

病原性プリオン蛋白質の検出法事件

本件は、先の審決取消訴訟事件の東京地裁侵害訴訟におけるケースであり、審決取消訴訟事件でなされた「除く」規定を含む特許発明の進歩性判断について、検討した。但し、判決は「除く」規定には言及していない。

平成22年(ワ)第30777号 特許権侵害差止等請求事件

(H24年3月29日判決言渡、口頭弁論終結日 H23年12月20日)

原告 富士レビオ(株) 弁護士 増井 和夫他

被告 バイオラッド ラボラトリーズ(株) 弁護士 田中浩之他 弁理士 前直美

判決 原告の請求を棄却する。訴訟費用は原告の負担とする。⇒原告(特許権者)の敗訴判決。

東京地裁民事第46部 裁判長大鷹 一郎、裁判官上田真史、石神有吾

1. 本件発明

(1) 経緯

- (1) H19.09.14:原告が分割出願
発明の名称「病原性プリオン蛋白質の検出方法」(特願2007-239265号。特願平9-193801号を原出願とする分割出願の特願2004-231819号を原出願とする分割出願。原出願日平成9年7月18日)
- (2) H21.8.28:設定の登録(特許第4362837号)「本件特許」という。
- (3) H22.10.07:被告が本件特許の請求項1~4に係る発明(以下、「本件発明1」)~「本件発明4」、総称して、「本件発明」)に係る特許について、特許無効審判請求(無効2010-800182号事件)。
- (4) H22.12.24:原告が訂正請求(「第一次訂正」)。
- (5) H23.6.10:特許無効審決(第一次訂正を認めた上、本件発明についての特許を無効) H23.6.10:審決取消訴訟を提起
- (6) H23.8.15:原告が訂正請求(「第二次訂正」)。

2) 本件第一次訂正後の特許請求の範囲

【請求項1】動物の中樞神経系組織から病原性プリオン蛋白質を酵素免疫吸着測定法により検出する方法であって、 α -トウモロコシ凝集素(トロン(商標)X-100)及び α -サロシル(商標)を同時に用いて前記中樞神経系組織中の非特異的物質を可溶化することと、 α -前記可溶化された非特異的物質をプロテアーゼを用いて分解処理することと、 α 超遠心分離処理を除く遠心分離処理を行うことにより前記分解処理により得られたものから病原性プリオン蛋白質由来蛋白質を含有する濃縮物を得ることと、 α 前記濃縮物を洗浄することなく溶解液とし、再沈殿させることなく酵素免疫吸着測定法により検出することと α を含む病原性プリオン蛋白質の検出方法。

以下請求項2~4は省略

3) 本件第二次訂正後の特許請求の範囲

上記下線部を以下とした。
プロテアーゼ: コラーゲン分解酵素及びDNA分解酵素を用いることなくプロテイナーゼK
洗浄することなく溶解液とし、再沈殿させることなく: 洗浄することなく直接カオトロピックイオン剤を用いて溶解液とし

2. 争点

1) 被告の主張:

- ①本件発明は、引用例2により新規性を欠如する。
 - ②本件発明は、引用例2に引用例3を組合せることにより進歩性を欠如する。
 - ③本件発明は、引用例1に引用例3を組合せることにより進歩性を欠如する。
 - ④本件発明は、引用例3に引用例1を組合せることにより進歩性を欠如する。
- なお、本事件では、引用例1は、引用例8、引用例2は、引用例7と引用例3は引用例9と記述されているが対比のため審決取消事件と同一番号を使った。

引用例1: Journal of Virological Methods, Vol.64 (H9.3発行。本件発明の発明者A及びBらによって発表)

引用例2: 第44回日本ウイルス学会総会 アブストラクト H8発行)

引用例3: 山口獣医学雑誌第23号 (H8年発行)

4. 裁判所の判断

1) 無効理由2の成否(争点2)

被告は、本件発明は、本件原々出願の出願前に頒布された刊物である引用例2及び引用例3に記載された発明に基づいて容易に発明をすることができたものであって、本件発明に係る本件特許には、特29条2項に違反する進歩性欠如の無効理由(無効理由2)があり、

特許無効審判により無効にされるべきものであるから、特104条の3(1)の規定により、原告は、本件特許権を行使することができない旨主張する。

(1) 引用例2の記載事項

①引用例2(1996.10.23~25)に開催された「第44回日本ウイルス学会総会」の「アブストラクト」中の「PrPSc 高感度検出法の開発: ELISA法の検討」と題する部分。

②引用例2には、スクリュー-感染マスの脳又は脾臓を、「TritonX-100」又は「Zwittergen3-12」と「0.5% Sarcosyl」の存在下で「ホゲナイズ」し、「collagenase 処理」及び「proteinaseK 処理」を行った後、69,000Xgで20min遠心し、生じた沈殿物を、5% SDSにより溶解し、10倍量のメタノールにより沈殿させ、その沈殿物を GdnSCN あるいは SDS で溶解し、マイクロプレートへ吸着させ、一次抗体として B-103 抗 PrP 合成ペプシド血清を用い、Avidin-biotin-complex (ABC) 法により抗原抗体複合物を検出する、ELISA 法による PrPSc の高感度検出方法が記載されていることが認められる。

(2) 本件発明と引用例2に記載された発明との対比

引用例2記載の方法の「スクリュー-感染マスの脳」、「ELISA 法」、「PrPSc」、「TritonX-100」、「Sarcosyl」、「proteinaseK 処理」、「遠心し、生じた沈殿物」は、本件発明の「動物の中樞神経系組織」、「酵素免疫吸着測定法」、「病原性プリオン蛋白質由来蛋白質」及び「病原性プリオン蛋白質」、「 α -トウモロコシ凝集素(トロン(商標)X-100)」、「 α -サロシル(商標)」、「プロテアーゼを用いて分解処理すること」、「遠心分離処理を行うことにより」得る「病原性プリオン蛋白質由来蛋白質を含有する濃縮物」にそれぞれ相当する。

引用例2記載の方法では、脳を「TritonX-100」と「Sarcosyl」の存在下で「ホゲナイズ」しており、両者を同時に用いて中樞神経系組織を均質化(可溶化)しているといえる。

本件発明と引用例2記載の方法とは、本件発明は、遠心分離処理が、「超遠心分離処理を除く遠心分離処理」であるのに対し、引用例2記載の方法では、「69,000Xgの遠心分離処理」である点において相違し、その余の構成は、一致するものと認められる。

⇒相違点は、遠心処理条件である、と認定。

(3) 相違点の容易想到性

A) 「超遠心分離処理を除く遠心分離処理」の意義

①本件発明の請求項1には、「超遠心分離処理を除く遠心分離処理(構成要件E)の用語の意義を規定する記載はない。一般に、「遠心分離」とは、遠心によって分離することをいい、「超遠心分離」とは、超遠心で溶液の成分を分離することをいう(「化学大辞典(第1版)東京化学同人」)。「化学辞典(東京化学同人)には、「超遠心」とは、「高速回転(毎分3万回転程度以上)、つまり大きな遠心加速度の下での遠心」との記載があり、また、「基礎生化学実験法2 抽出・分離・精製」には、「遠心分離法のもっとも簡単なものは、固体試料と液体試料の分離である。この目的に使うのが、低速遠心器で、…普通は、最高20,000rpmまでで、数百mlから数lの試料の分別に用いる。」との記載がある。「超遠心」は、30,000rpm程度以上の回転数の大きな遠心加速度の下での遠心をいい、20,000rpmまでの回転数の遠心は、「超遠心」に当たらないものと解される。もっとも、遠心加速度(「g」あるいは「 $\times g$ 」)は、回転半径と回転数によって規定され、回転数rpmが同じでも回転半径が変われば、遠心加速度が変動するので、厳密には、回転数のみが、「超遠心」と「超遠心に当たらない遠心」あるいは「超遠心を除く遠心」とを区別する基準となるものではないが、回転半径が同程度の遠心機を使用する場合には、上記の回転数は、一応の区別の目安になり得る。

②本願明細書には、「この分離工程では、例えば、遠心分離(超遠心分離)等の手段を用いて分離、濃縮することができる。」「次いで、これを超音波破碎してから、回転数15,000rpmで遠心分離し、その後、遠心分離で得られた溶液の上澄みに、最終濃度12%でNaClを添加、攪拌した(塩析工程)。この後、回転数55,000rpmで超遠心分離し、」との記載がある。これらの記載と図1ないし図3の「遠心分離(15,000rpm, 20min)(第3の工程: 分離工程)」との記載を総合すれば、本件明細書では、回転数55,000rpmの遠心が「超遠心」、回転数15,000rpmの遠心が「超遠心を除く遠心」であることを開示しているものといえる。

⇒一般周知技術と明細書の記載から「超遠心を除く遠心」の意義を認定。

③引用例2記載の「69,000Xgの遠心分離処理」にいう「69,000Xg(遠心加速度)は、引用例2からは、用いた遠心分離機が不明であり、その回転半径も不明であるため、これを直ちに回転数に換算す

ることはできないが、引用例2と同じ研究者による論文である引用例1で使用した遠心分離機「TLA 100.3 ロータ及びワグテラ TLX デスクトップ型超遠心機、ベックマン」を用いたとして換算すると、回転数は、35,714～40,318rpmとなる。

上記から、引用例2記載の「69,000xgの遠心分離処理」は、30,000rpm程度以上の回転数の「超遠心」による遠心分離処理であって、本件発明の構成要件Eの「超遠心分離処理を除く遠心分離処理」に該当しない。

⇒引用例2の遠心条件は、先に認定した意義を用いて妥当な推測の上、超遠心条件と認定し、構成要件Eに該当せずと認定。

B)引用例3の記載事項

①a.この蛋白は当初スクレイブ病病原体の構成蛋白として発見されたためプリオン蛋白(PrP)と名付けられたが、正常な細胞の構成蛋白としても存在するため、病原体を構成するものを scrapie PrP (PrPSc)、正常なものを cellular PrP (PrPc) と区別している。プリオンは PrPc が構造変化して PrPSc となり、物理化学的抵抗性の高いベイトとして凝集したものである。

b. PrPc と PrPSc は一次構造は同じであり、何らかの修飾など検出されていない。しかし高次構造の違いとして、前者はβシート構造が3%程度であるが、後者は40%以上と高いことが判っている。

c.我々の研究室で実施しているウェスタンブロットあるいは ELISA 用の試料調製法では、界面活性剤抽出及び蛋白分解酵素処理の段階に PrPc が除去される。発症した動物の脳であれば、数μg 相当の組織から PrPSc が検出される。

d. 「i.被検脳組織→細寸、秤量⇒ii.8%Zwittergent3-12&0.5% Sarkosyl, PBS、コラゲナーゼ(0.5mg/100mg 組織重量)、DNase(40μg/100mg 組織重量)一様に分散するまで37℃放置 ⇒iii.ProteinaseK (50μg/100mg 組織重量) 37℃, 1時間 ⇒iv.5,000回転 ⇒v.沈殿に5%SDSを加え100℃5分加熱 ⇒vi.8倍量のマノールで沈殿 ⇒vii.SDS カンパルバッファーに溶解(ウェスタンブロット用)、3M チオシアン酸ゲアニジンに溶解(ELISA用)」

「ウェスタンブロット及び ELISA 用試料調製法」

脾臓、リンパ節等は“ステップ(4)”の遠心を40,000回転とし、沈殿を6.25% Sarkosyl に溶解、15,000回転の上清に固形 NaCl を10%に加え4℃で放置、55,000回転の沈殿から“ステップ(5)”に戻る。」

②上記①によれば、引用例3には、動物の脳組織を「Zwittergent3-12」、「Sarkosyl」及び「ProteinaseK」で処理し、毎分15000回転で遠心分離した沈殿物について酵素免疫吸着測定法(ELISA法)で検出する方法が開示されていることが認められる。そして、前記に照らすと、引用例3記載の遠心分離における毎分15000回転の遠心は、「超遠心」に該当しないから、引用例3には、「超遠心分離処理を除く遠心分離処理」の構成(相違点に係る本件発明の構成)が開示されているものと認められる。

⇒引用例3には、構成要件Eが開示されていると認定。

C)容易想到性

①引用例2には、「WB法より簡便かつ高感度な方法の確立を目的として、ELISA法について検討」した結果の報告である旨の記載があるが(前記(1)ア(ア))、遠心分離処理条件の検討がされた旨の記載はない。

引用例2記載の方法を更に簡便とするため、目的とする物質の遠心分離が達成できる範囲で遠心分離処理条件を変更し、その検出結果を検討することは、当業者が当然試みることといえる。

そして、引用例2及び引用例3は、ELISA法に用いて PrPSc を検出する試料の調製法に係る文献である点で、その技術分野を共通にすると、引用例2には、「脳又は脾臓」から試料を調製する場合に、両者を区別せずに「69,000Xg」で遠心すると記載されているのに対し、引用例3には、脾臓、リンパ節等については、遠心を40,000回転とする一方で、脳の場合には15,000回転とされていること(前記イ(ア) d)に照らすならば、引用例2及び引用例3に接した当業者であれば、引用例2記載の方法において、「脳」(脳組織)から試料を調製する場合に、「69,000Xg」の遠心分離処理条件に代えて、引用例3記載の「毎分15000回転」の遠心分離処理条件(相違点に係る本件発明の構成)を適用することを容易に想到し得たものと認められる。

⇒引用例3には、脳と脾臓・リンパ節等とは異なる回転数が開示され、脳は超遠心条件でないことが分かり、引用例2と引用例3とは同じ技術分野であるので、組み合わせる動機もあり、当業者であれば容易想到の範疇である、と認定。

②これに対し原告は、界面活性剤の種類、分析対象組織の種類、適

用される遠心分離の方法、洗浄、再沈殿などの精製工程の有無は、結果に大きく影響するところ、引用例2及び引用例3を検討すると、超遠心分離の適用が原則であること、引用例2では、Zwittergent とサコシルの組合せよりも、トリトン X-100 とサコシルの組合せの方が良好であったことなどからすると、Zwittergent を使用する引用例3に記載された遠心分離の条件を、引用例2における既に良好である方法を変更するために適用する動機付けが存在しないから、引用例2に記載された発明に、引用例3記載の遠心分離条件(相違点に係る本件発明の構成)を組み合わせることは容易想到とはいえない旨主張する。

しかし、前記述べたように、引用例2記載の方法において、目的とする物質の遠心分離が達成できる範囲で遠心分離処理条件を変更し、その検出結果を検討することは、当業者が当然試みることであり、しかも、引用例3には「脳」(脳組織)から試料を調製する場合の遠心分離の回転数について15,000回転と記載されていることからすると、引用例2記載の方法に、引用例3記載の遠心分離条件を適用する動機付けが存在するものといえること、引用例2には、「脳」から試料を調製する場合に、「69,000Xg」の遠心分離処理条件を変更することに問題があることを積極的に示唆する記載はなく、上記の適用について阻害事由もないこと照らすならば、原告の上記主張は、採用することができない。

⇒引用例2と引用例3の組み合わせる動機付けは存在し、かつ引用例2の超遠心条件を変更することに問題があるとの記載もなく(条件を変えないという負の動機付けは無く)、原告主張は理由が無い

(4)まとめ

本件発明は、当業者が、引用例2及び引用例3に記載された発明に基づいて、容易に発明をすることができたものといえ、本件発明に係る本件特許には、特許法29条2項に違反する進歩性欠如の無効理由(無効理由2)があることが認められる。

2)結論

本件発明に係る特許は、被告主張の無効理由2によって、特許無効審判により無効にされるべきものと認められるから、特許法104条の3第1項の規定により、原告は、本件特許権を行使することができない。その余の点について判断するまでもなく、原告の請求は、いずれも理由がないから、これを棄却することとし、主文のとおり判決する。

コメント:地裁とは判断は同じ(進歩性なし)であるが、地裁の考え方は、構成要件を分節し、差異を遠心条件とし、明細書記載と遠心の意義より、当業者の動機付けの妥当性を判断し、引用例2と3の組合せで進歩性無し、と判断した。これは論理一貫性をもって進めているように思え、理解がしやすい。特30条との関係で、引用例1に拘ったのかという勘ぐりもあり、私は地裁の論理の方がすっきりしてよいように感じている。

引例の組合せによって、進歩性を否定するには、当業者のレベルをどのように考えるかがポイントとなる。今回の場合、組合せの品揃えである特定の組合せを選んでる。本来ならば、引例となるべき全ての内容を判断し、それから開示された内容を基として当業者のレベルではという一般的開示(補強証拠;内部証拠に対する外部証拠もみて)もふくめて、組み合わせる動機という観点でどうであったかを判断する道筋が妥当と考える。この道筋で考えると、地裁判決が比較的この道筋に沿っており、地裁判決の方が、従来の知財高裁的道筋と思われる。米国の非自明的判断の考え方も一部入っているようにも感じる。動機付けがあったか否かを、遠心処理が超遠心を行わず、もっと低い回転数の遠心でも本タンパク質は沈殿するというような文献を根拠に、自明であると判断した方が、より論理的にはすっきりしているように私は思う。

担当:中筋吉吉、庄司隆、大杉卓也