

特集 《バイオ・ライフサイエンス》

# バイオ関連・医薬発明の特許性についての 国際的な比較に基づく問題点の調査・研究

平成 22 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会  
都祭正則，石津縁，大澤健一，奥野彰彦，  
小合宗一，篠田淳郎，本田文乃

## 要 約

今回の報告では、日米欧の各極間で「抗体」クレームに係る発明の特許性の判断基準に差異があるといえるかという観点から、結合対象となる抗原タンパク質が公知であったケースで、クレームにおける CDR 配列の特定の有無が問題となったケースを比較対象として抽出し、三極における特許性の判断基準についての比較検討を行った。

その結果、日本の審査では、すべての事例において、少なくとも重鎖及び軽鎖の合計 6 つの CDR を特定することが必須とされている。これに対し、欧米の審査では、必ずしも 6 つすべての CDR を特定することなく権利化が可能なのであるし、場合によっては抗体自体の構造を何ら規定しなくとも権利化できたケースもあった。

以上のように、日本における抗体発明の権利化には、欧米と比べて高いハードルが存在する。ただし、6 つの CDR 配列の特定による権利化であっても、その意義は小さくない。また、(特に日本における) 審査時の明細書(実施例)の記載の重要性や抗体医薬におけるノウハウの重要性に鑑みると、明細書作成時には相当の注意を払うべきであろう。

## 目次

1. はじめに
2. 調査方法
3. 抗体と CDR
  3. 1 抗体の構造及び機能
  3. 2 相補性決定領域 (CDR)
  3. 3 CDR と抗体工学
  3. 4 小括
4. 検討事例
  4. 1 日本特許第 4355786 号 (事例 1)
  4. 2 日本特許第 4423680 号 (事例 2)
  4. 3 日本特許第 4426449 号 (事例 3)
  4. 4 日本特許第 4504200 号 (事例 4)
  4. 5 日本特許第 4544744 号 (事例 5)
5. 全体のまとめ
6. あとがき

### 1. はじめに

分子標的薬の一種である抗体医薬品は、その高い薬効と安全性から、従来の低分子化合物とは異なるタイプの医薬品として注目を浴びている。そして、抗体関

連発明の審査がどのようになされているかを知ることには、抗体医薬品開発のより一層の発展に資するものであると考えられる。しかし、少なくとも我が国においては、抗体関連発明の審査に関して十分な情報が審査基準等によって示されているわけではない。

そこで、2010 (平成 22) 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会では、日米欧の各極間で「抗体」クレームに係る発明の特許性の判断基準に差異があるかという観点から、調査・研究を行った。

### 2. 調査方法

特許電子図書館 (IPDL) の公報テキスト検索において、公報種別「特許公報」を対象とし、検索項目「請求の範囲」に、キーワードとして①「抗体。」、又は、②「抗体」×「断片。」を設定し、得られた検索結果のうち登録日(特許番号)が最新のもの(平成 22 年 10 月 18 日時点)から適当数のケースを調査範囲とした。そして、結合対象となる抗原タンパク質が公知であったケースで、クレームにおける CDR 配列の特定の有

無が問題となったケースを比較対象として抽出し、三極における特許性の判断基準についての比較検討を行った。

### 3. 抗体と CDR

#### 3. 1 抗体の構造及び機能

抗体は、主に血液中に存在するタンパク質で、さまざまな抗原と特異的に結合する機能と、当該抗原を破壊する他の分子や細胞と結合する機能とを併せ持つ。血液中の主要な抗体である免疫グロブリン G は、軽鎖及び重鎖という 2 種類のポリペプチドが 1 個ずつジスルフィド結合で連結されたヘテロ 2 量体 2 個がさらに別のジスルフィド結合で連結された 4 量体を形成している。軽鎖及び重鎖のポリペプチドは、折り畳まれ、団子が数珠つなぎになった立体構造を形成する。この団子状の立体構造はドメインとよばれ、軽鎖及び重鎖の両方とも、最も N 末端側のドメインが抗原との結合に関与する。

抗体は、多種多様な抗原のいずれかとだけ強く結合するが、それは、抗体ごとにポリペプチドのアミノ酸配列が異なるからである。抗原との結合に関与するドメインはアミノ酸配列の違いがあるので可変ドメイン (variable domain) とよばれる。抗体遺伝子の解析から、可変ドメインの部分のアミノ酸配列には、抗体ごとに配列が大きく異なる部分が 3ヶ所あり、超可変領域 (hypervariable region) とよばれる。

#### 3. 2 相補性決定領域 (CDR)

抗原とその抗体との複合体の X 線構造解析の結果、軽鎖及び重鎖の可変ドメインは、抗原を挟むように配置され、各可変ドメインのポリペプチド鎖が 3ヶ所でループ状に突出して、抗原分子の外表面に露出した原子との間で相互作用を起こす。このループ状に突出する領域が相補性決定領域 (CDR; complementarity determining region) とよばれる。3ヶ所の CDR は N 末端側から CDR1, CDR2 及び CDR3 と表される。CDR と超可変領域とは大体重なるが、必ずしも一致しない。

#### 3. 3 CDR と抗体工学

抗体の抗原結合特異性が CDR 配列だけでどの程度決定されるかについては、ヒト化抗体の開発をめざす抗体工学 (antibody engineering) の研究から解明さ

れてきた。ヒト化抗体とは、ヒト以外の動物で作成されたモノクローナル抗体が有する結合特異性、抗原分子への作用等を保持しつつ、ヒトでのアレルギー反応の回避等のため、当該モノクローナル抗体の可変領域のアミノ酸配列を移植されたヒト抗体をいう。この移植されるアミノ酸配列として可変ドメイン全体を利用する技術がキメラ抗体技術であり、CDR を利用する技術が CDR 移植 (CDR grafting) 技術である。しかし、多くのヒト化抗体開発の経験から、現在では、可変ドメイン全体を移植すると抗原結合能は保持されるが、CDR 配列だけを移植すると抗原結合能が著しく低下することがしばしばあることが知られている。そこで、CDR 移植技術を補完するために、試験管内で CDR 配列に突然変異を導入して、抗原結合能の高い抗体を選択するという工程が追加される。この工程は親和性成熟 (affinity maturation) とよばれる。なお、CDR 配列のオリゴペプチド自体が高い抗原結合能を有する場合もある。

#### 3. 4 小括

以上概観したとおり、ある抗体の構造の最も特徴的な部分が CDR 配列であることは明かであるが、当該抗体の抗原結合特異性を CDR 配列だけが担っているわけではない。すると厳密には、軽鎖及び重鎖にそれぞれ 3 種類存在する CDR 配列を全て列挙しただけでは、ある抗原に対する結合特異性を有する抗体に共通の構造を特定したことにはならず、単に当該抗体の構造の特徴的部分を特定したにすぎないといえる。しかし、CDR 配列で抗体の発明を特定することは、寄託又はアミノ酸配列全長によって特定するのと比較して、キメラ抗体技術による迂回を封じることができる点で意味がある。

ただし、CDR 配列はアミノ酸配列解析だけでは特定できず、立体構造を考慮して始めて特定できるとされていることから、ある抗体の CDR 配列の特定には、そのアミノ酸配列を決定するだけでは足りず、X 線結晶解析により抗体単独及び抗原-抗体複合体の立体構造が決定されている必要がある。あるいは、2008 年頃以降に開発された、アミノ酸配列及び立体構造のデータベースを参照する CDR 推定アルゴリズムを利用するプログラムを利用して CDR 配列を推定することも行われており、簡易な手段として汎用されている。よって、明細書に「CDR 配列」として記載されている

ものの多くは、単にアミノ酸配列解析で特定された超可変領域にすぎないと考えられる。それでも、発明を特定するための CDR 配列が、実施例に記載の抗体の構造を特定することだけのタグ配列としての役割を果たすのであれば、どのようにして当該抗体の CDR 配列が特定されたかは問題にならないであろう。

#### 4. 検討事例

##### 4. 1 日本特許第 4355786 号 (事例 1)

###### (1) 概要

本件は、シュードモナス・アエルギノーザが産生する細胞外タンパク質 (PcrV) およびこれに対するポリクローナル抗体が既知であった状況のもとでなされた、当該 PcrV 抗原の新規エピトープを認識するモノクローナル抗体の発明について、日米欧における登録クレームが異なる事例である。

###### (2) 各国特許の特定

日本特許第 4355786 号、欧州特許第 1353688 号、米国特許第 7494653 号

###### (3) 発明の概要

シュードモナス・アエルギノーザの PcrV 抗原 (PcrV のアミノ酸配列は既知であった) のエピトープとして、当該抗原のアミノ酸配列におけるアミノ酸残基 144 ~ 257 の領域を同定したことに基づく発明である。具体的には、このアミノ酸残基 144 ~ 257 の領域においてエピトープを認識するモノクローナル抗体により、シュードモナス・アエルギノーザによる感染を抑制することができるという技術的思想を有する発明である。

###### (4) 審査経緯の比較

###### (4-1) 国際出願時 (日本移行時) のクレーム (抜粋)

抗体またはその断片に関する主な独立項は以下の通りであった。

- ・ PcrV 抗原に対して特異的な抗体。
- ・ PcrV ポリペプチドアミノ酸配列におけるアミノ酸残基 144 および 257 を含むエピトープを認識する抗 PcrV モノクローナル抗体またはその断片。

###### 独立項の構成の比較

	JP4355786 請求項 1	EP1353688 請求項 1	US7494653 請求項 1	US7494653 請求項 12
構造	VH 鎖の CDR-1, 2, 3 VL 鎖の CDR-1, 2, 3	なし	VH 鎖の全配列 VL 鎖の全配列	なし
結合対象	PcrV エピトープ 存在領域	PcrV エピトープ 存在領域	PcrV エピトープ 必須含有配列	PcrV エピトープ 全配列

- ・ PcrV ポリペプチドアミノ酸配列におけるアミノ酸残基 144 ~ 257 を含むエピトープを認識する抗 PcrV モノクローナル抗体またはその断片。
- ・ 図 7 に示される軽鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR を含むモノクローナル抗体またはその断片。
- ・ 図 6B に示される重鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR を含むモノクローナル抗体またはその断片。
- ・ 図 7 に示される軽鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR と、図 6B に示される重鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR とを含むモノクローナル抗体またはその断片。

###### (4-2) 三極での登録クレームの対比

###### 日本特許第 4355786 号

【請求項 1】 PcrV ポリペプチドアミノ酸配列におけるアミノ酸残基 144 ~ 257 の領域においてエピトープを認識する抗 PcrV モノクローナル抗体またはその断片であって、配列番号 4 の軽鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR と、配列番号 2 の重鎖ポリペプチドアミノ酸配列の CDR とを含む、抗 PcrV モノクローナル抗体またはその断片。

###### 欧州特許第 1353688 号

1. An anti-PcrV monoclonal antibody or fragment thereof that recognizes an epitope in the region of amino acid residues 144 to 257 in the PcrV polypeptide amino acid sequence.

###### 米国特許第 7494653 号

1. An isolated monoclonal antibody that specifically binds to *Pseudomonas aeruginosa* PcrV antigen, wherein the antibody comprises a heavy chain (SEQ. ID NO:2) and a light chain (SEQ. ID NO:4) wherein the antibody or a fragment thereof specifically binds to an epitope that includes amino acid residues 144 through 257 of SEQ. ID NO:7 in *Pseudomonas aeruginosa* PcrV antigen.

12. An isolated monoclonal antibody that specifically binds to amino acid residues 144 through 257 of SEQ ID NO: 7 in *Pseudomonas aeruginosa* PcrV.

(4-3) 引用先行技術

・WO00/33872：日本・欧州の D1

PcrV 抗原に特異的なモノクローナル抗体が開示されている。

PcrV 抗原のエピトープはアミノ酸 113～245 の間に存在すると予測されることが開示されている。

・Sawa *et al*：欧州の D2, 米国の D1

シュードモナス・アエルギノーザの PcrV 抗原に対するポリクローナル抗体が開示されている。

・Breedvelt *et al*：米国の D2

1970 年代半ばにハイブリドーマ技術が開発されて以降、モノクローナル抗体の治療上の可能性が認識されつつあること、モノクローナル抗体の治療上の用途は確立されていること、モノクローナル抗体はポリクローナル抗体と比べて治療上も診断上も有効なツールであること、今では組換え技術によってキメラヒト化抗体、完全ヒト化抗体の作製も可能となっていること、が開示されている。

(4-4) 日本における審査の概要

後述する欧州の特許登録後に、日本の審査は開始され、拒絶理由通知では、D1 に基づきメインクレームの新規性が否定された。また、すべての抗体クレームに対して、D1 に基づき obvious-to-try 型の進歩性欠如の理由が通知された。

これを受けて、PcrV 抗原のエピトープ存在領域を特定していた請求項 21 をメインクレームとする補正を行い、D1 の開示とは異なる正確なエピトープの特定の高難度性、誤ったエピトープの開示という阻害事情の存在、および本件発明により奏される効果の予測不可能性、に基づき進歩性を主張したが、拒絶査定では、obvious-to-try 型の進歩性欠如の理由が維持され、効果の予測不可能性も否定された。

最終的には、軽鎖・重鎖双方の CDR の配列およびその位置の規定を付加することで、前置審査を経て特許査定がなされた。

(4-5) 欧州における審査の概要

日本と同様の D1 に基づく新規性・進歩性欠如の拒絶理由に対し、抗体自体の構造を特定せずその結合特性 (PcrV エピトープ存在領域) のみによって特定したもの (日本における拒絶理由通知への応答時のメインクレームと同一) をメインクレームとして、日本における拒絶理由通知への応答時と同様の進歩性主張を展開したところ、特許登録となった。なお、進歩性の

主張の際には、本願優先日後に発行された文献の開示内容もその根拠としている。

(4-6) 米国における審査の概要

上述した欧州の特許登録後に、米国の審査は開始された。抗体クレームの構造的な特徴を規定すべき (明確性要件) との指摘を受けて、抗体自体の構造 (重鎖および軽鎖の全配列) または結合特性 (PcrV エピトープ全配列) のいずれかのみを特定する 2 つの独立項を作成したところ、後者についてはモノクローナル抗体である旨を明記することでほぼそのまま特許登録となった。一方、前者については、PcrV 抗原に対するポリクローナル抗体を開示する Sawa からの新規性が inherency の理論によって否定され、結合特性に関する要件 (エピトープが必須に含有する配列) を特定することで特許登録となった。

(5) 考察

本件において、欧米では結合対象 (PcrV 抗原のエピトープの存在領域またはその全配列) のみを特定した抗体クレームが特許登録となったのに対し、日本では抗体自体の構造を特定する要件として、重鎖および軽鎖双方の計 6 つの CDR 配列の特定が余儀なくされた。

このような違いがもたらされたのは、日本と欧米との間で、審査実務における「(a) obvious-to-try 型の進歩性否定に対する考え方」および「(b) 効果の顕著性の裏付けとしての実施例の記載に対する要求の程度」が異なることによると考えられる。

(a) に関し、欧米の審査においては、一見すると「試みることが自明 (obvious-to-try)」である場合であっても、その試みに際して「合理的な成功の期待 (reasonable expectation of success)」がなければ、進歩性 (非自明性) が肯定される。一方、日本の審査では、「合理的な成功の期待」の存在が認められない場合にも、「当業者がそのような試みを行うことには強い動機付けがあった」などとして進歩性が否定される。

これを本件について見ると、正確な位置が本願で初めて見出された「シュードモナス・アエルギノーザ PcrV 抗原のエピトープの位置」について、D1 では数十アミノ酸だけ N 末端側に位置すると予測されることが開示されていた。

欧州登録クレームの請求項 1 に係る発明に対して、日本および欧州の審査では、上記 D1 に基づき同じ内容の obvious-to-try 型の進歩性欠如の拒絶理由が通

知された。欧州の審査では、エピトープの存在位置を誤って予測している D1 の開示は本願発明をむしろ teach away するものであると主張し、受け容れられている。一方、日本の審査でも同様に阻害事情の存在を主張したが、受け容れられなかった。このように、本件は、obvious-to-try 型の進歩性否定に関する日欧の審査実務に関して、上述した従来の指摘を裏付けるものとなっている。本件のような阻害事情 (teach away) の主張が可能なケースについてまで obvious-to-try であると断じてしまうのは、いささか厳しい判断ではないだろうか。

続いて、(b) に関して、本件における発明の技術的思想は、冒頭にも記載した通り「PcrV 抗原のアミノ酸残基 144 ~ 257 の領域においてエピトープを認識するモノクローナル抗体により、シュードモナス・アエルギノーザによる感染を抑制することができる」というものである。そして、かような技術的思想については、どの引例にも開示・示唆が存在していなかった。

出願人は、日欧米のいずれの審査においても、「本件発明に係る抗体によればシュードモナス・アエルギノーザの感染が抑制されうる」という作用効果の顕著性・予測不可能性を主張した。そして、欧米では、抗体自体の構造を何ら規定せずに結合対象のみを特定した抗体クレームについても、作用効果の顕著性・予測不可能性に関する主張が受け容れられている。一方、日本の審査では、結合対象 (エピトープの存在領域) のみで特定された抗体が実際にシュードモナス・アエルギノーザの感染抑制作用 (中和作用) を有することが明細書の実施例において立証されていないことを理由に、作用効果の顕著性・予測不可能性が否定された。そして、結合対象だけではなく抗体自体の構造 (6 つの CDR のアミノ酸配列) まで特定して初めて特許性が認められた。

以上のことから、一見自明 (prima facie case of obviousness) の拒絶理由に対して効果の顕著性・予測不可能性に基づいて反論を行う場合に、これを裏付けるのに必要とされる実施例の記載の程度は、欧米に比べて日本の方がより高いことが窺われる。本件では、シュードモナス・アエルギノーザ感染抑制作用が実施例において立証されていないとしても、PcrV 抗原の抗原性が示されており、かつ、当該抗原のエピトープが特定されているのであるから、抗体自体の構造を特定しなくとも当該抗原のエピトープが特定されたク

レームに係る抗体が上記感染抑制に有効であろうことは十分に推測可能なことであると言ってよいのではないか。

#### 4. 2 日本特許第 4423680 号 (事例 2)

##### (1) 概要

本件は、日本の審査過程において欧米に比して減縮することを余儀なくされた事例である。日本の出願においては、最終的にフレームワークのアミノ酸配列を特定し、かつ、3 個の重鎖 CDR と 3 個の軽鎖 CDR の組み合わせをすべて特定してようやく特許になった。一方、米国及び欧州では、3 個の重鎖 CDR と 3 個の軽鎖 CDR の組み合わせを特定しただけのクレームがそのまま成立している。

##### (2) 各国特許の特定

日本特許第 4423680 号、欧州特許第 0833911 号、米国特許第 7235380 号ほか

##### (3)

本発明は、組織因子 (TF) を阻害しうるモノクローナル抗体に関するものであり、詳しくは齧歯類抗体の高い結合親和性を維持するが、免疫原性が低減された、TF に対する CDR-グラフト化モノクローナル抗体に関連するものである。

##### (4) 審査経緯の比較

###### (4-1) 日本における審査の経緯

本願は、米国出願 (US 08/480,120) を基礎とするパリ優先権を主張して国際出願された PCT/US1996/009287 が日本に国内移行されたものである。本願では、拒絶査定不服審判の中で以下のように請求項 1 が補正された (2008 年 12 月 19 日付け)。

【請求項 1】 相補性決定領域 (CDRs) が組織因子に対するネズミモノクローナル抗体に由来し、そして枠組み構造領域 (FR) 及び定常部 (C) が 1 種又はそれ以上のヒト抗体に由来する、ヒト組織因子を阻害し得る CDR-グラフト化抗体であって、

重鎖の CDRs が

CDR1 DYYMH (配列番号 (SEQ ID NO) : 5)

CDR2 LIDPENGNTIYDPKFQG  
(配列番号 (SEQ ID NO) : 6)

CDR3 DNSYYFDY (配列番号 (SEQ ID NO) : 7)  
のアミノ酸配列を有し、そして軽鎖の CDRs が

CDR1 KASQDIRKYLN  
(配列番号 (SEQ ID NO) : 8)

CDR2 YATSLAD (配列番号(SEQ ID NO):9)  
 CDR3 LQHGESPYT

(配列番号(SEQ ID NO):10)

のアミノ酸配列を有し、かつ、重鎖が23, 24, 28, 29, 30, 48, 49, 71, 88及び91位においてネズミモノクローナル抗体に由来する残基を含んでなり、そして、軽鎖が39及び105位においてネズミモノクローナル抗体由来する残基を含んでなり、さらに、該残基は、カバット(Kabat)の番号付けシステムに従っている位置番号が付されている、ことを特徴とする、上記のCDR-グラフト化抗体。

しかしながら、この補正に対しては、以下の通りの前置審尋が通知された。

「上記補正によっても、平成19年10月15日付け拒絶理由通知書に記載した理由1が解消されておらず、また、以下に示す拒絶理由・・・が存在するから、上記補正後の特許請求の範囲に記載されている事項により特定される発明は、特許出願の際独立して特許を受けることができるものではない。」

具体的には、「請求項1に係る発明の抗体は、フレームワークのアミノ酸配列を特定し、かつ、3個の重鎖CDRと3個の軽鎖CDRの組み合わせをすべて特定したものではなく、当該請求項に係る発明の全範囲について本願発明のヒト組織因子を阻害するという効果が奏されることについての合理的な理由は見出すことはできない。してみると、CDR-グラフト化抗体を取得することは、本願優先日前における周知慣用技術・・・であり、ヒト組織因子と結合するCDR-グラフト化抗体を取得することについては、当業者の通常の創作能力の範囲内のものである。また、得られるCDR-グラフト化抗体も、当業者による通常の創作能力に従い適宜選択しうる範囲に属する抗体であって、個体差としての意味を逸脱するものではない。したがって、本願請求項1～26に係る発明は、引用文献1～3に記載の発明に基づいて当業者が容易になし得たものである。」として進歩性が否定された。

また、「請求項1に係る発明は、そのアミノ酸配列が特定されていないが、本願明細書において実際に調製され融合抗体と同様の結合能、競合能及びヒト組織因子の阻害能を有することが示された抗体は、重鎖がTF8HCDR20であり、かつ、軽鎖がTF8HCDR3であるもののみである。出願人も平成18年6月20日付けの意見書において述べるように、抗体の結合能やヒト

組織因子を阻害する能力は、CDR及び、フレームワークの両者が重要であると認められる。してみると、本願明細書において具体的に開示した、重鎖が、TF8HCDR20であり、かつ、軽鎖が、TF8HCDR3であるCDR-グラフト化抗体から、請求項1に係る発明全般にまで拡張乃至一般化できるとは認められない。」として実施可能性も否定された。

その後、再度の拒絶理由通知が発せられ、最終的にフレームワークのアミノ酸配列を特定し、かつ、3個の重鎖CDRと3個の軽鎖CDRの組み合わせをすべて特定することにより、特許査定がなされた。

#### (4-2) 欧州における審査の概要

欧州特許0833911号は、2008年12月19日付けで手続補正された日本出願の請求項1とほぼ同等の内容で成立している。

#### (4-3) 米国における審査の概要

米国特許第7235380号も、2008年12月19日付けで手続補正された日本出願の請求項1とほぼ同等の内容で成立している。なお、関連特許(分割)が複数件存在する。

#### (5) 考察

日本の審査では、フレームワークのアミノ酸配列を特定し、かつ、3個の重鎖CDRと3個の軽鎖CDRの組み合わせをすべて特定したものではないことを理由に、進歩性欠如及び実施可能性欠如により拒絶されている。しかしながら、フレームワークのアミノ酸配列を全配列については特定していないにしても、「重鎖が23, 24, 28, 29, 30, 48, 49, 71, 88及び91位においてネズミモノクローナル抗体に由来する残基を含んでなり、そして、軽鎖が39及び105位においてネズミモノクローナル抗体由来する残基を含んでなり」という形でフレームワークのアミノ酸配列のうち重要な残基の配列は特定されているのであるから、日本でも欧米のような形で特許を付与することが妥当であったと考えられる。

### 4.3 日本特許第4426449号(事例3)

#### (1) 概要

本件は、ヒト Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) に対するモノクローナル抗体が各種公知であり、CDR配列まで決定された抗体も公知であった状況のもとでなされた、抗MCP-1抗体及びそれをコードする核酸分子の発明について、日欧米における

登録クレームが異なる事例である。

(2) 各国特許の特定

日本特許第 4426449 号, 欧州特許第 1538207 号, 米国特許第 7342106 号

(3) 発明の概要

(3-1) 発明の背景

抗 MCP-1 モノクローナル抗体 (マウス, ラット) が公知であった。また, 抗 MCP-1 抗体の効果として, 疾患モデルラットでのマクロファージの浸潤抑制などの効果も報告されていた。さらに, 抗 MCP-1 ヒトモノクローナル抗体も公知であった (日本の審査で引用された特開平 9-67399 号に記載)。ただしこれは IgM 抗体であり, 中和活性も不明である。

(3-2) 明細書実施例の記載

健康人由来の抗体ファージライブラリー (scFv) からヒト MCP-1 に結合する scFv をスクリーニングした。ELISA 及び VH, VL の配列解析の結果に基づき, 単離されたクローンを 4 種に分類。うち 2 種でヒト MCP-1 の細胞遊走活性を阻害する効果を確認。この 2 種のうちの 1 つ MC32 から VH 鎖と VL 鎖を増幅

し, L 鎖遺伝子 κ 鎖の定常領域と連結して完全分子型 MC32 抗体を作出。完全抗体については MCP-1 との結合のみを確認し, 細胞遊走の阻害活性は確認していない。また, in vivo での抗炎症等のデータはない。

(4) 審査経緯の比較

(4-1) 国際出願時のクレーム (抜粋)

1. ヒト Monocytechemoattractant protein-1 (以下, ヒト MCP-1 とする) に結合し, その生物活性を阻害するヒト抗ヒト MCP-1 抗体の VH 鎖またはその一部をコードする遺伝子断片。
5. ヒト MCP-1 に結合し, その生物活性を阻害するヒト抗ヒト MCP-1 抗体の VL 鎖またはその一部をコードする遺伝子断片。

(その他, scFv・抗体・抗体断片をコードする遺伝子断片, 遺伝子断片から発現される scFv 等のクレームあり)

(4-2) 三極での登録クレームの対比

登録クレームにおける scFv の特定態様を三極間で対比すると以下の通りである。

	JP4426449	EP1538207	US7342106
結合性	MCP-1 に結合する	MCP-1 に結合する	MCP-1 に結合する
反応性	記載あり	記載あり	記載なし
配列	VH 鎖全長 + VL 鎖全長	VH 鎖全長 + VL 鎖全長	6 つの CDR のみ

(4-3) 引用先行技術

三極全てで引用された特許文献 D1 (WO02/02640 "ANTIBODIES TO HUMAN MCP-1") の記載を以下に要約する。

実施例では, マウスに組換えヒト MCP-1 を免疫してハイブリドーマを調製し, rhMCP-1 dependent calcium mobilization assay における阻害活性に基づいてハイブリドーマをスクリーニングしてモノクローナル抗体 AAV293 (IgG3/κ) を得ている。また, この AAV293 よりアフィニティーが劣る抗体 AAV294 (IgG1/κ) も得ている。

さらに, 確立したマウスモノクローナル抗体からヒト抗体 ABN912 を作製。この ABN912 について, ヒト MCP-1 への結合性, 特異性, MCP-1 のレセプターへの結合の阻害, MCP-1 が介する情報伝達の阻害 (細胞内 Ca<sup>2+</sup> の移動の阻害により評価), MCP-1 が誘導するヒト PBMC の走化性の濃度依存的阻害, 白血球の遊出の阻害 (アカゲザルで), Th 細胞浸潤の阻害 (マウスで), エピトープマッピングのデータが記載さ

れている。

抗 MCP-1 抗体 AAV293 及び AAV294 の VH 鎖, VL 鎖の全長アミノ酸配列と 6 つの CDR 配列が記載されている。これら CDR 配列は本願の CDR 配列とは相違する。

(4-4) 日本における審査の概要

欧州での審査がほぼ完了した後に日本の審査が開始された。

1 回目の拒絶理由通知では, D1 に対する新規性の欠如, D1 等に対する進歩性の欠如などが指摘された。

これを受けて出願人は, VH 鎖のみ・VL 鎖のみのクレームを削除し, 6 つの CDR 配列を特定した scFv, 抗体及び抗体断片に限定した。D1 等では intact antibody しか記載されていないこと, intact antibody から scFv を調製すると一般に活性が大きく低下すること, 本願では scFv も元の intact antibody も同等に顕著な活性を有することを論じて進歩性を主張した。

これに対し, 審査官は, フレームワーク領域まで特定しないと D1 の抗体よりも有利な効果は奏されない

と判断し、拒絶査定となった。

これを受けて出願人は、scFv、抗体及び抗体断片について VH 鎖・VL 鎖の配列全長を限定し、前置審査で特許査定となった。

#### (4-5) 欧州における審査の概要

D1 に対する進歩性の欠如を指摘されるが、3rd OA を受けるまで VH 鎖単独・VL 鎖単独のクレームを維持して争った。審査官の判断は日本と同様であり、フレームワーク領域まで限定しないと D1 の抗体よりも有利な効果があるとはいえないというものであった。出願人の反論も日本と同様であった。

最終的に出願人は、scFv について、VH 鎖・VL 鎖の配列全長を限定して特許を受けた。

#### (4-6) 米国における審査の概要

限定／選択要求により gene fragment のクレームに限定。1st OA では、D1 に対する新規性欠如と記載要件（主として実施可能要件）違反を指摘された。D1 に対する進歩性については全く指摘されなかった。

記載要件を解消するため、VH 鎖のみ・VL 鎖のみのクレームは削除するとともに、6つの CDR 配列を限定した。本質的にはこれで全ての拒絶理由が解消し、CDR 配列の限定のみで特許された。

#### (5) 考察

日本及び欧州では、CDR のみの限定では文献 D1 に対する進歩性を解消できず、VH 鎖と VL 鎖の全長配列を限定する結果となった。日欧いずれも、進歩性の判断に当たり、先行技術と比較して有利な効果を奏するか否かがポイントとなった。

一方、米国では D1 に対する進歩性は全く問われていない。米国では一般に、進歩性の判断においては構成要件の相違が重視され、日本や欧州のように引用発明に対する有利な効果を要求されることは基本的にない。物の発明であれば、引用発明と比較して物としての構成が明らかに異なっていれば進歩性も肯定される傾向が強い。極めて近接した先行技術 D1 が存在する本事例でも、米国においては、物の発明について「当業者が予想できない有利な効果」を要求されることはなく、物としての構成の違い（CDR 配列の違い）によって進歩性が判断された。

米国において、出願当初のメインクレームに CDR 配列の限定を加えたのは、記載要件違反を解消するためであった。高い親和性を有する公知の抗体よりも何らかの面で「有利である」ことを論じるためには、日

欧のようにフレームワーク領域の配列まで踏み込む必要があるだろう。しかし、当業者が実施可能かどうかといった記載要件が問題となった場合、CDR が抗体の結合性に最も重要な領域なのであるから、6つの CDR の配列さえ特定されていれば抗体や scFv をコードする DNA 分子の発明を十分に実施できるといえるので、フレームワーク領域の配列限定は必須的ではないと考えられる。

## 4. 4 日本特許第 4504200 号（事例 4）

### (1) 概要

本件は、NogoA (Neurite Outgrowth Inhibitor A) に関する発明であるが、出願前において、NogoA に対するラットやマウスのモノクローナル抗体（例えば、IN-1）が公知で、更には、IN-1 又はその IN-1Fab フラグメントは、ラットを用いた試験においてインビトロで神経突起伸長を誘導しインビボで神経発芽及び再生を増強することも公知であった。本件は、その状況下で、マウスの特定の Nogo 配列（この領域はマウス及びヒトで保存性が高いのでヒトに交差活性を示すと期待される）に対する、より活性が高い（その配列に対する結合定数が大きい）抗体を作成し、その重鎖及び軽鎖の CDR 配列を決定した発明である。当該発明が、三極においてどのような形で権利化されたのかを比較した。

### (2) 各国特許の特定

日本特許第 4504200 号、欧州特許第 1572745 号、米国特許第 7785593 号

### (3) 発明の概要

ヒト NogoA の特定の領域またはエピトープ（ヒト NogoA<sub>623-640</sub>（オーソログスフラグメント））に特異的に結合する、新規なモノクローナル抗体（"11C7"）を取得したことに基づく発明である。得られた抗体をもとに配列決定を行い、(i)重鎖の、可変領域ならびに CDR-1、CDR-2 及び CDR-3 の超可変領域の配列、(ii)軽鎖の、可変領域ならびに CDR-1'、CDR-2' 及び CDR-3' の超可変領域の配列を決定した。また、得られた抗体は、従来の NogoA 抗体に比べて、ホモ・サビエンスを含む異なる種の NogoA に対する結合親和性の点で優れていた。

明細書には、ラットの NogoA の特定の配列（ヒト、サル、マウスでも非常に保存的である配列）に対するマウスモノクローナル抗体を作成し、特定のモノク

ローナル抗体 (11C7) を取得し、その重鎖及び軽鎖を単離し、更には V<sub>L</sub> 領域及び V<sub>H</sub> 領域、そしてそれぞれの CDR 領域の配列決定を行ったことが記載されている。更に、11C7 モノクローナル抗体及びそれ由来の Fab フラグメントの、組換え NogoA に対する優れた親和性結合定数が記載されている。しかしながら、インビトロ及びインビボのいずれにおいても、神経突起伸長誘導や神経発芽・再生に関する活性データはない。

(4) 審査経緯の比較

(4-1) 国際出願時のクレームの限定事項の要旨

- (i) 特定のポリペプチドに対する特定の解離定数をもつ抗体。
- (ii) 重鎖の3つの CDR 配列を持つ抗体。
- (iii) 軽鎖の3つの CDR 配列を持つ抗体。

出願時の請求項 1 は、「解離定数 < 1000nM でヒト NogoA ポリペプチド (配列番号 5) またはヒト NiG (配列番号 7) またはヒト NiG-D20 (配列番号 24) またはヒト NogoA\_623-640 (配列番号 6) と結合できる、結合分子」であり、請求項 2 は、更に、「超可変領域

CDR1, CDR2 及び CDR3, 又は超可変領域 CDR1', CDR2' 及び CDR3' のいずれかを含む」ことを、請求項 3 は、その両者を含むことを要件としていた。請求項 4 及び 5 は、それぞれの CDR を特定の配列に限定していた。請求項 6 は、更に、「ヒト重鎖の定常部分またはそのフラグメントを含む」ことを要件としていた。請求項 8 は、キメラまたはヒト化モノクローナル抗体であった。

(4-2) 三極での登録クレームの対比

本件は、3 極において同様の抗体クレームが登録された。登録されたクレームには、重鎖及び軽鎖のそれぞれの3つの CDR 配列 (超可変領域 CDR1-11C7 (配列番号 8), CDR2-11C7 (配列番号 9) 及び CDR3-11C7 (配列番号 10); 及び、超可変領域 CDR1'-11C7 (配列番号 11), CDR2'-11C7 (配列番号 12) 及び CDR3'-11C7 (配列番号 13)) を限定する要件が含まれている。

なお、抗体クレームの限定要件を三極間で対比すると以下の通りである。

	日本	欧州	米国
結合性	ヒト NogoA_623-640 (配列番号 6) に結合可能	ヒト NogoA_623-640 (配列番号 6) に結合可能	ヒト NogoA_623-640 (配列番号 6) に結合可能
抗原反応部位	重鎖超可変領域 CDR1 ~ 3, <b>及び</b> 軽鎖超可変領域 CDR1 ~ 3	重鎖超可変領域 CDR1 ~ 3, <b>及び</b> 軽鎖超可変領域 CDR1 ~ 3	重鎖超可変領域 CDR1 ~ 3, <b>及び</b> 軽鎖超可変領域 CDR1 ~ 3
CDR の相同性	50% で認められず	95% 以上で認められず	90% 以上で認められず

(4-3) 引用先行技術

いくつかの先行技術が問題となったが、各国での引

用状況は以下の通りである。

先行技術	JP	EP	US
Journal of Neuroscience, 2001, Vol.21, No.10, pp.3665-3673	引例 1	D1	-
Society for Neuroscience Abstracts, 2001, Vol.27, No.2, p.1833, #698.4	引例 2	D3	-
Journal of Cell Biology, 2002, Vol.159, No.1, pp.29-35	引例 3	D2	-
Chen et al., (2000) Nature 403, 434-439 (IN-1 を開示)	-	-	主引例

(4-4) 日本における審査の概要

同様の結合特性を有するモノクローナル抗体が公知であり、さらにはそのモノクローナル抗体の薬理上の有用性も公知であるが、より有用なモノクローナル抗体を取得し、それを抗原の特定のエピトープに対するより優れた結合定数を有するとの限定においてモノクローナル抗体の権利取得を試みた。しかしながら、そのような特定は考慮されず、重鎖及び軽鎖の全 CDR の配列を限定した形でのみ、特許が認められた。な

お、特定した配列に対し高い相同性を持つ CDR 配列は、審査過程において権利化を試みなかったが、これは、95% 相同性であっても欧州で認められなかったためであると考えられる。

(4-5) 欧州における審査の概要

日本より先に欧州が審査されているが、日本と同様の経緯をたどっている。欧州においても、抗原の特定のエピトープに対するより優れた結合定数を有するとの限定によって、先行技術からの進歩性の主張を試み

たが、認められず、重鎖及び軽鎖の全 CDR の配列を限定した形でのみ、特許が認められた。また、欧州においては、特定した配列に対し 95% 以上の相同性を持つ CDR 配列を持つ抗体の権利化を試みたが、明細書には、ただ一つの抗体 (11C7) のみが記載されており、特定%の配列同一性をもったものが課題を解決できることが明細書によってサポートされていない、として認められなかった。

#### (4-6) 米国における審査の概要

米国での審査は、日本より少し先に進んでいたようである。米国での審査において引用された先行技術は日欧とは異なっており、その引例に開示された抗体は、クレームで規定された結合定数を有するとして新規性なしとの OA が出された。その結果、日欧と同様に、重鎖及び軽鎖の全 CDR の配列を限定した要件を補正により追加し、特許が認められた。なお、米国においては、90% 以上の相同性をもつ CDR 配列をもつ抗体での権利化を試みたが、実施可能でないとして認められなかった。

#### (5) 考察

本件は、結果としては三極とも同じクレームで許可された事例となった。以下、審査経過で問題となったそれぞれの限定要件について検討する。

##### (5-1) 結合定数の限定による差別化について

本件は、既にモノクローナル抗体が公知であり、更にはそのモノクローナル抗体を用いた薬理活性が証明されている場合、新規なモノクローナル抗体を取得した場合には、どの程度の内容を特定すれば、抗体の特許の取得の可能性があるかという点について示唆を与えるものである。

出願人は当初、抗原の特定配列に対する結合定数をもって、従来の抗体との差別化を図り、その利点を強調することにより、出願時のクレームとした。しかしながら、日欧においては、その限定は明確でないとして考慮されず従来の抗体から新規性がないとされた。一方、米国においては、審査官がその要件を満たす従来技術の抗体を指摘することにより新規性なしとした。日欧においては、課題解決との関係で、構成要件をみる傾向があるため、実際の課題解決に結合定数が寄与していることが明確に示されていないため、その限定が意味を持たなかったのかも知れない。一方、米国においては、物として新しいかという点が注視されることから、その限定が意味あるものとして、日欧と

は異なる引例が用いられたようである。

##### (5-2) 重鎖または軽鎖の CDR のみによる限定について

本件においては、日欧共に、出願人は、非常に早い審査段階から、メインクレームを重鎖の 3 つの CDR 及び軽鎖の 3 つの CDR を含むクレームに補正している。そのため、一方のみの限定であっても特許性を主張できるのか、という点に関しては、示唆を与えるものではなくなっている。一方、米国においては、最後まで、重鎖の CDR のみ、あるいは軽鎖の CDR のみ、という一方のみの限定で権利化を試みていた。しかし、最終拒絶の後の段階で、審査官から、両方を特定したクレームのみを許可するという表明を受けた段階で諦め、日欧と同じ限定を持つクレームとして権利化した。

いずれにしろ、従来技術としてモノクローナル抗体が知られていても、重鎖の 3 つの CDR 及び軽鎖の 3 つの CDR の配列を特定し、そのすべてを限定要件とすれば、特許化の可能性があるということが見て取れる。これは、キメラ抗体やヒト化抗体の特許化する場合には、有利に働くであろう。

##### (5-3) 医薬組成物クレームについて

本件は、日欧米のいずれにおいても、医薬組成物クレームが認められている。実施例において、抗体のインビトロまたはインビボの効果を確認したデータは示されていないが、3 極において認められている。米国は別として、日欧で認められているのは、従来技術である NogoA に対する抗体でそれらの活性が示されていたためと考えられる。

##### (5-4) 相同性クレームについて

出願人は、当初、CDR 配列の特定%以上の相同性をもつ配列を有する抗体もクレームしていた。出願時は、50% 以上相同と規定していた。欧州においては、クレームされた分子が明確でない（つまり、効果を示さないものを含む、との指摘と理解できる）との拒絶理由に対し、95% 以上相同と補正したが、認められなかった。米国においては、クレームされた物（分子）が実施できない、という拒絶理由に対し、90% 以上相同と補正したが認められなかった。日本においては、理由は定かでないが、もしかしたら一番厳しいとの認識があったためか、相同性の部分は、削除したのみである。

明細書中でも、「等価超可変領域に少なくとも 50%

または 80% 相同、好ましくは少なくとも 90% 相同、より好ましくは少なくとも 95%、96%、97%、98%、99% 相同であり」との記載があることから、出願人は何らかの形で、相同な配列まで権利化を望んでいたものと考えられるが、結果としては、3 極のいずれにおいても権利化できなかつた。本件においては（他の出願でも同様であろうが）、実施例が一つであり、ある一定%以上の相同性を持つものが同様の活性（効果）を示すことが明細書中で示されていない。タンパク質や核酸の発明とは異なり、抗体の CDR 配列で規定する場合は、相同性の範囲まで権利化するためには、実際の実施例が必要なのか、或いは今後技術が進歩し新たな知見が出てくるに伴い、認められるようになるのかは定かではないが、現時点では、一定の相同性を有する配列を持つ抗体の実施例が無い状態では、いずれの国においても権利化が難しいと言えそうである。

#### 4. 5 日本特許第 4544744 号（事例 5）

##### （1）概要

本件は、ヒストンに対する抗体が既知であり、該抗体の軽鎖可変領域（VL）配列も既知であったところ、ヒストンに対する抗体の新規な重鎖可変領域（VH）における CDR 配列とその位置及び結合特性で特定される抗体の発明に関し、日米欧で登録クレームが異なる事例である。

##### （2）各国特許の特定

日本特許第 4544744 号、欧州特許第 1092028 号、欧州特許第 1621622 号（分割出願）、米国特許第 6827925 号

##### （3）発明の概要

###### （3-1）概要

ヒストンに結合する単離抗体であって、非壊死組織及び器官に対する低い交差反応性と、優れた腫瘍：血液局在比を示す抗体。特に、当該抗体を重鎖可変領域（VH）の配列（配列番号 2）における CDR の位置で特定した。

###### （3-2）背景

1. ヒストン H1 に結合する TNT-1 マウス抗体が既知（Miller 等、1993）であった。
2. 軽鎖の CDR 配列を含む配列が既知であった。

##### （4）審査経緯の比較

###### （4-1）国際出願時のクレームの要旨（全 16 項：請求項 1～3、5 及び 6 を抜粋）

請求項 1（VH の CDR-3 位置 + 結合特性）

請求項 2（VH の CDR-1, 2, 3 位置 + 結合特性）

請求項 3（請求項 2 + ヒト抗体フレームワーク）

請求項 5（VL の CDR-3 位置 + 結合特性）

請求項 6（VL の CDR-1, 2, 3 位置 + 結合特性）

###### （4-2）日本における審査の経緯

1 回目の拒絶理由では、メインクレームに対して引用文献に基づき進歩性が否定され、また「特異的結合メンバー」及び「細胞内抗原」なる文言について記載不備が指摘された。

これに対し、出願人は軽鎖及び重鎖の CDR3 を特定する補正（請求項 1 に請求項 5 を併合）を行うと共に、明細書の記載及び優先日以降に公開された論文に基づき進歩性を主張した。

進歩性について、明細書の記載に基づき、他の TNT-1 類似抗体と比較して、

- ① 悪性腫瘍の壊死中心への特異性の高さ、及び
- ② 標的内での良好な残留性、の 2 つの効果を以下の通り主張した。

「ただ 1 つだけが、さらに、非壊死組織及び器官に対する低い交差反応性と、優れた腫瘍：血液局在化を示すことがわかった・・・従って、同定された当該抗体の相補性決定領域（CDR）、特に CDR3 領域に基づく抗体等の特異的結合タンパク質が、悪性腫瘍の壊死中心をターゲティングするのに有用である」

本願発明の抗体の、キメラ TNT-1 と比較したクリアランスの遅さ（実施例 6 及び 2000 年の論文提出）について「大部分のヒト抗体はマウスにおいてマウス抗体及びキメラ抗体よりも短い半減期を有する傾向があることから、この結果は予測できない顕著なものといえます」とし、顕著な効果を有することを主張した。

さらに、「当業者が引用文献 3 及び 4 を組み合わせたととしても、ヒト化 TNT-1 抗体を想到するに留まり、これは、ヒト化 TNT-1 よりも優れた上記性質を有する本願発明に係る抗体 NHS76 とは完全に異なるものです」とし、ヒト化 TNT-1 とは異なることを主張した。

2 回目の拒絶理由では、先の引用文献の別の組み合わせで進歩性違反を指摘され、さらに軽鎖及び重鎖の 3 つの CDR のうち各々 1 つのみの特定では、実施可

能要件違反及び記載不備に該当すると拒絶理由が通知され、出願人は応答時に軽鎖及び重鎖の3つのCDR全てを特定した。また、この際、「特異的結合メンバー」及び「細胞内抗原」の文言を削除した。

特に、実施可能要件違反及び記載不備に関しては、軽鎖及び重鎖の各々1つのCDRのみを特定する補正した請求項1について、「その他のCDR及びフレームワーク領域については特定のアミノ酸配列を既定していない細胞内抗原に結合する能力のある抗体が包括的に特許請求されている」「しかしながら、本願明細書及び実施例において、・・・結合が観察された抗体は、配列番号2及び4に記載のアミノ酸配列全長を有する抗体のみである」と指摘された。

その上で「本願出願時の技術常識を考慮してみると、抗体における直接的な抗原結合部分は、一般的に、重鎖及び軽鎖の可変領域におけるCDRの部分とされているが、それぞれのCDRが協働的に作用することではじめて抗原結合能を発揮するものであって、しかも、そのCDRの厳密な空間的配置を決定するのは、CDRの間に存在するフレームワークの役割であるところが大きいことは、本願出願時において当業者に広く知られるところである。そして、全てのCDRの厳密な空間的配置が全てのフレームワークによって制御され、該空間的配置が決定されてはじめて、当該抗体が特定の抗原に結合しうるものと認められる」とされ、実施可能要件違反及び記載不備が指摘された。

「細胞内抗原」はあらゆる細胞内の抗原を含み得るが、本明細書には請求項1にかかる抗体の結合対象はヒト核抽出物と認められるため、「ヒト核抽出物」とするよう示唆された。

最終的には、抗原が不明であるとの理由で記載不備により拒絶査定がなされ、「ヒストンに対する」という文言を入れ前置審査を経て特許査定となった。

#### (4-3) 欧州における審査の経緯

IPER及び1回目のCommunicationでの指摘を受け、請求項5を削除し、請求項1については"substantially"等の文言を削除するのみの補正を行った。

これに対し、2回目のCommunicationにおいては、日本でも引用された文献を根拠に進歩性を指摘されると共に、重鎖のCDR3を特定するのみでは開示要件及び明確性要件違反に該当すると通知され、日本での1回目の拒絶理由に対する応答とほぼ同様の補正及び進

歩性主張を行った結果、登録となった。

明確性要件違反については、以下の通り指摘された。

「これらの短い配列の結合能は、これらが抗体フレームワークの超可変ループにおける適切な位置を有する場合にのみ可能である」とし、「(ヒストンの結合に)重要なCDR配列及びその抗体フレームワークにおける空間的位置の両方が、本発明の特徴付けにおいて重要であり、独立クレームに含められるべきである」。

これに対し、請求項1及び請求項5を併合する(重鎖のCDR3+軽鎖のCDR3+結合特性を規定する)補正を行い、「特異的結合メンバー」及び「細胞内抗原」についてそのまま維持した。

進歩性の主張は、日本における審査と同様に3つの効果を主張し、明確性要件については、

「結合に重要なCDR配列を含める」ことは、本補正で解消したと主張。

「抗体フレームワークにおけるCDR配列の空間的位置」については、「当業者は、単なる抗体構造の基礎以上を十分理解したはずであり、CDR領域が『正確な』位置に局在しなければならないことを十分に知っていたばかりでなく、請求のCDR領域を局在させるために抗体を操作する適切な方法を十分理解していたはずである」とし、「当業者は、抗体フレームワークにおける請求項1に特定されるCDRの空間的位置を特定することなく、これらのCDRを含んでなる抗体を構築するための知識を使用できたはずである」と主張し、特許査定となった。

なお、本件の分割出願としての重鎖可変配列の1~3を特定する抗体については特許査定を受けている。審査の経緯については以下の通りである。

配列番号2のCDR3を含んでなる特異的結合メンバーと、同じ特異的結合メンバーにCDR1及び2が存在することを明確化し、Guidelines C-VI, 9.1.6(分割クレーム)を引用してダブルパテントが解消した旨を主張した。Guidelines C-VI, 9.1.6には、「親出願と分割出願とが、共同して機能する異なった要素A及びBをそれぞれクレームする場合は、この両出願の一方に、要素AプラスBに関するクレームを含むことができる」と規定されている。つまり、この場合、VH鎖の配列が要素A、VLの配列が要素Bである、と主張し、特許査定となった。

(4-4) 米国における審査の経緯  
 Preliminary Amendment により請求項 5 関連クレームは削除されており、国際出願時の請求項 1 についてはそのまま特許査定となった。

(5) 考察

(5-1) 比較

メインクレームの構成とそれに対する拒絶理由の比較

		JP4544744	EP1092928	EP1621622 (分割)	US6827925
クレーム	構造	VH 鎖の CDR-1, 2, 3 VL 鎖の CDR-1, 2, 3	(VH 鎖) <sup>*1</sup> の CDR-3 (VL 鎖)の CDR-3	(VH 鎖)の CDR-1, 2, 3	(VH 鎖)の CDR-3
	結合対象	ヒストンに対する(抗体)	細胞内抗原に結合能を有する特異的結合メンバーを含んでなる(抗体)	細胞内抗原に結合能を有する特異的結合メンバーを含んでなる(抗体)	細胞内抗原に結合能を有する特異的結合メンバーを含んでなる(抗体)
拒絶理由	構造	実施可能要件 記載要件 (進歩性) <sup>*2</sup>	明確性(84条) (進歩性) <sup>*2</sup>	なし	なし
	結合対象	記載要件 →補正	記載要件 →反論して解消	なし	なし

\*1 括弧内の VH 鎖及び VL 鎖について、欧州及び米国の登録クレームでは、「重鎖可変領域」及び「軽鎖可変領域」という文言は使用されておらず、それぞれ対応する語として「特異的結合メンバー」及び「第二結合メンバー」で規定している。

\*2 クレーム範囲が広いために含まれる全ての抗体に明細書に記載の効果があると推認できない、とされた。

(5-2) 検討

I. 構造的特定について

日本及び欧州共に、審査官から、CDR 配列及びフレームワーク内での当該配列の空間的配置を規定することが要求された。

日本では、重鎖の CDR3 及び軽鎖の CDR3 のみの特定では実施可能要件及び記載要件違反の拒絶理由が解消できず、重鎖及び軽鎖各々 3 つの CDR 配列を特定した。これにより、結果的に可変領域のアミノ酸配列における 3 つの CDR の位置も特定することになった。出願人は、意見書においてフレームワーク内での空間的配置について示す必要がないことを、登録特許を 3 件引用して主張したが、実は当該 3 件の引用登録特許と本願とでは特定方法が厳密には異なる。各引用登録特許の請求項 1 では 3 つの CDR 配列のみを特定し、可変領域における 3 つの CDR の位置までは特定していない。その意味で、審査官がこの引用登録特許を考慮したのか、本願が「フレームワーク内での CDR 配列の空間的配置が特定されている発明」だと判断したのかは定かではない。

欧州では、審査官が、特定すべき CDR 配列について "the critical CDRs" と述べており、これに対し、重鎖の CDR3 及び軽鎖の CDR3 を特定することで明確

性要件違反の拒絶理由が解消できた。さらに、欧州は分割出願で、重鎖の 3 つの CDR のみを特定した発明を権利化できた。結局、"the critical CDR" は、重鎖又は軽鎖の一方のみであってもよかったということになる。特に意見書において主張はしていなかったが、明細書において、「CDR の中でも特に CDR3 が結合に重要である」と記載しており、このことが親出願の重鎖 CDR3 及び軽鎖 CDR3 を規定したクレームでの登録に寄与した可能性もある。

本件は、軽鎖の可変領域の配列が既知であったため、欧州の分割出願及び米国の出願で重鎖の可変領域の配列のみで抗体を規定できたことは、権利範囲として非常に有意義である。また、一般的に 3 つの CDR の中でも CDR3 が結合への寄与度が高いことを考慮すると、欧州の親出願の権利範囲も意義がある。たとえば日本において重鎖及び軽鎖の一方のみでの権利化が無理であったとしても、欧米においては権利化の道があるということを念頭に置いてクレーム設計をすることが重要であると言える。

II. 結合対象の特定について

抗体の結合対象について、日本では、審査過程で「細胞内抗原」なる語を「ヒト核抽出物」とするよう審査官から示唆があったが、補正により「細胞内抗原」

を含まない単なる「単離された抗体」としたところ、結合対象が不明であるとして拒絶査定となり、拒絶査定で示唆された「ヒストン」に限定することで特許査定となった。

ここで抗体発明についての日本の審査基準を参照すると（第Ⅶ部 第2章 生物関連発明 1.1.1 (7) モノクローナル抗体）、「モノクローナル抗体は、モノクローナル抗体が認識する抗原、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ、交差反応性等により特定して記載することができる」とした上で、以下の例が挙げられている。

例1：抗原Aに対するモノクローナル抗体

例2：受託番号が ATCC HB-○○○○であるハイブリドーマにより産生される、抗原Aに対するモノクローナル抗体。

例3：抗原Aに反応し、抗原Bには反応しないモノクローナル抗体。

（例1～3について、「(注) 抗原A及び抗原Bは物質として特定して記載されている必要がある」と注意書きがある)

したがって、審査基準の例によれば、抗体発明においては構造的特定だけでなく、結合対象を明記することが推奨されており、この場合結合対象である抗原は物質として特定されなければならない。

この点について、欧州では特に抗体について定めた基準はないが、米国においては、MPEP § 2163 ("Written Description" Requirement) に、以下の記載がある。

For example, disclosure of an antigen fully characterized by its structure, formula, chemical name, physical properties, or deposit in a public depository provides an adequate written description of an antibody claimed by its binding affinity to that antigen. *Noelle v. Lederman*, 355 F.3d 1343, 1349, 69 USPQ2d 1508, 1514 (Fed. Cir. 2004) (holding there is a lack of written descriptive support for an antibody defined by its binding affinity to an antigen that itself was not adequately described).

「抗原への結合親和性でクレームする抗体の記載要件は抗原の構造、式、化学名、物理的特性、又は寄託により抗原が十分に特徴付けられることが必要」との記載に留まるが、あくまでも抗原への結合親和性でクレームする抗体ならば、抗原が明確でなければならな

いと規定するのみで、日本のように、抗体の特徴的構造が明確な場合にも抗原を特定すべきというような規定や例示はない。

CDR 配列という構造は明確であるのに、抗体の結合対象という機能的な特定事項についての限定はどこまで必要なのか、また、機能的な特定事項の限定を厳密に行った結果、権利範囲に問題が生じないのか、議論がなされるべきだと思う。

### Ⅲ. 進歩性の主張について

本件においては、①同じ抗原結合特性を有する他の抗体に対する進歩性、及び②マウス抗体に対するヒト抗体の進歩性が問われた。これに対し、実施例に、腫瘍に対する有効な局在があり、他の器官に対する特異的な局在が無い点から、同じ抗原結合特性を有する他の抗体、及びキメラ抗体に対して利点があることが示されており、これが進歩性主張に有効であった。また、優先日後に公開された論文（出願人と同じ研究所の者が執筆する）に、通常のヒト抗体からは予測できない有利な挙動を示したことが記載されており、この点を主張したことにより進歩性の拒絶理由は解消した。この論文については、進歩性についての立証を予定していたような印象を受けた。

### Ⅳ. 総括

抗体の構造的特定のハードルの高さが、米国、欧州、日本の順に上昇することが伺える典型的な事例であった。各国での審査に合わせてクレームの形を変えることができるよう出願時に考慮することで、欧米においてはより広い権利範囲が獲得できることを念頭に置くべきである。一方で、日本においても欧米のように重鎖又は軽鎖の一方のみでの権利化が可能であるとすれば、また構造的特定が明確な場合に結合対象の特定の度合いがより緩やかであれば、研究や出願のインセンティブは向上するはずであり、ハーモナイゼーションの観点からも好ましい。事例に応じて柔軟な対応が取られることを望む。

## 5. 全体のまとめ

今回検討した事例を見る限り、すべてのケースにおいて、日本の登録抗体クレームの権利範囲は欧米と比較して同じか狭いものであった。このことから、現実問題として、日本における抗体発明の権利化には、欧米と比べて高いハードルが存在することがわかる。

特に日本の審査では、すべての事例において、少な

くとも重鎖及び軽鎖の合計6つのCDRを特定することが必須とされ、場合によってはフレームワーク領域の配列（結局は、重鎖及び軽鎖の可変領域の全配列）の特定を余儀なくされている（事例2, 3）。これに対し、欧米の審査では、必ずしも6つすべてのCDRを特定することなく権利化が可能なのであるし、場合によっては抗体自体の構造を何ら規定しなくとも権利化できたケースもあった（事例1<sup>(1)</sup>）。このような違いをもたらす原因となっている三極の審査の運用について、以下、検討する。

まず、米国において、先行技術との差別化には構成要件の相違が重視され、引用発明に対する有利な効果は必要とされていない（事例3, 4）。非常に近い先行技術が存在していた事例3でさえも、米国では物としての構成の違いに基づいて非自明性が認められた。一方、米国の抗体発明の審査においても、記載要件違反の指摘を受けているケースは少なからず存在し、その理由は事例によって様々である（実施可能要件、記載要件、明確性要件）。ただし、少なくとも日本における記載要件の審査のように実施例レベルまでの減縮を強いるものではないようである。

日本及び欧州の新規性・進歩性の審査実務は、類似している。すなわち、公知の抗原に対する抗体をクレームした場合には、そのような抗体の取得は「routine」であるとしてまずは（*prima facie*）進歩性なしとされ、それに対して取得の困難性や予測できない顕著な効果が存在する旨を立証できた場合に限り、進歩性が認められるようである<sup>(2)</sup>。

一方で、日本と欧州との間で審査実務の違いが顕在化するのには、上述した取得の困難性や予測できない顕著な効果を主張しようとするときである。すなわち、事例1に見られるように、日本では合理的な成功の期待（reasonable expectation of success）が存在しないといえる（なお、事例1は阻害要因もあったといえる）場合にも obvious-to-try 型の進歩性欠如に基づく拒絶がなされるのに対し、欧州ではそのようなケースでは進歩性が認められる。ただし、非常に近接した先行技術が存在するようなケースでは、欧州においても日本と同等の範囲にまでクレームを減縮する必要がある（事例3）。

なお、進歩性欠如の指摘に対して反論する際に効果の顕著性を主張するにあたって、その主張される効果が出願当初の明細書に記載されていなければならない

ことについては日欧とも共通しているようであり、明細書に記載された効果を裏付けるものである限り、追加実験データや一般論文等の提出による事後的な裏付けは日欧のいずれにおいても許容される（事例5）。

さらに、上述したように、日本の審査においては、一般的に抗体の結合に重要な役割を果たしていると考えられる重鎖及び軽鎖のCDR配列を特定するのみでは十分でなく、フレームワーク（FR）領域の配列の特定まで余儀なくされるケースがある（事例2, 3）。これらの事例で日本の特許庁は、FR領域の配列もまたCDR領域の結合能に影響を及ぼすものであることを理由に、FR領域の配列が特定されて初めて進歩性の存在を裏付ける顕著な効果が発現し、実施可能でかつ明細書でサポートされた発明がクレームされることになることと判断している。この点を考慮すると、少なくとも日本での広範なクレームの権利化を望むのであれば、出願当初の明細書において、ベストモードの実施例だけでなく、その周辺を固めるための少し作用効果の劣った実施例（いわゆる変形例）や、ベストモードの実施例の作用効果を強調するための比較例の記載に務めることが望ましいと言えよう。その際、欧米では進歩性・実施可能性の根拠として認められるペーパー実施例は日本ではあまり役にたたず、実際に行った生の実験データを実施例・比較例として明細書中に記載しておくことが必要である点に留意すべきである。

なお、上記のような運用実務がみられる一方で、日本において上記と同様の理由で進歩性欠如及び記載不備が通知された事例5では、反論によってFR領域の配列の特定は免れている。その一因として、事例2においては出願人自らがフレームワーク領域の重要性を主張していたことが影響している可能性がある。また、事例3では、中和活性は不明なIgM抗体であるとはいえ抗MCP-1ヒトモノクローナル抗体が公知であったという状況が存在していたことが影響した可能性がある。

以上のように、少なくとも現時点において、公知の抗原に対する公知の抗体が存在するようなケースにおいては、日本での権利化には6つのCDR配列の特定（場合によっては重鎖・軽鎖の全配列の特定）が必須のようである。ただし、このようなある意味ピンポイントでの権利化であっても、もちろんその意義は小さくない<sup>(3)</sup>。そして、全く関係のない他社にとって抗体医薬の模倣はやはり難しく、言い換えれば、抗体医薬は

ノウハウが生きる分野であるとも言える。したがって、出願時の明細書を作成する際には出願人の利益を損なうことがないように十分に検討すべきであろう。

今回の報告では、最近登録になったケースを対象として検討事例の抽出を行った。このため、従来の登録事例との比較における審査実務の経時的な変化についての検討は十分になされているとは言えないが、この点に関しては、将来にわたって同様の検討がなされることに期待したい。また、日本で特許登録となったケースのみが対象とされており、日本において抗体クレームの権利化ができなかった事例は検討対象から外れている。したがって、検討の網羅性という観点からは十分とは言えないものの、今回の報告で検討した5つの事例ではそれぞれ発明の特徴や先行技術の状況、明細書の記載などが異なっており、報告の全体を見渡すことで抗体発明の審査における日米欧三極の態度がある程度は理解されうるものと期待したい。

## 6. あとがき

今回報告した事例の検討後に、追加で日本における抗体クレームの登録事例を調査した。ここでは、興味深い登録例として以下の2つを特記したい。

(1) 可変領域配列中で置換してもよいもの(日本特許第4637480号)

【請求項1】重鎖可変領域と軽鎖可変領域からなる単離抗体であって、前記重鎖可変領域が3以下のアミノ酸置換をしてもよい配列番号11のアミノ酸配列からなり、前記軽鎖可変領域が2以下のアミノ酸置換をしてもよい配列番号12のアミノ酸配列からなり、アンギオポエチン-1(Ang-1)及びアンギオポエチン-2(Ang-2)に特異的に結合する前記抗体。

(明細書中には、「突然変異戦略として、・・・CDR領域のみの突然変異誘発、CDR内のコンセンサス過剰変異部位の突然変異誘発」などの記載がある。)

(2) 抗体の結合特性を規定していないもの(日本特許第4588763号)

【請求項1】それぞれ、配列番号:1及び4、または配列番号:2及び5のアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

これら2つのケースについて詳細な検討は行っていないが、今回の検討事例には見られなかった形式での抗体クレームの登録例である。また近年、抗体の機能やエピトープの配列などを限定し、抗体側の配列を特定することなく登録になっているケースも見られる。このようなケースも含めて、より詳細かつ多面的な今後の検討により、抗体発明の権利化を望む出願人にとって有益な情報が蓄積してゆくことを望む。

## 注

(1) EPOにおける審決例 T1300/05 を参照。

(2) EPOにおける "Problem and Solution" アプローチ; 審決例 T735/00, T36/90, T877/03 を参照。

(3) 例えば、後発医薬品メーカーが当該ピンポイントの特許発明を模倣することによってジェネリック医薬品を製造・販売するような場合に、当該ジェネリック医薬品に係る抗体のCDR配列が特許発明のものと同か否かの分析は非常に困難であると考えられるが、当該ジェネリック医薬品に係る抗体のアミノ酸配列は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブサイト上で開示されることから、CDR配列等で特定された特許発明そのものの模倣は抑止される。その一方で、ピンポイントの特許発明のCDR配列等をほんのわずかに改変した抗体医薬を製造・販売しようとする場合には、必要とされる臨床試験等の負担が増大することから、その点でも当該特許発明の存在は重要であろう。

(原稿受領 2011. 7. 27)