
****ユニード国際特許事務所****
News Flash 2001年4月26日

仲春四月、貴社ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。
今月の判例紹介をお送りします。

本年3月15日に東京高裁で判決のあったペプチドの発明完成の有無を争ったもので、具体的に取得・効果の確認をされていないペプチド発明は、発明未完成というものです。

ヒトBNP特許取消決定取消請求事件

東京高裁平成13年3月15日判決

平成10年(行ケ)第393号

原告 サイオス インコーポレイテッド

代理人：山本秀策

被告 特許庁長官

代理人：佐伯裕子、眞壽田順啓、森田ひとみ、茂木静代

裁判官：(長)永井紀昭、塩月秀平、橋本英史

判決要旨：原告の特許取消決定取消請求を棄却。本発明1及び2が、完成されたものであると認められる証拠はなく、原告請求の決定取消事由には理由がない。

1. 原告発明とその経緯

発明の名称：新規 Na 排出亢進および血管拡張性ペプチドを生産するための組換え技術

優先日：1988.5.31, 1988.6.14, 1989.1.19

出願日：1989年5月31日 特願平1-506595

登録日：1996年4月16日(特許No.2511160)

異議決定：1998年7月22日(特許を取消す)

平成8年異議第70722号

2. 発明の要旨

発明1：Na 排出亢進(以下本)活性をする次ペプチド群：R1-Cys-Phe-Gly-Arg-Lys-Met-Asp-Arg-Ile-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-R2(Cys~Cysを配列-17：コア配列という)

R1、R2は、複数アミノ酸配列他を特定。配列Aと記す。

発明2：R1が Ser-Pro-Lys-Met-Val-Gln-Gly-Ser-Gly-であり、および R2が Lys-Val-Leu-Arg-Arg-His またはそのアミドである、発明1に記載のペプチド。配列-32。

その他：医薬組成物、組換え発現系、組換え宿主細胞、この細胞によるペプチドの回収方法、組換え DNA。

3. 決定要旨

1) **取消し理由：**全請求項が特29条柱書の規定を不満足

2) **明細書記載内容の確認：**

(1) **発明1について**

先行技術：β脳性の Na 排出亢進性・血管拡張性ペプチド(βBNP)とヒト心房性の Na 排出亢進性・血管拡張性ペプチド(ヒトANP)が知られ、それらアミノ酸配列は公知で上記必須の配列-17を有さない。

開示内容：(1)βBNP コード 遺伝子を含む cDNA を加工程した。(2)その配列をもとに作成したβローブでイグムライブラリからβBNP 遺伝子を含むと推定される2個のクローンを得た。

(3)そのクローンの1部配列から作成のβローブでヒグムライブラリから当該βローブとハイブリグする DNA を取得しそのヌクレオチド配列を決定した。

推定事項：当該ヌクレオチド配列に基づき、βBNP、ヒトANPと同一性の高い部分配列の配列-17をコア配列と選択し、その前後配列から推定イントロン部分を除去した配列に対応

する配列Aを想定し、βBNP、ヒトANPと同様の本活性を有するペプチドであることを期待した。

検定方法の開示：ペプチドの製造法及び本活性のアッセイ法の記載は、生理活性ペプチドの一般的製造法の形質転換法や合成法、公知のヒトANP、βBNPに用いられたアッセイ法を羅列網羅的に記載した。配列Aで示されるペプチドの本活性作用及び治療剤用途の記載はヒトANP、βBNPの性質からの類推記載。実際にペプチドの製造も、その治療剤用途の確認もしていない。

取消し理由：本出願前、ヒト、ヒトANP以外の本活性を有する物質の産生は知られていないから、配列-17が、βBNP及びヒトANPの配列と類似性が高く、かつ配列-17をコア配列とする配列Aをコードするヌクレオチド配列がヒグム中にβBNP構造遺伝子と類似した様式で存在しても、当該配列中に本活性を有するペプチドをコードする配列が存在することにはならない。特に配列-18の様な短ペプチドでは本活性を担持する蓋然性は低い。本明細書には、本活性を有し配列Aのペプチド群全てに係る発明が完成されたものとしては記載されていない。

4) 発明2について

実際に本活性作用を有するペプチドを製造し、その治療剤用途を確認していない。また、「配列-32」を、配列Aの中から特別な配列として選択して記載する手続補正がなされたのは、文献1と2が頒布された後の平成5年6月25日であり、本出願当初の明細書等には「配列-32」が、配列Aの中で本活性を有するペプチド成熟体をコードする遺伝子に対応することを推定する記載はなく、この配列を特別な配列として単独で記載した個所もない。配列Aの全てのアミノ酸配列に対応したペプチドについての発明がそもそも未完成であるから、出願後の知見に基づき、そのうちの1配列を選択したことで発明は完成しない。

5) その他の発明

用途発明としての医薬組成物に係る発明は、それが完成しているといえるには、当該ペプチドが提供されたことでは足りず、それをを用いた臨床試験又は薬理試験データが必要であるから更に完成された発明からは遠い。

組換え発現系の発明も、該発現系を具体的に製造した実施例はなく、また本活性を有するペプチドをコードするDNAに関する発明すらも完成された発明として記載されていないから、この発明も完成しているとはいえない。

4. 原告の主張

1) 発明1：

(1)本明細書の背景技術の記載には、「BNPが従来公知のANPに密接に関連していること、ANPがNa排出亢進及び利尿を生じさせること、βBNPの活性のスペクトルはβANPのスペクトルに類似すること」が記載され、この背景技術の下、本明細書には、本発明1に係るペプチドの構造がいかん特定され、それがいかなる理由から本活性を有することが予測されるかを記載している。

(2)小原収博士の宣誓書(甲6-2)「ヒグムが、既知のNa排出亢進性および血管拡張活性を有する配列に対して上記のような高い相同性を有する配列をコードし、同じように構成されていることは、本発明のペプチドがNa排出亢進性および血管拡張活性を有することを証拠づけます」(同様の内容「医学博士John C. Burnett, JR.の宣誓書」(甲第7-2))は、配列Aで示されるペプチドが本活性を有すると予測されうるとした本明細書の言明を支持する。

(3)出願後の証拠である、[Rosanne Catalanoの宣誓書(甲6-3)特開平2-231082号(甲6-4)及び特開平2-237999号(甲6-5)は上記ペプチドが生理活性を有することを、また、医学博士Thomas Maack教授の宣誓書(甲6-6) Am J Cardiol (1996) 78:896-901(甲6-7)及びCirculation (1996) 94:3184-3189(甲6-8)]は、このペプチドの臨床試験での有効性を示し、本発明の予測の正しさを裏付ける。

(4)配列 A で示されるペプチドが本活性を有するために必須であることは、甲 22、23 (国際公開WO87/02674 号)において認識されていた要件を完全に満たしており、出願当時の技術常識に照らし本ペプチドが本活性を有すると予測される。

2) 発明 2

優先日当時、ブタ BNP が天然に長さ 26 及び 32 のアミノ酸(ブタ BNP-32) という 2 つの形態で存在すること、ブタ BNP が本活性を有することが公知であったから、ブタ BNP-32 がブタの組織・血液中に存在し Na 排出亢進性応答を引き起こすならば、等価なものがヒトの組織・血液中にも存在するという結論に論理的に達し、ヒトの体内にブタ BNP 類似体の存在が当然に予測される(甲 27: 中鑑定書)及び(甲 36: 村松意見書)。

配列-32 のペプチドとブタ BNP-32 とは、結合して高度に保存される 17 アミノ酸のジスルフィド架橋環を形成する 2 つのシステイン残基が含まれるという特徴を有するなど、共通する特徴から、これらペプチドの機能の等価性が確実に予測可能であることは、[甲 6-2、甲 6-6、甲 7-2、本発明者のウィック博士宣誓書(甲 21)、甲 27、甲 36、ホリット博士宣誓書(甲 46)及びマック教授宣誓書(甲 48)]により立証され、ヒト BNP-32 が本活性を有することは、優先日当時、当業者により予測可能であり、又実際にヒト体内に存在し治療に重要な本活性刺戟であるという本出願後の事実によっても支持される。

被告は、本明細書にはヒト BNP ペプチドのアミノ酸の長さが 32 アミノ酸であると明確に推定した箇所はないとするが、本明細書には-32 アミノ酸からなるペプチドが本活性を有するペプチド群の 1 つとして例示され、請求項 2 に記載されている。この点は、村松意見書(甲 36)からも明らかである。

5. 被告反論 省略

6. 裁判所の判断

1) 発明 1

甲 6-5 には、配列-32 が本活性を有することの証明がされていたが、配列 A については証明されていない。他の証拠でも現実に証明していない。配列 A がこの活性を有すると予測が各宣誓書(甲 6-2、7-2)から支持されてもそれは予測の支持であり、現実の活性を有することの証明ではない。甲 22 の技術常識から、配列 A のペプチド群が本活性を有することの予測が支持されるとの主張は、予測は可能としても、現実の証明ではない。かくて上記技術常識を根拠に本発明 1 が完成した発明ということとはできない。

2) 発明 2

(1)村松意見書(甲 36)は、ブタの BNP-32 及び甲 23 の技術常識を根拠に、配列-32 が本活性を有すると予測される旨の意見である。

本詳細な説明には、配列-32 のペプチドが、ペプチド群の 1 つとして例示されるが、他との比較でこれを特別なものとの記載は存在しない。

村松博士が、配列-32 に焦点を絞り、上記活性の担持を予測し得ても、それは博士自身の洞察力によるもので、当業者が詳細な説明の記載から本発明 2 を完成した発明として認識し得たとは認められない。

博士は、背景技術の項に「ブタでは BNP-32 が主要な形態であること」(記載 1)、第 6 図に「ブタ BNP-32 に対応するヒト配列部分として配列-32 のペプチド」(記載 2)及び「100 番目のアミノ酸に付された上向き矢印」(事項 3)が記載されていることから、本明細書には配列-32 を特別な配列として記載しているとの意見を示した。

事項 1 は、従来の技術知識であるとの紹介にとどまり、ブタ BNP-32 とこれに対応するヒト配列部分として配列-32 のペプチドとを関連づける記載は本明細書等には認められないので配列-32 を特別な配列として記載しているとはできない。

事項 2、3 は、配列-32 のペプチドをその配列の一部として含むより長い配列が第 6 図に示されているにすぎず、また上向き矢印の特別の説明もないから、配列-32 のペプチドが特別な配列であること記載がある根拠にはならない。

(2)甲 6-2、6-6、7-2、27 の宣誓書等は、配列 A のペプチド群の全てが Na 亢進活性を有することが優先日当時予測されうることを述べ、配列-32 のペプチドが本活性を有することを予測された旨述べている。しかしこのペプチドが、他との比較において、特別なものとして説明した記載は、詳細な説明からは見いだせないから、専門家がペプチド群の中から配列-32 に焦点を絞り、本活性を有することを予測し得たとの意見を述べても、出願当時当業者が本詳細な説明の記載から本発明 2 を完成した発明として、当然認識し得たとはいえない。

配列 A のペプチド群の全てが本活性を有することは証されておらず、宣誓書等で主張の予測の正しさは裏付けられていない。同じ根拠から配列-32 のペプチドが上記活性を有しているとの予測も、裏付けられていない。

(3)甲 46 は、[本明細書等に記載されているヒト BNP 遺伝子が偽遺伝子ではないこと、ブタ BNP のヒトにおける明白な対応物であること、ヒト・バク・ブタの 3 種類の BNP 遺伝子全てを独自に比較できたこと]を根拠に、配列-32 のペプチドが本活性を有することは明らかであったとする。甲 48 は、[本明細書等に記載されている配列-32 のペプチドがブタ BNP の機能的相同体であること、同ペプチドにクレオソルビターへの結合に重要な配列要素が存在していること、及び、ヒト BNP 遺伝子配列の全体的構成がブタ遺伝子に見いだされる構成と全く類似していること]から、配列-32 のペプチドが本活性を有するという結論に達したという。

しかし、配列-32 が、ペプチド群の他との比較において、これを特別なものとの記載が本詳細な説明に見いだせないから、本宣誓書のように配列-32 のペプチドに焦点を絞り本活性を有することの予測があったとしても、当業者が本詳細な説明から本発明 2 を完成した発明として認識可能であったとはできない。

(4)甲 21 は、発明者らが、本発明を完成したこと、及び本発明ペプチドが本活性を担持する旨の本明細書の記載が正しいことを当業者は何の疑いも持たなかったことを主張する。

しかし本詳細な説明の記載に照らし、出願当時、当業者が本詳細な説明により本発明 2 を完成した発明と認識可能であったと客観的に認めることはできない。

(5)結論

本発明 2 が完成したことの証拠はなく、配列-32 のペプチドが本活性を有することを後に証明しても、優先日当時、当業者が本詳細な説明の記載から本発明 2 を完成した発明と認識することができたものと認められない。

7. コメント

コア-配列を限定して一般式化ペプチド配列の発明及びアミノ酸配列-32 に具体的に特定した発明に関して、発明未完成を根拠に特許取消が維持された。当業者が開示された内容をもとに実施可能であるかどうかは問題ではなく、請求された内容が完成されていたかどうかを問題にしたのである。これまでバイオ発明においては、当業者の技術レベルでその置換・欠失・付加・誘導等の表現が実際の化合物をえることなく新規遺伝子又はペプチド(HCV 等)を分取すれば認められている。また、新規ペプチドさせ得れば具体的な抗体を得ずとも抗体の発明は獲得できていた。しかし、この判決は推定は推定に過ぎず、発明完成のためにはその対象とする物を具体的に取得しその有用性を確認することが必要であるとした。元々、化学物質発明の成立性は、化学物質そのものが発明であり、それが明細書において確認できないときは発明未成立であるとの運用基準であったのだから本件のように DNA 配列の決定までの成果をもってペプチドの権利までも取得しようとするのことに對し妥当な結論である。実務的には、理論的推測のみに基づく権利取得は困難であることの再確認であるが、残された問題は配列-32 について当初から独立クレイム、個別表示していたような場合には、具体的な分取、有用性の確認がなくとも発明は完成していたといえるのかであるが、今後のためには留意すべき記載手技であると思料する。又、背景技術での記載は発明開示の根拠とはできないこと留意すべきである。

以上

(担当 弁理士 庄司 隆)