

現在形で記載された実施例に基づいて薬理効果の顕著性が認められた事件

【事件の概要】

癌治療用の遺伝子医薬（細胞障害性の遺伝子産物をコードするベクター）に関し、出願時の明細書には、動物モデルを用いた実施例が「現在形」で記載され、数値データなどの実験結果も示されておらず、具体的に作用効果が記載されているわけでないとしながらも、審査段階で提出された学術論文に記載された実験結果を参酌して、当業者が予測し得ない格別有利な効果を認定した。

【事件の表示、出典】

平成22年（行ケ）第10203号 審決取消訴訟 特許権 行政訴訟
平成24年5月28日 知的財産高等裁判所

【参照条文】特許法第29条第2項

【キーワード】医薬、薬理効果、現在形で記載された実施例、実験データの後出し

1. 事実関係

原告は、平成10年10月4日、パリ条約による優先日を**1997年**（平成9年）10月3日、優先権主張国を米国とし、名称を「腫瘍特異的細胞傷害性を誘導するための方法及び組成物」とする発明につき特許出願をした（特願2000-514993号）が、拒絶査定を受けたので、特許庁に対して不服審判請求をするとともに（不服2006-7782号）、請求項1等の特許請求の範囲の記載の一部を改める旨の補正をした。特許庁は、平成22年2月9日、補正後の本願発明は進歩性を欠くとの理由で、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決をしたので、原告がこの審決の取消しを求めたのが本件訴訟である。

2. 争点

(1) 本願発明

【請求項1】（平成22年1月14日補正）

「細胞傷害性の遺伝子産物をコードする異種配列に機能的に連結された H19 調節配列を含むポリヌクレオチドを含有する、腫瘍細胞において配列を発現させるためのベクターであって、前記腫瘍細胞が膀胱癌細胞または膀胱癌である、前記ベクター。」

(2) 引用発明との相違点

・相違点(i)

調節配列が、本願発明1は、H19の調節配列であるのに対し、引用発明1は、H19の調節配列ではない点。

・相違点(ii)

腫瘍細胞が、本願発明は、膀胱癌細胞又は膀胱癌であるのに対し、引用発明1は、膀胱癌細胞又は膀胱癌と特定されていない点。

(3)争点

- ・争点(i)：引用発明1と引用発明3との組み合わせの可否
- ・争点(ii)：本願発明の効果の顕著性

3.裁判所の判断

(1)裁判所の判断の概要

- ・審決がした容易想到性判断には誤りがあるとして、審決を取り消した。

- ・争点(i)について

「引用発明1に引用発明3を適用しても、引用発明1の α -フェトプロテインプロモーター等の発現シグナルをH19遺伝子の調節配列のうちのH19プロモーターと置き換え（相違点(i)）、標的となる癌（腫瘍）として膀胱癌を選択する（相違点(ii)）ことが容易であると評価し得るかは疑問である。」

- ・争点(ii)について

「本願明細書には、具体的に数値等を盛り込んで作用効果が記載されているわけではないが、明細書中の作用効果の記載の範囲内で原告提出の実験結果を参酌すると、本願発明には、引用例1、3ないし6からは当業者が予測し得ない格別有利な効果があるといえる。」

(2)争点(ii)についての被告の主張

「実施例である9節（段落【0077】、【0078】）では、膀胱腫瘍モデルマウスにおけるH19調節配列を使用した遺伝子療法一般的な方法が記載されているにとどまり、マウスに実際に投与する際の具体的手法等について記載されていない。実験結果についても、「マウスの実験群内の膀胱腫瘍は、対照群内の膀胱腫瘍と比較し、腫瘍の大きさが減少し壊死する」という記載がなされているにとどまり、具体的な腫瘍の計測結果や壊死の状況は一切記載されておらず、実験結果を客観的に確認できない。そして、9節では、他の実施例には存在する「結果と考察」欄が記載されていない上に、他の実施例では過去形で実験結果が記載されているのとは対照的に、現在形で実験結果が記載されており、実際に実験が行われたか疑問である。」

「原告が真に実験を行っていたら、容易にその結果を本願当初明細書に記載できたはずであって（P.Ohana ほか著「USE OF H19 REGULATORY SEQUENCES FOR TARGETED GENE THERAPY IN CANCER」、2002年（平成14年）発行 Int.J.Cancer Vol.98, 645～650頁、乙6参照）、本願明細書の作用効果の記載（段落【0078】）は、いわば願望を記載したものにすぎない。原告が参考文献として提出する文献がいずれも本件出願後のものであるのは、この証左である。」

「かかる具体性を欠いた記載をもって発明の作用効果を開示したものとすることは、何らの実験による確認無しに、憶測のみで多数の可能性について特許出願し、出願後に確認を行い初めて効果が

あると判明した部分について、その後参考文献や実験成績証明書と称してデータを提出することにより特許権を取得することを許す結果となつて、出願当初から十分な確認データを開示する第三者との間に著しい不均衡を生じ、先願主義の原則にも悖るし、発明の公開の代償として独占権を付与する特許制度の趣旨に反する。したがって、審決に本願発明1の格別有利な作用効果の看過は存しない。」

問題となった実施例の記載

【0077】

9. 例：膀胱ガン腫のマウスモデルにおいて非相同性遺伝子を発現するためにH19調節配列を使用した遺伝子療法

H19/毒素又はプロドラッグ発現プラスミドを、in vivo でのマウス膀胱への送達のためリポソーム内に（本書に参考として内含されている Takashita et al., 1993, J. Clin. Invest. 93: 652-651 によって記述されているとおりに）

取込ませる。この実験のために使用されるマウスは、第8節で上述したとおり化学的に誘発された膀胱腫瘍を有している。

【0078】

簡単に言うと、Optimen の無血清培地（BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD）500 μ l 中に溶解させた50 μ gのプラスミドDNAを250 μ lのリポフェクタミン及び、250 μ lの水に添加する。混合物を室温で30分間インキュベートし、次に平衡化された10mlsの塩溶液（BSS（-）：140mM NaCl, 5.4mM KCl, 10mMのトリス-HCl, pH7.6）の中に希釈させる。30分間15000rpmで溶液を遠心分離することによってペレット化した後、リポソームを、1mMのCaCl₂を含むBSS（-）1ml中に再懸濁させる。約0.2mlsの濃縮リポソームを、カテーテルを介して化学的に誘発された膀胱腫瘍を有するマウスに対し投与する。膀胱腫瘍をもつマウスの対照グループは、H19調節配列の制御下でDNAを含まない又は関連性のない遺伝子を含む構成体を伴うリポソームを受ける。規定の時点で、各グループからのマウスを屠殺し、標準的手順を用いて膀胱を切除し、定着させ、パラフィンブロック内に埋込む。上述のとおりH19プローブ又はシュードモナス毒素遺伝子のコーディング配列に対するプローブのいずれかを用いて、in situ ハイブリダイゼーションのため代替的切片を処理する。さらに、対照及び実験群の間で、腫瘍のサイズ、数及び壊死を比較する。シュードモナス毒素の発現は、マウスの実験群からの膀胱腫瘍内のH19の発現と同時局在化することがわかる。さらに、マウスの実験群内の膀胱腫瘍は、マウスの対照群内の膀胱腫瘍に比べてサイズ及び壊死が減少している。」

(3)争点(ii)についての原告の主張

「審判の段階で参考資料を提出して本願発明1の顕著な効果を説明したが、審決は出願後に公表された論文等であるとしてこれらを参酌しなかった。本願明細書には本願発明1のベクターが奏する効果を認識できる記載がされているから、上記参考資料を参酌しなかった審決は誤りである。」

「本願発明1は引用発明1等からは予測することができない格別有利な作用効果を奏するのであって、これを看過して本願発明1の進歩性を否定した審決の判断には誤りがある。」

(4)裁判所の判断

「確かに、本願明細書（甲7）の他の実施例に係る8, 10, 11節中には「結果と考察」欄がある一方、9節には同欄がなく、9節では現在形で実験結果が記載されている。しかしながら、段落【0078】を含む9節には曲がりなりにも実験結果が記載されているのであって、記載中の項目立ての体裁や文章の時制が異なるからといって、架空の実験を記載したものと断定することはでき

ない。」

「本願発明1の発明者らも執筆者に名を連ねている論文「USE OF H19 REGULATORY SEQUENCES FOR TARGETED GENE THERAPY IN CANCER」(Int. J. Cancer 98巻, 2002年(平成14年)発行, 乙6)645ないし650頁には, 膀胱癌(腫瘍)を発症させたマウスにジフテリア毒素を産生する遺伝子(DT-A)等を誘導するプロモーターを使用したベクター(DTA-PBH19)を投与したところ, 対照のマウスに対して腫瘍の平均重量が40%少なく, 平均体積も40%小さかったことが記載されており, これは前記(2)の④の実験結果と同趣旨のものである……。しかしながら, かかる論文が存在するからといって, 本願発明1の発明者らが, 本件優先日当時に本願発明1のベクターを用いた実験を行っておらず, 乙第6号証記載の実験がされるまで必要な実験をしなかったとする被告の主張は, 憶測の域を出るものではなく, これを採用することはできない。」

4.検討

・バイオ・化学の分野では, 発明インタビューの際に, 「今この実験をやっているところです」とか「こういうデータも必要ですので急いで追加実験してください」というようなことがあり, これらの実験を実施例に現在形で記載してとりあえずの出願を行うことがある。

・このような場合, 優先権主張段階で, 基礎出願後に得られた具体的な実験データを追加するとともに, 現在形で記載した箇所を全て過去形に書き換えている。

・日本の審査は実験データの後出しに対して特に厳しく, 従来, 現在形で記載され, 具体的な結果に踏み込んで記載されていない実施例に基づいて発明の効果を主張することは難しかった(見込みの結果であって「願望」に過ぎない)。

・本件は, 1997年の基礎出願時に現在形で記載された実施例が, 優先権主張PCT出願でも実験データの追加が行われることなく, そのままの記載で日本国内に移行してきたものである。裁判所が顕著な効果の認定の根拠とした乙第6号証は, 2002年のパブリッシュであり, 基礎出願時との間に実に5年ものギャップがあり, この点, 従来のバイオ分野における「実験データの後出し」の実務感覚からは相当な違和感を覚える。

・なお, 本件のEP, US対応出願はいずれも特許されている。登録クレームは以下の通り。

US:

1. A method of treating cancer in a subject comprising administering, into a tumor of a subject, a polynucleotide encoding a cytotoxic gene product operably linked to a regulatory sequence, wherein the regulatory sequence is derived from an H19, IGF-1, or IGF-2 P4 promoter regulatory element.

EP:

1. A method of expressing a heterologous sequence in a tumor cell comprising introducing into the tumor cell a

polynucleotide comprising a regulatory sequence operably linked to a heterologous sequence encoding a cytotoxic gene product, wherein the regulatory sequence is derived from a genomically imprinted gene that is specifically expressed in the tumor cell.

2. The method of claim 1 wherein the regulatory sequence is an H19 regulatory sequence.

弁理士 梅田 慎介