

審決

無効 2012-800093

東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地
請求人 大鵬薬品工業 株式会社

大阪府大阪市中央区道修町 1 丁目 7 番 1 号 北浜 T N K ビル
代理人弁理士 特許業務法人三枝国際特許事務所

東京都港区西新橋 1-20-3 虎ノ門法曹ビル 701 内田・鮫島法律事務所
代理人弁護士 内田 公志

東京都港区西新橋 1-20-3 虎ノ門法曹ビル 701 内田・鮫島法律事務所
代理人弁護士 鮫島 正洋

東京都港区西新橋 1-20-3 虎ノ門法曹ビル 701 内田・鮫島法律事務所
代理人弁護士 ▲高▼見 憲

東京都港区西新橋 1-20-3 虎ノ門法曹ビル 701 内田・鮫島法律事務所
代理人弁護士 宅間 仁志

アメリカ合衆国 92111 カリフォルニア州, サンディエゴ, オストロウ
ストリート 7917
被請求人 アンティキャンサー インコーポレイテッド

東京都中央区京橋 1-19-4 T A F 京橋ビル 5 階 綾船国際特許事務所
代理人弁理士 柴田 富士子

東京都中央区日本橋茅場町 1-6-16 K K ビル 3 F
代理人弁護士 林 いづみ

東京都中央区京橋 1-19-4 T A F 京橋ビル 5 階 綾船国際特許事務所
代理人弁理士 柴田 五雄

上記当事者間の特許第 2664261 号発明「ヒト疾患に対するモデル動物」の特許無効審判事件について、次のとおり審決する。

結 論

本件審判の請求は、成り立たない。
審判費用は、請求人の負担とする。

理 由

第 1 手続の経緯

本件特許第 2664261 号の請求項 1～19 に係る発明についての出願は、平成 1 年 10 月 5 日（パリ条約による優先権主張外国庁受理 1988 年 10 月 5 日，米国）を国際出願日とする特許出願であって、以降の主な経緯は次のとおりである。

なお、以下、甲各号証及び乙各号証を甲又は乙と各号証の番号を組み合わせ甲 1 等のように表すこととする。

平成 9 年 6 月 20 日 設定登録

平成 10 年 4 月 15 日 特許異議申立書

平成 11 年 3 月 30 日 訂正請求書

平成 11 年 5 月 14 日付け 訂正を認め、特許を維持する旨の特許異議の

	決定
平成24年 6月 1日	無効審判請求書（請求人）（甲1～甲8）
平成24年 9月20日付け	答弁書（被請求人）（平成24年9月21日差出）（乙1～24）
平成24年 9月20日付け	訂正請求書（被請求人）（平成24年9月21日差出）
平成24年10月 2日	手続補正書（被請求人）
平成24年10月 2日	上申書（被請求人）
平成24年11月29日付け	平成24年9月21日提出の訂正請求書に係る手続についての手続却下の決定（当審）
平成25年 1月29日付け	上申書（請求人）（平成25年1月30日差出）
平成25年 2月13日付け	審理事項通知書（当審）
平成25年 2月26日	手続補正書（被請求人）
平成25年 2月26日	上申書（被請求人）（乙6）
平成25年 4月 4日	口頭審理陳述要領書（請求人）（甲9～14）
平成25年 4月 4日	上申書（被請求人）
平成25年 4月 4日	口頭審理陳述要領書（被請求人）（乙25～乙51）
平成25年 4月16日	上申書（被請求人）（乙39の2）
平成25年 4月18日	第1回口頭審理
平成25年 4月24日	上申書（被請求人）
平成25年 4月24日	上申書（被請求人）（乙52）
平成25年 6月 7日	上申書（請求人）（甲15～18）
平成25年 6月 7日	上申書（被請求人）（乙53～67）
平成25年 7月30日	上申書（被請求人）
平成25年 8月 5日	上申書（請求人）
平成25年 8月19日	上申書（被請求人）（乙68の1～乙73の2）
平成25年 8月27日	上申書（請求人）

第2 請求人の主張

1 無効理由の概要

特許第2664261号の特許請求の範囲の請求項1～19に記載された発明についての特許をいずれも無効とする、審判費用は被請求人の負担とする、との審決を求め、審判請求書及び口頭審理（口頭審理陳述要領書及び調書を含む）において、下記「2 証拠方法」に示した証拠方法を提出するとともに、次に示す無効理由を主張している。無効理由について、これまでの主張を整理すると次のとおりである。

（1）無効理由1〔特許法第29条第1項柱書違反（発明未完成）〕

本件発明1～19は、その技術内容が当業者が反復実施してその目的とする技術効果を挙げることができる程度にまで具体的・客観的なものとして構成されていないものであるので、発明未完成であり、特許法第29条第1項柱書の規定する要件を満たしていない。従って、本件発明1～19についての特許は、いずれも特許法第123条第1項に該当し、無効とすべきものである。（審判請求書11頁11～20行）

（2）無効理由2〔特許法第36条第3項違反（実施可能要件違反）〕

本件明細書では、本件発明の目的及び効果である腫瘍の転移の有無が確認されておらず、かつ、いかなる構成によれば本件発明の目的が達成され、及び効果が奏されるかの記載も無い。すなわち、本件明細書に記載された発明の詳細な説明は、その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者が容易にその実施をすることができる程度に、その発明の目的、構成及び効果が記載されているとは言えないので、特許法第36条第3項に規定する要件を満たしていない。従って、本件発明1～19についての特許は、いずれも特許法第123条第1項に該当し、無効とすべきものである。（審判請

(3) 無効理由 3 [特許法第 3 6 条第 4 項第 1 号違反 (サポート要件違反)]

本件明細書では、本件発明の目的及び効果である腫瘍の転移の有無が確認されておらず、かつ、いかなる構成によれば本件発明の目的が達成され、及び効果が奏されるかの記載も無い。すなわち、本件明細書には”移植された腫瘍組織塊が転移する”という作用効果を裏付ける記載は全く無いから、当業者において本件発明の課題が解決されるものと認識し得る程度の記載なし示唆があるということはできず、また、本件出願時の技術常識に照らし、当業者において本件課題が解決されるものと認識し得るということもできない。このため、本件明細書において、特許請求の範囲の記載は、発明の詳細な説明に記載又は開示された技術的事項の範囲を超えているので、特許法第 3 6 条第 4 項第 1 号に規定する要件を満たしていない。従って、本件発明 1～19 についての特許は、いずれも特許法第 1 2 3 条第 1 項に該当し、無効とすべきものである。(審判請求書 1 2 頁 9～21 行)

(4) 無効理由 4 [特許法第 3 6 条第 4 項第 2 号違反 (クレームの構成要件的功能に関する記載要件違反)]

本件明細書には、「転移」についての技術的課題を解決する方法、つまり転移を起こすための必要不可欠な技術的事項が記載されておらず、本件発明の構成を全て備える本件明細書の実施例では、本件発明の目的及び効果である腫瘍の転移が起こらなかった蓋然性が高いと考えられる。このため、本件発明の非ヒトモデル動物が転移の能力を有することを前提とした本件明細書の特許請求の範囲の記載は、特許を受けようとする発明の構成に欠くことができない事項を全て記載したものではないと認められるので、特許法第 3 6 条第 4 項第 2 号に規定する要件を満たしていない。従って、本件発明 1～19 についての特許は、いずれも特許法第 1 2 3 条第 1 項に該当し、無効とすべきものである。(審判請求書 1 2 頁 22 行～13 頁 7 行)

(5) 無効理由 5 [特許法第 2 9 条第 1 項第 3 号違反 (新規性) 又は特許法第 2 9 条第 2 項違反 (進歩性)]

本件発明 1～19 は、いずれも、以下の、特許法第 2 9 条第 1 項第 3 号の発明に該当するか、又は特許法第 2 9 条第 2 項に違反する発明であることの無効理由を有するので、特許法第 1 2 3 条第 1 項に該当し、無効とすべきものである。(審判請求書 1 3 頁 8～13 行)

(5-1) 無効理由 5-1

本件発明 1～3, 10～13 は、甲 1 に記載された発明、又は少なくともこれから当業者が容易に想到し得た発明であり、本件発明 4～9, 14～19 は甲 1 に記載の発明及び技術常識に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。(審判請求書 1 3 頁末行～14 頁 3 行)

(5-2) 無効理由 5-2

本件発明 1～3, 6, 11～13, 16 は、甲 2 に記載された発明、又は少なくともこれから当業者が容易に想到し得た発明であり、本件発明 4～5, 7～10, 14～15, 17～19 は、甲 2 に記載の発明及び技術常識に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。(審判請求書 1 4 頁 5～8 行)

(5-3) 無効理由 5-3

本件発明 1～19 は、甲 3 に記載の発明及び甲 1・甲 2 に記載の各技術(並びに技術常識)に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。(審判請求書 1 4 頁 11～13 行)

(5-4) 無効理由 5-4

本件発明 1～19 は、甲 4 に記載の発明及び甲 1・甲 2 に記載の各技術(並びに技術常識)に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。(審判請求書 1 4 頁 15～17 行)

仮に、請求項 1 の「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」が、皮下継代を経

たものを含むとして解釈した場合、次の無効理由（５－５）及び（５－６）が加わる。（審判請求書１４頁下から３行～１５頁２行）

（５－５）無効理由５－５

本件発明１～３，１１～１３は，甲３に記載された発明，又は少なくともこれから当業者が容易に想到し得た発明であり，本件発明４～１０，１４～１９は甲３に記載の発明及び技術常識に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。（審判請求書１５頁５～９行）

（５－６）無効理由５－６

本件発明１～３，１１～１３は，甲４に記載された発明，又は少なくともこれから当業者が容易に想到し得た発明であり，本件発明４～１０，１４～１９は甲４に記載の発明及び技術常識に基づいて当業者が容易に想到し得た発明である。（審判請求書１５頁１０～１４行）

（５－７）無効理由５－７

上記無効理由５－１及び無効理由５－２と同じ無効理由が存在する。（審判請求書１５頁１５行～１６頁２行）

２ 証拠方法

- 甲１：Journal of the National Cancer Institute, vol.55, no.6, 1975年12月, pp.1461-1466, 及び, その抄訳
- 甲２：日本癌学会総会記事第35回総会, 昭和51年10月, 171頁演題624
- 甲３：医学のあゆみ, 104巻, 1978年1月7日, 31～33頁
- 甲４：肝臓, 21巻, 3号, 1980年3月25日, 303～315頁
- 甲５：新英和中辞典, 研究社, 4版, 1977年, 66頁
- 甲６：東京地方裁判所平成11年（ワ）第15238号事件（平成13年12月20日判決）
- 甲７：東京高等裁判所平成14年（ネ）第675号事件（平成14年10月10日判決）
- 甲８：東京地方裁判所平成21年（ワ）第31535号事件（平成24年4月27日判決）
- 甲９：e-Gov (<http://www.e-gov.go.jp/>) から入手した法令の抜粋
- 甲１０：参議院法制局のウェブサイト, 法制執務コラム集「経過規定と旧法令の効力-「なお従前の例による」と「なおその効力を有する」-」
<http://houseikyoku.sangiin.go.jp/column/coluran051.htm> のプリントアウト
- 甲１１：CANCER RESEARCH, vol. 38, 1978, pp. 2651～2652, 1978, 及び, その抄訳
- 甲１２：医学のあゆみ, 96巻, 5号, 1976年1月31日, 288, 289及び291頁
- 甲１３：肝臓, 21巻, 3号, 1980年3月25日, 303～304頁
- 甲１４：入癌とヌードマウス, 1982年4月20日, 319頁
- 甲１５：LONGMAN Advanced AMERICAN DICTIONARY, 2000, xviii～xix頁及び54～55頁
- 甲１６：日本実用英語学会論叢, No. 15, 2009年9月, 29～38頁
- 甲１７：ネイティブ英語運用辞典, 1996年, 638～639頁
- 甲１８：知的財産高等裁判所平成24年（ネ）第10054号事件の平成24年7月26日付け控訴理由書（第１部：特許侵害論），１頁及び47～48頁

３ 主な甲各号証記載の事項

なお，甲各号証に付した下線は当審にて付記したものである。また，乙各号証及び本件明細書の記載に付した下線についても同様である。

（１）甲１記載の事項

なお，摘記箇所は甲１の頁と行を示し，翻訳は請求人によるものである。

（甲１－１）「我々は，ヌードマウスの切除乳腺脂肪体（CFP）が，同系マウスの乳腺組織に対する正常マウスのCFPと同様に，ヒトの正常あるいは新生物乳腺組織の増殖に対して受容力があるか否かの確認を欲した。受容

力があれば、この部位は、ヒトの乳房検体の増殖に理想的であり、モデルは、上皮内小葉癌、線維嚢胞症および初期のステージⅠの癌腫など種々の異常なヒト乳腺組織の成長潜在力の研究に利用可能になるであろう。」

(1461頁左欄20～29行)

(甲1-2)「ヒトの乳腺組織フラグメントを各CFPに移植した。」

(1461頁左欄38～40行)

(甲1-3)「受容体(レシピエント)無乳腺脂肪体の調製。この方法は、全て無菌アイソレーター内で、Slemmer(4)記載の方法に従った。20～25日齢の無菌雌ヌードマウスの#4鼠径部乳腺脂肪体は、乳首原基痕跡、及び脂肪体の鼠径部リンパ節までの隣接部分の外科的切除によって宿主上皮を除去した。この方法で切除した場合、脂肪体は宿主由来の乳腺上皮の増殖の完全な欠落を示している。」(1461頁左欄50行～右欄3行)

(甲1-4)「4番目の移植用組織は、浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織の生検標本から採取した(図9)。」(1462頁右欄23～25行)

(甲1-5)「移植から2ヵ月後の脂肪体の切片は、腫瘍が活発に活動し、脂肪体へ浸潤を始めていることを示した(図10)；」(1462頁右欄25～28行)

(2) 甲2記載の事項

(甲2-1)「ヒト胃癌を使用してヌードマウスの腹壁および腹腔内移植を施行、その組織学的検索を行なった。

材料と方法：ヒト胃癌2症例を使用してヌードマウス(nu/nu—BALB/C/A/BOM, spf)に移植。胃癌原発巣はいずれも高分化型管状腺癌である。移植した腫瘍は、4代～6代の皮下継代腫瘍、他は原発巣及び2代皮下継代腫瘍である。移植腫瘍は5×5×5mmを細切して腹壁筋層内、筋層—腹膜間部、腹腔内、胃壁内に手術操作により移植した。conventional状態下で飼育、術後21～89日目に屠殺、癌浸潤状態を検索した。・・・(略)・・・

結論：ヌードマウスにおけるヒト胃癌の皮下継代の可能性はすでに多くの報告をみるが、系統的に腹腔内での移核実験は少ない。皮下継代腫瘍では限局性に増殖、浸潤傾向を示さないが、本実験方法では癌腫は腹壁筋層内、腹膜に浸潤、腹膜付着、骨盤腔内増殖、胃壁浸潤等が認められ、特に消化管では漿膜面より粘膜層へと浸潤する結果が得られた。浸潤像が得られた点、意義あるものと思われた。」(171頁左下欄「624」の項目 5行～末行)

(3) 甲3記載の事項

(甲3-1)「ヒト肝癌のヌードマウス肝への移植」(31頁 標題)

(甲3-2)「ヒト癌を担った動物は、その腫瘍の生物学的特性や種々の治療効果を研究するうえに理想的なモデルであるが、移植されたヒト癌が宿主動物で本来の性格が変わらないことが必要条件であり、原発臓器に発育することが望ましい。」(31頁左欄1行～5行)

(甲3-3)「以来、種々なヒト癌のヌードマウスへの移植が試みられており、筆者らの1人は膀胱癌の移植に成功した²⁾。しかし、これらはすべて皮下組織へ移植されている。

われわれは1976年以来主として肝癌のヌードマウスへの移植を試みてきたが、最近はじめてヌードマウス肝へのヒト肝癌移植に成功したので報告する。」(31頁左欄9～15行)

(甲3-4)「実験方法

1976年10月より翌年7月まで当科で手術を行った肝癌8例中、切除を行った3例および試験切除のみに終わった4例の肝癌組織片を移植した。使用したマウスは雄あるいは雌のヌードマウスで、BALB/Cを遺伝的背景としており、実験動物中央研究所より供給されたものである。・・・(略)・・・

移植方法は、切除あるいはneedleで採取した肝癌組織を生理食塩水内で2mm角の組織片とし、これを両側の腹部ないし背部の皮下に、右側のものは肝外側区に近く移植針により移植した。」（31頁左欄16～28行）

（甲3-5）「実験成績

現在までに移植した肝癌組織は6症例からえられた7コで、肝芽腫1例、肝細胞癌5例である。このうち生着し継代移植可能となったものは3例あり、45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の前後に採取したもの（Hc-3, 4）、70歳男性の分化型肝癌（Hc-5）及び3歳男児の肝芽腫（Hb-1）で、それぞれ6代、2代および4代目累代中である。」（31頁左欄31行～同頁右欄3行）

（甲3-6）「AFP値は患者血清ではHc-4で $8.2\mu\text{g/ml}$ であったが、移植ラットではSRIA法で陽性のものと陰性のものがあり、陽性例ではHb-4で2代目、3代目にのみ検出され、それぞれ $10.1\mu\text{g/ml}$ 、 $9\mu\text{g/ml}$ であった。」（31頁右欄11～14行）

（甲3-7）「特筆すべきことは継代2代目のラットで、右側腹部深部に移植した腫瘍片が肝に移植されたことで、約1.5cmの腫瘤を形成した（図1）。腫瘤は塊状型で、左外側葉を残すのみで全葉にわたっていた。腹水、肝門部リンパ節転移は認めなかったが、右肺下葉に直径約2mmの球状の転移を認めた。

組織学的所見では肝内発育のものは皮下組織のものと異なり、腫瘍周囲の線維性被膜は薄く、出血性のところもあり多数のミトーゼがみられた（図2）。

肺転移巣の被膜は繊維細胞が一層にみられるにすぎず、周囲肺組織にはほとんど反応性変化はない。中心部は壊死に陥っていた（図3）。」（31頁右欄18行～32頁右欄7行）

（甲3-8）「図1 ヒト肝細胞癌移植ヌードマウス肝（剖面）

一部出血性で左外側葉を除いた全葉をしめる塊状型のものであった。」

（31頁 図1）

（甲3-9）「A 移植前の肝腫瘍 B ニードマウス肝発育腫瘍
H-E染色

図2 組織的所見（Hc-4）」（32頁 図2）（当審注：「A」，「B」の文字の外側には○が付されている。）

（甲3-10）「図3 組織所見（Hc-4）

肺転移巣 H-E染色」（32頁 図3）

（甲3-11）「従来移植部位は背部、下肢などの皮下が用いられているが、これは腫瘍の周囲組織の反応様式が原発臓器とは異なってくることも考えられる。すなわち、通常皮下に発育したヒト肝細胞癌は球状を呈し、比較的厚い線維性の被膜により覆われているが、われわれの肝移植例では線維性被膜形成はほとんどなく、ところによっては出血性のみられるもので、皮下に発育したものとはやや様相を異にしており、しかも肺転移を伴っていた。

ヒト癌のヌードマウス移植では転移を認めなかったという報告がほとんどで5）-8）、わずかに永井の転移報告9）をみるのみで、継代2代目の肝細胞癌例で局所リンパ節に顕微鏡的な転移巣が発見されているが、肺転移例の報告はない。」（32頁右欄26行～33頁左欄10行）

（甲3-12）「ヌードマウスに移植されたヒト癌に転移がほとんどないのは免疫欠如動物であるためか、移植腫瘍の生物学的性格が変わったのか、あるいはSPF環境下でなかったため長期生存例が少なく、転移する以前に死亡したことなどが考えられるが、移植部位が皮下組織であることも1つの大きな要因となりうる。すなわち、原発臓器に移植されれば同じような転移を示す可能性もあり、われわれの肝移植肝細胞癌が肺転移を惹起したことはこれを明確に証明したものと考えたい。」（33頁左欄11行～19行）

(甲3-13)「まとめ

ヒト肝癌のヌードマウス肝の移植に成功したので報告した。皮下移植のものと発育様式はやや異なり、腫瘍線維性被膜はなく、肺転移をきたしていた。」(33頁右欄1~4行)

当審注：甲3の誤記について

甲3には「特筆すべきことは継代2代目のラットで、右側腹部深部に移植した腫瘍片が肝に移植されたことで、約1.5cmの腫瘤を形成した(図1)」。・・・(略)・・・右肺下葉に直径約2mmの球状の転移を認めた。

組織学的所見では肝内発育のものは皮下組織のものと異なり、腫瘍周囲の線維性被膜は薄く、出血性のところもあり多数のミトーゼがみられた(図2)。」(甲3-7)と記載され、ここには、ラットと記載されている。

しかしながら、ここで引用されている図1(甲3-8)には「図1 ヒト肝細胞癌移植ヌードマウス肝(剖面)」と記載され、また、ここで引用されている図2(甲3-9)には「ヌードマウス肝発育腫瘍」と記載されているように、移植対象はヌードマウスとなっている。

さらに、甲3の論文のまとめとして、(甲3-13)に「ヒト肝癌のヌードマウス肝の移植に成功したので報告した。皮下移植のものと発育様式はやや異なり、腫瘍線維性被膜はなく、肺転移をきたしていた。」と記載があり、やはりヌードマウスが移植対象であることが理解される。

以上を総合すると、(甲3-7)の「ラット」は、マウスの明白な誤記であると解される。

(4) 甲4記載の事項

(甲4-1)「ヒト癌の生物学的特性の研究や種々の制がんの研究には細胞培養あるいは動物移植による方法が用いられるが、腫瘍の種類によってはこれらは必ずしも可能ではない。・・・(略)・・・とくにヒトがんを担った動物は、その腫瘍の生物学的特性や種々の治療効果を研究するうえに理想的なモデルであるが、移植されたヒトがんが宿主動物により本来の性格が変わらないことが必要条件である。」(303頁左欄2~11行)

(甲4-2)「一方、ヒト肝癌の研究はその細胞培養株の確立が困難であることより、臨床的研究と動物発生の肝癌により行われてきた。」(303頁左欄20行~同頁右欄2行)

(甲4-3)「このような観点より、著者はヒト肝癌をヌードマウスへ移植し、その継代を試みたところ、今回1継代移植系統を確立した。そこで、ヌードマウス移植ヒト肝癌の生物学的性格およびヒト肝癌研究の対象としての適否などについて、継代移植したが系統化できなかった他の14例とともに検討を加えた知見について報告する。」(303頁右欄3~8行)

(甲4-4)「1. 実験動物

実験動物中央研究所においてSpecific Pathogen Free下で飼育されたBALB/c系ヌードマウス(nu/nu)の雄および雌で、生後5~7週のものを用いた。」(303頁右欄10~13行)

(甲4-5)「2. 実験方法

北大第1外科に昭和51年11月より53年5月迄入院し、開腹手術を行った肝癌患者は16例であるが、このうち術中または切除標本よりヌードマウスに移植可能な肝腫瘍組織片を採取したものは14例15個あった。これらの組織片をヌードマウスへ初代移植し、生着したものはさらに継代移植した。

・・・(略)・・・

なお、移植系統は肝細胞癌をHc、肝芽腫をHbと記載し、移植した順にそれぞれ番号を付した。」(303頁右欄19行~304頁9行)

(甲4-6)「(a) 初代移植

腫瘍の部分切除あるいは肝切除標本より無菌的に肝腫瘍組織を採取し、これを生理食塩水内で剪刃とピンセットを用いて壊死部と血液成分を除去後2mm角以下に細切する。ついで、その組織片の1ないし数個を移植針を用いて、ヌードマウスの側腹部あるいは背部の皮下に移植した。」(304頁左

欄 11～17行)

(甲4-7) 「(b) 継代移植

初代あるいは継代移植した腫瘍が一定の大きさに達した時期に、そのヌードマウスをエーテル麻酔下に心臓穿刺し、採血後無菌的に腫瘍を摘出した。この腫瘍はただちに生理的食塩水内に入れ、約2mm角に細切し、その1ないし数個を移植針を用いて、他の新しいヌードマウスの側腹部あるいは背部の皮下に移植した。・・・(略)・・・

これらの継代移植は腫瘍の出血、中心壊死、潰瘍形成などが少ない、直径が約1cmを越えた時点で行った。」(304頁左欄23～33行)

(甲4-8) 「(c) ヌードマウス肝への移植

ヌードマウスをエーテル麻酔下に開腹し、前述の方法で作製した1～2mm角の組織片を外径2.5ないし1.5mmの移植針を用いて、肝中葉に移植した。また、ヌードマウス右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入し、肝右葉外側区に腫瘍組織片を接触するようにして行ったものもある。」(304頁左欄34～39行)

(甲4-9) 「右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行ったのは10匹あるが、Hc-3の2代目とHc-5の3代目の2匹に成功したにすぎなかった。開腹下の肝への移植はHc-4の6代目の2匹に行った。いずれも生着したが、1匹は移植18日後、他の1匹は38日後にwasting diseaseとなり屠殺した。4匹とも屠殺後肝腫瘍の存在が確認された。また右肋骨弓下に移植したHc-3の2代目に、肺転移がみとめられた²⁷⁾。」(306頁左欄16～23行)

(甲4-10) 「初代移植成立した6例はいずれも継代し、全例2代目移植にも成功し、さらに継代移植を続けた」(306頁右欄1～2行)

(甲4-11) 「また、肝に直接移植したもののAFP値がその他のものに比し10倍以上の高値を示したのは興味深く、腫瘍発生母地とAFP値については今後検討すべき課題であろう。肝癌を皮下と肝に移植するのでは、移植腫瘍の生着率や生物学的特性のうえでも何らかの相違があることが推測される。」(312頁左欄26行～31行)

(甲4-12) 「14症例より採取した15個の腫瘍組織をヌードマウスに継代移植した結果、つぎの結論がえられた。1) 初代移植成功は肝細胞癌13例中5例、肝芽腫2例中1例であった。・・・(略)・・・4) 生着した6例全例よりAFPが検出された。5) 移植された肝細胞癌は胞巣形成が著明でないほかは原腫瘍に類似した像を示した。6) 転移は肝に浸潤性腫瘍を形成した1匹のみにみられ、肺転移であった。7) 核型分析、血清吸収試験、抗ヒトAFP血清による沈降反応などによりヒト由来のものであることが同定された。」(312頁右欄4行～18行)

(甲4-13) 「文献」の「27)」として、「内野純一、桑原武彦他：ヒト肝癌のヌードマウスへの移植、医学のあゆみ、104：31、1978。」(313頁右欄)

(甲4-14) 「3) 肉眼的所見

継代移植のため腫瘍を摘除した後及び他の原因で死亡したものは剖検し、腫瘍の性状と遠隔転移の有無などを肉眼的に観察した。」(304頁右欄13～16行)

(甲4-15) 305頁 Table1には、ヌードマウスに移植される肝癌の由来について、Hc-3が45歳男性の化学療法前のものであって、穿刺生検によって得られたものであることが記載されている。

第3 被請求人の主張

1 答弁の趣旨

本審判請求は成り立たない、審判費用は、請求人の負担とするとの審決を求め、以下の乙１～乙７３の２を提出して、請求人の主張する無効理由は理由がなく、本件発明に係る特許は、特許法第１２３条第１項の規定により無効にされるものではない、と反論している。

２ 証拠方法

- 乙１：ステッドマン医学大辞典，メジカルレビュー社，３版５刷，平成７年３月１０日，６３０～６３１頁
- 乙２：実験医学別冊 BioScience用語ライブラリー 免疫，株式会社羊土社，１刷，１９９５年１１月１日，１４～１７頁
- 乙３：実験医学別冊 BioScience用語ライブラリー 免疫，株式会社羊土社，１刷，１９９５年１１月１日，１８～１９頁
- 乙４：リーダーズ英和辞典，株式会社研究社，２８刷，１９９７年，８６６～８６７頁
- 乙５：サイエンス編集部編，別冊 サイエンス がん，株式会社日経サイエンス，１９８１年１１月２０日，９８～１１０頁
- 乙６：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，８～１１頁
- 乙７：ステッドマン医学大辞典，メジカルレビュー社，３版５刷，平成７年３月１０日，７３８～７３９頁
- 乙８：ステッドマン医学大辞典，メジカルレビュー社，３版５刷，平成７年３月１０日，７５２～７５３頁
- 乙９：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，２４～２８頁
- 乙１０：Cancer Res.，vol. 48，１９８８年１２月１日，pp. 6863～6871，及び，その抄訳
- 乙１１：現代生物学入門３ 構造機能生物学，株式会社岩波書店，１刷，２０１１年１月２７日，１１２～１１９頁
- 乙１２：実験医学別冊 BioScience用語ライブラリー 免疫，株式会社羊土社，１９９５年１１月１日，６２～６３頁
- 乙１３：高井 義美・秋山 徹編集，がん研究のいま ２ がん細胞の生物学，財団法人東京大学出版会，初版，２００６年２月２１日，５頁
- 乙１４：サイエンス編集部 編，別冊 サイエンス がん，株式会社日経サイエンス，１９８１年１１月２０日，８５～９７頁
- 乙１５：日消外会誌，２２巻１１号，１９８９年，pp. 2563～2568
- 乙１６：病気の地図帳，株式会社講談社，１３刷，１９９８年１月９日，６０頁
- 乙１７：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，５７～５９頁
- 乙１８：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，４２～４５頁
- 乙１９：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，３～７頁
- 乙２０：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，１２～１７頁
- 乙２１：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，２９～３３頁
- 乙２２：笠井 憲雪，吉川 泰弘，安居院 高志 編，現代実験動物学，株式会社朝倉書店，初版４刷，２０１１年２月２０日，１１１頁
- 乙２３：済木育夫及び愛甲 孝編集，がん転移研究の実験手法，株式会社金芳堂，１版１刷，２００８年８月１日，１８～２３頁
- 乙２４：現代化学，１９８０年１１月号，６２頁
- 乙２５：審査基準 第ⅠⅤ部，１～１２頁
- 乙２６の１：Cancer Res.，vol. 41，１９８１年１０月，pp. 3995-4000
- 乙２６の２：被請求人代理人よる乙２６の１の抄訳
- 乙２７の１：Cancer Res.，vol. 48，１９８８年４月１日，pp. 1946-1948
- 乙２７の２：被請求人代理人よる乙２７の１の抄訳
- 乙２８の１：Cancer and Metastasis Reviews，vol. 5，１９８６，pp. 29-49

- 乙28の2：被請求人代理人よる乙28の1の抄訳
- 乙29の1：Update Series Comprehensive Textbook of Oncology, volume number 3, issue number 1, 1996, p.1-10
- 乙29の2：被請求人代理人よる乙29の1の抄訳
- 乙30の1：Cancer Res, vol. 48, 1988年12月1日, pp. 6863-6871
- 乙30の2：被請求人代理人よる乙30の1の抄訳
- 乙31の1：Cancer Res, vol. 46, 1986年8月, pp. 4109-4115
- 乙31の2：被請求人代理人よる乙31の1の抄訳
- 乙32の1：Br. J. Cancer, vol. 37, 1978, pp. 199-212
- 乙32の2：被請求人代理人よる乙32の1の抄訳
- 乙33の1：Cancer Res, vol. 40, 1980年12月, pp. 4682-4687
- 乙33の2：被請求人代理人よる乙33の1の抄訳
- 乙34の1：Eur. J. Cancer. Clin. Oncol., Vol. 21, No. 10, 1985, pp. 1253-1260
- 乙34の2：被請求人代理人よる乙34の1の抄訳
- 乙35の1：Sheldon Penman作成の宣誓書, 2001年8月24日
- 乙35の2：被請求人代理人よる乙35の1の全訳
- 乙36：加藤勝治編集, 縮刷 医学英和大辞典, 株式会社南山堂, 10版10刷, 1980年9月20日, p. 120「appearance」の項
- 乙37：小川伸, 英和 プラスチック工業辞典, 株式会社工業調査会, 5版2刷, 1992年5月25日, p. 47「appearance」の項
- 乙38：THE NEW SHORTER OXFORD ENGLISH DICTIONARY ON HISTORICAL PRINCIPLES, VOLUME1 A-M, Clarendon Press-Oxford, 1993, p97-98 「appear」の項
- 乙39の1：江川泰一郎, 英文法解説-改訂新版-, 株式会社金子書房, 改訂新版55刷, 昭和55年2月25日, p. 146~147
- 乙39の2：江川泰一郎, 英文法解説-改訂新版-, 株式会社金子書房, 改訂新版55刷, 昭和55年2月25日, p. 150~151
- 乙40：被請求人代理人作成の本件特許明細書のセンテンスの構文を説明する図, 2013年
- 乙41：伊東忠彦監修, ESSENTIALS OF DRAFTING U. S. PATENT SPECIFICATIONS AND CLAIMS 米国特許明細書の書き方, 社団法人発明協会, 2版2刷, 2005年7月14日, pp. 17~28
- 乙42：審査基準 第1部第1章 3.2, 14~15頁
- 乙43：吉藤幸朔著, 熊谷健一補訂, 特許法概説[第13版], 株式会社有斐閣, 13版1刷, 1998年12月10日, 110~111頁
- 乙44：被請求人代理人によるインターネット検索の結果, 出力日2013年2月15日
- 乙45：被請求人代理人によるインターネット検索の結果, 出力日2013年2月15日
- 乙46：宮城信行ら, 日本消化器病学会雑誌, 79巻10号, 昭和57年10月, 1911~1917頁
- 乙47：市川平三郎ら, 別冊サイエンス がん, 株式会社日経サイエンス, 1981年11月20日, 138~151頁
- 乙48：吉藤幸朔著, 熊谷健一補訂, 特許法概説[第13版], 株式会社有斐閣, 13版1刷, 1998年12月10日, 62~63頁
- 乙49：吉藤幸朔著, 熊谷健一補訂, 特許法概説[第13版], 株式会社有斐閣, 13版1刷, 1998年12月10日, 84~86頁
- 乙50：被請求人代理人作成のガン細胞用移植針とマウスの実寸大の図, 2013年3月
- 乙51：中釜 齊ら編集, 無敵のバイオテクニカルシリーズ マウス・ラット実験ノート, 株式会社羊土社, 3刷, 2011年7月25日, 104~106, 158頁
- 乙52：インターネット検索による夏目製作所作成の「注入・注射器」の頁, 出力日2013年4月17日
- 乙53：下里幸雄ら編集, 人癌とヌードマウス, 医歯薬出版株式会社, 1版1刷, 昭和57年4月20日, iii-x, 1~353頁

- 乙54の1 : Int. J. Cancer, vol. 49, 1991, pp. 938-939
 乙54の2 : 被請求人代理人による乙54の1の訳文
 乙55 : 上村賢治ら著, 生物統計学入門, 株式会社オーム社, 1版1刷, 平成20年8月25日, 216~217頁
 乙56 : 上村賢治ら著, 生物統計学入門, 株式会社オーム社, 1版1刷, 平成20年8月25日, 2~5頁
 乙57の1 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 88, 1991年10月, pp. 9345-9349
 乙57の2 : 被請求人代理人による乙57の1の訳文
 乙58 : 吉藤幸朔著, 熊谷健一補訂, 特許法概説[第13版], 株式会社有斐閣, 13版1刷, 1998年12月10日, 52~57頁
 乙59 : 高義美ら編集, がんの研究のいま2 がん細胞の生物学, 財団法人東京大学出版会, 初版, 2006年2月21日, 94~95頁
 乙60 : 江角浩安ら編集, 実験医学, Vol. 27, No. 2(増刊), 株式会社羊土社, 2刷, 2010年2月15日, 198(326)頁
 乙61の1 : Cancer Research, Vol. 19, 1959年6月, pp. 515-520
 (なお, 頁の付されていない図面が添付されている。)
 乙61の2 : 被請求人代理人による乙61の1の抄訳
 乙62の1 : 医学のあゆみ, vol. 201, No. 10, 2002年6月8日, pp. 790~798
 乙62の2 : 医学のあゆみ, vol. 201, No. 11, 2002年6月15日, pp. 863~867
 乙63の1 : 医学のあゆみウェブページの写し,
<http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/corrigenda.aspx>,
 2003年10月~2013年1月版までの正誤表, 出力日2013年5月10日
 乙63の2 : 「放射線化学」論文投稿の手引き, 発行日不明
 乙63の3 : Journal of Nuclear and Radiochemical Science投稿ガイド
<http://www.radiochem.org/publ/guidepj.html>,
 出力日2013年5月10日
 乙63の4 : Japanese Journal of Applied Physucs vol. 49 (2010)の誤記
 訂正頁069201-1, 019201-1, 089202-1頁
 乙64 : 医学のあゆみ, 136巻, 6号, 昭和61年2月8日, 393-399頁
 乙65 : 平成24年(ネ)10054号の控訴人第二準備書面, 平成25年4月30日
 乙66 : 平成24年(ネ)10054号の控訴人第四準備書面, 平成25年5月2日
 乙67 : Sambrook, Joseph Fritsch, T. Maniatis, Molecular Cloning
 A LABORATORY MANUAL SECOND EDITION, Cold
 Spring Harbor Laboratory Press, 1989, p. 16. 45~16. 46
 乙68の1 : Int. J. Cancer, Vol. 51, 1992, pp. 989-991
 乙68の2 : 被請求人代理人による乙68の1の抄訳
 乙69の1 : Int. J. Cancer, Vol. 51, 1992, pp. 992-995
 乙69の2 : 被請求人代理人による乙69の1の抄訳
 乙70の1 : Int. J. Cancer, Vol. 52, 1992, pp. 987-990
 乙70の2 : 被請求人代理人による乙70の1の抄訳
 乙71の1 : ANTICANCER RESEARCH, Vol. 13, 1993, pp. 901-904
 乙71の2 : 被請求人代理人による乙71の1の抄訳
 乙72の1 : ANTICANCER RESEARCH, Vol. 13, 1993, pp. 1999-2002
 乙72の2 : 被請求人代理人による乙72の1の抄訳
 乙73の1 : Cancer Research, Vol. 53, 1993年3月, pp. 1204-1208
 乙73の2 : 被請求人代理人による乙73の1の訳文

3 主な乙各号証記載の事項

乙57の1の翻訳は, 被請求人の平成25年7月30日付け上申書に添付の乙57の2として提出された翻訳に基づく。頁及び行は, 原文の記載箇所の頁及び行である。また, 他の乙各号証の翻訳も, 被請求人提出の翻訳に基づく。

(1) 乙57の1

(乙57の1-1) 「材料および方法

マウス。4週齢の非近交系のnu/nuマウス（雄及び雌）を、腫瘍移植用に用いた。全ての動物を滅菌環境に維持した。」（9345頁右欄17～20行）

（乙57の1-2）「大腸がん検体。サンディエゴ地域の病院から、できるだけ早く新鮮な外科検体（手術後24時間以内のもの）を得て、4℃のアールの最小必須培地（MEM）に入れた。」（9345頁右欄25～28行）

（乙57-の1-3）「結果と考察

外科手術で得られた、20個の異なる結腸癌の検体を、直接同所に移植するか、又はゲルフォームを使用して内部の皮膚の皮弁中に移植した。」（9346頁左欄下から6行～末行）

（乙57の1-4）「局所的生長及び腹部転移。検体番号1701は、右側結腸浸潤性(infiltrating)の粘液腺ガン（修正されたデュークス分類^{*2}C2）の例である。予めゲルフォームを移植した2匹のヌードマウスを腫瘍の盲腸への移植用に使用し、内部皮弁を伴う腫瘍の盲腸への移植に2匹のヌードマウスを使用した。そして、2匹のヌードマウスを腫瘍組織の盲腸への直接移植に使用した。6匹のうち、2匹は早い時期に死亡し（腫瘍を直接移植した1匹とゲルフォームを予め移植した1匹）、腫瘍の生長の評価には使用しなかった。残りの全てのマウスは、8mm×5.7mm～13mm×13mmの進展性

(extensive) ^{*3}原発腫瘍、並びに8mm×11mm～22mm×15mmの腹壁転移を示した。全ての残りのマウスでは、腹部に目視可能な腫瘍の生長が見られた。移植後113-139日目に、剖検を行った。」

（9346頁右欄8～23行）

（乙57の1-5）「局所的生長、腹部転移及びリンパ節転移。検体番号1707は、右側結腸の浸潤性腺癌であり、中分化型（修正されたデュークス分類D）の例である。・・・（略）・・・直接腫瘍を移植したマウス、及び腫瘍と正常な周囲組織を同時に移植したマウスでは、移植から159～230日後の剖検で腫瘍の局所的生長のみが観察された。」（9346頁右欄24行～9347頁左欄16行）

（2）乙69の1

（乙69の1-1）「無傷な組織を用いて開胸術により免疫不全マウスの同所に構築されたヒト肺癌の新規患者様転移性モデル」（992頁標題）

（乙69の1-2）「表1は、組織学的に無傷な組織として、手術から直接得られた低分化型巨大細胞扁平上皮腫瘍2268を左肺に同所移植した際の結果を示す。マウス5匹中5匹ともで、平均61日目に、平均直径8.2mmの局所的に生長する腫瘍が生じていた。反対側の肺への転移が、リンパ節への転移とともに出現した(表1)。」（992頁右欄43～49行）

（3）乙71の1

（乙71の1-1）「材料及び方法

4週齢の非近交系の雌性ヌードマウスを腫瘍の移植に用いた。・・・

（略）・・・低分化型ヒト乳房腺管癌(Anticancer #2468)の外科検体を腫瘍の移植に用いた。」（901頁右欄22～28行）

（乙71の1-2）結果及び考察

8匹のマウスを乳癌検体の同所移植に使用し、7匹のマウスを皮下移植に使用した。移植後、15匹のマウス全てにおいて原発腫瘍の生長が見られた。皮下で生長する腫瘍は、鞘（カプセル）に覆われており、局所浸潤又は遠隔器官への転移は見られなかった。同所移植のマウスでは、腫瘍が乳腺で生長し、非常に大きな腫瘍塊を形成した（図2）。局所的に生長する腫瘍は未分化型及びきわめて低分化型(図1B)であり、移植前の患者の腫瘍(図1A)とよく似ていた。腫瘍の局所的浸潤(invasion and infiltration)は見られず、腋窩リンパ節転移は観察されなかった。しかし、同所移植群の8匹中6匹(75%)では、肺に複数の転移性小節が生じていた(表1、図1C)。」（904頁左欄

11～26行)

(4) 乙72の1

(乙72の1-1)「材料と方法

動物。3週齢の非近交系nu/nuマウス(雌)を腫瘍の移植に使用した。・・・(略)・・・
組織の入手。新鮮な胸膜の腺癌検体を65歳の白人女性の側壁胸膜から得た。この女性は、持続性の再発右肺胸水と卵巣に二次転移卵巣癌がある。」

(1999頁右欄下から7行～2000頁左欄3行)

(乙72-1-2)2000頁表1

「表1 スードマウスへのインタクトな組織としての同所移植後のヒト胸膜腺癌の局所的及び限局的生長

移植	局所での生長	腫瘍の転移			
		胸壁	同側肺	縦隔	縦隔リンパ節
側壁胸膜	3/3 ¹	3/3	1/3	1/3	0/3
臓側胸膜	3/3	2/3	3/3	3/3 ²	2/3

¹ 腫瘍のあるマウス数／移植したマウス数

² 心膜の病変を含む」

第4 本件発明

本件請求項1～19に係る発明(以下、「本件発明1～19」という。また、本件発明1～19を併せて「本件特許発明」という。)は、平成11年3月30日付け訂正請求により訂正された特許請求の範囲の請求項1～19に記載された次の事項により特定される「ヒト疾患に対するモデル動物」に関する発明である。(本審決の別紙参照)

【請求項1】ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物であって、前記動物が前記動物の相当する器官中へ移植された脳以外のヒト器官から得られた腫瘍組織塊を有し、前記移植された腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有するモデル動物。

【請求項2】動物が無胸腺マウスである、請求項1に記載のモデル動物。

【請求項3】ヒト腫瘍組織がヒトの肝臓、腎臓、胃、膵臓、結腸、胸部、前立腺、肺又は睾丸から得られる、請求項2に記載のモデル動物。

【請求項4】腫瘍組織がヒト腎臓から得られる、請求項3に記載のモデル動物。

【請求項5】ヒト腫瘍腎組織がマウスの腎臓の腎皮質中へ移植される、請求項4に記載のモデル動物。

【請求項6】腫瘍細胞がヒト胃から得られる、請求項3に記載のモデル動物。

【請求項7】ヒト腫瘍胃組織がマウスの胃中に、胃の内部粘膜ライニングと胃の外部腹膜コートとの間に移植される、請求項6に記載のモデル動物。

【請求項8】腫瘍組織がヒト結腸から得られる、請求項3に記載のモデル動物。

【請求項9】腫瘍結腸組織がマウスの大腸の盲腸中に移植される、請求項8に記載のモデル動物。

【請求項10】腫瘍組織が女性ヒト胸部から得られる、請求項3に記載の雌モデル動物。

【請求項11】ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法であって：移植されたヒト腫瘍組織を前記動物中で増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有する実験動物を準備し；
脳以外のヒト器官からの腫瘍組織塊の試料を免疫欠損動物の相当する器官中へ移植する、
ことを含む方法。

【請求項12】実験動物が無胸腺マウスである、請求項11に記載の方法。

【請求項13】ヒト腫瘍組織がヒトの肝臓、腎臓、胃、膵臓、結腸、胸部、前立腺、肺又は睾丸から得られる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】腫瘍組織がヒト腎臓から得られる、請求項13に記載の方

法。

【請求項 15】ヒト腫瘍腎組織がマウスの腎臓の腎皮質中に移植される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】腫瘍組織がヒト胃から得られる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】ヒト腫瘍胃組織がマウスの胃中に、胃の内部粘膜ライニングと胃の外部腹膜コートとの間に移植される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】腫瘍組織がヒト結腸から得られる、請求項 13 に記載の方法。【請求項 19】腫瘍結腸組織が無胸腺マウスの大腸の盲腸中に移植される、請求項 18 に記載の方法。

第5 本件発明 1～19 の解釈について

(1) 本件発明 1～10 の「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」の解釈について

本件発明 1～10 の特許請求の範囲に「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」と記載されているだけであり、これを定義する内容の記載は、同部分はもとより別紙に添付の平成 11 年 3 月 30 日付け訂正請求により訂正された全文訂正明細書（以下、「本件明細書」という。）の全体をみても存在しない。

そこで、本件明細書の「発明の詳細な説明」の欄をみると、同欄には、以下の記載がある。

(本-1) 「ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えばヒトの腎臓、肝臓、胃、脾臓、結腸、胸部、前立腺、肺、睾丸及び脳中に生ずる病理学的に診断される腫瘍である外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。そのような腫瘍には癌腫並びに肉腫が含まれ、ここに行われるそれらの移植はすべての段階、等級及び型の腫瘍を包含〔当審注：「包含」の誤りと認められる。〕する。また、使用されるヒト腫瘍組織は、細胞ごとに分離せず、塊のまま移植する。腫瘍組織を塊のまま移植することにより腫瘍組織が本来もつ三次元的構造が維持されるので、より信頼性の高いヒト腫瘍モデル動物が得られる。」（本件明細書 4 頁 13～20 行）

(本-2) 「本発明はヒト腫瘍疾患に対する非ヒトモデル動物に関する。より詳しくは、本発明は、ヒトの器官から得られ、動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織をもつ非ヒトモデル動物に関する。」（本件明細書 2 頁 18～20 行）

(本-3) 「ヒトの器官から得られて動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織塊を有し」（本件明細書 3 頁 24～25 行）

(本-4) 「ヒト器官からの腫瘍組織塊の試料」（本件明細書 3 頁 29 行）

(本-5) 「ヒト腫瘍組織塊を移植」（本件明細書 4 頁 4 行）

(本-6) 「移植の前に、ヒト腫瘍組織は適当な栄養培地、例えば 10% ウシ胎児血清及び適当な抗生物質例えばゲンタマイシンを含むイーグル

(Eagle) の最少必須培地中に置くことにより維持される。組織を含む培地は次いで約 4℃ に冷却される。組織はこの方法で約 24 時間維持できる。」

(本件明細書 4 頁 21～24 行)

そして、本件明細書の「発明の詳細な説明」欄にある実施例においては、ヒトの器官から得られた腫瘍組織は、直接、動物の相当する器官に移植されている（本件明細書 7 頁以下）。また、本件明細書には、「本発明による免疫欠損実験動物中の腫瘍組織の配置は正位移植により行われる。・・・

(略)・・・本発明において正位移植という語はヒトの器官の新生物腫瘍組織を免疫欠損実験動物の相当する器官中へ移植することを示すために使用される。」（本件明細書 4 頁 10 行ないし 13 行）とも記載されている。

上記記載はすべて、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものについてであり、これを他の動物において継代することについての記載がない。

これらの点からすると、「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」は、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものをいうと解するのが相当である。そして、腫瘍組織塊がこのようなものであれば、「腫瘍組織が本来もつ三次元的構造が維持される」のは当然のことであるといえる。

(被請求人の主張について)

なお、被請求人は次の旨を主張する。

主張１：「ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えばヒトの腎臓、肝臓、胃、脾臓、結腸、胸部、前立腺、肺、睪丸及び脳中に生ずる病理学的に診断される腫瘍である外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。」（本－１）との記載について、「新鮮な」とは、国際出願日の明細書の「fresh」という語に対応し、「新鮮な試料の組織」凍結保存してない組織を意味し、「（手術により得られた）組織そのままのもの」という意味ではない。（答弁書１８頁７～９行及び答弁書１７頁「（２－４）「新鮮な試料の組織について」の項）

主張２：「新鮮な試料の組織」を厳密な意味で「（手術により得られた）組織そのままのもの」と解するならば、そのような組織は移植できない。なぜなら、移植用に摘出された腫瘍組織には、当然のことながら、腫瘍組織のみならず、その周囲に存在する組織、血液、リンパ液等も付着しており、移植に適した大きさに、摘出した組織を加工する必要もあるからである。（答弁書１８頁１０～１４行）

主張３：「ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えば、ヒトの・・・外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。」（本－１）という記載中、「得られた」は、国際出願日の明細書の記述を根拠として「由来する」という意味である。（答弁書１８頁末行～１９頁３行及び答弁書１６頁「（２－３）「脳以外のヒト器官から得られた」について」の項）

そこで検討するに、主張１及び主張３は、国際出願日の明細書の記載を根拠とするものである。しかしながら、特許法等の一部を改正する法律（平成６年法律第１１６号）附則第７条の規定により、なお従前の例によるとされる平成６年改正前の特許法第１８４条の４第４項の規定によれば、国際出願日における外国語特許出願の明細書若しくは請求の範囲に記載された事項であって、国内書面提出期間が満了した時に翻訳文に記載されていないものは、国際出願日における外国語特許出願の明細書若しくは請求の範囲に記載されていなかったものとみなされるのであるから、国際出願日の明細書の記載は、本件明細書を解釈する根拠となり得ない。

また、被請求人は主張２において、「新鮮な試料の組織」を厳密な意味で「（手術により得られた）組織そのままのもの」と解するならば、そのような組織は移植できないと主張するが、洗浄等の移植に際して必要な処理を施すことは自明なことである。ところが、ヌードマウスで皮下継代するような処理は、洗浄等のように移植に際して通常採られる手段ではなく皮下継代をすることまで移植に際して必要な処置に含まれるとすることはできない。

なお、「ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えばヒトの腎臓、肝臓、胃、脾臓、結腸、胸部、前立腺、肺、睪丸及び脳中に生ずる病理学的に診断される腫瘍である外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。」（本－１）との記載中の「例えば」は、腎臓以下の臓器を例示したものと解されるので、「ヒト腫瘍組織」に含まれるものの例示として「新鮮な試料の組織」が位置づけられているものとも解されない。

（２）本件発明１１～１９の「ヒト器官からの腫瘍組織塊」について

上記「（１）」と同様の理由により、「ヒト器官からの腫瘍組織塊」は、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものをいうと解するのが相当である。

第６ 本件明細書から把握される本件発明１～１９の解決しようとする課題、技術的意義、目的及び効果について

本件明細書には、解決しようとする課題、技術的意義、目的及び効果に関して、以下のような記載がある。

（本－７）「発明の背景」

本発明はヒト腫瘍疾患に対する非ヒトモデル動物に関する。より詳しくは、本発明はヒトの器官から得られ、動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織をもつ非ヒトモデル動物に関する。」（本件明細書２頁１７～２０行）

（本－８）「ヒト腫瘍疾患に代る代表的モデル動物に対する要求が長い間存在した。そのようなモデル動物は多くの目的に役立つことができよう。例えばそれは、ヒトにおける腫瘍疾患の進行を研究して適当な治療形態の発見を援助するために使用できよう。そのようなモデル動物はまた提案された新抗

腫瘍物質の効力の試験に使用できよう。さらに、それは癌患者の腫瘍の個別化した化学的敏感性試験に使用できよう。そのようなモデル動物の存在は薬物スクリーニング、試験及び評価を一層効率的にかつ非常に低コストにするであろう。」（本件明細書2頁21～27行）

（本－9）「ヒトの腫瘍疾患に対するモデル動物の作製における若干の以前の試みは移植可能な動物腫瘍を用いた。これらは齧歯動物中に作製し、通常近交集団において、動物から動物へ移植された腫瘍であった。他の腫瘍モデル動物は少なくとも動物系中で、発癌性であった種々の物質により動物中に腫瘍を誘発させることにより作製された。なお他の腫瘍モデル動物は自然発生腫瘍をもつ齧歯動物であった。しかし、これらの齧歯動物のモデル動物はしばしば、同じ物質を受けるヒト被験者とは非常に異なって化学療法剤に応答した。」（本件明細書2頁28行～3頁5行）

（本－10）「約20年前に始められて開発された他の腫瘍モデル動物は胸腺のないマウスを用いた。これらの動物は細胞に欠陥があり、その結果外来移植組織を拒絶する能力を失なった。該マウスは明確に理解されていない理由のために、実質的に毛がなく、「ヌード」又は「無胸腺」マウスと称されるようになった。これらのヌードマウスの皮膚の下に皮下的に移植されたときにヒト腫瘍がしばしば増殖することが見いだされた。しかし、そのようなヒト腫瘍組織が実際にマウス中に腫瘍を形成した生着率又は頻度は個々の供与体及び腫瘍の型により変動した。これらのモデル動物において、生着した腫瘍はしばしば、大部分移植の部位で増殖し、もとの腫瘍が供与体中で非常に転移性であってもまれにしか転移しなかった。従って、皮下ヌードマウスのヒト腫瘍モデル動物は、前記齧歯動物のモデル動物よりも良好であるけれども、なお実質的な欠点を有し、すなわち、皮下移植組織は転移する能力を欠いた。

前記不足のないヒト腫瘍疾患のモデル動物に対する要求を満たすために、本発明はヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力を有する新規モデル動物を開示する。」（本件明細書3頁6行～3頁20行）

（本－11）「発明の概要及び目的

本発明の主目的はヒト腫瘍疾患に対する改良された非ヒトモデル動物を提供することである。本発明の主観点によれば、ヒト器官から得られて動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織塊を有し、移植された組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有するヒト腫瘍疾患に対する新規非ヒトモデル動物が提供される。本発明の他の観点はヒト腫瘍疾患に対する非ヒトモデル動物を作製させる方法を提供し、該方法は移植されたヒト腫瘍組織を前記動物中で増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有する実験動物を準備し、ヒト器官からの腫瘍組織塊の試料を免疫欠損動物の相当する器官中へ移植することを含む。」（本件明細書3頁21行～4頁1行）

（本－12）「本発明のモデル動物は、移植された組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有する実験動物中へヒト腫瘍組織塊を移植することにより作製される。」（本件明細書4頁3～4行）

（本－13）「本発明による免疫欠損実験動物中の腫瘍組織の配置は正位移植により行なわれる。これは、その組織塊が以前に占有していた位置に移植される移植組織塊に関する。本発明において正位移植という語はヒトの器官の新生物腫瘍組織を免疫欠損実験動物の相当する器官中へ移植することを示すために使用される。ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えばヒトの腎臓、肝臓、胃、脾臓、結腸、胸部、前立腺、肺、睾丸及び脳中に生ずる病理学的に診断される腫瘍である外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。そのような腫瘍には癌腫並びに肉腫が含まれ、ここに行なわれるそれらの移植はすべての段階、等級及び型の腫瘍を包含する。また、使用されるヒト腫瘍組織は、細胞ごとに分離せず、塊のまま移植する。腫瘍組織を塊のまま移植することにより腫瘍組織が本来もつ三次元的構造が維持されるので、より信頼性の高いヒト腫瘍モデル動物が得られる。」（本件明細書4頁10～20行）

（本－14）「本発明のモデル動物はヒト腫瘍疾患の進行の研究において殊に有用である。これらの研究は、他の臨床試験モダリティ例えば診断映像化と組合せて、治療の最も適切な形態の選択に役立つ。

例えば、本発明のモデル動物を腫瘍映像化にかけると、臨床医は腫瘍増殖の一次及び二次両部位を確認し、動物上の腫瘍の全体的な広がりを見推定することができる。腫瘍映像化は動物に標識抗腫瘍抗体例えば放射性同位体で標識された抗体を注入し；抗体に腫瘍内で局在する時間を許し；次いで放射線

デテクターを用いて動物を走査することにより普通に行なわれる。コンピュータを動物の体中に検出された放射能の映像のコンパイルに使用するときコンピュータは放射線の強度に従って映像をカラーコードすることができる。抗体又はその代謝物質の蓄積が予想されない体の領域中の高い放射能の帯域は腫瘍の存在の可能性を示す。

本発明のモデル動物はまた新抗腫瘍剤をスクリーニングして一次部位及び遠い転移部位における腫瘍に作用するか又は遠い転移の発生を防ぐそのような物質の能力を決定するために使用できる。該モデル動物はまた癌患者の腫瘍の個別化した化学的敏感性試験に有用であろう。

さらに本発明のモデル動物はヒト腫瘍疾患の進行に対するミトルション (mitrusion) の効果の研究に有用である。これらの研究は健康な被験者に対する種々の欠失の実証衝撃を考えると殊に重要であることができる。」(本件明細書 6 頁 20 行～7 頁 8 行)

(本-15)「実施例 I

ヒト腎臓から切除した腫瘍の組織の外科的に得られた新鮮な試料を 5 匹の動物受容体の腎臓中へ移植した。腎細胞癌として病理学的に診断された組織試料は前記引き裂き操作により適当な大きさに調製した。4～6 週令の 5 匹の無胸腺ヌードマウスを移植のための動物受容体として選んだ。

・・・(略)・・・

各動物中に切開を行ない腎臓に到達した。各受容体腎臓の腎皮質の切除によりくさび状腔を形成し、約 0.5 × 0.2 cm の腫瘍組織の塊を欠損腔中に置いた。次いでマットレス縫合を用いて移植組織を適所に確保した。

この実施例の 5 匹のマウスはその後なお 6 か月生存している。組織移植の約 1 か月後にマウスを外科的に切開し、移植腫瘍を観察した。各事例において腫瘍が生着したと認められた。これは移植腫瘍組織が隣接組織に侵潤したことを意味する。・・・(略)・・・

組織学的分析は、受容体動物中の組織が (1) その構造及び組織型を保持し、(2) ヒト供与体中の疾患の進行によく似ていることを示した。」(本件明細書 7 頁 9 行～7 頁末行)

(本-16)「実施例 II

胃から切除し、胃癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製した。

4～6 週令の 5 匹の無胸腺ヌードマウスを移植のための動物受容体として選んだ。・・・(略)・・・

それぞれ麻酔したマウスを切開して胃に到達した。No. 11 小刀を用い、粘膜層に侵入しないように注意して胃壁中に切り口を作った。約 0.5 × 0.2 cm の腫瘍塊を受入れるに足る大きさのポケットを形成した。近似的にこの大きさの腫瘍を選び、ポケット中へ挿入し、切り口を 7-0 縫合糸を用いて閉じた。

この実施例の 5 匹のマウスは約 3～4 か月間生存し、他の点では異常がないと思われる。これらのマウスの胃の以後の外科切開は腫瘍が生着したことを証明した。」(本件明細書 8 頁 1～12 行)

(本-17)「実施例 III

ヒト結腸から取出され、結腸癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製した。4～6 週令の 5 匹の無胸腺マウスを移植のための動物受容体として選んだ。・・・(略)・・・

それぞれの麻酔したマウスを切開して結腸に到着した。・・・

(略)・・・0.5 × 0.2 cm の選んだ腫瘍塊をポケット中へ挿入し、次いでそれを縫合で閉じた。

この移植外科を行なった 5 匹のマウス中の 4 匹は 3～4 か月生存し、良好な健康であると思われる。組織移植の約 1 か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された。腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」(本件明細書 8 頁 13～24 行)

本件発明 1～19 の特許請求の範囲の記載及び上記本件明細書の記載事項を総合すれば、次の「本件発明 1～19 の課題」、「本件発明 1～19 の技術的意義」、「本件発明 1～19 の目的」及び「本件発明 1～19 の効果」を把握することができる。

従来、外来移植細胞を拒絶する能力を失った胸腺のないマウス（ヌードマウス、無胸腺マウス、無胸腺ヌードマウス）のモデル動物は、齧歯動物のモデル動物よりも良好であるけれども、ヒト腫瘍組織が実際にマウス中に腫瘍を形成した生着率又は頻度は個々の供与体及び腫瘍の型により変動し、大部分移植の部位で増殖し、もとの腫瘍が供与体中で非常に転移性であってもまれにしか転移しなかったという実質的な欠点、すなわち、皮下移植されたヒト腫瘍組織が転移能力を欠くという欠点があったことから、ヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力、すなわち、ヒト腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る能力を有するヒト腫瘍疾患に対するモデル動物の作製という課題があったことが理解される。

2 本件発明 1～19 の技術的意義

本件発明 1～19 は、上記課題を解決するために、脳以外のヒト器官から得られたヒト腫瘍組織を、細胞ごとに分離せず、塊のまま腫瘍組織が本来もつ三次元的構造を維持し、免疫欠損動物の相当する器官へ移植（同所移植、正位移植）するという構成を採用することによって、ヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力、すなわち、ヒト腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る能力を有する転移に対する非ヒトモデル動物を作製した点に技術的意義があることが理解される。

3 本件発明 1～19 の目的

本件発明 1～19 の目的は、上記「1 本件発明 1～19 の課題」を解決しようとすることを目的とするものであって、ヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力、すなわち、ヒト腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る能力を有するヒト腫瘍疾患に対するモデル動物を作製することにあるものと理解される。

4 本件発明 1～19 の効果

本件発明の目的及び効果は、脳以外のヒト器官から得られたヒト腫瘍組織を、細胞ごとに分離せず、塊のまま腫瘍組織が本来もつ三次元的構造を維持し、免疫欠損動物（ヌードマウス、無胸腺マウス、無胸腺ヌードマウス）の相当する器官中へ移植（同所移植、正位移植）するという構成を採用することによって、ヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力、すなわち、ヒト腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る能力を有する転移に対する非ヒトモデル動物が作製され、提供されたことにありと理解される。

第7 無効理由 1（特許法第 29 条第 1 項柱書き違反）について

1 本件明細書の記載事項

本件明細書には、転移に関連する実施例として次のような記載がある。

「実施例ⅠⅠⅠ

ヒト結腸から取出され、結腸癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製した。4～6週令の5匹の無胸腺マウスを移植のための動物受容体として選んだ。外科のための準備中にマウスをエーテルで麻酔した。

それぞれの麻酔したマウスを切開して結腸に到着した。腔のポケットを内腔に入らないように注意して漿膜筋層中に外科的に形成した。約0.5×0.2cmの選んだ腫瘍塊をポケット中へ挿入し、次いでそれを縫合で閉じた。

この移植外科を行なった5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存し、良好な健康であると思われる。組織移植の約1か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された。腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」（本件明細書 8 頁 13～24 行）

2 実施例ⅠⅠⅠから理解される事項

（1）移植組織塊について

実施例ⅠⅠⅠで移植する組織は、「ヒト結腸から取出され」た「結腸癌として病理学的に診断されたヒト組織」を「切り裂き操作により適当な大きさに調製された」との記載からみて、組織は塊となっており、本件発明 1～10 の「脳以外のヒト器官から得られた腫瘍組織塊」及び本件発明 11～19 の「脳以外のヒト器官からの腫瘍組織塊」に対応するものである。

る。

(2) 相当する器官中へ移植について

無胸腺マウスという非ヒトモデル動物の結腸の「漿膜筋層中に外科的に形成した」「腔のポケット」に、結腸癌と診断された「約0.5×0.2cmの」「腫瘍塊」を挿入するものである。このように実施例ⅠⅠⅠにおいては、結腸癌組織を胸腺マウスの結腸に対して移植がなされているものであるから、本件発明1～10の「前記動物の相当する器官」に対応する移植がなされている。

また、本件発明11～19の「免疫欠損動物の相当する器官」に対応する移植がなされている。

(3) 転移について

実施例ⅠⅠⅠにおいて「この移植外科を行なった5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存」し、「組織移植の約1か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された。」と記載されていることから、5匹の内1匹はいずれかの時点で死亡しているものの、少なくとも5匹のマウス中4匹は、腫瘍の生着が確認されたことは明白である。

また、1か月後にマウスが外科的に切開されたとき生着の確認と共に、他の器官への転移についても「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」と所見が述べられている。

この文は二重否定であり、否定を整理すると「腫瘍は他の器官に転移したと思われた。」と解される。

ここで、「思われた」と確定的でない表現があるが、

(i) 本件明細書は、本件発明1～19の特定事項に「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物」とあること。

(ii) 発明の背景として従来は、「これらのモデル動物において、生着した腫瘍はしばしば、大部分移植の部位で増殖し、もとの腫瘍が供与体中で非常に転移性であってもまれにしか転移しなかった。従って、皮下ヌードマウスのヒト腫瘍モデル動物は、前記齧歯動物のモデル動物よりも良好であるけれども、なお実質的な欠点を有し、すなわち、皮下移植組織は転移する能力を欠いた。」(本件明細書3頁13～17行)という問題点が記載されていたこと。

(iii) かかる問題点を解決したのが本件特許発明であり、「本発明の主観点によれば、ヒト器官から得られて動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織塊を有し、移植された組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有するヒト腫瘍疾患に対する新規非ヒトモデル動物が提供される。」(本件明細書3頁24～26行)と記載されていること。

との本件明細書の記載からすれば、転移させるに足る能力を有する非ヒトモデル動物の作製を狙っていたことは明白であり、それを確かめる実験として実施例ⅠⅠⅠがある。

そして、実施例ⅠⅠⅠは、

(iv) 「この移植外科を行なった5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存」していることから明らかなように、外科的手術に習熟し、本件特許発明の効果を確認し得る能力のある者が行ったものであることは自明な事項である。

(v) 「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」との所見は、「組織移植の約1か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された」との観察と同時にに行われているから、目視で当該所見が得られているものと解される。

(vi) 「この移植外科を行なった5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存」していることから、少なくとも5匹中4匹のマウスは前記組織移植の約1か月後の外科的切開に供され、そのとき「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった」との所見が示されている。

「いずれも」との記載からすると、少なくとも5匹のマウス中4匹からは、他の器官に転移していたと思われたとの所見が得られているものであって、複数匹のマウスで同じ所見が得られている。

なお、「5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存」との記載からすると、

「組織移植の約1か月後にマウスを外科的に切開」することに供されたマウスはいずれも切開した箇所が閉じられ、5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存することとなったものと解される。

上記「(v)」に記載したように実施例ⅠⅠⅠの所見は目視によるものであり組織検査のような厳格な検査が行われていないことから「思われ」るような所見となったのかもしれないが、下記刊行物A及びBに記載されているように、本件特許の優先権主張日前から目視により転移の確認を行うことも普通に行われており、実施例ⅠⅠⅠの所見が目視によるものであるというだけで不確かであるとはいえない。加えて、外科的手術に習熟し、本件特許発明の効果を確認し得る能力のある者が、少なくとも5匹中4匹のマウスで、「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」と、転移といえるような所見を述べており、同時に4匹のマウスで偶然同じ所見が観察されるということは通例あり得ないことを考慮すれば、移植した腫瘍組織塊に由来する転移があったと解するのが自然であって、転移の有無が確認されていないとまではいえない。

刊行物A：特開昭62-294432号公報

「第二群のラットには”空の”リポソーム（すなわちMTPCホIを配合しない）を注射し、第三群のラットは非処理のまゝとした。腫瘍細胞移植18日後に各群のラットを殺しそして肉眼で観察できる肺胞転移細胞数（the number of pulmonary metastases）を数えた。」（9頁右上欄4～9行）

刊行物B：特開昭61-212590号公報

「B16-黒色腫の転移に及ぼす影響

B16-黒色腫の転移を治療するために雌のC57B1/6-マウス（1群当り10匹）に 2×10^5 個の生きているB16-黒色腫細胞を用いて原発性腫瘍を誘発させた。これらの腫瘍の切除後にB16-黒色腫は肺に転移しそして動物が死亡した。動物を腫瘍誘発後切除、第3、5、7、9、11および13日前または後に実施例7で得られた試験物質50mg/Kgで腹腔内処置した。肺における肉眼で視認しうる転移の数を原発性腫瘍の切除後第14、17、21、25および28日目に測定した。

第9表から判るように、B16-黒色腫の肺転移数は処置された動物群においては対応する対照動物におけるよりも明らかにより少なかった。」（13頁右下欄2行～末行）

3 国際出願時の明細書に基づく両当事者の主張について

本件明細書の「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われなかった。」との解釈について、両当事者共に、国際出願時の明細書の記載事項に基づく主張をしているが、特許法等の一部を改正する法律（平成6年法律第116号）附則第7条の規定により、なお従前の例によるとされる平成6年改正前の特許法第184条の4第4項の規定によれば、国際出願日における外国語特許出願の明細書若しくは請求の範囲に記載された事項であって、国内書面提出期間が満了した時に翻訳文に記載されていないものは、国際出願日における外国語特許出願の明細書若しくは請求の範囲に記載されていなかったものとみなされるのであるから、国際出願日の明細書の記載は、本件明細書を解釈する根拠となり得ない。

4 当審の判断

（1）正位移植について

本件発明1～19を実施するに当たり使用する手段は、「本発明による免疫欠損実験動物中の腫瘍組織の配置は正位移植により行なわれる。これは、その組織塊が以前に占有していた位置に移植される移植組織塊に関する。本発明において正位移植という語はヒトの器官の新生物腫瘍組織を免疫欠損実験動物の相当する器官中へ移植することを示すために使用される。」（本件明細書4頁10～13行）とする記載に照らし、正位移植（当審注：「同所移植」ともいわれる。）することであり、本件明細書4頁21行～6頁19行にわたり正位移植の手法が具体的に記載されていると共に、本件明細書7頁9行～8頁24行の実施例Ⅰ～ⅠⅠⅠに更に詳細に正位移植の工程が記載

されている。

(2) 目的とする技術的效果を挙げることができることについて

本件明細書に記載の上記正位移植により、目的とする技術的效果を挙げることができるか検討すると、上記「2 実施例ⅠⅠⅠから理解される事項」に記したように、実施例ⅠⅠⅠから、移植した腫瘍組織塊に由来する転移があったと解することができ、目的とする技術的效果が挙げられていることは明白である。

(3) 反復して技術的效果を挙げることができることについて

上記「3 (3) 転移について(vi)」に記したように、本件明細書の実施例ⅠⅠⅠにおいて、少なくとも5匹中4匹のマウスで同じような転移といえるような所見が観察されているということは、反復して同じ結果が得られていることを示しているものといえる。

(4) 本件特許の出願後に頒布された刊行物について

本件特許の出願後に頒布された刊行物である乙57の1には、結腸癌検体を使用した直接同所移植の事例が記載されている(乙57の1-3)。転移起きない検体もある(乙57の1-5)ものの、検体番号1701の右側結腸浸潤性(infiltrating)の粘液腺ガンでは、直接同所移植を2匹行った結果、1匹は死んだものの残りの1匹は、腸壁転移がある(乙57の1-4)旨が記載されており、検体から得たそのままの腫瘍組織を同所移植することにより、転移したことが確認されている。

本件特許の出願後に頒布された刊行物である乙69の1には、組織学的に無傷な組織として、手術から直接得られた低分化型巨大細胞扁平上皮腫瘍2268を左肺に同所移植した結果、反対側の肺への転移が、リンパ節への転移とともに出現した旨(乙69の1-2)が記載されており、検体から得たそのままの腫瘍組織を同所移植することにより、転移したことが確認されている。

本件特許の出願後に頒布された刊行物である乙71の1には、低分化型ヒト乳房腺管癌(Anticancer #2468)の外科検体(乙71の1-1)を用い、同所移植群の8匹中6匹(75%)で、肺に複数の転移性小節が生じていた(乙71の1-2)とする結果が得られており、検体から得たそのままの腫瘍組織を同所移植することにより、転移したことが確認されている。

本件特許の出願後に頒布された刊行物である乙72の1には、65歳の白人女性の側壁胸膜から得た新鮮な胸膜の腺癌検体(乙72の1-1)を移植に用い、表1(乙72-1-2)のような腫瘍が転移した結果が得られており、検体から得たそのままの腫瘍組織を同所移植することにより、転移したことがわかる。

以上のように、検体から得たそのままの腫瘍組織を同所移植することにより転移するという結果が多数報告されていることに照らせば、本件明細書の実施例ⅠⅠⅠで観察された「腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われる。」とする所見は、実際に転移であったことを強く裏付けるものである。加えて、反復して転移を起こし得ることも強く裏付けるものである。

(5) 小括

以上のことを総合すると、本件明細書の前記「正位移植」という手段は、外科的手術に習熟した者であれば簡単に行うことができる反復実施可能な手段であり、その手段により作製されたマウスにおいて、少なくとも5匹中4匹のマウスで転移といえるような所見が観察され、反復して同じ結果が得られていると本件明細書から理解されるから、本件発明1~19の技術内容は、当業者が反復実施して目的とする技術的效果を挙げることができる程度にまで具体的・客観的なものとして構成されているものといえる。

よって、本件発明1~19が発明未完成であったとまではいえないから、特許法第29条柱書きの規定により無効とすることはできない。

て

本件発明 1～19 の目的は、上記「第 6 3 本件発明 1～19 の目的」で言及したとおり本件明細書から把握される。

また、本件発明 1～19 の効果は、上記「第 6 3 本件発明 1～19 の効果」で言及したとおり本件明細書から把握される。

加えて、本件明細書には、下記のとおり本件発明 1～19 の構成について、具体的な実施の手段が記載されている。

1 腫瘍組織塊について

本件明細書には、本件発明 1～19 の「脳以外のヒト器官から得られた腫瘍組織塊」の入手手段について、本件明細書 4 頁 2 1 行～末行に具体的に記載されている。

2 免疫欠損を有する動物について

本件発明 1～19 の「免疫欠損を有する動物」の入手手段が、本件明細書 4 頁 3～9 に記載されている。

3 正位移植について

本件発明 1～19 の「相当する器官中へ移植」（正位移植）手段について、本件明細書 5 頁 1 行～6 頁 19 行に、具体的にその手段が記載されている。

さらに、より具体的に、本件明細書の実施例 I I I（本件明細書 8 頁 13～24 行）において、「ヒト結腸から取出され、結腸癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製し」「4～6 週令の 5 匹の無胸腺マウスを移植のための動物受容体として選」び、「マウスを切開して結腸に到着し」、「腔のポケットを内腔に入らないように注意して漿膜筋層中に外科的に形成し」「約 0.5×0.2 cm の選んだ腫瘍塊をポケット中へ挿入し、次いでそれを縫合で閉じ」ることにより、「この移植外科を行なった 5 匹のマウス中の 4 匹は 3～4 か月生存し、良好な健康であると思われる。組織移植の約 1 か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された。腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われる。」との結果が記載されている。

4 小括

そうすると、本件明細書の発明の詳細な説明には、これに接した当業者が、本件発明 1～10 の「モデル動物」及び本件発明 11～19 の「モデル動物を作製する方法」の実施を可能とする程度に目的、構成及び効果の記載があるといえるから、平成 2 年改正前の特許法第 36 条第 3 項に規定する要件を満たしていないといえない。

第 9 無効理由 3 [特許法第 36 条第 4 項第 1 号違反（サポート要件違反）] について

本件明細書の前記「正位移植」という手段は、臓器を問わず外科的手術に習熟した者であれば簡単に行うことができる反復実施可能な手段であり、上記「第 7 4 当審の判断」に記載したように、少なくとも 5 匹中 4 匹のマウスで転移といえるようなものが見いだされ、反復して転移するという結果が得られていることが本件明細書から理解される。

よって、本件発明 1～19 は、発明の詳細な説明に記載された発明で、発明の詳細な説明の記載により、上記「第 6 1 本件発明 1～19 の課題」記載の本件発明 1～19 の課題を解決できると認識できる範囲のものであるといえることができるから、平成 2 年改正前の特許法第 36 条第 4 項第 1 号に規定する要件を満たしていないといえない。

第 10 無効理由 4 [特許法第 36 条第 4 項第 2 号違反（クレームの構成要件の機能に関する記載要件違反）] について

上記「第 7 2 実施例 I I I から理解される事項」に記したように、本件明細書記載の実施例 I I I は、移植した腫瘍組織塊に由来する転移があったと解するのが自然であって、転移の有無が確認されていないとまではいえない。

したがって、請求人の主張する「本件発明の非ヒトモデル動物が転移の能

力を有することを前提とした本件明細書の特許請求の範囲の記載は、特許を受けようとする発明の構成に欠くことができない事項を全て記載したものである」と認められる」との主張は失当であって、特許請求の範囲の記載は、特許法第36条第4項第2号に規定する要件を満たしていないとはいえない。

第11 無効理由5[新規性又は進歩性]について

1 無効理由5-1について

(1) 甲1記載の発明

主に、甲1の(甲1-3)、(甲1-4)及び(甲1-5)からみて、甲1には、次の発明(以下、「甲1発明」という。)が記載されていると認められる。

「20～25日齢の無菌雌ヌードマウスの#4鼠径部乳腺脂肪体は、乳首原基痕跡、及び脂肪体の鼠径部リンパ節までの隣接部分の外科的切除によって宿主上皮を除去され、浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織を前記除去箇所に移植し、そして、移植から2ヵ月後の脂肪体の切片は、腫瘍が活発に活動し、脂肪体へ浸潤を始めているヌードマウス。」

(2) 対比・判断

ア 本件発明1～10について

本件発明1～10と甲1発明を対比すると、甲1発明の「浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織」は、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままの腫瘍組織塊であって、本件発明1～10の「脳以外のヒト器官から得られた腫瘍組織塊」に相当する。

そして、動物が本件発明1～10は「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物」であるのに対して、甲1発明は、腫瘍が浸潤したヌードマウスであり、転移については不明で、ヒト腫瘍疾患の転移の代わりとなっており、転移に対する研究や試験に使用するためのモデル動物として認識できないものであって、「転移に対する非ヒトモデル動物」とはいえない点で少なくとも相違する。

浸潤とは、がん情報サイト、PDQR（当審注：「R」は○の中にRを表す文字である。）日本語版 がん用語辞書の「浸潤性がん」、[online]、[検索日2013.01.18]、インターネット<URL <http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/dictionary/index.jsp>> に、「浸潤がん

【仮名】しんじゅんせいがん

【原文】infiltrating cancer 発生したところの組織層を越えて拡がり、周囲の健康な組織内にまで増殖しているがん。「invasive cancer（浸潤がん）」とも呼ばれる。」と記載されており、周囲の健康な組織内にまで増殖している癌をいう。」と記載されているように、発生したところの組織層を越えて拡がり、周囲の健康な組織内にまで増殖する様子をいうものと理解される。

これに対して、乙5の98頁左欄2～5行に「転移とは、原発腫瘍から離脱した悪性細胞が、ときにはそこからはるか離れた場所へと移動して全身に広がり形成する多発性コロニーである。」と記載されているように、浸潤とは別異な現象である。

本件の出願の優先日前に、浸潤すれば必ず転移が起きるという技術常識はなく、甲1に記載された発明が、本件発明1～10の「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物」といえないことは明白であり、特許法第29条第1項第3号の規定により特許を受けることができないものとするとはできない。

また、下記「第11 3 無効理由5-3について」及び「第11 4 無効理由5-4について」に記すように、甲3及び甲4に記載のものは、継代培養された腫瘍組織塊を移植物として転移がみいだされたものである。

前記したように、甲1発明においては、甲1発明の浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織をそのまま使用しても転移は起きないのであるから、継代

培養された腫瘍組織塊で転移の起きる甲3及び甲4に当業者が接したとしても、本件発明1～10のごとく「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物」となり得ないことは明らかである。

さらに、甲1発明、その他の甲号証記載の事項及び本件特許に係る優先権主張日前の技術常識を参酌しても本件発明1～10を容易に発明できたとはいえない。

よって、本件発明1～10は、特許法第29条第2項の規定に違反して特許されたものとはいえない。

イ 本件発明11～19について

本件発明11～19と甲1発明を対比すると、方法が本件発明11～19は「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法」であるのに対して、甲1発明は、腫瘍が浸潤したヌードマウスは作製されているものの、転移については不明で、ヒト腫瘍疾患の転移の代わりとなって転移に対する研究や試験に使用するためのモデル動物として認識できないものであって、「転移に対する非ヒトモデル動物」を作製する方法といえない点で少なくとも相違する。

上記「第11 1（2）ア 本件発明1～10について」に記したように、転移と浸潤は別異な現象であり、本件出願の優先日前に、浸潤すれば必ず転移が起きるといふ技術常識はなく、甲1発明が、本件発明11～19の「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法」といえないことは明白であり、特許法第29条第1項第3号の規定により特許を受けることができないものとするとはできない。

また、上記「第11 1（2）ア 本件発明1～10について」に記したように、他の甲号証記載の事項及び本件特許に係る優先権主張日前の技術常識を参酌しても、甲1に記載の発明に基づいて、本件発明11～19を容易に発明できたとはいえない。

よって、本件発明11～19は、特許法第29条第2項の規定に違反して特許されたものとはいえない。

2 無効理由5－2について

（1）甲2記載の発明

甲2の（甲2－1）記載の事項からみて、甲2には、次の発明（以下、「甲2発明」という。）が記載されていると認められる。
「ヌードマウス(nu/nu—BALB/C/A/BOM, spf)に、高分化型管状腺癌である胃癌の4代～6代の皮下継代腫瘍、他は原発巣及び2代皮下継代腫瘍を5×5×5mmを細切して腹壁筋層内、筋層－腹膜間部、腹腔内、胃壁内に手術操作により移植することで、癌腫は腹壁筋層内、腹膜に浸潤、腹膜付着、骨盤腔内増殖、胃壁浸潤等が認められたヌードマウス。」

（2）対比・判断

本件発明1～10と甲2発明を対比すると、動物が本件発明1～10は「ヒト腫瘍疾患の転移に対する」モデル動物であるのに対して、甲1発明は、腫瘍が浸潤したヌードマウスであり、転移については不明で、ヒト腫瘍疾患の転移の代わりとなって、転移に対する研究や試験に使用するためのモデル動物として認識できないものであって、「転移に対する非ヒトモデル動物」とはいえない点で少なくとも相違する。
転移については不明な点で少なくとも相違する。

本件発明11～19記載の発明と甲2発明を対比すると、方法が本件発明11～19は「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法」であるのに対して、甲2発明は、腫瘍が浸潤したヌードマウスは作製されているものの、ヒト腫瘍疾患の転移の代わりとなって転移に対する研究や試験に使用するためのモデル動物として認識できないものであって、「転移に対する非ヒトモデル動物」を作製する方法といえない点で少なくとも相違する。

本件出願の優先日前に、浸潤すれば必ず転移が起きるという技術常識はなく、甲2発明が、本件発明1～10の「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物」といえないことは明白であり、甲2発明が、本件発明11～19の「ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法」ともいえないことは明らかである。

よって、本件発明1～19は甲2発明であるとはいえないから、特許法第29条第1項第3号の規定により特許を受けることができないものとするとはできない。

また、上記「第11 1(2)ア 本件発明1～10について」及び「第11 1(2)イ 本件発明11～19について」に記した理由と同様の理由により、甲1に記載の発明に、他の甲号証記載の事項及び本件特許に係る優先権主張日前の技術常識を参酌しても本件発明11～19を容易に発明できたとはいえず、本件発明11～19は、特許法第29条第2項の規定に違反して特許されたものとはいえない。

3 無効理由5-3について

(1) 甲3記載の発明

甲3には、

「図3 組織所見(Hc-4) 肺転移巣 H-E染色」(甲3-10)との記載から、肺転移巣が確認されたのは、Hc-4であることが分かる。

そして、このHc-4とは、

「このうち生着し継代移植可能となったものは3例あり、45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の前後に採取したもの(Hc-3,4)、70歳男性の分化型肝癌(Hc-5)及び3歳男児の肝芽腫(Hb-1)で、それぞれ6代、2代および4代目累代中である。」(甲3-5)

との記載からみて、45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の後に採取したものと理解される。

そして、「特筆すべきことは継代2代目のラット(当審注：上記「第2 3(3)甲3記載の事項」で言及したように「継代2代目のマウス」の誤記と解される。)で、右側腹部深部に移植した腫瘍片が肝に移植されたことで、約1.5cmの腫瘍を形成した(図1)。腫瘍は塊状型で、左外側葉を残すのみで全葉にわたっていた。腹水、肝門部リンパ節転移は認めなかったが、右肺下葉に直径約2mmの球状の転移を認めた。」(甲3-7)

との記載からみて、移植された腫瘍は、45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の後に採取した肝癌腫瘍(Hc-4)をマウスに継代した2代目である。

また、「使用したマウスは雄あるいは雌のヌードマウス」(甲3-4)とあるから、移植に使用したマウスはヌードマウスである。

以上の事項を総合すると、甲3には、次の発明(以下、「甲3発明」という。)が記載されていると認められる。

「45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の後に採取した肝癌腫瘍(Hc-4)の継代2代目を、ヌードマウスの右側腹部深部に移植し、その結果腫瘍片が肝に移植されたことで、約1.5cmの腫瘍を形成し、右肺下葉に直径約2mmの球状の転移を認めたヌードマウス。」

(2) 対比・判断

本件発明1～10及び本件発明11～19と甲3発明をそれぞれ対比すると、移植する腫瘍が、本件発明1～10では「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」であり、また、本件発明11～19の「ヒト器官からの腫瘍組織塊」であって、いずれも上記「第5 本件発明1～19の解釈について」で言及したように「ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのもの」であるのに対して、甲3発明では、「45歳男性の硬変合併肝癌で化学療法の後に採取した肝癌腫瘍(Hc-4)の継代2代目」、すなわち、培養した腫瘍組織塊である点で少なくとも相違する。

甲3には、「ヌードマウスに移植されたヒト癌に転移がほとんどないのは免疫欠如動物であるためか、移植腫瘍の生物学的性格が変わったのか、あるいはSPF環境下でなかったため長期生存例が少なく、転移する以前に死亡したことなどが考えられるが、移植部位が皮下組織であることも1つの大きな

要因となりうる。すなわち、原発臓器に移植されれば同じような転移を示す可能性もあり、われわれの肝移植肝細胞癌が肺転移を惹起したことはこれを明確に証明したものと考えたい。」（甲3-12）との記載があるが、「われわれの肝移植肝細胞癌」とは、前記したように皮下継代した肝癌腫瘍(Hc-4)を2代継代したものであって、皮下継代した腫瘍組織塊が原発臓器に移植されれば同じような転移を示すことを示しているにすぎず、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのもので転移が起きる可能性を示唆しているものではない。

さらに、甲1及び甲2には、それぞれ「第11-1 無効理由5-1について」及び「第11-2 無効理由5-2について」に記したとおり、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものといえる組織を移植しても浸潤しか起きていないことが示されており、そして、本件特許に係る優先権主張日前に「ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのもの」を移植したもので、転移が確認されたものは無い。

よって、甲3発明において、転移が起きる継代培養した腫瘍である「肝癌腫瘍(Hc-4)の継代2代目」に代えて、浸潤しか記載のない甲1の「浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織」や甲2の「高分化型管状腺癌である胃癌」の「原発巣」を、ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物とすべく採用する動機がないから、本件発明1～10及び本件発明11～19のごとくすることは、当業者といえども困難である。

4 無効理由5-4について

(1) 甲4記載の発明

ア 移植されたヒト肝癌について

甲4には、「右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行ったのは10匹あるが、Hc-3の2代目とHc-5の3代目の2匹に成功したにすぎなかった。開腹したの肝への移植はHc-4の6代目の2匹に行った。いずれも生着したが、1匹は移植18日後、他の1匹は38日後にwastin diseaseとなり屠殺した。4匹とも屠殺後肝腫瘍の存在が確認された。また右肋骨弓下に移植したHc-3の2代目に、肺転移がみとめられた²⁷⁾。」（甲4-9）と記載されている。

肺転移が認められた「Hc-3の2代目」とは、（甲4-5）によると、「北大第1外科に昭和51年11月より53年5月迄入院し、開腹手術を行った肝癌患者」由来のものであって、「移植系統は肝細胞癌をHc、肝芽腫をHbと記載し、移植した順にそれぞれ番号を付した。」ものであるから、ヒト肝細胞癌の2代目であることが理解される。

また、移植されたヒト肝癌は、「前述の方法で作製した1～2mm角の組織片を外径2.5ないし1.5mmの移植針を用いて、肝中葉に移植した。」（甲4-8）と記載され、ここに記載の「前述の方法」とは「継代移植した腫瘍が一定の大きさに達した時期に、そのヌードマウスをエーテル麻酔下に心臓穿刺し、採血後無菌的に腫瘍を摘出した。この腫瘍はただちに生理的食塩水内に入れ、約2mm角に細切」（甲4-7）することをいうから、移植されたヒト肝癌は、継代したヒト肝癌をヌードマウスの皮下から摘出し、1～2mm角の組織片としたものであることが理解される。

イ 継代について

（甲4-7）に「（b）継代移植 初代あるいは継代移植した腫瘍が一定の大きさに達した時期に、・・・（略）・・・無菌的に腫瘍を摘出した。この腫瘍はただちに生理的食塩水内に入れ、約2mm角に細切し、その1ないし数個を移植針を用いて、他の新しいヌードマウスの側腹部あるいは背部の皮下に移植した。」と記載されているから、継代とは、腫瘍を継代用ヌードマウスの皮下に移植し継代した、すなわち、皮下継代するものであることが理解される。

ウ 肝への移植におけるマウスについて

（甲4-8）に「（c）ヌードマウス肝への移植」と記載されているから、肝へ移植されるものは、被移植用ヌードマウスであることが分かる。

なお、被移植用ヌードマウスも皮下継代用ヌードマウスも共に「実験動物中央研究所においてSpecific Pathogen Free下で飼育されたBALB/c系ヌードマウス(nu/nu)の雄および雌で、生後5～7週のもの」（甲4-4）である

が、前記したように移植目的と移植器官が異なるので、ヌードマウスに、被移植用と継代用という用途を付して区別することとする。

エ 肝臓への移植と転移について

（甲４－９）の記載からすると、右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行った結果、成功したのはHc-3の2代目とHc-5の3代目の2匹だけであることが分かる。そして、「右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行」なった結果、「Hc-3の2代目に、肺転移がみとめられた」ことが理解される。

また、「右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行った」とあるから、肝へ移植されていることは明白である。

なお、（甲４－９）には、「２７）」が文献として引用されている。文献「２７）」は、「内野純一、桑原武彦他：ヒト肝臓のヌードマウスへの移植、医学のあゆみ、104：31、1978。」（甲４－１３）であって、甲３に相当する。甲３においては、転移が成功したものは上記「第１１ ３（１）甲３記載の発明」で言及したように、「45歳男性の硬変合併肝臓で化学療法の後に採取した肝臓腫瘍（Hc-4）の継代2代目」である。他方、甲４においては、肺転移を起こしたのは「Hc-3の2代目」である。そして、肺転移を起こした腫瘍について、甲３及び甲４の間で特段の矛盾はなく、甲３においては、その記載のとおり、Hc-4の2代目で肺転移が確認され、甲４においては、その記載のとおりHc-3の2代目で転移が確認されたものと理解される。

オ 浸潤について

（甲４－１２）に「６）転移は肝に浸潤性腫瘍を形成した１匹のみにみられ、肺転移であった。」と記載されている。甲４には、肺転移について記載されているのは、「右肋骨弓下に移植したHc-3の2代目に、肺転移がみとめられた」（甲４－９）のもののみであるから、「右肋骨弓下に移植したHc-3の2代目」は、肺転移が認められるとともに、浸潤性の腫瘍が形成されたことが分かる。

カ 小括

以上のことを総合すると、甲４には、次の発明（以下、「甲４発明」という。）が記載されていると認められる。

「ヒト肝細胞癌Hc-3を継代用ヌードマウスで皮下継代したヒト肝細胞癌Hc-3の2代目の腫瘍を摘出し、1～2mm角の組織片としたものを、被移植用ヌードマウスの右側腹部肋骨弓下に移植針を挿入して肝に移植を行なうことで、浸潤性の腫瘍が形成されるとともに肺転移が認められたヌードマウス。」

（２）対比・判断

本件発明１～１０及び本件発明１１～１９と甲４発明をそれぞれ対比すると、移植する腫瘍が、本件発明１～１０では「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」であり、また、本件発明１１～１９の「ヒト器官からの腫瘍組織塊」であって、いずれも上記「第５ 本件発明１～１９の解釈について」で言及したように「ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのもの」であるのに対して、甲４発明では、「ヒト肝細胞癌Hc-3を継代用ヌードマウスで皮下継代したヒト肝細胞癌Hc-3の2代目の腫瘍」、すなわち、培養した腫瘍組織塊である点で少なくとも相違する。

他方、甲１及び甲２には、「第１１ ２ 無効理由５－１について」（甲１）及び「第１１ ２ 無効理由５－２について」（甲２）に記したとおり、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものといえる組織を移植しても浸潤しか起きていないことが示されており、そして、本件特許に係る優先権主張日前に「ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのもの」を移植したもので、転移が確認されたものは無い。

よって、甲４発明において、転移が起きる継代培養した腫瘍である「ヒト肝細胞癌Hc-3を継代用ヌードマウスで皮下継代したヒト肝細胞癌Hc-3の2代目の腫瘍」に代えて、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものといえるが、浸潤しか記載のない甲１の「浸潤性腺管癌と診断されたヒト乳腺組織」や甲２の「高分化型管状腺癌である胃癌」の「原発巣」を、ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物とすべく採用する動機がないから、本

件発明１～１０及び本件発明１１～１９のごとくすることは、当業者といえども困難である。

５ 無効理由５－５～無効理由５－７について

上記「第５ 本件発明１～１９の解釈について」で言及したように、本件発明１～１０の「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」は、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものと解するのが相当である。また、本件発明１１～１９の「ヒト器官からの腫瘍組織塊」は、ヒトの器官から採取した腫瘍組織塊そのままのものをいうと解するのが相当である。

よって、予備的主張としてなされた無効理由５－５～無効理由５－７は、「ヒト器官から得られた腫瘍組織塊」は、皮下継代を経たものを含むとして解釈することを前提とするものであるから、検討及び判断を要しないものとなった。

第１２ 結語

以上のとおりであるから、請求人の主張及び証拠方法によっては、本件発明１～１９に係る特許を無効とすることができない。また、本件発明１～１９に係る特許を無効とすべき他の理由を発見しない。

審判に関する費用については、特許法第１６９条第２項の規定で準用する民事訴訟法第６１条の規定により、請求人が負担すべきものとする。

よって、結論のとおり審決する。

【書類名】 全文訂正明細書

【発明の名称】 ヒト疾患に対するモデル動物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物であって、前記動物が前記動物の相当する器官中へ移植された脳以外のヒト器官から得られた腫瘍組織塊を有し、前記移植された腫瘍組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有するモデル動物。

【請求項 2】 動物が無胸腺マウスである、請求項 1 に記載のモデル動物。

【請求項 3】 ヒト腫瘍組織がヒトの肝臓、腎臓、胃、脾臓、結腸、胸部、前立腺、肺又は睾丸から得られる、請求項 2 に記載のモデル動物。

【請求項 4】 腫瘍組織がヒト腎臓から得られる、請求項 3 に記載のモデル動物。

【請求項 5】 ヒト腫瘍腎組織がマウスの腎臓の腎皮質中へ移植される、請求項 4 に記載のモデル動物。

【請求項 6】 腫瘍細胞がヒト胃から得られる、請求項 3 に記載のモデル動物。

【請求項 7】 ヒト腫瘍胃組織がマウスの胃中に、胃の内部粘膜ライニングと胃の外部腹膜コートとの間に移植される、請求項 6 に記載のモデル動物。

【請求項 8】 腫瘍組織がヒト結腸から得られる、請求項 3 に記載のモデル動物。

【請求項 9】 腫瘍結腸組織がマウスの大腸の盲腸中に移植される、請求項 8 に記載のモデル動物。

【請求項 10】 腫瘍組織が女性ヒト胸部から得られる、請求項 3 に記載の雌モデル動物。

【請求項 11】 ヒト腫瘍疾患の転移に対する非ヒトモデル動物を作製する方法であって；移植されたヒト腫瘍組織を前記動物中で増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有する実験動物を準備し；
脳以外のヒト器官からの腫瘍組織塊の試料を免疫欠損動物の相当する器官中へ移植する、

ことを含む方法。

【請求項 1 2】 実験動物が無胸腺マウスである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】 ヒト腫瘍組織がヒトの肝臓、腎臓、胃、膵臓、結腸、胸部、前立腺、肺又は睾丸から得られる、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】 腫瘍組織がヒト腎臓から得られる、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】 ヒト腫瘍腎組織がマウスの腎臓の腎皮質中に移植される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】 腫瘍細胞がヒト胃から得られる、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】 ヒト腫瘍胃組織がマウスの胃中に、胃の内部粘膜ライニングと胃の外部腹膜コートとの間に移植される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】 腫瘍組織がヒト結腸から得られる、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 9】 腫瘍結腸組織が無胸腺マウスの大腸の盲腸中に移植される、請求項 1 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明はヒト腫瘍疾患に対する非ヒトモデル動物に関する。より詳しくは、本発明はヒトの器官から得られ、動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織をもつ非ヒトモデル動物に関する。

ヒト腫瘍疾患に代る代表的モデル動物に対する要求が長い間存在した。そのようなモデル動物は多くの目的に役立つことができよう。例えばそれは、ヒトにおける腫瘍疾患の進行を研究して適当な治療形態の発見を援助するために使用できよう。そのようなモデル動物はまた提案された新抗腫瘍物質の効力の試験に使用できよう。さらに、それは癌患者の腫瘍の個別化した化学的敏感性試験に使用できよう。そのようなモデル動物の存在は薬物スクリーニング、試験及び評価を一層効率的にかつ非常に低コストにするであろう。

ヒトの腫瘍疾患に対するモデル動物の作製における若干の以前の試みは移植可能な動物腫瘍を用いた。これらは齧歯動物中に作製し、通常近交集団において、

動物から動物へ移植された腫瘍であった。他の腫瘍モデル動物は少なくとも動物系中で、発癌性であった種々の物質により動物中に腫瘍を誘発させることにより作製された。なお他の腫瘍モデル動物は自然発生腫瘍をもつ齧歯動物であった。しかし、これらの齧歯動物のモデル動物はしばしば、同じ物質を受けるヒト被験者とは非常に異なって化学療法剤に応答した。

約20年前に始められて開発された他の腫瘍モデル動物は胸腺のないマウスを用いた。これらの動物は細胞に欠陥があり、その結果外来移植組織を拒絶する能力を失なった。該マウスは明確に理解されていない理由のために、実質的に毛がなく、「ヌード」又は「無胸腺」マウスと称されるようになった。

これらのヌードマウスの皮膚の下に皮下的に移植されたときにヒト腫瘍がしばしば増殖することが見いだされた。しかし、そのようなヒト腫瘍組織が実際にマウス中に腫瘍を形成した生着率又は頻度は個々の供与体及び腫瘍の型により変動した。これらのモデル動物において、生着した腫瘍はしばしば、大部分移植の部位で増殖し、もとの腫瘍が供与体中で非常に転移性であってもまれにしか転移しなかった。従って、皮下ヌードマウスのヒト腫瘍モデル動物は、前記齧歯動物のモデル動物よりも良好であるけれども、なお実質的な欠点を有し、すなわち、皮下移植組織は転移する能力を欠いた。

前記不足のないヒト腫瘍疾患のモデル動物に対する要求を満たすために、本発明はヒト中に生ずるような腫瘍疾患の進行に全くよく似た能力を有する新規モデル動物を開示する。

発明の概要及び目的

本発明の主目的はヒト腫瘍疾患に対する改良された非ヒトモデル動物を提供することである。

本発明の主観点によれば、ヒト器官から得られて動物の相当する器官中へ移植された腫瘍組織塊を有し、移植された組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有するヒト腫瘍疾患に対する新規非ヒトモデル動物が提供される。

本発明の他の観点はヒト腫瘍疾患に対する非ヒトモデル動物を作製させる方法を提供し、該方法は移植されたヒト腫瘍組織を前記動物中で増殖及び転移させるに足る免疫欠陥を有する実験動物を準備し、ヒト器官からの腫瘍組織塊の試料を

免疫欠損動物の相当する器官中へ移植することを含む。

発明の詳細な説明

本発明のモデル動物は、移植された組織を増殖及び転移させるに足る免疫欠損を有する実験動物中へヒト腫瘍組織塊を移植することにより作製される。この使用に殊に適する実験動物はT細胞免疫を有しない系統のマウスである。これらのマウスは、一般にヌードマウス又は無胸腺マウスとして示され、容易に利用でき、チャールス・リバー・ラボラトリーズ (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, Massachusetts) [カタログ確認; Crl; nu/nu <CD-1> BR、同型接合 28~42日令] から商業的に入手できる。

本発明による免疫欠損実験動物中の腫瘍組織の配置は正位移植により行なわれる。これは、その組織塊が以前に占有していた位置に移植される移植組織塊に関する。本発明において正位移植という語はヒトの器官の新生物腫瘍組織を免疫欠損実験動物の相当する器官中へ移植することを示すために使用される。ここに使用されるヒト腫瘍組織には、例えばヒトの腎臓、肝臓、胃、膵臓、結腸、胸部、前立腺、肺、睪丸及び脳中に生ずる病理学的に診断される腫瘍である外科的に得られた新鮮な試料の組織が含まれる。そのような腫瘍には癌腫並びに肉腫が含まれ、ここに行なわれるそれらの移植はすべての段階、等級及び型の腫瘍を包含する。また、使用されるヒト腫瘍組織は、細胞ごとに分離せず、塊のまま移植する。腫瘍組織を塊のまま移植することにより腫瘍組織が本来もつ三次元的構造が維持されるので、より信頼性の高いヒト腫瘍モデル動物が得られる。

移植の前に、ヒト腫瘍組織は適当な栄養培地、例えば10%ウシ胎児血清及び適当な抗生物質例えばゲンタマイシンを含むイーグル (Eagle) の最少必須培地中に置くことにより維持される。組織を含む培地は次いで約4℃に冷却される。組織はこの方法で約24時間維持できる。

選択した組織試料は選択した器官中の適当に準備した腔中への挿入に適する大きさの塊に形成することにより移植のために準備される。試料の大きさは約0.1×0.5cmから約0.2×0.6cmまで変動することができる。適当な大きさの試料の形成に使用される技術は鉗子などで所望の大きさの片に引き裂くことにより組織を適当な大きさに引き裂くことが含まれる。

本発明による組織移植の実施に典型的に用いる顕微外科器具にはカストロビジョ (c u s t r o v i j e o) 針ホルダー、ジュアラ (j e w e l e r) の鉗子 (直及び曲)、虹彩鉗子、虹彩鉗並びに直及び曲組織鉗子が、各有歯及び各無歯のものを含めて、包含される。

腫瘍組織の移植の前に、選ばれた免疫欠損動物は適当な麻酔薬で麻酔される。肺組織を除いて前記すべての器官組織の移植が、エチルエーテルを用いる普通の麻酔法により便宜に行なわれる。肺組織が移植される場合にはペントバルビタールが麻酔薬として使用される。

ヘパトームからの組織又はヒト肝臓からの腫瘍の移植は移植部位として受容体動物の肝臓の尾状葉を用いて行なわれる。若干のゆるい縫合が薬上に置かれ、大きさ約 0.2×0.5 cm の腫瘍塊を収容するために縦方向に切開される。切り口中に腫瘍を配置した後、それを適所に確保するために縫合糸を腫瘍上にきちんと引張る。

ヒト脾臓腫瘍からの組織を移植する方法は受容体動物の脾臓中に、十二指腸に近い器官の頭部で切開することにより行なわれる。無血管領域を選ぶことに注意する。切開は選んだ領域中に行なわれ、約 0.5×0.2 cm の腫瘍塊が前記と同じ方法で移植される。すべての段階及びすべての等級の脾臓癌の組織をこの方法で移植することができよう。

ヒト乳癌からの組織の移植は受容体雌動物の胸上にポケットを外科的に形成することにより行なわれる。ポケットは好ましくは大きさ約 0.2×0.5 cm の腫瘍塊を収容するに足る大きさである。ポケット中に腫瘍を配置した後、ポケットを縫合で閉じる。すべての段階及び等級の乳癌をこの方法で移植することができよう。

受容体動物の前立腺中へのヒト前立腺癌の組織の移植は、前立腺中に切り口を外科的に形成し、次いで内腔中に大きさ約 0.2×0.3 cm の組織試料を配置することにより行なわれる。組織試料の配置後、切り口を適当な縫合で閉じる。移植組織が初めの位置から移動できないように2つの追加縫合が前立腺の頸部に置かれる。

受容体動物の睪丸中へのヒト睪丸癌の組織の移植は18番ゲージ針を睪丸に縦

軸に沿って挿入し、大きさ約0.1×0.5 cmの腫瘍塊を針を通して導入することにより行なわれる。組織試料の端が穿刺のときに見えると、針をゆっくり引き抜きその間可視腫瘍組織を針子で適所に保持する。針により作られた孔は次いで1つの縫合により閉ざされる。

受容体動物の肺中へ腫瘍肺組織を移植する準備中に、気管切開が行なわれ、シリステック管が挿管される。その後次の移植操作のいずれかを用いることができる；

(1) 気管切開管を肺葉(類)に達するまで進め；小細長(2×6 mm)の腫瘍塊を管を通して導入し、次いで管を取出し、気管の創傷を縫合で閉じる；又は

(2) 予防管を気管中へ挿入し；右胸上に小穿刺創傷を作り、右肺の葉を引き上げて胸腔をふさぎ、それにより肺の虚脱を防ぎ；肺葉を基部で弱くクランプして2つの結紮糸を肺の上にゆるく置き；肺上に切り口を作り、約0.2×0.5 cmの腫瘍をその中へ埋め、結紮糸をきちんと結び；肺葉を胸腔中へ戻し、創傷を閉じる。

すべての段階及び等級の小細胞及び非小細胞肺癌の組織を前記操作のいずれかにより移植することができよう。

腫瘍ヒト脳組織を受容体動物脳中へ移植するために、パー孔を動物の頭頂頭蓋骨を通して作る。約0.2×0.4 cmの腫瘍塊を選んで脳中へ移植する。次いで頭蓋骨中の孔を骨口ウにより封じる。

本発明のモデル動物はヒト腫瘍疾患の進行の研究において殊に有用である。これらの研究は、他の臨床試験モダリティ例えば診断映像化と組合せて、治療の最も適切な形態の選択に役立つ。

例えば、本発明のモデル動物を腫瘍映像化にかけると、臨床医は腫瘍増殖の一次及び二次両部位を確認し、動物上の腫瘍の全体的な広がりを推定することができる。腫瘍映像化は動物に標識抗腫瘍抗体例えば放射性同位体で標識された抗体を注入し；抗体に腫瘍内で局在する時間を許し；次いで放射線デテクターを用いて動物を走査することにより普通に行なわれる。コンピューターを動物の体中に検出された放射能の映像のコンパイルに使用するときコンピューターは放射線の強度に従って映像をカラーコードすることができる。抗体又はその代謝物質の蓄

積が予想されない体の領域中の高い放射能の帯域は腫瘍の存在の可能性を示す。

本発明のモデル動物はまた新抗腫瘍剤をスクリーニングして一次部位及び遠い転移部位における腫瘍に作用するか又は遠い転移の発生を防ぐそのような物質の能力を決定するために使用できる。該モデル動物はまた癌患者の腫瘍の個別化した化学的敏感性試験に有用であろう。

さらに本発明のモデル動物はヒト腫瘍疾患の進行に対するミトルション (mitrution) の効果の研究に有用である。これらの研究は健康な被験者に対する種々の欠失の実証衝撃を考えると殊に重要であることができる。

実施例 I

ヒト腎臓から切除した腫瘍の組織の外科的に得られた新鮮な試料を 5 匹の動物受容体の腎臓中へ移植した。腎細胞癌として病理学的に診断された組織試料は前記引き裂き操作により適当な大きさに調製した。

4～6 週令の 5 匹の無胸腺ヌードマウスを移植のための動物受容体として選んだ。外科のための準備中にマウスをエーテルで麻酔した。

各動物中に切開を行ない腎臓に到達した。各受容体腎臓の腎皮質の切除によりくさび状腔を形成し、約 0.5×0.2 cm の腫瘍組織の塊を欠損腔中に置いた。次いでマットレス縫合を用いて移植組織を適所に確保した。

この実施例の 5 匹のマウスはその後なお 6 か月生存している。組織移植の約 1 か月後にマウスを外科的に切開し、移植腫瘍を観察した。各事例において腫瘍が生着したと認められた。これは移植腫瘍組織が隣接組織に侵潤したことを意味する。このとき、組織学的分析を組織移植片で行なった。そのような分析には各動物から組織試料を取出し、試料を組織供与体の組織試料と比較することが含まれた。

組織学的分析に対する組織試料の調製は、(1) 試料をホルマリン中で固定し；(2) 固定した試料をパラフィン中に埋め；(3) 固定し埋めた試料の 5 ミクロンの切片を調製し；(4) 切片をヘマトキシリン及びエオシンで染色し；(5) 各切断面中の組織構造を顕微鏡的に観察することにより行なった。

組織学的分析は、受容体動物中の組織が (1) その構造及び組織型を保持し、(2) ヒト供与体中の疾患の進行によく似ていることを示した。

実施例 II

胃から切除し、胃癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製した。

4～6週令の5匹の無胸腺ヌードマウスを移植のための動物受容体として選んだ。外科のための準備中にマウスをエーテルで麻酔した。

それぞれの麻酔したマウスを切開して胃に到達した。No. 11小刀を用い、粘膜層に侵入しないように注意して胃壁中に切り口を作った。約0.5×0.2cmの腫瘍塊を受入れるに足る大きさのポケットを形成した。近似的にこの大きさの腫瘍を選び、ポケット中へ挿入し、切り口を7-0縫合糸を用いて閉じた。

この実施例の5匹のマウスは約3～4か月間生存し、他の点では異常がないと思われる。これらのマウスの胃の以後の外科切開は腫瘍が生着したことを証明した。

実施例 III

ヒト結腸から取出され、結腸癌として病理学的に診断されたヒト組織の試料を前記切り裂き操作により適当な大きさに調製した。4～6週令の5匹の無胸腺マウスを移植のための動物受容体として選んだ。外科のための準備中にマウスをエーテルで麻酔した。

それぞれの麻酔したマウスを切開して結腸に到着した。腔のポケットを腹腔に入らないように注意して漿膜筋層中に外科的に形成した。約0.5×0.2cmの選んだ腫瘍塊をポケット中へ挿入し、次いでそれを縫合で閉じた。

この移植外科を行なった5匹のマウス中の4匹は3～4か月生存し、良好な健康であると思われる。組織移植の約1か月後にマウスを外科的に切開し、腫瘍が生着したことが観察された。腫瘍はいずれも、このとき他の器官に転移しなかったと思われる。

本発明は平明な理解のために例示及び実施例によって若干詳細に記載されたけれども、一定の変更及び改変を請求の範囲内で行なうことができることは明らかであろう。

平成25年10月 4日

審判長	特許庁審判官	郡山 順
	特許庁審判官	齊藤 真由美
	特許庁審判官	田村 明照

(行政事件訴訟法第46条に基づく教示)

この審決に対する訴えは、この審決の謄本の送達があった日から30日(附加期間がある場合は、その日数を附加します。)以内に、この審決に係

る相手方当事者を被告として、提起することができます。

[審決分類] P 1 1 1 3. 1 - Y (A O 1 K)
 5 3 1
 5 3 4
 1 2 1
 1 1 3

審判長	特許庁審判官	郡山 順	8502
	特許庁審判官	田村 明照	8412
	特許庁審判官	齊藤 真由美	8931