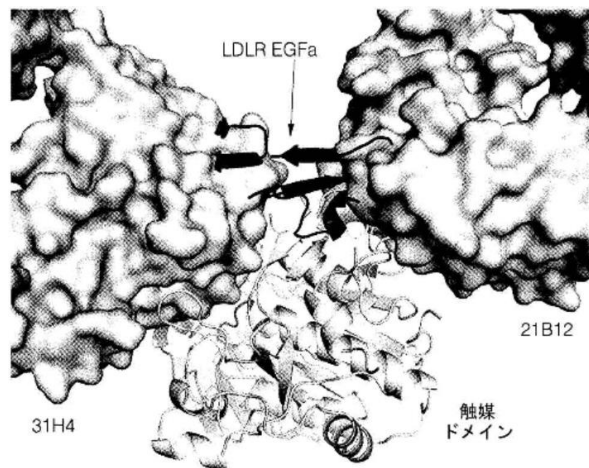


抗体医薬：機能、アミノ酸配列、メカニズム —アムジェン v. サノフィ/リジェネロン—



(本件明細書の図20A)

はじめに

アムジェン・インコーポレーテッド（以下、「アムジェン」という。）は、発明の名称を「プロタンパク質コンベルターゼスブチリシンケクシン9型（PCSK9）に対する抗原結合タンパク質」とする2件の特許権¹を有している。

訂正後の特許第5705288号（以下、「アムジェン特許」という。）の請求項1の発明に係る特許請求の範囲は、以下のとおりである。

¹ 特許第5906333号は、省略する。



PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、PCSK9との結合に関して、配列番号49のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号23のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体²と競合する、単離されたモノクローナル抗体。

米国連邦巡回区控訴裁判所は、アムジェンの米国特許のクレームを二重の機能的クレームと呼んだが、日本特許のクレームも同じく二重の機能的クレームである。すなわち、中和抗体と、参照抗体と競合する抗体の2つがある。アムジェンの日本特許は、欧州特許とほぼ同じであり、米国特許とは若干異なるが、二重の機能で特定している点では同じである。

日本とドイツでは、特許の有効性を認め、侵害を肯定した判決があるのに対して、EPO、日本、米国では、それぞれ異なる理由で無効理由があると判断とした決定・判決がある。日本の判決は、欧州・米国とどのように異なるのであろうか？日本の判決は、なぜ特許有効から特許無効に変わったのだろうか？

ケース1の1：知財高判平成30年12月27日の判断（審決取消訴訟）（特許有効）

サノフィは、アムジェン特許について、特許無効審判を請求した。特許庁は、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決をした。サノフィは、審決の取り消しを求めて、知財高裁に出訴した。知財高裁（大鷹裁判長）は、次のように判示して、サノフィの請求を棄却した。

（1）サポート要件違反

サノフィは、アムジェン特許の請求項1は、抗体の構造を特定することなく、文言上ありとあらゆる構造の膨大な数ないし種類の抗体を含むものであるが、本件明細書に記載された具体的抗体はわずか3グループないし3種類の抗体しかなく、また、参照抗体と「競合する」抗体であれば、PCSK9とLDLRとが結合中和するとはいえず、参照抗体と「競合する」抗体であることは、「結合中和」の指標にはならない旨主張する。

しかし、動物免疫法によるモノクローナル抗体の作製プロセスでは、動物の体内で特定の抗原に特異的に反応する抗体が産生され、その免疫化動物を使用して作製したハイブリドーマをスクリーニングし、特定の結合特性を有する抗体を同定する過程において、アミノ酸配列が特定されていくことは技術常識であるから、特定の結合特性を有する抗体を得るために、その抗体の構造（アミノ酸配列）をあらかじめ特定することが必須であるとは認められない。そして、当業者は、抗体のアミノ酸配列を参照しなくとも、本件明細書の記載から、請求項1に含まれる参照抗体と競合する中和抗体を得られるものと認識できるものと認められる。

（2）実施可能要件違反

サノフィは、請求項1の発明には、本件明細書の発明の詳細な説明において請求項1の発明に含まれ得る抗体として記載された具体的な抗体（3グループないし3種類の抗体）とはアミノ酸配列が全く異なる多種多様な構造の抗体も文言上含まれ得るし、当然ながら、今後発見される、いまだ全く知

² 判決文では「参照抗体」と表現されている。



られていない抗体も全て含むものであり、請求項1の発明の特許請求の範囲に含まれる全体の抗体を得るためには、当業者に期待し得る程度を超える過度の試行錯誤を要することは明らかである旨主張する。

しかしながら、特定の結合特性を有する抗体を得るために、その抗体の構造（アミノ酸配列）をあらかじめ特定することが必須であるとはいえず、当業者は、抗体のアミノ酸配列を参照しなくとも、本件明細書の記載に従って、請求項1の発明の特許請求の範囲（請求項1）に含まれる参照抗体と競合する中和抗体を得ることができるものと認められる。

ケース1の2：最高裁

サノフィは、上告受理を申し立てたが、最高裁は、2020年4月24日、上告不受理決定を行った。

ケース2の1：知財高判令和元年10月30日の判断（侵害訴訟）（侵害肯定・特許有効・差止認容）

知財高裁（高部裁判長）は、侵害を肯定し、アムジェン特許は有効であるとして、差止請求を認容した。

（1）技術的範囲の属否

サノフィは、本件各発明は、参照抗体1と競合する機能のみによって発明を特定する機能的クレームであり、機能的クレームについては、明細書の記載から当業者が実施し得る範囲に限定解釈すべきであり、本件各発明の技術的範囲は、本件各明細書記載の実施例である具体的な抗体又は当該抗体に対して特定の位置のアミノ酸の1若しくは数個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列に限られる旨主張する。

しかし、実施例に限定されるとするサノフィの主張は採用できない。また、本件各発明は、アミノ酸配列によって特定されるものではないから、本件各明細書記載の具体的な抗体又は当該抗体に対して特定の位置のアミノ酸の1若しくは数個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列を有する抗体に限られると解すべき理由はない。

（2）サポート要件違反・実施可能要件違反

サポート要件違反と実施可能要件違反についての判断は、ケース1の1とほぼ同様である。

（3）差止請求

サノフィは、プラルエントの生産・譲渡等を差し止めることは、現在及び将来プラルエントの投与を受ける患者に重大な健康上の不利益や将来の治療上の不安をもたらす旨主張し、B作成の意見書（乙33）を提出する。

しかしながら、乙33は、プラルエントの譲渡等が差し止められることにより、患者にとっての選択肢が減り、プラルエントを使用している患者の困惑が予想されるなどの問題点を指摘するものの、プラルエントに代えてアムジェンが製造販売している製品（レパーサ）を使用することにより、具体



的に患者の健康上の不利益等が生じることまで指摘するものではないから、プラルエントの使用を差し止めることにより、公共の利益が損なわれるとの具体的な事実が立証されているとはいえない。

ケース2の2：最高裁

サノフィは、「本件明細書において、相手方が開示したのは、PCSK9-LDLR 結合中和抗体であって、参照抗体と競合するいくつかの具体的な抗体に過ぎない。参照抗体と競合する抗体は無数に存在するにもかかわらず、相手方は当該参照抗体及び当該参照抗体と競合する抗体のうちごく一部のみを見出しただけで、参照抗体と競合する抗体の全てについて独占権を得ようとしているのである。」等と主張して、上告受理を申し立てた。複数のいわゆるビッグファーマによるアミカスブリーフも提出されたが、最高裁は、2020年4月24日、上告不受理決定を行った。

ケース3の1：知財高判令和5年1月26日の判断（審決取消訴訟）（特許無効）

上記最高裁の上告不受理決定の少し前である2020年2月12日、リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（以下、「リジェネロン」という。）は、アムジェン特許について、特許無効審判を請求した。特許庁は、「本件審判の請求は、成り立たない。」との審決をした。リジェネロンは、審決の取り消しを求めて、知財高裁に出訴した。知財高裁（菅野裁判長）は、次のように判示して、審決を取り消した。

（1）サポート要件違反

参照抗体自体が、結晶構造上、LDLRのEGFaドメインの位置と部分的に重複する位置でPCSK9とLDLRタンパク質の結合を立体的に妨害し、その結合を強く遮断する中和抗体であると認められることを踏まえると、本件発明における「PCSK9との結合に関して、参照抗体と競合する」との発明特定事項も、参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して（具体的には、結晶構造上、抗体がLDLRのEGFaドメインの位置と重複する位置でPCSK9に結合して）、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節することを明らかにする点に技術的意義がある。

参照抗体と同一性の高いアミノ酸配列を有する抗体群については、参照抗体と同様の位置でPCSK9に結合する蓋然性が高いといえるとしても、それ以外のアミノ酸配列を有する数グループの抗体については、エピトープビニングのようなアッセイで競合すると評価されたことをもって、抗体がPCSK9上に結合する位置が明らかになるといった技術常識は認められない以上、PCSK9上で結合する位置が明らかとはいえない。また、本件発明の「PCSK9との結合に関して、参照抗体と競合する」との性質を有する抗体には、参照抗体がPCSK9と結合する部位と異なり、かつ、結晶構造上、抗体がLDLRのEGFaドメインの位置とも異なる部位に結合し、参照抗体に軽微な立体的障害をもたらして、参照抗体のPCSK9への特異的結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）もの等も含まれ得る。したがって、「PCSK9との結合に関して、参照抗体と競合する抗体」であれば、参照抗体と同様に、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して（具体的には、結晶構造上、抗体がLDLRのEGFaドメインの位置と重複する位置でPCSK9に結合して）、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節するものであるとはいえないから、「PCSK9との結合に関して、参照抗体と競合する抗体」であれば、結合中和抗体としての機能的特性を有すると認めることもできない。



こうした点は、【A】博士の実証実験の結果及び同実証実験を踏まえた【B】博士の供述書(1)からも裏付けられる。すなわち、この実証実験は、リジェネロンの63の抗体について参照抗体との競合及び結合中和性を実験したものであるが、13の抗体が参照抗体と競合するが、うち10の抗体(約80%)は結合中和性を有しないことが確認されている。

本件審決は、本件明細書には、本件明細書記載の免疫プログラムの手順及びスケジュールに従った免疫化マウスの作製及び選択、選択された免疫化マウスを使用したハイブリドーマの作製、本件明細書記載のPCSK9とLDLRとの結合相互作用を強く遮断する抗体を同定するためのスクリーニング及びエピトープビニングアッセイを最初から繰り返し行うことによって、十分に高い確率で本件発明の抗体をいくつも繰り返し同定することが具体的に示される旨判断するが、【F】教授の第2鑑定書に「特定のマウスが特定の抗体を生成するかどうかは運に支配されるため、候補となり得る抗体を全て生成しスクリーニングすることは不可能である」と記載されているように、本件明細書に記載された抗体の作製過程を経たとしても、免疫化されたマウスの中でPCSK9上のどのような位置に結合する抗体が得られるかは「運に支配される」ものである。

以下、念のために付言する。

本件発明を巡り、欧州と米国で判断が下されているが、もとより他国における判断が本件判断に直ちに影響を与えるものではないことは明らかであるし、米国については、仮に、連邦巡回区控訴裁判所の無効判断が覆されたとしても、対応米国特許は、参照抗体との「競合」を発明特定事項とするものではないと認められるから本件発明に係る判断に直接関係しない。

本件発明に係る別件審決取消訴訟³においては、サノフィによるサポート要件違反に関する主張は退けられている。しかし、本訴においては、【A】博士や【B】博士の各供述書、【F】教授の鑑定書等による構造解析等の新証拠に基づく新主張により、別件判決の結論と本件判断が異なることには相応の理由があるというべきである。

ケース3の2：最高裁

アムジェンは、上告受理を申し立てたが、最高裁は、2023年9月14日、上告不受理決定を行った。これにより特許庁の審決を取り消す知財高判令和5年1月26日の判断が確定したため、現在では、特許庁で審理が再開されている。

Practical tips

EPOは進歩性欠如の無効理由があると判断し、米国最高裁は実施可能要件違反を理由に特許無効としたが、日本のケース3の1はサポート要件違反を理由に特許無効とした。

日本のケース1の1とケース2の1は、特定の結合特性を有する抗体を得るために、その抗体の構造(アミノ酸配列)をあらかじめ特定することが必須であるとはいえないことを強調し、特許有効とした。これに対して、日本のケース3の1は、本件発明の技術的意義を特定し、メカニズムに言及し

³ ケース1の1のことである。



た上で、当該メカニズムに沿わない実証実験や技術専門家の供述書等の新証拠が提出されたことも踏まえ、サポート要件違反を理由に特許無効とした。抗体の機能でもなく、アミノ酸配列でもなく、メカニズムに着目したことは、ユニークである。メカニズムへの着目は、Lemley 教授の "The Antibody Patent Paradox"論文における"middle ground"⁴に相当すると考えることもできるように思われる。

我が国では、抗体特許における機能的クレームは死んだのであろうか？この点、明細書にメカニズムを記載すればサポート要件違反を免れうることを示唆する見解もある⁵。しかし、どのようにしてメカニズムを特定するのかという困難な問題が残る。

⁴ Mark A. Lemley & Jacob S. Sherkow, *The Antibody Patent Paradox*, 132(4) THE YALE LAW JOURNAL 994, 1000, 1053, 1064 (2023).

⁵ Jessica R. Sudbury & Carmela De Luca, *Antibody Patents in the U.S. & Japan: If You Claim More, You Better Enable More*, Sep. 6, 2023, <https://bereskinparr.com/news-insights/insights/antibody-patents-in-the-u-s-japan-if-you-claim-more-you-better-enable-more/>, last visited Mar. 1, 2024.

執筆者紹介



弁護士・NY州弁護士

阿部 隆徳



ABE & PARTNERS 阿部国際総合法律事務所

TEL 06-6949-1496
FAX 06-6949-1487
MAIL abe@abe-law.com

〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見 1丁目3番7号 松下IMPビル



www.abe-law.com

本ニュースレターは、法的アドバイスまたはその他のアドバイスの提供を目的としたものではありません。本ニュースレター記載の情報の著作権は当事務所に帰属します。本ニュースレターの一部または全部について無断で複写、複製、引用、転載、翻訳、貸与等を行なうことを禁止します。本ニュースレターの配信または配信停止をご希望の場合には、お手数ですが、abe@abe-law.com までご連絡下さいますようお願い申し上げます。