

令和7年4月16日判決言渡

令和5年（ネ）第10107号 損害賠償請求控訴事件（原審・東京地方裁判所令和2年（ワ）第8642号）

口頭弁論終結日 令和7年1月29日

5	判	決
	控 訴 人	アムジエン・インコーポレーテッド
	同訴訟代理人弁護士	大 野 聖 二
	同	山 口 裕 司
	同	多 田 宏 文
10	同	盛 田 真 智 子
	同補佐人弁護士	森 田 裕
	同	大 栗 由 美
	被 控 訴 人	サノフイ株式会社
	同訴訟代理人弁護士	三 村 量 一
15	同	東 崎 賢 治
	同	中 島 慧
	同	安 部 智 貴
	同訴訟代理人弁護士	南 条 雅 裕
	同補佐人弁護士	瀬 田 あ や 子
20	同	伊 波 興 一 朗

主 文

- 1 本件控訴を棄却する。
- 2 控訴費用は控訴人の負担とする。
- 3 この判決に対する上告及び上告受理申立てのための付加期間を30日と定める。

25

事 実 及 び 理 由

以下、略称等は、特に断らない限り、原判決の表記による。また、原判決中の「原告」、「被告」はそれぞれ「控訴人」、「被控訴人」に読み替える。

## 第1 控訴の趣旨

- 1 原判決を取り消す。
- 5 2 被控訴人は、控訴人に対し、10億円及びこれに対する令和2年6月23日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

## 第2 事案の概要

- 1 本件は、いずれも発明の名称を「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」とする特許第5705288号の特許（「本件特許1」）及び特許第5906333号の特許（「本件特許2」。本件特許1と併せて「本件特許」）に係る特許権（「本件特許権」）を有する控訴人（一審原告）が、被控訴人（一審被告）の販売等に係る原判決別紙1物件目録記載の製品（「プラルエント®（英語名：Praluent®）」。「被控訴人製品」）は本件特許に係る発明の技術的範囲に属するから、その販売等は  
10 本件特許権をいずれも侵害する行為であると主張して、被控訴人に対し、不法行為に基づく損害賠償請求として、損害の一部である10億円及びこれに対する令和2年6月23日（訴状送達の日翌日）から支払済みまで民法（平成29年法律第44号による改正前のもの）所定の年5分の割合による遅延損害金の支払を求める事案である（令和2年3月31日訴え提起）。  
15

- 20 原判決（令和5年9月28日判決言渡）は、①「15個のPCSK9のコア残基の大部分を認識する結合中和抗体」を意味するものと解される「EGF a ミミック抗体」は、本件特許の発明に含まれるが、本件特許の明細書には、EGF a ミミック抗体及びその具体的な作製方法が記載されておらず、当業者において、本件特許の明細書の記載及び本件特許出願当時の技術常識によっては、  
25 これを作製できないから、本件特許は、サポート要件及び実施可能要件に違反し、特許無効審判により無効にされるべきものであって（特許法123条1項

4号)、控訴人は、被控訴人に対し、本件特許権を行使することができない、②  
控訴人が訂正の再抗弁において主張する訂正によっては、上記①のサポート要  
件違反及び実施可能要件違反の無効理由は解消しないから、訂正の再抗弁は成  
り立たないとして、控訴人は、被控訴人に対し、本件特許権侵害の不法行為に  
5 基づく損害賠償請求権を有しないと判断し、控訴人の請求を棄却した。控訴人  
が、原判決を不服として控訴した。

2 前提事実（当事者間に争いが無いか、掲記した証拠（枝番の記載を省略した  
ものは枝番を含む。以下同じ。）又は弁論の全趣旨により容易に認められる事実）

(1) 当事者

10 控訴人は、医薬品等の製造、販売及び輸出等を業とし、米国法に準拠して  
設立された法人である。

被控訴人は、医薬品等の製造、販売、輸入等を業とする株式会社である。

(2) 本件特許権

控訴人は、以下の特許（本件特許）に係る特許権（本件特許権）を有する。

15 ア 本件特許 1

特許番号 特許第 5 7 0 5 2 8 8 号

登録日 平成 2 7 年 3 月 6 日

出願番号 特願 2 0 1 3 - 1 9 5 2 4 0 号

出願日 平成 2 5 年 9 月 2 0 日（特願 2 0 1 0 - 5 2 2 0 8 4 号の分割）

20 原出願日 平成 2 0 年 8 月 2 2 日

優先日 平成 1 9 年 8 月 2 3 日、同年 1 2 月 2 1 日、平成 2 0 年 1 月  
9 日、同年 8 月 4 日（各日を併せて「本件優先日」）

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

25 イ 本件特許 2

特許番号 特許第 5 9 0 6 3 3 3 号

登 録 日 平成 2 8 年 3 月 2 5 日  
出 願 番 号 特 願 2 0 1 5 - 3 3 0 5 4 号  
出 願 日 平成 2 7 年 2 月 2 3 日 (特 願 2 0 1 3 - 1 9 5 2 4 0 号 の 分 割)  
原 出 願 日 平成 2 0 年 8 月 2 2 日  
5 優 先 日 本 件 優 先 日  
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  
( P C S K 9 ) に 対 す る 抗 原 結 合 タ ン パ ク 質

ウ 本件明細書

10 本件特許 1 に係る願書添付の明細書及び図面 (併せて「本件明細書 1」)  
及び本件特許 2 に係る願書添付の明細書及び図面 (併せて「本件明細書 2」)。  
本件明細書 1 及び 2 を併せて「本件明細書」。段落番号は、本件明細書 1 及  
び 2 において同一である。) には、原判決別紙 2 及び本判決別紙 1 のとおりの  
記載がある (甲 2、4)。

(3) 第一次各無効審判及び本件訂正

15 ア 被控訴人の親会社であるフランス法人サノフィ社は、本件特許それぞれ  
について特許無効審判 (本件特許 1 につき無効 2 0 1 6 - 8 0 0 0 0 4 号、  
本件特許 2 につき無効 2 0 1 6 - 8 0 0 0 6 6 号。以下、これらを併せて  
「第一次各無効審判」という。) を請求した。

20 控訴人は、第一次各無効審判請求事件において、いずれも平成 2 9 年 5  
月 8 日付け訂正請求書 (甲 1 1) により、本件特許に係る特許請求の範囲  
の訂正を請求した (「本件訂正」)。本件訂正後の本件特許 1 及び本件特許 2  
の特許請求の範囲は、それぞれ、以下のとおりである (本件訂正により、  
本件特許 1 の請求項 2 ないし請求項 8 は削除され、本件特許 2 の請求項 2  
ないし請求項 4 も削除された。)

25 (ア) 本件特許 1

【請求項 1】 P C S K 9 と L D L R タ ン パ ク 質 の 結 合 を 中 和 す る こ と

ができ、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、単離されたモノクローナル抗体。

5 「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」は「21B12抗体」)

【請求項9】 請求項1に記載の単離されたモノクローナル抗体を含む、医薬組成物。

10 (請求項9に記載の発明は「本件発明1」)。

(イ) 本件特許2

【請求項1】 PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、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、単離されたモノクローナル抗体。

15 「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」は「31H4抗体」。「21B12抗体」と「31H4抗体」を併せて「参照抗体」)

20 【請求項5】 請求項1に記載の単離されたモノクローナル抗体を含む、医薬組成物。

(請求項5に記載の発明は「本件発明2」。本件発明1及び2を併せて「本件発明」)。

25 イ 特許庁は、平成29年8月2日、第一次各無効審判請求事件につき、いずれも本件訂正を認めた上で、本件特許1に関しては「請求項1、9に係

る発明についての審判請求は成り立たない。」などとする審決を（無効2016-800004号）、本件特許2に関しては「請求項1、5に係る発明についての審判請求は成り立たない。」などとする審決を（無効2016-800066号）、それぞれ行った（甲12）。

5 (4) 第1回各審決取消訴訟

サノフィ社は、第一次各無効審判請求事件の各審決につき、それぞれ、審判請求は成り立たないとした部分の取消しを求める訴訟（本件特許1につき、知的財産高等裁判所（以下「知財高裁」という。）平成29年（行ケ）第10225号審決取消請求事件。本件特許2につき、同第10226号審決取消請求事件。以下、これらを併せて「第1回各審決取消訴訟」という。原判決

10 でいう「別件審決取消訴訟」）を提起したが、知財高裁は、各事件について、平成30年10月10日、口頭弁論を終結し、同年12月27日、サノフィ社の請求を棄却する判決を言い渡した（甲13）。

サノフィ社は、同判決を不服として上告受理申立てをしたが、最高裁判所

15 （以下「最高裁」という。）は、令和2年4月24日、上告不受理決定をし、同判決は確定した（甲17）。

(5) 構成要件の分説

本件発明を構成要件に分説すると、以下のとおりである。

ア 本件発明1（前記(3)ア(ア)【請求項9】）

- 20
- A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、
  - B PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合する、
  - C 単離されたモノクローナル抗体
  - D を含む、医薬組成物。

イ 本件発明2（前記(3)ア(イ)【請求項5】）

- 25
- A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、
  - B' PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する、

C 単離されたモノクローナル抗体

D を含む、医薬組成物。

(6) 被控訴人製品

ア 製造販売承認の取得等

5 被控訴人は、被控訴人製品について、平成28年7月4日付けで厚生労働大臣から医薬品製造販売承認を得、同年8月31日付けで薬価基準収載された被控訴人製品を、遅くとも同年9月5日より輸入し、販売し、販売の申出をした（ただし、被控訴人による被控訴人製品の製造の有無及び現在までの輸入、販売、販売の申出の継続の有無については当事者間に争い  
10 がある。）。

イ 構成

被控訴人製品の構成は、以下のとおりである（被控訴人製品に含まれる抗体は「アリロクマブ」又は「316P抗体」という。）。

A PCSK9とLDLRタンパク質の結合を阻害し、

15 B PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合し、

B' PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する、

C 単離されたモノクローナル抗体

D を含む、医薬組成物。

(7) 差止訴訟

20 控訴人は、平成29年に、被控訴人に対し、本件特許権に基づき被控訴人製品の譲渡等の差止め等を求める訴訟（東京地方裁判所（以下「東京地裁」という。）平成29年（ワ）第16468号特許権侵害差止請求事件。以下「差止訴訟」という。原判決でいう「前訴」）を提起した。これについて、東京地裁は、平成31年1月17日、被控訴人に対し、被控訴人製品の譲渡等の差  
25 止め等を命じる判決を言い渡した（甲14）。

これに対して被控訴人が控訴したところ（知財高裁平成31年（ネ）第1

0014号特許権侵害差止請求控訴事件)、知財高裁は、令和元年7月3日に控訴審の口頭弁論を終結し、同年10月30日、被控訴人の控訴を棄却する判決を言い渡した(甲15)。

これに対する被控訴人の上告受理申立事件につき、令和2年4月24日、  
5 最高裁が上告不受理決定をした(甲16)ことにより、東京地裁の上記判決は確定した。

(8) 第二次各無効審判及び第2回各審決取消訴訟

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(以下「リジェネロン」という。)は、令和2年2月12日、本件特許について特許  
10 無効審判(本件特許1につき無効2020-800011号、本件特許2につき無効2020-800012号。以下、これらを併せて「第二次各無効審判」という。)を請求した。特許庁は、令和3年4月7日、第二次各無効審判請求事件につき、いずれも無効審判請求は成り立たない旨の審決をした(甲22)。

これに対し、リジェネロンは、令和3年8月13日、上記各審決の取消し  
15 を求める訴訟(本件特許1につき、知財高裁令和3年(行ケ)第10093号審決取消請求事件。本件特許2につき、同第10094号審決取消請求事件。以下、これらを併せて「第2回各審決取消訴訟」という。)を提起した。第2回各審決取消訴訟について、知財高裁は、令和4年11月7日、口頭弁  
20 論を終結し、令和5年1月26日、本件特許の特許請求の範囲の記載はいずれもサポート要件に適合するものとは認められないとして、上記各審決をそれぞれ取り消す旨の判決を言い渡した(乙51の1・2)。

控訴人は、これらの判決に対して上告及び上告受理申立てをしたが、最高  
25 裁において、令和5年9月14日、上告棄却及び上告不受理決定がされ(乙65の1・2)、上記判決は確定し、第二次各無効審判に係る審判手続が再開した。

控訴人は、再開した第二次各無効審判手続において、令和5年10月23日付けで、本件特許1及び2の特許請求の範囲、本件明細書に関し、本件訴訟で主張する訂正の再抗弁における訂正の内容と同内容の訂正請求（本件訴訟で主張する訂正の再抗弁における訂正及びこの訂正請求に係る訂正は「本件再訂正」）をした（甲66）。

再開した第二次各無効審判手続について、特許庁の審決は出されていない。

(9) 本件再訂正

ア 本件再訂正の内容は、次のとおりである。

(ア) 本件特許1について

a 特許請求の範囲の記載

各請求項に下線部を追加し、請求項9を独立項とする。

【請求項1】PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、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参照抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体。

（本件再訂正後の本件特許1の請求項1に記載された発明は「本件再訂正発明1-1」）

【請求項9】PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、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参照抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体であって、

前記モノクローナル抗体のFab断片がPCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、かつ、前記モノクローナル抗体のFab断片が、PCSK9との結合に関して、上記参照抗体のF

a b 断片と競合することができる、単離されたモノクローナル抗体  
を含む、医薬組成物。

(本件再訂正後の本件特許 1 の請求項 9 に記載された発明は「本件再訂正発明 1 - 2」。「本件再訂正発明 1 - 1」と「本件再訂正発明 1 - 2」を併せて「本件再訂正発明 1」)

b 本件明細書 1 の記載

(a) 本件明細書 1 の段落【0138】について、以下のとおり、取消線部分を削除し、本件再訂正後の本件特許 1 の請求項 1 及び請求項 9 記載の発明の「中和」の意義を限定する。

『中和抗原結合タンパク質』又は『中和抗体』という用語は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させる、それぞれ、抗原結合タンパク質又は抗体を表す。これは、例えば、~~リガンド上の結合部位を直接封鎖することによって、又はリガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによつて行うことができる。~~

(b) 本件明細書 1 の段落【0140】について、以下のとおり、取消線部分を削除し、本件再訂正後の本件特許 1 の請求項 1 及び請求項 9 記載の発明の「競合」の意義を限定する。

「通常、検査抗原結合タンパク質は過剰に存在する。競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質（競合抗原結合タンパク質）には、基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質及び立体的妨害が生じるのに、~~基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質が含まれる。~~競合結合を測定するための方法に関するさらなる詳細は、本明細書中の実施例に提供さ

れている。通常、競合抗原結合タンパク質が過剰に存在する場合には、少なくとも40から45%、45から50%、50から55%、55から60%、60から65%、65から70%、70から75%又は75%又はそれ以上、共通の抗原への基準抗原結合タンパク質の特異的結合を阻害する（例えば、低下させる）。」

(イ) 本件特許2について

a 特許請求の範囲の記載

各請求項に下線部を追加し、請求項5を独立項とする。

【請求項1】PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、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参照抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体であって、配列番号3に記載のアミノ酸配列を有するPCSK9の374位のアスパラギン酸(D)がチロシン(Y)に置換した変異体（PCSK9のD374Y変異体）とLDLRタンパク質との結合を中和することができ、かつ、前記モノクローナル抗体のFab断片が、PCSK9との結合に関して、前記参照抗体のFab断片と競合することができる、抗体。

（本件再訂正後の本件特許2の請求項1に記載された発明は「本件再訂正発明2-1」）

【請求項5】PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ、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参照抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体であって、競合の程度が80%以上であり、かつ、前記モノクローナル抗体のFab断片がPCSK9とLDLR

タンパク質の結合を中和することができる、単離されたモノクローナル抗体を含む、医薬組成物。

(本件再訂正後の本件特許 2 の請求項 5 に記載された発明は「本件再訂正発明 2 - 2」。「本件再訂正発明 2 - 1」と「本件再訂正発明 2 - 2」を併せて「本件再訂正発明 2」。以下、「本件再訂正発明 1」と「本件再訂正発明 2」を併せて「本件再訂正発明」という。)

b 本件明細書 2 の記載

(a) 本件明細書 2 の段落【0138】について、前記(ア) b (a) と同一の部分を削除し、本件再訂正後の本件特許 2 の請求項 1 記載及び請求項 5 記載の発明の「中和」の意義を限定する。

(b) 本件明細書 2 の段落【0140】について、前記(ア) b (b) と同一の部分を削除し、本件再訂正後の本件特許 2 の請求項 1 及び請求項 5 記載の発明の「競合」の意義を限定する。

イ 本件再訂正の適否に関する当事者の主張の前提として、本件再訂正に含まれる訂正事項を列挙すると、次のとおりである。

(ア) 本件明細書の段落【0140】について、前記ア(ア) b (b)、(イ) b (b) のとおりの記載の削除をすること (以下「訂正事項 1」という。)

(イ) 本件明細書の段落【0138】について、前記ア(ア) b (a)、(イ) b (a) のとおりの記載の削除をすること (以下「訂正事項 2」という。)

(ウ) 本件特許 1 の請求項 9 に係る発明 (本件発明 1) 及び本件特許 2 の請求項 5 に係る発明 (本件発明 2) について、「中和」の要件に関し、「前記モノクローナル抗体の F a b 断片が P C S K 9 と L D L R タンパク質の結合を中和することができる」との発明特定事項を追加すること (以下「訂正事項 3」という。)

(エ) 本件発明 1 及び本件特許 2 の特許請求の範囲の請求項 1 に係る発明について、「競合」の要件に関し、「前記モノクローナル抗体の F a b 断

片が、PCSK9との結合に関して、上記参照抗体のFab断片と競合することができる」との発明特定事項を追加すること（以下「訂正事項4」という。）

- 5 (d) 本件特許2の特許請求の範囲の請求項1に係る発明について、「中和」の要件に関し、D374Y変異体PCSK9とLDLRタンパク質との結合を中和することができる」との発明特定事項を追加すること
- (e) 本件発明2について、「競合」の要件に関し、「競合の程度が80%以上」であるとの発明特定事項を追加すること
- (f) 本件特許に係る発明について、参照されている抗体について、「参照抗体である」との発明特定事項を追加すること
- 10 (g) 本件特許1の特許請求の範囲の請求項9及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項5を、それぞれ独立の請求項とすること
- (10) 本件特許に係る発明の発明者の一人が送信したメール及び控訴人が作成したプレゼンテーション資料

15 乙4の1、2によれば、本件特許に係る発明の発明者の一人が送信したメール及び控訴人が作成したプレゼンテーション資料について、次の事実が認められる。

本件特許に係る発明の発明者の一人は、本件特許の優先日から約5年後、出願日から約4年後の2012年(平成24年)の電子メール(「本件メール」)

20 に、「我々は、現在、EGFaミミック抗体を取得できていない、しかし、ファイザーは有しているから、それは可能なはずである〔(RN316)〕...EGFaミミック抗体は、我々が現在有する抗体の二つの一部重複するエピトープのちょうど中間に位置することから、EGFaミミック抗体を見つけることは一筋縄ではいかないだろう。」と記載していた。

25 また、控訴人が2012年(平成24年)に作成した資料には、別紙2記載の「Conceptual Epitope Space (概念的なエピトープスペース)」と題する

図（「本件プレゼンテーション資料」）が含まれていた。これには、21B12抗体及び31H4抗体を示す各楕円形の中に「Missing Epitope...」（見つかからないエピトープ）との記載があった。

### 3 争点

5 争点は、次のとおり補正するほか、原判決第2の3（原判決7頁15行目から26行目まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。

原判決7頁25行目を次のとおり改める。

「カ 被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張が許されないものであるか否か（争点2-6）」

### 10 4 争点に関する当事者の主張

争点に関する当事者の主張は、次のとおり補正し、後記5のとおり控訴人の補充主張を付加し、後記6のとおり被控訴人の補充主張を付加するほかは、原判決第2の4（原判決8頁1行目から45頁18行目まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。

15 (1) 原判決42頁12行目の「本件出願日」を「本件特許の出願日（以下「本件出願日」という。）に改める。

(2) 原判決43頁24行目を次のとおり改める。

「(8) 被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張が許されないものであるか否か（争点2-6）について」

20 (3) 原判決44頁4行目、12行目、20行目、44頁26行目から45頁1行目にかけての「別件審決取消訴訟」を「第1回各審決取消訴訟」と読み替える。

(4) 原判決8頁20行目、44頁7行目、23行目、45頁1行目の「前訴」を「差止訴訟」と読み替える。

### 25 5 控訴人の補充主張

(1) 争点2-1-1（サポート要件違反の有無）及び争点2-2（実施可能要

件違反)のうち、「EGF a ミミック」に関する点について

5           ア 原判決及び被控訴人がいう「EGF a ミミック」は、本件明細書に開示の15個のコア残基の内の「大部分」を認識するとの特殊なパラメータを課した抗体であるが、本件特許に係る発明は、「中和」と「競合」により規定した発明であり、認識するコア残基の数など規定していない。この点は、  
10           本件再訂正発明も同様である。したがって、本件明細書において、コア残基を15個中、例えば13個以上認識する具体的な抗体が記載されていないとしても、そのことをもってサポート要件及び実施可能要件を満たさなくなるものではない。

15           しかも、本件において、15個のコア残基の内のいくつを認識するかという点は、本件特許に係る発明の課題の解決において、技術的意義を有するものではない。むしろ、認識アミノ酸数の増加が発明の効果と逆相関することさえ示唆されており(甲69)、上記の点は、技術的意義を有しないパラメータである。

20           また、原判決は、認識するコア残基の数という技術的意義を有しないパラメータの中で、さらに、技術的意義を有しない恣意的な個数の境界を設け、それを満たすものを「EGF a ミミック」として殊更に取り上げ、それが記載されていないから、本件発明及び本件再訂正発明は記載要件に反するとしているが、このような恣意的な個数の境界を設ける根拠はない。

25           イ コア残基の大半を認識するという「EGF a ミミック」の定義は、被控訴人による独自のパラメータにすぎず、技術常識に沿うものでない。

          (ア) EGF a をミミックするという表現が用いられたのは、メルク社が開発した「1D05」と呼ばれる抗体に対してであるが、ここでは、当業者は、「EGF a ミミック」という用語を、単に構造的な模倣を意味するものとして用いているにすぎない。すなわち、当業者は、「EGF a ミミック」の用語を、EGF a ドメインを「構造的にミミック(模倣)する」

という意味で用いている（甲 55）。

(イ) 「EGF a ミミック」という語や概念は、本件優先日当時、当業者に知られたものではなかった。

また、甲 70 の論文では、コア残基の 15 個中 9 個を認識する短鎖ペ  
5 プチドである「P e P 2 - 8」が「EGF a ミミック」と呼ばれている。  
そうすると、被控訴人が主張し、原判決が採用した、15 個のコア残基  
の大部分を認識しなければならないという定義は、当業者に受け入れら  
れていたものでなく、被控訴人により、訴訟のために極めて限定的に設  
定されたものである。

10 原判決は、本件明細書に開示されている、コア残基を 15 個中 8 個認  
識する「1 A 1 2 抗体」は、EGF a ミミック抗体といえないと判断し  
たが、コア残基を 9 個認識するものが当業者にとって EGF a ミミック  
であるのに対し、コア残基を 8 個認識するものが EGF a ミミックに該  
当しないとする根拠はない。

15 (ウ) 被控訴人が EGF a ミミックであると主張する、被控訴人製品の抗体  
であるアリロクマブ（3 1 6 P 抗体）、並びに原判決が採用した定義によ  
れば EGF a ミミックに該当する 1 D 0 5 抗体及び A X 1 3 2 につい  
て、本件明細書で開示され、本件特許に係る発明における参照抗体であ  
る 2 1 B 1 2 抗体及び 3 1 H 4 抗体と対比すると、P C S K 9 の作用  
20 （LDL の細胞への取り込み抑制作用）を 50 % 阻害する抗体の濃度  
（ $IC_{50}$ 。低い濃度で 50 % 阻害する方が抗体の作用が強いことを意味  
するので、 $IC_{50}$  は値が小さいほど優れている。）において、EGF a ミ  
ミックに該当する上記各抗体は、参照抗体である 2 1 B 1 2 抗体及び 3  
1 H 4 抗体より大きな値を示しており、抗体としての作用が劣っている。  
したがって、コア残基の大部分を認識することや、より多くのコア残基  
25 を認識することに、本件特許に係る発明の課題との関係で、技術的意義

は認められない。このように技術的意義を有しない恣意的なパラメータを設定し、これに殊更に着目した上で、それを満たすものが記載されていないから記載要件に違反するとの判断手法は誤りである。

5 ウ サポート要件及び実施可能要件は、基礎出願の出願時において、基礎出願の明細書の内容及び基礎出願時の技術常識に基づいて判断されるものであり、判断基準時の後に生じた他人の発明や、判断基準時の後に確立された技術常識を考慮して判断されるものではない。

10 本件特許に係る発明については、判断基準時である出願時において、「E G F a ミミック」という特定の抗体を取得するという課題自体が存在しないし、そのような抗体の取得の困難性を当業者が認識し得たともいえない。このような、当業者が認識し得ない課題が解決されているかどうかは、本件特許に係る発明のサポート要件と関係がない。

15 エ 本件メール及び本件プレゼンテーション資料は、記載要件において考慮されるべき特許明細書でも技術常識でもなく、記載要件の判断においてこれに依拠することは誤りである。

しかも、原判決は、本件メール及び本件プレゼンテーション資料の評価を誤っている。

20 本件メールについて、E G F a ミミック抗体が取得困難な抗体であったと原判決が認定した点は、本件メールは、J 1 6 抗体がファイザー社により取得できていることから、E G F a ミミック抗体を取得することが可能なはずであるという技術的見解を述べるものであって、取得可能であることを前提とした、相対的な取得容易性を論じたものにすぎない。また、E G F a ミミック抗体に該当する抗体が複数取得されていたというのが、本件メールが送信された2012年（平成24年）当時の技術水準であり、  
25 本件メールに用いられた「tricky」の話は、上記の状況を前提に、「手際を要する」、「油断ならない」と述べたものにすぎず、「困難である」の意味で

捉えることは妥当でない。

本件プレゼンテーション資料は、被控訴人によって、資料の一部が都合よく切り取られたものにすぎず、これに基づいて「Missing Epitope」に結合する抗体が本件明細書に開示されていないとの結論を導くことは誤りである。

5  
オ 仮に、被控訴人の定義による「EGF a ミミック」を取得できるように本件明細書が発明を開示していたか否かが問題になるとしても、本件明細書の記載及び技術常識に基づいて、当業者は、本件優先日当時、「EGF a ミミック」を取得し得たと理解することができる。

10  
動物を用いた抗体の作製では、運任せの要素が含まれること自体が技術常識であるから(甲69)、運に支配されることを理由に、特定の位置に結合する抗体を作製する方法が出願時の技術常識であったことが認められないとして、EGF a ミミック抗体の取得には当業者の期待を超える程度の過度の試行錯誤を要すると認定するのは誤りである。PCSK9を注射された動物の体内でランダムに産生された抗体には、一定の確率で再現性をもつてEGF a ミミック抗体が含まれる以上、本件明細書に基づいて産生された抗体をスクリーニングすることにより、EGF a ミミックが取得されることは当然である。

15  
20  
25  
また、被控訴人が提出した乙43 (A教授の第2鑑定書)は、EGF a ミミックを産生するために「競合他社が適用したのは、これらの標準的な方法や技術の、それぞれなりのやり方である。」と述べており、これによれば、EGF a ミミックは、標準的な方法や技術で動物の体内で産生されることになり、316P抗体や、ファイザー社のJ16抗体は、当業者にとっての技術常識により、動物体内で産生されたものである。1D05抗体は、本件優先日当時に抗体産生に最も広く用いられていたファージディスプレイライブラリを用いて産生させ、取得されたものである(甲27、6

9)。本件明細書には、ファージディスプレイライブラリを用いてヒト抗体を得ることができる」と記載されており、当業者であれば、適宜このライブラリを用いて、得られた抗体群からEGF a ミミック抗体を得ることができた。

5           このように、当業者が本件明細書の開示及び技術常識に基づいてEGF a ミミック抗体を取得できた以上、EGF a ミミック自体が本件明細書に記載されている必要はない。

(2) 争点2-1-1（サポート要件違反の有無）及び2-2（実施可能要件違反）のうち、「EGF a ミミック」以外の事項に関する点について

10       ア 本件特許に係る発明（本件再訂正前）について

          本件特許に係る発明（本件再訂正前）及び本件再訂正発明はいずれも、構成要件として、（構成i）PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができるという構成と、（構成ii）PCSK9との結合に関して参照抗体と競合するという構成を規定する。

15           PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができるという構成要件（構成i）を満たす抗体は、本件明細書の実施例3に記載されているように、PCSK9に結合する抗体を選別し（段落【0326】～【0328】参照）、その後、実施例3及び11に記載されているように、PCSK9とLDLRとの結合を遮断する抗体を選別すること（段落【0332】～【0334】、及び段落【0377】～【0379】参照）により取得することができる。このように、（構成i）は、参照抗体との競合を確認しなくても、別の方法で達成することができる構成である。

20           （構成ii）は、参照抗体と競合するという構成であるが、この構成を満たす抗体は、本件明細書の実施例10に記載されるように、参照抗体（本件特許1では、21B12抗体であり、本件特許2では31H4抗体である。）を用いた競合ELISAの手法により取得することができる。

このように、(構成 i) を満たす抗体と (構成 i i) を満たす抗体とは、異なる方法で取得することができるから、(構成 i) と (構成 i i) は、製造プロセス上、独立した構成要件として取り扱うことができる。そして、本件特許に係る発明 (本件再訂正前) は、(構成 i) と (構成 i i) の両方を満たす抗体であるから、(構成 i) を満たす抗体群から (構成 i i) を満たす抗体群を取得すること、又は (構成 i i) を満たす抗体群から (構成 i) を満たす抗体群を取得することにより、本件特許に係る発明 (本件再訂正前) の抗体が得られるのであって、(構成 i i) を満たす抗体が (構成 i) を満たす必要はない。本件明細書の実施例では、(構成 i) を満たす抗体群から (構成 i i) を満たす抗体群が取得されている。

(構成 i) 及び (構成 i i) を満たす抗体が、PCSK9 と LDLR との相互作用を中和し、対象中のコレステロールレベルを低下させることを、当業者は本件明細書及び本件優先日当時の技術常識に基づいて理解することができるから、本件特許に係る発明 (本件再訂正前) は、サポート要件を満たす。

また、当業者は、本件明細書及び技術常識に基づいて、(構成 i) 及び (構成 i i) を満たす抗体を適宜取得できたから、本件特許 1 及び 2 は、実施可能要件を充足する。

イ 本件再訂正発明 1 及び 2 について

(ア) 本件再訂正発明 1-1 (前記第 2 の 2(9)ア(ア) a 【請求項 1】) は、前記アの (構成 i) 及び (構成 i i) を備えており、前記アと同様、サポート要件及び実施可能要件を満たす。

(イ) 本件再訂正発明 1-2 (前記第 2 の 2(9)ア(ア) a 【請求項 9】) は、(構成 i) 及び (構成 i i) に加えて、「前記モノクローナル抗体の F a b 断片が PCSK9 と LDLR タンパク質の結合を中和することができ」との構成 (構成 i i i) と、「前記モノクローナル抗体の F a b 断片が、

PCSK9との結合に関して、上記参照抗体のFab断片と競合することができる」との構成（構成iv）を備えるものである。

5 本件明細書の図20Aには、PCSK9の触媒ドメインに31H4のFab断片及び21B12抗体のFab断片が結合し、これらのFab断片の結合により、LDLRのEGFaドメインがPCSK9の触媒ド  
10 断片の結合により、LDLRのEGFaドメインがPCSK9の触媒ドメインに結合できなくなる様子が示されている。このように、上記の二つのFab断片が、PCSK9とLDLRのEGFaドメインの相互作用を遮断するメカニズムが本件明細書の図20Aに示されており、本件明細書によれば、Fab断片が、PCSK9とLDLRのEGFaド  
15 断片の相互作用を中和することを理解できる。また、中和アッセイの方式についても詳述されており、当業者であれば、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識を考慮して、（構成iii）を備えた抗体を得ることができる。

また、本件明細書によれば、31H4抗体のFab断片及び21B12抗体のFab断片と、そのFab断片が競合する抗体を取得することもでき、競合アッセイの方式についても詳述されているから、当業者であれば、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識を考慮して、（構成iv）を備えた抗体を得ることができる。

20 そして、（構成iii）及び（構成iv）を備える場合でも、上記から、対象中の血中コレステロールレベルを低下させる方法及び同方法に適する抗体を提供できると理解できるのであり、これを取得することもできるから、このような構成を有する抗体を規定した本件再訂正発明1-2は実施可能要件及びサポート要件を満たす。

25 (ウ) 本件再訂正発明2-1（前記第2の2(9)ア(i)a【請求項1】）は、上記（構成i）及び（構成ii）に加えて、「配列番号3に記載のアミノ酸配列を有するPCSK9の374位のアスパラギン酸（D）がチロシン

(Y) に置換した変異体 (PCSK9 の D374Y 変異体) と LDLR タンパク質との結合を中和することができ」るとの構成 (構成 v)、及び「前記モノクローナル抗体の Fab 断片が、PCSK9 との結合に関して、前記参照抗体の Fab 断片と競合することができる」との構成 (構成 vi) を備えるものである。

「配列番号 3 に記載のアミノ酸配列を有する PCSK9 の 374 位のアスパラギン酸 (D) がチロシン (Y) に置換した変異体 (PCSK9 の D374Y 変異体) と LDLR タンパク質との結合を中和することができ」る抗体は、本件明細書の記載、特に実施例 3 についての開示に基づいて取得することができる。そして、(構成 v) を充足する抗体は、適用された抗原結合タンパク質が、PCSK9 の D374Y 変異体の効果を低下させ、野生型 PCSK9 の効果も遮断することを理解できる (段落【0381】参照)。

したがって、このような構成を有する抗体は、PCSK9 の効果を低下させるとともに、PCSK9 の D374Y 変異体の効果を低下させることにも用いることができることを当業者であれば理解することができる。

(構成 vi) は、(構成 iv) と同一であり、当業者であれば、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識を考慮して、(構成 vi) を備えた抗体を得ることができる。

以上によれば、(構成 i) 及び (構成 ii) に加えて (構成 v) 及び (構成 vi) を備えた抗体は、当業者であれば、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識に基づき取得することができる。また、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識に基づくと、このような構成を備えた抗体であれば、対象中の血清コレステロールレベルを低下させると理解できる。したがって、このような構成を有する抗体を規定した本件再

訂正発明 2-1 は、実施可能要件及びサポート要件を満たす。

(エ) 本件再訂正発明 2-2 (前記第 2 の 2(9)ア(イ) a 【請求項 5】) は、上記(構成 i) 及び(構成 i i)に加えて、「競合の程度が 80%以上であるとの構成(構成 v i i) 及び「前記モノクローナル抗体の F a b 断片が P C S K 9 と L D L R タンパク質の結合を中和することができる」との構成(構成 v i i i) を備える。

(構成 v i i) については、本件明細書の段落【0140】には、競合の程度に関して、「通常、競合抗原結合タンパク質が過剰に存在する場合には、少なくとも 40 から 45%、45 から 50%、50 から 55%、55 から 60%、60 から 65%、65 から 70%、70 から 75% 又は 75% 又はそれ以上、共通の抗原への基準抗原結合タンパク質の特異的結合を阻害する(例えば、低下させる)。」との記載があり、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識に基づいて、当業者であれば、80%以上、P C S K 9 への参照抗体の結合を阻害する抗体を得ることができる。

(構成 v i i i) は、(構成 i i i) と同一であり、(構成 i i i) と同様、当業者であれば、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識を考慮して、(構成 v i i i) を備えた抗体を得ることができる。

したがって、(構成 i) 及び(構成 i i)に加えて、(構成 v i i) 及び(構成 v i i i) を備えた抗体は、当業者であれば、本件明細書の記載及び本件優先日当時の技術常識を考慮して取得することができる。また、本件明細書の記載と本件優先日当時の技術常識に基づく、このような構成を備えた抗体であれば、対象中の血清コレステロールレベルを低下させると理解できる。したがって、このような構成を有する本件再訂正発明 2-2 は、実施可能要件及びサポート要件を満たす。

(3) 争点 2-6 (被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主

張が許されないものであるか否か) について (控訴人は、原審においては、被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張は訴訟上の信義則に反して許されないと主張していたが (原判決第 2 の 4 (8) [控訴人の主張])、当審においては、それに加え、以下のとおり、一事不再理効 (特許法 1 6 7 条) 及び訴訟上の信義則に反して許されないと主張している。)

5 ア 被控訴人の完全親会社であるサノフィ社は、本件特許に対して第一次各無効審判を請求し、請求不成立の審決がされた後、第 1 回各審決取消訴訟を提起し、その中で、サポート要件違反及び実施可能要件違反の無効理由を主張したが、第 1 回各審決取消訴訟において、これらの無効理由は認められないとの判決がされ、本件特許を維持する審決が確定している。被控訴人は、サノフィ社の完全子会社であり、その支配の下で行動しているに  
10 すぎず、両者は実質的に一体である。

加えて、控訴人が被控訴人に対して提起した差止訴訟においても、被控訴人が、本件訴訟の原審でなされたのと同じの E G F a ミミックに関する主張をしたものの、サポート要件違反及び実施可能要件違反に係る無効の  
15 抗弁はいずれも排斥され、控訴人による差止請求を認容する判決が確定した。

このように、被控訴人は、既に、二つの訴訟手続において、サポート要件違反及び実施可能要件違反に係る主張を行う機会を十二分に与えられており、控訴人は、これに対して本件特許を防御する負担を負ってきた。  
20 しかるに、この期に及んで、再度、サポート要件違反及び実施可能要件違反の主張を行うことは、明らかに訴訟上の信義則に反する紛争の蒸し返しであって、特許法 1 6 7 条 (一事不再理) 又は民事訴訟法 2 条 (訴訟上の信義則) に反し、許されない。仮に、このような主張が許されるとすれば、特許訴訟における紛争の一回的解決機能が損なわれるばかりでなく、特許  
25 の安定性も著しく損なわれることになる。

イ サポート要件及び実施可能要件に係る「同一の事実及び同一の証拠」(特許法167条)の範囲については、これを新規性や進歩性の場合と同様に考えることはできない。

5 新規性や進歩性は、主引例や副引例に基づいて、特定の公知事実を認定して、これと特許請求の範囲の記載を比較することにより判断がなされるため、主引例や副引例といった「証拠」が変更された場合には、審理の対象である「事実」自体が実質的に変更されることになり得る。

10 これに対して、サポート要件及び実施可能要件は、新規性や進歩性とは全く異なり、「特許請求の範囲の記載」と「明細書の発明の詳細な説明の記載」を比較して、独占権付与の代償としての開示が適切になされているかどうかを判断するものである。したがって、サポート要件及び実施可能要件における主要な証拠は、開示を担う「特許明細書」自体であって、それ以外の証拠は、副次的なものにすぎず、そのような証拠を追加したところで、「同一の事実及び同一の証拠」の範囲から外れることにはならない。

15 ウ 原判決は、本件訴訟において、被控訴人が、EGF a ミミック抗体に係るサポート要件違反及び実施可能要件違反の無効理由の主張に当たり、差止訴訟及び第1回各審決取消訴訟で提出されなかった「本件メール及び本件プレゼンテーション資料」(乙4の1・2)に主に依拠していることを根拠に、被控訴人の主張が信義則に反して許されないとはいえないと判断し  
20 ており、「本件メール及び本件プレゼンテーション資料」が新証拠に該当するものと判断した。

25 しかし、本件プレゼンテーション資料(乙4の2)を含む資料(甲72)の他の箇所には、本件プレゼンテーション資料で「Missing Epitope」とされた部位に結合する抗体が控訴人において多数取得できていたことが示されており、「EGF a ミミック」は「Missing Epitope」に結合する抗体であるから、「EGF a ミミック」は取得されていたのであって、本件メー

ル及び本件プレゼンテーション資料をもって、控訴人が「E G F a ミミック」を取得できていなかったとの被控訴人の主張は、事実として明らかな誤りであり、原審裁判所を誤導したものである。

5 また、サポート要件及び実施可能要件の無効理由に関して、本件メール及び本件プレゼンテーション資料のような副次的な証拠を追加したところで、「同一の事実及び同一の証拠」の範囲から外れるものではない。特に、本件メール及び本件プレゼンテーション資料のように、本件特許の出願後に作成された社内資料は、出願時の「技術常識」でもないのであるから、このように証拠を追加することによって「同一の事実及び同一の証拠」の  
10 範囲から逃れられるものではない。

さらに、差止訴訟において、E G F a ミミックに関して、本件と同一の主張がなされた上で、これが排斥されており、原判決が依拠する「本件メール及び本件プレゼンテーション資料」は、既になされたのと同一の主張について、単にその立証を補足するものとして提出されたものにすぎない。  
15 このように、同一の事実を補足する証拠を追加したところで、「同一の事実及び同一の証拠」の範囲から外れるものではないことは一層明白である。

エ 差止訴訟と本訴とは、訴訟物は異なるものの、損害に係る争点以外の争点は全て共通するものであり、訴訟上の信義則（民事訴訟法2条）により、差止訴訟に反する判断は許されない。この点からしても、原判決の判断は  
20 誤りである。

オ 仮に、原判決を前提としても、原判決は、「E G F a ミミック抗体に係るサポート要件及び実施可能要件違反の無効理由の主張」について、「本件メール及び本件プレゼンテーション資料」を理由として、「信義則に反して許  
25 されない」とまではいえない」と判示しているのであるから、E G F a ミミック以外のサポート要件及び実施可能要件違反の主張は、なお、一事不再理効及び訴訟上の信義則に反し、認められない。

(4) 争点 2-1-2 (訂正の再抗弁の成否) について

被控訴人は、後記 6(4)のとおり、訂正の再抗弁による訂正(本件再訂正)が訂正要件を満たさないと主張するが、以下のとおり、本件再訂正は訂正要件を満たしている。

5 ア 訂正事項 1 (本件明細書の段落【0140】の記載の削除) について

本件再訂正には、本件明細書の段落【0140】に関する訂正事項 1 が含まれる。本件特許に係る発明は、参照抗体との「競合」を規定する。訂正事項 1 は、その「競合」の意義に関する定義ないし説明の記載を変更するものであり、その結果、「競合」の意義が遡及的に変更され、特許請求の  
10 範囲が減縮されるから、訂正要件を充足する。

出願人ないし特許権者が、明細書中で、用語の意味を定義ないし説明した場合には、これに従った解釈をしなければならない。

本件明細書の段落【0140】は、段落【0068】から始まる「定義及び実施形態」の章の中にある。そして、前後の段落も、用語の意味を定義する内容となっている。そして、訂正事項 1 は、段落【0140】に記載された競合の態様である「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」と「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質」のうち、後者の態様を削除するものである。すなわち、訂正後は「競合」の意義を、前者の態様(同じエピトープに結合する態様)に特定し、限定したものである。  
15  
20

第 2 回各審決取消訴訟の知財高裁判決(乙 5 1 の 1・2)も、段落【0140】を「競合」の意義を記載したものと理解し、判決の根拠としているが、本件再訂正後の段落【0140】は、上記判決が依拠した記載が削除されるから、同判決によれば「競合」の解釈が変わることとなる。  
25

最高裁平成 3 年 3 月 1 9 日判決・民集 4 5 卷 3 号 2 0 9 頁は、明細書中

の実施例の記載の削除についてすら、これにより特許請求の範囲の解釈が変わるとして、特許請求の範囲の減縮に該当し得ると判示している。訂正事項1は、用語の意味を定義ないし説明した記載を一部削除するものであり、上記判決が解釈の根拠とした部分に変更されるのであるから、解釈が直接変わるものであり、上記最高裁の事案に比しても、特許請求の範囲が減縮されることは明らかである。

したがって、訂正事項1は、特許請求の範囲の減縮（特許法134条の2第1項ただし書1号）を目的とするものである。

イ 訂正事項2（本件明細書の段落【0138】の記載の削除）について

本件再訂正には、本件明細書の段落【0138】に関する訂正事項2が含まれる。本件特許に係る発明は、PCSK9とLDLRとの結合を「中和」することを規定する。訂正事項2は、その「中和」の意義に関する定義ないし説明の記載を変更するものであり、その結果、「中和」の意義が遡及的に変更され、特許請求の範囲が減縮される。

本件明細書の段落【0138】も、段落【0068】から始まる「定義及び実施形態」の章の中にあり、段落【0138】の前後の段落も、用語の意味を定義する内容となっている。段落【0138】自体の記載も、「という用語は、…を表す。」、「この用語は、…表し得る。」と書かれており、「中和」の定義規定であることが明示されている。訂正事項2は、段落【0138】における中和から、「リガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによって」なされる中和を削除するものである。

訂正事項2により、「例えば」との記載も削除され、段落【0138】が科学的事実について例示したものではなく、中和の定義規定であることもより明確になった。そして、訂正後は、「中和」の意義が直接封鎖する態様に限定され、間接的な手段による態様が「中和」の意義から除かれたこと

が、いっそう明らかになった。

第2回各審決取消訴訟の知財高裁判決（乙51の1・2）も、段落【0138】を「中和」を定義付けるものとして理解し、判決の根拠としているが、本件再訂正後の段落【0138】は、上記判決が依拠した記載が削除されるから、同判決によれば「中和」の解釈が変わることとなる。

したがって、訂正事項2は、特許請求の範囲の減縮（特許法134条の2第1項ただし書1号）を目的とするものである。

#### ウ 訂正事項3について

本件再訂正には、本件特許1の特許請求の範囲の請求項9に係る発明（本件発明1）及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項5に係る発明（本件発明2）について、「中和」の要件に関し、「前記モノクローナル抗体のF a b断片がP C S K 9とL D L Rタンパク質の結合を中和することができる」との発明特定事項を追加すること（訂正事項3）が含まれる。P C S K 9とL D L Rとの相互作用に対して完全長抗体での中和に加えてF a b断片での中和を規定するのが訂正事項3である。

本件明細書の図20Aには、P C S K 9の触媒ドメインに31H4のF a b断片及び21B12抗体のF a b断片が結合すること、及び、これらのF a b断片が存在するために、P C S K 9の触媒ドメインとL D L RのE G F aドメインとの結合が阻害される（すなわち、中和される）ことが開示されている。すなわち、F a b断片によりP C S K 9とL D L Rとの相互作用が中和されることが、図20Aの立体構造解析からも説明されていて、21B12抗体及び31H4抗体は、いずれも完全長抗体でもF a b断片でもP C S K 9とL D L Rとの相互作用を中和することが示されている。このように、完全長抗体でP C S K 9とL D L Rとの相互作用を中和する抗体の中和メカニズムが、F a b断片がP C S K 9とL D L Rとの相互作用を中和するモデルを用いて、本件明細書で詳細に論じられてお

り、当業者は、F a b 断片での中和を読み取ることができる。したがって、完全長抗体でP C S K 9 とL D L Rとの相互作用を中和でき、かつF a b 断片でP C S K 9 とL D L Rとの相互作用を中和できる抗体が開示されており、訂正事項3は、新しい技術事項を追加する訂正ではない。

5           また、本件明細書の段落【0454】には、「完全抗体など、抗原結合分子が十分に大きければ、P C S K 9 へのE G F a の結合を妨害するために、抗原結合分子はE G F a 結合部位に直接結合する必要はない。」と記載されている。逆に、完全抗体の一部分にすぎず完全抗体より小さいF a b 断片でP C S K 9 へのE G F a の結合を妨害するには、F a b 断片はE G F a 結合部位に直接結合する必要がある。また、いずれにせよ、F a b 断片は完全抗体よりも小さいため、完全抗体では結合を妨害できるが、F a b 断片では結合を妨害できない場合が生じる。したがって、F a b 断片での相互作用の中和による発明の限定は、減縮を目的とするものである。

#### エ 訂正事項4について

15           本件再訂正には、本件特許1の特許請求の範囲の請求項9に係る発明（本件発明1）及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項1に係る発明について、「競合」の要件に関し、「前記モノクローナル抗体のF a b 断片が、P C S K 9 との結合に関して、上記参照抗体のF a b 断片と競合することができる」との発明特定事項を追加すること（訂正事項4）が含まれる。

20           完全長抗体での競合に加え、F a b 断片同士の競合により発明を減縮するのが訂正事項4である。

          本件明細書の実施例30は、31H4及び21B12のF a b 断片に結合されたP C S K 9 P r o C a t（配列番号3の31から449）の結晶構造を示すものである（段落【0439】参照）。図19A及び19Bに図示されているこの結晶構造は、31H4及び21B12がP C S K 9 上に異なる結合部位を有すること、両抗原結合タンパク質はP C S K 9 に同時

に結合できることを示す（段落【0439】参照）。

図19Aでは、PCSK9の触媒ドメインに31H4のFab断片及び21B12抗体のFab断片が結合することが示されている。

5 このように、21B12抗体のFab断片は31H4抗体のFab断片と同時にPCSK9に結合し、PCSK9への結合に関して競合しないことが明確に示されており、全長において競合アッセイをした21B12抗体と31H4抗体のFab断片同士でも競合の有無が確認されている。

10 本件明細書の段落【0269】には、本件明細書中に記載されているエピトープに結合する例示された抗体又は機能的断片の一つと競合する抗原結合タンパク質が提供されることが記載され、段落【0014】には抗原結合タンパク質としてFab断片が例示されている。このように、PCSK9との結合に関して完全長抗体で競合を確認し、Fab断片同士で競合を確認することは、本件明細書に記載されている。したがって、訂正事項4は新しい技術事項を追加したものではない。

15 また、段落【0454】に示されるように、完全抗体など、抗原結合分子が大きい場合には立体障害を生じるので、より多くの抗体と競合し得ることが本件明細書に記載されている。Fab断片は50kDaの分子量であると言われ、抗体は150kDaであり、二つのFabとFcを有する。したがって、Fab断片は抗体の概ね3分の1の大きさである。小さい分  
20 立体障害が小さくなり、競合アッセイの参照抗体もFab断片とするならば、さらに立体障害が小さくなる。そうすると、Fab断片同士は完全抗体よりも競合しにくくなる。したがって、Fab断片同士の競合を規定する訂正事項4は、発明を減縮するものである。

## 6 被控訴人の補充主張

25 (1) 争点2-1-1（サポート要件違反の有無）及び争点2-2（実施可能要件違反）のうち、「EGFaミミック」に関する点について

ア 「EGF a ミミック抗体」という概念を訴訟向けに被控訴人が作出したかのような控訴人の主張は誤りである。そもそも、本件において重要であるのは、「EGF a ミミック抗体」の厳密な定義や、「EGF a ミミック抗体」という用語自体ではなく、本件特許に係る発明には、明細書に開示された内容を遥かに超えて、明細書においてサポートされているとはいえず、かつ、実施可能に記載されているとはいえない抗体が含まれていることである。そのひとつとして、「EGF a ドメインが認識するPCSK9上のアミノ酸の大部分を認識する抗体」が挙げられ、これが「EGF a ミミック抗体」と呼び得るものである、ということにすぎない。

イ 原判決も正しく認定するとおり、「15個のPCSK9のコア残基を多く認識し結合する抗体の方が、完全適合に近くなり、PCSK9のLDLR結合部位を広く覆う形で結合することになるものといえ、・・・PCSK9のLDLRタンパク質の結合を中和する能力が高くなることが期待できる。このように、抗体と抗原の関係を論理的にみて、EGF a ミミック抗体は、PCSK9とLDLRタンパク質との結合中和活性において、より有利であると考えられる」（原判決60頁14～22行）。控訴人は、EGF a ミミック抗体を参照抗体（21B12抗体及び31H4抗体）と比較するが、本件特許に係る発明には極めて多種多様な抗体が含まれており、本件特許に係る発明に含まれる抗体全てが参照抗体と同等の作用効果を有するわけではないから、EGF a ミミック抗体を参照抗体と比較して、EGF a ミミック抗体の技術的意義を論じることは誤りである。

ウ 控訴人は、前記5(1)ウのとおり、本件特許に係る発明については、判断基準時である出願時において、「EGF a ミミック」という特定の抗体を取得するという課題自体が存在しないし、そのような抗体の取得の困難性を当業者が認識し得たともいえないと主張する。

しかし、「EGF a ミミック抗体」と呼ぶかどうかは別としても、PCS

K9のリガンドであるLDLRがPCSK9へ結合する際に認識されるPCSK9上のアミノ酸の大部分をエピトープとして認識する抗体、という概念を出願日当時の当業者は当然に理解し得るものである。そしてそのような抗体に原判決が認定するとおりの技術的意義があることも当然に理解し得るものであるから、控訴人の上記主張は理由がない。

5

エ 明細書の記載について、事後的にサポート要件及び実施可能要件の充足性を検証するために、明細書以外の外部証拠によって立証をすることは当然に許容されるから、本件メール及び本件プレゼンテーション資料を証拠から排除すべきとはいえない。そして、本件メール及び本件プレゼンテーション資料に関する原判決の評価に誤りはない。

10

オ 本件メールが送信された当時において、EGFαミミック抗体に該当する抗体が複数取得されていたと認めるに足りる証拠はない。

カ 不連続なアミノ酸により構成される特定の立体構造的エピトープ（LDLR結合部位）のアミノ酸の大部分を認識する抗体を取得するための方法論が存在しないことについて、控訴人は原審、当審を通じて何ら争っていない。このように、特定の立体構造的エピトープに結合する抗体を取得する方法論自体が存在しないということは、EGFαミミック抗体を取得するためには、全く新たに抗体を多数作製し、スクリーニングアッセイを行い、クレームされた性質を有する抗体を選択しなければならない、ということであり、そのような一連の抗体作製・スクリーニング工程を行うことは、当業者に過度の実験や過度の試行錯誤を要するものである。

15

20

また、本件明細書においても、3000個もの結合中和抗体を取得してさえも、似かよったごく一部の抗体群しか取得することができておらず、EGFαミミック抗体を一つも取得できていない。さらに、本件優先日から約5年を経過した2012年（平成24年）においてさえも、控訴人はEGFαミミック抗体を取得できておらず、「見つからないエピトープ」の

25

抗体とされていたのは、本件明細書において控訴人が開示した抗体の取得方法に技術的な限界があったといえるのであって、本件優先日当時、本件明細書及び技術常識に基づいて、過度の実験や過度の試行錯誤を強いられることなく、E G F a ミミック抗体を取得できたとはいえない。

5 控訴人は、控訴理由において、単に「動物免疫法における抗体の取得が本質的に運任せである」という理由で、「E G F a ミミック抗体は、優先日当時、本件明細書の記載及び技術常識に基づいて、(過度の実験や過度の試行錯誤を強いられることなく、) 取得できた」旨主張しているといえるが、開き直った主張であり、科学的・技術的にいってあり得ない。

10 (2) 争点 2-1-1 (サポート要件違反の有無) 及び 2-2 (実施可能要件違反) のうち、「E G F a ミミック」以外の事項に関する点について

サポート要件違反の理由のうち、『参照抗体と競合する抗体であれば、高い蓋然性をもって P C S K 9 と L D L R との結合を中和する抗体である』などとはいえないことから、本件発明は、発明の詳細な説明において『発明の課題が解決できることを当業者が認識できるように記載された範囲』を超えるものである」との理由 (原判決第 2 の 4 (2) [被控訴人の主張] アにおいて「理由 1」とされている理由。以下「理由 1」という。) については、第 2 回各審決取消訴訟の知財高裁判決において、この理由 1 の無効理由が存在すると判断され、同判決は既に確定している。

20 すなわち、上記知財高裁判決は、「参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、結合中和抗体としての機能的特性を有する」点に発明の技術的意義が認められなければならないとした上で、「参照抗体と同様のメカニズムにより、結合中和抗体としての機能的特性を有する」とはいえないとして、サポート要件違反の理由として、理由 1 があると判断した。

25 控訴人の主張は、上記知財高裁判決が示した理由中の判断を覆すだけの具

体的な理由を提示しておらず、同判決において排斥された独自の主張を繰り返しているにすぎない。

5 低競合抗体について、「中和する抗体の提供という課題を解決できると当業者が認識することができない」ことについて、控訴人は、「中和するかどうかは、中和アッセイで決まることであり、競合とは関係がなく、中和についての要件があるから問題がない」旨主張しているが（控訴人第1準備書面48頁8～14行）、これは「参照抗体と競合する」ことに技術的意義がないことを自認しているといえる。

10 また、例えば、控訴人は、『中和』についての要件と『競合』についての要件を満たす抗体について、血清コレステロールレベルを低下させる」と主張するが、その根拠として、LDLRとのPCSK9との相互作用を中和する物質は血清コレステロールレベルを低下させることを掲げる（控訴人第1準備書面48頁下から2行～49頁下から5行）。これは「競合」についての要件とは無関係に、中和できる抗体であれば血清コレステロールレベルを低下させることができると主張しているにすぎず、やはり『参照抗体と競合す

15 『参照抗体と競合する』ことに技術的意義がない」ことを自認しているといえる。

(3) 争点2-6（被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張が許されないものであるか否か）について

20 ア EGF a ミミックに関連する本件特許の無効主張に関し、控訴人は、一事不再理効（特許法167条）ないし訴訟上の信義則（民事訴訟法2条）に反すると主張する。

上記主張は、サポート要件及び実施可能要件に関しては「同一の事実及び同一の証拠」（特許法167条）の範囲を法条単位で考えるべきであるとする法条単位説に基づくものである。

25 しかし、法条単位説は、一回的解決を過度に強調するものであって、通説ではなく、実務でも採用されていない。サポート要件等についても、新

規性や進歩性と同様に、サポート要件等の違反を基礎付ける具体的な理由ごとに「同一の事実及び同一の証拠」を判断する方が、当事者間の公平に資する。

イ 本件におけるEGF a ミミックに関連する無効理由は、差止訴訟において提出されておらず、検討もされていない新たな重要な証拠に基づくものであるから、「同一の事実及び同一の証拠」に基づく主張ではない。サポート要件違反については、差止訴訟においてEGF a ミミックに関連する主張はされていない。

EGF a ミミック抗体に関する新たな証拠（本件メール及び本件プレゼンテーション資料）は、本件優先日から約5年経過後の時点において、控訴人がEGF a ミミック抗体の取得を検討しながら取得できていなかったという、同時点における技術水準・技術常識を示すものであるから、当業者にとって、本件優先日において、本件明細書を参照してEGF a ミミック抗体を取得することはなおさら困難であったと考えられる。したがって、上記証拠は、本件特許に係る発明のサポート要件及び実施可能要件に関し、その基準時における技術常識、技術水準及び当業者の理解に関する新たな具体的事実を示す極めて重要な証拠であり、単なる副次的・補足的な証拠ではない。

差止訴訟において、被控訴人は、控訴人が課した秘密保持義務によって、これらの新証拠を提出することが妨げられており、その後秘密保持義務が米国裁判所によって解除されるに至ったものであるから、被控訴人が、本件訴訟において、上記各証拠を提出し、これらの証拠に基づく主張立証をしたことに帰責性があるとはいえない以上、被控訴人に信義則違反があるとはいえない。

ウ サポート要件違反の理由のうち、理由1は、B博士の供述書(1)（2019年（令和元年）12月13日付け）（乙2の1）に記載された実証実験の

結果や同実証実験を踏まえたC博士の供述書(1) (2019年(令和元年)12月16日付け)(乙2の2)の記載に基づくものであるが、B博士及びC博士の各供述書(乙2の1・2)は、EGFaミミック抗体に関する本件メール及び本件プレゼンテーション資料と同様に極めて重要な新証拠である。

第2回各審決取消訴訟の知財高裁判決は、B博士及びC博士の各供述書(乙2の1・2)に基づいて、本件特許に係る発明が少なくともサポート要件違反の理由1により無効であると判断し、第二次各無効審判の請求不成立審決を取り消した。同判決は、サノフィ社による第1回各審決取消訴訟においてサポート要件違反に関する主張が退けられていることについて、「当時の主張や立証の状況に鑑み、参照抗体と競合する抗体は、参照抗体とほぼ同一のPCSK9上の位置に結合し参照抗体と同様の機能を有するものであることを当然の前提としたことによるもの」と理解することができ、これに対し、B博士の供述書(乙2の1〔第2回各審決取消訴訟における甲2の1〕)、C博士の供述書(乙2の2〔第2回各審決取消訴訟における甲2の2〕)、EGFaミミック抗体に係る関係書証(本件メール及び本件プレゼンテーション資料を示す乙4の1・2〔第2回各審決取消訴訟の甲4の1・2〕)等の「新証拠による新主張」により、上記前提に疑義が生じており、上記前提を支える判断材料がない以上、第1回各審決取消訴訟の結論と、第2回各審決取消訴訟の判決の判断が異なることには相応の理由があると判断している。

したがって、実証実験に関する証拠であるB博士及びC博士の各供述書(乙2の1・2)は、極めて重要な新証拠であり、第1回各審決取消訴訟との関係において「同一の事実及び同一の証拠」の範ちゅうにはないから、理由1が一事不再理効や訴訟上の信義則違反により遮断されることはない。

(4) 争点 2-1-2 (訂正の再抗弁の成否) について

ア 本件再訂正は訂正要件に違反しており、訂正の再抗弁が成立する余地がない。

(ア) 訂正事項 1 によって削除された記載が含まれる、本件明細書の段落

5 【0140】の1文は、単に「競合アッセイ」という科学実験によって同定される抗原結合タンパク質（例えば抗体）についての科学的な事実を述べているにすぎない。すなわち、「競合アッセイ」という科学実験によって同定される抗原結合タンパク質の例示として、①「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」もあれば、  
10 ②「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質」もある、という科学的事実を述べているにすぎない。

したがって、訂正事項 1 によって、本件明細書の段落【0140】の1文から上記②を削除したところで、「競合アッセイ」という科学実験によって同定される抗原結合に①も②も含まれるという事実には何らの影響も与えず、特許請求の範囲における「競合」の意義に何らの影響も与えない。

15 以上のとおり、訂正事項 1 は、特許請求の範囲を何ら減縮するものではなく、その目的は、「特許請求の範囲の減縮」（特許法 134 条の 2 第 1 項ただし書 1 号）に該当せず、その他の目的（同項ただし書 2 号から  
20 4 号まで）にも該当しないから、訂正目的要件（同項）に反する。訂正事項 1 が訂正目的要件に違反する以上、本件再訂正発明 1-1、1-2、2-1 及び 2-2 のいずれについても、訂正の再抗弁は成立し得ない。

(イ) 控訴人が訂正事項 2 により改変しようとする、本件明細書の段落【0  
25 138】の1文は、単に、「中和抗原結合タンパク質」又は「中和抗体」が、「リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下

させる」態様をいくつか例示しているにすぎない。すなわち、その前の1文において、「中和抗原結合タンパク質」又は「中和抗体」という用語について、「リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させる」ものであるとして、その意義を明確にした上で、控訴人が訂正事項2により改変しようとする1文では、「リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させる」態様のいくつかの例示として、「例えば」として、①「リガンド上の結合部位を直接封鎖することによる」場合もあれば、②「リガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによる」場合もある、という科学的事実を述べているにすぎない。

本件明細書には、上記①及び②の態様以外にも、競合・中和の態様として、種々の態様が記載されており、本件再訂正後の発明にも多種多様な抗体が含まれる。

したがって、例示を記載するにすぎない、本件明細書の段落【0138】の上記1文において、上記②を削除したところで、「リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させる」態様に①も②も含まれるという事実に対しては、何らの影響も与えない。「中和」の意義はその前の1文で明確にされており、訂正事項2は、特許請求の範囲における「中和」の意義に何らの影響も与えない。

以上のとおり、訂正事項2は、特許請求の範囲を何ら減縮するものではなく、その目的は、「特許請求の範囲の減縮」（特許法134条の2第1項ただし書1号）に該当せず、その他の目的（同項ただし書2号から4号まで）にも該当しないから、訂正目的要件（同項）に反する。訂正事項2が訂正目的要件に違反する以上、本件再訂正発明1-1、1-2、2-1及び2-2のいずれについても、訂正の再抗弁は成立し得ない。

(ウ) 本件再訂正前の発明に含まれる抗体（LDLRとPCSK9との結合を中和する抗体であって、参照抗体と競合する抗体）を、「F a b断片による中和」（訂正事項3）あるいは「F a b断片同士による競合」（訂正事項4）によって、さらに限定することは、本件明細書に何ら記載されていない。すなわち、本件明細書には、「抗原結合タンパク質」の例示として、「抗体」と「その断片」が並列的に記載されているにすぎないのであって、「抗体」について、さらに、そのF a b断片のみを問題として、「F a b断片による中和」あるいは「F a b断片同士による競合」によって特定することは、本件明細書に記載されていない。

本件明細書の実施例においては、中和アッセイや競合アッセイは全て「抗体」を用いて行われており、得られた抗体について、さらに、抗体の断片のみを構築して、「F a b断片による中和」あるいは「F a b断片同士による競合」に対応する実験は行われていない。「F a b断片による中和」あるいは「F a b断片同士による競合」という追加の発明特定事項によって特定される抗体を得るためには、抗PCSK9モノクローナル抗体を取得した上で、そのような抗体が、結合中和できることを試験し、参照抗体と競合することを試験するのみならず、追加の試験が必要となるが、そのような追加の試験を行うべきことについて本件明細書に記載されているわけではなく、追加の試験を行うことにより優れた抗体を同定したという実施例が記載されていることもなく、そのような追加の試験をして特定される抗体にいかなる技術的意義があるのかも記載されていない。

以上によれば、訂正事項3及び4は、新規事項追加禁止要件（特許法134条の2第9項が準用する同法126条5項）に違反する。訂正事項3及び4が新規事項追加禁止要件に違反する以上、本件再訂正発明1-2、2-1及び2-2について、訂正の再抗弁は成立し得ない。

(エ) 本件明細書において、段落【0138】には、「直接封鎖」と「間接的な手段による阻害」が記載され、後者の例示として、リガンド中の構造的変化を惹起させること、及びリガンド中のエネルギー変化を惹起させることが記載されている。また、段落【0269】には、競合について、  
5 同じエピトープに結合することに加え、重複するエピトープに結合することによる阻害についても記載されており、これらは上記「直接封鎖」に該当する。さらに、段落【0140】には、競合について、基準抗原結合タンパク質（リガンド又は参照抗体）と立体的妨害を生じさせる位置（隣接するエピトープ）に結合し立体的妨害により阻害することが記載  
10 されている。

このように、本件明細書には、競合又は中和について、様々な態様が記載されているところ、上記各態様による阻害のいずれも、抗体の F a b 部分が抗原に結合することによってもたらされるものにすぎない。

したがって、訂正事項 3 又は 4 によって特定したところで、上記のような様々な態様のうち、何一つ含まれなくなる態様が想定されているとはいえない。すなわち、上記各態様について、抗体では上記態様の競合・中和が生じるが、F a b 断片ではそのような態様の競合・中和が生じない場合があることは想定されていない。

よって、抗体として「中和・競合」し、これに加え、F a b 断片のみでも「中和する」（訂正事項 3）あるいは「競合する」（訂正事項 4）との発明特定事項を追加したところで、そのような限定によって本件明細書に明示された中和又は競合の種々の態様から除かれるべきものが本件明細書において特段想定されているとはいえず、本件再訂正前の発明の抗体には含まれていたものが、本件再訂正発明の抗体には含まれなくな  
20 ったということが想定されているとはいえない。

以上のとおり、訂正事項 3 及び 4 は、これが特許請求の範囲を減縮す  
25

るものであるとは本件明細書から理解し得るものではなく、「特許請求の範囲の減縮」(特許法134条の2第1項ただし書1号)に該当せず、その他の目的(同項ただし書2号から4号まで)にも該当しないから、訂正目的要件(同項)に反する。訂正事項3及び4が訂正目的要件に違反する以上、本件再訂正発明1-2、2-1及び2-2について、訂正の再抗弁は成立し得ない。

(オ) 上記(ア)ないし(エ)のとおり、訂正事項1ないし4はいずれも訂正要件に違反する。これらは別個の訂正事項であり、いずれかが訂正要件違反であれば、その訂正事項が関係する請求項についての訂正は認められない。

したがって、本件再訂正発明1-1、1-2、2-1及び2-2のいずれについても、訂正の再抗弁は成立し得ない。

イ 本件再訂正によっても、サポート要件違反の理由1は解消されておらず、本件再訂正発明には、依然としてサポート要件違反の理由1の無効理由があるため、訂正の再抗弁が成立する余地がない。

(ア) 第2回各審決取消訴訟の知財高裁判決は、特許請求の範囲には多種多様な抗体が含まれていることの単なる一例として、「参照抗体の結合部位とは異なり、かつ、LDLRの結合部位とは異なる部位に結合し、参照抗体に軽微な立体的障害をもたらして、参照抗体の結合を妨げる抗体」に言及したにすぎない。上記判決は、そのような抗体さえ含まれなければサポート要件違反の理由1が解消することになると理解し得るものではない。

(イ) 第2回各審決取消訴訟の上記判決は、本件特許に係る発明の技術的意義は、「参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、結合中和抗体としての機能的特性を有する」点に求められなければならない、参照抗体と競合する抗体に結合中和性がないものが含まれ

るとするとその技術的意義の前提が崩れることが明らかである、とする。

本件再訂正には、「参照抗体との競合」に関し、「F a b断片同士による競合」という発明特定事項や、「参照抗体と80%以上の競合」という発明特定事項がある。

5           しかし、参照抗体である31H4抗体や21B12抗体は、PCSK9とLDLRの結合部位の端部（エッジ）に結合する抗体である。そして、ある抗体が参照抗体と競合する場合において、LDLRとPCSK9との結合部位とは反対側で参照抗体と競合する位置においてPCSK9と結合することもあり得る。このような位置関係からして、参照抗体  
10           と80%以上競合する抗体であるからといって、LDLRとPCSK9との結合を中和することができる位置において、PCSK9に結合するとはいえない。

          また、前記ア(エ)のとおり、そもそもある抗体が参照抗体と競合する場合には、およそ当該抗体のF a b断片は参照抗体のF a b断片と競合す  
15           ることが想定されているのであるから、訂正事項4の「F a b断片同士による競合」という発明特定事項を加えたところで、およそ特許請求の範囲が減縮されるとはいえない。そのため、ある抗体が参照抗体と競合することに加えて、当該抗体のF a b断片が参照抗体のF a b断片と競合する  
20           という発明特定事項を加えたところで、当該抗体がLDLRとPCSK9との結合を中和することができる位置において、PCSK9に結合するとはいえない。

          したがって、ある参照抗体と競合する抗体が参照抗体と80%以上競合するからといって、あるいは、ある参照抗体と競合する抗体のF a b断片が参照抗体のF a b断片と競合するからといって、当該参照抗体と  
25           競合する抗体には、「参照抗体の結合部位とは異なり、かつ、LDLRの結合部位とは異なる部位に結合し、参照抗体に『軽微ではない』あるい

は『軽微な』立体的障害をもたらして、参照抗体の結合を妨げる抗体も含まれ得る」ことには変わりがない。そして、このような抗体は、「参照抗体のエピトープと同じ又は重複するエピトープに結合することにより参照抗体と同様のメカニズムによってLDLRとPCSK9との結合を阻害するという機能的特性を有する抗体である」とはいえず、「LDLRとPCSK9との結合を中和する抗体である」ともいえない。

したがって、本件再訂正発明には、依然として、サポート要件違反の理由1の無効理由がある。

(ウ) 第2回各審決取消訴訟の知財高裁判決における本件特許に係る発明に関する判断が示すとおり、本件再訂正発明には、極めて多種多様な抗体が含まれており、様々な態様によって中和や競合をする抗体が含まれている。このような多種多様な抗体について、本件明細書に記載されているとはいえず、出願時においてこのような抗体を取得する方法が技術常識であったともいえない。この点からも、本件再訂正発明にはサポート要件違反の理由1の無効理由がある。

### 第3 当裁判所の判断

当裁判所は、訂正の再抗弁は理由がなく、本件特許（本件特許1及び2）は、いずれもサポート要件を充足せず、特許無効審判により無効にされるべきものと認められるから、特許権者である控訴人は、被控訴人に対し本件特許権を行使することができず、控訴人の請求は理由がないものと判断する。その理由は、以下のとおりである。

#### 1 本件特許に係る発明の概要等について

##### (1) 本件明細書の記載

本件明細書には、原判決別紙2「本件明細書の記載」及び本判決別紙1「本件明細書の記載（原判決別紙2に記載のないもの）」のとおり記載があり、これらの記載によれば、本件特許に係る発明に関し、次の事項が開示されて

いる。

ア 本件特許に係る発明は、PCSK9（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）に結合する抗原結合タンパク質等に関するもの  
である。PCSK9は、低密度リポタンパク質受容体（LDLR）タンパ  
ク質のレベルの制御に關与するセリンプロテアーゼであり、LDLRタン  
5 パク質と直接相互作用し、LDLRと共に肝臓の細胞内に取り込まれ、肝  
臓中のLDLRタンパク質のレベルを減少させ、さらには、細胞表面（細  
胞外）でLDLへの結合に利用可能なLDLRタンパク質の量を減少させ  
ることにより、対象中のLDLの量を増加させる。（【0002】、【000  
10 3】、【0008】、【0014】、【0071】）

イ 21B12抗体及び31H4抗体（参照抗体）は、PCSK9とLDL  
Rタンパク質との結合を強く遮断する中和抗体である（【0138】、【03  
77】～【0379】（実施例11））。参照抗体は、結晶構造上、LDLR  
のEGFaドメインの位置と部分的に重複し、PCSK9へのその結合を  
15 立体的に妨害する（【0444】（実施例31）、図20A）。

ウ LDLRのEGFaドメインは、PCSK9の触媒ドメインに結合する。  
結晶構造上、EGFaドメインの5オングストローム以内に存在するPC  
SK9残基は、LDLRのEGFaドメインとの相互作用界面の特異的コ  
アPCSK9アミノ酸残基（コア残基）である。また、EGFaドメイン  
20 の5オングストロームから8オングストロームに存在するPCSK9残  
基は、LDLRのEGFaドメインとの相互作用界面の境界PCSK9ア  
ミノ酸残基である。これらのアミノ酸残基のいずれかと相互作用し、又は  
遮断する抗体は、PCSK9とLDLRのEGFaドメイン（及び／又は  
LDLR一般）との間の相互作用を阻害する抗体として有用であり得る。  
25 （【0428】～【0432】（実施例28）、図17）。

図19Aに図示されるように、参照抗体は、PCSK9の触媒ドメイン

に結合する。21B12抗体と31H4抗体とは異なる結合部位を有し、  
両者は同時にPCSK9に結合することができる。結晶構造上、21B1  
2抗体及び31H4抗体の5オングストローム以内に存在するPCSK  
9のアミノ酸残基は、それぞれ、21B12抗体及び31H4との相互作  
5 用界面の特異的コアPCSK9アミノ酸残基（コア残基）である。LDL  
RのEGFaドメインとの相互作用界面の特異的コアPCSK9アミノ  
酸残基（コア残基）又はLDLRのEGFaドメインとの相互作用界面の  
境界PCSK9アミノ酸残基のいずれかの残基と相互作用し、又は遮断す  
る抗体は、PCSK9/LDLR相互作用の阻害のために有用であり得る  
10 【0433】、【0434】、【0437】（以上、実施例29）、【0438】  
～【0440】、【0443】（以上、実施例30）、図19A）。

また、実施例30から得られた三次複合体（PCSK9/31H4/2  
1B12、図19A）の構造をPCSK9/EGFaドメイン構造（実施  
例28、図17）上に重ね合わせた結果が図20Aである。同図が示すよ  
15 うに、21B12抗体及び31H4抗体のいずれも、LDLRのEGFa  
ドメインの位置と部分的に重複し、PCSK9へのその結合を立体的に妨  
害する（【0444】（実施例31）、図20A）。

エ 参照抗体と「競合」するモノクローナル抗体は、PCSK9への参照抗  
体の結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）抗体である（【01  
20 38】、【0140】、【0261】、【0262】、【0269】）。

オ PCSK9に対する中和ABP（抗体）は、PCSK9とLDLRとの  
結合を中和し、LDLRの量を増加させることにより、対象中のLDLの  
量を低下させ、対象中の血清コレステロールの低下をもたらす効果を奏し、  
また、この効果により、高コレステロール血症等の上昇したコレステロー  
25 ルレベルが関連する疾患を治療し、又は予防し、疾患のリスクを低減する  
ことができるので、治療的に有用であり得る（【0155】、【0270】、

【0271】、【0276】。

(2) 本件特許に係る発明の概要

本件明細書の上記開示事項によれば、本件特許に係る発明は、LDLRタンパク質の量を増加させることにより、対象中のLDLの量を低下させ、対象中の血清コレステロールの低下をもたらす効果を奏し、また、この効果により、高コレステロール血症などの上昇したコレステロールレベルが関連する疾患を治療し、又は予防し、疾患のリスクを低減すること、そのために、LDLRタンパク質と結合することにより、対象中のLDLRタンパク質の量を減少させ、LDLの量を増加させるPCSK9とLDLRタンパク質との結合を中和する抗体又はこれを含む医薬組成物を提供することを課題とした上で、PCSK9は、LDLRのEGF aドメインに結合すること、及び、参照抗体は、結晶構造上、LDLRのEGF aドメインの位置と部分的に重複する位置でPCSK9とLDLRタンパク質の結合を立体的に妨害し、その結合を強く遮断する中和抗体であり、参照抗体と「競合」するモノクローナル抗体は、PCSK9への参照抗体の結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）抗体であることを明らかにするものである。

(3) 「中和」の意味

ア 本件特許に係る発明における「中和」の意味について、本件明細書には、以下の記載がある。

(ア) 『中和抗原結合タンパク質』又は『中和抗体』という用語は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させる、それぞれ、抗原結合タンパク質又は抗体を表す。これは、例えば、リガンド上の結合部位を直接封鎖することによって、又はリガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによって行うことができる。」

（【0138】）

(イ) 「本明細書中に提供されている抗原結合タンパク質は、PCSK9とLDLR間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節することができる。このような抗原結合タンパク質は、『中和』と表される。・・・中和ABPは、PCSK9がLDLRに結合するのを妨げる位置及び／又は様式で、PCSK9に結合する。このようなABPは、『競合的に中和する』ABPと特に記載することができる。」(【0155】)

イ 上記アの各記載によれば、本件特許に係る発明における「中和」とは、PCSK9のLDLRタンパク質結合部位を直接封鎖することによって、又は、PCSK9に結合し、間接的な手段(リガンド中の構造的又はエネルギー的变化等)を通じてLDLRタンパク質に対するPCSK9の結合能を変化させることによって、PCSK9とLDLRタンパク質間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節することを意味するものと解される。

#### (4) 「競合」の意味

ア 本件特許に係る発明における「競合」の意味について、本件明細書には、以下の記載がある。

(ア) 「同じエピトープに対して競合する抗原タンパク質(例えば・・・中和抗体)という文脈において使用される場合の『競合する』という用語は、検査されている抗原結合タンパク質(例えば、抗体又は免疫学的に機能的なその断片)が共通の抗原(例えば、PCSK9又はその断片)への参照抗原結合タンパク質(例えば、リガンド又は参照抗体)の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)アッセイによって測定された抗原結合タンパク質間の競合を意味する。・・・競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質(競合抗原結合タンパク質)には、基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質及び立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって

結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質が含まれる。」(【0140】)

(イ) 「競合する抗原結合タンパク質・・・PCSK9への特異的結合に関して、本明細書中に記載されているエピトープに結合する例示された抗体又は機能的断片の1つと競合する抗原結合タンパク質が提供される。このような抗原結合タンパク質は、本明細書中に例示されている抗原結合タンパク質の1つと同じエピトープ又は重複するエピトープにも結合し得る。」(【0269】)

イ 上記アの各記載によれば、本件特許に係る発明における参照抗体との「競合」とは、参照抗体がPCSK9と結合する部位と同一の又は重複するPCSK9上の部位に結合して、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)ことや、参照抗体がPCSK9と結合する部位に近接した部位に結合し、参照抗体とPCSK9との結合を立体的に妨害して、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)ことを意味するものと解される。したがって、抗体がPCSK9への参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)ことがアッセイにより測定されれば抗体間の「競合」と評価されるものであり、本件特許に係る発明では「競合」の程度は特定されていない。

そうすると、参照抗体と競合する、本件特許に係る発明のモノクローナル抗体は、様々な程度で、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)ものであって、必ずしも参照抗体がPCSK9と結合する同一のPCSK9上の部位に結合し、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害(例えば、低下させる)する特性を有するモノクローナル抗体に限らず、参照抗体がPCSK9と結合するPCSK9上の部位と重複する部位に結合し、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害(例えば、低下させる)する特性を有するモノクローナル抗体や、参照抗体とPCSK9と

の結合を立体的に妨害する態様でPCSK9に結合し、参照抗体のPCSK9への特異的結合を妨げ、又は阻害（例えば、低下させる）する特性を有するモノクローナル抗体を含むものであると認められる。

2 争点2-1-1（サポート要件違反の有無）について

5 事案に鑑み、まず争点2-1-1（サポート要件違反の有無）について検討する。

(1) 特許請求の範囲の記載がサポート要件に適合するか否かは、特許請求の範囲の記載と発明の詳細な説明の記載とを対比し、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と認識できる範囲のものである  
10 か否か、また、発明の詳細な説明に記載や示唆がな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を検討して判断すべきものと解される。

(2) 本件特許に係る特許請求の範囲についてみると、本件特許1の特許請求の  
15 範囲の請求項1（前記第2の2(3)ア(ア)【請求項1】）及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項1（前記第2の2(3)ア(イ)【請求項1】）（いずれも本件再訂正前のもの）は、いずれも、①「PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和することができ」、②PCSK9との結合に関して、21B12抗体（本件特許1の特許請求の範囲の請求項1の場合）又は31H4抗体（本件  
20 特許2の特許請求の範囲の請求項1の場合）（参照抗体）と「競合する」、③「単離されたモノクローナル抗体」との発明特定事項を有するものであり、①と②の発明特定事項は、③のモノクローナル抗体の性質を決定するものと解される。

(3) 前記1(2)のとおり、本件明細書の開示事項によれば、本件特許に係る発明  
25 は、LDLRタンパク質の量を増加させることにより、対象中のLDLの量を低下させ、対象中の血清コレステロールの低下をもたらす効果を奏し、ま

た、この効果により、高コレステロール血症などの上昇したコレステロールレベルが関連する疾患を治療し、又は予防し、疾患のリスクを低減すること、そのために、LDLRタンパク質と結合することにより、対象中のLDLRタンパク質の量を減少させ、LDLの量を増加させるPCSK9とLDLRタンパク質との結合を中和する抗体又はこれを含む医薬組成物を提供することを課題とするものであり、PCSK9とLDLRタンパク質との結合を強く遮断する中和抗体である参照抗体と競合する抗体は、PCSK9への参照抗体の結合を妨げ、又は阻害する単離されたモノクローナル抗体であることを明らかにするものであると理解される。

そして、前記1(3)のとおり、本件特許に係る発明における「中和」とは、タンパク質結合部位を直接封鎖してPCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節する以外に、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー変化等）を通じてLDLRタンパク質に対するPCSK9の結合能を変化させる態様を含むものである。

しかし、参照抗体自体が、結晶構造上、LDLRのEGF aドメインの位置と部分的に重複する位置でPCSK9とLDLRタンパク質の結合を立体的に妨害し、その結合を強く遮断する中和抗体である（前記1(2)）。そして、LDLRのEGF aドメインは、PCSK9の触媒ドメインに結合するものであり、EGF aドメインが結合する領域内に存在するPCSK9残基のいずれかと相互作用し、又は遮断する抗体は、PCSK9とLDLRとの間の相互作用を阻害する抗体として有用であり得るとされる（前記1(1)ウ）。

これらの点に鑑みれば、本件特許に係る発明における「PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合する」及び「PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する」との発明特定事項も、参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して（具体的には、結晶構造上、抗体がLDLRのEGF

a ドメインの位置と重複する位置でPCSK9に結合して)、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節することを明らかにする点に技術的意義があるものというべきである。

5 (4)ア 前記1(1)ウのとおり、本件明細書の記載から、21B12抗体及び31H4抗体のいずれも、結晶構造上、LDLRのEGFaドメインの位置と部分的に重複し、PCSK9へのその結合を立体的に妨害するものであると認められ、当業者はこのことを理解することができるといえる。

10 イ 他方、本件明細書の記載においては、エピトープマッピングを行った結果、参照抗体の21B12抗体又は31H4抗体と競合するものとして同定された抗体であるが、当該参照抗体と同一性が高いとはいえないアミノ酸配列を有するものが開示されている(段落【0373】、【0374】、実施例37、【0489】～【0495】、【表17】(表37.1)、図23A～D、【0138】)。

15 本件明細書には、上記競合する抗体として同定された抗体の中で中和活性を有すると記載される抗体がPCSK9上へ結合する位置についての具体的な記載はなされておらず、参照抗体と同一性が高いとはいえないアミノ酸配列が異なるグループの抗体については、エピトープマッピングのようなアッセイで競合すると評価されたことをもって、抗体がPCSK9上に結合する位置が明らかになるといった技術常識は認められない以上、PCSK9上で結合する位置が明らかとはいえない。

20 また、本件特許に係る発明の「PCSK9との結合に関して、参照抗体と競合する」との性質を有する抗体には、本件明細書の発明の詳細な説明に具体的に記載される数グループの抗体以外に非常に多種、多様な抗体が包含されるといえる上、前記1(4)イのとおり、このような抗体には、参照抗体がPCSK9と結合するPCSK9上の部位と重複する部位に結合し、参照抗体の特異的結合を妨げ、又は阻害する(例えば、低下させる)

抗体にとどまらず、参照抗体とPCSK9との結合を立体的に妨害する態様でPCSK9に結合し、様々な程度で参照抗体のPCSK9への特異的結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）抗体をも包含するものである。そうすると、その中には、例えば、参照抗体がPCSK9と結合する部位と異なり、かつ、結晶構造上、抗体がLDLRのEGF aドメインの位置とも異なる部位に結合し、参照抗体に軽微な立体的障害をもたらして、参照抗体のPCSK9への特異的結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）もの等も含まれ得るところ、このような抗体がPCSK9に結合する部位は、結晶構造上、LDLRのEGF aドメインの位置と重複する位置ではないのであるから、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節するものとはいえない。

前記(3)のとおり、本件特許に係る発明の技術的意義は、参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、PCSK9とLDLRタンパク質との結合を中和する抗体としての特性を有することを特定する点にあるというべきところ、前記1(4)イのとおり、参照抗体と競合する抗体であれば、LDLRのEGF aドメインと相互作用する部位（本件明細書の記載（前記1(1)ウ）からは、EGF aドメインの5オングストローム以内に存在するPCSK9残基として定義されるLDLRのEGF aドメインとの相互作用界面の特異的コアPCSK9アミノ酸残基（コア残基）、又はEGF aドメインの5オングストロームから8オングストロームに存在するPCSK9残基として定義されるLDLRのEGF aドメインとの相互作用界面の境界PCSK9アミノ酸残基と理解され得る。）に結合してPCSK9とLDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖するとはいえず、他には、参照抗体と競合する抗体であれば、どのようなものであっても、PCSK9とLDLRのEGF aドメイン（及び／

又はLDLR一般)との間の相互作用(結合)を阻害する抗体となる、とするメカニズムについての開示がない以上、当業者において、参照抗体と競合する抗体が結合中和抗体であるとの理解に至ることは困難というほかない。

5 ウ 以上のとおり、「PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合する抗体」、あるいは「PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する抗体」であれば、参照抗体である21B12抗体又は31H4抗体と同様に、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して(具体的には、結晶構造上、抗体がLDLRのEGFaドメインの位置と重複する位置でPCSK9に結合して)、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節するものであるとはいえないから、  
10 「PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合する抗体」あるいは「PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する抗体」であれば、結合中和抗体としての機能的特性を有すると認めることもできない。

15 なお、前記1(3)のとおり、本件特許に係る発明における「中和」とは、PCSK9とLDLRタンパク質結合部位を直接封鎖するものに限らず、間接的な手段(リガンド中の構造的又はエネルギー変化等)を通じてLDLRタンパク質に対するPCSK9の結合能を変化させる態様を含むものではあるが、「PCSK9との結合に関して、21B12抗体と競合する抗体」、あるいは「PCSK9との結合に関して、31H4抗体と競合する抗体」であれば、上記間接的な手段を通じてLDLRタンパク質に対するPCSK9の結合能を変化させる抗体となることが、本件出願時の技術常識であったとはいえないし、本件明細書の発明の詳細な説明に開示されていたということもできない。

25 エ 以上の点は、B博士の供述書(1)(乙2の1)に記載された実証実験の結果及び同実証実験を踏まえたC博士の供述書(1)(乙2の2)からも裏付け

られる。

上記実証実験は、リジェネロンから提供された63の抗体について参照抗体との競合及び結合中和性を実験したものであるが、競合に関して50%の閾値を用いた結果、21B12抗体については13の抗体が、31H4抗体については34の抗体が、それぞれ参照抗体と競合するが、前者についてはこのうち10の抗体（約80%）が、後者についてはこのうち28の抗体（80%を超える）が、結合中和性を有しないことが確認されており、参照抗体と競合する抗体であれば結合中和性を有するものとはいえないことが具体的な実験結果として示されている（乙2の1の訳文6～9頁、資料B1、乙2の2の訳文6頁の表1）。

そして、C博士は、「本件特許によれば、21B12抗体の結合部位はhPCSK9上のLDLRの結合部位と部分的にしか重複しないから・・・別の抗体の結合部位は、LDLRの結合部位と重複することなく21B12結合部位と重複し得るのであり、このようにして、別の抗体は、hPCSK9-LDLRの結合部位と重複することなく21B12結合部位と重複し得」と述べ、31H4抗体についても同様の指摘をした上で、参照抗体と競合する抗体がLDLRに対する結合を中和するだろうというのは科学的に誤りである旨の意見を述べている（乙2の2の訳文6、7頁）。

オ 前記(3)のとおり、参照抗体と競合する抗体であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、PCSK9とLDLRタンパク質との結合中和抗体としての機能的特性を有することを特定した点に本件特許に係る発明の技術的意義があるというべきであって、参照抗体と競合する抗体に結合中和性がないものが含まれるとすると、その技術的意義の前提が崩れることは明らかである。本件のような事例において、結合中和性のないものを文言上除けば足りると解すれば、抗体がPCSK9と結合する位置について、例えば、PCSK9の大部分などといった極めて広範な指定を行うことも

許されることになり、特許請求の範囲を正当な根拠なく広範なものとする  
ことを認めることになるから、相当でない。

5           なお、仮に、本件特許1の特許請求の範囲の請求項1（前記第2の2(3)  
ア(ア)【請求項1】）及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項1（前記第  
2の2(3)ア(イ)【請求項1】）は、PCSK9との結合に関して、参照抗体  
と競合する抗体のうち、「PCSK9とLDLRタンパク質の結合を中和  
10           することができる」抗体のみを対象としたものであると解したとしても、  
本件特許に係る発明のPCSK9との競合に関して、参照抗体と競合する  
との発明特定事項は、参照抗体が結合する位置と同一又は重複する位置に  
結合する抗体にとどまるものではなく、PCSK9とLDLRタンパク質  
15           の結合に立体的妨害が生じる位置に結合する様式で競合する抗体をも含  
むものである（前記1(4)イ）から、このような抗体についても結合中和抗  
体であることがサポートされる必要があるところ、参照抗体が結合する位  
置と同一又は重複する位置に結合する抗体の場合とは異なり、PCSK9  
20           とLDLRタンパク質との結合に立体的妨害が生じる位置に結合する様  
式で競合する抗体が結合を中和するメカニズムについては本件明細書に  
は何らの記載はなく、また、ビニングによる実験結果（前記イ）に基づく  
結合中和抗体について、これらが立体的に妨害する抗体であることを示唆  
する記載はない。そうすると、本件明細書の発明の詳細な説明には、参照  
25           抗体と競合する抗体のうちPCSK9とLDLRタンパク質との結合に  
立体的妨害が生じる位置に結合する様式で競合する抗体が結合中和活性  
を有することについて何らの開示がないというほかなく、この点からも、  
本件特許はサポート要件を満たさない。

- (5) 以上によれば、EGF a ミミックに関する主張（原判決第2の4(2)ウ〔控  
25           訴人の主張〕（原判決18頁3行目から20頁8行目まで）、前記第2の5(1)  
の当否を検討するまでもなく、本件特許1の特許請求の範囲の請求項1（前

記第2の2(3)ア(ア)【請求項1】及び本件特許2の特許請求の範囲の請求項1（前記第2の2(3)ア(イ)【請求項1】）（いずれも本件再訂正前のもの）は、いずれもサポート要件を満たすとは認められない。

5           そして、本件発明1に係る請求項（前記第2の2(3)ア(ア)【請求項9】）は、「請求項1に記載の単離されたモノクローナル抗体を含む、医薬組成物。」（ここでいう「請求項1」は、本件特許1の特許請求の範囲の請求項1（前記第2の2(3)ア(ア)【請求項1】）を指す。）であり、本件発明2に係る請求項（前記第2の2(3)ア(イ)【請求項5】）は、「請求項1に記載の単離されたモノクローナル抗体を含む、医薬組成物。」（ここでいう「請求項1」は、本件特許2の特許請求の範囲の請求項1（前記第2の2(3)ア(イ)【請求項1】）を指す。）であるから、本件発明1及び2に係る請求項の記載も、同様にサポート要件を満たすとは認められない。

          そうすると、本件特許（本件特許1及び本件特許2）の請求項（本件再訂正前のもの）の記載は、いずれもサポート要件に適合しないものである。

15       (6) 控訴人の補充主張について検討すると、控訴人は、前記第2の5(2)のとおり、「PCSK9との結合に関して参照抗体と競合する」という構成（構成i i）を満たす抗体が「PCSK9とLDLRタンパク質との結合を中和することができる」という構成（構成i）を満たす必要はないなどと主張する。

          しかし、前記(3)のとおり、本件特許に係る発明における「中和」とは、タンパク質結合部位を直接封鎖してPCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節する以外に、間接的な手段を通じてLDLRタンパク質に対するPCSK9の結合能を変化させる態様を含むものであるけれども、参照抗体自体が、結晶構造上、LDLRのEGF aドメインの位置と部分的に重複する位置でPCSK9とLDLRタンパク質の結合を立体的に妨害し、その結合を強く遮断する中和抗体であると認められることを踏まえると、本件特許に係る発明は、参照抗体と競合する抗体

であれば、参照抗体と同様のメカニズムにより、LDLRタンパク質の結合部位を直接封鎖して（具体的には、結晶構造上、抗体がLDLRのEGFアドメインの位置と重複する位置でPCSK9に結合して）、PCSK9とLDLRタンパク質の間の相互作用を妨害し、遮断し、低下させ、又は調節することを明らかにする点に技術的意義があるものと解されるのであって、控訴人の上記主張を考慮しても、この判断は左右されない。

その他、控訴人の前記第2の5(2)における主張を考慮しても、前記(1)ないし(5)の判断を不当とすべき根拠となる事情は認められない。

したがって、控訴人の上記主張は採用することができない。

10 3 争点2-6（被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張が許されないものであるか否か）について

(1)ア 控訴人は、当審において、前記第2の5(3)のとおり、被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張は、一事不再理効（特許法167条）及び訴訟上の信義則（民事訴訟法2条）に反して許されないと主張するので、以下、検討する。

15 イ 特許法167条は、特許無効審判又は延長登録無効審判の審決が確定したときは、当事者及び参加人は、同一の事実及び同一の証拠に基づいてその審判を請求することができないことを定める規定であり、特許無効審判等の当事者が、侵害訴訟において同法104条の3第1項の無効の抗弁を主張することができないことを規定したものではない。しかし、特許法167条の趣旨は、先の審判の当事者及び参加人は、先の審判で主張立証を  
20 尽くすことができたにもかかわらず、審決が確定した後に同一の事実及び同一の証拠に基づいて紛争の蒸し返しをできるとすることが不合理であるため、同一の当事者及び参加人による再度の無効審判請求を制限することにより、紛争の蒸し返しを防止し、紛争の一次的解決を実現させること  
25 にあると解される。そして、このような紛争の蒸し返しの防止及び紛争の

一回的解決の要請は、無効審判手続においてのみ妥当するものではないから、無効審判請求の請求不成立の審決が確定した場合に、この審判請求をしたのと同じ当事者が、侵害訴訟において、同一の事実及び同一の証拠に基づいて、無効の抗弁を主張することが、特許法167条の趣旨に照らし、訴訟上の信義則に反して許されない場合はあり得ると解される。

ウ 控訴人は、平成29年、被控訴人に対し、本件特許権に基づき、被控訴人製品の譲渡等の差止め等を求める差止訴訟を提起したが、差止訴訟では損害賠償請求をしなかった（甲14、15）。その後控訴人は、令和2年3月31日、本件特許権に基づく損害賠償を求める本件訴訟を提起したが、このように差止め等を求める訴訟と損害賠償を求める訴訟を分けて提起したのは、控訴人の意向によるものであって、被控訴人は、控訴人による本件訴訟の提起によって再び防御のための主張立証をすべき立場に置かれたものである。

差止訴訟においては、平成31年1月17日、東京地裁が、差止を認容する判決を言い渡し、被控訴人が控訴したが、知財高裁は、令和元年7月3日に控訴審の口頭弁論を終結し、同年10月30日、被控訴人の控訴を棄却する判決を言い渡し、令和2年4月24日、最高裁が上告不受理決定をしたことにより、東京地裁の上記判決は確定した（前記第2の2(7)）。

他方、控訴人による本件訴訟提起（令和2年3月31日）の前である令和2年2月12日、リジェネロンが、本件特許について第二次各無効審判を請求し、これに対して請求不成立の審決を受けた後、令和3年8月13日、第2回各審決取消訴訟を提起し、差止訴訟や第1回各審決取消訴訟で提出されていなかった新証拠を提出し、本件訴訟の原判決言渡（令和5年9月28日）前である令和5年1月26日、第2回各審決取消訴訟において、知財高裁が上記審決を取り消す判決を言い渡した。この知財高裁判決は、本件訴訟において被控訴人がサポート要件違反の理由の一つとして主



訴訟の甲2の1・2)、差止訴訟、第1回各審決取消訴訟では提出されてい  
なかつたものである(弁論の全趣旨)。B博士の供述書(1)(乙2の1)は2  
019年(令和元年)12月13日付け、C博士の供述書(1)(乙2の2)  
は同月16日付けで、いずれも、差止訴訟の事実審の口頭弁論終結時(令  
5 和元年7月3日)及び第1回各審決取消訴訟の事実審の口頭弁論終結時  
(平成30年10月10日)の後の作成日付であり、被控訴人又はサノフ  
ィ社において、これらの証拠又はこれらと同趣旨の証拠を差止訴訟の事実  
審の口頭弁論終結時又は第1回各審決取消訴訟の事実審の口頭弁論終結  
時以前に提出できたことをうかがわせる具体的な事情はない。

10 　そして、上記各供述書は、本件特許1の特許請求の範囲の請求項1(前  
記第2の2(3)ア(ア)【請求項1】)及び請求項9(同【請求項9】)(本件発  
明1の請求項)、本件特許2の特許請求の範囲の請求項1(前記第2の2(3)  
ア(イ)【請求項1】)及び請求項5(同【請求項5】)(本件発明2の請求項)  
がサポート要件違反であることを根拠づけるものとして、重要な意味合い  
15 をもつものである(前記2(4)エ)。この点は、第2回各審決取消訴訟の知財  
高裁判決(乙51の1・2)が、第1回各審決取消訴訟においてはサノフ  
ィ社によるサポート要件違反に関する主張は退けられているが、これは、  
当時の主張や立証の状況に鑑み、参照抗体と競合する抗体は、参照抗体と  
ほぼ同一のPCSK9上の位置に結合し参照抗体と同様の機能を有する  
20 ものであることを当然の前提としたことによるものと理解することも可  
能であり、第2回各審決取消訴訟においては新証拠に基づく新主張により  
上記前提に疑義が生じた旨指摘しており(乙51の1(80頁)、乙51の  
2(80頁))、この「新証拠」としてB博士及びC博士の各供述書も挙げ  
ていることにも示されているといえる。

25 　以上の事情によれば、本件訴訟における被控訴人のサポート要件違反の  
主張は、差止訴訟と同一証拠に基づく主張であるとはいえず、この点にお

いても、本件訴訟における被控訴人のサポート要件違反の主張が、特許法 167 条の趣旨に反するとか、訴訟上の信義則に反すると解することはできない。

オ 上記イないしエによれば、被控訴人によるサポート要件違反の主張が、  
5 一事不再理効に反する又は特許法 167 条の趣旨に反するとは認められず、訴訟上の信義則に反するとも認められない。

この点に関する控訴人の主張（前記第 2 の 5 (3)）は、上記イないしエの説示の内容に照らし、採用することができない。

また、控訴人は、その主張に沿う意見書（甲 67）を提出するが、この  
10 意見書は、第 2 回各審決取消訴訟において、本件特許に係る発明がサポート要件に反すると判断した知財高裁判決が確定したことを考慮しておらず、考慮すべき事情を考慮していないといえるから、その結論を採用することができない。

(2) 控訴人は、原審においては、被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張は訴訟上の信義則に反して許されないと主張していたが  
15 (原判決第 2 の 4 (8) [控訴人の主張])、その主張内容は、当審における主張（被控訴人によるサポート要件違反及び実施可能要件違反の主張が一事不再理効及び訴訟上の信義則に反して許されないと主張）と実質的に同旨であり、原審における主張も、上記(1)イないしオの説示の内容に照らし、採用す  
20 ることができない。

#### 4 争点 2-1-2（訂正の再抗弁の成否）について

##### (1) 訂正事項 1 について

訂正事項 1 は、本件明細書の段落【0140】に含まれる記載の一部を削除するものであるが、この削除により、同段落に含まれる文章のうち、「競合  
25 アッセイによって同定される抗原結合タンパク質(競合抗原結合タンパク質)には、基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパ

ク質及び立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質が含まれる。」が「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質（競合抗原結合タンパク質）には、基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質が含まれる。」に改められた。

この点、「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質」に、「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」及び「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質」が含まれることは、一般的に知られている技術的事項であるといえる。本件明細書の段落【0140】その他の段落において、これを新たに発見した旨の記載がなく、根拠となる実験結果等が示されていないことから、これが、本件特許に係る発明によって初めて見出された技術的事項ではなく、「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質」に関して一般的に知られている技術的事項であることが裏付けられる。

また、訂正事項1により一部が削除された上記文章は、「含まれる」としており、「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質」が「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」及び「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質」のみからなると述べるものではない。

以上によれば、訂正事項1による訂正により、「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質」に「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」が含まれることは、引き続き本件明細書に記載されている一方、「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗

原結合タンパク質」が含まれないことについては、何らの説明も記載されておらず、「立体的妨害が生じるのに、基準抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗原結合タンパク質」が「競合アッセイによって同定される抗原結合タンパク質」に含まれることは、一般的に知られている技術的事項であるから、これが訂正事項1  
5 による訂正によって変わるものではない。

したがって、訂正事項1による訂正によって、本件再訂正後の本件特許1の請求項1及び請求項9、本件再訂正後の本件特許2の請求項1及び請求項5の「競合」の意義が「基準抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗原結合タンパク質」に限定されることにはならず、「競合」の意義が限定  
10 されるものでないから、訂正事項1は、特許法134条の2第1項ただし書1号の「特許請求の範囲の減縮」を目的とするものに該当しない。また、訂正事項1は、同項ただし書の2号から4号までに掲げる事項を目的とするものにも該当しない。

15 (2) 訂正事項2について

訂正事項2は、本件明細書の段落【0138】に含まれる記載の一部を削除するものであるが、この削除により、同段落に含まれる文章のうち、「これは、例えば、リガンド上の結合部位を直接封鎖することによって、又はリガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによって行うことができる。」が「これは、リガンド上の結合部位を直接封鎖することによって行うことができる。」に改められた。

訂正事項2による訂正前の本件明細書の段落【0138】は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げ、又は低下させるものである中和抗原結合タンパク質又は中和抗体が、どのような作用機序に基づいて中和  
25 の機能を発揮するのかについて、「直接封鎖」や「間接的な手段」を挙げて説

明するものであるが、「例えば」とあるとおり、これらは例示であることが記載されている。このように例示された「直接封鎖」や「間接的な手段」の作用機序は、一般的に知られている技術的事項であるといえる。本件明細書の段落【0138】その他の段落において、これを新たに発見した旨の記載がなく、根拠となる実験結果等が示されていないことから、これが、本件特許に係る発明によって初めて見出された技術的事項ではなく、抗原結合タンパク質又は抗体による「中和」に関して一般的に知られている技術的事項であることが裏付けられる。

訂正事項2による訂正後の段落【0138】は、中和抗原結合タンパク質又は中和抗体による「中和」が、「リガンド上の結合部位を直接封鎖することによって行うことができる。」ことが記載されており、「例えば」の語句は削除されている。

しかし、本件明細書の段落【0138】以外の段落には、抗原結合タンパク質又は抗体による「中和」について、「リガンド上の結合部位を直接封鎖すること」以外の機序によるものが記載されている。

例えば、本件明細書の段落【0155】には、抗原結合タンパク質（ABP）について、「例えば、幾つかの実施形態において、ABPは、PCSK9上のLDLR結合部位を封鎖することなく、LDLRに対するPCSK9の悪影響を妨げ、又は低下させる。従って、幾つかの実施形態において、ABPは、PCSK9とLDLR間の結合相互作用を抑制する必要なしに、LDLRの分解をもたらすPCSK9の能力を調節し、又は変化させる。このようなABPは、『非競合的に中和する』ABPと特に記載することができる。」との記載があり、段落【0155】は、PCSK9上のLDLR結合部位を封鎖することなく、PCSK9とLDLR間の結合相互作用を抑制する必要なしに、LDLRの分解をもたらすPCSK9の能力を調節し、又は変化させるものである「非競合的に中和する」ABPも、中和能を有するABPで

あるものと説明されている。この段落【0155】は、本件再訂正による訂正の対象とはなっていない。

また、訂正事項3に関する主張（前記第2の5(4)ウ）及び訂正事項4に関する主張（前記第2の5(4)エ）において控訴人が挙げる本件明細書の段落【0454】には、「幾つかの実施形態において、PCSK9の触媒ドメインの第一及び／又は第二の辺に結合する抗原結合分子は、PCSK9へのEGFαの結合を直接又は立体的に妨害することができるので、中和抗体として有用であり得る。当業者によって理解されるように、完全抗体など、抗原結合分子が十分に大きければ、PCSK9へのEGFαの結合を妨害するために、抗原結合分子はEGFα結合部位に直接結合する必要はない。」との記載があり、段落【0454】には、抗原結合分子である抗体による「中和」には、PCSK9へのEGFα（LDLRのEGFαドメイン）の結合を、抗体の分子の大きさに基づいて、「立体的に妨害すること」も含まれると説明されている。この段落【0454】も、本件再訂正による訂正の対象とはなっていない。

これらの段落の記載内容も考慮すると、訂正事項2による訂正によって、本件再訂正後の段落【0138】の記載が前記のとおりとなったことをもって、中和抗原結合タンパク質又は中和抗体による「中和」が、「リガンドに結合し、間接的な手段（リガンド中の構造的又はエネルギー的变化など）を通じて、リガンドの結合能を変化させることによって」行うものではないことが、本件再訂正後の本件明細書に記載されていることにはならない。

したがって、訂正事項2により、本件再訂正後の本件特許1の請求項1及び請求項9、本件再訂正後の本件特許2の請求項1及び請求項5における「中和」の意義が直接封鎖する態様に限定され、間接的な手段による態様が「中和」の意義から除かれたと解することはできず、「中和」の意義が限定されるものでないから、訂正事項2は、特許法134条の2第1項ただし書1号の

「特許請求の範囲の減縮」を目的とするものに該当しない。また、訂正事項 2 は、同項ただし書の 2 号から 4 号までに掲げる事項を目的とするものにも該当しない。

### (3) 訂正の再抗弁の成否

5 以上によれば、訂正の再抗弁による本件再訂正のうち、訂正事項 1 及び 2 は、特許法 134 条の 2 第 1 項ただし書 1 号の「特許請求の範囲の減縮」を目的とするものに該当せず、同項ただし書の 2 号から 4 号までに掲げる事項を目的とするものにも該当しないから、同項ただし書の要件を充足しない。

10 そして、訂正事項 1 及び 2 は、本件特許の請求項の全て（本件特許 1 の特許請求の範囲の請求項 1 及び 9 並びに本件特許 2 の特許請求の範囲の請求項 1 及び 5）に関する訂正事項である。

15 控訴人は、第 2 次各無効審判に係る審判手続において、本件訴訟における訂正の再抗弁による本件再訂正と同内容の訂正請求をしているが、上記説示によれば、本件特許の請求項の全て（本件特許 1 の特許請求の範囲の請求項 1 及び 9 並びに本件特許 2 の特許請求の範囲の請求項 1 及び 5）に関する訂正事項である訂正事項 1 及び 2 は、訂正の要件を充足しないから、上記訂正請求による訂正（本件再訂正）は認められないものというべきであり、その余の訂正事項について判断するまでもなく、控訴人による訂正の再抗弁は、理由がない。

20 したがって、本件特許はサポート要件に適合せず（前記 2）、特許無効審判により無効にされるべきもの（特許法 104 条の 3 第 1 項）である。

5 その他、控訴人が縷々主張する内容を検討しても、当審における上記認定判断（原判決引用部分を含む。）は左右されない。

### 6 結論

25 以上によれば、訂正の再抗弁は理由がなく、本件特許はサポート要件に適合せず、本件特許は特許無効審判により無効にされるべきものであって、その余

の争点について判断するまでもなく、控訴人の被控訴人に対する請求は理由がないから棄却すべきである。そうすると、控訴人の請求を棄却した原判決は結論において相当であり、本件控訴は理由がない。

よって、主文のとおり判決する。

5 知的財産高等裁判所第3部

10 裁判長裁判官

---

中 平 健

15 裁判官

---

今 井 弘 晃

20 裁判官

---

水 野 正 則

## 別紙 1

本件明細書の記載（原判決別紙 2 に記載のないもの）

### 【0008】

5 幾つかの実施形態において、本発明は、PCSK9に対する抗原結合タンパク質を含む。

### 【0014】

幾つかの実施形態において、抗原結合タンパク質は、本明細書中に開示されている抗原結合タンパク質の少なくとも1つによって結合されるエピトープに特異的に結合する。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、74、  
10 85、71、72、67、87、58、52、51、53、48、54、55、56、49、57、50、91、64、62、89、65、79、80、76、77、78、83、69、81、60及びこれらの幾つかの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖をさらに含む。幾つかの実施形態において、A  
15 BPのアミノ酸配列は、配列番号12、35、23及びこれらの幾つかの組み合わせからなる群から選択される。幾つかの実施形態において、ABPの重鎖は、配列番号67のCDRH3、配列番号67のCDRH2及び配列番号67のCDRH1を含み、並びに前記軽鎖は配列番号12のCDRL3、配列番号12のCDRL2及び配列番号12のCDRL1を含む。幾つかの実施形態において、単離された抗  
20 原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異的抗体又はこれらの抗体断片である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、Fab断片、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fv断片、ダイアボディ又は一本鎖抗体分子である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、ヒト抗体である。  
25 幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、IgG

1、I g G 2、I g G 3又はI g G 4型である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、I g G 4又はI g G 2型である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、標識基に結合される。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、P C S K 9への結合に関して、  
5 本明細書中に記載されている抗原結合タンパク質と競合する。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多重特異的抗体又はこれらの抗体断片である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、F a b断片、F a b'断片、F ( a b' )<sub>2</sub>断片、F<sub>v</sub>断片、ダイアボディ又は  
10 一本鎖抗体分子である。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、標識基に結合される。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、L D L RへのP C S K 9の結合を低下させる。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、対象に投与されたときに、対象中に存在するL D Lの量を減少させる。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タン  
15 パク質は、対象に投与されたときに、対象中に存在する血清コレステロールの量を減少させる。幾つかの実施形態において、単離された抗原結合タンパク質は、対象に投与されたときに、対象中に存在するL D L Rの量を増加させる。

#### 【0140】

同じエピトープに対して競合する抗原結合タンパク質（例えば、中和抗原結合タン  
20 パク質又は中和抗体）という文脈において使用される場合の「競合する」という用語は、検査されている抗原結合タンパク質（例えば、抗体又は免疫学的に機能的なその断片）が共通の抗原（例えば、P C S K 9又はその断片）への参照抗原結合タンパク質（例えば、リガンド又は参照抗体）の特異的結合を妨げ、又は阻害する（例えば、低下させる）アッセイによって測定された抗原結合タンパク質間の競合  
25 を意味する。ある抗原結合タンパク質が別の抗原結合タンパク質と競合するかどうかを決定するために、競合的結合アッセイの多数の種類、例えば、固相直接又は間

接ラジオイムノアッセイ(R I A)、固相直接又は間接酵素イムノアッセイ(E I A)、  
サンドイッチ競合アッセイ(例えば、S t a h l i e t a l、 1 9 8 3、 M  
e t h o d s i n E n z y m o l o g y 9 : 2 4 2 - 2 5 3 参照); 固相直接  
ビオチン-アビジンE I A (例えば、K i r k l a n d e t a l、 1 9 8 6、  
5 J . I m m u n o l . 1 3 7 : 3 6 1 4 - 3 6 1 9 参照)、…固相直接ビオチン-ア  
ビジンE I A (例えば、C h e u n g、 e t a l .、 1 9 9 0、 V i r o l o  
g y 1 7 6 : 5 4 6 - 5 5 2 参照) …を使用することができる。典型的には、こ  
のようなアッセイは、これらの何れかを有する固体表面又はセルに結合された精製  
抗原、標識されていない検査抗原結合タンパク質及び標識された基準抗原結合タン  
10 パク質を使用することを含む。競合的阻害は、検査抗原結合タンパク質の存在下で、  
固体表面又はセルに結合された標識の量を測定することによって測定される。通常、  
検査抗原結合タンパク質は過剰に存在する。競合アッセイによって同定される抗原  
結合タンパク質(競合抗原結合タンパク質)には、基準抗原結合タンパク質と同じ  
エピトープに結合する抗原結合タンパク質及び立体的妨害が生じるのに、基準抗原  
15 結合タンパク質に結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合す  
る抗原結合タンパク質が含まれる。競合結合を測定するための方法に関するさらな  
る詳細は、本明細書中の実施例に提供されている。通常、競合抗原結合タンパク質  
が過剰に存在する場合には、少なくとも40から45%、45から50%、50か  
ら55%、55から60%、60から65%、65から70%、70から75%又  
20 は75%又はそれ以上、共通の抗原への基準抗原結合タンパク質の特異的結合を阻  
害する(例えば、低下させる)。幾つかの事例において、少なくとも80から85%、  
85から90%、90から95%、95から97%又は97%又はそれ以上、結合  
が阻害される。

#### 【0454】

25 幾つかの実施形態において、P C S K 9 の触媒ドメインの構造は、一般に、(図1  
9 A に示されているように) 三角状として記載することができる。三角の第一の辺

は、3 1 H 4 によって結合されているものとして示されている。三角の第二の辺は、2 1 B 1 2 によって結合されているものとして示されており、三角の第三の辺は、ページの下方向、「図 1 9 A」という表示のすぐ上に位置している。幾つかの実施形態において、P C S K 9 の触媒ドメインの第一及び／又は第二の辺に結合する抗原結合分子は、P C S K 9 への E G F a の結合を直接又は立体的に妨害することができるので、中和抗体として有用であり得る。当業者によって理解されるように、完全抗体など、抗原結合分子が十分に大きければ、P C S K 9 への E G F a の結合を妨害するために、抗原結合分子は E G F a 結合部位に直接結合する必要はない。

【図23A】

FIG. 23A

		BIN 1													
ヒース領域		9	12	21	38	45	60	74	84	20	23	42	92	96	
BIN 1.1	クローン	D1A12.2	03B6.1	09C9.1	17C2.1	21B12.2	23G1.1	25G4.1	26E10.1	11H4.1	11H8.1	19H9.2	26H5.1	27E7.1	
	01A12.2	41	34	108	43	70	25	26	26	15	22	-1	40	-27	
	03B6.1	60	69	107	44	76	49	53	49	60	69	6	41	17	
	09C9.1	47	49	89	27	88	25	38	42	44	39	-18	22	1	
	17C2.1	43	34	135	-2	58	14	47	12	53	75	-4	22	-28	
	21B12.2	37	42	125	2	96	21	49	39	38	9	-19	50	-6	
	23G1.1	29	41	114	-4	62	26	35	46	39	37	-13	34	-26	
	25G4.1	46	59	91	-13	61	10	35	5	34	42	-17	28	-20	
	26E10.1	30	50	73	-5	61	-10	22	26	-5	17	-36	9	-33	
	11H4.1	49	72	135	64	99	51	34	49	40	52	19	58	-3	
	11H8.1	37	49	118	27	72	39	33	30	34	46	-27	41	4	
	19H9.2	30	15	103	-58	39	-20	-28	-23	-5	-26	-51	-25	-85	
	26H5.1	39	48	133	1	84	46	33	41	34	24	-36	59	-50	
	27E7.1	19	25	92	-10	44	-16	15	-1	-27	-13	-8	-5	-115	
	27H5.1	29	49	170	-12	159	11	49	73	69	-13	-26	68	-47	
	30B9.1	53	39	156	8	194	57	106	53	72	35	-20	62	8	
	02B5.1	42	67	130	64	126	85	39	83	47	62	15	80	23	
	23B5.1	5	33	53	-29	17	-16	-16	-17	4	17	-55	-14	-75	
	27B2.6	48	38	133	36	76	11	54	34	21	21	5	37	35	
	09H6.1	59	110	118	184	297	182	73	212	75	63	120	193	121	
BIN 2	27B2.1	162	161	258	107	195	125	119	127	197	224	93	141	96	
	27B2.5	130	115	197	85	153	97	92	94	156	177	93	113	51	
	12H11.1	30	46	89	35	70	26	36	26	41	42	-4	57	-11	
BIN 3	16F12.1	798	724	535	1049	1120	1001	1196	1029	977	1061	952	865	753	
	22E2.1	1633	1431	1186	1923	1891	1781	2225	1805	2183	1999	1559	1576	1548	
	27A6.1	1629	1413	1120	1978	1954	1814	2136	1918	2001	1937	1445	1604	1440	
	28B12.1	1627	1432	1151	1929	2060	1647	2113	1820	1852	1713	1639	1688	1528	
	28D6.1	1679	1439	1215	1912	1947	1706	2110	1826	1902	1807	1454	1614	1502	
	31G11.1	1748	1353	1168	1894	2070	1860	2181	1848	2179	2015	1681	1548	1547	
	31H4.1	1690	1107	1223	1479	1682	1349	1887	1363	1882	1990	1087	1249	1055	
	08A1.2	636	584	330	1339	1464	1303	1014	1366	866	812	1050	1204	1116	
	08A3.1	740	714	396	1658	1717	1643	1303	1541	1079	1003	1294	1516	1379	
	11F1.1	673	529	347	1355	1417	1302	1091	1330	924	889	1089	1287	1030	
BIN 4 non-comp	11G1.5	1963	1339	1225	2329	2444	2216	2900	2455	2463	2229	2234	2572	2409	
	03C4.1	577	691	348	1119	1351	1114	453	1088	771	706	848	884	830	
A	30A4.1	45	62	125	60	107	38	48	42	40	59	-17	45	8	
	13B5.1	1101	1116	797	2162	2072	2077	1719	2111	1301	1412	1857	2043	2197	
	13H1.1	1976	1116	1286	1894	1665	1797	2581	1932	2356	2239	2024	2040	1965	
	31A4.1	2048	2908	1420	4537	4441	4151	2472	4053	2304	2262	3957	4006	4509	
D	31B12.1	1923	2468	1279	4141	4556	4014	2599	4090	2149	2506	3711	4134	4146	
	05H5	65	93	109	102	135	107	57	114	66	87	69	110	45	
低シグナル	20A5	53	52	120	32	67	32	48	56	61	77	4	52	-16	
	20E5	56	54	129	44	63	19	39	24	71	64	-4	37	3	
	22B11	48	56	127	41	49	20	49	34	51	41	-20	20	-12	
	24B9	62	59	116	34	63	32	73	37	60	65	-22	42	-34	
	24F7	72	80	127	81	106	59	38	62	70	71	17	81	20	
	30F1	34	56	102	30	46	24	35	35	47	50	-6	45	-5	
	huIgG	94	155	163	-46	57	22	-5	18	31	87	-57	8	-71	

【図 23B】

FIG. 23B

BIN 1.1						BIN 2			BIN 3						
97	63	72	50	33	28	95	26	25	34	46	94	55	56	69	71
7H5.1	30B9.1	02B5.1	23B5.1	27B2.6	09H6.1	27B2.1	27B2.5	12H11.1	16F12.1	22E2.1	27A6.1	28B12.1	28D6.1	31G11.1	31H4.1
-30	-18	62	4	15	112	53	53	16	2402	2130	2426	2137	2149	2339	2483
9	11	109	25	60	134	86	73	43	1939	1532	1845	1644	1828	1748	1484
-28	5	90	-21	16	123	79	50	47	2570	2118	2385	2187	2241	2452	2553
-37	-9	122	33	22	174	63	42	32	2373	1591	2058	1998	2096	1949	1925
-48	-16	72	5	31	190	68	76	46	2069	1703	2019	1795	1809	1763	1750
-4	-31	48	21	18	164	70	71	-8	2090	1573	1722	1726	1708	1788	1639
-5	-31	97	13	-1	153	45	51	41	2826	2318	2543	2402	2516	2895	2612
-41	-71	64	-27	-20	122	44	61	23	1993	1516	1736	1711	1807	1740	1534
-22	9	59	34	17	163	72	80	36	2875	2404	2590	2363	2606	2660	2747
-34	-5	81	15	6	131	76	49	43	2862	2453	2527	2268	2475	2811	2865
-80	-98	-9	-84	-8	138	46	55	-1	2046	1419	1957	1734	1671	1821	1584
-62	-17	49	-14	8	163	76	71	26	2305	1591	1764	1758	1785	1841	1588
-30	-55	-14	-14	4	141	69	26	-18	2394	1698	1895	1873	1901	1993	1717
10	-101	92	1	22	213	72	59	31	2311	1534	2059	1986	1954	2004	1641
-30	-41	-10	12	43	176	104	72	54	2222	1601	2077	1982	1925	2137	1730
29	1	88	22	32	164	99	75	37	2792	2413	2828	2490	2765	2883	2893
-82	-74	30	-39	-19	71	24	17	-5	2704	2000	2226	2292	2235	2305	2591
27	-11	75	-10	-21	153	63	68	37	609	474	476	530	400	570	368
130	112	113	50	79	151	132	109	55	2784	2361	2643	2400	2599	2729	2820
78	57	256	77	126	334	48	60	64	203	220	209	215	213	229	100
52	44	185	48	97	234	38	34	42	165	159	177	181	176	192	85
-42	-24	75	18	25	96	32	34	11	84	106	85	95	90	118	72
824	921	906	1278	309	794	-63	-74	-149	-162	-152	-132	-133	-126	-101	-189
1581	1607	1818	2284	545	1593	91	88	102	59	45	55	60	73	63	24
1710	1671	1796	2314	585	1499	77	94	92	40	87	31	62	38	67	13
1559	1537	1768	2424	520	1700	87	75	76	27	36	56	46	37	43	9
1473	1735	1812	2282	437	1657	88	92	93	45	42	52	61	61	77	57
1517	1635	1863	2413	644	1543	96	77	88	11	27	56	33	34	82	23
1127	1283	1702	1945	362	1579	72	89	58	-38	-5	36	33	38	23	48
1131	1265	634	1282	34	584	31	34	31	70	64	84	70	68	86	34
1242	1538	800	1344	25	747	40	35	21	53	60	63	76	69	85	19
1024	1190	729	1186	40	642	27	28	21	70	64	75	65	78	66	16
2415	2524	2064	3042	1586	1669	68	56	268	1759	1443	1532	1346	1759	1321	1826
822	850	591	433	1003	524	157	151	383	899	643	753	721	678	708	717
-29	13	67	25	6	173	51	34	16	126	68	122	109	77	110	78
1688	2312	1340	1900	700	1066	381	329	179	487	421	464	453	517	437	578
2053	2039	2149	2808	2567	1911	177	173	380	2791	1972	2741	2139	2502	2563	3104
3580	4278	2088	2843	3489	1925	1598	1249	706	4957	4190	4334	3834	4317	4682	5086
3645	4496	1873	3050	3447	1478	1414	1181	781	4622	4159	4303	4004	4494	4398	4740
70	40	99	46	28	179	31	26	36	122	107	95	104	101	129	86
-7	6	92	27	31	175	16	13	7	83	67	80	71	76	88	28
-9	-1	107	7	14	179	17	13	7	85	87	99	91	99	113	58
-18	-18	106	6	7	180	8	9	-6	74	64	98	95	82	100	55
-56	-17	91	16	13	175	10	14	-4	65	80	90	85	76	96	45
12	15	119	25	47	232	13	10	23	121	99	109	111	132	125	104
-37	-8	83	23	21	171	9	10	4	75	70	96	73	96	86	52
-89	-102	154	12	-76	223	42	71	33	114	77	58	130	54	176	72

【図 23C】

FIG. 23C

BIN 3.1			BIN 4 non-comp		A	B	C	D	低シグナル						
76	77	78	18	16	61	30	32	64	66	36	37	48	49	51	62
8A1.2	08A3.1	11F1.1	11G1.5	03C4.1	30A4.1	13B5.1	13H1.1	31A4.1	31B12.1	05H5	20A5	20E5	22B11	24B9	24F7
459	979	606	2689	682	1	608	1589	2075	372	5	14	1	1	-20	30
651	1127	816	1730	1774	26	794	1326	3076	545	26	20	12	8	16	66
567	958	644	2579	731	17	626	1650	1972	390	24	-6	-2	4	16	56
803	1796	1059	2386	1809	87	1029	1297	3741	808	-8	5	-1	-7	-33	50
766	1587	959	2136	1930	49	957	1358	3740	990	3	31	-3	-8	3	44
813	1723	917	2360	1734	35	1003	1352	3554	903	39	33	-3	4	9	53
626	1102	625	3451	451	10	883	1732	2492	504	28	20	4	4	25	51
787	1672	1052	2375	1861	70	1075	1288	3745	944	-4	25	11	-5	-2	44
505	1137	667	3107	778	17	763	1813	2205	419	34	44	15	10	13	57
537	1144	671	2871	753	19	749	1714	2292	421	33	36	9	2	12	50
883	1930	1018	2594	1834	31	1101	1397	4385	834	6	-43	-19	-9	-30	24
955	1846	1119	2843	1828	10	1127	1488	4306	950	0	22	9	16	4	48
913	1893	1137	2930	1934	99	1247	1618	4092	894	-3	36	-42	0	-22	69
1008	2110	1134	2967	1932	134	1262	1718	4552	887	38	36	20	58	29	108
1060	2043	1256	2892	1668	110	1329	1570	3684	1050	32	31	34	21	20	77
631	1175	752	3267	889	34	750	1897	2458	517	10	31	18	5	19	44
493	1008	604	3135	321	-25	679	1448	2493	382	-26	-6	-13	-17	-17	2
31	98	59	1734	1777	-11	608	1487	3325	606	8	-4	-8	15	9	47
784	1328	813	3182	824	54	823	1989	2552	470	59	68	21	21	19	49
90	155	94	378	199	52	679	989	997	467	27	43	32	26	27	90
63	119	70	329	164	49	604	865	873	390	18	25	13	12	17	79
27	56	36	472	617	16	198	538	755	259	11	10	6	1	7	19
-136	-151	-154	1912	681	114	365	1008	2868	633	-179	-167	-98	-116	-122	-71
52	66	51	2823	1216	246	669	1671	3970	1033	28	65	13	4	17	81
65	85	20	2705	1276	335	665	1697	3825	1089	47	37	27	5	1	71
26	50	31	2652	1254	216	614	1645	3457	989	18	18	6	13	3	55
51	54	59	2837	1200	209	743	1904	4214	1056	66	46	23	2	30	72
61	62	40	2703	1214	214	624	1737	4100	1074	36	42	5	4	23	52
87	39	78	2874	1102	358	764	1800	4260	1142	69	69	-22	-3	41	80
36	41	42	817	635	12	256	757	512	238	18	26	8	-1	9	29
29	36	29	882	669	19	271	779	544	230	15	21	9	4	10	28
24	32	27	797	529	16	228	654	486	219	16	21	14	12	12	20
298	593	405	102	1542	1167	294	1335	1886	1306	33	44	16	7	21	51
322	611	403	1665	60	1145	572	793	1677	1091	24	51	11	17	1	46
34	50	44	1471	1628	0	484	1637	2706	511	5	14	12	1	1	52
278	441	320	314	1161	498	362	1790	437	663	15	108	23	39	31	219
406	686	407	1346	920	1986	1145	616	2652	2073	60	85	13	36	32	207
452	655	418	3452	2772	2847	1233	3166	2289	2232	78	252	61	56	52	691
524	779	556	3525	3106	3107	1129	3141	2912	2169	118	277	43	55	35	630
32	65	37	271	139	27	188	531	547	265	10	10	2	8	4	13
22	43	29	198	68	21	188	457	409	216	6	5	1	5	5	16
37	47	47	266	74	1	176	565	526	229	-3	4	3	3	-6	1
24	52	36	262	72	6	203	594	520	234	-1	-1	-4	-1	-1	2
31	58	38	230	76	9	186	545	560	234	2	-2	-2	2	-1	8
40	73	53	322	94	19	258	659	614	297	6	12	5	-4	2	27
24	48	38	255	63	2	158	514	527	227	-2	-3	-3	-5	-1	4
105	136	116	423	128	-60	124	599	731	201	21	-49	28	34	-2	53

【図 23D】

huIgG controls			
73	17	98	54
30F1	huIgG	huIgG	huIgG
1	-81	-63	-1
14	55	-4	-37
17	-60	-7	-13
0	-65	-4	14
7	-17	-19	-3
19	-5	-8	-41
-2	-17	-20	21
-3	-46	-10	53
4	-23	-33	-52
3	21	27	2
-14	-111	-93	-2
3	-36	19	-51
-32	-30	-17	-109
-16	74	19	-17
3	27	1	51
17	24	-35	-61
-13	-34	-80	-4
2	-6	-1	24
34	21	38	17
14	-7	19	-56
0	97	49	-48
6	-52	-21	-40
-117	-264	-189	-248
15	1	-20	36
17	-78	-47	-5
18	-33	-55	-79
29	57	22	45
9	21	-1	50
25	25	23	2
3	-5	-13	21
6	-2	36	50
4	22	-21	55
12	18	-29	7
12	40	34	35
3	13	-14	35
-3	20	28	-7
-4	-46	-46	-26
36	-7	30	-27
15	1	-31	-26
4	-4	-11	-8
2	-36	-17	3
-1	-75	-24	14
-5	-47	-14	-19
-3	-16	-5	25
0	-19	23	-48
-4	-42	-89	-20
30	39	-4	-38

FIG. 23D

