

**腫瘍特異的細胞傷害性の誘導用, H19 調節領域を含むベクター事件**

(拒絶査定不服審決の審決取消訴訟) [⇒進歩性の認め方; 当事者のパールの認定, 進歩性を主張する後出し効果結果の参酌]

**平成 22 年 (行ケ) 第 10203 号 審決取消請求事件**

(H24 年 5 月 28 日判決言渡, 口頭弁論終結日 H24 年 4 月 16 日)

原告: YISSUM RES. DEVELOP. CO. OF THE HEBREW UNIV. OF JERUSALEM 代理人: 弁理士河村潤, 藤森洋介, 谷征史, 三嶋眞弘

被告: 特許庁長官 指定代理人: 六笠紀子, 鶴飼健, 瀬良聡機, 田村正明

**判決** 特許庁が不服 2006-7782 号事件について平成 22 年 2 月 9 日にした審決を取り消す。訴訟費用は被告の負担とする。被告敗訴  
**裁判官** 知財高 2 部裁判長: 塩月秀平, 裁判官: 真辺朋子, 田邊実

**1. 本件発明**

**1) 経緯**

発明の名称: 腫瘍特異的細胞傷害性を誘導するための方法&組成物

平成 10 年 10 月 4 日: 特許出願 (優先日: 1997 年 10 月 3 日 US)

(特願 2000-514993 号)

平成 18 年 1 月 18 日: 拒絶査定 平成 18 年 4 月 24 日: 不服審判請求

(不服 2006-7782 号) 平成 22 年 1 月 14 日: 請求項 1 等の本件補正

平成 22 年 2 月 9 日: 審決「本件審判の請求は, 成り立たない。」

**2) 本件訂正後の特許請求の範囲 (本願発明):**

「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 調節配列を含むベクター」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。」⇒ベクターを対象とし, 物のグループ。機能的表現限定のコンセプトグループとなっており, 結構広い。

**2. 審決の要点**

(1) 本願発明は, 引用例 1 (特表平 9-504955) 記載の発明に引用例 3-6 記載の事項の組合せで, 当事者に容易想到 (進歩性欠如)。

(2) 一致点: 「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調節配列を含むベクター」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」である点。

(3) 相違点: 相違点(i): 調節配列 H19 の調節配列かどうか?

相違点(ii): 腫瘍細胞 膀胱癌細胞又は膀胱癌かどうか?

(4) 相違点に係る構成の容易想到性の判断

(4-1) 相違点(i):

引用例 1 の請求項 1 記載の, 癌における遺伝子治療のための組換えベクターである欠損組換えアデノウイルス(AV)に含まれる発現シグナル(プロモーター)として, 引用例 1 では, 正常細胞中では不活性且つ腫瘍細胞では活性を示すものが使用される。

引用例 3(Mol. Pathol., (50) (1997, 2) 34-44) の記載から H19 遺伝子は, 胚の初期から胎児期を通じ多数の異なる胚組織で豊富に発現する。出生後には発現が抑制され, 子供や成人の膀胱癌を含む多種の腫瘍で発現する (本件優先日前公知)。この公知事項に基づき, H19 遺伝子の発現を調節している配列即ちプロモーターは, α-フェトプロテインプロモーターと同様に, 成人の癌細胞で優先的に発現させるように機能するが, 子供や成人の正常細胞では発現が抑制されていると, 当事者は普通に理解可能である。この H19 遺伝子の発現を調節しているプロモーターは, 引用例 4-6 (The EMBO J., Vol. 7(3) (1988) 673-681), (Mol. & Cell. Bio., V. 8(11) (1988) 4707-4715), (Am. J. Hum. Genet., Vol. 53 (1993) 113-124) の記載から, 本件優先日前公知であった。

引用例 1 の請求項 1 記載の欠損組換え AV に含まれる発現シグナル即ちプロモーターとして, 引用例 3 の記載から, 正常細胞中では不活性且つ腫瘍細胞では活性を示す H19 遺伝子の発現調節しているプロモーターを用いることは, 当事者に容易想到である。H19 遺伝子のプロモーターは, 引

用例 4-6 の記載から, 当事者が容易に利用可能である。

(4-2) 相違点(ii):

引用例 3 の 腫瘍の欄に『膀胱癌』が記載されているから, 該腫瘍細胞として膀胱癌細胞または膀胱癌を選択することも, 当事者に容易想到である。

**3. 裁判所の判断**

**1) 取消事由 1 (一致点及び相違点の認定の誤り) について**

誤りはない。詳細省略

**2) 取消事由 2 (相違点に係る構成の容易想到性の判断) について**

**(1) 容易想到性**

**ア (優先日当時の当事者の認識)**

外来の遺伝子を送達して腫瘍 (癌) を傷害する種々の試みがなされていたが, 導入遺伝子が発現させるプロモーターの活性が不十分であるなどの理由のため上記発明が困難であったり, 宿主の免疫反応が障害になったりするなどして, いずれも十分に成功しておらず, これが当時の当事者一般の認識であった。

また, 遺伝子の発現機構が生体内の何らかの作用によって働かず, 導入した遺伝子が発現しない現象 (サイレンシング) があること自体は, 当時の当事者に広く知られ, 対応するプロモーター, エンハンサーと外来の遺伝子を導入しても, 所望の結果が得られないことがあることは当事者の認識となっていた。

**イ (引用発明 1 についての解釈)**

AV に腫瘍特異的に発現させることのできる発現シグナル (α-フェトプロテインプロモーター等) を, 発現すると毒性のある産物を産生することになる異種配列ジニクサゼ遺伝子とともに組み込んでベクターとし, この AV ベクターを標的となる腫瘍細胞に感染させて, 感染後発現した異種配列に係る毒性産物で当該腫瘍細胞を傷害するのが引用発明 1 であり, 審決は, 上記 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判断した。しかし, 引用例 1 は, 「・・具体的には, α-フェトプロテインプロモーター等は肝臓癌の場合においてのみ成人に活性を示し, これらを本発明の構成内で使用することが可能である」との記載があるにとどまり, H19 プロモーターの使用について記載も示唆もされていない。

**ウ (引用例 3 の解釈及び引用例 1 と 3 の組合の容易想到性)**

引用例 3 は, 癌細胞における H19 遺伝子の発現に関する論文で, 本件優先日当時, 外来の遺伝子を導入して腫瘍 (癌) を傷害するのは, プロモーターの活性が不十分であるなどの理由のため困難であるというのが当事者一般の認識であった上, H19 遺伝子の生物学的機能は完全には解明されていなかった。引用例 3 の開示は, 種々の腫瘍において H19 遺伝子の発現の有無の状況が異なることを示すもので, 7 例の腎臓のウィルムス腫瘍 (癌) のうち 4 例で H19 遺伝子の発現が見られ, また 4 例の腎細胞癌 (腫瘍) では H19 遺伝子の発現が見られなかった旨の記載があるが, 引用例 6 には, ウィルムス腫瘍細胞株である G401 では H19 遺伝子の発現が見られない旨の記載があり, 同一臓器の癌 (腫瘍) であっても, H19 遺伝子の発現には差異があることが分かる。そうすると, 引用例 3 に H19 遺伝子の発現の状況が記載されているとしても, この記載に基づく発明ないし技術的事項を単純に引用発明 1 に適用して, 腫瘍 (癌) の傷害という所望の結果を当事者が得られるかについては, 本件優先日当時には未だ未解明の部分が多かったというべきである。引用発明 1 に引用例 3 記載の技術的事項を適用しても, 本件優先日当時, 当事者にとって, 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。

**エ (引用例 4-6 の解釈と引用例 1 と 3~6 の組合の容易想到性)**

引用例 4 は H19 遺伝子の 5' 隣接領域の遺伝子配列等を開示する論文、引用例 5 は H19 遺伝子の・・・構造等を開示する論文、引用例 6 は、・・・H19 プロモーターをメチル化してその活性がどの程度抑制されるかという事項等を開示する論文にすぎない。H19 遺伝子のプロモーターが本件優先日当時に当業者に公知であったことを示すために審決で引用されたにすぎない。引用例 4-6 に記載された発明ないし技術的事項を引用発明 1 に適用して、相違点(i)及び(ii)に係る構成に至る動機付けに欠けるし、かように適用したとしても、本件優先日当時、当業者において相違点(i)及び(ii)を解消することは容易でなく、引用例 4-6 によって前記ウの結論が左右されるものではない。

引用発明 1 に引用例 3-6 記載の技術的事項を適用しても、本件優先日当時、当業者にとって、相違点(i)、(ii)に係る構成に容易想到といえるかは疑問である。

**(2) 効果の記載**

本願明細書には、化学的に膀胱腫瘍を発症させたマウスに対し、H19 調節配列を使用した遺伝子療法を施した実施例で、「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。シュートホス毒素の発現は、マウスの実験群からの膀胱腫瘍内の H19 の発現と同時に局在化することがわかる。さらに、マウスの実験群の膀胱腫瘍は、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。」との記載があり、本願発明のベクターによって、マウスを使用した膀胱腫瘍に対する実験で、対照群に対して膀胱腫瘍の大きさが有意に小さくなり、腫瘍細胞の壊死が見られた旨が明らかにされている。そして、本願発明者らも執筆者として名を連ねる論文 (Cancer Therapy3(2005)1-18) には、H19 遺伝子調節配列を用いたベクターの効果について、①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% 少なかったこと、②膀胱癌 (腫瘍) を発症させたヌードマウスに DT-A を誘導するプロモーターを使用したベクター (DTA-H19) を投与したところ、投与しない対照のマウスが腫瘍の体積を 2.5 倍に拡大させたのに対し、腫瘍の増殖速度が顕著に小さく、広範囲の腫瘍細胞の壊死が見られたこと、③膀胱癌 (腫瘍) を発症させたラットに上記ベクター DTA-H19 を投与したところ、対照のラットに対して腫瘍の大きさの平均値が 95% も小さかったこと、④難治性の表層性膀胱癌 (腫瘍) を患っている 2 人の患者に経尿道的に上記ベクター DTA-H19 を投与したところ、腫瘍の体積が 75% 縮小し、腫瘍細胞の壊死が見られ、その後 14 か月が経過しても移行上皮癌 (TCC) が再発しなかったことが記載されている。また、原告が提出する参考資料及び(本願発明の発明者らも執筆者として名を連ねる)論文 (QIAGEN NEWS 2005,) にも、上記④と概ね同様の効果に係る記載がある (甲第 10 号証)。

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、上記①、②は本願発明の作用効果の記載の範囲内のものであり、甲第 10 号証の実験結果を本願明細書中の実験結果を補充するものとして参酌しても、先願主義との関係で第三者との間の公平を害することにはならない。

本願発明には、引用例 1、3-6 からは当業者が予測し得ない格別有利な効果があるから、前記(1)の結論にもかんがみれば、本件優先日当時、当業者が本願発明を容易想到とはいえず、本願発明は進歩性を有する。

**(3) 被告の主張**

ア 被告は、当業者は、所望の特性を有するプロモーターがあれば、必要な活性を示すか否か、その使用の可否を検討するものであり、ある遺伝子のプロモーターが実際に治療に使えるほどに導入遺伝子を発現できるような高活性なプロモーターであるとは限らなくても、それが腫瘍細胞で特異的に発現していれば、その使用を躊躇するものではない、引用例 3 では、H19 遺伝子が腫瘍細胞で特異的に発現することが記載

されており、H19 プロモーターが機能していたことは明らかであるから、当業者がその調節配列の使用を検討することに何ら論理的無理はないと主張する。しかし、導入遺伝子を発現させるプロモーターの活性が不十分であるため、腫瘍 (癌) を傷害する遺伝子の発現が困難である等の理由で、ベクターを用いた遺伝子治療が十分に成功してこなかったという本件優先日当時の開発状況及び当業者一般の認識にかんがみれば、基本転写因子がプロモーター領域に結合して転写を開始すれば、エンハancerの制御の下に遺伝子の発現が行われるという一般的な理解を単純に適用し、本願発明の進歩性を判断するのは不十分であるのは明らかであり、被告の主張は採用できない。

被告は、引用例 1 は特異的に毒性遺伝子を発現させて腫瘍を傷害する本件優先日前公知技術であり、審決は、腫瘍細胞と H19 遺伝子発現の活性化との関連が引用例 3 に記載され、また H19 プロモーター領域が引用例 4-6 に記載されていることから、上記公知技術の毒性遺伝子の調節配列として、H19 プロモーターを用いることは、当業者に容易想到としたもので、審決の判断に誤りはないと主張するが、本件優先日当時の、開発状況及び当業者一般の認識から、腫瘍を傷害する公知の技術に公知のプロモーターを組み合わせることで本願発明が容易想到とするには疑問があり、また本願発明は当業者が予測し得ない格別有利な作用効果を奏するので本願発明の進歩性を否定できない。

イ 被告は、本願明細書では、他の実施例には存在する「結果と考察」欄が記載されておらず、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、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り、当該作用効果の記載は、いわば願望を記載したものにすぎないと主張する。本願明細書の他の実施例の 8, 10, 11 節には「結果と考察」欄がある一方、9 節には同欄がなく、現在形で実験結果が記載されている。しかし段落 (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おり、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、架空の実験の記載と断定はできない。本願発明の発明者らも執筆者である論文 (Int. J. Cancer98 巻, 2002 年 645-650) 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 (甲第 10 号証は 2002 年発表の実験結果を引用)。かかる論文の存在をもって、本願発明の発明者らが、本件優先日時に本願発明のベクターを用いた実験を行っておらず、この論文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、憶測の域を出ず、採用できない。

**(4) まとめ**

本願発明は、引用発明 1 に引用例 3-6 記載の技術的事項を適用することで、当業者において容易想到であるかは疑問があり、本願発明によって奏される作用効果は当業者において予測し得ない格別有利なものであるから、本願発明は進歩性を欠くとはいえない。したがって、これに反して本願発明の進歩性を否定した審決の判断には誤りがある。

**4. コメント**

本件は、後出し効果の証明が認められたか認められなかったかの観点ではない。曲がりなりにも効果の記載が本明細書にあったことで、出願後の効果の確認 (論文) まで参酌できたというものである。進歩性の拒絶理由については、このような事情で克服できることを示したものである (第三者との衡平の観点でも、という要因も入っている)。この方向性で考えると、出願後に顕著な効果を主張できるような、プレリミナリーのデータがあったら、明細書に書き加える必要がある。担当：中筋、庄司、大杉