 塚 製 薬 株 式 会 社
同訴訟代理人弁護士	松 本 司
同	山 形 康 郎

主 文

- 1 原告の請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第1 請求

被告は、原告に対し、金1億円及びこれに対する平成17年7月28日から

支払済みに至るまで年5分の割合による金員を支払え。

第2 事案の概要

本件は、被告の有していた、テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体とそれを含有する医薬成分に関するアメリカ合衆国（以下「米国」という。）特許権（以下「本件特許権」という。）に係る発明について、被告の元従業員である原告が、同発明は、被告在職中に生物系研究者として化合物の生物活性測定等に関与した原告を含む複数の発明者による職務発明であり、原告は、発明者の一人として、被告に特許を受ける権利（共有持分）を承継させたとして、特許法35条3項（予備的に、被告の発明考案取扱規程11条1項）に基づいて、その相当の対価として内金1億円及びこれに対する、本訴状送達の日翌日である平成17年7月28日から支払済みに至るまで年5分の割合による遅延損害金の支払を求めたのに対し、被告が、①外国の特許を受ける権利について特許法35条3項の適用はない、②原告は、本件特許権に係る発明の発明者ではない、③被告の発明考案取扱規程に基づく実績補償金を生じさせる事情が認められないから同補償金の請求権は発生していない、と主張して争っている事案である。

1 前提となる事実等（争いが無い事実以外は証拠を末尾に記載する。）

(1) 当事者

ア 原告は、昭和48年9月、被告徳島工場第1研究所に技術員として入社し、以下のような異動を経て、平成15年2月に被告を退社した、被告の元従業員である。

昭和49年4月	徳島工場第3研究室（後に徳島研究所生物研究部と改称）研究員、研究主任（呼吸循環器Ⅱ班リーダー）
昭和60年1月	大阪支店開発課課長
昭和61年1月	徳島研究所新薬研究1部主任研究員

昭和62年1月 徳島研究所新薬研究3部部長

昭和63年1月 徳島研究所応用研究部部長

平成10年4月 育薬研究部血栓血管研究所所長

平成11年10月 医薬第1研究所応用研究部部長

平成13年8月 薬効開拓研究所兼医薬営業本部学術支援担当部長

イ 被告は、医薬品、栄養製品、飲料等の製造及び販売等を業とする株式会社である。

(2) 本件特許権

本件特許権の内容及び特許請求の範囲は、以下のとおりである（以下、本件特許権に係る特許を「本件特許」と、本件特許権の特許請求の範囲記載の発明を「本件発明」と、それぞれいう。）が、同特許権は、平成11年（1999年）8月29日、存続期間満了により消滅した（甲1の1、1の2、26、乙11、12）。

本件特許権は、発明者を乙及び丙として出願された（甲1の1、1の2、26）。

発明の名称 テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体とそれを含有する医薬成分

特許番号 米国特許第4,277,479号

出願年月日 昭和54年（1979年）8月29日

（昭和53年9月1日の出願（特願昭53-107869）に係る優先権主張）

登録年月日 昭和56年（1981年）7月7日

特許請求の範囲 別紙「米国特許第4,277,479号 特許請求の範囲」記載のとおり

(3) 本件発明の内容

ア 本件発明は、血管拡張作用を併せ持つ抗血小板薬として開発された化合

物であるシロスタゾール（6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル)を含む一群の化合物（テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体，以下「本件誘導体」，「本件誘導体群」ともいう。）に係る物質発明及びこれらの化合物の特定の性質を専ら利用する物の発明（用途発明）である。

シロスタゾールは，病的血栓に対応するため，血小板凝集阻害作用・抗血小板作用を有するものとして設計され，加えて，虚血に陥っている臓器を救済するため，血管拡張作用，血流増加作用を有し，心臓に対する心拍数上昇作用が少なくなるように設計されたものである。

イ シロスタゾールを有効成分とする製剤は，適応症を慢性動脈閉塞症，商品名を「プレタール」として，日本を始め，韓国，中国，タイ，インドネシア，フィリピン，台湾等のアジア諸国，米国等において，被告の現地法人により販売されている（以下「本件製剤」という。）。米国では，慢性動脈閉塞症患者を対象とした臨床試験で有効性と安全性が認められて治療薬として承認され，1999年に販売が開始された。米国における適応（Indication）は，慢性動脈閉塞症の一つの病態である間歇性跛行（Intermittent Claudication）の症状の改善である（甲2の1，2の2）。

(4) 本件発明に係る特許出願について

本件発明に係る最初の物質特許の出願は，昭和53年（1978年）9月1日に行われた，後記(5)アの特許権に係る出願である。同特許権に係る発明は，シロスタゾールを含まないが，シロスタゾールの類縁化合物に関する。

その後，この関連化合物についての研究が実施され，昭和54年（1979年）8月25日にシロスタゾールを含む一連の化合物群の物質特許及び製造方法の特許として後記(5)イの特許権に係る出願が行われた。

そして，米国では，上記の両特許権に係る発明は，化学的に一つの化合物群として扱えるため，同月29日，これらを併せて（製造方法に関する特許

を除く。) 本件特許の出願がされた。

(5) 本件発明に係る日本における特許権

ア 本件特許権の優先権主張の基礎とした出願に係る特許権

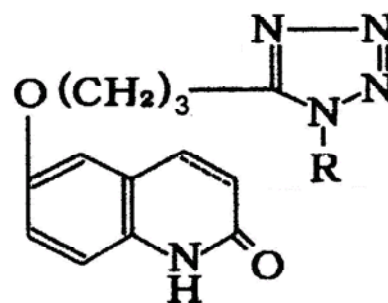
被告は、本件特許権の出願において優先権主張の基礎とした出願に係る以下の特許権（以下「日本国特許権①」という。）を有していたが、同特許権は、平成10年（1998年）9月1日、存続期間満了により消滅した（甲1の1，1の2，4）。

日本国特許権①は、発明者を乙及び丙として出願された（甲4）。

発 明 の 名 称	カルボスチリル誘導体
出 願 番 号	特願昭53-107869号
出 願 年 月 日	昭和53年（1978年）9月1日
出 願 公 開 番 号	特開昭55-35019号
出 願 公 開 年 月 日	昭和55年（1980年）3月11日
特 許 番 号	特許第1386527号
登 録 年 月 日	昭和61年（1986年）6月26日

特許請求の範囲

- (1) 一般式（式中、Rは低級アルキル基またはシクロアルキル基を示す）で表わされるカルボスチリル誘導体。



イ シロスタゾールを含む化合物群の物質特許

被告は、以下の特許権（以下「日本国特許権②」という。）を有していたが、同特許権は、平成11年（1999年）8月25日、存続期間満了により消滅した（甲5，乙1，弁論の全趣旨）。

日本国特許権②は、発明者を乙及び丙として出願された（甲5）。

発 明 の 名 称	テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体
出 願 番 号	特願昭54-108389号
出 願 年 月 日	昭和54年(1979年)8月25日
出 願 公 開 番 号	特開昭56-49378号
出 願 公 開 年 月 日	昭和56年(1981年)5月2日
特 許 番 号	特許第1471849号
登 録 年 月 日	昭和63年(1988年)12月27日
特許請求の範囲	別紙「特許第1471849号 特許請求の範囲」 記載のとおり

(6) 従業員の発明に関する被告の定め

被告は、従業員がなした発明に関し、昭和47年1月1日から施行された「発明考案取扱規程」（以下「被告規程」という。）（乙10）を定めている。被告規程には、以下の規定がある。

（工業所有権の譲渡）

第4条 従業員は、前条によって届け出た発明等でそれをなすに至った行為がその者の現在または過去の職務に属する場合（以下特許法第35条の職務発明という）のものについては、それに基づく日本国および、外国における工業所有権を受ける権利および工業所有権を会社に譲渡しなければならない。

（出願補償）

第9条 第7条により特許等の出願を行った場合、会社はその発明等をなした者に対して次の補償金を支給する。

区 分	特 許	実用新案	意 匠
金 額	3,000円	2,000円	2,000円

第2項 補償金を支給される発明等が2人以上の共同のものであるときは、原則として補償金額はこれを各人に等分して支給するも

のとする。

(登録補償)

第10条 第7条による特許等の出願が登録になった場合には、会社はその発明等をなした者に対して次の補償金を支給する。

区 分	特 許	実用新案	意 匠
金 額	5, 0 0 0 円	5, 0 0 0 円	5, 0 0 0 円

第2項 補償金を支給される発明等が2人以上の共同のものであるときは、第9条第2項の規定を準用する。

(実績補償)

第11条 委員会は工業所有権として登録された発明等の実施状況を調査し、委員会が当該発明等の実施効果が顕著であって会社業績に貢献したと認めた場合においては、その発明等をなした者に対して補償金を支給する。(50, 000円以上)

第2項 補償金を支給される発明等が2人以上の共同のものであるときは、第9条第2項の規定を準用する。

第3項 第7条第2項の会社が特許等の出願を行わずかつ発明者に返却をもしない発明等については、その実施状況を調査し、委員会が当該発明等の実施効果が顕著であって会社業績に貢献したと認めた場合においてはその発明等をなした者に対して第11条第1項に準じた補償金を支給する。ただし、その発明等が工業所有権として登録される性質を有しないものと認められた場合はこの限りではない。

(7) 特許を受ける権利の被告に対する承継

本件発明は、被告の従業者によりなされた被告の職務に属する発明であり、この発明についての特許を受ける権利は、被告規程4条に基づいて、被告に承継された。

2 争点

- (1) 特許法 35 条 3 項の適用の有無（争点 1）
- (2) 原告は，本件発明の共同発明者であるか。（争点 2）
- (3) 本件発明に係る特許を受ける権利の対価の額（争点 3）

3 争点についての当事者の主張

- (1) 争点 1（特許法 35 条 3 項の適用の有無）について

（原告の主張）

ア 外国の特許を受ける権利等の譲渡についても，特許法 35 条 3 項の規定が適用される。

イ 被告は，外国の特許を受ける権利等の譲渡について，特許法 35 条 3 項の適用はない旨主張し，その理由として，①特許法 35 条 4 項（平成 16 年法律第 79 号による改正前のもの。以下同じ。）に基づく対価額の算定方法は，職務発明に関する特許権について使用者等が無償の法定通常実施権を取得する制度の存しない国における承継対価額の算定には妥当しないこと，②対価請求権を認める同条 3 項は，強行規定と解されているところ，これを外国の特許を受ける権利の承継対価に適用することは，対価請求権に関する規定が強行規定とはされていない外国特許法（特に米国においては，対価額は当事者間の譲渡契約で定められた額とされている。）における従業者等の保護内容以上の保護を与えることになること，③従業者発明者の保護に偏すると我が国の産業発達への寄与の目的を果たし得ないこと，④特許法 33 条及び 34 条にいう「特許を受ける権利」は，日本の特許を受ける権利を意味するところ，35 条 3 項における「特許を受ける権利」についてのみ外国の特許を受ける権利を含むと解釈することはできないこと，⑤平成 16 年法律第 79 号による特許法 35 条の改正の立法過程において，職務発明の補償金算定において外国の特許から得られる利益をも考慮することを肯定する見解はとられていないこと，を述べる。

しかしながら、被告の上記主張は、以下のとおり失当である。

(ア) 上記①の主張について

外国の特許を受ける権利の承継について特許法 35 条 4 項を適用するとした場合でも、考慮すべき「使用者等が受けるべき利益の額」は、各国の特許制度の下において使用者等が受けるべき利益を算出すべきなのであって、同項の適用が、法定通常実施権の取得を前提として算出することまでも強制するものではないから、同項の適用を否定する理由とはならない。

(イ) 上記②の主張について

特許法 35 条 4 項は、従業者と使用者間の雇用契約上の利害関係の調整を図り、発明を奨励するとの趣旨に基づく規定であるところ、職務発明の承継対価は、使用者と従業者とが属する国の産業政策に基づき決定された法律により一元的に決定されるべき事柄と考えられるから、外国の特許を受ける権利の承継対価についても一律に同項が適用されるべきである。このような趣旨に基づく以上、その結果、諸外国の特許法の定める保護内容以上の保護が従業者に与えられることになったとしても何ら不合理ではない。

(ウ) 上記③の主張について

特許法 35 条は、使用者と従業者との利害関係を適切に調整することを趣旨とし、現実に適切な調整基準として機能している以上、譲渡の対象が日本の特許を受ける権利か外国の特許を受ける権利かによって適用の有無が左右されるべき理由はない。これによって、従業者の保護に偏することになるものではない。

(エ) 上記④の主張について

特許法 35 条は、使用者と従業者との雇用関係における利害関係を調整しながら特許法 1 条の定める目的を達成することを趣旨とする、労働

法規としての性格をも有する規定である。したがって、このような労働法規としての性格から、同条3項の「特許を受ける権利」について、外国の特許を受ける権利を含む意味であると解することは当然であり、他の規定と同様に解すべき理由はない。

(オ) 上記⑤の主張について

被告の主張は、産業構造審議会知的財産政策部会特許制度小委員会報告書「職務発明制度の在り方について」(案)(乙9)に基づくものであると思われるが、同報告書は、外国における権利の承継の対価に関する法の適用関係について見解が一致していないことを前提に、外国における権利について特許法35条の適用範囲とする旨の規定をおいても必ず同条が適用されるとは限らない、適用される場合であっても、発明や特許権といった概念が各国において異なるなどの立法上・運用上の問題を解消することはできない、などの理由から、同条に外国における権利について同条を適用範囲とする旨を明示する規定を置くことを見送るべきとの意見を示したにすぎず、同条が外国の特許を受ける権利の承継の場合に適用されることを否定したものではない。

(被告の反論)

特許法35条は、日本の特許権(特許を受ける権利)を適用対象としているのであって、以下のとおり、日本の特許権とは内容の異なる外国特許権に適用することは、その前提を欠く。

ア 特許法35条4項は、職務発明の対価額の算定に際しての考慮要素の一つとして「その発明により使用者等が受けるべき利益の額」を挙げているが、この「使用者等が受けるべき利益」とは、同条1項において、使用者等が従業者等の職務発明に関する特許権について無償の法定通常実施権を有することから、当該実施権を除く、独占権の発現により使用者等が受けると想定される利益と解されている。

この解釈に基づく対価額の算定方法は、日本特許権には妥当しても、使用者等が無償の通常実施権を得るという制度には、必ずしもなっていない外国特許権の対価額算定には妥当しない。

イ 特許法35条3項の対価請求権は、強行規定と解され、また、勤務規則等に使用者等が従業者等に対して支払うべき対価に関する条項がある場合においても、これによる対価の額が同条4項の規定に従って定められる対価の額に満たないときは、同条3項の規定に基づき、その不足する額に相当する対価の支払を求めることができると解されている。

すなわち、使用者等の定めた勤務規則の定め、あるいは、使用者等と従業者等との合意に基づく対価額は、同条4項の対価額算定の考慮要素とはされていない。

これに対して、外国特許法においては、必ずしも対価請求権は強行規定とされているとは限らず、また、特に米国においては、対価額は当事者間の譲渡契約で定められた額とされているのである。

この職務発明に係る外国特許権（特許を受ける権利）の承継対価につき、日本特許権（特許を受ける権利）を前提に、対価請求権を強行規定とし、当事者間で定めた対価額は考慮要素としないとする同条を適用することは、外国特許法での従業者等の保護内容以上の保護を日本特許法で与えることになる。

ウ 外国特許権について特許法35条の適用を認める立場は、発明を奨励するという同法1条の目的の達成のために従業員発明者を保護すべきであるとの前提で、従業員発明者がいずれの国においても保護を受けられない事態が生じることを回避するというものであるが、従業員発明者の保護に偏する場合は、発明の母体たる使用者企業の経営を圧迫し、発明に対する投資へのインセンティブを減退させることにもなり、特許法の究極の目的である、我が国の産業の発達に寄与することにはならないから、相当ではな

い。

エ 特許法 33 条及び 34 条に規定される「特許を受ける権利」とは、日本の特許を受ける権利のみを意味するが、同法 35 条 3 項における「特許を受ける権利」についてのみ外国の特許を受ける権利をも含むと解釈することはできない。

オ そもそも、職務発明の補償金の算定において外国の特許から得られる利益をも考慮するか否かは、我が国の産業政策ないし立法論の問題であるが、平成 16 年法律第 79 号による特許法 35 条の改正の立法過程においては、少なくともこれを肯定する見解はとられていない。

(2) 争点 2 (原告は、本件発明の共同発明者であるか。) について
(原告の主張)

ア 医薬品の物質発明の場合の合成系研究者及び生物系研究者の協働関係

医薬品の物質発明，すなわち創薬は，一般に，①疾患の選択，②薬物標的の選択，③バイオアッセイの確立，④リード化合物の発見，⑤構造活性相関の検証，⑥薬理活性の基本骨格の同定，⑦標的との相互作用の向上，⑧薬力学的特性の向上，⑨薬物の特許取得という経過をたどる。

④のリード化合物とは，目標とする薬理活性を有しているが，その強さが弱い，物性が悪いなどの医薬品として具備すべき条件を充たしていない化合物のことであり，「出発化合物」とも称され，薬物開発の出発点となるものである。

また，⑤の構造活性相関の検証は，一般的には「スクリーニングテスト」と呼ばれているものと表裏一体のものである。すなわち，目標とする活性を持った化合物（リード化合物）の構造が決定されると，医薬化学者は，リード化合物に修飾を施し，その化合物の構造活性相関の研究を開始する。その研究の目的は，当該化合物（分子）のどの部分が，生物学的活性に重要なのか（目的医薬品の働きを高めることができるか）又はそうで

ないのかを明らかにすることである。このような目的達成のため、もとの分子の構造を少しだけ変えた一連の化合物を合成し（合成系研究）、動物や細胞等を用いてその生物活性を検証していく（生物系研究）のである。具体的には、合成系研究者において構造を少しだけ変えた化合物を合成した後、生物系研究者において動物や細胞等を用いてそれらの生物学的性質を検討し、目的とする活性の有無・強弱によりふるい分けをし、その後、合成系研究者が、合成した化合物の構造を更に変化させた化合物を合成し、生物系研究者が、同じように生物学的性質によってふるい分けを行い、目的化合物に一歩ずつ近づく。このような過程を何度も繰り返すことによって、目的とする性質を持つ化合物、すなわち、医薬品の候補化合物にたどり着くのである。

このように、医薬品の発明に至るには、合成系と生物系の高い専門性を持った共同研究が必要不可欠である。

イ 本件物質発明の成立過程

(ア) 原告の主体的な関与

本件発明に至る発端は、被告が開発中であったカルテオロールに抗血小板作用があることを原告が発見したことにあつた。そこで、薬物標的を血小板とし、疾患を動脈血栓症に規定し、血小板凝集測定というバイオアッセイを確立して創薬研究に突入した。このバイオアッセイである血小板凝集測定の方法は、当時、一般的ではなかったもので、これを用いたスクリーニングの方法は原告が確立したものである。

そして、カルボスチリル骨格を用いて誘導体をデザインし、合成し、血小板凝集阻害作用のスクリーニングに供した。それを繰り返してリード化合物の前段階のシード化合物に至り、さらに、リード化合物にたどり着き、生体内でも効くシロスタミドに至ったものである。ところが、シロスタミドが薬物として好ましくないという生物情報（心拍数の上昇

作用等) が得られたことから、抗血小板作用に加えて血管拡張作用を持たせるようにコンセプトを再考し、心拍数を上昇させないことをバイオアッセイしながら合成を進め、構造活性相関を研究して、抗血小板作用及び血管拡張作用を有するシロスタゾールに至った。原告は、脳血流増加作用、血小板凝集阻害作用及び心拍数増加指標という3要件の関係を明解に表した「代表的化合物のスクリーニング結果」の図を編み出して、これらの目標を達成する化合物の選択という困難な課題の解決に貢献した。

(イ) 本件発明におけるスクリーニングの実態

a 本件発明に至る過程で研究者が作成した月報では、合成系研究者が作成する月報(以下「合成部門月報」という。)(乙6の1~6の53)において、スクリーニングを意味する「検索」という用語と生物実験の結果が継続的に記載されており、合成系研究者と生物系研究者とが、頻繁に情報をやりとりして、共通の課題である医薬品創製、すなわち、スクリーニングに取り組んでいたことが示されている。

他方、生物系研究者が作成する月報(以下「生物部門月報」という。)(乙7の1~7の52)においても、「側鎖の2重結合は効力にあまり影響を与えないが、側鎖のつく位置は重要で OPC-3399 のように5位にしたものでは明らかに効力が弱くなっている。骨格はオキシインドール骨格では効力が弱い。」(乙7の9)、「血小板凝集抑制における作用は直鎖型が強いと思われた。」(乙7の12)、「側鎖にテトラゾールを持つ化合物の中で、抑制効果が強かったのは、 OPC-3988, OPC-3971 であった。また OPC-3971 の側鎖を5, 6, 7, 8位と換えたものは6位についた OPC-3971 が最も強く、次いで7位の OPC-3953 で、5, 8位の OPC-3996, OPC-3997 はほとんど抑制効果を示さなかった。また今回のスクリーニングの中でカルボスチリル

以外の骨格を有する化合物はほとんど抑制効果を示さなかった。」

(乙7の51の1)と記載され、構造上の方向性の示唆や、構造と活性の相関についての考察を行っている。

このように上記月報には、生物系研究者が重大な構造上の方向性示唆を行い、また、構造と活性について考察を加えながら一連のスクリーニングを行っていたことが示されているから、これらのスクリーニングが、本件発明において必須であり、重要な役割を担っていたといえることができる。

- b そもそも、スクリーニングとは、無数の化合物の中から目的とする1個又は数個の医薬品候補化合物を選択する作業であり、実際には、構造を比較できる対としてサンプリングされた化合物について生物活性を測定し、活性の弱い方をふるい落とし、残った化合物について構造要素が異なる次の対を合成、比較し、弱いものをふるい落とす、というように、筋道立てて合成と活性比較を繰り返していく手法により行われるものである。実際には、活性比較について明確に強弱判定することができない場合も多く、その場合、より多くの構造比較が必要となる。すなわち、優良な生物活性測定系がなければ、一連のスクリーニングに供さなければならない合成個数は増加の一途をたどるのであり、迅速かつ正確な生物活性測定がスクリーニングの生命線なのである。

ここで、公知の方法を用いてスクリーニングを行うのは通常のことではあるが、当該公知の方法が、個別の目標に即した測定方法ではない場合、当該方法をそのまま用いた実験を何度繰り返しても化合物を合理的に選択することはできず、何らの成果も果たし得ない。

原告は、被告が公知の方法として主張する丁による実験の方法について、その問題点を認識し、①使用する専用試験管及び攪拌子のサイ

ズを統一することにより血液が攪拌される速度を一定化し、②被検サンプルと対照とするサンプルとを常に時間的に「対」として実験を行うことにより、血小板の凝集活性が時間とともに変動するという問題を解決した。また、当時まだ珍しかったシリコンを調査購入し、使用するガラス器具の表面処理等の施策により血小板の活性変化そのものを最小限に抑えるなどの方策も施した。さらに、原告は、③多くの化合物を効率よくスクリーニングするため、同時に複数のテストが可能となるような測定機械の改良と、1回の測定に要する血液量を減らすための改良を機械メーカーに特注し、また、④血小板は凝集と放出という2つの主要機能を持つところ、ヒトではなくウサギの血小板を用いれば、凝集を計るだけで当該2つの機能に対する評価が可能なることを発見し、ウサギ血小板をスクリーニング系に採用したのである。

(ウ) 被告の主張に対する反論

a カルテオロールに抗血小板作用があることを発見したのは丁であるとの主張について

被告は、被告による特許出願（特開昭50-82218号（特願昭48-125930号）、出願日昭和48年11月10日、発明の名称「血栓症の予防および治療剤」（甲10）（以下「甲10出願」という。）の明細書に記載された実験（以下「甲10実験」という。）の結果を示し、カルテオロールの抗血小板作用を発見したのは原告ではなく、丁である旨主張する。

しかし、上記実験結果は、カルテオロールがシロスタゾールの1000倍ないし100万倍もの凝集阻害作用を持ち、投与量を増やすと作用が弱くなるという不自然な結果を示すなど、科学的に看過できない全く誤ったものであり、再現性を欠くという、科学的に意味のない誤った実験結果であった。

原告は、上記実験結果に再現性がないことを見だし、独自に創意工夫を施した実験方法による実験を行ったことにより、初めて、抗血小板作用を実証したのである。

また、原告が被告に入社した昭和48年9月は、カルテオロールの化合物群の創製後であり、本件発明の対象である本件誘導体群の研究開始時期である昭和49年の直前であるが、被告における血小板研究は、原告入社後に原告が中心となって行ったものであり、甲10出願の明細書に記載されたデータは、原告が行った初期実験のデータであって、原告がカルテオロールの抗血小板作用の発見者であるとしても、何らの不自然さはない。

b 血管及び血小板を薬物標的にすることは明らかになっていたとの主張について

被告は、甲10出願の出願時点で、同出願に係る書類に示されているように、血管及び血小板を薬物標的にすることは明確に分かっていたのであり、この標的の選択に際しての原告の貢献はない旨主張する。

しかし、血管を標的としたのは、シロスタミドから更に展開を図った時期、すなわち、シロスタミドに心拍数の上昇作用等の情報が得られ、血管拡張作用を持たせるようにコンセプトを再考した時期以降である。血小板についての研究も、当初、緒に付いたばかりで、明確に薬物標的とするほど一般化してはいなかった。

なお、甲10実験の結果は、上記aのとおり、科学的に何らの意味のないものであるから、甲10の記載によって、薬物標的が既に明確になっていたということはできない。

c バイオアッセイの確立は公知の測定方法が使用されたにすぎないとの主張について

被告は、本件発明の過程で採用された測定方法は、既に、甲10実

験において採用された公知の方法である、BRYSTON 社製のアグリゴメーター (Aggregometer) による比濁法 [Born, G.V.R., Nature, 194, 927-929 (1962) および O'Brien, J.Clin. Path., 15, 452-455 (1962)] のうちの前者の方法 (以下「ボーンの方法」という。) が用いられたにすぎない旨主張する。

しかし、ボーンの方法では、超遠心分離器という本件発明に関わる実験とは全く関係のない器械に使われる試験管を流用し、汎用の光学強度測定器により血小板凝集を測定しているところ、光学強度の測定は、連続的にではなく 30 秒間隔で手作業で読取り及び記載を繰り返し、後にグラフ用紙に記入されるというものである。ここでは、30 秒間隔の測定ごとに多血小板血漿の攪拌 (凝集惹起には攪拌が必須である。) を停止させているが、活性変化の激しい血小板について、30 秒に 1 回攪拌を停止することは、正確な活性評価に致命傷となるものである。そして、30 秒間隔で攪拌の開始及び停止を繰り返し、メーターを手作業で読み取る作業は、極めて煩雑である上に、1 回の測定に 3 ml の多血小板血漿を使用しており、多数回の測定は困難である。このように、被告が指摘する公知の方法は、正確な活性比較からはほど遠い方法である。

したがって、本件発明は、原告によるスクリーニング系の構築があつて初めてなし得たものである。

d 本件発明における合成は慣用技術ともいえる生物学的等価性の知見に基づきされたとの主張について

被告は、本件発明において重要な過程であつた、テトラゾール基の導入合成も、医薬化合物の合成系研究者においては慣用技術ともいえる生物学的等価性 (bioisosterism) の知見に基づきなされたものであり、原告が関与し、寄与する余地はない旨主張する。

しかし、テトラゾール基導入後のスクリーニングも、原告の技術的思想の創作による独自の測定方法をもって実施していること、テトラゾール基導入後の化合物構造変換には、アミド体をスクリーニングする過程で得られた構造と生物活性の相関情報を必須情報として利用したことからすれば、テトラゾール基導入後における構造活性相関情報も、乙と原告とが主となり構築したものであることは明らかであり、テトラゾール基導入が慣用技術の知見に基づくことは、原告の発明者性を否定する論拠となるものではない。

ウ 他の特許の発明者との整合性

被告は、特許第2964029号の特許権を有している（甲12、以下「甲12特許」という。）ところ、この特許に係る発明と本件物質発明の過程はほとんど同じであるにもかかわらず、この特許では原告が共同発明者として記載されている。

また、被告が出願登録している他の特許についてみると、医薬品に関わる物質特許と考えられるものについては、平成元年を境に、生物系研究者が発明者として加えられるようになっており、被告の発明者に対する考え方に関する変貌が明らかである。

エ 共同発明者である丙及び乙の認識

本件発明の合成系研究責任者である丙は、著書（「創薬：十六年間（1972-1987）の軌跡」（甲11）において、「合成分野では乙が中心になり、ester type, amide type と実に精力的に誘導体の合成を行うとともに、1-位置換 tetrazole 基が ester の bioisoster になり得るのではと考え始めて実証して Cilostazol の創製に結びつけた。…薬理生化学分野では甲が中心となり、開発の方向を模索しながらスクリーニングを行い抗血小板剤として仕上げた。他に最初に手掛けたのが丁であり、戊が協力した。乙と甲のコンビが多くを乗り越えて目的を成就したのであった。」（53頁2

～9行)と記載しており、原告が医薬品としての方向を見据えつつスクリーニングを継続実施したことにより本件発明を完成させ、さらに、開発の方向も決定したことが示されている。

また、乙は、本件発明における原告の貢献として、「私が抗血小板剤(血小板凝集阻害剤)の合成を始めた時(昭和49年)、甲から『血小板凝集阻害作用を、以前はうまく測定できなかったが、改良して再現性のある良い試験法が確立できた』との報告を受けました。事実それ以降、合成した化合物の信頼性のある生物活性(血小板凝集阻害作用)データにより得られた構造活性相関をドラッグデザインに生かし、最終的にシロスタゾールに到達することができ、またシロスタゾールを含む物質特許を昭和54年に出願することができました。…これには、上述しましたように、創薬(医薬品の発明)には信頼性のある薬効評価法の確立と継続的实施が必須であり、シロスタゾールの創製においても、甲が行いました信頼性のある血小板凝集試験法の確立(改良)と、その方法を用いてのスクリーニングの実施が大きな貢献をいたしました。」と述べ、さらに、特許出願書の作成においても、原告の関与なしには生物系部分の記載をなし得なかったことを記載して、「甲が共同発明者であることは明らか」とであると結論付けている(甲14)。

オ 原告が被告社内外で表彰等を受けていること

原告は、平成元年(1989年)6月29日、被告において、「第25期社長賞」を受賞している。表彰理由は、「血小板凝集抑制作用の生化学的な解明につとめ、抗血小板薬プレタールの特性を発見、新たな医療への可能性を見いだしたことを認め、当該知見は、学問的に評価されるのみならず、被告研究所の活性化にも大いに貢献した」というものであった(甲15)。

さらに、原告は、平成12年(2000年)3月28日、乙及び丙とと

もに、財団法人日本薬学会の「平成12年度技術賞」（現在の創薬科学賞）を受賞し、抗血小板剤シロスタゾールの研究開発に関し、特に独創性に優れた医療に大きく貢献した学術応用上の成果を称えられた（甲16）。

カ 原告が、シロスタゾールを含む化合物群の物質に関する学術論文等を著作していること

一般に、医薬品の科学論文は、特許防衛後に、その内容を含めて科学界に発表するのが通例であり、発表に際しては、実際の研究実施者は漏れなく記載することが、科学界の不文律であるところ、シロスタゾールを含む化合物群の物質特許の内容を含む論文は、**Chemical and Pharmaceutical Bulletin** に投稿されており、それには原告名が明記されている（甲17の1）。

キ 小括

以上から、本件物質発明に至る過程において、生物活性測定すなわちスクリーニングを担当した原告は、単なる補助者ではなく、発明者の一人である。

（被告の反論）

ア 原告の主張についての認否

（ア）原告の主張アは、それに沿う記載のある文献（甲6）があることは認めるが、同文献は、平成13年（2001年）3月31日初版発行のものであり、本件発明当時（昭和54年）の方法とは必ずしも一致するものではなく、本件における創製過程とも異なる。

（イ）原告の主張イ（ア）は否認する。カルテオロールに抗血小板作用があることを発見したのは、丁であり、これにより甲10出願が行われた。また、薬物標的の選択、バイオアッセイ（テスト系の選択）は、公知の方法が用いられたものである。原告は、発明者が合成した化合物の薬効薬理を公知の測定方法で測定し、その結果を発明者に報告する作業をし

たにすぎない。

原告の主張イ(ウ)は争う。

(ウ) 原告の主張ウのうち，原告が甲 1 2 特許の発明者の一人であることは認め，その余の主張は争う。

甲 1 2 特許は，化合物群の創製（合成）の発明であるところ，原告は，同化合物群の創製には関与していたので発明者とされたのであり，他方，本件発明は，本件誘導体群の創製（合成）に関するものであり，原告の関与がなかったので発明者とされなかったにすぎない。

原告は，本件誘導体群の創製（合成），すなわち，物質発明の完成と，完成された本件誘導体群の中から，製薬として製造承認を受ける化合物（以下「開発化合物」といい，開発化合物につき製造承認を受けるための動物実験，臨床試験等のデータ等の採取活動を「開発活動」という。）を決定するための選別，さらには開発化合物の薬理機序ないし作用機序の研究とを区別せずに主張している。

本件に即していえば，カルボスチリル誘導体の創製（本件誘導体群の創製）により物質発明である本件発明が完成し，この本件誘導体群の中から，シロスタゾールが開発化合物に決定（スクリーニング）されたのである。

原告は，本件発明完成前では，合成部の丙及び乙が合成した化合物の薬理データを報告するだけで，化合物の構造決定（ドラッグデザイン）に係る提案，示唆などは一切していない。原告が本件製剤に貢献したのは，主としてシロスタゾールの薬理機序，作用機序を研究したことである。

これに対して，甲 1 2 特許に係る発明の場合は，原告が，本件誘導体群とは構造が異なるカルボスチリル誘導体の構造の決定（ドラッグデザイン）に関与したことから発明者となっているのである。すなわち，原

告は、既に、本件誘導体の用途発明（特許第2548491号，出願日平成4年7月10日，発明の名称「内膜肥厚の予防，治療薬」）（乙8）を完成しており，この用途発明は，本件誘導体の薬理効果により発明となるものであるから，原告が発明者の一人となったのである。そして，原告は，上記用途発明に連続する研究成果により，上記本件誘導体群とは構造が異なるカルボスチリル誘導体の構造決定に関与したことから甲12特許の発明者とされているのである。

(エ) 原告の主張エのうち，甲11及び甲14に，引用された記載があることは認め，その余は争う。原告が引用する記載には，乙が中心となって本件誘導体群を創製したこと，これに対して，原告は，開発活動として，本件発明完成後に，本件誘導体群の中からシロスタゾールを開発化合物に選定（スクリーニング）するなどの貢献をしたことが示されている。

(オ) 原告の主張オのうち，原告が記載された受賞等をしていることは認めるが，表彰内容は，いずれも，シロスタゾール自体の合成ではなく，その合成後に，血小板凝集抑制作用の生化学的な解明，すなわち，薬効の作用機序の研究により，その特性の発見に貢献したことにある。

(カ) 原告の主張カのうち，原告が記載された論文の著者の一人であることは認めるが，それによって，本件発明の発明者であることにはならない。

イ 本件発明における発明者及び原告の関与

(ア) 発明者概念

発明者とは，当該発明の創作行為に現実に加担した者を指し，単なる補助者は発明者ではない。発明は技術的思想の創作であるから，思想の創作自体に関係しない者，例えば，研究者の指示に従い，単にデータをまとめた者又は実験を行った者は単なる補助者であって，発明者ではな

い。

原告は、合成部の合成した化合物の薬理データを公知の測定方法により測定し、その結果を丙及び乙に報告しただけであるから、単なる補助者であって、共同発明者とはいえない。すなわち、本件発明は、本件誘導体群を内容とする物質発明であるところ、物質発明における発明者とは、当該物質の構造の決定（ドラッグデザイン）に加担した者でなければならない。しかし、原告は、これには加担せず、その後の化合物群、特に、開発化合物として選定されたシロスタゾールの薬理機序、作用機序の研究について成果を上げた者であるから、本件発明の共同発明者ではない。

(イ) 本件特許と日本国特許権①及び②

日本国特許権①の化合物群にはシロスタゾールは含まれておらず、シロスタゾールが発明対象である化合物群の一つに掲げられたのは、日本国特許権②の出願が最初である。

本件特許の出願は、日本国特許権①の特許請求の範囲記載の発明に、日本国特許権②の出願を加味して行われたが、日本国特許権②及び本件特許の出願時には、シロスタゾールの薬理試験は完了していなかったため、その薬理効果は日本国特許権②の出願明細書、あるいは、本件特許の公報に記載されていない。

(ウ) 本件発明をめぐる経緯

a 時系列

本件発明をめぐる経緯について時系列で記載すると、以下のとおりである。

昭和47年1月	カルテオロールの合成
4月13日	カルテオロールを含む化合物群の製造法の特許出願

昭和48年9月	原告が被告に入社
11月10日	カルテオロールの抗血小板作用に基づく「血栓症の予防および治療剤」の特許出願
昭和49年	抗血小板剤の合成研究開始
昭和50年以降	エステル体からアミド体の合成及びその特許出願
昭和52年3月	シロスタミド (OPC-3689) の合成
6月10日	アミド体の特許出願
昭和53年6月	テトラゾール誘導体の合成
9月1日	本件特許の優先権主張となった日本出願 (日本国特許権①に係る出願) (特開昭55-35019号)
昭和54年7月	シロスタゾール (OPC-13013) の合成
8月25日	日本国特許権②に係る出願
8月29日	本件特許出願
昭和55年10月	シロスタゾールを開発化合物に選定
11月6日	日本国特許権②に係る出願の手續補正書提出 (シロスタゾールの記載追加)
昭和56年7月7日	本件特許の登録
昭和58年12月6日	日本国特許権②に係る出願の手續補正書提出 (シロスタゾールを実施態様項に掲げる)
昭和61年1月	本件製剤の製造承認申請
昭和63年1月	本件製剤の製造承認
平成元年6月29日	原告が被告社長賞を受賞
平成4年7月10日	原告を発明者の一人とする本件誘導体の用

途発明についての特許権（特許第2548491号）に係る出願

平成7年10月5日 甲12特許の出願

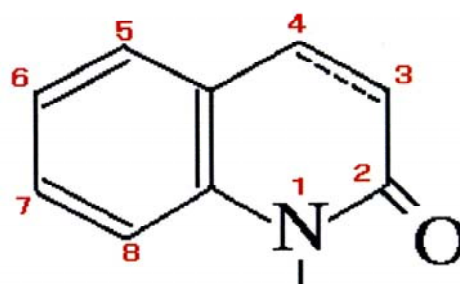
平成11年1月15日 本件製剤の米国内製造販売承認

平成11年8月29日 本件特許の存続期間満了

b カルテオロールの合成

(a) 被告は、昭和47年（1972年）1月、 β -Blocker（交感神経遮断薬のうち、交感神経の β 受容体の興奮によって現れる作用（ β 効果）を遮断する薬物）であるカルテオロールを合成していた。カルテオロールは、狭心症、心臓神経症等を適応症とする製剤ミケランの有効成分であり、カルテオロールを含む一群の化合物の製造法の特許は、昭和47年4月13日に出願され（乙2の1）、昭和51年11月18日に登録された。

この構造がカルボスチリル骨格であり、この骨格の5位の位置に「側鎖」が結合されているのがカルテオロールであり、6位の位置に側鎖が結合されているのがシロスタゾールである。



(b) 丁によるカルテオロールの抗血小板作用の発見

昭和48年ころ、被告の徳島研究所生物研究部課長待遇であった丁は、カルテオロールに、血小板凝集阻害作用（抗血小板作用）があることを発見した。この知見に基づき、被告は、同年11月10日、発明者を丁として、甲10出願を行った。

甲10には、以下の記載があるが、OPCと略された化合物がカルテオロールであり、丁が上記発見をしたことが示されている。

「本発明者は血栓の治療および予防に有効な薬剤について種々検索した結果、前記（原文では「前起」となっている。）構造式で示される5-（ヒドロキシ-3-tert-ブチルアミノ）プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル（以下「OPC」と称す）が低濃度で特異的に血小板の凝集を阻止することを発見した。このOPCの化合物について更に研究を行った結果、この化合物を人を含めた動物に経口または静脈内投与した場合に血栓の予防および治療に有効であることを見出した。」（2枚目右上欄12行～左下欄1行）

この点について、原告は、甲10に示された実験結果は、カルテオロールがシロスタゾールの1000倍ないし100万倍もの血小板凝集阻害作用を有するという誤ったものであり、科学的に意味がない旨主張する。

しかしながら、誤った実験結果の記載であっても、カルテオロールに抗血小板作用（血小板凝集阻害作用）があることを見いだしたのは、丁であり、この丁の知見に基づき、本件誘導体の創製研究が開始された。このことは、甲10出願が昭和48年11月10日であるのに対し、本件誘導体群の研究開始が昭和49年であること、丙の著書「創薬」（甲11）に、「Carteololに、 β -遮断作用以外に弱いながらも血小板凝集抑制作用のあることが、その開発過程で明らかにされた。この血小板凝集抑制作用に興味を持った。最初は何分野の治療薬へ導くのが最適であるのか深く考えないまま、丁度抗炎症剤の合成研究が行われていたので、そのスクリーニング系を利用することにして、血小板凝集抑制作用を有する抗炎症剤の創製を目指してとりあえずスタートした。」（34頁1行～6行）及び「他に最初に手掛けたのが丁であり、戊が協力した。」（53頁

8行)との記載があることから、裏付けられるものである。

また、カルテオロールの化合物群の創製後であり、本件誘導体の研究開始時期である昭和49年の直前である、昭和48年9月に入社した原告が、カルテオロールの抗血小板作用があることを最初に見いだした者とは到底いえない。

(c) 薬物標的の選択が行われていたこと

甲10には、以下のような記載があり、薬物標的が明確になっていることが記載されている。

「しかしながら、循環系疾患の中でも虚血性疾患、動脈硬化症および脳血栓症については有効かつ信頼性のある治療薬剤および治療手段はいまだに確立されていない。…血栓は、血管内を流れる血液が固化したものである。そしてこれが形成される機転およびそれにより生じる病態を血栓症と称している。血栓は血小板が『ひきがね』となり、血管損傷部の補強および連続性出血の防止に役立つ反面、血管内腔を閉塞させてしまい、あるいは血流によつて他の部位に運ばれ、臓器、体肢等の血管を閉塞させ、塞栓閉塞を起すという面をもっている。従つて心臓、肺、脳等の主要臓器に血栓が形成された場合は重篤な症状を呈する。即ち、脳血栓（塞栓）、心筋梗塞（原文では「硬塞」となっている。）、肺梗塞（原文では「硬塞」となっている。）として知られるものである。…血管壁の性状が変化し、二次的に血栓が形成かつ伸展され易い（松岡聰三：出血性素因と血栓症）。血栓形成の成因として①血液の性状の変化、②血流の変化、および③血管壁の変化の3つがあげられる。…ここで血小板が『ひきがね』として働き正常な流血中では血小板凝集と解離、凝固と線溶がダイナミック・バランスを保っているのであるが、ストレス、病的状態によつてこ

のバランスがくずれると血栓が起る。」（1枚目右欄5行～2枚目右上欄3行）

この点、原告は、シロスタミドの問題点が判明して、研究のコンセプトの再考がされた際に薬物標的の変更が行われたものであり、その際の原告の関与を主張するが、乙、原告及び丙による「抗血小板剤シロスタゾールの研究開発」（甲8）において、「この時点までの目標は血栓形成に關与する血小板のみに作用する薬剤であったが、虚血性疾患である血栓症の臨床での治療効果を考えた場合、抗血小板作用に虚血部の血流増加作用（血管拡張作用）を付加すれば、臨床での症状改善をも期待できると考え、『血管拡張作用のある抗血小板剤』をめざすこととした。対象疾患（臓器）は脳梗塞（脳）、心筋梗塞（心臓）及び慢性動脈閉塞症（四肢）が考えられたが、医療ニーズの一番高い脳梗塞を選択した。したがって、抗血小板作用と脳血流増加作用（脳血管拡張作用）の両作用を有する化合物を目標に、スクリーニングは脳血流増加作用を追加した以下の系で行った。」（1251頁左欄31行～右欄4行）と説明されているように、創製する化合物の目標（コンセプト）の変更に伴って、薬物標的も血小板から、血小板及び血管とされただけである。

(d) 測定方法が公知のものとなっていたこと

甲10出願の明細書には、薬理試験として、「測定法はBRYSTON社製のアグリゴメーター（Aggregometer）による比濁法[Born, G.V.R., Nature, 194, 927-929(1962)およびO'Brien, J.Clin. Path., 15,452-455(1962)]に従った。」（2枚目右下欄3～7行）と記載されているが、この前者の測定方法（ボーンの方法）は、日本国特許権②における「血小板凝集抑制作用」〔薬理試験1〕の測定方法（乙1, 13枚目右下欄（50欄）17～19行）と同じものであ

り、測定方法が公知のものとなっていたことが示されている。

c エステル体とアミド体の合成

カルテオロールの合成後、カルテオロールの側鎖を、種々の基に置換することにより、抗血小板作用を有する化合物の合成を目的とする研究が、被告の当時の徳島研究所合成研究部において、丙及び乙により開始された。

まず、カルボスチリル骨格の6位の側鎖をエステル体とする一群の化合物を合成したが、該化合物群は、「目標の活性に到達したが、*in vivo* ではエステラーゼによりカルボン酸(26)に代謝され不活性となった。したがってこれをリード化合物として経口投与(*in vivo*)で活性を示す化合物の探索研究を続け、アミド誘導体(A)を見出すことができた」(甲8, 1248頁左欄下から4行～右欄2行)とされているように、アミド体へと研究の対象が移っていった。

このアミド体の一つの化合物であるシロスタミド(cilostamide)は「強い血小板凝集阻害活性とマウス肺塞栓モデル(経口投与)で抗血栓作用を示し、目標の生物活性に達していたが、イヌ(経口投与)での心拍増加作用が強く開発を断念せざるを得なかった」(甲8, 1250頁左欄7～11行)ものである。

d テトラゾール誘導体の合成

(a) 被告においては、昭和53年6月ころから、シロスタミドに代わる次の候補として、テトラゾール誘導体(1位置換テトラゾール誘導体、正確には、テトラズリルアルコキシカルボスチリル誘導体)の創製研究が始められた。

その結果創製(合成)された一群の誘導体(ただし、シロスタゾールは含まれていない。)を対象として、昭和53年(1978年)9月1日に、本件特許権の優先権主張の基礎となる日本国特許

権①の出願が行われた。

- (b) その後、昭和54年7月にシロスタゾール（OPC-13013）の合成が行われた。また、それまでに創製した化合物群の一部についての薬理効果の確認が行われており、それを踏まえて、被告は、日本国特許権②（乙1）の出願、日本国特許権①の出願に日本国特許権②の出願の内容を加味して、本件特許の出願を行った（したがって、本件特許出願の化合物群にはシロスタゾールが含まれている。）。
(c) ただし、日本国特許権②及び本件特許の出願時点では、製造承認申請する開発化合物の選定、すなわちスクリーニングが終了していなかったため、出願明細書の特許請求の範囲では一般式で示される化合物群が記載されている。

そして、これら化合物群の薬理効果の測定方法については、日本国特許権②の出願明細書（乙1）上、次のような公知の方法が、すなわち、血小板凝集抑制作用に関してはボーンの方法が（13枚目右下欄（50欄）17～19行）、サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ阻害作用に関しては「バイオシミカ・エ・バイオフィジカ・アクタ（*Biochimica et Biophysica Acta*）第429巻485～497頁（1976年）」及び「バイオケミカル・メデイシン（*Biochemical Medicine*）第10巻、301～311頁（1974年）」に記載された方法が（15枚目右下欄（58欄）4行～16枚目左上欄（59欄）3行）、脳血流増加作用に関しては「ジャーナル・オブ・サージカル・リサーチ（*J. of Surgical Research*）、第8巻、第10号、475～481頁（1968年）」に記載された方法が（16枚目右下欄（62欄）下から5～末行）、降圧作用に関してはテイル・カツフ法（*Tail Cuff*）が（17枚目右上欄（64欄）3～5行）、それぞれ記載されている。

- (d) また、日本国特許権②の出願時点において、シロスタゾールの薬理試験は完了していなかったため、その明細書（乙1）上、以下のとおり、シロスタゾールの薬理効果は記載されていない。すなわち、①薬理試験1（血小板凝集抑制作用）に関する記載（13枚目右下欄（50欄）15行～15枚目右下欄（58欄）第2表）、②薬理試験2（サイクリックAMPホスホジエステラーゼ阻害作用）に関する記載（15枚目右下欄（58欄）1行～16枚目右下欄（62欄）第3表）、③薬理試験3（脳血流増加作用）に関する記載（16枚目右下欄（62欄）1行～17枚目右上欄（64欄）第4表）及び④薬理試験4（降圧作用）に関する記載（17枚目右上欄（64欄）1行～右下欄（66欄））のいずれにも、シロスタゾール（6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル）は含まれていない。
- (e) 被告は、その後、化合物群であるテトラゾール誘導体をスクリーニングし、かつ、その薬理効果の比較検討をし、日本国特許権②の出願後である昭和55年10月、シロスタゾールを開発化合物に選定した。

したがって、日本国特許権②の出願において、昭和55年11月6日付け手続補正書により、シロスタゾール（6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル）に関する記載を追加し（乙1, 22枚目右下欄）、さらに、昭和58年12月6日付け手続補正書により、シロスタゾールを第2, 4, 6, 8, 10及び12項の実施態様項として具体的に掲げる補正を行ったものである。

これに対し、本件特許においては、上記のような補正はされていない。

(エ) 生物学的等価性の観点からみたシロスタゾールの創製の経緯

以下では、生物学的等価性の観点からシロスタゾールの創製の経緯をみて、原告の関与の程度を検討する。

a 側鎖の選択

シロスタゾールの合成研究は、抗血小板作用の認められたカルテオロールの側鎖（官能基）を種々の基に置換することによりなされたが、この置換基の選択は、生物学的等価性（bioisosterism）等の知見に基づき行われた。乙，原告及び丙が「薬学雑誌」に掲載した論文「抗血小板剤シロスタゾールの研究開発」（甲8）では、以下のように説明されている（1251頁右欄下から7行～1252頁右欄3行）。

「2-4. シロスタゾール (cilostazol)

医薬品化学における古典的な構造変換方法として、bioisosterism の概念があり、エステル基とアミド基は互いに bioisoster である。その代表的な例としてカルボン酸（B）と 1H-テトラゾール（C）が広く知られているが、本探索研究においてはカルボン酸誘導体（D，例：26）が不活性（血小板凝集阻害作用）であるため、この概念は使えない。しかしエステル体（E，例：4）は高活性であつたため、1H-テトラゾールの1位に置換基を導入した化合物（F）はエステル体（E）のように活性を示すかも知れないと考え、1位置換テトラゾール誘導体を合成した（Fig.3）。これまでに得られた構造活性相関の知見を参考に、テトラゾールの1位置換基にアルキル基，シクロアルキル基，フェニル基，シクロアルキルアルキル基などを選択して合成し、その代表的な化合物の生物活性を Table5 に示した。」

b 生物学的等価性 (bioisosterism)

(a) 生物学的等価性とは、医薬化合物の構造設計（ドラッグデザイ

ン) に際して、置換基の選択等の指針に用いる概念であり、「最新創薬化学上巻」(乙5)(以下「乙5文献」という。)において、次のように説明されている。

「等価性(isosterism)の概念に基づく分子の変換とは、活性分子上の原子や原子団を、それと同等の電子的または立体的配置をもった他の原子や原子団に置き換えることを意味する。等価性という用語は、1919年に物理学者 Langmuir により導入されたもので、主に等価分子(isosteric molecule)間の物理化学的性質の関連性に興味があった。一方、Friedman(1951年)は、たとえ物理化学的な類似性が明確でなくても、化合物に共通の生物学的性質があるとき、生物学的等価性(bioisosterism)という言葉を用いている。」(乙5, 236頁9~14行)

「生物学的等価性(bioisosterism)の概念:Friedman と Thornber の定義

生理活性分子の設計における等価性の概念の有用性を認識し、Friedman は同じタイプの生理活性をもつ等価体をより広い定義に適合させ、生物学的等価体(bioisostere)と呼ぶことを提案した。この定義はすぐに受け入れられ、現在一般的に用いられている。」(乙5, 240頁1~4行)

「Thornber によれば、生物学的等価体とは広く同様な生理効果を示し、化学的および物理的な類似性を有する原子団や分子を表す。」(乙5, 240頁10~11行)

(b) そして、本件発明に関連する具体的な基(側鎖)についての生物学的等価性ないし等価体については、乙5文献において、次のように説明されている。

「1. カルボキシル基の代替基

活性化化合物中のカルボキシル基は、…、またはテトラゾールや…などの平面性の酸性ヘテロ環や、非平面性の硫黄またはリンを含む酸性基への変換が検討されている（表 1 3 . 8）。

…

平面構造の酸性ヘテロ環の代表例は、テトラゾールと…である。テトラゾールのメディシナルケミストリーは総説となって、さまざまな領域で最近の例が報告されている。テトラゾールへの代用は、その応用が広い分野で行われている。」（2 4 8 頁 3 ~ 2 5 0 頁 3 行）

「2. エステル基の代替基

エステルからアミドへの変換（…）は、古典的な等価体の例としてすでに図示している。…

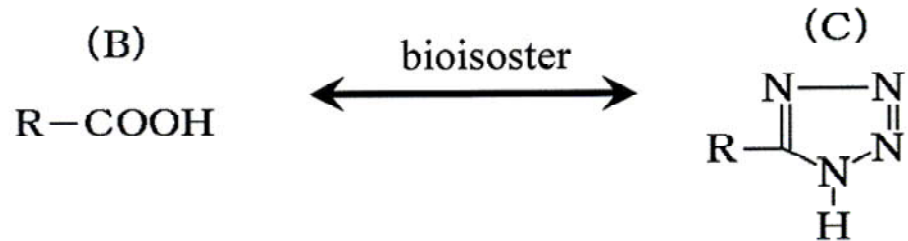
これらの古典的変換に加え、ベンゾジアゼピンやムスカリン受容体の一連のリガンドのカルボン酸エステル代替基として、1,2,4-オキサゾールや 1,2,4-チアゾールが広く用いられている」（2 5 3 頁 4 ~ 1 3 行）

c 本件における合成の経緯

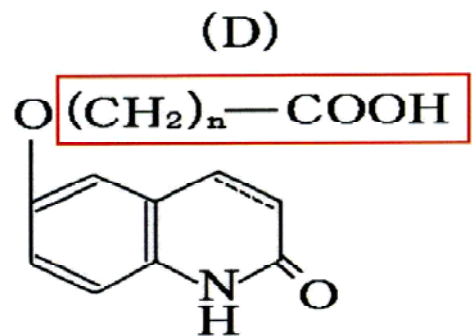
本件では、まず、側鎖をエステル基とする一群の化合物を合成したが、動物体内において不活性となったので、乙 5 文献において古典的変換と説明されているエステル基からアミド基への置換を試みた。ところが、そこで開発化合物として有力視されたシロスタミドも、心拍数増加作用が強かったことから開発を断念し、エステル体のカルボキシル基（-COOH）を生物学的等価体であるテトラゾール体に置換した一群の化合物を合成していったものである。

この経緯を、乙、原告及び丙は、上記 a で示したとおり説明している（甲 8、1 2 5 1 頁右欄下から 7 行 ~ 1 2 5 2 頁右欄 3 行）。

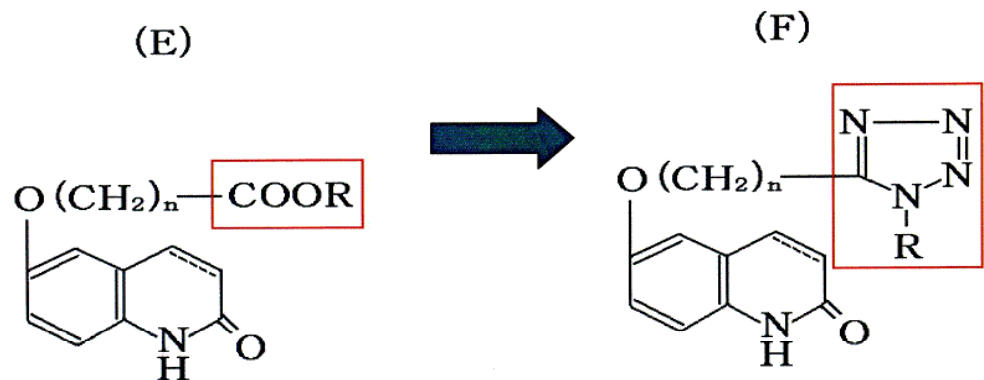
すなわち、生物学的等価体の代表例として、カルボン酸 (B) と 1H-テトラゾール (C) が周知であったが、



カルボン酸誘導体 (D) が血小板凝集阻害作用がなかったため、カルボン酸 (D 図の枠線内) を 1H-テトラゾール (C) に変換することは意味がない。

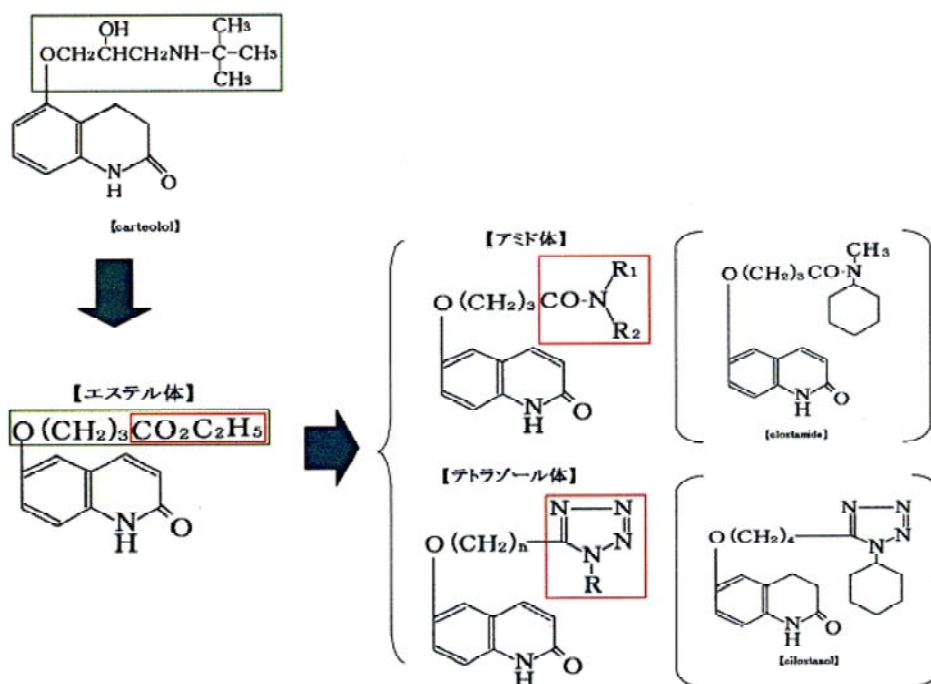


ところが、エステル体 (E) は高活性であったため、1H-テトラゾールの 1 位に置換基を導入した化合物 (F) をエステル体 (E) のように活性を示す可能性があるとして、1 位置換テトラゾール誘導体 (その一群の化合物を以下「テトラゾール体」という。) を合成していった。



そして、この経緯について、「このように bioisosterism からの推論は的を射て凝集阻害活性を発現し、また目標の脳血流増加作用も有していたが、…」 (甲 8, 1252 頁右欄 13~15 行) と説明しているのである。

以上の経緯を図示すると、以下のようになる。



(オ) 月報の記載

a 乙作成の合成部門月報（乙6の1～6の53）

乙が作成した合成部門月報における本件に関する記載及びその意味は、以下のとおりである。

(a) エステル体の合成研究

① 昭和49年12月（乙6の2，2枚目）

「カルボスチリル誘導体の合成

β - stimulants 様化合物の末梢血管拡張剤として、3,4 - dihydro - carbostyryl を母核とした下記の化合物（I）を合成した。

...

又 血小板凝集抑制剤として、3,4,5-trimethoxyphenyl 誘導体を3種（II～IV）を合成した。」

② 昭和50年2月（乙6の3，2～3枚目）

「カルボスチリル誘導体の合成

1) 血小板機能抑制剤の合成

血小板機能抑制剤の検索を以前より行ってきたが、第3研生化学部門及びPan Labs.でのin vitroにおける1次screeningの結果活性を有するものが種々見い出されている（原文では「見い出させている」）。活性物質を大別すれば、次の3種類に分類される。

i) glycerol deriv.

...

ii) β -blocker

...

iii) carboxylic ester

(OPC-3093) etc.

i) 及び ii) に関しては昨年大部分合成を終了している。

本月より iii) の carboxylic ester type の化合物から、より高活性な物質の検索及び特許拡大のための合成を開始した。」

③ 以上のとおり、乙6の2、6の3では、 β 遮断剤として合成したカルテオロールの類縁化合物に血小板凝集作用（抗血小板作用）があることが判明しているため、エステル体の合成を開始したことが記載されている。なお、乙6の3の「第3研生化学部門」とは、原告が配属されていた第3研究室の生化学部門であるが、同部門に薬理活性の分析（in vitro）を依頼した結果が届いていることが記載されている。

(b) エステル体の合成の終了

① 昭和50年5月（乙6の6、2枚目）

「カルボスチリル誘導体の合成

本年2月より血小板機能抑制剤として一般式（I）で示されるカルボスチリル誘導体及びその関連化合物の合成をより高活性物

質の検索及び特許取得のために合成を行って来た。本月にてこのエステルタイプの化合物については一応終了した。

...

合成検体を構造活性相関検討のため数個薬理試験に依頼した。」

② 昭和50年6月（乙6の7，2枚目）

「これまでに，血小板機能抑制剤として，一般式（I）で示されるカルボスチリル誘導体の合成を行い，生化学部門で *in vitro* の生物試験の結果 OPC-3162 が，最も活性が強いことが明白になった。

そこで，今月は，構造活性相関を検討するため，数種のエステル誘導体（II～V）ならびに，新しいタイプ，すなわち OPC-3162 のエステル基をメチレン，および酸素に変換したアルキル体（VI），エーテル体（VII），（VIII）を合成した。」

③ ここでは，エステル体の合成を終了すること，及び合成したエステル体の構造活性相関を検討するため，原告が配属されていた生化学部門に薬理試験を依頼したことが記載されている。

この記載より，合成前に生化学部門に何らかの相談をするのではなく，合成後に合成化合物の薬理データを求めるため，薬理試験を依頼していることがわかる。

(c) 昭和50年9月から昭和51年11月まで（乙6の8～6の20）

エステル体の中で抗血小板作用の高い OPC-3162 の類縁化合物を合成したり，アミド体の合成を試みたり，急性毒性試験に提供する化合物の合成をしている。

(d) アミド体，テトラゾール体の検討

① 昭和51年12月（乙6の21，2枚目）

「血小板機能抑制剤の合成を行っている。

i) 本年7月より行ってきた下記式 (I) の ester の alcohol 部の変換 主として (amino alcohol) の合成を終え特許出願した。

...

ii) 腎毒性の低減化 (in vivo での安定性の向上)

OPC-3162, OPC-3599 は共に腎毒性が発現する。

イ) 第三研毒性班で行われた OPC-3162, OPC-3599, OPC-3360 (カルボン酸) の亜急性毒性試験より, この3剤とも共通して腎毒性が発現すること。

ロ) OPC-3162, OPC-3599, OPC-3360 の rat,p.o 投与後の尿中の析出 (不溶) 物が OPC-3360 であること。(前月月報参照) 以上より OPC-3162 類縁化合物において, in vivo で安定性と腎毒性の発現は平行と考えられる。

それ故, a) エステル基のエステラーゼに対する抵抗性をもたせること b) エステル基を生体内で安定な官能基に変換することの二点について検討を開始した。」

② 昭和52年1月 (乙6の22, 2枚目)

「i) エステル基を安定な官能基への変換

生体内で不安定なエステル基を他の安定な官能基へ変換すべく検索を開始した。

...

Rとして, thiadiazole, tetrazole, triazole, pyridine etc へ変換した化合物の合成を下記により始めた。」

③ 昭和52年2月 (乙6の23, 2~4枚目)

「I) エステル基をアミド基への変換

エステル基を他の安定な官能基への変換としてまずアミド基

への検討を行った。以前の bioassay によりアミド基を有する OPC-3457 は 10^4 オーダーでの活性の強さであった。…そこで、本月はアミド誘導体として、イ) N-無置換アミド、ロ) N-1 置換アミド、ハ) N,N-2 置換アミドの合成を行い、3 研生化学へ bioassay を依頼した。その結果が、アミド誘導体における構造と活性の相関として次の 2 点が判明した。

a) アミド基として N,N-2 置換体（原文では「置体」となっている。）が最上である。

b) 骨格は真性体が、3,4-ジヒドロ体より良好である。

…

Ⅲ) エステル基を置換テトラゾールへの変換

置換テトラゾール基へ変換した化合物 2 種の bioassay の結果は低活性であったが、テトラゾールがカルボン酸に替り得ると考えられるため置換テトラゾールを今後行う予定である。」

- ④ ここでは、動物で行った急性毒性検査により、エステル体に問題があることが判明し、エステル基を他の基へ置換することが検討されたが、その置換基の候補としてアミド基のほか、テトラゾール基が掲げられていること、そして、エステル基をテトラゾール基に置換した合成化合物の bioassay（ここでは動物試験の意味）の結果は低い活性しか示さなかったもので、エステル基のうちのカルボキシル基をテトラゾール基に置換した化合物の合成を予定していることが記載されている。そして、乙 6 の 23 でも、第 3 研究室である生化学部門に、化合物の合成後に bioassay を依頼している。

(e) アミド体、シロスタミド (cilostamide OPC-3689) の合成

- ① 昭和 52 年 3 月 (乙 6 の 24, 2~4 枚目)

「A) アミド誘導体の合成

エステル基を生体内で安定な官能基への変換としてアミド基への検討を行い，N,N-ジ置換アミドである OPC-3670 ($EC_{50} = 10^{-6}M$) が得られた。…そこで，アミドのアミン部の検討を行い，活性が OPC-3162 に劣らない OPC-3689 を得た。

…

B) チアジアゾール誘導体及びテトラゾール誘導体の合成

エステル基を生体内で安定な官能基への変換として，1,3,4-チアジアゾール環 (OPC-3685)，テトラゾール環 (OPC-3695) を有する化合物の合成を行った。」

② 昭和52年4月から昭和53年10月まで (乙6の25～6の42)

シロスタミドの類縁化合物の合成，特許出願，大量合成方法の研究に入っている。なお，シロスタミドの類縁化合物の合成は，昭和53年11月までが主な期間であるが，一部の類縁化合物の合成はシロスタゾール合成の昭和54年8月以降も継続された。

③ 昭和53年3月 (乙6の36，2枚目)

「A) PDE inhibitors

血小板機能抑制剤 OPC-3689 に PDE 阻害作用を有していることが判明している。そしてその PDE 阻害作用は i) C-AMP 特異的である。… ii) 血小板凝集抑制活性と平行しない。iii) 臓器特異性がある。以上の現象 (in vitro) より，本月より C-AMP specific PDE inhibitors の合成を開始した。PDE inhibitors の screening は生物研，生化学部門において rabbit platelet の PDE を用いて行われており，現在までに OPC-3689 analogues を中心に 60 余種終了している。その化合物の構造と活性の相関は次月

に述べるが、現在 IC_{50} が $10^{-9}M$ 程度の化合物は下記の 4 種である。」

- ④ 以上のように、抗血小板作用が高いアミド体であるシロスタミドが合成されたため、類縁化合物の合成のほか、工業的生産のための研究にも入っている。

乙 6 の 3 6 でも、PDE 阻害作用 (PDE inhibitors) についてのスクリーニングを生物研生化学部門に依頼していることが記載されている。

(f) テトラゾール体の合成

- ① 昭和 53 年 6 月 (乙 6 の 3 8, 2 ~ 3 枚目)

「A) テトラゾール誘導体の合成

血小板機能抑制剤の検索において ester type の OPC-3162 から amide type の OPC-3689 へと展開してきた。

...

OPC-3162 と OPC-3689 の作用機作上の比較をすると、血小板機能抑制作用は両者はほぼ同等の活性であるが、phosphodiesterase 阻害作用は OPC-3689 が OPC-3162 の約 100 倍の活性を有している。

そこで、OPC-3162 の ester 基を薬理的に同等と考えられる tetrazole に変換した化合物 [I] の検討を行った。

...

ester 基に薬理的に同等と考えられる tetrazole として、上記 [II] の 5 位 (R_2) に ester の carboxylic acid 部の置換基を 1 位 (R_1) に ester の alcohol 部の置換基を有する必要がある。そこで、 R_1 を Et, cyclohexyl とした上記 [I] を合成目標とした。

...

目的化合物 ($R_1 = \text{cyclohexyl}$ OPC-3930) を得た。」

- ② 昭和53年7月から昭和54年6月まで (乙6の39～6の50)

テトラゾール体の合成が、アミド体の合成と平行して行われていく。

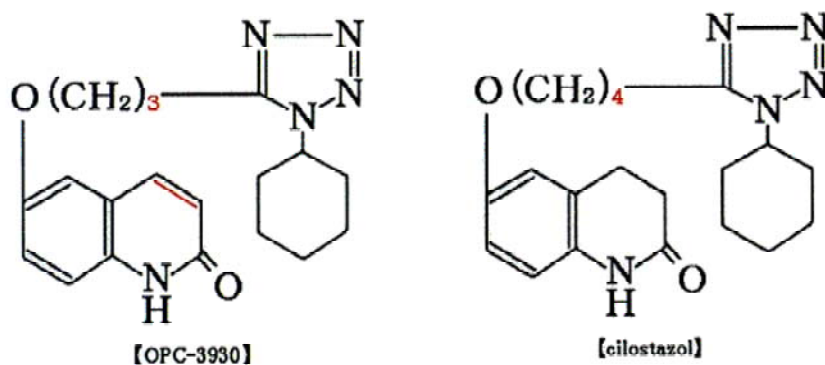
- ③ 昭和54年7月 (乙6の51, 2枚目)

「血小板機能抑制剤の合成を行っている。

骨格を carbostyryl とし、側鎖に tetrazole 基を有する OPC-3930 は血小板凝集抑制作用, 脳血流増加作用等の生理活性を有している。」

- ④ 以上のように, 乙6の38, 6の51で記載された OPC-3930 の類縁化合物として合成されたのが OPC-13013 のシロスタゾールである。

両者の相違は, 骨格は前者が真性カルボスチリル体であるのに対し, 後者は, 3,4-ジヒドロカルボスチリル体であり, 側鎖のアルキル鎖の数は, 前者が3であるのに対して後者は4である。



以上の合成部門月報の記載でも, 乙らの合成研究者が合成後の化合物についての薬理試験等を原告らの生物生化学部門に依頼したことはあっても, 逆に生物生化学部門より合成研究に関する示

唆を受けたことなど一切記載されていない。

- b 原告ほかが作成した生物部門月報（乙7の1～7の52）
- (a) 原告が所属していた第3研究室（後に生物研究部と改称。）の生物部門月報においても、原告が本件誘導体群のドラッグデザインに関して合成研究部門に示唆を与えるような記載はない。
- (b) 第3研究室（生物研究部）の研究テーマの中心は、「血小板機能抑制剤のスクリーニング」であるところ、本件において、スクリーニングとは、合成部の合成した新規物質の薬効を測定し、これを合成部に報告することである。

生物部門月報の結果及び考察に関して、以下のような記載がされている。

- ① 昭和50年9月（血小板機能抑制剤のスクリーニング）（乙7の11, 3枚目）

「各化合物の Inhibition rate (%) を Table1～12 に示した。

まず、側鎖の炭素数を OPC-3162 と同じにした OPC-3434, OPC-3435, OPC-3206 についてであるが、OPC-3434, OPC-3435 (Table1,2) は、ほとんど抑制作用がなく、OPC-3206 (Table 5,6) は比較的強い抑制作用が見られたが、それでもなお、OPC-3162 には及ばなかった。よって、側鎖の炭素数だけが抑制作用の要因ではないと思われる。

次に、側鎖のエステル結合であるが、この官能基を別のものにかえると、抑制作用はほとんどなくなり (Table 3,4,9,10) , 側鎖にエステル結合を持つ OPC-3162 のような化合物の抑制効果の強さが確認できた。

また、カルボン酸 type であるが、これらは OPC-3162 に比較すると、抑制作用が弱い事が認められた。

なお他にも骨格，側鎖を換えた化合物についてスクリーニングを行なったが，今のところ，OPC-3162 と同程度あるいはより強い抑制作用を有するものは認められない。」

- ② 昭和53年3月（血小板機能抑制剤のスクリーニング）（乙7の34の3，1～2枚目）

「スクリーニングの結果を Tables 1～16 に示した。

OPC-3689 のジヒドロ体である OPC-3670 の側鎖の位置についてみると6位以外は5位（OPC-3710），7位（OPC-3787），8位（OPC-3784）共に抑制作用はみられなかった。わずかに OPC-3787 が 10^{-4} M でコラーゲン凝集を抑制した。以前 OPC-3162 の側鎖の位置検討を行なった際，6位>5位>7位>8位の順で抑制作用の差が認められたのとは異なった結果を得た（Tables 13,14）。

次に側鎖の末端にある6員環を3員環（OPC-3891），5員環（OPC-3892）7員環（OPC-3893）8員環に置換してそれぞれ活性を比較したところ，Tables 11,12 にみられるように，5員環，6員環，7員環，8員環ではほぼ同程度，3員環は少し効力が低下していた。

また，末端の $-CH_3$ は，以前のスクリーニングで $-C_2H_5$ ， $-C_3H_7$ に換えてもほとんど効力の低下は認められなかったが，今回， $-C_4H_9$ （OPC-3886）， $-C_5H_{11}$ （OPC-3895）， $-C_6H_{13}$ （OPC-3896）， $-C_8H_{17}$ （OPC-3897）についてみたところ（Tables 13～16）OPC-3689 に比べ抑制力は弱かった。特にC数を増やすと効力が弱くなっていた。（OPC-3886 は，ジヒドロ体なので真性にすれば活性はやや上がると考えられる。）」

- (c) 以上の記載からも明らかなように，生物部門月報の記載は，合成

部（丙及び乙）の合成した化合物の薬理データを公知の測定方法により測定し、これを報告していただけであり、本件誘導体群の合成に示唆を与えるようなものではない。

なお、シロスタゾールは OPC-13013 であるが、これが生物部門月報に登場するのは、本件特許出願後である昭和54年9月の月報（乙7の51の1）である。

(カ) 小括

以上のいずれの観点から検討しても、原告は、本件発明に係る本件誘導体群を創製したものであるとはいえず、本件発明の共同発明者とはいえない。

(3) 争点3（本件発明に係る特許を受ける権利の対価の額）について

（原告の主張）

ア 被告における本件特許の自己実施

被告は、平成11年（1999年）より、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用とを併せ持つ、新しいタイプの抗血小板剤であるシロスタゾールを有効成分とした本件製剤（プレタール錠）を、慢性動脈閉塞疾患の治療薬（効能・効果：慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善）として米国で販売している。

イ 対価又は実績補償金の算定

(ア) 特許法35条が適用される場合

本件特許は、被告において自己実施されており、第三者に使用許諾されていないところ、原告の特許発明の対価を算定するに当たっては、使用者等が受けるべき利益として、被告が第三者に有償で本件発明の実施を許諾した場合に得られる実施料相当額を基礎とし、これに共同発明者全体での貢献割合を乗じた上で、共同発明者間の貢献割合を乗じて算定すべきである。

後記ウで検討した結果を上記の算定方法に当てはめると、次のとおり、本件発明に係る譲渡の対価は、14億円となる。

特許存続期間中の被告の本件製剤売上額350億円×ライセンス実施料率30%×共同発明者全体の貢献度30%×共同発明者間における原告の貢献度 $4/9 = 14$ 億円

(イ) 被告規程11条1項が適用される場合

本件特許権の特許を受ける権利について、特許法35条が適用されないとしても、被告規程11条1項が適用され、「当該発明等の実施効果が顕著であって会社業績に貢献した」と認められる場合に、実績補償金が支払われることになる。

その場合の「実施効果が顕著である」とは、当該発明を単に実施できることによる利益を超えた利益がある場合を意味するものであり、その具体的な算定方法は、特許法35条が適用される場合の対価の算定方法と同様に考えられる。

したがって、被告規程11条1項による実績補償金についても、上記(ア)のとおり、14億円と算定される。

ウ 対価等の算定の基礎となる事情

(ア) 対象となる期間

a 実施料相当額を計算する際に対象となる期間は、本件特許権の実施をした期間であり、出願日である1979年8月29日から20年間の本件特許権の存続期間と、米国の「医薬品価格競争・特許期間回復法」による排他権を与えられていた期間、すなわち、米国の「医薬品価格競争・特許期間回復法」（以下「米国薬価競争法」という。）により、新薬の製造承認から後発医薬品の簡略新薬申請手続（ANDA）の適用が遮られることの反射効として、排他的独占的に実施し得た5年間を加えた2004年1月15日までの期間となる。そして、

実質的には、米国において本件製剤の製造承認を受けた平成11年（1999年）1月15日から、後発医薬品が製造承認を受けた2004年11月までの期間となる。

b なお、被告は、排他権により得られた利益は、特許権とは因果関係のない利益であり、対価あるいは実績補償金の算定の基礎とはならない旨主張する。

しかし、対価又は実績補償金の算定の基礎となるべき使用者等が受けるべき利益の額は、厳密に特許権の実施に限られるものではない。

したがって、被告が、本件発明を排他的独占的に実施したことにより得た利益は、特許期間中のものだけでなく、期間満了後のものも当然に実績補償金算定の基礎となるべきものである。

排他権とは、上記のとおり、新規化合物からなる医薬品が製造販売承認された後5年の範囲で、後発医薬品による簡易な手続による承認申請（ANDA）が遮断されることにより認められる地位であるところ、当該権利（地位）と特許権とは、同じ機能、すなわち、後発医薬品の製造販売を一定期間遮る機能を有するものである。したがって、発明の排他的独占的实施を保護するという観点において、両者を区別して扱うべき合理性はない。

(イ) 対象期間中の本件製剤売上高

被告は、平成11年（1999年）に米国において本件製剤の販売を開始し、2004年8月29日までの期間に、少なくとも350億円の売上げを得た。

(ウ) ライセンス実施料

医薬品の技術のライセンスにおける実施料率は、医薬品に対するニーズの大きさから、他の技術分野の場合と比して、極めて高率となっている。そして、本件特許は、前記のとおり、抗血小板作用や血管拡張作用

を併せ持つ新薬に関する物質特許であり、極めて革新性が高いものである。

このような医薬品ライセンス契約の一般的傾向及び本件特許の重要性に照らし、本件特許のライセンス実施料率は、少なくとも30パーセントと評価される。

(エ) 共同発明者全体の貢献度

本件発明は、前記のとおり、抗血小板作用及び血管拡張作用を併せ持つ画期的な新薬に関するものであるところ、抗血小板剤という新しい分野の研究を早くから開拓してきたことは言うに及ばず、実際の病気治療に重要であり、かつ、医薬品開発を速やかに実現できることを重視して血管拡張作用を持たせるという前例のない薬剤プロファイルを目標設置したことが成功の要因であったこと、3つの目標を達成する目標化合物にたどり着くまでの構造活性相関研究（合成系と生物系の協働）は困難を極めたことに鑑みれば、発明者の貢献度は30パーセントを下ることはないと考えられる。

(オ) 共同発明者間における原告の貢献度

本件発明に至る過程で、単一の候補化合物の選択において、原告が、生物系の主担当者として多大な役割を果たしたことは前記のとおりである。

他方、本件特許については、特許出願の願書上、発明者として乙及び丙の2名が記載されている。このうち、乙は、合成系の主担当者として本件発明に多いに貢献したものであるが、丙は、合成研究所所長という職務に就いている関係から発明者として記載されているにすぎず、発明に対する貢献度は小さいというべきである。

したがって、本件発明における共同発明者間の貢献度割合は、以下のとおりであり、原告の貢献度は4／9である。

原告：乙：丙＝４：４：１

(被告の反論)

ア 原告の主張の認否

原告の主張のうち、被告が、平成１１年から米国において本件製剤を販売していること、本件特許権の特許を受ける権利について、被告規程１１条１項が適用されることは認め、その余は、否認ないし争う。

米国での本件製剤の認可日は平成１１年（１９９９年）１月１５日であり、本件特許期間の満了日は同年８月２９日であって、本件特許の実施期間は７か月間にすぎない。このような場合には、被告規程１１条１項に定める「実施効果が顕著であって会社業績に貢献したと認め」られる場合とはいえ、実績補償金の支払義務はない。

イ 排他権（先発権）について

原告は、対価又は実績補償金の算定の対象には、米国における排他権（先発権）に基づいて得た利益も含まれると主張する。

しかし、米国薬価競争法により、新薬製造承認から５年の範囲で、後発医薬品の承認申請が遮断されることの反射効として、先発医薬品しか製造販売されないだけであって、特許権の効果により独占的な製造販売が行われるわけではない。

すなわち、米国薬価競争法では、同法成立後（１９８４年９月２４日）に製造承認がされた新薬については、承認後５年間は、ANDA申請（Abbreviated New Drug Application：簡略化新薬申請。既に市場にある医薬品と活性成分が同じ医薬品（いわゆる後発医薬品）を会社が製造承認申請する場合、先発医薬品との生物学的等価性の証明等の必要な資料を提出することによって製造承認を受けることができる手続である。）を受け付けないと定めている。これにより、結果的に、後発医薬品の製造承認が遮断され、先発医薬品が排他的に販売できる地位を確保することができるもの

であるが、これは、あくまでも、同法により認められた排他権であり、特許権とは関係のない権利（地位）である。

したがって、特許権の存続期間満了後に、本件製剤の販売により得られた利益は、対価又は実績補償金の算定の対象となるものではない。

第3 争点に対する判断

1 争点1（特許法35条3項の適用の有無）について

(1) 原告は、主位的に、特許法35条3項に基づいて、米国特許である本件特許を受ける権利（共有持分）を被告に承継したことによる対価の支払を請求しているところ、被告は、外国の特許を受ける権利を使用者に承継したことによる対価請求権について特許法35条3項は適用されない旨主張するので、この点について検討する。

(2) まず、本件特許は、米国特許であることから、外国の特許を受ける権利の承継に基づく対価請求である点で涉外的要素を有するものであり、その準拠法を決定する必要がある。

特許を受ける権利の承継については、当該権利の承継についての効力発生要件や対抗要件等の法律関係と、承継に関する合意の成立、効力、対価請求の有無等の法律関係とは、必ずしもその法的性質を同じくするものとは解されないから、一応両者を区別してその準拠法を検討すべきものといえる。そして、権利自体の承継の効力発生要件や対抗要件等の法律関係については、対象である特許権と密接に関連する問題であるから、その特許を受ける権利についても、各国の特許法令の規律を受けるものと考えられる。これに対し、承継に関する合意の成立、効力、対価請求の有無等の法律関係については、合意（契約）の準拠法に従うこととなり、法例7条によって決定される準拠法の規律を受けるものと解するのが相当である。

原告及び被告は、本件弁論準備手続期日において、本件特許を受ける権利についての対価請求に関する準拠法が、日本法であることを争わない旨を述

べており、また、本件特許を受ける権利の承継の原因である被告規程において「外国における工業所有権を受ける権利および工業所有権」についての規定が置かれている（乙10，4条）ことからすれば、双方、権利の承継に基づく対価請求権について日本法を準拠法とする意思を有していたと推認できるものであるから、いずれにしても、日本法が準拠法となるというべきである。

- (3) そこで、準拠法として選択された日本の特許法により、外国特許である本件特許を受ける権利の承継に基づく対価請求権について、同法35条3項が適用されるか否かを検討する（なお、仮に、特許法35条3項が、使用者等による支払額を補完するものとして片面的に適用されるという強行法規的な性格を有すること、あるいは、使用者等と従業者等との間の雇用関係を規律する労働法規的な性格を有することなどを理由として、我が国における職務発明の対価請求について、抵触法的処理による準拠法決定を経ずに直接的に適用されるとの見解に与するとしても、同様の結論となる。）。

まず、特許法には、外国の特許を受ける権利の承継に基づく対価請求権に関する規定がないだけでなく、外国の特許発明や外国の特許権に関する規定も全く存しない。また、特許法35条と同様に、「特許を受ける権利」について、その移転や担保権の設定、承継等を定める同法33条及び34条が、日本の特許を受ける権利のみを対象とすることは明らかである。さらに、特許法35条1項は、職務発明についての特許を受ける権利の承継の有無を問わず、使用者等が、当該特許権について無償の法定通常実施権を有する旨を定めるところ、特許権についての属地主義の原則、すなわち、各国の特許権は、その成立、移転、効力等につき当該国の法律によって定められ、特許権の効力が当該国の領域内においてのみ認められるとの原則（最高裁平成7年（オ）第1988号同9年7月1日第三小法廷判決・民集51巻6号2299頁参照）によれば、特許権に対して無償の法定通常実施権のような権利を設

定することは、日本の特許権についてのみなし得ることであると解さざるを得ないから、同条1項にいう「特許を受ける権利」及び「特許権」とは、外国の特許を受ける権利及び外国の特許権を含まず、日本の特許を受ける権利及び日本の特許権のみを意味するものと解される。そうすると、外国の特許を受ける権利の承継に基づく対価請求権についても同条3項が適用されるとすれば、同条3項にいう「特許を受ける権利」及び「特許権」には、外国の特許を受ける権利ないし外国の特許権も含まれることになり、同一の条文内で、「特許を受ける権利」あるいは「特許権」について、異なる解釈をするという不整合な事態を生ずることとなる。

そもそも、特許法35条は、職務発明について特許を受ける権利が当該発明をした従業者等に原始的に帰属し、これについての通常実施権が使用者等に帰属することを前提に（同条1項）、当該職務発明について、特許を受ける権利及び特許権の承継等とその対価の支払に関して、使用者等と従業者等のそれぞれの利益を保護するとともに、両者間の利害を調整することを図った規定である（最高裁平成13年(受)第1256号同15年4月22日第三小法廷判決・民集57巻4号477頁参照）。すなわち、同条は、その1項において、使用者等には、特許を受ける権利の承継の有無を問わず法定の通常実施権が認められることを規定するものであり、そのことを前提として、当該特許を受ける権利等の承継等の対価の算定に当たっても、同条4項において考慮される使用者等が受けるべき利益は、通常実施できる限度を超えた独占の利益であると解するのが一般である。したがって、この前提を欠く外国の特許を受ける権利について、同条3項の規律対象となるとする見解は、同条に関する上記の理解を踏まえると、法解釈上、相当でないといわざるを得ない。

- (4) 以上のことからすると、外国の特許を受ける権利の承継に基づく対価請求権について、特許法35条3項の適用はないと解され、同項に基づく対価請

求権は認められない。

原告は、予備的に、被告の定めた被告規程 11 条 1 項に基づく実績補償金の請求をするところ、このような債権的合意の成立及び効力についての準拠法は、契約の準拠法に従うものと解され、法例 7 条によって決定される準拠法の規律を受けると解される。そして、上記のとおり、被告規程において「外国における工業所有権を受ける権利および工業所有権」についての規定が置かれている（乙 10, 4 条）ことからすれば、双方、権利の承継に基づく補償金請求権について日本法を準拠法とする意思を有していたと推認できるものであり、日本法が準拠法となるというべきである。そして、本件特許を受ける権利の承継について、被告規程が適用されることは当事者間に争いがないので、以下、原告に、同規程に基づく同補償金請求が認められるか否かについて検討する。

2 争点 2（原告は、本件発明の共同発明者であるか。）について

(1) 事実認定

争いのない事実、証拠及び弁論の全趣旨によれば、創薬についての一般的手順、本件発明に至る経緯等について、以下の事実が認められる。

ア 創薬についての一般的手順

本件発明は、テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体とそれを含有する医薬成分である（甲 1 の 1, 1 の 2, 26）ところ、創薬（医薬品の発見、開発）は、一般に、以下のような段階を経て行われる（甲 6, 27）。

- ① 対象疾患の選択
- ② 薬物標的（酵素、受容体、細胞等）の選択
- ③ バイオアッセイ（テスト系）の確立
- ④ リード化合物（目的とする薬物活性のある化合物）の発見
- ⑤ 構造活性相関の検証（その分子において、生物活性に重要な部分とそ

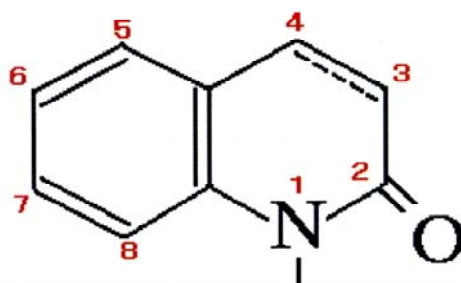
うでない部分を明らかにすること。スクリーニングテスト。)

- ⑥ ファルマコホア（生物活性に必要で重要な官能基とそれら相互の相対的な空間配置を要約したもの。基本骨格。）の同定
- ⑦ 標的との相互作用の向上
- ⑧ 薬理学的特性の向上

イ カルテオロールの合成及びその作用

(ア) カルテオロールの合成

被告内では、昭和47年（1972年）ころ、右図に示すカルボスチリル骨格を用いた医薬品の探索研究を行っており、同年4月までに、右図の骨格の5位の位置に側鎖が結合されている



カルテオロール（5-（ヒドロキシ-3-*t*-ブチルアミノ）プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル）が合成されていた（甲7, 8, 乙2の1）。

カルテオロールは、βブロッカー（交感神経遮断薬のうち、交感神経のβ受容体の興奮によって現れる作用（β効果）を遮断する薬物）であり、本態性高血圧症、心臓神経症、不整脈、狭心症を効能・効果とする製剤ミケランの有効成分である（乙2の2）。カルテオロールを含む一群の化合物の製造法に関する特許は、発明の名称を「3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体の製造法」として、昭和47年4月13日に出願され、昭和51年11月18日に登録された。同特許出願においては、丙を含む4名が発明者として示されている（乙2の1, 弁論の全趣旨）。

(イ) カルテオロールの抗血小板作用の発見

被告は、昭和48年11月10日、カルテオロールについて、「血

栓症の予防および治療剤」として、甲10出願を行った（甲10）。甲10出願においては、被告従業員であった丁のみが発明者として示されており、同出願の明細書には、以下のとおり記載され、カルテオロールに血小板凝集阻害作用（抗血小板作用）があることが発見されたことが開示されている。

「本発明者は血栓の治療および予防に有効な薬剤について種々検索した結果、前記（原文では「前起」となっている。）構造式で示される5-（ヒドロキシ-3-*t*-ブチルアミノ）プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル（以下「OPC」と称す）が低濃度で特異的に血小板の凝集を阻止することを発見した。このOPCの化合物について更に研究を行った結果、この化合物を人を含めた動物に経口または静脈内投与した場合に血栓の予防および治療に有効であることを見出した。」（甲10、2枚目右上欄12行目～左下欄1行目）

また、薬物標的（当該薬剤の標的とする対象）について、以下のとおり記載され、血小板が薬物標的であったことが開示されている。

「しかしながら、循環系疾患の中でも虚血性疾患、動脈硬化症および脳血栓症については有効かつ信頼性のある治療薬剤および治療手段はいまだに確立されていない。これらの疾病は直接死に結びつくものであるだけに、これらの疾病の治療および予防薬が開発されることは多くの人々が望むところである。これらの疾病による死因は血栓症と言われている。

血栓は、血管内を流れる血液が固化したものである。そしてこれが形成される機転およびそれにより生じる病態を血栓症と称している。血栓は血小板が「ひきがね」となり、血管損傷部の補強および連続性出血の防止に役立つ反面、血管内腔を閉塞させてしまい、あ

るいは血流によつて他の部位に運ばれ、臓器、体肢等の血管を閉塞させ、塞栓閉塞を起すという面をもっている。従つて心臓、肺、脳等の主要臓器に血栓が形成された場合は重篤な症状を呈する。即ち、脳血栓（塞栓）、心筋梗塞（原文では「硬塞」となっている。）、肺梗塞（原文では「硬塞」となっている。）として知られるものである。」（甲10、1枚目右下欄5行目～2枚目左上欄8行目）

「血栓形成の成因として①血液の性状の変化、②血流の変化、および③血管壁の変化の3つがあげられる。…ここで血小板が「ひきがね」として働き、正常な流血中では血小板凝集と解離、凝固と線溶がダイナミック・バランスを保っているのであるが、ストレス、病的状態によつてこのバランスがくずれると血栓が起る。」（甲10、2枚目左上欄15行目～右上欄3行目）

甲10出願において薬理試験の測定方法については、以下のとおり記載されている。

「凝集能の測定

採血量の1/10量の3.8%クエン酸ソーダを加えた注射器中に採血した健康な成人男子の血液より軽遠心法で血小板浮遊血漿（PRP）を分離して実験用の試料を得た。測定法はBRYSTON社製のアグリゴメーター（Aggregometer）による比濁法〔Born, G.V.R., Nature, 194, 927-929(1962)およびO'Brien, J. Clin. Path., 15, 452-455(1962)〕に従つた。すなわち、上記で得られたPRPの試料の0.9mlに、対照の場合は生理的食塩水の0.1mlあるいは実験試料として種々な濃度のOPC水溶液の0.1mlを加え、得られた混合物をそれぞれ1分間インキュベーションした後、これにコラーゲンまたはADP（ $7.5 \times 10^{-4}M$ ）の0.1mlを添加し、添加後8分間における最大透過度を測定し、この透過度をPRPと無血小板血漿の透過度差で除して凝集率を算出

した。」（甲10，2枚目左下欄19行目～右下欄15行目）

ウ 被告内における，抗血小板作用を有するカルボスチリル誘導体の研究

(ア) 研究開発の開始

被告内では，昭和49年ころから，抗血小板作用を有するカルボスチリル誘導体の研究（以下「本件研究」という。）が開始された（甲7ないし9）。

具体的には，上記のとおり，カルテオロールに抗血小板作用があることが発見され，これが端緒となり，また，当時，被告内において，カルボスチリル骨格を用いた医薬品の探索研究を行っており，カルボスチリル誘導体の化学（合成法，反応性）と生物の情報（薬物動態の性質が良いこと等）が蓄積されつつあったことから，カルボスチリル骨格を用いた誘導体を合成（側鎖を種々の基に置換）し，血小板凝集作用のスクリーニングに供して，抗血小板作用のある新規化合物を探索することとされた（甲7ないし9）。

本件研究では，乙，丙らが合成系研究者として，化合物の合成等に関与し，被告徳島工場第3研究室に在籍していた原告その他の者が生物系研究者として，化合物のスクリーニング等に関与した（争いが無い）。

(イ) 測定方法

原告は，本件研究において化合物のスクリーニングを担当した。血小板凝集測定についての方法は，本件特許の出願明細書に「血小板凝集阻害試験」として記載されている方法が用いられた。すなわち，

「G.V.R.Born:[Nature, 927-929(1962)]によって開示された方法に近似した方法に従い，AG-II型凝集計（Bryston Manufacturing Co.）を用いて」

（甲1の1，15欄，甲1の2，2頁）測定された（弁論の全趣旨）。

エ エステル体とアミド体の合成

(ア) エステル体の合成

本件研究では、まず、カルボスチリル骨格の側鎖にエステル基を有する化合物を合成した（甲 7， 8）。

この経緯について、合成部門月報には、以下のとおりの記載がされている（乙 6 の 3）。

a 昭和 5 0 年 2 月（乙 6 の 3， 2 ～ 3 枚目）

「カルボスチリル誘導体の合成

1) 血小板機能抑制剤の合成

血小板機能抑制剤の検索を以前より行ってきたが、第 3 研生化学部門及び Pan Labs.での in vitro における 1 次 screening の結果活性を有するものが種々見い出されている（原文では「見い出させている」）。活性物質を大別すれば、次の 3 種類に分類される。

i) glycerol deriv.

...

ii) β -blocker

...

iii) carboxylic ester

(OPC-3093) etc.

i) 及び ii) に関しては昨年大部分合成を終了している。

本月より iii) の carboxylic ester type の化合物から、より高活性な物質の検索及び特許拡大のための合成を開始した。」

b 昭和 5 0 年 5 月（乙 6 の 6， 2 枚目）

「カルボスチリル誘導体の合成

本年 2 月より血小板機能抑制剤として一般式 (I) で示されるカルボスチリル誘導体及びその関連化合物の合成をより高活性物質の検索及び特許取得のために合成を行って来た。本月にてこのエステ

ルタイプの化合物については一応終了した。

…

合成検体を構造活性相関検討のため数個薬理試験に依頼した。」

c 昭和50年6月（乙6の7，2枚目）

「これまでに、血小板機能抑制剤として、一般式（I）で示されるカルボスチリル誘導体の合成を行い、生化学部門で *in vitro* の生物試験の結果 OPC-3162 が、最も活性が強いことが明白になった。

そこで、今月は、構造活性相関を検討するため、数種のエステル誘導体（II～V）ならびに、新しいタイプ、すなわち OPC-3162 のエステル基をメチレン、および酸素に変換したアルキル体（VI），エーテル体（VII），（VIII）を合成した。」

(イ) エステル体の急性毒性試験

昭和50年9月から昭和51年11月までは、カルボスチリル骨格の側鎖をエステル体とした化合物のうち、「OPC-3162」を急性毒性試験に提供するなどして、エステル体の腎毒性が明らかになった（乙6の8～6の20）。

(ウ) アミド体の合成

エステル体の腎毒性が明らかになったので、以下の合成部門月報の記載のとおり、エステル基を他の安定な官能基に変換する探索が開始された（乙6の21～6の23）。

a 昭和51年12月（乙6の21，2枚目）

「血小板機能抑制剤の合成を行っている。

i) 本年7月より行ってきた下記式（I）の ester の alcohol 部の変換主として（amino alcohol）の合成を終え特許出願した。

…

ii) 腎毒性の低減化（*in vivo* での安定性の向上）

OPC-3162, OPC-3599 は共に腎毒性が発現する。

イ) 第三研毒性班で行われた OPC-3162, OPC-3599, OPC-3360 (カルボン酸) の亜急性毒性試験より, この3剤とも共通して腎毒性が発現すること。

ロ) OPC-3162, OPC-3599, OPC-3360 の rat,p.o 投与後の尿中の析出 (不溶) 物が OPC-3360 であること。(前月月報参照)

以上より OPC-3162 類縁化合物において, in vivo で安定性と腎毒性の発現は平行と考えられる。

それ故, a) エステル基のエステラーゼに対する抵抗性をもたせること b) エステル基を生体内で安定な官能基に変換することの二点について検討を開始した。」

b) 昭和52年1月 (乙6の22, 2枚目)

「i) エステル基を安定な官能基への変換

生体内で不安定なエステル基を他の安定な官能基へ変換すべく検索を開始した。

...

Rとして, thiadiazole, tetrazole, triazole, pyridine etc へ変換した化合物の合成を下記により始めた。」

c) 昭和52年2月 (乙6の23, 2~4枚目)

「I) エステル基をアミド基への変換

エステル基を他の安定な官能基への変換としてまずアミド基への検討を行った。以前の bioassay によりアミド基を有する OPC-3457 は 10^{-4} オーダーでの活性の強さであった。…そこで, 本月はアミド誘導体として, イ) N-無置換アミド, ロ) N-1 置換アミド, ハ) N,N-2 置換アミドの合成を行い, 3 研生化学へ bioassay を依頼した。その結果が, アミド誘導体における構造と活性の相関として次の2

点が判明した。

a) アミド基として N,N-2 置換体 (原文では「置体」となっている。) が最上である。

b) 骨格は真性体が, 3,4-ジヒドロ体より良好である。

...

Ⅲ) エステル基を置換テトラゾールへの変換

置換テトラゾール基へ変換した化合物 2 種の bioassay の結果は低活性であったが, テトラゾールがカルボン酸に替り得ると考えられるため置換テトラゾールを今後行う予定である。」

(エ) シロスタミド (OPC-3689) の合成

そして, 昭和 5 2 年 3 月, OPC-3162 の活性に劣らない活性を有するシロスタミド (OPC-3689) を合成した (乙 6 の 2 4)。

(オ) コンセプトの再考

上記のシロスタミドの合成成功に先立つ昭和 5 0 年から昭和 5 1 年にかけて, 海外における研究開発が進み, アラキドン酸代謝物として, TXA₂ (血小板で産生され, 血小板凝集作用と血管収縮作用を示す) と, この作用に拮抗する PGI₂ (血管内皮細胞で産生され, 血小板凝集阻害作用と血管拡張作用を示す) が発見され, 脈管系の恒常性は, TXA₂-PGI₂ の両物質のバランスにより保たれていることが判明した (甲 7, 8)。

これにより, 抗血栓剤の開発研究の大勢は, TXA₂ の受容拮抗剤, 安定な PGI₂ 誘導体を対象とするようになったが, 上記のとおり, 昭和 5 2 年 3 月にシロスタミドの合成に成功した被告においては, 議論の結果, その大勢には従うことなく, シロスタミドを参考に探索研究を続けることとした。しかし, その議論の際, 本件研究でのコンセプトが再考され, 従前の, 血栓形成に関与する血小板のみに作用する薬剤を目標とするこ

とから、脳血流増加作用（脳血管拡張作用）をも有する化合物を目標とすることとなった（甲 7， 8）。

また、シロスタミドは、強い血小板凝集阻害活性及び脳血流増加作用も有していながら、心拍増加作用が強いために、開発が断念されたものであるが、シロスタミドで見られたこの心拍増加作用も同時に測定し、同作用の弱い化合物を選択することが目標に掲げられることとなった（甲 7， 8）。

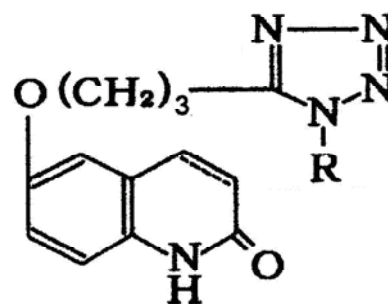
したがって、本件研究は、血小板凝集阻害作用に加えて、脳血管拡張作用及び心拍上昇抑制作用の 3 つを目標として進められることとなった。

オ テトラゾール誘導体の合成

(ア) テトラゾール誘導体合成の研究

昭和 53 年 6 月ころから、本件研究において、シロスタミドに代わる候補化合物として、テトラゾール誘導体の合成が始められた。そして、同年 7 月までの間に、以下の構造で示される化合物の合成が行われ、その結果に基づき、日本国特許権①の出願が行われた（甲 4， 7， 8， 乙 6 の 38， 6 の 39）。

一般式（式中、R は低級アルキル基
又はシクロアルキル基を示す）で表
されるカルボスチリル誘導体。



この合成の経緯については、合成部門月報において、以下のとおり記載されている。

a 昭和 53 年 6 月（乙 6 の 38， 2～3 枚目）

「A）テトラゾール誘導体の合成

血小板機能抑制剤の検索において ester type の OPC-3162 から amide type の OPC-3689 へと展開してきた。

…

OPC-3162 と OPC-3689 の作用機作上の比較をすると、血小板機能抑制作用は両者はほぼ同等の活性であるが、phosphodiesterase 阻害作用は OPC-3689 が OPC-3162 の約 100 倍の活性を有している。

そこで、OPC-3162 の ester 基を薬理的に同等と考えられる tetrazole に変換した化合物 [I] の検討を行った。

…

ester 基に薬理的に同等と考えられる tetrazole として、上記 [II] の 5 位 (R₂) に ester の carboxylic acid 部の置換基を 1 位 (R₁) に ester の alcohol 部の置換基を有する必要がある。そこで、R₁ を Et, cyclohexyl とした上記 [I] を合成目標とした。

…

目的化合物 (R₁ = cyclohexyl OPC-3930) を得た。」

b 昭和 53 年 7 月 (乙 6 の 39, 2 枚目)

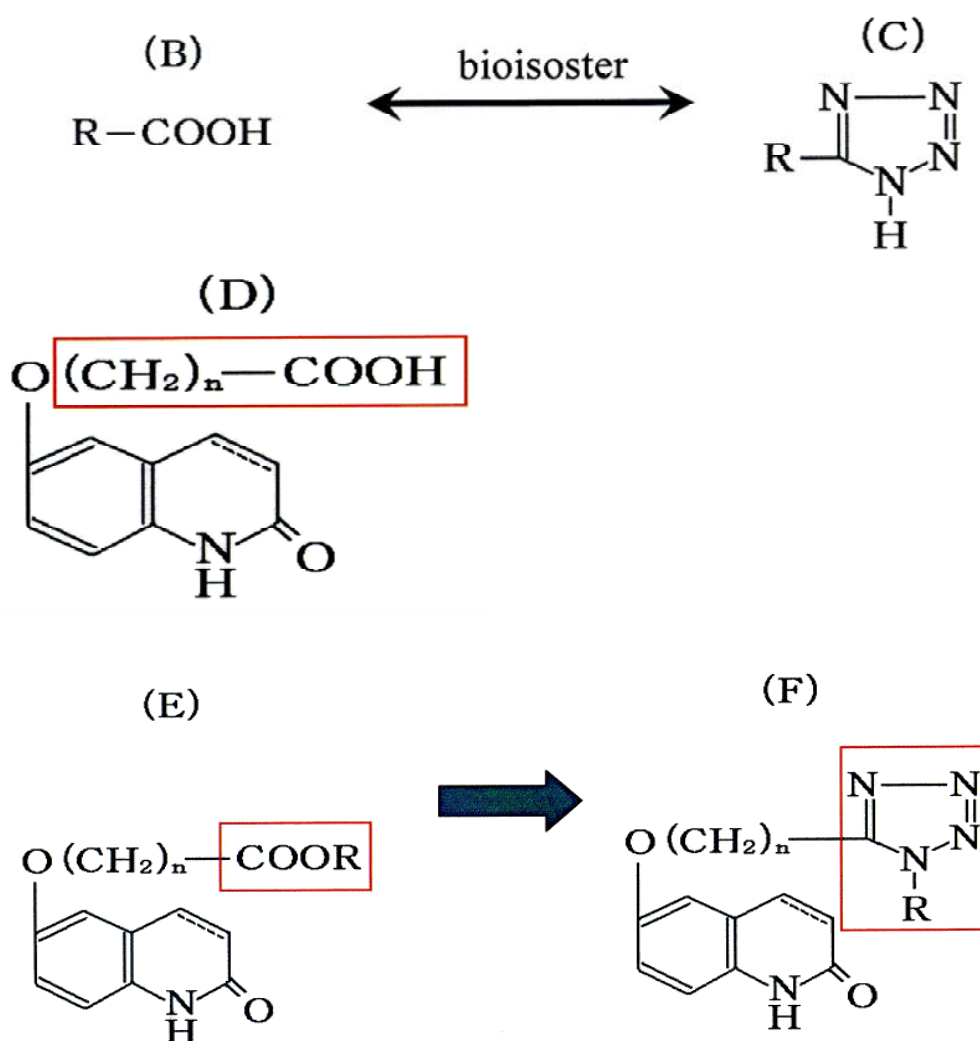
「A) Tetrazole 誘導体の合成

先月より OPC-3689 より類推される化合物として側鎖アミド基を tetrazole に変換した化合物 [I] の合成を開始し、R=cyclohexyl (OPC-3930) については終え、今月は R=C₂H₅ (OPC-3931) について行った。」

また、この合成の経緯について、乙、原告及び丙は、本件研究に関する論文 (甲 7, 8) において、以下のとおり、生物学的等価性 (bioisosterism) の観点から進められた旨を説明している。

「医薬品化学における古典的な構造変換方法として、bioisosterism の概念があり、エステル基とアミド基は互いに bioisoster である。その代表的な例としてカルボン酸 (B) と 1H-テトラゾール (C) が広く知られているが、本探索研究においてはカルボン酸誘導体 (D,

例：26) が不活性（血小板凝集阻害作用）であるため、この概念は使えない。しかしエステル体（E，例：4）は高活性であったため、1H-テトラゾールの1位に置換基を導入した化合物（F）はエステル体（E）のように活性を示すかも知れないと考え、1位置換テトラゾール誘導体を合成した。



これまでに得られた構造活性相関の知見を参考に、テトラゾールの1位置換基にアルキル基，シクロアルキル基，フェニル基，シクロアルキルアルキル基などを選択して合成し…た。

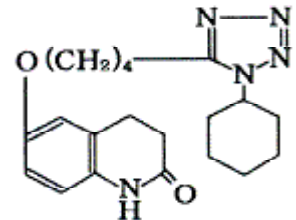
…

このように bioisosterism からの推論は的を射て凝集阻害活性を発現し、また目標の脳血流増加作用も有していた…」 (甲 8, 1251～1252 頁)

(イ) シロスタゾールを含む化合物の合成

その後、更に研究が進められ、昭和 54 年 7 月、上記の OPC-3930 の類縁体として、シロスタゾール (6-[4-[1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル, 以下の図で示される化合物) を含む 41 個の化合物の合成が行われた (甲 7, 8, 乙 6 の 51)。

この結果、日本国特許権②の出願が行われるとともに、日本国特許権①の出願に係る優先権主張をして、シロスタゾール等の化合物も含め



て (すなわち、日本国特許権①及び②の内容を併せ、かつ、日本国特許権②より製造方法の特許に関するものを除いて)、本件特許の出願が行われた。

(2) 事実認定についての補足

以上の認定事実のうち、カルテオロールに血小板凝集阻害作用があることの発見について、原告は、当該発見をしたのは原告であり、当該発見に基づく特許の出願 (甲 10 出願) に発明者として記載されているのではない旨主張する。すなわち、原告は、甲 10 実験について、カルテオロールが、後に合成されて本件発明に含まれるシロスタゾールの 1000 倍ないし 100 万倍もの凝集阻害作用を持ち、投与量を増やすと作用が弱くなるという不自然な結果を示している点等において、看過できない誤りを含んでおり、再現性を欠いた、科学的に意味がないものであるから、甲 10 出願の明細書の記載をもって、カルテオロールに血小板凝集阻害作用がある

ことの発見を示すものとはいえないとした上、原告が、創意工夫を施して実験を行ったことにより、初めて、カルテオロールの血小板凝集阻害作用を実証した旨主張する。また、原告は、甲10出願の明細書に示されたデータは、原告が行った初期実験のデータであり、その点からも原告がカルテオロールに血小板凝集抑制作用があることを発見した者といえる旨主張する。

しかしながら、甲10実験の方法が誤ったものであるとしても、甲10出願の明細書には、カルテオロールに血小板凝集阻害作用があることの着想は示されており、また、甲10出願の明細書に示された、血小板凝集の測定方法（アグリゴメーターによる比濁法）は、それ自体として技術的に誤ったものであると認めるに足りる証拠はない。

したがって、上記実験結果の誤りがあるとしても、丁が、甲10出願において本件研究の契機となるカルテオロールの血小板凝集阻害作用を発見したことの科学的、技術的意義が失われるものではないと考えられるから、原告の上記主張は、その前提において誤認があり、これを採用することはできない。

なお、甲10出願の明細書に記載されたデータが原告による実験のデータであることを示す証拠はなく、また、仮に原告が実験のデータを提供したものであるとしても、そのことと、甲10出願の明細書に記載された上記作用の発見とが直ちに結びつくものといえるか否かも明らかではないから、この点に関する原告の主張も採用することはできない。

(3) 検討

以上の認定事実をもとに検討すると、原告は、本件発明の共同発明者であるとは認められない。以下詳述する。

ア 共同発明者の意義

本件請求は、上記1において検討したとおり、被告規程11条1項に

基づく実績補償金請求として理解されるどころ、同項の対象とされているのは、「工業所有権として登録された発明等」、すなわち、本件発明である。したがって、被告規程11条1項に基づく実績補償金請求権を有する共同発明者といえるか否かは、本件発明の共同発明者といえるか否かを検討することとなる。

発明とは、自然法則を利用した技術的思想の創作のうち高度のものをいい（特許法2条1項）、特許発明の技術的範囲は、特許請求の範囲の記載に基づいて定めなければならない（同法70条1項）。したがって、発明者とは、当該特許請求の範囲の記載に基づいて定められた技術的思想の創作行為に現実に加担したものをいうと解され、当該創作行為について、補助、助言、資金の提供、命令を下すなどの行為をしたのみでは、創作行為に加担したということとはできない。

これを本件発明についてみると、本件発明は、物質発明及び当該物質の特定の性質を専ら利用する物の発明（用途発明。請求項25ないし28）であるところ、物質発明の本質は、有用な物質の創製、すなわち、新しい物質が創製されることと、その物質が有用であることにあるということが出来る。また、本件の用途発明（請求項25ないし28）は、既に存在する物質の特定の性質を発見し、それを利用するという意味での用途発明ではなく、物質発明に係る物質についてその用途を示す、いわば物質発明に基づく用途発明であり、その本質は、物質発明の場合と同様に考えることができる。

そうすると、物質発明及び物質発明に基づく用途発明における共同発明者、すなわち、当該特許請求の範囲に基づいて定められた技術的思想の創作行為に現実に加担した者とは、新しい物質の創製、あるいは、有用性の発見に貢献した者であると解される。そして、物質発明は、本来、物の発明であって、そこで求められる有用性は、発明の要件ではあるが、

特許請求の範囲に含まれず、また、その物質が化学構造に付随して必然的に備えている性質であることからすれば、ここで、有用性の発見に貢献するとは、未だ明らかになっていない有用性を見いだしたり、目標とする有用性（作用）の設定を行うなどの貢献をしていることを必要とするものと解される。

イ 物質の創製（合成）への貢献

そこで、まず、原告が、新しい物質の創製、すなわち、合成に貢献したといえるか否かについて検討する。

(ア) 直接的な貢献の有無

本件研究において、物質の合成そのものを担当していたのは、乙や丙らの合成系研究者であり、原告は、生物系研究者として、物質の生物活性測定及びその分析等に従事していたのであるから、直接的な意味での合成に貢献したとはいえない。

(イ) 合成の方向性の示唆の有無

この点、原告は、生物系研究者として重大な構造上の方向性示唆を行い、また、構造と活性について考察を加えながら一連の生物活性測定を行っていたのであり、本件発明において、必須の重要な役割を担っていた、すなわち、合成についての貢献があった旨主張する。

たしかに、原告が指摘するように、生物系研究者が作成した生物部門月報には、「側鎖の2重結合は効力にあまり影響を与えないが、側鎖のつく位置は重要で OPC-3399 のように5位にしたものでは明らかに効力が弱くなっている。骨格はオキシインドール骨格では効力が弱い。」（乙7の9）、「血小板凝集抑制における作用は直鎖型が強いと思われた。」（乙7の12）、「側鎖にテトラゾールを持つ化合物の中で、抑制効果が強かったのは、OPC-3988、OPC-3971であった。また OPC-3971 の側鎖を5、6、7、8位と換えたものは6位についた

OPC-3971 が最も強く，次いで 7 位の OPC-3953 で，5，8 位の OPC-3996，OPC-3997 はほとんど抑制効果を示さなかった。また今回のスクリーニングの中でカルボキシル以外の骨格を有する化合物はほとんど抑制効果を示さなかった。」（乙 7 の 5 1 の 1）等の記載がされており，原告を含む生物系研究者が生物活性測定を行い，それに伴ってされた分析と考察とが示されているといえる。

しかし，これらの記載は，測定結果から直接的に読み取ることができる見解を示したものにすぎず，これを超えて，他の生物学的知見・実験データなどを踏まえた検討を積極的に行って，一定の構造上の方向性を示すまでのものであるとは認められない。原告が指摘するように，優良な生物活性測定がなされなければ，目標とする化合物にはたどり着けないのであり，その意味で，優良な測定は合成の方向を誤らせない役割を担うものといえることができるが，それだけでは，合成の結果を正しく検証するにとどまるのであって，これを超えて，生物学的知見に基づく一定の有意な選択肢を提示するなどの関与があることにより，合成の方向性を示唆すると評価できるものと考えられる。上記の記載から，このような示唆を読み取ることはできず，そうであれば，これらの記載から，原告が合成に貢献したものであるといえることはできない。

また，他に，構造上の方向性についての原告による示唆を示す証拠はなく，原告にこの点の貢献があるとは認められない。

なお，原告は，テトラゾール基導入後の化合物構造変換には，アミド体をスクリーニングする過程で得られた構造と生物活性の相関情報が必須情報として利用されたことを指摘するが，これについても，上記の検討と同様，構造上の方向性を示唆するとまで認めることはできない。

(ウ) 測定方法の工夫

また、原告は、甲10出願に示された丁による実験方法の問題点を認識して、血小板凝集阻害作用に係る測定方法を工夫したのであり、これにより、本件発明が実現した旨主張する。具体的な工夫としては、①使用する専用試験管及び攪拌子のサイズを統一して、血液が攪拌される速度を一定化したこと、②被検サンプルと対照とするサンプルとを常に時間的に「対」として実験することにより、血小板の凝集活性が時間とともに変動するという問題を解決し、また、シリコンを調査購入し、使用するガラス器具の表面処理等により血小板の活性変化そのものを最小限に抑えたこと、③同時に複数のテストが可能となるような測定機械の改良を行い、また、1回の測定に要する血液量を減らすような改良を機械メーカーに特注したこと、④ヒトではなくウサギの血小板を用いることにより、凝集を計るだけで、凝集と放出の双方の機能に対する評価を可能としたことを主張する。

たしかに、新規な、あるいは、独自の測定方法を研究開発し、それを用いてスクリーニングを行ったのであれば、それをもって、合成への間接的な貢献があったと評価できる場合があると考えられる。

しかしながら、上記2(1)ウ(イ)記載のとおり、原告は、血小板凝集阻害作用についての測定方法として、G.V.R.Born:[Nature, 927-929(1962)]によって開示された方法に近似した方法に従い、AG-II型凝集計(Bryston Manufacturing Co.)を用いて行ったのであり、この方法自体は、凝集惹起物質を添加して、試験化合物含有試料と対照試料の透過度を測定し対比する、公知のものである。そして、原告が指摘する上記の各工夫のうち、①及び②は、再現性の向上、すなわち、試験化合物含有試料相互間、あるいは、試験化合物含有試料と対照試料との間で、試験化合物に起因する以外の因子による影響を少なくすることに関し

て当業者が通常行う程度の工夫である。上記の工夫③及び④についても、多くの試料を短時間に効率よく測定するための効率性、迅速性の改良に係る工夫であるといえることができる。そうすると、いずれの工夫も、透過度を測定し対比するという、上記測定方法における基本的枠組を変更するものではないから、これらをもって、測定方法を独自に考案したと評価することはできない。

他の作用についての測定方法も、公知の方法又はそれに準ずる方法がとられている（甲1の1，17欄，19欄，20欄，甲26，10，12頁）。

そうすると、測定方法の観点からの、原告による合成への貢献を認めることもできない。

ウ 有用性の発見への貢献

本件発明の有用性は、本件研究において目標として設定された、血小板凝集阻害作用、血管拡張作用、心拍上昇抑制作用であると認められるところ、そのいずれについても、原告がその設定に関与したことを認めるに足りる証拠はなく、この点の貢献を認めることはできない。

原告は、カルテオロールに血小板凝集阻害作用があることを発見し、それが発端となって本件研究が開始されたのであるから、原告が、目標を血小板凝集阻害作用と設定したと評価できる旨主張する。

しかし、上記2(1)イ(イ)、(2)記載のとおり、カルテオロールに血小板凝集阻害作用（抗血小板作用）があることは、甲10出願の明細書に開示されているのであり、その実験結果に誤りがあるとしても、上記明細書の開示をもって、カルテオロールに血小板凝集阻害作用があることが発見されたと評価することができ、上記開示は甲10出願の出願時に発明者として示された丁によってなされたと認められるのであって、原告の前記主張を採用することはできない。

また、血管拡張作用、心拍上昇抑制作用については、原告がその目標設定に関与したことをうかがわせる証拠がないだけでなく、かえって、上記2(1)で認定した事実によれば、昭和50年から昭和51年にかけての、TXA₂（血小板で産生され、血小板凝集作用と血管収縮作用を示す）及び PGL₂（血管内皮細胞で産生され、血小板凝集阻害作用と血管拡張作用を示す）の発見並びに脈管系の恒常性が TXA₂-PGL₂ の両物質のバランスにより保たれていることの解明を契機として、本件研究において血管拡張作用が目標に加えられたと考えられるのであるし、心拍上昇抑制作用については、その後間もなくして合成されたシロスタミドの副作用として検出されていたことから、この副作用の発現を回避すべく設定されたものとうかがえるところである。

さらに、原告は、脳血流増加作用、血小板凝集阻害作用及び心拍数増加指標という3要件の関係を明解に表した「代表的化合物のスクリーニング結果」の図を編み出して、これらの目標を達成する化合物の選択という困難な課題の解決に貢献した旨主張するところ、原告が、上記の3要件の関係を表した図を作成したことがあるとしても、同図の作成が、これらの作用を目標として設定することに実質的に関与したことを示すものであるとは認めることができない。

したがって、有用性の発見に対する原告の貢献も、認めることはできない。

エ その他原告の主張

(ア) 他の特許における発明者の範囲との整合性

原告は、被告が有している甲12特許（特許第2964029号）については、同特許に係る発明と本件発明の過程はほとんど同じであるにもかかわらず、甲12特許では原告も共同発明者とされているのであり、この場合の取扱いとの整合性からも、原告は本件発明の共同

発明者と考えられるべきである旨主張する。

甲12特許は、本件特許と同様、カルボスチリル誘導体に関するものであるが、本件発明の誘導体群とは構造が異なっており（甲12）、甲12特許の明細書においては、本件特許にはない「血管内膜肥厚抑制作用」が掲げられている（甲12、【0026】【0027】）。これらの点に係る貢献があれば、それによって、共同発明者となり得ることは、上記において検討しているとおりである。

そうすると、発明に至る経緯に共通する部分があったとしても、それだけで、本件発明において、甲12特許と同様に共同発明者とされるべきであるということとはできず、他に、原告が、甲12特許において共同発明者とされたことから本件特許においても共同発明者とされるべき旨の合理的根拠についての主張立証はないから、原告の上記主張を採用することはできない。

(イ) 乙及び丙の認識

原告は、本件発明の共同発明者とされている乙及び丙が、原告の貢献の大きさを認め、原告が共同発明者である旨認識しており、このことから、原告が共同発明者としての貢献を行ったものである旨主張する。

この点、本件発明の過程において、原告を含む生物系研究者が生物活性測定やその分析等において一定の役割を果たしていたことは上記のとおりであり、乙及び丙がこれらを評価していたことはうかがわれるが、原告（を含む生物系研究者）のこうした関与が、本件発明の共同発明者と認めるに足りるものではないことは既に述べたとおりであり、その他、原告が、上記アで述べた共同発明者と評価できるだけの貢献をしたと認めることもできない。

したがって、乙及び丙の認識という主観的事情に基づいて、原告の

共同発明者性を認めることは相当ではない。

(ウ) 原告が被告社内あるいは外部において表彰等を受けていること

原告は、平成元年に、被告において、「第25期社長賞」を受賞していること、及び、平成12年に、財団法人日本薬学会の「平成12年度技術賞」を受賞していることも、原告が共同発明者であることを示すものである旨主張する。

しかし、被告における「第25期社長賞」は、「血小板凝集抑制作用の生化学的な解明につとめ抗血小板薬プレタールの特性を発見」したことが受賞内容となっている（甲15）ところ、血小板凝集抑制作用の生化学的な解明やプレタールの特性の発見は、本件発明における新規物質の合成や有用性の発見ということとは異なるものである。すなわち、本件発明により合成された新規物質の血小板凝集抑制作用の生化学的解明と、同物質の中から実際の薬剤として選択されたシロスタゾールを有効成分とするプレタールの特性を解明することは、物質の発明そのものではなく、本件発明によって合成された物質のうちのシロスタゾールに関する研究成果を示すものである。したがって、このことから、上記において検討した本件発明への貢献が直ちに導き出されるものではない。

また、平成12年度技術賞についても、「抗血小板剤シロスタゾールの研究開発」が受賞内容となっており（甲16）、上記社長賞と同様、本件発明とはその内容を異にするシロスタゾールの研究開発をも含むものであるから、上記社長賞と同様、この受賞内容をもって、原告が本件発明の共同発明者であるとの結論を導くことはできない。

(エ) 原告によるシロスタゾールを含む化合物群の物質特許に関する学術論文等の著作

原告は、シロスタゾールを含む化合物群の物質特許に関する学術論

文等を著作しており，このことにより，原告が共同発明者であることが裏付けられる旨主張するが，上記(ウ)記載の受賞の場合と同様に，本件発明とその内容を異にするシロスタゾールを含む化合物群に関する学术论文の著作をもって，上記において検討した，本件発明の共同発明者性を認めることはできないから，原告の同主張を採用することはできない。

3 まとめ

上記2において検討したとおり，本件発明について原告が共同発明者であると認めることはできないので，争点3について論ずるまでもなく，原告の請求はいずれも理由がないことになる。

第4 結論

以上の次第で，原告の主位的請求，予備的請求のいずれも理由がないから，これらを棄却することとし，主文のとおり判決する。

東京地方裁判所民事第29部

裁判長裁判官 清 水 節

裁判官 山 田 真 紀

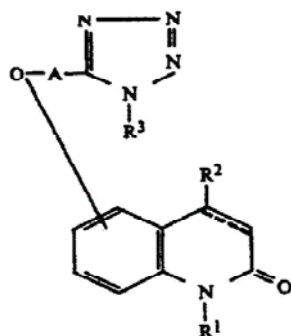
裁判官 片 山 信

(別紙)

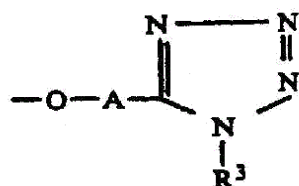
米国特許第 4, 277, 479 号 特許請求の範囲

1 一般式の化合物

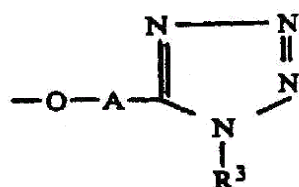
(I)



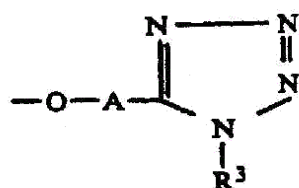
ここで R^1 は水素原子, 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルカノイル基, ベンゾイル基またはフェニル- C_{1-4} アルキル基である。 R^2 は水素原子, 低級アルキル基または次式で示される基である。



R^3 は低級アルキル基, C_{3-8} のシクロアルキル基, C_{3-8} のシクロアルキル- C_{1-4} アルキル基, フェニル基またはフェニル- C_{1-4} アルキル基であって, A は低級アルキレン基であって, カルボスチリルの 3 位と 4 位の間の炭素-炭素結合は一重結合または二重結合を示す。そして, 式

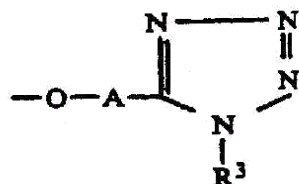


で示される基のカルボスチリル骨格上の置換位置は 4, 5, 6, 7 位または 8 位であって, これらの置換基はカルボスチリル骨格上に 1 個のみ置換可能である。したがって, 4 位の R^2 が式



である場合は5, 6, 7位または8位にはこの置換基が置換することはない。さらに, 前記のベンゾイル基, フェニル- C₁₄ アルキル基あるいはフェニル基におけるフェニル環上に低級アルコキシ基, 低級アルキル基, ハロゲン, ジ低級アルキルアミノ基, ニトロ基, そして低級アルケンジオキシ基から選択された基を含んでも良い。

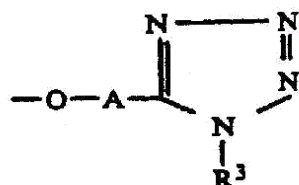
- 2 クレーム1に従った一般式(I)の化合物の次式の置換位置はカルボスチリル骨格の5位である。



- 3 クレーム2に従った一般式(I)の化合物の R³ は C₃₋₈ シクロアルキル基あるいは C₃₋₈ シクロアルキル- C₁₄ アルキル基である。

- 4 クレーム2に従った一般式(I)の化合物の R³ は低級アルキル基またはフェニル- C₁₄ アルキル基であり, その基は低級アルコキシ基, 低級アルキル基, ハロゲン, ジ低級アルキルアミノ基, ニトロ基, そして低級アルケンジオキシ基, フェニル基から選択された基を含んでもよい。そしてそのフェニル基は低級アルコキシ基, 低級アルキル基, ハロゲン, ジ低級アルキルアミノ基, ニトロ基, そして低級アルケンジオキシ基から選択された基を含んでもよい。

- 5 クレーム1に従った一般式(I)の化合物の次式の置換位置はカルボスチリル骨格の6位である。

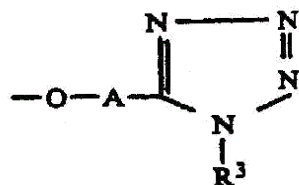


- 6 クレーム5に従った一般式(I)の化合物の R³ は C₃₋₈ シクロアルキル基あるいは C₃₋₈ シクロアルキル- C₁₄ アルキル基である。

- 7 クレーム5に従った一般式(I)の化合物の R³ は低級アルキル基またはフェニル- C₁₄ アルキル基であり, その基は低級アルコキシ基, 低級アルキル基, ハロゲン, ジ低級アルキルアミノ基, ニトロ基, そして低級アルケンジオキシ基, フェニル基から選択された基を含んでもよい。そしてそのフェニル基は低級アルコキシ基, 低級アルキル基, ハロゲン, ジ低級アルキルアミノ基, ニトロ基, そして低級アルケンジオキシ基から選択された基を含ん

でいてもよい。

- 8 クレーム 1 に従った一般式 (I) の化合物の次式の置換位置はカルボスチリル骨格の 4, 7 または 8 位である。



- 9 クレーム 8 に従った一般式 (I) の化合物の R^3 は C_{3-8} シクロアルキル基あるいは C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル基である。
- 10 クレーム 8 に従った一般式 (I) の化合物の R^3 は低級アルキル基またはフェニル- C_{1-4} アルキル基であり、その基は低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、そして低級アルケンジオキシ基、フェニル基から選択された基を含んでいてもよい。そしてそのフェニル基は低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、そして低級アルケンジオキシ基から選択された基を含んでいてもよい。
- 11 6- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 12 6- [3- (1-ベンジルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 13 5- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル.
- 14 6- [3- (1-フェニルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 15 4-メチル-6- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 16 6- [3- (1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.

- 17 6- [3- (1-シクロオクチルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 18 6- [3- (1-シクロペンチルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] カルボスチリル.
- 19 6- [4- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) ブトキシ] カルボスチリル.
- 20 6- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル.
- 21 6- [3- (1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル.
- 22 7- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル.
- 23 8- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル.
- 24 4- [3- (1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル) プロポキシ] -カルボスチリル.
- 25 クレーム1の一般式(I)の化合物の薬理活性を有する量の成分と薬物として可能な担体を含む血小板凝集阻害剤
- 26 クレーム1の一般式(I)の化合物の薬理活性を有する量の成分と薬物として可能な担体を含むフォスフォジエステラーゼ阻害剤
- 27 クレーム1の一般式(I)の化合物の薬理活性を有する量の成分と薬物として可能な担体を含む脳血流改善剤
- 28 クレーム1の一般式(I)の化合物の薬理活性を有する量の成分と薬物として可能な担

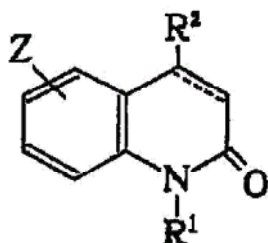
体を含む降圧剤

以上

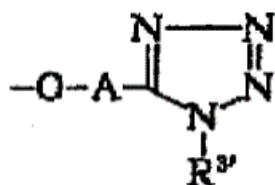
(別紙)

特許第 1 4 7 1 8 4 9 号 特許請求の範囲

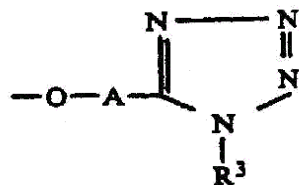
1 一般式：



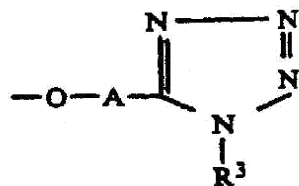
[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または式：



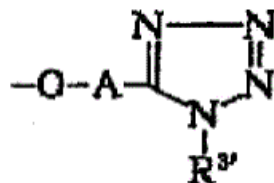
(式中、 R^3 はシクロアルキル基、Aは低級アルキレン基)で示される基であり、Zは水素原子または式：



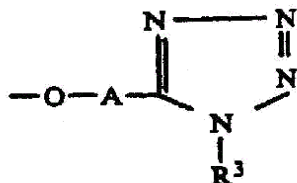
(式中、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基)で示される基であつて、その置換位置は5、6、7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。更に上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zが式：



で示される基である時は、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 Z が水素原子の時は、 R^2 は式：



で示される基であり、また、 R^1 および R^2 が水素原子、 A がトリメチレン基、式：

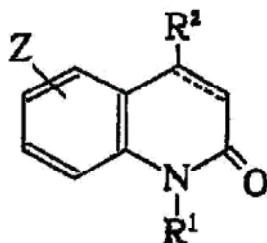


で示される Z の置換位置がカルボスチリルの 6 位であつて、カルボスチリルの 3 位と 4 位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

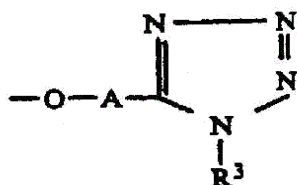
で示される化合物。

- 2 該化合物が 6 - [4 - (1 - シクロヘキシルテトラゾール - 5 - イル) ブトキシ] - 3, 4 - ジヒドロカルボスチリルである前記第 1 項の化合物。

- 3 一般式：

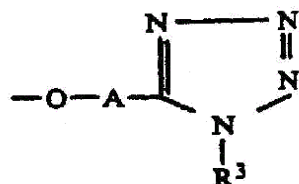


[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 Z は式：



(式中、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、 A は低級アルキレン基)

で示される基であつて、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。更に上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、 R^1 および R^2 が水素原子、A がトリメチレン基、式：

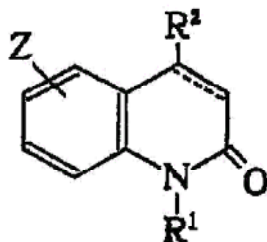


で示される Z の置換位置がカルボスチリルの6位であつて、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

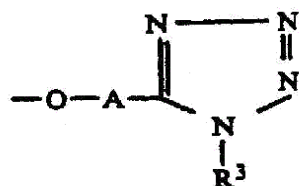
で示される化合物を有効成分とする抗血栓剤。

- 4 該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリルである前記第3項の抗血栓剤。

- 5 一般式：



[式中、 R^1 は水素原子であり、 R^2 は水素原子であり、Z は式：



(式中、 R^3 はシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、A は低級アルキレン基)

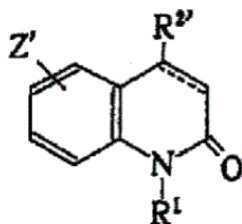
で示される基であつて、その置換位置は6位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。ただし、A がトリメチレン基であつて、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^3 は低級アルキル基またはシ

クロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とする脳循環改善剤。

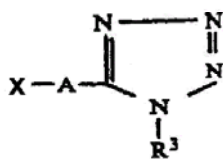
- 6 該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリルである前記第5項の脳循環改善剤。

7 一般式：



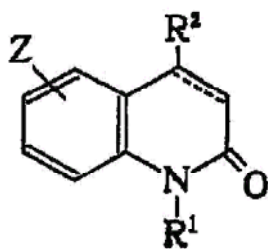
[式中、 R^1 およびカルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は後記と同じであり、 Z' は水素原子またはヒドロキシ基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ基である。ただし、 Z' と R^2 とはいずれか一方がヒドロキシ基であり、かつ、両者が共に水素原子であることはない]

で示されるヒドロキシカルボスチリルと一般式：

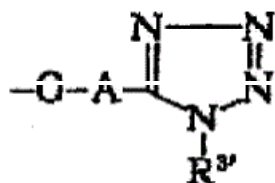


[式中、 R^3 および A は後記に同じであり、X はハロゲン原子である]

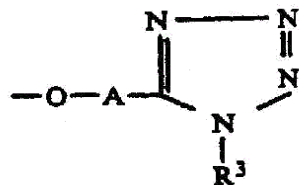
で示されるテトラゾール誘導体とを反応させることを特徴とする一般式：



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または式：

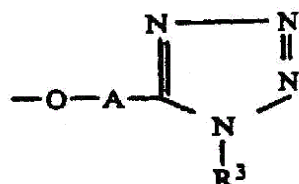


(式中、 R^3 はシクロアルキル基、Aは低級アルキレン基)
 で示される基であり、Zは水素原子または式：

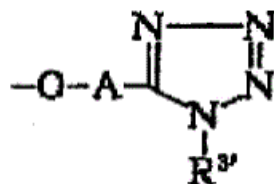


(式中、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基)

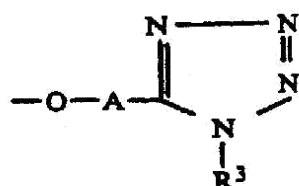
で示される基であつて、その置換位置は5、6、7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。更に上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zが式：



で示される基である時は、 R^2 は水素または低級アルキルであり、Zが水素原子の時は、 R^2 は式：



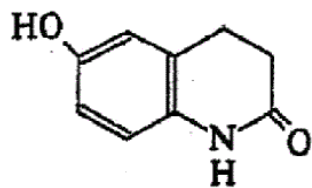
で示される基であり、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式：



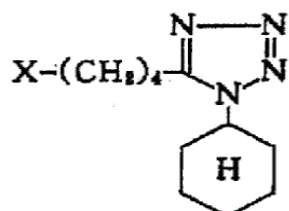
で示されるZの置換位置がカルボスチリルの6位であつて、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物の製造法。

8 式：

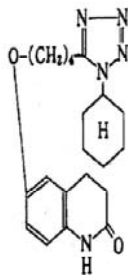


で示される化合物を，式：



(式中，Xはハロゲン原子である)

で示される化合物と反応させて，式：



で示される 6 - [4 - (1 - シクロヘキシルテトラゾール - 5 - イル) ブトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロカルボスチリルを製造する前記第 7 項の製造法。

以上

