知的財産権判例ニュース

生田哲郎◎弁護士・弁理士／佐野辰巳◎弁護士

発明に含まれる医薬組成物の全体について、実施できる程度に明細書の発明の詳細な説明の記載がなされていないとされた事例

［知的財産高等裁判所　令和元年６月26日判決　平成30年（行ケ）第10043号］

１．事件の概要

本件は、不特定多数の医薬に用いることができる抗体を含有する、医薬組成物の発明に係る特許に対する無効審判請求が不成立とされた審決が取り消された事例です。原審判では、実施可能要件およびサポート要件違反（無効理由１）、拡大先願（無効理由２）、進歩性欠如（無効理由３）、明確性要件違反（無効理由４）が争われ、審決ではいずれの無効理由も成り立たないとされました。本件訴訟では、無効理由１～４の成否が争われましたが、裁判所は無効理由１の実施可能要件についてのみ判断しました。

２．本件特許発明の内容

本件特許（特許第4954326号）の特許請求の範囲には請求項１～６が記載されており、その全ての請求項に対して無効審判が請求されました。請求項２～６は請求項１を引用する従属請求項です。請求項１に係る発明（本件発明１）は次のとおりです。

「【請求項１】少なくとも可変領域の１つのアミノ酸がヒスチジンで置換され又は少なくとも可変領域に１つのヒスチジンが挿入されていることを特徴とする、抗原に対するpH5.8でのKDとpH7.4でのKDの比であるKD（pH5.8）/KD（pH7.4）の値が２以上、10000以下の抗体であって、血漿中半減期が長くなった抗体を含む医薬組成物」

３．無効理由１に関する当事者の主張

〈原告（審判請求人）の主張〉

「本件発明１は、ヒスチジンの置換又は挿入をする場所と数の組み合わせによって、不特定多数の医薬に用いることができる抗体を特許発明の範囲に含む。そうすると、実施可能要件を充足するためには、本件発明１に含まれる物の全体について実施できる程度に本件明細書の記載がされていなければならず、特許請求の範囲に属する技術の全体を実施することに、当業者に期待し得る程度を越える過度の試行錯誤や創意工夫を強いる事情のある場合には、実施可能要件を充足しないというべきである」

「本件明細書の実施例２にはホモロジーモデリングにより立体構造モデルを作成し、pH依存的結合特性を備えた抗体を得るための変異箇所を選定する方法が記載されている。

しかし、本件明細書には、どのようにしてヒスチジン置換又は挿入の場所及び数を決定したのかが一切記載されておらず、本件明細書の記載のみでは、ヒスチジン置換又は挿入をする場所及び数を特定することができず、立体構造モデリングによる変異体の作製を再現することが出来ない」

「本件明細書の実施例３では、ヒスチジンスキャニングにより、① 結合能に大きく影響のないヒスチジン置換箇所を同定するためのライブラリーを構築してスクリーニングを行い、② その結果に基づきCDR配列のヒスチジン改変ライブラリーを構築して、pH依存的な結合を示す抗体をスクリーニングする、という二段階のスクリーニングを経てpH依存的結合特性を備えた抗体を作製している。

これによれば、実施例３では、膨大な数のクローンを含むライブラリーの構築と、そのライブラリーから所望の機能を有するクローンのスクリーニングという期待される以上の過度の試行錯誤と複雑高度な実験が必要である」

「実施例３に記載された二段階のスクリーニング法は、特定の出発材料にのみ適用可能であるに過ぎず、それ以外の出発材料には適用することができない」

「本件発明の抗体は、基準となる抗体

並びにヒスチジンの置換又は挿入を行う具体的位置及び数のいずれもが特定されていない。本件明細書の実施例３においてパンニングを用いたスクリーニング法は記載されているが、その方法では本件明細書において所望の機能が実証された抗体を取得することはできない。

特許制度は、発明を公開した者に独占的な権利である特許権を付与することによって、特許権者の発明を保護し、一方で第三者には特許に係る発明の内容を把握させることにより、その発明の利用を図ることを通じて、発明を奨励し、もって産業の発達に寄与することを目的とするものであるところ（特許法１条参照）、目的物質を網羅的に取得する事ができないスクリーニング方法のみの開示に対して、目的物質全般にわたる独占権を付与することは上記目的に反する。被告は審判段階において、本件発明の抗体を実施例３記載のスクリーニング法によって取得できる旨主張しており、この主張は、本件発明が『リーチ・スルー』クレーム（現在開示された発明に基づいた、将来なされるであろう発明に対するクレーム）に該当することを自認するに等しい」

〈被告（特許権者）の反論〉

「ヒスチジンスキャニングは、抗体のアミノ酸の配列において、各アミノ酸を順にヒスチジンに置換し、置換された各抗体を評価する方法であり（本件明細書【0029】及び【0288】）、可変領域のアミノ酸の数は、重鎖及び軽鎖の各々について約110個の合計約220個である。本件出願日の技術水準において、これらの各アミノ酸についてヒスチジンスキャニングを適用する場合、置換又は挿入の各々の効果は、次の……ヒスチジン置換位置の特定に必要な試験（前半の試験）、……ヒスチジン置換のされたpH依存性抗体の血中動態の試験（後半の試験）を行うことで確認できる。これらの実験は、周知技術によって行うことができ、特別な技術を新たに開発する必要はない」

「複数のヒスチジン置換又は挿入がされた抗体については、置換及び挿入の各々について約220箇所のヒスチジンスキャニングで特定できた位置を組み合わせれば足り、ヒスチジンスキャニングによって有望であることが判明した個々の置換又は挿入について、その組み合わせを改めて検証する必要はない」

「原告は、本件明細書はスクリーニング方法を開示するにすぎず、本件発明はいわゆる『リーチ・スルー』クレームであると主張する。

しかし、本件発明は、可変領域へのヒスチジンの導入という具体的な課題解決手段に基づくものであり、単にスクリーニング方法で抗体を特定した発明ではないし、個々の抗体でのヒスチジンの導入位置は、過度の試行錯誤なしに特定できるのは、上記……のとおりである。本件発明は、スクリーニング方法ではなく具体的な課題解決手段に基づいているから、本件発明が『リーチ・スルー』クレームであることを前提とした原告の主張は失当である」

４．裁判所の判断

「本件発明１の特許請求の範囲には、元の抗体及びヒスチジン置換又は挿入の位置や数についての限定がないから、本件発明１に係る医薬組成物に含まれる抗体についても、元の抗体及びヒスチジン置換又は挿入の位置や数は限定されないことが理解できる。よって、本件発明１の技術的範囲には、１個又は複数のヒスチジン置換及び／又は挿入がされ、所定のpH依存的結合特性を有し、血漿中半減期が長くなったあらゆる抗体を含む医薬組成物が含まれることになる。

そうすると、本件発明１が実施可能要件に適合するためには、このような本件発明１に含まれる医薬組成物の全体について実施できる程度に本件明細書の発明の詳細な説明の記載がされていなければならないものと解される」

「本件明細書の【0029】には、抗原結合分子のpH5.8における抗原結合活性をpH7.4における抗原結合活性より弱くする方法……について、① ヒスチジン置換又は挿入が行われる位置は特に限定されないこと、② その位置としては、抗原結合分子が抗体の場合には抗体の可変領域などを挙げることができること、③ ヒスチジン置換又は挿入が行われる数は当業者が適宜決定することができること、④ ヒスチジン変異以外の変異……を同時に導入してもよいこと、⑤ ヒスチジン置換及び挿入を同時に行ってもよいことなどが記載されている」

「……抗原結合分子が抗体の場合には、抗体のCDR配列やCDRの構造を決定する配列が考えられ、例として重鎖について16箇所、軽鎖について10箇所が挙げられること、さらに、このうち４箇所は普遍性の高い改変箇所と考えられること、複数の箇所を組み合わせ

てヒスチジンに置換する場合の好ましい組み合わせの具体例をいくつか挙げることができることなどが記載されている」

「しかし、上記のCDR配列は、あくまでも例にすぎず、これ以外の箇所の改変によって所望の抗体が得られることもあり得るから、本件発明１に含まれる医薬組成物全体に当てはまるものではない」

「ヒスチジン置換又は挿入がされたことを特徴とする、所定のpH依存的結合特性を有する抗体に関し、ヒスチジン置換又は挿入位置の特定方法が示されているのは、実施例２及び実施例３の方法であることがいえる」

「実施例２にはホモロジーモデリング及び立体構造モデルを用いる方法が記載されている（【0285】）。

しかし、ホモロジーモデリングとは、アミノ酸配列に相同性のある構造既知タンパク質の立体構造をもとに、構造未知タンパク質の立体構造を計算機上で予測する手法であり、構造予測を行うタンパク質とアミノ酸配列に相同性のあるタンパク質の立体構造の情報があることが前提となる技術である……。

そうすると、ホモロジーモデリングを用いる実施例２の方法については、構造未知の抗体一般についてヒスチジン置換位置を検討する場合に常に利用できるとは限らないものである。

よって、実施例２の方法は、本件発明１に係る医薬組成物全体に適用できるものではない」

「実施例３には、ヒスチジンスキャニングの手法によって、CDRの残基をヒスチジンに置換しても結合能に大きな変化がない箇所を予め選び出し、当該箇所のいずれか１か所がヒスチジン置換された抗体を作製する方法が記載されている（【0288】～【0290】）。この方法は、……実施例２の方法とは異なり、構造未知の抗体に対しても適用可能であるということができる。

しかし、本件明細書の記載からは、実施例３における『CDRの残基をヒスチジンに置換しても結合能に大きな変化がない箇所』（【0289】）に、本件発明１の抗体のヒスチジン置換箇所が必ず含まれるかは不明である」

「したがって、実施例３の方法は、本件発明１に含まれる医薬組成物全体に適用できるものではない」

「以上のとおりであるから、本件明細書の発明の詳細な説明に、当業者が、明細書の発明の詳細な説明の記載及び出願当時の技術常識に基づいて、過度の試行錯誤を要することなく、本件発明１を実施することができる程度に発明の構成等の記載があるということはできない」

５．考察

本件では、本件発明が、いわゆる「リーチ・スルー・クレーム」に該当するか否かについて当事者間で争いがありました。裁判所は本件発明が「リーチ・スルー・クレーム」に該当するか否かを判断することなく、「過度の試行錯誤を要することなく、本件発明１を実施することができる程度に発明の構成等の記載があるということはできない」とだけ判断して、本件発明１は実施可能要件がないとの理由で審決を取り消しました。

ここで、「リーチ・スルー・クレーム」とは、現在開示された発明に基づいた、将来なされるであろう発明に対するクレームのことをいいます。医薬品の開発ツールとしてのスクリーニング法を発明したとき、そのスクリーニング方法について「方法の発明」として特許を取得することが考えられますが、その「方法の発明」の特許権はそのスクリーニング方法を業として用いることに権利が及ぶとしても、そのスクリーニング方法を用いて開発された医薬品自体には効力が及ばないと解されます。そこで、出願人は、そのスクリーニング方法を用いて開発された医薬組成物を「物の発明」として権利化することを企図します。その手段として、そのスクリーニング方法により将来的に開発されるであろう医薬組成物を権利範囲として記述する「リーチ・スルー・クレーム」が考えられます。

しかしながら、「リーチ・スルー・クレーム」が常に拒絶・無効理由を含むとまでは断定されませんが、ほとんどの場合は、本件と同様に実施可能要件を満たさないものとして拒絶・無効になっています。

いくた てつお

1972年東京工業大学大学院修士課程修了。技術者としてメーカーに入社。82年弁護士・弁理士登録後、もっぱら、国内外の侵害訴訟、ライセンス契約、特許・商標出願等の知財実務に従事。この間、米国の法律事務所に勤務し、独国マックス・プランク特許法研究所に在籍。

さの たつみ

1989年東北大学大学院理学修士課程修了後、化学メーカーに入社し、特許担当者として勤務。2007年弁護士登録後、インテックス法律特許事務所に在籍。