

# バイオ医薬品における特許の現状

## 平成 18 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 1 部会

(小嶋 勝, 川本一行, 萩野幹治, 那須公雄, 神谷恵理子, 櫻井陽子, 遠藤朱砂, 南条雅弘)

### 目 次

1. はじめに
2. 抗体医薬と特許～“機能による特定”から“構造及び機能による特定”への変遷～
3. アンチセンス医薬～核酸関連の発明の審査～
4. 日本における RNAi の基本特許の動向～世紀の大発見と特許戦略～
5. 核酸医薬の旗手アプタマーの特許事情
6. バイオ医薬品と後発品
7. 遺伝子組換え G-CSF に関する特許と企業戦略
8. まとめ

### 1. はじめに

近年、医薬品におけるバイオテクノロジーを用いた製品の比率が増大してきているのに伴い、医薬品におけるバイオテクノロジー関連特許の重要性が注目される場所である。また、バイオテクノロジー関連特許では、従来の低分子化合物の特許にはなかった点が問題となることが多く、しばしば話題となっている。そこで、平成 18 年度バイオ・ライフサイエンス委員会の第 1 部会<sup>(1)</sup>では、バイオ医薬品における特許の現状について調査することとした。バイオ医薬品の技術概要に関しては、特許庁ホームページの「技術分野別特許マップについて」<sup>(2)</sup>において報告されているので本報告ではこれとは異なる観点から検討を行っている。

調査事例として、医薬製品の市場規模やバイオ医薬品に特有の論点等を考慮して上記目次の 2～7 のテーマを選択し、各委員が分担して調査・検討を行った。尚、各テーマの調査内容については、各担当委員の着目点によって形式が必ずしも一致しないことをご理解頂きたい。

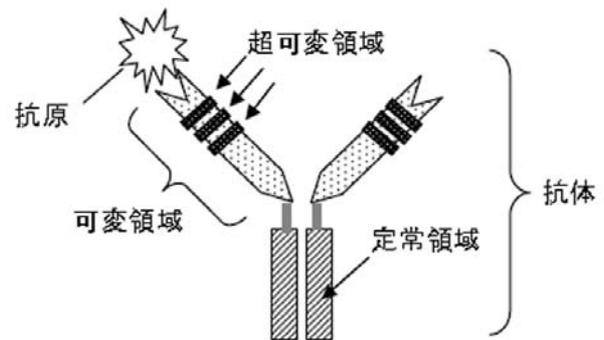
### 2. 抗体医薬と特許

～“機能による特定”から“構造及び機能による特定”への変遷～

#### 2-1. 抗体医薬および抗体クレーム

抗体医薬とは、生体内で免疫反応に関与する「抗体」というタンパク質を利用した医薬の総称である。抗体

は、抗原を認識する“可変領域”と、抗体の生理活性などを決定する“定常領域”とからなる(下図)。



1970 年代に開発されたマウス抗体<sup>(3)</sup>の場合、ヒトの体が抗体を異物として認識し、抗体の効果が減弱する欠点がある。この欠点を解決するために、組換え DNA 技術を利用してマウス抗体の可変領域だけを残し、その他の定常領域をヒト由来のものに置換する方法が確立された。大まかな技術開発の流れは、「マウス抗体」→マウス抗体中の可変領域以外をヒト由来とした「キメラ抗体」→マウス抗体中の超可変領域(可変領域中、特に抗原認識に関連する領域)以外をヒト由来とした「ヒト化抗体」→「完全ヒト抗体」という順番である。

抗体クレームは、抗原との結合性によって特定する例が多い<sup>(4),(5)</sup>。例えば「抗原 A に結合するモノクローナル抗体」のように、抗体そのものではなく抗原との結合性による特定も可能とされている。例えば、著名な抗体医薬である REMICADE (レミケード)<sup>TM(6)</sup>に関連する特許出願の一つである特表平 6-506120 号(出願人: New York University, Centocor, Inc.)のクレーム 1 は次の通りである:

「1. ヒトの腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) に対する高親和性マウスモノクローナル抗体であって、(a) 抗体 A2 の TNF との結合を競合的に阻害し、(b) ヒト TNF  $\alpha$  の中和性エピトープに結合する抗体。」

#### 2-2. 抗体医薬の例と特許

上記の技術開発の流れに沿って、著名な抗体医薬で

ある「HERCEPTIN (ハーセプチン)™」, 「HUMIRA (ヒューミラ)™」にまつわる特許トピックを紹介する。

### (1) 「HERCEPTIN」～技術開発の流れに伴って生じた抗体クレームの特許法上の争点～

米国 Genentech 社 (「G 社」) による HERCEPTIN (一般名「トラスツズマブ (trastuzumab)」) は, 1998 年に FDA (米国食品医薬品局) によって認可された乳ガン治療用のヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体である (HER2 は乳ガン細胞に関連する抗原)<sup>(7)</sup>。

HERCEPTIN もモノクローナル抗体である以上, 可変領域が同じであればマウス抗体と同じ抗原に結合する。それでは, マウス抗体の開示しかない特許出願について, キメラ抗体・ヒト化抗体 (HERCEPTIN に相当) も実施可能といえるか? あるいは「抗原 A に結合するモノクローナル抗体」というクレームの特許が成立した場合, ヒト化抗体は権利範囲に含まれるのか?

この争点に関連する有名な特許侵害裁判例を 2 つ紹介する<sup>(8)</sup>。

#### ① キメラ抗体・ヒト化抗体の実施可能要件が問題となった米国特許訴訟

この事件は, HERCEPTIN の販売行為などが, Chiron 社 (「C 社」) が所有する「ヒト HER2 抗原に結合するモノクローナル抗体」に関する US6, 054, 561 号 ('561 特許) の特許権の侵害にあたるとして, C 社が G 社を訴えた米国の特許訴訟である<sup>(9)</sup>。

'561 特許は 1984 年の米国出願 (最初の出願) に由来する一部継続出願が権利化されたものであり, この最初の出願当時, 「モノクローナル抗体」はハイブリドーマ由来の抗体を意味するのであって, 当時には存在しなかったとされるキメラ抗体・ヒト化抗体を含むほど広い意味ではなかった<sup>(10)</sup>。C 社は, 最初の出願から約 2 年の間に一部継続出願を行いつつ, その当時に確立されつつあったキメラ抗体・ヒト化抗体の概念をカバーするように“定義”のみを追加して<sup>(11)</sup>, それらの一部継続出願の一つが'561 特許となった。

連邦巡回区控訴裁判所 (CAFC) は, 上記追加された定義を参酌することによって'561 特許のクレームの「モノクローナル抗体」はキメラ抗体・ヒト化抗体を含むとの解釈をとったうえで, 「'561 特許の出願の際に追加された新規事項 (キメラ抗体等) については記述要件・実施可能要件を満たさず, 1984 年等の親出願の優先権を得られない。よって, '561 特許の全てのクレームは, 親出願以降に存在する先行技術を理由と

した新規性違反によって無効である」とした地裁の判断を支持した。

#### ② 「モノクローナル抗体」にヒト化抗体が含まれるかが問題となったドイツ特許訴訟

C 社はドイツにおいて上記の米国'561 特許のファミリーであるドイツ特許に基づいて米国同様に侵害訴訟を提起した。この「モノクローナル・マウス抗体」事件 (I-2 U 80/02) では, ドイツ連邦特許控訴裁判所は, クレームの「モノクローナル抗体」の範囲につき, 明細書に具体的に開示されたマウス抗体以外の意味に解釈可能な根拠がないから, 被告のヒト化抗体 (HERCEPTIN) は含まれないと判断した。

### (2) 「HUMIRA」～機能及び構造による発明特定の必要性～

#### ① 抗体の抗原結合部分の構造特定

上述したキメラ抗体から完全ヒト抗体への技術開発の流れは, 抗体の詳細な構造を解析する流れでもあった。構造解析の結果, 抗体は, 抗体全体としてだけでなく, 抗体の断片, すなわち抗原結合断片のみであっても抗原に結合する能力を有することがわかった。抗原結合断片は, 冒頭の図に示す各領域のうち抗原結合能を有する領域によって構成される。ヒト化抗体・完全ヒト抗体, さらに抗原結合断片を作製する際には, マウス由来のモノクローナル抗体につき, 可変領域, 超可変領域, 定常領域などの“構造”の特定が必要になる。

それらの構造の特定に関連するものとして, 米国 Abbott Laboratories 社による HUMIRA™ (一般名「アダリムマブ (Adalimumab)」) に関連する特許第 3861118 号 (出願人: Abbott Laboratories 社, 登録日: 2006.10.6) を紹介する。HUMIRA は, 現在上市されている最初の「完全ヒト抗体」である<sup>(12)</sup>。

#### ② HUMIRA に関連する特許案件

特許第 3861118 号は, 出願当初, 「ヒト抗体」およびその抗体全体を含有する「医薬組成物」だけでなく, より広い権利範囲を意図した, 抗体の「抗原結合部分」および同部分を含有する「医薬組成物」などがクレームされていた。審査経過によれば, 実施可能要件具備の問題として (i) 「抗原結合部分」の発明として開示されている範囲, 及び (ii) 1 種の抗原結合部分 (具体的には F (ab')<sub>2</sub> 断片) の薬理効果の実験結果に基づいて, その 1 種以外を含めて広く「抗原結合部分を含有する医薬組成物」が, 抗体全体と同様の薬理効果を示すといえるか否か, の 2 つが主な争点となったようである。結果として「SEQ ID No: 1 のアミノ酸配列を

含む軽鎖可変領域 (LCVR) 及び SEQ ID No:2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (HCVR) を有する単離されたヒト抗体。」という請求項 1 のほか、(i) の争点については明細書に具体的に開示されている特定の「(Fab 断片, Fd 断片等から選択される) 抗原結合部分」への限定, (ii) の争点については「抗原結合部分を含む医薬組成物。」を削除したうえで「請求項 1 記載の抗体を含有する医薬組成物。」のクレームの権利化が図られた。

本件は、抗原結合部分および同部分を含む医薬組成物の発明の権利化について、その構造の特定と関連づけた機能、すなわち薬理効果の実験結果などが必要となる点を示すものである。

### 2-3. おわりに

抗体は、構造で特定するタンパク質一般とは異なり、抗原を認識する“機能”によっても特定可能である点に特色があり、現実にもそのような特定方法での権利化が図られてきた。しかし、上記 HERCEPTIN の裁判例にもみられるように、“機能”を特定することによって広い範囲のクレームを記載したとしても、キメラ抗体・ヒト化抗体の作製ガイド、例えば抗体の構造(特に、抗原認識領域の構造)の開示がなければ権利範囲は限定的に解釈される。さらに、完全ヒト抗体である上記 HUMIRA の特許案件にもみられるように、抗原結合部分を含めた広い権利を取得するためには、抗原結合部分の“構造”と対応づけて“機能”を特定する必要がある。抗体医薬の特許実務は、従来の“機能による特定”だけではなく、“構造と機能とを組み合わせた特定”へと大きく変遷しつつある。

(担当：河本一行)

## 3. アンチセンス医薬～核酸関連の発明の審査～

### 3-1. Vitravene とは

- (1) 米国アイシス社 (ISIS Pharmaceuticals, Inc.)<sup>(13)</sup> が開発した Vitravene (登録商標) は、アンチセンス法を利用した世界初の医薬 (アンチセンス医薬品) である。アンチセンス法とは、DNA → mRNA → タンパク質という遺伝子情報の流れ (セントラルドグマ) を mRNA に相補的なオリゴヌクレオチドを利用して遮断することによって特定の遺伝子の発現を抑制する方法である。様々な疾患の治療に対してアンチセンス法の適用が検討されている。
- (2) Vitravene の対象疾患はエイズ患者のサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎である。有効成分はアン

チセンスオリゴヌクレオチドアナログ (d(P-thio) (GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCG), deoxyribonucleic acid eicosasodium salt) であり、CMV の増殖に必要な IE2 遺伝子に結合し、その遺伝子発現を抑える。高い特異性によって副作用が少ないとされる。

- (3) 米国に続き欧州、ブラジル及びオーストラリアで Vitravene の販売許可が獲得されている。日本国内での Vitravene の開発・上市の予定はない。

### 3-2. Vitravene の関連特許

- (1) Vitravene に関してオレンジブック (米国 FDA, Orange book) には 4 件の特許 US5, 264, 423, US5, 276, 019, US5, 442, 049, US5, 595, 978 が掲載されている<sup>(14)</sup>。
- (2) 日本において Vitravene をカバーする特許は特許第 2708960 号 (発明の名称: サイトメガロウイルス感染の作用を変調するオリゴヌクレオチド) と思われる。本特許は、平成 3 年 8 月 14 日 (優先日平成 2 年 8 月 16 日) に出願された国際出願 PCT/US91/05815 に基づくものであり、審査請求時における代表的な請求項は次の通りであった。

【請求項 1】 サイトメガロウイルスの IE1, IE2 又は DNA ポリメラーゼ遺伝子から誘導される RNA または DNA の少なくとも一部分と特異的にハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 9】 配列: GGA CCG GGA CCA CCG TCG TC, .. (中略) .., または CGC AAG AAG AAG AGC AAA CGC<sup>(15)</sup> の内のひとつ少なくとも一部分の DNA 又は対応する RNA 若しくは前メッセンジャー RNA に対して相補的なオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 13】 配列: CTG TCA AGT GGC ACC ATA CG, .. (中略) .., GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG, .. (中略) .., ACT CGG GCT GCC ACT TGA CAG, のうちのひとつの少なくとも一部分を含むサイトメガロウイルスの DNA または対応する mRNA 若しくは前メッセンジャー RNA と特異的にハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

- (3) 審査の結果、「アンチセンス法が公知であること及び CMVs の IE1, IE2 又は DNA ポリメラーゼが公知であることから当業者が容易に想到し得たものである」, 「請求項で特定された塩基配列は公

知の CMVs 遺伝子の一部であるが、それら以外の CMVs 遺伝子の任意の断片と比較して格別顕著な効果を有することを客観的に確認できない以上、上記塩基配列からなる断片を採用することに格別の困難性は認められない」として、これらの請求項の進歩性が否定された。これに対して出願人は、特定の配列に対してハイブリッド形成し得るオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体に限定した上で、「引例は単に CMV の遺伝子の配列を記載しているに過ぎず、それらの配列に基づいてウイルス感染の作用を変調するために有用なオリゴヌクレオチドを同定することは当業者に容易ではない」と反論し、併せて明細書の記載内容に基づく効果を主張した。以下に補正後の代表的な請求項を示す。

【請求項 1】 DNA ポリメラーゼ遺伝子の mRNA キャップ部位、AUG 領域、保存アミノ酸領域または塩基 608 ～ 697 もしくは 1109 ～ 1159 間の CMV 挿入領域の少なくとも一部分と特異的にハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 13】 次のいずれかの配列：GGA CCG GGA CCA CCG TCG TC, … (中略) …, または CGC AAG AAG AAG AGC AAA CGC の少なくとも一部分の DNA 又は対応する RNA もしくはプレ mRNA に対して相補的なオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 17】 次のいずれかの配列：CTG TCA AGT GGC ACC ATA CG, … (中略) …, GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG, … (中略) …, または ACT CGG GCT GCC ACT TGA CAG の少なくとも一部分を含む、サイトメガロウイルスの DNA または対応する mRNA もしくはプレメッセンジャー RNA と特異的にハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

- (4) 審査が進められ、請求項 1 については「…少なくとも一部分と特異的にハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド類似体」との表現に関して、「特定のヌクレオチドとハイブリッド形成しうるオリゴヌクレオチドの数は一般に 12 ～ 13 であるという技術常識からすれば、請求項に記載の特定の部位又は領域に単にハイブリッド形成し得るオリゴヌクレオチドは無数に存在し、その中から特異的なハイブリッド形成

が可能であり、しかも明細書に開示された効果と同等の効果を奏するアンチセンスを選択することは当業者に過度の実験を要求する（実施可能要件を満足しない）」と指摘された。また、請求項 13, 17 については、「少なくとも一部」との表現は、特定の塩基配列のうちほんの数個のものも含むことになり、それら全ての DNA 等に相補的なオリゴヌクレオチド等が特異的に CMV の複製を阻害し得るとは考えられず発明が的確に特定されていない（記載要件を満足しない）」とされた。これに対して反論することなく補正が行われた結果、標的配列との相補性で規定された発明（請求項 1 及びその従属項）、及び配列で規定された発明（請求項 5 及びその従属項、請求項 11 及びその従属項）に特許が成立した（特許第 2708960 号）。

（特許第 2708960 号の代表的な請求項）

【請求項 1】 次のいずれかの配列：GGA CCG GGA CCA CCG TCG TC, … (中略) …, もしくは CGC AAG AAG AAG AGC AAA CGC <sup>(16)</sup> 又は少なくとも 12 ヌクレオチドユニットの連続する配列を有するその一部に対して相補的なオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 5】 次のいずれかの配列：CTG TCA AGT GGC ACC ATA CG, … (中略) …, GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG, … (中略) …, もしくは ACT CGG GCT GCC ACT TGA CAG <sup>(17)</sup> を有するオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

【請求項 11】 配列 ID 番号 22 の配列 (GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG) を含む、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体。

- (5) ここで、請求項 1 に規定されるオリゴヌクレオチドには、標的配列（21 ～ 22 ヌクレオチドからなる配列（合計 24 個））に対する完全な相補性が必ずしも要求されない点に注目したい。請求項 1 は文言上、標的配列に対して完全な相補性を有するオリゴヌクレオチド等に加え、標的配列の一部分に相補的なオリゴヌクレオチド等を包含する。つまり、膨大な種類のヌクレオチド等が請求項 1 でカバーされる。これに対して明細書で具体的に示された配列の数は少ない。審査ではこの点は指摘されなかった。

一方、請求項 5 に列挙された 27 種の配列は、ヒトサイトメガロウイルスに対する活性評価試験に使用されたオリゴヌクレオチド類似体に対応す

るが、一部の配列についてはその有用性が明細書中に明示されていないようである。尚、欧州において本特許に対応する特許（EP0544713B1）<sup>(18)</sup>が成立しているが、そのクレーム 1（本特許の請求項 1 に対応する）では標的配列に対する完全な相補性を要求している点、及び本特許の請求項 5 に直接対応するクレームは存在しない点に注目したい。

### 3-3. おわりに

ある疾患の治療のターゲットになる領域が特定されるとともに、当該領域に対して実際に有効な分子（オリゴヌクレオチド等）が見出された場合、実験によってその有用性（用途）が裏付けられたものに加え、理論上有用であろうと予想される分子についても網羅的に権利化を図ることが通常であろう。現行の審査基準によれば、出願時の技術常識に照らしても、請求項に係る発明の範囲まで、発明の詳細な説明に開示された内容を拡張ないし一般化できるとはいえない場合には、特許法第 36 条第 6 項第 1 号の規定に適合しないと判断される<sup>(19)</sup>。裏を返せば、技術常識に照らして合理的である限り、実際に有用性が確認された範囲を超えた権利化も可能であることになる。しかし、ライフサイエンス分野は予測可能性が極めて低い分野であり、拡張ないし一般化できる範囲は極めて限定的である。有用性が実証された範囲を超えた権利化は容易でない。

一方、核酸・タンパク質関連の発明を規定する場合、具体的な配列によるのではなく（又は具体的な配列の記載に合わせて）機能的な表現や「～配列の少なくとも一部」等の表現が使用されることも多い。このような表現の使用は、請求項に幅を持たせるために有効であるものの、常に明確性やサポート要件の問題を孕んでいる。このような表現を使用することで初めて明確且つ的確に規定できる発明の存在を否定はしないが、以上の問題を念頭におけばその安易な使用は慎むべきである。明細書の開示内容に見合った範囲で発明を規定できるよう、用語の選択には十分な注意が必要とされる。もっとも、広い範囲での権利化を望むのであれば、このようなテクニカルな問題に注意を払うことよりも、請求項の範囲をサポートする十分な量の実験データを用意することに努めるべきであろう。

（担当：萩野幹治）

## 4. 日本における RNAi の基本特許の動向 ～世紀の大発見と特許戦略～

### 4-1. はじめに

2006 年のノーベル医学生理学賞は、RNA 干渉（RNA interference；以下、RNAi）の発見の功績により、米スタンフォード大学教授の Andrew Z. Fire と米マサチューセッツ大学教授の Craig C. Mello に決定した。RNAi が発見されてからわずか 8 年での受賞であり、既に一般化されている DNA の増幅技術である PCR に匹敵する大発見であると評価されている。RNAi は、標的とする mRNA を特異的に分解できるため、病気の原因となるタンパク質の翻訳についても特異的に阻害でき、医薬品の開発に大きく期待できるからである。これまでも、アンチセンス核酸、DNA エンザイム、リボザイム等の核酸分子が注目されてきたが、特異性、活性の強さ、安定性等の問題から核酸医薬品の開発への道のりは険しいものであった。しかし、RNAi の発見により、特異性及び活性の強さに関する問題点が大きく改善され、再び、核酸医薬品の実用化に熱い視線が注がれ始めた。RNAi の発見にノーベル医学生理学賞が授与されたことは、RNAi 研究の推進にさらに追い風となり、バイオ分野における特許出願件数においても RNAi 関連技術に関する出願が増加し続けるものと推測される。

ここで、RNAi についてももう少し詳しく説明すると、RNAi とは、細胞内で転写された mRNA がこれと相補的な塩基配列を持つ二本鎖の RNA（dsRNA）によって特異的に分解される生命現象のことである。この現象は、アンチセンス鎖が相補的な mRNA に 1:1 の割合で張り付いて単純に阻害するのではなく、細胞内の dsRNA が RNase III の一種である Dicer によって siRNA（small interfering RNA）と呼ばれる 21～23mer の短い dsRNA 断片に切断され、この siRNA と RISC 複合体（RNA-induced silencing complex）とが再利用されながら相補的な mRNA を分解することによるものである。Fire らは、1998 年に線虫（*C. elegans*）を使った実験で RNAi を世界で初めて発見し、標的遺伝子の発現をアンチセンス RNA 単独よりも強く抑制することを報告したのである。しかしながら、Fire らは、RNAi が哺乳動物でも再現できることを実証するには至らず、ノーベル賞は受賞したものの、後述する RNAi の基本特許の取得といった観点では劣勢に立たされる要素を含むことになるのである。つまり、Fire らは、インターフェロン誘導能を有さない線虫を使ったことが世紀の発見を成し遂げた要因とな

ったが、哺乳動物細胞で dsRNA の処理によって生じるインターフェロン誘導を回避するアイデアを見出せなかったのである。

2001 年になると、Max Plank 研究所の Tuschl らは、21mer の短い dsRNA を用いれば、哺乳動物細胞で問題となっていたインターフェロンの誘導を引き起こすことなく RNAi を引き起こせることを報告した。この発見以降、siRNA とは、哺乳動物細胞で RNAi を引き起こせる 21 ~ 23mer の dsRNA のことを意味するようになり、siRNA をバイオ医薬品として使用することに対する期待が急速に高まったのである。Tuschl らは、siRNA に関する特許出願の時期においては Fire らに後れを取ったが、哺乳動物細胞で RNAi を実現可能とするために siRNA の長さに限定を付けて出願しているため、RNAi の基本特許の実用的価値の面において、Fire らよりも有利に立てる可能性があるように思われる。

#### 4-2. RNAi 技術の特許動向について

RNAi 技術の特許動向については、特許庁による「平成 17 年度特許出願技術動向調査 (<http://www.jpo.go.jp/shiryuu/index.htm>)」に詳細にまとめられているので、ここでは特に注目すべき点について記載する。

RNAi 関連特許の PCT 出願の件数は、1998 年から 2003 年にかけて 1,280 件あり、大半が米国 (56%) で、2 位に日本 (8.6%)、3 位にドイツ (6.6%) と続いている。2000 年以降急激に上昇している。技術区分的に見ると、いずれの分野でも米国が他を圧倒しており、日本国籍の出願人は「医薬・医療」分野の出願が多く、要素技術的に見ると「細胞・組織等への導入／ターゲティング」が中心となっている。

各国で特許権の設定登録がされた RNAi 関連特許の件数は、平成 18 年 4 月現在、米国で 14 件、欧州で 5 件、日本で 3 件、合計 22 件である。

#### 4-3. 主要な基本特許の審査

##### (1) Fire らの特許出願

Fire らが発明した「二本鎖 RNA による遺伝子阻害」の発明は、米国仮出願 (US60/068, 562) 及び米国特許出願 (US09/215, 257) に基づく優先権を主張して 1998 年 12 月 21 日に国際出願 (PCT/US98/27233) され、米国においては特許権が成立している (US6506559B1)。日本においては、2000 年に国内移行され、2003 年 1 月 10 日に出願審査の請求がされ、2006 年 4 月 11 日に最初の拒絶理由通知がされている。以下に、日本における Fire らの特許出願 (特願

2000-525538 ; 以下、Fire 特許出願) の注目すべき請求項を示す。

「【請求項 1】 標的遺伝子の発現を阻害するのに十分な量のリボ核酸 (RNA) を細胞に導入することを含み、その RNA は、標的遺伝子の一部と比較して同一のヌクレオチド配列を有する二本鎖構造を含むものである、細胞の標的遺伝子の発現を阻害する方法。

【請求項 10】 同一のヌクレオチド配列が少なくとも 50 塩基長である請求項 1 記載の方法。

【請求項 22】 (a) 標的細胞が標的遺伝子を含有し、そして標的遺伝子が標的細胞において発現するような、標的細胞を含有する生物体を用い；(b) 生物体にリボ核酸 (RNA) を接触させ、その RNA は二重のリボ核酸鎖である二本鎖構造で構成され、その鎖の一つは標的遺伝子の一部分と二重鎖を形成することができるものであり；そして (c) RNA を標的細胞に導入し、それにより標的遺伝子の発現を阻害することを含む、標的遺伝子の発現を阻害する方法。」

拒絶理由通知では、特許法 37 条違反と、請求項 1 ~ 21 に係る発明にはヒトの治療方法が含まれているとして同法第 29 条第 1 項柱書違反とが指摘されている。日本においては、哺乳動物を対象とした「細胞の標的遺伝子の発現を阻害する方法」が特許されたとしても、ヒトを対象とした場合には医療行為に含まれるため、同法第 29 条第 1 項柱書違反で拒絶するというのが特許庁の判断のようである。米国においては、治療方法のクレームが認められているため、ヒトを対象とした治療方法であっても拒絶理由には該当しないが、本願に対応する米国特許 (US6506559B1) では、請求項 1 に *in vitro* の要件と下位クレームの要件を付加して特許査定に至っているため、日本においても同様の補正がされる可能性が高いと思われる。

また、本願の請求項で興味を持たれるのは、請求項 10 において RNA の長さを“少なくとも 50 塩基長”と記載している点と、実施例において線虫でしか実験を行っていない点である。請求項 1 においては、RNA の長さに限定は加えられていないが、実施可能要件を満たすためには少なくとも 50 塩基長 (米国特許においては 25 塩基長) の RNA を対象とするものとして限定解釈される可能性があり、対象とする動物種についても、線虫では有効であるが哺乳動物までは権利が及ばないと限定解釈される可能性がある。この限定解釈について、審査経過では問題とはならない可

能性があるかもしれないが、特許権が成立した後は、権利範囲の解釈について争いが生じる可能性があると思われる。

## (2) Tuschl らの特許出願

日本に出願されている Tuschl ら特許出願の主要なものは2つある。その1つは、2001年3月30日に優先権を主張して PCT 出願 (PCT/US01/10188) され、2002年に国内移行されたものであるが、まだ出願審査の請求がされていない (特願 2001-573036 ; 以下、Tuschl 特許出願①)。この PCT 出願は、米国にも国内移行されているが、まだ審査段階に入ったばかりである。さらに、米国では、この PCT 出願が優先権の基礎とした3出願 (US06/193, 594, US06/265, 232, EP00126325.0) を基礎とした米国本出願 (US09/821, 832) がなされ、審査は既に開始されているが、未だ特許査定には至っていない。

また、日本に出願されているもう1つの特許出願は、2001年11月29日に優先権を主張して PCT 出願 (PCT/EP2001/013968) され、2003年に国内移行されたものであるが、2004年8月12に出願審査の請求がされ、2006年5月23日に最初の拒絶理由通知されている (特願 2002-546670 ; 以下、Tuschl 特許出願②)。以下に、Tuschl 特許出願②の注目すべき請求項を示す。

【請求項 1】単離された二本鎖 RNA 分子であって、各 RNA 鎖が 19～25 塩基長を有し、該 RNA 分子は標的特異的な核酸変化が可能なものである、上記 RNA 分子。

【請求項 13】下記のステップを含む、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の二本鎖 RNA 分子の作製方法：

- (a) 各々が 19～25 塩基長を有する 2 本の RNA 鎖を合成するステップであって、この RNA 鎖は二本鎖 RNA 分子を形成することができるものである、上記ステップ、
- (b) 二本鎖 RNA 分子が形成される条件下で合成 RNA 鎖を結合させるステップであって、得られる二本鎖 RNA 分子は標的特異的な核酸変化が可能なものである、上記ステップ。

【請求項 27】有効物質としての請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの二本鎖 RNA 分子と、薬学的キャリアを含む、医薬組成物。」

拒絶理由通知では、特許法 29 条第 2 項違反と同法第 36 条第 4 項並びに第 6 項第 1 号及び第 2 号違反が

指摘されている。進歩性違反については全ての請求項について指摘されており、本願明細書に記載の「24 及び 25 塩基長を有する RNA 鎖」が優先権の基礎出願には記載されておらず、出願前の引用文献には、「単離された二本鎖 RNA 分子であって、各 RNA 鎖が 21 又は 22 塩基長を有し、少なくとも 1 つの鎖が 2～4 塩基からなる 3' 突出部を有するものであり、該 RNA 分子は標的特異的な RNA 干渉が可能なもの」が記載されていることを理由に、同程度の機能・性質を有する分子を取得することは、当業者であれば容易に想到し得ることであるとされている。また、請求項 26～28 の医薬に係る発明については、「発明の詳細な説明に薬理データ又はそれに代わる記載はないし、また、そのような技術常識が本願出願時に存在していたともいえないから、発明の詳細な説明の記載からでは、該請求項に係る発明の薬理効果が明らかなものとはいえない」とされている。この点について、審査官は、各請求項に係る発明の各 RNA 鎖の塩基長は「19～23 塩基長」に限定し、医薬品に係る請求項 26～28 を削除すればよいことを示唆している。

Tuschl 特許出願②と同じ PCT 出願から米国に移行された本願に対応する米国出願は、審査段階では拒絶理由通知を受けたが、「二本鎖 RNA 分子の作製方法」に係る発明 (請求項 13 に対応) について分割出願を行い、2006年7月18日に特許査定がされている。日本において Tuschl 特許出願②が今後どのような審査経過を辿るのかについてはわからないが、先願の Fire 特許出願の明細書では、RNA の塩基数を少なくとも 50 塩基長 (米国特許においては 25 塩基長) と記載しているところ、Tuschl 特許出願①及び②では、「21～23 塩基長」及び「19～23 塩基長」に限定して記載しているため、先願の Fire 特許出願が特許査定された場合であっても、後願の Tuschl 特許出願が特許査定されれば、Fire らによる薬効を発揮し得る RNA の実施は制限される可能性があると思われる。また、Tuschl 特許出願については、Fire 特許出願のように線虫に限った実施例ではなく、ヒトを含む哺乳動物の細胞での実施例が記載されているが、ヒトに対しては特許法 29 条第 1 項柱書違反の拒絶理由が想定され、ヒト以外であっても *in vitro* での実施に限定して解釈される可能性があるものと思われる。

## 4-4. 最後に

RNAi に関する基本特許及び周辺特許の出願数は近年急速に増加し、主要な技術に関する特許は網羅されつつあるようである。しかしながら、RNAi 技術を利

用したバイオ医薬品は、すでに開発が先行しているアンチセンス核酸医薬品の情報を利用でき、疾患と遺伝子の関係さえ明らかとなれば、低分子化合物のスクリーニングでは必須であった作用メカニズムの追跡も不要となり、医薬品の開発に必要な時間と労力が大きく軽減できるものと思われる。RNAi に関する特許については米国に先行されているが、RNAi 技術を利用したバイオ医薬品が実用化されるまでには、RNA 分子の大量合成や生体中での安定性等のさまざまな問題点がある。これらの問題点を克服する新しい技術を日本が開発し、日本から世界に向けて第二世代の RNAi 技術にまつわる基本特許が生まれることを望みたいものである。

(担当：那須公雄)

## 5. 核酸医薬の旗手アプタマーの特許事情

### 5-1. アプタマー (aptamer) とは

生化学辞典(東京化学同人)によれば、「in vitro セレクション法<sup>(20)</sup>によって得られた機能性 RNA の総称」と説明されている。この定義は、NCBI<sup>(21)</sup>の MeSH の定義に基づくものであるが、現在では、アプタマーの取得手法を限定することなく、「抗体のように標的タンパク質と特異的に結合する能力をもったオリゴヌクレオチド」との認識で捉えられている。

アプタマーは、特定の立体構造を有する核酸で、抗体では実現できなかった高い親和性と特異性をもってターゲットに結合させることが可能である。また、抗体ではタンパク質、アンチセンス RNA や siRNA では核酸と標的の種類が限定されているのに対して、アプタマーでは、核酸やタンパク質に限定されず、炭水化物や低分子化合物、ウイルスも標的にすることができる。しかも人工的に大量合成が容易なことから、新しい医薬材料として注目されている。そして、ペガプタニブ (pegaptanib)<sup>(22)</sup> ナトリウムのように、欧米ですでに実用化されたアプタマー薬もある。

### 5-2. アプタマー創薬の特許事情

#### (1) SELEX 法に関する特許事情

標的分子に特異的なアプタマーのスクリーニング過程において、SELEX<sup>(23)</sup> 法の利用が必須とは限らないが、特定の標的に対して、人工的に特異的に結合できる核酸医薬を作る有用なリサーチツールであることに疑いはない。

SELEX 法に関しては、国際出願され (WO91/19813<sup>(24)</sup>)、米国 (USP5270163) だけでなく、日本 (特許 2763958)、ヨーロッパ (EP0786469B1)

をはじめ、各国で成立している。SELEX 法については、種々の応用、改良方法も、同発明者 (L.GOLD) からのグループから、上記国際出願の一部継続出願となって特許されている<sup>(25)</sup>。更に、米国では、SELEX 法以外に、「標的物質と特異的に親和性を有する非天然由来の核酸リガンド」という旨のターゲットを限定しないアプタマーそのものをクレームした特許が米国で成立している (USP5475096, 5670637)<sup>(26)</sup>。

日本では、アプタマー全体を網羅せんとするような対応の特許は成立していないし<sup>(27)</sup>、リサーチツールである SELEX 法の特許権の効力も SELEX 法を利用して取得したアプタマー薬には及ばない。しかしながら、SELEX 法に関する特許群は、2011 年まで存続するので、アプタマー創薬が臨床試験に入る可能性があるときは、SELEX に関する特許群に留意すべきである<sup>(28)</sup>。

#### (2) アプタマー創薬及びその臨床応用に関する特許事情

アプタマーの具体的構造は標的の種類により異なるので、特定のターゲットに対して核酸配列を具体的に特定したアプタマー毎に特許が成立することになる。このため、アプタマー創薬を目指すベンチャーから、標的及び構造を特定したアプタマーに関する特許出願が相次いでいる。

しかし、特定のターゲットに対するアプタマーを合成できたとしても、これを医薬として臨床応用するためには、生体内での安定化が重要である。アプタマーの生体内での延命化技術としては、現在のところ、PEG 化が最も有用と思われる。オリゴヌクレオチドであるアプタマーの PEG 化については、ENZON<sup>(29)</sup> が所有している分岐 PEG を連結させる技術 (USP5959455<sup>(30)</sup>) がある。従って、アプタマー創薬には、この PEG 化技術を利用するか、新たな代替え技術を開発することが必要となろう。

### 5-3. 実用化されたアプタマー医薬「ペガプタニブ ナトリウム」の特許背景— Macugen の場合—

ペガプタニブナトリウムは、Eyetechnic 社 (現在 OSI) という眼科専門の米国新薬ベンチャーにより、血管新生型加齢黄斑変性症 (AMD)<sup>(31)</sup> 治療薬として、2005 年 1 月に、Eyetechnic 社とファイザー社から、「Macugen」という商品名で、米国で上市された。日本でも 2008 年に上市が予定されている。

ペガプタニブに関する米国特許事情を見てみると、抗 VEGF RNA リガンドに関する特許<sup>(32)</sup> (USP6426335) 以外に、生体内でのアプタマーの寿命延命のためのポ

リマーとの複合化、PEG化などに関する複数の特許が利用されており、オレンジブック<sup>(33)</sup>に掲載されている米国特許だけでも6件ある。

治療薬としてのペガブタニブナトリウムを実用可能にしたのはEyetechn社であるが、ペガブタニブナトリウムに関する特許としては、ギリードサイエンス社<sup>(34)</sup>をはじめとする他社が所有しており、Eyetechn社、ファイザー社は、これらの特許権者から、特許の束として全てライセンスを受けている。

#### 5-4. 日本国内のアプタマー創薬ベンチャーにむけて

上述のように、ターゲット毎にアプタマーを見つけて出すことにより、新薬開発の道を開けることから、日本の研究機関からアプタマーに関する特許出願が相次いでおり、すでに特許成立したものもある<sup>(35)</sup>。しかしながら、これらのアプタマーの取得にあたっては、SELEX法の利用は不可欠と思われる<sup>(36)</sup>。SELEX法とアプタマーに関する特許群は、ギリードサイエンス社が所有しているが、医薬品に関しては、Archemics社が2001年にexclusive licenceを取得した<sup>(37)</sup>。

アプタマー創薬を目指すベンチャーとしては、Archemics社からライセンスを取得するか<sup>(38)</sup>、独自技術の開発が急務である。また、前述のように、臨床応用に向けては生体内での安定化が重要な鍵となる。

リサーチツールであるSELEX法に関する特許権の満了が近づくとつれ、アプタマー薬の開発競争は加速するに違いない。アプタマー創薬を目指すベンチャーは、自己のアプタマーを守る特許取得はもちろん、臨床応用に向けては、さらに独自技術の開発<sup>(39)</sup>、安定化を含む他の特許の動向についても注視すべきである。

(担当：神谷恵理子)

## 6. バイオ医薬品と後発品

### 6-1. 医薬品業界における後発品

医薬品業界の新薬メーカーは、自社製の特許期間の満了により、有効成分が同じで低価格の後発品<sup>(40)</sup>が発売されることによる売り上げ低下の問題に直面する。我が国における後発品の市場シェアは数量ベースで16%程度(2004年度)だが、欧米諸国ではより後発品の利用が進んでおり、特に米国では50%を超えている。近年我が国でも、医療費削減のため国をあげて後発品の利用促進が検討されている。

従来、後発品の参入は低分子化合物を有効成分とする医薬品に関する問題であった。しかしながら、2000年代に入り1980年代に登場したタンパク質製剤が特

許期間満了の時期を迎え、現在それらの後発品に注目が集まっている<sup>(41)</sup>。

後発品は、その有効成分の安全性や有効性は先発品により確認されているとされ、先発品と同等であることを示すための限られた試験<sup>(42)</sup>のみで承認を得ることができる。後発品の開発を考えた場合、タンパク質製剤などのバイオ医薬品は、糖鎖修飾や不純物が異なるなど低分子化合物と比較して製造条件の違いが最終産物に反映されやすい<sup>(43)</sup>ことが問題となる。このため、欧州や米国で申請されたタンパク質製剤の後発品の審査は、先発品との同等性の評価をめぐり難航していた。そのような状況の下、欧州医薬品庁(EMEA)は2006年にバイオ医薬品の後発品審査に関するガイドラインを公表した<sup>(44)</sup>。そして2006年4月、スイスサンド社の組換えヒト成長ホルモン「オムニトロープ(Omnitrope)(商品名)」(一般名：ソマトロピン)を欧州における初のバイオ医薬品の後発品として承認した<sup>(45)</sup>、<sup>(46)</sup>。米国では、先発品メーカーなどの反対から米国医薬品局(FDA)がオムニトロープの審査を一時中断したためサンド社がFDAを提訴し、この訴えに対して、裁判所はFDAによる審査遅延は不当との判決を下した。これを受けてFDAは、2006年5月に欧州に続きオムニトロープを承認した<sup>(47)</sup>。これらの承認を契機として、今後特許期間の満了したバイオ医薬品に次々と後発品が現れるのであろうか。

### 6-2. バイオ医薬品の後発品に関する問題

多くの試験が免除される後発品の承認は、その安全性や有効性を担保するため慎重に検討されなければならない。この点に関して、今回の承認によりあらゆるバイオ医薬品について後発品承認のためのルートが確立された訳ではない。

まず米国では申請方法が問題となる。バイオ医薬品は、一般に化学合成により製造され構造の明らかな低分子化合物と比較して構造が複雑であり、また製造方法の影響を大きく受けることから、米国では低分子化合物を規制する法律(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA)とは異なる法律(Public Health Service Act, PHSA)の規制を受ける。今回承認を受けたヒト成長ホルモンは低分子化合物と同様に扱われていたため<sup>(48)</sup>、FDCAに規定される既存の後発品申請方法を利用することができた<sup>(49)</sup>。一方、大部分のバイオ医薬品が規制されるPHSAにはFDCAのような簡易な申請方法は規定されていない。FDAはPHSA下の医薬品の後発品申請には新たな法律の制定が必要であると述べている<sup>(50)</sup>。

また、今回のオムニトロープの承認の特徴として、ヒト成長ホルモンが糖鎖修飾されていない単純タンパク質であったことが挙げられる。糖タンパク質の場合、単純タンパク質と比較して構造が複雑で先発品との比較はより困難である。米国においてFDAはさらに、ヒト成長ホルモンは長期間にわたり使用されてきた実績があること、作用メカニズムが既知であったことなども先発品との類似性判断に重要であったと述べている。条件の異なる他のバイオ医薬品は、如何にして先発品との同等性や類似性を証明すればよいのであろうか。バイオ医薬品の後発品の承認要件に関する今後の動向が注目される<sup>(51)</sup>。

なお、今回米国では、オムニトロープは先発品との「治療学的同等性」<sup>(52)</sup>がない、すなわち代替調剤は認められないと判断された<sup>(53)</sup>。代替調剤制度は、医師が処方箋に記載した医薬品を薬剤師が調剤変更の認められている同成分の後発品に変更できる制度であり、欧米での後発品の利用促進に貢献している。バイオ医薬品の代替調剤の可否も興味を持たれるところである。

### 6-3. 結び

我が国ではバイオ医薬品の後発品についての審査方法が検討されている段階<sup>(54)</sup>でガイドライン作成などには至っていない。しかしながら今後様々なバイオ医薬品に順次特許期間満了が訪れるのに伴い、後発品申請が加速することは間違いない。バイオ医薬品における製品のライフサイクルマネージメントはこれまで以上に重要になってくるであろう。

(担当：櫻井陽子)

## 7. 遺伝子組換え G-CSF に関する特許と企業戦略

### 7-1. G-CSF とは

組換え DNA 技術と分子生物学の進歩を基にして、ヒトエリスロポイエチン（商品名「EPOGEN」）を上市した米国アムジェン Amgen 社は、非常な成功を収めてバイオ医薬品業界最大手となった。ヒトエリスロポイエチンは造血（赤血球生成）促進作用があり、慢性の腎臓病治療に非常な効果を示す医薬品である。Amgen 社の次のターゲットは、顆粒球コロニー（形成）刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF）であった。

G-CSF は、顆粒球産生促進作用があり、細胞表面上の特異的な受容体に結合することにより好中球系細胞において、前駆体細胞の分化、増殖を促進し、成熟好中球の機能を促進する蛋白質である。天然型には

174 アミノ酸（分子量約 18kDa）と 180 アミノ酸（分子量約 20kDa）の 2 種がある。G-CSF は、化学療法時、放射線治療後及び骨髄移植後の好中球増加促進、再生不良性貧血、等の各種疾患に伴う好中球減少症の治療等の臨床応用が開発され、特に悪性腫瘍治療の化学療法等と組み合わせて使用すると非常に効果がある医薬品である。

### 7-2. フィルグラスチムとその改良

Amgen 社はその遺伝子工学技術を利用してフィルグラスチム Filgrastim（商品名「ニューボジェン Neupogen」）の開発に成功した。フィルグラスチムは、E.coli を産生細胞として使用して生産され、175 アミノ酸から構成される、ヒト膀胱癌細胞由来の蛋白質（r-metHuG-CSF、分子量約 18.8 (kd)）である。E.coli 内発現に必須の N 末端メチオニンが追加されており、E.coli 内で生産されるためグリコシル化されていない（糖鎖を持たない）点で、天然ヒト G-CSF とは異なる<sup>(55)</sup>。ニューボジェンは、1991 年 2 月 20 日に米国 FDA に承認された（FDA 番号 BLA103353）。

フィルグラスチムの主な特許としては、米国特許第 4810643 号（Production of pluripotent G-CSF）、同第 5104651 号（Stabilized hydrophobic protein formulations of G-CSF）、前者の対応国内出願として、特許第 1856517 号（特定のアミノ酸配列をコードする塩基配列を含む DNA）、1729335 号、2527365 号その他が挙げられる。後者の国内対応出願として、特許第 2888969 号等（安定化された医薬製剤）等が挙げられる<sup>(56)</sup>。

しかし、フィルグラスチムは体内安定性に乏しく、その使用には毎日の注射が必要であった。体内安定性、放出制御を目的としては、蛋白質の活性発現部位への水溶性高分子の導入が定法であるが、通常蛋白質の比活性低下を招き、かつ分子的、機能的不均一性が生じる問題があった。そこで Amgen 社は活性低下を生じず、1 回投与するだけで 11 日間は同等の効果が得られるペグフィルグラスチム peg-filgrastim（フィルグラスチムとモノメトキシポリエチレングリコールとの共役縮合体）を開発した。ペグフィルグラスチムは製品名「ニューラスト Neulasta」として 2002 年 1 月 31 日に米国 FDA に承認された（BLA125031）<sup>(57)</sup>。

ペグフィルグラスチムに関する主な特許としては、米国特許第 5824778 号（Chemically-modified G-CSF）、日本国特願平 06-517294（審判係属中）並びにその分割出願である特願 2003-333761（審判係属中）、2005-

333253 及び 2005-333254 号が挙げられる。蛋白質の活性発現部位への水溶性高分子の導入の問題を克服し、より優れた利便性を有する点に発明の特徴があると思われる。上記特許により、Amgen 社は米国ではフィルグラスチムの特許存続期間に続くベグフィルグラスチムの存続期間を確保できたことになる。

1992 年 1 月に Amgen 社は、中外製薬の特許権 (G-CSF の精製方法) に対する非侵害確認及び無効確認の訴えについてワシントン連邦地裁へ提起したが、1992 年 5 月には、両者の和解が成立し、アメリカ、カナダ、メキシコでは Kirin-Amgen 社が単独販売し、その他の世界市場 (欧州、日本等) ではお互いに訴訟せず自由競争を行うこととなった。2002 年 5 月には、Amgen 社は、EU、スイス及びノルウェーにおけるフィルグラスチム及びベグフィルグラスチムの事業を Roche 社から買収した。尚、Roche 社は、東欧、中東、アフリカ、アジア及びラテンアメリカでのライセンスは維持した。2003 年 8 月には、Genentech 社 (米国特許第 4704362 号、5221619 号及び 5583013 号特許権者) と Amgen 社のアメリカでの侵害訴訟の和解が成立した (米国カリフォルニア北部地裁、参考 CAFC01-1098)。両者は互いの訴えを取り下げ、Amgen 社は Genentech 社にライセンス料ではない一時金を支払った。2005 年の全世界のフィルグラスチム及びベグフィルグラスチムの売り上げは、35 億ドルに上っている (Amgen 2005 Annual Report)。

### 7-3. レノグラスチム

一方、中外製薬は、上記 Amgen 社とは異なる細胞から由来し、異なる製造方法で生産するレノグラスチム Lenograstim (商品名「ノイトロジン Neutrogen」)、中外アベンティス Aventis 社製の商品名は「グラノサイト Granocyte」を開発した。レノグラスチムは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を産生細胞として使用して生産され、174 アミノ酸から構成される、ヒト口腔癌細胞由来の糖蛋白質 (r-HuG-CSF、分子量約 20 キロ (kd)) である。製造方法が異なるため N 末端メチオニンを持たずに糖鎖を含む点に特徴がある<sup>(58)</sup>。

レノグラスチムの主な特許としては、特許第 1616202 号 (特定の導電率を有するヒト G-CSF)、特許第 2116515 号 (感染防禦剤)、特許第 1708537 号 (糖蛋白質の製法) その他、糖蛋白質分離製法、界面活性剤や含硫還元剤及び酸化防止剤を含有する製剤、徐放性製剤等に関する種々の特許が挙げられる。フィルグラスチムとの構造の相違、その結果生じる特性の

相違、製造方法の相違等により特許性が認められたと考えられる。

1991 年に上記ノイトロジンが日本で上市され、欧州各国では 1994 年にグラノサイトが上市された。中外製薬は、1999 年 1 月に英国、翌年 7 月に独国、2002 年 1 月に仏国で自社単独販売を開始した。2005 年の 12 月期の売上高は 323 億円である (中外製薬 Annual Report 2005)。味の素社は、中外製薬の G-CSF 及び EPO の製造に使用した方法は特許第 2576200 号 (CHO 細胞を使用する生理活性蛋白質製造法) の技術的範囲に属するとして特許訴訟を提起したが、2005 年 12 月に東京地裁において請求棄却の判決が出され、味の素特許には無効審決が出された。そして知財高裁において控訴棄却及び請求棄却の判決が出されている (平 19.2.27, 事件番号平 18 (ネ) 10038 及び平 17 (行ケ) 10732)。

### 7-4. ナルトグラスチム

更に、協和発酵は、E.coli を産生細胞として使用して生産され、175 アミノ酸から構成される、ヒト末梢血中マクロファージ由来の蛋白質 (分子量約 19 (kd)) であるナルトグラスチム Nartograstim (商品名「ノイアップ Noiup」) を開発した。E.coli 内発現に必須の N 末端メチオニンが追加され、グリコシル化されていない点はフィルグラスチムと共通するが、N 末端付近の特定箇所にも 5 個の置換を有するため蛋白質の高い活性及び安定性を示すことを特徴とする<sup>(59)</sup>。

ナルトグラスチムの主な特許としては、特許第 2129167 号 (アミノ酸配列の一部が置換されているヒト G-CSF ポリペプチド)、特許第 2673099 号 (新規ポリペプチド)、特許第 2517100 号 (蛋白質の精製法) が挙げられる。特定部位のわずか 5 個の置換により優れた効果が生じるため、特許が認められたと考えられる。

ノイアップは、1994 年 4 月 1 日に製造承認され、2006 年 3 月期の通期実績は 46 億円 (仕切価、荷送ベース) である (協和発酵 Annual Report)。

### 7-5. 遺伝子組換え蛋白質の特許

上記のように遺伝子組換えアミノ酸蛋白質である G-CSF では、特定箇所の僅かな相違によりそれぞれ特許が認められている。遺伝子組換えアミノ酸蛋白質の分野では製造方法及び効果と密接に関係する構造が非常に重要であり、特定箇所の構造により特許性が判断されて保護されている。又、体内安定性を高めたベグフィルグラスチムのように、技術的困難性があり優れた効果を有する周辺改良発明について特許が認めら

れる場合、独占的に実施できる期間の実質的延長が可能である。従って、各企業は自社製品について数多くの特許を多面的且つ連続的に出願又は取得して、独占的市場の確保及び製品寿命を延長するため事業戦略的に利用している。

(担当：遠藤朱砂)

## 8. まとめ

一般的には、バイオ医薬品とは、バイオテクノロジーを用いて作り出されたペプチドあるいは蛋白医薬品と核酸医薬品であると考えられる。蛋白医薬品としては、遺伝子クローニング技術により大量生産される活性蛋白質に始まり、更には、アミノ酸配列が置換されたキメラ蛋白質(「抗体医薬」参照)或いは修飾により安定性などの機能が高められた蛋白質(「G-CSF」参照)等へと進歩してきた。また、核酸医薬品としては、これまでの遺伝子治療用医薬品(「アンチセンス医薬」参照)に加え、更には核酸の非遺伝子機能に基づく医薬品の開発も注目される場所である(「アプタマー」, 「RNAi」参照)。今回の調査では、化学構造だけでなく機能的な記載等によって特定されることが多いバイオ医薬品に関連する発明が、従来の医薬品における主に化学構造によって特定される低分子化合物に基づく発明とは異なる様々な問題を孕んでいることが改めて浮き彫りになった。

(第1部会副委員長 小嶋 勝)

## 注

### 1. はじめに

(1)小嶋 勝, 河本一行, 萩野幹治, 那須公雄, 神谷恵理子, 櫻井陽子, 遠藤朱砂, 南条雅弘

(2)([http://www.jpo.go.jp/shiryouto/s\\_sonota/tokumapf.htm](http://www.jpo.go.jp/shiryouto/s_sonota/tokumapf.htm))  
の免疫工学・バイオ医薬品のテーマ

### 2. 抗体医薬と特許

(3)特定の抗原に対する単一の抗体(モノクローナル抗体)を作製するハイブリドーマ技術が1970年代に開発され、マウス由来のモノクローナル抗体(マウス抗体)が作製されるようになった。

(4)バイオテクノロジー委員会第2小委員会「抗体特許の権利取得上の留意点」知財管理 Vol.53 No.7 (2003)

(5)2001年の三極プロジェクトによる“リーチ・スルー”クレームについての比較研究報告書(和文抄録)([http://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai3/pdf/1312-027\\_b3b\\_reach.pdf](http://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai3/pdf/1312-027_b3b_reach.pdf)) 13, 14頁によれば、特定の受容体を認識するモノクローナル抗体のクレームについ

て、その受容体が明確に記載されていれば実施可能要件・明確性の各要件を満たすとされている。

(6)米国 Centocor 社による REMICADE (一般名「インフリキシマブ (infliximab)」)は、遺伝子組換え技術によりマウス抗体の可変領域とヒト抗体の定常領域とが結合された抗腫瘍壊死因子(TNF)キメラモノクローナル抗体である。適応症として、関節リウマチ・クローン病などが挙げられている(商品 Web ページ:<http://www.remicade.com/global/index.jsp>)。

(7)我が国では、国内初の組み換えヒト化モノクローナル抗体として2001年6月に発売された(「日経バイオビジネス」2001.8, 50頁)(商品 Web ページ:[www.herceptin.com](http://www.herceptin.com))。

(8)いわゆるハーセプチン事件(本文で紹介した米国判決及びドイツ判決)は、バイオテクノロジー委員会第2小委員会「最近の抗体特許の権利範囲が争点となった判決についての一考察」知財管理 Vol.54 No.12 (2004)に詳しい。

(9)Chiron Corp. v. Genentech, Inc., 363 F.3d 1247, 1253, Fed. Cir. 2004, Docket No.03-1158

(10)最初の出願(1984年の出願)は、ハイブリドーマ技術によって作製された、抗原HER2に結合するマウス抗体(454C11など)とそのアミノ酸配列を開示していたが、キメラ抗体・ヒト化抗体には言及されていなかった。

(11)1985年および1986年に行われた一部継続出願にて、用語の定義として「抗体」にはキメラ抗体・ヒト化抗体が含まれる点、「モノクローナル抗体」の用語は、その抗体の作製源などによって限定されない点が明細書に追加された。しかし、それらの一部継続出願にも、キメラ抗体・ヒト化抗体の作製方法は開示されなかった。

(12)適応症として関節リウマチなどが挙げられており、上記REMICADEと同様の作用原理の薬剤である。一部にマウス由来の部分が残されている上述のヒト化抗体とは異なり、「ヒューミラ(R)」ではマウス由来の部分が完全に除去されている(商品 Web ページ:<http://www.humira.com>)。

### 3. アンチセンス医薬

(13)アイシス社は、RNAを利用した医薬・治療法の分野のリーディングカンパニーであり、その特許戦略には注目すべき点が多い。目を引くのが保有特許数である。実に1,500件を超える特許を保有し、積極的なライセンス活動を展開する。アイシス社のウェブサイト<http://www.isispharm.com>/参照。

(14)この中でも、Vitraveneの有効成分であるアンチセン

スオリゴヌクレオチド及びその用途に関する US5, 442, 049 及び US5, 595, 978 が中心的な特許といえる。(US5, 442, 049 のクレーム 1) : 配列番号 22 の配列 (GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG) を含むオリゴヌクレオチド。(US5, 595, 978 のクレーム 1) : CMV 網膜炎を罹患した動物に対して、配列番号 1 (GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG) のオリゴヌクレオチド及び製薬上許容可能な担体を含む組成物を硝子体内注射で投与することを、CMV 網膜炎の治療法。(US5, 595, 978 のクレーム 4) : 配列番号 1 (GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG) のオリゴヌクレオチド及び製薬上許容可能な担体を含む組成物。

(15) Vetravene の有効成分に直接関係する部分を下線で示した (以下同様)。

(16) 21 ~ 22 ヌクレオチドからなる配列が合計 24 個列挙される。

(17) 21 ~ 22 ヌクレオチドからなる配列が合計 27 個列挙される。

(18) EP0544713B1 の代表的なクレーム : (クレーム 1) 以下の配列のいずれか一つの DNA, それに対応する RNA 又はプレメッセンジャー RNA に相補的であり, サイトメガロウイルスの IE1, IE2 又は DNA ポリメラーゼ遺伝子に由来する RNA 又は DNA の少なくとも一部に対して特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体 : GGA CCG GGA CCA CCG TCG TC, .. (中略) .., CGC AAG AAG AAG AGC AAA CGC ; (表 2 で特定された配列のいずれか)。(クレーム 2) 以下の配列を含む, クレーム 1 のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド類似体 : GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG (配列番号 22)。

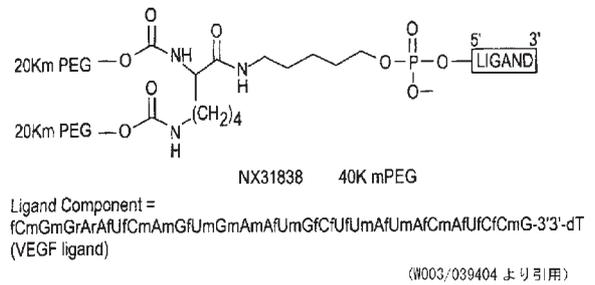
(19) 特許・実用新案審査基準, 第 I 部第 1 章明細書及び特許請求の範囲の記載要件, 2.2.1.1 第 36 条第 6 項第 1 号違反の類型 (3)

#### 5. 核酸医薬の旗手アプタマーの特許事情

(20) コロラド大学の L.Gold らによって開発され, SELEX 法ともいう。ランダムな配列の DNA プールから, 転写により RNA プールをつくり, そこから目的のターゲットと所定以上の結合能を有する RNA を選択し, それらを逆転写し, 増幅する。このプールについてさらに転写, 選択, 逆転写, 増幅を繰り返すことにより, 目的の機能性 RNA を選び出す方法である。

(21) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

(22) VEGF (血管由来増殖因子) を標的とするアプタマーで PEG 化されている。下記のような化学的構造を有している。



(23) Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment

(24) 発明者 : Gold Larry, Tuerk Craig 国際出願日 : 1991 年 6 月 10 日

(25) 主なものとして, USP5660985 (5 位, 2 位が修飾されたピリミジンを用いる SELEX), USP563459 (溶液 SELEX), USP5567588 (光化学 SELEX) などがあり, 日本でも対応する出願が複数存在している。

(26) これらの米国特許は, いずれも SELEX 法の基本国際特許出願である WO91/19813 の優先権主張基礎出願となっている米国出願の一部継続出願が登録されたものである。

(27) WO91/19813 の日本に移行された特許出願は, 方法に関する請求項が特許されているだけである。

(28) アプタマー創薬のための SELEX 法の使用は, 当該特許権の実施にあたり, 試験研究による侵害免責 (特 69 条, 35USC271 条 (e)) 適用はないとされる可能性が高い。企業コンプライアンスの点から, 方法の使用に関するライセンス取得が望まれる。

(29) <http://www.enzon.com/techonology/peg/peg.htm>

(30) 対応の日本特許は特許 3626494 号で, 2014 年まで存続する。

(31) 血管新生型加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration: AMD) 網膜下などに新生血管が生じ, そこから出血や滲出性病変が生じて視力が低下する疾患で VEGF が関与している。

(32) 本件は国際出願されていて (WO98/18480), 日本においても特許が成立している (特許 3626503)。

(33) オレンジブック (Orange Book) : FDA (米国食品医薬品局) が先発医薬品との生物学的同等性を認証した後発医薬品のリストの名称 オレンジブック掲載の米国特許は, 下記の 6 件。USP5959455 (Enzon), USP5932462 (ShearwaterPolymer), USP6011020 (ネクスター), USP6 113906 (ネクスター), USP6147204 (ネクスター), USP6426335 (ネクスター)

( ) 内は, 出願時の assignee を示す。

(34) SELEX 法を開発した GOLD が設立したネクスターを

- 吸収した会社である。<http://www.gilead.com>
- (35) 例えば、産業技術総合研究所所有の特許 3463098 (HIV-1 及び HIV-2 の Tat タンパク質を標的するアプタマー)、特許 3612551 (C 型肝炎ウイルスの NS3 プロテアーゼを標的とするアプタマー) や、科学技術振興機構所有の特許 3655550 (Raf-1 を標的とするアプタマー) などが挙げられる。
- (36) 実際、明細書には、取得方法の説明として SELEX 法が記載されている。
- (37) BioCentury, THE BERNSTEIN REPORT ON BioBusiness January 22, 2007
- (38) 例えば、日本においても、東京大学発のベンチャー Ribomic (<http://ribomic.com>) が Archemic 社からライセンスを受けている。
- (39) 例えば、日本発の修飾核酸塩基に関する特許も成立しており (北海道大学発ベンチャーの特許 3677510)、これについては製薬会社との共同開発も進められているようである (平成 18 年 1 月 24 日付け、ジェネテックラボのニュースリリース)。
- ## 6. バイオ医薬品と後発品
- (40) 低分子化合物の後発品は商品名でなく有効成分の一般名 (generic name) で処方されることが多いため「ジェネリック医薬品」とも呼ばれる。
- (41) 例えば、日経バイオビジネス 2004 年 7 月号 68 ~ 80 頁、日経バイオテクビジネスレビュー 2006.4.24 など。
- (42) 日本においては、規格及び試験方法、安定性試験、生物学的同等性試験の項目で審査される。
- (43) バイオ医薬品の後発品は先発品との同一性の問題から「ジェネリック」という用語を用いずに「バイオシミラー (biosimilar)」、 「シミラーバイオリジクス (similar biologics)」、 「フォローオンバイオリジクス (follow-on biologics)」 などと呼ばれる傾向にある。本稿では低分子化合物と同様に「後発品」と呼んでいる。
- (44) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- (45) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/omnitrope/omnitrope.htm>
- (46) ソマトロピンの物質特許はジェネンテック社が保有していたが、2003 年に特許期間が満了した。先発品として、ジェネンテック社のニュートロピン (Nutropin)、

- ファイザー社のジェノトロピン (Genotropin) がある。
- (47) <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/somatropin/default.htm>.
- (48) 血液製剤、ワクチン、細胞、ウイルス、タンパク質などの生物製品は PHSA に規制されるが、ヒト成長ホルモンを含む一部のタンパク質は PHSA の対象とされていない。
- (49) FDCA には通常の新薬申請 (NDA) (505 (b) (1)) の他に、簡易申請 (ANDA) (505 (j)) と、いわゆる「ペーパー NDA」 (505 (b) (2)) という申請方法が規定されている。ANDA は有効成分の物理化学的同一を前提としており、臨床試験は健康人における血中の薬物動態を先発品と比較する生物学的同等性試験のみでよい。「ペーパー NDA」は新薬申請方法の 1 つであるが、公知の文献等の情報に基づき一部の試験を省略することができる。今回サンド社は、オムニトロープについてペーパー NDA を申請した。
- (50) 2007 年 2 月 14 日、Henry Waxman 議員らにより、バイオ医薬品の後発品承認のため PHSA を改正する法案 (H.R.1038) が提出されている。
- (51) EMEA は単純タンパク質であるヒトインスリンとヒト成長ホルモンに加えて、糖タンパク質である顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) とエリスロポエチンについて個別のガイドラインを公表している。
- (52) 治療学的同等性は生物学的同等性などに基づき評価される。
- (53) フランスでは、バイオ医薬品の後発品 (biosimilar) は低分子化合物の後発品 (generic) と区別され、代替調剤は認められないこととなった。
- (54) 平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」
- ## 7. 遺伝子組換え G-CSF に関する特許と企業戦略
- (55) <http://www.neupogen.com/>参照。
- (56) [https://www.jpo.go.jp/shiryuu/s\\_sonota/map/kagaku11/2/2-10-3.htm](https://www.jpo.go.jp/shiryuu/s_sonota/map/kagaku11/2/2-10-3.htm) 参照。
- (57) <http://www.neulasta.com> 参照。
- (58) [http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/di/scholar/item/drug\\_data/neu/if/neu\\_if.pdf](http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/di/scholar/item/drug_data/neu/if/neu_if.pdf) 参照。
- (59) [http://www.nihs.go.jp/dbcb/Biologics\\_forum/Bioforum-3/3-Kuwabara.pdf](http://www.nihs.go.jp/dbcb/Biologics_forum/Bioforum-3/3-Kuwabara.pdf) 参照。

(原稿受領 2007.6.18)