

平成21年6月29日判決言渡

平成20年(行ケ)第10321号 審決取消請求事件(以下「A事件」という。)

平成20年(行ケ)第10491号 審決取消請求事件(以下「B事件」という。)

口頭弁論終結日 平成21年4月27日

判	決
A事件原告(脱退前)	イムニベスト・コーポレーション
代表者破産管財人	X <sub>1</sub>
訴訟代理人弁理士	X <sub>2</sub>
A事件原告	ボード・オブ・リージェンツ,ザ・エコー シテイ・オブ・テキサス・システム
訴訟代理人弁理士	伊藤 晃
同	田中 光雄
同	矢野 正樹
同	富田 憲史
同	佐藤 剛
B事件原告(参加人)	ベリデックス・リミテッド・ ライアビリティ・カンパニー
訴訟代理人弁理士	伊藤 晃
同	矢野 正樹
同	富田 憲史
同	佐藤 剛
A及びB事件被告	特許庁長官
指定代理人	宮澤 浩
同	秋月 美紀子
同	北村 明弘
同	小林 和男

## 主 文

- 1 A事件原告ボード・オブ・リージェンツ，ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム及びB事件原告（参加人）ベリデックス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニーの請求を棄却する。
- 2 訴訟費用は，上記原告らの負担とする。
- 3 この判決に対する上告及び上告受理申立てのための附加期間を30日と定める。

## 事 実 及 び 理 由

### 第1 請求

特許庁が不服2005 - 16529号事件について平成20年4月15日にした審決を取り消す。

### 第2 当事者間に争いのない事実

#### 1 特許庁における手続の経緯等

A事件原告（脱退前）イムニベスト・コーポレイション（以下「脱退前原告イムニベスト社」という。）は，平成11年2月12日，発明の名称を「循環ガン細胞の迅速かつ効率的な単離のための方法および試薬」とする発明について，出願（特願2000 - 531745号。パリ条約による優先権主張，1998年2月12日，米国（US）。以下「本件出願」という。）をしたが（甲1），平成17年5月31日に拒絶査定を受けたことから，特許出願人の地位を取得したA事件原告ボード・オブ・リージェンツ，ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム（以下「原告ボード・オブ・リージェンツ」という。）とともに，同年8月29日，不服の審判（不服2005 - 16529号事件）を請求した（甲9）。

特許庁は，平成20年4月15日，「本件審判の請求は，成り立たない。」との審決（以下「審決」という。）をし，その謄本は，平成20年4月30日，脱退前原告イムニベスト社及び原告ボード・オブ・リージェンツに送達さ

れた。

そして、上記原告らが平成20年8月28日にA事件訴訟を提起したが、脱退前原告イムニベスト社は、平成20年8月1日、B事件原告(参加人)ベリデックス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー(以下「参加人原告ベリデックス社」という。)に対し、本件出願に係る権利を譲渡していたことから、後にA事件訴訟から脱退し、参加人原告ベリデックス社が訴訟に参加した。以下、原告ボード・オブ・リージェンツ及び参加人原告ベリデックス社を「原告ら」という。

## 2 特許請求の範囲

平成20年3月11日付け手続補正書(甲15)により補正された後の本件出願の明細書(以下、図面と併せて「本願明細書」という。)の特許請求の範囲(請求項の数23)の請求項1の記載は、次のとおりである(以下、請求項1に係る発明を「本願発明」という。)

「混合細胞集団中の稀な細胞を検出し計数する方法であって、集団中の稀な細胞の存在が疾病の状態を示すものである方法であり、下記工程：

a) 他の細胞成分を実質的に排除するために、試験対象から得られた稀な細胞を含有する可能性のある混合細胞集団を含む生物学的標本が、稀な細胞と特異的に反応する生物学的に特異的なリガンドにカップリングされた磁性粒子と混合されている免疫磁氣的試料を調製し；

b) 免疫磁氣的試料を磁場に供して稀な細胞が豊富化された懸濁物を免疫磁氣的試料として得て；

c) 免疫磁氣的試料を、稀な細胞を標識する少なくとも1種の生物学的に特異的な試薬と接触させ；ついで

d) 標識された稀な細胞を分析して、免疫磁氣的試料中の稀な細胞の存在および数を調べる

を含み、試料中に存在する稀な細胞の数が多ければ多いほど、疾病状態の重さ

が重い，方法。」

### 3 審決の理由

- (1) 別紙審決書写しのとおりである。要するに，本願発明は，国際公開第 9 / 4 6 8 8 2 号（以下「刊行物 1」という。甲 1 2・平成 9 年 1 2 月 1 1 日公開）に記載された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と判断したものである。
- (2) 上記判断に際し，審決が認定した本願発明と刊行物 1 記載の発明との一致点，相違点及び容易想到性の判断は，以下のとおりである。

#### ア 一致点

「混合細胞集団中の稀な細胞を検出し計数する方法であって，下記工程：

a) 他の細胞成分を実質的に排除するために，試験対象から得られた稀な細胞を含有する可能性のある混合細胞集団を含む生物学的標本が，稀な細胞と特異的に反応する生物学的に特異的なリガンドにカップリングされた磁性粒子と混合されている免疫磁氣的試料を調製し；

b) 免疫磁氣的試料を磁場に供して稀な細胞が豊富化された懸濁物を免疫磁氣的試料として得て；

c) 免疫磁氣的試料を，稀な細胞を標識する少なくとも 1 種の生物学的に特異的な試薬と接触させ；ついで

d) 標識された稀な細胞を分析して，免疫磁氣的試料中の稀な細胞の存在および数を調べる

を含む方法。」（審決書 6 頁 3 行～ 1 4 行）

#### イ 相違点

「本願発明が，『集団中の稀な細胞の存在が疾病の状態を示すものであり』，『試料中に存在する稀な細胞の数が多ければ多いほど，疾病状態の重さが重い』と判断する工程を有するのに対して，刊行物 1 記載の発明は，疾病状態を判断する工程を有していない点。」（審決書 6 頁 1 7 行～ 2 0 行）

## ウ 容易想到性の判断

(ア)「刊行物1には、どのような細胞の型も種々のプローブを使用して識別できること、識別の例として循環腫瘍細胞(E p c a m<sup>+</sup> C D 4 5<sup>-</sup>)を正常に凝集した赤血球から区別できることが記載されている(上記(1b)参照)。」(審決書6頁22行~24行)

(イ)「ここで、循環腫瘍細胞はE p c a m<sup>+</sup>と示されているが、E p c a mとは上皮細胞が有する抗原であることは、上記(1a)の『上皮細胞を識別する抗E P C A M P E及び/又は抗シトケラチンP Eのような蛍光標識された抗体』の記載より明らかである。」(審決書6頁25行~28行)

(ウ)「そうすると、上記(1b)の『循環腫瘍細胞(E p c a m<sup>+</sup> C D 4 5<sup>-</sup>)』とは腫瘍細胞である循環中の上皮細胞を示すこと、刊行物1には循環中、つまり血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数することが記載されていることを当業者は理解できるといえる。」(審決書6頁28行~31行)。

(エ)「血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることは、当業者であれば容易に予想できるといえる。」(審決書6頁32行, 33行)。

## 第3 当事者の主張

### 1 審決の取消事由に関する原告らの主張

審決には、以下のとおり、(1)相違点の容易想到性判断の誤り(取消事由1)、(2)本願発明の格別顕著な効果の看過(取消事由2)がある。

#### (1) 取消事由1(相違点の容易想到性判断の誤り)

##### ア 刊行物1の記載事項の認定の誤り

審決が、刊行物1について、「『循環腫瘍細胞(E p c a m<sup>+</sup> C D 4 5<sup>-</sup>)』とは腫瘍細胞である循環中の上皮細胞を示すこと、・・・循環中、

つまり血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数することが記載されている」と理解されるところには、以下のとおり誤りがある。

(ア) 刊行物 1 には、「その後、白血球、上皮細胞、緑色及び赤色ビードを本願明細書に開示する方法もしくは伝統的な計数法により計数する。」、「前述した方法により調製した分析サンプルは、フローサイトメトリー法を用いるか、又は、本明細書に記載の装置を用いることで定量分析できる。」(審決の摘記(1a)、審決書 3 頁 30 行、31 行、4 頁 5 行～7 行)と記載され、上皮細胞の個数を定量的に分析する方法が示されている。

他方、刊行物 1 には、「この例は、2 つの型の細胞の識別を例証している。この場合、白血球は、他の細胞型と分離され、配列された白血球の中で、生きている細胞は、色素を使用して死んだ細胞と区別される。どのような 2 つの(あるいは、それ以上の)細胞の型も、種々のプローブを使用して、識別できる。」(審決の摘記(1b)、審決書 4 頁 13 行～16 行)と記載され、色素等のプローブを用いて 2 つの(あるいはそれ以上の)細胞の型を定性的に区別する方法が示されている。

(イ) そうすると、フローサイトメトリー法などの伝統的な計数方法を用いて上皮細胞の個数を定量的に分析する方法について記載する摘記(1a)と、色素等のプローブを用いて 2 つ以上の細胞の型を定性的に区別する方法を記載する摘記(1b)とを組み合わせたとしても、「刊行物 1 には循環中、つまり血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数すること」が記載されていると解することはできない。したがって、審決の上記第 1 の判断は誤りである。

イ 血液中の腫瘍細胞数と病状との相関性の容易想到性判断の誤り

審決が、「血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることは、容易に予想できる」と解されるところには

は、以下のとおり誤りがある。

(ア) 腫瘍細胞の個数と腫瘍の状態の相関性等について

本願明細書に、「循環前立腺腫瘍の存在を調べるためのアプローチは、血中におけるP S AのメッセンジャーRNAの発現に関して試験することであった。これは、血液試料からすべてのmRNAを単離し、逆転写PCRを行うという手間のかかる手順により行われている。現在のところ、血中におけるかかる細胞の存在と、いずれの患者が活発な治療を要するのかを予想する能力との間には良好な相関関係はない(Gomei I a LG. J of Urology. 158: 326-337 (1997))」、「従来は、非常に初期段階の循環腫瘍細胞の存在に関する情報がなかった。」と記載されている(甲1, 17頁27行~18頁3行, 18頁27行, 28行)。

同記載によれば、本件出願時、混合細胞集団中の稀な細胞の個数と、前記稀な細胞の存在が示す疾病の重さとの間に相関があるか否かは明らかではなかった。むしろ、手術による腫瘍の除去、腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫瘍細胞の個数を増加させることがよく知られていた。

また、本願明細書には、「二次腫瘍の確立の前に転移能を有する循環中の細胞を同定するための方法、特にガンの初期において同定する方法が渴望」(甲1, 19頁5行, 6行)されていた。

本願発明は、血液中の上皮細胞の個数と、疾病の活性の変化とが疾病の非常に初期の段階から相関することを初めて明らかとした発明である(甲1, 47頁14行~49頁4行, 【図3A】~【図3H】)。

(イ) 被告提出の文献について

被告は、乙1ないし3を提出し、血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病の状態が重いことは、本件出願の優先権主張日前に周知の事項であったと主張する。

しかし、これらの文献は、以下のとおり、循環腫瘍細胞の個数と腫瘍

の重さとの間の相関性が明らかでなかったとの原告ら主張を裏付けるものである。

a 乙1について

乙1(張小麗ら「フローサイトメトリーを用いた骨髄、末梢血中の神経芽腫細胞検出の試み」小児がん第34巻2号185頁～190頁・平成9年10月10日発行)の表1には、病期とともに、発症時及び治療経過中に採取された末梢血及び骨髄血中の神経芽腫細胞を対象として、フローサイトメトリーにより検索した結果が示され、血液中の神経芽腫細胞が進行例においては検出することができたが、早期例においては検出されなかったことが示されている。

しかし、病期と検体採取時期との関連が不明であるし、また、化学療法の施行とともに神経芽腫細胞が減少、消失したとの記載があるものの、化学療法の施行と治癒経過との相関も不明であるから、乙1は、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間に相関のあることを示したものとはいえない。

b 乙2について

乙2(中西速夫ら「総説 末梢血液中癌細胞の検出と臨床的意義」癌と化学療法24巻3号257頁～265頁・平成9年2月16日発行)には、Melldoらによるメラノーマに関する検討において、血液中癌細胞陽性率はステージとよく相関する結果の得られたことが記載されている(258頁右欄35行～40行)。

しかし、上記記載は、循環腫瘍細胞の個数と腫瘍の重さとの間の相関性を明らかにするものとはいえない。すなわち、Kunterらの検討において、ステージとの相関が認められたものの、血液中癌細胞陽性例は遠隔転移を有する症例のみに認められ、しかも陽性率も28%と低率であったことから、遠隔転移のある症例の多くはPCR陰性



の偽陰性例であったことが記載されている（259頁左欄4行～16行）。また，乙2には，Dattaらの乳癌に関する検討において，ステージとの間に相関性の存在することが記載されているが（261頁左欄6行～11行），Jonasらの大腸癌に関する検討において，非癌患者での偽陽性率が23%と高く，末梢血液中癌細胞の出現と肝転移巣とのサイズ，血清CEA値との間に相関は認められなかったことが記載されている（261頁右欄5行～11行）。さらに，「2．悪性度の診断」の節においては，「これまで述べてきたRT-PCR法は癌細胞が末梢血液中に存在するといういわば”存在診断”であり，その癌細胞が転移を形成しやすいか否か，すなわち細胞の悪性度については何の情報ももたらさない。」，「癌細胞が転移を形成するか否かは血液中を流れている癌細胞の数とその性質（悪性度）によって決まると考えられる。数については上に述べた競合PCR法によりある程度定量可能である。そこで今後は癌細胞の悪性度に関する質的診断が重要になってくるものと思われる（図5）。」と結論付けられている（263頁左欄6行～26行）。

上記によれば，乙2は，当時，循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関を検討する研究報告が多数存在するが，循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関は明確にされていないことを示している。

c 乙3について

乙3 (Marc G.DENIS ら「DETECTION OF DISSEMINATED TUMOR CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF COLORECTAL CANCER PATIENTS」International Journal of Cancer 74巻540頁～544頁・平成9年10月21日発行)には，「上皮細胞は23人の患者のうち12人の血液中で検出され，アストラー - カラー分類のステージAまたはBの癌

の10人のうち2人(20%)およびステージCまたはDの癌の13人のうち10人(77%)であった。」と記載されている(540頁左欄第1~25行,部分訳 翻訳箇所2)。

しかし,上記記載は,循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関を示すものではなく,単に,「ステージAまたはステージBの癌患者よりも多くの割合で,ステージCまたはDの癌患者の血液中に上皮腫瘍細胞が検出されることが示されている。」と解釈すべきである。ステージAまたはステージBの癌患者からも,10人中2人(20%)の割合で上皮腫瘍細胞が検出される一方,ステージCまたはステージDの癌患者であっても13人のうち3人(23%)については,血液中に上皮腫瘍細胞が検出されないということが示されている。すなわち,乙3は,癌の段階によらず,上皮腫瘍細胞が検出される場合と検出されない場合があることを示すものであって,循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間に相関のあることを示していない。

(ウ) 以上のとおり,本件出願当時,循環腫瘍細胞の個数と腫瘍の重さとの間の相関性は明らかではなく,刊行物1にも,血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば,疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることについて,記載も示唆もない。したがって,当業者は,循環腫瘍細胞を代表とする「混合細胞集団中の稀な細胞」の個数から疾病状態が診断できることは容易に予想することができなかった。

よって,審決の上記判断には,誤りである。

(2) 取消事由2(本願発明の格別顕著な効果の看過)

審決には,以下のとおり,本願発明の格別な効果を看過した誤りがある。

ア 「初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能とした」との格別の効果の看過

審決は,本願発明における「混合細胞集団中の稀な細胞の個数に基づ

き、疾病の状態の非常に初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能とした」との格別の効果を考慮にいれることなく、本願発明に容易想到性がないとしたが、同判断は、以下のとおり誤りである。

本願明細書には、「有用な診断試験には非常に高感度かつ信頼できる定量性が必要とされる。血液 1 m l 中における 1 個の腫瘍細胞の存在が検出できる血液試験が開発できれば、それは平均して循環している全部で 3 0 0 0 ~ 4 0 0 0 個の細胞に匹敵するであろう。動物において腫瘍を確立するための接種実験において、実際に、そのような数の細胞が腫瘍の確立を引き起こすことができる。さらに、3 0 0 0 ~ 4 0 0 0 個の循環細胞が腫瘍中の全細胞の 0 . 0 1 % である場合、全部で約  $4 \times 10^7$  個の細胞が含まれるであろう。そのような数の細胞を含む腫瘍は、現在のいずれの方法によっても見ることができないであろう。」(甲 1, 1 8 頁 1 7 行 ~ 2 4 行), 「ガン細胞は周囲組織に侵入し、組織バリアを破壊するので、腫瘍細胞は、固形腫瘍の発達の非常に初期の段階(すなわち、腫瘍が  $10^4 \sim 10^6$  個の腫瘍細胞を含む時点)において組織空間および毛細血管に侵入し、結局は血流中に至るものと仮定される。図 8 参照。その時点において、腫瘍細胞アポトーシスにより細胞死するか、あるいは休眠状態となる。なぜなら、それらは異所性環境においてまだ生き残ることができず、あるいは成長できないからである。現在のところ、かかる小さな初期腫瘍を検出する方法はない。」(甲 1, 3 1 頁 1 3 行 ~ 1 9 行)と記載されている。

本願発明は、血液中の上皮細胞の個数と疾病の活性の変化とが疾病の非常に初期の段階から相関することを立証し、自覚症状や疾病の証拠がない対象における疾病の段階も評価することを可能とした点において、格別な効果を有する。本願発明は、正常な個体と非常に初期段階のガン患者とを峻別するために必要な精度(血液 1 0 m l 当たり 1 0 個未満の上皮細胞)

を有しているため，非常に初期の段階の疾病状態を検出することが可能になった(実施例4)。

審査には，本願発明の格別な効果を看過した誤りがある。

イ 「マーカを用いなくても，稀な細胞の個数を計数できる」とした格別の効果の看過

審査は，本願発明が，混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカを用いなくても，稀な細胞の個数を計数できるとの効果を検討にいれることなく，本願発明に容易想到性がないとしたが，同判断は，以下のとおり誤りである。

(ア) 刊行物1においては，血液1ml中1.4個や2個の上皮細胞を検出することができたと記載されているが，これらの数値は，採取した血液中に存在する上皮細胞を直接計数することによって得られたのではなく，「ビード1個につき約500個の磁性流体の粒子が付着している，径が10μmの緑色蛍光ビード」及び「ビード1個につき約5,000個の磁性流体の粒子が付着している，径が10μmの赤色蛍光ビード」を添加して，最終的に得られた溶液中の白血球，上皮細胞，緑色及び赤色ビードを計数し，次に，上皮細胞が有する細胞1個当たりの磁性流体の粒子の密度を仮定した上で，緑色ビード及び赤色ビードの計数結果を参照して，採取された血液1ml中に含まれていた上皮細胞の個数を算出している(審査書3頁31行～36行参照)。このように，仮定を伴う間接的な計数方法においては測定精度の向上に限界のあることが容易に理解される。

また，刊行物1記載の方法によって血液1ml当たり1.4個や2個の上皮細胞が含まれていたと算出されたことから，採取された血液10ml中には元々14～20個の上皮細胞が含まれていたことになる。採取された血液10mlには，合計20,000個の蛍光ビードが添加さ

れたのであるから，刊行物 1 の方法は，上皮細胞の個数に対して 1 0 0 0 ~ 1 5 0 0 倍の個数の蛍光ビードを添加する必要がある。このように，標的とする稀な細胞の個数に対して 3 桁も多い個数の蛍光ビードを添加すれば，稀な細胞の計数の精度を低下させ，又は，試料の混合攪拌時に，ビードとの衝突によって，細胞が破壊される。

(イ) これに対し，本願発明の方法は，稀な細胞の分析に悪影響のある蛍光ビードのようなマーカを用いなくても混合細胞集団中の稀な細胞の個数を計数することができるとの点で，格別な効果を有する。

これを看過した審決には誤りがある。

## 2 被告の反論

(1) 相違点の容易想到性判断の誤り（取消事由 1 ）に対し

ア 刊行物 1 の記載事項の認定の誤りに対し

(ア) 原告らは，刊行物 1 の摘記(1a)は上皮細胞の個数を定量的に分析する方法を記載したものであるのに対し，摘記(1b)は細胞の型を定性的に区別する方法を記載したものであるから，摘記(1a)と摘記(1b)とを組み合わせても，「刊行物 1 には循環中，つまり血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数することが記載されている」と解することはできないと主張する。

しかし，原告らの主張は，以下のとおり失当である。

すなわち，審決の上記判断は，「刊行物 1 記載の発明」中の摘記(1a)の記載における「上皮細胞」が「血液中に存在する腫瘍細胞」であることを当業者が理解できることを述べたものにすぎず，摘記(1a)と摘記(1b)に記載された各分析方法を組み合わせることによってはじめて，「血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数すること」が記載されていると当業者が理解できるとしたのではない。

したがって，原告らの主張は，その主張自体失当である。

(イ) 刊行物 1 の摘記(1a)は、上皮細胞の個数を定量的に分析する方法について記載したものである。そして、摘記(1a)には、「例えば、白血球を識別するCD45 PerCP、上皮細胞を識別する抗EPCAM PE及び/又は抗シトケラチンPEのような蛍光標識された抗体を含有する溶液0.2 mlに再懸濁する。」のように、上皮細胞が抗EPCAM PE抗体で識別されること、すなわち摘記(1a)の上皮細胞がEPCAM抗原を有するものであることが示されている。また、摘記(1b)の「例えば、・・・循環腫瘍細胞(Epcam<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>)を正常に凝集した赤血球から、・・・区別できる。」によれば、Epcamを有する細胞が循環腫瘍細胞であることが示されている。

したがって、刊行物 1 記載の発明における分析対象である血液中に存在する上皮細胞は、同じ刊行物 1 においては「循環腫瘍細胞」とも呼ばれていると当然に理解することができる。

そうすると、刊行物 1 記載の発明は、血液中に存在する腫瘍細胞として上皮細胞を計数する発明であると理解できる。

以上のとおり、審決の判断に誤りはない。

イ 血液中の腫瘍細胞数と病状との相関性の容易想到性判断の誤りに対し

原告らは、本件出願当時、循環腫瘍細胞の個数と腫瘍の状態の重さとの間の相関性は明らかではなく、刊行物 1 にも、血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることについての記載も示唆もないから、当業者であっても、循環腫瘍細胞を代表とする「混合細胞集団中の稀な細胞」の個数から疾病状態を診断し得ることを容易に予想し得なかった旨主張する。

しかし、原告らの上記主張は、次のとおり理由がない。

(ア) 腫瘍細胞の個数と腫瘍の状態の相関性について

血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病である腫瘍の状態が重いこ

とは、次のとおり本願の優先権主張日前に周知の事項であり、当業者における技術常識といえるものである。

a 乙1には、以下の記載がある。

「検索した7例の解析結果からは、Stage I と Stage II の早期例では、発症時の骨髓血、末梢血中ともにフローサイトメトリーにより神経芽腫細胞は検出されなかった。一方、Stage III, IV, IVS の進行例においては、得られた骨髓血、末梢血中に神経芽腫細胞を確認することができ、症例5を除いて化学療法の施行とともに次第に減少、消失した(表1)。」(188頁右欄11行~189頁右欄2行)。

上記の乙1の記載によれば、ステージが「I, II」から「III, IV, IVS」へ進行するに伴い血液中に神経芽腫細胞を確認することができるが示されている。

b 乙2には、以下の記載がある。

「Melhadoらは91例のメラノーマ症例をチロシナーゼRT-PCR法で検討し、ステージ、予後との相関を調べた。その結果、血液中癌細胞陽性率はステージとよく相関し、ことに遠隔転移を有するstage IV症例では実に94%の症例で血液中癌細胞が陽性であった。」(乙2, 258頁右欄35~40行)

「陽性率は転移のない症例(stage T1~T3)では19%(6/31)、転移のある症例(stage D1~D2)では34%(26/76)で、ステージとの間に弱いながらも相関を認めている(表2)。」(乙2, 260頁右欄第1~5行)

「DattaらはCK-19 RT-PCR法を用いて末梢血液中癌細胞を検討し、stage I~III症例では8例全例が陰性であったのに対し、転移を有するstage IV症例では21%(4/19)が陽性でありステージとの間に相関が存在することを報告して

いる。」(乙2, 261頁左欄6行~11行)

上記の記載によれば, 血液中癌細胞の検出とステージとの間に相関が存在することが示されている。

c 乙3には, 以下の記載がある。

「我々は, サイトケラチン遺伝子発現を大腸腫瘍からの血液転移の検知に利用した。上皮腫瘍細胞はモノクローナル抗体と磁気ビーズを利用して全血から分離され, サイトケラチン8, 19および20のcDNA配列由来のオリゴヌクレオチドを用いた逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により検出した。」(乙3, 540頁左欄5行~11行, 翻訳文 翻訳箇所2)

「上皮細胞は23人の患者のうち12人の血液中で検出され, アストラ-カラー分類のステージAまたはBの癌の10人のうち2人(20%)およびステージCまたはDの癌の13人のうち10人(77%)であった。」(乙3, 540頁左欄16行~19行, 翻訳文 翻訳箇所2)

上記の乙3の記載によれば, ステージA又はステージBと比べ, ステージC又はDの癌患者の多くの血液中に上皮腫瘍細胞が検出されることが示されている。

d 上記aないしcの記載によれば, 血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば, 疾病である腫瘍の状態が重いことは, 本願の優先権主張日前に, 様々な腫瘍において知られており, 当業者にとって周知の事項であったといえる。

したがって, 本件出願当時, 循環腫瘍細胞の個数と腫瘍の重さとの間の相関性が明らかでなかったとの原告らの主張は理由がない。

(イ) 手術による腫瘍の除去, 破壊又は薬物治療について

原告らは, 手術による腫瘍の除去, 腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫



瘍細胞の個数を増加させることがよく知られており，循環腫瘍細胞の個数の増加が，必ずしも，腫瘍の悪化を意味すると解釈することはできないと主張する。

しかし，乙1には，血中の神経芽腫細胞が化学療法の施行とともに減少，消失することが記載され，また，乙2には，「転移を有する症例における血液中癌細胞の陽性率が低いのはこれらの症例の多くがホルモン療法あるいは化学療法を受けていることと関係があると思われる。」（乙2，261頁左欄11行～14行）と記載されており，これらの記載によれば，治療により血液中の癌細胞が減少することが示されている。

したがって，手術による腫瘍の除去，腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫瘍細胞の個数を増加させるとの原告らの主張は，当該技術分野における周知の事実と相反するものであり，採用することができない。

(ウ) 初期段階の循環細胞の存在に関する情報がなかった点について

原告らは，従来は，非常に初期段階の循環腫瘍細胞の存在に関する情報がなく，血液中の上皮細胞の個数と疾病の活性の変化とが疾病の非常に初期の段階から相関することを本願発明が初めて明らかにしたと主張する。

しかし，本願発明は，本願請求項1に記載されたとおり，「試料中に存在する稀な細胞の数が多ければ多いほど，疾病状態の重さが重い」とする点を特定した方法であるが，血液中の上皮細胞の個数と疾病の活性の変化とが「疾病の非常に初期の段階から相関すること」を特定していない。

また，血液中の腫瘍細胞と腫瘍の状態とが相関することは周知であり，疾病の初期の段階から相関する点も，乙3の記載，すなわち「我々は，ネスト化RT-PCR法と結合したIMS（免疫磁気分離）が，血

液中の循環上皮腫瘍細胞を検知する方法として、非侵襲的で、感度良く、特異的な分析法であると結論する。このテストは、播種性疾患の早期検出または術後補助療法のモニターに役立つであろう。」(乙3, 543頁右欄13行~17行, 翻訳文 翻訳箇所4)に「播種性疾患の早期検出・・・に役立つ」と記載されるように、本願優先権主張日前に認識されていた事項である。

したがって、原告らの上記主張は失当である。

(2) 取消事由2(本願発明の格別顕著な効果の看過)に対し

ア 「初期の段階から当該疾患の状態を予測し評価することを可能とした」との格別の効果の看過に対し

原告らは、本願発明は、血液中の上皮細胞の個数と疾患の活性の変化とが疾患の非常に初期の段階から相関することを立証し、自覚症状や疾患の証拠がない対象における疾患の段階も評価することを可能にした点で格別な効果を有すると主張する。

しかし、原告らの上記主張は、理由がない。

(ア) すなわち、本願発明は、請求項1に記載されたとおり、「混合細胞集団中の希な細胞を検出し計数する方法であって、集団中の希な細胞の存在が疾患の状態を示すものである方法」であって、「試料中に存在する希な細胞の数が多ければ多いほど、疾患状態の重さが重い」とする点を特定した方法であるが、「希な細胞の数」と「疾患状態」とが非常に初期の段階から相関することは特定されていない。

(イ) また、本願明細書には、実施例2ないし実施例6において、転移性乳がんを治療した患者(実施例2)、治療を意図して乳がんを手術した後、疾患の証拠がない患者(実施例3)、手術前に乳がんと診断された患者(実施例4)、前立腺がん患者(実施例5)、結腸がん患者(実施例6)における循環上皮細胞の計数の各事例が記載されているように、

具体的に確認されているものは、「稀な細胞」が「循環上皮細胞」である場合の細胞数と、乳ガン，前立腺ガン，結腸ガンとの相関関係のみである。そして、「非常に初期の段階から疾病の状態を予測し評価できる」との点については，本願明細書の「本明細書の用語『初期段階のガン』は，器官限定的であると臨床的に決定されたガンをいう。」（甲1，34頁16行，17行）の記載からみて，器官限定的乳ガンを有する患者の事例を含む実施例4は，初期段階のガンの評価についての事例ということもできるが，実施例4において具体的に確認されているのは，上皮細胞数と疾病一般との相関関係ではなく，上皮細胞数と「乳ガン」との相関関係のみである。さらに，実施例7には「実際，器官に限定された疾病（初期段階のガン）を有すると臨床的に決定された27人の患者のうち25人において，我々は，血中におけるガン細胞の存在を検出した。」（甲1，60頁6行～8行）と記載されているが，具体的なガンの種類や上皮細胞の計数データは示されていない。したがって，原告らの主張する効果は，本願発明についての一般的な効果ではなく，稀な細胞を「上皮細胞」と限定し，疾病を「乳ガン」と限定した，本願発明の特定の態様におけるごく一部の効果にすぎないから，原告らの上記主張は，特許請求の範囲の記載に基づくものではない。

(ウ) なお，仮に，本願発明の稀な細胞を「上皮細胞」と限定解釈したとしても，刊行物1には，血液中の循環する腫瘍細胞としての上皮細胞を計数する方法が開示されているのであるから，刊行物1記載の発明においても，本願発明と同様の作用効果を奏することが明らかであり，本願発明は単にその作用効果を確認したにすぎない。

(エ) 以上のとおり，本願発明は，血液中の上皮細胞の個数と疾病の活性の変化とが疾病の非常に初期の段階から相関することを立証し，自覚症状や疾病の証拠がない対象における疾病の段階も評価することを可能に

した点で格別な効果を有するとする原告らの主張には理由がない。

イ 「マーカを用いなくても、稀な細胞の個数を計数できる」とした格別の効果の看過

原告らは、本願発明は、混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できるとした点で格別な効果があると主張する。

しかし、原告らの上記主張は、次のとおり理由がない。

(ア) 原告ら主張は、特許請求の範囲の記載に基づかないものであって、失当である。

a 本願発明は、工程 a) ~ d) を含む方法であるところ、工程 c) では「稀な細胞を標識する少なくとも 1 種の生物学的に特異的な試薬」が用いられる。そして、「標識」は、一般に「マーカ」とも称されるものであることは、例えば、特開平 8 - 7 5 7 4 2 号公報（乙 4）の「・・・種々のマーカーで抗原や抗体を標識化し、・・・」との記載（段落【0002】）、特開平 8 - 2 4 8 0 2 9 号公報（乙 5）の「2 つの抗体の一方は標識（マーカー）をもち、それによりその濃度を測定することができる。」との記載（段落【0003】）、特開平 9 - 1 8 4 8 4 0 号公報（乙 6）の「・・・マーカーにより標識された抗体・・・」との記載（段落【0003】）、「・・・マーカーとしては、視覚的に検知し得るシグナルが得られるものであって、これを第 1 抗体に標識したものの・・・」との記載（段落【0013】）などから明らかである。よって、本願発明は「マーカ」を用いる方法であるといえる。

原告らは、マーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できると主張するが、当該「マーカ（蛍光ビード）」が標識する手段を意味するのであれば、原告らの主張は、特許請求の範囲の記

載に基づかないものである。

- b また、本願発明は、工程 a) ~ d) を含む方法であり、蛍光ビードを利用する工程を含むことを明示的に排除することを示したものではない。

さらに、本願明細書には、「混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できること」について記載された箇所が見当たらない。

したがって、原告らの主張する第 2 の格別な効果は、本願の特許請求の範囲及び本願明細書の記載に基づくものではない。

- (イ) 原告らは、刊行物 1 の方法は、上皮細胞の個数に対して 1 0 0 0 ~ 1 5 0 0 倍の個数の蛍光ビードを添加することが必須であると主張する。

しかし、刊行物 1 記載の発明は、以下のとおり、蛍光ビードを添加する工程を要件として含むものではないから、原告らの主張は、失当である。

- a 上記の緑色蛍光ビード及び赤色蛍光ビードについては、刊行物 1 において上皮細胞特異的であるとは記載されていないから、血液中の上皮細胞等と結合するものではない。

そして、刊行物 1 の摘記(1a)の「その後、白血球、上皮細胞、緑色及び赤色ビードを本願明細書に開示する方法もしくは伝統的な計数法により計数する。」(審決書 3 頁 3 0 行 ~ 3 1 行)との記載から明らかのように、「上皮細胞」の計数と「緑色及び赤色ビード」の計数は並行してされており、当該緑色及び赤色ビードは上皮細胞の計数に関与するものではない。

さらに、刊行物 1 の摘記(1a)の「この実施例では、二種のマーカを利用して上皮細胞の濃度を正確に判定しているが、どの細胞の濃

度も判定できるのは明らかである。」（審決書 3 頁末行～ 4 頁 1 行）との記載からも，緑色及び赤色ビードの計数は，各ビードの計数值及び上皮細胞の計数值を用いて上皮細胞の濃度を算出するためであることが理解できる。

この点は，刊行物 1 における摘記（1 a）の前後における次の及びの記載からも明らかである。また，上皮細胞の計数を行う方法のみならず，濃度を算出する方法においても，当該緑色及び赤色ビードが必ずしも必要ではない。

「ある細胞型を定量分析するには，対象細胞型を磁氣的に捕獲するに先立って元の血液サンプルを何回も希釈するのに困難が伴う。何回も希釈した後に，元の血液量に対する捕獲成分の濃度を判定するには，正確な希釈比や磁気捕獲効率についての知識が必要である。これらの定量性については元の血液サンプルに濃度マーカを添加することで判定できる。

希釈度を判断するための第 1 マーカは，ほぼ全効率で捕獲するのに十分な磁気応答性物質を付加した既知量のはっきりと識別可能な粒子からなる。目標細胞の磁気捕獲効率を判断するための第 2 マーカは，目標物質とほぼ同一量の磁気応答物質を付加した既知量のはっきりと識別可能な粒子からなる。この第 2 マーカとしては，含鉄液体でラベル付けした目標物質の磁気モーメントとほぼ等量の磁気モーメントを有し，また，類似の流体搬送挙動を有するように十分な磁性物質で形成した磁気応答性ビードであってもよい。別の方法としては，この第 2 マーカは，結合箇所の数目標細胞とほぼ同一数で，結合力もほぼ同一の結合物質でコートした磁気不活性体であってもよい。目標物質に対して同一収集挙動を有する第 2 マーカを得るための他の方法を用いることもできる。このような方法につい

ては下記の実施例において説明する。」(甲12, 43頁24行~44頁第19行, 乙7の翻訳箇所1)

「本明細書で説明している装置における容量は既知であるのに対して, フローサイトメーターを通過する容量は, ビード, 又は, フローサイトメーターが目標事象を測定する容量の実際の測定により判断すべきである。サンプル精密配分法(ピペット)を用いることで, 試薬と希釈剤とを判定することができる。他方, 本発明の装置を用いた比較方法では, 細胞濃度を判定するには(容量判定にビードの計数を必要としないで), サンプルと試薬を正確に配分するだけで十分である。しかしながら, この最も簡単な構成にあつては, サンプルの精密配分をなくすのが望ましい。そのために, 前述したビードを用いた方法を用いて, 前掲したように, 目標細胞の分析の元となる精密容量を判定するよりは, サンプルの精密な希釈度を判定している。」(甲12, 46頁12行~31行, 乙7の翻訳箇所2)

- b さらに, 刊行物1記載の発明は, 「蛍光標識された抗体」を用いる方法であるところ, 当該「蛍光標識された抗体」とは, 一般に「マーカ」と称されるものである。

そして, 刊行物1においては, 緑色蛍光ビード及び赤色蛍光ビードは「ビード」という記載を用いて表記されるのに対し, 上記「蛍光標識された抗体」については, 当該ビードに付着されたものであるとの記載はない。また, 「蛍光標識された抗体」が, 一般に, ビードに付着した「マーカ(蛍光ビード)」を意味するとはいえない。

- c 以上によれば, 上皮細胞を計数する方法である刊行物1記載の発明は, 蛍光ビードを添加する工程が必須であるとはいえない。そうすると, 刊行物1記載の発明は, マーカ(蛍光ビード)を用いるものでは

なく、本願発明と同様に、マーカ（蛍光ビード）を用いなくても稀な細胞の個数を計数できる方法であるといえる。

したがって、本願発明の第2の効果を格別なものとする理由はなく、「本願発明の第2の格別な効果は、・・・マーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できることにある」との原告らの主張は失当である。

(ウ) 以上のとおり、本願発明は、混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できるとした点で格別な効果があるとする原告らの主張は、失当である。

#### 第4 当裁判所の判断

##### 1 取消事由1（相違点の容易想到性判断の誤り）について

(1) 原告らは、審決が、刊行物1について、「『循環腫瘍細胞（Epcam<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>）』とは腫瘍細胞である循環中の上皮細胞を示すこと、・・・循環中、つまり血液中に存在する腫瘍細胞としての上皮細胞を計数することが記載されている」と解される点には誤りがあると主張する。原告らは、その理由として、「上皮細胞の個数を定量的に分析する方法」（審決の摘示(1a)）と、「色素等のプローブを用いて2つ以上の細胞の型を定性的に区別する方法」（審決の摘示(1b)）とを組み合わせることは不合理であるから、当業者は、摘記(1b)が細胞の個数を定量的に分析する方法が記載されたものであると理解することはないと主張する。

しかし、原告らの上記主張は、主張自体失当である。

すなわち、審決は、刊行物1記載の発明は、「血液中の上皮細胞を計数する方法」に関するものであること、摘記(1b)の記載を参酌すれば、この「上記細胞」が「腫瘍細胞としての上皮細胞」であることが理解されると説示したのであって、「色素等のプローブを用いて2つ以上の細胞の型を定性的に



区別する方法」(審決の摘示(1b))から，刊行物1記載内容を認定したものでない。そして，審決の当該部分の説示に，何ら，不合理な点を見いだすことはできないから，原告らのこの点の主張は，理由がない。

(2) 原告らは，審決が，「血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば，疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることは，容易に予想できる」と解されるとした点には，以下のとおり誤りがあると主張する。原告らは，その理由として，本件出願時には，混合細胞集団中の稀な細胞の個数と，前記稀な細胞の存在が示す疾病の重さとの間に相関があるか否かは明らかでなかったこと，手術による腫瘍の除去，腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫瘍細胞の個数を増加させることが知られていたことから，このような技術水準の下において，循環腫瘍細胞の個数の増加が，腫瘍の悪化を意味すると理解することはできないと主張する。

しかし，原告らの上記主張は，以下のとおり理由がない。

#### ア 乙1ないし乙3の記載

##### (ア) 乙1の記載

###### 「要旨

フローサイトメトリーを用いて神経芽腫患児の骨髓血及び末梢血中の腫瘍細胞の検出を試みた。神経芽腫患児7例(stage : 1例, Stage II : 1例, Stage III : 1例, Stage IV : 3例, stage IVs : 1例), 健常人8例の骨髓血, 末梢血より単核球を分離し, 抗CD9, 抗CD56, 抗CD45モノクローナル抗体にて3カラー染色を行った後, フローサイトメーターを用いて検索した。神経芽腫細胞は, CD9<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>の表面形質を示すと考えられ, 10<sup>6</sup>個の細胞を10<sup>-4</sup>レベルまでの検出が可能であった。臨床検体の解析では, Stage III以上の進行症例の骨髓血, および末梢血中に腫瘍細胞の存在が確認された。少数例の解析ではあるが, 本法は神経芽腫の正確な病期分類および腫瘍細胞のモニタリング等に有用

であると思われる。」(乙1, 185頁, 「要旨」の項)

「検索した7例の解析結果からは, Stage IとStage IIの早期例では, 発症時の骨髓血, 末梢血中ともにフローサイトメトリーにより神経芽腫細胞は検出されなかった。一方, Stage III, IV, IVSの進行例においては, 得られた骨髓血, 末梢血中に神経芽腫細胞を確認することができ, 症例5を除いて化学療法の施行とともに次第に減少, 消失した(表1)。」(乙1, 188頁右欄下から6行~189頁右欄2行)

(イ) 乙2の記載

「要旨 近年, 末梢血液中のわずかな遊離癌細胞を遺伝子変異あるいは, 組織特異的なmRNAの発現を指標として分子生物学的手法を用いて高感度に検出し, 再発転移の予後因子としてあるいは治療効果の判定に用いようとする試みが広く行われるようになってきた。これまでに検出法についてはほぼ出そろい, 現在予後因子としての臨床的意義について種々の癌において検討が進められている段階である。すでにメラノーマや神経芽腫など一部の腫瘍においては, 転移再発の予後因子としての有用性が報告されつつあり, 今後, 前立腺癌をはじめとして種々の上皮性腫瘍における末梢血液中癌細胞の臨床的意義が明らかにされてゆくものと思われる。」(乙2, 257頁, 「要旨」の項)

「メラノーマは, 末梢血液中癌細胞の臨床的意義について最もよく研究されている腫瘍である。Mel ladoらは91例のメラノーマ症例をチロシナーゼRT-PCR法で検討し, ステージ, 予後との相関を調べた。その結果, 血液中癌細胞陽性率はステージとよく相関し, ことに遠隔転移を有するstage IV症例では実に94%の症例で血液中癌細胞が陽性であった。」(乙2, 258頁, 右欄下から9~2行)

「3)前立腺癌

・・・陽性率は転移のない症例(stage T1~T3)では19%(6/31), 転移

のある症例(stage D1～D2)では34%(26/76)で、ステージとの間に弱いながらも相関を認めている(表2)」(乙2, 260頁, 左欄下から3行～右欄5行)

「4)乳癌

・・・DattaらはCK-19 RT-PCR法を用いて末梢血液中癌細胞を検討し, stage I～II症例では8例全例が陰性であったのに対し, 転移を有するstage IV症例では21%(4/19)が陽性でありステージとの間に相関性が存在することを報告している。」(乙2, 261頁, 左欄1～11行)

(ウ) 乙3の記載

「直腸癌患者らの末梢血中の播種性腫瘍細胞の検知」(乙3, 表題, 翻訳箇所1)

「あらゆる癌の病期診断システムは, 結果を予測できるまたは治療の指針となりうる臨床的および病理学的特徴を識別しようと探求している。特に, 播種性疾患の早期検出のための非侵襲的方法は, 大変注目されている。・・・上皮腫瘍細胞はモノクローナル抗体と磁気ビーズを利用して全血から分離され, サイトケラチン8, 19および20のcDNA配列由来のオリゴヌクレオチドを用いた逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により検出した。・・・この技術の臨床への適用可能性を, 大腸癌の患者らの評価により調査した。上皮細胞は23人の患者のうち12人の血液中で検出され, アストラー-カラー分類のステージAまたはBの癌の10人のうち2人(20%)およびステージCまたはDの癌の13人のうち10人(77%)であった。これは播種性疾患の早期診断において, 手術時の微小転移細胞が存在するかどうか早期再発と関連するのかの決定や, 術後補助療法のモニターに役立つであろう。」(乙3, 540頁左欄1～25行, 翻訳箇所2)

「転移は癌患者の予後を管理するための重要な因子である。転移のプロ

セスでは，腫瘍細胞は最初の部位からまき散らされ，血行により広がり，小血管で捕獲される。これらの細胞は，血管内皮に付着し，細胞外間隙に移動し，微小環境に定着し，ホストの防御機構を逃れ，最後に二次腫瘍として成長する。このような末梢血中の循環する腫瘍細胞の検出は，微小転移の早期段階での検知において注目されている。これは，臨床医らに，術後補助療法の患者のためのより適切な選択のための重要な予測ツールを提供するようなものである。」（乙3，540頁左欄27～37行，翻訳箇所3）

「我々は，ネスト化RT-PCR法と結合したIMS（免疫磁気分離）が，血液中の循環上皮腫瘍細胞を検知する方法として，非侵襲性で，感度良く，特異的な分析法であると結論する。このテストは，播種性疾患の早期検出または術後補助療法のモニターに役立つであろう。さらなる研究と，長期にわたるフォローアップがこれらの循環細胞の予後における重要性を確立するために必要であることは明らかである。」（乙3，543頁右欄13～19行，翻訳箇所4）

#### イ 判断

（ア） 乙1の記載によれば，血液中の神経芽腫細胞は進行例では検出できたが，早期例では検出できなかったことが記載されている。早期例において神経芽腫細胞が検出できなかったのは，乙1の検出方法における検出感度により検出できる程度の個数に達していなかったからであることが合理的に推認される。したがって，早期例と進行例とを比較すると，早期例は循環腫瘍細胞の個数が少なく，進行例は循環腫瘍細胞の個数が多いこと，すなわち，疾病の重さと循環腫瘍細胞の個数との間に相関関係が存在することが示されていたと解することができる。また，化学療法の施行とともに，循環腫瘍細胞の個数が次第に減少，消失したことが記載されていることからすると，疾病の重さと循環腫瘍細胞の個数との

間に相関のあることが示されていたものと認められる。

また、乙2には、同文献が著された時点において、予後因子としての臨床的意義について種々の癌において、検証が進められていたこと、メラノーマや神経芽腫など一部の腫瘍においては、転移再発の予後因子としての有用性が報告されている過程であったことが記載されている。また、前立腺癌において、弱いながらもステージとの相関のあることが記載され、乳ガンについては、ステージとの相関の存在することが記載されている。同記載によれば、少なくとも一部の腫瘍については、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関が確認されていたこと、すなわち、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間に相関のあることが証明されつつあることが示されていたと解される。

乙3は、循環腫瘍細胞の個数に関するデータが示されていない点で、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関を直接示唆するものであるとはいえない。しかし、末梢血中の循環する腫瘍細胞の検出が、微小転移の早期段階での検知において注目されていることを示すものということができる。

(イ) 乙1ないし乙3の記載は、本件出願日当時、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間に相関のあることがすべての癌について証明されていたとまではいえないにしても、循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間に相関のあることが期待され、それが証明されつつあったことが示されているものと認められる。

したがって、審決が、「血液中に腫瘍細胞が多く存在すれば、疾病である腫瘍の状態が重いと判断されることは、当業者であれば容易に予想できるといえる。」と判断したことには誤りがない。

(ウ) 原告らの主張に対し

a 原告らは、新たに甲17を提示し、本件出願日以降においても、循

環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関は明確にされていないと主張する。すなわち，甲 17 の記載によれば，骨髓中の腫瘍細胞の存在が乳ガンの予後指標として有用であるが，末梢血における循環細胞の臨床学的意義はあまり知られていないことに着目し，末梢血中のサイトケラチン（CK）発現細胞の同定の実現可能性を評価し，骨髓中の腫瘍細胞の検出と比較した結果，乳ガンの予後因子としての末梢血中の上皮細胞の存在の有用性を指摘するものの，循環上皮細胞の臨床学的な妥当性は支持されなかったと結論したことが示されている，と主張する。

しかし，甲 17 は，骨髓中の腫瘍細胞と比較して，循環上皮細胞の予後因子としての臨床学的意義があまりないことを述べるにとどまるものであって，循環腫瘍細胞の個数と疾病の重さとの間の相関がないと述べているわけではないから，審決の上記判断を覆すに足りるものではない。

b また，原告らは，手術による腫瘍の除去，腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫瘍細胞の個数を増加させることがよく知られていることから，このような技術水準の下では，循環腫瘍細胞の個数の増加は，必ずしも，腫瘍の悪化を意味しないとも主張する。

しかし，手術による腫瘍の除去，腫瘍の破壊又は薬物治療が循環腫瘍細胞の個数を増加させることは，手術や薬物治療により，局所的に存在していた腫瘍が破壊されて，腫瘍細胞が一時的に血液中に流出したことが原因であると推認されるが，そのような現象が存在したからといって，循環腫瘍細胞の個数の増加と腫瘍の症状の重さとが無関係であると断定することはできない。原告らの上記主張は理由がない。

## 2 取消事由 2（本願発明の格別顕著な効果の看過）について

(1) 「初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能とした」

との格別の効果の看過について

原告らは、本願発明は、血液中の上皮細胞の個数と疾病の活性の変化とが疾病の非常に初期の段階から相関することを立証し、自覚症状や疾病の証拠がない対象における疾病の段階も評価することを可能にした点で格別な効果を有すると主張する。

しかし、原告らの上記主張は、理由がない。

ア 本願発明が、原告らの主張に係る効果を奏するというためには、本願明細書において、「疾病の状態の非常に初期の段階」から、希な細胞を検出することができること、かつ、その検出結果から当該疾病の状態を予測できることの記載が必須であるといえる。

「疾病の状態の非常に初期の段階」の意味を検討するに、本願明細書に「非常に初期の段階（すなわち、腫瘍が $10^4 \sim 10^6$ 個の腫瘍細胞を含む時点）」(段落【0020】)と記載されていることからすると、「腫瘍が $10^4 \sim 10^6$ 個の腫瘍細胞を含む時点」を指すことは明らかである。また、【図8】の「初期腫瘍の検出」には、期として、「 $10^4 \sim 10^6$ 個」「流出」「転移せず（アポトーシスまたは休眠）」と表記されているが、「疾病の状態の非常に初期の段階」が期を指すことは明らかである(なお、これに対し、II期では、「 $10^8 \sim 10^9$ 個」となり「高感度の慣用的アッセイにより検出」と記載されている。)

しかし、以下に述べるとおり、本願明細書の「発明の詳細な説明」及び「実施例」のいかなる記載からも、「疾病の状態の非常に初期の段階」、すなわち「腫瘍が $10^4 \sim 10^6$ 個の腫瘍細胞を含む時点」、期において、希な細胞が検出され、その検出結果から当該疾病の状態の予測が可能とされるような例は示されていない。すなわち、

(ア) 実施例2（甲1，段落【0039】～【0041】）

【図1】は、既知数の腫瘍細胞を末梢血に導入し、顕微鏡（パネルA）

とフローサイトメトリー（パネルB）により分析したモデル実験結果であり、疾病の状態とは無関係である。

【図2】は、1人の転移性乳ガン患者から3つの時点において得た血液試料の測定結果を示すものであり、非常に初期の段階での検出ではない。

【図3】は、転移性疾病を有する8人の患者の血中の上皮細胞カウントの変動を示すが、これも非常に初期の段階の患者からの検出とはいえない。

(イ) 実施例3（甲1，段落【0042】）

手術後1ないし20年経った37人の患者の末梢血を、上皮細胞の存在に関してフローサイトメトリーにより試験した結果が表IIIに記載されているが、この実験は、予後のモニターというべきものであって、非常に初期の段階の患者からの試料について実験をしたものではない。また、「過去において離れた部位への転移の証拠を有していたが研究の時点で完全に寛解している6人の患者のうち3人において、上皮細胞が血中において対照群よりも高い頻度で存在すること」や「離れた部位への転移の証拠のない31人の患者のうち9人において循環上皮細胞が見出された」ことが、「疾病の状態の非常に初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能としたこと」に結びつくものとは認められない。

(ウ) 実施例4（甲1，段落【0043】）

本発明のアッセイを用いて13人の対照及び30人の乳ガン患者を評価しているが、これもガンであるとの診断がされた患者からの試料を用いたものであって、非常に初期の段階の患者からの試料を用いたものではない。また、20mlの血液中の上皮細胞数は、対照個体で $1.5 \pm 1.8$ 個、期間限定的乳ガン患者で $15.9 \pm 17.4$ 個、リンパ節の



障害を有する患者で  $47.4 \pm 52.3$  個，離れた部位への転移を有する患者で  $122 \pm 140$  個となっており，個数の平均値は，疾病が重いほど多い傾向はあるものの，標準偏差も大きくなっていることから，個数が少ないからといって，疾病が軽いとは断定できないということができ，上皮細胞の数の多少から，疾病の状態の軽重を予測ないしは診断できるとはいえない。

(エ) 実施例 5 (甲 1，段落【0044】)

前立腺の転移性疾病を有する 3 人の患者と，ガンの拡張を検知できない 3 人の患者と，正常個体，良性腫瘍を有することが知られている患者からの対照血液試料についてデータを比較し，「20ml の血液中約 6.8 個のカットオフ点が前立腺ガンの診断マーカーとして有用であったことが明らかとなる。」と結論づけているが，図 5 B の 0 週の数値は，正常領域(Normal Range)に包含され，図 5 A ~ 5 C をみると，前立腺の転移性疾病を有する患者 3 人とも，ガンの拡張を検知できない 3 人の患者の数値である  $16 \pm 4$  個と変わらない数値を示す時期が存在しており，上記のように結論づける根拠が不明である。また，そもそも，非常に初期の段階の患者からの検出を行っていない。

(オ) 実施例 6 (甲 1，段落【0045】)

実施例 6 には，転移の証拠のない結腸ガン患者における手術後における循環上皮細胞数と，転移の証拠を有する結腸ガン患者における手術後における循環上皮細胞数とに差のあることが記載されているが，この結果は，手術後のモニタリングに本願発明のアッセイが有用である可能性を示すものといえるとしても，「混合細胞集団中の稀な細胞の個数に基づき，疾病の状態の非常に初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能とした」とはいえない。

(カ) 実施例 7 (甲 1，段落【0046】)

実施例 7 は，ガン患者の血中に存在する過剰の上皮細胞が実際にガン細胞であることを，熟練者による観察によって確認したものであり，本願発明の方法の実施例ではない。

(キ) 実施例 8 (甲 1，段落【0047】)

前立腺の生検では陰性であった患者の血液試料に対して，本発明方法を用いて血液試料を豊富化させ，顕微鏡により単離細胞の形態学的試験により悪性の特徴を確認したことが記載されている。

しかし，この実施例は，個数を調べるものではないので，「混合細胞集団中の稀な細胞の個数に基づき，疾病の状態の非常に初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価すること」とは無関係である。

(ク) 実施例 1 (甲 1，段落【0032】以下) は，磁性ナノ粒子の処方に関するものであり，実施例 9 は，試験キットの設計に関するものであるので，いずれも本願発明の効果を記載するものではない。

イ 以上のとおり，本願明細書の実施例から把握可能なことは，幾つかのガンについて，「器官に限定された疾病（初期段階のガン）」と「転移したガン」とで，血中に存在する上皮細胞数に有意差が認められたことにとどまり，「混合細胞集団中の稀な細胞の個数に基づき，疾病の状態の非常に初期の段階から当該疾病の状態を予測し評価することを可能とした」との原告ら主張の効果は，本願明細書の詳細な説明及び実施例において開示された事項ではない。原告らの前記主張は理由がない。

(2) 「マーカを用いなくても，稀な細胞の個数を計数できる」とした格別の効果の看過について

原告らは，本願発明は，混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても，稀な細胞の個数を計数できるとした点で格別な効果があると主張する。

しかし，原告らの上記主張は，次のとおり理由がない。

ア 本願発明は、以下の工程を含む方法である。

- a) 他の細胞成分を実質的に排除するために、試験対象から得られた稀な細胞を含有する可能性のある混合細胞集団を含む生物学的標本が、稀な細胞と特異的に反応する生物学的に特異的なリガンドにカップリングされた磁性粒子と混合されている免疫磁氣的試料を調製し；
- b) 免疫磁氣的試料を磁場に供して稀な細胞が豊富化された懸濁物を免疫磁氣的試料として得て；
- c) 免疫磁氣的試料を、稀な細胞を標識する少なくとも1種の生物学的に特異的な試薬と接触させ；ついで
- d) 標識された稀な細胞を分析して、免疫磁氣的試料中の稀な細胞の存在および数を調べる

本願発明の請求項においては、蛍光ビードを利用する工程を含むことを明示的に排除していない。また、本願明細書には、「混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できること」について記載された箇所はない。

したがって、原告らの主張する、「混合細胞集団中の稀な細胞の濃度を正確に判定するためのマーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できるとした点で格別な効果」があることは、本件出願の特許請求の範囲及び明細書の記載に基づくものではないから、原告らの主張は、主張自体失当である。

イ のみならず、刊行物1記載の発明は、上皮細胞を計数するに当たり、蛍光ビードを添加する工程を必須の要件として含むものではない。

刊行物1には、「本明細書で説明している装置における容量は既知であるのに対して、フローサイトメーターを通過する容量は、ビード、又は、フローサイトメーターが目標事象を測定する容量の実際の測定により判断すべきである。サンプル精密配分法（ピペット）を用いることで、試薬と

希釈剤とを判定することができる。他方、本発明の装置を用いた比較方法では、細胞濃度を判定するには（容量判定にビードの計数を必要としない）、サンプルと試薬を正確に配分するだけで十分である。しかしながら、この最も簡単な構成にあっては、サンプルの精密配分をなくすのが望ましい。そのために、前述したビードを用いた方法を用いて、前掲したように、目標細胞の分析の元となる精密容量を判定するよりは、サンプルの精密な希釈度を判定している。」（甲12，46頁12～31行；翻訳文は乙7，翻訳箇所2）と記載されている。

同記載によれば、刊行物1では、最も簡単な構成とするために、サンプルと試薬との精密な配分を省略して、ビードを用いた方法が、実施例において採用されていると解される。したがって、刊行物1の発明が、測定の正確さのためには、ビードを用いることが必須であるとする原告らの主張は、採用できないというべきである。

そうすると、「マーカ（蛍光ビード）を用いなくても、稀な細胞の個数を計数できることにある」が本願発明の格別の効果であるとする原告らの主張は、根拠がない。原告らの前記主張は理由がない。

### 3 結論

以上によれば、原告ら主張の取消事由はいずれも理由がない。その他、原告らは縷々主張するが、いずれも理由がない。よって、原告らの本訴請求は理由がないから、これを棄却することとし、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第3部

裁判長裁判官

飯 村 敏 明

裁判官

大 須 賀 滋

裁判官

齊 木 教 朗