

A top-down view of a wooden desk with a tablet, a pen, and a notebook. The tablet screen shows a news article with the headline "IMMUNE SYSTEM" in large blue letters. The navigation bar at the top of the screen includes "NEWS", "BUSINESS", "VIDEO", "PHOTOS", "OPINION", and "JOBS".

2019/7/4

第3回 バイオ医薬EXPOセミナー [BP-4]

バイオ医薬品の特許出願動向と 最新の特許訴訟・無効審判・異議申立事例

A top-down view of a person's hands working at a laptop on a wooden desk. A white cup of coffee is on the desk next to the laptop. A ruler and a pen are also visible on the desk.

SK特許業務法人 徳重大輔

バイオ医薬品の特許出願動向と最新の特許訴訟・無効審判・異議申立事例

SK特許業務法人

徳重 大輔



講演内容&プロフィール ▼

<講演内容>

最近話題のバイオ医薬品をいくつか取り上げ、製品毎にどのような特許出願がされているかを解説する。さらに、ここ1~2年のバイオ医薬品の特許訴訟、無効審判、異議申立の事例を解説する。取り上げるバイオ医薬品としては、抗体医薬(抗PD-1抗体、抗HER2抗体、抗PCSK9抗体など)が半分以上で、残りは核酸医薬、iPS細胞などを予定している。

<プロフィール>

2009年よりSK特許業務法人に勤務。バイオ・医薬分野を中心に、特許出願の明細書作成、国内外出願、拒絶応答、特許調査、鑑定、訴訟などに携わる。また、ブログ「BIOPATENTBLOG (<https://biopatentblog.blog.fc2.com/>)」でバイオ・医薬分野の知財情報・判決例を、ウェブサイト「医薬ニュース.com (<https://iyakunews.com/>)」で製薬業界のニュースを紹介している。



プレゼンの特色

- 対象はバイオ医薬品の特許
- 2017年5月～2019年5月の出来事を中心に
- 資料作成日は2019年5月
- 解説は本資料の重要なところを中心に

■自己紹介

■所属：SK特許業務法人(2009年～)

バイオ・医薬分野を中心に、特許出願の明細書作成、国内外出願、拒絶応答、特許調査、鑑定、訴訟などに携わる。

■論文・連載：

- ・「抗体医薬特許における、非配列限定型／配列限定型特許の出願・審査傾向の分析と考察」知財管理 2015年11月号 p1582-1592
- ・「iPS細胞の製法特許の記載要件に関する審査傾向、拒絶対応の分析・考察」知財管理誌 2016年6月号 p650-658
- ・「核酸医薬品に関する特許実務上の留意点」書籍 先端治療技術の実用化と開発戦略, 第1章11節, (株)技術情報協会, 2017年4月28日
- ・「実践 医薬品特許調査の進め方」PHARM TECH JAPAN, (株)じほう, 連載 2018年7月号～2019年7月号

■講演：

- ・「後発医薬品、バイオシミラー(バイオ後続品)上市のための、医薬品特許調査法 <入門講座>」(株)情報機構 2014年1月31日
- ・「バイオ医薬品の特許明細書作成・OA応答の留意点 -抗体医薬品特許を中心に-」(株)情報機構 2015年2月25日
- ・「新薬メーカーの特許調査担当者のための、医薬品の特許調査の留意点と事例検討 -バイオ医薬品を中心に-」東京医薬品工業協会 2016年2月22日
- ・「バイオ医薬品の特許出願動向と最新の特許訴訟・無効審判・異議申立事例」第1回バイオ医薬EXPO 2017年6月29日
- ・「バイオ医薬品の特許調査手法と無効審判・異議申立への応用」製薬会社の団体 2017年9月13日

■WEBサイト：

- ・「BIOPATENTBLOG」で、バイオ・医薬の知財情報、判決例を紹介しています。→ <https://biopatent.jp>
- ・「知財ニュース.com」で、知財業界のニュースを紹介しています。→ <https://chizainews.com/>
- ・「医薬ニュース.com」で、製薬業界のニュースを紹介しています。→ <https://iyakunews.com/>





■ 目次

1. 基本事項のおさらい

1.1 特許出願の基本

1.2 バイオ医薬特許のクレームの例

1.3 抗体医薬特許に特有のクレーム限定の例

1.4 核酸医薬特許のクレームの例

2. 抗体医薬特許の分析とLCM

2.1 2017年5月以降のバイオ後続品

2.2 アバスチン（抗VEGF抗体）特許の分析とLCM

2.3 オプジーボ（抗PD-1抗体）特許の分析とLCM

2.4 レパーサ（抗PCSK9抗体）特許の分析とLCM

3. iPS細胞、RNAi特許の動向

3.1 セルラーダイナミクス社のiPS細胞特許へ異議申立

3.2 多能性幹細胞の特許権者ランキング

3.3 オンパットロ（TTR標的siRNA）の特許

3.4 RNAi/アンチセンス法の特許権者ランキング

4. バイオ医薬品特許の無効審判・異議申立の事例

4.1 異議申立・無効審判の流れ

4.2 2017年5月以降の異議申立・無効審判のリスト

4.3 エクソンスキッピングを誘導するアンチセンス核酸
医薬特許への異議申立

5. バイオ医薬品の特許訴訟事例

5.1 ハーセプチンのバイオシミラー承認と特許訴訟

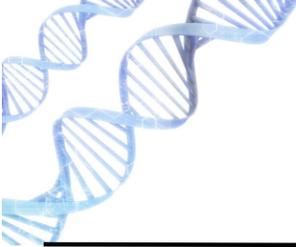
5.2 ハーセプチン用法用量特許の審決取消訴訟

5.3 ハーセプチン用法特許の審決取消訴訟

5.4 レパーサ競合特許の侵害訴訟

5.5 ヘムライブラに対する特許侵害訴訟

5.6 治療方法の特許適格性に関するCAFC判決



1. 基本事項のおさらい

1.1 特許出願の基本

- 出願書類
- 特許取得までの流れ
- 特許をとるために必要な主な要件
- オプジーボ（抗PD-1抗体）特許の特許公報

1.2 バイオ医薬特許のクレームの例

1.3 抗体医薬特許に特有のクレーム限定の例

1.4 核酸医薬特許のクレームの例



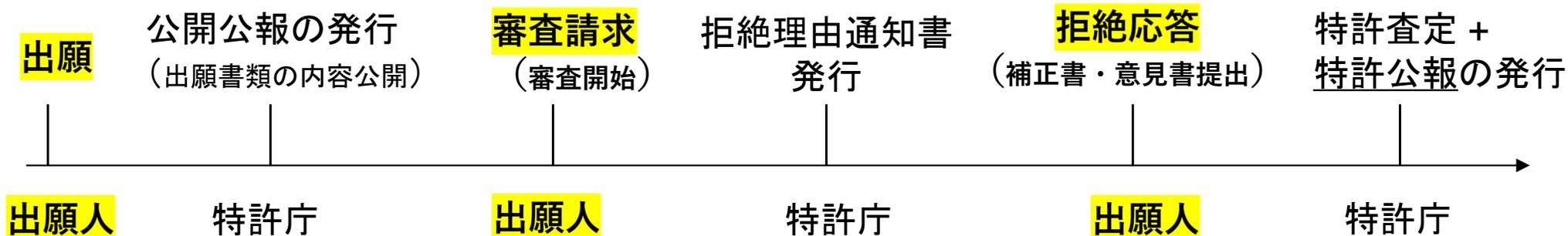


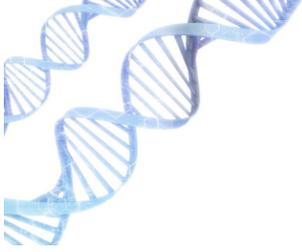
1.1 特許出願の基本

▼出願書類

- ①願書
- ②特許請求の範囲 ← 権利範囲を書くところ（別名：請求項、クレーム）
- ③明細書 ← 発明の説明を書くところ
- ④要約書
- ⑤図面

▼出願から特許取得までの流れ（数ヶ月～10年程度）





▼特許をとるために必要な主な要件

①産業上の利用可能性

②新規性 ← 新しい

③進歩性 ← すごい（「容易に想到できない」などと言われる）

例：過去に抗PD-1抗体が癌の治療に有効なことは知られておらず、具体的な示唆も
されていなかった中、抗PD-1抗体が癌の増殖を抑制することを初めて発見した。

④記載要件

- ・ 実施可能要件 ← 当業者が実施可能な程度に、明細書が詳しく書かれているか
- ・ サポート要件 ← クレームが実験データ等にサポートされているか
- ・ 明確性要件 ← クレームが明確か

⑤先願

▼オプジーボ（抗PD-1抗体）特許の特許公報

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) **特 許 公 報(B2)**

(11) 特許番号

特許第4409430号
(P4409430)

(45) 発行日 **平成22年2月3日(2010.2.3)**

(24) 登録日 **平成21年11月20日(2009.11.20)**

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 G

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

請求項の数 2 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2004-519238 (P2004-519238)

(86) (22) 出願日 **平成15年7月2日(2003.7.2)**

(86) 国際出願番号 PCT/JP2003/008420

(87) 国際公開番号 WO2004/004771

(87) 国際公開日 平成16年1月15日(2004.1.15)

審査請求日 平成18年6月2日(2006.6.2)

(31) 優先権主張番号 特願2002-194491 (P2002-194491)

(32) 優先日 **平成14年7月3日(2002.7.3)**

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(31) 優先権主張番号 特願2003-29846 (P2003-29846)

(32) 優先日 平成15年2月6日(2003.2.6)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(73) 特許権者 396023812

本庶 佑

京都府京都市左京区岩倉大鷲町19-4

(74) 代理人 100081086

弁理士 大冢 邦久

(72) 発明者 本庶 佑

京都府京都市左京区岩倉大鷲町19-4

(72) 発明者 湊 長博

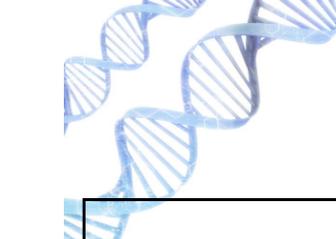
京都府京都市左京区高野上竹屋町10-3

6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 **免疫賦活組成物**

・
・
・



(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P D - 1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有するメラノーマ治療剤。

【請求項 2】

P D - 1 抗体が、完全ヒト型抗ヒト P D - 1 モノクローナル抗体である請求項 1 記載のメラノーマ治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、P D - 1、P D - L 1、または P D - L 2 によって誘導される免疫抑制シグナルを阻害することを特徴とする免疫賦活、癌の治療若しくは感染症の治療のための組成物、およびそれらを用いる治療方法に関する。

・
・
・

【実施例 1】

マウスPD-L1発現ベクターの作製は、マウスPD-L1 cDNA (Journal of Experimental Medicine, 2000年, 第19巻, 第7号, p. 1027~1034) を制限酵素EcoRIで消化して、発現ベクターpApuroXS (The EMBO Journal, 1994年, 第13巻, 第6号, p. 1341~1349) に挿入し、連結させることによって行った。作製した発現ベクターpApuroXS-PD-L1のP815細胞への導入は、エレクトロポレーション法 (360V、500 μ F) で行った。P815細胞の培養は、FCS (10%)、2-メルカプトエタノール (10^{-5} M)、各種抗生物質含RPMI-1640培地で培養できるが

⋮

処理することによって、抗原となる精製PD-L1タンパク質を取得した。

透析した同PD-L1タンパク質を完全フロイントアジュバンドと共に8週令メスWhistarラット (SLC Japanより購入) に免疫して、数日後、末梢リンパ節から回収した 2×10^8 細胞を、PEG1500 (Amershamより購入) を用いて同数のSP2/0細胞と細胞融合させた。さらに、RPMI1640培地 (HAT (Sigmaより購入)、Origen (10%, Igenより購入)、FCS (10%)、2-メルカプトエタノール (10^{-5} M)、各種抗生物質) で培養することによって選択し、産生抗体の存在をフローサイトメトリー解析にて確認した。これによって樹立されたハイブリドーマ (国際受託番号: FERM BP-8396で認識されるハイブリドーマ) をBalb/C nu/nuマウスに移入して、後に腹水からの回収液をプロテインGセフアロースカラムクロマトグラフィーで精製することによって、PD-L1に対するモノクローナル抗体 (1-111) を取得した。フローサイトメトリー等で使用される抗体は、Sulfo-NHS-LC-biotin (商品名: Pierceより購入) を用いてビオチン化したものを用いた。

また、同様の方法に従い、抗ヒトPD-1抗体 (国際受託番号: FERM BP-8392で認識されるハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体) を作製した。



【実施例 5】

2. 5×10^8 個数の J 5 5 8 L ミエローマ細胞を皮下移入した同系 B a l b / C マウス (n = 9) に、ラット I g G あるいは a n t i - P D - L 1 F (a b ')₂ I g G (0.1 mg / 一匹) を細胞移入後 3、5、7 日後にそれぞれ腹腔内投与し、腫瘍増殖を評価した (第 5 図 (B))。また、同様に J 5 5 8 L ミエローマ細胞を皮下移入した P D - 1 ホモ欠損マウスと B a l b / C (n = 4) での腫瘍増殖を比較した (第 5 図 (C))。

抗 P D - L 1 抗体の投与は、P D - L 1 を発現している J 5 5 8 癌細胞 (第 5 図 (A)) に各種ミエローマ細胞株での P D - L 1 発現を示すフローサイトメトリーを示す。) の増殖を抑制した (第 5 図 (B))。また、J 5 5 8 細胞を移植した P D - 1 欠損マウスでは移植癌細胞の増殖は完全に阻害された (第 5 図 (C))。これらの結果は、P D - L 1 もしくは P D - 1 の阻害が癌治療に有効であることを示している。

⋮

【実施例 1 2】

...

抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体および P D - 1 F c は、C T L 活性を有意に増強した (第 1 7 図 (a) ~ (d)、図中、E : T r a t i o は、2 C 細胞と P D - L 1 / P 8 1 5 細胞の混合比を示す。)

⋮

【実施例 1 3】

B 1 6 メラノーマ細胞を脾臓に移入した C 5 7 B L / 6 マウスに、抗マウス P D - 1 モノクローナル抗体を 2 日おきに腹腔内に投与して、移入後 1 8 日目の肝臓重量を測定することによって、癌転移に対する抗 P D - 1 抗体の抑制効果を評価した。

コントロール I g G のみを投与したコントロール群に比べ、抗 P D - 1 抗体投与群では、肝臓重量増加が有意に抑制された (肝臓重量 / 癌細胞非移入群 : 1.3 g、コントロール群 : 6.8 g から抗 P D - 1 抗体投与群 : 3.5 g へ減少)。この重量増加の抑制は、B 1 6 メラノーマ細胞の転移を抑制することを示すものである。



1.2 バイオ医薬特許のクレームの例

抗体、蛋白質、ペプチド、RNA、DNA、ワクチン、細胞…

①抗体

- ・ オプジーボ
- ・ 特許4409430（満了：2028/07/02）

【請求項1】

PD-1抗体を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有するメラノーマ治療剤。

※特許番号、満了日は日本のもの。延長されている場合は最長のものを記載。

②蛋白質

・ **گران**

・ 特許3839667 (満了:2011/08/2)

【請求項1】

下記のアミノ酸配列からなる蛋白質。

-1 +1
Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu
10
Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu
20
Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala
30
Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr
40
Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu
50
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala
60
Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu
70
Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His

80
Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu
90
Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu
100
Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp
110
Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln
120
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala
130
Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala
140
Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly
150
Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser
160
Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg
170 174
His Leu Ala Gln Pro

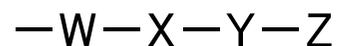
③ペプチド

- ・ **トレシーバ**

- ・ 特許4463814 (満了:2027/02/23)

【請求項1】

親 インスリン のB鎖のN-末端アミノ酸残基の α -アミノ基に結合した側鎖、又は該B鎖に存在するLys残基の ϵ -アミノ基に結合した側鎖を有し、該側鎖が一般式



である、天然のインスリン又はそのアナログであるインスリン誘導体、及びそれらの任意の Zn^{2+} 錯体:

ここにおいて、Wは、

- ・側鎖にカルボン酸基を有する α -アミノ酸残基であり、該アミノ酸は、 α -Asp、 β -Asp、 α -Glu、 γ -Glu、 α -hGlu及び δ -hGluから成る群から選択され、該残基は、そのカルボン酸基の一つによって、親インスリンのB鎖のN-末端アミノ酸残基の α -アミノ基と共に或いは該B鎖に存在するLys残基の ϵ -アミノ基と共にアミド基を形成する;

Xは、 $-CO-$ であり、

Yは、 $-(CH_2)_m-$ であり、ここでmは6~32の範囲の整数である;

及び、

Zは、 $-COOH$ である。

④アンチセンス核酸

- ・ **スピンラザ**
- ・ 特許5707396 (満了: 2032/10/13)

【請求項1】

ヒトSMN2をコードするpre-mRNAのイントロン7に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが配列番号1の核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオチドが修飾糖成分を含み、それぞれの修飾糖成分が2'-メトキシエチル糖成分であり、それぞれのヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合であるもの、を含む、SMAに関連する少なくとも1つの症状を有する被験体に対して投与するための、被検体の脳脊髄液中に投与される医薬組成物。

⑤ウイルス製剤

- ・ **テロメライン(開発中)**
- ・ 特許3867968 (満了: 2022/07/08)

【請求項1】

ヒトテロメラーゼのプロモーター並びにE1A遺伝子、IRES配列及びE1B遺伝子をこの順に含むE1遺伝子を含むことを特徴とするポリヌクレオチド。

⑥ワクチン

・プレベナー13水性懸濁注

・ 特許5173920 (満了:2027/09/08)

【請求項1】

多糖類-タンパク質コンジュゲートを、生理学的に許容できるビヒクルと共に含む多価免疫原性組成物であって、ここで前記多糖類-タンパク質コンジュゲートが13種類の異なる多糖類-タンパク質コンジュゲートからなり、そのコンジュゲートの各々がキャリアタンパク質にコンジュゲートしたストレプトコッカスニューモニエの異なる血清型からの莢膜多糖類を含み、その莢膜多糖類が血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19Fおよび23Fから調製され、ここで前記キャリアタンパク質がCRM197であり、ここでコンジュゲーションが還元アミノ化により実施されている、多価免疫原性組成物。

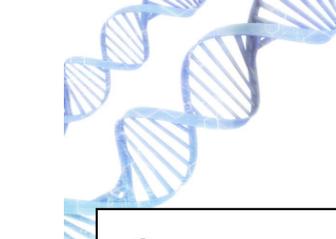
⑦細胞

・ iPS細胞

・ 特許4183742 (満了:2026/12/06)

【請求項1】

体細胞から誘導多能性幹細胞を製造する方法であって、下記の4種の遺伝子:Oct3/4、Klf4、c-Myc、及びSox2を体細胞に導入する工程を含む方法。



⑧CAR-T

- ・ **キムリア**

- ・ 特許3643590（満了：2013/03/18、年金不納による抹消）

【請求項1】

予め定められた抗原に特異的な抗体の一本鎖Fvドメイン(scFv)を符号化する[第1の遺伝子断片](#)、および内因性タンパク質のトランスメンブランおよび細胞質そして任意に細胞外のドメインを部分的にまたは完全に符号化する[第2の遺伝子断片](#)から成り、

前記内因性タンパク質が免疫系の細胞の表面で発現し前記[細胞の活性化](#)および／または増殖する引き金となり、キメラ遺伝子は、免疫系の前記細胞にトランスフェクションする際に、トランスフェクションした細胞の表面で前記scFvドメインと1本鎖における前記内因性タンパク質の前記ドメインの両方を発現し、トランスフェクションした細胞が活性化および／または増殖するように引き金となり、前記発現したscFvドメインがその抗原に結合するときMHC非制限抗体型特異性を持つようにする[キメラ遺伝子](#)。

⑨ゲノム編集

・ 特許6203879 (満了: 2033/12/12)

【請求項1】

クラスター化等間隔短鎖回分リポート(CRISPR)–CRISPR関連(Cas)(CRISPR–Cas)ベクター系であって、

I. CRISPR–Cas系キメラRNA(chiRNA)ポリヌクレオチド配列をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合している第1の調節エレメントであって、

前記ポリヌクレオチド配列が、

(a) 真核細胞中の標的配列にハイブリダイズする、10～30ヌクレオチドの長さを有するガイド配列、

(b) トランス活性化CRISPR RNA(tracr)メイト配列、及び

(c) tracrRNA配列

を含み、

(a)、(b)及び(c)が、5'から3'配向で配置されており、

前記tracrRNA配列が、50以上のヌクレオチドの長さを有する、

第1の調節エレメントと、

II. 真核細胞の核中の検出可能な量のII型Cas9タンパク質の蓄積をドライブするために十分な強度の、1つ以上の核局在化配列を含む前記Cas9タンパク質をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合している第2の調節エレメントと

を含む1つ以上のベクターを含み;

成分I及びIIは、前記系の同じ又は異なるベクター上に位置し;

前記ヌクレオチド配列が転写されると:

前記chiRNAは、前記II型Cas9タンパク質へと集合し、前記II型Cas9タンパク質と複合体を形成し、

前記tracrメイト配列は、前記tracrRNA配列にハイブリダイズし、

前記ガイド配列は、前記真核細胞中の前記標的配列への配列特異的結合を指向し、

それによって、(1)前記真核細胞中の前記標的配列にハイブリダイズされる前記ガイド配列、及び(2)前記tracrRNA配列にハイブリダイズされる前記tracrメイト配列と複合体形成している前記II型Cas9タンパク質を含むCRISPR複合体が形成される、

CRISPR–Casベクター系。



1.3 抗体医薬特許に特有のクレーム限定の例

抗原、用途、配列、エピトープ、結合部位、阻害、機能、寄託…

①用途

- ・ **アバスチン**
- ・ 特許3398382 (満了:2017/10/28)

【請求項1】

抗VEGF抗体であるhVEGFアンタゴニストを治療有効量含有する、**癌**を治療するための組成物。

②配列(Fv)

- ・ **ヒュミラ**
- ・ 特許3861118 (満了:2021/02/05)

【請求項1】

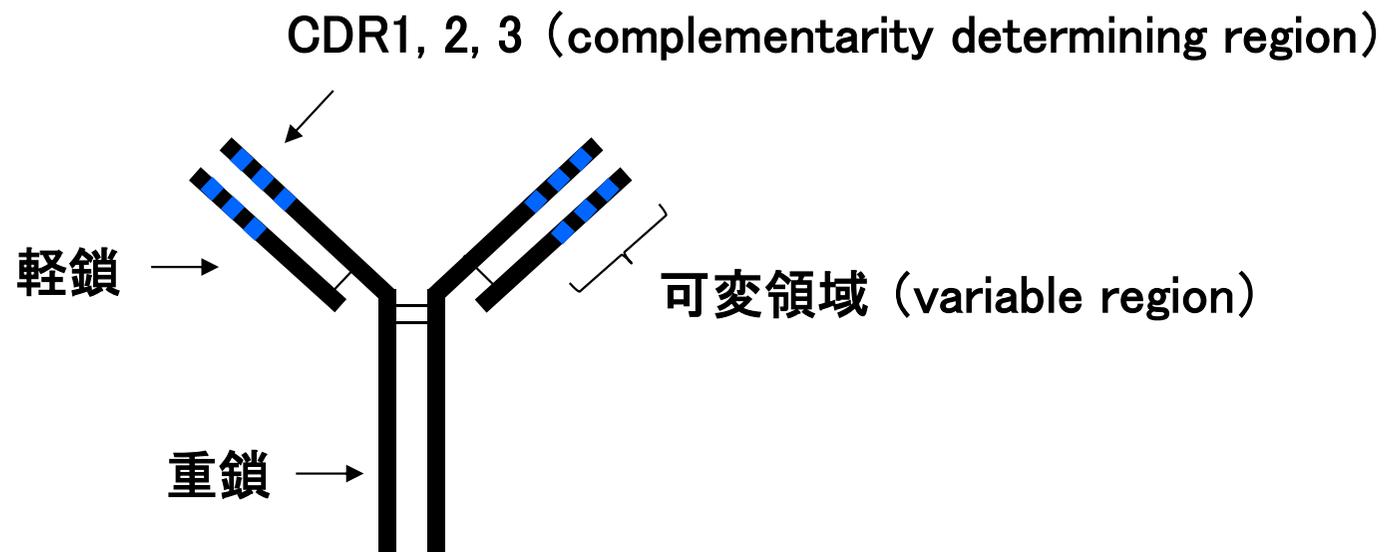
SEQ ID No:1のアミノ酸配列を含む**軽鎖可変領域**(LCVR)及びSEQ ID No:2のアミノ酸配列を含む**重鎖可変領域**(HCVR)を有する単離されたヒト抗体。

③配列(CDR)

- ・ オプジーボ
- ・ 特許4361545 (満了:2031/05/02)

【請求項1】

(a)配列番号18のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR1、(b)配列番号25のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR2、(c)配列番号32のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR3、(d)配列番号39のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR1、(e)配列番号46のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR2および(f)配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR3を含む抗体であって、ヒトPD-1と特異的に結合する単離ヒトモノクローナルIgG4抗体。



④エピトープ

- ・ **ランマーク**

- ・ 特許4401613 (満了: 2025/09/08)

【請求項1】

ヒトのオステオプロテゲリン結合タンパク質(OPGbp)におけるDEエピトープを認識する抗体または抗原結合ドメインであって、DEエピトープが、ヒトOPGbpのDE領域のアミノ酸配列の一部であるアミノ酸残基212～アミノ酸残基250(GFYLYLANICFRHHETSGDLATEYLQLMVYVTKTSIKIP)の配列のうち、少なくとも配列DLAT Eを含む配列からなることを特徴とする、前記抗体または抗原結合ドメイン。

⑤結合部位、阻害

- ・ **ハーセプチン**

- ・ 特許3040121 (満了: 2014/1/5)

【請求項1】

HER2タンパク質の細胞外ドメインと特異的に結合するモノクローナル抗体であって、治療有効量の該抗体で加療中の患者内で、HER2タンパク質を過剰に発現する腫瘍細胞の増殖を阻害する抗体。



1.4 核酸医薬特許のクレームの例

基本構造限定型、ターゲット限定型、製品配列限定型

①基本構造限定型

- **Tuschl II特許**
- 特許4095895 (満了:2021/11/29)

【請求項1】

単離された二本鎖RNA分子であって、各RNA鎖が19～23塩基長を有し、少なくとも1つの鎖が1～3塩基からなる3' 突出部を有するものであり、該RNA分子は標的特異的なRNA干渉が可能なものであり、3' 突出部を除く該RNA分子の1つの鎖が、予め決定したmRNA標的分子に対して100%の同一性を有する配列からなり、かつ、該mRNA標的分子が細胞または生物中に存在するものである、上記RNA分子。

②ターゲット限定型

- ・ **TDM-812**
- ・ 特許5131927 (満了:2027/06/15)

【請求項1】

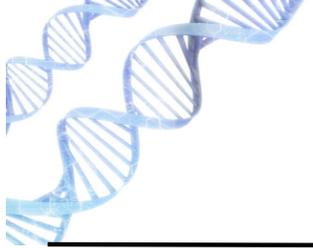
RPN2遺伝子発現抑制剤を含むガン細胞増殖抑制剤であって、前記RPN2遺伝子発現抑制剤が、[RPN2遺伝子の所定の配列に対応する配列](#)を有する[siRNA](#)である、ガン細胞増殖抑制剤。

③製品配列限定型

- ・ **スピンラザ(ヌシネルセン)**
- ・ 特許5707396 (満了:2032/10/13)

【請求項1】

ヒトSMN2をコードするpre-mRNAのイントロン7に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む[アンチセンス化合物](#)であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが[配列番号1](#)の核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有し、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオチドが修飾糖成分を含み、それぞれの修飾糖成分が2'-メトキシエチル糖成分であり、それぞれのヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合であるもの、を含む、SMAに関連する少なくとも1つの症状を有する被験体に対して投与するための、被検体の脳脊髄液中に投与される医薬組成物。



2. 抗体医薬特許の分析とLCM

2.1 2017年5月以降のバイオ後続品

2.2 アバスチン(抗VEGF抗体)特許の分析とLCM

2.3 オプジーボ(抗PD-1抗体)特許の分析とLCM

2.4 レパーサ(抗PCSK9抗体)特許の分析とLCM





2.1 2017年5月以降に初めて発売されたバイオ後続品

発売日 (最先)	先発品名	先発 製造販売元 (販売)	後発 製造販売元 (販売)
2018.1	リツキサン (リツキシマブ)	全薬工業 (中外製薬)	サンド (協和発酵キリン)
2018.5	エンブレル (エタネルセプト)	ファイザー (武田薬品)	持田製薬 (あゆみ製薬)
2018.8	ハーセプチン (トラスツズマブ)	中外製薬	日本化薬 セルトリオン 第一三共 (アムジェン) ファイザー (未発売)
2018.11	ファブラザイム (アガルシダーゼ ベータ)	サノフィ	JCRファーマ

もうすぐ発売が見込まれるバイオ後続品

発売日 (最先)	先発品名	先発 製造販売元 (販売)	後発 製造販売元 (販売)
—	ネスプ (ダルベポエチン アルファ)	協和発酵キリン	協和キリンフロンティア
—	アバスチン (ベバシズマブ)	中外製薬	ファイザー



2.2 アバスチン（抗VEGF抗体）特許の分析とLCM

抗悪性腫瘍剤／

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体

アバスチン[®]点滴静注用100mg/4mL

アバスチン[®]点滴静注用400mg/16mL

AVASTIN[®]

ベバシズマブ(遺伝子組換え)注

規 格 ・ 含 量	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	1 バイアル中、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 100mg 含有
	アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	1 バイアル中、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 400mg 含有
一 般 名	和名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Bevacizumab（Genetical Recombination）（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年4月18日 薬価基準収載年月日：2007年6月8日 発 売 年 月 日：2007年6月11日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社	

アバスチン（抗VEGF抗体）のバイオシミラー承認へ



ミクスOnline > Monthlyミクス・増刊号 お申し込み お問い合わせ

[トップ](#) | [特集](#) | [経営/製品](#) | [制度/政策](#) | [データ/ランキング](#) | [リサーチ](#) | [スキルアップ/キャリアアップ](#) | [コンテンツ一覧](#)

ホーム > ニュース > 薬食審・第二部会 抗EGFR抗体で初の非小細胞肺癌治療薬などの承認了承

薬食審・第二部会 抗EGFR抗体で初の非小細胞肺癌治療薬などの承認了承

公開日時 2019/04/22 03:50 印刷 コピー

厚生労働省の薬食審・医薬品第二部会は4月19日、新薬として2製品の承認の可否を審議し、いずれも承認することを了承した。このなかには、承認されれば抗EGFR抗体で初の非小細胞肺癌治療薬となる日本イーライリリーのポートルーザ点滴静注液などがある。

・
・

◎アバスチンの初のバイオ後続品承認へ ファイザー申請

【報告品目】（カッコ内は一般名、申請企業名）報告品目は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査段階で承認して差し支えないとされ、部会では審議せず、報告のみでよいと判断されたもの。

▽ベバシズマブBS点滴静注用100mg、同400mg「ファイザー」（一般名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕、ファイザー）：「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん」を効能・効果とするバイオ後続品。

中外製薬の主力抗がん剤アバスチンのバイオ後続品で、承認されれば第1号となる。先行品は、非小細胞肺癌や乳がんなどの適応も持つが、今回の申請は結腸・直腸がんのみ。2019年2月現在、EUで承認済。

ログイン

> サイトライセンスでログイン

USER ID

PASSWORD

ログイン

ログイン状態の保持

外資製薬企業 **ファイザー** 好評発売中!

定価 5,200円+税

企業一括購読契約

サイトライセンス 企業限定

MONTHLY **ミクス** 購読ご優待

アバスチン（抗VEGF抗体）の効能又は効果

2007. 4. 18承認 2009. 9. 18追加

1. 効能又は効果
2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p>	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p>
	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p>
<p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p>
<p>卵巣癌</p>	
<p>進行又は再発の子宮頸癌</p>	
<p>手術不能又は再発乳癌</p>	<p>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p>
<p>悪性神経膠腫</p>	<p>通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p>

アバスチン（抗VEGF抗体）関連特許①、②

●①用途特許 特許3398382（満了：2017/10/28）

●特許権者：ジェネンテク，インコーポレイテッド

【請求項1】

抗VEGF抗体であるhVEGFアンタゴニストを治療有効量含有する、[癌](#)を治療するための組成物。

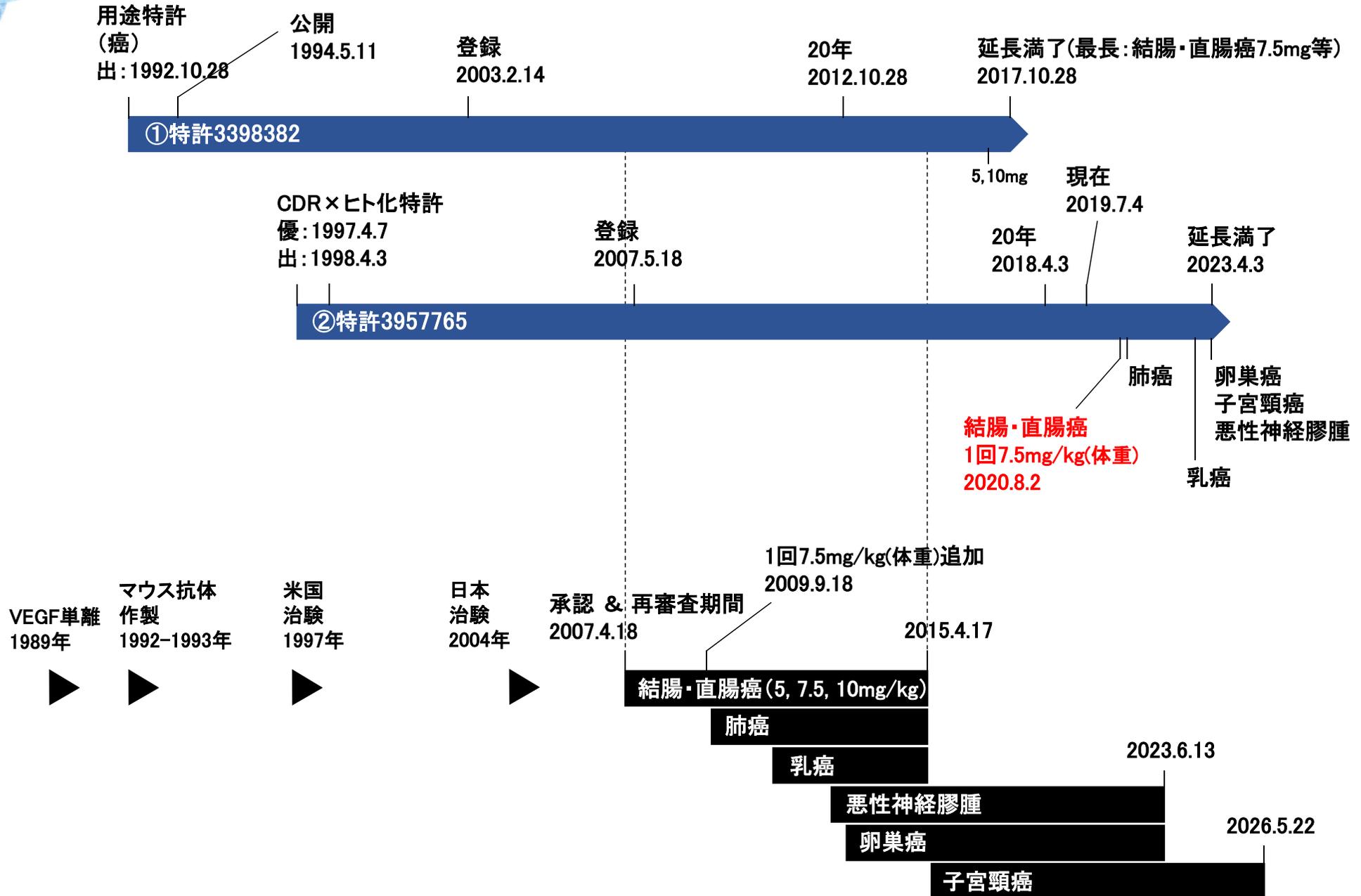
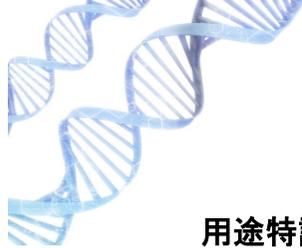
●②CDR特許 特許3957765（満了：2023/04/03）

●特許権者：ジェネンテク，インコーポレイテッド

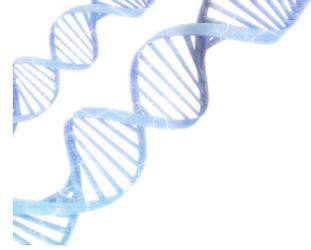
【請求項1】

以下の超可変領域[アミノ酸配列](#)：CDRH1（GYX1FTX2YGMN、ここに、X1はTまたはDであり、X2は、NまたはHである：配列番号130）、CDRH2（WINTYTGEPTYAADFQR、配列番号2）およびCDRH3（YPX1YYGX2SHWYFDV、ここに、X1はYまたはHであり、X2はSまたはTである：配列番号131）を含む重鎖可変ドメイン、並びに以下の超可変領域アミノ酸配列：CDRL1（SASQDISNYLN、配列番号4）、CDRL2（FTSSLHS、配列番号5）およびCDRL3（QQYSTVPWT、配列番号6）を含む軽鎖可変ドメインを有している、約 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ を超えない[Kd値](#)でヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）と結合する[ヒト化](#)抗VEGF抗体。

アバスチン（抗VEGF抗体）関連特許と再審査期間



2.3 オプジーボ（抗PD-1抗体）特許の分析とLCM



—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

オプジーボ[®]点滴静注 20mg
オプジーボ[®]点滴静注 100mg
オプジーボ[®]点滴静注 240mg

OPDIVO[®] Intravenous Infusion 20mg・100mg・240mg

規 格 ・ 含 量	<p>オプジーボ[®]点滴静注 20mg 1バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 20mg/2mL^{注）}</p> <p>オプジーボ[®]点滴静注 100mg 1バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 100mg/10mL^{注）}</p> <p>オプジーボ[®]点滴静注 240mg 1バイアル中 ニボルマブ（遺伝子組換え） 240mg/24mL^{注）}</p> <p>注）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。</p>
一 般 名	<p>和名：ニボルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Nivolumab（Genetical Recombination）（JAN） nivolumab（INN）</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	<p>製造販売承認年月日：2014年7月4日（240mg：2018年9月21日） 薬価基準収載年月日：2014年9月2日（240mg：2018年11月28日） 発売年月日：2014年9月2日（240mg：2018年11月28日）</p>
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	<p>製造販売：小野薬品工業株式会社 プロモーション提携： Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社</p>

オプジーボ（抗PD-1抗体）関連特許①～⑦

●①用途特許 特許4409430（満了：2028/07/02（延長含む））

●特許権者：小野薬品工業株式会社、本庶 佑

【請求項1】

[PD-1抗体](#)を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有する[メラノーマ治療剤](#)。

●②用途特許（①の分割） 特許5159730（満了：2028/04/02（延長含む））

●特許権者：小野薬品工業株式会社、本庶 佑

【請求項1】

PD-1抗体を有効成分として含み、インビボにおいて癌細胞の増殖を抑制する作用を有する[癌治療剤（但し、メラノーマ治療剤を除く。）](#)。

●③用途特許（②の分割） 特許5701266（満了：2023/07/02）

●特許権者：小野薬品工業株式会社、本庶 佑

【請求項1】

抗PD-1抗体を有効成分として含む、[ウイルス性肝炎治療剤](#)。

●④用途特許(③の分割) 特許5885764 (満了:2023/07/02)

●特許権者: 小野薬品工業株式会社、本庶 佑

【請求項1】

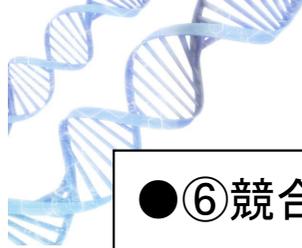
PD-1の免疫抑制シグナルを阻害する抗PD-L1抗体を有効成分として含む癌治療剤。

●⑤CDR×ヒト抗体特許 特許4361545 (満了:2031/05/02(延長含む))

●特許権者: 小野薬品工業株式会社、イー. アール. スクイブ アンド サンズ, エル. エル. シー.

【請求項1】

(a)配列番号18のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR1、(b)配列番号25のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR2、(c)配列番号32のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR3、(d)配列番号39のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR1、(e)配列番号46のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR2および(f)配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR3を含む抗体であって、ヒトPD-1と特異的に結合する単離ヒトモノクローナルIgG4抗体。



●⑥競合特許(⑤の分割) 特許5028700(満了: 2026/05/02)

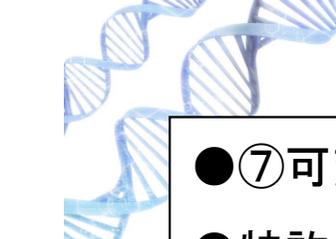
●特許権者: 小野薬品工業株式会社、イー. アール. スクイブ アンド サンズ, エル. エル. シー.

【請求項1】

ヒト生殖細胞型VH3-33遺伝子もしくはその体細胞変異を受けた当該遺伝子にコードされる重鎖可変領域およびヒト生殖細胞型VKL6遺伝子もしくはその体細胞変異を受けた当該遺伝子にコードされる軽鎖可変領域を含む抗体であって、

(a)ヒトPD-1に特異的に結合し、配列番号4のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号11のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む単離ヒトモノクローナルIgG4抗体によるヒトPD-1への結合と競合し、かつ

(b)ビアコア分析における解離速度として $0.13 \sim 5.46 \times 10^{-9} \text{M}$ の活性でヒトPD-1に特異的に結合する単離ヒトモノクローナルIgG4抗体(ただし、配列番号18のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR1、配列番号25のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR2、配列番号32のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR3、配列番号39のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR1、配列番号46のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR2および配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR3を含む抗体であって、ヒトPD-1と特異的に結合する単離ヒトモノクローナルIgG4抗体を除く。)。



●⑦可変領域×併用特許(⑥の分割) 特許5872377(満了:2028/09/04(延長含む))

●特許権者:小野薬品工業株式会社、イー.アール.スクイブ アンド サンズ,エル.エル.シー.

【請求項1】

配列番号4のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域および配列番号11のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、ヒトPD-1に特異的に結合する単離ヒトモノクローナルIgG4抗体を有効成分として含み、抗CTLA-4抗体と組み合わせて投与されることを特徴とする、メラノーマ、腎癌および肺癌から選択される癌に対する癌治療剤。

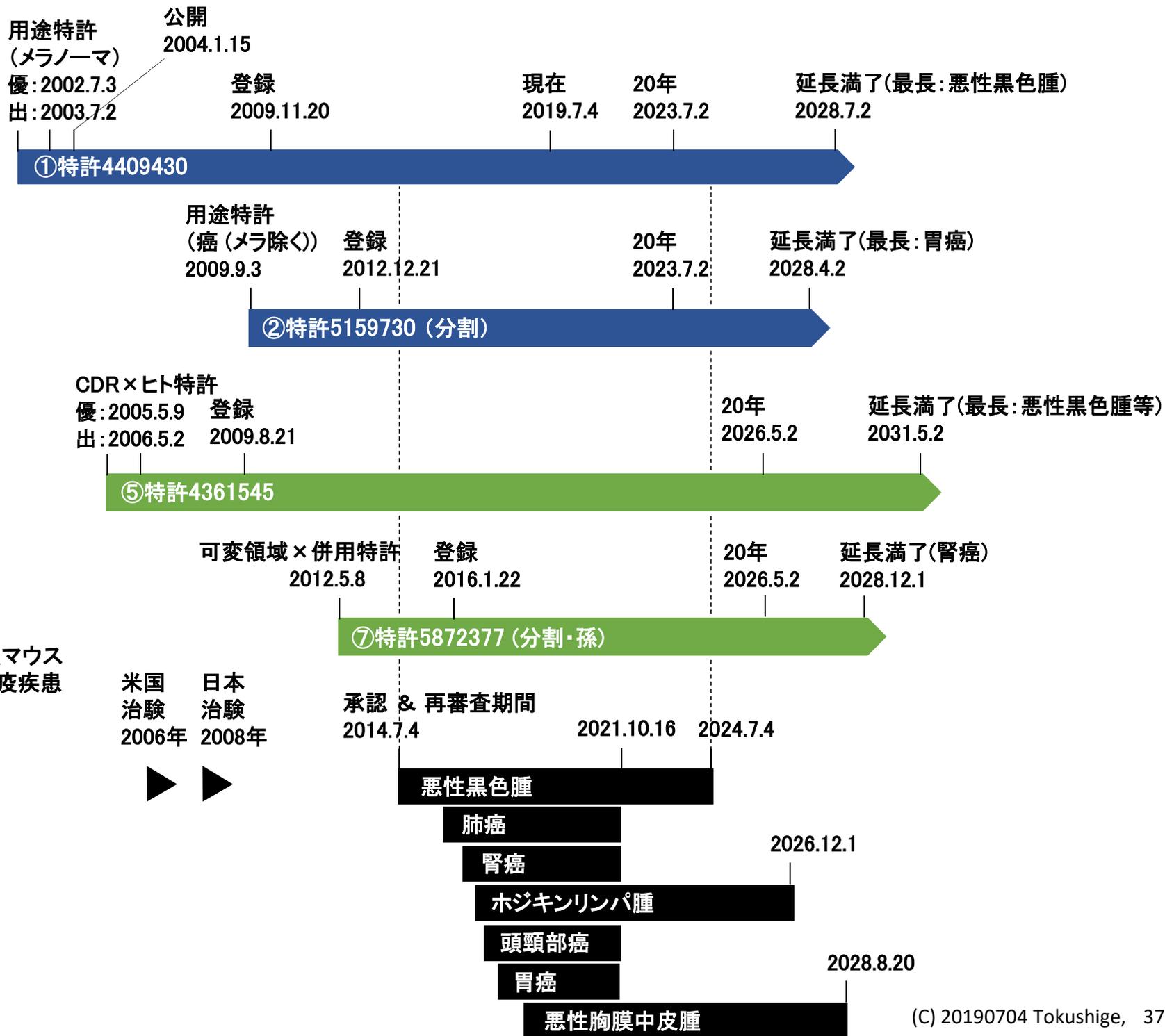
●⑧CDR×併用特許(⑦の分割) 特許6185971(満了:2026/05/02)

●特許権者:小野薬品工業株式会社、イー.アール.スクイブ アンド サンズ,エル.エル.シー.

【請求項1】

配列番号18のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR1、配列番号25のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR2、配列番号32のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域CDR3、配列番号39のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR1、配列番号46のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR2および配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域CDR3を含む、ヒトPD-1に特異的に結合する単離モノクローナル抗体を有効成分として含み、抗CTLA-4抗体と組み合わせることを特徴とする結直腸癌(大腸癌)または膀胱癌に対する治療剤。

オプジーボ関連特許と再審査期間（延長登録出願のあるもの）



PD-1発見
1992年



PD-1欠損マウス
が自己免疫疾患
を発症
1999年



米国
治験
2006年



日本
治験
2008年





2.4 レパーサ（抗PCSK9抗体）特許の分析とLCM

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

レパーサ[®] 皮下注140mg シリンジ・ペン
420mg オートミニドージャー

エボロクマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

Repatha[®]

規格・含量	レパーサ皮下注140mg シリンジ/レパーサ皮下注140mg ペン 1製剤(1mL)中エボロクマブ(遺伝子組換え)140mgを含有する。 レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー 1製剤(3.5mL)中エボロクマブ(遺伝子組換え)420mgを含有する。	
一般名	和名:エボロクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Evolocumab (Genetical Recombination) (JAN)、 evolocumab (r-INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	レパーサ皮下注140mg シリンジ	製造販売承認年月日:2016年 1月22日 薬価基準収載年月日:2016年 4月20日 発売年月日:2016年 4月21日
	レパーサ皮下注140mg ペン	製造販売承認年月日:2016年 1月22日 薬価基準収載年月日:2016年 4月20日 発売年月日:2016年 7月 8日
	レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー	製造販売承認年月日:2017年 8月23日 薬価基準収載年月日:2017年11月29日 発売年月日:2018年 1月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 販売:アステラス製薬株式会社	

高コレステロール血症治療剤/完全ヒト型抗PCSK9モノクローナル抗体

プラルエント[®] 皮下注75mgペン
プラルエント[®] 皮下注150mgペン

Praluent[®]

アリロクマブ(遺伝子組換え)製剤

規格・含量	プラルエント皮下注75mgペン: 1製剤(1mL)中にアリロクマブ(遺伝子組換え)75mg含有 プラルエント皮下注150mgペン: 1製剤(1mL)中にアリロクマブ(遺伝子組換え)150mg含有
一般名	和名:アリロクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Alirocumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2016年(平成28年) 7月 4日 薬価基準収載年月日:2016年(平成28年) 8月31日 発売年月日:2016年(平成28年) 9月 5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:サノフィ株式会社



アマジェンの特許5705288等の特許侵害訴訟において東京地裁は、サノフィのプラルエント（アリロクマブ）の生産等は侵害と判断

平成31年1月17日判決言渡 同日原本交付 裁判所書記官

平成29年（ワ）第16468号 特許権侵害差止請求事件

口頭弁論終結日 平成30年10月9日

判 決

原 告

アマジェン・インコーポレーテッド

同訴訟代理人弁護士

大 野 聖 二
山 口 裕 司
多 田 宏 文

同 補 佐 人 弁 理 士

森 田 裕

被 告

サノフィ株式会社

同訴訟代理人弁護士

三 村 量 一
東 崎 賢 治
中 島 慧

同訴訟代理人弁理士

松 下 昂 永
南 条 雅 裕

同 補 佐 人 弁 理 士

瀬 田 あ や 子
伊 波 興 一 朗

主 文

- 1 被告は、別紙被告製品目録記載の製剤の生産、譲渡、輸入又は譲渡の申出をしてはならない。
- 2 被告は、別紙被告モノクローナル抗体目録記載のモノクローナル抗体の生産、譲渡、輸入又は譲渡の申出をしてはならない。
- 3 被告は、別紙被告製品目録記載の製剤を廃棄せよ。
- 4 原告のその余の請求を棄却する。
- 5 訴訟費用は被告の負担とする。
- 6 原告のために、この判決に対する控訴のための付加期間を30日と定める。

東京地方裁判所民事第46部

裁判長裁判官 柴 田 義 明
裁判官 安 岡 美 香 子
裁判官 大 下 良 仁



レパーサ（抗PCSK9抗体）関連特許①～⑥

●①CDR特許 特許5705288（満了：2032.4.17）

●特許権者：アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

PCSK9タンパク質に結合する、単離された中和ヒトモノクローナル抗体であって、

以下の相補性決定領域(CDR)、すなわち、配列番号368に示されるCDR1である重鎖CDR1、配列番号175に示されるCDR2である重鎖CDR2、及び配列番号180に示されるCDR3である重鎖CDR3を含む重鎖ポリペプチド、並びに

以下のCDR、すなわち、配列番号158に示されるCDR1である軽鎖CDR1、配列番号162に示されるCDR2である軽鎖CDR2、及び配列番号395に示されるCDR3である軽鎖CDR3を含む軽鎖ポリペプチド

を含む、中和ヒトモノクローナル抗体。



●②競合特許(①の分割) 特許5705288 (満了: 2028/08/22)

●特許権者: アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

1A [PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和](#)することができ,

1B' PCSK9との結合に関して, 配列番号49のアミノ酸配列からなる[重鎖可変領域](#)を含む重鎖と, 配列番号23のアミノ酸配列からなる[軽鎖可変領域](#)を含む軽鎖とを含む[抗体と競合](#)する,

1C 単離されたモノクローナル抗体。

●③競合特許(②の分割) 特許5906333 (満了: 2028/08/22)

●特許権者: アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

2A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ,

2B' PCSK9との結合に関して, 配列番号67のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と, 配列番号12のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む[抗体と競合](#)する,

2C 単離されたモノクローナル抗体。

●④製剤特許 特許6166717 (満了: 2032.7.2)

●特許権者: アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

安定な製剤であって、

(a) 配列番号1のアミノ酸を含むPCSK9に特異的に結合する、70mg/mL~200mg/mLの量で存在するモノクローナル抗体又はその断片、ここで、前記モノクローナル抗体又はその断片は、

i) 配列番号158のCDR1である軽鎖CDR1と、配列番号162のCDR2である軽鎖CDR2と、配列番号395のCDR3である軽鎖CDR3とを含む軽鎖ポリペプチド、及び、配列番号308又は368のCDR1である重鎖CDR1と、配列番号175のCDR2である重鎖CDR2と、配列番号180のCDR3である重鎖CDR3とを含む重鎖ポリペプチドを含むモノクローナル抗体又はその断片、又は

ii) 配列番号23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、及び、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体又はその断片

である、

(b) 10~20mMの酢酸ナトリウム、

(c) 0.5%w/vから10%w/vのプロリン、及び

(d) 0.004%w/v~0.01%w/vのポリソルベート20又はポリソルベート80、

を含み、

(e) pH5.0~5.5

を有する、安定な製剤。

●⑤製剤特許(④の分割) 特許6400768 (満了: 2032.5.10)

●特許権者: アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

安定な製剤であって、

(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むPCSK9に特異的に結合する、70mg/mL~150mg/mLの量で存在するモノクローナル抗体又はその断片、ここで、前記モノクローナル抗体又はその断片は、

i)配列番号158の相補性決定領域(CDR)1である軽鎖CDR1と、配列番号162のCDR2である軽鎖CDR2と、配列番号395のCDR3である軽鎖CDR3とであるCDRを含む軽鎖ポリペプチド、及び、配列番号308又は368のCDR1である重鎖CDR1と、配列番号175のCDR2である重鎖CDR2と、配列番号180のCDR3である重鎖CDR3とであるCDRを含む重鎖ポリペプチドを含むモノクローナル抗体又はその断片、又は

ii)配列番号23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、及び、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むモノクローナル抗体又はその断片である、

(b)10~20mMの酢酸ナトリウム、

(c)0.5%w/v~10%w/vのスクロースである安定剤、及び

(d)0.004%w/v~0.01%w/vのポリソルベート20又はポリソルベート80、
を含み、

(e)pH5.0~5.5

を有する、安定な製剤。



●⑥用途特許 特許6267792 (満了: 2033/06/28)

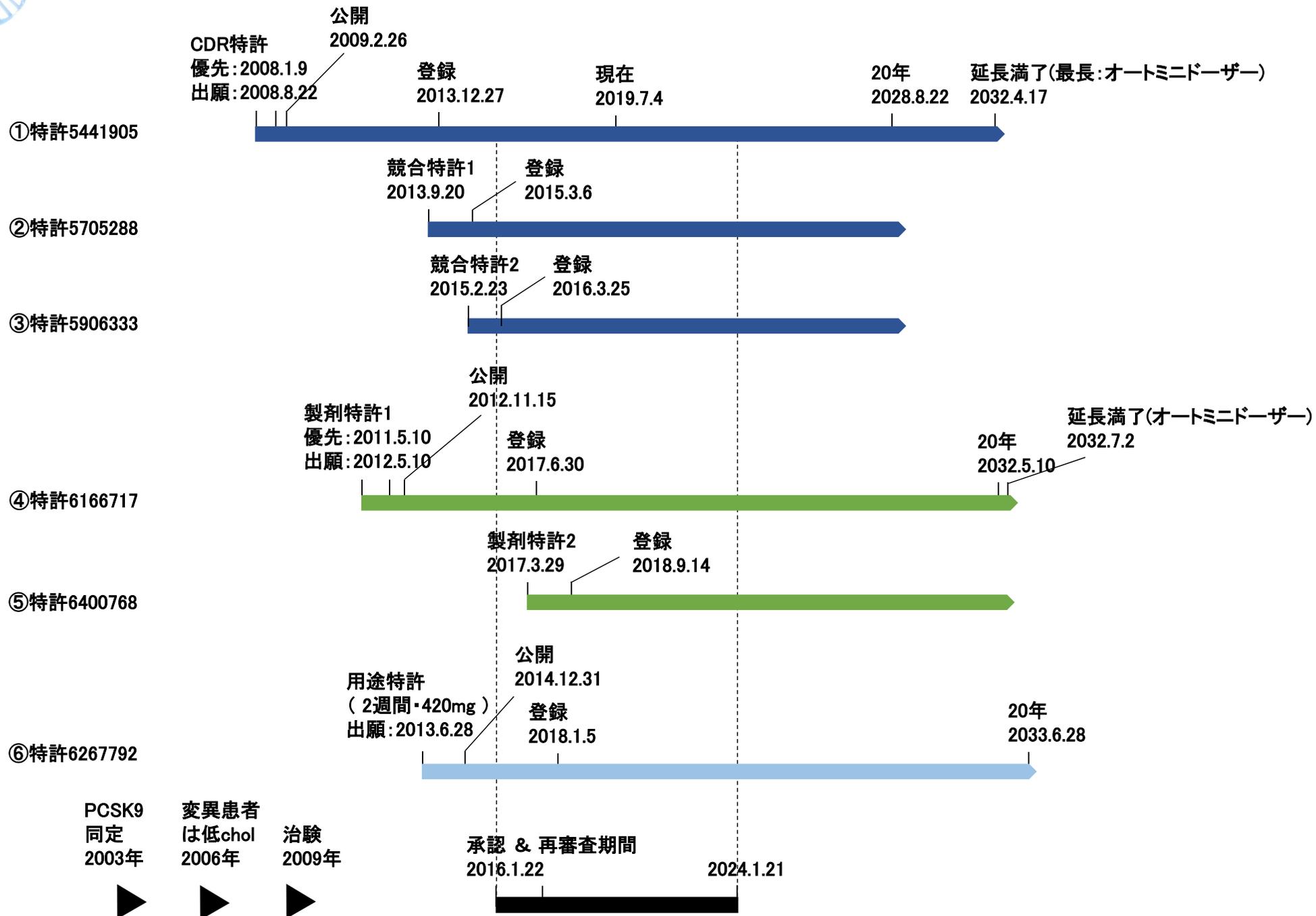
●特許権者: アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

配列番号23のCDRL1配列の軽鎖相補性決定領域(CDR)1と、配列番号23のCDRL2配列のCDRL2と、配列番号23のCDRL3配列のCDRL3、及び配列番号49のCDRH1配列の重鎖相補性決定領域(CDR)1と、配列番号49のCDRH2配列のCDRH2と、配列番号49のCDRH3配列のCDRH3とを含む抗PCSK9抗体を含む、LDL受容体活性の機能不全を有する患者における血清LDLコレステロールを減少させるための医薬組成物であって、前記抗PCSK9抗体は、2週間おきに420mgの用量で前記患者に投与され、それにより、前記血清LDLコレステロールレベルを少なくとも10%低減する、医薬組成物。

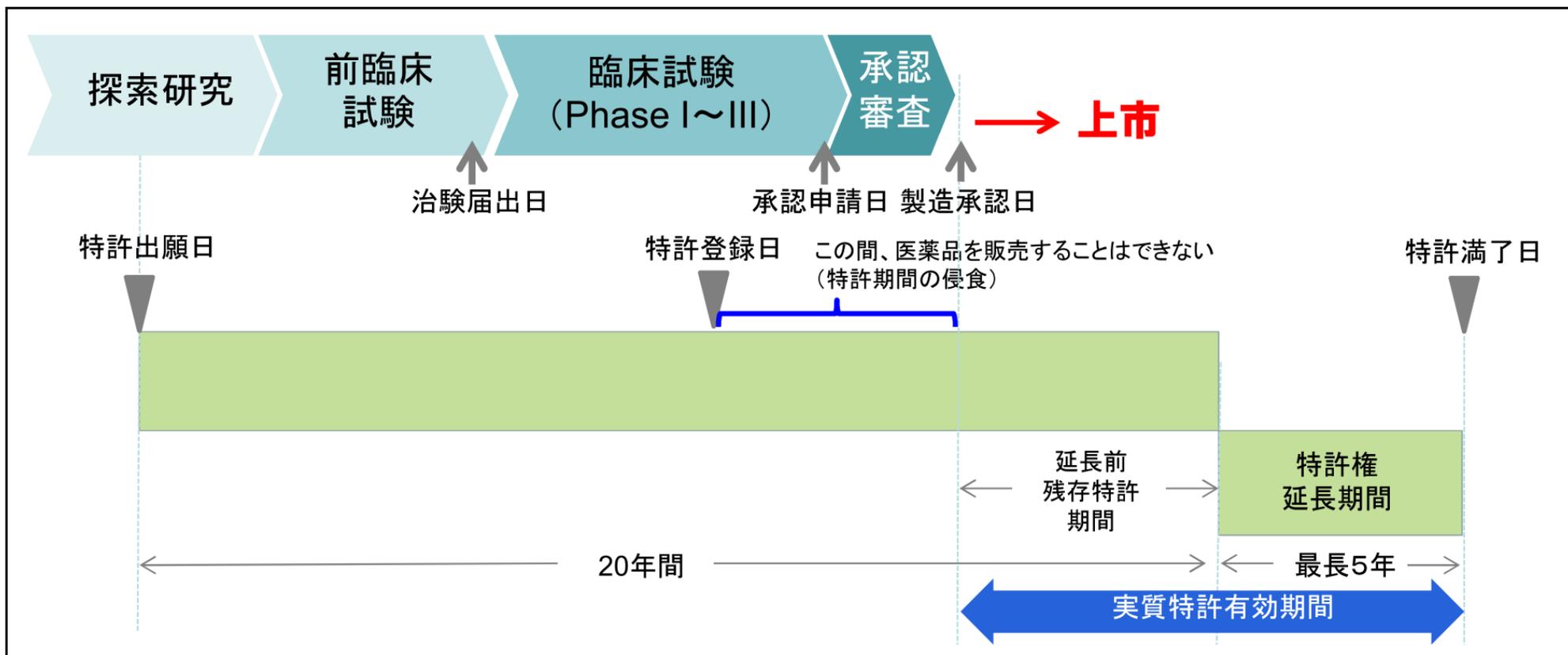


レパーサ（抗PCSK9抗体）関連特許と再審査期間



①特許5441905の延長登録情報

処分の対象となった物	特許登録日	承認日	延長期間
レパーサ皮下注140mg シリンジ	2013.12.27	2016.1.22	2年25日
レパーサ皮下注140mg ペン	2013.12.27	2016.1.22	2年25日
レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー	2013.12.27	2017.8.23	3年7月26日





3. iPS細胞、RNAi特許の動向

- 3.1 セルラーダイナミクス社のiPS細胞特許へ異議申立
- 3.2 多能性幹細胞の特許権者ランキング
- 3.3 オンパットロ (TTR標的siRNA) の特許
- 3.4 RNAi/アンチセンス法の特許権者ランキング



3.1 京都大学iPS細胞研究所がセルラーダイナミクス社の特許に異議申立

iPSビジネス化に壁 産学連携に特許が冷や水

2018/6/23 6:30

保存 共有 印刷 共有 ツイート その他

京都大学iPS細胞研究所の山中伸弥所長、高須直子副所長にきちんと説明し、わかってもらった」（富士フィルムの戸田雄三副社長）。「こちらの考えを理解して頂けた」（高須副所長）。血液からiPS細胞を作る方法特許をめぐり対立しかけた両者が融和に動いた。

iPS細胞を発明し製法の基本特許をとったのは山中教授だが、血液からiPS細胞を作る重要な方法の一つに関する特許では米社が先行した。後に富士フィルム傘下に入ったフジフィルム・セルラー・ダイナミクス（FCDI）だ。同社が日本で2016年に取得した特許について、同研究所などが異議申し立ての手続きをした。

iPS細胞の産業応用には、いかに効率よく高品質の細胞を作れるかがポイントだ。FCDIに高額な特許使用料を求められたら産業は育たない。そう考える山中教授は富士フィルムに特許料の抑制を望んだ。



画像の拡大

川崎重工業が3月に開発を完了したiPS細胞の自動培養装置

異議申立されたセルラーダイナミクス社のiPS細胞特許

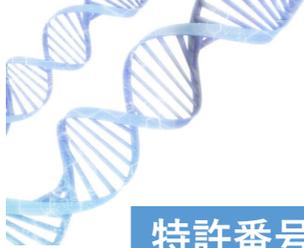
●特許5984217（満了：2031/06/14）

●特許権者：セルラー ダイナミクス インターナショナル, インコーポレイテッド

【請求項1】

- a) [造血前駆細胞](#)を含むヒト末梢血細胞の細胞集団を提供し、
 - b) その造血前駆細胞の増殖を促進するための増殖条件下でその集団を培養し、
 - c) [iPS再プログラミング因子](#)を発現する1以上の発現カセットを含む1以上の染色体外で複製する[エピソーム性ベクター](#)をその増殖造血前駆細胞に導入し、
 - d) [フィーダー非依存性培養](#)においてその増殖造血前駆細胞を培養し、それによりその造血前駆細胞からヒトiPS細胞を作製させ、
 - e) iPS細胞について選択する、
- 段階を含む、[造血前駆細胞からヒトiPS細胞を作製するためのインビトロの方法](#)であって、前記1以上の発現カセットが、1以上の[ポリシストロニックなカセット](#)を含む、方法。

＜経過＞	2017/03/06	異議申立(谷口真魚, 他5)	2018/06/27	手続補正書
	2017/11/07	取消理由通知書	2018/10/17	取消理由通知書(決定の予告)
	2018/03/30	訂正請求	2019/01/16	訂正請求
	2018/05/08	訂正拒絶理由通知書		



セルラーダイナミクスの多能性幹細胞関連日本特許

特許番号	発明の名称	出願日	満了日
6185907	神経分化のための多能性幹細胞の予備刺激	20120330	20320330
6005666	プログラミングによる造血前駆細胞の生産	20120207	20320207
5936218	不死化B細胞のリプログラミング	20110803	20310803
5897002	プログラミングによる内皮細胞の産生	20110707	20310707
6039551	透析された血清を有する心筋細胞培地	20110620	20310620
5984217	少量の末梢血からの人工多能性幹細胞の作製	20110614	20310614
5968871	フォワードプログラミングによる肝細胞の産生	20110413	20310413
5898086	化学物質を用いるエピソームリプログラミング	20101104	20301104
5902092	心筋細胞の生成	20101019	20301019
5885255	罹患組織における遺伝的変異の同定	20100826	20300826
5816100	多能性細胞の分化	20100301	20300301
6189581	幹細胞の分化のための方法および組成物	20100222	20300222
5632831	幹細胞からの肥満細胞の生産のための方法	20090504	20290504
5991796	胚性幹細胞培養のための自動化された方法および装置	20080630	20280630

※登録のみのリスト。



富士フィルムの多能性幹細胞関連日本特許

特許番号	発明の名称	出願日	満了日
6388872	ポリペプチド組成物およびこれを用いた多能性幹細胞の培養方法	20141029	20341029
6169710	多能性幹細胞の培養方法、培養用キット及び多能性幹細胞培養用培地	20140910	20340910
6174155	多能性幹細胞の培養方法ならびにこれに用いる多能性幹細胞の培養用キットおよび培地	20140910	20340910
6142038	多能性幹細胞の培養方法及びこれに用いるポリペプチド	20160511	20330424
5986627	多能性幹細胞の培養方法及びこれに用いるポリペプチド	20130424	20330424

※登録のみのリスト

京都大学の多能性幹細胞関連日本特許

102件

3.2 多能性幹細胞関連の日本特許登録数に基づく、特許権者ランキング

登録日：2014年5月1日～2019年5月1日

順位	特許権者	件数
1	国立大学法人京都大学	86
2	リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド	30
3	ヤンセン バイオテック, インコーポレーテッド	24
4	国立研究開発法人理化学研究所	23
5	国立大学法人 東京大学	21
6	国立大学法人大阪大学	21
7	アステリアス バイオセラピューティクス インコーポレイテッド	18
8	ヴィアサイト, インコーポレイテッド	14
9	セルラー ダイナミクス インターナショナル, インコーポレイテッド	14
10	国立大学法人 熊本大学	13

※日本の特許公報の「発明の名称」又は「特許請求の範囲」に多能性幹細胞関連のキーワードがある文献を抽出。

3.3 オンパットロ（パティシラン, TTR標的siRNA）の特許

国内初のRNAi薬を審議-28日に医薬品第一部会

2019年05月17日 (金)

B! 0

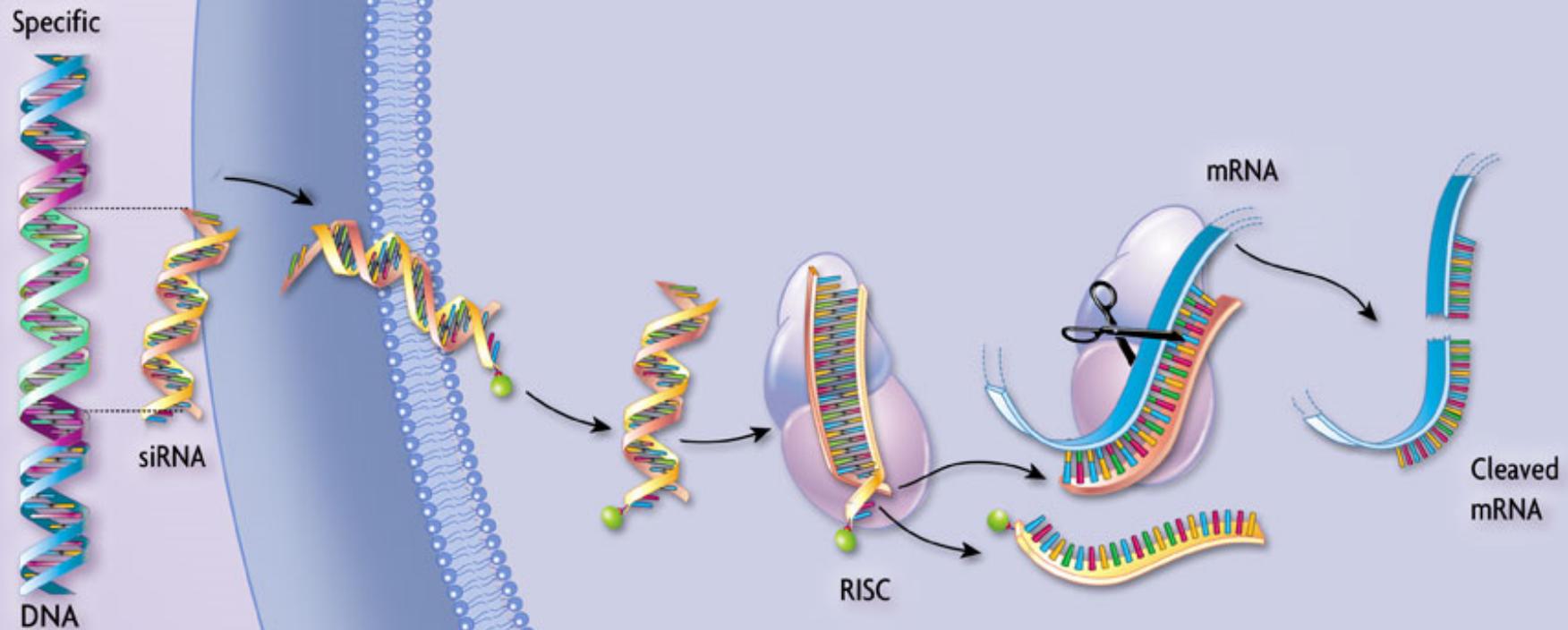
いいね! 0

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会は28日、アルナイラムジャパンの国内初となるRNAi治療薬「オンパットロ点滴静注2mg/mL」など8件の製造販売承認と一部変更承認について審議する。審議予定品目は以下の通り。

▽**デファイテリオ静注200mg**（日本新薬）：新有効成分のデフィプロチドナトリウムを含有し、肝類洞閉塞症候群を効能・効果とする。未承認薬・適応外薬検討会議の開発要請品目。

▽**オンパットロ点滴静注2mg/mL**（アルナイラムジャパン）：新有効成分のパチシランナトリウムを含有し、末梢神経障害など全身性の臓器障害を引き起こす「アミロイドポリニューロパチー」を効能・効果とする。希少疾病用医薬品に指定されている。

The RNAi Therapeutic Mechanism



A Short interfering RNA (siRNA) designed to correspond to gene target

B siRNA synthesized with drug-like properties: stability and conjugation for delivery

C Modified siRNAs penetrate the cell membrane and harness the RNAi mechanism for gene silencing

D Gene silencing achieves a therapeutic effect

© *Sturman*

オンパットロ (TTR標的siRNA) 関連特許

●特許5791505 (満了: 2029/10/20)、特許権者:アルナイラム ...

【請求項1】

トランスチレチン(TTR)の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸(dsRNA)であって、前記dsRNAは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖は、トランスチレチン(TTR)をコードするmRNAの一部に相補的である領域を含み、前記相補性の領域は、19ヌクレオチド長であり、前記アンチセンス鎖は、配列番号170を含み、かつ、前記dsRNAの各々の鎖が、19、20、21、22、23または24ヌクレオチド長である、二本鎖リボ核酸(dsRNA)。

配列番号170: auggaauacu cuugguuac

パティシラン(オンパットロ)の塩基配列

Sense 5' - guaaccaagaguauuccautt -3'
Antisense 3' - ttcauugguucucuaaaggua -5'



特許5791505の図14

ヒトTTR mRNA AD-18328 sense

```

NM_000371.3   20      40      60
NM_000371.2   68
AD-18328_sense -----

NM_000371.3   80      100     120
NM_000371.2  26
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  140     180     200
NM_000371.2  94
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  220     240     260
NM_000371.2 162
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  280     300     320     340
NM_000371.2 230
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  360     380     400
NM_000371.2 298
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  420     440     460
NM_000371.2 366
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  480     500     520     540
NM_000371.2 434
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  560     580     600
NM_000371.2 502
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  620     640     660
NM_000371.2 570
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  700     720     740
NM_000371.2 628
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  760     780     800
NM_000371.2 638
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  820     840
NM_000371.2 638
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  880     900
NM_000371.2 638
AD-18328_sense -----

NM_000371.3  920
NM_000371.2 650
AD-18328_sense -----

```

```

          640
          |
TGTAAACCAAGAGTATTCATT
TGTAAACCAAGAGTATTCATT
- GTAACCAAGAGTATTCAT -

```



アルナイラムのRNAi関連特許

●特許4095895（満了：2021/11/29）

【請求項1】

単離された二本鎖RNA分子であって、各RNA鎖が19～23塩基長を有し、少なくとも1つの鎖が1～3塩基からなる3' 突出部を有するものであり、該RNA分子は標的特異的なRNA干渉が可能なものであり、3' 突出部を除く該RNA分子の1つの鎖が、予め決定したmRNA標的分子に対して100%の同一性を有する配列からなり、かつ、該mRNA標的分子が細胞または生物中に存在するものである、上記RNA分子。

分割出願： 特許4494392、特許6189576、特許5749892、特許6325974

●特許5500750（満了：2021/03/30）

【請求項1】

共有結合していない二本の別々のRNA鎖の形態である単離された二本鎖RNAであって、該単離された二本鎖RNAの両方の鎖の長さがそれぞれ21～23ヌクレオチド長であり、該単離された二本鎖RNAの一方の鎖は、遺伝子のmRNAに対して完全な配列相補性を有し、該単離された二本鎖RNAは、該mRNAの切断を引き起こすことにより遺伝子のmRNAのRNA干渉を媒介し、切断が単離された二本鎖RNAと相補的な配列の領域内で引き起こされ、mRNAが哺乳動物細胞性mRNAまたはウイルスmRNAである、単離された二本鎖RNA。

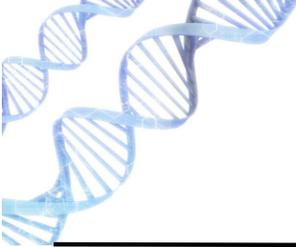
分割出願： 特許5709717、特許6184991

3.4 RNAi/アンチセンス法の日本特許登録数に基づく、特許権者ランキング

登録日：2014年5月1日～2019年5月1日

順位	特許権者	件数
1	カッパーアールエヌエー, インコーポレイテッド	29
2	クルナ・インコーポレーテッド	27
3	アルナイラム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド	26
4	アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド	22
5	日東電工株式会社	19
6	ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー	19
7	国立大学法人 東京大学	13
8	協和発酵キリン株式会社	13
9	国立研究開発法人産業技術総合研究所	13
10	国立大学法人京都大学	12

※日本の特許公報の「発明の名称」又は「特許請求の範囲」にRNAi/アンチセンス法関連のキーワードがある文献を抽出。



4. バイオ医薬品特許の 無効審判・異議申立の事例

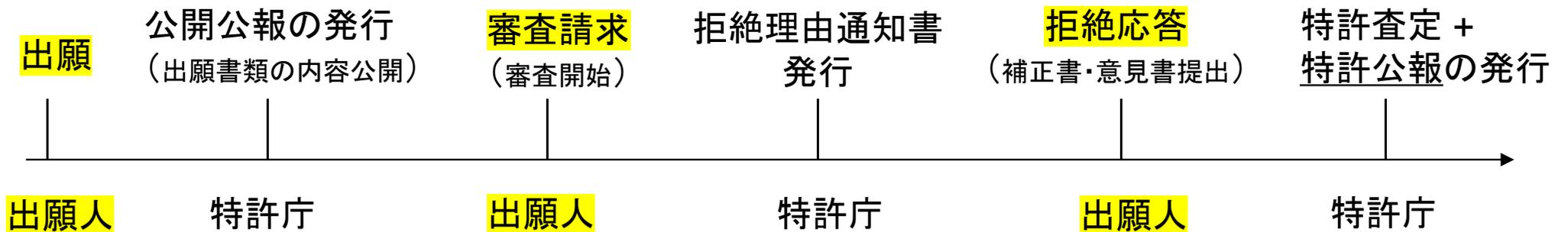
- 4.1 異議申立・無効審判の流れ
- 4.2 2017年5月以降の異議申立・無効審判のリスト
- 4.3 アンチセンス核酸医薬特許への異議申立



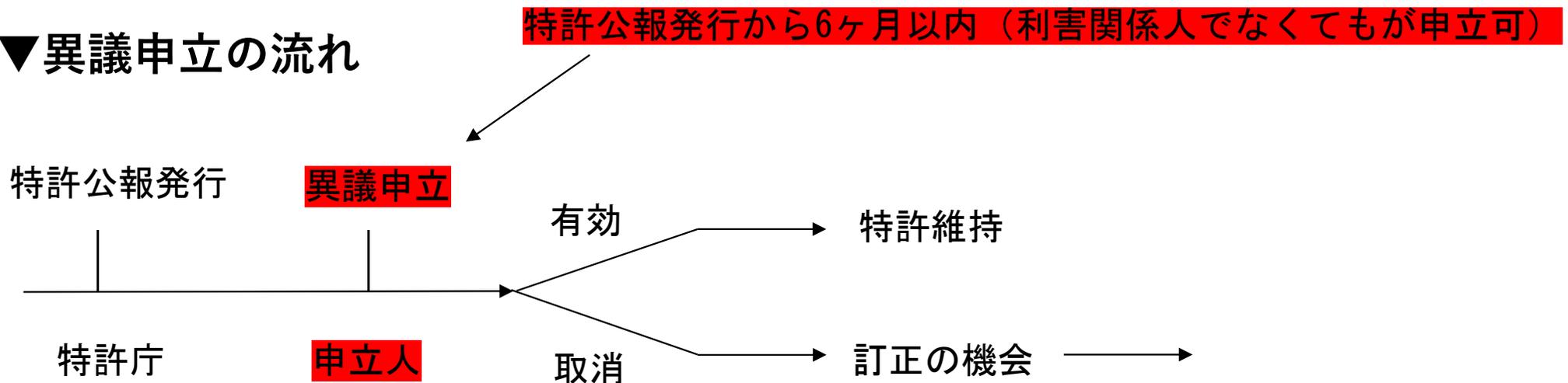


4.1 異議申立・無効審判の流れ

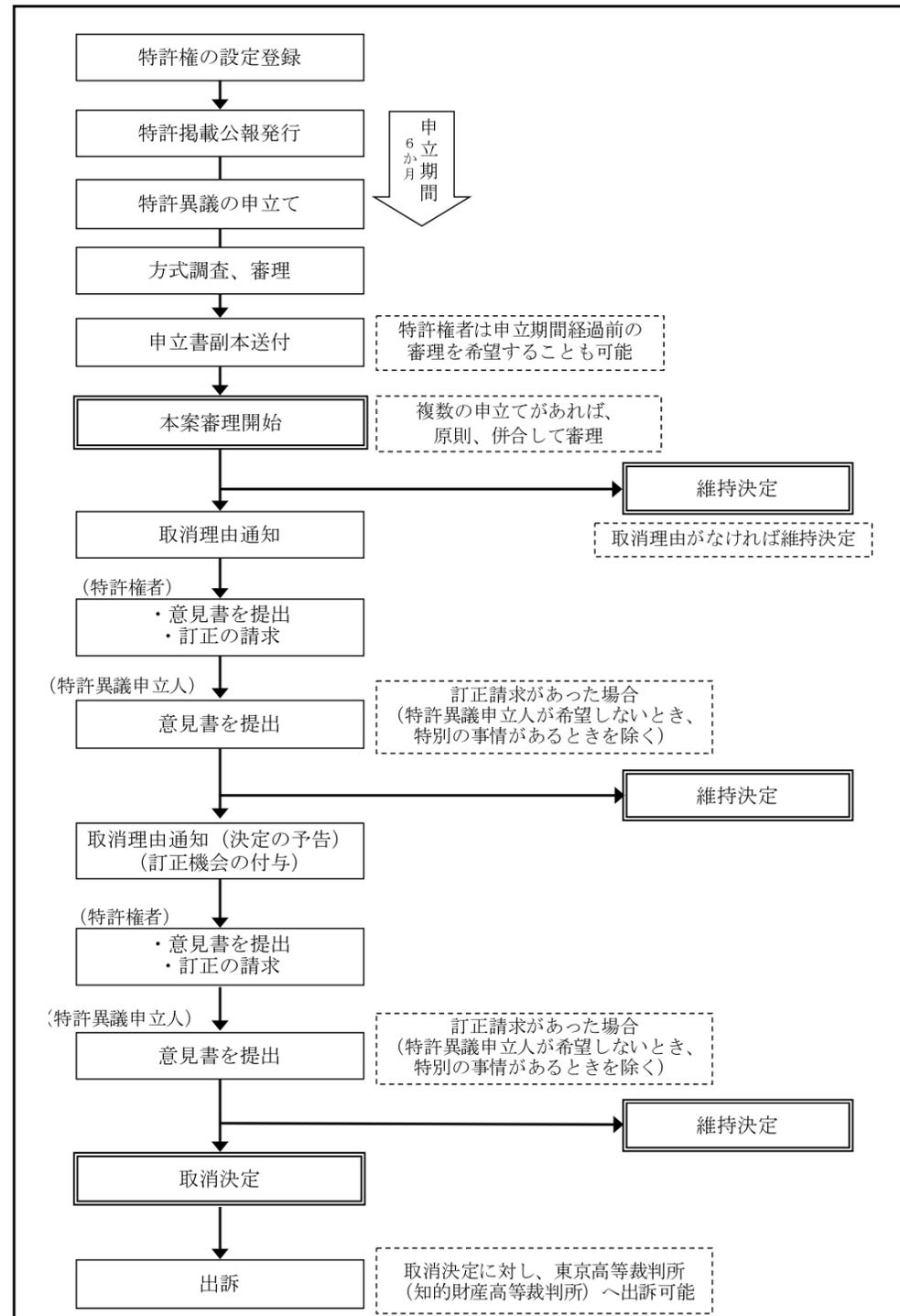
▼出願から特許取得までの流れ



▼異議申立の流れ

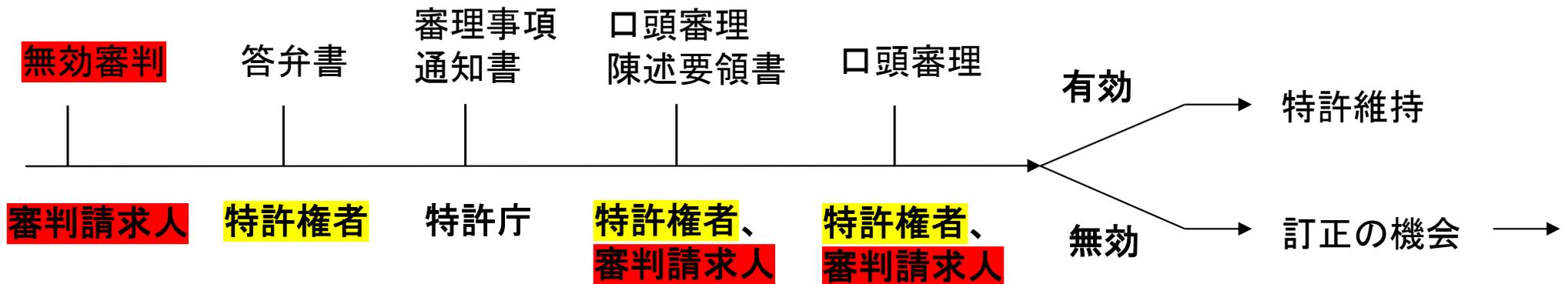


特許異議申立のフロー



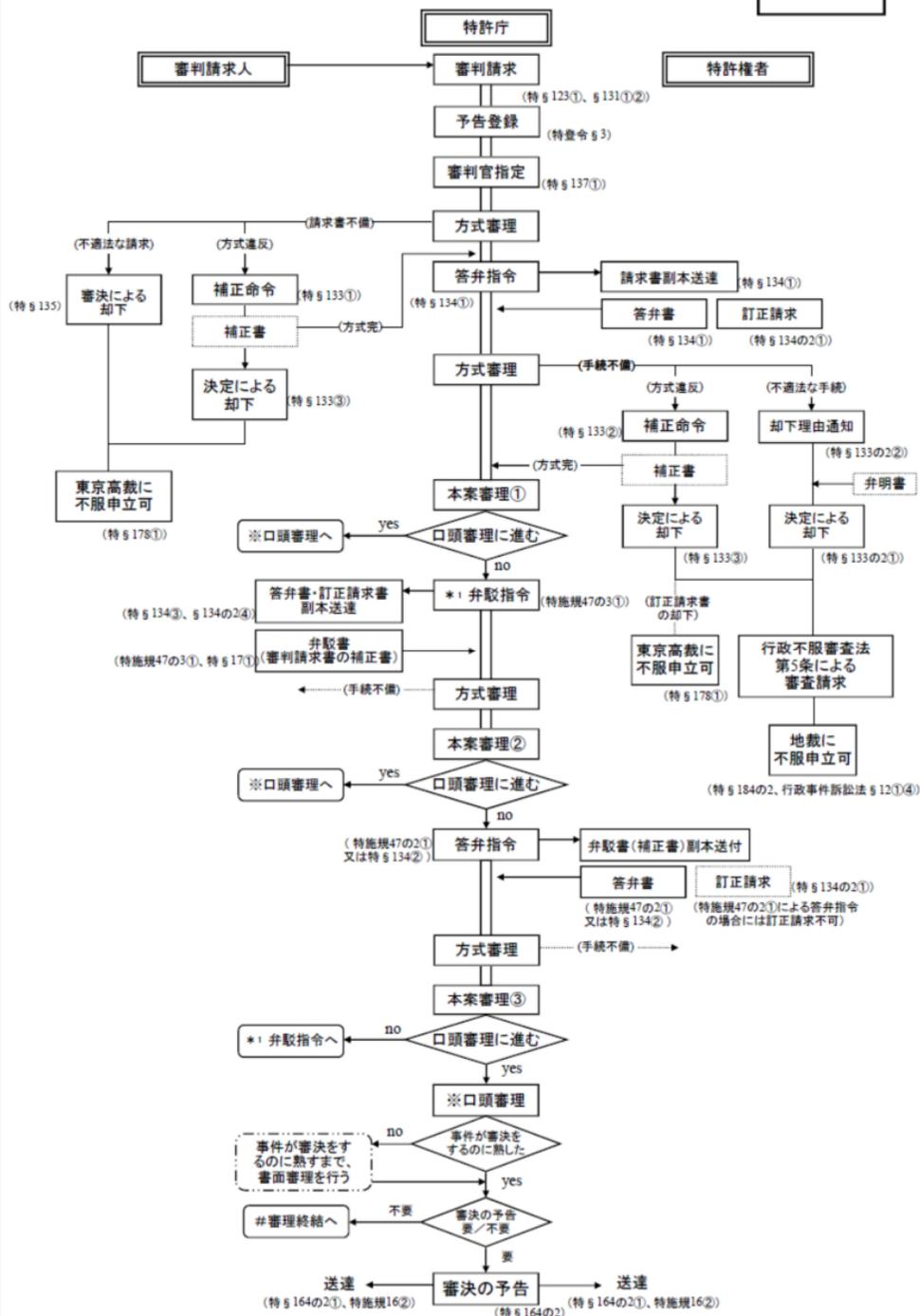


▼無効審判の流れ



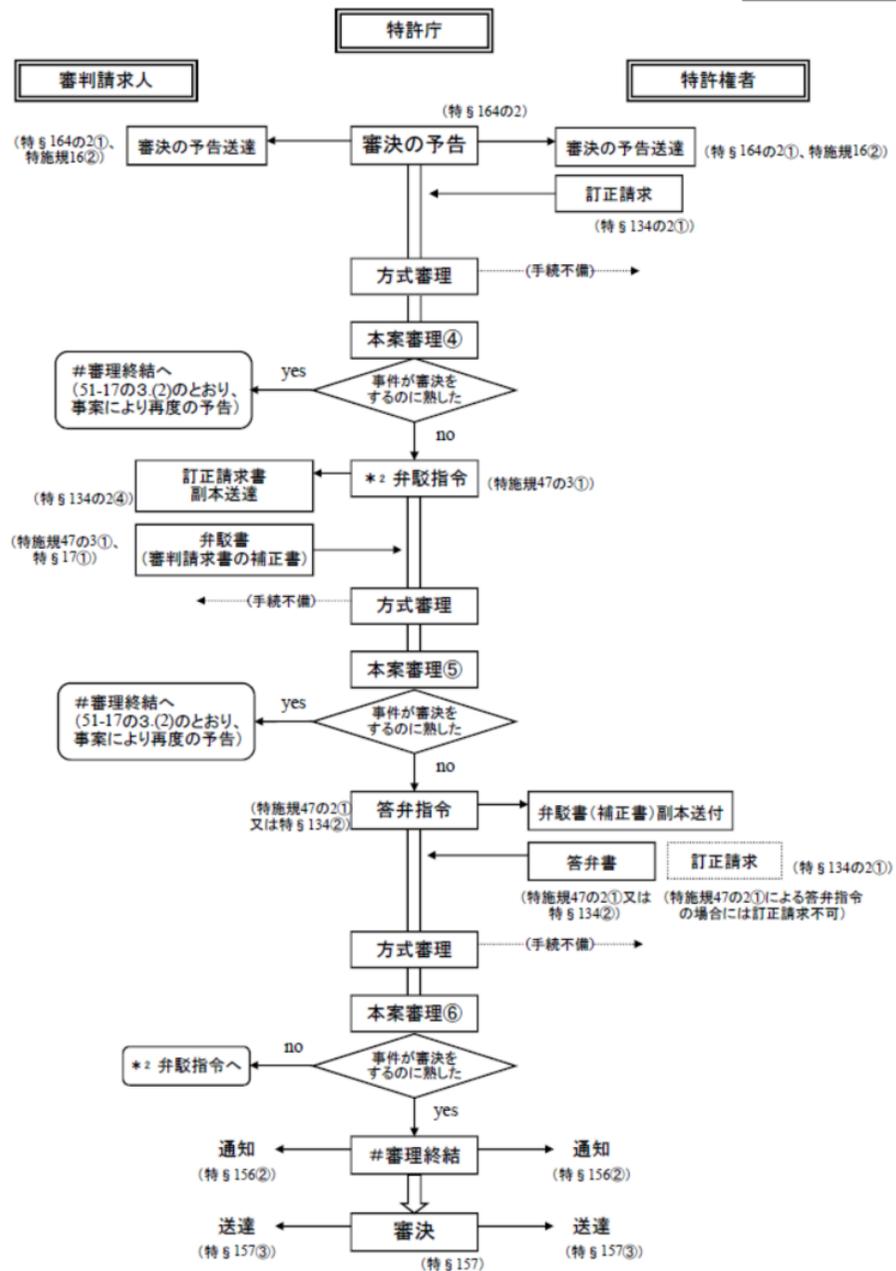
特許無効審判の基本フロー図(審決の予告まで)

図1-1



特許無効審判の基本フロー図(審決の予告後)

図1-2

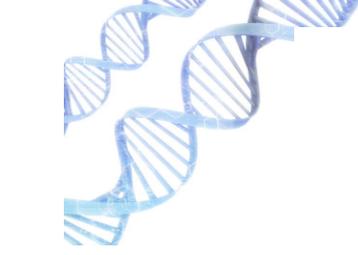


4.2 2017年5月～2019年5月に請求されたバイオ医薬品特許の異議申立・無効審判のリスト(1)

No.	状況	請求/申立日	審判番号	異議番号	特許番号	請求人	被請求人	製品
1	取消理由通知、 訂正	2017/03/03		2017- 700219	5984217	谷口真魚, 他5	セルラー ダイナ ミクス	iPS細胞
	無効 (高裁：取消)	2016/06/17	2016- 800071		5818545	セルトリオン	ジェネンテック	ハーセプチン (トラスツズマブ)
2	取下	2017/05/10	2017- 800062		〃	ファイザー	〃	〃
3	審決の予告、 訂正、取下	2017/07/10	2017- 800088		5832952	持田製薬	アッヴィ	ヒュミラ (アダリムマブ)
4	審決の予告、 訂正、取下	2017/07/18	2017- 800094		6074462	〃	〃	〃
5	訂正維持	2017/11/09		2017- 701044	6126983	古藤弘一郎	アカデミス ツイー ケンホイス	ビルトラルセン
6	審判請求	2018/11/30		2018- 800135	〃	日本新薬	〃	〃
7	取下	2017/11/17	2017- 800142		5836905	ファイザー	ジェネンテック	ハーセプチン (トラスツズマブ)
8	審理終結通知書、 取下	2017/12/08	2017- 800146		〃	〃	〃	〃
9	維持	2017/11/24		2017- 701107	6134364	増田昭雄	タケダ ワクチン	TAK-214 (推定)
10	審理終結通知書、 取下	2017/12/1	2017- 800147		5133962	ファイザー	ジェネンテック	ハーセプチン (トラスツズマブ)

4.2 2017年5月～2019年5月に請求されたバイオ医薬品特許の異議申立・無効審判のリスト(2)

No.	状況	請求/申立日	審判番号	異議番号	特許番号	請求人	被請求人	製品
	訂正維持	2016/02/19		2016-700139	5766124	鈴野幹夫	アムジェン	Amg 592
11	維持	2017/12/22	2017-800154		〃	ロシュ	〃	〃
	訂正維持	2015/08/10	2015-800161		4472770	化血研	ワイス	プレベナー13（沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン）
12	訂正維持	2018/02/26	2018-800024		〃	メルク	〃	〃
	訂正維持	2015/08/10	2015-800162		5173920	化血研	〃	〃
13	維持	2018/02/26	2018-800025		〃	〃	〃	〃
14	維持	2018/02/28		2018-700184	6189895	田中秀行	アレクシオン	ソリリス（エクリズマブ）
15	維持	2018/05/01		2018-700366	6224059	アムジェン	〃	〃
16	取下	2018/09/05	2018-800112		6302529	持田製薬	アッヴィ	ヒュミラ（アダリムマブ）
	維持	2016/06/24	2016-800076		5550350	グリーンクロス	エスケケミカルズ	エイフスチラ（ロノクトコグ α ）（推定）
17	審判請求	2018/09/07	2018-800114		〃	〃	〃	〃
18	取消理由通知	2018/11/22		2018-700942	6328855	藤田節	イーライリリー	インスリン製剤（推定）



4.3 エクソンスキッピングを誘導するアンチセンス核酸 医薬特許への異議申立（特許6126983） ～具体的な実験結果がなくても記載要件を満たすか？～

<書誌>

- 異議番号：2017-701044
- 申立日：2017.11.09
- 特許庁審判官 田村聖子 富永みどり 長谷川茜
- 申立人：古藤弘一郎
- 特許権者：アカデミス ツィーケンホイス ライデン
- 特許6126983
- 発明の名称：真核細胞におけるエクソンスキッピングの誘導

<経過>

- 2017.04.14：特許登録
- 2017.11.09：異議申立
- 2018.03.19：取消理由通知書
- 2018.06.14：訂正
- 2018.09.21：異議の決定（特許維持。争点は拡大先願、進歩性（優先権なし、あり）、実施可能要件、サポート要件、明確性。）
- 2018.11.30：無効審判（日本新薬）



ビルトラルセン

(ジストロフィン遺伝子エクソン53標的アンチセンス)

NS-065 / NCNP-01 (ビルトラルセン)

— デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤 —



- 開発段階** : 米国 段階的承認申請 (9月完了予定)
国内 P I / II 試験終了 (早期の承認を目指して当局と協議中)
- 開発形態** : 自社開発
- 作用機序** : エクソン53スキッピング
- 適 応 症** : デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 剤 型** : 注射剤
- 特 徴** :
・ 欠損したジストロフィンの産生を回復させて疾患の進行抑制と病態改善を期待
・ 高い安全性が示唆されるモルフォリノ核酸をベースに活性を最大化

エクソン53スキッピングの概念図

エクソン・スキップ治療の概念図

A) エクソン48-52欠失DMD

mRNA前駆体 ... 45 → 46 → 47 → 53 → 54 → 55 ...

↓ スプライシング

mRNA 45 → 46 → 47 → 53 → 54 → 55

↓ 翻訳

ジストロフィンの欠損(アウト・オブ・フレーム)

B) エクソン48-52欠失DMDに対するエクソン53スキップ

NS-065 / NCNP-01

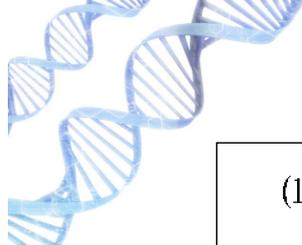
... 45 → 46 → 47 → 53 → 54 → 55 ...

↓ スプライシング

45 → 46 → 47 → 54 → 55

↓ 翻訳

短縮形ジストロフィンの発現(イン・フレーム)



特許6126983の書誌

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6126983号

(P6126983)

(45) 発行日 **平成29年5月10日 (2017. 5. 10)**

(24) 登録日 平成29年4月14日 (2017. 4. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 48/00 (2006. 01)

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/76 (2015. 01)

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 21/04 (2006. 01)

A 6 1 P 21/04

C 1 2 N 15/113 (2010. 01)

C 1 2 N 15/00 Z N A G

請求項の数 7 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2013-260728 (P2013-260728)

(22) 出願日 平成25年12月18日 (2013. 12. 18)

(62) 分割の表示 特願2011-98952 (P2011-98952)
の分割

原出願日 平成13年9月21日 (2001. 9. 21)

(65) 公開番号 特開2014-65733 (P2014-65733A)

(43) 公開日 平成26年4月17日 (2014. 4. 17)

審査請求日 平成25年12月18日 (2013. 12. 18)

審判番号 不服2016-1293 (P2016-1293/J1)

審判請求日 平成28年1月29日 (2016. 1. 29)

(31) 優先権主張番号 00203283. 7

(32) 優先日 平成12年9月21日 (2000. 9. 21)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503107439

アカデミス ツィーケンホイス ライデン
オランダ国、エヌエルー 2 3 3 3 ゼット
アー ライデン、アルピヌスドレーフ 2

(74) 代理人 100116838

弁理士 渡邊 潤三

(72) 発明者 ファン オメン, ハリトーヤン, バウデヴ
ェイン

オランダ国、エヌエルー 1 0 1 5 エルヴ
ェー アムステルダム、ヴェステルストラ
ート 7 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真核細胞におけるエキソスキッピングの誘導

特許6126983の訂正請求項1

- 特許6126983（満了：2021/09/21）
- 特許権者：アカデミス ツィーケンホイス ライデン

【請求項1】

ジストロフィンmRNA前駆体を保有する細胞において、該ジストロフィンmRNA前駆体のスプライシングを制御し、**ジストロフィンタンパク質を該細胞内で産生するための医薬**であって、該ジストロフィンmRNA前駆体またはその一部分に含まれる**エキソン53の内部領域に相補的な14～40個のヌクレオチド**を含有し、且つ該細胞内で該**エキソンのスプライシング機構からの遮蔽および該エキソンのmRNA前駆体からの排除を促進するアンチセンスオリゴヌクレオチド**（ただし、該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、DNAまたはホスホチオエートDNAであってその塩基配列が、特開2002-10790において配列番号4で表される**GACCTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCCAGC**であるものを**除く**）を包含することを特徴とする医薬。

※下線は訂正部分

異議の決定の注目ポイント

- 本件特許明細書に、エクソン53スキッピングの薬理試験結果の記載はない。この場合に、サポート要件、実施可能要件を満たすか？また、進歩性を維持できるか？
- 本件特許明細書に、エクソン46及びエクソン51のスキッピングの薬理試験結果の記載はある。
- 審判官は、エクソン53のスキッピングの薬理試験結果の記載はないものの、エクソン46及びエクソン51の薬理試験結果から推認できるとして、サポート要件、実施可能要件を満たすと判断した。
- 進歩性に関して、審判官は、最も近い先行文献(甲4)に「DMDの原因となっている筋肉細胞での実験結果は何ら記載されていない」が、本件明細書は「DMD患者の筋肉細胞でエクソンスキッピングが生じることを実証したものである」とし、DMDを治療するための医薬を提供できるという本件特許の効果は予測し得る範囲を超えるものであり、進歩性があると判断した。

異議の決定の概要

●29条の2(拡大先願)

「本件訂正による訂正後の本件発明1、5、6及び7の記載では、先願発明1及び先願発明2に含まれる「DNAまたはホスホロチオエートDNAであってその塩基配列が、[特開2002-10790](#)において配列番号4で表されるGACCTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCCAGCである」「アンチセンスオリゴヌクレオチド」が[除かれている](#)から、本件発明1及び5は、先願発明1とは同一ではなく、また、本願発明6及び7は、先願発明2とは同一ではない。」

●優先権

「本件発明1～7については、優先権主張の効果が認められ、その進歩性の判断において出願日とみなされる日(判断基準日)は、優先日であり、甲5の公開日(平成12年11月28日)より前である平成12年9月21日となるから、本件発明1～7の進歩性が甲5により否定されないことは明らかである。」

●甲4

「...エクソン19をスキッピングすることは記載されているが、それに留まるものであり、最終的にデュシエンヌ型筋ジストロフィー(DMD)治療を目的とする研究である旨の記載はあるものの(上記記載事項(4-4))、実際にDMD型筋ジストロフィーの疾患の原因となっている筋肉細胞における[実験結果は何ら記載されていない](#)から、当該アンチセンスオリゴヌクレオチドがDMD治療に十分な薬理作用を有することを当業者が認識できるだけの記載が甲4にあるとはいえない。」

● 甲4に対する進歩性

・相違点1

「本件発明1は「ジストロフィンタンパク質を該細胞内で産生するための医薬」に係る発明であるのに対し、引用発明Aは単なる組成物である点。」

・相違点2

「アンチセンスオリゴヌクレオチドに相補的な内部領域が、本件発明1では、エクソン53にあるのに対し、引用発明Aでは、エクソン19にある点。」

・相違点2について

「上記相違点2は当業者が容易に想到することができたものである。」

・相違点1について

「本件明細書には、エクソン53のスキッピングを生じさせる具体的なアンチセンスオリゴヌクレオチドの記載はないものの、エクソン46及びエクソン51に関する実施例と同様の手法を用いて、エクソン53についても、本件発明1の医薬に用いるアンチセンスオリゴヌクレオチドを取得することができることを合理的に推認できるものであり、DMD型筋ジストロフィー患者由来の筋肉細胞において、エクソンスキッピングによりジストロフィンタンパク質の発現の復帰を確認したのは本件発明1が初めてなのであるから、DMDを治療するための医薬を提供できるという効果は、甲4の記載から当業者が予測し得る範囲を超えたものであるというべきである。」

● 実施可能要件

「上記1.(1)イ(イ)a(b)で説示したように、基礎出願明細書等には、エクソン53のERSは記載されておらず、また、エクソン53のスキッピングの薬理試験結果の記載はないものの、エクソン46及びエクソン51に関する実施例と同様の手法を用いて、エクソン53についても本件発明1～4の医薬に用いるアンチセンスオリゴヌクレオチドを取得することができることを合理的に推認できるものであるから、基礎出願明細書等は、当業者が本件発明1～4を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されているものである。

そして、上記第7 1.で摘記した、基礎出願明細書等の記載事項は、本件明細書の発明の詳細な説明にも記載されているから、...本件明細書は、当業者が本件発明1～4を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されているものである。」



日本新薬の特許

●特許5363655（満了：2031/08/31）

●特許権者：日本新薬株式会社、国立精神・神経医療研究センター

【請求項1】

ヒトジストロフィン遺伝子の第53番目のエクソンのスキッピングを可能にするアンチセンスオリゴマーであって、ヒトジストロフィン遺伝子の第53番目のエクソンの5'末端から第32～56番目又は第36～56番目のヌクレオチドからなる配列のいずれか1つに相補的な塩基配列からなる、アンチセンスオリゴマー。

分割出願： 特許6141728、特許6193343、特許6465932、特願2019-001091



5. バイオ医薬品の特許訴訟事例

- 5.1 ハーセプチンのバイオシミラー承認と特許訴訟
- 5.2 ハーセプチン用法用量特許の審決取消訴訟
- 5.3 ハーセプチン用法特許の審決取消訴訟
- 5.4 レパーサ競合特許の侵害訴訟
- 5.5 ヘムライブラに対する特許侵害訴訟
- 5.6 治療方法の特許適格性に関するCAFC判決





5.1 ハーセプチン（抗HER2抗体）のバイオシミラー承認と特許訴訟

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®]注射用60

ハーセプチン[®]注射用150

HERCEPTIN[®]

トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤

規 格 ・ 含 量	ハーセプチン注射用 60：1 バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）60mg ハーセプチン注射用 150：1 バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）150mg				
一 般 名	和名：トラスツズマブ（遺伝子組換え） 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination)				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月 日	注射用 60	添付希釈液あり	2004年2月26日	2004年6月25日	2004年8月3日
		添付希釈液なし	2011年4月22日	2011年5月20日	2011年6月17日
	注射用 150	添付希釈液あり	2001年4月4日	2001年6月1日	2001年6月1日
		添付希釈液なし	2011年4月22日	2011年5月20日	2011年6月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社				

ハーセプチン（抗HER2抗体）の効能又は効果、用法及び用量

1. 効能又は効果

○HER2 過剰発現が確認された乳癌

○HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

2. HER2 過剰発現が確認された胃癌の場合

(1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。

(2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

〈解説〉

1.本剤の投与開始に先立つHER2 過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又はHER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。

2.胃癌の術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

2. 用法及び用量

HER2 過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。



ハーセプチン（抗HER2抗体）の開発の経緯

本邦では、1996年に第I相試験が始まり、その後、希少疾病用医薬品の指定のもと、国内第I相試験及び海外試験成績をもとに2000年1月に輸入承認を申請し、2001年4月にHER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として注射用150が承認された。2004年8月には新たに注射用60を剤形追加した。また、早期乳癌に対する術後補助化学療法としての有用性を検証する海外大規模臨床試験が相次いで開始され、2006年5月にEMEA（現EMA）より、11月にはFDAより早期乳癌の適応が承認されている。本邦では、日本からも登録を行った国際共同臨床試験（HERA試験）のデータに基づき、2008年2月に「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」について効能・効果及び用法・用量追加が承認された。さらに、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果に基づき、2011年11月に「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与方法」及び「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」が、2013年6月に「HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量」が承認された。これにより本剤の乳癌に対する効能・効果は「HER2過剰発現が確認された乳癌」、用法・用量はA法（1週間間隔投与）又はB法（3週間間隔投与）となった。



ハーセプチン（抗HER2抗体）関連特許①、②

●①用途特許 特許3040121（満了：2014/01/05）

●特許権者：ジェネンテック、インコーポレイテッド

【請求項1】

HER2タンパク質の細胞外ドメインと特異的に結合するモノクローナル抗体であって、治療有効量の該抗体で加療中の患者内で、[HER2タンパク質を過剰に発現する腫瘍細胞](#)の増殖を阻害する抗体。

●②配列特許 特許4124480（満了：2015/04/05）

●特許権者：ジェネンテック・インコーポレーテッド

【請求項1】

[アミノ酸配列](#)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAV
AWYQQKPGKAPKLLIYSASFLESGVPSRFSGSR
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFG
QGTKVEIKRT

を含むポリペプチド。



ハーセプチン（抗HER2抗体）関連特許③、④

●③用法特許 特許5623681（満了：2020/05/09）

●特許権者：ジェネンテック・インコーポレイテッド

【請求項1】

ErbB2タンパク質が発現した乳腫瘍であると診断されたヒトの患者を治療するための、治療的有効量のヒト化4D5抗ErbB2抗体を含有してなる医薬であって、該治療が(a)該医薬によって患者を治療する、(b)外科的に腫瘍を除去する、及び(c)該医薬又は化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行うことを含む治療である、医薬。

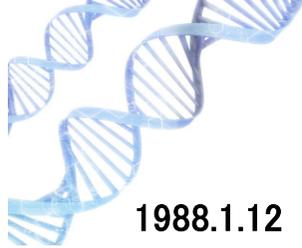
●④用法用量特許 特許5818545（満了：2020/08/25）

●特許権者：ジェネンテック， インコーポレイテッド

【請求項1】

(i) 抗ErbB2抗体huMab4D5-8を含有し、 $8\text{mg}/\text{kg}$ の初期投与量と $6\text{mg}/\text{kg}$ 量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔をおいて静脈投与することにより、HER2の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物が入っている容器、及び(ii)前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ。

ハーセプチン関連特許①～④の状況



1988.1.12 ①特許3040121の基礎出願

1991.6.14 ②特許4124480の基礎出願

1999.5.14 ③特許5623681の基礎出願

2000.3.3 ①特許3040121の登録

2000.6.23 ④特許5818545の基礎出願

2008.2.16 ②特許4124480の登録

2014.1.5 ①特許3040121の延長期間満了

2014.10.3 ③特許5623681の登録

2015.4.5 ②特許4124480の延長期間満了

2015.10.9 ④特許5818545の登録(分割)

2020.5.9 ③特許5623681の満了

2020.8.25 ④特許5818545の満了

1992 米国臨床試験開始

1998.9.25 FDA承認

2001.4.4 日本承認

2001.6.1 日本発売

セルトリオン(後に参加人ファイザー)が

2016.2.15 無効審判請求(③特許5623681)

2016.6.17 無効審判請求(④特許5818545)

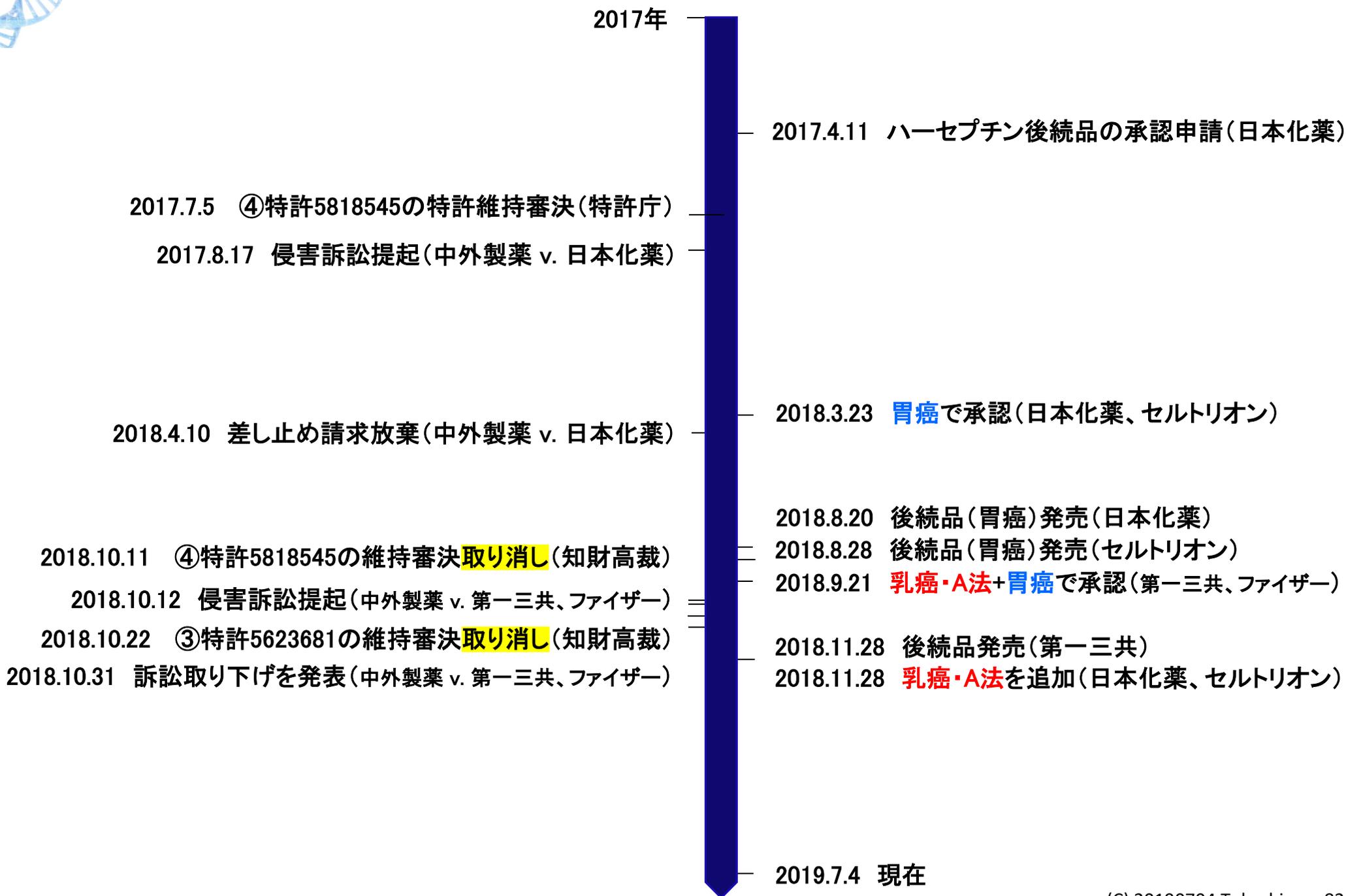
2016.12.27 特許維持審決(③特許5623681) → 取消訴訟

2017.7.5 特許維持審決(④特許5818545) → 取消訴訟

2019.7.4 現在



ハーセプチン関連特許③、④に関する訴訟と、後続品の発売時期





日本化薬のトラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」 の効能又は効果、用法及び用量

1. 効能又は効果

HER2過剰発現が確認された乳癌

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- (2) HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
 - 1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【解説】

- (1) 本剤の投与開始に先立つHER2過剰発現の検査は、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又はHER2検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施する必要があるため設定した。
- (2) 胃癌の術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

2. 用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法を使用する。

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

【解説】

【用量】

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌において、国内外で実施された先行バイオ医薬品[§]の第Ⅲ相無作為化比較試験(ToGA試験)の中間解析で、化学療法(カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン)と先行バイオ医薬品[§]との併用による3週間1回投与方法(初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg)の有用性が認められている。

また、HER2陽性早期乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験⁴⁾において、本剤又は標準製剤^{#1}と化学療法(ドセタキセル、フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド)の併用による3週間1回投与方法(初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg)が実施され、本剤と標準製剤^{#1}の病理学的完全奏効率(pCR率)における同等性が認められている。(「V. 治療に関する項目」の「3. 臨床成績」の「(2) 臨床効果」の項参照。)



5.2 ハーセプチン用法用量特許の審決取消訴訟（特許5818545） ～シミュレーションに基づく治療効果は認められるか～

<書誌>

- ・平成29年(行ケ)第10165号 審決取消請求事件（以下「甲事件」という。）
- ・平成29年(行ケ)第10192号審決取消請求事件（以下「乙事件」という。）
- ・平成30年10月11日判決言渡
- ・知的財産高等裁判所第1部 高部眞規子 杉浦正樹 片瀬亮
- ・甲事件原告：ファイザー・ホールディングズ合同会社
- ・乙事件原告：セルトリオン・インコーポレイテッド
- ・被告：ジェネンテック， インコーポレイテッド
- ・特許5818545
- ・発明の名称：抗ErbB2抗体を用いた治療のためのドーセージ

<経過>

- ・2015.10.09：特許登録
- ・2016.06.17：無効審判を請求
- ・2017.07.05：審決（特許維持。争点は進歩性と実施可能要件。）
- ・2017.08.10：審決取消訴訟を提起
- ・2018.10.11：判決（取り消し）



ハーセプチン（抗HER2抗体）の書誌

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

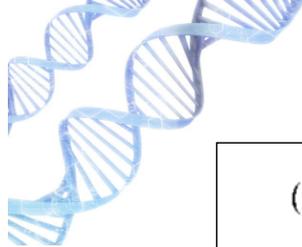
ハーセプチン[®]注射用60

ハーセプチン[®]注射用150

HERCEPTIN[®]

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

規 格 ・ 含 量	ハーセプチン注射用 60：1 バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）60mg ハーセプチン注射用 150：1 バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）150mg				
一 般 名	和名：トラスツズマブ（遺伝子組換え） 洋名：Trastuzumab (Genetical Recombination)				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日	
	注射用 60	添付希釈液あり	2004年2月26日	2004年6月25日	2004年8月3日
		添付希釈液なし	2011年4月22日	2011年5月20日	2011年6月17日
	注射用 150	添付希釈液あり	2001年4月4日	2001年6月1日	2001年6月1日
添付希釈液なし		2011年4月22日	2011年5月20日	2011年6月17日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社				



特許5818545の書誌

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第5818545号
(P5818545)**

(45) 発行日 **平成27年11月18日(2015. 11. 18)**

(24) 登録日 平成27年10月9日(2015. 10. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
C 0 7 K 16/28 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 Z N A T
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 K 16/28

請求項の数 9 外国語出願 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2011-151346 (P2011-151346)

(22) 出願日 平成23年7月8日(2011. 7. 8)

(62) 分割の表示 特願2001-520142 (P2001-520142)
の分割

原出願日 平成12年8月25日(2000. 8. 25)

(65) 公開番号 特開2011-251975 (P2011-251975A)

(43) 公開日 平成23年12月15日(2011. 12. 15)

審査請求日 平成23年8月5日(2011. 8. 5)

審判番号 不服2013-20539 (P2013-20539/J1)

審判請求日 平成25年10月23日(2013. 10. 23)

(31) 優先権主張番号 60/151, 018

(32) 優先日 平成11年8月27日(1999. 8. 27)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/213, 822

(32) 優先日 平成12年6月23日(2000. 6. 23)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625

ジェネンテック, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
ス サンフランシスコ ディーエヌエー
ウェイ 1

(74) 代理人 100109726

弁理士 園田 吉隆

(74) 代理人 100101199

弁理士 小林 義教

(72) 発明者 ボーグマン, シャロン, アン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
65, レッドウッド シティ, キールソ
ン サークル 520

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗E r b B 2抗体を用いた治療のためのドーゼージ



特許5818545の請求項1、6

- 特許5818545（満了：2020/08/25）
- 特許権者：ジェネンテック， インコーポレイテッド

【請求項1】（本件発明1）

(i) [抗ErbB2抗体huMab4D5-8](#)を含有し、[8mg/kg](#)の初期投与量と[6mg/kg](#)量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに[3週間](#)の間隔をおいて静脈投与することにより、HER2の過剰発現によって特徴付けられる[乳癌](#)を治療するための医薬組成物が入っている容器，及び(ii)前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ。

【請求項6】（本件発明6）

[抗ErbB2抗体huMab4D5-8](#)を含有し、[8mg/kg](#)の初期投与量と[6mg/kg](#)量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに[3週間](#)の間隔をおいて静脈投与することにより、HER2の過剰発現によって特徴付けられる[乳癌](#)を治療するための医薬組成物。



判決内容の注目ポイント

- 本件特許が8/6/3投与なのに対し、引用発明は4/2/1投与である。
- 本件特許の効果に関して、被告ジェネンテックは本件明細書の表2及び図3(4/2/1投与の結果)に開示されているデータをシミュレーションすることにより治療効果を確認できると主張した。
- 裁判所は、シミュレーションが適切ではないと判断した上で、本件特許の効果は予測できない顕著な効果ではないと判断した。
裁判所は、本件特許は進歩性がなく、本件審決は本件発明6に係る進歩性判断を誤ったものであるから、取り消されるべきと判断した。
実施可能要件については判断されなかった。

参考 : BIOPATENTBLOG <https://biopatent.jp/368/>

判決の概要

●引用発明2-1

「HER2過剰発現転移性乳癌を治療するための、ハーセプチン(登録商標)を含有する組成物であって、ハーセプチン4mg/kgのローディング投与量とその後の週毎の2mg/kgの維持投与量を静注投与する、組成物。」

●本件発明6と引用発明2-1との相違点

本件発明1

「8mg/kgの初期投与量と6mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔をおいて行う」

引用発明2-2

「4mg/kgの初期投与量と2mg/kg量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに1週間の間隔をおいて行う」

●本件発明6の構成について

「...そして、当業者が、このように通常の創作能力を発揮すれば、本件抗体を8/6/3投与計画によって投与するに至るのは容易である。」

●本件発明6の効果について

「...そして、本件において、被告は、本件抗体を8/6/3投与計画で投与する本件発明6は、4/2/1投与計画で投与する引用発明2-1と同等の治療効果を有し、投与間隔が3倍となったから、顕著な効果を有すると主張する。」

「...本件発明6が過去の臨床試験で求められる程度の治療効果を有しつつ、単に投与間隔が3倍になったことをもって、本件発明6の治療効果が引用発明2-1と比較して予測できない顕著なものということとはできない。」

「...ところで、本件明細書には、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合における、病勢進行の期間の長期化や生存率に関する具体的な記載はないから、本件発明6の**治療効果は不明**であって、引用発明2-1と同等の治療効果を有するとは直ちにはいえない。」

「...しかし、引用発明2-1と本件発明6のトラフ血清濃度を比較するに、引用発明2-1において維持されるトラフ血清濃度は約79 μg/mlであるのに対し、本件発明6において維持されるトラフ血清濃度はせいぜい17 μg/mlにとどまる。そうすると、トラフ血清濃度において比較した場合においても、本件発明6の治療効果は引用発明2-1と同等の治療効果を有するとはいえない。」 (C) 20190704 Tokushige, 90

判決の概要

●被告の主張について

「被告は、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータをシミュレーションすることにより、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の治療効果を確認できると主張する。

そこで検討するに、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータは、いずれも本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合におけるトラフ血清濃度の推移を開示するものである。そして、B博士の宣誓供述書(甲32)は、本件抗体の薬物動態を解析ソフト「BerkeleyMadonnaTM」を用いて解析するものであるところ、同宣誓供述書には、本件明細書の表2及び図3に開示されたデータから、本件抗体の薬物動態に関するパラメータを得ることができ、このパラメータを8/6/3投与計画でシミュレーションすれば、「効果があるとして同定されている濃度を優に上回り、かつ臨床試験において患者の治療が成功した時に得られるものと同様のハーセプチン血漿中濃度(トラフ濃度は、4/2/1投与計画から得られるものより若干低い、最小目標である $10\mu\text{g/ml}$ をかなり上回る)が容易に維持され」旨記載されている。

しかし、引用例2に、本件抗体は投与量依存的な薬物動態を示し、投与量レベルを上昇させれば半減期が長期化する旨記載されていることからすれば、本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合と、8/6/3投与計画で投与した場合の薬物動態は異なるものと認められる。そうすると、本件明細書の表2及び図3に開示されたデータを解析することによって得られたパラメータは、仮にそのパラメータが正しくても、せいぜい、本件抗体を4/2/1投与計画で投与した場合におけるパラメータにすぎず、このパラメータをもって、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の薬物動態をシミュレーションすることは適切ではないというべきである(C准教授の意見書11～13頁(甲54))。」

「...よって、本件明細書の表2及び図3に開示されているデータからは、本件抗体を8/6/3投与計画で投与した場合の治療効果が、4/2/1投与計画と同等の治療効果を有することを確認できないというべきである。」



**本件審決は、本件発明6に係る進歩性判断を誤ったものであるから、取り消し。
(本件発明1に関しても同様)**



5.3 ハーセプチン用法特許の審決取消訴訟（特許5623681） ～定性的結果を根拠にした後出し定量的結果の参酌の可否～

<書誌>

- ・平成29年（行ケ）第10106号 審決取消請求事件
- ・平成30年10月22日判決言渡
- ・知的財産高等裁判所第2部 森義之 森岡礼子 古庄研
- ・原告：セルトリオン・インコーポレイテッド
- ・同補助参加人：ファイザー株式会社
- ・被告：ジェネンテック， インコーポレイテッド
- ・特許5623681
- ・発明の名称：抗-ErbB2抗体による治療

<経過>

- ・2014.10.03：特許登録
- ・2016.02.15：無効審判を請求
- ・2016.06.21：訂正
- ・2016.12.27：審決（特許維持。争点は新規性と進歩性。）
- ・2017.05.10：審決取消訴訟を提起
- ・2018.10.22：判決（取り消し）



特許5623681の書誌

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第5623681号
(P5623681)**

(45) 発行日 **平成26年11月12日(2014. 11. 12)**

(24) 登録日 平成26年10月3日(2014. 10. 3)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/337 (2006. 01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 9 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2000-617920 (P2000-617920)
 (86) (22) 出願日 平成12年5月9日(2000. 5. 9)
 (65) 公表番号 特表2002-544238 (P2002-544238A)
 (43) 公表日 平成14年12月24日(2002. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/012552
 (87) 国際公開番号 W02000/069460
 (87) 国際公開日 平成12年11月23日(2000. 11. 23)
 審査請求日 平成19年4月27日(2007. 4. 27)
 審判番号 不服2011-15281 (P2011-15281/J1)
 審判請求日 平成23年7月14日(2011. 7. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/134, 085
 (32) 優先日 平成11年5月14日(1999. 5. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 コーエン, ロバート, エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 02, サン マテオ, パロット ドライブ
 660

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗-E r b B 2 抗体による治療

特許5623681の請求項1と効果

●特許5623681（満了：2020/05/09）

●特許権者：ジェネンテック， インコーポレイテッド

【請求項1】(本件発明1)

ErbB2タンパク質が発現した乳腫瘍であると診断されたヒトの患者を治療するための、治療的有効量のヒト化4D5抗ErbB2抗体を含有してなる医薬であって、該治療が(a)該医薬によって患者を治療する、(b)外科的に腫瘍を除去する、及び(c)該医薬又は化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行うことを含む治療である、医薬。

●効果の概要(実施例の末尾)

【0119】…

上記の治療方法に従って治療された患者は、全体的に改善された生存者、及び／又は腫瘍の進行時間(TTP)の減小を示した。

「延長を示すであろう。」に訂正されました。

原文は

「will display improved overall survival and/or reduced time to tumor progression (TTP)」



判決内容の注目ポイント

- 特許発明と甲1発明との相違点は、甲1発明では治療工程が特定されていない点。
- 本件特許に定性的な効果の記載はあるが、定量的な効果の記載はない。
- 原告ジェネンテックは進歩性の主張の中で、実験データ(甲17, 19)を新たに提出し、定量的な効果に基づく顕著な効果を主張した。
- 裁判所は、定性的効果を超えて参酌することは、本件訂正明細書の記載の範囲を超えるものであるから参酌することはできないと判断した。
裁判所は、審決にはその結論に影響を及ぼす違法があるとして、審決を取り消した。

参考 : BIOPATENTBLOG <https://biopatent.jp/369/>

● 甲1発明

「HER2が過剰発現した乳腫瘍であると診断されたヒトの患者を治療するための、治療的有効量のヒト化4D5抗HER2抗体を含有してなる医薬であって、その治療が(a)その医薬、又は、その医薬及び治療的有効量のパクリタキセル、アントラサイクリン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エピルビシン等の化学療法剤によって患者を治療するという工程を含む治療である、医薬。」

● 本件発明1と甲1発明との相違点

本件発明1

請求項1の[工程を順次](#)行うことを含む治療に適用する。

甲1発明

このような工程を順次行うことを含む治療に適用することが[特定されていない](#)。

● 相違点の容易想到性について

「...抗HER2抗体である甲1発明の医薬を手術前に化学療法剤と併用投与することは、当業者が容易に想到し得たものである。」

● 本件発明1の効果について

「前記1のとおり、本件訂正明細書には、本件特許発明1の効果として、[臨床試験の結果などは示されておらず](#)、「上記の治療方法に従って治療された患者は、全体的に改善された生存者、及び／又は腫瘍の進行時間(TTP)の延長を示すであろう。」(【0119】)との記載があるにとどまる。

...そうすると、本件特許発明1の効果は、本件特許発明1の医薬がこれを投与しない場合と比較して生存率の改善及び腫瘍の進行時間(TTP)の延長という[定性的効果](#)を有することにとどまるものとするのが相当である。

...甲1発明の医薬を本件特許発明1の工程によりHER2蛋白を過剰発現する手術可能乳がんに適用した場合に、これを投与しない場合と比較して生存率の改善及び腫瘍の進行時間(TTP)の延長という[定性的効果を有することは、当業者が予測可能なものである](#)。」

「...[甲17, 19\[審判乙1, 3\]の実験データを、上記定性的効果を超えて参酌することは、本件訂正明細書の記載の範囲を超えるものであるから、これを本件特許発明1の効果として参酌することはできない](#)。

...本件特許発明1は、甲1発明及び甲1～4に記載された事項に基づいて、当業者が容易に発明をすることができたものであると認められる。」



5.4 レパーサ競合特許の侵害訴訟（特許5705288、特許5906333） ～競合特許の記載要件と進歩性～

<書誌>

- ・平成29年(ワ)第16468号特許権侵害差止請求事件
- ・平成31年1月17日判決言渡
- ・東京地方裁判所民事第46部 柴田義明 安岡美香子 大下良仁
- ・原告：アムジエン・インコーポレーテッド
- ・被告：サノフィ株式会社
- ・特許5705288、特許5906333
- ・発明の名称：プロタンパク質コンベルターゼスブチリシンケクシン9型(PCSK9)に対する抗原結合タンパク質

<本訴訟の経過>

- ・ 2015.03.06：特許登録（特許5705288）
 - ・ 2016.03.25：特許登録（特許5906333）
 - ・ 2019.01.17：東京地裁・判決（侵害）
- （争点は技術的範囲、サポート要件、実施可能要件、進歩性）

<関連訴訟の経過>

- ・ 2017.08.02：無効審判・有効審決（特許5705288）
- ・ 2017.08.02：無効審判・有効審決（特許5906333）
- ・ 2018.12.27：知財高裁・判決（有効）
- ・ 2018.12.27：知財高裁・判決（有効）



レパーサ（原告）とプラルエント（被告）（抗PCSK9抗体）の書誌

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

レパーサ[®] 皮下注140mg シリンジ・ペン
420mg オートミニドージャー

エボロクマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

Repatha[®]

規格・含量	レパーサ皮下注140mg シリンジ/レパーサ皮下注140mg ペン 1製剤(1mL)中エボロクマブ(遺伝子組換え)140mgを含有する。 レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー 1製剤(3.5mL)中エボロクマブ(遺伝子組換え)420mgを含有する。	
一般名	和名:エボロクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Evolocumab (Genetical Recombination) (JAN)、 evolocumab (r-INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	レパーサ皮下注140mg シリンジ	製造販売承認年月日:2016年 1月22日 薬価基準収載年月日:2016年 4月20日 発売年月日:2016年 4月21日
	レパーサ皮下注140mg ペン	製造販売承認年月日:2016年 1月22日 薬価基準収載年月日:2016年 4月20日 発売年月日:2016年 7月 8日
	レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー	製造販売承認年月日:2017年 8月23日 薬価基準収載年月日:2017年11月29日 発売年月日:2018年 1月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 販売:アステラス製薬株式会社	

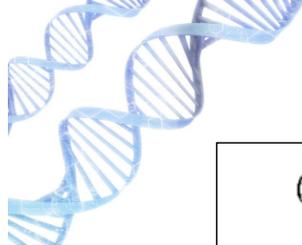
高コレステロール血症治療剤/完全ヒト型抗PCSK9モノクローナル抗体

プラルエント[®] 皮下注75mgペン
プラルエント[®] 皮下注150mgペン

Praluent[®]

アリロクマブ(遺伝子組換え)製剤

規格・含量	プラルエント皮下注75mgペン: 1製剤(1mL)中にアリロクマブ(遺伝子組換え)75mg含有 プラルエント皮下注150mgペン: 1製剤(1mL)中にアリロクマブ(遺伝子組換え)150mg含有
一般名	和名:アリロクマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Alirocumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2016年(平成28年) 7月 4日 薬価基準収載年月日:2016年(平成28年) 8月31日 発売年月日:2016年(平成28年) 9月 5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:サノフィ株式会社



特許5705288の書誌

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第5705288号
(P5705288)**

(45) 発行日 **平成27年4月22日(2015. 4. 22)**

(24) 登録日 平成27年3月6日(2015. 3. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 16/40 (2006. 01)

C O 7 K 16/40 Z N A

C O 7 K 16/18 (2006. 01)

C O 7 K 16/18

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

C 1 2 P 21/08 (2006. 01)

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/09 (2006. 01)

C 1 2 N 15/00 A

請求項の数 9 外国語出願 (全 614 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-195240 (P2013-195240)

(22) 出願日 平成25年9月20日(2013. 9. 20)

(62) 分割の表示 特願2010-522084 (P2010-522084)
の分割

原出願日 平成20年8月22日(2008. 8. 22)

(65) 公開番号 特開2014-43446 (P2014-43446A)

(43) 公開日 平成26年3月13日(2014. 3. 13)

審査請求日 平成25年10月18日(2013. 10. 18)

(31) 優先権主張番号 61/010, 630

(32) 優先日 平成20年1月9日(2008. 1. 9)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 61/086, 133

(32) 優先日 平成20年8月4日(2008. 8. 4)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716

アムジエン・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 シーエー 91320,
サウザンド オークス, ワン アムジエン
センター ドライブ

(74) 代理人 110001173

特許業務法人川口国際特許事務所

(72) 発明者 サイモン・マーク・ジャクソン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・940
70、サン・カルロス、バーチ・アベニ
ュー・2071

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロタンパク質コンベルターゼスプチリシンケクシン9型 (PCSK9) に対する抗原結合タンパク質

特許5705288、5906333の請求項1

- 特許5705288（満了：2028/08/22）
- 特許権者：アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】(本件訂正発明1-1)

1A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、

1B' PCSK9との結合に関して、配列番号49のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号23のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体と競合する、

1C 単離されたモノクローナル抗体。

21B12参照抗体

- 特許5906333（満了：2028/08/22）(特許5705288の分割)

- 特許権者：アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】(本件訂正発明2-1)

2A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、

2B' PCSK9との結合に関して、配列番号67のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖と、配列番号12のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖とを含む抗体と競合する、

2C 単離されたモノクローナル抗体。

31H4参照抗体



判決内容の注目ポイント

- 競合特許は抗体が機能的に特定されているが、サポート要件、実施可能要件を満たすのか？
- 裁判所は、本件特許明細書に記載のスクリーニング方法等を用いることによって、競合し、中和する抗体を得ることができると認識できるとして、サポート要件を満たすと判断した。実施可能要件についても、同様の理由により満たすと判断した。
- 進歩性に関しては、裁判所は、(1)乙1文献に具体的に中和抗体の開示がないこと、(2)本件の抗体は明細書に記載の特定のスクリーニングの組み合わせで得られたがそれは周知技術とは異なること、(3)優先日当時に本件参照抗体(配列で特定された抗体)を容易に作製することができたとは認められないこと等の理由により、進歩性ありと判断した。

Jury Upholds Amgen's Patents On Repatha® (evolocumab)

THOUSAND OAKS, Calif., Feb. 25, 2019 /PRNewswire/ -- Amgen (NASDAQ:AMGN) today announced that a Delaware jury delivered a verdict in Amgen's favor upholding the validity of two Amgen patents related to PCSK9 antibodies. These patents describe and claim antibodies, like Amgen's innovative Repatha® (evolocumab) product, that bind to a specific region on PCSK9 and reduce LDL-C levels in the body. This verdict follows a previous trial in March 2016 where Sanofi and Regeneron admitted infringement of Amgen's patents and where a prior jury also upheld the validity of Amgen's patents. The prior jury decision was partially reversed on appeal and the case was remanded to the district court for a new trial on two validity issues. In today's verdict, the jury found that the Amgen patents meet the legal requirements of written description and enablement.

"Today's decision protects intellectual property which is essential to innovators who are bringing forward new medicines for patients with serious diseases. Amgen scientists discovered and developed Repatha, which can play a key role in the fight against cardiovascular disease," said Robert A. Bradway, chairman and chief executive officer at Amgen. "We are thankful that the jury weighed the evidence carefully and recognized the validity of Amgen's patents."

Today's decision follows recent decisions in the European Patent Office and the Japanese Patent Office which also rejected challenges to the validity of Amgen's PCSK9 antibody patents brought by Sanofi, Regeneron and other potential competitors. Amgen is seeking to enforce these patents in the national courts in Europe and Japan against Sanofi and Regeneron.



US8829165の請求項1

●US8829165B2

●特許権者：Amgen Inc

【請求項1】

1. An isolated monoclonal antibody, wherein, when bound to PCSK9, the monoclonal antibody binds to at least one of the following residues: S153, I154, P155, R194, D238, A239, I369, S372, D374, C375, T377, C378, F379, V380, or S381 of SEQ ID NO:3, and wherein the monoclonal antibody blocks binding of PCSK9 to LDLR.



US8829165と同じ構成の日本出願

第1世代

出願 2010-522084
登録 5441905

第2世代

出願 2013-195240
登録 5705288

第3世代

出願 2015-033054
登録 5906333

第4世代

出願 2016-053430

出願 2018-031718

●特願2016-053430

●出願人：アムジエン・インコーポレーテッド

【請求項1】

PCSK9に結合するとき、以下の残基：配列番号3のS153、I154、P155、R194、D238、A239、I369、S372、D374、C375、T377、C378、F379、V380又はS381の少なくとも1つに結合し、PCSK9のLDLRへの結合を遮断する、単離されたモノクローナル抗体。



拒絶査定(2017/10/31)

特願2016-053430の出願人の主張、審査官の判断

●アムジェン社の主張の抜粋

...また、本明細書の実施例28では、[結晶解析](#)により、LDLRのEGFaドメインとPCSK9の触媒ドメインとの相互作用が明らかにされています。実施例28の結晶解析は、さらに、PCSK9の触媒ドメインにおけるどのアミノ酸残基が、LDLR、より詳細には、LDLRのEGFaドメインと相互作用するかを明らかにしています。まず、図17には、PCSK9の触媒ドメインとLDLRのEGFaドメインとが結合して相互作用することが示されています。そして、LDLRのEGFaドメインとの相互作用界面のPCSK9上の特異的コアアミノ酸残基として、配列番号3のS153、I154、P155、R194、D238、A239、I369、S372、D374、C375、T377、C378、F379、V380及びS381が特定されています。これらのアミノ酸残基は、特許請求の範囲に記載されるアミノ酸残基です。...

●審査官の判断の抜粋(実施可能要件、サポート要件)

...そして、当該技術分野の技術常識を考慮すると、元々存在する立体構造的エピトープを認識する抗体に基づいてそのCDRを移植した抗体を製造することや、親和性成熟技術を用いて前記抗体のCDRのごく一部に置換変異を導入することまでは可能といえるかもしれないが、前記抗体に基づかない新たな抗体をさらに取得することは一般的には困難であるから、当業者に過度の負担を要すると認められる。すなわち、任意の立体構造的エピトープ(不連続エピトープ)を認識する抗体を取得する手法が本願出願時には確立されていたとまではいえない。また、PCSK9は、692アミノ酸からなるタンパク質(シグナルペプチドやプロペプチド部分を除いても540アミノ酸長)であるから、抗原タンパク質そのものを免疫すれば、立体構造的エピトープを認識するモノクローナル抗体であって[所望の一残基に結合するものが容易に取得できるものであったとも認められない。](#)



5.5 ヘムライブラに対する特許侵害訴訟（特許4313531等） ～被告製品が機能を有していても 機能限定特許の技術的範囲に含まれない？～

<書誌>

- ・平成28年(ワ)第11475号 特許権侵害差止等請求事件
- ・平成30年3月28日判決言渡
- ・東京地方裁判所民事第29部 嶋末和秀 伊藤清隆 西山芳樹
- ・原告：バクスアルタ インコーポレーテッド
- ・原告：バクスアルタ ゲーエムベーハー
- ・被告：中外製薬株式会社
- ・特許4313531
- ・発明の名称：第IX因子/第IXa因子の抗体および抗体誘導體

<本訴訟の経過>

- ・2009.05.22：特許登録
- ・2016.05.06：訴状受領（臨床開発中）
- ・2018.03.28：東京地裁・判決（非侵害）（判断は技術的範囲のみ）
- ・2018.05.22：発売
- ・2018.06.29：控訴



ヘムライブラ（抗FIXa/FXバイスペシフィック抗体）の書誌

抗血液凝固第IXa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

ヘムライブラ[®]皮下注 30mg

ヘムライブラ[®]皮下注 60mg

ヘムライブラ[®]皮下注 90mg

ヘムライブラ[®]皮下注 105mg

ヘムライブラ[®]皮下注 150mg

HEMLIBRA[®]

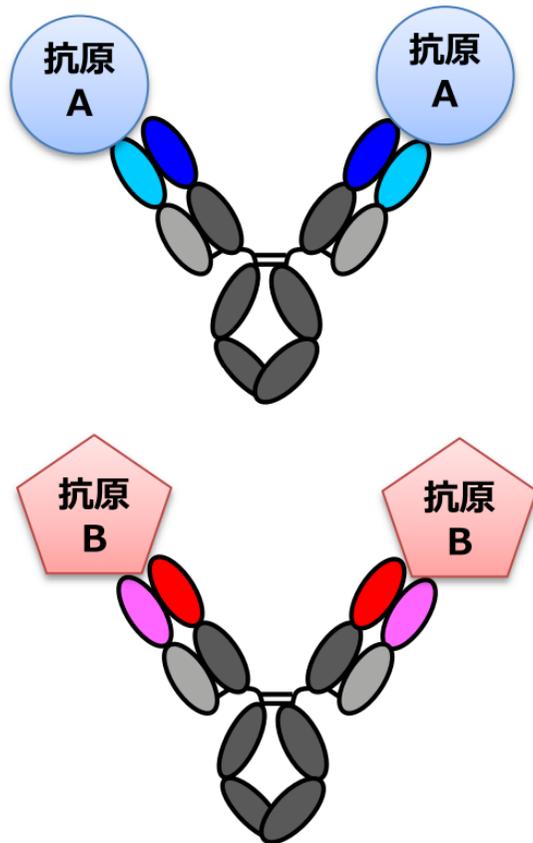
エミシズマブ(遺伝子組換え)注

規 格 ・ 含 量	1バイアル中 ヘムライブラ皮下注 30mg：エミシズマブ（遺伝子組換え）30mg / 1.0mL ヘムライブラ皮下注 60mg：エミシズマブ（遺伝子組換え）60mg / 0.4mL ヘムライブラ皮下注 90mg：エミシズマブ（遺伝子組換え）90mg / 0.6mL ヘムライブラ皮下注 105mg：エミシズマブ（遺伝子組換え）105mg / 0.7mL ヘムライブラ皮下注 150mg：エミシズマブ（遺伝子組換え）150mg / 1.0mL
一 般 名	和名：エミシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Emicizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 発 売 年 月 日：2018年5月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社

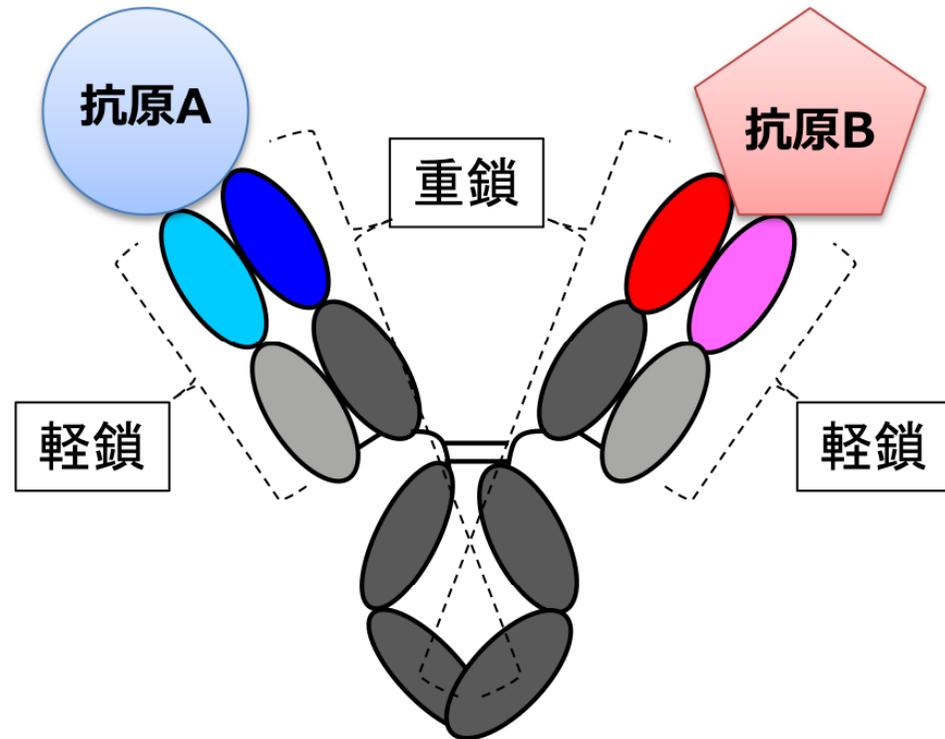


バイスペシフィック抗体

通常のIgG抗体



バイスペシフィック抗体 (BiAb)





特許4313531の書誌

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第4313531号
(P4313531)**

(45) 発行日 **平成21年8月12日(2009. 8. 12)**

(24) 登録日 平成21年5月22日(2009. 5. 22)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)
A 6 1 P 7/04 (2006. 01)
C 0 7 K 16/36 (2006. 01)
C 1 2 P 21/02 (2006. 01)
C 1 2 N 5/10 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 7/04
 C 0 7 K 16/36
 C 1 2 P 21/02 C

請求項の数 18 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-523763 (P2001-523763)
 (86) (22) 出願日 平成12年9月13日(2000. 9. 13)
 (65) 公表番号 特表2003-509049 (P2003-509049A)
 (43) 公表日 平成15年3月11日(2003. 3. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/008936
 (87) 国際公開番号 W02001/019992
 (87) 国際公開日 平成13年3月22日(2001. 3. 22)
 審査請求日 平成14年4月15日(2002. 4. 15)
 審判番号 不服2005-25421 (P2005-25421/J1)
 審判請求日 平成17年12月28日(2005. 12. 28)
 (31) 優先権主張番号 A 1576/99
 (32) 優先日 平成11年9月14日(1999. 9. 14)
 (33) 優先権主張国 オーストリア(AT)

(73) 特許権者 501056094
 バクスター アクチェンゲゼルシャフト
 オーストリア国 ウィーン アー—122
 1, インデュストゥリーシュトラッセ
 67
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 シャイフリンガー, フリードリッヒ
 オーストリア国 アー—1090 ウィー
 ン, ミヒェルポイエルンガッセ 4/1
 7

微生物の受託番号 ECACC 99090924
 微生物の受託番号 ECACC 99090925

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第 I X 因子／第 I X a 因子の抗体および抗体誘導体

特許4313531の請求項1、4

●特許4313531（満了：2020/09/13）

●特許権者：バクスター アクチェンゲゼルシャフト

【請求項1】

1A 第IX因子または第IXa因子に対する抗体または抗体誘導体であって、

1B 凝血促進活性を増大させる、

1C 抗体または抗体誘導体（ただし、抗体クローンAHIX-5041:Haematologic Technologies社製、抗体クローンHIX-1:SIGMA-ALDRICH社製、抗体クローンESN-2:American Diagnostica社製、および抗体クローンESN-3:American Diagnostica社製、ならびにそれらの抗体誘導体を除く）。

【請求項4】

4D 請求項1に記載の抗体または抗体誘導体であって、

4E ここで、該抗体または抗体誘導体は、モノクローナル抗体、抗体フラグメント、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、二重特異性抗体、ダイアボディー、およびそれらのダイマー、オリゴマー、またはマルチマーからなる群から選択される、

4F 抗体または抗体誘導体。

判決内容の注目ポイント

- 本件特許は「凝血促進活性を増大させる」という機能的な限定を有するが、エミシズマブを技術的範囲に含むか？
- 裁判所は、エミシズマブが凝血促進活性を増大させるものであると判断した。
具体的には、エミシズマブはQhomo(増大させない抗第Ⅸa因子モノスペシフィック抗体)の片方のアームを第Ⅸ因子に対するものに改変し、凝血促進活性を増大させる作用を得たものと判断した。
- 裁判所は、「凝血促進活性を増大させないモノスペシフィック抗体」が技術的範囲に含まれないだけでなく、「凝血促進活性を増大させないモノスペシフィック抗体から誘導されるバイスペシフィック抗体」も技術的範囲に含まれないと判断した。
- 以上の基づき、裁判所はエミシズマブは本件特許の技術的範囲に含まれないと判断した。

判決の概要

●被告製品の開発経緯

「被告製品の開発過程において、被告がバイスペシフィック抗体を作製するに当たり用いられたモノスペシフィック抗第Ⅸa因子抗体は、ヒト第Ⅸa因子に特異的に結合し、かつ、第Ⅸa因子の酵素活性に対してできるだけ阻害活性の弱い抗体が選別された。そこで作製されたバイスペシフィック抗体のうち、最も第Ⅷ因子補因子活性が高かった抗体は、XB12/SB04であるが、これは第Ⅷ因子補因子活性を有さないモノスペシフィック抗第Ⅸa因子抗体から作製されたものである。よって、被告製品の開発において選別されたモノスペシフィック抗第Ⅸa因子抗体は、[第Ⅸa因子の凝血促進活性を増大させるか否かとは無関係に選別されたと認められる](#)。また、モノスペシフィック抗第Ⅸa因子抗体の第Ⅷ因子補因子活性とそれから作製されたバイスペシフィック抗体の第Ⅷ因子補因子活性との相関関係があるとは認められず、バイスペシフィック抗体の第Ⅷ因子補因子活性は、抗第Ⅸa因子抗体由来の構造だけでなく、抗第Ⅹ因子抗体由来の構造にも影響を受ける。(乙55, 57, 75)

そして、被告製品は、第Ⅸa因子と第Ⅹ因子との空間的な配向を好適な状況に制御し、酵素の活性部位と基質とを正確に接触しやすくすることで、第Ⅸa因子が触媒する第Ⅷ因子補因子活性を促進するという機序により、[凝血促進活性を増大させる](#)ものである(乙33, 甲165)。そして、その増大の程度は、本件明細書の実施例と同様の手法で作製された抗体(198A1, 198B3, 224F3)と比較して、優れた効果をもたらすものである(乙6, 36によれば、約1000倍の効果とされている。)」

判決の概要

●技術的範囲について

「特許権に基づく独占権は、新規で進歩性のある特許発明を公衆に対して開示することの代償として与えられるものであるから、このように特許請求の範囲の記載が機能的、抽象的な表現にとどまっている場合に、当該機能ないし作用効果を果たし得る構成全てを、その技術的範囲に含まれると解することは、明細書に開示されていない技術思想に属する構成までを特許発明の技術的範囲に含ましめて特許権に基づく独占権を与えることになりかねないが、そのような解釈は、発明の開示の代償として独占権を付与したという特許制度の趣旨に反することになり許されないというべきである。」

「...すなわち、本件各発明の技術的範囲に属するというためには、「第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させる第Ⅹ因子又は第Ⅹa因子に対するモノクローナル抗体(モノスペシフィック抗体)又はその活性を維持しつつ当該抗体を改変した抗体誘導体」であることが必要であると解されるころ、これには、第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させるものではない第Ⅹ因子又は第Ⅹa因子に対するモノクローナル抗体(モノスペシフィック抗体)は含まれないし、かかるモノクローナル抗体(モノスペシフィック抗体)から誘導される抗体誘導体(バイスペシフィック抗体もこれに含まれる。)も含まれないというべきである。このような抗体誘導体(バイスペシフィック抗体)は、たとえ、それ自体が第Ⅹa因子の凝血促進活性を増大させる効果を有するものであったとしても、本件各発明の課題解決手段とは異なる手段によって凝血促進活性を増大させる効果をもたらされているのであって、本件明細書の記載に基づいて当業者が実施できるものとはいえないというべきである。」

「...Qhomoは第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させるモノスペシフィック抗体とはいえない。そして、被告製品は、Qhomoの片方のアームを第Ⅹ因子に対するものに改変したバイスペシフィック抗体(抗体誘導体)であるから、第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させるものではないモノスペシフィック抗体からの誘導体ということが出来る。

そうすると、被告製品は、第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させるものではないモノスペシフィック抗体から、その第Ⅹa因子結合部位を取り出し、特定の第Ⅹ因子結合部位と組み合わせてバイスペシフィック抗体に変換させることにより、凝血促進活性を増大させる作用をもたらしたものであるから、「第Ⅹa因子の凝血促進活性を実質的に増大させる第Ⅹ因子又は第Ⅹa因子に対するモノクローナル抗体(モノスペシフィック抗体)又はその活性を維持しつつ当該抗体を改変した抗体誘導体」に該当するとは認められない。

(5)したがって、被告製品は、本件各発明の技術的範囲に属すると認めることはできないというべきである。」

5.6 遺伝子解析結果を利用した治療方法の特許適格性が判断されたCAFC判決

Vanda Pharmaceuticals Inc. v. West-Ward Pharmaceuticals (Fed. Cir. 2018-04-13)

Claim 1 (US 8,586,610)

1. A method for treating a patient with iloperidone, wherein the patient is suffering from schizophrenia, the method comprising the steps of:

determining whether the patient is a CYP2D6 poor metabolizer by:

- obtaining or having obtained a biological sample from the patient; and
- performing or having performed a genotyping assay on the biological sample to determine if the patient has a CYP2D6 poor metabolizer genotype; and

if the patient has a CYP2D6 poor metabolizer genotype, then internally administering iloperidone to the patient in an amount of 12 mg/day or less, and

if the patient does not have a CYP2D6 poor metabolizer genotype, then internally administering iloperidone to the patient in an amount that is greater than 12 mg/day, up to 24 mg/day,

wherein a risk of QTc prolongation for a patient having a CYP2D6 poor metabolizer genotype is lower following the internal administration of 12 mg/day or less than it would be if the iloperidone were administered in an amount of greater than 12 mg/day, up to 24 mg/day.

請求項1

1. イロペリドンによる患者の治療方法であって、前記患者は統合失調症を患っており、前記方法は以下の工程を含む、

(a)患者がCYP2D6低代謝者であるかを以下により決定する工程、
患者からの生体試料を取得する又は取得されたこと、及び
患者がCYP2D6低代謝遺伝子型を有するかを決定するために、生体試料を遺伝子型解析する又は解析されたこと、及び

(b) 患者がCYP2D6低代謝遺伝子型を有する場合は、12mg/日以下でイロペリドン患者に体内投与し、患者がCYP2D6低代謝遺伝子型を有しない場合は、12mg/日超24mg/日以下でイロペリドン患者に体内投与する工程、

ここで、CYP2D6低代謝遺伝子型を有する患者におけるQTc延長のリスクが、12mg/日超24mg/日以下で投与された場合よりも、12mg/日以下で体内投与された場合に低い。

日本弁理士会の調査報告書

●国際活動センターからのお知らせ
【米 国 情 報】

2019年1月11日

担当:米州部 横田 修孝

ライフサイエンス分野において特許適格性を肯定した CAFC 判決の紹介

Vanda Pharmaceuticals Inc. v. West-Ward Pharmaceuticals

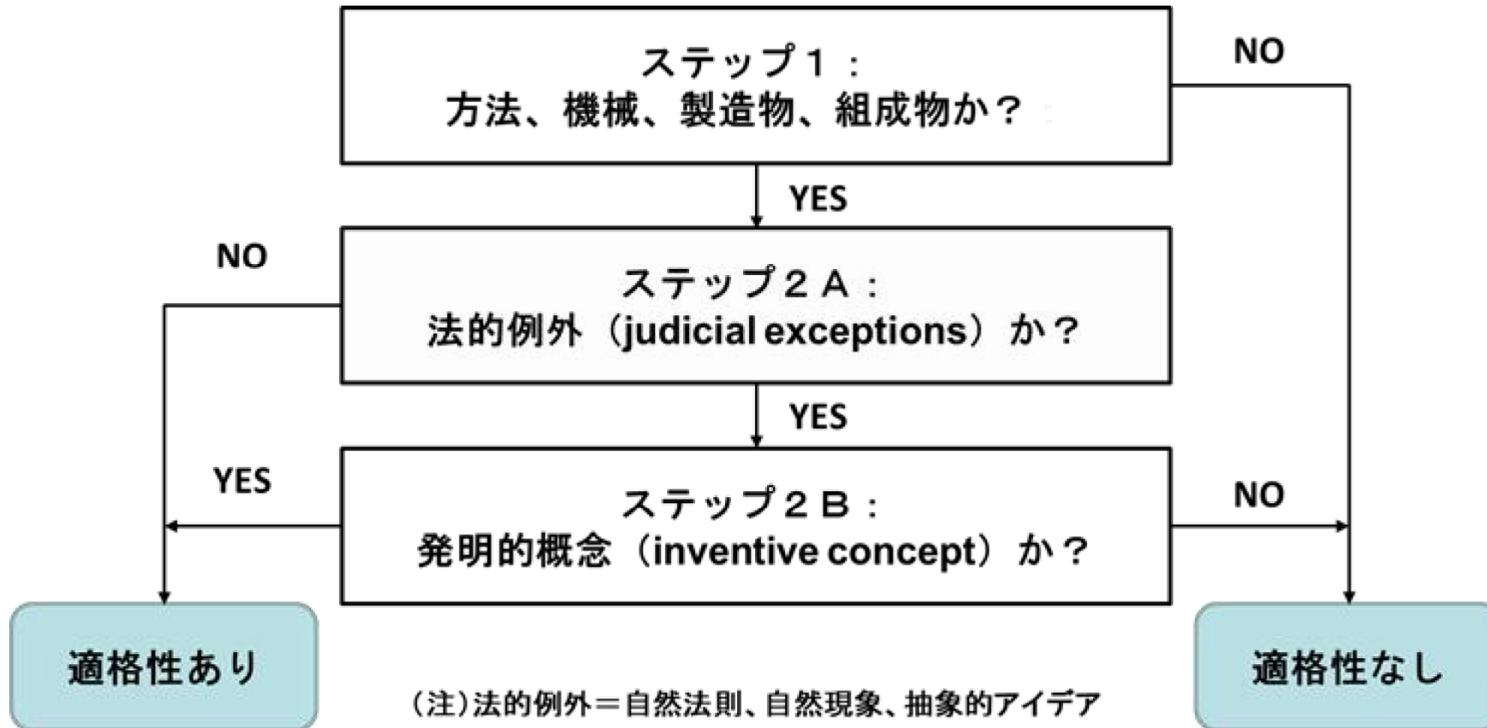
判決日 2018年4月13日

1. 事件の概要

本件は医薬分野の特許権侵害訴訟のCAFC(米国連邦巡回区控訴裁判所)判決(控訴審判決)である。Vanda Pharmaceuticals Inc.(以下「Vanda社」という)は米国再発行特許第39,198号の実施権者であり、米国特許第8,586,610号(本件特許)の特許権者である。Vanda社は統合失調症治療薬であるFanapt®(iloperidone)について新薬申請(NDA)し、承認を受けている。一方、West-Ward Pharmaceuticals International Limited 及び West-Ward Pharmaceuticals Corp.(以下「West-Ward社」という)はFanapt®について簡略型新薬申請(ANDA)を行った。Vanda社は本件特許に基づいてWest-Ward社に対して特許権侵害訴訟を提起した。第一審のデラウェア地裁でWest-Ward社は、対象クレームが米国特許法101条に基づいて特許適格性(patent subject matter eligibility)を有さないとして本件特許の無効を主張した。同地裁は101条により無効とはいえないと判断したためWest-Ward社はCAFCに控訴した。CAFCは特許クレームが特許適格性を有すると判断し、控訴を棄却した。なお、本判決では特許適格性以外に管轄、侵害論、記載要件も争点となっているが、本稿では特許適格性に絞って紹介する。

3. CAFC による判断

CAFC は、Alice 最高裁判決を踏襲し、いわゆる Alice/Mayo テストのうちまず、1つ目のステップ(ステップ 2A)を実施して本件特許の請求項1が特許適格性を満たすか否かを判断した。本判決では、ステップ 2A で本件特許の請求項1が法的例外に向けられていないとして特許適格性有り判断され、ステップ 2B の評価はなされていない。参考までに USPTO の特許適格性ガイドラインに記載された特許適格性判断のためのフローチャートを示すと以下の通りである(ステップ 2A 及び 2B が Alice/Mayo テストに該当する)。





本判決はさらに、Mayo 最高裁判決との違いにも言及している。CAFC は Mayo 最高裁判決を引用しつつ、Mayo 事件の対象クレームは新規な治療法ではないこと、Mayo 事件では血中のチオプリン化合物の代謝物の濃度と、チオプリン薬の投与量の有効性との関係そのものがクレームされていると判断されたこと、Mayo 事件の対象クレームは投与量の増減の必要性を認識(示唆)するにとどまることを挙げ、**本件特許の請求項1は、イロペリドン、CYP2D6 の薬物代謝及び QTc延長の natural relationship (自然的関連性)を治療法に応用している**点で Mayo 事件の対象クレームとは異なると判示した。参考までに本件特許の請求項1と Mayo 事件の対象クレームとの対比を示すと以下の通りである。

本件特許・対象クレーム(要約)	Mayo 事件・対象クレーム(要約)
イロペリドンによる統合失調症の治療方法	胃腸疾患の治療効果を最適化する方法
遺伝子分析により患者の遺伝子型を決定する工程	対象に薬剤を投与する工程
遺伝子型に従って所定量の薬剤を投与する工程	薬剤の代謝物の濃度を決定する工程
特定代謝遺伝子型の患者で副作用リスクが低減	代謝物濃度が薬剤投与量を増減する必要性を示す

類似判決: Endo Pharmaceuticals Inc. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. (Fed. Cir. 2019-03-28)



ご静聴ありがとうございました。

<連絡先>

SK特許業務法人 徳重大輔

〒150-0012 東京都渋谷区広尾3-12-40広尾ビル4階

TEL 03-6712-6985 EMAIL dtokushige@skiplaw.jp

tokushige@biopatent.jp

A top-down view of a wooden desk with a tablet, a pen, and a notebook. The tablet screen shows a news article with the headline "IMMUNE SYSTEM" in large blue letters. Navigation tabs for "NEWS", "BUSINESS", "VIDEO", "PHOTOS", "OPINION", and "JOBS" are visible at the top of the screen.

2019/7/4

第3回 バイオ医薬EXPOセミナー [BP-4]

＜追加資料＞

バイオ医薬品の特許出願動向と 最新の特許訴訟・無効審判・異議申立事例

A top-down view of a person's hands working at a wooden desk. One hand is on a laptop trackpad, and the other is holding a red pen. A white mug of coffee sits on the desk next to the laptop. A ruler and a yellow folder are also visible on the desk.

SK特許業務法人 徳重大輔

4.3 アンチセンス核酸医薬特許への異議申立（特許6126983） ～具体的な実験結果がなくても記載要件を満たすか？～

<書誌>

- ・ 異議番号：2017-701044
- ・ 申立日：2017.11.09
- ・ 特許庁審判官 田村聖子 富永みどり 長谷川茜
- ・ 申立人：古藤弘一郎
- ・ 特許権者：アカデミス ツィーケンホイス ライデン
- ・ 特許6126983
- ・ 発明の名称：真核細胞におけるエキソンスキッピングの誘導

<経過>

- ・ 2017.04.14：特許登録
- ・ 2017.11.09：異議申立
- ・ 2018.03.19：取消理由通知書
- ・ 2018.06.14：訂正
- ・ 2018.09.21：異議の決定（特許維持。争点は拡大先願、進歩性（優先権なし／あり）、実施可能要件、サポート要件、明確性。）
- ・ 2018.11.30：無効審判（日本新薬）

特許6126983の訂正請求項1

- 特許6126983（満了：2021/09/21）
- 特許権者：アカデミス ツイーケンホイス ライデン

【請求項1】

ジストロフィンmRNA前駆体を保有する細胞において、該ジストロフィンmRNA前駆体のスプライシングを制御し、**ジストロフィンタンパク質を該細胞内で産生するための医薬**であって、該ジストロフィンmRNA前駆体またはその一部分に含まれる**エキソン53の内部領域に相補的な14～40個のヌクレオチド**を含有し、且つ該細胞内で該エキソンのスプライシング機構からの遮蔽および該エキソンのmRNA前駆体からの排除を促進する**アンチセンスオリゴヌクレオチド**（ただし、該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、DNAまたはホスホチオエートDNAであってその塩基配列が、特開2002-10790において配列番号4で表されるGACCTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCCAGCであるものを除く）を包含することを特徴とする医薬。

※下線は訂正部分



特許6126983の実施例

【0030】

免疫組織化学分析

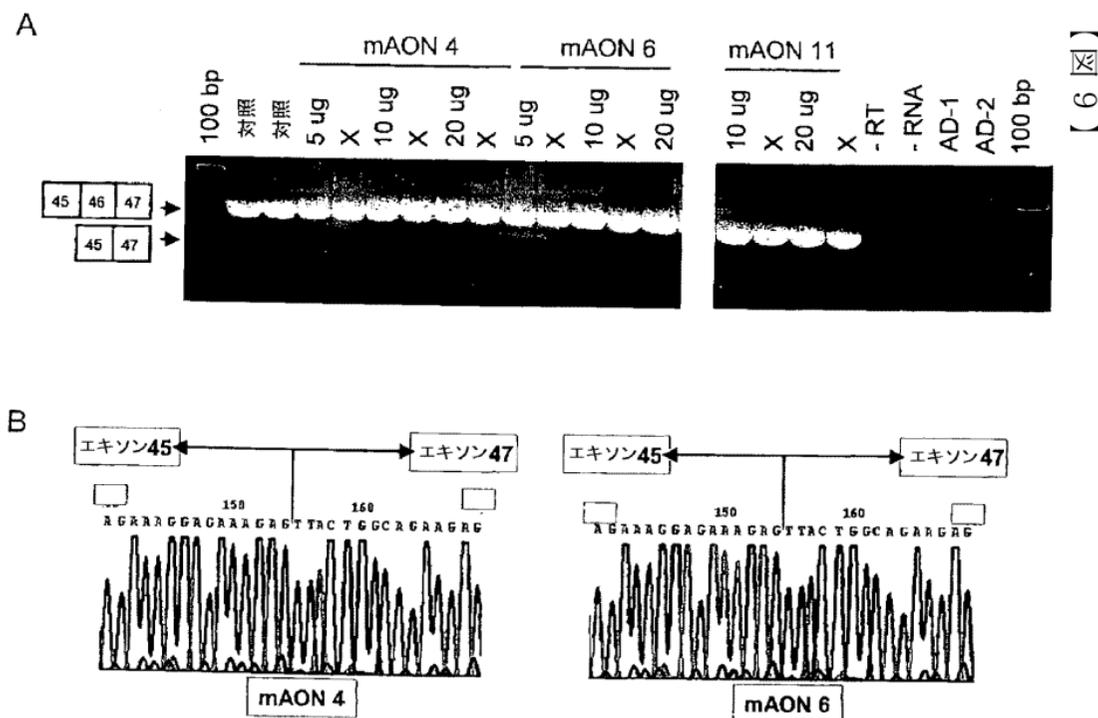
ジストロフィンタンパク質の翻訳および合成を復帰させるために、エキソン45の欠失を保有する患者由来の筋肉細胞においてエキソン46のスキッピングの誘導を試みた。hAON#8でトランスフェクトした際のジストロフィン産物を検出するために、ジストロフィンタンパク質のターゲット領域に隣接するドメインと遠位のドメインのそれぞれに対して作成した2種のジストロフィンモノクローナル抗体（Mandys-1及びDys-2）を使用して、2種の患者由来培養筋肉細胞を免疫細胞化学分析に付した。蛍光分析によって、いずれの患者由来培養細胞においてもジストロフィン合成が復帰していることが明らかになった（図5）。処理したサンプルにおいては、約80%以上の筋繊維がジストロフィンに対して陽性に染色された。

特許6126983の実施例

【0039】

マウス筋肉組織における *in vivo* の AON 誘導性エクソン 46 スキッピング。

培養筋肉細胞を用いた実験で見込みのある結果が得られたので、次に *in vivo* で種々のマウスジストロフィンエクソン 46 に特異的な AON を試験した。試験はポリエチレンイミン (PEI) に結合させたマウスジストロフィンエクソン 46 に特異的 AON を対照となるマウスの腓腹筋に筋肉注射することで行った。*In vitro* のマウス筋肉細胞における有効性が既に明らかとなっている mAON # 4、# 6 及び # 11 は、RT-PCR 及び配列の決定によって *in vivo* の筋肉組織でエクソン 46 のスキッピングを誘導することが判明した (図 9)。 *In vivo* のエクソン 46 のスキッピングは投与量に依存しており、 $20 \mu\text{g}$ / 筋肉 / 日の 2 日間にわたる注射で最も高い効率 (最大 10%) を示した。





特許6126983

【表 1】

スキップするエクソン	治療されるDMDの欠失 (エクソン)	http://www.dmd.nl に見られる頻度 (%)
2	3-7	2
8	3-7	4
	4-7	
	5-7	
	6-7	
4 3	4 4	5
	4 4-4 7	8
4 4	3 5-4 3	
	4 5	
	4 5-5 4	1 3
4 5	1 8-4 4	
	4 6-4 7	
	4 4	
	4 6-4 8	
	4 6-4 9	
	4 6-5 1	
	4 6-5 3	
4 6	4 5	7
5 0	5 1	5
	5 1-5 5	
5 1	5 0	1 5
	4 5-5 0	
	4 8-5 0	
	4 9-5 0	
	5 2	
	5 2-6 3	
5 2	5 1	3
	5 3	
	5 3-5 5	9
5 3	4 5-5 2	
	4 8-5 2	
	4 9-5 2	
	5 0-5 2	
	5 2	

無効理由の検討例

本件特許の実施例には、エキソンスキッピングを誘導したことの記載はあるが、機能的なジストロフィンタンパク質が合成できたことや、筋ジストロフィーのモデル動物(又はヒト)の治療に成功したことを示す実験結果の記載はない。

請求項1は、

「ジストロフィンmRNA前駆体を保有する細胞において、該ジストロフィンmRNA前駆体のスプライシングを制御し、ジストロフィンタンパク質を該細胞内で産生するための医薬」という医薬用途限定を有している。

この用途限定が、仮に「筋ジストロフィーの治療用途(治療薬)」を含むのであれば、薬理データがないため、サポート要件、実施可能要件違反の無効理由がある。

なお、エキソンスキッピングで筋ジストロフィーの治療に成功した事例が優先日前にない(未調査)ことを考慮すると、エキソンスキッピングでジストロフィンタンパク質が合成(発現)されたとしても、それが実際に生体内で機能するかは不明であり、筋ジストロフィーの治療ができることを当業者は推認できない。

また、エクソン53スキッピングに関しては実験データがなく、実際に正常に発現するかすら不明であり、さらには機能的なジストロフィンタンパク質が合成できるかも不明である。

こういう意見もある（ただし優先日後）



デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の最前線

第一部 エクソンスキッピング

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さん、ご家族、そして看護・治療に関わるみなさんへ。私ギュンター・ショイヤーブラントはドイツの生化学者です。現在デュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子治療として最も有効と考えられているエクソンスキッピングという方法について、最新の研究成果をご紹介します。今後は、筋肉へのジストロフィン遺伝子の導入、幹細胞の応用、ユートロフィンのアップレギュレーション、その他の薬物治療の可能性などエクソンスキッピング以外の治療法についての最新の情報や、筋ジストロフィーの診断方法についても順次ご紹介する予定です。

⋮



こういう意見もある（ただし優先日後）

興味深いことに、ジストロフィン遺伝子には「ホットスポット」と呼ばれる変異しやすい部分があります。変異の半分がエクソン 45 から 53 のいずれかの欠失で、20%がエクソン 2 から 20 に分布しているのです。

ご理解いただきたいのは、このリストはこの治療を行えば必ずデュシェンヌ型の重篤な症状がベッカー型筋ジストロフィーの軽度の症状に変わることを保証するものではないということです。ここで述べられているのは、理論的にこのような読み飛ばしをすれば読み枠のずれが修正されるはずだというだけのことです。前に述べたように「読み枠ルール」にはさまざまな例外があって、必ずしもこれらのエクソンを読み飛ばすだけでベッカー型のジストロフィンが作られるとは限らないのです。これについて **Terence Partridge(13)**と **Eric Hoffman(14)**が詳しく書いています。

すべての例外について、なぜ起こるのかまで解明されているわけではありません。例えば、欠失は必ずしもエクソンの内部で起こるとは限らず、大部分をエクソンとエクソンの間にあるイントロンが占める場合もあります。このような欠失の断端を見つけるには通常の遺伝子検査では不十分で、同じような欠失であっても切れ端は人により異なるかもしれません。イントロンは遺伝子の制御に重要な役割を果たしているため、イントロンの有無によって違った症状を引き起こすかもしれません。一方ジストロフィンタンパクの中にも重要な部分とそうでない部分があります。いくつかの欠失はエクソンスキッピングで読み枠を修正しても、出来上がったタンパクにおいて構造上重要な部分が失われ、**正常に機能しないかもしれません。**

このように、エクソンスキッピングは筋ジストロフィーの症状を和らげるために有効である場合もありますが、一人ひとりの患者さんの治療においては何が起こるか分からないという面もあるのです。

5.3 ハーセプチン用法特許の審決取消訴訟（特許5623681） ～定性的結果を根拠にした後出し定量的結果の参酌の可否～

<書誌>

- ・平成29年（行ケ）第10106号 審決取消請求事件
- ・平成30年10月22日判決言渡
- ・知的財産高等裁判所第2部 森義之 森岡礼子 古庄研
- ・原告：セルトリオン・インコーポレイテッド
- ・同補助参加人：ファイザー株式会社
- ・被告：ジェネンテック， インコーポレイテッド
- ・特許5623681
- ・発明の名称：抗-ErbB2抗体による治療

<経過>

- ・2014.10.03：特許登録
- ・2016.02.15：無効審判を請求
- ・2016.06.21：訂正
- ・2016.12.27：審決（特許維持。争点は新規性と進歩性。）
- ・2017.05.10：審決取消訴訟を提起
- ・2018.10.22：判決（取り消し）

特許5623681の請求項1と効果

- 特許5623681（満了：2020/05/09）
- 特許権者：ジェネンテック， インコーポレイテッド

【請求項1】(本件発明1)

ErbB2タンパク質が発現した乳腫瘍であると診断されたヒトの患者を治療するための、治療的有効量のヒト化4D5抗ErbB2抗体を含有してなる医薬であって、該治療が(a)該医薬によって患者を治療する、(b)外科的に腫瘍を除去する、及び(c)該医薬又は化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行うことを含む治療である、医薬。

- 効果の概要(実施例の末尾)

【0119】…

上記の治療方法に従って治療された患者は、全体的に改善された生存者、及び／又は腫瘍の進行時間(TTP)の減小を示した。

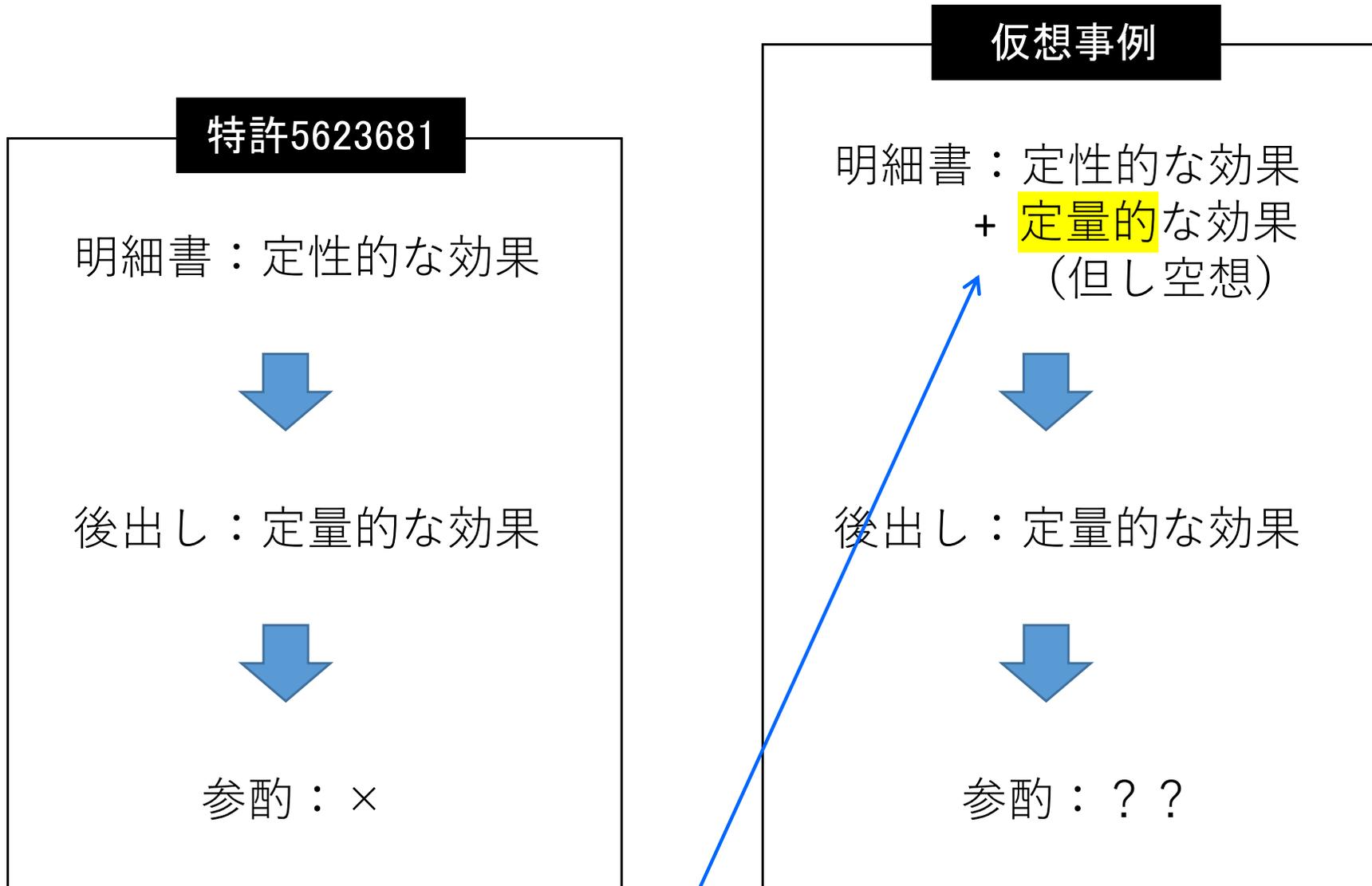
「延長を示すであろう。」に訂正されました。

原文は

「will display improved overall survival and/or reduced time to tumor progression (TTP)」



検討



とりあえず数値を書いておくのもあり



2019/7/4 第3回 バイオ医薬EXPOセミナー [BP-4]

<追加資料>

ご静聴ありがとうございました。

<連絡先>

SK特許業務法人 徳重大輔

〒150-0012 東京都渋谷区広尾3-12-40広尾ビル4階

TEL 03-6712-6985 EMAIL dtokushige@skiplaw.jp

tokushige@biopatent.jp