

核酸の増幅法事件(審決取消訴訟)

本件は、被告らが特許権者である特許の無効審判請求について、特許庁がした請求不成立の審決に対する取消訴訟である。争点は、審判における手続違背の有無、訂正請求における違法の有無、訂正発明の進歩性の有無、訂正発明のサポート要件違反の有無である。

被告(特許権者)の特許が取り消され、主に進歩性が問題となった。なお、同日・同裁判所の判決で平成21年(行ケ)第10420号審決取消請求事件があり、原・被告は同じ構成で、発明の名称を「核酸の増幅法およびこれを利用した変異核酸の検出法」の特許無効の訴えが棄却され、こちらは特許権が維持されている。

平成21年(行ケ)第10107号 審決取消請求事件

(平成23年9月29日口頭弁論終結、平成23年10月11日判決言渡) 知財高裁2部 裁判長裁判官塩月秀平、裁判官清水節、古谷健二郎 原告:栄研化学(株) 訴訟代理人弁護士永島孝明他、弁理士磯田志郎他 被告:(株)ダナフォーム 訴訟代理人弁護士山上和則、弁理士 辻丸光一郎他

被告:(独)理化学研究所 訴訟代理人弁護士熊倉禎男他、弁理士滝澤敏雄 復代理人弁護士渡辺光、弁理士新谷雅史

判決:特許庁が無効2008-800091号事件について平成21年3月17日にした審決を取り消す。訴訟費用は被告らの負担とする。

1. 本件発明

1) 経緯

発明の名称:「核酸の増幅法」
平成15年10月29日:出願,
平成18年10月20日:設定登録 特許第3867926号
平成20年05月20日:原告が本件特許の請求項1-21につき無効審判の請求(無効2008-800091号)。
平成20年08月04日:被告が第1次訂正請求
平成21年1月7日:口頭審理で被告に対し無効理由通知
平成21年2月6日:被告は本件訂正請求
平成21年3月17日:審決「訂正を認める。本件審判請求は、不成立」
平成21年3月27日:謄本送達

2) 訂正発明の要旨

本件訂正請求により訂正された本件発明のうち請求項1:
「鋳型核酸中の標的核酸配列と相補的な核酸を合成する方法であつて、
(a) 標的核酸配列の3'末端部分の配列(a)にハイブリグイスする配列(Ac')を3'末端部分に含んでなり、標的核酸配列において前記配列(a)よりも5'側に存在する配列(b)の相補配列(Bc)にハイブリグイスする配列(B')を前記配列(Ac')の5'側に含んでなるプライマーであつて、
プライマー中において前記配列(Ac')と前記配列(B')との間に介在配列が存在しない場合には、前記配列(Ac')の塩基数をXとし、標的核酸配列中における前記配列(a)と前記配列(b)に挟まれた領域の塩基数をYとしたときに、Xが10-30範囲にあり、 $(X-Y)/X$ が-1.00-0.75の範囲にあり、かつ、 $X+Y$ が30-50のいずれかに記載の範囲にあり、
プライマー中において前記配列(Ac')と前記配列(B')との間に介在配列が存在する場合には、XおよびYを前記の通りとし、該介在配列の塩基数をY'としたときに、Xが10-30の範囲にあり、 $(X-(Y-Y'))/X$ が-1.00-0.75の範囲にあり、かつ、 $X+Y+Y'$ が30-50の範囲にあるプライマーを用意する工程、
(b) 鋳型核酸を用意する工程、
(c) 前記プライマーを前記鋳型核酸にアニリングさせ、プライマー伸長反応を行なって前記標的核酸配列の相補配列を含む相補核酸を合成する工程、
(d) 工程(c)により合成された相補核酸の5'側に存在する配列(B')を同相補核酸上に存在する配列(Bc)にハイブリグイスさせ、これにより、鋳型核酸上の前記配列(a)の部分一本鎖とする工程、および
(e) 工程(d)により一本鎖とされた鋳型核酸上の前記配列(a)の部分に、前記プライマーと同一の配列を有する他のプライマーをアニリングさせて鎖置換反応を行なうことにより、工程(c)により合成された相補核酸を、

前記他のプライマーにより新たに合成される相補核酸で置換する工程、
を含んでなり、工程(c)、工程(d)および工程(e)が等温で行われる、方法。」

2. 審決内容

(1) 無効理由2: 本件訂正に係る発明は、引用発明1(引用1:特開2000-37194号)に、引用発明2(引用2:EMBL/GenBank/DBJデータベースにあるAccession No. Z72478のHepatitis B virusのDNA配列)及び引用発明3(引用3:特許第3313358号公報)を適用することにより、容易想到である。

(2) 職権無効理由1: 本件訂正請求前の各発明(請求項1-21)は、引用発明1及び優先日前の周知技術に基づき、容易想到である。

(3) 職権無効理由2: 本件訂正請求前の各請求項の記載が、明細書のサポート要件に適合せず、実施可能性要件欠如。

(4) 審決の判断

審決は、本件訂正を関係法規に適合すると認めた上、上記無効理由2、職権無効理由1及び職権無効理由2を、訂正後の発明について判断し、これらをいずれも否定した。

3. 裁判所の判断

1) 審決の認定について

(1) 訂正発明1と引用1との相違点の審決での認定

引用1に記載された「FCおよびRCプライマー」は、前記配列(Ac')の塩基数をXとし、標的角さん配列中における前期配列(a)と前記配列(b)に挟まれた領域の塩基数をYとしたときに、 $(X-Y)/X$ が1.00であり、かつ、 $X+Y$ が20である。

審決では、引用1に記載された発明として、上記認定しているが、引用1はそのような塩基数の数式パラメータの観点から発明を特定するものではない。

(2) 引用3の方法に使用されるオリゴヌクレオチド(プライマー)関しての審決の認定

引用3には、プライマーの塩基数として「 $10 \leq Y \leq 70$ 」のものが好ましいことが記載され、「 $10 \leq X \leq 50$ 」とすることも記載されている(審決指摘事項)。具体的に記載されたプライマーの塩基数については、 $Y=23$ 、 $Y=16$ を充足するものが開示され、 $Y=23$ の時 $Y'=2$ 、 $X=19$ であり、 $Y=16$ の時 $Y'=2$ 、 $X=23$ であるから、これを前提として算定を行うと、 $Y=23$ 、 $Y'=2$ 、 $X=19$ のとき $X+Y+Y'=44$ 、 $\{X-(Y-Y')\}/X \approx -0.11$ であり、 $Y=16$ 、 $Y'=2$ 、 $X=23$ のとき $X+Y+Y'=41$ 、 $\{X-(Y-Y')\}/X \approx 0.39$ である。

引用3は、訂正発明1に係る構成として特定される数値や数式を満足する構成を開示しているものと認められる。⇒特定される数値から構成を考えると、本願発明を開示

2) 引用3開示の構成を引用1への適用が容易か否か

(1) 引用3に開示された核酸の増幅方法は、核酸の増幅反応において、鋳型の核酸にアニールし、プライマー伸長反応をすると自己アニールによってループを形成するようなプライマー(オリゴヌクレオチド)を使用する方法と認められる。引用3には、同一のプライマー上にある特定の塩基配列をもつ領域と相補的な塩基配列を持つ領域とが、自己アニールを優先的に行うためには、両者の距離が不必要に離れないほうが望ましく、また、両者があまりにも接近している場合には望ましい状態のループの形成を行うのが不利になるという技術的知見に基づき、プライマーの領域Yの塩基数を10-70とすることによって、新たなプライマーのアニールと、それを合成起点とする鎖置換を伴う相補鎖合成反応が円滑に開始できることが開示されているプライマーの領域Yに着目し、この塩基数を10-70とすると、効率的に核酸を合成できることが開示されており、引用3の実施例に具体的に記載される $Y=16$ や $Y=23$ のプライマーは、上記のような効率的な核酸の合成ができるプライマーとして開示されている。

引用1に記載された核酸の増幅方法も、鋳型の核酸にアニールし、プライマー伸長反応をすると自己アニールによってループを形成するようなプライマーを使用する方法であり、引用1の実施例において使用されているプライマーは、特定の配列を有するものであつて、配列に含まれる塩基数

の観点からみると、 $X=20$ 、 $Y=0$ のものである。

引用1及び引用3は、いずれもループを形成するプライマーを使用する核酸の増幅方法であって、核酸の増幅方法において効率的な反応を行うことは、当業者にとって自明の技術課題であるから、より効率的な反応を行うこと目的として、引用1に開示されたプライマーの構成である、 $X=20$ 、 $Y=0$ のものに替えて、引用3に開示された効率的な反応が可能なプライマーの要件「 $10 \leq X \leq 50$ 」、「 $10 \leq Y \leq 70$ 」であるプライマーや、 $Y=16$ (このとき $X=23$ 、 $Y'=2$)、 $Y=23$ (このとき $X=19$ 、 $Y'=2$)という要件を満足するプライマーの構成を採用することは、当業者が容易想到である。引用1には、引用3に記載されるような要件を満足するプライマーの使用を阻害するような記載は認められない。

訂正発明1は、引用1及び引用3に基づいて、当業者が容易想到な発明である。

⇒引用1及び引用3は、いずれもループを形成するプライマーを使用する核酸の増幅方法という点で、技術的分野は一致するので、組み合わせることの教唆はある。

(2) 審決の判断 「引用3のアクタープライマーは、プライマーとは配列が異なるものであり、すでにプライマーと鋳型核酸とがアニールしている領域の外側にハイブリグするものであるのに対して、引用1に記載された発明のプライマーは、すでにプライマーと鋳型核酸とがアニールしている領域に、同一の配列からなる次のプライマーをハイブリグさせる必要があるという点で相違し、このプライマー自体の構成及び増幅方法の相違により、等温条件下で鎖置換反応を進行させるために甲第3号証に記載された条件が、引用1に記載された発明に直ちに適用できるとはいえない。」は、引用1がアクタープライマーを使用しない方法であるのに対して、引用3に開示された方法は、アクタープライマーの使用を要件とする方法であることを理由として、引用1に引用3を適用できないとするものであった。

引用3図5に開示の方法は、相補鎖の置換をアクタープライマーを用いて行うものであるが、同図2(7)には、同引用に記載された要件を満足するプライマーを使用することによって、ループに新しいプライマーがアニールする反応が効率的に起こることが開示されており、当該プライマーと配列が異なるアクタープライマーがこの反応に関係するものではない。引用3に開示された核酸の増幅方法では、ループにプライマーがアニールする段階ではアクタープライマーの使用を必須の構成とするものではない。

一方、引用1に開示された核酸の増幅反応においても、ループにプライマーがアニールする反応段階があり、当業者であれば、引用1の核酸の増幅方法では、この反応段階を経て核酸が増幅されて行くものと理解できるから、当該反応段階が効率化されれば、引用1の核酸増幅反応全体としても、反応が効率化されると考えるといえる。

したがって、当業者は、当該反応段階自体、あるいは、当該反応段階を含む「増幅反応」全体を効率化する目的で、引用3に開示された要件を満足するプライマーを使用することを、容易に想到するものと認められ、審決の上記判断は誤りである。

⇒アクタープライマーに焦点がと、審決はいつているが、そのようなことは近視眼的?で間違っている。その余の要件もある。

3) 被告の主張について

(1) 被告は、訂正発明1は「中間体形成反応の初期反応」を特定するものであり、引用1及び3において、ループにプライマーがアニールする反応が開示されているとしても、これは中間体形成反応の後期反応や増幅反応に関するものであるから、訂正発明1とは特定する反応段階が異なると主張する。

しかし、訂正発明1の特許請求の範囲及び訂正明細書には、「中間体形成反応」と「増幅反応」とを区別し、訂正発明1が「中間体形成反応」の「初期反応」のみを特定するものである旨の記載はなく、上記明細書の発明の詳細な説明において、「中間体形成反応の初期反応」に着目することや、その反応に限定した効果に関する具体的な記載はない。また、訂正発明1は、1つのプライマーを特定し、核酸を「合成」するものであるが、プライマーが鋳型核酸にアニールする工程(c)-(e)を含んでなる方法であって、その他のプライマーを使用して核酸の「増幅」を行うような工程の存在を排除するものとはいえない。しかも、訂正明細書の請求項には、2つのプライマー(プライマーセット)

を特定して、標的核酸配列を「増幅」することが記載されており、同請求項に記載される発明に特定される2つのプライマーのうち、1番目のプライマーに関する特定は、訂正発明1と同じである。そうすると、同請求項の記載及び訂正明細書に「中間体形成反応」の記載がないこと等に照らして、訂正発明1は、1番目のプライマーのみを特定し、2番目のプライマーを特定しない発明であって、多数の相補鎖の「合成」を繰り返す、結果として核酸が「増幅」することを目的とする方法と解するのが相当である。よって、訂正発明1を「中間体形成反応の初期反応」のみに限定して解釈する旨の原告の主張を採用することはできない。

引用1には、審決が相違点として認定したプライマーの塩基配列に関する条件を除いて、原告の主張する核酸の増幅方法における「中間体形成反応の初期反応」が開示されている(図1)。上記相違点に係る条件を満足する構成が引用3に開示され、この構成を引用1に採用することが容易想到であることは、前記のとおり。引用3図2④に開示の上記構成は、ループにアニールするプライマーに関するものであり、原告の主張する「中間体形成反応の初期反応」に関するものではないと解されるが、引用3は、同一のプライマー上にある特定の塩基配列をもつ領域と相補的な塩基配列を持つ領域とが、自己アニールを優先的に行うためには、両者の距離が不必要に離れないほうが望ましく、また、両者があまりにも接近している場合には望ましい状態のループの形成を行うのが不利になるという技術的知見に基づき、プライマーの領域の塩基数を特定することによって、新たなプライマーを合成起点とする鎖置換を伴う相補鎖合成反応が円滑に開始できることを開示するのであるから、同じく自己アニールによってループを形成するプライマーを使用する引用1において、引用3の構成を採用しようと試みることに困難性はない。

⇒「訂正発明1を「中間体形成反応の初期反応」のみに限定して解釈」するのは誤り。形成反応と増幅反応は一体。

(2) 被告は、訂正発明1が、「中間体形成反応の初期反応」の効率を向上させたもので、この点で引用1及び3と相違する旨主張するが、「訂正明細書には、「中間体形成反応」と「増幅反応」とを区別した上、「中間体形成反応」の「初期反応」のみに着目することや、その反応に限定した効果に関する具体的な記載はなく、実施例においても、電気泳動写真に基づいて本件訂正に係る発明を実施したプライマーを用いることにより増幅反応(全体)が短時間となり効率的であることを記述するのみである」から、被告の該主張は明細書の記載に基づかない。明細書記載の増幅反応が短時間で効率的な核酸合成ができるという効果は、当業者が、引用1に引用3に開示された効率的な合成が可能なプライマーの要件を採用することにより奏されるであろうと予測可能である。

訂正発明1が奏する効果の点で引用1及び3と相違するとの被告の主張は、理由がない。

4) まとめ

原告の主張する取消事由3には理由があり、訂正発明1は、引用1及び引用3に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであるから、これを前提とするその余の本件訂正に係る発明についても、改めてその進歩性の有無を検討しなければならない。よって、審決は取り消されるべきものであるから、原告の請求を認容する。

4. メモ

塩基配列の塩基数を数式で表し、パラメータのように表現して、成立した核酸合成方法の発明で、中間体形成反応の初期反応を根拠として進歩性の主張をしたが、請求項は無論、明細書でも該反応は記載されておらず、主張は採用されなかった。効果の点で、有利性が証明できれば異なる結果もあったが、妥当な判決と考えられる。

中筋吉吉、庄司隆、大杉卓也