

明細書の開示に基づいて、抗体の発明の進歩性が認められる範囲

Sanofi v Amgen 判決（平成 29 年（行ケ）10225 号）からの一考察

会員 深澤 憲広^{*}， 会員 内田 俊生^{*}， 会員 内山 務^{**}

要 約

進歩性が認められる発明の範囲は、当業者が公知の発明に基づいて容易に想到できないものであることが前提となるが、どこまで広がりをもって認められるかを考える際、一面において明細書の記載に基づいて判断される必要がある。抗体の発明についての事案（Sanofi v Amgen）において、無効審判の審決における進歩性に関する論理付けと、その審決取消訴訟の判決における進歩性に関する論理付けが異なっていたことに着目し、公知文献の開示内容と、明細書の記載内容とに基づいて、発明の進歩性が認められる限界をどのように確定するかについて考察を試みた。

目次

1. 対象発明の概要
2. 無効審判の審決及び審決取消訴訟の判決の考え方
3. 審決及び判決の考え方の問題点

平成 30 年 12 月 27 日に、2 件の知財高裁判決が出された（平成 29 年（行ケ）10225 号及び平成 29 年（行ケ）10226 号）。これらの判決は、アムジェン・インコーポレーテッドが特許権者である分割出願に基づく、関連する発明に係る 2 件の特許（特許 5705288 号及び特許 5906333 号）についての訴訟案件であり、内容的にはほぼ同一であるため、前者の平成 29 年（行ケ）10225 号を検討する。

1. 対象発明の概要

この訴訟の対象となった特許発明（抗体発明）は、以下の記載により特定される発明である：

「【請求項 1】PCSK9 と LDLR タンパク質の結合を中和することができ、PCSK9 との結合に関して、配列番号 49 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号 23 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体。」

このクレームで規定されるモノクローナル抗体の発明は、

・PCSK9 と LDLR タンパク質の結合を中和すること

ができ（構成要件 1）、かつ、

・参照抗体^(**)と競合する（構成要件 2）ことを特徴としている。

このような特徴を有するモノクローナル抗体は、LDLR への PCSK9 の結合を妨げ又は低下させ、LDL への結合に利用可能な LDLR の量を増加させ、血清 LDL の量を減少させ、結果として血清コレステロールレベルの低下をもたらす（明細書【0066】）、すなわち、高コレステロール血症治療薬として利用可能な抗体である。

一連の無効審判（無効 2016-800004）、審決取消訴訟（平成 29 年（行ケ）10225 号）まで進歩性の判断において、一貫して、本件優先日（2008 年 1 月）当時の技術水準を示す引用例として、甲第 1 号証 = J. Clin. Invest., vol.116(11), p2995-3005 (Nov.2006) が使用されている。

この文献は、分泌された PCSK9 が LDLR の数を減少させること、PCSK9 に対する抗体として、ウサギに注射して得た血清から精製された「抗ヒト PCSK9 ポリクローナル抗体」が得られたことを記載しており、このポリクローナル抗体が PCSK9 と LDLR との

^{*} 内山務知財戦略事務所

^{**} 「配列番号 49 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号 23 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体」のこと

結合を中和するものであったことの記載はないものの、PCSK9とLDLRとの相互作用（結合）を遮断する抗体の開発などのPCSK9の活性を中和する追加の方法も、高コレステロール血症の治療として探求し得ることについて開示している。

このように、PCSK9及びLDLRのそれぞれのタンパク質の構造（すなわち、アミノ酸配列）はもちろんのこと、PCSK9とLDLRとが結合して生理学的作用を示すことも公然知られていたという状況のもとで、PCSK9に対するモノクローナル抗体、あるいはPCSK9とLDLRとの結合を中和するモノクローナル抗体が、どのような条件を満たした場合に進歩性を認められるのか、「参照抗体と競合する」という機能的表現の発明特定事項を加えれば進歩性が認められるのかという点について、以下検討する。

2. 無効審判の審決及び審決取消訴訟の判決の考え方

まず、一連の無効審判（無効2016-800004）及び審決取消訴訟（平成29年（行ケ）第10225号）において、進歩性をどのように判断しているか、まとめておく。

<無効審判の審決>

無効審判の審決において、以下のように判断している：

「今回のデータが示すように、PCSK9が分泌因子として機能するとすればLDLRとの相互作用を阻害する抗体、あるいは、血漿での活性を妨げる阻害剤の開発など、活性を中和する追加的方法を、高コレステロール血症の治療のために活用することができる」

「生体分子間の相互作用を阻害する物質として抗体は周知であるから、当業者であれば、PCSK9とLDLRの相互作用を阻害する抗体の作成を容易に想到し得るとまでは認めることができる。しかしながら、技術常識を考慮しても、甲第1号証から、「配列番号49のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号23のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体」という特有の構造を有する抗体を導き出すことはできない。まして、当該抗体と競合する抗体についてはなおさらである。」（注：甲第1号証＝J. Clin. Invest., vol.116(11), p2995-3005 (Nov.2006)）

無効審判の審決において、「生体分子間の相互作用を阻害する物質として抗体は周知であるから、当業者であれば、PCSK9とLDLRの相互作用を阻害する抗体の作成を容易に想到し得るとまでは認めることができる」としていることから、結合中和抗体一般の発明については、甲1に基づいて進歩性が否定されると判断している。

その一方で、「技術常識を考慮しても、甲第1号証から、「配列番号49のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号23のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体」という特有の構造を有する抗体を導き出すことはできない」として、重鎖可変領域のアミノ酸配列と軽鎖可変領域のアミノ酸配列の特有の構造が特定できている抗体（当該特許においては「参照抗体」という）については進歩性を認めることとしている。

そして、「参照抗体」の進歩性が認められるから、特段の論理付けをすることなく、「当該抗体と競合する抗体についてはなおさらである」として、競合抗体全般の進歩性を認めている。

<審決取消訴訟の判決>

審決取消訴訟の判決において、以下のように判断している：

「甲1には…この開示事項は、PCSK9とLDLRとの相互作用（結合）を遮断し、PCSK9の活性を中和する抗体は、高コレステロール血症の治療に有用であり得ることを示唆するものといえるから、甲1に接した当業者に対し、PCSK9とLDLRとの結合中和抗体を得ることの動機付けとなるものと認められる。（下線は筆者による。以下同じ。）

加えて、甲1には、PCSK9とLDLRとの結合を中和するこのできるモノクローナル抗体の記載はないものの、本件優先日当時、動物免疫法又はファージディスプレイ法により、モノクローナル抗体を作製する一般的な方法は周知であったこと（前記(3)イ①）からすると、当業者は、甲1及び上記周知技術に基づいて、PCSK9とLDLRとの結合を中和することのできる、何らかのモノクローナル抗体（相違点Aに係る本件訂正発明1の構成）を得ることは可能であったものと認められる。」（注：甲第1号証＝J. Clin. Invest., vol.116(11), p2995-3005 (Nov.2006)）（判決67～68ページ）；

「しかるところ、本件優先日当時の上記技術常識に照らすと、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とこれと異なる条件及びスケジュールの免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とでは、PCSK9に対して異なる反応性を示すものと認められ、免疫化プログラムの条件及びスケジュールを最適化し、参照抗体を得るのに適した免疫化マウスを作製するには、通常期待し得る範囲を超えた試行錯誤を要するものと認められる。

また、モノクローナル抗体の作製工程において、ヒト抗体を作製するための遺伝子導入マウスの使用や抗体のスクリーニングのために抗原をビオチン化により固相化する方法は、本件優先日当時、周知であったものの（前記（3）イ②）、これらの技術を用いて、上記免疫化マウスを使用して作製されたハイブリドマから参照抗体を得るのに適したスクリーニング系を構築することについても、一定の創意工夫が必要であるものと認められる。

しかしながら、甲1には、本件明細書記載の免疫化プログラムの条件及びスケジュールに関する記載や示唆はなく、そもそもPCSK9とLDLRとの結合を阻害する抗体（結合中和抗体）の作製方法の記載はない。

そうすると、当業者は、甲1及び周知技術（前記（3）イ）に基づいて、動物免疫法によって、参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認められることとはできない。」（判決70～71ページ）；

「甲1に接した当業者は、甲1及び周知技術（前記（3）イ）に基づいて、PCSK9とLDLRとの結合を中和することのできる、何らかのモノクローナル抗体（相違点Aに係る本件訂正発明1の構成）を得ることが可能であったとしても、参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認められないから、参照抗体がPCSK9に結合する部位と同一のPCSK9上の部位又は参照抗体とPCSK9との結合の立体的障害となるPCSK9上の部位に結合する、参照抗体と「競合する」抗体（相違点Bに係る本件訂正発明1の構成）についても、容易に想到することができたものと認められることとはできない。」（判決71～72ページ）。

審決取消訴訟の判決において、「甲1に接した当業者に対し、PCSK9とLDLRとの結合中和抗体を得ることの動機付けとなるものと認められる」及び「当業

者は、甲1及び上記周知技術に基づいて、PCSK9とLDLRとの結合を中和することのできる何らかのモノクローナル抗体（相違点Aに係る本件訂正発明1の構成）を得ることは可能であったと認められる」と記載しており、結合中和抗体一般の発明については、無効審判の審決と同様に、甲1に基づいて進歩性が否定されると判断している。

その一方で、「本件優先日当時の上記技術常識に照らすと、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とこれと異なる条件及びスケジュールの免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とでは、PCSK9に対して異なる反応性を示すものと認められ、免疫化プログラムの条件及びスケジュールを最適化し、参照抗体を得るのに適した免疫化マウスを作製するには、通常期待し得る範囲を超えた試行錯誤を要するものと認められる」こと、及び「甲1には、本件明細書記載の免疫化プログラムの条件及びスケジュールに関する記載や示唆はなく、そもそもPCSK9とLDLRとの結合を阻害する抗体（結合中和抗体）の作製方法の記載はない」ことから、「当業者は、甲1及び周知技術（前記（3）イ）に基づいて、動物免疫法によって、参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認めることはできない」として、「参照抗体」の進歩性を認めている。

そして、「参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認められないから、…参照抗体と「競合する」抗体…についても、容易に想到することができたものと認めることはできない」として、特段の論理付けをすることなく、競合抗体全般の進歩性を認めている。

3. 審決及び判決の考え方の問題点

無効審判の審決においても審決取消訴訟の判決においても、「参照抗体」の進歩性が認められることまでは理解できるとしても、なぜ「参照抗体」と競合する抗体全般についてまで進歩性が認められるのか、についての論理的な説明がなされていない。すなわち、いずれの判断においても、「参照抗体」の進歩性が認められることから、競合抗体全般についての進歩性が認められるまでの、論理的な解析が全くされておらず、これら無効審判の審決においても審決取消訴訟の判決においても、競合抗体についての発明の進歩性の判断

に至る道筋には、論理の飛躍がある。

そこで、無効審判の審決及び審決取消訴訟の判決のそれぞれにおいて、どのような論理付けで進歩性が認められたのか、それぞれの結論の中での論理を洗い出してみる。

<無効審判の審決>

無効審判の審決においては、「参照抗体」の進歩性が認められるから、特段の論理付けをすることなく、「当該抗体と競合する抗体についてはなおさらである」として、競合抗体に関しても進歩性を認めている。ということは、競合抗体に関しても「参照抗体」に関する発明が進歩性を認められるのと同等の理由を、競合抗体が満たしている場合にのみ、特段の論理付けをすることなく進歩性を認められるべきと考えられる。

その観点で審決における「参照抗体」の進歩性が認められた理由を鑑みるに、「技術常識を考慮しても、甲第1号証から、「配列番号49のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号23のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体」という特有の構造を有する抗体を導き出すことはできない」ことを理由としている。このことはすなわち、「当業者であれば、PCSK9とLDLRの相互作用を阻害する抗体の作成を容易に想到し得るとまでは認めることができる」として、結合中和抗体という上位概念的発明までは進歩性を認めていないこととの関連で、下位概念的発明に当たる「特有の構造」を有する抗体そのものの発明については進歩性を認めるという趣旨と解される。

この論理を競合抗体についての発明に適用すると、競合抗体の中でも「特有の構造」（すなわち、特有のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、特有のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体、という「特有の構造」）を有することが明細書において示された下位概念的な発明についてのみ、発明の進歩性が認められることとしなければ、整合がとれないこととなる。

しかし、審決においては、この点を全く検討することなく、競合抗体全般について、進歩性が認められている。本件特許の明細書においては、表2に「典型的な重鎖及び軽鎖可変領域」の配列番号が記載されていることから、このような配列番号で特定できる特有の構造を有する競合抗体の発明についてのみ、進歩性が

認められるべきと解される。

<審決取消訴訟の判決>

一方、審決取消訴訟の判決においても、「参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認められないから、…参照抗体と「競合する」抗体…についても、容易に想到することができたものと認めることはできない」ということ以外、参照抗体と「競合する」抗体の進歩性を認める理由については述べられていない。ということは、審決取消訴訟の判決においても、審決の場合と同様に、競合抗体に関して進歩性が認められるとした場合、「参照抗体」に関する発明が進歩性を認められるのと同等の理由を競合抗体が満たしている場合にのみ、特段の論理付けをすることなく進歩性が認められるべきと考えられる。

その観点で判決における「参照抗体」の進歩性が認められた理由を鑑みるに、「本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とこれと異なる条件及びスケジュールの免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体とでは、PCSK9に対して異なる反応性を示すものと認められ、免疫化プログラムの条件及びスケジュールを最適化し、参照抗体を得るのに適した免疫化マウスを作製するには、通常期待し得る範囲を超えた試行錯誤を要するものと認められる」ことを理由としている。このことはすなわち、「当業者は、甲1及び上記周知技術に基づいて、PCSK9とLDLRとの結合を中和することのできる何らかのモノクローナル抗体（相違点Aに係る本件訂正発明1の構成）を得ることは可能であったと認められる」として、結合中和抗体という上位概念的発明までは進歩性を認めていないこととの関連で、下位概念的発明に当たる「本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体」、すなわち参照抗体を得るために用いたマウス及び免疫化プログラムを用いて得られた抗体そのものの発明については進歩性を認めるという趣旨と解される。さもなければ、「甲1及び上記周知技術」から容易に得ることができた（すなわち進歩性が認められない）、本件明細書記載の方法によらずに得られた結合中和抗体が、たまたま参照抗体と競合するというだけで特許クレームに包含されることになり、進歩性が認められないはずの結合中和抗体までもが特許されることになるので

ある。

この論理を本件の「競合する抗体」についての発明に適用すると、本件明細書記載の方法によって得られた PCSK9 と LDLR との結合中和抗体（参照抗体だけでなく、参照抗体と「競合する」抗体も含む）であれば全体として、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生されているのだから、特徴的な PCSK9 に対する反応性を有するとして、全体として進歩性が認められてよいことになる。

したがって、この考え方に従えば、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って「参照抗体」と同一の方法により産生された「参照抗体」と競合する抗体について、「参照抗体を得ることを容易に想到することができたものと認められないから」、特段の論理付けをすることなく、その進歩性を認めることとしても、論理的な飛躍は存在しないことになる。

しかしながら、この場合には別の問題が生じることになる。上記のとおり、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って「参照抗体」と同一の方法により産生された「参照抗体」や競合抗体を含む結合中和抗体のみが、抗体の産生方法に特徴があるから進歩性が認められるべきであるにもかかわらず、請求項の記載は、生産方法が限定されたものとはなっていない。「本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから産生される抗体」そのものの発明に限定されていないのである。

仮に上記判決の判断が正しいのであれば、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って PCSK9 に対して異なる反応性を示すこととなった抗体の発明として請求項が記載されるべきと考える。プロダクト・バイ・

プロセスクレームについての最高裁判決（平成 27 年 6 月 5 日判決（平成 24 年（受）1204 号，同 2658 号））以前であれば、本件明細書記載の免疫化プログラムに従って免疫化された免疫化マウスから製造する方法で限定した抗体の発明として記載するべきであった。しかし、当該最高裁判決を経て、競合抗体をプロダクト・バイ・プロセスクレームで特定することが認められるのは、その出願時に物（＝抗体）をその構造又は特性により直接特定することが不可能であるか、又はおよそ实际的でないという事情が存在するときに限られるところ、本件明細書では進歩性が認められるべき競合抗体については、前述したように、本件特許の明細書において、表 2 に「典型的な重鎖及び軽鎖可変領域」の配列番号が記載されており、また抗体分子のアミノ酸配列を特定することが本件優先日当時に不可能又はおよそ实际的ではないという事情があったとは到底考えられないので、本件発明において、競合抗体をプロダクト・バイ・プロセスクレームで特定することは認められない。結果的に、具体的な重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列を有する特定の競合抗体の発明についてのみ、進歩性が認められるべきと解される。

<結論>

このようにしてみると、競合抗体についての発明に関しては、審決の論理で進歩性を検討しても、判決の論理で進歩性を検討しても、いずれの場合でも、具体的な重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列を有する特定の競合抗体の発明についてのみ、進歩性が認められるべきという結論となる。

以上

（原稿受領 2019.11.5）