

主 文

本件控訴を棄却する。
控訴費用は控訴人の負担とする。

事 実

第一 当事者の求めた裁判

一 控訴の趣旨

- 1 原判決を取り消す。
- 2 被控訴人大塚製薬株式会社は、別紙物件目録（一）記載の注射用乾燥インターフェロン α 製剤を製造し、販売してはならない。
- 3 被控訴人持田製薬株式会社は、別紙物件目録（二）記載の注射用乾燥インターフェロン α 製剤を製造し、販売してはならない。
- 4 被控訴人株式会社林原生物化学研究所は、別紙物件目録（三）記載の注射用乾燥インターフェロン α の原液を製造し、被控訴人大塚製薬株式会社及び被控訴人持田製薬株式会社に対して供給してはならない。
- 5 被控訴人大塚製薬株式会社及び被控訴人株式会社林原生物化学研究所は、連帯して、控訴人に対し、金一四億円及び内金三億一〇〇〇万円に対する平成五年四月一七日から、内金一〇億九〇〇〇万円に対する平成九年四月二三日から各支払済みまで年五分の割合による金員を支払え。
- 6 被控訴人持田製薬株式会社及び被控訴人株式会社林原生物化学研究所は、連帯して、控訴人に対し、金一億七〇〇〇万円及び内金五〇〇〇万円に対する平成五年四月一七日から、内金一億二〇〇〇万円に対する平成九年四月二三日から各支払済みまで年五分の割合による金員を支払え。
- 7 訴訟費用は、第一、二審とも被控訴人らの負担とする。

8 仮執行宣言

二 控訴の趣旨に対する被控訴人らの答弁

主文と同旨

第二 請求の原因

一 当事者

- 1 控訴人は、肩書地に主たる営業所を有するスイス法人であり、医薬品、化学品等を製造、販売している。
- 2 被控訴人大塚製薬株式会社（以下「被控訴人大塚製薬」という。）及び被控訴人持田製薬株式会社（以下「被控訴人持田製薬」という。）は、いずれも主として医薬品を製造、販売している会社である。
- 3 被控訴人株式会社林原生物化学研究所（以下「被控訴人林原研究所」という。）は、食品原料、医薬品原料等を製造販売している会社である。

二 本件発明に係る権利

- 1 控訴人は、次の特許権（以下「本件特許権」といい、本件特許権に係る発明を「本件発明」という。）を有する。

なお、本件発明の特許出願人は、当初エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ・ウント・コンパニー・アクチェンゲゼルシャフトであったが、控訴人は、右法人から、右特許を受ける権利を譲り受け、平成元年一〇月三十一日、特許庁長官に対し、右権利の承継を届け出た。

（一） 出願日 昭和五四年十一月二二日（昭和五四年十一月二二日出願された特願昭五四一一五〇八〇三号の分割）

（二） 出願番号 特願昭五八一二九六三二号

（三） 優先権主張日 一九七八年十一月二四日（以下「本件優先権主張日」という。）

（四） 公告日 昭和六三年七月二九日

（五） 公告番号 特公昭六三―三八三三〇号

（六） 登録日 平成四年三月三〇日

（七） 登録番号 第一六五二一六三号

（八） 発明の名称 インターフェロン

（九） 特許請求の範囲 左記のとおり

記

ウシ細胞MDBKの場合、比活性〇・九 \times 一〇の八乗～四・〇 \times 一〇の八乗単位

／mg タンパク質を有し、ヒト細胞系 AG-732 の場合、比活性 2×10^6 の六乗～ $4 \cdot 0 \times 10^8$ の八乗単位／mg タンパク質を有し、分子量約 16000 ± 1000 ～約 21000 ± 1000 であり、アミノ糖分が一分子当たり一残基未満であり、順相および（または）逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示すとともに、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す均質タンパク質であるヒト白血球インターフェロンを含有し、ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まないことを特徴とする、ヒト白血球インターフェロン感受性疾患治療用医薬組成物。

2 本件発明の構成要件を分説すると、本件発明は、まず、以下の（一）ないし

（三）の構成を具備する場合すべてを技術的範囲としている。

（一） ヒト白血球インターフェロン感受性疾患治療用医薬組成物であること。

（二） ドデシル硫酸ナトリウム及び非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まないこと。

（三） ヒト白血球インターフェロンを含有すること。

そして、本件発明に含有されるヒト白血球インターフェロンはどのようなものであるかに関しては、以下の（四）ないし（九）で規定されている。

（四） ウシ細胞 MDBK の場合、比活性 $0 \cdot 9 \times 10^8$ の八乗～ $4 \cdot 0 \times 10^8$ の八乗単位／mg タンパク質を有し、ヒト細胞系 AG-732 の場合、比活性 2×10^6 の六乗～ $4 \cdot 0 \times 10^8$ の八乗単位／mg タンパク質を有すること。

（五） 分子量約 16000 ± 1000 ～約 21000 ± 1000 であること。

（六） アミノ糖分が一分子当たり一残基未満であること。

（七） 順相及び（又は）逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示すこと。

（八） ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示すこと。

（九） 均質タンパク質であること。

3 「ヒト白血球インターフェロン感受性疾患治療用医薬組成物」との要件について

右要件は、本件特許権の対象は医薬組成物であること、その医薬組成物はヒト白血球インターフェロン感受性（すなわち、ヒト白血球インターフェロンを投与して効果のある）疾患の治療用に用いられるものであることを規定している。

4 「ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まないこと」との要件について

（一） 天然のインターフェロンは、多種多量のタンパク質夾雑物中に存在している。だから、そういう「夾雑物」は実質的にすべて除かれていなければならない。したがって、実質的に共存することが認められるものは、インターフェロン活性のタンパク質（つまりインターフェロン）ということになる。他にインターフェロンが存在しているとき、全体としての対象物は、インターフェロンのいくつかの下位種の混合物ということになる。

（二） ドデシル硫酸ナトリウムが特に明記されているのは、従来は精製のためにドデシル硫酸ナトリウムを使うことがあり、そうすると得られたものの中にもドデシル硫酸ナトリウムが混ざっていたというインターフェロン精製の歴史にかんがみてのことである。そこで、本件発明のものはそういうものでないことを特に明らかにしたのである。

（三） なお、製品の安定化のために加えられた血清アルブミン等は「夾雑物」ではない。

5 「ヒト白血球インターフェロンを含有」するとの要件について

（一） 本件優先権主張日当時、インターフェロンの分類につき、抗原特異性によることが原則であった。したがって、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インターフェロン」もインターフェロンの型ないし種類を指す言葉であり、現在はそれに代わって「インターフェロン— α 」という言葉を用いることになっているから、この言葉は、現在では「インターフェロン— α 」と読み替えられるべきである。

（1）ア 本件発明の明細書（甲第一号証）（以下「本件明細書」という。）の特許請求の範囲の文言上、「ヒト白血球インターフェロン」は、高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示し、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示すものであるから、インターフェロンの下位種なのであって、産生されたままのインターフェロンではあり得ない。

発明の要旨の認定は、特許請求の範囲の記載のみによるべきであるところ、本件特許請求の範囲においては、「白血球より産生される」とも、「白血球由来の」とも記載されておらず、一つの名詞として記載されている。

イ また、その発明の詳細な説明においては、「人の白血球のインターフェロン」（7欄三五行、9欄二五行、15欄六行等）との表現が使用されているが、それは、実施例又はそれと同様の実施の態様の説明の箇所において使われているだけである。発明の技術的範囲は実施例に限られるものではない。

また、実施態様の説明の箇所では「人の白血球のインタフェロン」と書き、他方、特許請求の範囲においては「ヒト白血球インタフェロン」という言葉を用いていることは、後者はインターフェロンの型ないし種類を示すために使い分けされていると解することが合理的である。

ウ さらに、本件明細書（甲第一号証）には、「全世界の研究者達はインターフェロンをそれが白血球型であろうとまた線維芽細胞型であろうと、・・・単離しようとしたが、不成功に終わった」（2欄下から二行ないし3欄四行）と型であることをうかがわせる記載が存在する。

（2）ア 本件優先権主張日当時、既に産生細胞と産生されるインターフェロンの種類との間には一対一の対応のないことが知られていた。すなわち、インターフェロンの研究当初においては、インターフェロンに種類があるということは分からなかったが、白血球から産生されるインターフェロンと線維芽細胞から産生されるインターフェロンは違うとの認識が確定したこと（一九七五年ころ）、また、リンパ芽球より産生されるインターフェロン（ナマルバ細胞による）は白血球からのインターフェロンと同じだという事実が分かったこと（一九七七年ころ）等の研究の進展により、「白血球インタフェロン」という言葉は、現実には白血球から産生されるインターフェロンという意味を越えて、型ないし種類の名称となったのである。そして、本件優先権主張日当時、人のインターフェロンの種類は、抗原特異性によって分類され、白血球の産生するもので代表される種類、線維芽細胞の産生するもので代表される種類、それと免疫的に産生される種類の三種類あると認識されていた。

イ 本件優先権主張日当時、インターフェロンが産生細胞を語頭に付けて呼ばれていたことは事実であるが、それは実験等の対象とする個々のインターフェロンを特定するための便宜的な表現であって、それによって分類していたものではない。

ウ 本件発明の発明者である【P1】博士は、一九七七年五月以前に、リンパ芽球様細胞であるナマルバ細胞の産生するインターフェロンは八〇、九〇%白血球インタフェロンだと認識していたのである（甲第四五号証）。そのような発明者が一九七八年に出版した本件特許権の明細書に用いた「白血球インタフェロン」なる語が、リンパ芽球より生ずるものを排斥するとの意識であったはずはない。

（3）ア 一九八〇年三月、国際委員会は、これまでの白血球インタフェロン、線維芽細胞インタフェロン、免疫インタフェロンという言葉が不適切であるとして、 α 、 β 、 γ という言葉で提唱した。

国際委員会は、当時知られていたインターフェロンの種類は抗原特異性に基づく三種類であり、それらが以前においては「白血球インタフェロン」、「線維芽細胞インタフェロン」、「免疫インタフェロン」と呼ばれていたことを認め、今後はそれぞれ α 、 β 、 γ と呼ばれるべきことを提唱したのであり、リンパ芽球様インタフェロンという独立の種類など認められなかったのである。国際委員会は、それまで白血球インタフェロンが型が指していると考えたからこそ、白血球が白血球インタフェロン以外のインタフェロンを産生し、逆に白血球インタフェロンは白血球以外の細胞からも産生されるから、型の名称として白血球インタフェロンをいうのは紛らわしくて不適当だとしているのである。

イ 国際委員会は、人の白血球からのインターフェロンとリンパ芽球様細胞からのインターフェロンは若干のアミノ酸が違っていると認識していた。しかし、その違いは、たまたま分析対象とされたサブタイプ間のことにすぎない。

（4） また、本件明細書中の実施例2は、慢性骨髄性白血病（CML）患者の白血球を使用したものであるが、これは骨髄球系の白血球（顆粒球）が異常に増殖した患者のものであるから、その中には当然骨髄球（しかも病的なもの）が多くなっており、それは通常のバッフィ・コートではあり得ない。

（二） BAL-1細胞から産生されたインターフェロンは「リンパ芽球インタフェロン」又は「リンパ芽球様インタフェロン」と呼ばれ、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インタフェロン」に含まれるものである。

(1) 確かに、BAL-1細胞は、健常人の人体に自然に存在する白血球とは異なる。しかし、BAL-1細胞は、Bリンパ球から得られるものであり、Bリンパ球は白血球である。そして、本件明細書中の実施例2も白血病患者の白血球を用いたものであり、本件発明においてインターフェロンの産生に用いた白血球はこのような異常な性質を示すものも含むものである。

細胞を株化し、無限増殖できるようにすることは、臨床用に使えるようにインターフェロンを大量に得るためである。細胞自体はもともと白血球の一種であるから、たとえ細胞の性質が変わり、体外で増殖するようになっても、その産生するインターフェロンは全く別のものにはならず、もとの白血球からのインターフェロンと同種であろうと期待されていたからこそ大量生産が企図されたのである。

(2) また、本件優先権主張日当時、BAL-1細胞と同じリンパ芽球様細胞であるナマルバ細胞の産生するインターフェロンは、その大部分が白血球（バフイ・コート）からのインターフェロンと同種のものであることが学会の共同認識であった。

国際委員会も、リンパ芽球が主として白血球インターフェロンを産生することを認め、また、それを白血球からのインターフェロンと同じくインターフェロン- α と呼称することを定め、ただ時によりそれにつき白血球インターフェロンの亜種としての表示をしてもよい（may be）と述べたにすぎない。国際委員会のメンバーの誰一人も、リンパ芽球インターフェロンを一つの種類として名前を付けようなどとは思っていなかったものである。

(三) 仮に、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インターフェロン」が産生細胞を意味するとしても、本件特許権は、物の特許に係るものであり、かかる下位種を含有することを特徴とする医薬組成物である。物の特許ではインターフェロン産生の過程は問題にならない。したがって、本件特許請求の範囲の他の箇所でその属性を規定されている「ヒト白血球インターフェロン」（それが現在いうところのインターフェロン- α であるか否かを問わず）の下位種を含有するものである限り、本件発明の技術的範囲に入るものである。

(四) なお、本件特許請求の範囲の文言は、「・・・均質タンパク質であるヒト白血球インターフェロンを含有し」であるから、これを含めばよい。すなわち、下位種自体は当然本件特許権の対象であるが、本件特許権の対象は下位種に限定されない。

本件明細書には、「個々の種はそのまま使用することができ、或いはこのような種の二種以上の混合物を使用することもできる。このような混合物は単離した種を望むように混合することによって得ることができ、或いはインターフェロンの幾つかの種が存在するが、非インターフェロン（の）活性なタンパク質が存在しないところで精製を停止し、組成物が均質なインターフェロンタンパク質の混合物であるようにすることによって、得ることができる。」（甲第一号証9欄六行ないし一五行）と記載されている。精製を下位種の単離の段階まで行わず、いくつかの下位種が混合し、他にインターフェロン以外のものがない状態で止めるということになる。本件発明は初めて白血球インターフェロンを実質的に純粋な、つまり物質そのものとして得た発明であるが故に、白血球インターフェロンの下位種と、下位種の任意の組合せと、産生されたときの組合せのままのインターフェロンとのいずれをも有効成分とする医薬について権利が与えられたのである。

6 「ウシ細胞MDBKの場合、比活性 0.9×10^8 ～ 4.0×10^8 の八乗単位/mgタンパク質を有し、ヒト細胞系AG-732の場合、比活性 2×10^6 ～ 4.0×10^8 の八乗単位/mgタンパク質を有」するとの要件について

(一) 右要件にいう比活性とは、インターフェロン又はインターフェロンを含む混合物の抗ウイルス作用の程度のことであるが、比活性は、インターフェロンの種類ごとに特有の数値を有し、純粋なものであればあるほど当該インターフェロンの本来の活性の程度を示すものである。

(二) 特許請求の範囲の数値にも $\pm 50\%$ の誤差が認められるのが当然である。すなわち、本件明細書（甲第一号証）一〇頁の表4を見れば、特許請求の範囲 2×10^6 の六乗はこの表の最小値から、最大値 4.0×10^8 の八乗はこの表の最大値からそれぞれ採ったものであることは明らかである。そして、表の上部に、全体としてヒト細胞AG-732の場合 $\pm 50\%$ と記している。しかも、測定する内容は、インターフェロンがあるウイルスをどの程度の量で殺すかという生物学的な問題であり、本質的に時により上下すること免れないファクターである。

7 「分子量約一六〇〇〇±一〇〇〇～約二一〇〇〇±一〇〇〇であ」るとの要件について

(一) (1) インターフェロンのごときタンパク質について、本件優先権主張日のころは、一般に電気泳動による移動距離によって分子量を推認していた。電場をかけると試料が媒体中を移動し、その時軽いものはよく動き、重いものは動きにくいので、原点からの移動距離を測定し、これを分子量既知の物質の移動距離と比較して判定するのである。ただし、媒体の密度が低いと試料は動き易く、高いと動きにくい。

(2) 本件では媒体としてドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドのゲル(SDS—PAGE)を用いるが、ゲルの濃度が濃いと密度が高く、薄いと密度が低い。ただし、対照物質もやはり進みにくく又は進み易いはずであるから、比較した場合、本来同じ値が出るはずである。しかし、経験によると、実際には違うのである。したがって、あるゲル濃度で出した分子量の確認は、同じ濃度で行うべきである。

(3) 本件明細書にはゲルの濃度の記載はないが、本件発明の発明者の発表した文献(甲第五八号証の一添付の各参考文献)は、右参考文献(1)中の第一表、第二表がそれぞれ本件明細書の表1、表2に合致しているところから明らかなように、本件発明の過程で用いられた方法を記述しているものであり、その濃度は一二・五%である。

(二) また、同じ試料は、どのような条件においても同じ挙動を示すはずであるが、泳動バッファ(電極槽緩衝液)の組成が異なると、異なった挙動を示すことがある。

(三) なお、このような電気泳動の方法ではあまり厳密なところは分からないから、それによって得た分子量の値は、せいぜい一応の目安というべきものにすぎない。したがって、本件特許請求の範囲における「約」という値はかなりの幅を持つと解すべきである。

8 「アミノ糖分が一分子当り一残基未満であ」るとの要件について

(一) 発明は、その時々の技術水準においてなされ、これを権利化する特許明細書もその時の水準において作成されるものであるから、各種分析の方法も当時の方法で行うべきである。

本件明細書(甲第一号証)には、アミノ糖分析の方法は記載されていない。しかし、甲第八〇号証及び乙第六号証は、本件発明後間もない時期に本件発明の発明者の一人である【P1】等が改めてインターフェロン— α のサブタイプにつきアミノ糖分析を行った結果を発表したものであり、本件明細書の場合も当然同じ方法で行ったと考えられる。

(二) その方法(四二三頁左欄中ほど以下)は、インターフェロンを加水分解し、着いているアミノ糖部も、鎖を構成しているアミノ酸もばらばらにし、次いでその全部をフルオレスカミンにより標識し、高速液体クロマトグラフィーにかけてアミノ糖含量を調べるという方法である。

9 「順相および(または)逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す」との要件について

右要件については、高速液体クロマトグラフィーが物の分離、同定に用いる手段であるが、本要件は、物の同定の基準を示したのではなく、単一のピークを示すという表現により、試料が一つの物質から成り、混じり物がないことを意味するのである。本件発明に属する数種のインターフェロンは、それぞれが別の位置にピークを示すこととなる。

10 「ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)で単一バンドを示す」との要件について

右要件については、高速液体クロマトグラフィーと同様に、電気泳動も物の分離、同定に用いられる手法であり、ドデシル硫酸ナトリウムは右電気泳動に用いられる試薬であって、電気泳動で単一バンドを示すということは、試料が純粋であることをいうものである。

11 「均質タンパク質である」との要件について

均質、すなわち性質が揃っていることの内容は前記各要件から定められているから、独立した要件というほどのものではない。

12 特許請求の範囲の記載と実施例との関係について

本件発明の技術的範囲は、本件明細書の実施例に記載されたものに限定されない。

すなわち、本件明細書中の実施例1では、 α 、 β 、 γ というフラクションを得たが、 α と β は下位種のレベルには達していなかったようであり、 γ は下位種のレベルである。また、実施例2では、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\gamma 5$ というフラクションを得たが、 $\beta 3$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 5$ は、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で二つのバンドが得られるので、下位種の混合物である。したがって、下位種のレベルに達していたのは、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 4$ の六個である。なお、実施例1の γ は実施例2の $\gamma 2$ と同一の下位種であることが判明したので、結局二つの実施例によって得られた下位種の数は一六個である。

ここでサブタイプと下位種の関係について説明すると、ヒト白血球インターフェロン（インターフェロン— α ）の中にも、いくつかの種類（サブタイプ）があり、現在一四種ほど知られている。これらはアミノ酸配列が少しずつ異なっているものである。さらに、例えば、サブタイプ $\alpha 2$ （【P2】の命名による）については分子量の違うグループがある。これは $\alpha 2$ の完全な姿はアミノ酸一六五個のところ、一方の端（C末端）の方が途中で切れているものがあるからだと思われる。分子量の異なるものが含まれていると、高速液体クロマトグラフィーで単一ピーク、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示さない。ただし、サブタイプ $\alpha 8$ （【P2】の命名による）は、サブタイプの下に分子量の異なる下位種を持たない。

そうすると、現在一四種類知られているサブタイプ及び分子量の異なるそれ以上の数の下位種のすべてがこの実施例により見いだされなかったことは確かである。しかし、現在の知識によれば、すべての人のすべての場合の白血球（バツフィ・コート）から産生される（あるいは培養リン芽球や骨髓芽球から産生される）インターフェロンが常にすべてのサブタイプ含んでいるものではなく、時により異なる組成のようである。また、もしあるサブタイプが存在していたとしても、その量が少なければ、必ずしも分別操作により把握できるとは限らない。しかし、本件発明の発明者は、均質なインターフェロンを、下位種に至るまで純粋に得られる方法を開示した。そして世界で初めて、現実の下位種を得て見せた。この方法を他の下位種の含まれるインターフェロンに適用すれば、他の下位種が得られるのである。特許庁の物質特許に対する考え方（甲第一四号証）に照らし、こういう発明に対し、物としての特許を与えても当然である。殊に本件特許権における物とは、実質的に純粋なインターフェロンを含む医薬組成物である。正規な医薬としての承認は本件発明によって初めて可能となったのである。

三 被控訴人らの製造販売するインターフェロン製剤及び対比

1（一） 被控訴人林原研究所は、昭和六三年から、別紙物件目録（三）記載のインターフェロン原液を製造し、これを被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬に供給している。

（二） 被控訴人大塚製薬は、右原液を用いて別紙物件目録（一）記載の「オーアイエフ二五〇万IU」、「オーアイエフ五〇〇万IU」、「オーアイエフ一〇〇〇万IU」との商品名を付した注射用乾燥インターフェロン— α 製剤を製造し、販売している。

（三） 被控訴人持田製薬は、右原液を用いて別紙物件目録（二）記載の「IFN α モチダ二五〇」、「IFN α モチダ五〇〇」、「IFN α モチダー一〇〇〇」との商品名を付した注射用乾燥インターフェロン— α 製剤を製造し、販売している。

2 被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬の製剤、販売するインターフェロン製剤（以下、被控訴人林原研究所が製造している原液と合わせて、「被控訴人ら製品」という。）は、「ヒト白血球インタフェロン感受性疾患治療用医薬組成物」である。

（一） そのことは、ヒト白血球インターフェロンの現在の名称はインターフェロン— α であり、被控訴人ら製品はインターフェロン— α が効果があるとされた疾患の治療薬として販売されていることにより明らかである。

（二） 仮に、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インタフェロン」が直ちに現在のインターフェロン— α であるとはいえないとしても、人の白血球から産生されるインターフェロンはリン芽球からのインターフェロンと大部分重複することが本件優先権主張日当時明らかになっており、しかも被控訴人ら製品中のインターフェロンはその重複する部分を取り出したものであるから、その効果は人の白血球から産生されるインターフェロンが生ずる効果と同じである。

3（一） 被控訴人ら製品は、ドデシル硫酸ナトリウムも、「非インタフェロン活

性タンパク質夾雑物」も実質的に含んでいない。

(二) 被控訴人らは、被控訴人ら製品には血清アルブミンが含まれていると主張するが、それは製品の安定化のため加えられたものであって、「夾雑物」ではない。

また、被控訴人らは、被控訴人ら製品には塩化ナトリウムとリン酸緩衝剤が含まれていると主張するが、それらも医薬組成物とするための必要上加えられたものであって、「夾雑物」ではない。

4 下位種O I F—1について

(一) 被控訴人ら製品は、控訴人がO I F—1と仮称する下位種（甲第三号証の—ないし四）を含んでおり、その特性は別紙物件目録（一）ないし（三）各A記載のとおりであるから、O I F—1は、

- (1) 比活性
- (2) 分子量
- (3) アミノ糖含有量
- (4) 順相および（または）逆相高速液体クロマトグラフィーにおける単一のピーク

(5) ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（S D S—P A G E）における単一バンド

(6) 均質タンパク質であるヒト白血球インターフェロンの含有

の点で、本件発明の構成要件を満たしている。

(二) (1) インターフェロン— α はヒト白血球インターフェロンの現在の名称であるから、

インターフェロン— α のサブタイプ $\alpha 2$ （【P 2】の命名による）の下位種であるO I F—1が「ヒト白血球インタフェロン」であることは明らかである。

(2) 仮に、「ヒト白血球インタフェロン」が人の白血球から産生されたインターフェロンを意味するとしても、被控訴人ら製品中の $\alpha 2$ のアミノ酸配列は、【P 2】が人の白血球から産生されるインターフェロンについて人の白血球の遺伝子を用いて確定したアミノ酸配列と同じである。したがって、被控訴人ら製品中の $\alpha 2$ は、人の白血球から産生されるインターフェロンと同一のものである。したがって、更にその下位種であるO I F—1もまた、客観的に人の白血球から産生されるインターフェロンと同一のものである。

(3) ヒト白血球と、米国ニューヨーク州のロズウェル・パーク・キャンサー・インスティテュートに保存されていたB A L L—1細胞株からの細胞とを、ヒト白血球インタフェロンが産生される条件下でそれぞれセンダイウイルスにより誘発し、これにより生ずるメッセンジャーRNAを用いて、それぞれの細胞から産生される白血球インターフェロンのアミノ酸配列をその相補鎖DNAの塩基配列に基づいて決定し、対比したところ、白血球調製物及びB A L L—1細胞の両者から【P 2】の命名による $\alpha 2$ 及び $\alpha 8$ と全く同一のアミノ酸配列を有するインターフェロンをコードするDNAが得られた。すなわち、白血球をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインターフェロン中の $\alpha 2$ は、B A L L—1細胞をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインターフェロン中の $\alpha 2$ とアミノ酸配列において全く同一の物質であると理解された（甲第九号証）。

(三) O I F—1のアミノ糖含有量は、一分子当たり一残基未満である（甲第八七号証—〇・八六残基）。

(1) ア 甲第八七号証が甲第一五号証と異なるのは、加水分解の際チオグリコール酸を用いなかったことである。その添加は、分解の際アミノ酸を保護しようと思ったことであるが、その後の検討の結果、かえってアミノ糖分解の原因を与えたことが分かったからである。

イ 甲第八七号証におけるアミノ糖の回収率は約七三%である。

被控訴人は、乙第六七号証に基づき、甲第八七号証におけるアミノ糖の回収率七三%は不正確であり、実際は五三%であると主張する。しかしながら、乙第六七号証における加水分解後のアミノ糖の量は、①アミノ糖をアセチル化し、②2—アミノピリジンにより標識し、③還元試薬を加えて加熱還元し、④ゲルろ過カラムを通し、⑤逆相高速液体クロマトグラフィーで分離するという、甲第八七号証の方法とは異なる、しかも工程の多い方法で行われている。それにより、甲第八七号証と同じ量のアミノ糖が得られたという保証などない。乙第六七号証の図3を見ると、内部標準としたラムノースは処理後かなり減っている。それが減ったということは、前記五工程の操作のためであろうと推認される。その減り方もまちまちで、加水分

解時間が長くなるほど多くなっていることは理解し難い。これに対し、甲第八七号証では、インターフェロン（OIF-1）を分解しアミノ糖を定量したのと全く同じ方法で、同じ実験内でオボアルブミンを分解し、得られたアミノ糖を定量しているのである。本件発明の再現として方法論的に甲第八七号証が正しいことは明らかである。

また、乙第六七号証は、OGS社から提供されたオボアルブミン中のN-アセチルグルコサミンの量につき、OGS社自身が製品に添付した分析値のミリグラム当たり五一・〇ナノモルという数字を使用せず、自分で行った実験により得られたアボアルブミン- μ g 当たり二-三ピコモルを回収率の基準としている。しかしながら、自ら日常的にオボアルブミンを作り、分析しているOGS社の分析値より被控訴人が行った一回の実験により得た数値の方が正しいと解することはできない。

さらに、乙第六七号証の図1Aと図3Aがピーク数等が異なっているが、その理由が不明である。

ウ 甲第八七号証で対照物質としたオボアルブミンは、対照物質としてはるかに優れている。

すなわち、オボアルブミンは、インターフェロンと同様、タンパク質であるから、被控訴人が乙第七〇号証で用いているセリン-ガラクトース-ガラクトサミンという低分子化合物よりも標準物質として適当である。標準とすべくガラクトサミンとグルコサミンの双方を持っており、しかも組成が知れているタンパク質は見当たらない。被控訴人が乙第七〇号証で用いたセリン-ガラクトース-ガラクトサミンも、グルコサミンを持っていない。そして、何よりも甲第八〇号証及び乙第六号証（本件発明後間もない時期に【P1】博士らにより行われた方法）で標準物質として用いられているから、本件発明における分析の再現としてそれによるほかはない。

エ さらに、本件明細書には酸の強さについての記載はなく、小さなペプチドが存在すると記載されているところからすると、本件明細書における加水分解条件は、あるいは6Nより弱かったのかもしれない。しかし、加水分解には、6N塩酸を用いた。これは、4N塩酸ではインターフェロンのたんぱく鎖が十分に分解されず、高速液体クロマトグラフィーによる正確な分析を妨げたからである。

そして、甲第八〇号証及び乙第六号証の方法は、インターフェロンのアミノ糖もアミノ酸もばらばらにし、アミノ糖もアミノ酸も蛍光するフルオレスカミンで標識し、アミノ糖もアミノ酸も同じ条件で検出するものであり、甲第八七号証の方法が方法体系としては右甲第八〇号証及び乙第六号証の方法と同じである。

そして、6N塩酸を用いることによる過分解の可能性は、標準試料（甲第八七号証ではオボアルブミン）により回収率を確認し、補正している。

（2） 被控訴人らは、アミノ糖含有量の測定の点につき、乙第二七号証を提出する。

ア しかしながら、被控訴人らの右実験は、市場にあった被控訴人ら製品についてされたものではなく、被控訴人らの手にある原液により行われたものであり、第三者がその組成を確認できないため、それが真正であることの担保がない。

イ また、被控訴人らの行った乙第二七号証の方法は、加水分解によりアミノ糖をインターフェロンから分離し、そのアミノ糖を2-アミノピリジンにより標識し、その後にアミノ糖を分けて取り出し、それを高速液体クロマトグラフィーにかけて量を調べるという方法である。この方法は、インターフェロンのアミノ糖もアミノ酸もばらばらにし、アミノ糖もアミノ酸も蛍光するフルオレスカミンで標識し、アミノ糖もアミノ酸も同じ条件で検出するという甲第八〇号証及び乙第六号証の方法と異なっている。

被控訴人らは、乙第六二号証を提出し、乙第三号証及び乙第二七号証において適用した測定方法が公知であったとするが、最初に日本人の学者が当該方法を発表したのが一九七八年というのであっては、本件優先権主張日が一九七八年である本件発明までには到底一般化され得ず、本件発明において用いられたはずがない。しかも、発表者自ら最初の発表の時にはまだ大きな弱点があったと述べているのである。

ウ さらに、被控訴人らは、フルオレスカミンを標準物質として用い、甲第八〇号証及び乙第六号証に記載された条件に基づいて測定しても同じ結果が得られるとして乙第七〇号証を提出するが、乙第七〇号証では、アミノ糖分析の方法とアミノ酸分析の方法を違うやり方で行っている。

4N塩酸でも、インターフェロンのアミノ酸鎖は相当に分解し、部分的に分解さ

れた複数のアミノ酸の結合、すなわちペプチドが生じる。そして、乙第七〇号証では、フルオレスカミンで標識したから、アミノ基を有するペプチドも検出されるが、多くの種類のあるペプチドがどこに現れるかは分かっていない。乙第七〇号証では、その点の注意が払われていない。

現に、乙第七〇号証において、現れたグルコサミンは明らかに他の物質により汚染されている。乙第七〇号証の第2図の被験試料のグルコサミンの位置とピークは、ピークの頂上为中心より左にあり、右の方にこぶがある。また、同第2図の標準試料のクロマトグラムでは、左側の黒矢印の左に汚染されたピークが現れている。なお、4Nの加水分解ではグルコサミンの位置に事実、他の物質が溶出することがある（甲第一〇〇号証第1図）。

エ インターフェロンは高分子タンパク質であるから、対照物質として低分子化合物であるBC66/62を用いることも疑問である。

（四） 仮に、本件発明の技術的範囲が本件明細書の実施例に明記されたものに限定されるとしても、当時あり得た計量誤差を考慮すると、タンパク質の一次構造を反映するアミノ酸組成の比較から、本件明細書表5に記載の $\alpha 2$ がサブタイプ $\alpha 2$ （【P2】の命名による）（特にその下位種であるOIF-1）であると認められる（甲第五七号証の一、二）。

（五） 均等（アミノ糖）

仮に、OIF-1のアミノ糖含量がインターフェロン一分子当たり一残基以上であったとしても、アミノ糖一残基未満のOIF-1をアミノ糖一・三五ないし一・四残基程度のものに置換することは、可能であり、そのことは、当業者に予測できることである。また、均等の成否を相違の非本質的なものかどうか（判断時点は侵害と主張されているものが現れた時）で判断しても、アミノ糖の〇・三五ないし〇・四残基程度がインターフェロンにとって非本質的なものであることは、明らかである。

（1）ア 本件発明者は、従来のインターフェロンは糖タンパクだとの思い込みに反し、白血球インターフェロンには糖はほとんど結合しないこと、したがって白血球インターフェロンの多種性はもっと基本的なアミノ酸配列にあることを見いだした。そして、本件発明者は、糖がほとんどないことを測定の便からして、アミノ糖の含有量をもって、インターフェロン一分子当たりアミノ糖一残基未満だという形で報告したのである。

イ アミノ糖含有量の違いは、たかだか〇・三五ないし〇・四残基であり、いずれにしろインターフェロン一分子を構成する一六五個のアミノ酸のうち糖鎖はやっとその一つに着くか着かないかであり、他のアミノ酸はすべて糖鎖がなく、それから想定される糖の量は、それまで予想されていた量よりはいずれにしてもはるかに少なく、ヒト白血球インターフェロンは本質的に糖タンパクではないという本件発明の発明者の発見の枠内にある。

ウ そもそもインターフェロンの同一性は、アミノ酸配列で決定される。ヒトの白血球細胞は、インターフェロンのDNAを持ち、それがmDNAを介してインターフェロンを作るのである。糖は、インターフェロンができた後に着くのである。どのくらい着くかは、その環境における糖や糖を着ける酵素の存在量、その他様々な条件による。

エ そして、インターフェロンについての社会的関心はその疾患治療効果にあるが、アミノ糖を含む糖はそれについて働きを示さない。副作用についても同じである。

すなわち、甲第七七号証は、糖（炭水化物）を除いてもインターフェロンの抗ウイルス活性も抗体結合能も変わりのないことを示している。遺伝子組換え型インターフェロンにはアミノ糖分が全くないが、それでも同様に有効であることは甲第七八号証（四一五頁左欄）に記載されている。また、甲第七九号証（一八頁右欄、一九頁右欄、二〇頁右欄、二二頁左欄、右欄）でも、組換え型のインターフェロンが有効であること及び副作用についても大きな差がないことが記載されている。甲第七四号証（二〇〇頁右欄）は、遺伝子組換え型の方が副作用が少ないと言っている。

現在世界的規模において糖の全くない遺伝子組換えによるインターフェロン α がリンパ芽球を利用した天然のものより多く使用されている。糖鎖が薬効に関係があるならば、そのようなことはあり得ない。

被控訴人らのこの点についての主張は、天然型物質を糖鎖のあるものとし、遺伝子組換え型物質を糖鎖のないものとして比較するものであり、本件については的外

れである。もし糖鎖の効果を比較するなら、同じ天然型の中で糖鎖のない $\alpha 8$ （【P2】の命名による）と糖鎖のある $\alpha 2$ （【P2】の命名による）との薬効を比較すべきである。

また、乙第五一及び第五二号証には、糖鎖部分の極めて多いエリスロポイエチンについて記載されているにすぎない。乙第五三号証は、IFN- $\alpha 2a$ 、IFN- $\alpha 2b$ 及びIFN- $\alpha N1$ の三つを比較し、 $\alpha 2a$ だけ抗体の出現が有意に高いとし、 $\alpha 2b$ と $\alpha N1$ は有意差なしと考えている。しかし、 $\alpha 2b$ も遺伝子組換えのものであり、このこと自体、原因は糖鎖でないことを物語っている。乙第五五号証は、組換え型IFN- $\alpha 2a$ に抗体が出た二例のうち、IFN- β を用いて治癒したのが一例あるというにすぎず、そもそも一般論を語ることはできない。

仮に、現在でも糖鎖に何らかの意義が認められるとしても、本件発明の前後においてインターフェロンについての糖の意義は認められていなかった。そういう認識を前提とする本件発明においては、糖の含有量（ひいてはアミノ糖の含有量）の持つ意義は小さいと評価するのが当然である。

（2） 本件発明の発明者【P1】は、本件発明に先立って、リンパ芽球の産生するインターフェロンの大部分は白血球型であることを発表しているのであるから、それが白血球インターフェロンとして用いられると予測したことは、自明である。

【P3】博士も、リンパ芽球インターフェロンは白血球インターフェロンの望ましい性質を持ちつつ製造に便宜なもののように述べている。

（3） 本件発明の社会に対する貢献は、初めてヒト白血球インターフェロンを純粋な形で得たことにある。アミノ糖がどのくらい着いているかは、インターフェロンの純粋性には関係のないことである。

（4） 白血球インターフェロンの中にはアミノ糖の多いものもあり、少ないものもあるところ、本件特許権ではそのうち少ないもののみを対象としたというものではない。本件ではアミノ糖の数値は、ただそう認識したというだけなのである。そして、当時のアミノ糖分析技術の精度を考慮すれば、現在での分析値と多少違いのあることは十分あり得ることであり、その限定をもって発明者の責めに帰せられる過失とすべきものではない。

（5） したがって、OIF-1は、アミノ糖含有量がインターフェロン一分子当たり一・三五ないし一・四残基であったとしても、均等により本件発明の技術的範囲に属する。

5 サブタイプ $\alpha 8$ （【P2】の命名による）について

（一） 仮に、前記4の事実が認められないとしても、被控訴人ら製品は、サブタイプ $\alpha 8$ （【P2】の命名による）を含有しており、その特性は別紙物件目録

（一）ないし（三）各B記載のとおりであるから、サブタイプ $\alpha 8$ は、

（1） 比活性

（2） 分子量

（3） アミノ糖含有量

（4） 順相および（または）逆相高速液体クロマトグラフィーにおける単一のピーク

（5） ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）における単一バンド

（6） 均質タンパク質であるヒト白血球インタフェロンの含有の点で、本件発明の構成要件を満たしている。

（二）（1）インターフェロン- α はヒト白血球インターフェロンの現在の名称であるから、インターフェロン- α のサブタイプである $\alpha 8$ （【P2】の命名による）が「ヒト白血球インタフェロン」であることは明らかである。

（2） 仮に、「ヒト白血球インタフェロン」を人の白血球から産生されたインターフェロンを意味するとしても、被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ のアミノ酸配列は、【P2】が人の白血球から産生されるインターフェロンについて人の白血球の遺伝子を用いて確定したアミノ酸配列と同じなのである。したがって、被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ は、客観的に人の白血球から産生されるインターフェロンと同一のものである。

（3） 前記4（二）（3）に記載のとおり、米国ニューヨーク州のロズウェル・パーク・キャンサー・インスティテュートに保存されていたBAL-1細胞株からの細胞を利用して行った試験結果によれば、白血球をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインタフェロン中の $\alpha 8$ は、BAL-1細胞をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインタフェロン中の $\alpha 8$ とアミ

ノ酸配列において全く同一の物質であると理解された（甲第九一号証）。

（三）（１）被控訴人らは、乙第二号証に基づき、被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ の分子量を約二四、五〇〇と主張するが、乙第二号証（五頁）におけるゲルの濃度は一五％である。前記二七（一）のとおり、ゲル濃度により測定値が異なる場所、本件明細書におけるゲルの濃度は一二・五％であったものである。

そこで、被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ の分子量の測定をゲルの濃度を一二・五％として行くと（甲第八八号証）、結果は二〇、〇〇〇となる（一五％のゲルでは二一、〇〇〇であった。）。

また、甲第五八号証の一、二によれば、ゲルの濃度を一二・五％として行くと、結果は二一、五〇〇±五〇〇となる。

（２）また、甲第五八号証の一の泳動バッファー（電極槽緩衝液）の組成は、五〇〇〇m l（一〇〇〇m lは誤記である。）中、トリス三〇g、グリシン一四四g、SDS四gである。甲第八八号証においても、五l当たりに換算すれば、トリス三〇g、グリシン一四四g、SDS五gである。これに対し、乙第六八号証の緩衝液の組成は、五l中トリス一五g、グリシン七〇g、SDS五gで、SDSを除き、控訴人側実験の約半量である。甲第五八号証の一及び甲第八八号証によれば、 $\alpha 8$ は明らかに分子量二五〇〇〇のキモトリプシノーゲンAよりも速く、遠くに移動している。ある組成のバッファー中で速く動くということは、やはりその物の方が本質的には軽いことを物語っている。控訴人実験のバッファーの方がその本質を顕現させたのである。

（３）被控訴人は、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）においては、ファーガソン・プロットがゲル濃度〇％付近において一点に収斂すべきものであり、甲第八八号証はそうならないから信用できない旨主張する。しかしながら、ファーガソン・プロットがゲル濃度〇％において一点に収斂するというのは、そのような場合もあるというだけであって、常にそうなるというわけではない。乙第六三号証の一の参考資料４には、一点に収斂するもの、しないものの四つの型が示されている。

また、乙第六八号証の図１〇を見ると、各線が一点に収斂しておらず、甲第八八号証の図４と比べると、大差ない。甲第八八号証の図も真中の三本の線は一点に収斂しているし、上の二本の線と下の一本の線は、線の引きようで、もっと真中に近づけることができる。この二つの図を本質的に違うように言うのはおかしい。

（４）なお、現在では質量スペクトル測定装置を使って更に正確に分子量を測定することができる。これによると（甲第六〇号証）、被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ の分子量は、一九四八一・二となる。また、現在では $\alpha 8$ のアミノ酸配列は分かっているので、構造に基づいて理論値を計算できるが、その値は一九四八〇・三二であり、右質量スペクトル測定装置による値とよく一致する。

（５）以上のとおり、被控訴人らの示した二四、五〇〇という値は、客観的数値に相違し、また、発明者のした測定と異なる条件によるものであるから、採用すべきでない。

（四） $\alpha 8$ の比活性は、ウシ細胞MDBKの場合、二・七八×一〇の八乗単位／mgタンパク質であり、特許請求の範囲の〇・九×一〇の八乗～四・〇×一〇の八乗単位／mgの中に入っている。ヒト細胞AG—七三二の場合、控訴人の実験によると、七・〇七×一〇の八乗であったが、ばらつきが大きく、誤差は±五〇％であると認められた（甲第六一号証二頁、六頁）。特許請求の範囲の数値は二・〇×一〇の六乗～四・〇×一〇の八乗（±五〇％）なので、その中に相当に重複部分がある。

（五）被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ にはアミノ糖は実質的に存在しないことは、その質量スペクトル測定装置を使って測定した分子量がアミノ酸配列から計算した理論値と一致することから明らかである。すなわち、アミノ糖があれば、それはアミノ酸の鎖の横に着くので、分子量は構成アミノ酸の種類と数とから計算した理論値をそれだけ上回るはずのところ、理論値どおりなのであるから、アミノ糖の存在すべき余地がない。

（六）仮に、本件発明の技術的範囲が本件明細書の実施例に明記されたものに限定されるとしても、当時あり得た計量誤差を考慮すると、タンパク質の一次構造を反映するアミノ酸組成の比較から、本件明細書表５に記載の $\gamma 4$ か $\beta 3$ がサブタイプ $\gamma 8$ （【P2】の命名による）であると認められる（甲第五七号証の一、二）。

（七）なお、控訴人は、原審では被控訴人ら製品中の $\alpha 8$ を取り上げなかったけれども、如何なる理由で侵害であるかは、攻撃方法にすぎない。しかも、右 $\alpha 8$ は

〇 I F— 1 と共に被控訴人ら製品に含まれる下位種であり、それにより被控訴人らの行為が侵害であるとする根拠は従来と全く同一であるから、右 α 8 について論ずることは単に侵害であることの新しい理由付けにすぎず、請求原因の変更ですらない。

仮に訴えの変更であるとしても、請求の基礎が同一であることはもちろん、被控訴人らは自ら原審以来右 α 8 を持ち出しているのであるから、被控訴人らに対する不意打ち的要素はなく、これにより訴訟手続が遅延するはずがない。

6 単一ピーク、単一バンドの点について

被控訴人ら製品中のインターフェロ α がそのままでは高速液体クロマトグラフィーで複数のピークを示し、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS—PAGE) において複数のバンドを示すことは、均質タンパク質であるいくつかのインターフェロンの下位種の混合物であることを意味し、これらを分離すれば、高速液体クロマトグラフィーで単一ピークを示し、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS—PAGE) で単一バンドを示す均質インターフェロンが含有されていることが明らかであるから、被控訴人ら製品中のインターフェロ α が本件発明の「ヒト白血球インタフェロン」であることは疑いがない。

なお、被控訴人ら製品中のインターフェロ α は、均質な各種インターフェロンの下位種を得た後に混合したものではないと思われるが、そうであったとしても、本件特許請求の範囲の文言を充足することは明らかである。

7 (一) 本件発明の各構成要件と、被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬の右各製剤とを対比すると、両者が一致していることは明らかであるから、被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬による右各製剤の製造販売行為が本件特許権を侵害することは明らかである。

(二) 被控訴人林原研究所は、被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬の製品の原料であるインターフェロ α 原液を製造し、これに人血清アルブミン等の添加物を加えて被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬に提供しているから、被控訴人林原研究所の右行為は本件特許権を侵害するものである。

(三) 仮に、被控訴人林原が右添加物を加えずに被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬にインタフェロ α 原液を提供しているとしても、右は、本件特許権を侵害することによりのみ用いるものを製造販売する行為であるから、本件特許権を間接に侵害するものであるといわなければならない。

8 共同不法行為

被控訴人林原研究所は、被控訴人大塚製薬の「オーアイエフ二五〇万IU」、「オーアイエフ五〇〇万IU」、「オーアイエフ一〇〇〇万IU」の製造販売に関し、被控訴人大塚製薬の右侵害行為を共同してなしたものであり、被控訴人持田製薬の「IFN α モチダ二五〇」、「IFN α モチダ五〇〇」、「IFN α モチダー一〇〇〇」の製造販売に関し、被控訴人持田製薬の右侵害行為を共同してなしたものである。

9 被控訴人らの主張に対する認否

控訴人は、被控訴人ら製品におけるインターフェロ α の産生細胞がヒトリンパ芽球BAL—1細胞であることについては、明らかに争わない。

四 損害

被控訴人らによるインタフェロ α 製剤及びその原液の製造販売が、平成四年三月三〇日までは、本件発明に係る仮保護の権利を、その後は本件特許権を侵害することは、以上に述べたとおりであるところ、被控訴人らの右侵害行為により控訴人が被った損害は、以下のとおりである。

1 被控訴人大塚製薬

(一) 被控訴人大塚製薬による同製剤（商品名「オーアイエフ五〇〇万IU」）の各年別の薬価基準による販売額は、左記のとおりとなり（合計九四億六五四〇万円）、右製剤の実際の販売価格は薬価基準の少なくとも七〇%であるから、実際の売上は六六億二五七八万円である。

したがって、控訴人は、右売上に関し、

平成二年四月一三日以前の分については、法律上の原因なくして控訴人の損失により被控訴人大塚製薬及び被控訴人林原研究所の利益が獲得されたものであるから、不当利得により、

平成二年四月一四日から平成四年三月三〇日までの期間については、特許法五二条二項、一〇二条三項により、

平成四年三月三十一日以後の分については特許法一〇二条二項により、いずれも通常の実施料相当額の金額の支払を請求することができる、右製剤品の通常の実施料は、実際の売上の五％を下らないから、右実施料相当額は合計三億一二八九万円となるが、控訴人は、その内金三億一〇〇〇万円の支払を求める。

記

(1) 昭和六三年 二〇二〇万円
(なお、同年一二月一二日に販売を開始している。)

(2) 平成元年 一九億二八一〇万円
(3) 平成二年 二二億四七三〇万円
(4) 平成三年 五億八八六〇万円
(5) 平成四年 二六億八一二〇万円

(二) 被控訴人大塚製薬による同製剤（商品名「オーアイエフ二五〇万IU」、「オーアイエフ五〇〇万IU」、「オーアイエフ一〇〇〇万IU」）の平成五年以降の各年別の薬価基準による販売額は、左記のとおりとなり（合計三一二億四五九〇万円）、右製剤の実際の販売価格は薬価基準の少なくとも七〇％であるから、実際の売上は二一八億七二一三万円である。

したがって、控訴人は、右売上に、特許法一〇二条二項により、通常の実施料相当額の金額の支払を請求することができる、右製剤品の通常の実施料は、実際の売上の五％を下らないから、右実施料相当額は合計一〇億九三六〇万六五〇〇円となるが、控訴人は、その内金一〇億九〇〇〇万円の支払を求める。

記

(1) 平成五年 三五億二一八〇万円
(2) 平成六年 五六億一五〇〇万円
(3) 平成七年 一一四億七三六〇万円
(4) 平成八年 一〇六億三五五〇万円

2 被控訴人持田製薬

(一) 被控訴人持田製薬による同製剤（商品名「IFN α モチダ五〇〇」）の各年別の薬価基準による販売額は、左記のとおりとなり（合計一五億一九一〇万円）、右製剤の実際の販売価格は薬価基準の少なくとも七〇％であるから、実際の売上は約一〇億六三三七万円である。

したがって、控訴人は、右売上に、平成二年四月一三日前の分については、法律上の原因なくして控訴人の損失により被控訴人持田製薬及び被控訴人林原研究所の利益が獲得されたものであるから、不当利得により、

平成二年四月一四日から平成四年三月三〇日までの期間については、特許法五二条二項、一〇二条二項により、

平成四年三月三十一日以後の分については特許法一〇二条二項により、いずれも通常の実施料相当額の金額の支払を請求することができる、右製剤品の通常の実施料は、実際の売上の五％を下らないから、右実施料相当額は合計五三一六万八五〇〇円となるが、控訴人は、その内金五〇〇万円の支払を求める。

記

(1) 昭和六三年 二六〇万円
(なお、同年一二月一二日に販売を開始している。)

(2) 平成元年 二億二九七〇万円
(3) 平成二年 三億四九四〇万円
(4) 平成三年 四億六一六〇万円
(5) 平成四年 四億七五八〇万円

(二) 被控訴人持田製薬による同製剤（商品名「IFN α モチダ二五〇」、「IFN α モチダ五〇〇」、「IFN α モチダー一〇〇〇」）の平成五年以降の各年別の薬価基準による販売額は、左記のとおりとなり（合計二九億三八三〇万円）、右製剤の実際の販売価格は薬価基準の少なくとも七〇％であるから、実際の売上は二〇億五六八一万円である。

したがって、控訴人は、右売上に、特許法一〇二条二項により、通常の実施料相当額の金額の支払を請求することができる、右製剤品の通常の実施料は、実際の売上の五％を下らないから、右実施料相当額は合計一億二八四〇万五〇〇〇円となるが、控訴人は、その内金一億二〇〇〇万円の支払を求める。

記

- (1) 平成五年 四億六四八〇万円
- (2) 平成六年 五億一八一〇万円
- (3) 平成七年 九億〇五一〇万円
- (4) 平成八年 一〇億五〇三〇万円

五 よって、控訴人は、

- (一) 本件特許権に基づき、被控訴人らに対し、別紙物件目録(一)ないし(三)のインターフェロン製剤品の製造、販売(又は供給)の差止め、

- (二) 本件仮保護の権利又は本件特許権に基づき、

(1) 被控訴人大塚製薬及び被控訴人林原研究所に対し、連帯して、不当利得金又は不法行為による損害金一四億円及び内金三億一〇〇〇万円に対する請求後又は不法行為後である平成五年四月一七日から、内金一〇億九〇〇〇万円に対する同平成九年四月二三日から各支払済みまで民法所定年五分の割合による遅延損害金の支払

(2) 被控訴人持田製薬及び被控訴人林原研究所に対し、連帯して、不当利得金又は不法行為による損害金一億七〇〇〇万円及び内金五〇〇〇万円に対する請求後又は不法行為後である平成五年四月一七日から、内金一億二〇〇〇万円に対する同平成九年四月二三日から各支払済みまで民法所定年五分の割合による遅延損害金の支払を求める。

第三 請求の原因に対する被控訴人らの認否

一 請求の原因一は認める。

二 1 同二1は認める。

2 同二2は、その分説の仕方を争う。

3 同二3ないし12は争う。

三 1 同三1(一)のうち、被控訴人林原研究所が、昭和六三年から、インターフェロン原液を製造し、これを被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬に販売していることは認めるが、被控訴人林原研究所が製造しているインターフェロン原液が別紙物件目録(三)に記載のとおりであることは否認する。

2 同三1(二)のうち、被控訴人大塚製薬が、右原液を用いて商品名「オーアイエフ二五〇万IU」、「オーアイエフ五〇〇万IU」、「オーアイエフ一〇〇〇万IU」の注射用乾燥インターフェロン α 製剤を製造し、販売していることは認めるが、被控訴人大塚製薬が製造しているインターフェロン製剤が別紙物件目録(一)に記載のとおりであることは否認する。

3 同三1(三)のうち、被控訴人持田製薬が、右原液を用いて商品名「IFN α モチダ二五〇」、「IFN α モチダ五〇〇」、「IFN α モチダー一〇〇〇」の注射用乾燥インターフェロン α 製剤を製造し、販売していることは認めるが、被控訴人持田製薬が製造しているインターフェロン製剤が別紙物件目録(二)に記載のとおりであることは否認する。

4 同三2ないし8は争う。

四 同四は争う。

第四 被控訴人らの主張

一 「ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まない」との要件について

医薬組成物中に「安定化のため」に人血清アルブミンを添加した場合と「夾雑物」として含まれた場合とにおいて、医薬組成物としての構成及び作用効果には何らの差異がない。また、本件明細書中の実施例に血清アルブミンを使用したものがあるとしても、本件特許請求の範囲においては明らかにこれを排除しており、かつ、特許請求の範囲の記載の意味するところは極めて明確である。

二 本件発明における「ヒト白血球インターフェロン」について

1 出願経過等

(一) (1) 本件特許権は、控訴人が昭和五四年一月二二日に特許出願した発明(特願昭五四—一五〇八〇三)につき、昭和五八年二月二五日付けで出願の分割を行って成立したものであるが、右出願の分割当時の特許請求の範囲は二八項からなり、そのうち第1項ないし第12項は以下のとおりのものであった(乙第四四号証の一)。

「1 均質なタンパク質としてのインターフェロン。

2 人のインターフェロンである特許請求の範囲第1項記載の均質なインターフェロン。

3 白血球のインターフェロンである特許請求の範囲第2項記載の均質な人のインターフェロン。

4 (a) 一Mのピリジン／二Mのギ酸緩衝水溶液中の三-%のn-プロパノール(〇~四〇%の勾配)の濃度においてオクチル結合シリカマトリックスHPLC四・六×二五〇mmのカラムから室温および〇・二m /分の流速で単一のピークとして溶離され；

(b) ロイシンアミノペプチダーゼおよびアミノペプチダーゼMを用いる処理による非活性化に対して抵抗性があり；

(c) トリプシンで処理したときにペプチド・フラグメントを与え、該フラグメントは反応媒体をオクチル結合シリカマトリックスHPLC四・六×二五〇mmカラム(10 μ の粒度)に室温において〇・〇三Mのピリジン／〇・一Mのギ酸緩衝水溶液(pH3)を用い〇・五m /分の流速にて〇~四〇%のn-プロパノールの勾配で通過させたとき、三、四、四・二、一一・五、一二・五、一四・五、一六、一八、二〇、二一、二二・五、および二九%のn-プロパノールにおいてピークとして溶離される；

均質なタンパク質であり、

(d) ブロックされたアミノ末端；

(e) MDBK(牛の細胞)について約二・六×一〇の八乗単位/mgの比活性；

(f) AG一七三二〔人系統(・・・)〕細胞について約二・六×一〇の八乗単位/mgの比活性；

(g) ポリアクリルアミドゲルの電気泳動による約一六、五〇〇±一、〇〇〇の分子量；

(h) 一残基／分子よりも小さいアミノ糖分；

(i) 陽性の生長阻止活性；および

(j) 次のアミノ酸組成(±五%、分子量一六、五〇〇に基づく)・・・中略・・・

を特徴とする $\alpha 1$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

5 ・・・を特徴とする $\alpha 2$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

6 ・・・を特徴とする $\beta 2$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

7 ・・・を特徴とする $\beta 3$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

8 ・・・を特徴とする $\gamma 1$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

9 ・・・を特徴とする $\gamma 2$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

10 ・・・を特徴とする $\gamma 3$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

11 ・・・を特徴とする $\gamma 4$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。

12 ・・・を特徴とする $\gamma 5$ と標示される人の白血球のインターフェロンの種。」

(2) また、発明の詳細な説明中には、一〇の実施例が記載されているが、そのうち、実施例1は正常の提供者からの均質な人の白血球のインターフェロン、実施例2は慢性骨髄性白血病の患者の白血球からの均質な人の白血球のインターフェロンに関するもので、実施例3は牛の白血球のインターフェロン、実施例4は豚の白血球のインターフェロン、実施例5は羊の白血球のインターフェロン、実施例6は馬の白血球のインターフェロン、実施例7は犬の白血球のインターフェロン、実施例8はネコの白血球のインターフェロン、実施例9は霊長類の白血球のインターフェロンに関するものであった。

(二) 控訴人は、昭和五九年一月三〇日出願審査請求すると同時に、手続補正をし、明細書の発明の詳細な説明から実施例3ないし9の部分全文削除すると同時に、特許請求の範囲を全面補正した(乙第四四号証の二)。補正後の特許請求の範囲は一六項からなるが、いずれも「ヒトインターフェロン」に関するものに減縮された。第1項ないし第3項は、以下に記載するとおりに補正されているが、第4項ないし第12項は、分割出願当初のものと同様に、特定の分子種(ピーク $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\gamma 5$)の個々のものにつき特許請求したものである。そして、当初の特許請求の範囲と相違する点は、各請求項の(i)の「生長阻止活性」という記載が「発育阻止活性」に訂正されたことと、末尾の「人の白血球のインターフェロンの種」という記載が「ヒト白血球インターフェロンの一種である特許請求の範囲第1項のインターフェロン」と訂正されたことである。

「(1) (a) 非インターフェロン活性タンパク質およびドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含有せず、

(b) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) カラム上で鋭いピークを示し、かつドデシル硫酸ナトリウム (SDS) ーポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE) 上で単一のバンドを示し、インタフェロン活性がこれらのバンドと一致することを特徴とする均質なタンパク質としてのヒトインタフェロン。

(2) インタフェロン活性がウシ細胞MDBKの場合、比活性 0.9×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質であり、かつヒト細胞系AG-732の場合、比活性 2×10^{-6} の六乗単位 4×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質である特許請求の範囲第1項のインタフェロン。

(3) 白血球インタフェロンである特許請求の範囲第2項のインタフェロン。」

(三) 右に対し、審査官は、昭和六一年三月二七日付け拒絶理由通知書(乙第四四号証の三)において、「特許請求の範囲第1項の記載は、漠然としていて、化合物が特定されていない。」、「特願昭五五-五〇〇九七四号(公表公報五六-五〇〇五三六号参照)」の引例により法二九条の二の規定により特許を受けられない、「本願の優先権の主張の基礎となっている米国特許出願第九六三、二五七号(一九七八・一一・二四)に記載されていない部分については、引例の方が出願日が先である」という拒絶理由を述べた。

(四) これに対し、控訴人は、昭和六一年一〇月一七日付け意見書(乙第四四号証の四)を提出するとともに、手続補正を行い、特許請求の範囲を全面補正した(乙第四四号証の五)。補正後の特許請求の範囲は一五項からなるが、第1項及び

第2項の記載は以下のとおりであり、また、第3項ないし第11項は前記分子種(ピーク $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\gamma 5$)の個々のものについての特許請求であり、第12項ないし第15項は補正前の第13項ないし第16項につき若干表現を改めたものである(以下に、第12項のみ示す。)

「(1) インタフェロン活性がウシ細胞MDBKの場合、比活性 0.9×10^{-4} の八乗単位 4×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質であり、かつヒト細胞系AG-732の場合、比活性 2×10^{-6} の六乗単位 4×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質であることを特徴とする均質なタンパク質としてのヒト白血球インタフェロン。

(2) 陽性の発育阻害活性を有する特許請求の範囲第1項のインタフェロン。

・ ・ ・

(12) 活性成分として、非インタフェロン活性タンパク質を含まず、かつインタフェロン活性がウシ細胞MDBKの場合、比活性 0.9×10^{-4} の八乗単位 4×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質であり、かつヒト細胞系AG-732の場合、比活性 2×10^{-6} の六乗単位 4×10^{-4} の八乗単位/mgタンパク質であることを特徴とする均質なタンパク質としてヒト白血球インタフェロン1種以上を含有することを特徴とする抗ウイルス組成物」

(五) 右補正に対し、審査官は、昭和六二年八月四日付け拒絶理由通知書(乙第四四号証の六)において、

「1 本願発明医薬の有効成分であるインターフェロンについて、特許請求の範囲における、その特定が不十分である。

(オクチル結合シリカ、グリセリル結合シリカを用い、n-プロパノール水溶液の濃度勾配により溶出させる高速液体クロマトグラフィーによって分離・精製されたこと及びドデシル硫酸ナトリウムを含まないことでさらに特定すること。さらに、均質なタンパク質として特定する場合は、均質と判断する基準となる条件とともに記載すること。)

2 明細書第六二頁表四において、「生長阻止活性」として、表示された活性について、その測定方法を具体的に明細書中に記載すること。(翻訳も適切にすること。)

3 明細書の記載中、翻訳が適切でなく、日本文が意味不明の個所があるので適切な記載とすること。

・ ・ ・ 中略 ・ ・ ・

4 本願発明医薬について、発明の詳細な項における開示内容からして、その用途表示が適切でない。(例えば、「インターフェロン感受性疾病治療剤」)

5 本願発明医薬の抗ウイルス活性について、(CPE法によるのであれば、)その測定結果を、(用いた細胞、ウイルスを特定して記載するとともに、)具体的データをもって、記載する必要がある。」

の五つの拒絶理由を述べた。

(六) これに対し、控訴人は、昭和六二年一二月八日付け意見書(乙第四四号証の七)を提出して「ヒト白血球インタフェロンの比活性は、単に純度を表わす指標

ではなく、ヒト白血球インタフェロンを特定する同定値」であると述べるとともに、手続補正をし（乙第四四号証の八）、従来の特許請求の範囲第1ないし第11項を削除し、かつ、従来の特許請求の範囲第12ないし第15項を本件発明の特許公報（甲第一号証）の特許請求の範囲に記載のとおりのものでした。

（七） 以上の経過から明らかなように、本件特許権の出願当初、動物の白血球を産生細胞として得られるインタフェロンに対し、人の白血球を産生細胞として得られるインタフェロンを表示するものとして「人の白血球のインタフェロン」という呼称が使用されていたが、出願審査請求の際の補正によって、「人の白血球のインタフェロン」の特定の分子種 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\gamma 5$ のそれぞれを表すものについて「ヒト白血球インタフェロンの一種」と表現されるようになり、そして、最終的に、本件特許権における、特定の方法で単離精製され、特定の物性を有する、特定の分子種（ピーク γ も含まれることになる）を一括して表すものとして「ヒト白血球インタフェロン」となったのである。

したがって、本件特許請求の範囲に記載された「ヒト白血球インタフェロン」は人の白血球を産生細胞とするインタフェロンであり、かつ、特定の方法で単離精製された特定の物性を有する特定の分子種（ピーク γ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 4$ ）を表現するものであることは明らかである。

2 当時の技術水準及び用語法

（一） 本件優先権主張日当時において、インタフェロンをpH2における安定性に基づいて、安定なものを「タイプⅠ（古典的）インタフェロン」、不安定なものを「タイプⅡ（免疫）インタフェロン」と呼称、分類する方法が採用されていた。

しかし、その一方で、「タイプⅠインタフェロン」に分類されるインタフェロン同士であっても、白血球、リンパ芽球様細胞及び線維芽細胞の各細胞が産生するインタフェロンにおいては、その性質、性状において有意な違いのあることが分かっていたので、「タイプⅠインタフェロン」については、それぞれの細胞起源を接頭辞に付けて、「白血球インタフェロン」、「リンパ芽球様細胞インタフェロン」、「線維芽細胞インタフェロン」の三種類に分類されていた。

本件明細書中に記載の「白血球型」及び「線維芽細胞型」の用語は、本件優先権主張日当時において、一部の研究者によって、抗原性の特徴を表す用語として使用されていたものにすぎない。

（二）（1） すなわち、乙第三八号証の作成者である【P3】博士は、インタフェロンの分野における権威者であるが、本件優先権主張日当時において、インタフェロンは、細胞起源を接頭辞に付け呼称していたこと、白血球インタフェロンは、白血球を産生細胞とするインタフェロンを意味するものであり、抗原性に着目して一部の学者によって使用されていた白血球タイプ（型）のインタフェロンとは、その意味するところが異なるばかりでなく、「白血球インタフェロン」の用語は、リンパ芽球様細胞インタフェロンを包含するものではないことを明確に述べている。

（2） 一九八〇年に【P2】博士と【P4】博士によって発表されたインタフェロンに関わる文献の総説において、「ヒトにおける古典的インタフェロン乃至タイプⅠインタフェロンは、三種類の重要な下位種を含んでおり、それらは細胞起源に因んで白血球インタフェロン、線維芽細胞インタフェロン、リンパ芽球細胞インタフェロンと命名されている。」と記載されている（乙第九号証）。なお、乙第九号証は、国際委員会の合意事項が公表された乙第四号証（一九八〇年七月一〇日発行）よりも四箇月後の一九八〇年十一月に発行されたものであるが、一九八〇年七月一〇日以前に原稿を完成させ、出版社に引き渡されていたことは十分にあり得ることであり、乙第九号証が国際委員会の合意事項に言及していなかったとしてもそれほど不思議なことではない。

（3） また、【P5】博士は、一九八三年にヒトインタフェロンの生産に関して概説した論文において、一九八〇年以前の旧命名法に従って、四種類の別異のインタフェロンが存在するとして、上記三種類にタイプⅡのインタフェロンである免疫インタフェロンを加えた四種類のインタフェロンの存在することを明記している（乙第四一四号証）。

（三）（1） 【P3】博士とその共同研究者が一九七五年に、ナマルバ細胞からのリンパ芽球様細胞インタフェロンがヒトの白血球からのインタフェロンと似通った抗原決定基を有することを初めて報告（乙第三八号証添付資料1）して以

来、この知見は他のグループにより確認され、発展された。例えば、【P 6】博士のグループは、一九七七年になって、ナマルバ細胞からのリンパ芽球様細胞インターフェロンがアフィニティークロマトグラフィーにより、相違する抗原性を示す二種類の成分に分離できたと報告し、それらを「L e成分」及び「F成分」と呼び、前者はヒトの白血球由来の粗なインターフェロンと、後者は粗な線維芽細胞インターフェロンと抗原的に似通っていることを示し、それぞれを白血球タイプ及び線維芽細胞タイプと呼称した（乙第三八号証添付資料2、甲第四五号証）。

（2） しかし、一九七八年、【P 7】博士は、ヒト白血球インターフェロン（L e—IF）とヒトリンパ芽球様細胞インターフェロン（N a—IF）は抗原性においても、明確に異なることを発表した（乙第三八号証添付資料5、乙第三九号証）。

（3） 一九八〇年には、【P 1】博士と【P 8】博士らは、ヒト白血球インターフェロンとナマルバ細胞から【P 9】博士が単離したリンパ芽球様細胞インターフェロンとは構造的に異なること、そして、右相違は、「異なる構造遺伝子が発現したか、あるいは、長期培養の間に、リンパ芽球様細胞において突然変異が安定化したことによるものであろう」と発表して、【P 7】博士の報告内容が正しいことを支持するに至った（乙第三八号証添付資料7、乙第四〇号証）。

（4） さらに、【P 1】博士は、乙第四九号証において、「抗原性はインターフェロンの分類と同定に有用ではあったが、すでに指摘されているように、構造や機能に係わる情報に依拠しない、抗原性のみによる成分の同定は重大な過誤に陥りやすい。」「このため、抗原性ととも、生産方法、種活性プロフィール、作用機序及び細胞表面リセプターに係わる一般的な特徴がインターフェロンの同定を助ける有用にして実践可能な方法となる。ところが、インターフェロンの同定の主たるクラスの抗原性だけは決め得るとしても、これら手法のいずれをとっても、それ単独では決定的な同定とはなり得ない。」と述べて、インターフェロンの同定においては、生産方法（生産細胞と製造工程）の異同が重要な判断基準となることを強調している。

（5） 我が国におけるインターフェロン研究の草分け的存在である【P 10】博士も、乙第五四号証で、本件優先権主張日当時、別個の細胞はそれぞれ別個のインターフェロンを産生すると認識されていたと述べている。

3 国際委員会

（一） 一九七〇年代のある時期を過ぎて、インターフェロンが「癌の特効薬」である等と喧伝されるようになると、多くの科学者が多方面からインターフェロンの研究に参入した。研究者らはそれぞれの興味でインターフェロンを研究し、一部の科学者はそれまでの分類法を無視して勝手にインターフェロンと呼称するようになった。その一方で、インターフェロンの構造、機能は十分に解明されていなかったもので、学術雑誌等に発表される各インターフェロンや多種多様の物質が果して既存のインターフェロンであるのかどうか分からないような様相を呈することとなった。

このような状況が続くことを懸念した世界保健機構と米国国立アレルギー感染症研究所は、その当時の著名なインターフェロンの研究者一二名を米国メリーランド州ベテスタに招集し、純粋に学問的な見地からインターフェロンの命名を統一するための国際委員会を開催した。

（二） 一九八〇年当時においては、前述のごとく、インターフェロンの呼称において学術文献等に若干の混乱が見られるようになる一方で、例えば、人の白血球のインターフェロン、ヒトリンパ芽球様細胞インターフェロン及びヒト線維芽細胞インターフェロンにはそれぞれ別個の抗原性を有する少なくとも二種類のインターフェロンが含まれているらしいことが判明しつつあった。そこで、国際委員会は、その当時充分解明されていなかった構造、機能の異同には基づかず、取りあえず、動物起源と抗原性の類似のみに基づいてインターフェロン进行分类することに合意したのである（乙第三七号証）。

ところが、乙第四〇号証からも明らかなように、右国際委員会の開催と相前後するように、人の白血球のインターフェロンとヒトリンパ芽球様細胞インターフェロンが「特定の」アミノ酸において相違するという報告がなされたことから、両インターフェロンを単に「インターフェロン—α」と呼称、分類したのでは、まるで両者が同じものであるかのような誤解をされる可能性が出てきた。そこで、国際委員会は、このことを慮り、「抗原的に類似した挙動をするものについては、インター

フェロン起源の表示が一助になることがある」（乙第三七号証訳文三頁一八行、一九行）との認識に基づき、人の白血球のインターフェロンとヒトリンパ芽球様細胞インターフェロンについては、それぞれ「HuIFN- α (Le)」、「HuIFN- α (Ly)」とインターフェロン起源（細胞起源）を併記するよう呼びかけたのである。このことは、一九八〇年当時においても、先端のインターフェロン研究者が両者を別異のものと見なしていた事実を物語っている。

（三）したがって、新命名法においても、「人の白血球のインターフェロン」は「インターフェロン- α 」と同義ではなく、また、あるインターフェロン同士が同じインターフェロン- α に分類されるからといって、それらのインターフェロンが直ちに物として同じであることを意味するものではない。

4 リンパ芽球様細胞と白血球との関係

リンパ芽球様細胞インターフェロンは、白血球インターフェロンとは、抗原性においても構造的にも相違する別種のものであるとされており、BAL-1細胞は、リンパ芽球様細胞として、白血球とは全く別種の細胞であると分類されていたものである。

また、BAL-1細胞は、リンパ芽球に由来し、生体外で永久に増殖するように人為的な処理を加えて培養株化したリンパ芽球様細胞であるのに対し、白血球は、生体内であれ生体外であれ、全く増殖しない細胞である。これに対し、本件明細書中の実施例2においては、明らかに「（慢性骨髄性の白血病患者の）血液から単離した人の白血球」を産生細胞としたと記載されており、また、一旦生体外に取り出して培養培地にうえつけても、一切の増殖を見ないものである。

5 アミノ酸組成の比較について

控訴人は、甲第五七号証の一、二において、本件発明における「ヒト白血球インターフェロン」の各分子種のアミノ酸残基数が一六五又は一六六からなるとの前提に立っているが、その前提自体が誤りである。

また、本件発明の $\alpha 2$ については、少なくとも「ASX」、「SER」及び「ALA」において、【P2】のいうサブタイプ $\alpha 2$ と一致せず、本件発明の $\gamma 4$ については、少なくとも「SER」、「PRO」、「GLY」及び「ARG」において【P2】のいうサブタイプ $\alpha 8$ と一致しない。

三 特許請求の範囲の記載と実施例との関係について

1 本件優先権主張日当時の技術水準ないし技術常識に従って、発明の詳細な説明を参酌しつつ、本件特許請求の範囲の意味するところを解釈すれば、本件発明における「ヒト白血球インターフェロン」は、特定の産生細胞（正常な人又は慢性骨髄性の白血病患者の白血球を産生細胞とし、ニューカッスル病ウイルスを誘導物質とする。）から、特定の方法（順相および／または逆相高速液体クロマトグラフィー）で単離精製された特定の比活性及び分子量を有する特定の分子種（ピーク γ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\gamma 5$ ）のうち、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）において単一ピークを示し、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す均質なタンパク質である分子種（ピーク γ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 4$ ）であると解釈されるべきである。

2 すなわち、本件明細書（甲第一号証）によれば、本件発明は、正常な人の白血球及び慢性骨髄性白血病患者からの白血球を産生細胞としニューカッスル病ウイルスを誘導剤として産生させ、高速液体クロマトグラフィーを使用して、本件明細書7欄二行ないし8欄四〇行及び実施例1（9欄二四行ないし15欄四行）に記載された具体的な条件ないし操作に基づいて、本件明細書の表1、表4及び表5に記載された各物性（比活性および分子量）を有する「均質な人の白血球のインターフェロンの種」合計一〇個を取り出したのである（8欄五行、六行及び11欄二八行ないし12欄二五行）。しかして、表4及び表5の九つの分子種の各比活性について、「この純粋なインターフェロンの種の比活性は、MDBKの牛の細胞で約〇・九～四・〇 $\times 10^6$ の八乗の範囲であり、そしてAG—七三二の人の細胞系統・・・で約二 $\times 10^6$ の六乗～四 $\times 10^6$ の八乗であることがわかった。」（8欄一二行ないし一六行）として、一定の数値枠の範囲内に存在するという特徴が示され、さらにそれぞれの分子量についても、「分子量は表4に見られるように約一六〇〇〇～二一〇〇〇の範囲であった。」（8欄三八行、三九行）として、一定の数値枠の範囲内に収まっているということを特徴的に示している。なお、表1のピーク γ の比活性は牛血清アルブミンに関して四 $\times 10^6$ の八乗（12欄一九行、二〇行）であり、分子量は一七五〇〇（13欄二三行）であるから、いずれも右数値枠内に収まって

いる。そして、このように存在を認識し、確認された合計一〇個の分子種のうち、 $\beta 3$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 5$ を除く七つの分子種を意味する「順相および（または）逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示すとともに、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す均質タンパク質であるヒト白血球インターフェロン」の比活性及び分子量の特徴を一括して表す方法として、特許請求の範囲に、前記数値枠が記載されているのである。

3 この点は、控訴人の出願審査過程における意見及び本件特許付与の理由を参酌しても明らかである。

（一） すなわち、控訴人の出願過程における意見等は、前記二 1（一）ないし（六）に記載のとおりである。

（二） そして、審査官は、このような控訴人の本件発明における「ヒト白血球インターフェロン」に関する意見を入れて、例えば乙第一二号証の四の特許異議の決定書において、「本願発明組成物は、本願明細書の記載から明らかなように、従来の未精製組成物ではない、ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まないヒト白血球インターフェロン感受性疾患治療用医薬組成物であり、その有効成分であるヒト白血球インターフェロンは、特許請求の範囲において特定された要件をすべて満足するものであるから、そのサブタイプである $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 等の均質なペプチドとして、その存在及び活性が認識し確認され、記載されたものを、有効成分として含有するものである」（二頁七行ないし一三行）と認定して、本件特許権を付与したものである。

4 仮に、本件発明の技術的範囲を控訴人主張のように広げてしまうと、【P 3】博士らが本件優先権主張日前に、白血球を産生細胞として用い、センダイウイルスによりインターフェロンを誘導生産し、これを一〇の六乗単位／mg タンパク質にまで精製したインターフェロンや、【P 11】博士らが一九七八年に、約一五、〇〇〇又は二一、〇〇〇の分子量を有し、かつ、ウシ細胞及びヒト細胞に対する比活性が約三 \times 一〇の八乗単位／mg タンパク質にまで精製した純粋にして均質な人の白血球のインターフェロン（乙第五〇号証（添付の甲第二五号証））をもその技術的範囲に属させてしまう結果となる。

5 なお、本件明細書中の「インターフェロンの幾つかの種が存在するが、非インターフェロン（の）活性なタンパク質が存在しないところで精製を停止し、組成物が均質なインターフェロンタンパク質の混合物であるようにすることによって、得ることができる」などということは、本件発明においては論理的にあり得ない精製法である。

四 被控訴人ら製品について

1 被控訴人ら製品

被控訴人林原研究所が製造し、被控訴人大塚製薬及び被告持田製薬に販売しているインターフェロン原液は、別紙被控訴人製品目録（三）記載のものである。

被控訴人大塚製薬が製造販売しているインターフェロン製剤は、別紙被控訴人製品目録（一）記載のものである。

被控訴人持田製薬が製造販売しているインターフェロン製剤は、別紙被控訴人製品目録（二）記載のものである。

2 産生細胞の違い

被控訴人ら製品におけるインターフェロン α は、急性リンパ性白血病患者から採取した細胞を培養株化したヒトリンパ芽球BAL—1細胞を新生児ハムスターの体内で増殖させる方法で得られた常に均質な細胞に、センダイウイルスを誘導剤として加えてインターフェロンを誘発し、これをモノクローナル抗体で取り出すという方法で取り出された均質タンパク質である、ヒトリンパ芽球BAL—1細胞由来のインターフェロン α である。

したがって、被控訴人ら製品は、そもそも産生細胞の点で本件発明の構成要件を充足しない。

3 単一ピーク、単一バンドの点

被控訴人ら製品は、高速液体クロマトグラフィーにおいて複数のピークを示すとともに、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で複数バンドを示すインターフェロンである。

また、被控訴人ら製品は、精製を完了した最終的成果物であって、複数のインターフェロンを混合したものではない。

4 O I F—1について

(一) O I F—1のアミノ糖含有量は、一分子当たり一・四残基である（乙第二七及び第三五号証）。

(二) 被控訴人ら製品中のO I F—1は、比活性、分子量の点でも、「ヒト白血球インタフェロン」のいずれの分子種とも異なる。

(三) したがって、「ヒト白血球インタフェロン」が型ないし種類を表示する用語であるか否かにかかわらず、O I F—1は、本件発明にいう「ヒト白血球インタフェロン」ではない。

(四) また、控訴人は、本件明細書中の表5の $\alpha 2$ が【P 2】の $\alpha 2$ ではないかと推測するが、そのように推測すべき根拠はない。

(五) なお、被控訴人らのパンフレット中には、インターフェロン α （ヒトリンパ芽球BAL—1細胞由来）の講学上の存在であるサブタイプ $\alpha 2$ 、サブタイプ $\alpha 7$ 及びサブタイプ $\alpha 8$ のN末端アミノ酸三〇残基配列が【P 2】博士の命名したサブタイプ $\alpha 2$ 等と同じであることを表す記載が存するが、インターフェロン α （ヒトリンパ芽球BAL—1細胞由来）のサブタイプ $\alpha 2$ 、サブタイプ $\alpha 7$ 及びサブタイプ $\alpha 8$ の全アミノ酸配列が【P 2】博士の命名したサブタイプ $\alpha 2$ 等と同じであるか否かはいまだ説明されていない。

(六) 控訴人は甲第九一号証に基づき、アミノ酸配列の比較についての主張を行っている。しかしながら、仮に甲第九一号証の実験結果が正しいとしても、右実験そのものは、本件発明における「ヒト白血球インタフェロン」との比較実験ではない。また、本件発明における「ヒト白血球インタフェロン」や「インターフェロン α （ヒトリンパ球BAL—1細胞由来）」のような天然型インターフェロンにおいては、別異の産生細胞がそれぞれに同一の関連遺伝子を有していたとしても、その関連遺伝子が所与の条件下で実際に発現して同一タイプのインターフェロンを同様に分泌するとは限らず、また、仮に分泌されたとしても、そのインターフェロンは、糖鎖の有無及び糖鎖構造を含めたタンパク質構造の水準で比較すると、別異の細胞ごとに相違するのである。したがって、甲第九一号証から、被控訴人ら製品中のBAL—1細胞の産生したインターフェロンが、本件発明にいうヒト白血球インタフェロンと事実として同一である等の結論は導き出すことはできないものである。

5 アミノ糖含有量の測定方法について

(一) (1) 甲第四号証及び甲第一五号証では、甲第三号証の一ないし四で得られたO I F—1とは全く異なるドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）によるO I F—1の抽出を行っており、甲第三号証の一のO I F—1と甲第四号証及び甲第一五号証のO I F—1が同一であるとの保証がない。

(2) 甲第一五号証は、甲第四号証の加水分解条件でのアミノ糖の回収率の追加、ノイズ減算処理によるアミノ糖の定量の追加を行っているが、甲第一五号証の実験においても、6 N塩酸＋4 %チオグリコール酸存在下、一一〇℃で二〇時間加熱という過酷な加水分解条件を採用したために、O I F—1中のアミノ糖が八〇%以上も過分解されて消失してしまうという結果を招来している。加えて、アミノ糖分析系での検出感度以下のアミノ糖の定量を行っていること、アミノ糖のピーク近傍に原因不明のピークが認められる検出系を採用していること、実験者そのものが糖タンパク質、糖化学の専門家といえないこと等の問題がある（乙第五号証）。

(3) 本件優先権主張日前に発行された文献である乙第一一号証の一、二によれば、アミノ糖分析を行う際に、アミノ糖を遊離し、かつ過分解を受けない最適条件を見いだすことが肝要であると指摘され、グルコサミンやガラクトサミンなどのヘキソサミンを定量するための加水分解条件として、通常は「4 規定（N）塩酸、一一〇℃、八時間加熱」、「3 規定（N）塩酸、一一〇℃、一五ないし一六時間加熱」等が採用されているが、その際、条件によってはヘキソサミンが相当分解されることに注意し、試料ごとにあらかじめ酸の濃度と加熱時間を変えるなどして最適条件を求めておくことが肝要であること、及び、ペプチド又はタンパク質中のアミノ酸を定量するために常用される加水分解条件（6 規定（N）塩酸、一一〇℃、二二時間加熱）においては、ヘキソサミンの約五〇%が過分解されること等が明示され、周知となっている。

(4) また、オボアルブミンの糖鎖の結合様式はN—結合型であり、被控訴人ら製品中のサブタイプ $\alpha 2$ のO—結合型とは異なっている。

(5) さらに、甲第四号証及び甲第一五号証の分析方法は、控訴人が本件明細書と同様の分析方法であると主張する甲第八〇号証及び乙第六号証（発明後間もない

時期に【P 1】博士らによって行われた方法)の分析方法とも、加水分解条件及びアミノ糖の検出レベルが相違する。

(二) (1) 本件明細書からは、各分子種のアミノ糖含有量を、検出し得るアミノ糖量の下限を五〇～一〇〇ピコモルのレベルにおいて分析したところ、いずれの分析においてもアミノ糖は一分子当たり一残基未満であったこと、及びアミノ糖は加水分解された後に分離(「溶出」「ピーク」の用語から推測)されているが、その加水分解条件は、アミノ糖に割り当てられた溶出時間の近くにペプチドが溶出し、そのピークにおいてさえ一部にペプチドが含まれているようなものであるという事実しか明らかとはならず、甲第四号証の実験において採用された分析条件は、記載も示唆もされていない。また、本件明細書には、甲第八〇号証及び乙第六号証が本件明細書の方法を示すことを示唆する記載はない。

(2) かえて、本件明細書(甲第一号証)中の「ほとんどの場合において、アミノ糖の近くに溶出される多くの小さなペプチドがこの分析を妨げた。こうして、アミノ糖に割り当てられたピークでさえも少なくともこの一部はペプチドによるものでありうる。」(22欄一行ないし五行)との記載によれば、小さなペプチド、すなわち個々のアミノ酸に分解する一歩手前の状態のもの、が示すように、温和な条件による加水分解がされているのである。

(三) (1) 控訴人は、乙第三号証及び乙第二七号証における分析方法は本件優先権主張日当時においてアミノ糖含有量の判定には用いられていなかったと主張するが、乙第三号証及び乙第二七号証におけるアミノ糖含有量の測定に適用された標識物質に2-アミノピリジンを用いる方法(PA化法)は、当時既に公知の技術として用いられていた(乙第六二号証)。発表者のいう大きな弱点なるものは、シアル酸に関するものであり、本件で問題となるグルコサミン及びガラクトサミンに関するものではない。

(2) 控訴人は、4Nの加水分解ではグルコサミンの位置に他の物質が溶出することがあると主張する(甲第一〇〇号証第1図)。しかしながら、右第1図で示されたクロマトグラムは、オボアルブミンを4N塩酸中、一〇〇℃で四時間ないし八時間加熱して加水分解したときに得られたものであって、OIF-1のものではない。したがって、右第1図は、分子量一九・三〇〇ダルトンを示す画分の場合に、甲第一〇〇号証の指摘するような事実が起こるという証拠にはならない。

(3) 控訴人は、分析の方法体系の違いを主張するが、乙第三号証及び乙第二七号証の測定方法においても、甲第八〇号証の測定方法と同様に、アミノ糖分析においては、塩酸の存在下でインターフェロンを加熱して加水分解し、いずれにおいても高速液体クロマトグラフィーにより分離したアミノ糖を標準アミノ糖と比較してアミノ糖含有量を判定するという方法である点において何ら変わるところはない。甲第八〇号証における測定方法と乙第三号証及び乙第二七号証における測定方法との相違は、つまるところ、フルオレスカミンで標識するか、2-アミノピリジンで標識するかという標識方法の相違にすぎない。

また、乙第三号証、乙第二七号証及び乙第七〇号証の分析方法において、被験試料をアミノ糖分析に供するものとアミノ酸分析に供するものとに分け、それぞれにつきアミノ糖分析とアミノ酸分析を別個に行っている点も、アミノ酸分析において6N塩酸を使用するのは、アミノ酸をばらばらにしてインターフェロンの分子数を産出することを目的とするものであって、甲第八七号証のアミノ酸分析の方法とその目的を共通にしており、アミノ糖分析における加水分解条件は、本件発明並びに甲第八〇号証及び乙第六号証で採用している条件と同一であり、理念の違いはない。

(4) さらに、対照物質としてBC66/62を使用することに何ら問題はない。

(四) 甲第八七号証の分析結果には、次の問題点がある(乙第七一号証)。

(1) オボアルブミンを6N塩酸で加水分解したときのアミノ酸回収率は、約七三%であると記載されているが、オボアルブミンを6N塩酸中、一一〇℃で一四時間加熱して加水分解したときのアミノ糖回収率は、約五三%にすぎない(乙第六七号証)。

OGS社から提供されたオボアルブミン中のN-アセチルグルコサミンの量が、一μg当たり二-三ピコモルであることは、乙第六七号証の実験から正当に導き出された数値である。甲第八七号証のアミノ糖回収率七三%は、右数値と異なるOGS社の分析報告書に報告されたN-アセチルグルコサミンの含量一mg当たり五一・〇ナノモルという数字をそのまま使用したため、実際よりかなり高い数字とな

ったものと推定される。OGS社の測定においては、メタノリシス（無水メタノール／塩酸混液中で加水分解する方法）を用いたことが記載されているが、この方法によるときには、オボアルブミンのポリペプチド鎖に直接結合しているN—アセチルグルコサミンの一部が遊離されず、ペプチド鎖に結合したままとなっている可能性が高く、これがN—アセチルグルコサミン含量を実際よりも低めに見積もった理由であると推定される（乙第六七号証）。

（2） 乙第六七号証の図3—Aないし図3—Fの各クロマトグラム上において内部標準のラムノースの数値に高低があるのは、ラムノースが増減したからではなく、各溶液中に含まれるラムノースの比率は常に一定であるから、各高速液体クロマトグラフィーにおいて使用された溶液の量にばらつきがあったことを意味するにすぎない。

（3） 乙第六七号証の図1—Aと図3—Aが異なるのは、それぞれの処置が別個に行われたという点が挙げられる。その結果、図1—Aと図3—Aの各処置が行われたときの雰囲気の違いにより、各クロマトグラムにおいて、ラムノース及びN—アセチルグルコサミンの測定には全く関係のない位置に若干異なるピークが現れているにすぎない。

（4） 4N塩酸を採用せず、過酷な条件である6N塩酸を採用した合理的理由はない。乙第七〇号証の実験結果は、4N塩酸を用いることに何の問題もないことを示している。したがって、アミノ糖の分析の考え方においては、乙第三号証、乙第二七号証及び乙第七〇号証と甲第八〇号証及び乙第六号証の分析方法は同じであり、甲第八七号証の分析方法はこれらと全く異なるものである。

（5） オボアルブミンは、多様性があり、標準物質として難がある。
また、甲第八七号証の分析において使用された標準物質であるオボアルブミンにおいては、ガラクトサミンが検出されていない。糖タンパク質を加水分解する際、条件次第では、ガラクトサミンはグルコサミンより過分解しやすいものである。ガラクトサミンの回収率を測定するために、ガラクトサミンを有しない標準物質を用いることは実験方法として正しくない。また、OIF—1に相当する面分が有する一分子当たり一・四残基のアミノ糖のうち、そのほぼ二割はグルコサミンであり（乙第二七号証）、「OIF—1」には、グルコサミンがないとの控訴人の主張は、事実と相違する。

（五） 仮に、控訴人が主張するフルオレスカミンを標準物質として採用し、甲第八〇号証及び乙第六号証に記載された方法に基づき、OIF—1のアミノ糖含有量の測定しても、アミノ糖としてガラクトサミンとグルコサミンを有しており、全体としてのアミノ糖含有量は、一分子当たり一・三五残基である（乙第七〇号証）。

乙第七〇号証の図2—A及び図2—B並びに図3—Aないし図3—Eの標準アミノ糖溶液のクロマトグラムにおいて、グルコサミンに相当するピークにそれぞれこぶが見られることは、控訴人指摘のとおりであるが、標準アミノ糖溶液に含まれるグルコサミンが極めて高純度であることに加え、本来的にインターフェロン由来のペプチド断片が存在しない標準アミノ糖溶液の図3—Aないし図3—Eに示すクロマトグラムのグルコサミンのピークにこぶが存在するということは、このこぶが不純物でないことを示している。したがって、右クロマトグラムにおけるグルコサミンの中心のピーク及びこぶはともにグルコサミンとして一括して数値計算されるべきものである。グルコサミンのような分子内にアルデヒド基を有する還元性糖質においては、「 α —アノマー」及び「 β —アノマー」と呼ばれる二種類の異性体が存在する。乙第七〇号証の測定において、溶媒及び高速液体クロマトグラフィーに用いたカラム等の関係で、たまたまその一方がこぶとなって現れたものと思われる。

6 サブタイプ α 8について

（一）（1） 被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の分子量は、約二四、四〇〇である（乙第二号証及び乙第五九号証）。

（2） なお、控訴人は、サブタイプ α 8の分子量の測定につき、アミノ酸配列による決定法等も用いている。しかし、比較しようとする二つのものの分子量を測定する場合には、同じ測定方法を用いなければ意味がないばかりか、正しい比較ができないものである。

（3） また、控訴人は、甲第五八号証の一、二による測定結果につき、誤差は±五〇〇であるとするが、どのような理由から測定誤差を±五〇〇に縮小したのか不明である。

（二） 控訴人の主張する七・〇七×一〇の八乗単位／mgタンパク質という、サブタイプ α 8のヒト細胞AG—七三二における比活性の測定結果（甲第六一号証）

に誤差±五〇%を加味する根拠はない。

控訴人は、特許請求の範囲の数値にも±五〇%の誤差が認められるべきである旨主張するが、この主張は、特許法七〇条一項の規定を無視した暴論である。

(三) サブタイプ α 8は、アミノ糖含有量の点でも、「ヒト白血球インタフェロン」のいずれの分子種とも異なる。

(四) したがって、「ヒト白血球インタフェロン」が型ないし種類を表示する用語であるか否かにかかわらず、被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8は、本件発明にいう「ヒト白血球インタフェロン」ではない。

(五) また、控訴人は、本件明細書中の表5の γ 4か β 3が【P 2】の α 8ではないかと推測するが、甲第五七号証の二の添付された参考資料の図面からは、本件明細書の実施例にいうピーク γ 4は【P 2】の分類したサブタイプ α 8に該当しないことは明らかであり、また、本件明細書の実施例にいう β 3は「表4」の脚注に二つの帯を示すことが明記されており、そもそも本件発明における「ヒト白血球インタフェロン」には該当せず、無関係なものである。

(六) 控訴人は、控訴審に至って、サブタイプ α 8について審理を求めてきた。しかし、控訴人の請求は許されるべきではない。

(1) まず、訴えの変更に該当し、許されない。

控訴人が原審で審理を求めていたのは、サブタイプ α 2の下位種であるO I F—1であった。したがって、サブタイプ α 8の追加は、訴えの変更に当たるところ、訴えの変更の要件を充足していない。

(2) 控訴人は、原審において訴えの一部取下げを行っている。すなわち、訴状において審理の対象とされた被控訴人ら製品中の分子種の分子量は一六、〇〇〇±一、〇〇〇～二一、〇〇〇±一、〇〇〇の範囲にあるインターフェロンを含有するものであったが、その後、審理の対象はサブタイプ α 2の下位種であるO I F—1に限定されてしまった。

一度取り下げられた訴訟はこれを復活させることはできない。

(3) 原審におけるサブタイプ α 8の審理拒否の理由は、控訴人自身サブタイプ α 8につき、本件発明における「ヒト白血球インタフェロン」の各分子種とは相違し、本件発明の技術的範囲に属しないと判断したことにある。これは間接的にはあるが、不利益な事実を自白したことになる。したがって、控訴人がサブタイプ α 8について審理を求め、原審における主張と相反する主張をすることは、自白の撤回に該当し、許されない。

(4) 仮に、サブタイプ α 8の追加が攻撃方法の追加にしかすぎないとしても、時機に遅れた攻撃防御方法として違法なものである。

7 分子量の測定について

(一) 控訴人は、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)において、ポリアクリルアミドゲル濃度を一五%から一二・五%に変えたところ、分子量の測定値が変わったと主張する。

(1) しかしながら、甲第五八号証の二では、ファーガソン・プロットが一点に収束しておらず、甲第八八号証においても、「図4」として添付されたファーガソン・プロットをみると、ゲル濃度〇%付近で一点に収束しておらず、少なくとも本来一点に収束すべき分子量マーカー群でさえ、そうなっていない。ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)による分子量測定は、被検タンパク質及び分子量マーカー群のそれぞれのファーガソン・プロットが、ゲル濃度〇%付近において、相対易動度を表す縦軸の一点に収束するという原理に基づくものであり、これを大前提としている(乙第六三号証の一)。甲第五八号証の二及び甲第八八号証に示されたファーガソン・プロットが一点に収束していないということは、甲第五八号証の二及び甲第八八号証における測定がドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)による分子量測定の原理にもとる不適切なやり方のものであることを意味している。

(2) 被控訴人の追試実験によれば、ゲルの濃度を一二・五%にしても一五%にしても、測定結果は同じであり、サブタイプ α 2における特定の画分の分子量は約一九、〇〇〇、サブタイプ α 8の分子量は約二四、五〇〇であることに変更はない

(乙第五九号証)。第三者機関である大阪市立工業研究所による分子量の測定結果(乙第六〇号証)との間にもほとんど差異がない。

さらに、被控訴人は、ゲル濃度を変えながら、被検タンパク質としてのサブタイプ α 8と特定の分子量マーカー群のSDS—PAGEにおける易動度を測定し、その易動度に基づきファーガソン・プロットを作成した(乙第六八号証)。乙第六八

号証の図10から明らかなように、乙第五九及び第六〇号証において分子量マーカ一として用いたウシ血清アルブミン、オボアルブミン、キモトリプシノーゲンA及びチトクロームCのファーガソン・プロットは、相対易動度を表す縦軸のほぼ一点に収斂している。しかも、当該サブタイプ α 8はゲル濃度一二%ないし一七%において、約二四、五〇〇ダルトンという終始一貫した分子量を示している。このように、乙第五九及び第六〇号証の測定は、特定の分子量マーカ一群のファーガソン・プロットが一点に収斂する条件でなされたものであり、信用に値する。

(二) 本件明細書には、還元剤存在下におけるドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動法が採用されていることは明記されているが、ゲル濃度の記載は一切ない。したがって、一二・五%のゲル濃度が発明者の採用した測定条件となるとの理由は不明である。

(三) 控訴人は、泳動バッファ（電極槽緩衝液）の組成の違いにより測定結果が変動する旨主張するが、仮にそのような現象があったとすれば、それは測定の不正確さによるものである。

(四) ファーガソン・プロットの収斂の仕方は四種類に大別されるが、乙第六三号証の一の参考資料4は、ファーガソン・プロットの収斂の仕方がタンパク質の種類によって四種類に大別されると述べるだけであって、同一のタンパク質が測定する度に別異の仕方で収斂すると述べているものではない。

(五) 控訴人は、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）による分子量測定は測定精度がきわめて低い旨主張する。

(1) しかしながら、被控訴人らによる分子量の測定結果（乙第五九号証）と第三者機関である大阪市立工業研究所による分子量の測定結果（乙第六〇号証）の間にはほとんど差異がないものであり、このことは、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）の信頼性の高さを表している。

(2) また、本件特許権においては、「ヒト白血球インターフェロン」の各分子種の測定をドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）に基づいて行い、それを構成要件の一つとして規定している以上、被控訴人ら製品中のサブタイプを同じくドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）に基づいて行い、本件発明の各分子種の分子量と対比することは、何ら不都合はないばかりか、むしろ、そうせざるを得ないというべきである。

8 「ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まない」との要件について

被控訴人ら製品には、人血清アルブミンが含まれている。人血清アルブミンは非インターフェロン活性タンパク質の典型的なものである。

また、被控訴人ら製品には、塩化ナトリウムとリン酸緩衝剤が含まれている。

したがって、被控訴人ら製品は、「ドデシル硫酸ナトリウムおよび非インターフェロン活性タンパク質夾雑物を実質的に含まない」との要件を充足しない。

9 アミノ糖含有量と均等の点について

(一) ある分子量の画分がアミノ糖を一分子当たり一残基以上有しているということは、同画分に含まれるインターフェロンには糖鎖が結合していることを意味している。アミノ糖は糖付加（グリコシレーション）の起点であり、その先には糖鎖が伸長している。つまり、インターフェロン—分子当たりのアミノ糖分が一残基未満であるか一残基以上であるかという違いは、ひっきょう、そのインターフェロンが糖鎖を有しているかないかという違いに帰着する。

(二) ところで、本件優先権主張日当時、インターフェロンが糖たんぱく質であることは既に多くの科学者が指摘していたところであるが、インターフェロンの生理活性の発現における糖鎖の役割はほとんど解明されていなかった。インターフェロンにおける糖鎖の役割が注目されるようになったのは、組換え型インターフェロンの長期連用に伴う患者体内における抗体産生が指摘されだした比較的最近のことである。そして、今では、インターフェロン— α （ヒトリンパ芽球BAL—1細胞由来）を始めとするヒトリンパ芽球様細胞インターフェロンにあっては、糖鎖は生理活性の発現に極めて重要な役割を果たすことが判明している（乙第五一号証）。

すなわち、ペプチドとして「均質」であり、かつ「非糖鎖型単純蛋白質」は、「第一世代のバイオ医薬品」と分類される。生産宿主細胞として大腸菌を用いる組換えDNA技術により製造される組換え型ヒトインターフェロン— α はその一つで

ある。このようにして得られたタンパク質はペプチドとして「均質」ではあっても、生産宿主細胞である大腸菌がペプチドに糖鎖付加（グリコシレーション）する機能を本来的に欠いていることから、本質的に糖鎖を有しない。その後、組換え型DNA技術を利用して大腸菌に産生させた「非糖鎖型単純蛋白質」が期待されたような生理活性作用を示さず、また、その長期連用に伴う患者体内における抗体産生の問題などがきっかけとなり、生理活性糖蛋白質における糖鎖の役割が改めて見直されるようになった。

そして、ある種の生理活性蛋白質にあっては糖鎖が極めて重要な役割を果たしており、糖鎖が欠失して生理活性を全く発現しないようなものが出現するようになる。分子内に糖鎖を有する生理活性蛋白質を開発しようとする機運が高まり、糖鎖の機能を本来的に有する生産宿主、すなわち、酵母や動物細胞などの天然産生株に目が向けられるようになった。かかる生産宿主における糖鎖付加（グリコシレーション）は必ずしも一様ではないので、その産生する生理活性糖蛋白質は必然的に糖鎖構造の不均一な「グリコフォーム」を含むこととなり、ポリペプチドとしての「均質性」に「ファジーさ」が生じることとなった。かかる生産宿主の典型がナマルバ細胞であり、BAL-1細胞であって、それら生産宿主を用いる代表的な「第二世代のバイオ医薬品」がナマルバ細胞インターフェロンであり、インターフェロン α （ヒトリンパ芽球BAL-1細胞由来）である。

（三） 乙第五三三号証（【P12】ら「ジャーナル・オブ・インフェクシャス・デイズ」第一六三巻八八二頁ないし八八五頁（一九九一年））には、「第一世代のバイオ医薬品」である組換え型ヒトインターフェロン α と比較して、分子内に糖鎖を有する「第二世代のバイオ医薬品」であるヒトリンパ芽球様細胞由来のインターフェロン α は長期連用の妨げとなる患者体内の抗体産生の著しく少ないことが報告されており、しかも、その原因はインターフェロン α における糖鎖であるとしている。

乙第五五五号証（【P13】ら「新薬と臨床」第四三巻第五号一〇一五頁ないし一〇一九頁（一九九四年））には、「第二世代のバイオ医薬品」であるリンパ芽球様細胞インターフェロンが抗体産生において「第一世代のバイオ医薬品」である組換え型インターフェロン $\alpha 2a$ より有意に優れている原因として、後者のインターフェロンが糖鎖を有しない単一のペプチドからなる点と、前者のインターフェロンが多数のサブタイプ（亜型）からなる点を指摘している。

（四） これに対し、控訴人の提出する甲第七八号証に記載する実験は、リスザルを用いた動物実験であり、実際の患者を対象とした臨床実験ではない。甲第七七号証に記載する実験は、試験管内の抗ウイルス実験であって、動物実験ですらない。甲第七四号証に記載する研究においては、効果、副作用の比較は、試験管内あるいは動物実験による効果及び副作用の比較であって、臨床実験の場合における比較ではなく、また、遺伝子組換え型の人の白血球のインターフェロンとヒトリンパ芽球様細胞インターフェロンの効果、副作用の比較でもない。甲第七九号証は、表8でいう「天然型IFN α 」の症例がヒトリンパ芽球様細胞IFN α のような糖鎖を有するものに関する症例なのか否か明らかでない上、遺伝子組換え型IFN $\alpha 2a$ 及びIFN $\alpha 2b$ を使用した症例は「天然型IFN α 」の症例数に比較して極めて少なく、また、完全寛解の症例は一例も存在しないことを示しており、効果、副作用に何ら差がないことを示す根拠とはなし得ない。

（五） 以上のとおり、インターフェロン α （ヒトリンパ芽球BAL-1細胞由来）は、講学上の存在としては認知されるサブタイプ $\alpha 2$ 、サブタイプ $\alpha 8$ の未分離組成物であり、しかも、その主成分であるサブタイプ $\alpha 2$ は糖鎖を有する、不均質なペプチド（糖蛋白質）からなるものである。そして、右サブタイプ $\alpha 2$ は、一分子当たり一残基以上含まれている糖鎖伸長の起点としてのアミノ糖とそのアミノ糖を起点に伸長する糖鎖をもって医薬成分としての効果、効能を奏しているものである。

（六） 控訴人は、現在世界的規模において糖の全くない遺伝子組換えによるインターフェロン α がリンパ芽球を利用した天然のものより多く使用されており、糖鎖が薬効に関係があるならば、そのようなことはあり得ない旨主張するが、この主張は、市場における販売シェアの大きさのみをもってインターフェロンにおける糖鎖の意義を否定しようとするものであって、理由のないことは明らかである。

（七） そうすると、本件優先権主張日当時の技術水準に基づく物としての別異性と、被控訴人ら製品におけるインターフェロン α （ヒトリンパ芽球BAL-1細胞由来）の独特の効果にかんがみ、被控訴人ら製品は、少なくとも置換されるべ

き要素のもつ作用効果の同一性（置換可能性）と、置換についての容易推考性（置換容易性）という均等論成立のための二要件を明らかに欠いている。この点は、非実質性という要件により均等を判断しても同様である。

第五 証拠（省略）

理 由

一 書証の成立についての判断

甲号証の成立（写しについては、原本の存在も）については、当事者間に争いが無い。

乙号証の成立（写しについては、原本の存在も）については、乙第二七号証、第二九号証、第三六号証の三、第七〇号証及び第七一号証を除き、当事者間に争がなく、右掲記の乙第二七号証、第二九号証、第三六号証の三、第七〇号証及び第七一号証については、弁論の全趣旨により真正に成立したものと認める（乙第三六号証の三については、原本の存在も認める。）。

二 本件発明の構成要件等

請求の原因一（当事者）及び二 1（本件特許権）は、当事者間に争いが無い。

そして、本件発明の構成要件を分説すると、請求の原因二 2 のとおりとなると認められる。

三 本件発明における「ヒト白血球インタフェロン」の意味について

1 控訴人は、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インタフェロン」は、ヒトの白血球を産生細胞とするインターフェロンを意味するものではなく、インターフェロンの型ないし種類を意味し、現在ではインターフェロン- α と同義である旨主張する。

（一） 甲第三九号証（一九九三年八月九日付け【P 1 4】博士宣誓供述書）、甲第四三三号証（【P 1 5】「インターフェロン研究の現状と課題」）、甲第四六号証（米国国立衛生研究所からのニュース）、甲第五二二号証（【P 1 6】博士意見書）及び甲第五三三三号証（【P 1 5】教授意見書）によれば、次の事実が認められる。すなわち、

（1） 一九五七年、【P 1 7】と【P 1 8】は、ウイルス干渉現象の原因因子としてインターフェロンを報告した。すなわち、ニワトリ漿尿膜に加熱ウイルスを加えて保温すると、ウイルス干渉作用を有する因子が遊離することを見だし、その因子をインターフェロンと命名した。このように、当初インターフェロンという名称は、ある特定の物質を想定しつつ機能的に定義されたものである。

（2） その後の研究によって、ウイルスあるいは二本鎖RNAによって誘導されるインターフェロンはpH 2に安定なタンパク因子であることが明らかになってきた。ところが、ある種のリンパ球（後にT細胞と判明）をマイトゲンあるいは抗原で刺激すると、インターフェロン活性を有するタンパク因子の生産が認められたが、そのものはpH 2に不安定であり、明らかに前者とは異なる因子であった。そこで、【P 1 9】と【P 2 0】は、一九七三年、前者をI型インターフェロン、後者をII型インターフェロンと名付けた。II型のそれは、また、免疫インターフェロンともいわれた。ここに明らかに性質の異なる二種のインターフェロンの存在が判明した。

（3） 一九七五年、【P 2 1】らは、ヒト白血球の生産するインターフェロンとヒト線維芽細胞の生産するそれが互いに抗原的に異なることを報告した。これは、これら二者が異なる構造を有するタンパク分子であることを示している。そこでヒト白血球の生産するインターフェロンをヒト白血球インターフェロン、ヒト線維芽細胞の生産するインターフェロンをヒト線維芽細胞インターフェロンと区別されるようになった。こうしてヒト白血球インターフェロンとヒト線維芽細胞インターフェロンは、インターフェロン生産細胞を表すと同時に、インターフェロン分子型を表すようになった。

（4） 一九七七年、【P 2 2】らは、インターフェロンを生産しているヒト線維芽細胞（FS-4細胞）及びヒトリンパ芽球（ナマルバ細胞）から、それぞれmRNAを調製し、アフリカツメガエル卵母細胞に注入してそれぞれ翻訳させた。そして、その翻訳生成物の抗原特異性を調べ、線維芽細胞は、線維芽細胞インターフェロンをコードするmRNAを発現し、また、リンパ芽球は、白血球インターフェロンと線維芽細胞インターフェロンとを生じるmRNAの混合物を発現することを確認した。この実験から、著者らは、リンパ芽球が白血球インターフェロンと線維芽

細胞インターフェロンとの二種類のタイプのインターフェロンを生産するものと結論付けた。

さらに、【P 2 1】らは、ヒトリンパ芽球（ナマルバ細胞）が生産するインターフェロンを分析して、この単一種の細胞は主に白血球インターフェロンを生産するが、少量（一三％）の線維芽細胞インターフェロンも同時に生産していること、及びヒト線維芽細胞は主に線維芽細胞インターフェロンを生産するが、白血球インターフェロン産生能も有していることを報告した。

（５）したがって、本件優先権主張日当時、ヒトインターフェロンとして三種類のインターフェロン、すなわち、白血球インターフェロン、線維芽細胞インターフェロン及び免疫インターフェロンがあると認識されていた。

（二）（１）また、乙第三七号証（ネイチャー誌「インターフェロンの命名法」）、甲第五〇号証（【P 2 3】「インタフェロン分子の性状」）、甲第五四号証（一九九四年九月八日付け【P 1 4】博士宣誓供述書）、甲第五五号証（一九九四年八月三〇日付け【P 2 4】博士宣誓供述書）及び甲第五六号証（一九九四年九月一六日付け【P 2 5】博士宣誓供述書）によれば、一九八〇年三月に開催されたインターフェロンの分類、命名に関する国際委員会は、生産細胞の名前で分子種を示すのが不都合になった等の理由により、ヒトインターフェロン及びマウスインターフェロンについて、抗原性に基づいて分類し、ヒトインターフェロンについては、従来白血球型（Le）と呼ばれていたものをIFN- α 、線維芽細胞型（F）と呼ばれていたものをIFN- β 、Ⅱ型（免疫）と呼ばれていたものをIFN- γ と呼称することを提案し、また、ヒトインターフェロン- α については、白血球由来とナマルバ細胞由来との間で若干アミノ酸配列に差異が認められるので、それぞれを区別してHuIFN- α （Le）及びHuIFN- α （Ly）と記されることになったことが認められる。

（２）なお、乙第四一号証（【P 5】博士「ヒトインターフェロンの生産——概説」）の表１には、インターフェロン- α の旧命名法の一つとしてリンパ芽球様細胞インターフェロンが挙げられているが、この表は、前記乙第三七号証に掲げられた表とは異なるし、また、新命名法の箇所ではHuIFN- α （Le）及びHuIFN- α （Ly）を記載したことに対応するものであるから、右表１の記載は、前記認定を左右するものではない。

（三）（１）以上に認定の事実に加え、甲第五五号証（一九九四年八月三〇日付け【P 2 4】博士宣誓供述書）、甲第五六号証（一九九四年九月一六日付け【P 2 5】博士宣誓供述書）及び甲第八一号証（一九九五年六月一三日付け【P 2 5】博士宣誓供述書）によれば、本件優先権主張日当時、ヒト白血球インターフェロンないし白血球インターフェロンという用語は、白血球インターフェロン調製物と白血球タイプインターフェロンタンパク質という両方の意味を持っていたが、どちらの意味を有するかは、タイプの意味であることを明言する方法（例えば、「白血球IF型」（甲第四一号証九九頁一行）、「two types of interferon」（甲第四五号証三二八九頁右欄末行）、「“Leukocyte”（Le）」（甲第四七号証三三〇頁左欄本文一行）、「two species of human interferon」（甲第五一号証四四六頁本文左欄二三行）等により読む者にとって明らかであったが、そうでない場合も、読む者が文脈の中での的確な意味を決めていたことが認められる。

（２）右認定に反する乙第九号証（【P 2】博士ら「インターフェロン・・・展望」、乙第一九号証（一九九二年九月二八日付け【P 3】博士宣誓供述書）、乙第二〇号証の一（一九九二年一〇月一五日付け【P 2 6】博士宣誓供述書）、乙第三三三号証（一九九三年一月三〇日付け【P 3】博士宣誓供述書）、乙第三四号証（一九九三年一月二六日付け【P 2 6】博士宣誓供述書）及び乙第三八号証（一九九五年一月一〇日付け【P 3】博士宣誓供述書）の各一部は、右摘示の証拠に照らし採用できないし、乙第四一号証（【P 5】博士「ヒトインターフェロンの生産——概説」）中のインターフェロン種類が五つあったとの記載も、同論文はインターフェロンの生産に関するものであるから、産生細胞を意味する文脈中での記載と認められ、右認定と矛盾するものではない。

（３）そこで、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インタフェロン」が生産細胞を意味するか、それとも抗原性に基づいた型ないし種類を意味するかについて、発明の詳細な説明中の記載や出願の経過等を参酌して検討することとする。

２（一）まず、本件明細書の発明の詳細な説明の記載について検討すると、甲第一号証によれば、本件明細書中の発明の詳細な説明における記載からは、本件特許

ターフェロンを表示するものとして「人の白血球のインターフェロン」という呼称が使用されていたものであり、出願審査請求の際の補正（乙第四四号証の二）によって「ヒト白血球インタフェロンの1種」と表現されるようになったが、それは、右に述べたように「人の白血球のインターフェロン」という呼称が動物の白血球を産生細胞として得られるインターフェロンに対して人の白血球を産生細胞として得られるインターフェロンを表示するものとして使用されていたことに照らすと、人の白血球を産生細胞とするインターフェロンを表すものとして採用されたものであり、同様に、最終の補正（乙第四四号証の八）における「ヒト白血球インタフェロン」との表現も、人の白血球を産生細胞とするインターフェロンを意味するものであると認められる。

（三）したがって、本件特許請求の範囲に記載された「ヒト白血球インタフェロン」は人の白血球を産生細胞とするインターフェロンを意味するものであり、これに反する控訴人の主張は採用できない。

3（一）被控訴人ら製品中のインターフェロン- α の産生細胞がヒトリンパ芽球BAL-1細胞であることにつき、控訴人は明らかに争わないから、これを白化したものとみなす。

（二）「ヒト白血球インタフェロン」をヒトの白血球を産生細胞とするインターフェロンを意味すると解した場合に、リンパ芽球様細胞であるBAL-1細胞が右「白血球」に含まれるか否かについて検討する。

（1）乙第一号証（【P27】「インターフェロンの量産の現状と問題点」）、乙第二四号証（【P28】「培養細胞の特性」）、乙第三八号証（一九九五年一月一〇日付け【P3】博士宣誓供述書）、甲第二九号証（【P29】「ハムスターで増殖させたヒト白血球細胞（BAL-1）でのインターフェロン産生とその精製」）及び甲第四一ないし第五六号証（【P30】博士「増補版インターフェロン—基礎研究から臨床応用への展望」等）によれば、本件優先権主張日当時、BAL-1細胞は、リンパ芽球細胞として、白血球とは別種の細胞であると分類されており、産生細胞として「白血球」といった場合に、リンパ芽球細胞であるBAL-1細胞は含まれないことが認められる。

甲第三九号証（一九九三年八月九日付け【P14】博士宣誓供述書）には、リンパ芽球様細胞が本質的に白血球であると理解され、またリンパ芽球様細胞が実際に白血球インタフェロンを産生することが知られていたから、「ヒト白血球インタフェロン」は「ヒトリンパ芽球様インタフェロン」を包含するものと認識されていた旨の記載部分があるが、右に説示したところに照らし、採用できない。

（2）控訴人は、BAL-1細胞は、Bリンパ球由来であり、Bリンパ球は白血球であるから、「白血球」に含まれる旨主張する。しかしながら、ここでの問題は、当時の用語法としてリンパ芽球が産生細胞としての「白血球」に含まれていたかであるところ、当時の産生細胞についての用語法において、リンパ芽球細胞は「白血球」とは別種の細胞であると分類されていたことは前記認定のとおりであるから、この点の控訴人の主張は採用できない。

また、本件明細書中の実施例2が白血球を産生細胞とすると解すべきことは、前記2（一）（2）に説示したとおりである。

4 次に、本件特許請求の範囲記載の「ヒト白血球インタフェロン」がヒトの白血球を産生細胞とするインターフェロンを意味すると解する結果、ヒト白血球以外を産生細胞とするインターフェロンは本件発明の技術的範囲から当然除外されることとなるか否かについて検討する。

まず、本件発明は、医薬組成物の発明として新規な化学物質に係る用途発明に当たると認められるが、右用途発明に用いられる新規な化学物質の特定の問題自体は、化学物質特許における物の特定の問題と同じであると考えられる。

そして、一般に、特許請求の範囲が生産方法によって特定された物であっても、対象とされる物が特許を受けられるものである場合には、特許の対象は飽くまで生産方法によって特定された物であると解することが発明の保護の観点から適切であり、本件において、特定の生産方法によって生産された物に限定して解釈すべき事情もうかがわれないから、本件特許請求の範囲にいう「ヒト白血球インタフェロン」は、産生細胞たる「ヒト白血球」から得られたものに限らず、他の細胞から得られたものであっても、物として同一である限り、その技術的範囲に含むものというべきである。このように解することは、特許請求の範囲の記載要領につき、

「（1）化学物質は特定されて記載されていなければならない。化学物質を特定するにあたっては、化合物名又は化学構造式によって表示することを原則とする。

化合物名又は化学構造式で特定することができないときは、物理的又は化学的性質によって特定できる場合に限り、これら性質によって特定することができる。また、化合物名、化学構造式又は性質のみで十分特定できないときは、更に製造方法を加えることによって特定できる場合に限り、特定手段の一部として製造方法を示してもよい。

ただし、製造方法のみによる特定は認めない。」と定めている特許庁の「物質特許制度及び多項制に関する運用基準（昭和五〇年一〇月）」の趣旨とも合致するものである。

これに反する被控訴人らの主張は採用できない。

以下、右の観点から、物として同一であるか否かについて検討する。

四 O I F—1のアミノ糖含有量について

1 甲第三号証の二ないし四によれば、被控訴人大塚製薬が販売している「オーアイエフ五〇〇万IU」から、セファデックスを用いたゲルろ過のカラムクロマトグラフィー、次にインターフェロン α に特異的に反応するモノクローン抗体を用いて賦形剤として添加されている人血清アルブミンを除去し、得られた標品をモノQカラムを用いたFPLC（高速プロテイン液体クロマトグラフィー）に供すると、甲第三号証の三の図3にピーク2として表示されたピークが得られるが、このピークはドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示し、かつ逆相高速液体クロマトグラフィーで単一ピークを示すことが認められる。控訴人は、これを「O I F—1」と命名したものである。

2 被控訴人ら製品中のO I F—1のアミノ糖含有量について検討する。

控訴人は、アミノ糖含有量が一分子当たり一残基未満であることの証拠として甲第四号証、甲第一五号証及び甲第八七号証を提出する。

（一）（1） 甲第四号証及び甲第一五号証によれば、それらの分析結果は、6 N塩酸＋4 %チオグリコール酸存在下、一一〇℃で二〇時間加熱という加水分解条件を採用したために、加水分解後の回収率は二六%（甲第一五号証八頁最終行）というものである。

（2） しかしながら、乙第五号証（【P 3 1】博士鑑定書）、乙第一一号証の一、二（【P 3 2】ら「液体クロマトグラフィー」、【P 3 2】ら「定量実験法」）及び乙第三五号証（【P 3 3】博士鑑定書）によれば、本件優先権主張日当時、既に、糖の分析のためには、各試料について成分糖がすべて遊離され、かつ余り分解されない最適条件を見いだすことが重要であることが知られていたことが認められる。

（3） 甲第一号証（2 1 欄四〇行ないし2 2 欄一行）によれば、本件明細書に記載されているアミノ糖分析の方法は、「精製した人の白血球のインターフェロンの種を、アミノ糖を五〇～一〇〇ピコモルのレベルで同定できるアミノ糖分析に付した。すべての場合において、グルコースアミンおよびガラクトース／アンノースアミンは一残基／分子より小であった。ほとんどの場合において、アミノ糖の近くに溶出される多くの小さなペプチドがこの分析を妨げた。こうして、アミノ糖に割当られたピークでさえも少なくともこの一部はペプチドによるものでありうる。」と記載されていることが認められる。この記載からは、本件明細書で採用された分析方法は、アミノ糖とアミノ酸を同時に加水分解するものであるが、その加水分解条件は、前記甲第四号証及び甲第一五号証記載の分析方法のように糖の分解を生ずる6 N塩酸を使用する等の過酷な条件のものではなかったことが認められる。

（4） さらに、甲第八〇号証及び乙第六号証（【P 1】博士ら「ヒト白血球インターフェロンの若干の種類は糖が結合している」）によれば、一九八四年に本件発明の発明者の一人である【P 1】博士が著者の一人として発表した論文においては、アミノ糖を遊離させるために、4 N塩酸、四ないし八時間、一〇〇℃の加水分解条件が採用され、前記甲第四号証及び甲第一五号証記載の分析方法とは異なっていることが認められる。

（5） 以上の点からすると、甲第四号証及び甲第一五号証のアミノ糖含有量の分析結果は、いかにその後回収率を考慮した補正を行ったとしても、採用できるものではないといわなければならない。

（二） 次に、甲第八七号証は、6 N塩酸を用いて一四時間一一〇℃で加水分解するが（訳文四頁）、4 %チオグリコール酸を使用しないことによって（訳文三頁）、約七三%の回収率（訳文六頁）を得たとする。

しかしながら、控訴人が主張する4 N塩酸ではインターフェロンのたんぱく鎖が十分に分解されず、高速液体クロマトグラフィーによる正確な分析を妨げたからで

ある等の理由は、6 N 塩酸等の加水分解条件を採用する理由としては一応首肯し得るものではあるが、そのことによってアミノ糖の過分解という新たな問題を生じさせているのであり、その点の補正も、乙第六七号証（【P 3 4】・実験報告書）及び乙第七一号証（【P 3 3】博士鑑定書）によれば、回収率をどのように測定するかにも多大の問題があり、約七三%との回収率も過大である可能性が強いことが認められる。

したがって、甲第八七号証のアミノ糖含有量の分析結果も、採用できない。
3（一）これに対し、乙第三号証の一、二、乙第二七号証及び乙第三五号証によれば、乙第二七号証の方法は、被験試料をアミノ糖分析に供するものとアミノ酸分析に供するものとに分け、アミノ糖については、2 M トリフルオロ酢酸と2 N 塩酸の混液中、一〇〇℃で六時間加熱して加水分解した後、遊離したアミノ糖を2—アミノピリジンと反応させて蛍光標識して定量し、アミノ酸については、甲第四号証に見られるのとほぼ同じ条件で加水分解し、遊離したアミノ酸を分析していることが認められたが、右アミノ糖の遊離方法は、大半のアミノ糖を遊離でき、しかも、遊離したアミノ糖の分解を最小限に止めることができると考えられ、このことは、回収率が九四%であることから裏付けられ、また、アミノ酸の分析方法は、6 N 塩酸を使用してたんぱく鎖を十分分解しているものと認められる。そして、その結果、O I F—1のアミノ糖分が一分子当たり一・四残基（乙第二七号証）との結果を得ているが、この方法に不相当な点は認められない。

（二）（1）控訴人は、被控訴人らの実験は、被控訴人らの手にある原液により行われたものであり、それが真正であることの担保がないと主張するが、乙第二七号証を検討しても、試料の真正の点に疑いを差し挟ませる事情は認められないから、控訴人のこの点の主張は採用できない。

（2）また、控訴人は、本件優先権主張日当時インターフェロンそのものがごく微量得られただけであるところ、アミノ糖を2—アミノピリジンにより標識する乙第二七号証の方法は微量なアミノ糖の量を判定することができるものであるとして、本件優先権主張日当時にはまだ採用することができなかった方法である旨主張する。確かに、乙第六二号証（【P 3 5】「ピリジルアミノ化法による糖鎖の高感度分析」）によれば、微量でかつ簡便に糖鎖を分析する方法としてピリジルアミノ基を導入する方法が論文として発表されたのは一九七八年であることが認められるが、その発表の時期及び甲第八六号証（一九九六年四月二二日付け【P 3 6】博士意見書）によると、この方法が本件明細書におけるアミノ糖の分析方法として採用されたとは認められない。しかしながら、フルオレスカミンには、アミノ基を有するペプチドも検出する性質があると認められる以上、正確な測定値を得るために他の方法を採用することはやむを得ないものであるところ、2—アミノピリジンにより標識する方法が不正確な方法であるとの事情も認められないから、乙第二七号証の測定方法を不相当と認めることはできない。

（3）控訴人は、甲第八〇号証及び乙第六号証の方法は、インターフェロンのアミノ糖もアミノ酸もばらばらにし、アミノ糖もアミノ酸も蛍光するフルオレスカミンで標識し、アミノ糖もアミノ酸も同じ条件で検出するものであり、控訴人の甲第八七号証はこの同じ条件で検出する手法に忠実なやり方であるが、被控訴人らの乙第二七号証はアミノ糖もアミノ酸も同じ条件で検出する点をそもそも満たしていない旨主張する。

しかしながら、本件明細書から推認される方法は、前記のとおりであり、温和な加水分解条件を採用したことによって、アミノ糖の過分解は避けられているが、たんぱく鎖の分解は十分ではなく、その結果、ペプチドがアミノ糖の溶出位置に溶出する可能性があること及びインターフェロン分子数の算定に必要なアミノ酸が低く測定される可能性があることの二点でアミノ糖含有量が実際よりも大きく測定される可能性を有していたものと認められる。甲第八七号証の方法は、右の問題点を解決するために6 N 塩酸等の加水分解条件を採用したものであるが、アミノ糖の過分解の補正が相当とは認められないことは、前記説示のとおりである。これに対し、乙第二七号証の方法は、アミノ糖の分析においては、4 N 塩酸程度のものを使用し、アミノ糖の過分解を避け、かつ、標識をアルデヒド基を利用する（乙第七一号証六頁）2—アミノピリジンにより行うことでペプチドがアミノ糖の溶出位置に溶出する可能性をなくしつつ、アミノ酸の分析においては、6 N 塩酸等の加水分解条件を採用してたんぱく鎖の十分な分解を図っているものである。そして、被験試料をアミノ糖分析に供するものとアミノ酸分析に供するものとに分ける方法を採用することが、本件発明におけるアミノ糖とアミノ酸を同時に加水分解する方法によった

場合よりも高いアミノ糖含有量を示すこととなるとの事情も認められない。したがって、被験試料をアミノ糖分析に供するものとアミノ酸分析に供するものとに分けていること等をもって不相当する控訴人の主張は採用できない。

(4) 控訴人は、乙第二七号証において対照物質として低分子化合物であるBC66/62を使用していることは疑問であると主張するが、乙第二七号証の実験において対照物質を低分子化合物であるBC66/62としたことにより結果が異なったことをうかがわせる的確な証拠はないから、控訴人のこの点の主張は採用できない。

(三) したがって、被控訴人ら製品中のOIF-1のアミノ糖含有量は、一分子当たり一・四残基であると認めるべきである。

4 そうすると、控訴人主張のOIF-1は、本件特許請求の範囲に記載されたアミノ糖含有量の点で、本件発明の構成要件の文言を満たさないものである。

五 アミノ糖含有量と均等について

控訴人は、OIF-1は、アミノ糖含有量の点で本件発明の文言を満たさないとしても、均等により本件発明の技術的範囲に属する旨主張する。

1 乙第五一号証(医薬品副作用被害救済・研究振興基金編「糖鎖工学と医薬品開発」)及び弁論の全趣旨によれば、アミノ糖は糖付加(グリコシレーション)の起点であり、その先には糖鎖が伸長しており、インターフェロン一分子当たりのアミノ糖分が一残基未満であるか一残基以上であるかという違いは、そのインターフェロンが糖鎖を有しているか否かという違いに帰着することが認められる。

2 (一) (1) 前記乙第五一号証によれば、平成五年一二月発行の同文献には、「このような糖鎖工学に基づく医薬品の開発の必要性が認識された一つの理由は、遺伝子組換え技術を利用して大腸菌などの微生物に産生された糖蛋白質が、期待されたような生物活性を示さないという経験に基づいている。・・・そこで、酵母や動物細胞が利用されるようになった。しかしこのようにして作りだされた糖蛋白質も天然のものとは活性が異なる場合が多い事が判明し、改めて「どのような糖鎖をつければよいか」、また「どのようにしたら望みどおりの糖鎖をつけることができるのか」という問題が生じてきたのである。糖鎖工学を利用した医薬品の開発が注目されるもう一つの理由は、糖鎖が蛋白質との相互認識により、生体内で様々な機能を担っているという事が判明してきたことである。(【P37】)らによる肝臓のアシアロ糖蛋白質レセプターの発見を契機として、動物の体内で糖鎖が様々なレクチンと特異的に接着することにより、発生や分化、形態形成、癌化あるいは老化など、多細胞生物で起こっている様々な現象の局面で重要な役割を担っている事が判明してきた。このような知見を下にして、これまで蛋白質、核酸を中心にして発展してきた生命科学を、改めて「糖」あるいは「糖鎖」を中心に据えて見直す機運が高まり、糖鎖生物学という新しい学問分野さえ生まれつつある。」(序三頁)、「バイオ医薬品を糖鎖工学的に分類すると、生理活性発現における糖鎖の必要性と、原発現組織と生産宿主の異同の2点から表3-3に示すような三つの世代に分類することができる。」(一五二頁)と記載され、表3-3(一五三頁)には、「第一世代・・・糖鎖がなくとも生理活性に重大な影響がないもの。大腸菌等で非糖鎖型単純蛋白質として生産される」ものとして、インターフェロン- α (ホフマン-ラ ロッシュ等)が挙げられ、「第二世代・・・糖鎖は生理活性の発現に重要。そこで、天然産生株を生産宿主とし糖鎖生物学上の諸問題を回避したもの」として、インターフェロン- α ナマルバ(【P38】ら)及びBALB(林原、大塚、持田)が挙げられ、

「第三世代・・・糖鎖は生理活性の発現に重要だが、適当な天然産生株がないため、異種動物細胞を生産宿主としたもの」と記載されていることが認められる。

(2) 乙第五三号証(【P12】ら「インターフェロン- α に対する中和抗体・・・異なるインターフェロン調製物で治療した患者における相対頻度」(一九九一年))によれば、「IFNに対する中和抗体を生成する頻度は、投与したIFNに依って変動した。詳細には、血清変換は組換えIFN- $\alpha 2a$ (二〇・二%)で治療した患者においては、組換えIFN- $\alpha 2b$ (六・九%)及びリンパ芽球様細胞IFNの一種であるIFN- $\alpha N1$ (一・二%)のいずれかで治療した患者におけるよりも有意に高かった。」「天然IFN混合物は糖付加したIFN分子を含むことから、生来のIFN種上にある炭水化物が免疫原性部位をマスクすることにより、同分子の抗原性に影響を与えたとも考えられる。」と記載されていることが認められる。

(3) 乙第五五号証(【P13】ら「IFN抗体が陽性になったC型慢性肝炎に

対する治療経験」(一九九四年))によれば、「当院にてリコンビナントIFN- $\alpha 2a$ を三カ月以上投与したC型慢性活動性肝炎二一例中、有効例は七例、無効例が一四例認められ、無効例のうち六例に抗IFN中和抗体の出現が認められ

(た)」(二〇三頁右欄)、「C型慢性肝炎に対して、これらのIFNを用いて治療を行っている途中でIFN抗体が出現し、抗ウイルス効果が減弱して肝炎の再燃を引き起こすことが最近問題となっている。【P39】らはIFN抗体出現に関して、IFN- $\alpha 2a$ 投与患者の一五～二五%、IFN- $\alpha 2b$ の二・四%、天然型IFN- α の二・一%に出現し、・・・IFN- β の抗体出現に関しては0から高々数%と低率であることが認められている。」(二〇六頁左欄)、「このように、IFNの種類により抗体出現率に差が認められる原因に関して以下のような指摘がある。すなわち、遺伝子組み換え型IFN- α が天然型IFN- α に比してIFN抗体が出現しやすいのは、前者がIFNペプチドが単一でありしかも糖鎖がないのに対し、後者は多数の亜型からなる点が理由であるとされている。さらに、遺伝子組み換え型IFNのうちIFN- $\alpha 2b$ がIFN- $\alpha 2a$ に比して抗体出現頻度が低いのは、IFNをコードしている遺伝子を日本人について調べると、IFN- $\alpha 2b$ 遺伝子の存在を認めるが、IFN- $\alpha 2a$ 遺伝子を認めない場合が大部分であることが関与するとの報告がある。また、IFN- β に関しては、亜型が一種類であること、さらに静脈投与であることも抗体産生の低い原因である可能性が指摘されている。」(二〇六頁左欄)と記載されていることが認められる。

(4) 以上に認定の事実によれば、アミノ糖の有無すなわち糖鎖の有無は、現に少なくともインターフェロンの長期連用に伴う抗体の産生に大きく関係していると考えられていることが認められる。

(二) (1) 控訴人は、甲第七四号証(【P16】「ヒトインターフェロン遺伝子にみられる多型性」(昭和五六年一二月))、甲第七七号証(【P14】ら「ヒトインターフェロンの炭水化物部が抗ウイルス活性について不必要と見られること」(一九七六年三月))、甲第七八号証(【P1】ら「大腸菌から生産された白血球インターフェロンは生物学的に活性である」(一九八〇年一〇月))及び甲第七九号証(【P40】「白血病、リンパ腫、骨髄腫に対するインターフェロン療法」(一九九〇年))に基づいて、アミノ糖は疾患治療効果や副作用に関与しない旨主張するが、それらは、長期連用に伴う抗体の産生の点について右に認定したところを覆すものではない。甲第四一四号証(【P30】「インターフェロンをめぐる最近の話題」一九七八年七月))も同様である。

右認定に反する甲第六二四号証(一九九五年八月二五日付け【P1】博士宣誓供述書)の一部は採用できない。

(2) 控訴人は、現在世界的規模において糖の全くない遺伝子組換えによるインターフェロン- α がリンパ芽球を利用した天然のものより多く使用されているところ、糖鎖が薬効に関係があるならばそのようなことはあり得ない旨主張するが、糖のないものが医薬としてどの程度使用されるかは、薬効のみで決定されるものではないから、この点の控訴人の主張は採用できない。

(3) さらに、控訴人は、もし糖鎖の効果を比較するなら、同じ天然型の中で糖鎖のある $\alpha 2$ (【P2】の命名による)と糖鎖のない $\alpha 8$ (【P2】の命名による)との薬効を比較すべきであると主張する。

確かに、前記認定の事実によれば、IFNペプチドが単一かどうか等の点も抗体出現率に関係していることがうかがわれ、その点では天然型のものと薬効を比較することが望ましいと認められるが、糖鎖が抗体産生に関係していることは、前記認定の事実から十分認定できるから、控訴人の右主張は採用できない。

3 以上のとおり、糖鎖が現に抗体の出現に関係しているものと認められる以上、アミノ糖は疾患治療効果について働きを示さないものと解することはできず、被控訴人ら製品は本件特許請求の範囲記載の構成との間でアミノ糖含有量の点において置換可能性を欠くから、控訴人の均等の点の主張は、その余の点について判断するまでもなく、理由がない。

控訴人は、現在では糖鎖に何らかの意義が認められるとしても、本件発明の前後においてインターフェロンについての糖の意義は認められていなかったから、そういう認識を前提とする本件発明においては、アミノ糖含量の持つ意義は小さいと評価するのが当然であると主張する。確かに、前記説示のとおり、本件優先権主張日当時においては、抗体の産生についての糖鎖の重要性は認識されていなかったことが認められるが、実際に抗体産生において糖鎖が重要な役割を果たしていることが本件優先権主張日後に判明したものであるとしても、置換容易性の判断については

格別として、置換可能性の判断は客観的になすべきものであるから、その有する意義が小さいと解することはできない。控訴人の右主張を採用することはできない。

控訴人は、白血球インターフェロンにはアミノ糖の多いものもあり、少ないものもあるところ、本件特許権ではそのうち少ないもののみを対象としたというのではなく、本件でのアミノ糖はただそう認識したというだけであって、当時のアミノ糖分析技術の精度を考慮すれば現在での分析値と多少違いのあることは十分ある得ることであり、その限定をもって発明者の責めに帰せられる過失とすべきものではない旨主張する。

しかしながら、控訴人が本件発明の特定のための構成要件としてアミノ糖含有量を採用した以上、後になってその構成要件を無視するような主張が許されないことは明らかであり、さらに、前記判示のとおり、アミノ糖含有量の比較においては本件明細書作成当時のアミノ糖の測定方法に十分考慮を払っているものであるから、アミノ糖含有量の相違を控訴人主張のようにアミノ糖分析技術の精度の違いに起因するものと解することもできないから、この点の控訴人の主張は採用できない。

4 そして、アミノ酸組成の比較等に基づく控訴人の主張が理由がないことは、後記七に説示するとおりである。

したがって、控訴人主張のO I F—1は、均等の点を検討しても、本件発明の技術的範囲に属さないものであり、O I F—1の点から被控訴人ら製品の製造販売が本件特許権を侵害するとの控訴人の主張は、その余の点について判断するまでもなく、理由がない。

六 サブタイプ α 8の分子量について

1 被控訴人らは、訴えの変更等の点について、控訴人が当審になって被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8が本件発明の技術的範囲に属すると主張することは許されないと主張する。

しかしながら、控訴人のこの点の主張の提出は攻撃方法の追加にすぎないと解されるから、訴えの変更であることを前提とする被控訴人らの主張は採用できず、一度取り下げたものは復活させることはできないとか、実質上自白であるとの主張も採用できず、また、時機に遅れた攻撃防御方法の提出であるとも認められない。

したがって、この点の被控訴人らの主張は採用できない。

2 甲第五八号証の一（【P 4 1】・実験報告書）によれば、被控訴人大塚製薬が販売している「オーアイエフ五〇〇万IU」から、インターフェロン α に特異的モノクローナル抗体カラムNK—2セファロース（セルテックス社製）を用いてインターフェロン α 成分を分離し、次にオクチル基結合担体であるC8の逆相カラムを使用して高速液体クロマトグラフィーを行うと、【P 2】の分類にいう α 8成分が得られることが認められる。

このようにして得られた被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の分子量について検討する。

3（一）（1） 甲第六号証（被控訴人大塚製薬パンフレット）、乙第二号証

（【P 4 2】実験報告書（1））、乙第五九号証（【P 4 2】・実験報告書

（2））及び乙第六〇号証（大阪市立工業研究所報告書）によれば、被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の分子量は、還元剤存在下、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で二四、〇〇〇 \pm 一〇〇〇程度であると認められる。

（2）なお、甲第三二ないし第三四号証（被控訴人大塚製薬パンフレット等）によれば、被控訴人大塚製薬及び被控訴人持田製薬の製品の概要を説明するパンフレットの中に、分子量は一三、〇〇〇ないし二一、〇〇〇である旨記載され、BAL—1に関する生物学的製剤基準にも同様の記載がされていることが認められるが、弁論の全趣旨によれば、この数値は還元剤不存在下での分析値であることが認められ、右認定を左右するものではないと認められる。

（二）（1） 控訴人は、甲第五八号証の一、二（【P 4 1】・実験報告書）に基づき、ゲルの濃度を—二・五%とした場合、—五%とした場合における被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の分子量はそれぞれ二一、五〇〇 \pm 五〇〇、二四、〇〇〇（又は二三、五〇〇）と主張する。しかしながら、乙第六三号証の一（【P 4 3】博士鑑定書）及び乙第六五号証（【P 4 2】・報告書）によれば、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）においては、ゲルの濃度により結果が異なることは原理的に考えられないこと、異なった結果を生じた原因としては分子量マーカーであるキモトリプシノーゲンAが自己消化したことやチトクロームCが酸化により重合したことが考えられることが認められる。し

たがって、甲第五八号証一、二のサブタイプ α 8の分子量の分析結果は採用できない。

(2) さらに、控訴人は、甲第八八号証(【P 4 4】教授報告書)に基づき、ゲルの濃度を一二・五%とした場合、一五%とした場合における被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の分子量はそれぞれ二〇、五〇〇、二一、〇〇〇と主張する。しかしながら、右説示のとおりゲルの濃度により結果が異なることは原理的に考えられないこと、並びに、乙第六九号証(【P 4 3】博士鑑定書)及び乙第六三三号証の一の参考資料五(【P 4 3】編著「PAGEアクリルアミドゲル電気泳動法」平成二年一月二五日 株式会社廣川書店発行)によれば、タンパク質の分子量を推定するには、SDSの結合量が似通っていて分子量のわかっているタンパク質を準備することが望ましいところであり、甲第八八号証の実験においても標準物質の選択に当たりこの点の考慮が払われたものと認められるところ、甲第八八号証の図4は、標準物質だけを見てもファーガソン・プロットが一点に収斂していないことが認められ、このことは被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8についてゲルの濃度を一二・五%、一五%として行われた分子量の測定についても、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)による分子量測定の原理にもとる不適切なやり方があったのではないかと疑わせるものである。したがって、ゲルの濃度一二・五%で分子量二〇、五〇〇、一五%で分子量二一、〇〇〇であるとの甲第八八号証の実験結果は採用できないといわなければならない。

(3) また、控訴人は、甲第六〇号証(【P 4 5】博士実験報告書)に基づき、被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8の質量スペクトル測定装置による分析結果によれば、その分子量は一九、四八一・二であると主張するが、この測定方法が本件明細書で採用された分子量の測定方法と異なることは明らかであるから、この方法による分子量の測定方法は以上の認定、判断を左右するものではない。

(4) さらに、控訴人は、本件明細書にはゲルの濃度の記載はないが、本件発明の発明者の発表した文献(前記甲第五八号証の一添付の各参考文献)によると、濃度は一二・五%であるから、そのゲル濃度が採用されるべきであると主張する。確かに、甲第五八号証の一中の参考文献(1)によれば、ゲルの濃度は一二・五%と明記され、その第1表、第2表は、本件明細書中の表1、表2にそれぞれ対応していることが認められ、この事実によれば、本件明細書におけるゲルの濃度も一二・五%であった可能性が高いと認められる。しかしながら、前記のとおり、ゲル濃度の相違によって分子量の測定結果に相違が出るものとは認められないから、この点の控訴人の主張は採用できない。

(三) 控訴人は、甲第八八号証の信用性につき、ファーガソン・プロットがゲル濃度0%において一点に収斂するというのは、そのような場合もあるというだけであって、常にそうなるというわけではなく、乙第六三三号証の一の参考資料4には、一点に収斂するもの、しないもの四つの型が示されている旨主張する。

しかしながら、甲第八八号証の実験方法に不適切な点があったと解さざるを得ないことは、前記(二)のとおりであり、ファーガソン・プロットが一点に収斂していないことをもってドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS—PAGE)自体が当然示す結果と認めることはできない。したがって、この点の控訴人の主張は採用できない。

なお、控訴人は、乙第六八号証の図10と甲第八八号証の図4とは大差なく、この二つの図を本質的に違うように言うのはおかしい旨主張するが、縦軸のLog R_m値で二・五から三・八程度に集まる乙第六八号証の図10と、縦軸のR_f値で三ないし六程度に集まる甲第八八号証の図4とを大差ないものと解することは到底できない。

(四) 控訴人は、甲第五八号証の一の泳動バッファー(電極槽緩衝液)の組成は、五〇〇〇m l中、トリス三〇g、グリシン—四四g、SDS四gであり、甲第八八号証においても、五 lあたりに換算すれば、トリス三〇g、グリシン—四四g、SDS五gであるところ、乙第六八号証の緩衝液の組成は、五 l中トリス—五g、グリシン七〇g、SDS五gで、SDSを除き、控訴人側実験の約半量であり、甲第五八号証の一及び甲第八八号証の泳動バッファーの組成が α 8の方が本質的には軽いという本質を顕現させたのである旨主張する。しかしながら、甲第五八号証の一及び甲第八八号証の実験方法に不適切な点があったと認められることは前記(二)のとおりであるから、甲第五八号証の一及び甲第八八号証の泳動バッファーの組成が α 8の方が本質的には軽いという本質を顕現させたとの控訴人の主張は採用できない。

(五) そうすると、被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8は、本件明細書に記載された個々の分子種又は下位種と比較するまでもなく、本件特許請求の範囲に記載された分子量の範囲を超えるものといわなければならない。

控訴人は、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動の方法ではあまり厳密なところは分からないから、それによって得た分子量の値は、せいぜい一応の目安というべきものにすぎないと主張する。しかしながら、本件明細書の特許請求の範囲及び発明の詳細な説明に明示された ± 1000 の誤差範囲及び乙第六〇号証（大阪市立工業研究所報告書）に明示された ± 1000 の誤差範囲を不相当と解すべき的確な証拠はないから、控訴人のこの点の主張は採用できない。

4 そして、アミノ酸組成の比較等に基づく控訴人の主張が理由がないことは、後記七に説示するとおりである。

したがって、被控訴人ら製品中のサブタイプ α 8は、その余の点について判断するまでもなく、本件発明の技術的範囲に属さないものである。

七 アミノ酸組成の比較等について

1 控訴人は、甲第五七号証の一、二（【P 4 6】・報告書）に基づき、アミノ酸組成の比較結果によると、本件明細書表5の α 2と【P 2】の α 2並びに本件明細書表5の γ 4及び β 3と【P 2】の α 8との類似性を主張するが、右主張は、類似の可能性を示す程度のものにすぎず、この比較結果から被控訴人ら製品中の α 2

（O I F—1）及び α 8が本件発明の技術的範囲に属すると認めることは到底できない。

2 また、控訴人は、被控訴人ら製品中の α 2（O I F—1）及び α 8のアミノ酸配列は、【P 2】が人の白血球から産生されるインターフェロンについて人の白血球の遺伝子を用いて確定したアミノ酸配列と同じである点や、甲第九一号証に基づき、ヒト白血球をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインタフェロン中の α 2、 α 8は、BAL—1細胞をセンダイウイルスにより誘発することにより産生されるインタフェロン中の α 2、 α 8とは、アミノ酸配列において全く同一の物質であると理解される点を主張する。しかしながら、白血球等が産生するインターフェロンには多種多様なものが含まれる可能性があり、控訴人が化学構造式やアミノ酸配列によってではなく、本件特許請求の範囲に記載された比活性等によりその特許請求の範囲に含まれる化学物質を特定する方法を採用した以上、控訴人の主張する、被控訴人ら製品中の α 2（O I F—1）や α 8のアミノ酸配列が【P 2】が確定したアミノ酸配列と同じである等の点は、前記認定の他の事実と併せ考えても、被控訴人ら製品中の α 2（O I F—1）や α 8が本件発明の技術範囲に属する可能性があることを示すにとどまるものといわざるを得ず、これらの点から、被控訴人ら製品中の α 2（O I F—1）や α 8が本件発明の技術的範囲に属すると認めることはできない。

八 結論

以上によれば、控訴人の請求は、いずれも理由がないからこれを棄却すべきところ、これと同旨の原判決は相当であるから本件控訴を棄却することとし、控訴費用の負担について民事訴訟法九五条本文、八九条を適用して、主文のとおり判決する。

（裁判官 伊藤博 濱崎浩一 市川正巳）

物件目録（一）

実質的にインターフェロン— α （ヒトリンパ芽球様細胞BAL—1由来）と人血清アルブミンとから成る組成物であって、インターフェロン— α 中に左記Aの特性を有するサブタイプ α 2（【P 2】の命名による）に属する下位種又はBの特性を有するサブタイプ α 8（【P 2】の命名による）を含有する注射用乾燥インターフェロン— α 製剤（商品名「オーアイエフ二五〇万IU、オーアイエフ五〇〇万IU、オーアイエフ一〇〇〇万IU」）

記

A

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

0. 9×10 の八乗IU/mg蛋白質 $\sim 1.7 \times 10$ の八乗IU/mg蛋白質

ヒト細胞AG—七三二の場合の比活性

1. 0×10 の八乗IU/mg蛋白質 $\sim 2.0 \times 10$ の八乗IU/mg蛋白質

分子量 約一六五〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五％）電気泳動法に

より測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す。

アミノ糖含有量 インターフェロニー分子当り約〇・八六残基

B

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

約 2.8×10^8 IU/mg

ヒト細胞AG—七三二の場合の比活性

7.07×10^8 IU/mg（±五〇%）

分子量 約二〇〇〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五%）電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

質量スペクトルによる測定 一九四八一・二

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す。

アミノ糖は実質的に含まれていない。

物件目録（二）

実質的にインターフェロニー α （ヒトリンパ芽球様細胞BAL—1由来）と人血清アルブミンとから成る組成物であって、インターフェロニー α 中に左記Aの特性を有するサブタイプ $\alpha 2$ （【P2】の命名による）に属する下位種又はBの特性を有するサブタイプ $\alpha 8$ （【P2】の命名による）を含有する注射用乾燥インターフェロニー α 製剤（商品名「IFN α モチダ二五〇、IFN α モチダ五〇〇、IFN α モチダー〇〇〇」）

記

A

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

0.9×10^8 IU/mg 蛋白質～ 1.7×10^8 IU/mg 蛋白質

ヒト細胞AG—七三二の場合の比活性

1.0×10^8 IU/mg 蛋白質～ 2.0×10^8 IU/mg 蛋白質

分子量 約一六五〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五%）電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す。

アミノ糖含有量 インターフェロニー分子当り約〇・八六残基

B

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

約 2.8×10^8 IU/mg

ヒト細胞AG—七三二の場合の比活性

7.07×10^8 IU/mg（±五〇%）

分子量 約二〇〇〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五%）電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

質量スペクトルによる測定 一九四八一・二

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）

で単一バンドを示す。
アミノ糖は実質的に含まれていない。

物件目録（三）

実質的にインターフェロ α （ヒトリンパ芽球様細胞BALC-1由来）と人血清アルブミンとから成る組成物であって、インターフェロ α 中に左記Aの特性を有するサブタイプ $\alpha 2$ （【P2】の命名による）に属する下位種又はBの特性を有するサブタイプ $\alpha 8$ （【P2】の命名による）を含有する注射用乾燥インターフェロ α の原液

記

A

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

0. 9×10^8 IU/mg 蛋白質 \sim 1. 7×10^8 IU/mg 蛋白質

ヒト細胞AG-732の場合の比活性

1. 0×10^8 IU/mg 蛋白質 \sim 2. 0×10^8 IU/mg 蛋白質

分子量 約一六五〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五％）電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す。

アミノ糖含有量 インターフェロ α 分子当り約〇・八六残基

B

ウシ細胞MDBKの場合の比活性

約2. 78×10^8 IU/mg

ヒト細胞AG-732の場合の比活性

7. 07×10^8 IU/mg（ $\pm 50\%$ ）

分子量 約二〇〇〇〇

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル（一二・五％）電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇）、オボアルブミン（四五〇〇〇）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇）、チトクロームC（一二四〇〇）使用

質量スペクトルによる測定 一九四八一・二

逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて単一のピークを示す。

ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS—PAGE）で単一バンドを示す。

アミノ糖は実質的に含まれていない。

被控訴人製品目録（一）

インターフェロ α （ヒトリンパ芽球BALC-1細胞由来）と人血清アルブミンと塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤とから成る組成物であって、インターフェロ α （ヒトリンパ芽球BALC-1細胞由来）は左記特性を有するサブタイプの $\alpha 2$ およびサブタイプ $\alpha 8$ からなる腎癌治療用医薬組成物（商品名「オーアイエフ二五〇万IU」、「オーアイエフ五〇〇万IU」、「オーアイエフ一〇〇〇万IU」）

記

（1） ヒトFL細胞—シンドビスウィルスの場合の比活性

2. 2×10^8 IU \pm 0.8×10^8 IU/mg 蛋白質

（2） 分子量

サブタイプ $\alpha 2$ 一六、九〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン \sim 一九、三〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン

サブタイプ $\alpha 8$ 二四、四〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン

還元剤存在下で、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン（六七〇〇〇ダルトン）、オボアルブミン（四五〇〇〇ダルトン）、キモトリプリノーゲンA（二五〇〇〇ダルトン）、チトクロームC（一二四〇〇ダルトン）使用

- (3) アミノ糖分含有量
 サブタイプ α 2 一分子当り一・五残基
 サブタイプ α 8 一分子当り一残基未満
- (4) 順相および逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて、ともに、複数ピークを示す。
- (5) ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS—PAGE) で複数バンドを示す

被控訴人製品目録 (二)

インターフェロン— α (ヒトリンパ芽球 BALL—1 細胞由来) と人血清アルブミンと塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤とから成る組成物であって、インターフェロン— α (ヒトリンパ芽球 BALL—1 細胞由来) は左記特性を有するサブタイプ α 2 およびサブタイプ α 8 からなる腎癌治療用医薬組成物 (商品名「IFN α モチダ二五〇」、「IFN α モチダ五〇〇」、「IFN α モチダー〇〇〇」)

記

- (1) ヒト FL 細胞—シンドビスウィルスの場合の比活性
 2. 2×10 の八乗 $\pm 0.8 \times 10$ の八乗 IU/mg 蛋白質
- (2) 分子量
 サブタイプ α 2 一六、九〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン～一九、三〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン
 サブタイプ α 8 二四、四〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン
- 還元剤存在下で、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン (六七〇〇〇ダルトン)、オボアルブミン (四五〇〇〇ダルトン)、キモトリプシノーゲン A (二五〇〇〇ダルトン)、チトクローム C (一二四〇〇ダルトン) 使用

- (3) アミノ糖分含有量
 サブタイプ α 2 一分子当り一・五残基
 サブタイプ α 8 一分子当り一残基未満
- (4) 順相および逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて、ともに、複数ピークを示す
- (5) ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS—PAGE) で複数バンドを示す

被控訴人製品目録 (三)

インターフェロン— α (ヒトリンパ芽球 BALL—1 細胞由来) と人血清アルブミンと塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤とから成る組成物であって、インターフェロン— α (ヒトリンパ芽球 BALL—1 細胞由来) は左記特性を有するサブタイプ α 2 およびサブタイプ α 8 からなる腎癌治療用医薬組成物の原液

記

- (1) ヒト FL 細胞—シンドビスウィルスの場合の比活性
 2. 2×10 の八乗 $\pm 0.8 \times 10$ の八乗 IU/mg 蛋白質
- (2) 分子量
 サブタイプ α 2 一六、九〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン～一九、三〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン
 サブタイプ α 8 二四、四〇〇 \pm 一、〇〇〇ダルトン
- 還元剤存在下で、ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により測定。分子量マーカーとして、ウシ血清アルブミン (六七〇〇〇ダルトン)、オボアルブミン (四五〇〇〇ダルトン)、キモトリプシノーゲン A (二五〇〇〇ダルトン)、チトクローム C (一二四〇〇ダルトン) 使用

- (3) アミノ糖分含有量
 サブタイプ α 2 一分子当り一・五残基
 サブタイプ α 8 一分子当り一残基未満
- (4) 順相および逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて、ともに、複数ピークを示す
- (5) ドデシル硫酸ナトリウム—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS—PAGE) で複数バンドを示す