

抗体医薬品における特許

長谷川智子

Tomoko HASEGAWA

長谷川国際特許事務所パートナー・弁理士

1 はじめに

リツキサン等の1製品で売上が3,000億円以上の製品を含め25製品の抗体医薬品が世界で販売され(日本では12製品)ブロックバスターとなっている。また、抗体医薬品は合成医薬品と比べてアンタゴニストとしての創薬の容易性等から世界の大手製薬企業がこぞって参入しており、臨床試験中の抗体医薬品は200品目以上ともいわれている。

抗体医薬分野における特許は、プラットフォーム型ビジネスのための特許(技術特許)と抗体医薬品ビジネスのための特許(抗体医薬品を保護する特許)に大別できる。プラットフォーム型ビジネスは、ライセンスがビジネスの中心をなすことが多く、特許権が一種の“商品”として位置づけられる傾向にある。一方で、抗体医薬品ビジネスは直接の商品はあくまでも医薬品としての抗体であることから、特許は他者の参入排除の目的で利用される。本稿においては、各企業の事例からそれぞれのビジネスにおける特許について概観する。

2 抗体医薬品のプラットフォーム技術に関連する特許

抗体医薬品開発に必要な抗体基本技術である抗体作製方法、ヒト化方法、ヒト抗体選択方法の技術に関する特許及び当該特許に関連する各社の動きは以下の通りである。

1. 抗体製造の基本技術に関する特許

抗体医薬の基本技術のなかでも重要な位置を占める特許は、重鎖と軽鎖のそれぞれのDNAを単一の細胞に導入し、個別に発現させてイムノグロブリン重鎖及び軽鎖として別個の分子として製造させるイムノグロブリン断片の製造方法に関するGenentechの「Cabilly 2 特許」(US 6, 331, 415) (2018年12月18日に存続期間満了)である。Cabilly 2 特許は1988年6月10日に出願され、同じ発明に対するCelltechの特許(US 4, 816, 397)との間でインターフェアラ

ンス手続きに入っていたが、GenentechとCelltechが和解することにより2001年12月18日に権利が成立した。米国における特許の存続期間は、関税及び貿易に関する一般協定(GATT)に基づき1995年6月8日以降は特許出願から20年となったが、Cabilly 2 特許の出願日はこれ以前であることから旧法における特許発行日から17年が適用される。またCabilly 2 特許については、後述のCabilly 1 特許を基に再審査が請求されていたが、2009年2月23日に米国特許商標庁特許審判インターフェアランス部はCabilly 2 特許の主要なクレームを残す形で維持する通知を行い、有効に存続することとなった。

なお、Genentechは、Cabilly 2 特許のロイヤリティとして2008年1年間で3億USドルを受け取っているとの報道もある。

2. キメラ抗体及びヒト化抗体に関する特許

キメラ抗体については、ヒト以外の抗体の可変領域とヒト抗体の定常領域とを備えるキメラ抗体の製造方法に関するGenentechの「Cabilly 1 特許」(US 4, 816, 567)が出願されているが、既に存続期間は満了している。

ヒト化抗体技術については、ヒト以外の動物抗体由来のCDR(相補性決定領域)とヒト抗体由来のFR(フレームワーク領域)を備える抗体等について、英国Medical Research Council (MRC) (Aeres Biomedical社)の「Winter 特許」(US 5, 225, 539; US 6, 548, 640及びUS 6, 982, 321)、及びProtein Design Labs社の「Queen 特許」(US 5, 693, 761; US 5, 693, 762; US 5, 585, 089; US 6, 180, 370; US 7, 022, 500)がそれぞれ出願され、登録されている。なおWinter 特許は日本と欧州では2007年に存続期間が満了しており、Queen 特許は日本では審査継続中の出願が1件あり(特願2007-534539)、欧州では2009年に存続期間が満了する特許権(EP 0451216; EP 0682040)及び継続中の出願(EP 0939127; EP 1386932; EP 1477497; EP 1491556)が存在する。

ヒト化抗体技術に関連する主要な特許は、最終製品が権利範囲に含まれる基本技術に関する特許であり、ヒト化抗体医薬品の製造・販売に対して権利を主張することができる。すなわち、ヒト化抗体技術に関する特許の権利範囲に含まれる最終製品の製造販売を行う企業は当該特許のライセンスが必要となる。特に、当該技術が抗体医薬品において必須の構成をカバーする場合にはビジネス上の非常に強い権利となり、例えばMRCはヒト化抗体の特許により、2000～2006年の間に8,400万ポンドを得ていると報告されている。¹⁾

3. ヒト抗体に関する特許

ヒト抗体に関する代表的な技術として、ヒト抗体遺伝子を有するトランスジェニックマウスを利用する方法、及びヒト抗体断片を表面に提示するファージを利用する方法(ファージディスプレイ)が開発されている。ヒト抗体の基本技術は、候補となるヒト抗体を取得または選択する方法に技術的な特徴があり、この点で上述のキメラ抗体及びヒト化抗体が抗体の構造そのものに特徴があることと異なる。この技術的な特徴は特許に反映され、ヒト抗体に関するプラットフォーム型の特許は、ヒト化抗体で見られたような抗体そのものを保護するものではなくヒト抗体遺伝子を選択する方法等を保護するものであることから、ビジネス上も候補抗体選択の技術利用に対するライセンスとして利用されている。

1) ヒト抗体産生トランスジェニックマウス

ヒト抗体産生用のトランスジェニックマウスとして実用化されているものには、AbgenixのXenoMouse及びMedarexのHuMAb-Mouse等がある。

①Abgenix—XenoMouse XenoMouseはYAC(yeast artificial chromosome)を用いてサイズの大きい抗体遺伝子を導入する技術を利用している。XenoMouseは、もともとCell Genesys(AbgenixはCell Genesysから1996年にスピアウト)と日本たばこ社のジョイントベンチャーであったXenotech社が開発したものである。1999年にAbgenixが日本たばこが保有するXenotechの持分を4,700万USドルで買取ることにより、Xenotechを100%子会社としている。Abgenixは、XenoMouseに関する

代表的な特許として、「少なくとも遺伝子的に統合されたヒト重鎖イムノグロブリン遺伝子座の機能的部分又は遺伝的に統合されたヒト軽鎖イムノグロブリン遺伝子座の機能的部分を含み、lox siteが当該遺伝的に統合されたヒト重鎖又は遺伝的に統合されたヒト軽鎖の5'であるゲノムを備えるトランスジェニックマウス」等に関するUS7,145,056特許を保有している。なおAbgenixは、2006年3月にAmgen社により約22億USドルで買収されている。

②Medarex—HuMAb-Mouse HuMAb-Mouseは、マウスのイムノグロブリン遺伝子を相同組換で破壊し、ヒト抗体重鎖及び軽鎖の定常領域、可変領域(v)、多様性領域(d)及び結合領域(J)を含むトランス遺伝子を前核注入で導入する方法を利用する。

HuMAb-Mouseは、元は1989年に設立されたGenpharm Internationalにより開発されたが、1997年5月にMedarexがGenpharm Internationalを買収することによりHuMAb-Mouseに関する特許はMedarexが保有することとなった。

HuMAb-Mouseに関する最も基本的な特許は、co-lipofectionによる50 kb以上のポリヌクレオチドを哺乳動物細胞に導入する方法に関するUS5,981,175特許、細胞内で第1のDNAフラグメントと第2のDNAフラグメントを結合させ50 kb以上のDNAとして当該細胞の遺伝子に組み込む方法に関するUS5,612,205特許、内因性の重鎖及び軽鎖遺伝子座が機能的に欠失しヒト重鎖イムノグロブリンのトランス遺伝子等を有するトランスジェニックマウスを抗原で免疫して、ヒト抗体を得る方法に関するUS5,814,318、及びUS5,545,806特許等がある。

③クロスライセンス 1994年にCell GenesysがGenpharm Internationalを秘密情報窃盗について提訴し、GenPharm International側が特許権侵害で逆提訴していたが、1997年にCell GenesysがGenpharm Internationalに4,000万USドルを支払い、クロスライセンスを結ぶことで和解した。この間、Genpharm Internationalは株式公開をあきらめ、さらに100人以上の従業員が7人にまで縮小している。²⁾

2) ヒト抗体断片を表面に提示するファージディスプレイ技術

①MedImmune(旧 Cambridge Antibody Tech-

nology : CAT) scFv や Fab をファージ表面へ提示させることを最初に報告した Gregory Paul Winter らの発明³⁾に基づき、ファージディスプレイとして基本的な技術に関する特許を保有している。抗体の第1または第2のポリペプチド鎖群をコードする核酸を含むベクターにリコンビネーションを起こさせ、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドの両方をコードするリコンビナントベクターを形成させる方法により製造されたりコンビナントベクター (US 6,492,160)、ウイルス等の遺伝子提示パッケージ (replicable genetic display package : rgdp) の構成物と融合した多様な抗体重鎖可変領域をコードする第1のベクター、及び多様な抗体軽鎖可変領域をコードする第2のベクターを使用し、感染性の rdgp に包まれた第1のベクターを、第2のベクターを含む宿主細胞へ感染させることにより宿主細胞へ導入し、宿主細胞内で第1及び第2のポリペプチドを発現させることにより、rgdp により提示された特異的結合ペア (specific binding pair : sbp) のライブラリーを形成することを含む sbp メンバーの製造方法 (US 5,871,907)、前記2つの方法を組み合わせた方法 (US 5,733,743) 等がある。

なお CAT 社は、2006年に AstraZeneca に買収された後、2007年10月に MedImmune 社 (2007年4月に AstraZeneca により買収) に吸収され、現在は同社の Cambridge 支部となっている。

②Dyax ヒト遺伝子を利用した抗体産生技術を保有しており、遺伝的パッケージの表面に提示したキメラタンパク質を利用したライブラリーや所望の核酸の取得方法等 (US 5,223,409, US 7,413,537 ; US 7,118,879)、ヒト抗体関連ペプチドの多様なメンバーを提示するライブラリー等 (WO 02/061071)、抗体タンパク質を改変する方法 (WO 03106639 ; US 20030232395 ; JP 2004-513452) 等、多数の特許出願を行っている。

これらの特許を基に同社は関連する技術を有する企業と積極的にライセンスを結んでおり、Abgenix, XTL Biopharmaceuticals と共同研究を行っているほか、CAT, XOMA, Affimed Therapeutics との間でクロスライセンスを結んでいる。

また、Dyax は知財を資金調達に利用しており、

2006年8月に17件の特許権又は特許出願を基としてファージディスプレイ技術に関するライセンス及び資金供給研究プログラムにより今後生じる収入の一定割合と引き換えに3,000万USドルのアップフロントを受け取る契約を投資会社の Paul Capital の Paul Royalty Fund II, L.P. (Paul Royalty) と締結している。その後、2008年8月には13件のファージディスプレイ関連特許又は特許出願を担保に Cowen Healthcare Royalty Partners, L.P. (CHRP) から5,000万USドルの融資を受け、Paul Royalty へ譲渡した権利を買い戻している。このような資金調達の方法はロイヤリティストリーム売却 (sell royalty streams) と呼ばれ、ウォールストリートジャーナル紙⁴⁾ やファイナンシャルポスト紙⁵⁾ でも取り上げられている。

③Biosite Biosite は心不全、脳卒中等の診断薬事業を行っている企業であり、2007年4月に Inverness Medical Innovations により買収された。Biosite は、Fab をコードする DNA ライブラリーのスクリーニング方法であって、バクテリオファージのコートタンパク質と融合した第1の核酸及びシグナル配列と融合した第2の核酸を宿主細胞に導入し、バクテリオファージの表面上に第1のペプチドと第2のペプチドが結合した Fab を形成させる方法 (US 5,580,717)、アフィニティーで選択したウイルスゲノムの DNA 混合物を発現ベクターに組み込み、ホストに導入して発現させることによるポリペプチドライブラリーの作成方法等 (US 2005-0158796 ; US 2003-0104477 ; US 6,555,310 ; US 6,420,113)、ヒト抗体提示ライブラリーの作成方法であって、抗原タンパク質をコードした核酸を投与したヒト抗体産生トランスジェニックマウスから得たりンパ球細胞から得た DNA を基に、抗体提示パッケージのライブラリーを作成する方法 (US 7,135,287 ; US 2003-0091995 ; WO 01/25492) 等について特許出願している。

3 個別の抗体医薬に関連する特許

1. EGF 受容体に対する抗体

EGF 受容体 (上皮成長因子受容体 : EGFR) は比較的早期にがんとの関連が明らかとなった受容体型チロシンキナーゼであり、EGFR に対する抗体が医

薬品として用いられている。例えば、cetuximab (Erbix)は、ImClone Systemsが開発したキメラ抗体で、現在イーライリリーやブリストルマイヤーズスクイブから販売されており、2008年の売上が147億USドルと報告されている。ImClone SystemsのEGFRに関する特許としては、ATCCアクセッション番号HB 11935として寄託されているモノクローナル抗体225における重鎖又は軽鎖CDRの特定の部位が置換されているヒト化抗体に関するUS 7,060,808がある。そのほか、放射線治療との併用療法(WO 99/60023)、抗体の製造方法(WO 2004/085474)、EGFRの細胞外ドメインとの複合体結晶(WO 2006/009694)、製剤(WO 2007/147001)、小児治療方法(WO 2008/014386)等の特許が出願されている。

また、同じく抗EGFR抗体であるpanitumumab (Vectibix)は、Abgenixが開発した完全ヒト抗体である。現在はAmgenがその販売を行っており、その2008年の売上は1億5,300万USドルと報告されており、武田薬品工業が2008年6月に日本で申請している。Abgenix及びAmgenは、重鎖及び軽鎖が特定の配列で定義された抗EGFR抗体に関する特許権を三極で取得している(US 6,235,883等)ほか、腎細胞がん治療薬(WO 03/099205)、エピトープに結合する抗体(WO 2005/012479)、製剤(WO 2008/045373)、*K-ras*の変異を測定することによる患者の反応性の予測方法(WO 2008/112269; WO 2008/112274)等を出願している。

そのほか、ヒト化抗EGFR抗体として、Merckと武田薬品工業がmatuzumab(EMD 72000)を共同開発していたが、評価項目について期待された結果が得られなかったため開発を中止している。Merckは同抗体に関連して、各CDRで特定した抗体(US 5,558,864; EP 531472; JP 385436)に関する特許権を保有している。

2. その他抗体に関する登録特許例

代表的なものとして、米国では新規の特定の配列のペプチドに対する抗体、元の抗体より高いADCC活性を有するバリエーション抗体、アゴニスト抗体、抗体の新規用途、結合活性が向上している抗体に関する特許等が登録されている。

4 まとめ

プラットフォーム技術を基にビジネスを行うベンチャー企業は、技術ライセンスを資金に変えて抗体医薬品開発企業へと成長する必要があることから、換金できる資産としての特許網の構築を行う戦略を採っている。また、ヒト抗体産生トランスジェニックマウスにおけるGenpharm Internationalの経験から、数多くのライセンスアウトを行うことで収益を得るというビジネスモデルは、訴訟等において時間と費用をかけて互いのビジネスを排除し合うよりも、クロスライセンスで特許問題を解決する方が企業の利益につながることを示唆している。

一方、AmgenやGenentech等の抗体医薬品開発企業の特許出願動向を見てみると、抗体そのものを幅広く保護するための出願のほか、その周辺を網羅するために奏効性を評価可能なマーカとの組み合わせ等、臨床における治療方法の多様性に応じた出願が行われている。

以上、抗体医薬品の特許状況を概説として抗体作製の基本技術または医薬品としての抗体のビジネスに寄与する特許について具体的に検討するとともに、基本技術を中心にライセンスの動向を記載した。本稿が、抗体医薬品の技術開発や製品開発の一助となれば幸いである。

なお、本文中の特許の内容に関する説明は、理解を容易にするために一部表現を変更して概略として記載している。正確なクレーム範囲等については、引用した特許等を参照して頂きたい。また、本文中の具体的な特許に関する記載はその正確性を保証するものではなく、より正確な情報が必要な場合には個別に確認頂きたい。

また、誌面の関係上、登録商標に関する表示は割愛している。本稿記載の各商品名及びサービス名については、商標登録の有無を確認の上利用されたい。

参考文献

- 1) <http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/antibody/>
- 2) *Nature Biotechnology*, 25, 1075-1077 (2007).
- 3) Winter G. et al., *Nature*, 349, 293-299 (1991).
- 4) <http://online.wsj.com/article/BT-CO-20090304-709778.html>
- 5) <http://www.financialpost.com/small-bUSIness/story.html?id=1418365>