

平成30年3月28日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官
平成28年(ワ)第11475号 特許権侵害差止等請求事件
口頭弁論終結日 平成29年12月20日

判 決

5 当事者の表示 別紙当事者目録記載のとおり

主 文

- 1 原告らの請求をいずれも棄却する。
- 2 訴訟費用は原告らの負担とする。
- 3 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。

10 事 実 及 び 理 由

第1 請求

1 被告は、別紙被告製品目録記載の製品を製造し、使用し、譲渡し、輸出し、譲渡の申出をしてはならない。

2 被告は、別紙被告製品目録記載の製品を廃棄せよ。

15 第2 事案の概要

1 事案の要旨

本件は、発明の名称を「第IX因子／第IX a 因子の抗体および抗体誘導体」とする特許第4313531号の特許権(以下「**本件特許権**」といい、この特許を「**本件特許**」という。また、本件特許の願書に添付したものとみなされる明細書(特許請求の範囲を含む。)及び図面を併せて「**本件明細書**」といい、上記明細書に記載された特許請求の範囲を「**本件特許請求の範囲**」又は単に「**特許請求の範囲**」という。)を共有する原告らが、別紙被告製品目録記載の製品(以下「**被告製品**」という。)は、本件特許請求の範囲の請求項1及び4に係る各発明(以下「**本件発明1**」及び「**本件発明4**」といい、両発明を併せて「**本件各発明**」という。)の技術的範囲に属すると主張して、被告
25 に対し、特許法100条1項に基づき、被告製品の製造、使用、譲渡、輸出及び譲渡の申出(以下、これらを併せて「**製造等**」という。)の差止めを求めるとともに、同条

2項に基づき、同製品の廃棄を求める事案である。

2 前提事実（当事者間に争いのない事実並びに掲記の証拠及び弁論の全趣旨により容易に認められる事実。なお、書証番号は、特記しない限り枝番の記載を省略する。）

(1) 当事者

5 米国法人である原告バクスアルタ インコーポレーテッド及びスイス法人である原告バクスアルタ ゲーエムベアーは、いずれもヘマトロジー（血液学）、免疫ノロジー（免疫学）、オンコロジー（腫瘍学）での希少疾患等に対する治療薬の開発、製造、販売を行う外国会社である（甲1ないし3）。

被告は、医薬品の研究、開発、製造、販売、輸出入等を目的とする株式会社である。

10 (2) 本件特許権

ア 原告らは、以下の事項により特定される特許権（本件特許権）につき、平成27年12月21日受付の移転登録を受け、以後、これを共有している（甲3、4）。

特許番号	特許第4313531号
発明の名称	第IX因子／第IX a 因子の抗体および抗体誘導体
15 登録日	平成21年5月22日
出願日	平成12年9月13日
	（以下「 本件出願日 」という。）
出願番号	特願2001-523763
国際出願番号	PCT/EP2000/008936
20 優先日	平成11年9月14日
優先権主張番号	A 1576/99
優先権主張国	オーストリア

イ 設定登録時の本件特許請求の範囲は、別紙特許公報の該当欄記載のとおりであった（甲4）。

25 原告らが、平成29年4月28日、①請求項1における「抗体または抗体誘導体」を「抗体または抗体誘導体（ただし、抗体クローンAHIX-5041:Haema

t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製，および抗体クローンH I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製を除く)」と，訂正後の請求項 1 ないし 1 3 について訂正すること，②請求項 1 5 における「請求項 1 に記載の抗体または抗体誘導体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する，薬学的調製物」を「第 I X 因子または
5 第 I X a 因子に対する抗体または抗体誘導体であって，凝血促進活性を増大させる，抗体または抗体誘導体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する，薬学的調製物」と，訂正後の請求項 1 5 ないし 1 8 について訂正することを求める訂正審判（訂正 2 0 1 7 - 3 9 0 0 3 1）を請求したところ，同年 8 月 2 1 日付け審決において，上記
①及び②を内容とする訂正（以下，併せて「**本件訂正 1**」という。）が認められ，同審
10 決は，同月 3 1 日，確定した（甲 1 3 0， 1 6 7）。

その後，原告らが，同年 9 月 4 日，請求項 1 における「抗体または抗体誘導体（ただし抗体クローンA H I X - 5 0 4 1 : H a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製，および抗体クローンH I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製を除く）」を「抗体または抗体誘導体（ただし，抗体クローンA H I X - 5 0 4 1 : H
15 a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製，抗体クローンH I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製，抗体クローンE S N - 2 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製，および抗体クローンE S N - 3 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製，ならびにそれらの抗体誘導体を除く）」と，訂正後の請求項 1 ないし 1 3 について訂正することを求める訂正審判（訂正 2 0 1 7 - 3 9 0 0
20 8 8）を請求したところ，同年 1 0 月 3 1 日付け審決において，上記を内容とする訂正（以下「**本件訂正 2**」という。）が認められ，同審決は，同年 1 1 月 9 日，確定した（甲 1 6 8， 1 9 1）。

以上のとおり，本件訂正 1 及び 2（以下，併せて「**本件各訂正**」という。）を認めた審決がいずれも確定した結果，本件特許請求の範囲は，別紙「【書類名】特許請求の範囲」
25 記載のとおりとなった。

(3) 本件各発明の構成要件の分説

ア 本件発明 1（請求項 1 に係る発明）は、次のとおり構成要件に分説することができる（以下、分説に係る各構成を符号に対応して「**構成要件 1 A**」などという。また、「抗体クローン A H I X - 5 0 4 1 : H a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製、抗体クローン H I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製、抗体クローン E S N - 2 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製、および抗体クローン E S N - 3 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製」を併せて「**本件除外抗体**」という。）。

1 A 第 IX 因子または第 IX a 因子に対する抗体または抗体誘導体であって、

1 B 凝血促進活性を増大させる、

1 C 抗体または抗体誘導体（ただし、抗体クローン A H I X - 5 0 4 1 : H a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製、抗体クローン H I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製、抗体クローン E S N - 2 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製、および抗体クローン E S N - 3 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製、ならびにそれらの抗体誘導体を除く）。

イ 本件発明 4（請求項 4 に係る発明）は、次のとおり構成要件に分説することができる。なお、構成要件 4 D は、更に上記構成要件 1 A ないし 1 C（引用に係る請求項 1 に係る発明の構成要件）のとおりに分説することができる。

4 D 請求項 1 に記載の抗体または抗体誘導体であって、

4 E 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、

4 F 抗体または抗体誘導体。

3 争点

(1) 被告製品は本件各発明の技術的範囲に属するか（争点 1）

(2) 被告による被告製品の製造等が、本件特許権を侵害し又はそのおそれがあるか
(争点2)

(3) 臨床試験のための被告製品の製造等は「試験又は研究のためにする特許発明の実施」(特許法69条1項)に当たるか(争点3)

5 (4) 本件特許は特許無効審判により無効とされるべきものと認められるか(争点4)

ア 無効理由1(実施可能要件〔平成14年法律第24号による改正前の特許法36条4項〕違反)は認められるか(争点4-1)

イ 無効理由2(サポート要件〔平成14年法律第24号による改正前の特許法36条6項1号〕違反)は認められるか(争点4-2)

10 ウ 無効理由3(明確性要件〔平成14年法律第24号による改正前の特許法36条6項2号〕違反)は認められるか(争点4-3)

エ 無効理由4(訂正要件違反)は認められるか(争点4-4)

第3 争点に対する当事者の主張

1 争点1(被告製品は本件各発明の技術的範囲に属するか)について

15 【原告らの主張】

(1) 被告製品の構成が本件各発明の構成要件を充足することについて

被告製品の構成は、別紙被告製品説明書記載のとおりであり、これを本件各発明の構成要件と対比するために分説すると、次のとおりとなる。

構成a: 活性型第IX因子および第X因子と同時に結合する抗体であり、

20 構成b: 血液凝固反応を促進する、

構成c: バイスpezifick抗体。

そして、被告製品の構成aないしcは、本件発明1の構成要件1Aないし1C及び本件発明4の構成要件4Dないし4Fを充足するから、被告製品は本件各発明の技術的範囲に属する。

25 被告製品が、凝血促進活性の増大をもたらす機序について被告独自の新たな改良(酵素の活性部位を有する第IXa因子と基質である第X因子との空間的な配向を好

適な状況に制御し、それにより、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Ⅷ因子の活性が欠損した状態でも第Ⅸ a 因子が触媒する第Ⅹ因子活性化反応を促進する。)を加えたものであるとしても、被告製品が「凝血促進活性を増大させる」という構成要件 1 B を充足することに変わりはない。

5 (2) 機能的クレームの限定解釈について

本件特許請求の範囲は、いわゆる機能的クレームであるところ、機能的クレームによって記載された発明の技術的範囲は、明細書の記載及び図面を考慮して、当業者が実施可能な程度に明細書に開示された技術的思想に基づいて画される。当業者が実施可能な程度とは実施可能要件と同義であるから、当業者が実施可能な程度に明細書に
10 開示された技術的思想の範囲とは、当業者が明細書の記載及び技術常識に基づいて、過度の試行錯誤なく生産及び使用することが可能であると評価し得る範囲である。そして、当業者は本件明細書の記載及び技術常識に基づいて、過度の試行錯誤なく、「第Ⅸ a 因子に抗体が結合して第Ⅸ a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有する、第Ⅸ因子又は第Ⅸ a 因子に対する抗体又はその活性を維持しつつ当該抗体を改変した
15 抗体誘導体」を生産及び使用することが可能であるから、これが本件各発明の技術的思想である。したがって、「凝血促進活性を増大させる」との文言は、「第Ⅸ a 因子の凝血促進活性を増大させる」と解釈される。そして、二重特異性抗体は、モノスペシフィック抗体から誘導して作製することのできる抗体誘導体であるから、上述した技術的思想により画される本件各発明の技術的範囲に含まれる。

20 被告は、凝血促進活性の増大の程度について、「色素形成アッセイにおいてネガティブコントロールとの比が 3 を超える」との限定解釈を主張するが、本件特許請求の範囲ではそのような数値の限定はされていないし、本件明細書の発明の詳細な説明においても、同数値は一応の目安とされているにとどまり、本件各発明の技術的範囲を画する基準とはされていない。

25 (3) 被告製品に関する実験結果等について

被告が発表した被告製品についての論文(甲 1 1 0, 1 1 2)によれば、被告自身、

被告製品が第IX a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有していることを自認している。また、被告の実験結果（乙36）によれば、被告が作製した、左右のアームがいずれも被告製品の第IX a 因子に結合するアームで構成されたモノスペシフィック抗体（Q h o m o）は、ネガティブコントロールと比較して、凝血促進活性を有するとの結果が出ており、他の実験結果（乙38）によっても、Q h o m oのバックグラウンドに対する比は1.36～1.48であり、科学的な意味で凝血促進活性を増大させるか否かの評価基準である1を超えている。

さらに、原告らが作製した、Q h o m oと同一のアミノ酸配列を有する第IX a 因子に対するモノスペシフィック抗体（M o n o B M）を使用した原告らの実験結果（甲114）においても、同様の結果が出ている。また、他の実験結果（甲163, 164）によれば、被告製品の凝血促進活性は、被告製品の第IX a 因子に結合するアームのみによってもたらされたものといえる。

したがって、被告製品は、第IX a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有していると評価することができ、本件各発明の構成要件を全て満たす。

【被告の主張】

(1) 機能的クレームの限定解釈及び被告製品の構成が本件各発明の構成要件を充足しないことについて

本件各発明は、「凝血促進活性を増大させる」という発明の目的又は課題をそのまま機能又は作用として構成要件に用いたものであるから、広すぎる機能的クレームによって記載された発明である。このような発明の技術的範囲は、特許請求の範囲に記載された機能又は作用を果たし得る構成全てに及ぶのではなく、明細書の発明の詳細な説明に開示された具体的構成に示されている技術的思想に基づいて確定すべきである。しかるところ、被告製品は、バイスペシフィック抗体に関する被告独自の研究開発の成果であり、本件明細書に開示された発明とは全く異なる技術的思想による製品であるから、本件明細書の開示から当業者が実施し得る構成には含まれず、本件各発明の技術的範囲に属さない。

すなわち、本件各発明は、第X因子の活性化作用に酵素として作用する第IX a 因子に対する抗体が、第IX a 因子に結合することにより、第IX a 因子の酵素活性を高め、凝血促進活性を増大させることを目的としているものである。そして、凝血促進活性の増大の評価は定義されていないが、本件明細書においては、凝血促進活性の増加は、
5 第VIII因子補因子活性の測定のための色素形成アッセイにより評価でき（段落【0031】）、第VIII a 因子のための色素形成アッセイにおいて、ネガティブコントロールとの比が3を超えることが記載されているから（段落【0013】及び【0014】）、このことを指すものと考えられる。また、本件明細書においては、第VIII因子補因子活性を示す抗体として、特定の少数のモノスペシフィック抗体及びその誘導体が開示され
10 ているのみであり、バイスペシフィック抗体が調製された例も、第VIII因子補因子活性を測定した例もないから、本件各発明の目的の達成が可能な第VIII因子補因子活性を有するバイスペシフィック抗体を開示しているとはいえない。したがって、「第IX因子または第IX a 因子に対する抗体または抗体誘導体であって、凝血促進活性を増大させる、抗体または抗体誘導体」とは、本件明細書に開示され、第IX因子又は第IX a 因子
15 に結合し、かつ本件明細書で開示されている第VIII a 因子のための色素形成アッセイにおいてネガティブコントロールとの比が3を超えるモノスペシフィック抗体及びその誘導体に限られる。

被告製品は、酵素の活性部位を有する第IX a 因子と基質である第X因子との空間的な配向を好適な状況に制御し、それにより、酵素の活性部位と基質とを正確に接触し
20 やすくすることで、第VIII因子の活性が欠損した状態でも第IX a 因子が触媒する第X因子活性化反応を促進することを目的として開発されたバイスペシフィック抗体である。すなわち、本件明細書に開示された発明とは全く異なる技術的思想による製品であり、本件明細書に記載された抗体の改良ではない。したがって、被告製品は、本件明細書の開示から当業者が実施し得る構成には含まれないから、本件各発明の技術的
25 範囲に属さない。

(2) 被告製品に関する実験結果等について

被告の実験結果（乙38）によれば、左右のアームがいずれも被告製品の第IX a 因子に結合するアームで構成されたモノスペシフィック抗体（Q h o m o）は、色素形成アッセイにおいて、ネガティブコントロールとの比が1.36～1.48であり、3を大きく下回っているから、Q h o m oは凝血促進活性を増大させないものである。

5 これに対し、被告製品は凝血促進活性を増大させるのであるから、被告製品での第VIII因子様補因子活性の増大は、被告製品の第IX a 因子に結合するアームによるものではない。原告らは、乙36によれば、Q h o m oは、ネガティブコントロールと比較して凝血促進活性を有するとの結果が出ている旨主張するが、第VIII因子補因子活性では、第VIII因子をポジティブコントロールとすべきであり、被検物質である抗体を添加しな

10 い系では、反応速度が小さいため、誤差の影響を受けやすく、比較対象として適切ではない。

また、原告らが作製したM o n o B Mを使用した原告らの実験結果（甲114）については、M o n o B MとQ h o m oとの同一性を示す証拠は全くなく、同一のアミノ酸配列から出発したとしても、異なる細胞株から全く同一の抗体を作製することは

15 不可能であって、M o n o B MのデータがQ h o m oの結果を反映しているとはいえないから、同実験結果は原告ら主張の根拠とはならない。

2 争点2（被告による被告製品の製造等が、本件特許権を侵害し又はそのおそれがあるか）について

【原告らの主張】

20 被告は、平成24年8月頃から被告製品を業として製造し、日本国内において被告製品を使用して臨床試験を行っている。そして、被告は、平成29年7月21日、被告製品について、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律14条1項に基づく製造販売承認申請を行った。その結果、平成30年3月又は6

25 ることが見込まれる。

また、被告製品は、被告の関連会社であるエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社によって

国際共同治験の形式で日本及び米国を含む14か国において臨床試験が行われ、さらに、同社のグループに属するジェネンテック社によって米国において既に上市されており、被告はそのために被告製品を日本国内で製造し、米国に輸出している。

5 以上のとおり、被告が、現在において、日本における臨床試験のために被告製品を製造・使用する行為及び上市のために被告製品を製造する行為並びに米国における臨床試験及び上市のために被告製品を製造・輸出する行為はいずれも本件特許権を侵害するものであり、将来において、日本における上市のために被告製品を製造・譲渡・譲渡の申出をする行為は本件特許権を侵害するおそれがある。

【被告の主張】

10 原告らは、将来の製造販売承認が得られた下での被告製品の製造・譲渡・譲渡の申出の差止めも求めているが、被告が行っている臨床試験が成功するか、被告製品について製造販売承認が得られるか、当該承認の下で製造等が行われるかは未確定であるから、被告製品の将来の製造販売承認が得られた下での製造・譲渡・譲渡の申出については、本件特許権を侵害するおそれはない。

15 3 争点3（臨床試験のための被告製品の製造等は「試験又は研究のためにする特許発明の実施」（特許法69条1項）に当たるか）について

【被告の主張】

20 被告製品を含有する医薬品は、新有効成分含有医薬品である。被告製品は、日本及び米国において臨床試験が行われているところ、これは、新規な有効成分の臨床上の有効性及び安全性を明らかにするためのものであり、医薬品分野の技術の進歩に貢献するという意義をも有するものであるから、そのための被告製品の製造等は「試験又は研究のためにする特許発明の実施」（特許法69条1項）に当たり、本件特許権の効力は及ばない。

【原告らの主張】

25 被告は、本件特許権の存続期間満了前の製造販売を目的としており、被告が行っている臨床試験は本件各発明の改良のために重要な科学的知見をもたらすものでない

から、日本国内での臨床試験のための被告製品の製造・使用は、「試験又は研究のためにする特許発明の実施」(特許法69条1項)に当たらない。また、米国での臨床試験のための被告製品の製造・輸出についても、同様に同条項は適用されない。そして、日本での上市のための製造及び米国での上市のための製造・輸出は、臨床試験に必要な範囲を超えているから、同条項は適用されない。

4 争点4(本件特許は特許無効審判により無効とされるべきものと認められるか)について

(1) 争点4-1(無効理由1(実施可能性要件違反)は認められるか)について

【被告の主張】

物の発明において、当業者が、明細書及び出願日当時の技術常識を考慮しても、過度の負担なしにはその物を製造し使用できない場合には、明細書の発明の詳細な説明の記載は実施可能要件に適合しない。そして、発明の詳細な説明は、当業者が、特許請求の範囲の全てにわたり、その物が製造し使用できるように記載されていなければならない。したがって、特許請求の範囲が機能的クレームである場合には、発明の詳細な説明は、当該機能を有している物全てを製造し使用できるように記載されている必要がある。

本件各発明は、「凝血促進活性を増大させる」という機能的な構成要件を含む機能的クレームによって記載された発明であるが、いずれの抗体が「凝血促進活性を増大させる」のか予測が困難であり、しかも、「凝血促進活性を増大させる」との記載自体が何ら定義されておらず、いかなる機序によって「凝血促進活性」が増大するのか、いずれの手法で凝血促進活性の増大を評価するのか、どの程度の上昇を必要とするのか明確ではない。また、本件明細書の発明の詳細な説明の記載には、第Ⅷ因子様活性に必要とされる共通の性質(例えば、配列や構造)は何ら記載されておらず、第Ⅷ因子様活性を示す第Ⅸ因子又は第Ⅸa因子に対するモノスペシフィック抗体は、同抗体全体のごくわずかの割合を占めるにすぎないから、当業者がこの機能を備えた「抗体または抗体誘導体」全てを製造するためには、あらゆる抗体及び抗体誘導体を調製し、

「凝血促進活性」の「増大」を検証することを強いられ、過度の試行錯誤を強いられる。

さらに、バイスペシフィック抗体については、第IX因子又は第IX a 因子以外の抗原及びそのエピトープが特定されていない。バイスペシフィック抗体の第VIII因子様活性は、対応するモノスペシフィック抗体からは予測できず、試験対象の候補に何ら限定がないから、試料の調製及び試験のための期間・費用も無限になる。

また、本件各訂正によって本件各発明の技術的範囲から除かれた「抗体誘導体」（本件除外抗体の誘導体）の範囲も明確ではない。

したがって、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は、本件各発明に係る特許請求の範囲にいう「凝血促進活性を増大させる」という機能を有しているところの「抗体または抗体誘導体」全てを製造し使用できるように記載されているとはいえないから、実施可能要件に違反するものであり、本件各発明についての特許は、特許無効審判により無効とされるべきである。

【原告らの主張】

争点1において主張したとおり、当業者は本件明細書の記載及び本件出願日当時の技術常識に基づいて、過度の試行錯誤なく、「第IX a 因子に抗体が結合して第IX a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有する、第IX因子又は第IX a 因子に対する抗体及び抗体誘導体」を生産及び使用することが可能であるから、実施可能要件を満たす。

被告は、「凝血促進活性を増大させる」との記載自体が不明確であることなどから、当業者がこの機能を備えた抗体又は抗体誘導体全てを製造するためには過度の負担を強いられる旨主張するが、本件明細書に従った手順によって凝血促進活性を増大させる抗体又は抗体誘導体を作製でき、それ以上にその機序や共通の性質が開示される必要はないから、過度の試行錯誤を強いられるとはいえない。また、バイスペシフィック抗体についても、本件出願日当時の技術常識であった手法によって、過度の試行錯誤を有さずに生産及び使用することが可能であった。したがって、本件明細書の発明の詳細な説明は、実施可能要件に適合している。

(2) 争点4-2 (無効理由2 (サポート要件違反) は認められるか) について

【被告の主張】

サポート要件は、「特許請求の範囲に記載された発明が、発明の詳細な説明に記載された発明で、発明の詳細な説明の記載により当業者が当該発明の課題を解決できる
5 と認識できる範囲のものであるか否か、また、その記載や示唆が無くとも当業者が出願時の技術常識に照らし当該発明の課題を解決できると認識できる範囲のものであるか否か」という基準によって判断される。本件各発明に係る特許請求の範囲は機能的クレームに該当するところ、そのサポート要件の充足性は、特許請求の範囲全体(特許請求の範囲記載の機能を有している物全て)が発明の詳細な説明に適切に記載され
10 ているかという観点から判断される。

しかるに、本件明細書の発明の詳細な説明には、「凝血促進活性を増大させる」ために必要とされる共通の性質(例えば、配列や構造)は何ら記載されておらず、その実現手段を何ら開示していないから、当業者が、発明の詳細な説明及び出願日当時の技術常識を考慮しても、多数存在する抗体、特に第IX因子又は第IX a 因子以外の結合部
15 位の抗原が無制限に存在するバイスペシフィック抗体の中から、その占める割合が少ない「凝血促進活性を増大させる」ものを選別するためには、無制限に試験を行う必要がある。したがって、本件明細書の発明の詳細な説明に特許請求の範囲に記載された機能を有している物全てが適切に記載されているとはいえないから、本件各発明に係る特許請求の範囲は、サポート要件に違反するものであり、本件各発明についての
20 特許は、特許無効審判により無効とされるべきである。

【原告らの主張】

争点4-1において主張したとおり、本件明細書の発明の詳細な説明の記載は、実施可能要件に適合しているから、本件特許請求の範囲は、それと判断が重なり合うサポート要件に適合している。

(3) 争点4-3 (無効理由3 (明確性要件違反) は認められるか) について

【被告の主張】

明確性要件の充足性の有無は、特許請求の範囲の記載が、第三者に不測の不利益を及ぼすほどに不明確であるか否かという観点から判断されるべきである。

本件各発明は、「凝血促進活性を増大させる」という機能的な構成要件を含む機能的クレームによって記載されているが、「凝血促進活性を増大させる」との記載自体
5 が何ら定義されておらず、いかなる機序によって「凝血促進活性」が増大するのか、いずれの手法で凝血促進活性の増大を評価するのか、どの程度の上昇を必要とするのか明確ではない。また、本件明細書では複数の測定方法が使用され得るとされているところ（段落【0037】）、その測定方法によって「凝血促進活性を増大させる」か否かの評価結果が異なる結果になる。したがって、当業者は個別の場面で具体的に測
10 定方法及び条件並びに判定基準を選択することができず、特許請求の範囲の記載が第三者に不測の不利益を及ぼすほどに不明確である。

また、本件各訂正によって本件各発明の技術的範囲から除かれた「抗体誘導体」（本件除外抗体の誘導体）の範囲が明確ではない。

したがって、本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、明確性要件に違反するも
15 のであり、本件各発明についての特許は、特許無効審判により無効とされるべきである。

【原告らの主張】

争点1において主張したとおり、「凝血促進活性を増大させる」との文言は、「第IX
a 因子の凝血促進活性を増大させる」と解釈され、当業者は技術常識から測定方法及
20 び条件並びに判定基準を適宜選択できる。また、当業者がその機序を認識する必要はない。したがって、本件各発明に係る特許請求の範囲の記載は、第三者に不測の不利益を及ぼすほどに不明確であるということはなく、明確性要件に適合している。

(4) 争点4-4（無効理由4（訂正要件違反）は認められるか）について

【被告の主張】

25 本件各訂正のうち本件各発明に係る部分は、いずれも新規事項の追加に当たり、特許法126条5項に違反するから、本件各発明についての特許は、特許無効審判によ

り無効とされるべきである。

【原告らの主張】

本件各訂正は、いずれも訂正要件（特許法126条1項ただし書1号，5項，6項及び7項所定の各要件）を満たしている。

5 **第4 当裁判所の判断**

1 本件各発明の意義について

(1) 本件明細書の記載

本件明細書の発明の詳細な説明には、おおむね以下のとおりの記載がある（甲4。図面については、別紙特許公報を参照。）。

10 ア 本件各発明の属する技術分野

「【0001】

本発明は、第IX因子／第IXa因子－抗体および抗体誘導体に関する。」

イ 従来技術

「【0003】

15 活性化された第IX因子（FIXa）および活性化された第VII因子（FVIIa）の複合体による第X因子の活性化は、凝固における重要な工程である。この複合体の成分の非存在またはその機能の妨害は、血友病と呼ばれる血液凝固障害に関連する…。血友病Aは、第VII因子活性の（機能的）欠如を示すが、血友病Bは、第IX因子活性の欠如によって特徴付けられる。現在は、血友病Aの処置は、第VII因子濃縮物の投与による補充療法を介してもたらされる。しかし、約20～30%の血友病Aの患者は、第VII因子インヒビター（すなわち、第VII因子に対する抗体）を発生させ、それによって投与された第VII因子調製物の効果が阻害される。第VII因子を抑制する患者の処置は、非常に困難かつ危険性を含み、そして従来はこれらの患者を処置するために限定された数の処置しか存在しなかつた。」

25

ウ 本件各発明が解決しようとする課題

「【0004】

低いFV III インヒビターレベルを有する患者の場合において、高用量の第V III 因子をこのような患者に投与して、従って第V III 因子に対する抗体を中和することは、高価であるが可能である。次いで、インヒビター抗体を中和するために必要量を超える量の第V III 因子は、うっ血作用を有する。多くの場合において、脱感作がもたらされ得、次いでその上に、標準的な第V III 因子処置を再び適用し得る。しかし、大量の第V III 因子を必要とするこのような高用量第V III 因子処置は多大な時間を必要とし、そして重篤なアナフィラキシーの副反応を伴い得る。

...

【0005】

さらなる高コストの方法は、免疫グロブリン（プロテインA、プロテインG）または固定化された第V III 因子に結合するレクチン上の、特別な体の免疫吸着（extra corporeal immunoadsorption）を介して第V III 因子インヒビターを除去する工程を包含する。この処置の間、患者はアフェレーシス器械に連結されなければならないので、この処置はまた、患者への大きな負担となる。この方法においてはまた、急性の出血を処置することはできない。」

エ 本件各発明の目的

「【0010】

（発明の要旨）

血友病患者の処置において生じ得る可能な危険性および副作用の観点から、FV III を抑制する患者の有効な処置を可能にする治療の必要性が存在する。そのため、第V III 因子を抑制する患者についての特定の利点を有する、血液凝固障害の処置のための調製物を提供することが本発明の目的である。」

オ 課題解決手段

「【0007】

血液凝固の脈管内系において、最後の段階は第X因子の活性化である。この反応

は、第V I I I a 因子の第 I X a 因子への結合，ならびに第 I X a 因子，第V I I I a 因子，第X因子およびリン脂質からなる「テナーゼ（t e n a s e）」複合体の形成によって刺激される。F V I I I a の結合なしでは，F I X a は酵素活性を示さないか，またはF Xと比較してほんのわずかの酵素活性しか示さない。」

5 「【0011】

本発明に従って，この目的は，第V I I I a 因子補因子活性または第 I X a 因子活性化活性を有し，そして第 I X a 因子の凝血促進活性における増加を導く，第 I X 因子／第 I X a 因子に対する抗体または抗体誘導体の使用を通して達成される。驚いたことに，本発明の第 I X 因子／第 I X a 因子－活性化抗体または抗体誘導体の作用は，インヒビター（例えば，第V I I I 因子／第V I I I a 因子に対するインヒビター）の存在によっては反対方向に影響されないが，代わりに，この場合は第 I X a 因子の凝血促進活性がまた増加される。」

カ 本件各発明の効果

「【0012】

15 本発明のさらなる利点は，本発明に従う調製物の投与が，F V I I I を抑制する患者の場合でさえも，第V I I I 因子または第V I I I a 因子の非存在においても迅速な血液凝固を可能とすることである。驚いたことに，これらの因子はまた，第V I I I a 因子の存在下においても有効である。」

キ 抗体又は抗体誘導体の産生方法

20 「【0030】

（産生の方法）

本発明の抗体は，先行技術から公知の方法によって調製され得る（例えば，慣例的なハイブリドーマ技術によってかまたはファージディスプレイ遺伝子ライブラリー，免疫グロブリン鎖混合の方法もしくはヒト化技術によって）…。本発明の抗体および抗体誘導体の産生は，例えば，慣例的なハイブリドーマ技術によって行なわれる…。本発明に従って，ヒトおよび非ヒト種（例えば，ウシ，ブタ，サル，ニワ

トリおよびげっ歯類（マウス，ラット））はまた，ハイブリドーマ技術のために使用され得る。通常，免疫競合 B a l b / c マウスまたは F I X 欠損マウスは，使用され得る…。免疫化は，例えば，第 I X 因子，第 I X a α 因子または完全に活性化された第 I X a β 因子，またはそのフラグメントで影響され得る。」

5 ク 凝血促進活性の評価方法

「【0013】

従って，本発明に従う抗体および抗体誘導体は，F V I I I 補因子様の活性を有し，これは，2時間のインキュベーション後の F V I I I アッセイ（例えば，COATE
S T（登録商標）アッセイまたはイムノクロム（Immuno chrom）試験）に
10 おいて，少なくとも3のバックグラウンド（基本的ノイズ）対測定値の比を示す。こ
の比の計算は，例えば，2時間のインキュベーションの後に，以下のスキームに従っ
て達成され得る：

【0014】

【数1】

$$\frac{\text{抗体測定 (OD 405) - 因子からのブランク値}}{\text{マウス-IgG-測定 (OD 405) - 因子からのブランク値}} > 3$$

15

「【0037】

本発明の抗体および抗体誘導体の精製はまた，先行技術で記載された方法によつて
行なわれ得る（例えば，硫酸アンモニウム沈殿，アフィニティー精製（プロテインG
セファロース），イオン交換クロマトグラフィー，またはゲルクロマトグラフィーに
20 よつて）。本発明の抗体および抗体誘導体が，第 I X 因子／第 I X a 因子に結合し，第
I X a 因子の凝血促進性活性を増加するかまたは第 V I I I 因子様活性を有するこ
とを示すための試験方法として，以下の方法は使用され得る：一工程凝血試験（M i
k a e l a s s o n および O s w a l d s o n, S c a n d. J. H a e m a t o l.,

tory Manual)」、Cold Spring Harbor Laboratory, 1988)に記載されるように用いられる。」

「【0024】

本発明に従うヒト化抗体は、好ましくは、ヒト抗体の構造、またはそのフラグメントの構造を有し、そして治療的適用（例えば、患者（好ましくは、第VIIII因子を抑制する患者）における凝固障害の処置）のために必要な特徴の組み合わせを含む。」

「【0026】

二重特異性抗体は、1つの単一分子内に2つの異なった結合特異性を有する、高分子のヘテロ二機能性架橋である。この群には、例えば、二重特異性 (b s) I g G, b s I g M-I g A, b s I g A-二量体, b s (F a b')₂, b s (s c F v)₂, ダイアボディー (d i a b o d i e s), および b s b i s F a b F c が属する…。」

コ 実施例の記載

15 (ア) 実施例 1

段落【0043】ないし【0046】には、おおむね、マウスを第IX因子又は第IX a 因子のいずれかで免疫化し、第IX因子又は第IX a 因子に対する抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を産生した旨の実施例が記載されている。

(イ) 実施例 2

20 段落【0047】ないし【0055】には、おおむね、ハイブリドーマ細胞を色素形成アッセイでスクリーニングし、第VIII因子様活性を有する抗体を産生するものを選択した旨の実施例が記載されている。

(ウ) 実施例 3

25 段落【0056】ないし【0061】には、おおむね、実施例 2 で得られた第VIII因子様活性を有する抗体を含むハイブリドーマ上清について、ELISAによって第IX因子又は第IX a 因子に対する活性を確認した旨の実施例が記載されている。

(エ) 実施例 4

「【0062】

(実施例 4 : 色素形成 F V I I I アッセイにおいて F V I I I 様活性を示す抗 F I X / F I X a 抗体)

5 いくつかの抗 F I X / F I X a 抗体産生ハイブリドーマクローンを、4回までサブクローニングし、そして得られるモノクローナルハイブリドーマ細胞株を使用して、モノクローナル抗体含有上清を産生した。これらの上清由来の I g G アイソタイプ抗体を、アフィニティーカラムで精製し、そして T B S に対して透析した (上記を参照のこと)。I g M 抗体を、精製していない上清画分として使用した。以下の実験を、以下
10 下の 2 セットの代表的な抗体を使用して行った : 1 9 3 / A D 3 および 1 9 8 / A C 1 / 1 (I g G アイソタイプ、抗体 1 9 8 / A C 1 / 1 は、親 1 9 8 / A C 1 ハイブリドーマクローンからの調製物であり、すなわち、1 9 8 / A C 1 細胞を含む (凍結した) ウイルスが、培養され、そして抗体が産生される。次いで、この上清を、これらの実験のために使用する) ならびに 1 9 6 / A F 2 および 1 9 6 / A F 1 (I g M
15 アイソタイプ) (図 6 A および図 6 B)。簡単に言えば、モノクローナル抗体を含むサンプル (精製されていないハイブリドーマ上清、または示される場合には、特定の量の F I X 特異的抗体) の 2 5 μ l のアリコートをし、マイクロタイタープレートウェルに移し、そして 3 7 $^{\circ}$ C に昇温させた。色素形成基質 (S - 2 2 2 2) , 合成トロンビンインヒビター (I - 2 5 8 1) , 第 I X a 因子 (F I X a) および F X を、滅菌水中で
20 再形成し、そして F I X a / F X を、供給者のプロトコルに従って、リン脂質と混合した。1 反応あたり、5 0 μ l のリン脂質 / F I X a / F X 溶液を、2 5 μ l の C a C l ₂ (2 5 m M) および 5 0 μ l の基質 / インヒビターカクテルと混合した。反応を開始させるために、1 2 5 μ l のプレミックス (p r e m i x) を、マイクロタイタープレート中のモノクローナル抗体溶液に添加し、そして 3 7 $^{\circ}$ C でインキュベート
25 した。4 0 5 n m および 4 9 0 n m における、サンプルの吸光度を、種々の時点において (5 分 ~ 6 時間) , 試薬ブランク (ハイブリドーマ上清の代わりに細胞培養培地)

に対して、L a b s y s t e m s i E M S R e a d e r M FTMマイクロタイタープレートリーダーによって、G E N E S I STMソフトウェアを使用して、読み取った。」

(オ) 実施例 5

5 「【0065】

(実施例 5 : 抗 F I X / F I X a 抗体により示される F V I I I 様活性は、第 X a 因子を産生し、そしてリン脂質、F I X a / F X および C a²⁺ に依存性である。)

第 V I I I 因子活性は、通常、色素形成アッセイおよび/または A P T T に基づく凝固アッセイを用いて、決定される。両方の型のアッセイは、F V I I I a / F I X a により媒介される第 X a 因子産生に依存する。色素形成 F V I I I アッセイの場合
10 には、産生される第 X a 因子は、引き続いて色素形成基質と反応し、これは、分光学的に (例えば、E L I S A リーダーにおいて) モニタリングされ得る。A P T T に基づく凝集アッセイにおいては、遊離の第 X a 因子が、リン脂質表面における F V a と組み合わさって、いわゆるプロトロンビナーゼ複合体となり、そしてプロトロンビン
15 をトロンビンへと活性化させる。トロンビンは、次に、フィブリン産生を生じ、そして最終的に、凝固の形成を生じる。これら 2 つのアッセイ系の中心は、F V I I I a / F I X a 複合体による第 X a 因子の産生である。」

「【0067】

色素形成基質 S - 2 2 2 2 の容易に測定可能な切断により判断する場合の、I g M
20 抗 F I X / F I X a 抗体 1 9 6 / A F 2 により示される F V I I I 様活性による、第 X a 因子の産生における第 I X a 因子刺激の結果 (「16 mU F V I I I」) と「196 / A F 2」) とを比較のこ) を、図 7 A に示す。第 X a 因子活性は、F X a 特異的インヒビター「P e f a b l o c X a (登録商標)」により効果的にブロックされ (「196 / A F 2」) と「196 / A F 2 35 μM P e f a b l o c X a (登録商標)」) とを比較のこ))、このことは、実際に F X a が産生されたことを示す。
25

【0068】

同じ実験を、クローン198/AM1の精製したIgG調製物を使用して、実施した(図7B)。精製されたIgGをTBSで希釈し、最終濃度を0.4mg/mlおよび25μl(すなわち、合計10μg)とし、マイクロタイタープレートウェルに移し、そして37℃に昇温させた。ポジティブコントロールとして、6mUの血漿由来FVIIを使用した。10μgの非特異的マウスIgG(Sigma, I-5381)は、ネガティブコントロールとして作用した。このアッセイを、上記のように実施した。」

(カ) 実施例6

「【0073】

10 (実施例6:特定の抗FIX/FIXa抗体は、FIXaの存在下において凝血原である)

正常なホメオースタシスの間、FIXはまず、組織因子(TF)/第VIIa因子経路によってか、または後に活性化第XI因子(FIXa)によってかのいずれかで活性化となる。その活性化後、FIXaは、活性化FVIIとの膜結合複合体において、血小板表面上で会合する。第XIa因子は単独では、FXに対する酵素活性をほとんどまたは全く有さないが、FVIIaの存在下では、高度に活性となる。特定の抗FIX/FIXa抗体が、FVII様活性を有し、従って、FVIIを欠損したヒト血漿における凝血原であることを実証するために、以下の実験を行った。…」

20 (キ) 実施例7

「【0076】

(実施例7:抗FIX/FIXa抗体は、FVIIインヒビターおよびFIXaの存在下において凝血原である)

標準的なFVII置換療法の重篤な合併症が、FVIIに対する同種抗体の発達であり、これは、FVIIの中和へと導き、そして患者の血液が凝固しないという状態に導く。

【0077】

特定の抗F I X a抗体が、F V I I Iインヒビターの存在下においてさえ、F V I I I様活性を有するということを実証するために、以下の実験を行った。異なる量の抗体193/AD3またはコントロールとしてのマウスI g Gを、標準的なA P T T

5 に基づく一段階凝固アッセイにおいて使用した。簡潔には、100 μ lの抗体サンプルを、100 μ lのF V I I I欠損血漿（図10A）またはF V I I Iインヒビター血漿（インヒビター効力400BU/ml）（図10B）のいずれか、および100 μ lのD A P T T I N試薬と共に、K C 1 0 A凝固分析装置においてインキュベートした。さらに、総量50ngの活性化F I X aを、反応混合物に含ませた。4分間のイ

10 ンキュベーション後に、100 μ lのC a C l ₂（25mM）を添加することによって、反応を開始した。等価な条件を確実にするために、F V I I I欠損血漿およびF V I I Iインヒビター血漿を使用する実験を、並置して実施した。この結果を、図10Aおよび10Bに示す。実施例6において既に示したように、F V I I Iインヒビターの存在下で抗体193/AD3を補充したサンプルには、明らかな凝固時間の用

15 量依存的減少が存在する。」

(ク) 実施例8

「【0078】

（実施例8：抗F I X / F I X a抗体は、欠損性F V I I IおよびF I X aの存在下において凝血原である）

20 特定の抗F I X a抗体が、欠損性F V I I Iの存在下においてF V I I I様活性を有することを実証するために、以下の実験を実施し得る。…」

(ク) 実施例9

「【0079】

（実施例9：F I X aの存在下において凝血原活性を有する抗F I X / F I X a抗体は、ヒトF I X aとウシF I X aとの間を識別する）

25

198回目の融合実験から選択されたF I X / F I X a特異的モノクローナル抗

体を、個々のハイブリドーマ上清から精製し、そして実施例3に記載のように定量した。これらの抗体を、改変された一段階凝固アッセイ（実施例6に記載のような）において分析した。そしていくつかは、凝血原活性を示した。」

「【0081】

5 図11は、50 ngのヒトFIX α の添加あり（+）および添加なし（-）でモノクローナル抗体198/A1, 198/B1, および198/AP1によって示されたFVII様活性の時間経過を示す。非特異的ポリクローナルマウスIgGを、コントロールとして使用した。198/A1および198/B1は、凝血原活性を示す（実施例6における198/AD3と類似）が、198/AP1は示さない。抗体
10 198/BB1は、同じ活性パターンを有した（データは示さず）。」

(コ) 実施例10

「【0083】

(実施例10: 抗FIX/FIX α 抗体から誘導された抗体誘導体の構造および凝血原活性; ハイブリドーマ細胞株193/AD3, 193/K2, 198/A1および
15 198/B1 (クローンAB2) からの抗体可変ドメインのサブクローニング) …」

「【0084】

…結果として生じたベクターをpDAP2-193/AD3 scFv, pDAP2-198/A1 scFv, pDAP2-198/AB2 scFv (抗体198/B1由来) およびpDAP2-193/K2 scFvと命名した。これらは、モノ
20 クローナル抗体193/AD3, 198/A1, 198/AB2 (抗体198/B1由来) および193/K2のVH遺伝子およびVL遺伝子をコードする。…」

(カ) 実施例11

「【0089】

(実施例11: 抗FIX/FIX α 抗体のCDR3領域由来のペプチドの凝血原活
25 性) …」

「【0094】

このような研究の原理を、抗体198/A1および198B/1のCDR3_H領域由来の一連のペプチドによって例示する。それぞれ、元のペプチドA1（表2を参照のこと）は、抗体198/A1のCDR3_H領域に由来し、そしてペプチドB1は、抗体198B/1のCDR3_H領域由来に由来する（実施例10、図16および
5 17を参照のこと）。…」

「【0105】

図20は、ペプチドA1/3-Rdの変化されない色素形成活性を実証する。12
μMの最終濃度のペプチドまたは緩衝液コントロール（IZ）を、2.3nMのヒト
FXa（+）の存在下でインキュベートした。ペプチドA1/3およびA1/3-
10 Rdの色素形成活性は、実質的に変化されないことが示され、そしてこの色素形成ア
ッセイにおいてほぼ同一の結果を生じた。A1/3のスクランブルバージョン、A1
/5および緩衝液は、有意なFXa生成を生じなかった。」

(シ) 実施例12

「【0123】

15 (実施例12：FVIIインヒビター血漿における抗FX/FXa抗体のCDR3領域から得られるペプチド誘導体の凝血促進活性)

FVIIインヒビター血漿におけるペプチドA1/3の凝血促進活性についてアッセイするために、以下の実験を実行した。…」

(ス) 実施例13

20 「【0125】

(実施例13：196/C4 IgMのIgG1への変換)

いくつかのIgM抗体は高FVII様活性を色素形成アッセイにおいて示すので、このようなIgM抗体をIgG抗体に（Fab, F(ab)₂, scFvなど
のような抗体誘導体もまた産生され得るが）変換させようと試みた。…」

25 (セ) 実施例14

「【0130】

(実施例14：抗F I X a抗体によるF I X aアミド分解活性の活性化：)

「…F I X a基質の特異的切断を，E L I S Aリーダーにおいて405nmでモニターした。抗F I X抗体の存在は，F I X aのアミド分解活性を少なくとも2倍増大した。図24は，抗体198/B1（図24A）および抗体198/AF1（図24
5 B）の存在下でのF I X aのアミド分解活性の増加を示す。」

(ソ) 実施例15

「【0131】

(実施例15：抗F I X/F I X a抗体由来のF a bフラグメントによって示されるF V I I I様活性)

10 抗F I X/F I X a抗体のF a bフラグメントを，標準的プロトコルに従って調製し，そして精製した。…」

(タ) 実施例16

「【0133】

15 (実施例16：抗F I X/F I X a抗体のおよびE. c o l iアルカリホスファターゼのs c F vフラグメント間の融合タンパク質によって示されるF V I I I様活性)

抗体198/B1（サブクローンAB2）の単鎖F vフラグメント（実施例10を参照のこと）を，p D A P 2ベクター系を用いてE. c o l iアルカリホスファターゼのN末端に融合した…」

20 (チ) 実施例17

「【0134】

(実施例17：二価のミニ抗体によって示されるF V I I I様活性)

25 二価のミニ抗体を得るために，抗体198/B1（サブクローンAB2）のs c F vフラグメントを，p Z i p 1ベクター系を用いて両親媒性らせん構造に融合した…」

(ツ) 実施例18

「【0139】

(実施例18:抗FIXa/FIX抗体scFvフラグメントによって示されるFVII様活性)

抗体198/B1(サブクローンAB2)の単鎖Fvフラグメントならびに抗体
5 #8860のscFvフラグメントを、pMyHis6ベクター系を用いて発現
させた。…」

(2) 本件各発明の意義

以上の本件明細書の発明の詳細な説明の記載によれば、本件各発明の意義は、大要、
以下のとおりのもものと認められる。

10 すなわち、従来の血友病Aの患者の処置は、欠如又は不足した第VIII因子の不足を補
うために第VIII因子濃縮物の投与による補充療法であった(段落【0003】)。しかし、
補充療法には、第VIII因子インヒビターを生じさせる患者に対する処置が非常に困難か
つ危険性を含んでおり(段落【0003】)、そのような患者に対する処置としては、
高用量の第VIII因子を投与するなどのいくつかの治療方法が存在するが、高価である
15 (段落【0004】、【0005】)、多大な時間を必要とする(段落【0004】)、重
篤な副反応を伴い得る(段落【0004】)、患者への負担が大きい(段落【0005】)
等の問題点があった。本件各発明の目的は、第VIII因子を抑制する患者についての特定
の利点を有する、血液凝固障害の処置のための調製物を提供することであり(段落【0
010】)、これを、第IX因子又は第IXa因子に結合して第IXa因子の凝血促進活性を
20 増大させる抗体又は抗体誘導体によって達成するというものである(段落【001
1】)。

そして、抗体又は抗体誘導体は、具体的には、第IX因子又は第IXa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)を作製し(実施例1ないし3)、これを
色素形成アッセイ等の方法で凝血促進活性の程度を評価し(実施例4ないし9,14)、
25 そのモノクローナル抗体(モノスペシフィック抗体)から様々な抗体誘導体(例えば、
CDR3領域由来ペプチド及びその誘導体(実施例11,12)、キメラ抗体(実施例

13), F a b フラグメント (実施例 15), 単鎖抗体 (s c F v。実施例 10, 16, 18), ミニ抗体 (実施例 17) を作製するものである。

2 被告製品の構成等について

(1) 被告製品の構成

5 被告製品は、別紙被告製品説明書及び「被告製品のアミノ酸配列」記載のアミノ酸配列を有する非対称型バイスペシフィック抗体であり、抗体の中でも I g G に分類される。被告製品は、2つの抗原結合部位を有し、その一方が第IX a 因子を認識し、他方が第X 因子を認識する。(甲 23, 乙 28, 38, 弁論の全趣旨)

(2) 被告製品の開発経緯

10 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IX a 因子抗体は、ヒト第IX a 因子に特異的に結合し、かつ、第IX a 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、X B 12 / S B 04 であるが、これは第VIII因子補因子活性を有さない
15 モノスペシフィック抗第IX a 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IX a 因子抗体は、第IX a 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IX a 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
20 ペシフィック抗体の第VIII因子補因子活性は、抗第IX a 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IX a 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IX a 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
25 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。）。

(2) 被告の実験結果（乙 36， 38）について

ア 乙 38 は，被告が作製した，左右のアームがいずれも被告製品の第 IX a 因子に
5 結合するアームで構成されたモノスペシフィック抗体（Q h o m o）について，血液
凝固第 VIII 因子活性測定用の色素形成アッセイキットを用いて，凝血促進活性の増大の
程度を評価したものである。その結果，Q h o m o のネガティブコントロールとの比
は，1.36 から 1.48 であった（なお，被告製品の同数値は●省略●から●省略
●であった。）。

10 イ 乙 36 は，被告製品及び Q h o m o 等について，第 IX a 因子による第 X 因子活
性化反応における酵素反応速度論解析を行った実験結果である。

原告らは，この実験結果において，Q h o m o は，ブランクと比較して，Km（ミカ
エリス・メンテン定数）が低値，kcat（酵素反応速度）が高値，kcat/Km（酵素反応
効率）が高値，すなわち，基質（第 X 因子）に対する親和性が高く，生成速度が速く，
15 酵素反応効率が高いことが示されていることから，Q h o m o は，第 IX a 因子（酵素）
の凝血促進活性を増大させるものであると主張する。

しかし，本件明細書には，「凝血促進活性を増大させる」と評価するための指標とし
て，酵素反応速度論的解析は挙げられていない上，凝血促進活性の増大と酵素反応速
度論解析との関係は記載も示唆もされていないから，これらの値をもって，本件各発
20 明にいう「凝血促進活性を増大させる」と直ちに評価することはできない。しかも，
基質に対する親和性，生成速度，酵素反応効率がどの程度向上すれば，「凝血促進活
性を増大させる」と評価できるのかについての技術常識は何ら示されていない。むしろ，
乙 36 のポジティブコントロール（第 VIII a 因子）の数値と比較すると，Q h o m o の
数値は，ブランクの値と極めて近いものであるから，同実験結果をもって，Q h o m
25 o が「凝血促進活性を増大させる」抗体であるとは認めることはできない。

ウ 原告らは，被告が発表した被告製品についての論文（甲 110，甲 112）に

よれば、被告自身、被告製品が第IX a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有していることを自認している旨主張する。しかし、被告製品が第IX a 因子の凝血促進活性を増大させる作用を有しているとしても、被告製品とQ h o m oとは異なる構造なのであるから、Q h o m oが凝血促進活性を増大させる抗体であると認めることはできない。

(3) 原告らの実験結果（甲114, 163, 164）について

ア 甲114は、原告らが作製した、Q h o m oと同一のアミノ酸配列を有する抗IX aモノスペシフィック抗体（M o n o B M）を使用し、ミカエリス・メンテン式による酵素基質反応のパラメータ（カインेटィックパラメーター）を算出し、また、A P T Tの測定を行い、凝血促進活性の増大の程度を測定した実験結果である。甲163は、表面プラズモン共鳴（S P R）現象を利用したBiacoreシステムを用いて、M o n o B M等がヒト第X因子およびウシ第X因子に結合する様子を測定した実験結果である。また、甲164は、TECHNOCHROM キット（ヒト第IX a 因子とウシ第X因子を含む）にヒト第X因子を添加して、被告製品とM o n o B Mの経時的な吸光度変化を測定した実験結果である。

イ 原告らは、これらの実験結果に基づき、Q h o m oが凝血促進活性を増大させる抗体である旨（甲114）、被告製品の凝血促進活性の増大は第IX a 因子に結合するアームのみの寄与によってもたらされたものである旨（甲163, 164）を主張する。

しかし、乙79, 80では、低分子の有効成分とは異なり、バイオ医薬品（抗体医薬品もこれに含まれる。）では、バイオシミラーの先発医薬品との同一性を担保することは困難である旨述べられており、乙92では、M o n o B MとQ h o m oとは同一であるとはいえないとの意見が述べられているから、上記実験結果（甲114, 163, 164）をもって、M o n o B MとQ h o m oとが同一であると認めることはできず、それを前提にしてQ h o m oが凝血促進活性を増大させる抗体であるとか、被告製品の第IX a 因子に結合するアームのみが凝血促進活性を増大させるものであ

ると認めることはできない。

これに対し、原告らは、甲162を根拠に、触媒酵素活性を特定するのに必要な情報はアミノ酸配列に含まれており、配列が高次構造を特定するという原理の一般性が確立されているから、アミノ酸配列が同一であれば高次構造まで同一であり、Mon
5 o BMとQ h o m oは同一である旨主張する。しかしながら、同号証50頁には、「同様の再折りたたみの実験は、多くの他のタンパク質においても行われた。多くの場合、天然の構造は最適な条件下で再現された。しかしながら、タンパク質によっては再び効率よく折りたたまれないものもある。」とされており、高次構造が再現されるのは「最適な条件下」であって、しかも、再現されない場合もあるとされているのである
10 から、アミノ酸配列が同一であれば高次構造まで同一であるとは必ずしもいえない。

3 本件出願日当時の技術常識について

(1) 第IX因子又は第IX a 因子に対するバイスペシフィック抗体の作製法は、本件出願日当時に複数知られており、その中でも、クワドローマ技術は簡便な方法であり、本件出願日当時の当業者にとって、合理的な時間および努力の範囲内でバイスペシ
15 イック抗体を作製できる手法であった。バイスペシフィック抗体を産生するクワドローマを融合し及び選択する種々の方法及びプロトコルは、1999年において、利用可能であり、良好に確立され、二重特異性のI g G分子を作製するのに幅広く用いられていた。(本件明細書段落【0026】、甲97、甲140の1)。

したがって、当業者は、本件出願日の技術常識から、第IX因子又は第IX a 因子に対
20 するバイスペシフィック抗体を作製可能であったと認められる。

(2) 前記2(2)で説示したとおり、モノスペシフィック抗第IX a 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IX a 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
25 (乙55、57、75参照)。

しかし、モノスペシフィック抗体からバイスペシフィック抗体に変換するとき、第

IX因子又は第IX a 因子に対する結合部位は1 価になるが、1 価でも凝血促進活性を増大させる効果がある(本件明細書実施例1 0ないし1 2, 1 5, 1 6, 1 8)。そして、バイスペシフィック抗体の2つの抗原間で立体干渉が生じない限り、モノスペシフィック抗体の活性は維持される(甲1 4 0の1)。第IX因子又は第IX a 因子以外の結合部位が第X因子である場合を想定すると、本件出願日当時、第IX a 因子と第X a 因子の構造が明らかとなっており、第IX a 因子と第X a 因子の立体構造からすると、当業者は、第IX a 因子と第X因子に結合するバイスペシフィック抗体で、第IX a 因子結合部位の活性に対する干渉は起こりにくいと予測できる(甲1 4 0の1)。

したがって、当業者は、本件出願日の技術常識から、第IX因子又は第IX a 因子に対するモノスペシフィック抗体から誘導されたバイスペシフィック抗体が、モノスペシフィック抗体が有する凝血促進活性を増大させる作用を維持できると予測できたと認められる。

4 争点1 (被告製品は本件各発明の技術的範囲に属するか) について

(1) 本件特許請求の範囲の請求項1 (本件発明1に係る特許請求の範囲)の記載は、「第IX因子または第IX a 因子に対する抗体または抗体誘導体であって、凝血促進活性を増大させる、抗体または抗体誘導体(ただし、抗体クローンA H I X - 5 0 4 1 : H a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s 社製、抗体クローンH I X - 1 : S I G M A - A L D R I C H 社製、抗体クローンE S N - 2 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製、および抗体クローンE S N - 3 : A m e r i c a n D i a g n o s t i c a 社製、ならびにそれらの抗体誘導体を除く)。」であり、請求項4 (本件発明4に係る特許請求の範囲)は請求項1を引用している。ここで、「凝血促進活性を増大させる」との記載の意義については、本件明細書においてこれを定義した記載はない上、「血液凝固障害の処置のための調製物を提供する」(段落【0 0 1 0】)という本件各発明の目的そのものであり、かつ、本件各発明における抗体又は抗体誘導体の機能又は作用を表現しているのみであって、本件各発明の目的又は効果を達成するために必要な具体的構成を明らかにしているものではない。

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。

したがって、特許請求の範囲が上記のように抽象的、機能的な表現で記載されている場合においては、その記載のみによって発明の技術的範囲を明らかにすることはできず、上記記載に加えて明細書及び図面の記載を参酌し、そこに開示された具体的な構成に示されている技術思想に基づいて当該発明の技術的範囲を確定すべきである。ただし、このことは、特許発明の技術的範囲を具体的な実施例に限定するものではなく、明細書及び図面の記載から当業者が実施し得る構成であれば、その技術的範囲に含まれるものと解すべきである。

(2) そこで、本件明細書において開示された具体的な構成に示されている技術思想について検討する。

ア ある抗体が、第IX因子又は第IX a 因子に結合し、第IX a 因子の凝血促進活性を増加するか又は第VIII因子様活性を有することを示すための試験方法としては、凝血試験や色素形成試験等があり、これらによって評価が可能である（段落【0013】、【0014】、【0037】、【0065】）。そして、第IX a 因子に対する抗体をスクリーニングし、色素形成アッセイによって第VIII因子様活性を有するモノクローナル抗体（モノスペシフィック抗体）が複数作製されており（実施例4、9）、そのなかで第VIII因子インヒビターを有する血漿の凝血をもたらす抗体（193/AD3）も確認されている（実施例7）。よって、当業者は、第IX a 因子に対する抗体をスクリーニングすることにより、過度の試行錯誤を要することなく、一定の割合で凝血促進活性を増大

させるモノクローナル抗体（モノスペシフィック抗体）を作製できたと認められる。

また、凝血促進活性を増大させるモノクローナル抗体（モノスペシフィック抗体）からの誘導体も複数作製されているから（例えば、CDR 3 領域由来ペプチド及びその誘導体（実施例 1 1, 1 2）、キメラ抗体（実施例 1 3）、F a b フラグメント（実施例 1 5）、単鎖抗体（s c F v。実施例 1 0, 1 6, 1 8）、ミニ抗体（実施例 1 7））、
5 凝血促進活性を増大させるモノクローナル抗体（モノスペシフィック抗体）からの誘導体も作製できたと認められる。

もつとも、「凝血促進活性を増大させる」程度については、本件明細書においては、色素形成アッセイにおけるネガティブコントロールとの比が、1. 7 程度（例えば、
10 段落【0 0 8 1】・図 1 1 において、1 9 8 / A P 1 はネガティブコントロールとの比が 1. 7 程度であるが、凝血促進活性を示さないとされている。段落【0 0 6 7】・図 7 A（1 9 6 / A F 2 3 5 μ M P e f a b l o c X a（登録商標））、段落【0 0 6 8】・図 7 B（1 9 8 / A M 1 3 5 μ M P e f a b l o c X a（登録商標））も同様。）や 2 程度（段落【0 1 0 5】・図 2 0 において、A 1 / 5 はネガティブコントロールとの比が 2 程度であるが、有意な凝血促進活性はないと評価されている。）
15 の場合においても、「凝血促進活性を増大させる」とは評価されていないのであるから、「凝血促進活性を増大させる」とは、少なくともネガティブコントロールとの比が 2 程度を超える程度のものでなければならないものと解するのが相当である。そうすると、凝血促進活性の増大がわずかであるものは、「凝血促進活性を増大させる」とは
20 評価できず、その程度は、実質的なものでなければならないのであって、「凝血促進活性を増大させる」とは、少なくともネガティブコントロールとの比が 2 程度を超えており、実質的に凝血促進活性を増大させる程度の増大であることを要するものと解すべきである。

イ バイスペシフィック抗体については、本件明細書において、実施例として作製された例は記載されておらず、第 IX 因子又は第 IX a 因子に結合するアーム以外のアームが結合する対象の抗原がいかなるものかも開示されてない。しかし、バイスペシフ

5 イック抗体自体は、抗体誘導体の一態様として明記されている（段落【0019】、【0026】）。そして、凝血促進活性を増大させるモノスペシフィック抗体からの誘導体も複数作製されており（実施例10ないし13，15ないし18），本件出願日当時の技術常識によれば、第IX因子又は第IX a 因子に対するバイスペシフィック抗体を作製可能であり、第IX因子又は第IX a 因子に対するモノスペシフィック抗体から誘導されたバイスペシフィック抗体が、モノスペシフィック抗体が有する凝血促進活性を増大させる作用を維持できると予測できたと認められる。そうすると、バイスペシフィック抗体についても、モノスペシフィック抗体の活性を維持しつつ当該抗体を改変した抗体誘導体の一態様として「抗体誘導体」に含まれると解される。

10 ウ したがって、本件各発明の技術的範囲に含まれるというためには、「第IX a 因子の凝血促進活性を実質的に増大させる第IX因子又は第IX a 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ものの、バイスペシフィック抗体は「抗体誘導体」の一態様としてこれに含まれ得ると解すべきである。

15 エ 被告は、色素形成アッセイにおいてネガティブコントロールとの比が3を超えるモノスペシフィック抗体及びその誘導体に限られる旨主張する。

そこで検討するに、本件明細書には、2時間のインキュベーション後の第VIII因子アッセイにおいて、ネガティブコントロールとの比が3を超える場合には、「凝血促進活性を増大させる」と評価できる旨の記載がある（段落【0013】、【0014】）。
20 他方、本件明細書においては、凝血促進活性の検査方法について、色素形成アッセイ以外にも凝血試験などの全ての方法が使用でき（段落【0037】、【0065】）、同じ色素形成アッセイであってもインキュベーション時間が2時間ではない例も記載されている（実施例11・図18ないし20）。そうすると、本件明細書に記載された凝血促進活性の評価方法は、複数存在するということができるところ、一般に、評価
25 方法が異なればその基準が同一であるとは限らないから、本件明細書において「凝血促進活性の増大」が色素形成アッセイにおいてネガティブコントロールとの比が3を

超えるものであると一義的に決定されているとは、直ちには解することができない。

オ 原告らは、「凝血促進活性を増大させる」とは、ネガティブコントロールとの比が1を超えるものであれば十分である旨主張する。

しかし、本件明細書においては、色素形成アッセイにおけるネガティブコントロールとの比が、1.7程度や2程度の場合においても、「凝血促進活性を増大させる」とは評価されていないのであるから、ネガティブコントロールとの比が1を超えるものであれば十分であるとはいえないことは、既に説示したとおりであって、原告らの上記主張は採用することができない。

(3) 他方、第IX因子又は第IX a 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）が第IX a 因子の凝血促進活性を実質的に増大させるものでない場合には、別異に解すべきである。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IX a 因子の凝血促進活性を実質的に増大させる第IX因子又は第IX a 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所、これには、第IX a 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IX因子又は第IX a 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IX a 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。

(4) 前記(2)において説示したとおり、「凝血促進活性を実質的に増大させる」とは、少なくともネガティブコントロールとの比が2程度を超えるものでなければならぬものと解される所、前記2において認定したとおり、左右のアームがいずれも

被告製品の第IX a 因子に結合するアームで構成されたモノスペシフィック抗体（Q h o m o）の色素形成アッセイキットによって測定されたネガティブコントロールとの比は、1. 3 6から1. 4 8であったこと（乙38）からすると、Q h o m oは第IX a 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。

5 そして、被告製品は、Q h o m o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IX a 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
できる。

そうすると、被告製品は、第IX a 因子の凝血促進活性を実質的に増大させるもので
10 はないモノスペシフィック抗体から、その第IX a 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ということができるから、「第IX a 因
子の凝血促進活性を実質的に増大させる第IX因子又は第IX a 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
15 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 結論

以上によれば、その余の点について判断するまでもなく、原告らの請求はいずれ
20 も理由がないから、これらを棄却することとし、主文のとおり判決する。

東京地方裁判所民事第29部

裁判長裁判官

裁判官

5

伊 藤 清 隆

裁判官

10

西 山 芳 樹

(別紙)

当 事 者 目 録

5	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 ゲーエムバーハー
	上記兩名訴訟代理人弁護士	阿 部 隆 徳
	同	木 下 倫 子
10	同	風 間 智 裕
	同	落 合 馨
	同	加 納 正 裕
	上記兩名補佐人弁理士	壽 勇
15	被 告	中 外 製 薬 株 式 会 社
	同訴訟代理人弁護士	牧 野 利 秋
	同	飯 村 敏 明
	同	末 吉 剛
	同訴訟復代理人弁護士	星 埜 正 和
20	同訴訟代理人弁理士	寺 地 拓 己
	同 補 佐 人 弁 理 士	一 宮 維 幸

(別紙)

被 告 製 品 目 録

- 1 製品名
5 抗体（開発コード：ACE910／一般名：emicizumab）
- 2 種類
医薬品
- 3 製造者
中外製薬株式会社
- 10 4 臨床試験開始時期
遅くとも平成24年8月頃
- 5 概要
活性型第IX因子および第X因子と同時に結合するバイスペシフィック抗体

(別紙)

甲 4 特許公報添付略

(別紙)

甲 1 6 8 「【書類名】特許請求の範囲」添付略

(別紙)

被 告 製 品 説 明 書

被告製品は、開発コードをACE910、一般名を emicizumab とする抗体であつて、活性型第IX因子および第X因子と同時に結合する抗体である。

具体的には、血友病Aの治療を目的とした医薬であり、活性型第IX因子および第X因子と同時に結合することで第VIII因子様の機能を発揮し、血液凝固反応を促進するバイスペシフィック抗体（二つの抗原結合部位が異なる抗原と結合できるように設計された抗体）である。

(別紙)

被告製品のアミノ酸配列

5 H鎖として

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYDIQWVRQAPGKGLEWVSSISPSGQSTYYRREVKGRFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRTGREYGGGWYFDYWGQGLTVTVSS (「IXa 側H鎖」) 及び
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFDNNMDWVRQAPGQGLEWMGDINTRSGGSIYNEEFQDRVIMTVD
KSTDTAYMELSSLRSEDTATYHCARRKSYGYLDEWGEGLTVTVSS (「X側H鎖」)

10 のアミノ酸配列と、
共通L鎖として

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRNIERQLAWYQQKPGQAPPELLIYQASRKESGVPDRFSGSRYGTDFTL
TISSLQPEDIATYYCQYSDPPLTFGGGTKVEIK

のアミノ酸配列とを有し、

15 IX a 側H鎖及び上記L鎖に由来する抗原結合部位 (「IX a 結合部位」) は、第IX a
因子と結合し、X側H鎖及び上記L鎖に由来する抗原結合部位 (「X結合部位」) は、
第X因子と結合する抗体。