



中国の特許審査実務におけるモノクローナル抗体の新規性と進歩性の審査基準

選り抜き記事

2020年11月21日、米国の食品と薬物管理局(FDA)は、「抗体カクテル」療法の薬物緊急使用許可を承認した。つまり、新型コロナウイルス抗原のSARS-CoV-2 spike proteinに特異的な2つのモノクローナル抗体薬物のcasirivimabとimdevimabを組み合わせ、新型コロナ軽症、中症感染者の治療に用いる。11月初旬、FDAは、軽度および中度の新型コロナ肺炎の感染者を治療するために、モノクローナル抗体薬bamlanivimabを緊急に承認した。近年、抗体薬物の研究開発が進んでおり、例えば、抗体薬物コンジュゲート、二重特異性抗体、免疫抑制抗体などのホットテクノロジーが増え続けている。抗体の特許保護を取得することは、間違いなく抗体薬物の商業化の最優先事項である。補足データに対する中国の特許審査要求の緩和により、新規性と進歩性は、モノクローナル抗体が授権されるかどうかの最も重要な指標となる。本文は、2021年1月15日に発効する専利審査指南の改訂版に基づいて、モノクローナル抗体のいくつかのドラフト方式に基づく抗体の新規性と進歩性の評価基準についてそれぞれ説明する。

モノクローナル抗体に関する請求項の構成には、通常、次の方法がある。

1. ハイブリドーマ細胞によって抗体を定義する。
2. 抗原、エピトープ、および/または機能/性能パラメーターによって抗体を定義する。
3. 抗体構造つまり配列によって抗体を定義する。

一、新規性

1. 規定

先行技術の抗原と発明に係る抗原が同じエピトープを有する場合、既知の抗原のモノクローナル抗体は、発明に係る抗原に結合できると推定される。この場合、出願人が出願書類および/または先行技術に基づいて、請求項における抗体が先行技術の抗体と確かに異なることを証明できない限り、当該モノクローナル抗体の発明は新規性を有していない(審査指南第二部分第十章9.4.1)。

2. 案例 :復審決定番号112980, 発行日 :2016.8.10

決定要点:発明に係る抗原Aが先行技術における既知の抗原A'と同じタンパク質アミノ酸配列を有する場合、先行技術の記載から、当該抗原Aおよび抗原A'に対する2つの抗体を区別することはできない場合、すなわち、当該既知の抗原A'に対する抗体は、発明に係る抗原Aと結合できることが推定でき、このとき抗原Aに対する抗体の発明は新規性を備えない。

係属特許出願の請求項1の一技術方案は、「インタクトなプロカルシトニン1~116 (SBQ ID NO : 1)にのみ選択的に結合する抗体、…」である。

合議体の観点:引用文献1には、インタクトなプロカルシトニン1-116に選択的に結合できるモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体が開示されている。引用文献1には、第一のモノクローナル抗体が結合するプロカルシトニンが116個のアミノ酸からなるペプチドであることを明確に指摘されており、先行技術によれば、当該116個のアミノ酸残基からなるペプチドと、本出願においてSEQ ID NO:1に示され

るアミノ酸残基配列との間に差があることを証明するための反例はなく、さらに、本出願の明細書の第14～15ページにおける抗体調製に関する記載によれば、当業者も、請求項1に記載の選択的結合抗体と引用文献1に記載の第一のモノクローナル抗体とを区別することができなく、したがって、インタクトなプロカルシトニン1から116(SEQ ID NO : 1)にのみ選択的に結合する請求項1に保護されている抗体は、引用文献1に開示されている。したがって、請求項1は新規性を具備しなく、専利法の第22条第2項の規定に満たしていない。

二、 進歩性

(一) ハイブリドーマ細胞によって定義されるモノクローナル抗体または抗原、エピトープおよび/または機能/性能パラメータによって定義されるモノクローナル抗体

1. 規定

抗原が既知であり、当該抗原が免疫原性を有することが明らかである場合、当該抗原に対するモノクローナル抗体の発明は進歩性を有しない。しかしながら、この発明が他の特徴などによって限定され、これにより予想外の効果を生み出す場合、当該モノクローナル抗体に対する発明は進歩性を有する。(審査指南第二部分第十章9.4.2.1 (5))

2. 事例 : 復審決定第123037号, 発行日 : 2017.4.28

決定要点 : 抗原が既知であり、当該抗原が免疫原性を有することが明らかであり(例えば、当該抗原からのポリクローナル抗体が既知)、かつ当該抗原のモノクローナル抗体が予想できない効果をもたらさない場合、当該抗原に対するモノクローナル抗体の発明は進歩性を有しない。

係属特許出願の請求項1 :

「モノクローナル抗体1D5のVL CDR1とVH CDR1、VL CDR2とVH CDR2、VL CDR3とVH CDR3を含むアミノ酸配列、または、前記モノクローナル抗体1D5の結合特異性を維持し、かつ前記モノクローナル抗体1D5が特異的に結合するエピトープと同じエピトープが結合するアミノ酸配列を有するヒト化抗体において、前記モノクローナル抗体は、American Type Culture Collection (ATCC) において寄託されたアクセッション番号PTA-5958のハイブリドーマによって生成され、前記モノクローナル抗体は、天然のヒトFcγRIIBの細胞外ドメインに特異的に結合し、前記結合親和性は、天然のヒトFcγRIIAの細胞外領域に

に対する前記抗体の結合親和性よりも大きい。」

引用文献1には、天然のヒトFcγRIIBの細胞外ドメインに特異的に結合でき、かつ、結合親和性が天然のヒトFcγRIIAの細胞外ドメインに対する前記抗体の結合親和性よりも大きい、2つのマウスモノクローナル抗体2B6和3H7が開示されており、その中で、2B6はハイブリドーマPTA-4591によって分泌され、3H7はハイブリドーマPTA-4592によって分泌される。引用文献1には、前記モノクローナル抗体がヒト化できることにも言及されている。

合議体の観点 : 請求項1と引用文献1との区別的な技術的特徴は、請求項1が特定のヒト化抗FcγRIIB抗体を具体的に限定することである。解決すべき技術的問題は、天然のヒトFcγRIIBの細胞外ドメインに特異的に結合する親和性が天然のヒトFcγRIIAの細胞外ドメインに結合する親和性よりも大きい別のヒト化抗体を提供することである。この区別的な技術的特徴対し、引用文献1には、マウスモノクローナル抗体2B6および3H7に対するヒト化抗FcγRIIB抗体が開示されており、天然のヒトFcγRIIB細胞外ドメイン抗原は当該技術分野で既知であり、当該抗原が免疫原性を有することは明らかである。また、引用文献1に開示されているモノクローナル抗体は、請求項1に記載のヒト化抗体と同じ結合特性を有する、すなわち、天然のヒトFcγRIIBの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体の親和性は、天然のヒトFcγRIIAの細胞外ドメインに結合する前記抗体の親和性よりも大きい。請求項1に記載のヒト化抗体は、引用文献1に記載の前記抗体と比較して、予想外の技術的效果を達成していないことがわかる。引用文献1に開示されたマウス抗FcγRIIBモノクローナル抗体2B6および3H7を分泌するハイブリドーマに基づいて、抗体分野における従来のハイブリドーマ調製技術および引用文献1に開示されたドナーCDR移植を介してヒト化抗体を取得する方法によると、当業者は、同じまたは類似の結合特性を有する抗FcγRIIBモノクローナル抗体を分泌する異なるハイブリドーマを容易に調製し、同時に前記抗体をヒト化することができる。本出願に係るモノクローナル抗体1D5を分泌するハイブリドーマは、抗FcγRIIBモノクローナル抗体を分泌する多くのハイブリドーマの中からの通常の選択にすぎず、モノクローナル抗体1D5に係るヒト化抗体は、予想外の技術的效果を達成しなかった。要すると、請求項1には、突出した実質的な特徴と顕著な進歩がなく、進歩性がなく、専利法の第22条第3項の規定に準拠していない。

(二) 抗体構造 (配列) 限定的モノクローナル抗体

1. 規定：

配列によって定義される抗体クレームの場合、一般的に「3段階法」を用いて自明であるかどうかを判断する。モノクローナル抗体の構造が当業者に明らかでないことが「3段階法」で判断できる場合、当該モノクローナル抗体は進歩性を有し、この場合、当該モノクローナル抗体が予想外の技術的效果を持っている必要がない。(2019年の指導意見)

抗原が既知である場合、構造的特徴を使用して表現する当該抗原のモノクローナル抗体は、機能および用途を決定する重要な配列において既知のモノクローナル抗体とは明らかに異なり、先行技術は、上記の配列におけるモノクローナル抗体を得る技術的示唆を提供せず、当該モノクローナル抗体が有益な技術的效果を生み出すことができる場合、当該モノクローナル抗体の発明は進歩性を有する。(審査指南改訂版, 第二部分第十章, 第9.4.2.1 (6), 2021.1.15から実行)

2. 案例：復審決定番号236715, 発行日2020.12.1

決定要点：クレームが特定の構造および効果を有する抗体または結合フラグメントに対する保護を請求し、先行技術が当該特定の構造を得る技術的示唆を当業者に与えていない場合、クレームによって保護される抗体または結合フラグメントは自明ではなく、突出した実質的な特徴を有し、クレームは進歩性を有する。

係属特許出願の請求項1：薬物として使用される抗アドレノメデュリン抗体、または、アドレノメデュリンに結合する抗ADM抗体フラグメント、または、アドレノメデュリンに結合する抗ADM非Igタンパク質骨格において、前記抗体またはフラグメントまたは骨格は、アドレノメデュリンのN端部分の第1～21位のアミノ酸 (YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC) に結合し、前記抗体またはフラグメントまたは骨格は単一特異性であり、前記抗体またはフラグメントまたは骨格は、アドレノメデュリンのN-末端の第1位のアミノ酸を含むエピトープに結合し、その中、重鎖は以下の配列の、SEQ ID NO:1に示されるCDR1、SEQ ID NO:2に示されるCDR2、SEQ ID NO:3に示されるCDR3を含み、軽鎖は以下の配列の、SEQ ID NO:4に示されるCDR 4 ; SEQ ID NO:5に示されるCDR 5 ; SEQ ID NO:6に示されるCDR 6を含む。

合議体の観点：請求項1は、引用文献1に開示されて

いる内容に比較して、区別的な特徴は次のとおりである。請求項1に限定される抗体結合部位は、ADMの1～21位のアミノ酸であり、また、抗体が単一特異性であり、およびN末端の第1位のアミノ酸エピトープに結合することも限定され、前記抗体またはフラグメントまたは骨格は単一特異性であり、前記抗体/フラグメント/骨格は薬物として使用され、重鎖に含まれるCDR1-3および軽鎖に含まれるCDR4-6のアミノ酸配列を具体的に限定した。一方、引用文献1に開示されている結合フラグメントは、N末端アミノ酸1～12であり、得られた抗体は単一特異性抗体ではなく、当該得られた抗体が薬物として使用されることも開示されていない。本出願の明細書の記載によると、上記の区別的な特徴による本出願の技術的效果に基づき、本出願の実際に解決される技術的問題は、特定の構造および有効なADM阻害活性を有する薬物の調製のための単一特異性抗ADM抗体を提供することにある。まず、ADMは、心機能、および、肝臓、脾臓、腎臓と小腸における血液供給を改善することができ、ADM抗体を適用した薬物の調製は、先行技術で広く報告されており、例えば、ADMのモノクローナル抗体moab-g6は、インスリン分泌に対するADMの阻害を打ち消すことができるなどのことは、当該技術分野では公知されているが、当業者は、抗体のスクリーニングプロセスがランダムであり、引用文献1と公知常識/公知技術を組み合わせても、特定の要求を満たす、例えば、薬学的有効なADMのN末端1～21に対するモノクローナル抗体をスクリーニングして取得できるかどうかを期待できないことも知っている。引用文献1および先行技術は、請求項1に限定されるSEQ ID NO:1～3に示される配列のCDR1-3、およびSEQ ID NO:4～6に示される配列のCDR4-6を有する抗体またはその結合フラグメント、ならびに、ADMを阻害する効果は特異的 (本出願によって要求される不完全な阻害、このような特定の阻害効果は、治療において有益な効果を生み出すことができる) であることが示唆されていないので、当業者は、引用文献1に基づいて、明細書に記載された前記効果およびCDR可変領域の明らかな違いを有する他の抗体を得ると期待することができないので、従来の抗体調製技術を使用して試みる動機がない。したがって、引用文献1と公知常識の組み合わせと比較して、請求項1によって保護される技術的方案は自明ではなく、請求項1は、突出した実質的な特徴を有し、専利法第22条第3項の進歩性に関する規定に準拠している。

タンパク質シーケンシング技術の急速な発展に伴い、ますます多くのモノクローナル抗体クレームがCDR配列などの方式によって抗体を定義することができる。2021年1月15日に発効する審査指南改訂版は、配列によって定義されたモノクローナル抗体の

進歩性の評価規則を更新する。中国の審査基準の更新により、バイオテクノロジー企業は治療用モノクローナル抗体の審査原則をより明確に理解できるようになり、よりのを絞った高品質の出願書類を作成し、授權の可能性を高めることに有利になる。

本誌の「選り抜き記事」の内容は、法律意見と同等ではありません。専門的な法律意見や諮問が必要な場合は、当社の専門顧問と弁護士にご相談ください。当社の電子メールは、LTBJ@lungtin.comで、このメールアドレスは当社のホームページwww.lungtin.comでも記載されています。

この文章の詳細については、この文章の作成者にお問い合わせください。

吳小瑛：パートナー、英独生化部部長、シニア弁理士：LTBJ@lungtin.com



吳小瑛

パートナー、英独
生化部部長、シニ
ア弁理士

特許出願の作成、審査意見に対する答弁、復審請求、無効審判、行政訴訟、特許デューデリジェンス及びFTO調査、特許分析などの業務を得意とし、薬学、化学、ライフサイエンス、材料学などの技術分野における豊富な特許法律サービスの経験を積み上げた。吳小瑛先生は中国語や英語の特許作成に豊富な経験を持ち、彼女の作成した国際出願PCT/CN2014/091138は、『全国優秀発明専利出願代理案件選書（2016）』に収録された。中国の特許出願業務の外にも、豊富な欧米特許の実践経験を持ち、かつ米国の特許出願代理資格を持っている。