

申請：2017年8月1日

米国特許商標局

特許公判審判部の面前で

アクレックス DDS PTY 社、及びアクレックス社
申立人達

対

科研製薬株式会社、及び
バリエント・ファーマシューチカルズ・インターナショナル社
特許権者及び実施権者

事件：IPR2017-00190
米国特許 No. 7,214,506

巽良之博士の宣言書

私、巽良之は、ここに下記を宣言及び陳述します。

1. 私は、米国特許 7,214,506(「第 506 特許」)に記載及び特許請求された対象の発明者であります。私は当事者系レビュー第 2017-00190 に於き、科研製薬株式会社(「科研」)の為に本宣言書を提出します。

2. 私は、科研製薬株式会社(「科研」)の新薬創生センターの薬理部のグループ・マネージャーです。私は、科研のバイオセフティー委員会の委員長及び遺伝子組換え実験安全委員会の委員長でもあります。

3. 私は、1990 年に近畿大薬学部薬学科を卒業した後、近畿大学大学院より薬学修士号を取得しました。2003 年に近畿大学大学院より薬学博士号を取得しました。

4. 1992 年、私は、科研中央研究所の薬理研究部化学治療剤グループに入りました。全般的には、1992 年から 1995 年まで、セファロスポリンやキノロンを含む抗細菌剤に取り組みました。1994 年から 2000 年まで、KP-103 を用いた水虫(足白癬としても知られるもの)の治療薬に取り組みました。私は、足白癬及び爪真菌症の局所治療用を含め、KP-103 の治療効果を研究及び評価することに於いて広範な経験を有しています。

5. 私は、科研で KP-103 に付いて行われた研究・開発及びその研究に関連した何冊かの社内ラボラトリー・ノートブック及び幾つかの活動報告を説明する様求められました。この宣言書は下記に記述されている各出来事や書類に関する私の個人的な知識を誠実に語るものであります。

6. 科研は、1990 年代早期に化合物 KP-103 を足白癬を治療するのに商業化可能な新規抗真菌剤に関わる研究中に発見しました。とりわけ、科研は真菌症、特定のに

は（一般的には水虫と呼ばれる）足白癬の治療に用いることができる抗真菌剤を発見できること望んでいました。

7. 科研は種々の局所抗真菌剤を検討し、広範なスペクトルを有する抗真菌剤を開発するのにトリアゾール誘導体に注目を置きました。我々はトリアゾール誘導体とイミダゾール誘導体の違いを評価し、足白癬で良く見られる種々の微生物に対する化合物の *in vitro* 活性を検討しました。この研究を行っている際に KP-103 が発見されました。

8.
第 2030 証及び第 2033 証は我々の研究を行っていた際のラボラトリー・ノートブックからのページです。第 2030 証は「真菌」と表題されたラボラトリー・ノートブックで、1992 年 9 月 8 日から 1993 年 9 月 17 日までの日付が記載されています。第 2033 証は「トリアゾール系化合物の *in vitro* 抗真菌活性」と表題されたもので、これには、1993 年 4 月 26 日の日付が記載されています。私は、これらのページに記録されている作業に関して知識を有しています。「S-32282」若しくは「32282」と呼ばれている化合物は共に KP-103 を指すものであります。これらの付属書に反映されている様に我々が行った研究とこれらの実験等を書面化する同時期のラボラトリー・ノートブックをつけることが科研での慣習でした。私が知る限り、これらの報告書は正確であり、KP-103 の発見に導いた実験中に起こされたデータを反映するものであります。科研は抗真菌剤の商業化に関心を持っていた故に、1992 年から 1993 年の時期のデータは全く出版等の形で公開されなかったのです。代わりに、科研は KP-103 とその他の抗真菌剤の実験を続けて行いました。

9. 科研ではそこで、KP-103 を足白癬症治療剤として第三者の関心があるかを知る為に内部データを発表すること決めました。1996 年の 9 月に私と科研のライセンス業務の者達が第 36 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) に出席しました。ICAAC では、我々は、第 1015 証及び其々第 2036 証、第 2037 証と第 2038 証で示されている関連要約 790, 792 と 793 を発表しました。要約 790, 792 と 793 は私の職場のファイル内にあることを私は発見しました。それらのみはその学会に関連した資料として私は探し出すことができたものです。要約等の情報と KP-103 の商業化に向けての科研での努力に付いては、私は個人的な知識を有するものであります。

10. 科研の要約等では KP-103 が足白癬症の新規の局所治療薬剤として開発されたものであることが説明し、KP-103 は真菌感染に対して広範にわたる抗真菌活性と有益な治癒率を有するものであると説明されている。科研の要約等では in vitro 実験が如何にして MIC 活性から剥がされた角質層からモルモットの皮膚を用いての足白癬症に焦点が置かれた我々の研究の方向を語っている。

11. 1996 年 11 月に科研は足白癬症治療用に関連したフェーズ I の臨床治験を開始しました。会社は 1997 年 11 月のフェーズ I の完了後、更に KP-103 に関する臨床治験や研究を行わないと判断し、その後、プロジェクトは棚上げされました。

12. 私が知る限り、科研でも、ICAAC の参加・出席者の何方も爪白癬症の治療に於ける KP-103 の臨床意義に関して認められていませんで、私はその様な疾患に適応することを誰かが示唆する様な話も耳にしたことがありません。一旦 KP-103 プロジェ

クトが棚上げされた後は、我々は KP-103 の足白癬症に対する効力を評価する為に我々の 1992 年～1993 年当時の研究を発表することが許されました。

13. 我々はデーターを 1999 年に「Synthesis and Antifungal Activities of (2R,3R)-2-Aryl-1-azolyl-3-(substituted amino)-2-butanol Derivatives as Topical Antifungal Agents」と表題された小倉等の論文として発表しました。この論文は当事者レビューで第 1012 証として引用されていると私は理解しています。この論文は一部が第 2030 証、第 2033 証、第 2036 証、第 2037 証と第 2038 証のデーターに基づくものでした。私はその発表で一著者として名前が記載されていて、その内容に関して個人的な知識を有しています。私を知る限り、この論文は科研で KP-103 を発見し、その足白癬の治療用の抗真菌剤としての可能性に関して評価した際に 1992 年から 1993 年に行われた実験を正確に描写するものです。

14. その後、私は KP-103 に戻り、その爪真菌症に対する効力を試験しました。その研究より前には、私を知る限り、科研では誰も KP-103 が爪真菌症に対して局所治療として効力を発揮すると信じていなかったのです。その当時行われた試験の要約が 1999 年 5 月 28 日付の研究開発活動報告書（「1999 年 5 月報告書」）は第 2002 証で示されています。私は、この 1999 年 5 月の報告書の内容に関して個人的な知識を有しています。私を知る限り、この 1999 年 5 月の報告書はそこに描写されている実験等を正確に描写しています。その故、これは 1999 年 5 月までの期間中に行われた爪真菌症を治療する為に爪に塗布される局所 KP-103 に関しての実験を十分且つ完全な要約を反映するものであります。

私の科研での仕事を通じて、私は科研での 1999 年若しくはその頃の記録付や保管に関する慣習に付いて個人的な知識を有しています。1999 年 5 月の研究開発活動報告書の様な報告書は科研の事業の流れの中で慣習的に研究班の前の月の活動を報告する為に作成されていたものであります。この特定の 1999 年 5 月の報告書（第 2039 証）は私が直接関与していた 1999 年 4 月から 1999 年 5 月のその背景となる研究を含むものです。本宣言書に添付されている資料以外のこの検討に関するより早い時期の報告書の存在については、私は認識がありません。

15. 私はこの報告書の「担当者」の一人として名前が挙げられています。我々が行った試験からのデータは第 2042 証として 1999 年 5 月 21 日の日付で表記されている私が試験を行った間に私が草案した要約は 1999 年 5 月 26 日付の第 2045 証で示されています。第 2045 証の書類は我々の研究班の通常手順に従い私が草案作成したもので、それには私は当時の薬理部のチーム・リーダーであった千田氏に我々が進めていたプロジェクトの要約を提出することを必要としていました。そこで、千田氏は私の要約を検討し、それを用いて 1999 年 5 月の報告書を作成したのです。1999 年 5 月の報告書には千田氏の印鑑が捺印されています。

16. 1999 年 5 月の報告書では爪真菌症用のモルモット・モデルの開発とそのモデルを用いての KP-103 の治療効果が描写されています。報告書では我々の研究プロジェクトの一環として科研での我々のチームが爪真菌症に於ける効果を評価する為の新規モデルを工夫したことが説明されています。その当時、我々は既存の方法を感染した動物での薬剤の効果を信頼できる形で評価できないことを我々は発見しました。例とし

て、既存のモデルでは感染した動物に薬剤を塗布し、皮膚や爪上に残る薬剤を取り除かないままに培養試験を行うものでした。その為薬剤は除去されたサンプル上に薬効が続き、真菌を検知するのを妨害される訳です。我々の方法では抗真菌剤は感染箇所から取り除くのでその薬剤を抗真菌効果は残留薬剤の影響なしで、培養試験で正確に菌数を検知できるのです。

17. 1999年5月の報告書ではKP-103の爪真菌症対しての局所投与を試験する為の科研のモルモット・モデルの使用を描写しています。*T. mentagrophytes* SM-110を用いてモルモットを感染し、当該真菌による足爪の感染を確認しました。第2039証、1. 試験化合物にはKP-103、ラノコナゾール、テルビナフィン及び対照薬が含まれていました。我々は15日及び20日の二つの投与頻度を用いました。動物は屠殺され、爪が摘出され、真菌の有無を確認のために評価されました。

18. 1999年5月の報告書は20回に亘り局所投与されたKP-103は治療として効果を発揮し、基剤対照と比較し爪内の平均真菌数を減少した(1.82±0.91 対 3.23±0.72 で其々 $p<0.05$)。第2039証、表。更に、KP-103は足爪内の真菌陰性の数を増やすことから10の足爪中3の足爪を完全治癒しました。第2039証、表。ラノコナゾールとテルビナフィンでは20回の局所投与では有意な真菌減少を確認されませんでした。第2002証、表。

19. この実験の結果に基づき、我々は「KP-103はケラチンに対して低親和性(を持つ)ので、爪甲内によく浸透して優れた効果を示したと推測しました。」第2039号証の1。加えて、この実験の結果に基づき、我々は、KP-103の局所(又は「局部」)投与は爪真菌症に対して有効であると認識しました。即ち、KP-103は爪真菌症

を局所的に治療するという目的に適しているのです。このことは効果を示さない既存の局所治療剤とは対照的でした。

20. 故に、1999年5月の時点で、我々は、治療有効量の KP-103 を爪真菌症の対象者の爪に局所投与することにより対象者を治療する方法を発明したと結論に達しました。第 2039 号証の 2.

21. 私は、私自身の知識に付いてここになされた全ての陳述が真実であること、情報及び所信に付いてなされた全ての陳述が真実であると信じられること、更に、上記陳述は、故意の虚偽の陳述等は米国法典第 18 編 1001 節に従い罰金若しくは懲役又は両方による刑罰に処され得ること並びにその様な虚偽の陳述が出願又はそれに係る特許発行の妥当性を危うくし得ることを認識した上でなされたことを、ここで宣言する。

日付 2017年8月1日 署名 吳 良之