

バイオ医薬品分野における バイオシミラー等をふまえた特許戦略研究

医薬・バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 バイオ医薬品の後発医薬品であるバイオシミラーの開発が本格化しており、従来の低分子医薬品とは規制や参入会社等が異なることから本分野における特許戦略に影響がでることが予想される。そこで本委員会では、国内外で上市または治験段階にある先行バイオ医薬品、バイオシミラー、バイオベター製品につき、それら品目をカバーする特許出願の調査分析（特許カテゴリー、出願時期、特許クレームとビジネスの関係等）を行った。本報告では、バイオ医薬品分野における特許戦略として、先行バイオ医薬品の特許権を活用したライフサイクルマネージメントの事例、バイオシミラーの特許出願戦略を紹介する。さらに、先行バイオ医薬品の新たな製品戦略となるバイオベター製品をカバーする特許出願の日本の審査を中心とした検討を行い、バイオ医薬品の特許を取得するための要点を考察した。

目 次

1. はじめに
2. 先行バイオ医薬品の特許戦略
 2. 1 研究方針
 2. 2 オレンシア®について
 2. 3 ソリリス®について
 2. 4 まとめ
3. バイオシミラーの特許戦略
 3. 1 研究方針
 3. 2 バイオシミラーを保護する特許
 3. 3 考 察
4. バイオベターの特許戦略
 4. 1 バイオベターを保護する特許
 4. 2 特許戦略における留意点
5. おわりに

1. はじめに

平成29年6月9日の閣議決定である「経済財政運営と改革の基本方針2017について」¹⁾によれば、我国の国民皆保険・皆年金を維持するた

め、後発医薬品の使用を推進するとともに、バイオシミラーの品目数倍増を目指すとされており、日本としてバイオシミラーの研究開発を支援する方針が策定されている。このような背景から、今後、先行バイオ医薬品の特許期間やデータ保護期間の終了を見据えて、国内でもバイオシミラーの開発が盛んになることが予想される。

ここで、バイオシミラー(バイオ後続品)とは、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性および有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。

このバイオシミラーは、従来の低分子医薬品に対する後発品が先発品に対して「同一の有効成分」とされているところを、上述のとおり「同等/同質の品質」という定義となっている²⁾。これは、従来の低分子医薬品は分子構造が単純であるため同一のものを製造することが容易で

* 2017年度 The Second Subcommittee, Medicinal and Biotechnology Committee

あることに対して、バイオシミラーは、分子構造が複雑であるため、「同一」を求めることは事実上不可能であることに起因する。また、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審査発 第0304007号)²⁾に、「バイオ後続品の開発にあたっては、先行バイオ医薬品について、製剤処方を始めさまざまな角度から分析を行うことが想定される。しかし、他社が開発した先行バイオ医薬品の製法に関する情報や原薬そのものを入手することは通常困難であろう」と記載されているとおり、先行の知見をそのまま利用することのみで開発できないことから、バイオシミラーの開発企業は、製造販売承認のため独自に研究開発が必要となる。例えば、日本においては、原則として、非臨床試験および臨床試験のデータをもって、先行バイオ医薬品と同等/同質であることを示す必要がある。このように独自の研究開発が必要な背景から、バイオシミラーの開発会社は、従来の後発品メーカーとはその顔ぶれが異なっている。

さらに、同等/同質のバイオ医薬品を開発するのではなく、先行バイオ医薬品の機能を更に向上させた、バイオベターを開発するという戦略を取る企業も確認される。

そこで、本稿では、国内外で上市または治験段階にある具体的なバイオシミラーに着目し、当該バイオシミラーに対応する先行バイオ医薬品の特許戦略によるライフサイクルマネジメントの事例研究について報告するとともに、バイオシミラーの開発に関する特許出願例とその意義について考察した結果を報告する。

さらに、バイオベターの事例を紹介し、先行バイオ医薬品等を引例とされることによる進歩性違反に関する日本を中心とした特許審査を検討した結果を報告する。

なお本稿は、2017年度医薬・バイオテクノロジー委員会第2小委員会、高尾幸成(小委員長、ロート製薬)、藤原英雄(小委員長補佐、武田

薬品工業)、朝倉栄二(田辺三菱製薬)、飯塚雅人(キッセイ薬品工業)、今井未希(協和発酵キリン)、龍田美幸(ファイザー)、向平貴文(持田製薬)が担当した。本稿は、各委員の所属企業、特定の団体の見解を記すものではない。

2. 先行バイオ医薬品の特許戦略

2.1 研究方針

バイオ医薬品分野では、製品を保護するため、従来の低分子医薬品とは異なる特有の特許戦略が取られているのではないかという作業仮説を立て、製品毎の特許出願を確認した。その結果、オレンシア[®](製造販売元: プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、以下「BMS社」)、および、ソリリス[®](アレクシオンファーマ合同会社、以下「アレク社」)について、特徴的な特許戦略が取られていると思われたため、これらの製品について詳細に検討を行った。

2.2 オレンシア[®]について

(1) オレンシア[®]の効能・効果と開発経緯

オレンシア[®]の有効成分であるアバタセプト(遺伝子組換え)は、米国BMS社により開発されたヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4: CTLA4)の細胞外ドメインとヒトIgG1のFcドメインより構成された遺伝子組換え可溶性融合タンパク質(CTLA4-Ig分子)である。オレンシア[®]は、関節リウマチ治療薬として、米国において、2005年12月23日に世界で最初に承認された。日本では、2010年7月に、関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)の効能効果で点滴静注製剤が承認された。その後、2013年6月に皮下注製剤シリンジが、2016年2月に皮下注製剤のオートインジェクターが、それぞれ承認された³⁾。

オレンシア[®]のバイオシミラーは、モメンタ



★各国における製造販売承認時期

△ 存続期間の延長登録が認められた特許(出願日)

※ 承認申請資料における試験終了時期は不明(ClinicalTrial.govでは、2009年終了)

図1 オレンシア®の承認と出願の時系列

社が開発中（臨床第1相試験（以下Ph1）の実施中）のM834が知られている⁴⁾。

(2) オレンシア®を保護する特許／特許出願について

オレンシア®に関連するBMS社の日本での特許／特許出願の内、製品と関連する特許として日本におけるオレンシア®の承認に伴い、特許権の存続期間の延長登録が認められた特許に着目し、当該特許のうち2件について、詳細に解説する。臨床試験や製造承認の時系列と共に出願時期を図1に示す。

1) 特許第5096369号について

1-1) 発明の概要とクレーム

特許第5096369号（以下、「369特許」）は、オレンシア®の有効成分であるタンパク質の糖鎖（N-アセチルノイラミン酸）の置換割合と、不純物（高分子量種）の含有量、で特定された、組成物に関する特許である。登録時のクレーム概要を以下に示す。

【請求項1】(a) N-アセチルノイラミン酸(NANA) 対CTLA4-Ig分子の平均モル比が8.0～11.9であり、(b) サイズ排除クロマトグラフィーおよび分光光度検出によって決定された、CTLA4-Ig高分子量種が2.0面積%以下であることによって特徴づけられたCTLA4-Ig分子を含む、組成物。

1-2) 審査経過

369特許の審査では、審査当時の特許請求の範囲が、所望のパラメーター値（N結合型糖鎖の含量）のみによって規定されているため、技術的に十分に特定されているものとは言えないとして、明確性要件違反の拒絶理由が通知された。さらに、特許請求の範囲が明確ではないことによって、本発明の組成物（CTLA4-Ig分子）が、引用文献に開示された組成物と、物として明確に区別することができないとして、新規性・進歩性違反も指摘されていた。

この拒絶理由に対し出願人は、組成物のN結合型糖鎖を置換割合が特定されたNANAに補正し、さらに、組成物の高分子量種の含有量を規定することで、拒絶理由を解消した。本発明NANAの置換割合は、組成物が体内に安定して長期間存在するという効果を発揮するための組成物の重要な特徴であり、また、組成物の高分子量種の含有量は、有効成分であるタンパク質の結合活性や効力といった生物学的活性を著しく低下させる一因となるため、この点も組成物の重要な特徴である、との出願人の主張が認められ、特許された。

一方、米国の対応特許出願（US20090252749）の審査では、本発明が公開された他人の特許出願に記載があるとして、旧米国特許法102(e)による拒絶理由が通知され、現在も係属中であ

る。なお、欧州（EP1969007）においては日本と多少クレームの限定条件が異なるが、特許査定となっている。ただし、異議申立に引き続き、無効審判が係属中である。

1-3) 考察

369特許は糖鎖の置換割合と、高分子量種の含有量を特徴とするオレンシア[®]の組成物に関する発明である。糖鎖の置換割合が組成物の体内動態に影響し、また、高分子量種の含有量が組成物の生物学的活性に影響することを考慮すると、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性および有効性を求められるバイオシミラーは、先行バイオ医薬品と同等の糖鎖の置換割合、および、高分子量種の含有量を有することが必要だと想定される。その場合、バイオシミラーは、369特許技術を回避して、体内動態および生物学的活性を先行品と同等/同質であることを示す必要があり、技術的に困難であることが予想される。以上より、369特許は、バイオシミラーの参入を遅らせることが期待できる特許であると考えられた。

2) 特許第5538309号について

2-1) 発明の概要とクレーム

特許第5538309号（以下、「309特許」）は、上市製品の具体的な処方の規定した、製剤特許である。登録時のクレームを以下に示す。

【請求項1】皮下投与に適した安定な製剤であって、少なくとも100mg/mlのCTLA4Ig分子、ショ糖、マンニトールおよびトレハロースよりなる群から選ばれる糖、薬理的に許容しうる水性担体および10mMリン酸緩衝液を含み、pH範囲が6～8、粘度が9～20cps、糖：タンパク質の比が、タンパク質が1に対して糖が1.1またはそれ以上であり、該CTLA4Ig分子が、配列番号2において27位のメチオニンまたは26位のアラニンから開始し、383位のリシンまたは382位のグリシンで終了するアミノ酸配列を有する製剤。

2-2) 考察

309特許は、糖および緩衝液が限定され、また、pHや粘度の数値限定がされた製剤特許である。一般的に、低分子医薬品において製剤特許は回避が比較的容易であり、後発品の参入障壁とはなりづらい特許であると考えられている。しかし、バイオ医薬品においては、有効成分が不安定である製品が多い一方、注射剤であるために使用できる添加物に制限があり、安定化製剤の処方に限りがあることが想定される。バイオ医薬品の製剤特許は、安定性の課題を解決した限りのある処方の特許出願したものであり、低分子医薬品の製剤特許のように回避が容易ではないと考えられる。309特許については、オレンシア[®]のバイオシミラーを開発中のモメンタ社が、対応米国特許（US8476239）に対し、当事者系レビュー（Inter Partes Review：IPR）を請求している。このことは、本特許が製剤特許ではあるものの、技術的に回避することに一定の困難性があることを示唆している。なお、図1には出願日を提示しており、309特許の優先日は2005年12月20日であるが、米国の最初の承認は2005年12月23日であることに留意されたい。

2.3 ソリリス[®]について

(1) ソリリス[®]の効能・効果と開発経緯

ソリリス[®]の有効成分であるエクリズマブ（遺伝子組換え）はヒト化モノクローナル抗ヒトC5補体（Complement 5：C5）抗体である。発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria：以下PNH）および非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome：以下aHUS）を対象とする臨床評価が行われた結果、エクリズマブは現在ではPNHとaHUSを対象に約40カ国で承認されるに至っている。国内では、PNHを対象として2010年4月に、aHUSを対象として2013年9月に各々承認された。

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

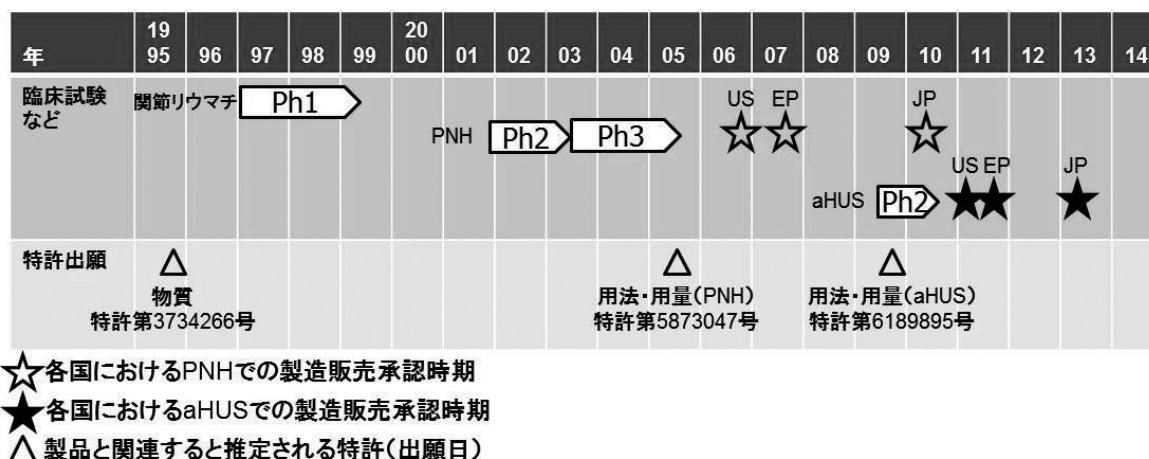


図2 ソリリス®の承認と出願の時系列

エクリズマブのバイオシミラーとしては、アムジェン社が開発中のABP959が知られている⁵⁾。

(2) ソリリス®を保護する特許／特許出願について

ソリリス®に関連するアレク社の特許／特許出願を「title or abstract : complement / applicant : Alexion」の検索式にてEspacenetにより検索したところ、249件が確認された。これらのうち、欧州で異議申立がなされている案件など、製品と関連すると推定される2件について取り挙げる。なお、これら2件ならびに物質特許出願と臨床試験等の経過概要を図2に示す。

1) 特許第6189895号について

1-1) 発明の概要とクレーム

特許第6189895号（以下、「895特許」）は、aHUSのケースでのソリリスの用法用量をカバーする特許である。登録時のクレーム概要を以下に示す。

【請求項1（概要）】 aHUSの処置を必要とする患者に対して以下：

少なくとも900mgのエクリズマブが、1週あたり1回で4週間連続、

少なくとも1200mgのエクリズマブが、第5週に1回、および

少なくとも1200mgのエクリズマブが、その後2週ごとに

というスケジュールのもとで静脈内投与されることを特徴とする、組成物。

1-2) 審査経過

895特許の審査では、本発明にかかる投与スケジュールで静脈内投与するとaHUSの治療に有効であったことを示す薬理試験データは示されていないといった理由により実施可能要件・サポート要件違反の拒絶理由が通知された。

これに対し出願人は、原出願日以降に公開された欧州医薬品庁・医薬品委員会における評価報告書や静注用濃縮液の添付文書を提出し、出願時の明細書にエクリズマブの薬理作用を発見している旨の記載がされていたとして実施可能要件違反の拒絶理由等を解消した。

1-3) 考察

895特許は2009年11月に提出された特許出願（優先日：2008年11月10日）をもとになされた分割出願であり、審査過程で提出されたデータが得られた2つの臨床試験（C08-002（2009年5月開始）およびC08-003（2009年7月開始））の開始後であり、薬理データが得られる前に出願されている。従って、臨床試験の薬物投与スケジュールは明細書中に記載されているが、結果そのものは一般的な記載にとどまっている。

この状況において、日本の審査では、実施可能要件・サポート要件を満たさないとする拒絶理由が通知された。通常、特許出願後に薬理試験データ（いわゆる後出しデータ）を提出して、発明の詳細な説明の記載内容を記載外で補足することによって、サポート要件に適合させることは、発明の公開を前提に特許を付与するという特許制度の趣旨に反し許されていない⁶⁾。895特許においては、後出しデータの提出とともに、実施例における「aHUSまたはCAPSを有する患者に対するエクリズマブの投与が、その疾患の1つ以上の症状の予期されない急速な緩和を生じることを発見している」との記載に基づき、実施可能要件、サポート要件を充足する旨反論した結果、拒絶理由が解消され特許が登録された。しかしながら、本稿執筆時においては異議申立を受けており、その行方が興味深い。

一方、895特許に対応する欧州特許出願（EP2894165）では、記載要件違反を指摘した指令において日本の審査と同様の対応によっても本違反を解消できない旨が明確に述べられ、これまでのところ拒絶理由は解消されていない。なお、米国では当該クレームに対して記載要件違反の指摘はなく、特許査定に至っている。

臨床試験における投薬スケジュールなどの概要は、原則試験開始前に開示されるため、特許出願は当該開示の前に行う必要がある。この場合、当然ながら出願時の明細書に臨床試験の結果を記載することができない。そこで、事前に予想された結果を記載することにより、合理的に予想される臨床試験の結果を記載した出願明細書を準備するといった対応が有効と思われる。

用法・用量は、バイオシミラーとして申請する場合、先行バイオ医薬品と同じでなければならない。また、添付文書にも記載される項目であることから、侵害立証が比較的容易と考えられる。従って、895特許のような用法・用量に関する特許は、先行バイオ医薬品の保護という

観点では、比較的重要性が高い発明と言える。さらに、開発後期においてなされる発明であり、特許保護期間を長くする効果も期待できる。低分子医薬品でも同じ戦略がとられるが、もちろん、バイオ医薬品としても戦略的に出願することが望ましいと考える。

2) 特許第5873047号について

2-1) 発明の概要とクレーム

特許第5873047号（以下、「047特許」）は、PNHを対象にソリリス[®]を投与する場合の用法・用量に関する特許である。登録時のクレーム概要を以下に示す。

【請求項1（概要）】

PNHに罹患した患者を処置する際に使用するための組成物であって、該組成物は抗C5抗体を含み、ここで該抗C5抗体は、正常血清補体活性の20%未満のレベルの血清補体活性を維持するように、12日毎に900mgの用量で該患者に投与され、ここで、該抗C5抗体はエクリズマブである、組成物。

2-2) 審査経過

047特許の審査では、PNH患者へのエクリズマブの4週間にわたる各週600mg、その後、14日毎900mgのスケジュールでの投与が有効であった旨が記載された複数の学術文献が引用されたうえで、医薬の使用の態様（投与間隔・投与量等）を好適化させることは、当業者の通常の創作能力の範囲内であり、予想外の顕著な効果も認められていないとして、投与間隔が12日間に限定されていないクレームに対して進歩性違反の拒絶理由が通知された。

これに対し出願人は、クレームを投与間隔が12日間であるものに限定したうえで、明細書に記載されたデータに基づいて、投与後13日目に溶血マーカーが劇的に上昇することを見出した旨などを主張することで進歩性要件違反の拒絶理由を解消した。

047特許に対応する欧州特許（EP1720571）

の審査過程でも、12日間という投与間隔について述べた公知文献は存在しないことに基づいて進歩性が主張され、特許が許可された。しかしながら、欧州特許については、2014年7月に異議申立が認容され、審判部において特許性なしとの判断が維持された。なお、047特許に対応する米国特許出願（US20050169921）では、当該疾患に対する効果があることが記載されたアレク社のプレスリリースに基づき新規性違反および非自明性違反の拒絶理由が通知され、理由が解消されることなく、出願が取り下げられている。また、対応米国特許出願の一部継続出願または継続出願についても取り下げられており、本稿執筆時において係属中の出願は確認されていない。

2-3) 考察

047特許は、2002年5月～12月に実施された臨床試験（C02-001試験）から得られたデータなどに基づいて出願されたものと推定され、2004年2月5日に発表された論文⁷⁾に記載された主たる結果が明細書に記載されている。本願の優先日は2004年2月3日であり、論文発表との関係での出願日の調整がなされていたことがうかがえる。本件では、実施された臨床試験プロトコルのなかで、特に効果を示した用法・用量に関する知見（12日間隔で投与する時に効果が高い）についての進歩性が主張され、特許が得られている。ソリリス[®]のPNH用途における用法（投与回数）は、日本および米国の添付文書では2週に1回、欧州では14±2日に1回となっている。少なくとも欧州において特許が維持できていたならば添付文書に記載された用法・用量の一部が本件で保護されている形となり、グローバル開発を行うバイオシミラーの開発会社に対して効果的な特許となる可能性があった。

上述の895特許のケースでも言えることであるが、用法・用量に関する特許出願を戦略的に

行おうとする場合には、臨床試験プロトコルの開示時期や開示内容、試験データの社外発表時期、各国で承認申請する場合の用法・用量の確認など、の情報を得ながら対応をすることが求められることから、臨床試験を担当する部門との連携が重要となる。

2.4 まとめ

今回取り上げた2つの先行バイオ医薬品事例（オレンシア[®]、ソリリス[®]）とも、基本特許出願を行ったあと、その後に得られた知見（具体的には、製剤および用法・用量に関する知見）に基づく特許出願がなされていた。このような基本特許とそれ以降に出願するその他の特許による製品保護戦略は、医薬品開発に要する期間が長期化（研究開始から承認取得まで9～17年程度）・大規模化（1つの新薬の開発につき300～1,000億円程度）しているなかで⁸⁾、開発費用や次なる新薬の開発に向けた先行投資をするための資金を得るために先発製薬企業全般が採りうる低分子医薬およびバイオ医薬に共通する戦略と思われる。ただし、バイオ医薬では、注射剤であることから剤形が凍結乾燥または溶液に限定されるため、薬剤の安定性に寄与する技術や投与プロトコルに関する技術の保護が重要視されていると推察される。

3. バイオシミラーの特許戦略

3.1 研究方針

バイオシミラーとして、2018年7月までに日本で8有効成分13製品、米国では11有効成分14製品、欧州では13有効成分41製品が承認されており⁹⁾、現在開発中のバイオシミラーも多い。日本で承認されているバイオシミラーについて、その開発会社、起源会社、提携会社等が出願する特許／特許出願を抽出して分析を行った。表1に、抽出した特許／特許出願の一部を

表1 バイオシミラーに関する特許の例

バイオシミラー名（開発会社）	製法関連出願	製剤関連出願
ソマトロピン（サンド社）	2件	5件
	特表2007-501622 特許第4750030号	特許第5941496号 特表2005-538068 特表2005-535651 WO2009130048 特表2014-528919
フィルグラスチム（サンド社）	3件	1件
	特許第5837924号 WO2017067959 WO2017067958	特許第5349452号
インフリキシマブ（●●●●・セルトリオン社）	2件	1件
	WO2006093397 特許第5503636号	WO2018004260

紹介する。なお、この特許／特許出願と実際のバイオシミラー製品との関係は筆者らの推定である点にご留意頂きたい。

3. 2 バイオシミラーを保護する特許

表1に提示した日本で発売済みのバイオシミラーに関する日本での特許／特許出願およびPCT出願では、製法に関する出願（分割出願を除く）が7件、製剤に関する出願が7件であった。このように、バイオシミラーを製造・開発・販売している会社からも特許出願がなされており、出願対象となる技術は、製法や製剤に関する発明であることが確認された。

例えば、インフリキシマブに対するセルトリオン社（韓国）による2件の製法に関する特許／特許出願は、バイオ医薬品を製造する際に用いる発現ベクターや宿主細胞に対する出願であった。これらの技術は、バイオ医薬品の生産性を高めることを期待した技術であると考えられる。なお、これらの特許／特許出願の請求項では、インフリキシマブと限定されていないことから、インフリキシマブを製造することに特化した技術ではなく、バイオ医薬品を製造することに広く適用することを期待した技術に対する

特許／特許出願であると思われる。この他にも、セルトリオン社に関しては、製剤特許として、インフリキシマブの長期保存安定な高濃度製剤に関する特許出願が確認された。

3. 3 考 察

バイオ医薬品の製造には設備投資費、製造経費、品質管理コストが従来の低分子医薬品と比較して割高である¹⁰。薬価が低く設定されるバイオシミラーにとっては、これらのコストを下げるのが重要な課題となる。製法の改良による製造経費の削減や、長期保存安定製剤の開発による品質管理コストの削減はこの課題を解決する手段となり得る。実際に、表1のとおり、製法や製剤に関する出願が確認された。すなわち、バイオシミラーを開発する会社は、製造や製剤技術を改良し、これらの技術に関する特許権を取得することにより、コストダウンの手段を限定させることでバイオシミラー分野への新規参入企業を抑止したいと考えている可能性がある。

モノクローナル抗体は、哺乳動物細胞から生産され、アフィニティークロマトグラフィー等で精製される。このように、低分子医薬品と異

なり、バイオ医薬品の製法は共通の製造工程が多いと考えられる。そのため、製造方法に関する特許は汎用技術となる可能性がある。例えば、セルトリオン社の特許第5503636号は、モノクローナル抗体の製造のための宿主細胞を対象とした特許請求の範囲としている。このように他のモノクローナル抗体を製造する際にも利用できる技術に関する特許を取得することにより、バイオシミラーのみならず、バイオ医薬品の医薬品受託製造サービスの市場においてプレゼンスを高めることも期待できる。

4. バイオベターの特許戦略

4.1 バイオベターを保護する特許

(1) バイオベターとは

バイオベターとは、明確な定義はないが、先行バイオ医薬品の改良型であり、化学的修飾（例えば、PEG化）または分子の変更（例えば、アミノ酸の置換）により機能（例えば、半減期の増加、毒性の低減、免疫原性の低減、および薬効の増加等）を変化させた改良バイオ医薬品である¹¹⁾。バイオベターは、バイオシミラー同様、先行バイオ医薬品の成功を確認した上で開発されるが、より優れた薬効を発揮することが期待されることから、新薬として承認されるバイオ医薬品である。

本稿では、バイオベターを「改良バイオ医薬品」と広義にとらえ、バイオベターに関連する特許の調査および日本特許庁での審査を中心にその判断傾向や登録クレームの分析を行い、バイオベター開発の特許戦略における留意点を考察した。

なお、以下に紹介する特許と実際のバイオベターとの関係は筆者らの推定である点にご留意頂きたい。

(2) バイオベターを保護する特許

1) 事例1：アミノ酸配列の変異体

1-1) ベラタセプト

ベラタセプトは、本稿の2.2節で紹介したオレンシア®の有効成分であるアバタセプトのCTLA4部分に2つのアミノ酸変異（A29YおよびL104E）を含むタンパク質であり、BMS社により開発、上市されたものである。ベラタセプトは、CTLA4のリガンドであるCD80/CD86にアバタセプトよりも強く結合することで、アバタセプトより強力な免疫抑制活性を有する。

ベラタセプトに関連すると推定した特許の例として、特許4328525号（以下、「525特許」）（出願人：BMS社）を以下に紹介する。

1-2) 発明の概要とクレーム

525特許は、CTLA4突然変異体分子に関する出願である。登録時のクレームは以下の通りである。

【請求項1（概要）】

配列番号：8で示される（中略）CTLA4の細胞外ドメインであって、55位のアラニンがチロシンで置換され、130位のロイシンがグルタミン酸で置換されるCTLA4の細胞外ドメインを含む、CD80および／またはCD86を結合するCTLA4突然変異体分子。

1-3) 審査の概要

525特許の審査では、過去のBMS社のCTLA4変異体分子に関する特許文献と、アバタセプトの物質特許と推定されるBMS社の可溶性CTLA4タンパク質に関する特許文献が引用され、進歩性違反の拒絶理由が通知された。

出願人は、本願発明のCTLA4突然変異体分子は、野生型CTLA4よりもCD86に強く結合することが本願明細書に記載されている一方で、引用文献に記載されるCTLA4突然変異体分子は、野生型CTLA4よりもCD86に弱く結合することを実験データを提出して主張することにより、拒絶理由を解消した。

一方、525特許に対応する米国特許(US7094874)の審査においては、具体的なアミノ酸配列を含むCTLA4変異分子に係るクレームに対し、日本のような非自明性違反の拒絶理由は通知されていない。なお、欧州の審査では日本と同じ判断をされている。

2) 事例2：アミノ酸配列の変異体

2-1) Xtend-VEGF

Xtend-VEGFは、Xencor社の血漿中半減期を延長するXtend技術を用いて作られたVEGFを標的とする抗体であり、M428L/N434Sのアミノ酸残基置換を含むベバシズマブのバイオバターである¹²⁾。

Xtend-VEGFに関連すると推定した特許の例として、特許第5726534号(以下、「534特許」)および特許第5953303号(以下、「303特許」)(何れもXencor社が出願人)を以下に紹介する。

2-2) 発明の概要とクレーム

534特許は、抗体等のFc領域内に少なくとも一つのアミノ酸残基置換(変異)を含む抗体等のFc変異体に関する。当該変異によりFcRn(胎児性Fc受容体)への親和性が変化し、抗体等の半減期が増大する点の特徴である。登録時のクレームは以下の通りである。

【請求項1(概要)】

IgG FcポリペプチドのFc変異体を含むポリペプチドであって、前記Fc変異体が428位にロイシンを、そして434位にセリンを含み、前記Fc変異体が前記IgG Fcポリペプチドと比較して増大した生体内半減期を示し(中略)ポリペプチド。

なお、534特許のようなクレームは、クレームの構成要件に記載された変異を含み、かつ同様の機能を発揮する場合、不特定の抗体においても当該特許発明の技術的範囲に含まれると解される。

一方、303特許は、定常領域にN208D等の変異を含む変異抗体に関する。当該変異により、

pI(等電点)が低下し、かつ、半減期が増大する点の特徴である。登録時のクレームは以下の通りである。

【請求項1】

(a)配列番号7のアミノ酸配列を含む変異重鎖定常ドメインポリペプチドを含む、重鎖；および(b)配列番号8のアミノ酸配列を含む変異軽鎖定常ドメインポリペプチドを含む、軽鎖；を含む抗体。

(請求項1の抗体は、M428L/N434Sの変異に加え、更に重鎖定常領域に6ヶ所の変異および軽鎖定常領域に6ヶ所の変異を含む変異IgG1抗体である。)

2-3) 審査の概要

534特許の審査では、過去のXencor社のFc領域内に変異を含むFc変異体に関する特許文献が引用文献として挙げられ、その中に434S等から選択される少なくとも1ヶ所の変異を含むFc変異体に関する発明が例示されていたため、新規性・進歩性違反の拒絶理由等が通知された。

出願人は、上記請求項1のように特定の変異体にクレームを限定し、428Lと434Sの変異の組み合わせが引用文献には記載も示唆もされていない点を主張した。それに加え、出願人は、当該変異の組み合わせがヒトFcRnに対する結合を相乗的に向上させること、抗体の生体内半減期を増大させた効果を主張することで拒絶理由を解消した。

303特許の審査では、抗体の定常領域に変異を導入することで等電点が低下し、血漿中半減期が伸長された変異抗体に関する文献および抗体等のタンパク質の等電点を理論値として予測する技術に関する文献(何れの文献にも構成要件のN208Dの示唆は無い)が引用文献に挙げられ、抗体の定常領域の等電点を低下させ得る変異を予測し、実験的に確認することにより、定常領域の等電点が低下した抗体を更に作製することは、引用文献の記載および周知技術に基づ

き、当業者が容易に想到し得たとの進歩性違反の拒絶理由等が通知された。さらに、上記534特許も引用文献に挙げられ、428L/434Sをさらに選択することに格別の困難性は認められないとも認定された。

出願人は、クレームを具体的なアミノ酸配列を含む変異体に限定し、構成が容易に想到し得ないこと、および半減期の延長効果を主張することで拒絶理由を解消した。

一方、303特許に対応する米国特許（US 8637641）は成立しており、その審査において日本のような非自明性違反の拒絶理由は通知されていない。なお、対応する欧州特許出願（EP3029066）は現在、審査継続中である。

3) 事例3：糖鎖改変

3-1) CetuGEX

CetuGEXは、Glycotope社の糖鎖最適化技術（GLYCOEXPRESS[®]）を用いて作られたEGFRを標的とする抗体であり、糖鎖がヒト抗体と同様にグリコシル化されており、アナフィラキシーの原因となる非ヒト抗体由来の免疫原性の糖鎖構造を持たないことから安全性も高く、さらに抗体依存性細胞傷害活性（Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity：ADCC活性）と呼ばれている標的細胞に対する殺傷効果を増大したセツキシマブのバイオベターである¹³⁾。

CetuGEXに関連すると推定した特許の例として、特許第5767779号（以下、「779特許」）（Glycotope社が出願人）を以下に紹介する。

3-2) 発明の概要とクレーム

779特許は、糖鎖が最適化された抗体等を生産する方法に関する。当該細胞を用いることで、生産される抗体等がヒト抗体と同様にグリコシル化され、さらに改善された半減期を示す点に特徴がある。登録時のクレームは以下の通りである。

【請求項1（概要）】

タンパク質分子組成物を産生させる方法であって、（中略）前記宿主細胞は、以下の特徴的

グリコシル化：

(i) NeuGcを含まない；(ii) α 2-6結合NeuNAcを含む；(iii) 前記細胞において発現させたとき、前記タンパク質分子組成物中の諸タンパク質分子の糖鎖構造全体またはその諸タンパク質分子のうちのタンパク質1分子の特定の1つのグリコシル化部位の糖鎖構造において、（中略）少なくとも15%多い量のNeuNAcによる、増大したシアリル化度を有する；を有するタンパク質分子組成物を産生するように選択され、ここで、前記宿主細胞が、（後略）。

3-3) 審査の概要

779特許の審査では、クレームに記載された細胞を見出した手段が明細書に記載されていない点および当業者が本発明の特徴を全て備える明細書に記載されていない細胞を入手することは困難であるとし、実施可能要件違反の拒絶理由等が通知された。出願人は、上記請求項1のように、具体的な寄託された細胞に限定することで拒絶理由を解消した。

4. 2 特許戦略における留意点

(1) 改良方法の基本特許

既存の先行バイオ医薬品にアミノ酸変異や糖鎖改変などの改変を加えるバイオベターの開発では、事例2の534特許のような汎用性の高い抗体最適化技術に係る特許に留意が必要である。そのため、抗体最適化技術や糖鎖改変技術等に強みを持つメーカーからの技術導入（実施許諾）を得ることもバイオベター開発に有効な手段と考えられる。例えば、初めはリサーチツールとしての実施許諾を得て、研究が進展した場合に、新たに抗原の種類や適応症ごとに切り分けた製品型ライセンス契約を締結する戦略も考えられる¹⁴⁾。

(2) 進歩性判断の特徴

今回の調査を通じて、アミノ酸配列を限定し

たバイオペターを保護するクレームに対して、日本および欧州に対して米国での審査は異なる傾向があることが示唆された。

例えば、事例1の525特許および事例2の303特許では、アミノ酸配列を限定した変異体を直接保護するクレームに対して、米国の審査では非自明性違反の拒絶理由が通知されていないのに対し、日本の審査では進歩性違反の拒絶理由が通知されている。日本の審査においては、引用文献にクレームの構成要件に係る変異の直接的な示唆が無い場合においても、抗体最適化技術に係る文献を引用文献とし、当該変異を導入することに対する動機づけを認定し、進歩性違反の拒絶理由を通知している点が特徴的であった。

抗体等の場合、変異を導入し得るポイントは多数有り、所望の効果を発揮する変異体を得るためには試行錯誤が必要である。さらに変異の箇所が数ヶ所になる場合、その変異の組合せは無数になると考えられる。そのため、何らかの示唆が無ければ、アミノ酸配列を限定した変異体を直接保護する抗体クレームは、野生型（変異の元になった先行バイオ医薬品）に対して自明とはいえないとも思える。一方、日本の審査実務（特許・実用新案審査ハンドブック）においては、より優れた機能等を有するタンパク質を取得することは周知の課題であり、引用文献に記載のタンパク質について、出願時の周知技術に基づき、より優れた機能を有する変異体を取得することは、当業者が容易に想到し得たものであると記載されており¹⁵⁾、今回の調査結果とも一致する。また、抗体の定常領域に関しては、遺伝子工学的手法を用いて、エフェクター機能（抗体定常領域が担う機能であって、例えば、体内の補体を活性化させて抗体が結合した細胞を溶解させる機能）の発揮に重要なアミノ酸残基を同定した多数の文献が存在する。したがって、事例2のような抗体定常領域の変異体に関するクレームは、進歩性違反の拒絶理由が

通知される可能性が高いと考えられる。

そのため、アミノ酸配列を限定したバイオペターを直接保護するクレームを特許査定に導くためには、そのバイオペターの機能（効果）も明細書に記載しておくことが重要と考える。また、野生型や他の変異体との対比データの提示も有効な手段と考えられる。

この他にも事例1に見られるように、引用文献に記載された別の変異体が野生型よりも結合能が減弱する実験データを提出して説明するなど、変異体が必ずしも所望の機能を増大させるわけではないといった阻害要因を提示することも重要である。

(3) 開発戦略・参入可能時期の予測

今回の調査では、バイオペターを保護する特許の出願人が先行バイオ医薬品を製造販売する新薬メーカー（事例1）である場合（ここではケースAとする）に加え、抗体最適化技術（例：変異の導入）や糖鎖改変技術など特定技術を保有するバイオペターの開発に特化した海外メーカー（事例2, 3）が出願人である場合（ここではケースBとする）があることが分かった。

ケースAの場合、先行バイオ医薬品に係る基本特許（抗体特許、用途特許）の技術的範囲や特許期間を考慮することなく、先行バイオ医薬品の置換えとしてバイオペターを市場投入できると考えられる。例えば、アレク社はエクリズマブ（本稿2章参照）のバイオペター：ラブリズマブ（長時間作用型のC5抗体）¹⁶⁾を開発中であり、関連する特許（例えば、特許第6112469号）も取得している。一方、BMS社は、アバタセプトを関節リウマチ等の治療薬として開発したが（本稿2.2節参照）、興味深いことに、そのバイオペターであるベラタセプトを異なる適応症（腎移植患者における臓器拒絶反応の予防薬）で開発している。

ケースBの場合、先行バイオ医薬品に係る基

本特許の技術的範囲等を精査した上で参入可能時期を予測する必要がある。例えば、エクリズマブを保護する基本特許は、抗原と接触する抗体の相補性決定領域（Complementarity determining region）のアミノ酸配列などの構造的特定を含まない機能クレームが登録になっている（例えば、特許第3734266号）。バイオベターの開発においては、このような先行バイオ医薬品に係る基本特許がバイオベターの研究開発の障壁となるか否かの判断が必要であり、知財担当者の目利き力が問われる。

5. おわりに

米国において先行バイオ医薬品企業とバイオシミラーの承認申請者との特許関連手続き（パテントダンス）も整備されたため¹⁷⁾、先行バイオ医薬品を製造販売する会社においては、特許権によるライフサイクルマネージメントが益々重要となる。例えば、上記2章先行バイオ医薬品の特許戦略の項で述べたように、バイオシミラーに課せられる規制やバイオ医薬品特有の技術的ハードルを加味して、権利範囲が狭い特許権であってもバイオシミラーの参入抑止には大変有効であることから、特許保護期間を延ばすため、出願時期を意図的にコントロールすることなどが挙げられる。

バイオシミラーを製造販売する会社では、上記3章バイオシミラーの特許戦略の項で述べたように、今後、参入企業が多くなることを想定して、製品そのものではなく製造する技術など差別化できる技術の特許を如何に活用するかが重要になると考えられる。

また、バイオベターという新しい形での医薬品開発もあるが、新薬扱いになるため、従来どおり特許権での保護が重要となる。しかし、上記4章バイオベターの特許戦略の項で述べたように、先行バイオ医薬品に対する改良となるため、特許審査における進歩性違反の回避は必須

となる。また、改良方法の基本特許や先行バイオ医薬品の基本特許などを考慮した参入判断が重要になる。

本稿では、バイオシミラーの促進との社会情勢に合わせ、各プレイヤーの目線で必要となる特許戦略をまとめた。本検討結果が当協会会員企業に資することがあれば幸いである。

注 記

- 1) 経済財政運営と改革の基本方針2017について
http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf
- 2) 平成21年3月4日付け薬食審査発 第0304007号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
<https://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf>
- 3) オレンシア®皮下注125mg シリンジ 1 mL 皮下注125mg オートインジェクター 1 mL インタビューフォーム（2016年2月作成（第1版））
- 4) モメンタ社HP
<http://www.momentapharma.com/pipeline/pipeline.php>
- 5) アムジェン社HP
<https://www.amgenbiosimilars.com/products/our-pipeline/>
- 6) 特許庁および（社）発明協会アジア太平洋工業所有権センター、医薬品特許（2011年）
[https://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai2/training/textbook/pdf/Patents_for_Pharmaceuticals2011_\(JP\).pdf](https://www.jpo.go.jp/torikumi/kokusai/kokusai2/training/textbook/pdf/Patents_for_Pharmaceuticals2011_(JP).pdf)
- 7) N Engl J Med 350 (2004) 552-559
- 8) 医薬品産業ビジョン2013
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision_2013a.pdf
- 9) 国立医薬品食品衛生研究所HP
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/biosimilar.html>
- 10) 「バイオ医薬品への期待と課題」：医療と社会 Vol.24 (2), p.159 (2014)
- 11) Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies, pp.199-217 (2015)

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- 12) Jonathan Zalevsky, Nat Biotechnol. Vol.28, No.2, pp.157-159 (2010)
- 13) Friederike Braig, Cancer Res. Vol.77, No.5, pp.1188-1199 (2017)
- 14) 知財管理, Vol.67, No.10, pp.1520~1530, 2017
- 15) 特許庁, 「特許・実用新案審査ハンドブック」, 付属書B 第2章
- 16) Lee JW, Bachman E, Szer J, et al., 21st Cong Eur Hematol Assoc, Copenhagen : Abs LB2247, Jun 2016
- 17) 知財管理, Vol.67, No.5, pp.689~701, 2017 (URL参照日は全て2018年7月26日)
- (原稿受領日 2018年7月27日)

