

「乳癌再発の予防用ワクチン事件」

審決取消請求事件

本事件は、拒絶査定不服審判請求を不成立とした審決の取消訴訟であり、争点は癌ワクチン発明に対するCTL誘導剤に関する文献の引用適確性である。

平成28年(行)第10107号 審決取消請求事件

(H29/2/28: 判決言渡、口頭弁論終結日 H29/2/16)
原告: ザ・ヘンリー・エム・ジャクソン・ファンデーション・フォー・ジ・アドヴァンスメント・オブ・ミリタリー・メディシン, インコーポレイテッド
訴訟代理人 弁理士 平木 祐輔、藤田 節、菊田 尚子、内藤 由美
被告: 特許庁長官(指定代理人渡邊 潤也他)
判決: 被告敗訴判決。審決取消。訴訟費用は、被告の負担。
裁判官: 知財高裁2部
裁判長 森義之、裁判官 片岡早苗、古庄研

1. 事件の概要

発明の名称: 乳癌再発の予防用ワクチン
特許庁における手続の経緯

- H20/12/10: 優先日 (US)
- H21/12/9: 国際出願 (特願 2011-540853 号)
- H26/3/3: 補正
- H26/5/22: 拒絶査定
- H26/9/29: 審判請求 (不服 2014-19365 号)
- H27/12/7: 審決「本件審判の請求は、成り立たない。」
- H28/1/5: 審決謄本送達。

本件補正請求項:

「製薬上許容される担体、配列番号2のアミノ酸配列を有するペプチドの有効量及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を含み、配列番号3のアミノ酸配列を有するE75ペプチドを含まないワクチン組成物。」

2. 審決の要点

引用文献と本願発明には発明を特定するための事項に差異はない。

3. 原告の主張

取消事由: 引用発明は、「GP2とGM-CSFを含有し、E75と組み合わせて使用される細胞傷害性T細胞(CTL)誘導剤」と認定されるべきである。審決は、引用発明の認定を誤ったものであり、取り消されるべきである。

4. 裁判所の判断

A. 本願発明の認定

本願発明は、乳癌の再発防止のための、ペプチドワクチン組成物に関する

ワクチンは、再発性疾患の発症を予防するなどの方法として採用されているが、充実性腫瘍に対するペプチドベースの癌ワクチンの開発は、ほとんどの腫瘍抗原が自己抗原であるか、又は自己抗原に対し高い相同性を有し、厳密な免疫寛容を受けると予想されることなどからして、限られた成功しか収められなかった。

本願発明に係るワクチン組成物は、乳癌抗原であるHER2/neuに由来するGP2ペプチドと製薬上有効な担体、

更に、アジュバントとして顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)とを含み、組成物の有効量を乳癌治療後の寛解期にある被験体に投与することにより乳癌の再発が予防される。

本願発明に係るワクチン組成物は、GP2ペプチド以外の他のHER2/neu由来ペプチド、例えば免疫優性ペプチドE75を含まない。本願発明に係るワクチン組成物は、任意の手段、例えば接種又は注射により投与することができ、等濃度のペプチド及び免疫アジュバントを含み、1つの接種部位に投与してもよいし、皮膚の表面上の互いに離れた位置に投与してもよく、防御免疫が確立されるまで、月1回で約3~6回又はそれ以上投与される。

標準的な補助療法を完了した無病の高リスク乳癌患者に、500µgのGP2と125µgのGM-CSF(ペプチド群; PG)を6回の毎月接種を行ったところ、GP2に対するDTH反応の中央値は、ワクチン接種前のレベルからワクチン接種後に有意に増大した。GP2特異的CD8⁺リンパ球は、PGでは、一連の一次接種完了の6ヵ月後においてベースラインより有意に増大した。

予備試験データは、PG患者が対照のAG(アジュバント群; GM-CSF単独接種)患者と比較して再発率が約50%低減したことを示しており、これはE75+GM-CSFで処置された患者の24ヶ月に観察された再発率と同様である。より具体的には、中央値17.9ヶ月の追跡において、PGにおける再発率は、AGにおける再発率13%(3/23)と比較して7.4%(2/27)である。

B. 引用発明の認定

標準的治療後のHLA-A2型のリンパ節転移陰性乳癌患者について、臨床試験フェーズIの用量漸増安全性試験で、GP2ペプチドとアジュバントのGM-CSFを6ヵ月接種したところ(③)、全ての患者においてGP2特異的CD8⁺T細胞のレベルが増加した(⑤)。

C. 癌ワクチンについての認定

本願優先日当時、「癌ワクチン」について、以下の技術常識が存在したものと認められる。

ペプチドが「ワクチン」として有効であるというためには、①当該ペプチドが多数のペプチド特異的CTLを誘導し、②ペプチド特異的CTLが癌細胞へ誘導され、③誘導されたCTLが癌細胞を認識して破壊すること、が必要である。→ペプチドワクチンの有効性は、①から③が必要; 特に誘導CTLが癌細胞を認識し破壊することが必須と認められた。

あるペプチドにより、多数のペプチド特異的CTLが誘導されたとしても、誘導されたCTLが癌細胞を認識することができない、誘導されたCTLが癌細胞を確実に破壊するとは限らないなどの理由により、当該ペプチドに必ずしもワクチンとしての臨床効果があるということとはできない。→ペプチドのワクチンとしての臨床効果に至るまでは、幾つもの阻害要因が存在する。

D. 引用発明と本願発明の対比

引用発明は、標準治療後のHLA-A2型のリンパ節転移陰性乳癌患者について、GP2ペプチドとアジュバントのGM-CSFを6ヵ月接種したところ、全ての患者においてGP2特異的CTL細胞のレベルが増加したというものであり、GP2ペプチドがワクチンとして有効であるというために必要な、当該ペプチドが多数のペプチド特異的CTLを誘導したことを示したものである。

これに対し、本願発明は、GP2ペプチドとGM-CSF

を投与した無病の高リスク乳癌患者に、GP2特異的CTLが増大したのみならず、再発率が低減した、すなわち、誘導されたCTLが腫瘍細胞を認識し、これを破壊することによって、臨床効果があることを示したものである。

本願優先日当時、あるペプチドにより多数のペプチド特異的CTLが誘導されたとしても、当該ペプチドに必ずしもワクチンとしての臨床効果があるとはいえない、という技術常識に鑑みると、ペプチド特異的CTLを誘導したことを示したにとどまる引用発明は、本願発明と同一であるとはいえない。

E. 被告の主張についての判断

被告は、CTLが誘導されれば癌に効くという技術的事項は、本願優先日前から周知であるから、引用発明の組成物は本願発明の「ワクチン」と同一である、と主張する。

しかし、上記の本願優先日当時の技術常識を踏まえると、CTLが誘導されることは、癌ワクチンとして有効であるための前提条件であるものの、さらにCTLが癌細胞へ誘導され、癌細胞を破壊することが必要であり、そのような誘導や破壊ができない場合があるから、CTLが誘導されることと、癌ワクチンとして有効であることが技術的に同一であるとはいえない。したがって、被告の主張は、理由がない。

→引用発明はワクチンと、CTLが癌細胞に誘導され、癌細胞を破壊するという点で、十分条件満たしていない。(CTL誘導という必要条件是満たしているが・・)

また、被告は、引用文献の組成物は、フェーズIの臨床試験の結果を開示するものである上、「ワクチン」と表記されていると主張する。引用文献は、フェーズIの臨床試験の結果の概要を示すものであるが、引用発明は、上記のとおり、標準的治療後のHLA-A2型のリンパ節転移陰性乳癌患者について、GP2ペプチドとアジュバントのGM-CSFを6か月接種したところ、全ての患者においてGP2特異的CTL細胞のレベルが増加したというものであって、ペプチド特異的CTLを誘導したことを示したにとどまるものであるし、また、引用文献には「ワクチン」と表記されている箇所があるものの、「ワクチン」としての使用の可能性があることから、そのように述べたものと解されるから、引用発明が本願発明と同一であるということとはできない。

さらに、被告は、進行期の癌患者と無病の癌患者とでは、癌ペプチドワクチンが及ぼす効果が異なることが知られていたから、進行期の癌患者に関する知見である、E75を用いた場合に誘導されたCTLが腫瘍細胞を認識できなかったことを理由として、GP2を用いた場合である引用発明において、無病の癌患者における誘導されたCTLが、腫瘍細胞を認識できない理由とはならず、かえって、無病のリンパ節陰性乳癌患者を含む乳癌患者にE75を投与すると、E75特異的CTLが誘導されたこと、及び、乳癌の再発率が減少したことが確認されているから、無病のリンパ節陰性乳癌患者に対しては、GP2特異的CTLが誘導されたことにより、GP2が再発を予防するワクチンとしての効果を有することも確認できる、と主張する。

しかし、ペプチドの種類によって誘導されるCTLが異なることから、上記の技術常識からすると、誘導されたCTLが実際に腫瘍細胞を認識することができるか否か、また、誘導されたCTLが腫瘍細胞を破壊できるか否かについては、臨床効果を確認しない限り知ることが困難であるから、GP2を投与することによってE75を投与した場合と同様の効果が得られるものということとはできない。したがって、被告

の主張は、理由がない。

→癌ワクチンとしての効果は、臨床効果を確認しない限り知ることが困難との立場であるので、被告の推定は意味をなさない。

F. 結論

以上より、取消事由には、理由がある。よって、その余の点を判断するまでもなく、原告の請求には理由がある。

5. コメント

CTL誘導剤の先行文献は、癌ワクチンの新規性判断の先行技術になりえないという注目すべき判決である。しかし、癌ワクチンであることの最初の要件は満たしており、この判決が一般的に進歩性判断にもおよぶか留意がいる。実務的には、CTL誘導確認段階での出願では、ワクチン発明の記述要件・サポート要件を満たさないと判断されるだろうから、国優によって「誘導されたCTLが癌細胞を認識して破壊すること」の確認追加をおこなうことが必須である。

担当：中筋、庄司、大杉

特許業務法人ユニード国際特許事務所 