

欧州における抗体特許

——機能的クレームの記載要件——

藤 本 な ほ*

抄 録 今日の医薬品業界はバイオ医薬品が登場以来、今や低分子医薬品と同等或いはそれ以上に重要な位置を占める。新規開発された成分を特許化する際、対象となる成分を特定するには基本的にはその構造と機能の何れも用いる事が可能であるが、機能的定義の方が権利化が困難な事が多い。その為、低分子医薬品は化学構造を用いる定義が有用である。他方、バイオ医薬品の場合は低分子ジェネリック薬品と違い、後続品有効成分の構造は先発医薬品と比べて類似性は高いものの、同一ではない。また、有効成分の結合する標的が特定されていれば、作用が同一でも有効成分の構造は異なる新薬開発もあり得る。そのため妥当な保護範囲を取得するには構造定義は不向きである。ここでは、バイオ医薬品の主役である抗体医薬を例として、アムジェン社対サノフィ社の抗体特許係争など最近の判例も踏まえた上、広範囲クレームを可能とする機能的クレームの特許要件、特に記載要件を欧州の観点から考える。

目 次

1. はじめに
2. 欧州の記載要件
 2. 1 Sufficiency of disclosure
 2. 2 クレーム範囲
 2. 3 Plausibility
3. 抗体クレームの記載要件
 3. 1 欧州審査ガイドラインG-II 5.6
 3. 2 アムジェン社の欧州特許について
 3. 3 機能的クレームの最近の実務
4. 考 察
 4. 1 欧州で機能的クレームを活用するには
 4. 2 欧州の今後について
5. おわりに

1. はじめに

近年のバイオ医薬品は成長が目まぐるしく、承認数、世界売上高共に従来の低分子医薬品を追い越す勢いである。2021年医薬品売上高上位100品目の売上高合計4,851億ドル（市場占有率

約34%）の内、バイオ医薬品の売上高は2,627億ドルの54%であった¹⁾。U.S. Food and Drug Administration (FDA) の承認を受けた医薬品の内、バイオ医薬品の率は2000年代より年々上昇していたが、2022年度末には初めて低分子医薬品を上回った²⁾。バイオ医薬品の大半は抗体医薬であり、その発展も注目を集める³⁾。2022年の欧州と米国で承認された抗体医薬は13品目数であり、後期臨床試験対象の抗体医薬の数は前年と比べて20%増の約140品目もあった⁴⁾。また全体的にみると抗体医薬の承認品目数の率こそ、ここ数年はあまり動きが見られないが、抗体医薬は価格が従来医薬品と比べて高いため売上率は上昇中である。

上記の通り、今後ますますの発展が期待される抗体医薬は、相当な知財権取得が必須であることはいうまでもない。抗体医薬の場合は一般

* Maiwald GmbH (Maiwald特許法律事務所) 弁理士 Naho FUJIMOTO

的な低分子医薬のジェネリック薬品と違い、バイオ後続品はバイオシミラーとも呼ばれ、その名の通り有効成分は類似性は高くても構造は異なる。何故かという、低分子成分は化学合成品なので同一の成分を製造できるが、抗体などのバイオシミラー有効成分は分子量が大きく構造が複雑であり、化学合成でなく細胞や細菌など生物を利用して製造されるからである。先行バイオ医薬品成分の配列を基として製造するのでバイオシミラー成分のアミノ酸配列は先発品とはほぼ同一であるが、グリコシル化などの修飾や不純物、立体構造など、安全性や有効性には影響しない程度の違いがあり得る。

抗体の構造はY字型で、各2本の重鎖と軽鎖（H鎖、L鎖とも呼ばれる）からなる。抗原結合部分はY字形の先端部分であり、抗原によって異なる構造に変化するため可変領域と呼ばれ、重鎖と軽鎖はそれぞれ相補性決定領域（Complementary determining region CDR）とも呼ばれる、抗原特異性を決定する3つの小さな超可変領域を有する（図1参照）。

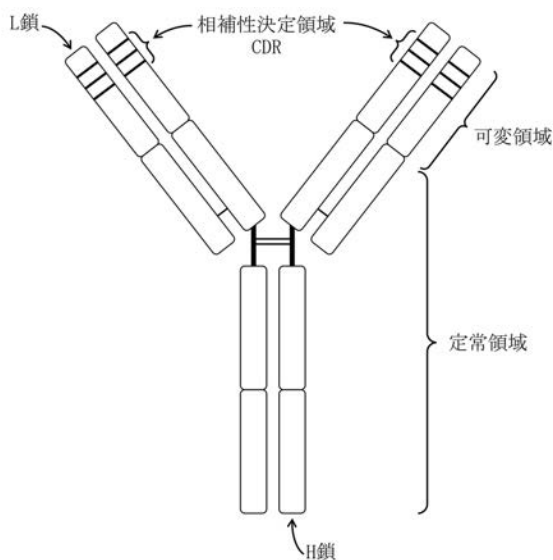


図1 抗体の基本的な構造

抗体医薬特許は抗体のアミノ酸配列、特に結合に重要なCDR配列をクレームに取り入れる

ことにより抗体構造を特定できる。その際、配列が完全一致しなくてもクレーム構造要件が多少の変異を許す、又は部分的な特定に留めるなど、ある程度上位概念化されていれば、バイオシミラー成分でもクレーム範囲内となる可能性は残る。例えば、下記に詳しく解説するアムジェン社のEP 2 215 124特許は最終的に維持されたクレームでは「配列番号Xと少なくとも90%同一の配列を有する軽鎖可変領域…を含む抗原結合タンパク質」などの文言により構造特定を取り入れているが変異を許している。

ところがバイオ医薬品の作用は標的成分や、特にその表面上にある、エピトープと呼ばれる部分に有効成分が結合する事によって得られる。即ち、標的成分やエピトープが解明されていれば、アムジェン社対サノフィ社事件の様に、先発品メーカー同士、標的のみ同じとする独自のバイオ医薬品開発も可能となる。そうして得られた医薬品成分は機能は同一であっても、構造は（CDRなどの配列も含め）異なる。

以上の理由から、クレームを構造特徴にて限定してしまうと排他的効果が不十分になってしまう恐れがあり、機能的定義によってクレームする抗体を特定する事が非常に重要となる。ここでいう抗体の機能的定義とは、例えば標的となる抗原の構造や、抗原に対する結合親和性などの作用を用いた要件をいう。例えばアムジェン社のEP 2 215 124特許のクレームや対応日本特許では「ヒトPCSK9に結合する抗体」や「PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和する」などの機能的文言が使用されている（標的抗原による機能的定義の例は以下3. 1 (2)も参照）。

医薬品市場の主要圏といえる日欧米の特許実務は五大特許庁会合における特許制度調和専門家パネル（Patent Harmonization Experts Panel；PHEP）など運用調和の試みはあるものの実際には異なる部分が多い。例えばアムジェン社とサノフィ社の抗体製剤「レパーサ」

(アムジェン)と「プラルエント」(サノフィ)を巡る特許係争は、日本では2019年10月30日にアムジェン社の主張を支持する知財高裁判決⁵⁾が下された後、サノフィ社の最高裁上告に対し2020年4月24日未受理の決定がなされプラルエント販売停止に至っているが、米国では2019年控訴裁判所CAFCの無効決定によりアムジェン社が敗訴した。欧州では2019年7月にドイツ・デュッセルドルフ地裁が侵害を認め差止を言い渡したが、2020年の欧州アピール審決にてクレームが限定されたため販売は再開され、それぞれ実に異なる結果にたどり着いている。

米国では最高裁判所が最近Certiorari上訴受理したことにより無効決定覆しの可能性が出てきて気になるところである。本稿では欧州の観点から抗体特許、特に機能的クレームの実務にとって重要なポイントをまとめたい。

2. 欧州の記載要件

欧州の記載要件は欧州特許条約(EPC)83条で求められるSufficiency of disclosure(開示の十分性)、またEPC84条(サポート要件)が主である。

2.1 Sufficiency of disclosure

欧州特許庁EPOはEPC83条⁶⁾にて、「欧州特許出願は当業者が実施することができる程度に明確かつ十分に、発明を開示しなければならない」と定めている。この開示十分性の要件は条文の文言からも概ね日本特許法第36条第4項第1号の実施可能要件に相当することは一目瞭然であるが、実際に問われる「当業者が実施することができる程度」がどれくらいであるかにより実務が異なり得るのはいうまでもない。EPOの開示十分性要件の実務上のレベルは抗体クレームの定義により異なる。

抗体自体の構造や標的抗原による定義は通常、開示十分性は特に問われない。EPOでは、

今日の分子生物学的技術をもってみれば、特定の配列の抗体やモノ・ポリクローナル抗体の製造は周知技術であり、発明実施に問題は無いとされるからである⁷⁾。だが、グリコシル化などの特殊な修飾や、標的抗原への結合性ではなく活性などの機能的定義の際は、発明を実施可能とする開示、即ち製造と製造された抗体がクレームに記載する抗体に相当する確認を可能とする手段の開示が必要となる。

2.2 クレーム範囲

上記EPC83条に加え、EPC84条⁸⁾には「クレームは保護対象となる事項を定義し、明確かつ簡潔であり明細書により裏付けがされているものとする。」とある。「裏付け」の部分は英文では“supported”であり、その名の通り概ね日本のサポート要件に相当するが、実際には明確性や、クレーム文言と明細書との矛盾(明細書には必須であると記載がある要件がクレームに取り込まれていない場合など)やパラメータ要件の測定方法が不明である、といった形式的な面が主にみられる。条文にある通り、クレームが明細書にて裏付けされている発明の範囲を超えない、即ち実施例などの詳細説明の一般化可能な範囲に留まる事は理論上求められるが実際のハードルは低い。EPC84条の趣旨は、クレーム範囲が、技術的内容の観点からではなく、明細書に記載されている発明に矛盾がないか否かであるため、明細書記載も包括的であれば大抵サポート要件は満たされていると見なされるからである。

実際にはEPOではクレーム範囲が発明の功績に見合う程度であるか否かは新規性・進歩性要件で決まることが多い。その理由は、上記の通りEPOの根本的な考え方では、標的が既知であればそれを基として新しい抗体を作り上げるのは当業者にとってはルーティンワークであり、特許には値しないからである。機能的な定

義のクレームの際は、標的抗原に結合する既存の抗体がある際、記載がなくても機能は内在するとされ、新規性さえ認められない事がある。また、配列特定など構造定義があり周知抗体とは異なっている、構造の違う抗体を作り上げるのに何ら困難は無いとされるので、それだけでは進歩性は認められない。その点、欧州の考え方はアメリカのStructural Non-obviousnessとは根本的に異なる。そのかわり、未知の抗原やエピトープが基となれば進歩性も認められ、機能的定義は上記の通り実施可能要件では問題とならないので広範囲クレームも可能となる⁹⁾。

2. 3 Plausibility

欧州での進歩性判断は発明効果が特に重要視され、クレーム範囲内の対象物全てにて同様の効果が得られる事を十分に裏付ける必要がある。不十分とされてしまうと、効果が認められず、欧州特有の課題解決アプローチで課題は「代替物の提供」であり、発明の提供する解決は自明と見なされてしまう事が多い。

ここで、クレーム全範囲で実験を行う必要は無く、実施例一つのみでも広範囲のクレームが認められる場合もあるが、基本的にはクレーム範囲内の対象物全てにて同様の効果が得られるとの確信が持てるような開示が必要となる。その程度につき、EPOでは効果が得られる事がPlausibleであることが求められ、即ち当業者が明細書記載を基に、クレーム全範囲内で発明の効果が得られるだろうと信じられるかどうかが問われる。Plausibleではないとされる場合は事後的に開示を補足する意味でのデータ提出も認められない可能性があるため記載要件違反の解消は困難となる。それだけにPlausibilityの概念は重要であり、近年のEPOでは特に話題になっている¹⁰⁾。

3. 抗体クレームの記載要件

EPOでは抗体の機能的クレームが根本的に拒絶されたり、問題となったりすることはなく、従来の審査基準に基づき記載要件、進歩性を満たせば可能であった。欧州の実務は審査ガイドラインに頼る事が多いが近年抗体クレームの需要と共に件数も跳ね上がった事からか、欧州審査ガイドラインには2021年3月1日発効の改訂にて抗体クレームにつき詳細説明を含む専用のサブセクションG-II 5.6が追加され、特にEPOの機能的クレームに対し寛容な対応が反映されており、ユーザーにとっては非常に有用となっている。以下、抗体クレームセクションの内容を紹介する。

3. 1 欧州審査ガイドライン¹¹⁾ G-II 5.6

改訂以降、審査ガイドラインは抗体クレームに使用可能な定義をG-II 5.6.1.1~5.6.1.7にて以下7通りのパターンを例として説明している。

(1) 抗体の構造による定義（アミノ酸配列）

IgG抗体を構造のみで定義するには最低限結合に必要な全てのCDR配列を特定する必要があるが、6つ未満では必須要件欠如のためEPC 84条違反とされる。CDR配列限定が6つ未満でもEPC 84条の要件を満たすには、エピトープ認識が6つ以下でも可能である抗体フォーマットであるか、又は実験データにより1つ以上のCDRがエピトープ認識に要されない証明が求められる。

(2) 標的抗原による定義

抗体を結合する標的抗原を用いることによる機能的定義は可能であるが、抗原の明確な定義が求められ、アミノ酸配列で定義される場合「。。。を含む抗原」など限定的でない文言は、抗原の未定領域に既知の抗体が結合し得るため新

規性喪失につながるとされ、許されない。審査ガイドラインG-II 5.6.1.1では以下の文言（筆者和訳）が例として挙げられている。

「Xに結合する抗体」

「抗X抗体」

「Xと反応する抗体」

「抗原Xに特異的な抗体」

「アミノ酸配列番号yによって特定される配列から成る抗原Xに結合する抗体」

(3) 標的抗原及び機能特性による定義

抗体クレームは標的抗原の他、抗原に対する結合親和性、中和作用、アポトーシス誘導、受容体のインターナリゼーションや、受容体の阻害及び活性化などによる機能的定義も可能である。

ただし、抗体が機能特性のみで定義される際は、その機能特性を有する抗体をスクリーニングにより取得可能にする抗原に結合する抗体は同様の機能が内在すると見なされ、その様な抗体が従来技術であれば機能特性により新規性が確立する立証責任は出願人にある。また、機能特性のみで定義される抗体はクレーム全範囲内において実施可能であるか否か、特に入念に検討される。

(4) 機能及び構造特性による定義

抗体を定義するにあたり機能特性と構造を組み合わせても良く、機能特性が明確であればCDR配列が百パーセント一致する必要はない。

(5) 製造工程による定義

抗体の製造方法については非人動物に明解に特定された抗原（免疫原）を免疫して抗体を作る方法、或いは製造に用いる細胞株による定義が可能であるが、免疫を経て抗体を得る方法の場合は免疫原である抗原の配列が百パーセント限定されていなくては、製造された抗体の範囲が不明確でありEPC84条違反と見なされる。

(6) エピトープによる定義

エピトープ配列による抗体の定義は認められるが、従来抗体との比較が難しいため機能特性による定義同様、内在同一性の原則が適用される。

また、線状エピトープは「。。。配列から成るエピトープ」などの文言により限定的に特定された断片であり、配座エピトープはアミノ酸残基が明確であり且つエピトープを特定する方法がクレームに記載されることが求められる。

(7) 抗体を産生するハイブリドーマによる定義

抗体を生産するハイブリドーマが承認された機関に寄託された場合はハイブリドーマによる生産方法を用いて抗体を定義する事ができるが、生物学的材料の寄託に関する原則が適用される（EPC規則31参照）。

3. 2 アムジェン社の欧州特許について

以上がEPOの抗体クレームに対する理論上の姿勢となるが、以降「1. はじめに」の章で触れたアムジェン社とサノフィ社の係争に基づき抗体クレームの機能的定義を詳細検討したい。争いの的となっている抗体は高コレステロール血症治療効果のあるPCSK9阻害薬として両社とも販売している。サノフィ社は独自に抗体開発していたため「プラルエント」と「レパーサ」は構造が異なるが、アムジェン社の抗PCSK9抗体特許EP 2 215 124は機能的定義を用いる事によりサノフィ社の「プラルエント」を含む広範囲クレームしたものである。EP 2 215 124のクレーム1は以下の通りである（筆者和訳）。

「ヒトPCSK9に結合する抗体またはその断片であり、当該抗体またはその断片の過剰が競合的インビトロ結合アッセイでLDLRに結合したPCSK9の量を低下させることができるという意味で中和し、当該モノクローナル抗体又はその断片がPCSK9との結合に関して

(a) 配列番号49のアミノ酸配列の重鎖可変領域と配列番号23のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む抗体、または

(b) 配列番号67のアミノ酸配列の重鎖可変領域と配列番号12のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む抗体、

と競合する、モノクローナル抗体又はその断片」

EP 2 215 124は2020年10月に欧州審判部にてクレーム限縮により維持が決定された。

(1) PCSK9阻害薬の仕組み

PCSK9とはLDL受容体LDLRと結合する事によりLDLRの血液中のいわゆる悪玉コレステロールLDLを血液から肝細胞へ輸送する働きを妨げるタンパク質であり、PCSK9阻害薬とはPCSK9のLDLRへの結合を阻害する事によりコレステロール値低下の作用を持つ。以下、図2 aでは、細胞膜にあるLDLRがLDLを血液中から肝細胞に取り入れ、細胞内でのLDL破壊の後、LDLRが細胞膜に戻るサイクルが示されている。ここで、図2 bで示すようにPCSK9タンパク質がLDLRに結合するとLDLのみでなくLDLRも破壊されてしまうが、抗PCSK9抗体を用いればLDLRへの結合を防ぎ、LDLRの正常な働きが保たれる(図2 c参照)。

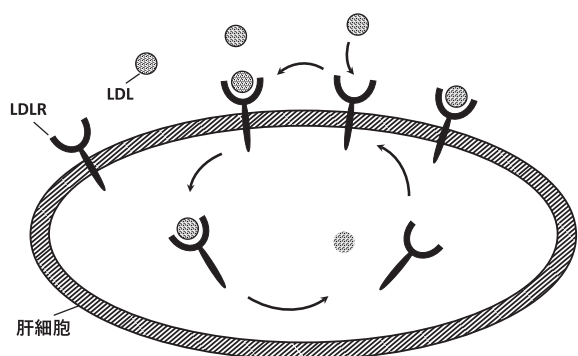


図2 a LDLRの血中LDLに対する働き

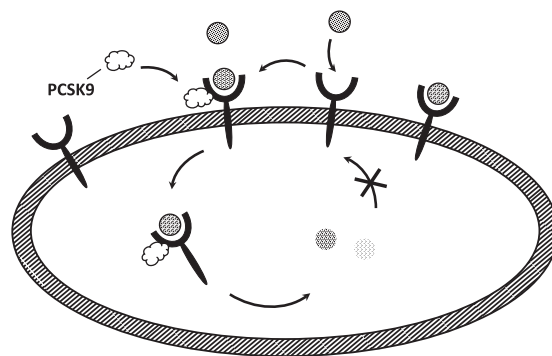


図2 b PCSK9のLDLRに対する相互作用

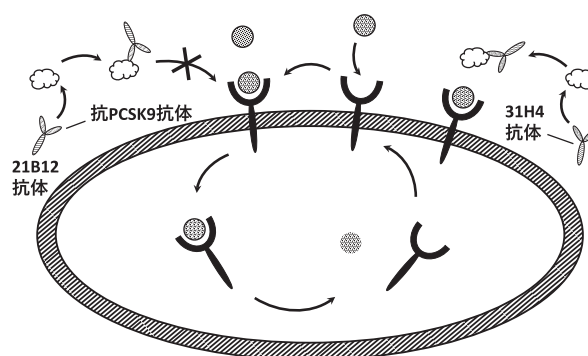


図2 c 抗PCSK9抗体の阻害作用

(2) アムジェン社特許のクレーム要件

アムジェン社特許EP 2 215 124の発明はこの様な抗PCSK9抗体を対象とし、2016年に特許査定を得た時点でのクレーム1では中和性と競合性の二つの機能特性にて特定されている。ここで、中和特性は競合アッセイにてLDLRタンパク質に結合するPCSK9量を減少させる意味であり、競合特性はクレームする抗体がとある別の抗PCSK9抗体とPCSK9への結合に関して競合すると定義されている¹²⁾(図3参照)。

即ち後者機能特性は標的抗原であるPCSK9ではなく、標的抗原に結合する抗体を基準とし、欧州の異議申立と審判手続きで特に争点となっていた。競合性の基準となる抗体は、特許実施例にて阻害能力の特に高かった21B12抗体と31H4抗体の重鎖可変領域 V_H と軽鎖可変領域 V_L のアミノ酸配列(V_H 配列番号49/ V_L 配列番号

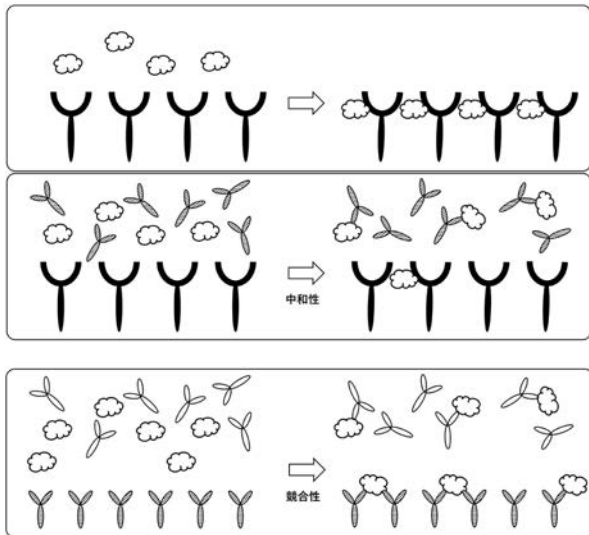


図3 アムジェン社特許クレーム1機能特性

23及びV_H配列番号67/V_L配列番号12の抗体)にて特定されている。

(3) 異議申立第一審

異議申立では優先権喪失と、それに伴い新規性が問題となり基準抗体がIgG2かIgG4抗体とされ、さらなる定常領域の配列特定を含む形のクレーム1で特許維持が2018年11月30日の口頭審理にて決定され、異議申立に終止符が打たれた。維持された補正後クレーム1は以下の通りである(筆者和訳、補正による追記は下線で示す)。

「ヒトPCSK9に結合する抗体またはその断片であり、当該抗体またはその断片の過剰が競合的インビトロ結合アッセイでLDLRに結合したPCSK9の量を低下させることができるという意味で中和し、当該モノクローナル抗体又はその断片がPCSK9との結合に関して

(a) 配列番号156のλ軽鎖定常領域、及び配列番号154の重鎖定常領域を含むIgG2抗体、又は配列番号156のλ軽鎖定常領域、及び配列番号155の重鎖定常領域を含むIgG4抗体である、配列番号49のアミノ酸配列の重鎖可変領域と配列番号23のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む

抗体、または

(b) 配列番号156のλ軽鎖定常領域、及び配列番号154の重鎖定常領域を含むIgG2抗体、又は配列番号156のλ軽鎖定常領域、及び配列番号155の重鎖定常領域を含むIgG4抗体である、配列番号67のアミノ酸配列の重鎖可変領域と配列番号12のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む抗体、

と競合する、モノクローナル抗体又はその断片」

基準抗体は限定されたものの、根本的な競合性の機能による広範囲な定義である事には変わりなく、デュッセルドルフ地裁は2019年7月11日このクレームの下、サノフィ社の特許侵害を認め¹³⁾、結果としてプラルエントの販売中止に至った。

特許維持の決定理由は2019年3月8日に発行されており、実施可能要件について異議部は、

- ・抗体製造が記載された実施例1～3、
- ・競合アッセイは既知の上、実施例10、11及び37に記載がある、
- ・実施例3では配列ペア12/67相当の31H4抗体と競合する中和性抗体16F12が得られ、実施例15と26にてコレステロール値低下がマウス実験にて確認されている、
- ・血清コレステロール値低下につながるPCSK9のLDLRへの結合を遮断する能力を特定する事により中和活性を評価する方法は実施例15に記載がある

と指摘し、上記を考慮すれば当業者はPCSK9抗体を製造し、クレーム規定の中和性、及び競合性を有する抗体を同定して得られると判断している。また口頭審理の議事録にはEPC83条ディスカッションは短時間に終わり、主な議論の対象ではなかった事が確認できる。

それに対し、新規性と進歩性は特に問題となっており、Novartis社特許であるD14引例¹⁴⁾

に開示のある「第一・第二Novartis抗体」に対してはPCSK9のLDLR結合エピトープが明記されていないためクレーム記載の配列ペア23/49相当の21B12抗体、また配列ペア12/67相当の31H4抗体と競合する抗体の開示は無いとし、新規性を認めている。進歩性に関しては欧州特有の課題解決アプローチに沿い、D9引例のLagace et al.¹⁵⁾を、PCSK9抗体の開示がある為、最も近い先行技術CPA (Closest prior art) と見なし、相違点は競合性にあるとした。Lagace et al.は著名な雑誌に投稿されPCSK9研究の分野でその当時注目を集めた論文である。異議部はD9に対しアムジェン社特許では抗体21B12及び抗体31H4を用い発明効果が実証され、競合する抗体も同様に効果が得られる事はPlausibleであると認め、課題はPCSK9阻害剤の提供であると述べている。D9は異議部も認める通り、高コレステロール血症治療用にLDLR結合を阻害するPCSK9抗体の開発を提案¹⁵⁾しており十分な動機付けがあるように見えるが、異議部はPCSK9が細胞外・細胞内因子であるのか不明であるため当業者が抗体ではなく小分子剤を検討する可能性は否定できず、またPCSK9抗体を検討しても、LDLR結合部位が不明であったのでその様な結合を阻害可能な抗体を開発するには至らなかつただろうと論じ、進歩性を認めている。

(4) 異議申立審判請求

上記異議申立決定は審判手続きで覆され¹⁶⁾、競合特性ではなく、抗PCSK9抗体自体のアミノ酸配列による構造特性にて特定されたクレーム1に限縮された。補正後のクレーム1は以下の文言を含む(筆者和訳)。

「抗原結合タンパク質であり、

(A) 当該抗原結合タンパク質がヒトPCSK9に特異的に結合し、当該抗原結合タンパク質の過剰が競合的インビトロ結合アッセイでLDLR

に結合したPCSK9の量を低下させることができるという意味で中和し、当該抗原結合タンパク質が

(i) (a) 以下組み合わせの群から成る軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の組み合わせ

配列番号9と少なくとも90%同一の配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号71と少なくとも90%同一の配列を有する重鎖可変領域

配列番号10と少なくとも90%同一の配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号71と少なくとも90%同一の配列を有する重鎖可変領域

[以下、同様18つの組み合わせ]

(ii) (a) 配列番号308を含むCDRH1、配列番号175を含むCDRH2、及び配列番号180を含むCDRH3；又は

(b) 配列番号368を含むCDRH1、配列番号175を含むCDRH2、及び配列番号180を含むCDRH3；及び

配列番号158を含むCDRL1、配列番号162を含むCDRL2、及び配列番号395を含むCDRL3；又は

(iii) 配列番号368を含むCDRH1、配列番号174を含むCDRH2、及び配列番号180を含むCDRH3、及び配列番号158を含むCDRL1、配列番号162を含むCDRL2、及び配列番号164を含むCDRL3、

を含む、或いは

(B) 当該抗原結合タンパク質が

配列番号23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域

を含む抗原結合タンパク質]

ただ、アムジェン社は口頭審理にて最終的にはクレーム限縮に同意する事により、審決文に競合特性のあるクレームに対する取り下げ理由の記載を妨げたので、審判部の判断は定かではない。その反面、議事録には競合特性を含むクレームに関し特に進歩性につき話し合いがあ

り、またD166引例¹⁷⁾が考慮される旨が記されている。サノフィ社ら異議申立人によるとD166は2017年発行の論文であり、標的エピトープが最低限重複している、或いは近隣であるのみでも抗体の競合性は認められ、また結合力が数桁違い、たとえば3千倍違っていても抗体は競合し得る事を示す。上記に照らしてみれば、競合特性を含むクレームは進歩性喪失が問題であったのだろうと想像がつく。

サノフィ社ら異議申立人の審判申立の理由によれば異議申立決定で維持されたクレーム1の文言は特に中和性、競合性共に機能の程度が特定されていない事にある。即ち、中和特性は競合アッセイにてLDLR結合PCSK9量を微量でも減少させれば良く、競合性は21B12抗体か31H4抗体と僅かでも競合すれば満たされてしまう。また、特に結合部位に関してはPCSK9タンパク質の総表面積が2万5千Å²であるのに比べ、LDLRの結合に有する面積が(定義により)500又は820Å²であり、21B12抗体と31H4抗体の占める面積は980Å²、及び1570Å²であるが競合性のある近隣面積を考慮すると各5440Å²及び7740Å²にも及び(図4a及び図4b参照)、合わせて総面積の36%にも及ぶと述べている。

加えてアムジェン社は侵害訴訟にてシミュレーション上、プラルエント抗体のAlirocumabは21B12抗体とエピトープがアミノ酸2つ重複するため競合性を満たすと主張しており、結合面積算出には逆に広範囲クレームである裏付けとなっている。

上記の点が主な問題であったのか、口頭審理に参加しなかった著者には把握できないが、上記の通りD9には高コレステロール血症治療用にLDLRへの結合を阻害する抗PCSK9抗体の開発が考慮されるべきと明記している事から、その様な抗体の開発には十分な動機があり、それに対し、LDLR結合部位より数桁広い面積まで含む機能特性は広範囲なため発明の貢献度に見

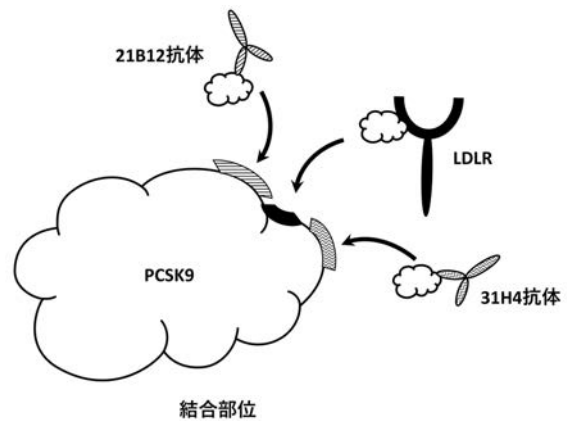


図4 a PCSK9結合部位の概念図

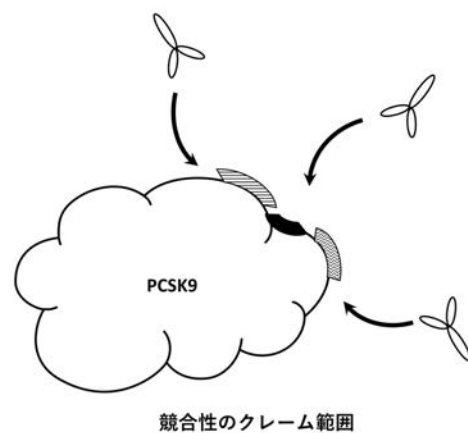


図4 b クレームの競合性範囲

合わないとの結論に至っておかしくないと思われる。その反面、審決では抗PCSK9抗体そのものの構造で特定されたクレームが維持されており、発明の主な対象に対する保護範囲は与えられており、妥当な判決であると考ええる。

(5) 結論

EPOの審決は2020年10月29日の口頭審理にて下されたが、それに相次ぎ2020年11月5日にはデュッセルドルフ高等地裁は差止を撤回し、プラルエントは販売再開可能となった。

(6) 強制ライセンス

余談ではあるが、サノフィ社は異議申立手続きと並行して2018年7月12日に強制ライセンス

訴訟を提起しているが、2018年9月6日の口頭審理にて連邦特許裁判所に訴えを却下され、その後ドイツ最高裁2019年6月4日の審決でも敗訴している。理由としては第一にサノフィ社はアムジェン社にライセンス提案をしたが、提案するライセンス料が2%と低く、また提案時より約3週間と短期間に訴訟提起した事から、内容的にもタイミングからしても不十分であり、第二に、治験データはあるものの、プララエントにより患者の死亡率が低下する事、またレパーサ以上或いはレパーサによって得られない治療効果が得られる事が統計的に有意には示されていないので、強制ライセンスを付与すべき公益的理由がある事も立証されなかったとしている。

3. 3 機能的クレームの最近の実務

(1) 進歩性

アムジェン社対サノフィ社事件では進歩性が否定されたようだが、2021年のT1964/18審決¹⁸⁾から見て取れるように自明でないそれなりの理由があれば進歩性も認められ、現在も機能的定義を用いて広範囲抗体クレームは取得可能である。当該事件ではクレーム対象抗体はNKG2Aタンパクに結合するモノクローナル抗体、又はその断片であって、NKG2C及びNKG2Eタンパクには結合しないなどの機能的定義のみによって特定されていた。審決では審判部は主引例D20にはNKG2Aのみに結合する抗体を示唆する開示はなく、クレームする抗体によりNK細胞の活性化効果が得られる事も自明ではなかったとして特許は構造や配列定義を含むことなく維持された。

(2) 記載要件

以上の通り、欧州では進歩性が問題となり限定された事件であるようだが、欧州では抗体機能性クレームは記載要件が全く問題にならない

というわけではない。

上記2. 1及び2. 2でも述べた通り、有用な抗原やエピトープが新たに発見され、クレーム定義とされた場合、欧州ではある標的に結合する抗体を製造するのは容易と捉えられるため、米国の様に製造に過度な実験が必要となっても特に問題とならない。しかし抗体製造を基本的に可能とする実施例などの記載は必要となる。もしなければ、クレームする活性や結合性などの機能的定義は成し遂げるべき結果をクレームするDesiderataにすぎないと見なされる恐れがあり、発明を実施可能とする十分で説得力のある(即ちPlausibleである)開示が必要となる。

例えば、2006年のT1466/05事件¹⁹⁾では抗体が機能的に、ペプチド結合しているピリジノンとは反応するが、非結合状態のピリジノンには反応しない、と定義された。実施例のモノクローナル抗体51A93を生産可能とするハイブリドーマは公機関のATCCに委託されていたが、エピトープの詳細説明が無く、抗体生産に必須である抗原に関しても何ら開示も示唆もなく、クレームの定義によればハイブリドーマにて生産した抗体を基に得られた抗体に限らないので、実施不可能と判断された。

T405/06審決²⁰⁾の対象特許ではクレームのIgG抗体は一つ又は複数の抗原に結合可能な、CH1領域の欠けている2本のポリペプチドH鎖を有し、ポリペプチドL鎖が欠けていると定義されていた。審判部は実施例などの製造詳細記載はラクダ抗体に関わる開示しかないが、クレームはラクダ抗体に限定されていないと指摘した上で、その他明細書開示からは非ラクダ抗体であってH鎖2本しか含まない抗体はどのような構造であればクレーム要件である抗原認識可能な結合部位を形成できるか当業者に把握できないので実施不可能であるとした。

4. 考 察

4.1 欧州で機能的クレームを活用するには

繰り返してになってしまうかもしれないが、欧州では基本的に機能的定義を活用する事により、広範囲クレーム取得が可能と思われる。その為に必須と思われる進歩性と記載要件のポイントを述べる。

まず進歩性は先行技術と比べて発明の相違点と利点を見極めなくてはならない。一例として、発明がそれまで未知の抗原を対象とするのであれば、EPO基準では、その抗原に結合する、と機能的定義することにより広範囲な抗体クレームが取得可能と思われる。抗原が既に知られている場合は、例えば新規エピトープに結合する抗体を用いて結合性が増す、治療結果が改善されたなどの効果があればエピトープ限定すればよい。ただ先行技術の抗体と比較してメリットが全くない場合は機能的クレームは勿論の事だが、構造クレームも、例えば配列が違うのみでは進歩性の見込みは良くないため、できれば何らかの効果を見せたい。

また、進歩性が認められるだろう機能的定義であっても記載要件が否定されてしまえば意味がない。その為、機能的クレームの場合機能を持ち合わせる抗体が製造できる程度の明細書記載が必須となる。実施例が必ずしも複数ある必要はないが、機能が特定の動物抗体や特定の構造を持ち合わせる抗体にしか見られない可能性が高いなどの事情がある際は、そうではない事を裏付ける実験や説明を明細書に記載する事を勧める。また、機能的定義は確認も可能である必要があるため測定方法は詳細な記載が必要である。ここで、実験データや技術詳細などを出し惜しみしない事は重要である。

最後に、初歩的アドバイスではあるが機能的クレームが却下された時に備えて、構造定義を

取り入れておくべきである。配列特定を取り入れても、CDRを6つ未満でもエピトープ認識可能である実験証明を添えて6つ未満で特定したり、CDR配列に変異を許すなど、限定的な定義でクレーム範囲を広めにとる工夫は可能と思われる。

4.2 欧州の今後について

最後に、今後の欧州の実務がどの様になっていくのか、EPOの特許件数を見ながら考えを巡らせたい。

まず、EPOのホームページより医薬品とバイオテクノロジー分野のEP特許出願数と査定件数、及び特許全体の査定件数統計データを取り寄せ²¹⁾、EP Registerデータベースにて抗体特許の出願数と査定件数を調べ²²⁾、以下図5 a から図5 c までにまとめた。

図5 a からは抗体特許の出願案件数は医薬品・バイオテクノロジー特許同様、過去8～9年ほどは徐々に上昇しているのが見て取れる。また、抗体特許は医薬品・バイオテクノロジー分野の特許の内、同期間中ほぼ変わらず25%程を占めているのがわかる。

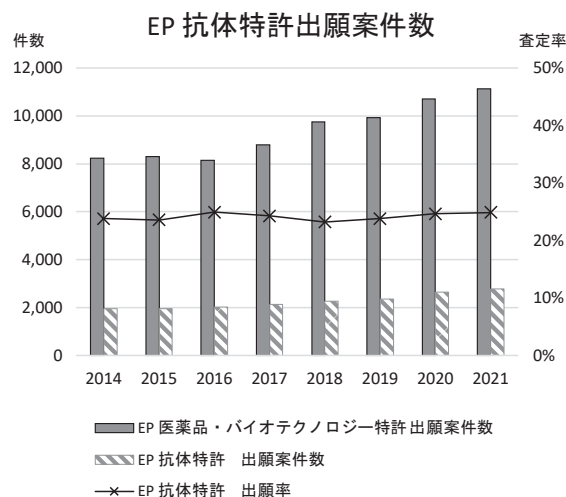


図5 a 欧州抗体特許の出願案件数の推移

図5 b から見られるように、出願数は上昇しているが、査定件数は2018年ころから下がり

おり、その傾向は医薬品・バイオテクノロジー分野全体を見ても、抗体特許でも変わりはない。

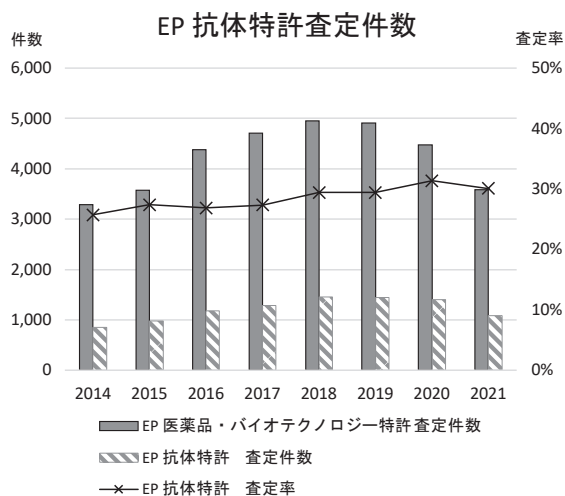


図5b 欧州抗体特許の査定件数の推移

その反面、欧州特許の全体的な査定件数は、2020年にコロナ禍の影響か一旦下がった後2021年はまた上昇しており、長期で見ると2016年来、上がる一方である。

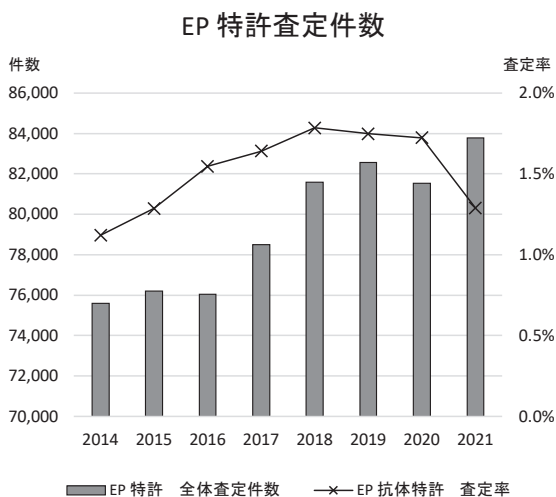


図5c 欧州特許の査定件数の推移

その為、欧州特許全体の査定件数に対し比率を算出すると、抗体特許の査定率は2014年から2018年ほどまで上昇の後、2020年まで約1.7%を保っているが、2021年には急に下がっている。

これは、抗体の標的となる抗原が大半既知であり、結合部位も時の流れと共に知られてくるので斬新的な抗体発明が自然と少なくなり、発明効果を重要視するEPOでの査定が難しくなっている兆しであるかどうか、まだ判断するには早いと考える。EPO代理人として勤める著者としては、特許性が厳しくみられる程、それでも成るべく広範囲で有意義なクレーム範囲にて特許査定につなげるのは実務家の腕の見せ所であるだろうと思うところである。

5. おわりに

本稿ではアムジェン社対サノフィ社事件で限度は見えたものの、欧州では抗体特許は機能的クレームを用いて発明の貢献度に見合う保護範囲が取得可能であると思われる事を論じた。欧州での今後の進展はもとより日本や米国など他国との比較も興味深いと思われ、他の執筆が期待される場所である。

注 記

- 1) 中尾 朗 政策研ニュース No.67 (2022年11月) 医薬産業政策研究所. 「世界売上高上位医薬品の創出企業の国籍 - 2021年の動向 -」 特に119項右段2段落目及び図2参照
- 2) Senior, M. (2023) Nature Biotechnology <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01630-6>
- 3) Lu et al. Journal of Biomedical Science (2020)
- 4) Kaplon et al. mAbs (2023) VOL. 15, NO. 1, pp. e2153410-1 - e2153410-42
- 5) 知財高判平成31年(ネ)10014
- 6) EPC 83条の条文は以下の通りである。
“The European patent application shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art.”
- 7) 例えば2009年のT617/07-判決では構造特性と機能特性のどちらもクレームに規定があったが、当業者には手間暇は掛かるかもしれないがその様な機能特性を有する抗体が得られ、またクレームの構造を満たす抗体には機能特性を持ち合わせる

せない抗体もあるが、その様な抗体を回避する手段もあるので、記載条件は満たされていると判断している。2006年のT1300/05判決でも同様に、ある抗原に対する抗体を生産するのは当業者にとって周知技術であり、また抗体を単利・特定するのに必要な細胞株も取得・再現可能であるので記載不備は無いとされている。

- 8) EPC 84条の条文は以下の通りである。
“The claims shall define the matter for which protection is sought. They shall be clear and concise and be supported by the description.”
- 9) 抗Neutrokin-*a*抗体が対象のT18/09判決では、TNFリガンドファミリーの新メンバーとしてNeutrokin-*a*が見出され、クレームに配列記載があり、アミノ酸配列にて特定されたタンパク質に対する抗体を製造する手法は既知であるので再現可能であるとされている。その反面、TNFリガンドファミリー新メンバーを探し当てるのに必要な手段は知られていたが、Neutrokin-*a*に辿り着けたかどうかは不確かであるとして進歩性も認められている。また、T1902/11判決はヒトIL-23の名で知られているIL-12p40ポリペプチド及びIL-B30からなる複合体に対する抗体を対象とする事件であり、IL-B30が単体として精製可能かどうか議論されたが精製物は結合アッセイには必要なく、実施可能要件は満たされ、また抗原である複合体が自明でないのでクレーム対象の抗体も進歩性有と決断された。
- 10) 事後データ提出が認められるため必要となるPlausibilityの程度については現在欧州拡大審判部にてG2/21案件が継続中であり、昨年11月24日に口頭審理が開催された。予備的見解では中位ハードルである所謂ab initio implausibility（発明当時Plausibleではなかった疑いの余地がない）が支持されているようであったが、口頭審理では結論は発表されなかったため判決文が期待される場所である。
- 11) ここでは2022年3月1日に発効した現時点で最新版のGuidelines for Examination in the European Patent Officeを指す。
- 12) 査定時点でのクレーム1では中和特性、及び競争特性の文言は以下の通りである。
“and is neutralizing in that an excess of said antibody or fragment thereof is capable of reducing the quantity of PCSK9 bound to LDLR

in an in vitro competitive binding assay, wherein said monoclonal antibody or fragment thereof competes for binding to PCSK9 with

(a) an antibody comprising a heavy chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 49; and a light chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 23; or
(b) an antibody comprising a heavy chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 67; and a light chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 12.”

- 13) 4c O 39/16判決
- 14) D14及びD14の優先権主張の基礎となるD14aは以下の通りである
D14 : WO 2008/125623 A2
D14a : US 60/911,654
- 15) Lagace T.A. et al. (2006) J. Clin. Invest. 116(11) : 2995
Lagaceにて用いられている表現は以下の通りである。“If PCSK9 functions as secreted factor as suggested by the current data, then additional approaches to neutralize its activity, including the development of antibodies to block its interaction with the LDLR or inhibitors to block its action in plasma, can be explored for the treatment of hypercholesterolemia.”
- 16) T845/19審決
- 17) Abdiche et al. (2017) PLOS One 12 (1), pp. 1-22
- 18) T1964/18審決
- 19) T1466/05審決
- 20) T405/06審決
- 21) <https://new.epo.org/en/statistics-centre>
出願案件数は、非PCTルート出願は対象の年に
出願された案件、及びPCT出願は対象の年に
欧州移行がなされた案件の総計である。
- 22) <https://register.epo.org>
抗体特許はIPCクラスがC07K16又はA61K39を含む特許とした。また、出願案件数は、非PCTルート出願は対象の年に
出願された案件数、及びPCT出願は
欧州移行がPCT出願日の18か月後になされると
仮定し、対象の年の1年前と2年前に出願された
PCT出願件数の平均を案件数とみなし、その
総計を示した。

(URL参照日は全て2023年1月26日)

(原稿受領日 2023年1月16日)