

## 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

バイオテクノロジー委員会  
第 2 小委員会\*

抄 録 2002年度のバイオテクノロジー委員会第2小委員会では抗体特許の権利取得上の留意点について検討し、論説として報告した<sup>1)</sup>。前回の論説において、抗体は蛋白質であるにもかかわらず、機能的な表現でクレームが認められることを述べたが、この機能的な表現形式で認められることにより、抗体の権利範囲がどこまで及ぶのかが問題となることを指摘した。2003年度は抗体特許の権利範囲が争点となったドイツ及び米国での判決について注目し、当該判決の概要と問題点及び各々の裁判所の考え方の相違について考察し、併せて当該判決から考えられる抗体特許特有の権利行使上の留意点について検討した。

### 目 次

1. はじめに
2. ドイツ地裁判決
  2. 1 出願及び訴訟の経過
  2. 2 請求項1の文言侵害について
  2. 3 請求項1の均等侵害について
  2. 4 請求項3の文言侵害について
3. 米国地裁判決
  3. 1 出願の概要と事実
  3. 2 実施可能要件
  3. 3 記載要件
  3. 4 侵 害
  3. 5 略式判決のまとめ
  3. 6 陪審の判断
4. ドイツ及び米国地裁判決の相違
5. 考 察
6. CAFC判決
7. 抗体特許の権利行使上の留意点
8. おわりに

### 1. はじめに

2002年度当委員会では「抗体特許の権利取得上の留意点」について、抗体が特定の構造と機

能を有することにより、抗体が蛋白質であるにもかかわらず、蛋白質クレームでは原則的に認められない「○○に対するモノクローナル抗体」のような機能的表現形式でクレームが認められることを、幾つか例を挙げて説明し、抗体クレームが認められるために必要な有用性、新規性、進歩性、実施可能性等の特許要件について論じた。さらに、上記のように抗体が、機能的表現形式で認められることに起因する権利範囲の解釈について問題点があることを指摘した。しかしながら、抗体の権利範囲の解釈については、まだ判例も少なく、十分な考察はできなかった。最近、抗体特許の権利範囲を考える上で有用な判決がドイツ及び米国で相次いで出された。これらの判決の対象は同一の出願で、米国は第一国出願、ドイツはその優先権主張出願が対象になっている。

ドイツの判決では、モノクローナル抗体の機能的同等物にキメラ抗体等のヒト化抗体が含ま

\* 2003年度 The Second Subcommittee,  
Biotechnology Committee

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

れるか否かが争点となり、米国の判決では、継続出願の先出願の明細書に記載されたモノクローナル抗体の実施可能要件と記載要件が争点となった。今回これら判決について概説するとともに、これらの判決から考えられる抗体特許の権利行使上の留意点について論じてみた。

なお、本論考は、2003年度バイオテクノロジー委員会第2小委員会、岩橋和幸（リーダー、協和醸酵工業）、高浜学（大正製薬）、渡邊徹（三共）が担当した。

## 2. ドイツ地裁判決

【事件番号】 4aO125/01

【裁判所】 デュッセルドルフ地方裁判所

【特許】 欧州特許第153114号（発行日：1989年7月19日）

【判決日】 2002年3月14日

【原告】 Chiron Corporation

【被告】 Hoffmann-La Roche A G

【争点となったクレーム】

【請求項1】 (a) 寄託番号ATCC HBB8488, HBB8490, HBB8486, HBB8484, HBB8697, HBB8485, HBB8696及びHBB8662から得ることができるハイブリドーマによって産生される抗体から選択される参照抗体によっても結合されるヒト乳癌抗原と結合し、(b) GあるいはMアイソタイプを有し、(c) リシンA鎖と複合体を形成した場合、MCF-7, CAmA-1, SKBR-3又はBT-20細胞の少なくとも1つに対して10nM以下のTCID50%<sup>2)</sup>を示す、マウスモノクローナル抗体。

【請求項3】 以下のハイブリドーマのうちの1つにより産生される、クレーム1記載のモノクローナル抗体：(a) HBB8488, (b) HBB8490, (c) HBB8486, (d) HBB8697, (e) HBB8484, (f) HBB8485, (g) HBB8696及び (h) HBB8662, あるいは前述の抗体のいずれか1つに機能的に同等なモノクローナル抗体。

### 2. 1 出願及び訴訟の経過

本特許は、米国出願06/577976（出願日：1984年2月8日）及び米国出願06/690750（出願日：1985年1月11日）を優先権出願して1985年2月8日に出願されたものであり、1985年8月28日に公開され、1989年7月19日に登録されている。

原告は、被告の提供、販売しているヒト乳癌治療用組成物「ハーセプチン」が、原告の特許EP0153114号を侵害しているとして訴えた。

また、本特許は、ドイツにおいて別途特許無効裁判が継続中である。

本件は、被告の使用するヒト化モノクローナル抗体（95%がヒト由来、5%がマウス由来）が、請求項1の文言侵害あるいは均等侵害であるか否か、請求項3の文言侵害であるか否かが争点となった。

これらの点について裁判所は、以下のように判断している。

### 2. 2 請求項1の文言侵害について

原告は、本特許明細書中の記載から、結合特異性こそが本モノクローナル抗体の最も本質的な特徴として重要であり、抗原結合部位がマウス由来であれば、他の部分は関係ないものと当業者が推定できたことを主張している。

これに対し裁判所は、本発明のモノクローナル抗体が、その結合特異性故に先行技術と区別されることは認めている。しかし、抗原結合部位の反応性に影響しない部分の構造や由来を請求項1の構成要件(a)からは推論できないし、本件特許明細書中には、マウス配列のみを有するモノクローナル抗体とその製造方法しか開示されていないと述べた。したがって、その結合特異性が重要であることをいくら強調しても、当業者が抗原結合部位以外の配置を自由に行うことができると結論する理由にはならないとし

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

た。

さらに、裁判所は、本件特許明細書中に記載されているのは、インビトロでの使用のみであり、インビボでの使用は示されていないと述べた。そして、当業者であれば、ヒトにマウスモノクローナル抗体を投与すればヒトの体内で作製されるマウスモノクローナル抗体に対する抗体（HAMA；Human Antimouse Antibody）による免疫反応が引き起こされ、中和後、体外に排出されることは周知であるから、請求項1の主題はマウス起源のモノクローナル抗体のみと結論づけるであろうと述べた。したがって、インビボでの使用を目的とし、HAMAを生じさせないヒト化モノクローナル抗体は本請求項の主題には含まれないとした。

また、原告により提出されたMunro<sup>3)</sup>の文献には、抗原結合部位はマウスモノクローナル抗体によって特定されたアミノ酸配列より形成され、残りの部分ではできる限りヒト由来の抗体を遺伝子工学的に得ることが可能である旨が記載されている。しかし、裁判所は、本文献について、本件特許明細書中には示唆も記載もないためクレーム解釈に用いることはできず、本文献が優先日における一般的な技術常識として当業者に知られていたとしても、これによって、本件特許明細書に記載の「マウスモノクローナル抗体」という言葉の意味を異なって解釈することもできないとした。

以上より、裁判所は、本発明のマウスモノクローナル抗体が、完全にマウス配列を有する抗体であるとし、ヒト化モノクローナル抗体である被告の抗体について、文言侵害の可能性を考慮する必要はないと判断した。

### 2. 3 請求項1の均等侵害について

原告は、本願優先日当時、キメラモノクローナル抗体は既に公知であり、且つ入手可能であったことから、本発明のモノクローナル抗体に

おいて重要な特異的結合性を示す部分以外の部分は任意に選択でき、したがって、被告のヒト化抗体は容易に作製できると主張した。

これに対し裁判所は、Munroの文献には、ヒト可変領域中にマウスの超可変領域を含むようなキメラ抗体（ヒト化抗体）であれば、ヒトの免疫システムによって受け入れられ、宿主動物体内において感作を生じない抗体が得られることを予見したものであって、再現可能な教示にはなっていないと述べた。

また、本願明細書中には、本発明の抗体が起源によって限定されない旨の記載はあるが、発明者らが証拠として提出したMunroの文献中にも記載されているマウスモノクローナル抗体についての前記の問題を解決するための手段が盛り込まれていない。裁判所は、キメラモノクローナル抗体に関する技術について知識を有していた発明者らであれば、キメラモノクローナル抗体及びヒト化モノクローナル抗体の作製方法を特許に記載する機会を有していたであろうと述べた。そして、このような状況では、マウスモノクローナル抗体なる用語が純粋なマウス由来のものしか含まないのか、あるいは抗原結合部位のみマウス配列からなるものをも含むのかは不明のままであるとした。

したがって、本願優先日当時に被告のヒト化抗体を作製することは、当業者であっても容易ではないとされた。

### 2. 4 請求項3の文言侵害について

裁判所は、請求項3に記載された文言には、本請求項に記載されたハイブリドーマにより産生される請求項1のモノクローナル抗体及び当該抗体のいずれか1つと機能的同等な抗体が含まれていることはわかると述べた。しかし、裁判所は、本請求項にヒト化抗体が含まれるのかについては特定されておらず、機能的に同等なモノクローナル抗体が請求項1でいうところの

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

マウスモノクローナル抗体に限定されるかも定かになっていないと述べた。

さらに裁判所は、請求項の技術的範囲は、課題と解決手段を考慮しつつ、当業者が当該特許明細書全体の内容からその文言の意味をいかに理解するかに基づき判断しなければならないとした。その上で、本件の特許明細書全体の内容にはモノクローナル抗体という用語が純粋にマウス由来のモノクローナル抗体以外の意味に理解され得る根拠は何もないのであるから、「機能的に同等」という用語は、純粋なマウス由来のマウスモノクローナル抗体のみを表していると結論付けた。また、それを異なった意味に解釈すべき根拠を何も明らかにしてもいないとも述べた。

以上より、裁判所は、被告のヒト化抗体は「機能的に同等なモノクローナル抗体」には該当せず、請求項3の侵害にあたるとの原告の主張も受け入れられないと判断した。

### 3. 米国地裁判決

【事件番号】 CIV.S-00-1252 WBS

【裁判所】 カリフォルニア東地区地方裁判所

【特許】 米国特許第6,054,561号（発行日：2000年4月25日）

【略式判決日】 2002年6月25日

【陪審評決日】 2002年9月9日

【原告】 Chiron Corporation

【被告】 Genentech, Inc.

【主な独立クレーム】

【請求項1】 寄託番号ATCC HBB8484のハイブリドーマにより産生される454C11抗体が結合するヒト乳癌抗原に結合するモノクローナル抗体。

【請求項9】 寄託番号ATCC HBB8696のハイブリドーマにより産生される520C9抗体が結合するヒト乳癌抗原に結合するモノクローナル抗体。

【請求項19】 HER2に結合するモノクローナル抗体。

#### 3. 1 出願の概要と事実

1984年2月8日、本件特許の前権利者であるCetus社（以下、C社と略記する）は、ヒト乳癌に結合する複数のモノクローナル抗体（454C11抗体を含む）について出願（出願番号06/577,976）し、抗体産生細胞を寄託した。当該抗体は、癌の診断、免疫測定法及び乳癌治療用の免疫毒素<sup>4)</sup>に使用できる旨記載されている。

1985年1月11日、C社は先の出願の一部継続出願（出願番号06/690,750）を行い、クレームされた抗体が結合する抗原の分子量を約210kと特定した。明細書には当該抗原に結合するモノクローナル抗体7種（454C11抗体と520C9抗体を含む）が記載されている。

1986年3月21日、C社は1985年出願の一部継続出願（出願番号06/842,476）を行い、抗原の分子量を約200kとした。明細書には当該抗原に結合するモノクローナル抗体13種が記載されている。

1989年、本件特許の発明者らは学術論文において、本件特許のモノクローナル抗体が結合する抗原BCA200（分子量約200k）は抗原HER2（分子量約185k）とは異なる可能性を示唆した。

1991年、本件特許の発明者らは学術論文において、BCA200はHER2と同一であると述べ、1989年の論文に示された見解を修正した。

1994年8月11日、C社から権利を承継した原告は1986年出願の継続出願（出願番号08/288,981）を行った。

1995年6月7日、原告は1994年出願の一部継続出願（出願番号08/483,749）を行い、明細書にヒト化抗体等に関する記載を追加した。

1998年、被告が開発した抗HER2モノクロー

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ナルCDR移植抗体（以下、ヒト化抗体）「ハーセプチン」はFADにより認可された。

2000年4月25日に1995年出願（出願番号08/483,749）は、米国特許第6,054,561号として発行された。

2001年に原告は、ハーセプチンは本件特許の侵害にあたるとして被告を訴えた。これに対し被告は非侵害と本件特許の無効を訴えた。

1987～94年には抗HER2抗体に関する多数の文献が刊行されており、本件特許が1984～86年の先の出願日の利益を享受できなければ、本件特許でクレームされた発明は当該文献より自明であり、本件特許が無効であることは原告も認めている。即ち、本訴訟の主な争点は出願日の遡及の可否である。

### 3. 2 実施可能要件

#### (1) ヒト化抗体

本件特許はHER2に結合する抗体を広くクレームしている。被告は、1984～86年の先の出願（以下、「親出願」という）の記載では当該広いクレームに含まれるヒト化抗体は実施可能ではないと主張し、その理由として、親出願にはヒト化抗体の製造方法（how to make）について記載がなく、1984～86年当時ヒト化抗体は存在しなかったこと、並びに、当業者がヒト化抗体をよく知るようになったのは1987～88年頃であることを指摘した。これに対し地裁はHogan判決<sup>5)</sup>を引用し、親出願の出願時より後に開発されたヒト化抗体について当該親出願がhow to makeを教示する必要はない、と述べた。

また、被告は、実施可能でない部分を含むような過度に広い発明をクレームすることはできない旨主張した。しかし地裁は、親出願の出願日当時当業者が認識していた「抗HER2抗体」の概念にヒト化抗体は含まれておらず、1984～86年の親出願においてヒト化抗体が実施可能なように記載されていないことが、即ち、本件特

許の親出願への出願日の遡及を否定するものではないと述べた。

#### (2) キメラ抗体

キメラ抗体の作製法は1984年刊行の論文に初めて記載された技術である。原告は、1984年の親出願は当該論文刊行前に出願されており、キメラ抗体は1984年出願日当時存在しなかったと主張した。これに対し地裁は、当該文献の刊行時期に鑑みれば、キメラ抗体の作製技術は1983年には存在していたであろうと推測した上、Hogan判決<sup>6)</sup>より「出願後の刊行物は当該出願日当時の技術水準を示す証拠となり得る」との一節を引用し、キメラ抗体は1984～86年の親出願の「抗HER2抗体」に含まれ、当該親出願の記載によりキメラ抗体が実施可能でなければならないとした。さらに原告は、本件特許ではキメラ抗体そのものはクレームされておらず、キメラ抗体が実施可能なように明細書に記載されていなくてもよいと主張したが、地裁は、広いクレームはその全体が実施可能なように記載されていなければならないと述べた。

1984年当時、キメラ抗体の作製技術が当業者にとりルーチンワークではなかったとの認識につき争いはない。地裁は、Genentech v. Novo判決<sup>7)</sup>より「開発初期の予測不可能な技術を適用した発明がクレームされている場合、明細書の記載は当業者が実施できるよう特段の有用な教示を伴わねばならない」との一文を引用し、1984年出願の記載ではキメラ抗体は実施可能ではなく、1985～86年の出願の明細書についてもキメラ抗体の実施可能性を吟味すべきと述べた。これに対し原告は、1985～86年当時キメラ抗体の作製は当業者の技術常識であり、明細書に記載する必要はなかったと反論し、それを指示する専門家の証言を提出した。一方、被告も反証を提出したため、地裁は、両証言のいずれが信頼できるかの判断を陪審に委ねた。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

### (3) 他の抗HER2モノクローナル抗体

被告は、親出願には本件特許の抗体が結合する抗原の同定方法あるいは当該抗体の製造に使用する免疫原が記載されておらず、454C11抗体、520C9抗体など実際に取得されたもの以外の抗HER2モノクローナル抗体は親出願の記載では実施可能ではないと主張した。これに対し原告は、寄託された454C11抗体産生細胞から454C11抗体を取得し、次いで得られた抗体を用いて当該抗体が結合する抗原を精製し、精製された抗原を用いて他の抗HER2抗体を製造することは容易と主張した。特定抗体の抗原を精製する技術が、出願日当時周知であったことには争いが無い。地裁は、特許は周知技術について開示する必要はなく、親出願が当該抗原の精製方法を記載していないことは、本件特許の親出願への出願日の遡及を否定するものではないと述べた。

地裁は、前述の(2)キメラ抗体の問題があるため、実施可能要件全体に関する略式判決を下さなかった。

## 3. 3 記載要件

### (1) 属クレーム

被告は、親出願明細書には若干のマウスモノクローナル抗体しか記載されていないことを理由として、抗HER2モノクローナル抗体に係る属クレームにつき親出願の記載要件不備を主張した。これに対し地裁は、ヒト化抗体とキメラ抗体を含む抗HER2抗体について親出願に記載されていないことが即親出願の記載要件不備を意味するものではなく、特に1984～86年の親出願当時存在しなかったヒト化抗体技術に関する記載は親出願には不要と述べた。審査基準<sup>8)</sup>によれば、明細書において、(a)発明を代表する多数の種が具体的に記載されているか、あるいは、(b)発明を同定するための適切な特徴が開示されていれば、属クレームは記載要件を充足

する。そこで地裁は、下記の(a)及び(b)について検討した。

(a) 発明を代表する多数の種が具体的に記載されているか？

原告の専門家は、マウス454C11抗体は抗HER2モノクローナル抗体の代表とした上、当該属のモノクローナル抗体は、ラットなどマウス以外の動物種に由来するモノクローナル抗体、並びに、ヒト化抗体やキメラ抗体など遺伝子組換え型のモノクローナル抗体変異体のいずれであってもよく、それらの抗体は454C11抗体と類似の結合活性を有すると主張した。これに対し地裁は、HER2抗原上には異なる結合部位(エピトープ)が存在し、特定のエピトープに結合するモノクローナル抗体は、他のエピトープに結合するモノクローナル抗体を代表することはできないと述べた。1984年出願では1つのエピトープを認識する複数のモノクローナル抗体が、1985年出願では当該エピトープを認識する1つを含む合計7つのモノクローナル抗体がそれぞれ同定されており、地裁は、これら親出願において同定された抗体が本件特許の属クレームを代表するか否かは事実問題と認定した。

(b) 発明を同定するための適切な特徴が開示されているか？

審査基準に基づいて考えれば、モノクローナル抗体は、それが結合する抗原を適切に記載することにより属クレームとすることができる。地裁は、特定抗原に対する抗体の作製は周知技術であり、抗体の5つのクラス(IgM, IgG, IgD, IgA, IgE)は構造上の特徴に基づいて明確に規定され得るので、当業者は単離された抗原に対する抗体の範囲を把握できたものと推測した。また地裁は、1984～85年の親出願では単なる抗体の機能的特性以上のものが特定されており、HER2抗原について相当量の情報が開示されているものとみなした。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

原告は、モノクローナル抗体をそれが結合する抗原で特定することは、親出願の出願日当時一般的であったことを指摘した上で、当該抗原に結合する幾つかの抗体が同定されていること、並びに、当該抗原と抗体の性質について相当量の情報が開示されていることから、当該抗原とそれに結合する抗体につき親出願は記載要件を充足していると主張した。しかしながら、HER2の分子量（185k）は1985年の親出願で開示された分子量（210k）と異なる上、1989年刊行の論文において発明者自身が本件特許の抗原（BCA200）はHER2と異なる分子との誤った見解を示している。地裁は、本件特許の発明者は、親出願の出願日当時モノクローナル抗体が結合する抗原の性質を十分知らず、当該抗原又はそれに結合するモノクローナル抗体について十分な情報を親出願に記載し得なかったと推論することもできると述べたものの、当該属クレームに関し親出願が記載要件を充足しているか否かについては判断を示さなかった。

## (2) 本質的構成要件

被告は、親出願のモノクローナル抗体は、特定のアイソタイプ<sup>9)</sup>であり、且つ免疫毒素に加工した際、所定の生物活性を有するものだけに限定されると主張した。親出願には、アイソタイプ並びに免疫毒素の特性について繰り返し述べられており、それらは本件発明の重要な性質、主要な側面とされている。親出願においてクレームされた全てのモノクローナル抗体は、アイソタイプならびに免疫毒素としての効力で規定されている。被告は、1985年出願では実際に取得されたモノクローナル抗体のうち所定の生物活性を示した2つ（454C11抗体、520C9抗体）のみがクレームされていることを指摘した。地裁は、当該アイソタイプならびに免疫毒素としての当該生物活性が本件特許でクレームされたモノクローナル抗体の本質的構成要件であるこ

とは明らかと述べた。これに対し原告は、親出願はモノクローナル抗体が癌の診断に適用可能と述べており、当該診断用抗体は特定のアイソタイプと免疫毒素に加工した際に示す生物活性により限定されないと反論した。地裁は、原告の当該主張を審理すべき事実問題とみなし、記載要件全体に関する判断を保留した。

また、1985年出願の審査において、出願人である原告は、免疫毒素に加工した際の生物活性による限定は、クレームされたモノクローナル抗体を先行技術と区別するために必須なものとして述べている。原告は、米国特許法第112条の充足性に関する検討は明細書の記載に対してなされるべきであり、審査経過はその検討対象外と主張したが、地裁は、審査における原告の解釈は記載要件の検討においても参酌され得るとした。

## 3. 4 侵 害

地裁は、本件特許クレームの主題であるモノクローナル抗体について「均一な（実質的に同一な）組成を有する抗体を意味し、生物種や製造方法には限定されない。ハイブリッド抗体、改変抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体等、ハイブリドーマを用いずに製造されたものであっても、結果物がモノクローナル抗体であればその範疇に含まれる。製造時に自然に生じた変異体も包含される…あらゆる免疫グロブリンを包含する」と定義した。被告は、ハーセプチンの組成にはアミノ酸配列が相違するもの、糖鎖が付加しているもの等が含まれており、前記のモノクローナル抗体の定義には該当しない上、ハーセプチンの製造に使用されているCHO細胞は本来抗体を生産せず、遺伝子操作されたCHO細胞は「自然」ではなく、製造された抗体に一定の割合で含まれる変異体も「自然に生じた」のではないと主張した。これに対し地裁は、ハーセプチンがその製造時に自然に生じた同質の

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

変異体を含んでいても本件特許の侵害にあたる  
とした上、脱アミドや異性化によるアミノ酸配  
列の変化及び糖鎖付加は「自然に生じた変異」  
の一例であり、ハイブリドーマにより産生され  
るモノクローナル抗体やヒト化抗体のように天  
然には存在しない抗体についても前記のモノク  
ローナル抗体に含まれるとして被告の主張を斥  
けた。ハーセプチンが本件特許のクレームにお  
いて規定されたモノクローナル抗体の諸性質を  
有していることにつき当事者間で争いはないので、地裁は、ハーセプチンが本件特許を侵害し  
ているものと結論した。

### 3. 5 略式判決のまとめ

地裁は、米国特許法第101条及び第112条に基  
づく被告の本件特許無効の抗弁につき、一部の  
検討事項については原告に有利な判断を示した  
ものの、実施可能要件及び記載要件については  
審理すべき事実問題が存在するとして、本件特  
許が1984～86年の親出願の利益を享受し得るか  
否かについては判断を保留した。また、地裁は、  
被告のハーセプチンが本件特許でクレームされ  
たモノクローナル抗体に包含されることを確認  
した。

### 3. 6 陪審の判断

#### (1) 米国特許法第112条に関する陪審説示の 要点

出願日当時当業者に知られていなかった発明  
の態様については、明細書に実施可能なように  
記載されていなくてもよい。陪審員には、1984  
～86年の各親出願の出願日当時、前記のモノク  
ローナル抗体の定義に含まれる各態様が当業者  
に知られていたか否かの判断が求められてい  
る。

#### (2) 陪審の判断

陪審は、当事者間で争いのある請求項につい

て、1984～86年の親出願はそれぞれ実施可能要  
件又は記載要件を充足していないと判断した。

## 4. ドイツ及び米国地裁判決の相違

### (1) ファイルヒストリー

ドイツ地裁の場合は、1984年2月及び1985年  
1月の出願を優先権の基礎として1985年2月8  
日に出願された特許に対する侵害訴訟であるの  
に対し、米国の場合は1984年、1985年及び1986  
年の出願に基づいて行われた1995年の一部継続  
出願が対象となった。米国出願では、1995年の  
一部継続出願時に内容の追加があり、その時は  
じめて「HER2に結合するモノクローナル抗体」  
なるクレームとキメラ抗体、ヒト化抗体につい  
ての記載が明細書中に加えられている。

### (2) 争点となったクレームの比較

ドイツ地裁では、特定のマウスモノクローナ  
ル抗体と当該抗体と機能的に同等なモノクロー  
ナル抗体に係るクレームが争点となったのに対  
し、米国地裁の場合、HER2と結合するモノク  
ローナル抗体に係るクレームが争点となった。

### (3) 争点

ドイツ地裁においては、ヒト化抗体が特許権  
の侵害に該当するか、特にクレームに記載の  
「マウスモノクローナル抗体」及び「機能的に  
同等なモノクローナル抗体」なる文言にヒト化  
抗体まで含まれると解釈することができるかど  
うかが争点となった。

これに対し米国地裁では、特許の有効性と特  
許権侵害の双方が争点となった。特許の有効性  
については、一部継続出願時に技術水準となっ  
ている事項を明細書に加え、クレームに記載の  
「モノクローナル抗体」という文言をキメラ抗  
体やヒト化抗体を含む広い概念であると定義し  
た上で、この定義に基づくクレーム（モノクロー  
ナル抗体）の親出願の利益がどの時点から生



## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

じているかを、特に実施可能要件、記載要件に焦点を当てて争われている。もし、親出願の利益を享受できない場合は、出願時が1995年となるため、1986年から1995年にかけて公知となったHER2抗体に関する文献によって新規性あるいは進歩性がなく、特許に有効性がないことについては双方に争いはない。また、特許権の侵害については、ヒト化抗体であるハーセプチンが、本件クレームに記載の「モノクローナル抗体」に該当するか否かが争われた。

### (4) 判示内容

#### (a) 特許権の侵害について

ドイツ地裁では、クレームの文言解釈や均等の範囲は、明細書の記載及び出願時の先行技術文献に基づいて判断されている。本件の場合、欧州特許明細書中にはマウス由来の抗体以外の記載はないことから、クレームに記載の「マウスモノクローナル抗体」及び「機能的に同等なモノクローナル抗体」なる文言は、純粋なマウス由来のモノクローナル抗体を意味すると解釈されている。また、出願時に存在する先行技術文献にヒト化抗体が再現可能なほど十分に記載されていないことから、ヒト化抗体は均等の範囲にも含まれないとされている。

米国地裁においても、クレームの文言解釈は、ドイツ地裁と同様に明細書全体の記載に基づいて行われている。本件クレームに記載の「モノクローナル抗体」という文言は、「均一な（実質的に同一な）組成を有する抗体」を意味し、キメラ抗体、ヒト化抗体等のあらゆる免疫グロブリンを包含すると定義されている。したがって、被告のヒト化抗体も「均一な組成を有する抗体」に他ならず、侵害であると判断されている。

#### (b) 特許の有効性について

ドイツ地裁においては、特許の有効性は争点となっていない。特許の有効性については別途

無効裁判が継続してはいるものの、本件特許がマウス由来の抗体以外は含まないと解釈される限り、米国地裁のような争い、つまり、実施可能要件や記載要件が満たされているかを判断するにあたり、出願当初には想定できなかった抗体について、明細書中に記載されている必要があるか否かが問題となることはない。

これに対し、米国地裁では、「HER2に結合する抗体」というヒト化抗体やキメラ抗体まで含む広いクレームが、実施可能要件と記載要件を満たしているのは、1984～86年のどの親出願時点からであるかが争われている。

実施可能要件について、地裁は、親出願の出願時より後に開発された技術について当該親出願がhow to makeを教示する必要はないとの判断基準の下、ヒト化抗体は親出願の出願後に開発された技術であり、親出願の出願時に実施可能なように記載されている必要はないと判断している。一方、キメラ抗体は1984年の親出願当時には見出されていた技術であり、当該親出願に実施可能なように記載する必要があると判断されている。しかし、1985～86年の親出願時において、キメラ抗体の作製が当業者の技術常識となっていたかどうかについては争いがあり、当業者の技術常識であるから実施可能なように記載する必要がなくなっていたことについては判断されていない。

記載要件について、地裁は、「抗HER2モノクローナル抗体」というヒト化抗体やキメラ抗体をも含む広いクレームが、当該要件を充足するためには、(a)発明を代表する多数の種が具体的に記載されているか、あるいは、(b)発明を同定するための適切な特徴が開示されていればよく、ヒト化抗体やキメラ抗体について記載されていないことが即親出願の記載要件不備を意味するものではないとしている。

本件においては、(a)、(b)ともに事実問題が含まれており、いずれも陪審の判断に委ねら

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

れている。(a)では、親出願において同定された抗体が抗HER2モノクローナル抗体なる属クレームを代表するものであるか否かが事実問題として挙げられている。また、(b)においては、抗体発明を同定するための適切な特徴は抗原であり、本件のHER2抗原について相当量の情報が開示されていることは認められている。しかし、HER2抗原の分子量と親出願に記載の抗原の分子量とが一致していないことから、当業者が親出願に記載された抗原をHER2と認識したかどうかは事実問題であるとされている。

また、米国地裁は、親出願において記載されている抗体が特定のアイソタイプを有し且つ免疫毒素に加工された際所定の生物活性を示すもののみであるならば、当該アイソタイプ並びに生物活性が本件特許でクレームされた抗体の本質的構成要件であるとしている。しかし、親出願に記載の抗体が上記のように限定されたもののみであるかどうかについては事実問題が含まれており、この点についても地裁は判断を保留している。

## 5. 考 察

今まで、日米欧において抗体特許の権利範囲が争点となった判決は少ない。しかし、今後は抗体医薬の開発の進行とともに、本件のような係争が起こる可能性がある。ドイツ及び米国地裁判決とも、控訴されており、ドイツ地裁については上級審の判決を待たなければ最終的な判断はできないが、現時点において、ドイツ及び米国地裁判決から考えられる抗体特許特有の問題点と両判決の妥当性について以下に考察してみる。なお、米国については、本論考を投稿する前の2004年3月30日にCAFCの判決が出されたが、ここでは地裁判決についてのみ考察し、CAFC判決の概略と考察については後述する。

### (1) 米国地裁における陪審判断

米国地裁の陪審員が判断すべきとして課せられた事項は、被告が、モノクローナル抗体のクレームについて1984～86年の親出願が記載要件又は実施可能要件を満たしているか否かであった。陪審員は検討の結果、いずれの親出願においても、記載要件又は実施可能要件を満たしていないと結論した。裁判所がモノクローナル抗体の定義は、キメラ抗体及びヒト化抗体を含めた広義の意味に解釈すべきであると陪審員に説示したことから考えると、陪審員は、モノクローナル抗体を広義に解釈した場合は、親出願はいずれも記載要件あるいは実施可能要件を充足していないと判断したものと思われる。結果として、本件特許は1984～86年の親出願の利益を受けることができないこととなり、出願日は一部継続出願日である1995年にしか遡及せず、1995年以前の先行文献より無効と判断されることとなった。

### (2) 判決の妥当性

ドイツ地裁においては、明細書の記載及び出願時の技術水準から判断して、クレームに記載されたモノクローナル抗体と機能的に同等なモノクローナル抗体に被告が製造・販売しているヒト化抗体が包含されるかが争点となり、結論としては、ヒト化抗体が含まれないとして非侵害と判断された。ドイツにおいては優先権の基礎となった1984～85年当時においては、ヒト化技術は確立していなかったと判断され、明細書におけるモノクローナル抗体及びそれと機能的に同等なものはマウス由来のもの以外にはなく、ヒト化抗体は含まれないとされた。これに対して、米国においては、1984～86年の出願を基礎にして、1995年に一部継続出願しており、キメラ抗体及びヒト化抗体に関する記載が追加されている。したがって、欧州特許における明細書と米国特許における明細書はかなり違って

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

おり、米国においては、明細書にキメラ抗体及びヒト化抗体が記載されているか否かについては問題とされていない。米国において問題になったのは、親出願の明細書が記載要件あるいは実施可能要件を満たしていないために親出願の利益を享受することができないのかどうかであった。陪審員は、ヒト化抗体作製技術については親出願の出願時に周知ではなかったのでヒト化抗体作製方法について記載する必要はないが、キメラ抗体については出願当時その作製方法は知られており、しかも出願時に開発されたばかりの未成熟な技術であった故、その作製方法を記載する必要があったとして、少なくとも親出願は実施可能要件を充足しないと判断したと思われる。

また、米国の場合は、1984～86年の出願を基礎にして、1995年に一部継続出願をしており、一部継続出願時にモノクローナル抗体の定義を追加している。この定義により、親出願には実質的に含まれていなかったキメラ抗体やヒト化抗体がモノクローナル抗体の定義の中に含まれることになった。このように定義されたことによりクレームに含まれるようになったキメラ抗体あるいはヒト化抗体について、陪審員は、親出願時での記載要件を判断し、親出願は記載要件を充足していないと判断したと思われる。

## 6. CAFC判決

### (1) 判決の概略

上記地裁判決は控訴され、2004年3月30日にCAFC判決が出された。CAFCは、「C社は1984, 1985, 1986年出願において561特許の主題を充分に開示又はサポートしていないので、法律問題の判断と新たな審理を求める申立を地裁が拒否したことを支持する。」と述べ、地裁の判決を支持した。

CAFCは、「1985年出願及び1986年出願も561特許のクレームを実施可能としていないことを

確認する。1984年出願は、561特許に加えられた新規事項をサポートしていないので、記載要件を満たしていない。」と述べた。CAFCは、まず、1984年出願の実施可能要件について、Hogan判決に基づき、「記録によれば、遺伝子組換え抗体、特に、キメラ抗体は1984年5月、即ち、最初の出願日の4ヶ月後の技術文献に成功した技術として初めて発表されている。キメラ抗体の作製に成功したことが記載されているこの最初の文献は、1984年の出願日の後に発表されているから、この一連の流れは、この新しい技術が、出願後に生じており、このことは本技術が、当然、実施可能要件の境界外であったことを示している。……地裁が、C社の技術者に1984年出願時に存在しなかった技術を実施可能にするよう仕向けたことについては誤りがあった。」と述べた。

一方、1984年出願の記載要件について、CAFCは、「C社の技術者は、明確に、1984年の出願時に存在すらしていなかったキメラ抗体の主題を所有も開示もすることはできなかった。従って、明らかに、C社は561特許に現れた新規事項、即ちキメラ抗体について記載要件を充足していない。」と述べ、1984年出願は記載要件を充足していないと判示した。

次に、1985年と1986年の出願については、CAFCは実施可能要件について審理している。CAFCは、「陪審員に提出された証拠では、キメラ抗体のような遺伝子組換え抗体の製造は、1985年と1986年ではこれらの抗体が開発の初期段階であり予期できるものではなかったため、かなりの実験を要求したことを示している。記録は又、ほんのわずかな研究所しかこれらの新しい抗体の作製に必要な装置を有していなかったことを示しており、又、別の記録は、その時点での当該記述を製造し使用するにはかなりの実験が必要であることを示している。1985年と1986年の出願は、キメラ抗体の製造及び使用方

法のいずれも開示がなく、また、561特許のクレームの範囲にあるキメラ抗体の実施例もない。」と述べ、さらに、「明細書の実施可能な開示は、考慮すべきクレームの範囲に釣り合っていないなくてはならない<sup>10)</sup>。ここで、クレームの範囲は、マウス抗体だけでなく、キメラ抗体を含んでいる。C社の出願は、確かにマウス抗体は実施可能であるが、キメラ抗体は実施可能ではない。クレームされた発明の一面は、抗体が乳癌抗原に結合することを含んでいるが、C社の開示は、クレームの範囲内にある全ての抗体についての「特定の有用な教示」を提供することに欠けている<sup>11)</sup>。」と述べた。CAFCは、提出された証拠は、キメラ抗体製造技術が、1985年の出願時にはまだ未熟な技術であり、1985年と1986年出願は過度な実験がなく、561特許のクレームを実施可能にしてはいないという陪審員の結論をサポートしているとして、両出願はいずれも実施可能要件を満たしていないと判示した。

CAFCは、上記の通り本件特許は無効と判断したため、クレーム解釈については判断していないが、「モノクローナル抗体」の定義については、1984年出願の出願時には、「モノクローナル抗体」は明らかにハイブリドーマから産生される抗体であり、キメラ抗体やヒト化抗体を含むようなものではなかったとした。CAFCはもしクレーム解釈が問題となった場合は、「モノクローナル抗体」の定義を1984年当時の意味で解釈するか、本件特許に定義されているようにキメラ抗体を含む広い意味で解釈するか、2通りの解釈の仕方があるとしながら、後者の意味に解釈すれば新規事項の追加の問題が生じるとしている。いずれにせよ、CAFCはこのクレーム解釈については判断しなくても、本件特許は陪審員評決通り無効であると述べている。

C社は、地裁の陪審員説示には陪審員をミスリードする等の誤りがあったことを理由に新たな審理の申し立てを行ったが、CAFCはいずれ

の陪審員説示にも誤りはないとして却下している。

## (2) BRYSON判事の反対意見

BRYSON判事は、「優先権の問題に関しては、記載要件を充足していないという瑕疵のために、C社はキメラ抗体を含むようにブロードに解釈されるクレームについて1984年に遡る優先権を享受できないことに賛成である。しかしながら、地裁が、1984年の出願は561特許にクレームされたキメラ抗体を実施可能にしていないとした陪審員の評決を支持したことには誤りがあると判示したことにおいて判決に同意しない。私は、その点について陪審員の評決を支持する。1984年出願は、1985年及び1986年出願と同様にキメラ抗体を実施可能にしていないと結論したことは容認されると思われる。」と述べ、判決自体には賛成したが、1984年の出願は実施可能性については問題がないとした多数意見について反対意見を述べている。

BRYSON判事は、Hogan判決に従っても、1984年の出願は実施可能要件を充足しなければならないとし、「Hogan判決の判示、即ち、実施可能性は、出願時の技術水準に照らして判断されなければならない、ということに異論を唱えるものではないが、Hogan判決が親出願によって実施可能であるクレームは、後になるまで開発されず、親出願では実施可能でなかった技術を含むほど広く解釈することができる」と判示していると、解釈してはならない。」と述べた。本件については、「C社は、発明時の技術水準にしたがってクレームを解釈することによってクレームの有効性を保持することを求めている。その代わりに、1984年出願はその時点で存在していなかった技術をカバーするクレームをサポートしていると主張している。この状況、即ち、クレームに実施可能な範囲を超えた範囲が与えられている場合、記載要件不備があるだけでなく、1984年出願は主張されたクレームを

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

実施可能としていないので、当該クレームは1984年の優先権を享受できない。」と述べ、クレームを親出願時に実施可能でなかった範囲まで拡大解釈する場合は、当該親出願については実施可能要件の瑕疵が生ずるとしている。

### (3) CAFC判決についての考察

CAFCの判決は、実施可能要件についてはHogan判決に基づき、出願時に知られていなかったことについては実施可能なように記載する必要はないが、特許とされたクレームの全ての範囲について、親出願時に記載がなければ、当該親出願は記載要件を充足せず、当該親出願についての優先権を主張することはできないことを明確にしている。クレームをキメラ抗体を含む広義に解釈した場合は、その範囲の抗体が親出願に記載されていないければ、当該親出願は記載要件について不備があり、優先権の利益を享受できないとするのは妥当な判断と言えよう。

それに対し、実施可能要件については、BRYSON判事が反対意見を述べたように状況は難しい問題を含んでいる。多数意見は、Hogan判決に基づき、出願時に知られていたことを実施可能なように記載していれば実施可能性は充足するとしたが、BRYSON判事は、クレームを親出願時に実施可能でなかったものを含むように解釈する場合は、当該親出願は実施可能要件を具備しないと述べている。これは、記載要件については、Lilly判決<sup>12)</sup>以前は、独立して判断されるよりむしろ優先権を享受できるか否かについて判断され、親出願時に所有していなかったものを発明していたと出願人が事後に主張するのを防ぐことを目的とするのに用いられていた<sup>13)</sup>のに対して、実施可能要件については、優先権の主張が享受できるか否かとは独立して判断されることに起因するのかもしれない。確かに、出願時に知られていなかったものを実施可能なように記載することは不可能であ

るにしても、実施可能要件を出願時の技術水準に照らして判断すべきとするならば、BRYSON判事の反対意見のように当該親出願時でのクレーム解釈よりも広げてクレームを解釈することはできないとするのも妥当な解釈といえよう。

特許権者としては、クレームを「ハイブリドーマ由来の抗体」と狭く解釈することにより、本件特許が優先権を享受することができ、特許は新規性を担保しており有効であるとするのができたかもしれない。ただし、このような解釈をした場合は、被疑侵害品である「ハーセプチン」はヒト化抗体であり、当該解釈を採用することは非侵害を認めることとなり、当該主張をすることはできなかったと思われる。

CAFCの判決においては、1984～86年出願における「抗体」クレームの記載要件と実施可能要件が問題とされており、1995年出願での「抗体」クレームの記載要件と実施可能要件は問題とされていない。仮に、1984～86年出願の優先権の利益を享受できず、1995年まで出願日が繰り下がっても新規性及び進歩性を充足していたとすれば、1995年時点での「抗体」クレームの記載要件と実施可能要件が問題となっただろう。この場合は、1995年時点での抗体作製技術が争点となるため、1984～86年時点での抗体作製技術が問題となった今回の判決とは別の判決が出たかもしれない。いずれにせよ、将来の権利行使を念頭に、抗体をクレームして出願する場合、出願の時点で知られている抗体のタイプ（ヒト化、キメラ等）をもれなく記載した上、開発されたばかりで未成熟なタイプの抗体についてはその作製方法を詳細に記載しておくことは重要である。

## 7. 抗体特許の権利行使上の留意点

### (1) 抗体特有のクレームについて

「〇〇に結合する抗体」クレームのように、

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

抗体の抗原への結合性で特定されたクレームについて権利行使しようとする場合、少なくとも相手方が実施している抗体のタイプ（例えば、キメラ、ヒト化等）について、出願当初の明細書（優先権主張している場合は当該優先権主張している明細書）に当業者が実施可能なように記載されているかどうか、について留意する必要がある。もし、当該相手方の抗体の製造法について明細書に具体的に記載されていない場合は、出願時に当該抗体の製造は周知であったことを証明することが必要になる可能性があるだろう。

### (2) 抗原の特定

米国判決では、HER2抗原と親出願の抗原の分子量が異なることが争点の1つとなった。したがって、抗原が出願当初の明細書に明確に記載されており、相手方の抗体の抗原と、明細書に記載されている抗原が同一であるかについて確認しておく必要がある。

## 8. おわりに

以上、最近ドイツ及び米国で出された抗体特許の権利範囲の解釈及び有効性について考察した。また、抗体特許については裁判例が少なく、この事件だけでは、抗体特許の権利範囲についての各国での解釈がどのようなになるかは判断はできないが、今後の抗体特許の権利範囲の考え方の1つの指標になると思われる。今後、抗体医薬ビジネスの発展とともに抗体特許についての係争が増えてくる可能性もある。今後の抗体特許に関する判決の動向に注目したい。

### 注 記

- 1) 知財管理, Vol.53, No. 7, p.1067(2003)
- 2) TCID (the tissue culture inhibitory dose); こ

こでは、組織培養中のタンパク質合成を阻害する濃度として表された、当該免疫毒素の細胞毒性を意味する。

- 3) Alan Munro "Uses of chimaeric antibodies" Nature, Vol.312, 13, December 1984, p.597
- 4) イムノトキシンともいう。抗体と毒素（トキシン）を化学的に結合させたもので、当該抗体を介して目的とする細胞を特異的に障害する作用を有する。
- 5) In re Hogan, 559 F.2d 595 (C.C.P.A. 1977)
- 6) In re Hogan, 559 F.2d 595 (C.C.P.A. 1977) "This court has approved use of later publications as evidence of the state of the art existing on the filing date of the application."
- 7) Genentech, Inc. v. Novo Nordisk, A/S, 108 F.3d 1361 (C.A.F.C. 1997) "Where, as here, the claimed invention is the application of an unpredictable technology in the early stages of development, an enabling description in the specification must provide those skilled in the art with a specific and useful teaching."
- 8) 記載要件の審査基準: Guidelines for Examination of Patent Applications Under the 35 U.S.C. § 112.1 "Written Description Requirement", 66 Fed. Reg. 1099, 1106 (Jan. 5, 2001)
- 9) 免疫グロブリンアイソタイプともいう。ある動物種の免疫グロブリン分子上に共通して存在し、他種の動物にとっては抗体産生刺激原となる抗原決定基の総称。アイソタイプは免疫グロブリンH鎖とL鎖のそれぞれ定常部にあり、アイソタイプの違いゆえにH鎖はクラス・サブクラスへ、L鎖はタイプ・サブタイプへそれぞれ分類される。
- 10) In re Hyatt, 708 F.2d 712, 714 (Fed. Cir. 1983)
- 11) Genentech, Inc. v. Novo Nordisk, A/S, 108 F.3d 1361, 1368 (Fed. Cir. 1997)
- 12) Reagents of the University of California v. Eli Lilly & Co., 119 F.3d 1559, 43 USPQ2d 1398 (Fed. Cir. 1997)
- 13) Amgen Inc. v. Hoescht Marion Roussel Inc., 314 F.2d 1313, 65 USPQ2d 1385 (Fed. Cir. 2002)

(原稿受領日 2004年8月24日)