

担当弁理士：高山 周子

先願発明との同一性、進歩性の判断に関する裁判例

－「遺伝子産物の発現を変更するためのCRISPR-Cas系および方法」事件－

R2.2.25 判決 知財高裁 平成31年（行ケ）第10011号

審決（拒絶）取消請求事件：審決取消

概要

CRISPR-Cas関連のベクターの発明において、標的配列に導く為のRNAの1つであるtracrRNAの配列の長さを30以上のヌクレオチドとして下限値を規定した点に関して、引用発明1では、tracrRNAの配列の長さ自体を規定するという技術思想が表れてはいない為に先願発明と同一とはいえず、また、tracrRNAが26のヌクレオチドの長さを有するものが開示されている引用例2に基づいて容易想到でもないとして、審決が取り消された事例。

特許請求の範囲

【請求項1】

エンジニアリングされた、天然に存在しないクラースタライズ等間隔短鎖回分リピート（CRISPR）-CRISPR関連（Cas）（CRISPR-Cas）ベクター系であって、
 a) 真核細胞中のポリヌクレオチド遺伝子座中の標的配列にハイブリダイズする1つ以上のCRISPR-Cas系ガイドRNAをコードする1つ以上のヌクレオチド配列に作動可能に結合している第1の調節エレメントであって、前記ガイドRNAが、ガイド配列、tracr配列及びtracrメイト配列を含む、第1の調節エレメント、
 b) II型Cas9タンパク質をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合している第2の調節エレメントであって、前記タンパク質が、核局在化シグナル（NLS）を含む、第2の調節エレメントを含む1つ以上のベクターを含み、
 c) 成分（a）及び（b）が、前記系の同じ又は異なるベクター上に位置し、前記tracr配列が、30以上のヌクレオチドの長さを有し、
 d) それによって、前記1つ以上のガイドRNAが、真核細胞中の前記ポリヌクレオチド遺伝子座を標的とし、前記Cas9タンパク質が、前記ポリヌクレオチド遺伝子座を開裂し、それによって、前記ポリヌクレオチド遺伝子座の配列が、改変され、前記Cas9タンパク質及び前記1つ以上のガイドRNAが、いっしょに天然に存在しない、
 e) CRISPR-Casベクター系。

争点

- 1 引用発明1に基づく特許法29条の2の判断の誤り（取消事由1）
- 2 引用発明2に基づく進歩性の判断の誤り（取消事由2）

裁判所の判断

- 1 取消事由1について
『イ・・・（略）・・・』

そして、本願明細書の図16や図17を参照すると、プロトスペーサー1やプロトスペーサー3を標的とした場合については、nが+67、+85である場合のみならず、nが+54、すなわちtracr配列の長さが32のキメラRNAである場合も、nが+48、すなわちtracr配列の長さが26のキメラRNAを上回る改変効率が得られていることを見て取ることができ、本願発明がtracr配列につき30以上のヌクレオチドの長さで設定したことによって引用発明1とは異なる新たな効果を奏していることも理解できる。

このように、本願発明は、「tracr配列の長さ」に着目し、「tracr配列が、30以上のヌクレオチドの長さを有」するものという構成を採用したことによって、ゲノム改変効率が增加することを特徴とするものである。

他方、引用例1には、ガイドRNAが第一領域から第三領域までの3つの領域を含むこと（【0067】）、ステムの長さは約6から約20塩基対長であってよいこと（【0069】）、一般的に、第三の領域は、約4ヌクレオチド長以上であり、例えば、第三の領域の長さは、約5から約60ヌクレオチド長の範囲であるとする（【0070】）、ガイドRNAの第二及び第三領域の合わせた長さは、約30から約120ヌクレオチド長の範囲であり得ること（【0071】）が記載されているにすぎない。

ウ また、本願明細書【0063】の「ループの3'側の配列の部分、tracr配列に対応する」の記載によれば、本願発明のtracr配列は、引用発明1の第二領域の片方のステムと第三領域を合わせたものに相当すると認められる。しかし、引用例1には、tracr配列（第二領域の片方のステムと第三領域を合わせたもの）の長さそれ自体を規定するという技術思想が表れてはいない。さらに、本願優先日当時、tracr配列の長さを30以上のヌクレオチドの長さとするの当業者の技術常識が存在したことを認めるに足りる証拠はない。

エ よって、引用例1に「t r a c r配列が、30以上のヌクレオチドの長さを有」するものという構成を採用したことが記載されているといえないし、技術常識を参酌することにより記載されているに等しいともいえない。』

2 取消事由2について

『・・・(略)・・・

(4) 相違点4の判断について

・・・(略)・・・

以上の引用例2の実験結果に接した本願優先日の当業者は、26ヌクレオチド長よりも短いt r a c r配列は、C a s 9の開裂効果が劣ることから、C a s 9タンパク質による標的配列の開裂には、少なくとも、天然配列の23～48を保持した26ヌクレオチド長のt r a c r配列を含む必要があることを理解する。ところが、t r a c r配列の長さについては、26ヌクレオチドより短い場合との比較では、長い26ヌクレオチドの方が好ましいことは理解できるものの、引用例2には、26ヌクレオチドより長い場合と比較した場合に、より長さの大きいt r a c r配列の方が好ましいことを示す記載は、見当たらない。加えて、本件全証拠によっても、本願優先日当時、t r a c r配列の長さが大きければ大きいほど好ましいことを示す技術常識が存在したことを認めるに足りない。

(イ) 一方、本願明細書の【0162】によると、t r a c r配列の長さでゲノム改変効率の関係について、「EMX1およびPVALB遺伝子座中の5つ全ての標的について、t r a c r配列長さの増加に伴うゲノム改変効率の一貫した増加が観察された」との一般的な説明がされ、本願明細書の図16や図17から、プロトスペーサー1やプロトスペーサー3を標的とした場合に、t r a c r配列の長さが32のキメラRNAの方が、t r a c r配列の長さが26のキメラRNAよりも、ゲノム改変効率に優れていると理解することができる。そうすると、引用例2の記載や本願優先日の技術常識を勘案しても、ゲノムの改変効率を向上させる観点で、引用発明2のt r a c r RNAの長さについて、引用例2に具体的に開示されている26から30以上に変更することを、当業者が動機付けられていたということはできない。

(ウ) また、本願優先日当時、引用例2の要約に記載された細菌や古細菌の獲得免疫に由来するC R I S P R / C a s系(前記(1)ア)を、緩衝液中での混合(試験管レベル)でなく、真核細胞に適用することができた旨を報告する技術論文や特許文献は存在しておらず、t r a c r配列の長さを30以上に設定するという技術手段を採用することで、真核細胞におけるゲノム改変効率が向上するという効果は、当業者の期待や予測を超える効果と評価することができる。

(エ) したがって、相違点4として挙げた本願発明の発明特定事項、すなわち「t r a c r配列」については、「30以上のヌクレオチドの長さ」とすることは、引用例2の記載や本願優先日の技術常識

を参酌しても、当業者が容易に想到し得たとはいえないものである。』

3 結論

『以上によれば、原告らの主張する取消事由1及び2はいずれも理由がある。』として、審決を取り消した。

検討

1 先願発明との同一性に関して、審決で設計上の微差とされたt r a c r配列の長さの規定について、引用例1には長さ自体を規定するという技術思想が表れてはいないために同一性はないとした判決の内容は参考になる。

2 進歩性に関して、本判決では、引用例2から、t r a c r配列の長さが26ヌクレオチドより短い場合との比較で、長い方が好ましいことが理解できても、30ヌクレオチド以上に変更することを当業者が動機付けられていたということはできないとした点は、「試みることに十分な動機付けがある」とした審決と対照的である。動機付けがあるというためには、引用例に具体的な記載が必要であることが確認できた。

3 なお、t r a c r配列の数値の規定がない別の対象出願について、本判決と同日に出された判決では、同じ引用例1と2により、先願発明との同一性があり、進歩性は欠如するとされている。

実務上の指針

1 数値規定のある発明について、設計上の微差か否かの判断時には、先願に記載されている数が発明に規定している数と近い値であれば数値とその差に注目してしまいがちだが、数値を規定すること自体の技術思想が先願発明に含まれているかを注意深く検討する必要がある。

2 引用例の記載から「試みるのが容易」という指摘が審査官又は審判官からされることがある。そのような場合でも、引用例中に、本願発明に向かう直接的な記載による動機付けがない場合には反論材料とすることができると考える。数値の規定であれば、引用例の記載からは、数の大きい数値の方が好ましいと理解できても、その大きい数値よりもさらに大きくした場合にまで必ず効果が増大するということは一概に言えない。従って、反論の際には、このような引用例での具体的な動機付けの欠如の指摘は役立つであろう。さらに、発明の効果を併せて主張することで、容易想到性の判断は、出願人により有利に働くと思われる。

3 C R I S P R - C a s系を用いたゲノム編集は、農作物の品種改良や医療への応用可能性が広く、この技術について広い権利が取得された場合の他者への影響は大きい。例えば数値規定や細かい成分規定のない広い権利取得に際しては、本判決と類似の考え方は採用できない。

以上