

抗体特許出願の審査に関する日米欧の 三極比較研究

バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 近年、抗体医薬に注目が集まる一方、副作用の少ないヒト化抗体を作る技術の確立など抗体作製技術も多数存在している。これらの従来技術に基づいた、抗体特許出願における新規性、進歩性及び記載要件などの審査の状況について、日米欧三極での相違点の有無に注目した。

本稿では、先行技術の状況、引例としての適格性及び記載要件に分類し、全体的な傾向と具体的な事例を紹介した。また、新規性及び進歩性を満たすためにどのような主張が有効であるか、出願時の記載にどこまで考慮する必要があるかについて考察した。

目 次

1. はじめに
2. 抗体について
3. 抗体の審査事例
 3. 1 調査方法
 3. 2 調査結果
 3. 3 日米欧における審査事例
4. 考 察
5. おわりに

1. はじめに

抗原を特異的に認識するという抗体の性質が、感染症・慢性疾患・悪性腫瘍などの疾患の治療に有用であるため、大手製薬企業からベンチャー企業に至るまで、抗体医薬に注目している。特に近年は、従来のヒト以外の動物の抗体（抗血清）による療法に対し、副作用の少ないヒト化抗体を作る技術が確立されたこともあり、さらに開発に拍車がかかっている。

一方、抗体作製技術は多数の従来技術が存在する。また、発明において抗体を物質としてクレームする場合、その表現方法は特殊で多様なものである。例えば、抗体が結合する物質（抗

原）に着目し、「X抗原と結合する抗体」などと表現したり、抗体がタンパク質であることから、アミノ酸配列や遺伝子配列で表現したり、抗原との結合に重要なCDRと呼ばれる部分の構造で特定することもある。また、抗体が人工的な細胞によって作られる場合は、その抗体を産生する細胞により特定することもある。このような複雑さは、技術的範囲の判断に混乱をまねく危険がある。

そこで、従来技術に基づき、新規性及び進歩性の判断がどのように行われるか、及び様々な抗体発明の物質表現方法を知る一助とするため、今回、抗体特許出願における日米欧三極での審査の実態を検討することとした。

本検討は、2007年度バイオテクノロジー第2小委員会の、矢野恵美子（小委員長，アステラス製薬），三枝順二（副委員長，第一三共），尾島和行（中外製薬），斉藤敦子（キリンファーマ），佐々百合子（ゼリア新薬工業），恒川典之（帝人ファーマ），森田健一（エーザイ），

* 2007年度 The Second Subcommittee,
Biotechnology Committee

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

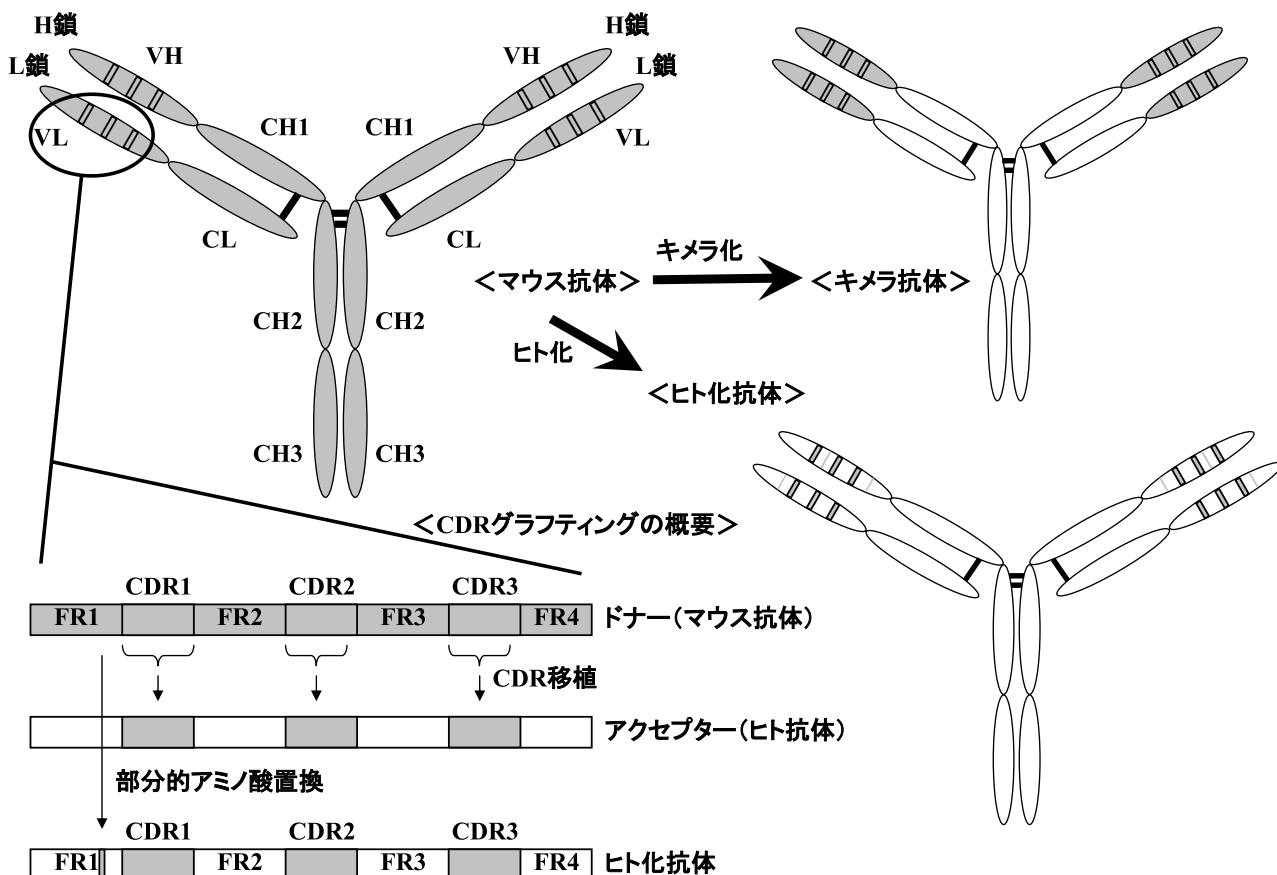
矢野幹雄（大鵬薬品工業）によって行われた。

2. 抗体について

抗体は、外来抗原・異物と特異的に結合する性質を有し、生体防御に重要な役割を果たす分子である。同一動物種においてもその産生時期等によって構造が異なる複数のアイソタイプ（IgM, IgG, IgA, IgD, IgE等）抗体が産生される。図1ではIgGの構造が示されているが、重鎖（H鎖）間で二箇所、重鎖と軽鎖（L鎖）間で一箇所のジスルフィド結合を介して多量体を形成している。抗体の抗原に対する結合を担う部分は、図1において重鎖及び軽鎖の先端部に存在する可変領域（Variable Region）である。抗原に対する結合の中心的役割を担うのが、両可変領域の三箇所が存在する相補性決定領域（Complementarity Determining Region；

CDR）であり、ここは抗原に対する特異性を決定する領域であるため、抗原によってそのアミノ酸配列が大きく異なる。三箇所のCDRを挟む四箇所の領域はフレームワーク領域（FR）と呼ばれる。抗体間で配列が異なる可変領域に対して、他の部分は定常領域（Constant Region）と呼ばれ、動物種間及び抗体のアイソタイプ間で異なる以外は同一の配列を有している。

抗体は、抗血清等のポリクローナル抗体とモノクローナル抗体とに大別される。ポリクローナル抗体は、様々なエピトープ（抗原決定基）に対する特異性を有する複数の抗体の混合物である。これに対して、モノクローナル抗体は、一種類の抗体のみから構成される。モノクローナル抗体は、目的の抗原を免疫原として投与されたマウス等の哺乳動物の脾臓から抗体産生細



※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

胞を分離しミエローマ細胞等の不死化細胞と細胞融合させることにより、不死化能を獲得したハイブリドーマを培養することによって作製される。また、ハイブリドーマから抗体遺伝子をクローニングした後に動物細胞で発現させることによっても作製される。

抗体を産生する動物種毎に抗体のアミノ酸配列が異なるため、異種の動物においては異物として認識される。例えばマウスから単離されたマウス抗体をヒトに投与すると抗マウス抗体がヒトの体内で生産され、急速に体内から排出されるかアレルギー反応を誘起するため、マウス抗体をヒトの疾患の治療用抗体として用いることには限界があった。こうした限界を打破するためにヒト抗体的可変領域のみを非ヒト動物由来としたキメラ抗体を作製する技術が開発された。さらに、ほぼCDRのみを非ヒト動物由来としたヒト化抗体を作製するCDRグラフティング技術が開発された(図1)。図1において、灰色で示した部分は非ヒト動物由来の構造に相当し、白色で示した部分はヒト由来の構造に相当する。CDRグラフティング技術はマウス等の非ヒト動物由来のCDRの構造部分をドナーとし、ヒト抗体のFRと遺伝子組換え手法により結合させることによってアクセプターのヒト抗体に移植する技術である。

また、抗体分子を断片化することによって異なる体内動態や機能を有する抗体断片を作製す

る試みも盛んに行われており、そのような例として図2においては $F(ab')_2$ やFv, scFv等の分子が例示されている。

3. 抗体の審査事例

3.1 調査方法

抗体審査事例の収集は、MicroPatentを用い、①抗体特許出願件数がある程度見込まれる出願人、②1990-2000年に公開されたPCT出願、及び、③クレームに「抗体」又は「イムノグロブリン」を含む出願を選択し、PCT出願及び日米欧三極の対応特許出願の抗体(物質)クレームに関するPCT国際予備審査結果、拒絶理由等を調査した。

さらに多くの事例を収集するため、Sharesearchを用い、①1998-2002年に公表された日本公表特許¹⁾、②審査請求有り、及び、③抗体関連Fターム²⁾という条件の出願を検索し、ヒットした256件の特許出願中、公表時期が新しいもの約80件について対応するPCT出願を確認し、上記と同様の調査を実施した。

また、実施例にはヒト化の実例が開示されていないが、ヒト化抗体を含むクレーム又は文言上含むクレーム(明細書中の発明の詳細な説明などに「抗体」はヒト化抗体を含むなどの具体的な例示がある場合)で登録された事例については、さらに追加の事例収集を行った。その収集の方法は、Sharesearchを用い、①日本で1990年以降に公表かつ2000年以降に登録された特許、②クレームに「ヒト」又は「抗体」を含む、及び、③抗体関連Fターム²⁾の条件で検索してヒットした287件の内、登録の新しい事例200件について、ヒト化抗体を含むクレーム又は文言上含むクレームとなっていること、実施例にヒト化抗体作製の開示の有無を確認してさらに事例候補を絞りこんだ。その事例候補について、対応するPCT出願を確認し、上記と同

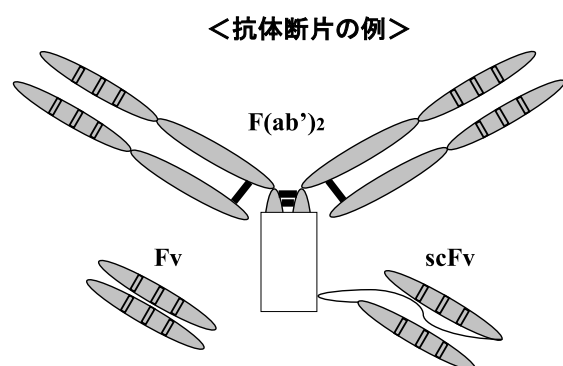


図2 抗体断片の例

様に調査を実施した。

3. 2 調査結果

まず、調査した事例を、以下の先行技術状況ごとに分類し、各先行技術の状況下で審査・審判においてどのように判断がされるかを検討した結果をまとめた。

- ① 抗原が新規
- ② 抗原が公知
- ③ 類似抗原が公知
- ④ ヒト化のもとにした抗体が公知

次いで、引例としての適格性及び記載要件（ヒト化クレーム，一般的記載要件）の判断について検討した結果をまとめた。

まとめに際しては、注記に特許番号を示した該当事例について全体的傾向を示すとともに、その中の代表的な事例の概要を具体的に示した。

3. 3 日米欧における審査事例

(1) 抗原が新規の場合

1) 全体的な傾向

抗原が新規かつ、類似抗原がない場合、抗原自体に特許性があれば（類似抗原が公知の事例については、後述），その抗原に対する抗体については、抗体実施例の有無にかかわらず実施可能要件等の指摘はされずに日米欧で抗体クレームが成立していた³⁾。

しかし、ポリヌクレオチドやポリペプチドの機能が具体的でない場合、及び、「○%の同一性」というように幅のあるクレームで不明確な場合には、抗原となるポリヌクレオチドやポリペプチド自体の特許性が認められず、その結果、そのポリペプチドに対する抗体等についても成立していなかった⁴⁾。例えばEPでは、「少なくとも70%同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する抗体」というクレームに対し、残り30%に公知の抗体が結合するエピトープを含むこともあるため新規性がないと判断された事例

もあった⁵⁾。

2) 事例の具体的な紹介

2)－1 許可事例

【事例番号】 事例 (1)－1

【特許番号】 EP682707B⁶⁾

【発明の名称】 フィブロネクチン結合蛋白，モノクローナル抗体及び細菌付着防止におけるそれらの使用

【成立日】 2005年7月27日

【事例の概要】 本件は、スタフィロコッカス・アウレウスのフィブロネクチン結合蛋白(Fbp)由来のポリペプチドを単離したことを主題とする発明で、その単離したポリペプチドやそれに対する抗体をクレームとした事例である。実施例にはFbpタンパク質のクローニング、発現、精製及びモデル動物を用いた当該タンパク質の薬効試験が記載されていたが、抗体実施例は記載されていなかった。

EPでは、注記に示した抗体クレームが成立していた。なお、JPでは出願が放棄されており、USでは限定要求がなされ抗体クレームは選択されていなかった。

2)－2 非許可事例

【事例番号】 事例 (1)－2

【特許番号】 特開平11-503619, EP785268A⁷⁾

【発明の名称】 スタフィロコッカス・アウレウスのメチオニル-tRNAシンセターゼ

【事例の概要】 本件は、ポリヌクレオチドやポリペプチドとそのポリペプチドに対する抗体を記載したが、ポリヌクレオチドやポリペプチドが不明確としてそれに対する抗体も登録されなかった事例である。

JPでは、「少なくとも70%の同一性」という記載について「何%同一であるかは、対象とする配列同士を比較する際に採用する手法（アルゴリズム），及び、比較の際の条件（パラメーター）により変化するものであるにもかかわらず、明細書中には、同一性を決定するための算

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

出方法、コンピュータプログラム法の例示はあったが、該アルゴリズム及び該パラメーターとして採用すべきものの明確な記載はない。また、本願出願時の技術常識を考慮しても、該アルゴリズム及び該パラメーターが一義的に定まるものではない。」として36条6項2号に該当すると判断された(2006年10月24日)。さらに、「ポリペプチドがどのように使用できるか不明である以上、当該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、それを含むベクター、ベクターを含む宿主細胞、ポリペプチドに対する抗体、アンタゴニストやそれらの製造/使用方法等に係る発明」も実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていないなどと判断された。その後、請求項の範囲を「少なくとも95%の同一性」と限定し、現在も審査中である。

またEPでは、JPと同様のクレームに対して657aaの配列番号2に対して少なくとも70%の同一性を有するポリペプチドであれば、同一性を有さない30%(197aa)が存在し、この197aaが連続する配列で、公知の抗体が結合しうるエピトープを含む可能性があると判断された(1998年5月15日)。新規で進歩性のあるポリペプチドを定義するか、該ポリペプチドを使用した抗体の産生方法のクレームをファイルすべきとの審査官の示唆に基づき補正を行った。その後、tRNAシンセターゼに関するテクニカルデータや陳述書の提出が求められこれに回答せず取り下げていた。

なお、USでは限定要求がなされ、抗体クレームは選択されていなかった。

(2) 抗原が公知の場合

1) 全体的な傾向

今日の技術レベルからは、抗原が公知であり免疫原性を有することが明らかな場合(例えば抗原に対するポリクローナル抗体が公知であるか、抗原が分子量の大きいポリペプチドである

等、免疫原性を有することが明らかである場合)には、「抗原に対するモノクローナル抗体」の発明は進歩性を有しないと審査実務がなされている⁸⁾。ただし、他の特性等によりさらに特定された発明であって、その発明が当業者が予測できない有利な効果を奏する場合には、進歩性を有するとされている⁸⁾。今回調査した範囲でもこのような審査実務に沿って、抗原が公知の場合には、当該抗原に対する抗体の取得は容易になし得る及び/又は同抗原に結合する公知の抗体により、発明に係る抗体の進歩性・非自明性(以下、「進歩性」)は否定される状況にあった⁹⁾。しかし、以下のような対応をすることによって進歩性が認められている事例があった。

① 結合性の違いを主張

- ・発明に係る抗体の受容体への結合パターンが引例抗体とは異なる結合パターンであることを宣誓書で証明¹⁰⁾
- ・発明に係る抗体が有する特性を説明し、類似する分子との構造の類似性から当該類似分子への交差反応性を有する抗体が取得できる合理的期待がなく、発明が容易想到ではないとの引例著者等の宣誓書において主張¹¹⁾

② 優れた効果を主張

- ・引例抗体との比較データにより発明の抗体の高い結合特性が予期できなかった優れたものであることを主張¹²⁾
- ・出願後に実施した臨床試験データから発明の抗体が優れた結合特性を有すると主張¹³⁾
- ・臨床試験結果を提出し、当該発明により長年に亘って満足されなかった必要性が満足されたことを主張¹⁴⁾
- ・特定のCDRのクローンに限定してさらに臨床試験の顕著な効果があると主張¹⁵⁾
- ・軽鎖及び重鎖の可変領域配列特定の無い抗体クレームについてCDR配列限定クレームに補正し、高い親和性を有する実施例を

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

根拠として顕著な効果を主張¹⁶⁾

③ 優れた効果の主張はなく特定の抗体に限定

- ・抗体のCDRの特定の配列の組み合わせは新規でこれによって得られた抗体は自明ではないと主張し、CDRを特定して補正¹⁷⁾
- ・CDR配列限定クレームに補正¹⁸⁾
- ・ハイブリドーマが産生する抗体に限定する補正¹⁹⁾
- ・ある抗原に対するモノクローナル抗体が公知の場合に、その抗原に対する抗イデオタイプ抗体²⁰⁾を、ハイブリドーマにより産生される抗体に限定²¹⁾

なお、抗原等が公知であり、機能特定の抗体の進歩性は否定されても、同機能を有する特定の抗体は進歩性が否定されない事例もみられた。例えば、特定の抗原結合領域及び可変領域配列を持つキメラ抗体とした場合に自明との拒絶理由は発せられていない事例²²⁾、また、軽鎖及び重鎖の可変領域配列特定クレームとすることで新規性及び進歩性否定の拒絶理由が発せられない事例も見られた²³⁾。

2) 事例の具体的な紹介

2) - 1 結合活性の強さを主張した事例

【事例番号】事例 (2) - 1

【特許番号】US5882644²⁴⁾

【発明の名称】MONOCLONAL ANTIBODIES SPECIFIC FOR THE PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR β RECEPTOR AND METHOD OF USE THEREOF

【成立日】1998年9月28日

【事例の概要】本件は、同一活性のマウスモノクローナル抗体の先行技術存在下で、PDGF β 受容体に特異的に結合し、細胞外5番目の免疫グロブリン様ドメインに結合しない特性の抗体について判断が示された事例である。

拒絶理由では、①PDGF受容体関連のモノクローナル抗体を開示した先行技術から予測可能

で新規性がない、②抗PDGF β 受容体中和抗体の機能と、治療への応用を開示した引例から予測可能であるか又は自明である、③ヒト化抗体を教示した引例から自明、④免疫グロブリン及び他のagentが活性化や増殖の抑制に必須であること、さらにこれらが機能解析に役立ち、かつ医薬成分として有効であるとの引例の教示から自明、などと指摘された。これに対して、抑制の程度 (Kd値) と濃度で限定した抗体クレームは先行技術から自明ではなく、教示されもせず、また引例には結合部位などの機序の開示もないこと、別の引例の同種抗体について結合活性の比較 (本願の2件の抗体では各々3又は10 μ g/mlで100%の阻害活性に対し、引例の2件では各々20 μ g/mlで60%、25 μ g/mlで50%) を提示して、活性に優れるので自明ではないことを主張した。クレームの補正は、活性に関する数値の限定と、さらに抗体の結合に関する機能の限定を加えた。これらによって非自明性が認められた。

なお、日欧には移行されていない。

2) - 2 結合特異性を主張した事例

【事例番号】事例 (2) - 2

【特許番号】特表平10-502168, US5622701, US6210670, EP765172B²⁵⁾

【発明の名称】E-セレクチン及びP-セレクチンに特異的な交差反応性モノクローナル抗体

【成立日】US:1996年9月3日, 2000年3月15日, EP:2003年2月26日

【事例の概要】本件は、P-セレクチン及びE-セレクチンの双方に特異的に結合する結合部位を有する構成のモノクローナル抗体であって、対応レセプターとの接着反応に参与するこれらの両方の分子をブロックする抗体に係る発明について判断が示された事例である。E-セレクチンがその受容体に結合するのをE-セレクチン抗体が阻害すること、並びにE-セレクチン及びP-セレクチンが共通リガンドに結合することがあ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ると記載された先行技術が出願時に存在していた。

JPでは、L-セレクトイン、E-セレクトイン、P-セレクトインがアミノ酸レベルで40~60%の同一性があるのみであるからE-セレクトイン及びP-セレクトインの結合をブロックするような交差反応性を有する抗体を得ることに当業者が合理的な成功を予測しない旨の反論を行い、進歩性違反との拒絶理由は解消したが、最終的に実施可能要件違反で拒絶された。(2005年3月15日)。

USでは、①E-セレクトインがそのリガンドに結合するのを阻害すると公知文献に記載された抗体が、E-セレクトインのリガンド認識の役割を担う部位に結合するのではないこと、②クレームされた抗体は当該部位に結合すること、を発明者による宣言書を提出し立証することによって、非自明性の拒絶理由違反との判断が解消された。

EPでは、L-及び/又はE-セレクトインの介在による細胞-細胞間相互作用を阻害できるL-セレクトイン及びE-セレクトインに対する抗体を開示した引例と、L-, E-とP-セレクトイン類の構造的類似性と特異性を開示した引例、E-, P-及びL-セレクトインへの抗体を開示した引例の教示に照らして本願の抗体について進歩性要件に違反するとの拒絶理由(2001年5月3日)に対して、①アミノ酸配列の共通性が159アミノ酸中101アミノ酸以下であるE-セレクトイン及びP-セレクトインのレクチン様及びEGFドメインに結合する抗体が取得できるという成功への合理的期待は千分の一以下であること、②E-セレクトインとP-セレクトインは共に類似糖に 10^{-3} Mの親和性で結合するので通常のタンパク質リガンド結合よりも接触部位が少なく双方の結合活性を阻害する抗体を取得することは容易想到でないこと、③P-セレクトイン、E-セレクトインとL-セレクトインとのアミノ酸残基はレクチン様及びEGFドメインである101アミノ酸中13アミノ酸しか相違し

ておらず、E-セレクトインとP-セレクトインに結合しL-セレクトインに結合しない抗体を取得することは容易想到でないことを意見書において主張し、④引例の抗体とは実施例抗体のエピトープが異なることを引例著者等の宣言書において主張して進歩性違反の拒絶理由を解消した。

2) - 3 顕著な臨床効果を主張した事例

【事例番号】事例(2) - 3

【特許番号】特許3793693, US6682736, EP1141028A²⁶⁾

【発明の名称】ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)に対するヒトモノクローナル抗体

【成立日】JP:2006年3月15日, US:2003年4月7日

【事例の概要】本件は、ヒトCTLA-4に結合するヒトモノクローナル抗体とその断片や、抗CTLA-4抗体がIL-2, IFN γ の産生促進に関与することが記載されている先行技術存在下で、技術常識化している完全ヒト抗体産生マウスから完全ヒトCTLA-4抗体を取得した実施例を開示した事例である。実施例では、14種の抗体配列を比較し所望の機能を有している13種の抗体のうち実に12種の配列が生殖細胞系列VH3-33から由来するものであったことから、所望の機能を有する抗体の構造的共通性が認められるとの記載が明細書において示されていた。また、明細書において抗体名を特定した試験管内の薬理データ及び抗体名を特定しない生体内の薬理データが記載されていた。

JPでは、CTLA-4のリガンドであるB7-1又はB7-2との結合阻害活性で特定された機能性クレームに対して拒絶理由通知を受けた後に、出願人は特定の抗体のCDRで限定されたクレーム及び特定の軽鎖配列に付加、欠失、置換が施されたクレームに補正するとともに、クレームされた抗体が他の既知のCTLA-4抗体については記載されていない癌縮小効果を臨床試験におけ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

るデータを示し主張した。当該補正及び主張により特定抗体に係る進歩性違反の拒絶理由は解消された。

USでは、実体的な拒絶理由通知を受けることなく許可通知が発せられたが、許可の理由について先行技術ではCTLA-4に対する抗体の属概念は開示されているもののVH3-33ファミリーの可変遺伝子を利用する抗体についての方向付けを与えるものでなく、またCTLA-4への結合のための十分な構造的基盤を提供するものでもないとの審査官の判断が記載され（2003年4月4日）、VH3-33に係る重鎖FR1-3の複数変異体で特定されたクレームが成立した。

なお、EPではJPの当初クレームとほぼ同一のクレームについて進歩性違反の判断が解消されないまま口頭審理召喚状が発せられていた（2007年12月20日）。

2) - 4 特定のCDR配列の組合せの非自明性 (US) または臨床効果 (EP) を主張した事例

【事例番号】 事例 (2) - 4

【特許番号】 特表2001-523083, US5693323, EP800536B²⁷⁾

【発明の名称】 IL-5により媒介される疾病の治療に有用な組み換えIL-5アンタゴニスト

【成立日】 US: 1997年4月1日, EP: 2006年6月21日

【事例の概要】 本件は、中和活性を有する抗ヒトIL-5抗体及び過剰な好酸球産生に関連した種々の疾患の治療に当該抗体が用いられることが記載された先行技術存在下、取得した所望の中和活性を有する3種の抗ヒトIL-5抗体の断片化及びヒト化抗体を開示した事例である。2) - 3 (事例 (2) - 3) では一定の薬理データが記載されているのに対して本願明細書ではいかなる薬理データも開示されていない点で異なっていた。

JPでは、CDR配列で特定したクレームに補

正するとともにクレームされた抗体が喘息患者に投与され当該患者の好酸球レベルを低減した臨床試験結果を示してクレームされた抗体が他の抗体と比較して高用量投与や持続性の点でも進歩性を有することを主張した。当該主張に対して、審査官は拒絶査定において「当初明細書には、本願抗体が高用量投与可能であることも、長く持続することも記載されていないから、そのような新規事項に基づく上記主張は参酌することができない。」として進歩性要件違反を維持し（2007年10月23日）、出願人は最終的に出願を取り下げた。

USでは、IL-5に対する結合活性で特定されたクレームについて自明性及び新規性違反に基づく拒絶理由が通知された。出願人は当該クレームにCDR配列の限定を追加した補正を行うとともに、クレームされた抗体は引例に開示も示唆もされていないことを主張した。また、ELISA法は抗体結合活性をスクリーニングすることを試みるためには使用されるが、特定の抗体を与えるものではないことから、(当該方法を) 試みるのが自明であるという基準は自明性の基準ではないことを主張した。当該補正と主張が認められ許可通知が発せられた。

EPでは、前記USの当初クレームに対する進歩性違反の拒絶理由通知に回答して、出願人は、CDRで限定された特定抗体のクレームに補正を行った。当該補正とともに、他のIL-5抗体が1 mg/kg用量で90日まで末梢好酸球を減少させたのに対して、クレームされたCDRを有する抗体が10mg/kgの高用量で112日まで末梢の好酸球を減少させることができることを示す臨床試験結果が記載された出願後文献を示すことによってクレームされた抗体が奏する顕著な効果を主張した。上記主張に対して審査官は当該臨床に用いられた抗体が明細書に開示されたFRを有する抗体であることが示されれば、可変領域で特定された抗体クレームは進歩性が認

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

められる旨の判断を示した。出願人は最終的に可変領域で特定された抗体クレームに補正して許可通知を得た。

(3) 類似抗原公知の場合

1) 全体的な傾向

抗原Aが新規であれば、該抗原Aに対するモノクローナル抗体は、前述の「(1) 抗原が新規の場合」で述べたように、通常抗体クレームが認められる。ただし、公知の抗原A'に対するモノクローナル抗体が公知であり、抗原Aが公知の抗原A'を一部改変したもの等であって該抗原A'と同一のエピトープを有しているものである場合、抗原A'に対するモノクローナル抗体は抗原Aにも反応するため、抗原Aに対するモノクローナル抗体の新規性は否定される²⁸⁾。このような類似抗原公知の場合としては、抗原が、全長配列公知ポリペプチドの部分配列に該当する場合若しくは部分配列公知ポリペプチドの全長配列に該当する場合、及び公知配列に類似している場合が挙げられる。

抗原特定の抗体クレーム（例えば、抗原Aに結合する抗体）において、抗原自体が公知ではない場合でも、抗原が

- ① 公知ポリペプチドの部分配列²⁹⁾、
- ② 公知ポリペプチド配列を含むポリペプチド³⁰⁾、又は
- ③ 公知ポリペプチドと類似する配列に該当するポリペプチド³¹⁾

であった場合、

新規性及び／又は進歩性が否定されている事例が見出されている。また、抗原Aに「特異的に」結合する抗体をクレームしても、新規性及び／又は進歩性が否定されているケースも見出された³²⁾。一方、抗原を特定する補正を行うことにより、新規性及び／又は進歩性の拒絶理由を解消した事例も見出された³³⁾。

また、先行技術として抗原自体が前記①から

③に該当する公知ペプチドであって、そのポリペプチドに対する抗体が問題となる場合、

- ① 公知ポリペプチドに対する抗体³⁴⁾、
- ② 公知ポリペプチドに対する抗体と類似する配列を有する抗体³⁵⁾、又は
- ③ 公知ポリペプチドの部分配列を認識する抗体³⁶⁾

が挙げられて新規性及び／又は進歩性が否定されている事例が見出された。引例で指摘された抗体を除外するいわゆる「除くクレーム」による限定補正を行っても進歩性が否定されているケースも見出された³⁷⁾。また、「特異的に」結合する抗体をクレームしても、引例で指摘された抗体の、クレームに記載した抗原への交差反応性を理由として、新規性及び／又は進歩性が否定されているケースも見出された³⁸⁾。

2) 事例の具体的な紹介

2)－1 抗原の類似配列の引例により特許性を否定された事例

【事例番号】 事例 (3)－1

【特許番号】 特許3245169, EP640098B³⁹⁾

【発明の名称】 イヌ・コロナウイルスS遺伝子及びその使用

【成立日】 JP：2001年10月26日、EP：2002年10月9日

【事件の概要】 本件は、イヌのコロナウイルスSタンパク質とそれを用いたワクチンに関する発明であり、抗体の実施例は記載されておらず、抗原の類似配列及びそれに対する抗体の引例により新規性又は進歩性が否定された事例である。

EPでは、先願にイヌコロナウイルスSタンパク質の核酸配列の開示があり、本願に記載された1-71株についての記載があるため、抗原の新規性が否定された（1998年10月21日）。その後、1-71株のタンパク質の由来する菌を限定して「特異的」とする限定を行うと共に先願には1-71株のSタンパク質の配列について具体的開

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

示がないことを主張した（1999年9月29日）。補正違反に関するところで他のイヌコロナウイルス株のSタンパク質に対する抗体の引例を挙げられ、新規性又は進歩性との関係を示唆された（1999年10月28日）ため、最終的に抗体クレームは削除した（なお、タンパク質及びDNA分子とそれらの関連物質のクレームは成立した）。

なお、JPでは、EPにおいて挙げられた同じ引例を根拠として29条の2により新規性が否定された（2000年10月21日）。抗体クレームを削除してDNA配列（由来菌株）に限定し、引例にそのものの配列がないこと、配列の違いの重要性等を主張してDNA分子に係るクレームが成立した。

2) - 2 抗原の全長配列の引例により特許性を否定された事例

【事例番号】事例 (3) - 2

【特許番号】特表2002-536996, EP1165776A⁴⁰⁾

【発明の名称】チロシンキナーゼ受容体EphA3抗原ペプチド

【事件の概要】本件は、チロシンキナーゼ受容体EphA3由来のHLAクラスII分子と結合するペプチド（EphA3の部分断片）に関する発明であり、抗体の実施例は記載されておらず、EphA3全長に対するモノクローナル抗体が記載された引例により新規性及び進歩性が否定された事例である。

JPでは、EphA3の全長配列が記載された引例により変異体を含むEphA3 HLAクラスII結合ペプチドの進歩性が否定され、また、別の引例に記載された全長タンパク質に対するモノクローナル抗体と区別ができないとして抗体クレームの新規性及び進歩性が否定された（2004年2月24日）。その後、引例に係る抗体を除外した「除くクレーム」による補正及び結合相手の単離ペプチドを限定する補正を行ったものの

（2004年8月24日）、EphA3の全長配列が記載された引例により進歩性が否定され（2005年9月13日）、未応答により拒絶査定となった。

EPでは、抗体クレームについては、EphA3の全長配列及び抗体が記載された引例により新規性が否定され（2005年11月17日）、未応答により拒絶査定となった。

2) - 3 許可事例

【事例番号】事例 (3) - 3

【特許番号】特許3920573, US7211251, EP1044218A⁴¹⁾

【発明の名称】トランスフェリン受容体様蛋白質をコードする核酸、及びその関連産物

【成立日】JP：2007年2月23日、US：2007年5月1日

【事件の概要】本件は、トランスフェリン受容体（TfR）様蛋白質に関する発明であり、抗体の実施例は記載されておらず、類似抗原公知として新規性及び進歩性が否定されたものの、相違部分に配列限定を行うことにより抗体クレームについて特許が成立した事例である。

JPでは、既知のTfRと本願のTfR2がアミノ酸レベルで45%の同一性を有しており、アミノ酸の連続して一致する部分配列を認識する抗体が含まれることを理由に区別がつかないものと新規性が否定され、TfRに対するモノクローナル抗体が公知であることから進歩性も否定された（2005年5月17日）。その後、TfR2ポリペプチドに対する抗体を文言上公知のTfRポリペプチドに対する抗体と区別する補正（2005年11月24日）を行った抗体クレームで登録された。

USでは、審査官による補正指示（2007年2月20日）を受けて、JPにおいて補正を求められた「TfR2ポリペプチドに特異的に結合する」という特定のみがされたクレームで許可された。

(4) ヒト化のもとにした抗体が公知の場合

1) 全体的な傾向

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

公知のマウス抗体をヒト化した場合、先行技術であるヒト化のもとにしたマウス抗体（ドナー抗体）とヒト化技術（CDRグラフトイング）の組合せで、進歩性を否定されていた。単にCDRグラフトイングを行ったのみでなく、ヒト配列であるフレームワークの一部を別のアミノ酸残基に置換を行った場合も、フレームワークのアミノ酸置換による親和性向上の先行技術があるため、同様に進歩性を否定されていた⁴²⁾。

また、二重特異性抗体の場合も、もとにしたマウス抗体それぞれが公知の場合、同様に進歩性を否定されていた⁴³⁾。

しかし、以下に示すように、優れた効果を持つことを主張する等により、ヒト化抗体特許が成立している事例があった。

① マウス抗体に比べて親和性が10倍強いことを審査過程で提出⁴⁴⁾、

② 公知の他のマウス中和抗体をヒト化した抗体より中和活性が良いことを審査過程で主張⁴⁵⁾、

③ 公知の他のマウス中和抗体をヒト化した抗体にはない予防効果をもつことを審査過程で主張⁴⁶⁾、

④ 別のフレームワークに移植した公知ヒト化抗体と比べ70倍親和性が高いことを審査過程で主張⁴⁷⁾、

⑤ 単なるCDRグラフトイングに比べ、特定位置のアミノ酸置換により中和活性が上がることを明細書に記載⁴⁸⁾、

⑥ 先行技術には対象発明で置換したフレームワーク中のアミノ酸残基の位置は特定されていないこと、先行技術のヒト化抗体は有効であると記載されているのみで裏付ける証拠が記載されていないことから対象発明の方が効果が優れることを審査過程で主張⁴⁹⁾、

⑦ 予期せぬ効果（細胞傷害・貪食作用の誘導、単球上のFc γ RIの発現減少・FcR活性遮断）を主張⁵⁰⁾、

また、先行技術には対象発明で置換したフレ

ームワーク中のアミノ酸残基の位置は特定されていないことを主張するのみで、優れた効果を示すことなく特許されている事例もあった⁵¹⁾。

先行技術に対しどの程度優れた効果を示せば良いのか、どの先行技術との比較データを提出することにより技術水準から予測できない格別顕著な効果を有することを示せば良いのか、置換したフレームワーク中のアミノ酸残基の位置が先行技術に示されていないのであれば良いのか、事例や国により判断が違った。

2) 事例の具体的な紹介

2) - 1 ドナー抗体のヒト化が新規な事例

【事例番号】事例 (4) - 1

【特許番号】特許3896160, US5824307, EP783525B⁵²⁾

【発明の名称】呼吸シンシチアルウイルスを防ぐヒトマウスキメラ抗体

【成立日】JP:2006年12月22日, US:1998年10月20日, EP:2006年10月4日

【事例の概要】本件は、ヒト化のもとにした呼吸シンシチアルウイルス（RSV）に対して中和能力があるマウスモノクローナル抗体（1129）、ヒト化のもとにしたRSVに対して中和活性を有し、かつ、対象発明と同種の薬効を有するマウスモノクローナル抗体（1308F）及びそのヒト化抗体（ヒト化1308F）、並びにヒト化抗体作製技術及び結合性能を維持や上昇させるためのフレームワークの選択の仕方や部分的アミノ酸置換方法の先行技術存在下で、明細書中に先行技術のヒト化抗体及びそのもとになったマウスモノクローナル抗体と比べウイルス感染を減少させる効果が優れるデータを記載した特定のヒト化抗体について、判断が示された事例である。

JPでは、「ヒト化抗体のRSV感染の中和能力が、元のマウス由来モノクローナル抗体と比べて若干向上するとしても、(略)、格別な効果を奏したものと認められない。」「本願発明の

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ヒト化1129とヒト化1308Fとを比較するのではなく、例えば、ヒト化1129とマウス由来モノクローナル抗体1129とを比較しなければ、当該マウス由来モノクローナル抗体1129をヒト化することによる格別顕著な効果として採用できるとはいえない。」との判断を示し、実施例で示された実験条件において、ヒト化1129と1129とを比較した具体的結果を提示すれば拒絶理由は解消すると付言した（2005年12月6日）。出願人は、実施例で示したデータに基づきヒト化1129は1129よりも約10倍結合度が高いこと、抗RSV抗体は生後2ヶ月の幼児など小児科患者を対象とするため特に副作用の少ない安全かつ有効な治療法が求められているところそれを可能としたことを主張した。最終的に、重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列特定のヒト化抗体クレームが成立した。

USでは、当初ヒト化1129の全CDR（重鎖、軽鎖の各3つ）を持つ抗RSVヒト化抗体クレームは自明と判断した（1995年11月24日、1997年7月21日）。出願人は、臨床試験でヒト化1129はRSV感染予防効果を示したが第三者の抗RSVモノクローナル抗体は臨床試験で感染予防効果を示さなかったことを宣誓書にて提出し、特許が成立した。

EPでは、ヒト化1129はヒト化1308Fよりも優れた中和活性があることが明細書に開示されているため、配列で特定すれば新規性及び進歩性要件を満たすとの判断を示し（2005年7月27日）、特許が成立した。

2) - 2 ドナー抗体のヒト化が公知な事例

【事例番号】 事例 (4) - 2

【特許番号】 特許3973682, US6734286, EP765392B⁵³⁾

【発明の名称】 インターロイキン-5 特異的組換え抗体

【成立日】 JP: 2007年6月22日, US: 2004年5月11日, EP: 2004年4月14日

【事例の概要】 本件は、ヒト化のもとにした抗ヒトIL-5ラットモノクローナル抗体（JES1-39D10）及び親和性が近似すると記載されたそのヒト化抗体（CMX5-1, -2, -3）の先行技術存在下で、明細書中に39D10と同等の親和定数を有するデータを記載したヒト化抗体について、判断が示された事例である。

JPでは、当初「引用文献1に記載された発明を基に、当該ヒト化抗体と同程度の活性を示す抗ヒトIL-5ヒト化抗体を取得することは当業者が容易になし得たことである。」と判断された（2006年8月19日）。しかし、出願人は、①引例は本発明で39D10由来のアミノ酸残基に置換した位置を開示も示唆もしていないこと、②引例よりも効果が優れていること（引例が具体的な親和定数を記載せずに39D10に近いとのみ記載したのは39D10より低いことを示唆すること、本発明は明細書中に好酸球増加抑制データを記載しているが引例に記載された好酸球減少効果は裏づけデータがないこと、明細書中に本発明は39D10との競合性が同等であるデータを記載しているが引例は小さいこと）、を主張し、最終的に特許が成立した。

USでも、当初、自明と判断された（2002年7月18日）。出願人は、本発明の39D10由来の配列に置換している残基の組合せが示唆されていないこと（JPの①に該当）を主張し、親和性や活性で優れるとの主張はないままに特許が成立した。

EPでも、当初、進歩性なしと判断された（2000年6月2日）。出願人は、JPと同様に上記①及び②の主張を行い、JPと同様のクレームで特許が成立した。

(5) 引例としての適格性

1) 全体的な傾向

抗体の特許審査においても、発明の抗体と同等又は類似の構成や機能、また同一の抗体と思

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

われるものが開示されている先行技術が存在する場合には、当然ながらその先行技術を引例として新規性及び進歩性違反による特許性を否定する拒絶理由が出されていた。そのような拒絶理由を受けた場合でも、出願人が、同等又は類似の技術とみなされた引例に対し、発明の抗体の構成や機能の違い、引例での開示による発明の実施可能性、発明の抗体についての取得困難性などの主張を行うことなどで拒絶理由が解消している事例があった⁵⁴⁾。中には、出願人自身が抗体の取得方法や抗体の名称を学会の要旨集に発表したものが引例として挙げられて新規性及び進歩性が否定されたものの、その抗体の頒布性や引例の要旨を参照しての実施可能性の無さ、抗体の特殊性、開示内容からは実施可能とはならないことなどを主張して拒絶を回避した事例もあった⁵⁵⁾。

2) 事例の具体的な紹介

2) - 1 抗原の遺伝子座を含むゲノム配列が開示されている引例の事例

【事例番号】事例 (5) - 1

【特許番号】特許3920573

【発明の名称】トランスフェリン受容体様蛋白質をコードする核酸、及びその関連産物

【成立日】JP:2007年2月23日

【事例の概要】本件は、開示されたゲノム配列の中に、発明の抗原の遺伝子座が存在することが記載された文献が拒絶理由の引例として挙げられた事例である。

JPでは、発明の抗原 (TfR2) について、優先権主張日より約1ヶ月前に出版されたゲノム配列に関する第三者の論文の中で、本願発明と同一と考えられるTfR2遺伝子座がそのゲノム配列中に含まれるとの記載があることから抗原の新規性が否定され、その引例と公知の類似抗原 (TfR) への抗体作製の論文との組合せでTfR2に対する抗体も進歩性が否定された (2003年8月13日)。それに対して出願人は、請求項1を

配列で規定して機能の限定を入れる形に補正するなどの対応とともに、意見書でゲノム配列の引例ではTfR2遺伝子自体の配列までは開示しておらず単なる示唆にとどまっており遺伝子が特定されたといえないこと、機能についても証明していないだけでなく、異なるリガンド (トランスフェリン以外) と反応する可能性の記載があるなどTfR2としての機能についての示唆もないことを主張した。そのことから引例はTfR2を開示しているとはいえないので、本願の抗原 (TfR2) は特許性があると説明した。また抗体についても抗原のTfR2に特許性があれば、進歩性は否定されないことを主張した。この対応によって、抗原については新規性及び進歩性が認められた。なお、抗体については最終的に「(3) 類似抗原公知の場合」の事例 (3) - 3 で前述した対応を経て登録査定となった。

2) - 2 抗体自体の名称や由来が開示されている引例の事例

【事例番号】事例 (5) - 2

【特許番号】特許3816103, US5612030, EP807176A

【発明の名称】モノクローナル抗体1A7ならびにメラノーマ及び小細胞癌の処置のための使用

【成立日】JP:2006年4月28日, US:1996年7月9日

【事例の概要】本件は、発明の抗体を取得するための抗原 (抗体) 及び得られた抗体 (抗イディオタイプ抗体) として本願抗体と同名の抗体が記載された、発明者による学会要旨が拒絶理由の引例として挙げられた事例である。

JPにおいては、本願の発明者が学会の要旨集に掲載した文書に免疫した抗体の名称及びそれによって得られた本願の発明と同名の抗イディオタイプ抗体 (1A1~1A7) の記載があることなどが指摘され、新規性及び進歩性違反によ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

り本願抗イデオタイプ抗体の特許性が否定された(2004年5月21日)。それに対して出願人は、引例を参照しても本願と同じ抗体をつくることは出来ない、引例開示の抗体(1A7)と本願の同名の抗体は同一ではない、その当時本願の抗体は寄託されていないので一般的頒布性なしなどの内容による意見書を提出して、新規性及び進歩性違反による拒絶理由を回避し、最終的に成立した。

USでは、審査官からJPと同様の理由による新規性及び非自明性違反が通知された(1995年9月8日)。それに対して出願人はJPと同様の内容による意見書を提出し、また、その後本願に記載の抗体は論文に記載当時はコンタミがあつて単クローンではなかったなどの反論も追加した。それを受けて審査官は、引例の抗体においても、免疫に用いた元の抗体が抗原に結合するのを阻害するなど、本願の抗体と共通の性状が記載されていて区別できない、追加の反論である当初はコンタミしていたという主張も本願抗体が既に得られていてそれをクローン化したのみと考えられると判断し、出願人主張の公共での頒布性が無かったこと、引例を見て同じものを作ることが出来なかったこと、1A7のアミノ酸配列は公知の抗体と比較してユニークであり容易に再現できないなどの主張は採用できないとして、新規性等の拒絶理由の維持が通知された(1996年3月13日)。それに対して出願人は、審査官は実施可能要件に細胞の寄託を要求しており、そのことからみても寄託されていない出願前は他者が実施可能な状況には無かったこと、それに加えて①102条での引例でのlegal standard⁵⁶⁾はその文献を見てその発明について製造や使用が可能になることが必要、②抗体の構造は抗体の多様性を作る機構からユニークさが確保される、③本願の抗体は非常にユニークな配列を有する抗体、④本願の抗体・細胞・アミノ酸配列は一般に入手すること

は不可能であつた、⑤引例の論文は102条の引例としてのlegal standardを満たしていない等の理由を記載した20ページに亘る意見書に加え、抗体の配列がユニークであることを証明する調査及び計算書、抗体を一般に頒布していない、アミノ酸配列などの構造は秘密にしていたという代表発明者の宣誓書や配列解析をした同僚(代表発明者の夫)の解析結果についての宣誓書など種々の証拠書類を添付した100ページを超える書類をUSPTOに提出した。その対応によって、新規性及び非自明性欠如の拒絶理由を回避し、最終的に成立した。

EPにおける審査では、日米と同様の拒絶理由(2003年9月26日)で新規性及び進歩性違反とされたのに対して、USでの2回目の意見書+資料と同様の書類を提出して反論した。しかしながら審査官は、新規性違反は取り下げたものの、引例の記載をみて同一の抗体を作ることではできなくても、同様の性状をもつ抗体を作ることとは可能な状況であつたので進歩性が欠如しているという意見を維持した(2006年11月23日)。出願人はその拒絶理由に期限内に応答せず、擬制取下げとなつた。

【事例番号】 事例(5)－3

【特許番号】 EP511308B

【発明の名称】 CD4受容体に対するキメラ免疫グロブリン

【成立日】 1996年9月25日

【事例の概要】 本件は、発明で用いている抗体と同名の抗体で作製したキメラ抗体について記載された学会要旨が拒絶理由の引例として挙げられた事例である。

EPでの審査において、発明者の名前も入っている学会要旨に記載された抗体と本願抗体との関係について議論がされた。その学会要旨集には、本願でクレームしている抗CD4抗体と同名のマウス抗体及びそのマウス抗体から作製したキメラ抗体の名前の記載があり、またステロ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

イド抵抗性の急性腎移植拒絶反応での免疫抑制効果があることなどが記載されていた。出願人は学会要旨での抗体の記載について、キメラ抗体に使われているマウス抗体の取得方法、該マウス抗体及びキメラ抗体のエピトープの特異性、該マウス抗体及び該キメラ抗体を用いたin vivo活性の開示がないことから、引例の学会要旨集での記載が先行技術には当たらないことを主張した(1993年8月18日)。さらに、引例の要旨に対応する学会発表での発表者の名前で、抗体の取得方法について「一般的なハイブリドーマ法」、「(一般的な)遺伝子組換え法」という用語のみで詳細な内容は話をしていないこと、またエピトープの特性なども開示していないことなどを記載した宣誓書を提出した(1994年11月4日)。それによって、この引例は単なる参照技術として扱われ、最終的に成立した。

(6) ヒト化クレーム

1) 全体的な傾向

ヒト又はヒト化抗体の実施例がなくとも抗体自体に特許性がある場合には、ヒト又はヒト化抗体クレーム⁵⁷⁾及び文言上ヒト又はヒト化抗体を含むクレーム(明細書中の発明の詳細な説明などに「抗体」はヒト抗体及びヒト化抗体を含むなどの具体的な例示がある場合)⁵⁸⁾が認められていた。

また、同一抗原に対するマウスモノクローナル抗体が公知の場合、審査の過程で新規性及び進歩性を指摘される可能性が高いものの、前述の「(2) 抗原が公知の場合」で述べた内容を主張することによりヒト又はヒト化抗体クレーム⁵⁹⁾及び文言上ヒト又はヒト化抗体を含むクレーム⁶⁰⁾は認められていた。

一方、審査の過程でヒト又はヒト化抗体クレームに対し、抗体を調製することは当業者に期待し得る程度を越える試行錯誤を求める、ヒト化抗体を取得することは当業者に過度の実験を

要するものと認められるなどの実施可能要件違反にて否定される事例(36条4項)⁶¹⁾や、サポート要件にて否定される事例(EPC84条)⁶²⁾が認められた。しかし、これらも複数の先行技術を引用し、周知技術により容易に作製できること、明細書中にヒト化の作製方法が十分に記述されていることを主張するなどにより拒絶理由を解消し、最終的にヒト又はヒト化抗体クレームが成立している事例が多数認められた。

2) 事例の具体的な紹介

2) - 1 実施可能要件

【事例番号】事例(6) - 1

【特許番号】特許3720352⁶³⁾

【発明の名称】P-セレクトインに対する抗体及びその利用

【成立日】2005年9月16日

【事件の概要】本件は、P-セレクトイン抗体に対するATCC寄託番号HB 11041の細胞系により分泌される抗体の結合を完全に阻害する、ブロッキングP-セレクトイン抗体に関する発明であり、ヒト化抗体に関する実施例があるものの、ヒト抗体やヒト化抗体に対し、実施可能要件に関する拒絶理由通知が発せられた事例である。

JPでは、「技術常識を考慮すると、このような本願の発明の詳細な説明をもとに元となる抗体と同様な活性を有するヒト抗体やヒト化抗体を取得することは当業者に過度の実験を要するものと認められるから、本願の発明の詳細な説明は、当業者が容易に上記請求項に係る発明を実施できる程度に記載されているとはいえない」と36条4項違反にて拒絶された(2002年7月16日)。その後、出願人は実施例にヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体を実際に作製したことが記載されている旨主張したが、「同等の活性が確認された特定のヒト化抗体以外のヒト化抗体は当業者が容易に実施できるものとは認められない」との同理由を維持して拒絶された(2003年4月15日)ため、本願明細書中の開示

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

や当時技術常識となっていたことを示す先行技術文献、ヒト化抗体作製の商業的サービスの情報などをさらに例示して本拒絶理由を解消した。

なお、EP、USでは審査経過において同様な実施可能要件についての判断はなされないまま成立した。

2) - 2 サポート要件

【事例番号】 事例 (6) - 2

【特許番号】 EP749488A⁶⁴⁾

【発明の名称】 炎症性疾患の処置のための抗IL-8モノクローナル抗体

【事件の概要】 本件は、寄託番号ATCC HB 11722のハイブリドーマにより産生される抗IL-8モノクローナル抗体のCDRを含む抗体に関する発明であり、キメラ抗体の作製に関する実施例はあるものの、ヒト化抗体に関する実施例がなく、ヒト化抗体フラグメントに対し、サポート要件に関する拒絶理由通知が発せられた事例である。

EPでは、「No support can be found for a humanized antibody fragment, as referred to in present claims 11 and 15 (84条)」とのサポート要件違反にて否定された(2005年11月4日)。その後、出願人は特許明細書中にヒト化抗体や抗体フラグメントについて十分記載されている旨主張したが、口頭審理にて「No support in the form of any working example can be found for a humanized antibody fragment, to show any unexpected, advantageous properties」との同理由をさらに厳しい条件にて維持して否定され(2007年9月20日)、口頭審理が予定されていたが、その前に出願人は本願を取り下げた。

なお、JPでは審査経過において同様なサポート要件についての判断はなされないまま成立した。

2) - 3 実施可能要件 (JP), サポート要件 (EP)

【事例番号】 事例 (6) - 3

【特許番号】 特許3925943, EP896586B⁶⁵⁾

【発明の名称】 ErbB3抗体

【成立日】 JP: 2007年3月9日, EP: 2006年10月11日

【事件の概要】 本件はErbB3タンパク質に結合し、ErbB2及びErbB3を発現する細胞においてErbB2-ErbB3タンパク質複合体のヒレグリン誘導性形成を減少する、及び/又はErbB3タンパク質に対するヒレグリンの結合アフィニティを増大する抗ErbB3抗体に関する発明であり、ヒト又はヒト化抗体に関する実施例がなく、JPではヒト抗体に対し、実施可能要件に関する拒絶理由通知が、EPではヒト抗体に対し、サポート要件に関する拒絶理由通知が発せられた事例である。

JPでは、「請求項6のヒト抗体に係る発明について、明細書第21頁にその調製方法が例示されているが、本願出願時の「技術常識」からみて、これらの手法で当業者が過度の実験を要することなくヒト抗体を取得し得たとまではいえない」との36条4項違反にて拒絶された(2006年9月5日)。その後、出願人は出願前に開示されている参考資料4件を用いてヒト抗体を取得するのに、当業者が過度の実験を要する必要がないことを説明し、本拒絶理由を解消した。一方、ヒト化抗体については同内容の拒絶理由は発せられていなかった。

また、EPでは、「the description does not mention any human antibodies having the claimed characteristics and since human antibodies are not routinely available, claim 6 appears to lack support as well」とのサポート要件違反にて拒絶された(2003年10月23日)。その後、出願人は意見書にてヒト抗体については明細書中に十分記載されている旨主張し、本

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

拒絶理由を解消した。一方、EPでもヒト化抗体については同内容の拒絶理由は発せられていなかった。

(7) 一般的記載要件

1) 抗体断片の事例

JPでは、抗体に係る請求項に「抗体断片」という用語が使用されている場合、「抗体断片」の範囲が不明確である⁶⁶⁾、又は「抗体断片」には元の抗体と同一機能を有しない多様な断片(抗原結合領域を有さない断片)を包含し当業者が実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていない⁶⁷⁾と判断されていた。出願人は明細書にFabなどの抗体断片の記載があることを根拠に、「抗体断片」が明確かつ十分に記載されている旨の意見書の提出を試みるが、抗体断片の例示はあっても抗体断片の定義がなかったり、定義の意味が不明確であったりすると拒絶理由を解消できない事例もあった。この場合は「抗体断片」をFabなどの特定の抗体断片に限定する、又は削除することにより成立していた。

①「明細書第9頁⁶⁸⁾の記載から見て、「抗体断片」という文言は、抗原結合領域を有しないものをも意味していると解される。してみると、請求項7に記載の「抗体断片」には、本来の抗原結合領域を有しない、何に使用できるか不明のものも包含されているといえる。」と判断され(2006年9月5日)、「抗体断片」との記載を特定の断片に限定し許可された⁶⁹⁾。

②「機能性フラグメント」に対し、審査官は「技術的範囲が不明確である」及び「多数の機能性フラグメントから(A)TCC寄託番号11041の細胞系により分泌される抗体のP-セレクチンに対する結合を完全に阻害できるものをスクリーニングすることは当業者に過度の実験を要するものと認められる。」と判断した(2003年4月15日)。出願人は、当業者であれば

明細書の記述からその意味が理解できること、過度な実験でないこと、認められなければ第三者の自由な実施により不利益を生じることを主張した。しかし、審査官は「本願明細書第7頁第13行～第8頁第8行⁷⁰⁾には機能性フラグメントの例が示されているが、機能性フラグメントなる用語の定義は示されておらず、また、「機能性フラグメント」の定義が当業者にとっての技術常識であると認められるだけの裏付けも示されていない。」と判断し拒絶査定を下した(2005年4月12日)。前置審査で、「機能性フラグメント」との記載を削除し許可された⁷¹⁾。

③「ヒト型化抗体断片」について明細書の段落[0029]⁷²⁾に記載されている旨を主張した(2004年5月6日)が、「[所望標的の単一エピトープまたは複数エピトープに対し特異性を有する抗体のいずれかの部分]について何を意味しているかが不明である」と判断され(2007年1月9日)、「ヒト型化抗体断片」との記載を特定の断片に限定し許可された⁷³⁾。

USでは、実施可能要件に関する拒絶理由が通知され、「抗体断片(an antibody fragment)」を「抗原結合領域を含む抗体断片(an antibody fragment comprising an antigen binding region)」に限定し許可された(①の事例の対応US⁷⁴⁾)。

EPでは、JPで指摘されたような拒絶理由は通知されず、「抗体断片」のまま許可された(①～③の事例の各対応EP⁷⁵⁾)。一方、構造や機能の限定がなく曖昧な断片はわずか2又は3残基を含む長さであることもでき、83条及び84条を満たさないと判断され、「抗原結合断片(an antigen binding fragment)」に限定し許可された事例もあった⁷⁶⁾。

2) 寄託の事例

抗体関連発明について特許出願しようとする者は、当業者が抗体を容易に入手できる場合を除き、出願前に特許手続上の寄託機関へ当該抗

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

体を産生する微生物を寄託し、出願当初明細書に受託番号を明示し、受託証を提出する必要がある。JP及びEPでは寄託の期限は特許出願前であるが、USでは特許発行料金支払いまで可能である⁷⁷⁾。なおUSでは、37CFR改正案が2008年2月20日に公示され、生物材料の原寄託は特許公開公報を公開するための技術的な準備の前までになされなければならないと提案されている⁷⁸⁾。

モノクローナル抗体に係る発明で利用したハイブリドーマが寄託されていない場合、当該ハイブリドーマ及び当該ハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体に係るクレームは、当該抗体を産生する細胞株が本願出願前に当業者が容易に入手し得るものであったことを証明する書面（カタログの写し）又は当該細胞株の受託証が提出されていないことを理由に実施可能要件を満たさないと判断されていた。特許出願前に寄託した当該ハイブリドーマ受託証の写しを提出することで拒絶理由は解消されていた⁷⁹⁾。

特許出願前に寄託を怠った場合には、JP及びEPでは抗体クレームを断念したが、USでは出願後の寄託に基づき許可された⁸⁰⁾。JPでは、優先日以降第三者に対して提供する体制がとられており容易に入手可能であることを主張しても拒絶は解消しなかった⁸¹⁾。

USでは、JP同様に容易入手性及び寄託の不備を理由に実施可能要件を満たさないと判断されるが、当該抗体が明細書（配列等）により再製造可能となっていないことを理由にする点がJPと異なっていた⁸²⁾。寄託も配列開示もないJPでは容易入手性を認めなかった⁸³⁾、配列を開示したUS（CIP）では明細書に抗体のアミノ酸配列及びDNA配列が開示されていることを説明して寄託がないことによる拒絶は解消した⁸⁴⁾。一方、キメラ抗体の配列が明細書に開示されていないければ寄託が必要と指摘された事例もあった⁸⁵⁾。

3) 配列の事例

JPでは、特定の抗体の配列が明細書に開示されていても、「モノクローナル抗体の相補性決定領域」、「軽鎖及び重鎖可変領域のアミノ酸配列」や「抗体をコードする核酸を含むDNA分子」という用語で抗体を特定するクレームは、「化学物質として特定して記載されておらず」請求項の発明が不明確であると判断された（2005年3月15日）。アミノ酸配列を特定する補正をし許可された⁸⁶⁾。

4) プライベートネームの事例

出願人が命名したいいわゆるプライベートネームが付されたモノクローナル抗体は、物質が特定されていないため不明確、及び／又は実施可能要件を満たさないと判断されていた。

プライベートネームが付されたモノクローナル抗体は、「どのような抗体であるかが不明である。」⁸⁷⁾、「一般的に使用される名称でないと認められるため不明確である。」⁸⁸⁾、「当業者において自明な記載とは認められない。」⁸⁹⁾、「具体的にいかなる化合物を意味するのか明確でない。」⁹⁰⁾、「プライベートネームによって物質を特定しようとしているためその意味する技術的範囲が不明確」⁹¹⁾、「[ただし、モノクローナル抗体Ⅲ.A4を除く]なる記載は、モノクローナル抗体がいわゆるプライベートネームで記載されており不明確である。」⁹²⁾等、不明確と判断されていた⁹³⁾。

また、プライベートネームが付されたモノクローナル抗体は、「特定のモノクローナル抗体AK23を産生するハイブリドーマが寄託されているわけでもなく、モノクローナル抗体の全アミノ酸構造が特定されているわけでもないので、当業者がAK23と全く同じものを製造できるかどうかは不明である。」⁹⁴⁾等、実施可能要件を満たさないと判断される⁹⁵⁾。受託番号を併記して物質を特定さえすればプライベートネームの使用は許されていた⁹⁶⁾。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

4. 考 察

抗原自体又は抗原と類似する配列が公知である場合は、周知技術である抗体製造技術を用いて製造できることから、抗体クレームの進歩性を否定される事例が多く認められた。しかし、出願人の主張により、進歩性が認められている事例も認められた。どのような主張を行うことにより進歩性が認められるのかを検討したが、同一出願に対し、国により判断が異なっていたり、同じ国における同様の状況の出願においても事例により違いが見られた。例えば、通常は進歩性を認められるためには格別顕著な効果を示すことが要求されているが、米国においては、特定ハイブリドーマの生産する抗体や抗体の配列限定を行うことにより、格別顕著な効果を主張することなく特許が成立している事例が認められた。遺伝子関連発明においては、日欧の進歩性と米国の非自明性判断が大きく異なることが良く知られている⁹⁷⁾が、抗体の審査においても同様の傾向があるのか興味深い。

日本においては、出願当初明細書に記載がなく推論もできない引用発明と比較した有利な効果については、審査過程で薬理データを提出することによって進歩性を主張しても参酌されない^{98), 99)}。これに対して、欧州においては、実施可能であることが出願時の明細書などにおいて示されていれば発明の完成が開示されたものであるという実務が確立されており、後出しデータで進歩性主張を認める場合が多い¹⁰⁰⁾。事例(2)－4の欧州出願では、出願後に公開された臨床試験における公知の抗体との比較に基づく顕著な効果を主張することによって進歩性違反を克服し特許が付与されており、前記実務に沿った審査が行われていることが確認できた。

今回の検討事例では、類似抗原公知の場合に例示したように、引例と区別する目的で公知配列を「除くクレーム」に補正しても、又は抗原

に「特異的に」という要件を入れても、抗原のみで特定した「抗原に対するモノクローナル抗体」の発明は成立していなかった。これは、検討事例がいずれも、公知配列に結合せずにクレームに記載した抗原のみに特異的に結合するモノクローナル抗体を実施例で開示していないことが背景にあると考えられる。したがって、実施例にこのような特異的に結合するモノクローナル抗体を記載し、特定のモノクローナル抗体をクレームした場合は、常法では取得困難なモノクローナル抗体であることより進歩性を有し、成立の可能性はあるものと考えられた。

日本の審査においては、進歩性主張の根拠は出願時の明細書に必要である。したがって、複数の先行技術が存在するときに、技術水準から予想できない格別顕著な有利な効果があることを示すために対比すべき先行技術（最も近い先行技術）はどのような先行技術であるのか、ある程度のガイドラインを予め示されることが望まれる。

また、どの程度の開示がある先行技術であれば、新規性及び進歩性を否定する先行技術になるのかも、あらかじめ判断するのは難しいように思われる。学会要旨程度の開示では、抗体の名前及び何に結合するか程度の機能の一部の情報はあるとしても、特定抗体の配列情報及びハイブリドーマの入手が不可能な事例が多く、この場合、同一抗体を取得することは不可能と思われる。このような事例では、引例の参照で対象の抗体を製造できないため、特許性を否定する引例となりえないことを主張する価値はあると思われた。しかし、審査官に認められるか否かは、実際に審査を受けてみないと明確ではない。

また、抗体クレームは結合性や機能特定のみで許可されることがあるが、先行技術との関係で、特定の抗体に減縮しないと特許取得できない場合も多い。しかし、明細書に抗体配列情報の開示及び抗体を産生する細胞の寄託がない場

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

合、実施可能要件や明確性の観点で拒絶されるために特定の抗体クレームでの権利化を図れない虞があるので、注意が必要であると考えられる。

「特許・実用新案 審査基準 第Ⅶ部 特定技術分野の審査基準 第2章 生物関連発明」には事例集も含まれているが、残念ながら抗体に焦点を当てた事例が含まれていない。また、生物関連発明の審査においては三極比較研究が行われてきたが、抗体に焦点を当てた比較研究は行われていない。事例集や三極比較研究により抗体の特許性判断のガイドラインが示されることを期待する。

5. おわりに

今回、抗体の審査事例を多数検討した。実際に製造した抗体に限定されず、幅を持って許可されているさまざまなタイプのクレームが、見られた。今後は、どのような主張によって幅のあるクレームが成立するかについても、検討を続けていく予定である。

注 記

- 1) 国外の出願人の事例を中心にピックアップするため
- 2) 4H045AA11 or 4H045DA75 or 4H045DA76
4H045=ペプチド又は蛋白質, AA:発明の種類/AA11:抗原・抗体, DA:機能によって特徴づけられるもの/DA75:免疫グロブリン/DA76:モノクローナル抗体
- 3) 事例(1)-1 EP682707B; US6890721; 特許3754299; 特許3769189, US6274710
特許・実用新案審査基準第Ⅶ部特定技術分野の審査基準第2章 生物関連発明1.1.2.1 実施可能要件, 三極特許庁比較研究報告「リーチ・スルークレームについての比較研究」
http://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai3/pdf/1312-027_b3b_reach.pdf
- 4) 特表2000-512487; 特表2000-508178; 事例(1)-2 特表平11-503619, EP785268A
- 5) 事例(1)-2 EP785268A

- 6) 【成立クレーム】
 1. An isolated polypeptide consisting of the entire D1, D2, D3 and D4 regions from a *Staphylococcus aureus* fibronectin binding protein (Fbp).
 15. A monoclonal antibody that binds to the polypeptide of claim 1 to 9.
- 7) 【審査対象クレーム】

JP:13. 配列番号2のアミノ酸1から657に対して少なくとも70%同一であるアミノ酸配列を含んでなるポリペプチド。

15. 請求項13記載のポリペプチドに対する抗体。
- 8) 特許・実用新案審査基準第Ⅶ部特定技術分野の審査基準第2章 生物関連発明1.3.3進歩性
- 9) 事例(2)-4 特表2001-523083, US5693323, EP800536B; 事例(2)-1 US5882644; 事例(2)-2 特表平10-502168, EP765172B; 特許3095169, US6042817; 特表平11-503619; US6153190; 特表2002-544125, US7041288; 特許3595506, US6686454; 特表2002-541846; EP1153133A; 事例(2)-3 特許3793693; 特表平11-502725
- 10) 事例(2)-2 US5622701
- 11) 事例(2)-2 EP765172B
- 12) 事例(2)-1 US5882644
- 13) 事例(2)-4 EP800536B
- 14) US6284471
- 15) 事例(2)-3 特許3793693
- 16) 特表2002-531383
- 17) 事例(2)-4 US5693323
- 18) US6391299; 事例(2)-3 US6682736
- 19) US6153190; US6686454
- 20) 特定抗原に対する抗体を免疫して、その抗体の可変領域を特異的に認識するように作られた抗体
- 21) 特許3095169, US6042827
- 22) US7037496
- 23) 特表2000-503210
- 24) 【成立クレーム】
 1. An antibody that specifically binds to the PDGF beta receptor not within the fifth extracellular Ig-like domain, wherein the antibody inhibits PDGF BB-induced proliferation of a cell expressing the PDGF beta receptor, and

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

where the inhibition is greater than 80% achieved at an antibody concentration of 10 µg/ml.

25) 【審査対象クレーム】

1. P-セレクトイン及びE-セレクトインに特異的に結合する結合部位を有するモノクローナル抗体であって、該抗体がP-セレクトイン及びE-セレクトインのそれぞれについて少なくとも $10^8 M^{-1}$ の親和性を有し、ここで、該P-セレクトインに対する該抗体の特異的結合が、P-セレクトインの対応レセプターに対するP-セレクトインの結合を阻害し、そして、該E-セレクトインに対する該抗体の特異的結合が、E-セレクトインの対応レセプターに対するE-セレクトインの結合を阻害する、抗体。

【成立クレーム】

US: 1. A humanized monoclonal antibody having a binding site that specifically binds to P-selectin and to E-selectin comprising a humanized heavy chain and a humanized light chain: (1) the humanized light chain comprising three complementarity determining regions (CDR1, CDR2 and CDR3) ...; and (2) the humanized heavy chain comprising three complementarity determining regions (CDR1, CDR2 and CDR3) ...; wherein the humanized antibody specifically binds to the P-selectin with a binding affinity having a lower limit of $10^7 M^{-1}$; wherein the humanized antibody specifically binds to the E-selectin with a binding affinity having a lower limit of $10^7 M^{-1}$; and wherein the specific binding of the antibody to the P-selectin inhibits binding of the P-selectin to a counter-receptor of P-selectin; and the specific binding of the antibody to the E-selectin inhibits binding of the E-selectin to a counter-receptor of E-selectin.

EP: 1. A monoclonal antibody having a binding site that specifically binds to P-selectin and to E-selectin, said antibody having an affinity for each of P-selectin and E-selectin of at least $10^8 M^{-1}$.

26) 【成立クレーム】

JP: 1. ヒト細胞障害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) に特異的に結合するモノクローナル抗体であって、各々配列番号70の26から35, 50

から64及び99から114残基のアミノ酸配列の重鎖CDR1, CDR2及びCDR3, 及び、各々配列番号71の24から34, 50から56及び89から97残基のアミノ酸配列の軽鎖CDR1, CDR2及びCDR3を含む、モノクローナル抗体。

US: 1. A monoclonal antibody or antigen-binding portion thereof that specifically binds to CTLA-4, comprising a heavy chain variable region amino acid sequence that comprises a contiguous amino acid sequence from within an FR1 sequence through an FR3 sequence that utilizes a human VH 3-33 family gene and that comprises at least one of the amino acid substitutions in any one of SEQ ID NO: 74-79 and 81-84 as compared to SEQ ID NO: 72.

27) 【成立クレーム】

US: 1. A murine neutralizing monoclonal antibody characterized by specificity for human interleukin-5, by a dissociation constant equal to or less than about $3.5 \times 10^{-11} M$, heavy chain complementarity determining regions (CDRs), ...; and light chain CDRs ...

EP: 1. A humanised neutralising monoclonal antibody specific for human interleukin-5 which antibody comprises a heavy chain variable region of SEQ. ID. NO: 19 and a light chain variable region of SEQ. ID. NO: 21.

- 28) 特許・実用新案審査基準第Ⅶ部特定技術分野の審査基準第2章生物関連発明1.3.2新規性
- 29) 特許4006021, EP 713495B
- 30) キメラタンパク質を構成する個々のタンパク質が公知の事例：特表平8-501931
- 31) 特許3245169, EP640098B
- 32) EP640098B
- 33) 由来菌株と分子量の限定補正を行った事例：特許3234226, EP623170B
- 34) 事例(3)-2 特表2002-536996, 事例(3)-2 EP1165776A
- 35) 特許3660880, EP1177285A
- 36) 特許3920573
- 37) 事例(3)-2 特表2002-536996
- 38) 特許3660880, EP1177285A
- 39) 【審査対象クレーム】

JP: 17. An antibody to a protein comprising a selected sequence from the S gene of a

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

canine coronavirus strain, said antibody being specific for a CCV S gene epitope.

EP：補正クレーム（1999年9月29日）13. An antibody specific for canine coronavirus strain CCV 1-71 S protein for a unique epitope thereof.

40) 【審査対象クレーム】

JP：補正クレーム（2004年8月24日）1. HLAクラスII分子と結合する単離ペプチドであって、該単離ペプチドが、(i) 配列番号51, 配列番号53, 配列番号54および配列番号62からなる群より選択されるアミノ酸配列からなるペプチド、(ii) HLAクラスII分子と結合する (i) の変異体、および (iii) (i) または (ii) を含み、かつ、HLAクラスII分子に結合する、30アミノ酸長までのペプチドからなる群より選択される、前記単離ペプチド。

39. 請求項1～3のいずれかに記載の単離ペプチドを選択的に結合するが、但しHLA分子ではない、単離ポリペプチド（ただし、モノクローナル抗体Ⅲ.A4を除く）。

40. 単離ポリペプチドが抗体である、請求項39に記載の単離ポリペプチド。

41) 【成立クレーム】

JP：10. Tfrポリペプチドのアミノ酸配列と比較して異なるいずれかの配列部位において、配列番号：1記載のアミノ酸配列により表されるTfr2ポリペプチドに特異的に結合する抗体。

US：1. An isolated antibody that specifically binds to the Tfr2 polypeptide of SEQ ID NO: 1.

42) EP 1135415A；特表平8-503617, US6210671, EP671951A；事例（4）- 1 特許3896160, US5824307, EP783525B；特表2002-504371, EP1056860B

43) 特許3519415, US5922845；特許3262124, EP832135A

44) 事例（4）- 1 特許3896160

45) 事例（4）- 1 EP783525B

46) 事例（4）- 1 US5824307

47) 特表2002-504371, EP1056860B

48) US7183390

49) 事例（4）- 2 特許3973682, EP765392B

50) 特許3519415, US5922845；特許3262124

51) US6210671；事例（4）- 2 US6734286

52) 【成立クレーム】

JP：1. 呼吸シンシチアルウイルスに対する中和抗体であって、ヒト定常部、重鎖可変部及び軽鎖可変部を含み、前記重鎖可変部は配列番号31のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変部は配列番号34のアミノ酸配列を含む中和抗体。

US：1. A neutralizing antibody against RSV, comprising: a human constant region and a variable region, said variable region comprising heavy and light chain framework regions and heavy and light chain CDRs, at least a portion of the heavy and light chain framework regions being derived from a human antibody, said neutralizing antibody against respiratory syncytial virus binding to the same epitope as an antibody comprising three heavy chain CDRs comprising amino acids 31-37, 52-67 and 100-109 of SEQ ID NO:31, and three light-chain CDRs comprising amino acids 24-33, 51-56 and 89-96 of SEQ ID NO:34.

EP: 1. A humanized antibody that neutralizes RSV and that has at least one non-human heavy chain CDR and at least one non-human light chain CDR of the heavy chain CDRs of MEDI-493 of Figure 7 and the light chain CDRs of MEDI-493 of Figure 8, wherein the light chain framework of the humanized antibody comprises the light chain framework of MEDI-493 of Figure 8 and the heavy chain framework of the humanized antibody comprises the heavy chain framework of MEDI-493 of Figure 7.

53) 【成立クレーム】

JP：1. ヒトIL-5抗原に対して親和性を有する組換え抗体分子であって、a) Kabatの番号付けシステムに従った、残基31位～35位、50位～65位、および95位～102位がラットモノクローナル抗体39D10由来のドナー残基である相補性決定領域（CDR）付加H鎖；及びb) Kabatの番号付けシステムに従った、残基24位～34位、50位～56位、および89位～97位がラットモノクローナル抗体39D10由来のドナー残基である相補性決定領域（CDR）付加L鎖を含み、該相補性決定領域（CDR）付加H鎖が、ヒトアクセプタ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ー抗体H鎖のフレームワーク残基を優先的に含有する可変ドメインを有し、かつ、該相補性決定領域(CDR)付加L鎖が、ヒトアクセプター抗体L鎖のフレームワーク残基を優先的に含有する可変ドメインを有し、該相補性決定領域(CDR)付加H鎖において、Kabatの番号付けシステムに従った、フレームワーク残基の少なくとも24位、27位～30位、37位、49位、73位、76位、および78位が、ラットモノクローナル抗体39D10由来の付加的なドナー残基であり、該相補性決定領域(CDR)付加L鎖において、Kabatの番号付けシステムに従った、フレームワーク残基の少なくとも68位および71位が、ラットモノクローナル抗体39D10由来の付加的なドナー残基であることを特徴とする組換え抗体分子。

US: 1. A recombinant antibody molecule that specifically binds human interleukin-5 (IL-5) antigen comprising a composite heavy chain and a complementary light chain, said composite heavy chain having a variable domain comprising acceptor antibody heavy chain framework residues and donor antibody heavy chain antigen binding residues, said variable domain comprising corresponding donor residues from murine monoclonal antibody 39D10 heavy chain region having the sequence of SEQ ID NO:6 at residues 31-35, 50-65 and 95-102 and at framework residues 24, 27-30, 37, 49, 73, 76, and 78. (according to the Kabat numbering system).

- 54) 事例(5)－1 特許3920573
- 55) 事例(5)－2 特許3816103, US5612030; 事例(5)－3 EP511308B
- 56) 引用している審判決: In re LeGrice (133 USPQ 365 (CCPA 1962)), In re Bell (26 USPQ2d 1529 (Fed. Cir. 1993)), Ex parte Tanksley and Bernatzky (37 USPQ2d 1382 (BPAI 1994))
- 57) EP682707A; US6890721; 特許3754299; 特許3842647; 特許3842130; US6252052; 特許3951035; 特許3962087, EP731838B, US5665357; 特許3799483, EP948518B, US6252052
- 58) 特許3769189, US6274710; 特許3726969, EP964870B; 特許3749709
- 59) 事例(6)－3 特許3925943, EP896586B, US5968511
- 60) 特許3979008, EP1073683B
- 61) 特許3799483; 事例(6)－1 特許3720352; 事例(6)－3 特許3925943
- 62) 事例(6)－2 EP749488A, 事例(6)－3 EP896586B
- 63) 【成立クレーム】
1. 競合阻害アッセイによる測定に従い、P-セレクトインに対する、ATCC寄託番号HB 11041の細胞系により分泌される抗体の結合を完全に阻害する、ブロッキングP-セレクトイン抗体であって、(i) ATCC寄託番号HB 11041の細胞系により分泌される抗体が結合する機能性エピトープと同一のエピトープに結合し、しかも(ii) ペプチドCQNRVYTDLVAIQNKNEの存在下、且つCa⁺⁺の非存在下でP-セレクトインに結合できるブロッキングP-セレクトイン抗体。
5. ヒト抗体である、請求項1～3のいずれか1項記載のブロッキングP-セレクトイン抗体。
6. ヒト化又はキメラ抗体である、請求項1～5のいずれか1項記載のブロッキングP-セレクトイン抗体。
- 64) 【審査対象クレーム】
8. An antibody fragment selected from the group consisting of Fab, Fab', Fab'-SH, and F(ab')₂, wherein the antibody fragment contains the light chain complementarity determining regions of Fig. 16 and the heavy chain complementarity determining regions of Fig. 17.
11. The antibody fragment of claim 8, wherein the antibody fragment is humanized.
12. An antibody fragment selected from the group consisting of Fab, Fab', Fab'-SH, and F(ab')₂, wherein the antibody fragment contains the light chain complementarity determining regions of Fig. 24 and the heavy chain complementarity determining regions of Fig. 25.
15. The antibody fragment of claim 12, wherein the antibody fragment is humanized.
- 65) 【審査対象クレーム】
1. An antibody which binds to ErbB3 pro-

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

tein and reduces heregulin-induced formation of an ErbB2-ErbB3 protein complex in a cell which expresses ErbB2 and ErbB3.

5. The antibody of claim 1 which is humanized.

6. The antibody of claim 1 which is human.

66) 特開2004-180686；事例(6)-1 特許3720352；特表2002-504371

67) 事例(6)-3 特許3925943；事例(6)-1 特許3720352

68) 「抗体断片」には、完全な抗体の一部、一般的に完全な抗体の抗原結合領域または可変領域が含まれる。抗体断片の例として、Fab, Fab', F(ab')₂及びFv断片；ディアボディー；単一鎖抗体分子；及び抗体断片から形成されたマルチ特異性抗体が含まれる。(一部抜粋)

69) 事例(6)-3 特許3925943

【審査対象クレーム】

7. 抗体断片である請求項1記載の抗体。

【成立クレーム】

6. Fab, Fab', F(ab')₂及びFv断片；ディアボディー；単一鎖抗体分子；及び抗体断片から形成されたマルチ特異性抗体から選択される抗体断片である請求項1または2記載の抗体。

70) 本明細書で用いている「イムノグロブリン」, 「抗体」又は「抗体ペプチド」は、本発明のブロッキングP-セレクトリン抗体が結合するP-セレクトリンの機能性エピトープに結合する、抗体、モノクローナル抗体、全イムノグロブリン、又はイムノグロブリン分子の抗体もしくは任意の機能性フラグメントを意味する。かかるペプチドの例には、完全抗体分子、抗体フラグメント、例えばFab, F(ab')₂, 相補性決定領域(CDR), V_L(軽鎖可変領域), V_H(重鎖可変領域), 及びそれらの任意の組合せ、又は抗体ペプチドの任意のその他の機能性部分が含まれる。(一部抜粋)

71) 事例(6)-1 特許3720352

【審査対象クレーム(2003年1月16日補正)】

1. 競合阻害アッセイにより測定される通り、P-セレクトリンに対する、ATCC寄託番号HB11041の細胞系により分泌される抗体の結合を完全に阻害する、ブロッキングP-セレクトリン抗体又はその機能性フラグメントであって、ペプチドCQNRVYTDLVAIQNKNEの存在下、且

つCa⁺⁺の非存在下でP-セレクトリンに結合できるブロッキングP-セレクトリン抗体又はその機能性フラグメント。

【成立クレーム】

事例(6)-1の請求項1(注記63)参照。

72) 「抗体断片」にはFab, Fab', F(ab')₂及びFv断片、並びに所望標的の単一エピトープまたは複数エピトープに対し特異性を有する抗体のいずれかの部分が含まれる。(一部抜粋)

73) 特許4080692

【審査対象クレーム】

1. TAG-72と結合するネズミ抗体から得られるTAG-72と特異的に結合するヒト型化抗体またはヒト型化抗体断片。

【成立クレーム】

1. TAG-72と結合するネズミ抗体から得られるTAG-72と特異的に結合するヒト型化抗体またはTAG-72と特異的に結合するヒト型化抗体断片であってFab, Fab', F(ab')₂及びFvから選択されるものにおいて、該ヒト型化抗体が、(略)を有することを特徴とするヒト型化抗体またはヒト型化抗体断片。

74) US5968511

【成立クレーム】

7. The antibody of claim 1 which is an antibody fragment comprising an antigen binding region.

75) 事例(6)-3 EP896586B

【成立クレーム】

6. The antibody of any one of claims 1 to 5, which is an antibody fragment. ;

EP642356B

【成立クレーム】

1. A blocking P-selectin antibody or functional fragment thereof, ... ;

EP1056860B

【成立クレーム】

1. A humanized antibody or humanized antibody fragment thereof which specifically binds TAG-72, characterized in that said humanized antibody has...

76) EP610201B

【審査対象クレーム】

1. A chimeric immunoglobulin molecule, wherein said immunoglobulin molecule is

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

selected from a chimeric antibody, a chimeric immunoglobulin chain, or a fragment or region thereof,

【成立クレーム】

1. A chimeric immunoglobulin molecule, wherein said immunoglobulin molecule is selected from a chimeric antibody, a chimeric immunoglobulin chain, or an antigen binding fragment or region thereof,

- 77) 特許法施行規則第27条の2, EPC R.28, 37CFR § 1.804
- 78) 37CFR § 1.804 (a) <http://www.uspto.gov/web/offices/com/sol/notices/73fr9254.pdf>
- 79) 特表2002-504371; 事例(6)-3 特許3925943; 特許3789472; 特許3780315; 事例(6)-1 特許3720352; 特許3095169, US6042827
- 80) 特許3595506, EP1121383A, US6686454; US7037496
- 81) 特表平6-506120, 特開2004-180686
- 82) 特許3519415, US5922845 「the specification does not provide evidence that the claimed biological materials are (1) known and readily available to the public; (2) reproducible from a written description (e.g. sequenced); or (3) deposited.」(1997年4月15日)
- 83) 特表平6-506120, 特開2004-180686
- 84) US6284471
- 85) US7037496
- 86) 特許3780315

【審査対象クレーム (2004年12月12日補正)】

1. 受託番号ATCC-HB11722のハイブリドーマにより産生される抗IL-8モノクローナル抗体の相補性決定領域(CDR)を含む抗体。

2. 受託番号ATCC-HB11722のハイブリドーマにより産生される抗IL-8モノクローナル抗体の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を含む, 請求項1記載の抗体。

【成立クレーム】

1. 受託番号ATCC-HB11722のハイブリドーマにより産生される抗IL-8モノクローナル抗体の相補性決定領域(CDR)を含む抗体であって, 該相補性決定領域(CDR)が, 配列番号48の軽鎖CDRアミノ酸残基, RSSOSLVHGIGNTYLH, KVSNRFSおよびSQSTHVPLT, ならびに, 配列番号50の重鎖CDRアミノ酸残基, GYSF-

SSHYMH, GYIDPSNGETTYNOKFKGおよびGDYRYNGDWFFDVを含む抗体。

2. 受託番号ATCC-HB11722のハイブリドーマにより産生される抗IL-8モノクローナル抗体の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を含む, 請求項1記載の抗体であって, 該軽鎖可変領域が配列番号48のアミノ酸1~114を含み, 該重鎖可変領域が配列番号50のアミノ酸1~122を含む抗体。

- 87) 事例(2)-2 特表平10-502168, US6210670
- 88) 特表平8-503617, US6210671
- 89) 特許3817587
- 90) 特許3595506, US6686454
- 91) 特表平6-506362
- 92) 事例(3)-2 特表2002-536996
- 93) 特表平6-506120, 特開2004-180686, EP610201B; 事例(5)-3 EP511308B; 特表2000-503210; 特許3519415, EP914346B; 特表平11-506310; 事例(2)-4 特表2001-523083, US5693323
- 94) 特許3817587
- 95) 特表平6-506120, 特開2004-180686; 特許3519415, US5922845; 特表平11-506310
- 96) 事例(5)-2 特許3816103

【成立クレーム】

1. ハイブリドーマ1A7(ATCC受託番号第HB-11786号)によって生成される, モノクローナル抗体1A7。

その他の事例: US5612030; 特許3095169, US6042827; US7037496; EP914346B

- 97) http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/mutual_understanding/mu_in_se.pdf
末端のアミノ酸配列が公知の蛋白質であるヘパリン結合成長因子(HBGF)をコードするDNAに係る発明に関するIn re Deuel判決(34 USPQ2d1210 (Fed.Cir.1995)), 及び, 公知蛋白質であったヒトインシュリン様成長因子(hIGF)-I及びIIをコードするポリヌクレオチドに係る発明に関するIn re Bell判決(26 USPQ2d 1529 (Fed.Cir.1993))の2件のCAFC判決が, 「たとえアミノ酸配列が公知であってもそれをコードする特定のDNA配列は非自明である」という現在の米国のプラクティスを確立した判決として知られている。

- 98) 特許・実用新案審査基準第II部 第2章 新規

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

性・進歩性p.18「明細書に記載されてなく、かつ、明細書又は図面の記載から当業者が推論できない意見書等で主張・立証された効果は参酌すべきでない。

99) 事例 (2) - 4 特表2001-523083

100) T_0269/87審決, T_0886/91審決, T_0639/95審決, T_0994/95審決, T_0984/00審決, T_0792/00審決, T_0397/02審決, T_1191/03審決

(原稿受領日 2008年4月2日)

