

# 新審判決紹介 80.

三枝国際特許事務所  
弁理士 三枝英二

## 組換ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)事件 - 控訴審判決

論点-1:均等成立要件としての置換可能性

論点-2:均等成立要件としての容易推考性

- (1) 技術水準の認定について
- (2) 明細書の抽象的記載について
- (3) クローニングエラーについて
- (4) 遺伝子工学の発明と均等論

特許権侵害予防請求控訴事件

大阪高裁 平成6年(ネ)3292号 平成8年3月29日判決

(原審:大阪地裁 平成元年(ワ)7961号 平成6年10月27日判決)

[. 事件の概要](#)

[. 判決](#)

[. 研究](#)

## . 事件の概要

### 1. 事件の経過

- (イ) 控訴人(X)は、特許第1599082号(A発明)及び特公平1-34596号(B発明)を有する。
- (ロ) 被控訴人(Y)は、ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)及びその医薬製剤を製造販売することを意図して、厚生省の製造承認を得た。
- (ハ) Xは、Yの行為はA及びB特許権を侵害しようとするものであるとして、侵害予防請求の訴えを大阪地裁に提起した。
- (ニ) 大阪地裁は、Yの製造販売しようとするt-PAは、A及びB特許権を文言通りにも、また均等論からも侵害しないとして、Xの請求を棄却した。
- (ホ) Xはこれを不服として大阪高裁に控訴した。
- (ヘ) 大阪高裁は原審判決を覆し、Yのt-PAはA及びB発明のt-PAと均等であり、A及びB特許権を侵害するとした。

### 2. 本件A及びB発明

#### (1) A発明

A発明の特許請求の範囲第1項は、以下の通りである。

「ヒト細胞以外の宿主細胞が産生する以下の特性:

- 1) プラスミノゲンをプラスミンに変換する触媒能を有する
- 2) フィブリン結合性を有する
- 3) ボーズメラノーマ細胞由来のヒト組織プラスミノゲン活性化因子に対する抗体に免疫反応を示す
- 4) クリングル領域及びセリンプロテアーゼ領域を構成するアミノ酸配列を含有する
- 5) 1本鎖または2本鎖タンパクとして存在し得る

を有する、ヒト由来の他のタンパクを含有しない組換ヒト組織プラスミノゲン活性化因子であって、以下の部分的ア

ミノ酸配列を含んでいる活性化因子：  
69位Ser …… (アミノ酸配列省略) …… 527位Pro。」

第2項は、上記組換えヒトt-PAを遺伝子（DNA）組換え法により製造する製法の発明であり、第3項は、上記組換えヒトt-PAを有効成分とする血栓治療剤の発明である。

## (2) B 発明

B 発明の特許請求の範囲は、以下の通りである。

「形質転換された細菌、酵母または哺乳動物細胞中に於いて、下記のアミノ酸配列1～527を有するヒト細胞組織プラスミノーゲン活性化因子をコードしているDNAを発現し得る組換え発現ベクターで形質転換された細菌、酵母または哺乳動物細胞：

1位Ser …… (アミノ酸配列省略) …… 527位Pro。」

## 3．被控訴人のt-PA

被控訴人のt-PAは、本件A、B 発明のt-PAのアミノ酸配列と対比すると、N末端から245番目の部位のアミノ酸残基がメチオニン（met）残基である点に於いて、その部位のアミノ酸残基がバリン（val）残基である本件A、B 発明のt-PAのアミノ酸配列と相違している。他のアミノ酸及びその配列は同一である。以下、本件A、B 発明のt-PAを「val-t-PA」、被控訴人のt-PAを「met-t-PA」ということがある。

## 4．争点

被控訴人のmet-t-PAは、本件発明のval-t-PAとは上記の様に構成アミノ酸の1個が異なるだけで、他のアミノ酸及びその配列は同じであり、且つ特許請求の範囲に記載された他の全ての要件を充足する。

本稿で検討する争点は、被控訴人のmet-t-PAが本件発明のval-t-PAの均等に当るか否かである。

## ・判決

判決は、均等成立要件としての置換可能性及び容易推考性を充足するか否かについて次のように判断した。

### 1．置換可能性

先ず置換可能性について、「A、B 発明のt-PAと被控訴人のt-PAとは、両者のアミノ酸配列のうち245位が、前者はバリン（val）なのに対し、後者がメチオニン（met）であるという点で両者が相違することは前記のとおりであり、その他、A、B 発明の特許請求の範囲に記載の特性において両者に差異がないことは、被控訴人も争わないところである。したがって、両者は特性が同一であるから、作用効果が同一であって、A、B 発明のt-PAのメチオニンへの置換は、置換可能性の要件を満たしているものと認められる。」と判断し、被控訴人のmet-t-PAは置換可能性を充足するとした。

### 2．容易推考性

次いで容易推考性（容易想到性）を判断するに当たって専門家の意見を参酌し、それに基づいて「t-PAにおいては、245位の部位はt-PAの機能にとって重要な部位でなく、バリンとメチオニンとの変異は蛋白質の機能に影響を及ぼさない変異であって、かつ、変異体を製造することは容易にできるのであるから、245位のバリンをメチオニンに変異させることにより、A、B 発明のt-PAと同等程度の機能を有するt-PAが得られるであろうという高い予測可能性が、本件出願時（本件優先権主張日）当時であったものと認められる。」と判断した。

判決はさらに、被控訴人t-PAはクローニングエラーによって得られたものであると認定し、これを前提に「A、B 発明の明細書中に『組換えDNA技術を使用して、例えば、基本となるDNAの特定の部位に突然変異を誘発することにより、1個又は複数のアミノ酸の置換、欠失、付加又は転位によって種々変性された種々のヒト組織プラスミノーゲン活性化因子誘導体を製造することが可能である。』との記載があり、クローニングエラーがあっても同等の効果を奏するt-PAが得られ、A、B 発明の技術的範囲に含まれることを出願人は認識し表明していることも勘案すると、機能に影響を与えない部位であることが知られている（すなわちt-PAの機能に影響を与えない置換が生じる可能性が高い部位であることが予測される）245位に、バリンと置換しやすくしかも機能に影響を与えないことが予測されるメチオニンが、クローニングエラーで置換して、変異前のt-PAであるA、B 発明のt-PAと同一の特性を有するものとして得られた被控訴人のmet-t-PAについては、本件優先権主張日当時を基準として、A、B 発明のt-PAからの容易想到性を認めるべきものであることが明らかである。」と判断し、被控訴人のmet-t-PAはA、B 発明からの容易推考性を充足するとした。

以上の通り判決は、被控訴人t-PAは、A、B発明のt-PAに対して置換可能性及び容易推考性を充足するから、均等に当ると判断した。

## 研究

### 1. 本件発明の概要

ヒトは、体内で生命を維持するのに必要な種々の生理活性物質（酵素やホルモン等）を産生している。生理活性物質は蛋白質の一種であり、蛋白質はアミノ酸が結合して構成されるポリマー（ポリペプチド）である。蛋白質を構成するアミノ酸は20種類あり、その結合の組み合わせにより蛋白質が決まり、性質が決まる。本件発明に係るヒト組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）は、ヒトの体内で産生されるこの様な生理活性物質である酵素の一種であり、ヒトの血液中に存在するプラスミノゲンをプラスミンに変換する作用を有する。この生成プラスミンが、血栓を形成している繊維素（フィブリン）を溶解して除去する。従ってt-PAは、血栓を溶解する作用を有するから、血栓症治療薬として有用な物質である。本件発明は、t-PAの一次構造即ちアミノ酸配列を解明したものであり、それが1位セリンから527位プロリンに至る527個のアミノ酸から構成されるものであることを明らかにした。A発明は、その全アミノ酸配列中の69位セリンから527位プロリンに至る部分的アミノ酸配列を有することを要件とし、B発明は1位セリンから527位プロリンに至る全アミノ酸配列を有することを要件としている。

本件発明は、遺伝子（DNA）組換え技術（「組換えDNA技術」ともいう）によりヒトt-PAを生産する発明である。組換えDNA技術は、インシュリン、インターフェロン、ヒト成長ホルモン等で既に成功しており、目的蛋白質をコードしているDNAを組み込んだ発現ベクターを大腸菌や酵母等の宿主（ホスト）細胞に導入してホスト細胞を形質転換し、形質転換したホスト細胞を培養して有用な物質を産生させ回収する技術であり、之により人体外でヒトの有用な生理活性物質を生産することができる。組換えヒトt-PAというのは、上記組換えDNA技術を用いて得られるヒトt-PAのことを意味する。

原告の有する本件A発明については、既に東洋紡と原告との間で侵害か否かが争われ、[大阪地裁は、東洋紡のt-PAは本件A発明を侵害すると判決している<sup>1\)</sup>](#)。東洋紡のt-PAは、ヒトt-PAの1位～527位の全アミノ酸配列をそのまま有し、1位の前にグリシン、アラニン及びアルギニンという3つのアミノ酸が付加した合計530のアミノ酸から成るt-PAであった。このt-PAは、当然に本件A発明のクレームに記載された69位～527位の部分的アミノ酸配列を有している。判決はこの事実に基づいて、東洋紡t-PAは本件A発明の部分的アミノ酸配列をそのまま含んでいるから侵害であるとした。従って、東洋紡事件では均等は争点とはなっていない。

特許権侵害訴訟事件に於いて、化学物質について均等を容認する判断が成されたのは、本事件が最初である。

### 2. 均等成立要件としての置換可能性（論点-1）

我が国に於いて均等は、

置換可能性：

特許発明のある要素を他の要素に置き換えて、特許発明と実質的に同一の作用効果を得ること、

容易推考性（本判決でいう予見可能性と同義）：

上記置換可能性があることが、特許発明の出願当時の技術水準から容易に予測できること、

の2つの要件を同時に充足した時に成立するとされている。一方の要件のみを充足しても、他方の要件を充足しない時は均等は成立しない。

これをmet-t-PAについてみると、met-t-PAはクレームされたヒトt-PAの部分的アミノ酸配列の1つのアミノ酸配列が異なるだけで、他のアミノ酸配列は全く同一である。しかも、クレームされたヒトt-PAの5つの特性を全て有している。そしてmet-t-PAは、プラスミノゲンをプラスミンに変換して血栓を溶解するというヒトt-PAと同じ性質を有している。即ちmet-t-PAは、本件発明のヒトt-PAとは構造が類似し且つ実質的に同じ性質を有している。そうすればmet-t-PAは、均等成立要件としての置換可能性を充足していることになる。

[原審判決<sup>2\)</sup>](#)は、本件発明の優先権主張日当時の技術水準の下に於いて、本件発明のt-PAの245位バリン残基をメチオニン残基に置換することは当業者に容易でなかったとして置換可能性を否定している。しかしこれは置換可能性を判断したものではなく、当業者に推考容易であったか否かを判断しているから、容易推考性を判断したものであり、置換可能性については、本件控訴審判決の立場が妥当であると考えられる。

### 3. 均等成立要件としての容易推考性（論点-2）

本判決は、被控訴人のmet-t-PAは容易推考性を充足するとしているが、その判断の基礎となった技術水準の認定の妥当性、明細書の抽象的記載を容易推考性判断の根拠とすることの妥当性、及びmet-t-PAがクローニングエラーによる変異体

であることを容易推考性判断の根拠とすることの妥当性につき、夫々問題があると考え。以下、之等の点につき検討する。

### 3-(1) 技術水準の認定について

判決は、容易推考性について先ず、

「245位バリンをメチオニンに変異させることにより、A、B発明のt-PAと同程度の機能を有するt-PAが得られるであろうという高い予測可能性が本件優先権主張日当時あった。」

としている。

本判決は、上記判断のみによって容易推考性があるとはせず、更に被控訴人のt-PAはクローニングエラーによって得られたものと認定した上で、

「機能に影響を与えない部位であることが知られている（すなわちt-PAの機能に影響を与えない置換が生じる可能性が高い部位であることが予測される）245位に、バリンと置換しやすくしかも機能に影響を与えないことが予測されるメチオニンが、クローニングエラーで置換して、変異前のt-PAであるA、B発明のt-PAと同一の特性を有するものとして得られた被控訴人のmet-t-PAについては、本件優先権主張日当時に基準として、A、B発明のt-PAからの容易推考性を認めるべきものであることが明らかである。」

として、容易推考性を肯定している。

上記及びの判断は、9名の専門家の意見から、本件発明の優先権主張日当時（1982年）の技術水準を

- (a) 245位の部位はt-PAの機能にとって重要な部位ではないこと、及び
- (b) バリンとメチオニンとの差異は蛋白質の機能に影響を及ぼさない変異であること、

と認定したことに基づいている。

本件発明の優先権主張日当時（1982年）、組換えDNA技術によって、例えば血清アルブミン、ヒトインシュリン、インターフェロン、ヒト成長ホルモン等の一部のヒト蛋白質を生成せしめ分離回収することは可能となっていたが、他の多くのヒト蛋白質については、その構造さえ不明であった。もちろんt-PAの構造はまだ解明されていなかった。多くの研究は目的とするヒト蛋白質の構造を正しく究明しようとする方向に向けられていた。すなわちヒトの蛋白質と同じアミノ酸配列を有する組換え体は、ヒト蛋白質と同じ生理活性を有し、副作用も少ないと考えられていたが、ヒト蛋白質とアミノ酸配列が異なる蛋白質は、たとえアミノ酸の変更が一つであっても、ヒト蛋白質と同じ生理活性を有するの否か不明であり、また安全性に問題があるのではないかと考えられていた。

一方1982年当時、蛋白質のアミノ酸配列の一部を改変して、活性を高めたり、安全性を増したりしようとする試み（プロテインエンジニアリング）が始まりつつあり、一部の蛋白質についてアミノ酸配列の一部を改変した報告が成されている。しかしそれは極く一部の特定の蛋白質について特定の部位に特定の改変をしたという報告であり、到底他の蛋白質に同様に応用できるとするような普遍的なものではなかった。

即ち1982年当時、蛋白質のアミノ酸配列と活性や安全性等の性質との間の相関関係は手探りの状態にあり、到底確立しているとはいえなかった。このプロテインエンジニアリングが目覚ましい進展を遂げ、多数の蛋白質について改変蛋白質の報告が成されるようになったのは、1980年代の後半になってからである。

本件判決は、容易推考性の判断に当って9名の専門家の意見を参酌して、1982年当時の技術水準を認定している。しかしその意見は全て、1980年代後半からの目覚ましいプロテインエンジニアリングの進展を知った上で成されている。1982年当時の未だ乏しかった知識に正しく基づいているとは思えず、明らかに後知恵が入っているように思える。

しかも本判決が採用した9名の専門家は何れも控訴人側の証人である。従ってその意見は当然に控訴人に有利なものとなっている。上記意見と対立する専門家の意見が被控訴人側の証人から成されている筈である。しかし、判決はその意見を全く採用していない。

従って、判決が容易推考性の根拠にした前記専門家の意見による技術水準は、1982年当時の技術水準を正しく反映していないように思える。

前記(a) 245位の部位はt-PAの機能にとって重要な部位ではないとの認定は、valのような疎水性アミノ酸残基は立体構造的に蛋白質の内側にあり、親水性のアミノ酸残基は蛋白質の外側にあるとの一般論から、t-PAの245位は立体構造的に蛋白質の疎水性領域内に埋没していると専門家が予測したことに基づくものであって、実際に245位valが球状蛋白質分子内部の疎水性領域内にあるとの証明はなされていない。

原審判決が採用した証拠、証言によると、上記一般論は単に一つの傾向を示しているだけで、それには多くの例外があるとされている。

しかも245位は、活性を示す276～527位のセリンプロテアーゼ領域ではないが、フィブリン結合能に関与する180～261位のクリングル領域に属している。1982年当時、クリングル領域のどのアミノ酸残基がフィブリン結合能という機能に直接関与するかは分かっていなかった。しかもA、B発明の明細書には、アミノ酸配列の一部改変につき、「本件明細書中で特に説明するヒト組換えプラスミノゲン活性化因子の一般特性である必須のクリングル領域とセリンプロテアーゼ領域とを維持しているが他の部分は前記の如く変性された誘導体の製造も可能である。」と記され、アミノ酸配列の改変はクリングル領域及びセリンプロテアーゼ領域を維持して成されるべきであることが記されている。

そうすれば、一般論に基づいてt-PAの245位は機能に重要な部位ではないとした専門家の意見をそのまま採用した点にひっかかりを感じざるを得ない。

前記(b)バリンとメチオニンとの変異は蛋白質の機能に影響を及ぼさない変異であるとの認定は、バリンとメチオニンとは疎水性において近似し、蛋白質の立体構造形成の上で近似の構造をとること、及び蛋白質のアミノ酸配列におけるバリン・メチオニン変異は、蛋白質の機能に変化を与えない変異(中立変異)として頻度の高いものであるとの専門家の意見に依っている。

しかしこれも一般論に基づくものであり、1982年当時の技術水準では、或る蛋白質についていえることが同様に他の蛋白質についてもいい得るか否かは全く不明であった。

原審判決が採用している証拠によると、バリン・メチオニン変異を含めて、唯一つのアミノ酸の置換でも、蛋白質の活性が失われたり、立体構造に影響を与えたり、安定性が低下したりすることがあることが示されている。たとえば鎌型赤血球貧血症患者の血液中のヘモグロビン蛋白質は、正常蛋白質に比してアミノ酸残基が1個置換しているだけであるが、正常蛋白質の機能を失ってしまう。

判決は、被控訴人が蛋白質におけるバリン残基とメチオニン残基との差異が蛋白質の性質に著しい影響を与える場合があると主張して提出した幾つかの文献に対し、証人として採用した前記専門家の意見に基づき、蛋白質の著しい性質上の差異は、置換された残基が機能に直結する部位を占めていることに起因するものであるとして、これら証拠を否定している。

しかし本件においてもt-PAの245位は、フィブリン結合能という機能に関与するクリングル領域に属する部位である。上記被控訴人提出の文献は、本件において機能に関与する部位に属するバリンをメチオニンに置換すれば著しい性質上の差異が生ずるかもしれないことを示唆している。

要するに、1982年当時、蛋白質のアミノ酸置換と活性、安全性、安定性等の機能との間の相関関係は確立されておらず、各蛋白質毎に且つアミノ酸の各置換毎に、蛋白質の機能変化を実験により確認しなければならなかったのである。

そうすれば一般論に基づく専門家の意見をそのまま採用して、バリン・メチオニン置換は蛋白質の機能に影響を与えないと結論したことにひっかかりを感じざるを得ない。

### 3-(2) 明細書の抽象的記載について

判決は、A、B発明の明細書中に「組換えDNA技術を使用して、例えば、基本となるDNAの特定の部位に突然変異を誘発することにより、一個又は複数のアミノ酸の置換、欠失、付加、又は転位によって種々変性された種々のヒト組織プラスミノゲン活性化因子誘導体を製造することが可能である。」との記載があると指摘し、この記載から、「出願人においても変異体の製造が可能であることを認識してこれを開示し、このような変異体も、A、B発明の技術的範囲内のものであることを宣言しているということが出来る」と認定して、前記の判断をしている。

またこの記載から、「クローニングエラーがあっても同等の効果を奏するt-PAが得られ、A、B発明の技術的範囲に含まれることを出願人は認識し表明している」と認定して、前記の判断をしている。

しかし上記明細書の記載でいう誘導体は、ヒトt-PAのアミノ酸配列中の1個又は複数のアミノ酸が置換、欠失、付加又は転位したものと抽象的に記されているだけで、具体的記載は一切ない。527個もあるアミノ酸のうちの1個又は複数がある他のアミノ酸と置換するケースを想定しても、蛋白質を構成するアミノ酸は20種類あるから、その組合せは星の数ほど無限にある。しかも置換する場合のみでなく、1個又は複数のアミノ酸が欠失、付加又は転位する場合を含んでいる。

従って、この記載があるからといって、ヒトt-PAのアミノ酸配列の如何なる部位をどのように改変した変異体がヒトt-PAと同等の機能を備えているかを、当業者は予測することは到底できず、当業者に全く不明である。

特許発明の均等物は、置換可能性及び容易推考性を均等成立要件としているところから明らかなように、特許請求の範囲を文言通り解釈した技術的範囲には含まれず且つ明細書に具体的には開示されていないが、出願当時の技術水準からみて明細書を読んだ当業者が容易に予測できる程度に記載されているものでなければならない。換言すれば、明細書に具体的記載はなくとも当業者が容易に予測できる程度に記載されているものが均等の範囲である。

本件明細書の抽象的記載では、当業者といえども如何なる変異体がヒトt-PAと同様の機能を備えているかを予測することはできないから、斯かる記載を根拠に被控訴人のmet-t-PAをA、B発明の均等物とすることに疑問を感じざるを得ない。

い。

### 3-(3) クローニングエラーについて

判決は、被控訴人t-PAはクローニングエラーによる変異体であると認定した上で、「クローニングエラーによって得られた蛋白質については、その蛋白質が元の蛋白質と同等程度の効果を奏するものであるときには、そのような蛋白質は、蛋白質の機能に影響を与えない部位において類似度の高いアミノ酸残基が置換することによって得られたものであり、そのようなクローニングエラーが生じることは、当業者にとって、十分に予測可能であったものといえることができる。」と述べ、更に明細書に1個又は複数のアミノ酸が置換、欠失、付加又は転位した変異体が製造可能である旨の記載があることから、クローニングエラーがあっても同等の効果を奏するt-PAが得られ、A、B発明の技術的範囲に含まれることを出願人は認識し表明していると述べている。

しかし、クローニングエラーが蛋白質のアミノ酸配列のどの部分で生ずるのか予め予測することは不可能であり、またクローニングエラーが生じたからといって生成する変異体がヒトt-PAと同等の性質を備えているとは限らない。即ちクローニングエラーは、予め予測することのできない偶然に生起する現象であって、容易推考性とは相容れないものである。

しかも変異体についての明細書の記載は、前記のように抽象的で具体性を欠き、この記載によっては、当業者が如何なる変異体がヒトt-PAと同様の機能を備えているかを予測することはできない。

従って、クローニングエラーによる変異であることを根拠に容易推考性があると判断することにも疑問を感じる。

### 3-(4) 遺伝子工学の発明と均等論

本判決について上記3-(1)、(2)及び(3)のような疑問を感じるのは、目覚ましいスピードで技術が進展する遺伝子工学の産物に、これ迄の均等論をそのまま適用しようとしたからではないかと考えられる。殊に、容易推考性の判断時点を出願時とするこれ迄の考え方は、遺伝子工学を始めとする技術進展の顕著な分野の発明にはそぐわないのではなからうか。全ての技術分野の発明に一律に一つの均等論を適用することに疑義を感じる。遺伝子工学のような特殊な技術分野には、それに適応した均等論があってもよいのではないかと考える。

---

注)

1) t-PA事件（対東洋紡）

大阪地裁 平成3年10月30日判決

本件についての判例批評は、発明協会大阪支部「企業と発明」306, 307, 309及び310号参照。 [戻る](#)

2) 原審の判例批評は、発明協会大阪支部「企業と発明」 [343及び344号](#)参照。 [戻る](#)

（担当 弁理士 三枝英二）