

平成11年（行ケ）第10号 審決取消請求事件（平成12年5月16日口頭弁論
終結）

判		決	
原告	被告	雪印乳業株式会社	
代表者代表取締役		【A】	
訴訟代理人弁護士		品吉	川利 澄靖 雄雄
同		【B】	
同	弁理士	【C】	
同		【D】	
同		【E】	
被告	原告	麒麟麦酒株式会社	
代表者代表取締役		【F】	
訴訟代理人弁護士		片北林	山原 英潤 二司
同		【G】	
同	弁理士	【H】	
同			

主 文
原告の請求を棄却する。
訴訟費用は原告の負担とする。

事 実

第1 請求

特許庁が平成8年審判第3000号事件について平成10年12月3日にした審決を取り消す。

第2 前提となる事実（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

原告は、発明の名称を「エリスロポエチンの製造方法」とする特許1999303号（昭和61年（1986年）5月19日特許出願、平成3年12月17日出願公告（特公平3-79000号）、平成7年12月8日設定登録。以下、「本件特許」といい、その発明を「本件発明」という。）の特許権者である。

被告は、平成8年4月30日、本件特許を無効とすることについて審判を請求をした。

特許庁は、この請求を平成8年審判第3000号事件として審理した結果、平成10年12月3日、本件特許を無効とする旨の審決をし、その謄本は、同月21日原告に送達された。

2 本件発明の要旨

エリスロポエチン遺伝子を、レトロウィルスLTR（long terminal repeat）のプロモーターを有するベクターに挿入することによりエリスロポエチン形質導入ベクターを作成し、該エリスロポエチン形質導入ベクターをDNAトランスフェクション法によりBHK21細胞へ導入してエリスロポエチン産生細胞を作成するとともにエリスロポエチンを恒常的に産生する細胞を樹立し、次いで該細胞を培養してエリスロポエチンを生産し、得られたエリスロポエチンをモノクローナル抗ヒト・エリスロポエチン抗体吸着カラムにより単離することを特徴とするエリスロポエチンの製造方法。

3 審決の理由

審決の理由は、別紙審決書の理由写し（以下「審決書」という。）に記載のとおりであり、審決は、本件発明は、甲第1号証の3（「BLOOD」66巻5号増補1第159a頁（1985年発行）。審判甲第1号証）及び甲第2号証（「The EMBO Journal」3巻7号1477頁ないし1483頁（1984年発行）。審判甲第2号証）に記載された発明並びに周知の技術的事項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であるから、本件特許は、特許法29条2項の規定に違反してされたものであり、無効とされるべきものである旨判断した。

第3 審決の取消事由

1 審決の認否

(1) 審決の理由Ⅰ（手続の経緯及び本件発明の要旨。審決書2頁1行ないし3頁4行）、同Ⅱ（請求人の主張及び提示した証拠方法。同3頁5行ないし8頁1行）、及び同Ⅲ（被請求人の答弁及び提示した証拠方法。同8頁2行ないし11頁3行）」は認める。

(2) 審決の理由Ⅳ（請求人の提出する甲各号証及び参考資料の記載事項。審決書11頁4行ないし33頁14行）は認める。ただし、上記甲各号証には、審決認定の記載以外にも、進歩性の判断に影響する記載がある。

(3) 審決の理由Ⅴ（甲第1号証記載事項についての検討。審決書33頁末行ないし48頁7行）のうち、1（発現ベクターについて。同33頁末行ないし34頁8行）は認める。

同2（BHK細胞とBHK21細胞について。同34頁9行ないし41頁16行）のうち、次の事項は認め、その余は争う。すなわち、「組織培養辞典」株式会社学会出版センター、1993年7月10日初版発行（以下、「組織培養辞典」という。）（甲第25号証）258頁の「BHK細胞株」の項及び158頁の「初代培養細胞」の項に審決（審決書34頁12行ないし35頁1行、及び35頁12行ないし16行）認定のとおり記載されていること、甲第1号証の3の標題に審決認定のように記載されていること（同35頁17行ないし19行、36頁5行ないし8行）、被請求人が平成10年6月19日付口頭審理陳述要領書で審決認定のとおり主張したこと（同36頁19行ないし38頁1行）、甲第20号証の12（審判乙第12号証）には「NBL Lines」、「ATCC No. CRL6281」及び「ATCC CCL 10 BHK21 (C-13)」に関し審決認定（同38頁3行ないし39頁10行）のとおり記載されていること、及び甲第20号証の20（審判乙第20号証）及び甲第20号の21（審判乙第21号証）は審決の認定（審決40頁19行ないし41頁6行）のとおり記載されていることは、認める。

同3（永続細胞系について。審決書41頁17行ないし47頁8行）のうち、「甲第1号証の3（審判甲第1号証）記載の「BHK細胞」が前記したように「BHK21細胞」であることから甲第1号証の3記載の永続性細胞系の細胞は、「BHK21細胞」と認められること」（同45頁11行ないし14行）は争い、その余は認める。

同4（甲第1号証の3記載の事項のまとめ。同47頁9行ないし48頁7行）のうち、「BHK21細胞」を使用したと記載されている点（同48頁2行、3行）は争い、その余は認める。

(4) 審決の理由Ⅵ（対比及び判断。審決書48頁9行ないし83頁4行）中、本件発明と甲第1号証の3記載の発明との対比（審決書48頁9行ないし49頁7行）については、「その他の点で両者は一致する」（同49頁7行）ことは争い、その余は認める。

同1（相違点①についての検討。同49頁9行ないし76頁17行）のうち、請求人の主張内容（同49頁10行ないし52頁6行）、(1)（請求人主張(i)についての検討。同52頁9行ないし57頁9行）、(2)（請求人主張(ii)についての検討。同57頁10行ないし59頁5行）は認める。甲第19号証に関連して被請求人の求めた追加実験はその必要性が認められない旨の認定（同59頁6行ないし10行）は争う。(3)（請求人主張(iii)についての検討。同59頁11行ないし76頁17行）のうち、甲第2号証に審決認定のとおり記載されていること（同59頁12行ないし60頁12行）、本件特許公告公報（甲第1号証の2）6欄3行ないし6行に本件発明の効果が記載されていること（同61頁14行ないし18行）、及び被請求人（原告）が平成10年6月19日付口頭審理陳述要領書において(a)ないし(g)のとおり陳述したこと（同62頁3行ないし66頁6行）は認め、その余は争う。

同2（相違点②について。同77頁1行ないし78頁6行）は争う。

同3（相違点③について。同78頁7行ないし82頁末行）は争う。

効果についての判断（同83頁1行ないし4行）は争う。

(5) 審決の理由Ⅶ（むすび。審決書83頁6行ないし12行）は争う。

2 取消事由の要約

審決は、次の3ないし5のとおり、本件発明と甲第1号証の3（審判甲第1号証）記載のものと一致点の認定を誤り又は相違点を看過し（取消事由1）、相違

点についての判断を誤り（取消事由2）、効果の点についての判断を誤ったため（取消事由3）、本件発明の進歩性の判断を誤ったものであるから、違法なものと取り消されるべきである。

3 取消事由1（一致点の認定の誤り、相違点の看過）

(1) 甲第1号証の3の実施不可能

審決は、甲第1号証の3に「エリスロポエチン遺伝子を、アデノウイルス主要後期プロモーターとトリパータイター配列に基づくモジュラー発現ベクター又はSV40とメタロチオネインプロモーター(MT-1)を有する発現ベクターに挿入することによりエリスロポエチン形質導入ベクターを作成する。そのうちSV40とメタロチオネインプロモーター(MT-1)を有する発現ベクターについて、BHK21細胞へ導入してエリスロポエチンの一時的発現を確認し、BHK21細胞をSV40とメタロチオネインプロモーター(MT-1)発現ベクターを使用して形質転換し永続細胞系を樹立し、これを培養してエリスロポエチンを生産する方法。」が記載されている旨認定し（審決書47頁13行ないし48頁7行）、本件発明との一致点の認定を行っているが、誤りである。

甲第1号証の3は、実施不可能であり、本件発明の先行技術を記載する刊行物（特許法29条1項3号）には該当しない。

ア すなわち、甲第1号証の3は、学会発表のための予稿であって、英文でわずか4分の1頁の記載しかないものである。

具体的な点でも、甲第1号証の3には、BHK細胞をpD11ベクターによって形質転換してエリスロポエチンを生産することは記載されているが、pD11ベクターの構造、構築方法の実態は全く不明である。

したがって、本件特許出願時の技術水準によっては、甲第1号証の3を追試することは不可能である。

イ 審決も、被告（審判請求人）が、甲第1号証の3の実験を追試するため、本件特許出願後の文献を参酌して(C)、(D)の実験を行ったことを捉え、「当業者が誰しも実験(C)(D)のようなベクターと解するというものではなく、これらの証拠方法から実験(C)(D)のようなベクターが甲第1号証の3から自明なものとはいえない」旨（審決書56頁17行ないし57頁1行）認定し、甲第1号証の3の記載内容では、追試が不可能であることを事実上認めているものである。

(2) BHK細胞の点

審決は、甲第1号証の3記載の「BHK細胞」は「BHK21細胞」と解される旨（審決書34頁10行、11行）認定するが、誤りである。本件特許出願時、BHK細胞とBHK21細胞が共に存在していたものであるから、甲第1号証の3に記載されたBHK細胞は、文字どおりBHK細胞（以下、後記ATCCカタログにおける番号に従い、本来の「BHK細胞」を意味することを明確にするために必要がある場合は、「BHK細胞（6281）」と表記することとする。）を意味すると理解されるべきである。

ア すなわち、BHK細胞（6281）とBHK21細胞とは、本件特許出願時よりもより、その後においても別異の細胞として認識され、使用され、分譲ないし頒布されていたものである（甲第20号証の12、甲第20号証の20、甲第20号証の21）。したがって、甲第1号証の3においても、当然この両者を区別して記載したはずである。

イ(7) 審決が指摘する「組織培養辞典」（甲第21号証）は、本件特許の出願日後の1993年7月10日に出版されたものであり、この記載を根拠として、本件特許のBHK21細胞と甲第1号証の3のBHK細胞とが同一であるということとはできない。

(4) 審決は、BHK細胞が含まれるNBL Linesと呼ばれる細胞群は、「これら多くの株は、他のATCCカタログ掲載のものと異なり、初代培養及び混合物である」とのATCCカタログの記載と前記「組織培養辞典」の記載から、BHKは初代培養株であると結論付けているが（審決書36頁11行ないし18行）、ATCCカタログの記載からは、このNBL細胞群の「多くの株」が「初代培養及び混合物」であったとしても、その中のBHK(ATCC No. CRL6281)細胞が初代培養株を意味するとの解釈はできないものである。

かえて、甲第20号証の20及び甲第20号証の21では、遺伝子組換えによる物質生産にBHK細胞（6281）を使用することが記載されているが、この事実、BHK細胞（6281）が初代細胞ではなく、単一にクローン化され継代培

養が可能な細胞であることを意味している。

4 取消事由2（相違点①についての判断の誤り）

審決は、相違点①（プロモーターが、本件発明では「レトロウイルスLTR」であるのに対し、甲第1号証の3の発明では「アデノウイルス主要後期プロモーター」又は「SV40及びメタロチオネインプロモーター(MT-1)である点）について、「甲第1号証の3に記載のBHK21細胞に使用するプロモーターに、BHK21細胞と最適な組合せのプロモーターとして甲第2号証に記載されたレトロウイルスに属するマウスモロニー肉腫ウイルス(MSV)のLTRを採用し、本件発明の相違点①の如く構成し、より高いエリスロポエチン生産能を有するものにしようとするは、格別技術上の問題点はなく、当業者であれば容易に想到し得たものと認められる」旨（審決書61頁4行ないし12行）判断するが、誤りである。

(1) 甲第2号証では、融合誘発性口内炎ウイルスG蛋白の発現における3つの基本要素として、①プロモーターとしてMSV-LTRを用い、②宿主細胞としてBHK21細胞を用い、③5'領域で、ある特定の構造を有するG蛋白cDNAを用いることにより、G蛋白の効率の良い、細胞表面への、一時的発現が達成されることを示すものであって、この宿主とベクターとの組合せがいかなる遺伝子に対しても発現効率が優れていることを見いだしたものではないし、そのことを示唆する記載もない。

ア 目的蛋白質等の相違

(7) まず、甲第2号証は、「融合誘発性口内炎ウイルスG蛋白」の発現において、前記組合せが発現効率が優れていることを見いだしたものである点で、本件発明と異なる。

(4) 甲第23号証（「Mol. Cell. Biol.」8巻466頁ないし472頁（1988年））には、同一の宿主細胞及び同一のプロモーターを用いて、複数の異なるサイトカインの遺伝子が発現させたところ、それぞれの異なるサイトカインの構造遺伝子により発現量が大きく左右されている。すなわち、この例は、宿主細胞としてCOS細胞、哺乳動物細胞用発現ベクターとしてpcD、プロモーターとしてSV40あるいはSR α （SV40初期遺伝子の下流にHTLV-LTRのR+U5'領域を挿入したもの）を用いて、7種の異なるサイトカインの構造遺伝子（マウスインターロイキン-2(IL-2)、ヒトIL-2、マウスIL-3、マウスIL-4、ヒトIL-4、マウスGM-CSF、ヒトG-CSF)の発現を試みている。そして、468頁の表1には、宿主細胞としてCOS細胞を用い、R+U5'領域をもつプロモーター(SR α)とこの領域をもたないプロモーター(SV40)による前記7種のサイトカインの発現効率が示されている。この表によると、SV40とSR α プロモーターを用いた場合の発現効率の比は、発現すべきサイトカインの遺伝子によって異なり、8.6倍から118倍の開きがある。

この結果は、宿主及びプロモーターが決まっても、発現すべき遺伝子の違いによって発現効率が変化することはないことを明確に否定する実験結果である。

(5) しかも、甲第2号証は、上記融合誘発性口内炎ウイルスG蛋白の「細胞表面」での発現を行ったものであり、この発現強度から、分泌蛋白質の場合の生産物の収量を予想することは不可能である。

(6) 被告は、宿主ベクター系の汎用性を主張するが、宿主ベクター系の汎用性とは、遺伝子組換え実験等において、新たに開発された宿主ベクター系が、他の目的遺伝子について使用可能であるという意味で汎用性を有しているとはいえるが、それが目的遺伝子を用いて物質生産をするために適しているか否かは全く不明である。甲第3号証表1（9頁）に記載されているように、多数の宿主ベクター系が開発され使用されており、特定の系のみが残っているものではない。このことは、宿主ベクター系が汎用性があるからといって、良好な結果が常に得られるものではないことを示している。

イ 遺伝子発現の目的及び手段の相違

(7) 甲第2号証では、G蛋白が細胞膜の融合活性を発揮する本体であることを証明したものであり、その証明の手段としてクローン化cDNAからの融合誘発性口内炎ウイルス(VSV)G蛋白を宿主細胞表面で発現させ、発現されたG蛋白の発現レベルを、免疫蛍光法で測定している。これに対し、本件発明では、エリスロポエチンを形質転換細胞の培養により生産させ、これを単離してエリスロポエチンを製造しようとするものであり、遺伝子発現の目的及び手段において明らかに相違する。

(4) しかも、甲第2号証は、G蛋白cDNAの5'末端を処理し、5'領域の構造が相違するG蛋白cDNAを作り、G蛋白の発現を試みている。そして、G蛋白の効率的な発現にはG蛋白cDNAの5'領域のトリミングをしなければならなかったと

している（１４７７頁右欄下から１０行ないし１４７８頁左欄２５行、訳文３頁１７行ないし４頁１１行）。

このことは、同じＧ蛋白のcDNAであってもその構造が異なれば、その発現量が極端に左右されることを示している。

なお、甲第２号証は、pMSV-Gによる高発現の理由として、LTRからの転写効率の高さを挙げているが（１４７９頁右欄３４行ないし３８行、訳文５頁末行ないし６頁３行）、これを断定したものではなく、その他の可能性として、mRNAの５′末端構造の翻訳効率に対する影響（１４７９頁右欄３８行ないし４１行、訳文６頁３行ないし５行）も指摘している。

ウ 一時的発現と永続的発現の相違

一時的発現と永続的発現（永続的な生産細胞を得ること）との関係につき、一方の結果に基づいて他方を予測するという関係にないことは、本件特許出願当時はもちろん、現在においても技術常識である。

(ア) すなわち、一時的発現では、導入された遺伝子が宿主細胞の核内に遊離した状態で存在し、物質を生産するが、このような遊離状態で存在する遺伝子は細胞分裂を繰り返すことによって脱落し、宿主細胞はほどなく物質生産の能力を失ってしまう。これに対し、永続的発現では、プロモーターと目的遺伝子が染色体中に組み込まれ、一時的発現の場合のような脱落を起こさない。しかし、この組み込まれたときにposition効果等の蛋白質の発現に大きな影響を及ぼす要因が新たに派生する。

したがって、VSVのＧ蛋白に関する一時的発現の例のみが記載された甲第２号証の記載から、Ｇ蛋白の永続的発現の程度を予測することは不可能であり、まして、これと異なる酸性糖蛋白質であるエリスロポエチンを永続的に産生する安定な高生産能細胞の構築を予測することはできない。

(イ) そして、本件特許出願後においても、甲第２０号証の１３（【１】）ほか「遺伝子組換え技術を用いたヒト・エリスロポエチンの生産」蛋白質・核酸・酵素３５巻１４号２６４３頁（１９９０年）。審判乙第１３号証）は、「ところで、このような発現ベクターを開発する際に注意しなければならないことがある。まず第１点目は、transient expression系での発現ベクターの発現力の強弱は、stable expression系での結果にあまり反映されないことである。」（２６５０頁右欄下から８行ないし４行）と記載している。

さらに、その根拠とされる乙第１１号証（Gene 76巻１９頁ないし２６頁（１９８９年））は、本件特許出願後に、エリスロポエチンを一時的発現によって得られた情報に基づいて発現させたところ、一時的発現の結果に対応した結果が得られなかったことが確認されている論文である。

(ロ) 被告は、乙第８号証（DNA cloning Volume II : a practical approach 143頁ないし165頁（１９８５年））に基づき、本件特許出願当時、一時的発現に関する実験結果に基づいて永続発現に用いる宿主ベクター系を選択することは当業者にとって技術常識であった旨主張するが、乙第８号証中の「一時的発現の実験は、特定の細胞のタイプにおいてどのような調節因子が発現ベクターに含まれていなければならないかを決定するために用い得る。」（１６１頁２１行ないし２４行、訳文２枚目）との記載は、一時的発現の結果はその後の実験を行うための指標にすぎないことを述べているだけである。

エ 多くの因子の関与

(ア) 甲第２４号証（「Methods in Enzymology」185巻（１９９０年））495頁以下のcDNA遺伝子の発現ベクターの項には、哺乳動物細胞における外来蛋白質の発現に影響する因子について、「哺乳動物細胞中に導入した外来遺伝子からの蛋白質の発現効率は、DNAコピー数、転写効率、mRNAのプロセッシング、mRNAの輸送、mRNAの安定性、及びmRNAの翻訳効率、ならびに蛋白質のプロセッシング、蛋白質の分泌及び蛋白質の安定性を含む種々の因子によって規定されている。高いレベルの発現の律速段階は、遺伝子によって異なる。」（４９６頁１１行ないし１６行）と記載されている。

このように、蛋白質遺伝子の発現効率は非常に多くの因子が複雑に関与するものであり、「遺伝子の違いにより発現効率が変化することはないと認められる」という審決の認定が誤りであることは、明らかである。

(イ) 【Ｊ】博士も、その鑑定書（甲第２５号証）において、本件特許出願時、蛋白質をコードする外来遺伝子は、宿主及びプロモーターの働きのみにより制御されるものと考えられていたかという質問に対し、哺乳動物細胞に導入した外来

遺伝子からの蛋白質の発現は宿主のプロモーターの働きに加えて、導入されたDNAのコピー数、転写効率、mRNAのプロセッシング、mRNAの安定性、mRNAの翻訳効率、蛋白質のプロセッシング、蛋白質の分泌、蛋白質の安定性等によって影響をうけるものと理解されており、宿主及びプロモーターの働きのみにより制御されるものとは考えられていなかった旨回答している。

(2) 組合せを妨げる事情

ア 甲第3及び第4号証の記載によれば、本件発明の構成要件であるLTRプロモーターとBHK21細胞の組合せによってエリスロポエチンを生産することを想到することはあり得ない。

すなわち、甲第3号証(【K】「組換え動物培養細胞による物質生産」BIO INDUSTRY 2巻7号8頁ないし15頁(1985年))では、LTRプロモーターとBHK21細胞を使用した例よりも、他のプロモーターと細胞を使用したBPV-C127系とdhfr-CHO dhfr⁻系が優れていることを結論として述べており(14頁左欄1行ないし14行)、甲第4号証(【L】「遺伝子操作を応用した動物細胞による有用物質の生産」発酵と工業43巻9号9頁ないし19頁(1985年))では、CHO細胞を用いたdhfr⁻の遺伝子増幅系が最も高い生産量を与えることが記載され(表2(15頁)、及び16頁右欄16行ないし18行)、LTRプロモーターの評価についても、甲第2号証と甲第3号証は全く逆の評価が行われている。しかも、甲第2号証は1984年に頒布された文献であり、また、甲第3及び第4号証は1985年に頒布された文献であり、1985年の段階でも、LTRプロモーターが最も高いもののとの評価は、当業者間では共通のものとはなっていないものである。

当業者であれば、このような相矛盾した情報が存在する場合には、最良と判断された最新の発現系を採用するものである。

イ 被告は、CHO細胞を用いた系については既に研究のプライオリティーを主張することができなかったから、原告は本件発明の方法を選択せざるを得なかった旨主張するが、それは被告の単なる憶測にすぎない。

5 取消事由3(効果の点についての判断の誤り)

(1) 甲第1号証の3は、上記に示したように、学会発表の予稿であり追試も不可能である。そのため、原告は、甲第1号証の3に記載されているエリスロポエチンの生産性の評価のため、被告が行った甲第19号証の実験(C)、(D)より高い生産性を示した実験(F)を対象として試験を行い、本件発明が上記(F)より優れたものであり、したがって、甲第1号証の3の生産量に比してはるかに高い生産性を示し、永続細胞としても優れていることを甲第20号証の18により明らかにしたものである。

(2) これに対し、審決においては、甲第1号証の3の効果が、本件発明と比較してどのようなレベルに到達しており、そして、それに基づいて甲第2号証から予測される効果はどの程度のものであるのか、具体的な数値は一切示しておらず、全く評価の根拠を示していない。

第4 審決の取消事由に対する認否及び反論

1 認否

原告主張の審決の取消事由は争う。

エリスロポエチンの塩基配列が既に公知となっている状況で、遺伝子組換え技術によってエリスロポエチンの永続発現を行おうと考える当業者が、甲第1号証の3に接することにより、BHK21細胞を用いてエリスロポエチンを安定的に発現させ得ることを認識し、甲第2号証に接することにより、G蛋白遺伝子について「BHK21細胞-レトロウイルスLTRプロモーター」という宿主ベクター系が良好な一時的発現を示すことを認識し、これらの知見及び「宿主ベクター系の汎用性」、「一時的発現の結果をもって永続的発現の結果を推及すること」といった当該技術分野における技術常識を基礎に、甲第2号証に開示された「BHK21細胞-レトロウイルスLTRプロモーター」という宿主ベクター系を、甲第1号証の3に開示された「BHK21細胞によるエリスロポエチンの永続的発現」に結び付けることを想起し、さらに、トランスフェクション法等の周知慣用の技術的手法を使用してエリスロポエチンを永続的に発現させることを想起ないし予測することは、極めて容易なことである。

2 取消事由1（一致点の認定の誤り、相違点の看過）に対して

(1) 甲第1号証の3の実施不可能に対して

ア 甲第1号証の3は、本件発明に特許を付与することを拒絶する理由の根拠として示されたもので、本件発明の進歩性を判断するためにそこに記載の技術的思想が対比の対象とされているものであるから、そこに一定の技術的思想が記載されていれば、その思想を対比の対象とすることに妨げはない。

イ 甲第1号証の3に記載された発明は、実施可能である。

(ア) すなわち、本件特許出願当時、哺乳動物細胞を宿主とした場合に機能するベクターの基本原理は、当業者に広く知られていたものである。また、pD-11ベクターは、甲第1号証の3に記載されたとおり、「アデノウイルスのメジャー後期プロモーターとトリパータイトリダー配列に基づくモジュラー発現ベクター」であるが、「アデノウイルスのメジャー後期プロモーター」及び「トリパータイトリダー配列」自体は、当時公知だったものである。例えば、乙第1号証（【M】「哺乳動物細胞への形質導入ベクター」蛋白質・核酸・酵素30巻10号1096頁ないし1114頁（1985年））には、アデノウイルスの遺伝子地図が記載され（1106頁の図11）、メジャー後期プロモーター（主要後期プロモーター）の遺伝子地図上の位置、該プロモーターが強力であること、トリパータイトリダー（先導配列）と翻訳効率に関する重要な働きについて述べられている（1106頁右欄4行ないし1107頁左欄3行）。したがって、甲第1号証の3から当時の当業者が「pD-11」の機能を有するベクターを構築することは技術的に可能だったものである。

(イ) さらに、【M】博士（東京理科大学）は、その鑑定書（乙第2号証）において、本件特許出願当時の技術水準を具体的に説明するとともに、「本資料（注・甲第1号証の3）に記載された実験内容を、本資料の記載のみから厳密に追試することは困難であるかもしれませんが、当時の技術的知識を組み合わせることによって、文献に記載された技術情報を検証したり、さらなる改変を加えた実験を試みることは可能です。」（答2）との見解を述べている。

(2) BHK細胞の点について

ア 本争点で問題となるのは、本件特許出願当時の当業者にとって、甲第1号証の3に記載された「BHK細胞」が何を指すものとして理解されたかということである。

イ 「組織培養辞典」（甲第21号証。1993年発行）の「BHK細胞株」の項には、「BHK細胞は乳呑みハムスター腎臓細胞の初代培養細胞を総称している場合もあるが、1961年MacPhersonとStokerによって樹立されたBHK-21細胞を略称する場合もある。」（258頁右欄）と記載されている。

この記載は、当業者は、「BHK21細胞」の略称として「BHK細胞」との用語を使う場合もあることを示している。このような用語使用上のある種のルールは、当業者間において共通認識的に形成されるものであり、数年程度の時間の経過でそのルールが全く別のものになるなどということは通例あり得ないから、甲第1号証の3の刊行当時においても、当業者は、「BHK21細胞」の略称として「BHK細胞」との用語を使う場合もあったものである。

ウ 技術的観点から見ても、甲第1号証の3に記載された「BHK細胞」がBHK21細胞を意味することは明らかである。

(ア) すなわち、BHK21細胞は、1961年に樹立された後、1964年にATCC（American Type Culture Collection：米国における微生物寄託組織の1つ）に寄託された細胞株であり、遺伝子組換え技術が発達する前から生物学の分野で広く用いられていた著名な株化細胞の1つである（乙第2号証答1）。

(イ) これに対し、BHK細胞（6281）は、1982年にナバル・バイオサイエンス・ラボラトリー（NBL）という研究施設からATCCに移管された細胞の1つであるが、ATCCカタログでは「Certified Cell Lines（CCL）」との扱いはされず、「NBL Lines（NBL系統）」として別枠で扱われている。また、甲第20号証の12と同じATCCカタログの別の箇所（乙第6号証）では、「NBL Lines」について「これらの系統の多くは、ATCCカタログで他に掲載され入手可能な多くのものと異なり、初代培養で不純（primary and mixed）なものである。」との注記がされ（264頁9行、10行、訳文1頁7行、8行）、BHK細胞（6281）については細胞の由来となる動物種が「ハムスター、Cricetus cricetus」と記載されているものの、細胞の性質や由来等の特徴が記載されるべき説明欄には「不明」と記載されている（甲第20号証の12第266頁左欄）。これらは、BHK細胞（628

1) の技術的意義の低さを示すものである。

(ウ) 甲第1号証の3は、エリスロポエチンを産生する永続細胞系の樹立に関するものであるところ、「初代培養で不純(primary and mixed)」な細胞が永続細胞系の樹立に適していないことは周知であるから、甲第1号証の3刊行当時の当業者が甲第1号証の3の「BHK細胞」との記載に接した際、これをもってBHK細胞(6281)であると認識するなどということは技術的に見て極めて不合理である。他方、BHK21細胞は、ATCCにより保証(認証)された細胞株であって、遺伝子組換え技術が確立する10年以上も前に樹立された著名な株化細胞の1つであり、これがBHK細胞(6281)に比してはるかに永続細胞系の樹立に適したものであることも、甲第1号証の3刊行当時の当業者にとって常識的事実である。

エ 原告は、その主張の根拠の1つとして、「CRL6281」との記載が含まれる米国特許明細書(甲第20号証の20及び21)を引用するが、甲第20号証の20及び21には、単に「BHK(例えばATCC No. CRL6281)」と記載されているだけであり(甲第20号証の20第16欄1行、同号証の21第12欄6行)、実施例においてもBHK細胞(6281)は使用されていないものであるから、甲第1号証の3における「BHK細胞」がBHK細胞(6281)を意味すると解する根拠となるものではない。

3 取消事由2(相違点①についての判断の誤り)に対して

(1) ア 宿主ベクター系の汎用性

(ア) 当業者がエリスロポエチンに関し、既に成功例が報告されている特定の宿主ベクター系(キリン・アムジェン社による「CHO細胞-SV40プロモーター」等)以外の宿主ベクター系を選択しようとする場合、エリスロポエチン以外の他の蛋白質生産に関し論文や学会発表などで良好な生産性が報告されている宿主ベクター系を想起し、これをエリスロポエチンに適用することを試みるのが、本技術分野における常套的アプローチである。

前記乙第1号証(【M】「哺乳動物細胞への形質導入ベクター」蛋白質・核酸・酵素30巻10号1096頁ないし1114頁(1985年))は、宿主ベクター系に関する総説的論文であり、そこで「種々の腫瘍ウイルス・ベクターについてその特徴と代表的な応用例を紹介する」(1097頁左欄1行、2行)として引用されている表1(1103頁)に各宿主ベクター系の特徴ないし特性が示されているが、このことは、宿主ベクター系の汎用性が当業界における技術常識であることを前提としているものである。

(イ) 確かに、乙第1号証に「遺伝子によってはmRNAの翻訳効率がよくない場合もあるが、」(1106頁左欄4行、5行)と記載されているように、例外的に外来遺伝子の種別が目的蛋白質の発現効率に影響する場合がある。しかし、本件で問題となっているのは本件発明の進歩性であり、技術水準や技術常識に照らして引用例に本件発明に対して動機づけとなり得る記載があるか否かが本質的争点である。この観点からすれば、進歩性判断の基礎となる技術常識が「例外のない絶対的な原則」である必要など全くないものである。ある原則が一般原則として当業者に認知されていれば、それが例外的場合のある原則であっても、当該原則に従って当業者が事物を推考することは極めて自然かつ当然だからである。

本件においては、エリスロポエチンに一般原則を適用することの動機づけを妨げる事由は認められない。

【M】博士の鑑定書(乙第2号証)においても、「論文や学会発表などで良好な生産性が示された宿主/ベクター系については、研究目的のための分譲依頼が世界中から集まることがあります。宿主/ベクター系の開発は、通常は汎用性を目的としたものでありますから、一過性発現においても安定発現においても、ある遺伝子について良好な生産性を示した宿主/ベクター系を、他の遺伝子についても試みるということは、一般に良く行われることです。一方で、特定のタンパク質の高生産を課題とする場合には、種々の宿主/ベクター系について試してみることも普通に行われます。このことは、1986年当時の技術水準においても同様に期待されたことと思われれます。」(答5)と述べられている。

(ウ) 技術的にみても、プロモーターは、転写(目的遺伝子のDNAからそれに相補的なmRNAが合成されること)が開始されるベクターDNA上の領域である。そして、転写の次段階である翻訳の段階で、mRNAに転写された遺伝情報から蛋白質が合成される。この機構からも分かるとおり、転写は遺伝子形質発現の第1段階であり、目的遺伝子の発現効率の高さは、プロモーターがどれだけ転写を効率よく開始

せしめるかに大きくかかっている。また、宿主細胞の核内には転写因子というものが存在し、これが発現ベクターのエンハンサー／プロモーターに作用することにより転写活性が発現する（乙第2号証答4）。

(I) 以上のとおり、宿主ベクター系の選択は、遺伝子発現による蛋白質の生産にとって重要な要素であるとみなされているものである。しかも、発現効率の優秀性はプロモーターがいかに高効率に転写を開始させられるかに大きくかかっており、そこではベクターDNAにプロモーターと共に連結された目的遺伝子の種別は原則として問題とされないのである。もちろん、例外的に一旦開始された転写反応が途中で減衰ないし停止する現象も発見されているが、プロモーターの転写効率が発現効率を左右する重要な要素であるとの技術常識は、本件特許出願当時はもちろん、今日まで変わることなく承認されている。

イ 一時的発現と永続的発現の相違について

本件特許出願当時、一時的発現に関する実験結果に基づいて永続的発現に用いる宿主ベクター系を選択することは、当業者にとって技術常識であった。

(7) トランスフェクション法により宿主動物細胞内に導入された外来遺伝子は、直ちに宿主細胞の染色体に組み込まれるものではなく、一時的に細胞の核内に遊離状態で保持される。宿主細胞内に導入された外来遺伝子は、遊離状態でも発現するため、染色体に組み込まれないまま細胞内に存在する外来遺伝子によって導入後比較的短時間（数時間から数日）の後にピークを持つ一過性の遺伝子発現がもたらされる。これが一時的発現（transient expression）である。

外来遺伝子自体は、通常自立増殖能を有しないため、遊離状態で細胞内に存在する外来遺伝子の多くは細胞の分裂に伴い希釈ないし分解されて消失する。しかし、低頻度ではあるが外来遺伝子が染色体に組み込まれることがある。このように染色体の一部となった外来遺伝子は細胞の分裂に伴って複製されるので、これにより安定的な遺伝子発現がもたらされる。これが永続的発現（stable expression）である。

宿主細胞に導入された目的遺伝子は、(a)細胞核内に一時的に遊離状態で保持される状態を経由して、(b)宿主細胞の染色体に組み込まれるか、(c)染色体に組み込まれずに細胞の分裂に伴って希釈ないし分解されて消失するかのいずれかの途をたどる。そこで、安定発現を示す細胞株を取得するため、目的遺伝子が染色体に組み込まれた宿主細胞をそれ以外の細胞の中から「選抜」する方法（上記(b)の細胞のみを取り出す方法）が採られる。

これを発現形態に即していえば、目的遺伝子を宿主細胞に導入した場合、上記(a)の遺伝子の発現である一時的発現を示した後、選抜の手順を経て、上記(b)の遺伝子の発現である永続的発現が得られるのであり、その意味で両発現形態は連続的なものである。

そして、選抜の手法は、本件特許出願当時、既に周知慣用となっていた技術手法である。

(4) 「DNA cloning Volume II : a practical approach」（乙第8号証。1985年）の「一時的発現」の項(7. TRANSIENT EXPRESSION)には、「上述のように、種々のタイプの細胞のトランスフェクション効率のために検討すべき実験プロトコルは複数であることが多い。比較的簡単で、種々のパラメーターを迅速に明確にするために使用できるので、プロトコルの検討のために理想的な方法は一過性発現である。プラスミドDNAに特異的にコードされた、特定の酵素の発現を測定することにより、種々のプロトコルを検討でき、特定の系について最適なプロトコルを決定できる。」（155頁32行ないし37行、訳文1頁15行ないし20行）と記載され、さらに、「基本的なトランスフェクション・プロトコルのバリエーションと同様、異なる複数のベクターを試みるべきである。この段階で最良のプロトコルを決定するために慎重に費やされた時間は、後々の長期の実験における時間と不満を回避することとなるであろう。」（161頁11行ないし14行、訳文1頁下から3行ないし2頁1行）と記載されている（ここで述べられている「後々の長期の実験」は永続的発現のための実験を指している。）。この記載によれば、一時的発現の結果に従って永続的発現のための実験プロトコルを決定すべきであり、それによって永続的発現のための実験における時間と不満が回避されるとし、しかも、このことは実験プロトコルだけでなくベクターの選択についても同様だと述べているものである。

(ウ) 甲第3号証は、鐘淵化学工業株式会社による組換え動物細胞を用いたヒトγインターフェロン生産研究例の報文であるが（524頁右欄下から2行、

1行)、永続的発現における生産性をみる前に一時的発現の実験をまず行い、その後CHO(一時的発現で高活性を示した細胞)について永続的発現を行っている。

(イ) 【M】博士も、「宿主／ベクター系の開発は、通常は汎用性を目的としたものでありますから、一過性発現においても安定発現においても、ある遺伝子について良好な生産性を示した宿主／ベクター系を、他の遺伝子についても試みるということは、一般に良く行われることです。」(乙第2号証答5)と指摘している。

(オ) 原告は、「position効果」について主張する。

しかしながら、position効果といった公知の要因の存在を当然の前提に、それにもかかわらず当業者であれば一時的発現の結果を永続的発現の結果に推及するという技術常識が存したものである(乙第2号証答4)。

(カ) 原告は、甲第20号証の13に基づく主張をする。

しかしながら、甲第20号証の13の文献及び同文献が引用依拠する乙第11号証(Hideki Yanagiら「ヒトリンパ芽球・ナマルバ細胞におけるヒトエリスロポエチンcDNAの発現：安定的発現レベルと一過性発現効率との不一致」Gene, 76巻19頁ないし26頁(1989年))は、本件特許出願後に頒布されたものであり、そもそもこれらの文献は本件発明の進歩性を基礎付ける資料たり得るものではない。

しかも、甲第20号証の13やその根拠をなす乙第11号証は、「一時的発現の結果から永続的発現の結果を推及する」という技術常識を前提にしつつ、「一時的発現系における結果をもって永続細胞での最終的な生産性の評価をすることはできない」ことを述べているにすぎないものである。

ウ 原告の主張に対する反論

(ア) 原告は、甲第23ないし第25号証に基づき、蛋白質遺伝子の発現効率は非常に多くの因子が複雑に関与する旨主張する。

しかしながら、上記甲各号証の記載は、いずれも、宿主とプロモーターの組合せが高生産に影響する重要な要素であることや、蛋白質をコードする外来遺伝子は宿主やプロモーターの働きにより発現するものであり、通例当該外来遺伝子自体は通常翻訳や転写に何らの影響も及ぼさないという審決の基本的な認定と相反するものではない。上記甲各号証は、いずれも組換え遺伝子による物質生産において宿主ベクター系が重要であることを当然の前提に、それ以外の諸々の要素も目的蛋白質の生産性に関係するということを述べているにすぎないものである。

(イ) 原告は、甲第23号証には、同一の宿主細胞及び同一のプロモーターを用いた発現系において、サイトカイン遺伝子の種類による発現効率のばらつきが示されており、したがって、「宿主及びプロモーターさえ決まれば、Gタンパク質とエリスロポエチンという遺伝子の違いにより、発現効率が増加することはない」旨の審決の認定は誤りである旨主張する。

しかしながら、原告が指摘する甲第23号証468頁の表1の「SR α activity/SV40 activity」の記載及び同頁左欄9行ないし14行の記載では、(COS7一時的発現システムにおいて)すべての遺伝子に関し、SR α プロモーターはSV40初期プロモーターよりも発現効率が8.6ないし118倍優れていることが示されているのである。この記載が示唆していることは、遺伝子の種別を問わず、SR α プロモーターはSV40初期プロモーターより優れているということである。このように、特定の宿主ベクター系の優秀性を一貫して述べる甲第23号証の開示内容は、審決の上記認定と何ら矛盾するものではない。

(ウ) 原告は、甲第2号証は、pMSV-GIによる高発現の理由として、LTRからの転写効率の高さを断定したものではなく、mRNAの5'末端構造の翻訳効率に対する影響というその他の可能性を指摘している旨主張する。しかしながら、原告指摘の箇所は、「他の可能性」として付加的に論じられているものにすぎず、甲第2号証に接した当業者が、同号証から、BHK21細胞-MSVプロモーターという宿主ベクター系は転写効率に優れていることを強く示唆ないし教示されることは明らかである。

(2) 組合せを妨げる事情について

原告は、甲第3及び第4号証も見た場合には、当業者であれば、本件発明のBHK21細胞とLTRプロモーターとの組合せを想到するのではなく、甲第3及び第4号証の記載の中でも最も高発現の系を選択するはずである旨主張する。

しかしながら、甲第3及び第4号証には、CHOdhfrを用いた系が挙げられているが、1985年6月に公開されたキリン・アムジェン社による国際特許出願(甲第

5号証)等の存在により、本件特許出願当時、CHO細胞を用いた系は既に他者によって開発がされたものとして広く知られていたものであり、その意味で、上記系は他の研究者がもはやプライオリティを主張し得るものではなかったのである。このような当時の当業者が置かれていた立場を考えれば、原告の上記主張が当を得ていないのは明らかである。

4 取消事由3(効果の点についての判断の誤り)に対して

(1) 原告は、エリスロポエチンについて、BHK 21細胞にレトロウイルスLTRプロモーターを組み合わせたことによる予測し得ない効果を立証する義務を負っているところ、本件特許公告公報における「発明の効果」の記載(甲第1号証の2第18欄16行ないし20欄末行)は、BHK 21細胞ではなくCHO細胞を用いた場合との比較であり、【N】教授らの平成5年9月6日付け実験報告書(甲第20号証の1)も、CHO細胞を用いた甲第5号証記載の発明との比較であって、これらは甲第1号証の3と甲第2号証とを組み合わせたことによる予測し得ない効果を証明するものではない。

よって、本件発明が予測し得ない効果を奏することについての立証がなされたということとはできない。

(2) 審決は、甲第2号証では、高生産に影響する宿主とプロモーターの組合せを様々に試験し、BHK 21細胞とLTRプロモーターの組合せが最適であることを見出したことが開示され、しかもBHK 21細胞との組合せにおいて、レトロウイルスLTRプロモーターは、SV40初期プロモーターよりも優れていることがデータとして示されていること(甲第2号証1480頁第4図、審決書59頁11行ないし61頁3行、71頁下から4行ないし1行等)、甲第1号証の3には、エリスロポエチンについて、BHK 21細胞を用いて永続細胞系が樹立し得ることが開示されていること(審決書41頁下から2行ないし45頁14行等)を前提に、本件特許公告公報(甲第1号証の2)における効果の記載を検討して、「本件発明により奏される効果も、甲第1号証の3、甲第2号証及び前記各周知の技術的事項から当業者が容易に予測できる域を越えるものではない」(83頁1行ないし4行)旨認定しているものであり、審決の認定に何ら誤りはない。

(3) 原告は、甲第20号証の18に基づく主張をするが、同号証の実験では、個々の細胞の倍化時間やエリスロポエチン生産の安定性に関するデータを得るため、細胞の増殖と植え継ぎを繰り返す継代培養を実施しているが、この継代培養の表から得られるデータと蓄積生産性のデータが整合性の欠けたものとなっている。典型的な例は、甲第20号証の18における「(23) 3B5 (LTRプロモーター)」と「(33) 4G2 (SV40プロモーター)」の比較において見られる。表2及び表4における両者の「EP0濃度」の項を参照すると、(33) 4G2 (SV40プロモーター)の方が継代日数である培養3日及び4日において常に蓄積生産性が高いという結果を示している。これを前提すれば、培養6日までの蓄積生産性のデータを示した図4及び図5のデータでも、少なくとも培養3日までは表2及び表4のデータと同様の傾向となることが予想されるが、図4及び図5では培養開始1日から6日に至るまでいずれの日数においても(23) 3B5 (LTRプロモーター)の方が蓄積生産性が高いという逆転した結果となっている。このように、甲第20号証の18に示されたデータは全体として整合性がとれておらず、同号証のデータは客観性、信憑性の極めて乏しいものといわざるを得ない。

理 由

1 取消事由1(2)(BHK細胞の点)について

甲第1号証の3に記載されたBHK細胞はBHK 21細胞を意味し、同号証に接する当業者も、そのように理解するものと認められる。

(1) 甲第1号証の3によれば、「BLOOD」66巻5号増補1第159a頁(1985年11月発行)は、1985年12月7日ないし10日に米国のニューオーリンズで開催された米国血液学会の講演予稿集であることが認められ、同号証には、「ヒトエリスロポエチン遺伝子の染色体位置決定及び哺乳動物永続細胞系におけるクローン化ゲノム配列の高レベル発現」と題する学会発表の予稿が掲載され、その中に「エリスロポエチン(以下、「Ep」という。)は、赤血球産生を調節する糖タンパク質ホルモンである。我々は・・・Epの遺伝子を含むファージを単離し・・・イントロン含有ゲノム配列を有する2.4kbのApa I フラグメントをCOS及びBHK細胞での発現に使用した。クローン化したEp遺伝子をpD-11、即ちアデノウイルスのメジャ

一後期プロモーターとトリパータイトリダー配列に基づくモジュラー発現ベクター、又はpBDsm・・・即ちSV40とメタロチオネインプロモーター(MT-1)に基づく発現ベクターに挿入した。一時的発現ではCOS細胞は250~300単位のEp/上清液mlを産生したが、一方BHK細胞は50~140単位のEp/上清液mlを産生し、そして、重金属によるMT-1プロモーター誘発後には2~3倍の高い値で産生した。組換え体ヒトEpは・・・ヒト尿から精製した天然Epと同一の投与量応答関係を示し・・・インビボで十分に活性であった。・・・メトトレキセートを含有する選択培地中で樹立した永続細胞系は、増幅前に300単位までのEp/上清液mlを産生した。」と記載されていることは、当事者間に争いがない(審決書11頁7行ないし13頁3行)。

(2) ア BHK 21細胞について

(7) 乙第5号証によれば、「The Molecular Biology of Tumor Viruses」(1977年)の「ハムスター細胞系統: CHO及びBHK」の節には、「グラスゴーのウイルス学研究所の【O】と【P】はシリアン・ハムスター系のBHK 21を樹立した。・・・生後1日の幼若ハムスターのシリーズにおける21番出生仔からの腎臓細胞(ゆえにBHK 21)は、約2か月の培養の後、急速に増殖する細胞系統として自然樹立された。系統のサブクローン、特にクローン13は、1961年以降、ポリオーマ・ウイルス形質転換の研究のため広範囲に使用されるようになった・・・」(89頁下から6行ないし90頁3行、訳文1頁下から10行ないし3行)と記載されていることが認められる。また、同号証の表2. 9のパートI、II及びIIIにおいて、「BHK 21」が、代表的な22種の細胞系統の5番目として記載されていることが認められる。

(4) 甲第16号証及び弁論の全趣旨によれば、バイオテクノロジーの分野における代表的な辞典である【Q】ら監修「生化学辞典」(1984年発行)の「BHK-21(株)細胞」の項(975頁)には、「生後1日目のシリアン(ゴールデン)ハムスターの腎臓より培養、その後繊維芽細胞株クローン(クローン13)として分離された細胞系統。・・・ポリオーマウイルスによりトランスフォーメーション、口蹄疫、狂犬病や多くのアルボウイルスの研究に使用される。またサブクローンを選ぶことによって軟寒天内コロニー形成を指標とする化学物質によるトランスフォーメーションの研究に使用される。」と記載されていることが認められる。

(4) そして、甲第20号証の12及び乙第6号証によれば、甲第1号証の3の刊行後に発行された版のものではあるが、米国の国際特許微生物寄託機関であるアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(以下、「ATCC」と記載する)が1988年に発行した「セルライン及びハイブリドーマのカatalog」第6版中の「Certified Cell Lines - CCL」(「Certified Cell Lines」とは、「保証された細胞系統」を意味する。審決書39頁4行、5行参照)を掲載した同カatalog 9頁には、「ATCC CCL10 BHK-21(C-13)」が登録されており、また、「BHK 21」は、上記カatalogの266頁にも、NBL系統のATCC CRL No. 6282として登録され、その特性等の記述欄に「腎臓、正常」と記載されていることが認められる。

イ BHK細胞(6281)について

(7) 前記甲第20号証の12及び乙第6号証によれば、前記ATCCカatalogの264頁ないし266頁に、NBL系統のATCC CRL No. 6281として「BHK」細胞が登録され、その特性等の記述欄に「不明」と記載されていることが認められる。そして、同号証によれば、「NBL系統」の説明として、「カリフォルニア州オークランドのナバル・バイオサイエンス研究所(NBL)のスタッフにより開発されたヒト及び動物の細胞系統(全1552)の全てのコレクションは関係書類と共に1982年にATCCに移管された。」(264頁1行、2行、訳文1頁3行ないし5行)、「これらの系統の多くは、ATCCカatalogで他に掲載され入手可能な多くのものと異なり、初代培養で不純なものである。」(264頁9行、10行、訳文1頁7行、8行)と記載されていることが認められる(「初代培養」とは、「生体から分離して体外培養に移した組織や細胞で、最初の植し替えをするまでのもの。」を意味する。審決書35頁12行ないし16行参照)。

(4) 甲第16号証によれば、我が国の代表的な辞典である前記1984年発行の「生化学辞典」には、前記(ア(4))のとおり、「BHK-21(株)細胞」の項があり、その解説が掲載されているが、「BHK細胞(6281)」についての項や解説は存在しないことが認められる。

(4) なお、1985年発行の甲第3号証(【K】ら「組換え動物培養細胞による物質生産」BIO INDUSTRY 2巻7号13頁)には、「BHK」細胞に関連する記載

が存在するが、これがBHK 21細胞ではなく、BHK細胞（6281）を意味することを認めるに足る証拠はない。

甲第15号証（「NATURE」316巻IX号271頁ないし273頁（1985年7月発行））にも、「BHK」細胞に関連する記載が存在するが、これがBHK 21細胞ではなく、BHK細胞（6281）を意味することを認めるに足る証拠はない。

（イ） 甲第20号証の20及び甲第20号証の21によれば、1997年に発行された米国特許第5,681,714号明細書の16欄、及び1997年に発行された米国特許第5,650,501号明細書の12欄には、「本発明を実施するのに適当な哺乳動物細胞にはとりわけ次のものが含まれる：COS（例えば、ATCC No. CRL 1650 又は1651）、BHK（例えば、ATCC No. CRL 6281）、CHO・・・」と記載されていることが認められるが、これらの明細書中には、BHK細胞（6281）が使用可能な細胞の例として他の多数の細胞とともに列挙されているだけであり、実施例の項等には、BHK細胞（6281）が現実使用されたことを示す記載は見いだせない。

ウ 「組織培養辞典」（甲第21号証。1993年7月10日初版発行）258頁の「BHK細胞株」の項に、「BHK細胞は乳呑みハムスター腎臓の初代培養細胞を総称している場合もあるが、1961年MacPhersonとStokerによって樹立されたBHK-21細胞を略称する場合もある。」（258頁）と記載されていることは、当事者間に争いが無い（審決書34頁12行ないし35頁1行）。

そして、甲第2号証によれば、1984年に発行された「The EMBO Journal」3巻7号1477頁ないし1483頁の論文「融合活性を有する水疱性口内炎ウイルスG蛋白のクローン化cDNAからの細胞表面での発現」には、審決が認定しており（審決書17頁15行ないし19行）、「BHK 21細胞」（baby hamster kidney 21 cells（甲第2号証1477頁左欄13、14行目）、BHK 21 cells（1478頁左欄本文17行目））の表記があるとともに、その略称として「BHK細胞」（baby hamster kidney（BHK）cells（1477頁左欄下から5、6行目）、BHK cell（1477頁右欄下から5行目）、BHK cells（1479頁左欄本文9行目及び同頁右欄37行目））の表記も用いられていることが認められる。

これらの記載及び弁論の全趣旨によれば、甲第1号証の3の刊行時点である1985年当時においても、当業者は、BHK 21細胞の略称として「BHK細胞」との表現を使用することがあったことが認められる。

エ 以上の事実を総合すると、甲第1号証の3の刊行時点において、BHK 21細胞は、バイオテクノロジーの分野における代表的な辞典である「生化学辞典」等にも収載されており、バイオテクノロジーの分野における各種研究に広く用いられるものであることが当業者に周知であったものであり、しかも、BHK 21細胞の略称として「BHK細胞」という用語が使われることもあったものであるから、甲第1号証の3の記載に接した当業者は、同号証に記載された「BHK細胞」はむしろ周知のBHK 21細胞を意味するものと理解するのが自然であると認められ、これと同旨の審決の認定に誤りはない。

「BHK細胞」がBHK 21細胞ではなく、BHK（6281）を意味するものと理解される旨の原告の主張は採用することができない。

（3） よって、原告主張の取消事由1（2）は理由がない。

2 取消事由1（1）（甲第1号証の3の実施不可能）について

甲第1号証の3に記載された発明は、実施可能であり、本件発明の先行技術となるものと認められる。

（1） 前記1（1）に説示の甲第1号証の3の記載によれば、甲第1号証の3の記載は短いものではあるが、動物細胞へのDNAの導入法及びエリスロポエチンの精製法を除き、使用した宿主細胞、プロモーター等の点につき少なくとも本件発明の構成と対応する程度の詳しさで開示されていることが認められる。

（2） 動物細胞へのDNAの導入法について検討すると、甲第4号証によれば、「発酵と工業」43巻9号に掲載された【L】「遺伝子操作を応用した動物細胞による有用物質の生産」との総説（1985年発行）には、「最近、遺伝子操作を応用した動物細胞によるヒト由来の有用物質の生産技術・・・を利用することにより、これまでにティッシュ・プラスミノゲン・アクチベータ（tPA）、エリスロポエチン（注・エリスロポエチンのことである。）、血液凝固第Ⅷ因子、B型

肝炎ウイルスの表面抗原、抗体など、医薬品として有望な多くの生理活性蛋白質が組換え動物細胞を用いて生産されている。」（9頁左欄2行ないし8行）、「動物細胞へのDNAの導入法・・・としてはほとんどの場合、リン酸カルシウム（Ca-PO₄）法、プロトプラスト融合法、微注入（マイクロインジェクション）法のいずれかが用いられている。」（12頁左欄11行ないし17行）と記載されていることが認められ、これらの記載によれば、動物細胞へのDNAの導入法は、甲第1号証の3の刊行時点においても、当業者に周知の技術であったことが認められる。

（3） さらに、エリスロポエチンの精製法については、甲第5号証（PCT出願WO85/02610号の国際公開パンフレット）、甲第12号証（特開昭60-41614号公報）、及び甲第13号証（特表昭60-500558号公報）によれば、それらの公開特許公報等には、抗体吸着カラムを使用することによりエリスロポエチンが精製可能であることが記載されていることが認められ、これらの記載によれば、エリスロポエチンの精製法は、甲第1号証の3の刊行当時においても、当業者に周知の技術であったことが認められる。

（4） そうすると、動物細胞へのDNAの導入法及びエリスロポエチンの精製法については、上記説示の周知技術により補うことができるものである。

他に甲第1号証の3に記載された技術の実施を困難にする事情は認められず、したがって、甲第1号証の3は、実施可能なものであると認められる。

（5） 原告は、審決も「当業者が誰しも実験(C)(D)のようなベクターと解するというものではなく、これらの証拠方法から実験(C)(D)のようなベクターが甲第1号証の3から自明なものとはいえない」旨（審決書56頁17行ないし57頁1行）認定し、甲第1号証の3の記載内容では追試は不可能であることを事実上認定している旨主張するが、審決書中の上記記載は、上記(C)、(D)の実験に甲第1号証の3に記載されていない技術が使用されていることを理由に、上記実験は甲第1号証の3に記載のものとはいえないと認定にしているにすぎないものと認められるから、原告の上記主張は採用することができない。

（6） よって、原告主張の取消事由1(1)は理由がない。

3 取消事由2（プロモーターに関する相違点①についての判断の誤り）について

（1）ア(7) 甲第3号証によれば、【K】「組換え動物培養細胞による物質生産」BIO INDUSTRY 2巻7号8頁ないし15頁（1985年発行）には、以下の記載があることが認められる。

「動物培養細胞を宿主とする組換えDNA技術による物質生産法が最近注目を集めている。この技術の概要と今までに発表された研究例を、高生産の決め手となる宿主ベクター等を中心に述べる。」（8頁要約欄）、

「動物細胞における宿主ベクター系は大腸菌におけるプラスミドベクターのように確立されたものではなく、現在も優れた系の開発をめざし研究が進行中である。」（10頁左欄1行ないし4行）、

「染色体に外来の遺伝子を組込むこと（integration）によって形質転換体を得る方法も盛んに行われており、生産性の点からも有力な方法である」（10頁左欄4行ないし7行）、

「この方法（注・染色体へのintegration）は、DNAの細胞への導入が容易になった現在、最も簡単な方法として広く使われている。」（11頁左欄14行ないし16行）、

「細胞内に導入されたDNAは1部が核内に入り、さらにその1部は染色体にintegrateされる。一旦integrateされると増殖に伴って脱落せずに保持されることが多く、安定性の点では非常に優れている」（11頁左欄16行ないし20行）、

「転写の強さを決定するプロモーターに何をを使うかは非常に重要である。最もよく使われるのはウイルスのプロモーターで、特長は強くかつ宿主の範囲が広いことである。その中で最も頻繁に使用されるのがSV40 earlyである。・・・その他、アデノウイルスのmajor late プロモーター、レトロウイルスのLTR、Herpes simplexウイルスのTKのプロモーター等も使われる。」（12頁右欄2行ないし13行）、

甲第3号証表2（13頁）には、生産に用いられる宿主として、「CHO、BHK、チンパンジー肝」が示されている。

（イ） 甲第4号証によれば、【L】「遺伝子操作を応用した動物細胞による有用物質の生産」発酵と工業43巻9号9頁ないし19頁（1985年発行）には、次の記載があることが認められる。

「最近、遺伝子操作を応用した動物細胞によるヒト由来の有用物質の生産技

術・・・を利用することにより、これまでにティッシュ・プラスミノゲン・アクチベータ（tPA）、エリスロポエチン（注・エリスロポエチンのことである。）、血液凝固第Ⅷ因子、B型肝炎ウイルスの表面抗原、抗体など、医薬品として有望な多くの生理活性蛋白質が組換え動物細胞を用いて生産されている。」（9頁左欄2行ないし8行）、

「動物細胞における遺伝情報発現機構の解析は進んでおり、そこで得られた重要な基礎的知見は、即座に、組換え動物細胞での目的蛋白質の生産量向上に応用できる状況にある。」（9頁右欄6行ないし9行）、

「動物細胞へのDNAの導入法・・・としてはほとんどの場合、リン酸カルシウム（Ca-P0₄）法、プロトプラスト融合法、微注入（マイクロインジェクション）法のいずれかが用いられている。」（12頁左欄11行ないし17行）、

「Ca-P0₄法は細胞の持つ貪食作用を利用する方法であり、最もよく用いられている。」（12頁左欄17行ないし19行）、

甲第4号証表1（10頁）及び表2（15頁）には、生産に用いられる宿主細胞として、CV1、C127、HeLa、FM3A、Vero等が開示されている。

また、甲第4号証の表2には、組換え動物細胞によるヒト有用蛋白質の生産に使用されているプロモーターの例として、SV40初期（early）、SV40後期（late）、アデノウイルスの主要後期（major late）、Moloneyネズミ白血病ウイルスのLTR（すなわち、レトロウイルスのLTR）等のプロモーターが示されている。

（ウ） さらに、乙第2号証によれば、【M】博士の鑑定書（乙第2号証）には、「論文や学会発表などで良好な生産性が示された宿主／ベクター系については、研究目的のための分譲依頼が世界中から集まることがあります。宿主／ベクター系の開発は、通常は汎用性を目的としたものでありますから、一過性発現においても安定発現においても、ある遺伝子について良好な生産性を示した宿主／ベクター系を、他の遺伝子についても試みるということは、一般に良く行われることです。一方で、特定のタンパク質の高生産を課題とする場合には、種々の宿主／ベクター系について試してみることも普通に行われます。このことは、1986年当時の技術水準においても同様に期待されたことと思われます。」（答5）と記載されていることが認められる。

（エ） これらの記載及び弁論の全趣旨によれば、本件特許出願前において、バイオテクノロジーの分野における技術水準は、組換え動物細胞を宿主として、遺伝子組換え技術により医薬品とし有望な生理活性蛋白質を生産する技術は、当業者の注目を集めており、既に、エリスロポエチンを含む多くの生理活性蛋白質が生産されており、宿主細胞としてCHO、BHK21、CV1、HeLa、Vero細胞等が周知であり、それと組み合わせよく使用されるプロモーターとして、SV40初期（early）、SV40後期（late）、アデノウイルスの主要後期（major late）、レトロウイルスのLTR等が周知であったこと、そして、当業者、研究者は、動物細胞における宿主ベクター系は大腸菌におけるプラスミドベクターのように確立されたものではなく、現在も優れた系の開発をめざし研究が進行中ではあるが、宿主ベクター系が高生産の決め手となるとの認識を有し、ある生理活性蛋白質について生産性が高いことが報告された宿主ベクター系を他の生理活性蛋白質の生産にも適用することを試みるというものであったことが認められる。

これに反する原告の主張及びこれに沿う甲第25号証の記載（【J】博士の鑑定書）等は、上記認定の本件特許出願当時の技術水準を多少低く表現しようとするものであり、上記甲第3、第4号証及び乙第2号証に照らし、採用し難いところである。

イ そして、甲第2号証によれば、「The EMBO Journal」3巻7号1477ないし1483頁（1984年発行）には、次の記載があることが認められる（一部は当事者間に争いが無い。）。

「融合活性を有する水疱性口内炎ウイルスG蛋白のクローン化 cDNAからの細胞表面での発現」（標題）、

「遺伝子操作により発現ベクター内に組み込み、ガラス製微小針（マイクロニードル）を用いてベビーハムスター腎21細胞（注・BHK21細胞）の核内にインジェクションしたクローン化cDNAから、G蛋白を細胞表面上に発現させた。」（1477頁左欄12行ないし16行、訳文1頁12行ないし14行）、

「G蛋白発現レベルを増加するための方策として、幾つかの異なったプロモーターを試験した。マウスモロニー肉腫ウイルス（MSV）のロングターミナルリピー

ト (LTR)、単純ヘルペスウイルス (HSV) 由来のチミジンキナーゼ (TK) プロモーター、および共に・・・由来の熱ショック (HS) プロモーターと copia-LTR エlementなどを検討した。」(1479 頁左欄下から 6 行ないし 1 行、訳文 5 頁 2 行ないし 6 行)、

「MSV プロモーター・・・(を含むコンストラクションを) pMSV-G・・・と名付けた。」(1479 頁左欄下から 1 行ないし右欄 12 行、訳文 5 頁 6 行ないし 14 行)、

「マイクロニードル (微小針) でインジェクションした細胞の免疫蛍光染色解析を用いて G 蛋白発現を調べたところ、pMSV-G のコンストラクションが断然最良の結果をもたらした」(1479 頁右欄 16 行ないし 18 行、訳文 5 頁 17 行、18 行。「コンストラクション」は、プロモーター、目的蛋白質の遺伝子などを組み込んだベクターのことを意味している。)、

「様々なプロモーターコンストラクションを用いてトランスフェクトした細胞 (リン酸カルシウム共沈殿法) から由来した G 蛋白について、PAGE 電気泳動-免疫ブロッティング法により分析した結果、pMSV-G サンプル中に、精製 VSV (注・水疱性口内炎ウイルス) 及び VSV 感染細胞溶解物の G 蛋白と同じ移動度を示す明瞭なバンドが認められた (図 4)。他のサンプルは、検出可能な G 蛋白バンドを示さなかった。・・・pMSV-G から発現した G 蛋白が、VSV の G 蛋白と同じ移動度を示すことは、この G 蛋白が正確に合成され、プロセスされていることを示唆している。他のコンストラクションに比較して、pMSV-G DNA からの G 蛋白発現が優れていること理由は明らかではないが、他の何れのプロモーターコンストラクトに比較して、MSV プロモーターからの転写効率が BHK 細胞で高いことに起因している可能性が高い。他の可能性として、他のコンストラクトから発現した mRNA よりも pMSV-G から転写された mRNA の 5' 末端がリボゾームとより良好な翻訳開始複合体を形成することも考えられる。」(1479 頁右欄 24 行ないし 41 行、訳文 5 頁 23 行ないし 6 頁 5 行)、

「DNA ベクターの細胞内への導入

環状形の DNA 発現ベクターを、マイクロニードルによるインジェクションまたはリン酸カルシウムトランスフェクション法の何れかを用いて種々細胞系の核内に導入した。・・・Graham・・・のプロトコルに従って、リン酸カルシウム共沈殿法を使用した。」(1482 頁右欄 16 行ないし 26 行、訳文 10 頁 10 行ないし 20 行)

ウ これらの記載によれば、甲第 2 号証には、G 蛋白の発現についてはあるが、BHK 21 細胞を宿主として蛋白質を発現させたところ、単純ヘルペスウイルス (HSV) 由来のチミジンキナーゼ (TK) プロモーター、熱ショック (HS) プロモーター等の他の周知の強力なプロモーターと比較して、マウスモロニー肉腫ウイルス LTR プロモーター (すなわち、レトロウイルス LTR) が、「断然最良の結果をもたらした」ことが明確に示されているから、前記アの技術水準の下で、BHK 21 細胞とレトロウイルス LTR の組合せをエリスロポエチンの製造に適用することを想到することは、当業者にとって容易なことであったものと認められる。

(2) 原告の主張に対する判断

ア 原告は、甲第 20 号証の 13 等に基づき、一時的発現の結果に基づいて永続的な発現を予測するという関係にない旨主張する。

しかしながら、乙第 8 号証によれば、「DNA cloning Volume II: a practical approach」(1985 年発行) の「一時的発現」の項 (7. TRANSIENT EXPRESSION) には、「上述のように、種々のタイプの細胞のトランスフェクション効率のために検討すべき実験プロトコルは複数であることが多い。比較的簡単で、種々のパラメーターを迅速に明確にするために使用できるので、プロトコルの検討のために理想的な方法は一過性発現である。プラスミド DNA に特異的にコードされた、特定の酵素の発現を測定することにより、種々のプロトコルを検討でき、特定の系について最適なプロトコルを決定できる。」(155 頁 32 行ないし 37 行、訳文 1 頁 15 行ないし 20 行) と記載され、さらに、「基本的なトランスフェクション・プロトコルのバリエーションと同様、異なる複数のベクターを試みるべきである。この段階で最良のプロトコルを決定するために慎重に費やされた時間は、後々の長期の実験における時間と不満を回避することとなるであろう。」(161 頁 11 行ないし 14 行、訳文 1 頁下から 3 行ないし 2 頁 1 行) と記載されていることが認められる。さらに、乙第 2 号証によれば、【M】博士は、その鑑定書において、「宿主/ベク

ター系の開発は、通常は汎用性を目的としたものでありますから、一過性発現においても安定発現においても、ある遺伝子について良好な生産性を示した宿主／ベクター系を、他の遺伝子についても試みるということは、一般に良く行われることです。」（答5）と指摘していることが認められる。

これらの記載によれば、本件特許出願当時、ある遺伝子について一時的発現においても良好な生産性を示した宿主／ベクター系につき、他の遺伝子の永続的発現においても良好な結果を示す可能性があるとの認識及びその期待の下に実験・開発を試みることの技術常識があったものと認められる。

確かに、原告が指摘する甲第20号証の13中には、「ところで、このような発現ベクターを開発する際に注意しなければならないことがある。まず第1点目は transient expression系での発現ベクターの発現力の強弱は、stable expression系での結果にあまり反映されないことである⁴⁶⁾。したがって、ベクターの評価は stable expression系で行うことが必要となる。」（364頁右欄下から8行ないし2行）との記載があり、注46として引用された乙第11号証にも、それを裏付ける実験結果が示されていることが認められるが、上記認定の本件特許出願当時の技術常識を前提に判断すると、上記甲第20号証の13等における記載は、本件特許出願後の研究の進展を踏まえ、発現ベクター開発の際には、一時的発現における良好な生産性と永続的発現における良好な生産性との相関を過大に期待することはできず、ベクターの評価は永続的発現における生産性で行うよう注意を要することを指摘しているものと認められ、前記の技術常識すなわちある遺伝子について一時的発現においても良好な生産性を示した宿主／ベクター系につき、他の遺伝子の永続的発現においても良好な結果を示す可能性があるとの認識及びその下に実験・開発を試みることを全く否定する趣旨のものではないものと認められる。

そうすると、甲第2号証が一時的発現についてのものであることは、BHK21細胞とレトロウイルスLTRの組合せをエリスロポエチンの永続的発現に適用することを妨げるものではなく、上記組合せが一時的発現においてであれ良好な生産性を示したことは、エリスロポエチンの製造にBHK21細胞とレトロウイルスLTRの組合せを試してみることが依然として動機づけるものと認められる。

したがって、原告の上記主張は採用することができない。

イ 原告は、甲第3号証では、LTRプロモーターとBHK21細胞を使用した例よりも、他のプロモーターと細胞を使用したBPV-C127系とdhfr-CHO dhfr系が優れていることが述べられており、甲第4号証では、CHO細胞を用いたdhfrの遺伝子増幅系が最も高い生産量を与えるとの趣旨が記載され、LTRプロモーターの評価についても、甲第2号証と甲第3号証は全く逆の評価が行われているところ、当業者であれば、このような相矛盾した情報が存在する場合には、最良と判断された最新の発現系を採用することが当然である旨主張する。

確かに、甲第3及び第4号証には、原告が主張するような記載が存在することが認められるが、甲第2号証には上記認定のとおり「断然最良の結果をもたらした」との記載がある以上、当業者は、より高い発現効率を達成することを目指して、甲第2号証に記載されたBHK21細胞とレトロウイルスLTRとの組合せも試してみるものと認められるから、原告の上記主張は採用することができない。

ウ 原告は、甲第23号証の表1には、COS細胞を宿主とし、プロモーターとしてSV40あるいはSR α を使用して種々のサイトカイン（蛋白質）を発現させたところ、宿主とプロモーターが一定でも発現させる蛋白質遺伝子が異なれば、発現効率が約10倍以上も大きく変動することが示され、甲第24号証（「Methods in Enzymology」185巻494頁ないし497頁（1990年））及び甲第25号証（【J】博士の鑑定書）に示されるように、哺乳動物細胞中に導入した外来遺伝子からの蛋白質の発現は、宿主のプロモーターの働きに加えて導入されたDNAのコピー数、転写効率、mRNAのプロセッシング、mRNAの安定性、mRNAの翻訳効率、蛋白質のプロセッシング、蛋白質の分泌、蛋白質の安定性等によって影響を受けるものであるから、「宿主及びプロモーターさえ決まれば、Gタンパク質とエリスロポエチンという遺伝子の違いにより、発現効率が変化することはない」（審決書67頁10行ないし13行）との審決の認定は誤りである旨主張する。

確かに、甲第24及び第25号証によれば、遺伝子の発現は、DNAのコピー数、転写効率、mRNAのプロセッシング、mRNAの安定性、mRNAの翻訳効率、蛋白質のプロセッシング、蛋白質の分泌、蛋白質の安定性等により変動することが認められ、宿主及びプロモーターさえ決まれば、Gタンパク質とエリスロポエチンという遺伝子の違いにより発現効率が変化することはない旨の審決の認定は、断定しすぎていると

いう点において誤りであるといわざるを得ない。

しかしながら、甲第23号証の表1を、生産される蛋白質ごとに検討すると、すべての場合に、COS細胞とSR α プロモーターを組み合わせて使用した方が、COS細胞とSV40プロモーターを組み合わせて使用したものより発現効率が8.6倍ないし118倍も高いことが認められる。この結果は、遺伝子の発現は、様々な要因に影響されるものではあるが、使用する宿主細胞とプロモーターの組合せによる影響が大きいことを示しているものであり、原告が指摘するDNAのコピー数、転写効率などその他の要素も影響することは、BHK21細胞ーレトロウイルスLTRベクター系によるエリスロポエチンの製造を想到することを妨げる事情とはなり得ないものである。

よって、原告指摘の審決の上記認定の誤りは本件の結論に影響しないものと認められる。

エ 原告は、本件発明では、エリスロポエチンが細胞外に分泌されるのに対し、甲第2号証では、G蛋白が細胞表面に発現されている点で相違することを主張する。

しかしながら、弁論の全趣旨によれば、染色体上の遺伝子DNAは、mRNAへの転写及びプロセッシングを経てリボソーム上で蛋白質に翻訳され、翻訳された蛋白質は、糖鎖の付加等の修飾を受けた後、G蛋白の場合には細胞表面で発現し、エリスロポエチンについては細胞外へ分泌され、それぞれの場所で固有の機能を発現するものであるところ、プロモーターは、この一連の過程の第1段階である転写段階で働き、その機能は蛋白質の発現位置に基本的に左右されるものでなく、このことは、本件特許出願当時、技術常識であったことが認められるから、この点の相違は、当業者が本件発明を想到することを困難にする事情とは認められず、原告の上記主張は採用することができない。

オ 原告は、甲第2号証は、G蛋白cDNAの5'末端を処理し、5'領域の構造が相違するG蛋白cDNAを作り、G蛋白の発現を試みているが、そのことは、同じG蛋白のcDNAであってもその構造が異なれば、その発現量が極端に左右されることを示している旨主張する。

しかしながら、甲第2号証によれば、同号証には、「種々のプラスミドは以下のように入手した：・・・pBR322中のVSV（注・水疱性口内炎ウイルス）GcDNA（注・G蛋白のcDNA）はRoseおよびGallione（1981年）より・・・入手した」（1482頁左欄28行、29行、訳文8頁16ないし19行）、「G蛋白をコードしているcDNA分子は、・・・G/Cホモポリマーテイリング法を用いて・・・プラスミドpBR322・・・にクローン化されている（RoseおよびGallione、1981年）。完全長GcDNAは、・・・容易に・・・発現プラスミド内に導入できる。しかし、包含されているホモポリマー領域が転写活性（およびおそらくは翻訳活性も）を妨げることが予想されたので、我々はこれら領域を除外する遺伝子組み換え戦略を模索した。」（1477頁右欄12行ないし20行、訳文2頁下から4行ないし3頁2行）と記載されていることが認められ、これらの記載によれば、甲第2号証において、G蛋白cDNAの5'末端を処理しているのは、同号証の研究に使用したG蛋白cDNAの提供者がクローニングの際に人為的に付加したホモポリマー領域による転写活性への悪影響を防止するためであることが認められるから、甲第2号証のこのような処理によりG蛋白の発現量が変動するとしても、このことが、当業者が本件発明を想到する妨げになるものとはいえず、原告の上記主張は採用することができない。

カ 原告は、甲第2号証も、pMSV-Gによる高発現の理由として、LTRからの転写効率の高さを挙げているが、これを断定したものではなく、その他の可能性として、mRNAの5'末端構造の翻訳効率に対する影響も指摘している旨主張する。

しかしながら、遺伝子の発現は、様々な要因に影響されるものではあるが、使用する宿主とプロモーターの影響が大であり、その他の要素がBHK21細胞ーレトロウイルスLTRベクター系によるエリスロポエチンの製造を想到することを妨げ得ないことは、前記ウに説示したとおりであるから、原告の上記主張は採用することができない。

(3) まとめ

よって、原告主張の取消事由2は理由がない。

なお、審決の相違点②（形質導入ベクターを細胞に導入する方法）についての判断、及び相違点③（培養して得られたエリスロポエチンの単離方法）についても、誤りはないものと認められる。

4 取消事由3（効果の点についての判断の誤り）について

(1) 原告は、本件発明は顕著な効果を有している旨主張し、その理由として、本件特許出願前におけるエリスロポエチンの遺伝子組換え生産技術として、最も高効率であるとされていたSV40プロモーターとCHO細胞の組み合わせについて、さらにエンハンサーとしてDHFRを有するベクターを用い、メトトレキサート（MTX）により遺伝子増幅した場合で比較すると、本件発明方法が50倍ないし80倍高いエリスロポエチンの生産性を示す旨主張する。

しかしながら、前記認定のとおり、甲第1号証の3には、BHK21細胞を使用して増幅前に「300単位まで」のエリスロポエチン／上清液mlを産生したと記載されていること、及び甲第2号証によれば、同号証には、高生産に影響する宿主とプロモーターの組合せを様々に試験し、BHK21細胞とLTRプロモーターの組合せが最適であることを見いだしたことが開示され、しかもBHK21細胞との組合せにおいて、レトロウイルスLTRプロモーターは、SV40初期プロモーターよりも優れていることがデータとして示されていることが認められること（1480頁第4図）に照らすと、本件発明におけるエリスロポエチンの生産量が格別顕著なものということはできない。

(2) なお、甲第20号証の18の実験報告書は、その表1ないし表4を参照すると、本件発明によるレトロウイルスLTRプロモーターを有するBHK21細胞株「(23)3B5」とSV40初期プロモーターを有するBHK21細胞株「(33)4G2」とは、比生産性（細胞当たり1日当たりの生産性）が後者の方が高く、倍加時間（細胞の分裂速度）が同程度であるにもかかわらず、図4及び図5によれば、エリスロポエチンの蓄積生産性は、前者が高いとされているなどデータの信頼性に欠ける部分があり、採用することは困難である。

(3) よって、原告主張の取消事由3も理由がない。

5 結論

以上によれば、原告の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。

東京高等裁判所第18民事部

裁判長裁判官	永	井	紀	昭
裁判官	塩	月	秀	平
裁判官	橋	本	英	史