

平成22年(行ケ)第10073号 審決取消請求事件(特許)

口頭弁論終結日 平成23年5月9日

判		決	
原	告	メルク・シャープ・エンド・	
ドーム・コーポレイション			
訴訟代理人弁理士		川	口 義 雄
同		大	崎 勝 真
同		渡	邊 千 尋
同		倉	持 明 子
同		椎	名 佳 代
被	告	特	許 庁 長 官
指	定 代 理 人	深	草 亜 子
同		鷓	飼 健
同		唐	木 以 知 良
同		田	村 正 明

主 文

- 1 原告の請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は原告の負担とする。
- 3 この判決に対する上告及び上告受理申立てのための付加期間を30日と定める。

事 実 及 び 理 由

第1 請求

特許庁が不服2006-28563号事件について平成21年10月19日にした審決を取り消す。

第2 事案の概要

- 1 本件は、原告が名称を「ヒトパピローマウイルス18型をコードするDNA」

とする発明につき国際特許出願をし、平成18年7月24日付けで特許請求の範囲の変更を内容とする手続補正（以下「本件補正」という。請求項の数11，甲3）をしたところ、拒絶査定を受けたので、これに対する不服の審判請求をしたが、特許庁から請求不成立の審決を受けたことから、その取消しを求めた事案である。

2 争点は、上記補正後の請求項7に係る発明（以下「本願発明」という。）が下記引用例1との間で進歩性を有するか（特許法29条2項）、である。

記

- ・引用例1：「J.Mol.Biol. (1987), Vol.193, p599-608 Nucleotide Sequence and Comparative Analysis of the Human Papillomavirus Type 18 Genome（訳：ヒトパピローマウイルス18型ゲノムのヌクレオチド配列及び比較解析）」（甲1）

第3 当事者の主張

1 請求の原因

(1) 特許庁における手続の経緯

原告（旧商号「メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド」）は、1995年（平成7年）3月22日の優先権（米国）を主張して、1996年（平成8年）3月18日、名称を「ヒトパピローマウイルス18型をコードするDNA」とする発明について国際特許出願（PCT/US96/03649、日本における出願番号は特願平8-528535号）をし、平成9年9月22日に翻訳文を日本国特許庁に提出し（公表特許公報は特表平11-502704号、公表日 平成11年3月9日。甲2）、その後、平成18年7月24日付けで特許請求の範囲の変更を内容とする補正（請求項の数11。甲3）をしたが、拒絶査定を受けたので、これに対する不服の審判請求をした。

特許庁は、上記請求を不服2006-28563号事件として審理した

上、平成21年10月19日、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決（出訴期間として90日附加）をし、その謄本は同年11月4日原告に送達された。

(2) 発明の内容

本件補正後の請求項の数は前記のとおり11であるが、その請求項7である本願発明の内容は、以下のとおりである。

「【請求項7】

下記の配列番号1で表されるヌクレオチド配列からなる単離精製されたヒトパピローマウイルス18型のL1DNA分子または、下記の配列番号3で表されるヌクレオチド配列からなる単離精製されたヒトパピローマウイルス18型のL2DNA分子。」

記

(配列番号1)

```
ATGGGCTTGGT GGGGGCCTAG TGCACATACC GTATACCTTC CAGCTCCCTC TGTGGCAAGA      60
GTTGTAAATA CTGATGATTA TGTGACTCGC ACAAGCATAT TTATCATGTC TGGCAGCTCT      120
AGATTATTA CTGTTGGTAA TCCATATTTT AGGTTCCCTG CAGGTGGTGG CAATGAGCAG      180
GATATTCCTA AGGTTTCTGC ATACCAATAT AGACTATTTT CCGTCCACTT ACCTGACCCA      240
AATAAATTTG GTTACCTGTA TAATAGTAT TATAATCCTC AAGCACAACC TTTACTGTTG      300
CCCTGCTGCTG GAGTGGAAAT TGGCCGTGGT CAGCCTTAG GTGTGGCCT TAGTGGCAT      360
CCATTTATA ATAAATTAGA TGACACTGAA AGTTCCTATC CCGCTAGGTC TAATGTTTCT      420
CAGGACGTTA GGCACAATGT GTCTGTAGAT TATAAGCAGA CACAGTIATG TATTTTGGGG      480
TGGGCCCTG CTATTTGGGA ACACTGGGCT AAAGGCACTG CTGTAAATC GCGTCCTTTA      540
TCACAGGGCG ATTTGCCCCC TTACAACTT AAGAACACAG TTTTGAAGA TGGGTATATG      600
GTACATACCTG GATATGGTGC CATGACTTTT AGTACATGTC AAGATACTAA ATGTGAGGTA      660
CCATTGGATA TTTGTCAGTC TATTGTAAA TATCCTGATF ATTTACAAAT GTCTGCRGAT      720
CCTTATGGGG ATTCATGTTT TTTTGGCTTA CGACCTGACG AGCTTTTTCG TAGGCATTTT      780
TGGATAGGG CAGGTACTAT GGGTACACT GTGCTGCAAT CCTTATATAT TAAGGCACA      840
GGTATGGCTG CTTCACCTGG CAGCTGTGTG TATTCGCCCT CTCGAAGTGG CTCATTTT      900
ACCTCTGACT CCCAGTTGTT TAATAAACCA TTTTGGTTAC ATAAGGCACA GGTTCATAAC      960
AATGGTATCT GCTGGCATAA TCATTTATTT GTTACTGTGG TAGATACCAC TCGTAGTACC      1020
AAETTAACAA TATGTGCTTC TACACAGGTT CCGTACCTG GGCATATGA TGCTACCAAR      1080
TTTAAGCAGT ATAGCAGACA TGTGAGGAA TATGATTCG AGTTTATTTT TCAGTTATGT      1140
ACTATTACTT TAAGTCGAGA TGTATGTC TATAATCATA GTATGAATAG CAGTATTTTA      1200
GAGGATGGG ACTTTGGTGT TCCCCCCCCG CCAACTACTA GTTTGGTCCA TACATATGTT      1260
TTTGTACAAT CTTTGGCTAT TACCTGTCAA AAGGATGCTG CACCAGCTGA AATGAGGAT      1320
CCCATGATA AGTTTACGTT TGGCAATGTG CATTTAAGG AAAAGTTTC TTTGGACTTA      1380
GATCAATATC CCGTTGGACG TAAATTTTGG GTTCAGGCTG GATTCGCTG CAAGCCCACC      1440
ATAGGCCCTC GTAAAGCTTC TGCTCCATCT GCCACTACCT CTTTAAAGC TGGCAAGCCT      1500
CTCCGTGATC GTGCCAGGAA GTAA      1524
```

(配列番号 3)

```
ATGGTATCCC ACCGTGCCCG ACGACGCAAA CGGGCTTCGG TGA CTGACTT ATATAAACA 60
TCTAAACAAT CTGGTACATG TCCATCTGAT GTTGTTAATA AGGTAGAGGG CAGCACGTTA 120
GCAGATAAAA TATTGCAATG CTCGAGCCCTT GGTATATTTT TGGGTGGACT TGGCAATAGCT 180
ACTGGAATG GTACAGGGGG TCGTACAGGG TACATTCCAT TGGGTGGGGC TTCCAATACA 240
GTGTGGATG TCGGTCTTAC ACGTCCCTCA GTGGTTATTG AACCTGTGGG CCCCACAGAC 300
CCATCTATTG TTACATTAAT ACAGGACTCA ACTGTTGTTA CATCAGGTGC ACCTGGCCCT 360
ACTTTTACTG GCACGTCTGG GTTTGATATA ACATCTGCTG GTACAACTAC ACCTGCAGTT 420
TTGGATATCA CACCTTCGTC TACCTCTGTT TCTATTTCCA CAACTAATTT TACCANTCCT 480
GCATTTCTG ATCCGCTCAT TATTGAAGTT CCACAAACTG GGGAGGGGTC AGGTATATTA 540
TTTGTGGTA CCGCTACATC TCGAACACAT GGTATGAAG AATACCTTT ACAAACTTT 600
GCTCTCTCTC GTACGGGGCA GGAAGCCATT ACTAGTACCC CATTGCCTAC TGTGGGGGCT 660
GTACAGGTC CCGGCTTTA CAGTAGGGCC TACCAACAAG TGTCTGTGGC TACCCCTGAG 720
TTTCTTACAC GTCGATCTC TTTAATTCG TATGACAAAC CGGCTTTGA GCCTGTGGAC 780
ACTACATTA CAATTTAGCC TCGTAGTAAT GTTCTGATC CAGATTTTAT GGATATTTTC 840
CCTTTACATA GCGCTGCTTT AAGTCTCAGC CCGTCTACTG TCGCTTTAG TAGATTAGGT 900
CAAAGGGCA CTATGTTTAC CCGTAGCGGT ACACAATAG GTGCTAGGGT TCACCTTTAT 960
GCTGATTA GTCTTATGTC ACCCTCCCA SAATATATG AACTGCAGCC TTTAGTATCT 1020
GCCACGGAG ACAATGGCTT GTTTGATATA TATCCAGATG ACATAGGCC TCGCAATGCT 1080
GTACCAATGG GTGGTACTAC CTCCCTGCA CTTCCTACAT ATTCCGCCAC TATATCATCT 1140
GCGCTCTCT ATAGTAAGCT ACGGTCTCT TTAACCTCT CTGCGATGT GCTGTGATC 1200

ACCGTCTCT ATATTACATT ACCACCTACT ACCCTCTCTT GCGCCATGT ATCACCACA 1260
GCGCTGCT CTACACAGTA TATTGGTATA CAGGTACAC ATTAATATTT GTGGCATTA 1320
TATTAATTTA TTCTAATAA GGTAAAGCT GTTCCCTATT TTTTTCGAGA TGGCTTTCTG 1380
GCGGCTTAG 1389
```

(3) 審決の内容

ア 審決の内容は、別添審決写しのとおりである。その要点は、本願発明のうち、二者択一の選択肢として含まれている「下記の配列番号3で表されるヌクレオチド配列からなる単離精製されたヒトパピローマウイルス18型のL2DNA分子」との発明（以下「本願発明7-2」という。）は前記引用例1から認められる下記引用発明に基づいて当業者が容易に発明することができたから、特許法29条2項により特許を受けることができない、というものである。

(引用発明)

、「図1（判決注：後記第4，2(2)記載の【図1】）の4244番目のヌクレオチドから5632番目のヌクレオチドで示される1389bpのヌクレオチド配列を含むヒトパピローマウイルス18型のL2DNA分子。」

イ なお、審決が認定した本願発明 7 - 2 と引用発明との一致点及び相違点 (1) , (2) は、次のとおりである。

(一致点)

特定のヌクレオチド配列を含むヒトパピローマウイルス 18 型の DNA 分子である点

(相違点(1))

該特定の配列が、本願発明 7 - 2 においては、配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列であるのに対して、引用発明においては、配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列とは 1 3 8 9 b p のうち 3 9 b p が相違している (すなわち 9 7 % が同一である) 点

(相違点(2))

該 DNA 分子が、本願発明 7 - 2 においては単離精製された L 2 DNA 分子であるのに対して、引用発明においてはショットガンクローニング法によって配列決定された全長ゲノム DNA 分子の一部であり、実際に L 2 DNA 分子を単離精製していない点

(4) 審決の取消事由

しかしながら、審決には、以下のとおりの誤りがあるから、違法として取り消されるべきである。

ア 取消事由 1 (相違点(1)についての認定の誤り)

(ア) 審決は、「3 対比」において、「(1) 該特定の配列が、本願発明 7 - 2 においては、配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列であるのに対して、引用発明においては、配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列とは 1 3 8 9 b p のうち 3 9 b p が相違している (すなわち 9 7 % が同一である) 点」を相違点(1)と認定している。

しかし、審決は、相違する塩基対の数が 3 9 b p ではなく 4 0 b p である点で認定すべき事実を誤認しているのみならず、その塩基対の

相違に伴い14個のアミノ酸が相違し、その中で、4個の相違がプロリンに関するものであるという事実を看過し、プロリンは、アミノ酸の中で環状構造をとる唯一のアミノ酸であり、該環状構造をとるプロリンがアミノ酸配列中に入ることにより、ねじれやターンに影響を及ぼし、その結果、立体構造が大きく変化することが本願優先日当時の技術常識であること（以下、「技術常識1」という。）を看過し、上記に記載の事実及び上記に記載の技術常識1に基づいて、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が著しい立体構造上の相違を示すという、本来認定すべきであった相違点を看過し、その結果、進歩性判断に影響を及ぼし、誤った結論を導き出すに至ったものである。

(イ) この点に関し被告は、上記ないし の点は本願発明7-2と引用発明がコードするタンパク質に関する主張であるが、本願発明7-2はあくまでもDNA分子そのものであって、該DNA分子がコードするタンパク質は発明を特定するための事項には含まれないのであって、そのようなDNA分子の進歩性の判断は、そのDNA分子に到ることが容易か否かで判断されるべきものであると主張する。

しかし、本願発明が目的とする課題は単に新規のDNA分子をクローニングすることではなく、ヒトパピローマウイルス（以下「HPV」という場合がある。）18型L1タンパク質とウイルス様粒体（以下「VLP」という。）を形成するという観点から、構造上機能的なHPV18L2の配列を得ることである。したがって、被告の上記主張は失当である。

イ 取消事由2（容易想到性判断の誤り）

審決は、引用発明に対する本願発明7-2の容易想到性を判断するに当たり、以下のとおり、本来認定すべき事実を看過した相違点(1)に基づい

て容易想到性を判断したのみならず， HPVのヌクレオチド配列及びそれらがコードするタンパク質についての本願優先日当時の後記各技術常識を看過し，本願発明7 - 2の容易想到性を判断したものである。

(ア) 相違点(1)についての容易想到性判断の誤り

審決は，相違点(1)に関し，次のとおり，判断している。

「この相違は，配列の解析に用いられたHPV18型が，本願発明では，明細書第26頁第8 - 9行に記載されているように，ヒト子宮頸がん腫由来細胞系列SW756から得られたものであるのに対し，引用発明では，請求人が平成19年2月28日付手続補正書に添付して提出した参考資料1（EMBO J., 1984, Vol.3, p.1151-1157）第1156頁右欄Materials and methodsのCloning of viral DNAの項に記載されているように，SW756とは異なる臨床サンプルWV - 341から得られたものであるという相違に基づくものである。

一般的に，同じ型に属するウイルスにも複数のサブタイプが存在することは広く知られており，種々のサブタイプについて解析がなされている。よって，HPV18型についても，引用例1において配列が解析された臨床単離株由来のHPV18型とは異なる，周知の臨床単離株であるヒト子宮頸がん腫由来細胞系列SW756（必要があれば，In Vitro, (1982), Vol.18, p.719-726，EMBO J., (1986), Vol.5, p.2285-2292，J.Virol., (1987), Vol.61, p.1682-1685を参照）由来のHPV18型ゲノムのヌクレオチド配列を解析することは，当業者が容易に想到し得ることである。」（審決3頁7～22行。以下「審決における当該箇所」という場合がある。）。

しかし，審決の上記相違点(1)に関する容易想到性の判断は，以下のとおり，誤った事実認定を前提とし，かつその判断の際に本来考慮すべきであった本願優先日当時の技術常識を看過したものである。

a 審決は、相違点(1)について、「この相違は、配列の解析に用いられたHPV18型が、・・・ヒト子宮頸がん腫由来細胞系列SW756から得られたものであるのに対し、引用発明では、・・・SW756とは異なる臨床サンプルWV-341から得られたものであるという相違に基づくものである。」(審決3頁7～14行)と判断しているが、この冒頭に記載された「この相違」は、本願発明7-2と引用発明のヌクレオチド配列の相違のみを指すものである。すなわち、審決は、両ヌクレオチド配列の高い相同性のみに着眼し、その塩基対の相違に伴い14個のアミノ酸が相違し、かつ、そのうち4個の相違がプロリンに関するものであるという事実、並びに、上記の事実及び技術常識1に基づき、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が著しい立体構造上の相違を示す点を考慮することなく、看過したまま容易想到性を判断したものである。

ところで、甲10ないし甲17(各種文献)によれば、()一般に、HPVに属するL2タンパク質が、同一のHPVに属するL1タンパク質と一緒にVLPを形成することができ、ウイルスのカプシド構造を構成すること、及び()そのVLPの表面において、L2タンパク質が少なくとも1個の免疫原性エピトープを提供することは、本願優先日における技術常識であった(以下「技術常識2」といい、そのうちの上記()を「技術常識2()」と、上記()を「技術常識2()」という)。

そして、本件では、前記のとおり、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が著しい立体構造上の相違を示す。したがって、この点につき、上記技術常識2を考慮すれば、両L2タンパク質における構造上の相

違（４個のプロリン関連部位を含む１４個のアミノ酸の相違）は，
L 2 タンパク質が，L 1 タンパク質と一緒に立体構造上うまく会
合してV L Pを形成できるかどうかという点のみならず，仮にそ
のV L Pが形成できたとしても，その表面において，L 2 タンパク
質が少なくとも１個の免疫原性エピトープを提供できるかどうかと
いう点においても，影響を与え得ることが明らかである。

また，本願優先日当時，L 2 タンパク質単独又はL 1 及びL 2 で
構成されるウイルスカプシドタンパク質の結晶構造は何ら知られて
いなかった。そのため，当業者は，L 2 タンパク質のどのアミノ酸
が，V L Pの表面における免疫原性エピトープとしての機能に影響
を与え得るのか全く予測することはできなかったのである。

このように，審決は，相違点(1)について誤って認定した事実に基
づいて容易想到性を判断したのみならず，本願優先日当時の技術常
識 2 を看過し，本願発明 7 - 2 と引用発明のそれぞれのヌクレオチ
ド配列によってコードされるL 2 タンパク質が著しい立体構造の相
違を示すことや，L 2 タンパク質がL 1 タンパク質と一緒に立体
構造上うまく会合してV L Pを形成できるかどうかという点，及び
仮にそのV L Pが形成できたとしても，その表面においてL 2 タ
ンパク質が少なくとも１個の免疫原性エピトープを提供できるかど
うかという点について全く考慮しないで容易想到性を判断したので
あるから，誤りである。

b 審決における当該箇所の 3 頁 1 5 ~ 1 6 行には，「一般的に，同
じ型に属するウイルスにも複数のサブタイプが存在することは広く
知られており，種々のサブタイプについて解析がなされている。」
と指摘した上で，「よって，H P V 1 8 型についても，引用例 1 に
おいて配列が解析された臨床単離株由来のH P V 1 8 型とは異なる

る，周知の臨床単離株であるヒト子宮頸がん腫由来細胞系列 S W 7 5 6 (. . .) 由来の H P V 1 8 型ゲノムのヌクレオチド配列を解析することは，当業者が容易に想到し得ることである。」(審決 3 頁 1 6 ~ 2 2 行) と記載されている。

しかし，甲 1 1 ， 1 3 ， 1 4 及び 1 6 によれば，() 当業者が，V L P 形成の観点から，ある特定の H P V のヌクレオチド配列が機能的であるかどうかを予測することは，その機能に関するデータが明らかにされていないとき，本願優先日当時において極めて困難であったこと，及び() ある特定の H P V のヌクレオチド配列からコードされるタンパク質において，1 個ないし数個のアミノ酸の変化さえも，そのタンパク質の V L P 形成能に影響し得，ひいてはワクチンとしての有用性に影響を与え得ることは，本願優先日当時の技術常識であった(以下「技術常識 3」といい，そのうちの上記() を「技術常識 3 ()」と，上記() を「技術常識 3 ()」という)。

そして，引用例 1 においては，引用発明である H P V 1 8 型の L 2 のヌクレオチド配列及びその推定アミノ酸配列が記載されているだけで，それが V L P 形成能を有するかどうかという機能に関するデータは何ら記載も示唆もされていない。

一方，本願発明は，甲 1 7 (宣誓供述書) において実証されているとおり，本願優先日当時の技術常識 3 にもかかわらず，H P V 1 8 型のヒト子宮頸癌腫由来細胞系列 S W 7 5 6 由来の H P V 1 8 型ゲノムのヌクレオチド配列を解析し，米国及び欧州で最初に承認された極めて医学的貢献度の高い子宮頸癌ワクチンに含まれる V L P を形成する，H P V 1 8 型の L 1 タンパク質とともに V L P を形成し得る L 2 タンパク質を見出したものである。

しかも，前記 a で主張したとおり，本願発明 7 - 2 と引用発明と

は、その塩基対の相違に伴い14個のアミノ酸が相違し、そのうち4個の相違がプロリンに関するものであることから、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質は著しい立体構造上の相違を示しているのである。

このような状況下において、上記のような引用例1における記載に基づいては、本願優先日当時において、引用発明であるL2ヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が、L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るかどうかにについて当業者が予測することは極めて困難であり、まして本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質に容易に想到し得たといえないことは明らかである。

以上のとおり、審決における該当箇所は、容易想到性の判断の際に考慮すべき本願優先日当時の技術常識3を看過してなされたものであって、誤りである。

c HPV18型のL2タンパク質がVLPを形成するという機能を有するかについて何らの記載も示唆もない引用例1に基づいても、上記技術常識3に鑑みれば、当業者は、引用例1に記載されたL2ヌクレオチド配列を変化させて、本願発明7-2に係るL2ヌクレオチド配列に想到することを動機付けられるものでない。

d 引用例1に記載のL1及びL2の配列が、本件優先日当時のみならず現在に至っても、本願発明におけるL1及びL2の配列と同様に、VLP形成の観点から機能的であることは何ら知られていない。審決は、この点を看過するものである。

e 審決は、「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのかが明らかにされていない。」

(審決3頁37行～4頁2行)と判断している。

しかし、「L2タンパク質の大部分はL1タンパク質より内側にある」(本件明細書〔甲2〕6頁17行)との記載や技術常識2から、当業者であれば、L1タンパク質のみのVLPと比較して、L2タンパク質がL1タンパク質と一緒にあってよりネイティブなウイルスに近いVLPを形成し得ることは、甲10ないし甲16で示したとおり、本願優先日当時における技術常識である。

したがって、審決の上記判断は本願優先日当時の技術常識を看過するものであって、誤りである。

f 審決は、「L2タンパク質については、その取得の困難性についても、顕著な効果を奏するかどうかについても、具体的な主張がなされていない」(審決4頁14～17行)と判断している。

しかし、本願発明はHPV18型の臨床単離株の中から特にSW756を選択し、VLPを形成し得るL1及びL2の配列を見出したものであることが本願明細書の実施例1及び5に記載されている。

そして、技術常識3を考慮すれば、特定の位置のアミノ酸を変化させることによって、L1タンパク質とともにVLPを形成しうる本願発明7-2に係るL2の配列は決して容易に想到しうるものではない。

したがって、審決の上記判断は妥当でない。

g 審決は、「『現実のHPV18型により近いウイルス様粒子が提供可能』である点については、・・・、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのかが明らかにされていない。」(審決4頁16～19行)と判断している。

しかし、前記 a のとおり、そもそも本願優先日当時、技術常識 2 が存在した。

したがって、L 1 タンパク質と共に V L P を形成することができる L 2 タンパク質を見出すことで、より「現実の H P V 1 8 型により近いウイルス様粒子が提供可能」となることは当業者にとっては十分に理解可能である。よって、審決の上記判断は妥当でない。

h 「審決における当該箇所」（審決 3 頁 7 ～ 2 2 行）は、以下のとおり、本願優先日当時の重要な技術常識（技術常識 4）を看過し、その結果として、審決は、完全で機能的な H P V L 1 及び L 2 の D N A 配列を本願優先日前に本願発明者らが見出すことに成功した D N A 取得源である、子宮頸癌由来細胞系列である S W 7 5 6 に過度に重点を置くことにより、事後的分析（後知恵）をしたものであるから、審決の判断は誤りである。

(a) 甲 2 2 ないし甲 2 4 の 2 によれば、() 不死化細胞系（樹立細胞系）は無限増殖性でかつ未分化状態であることは、本願優先日当時における技術常識であり、また、甲 2 4 の 2 ないし甲 3 2、甲 3 7 によれば、() 不死化細胞系において H P V の後期遺伝子（例えば、L 1 及び L 2 遺伝子）の完全性が維持される必要のないことは、本願優先日当時における技術常識であった（以下「技術常識 4」といい、そのうち上記()を「技術常識 4 ()」と、上記()を「技術常識 4 ()」という。）。

上記技術常識 4 () をより詳細に説明すると、樹立細胞系は不死化され（すなわち、無限に増殖する）、かつ、未分化の状態にある（すなわち、そのような細胞株は分化しない）、不死化細胞系の状態は、例えば浸潤性の癌のように、癌の状態（悪性の状態）に似ている、子宮頸癌（悪性の状態）の場合には、病変部における

細胞は未分化の状態に保たれつつ増殖する，となる。

また，上記技術常識 4 () をより詳細に説明すると，不死化細胞系において H P V の後期遺伝子（例えば，L 1 及び L 2 遺伝子）の完全性が維持される必要がないこと，すなわち，不死化細胞系においては，H P V の後期遺伝子（例えば，L 1 及び L 2 遺伝子）の存在又は不存在及び / 又はこれらの遺伝子における変異は，その細胞が生存する（すなわち，安定的に増殖する）能力に対し何らの影響もしない，一方，初期遺伝子（例えば，E 6 及び E 7 遺伝子）の不存在は細胞を死滅させてしまう，となる。

(b) そして，上記の技術常識 4 () 及び () に基づくと，以下の知見が認められる。

樹立細胞系は不死であり，かつ，分化しないため，実際には後期タンパク質（例えば，L 1 及び L 2 タンパク質）を生産しない（後期タンパク質が発現するには，分化が必要とされる）。

L 2 の発現は不死化細胞が不死であることの維持には必要ないのであるから，細胞系において，完全で機能的な L 2 が維持される必要はない。したがって，環状 H P V ゲノムの組込み切断点が L 2 遺伝子内にあっても，及び / 又は細胞の継代培養中に L 2 遺伝子内にランダムな変異（再配列 / 欠失）が生じても，細胞の癌状態における増殖持続能には影響を及ぼさない。

細胞が継代培養されるとき，又は宿主のゲノムにウイルスゲノムが組み込まれるとき，L 2 配列における変化 / 変異 / 再配列が起こり得る。

H P V 後期遺伝子（例えば，L 1 及び L 2 遺伝子）は，癌や不死化細胞系では，しばしば欠失している。一方，H P V の E 6 及び E 7 遺伝子は子宮頸癌に関連した癌タンパク質をコードする

- から、癌の病変部から単離された不死化した細胞系において維持される（以下、上記「ないし」を「技術常識４に基づく各知見」と、個々の知見を「技術常識４に基づく知見」などという。）。
- (c) 以上のような技術常識４に基づく各知見からすれば、「審決における当該箇所」は、当業者が、VLPをベースとしたワクチンに有用である完全で機能的なHPV18のL2配列を提供できることを期待して、臨床サンプルであるWV-341の代わりに子宮頸癌由来の不死化細胞系列であるSW-756を使用するという示唆等が存在したことを何ら証明していないことが明らかである。
- (d) したがって、本願優先日当時の技術常識４()及び()を考慮すれば、単に子宮頸癌サンプルから不死細胞系が作製されたからといって、そのような細胞系がHPV18のL2遺伝子を含むであろうこと、もしその細胞系がHPV18のL2遺伝子を含むとした場合、L2遺伝子の完全性は維持されていたであろうこと、及びそのL2遺伝子（もし存在するとした場合）が、適切な転写物のサイズで発現され、かつ、VLPを形成することができる、機能的なL2タンパク質をコードするであろうことを、その当時の当業者が容易に予測し得たということは決していえるものではない。
- (e) そもそも引用例１は、単に引用発明であるHPV18のL2のヌクレオチド配列及びその推定アミノ酸配列を記載しているにすぎない。すなわち、ヒト子宮頸癌由来細胞系であるSW756が、完全なDNA配列（これは、HPV DNAの宿主ゲノムへの組み込みの結果として、又は、細胞の継代培養を続けるときに起こるランダムな変異により、生じ得る欠失又は変異を全く有しない配列である）を含んでいることの示唆は、引用例１において何ら示されていない。

また、仮に S W 7 5 6 中に L 2 配列が存在するとしても、その L 2 配列が、機能的な H P V 1 8 の L 2 タンパク質をコードし、それにより V L P に基づくワクチンを製造する上で有用であろうという示唆も、引用例 1 に何ら示されていない。

さらに、引用例 1 には、本願発明が解決すべき課題、すなわち H P V 1 8 の L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成するとの観点から構造上機能的な H P V 1 8 の L 2 を取得することについての記載も示唆も一切ない。

(f) これらの点に関し、審決は、参考文献 (In Vitro, (1982), Vol.18, p.719-726 , EMBO J., (1986), Vol.5, p.2285-2292 , J.Virol., (1987), Vol.61, p.1682-1685) (審決 3 頁 1 9 ~ 2 1 行) を参照し、子宮頸癌由来の細胞系列である S W 7 5 6 が周知の臨床単離株であると述べている。しかし、「審決における当該箇所」では、上記参考文献を参照しつつ、子宮頸癌由来の細胞系列である S W 7 5 6 自体が周知の臨床単離株であるとの単なる事実のみを認定しているにすぎず、その認定事実を除けば、進歩性判断の基礎となる引用発明の認定に関して、上記参考文献の記載に基づいて、他のいかなる事実も認定していない。つまり、「審決における当該箇所」では、引用例 1 に基づいて認定した引用発明を、子宮頸癌由来の細胞系列である S W 7 5 6 自体が周知の臨床単離株であるとの単なる事実を組み合わせることで、本願発明 7 - 2 の進歩性を判断しているにすぎない。

したがって、「審決における当該箇所」には、当該発明が容易想到であると判断するために必要な「当該発明の特徴点に到達するためにしたはずであるという示唆等」の存在が証明されていないことが明らかである。

(g) 以上要するに、審決は、本願優先日当時の技術常識（特に、技術常識 4 () 及び ()) を看過したために、いわゆる事後的分析（後知恵）に陥り、進歩性判断を誤ったものである。

i 甲 3 6 及び上記技術常識 4 () 及び () によれば、V L P の形成という観点から構造上機能的な H P V の L 1 及び L 2 D N A 配列を得る場合において、当業者は臨床サンプルの代わりに、不死化細胞系の使用を避ける傾向にあったということは、本願優先日当時の技術常識であった（以下「技術常識 4 () 」という。）。

そのため、上記のような場合、当業者は、臨床サンプルの代わりに不死化細胞系を使用することを動機付けられることは決してなく、当業者が不死化細胞系を使用することに阻害要因が存在した。

審決は、この点を看過しており、誤りである。

(1) 相違点(2) についての容易想到性の判断の誤り

審決は、相違点(2) について、「ゲノム D N A 分子の全長ヌクレオチド配列が開示されている場合に、適切なプライマー対を設計し、これを用いて所望の遺伝子部分のみをクローニングすることは、本願優先日前の周知技術を適用することにより、当業者が適宜なし得たことである。」（審決 4 頁 2 1 ~ 2 4 行）と判断している。

しかし、引用例 1 は、引用発明である H P V 1 8 型の L 2 のヌクレオチド配列及びその推定アミノ酸配列が記載されているのみで、当該ヌクレオチド配列がコードするタンパク質の機能、すなわち V L P 形成能を有するかどうかを何ら明らかにするものではない。

したがって、たとえ「ゲノム D N A 分子の全長ヌクレオチド配列が開示されている場合に、適切なプライマー対を設計し、これを用いて所望の遺伝子部分のみをクローニング」したとしても、本願優先日当時、当業者が、L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成し得る L 2 タンパク質の

配列を見出すことは、技術常識 3 に鑑みれば、当業者が容易に想到し得るとは決していえないというべきである。

ウ 取消事由 3（予測し得ない顕著な作用効果の看過）

審決は、「本願の発明の詳細な説明には、配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列からなる L 2 DNA 分子が、異なるヌクレオチド配列からなる L 2 DNA 分子に比べて、当業者の予測し得ない顕著な効果を奏することが具体的に示されていない。」（審決 3 頁 23～26 行）と判断している。

しかし、単にショットガンクローニング法により HPV 18 型の L 1 及び L 2 のヌクレオチド配列を見出したにすぎない引用例 1 とは異なり、本願発明においては、特に SW 7 5 6 由来の HPV 18 型ゲノムのヌクレオチド配列を解析し、米国及び欧州で最初に承認された極めて医学的貢献度の高い子宮頸癌ワクチンの構成成分である VLP を形成する、HPV 18 型の L 1 タンパク質とともに VLP を形成しうる L 2 タンパク質を見出したのである。

すなわち、本願明細書に接した本願優先日当時の当業者は、以下に述べる事実に基づいて、本願発明の L 1 及び L 2 配列を共発現させることにより、VLP が形成されることを予測したはずである。つまり、当業者は、本願明細書において、L 1 及び L 2 タンパク質からなる VLP の形成が実質的に確認されているに等しいことを理解したはずである。

まず、本願明細書の「発明の背景」の項、実施例 1 3 及び実施例 1 6 の記載によれば、本願発明の HPV 18 型 L 1 及び L 2 配列が共発現されたことが実施例 1 3 において実際に確認されており、見掛けの分子量は予測されたとおりであったこと、及び実施例 1 3 において適切なサイズであることが判明した L 1 タンパク質からなる VLP の形成が実施例 1 6 において実際に確認されていることが認められる。

また、本件補正前の請求項 1 0、1 2 及び 1 6 には、L 1 及び L 2 配列

によってコードされる組換え L 1 + L 2 タンパク質からなるウイルス様粒子 (V L P) を製造し得る方法が記載されている。

さらに、甲 1 7 (宣誓供述書) にも、本願明細書に開示された実験条件と実質的に同じ実験条件下で、本願発明の L 1 + L 2 タンパク質からなる V L P が形成したことが実際に確認されている。

特に、甲 1 7 によれば、引用例 1 と異なり、本願発明においては、実際に L 1 タンパク質及び L 2 タンパク質を取得することによって、本願発明の H P V 1 8 型の L 1 タンパク質及び L 2 タンパク質が一緒になって V L P を形成することが透過型電子顕微鏡により実際に確認され、本願発明の L 1 タンパク質及び L 2 タンパク質からなる V L P は、ネイティブのウイルスと同様に C 3 3 A (ヒト子宮頸部上皮細胞株) に感染することも確認され、C 3 3 A への感染が H P V 1 8 型特異的抗体によって阻害されることが確認されている。

このように、V L P において、L 1 タンパク質のみならず、少なくとも 1 個の免疫原性エピトープを有する L 2 タンパク質を組み合わせることにより、より真正のウイルスに近い V L P が形成され得るのである。

以上のとおり、L 2 タンパク質は、極めて医学的貢献度の高い子宮頸癌ワクチンを構成する H P V 1 8 型の L 1 タンパク質からなる V L P を、より真正なウイルスに近い V L P となし、その V L P を安定化させるという顕著な効果を奏するものである。そうである以上、このような子宮頸癌という生命に関わる疾患の発症を効果的に抑制するワクチンの構成成分である H P V 1 8 型の L 1 タンパク質からなる V L P を、より真正なウイルスに近い V L P となし、その V L P を安定化させるという L 2 タンパク質が奏する顕著な効果は決して看過されてはならないものである。

審決は、容易想到性の判断をする際に、本願発明 7 - 2 における L 2 タンパク質の上記のような予測し得ない顕著な効果を看過したものである

から、審決は取り消されるべきものである。

2 請求原因に対する認否

請求原因(1)ないし(3)の各事実は認めるが、(4)は争う。

3 被告の反論

審決の認定判断に誤りはなく、原告主張の取消事由はいずれも理由がない。

(1) 取消事由 1 に対し

ア 原告の主張(ア) につき

上記の点については、本願発明 7 - 2 と引用発明で相違する塩基対の数は 39 bp ではなく 40 bp であり、審決において相違する塩基対の数を誤認したという原告の主張は認める。

しかし、これは単に、本願発明 7 - 2 と引用発明で相違する塩基対の数を数え誤ったにすぎず、その誤りにより、審決の相違点(1)に関する判断が誤っているということにはならない。すなわち、塩基対の数の相違を誤っていたとしても、引用例 1 に記載された臨床単離株サンプル W V - 3 4 1 の代わりに、周知の臨床単離株 S W 7 5 6 を用いれば、本願発明 7 - 2 の塩基配列が導き出されるという理由により、本願発明 7 - 2 が引用発明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ことには変わりはない。

イ 原告の主張ア ないし につき

(ア) 上記の点について、塩基対の相違に伴い 14 個のアミノ酸が相違し、その中で、4 個の相違がプロリンに関するものであるという事実は認める。

(イ) 上記の点について、プロリン残基がポリペプチド鎖の向きを鋭く変化させることは認めるが、タンパク質中の全てのプロリン残基が必ず、「ねじれやターンに影響を及ぼし、その結果、タンパク質の立体構造に大きな影響を与える」とはいえず、タンパク質の立体構造に大きく影響

を与える可能性が高いといえる程度である。

(ウ) 上記 の点については、上記 の点について述べたとおり、プロリンに関する4個の相違に起因して、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が著しい立体構造上の相違を示す可能性はあるが、実際に両者の立体構造の相違が示されているわけではなく、両者が著しい立体構造上の相違を示すという事実は見出されていない。

(I) そして、そもそも上記 ないし の点は、本願発明7-2と引用発明がコードするタンパク質に関する主張であるが、本願発明7-2はあくまでもDNA分子そのものであって、該DNA分子がコードするタンパク質は発明を特定するための事項には含まれないのであって、そのようなDNA分子の進歩性の判断は、そのDNA分子に到ることが容易か否かで判断されるべきものである。したがって、該DNA分子がコードするタンパク質と引用発明がコードするタンパク質が、仮に立体構造上の相違を示すとしても、それは、そのタンパク質をコードする本願発明7-2であるDNA分子のクローニングが困難になるというものではない。したがって、相違点(1)が、本来認定すべき事実を看過しているとする原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(2) 取消事由2に対し

ア(ア) 原告の主張(ア) aにつき

原告の主張する技術常識2が、本願優先日当時の技術常識であることは特に争わない。

原告は、技術常識2を看過して容易想到性を判断したため、審決は誤りであると主張している。しかし、前記(1)イ(I)のとおり、本願発明7-2はあくまでもDNA分子そのものであり、その進歩性の判断はそのDNA分子に到ることが容易か否かで判断されるべきものである。該D

N A分子がコードするタンパク質の特徴に関する技術常識2により，そのタンパク質をコードする本願発明7 - 2であるDNA分子のクローニングが困難になるというものではない。

そもそも本願明細書の記載は，実施例13においてL1タンパク質及びL2タンパク質がそれぞれ発現していることが確認されているにとどまっており，本願発明7 - 2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質が，L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るかどうかは確認されていない。

また，本願発明7 - 2の進歩性を判断する上で，由来を異にするL1タンパク質とのVLP形成能まで考慮する必要はなく，臨床単離株SW756から得られる本願発明7 - 2がコードするL2タンパク質が，由来を同じくする臨床単離株SW756のL1タンパク質と一緒にVLPを形成するであろうという予測は，むしろ，新規なL2タンパク質を得る目的で公知の臨床単離株SW756から本願発明7 - 2を得てみようとする動機付けの1つとなることは明らかである。

よって，技術常識2を看過して容易想到性を判断したとする原告の主張は失当であり，審決に誤りはない。

(イ) 原告の主張(ア) bにつき

原告は，審決における該当箇所は，容易想到性の判断の際に考慮すべき本願優先日当時の技術常識3を看過してなされたものであって，誤りである旨主張する。

a しかし，そもそも，上記(1)アで主張したとおり，本願発明7 - 2はあくまでもDNA分子そのものであり，その進歩性の判断は，そのDNA分子に到ることが容易か否かで判断されるべきものであるから，原告の上記主張は失当である。

b また，原告の主張する技術常識3()及び()は，次のとおり，適

切でない。

すなわち，原告の主張する技術常識3()の主な根拠は，甲13の「L1及びL2遺伝子がこの分離株において機能的であること，即ち，正しく会合して感染性ウイルス粒子を得ることができるタンパク質を生成することができるという保証は全くない。」(911頁右欄3～6行)という記載である。しかし，甲13の上記記載の直前の記載(911頁左欄下から8行～右欄3行。なお，訳文は乙1)によれば，原告の引用箇所における「この分離株」とは，浸潤性の癌から分離され，広く研究に用いられている分離株を意味する。よって，原告が技術常識3()の主張の根拠とする記載は，浸潤性の癌から分離され，HPV16型の研究に広く用いられている特定の株に関するものであって，ウイルス粒子を産生する病変ではなく浸潤性の癌から得られた分離株であるから感染性ウイルス粒子を産生できるという保証はないという趣旨であると解される。したがって，HPV16型のL1タンパク質に関する当該記載を，HPV18型のL2タンパク質を含む一般論に拡張することは適切でなく，技術常識3()は失当である。

また，そもそも，HPVはカプシドタンパク質で覆われたウイルスであり，該カプシドタンパク質がL1タンパク質及びL2タンパク質から構成されていることは，技術常識2()のとおり本願優先日当時の技術常識なのであるから，人工的な配列変異を加えることなく，天然に存在しているパピローマウイルスから単離されたヌクレオチド配列がコードするL1タンパク質及びL2タンパク質がVLPを形成できないと予測するほうが不自然であり，この点からも，技術常識3()は失当である。

さらに，原告が技術常識3の根拠を示すものとして提出している甲

11, 13, 14及び16の記載を通じて、VLP形成能に大きな影響を与えることが明らかにされているアミノ酸残基は、HPV16型のL1タンパク質の202番目のみである。甲13及び14には、その他のアミノ酸変異も記載されているが、それらが単独で、つまり202番目のアミノ酸の変異と無関係に、VLP形成能に大きな影響を与えるかどうかは明らかにされていない。さらに、VLP形成能が低いとされている202番目のアミノ酸がヒスチジンであるHPV16型のL1タンパク質についても、形成が効率的でないだけであって、VLPが完全に形成されないわけではない(甲11表1)。

そして、HPVのL1タンパク質及びL2タンパク質から形成されるVLPの形成能に大きな影響を与えることが知られているアミノ酸残基が、HPV16型のL1タンパク質のただ1つのアミノ酸のみでは、原告の主張する技術常識3()のとおり、「ある特定のHPVのヌクレオチド配列からコードされるタンパク質において、1個ないし数個のアミノ酸の変化さえも、そのタンパク質のVLP形成能に影響し得、すなわち効率的なVLP形成を妨げ、ひいてはワクチンとしての有用性に影響を与え得る」といえるとしても、これは、あるアミノ酸の変化がVLP形成能に影響を与える可能性があるというだけであって、HPV18型のL2タンパク質のアミノ酸が1つでも変化すればVLP形成能に影響を与える蓋然性が高い、とまではいえない。

以上のとおり、原告の主張する技術常識3()及び()は適切でない。

- c 仮にそうでないとしても、該DNA分子がコードするタンパク質の特徴に関する技術常識3により、そのタンパク質をコードする本願発明7-2であるDNA分子のクローニングが困難になるというもの

ではない。よって、技術常識 3 を看過して容易想到性を判断したとする原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(ウ) 原告の主張(ア) c につき

まず、前記(イ) のとおり、原告の主張する技術常識 3 は適切でない。

そして、審決に述べた判断は、周知の臨床単離株であるヒト子宮頸癌腫に由来する細胞系列 S W 7 5 6 由来の H P V 1 8 型ゲノムのヌクレオチド配列を解析することにより、本願発明 7 - 2 に係る L 2 ヌクレオチド配列を得ることが容易であるというものであって、「引用例 1 に記載された L 2 ヌクレオチド配列を変化させて、本願発明 7 - 2 に係る L 2 ヌクレオチド配列を想到する」というものではない。

そもそも、原告が、引用例 1 に記載された L 2 のヌクレオチド配列と相違すると主張する本願発明 7 - 2 に係る L 2 ヌクレオチド配列は、容易に得られる D N A 分子が本来有している化学物質の構造にすぎないところ、容易に得られる D N A 分子の配列を決定しても化学物質としては何ら相違を生じるものではなく、配列を決定することにより進歩性が生じるということはない。

以上のとおり、この点に関する原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(I) 原告の主張(ア) d につき

まず、前記(イ) のとおり、原告の主張する技術常識 3 は適切でない。

そして、原告が主張する技術常識 2 を前提にすれば、引用例 1 に記載の L 1 及び L 2 の配列が V L P 形成の観点から機能的であることが確認されているか否かにかかわらず、本願発明 7 - 2 がコードする L 2 タンパク質は、由来を同じくする臨床単離株 S W 7 5 6 の L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成でき、ウイルスのカプシド構造を構成し、その V L P の表面において L 2 タンパク質が少なくとも 1 個の免疫原性エピ

トープを提供すると期待されるものであるから、原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

そもそも、前記(ア)において述べたとおり、本願明細書において、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質が、L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るかどうかは確認されていない。この点で、引用発明と本願発明7-2に差異はなく、引用発明であるL2ヌクレオチド配列がVLP形成能を有するかどうかの機能に関するデータが引用例1において明らかにされていないことに基づく原告の主張は、当を得ない。

(オ) 原告の主張(ア) eにつき

原告が指摘する審決の記載は、平成19年2月28日付け手続補正書(甲6)における、請求人(原告)の「ある臨床単離株由来のものが、より現実のウイルスに近いウイルス様粒子を提供し得、従来公知の配列がアーティファクトであるか重要でないサブタイプのものであることを初めて見出し、もって下記するように現実に子宮頸癌治療に使用することのできるFDA承認ワクチンを提供した」(3頁16～19行)との主張に対するものであるが、本願明細書に、その主張を裏付けるような「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのか」に関する記載がない。したがって、この点に関する原告の主張は失当であり、審決の判断に誤りはない。

(カ) 原告の主張(ア) fにつき

原告が主張する審決の記載は、平成21年4月7日付け回答書(甲7)における、請求人(原告)の「本願発明は、従来知られていたHPV18型のカプシドタンパク質であるL1及びL2タンパク質のアミノ酸

配列がアーティファクトであるか重要でないサブタイプのものであることを初めて明らかにし（例えば、本願明細書第33頁～第34頁の実施例5参照）、臨床単離株由来HPV18型を用いた配列解析により正確な配列を突き止めたものである。本願発明により、現実のHPV18型により近いウイルス様粒子が提供可能となり、当該ウイルス様粒子は、より適切な抗体を誘導することができるという顕著な効果を奏するものである。」（2頁12～18行）との主張、及び「引用文献1に開示されたL1タンパク質とアミノ酸長が全く異なり、よってその相同性も高いものではない本願発明におけるL1タンパク質は、HPV18感染に対し極めて顕著な効果を奏するワクチンを提供するものである。」（3頁10～12行）との主張に対するものである。しかし、本願明細書に上記各主張を裏付けるような、L2タンパク質の取得困難性や顕著な効果に関する具体的な記載はない。

そして、前記のとおり、原告の主張する技術常識3は適切でない。

したがって、この点に関する原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(キ) 原告の主張(ア) gにつき

原告が主張する審決の記載は、平成21年4月7日付け回答書(甲7)における、請求人(原告)の「本願発明により、現実のHPV18型により近いウイルス様粒子が提供可能となり、当該ウイルス様粒子は、より適切な抗体を誘導することができるという顕著な効果を奏するものである。」（2頁16～18行）との主張に対するものである。

しかし、前記(オ)で述べたとおり、本願明細書に、「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのか」に関する記載はない。。

したがって、この点に関する原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(ク) 原告の主張(ア) hにつき

a (a) 技術常識 4 () の存在は認める。

(b) 技術常識 4 () のうち、 に関しては、そのような技術常識があることは認める。また、 に関しては、不死化細胞系においては、HPVの後期遺伝子(例えば、L1及びL2遺伝子)が存在しなかったり変異によって機能を失ったりすることにより、VLPを形成する能力を有した状態で発現しなくてもその細胞が生存できることは認める。しかし、機能を失う以外の変異も考えられるため、その変異の種類によっては、例えば細胞の生存に影響を与えるような性質を獲得するような変異を生じた場合については、甲37、甲24の2から甲32には何ら示されていないから、この点は必ずしも本願優先日当時の技術常識とはいえない。

b 原告の主張する技術常識4に基づく各知見については、それらを導く根拠が見出せないから、原告の上記主張は失当である。例えば技術常識4に基づく知見 については、「樹立細胞系は不死であり、かつ、分化しない」ことは技術常識4() に示されているが、そのような細胞が「実際には後期タンパク質(・・・)を生産しない」ことも、「後期タンパク質が発現するには、分化が必要とされる」ことも、技術常識4()及び()のいずれにも述べられていない。技術常識4に基づく知見 ないし についても同様にその根拠を見出すことができない。

c 原告は、技術常識4に基づく各知見からすれば、「審決における当該箇所」は、当業者が臨床サンプルであるWV-341の代わりに子宮頸癌由来の不死化細胞系列であるSW-756を使用するという

示唆等が存在したことを何ら証明していないことが明らかであると主張する。

しかし、引用例 1 には、E 6 及び E 7 のゲノムの読み取り枠（以下「ORF」という。）に対応する領域のヌクレオチド配列を比較した結果のみが示されているが、HPV 18 の抗原性に関与する L 2 遺伝子についてもサブタイプによるヌクレオチド配列の違いを比較し、それがコードする L 2 タンパク質の性質について研究を進めるために、引用例 1 に記載されているヒト子宮頸癌細胞株である HeLa, C4-1 及び SW756 細胞等に由来する HPV 18 型ゲノムに含まれる L 2 遺伝子領域のヌクレオチド配列を解析することは、当業者にとって自明な課題である。よって、原告の上記主張は失当であり、明示的な示唆がないとしても、示唆がなされているに等しい状態であるというべきである。

d 原告は、本願優先日当時の技術常識 4 () 及び () を考慮すれば、単に子宮頸癌サンプルから不死細胞系が作製されたからといって、そのような細胞系が HPV 18 の L 2 遺伝子を含むだろうこと、もしその細胞系が HPV 18 の L 2 遺伝子を含むとした場合、L 2 遺伝子の完全性は維持されていたであろうこと、及び その L 2 遺伝子が、適切な転写物のサイズで発現され、かつ、VLP を形成することができる機能的な L 2 タンパク質をコードするであろうことを、その当時の当業者が容易に予測し得たとはいえないと主張する。

しかし、上記 の点については、審決及び引用例 1 において参考文献として挙げられている乙 6 に、「図 1 子宮頸癌細胞株 SW756, C4-1 及び HeLa 中の宿主ゲノムに組み込まれた HPV 18 DNA の構成」(2285 頁 図 1 の説明 1 - 2 行) 及び「HeLa 及び C4-1 細胞では、約 2 - 3 kb の HPV 18 配列 (ORF E

2 から O R F L 2) が欠失している。」(2 2 8 5 頁 図 1 の説明
下から 5 行 - 下から 3 行) と記載されており、図 1 を参照すると、H
e L a 及び C 4 - 1 と異なり、S W 7 5 6 は O R F の L 2 と予測され
る部分も含んでいることがわかるので、不死化細胞系 S W 7 5 6 が
H P V 1 8 の L 2 遺伝子を含むであろうことを予測できなかったと
いう原告の主張は、当を得ないものである。

また、上記 の点については、「L 2 遺伝子の完全性」が、ヌクレ
オチド配列の欠失や変異を全く含まず、不死化細胞系が樹立されるも
ととなった子宮頸癌細胞が有していたヌクレオチド配列と完全に同
じものを維持していることを意味するのであれば、原告の主張するよ
うに、当業者は不死化細胞系 S W 7 5 6 において L 2 遺伝子の完全性
が維持されているかどうか予測できないといえる。一方、「L 2 遺伝
子の完全性」が、L 2 遺伝子がウイルス粒子を形成するという機能を
維持した L 2 タンパク質をコードしている状態を意味するのであれば、
その状態は、当業者が予測し得たといえるものである。

さらに、上記 の点については、乙 6 の図 1 を参照すれば、原告が
技術常識 4 () として主張するように、不死化細胞系においては、H
P V の後期遺伝子 (例えば、L 1 及び L 2 遺伝子) が、存在しなかつ
たり変異によって機能を失ったりすることにより、V L P を形成する
能力を有した状態で発現しなくてもその細胞が生存できるとしても、
S W 7 5 6 が含んでいる O R F の L 2 と予測される部分が、その機能
を失うほどに変異していると予測する根拠はない。

以上のとおり、L 2 遺伝子が、機能的な L 2 タンパク質をコードす
るであろうことを、その当時の当業者が容易に予測し得たということ
は決していえるものではないという原告の主張は、当を得ないもので
ある。

e 原告は、仮にSW756中にL2配列が存在するとしても、そのL2配列が、機能的なHPV18のL2タンパク質をコードし、それによりVLPに基づくワクチンを製造するうえで有用であろうという示唆は、引用例1に何ら示されていないと主張する。

しかし、引用例1の601頁左欄2ないし7行の記載によれば、同じHPV18型に属するウイルスでも、ヌクレオチド配列の異なるサブタイプではその性質に違いが生じることが考察されており、そして、L1及びL2タンパク質はウイルスカプシドタンパク質でウイルス粒子の表面を覆うものであるから、ウイルスに対する免疫反応を担う抗体分子が結合すると考えられ、甲36にも「自己集合したL1粒子及び自己集合したL1/L2粒子は共に、高い抗体価の中和抗体を誘導し、したがってワクチン産生に相当であろう。」(10頁19～20行)と記載されているとおり、免疫予防のための良好な標的として同定されている。

したがって、L2遺伝子がコードする機能的なL2タンパク質を含むVLPがワクチン製造のための免疫源の候補となることも、当業者であれば予測し得るといふべきである。

以上のとおり、SW756中に存在する「L2配列が、機能的なHPV18 L2タンパク質をコードし、それによりVLPに基づくワクチンを製造するうえで有用であろうという示唆」が引用例1に明示されていなくても、示唆がなされているに等しい状態であるといえるから、原告の上記主張は失当である。

f 原告は、引用例1には、本願発明が解決すべき課題、すなわちHPV18のL1タンパク質と一緒にVLPを形成するとの観点から構造上機能的なHPV18のL2を取得することについての記載も示唆も一切ないと主張する。

しかし、前記 a ないし e で主張した本願優先日当時の技術常識を考慮すれば、新たなサブタイプに由来する H P V 1 8 の L 2 遺伝子を取得しようという課題は周知であったといえるから、引用例 1 には、H P V 1 8 L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成するとの観点から構造上機能的な新たな H P V 1 8 の L 2 を取得することが示唆されているというべきである。

したがって、原告の上記主張は失当である。

g 原告は、「審決における当該箇所」では、引用例 1 に基づいて認定した引用発明を、子宮頸癌由来の細胞系列である S W 7 5 6 自体が周知の臨床単離株であるとの単なる事実を組み合わせることで、本願発明 7 - 2 の進歩性を判断しているにすぎず、結局、「審決における当該箇所」には、当該発明が容易想到であると判断するために必要な「当該発明の特徴点に到達するためにしたはずであるという示唆等」の存在が証明されていないと主張する。

しかし、前記 e のとおり、L 1 及び L 2 タンパク質は免疫予防のための良好な標的として同定されており、また、後期遺伝子である L 1 及び L 2 の O R F に対応する領域についても、ヌクレオチド配列の異なる複数のサブタイプが存在することが広く知られており、新たなサブタイプに由来する H P V 1 8 の L 2 遺伝子を取得しようという課題は周知であったといえる。また、不死化細胞系列 S W 7 5 6 が引用例 1 に記載された H P V 1 8 ゲノムとは異なるヌクレオチド配列を有する H P V 1 8 ゲノムを含んでいることが引用例 1 には開示されていて、該 S W 7 5 6 は L 2 領域を有している。さらに、L 2 遺伝子が、機能的な L 2 タンパク質をコードするであろうことを、その当時の当業者が容易に予測し得たとはいえないとの原告の主張は当を得ないものであるから、S W 7 5 6 由来の H P V 1 8 型ゲノムのヌクレ

オチド配列を解析することは、当業者が容易に想到し得ることであるといえる。

以上のことは、引用例 1 の記載に本願優先日当時の周知技術を加味したものであり、当業者であれば、「審決における当該箇所」の記載から充分読み取れる範囲の事項であるというべきであるから、原告の上記主張は失当である。

(ケ) 原告の主張(ア) i につき

原告は、甲 3 6 及び技術常識 4 () 及び() を示して技術常識 4 () の存在を主張し、これに基づいて、当業者は、臨床サンプルの代わりに不死化細胞系を使用することを動機付けられることは決してなく、当業者が不死化細胞系を使用することに阻害要因が存在したと主張する。

しかし、原告が提出した証拠をみても、HPV の L 2 遺伝子をクローニングするに際して、不死化細胞を用いることが不適切であることを明確に記載したものはない。原告は、甲号証の記載から種々の論理を重ねて技術常識 4 () を導き出しているが、その過程こそが後付けというべきである。したがって、原告主張の技術常識 4 () は、現時点で甲号証の記載をみればそういえずもないという程度のことにすぎず、本願の優先日当時にそのような技術常識が存在していたということはできない。

また、原告のいう「臨床サンプル」とは、「臨床サンプルに代えて不死化細胞系の使用」と述べており、引用例 1 で用いられた臨床サンプルである WV - 3 4 1 を想定していることから、浸潤性の癌のような状態（悪性の状態）のサンプルを意味していると解される。しかし、甲 3 6 における「最終的に分化した層」は、良性病変由来のものを意味しており、浸潤性の癌のような状態（悪性の状態）のサンプルを意味しているとはいえない。したがって、甲 3 6 の記載に基づき臨床サンプルの代わ

りに不死化細胞を使用することに関する原告の主張は失当である。

確かに、甲36によれば、良性病変においてウイルス粒子が産生されること、技術常識4()は、不死化細胞系は悪性の癌の状態と細胞が未分化の状態に保たれる点で類似していること、技術常識4()は、不死化細胞系においてはHPVの後期遺伝子がVLPを形成する能力を有した状態で発現しなくてもその細胞が生存できることを示しているから、これらの事実に基づくと、癌などの悪性病変や不死化細胞系よりも、良性病変の方がウイルス粒子形成能を有するL2遺伝子を有している可能性が高い、といえるかもしれない。しかし、良性病変に対するワクチンではなく、癌などの悪性病変に対するワクチンを得るという目標から考えれば、悪性病変に由来し、かつVLP形成能を維持しているL2タンパク質をコードするL2遺伝子を求めて、悪性病変や不死化細胞系に由来するL2遺伝子を得てみようとするであろうから、構造上機能的なHPVのL1及びL2DNA配列を得る場合において、特に不死化細胞系のみを避ける傾向にあったとまではいえないのであって、この点からも、原告の主張する技術常識4()の存在を認めることはできない。

そして、前記のとおり、不死化細胞系のL2遺伝子が機能的なL2タンパク質をコードするであろうことを、当業者が容易に予測し得なかったとはいえない。

したがって、技術常識4()に基づき、当業者が不死化細胞系を使用することに阻害要因が存在したという原告の主張は失当である。

イ 原告の主張(イ)につき

前記のとおり、そもそも技術常識3が正しいことを前提とする原告の主張は失当である。

また、本願明細書において、本願発明7-2のL2DNA分子によって

コードされるL2タンパク質が、L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るかどうかは確認されていない。この点で、引用発明と本願発明7-2に差異はない。

そして、技術常識2が正しいとすれば、引用例1に記載のL1及びL2の配列がVLP形成の観点から機能的であることが確認されているかどうかにかかわらず、本願発明7-2がコードするL2タンパク質は、由来を同じくする、臨床単離株SW756のL1タンパク質と一緒にVLPを形成でき、ウイルスのカプシド構造を構成し、そのVLPの表面において、L2タンパク質が少なくとも1個の免疫原性エピトープを提供すると期待されるものであるから、原告の主張は失当であり、審決に誤りはない。

(3) 取消事由3に対し

ア 原告は、甲17に基づき、「L2タンパク質はL1タンパク質と会合していることが確認されている」及び「本願発明のHPV18型のL1タンパク質及びL2タンパク質が一緒になってVLPが形成することが、透過型電子顕微鏡により実際に確認される」と主張している。

しかし、これらの効果は、原告の主張する技術常識2によれば当然予想されるものであって、当業者の予測し得る範囲を超えるものではなく、進歩性の存在を肯定的に推認できるほどの顕著な効果が奏されているとはいえない。

また、原告は、甲17に基づき、「本願発明のL1タンパク質及びL2タンパク質からなるVLPは、ネイティブのウイルスと同様にC33A（ヒト子宮頸部上皮細胞株）に感染することも確認されたのである」及び「C33Aへの感染がHPV18型特異的抗体によって阻害されることが確認された。」と主張する。

しかし、本願明細書には、L1タンパク質及びL2タンパク質からなるウイルス様粒子（VLP）を含むワクチンが記載されているものの（請求

項10)、当該VLPがワクチンとして実際に機能することはもとより、C33Aに感染したり、その感染がHPV18型特異的抗体によって阻害されたりするという実験結果も示されていない。当該VLPがC33Aに感染したり、その感染がHPV18型特異的抗体によって阻害されたりするという結果は、本願優先日当時の技術常識に基づいて予測される範囲を超えるものであるから、本願明細書の記載から直ちに推測できるものとはいえず、原告が主張する効果は、本願明細書の記載に基づかないものである。

さらに、原告は、「本実験は、本願発明におけるL2タンパク質が本願発明におけるL1タンパク質とともに、より真実のウイルスに近い立体構造を有するVLPを形成することを実証したものである。」と主張する。

しかし、甲17には、「HPV18型特異的抗体」が認識するエピトープ部位が、L1タンパク質により構成されるものなのか、L2タンパク質により構成されるものなのか、L1タンパク質及びL2タンパク質の両者によって構成されるものなのかは示されていないし、L1タンパク質のみによって構成されるVLPと、L1タンパク質及びL2タンパク質の両者によって構成されるVLPとで、C33Aへの感染や抗体による阻害の程度に差があるのかも示されていない。

よって、本願発明7-2に係るDNA分子によってコードされるL2タンパク質が存在することによって、L1タンパク質のみによって構成されるVLPよりも、より真実のウイルスに近い、つまり感染能や抗体による阻害の程度がより大きいVLPが得られるのかも明らかにされていないから、原告の上記主張は失当である。

イ 原告は、本願発明7-2に係るDNA分子によってコードされるL2タンパク質の顕著な効果として、「VLPにおいて、L1タンパク質のみならず、少なくとも1個の免疫原性エピトープを有するL2タンパク質を組

み合わせることにより、より真正のウイルスに近いVLPが形成され得る」と主張する。

しかし、そもそも、本願発明7-2はL2タンパク質をコードするDNA分子であって、L2タンパク質及びL1タンパク質からなるVLPの奏する効果は本願発明の効果を示すものではなく、当該効果に関する原告の主張は、請求項の記載に基づかないものである。

また、原告の当該主張の根拠は、本願明細書、技術常識2及び甲16における一般的な記載であるが、いずれも本願発明7-2に係るDNA分子によってコードされるL2タンパク質固有の性質は示されていないから、その効果の程度は当業者の予測し得る範囲を超えるものではなく、進歩性の存在を肯定的に推認できるほどの顕著な効果が奏されているとはいえない。

ウ 以上のとおり、本願発明7-2に係るDNA分子及び該DNA分子によってコードされるL2タンパク質のいずれも、予測し得ない顕著な効果を奏するとはいえず、審決に誤りはない。

第4 当裁判所の判断

1 請求原因(1)(特許庁における手続の経緯)、(2)(発明の内容)、(3)(審決の内容)の各事実は、当事者間に争いが無い。

2 容易想到性の有無

審決は、本願発明(請求項7)は引用発明(甲1)に基づいて当業者(その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者)が容易に想到できるとし、一方、原告はこれを争うので、以下検討する。

(1) 本願発明の意義

ア・【請求項7】(本願発明)の記載は、前記第3,1(2)記載のとおりである。

イ 本願明細書(公表特許公報,甲2)には、次の記載がある。

・ [発明の分野]

(ア) 「本発明は、精製されたヒトパピローマウイルス 18 型をコードする DNA 分子及びその誘導体に関する。」 (5 頁 4 ~ 5 行)

・ [発明の背景]

(イ) 「パピローマウイルスは小さく (50 - 60 nm) , エンベロープを有せず、正二十面体の DNA ウイルスであって、8 個までの初期遺伝子と 2 個の後期遺伝子をコードする。このウイルスゲノムの読取り枠 (ORF) は E 1 ~ E 7 , L 1 , L 2 と命名されている(“ E ”は初期(early) , “ L ” は後期(late)を指す)。L 1 と L 2 はウイルスカプシドタンパク質をコードする。初期 (E) 遺伝子は、ウイルス複製と細胞の形質転換などの機能に関連している。」 (6 頁 7 ~ 12 行)

(ウ) 「L 1 タンパク質は主要カプシドタンパク質であり、分子量 55 - 60 kDa を有する。L 2 タンパク質は少量のカプシドタンパク質であり、予測分子量 55 - 60 kDa を有し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により測定された見掛けの分子量 75 - 100 kDa を有する。免疫学的データによると、ウイルスキャプソメア内で L 2 タンパク質の大部分は L 1 タンパク質より内側にあることが示唆される。」 (6 頁 13 ~ 19 行)

(I) 「L 1 遺伝子と L 2 遺伝子は免疫予防のための良好な標的として同定されている。綿尾ウサギパピローマウイルス (CRPV) とウシパピローマウイルス (BPV) 系での研究により、細菌で、又はワクシニアベクターを使用して発現された L 1 及び L 2 タンパク質による免疫化はウイルス感染から動物を防御することが知見された。バキュロウイルス発現系で、又はワクシニアベクターを使用してのパピローマウイルス L 1 遺伝子の発現により、ウイルス様粒子 (VLP) のアッセンブリーが起り、それを使用して、ウイルス攻撃からの防御と関連する高力価のウ

ウイルス中和抗体反応を誘起できた。」(6頁21行～7頁1行)

・ [発明の詳細な説明]

(オ) 「本発明は、精製されたヒトパピローマウイルス18型(HPV18型; HPV18)をコードするDNA分子及びその誘導体に関する。このような誘導体には、該DNAによってコードされたペプチド及びタンパク質、該DNAに対する抗体又は該DNAによってコードされたタンパク質に対する抗体、該DNAを含むワクチン又は該DNAによってコードされたタンパク質を含むワクチン、該DNA又は該DNAによってコードされたタンパク質を含む免疫的組成物、該DNA又は該DNA由来のRNA又は該DNAによってコードされたタンパク質を含むキットがあるが、これらに限定されない。」(7頁17～24行)

(カ) 「本発明の精製されたHPV18DNA又はそのフラグメントを使用し、他の起源からのHPV18の同族体及びフラグメントを単離精製できる。これを達成するために、適切なハイブリダイゼーション条件下に最初のHPV18DNAをHPV18の同族体をコードするDNAを含むサンプルと混合できる。ハイブリダイズしたDNA複合体を単離し、同族体DNAをコードするDNAをそこから精製できる。」(9頁20～25行)

・ [実施例1]

(キ) 「HPV18ゲノムのクローニング

全ゲノムDNAを標準的技術によりヒト子宮頸がん腫由来細胞系列SW756から調製した(Freedman,R.S.ら,1982,In Vitro,Vol 18,719-726頁)。該DNAをEcoRIで消化し,0.8%低融点アガロース分取ゲルで電気泳動を行った。約12kbpの長さのDNAフラグメントに対応するゲルスライスを切出した。アガロースをAgarase™酵素(BoehringerMannheim,Inc.)で消化し,サイズ分画されたDNAを沈殿

させ，脱リン酸化し，E c o R I 消化ラムダ EMBL4 アーム (Stratagene, Inc.) と連結させた。ラムダライブラリーを Gigapack II Goldpackaging extract (Stratagene, Inc.) を用いてパックした。鋳型としての S W 7 5 6 D N A 及び公表された H P V 1 8 L 1 D N A 配列 (Cole と Danos, 1987, J . Mol . Biol ., Vol. 193; 599-608 : Genbank Accessin #X05015) に基づき設計されたオリゴヌクレオチドプライマーを用いポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) により産生された 7 0 0 b p の H P V 1 8 L 1 D N A プローブを使用して，H P V 1 8 - 陽性クローンを同定した。1 2 k b p の E c o R I フラグメント挿入配列を含み，# 1 8 7 - 1 と命名した H P V 1 8 - 陽性ラムダクローンを単離した。」 (1 9 頁 1 2 ~ 2 7 行)

・ [実施例 5]

(ク) 「H P V 1 8 L 2 のヌクレオチド配列と推定 a a 配列はクローン # 1 8 7 - 1 と p 1 9 5 - 1 1 のコンセンサス配列から得られるが，それを図 3 に示す。L 2 ヌクレオチド配列と公表されている H P V 1 8 配列 (Genbank 受託番号 # X 0 5 0 1 5) の比較により，1 3 8 9 b p のうち 4 0 b p の変化が同定された。塩基対の差異により a a レベルで 1 4 個の変化が起る：a a 2 9 での P S ， a a 3 3 での P N ， a a 1 7 7 での A S ， a a 2 6 6 での D E ， a a 2 7 0 での D N ， a a 3 4 6 での D G ， a a 3 5 5 での M I ， a a 3 5 9 での V M ， a a 3 6 5 での S P ， a a 3 6 9 での F S ， a a 3 7 1 での F V ， a a 3 7 2 での F S ， a a 3 7 3 での K T ，及び a a 4 0 9 での S P。」 (2 4 頁 1 3 ~ 2 2 行)

・ [実施例 1 3]

(ケ) 「酵母における H P V 1 8 L 1 及び L 2 の発現

プラスミド p 1 9 1 - 6 (p G A L 1 - 1 0 + H P V 1 8 L 1) 及び

p 1 9 5 - 1 1 (p G A L 1 - 1 0 + H P V 1 8 L 1 + L 2) を用いて *S.cerevisiae* 株 # 1 5 5 8 (M A T a , l e u 2 - 0 4 , p r b 1 :: H I S 3 , m n n 9 :: U R A 3 , a d e 1 , c i r⁰) を形質転換させた。クローン化単離株を、2 % ガラクトースを含む Y E H D 培地中で 3 0 で 8 8 時間増殖した。細胞回収後、細胞ペレットをガラスビーズで破壊し、イムノプロット分析によって細胞溶解液を、H P V 1 8 L 1 及び / 又は H P V 1 8 L 2 タンパク質発現があるかどうかを解析した。全細胞タンパク質 2 5 μ g を含むサンプルを、変性条件下 1 0 % Tris-グリシンゲル (Novex, Inc.) で電気泳動を行い、ニトロセルロースフィルターに電気プロットした。第一次抗体として t r p E - H P V 1 1 L 1 融合タンパク質に対するウサギ抗血清 (Brown ら , 1994 , *Virology* 201:46-54) , 第二次抗体として西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) 結合ロバ抗ウサギ I g G (Amersham, Inc.) を用いて、L 1 タンパク質を免疫検出した。化学発光 E C LTM 検出キット (Amersham , Inc.) を用いてフィルターの処理を行った。5 0 - 5 5 K D a の L 1 タンパク質バンドは、L 1 及び L 1 + L 2 共発現酵母クローン (それぞれ 1 7 2 5 株及び 1 7 2 7 株) の両方で検出され、陰性対照 (L 1 遺伝子も L 2 遺伝子も含まない p G A L 1 - 1 0) では検出されなかった (図 4) 。

第一抗体として t r p E - H P V 1 8 L 2 融合タンパク質に対して作製されたヤギポリクローナル抗血清、次に H P R 結合ウサギ抗ヤギ I g G (Kirkegaard and Perry Laboratories, Gaithersburg, MD) を用いるウエスタン分析によって、H P V 1 8 L 2 タンパク質を検出した。フィルターを上記のように処理した。L 1 + L 2 共発現酵母クローン (1 7 2 7 株) で 7 5 k D a タンパク質バンドとして L 2 タンパク質は検出されたが、陰性対照でも L 1 発現クローンでも検出されなかった (図 5) 。」 (3 0 頁 2 5 行 ~ 3 1 頁 2 3 行)

・ [実施例 1 6]

(コ) 「電子顕微鏡研究

EM分析のために (Structure Probe , West Chester , PA) , 各サンプルのアリコート を 2 0 0 メッシュの炭素被覆の銅グリッドの上に置いた。2 % リンタングステン酸 (P T A) , p H 7 . 0 の一滴をグリッド上に 2 0 秒間置いた。グリッドを風乾し , 次に透過型 E M 試験を行った。加速電圧 1 0 0 k V で J E O L I 0 0 C X 透過型電子顕微鏡 (JEOL USA , Inc.) を用いて , 全ての顕微鏡観察を行った。顕微鏡写真の倍率は 1 0 0 , 0 0 0 倍である。HPV 1 8 L 1 発現プラスミドを有する酵母サンプルで直径 5 0 - 5 5 n m サイズ範囲のウイルス様粒子が観察された (図 6) 。 V L P は , 酵母対照サンプルでは観察されなかった。」
(3 5 頁 1 6 ~ 2 2 行)

ウ 上記記載によると、本願発明は、精製されたヒトパピローマウイルス 1 8 型をコードする後期遺伝子である L 1 及び L 2 D N A 分子に関し、該 D N A によってコードされたペプチド及びタンパク質、該 D N A に対する抗体又は該 D N A によってコードされたタンパク質に対する抗体、該 D N A を含むワクチン又は該 D N A によってコードされたタンパク質を含むワクチン、該 D N A 又は該 D N A によってコードされたタンパク質を含む免疫的組成物等の形成を目的とする発明であって、特に、二者択一の選択肢として含まれている本願発明 7 - 2 は、ヒト子宮頸がん腫由来細胞系列 S W 7 5 6 から単離精製された配列番号 3 で表されるヌクレオチド配列からなるヒトパピローマウイルス 1 8 型の L 2 D N A 分子、という発明であると認めることができる。

(2) 引用発明の意義

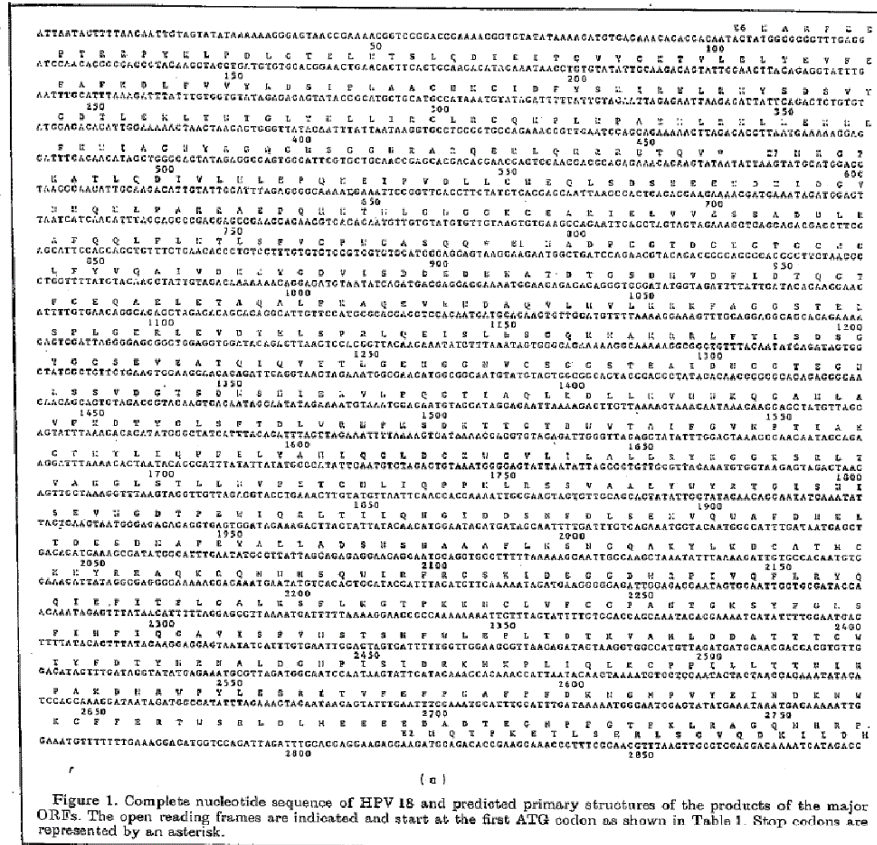
ア 引用例 1 (甲 1) には、次の記載がある (ただし、すべて和訳による。) 。

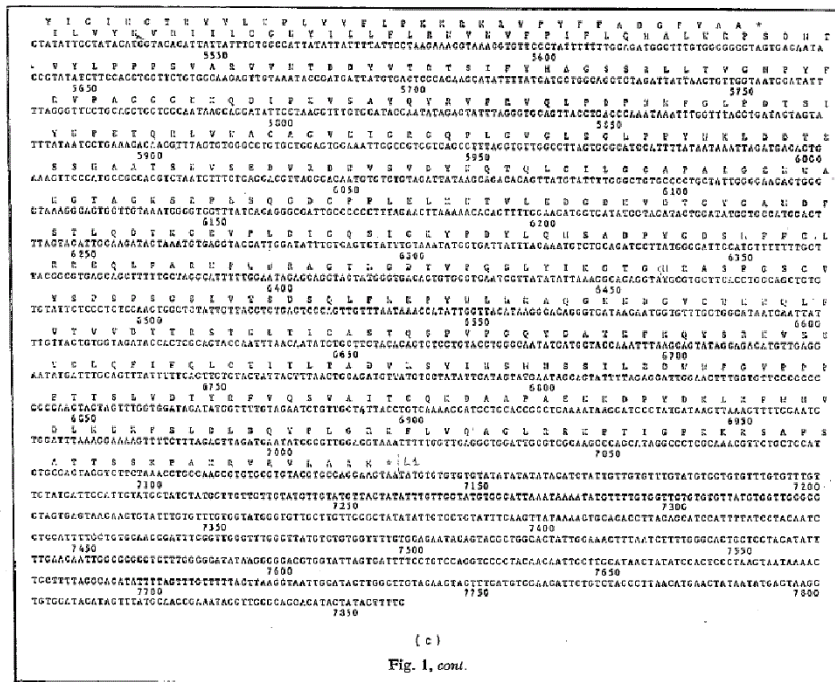
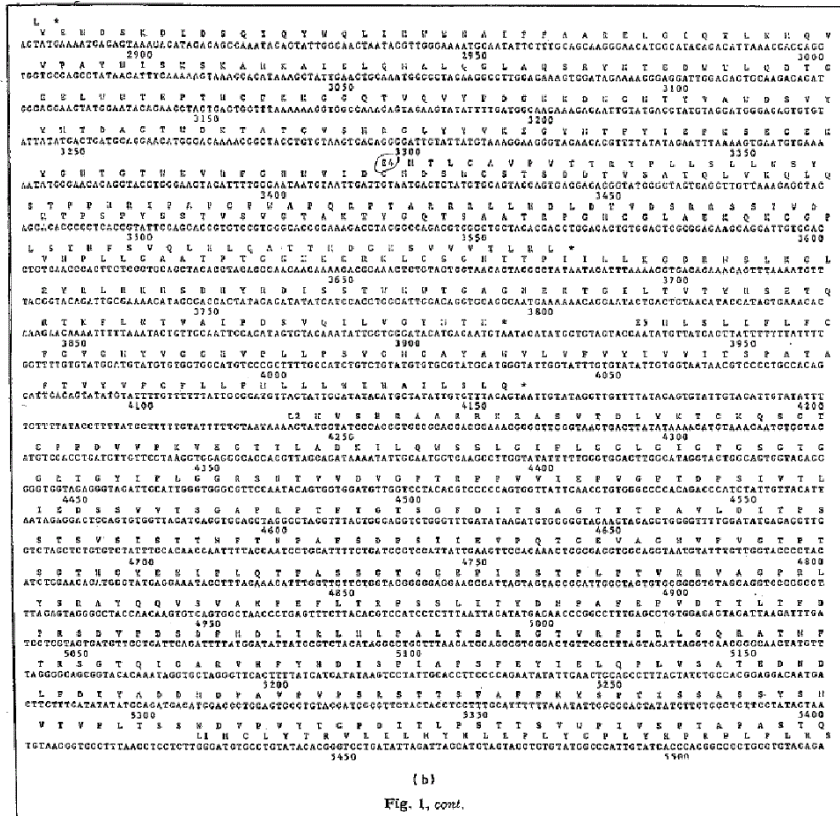
(ア) 「ヒトパピローマウイルス 1 8 型ゲノムのヌクレオチド配列及び比較

解析」(表題)

(1) 「M13ショットガンクローニング法によって決定された、HPV18ゲノム(Boshart他, 1984年)の統合されたバージョンの完全配列は、主な読み取り枠(ORF)の推定産物と共に図1(Fig. 1)に示されている。」(原文600頁右欄22~27行)

・【図1】HPV18の完全なヌクレオチド配列





(ウ) 「8つの主要なORFは同じ鎖上に位置しており、ゲノムの主な特性は表1 (Table 1) に要約されている。」 (原文600頁右欄32~35行)

・【表1】HPV18ゲノムの主要な特性

Table 1
Principal features of the HPV 18 genome

Open reading frame	Start	First ATG	Stop codon	Predicted† M_r
E6	87	105	579 UAA	18,850
E7	509	590	905 UAA	11,982
E1	908	914	2885 UGA	73,653
E2	2796	2817	3912 UAA	41,333
E4	3409	3418	3682 UAA	9,846
E5	3915	3936	4155 UAA	8,289
L2	4166	4244	5630 UAG	49,541
L1	5418	5430	7134 UAA	63,728

† Calculated from first ATG.

(I) 「子宮頸癌に由来するいくつかの細胞株で、HPV18特異的な転写産物が検出されている。最近、いくつかのcDNAクローンが、HeLa, C4-1及びSW576細胞から得られており(Schneider-Gadicke & Schwarz, 1986), 対応する配列が利用できることは、我々に、独立した起源のHPV18の様々な組み込まれた形の一次構造を比較することを可能にした。E6及びE7のORFに対応する領域に、5つの違いが検出され、4つはトランジション(訳注: プリン塩基(アデニン, グアニン) プリン塩基の変化又はピリミジン塩基(シトシン, チミン) ピリミジン塩基の変化)に、1つはトランスバージョン(訳注: プリン塩基 ピリミジン塩基の変化又はピリミジン塩基 プリン塩基の変化)に対応する(表2)。」(原文600頁右欄48行~601頁左欄1行。訳文は乙5)

(オ) 「興味深いことに、組み込まれたウイルスゲノムでは、E6のATG開始コドンに先行するチミジン残基がシトシンに変化していた。これによって、より良い翻訳開始シグナルが作り出され(Kozak, 1986), これらの細胞株においてはより多量に対応するポリペプチドが産生され

ることを示唆する。」(原文601頁左欄2～7行。訳文は乙5)

イ 上記記載によれば、引用例1には、M13ショットガンクローニング法によって決定された「図1の4244番目のヌクレオチドから5632番目のヌクレオチドで示される1389bpのヌクレオチド配列を含むヒトパピローマウイルス18型のL2DNA分子。」という発明が記載されていることが認められる。

また、上記ア(I)の記載によれば、引用例1には「子宮頸癌由来の不死化細胞系列であるSW-756」が記載されていると認められ、(なお、引用例1における「SW576細胞」は「SW756細胞」の誤記である認められる。)、また上記ア(オ)の記載によれば、引用例1においては、同じHPV18型に属するウイルスでも、ヌクレオチド配列の異なるサブタイプではその性質に違いが生じることが考察されていることが認められる。

(3) 原告主張の取消事由に対する判断

ア 取消事由1(相違点(1)についての認定の誤り)について

(ア) 原告の主張(ア) につき

本願発明7-2のヌクレオチド配列と引用発明のヌクレオチド配列との相違する塩基対の数が39bpではなく40bpであることは当事者間に争いが無い。したがって、相違する塩基対の数について「1389bpのうち39bpが相違している」とする審決の相違点(1)の認定に誤りがあることは事実である。

しかし、上記認定の誤りは、塩基対の数をわずか1bp数え間違っただけのものにすぎない。そして、審決が対比し、相違点(1)を認定しようとしているのは、SW756に由来する本願発明のL2DNA分子と、WV-341に由来する引用発明のL2DNA分子についてであり、審決は両者の塩基配列が一部相違していることを説明するために、相違する塩

基対の数を記載したにすぎず，記載した b p 数が誤認により 1 b p 異なっていたことは，審決の相違点(1)の認定自体における大きな問題とはいえない。したがって，塩基対の数を 1 b p 数え間違っただ点は，相違点(1)に関する進歩性の判断に影響を与えるものとはいえないから，審決の相違点(1)の認定に上記のような誤りがあったとしても，そのことは審決の結論に影響を及ぼすものではない。

(イ) 原告の主張(ア) につき

本願発明 7 - 2 のヌクレオチド配列と引用発明のヌクレオチド配列との間の塩基対の相違に伴い 14 個のアミノ酸が相違し，その中で，4 個の相違がプロリンに関するものである点は当事者間に争いが無い。

本願明細書(甲 2)の記載(前記(1)イ(ク))によれば，アミノ酸配列の 29，33，365，409 の位置でプロリンが相違していることが認められる。

しかし，アミノ酸の相違がタンパク質の機能に大きな影響を与えるか否かは，着目する機能の種類，タンパク質の分子における変異の部位，どのアミノ酸からどのアミノ酸に変異しているか，などによって異なると考えられるから，プロリンに関して 4 個の相違があることのみを根拠として，タンパク質の機能の相違を論じることは技術的に見て適当ではないというべきである。

(ウ) 原告の主張 につき

a 甲 9 (「GENES I V ; 1990 , Oxford University Press」)には，次の記載がある。

「例外的なアミノ酸はプロリンであり，プロリンにおいてはアミノ基の窒素原子が環の中に取り込まれている。結果として，プロリン残基はポリペプチド鎖の向きを鋭く変化させ，図 1.6 に示すようにポリペプチドの主鎖の通常の構造を乱すこととなる。したがって，プロリン

の存在は、いかなる規則的な繰り返し構造の形成を乱すのである。」
(訳文による。6頁24～30行)

- b 上記記載によれば、原告の主張する技術常識1のうち、「プロリンは、アミノ酸の中で環状構造をとる唯一のアミノ酸であり、該環状構造をとるプロリンがアミノ酸配列中に入ることにより、ねじれやターンに影響を及ぼし、その結果、立体構造が変化する可能性がある」ことが本願優先日当時(1995年〔平成7年〕3月22日)の技術常識であることが認められる。

しかし、アミノ酸の相違によって生じる立体構造の変化の大小は、相違しているアミノ酸の種類や位置とタンパク質の全体構造との関係を解析したり、実際にタンパク質を発現させて確認したりしなければ知ることができない。つまり、原告の主張する技術常識1にいうように立体構造が必ず「大きく」変化することが当業者の技術常識と認めることはできず、単にタンパク質の立体構造に影響を与える可能性が高いという程度にすぎないというべきである。

したがって、上記技術常識をもってしても、タンパク質中の全てのプロリン残基が必ずポリペプチド鎖のねじれやターンに影響を及ぼし、その結果、必ずタンパク質の立体構造に大きな影響を与えるとまではいえず、本件全証拠を精査してもそのような知見は認められないから、この点に関する原告の主張は採用することができない。

(I) 原告の主張 につき

原告の主張 の点については、上記 の点について述べたとおり、プロリンに関する4個の相違に起因して、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が立体構造上の相違を示す可能性はあるが、実際に両者の立体構造の相違が示されているわけではなく、両者が著しい立体構造上の相違を示すとい

う事実が見出されているとは認められない。したがって、この点に関する原告の主張は採用することができない。

(オ) 仮に、プロリンがアミノ酸配列中に入ることによりねじれやターンに影響を及ぼしその結果立体構造が大きく変化するという原告の主張が正しいとしても、上記主張は本願発明7-2と引用発明がコードするタンパク質に関する主張にすぎないところ、本願発明7-2はあくまでもDNA分子そのものに関する発明であって、DNA分子がコードするタンパク質は発明を特定するための事項には含まれない。このことは、たとえ本願発明の目的が、原告が主張するように、HPV18L1タンパク質とVLPを形成するという観点から、構造上機能的なHPV18L2の配列を得ることであったとしても、本願発明7-2はL2DNA分子という物の発明であるから、そのことは発明を特定するための事項には含まれないというべきである。

したがって、該DNA分子がコードするタンパク質と引用発明がコードするタンパク質が立体構造上の相違を示すか否かは、本来本願発明7-2の進歩性の判断に影響を与える事項ではないというべきである。

以上のとおり、相違点(1)の認定に誤りがあるとの原告の上記主張は採用することができない。

イ 取消事由2（容易想到性の判断の誤り）について

(ア) 原告の主張(ア) aにつき

a 原告は、審決が相違点(1)について誤って認定した事実に基づいて容易想到性を判断したと主張するが、前記アのとおり、相違点(1)に関する審決の認定に誤りはないから、原告の上記主張は採用することができない。

b また、本願発明のL2DNA分子と引用発明のL2DNA分子との間に、40bpの相違があることや4つのプロリンの相違があること

などは、本願発明のL2 DNA分子の配列が決定されて初めて知ることができる事項であり、引用例1の記載からは知ることができないし、そもそも、両者の間に「著しい立体構造の相違」があることを認めるに足りる証拠はない。

したがって、本願発明のL2配列と引用発明のL2配列、それぞれによってコードされるL2タンパク質の間に「著しい立体構造の相違」があることを前提として、審決の引用発明に基づく容易想到性の判断の誤りを主張する原告の主張は採用することができない。

- c 技術常識2が、本願優先日（1995年〔平成7年〕3月22日）当時の技術常識であることは、当事者間に争いが無い。

原告は、審決が本願優先日当時の技術常識2を看過し、本願発明7-2と引用発明のそれぞれのヌクレオチド配列によってコードされるL2タンパク質が著しい立体構造の相違を示すことや、L2タンパク質がL1タンパク質と一緒に立体構造上うまく会合してVLPを形成できるかどうかという点、及び、仮にそのVLPが形成できたとしても、その表面においてL2タンパク質が少なくとも1個の免疫原性エピトープを提供できるかどうかという点について全く考慮しないで容易想到性を判断したと主張する。

しかし、技術常識2は、HPVに属するL2タンパク質の構成やそのもたらす作用に関する技術的事項であるところ、本願発明7-2はあくまでもDNA分子そのものに関する物の発明であるから、その進歩性の有無はそのようなDNA分子に到ることが容易か否かで判断されるべきものである。すなわち、ここでは、本願発明7-2であるDNA分子をクローニングすることが引用発明との関係において容易想到か否かが問題となるにすぎないところ、そのDNA分子がコードするタンパク質の特徴に関する技術常識2の存在が、そのタンパク

質をコードする本願発明 7 - 2 である DNA 分子のクローニングを困難にするとの証拠はないから、技術常識 2 は、本願発明 7 - 2 の進歩性の判断に何ら影響を及ぼすものではないというべきである。

d また、原告の主張は、本願発明においては、L 2 タンパク質が L 1 タンパク質と一緒に立体構造上うまく会合して V L P を形成でき、その表面において L 2 タンパク質が少なくとも 1 個の免疫原性エピトープを提供できることを前提とするものであるが、本願明細書の記載を精査しても、実施例 1 3 において L 1 タンパク質及び L 2 タンパク質がそれぞれ発現していることは確認できるものの、さらに進んで、本願発明 7 - 2 の L 2 DNA 分子によってコードされる L 2 タンパク質が L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成し得ること、及びその表面において L 2 タンパク質が少なくとも 1 個の免疫原性エピトープを提供できることを確認できる記載は見当たらない。この点に関し、原告は、本願発明が、HPV 1 8 型のヒト子宮頸癌腫由来細胞系列 S W 7 5 6 由来の HPV 1 8 型ゲノムのヌクレオチド配列を解析し、その結果、米国及び欧州で最初に承認された極めて医学的貢献度の高い子宮頸癌ワクチンに含まれる V L P を形成する、HPV 1 8 型の L 1 タンパク質とともに V L P を形成し得る L 2 タンパク質を見出したものであることは甲 1 7 によって実証されている旨主張するが、甲 1 7 は本願優先日以後の平成 2 2 年（2 0 1 0 年）6 月に作成された研究者の宣誓供述書にすぎず、しかも本願明細書に記載されていない技術的事項が多く含まれているから、甲 1 7 の記載をもって本願発明の内容を論じる原告の上記主張は失当である。

以上のとおり、審決が本願優先日当時の技術常識 2 を看過して容易想到性を判断したとの原告の上記主張は採用することができない。

(イ) 原告の主張(ア) b につき

原告は、引用例 1（甲 1）においては、引用発明である H P V 1 8 型の L 2 のヌクレオチド配列及びその推定アミノ酸配列が記載されているだけで、それが V L P 形成能を有するかどうかという機能に関するデータは何ら記載も示唆もされていないから、技術常識 3 を考慮すれば、引用例 1 における記載に基づいては、本願優先日当時において、引用発明である L 2 ヌクレオチド配列によってコードされる L 2 タンパク質が、L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成し得るかどうかについて当業者が予測することは極めて困難であり、まして本願発明 7 - 2 の L 2 D N A 分子によってコードされる L 2 タンパク質に容易に想到し得たということとはできない旨主張する。

確かに、引用例 1 には、引用発明の L 2 配列がコードするタンパク質が V L P 形成能を有するかどうかという「機能に関するデータ」は明らかにされていない。しかし、前記(ア) d で認定したとおり、本願明細書の記載を精査しても、本願発明 7 - 2 の L 2 D N A 分子によってコードされる L 2 タンパク質が L 1 タンパク質と一緒に V L P を形成し得ること、及びその表面において L 2 タンパク質が少なくとも 1 個の免疫原性エピトープを提供できることを確認できる記載は見当たらない。すなわち、本願明細書にも「機能に関するデータ」は記載されていないのである。

したがって、仮に原告の主張する技術常識 3 が本願優先日当時の技術常識として存在していたとしても、引用例 1 についてのみ技術常識 3 を適用し、審決の判断の誤りを主張する原告の上記主張は採用することができない。

また、前記(ア) c で認定したとおり、本願発明 7 - 2 はあくまでも D N A 分子そのものに関する物の発明であるから、その進歩性の有無はそのような D N A 分子に到ることが容易か否かで判断されるべきもので

あるところ，技術常識 3 は，技術常識 2 と同様，その DNA 分子がコードするタンパク質の特徴に関する技術常識にすぎないから，そもそも技術常識 3 を看過して容易想到性を判断したとする原告の上記主張は失当であり，採用することができない。

(ウ) 原告の主張(ア) c につき

原告は，技術常識 3 に鑑みれば，当業者は，引用例 1 に記載された L 2 ヌクレオチド配列を変化させて，本願発明 7 - 2 に係る L 2 ヌクレオチド配列に想到することを動機付けられるものでないと主張する。

しかし，技術常識 3 を前提とする原告の主張が失当であることは，上記(イ) で述べたとおりである。

(イ) 原告の主張(ア) d につき

原告は，引用例 1 に記載の L 1 及び L 2 の配列が，本願優先日当時のみならず現在に至っても，本願発明における L 1 及び L 2 の配列と同様に，V L P 形成の観点から機能的であることは何ら知られていないと主張する。

しかし，前記(イ) のとおり，そもそも本願明細書にも「機能に関するデータ」は記載されていないのであるから，原告の上記主張はその前提において誤っており，採用することができない。

(オ) 原告の主張(ア) e につき

この点に関する原告の主張は，「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に，本願発明 7 - 2 の L 2 DNA 分子によってコードされる L 2 タンパク質がどの程度寄与しているのかが明らかにされていない。」(審決 3 頁 3 7 行～ 4 頁 2 行) との審決の認定を論難するものであるが，本願明細書を精査しても，「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に，本願発明 7 - 2 の L 2 DNA 分子によってコードされる L 2 タンパク質がどの程度寄与しているのか」に関する記

載の存在を認めることはできないから、上記審決の認定に誤りはなく、この点に関する原告の主張は採用することができない。

(カ) 原告の主張(ア) fにつき

この点に関する原告の主張は、「L2タンパク質については、その取得の困難性についても、顕著な効果を奏するかどうかについても、具体的な主張がなされていない」（審決4頁14～17行）との審決の認定を論難するものであるが、この審決の記載は平成21年4月7日付け回答書（甲7）における原告に主張に対応するものであるところ、同回答書には、L2タンパク質についての取得の困難性やその顕著な効果について具体的な主張がなされていないことは事実であるから、原告の上記主張は理由がなく、採用することができない。

(キ) 原告の主張(ア) gにつき

原告は、審決が「本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのかが明らかにされていない。」（審決4頁16～19行）と判断したことに関し、技術常識2によれば、L1タンパク質と共にVLPを形成することができるL2タンパク質を見出すことで、より「現実のHPV18型により近いウイルス様粒子が提供可能」となることは当業者にとっては十分に理解可能であると主張する。

しかし、前記(オ)のとおり、本願明細書に、「『より現実のウイルスに近いウイルス様粒子』の形成に、本願発明7-2のL2DNA分子によってコードされるL2タンパク質がどの程度寄与しているのか」に関する記載はないのであるから、審決の判断に誤りはなく、原告の上記主張は採用することができない。

(ク) 原告の主張(ア) hにつき

a 技術常識4()及び() が本願優先日当時の技術常識であった

こと、並びに技術常識4() に関し、不死化細胞系においては、HPVの後期遺伝子(例えば、L1及びL2遺伝子)が存在しなかったり変異によって機能を失ったりすることにより、VLPを形成する能力を有した状態で発現しなくてもその細胞が生存できることについては当事者間に争いが無い。

- b 原告は、技術常識4() に関し、不死化細胞系においてHPVの後期遺伝子(例えば、L1及びL2遺伝子)の完全性が維持される必要がなく、HPVの後期遺伝子における変異は、その細胞が生存する能力に対し何らの影響もしないことが、本願優先日当時の技術常識であったと主張する。

しかし、仮に原告の上記主張が技術常識と認められるとしても、原告の提示する甲24の2ないし甲32、甲37(各種文献)には、不死化細胞系であれば後期遺伝子の不存在(欠失)や後期遺伝子部分における大きな変異のような、L1やL2タンパク質の機能が失われるような変異が必ず起こっているという事実は示されておらず、またそのような変異が必ず起こることが本願優先日当時の技術常識であるともいえない。

かえって、細胞増殖の際の遺伝子の複製において、塩基配列に起こる変異は不規則であるから、不死化細胞系であっても、後期遺伝子の特定配列が維持されている場合と変異が起こっている場合とが考えられる。つまり、L2遺伝子に変異が起こる可能性があることと、L2遺伝子が実際に変異することとは区別されるべきであり、L2遺伝子の完全性が維持される必要がないことと、L2遺伝子に変異してL2タンパク質が機能を失うこととは必ずしも同じではない。

したがって、技術常識4()及び()が本願優先日当時の技術常識であったとしても、そのことから、直ちに原告が主張するところの技

術常識 4 に基づく各知見が導かれると認めることはできない。すなわち、被告が主張するように、例えば技術常識 4 に基づく知見 については、技術常識 4 () から「樹立細胞系は不死であり、かつ、分化しない」とはいえても、そのような細胞が「実際には後期タンパク質を生産しない」ことや「後期タンパク質が発現するには、分化が必要とされる」ことが本願優先日当時の技術常識であるとはいえず、また、そのように認めるに足りる証拠もないというべきである。

したがって、この点に関する原告の主張は採用することができない。

- c 原告は、技術常識 4 に基づく各知見からすれば、「審決における当該箇所」(審決 3 頁 7 ~ 22 行)は、当業者が臨床サンプルである W V - 3 4 1 の代わりに子宮頸癌由来の不死化細胞系列である S W - 7 5 6 を使用するという示唆等が存在したことを何ら証明していないことが明らかである、したがって、本願優先日当時の技術常識 4 () 及び () を考慮すれば、単に子宮頸癌サンプルから不死細胞系が作製されたからといって、そのような細胞系が H P V 1 8 の L 2 遺伝子を含むであろうこと、もしその細胞系が H P V 1 8 の L 2 遺伝子を含むとした場合、L 2 遺伝子の完全性は維持されていたであろうこと、及び その L 2 遺伝子(もし存在するとした場合)が、適切な転写物のサイズで発現され、かつ、V L P を形成することができる、機能的な L 2 タンパク質をコードするであろうことを、その当時の当業者が容易に予測し得たということは決していえるものではないと主張する。

しかし、そもそも技術常識 4 () 及び () から原告の主張する技術常識 4 に基づく各知見が直ちに導き出されるものでないことは上記 b で述べたとおりである。

また、前記(2) ア(I) によれば、引用例 1 には、E 6 および E 7 についてではあるが、子宮頸癌に由来するいくつかの異なる細胞株の遺伝子領域のヌクレオチド配列を解析し、一次構造を比較、研究することに関して記載されていることが認められる。すなわち、分子生物学におけるウイルス研究においては、ここに記載されるような、異なる細胞株の特定の領域の遺伝子配列を解析し、比較するような研究を行うことは、引用例 1 が刊行された時点（1987年〔昭和62年〕当時）において既に知られていたと考えられる。

そして、ウイルスに感染した細胞から不死化細胞系として確立する過程での継代培養において、遺伝子が不規則に変異することは起こり得るが、必ず L 2 遺伝子の部分に変異が起こるという証拠はない。

また、L 2 遺伝子の部分に変異が起こった場合であっても、その変異によって、コードされる L 2 タンパク質の機能が維持される場合と機能が失われる場合とがあると考えられるところ、ある不死化細胞系において発現していない遺伝子のコードするタンパク質の機能が維持されているか否かは、当該遺伝子を解析し、タンパク質を発現させ、その機能を確認してみれば初めて分かることであるから、当業者はそのことを知るために当該遺伝子の解析、発現等を試みると考えられる。

そして、研究対象の細胞としての臨床サンプルと不死化細胞系とを比較した場合、両者それぞれに長所と短所とがあるといえるから、入手の容易性や取扱いのし易さなどの点で不死化細胞系に長所があると考えれば、当業者は不死細胞系を研究対象として検討するであろうと推認される。

したがって、上記「審決における当該箇所」に記載されているように、引用例 1 に接した当業者は、そこに記載されている臨床サンプルである W V - 3 4 1 の代わりに、周知の臨床単離株である子宮頸癌由

来の不死化細胞系列であるSW-756のヌクレオチド配列の解析を容易に想到しうるものと認めるのが相当である。

d 原告は、上記「審決における当該箇所」には、当該発明が容易想到であると判断するために必要な「当該発明の特徴点に到達するためにしたはずであるという示唆等」の存在が証明されていないと主張する。

しかし、前記のとおり、分子生物学におけるウイルス研究においては、異なる細胞株の特定の領域の遺伝子配列を解析し、比較するといった研究を行うことは1987年（昭和62年）には知られていることから、そのような研究は本願優先日当時（1995年〔平成7年〕当時）においては一般的であり、HPV18型に関連するヒト子宮頸癌腫由来細胞においても同様と考えられる。そして、L2遺伝子はE6、E7遺伝子と同様に、引用例1にORFの1つとして明記されているのであるから、当業者は引用例1の記載から、引用例1に具体的に示されているORFについて、異なるサブタイプの配列が存在することを期待して、他の公知の細胞株を研究対象として解析してみようという示唆を得ることができる。そうであれば、当業者は、そのような示唆に基づき、引用例1のWV-341と同じくヒト子宮頸癌腫由来細胞であって、入手可能な公知の細胞であるSW756のL2遺伝子を解析しようとすると考えられるから、原告の上記主張は採用することができない。

(ケ) 原告の主張(ア) i につき

原告は、VLPの形成という観点から構造上機能的なHPVのL1及びL2DNA配列を得る場合において、当業者は臨床サンプルの代わりに、不死化細胞系の使用を避ける傾向にあった（技術常識4（ ））と主張する。

しかし、原告が提出した証拠によっても、HPVのL2遺伝子をクローニングするに際して、不死化細胞を用いることが不適切であることを明確に記載したものはない。

また、前記(ク) bで判断したとおり、不死化細胞系であれば後期遺伝子の不存在(欠失)や後期遺伝子部分における大きな変異のような、L1やL2タンパク質の機能が失われるような変異が必ず起こっているという証拠は示されておらず、またそのような変異が必ず起こることが本願優先日当時の技術常識であるともいえない。

したがって、当業者は臨床サンプルの代わりに、不死化細胞系の使用を避ける傾向にあったという技術常識4()が本願優先日当時に存在したと認めることはできないから、当業者は臨床サンプルの代わりに不死化細胞系を使用することを動機付けられることはなく当業者が不死化細胞系を使用することに阻害要因が存在した旨の原告の主張は採用することができない。

(3) 原告の主張(イ) につき

原告は、相違点(2)についての審決の判断に関し、たとえ「ゲノムDNA分子の全長ヌクレオチド配列が開示されている場合に、適切なプライマー対を設計し、これを用いて所望の遺伝子部分のみをクローニング」したとしても、本願優先日当時、当業者が、L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るL2タンパク質の配列を見出すことは、技術常識3に鑑みれば、当業者が容易に想到し得るということは決してできないと主張する。

しかし、前記のとおり、本願明細書において、本願発明7-2のL2 DNA分子によってコードされるL2タンパク質が、L1タンパク質と一緒にVLPを形成し得るかどうかについても確認されていないのであるから、原告の上記主張はその前提において誤っており、採用するこ

とができない。

ウ 取消事由3（顕著な作用効果の看過）について

(ア) 原告は、本願発明においては、特にSW756由来のHPV18型ゲノムのヌクレオチド配列を解析した結果、HPV18型のL1タンパク質とともにVLPを形成しうるL2タンパク質を見出したとし、そのL2タンパク質は、極めて医学的貢献度の高い子宮頸癌ワクチンを構成するHPV18型のL1タンパク質からなるVLPを、より真正なウイルスに近いVLPとなし、そのVLPを安定化させるという顕著な効果を奏するものであるのに、審決は、本願発明7-2におけるL2タンパク質の上記のような予測し得ない顕著な効果を看過したものである等と主張する。

しかし、前記原告の主張のうち、まず、本願明細書において、L1及びL2タンパク質からなるVLPの形成が実質的に確認されているに等しいとの点については、VLPを形成しているのはL1タンパク質のみであって、L2タンパク質については何ら記載されていないと認められ、L2タンパク質のVLP形成の観点からの機能とは、L2タンパク質単独の機能、例えばL2タンパク質がL1タンパク質と共同してより優れたVLPが形成される（L1タンパク質のみから形成されたVLPに比べて、より天然のウイルスに近いVLPが形成される等）といった機能が考えられるが、本願明細書には、そのようなL2タンパク質のVLP形成の観点からの機能についても何ら記載されていないと認められる。

(イ) また、本願発明のL1及びL2配列を共発現させることにより、当業者はVLPが形成されることを予測したはずであるとの点については、本願明細書の「発明の背景」、実施例13及び16においては、前記(1)イ(ケ)及び(コ)記載のとおり、単にタンパク質が共発現されたことが記載

されているに止まり，L 2 タンパク質のV L P形成の観点からの機能が記載されているわけではない。

(ウ) そして，本件補正前の請求項10，12及び16には，L 1及びL 2配列によってコードされる組換えL 1 + L 2 タンパク質からなるウイルス様粒子（V L P）を製造し得る方法が記載されているとの点については，その内容は甲2（公表特許公報）によれば下記のとおりのものであるところ，製造しうる方法が記載されていることは，単にここに記載された方法によれば製造できるかもしれないということにすぎず，本願明細書には実際にL 2 タンパク質を用いてV L Pを製造したことに関する記載がないのであるから，L 2のV L P形成の観点からの機能が記載されていることにはならないというべきである。

記

・請求項10

ヒトパピローマウイルス18型の組換えL 1タンパク質，又は組換えL 1 + L 2 タンパク質からなるウイルス様粒子であって，その粒子の純度が少なくとも60%であることを特徴とする上記粒子。

・請求項12

請求項10に記載のウイルス様粒子の製造方法であって，

(a) パピローマウイルスL 1タンパク質又はパピローマウイルスL 2タンパク質又はパピローマウイルスL 1 + L 2 タンパク質をコードする組換えDNA分子で酵母を形質転換すること；

(b) 組換えDNA分子を発現させる条件下で形質転換酵母を培養し，組換えパピローマウイルスタンパク質を生産させること；及び

(c) 組換えパピローマウイルスタンパク質を単離して，請求項10に記載のウイルス様粒子を生産させること；

を特徴とする上記方法。

・請求項 16

ウイルス様粒子に組み立てられた酵母由来組換えパピローマウイルスカプシドタンパク質の製造方法であって、

(a) 少なくとも一つのパピローマウイルスカプシドタンパク質をコードするパピローマウイルス遺伝子をベクターにクローニングすること；

(b) そのベクターを宿主細胞に移入させて、組換え宿主細胞を生産すること；

(c) パピローマウイルスカプシドタンパク質を生産させる条件下で組換え宿主細胞を培養すること；及び

(d) ウイルス様粒子を生成させる条件下でパピローマウイルスカプシドタンパク質を精製すること；

を包含する上記方法。

(I) さらに、甲 17（宣誓供述書）によれば、本願発明においては、実際に L1 タンパク質及び L2 タンパク質を取得することによって、本願発明の HPV18 型の L1 タンパク質及び L2 タンパク質が一緒になって VLP を形成することが透過型電子顕微鏡等により実際に確認されたとされているが、甲 17 は本願優先日以後（2010 年〔平成 22 年〕）に作成された宣誓供述書であって、甲 17 において初めて確認された L2 タンパク質からの VLP 形成は本願明細書には記載されていなかった事項であるから、甲 17 に示された L2 の VLP 形成の観点からの機能を本願発明の効果として参酌することはできないというべきである。

(オ) 以上のとおり、審決は、容易想到性の判断をする際に、本願発明 7-2 における L2 タンパク質の上記のような予測し得ない顕著な効果を

看過したものであるとの原告の主張は採用することができない。

3 結論

以上のとおりであるから，二者択一の選択肢として含まれている本願発明7-2は引用発明に基づいて当業者が容易に想到できるとした審決の結論に誤りはなく，原告主張の取消事由はいずれも理由がない。

よって，原告の請求を棄却することとして，主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所 第1部

裁判長裁判官 中 野 哲 弘

裁判官 東 海 林 保

裁判官 矢 口 俊 哉