

生物学的製剤にとって問題となる明細書

市販の 10 大医薬品の半数は、モノクローナル抗体に基づく生物学的製剤である。モノクローナル抗体は、単一抗体産生細胞のクローンを大量増殖させてスクリーニングを行い、目的の標的分子すなわち「抗原」と特異的に結合する抗体を産生する細胞を特定することによって生産される。通常、このスクリーニングを経て、目的の結合特性を持つ複数のモノクローナル抗体が作り出され、その中の 1 つが新薬開発用に使われる。

個々のモノクローナル抗体が独自の化学構造を有するタンパク質であるため、化学化合物として特許を取得することが可能である。しかし、モノクローナル抗体に基づく薬剤で治療可能な疾患を発見した製薬企業は、開発した特定のモノクローナル抗体だけでなく、同一の生物学的標的に結合する他の全てのモノクローナル抗体の特許も取得したいと考えている。そうしなければ、競合企業が、同一結合特性の抗原に結合する別のモノクローナル抗体を開発し、彼らの特許を容易に設計変更することが可能だからである。

*Amgen 社*らと *Sanofi 社*らの状況がこれに当てはまる（合衆国連邦巡回区控訴裁判所 No. 2017-1480、判決日：2017 年 10 月 5 日）。Amgen 社は、モノクローナル抗体に基づく薬剤 Repatha®を開発した。このモノクローナル抗体は、特定タンパク質（PCSK9）に結合してその働き

を阻害し、血中の「悪いコレステロール」(LDL-C)を低減させることができる。Repatha は、PCSK9 に結合する特定モノクローナル抗体 (21B12) を含有している。しかし、Amgen 社が 3000 個のクロームのスクリーニングを実施したところ、PCSK9 に結合するモノクローナル抗体は 85 種類あることが明らかとなった。Amgen 社は、自社の発見を保護するため、PCSK9 を阻害する全てのモノクローナル抗体に対し、特許の取得を試みた。アメリカ合衆国特許商標庁 (USPTO) は、結合特性 (PCSK9 タンパク質分子の結合部位など) とその作用 (例: PCSK9 阻害作用) について説明した「機能的」主張によってモノクローナル抗体に特許を許可したことが何度かある。

Sanofi 社も PCSK9 を標的とするモノクローナル抗体の探索を行い、その中の 1 つから同様の LDL-C 降下剤 Praluent®を開発した。Praluent の有効成分は PCSK9 を標的とするモノクローナル抗体であるが、Amgen 社がその特許に明記した特定モノクローナル抗体のいずれとも異なるものである。

Amgen 社は、Sanofi 社を著作権侵害で訴えた。Sanofi 社は弁護として、Sanofi 社の抗体を含む「全ての属のモノクローナル抗体」という表現が合衆国法典第 35 卷 (35 U.S.C) 第 112 条 (§ 112) の明細書要件を欠いているため、Amgen 社の特許は無効であると論じた。§ 112 には、「発明...の**明細書**をその発明の属する技術分野...の当業者なら誰でも製造および使用できるよう、完全かつ明瞭、簡潔、正確な用語で記載しなければならない」(太字表示追加)と記載されてい

る。発明の明細書の法定要件を満たすには、明細書に発明の製造および使用方法を記すだけでは不十分である（「実施可能要件」）。[*Ariad Pharm., Inc. v. Eli Lilly & Co.*, 598 F.3d 1336, 1345–48 (Fed. Cir. 2010) (en banc).]適正な明細書には、主張する製品の実際の物理的または化学的構造、すなわち「他の物質の属と十分に区別できる属の範疇に入る種の構造、化学式、化学名、物理的特性、他の特性等による正確な定義」に関する十分な情報が含まれていなければならない。[*Id.*]「機能的」用語でそれが可能になるのは、「その技術分野で構造と機能の間に相関性が確立された」場合のみである。[*Ariad*, 598 F.3d at 1350.]Sanofi 社は、この事例が、抗体が結合する「新規に特徴付けられた抗原」（PCSK9）という詳述に基づく抗体という請求範囲では不十分であると論じた。また、§ 112 の「発明の明細書」要件は、発明すなわち抗体でないものの説明によるものではないと論じた。属を主張する特許では、「その技術分野の当業者がその属の物質を『視覚化または認識』できるよう、属の範疇に入る種の代表的物質またはその属に共通する構造的特徴」を公開しなければならない。[*Id.* at 1351.]したがって、Amgen 社の特許が PCSK9 に結合するモノクローナル抗体の種の代表的物質を公開しないのであれば、その特許は無効である。

裁判所も、明細書すなわち種の代表的物質の有無について判決を下す上で、Amgen 社の出願日以降に発見された抗体についての情報を陪審員に審議させるべきか否かを検討した。一方、明細書は優先日時点の技術水準に基づいて判定された。[*Ariad*, 598 F.3d at 1355.]したがって、

優先日以降の技術水準に関する根拠は、明細書とは無関連である。[*Id.*]一方、主張する属の種の代表的物質を公開しないことについての論拠として、特許で未公開の属の範疇に入る種であることと、そうした（Sanofi 社の Praluent 抗体のような）種が優先日以降に発見される可能性が高いことが挙げられる。合衆国連邦巡回区控訴裁判所は、Amgen 社の主張する属の種の代表的物質が公開されているか否かを判定するため、陪審員が Amgen 社の出願日以降に発見されたモノクローナル抗体についての情報を受領できるようにすべきであると決定した。したがって、裁判所は新規裁判を要求した。

この明細書問題は、モノクローナル抗体に基づく生物学的製剤にとって極めて重要である。モノクローナル抗体に基づく薬剤の一部には極めて高い価値があり、パイプラインにはそのような薬剤が多く存在する。革新企業が 35 U.S.C. § 112 の明細書要件を満たせず、薬剤開発の基礎となる全てのモノクローナル抗体の特許を取得できない場合、Sanofi 社が革新企業の特許に明記されていない効果的なモノクローナル抗体含有薬剤を製造したように、競合企業は革新企業の特許の設計変更が可能となる。