

抗体特許出願の審査に関する日米欧の 三極比較研究（続）

バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 医薬品産業における抗体医薬の位置づけが近年高まっている。抗体の物質クレームは、低分子化合物の場合と異なり、多様な記載方法で特定されているのが実情であり、抗体の特定方法が審査に及ぼす影響について検討することは、適切な権利取得と権利範囲の解釈の上で有用である。

本稿では、抗体の物質クレームのうち、抗体間で異なる構造（具体的には、抗体の可変領域配列）で特定された場合よりも文言上広く特定されたクレームについて、抗体の特定方法に基づいて分類し、記載要件についての日米欧三極の審査傾向を概観した。併せて各分類で特徴的な判断が示された審査事例を具体的に紹介し、権利取得上の留意点、権利範囲の解釈への影響について考察した。

目 次

1. はじめに
2. 調査方法
3. 抗体の審査事例
 3. 1 調査結果
 3. 2 各分類の全体的傾向
 3. 3 詳細事例
4. 考 察
5. おわりに

1. はじめに

近年、医薬品市場における抗体医薬の位置づけが高くなってきており、大手製薬企業からベンチャー企業に至るまで、抗体医薬の研究開発に拍車がかかっている。

抗体に関する発明の出願の審査では、実施例や明細書の記載等に基づいて機能や性質で抗体を特定することによって、構造（具体的には、抗体の可変領域配列）で抗体を特定するよりも文言上広く特定されたクレーム（以下、「広いクレーム」）がしばしば許可されている。しかし、広いクレームに文言上含まれる抗体の中に

は、構造が全く異なり明細書の開示や技術常識に基づいても容易には取得できないものもあり、技術的範囲の解釈が難しいとの問題が生じる。そこで当小委員会では、昨年度の抗体特許出願における日米欧三極での新規性及び進歩性の判断に関する審査の検討¹⁾に続き、広いクレームの取得及び広いクレームの技術的範囲解釈の一助とすべく、抗体特許出願における日米欧三極での広いクレームに関する審査の実態を検討することとした。

本検討は、2008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）、尾島和行（副委員長 中外製薬）、太田幸子（三菱化学）、坂本英樹（ファイザー）、佐々百合子（ゼリア新薬工業）、恒川典之（帝人ファーマ）、那須公雄（東レ）、松井英毅（第一三共）、本山寛（塩野義製薬）、森田健一（イーザイ）、矢野幹雄（大鵬薬品工業）によって行われた。

* 2008年度 The Second Subcommittee,
Biotechnology Committee

2. 調査方法

審査事例の収集は、昨年度の抗体特許出願における日米欧三極での新規性及び進歩性の判断に関する審査の検討¹⁾の際に収集した事例の中から、抗体(物質)の重鎖(以下、「H鎖」)及び軽鎖(以下、「L鎖」)の可変領域配列による特定よりも文言上広いクレームを含む事例を選択し、そのPCT国際予備審査結果、拒絶理由等を調査した。

さらに事例を追加するため、Shareresearchを用い、①1995年以降に公表された日本公表特許²⁾、②審査請求有り、③抗体関連Fターム³⁾及び④審査中及び権利存続中でないという条件でヒットした事例、並びに、①2003年以降に公表された日本公表特許、②審査請求有り、③抗体関連Fターム³⁾及び④審査中又は権利存続中であるという条件でヒットし、かつ少なくとも一度は実体審査が行われた経緯がある事例⁴⁾について、上記と同様の検討を実施した。

3. 抗体の審査事例

3.1 調査結果

まず、調査した事例を、抗体の特定方法に基づいて以下の①～⑨に分類し、各分類でどのような判断がされたかについて検討し、全体的な傾向をまとめた。

- ① 活性特定
- ② 親和性特定
- ③ 特定抗体との競合アッセイによる特定
- ④ 特定抗体が結合するエピトープによる特定
- ⑤ エピトープの位置情報で特定
- ⑥ 相補性決定領域 (Complementarity Determining Region, 以下、「CDR」) 配列特定
- ⑦ CDR配列及びフレームワーク領域 (以下、

「FR」) 配列特定

⑧ 特定抗体との配列同一性による特定

⑨ H鎖、L鎖のいずれか一方の配列で特定

次いで、いくつかの事例を取り上げ、上記の分類における判断が具体的にどのようにされているかを検討した。なお、本文中に示される①～⑨の記号は、上記の各分類についての検討がなされた箇所を示している。

3.2 各分類の全体的傾向

(1) 活性特定の場合 (①)

抗体の活性のみを特定したクレームが許可された事例がかなり見られた⁵⁾。

活性のみを特定したクレームについては、クレームが広いことに基づいて過度な実験を要する等の実施可能要件違反又はサポート要件違反の拒絶理由が通知された事例⁶⁾と通知されなかった事例⁷⁾とに分かれた。

クレームが広いことに基づく実施可能要件違反又はサポート要件違反の拒絶理由が通知された事例のうち、ルーチンの実験で取得可能等の反論により、拒絶理由が解消している事例があった⁸⁾。また、クレームの構成要素である活性の種類を増やすことにより、拒絶理由が解消している事例もあった⁹⁾。

欧州では、望むべき機能での特定のクレーム記載は許されないとの拒絶理由が通知された事例もあった¹⁰⁾。

活性の強さに『約』がついていたり、活性の決定手段が特定されていなかったりした場合等に、活性の特定の仕方が不明瞭であるとの拒絶理由が通知される事例が見られた¹¹⁾。

また、明細書にin vitroのアッセイ結果のみを記載した場合、特定している活性がin vitroアッセイ系によることをクレームに入れるように要求された事例¹²⁾や、特定の抗体濃度での活性データのみを記載した場合に、測定した濃度と活性の強さを特定するクレームに補正するよ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

うに要求された事例¹³⁾があった。

(2) 親和性特定の場合 (2)

抗体の親和性に特徴がある場合、先行技術との相違点を明確にするため、抗体の親和性を数値で特定する形式で抗体をクレームする場合がある。今回調査した範囲では、この親和性特定のみの特徴のある抗体クレームは、親和性特定に対して実施可能要件違反の拒絶理由が通知された事例¹⁴⁾と通知されなかった事例¹⁵⁾に分かれた。親和性特定は実施可能要件を具備するかどうか判断される構成要素であり、一定の要件を具備しないと判断されれば拒絶理由が通知される審査実務がなされていた。出願人は、実施例で開示した抗体以外の抗体の実施可能性に対する問題が解消できない場合は、親和性特定を削除する¹⁶⁾、他の構成要素を組み合わせた抗体クレームに補正する¹⁷⁾等の対応が見られた。今回調査した範囲では、親和性特定のみの特徴のある抗体クレームが許可された事例は1件のみであった¹⁸⁾。米国で許可された事例¹⁹⁾では、当業者がクレームと同じ特徴を持つ抗体を産生する他のハイブリドーマをどのようにして単離できるかについて明細書にガイダンス及び/又は実施例がないため、当業者は過度な負担なくクレームされた抗体をどのように作製するか明らかでない(1996年4月16日)との拒絶理由に対し、出願人は明細書の記載に従えば当業者は実施例の抗体以外でも同様の特徴を持つ抗体を産生するハイブリドーマは得られる旨を主張した。しかし再び同じ理由で拒絶されたため、出願人は発明者宣誓書を提出し、同じ免疫法で免疫された別のSCIDマウスから類似の親和性を持つ他のヒト抗体を得たこと(薬理データなし)、同じ免疫法で別の抗原を免疫されたSCIDマウスから類似の親和性を持つヒト抗体を得たこと(薬理データなし)を根拠に過度な負担なしに再現できる旨を主張し、親和性特定のみ

特徴のある抗体クレームで許可された。

親和性特定と他の構成要素とを組み合わせた抗体クレームは、親和性特定に対する実施可能要件²⁰⁾よりも寧ろ、他の構成要素や他の特許性要件が問題となる傾向が認められた²¹⁾。そのような拒絶理由を受けた場合でも、出願人がその拒絶理由を解消できれば、親和性特定と他の構成要素とを組み合わせた抗体クレームは許可される状況にあった²²⁾。しかし、欧州では親和性特定と可変領域配列特定とを組み合わせた抗体クレームにおける親和性特定は不要であると判断された事例があった²³⁾。

(3) 特定抗体との競合アッセイによる特定の場合 (3)

特定抗体との競合アッセイによる特定に対しては日本と欧米で審査傾向に相違が認められ、日本では記載要件違反と判断される事例²⁴⁾が多く認められたのに対し、欧米では記載要件は具備していると判断される²⁵⁾傾向が認められた。欧州で拒絶された事例は、現在なお審査中の事例²⁶⁾や、特定抗体の配列が非開示で寄託もされていない特殊な事例²⁷⁾であった。

三極ともに審査された二つの事例では、日本でのみ記載要件違反が通知されていた²⁸⁾。日本における記載要件違反との判断の根拠として、「実際に取得されていない」²⁹⁾、「同じエピトープを認識するモノクローナル抗体だけでなく、該エピトープの近縁部に存在するエピトープを認識するモノクローナル抗体も含む」³⁰⁾等が挙げられていた。

これらはいずれも具体的な抗体として明細書中で1種類の抗体を開示している事例であるが、互いに競合しかつ相互に同様の性質を示す2種類の抗体を実施例で開示していても、「該エピトープ近傍の立体構造を認識するモノクローナル抗体も包含される。」として新規事項追加による補正違反及び「具体的な抗体は記載さ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

れていないし（略）、請求項に係る発明の範囲を拡張ないし一般化できるものとは認められない。」として記載要件違反と判断された例が認められた³¹⁾。これらの場合、最終的に認められたクレームは、特定抗体による抗原への結合に対する競合に加え、当該抗体と同じエピトープへの結合という特定を含むものであった³²⁾。

(4) 特定抗体が結合するエピトープによる特定の場合 (④)

特定抗体が結合するエピトープによる特定の場合、調査対象とした事例での内訳は、拒絶事例³³⁾よりも許可事例³⁴⁾の方が多く傾向が認められた。クレームの構成要素である特定抗体が結合するエピトープが明細書中に配列等により開示されているか否かという観点から許可事例7例を分類したところ、特定抗体のエピトープがその配列等により明細書中で特定されている場合³⁵⁾と特定されていない場合³⁶⁾が認められた。後者の事例では、ハイブリドーマが寄託されているか、又は、抗体の配列が開示されており³⁷⁾、そのような場合には、必ずしもエピトープの配列が開示されなくても許可判断がされる場合があることが認められた。

逆に、抗体の配列情報を開示していながら拒絶の判断が示された事例も4件認められた³⁸⁾。

③に該当するクレームである「競合阻害アッセイにより測定される通り、（略）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。」について、「同じエピトープを認識するモノクローナル抗体だけでなく、該エピトープの近縁部に存在するエピトープを認識する（略）抗体の結合を完全に阻害するブロッキングP-セレクトリン抗体をも含むと解釈される。」として記載要件違反の拒絶理由が通知された。当該判断に対し「競合阻害アッセイによる測定に従い、（略）細胞系により分泌される抗体が結合する機能的エピ

トープと同一のエピトープに結合し（略）」と同一のエピトープへの結合性を文言上担保する補正により許可された事例が認められた³⁹⁾。

一方、特定抗体の結合エピトープに結合という特定を有するクレーム⁴⁰⁾に対して拒絶理由が通知されなかった事例⁴¹⁾の明細書においては、当該結合を評価する方法として競合阻害アッセイのみが例示されていた。

(5) エピトープの位置情報で特定の場合 (⑤)

抗体を特定する記載方法の一つとして、エピトープの位置情報による特定がある。今回調査した範囲では、欧州と日米で審査傾向に相違が見られた。日米では、欧州に比較してエピトープの記載に対して厳しく、出願当初の記載では、当業者にとって過度の実験を要する等、クレームが広いことに基づく実施可能要件違反の拒絶理由が通知された事例が多く見られた⁴²⁾。

また、実施可能要件違反とともに、エピトープが具体的に特定されていないため不明瞭であるとして明確性要件違反も併せて指摘された事例もあった⁴³⁾。

一方、欧州については、日米と異なり、エピトープが出願当初の広い記載（例えば「リン酸化されたエピトープ」「細胞外ドメイン」）であっても上記の拒絶理由は指摘されなかった事例が何件か認められた⁴⁴⁾。

実施可能要件違反の拒絶理由が通知された事例のうち、ルーチンの実験でエピトープの同定およびクレームの抗体と同様の抗体の取得は可能である等の反論は、いずれの事例においても拒絶理由を覆すには至らず⁴⁵⁾、エピトープの位置情報を限定することによって拒絶理由が解消されていた。

エピトープの記載として、「アミノ酸配列27～427上のエピトープ」と補正することで拒絶理由を解消した事例があった⁴⁶⁾。この事例では、出願当初の「細胞外ドメイン」の記載では、実

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

施可能要件を満たさないと判断されたが、細胞外ドメインに該当する領域をアミノ酸配列で記載することで許可されており、クレームの範囲について実質的な差はない。

一方で、「(略) エピトープマッピングによって決定される、ヒトTNF- α の87-108位のアミノ酸、又は59-80位と87-108位のアミノ酸に含まれる少なくとも一つのエピトープ」という特定では、エピトープの二つの可能性が記載されているため不明確であり、その為実施可能要件も満たさないと判断された⁴⁷⁾。

また、「成熟ヒトIL-1 β の残基Gly22, Pro23, Tyr24およびGlu25を有するループを含む成熟ヒトIL-1 β の抗原性エピトープに対し抗原結合特異性を有し、そしてIL-1 β のそのレセプターに対する結合を阻害することができる、IL-1 β に対する結合性分子」のように重要領域を含むエピトープと機能(阻害活性)で特定したクレームについて、実施可能要件違反の拒絶理由が通知されなかった事例があった⁴⁸⁾。この事例では、実施例において、特定の抗体と抗原との複合体のX線分析結果から、阻害活性を発揮するのに重要とされるエピトープの領域を特定していた。

同様に、「MCP-1の24位にアルギニン残基を有するMCP-1の抗原性エピトープ」という記載に対しても実施可能要件違反の拒絶理由は通知されなかった⁴⁹⁾。この事例では、実施例において24位のアルギニン残基が特定の抗体の結合に重要であることが示されていた。

その他、リン酸化されたエピトープを認識する抗体については、リン酸化の位置まで特定したことで拒絶理由が解消した事例があった⁵⁰⁾。

(6) CDR配列特定の場合(⑥)

調査対象とした事例中で、H鎖CDR1, CDR2及びCDR3並びにL鎖CDR1, CDR2及びCDR3のいずれか(以下、「CDRの一部」)の配列の

みを要件としたクレームで特許査定された事例はなかったが、H鎖CDR1, CDR2及びCDR3並びにL鎖CDR1, CDR2及びCDR3(以下、「CDRの全部」)の配列のみを要件としたクレームで特許査定された事例は、抗体断片に関するものであるが欧州で1例⁵¹⁾のみ存在した。

しかしながら、CDRの全部の配列と、CDRの位置情報等(CDR1, CDR2及びCDR3の順序、FR配列やその順序等)や特定の性質を構成要素に含むクレームで特許査定された事例は三極に共通して存在し、CDRの配列を要件として特許査定された事例の中では、最も多い類型であった⁵²⁾。このうちCDRの全部の配列に加えてCDRの位置情報等や特定の性質を構成要素に含むクレームについて、FRを特定しないと抗体を定義するのに不十分であるとして、実施可能要件、サポート要件や進歩性要件の違反を指摘された事例が存在した⁵³⁾。

なお、欧米ではインタビューを経てCDRの一部の配列及びFR配列や特定の性質を構成要素に含むクレームで特許査定された事例⁵⁴⁾や、エピトープと活性で限定したクレームの従属項としてさらにH鎖CDR配列を特定したクレームで特許査定された事例⁵⁵⁾があった。

また、CDRの配列を明記しない場合であっても、寄託したハイブリドーマのCDRと同じCDRを有することを要件として抗体を特定することで、実施可能要件及びサポート要件を満たすと判断された事例が三極に存在した⁵⁶⁾。

欧州では記載要件違反の拒絶理由通知とともに、「1つ、または2つ、または3つのCDR配列からなるかこれを含む」ことを要件とするミモ体(抗体断片)のクレームに対して、所望の特異性を示すためのある抗体の最小の要件は完全なH鎖又はL鎖の可変領域配列、すなわち全ての3つのCDR領域を含む配列である旨⁵⁷⁾、また、抗Fasリガンド抗体に対して、6つのCDRのいずれかからなる抗体がFasリガンドに結合

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

するだろうことは示されておらず一つのCDRのみでは抗体を定義するには十分ではない旨⁵⁸⁾の指摘がされている事例が見受けられた。CDRの配列により抗体を規定するために必要な条件が審査段階で定められていることが示唆され、CDRの全部の配列を構成要件として必要とする点は、今回の調査で得られた三極での傾向と一致していた。

また、日本ではCDRの全部の配列を構成要件に加えることが求められたのに対し⁵⁹⁾、米国では、当初は拒絶理由が通知されたKd値とCDR1、CDR2及びCDR3の配列とを特定したH鎖可変領域（以下、「VH」）ドメインからなるクレームについて、インタビューを経て、特許査定されたり⁶⁰⁾、VH及びL鎖可変領域（以下、「VL」）の全長をコードする遺伝子の塩基配列の記載が実施例に1例あるが、CDRの配列及び位置を特定する記載がないとする実施可能要件違反の拒絶理由に対して、インタビューを経て論理的に導き出せるCDR1、CDR2及びCDR3の位置情報からCDRの配列を特定する補正が認められ、同じCDRを有する抗体の範囲まで特許査定される等⁶¹⁾、米国ではインタビューによる実験成績書の提出に基づく主張や論理的に導き出せる事項についての主張が有効な場合があった。

(7) CDR配列及びFR配列特定の場合 (⑦)

出願当初からCDRの配列及びFRの配列を特定してクレームした例は少なく、新規性要件違反や進歩性要件違反の解消のために特定の抗体配列への限定（CDRのみの特定からFRを含めた特定であり、可変領域配列特定ではない）をクレーム提起し、成立した事例が多く認められた⁶²⁾。しかし、CDR以外の配列特定を要求されなかった事例もあった。これらの事例では、審査過程で取得の困難性を主張していなかった⁶³⁾。

実施可能要件違反やサポート要件違反を指摘

された事例としては、「抗体の抗原認識機能は、軽鎖及び重鎖からなる特定の立体構造における特定のアミノ酸によって担保されているのであって、軽鎖又は重鎖の特定領域のみを特定するだけで当該抗原認識機能を発揮できるという技術常識があるとは到底認められない。」との審査官の認識があり、「当業者が当該特定の教示を当該請求項の全範囲に拡張ないし一般化できるといえない。（略）当業者に期待し得る程度を超える試行錯誤や複雑高度な実験等を必要とするものと認められる。」とし拒絶された事例⁶⁴⁾、ある配列番号のFRに対し高度に相同性を有する又は80%の相同性を有することを構成要素としたが、同様に拡張ないし一般化できないと拒絶された事例⁶⁵⁾があった一方で、実施可能要件違反やサポート要件違反を指摘されたもののCDRやFRの配列を完全に特定しなくても許可された事例⁶⁶⁾も認められた。

その他には、抗体の由来（供与体）が不明確との指摘からその由来を特定させられた事例⁶⁷⁾、実施例に記載されたヒト化抗体以外は、「同一のCDR領域を用いてこれと同様の結合活性を保持したヒト化抗体を製造することは当業者に過度の実験を要する」と指摘され、組成物クレームに補正した事例⁶⁸⁾、ヒト化のもととなり、クレーム中に記載の「マウスPB1.3免疫グロブリン」が「具体的にどのようなアミノ酸配列からなる免疫グロブリンを意味しているのか不明」とされ、CDR1、CDR2、CDR3及びFRのアミノ酸配列及び置換アミノ酸を特定させられた事例⁶⁹⁾、CDR1からCDR3までの連続する領域（以下「CDR1～CDR3」）の配列で特定したクレームに対して、一部のFR配列（FR1及びFR4）が特定されていないことを理由に拒絶された事例⁷⁰⁾、FR1からFR3までの連続する領域（以下「FR1～FR3」）の配列に限定したクレームを追加したところ、明細書中にCDR1～CDR3の配列記載しかないことから、112条(1)

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

を指摘され、認められなかった事例⁷¹⁾、FRのアミノ酸の置換位置を3個特定したクレームに対し、それら3個の置換位置全てをサポートする実施例がないことを指摘された事例⁷²⁾等が認められた。

上記に記載した事例のうち成立した事例⁷³⁾の他に審査官とのインタビューにて、コンセンサスFRの配列を特定することで成立した事例⁷⁴⁾のように、審査過程にて配列特定を指摘され、CDRの配列及びFRの配列を特定すれば、可変領域配列を特定しなくとも、進歩性、実施可能要件やサポート要件を満足し、成立した事例が多く認められた。

(8) 特定抗体との配列同一性による特定の場合 (8)

アミノ酸配列の一次構造に基づく配列同一性(相同性及び類似性を含む)で定義したクレーム形式(例えば、「配列番号：Xのアミノ酸配列に対してY%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる抗体」)は、構造で定義した抗体クレームを有する出願に広く見られた。配列同一性により特定されたクレームは、少なくとも結合特異性(抗体が認識する物質)とともに特定されていた。さらに、親和性特定等、他の構成要素との組み合わせで特定されているものも見られた。同一性を定義するもととなる配列は、大きく二つの分類、(i) VH及びVL、Fv領域、H鎖及びL鎖の全長⁷⁵⁾、(ii) FR領域⁷⁶⁾に分けられた⁷⁷⁾。(i)(ii)ともに、三極間での審査傾向の差は見られなかった。

(i) VH及びVL、Fv領域、H鎖及びL鎖の全長に対する配列同一性で特定したクレームは、認められているか、又は配列同一性での特定についての記載要件違反の拒絶理由が通知されなかった事例が欧米で見られた⁷⁸⁾。他方、日米の事例で、配列同一性による特定に対し記載要件違反の拒絶理由が通知されていた⁷⁹⁾。具体

的には、米国で90%以上配列が同一であるものに対して10%部分の置換で構造は変化する等とされたもの⁸⁰⁾、同様に日本で95%ないし99%同一に対してCDR領域に対する変異も許容するとされたもの⁸¹⁾があった。

(ii) FR領域の配列に対する同一性で特定したクレーム⁸²⁾は、CDR配列の特定も構成要素に有していた。特に拒絶理由が通知されることなく許可された事例(三極)⁸³⁾と拒絶理由が通知された事例(日米)⁸⁴⁾の両者が見られた。

拒絶理由が通知された事例では、配列同一性での定義が数千通りもの異なる配列を含み得て、過度の試行錯誤を要するとしたもの⁸⁵⁾、明細書記載の具体的抗体の有する中和能は、具体的な記載以外の改変抗体については拡張ないし一般化できないとしたもの⁸⁶⁾が見られた。また日本の事例で、FRにおけるわずかな置換でも結合活性に影響を与えるとした36条4項違反の拒絶理由に対し、組成物クレームへの補正とともに他の抗体における特異的結合が維持されている例を示して反論したところ、審査官から、親和性の担保にはFR全体の比較における一定以上の相同性が必要であるとして、相同性について補正の示唆がされたものがあった⁸⁷⁾。

FR領域に対する配列同一性で特定されたクレームのうち、拒絶理由が通知されることなく許可された事例⁸⁸⁾は、新規マウス抗体から作成したヒト化抗体についての出願であり、当該配列同一性特定クレームは進歩性・非自明性についての拒絶理由は通知されなかった。一方、拒絶理由が通知された事例⁸⁹⁾は、いずれも公知マウス抗体をヒト化した事例であった。これら事例では、進歩性・非自明性の拒絶理由も通知されており、日本の事例で、出願人がクレームの範囲に含まれる特定の一抗体についてのデータ(IC50、EC50等)を格別顕著な効果として意見書にて示すことで進歩性を主張したところ、クレーム中のそれ以外の抗体で当該顕著な効果が

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

確認できない旨の記載要件違反の拒絶理由が通知されたものがあつた⁹⁰⁾。

(9) H鎖、L鎖のいずれか一方の配列で特定の場合 (⑨)

典型的な抗体分子はH鎖及びL鎖の二種類のポリペプチドによって形成されているが、クレームにおいて、H鎖又はL鎖のどちらか一方の配列のみで特定している場合も見られる。検討事例におけるこの形式のクレームとしては、H鎖又はL鎖にどちらか一方のみ配列を記載して特定する形⁹¹⁾、H鎖の配列とL鎖の配列の両者を記載した上で両者を“又は (or)”⁹²⁾や“から選択される (selected from)”⁹³⁾もしくは“及び/又は (and/or)”⁹⁴⁾でH鎖又はL鎖の配列のどちらかを有すればよいという形で特定する表現方法が見られた。

検討事例においては、この形式のクレームが特に議論なく容認された事例⁹⁵⁾と、なんらかの理由によって拒絶理由が通知された事例の両方が存在することが認められた。後者における拒絶の理由は、実施可能要件違反⁹⁶⁾、明確性要件違反⁹⁷⁾、サポート要件違反⁹⁸⁾等であった。また、拒絶理由に伴う審査官からの指摘について見ると、H鎖又はL鎖のみでの特定では要件を満たさないというもの⁹⁹⁾に加えて、抗体の特定にH鎖及びL鎖に由来する各3つのCDR配列の全てで特定することが必要との議論の延長で特許要件が否定されている事例¹⁰⁰⁾が認められた。

拒絶理由を受けた場合の出願人の対応を見ると、H鎖とL鎖の両方の配列で特定する形に補正することで拒絶を回避する例¹⁰¹⁾も見られた。また、中には、米国での審査においてH鎖又はL鎖のみで特定したクレームに実施可能要件違反の拒絶理由が通知されたことに対し、H鎖又はL鎖のみで抗原結合性が確保できている事例を開示している文献の提示や、抗体作成技術は成熟した技術なので詳細な記載がなくても明細

書には十分に実施可能な記載がなされているに等しい¹⁰²⁾等の主張を行うことで反論を行ったが、審査官からの拒絶理由は覆らずに審査が継続している例も見られた¹⁰³⁾。

3. 3 詳細事例

【事例番号】 事例 1

【特許番号】 特表平2005-534622, US2004-23313, EP1494717A

【発明の名称】 選択的OPGL経路インヒビターとしてのヒト抗OPGL中和抗体

【分類】 ⑥, ⑧, ⑨

【事例の概要】 本件は、中和活性を有し、かつ、高い結合親和性を有するヒト抗OPGL (オステオプロテゲリンリガンド) 抗体について、抗体クローン (6クローン) のH鎖及びL鎖の配列情報を用いた広い構造特定クレームによる出願を行い、三極で審査を受けた事例である。

日本では、抗原であるヒトOPGLが公知であったことに加え、OPGLに対する抗血清の中和活性について記載した引例を基に29条2項違反の拒絶理由が通知されたが (2007年5月17日)、出願人は、本願に係る抗体がヒトOPGLに特異的に結合すること、新規な抗体クローンに由来するVH又はVLの配列を含むこと及び抗原上の結合部位に特徴があることを説明し、引例の抗体と比較して結合親和性や中和活性が顕著に優れていることを意見書で主張した (2007年11月22日)。これに対し審査官は、結合親和性の高い抗体をスクリーニングすることは当業者にとって容易に成し得ることであるとした上で、CDR配列のみで特定した抗体のクレーム (⑥) に対して、抗体の結合親和性が、FR配列とは関係なくCDR配列のみによって奏される効果であるとは認められないと認定し、29条2項違反を維持した状態で拒絶査定とした (2007年12月17日)。

その後、出願人は、配列を特定したクレーム

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

を結合特性等で限定する補正を行い¹⁰⁴⁾(⑥, ⑨), 拒絶査定不服審判(不服2008-06630)を請求した。前置審査において, H鎖若しくはL鎖の配列又はCDR配列といった一部の構造でのみ特定された抗体の全てについてまで進歩性を認めるに足る格別な効果を有するとは到底いえないとして進歩性が否定されるとともに, 本願で開示された抗体クローンの結合性についても, 上記の一部の構造でのみ特定された抗体の全てにまでは拡張し, 一般化することはできないとして36条6項1号違反が指摘された(2008年6月20日)。本件は, 現在, 審判に係属中である。

米国では, 最初の拒絶理由通知において, 判例を基に¹⁰⁵⁾, 本願で新規に取得した抗体クローンのH鎖及びL鎖と90%以上の同一性を有するH鎖及びL鎖を含む抗体¹⁰⁶⁾(⑧), あるいは, 該抗体クローンのH鎖及びL鎖由来のCDR3配列のみ又はCDR3配列とCDR1配列若しくはCDR2配列との組合せで特定され, ヒトOPGLに特異的に結合する抗体¹⁰⁷⁾(⑥)については, 明細書中に十分な開示がなく, 当業者がこれらの抗体発明を実施するには過度な試行錯誤が必要であるとされ, 6個全てのCDR配列で特定されていない抗体(⑥, ⑨)や取得した抗体クローンのH鎖及びL鎖と90%以上の同一性を有するH鎖及びL鎖を含む抗体(⑧)については, ヒトOPGLに対する特異的結合性が十分に保持されているとは考えられないとして, 112条(1)違反が指摘された(2005年10月21日)。

これに対して出願人は, 取得した抗体クローンのH鎖及びL鎖と90%以上の同一性を有するH鎖及びL鎖を含む抗体(⑧)について, 当業者であればFR配列やCDR配列への変異の導入を適宜デザインして行うことができ, 変異を導入した抗体のOPGLへの結合性についてもELISA法などの公知の方法で調べることができるため, 実施可能要件は満たし得ると主張した。また, 抗体クローンのH鎖又はL鎖の片方

のみの配列で特定した抗体(⑨)については, H鎖又はL鎖のみで抗原への結合性が認められている事例を記載した引例を挙げて説明し, 抗体クローンのH鎖及びL鎖に由来するCDR3配列のみ又はCDR3配列とCDR1配列若しくはCDR2配列との組合せで抗体を特定した抗体(⑥)については, H鎖配列中のCDR3のみで抗原結合性が維持されている引例や結合性の決定にH鎖のCDR3が重要な役割を果たしている引例に基づいて, H鎖及びL鎖のCDR3配列を特定すれば抗体の結合特異性を維持できることを説明し, 実施可能要件は満たし得ると主張した。さらに出願人は, 抗体の配列や構造についての情報は容易に入手でき, 抗体の作製技術はUSPTOが認識しているように成熟した技術であるため¹⁰⁸⁾, 当業者はこれらの情報を利用することで, 本願発明を実施することが可能であると主張した(2006年4月18日)。

これらの出願人の主張に対し, 審査官からは一定の理解は得られたものの, H鎖及びL鎖への変異導入(⑧)については, どの部分にどの程度までの変異導入を行っても目的の抗体の性状が維持されるかについて具体的な開示がないこと, H鎖若しくはL鎖の配列又はCDR配列で特定されたクレーム(⑨, ⑥)については, それぞれ抗体クローンのH鎖又はL鎖のみを有する抗体について結合特性が維持されることを示す事例がないこと, 結合性維持におけるCDR3の重要性については, 実際に取得したクローンで実証がされていないこと等を指摘され, クレームの範囲は実施可能性を満たす範囲と合理的な関係を保有している必要があるとして¹⁰⁹⁾, 拒絶理由が維持された。また, 抗体の作製は成熟技術であるとする出願人の主張については, 記載要件に関する事項であり, 実施可能要件とは分離して考えるべきであるとの指摘もなされた¹¹⁰⁾(2006年7月12日)。

その後, 出願人は継続出願において, 実施可

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

能要件における過度の試行錯誤¹⁰⁵⁾の必要性の判断は、要求される実験の量ではなく、ルーチン作業であるか否かによって判断されるべきであるとの主張を行ったが認められず(2007年1月12日)、取得したクローンのH鎖及びL鎖と90%以上の相同性を有するH鎖又はL鎖を含む抗体のクレームを削除する補正を行うと共に、該抗体クローンのH鎖及びL鎖由来のCDR3配列のみ又はCDR3配列とCDR1配列若しくはCDR2配列との組合せで特定した抗体のクレームを、H鎖及びL鎖のCDR1配列、CDR2配列及びCDR3配列の組合せを要件とするクレーム(⑥)に限定する補正を行った(2007年10月2日)。

しかしながら、H鎖又はL鎖の片方の配列又は6個全てのCDR配列が揃っていない形で特定された抗原結合断片(an antigen-binding fragment)については、実施可能要件違反の拒絶理由が維持され(2007年12月21日)、二度目の継続出願がなされることとなった(2008年6月21日)。本件は、現在、審査に係属中である。

欧州では、構造を特定した各抗体クローンのH鎖とL鎖の正しい組合せのクレーム以外の構造特定クレーム¹⁰⁷⁾(⑥、⑨)に対して、目的とする抗原と結合するためには、抗体はH鎖及びL鎖に由来する6個のCDR配列を有し、それらが正しい順番で並んでいることが必要と考えられるが、本願の上記クレームに係る抗体は、1つ又は不完全な数のCDRによって規定されており、本願で目的としている発明の保護範囲を逸脱すると思われるものが含まれるとして、84条違反が指摘された(2008年5月23日)。本件は、現在、審査に係属中である。

【事例番号】事例2

【特許番号】特許3896160、特開2006-265263、特開2008-24707、US5824307、EP783525B

【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

【分類】①、④、⑥、⑦、⑧

【事例の概要】本件は、ヒト化の基にした呼吸シンシチアルウイルス(RSV)に中和能力があるマウスモノクローナル抗体(1129)及び同種の活性を有するヒト化1308Fが公知の状況でなされた出願に対して判断が示された事例である。日本ではH鎖及びL鎖の全アミノ酸配列を特定して登録されたのに対し、米国ではCDR配列特定抗体と同一エピトープに結合する抗体が、欧州ではCDRの一部配列を特定した抗体が許可された事例である。なお、日本ではヒト化1129は1129よりも結合度が高いこと等、米国では先行技術の抗RSVモノクローナル抗体(HNK20)は臨床試験で感染予防効果を示さなかったがヒト化1129は臨床試験で効果を示したこと、欧州ではヒト化1129がヒト化1308Fよりも優れた中和活性があることを主張し、進歩性が認められている。

日本では、特定抗体が結合するエピトープによる特定¹¹¹⁾(④)及び、H鎖及びL鎖の各3個のCDRの配列を特定したクレーム¹¹²⁾(⑥)に関し、進歩性を主張するための効果について「FR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のではなく、当該請求項に係る発明の全範囲について本発明の効果が奏されることについて合理的な理由が見出せない。」とする29条2項違反や、発明の詳細な説明に開示されている特定の抗体以外の抗体については「具体的なアミノ酸配列も製造方法も記載されておらず、本願出願時の技術常識からみて、当業者が当該特定の教示を請求項(略)の全範囲に拡張ないし一般化できるといえない。」として36条4項違反、更に、特定抗体が結合するエピトープによる特定クレーム(④)については、「当該ヒト化中和抗体の認識エピトープについては具体的な記載

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

もされておらず、本願出願時の技術常識からみて、当該同一のエピトープが意味する技術的範囲が不明りょうである。」として36条6項2号違反で拒絶査定となった(2005年12月6日)。その後、VHとVLのアミノ酸配列を特定する補正¹¹³⁾をして、特許査定された(2006年12月14日)。

本件には2件の分割出願があり、特開2008-24707では、既存の同活性を有するマウス抗体のFR配列と高度の相同性を有するヒト抗体のFR配列で特定したクレーム¹¹⁴⁾(⑦、⑧)に対し、本願発明と「同様の効果がどの程度の変異にまで拡張できるかということ具体的かつ客観的に示すものを見出すことはできない」とする29条2項の他、36条4項、6項1号及び2号違反で拒絶査定となっている(2008年5月7日)。

米国では、単に活性のみで特定されたクレーム(①)について、明細書中に当該抗体を当業者が作製できるように十分に開示されたものではない¹¹⁵⁾として拒絶理由が通知された(1995年11月24日)。その後、既存マウス抗体(MAb1129)のCDR配列を持つ抗体と同一エピトープに結合する抗体¹¹⁶⁾(④)及びMAb1129のCDR配列を持つ抗体¹¹⁷⁾(⑥)に補正して成立した。

欧州では、単に6つのCDR配列のみで特定されたクレーム¹¹⁸⁾(⑥)について、明細書中に十分に開示されたものではない¹¹⁹⁾として83条違反の拒絶理由が通知され(2002年2月28日)、1129のCDR配列を持つ抗体と同一エピトープに結合する抗体のクレーム¹²⁰⁾(④)に対し、123条(2)違反の拒絶理由の中で、抗原上の結合サイトが例えばそのエピトープの配列によって等、曖昧さを残さず定義された場合にのみその結合サイトによる抗体の特定は許可可能であろう、と指摘された(2004年3月31日)。最終的にH鎖とL鎖それぞれを少なくとも1つの1129の

CDRと1129のFRの配列に特定する補正¹²¹⁾(⑦)をして、許可された(2006年2月20日)。

【事例番号】事例3

【特許番号】特許3925943, US5968511, EP896586B

【発明の名称】ErbB3抗体

【成立日】JP:2007年3月9日, US:1999年10月19日, EP:2006年9月14日

【分類】①, ④, ⑥

【事例の概要】本件は、ErbB3タンパク質に結合し、i) ErbB2及びErbB3を発現する細胞におけるヒレグリン誘導性のErbB2-ErbB3タンパク質複合体形成を減少する活性、ii) ErbB3タンパク質に対するヒレグリンの結合アフィニティーを増大する活性、及び/又はiii) ErbB2及びErbB3を発現する細胞におけるヒレグリン誘導性のErbB2活性化を減少する活性、を有する抗体を、上記の活性、CDR配列及びエピトープで特定したクレームについて審査された事例である。

日本では、活性特定クレーム¹²²⁾(①)について、実施可能要件及びサポート要件違反は指摘されなかったものの(2006年8月28日)、審査の過程で請求項を削除する補正がなされ、特許査定には至らなかった。

また、エピトープ特定クレーム及びCDR配列特定クレーム¹²³⁾(④、⑥)については、「ATCC HB-12070として寄託されたハイブリドーマが生産する」という要件を付加する補正¹²⁴⁾によって36条6項2号違反を解消し、抗体の活性に基づいて進歩性を主張することで特許査定に至った(2007年1月22日)。本願では、出願当初の明細書にCDR及びエピトープの配列情報は記載されていないが、実施可能要件違反及びサポート要件違反が指摘されることなく、事後的に解析可能な抗体(ATCC HB-12070)と同一のCDR及びエピトープを有する抗体のクレームとして特許査定された。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

米国では、活性特定クレーム¹²⁵⁾ (①) について、補正をすることなく、そのままの状態の特許査定された(1999年3月17日)。

また、エピトープ特定クレーム及びCDR配列特定クレーム¹²⁶⁾ (④, ⑥) については、「ATCC HB-12070」という要件を付加する補正を行うことで特許査定に至っており、寄託されたハイブリドーマによってCDR及びエピトープを規定している点について112条(1) 違反は指摘されることはなかった。

欧州では、活性特定クレーム¹²⁵⁾ (①) について、54条(3) 違反を解消するために下位クレームにあった別の活性特性の要件を付加する補正¹²⁷⁾ を行い、特許査定された(2006年9月14日)。

また、エピトープ特定クレーム及びCDR配列特定クレーム¹²⁶⁾ (④, ⑥) については、「obtainable from the hybridoma cell line ATCC no. HB-12070」という要件を付加する補正を行い、抗体の活性に基づいて進歩性を主張することで独立項の状態の特許査定に至っており、寄託されたハイブリドーマによってCDR及びエピトープを規定している点について84条違反は指摘されることはなかった。

【事例番号】 事例4

【特許番号】 特表平8-503617, US6210671, EP671951A

【発明の名称】 L-セレクチンに反応性のヒト化抗体

【成立日】 US: 2001年4月3日

【分類】 ②, ⑦, ⑧

【事例の概要】 本件は、複数の公知マウス抗L-セレクチン抗体(DREG-55及びDREG-200)をもとに作製されたヒト化抗体及びその用途をクレームした出願である。DREG-200抗体の配列は明細書中に開示されているが、DREG-55抗体の配列は記載されておらず、DREG-55抗体の配列をCIP出願により加えた米国出願のみ

が登録された事例である。

日本では、機能、親和性、及び、供与CDRと受容体FRとの配列相同性によって特定されたクレーム¹²⁸⁾ (②, ⑦, ⑧) における親和性特定(②) について、「DREG-200と同一のCDR領域を有しかつヒト化DREG-200と異なる可変領域を有するヒト化抗体については、元の抗体と同一の結合活性が保持されるか、何ら裏付けられていない。」として36条4項違反と判断された。また、配列相同性による特定(⑧) は、「65%以上の相同性を有していればよいと漠然と記載されているが、その根拠は何ら裏付けられていない。」として36条4項違反と判断された。さらに、供与体をDREG-200に特定したことによりCDRが特定されたクレームについても同様の理由から36条4項違反と判断された(2002年12月10日)。出願人は前記判断に対して、53%の配列相同性を示す他の種類のヒト化抗体が結合能を保持している引例を挙げて反論しつつ、同様の特定を維持した組成物クレームに補正した。当該クレームは、再度36条4項, 5項2号及び6項違反と判断された(2005年3月8日)が、備考には「『65%以上の相同性』とは、フレームワーク全体の比較におけるものが特定されず、不明瞭である。また、フレームワーク全体の比較における一定以上の相同性が、少なくとも 10^7M^{-1} の親和性定数等の機能を担保するために必要であると認められる。」と記載され、補正の示唆として「『65%以上の相同性』とは、フレームワーク全体の比較におけるものであることを明らかにされたい。」との審査官見解が記録されていた。その後出願人は応答せず拒絶査定となった(2005年9月6日)。

米国では、日本と同様の構成要素を有するクレーム¹²⁹⁾ (②, ⑦, ⑧) における「at least 10^7M^{-1} 」との上限のない親和性特定(②) に対して112条(2) 違反と判断された(1997年2月4日)のに対して、供与体を実施例のDREG-

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

55抗体に特定し「between 10^7M^{-1} and five-fold the affinity of the mouse DREG-55 antibody」と親和性の上限と下限が特定された補正により拒絶理由が解消された。また、「65% or more identical」との配列相同性による特定(⑧)では数千通りもの可能性があり、当業者は過度の試行錯誤を要するとして112条(1)違反と判断された(1997年2月4日)。出願人は、アミノ酸置換の試験はルーチンであるという反論と共に、特定のヒト化H鎖及びL鎖配列に対して少なくとも90%との配列相同性による特定(⑧)やさらに配列相同性に「by the Kabat numbering convention」との特定も付加する補正を行ったが、配列相同性による特定に対する拒絶理由は維持され、最終的に配列相同性による特定が削除されることにより登録された¹³⁰⁾。

欧州では、米国と同様の構成要素を有するクレームにおける「at least 10^7M^{-1} 」との親和性特定(②)に対して拒絶の判断は示されなかった(2000年4月7日)。また、「65% or more identical」との配列相同性による特定(⑧)はアミノ酸残基が置換されていない供与体それ自体と同一のものも含むため不明確(84条違反)と判断された。出願人は全クレームをスイス型クレームに補正して審査を続行させた上で、その後出願を取り下げた。

【事例番号】事例5

【特許番号】特許3757986, 特開2005-225884, US6235883, EP979246B

【発明の名称】上皮細胞増殖因子受容体に対するヒトモノクローナル抗体

【成立日】JP:2006年1月13日, US:2001年5月22日, EP:2007年7月11日

【分類】②, ⑥, ⑦, ⑧, ⑨

【事例の概要】本件は、公知抗原に対する完全ヒト抗体の出願であり、日欧ではFR1の一部を欠く可変領域配列特定クレームで登録され、米国ではVHの連続するCDR1~CDR3のみ配列

特定されたクレームも登録されたが、日本の分割出願では、前記日欧の登録クレームと同じ配列で特定されたクレームはFR1の一部を欠くとして拒絶された事例である。

日本では、分割出願の可変領域の配列同一性によって特定されたクレーム¹³¹⁾(⑧)は、「該変異は、(略)CDRとしての機能が変化する蓋然性が高いものと認められるところ、(略)その機能を失わずに変化させられるアミノ酸残基の位置や数等についてなんら記載されていない」として36条4項違反と判断された。また、VHの一部のみ配列特定されたクレーム¹³²⁾は、「軽鎖免疫グロブリンはいかなるアミノ酸配列からなるものも許容するものであるが、(略)実施例で得られた抗体と同等の活性を有さないものが数多く含まれているものといえる。」として36条4項違反と判断された。また、VHの3つのCDR又は/及びVLの3つのCDRのみ配列特定されたクレーム(⑥)は、「(本願の実施例抗体と)同等の活性を有している抗体を得るためには、無数に存在するFRのアミノ酸配列の組み合わせから候補となるアミノ酸配列の組み合わせを選択し、(略)活性を有するか否かを確認する必要がある」として36条4項違反と判断された。また、「アミノ酸配列を含むCDR」なる記載(⑥)は、「(CDR領域の)前後に任意のアミノ酸が付加すれば元のCDRの機能が変化する」として36条4項違反と判断された。また、VH又はVLのCDR3のみ配列特定されたクレーム(⑥)は、「重鎖免疫グロブリンと軽鎖免疫グロブリンのFR上の存在する3つのCDR領域が互いに寄り合い、ポケットを形成し、該ポケットが抗原認識結合部位になるものであるから、重鎖免疫グロブリン単独又は軽鎖免疫グロブリン単独、ましてや、9アミノ酸残基からなるポリペプチドが、抗体としての特異性を維持する蓋然性は極めて低い」として36条4項違反と判断された(2007年12月5日)。出

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

願人は、VHの3つのCDR及びVLの3つのCDRのみ配列特定されたクレーム(⑥)に補正したが、「(6つのCDR特定は)抗原への結合および特異性のために充分であるかもしれないが、(略)同等の親和性、即ち、解離定数を有する抗体が得られることを立証するものではないし、(略)CDRのアミノ酸配列のみが特定された抗体の中から、(略)同等の特異性及び親和性を有している抗体を得るためには、(略)過度な負担を強いる」として36条4項違反により拒絶査定となった。また、FR1の一部を欠く可変領域配列特定クレーム(特許3757986)の登録クレームと同じ配列で特定されたクレーム及び可変領域の連続するCDR1~CDR3のみ配列特定されたクレーム(FR1及びFR4欠失)は、その抗体が本願の実施例抗体と同等の特異性及び親和性を有するか不明であり、またFRとCDRのすべてが特定されていない抗体の中から、実施例抗体と同等の特異性及び親和性を有する抗体の取得は過度な負担を強いるとして36条4項違反により拒絶査定となった。また、種々の配列特定クレーム(⑥, ⑦, ⑧)に従属する数値範囲の上限のみ限定された親和性特定クレーム¹³³⁾(②)は、不明確として36条6項2号違反と判断され(2007年12月5日)、出願人は解離定数の特性は知られているのでその下限は自明であると意見書で主張したが、「(実施例抗体は) 5.7×10^{-11} Mの解離定数を有するものまでであり、(略)限りなく小さい解離定数を有する抗体を取得するためには(略)過度な負担を強いる」として36条4項違反により拒絶査定となった(2008年7月2日)。

米国では、VH配列で特定されたクレーム¹³⁴⁾(⑨)は、EGFR内部に埋もれる部分に対する抗体はEGFRに特異的に結合する可能性は極めて低く、また最小の構造範囲を欠く状態で図に表されるヒトVHの部分を含む抗体は実施可能でないとして112条(1)違反とされた。また、

抗体が抗原に結合するか不明である、変異のないヒトVH4遺伝子又はその変異体を含むかどうか不明であるとして112条(2)違反とされた(1998年3月16日)。出願人は、EGFRに結合可能であることを文言上明確にし、かつVHのFRとCDRで配列特定されたクレーム¹³⁵⁾(⑦)に補正したが、新規事項を含むために112条(1)及び(2)違反とされた。一方、同時に提出した、EGFRに結合可能であることを文言上明確にし、かつVHの連続するCDR1~CDR3のみ配列特定されたクレーム及びさらにVLの配列特定されたその従属クレームは許可された(1998年12月8日)。最終的に許可クレームのみを残す補正をして登録された¹³⁶⁾。

欧州では、米国と同じVH配列で特定されたクレーム¹³⁷⁾(⑨)は、本願の目的が完全ヒト抗体の提供であるのに対し、クレーム範囲が第2番目のマウス鎖を含む抗体に及ぶこと及びクレーム1はマウス抗体225、そのキメラ及びCDRを移植された誘導体にさえ及ぶことから84条違反と判断された。また、一本鎖又はその部分に基づく抗体(⑨)の定義は明確性と必須の技術的特徴を欠いており、抗原特異性は両方の免疫グロブリン鎖のすべてのCDRが協同し与えられる3次元構造に依存するものであると付言された(2004年2月20日)。最終的にFR1の一部を欠く可変領域配列で特定されたクレームに減縮し登録された。

【事例番号】 事例6

【特許番号】 特許3925663, US6114507, EP842948A

【発明の名称】 抗Fasリガンド抗体および該抗体を用いた測定法

【成立日】 JP:2007年3月9日, US:2000年9月5日

【分類】 ①, ⑥, ⑦, ⑧

【事例の概要】 本件は、抗体の配列開示及び抗体産生細胞の寄託がされている、抗ヒトFas

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

リガンド抗体に係る発明について判断が示された事例である。独自にマウスモノクローナル抗体を単離し、その1つからのCDR移植および異なるFR内置換を含む4つのヒト化抗体を作成しており、実施例には4つの抗体についての実験結果が記載されている。

日本では、軽鎖の3つのCDRを特定したクレーム¹³⁸⁾ (⑥) に関し、「同項の記載は、軽鎖のCDRしか規定しておらず、しかも、該CDRの軽鎖内での順序は規定されてない。そして、本願出願時はおろか現在の技術常識を考慮しても、本来のCDRとは異なる順序で並んだCDRを有する抗体が、本来の抗体と同等の親和定数を有する蓋然性は低いといえ、かつ、親和定数が高い抗体を構成する軽鎖のみ又は重鎖のみでも同等の親和性が維持される蓋然性は低いといえる。」として36条6項1号違反と判断された(従属クレーム(⑦, ⑧)については「同様」として特段の言及なし)(2006年10月10日)。その後、H鎖とL鎖のそれぞれの3つのCDRを特定する補正をし¹³⁹⁾、特許査定された(2007年1月30日)。

米国では、Fasリガンド発現細胞においてFasリガンド誘導性アポトーシスを50%又はそれ以上抑制する中和抗体のクレーム¹⁴⁰⁾ (①) に関し、明細書によればin vitroでの抑制作用は実施可能であるがin vivoでは実施可能でない¹⁴¹⁾ として112条(1)違反と判断された(1997年8月5日)。これを受けin vitroアッセイ系であることをそのアッセイ条件とともに追加する補正¹⁴²⁾ 後、許可された(1998年11月12日)。

欧州では、単にヒト化抗Fasリガンド抗体としてヒト化のもとになるCDRを特定していないクレーム¹⁴³⁾ について、特定の一つの抗体F919しか記載されていない¹⁴⁴⁾ として84条違反と判断された(2005年4月13日)。これに対し6つのCDR配列の特定を導入する補正(⑥および従属クレーム⑦, ⑧)をしたが¹⁴⁵⁾、審査

官は(i) FRの違いにより発現上の問題(アグリゲーションや収量)が生じる、(ii) 出願人が記載しているようにFRも親和性に影響する¹⁴⁶⁾、として84条違反とした(2005年12月1日)(⑥)について。従属クレーム⑦, ⑧は言及なし)。これに対し、6つのCDR配列による構造特定に加え親和性特定(少なくとも 10^8M^{-1})をする補正¹⁴⁷⁾ をするとともに、当業者は困難無く抗体を特定でき、実施例開示の4つのヒト化抗体はいずれも少なくとも 10^8M^{-1} の親和性とアポトーシス阻害能を示し、サポートされている旨を主張し、許可された(2007年9月26日)¹⁴⁸⁾。

【事例番号】事例7

【特許番号】特表2003-509049, US7033590, EP1220923B

【発明の名称】第IX因子/第IXa因子の抗体および抗体誘導体

【成立日】US:2006年4月25日, EP:2007年6月27日

【分類】①, ⑨

【事例の概要】本件は第IX因子もしくはその活性体(第IXa因子, FIXa)に対する抗体をクレームした出願である。抗原自体は既知であったが、明細書に記載の抗体はFIXaの有する凝血促進活性を促進する作用を有することを特徴としている。実施例においては、マウスモノクローナル抗体を取得しており、10種類の抗体産生細胞を寄託している。また4種類の特定抗体のVH及びVLのDNA並びに推定アミノ酸配列を開示している。出願人は、可変領域の中でも特にCDR3が活性に重要な役割を担っていると考えており、CDR3の領域を明示しているほか、この領域に該当するペプチドの様々な改変体を用いて機能解析を行っている。本件は日本では現在拒絶査定不服審判に係属中であるのに対して、欧米では活性特定のクレームが登録された事例である。

日本では、活性によって特定されたクレーム¹⁴⁹⁾

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(①) について、「発明の詳細な説明の実施例等では、(略)を行っている。しかしながら、上述の方法からだけでは、本願抗体の凝血促進活性が『FIXaの』凝血促進活性を増大させているのか、それ以外の因子の活性を増大させているのか、あるいは、複数の因子の活性を同時に増大させているのかが不明であるから、本願実施例の方法により『FIXaの』凝血促進活性を増大させる抗FIX (a) 抗体を取得できるかどうか不明である。」および「発明の詳細な説明には、実施例の方法以外には、『FIXaの』凝血促進活性を増大させる抗FIX (a) 抗体を取得する方法が記載されておらず、そもそも『FIXaの』凝血促進活性を増大させる作用自体を測定する方法も記載されていない。そして、それらの方法が本願出願時に当該技術分野において周知であるとも認められないから、第IX (a) 因子に対する抗体の中から、FIXaの凝血促進活性を増大させる作用を有するものを取得するためには、当業者に期待しうる程度を超える試行錯誤を要するものである。」として36条4項違反と判断された(2004年9月9日)。これに対して、出願人はクレームから、「FIXa」の記載を削除する補正を行ったが、本拒絶理由は解消していないとして拒絶査定となった(2005年10月5日)。

米国では、日本と同様の構成要素を有するクレーム¹⁵⁰⁾ (①) は、当業者にとって過度の実験を要するとして112条(1)違反とされた。この指摘に対して、出願人は、拒絶理由通知の中で審査官が根拠として挙げたガイドライン¹⁵¹⁾に沿って、当業者であればクレームの抗体をルーチンで取得して、望まれる性状のものをスクリーニングして得ることは可能であると反論した(2004年7月2日)。これに対して、審査官はこの反論を認めずに拒絶理由を維持していたが(2004年9月13日)、その後に行われた審査官とのインタビュー(2004年11月22日)において出

願人が再度同様の反論をした結果、ほぼ当初の記載で認められた(2004年12月29日)¹⁵²⁾。

欧州では、米国と同一のクレーム(①)に対して、「desirable characteristic or property」で特定されているとして、84条違反と判断されている(2003年6月17日)。これに対して出願人は「increases the procoagulant activity of FIXa」という記載を「has a factor VIIIfactor activity」という構成要件に補正することによって、この拒絶理由を解消した。また、本発明の特定に必須と思われる3つの技術的特徴¹⁵³⁾の全てが、クレーム中に盛り込まれていないため84条違反に該当すると判断された。さらに、このようなクレームでは課題を解決できないとして56条違反にも該当すると判断されていた(2005年1月20日)。これに対して、出願人はこの3つの技術的特徴のうちの1つ(「increase the procoagulant activity of FIXa」)についてはクレーム中に挿入する補正を行うと同時に、残りの2つの技術的特徴については必須でないと反論することにより拒絶理由を解消して登録された¹⁵⁴⁾ (①)。また、抗体がH鎖とL鎖の配列で特定されたクレーム¹⁵⁵⁾ (⑨) については、二つの配列がand/orの形で結ばれた記載となっており、結合特異性を有するにはH鎖とL鎖が必要であるとしてorを削除することを要求された(2005年1月20日)ので、削除することにより登録された。

【事例番号】 事例8

【特許番号】 特表平6-506120, US6284471, EP610201B

【発明の名称】 ヒト腫瘍壊死因子に特異的なモノクローナルなキメラ抗体

【成立日】 US: 2001年9月4日, EP: 2001年5月16日

【分類】 ①, ③, ⑤, ⑨

【事例の概要】 本件は、抗体の配列開示及び抗体産生細胞の寄託をしていない、ヒトTNF

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

α の中和キメラ抗体に係る発明について判断が示された事例である。実施例抗体はcA2のみであり、そのエピトープと重なる部位に結合する中和マウス抗体の先行技術が出願時に存在していた。なお、米国ではCIP出願をしているため、可変領域の配列を開示している。

日本では、TNFのモノクローナル抗体cA2との結合を競合的に阻害するキメラ抗体¹⁵⁶⁾ (③) に関し、「ある物質の活性を阻害するための抗体(中和抗体)は、該物質中に一般には稀にしか存在しない中和エピトープを認識する必要があり、(略) 当業者といえども想到の試行錯誤と過度の実験を要するものであり、以上を勘案するとキメラ抗体cA2のみを持ってして、本発明の『ヒトの腫瘍壊死因子 α (TNF α) に対して特異的なエピトープに結合可能なキメラ抗体であって、TNFのモノクローナル抗体cA2との結合を競合的に阻害する』(中和)キメラ抗体をある一定の蓋然性をもって得ることができるとは認められず、当業者が容易に実施することができるように発明の構成が記載されているとは認められない。」と36条4項違反の拒絶理由が通知された(2003年6月10日)。補正後の、ヒトTNF α の87-108位のアミノ酸、又は59-80位と87-108位のアミノ酸に含まれる少なくとも一つのエピトープに結合可能なキメラ抗体¹⁵⁷⁾ (⑤) に関し、「A2マウスモノクローナル抗体(略)が有する1種類の可変領域が認識するエピトープの二つの可能性が記載されているに過ぎず、不明確である。」「エピトープが明確に特定されていない抗体を当業者が一定の蓋然性をもって得ることができるとは認められない。」と36条5項2号、6項及び4項違反で拒絶査定され(2004年6月22日)、審判でも「ポリペプチドのエピトープの大きさは、最低アミノ酸5個、普通には6~10個であり、本願発明においてエピトープを特定している44アミノ酸からなる配列中の、さらに特定の部位がエピト

ープに相当するものと認められるが、その部分が特定されているわけでもない。」と36条5項2号及び6項違反が指摘された(2005年5月18日)。

米国では、少なくとも約15ng/mlのID₅₀でヒトTNF α を中和する免疫受容体(①)に関し、明細書は87-108位のアミノ酸、又は59-80位と87-108位でTNFに高親和性で結合でき、A2の結合を競合阻害し、クレームで特定されたID₅₀でTNF α 活性を中和できる抗TNFペプチドのデザインのガイダンスを提供していないとして112条(1)及び(2)違反の拒絶理由が通知された(1997年8月5日)。進歩性も否定され、クレームを補正し、前記クレームは削除した。cA2のhTNF α への結合を競合的に阻害する配列番号3の構造アナログ¹⁵⁸⁾に関し、不明確であり112条(2)違反¹⁵⁹⁾、配列番号3と実質的に同じ配列を持つ前記構造アナログ¹⁶⁰⁾に関し、不明確であり、過度な実験なく製造や使用ができず112条(1)及び(2)違反¹⁶¹⁾との拒絶理由が通知され(1999年7月6日)、最終的にVH又はVL配列特定のクレーム¹⁶²⁾ (⑨)で成立した。

欧州では、ヒトTNF α の中和エピトープに高親和性で結合する免疫グロブリンの可変領域を含むキメラ免疫グロブリン¹⁶³⁾ (①)に関し、中和エピトープが本発明の本質的な技術的特徴であり、「中和エピトープ」と特定するのみでは要件を満たさない¹⁶⁴⁾と84条違反で拒絶された(1996年10月15日)。しかし、最終的には、特定する活性を増やすことにより、活性のみで特定したクレーム¹⁶⁵⁾ (①)が許可された。

4. 考 察

抗体に関する出願では、構造(配列)の特定がクレームの構成要素にない(①~⑤)又は一部分の構造のみしか構成要素でない(⑥~⑫)クレームが多数許可されていた。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

構造の特定がクレームの構成要素になく、活性のみで特定されている場合(①)に、実施可能要件違反やサポート要件違反、また、欧州では望むべき機能での特定のクレーム記載は許されない等の拒絶理由が通知された事例もあるが、実施可能要件違反やサポート要件違反の拒絶理由が通知されなかった事例もあった。これらの事例を検討すると、拒絶された事例と拒絶されなかった事例で明確な違いがあるとは思われなかった。

CDR配列で抗体を特定する場合、CDRの一部の配列のみを構成要素として広いクレームの特許を得ることは三極を通じて困難であり、少なくともCDRの全部(6つ)の配列を構成要素とする必要があることが示唆された。しかし、各配列がどのCDR配列に該当するかをクレームに明記しない場合には、拒絶された事例¹⁶⁶⁾と許可された事例¹⁶⁷⁾に分かれた。許可された事例では、文言上はいずれの配列がどのCDRであってもクレームに含まれるが、抗体の構造上、CDR1, 2, 3でそれぞれ配列長が異なること、審査過程でいずれの配列がどのCDRであっても良いことを明確にしていないことより、審査官が、各配列が実施例と対応する位置のCDRの配列に特定されたクレームと解釈し、許可している可能性もある。

また、明細書中のCDR配列情報やクレーム中のCDR配列特定がなく、寄託したハイブリドーマが産生する抗体のCDRを持つ抗体というクレームで成立している事例が存在した。ハイブリドーマが特定されれば、結果としてCDRの全部の配列が特定されたと考えられるようであった。これは、マウス抗体の実施例のみで当該マウス抗体のヒト化抗体というクレーム(ヒト化抗体について配列の特定なし)が許可された事例と同様の判断がされていると考えられる¹⁾。

一方、CDRの全部の配列のみでなくFRも構

成要素としないと、実施可能要件及びサポート要件が認められないと指摘された事例¹⁶⁸⁾が日欧ではみられた。

公知マウス抗体をヒト化した事例において、進歩性の拒絶理由に対して特定の抗体のデータを格別顕著な効果として示して反論したところ、クレーム中のそれ以外の抗体では当該顕著な効果が確認できないとして、その抗体を中心とした配列同一性により幅のあるクレームには記載要件違反の拒絶理由が通知され、可変領域配列特定が必要になったものがあった。顕著な効果に基づいて進歩性を主張する場合には、記載要件の充足にも注意が必要であろう。

H鎖又はL鎖の片側の配列で抗体を特定した場合、許可された事例と拒絶された事例に分かれた。許可された事例は三極に見られ、三極での差は特に認められなかった。拒絶された事例は、H鎖又はL鎖の片側の配列のみでの特定は、抗体の構造がH鎖とL鎖のCDRが空間的に正しく配置されなければ、実際に得られた抗体と同じような機能や性状を有するとは考えられないということや、特定されたH鎖(又はL鎖)と他のL鎖(又はH鎖)との組合せで機能や性状を調べた実例の記載がないこと等が審査での応答で議論されている例が見られた¹⁶⁹⁾。しかし、許可された事例を見ても、特に取得した抗体でH鎖又はL鎖の相手のポリペプチド鎖を変えて機能や性状を調べた実例について示されているわけではないこと、また、明細書で特定したH鎖又はL鎖の相手を変えても機能や性状が確保できるかという説明が丁寧に行われているようには感じられなかったことから、実例や合理的な説明が無くてもH鎖又はL鎖の配列の片方で特定した発明が許可されることもあるが、確実に許可されるとはいえないと思われる。H鎖又はL鎖の配列が全く異なる場合もクレームに含まれることを審査過程で明確にしていない事例も多く、審査官が、このような抗体も技術的範

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

囲に含まれることを意識して許可したのか不明な事例が多かった。

なお、米国の情報として、USPTOが実務者向けに行ったレクチャーにおいて、審査官であるLarry R. Helms氏はH鎖又はL鎖の片方の配列で特定されたクレームの事例での説明で、この開示は112条(1)の実施可能要件を満たすとの説明を行っている¹⁷⁰⁾。このことから、米国においてはH鎖又はL鎖の配列の片側のみで特定された抗体クレームは実施可能要件以外に特許性を否定する材料がない場合には、容認する方針の審査官もいることが分かる。しかしながら、米国の最近の審査¹⁶⁹⁾でもこのようなクレームについて実施可能要件違反の拒絶理由が通知された事例も存在するため、審査官によって考え方が違っている可能性もある。

上述の通り、色々な分類において、明細書の記載が同程度と考えられる事例であっても、同一国の審査で実施可能要件違反や記載要件違反の拒絶理由が通知された事例と通知されなかった事例があった。実施可能要件や記載要件の判断の統一が望まれる。

構造の特定がクレームの構成要素にない又は一部分の構造のみしか構成要素でないクレームは、イ号抗体が文言上クレームに含まれるか否かを試験により確認することは可能であっても、具体的に開示された抗体と構造上類似していないがクレーム文言に含まれる抗体については、その全てを製造することができる情報を明細書に開示していない事例が多い傾向があった。また、上述のとおり、同程度の開示をしている事例で、どのCDRに該当するかの特定や、H鎖とL鎖の両方の配列特定を要求されている事例があることも考えると、文言上含まれる全ての抗体が技術的範囲に含まれるとはいいきれず、技術的範囲は当該発明が実施可能にした範囲等も考慮し、個別具体的に判断されるべきものであろう。技術的範囲の解釈については、今

後の判例の蓄積を待つ必要がある。

5. おわりに

三極特許庁が公表している事例集や三極比較研究には、抗体に焦点を当てた事例が含まれていない。上述の通り、色々な分類の広いクレームにおいて、明細書の記載が同程度と考えられる事例であっても、実施可能要件や記載要件の判断に違いがあると思われたことより、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。

注 記

- 1) 知財管理, VOL.58, NO.7, pp.873~898 (2008)
- 2) 国外の出願人の事例を中心にピックアップするため。
- 3) 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
- 4) 拒絶理由通知発送, 審判係属中, 登録査定等の記録のあるもの
- 5) 事例3 US5968511, EP896586B; 事例8 EP610201B; EP511308B; 事例6 US6114507; 事例7 US7033590, EP1220923B; 特許3979008, EP1073683B; US6210670; US6355245; US5882644
- 6) 事例8 US6284471, EP610201B; 事例6 US6114507; 事例7 US7033590, EP1220923B; US2003-170237; 特許3836500, US5919453; US5882644
- 7) 事例3 US5968511, EP896586B; EP511308B; 特許3979008, EP1073683B; US5622701, US6210670; US6355245; 特表2000-503210, US6391299, EP1007089B
- 8) 事例7 US7033590; US5919453
- 9) 事例8 EP610201B
- 10) 事例7 EP1220923B
- 11) US6210670 「…indefinite in the recitation of “at least 60%” …because there is no reference point or means of determination recited. Applicant is invited to amend the claims to

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

recite “as measured in an in vitro competitive binding assay”」；特表 2000-503210；US5882644

- 12) 事例 6 US6114507
- 13) US5882644【成立クレーム】1. An antibody that specifically binds to the PDGF beta receptor..., wherein the antibody inhibits PDGF BB-induced proliferation of a cell..., and where the inhibition is greater than 80% achieved at an antibody concentration of 10 μg/ml.
- 14) 特表平2001-523083；US5811524, EP854730A
- 15) EP800536B；特許3771267；特許3920215, EP1299421A；特表平10-502168, EP765172B
- 16) 特表平2001-523083
- 17) EP854730A
- 18) US5811524
- 19) US5811524 1. A human monoclonal antibody which specifically binds the respiratory syncytial virus fusion protein and which possesses an affinity (Kd) for the respiratory syncytial virus fusion protein of about 2×10^{-9} to 10^{-10} molar.
- 20) 事例 4 特表平8-503617
- 21) 事例 4 US6210671, EP671951A；特許3771267；US5693323；US6391299；特表平10-502168, US5622701, EP765172B
- 22) 事例 4 US6210671；US5622701, EP765172B
- 23) EP1135415A；EP854730A
- 24) 特許3720352；特表平10-502168；特許3734266；事例 8 特表平6-506120, 特表2004-180686
- 25) US5800815, EP642356B；US6210670, EP765172B；EP511308B；事例 8 US6284471
- 26) EP758904A
- 27) 事例 8 EP610201B
- 28) 特許3720352, US5800815, EP642356B；特表平10-502168, US6210670, EP765172B
- 29) 特許3720352；特許3734266
- 30) 特許3720352
- 31) 特許4048294
- 32) 特許3720352, 特許4048294
(特許3720352) 1. 競合阻害アッセイによる測定に従い、P-セレクチンに対する、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-セレクチン抗体であって、(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CQNRVYTLVIAIQNKNEの存在下、且つCa++の非存在下でP-セレクチンに結合できるブロッキングP-セレクチン抗体。
(特許4048294) 1. ヒトCD80抗原に特異的に結合し、該CD80抗原のCD28への結合は阻害するが、該CD80抗原のCTLA-4への結合は阻害せず、下記よりなる群から選ばれるモノクローナル抗体：
(a) (略)；
(b) (略)；および
(c) ヒトCD80抗原への結合に対して(a)または(b)の抗体と競合し、(a)または(b)の抗体によっても結合されるヒトCD80抗原のエピトープに結合する抗体。
- 33) 事例 2 特許3896160, 特開2006-265263, EP783525B；US2003-170237
- 34) 特表平10-502168, US5622701；事例 2 US5824307；特許3720352；事例 3 特許3925943；特許3979008, EP1073683B
- 35) 特表平10-502168, US5622701
- 36) 事例 2 US5824307；特許3720352；事例 3 特許3925943；特許3979008, EP1073683B
- 37) 特許3979008「モノクローナル抗体mAb163-93又はmAb174-24-11のいずれかと同じエピトープに結合する請求項1ないし7のいずれか1項に記載のアゴニスト抗体。」
- 38) 事例 2 特許 3896160, 特開 2006-265263, EP783525B；US2003-170237
- 39) 特許3720352
- 40) ATCC HB-12070として寄託されたハイブリドーマが産生する8B8抗体によって結合されるエピトープに結合する抗体。
- 41) 事例 3 特許3925943
- 42) 特表平7-505526, US5919453；特表平7-502888, US2001-18191；事例 8 特表平6-506120, 特開2004-18068, 特開2007-19745, 特開2007-254477；US2003-124617
- 43) 特表平7-505526, US5919453；事例 8 特表平6-506120, 特開2004-180686
- 44) EP633931B；EP610330B；EP1248804B
- 45) 特表平7-502888；特表平7-505526, US5919453
- 46) 特許3836500, US5919453

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- 47) 事例 8 特表平6-506120
48) 特表2003-520595, EP1248804A
49) 特表2004-502421, US2004-47860, EP1299421A
50) 特許3909084, US6900293
51) EP1169353B
52) 特許3957765; 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948B; 特許3978338; US7227002; 事例 2 US5824307; US5693323; US6391299; US7183390
53) US2003-124617; 事例 6 EP842948B; 事例 2 特許3896169, 特開2006-265263, 特開2008-24707; EP800536B; 事例 5 特開2005-225884
54) US7169901; US5693323; EP783525B
55) EP1248804B
56) 事例 3 特許3925943, US5968511, EP896586B; EP668924B
57) EP1169353B [in order to display at least desired specificity the minimum requirement for an Ab is complete heavy or light chain variable region sequence i.e. comprising all three CDR regions]
58) 事例 6 EP842948B [As a matter of fact it has not been shown that any antibody comprising any of the 6 CDRs would bind to Fas-L. Since a CDR alone is not enough to define an antibody, ...]
59) 特許3957765
60) US7169901
61) US7227002
62) 特許3973682, US6734286, EP765392B; 事例 2 EP783525B; 特許3947570, EP966485B; 特許3920215, US2004-47860, EP1299421A; 特許3904238
63) US5834597; US6254868, EP919617B
64) 事例 2 特開2006-265263
65) 事例 2 特開2008-024707
66) 特許3925663, US6114507, EP842948A
67) US6734286, EP765392B
68) 事例 4 特表平8-503617
69) 特開平9-500012
70) 事例 5 特開2005-225884
71) 事例 5 US6235883
72) EP804235A
73) 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948A; US6734286, EP765392B; 特開平9-500012
74) EP973804B
75) US5922845, EP914346B; US7183390, EP1135415A; US6210670; US5882644; 事例 5 特開2005-225884; 事例 1 US2004-23313
76) 事例 4 特表平8-503617, US6210671; 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948A; 事例 2 特開2008-24707
77) (i) (ii) のほか, CDR領域に対する配列同一性で特定されたクレームの事例が例外的に見られた(特許3978338, EP1248804B)。この日本の事例では, CDRにおける変異により元の抗体と同等の活性を有する抗体を得ることは過度な試行錯誤を要するとして当該クレームは36条4項違反とされた。欧州では, 上位クレームの従属クレームとして特段の拒絶無く登録された。
78) US5922845, EP914346B; EP1135415A; US6210670
79) US7183390; 事例 1 US2004-23313; 事例 5 特開2005-225884; US5882644; 事例 4 US6210671
80) US7183390; 事例 1 US2004-23313
81) 事例 5 特開2005-225884
82) 事例 4 特表平8-503617, US6210671; 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948A; 事例 2 特開2008-24707
83) 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948A
84) 事例 4 特表平8-503617, US6210671; 事例 2 特開2008-24707
85) 事例 4 US6210671
86) 事例 2 特開2008-24707
87) 事例 4 特表平8-503617
88) 事例 6 特許3925663, US6114507, EP842948A
89) 事例 4 特表平8-503617, US6210671; 事例 2 特開2008-24707
90) 事例 2 特開2008-24707 [軽鎖CDR1の先頭4つのアミノ酸配列に変異を加えて有効なヒト化抗RSV中和抗体を作り出したことに関する効果の主張は, MEDI-493(ヒト化1129)抗体, つまり, 軽鎖及び重鎖における全てのCDRと全てのフレームワークとの並びが完全に固定された一態様における効果であって, 本願明細書の記載を参酌してみても, 同様の効果がどの程度の変異にまで拡張できるのかということ具体的且つ客観的に示すものを見出すことはできないのだから, 当該主張を採用することができない。] (29

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

条2項),「中和性能に関する具体的な記載はヒト化1129抗体MEDI-493に関するもののみであって,その他の変異を導入した改変抗体についてはアミノ酸配列に関するアライメント以外に具体的な記載は何らないのだから,明細書におけるヒト化1129抗体MEDI-493に関する中和性能について拡張ないし一般化できるとする具体的根拠は見出せない。」(36条4項,36条6項1号)

- 91) US6391299; 事例5 EP979246B; US2003-124617; 事例1 特表2005-534622, US2004-23313, EP1494717A
- 92) EP1248804B; 特許4080692
- 93) 事例8 US6284471
- 94) 事例7 US7033590, EP1220923B
- 95) 事例8 US6284471; US6391299; EP1248804B; 特許4080692
- 96) US2003-124617; 事例7 US7033590; 事例1 US2004-23313
- 97) 事例5 EP0979246B; 事例1 EP1494717A
- 98) 事例1 特表2005-534622
- 99) 事例5 EP0979246; US7033590, EP1248804B; 事例1 特表2005-534622, US2004-23313
- 100) 事例1 US2004-23313, EP1494717A
- 101) 事例5 EP979246B; 事例7 US7033590, EP1220923B
- 102) *Noelle v. Lederman*, 69 USPQ2d1508, 1513-1514 (Fed. Cir. 2004)
- 103) 事例1 US2004-23313
- 104) 1. ヒトのオステオプロテゲリンリガンド(OPGL)と特異的に結合し,破骨細胞形成を阻害するが,マウスのOPGLおよびOPGL/DEに検出可能な結合を示さない単離されたヒト抗体であって,該抗体が,重鎖またはその抗原結合フラグメントおよび軽鎖を含み,該重鎖が,配列番号10に示される重鎖可変領域を含み,(略)抗体。25. 単離されたヒト抗体であって,以下:
a. (略)該ヒト重鎖CDR3領域が,配列番号82に示されるアミノ酸を含む,ヒト重鎖フレームワーク領域,ヒト重鎖CDR1領域,(略)CDR2領域および(略)CDR3領域;ならびにb. (略)該ヒト軽鎖CDR3領域が,配列番号94または配列番号98に示されるアミノ酸を含む,ヒト軽鎖フレームワーク領域,ヒト軽鎖CDR1領域,(略)CDR2領域および(略)CDR3領域;を含み,該

抗体が,ヒトのオステオプロテゲリンリガンド(OPGL)と特異的に結合し,破骨細胞形成を阻害するが,マウスのOPGLおよびOPGL/DEに検出可能な結合を示さない,抗体。

- 105) *In re Wands*, 8 USPQ2d 1400 (CAFC1988)
- 106) 24. The antibody of claim 23, wherein the heavy chain variable region comprises an amino acid sequence that has at least 90% sequence identity to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:6, and wherein the light chain variable region comprises an amino acid sequence that has as least 90% sequence identity to the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO:8, and wherein the antibody specifically binds to an osteoprotegerin ligand (OPGL).
- 107) 1. An isolated human antibody that specifically binds osteoprotegerin ligand (OPGL), comprising a heavy chain and a light chain, wherein the heavy chain comprises a heavy chain variable region comprising an amino acid sequence as set forth in any of SEQ ID NO:6... SEQ ID NO:26, ... 59. An isolated human antibody comprising: a. human heavy chain framework regions, a human heavy chain CDR1 region,...CDR2 region, ...CDR3 region, wherein the human heavy chain CDR3 region is the heavy chain CDR3 region of 16E1...9H7 as shown in FIG. 15; and b. human light chain framework regions, a human light chain CDR1 region, a...CDR2 region, and...CDR3 region, wherein the human light chain CDR3 region is the light chain CDR3 region of 16E11...9H7 as shown in FIG. 16; wherein the antibody specifically binds to osteoprotegerin ligand (OPGL).
- 108) *Noelle v. Lederman*, 69 USPQ2d1508, 1513-1514 (Fed. Cir. 2004), citing Synopsis of Application Written Description Guidelines, at 60, available at <http://uspto.gov/web/menu/written.pdf>
- 109) The scope of the claims must bear a reasonable correlation with the scope of enablement. See *In re Fisher*, 166 USPQ 19 24 (CCPA 1970)
- 110) MPEP 2161: The written description requirement is separate and distinct from the enable-

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- ment requirement. In re Barker, 559 F.2d 588, 194 USPQ 470 (CCPA 1977), cert. denied, 434 U.S. 1064 (1978) ; Vas-Cath, Inc. v. Mahurkar, 935 F.2d 1555, 1562, 19 USPQ2d 1111, 1115 (Fed. Cir. 1991)
- 111) 1. 呼吸シンシチアウイルスに対する中和抗体であって、ヒト定常部および可変部を含み、(略)、少なくとも一部の前記重鎖および軽鎖フレームワーク領域はヒト抗体から誘導され、前記呼吸シンシチアウイルスに対する中和抗体は、配列番号31のアミノ酸番号31-37, 52-67および100-109のアミノ酸を含む3個の重鎖CDRと、配列番号34のアミノ酸番号24-33, 49-55および88-96のアミノ酸を含む3個の軽鎖CDRとを含む抗体として同一のエピトープに結合する抗体。
- 112) 8. 呼吸シンシチアウイルスに対する中和抗体であって、ヒト定常部、重鎖および軽鎖可変部を含み、(略)少なくとも一部の前記重鎖および軽鎖フレームワーク領域はヒト抗体から誘導され、前記CDRは、配列番号31のアミノ酸番号31-37, 52-67および100-109のアミノ酸を含む3個の重鎖CDRと、配列番号34のアミノ酸番号24-33, 49-55および88-96のアミノ酸を含む3個の軽鎖CDRとを含む中和抗体。
- 113) 1. 呼吸シンシチアウイルスに対する中和抗体であって、ヒト定常部、重鎖可変部およ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。
- 114) 1. 呼吸シンシチアルウイルスを中和するヒト化抗RSV抗体であって、(a) 配列番号31のMEDI-493の重鎖CDRのうちの少なくとも一つ、および、配列番号34のMEDI-493の軽鎖CDRのうちの少なくとも一つと、(b) 配列番号32のマウス1129の可変重鎖FR領域に対し高度に相同性を有するヒト可変重鎖FR領域、および、配列番号35のマウス1129の可変軽鎖FR領域に対し高度に相同性を有するヒト可変軽鎖FR領域と、を含むことを特徴とするヒト化抗RSV抗体。
- 115) 「The amount of direction or guidance presented in the specification is limited. The specification lacks adequate guidance for obtaining and preparing an antibody that binds to RSV ...」
- 116) 1. A neutralizing antibody against RSV, comprising: a human constant region and a variable region, ...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.
- 117) 8. A neutralizing antibody against respiratory syncytial virus, comprising: a human constant region and a heavy and light chain variable region, ...at least a portion of the heavy and light chain framework regions being derived from a human antibody, said CDRs 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.
- 118) 9. A human antibody as in Claim 8, wherein: said three complementarity determining regions from said variable heavy chain of Mab 1308F comprise amino acid sequence Nos. 31 to 35, 47 to 60 and 99 to 106 and said three complementarity determining regions from said variable light chain of MAb 1308F comprise amino acid sequence Nos. 24 to 34, to 56 and 89 to 97.
- 119) The subject-matter of claims 1-20 seems to be not sufficiently disclosed by the description (Art.83 EPC), since neither a proof of deposit of the humanized antibody producing cell line is given nor the entire sequence of the humanized antibody is shown within the descriptions.
- 120) 1. A humanized antibody that neutralizes RSV and binds to the same site on RSV as an antibody that has heavy chain CDRs of MEDI-493 of Figure 7 and the light chain CDRs of MEDI-493 of Figure 8.
- 121) 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

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

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.

- 122) 1. ErbB3タンパク質に結合し、ErbB2及びErbB3を発現する細胞における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抗体。
- 123) 15. 8B8抗体によって結合されるエピトープに結合する請求項1記載の抗体。16. 8B8抗体の相補性決定領域を持つ請求項1記載の抗体。
- 124) 1. ATCC HB-12070として寄託されたハイブリドーマが産生する8B8抗体によって結合されるエピトープに結合する抗体。2. ATCC HB-12070として寄託されたハイブリドーマが産生する8B8抗体の相補性決定領域を持つ請求項1記載の抗体。
- 125) 1. An antibody which binds to ErbB3 protein and reduces heregulin-induced formation of an ErbB2-ErbB3 protein complex in a cell which expresses ErbB2 and ErbB3. 3. The antibody of claim 1 which further reduces heregulin-induced ErbB2 activation in the cell.
- 126) 15. The antibody of claim 1 which binds to the epitope bound by the 8B8 antibody. 16. The antibody of claim 1 which has the complementary determining regions of the 8B8 antibody.
- 127) 1. An antibody which binds to ErbB3 protein and (i) reduces heregulin-induced formation of an ErbB2-ErbB3 protein complex in a cell which expresses ErbB2 and ErbB3, and (ii) reduces heregulin-induced ErbB2 activation in a cell which expresses ErbB2 and ErbB3 protein.
- 128) 1. 供与体免疫グロブリンからの相補性決定領域 (CDR) に対応するCDR及びヒト受容体免疫グロブリン重鎖及び軽鎖フレームワークに対応する重鎖及び軽鎖可変領域フレームワークを有し、かつ、少なくとも 10^7M^{-1} の親和性定数をもってヒトL-セレクトインに特異的に結合するヒト化免疫グロブリンであって、ヒト化免疫グロブ

リンの重鎖可変領域フレームワークの配列が、供与体免疫グロブリン重鎖可変領域フレームワークの配列に対して65%以上の相同性であるヒト化免疫グロブリン。

- 129) 1. A humanized immunoglobulin having complementarity determining region (CDRs) corresponding to CDRs from a donor immunoglobulin and heavy and light chain variable region frameworks corresponding to human acceptor immunoglobulin heavy and light chain frameworks, which humanized immunoglobulin specifically binds to a human L-selectin with an affinity constant of at least 10^7M^{-1} , wherein the sequence of the humanized immunoglobulin heavy chain variable region framework is 65% or more identical to the sequence of the donor immunoglobulin heavy chain variable region framework.
- 130) 1. A humanized immunoglobulin having complementarity determining regions (CDRs) corresponding to CDRs from the mouse DREG-55 donor immunoglobulin and heavy and light chain variable region frameworks corresponding to human acceptor immunoglobulin heavy and light chain frameworks from the Gal antibody...which humanized immunoglobulin specifically binds to human L-selectin with an affinity constant between 10^7M^{-1} and five-fold the affinity of the mouse DREG-55 antibody, wherein the mouse DREG-55 antibody has light and heavy chain variable regions designated SEQ. ID. Nos. 14 and 16 respectively.
- 131) 1. ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (EGF-r) に対する完全ヒトモノクローナル抗体 (略)、以下を含む抗体：a) 配列番号：17 (略) に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；およびb) 配列番号：18 (略) に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン。
- 132) 6. 配列番号：42のアミノ酸番号8～85に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン分子を含む完全ヒトモノクローナル抗体であって、EGF-rに特異的に結合する、抗体。
- 133) 17. 抗体が、10nMまたはそれ以下の解離定数で

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- EGFに特異的に結合する、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体。
- 134) 3. An antibody against epidermal growth factor receptor comprising a heavy chain variable region...wherein a portion of the sequence is encoded by a human V_H 4-31 gene and any of the mutations thereto represented...shown in Figures 2...and 18.
- 135) 47. An antibody that is capable of binding epidermal growth factor receptor, comprising a heavy chain variable region...comprises a contiguous amino acid sequence from within an FR1 sequence through FR3 sequence...and that comprises...amino acid substitution in the CDR1 sequences, CDR2 sequences, or framework sequences shown in Figures 1...and 29.
- 136) 1. An isolated antibody that is capable of binding epidermal growth factor receptor comprising a heavy chain variable region comprising a contiguous sequence from CDR1 through CDR3 as represented in SEQ ID NO:23.
- 137) 1. An antibody against epidermal growth factor receptor comprising a heavy chain variable region...wherein a portion of the sequence is encoded by a human V_H 4 family gene and any of the mutations thereto represented...shown in Figures 2...and 30.
- 138) 1. 少なくとも $10^8 M^{-1}$ の親和定数でヒトFasリガンドに結合し、配列表の配列番号11, 13, 15のアミノ酸配列を有する相補性決定領域 (CDR) を含有する中和抗体である, 抗Fasリガンド抗体。
- 139) 1. 少なくとも $10^8 M^{-1}$ の親和定数でヒトFasリガンドに結合し、軽鎖の相補性決定領域 (CDR) 1-3が配列表の配列番号11, 13および15のアミノ酸配列にそれぞれ対応し、重鎖のCDR1-3が配列番号19, 21および23のアミノ酸配列にそれぞれ対応し、これら軽鎖および重鎖から構成される中和抗体である, 抗Fasリガンド抗体。
- 140) 1. An anti-Fas ligand antibody which is a neutralizing antibody to suppress Fas ligand-induced apoptosis of Fas antigen-expressing cells to a suppression rate of 50% or higher.
- 141) 「...the specification, while being enabling for an anti-Fas ligand neutralizing antibody which suppresses Fas ligand-induced apoptosis of Fas antigen-expressing cells in vitro, does not reasonably provide enablement for in vivo... Applicants have not shown any correlation between the suppression of Fas ligand-induced apoptosis of Fas antigen-expressing cells in vitro with the in vivo system.」
- 142) 1. An anti-Fas ligand antibody which suppresses Fas ligand-induced apoptosis of Fas antigen-expressing cells to an apoptosis suppression rate of 50% or higher at a final concentration of $1 \mu g/ml$ of anti-Fas ligand antibody in an in vitro assay at a final concentration of $0.09 \mu g/ml$ of human Fas ligand extracellular domain.
- 143) 9. An anti-Fas ligand antibody which is a humanized immunoglobulin (Ig) comprising a human acceptor framework region (FR) and a CDR from a non-human donor Ig which specifically binds to human Fas ligand.
- 144) 「Claims 9-14...are not supported by the description since only F919 has been humanized in the present application」
- 145) 3. An anti-Fas ligand antibody which comprises six complementarity determining regions (CDRs) comprising the amino acid sequence of SEQ ID Nos. 11,...and 23 shown in Fig 10 or Fig 11.
- 146) 「Depending on the chosen frameworks the recombinant antibody may not be expressed (aggregation problem) or in yields that are not sufficient for recovering it. The framework regions also have influence on the binding properties of the antibody and on its neutralizing activity, as cited in the present application ...」
- 147) 1. An anti-Fas ligand antibody which is a neutralizing antibody, binds to human Fas ligand with an affinity constant of at least $10^8 M^{-1}$, and comprises six complementarity determining regions (CDRs) comprising the amino acid sequence of SEQ ID Nos. 11,...and 23 shown in Fig 10 or Fig 11.
- 148) 1. An anti-Fas ligand antibody which is a neutralizing antibody, binds to human Fas lig-

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

and with an affinity constant of at least 10^8M^{-1} , and comprises six complementarity determining regions (CDRs) comprising the amino acid sequence of SEQ ID Nos. 11, ... and 23.

- 149) 1. 第IX因子/第IXa因子に対する抗体または抗体誘導体であって、FIXaの凝血促進活性を増大させる、抗体または抗体誘導体。
- 150) 1. An antibody or antibody derivative against factor IX/factor IXa which increases the procoagulant activity of FIXa.
- 151) The Final Guidelines for the Examination of Patent Applications Under the 35 U.S.C. 112, ¶ 1 “Written Description” Requirement, Federal Register, Vol.66, No.4. pp.1099-1111, Friday January 5, 2001.
- 152) 1. An antibody or antibody fragment thereof that binds Factor IX or Factor IXa and increases the procoagulant activity of Factor IXa.
- 153) 1. increases the procoagulant activity of FIXa, 2. in the presence of FVIII inhibitors, 3. in the presence of FVIIIa
- 154) 1. An antibody against factor IX /factor IXa which has a factor VIIIa-cofactor activity and increases the procoagulant activity of FIXa.
- 155) 8. An antibody or antibody derivative according to claim 1, wherein the variable region of said antibody or antibody derivative comprises amino acids 1 to 357 and/or amino acids 403 to 726 according to Fig. 14.
- 156) 1. (略), ヒトの腫瘍壊死因子 α (TNF α) に対して特異的なエピトープに結合可能なキメラ抗体であって, TNFのモノクローナル抗体cA2との結合を競合的に阻害する, キメラ抗体。
- 157) 1. (略), 二つ毎のアミノ酸がオーバーラップしているヒトの腫瘍壊死因子 α (TNF α) のデカペプチド又はドデカペプチドのポリエチレンピンの合成を含むエピトープマッピングによって決定される, ヒトTNF α の87-108位のアミノ酸, 又は59-80位と87-108位のアミノ酸に含まれる少なくとも一つのエピトープに結合可能なキメラ抗体。
- 158) 150. A polypeptide comprising a structural analog of SEQ ID NO:3 wherein said polypeptide binds to hTNF α and competitively

inhibits the binding of monoclonal antibody cA2 to hTNF α .

- 159) 「...are rejected under 35 U.S.C. 112, second paragraph, as being indefinite for failing to particularly point out and distinctly claim the subject matter which applicant regards as the invention....The metes and bounds of what nature of molecule qualifies as a structural analog is unclear.」
- 160) 151. A polypeptide of Claim 150 wherein said structural analog has substantially the same sequence as SEQ ID NO:3.
- 161) 「The metes and bounds of what sequence is “substantially the same” is unclear. Give the uncertainty as to what comprises a polypeptide “substantially the same” as SEQ ID NO:3..., one of skill in the art can not make and use the claimed polypeptide commensurate with the scope of the claim without undue experimentation using the specification for guidance.」
- 162) 1. A chimeric antibody..., said antibody capable of binding an epitope specific for human tumor necrosis factor TNF α , wherein the non-human immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:3 and SEQ ID NO:5.
- 163) 2. A chimeric immunoglobulin molecule according to claim 1, ..., said variable region having specificity to human TNF α said immunoglobulin molecule binding with high affinity to a neutralizing epitope of human TNF α in vivo.
- 164) 「The contribution of present application over the known prior art is considered to be the disclosure of a monoclonal anti-human TNF α antibody (i.e. A2) binding to a specific neutralizing epitope which includes amino acids within 87-108 of TNF α Thus, the disclosed neutralizing epitope is considered to be an essential technical feature of the present application (Article 84 EPC)....does not fulfil this requirement as it is only defined by a general “neutralizing epitope” but without further characterization of said epitope.」

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- 165) 1. A chimeric immunoglobulin molecule, ..., said immunoglobulin molecule having specificity for a neutralizing epitope of human tumor necrosis factor- α (TNF α) and said immunoglobulin molecule (i) neutralizes or inhibits cytotoxicity of human TNF α and (ii) does not inhibit cytotoxic activity of TNF α produced by baboon, cynomolgus and rhesus monkey or human TNF β and (iii) neutralizes: (a) TNF-induced IL-6 secretion; b) TNF activation of procoagulant and adhesion molecule activities of endothelial cells; and c) TNF-induced surface expression of ELAM-1.
- 166) 事例 6 特許3925663；事例 1 EP1494714A；特表2001-523083
- 167) 事例 6 EP842948B；事例 2 US5824307
- 168) 事例 6 EP842948；事例 5 特開2005-225884
- 169) 事例 1 US2004-23313
- 170) Biotechnology/Chemical/Pharmaceutical Customer Partnership -June 13, 2007 Meeting http://www.cabic.com/bcp/061307/LHelms_EIEA.ppt
- (原稿受領日 2009年 1月15日)

