

平成17年(行ケ)第10834号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 平成18年10月25日

判 決

原 告	X
訴訟代理人弁理士	平 木 祐 輔
同	大 屋 憲 一
同	松 任 谷 優 子
被 告	特 許 庁 長 官
	中 嶋 誠
指 定 代 理 人	谷 口 博
同	森 田 ひ と み
同	唐 木 以 知 良
同	内 山 進

主 文

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

事 実 及 び 理 由

第1 請求

特許庁が不服2003-808号事件について平成17年7月25日にした審決を取り消す。

第2 事案の概要

本件は、原告が、後記特許につき特許出願をしたところ、特許庁から拒絶査定を受け、これを不服として審判請求をしたが、請求不成立の審決を受けたため、その取消しを求めた事案である。

第3 当事者の主張

1 請求の原因

(1) 特許庁における手続の経緯

原告は、平成3年(1991年)1月17日、名称を「乱用薬物に対するワクチンおよび免疫血清」とする発明について、パリ条約による優先権(平成2年[1990年]8月22日 スイス国)を主張して、国際特許出願をした(以下「本願」という。特願平3-502013号。公表特許公報は特表平5-502871号[甲2])が、特許庁から平成14年10月4日拒絶査定を受けた。

そこで、原告は、平成15年1月14日付けで不服の審判請求を行い、特許庁は、この請求を不服2003-808号事件として審理した。その中で原告は、平成15年12月17日付けで明細書の記載を補正した(以下「本件補正」という。甲3)が、特許庁は、平成17年7月25日、「本件審判の請求は、成り立たない」旨の審決(甲1)を行い、その審決謄本は平成17年8月9日原告に送達された。

(2) 発明の内容

本件補正後の特許請求の範囲は、請求項1ないし12から成り、そのうちの請求項1(以下これに記載された発明を「本願発明」という。)は、次のとおりである。

「ハプテン-担体複合体を得るためにハプテンとして担体化合物に結合させた依存性を起こしうる1種またはそれ以上の薬物を含有するワクチンの製造方法であって、該複合体は、精製及び滅菌濾過後、該ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための1回投与量及び投与回数で使用するものである、上記方法。」

(3) 審決の内容

ア 審決の内容は、別紙審決写しのとおりである。その理由の要点は、

本願発明は、下記の引用例 1, 2 に記載された発明に基づいて当業者が容易に発明することができたから、特許法 29 条 2 項により特許を受けることができないというものである。

・引用例 1 (甲 4)

NATURE, VOL. 252, (1974), 708 頁 ~ 710 頁

・引用例 2 (甲 5)

SCIENCE, VOL. 176, (1972), 1143 頁 ~ 1145 頁

イ なお、審決が認定した本願発明と引用例 1 発明との一致点、相違点は、次のとおりである。

【一致点】

「ハプテンとして担体化合物に結合させた依存性を起こしうる 1 種の薬物含有する、ハプテン - 担体複合体であるワクチンに関するもの」である点

【相違点】

本願発明は、「該複合体は、精製及び滅菌濾過後、ワクチンの長期持続性保護を誘導する治療のための 1 回投与量及び投与回数で使用するためのワクチンの製造方法」であるのに対し、引用例 1 にはその点について明記されていない点

(4) 審決の取消事由

しかしながら、審決には、次のとおり誤りがあるから、違法なものとして取り消されるべきである。

ア 取消事由 1 (一致点の誤認・相違点の看過)

審決は、「ワクチンに関するもの」であることを、本願発明と引用例 1 発明の【一致点】と認定している。

しかし、次のとおり、この点は、【相違点】であって、【一致点】ではない。

- (ア) 引用例 1 (甲 4) には, 「ワクチン」なる用語は全く使われておらず, 引用例 1 は, 濫用薬物に対するワクチンに言及していない。
- (イ) 引用例 1 (甲 4) は, 現実世界の街で取引される用量 (ヘロイン使用者の通常の使用量は 50 mg) のわずかの部分でしかないヘロイン投与量を使用し, 図 2 においては, 高用量の薬物を適用した後に, 又は薬物攻撃を繰り返した後に防御効果が消失することを示し, Fig 3 (図 3) においては, 実験期間中に¹⁴C - モルヒネとの結合能が 77550 pmol ml⁻¹ から 7900 pmol ml⁻¹ (上記 77550 pmol ml⁻¹ の約 10 分の 1) に減少することを示して, 「特に, 非依存的なアカゲザルの自己投与を強化するヘロインのこれらの作用は阻害され得る。この阻害は投与量に依存することが示されており, 薬物の高投与量によって乗り越えられ得る。」(710 頁右欄 13 行 ~ 17 行, 訳文 3 頁下 3 行 ~ 下 1 行) と述べ, ヘロインの反復投与の適用に対して防御できないと結論付けている。

Fig 2 (図 2) について, 更に詳しく述べると, 次のとおりである, すなわち, 図 2 において, y 軸は, サルが毎日自己投与した注入の回数を数えたものであり, x 軸は, 毎日の時間の進展に対応する。黒く塗りつぶした正方形をつなぐ線は, サルがモルヒネを注入できた複数の日に得られた結果に対応する。括弧内に記載された数字は, サルが各自自己投与で注入したモルヒネの量であり, μg で表してある。黒く塗りつぶした正方形をつなぐ線を左から右にしたがって読むことができる最初の数字は, サルがモルヒネ 6 μg を 10 回注入したことを示す。その線を最初から終わりまでたどると, 投与当たりのモルヒネの濃度は連続して投与当たり 100 μg まで増加し, そして一日当たりの注入回数はコントロールを示す Fig 1 (図 1) のプラセボ注入と比較して, 投与量にもよるが, コントロールより低いか, 同程度に低い。この観察に基づ

くと、サルは100 µgの投与量まで抗 - モルヒネ抗体により保護され、モルヒネの効果を感じることができないと結論できる可能性がある。しかし、100 µgのモルヒネを投与した後2日すると、1日当たりの注入回数は劇的に20回を超えるまで増加し、保護効果はなくなる。さらに、線を右へたどると、投与量を増加させる第2のシリーズでは、サルは投与当り50 µgの濃度までしか保護されないことがわかる。モルヒネを増加させる第3のモルヒネ攻撃は記載されていないが、Fig 3 (図3) に記載される抗体レベルが順次低下することを考慮すると、次の閾値もさらに低いことが想定される。

なお、被告は、図2と図1の投与回数を比較している(後記3(1)ウ(ウ))が、図1での注入の濃度は、6 µg/kgであり、これに対し図2での注入の濃度は、6, 12, 25, 50, 100 µg/kgと増加する。もし、アカゲザルが注入当たり50又は100 µg自己投与するのであれば、免疫を受けていないサルにおける自己投与のベースラインはどうかについては何の記載も引用例1に存在しない。図1の自己投与の回数と図2の自己投与の回数を比較した記載は、「サルは以前のコカイン摂取のベースライン水準を取り戻したが、ヘロインに対して、食塩水を有意に上回る頻度で応答することはできなかった。」という記載(引用例1 [甲4] 709頁右欄13行~15行, 訳文1頁下4行~下3行)を除いて、引用例1には存在しない。原告が推測するに、免疫を受けたサルは、免疫を受けていないサルに比べてヘロインに敏感となり自己投与の回数が減少したか、あるいは免疫を受けたサル中の抗体によりヘロインが中和されているため自己投与の回数が減少したと考えられる。

また、引用例1のFig 4 (図4) では、相当量の薬物を1回投与した後、モルヒネ結合能が4分の1だけ減少することを示しており、これからすると、あと3回の投与後には、結合能は、 $0.75^4 = 0.31$

64 (約31%)になると推定できる。

これに対して、本願明細書(甲2参照)に記載された実施例1及び2に示す発見、すなわち、モルヒネを非常に高用量で繰り返し投与した後であっても、その投与が長期間にわたっていても、薬物は抗体と結合するという事実は、意外な結果であり、引用例1の結果とはまさに対照的である。この発見こそがワクチンの実用化への鍵である。本願明細書に示された結果は、一流の専門雑誌である数十もの刊行物において、本願発明者及び他の研究者によって、多くの濫用薬物モデルで実証されている(甲6~9)。

引用例1の指導的著者であるC. R. Schuster博士は、1990年代初めに、本願発明者により合成された抗ヘロインワクチンの臨床試験を開始する意向を持った、ある医療機関(フェニックス財団、ジュネーブ、スイス)の科学委員会のメンバーのインタビューを受けた。この医療機関により本願発明者に提供された文書(甲10)には、「Schuster博士は、麻薬中毒研究センターで実際に研究されているナルトレキソンのような、長期間持続する作用薬 - 拮抗薬に関する研究がもたらす新規治療法に関する神経生物学分野のより速度を増す発見に照らして、この分野は、少なくともオピエートの分野に関して、もはや実現性がないと考えている。」と記載されている(5頁下10行~下5行、訳文下9行~下5行)。

(ウ) 引用例1(甲4)は、709頁左欄の下部に、アカゲザルの免疫化手順につき、「...サルは、皮下に5mgの、フロイント完全アジュヴァント中のM-6-HS-BSAの複合体を皮下に免疫処置された。2回目の5mgの注射は28日後に行われた。その後は、2週間ごとに10mgのフロイント不完全アジュヴァント中の複合体が注射された。20週後...」(訳文1頁下14行~下10行)と記載されている。この手順によ

る免疫化スケジュールの累積投与量は，20週間後に， $5 + 5 + 10 \times 10 = 110$ mgとなる。

引用例1の免疫化プロトコルは連続的で期限がなく，最初の20週間後に引き続き再免疫化されるという事実を考慮すると，引用例1の免疫化は，免疫系が抗原の過剰投与によって無効化される免疫寛容（B細胞寛容）と呼ばれる現象のために，抗体応答の欠如をもたらす免疫化と見なすことができる。引用例1の観察は，寛容誘導に関する最新の知見と一致する。Ivan M. Roittは，B細胞寛容のための最小免疫寛容誘発投与量を，1～10 mgと，著名な参考書「Immunology」に記載している（甲13）が，引用例1は，はるかにその限度を超過している。なお，被告は，「引用例1の免疫化プロトコルは，初回5 mg，2回目28日後に5 mg，その後は2週間毎に10 mgを20週間である」旨主張するが，引用例1には免疫化をその後中止したとは記載されていない。引用例1の著者は，サルが攻撃を受ける実験の間，免疫化を継続した可能性が極めて高い。免疫化の際の20週後の¹⁴C - モルヒネと結合する能力とFig 3（図3）に示されている免疫後の薬物自己投与実験の最初の¹⁴C - モルヒネと結合する能力が同じ値であるからといって，免疫化が中止されたということにはならない。免疫化が実験の始まりに中止されたと仮定すると，12回の免疫化ということになるが，どこにもこの事実は記載されていない。

これに対して，本願発明では，40 μg（0.040 mg）で8回免疫化する。総投与量は，0.32 mgとなり，引用例1で免疫化に使用された複合体の量の300分の1以下である。相違点は，本願明細書の実施例1及び2に記載したように，マウスのB細胞が免疫寛容によって無効化されず，来るべき何日間も何か月間も，抗原攻撃のたびに特異的な抗薬物抗体を大量に産生することができることである。これは驚くべきこ

とであり，自明な結果ではない。体が薬物分子を中和する能力の限界を判定するために，本願発明者はその後の研究で，動物にニコチンポンプを埋め込んだが，このポンプは2週間連続して，昼夜絶えず，大量のニコチンを動物の体内に送達するものであった。次に，動物に放射性ニコチンを投与して攻撃し，本願発明に係るワクチンの防御効果を測定したが，ワクチン未接種動物と比較して，ワクチン接種された動物の脳内へは，大量瞬時投与された放射性ニコチンの流入の減少を示した。このような極端な条件下であっても，本願発明者は，ワクチン接種した動物の非常に顕著な防御を観察することができた。

(エ) 以上のとおり，引用例1に記載されているのは，濫用薬物を中和するための抗体療法であって，「抗体の存在下で薬物を反復使用すると，薬物が不活性化され，新たな特異的抗体の生産が刺激される」ものではないから，「ワクチン」ではない。

また，「ワクチン」は，生体が抗原にさらされるとその抗原に対する免疫応答が惹起されて，一連の免疫反応の結果として免疫記憶が形成され，2度目に同一抗原にさらされると，免疫記憶によって，より速やかにかつより強い免疫応答が生じるものである（甲14）。しかし，引用例1においては，Fig 2（図2）に示される2度目のM-6-HS-BSAの投与により，免疫記憶によって，より速やかにかつより強い免疫応答が生じるどころか，逆に抗体又はリンパ球が産生しないで，抗体は減少する一方であるから，引用例1に記載されているものは，「ワクチン」ではない。

さらに，「ワクチン」の効果は，免疫学的記憶により，長期間持続するものであり，数か月もしくは数年間の防御的效果を有する。したがって，薬物に対するワクチンは，薬物の攻撃を受けた後であっても，抗体のレベルを回復しなければならない。しかし，引用例1には，免疫記憶

によるワクチン効果は全く見られないし、また、薬物の攻撃を受けた後、抗体のレベルは回復することなく、寛容誘導により免疫系が無力化されているから、「ワクチン」ではない。

イ 取消事由 2（相違点についての判断の誤り）

(ア) 審決は、「一般に、医薬品の製造にあたっては、投与すべき薬物の精製及び滅菌濾過をすることは通常行われる事項であり、引用例 1 においてもモルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - ウシ血清アルブミン（ハプテン - 担体複合体）をサルに投与するにあたり、これらの処理を行うことは当業者が適宜採用する範囲のことである。」と判断している（5 頁 2 1 行～2 5 行）。

しかし、引用例 1（甲 4）においては、唯一の実験動物が試験直後に熱性疾患にかかり、一般的なウイルス感染に類似した臨床像により死亡している（7 1 0 頁左欄下 3 行～右欄 9 行、訳文 3 頁 6 行～7 行）。そのような結果を防ぐために取ったすべての処置を著者が文献中に記載することは、かなり標準的な手順であるが、引用例 1 は、精製及び滅菌濾過について言及していない。このことにより、精製及び滅菌濾過の処置が取られなかったか又は少なくとも正しく行われなかったことが推定される。したがって、精製及び滅菌濾過の処置は、当業者が適宜採用する範囲のことであるとはいえない。

(イ) 審決は、「本願発明では「該ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための 1 回投与量及び投与回数で使用」とされ、その具体的投与量や投与回数は特定されていないが、ワクチンの適用方法として本願明細書第 7 頁第 2 0 行には「... 1 回又はそれより多い回数投与する。」と記載され、実施例 1 では免疫法として、「B a 1 b / C マウスに 4 0 マイクログラム / マウスの用量でモルヒネ - B S A 複合体を 2 週間おきに 8 回皮下投与する。」とされ、実施例 2 でこのようなワクチンの適用によ

り2ヶ月，4ヶ月後も有効であると結論されている。一方，引用例1の投与はサルに対し「皮下に5mgの，フロイント完全アジュヴァント中のM-6-HS-BSAの複合体を皮下に免疫処置された。2回目の5mgの注射は28日後に行われた。その後は，2週間ごとに10mgのフロイント不完全アジュヴァント中の複合体が注射された。20週後，血清のモルヒネ結合能は， 100 pmol ml^{-1} ^{14}C -モルヒネを加えた場合に，未希釈抗血清で $77,550\text{ pmol ml}^{-1}$ となった。」(2.(A2))と記載され，一定の間隔で複数回ワクチンを適用するという手法はすでに採用されている。」判断した(5頁26行～6頁3行)上，「引用例1では2ヶ月，4ヶ月後のワクチンの有効性については特に確認されてはいないが，一般にワクチンを投与して免疫する場合に，長持続性保護即ち免疫が長期間持続することが好ましいことはよく知られており，特に，引用例1のような，薬物中毒者に対し薬物を不活性化する作用が期待できるワクチンの場合には，その長期持続性保護が望まれていることは自明であるから，この長期持続性保護を誘導するために，適切な1回投与量，投与回数を検討し，その目的のために使用するワクチンとしての製造を試みることは当業者が容易に想到し得る範囲のことである。」と判断している(6頁4行～11行)。

しかし，本願明細書は，実施例では，正確な1回投与量及び投与回数に言及している。

本願での注射当たり $40\text{ }\mu\text{g}$ と引用例1での注射当たり 10 mg の間には，250倍の違いがある。この違いは，既に述べたように，特定の抗体の連続的な刺激と特定の抗体の初期産生及び免疫系のB-細胞の最終的な麻痺という反対の結果となって現れる。

既に述べたように，引用例1は「ワクチン」なる用語について言及していないし，また，ワクチンとして使用することができる何物も実施し

ていない。引用例 1 は，非現実的に低用量の薬物を薬物（ヘロイン）攻撃に使用したにもかかわらず，治療に失敗したものである。「この長期持続性保護を誘導するために，適切な 1 回投与量，投与回数を検討し，その目的のために使用するワクチンとしての製造を試みることは当業者が容易に想到し得る範囲のことである。」（審決 6 頁 9 行～ 11 行）ということは本願発明の達成後に言える後知恵である。本願発明の抗薬物ワクチンを得るための 1 回投与量，投与回数を記載し，示唆する公知文献は存在しない。

したがって，審決の上記判断は，引用例 1 の誤った評価に基づくものであり，誤っている。

(ウ) 審決は，「本願明細書の記載から見て，本願発明の効果にしても当業者の予測の範囲を格別超えるものということできない。」と判断している（6 頁 12 行～ 13 行）。

引用例 1 が公表された「Nature」誌は，少なくとも生物科学に関する限り，最高の衝撃因子を持った定期刊行物であり，この発明の分野の当業者の定義に含まれる科学者が明らかに読んでいた。しかし，引用例 1 の著者はこのアプローチに関する研究を止めたのみならず，本願発明者がこの分野での研究を開始するまでほとんど 20 年間を要したのである。本願発明者は，血漿交換において，特定の抗体が血液循環から除去されるとほぼ同じ速さで特定の抗体を入れ替えることができるとの知見に基づき，本願発明をなしたものである。

本願発明について権利の譲渡を受けた会社は，もうすぐ本願発明の抗ニコチンワクチンの臨床試験を開始する予定である。また，平成 18 年 2 月初めの新聞発表によれば，ファイザー社やノバルティス社と関係のある Cytos 社は 2005 年に第 2 相の臨床試験を終わり，最適投与量について好ましい結果が最近得られたことを報告している。このように，

抗ニコチンワクチン等の抗薬物ワクチンは近い将来市販される見込みが高まっている。

以上のようなことからすると、本願発明の効果は、当業者の予測の範囲を超えるものであって、審決の上記判断は誤っている。

2 請求原因に対する認否

請求原因(1)ないし(3)の事実は認めるが、(4)は争う。

3 被告の反論

原告の主張はすべて失当であり、審決を取り消すべき理由はない。

(1) 取消事由1に対し

ア 原告は、引用例1は、「ワクチン」という用語が使われていないと主張する。

本願明細書(甲2)には、「ワクチン」の定義として、「ワクチン：免疫系のB細胞アームを活性化し、最後にはT細胞アームも活性化し得る免疫原を含む製剤を指す。本発明ワクチンの免疫源は一般に薬物であり、この薬物は担体物質にハプテンとして結合される。」(2頁左下欄下3行～右下欄最終行)旨記載されている。したがって、本願発明におけるワクチンは、「ハプテンとしての薬物と担体物質」の結合体(複合体)であるところ、実施例1及び2には、該結合体(複合体)としての、モルヒネ-6-ヘミスクシネートにウシアルブミンを結合させたモルヒネ-B S A複合体が記載され、該モルヒネ-B S A複合体で免疫したマウスについての実験を行い、「...ワクチンは長期にわたって有効であると結論づけることができる。」(4頁右上欄18行～19行)と記載されている。

ところで、本願明細書(甲2)には、本願発明の前記「ワクチン」の定義における「免疫系のB細胞アームを活性化し、最後にはT細胞アームも活性化し得る製剤」についてそれ以上の具体的な説明はなく、本願発明の意義・効果に関連して、「本発明のワクチンは薬物中毒患者を治療および

予防するための新しい方法を可能にする。ワクチン接種後に抗体の存在下で薬物を反復使用すると、薬物が不活性化され、新たな特異的抗体の生産が刺激される。それ故に、所望の薬物の効力が減少し、刺激と使用の悪循環を断ち切ることができる。」(2頁左上欄21行~25行)との記載、及び免疫結果に関する実施例が示されているにすぎない。そうすると、本願発明における前記ワクチンの定義における「免疫系のB細胞アームを活性化し、最後にはT細胞アームも活性化し得る製剤」とは、結局、「抗体の存在下で薬物を反復使用すると、薬物が不活性化され、新たな特異的抗体の生産が刺激されることにより、所望の薬物の効力が減少し、刺激と使用の悪循環を断ち切ることができ、そのようにして薬物中毒患者を治療及び予防するためのもの」を意味するということができる。

これに対し、引用例1(甲4)には、「モルヒネ-6-ヘミサクシニル-ウシ血清」(本願発明における「モルヒネ-BSA複合体」に相当)が記載され、これをアカゲザルに投与した結果につき、「われわれの結果は、アカゲザルが麻酔剤に対する抗体の産生を誘導されうることを示唆する。抗麻酔剤IgGは、血清とCSFの両者に存在する。ヘロインのCNS作用の阻害も、この抗体によって示しうる。特に、非依存的なアカゲザルの自己投与を強化するヘロインのこれらの作用は阻害され得る。」(訳文3頁13行~17行)と記載されている。この記載中の「非依存的なアカゲザルの自己投与を強化するヘロインのこれらの作用は阻害され得る」とは、ヘロインが依存性を起こしうる薬物であることはよく知られていることからして、実質的にヘロインに対する薬物依存性から解放させること、すなわちヘロインに対する薬物依存性を治療又は予防することを意味し、ヘロインが抗体の存在下に不活性化され、新たな特異的抗体の生産が刺激されることにより、ヘロインの効力が減少し、刺激と使用の悪循環を断ち切るものであることを意味する。

そうすると，引用例 1 では，「ワクチン」という用語こそ使用されていないが，引用例 1 における「モルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - ウシ血清」は，上記した本願発明にいう「ワクチン」に他ならず，実質的に「ワクチン」が記載されている。

イ 原告は，引用例 1 は，ワクチンの長期間にわたる防御効果を記載していないと主張する。

本願明細書（甲 2）には，本願発明の「ワクチン」における防御効果の具体的な持続期間はもちろん，「長期間にわたる防御効果を有するものでなければならない」との直接的な記載もない。

そして，補正後の本願明細書の「特許請求の範囲」（甲 3 参照）の「請求項 1」に「ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための 1 回投与量及び投与回数で使用するための」と記載されているように，長期持続性保護はワクチン自体に本来備わっているわけではなく，ワクチンの使用の仕方（用法用量）によって持続的保護が誘導される期間が左右されるのである。

本願明細書（甲 2）の実施例 2 では 2 か月後 4 か月後に免疫が残っているかどうかの試験を行って，「かくして，ワクチンは長期にわたって有効であると結論づけることができる。」と記載している（4 頁右上欄 18 行～19 行）が，これは実施例 1 で適用したモルヒネ - B S A の用法用量によって得られた保護効果の期間を確認しているだけであって，「ワクチンがどの程度の期間有効でなければならないのか」についての記載ではない。

引用例 1（甲 4）における図 1 ないし 3 の実験のプロトコル（708 頁右欄下 4 行～709 頁左欄 9 行）によれば，被検薬物としてヘロインとコカインを使用し，「1 日あたり 2 時間の実験で，2 つの薬物の内，1 つだけが投与可能」であるから，F i g 2（図 2）に示されたヘロイン投与，

コカイン投与，及び食塩水投与を示す各ドットは，それぞれ異なる日の処理を示し，またドットの総数は，実質的に実験日数を示している。したがって図2中のドット総数は76であるから，76日間有効であると評価できる。したがって，引用例1のワクチンは，少なくとも76日（2か月半）有効であったのであり，引用例1は，ワクチンの長期間にわたる防御効果を記載していないとの原告の主張は失当である。

また，原告は，「引用例1の図3では，実験期間中にモルヒネ結合能が10分の1に減少することを示して，ヘロインの反復投与の適用に対して防御できないと結論づけている（甲4の710ページ右欄13行～17行，訳文3頁下3行～下1行）。」と主張するが，引用例1の該当箇所（訳文3頁下3行～下1行）及びその他にも「ヘロインの反復投与の適用に対して防御できない」ことを結論づける記載はない。ワクチンは，接種後，有効抗体水準，すなわち，防御能が，徐々に低下していくことは通常のことであって，モルヒネ結合能が徐々に減少していくことを示すFig 3（図3）の結果のみから，ヘロインの反復投与の適用に対して防御できないと結論づけることは妥当性を欠くものである。

さらに，原告は，「引用例1のFig 4（図4）では，相当量の薬物を1回投与した後，モルヒネ結合能が4分の1だけ減少することを示しており，これからすると，あと3回の投与後には，結合能は， $0.75^4 = 0.3164$ （約31%）になると推定できる。」と主張する。しかし，図4の実験は，「サルに10分間にわたる 1.0 mg kg^{-1} のヘロインの静脈内への単独注射を施し，次の2日の間に頻りに血清サンプルを得ることによって，ヘロイン - 抗体相互作用の時間変化を調べた。図4にまとめられた結果は，抗体濃度はヘロイン注入後6分間で急速に減少することを示す。3時間後までに，当初の濃度の約4分の3まで再び上昇し，次の48時間はほとんど変化しなかった。」（訳文2頁下7行～下2行）というも

のであるが、特定の条件下における実験結果であるから、この結果のみをもって、モルヒネの結合能に関する結論が導き出されるものとはいえない。

ウ 原告は、引用例1の1回投与量、投与回数は免疫寛容につながるものであり、引用例1では、複合体の過剰投与による免疫寛容が起こり、抗体応答の欠如をもたらし、免疫系を無力化しているといっていると主張する。

しかし、この主張は、次のとおり失当である。

(ア) 投与量につき

引用例2(甲5)には「11匹のニュージーランドの白ウサギに、フロイントの完全アジュヴァントで乳化したM-3-HS-BSAを、0.5, 5, 50mgのいずれかの量、皮下接種した。血清の抗原結合能力は改良された(8)硫酸アンモニウム法(9)によって決定された。8週目までに11匹のウサギの血清から抗体が検出された(表1)。50mgの複合体を免疫処置されたウサギからは、有意に低い抗原結合性が見出された。抗体の親和性の質的測定のため、抗原結合能における抗原希釈の効果もまた測定された(9)。その結果は、結合強度は徐々に増加し、免疫処置に5.0mgが用いられた後に最大となることを示唆する。」(訳文2頁5行~12行)と記載されており、白ウサギの免疫処置において、1回投与量の5mgが、0.5mg及び50mgと比べて有効であることが示されている。この1回投与量5mgは、本願明細書に記載された1回投与量40µgの125倍に相当する。引用例2において、本願明細書の実験で使用されたマウスとは種が異なる白ウサギが使用され、免疫処置において有効な投与量に差違が生じたことは、免疫処置に必要な有効投与量は実験に使用する動物の種によって相違することを示している。

そうすると、本願明細書と引用例1の実験における1回当たりの投与量及び総投与量の違いは、両者における実験動物の相違、すなわち前者

がマウスであるのに対し後者はサルという種の違いをみれば当然であって、投与量が多いからといって直ちに免疫寛容が起こるものではない。

また、本願発明が投与量を特定することに格別の意義を有するものであるとする記載は、本願明細書中に見い出せないから、「特許請求の範囲」に記載された「該ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための1回投与量」とは、ワクチン効果を奏する1回投与量というほどの意味であって、格別の効果を奏する特定の投与量を意味するものとはいえない。

(イ) 免疫化プロトコルにつき

引用例1(甲4)には、「期限なく追加免疫接種を行う」、「サルが最初の20週間の後、引き続き再免疫化される」との記載は一切ない。

引用例1(甲4)には「20週後、血清のモルヒネ結合能は、 100 pmol ml^{-1} ^{14}C -モルヒネを加えた場合に、未希釈抗血清で77,550 pmol ml^{-1} となった。」(訳文1頁下12行~下9行)、「これら研究の間、抗体の濃度は減少した。図3に示すように、ヘロイン投与期間の少なくとも18時間後に得られた血清は、 ^{14}C -モルヒネと結合する能力が77550 pmol/ml (未希釈血清)から7,900 pmol/ml (前者のレベルの約10%に相当)に低下していた」(訳文2頁16行~19行)と記載されている。免疫化の際の20週後の ^{14}C -モルヒネと結合する能力が77,550 pmol/ml (未希釈血清)で、Fig 3(図3)に示されている、免疫後の薬物自己投与実験の最初の ^{14}C -モルヒネと結合する能力も77550 pmol/ml (未希釈血清)と同じ値であることからすると、20週後に再免疫化は行われていない。

そして、引用例1(甲4)の免疫化プロトコルは、初回5mg、2回目28日後に5mg、その後は2週間毎に10mgを20週間であって(訳文1頁(2))、初回免疫化及び11回の追加免疫接種を行っており、本

願明細書の場合（初回免疫化及び7回の追加免疫接種）と大差はない。

(ウ) 免疫寛容につき

モルヒネに対して免疫処置されたサルを使用した実験において、抗体の産生が誘導された結果、ヘロインに対し十分な防御効果を示すことが、引用例1に記載されていることは、次のとおりである。

(a) 引用例1（甲4）のFig 2（図2）には、免疫処置後、ヘロイン投与を、投与量 $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ （6）から始め、 $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ （12）、 $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ （25）、 $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ （50）と順次倍増させて行い、これらの投与量においては、自己投与による注入回数が10回以下の応答であることが示されており、この注入回数は、Fig 1（図1）に示された、免疫処置する前にヘロインを $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ 投与したときの自己投与回数25～45回（最も多いと60回くらい）と比べて顕著に少なく、ヘロインに対して十分な防御効果を有しているといえることができる。

(b) 次に、ヘロインの投与量を $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ （100）の高用量とすると、自己投与回数は平均16回に上昇しているが（訳文2頁2行～3行）、前記図1における回数と比べるとなお相当程度に少ないから、ヘロインに対する防御効果が消失したとまでいうことはできない。

このことは、再度、ヘロイン投与を $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ （6）から始め、 $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ （12）、 $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ （25）としたときに、注入回数が、当初と同じ10回以下の応答に戻っていることから明らかである。

また、引用例1（甲4）には、「1回の注入につき $100 \mu\text{g/kg}$ で自己投与が再開され、その際2時間のセッションで平均16回の注入が行われた。これは1回の注入あたりの最初の倍増量よりも16倍

ほど高く，非免疫動物において自己投与を維持するにはあまりに抑制的な濃度である。」（訳文2頁2行～5行）と記載されているが，この記載は，免疫処置されていない動物にとって，100 µg/kgという投与量は，過剰に過ぎるということを意味している。すなわち，過剰投与すると，中枢神経に対するヘロインの抑制作用が強くなりすぎて，逆に自己投与をしなくなるものと考えられる。これに対し，Fig 2（図2）の試験では，100 µg/kg投与しても，ヘロインに対する免疫処置がされているために，ヘロイン過剰とはならず，自己投与をしなくなるという状況には至らず，平均16回の注入が行われた。つまり，免疫処置が有効に作用しており，ヘロインに対する防御効果は消失していないことを示している。

(c) その後，2度目の50 µg/kg投与では，注入回数が平均26回となっており，最初の50 µg/kg投与の時と比べると，かなり増加している。これは，Fig 3（図3）に示されているとおり，¹⁴C-モルヒネと結合する能力が最初の時と比べ減少したため，つまり抗体濃度が減少したためであって，それでも，免疫処置する前のFig 1（図1）の注入回数25～45回（最も多いと60回くらい）と比べるとまだかなり少なく，ヘロインの効果を抑制していることことは明らかであって，ヘロインに対する防御効果が消失したということはいえない。

(d) 以上のとおり，引用例1では，高用量の薬物を適用した後又は薬物攻撃を繰り返した後にも，防御効果は維持されているということが出来る。

(エ) 原告は，引用例1に記載されているのは，抗体療法であって，「ワクチン」は記載されていないと主張する。

しかし，「抗体療法」とは，抗体を含んだ血清又は血清から抽出され

た抗体を治療薬とするもので、動物に抗体を投与する治療法である。これに対して、「ワクチン」は、もともと、「病原体に対する特異的な免疫力を高めておくことにより、病原体の感染や感染した後の発症の予防を行う医薬品であって、生体に抗原を投与することにより、生体にこの抗原と特異的に反応する抗体、または特異的な免疫機能を持ったリンパ球（感作リンパ球）の産生を引き起こさせるための製剤」を意味するが、今日において、免疫源が、病原体に限られず、腫瘍学や依存性薬物の治療分野にまで拡大されている。

上記の「抗体療法」及び「ワクチン」の概念に照らせば、引用例 1 における、モルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - 牛血清アルブミン（免疫源）をサルに投与することによって、依存性を起こしうる薬物であるモルヒネに対する抗体が産生され、その抗体がモルヒネと構造の類似するヘロインに結合して、その作用を抑制したとする分析結果は、モルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - 牛血清アルブミンを免疫源とするワクチン効果を示したものにほかならず、抗体療法には該当しない。

(オ) よって、原告の上記主張は、失当である。

(2) 取消事由 2 に対し

ア 精製及び滅菌濾過の処置は、当業者が適宜採用する範囲のことであるとはいえない旨の主張につき

引用例 1 において、唯一の実験動物が試験直後に熱性疾患にかかり、一般的なウイルス感染に類似した臨床像により死亡したことが、直ちに、投与すべき薬物の精製及び滅菌濾過の処置を行わなかったことを意味するものではないし、それらの処理が通常行われない処理であることを示すものでもない。投与すべき薬物の精製及び滅菌濾過をすることは医薬品であれば通常行われる事項である（乙 2 [第九改正 日本薬局方解説書] 参照）。

イ 本願明細書の実施例は、正確な1回投与量及び投与回数に言及している、本願と引用例1の投与量の違いは、反対の結果となって現れる、引用例1は「ワクチン」なる用語について言及していないし、ワクチンとして使用することができる何物も実施していない。引用例1は、非現実的に低用量の薬物を薬物（ヘロイン）攻撃に使用したにもかかわらず、治療に失敗したものである、審決がいう「この長期持続性保護を誘導するために、適切な1回投与量、投与回数を検討し、その目的のために使用するワクチンとしての製造を試みることは当業者が容易に想到し得る範囲のことである。」ということは本願発明の達成後に言える後知恵である旨の主張につき

審決の「具体的投与量や投与回数は特定されていない」との記載は、本願明細書（補正後のもの。甲3）の「特許請求の範囲」の「請求項1」に上記事項についての記載がないという趣旨である。審決は、これらが具体的に記載された本願明細書（甲2）の実施例については上記記載に続く部分（5頁29行～6頁3行）で検討を行っている。

モルヒネに対して免疫処置されたサルの実験において、抗体が誘導され、これによってヘロインに対する十分な防御効果を得ることができたとする説明が引用例1に記載されていることは、前記(1)ウ(ウ)で述べたとおりである。引用例1における投与量の数値は、本願明細書に記載された投与量の数値に対して、1回当たりの投与量として250倍となるが、このことは、サルとマウスの種の違いによるものであることは、前記(1)ウ(ア)で述べたとおりである。

審決は、長期持続性保護を誘導するための、適切な1回投与量、投与回数について判断しているのであり、引用例1には、実質的にワクチンが記載されていること、及びワクチンの防御効果が記載されていることは前記のとおりであるから、原告の主張は失当である。

ウ 本願発明の効果は、当業者の予測の範囲を超えるものである旨の主張につき

引用例 1 には、モルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - ウシ血清アルブミンをサルに一定の方法で投与すると、それに対する抗体が産生され、乱用薬物の 1 種であるヘロインが不活性化されるという効果が示されているのであるから、本願発明の製造方法により得られる「ハプテン - 担体複合体...ワクチン」の効果にしても、上記の引用例の実験結果から十分に期待ないし予測し得るものであって、審決はそのことを示したものである。

原告の主張する事実は、いずれも審決の上記の判断とかかわりのないことである。

第 4 当裁判所の判断

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

2 取消事由 1 (一致点の誤認・相違点の看過)について

(1) 本願発明の意義につき

ア 本願明細書(甲 2)には、次の各記載がある。

(ア) 「本発明のワクチンは薬物中毒患者を治療および予防するための新しい方法を可能にする。ワクチン接種後に抗体の存在下で薬物を反復使用すると、薬物が不活性化され、新たな特異的抗体の生産が刺激される。それ故に、所望の薬物の効力が減少し、刺激と使用の悪循環を断ち切ることができる。

新規ワクチンは薬物分野へワクチンの適用を広げるものである。古典的ワクチンと本発明ワクチンとの間には次のような基本的な相違がある。： 1) 本ワクチンは感染性の因子に向けられたものでなく、薬物に向けられたものである、2) このワクチンは典型的には予防ではなく、治療のために適用される、3) 抗原(ワクチンはこの抗原に向けられ

る)は大抵の場合単独では抗原性がなく,抗体を誘起するために担体タンパク質に結合させねばならない,4)依存性を起こす薬物の効力は薬物と受容体との相互作用に基づいている。この相互作用は抗体と薬物の結合により減少する。

従って,本発明の目的は,乱用薬物に対するワクチンを提供することであり,このワクチンは:

1)依存性を起こす1種またはそれ以上の薬物に向けられ,薬物を免疫原性とするために担体タンパク質に結合されている:

2)身体的依存性を起こす薬物および精神的依存性を起こす薬物に対して効果的である:

3)治療のために(薬物中毒者にワクチンを接種して薬物を不活性化するために),さらに予防のために(薬物中毒妊婦の胎児を薬物の直接的有害作用およびその後の薬物依存から保護するために)使用することができる:

4)あらゆる種類の薬物,例えばアヘン製剤,アヘン様薬物,マリファナ,コカイン,アンフェタミン,抗精神病薬,バルビツール酸類および他の鎮静薬,向精神薬,抗コリン作動薬,並びにこれらの薬物を汚染する化合物に対して向けられる:

5)一般的に免疫系のB細胞分岐を活性化するが,免疫系のT細胞アームの活性化を介してまたはアレルギー作用を介して更なる効率を獲得することができる。」(2頁左上欄21行~左下欄1行)

(イ)「定義」という表題の下に次の各記載がある。

「ワクチン:免疫系のB細胞アームを活性化し,最後にはT細胞アームも活性化しうる免疫原を含む製剤を指す。本発明ワクチンの免疫原は一般に薬物であり,この薬物は担体物質にハプテンとして結合される。」(2頁左下欄下3行~右下欄1行)。

「抗体：これは抗原刺激後に免疫系のB細胞により生産される1つのクラスの血漿タンパク質である。ヒト抗体はI g G , M , A , EまたはDクラスの免疫グロブリンである。」(3頁右上欄1行~3行)

「抗原：これは免疫系の応答を誘導する能力をもつ化合物である。抗原は一般にタンパク質であるが、糖や脂質成分を含んでいてもよい。抗原は通常10000ダルトン以上の分子量をもつ。」(3頁右上欄4行~6行)

「ハプテン：これらは単独では免疫応答を誘導し得ない小分子である。ハプテンが免疫原性をもつようになるには、それらを担体に結合させねばならない。ハプテン-担体に対する免疫応答はハプテン、担体または両方の化合物に対して向けることができる。本発明のハプテンは一般に薬物、薬物の中間代謝物、またはタバコの煙成分のような薬物の成分である。...」(3頁右上欄7行~12行)

「担体物質：小分子(ハプテン)に対する抗体を誘導する問題は、小分子を担体に結合することにより解決できる。この結合によりハプテンは免疫原性をもつようになり、このことは体内に注入後抗体が生じることを意味する...」(3頁右上欄17行~20行)

(ウ) 実施例として、次の各実施例が記載されている。

(a) 実施例1

「免疫法：5匹の雌B a 1 b / Cマウスに40マイクログラム/マウスの用量でモルヒネ - B S A複合体を2週間おきに8回皮下注射する。他のマウス群には同一条件下でバルビツレートK L H複合体を与え、同じ年齢の10匹の雌B a 1 b / Cマウスの対照群はワクチンを含まないワクチン製剤の緩衝液で処置する。...

ワクチンを接種した5匹と対照群の5匹に、最後の免疫の2週間後、マウスあたり0.5mgを注射する。注射直後と注射の2時間後に

血清試料を採取し，修正した E M I T アッセイにより血清中の薬物を定量する。薬物の注射直後に採取した試料では薬物を検出することがまだ可能であるが，注射の 2 時間後では薬物をもはや検出することができない。テスト系での陽性試料と陰性試料の区別はバルビツレートの場合もモルヒネの場合も 5 ng / ml であると決定された。テスト結果は，成功したワクチン接種の後では抗体が薬物に結合し，それ故，遊離薬物をもはや検出不可能であると解釈される。」（ 4 頁左上欄 4 行 ~ 右上欄 8 行）

(b) 実施例 2

「本実験は，薬物に対する“免疫”が数か月後ですえまだ存在することを立証する。実施例 1 の免疫したマウスのうち 2 匹と対照群の 3 匹のマウスに，最初の実験の 2 か月後と 4 か月後に，0 . 5 mg のモルヒネを注射する。最初の実験と同様に注射直後と注射の 2 時間後に血清試料を採取し，E M I T アッセイにより血清中のモルヒネを調べる。モルヒネ - B S A で前もって免役しておいたマウスの血清はこの場合も陰性であり，注射直後に採取した試料だけが陽性の結果を示す。対照群はすべての試料において検出可能なレベルのモルヒネを示す。かくして，ワクチンは長期にわたって有効であると結論づけることができる。」（ 4 頁右上欄 1 0 行 ~ 1 9 行）

イ 上記アの本願明細書（甲 2）の記載からすると，本願発明の「ワクチン」は，上記ア(イ)の定義にあるように，「免疫系の B 細胞アームを活性化し，最後には T 細胞アームも活性化しうる免疫原を含む製剤を指す。本発明のワクチンの免疫原は一般に薬物であり，この薬物は担体物質にハプテンとして結合される。」というものであると認められる。そして，この「ワクチン」の定義における「免疫系の B 細胞アームを活性化し，最後には T 細胞アームも活性化しうる製剤」については，本願明細書中に，上

記アの記載以上の具体的な説明はないこと，本願明細書記載の実施例 1 は，マウスをモルヒネ - B S A 複合体で免疫化し，0 . 5 mg のモルヒネをマウスに注射して，マウスの血清が陰性であることを確認したというものであり，実施例 2 は，実施例 1 の実験の 2 か月後及び 4 か月後に 0 . 5 mg のモルヒネをマウスに注射して，マウスの血清が陰性であることを確認したというものであって，薬物を繰り返し継続して使用した実施例は記載されていないことからすると，「免疫反応によって抗体が生産され，その抗体によって薬物が不活性化され，薬物の効力が減少する製剤」という意味を有するものの，それ以上の意味を有するとは解されない。

原告は，「ワクチン」は，生体が抗原にさらされるとその抗原に対する免疫応答が惹起されて，一連の免疫反応の結果として免疫記憶が形成され，2 度目に同一抗原にさらされると，免疫記憶によって，より速やかにかつより強い免疫応答が生じるものであると主張する。そして，村松正實等編集「分子細胞生物学辞典」株式会社東京化学同人（1997年5月1日発行。甲14）の「免疫記憶」の項には，「すでにさらされたことがある抗原で再度刺激を受けると…，免疫応答は初めての抗原に対するよりも速く，しかも強く現れる。これを免疫記憶という。免疫記憶があることがワクチンを可能にしている。」との記載があり，同書の「ワクチン」の項には，「生体が抗原にさらされるとその抗原に対する免疫応答が惹起され，一連の免疫反応の結果として免疫記憶が形成される。二度目に同一抗原にさらされると，免疫記憶によって，より速やかにかつより強い免疫応答が生じる。この性質を利用して，あらかじめ弱毒化あるいは不活性化した病原体で生体感を作し免疫記憶を誘導する。このために用いる弱毒化あるいは不活性化した病原体のこと」との記載がある。また，多田富雄等編集「免疫学用語辞典第三版」株式会社最新医学社（1993年12月1日発行。甲15）313頁の「免疫学的記憶」の項には，「抗原刺激をあら

かじめ受けた動物では，抗原の再侵入に際し，初回の応答よりも速く，かつ強い免疫応答が惹起される現象を説明するための概念である。」との記載がある。これらの辞典の記載は，上記の本願発明に係る「ワクチン」の意義を，「免疫応答」，「免疫記憶」，「免疫学的記憶」といった用語を使用して説明したものと解され，原告の上記主張も，上記の本願発明に係る「ワクチン」の意義と異なる意義を主張するものとは解されない。

また，原告は，「ワクチン」の効果は，免疫学的記憶により，長期間持続するものであり，数か月もしくは数年間の防御的效果を有するから，薬物に対するワクチンは，薬物の攻撃を受けた後であっても，抗体のレベルを回復しなければならないと主張する。しかし，本願の「特許請求の範囲」の「請求項1」には，「該ワクチンの長持続性保護」と記載されているのみで，「ワクチン」が効果を有する期間を限定する記載はなく，上記ア(ウ)(b)の実施例2には，本願発明に係る「ワクチン」が，実施例1の実験から2か月後及び4か月後に効果があったことが記載されているが，実施例2は，上記のとおり，2か月後及び4か月後に0.5mgのモルヒネをマウスに注射して，マウスの血清が陰性であることを確認したというものであって，薬物を繰り返し使用しても，その治療効果が2か月又は4か月間継続することが示されているわけではなく，他に，本願明細書に「ワクチン」が効果を有する期間に関する記載はないから，本願発明に係る「ワクチン」は，薬物を繰り返し使用しても，数か月もしくは数年間の防御的效果を有するものでなければならないと解することはできない。そうすると，本願発明に係る「ワクチン」は，薬物の攻撃を受けた後であっても，抗体のレベルを回復し，数か月もしくは数年間の防御的效果を有するものでなければならないと解することもできない。

さらに，原告は，本願発明は，「モルヒネを非常に高用量で繰り返し投与した後であっても，その投与が長期間にわたっていても，薬物は抗体と

結合するという事実」を示したものであって、それは、免疫寛容が生じていないからである旨主張する。しかし、既に述べたとおり、本願明細書には、「モルヒネを非常に高用量で繰り返し投与した後であっても、その投与が長期間にわたっていても、薬物は抗体と結合するという事実」が示されているとはいえない。まして、免疫寛容については、本願明細書には全く記載されておらず、本願発明が免疫寛容を解決したものであるとは解されない。

(2) 引用例 1 につき

ア 引用例 1 (甲 4) には、次の各記載がある。

(ア) 「われわれは、ある霊長類について、麻酔剤に対する免疫処置の、これらの薬物の自己投与に対する効果を調べた。麻酔剤や精神運動性の興奮剤を含む様々な薬物の自己投与を行うアカゲザルを用いて、モルヒネに対する免疫処置の前後における、ヘロインへの反応を追跡した。結果は、モルヒネに対する抗体が、自己投与行動を持続する中枢神経系 (Central Nervous System , CNS) におけるヘロインの効果を阻害することを示唆する。

われわれの方法は、麻酔剤に対する免疫応答について存在する知見に基づくものだった。モルヒネ - タンパク複合体に対する抗体は、遊離した麻酔剤のハプテンと結合することが示されている。免疫処置する同じ麻酔剤が、化学的核の異なる位置でタンパク担体に結合されている場合に、異なる抗体の特異性が記載されている。抗血清は、モルヒネ - 6 - ヘミサクシニル - ウシ血清アルブミン (M - 6 - H S - B S A) の免疫処置に得られた。得られた抗血清は、モルヒネとヘロインに対し、最も高く、ほとんど等しい親和性を有し、麻酔剤に対しては、構造的類似性の減少に伴って漸進的に親和性が小さくなる。」 (訳文 1 頁 3 行 ~ 1 6 行)

(イ) 「薬物実験は停止され，サルは金属格子の檻に移された。そしてサルは，皮下に5 mgの，フロイント完全アジュヴァント中のM - 6 - H S - B S Aの複合体を皮下に免疫処置された。2回目の5 mgの注射は28日後に行われた。その後は，2週間ごとに10 mgのフロイント不完全アジュヴァント中の複合体が注射された。20週後，血清のモルヒネ結合能は，100 pmol ml⁻¹ ¹⁴C - モルヒネを加えた場合に，未希釈抗血清で77,550 pmol ml⁻¹となった。放射免疫電気泳動法により，モルヒネはサルの血清のI g G分画に特異的に結合することが示された。(われわれはまた，M - 6 - H S - B S Aを免疫された他の2匹のサルから得た抗血清が，高水準のモルヒネ結合を示すことを見出した。)

カテーテルは左内頸静脈に挿入され，現体重6.6 kgのサルは薬物自己投与へと戻された。サルは以前のコカイン摂取のベースライン水準を取り戻したが，ヘロインに対して，食塩水を有意に上回る頻度で応答することはできなかった(図2)」(訳文1頁18行～30行)

(ウ) 「その後，ヘロインの用量を連続して倍増させ，用量あたり少なくとも3回のヘロインセッションを可能にした。1回の注入につき100 μg/kgで自己投与が再開され，その際2時間のセッションで平均16回の注入が行われた。これは1回の注入あたりの最初の倍増量よりも16倍ほど高く，非免疫動物において自己投与を維持するにはあまりに抑制的な濃度である。コカインについてのレバー押しの食塩水置換除去をこの期間に介入させたが，以前と同様に，ヘロイン自己投与に対して認めうる影響を及ぼさなかった。その後，動物を6 μg/kgのヘロインの用量に戻したが，セッションあたりの注入回数は再度著しく低下した。2回目のヘロイン用量の一連の増加では，自己投与が1回の注入につき50 μg/kgで再開され，2時間のセッションで平均26回の注入が行われた(図2)。薬物の自己投与が再開された2回目にサルが行った注入回数

の増加は、再開が起こったときの用量の低下を埋め合わせるものであった。図3に示すように、免疫後にヘロイン自己投与が維持されたとき、サルは2時間のセッションにつき約1~2 mg/kgを受け取ったが、これは免疫前に自己投与を維持するのに必要な量より約10倍多いヘロイン量であった。

これらの研究の間、抗体の濃度は減少した。図3に示すように、ヘロイン投与期間の少なくとも18時間後に得られた血清は、 ^{14}C -モルヒネと結合する能力が77,550 pmol/ml (未希釈血清) から7,900 pmol/ml (前者のレベルの約10%に相当) に低下していった。入ってくるヘロインとの結合に利用可能な抗体のこの減少は、2回目の一連の上昇するヘロイン量(50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)でヘロイン自己投与を再開したことが原因でありうるが、学習効果も除外できない。この抗体濃度の減少はまた、ほかの免疫反応の場合と同様に、アヘン抗原が、抗体過剰の存在下で抗体と結合したときには、非免疫原性となることをも示している。」(訳文2頁1行~23行)

(エ) 「われわれは次に、サルに10分間にわたる1.0 mg kg⁻¹のヘロインの静脈内への単独注射を施し、次の2日の間に頻りに血清サンプルを得ることによって、ヘロイン-抗体相互作用の時間変化を調べた。図4にまとめられた結果は、抗体濃度はヘロイン注入後6分間で急速に減少することを示す。3時間後までに、当初の濃度の約4分の3まで再び上昇し、次の48時間はほとんど変化しなかった。」(訳文2頁25行~30行)

(オ) 「ヘロインの抗体遮断がCNSまで伸びたかどうかを知るために腰椎穿刺により脳脊髄液(CFS)を得た。CNSは、600 pmol モルヒネ ml⁻¹の希釈液を結合した。同時に測定したモルヒネを結合する血清の容量は、10,899 pmol ml⁻¹であり、殆どのヘロイン結合は末

梢性循環で起こることを示唆した。それから，サルは，コカインのみ2週間自己投与した。この2週間の間2回のブースター免疫を与えた。2回目のブースターから4日後，サルはコカインの自己投与を止めた。これは熱性疾患の発病を示し1.5カ月後サルの死で終わった。剖検により，内皮組織中での広範囲に及ぶ細胞核内の封入体が明らかになり，散在性のウイルス感染の診断を支持した。腎臓は，過ウイルス様封入体を持った過細胞系球体を示した。電子顕微鏡検査は，高電子密度の領域のない無傷の基底膜を明らかにした。これらの知見は，サルの死は，M-6-HS-BSAを用いた免疫に直接関連していないことを示唆する。

われわれの結果は，アカゲザルが麻酔剤に対する抗体の産生を誘導されうることを示唆する。抗麻酔剤IgGは，血清とCSFの両者に存在する。ヘロインのCNS作用の阻害も，この抗体によって示しうる。特に，非依存的なアカゲザルの自己投与を強化するヘロインのこれらの作用は阻害され得る。この阻害は投与量に依存することが示されており，薬物の高投与量によって乗り越えられ得る。」（訳文3頁1行～17行）

イ 引用例1（甲4）のFig1（図1）には，免疫処置をしないときのサルのヘロインの自己投与回数が見られているが，それによると，投与量 $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ の場合には，25～45回（最も多いと60回くらい）である。

引用例1（甲4）のFig2（図2）には，免疫処置後サルに対して行った，上記ア(イ)(ウ)記載のヘロイン投与の結果が見られている。図2には，投与量 $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ （6）から始め， $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ （12）， $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ （25）， $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ （50）と順次倍増させて，14日間にわたって投与したところ，これらの投与量においては，自己投与による注入回数がおおむね5回以下であったこと，次に，ヘロインの投与量を $100 \mu\text{g kg}^{-1}$ （100）増加して，6日間にわたって投与したところ，自己投

与による注入回数は増加したこと（上記ア(ウ)のとおり平均16回），再度，ヘロイン投与を $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ （6）から始め， $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ （12）， $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ （25）と倍増させて，9日間投与したところ，これらの投与量においては，自己投与による注入回数が10回以下であったこと，次にヘロインの投与量を $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ として7日間にわたって投与したところ，自己投与による注入回数は増加したこと（上記ア(ウ)のとおり平均26回）が示されている。なお，上記の日数は，実際にヘロインが投与された日の数である。上記期間にはヘロインが投与されなかった日もあるので，それを含めると，上記～の期間は，図2によると，約60日間となる。

引用例1（甲4）のFig 3（図3）には，血清の ^{14}C -モルヒネと結合する能力は，上記ア(ウ)のとおり，上記ア(イ)(ウ)記載のヘロイン投与前には， $77550 \text{ pmol ml}^{-1}$ であったのが，ヘロイン投与後には， 7900 pmol/ml になったことが示されている。また，図3には，上記～のヘロイン投与における各日の総投与量が記載されており，上記とについては，おおむね 0.1 mg kg^{-1} 以下である。

引用例1（甲4）のFig 4（図4）には，上記ア(エ)のとおり，抗体濃度はヘロイン注入後6分間で急速に減少し，3時間後までに，当初の濃度の約4分の3まで再び上昇し，次の48時間はほとんど変化しないことが示されている。

ウ 上記イの記載からすると，免疫処置後のサルに対するヘロイン投与のうち，上記イ及び（1回目の投与量 $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ ， $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ ， $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ 及び $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ ，2回目の投与量 $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ ， $12 \mu\text{g kg}^{-1}$ 及び $25 \mu\text{g kg}^{-1}$ ）については，自己投与回数も総投与量も免疫処置をしない場合に比べて明らかに少ないということが出来る。このことに，上記アの記載を併せて考慮すると，引用例1は，「免疫反応によって生産された抗体

が、自己投与行動を持続する中枢神経系（CNS）におけるヘロインの効果を阻害すること」を明らかにしたものであると認められる。

もっとも、ヘロインの投与量が増える（上記イ及び[1回目の投与量 $100\mu\text{g kg}^{-1}$ 及び2回目の投与量 $50\mu\text{g kg}^{-1}$]）と、阻害効果が少なくなることから、上記ア(オ)のとおり、「この阻害は投与量に依存することが示されており、薬物の高投与量によって乗り越えられ得る。」と記載されているが、この記載は、将来の課題として、投与量の問題があることを記載したものであって、引用例1は、免疫反応によって生産された抗体がヘロインの効果を阻害することを明らかにした旨の上記認定を左右するものではない。

そして、上記イのとおり、引用例1（甲4）の図3には、血清の ^{14}C -モルヒネと結合する能力は、上記ア(イ)(ウ)記載のヘロイン投与前には、 77550 pmol/ml であったのが、ヘロイン投与後には、 7900 pmol/ml になったことが示されている。この事実は、ヘロインの投与量が増えたと、阻害効果が少なくなることから、将来の課題として、投与量の問題があることを示しているといえるが、免疫反応によって生産された抗体がヘロインの効果を阻害するという上記効果が存することを否定するものではなく、引用例1は、免疫反応によって生産された抗体がヘロインの効果を阻害することを明らかにした旨の上記認定を左右するものではない。

また、上記イのとおり、引用例1（甲4）の図4には、抗体濃度はヘロイン注入後6分間で急速に減少し、3時間後までに、当初の濃度の約4分の3まで再び上昇し、次の48時間はほとんど変化しないことが示されているところ、原告は、「引用例1の図4では、相当量の薬物を1回投与した後、モルヒネ結合能が4分の1だけ減少することを示しており、これからすると、あと3回の投与後には、結合能は、 $0.75^4 = 0.3164$

(約31%)になると推定できる。」と主張する。しかし、2回目、3回目とヘロインを追加投与したときに、原告が主張するように抗体濃度が4分の1ずつ減少するかどうかは明らかでない上、あと3回の投与後にモルヒネ結合能が失われるわけでもない。引用例1の図4も、免疫反応によって生産されたがヘロインの効果を阻害するという上記効果が存することを否定するものではなく、引用例1は、免疫反応によって生産された抗体がヘロインの効果を阻害することを明らかにした旨の上記認定を左右するものではない。かえって、引用例1の図4によると、ヘロイン注入後減少した抗体濃度は、その後再び上昇しているから、薬物の攻撃を受けた後に減少した抗体のレベルが一部回復することが示されているといえることができる。

なお、原告は、引用例1は、現実世界の街で取引される用量(ヘロイン使用者の通常の使用量は50mg)のわずかの部分でしかないヘロイン投与量を使用していると主張する。しかし、引用例1は、アカゲザルを用いた実験において、免疫前と免疫後のヘロインの自己投与回数を比較して、「免疫反応によって生産された抗体が、自己投与行動を持続する中枢神経系(CNS)におけるヘロインの効果を阻害すること」を明らかにしたものであって、そのヘロインの投与量が人間のヘロイン使用者の通常の使用量よりも少ないからといって、免疫反応によって生産された抗体がヘロインの効果を阻害することを明らかにした旨の上記認定が左右されるものではない。

また、原告は、「引用例1の免疫化プロトコルは連続的で期限がなく、最初の20週間後に引き続き再免疫化される」と主張する。しかし、(a)上記ア(イ)のとおり、引用例1では、2週間ごとの注射が始められてから20週後に、免疫化されたサルから得た抗血清が、高水準のモルヒネ結合を示すことを確認し、「カテーテルは左内頸静脈に挿入され、現体重6.

6 kgのサルは薬物自己投与へと戻され」ており，この時点で，免疫化に関する一連の処理は完結したと解釈することができること，(b)上記ア(オ)のとおり，「それからサルは，コカインのみ2週間自己投与した。この2週間の間2回のブースター免疫を与えた。」と記載されていること，一連の自己投与実験の後に追加免疫を与えたことがわざわざ記載されていることからすると，自己投与実験に移された時点で2週間ごとの免疫化は行われていないと解するのが自然であり，原告の上記主張は採用することができない。

さらに，原告は，本願発明では，40 µgで8回免疫化するから，複合体の総投与量は，0.32 mgとなり，引用例1で免疫化に使用された複合体の量(110 mg)の300分の1以下であると主張する。しかし，本願では実験動物としてマウスを用い，引用例1ではアカゲザルを用いており，種が異なることに加えて，体重も，大幅に異なるから，本願発明と引用例1では，免疫化のための複合体の投与量の違いによって効果が違っていると解することはできない。

(3) 以上を総合すると，引用例1には，「免疫反応によって生産された抗体が，自己投与行動を持続する中枢神経系(CNS)におけるヘロインの効果を阻害すること」が記載されているから，「免疫反応によって抗体が生産され，その抗体によって薬物が不活性化され，薬物の効力が減少する製剤」が記載されているものといえることができる。したがって，引用例1には，「ワクチン」という用語は用いられていないが，実質的に，本願発明に係る「ワクチン」が記載されているといえることができる。

なお，原告は，引用例1(甲4)においては，Fig 2(図2)に示される2度目のM-6-HS-BSAの投与により，免疫記憶によって，より速やかにかつより強い免疫応答が生じるどころか，逆に抗体又はリンパ球が産生しないで，抗体は減少する一方であるから，引用例1に記載されているも

のは、「ワクチン」ではないと主張する。しかし、前記(2)ウで述べたとおり、M - 6 - H S - B S Aの投与は、図2に示されるヘロインの自己投与実験より前に行われているのであるから、原告の上記主張は、そもそも前提を欠くものである。また、前記(1)イのとおり、「ワクチン」は、「生体が抗原にさらされるとその抗原に対する免疫応答が惹起され、一連の免疫反応の結果として免疫記憶が形成され、2度目に同一抗原にさらされると、免疫記憶によって、より速やかにかつより強い免疫応答が生じる」ものであるが、引用例1には、上記ア(イ)のとおり、「20週後、血清のモルヒネ結合能は、100 pmol ml⁻¹ ¹⁴C - モルヒネを加えた場合に、未希釈抗血清で77,550 pmol ml⁻¹となった。放射免疫電気泳動法により、モルヒネはサルの血清のIgG分画に特異的に結合することが示された。(われわれはまた、M - 6 - H S - B S Aを免疫された他の2匹のサルから得た抗血清が、高水準のモルヒネ結合を示すことを見出した。)」と記載されているなど、最初の免疫処置によって抗体が生産され、その後、同一抗原であるヘロインにさらされると、抗体が中枢神経系(CNS)におけるヘロインの効果を阻害することが示されているから、上記定義に当てはまるものといえることができる。

(4) よって、「ワクチンに関するもの」であることを、本願発明と引用例1発明の【一致点】と認定した審決の判断に誤りはない。

3 取消事由2(相違点の判断の誤り)について

(1) 原告は、引用例1において、実験の対象となったサルは、熱性疾患にかかり、一般的なウイルス感染に類似した臨床像により死亡しているし、精製及び滅菌濾過について言及されていないから、精製及び滅菌濾過の処置が取られなかったか又は少なくとも正しく行われなかったことが推定され、したがって、精製及び滅菌濾過の処置は、当業者が適宜採用する範囲のことであるとはいえないと主張する。

しかし、財団法人日本公定書協会編集「第九改正 日本薬局方解説書 A」株式会社廣川書店（昭和54年11月15日発行）A-105頁（乙2）には、「溶液注射液の製造は注射用の規格に適合した原料を溶剤に攪拌、時に加温して、溶解する。…薬物溶液の脱色や、時には発熱性物質の除去の目的に活性炭を加えて攪拌することもあるが、…調製した溶液はろ過し、不溶性異物や細菌を除去する。このろ過工程は注射剤製造工程で極めて重要なものである。」と記載されていることからすると、投与すべき薬物について精製及び滅菌濾過をすることは、医薬品であれば通常行われる事項であると認められるから、引用例1において、実際に精製及び滅菌濾過の処置がされたかどうかにかかわらず、精製及び滅菌濾過の処置をすることは、当業者（その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者）が適宜することができる範囲内の事項であって、本願発明において精製及び滅菌濾過の処置がされていることを理由として本願発明に進歩性を認めることはできない。よって、その旨の審決の判断に誤りはない。

(2) 原告は、本願明細書の実施例は、正確な1回投与量及び投与回数に言及している、本願と引用例1の投与量の違いは、反対の結果となって現れる、引用例1は「ワクチン」なる用語について言及していないし、ワクチンとして使用することができる何物も実施していない。引用例1は、非現実的に低用量の薬物を薬物（ヘロイン）攻撃に使用したにもかかわらず、治療に失敗したものである、審決がいう「この長期持続性保護を誘導するために、適切な1回投与量、投与回数を検討し、その目的のために使用するワクチンとしての製造を試みることは当業者が容易に想到し得る範囲のことである。」ということは本願発明の達成後に言える後知恵であると主張する。

しかし、本願発明の「特許請求の範囲」の「請求項1」には、「該ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための1回投与量及び投与回数で使用」と記載されているのみであるから、「特許請求の範囲」において、具体的投

与量や投与回数は特定されていない。実施例には、投与量や投与回数が見せられているが、実施の1態様を示したものにすぎず、本願発明の投与量や投与回数が実施例に限定されるものではない。また、前記2(1)イのとおり、本願発明に係る「ワクチン」は、薬物を繰り返し使用しても、数か月もしくは数年間の防御的效果を有するものでなければならぬと解することはできない。そうすると、上記の「長持続性保護」は、せいぜい効果が一定期間継続するという程度の意味にしか理解できない。

また、本願での注射量と引用例1での注射量の差によって効果が違ふとは認められないことは、前記2(2)ウのとおりである。引用例1には、「免疫反応によって生産された抗体が、自己投与行動を持続する中枢神経系(CNS)におけるヘロインの効果を阻害すること」が記載されているから、本願発明に係る「ワクチン」が記載されているということができるとは、前記2のとおりであるし、また、引用例1には、前記2(2)イのとおり、約60日間「免疫反応によって生産された抗体が、自己投与行動を持続する中枢神経系(CNS)におけるヘロインの効果を阻害する」効果が継続したことが示されている。なお、上記60日間の途中でヘロインの投与量を $100\mu\text{g kg}^{-1}$ に増加させたときには効果があったとは認められないとしても、その後、ヘロイン投与量を減らしたときには効果があったのであるから、上記のとおり約60日間効果が継続したものであるということが出来る。

そうすると、当業者が、引用例1記載の発明に基づき、効果が一定期間継続するために適切な1回投与量及び投与回数を選定して、「ワクチン」を実施することは、容易に想到し得る範囲のことであるということが出来る。

よって、「この長期持続性保護を誘導するために、適切な1回投与量、投与回数を検討し、その目的のために使用するワクチンとしての製造を試みることは当業者が容易に想到し得る範囲のことである。」として、「ワクチンの長持続性保護を誘導する治療のための1回投与量及び投与回数で使用する

る」点に進歩性を認めなかった審決の判断に誤りはない。

(3) 原告は、本願発明の効果は、当業者の予測の範囲を超えるものである旨主張する。

しかし、上記(2)で述べたところからすると、本願発明の効果は、薬物に対するワクチンであって、その効果が一定期間継続するというものとしか理解できないから、引用例1記載の発明から当業者が予測し得るものであって、当業者の予測の範囲を超えるものではない。

原告は、引用例1の著者はこのアプローチに関する研究を止めたのみならず、本願発明者がこの分野での研究を開始するまでほとんど20年間を要した、本願発明者は、血漿交換において、特定の抗体が血液循環から除去されるとほぼ同じ速さで特定の抗体を入れ替えることができるとの知見に基づき、本願発明をなしたものである、抗ニコチンワクチン等の抗薬物ワクチンは近い将来市販される見込みが高まっていると主張するが、これらの事実は、いずれも本願発明の効果は当業者の予測の範囲を超えるものではないとの上記判断を何ら左右するものではない。

よって、本願発明の効果は、当業者の予測の範囲を超えるものではないとの審決の判断に誤りはない。

4 以上のとおりであるから、原告主張の取消事由はいずれも理由がない。よって、原告の請求を棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所 第2部

裁判長裁判官 中野哲弘

裁判官 森 義 之

裁判官 田 中 孝 一