

EPO&G-CSF製造法事件

今回は、平成18(2006)年3月22日付け東京地裁判決で、損害賠償請求事件に関するものです。被告方法について、先使用による通常実施権を認められ、さらに本件特許は、特許無効審判により無効にされると認定された。遺伝子組み換え医薬品の先使用権の成立要件が示された。又、事業の準備に臨床試験段階がはいるかどうかも争われたが肯定された。進歩性の根拠となる引用文献に非遺伝子工学技術が引用されたが引例適格が肯定された。

東京地方裁判所 損害賠償請求事件

H17.10.19 知財高裁 平成17(行ケ)10013

原告：味の素株式会社 訴訟代理人：増井和夫他

被告：中外製薬株式会社 訴訟代理人：牧野利秋他

地裁判決：原告の請求を棄却。訴訟費用は原告の負担。

裁判官：東地裁民事29部 清水節(長)、山田真紀、東崎賢治

1. 概要

原告は、遺伝子組換え(r)生理活性ケバク質の製造法についての特許権を有し、被告は、rhEPO&G-CSFを製造し、被告方法が原告特許の技術的範囲に属するかどうか争われた。

2. 原告発明

発明の名称：生理活性ケバク質の製造法

特許番号：第2576200号 登録：平成8年11月7日

出願日：昭和63年7月8日(1988年3月9日：本優先日)

特許請求の範囲 請求項1(訂正後)

「生理活性ケバク質をコードする遺伝子及びβヒトD葉酸還元酵素(dhfr)遺伝子を発現可能な状態で有するプラスミドを元来付着性であるチャイニーズ・ハムスターオビラート細胞に予め形質転換して得られた形質転換細胞を培地中に懸濁させ、浮遊攪拌培養を継代して行うことにより浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞を樹立し、当該浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞を浮遊攪拌培養し、培養液中に目的生理活性ケバク質を生産させ、そして目的生理活性ケバク質を取得することを特徴とする生理活性ケバク質の製造法」

3. 争点

被告方法は、本件特許発明の構成要件を充足するか。

被告は、先使用による通常実施権(特79条)を有するか。

本件特許は、特許無効審判により無効にされるべきものか。

新規性、進歩性、開示要件(H2年改前特36条4項2号違反)

損害の発生の有無及びその額

5. 判決

裁判所は、先使用権の有無、新規性、進歩性について判断し、新規性はあるが、先使用権の存在及び進歩性の欠如を認定した。

・先使用権

1) 被告の行為についての裁判所の認定

(1) 被告発明の完成：被告は rhEPO&G-CSF について被告方法に係る発明を本優先日まで完成していた。

(2) 事業の準備：被告は rhEPO&G-CSF について被告方法に係る発明について、本優先日まで、現に事業の準備をしていた。

(3) 先使用権の範囲：被告が本優先日に使用していた被告方法1及び2(以下方法1&2)と、被告が現在使用している方法1&2とは、各々同一であることが認められる。

(4) 被告は、方法1&2について、特79条の先使用による通常実施権を有する。

2) 原告の主張についての認定

(1) 被告発明の完成：原告は、被告製造法において、糖鎖の結合状態が異なるEPOが生成していたこと等を指摘し本優先日におい

て事業化のための技術は完成していなかったと主張する。しかし、本件発明自体、EPOの糖鎖の結合状態を規定するものではなく、現在、被告が製造販売するrhEPO製剤には、異なる糖鎖構造を持つものが含まれており、糖鎖構造の均一化が医薬品としての事業を行うために必要不可欠な技術とは認められない。よって、原告主張は採用できない。原告は、被告が導入した培養ケバク質によるケバク質製造技術そのものに習熟するための試験研究施設にすぎず、医薬品の製造設備として国際的基準(GMP基準)に通用する施設ではないと主張する。被告は本優先日前に、1600/培養ケバク質を用いてEPO&G-CSFを製造し、それらを原体として治験薬を製造し、1600/培養ケバク質を用いて、rhEPO&rhG-CSF製剤の製品原体を製造していたことが認められるから、原告の主張は、到底採用できず、また、培養ケバク質が国際的基準に通用する施設ではないとしても、上記認定を左右するものではない。

(2) 事業の準備：原告は、医薬品の事業は、医薬品としての安全性及び有効性を備えていることが臨床試験により証明され、製造承認を経て、初めて商品としての医薬品が存在することになるのであり、臨床試験の段階では、事業の即時実施は不可能であるから、臨床試験を行っていたことは、試験研究を行っていたというにすぎず「事業の準備」には当たらない、と主張する。しかし、本件発明及び被告方法に係る発明は、いずれも、EPO&G-CSFなどの生理活性ケバク質の一般的な製造法に関する発明であって、その発明に係る方法を使用して医薬品を製造することを発明の内容とするものではないから、当該発明の実施としての事業又は事業の準備に該当するか否かは、基本的には、EPO&G-CSFなどの生理活性ケバク質の製造自体が事業又は事業の準備として行われたか否かにより判断される。本件において被告は、EPO&G-CSFを製造した後、医薬品の臨床試験を行う段階に至っており、既に被告方法に係る発明の実施を経て、開発が完了し、完成した医薬品について、その安全性&有効性を確認する段階にあるのだから、臨床試験を行っている医薬品につき、薬事法14条1項の承認を受けて医薬品として製造販売する意図を有し、その意図が客観的に認識され得る態様、程度において表明されているというべきである。このことは、臨床試験が試験研究の性質を有することを考慮しても、変わるものではないし、仮に、臨床試験の段階に至ってから、医薬品としての安全性&有効性が確認できず、製造中止を余儀なくされる医薬品が多数あるとしても、そのような事後的な事情によって影響を受けるものでもない。原告の主張は、採用できない。

(3) 先使用権の範囲：原告はEPOの糖鎖構造を均一にする製法変更があったのであれば、被告が本優先日に使用していた方法1と、被告が現在使用している方法1とは異なると主張するが、EPOの糖鎖構造を均一にする製法変更があったことを認めるに足りる証拠はなく、原告の主張は、採用できない。原告は、被告が本優先日に使用していた方法2と、現在使用している方法2とでは、CHO dhfr細胞の形質転換に用いられるプラスミドが異なると主張するが、この主張も採用できない。

・進歩性

1) 裁判所の認定

(1) 結論 本件発明は、引例1~3のいずれかに対して、引例5を組合せることにより、当業者が容易に発明をすることができたものである。

(2) 引例の記載の認定

・引例5 引例5は、本件発明と引例1~4との相違点の生理活性ケバク質を浮遊攪拌培養で生産する際に用いる形質転換細胞が「浮遊攪拌培養を継代して行うことにより樹立された浮遊攪拌

培養に適した形質転換細胞」であることを開示する。引例5は、昭51年に発行され、昭59年までに8版まで版を重ねた組織培養の分野で広く読まれた基本的文献と認められ、引例5の記載は、本優先日前の動物細胞の組織培養技術についての技術常識を示すものである。

・引例2 「産生は～約 10^6 細胞/mlの浮遊培養では100、000units・ml⁻¹で安定に推移した」との記載及び「単層培養と浮遊培養の両方で20、000～100、000units・ml⁻¹・day⁻¹でrhIFN- γ を産生する幾つかのクローンが得られた」との記載のとおり、浮遊培養下において、安定な増殖性と、単層培養での生産性に匹敵する高いクバク質産生能を示すいくつかのクローンが得られたことを記載する。これは、浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞の樹立を直接示す記載とはいえないが、形質転換CHO dhfr^r細胞を用いた浮遊培養におけるrhIFN大量生産の可能性を強く示唆する。

・引例3 「組換えは～攪拌方式での浮遊培養により取得された」との記載、「rIL-2は通常、組換えCHOクローンの1/の浮遊培養から精製された」との記載及び「産生バレルは、h末梢クバク球の刺激後に観察されるよりも少なくとも2桁高く、Jurkat由来の高生産細胞株よりも1桁高い。～この研究で得られた 5×10^4 U/mlまでのIL-2産生のバレルはこれまでに報告されている形質転換CHO細胞における 2×10^2 U/mlや、形質転換L細胞における 1.5×10^3 U/mlに比較して好ましいものである」との記載のとおり、当該形質転換細胞が、少なくとも1/程度の浮遊攪拌培養には十分耐えられ、他の形質転換細胞でのIL-2産生量に匹敵する生産性を示したことの記載がある。この記載は、浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞の樹立を直接示すものではないが「hIL-2を大量に生産するCHO株の単離は、このh天然IL-2に近いあるいは同一の構造を有するリポソームの、ほぼ無限の供給を可能とする～ここに記載されたCHO細胞株の利点はIL-2の産生が持続的であり、刺激を必要としないことである」との記載とも相まって、形質転換CHO dhfr^r細胞を用いた浮遊培養におけるrhIL-2の大量生産の可能性を強く示唆する。

・引例1 「安定な形質転換体が～深いクバク型バリアクターで浮遊培養として維持された」との記載のとおり、十分に浮遊攪拌培養に耐えられる形質転換細胞が得られたことを記載する。これは、浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞の樹立を直接示す記載ではないが、形質転換CHO dhfr^r細胞を用いた浮遊培養におけるrhEPOの大量生産の可能性を強く示唆する。

・論理展開 引例1～3に記載された示唆に基づき、引例2の「浮遊培養下において、安定な増殖性と、単層培養での生産性に匹敵する高いクバク質産生能を示すいくつかのクローン」、引例3の「少なくとも1/程度の浮遊攪拌培養には十分耐えられ他の形質転換細胞でのIL-2産生量に匹敵する生産性を示した細胞」及び引例1の「十分に浮遊攪拌培養に耐えられる形質転換細胞を、それぞれ、大量培養に耐えられる程度」の高い安定性を有する「浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞」として樹立された細胞にしようとすることは、当業者にとって自然に想起し得ることで、その手法として、従前から技術常識として確立した一般的手法を用いることは、当業者が容易に想到し得るものである。

2) 原告の主張についての認定

・引例5 (遺伝子工学への適用の不開示) 原告は、引例5の発行当時は、動物細胞に遺伝子工学を適用してクバク質の大量生産を行う研究は存在せず、CHO dhfr^r細胞も存在していなかったことを指摘し、CHO dhfr^r細胞を用いたクバク質の生産に引例5を組合せることは困難である旨主張する。引例5は、末梢血液細胞を除く通常の動物細胞一般を念頭に置いた記載がされており、引例

5が遺伝子組換えを行った動物細胞を念頭に置いていないとしても形質転換されたCHO dhfr^r細胞も動物細胞に由来する細胞であり、引例1～3に記載の細胞を、前記示唆から、浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞として樹立された細胞としようとする当業者が、基本的文献である引例5記載の従前からの一般的手法を用いることは、容易であり、原告主張は、採用できない。

(少数成功例の記載にすぎない) 引例5は、組織培養分野で広く読まれた基本的文献であるから、この記載を読んだ当業者が、ごく一部の成功例について、あたかも一般的な手法であるかのように紹介したものと理解するとは考えられない。引例5がごく一部の成功例を紹介したものにすぎないと理解されても、引例5には、動物細胞の浮遊培養に関する成功例として、dhfrを有する通常のCHO細胞が示されており、当業者は当該成功例に基づく積極的示唆から形質転換されたCHO dhfr^r細胞に引例5記載の手法を用いようと容易に想起し得る。原告主張は、採用できない。

(工業生産性の欠如) 原告は、引例5の記載は、工業的生産において必要とされる、浮遊攪拌培養における増殖性等の性質の安定性まで考慮していないと主張し、引例5には、付着性rCHO dhfr^r細胞を浮遊化させても、導入された遺伝子が安定に細胞中に保持、再現され、目的クバク質が安定に生産されることは示唆されておらず、引例5と引例1～3を組合せても、目的クバク質の大量・安定的な生産という効果は予想できなかったと主張する。引例5は、浮遊攪拌培養に適応した細胞が選択的に生き残り、安定した培養に発展して増殖を継続できる旨を記載するから、浮遊攪拌培養における増殖性等の性質の安定性について記載する。引例5は、付着性rCHO dhfr^r細胞を浮遊化させた場合に、目的クバク質が安定に生産されることの記載はないが引例2&3には浮遊培養下でrCHO dhfr^r細胞が高いクバク質産生能を示したことが記載され、引例1に、浮遊培養下、安定な形質転換体が維持されたことの記載があるから、引例5に原告が指摘するような記載がなくとも、その判断を左右するものではなく、原告主張は採用できない

(浮遊化に際しての導入遺伝子の安定性) 原告は、浮遊化に際し、導入遺伝子に変化が生じ、目的生理活性クバク質の生産性が変化する可能性を指摘し、浮遊攪拌培養に適合する遺伝子の状態に到達した細胞においてもrクバク質生産の安定性を獲得し得ることは、公知技術からの予測不可能性を主張する。引例2&3は浮遊培養下rCHO dhfr^r細胞の高いクバク質産生能を記載し、引例1は浮遊培養下安定な形質転換体の維持を記載するから、当業者は引例1～3から、CHO dhfr^r細胞に導入した遺伝子のクバク質生産の安定性を浮遊化に際しての維持を理解できる。これを更に進めて「浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞」として樹立された細胞とした場合も、CHO dhfr^r細胞に導入した遺伝子のクバク質生産の安定性の維持の推測は、当業者にとって容易である。導入遺伝子の変化が危惧され、目的生理活性クバク質が安定的に生産されるか疑問があっても、引例1～3に記載の細胞を、更に発展させて「浮遊攪拌培養に適した形質転換細胞」として樹立された細胞としようとすることは、当業者にとって自然であり、その手段も、まず、引例5に記載の確立した一般的手法を用い、導入遺伝子の変化の問題の影響を検討することも、当業者にとって自然である。原告の主張は、採用できない。

(その他) 原告が証拠として提出したその他の引用もいずれも採用されなかった。