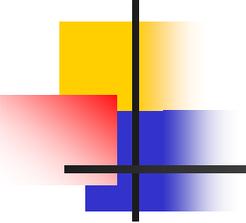


# 抗体医薬の開発および 特許出願に際して留意すべき事項

特許業務法人原謙三国際特許事務所

弁理士 松村 一城

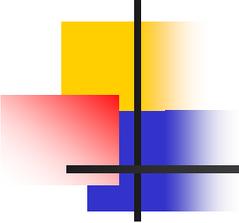


# 講義概要

---

1. 基本特許(上流特許)との関係において  
留意すべき事項

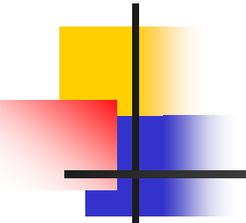
2. 特許出願において留意すべき事項



# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

## 1.1 抗体作製技術に関する基本特許

- ①キメラ抗体 Genentech / Cabilly 特許
- ②ヒト化抗体 MRC / Winter 特許  
PDL / Queen 特許
- ③ヒト抗体ライブラリー CAT / Griffiths 特許  
Dyax / Lanner 特許
- ④ヒト抗体マウス Abgenix / Kucherlapati 特許  
Medarex / Lonberg 特許  
キリンビール特許



# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

## 1.1 抗体作製技術に関する基本特許

---

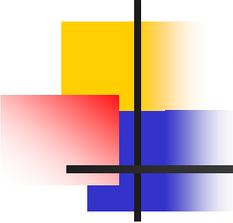
### 特許2912618号 (MRC / Winter 特許)

#### 【請求項1】

1番目の抗体由来のIG軽鎖もしくはIG重鎖の可変領域における3つの相補性決定領域(CDR)の全てと、

該1番目の抗体ではない抗体のフレームワーク領域とを含む  
改変抗体結合部位であって、

該1番目の抗体の抗原結合特性が該CDRによって当該改変抗体結合部位に付与されている改変抗体結合部位。



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

### 1.2 研究開発段階、出願段階・特許取得後

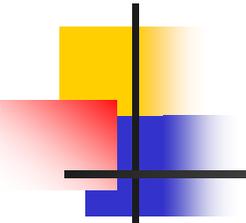
#### ①研究開発段階で留意すべき事項

リサーチツールとしての基本特許の使用

・・侵害となる場合とならない場合

#### ②出願段階・特許取得後に留意すべき事項

自己の特許発明が、他人の特許発明の  
利用発明となるか否か



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

### 1.2 ① リサーチツールとしての利用

---

#### 特許権の効力が及ばない範囲

試験または研究のためにする特許発明の実施  
(特許法69条1項)

①特許性調査

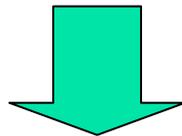
②機能性調査

③改良・発展のための試験

# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

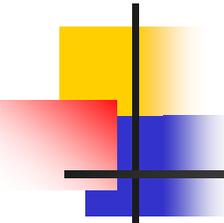
## 1.2 ① リサーチツールとしての利用

- (例) 研究開発段階で、  
抗体の製造方法(特許)を使用



(A) 上記方法自体を研究対象とする試験  
(ex. 上記方法自体を改良するために使用)  
→ 非侵害

(B) 上記方法を研究手段とする使用  
→ 正当権原がなければ侵害



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

### 1.2 ① リサーチツールとしての利用

- ・特許発明を**研究手段**とする使用→ライセンス料の支払要

#### (事例1)

- ・特許発明: 抗原

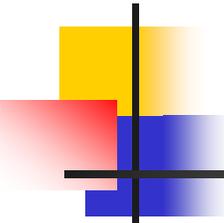
抗体医薬の研究開発において、当初抗体を作製する段階で一度だけ利用されるリサーチツール

- ・ライセンスなし→一回だけ侵害することになる

#### (対応)

抗原の特許権者に必ずライセンスを受ける。

<事例1, 2の出典: 特許発明の円滑な利用のための方策に関する調査  
研究報告書; (財)知的財産研究所>



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

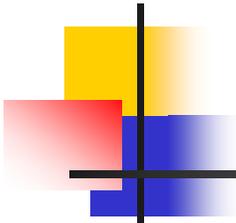
### 1.2 ① リサーチツールとしての利用

#### **(事例2)**

- ・特許発明: 抗体作製用TGマウス
- ・抗体医薬スクリーニングのため、当初抗体を作製する段階でのみTGマウス利用。作製された抗体の工業的生産には不使用。
- ・ライセンスの対価・TGマウスの利用料+TGマウスを利用して作製された抗体の売上に基づくライセンス料含有。

#### **(対応)**

- ・市場性が高そうな抗体医薬の開発→TGマウスを利用(∵早期開発)。
- ・市場性がそれほど高くなさそうな抗体医薬の開発→自前の技術で抗体作製。



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

### 1. 2 ① リサーチツールとしての利用

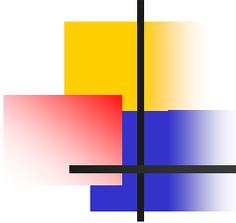
#### ★リサーチツールの円滑利用のためのガイドライン

##### ・OECDガイドライン

一つの特許の対価の高額化を抑制すべく、リーチスルー型ロイヤリティ、高額の前払い一時金は好ましくないと提言。

##### ・日本製薬工業会ガイドライン

医薬研究開発過程におけるスクリーニング目的の使用には、使用者は速やかにライセンスを求め、権利者は合理的な条件で非独占的に広くライセンスすべき。



# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

## 1.2 ② 利用発明

★基本特許自体の改良・発展を目的とする試験  
→非侵害、特許取得可能→「利用発明」→ライセンス料要

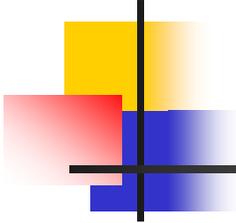
(例)基本特許:ヒト化抗体作製技術(MRC / Winter 特許)

### 【請求項1】

1番目の抗体由来のIG軽鎖もしくはIG重鎖の可変領域における3つの相補性決定領域(CDR)の全てと、

該1番目の抗体ではない抗体のフレームワーク領域とを含む改変抗体結合部位であって、

該1番目の抗体の抗原結合特性が該CDRによって当該改変抗体結合部位に付与されている改変抗体結合部位。



# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

## 1. 2 ② 利用発明

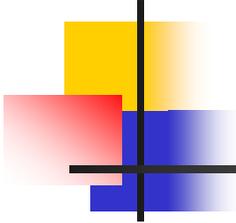
### 利用発明

他人の先行特許発明を含む発明

#### 【請求項1】

ヒトTFに対するマウスモノクローナル抗体のV領域相補性決定領域(CDR)及びヒト抗体V領域フレームワーク領域(FR)を含んで成るヒト型化V領域において、前記CDRが、次のアミノ酸配列……





# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

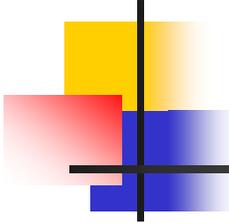
## 1. 3 対応策

---

### ② 独自技術で勝負

<例> ; (株)イーベック

- ・マウスを用いず完全ヒト抗体作製  
(改変EBウイルス使用)  
→海外特許不使用、副作用排除、コスト安
- ・マウスを免疫して得られた抗体より50~100倍  
高活性



## 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

### 1.3 対応策

---

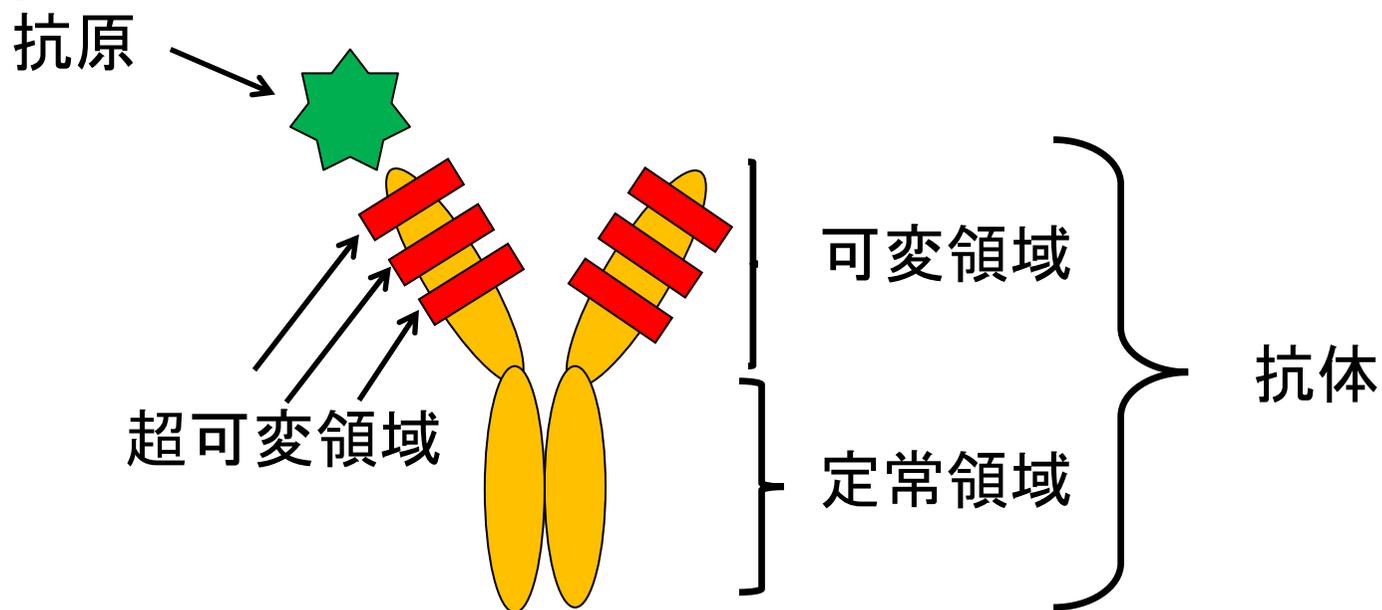
#### ★ベーリンガーインゲルハイムとの大型契約

(2008/9/29)

- ・売上高 約1兆8000億円(2007年)
- ・完全ヒト抗体のプログラムの一つにつき、独占的ライセンス
- ・前払い金88億円、開発ステージに応じたマイルストーン、販売実績に応じたロイヤリティ

# 抗体発明

## 1. 抗体自体の発明



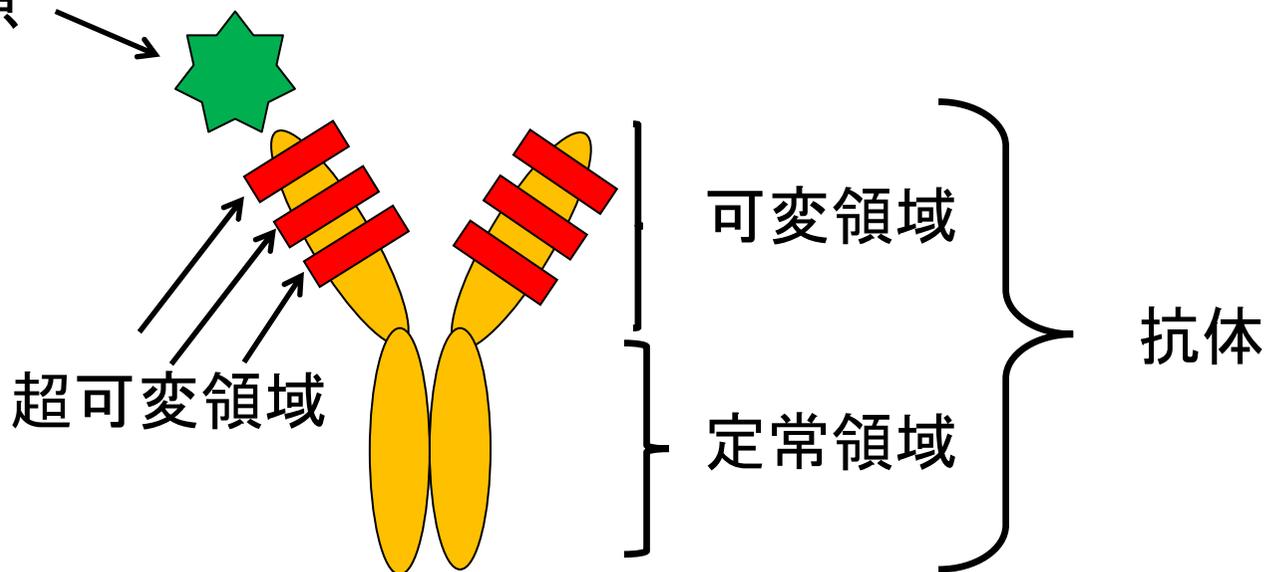
- ・抗原性が非公知の物質Bに対する抗体Aを取得
- ・抗体の構成を変えた(組換え、変異)
- ・独自のハイブリドーマに作らせた

抗体の発明

# 抗体発明

## 2. 用途の発明

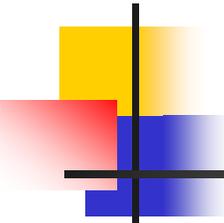
抗原



抗原Bが疾患Xの原因になることが分かった

→疾患Xの治療に抗原Bに対する抗体Aが使用できた

用途の発明



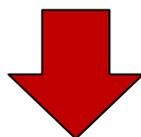
# 1. 基本特許との関係で留意すべき事項

## 1. 3 対応策

---

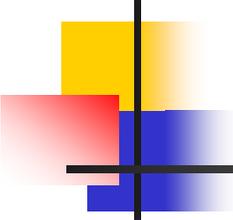
- ・顕著な効果を持つ新規抗体の発明

- ・抗体の新規用途発明



- ・基本特許を有する企業等との相互ライセンス

- ・役割分担



## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.1 特許取得のために必要な要件

---

#### 1. 新規性

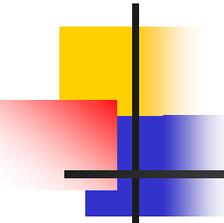
- ①化合物として新しい
- ②用途が新しい

#### 2. 進歩性

- ①想到非容易：従来技術から容易に想到し得ない  
取得困難
- ②顕著な効果：従来技術から予測できない効果

#### 3. サポート要件

明細書によって裏付けられているか



## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.2 進歩性

---

#### ・想到非容易について

特許4134166

#### 【請求項1】

ヒト免疫グロブリンVH鎖のCDR1、CDR2およびCDR3が、それぞれ配列番号4、5および6に示されるアミノ酸配列からなり、かつ、

ヒト免疫グロブリンVL鎖のCDR1、CDR2およびCDR3が、それぞれ配列番号10、11および12に示されるアミノ酸配列からなることを特徴とするヒト抗体。

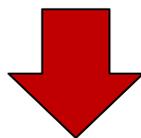
## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.2 進歩性

#### 拒絶理由

引用文献に、

- ①IL-18阻害剤が記載され、
- ②具体例として、マウス由来のIL-18抗体が記載され、
- ③好ましいIL-18抗体は完全にヒト由来のものである旨、及び、
- ④ヒトの抗体を産生する技術について記載されている。



文献1の記載に基づき、ヒト抗ヒトIL-18抗体やその断片を製造し、その配列を決定することは、容易になし得たことである。

## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.2 進歩性

#### 拒絶理由に対する対応

##### ① 想到非容易

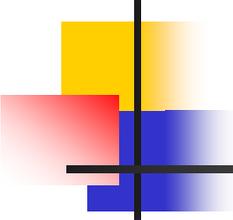
引用文献の抗体作製法：Tg動物

本願の抗体作製法：ファージディスプレイ

動物を免疫して作製した抗ヒトIL-18抗体には、ヒトIL-18と動物のIL-18とで酷似した部分を抗原決定領域とした抗体は含まれないため、本願抗体は、**引例に基づいて取得することは困難**である旨を主張。



進歩性肯定



## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.2 進歩性

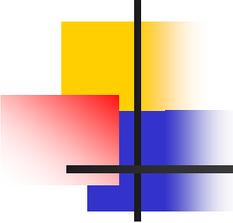
---

#### ★想到非容易主張のために有用な記載

##### ・着目点の新しさ

(例)

- ①抗原Aが従来抗原性を有するものとして知られていなかった。
- ②従来とはエピトープが違う。
- ③抗原性があることは公知であるが、従来スクリーニング方法では抗体が得られなかった。



## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.2 進歩性

---

#### ★効果

審査基準 第VII部 第2章 1.3.3

抗原Aが公知であり、抗原Aが免疫原性を有することが明らか  
な場合には、「抗原Aに対するモノクローナル抗体」の発明は進歩  
性を有しない。ただし・・・他の特性等によりさらに特定された発  
明であって、その発明が当業者が予測できない有利な効果を奏  
する場合には、進歩性を有する。

**仮に構成想到非容易が認められなくても、予測できない  
有利な効果を奏する抗体であれば進歩性が認められる。**

## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.3 サポート要件

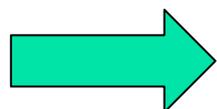
#### ★サポート要件

請求項に記載された発明は、明細書によって十分に裏付けられていなければならない。

(例) 特許4134166 の【請求項4】： CDR配列の改変体

配列番号3～7および9～11のいずれかに示されるアミノ酸配列において、

1またはそれ以上のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加され、かつ、ヒトインターロイキン-18に結合することを特徴とするヒト抗体。



IL-18結合能が失われると判断→拒絶

## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

### 2.3 サポート要件

**(例) 「モノクローナル抗体」にヒト化抗体が含まれるか？**

#### **★US特許訴訟**

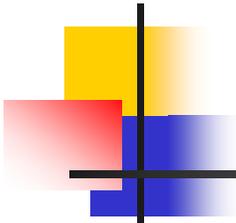
・原告の特許発明: ヒトHER2抗原に結合するモノクローナル抗体

明細書: マウス抗体の開示のみ。ヒト化抗体については定義のみ記載、実施例なし。

・被告: ヒト化抗HER2モノクローナル抗体 (HERCEPTIN) を販売



ヒト化抗体は実施可能に記載されていないため非侵害



## 2. 特許出願に際し留意すべき事項

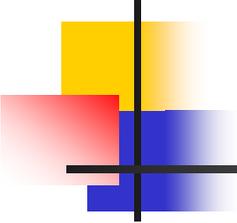
### 2.4 サポート要件

---

請求項をできるだけ減縮せずにサポート要件を満たすためには・・・

**★できるだけ多くの実施例を記載★**

 請求項の範囲が広い場合、範囲内でできるだけ多くの抗体が効果を奏することを示すデータを記載する。



## まとめ

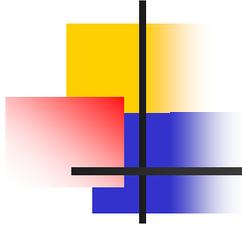
---

### ①基本特許との関係で留意すべき事項

- (Ⅰ) 研究手段としての基本特許の利用
- (Ⅱ) 利用発明
- (Ⅲ) 独自技術の開発、他社との提携

### ②特許出願に際し留意すべき事項

- (Ⅰ) 進歩性主張のため、想到非容易であることに関する根拠、顕著な効果を意識
- (Ⅱ) できるだけ多くの実施例を記載し、請求項にかかる発明を幅広くサポート



ご清聴ありがとうございました。