

共同発明に係る特許紛争

—最近のオプジーボ特許の発明者を巡って—

元平安女学院大学教授 元大阪大学大学院講師 西口 博之



要 約

最近ノーベル賞受賞者の本庶佑博士が所有する癌治療薬オプジーボの特許権者として、米国癌研究所の2人の米国人を加えるように米国連邦地裁の判決が下されて話題になっている。

本庶チームは、PD-1の発明を特許化後に開発のための国内外での提携先を探していたと思われる1998年～1999年に米ダナ・ファーマー癌研究所との接触があったことは、同研究所の2015年の訴訟提起時に同研究所の2人の研究者を新しい発明者としての参加を要求していた訴状並びに地裁の第一審判決内容からも窺える。

それは、幾度にも巨る研究論文の交換、複数にわたる現地での会合等の事実から本庶佑博士からの働き掛けが単なる学界での研究論文の交換のつもりであったとしても先方は共同研究の申し出、それに対する先方の承諾と言った形で理解されている可能性が大であると言わざるを得ない。

目次

- I. はじめに
- II. 国際共同研究と共同発明
 - 1. 共同研究・発明
 - 2. 共同研究に対する日米法制の違い
- III. バイオ医薬品とオプジーボ特許
 - 1. バイオ医薬品と次世代バイオ医薬品
 - 2. オプジーボとその発明・開発経緯
- IV. 米ダナ・ファーマーとの特許紛争
 - 1. 米ダナ・ファーマーとの交渉経緯
 - 2. 米国連邦地裁の判決
- V. 今後の展開
- VI. おわりに

同発明について、バイオ医薬品のオプジーボ特許紛争の背景、米国での米国連邦地裁の判決等を分析することで、今後の我が国企業の米国等海外企業との共同研究開発活動の有るべき姿等の議論を行う。

II. 国際共同研究と共同発明

1. 共同研究・発明

(1) 我が国における共同発明

共同発明とは、複数の人が共同の研究により発明のアイデアを思いついた場合は、共同発明として、それらの発明者の共有となる⁽¹⁾。

共同発明とされた場合、特許出願は共有者全員でなされなければならない(特許法38条)。また、特許が共有とされた場合、各共有者は自ら実施することはできるけれども、他の共有者の同意を得ることなく第三者に実施許諾をすることも譲渡することも出来ない。

① 実施の自由

各共有者は、契約で別段の定めをした場合を除き他の共有者の同意なしに、特許発明を自由に実施することが出来る(特許法73条第2項)。所有権の共有の場合には、各共有者は持ち分に応じた使用収益が出来るが(民法249条)、これは有体物の場合は一人が使用すると他の権利者が同時の使用が出来ないという権利

I. はじめに

最近ノーベル賞受賞者の本庶佑博士が開発した癌治療薬オプジーボの特許権者として、米国癌研究所の2人の米国人を加えるように米国連邦地裁の判決が下されて話題になっている。

これは、本庶佑博士が2006年に日本の製薬会社との共同研究開発を行う以前に行った米国人研究者との共同研究に係る紛争で、日本側の被告の控訴により、今後紛争が本格化する。

本稿では、我が国における医薬品研究開発および共

の客体の性質から来る相違である。従って、特許権の場合も契約で実施を制限することは出来る（特許法73条第2項）⁽²⁾。

② 譲渡の制限

各共有者は、他の共有者の同意を得なければ、持ち分の譲渡、質権の設定ができない（特許法73条第1項）。明文の規定はないが、所有権の場合には持分が自由に処分できるのと異なる。これは、特許権の場合、共有者は自由に発明を実施することができるため、お互いに経済的に競争者の立場にあり、他の共有者の資力や経営力によって、共有持分の財産的価値に重大な影響を受ける。つまり、誰が共有者であるかを常に自己の制御の下に置くことになる。

③ 実施権設定の制限

各共有者は、他の共有者の同意を得なければ、特許権について専用実施権を設定し、または通常実施権を許諾できない（特許法73条第3項）。これも、譲渡の制限と同じ理由による。

共同発明者の認定には、学説・判例とも異論がある。学説としては、①発明者とは、真に発明をなした自然人であり当該発明の創作行為に現実に加担した者だけを指すとする説、②発明者とは、特許請求の範囲に記載された具体的な技術手段を完成させたものであるとする説の二つがある。

一方、判例としては、①発明の技術的部分への関与の観点から発明者性を判断した事例、②発明の完成時期の観点から発明者性を判断した事例がある。

(2) 米国における共同発明⁽³⁾

先ず、発明者の決定に関しては、発明上は案出（conception）及び実施化（reductive practice）の二段階があり、案出に貢献した者が発明者であり、単に実施化の作業を行っただけの者は、発明者にならない（MPEP2137.01）。複数の者が案出に貢献している場合には、それら複数の者が共同発明者（joint inventors）となる。このため案出に対する貢献の裏づけとされる証拠（研究記録や発明ノート等）を残しておくことが必要である（MPEP2138.04）。

共同発明者としての出願要件35U.S.C16 (a), 37CFR1.45 (b)によると、①物理的に一緒にまたは同時期に作業している必要はない、②各発明者の寄与の種類や度合いは同じでなくとも良い、③各発明者はすべてのクレームに対して寄与していなくともよい。

尚、2011年法改正により、発明者だけでなく、発

明者以外の譲受人（assignee）も特許出願人になることが出来るようになった（35U.S.C118,37CFR1.42）。

次に、共同発明の場合、複数の人が発明のそれぞれのアイデアの部分を開発した場合は共同発明になるが、次の点に注意が必要である。

①出願は発明者がしなければならぬため、共同発明の場合には、全ての発明者のサインが必要。

②米国では各共有者は自ら実施することも、第三者に実施許諾することも出来る（262条）。

2. 共同研究に対する日米法制の違い⁽⁴⁾

米国企業や大学と共同で共同研究を進める場合、日本と米国との間の法律上、文化、慣習等の相違点に起因する問題が発生するケースもある。

例えば、共同研究の結果、得られた特許が共有となった場合には、米国における特許権者は、他の共有者の承諾を得なくとも第三者に自己の持分の譲渡や権利のライセンスが出来るとされていることから、相手方の承諾なしに処分してしまわれぬ様に留意する必要がある。

更に、特許出願業務では、米国の場合、輸出管理規制（EAR）、特許法第184条（第一国出願義務）といった法律もある。

Ⅲ. バイオ医薬品とオプジーボ特許

1. バイオ医薬品と次世代バイオ医薬品

(1) バイオ医薬品

バイオ医薬品（Biologics, Biological Medicine, Biopharmaceuticals etc.）とは、遺伝子組み換え技術、細胞培養技術等のバイオテクノロジーにより製造されたタンパク質性の医薬品のことを言う。

バイオ医薬品は、1980年代から本格的な開発が行われ、ヒトインスリン、ヒト成長ホルモン（hGH）、インターフェロン、エリスロポエチン（EPO）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）等が発売された（第1世代）。

我が国では、1990年代初頭のエリスロポエチン製剤、G-CSF製剤、血液凝固因子製剤等が発売されたが、この間世界規模の大型の新製品が出ない低迷期であり、日本企業にとっては10年の遅れを取ることになった。その後2001年に登場した二つの抗体医薬品（抗ガン剤と関節リウマチ薬）が実用化されている（第2世代）⁽⁵⁾。

バイオ医薬品は、タンパク製剤と抗体医薬品とに二分されるが、前者は体内に存在する遺伝子そのものをクローニングして医薬品として開発されたものであり、市場の70~80%を占める。一方、後者の抗体医薬品に用いる「抗体」とは、体内の免疫反応をつかさどるタンパクの総称であり、体内に侵入した異物や癌細胞に存在する特定の抗原に結合する性質を持つ。

タンパク製剤は、分子量が通常10,000~30,000とバイオ医薬品の中では小さく、微生物を宿主としての培養が可能であり、一方抗体医薬品の分子量は通常10,000~150,000と大きく、培養には現状哺乳動物細胞が用いられている。このため生産コストが高くなるが、今後の市場の拡大が見込まれている。

バイオ医薬品市場の規模としては、2009年時点で、99億ドル（タンパク製剤62億ドルと抗体医薬品37億ドル）であったが、2016年には157億ドル（タンパク製剤81億ドルと抗体医薬品76億ドル）と抗体医薬品の市場拡大が特徴的である。

(2) 次世代バイオ医薬品⁶⁾

2019年5月28日付け日本経済新聞記事によれば、最近次世代バイオ医薬品として、中分子医薬への関心が高まっている様である。

それは、オプジーボの様な抗体医薬（分子10,000~150,000）とか、核酸医薬（分子3,000~10,000）の効果が高いものの製造に手間がかかりコストが高つくのに反して、低分子医薬（天然物医薬で分子500~2,000）は安い効果が低いために、その中間の大きさで、高分子医薬の効果を持ち、低分子医薬の様な安価に作ることが期待されるからである。

その中分子医薬（分子600~6,000）は、ペプチド医薬品と呼ばれ化学合成でつくられる。そのペプチド医薬品の市場規模は、2016年で420億ドル（約4兆8千万円）と言われる。

2. オプジーボとその発明・開発経緯

オプジーボとは、ニボルマブ（Nivolumab）の商品名で、悪性黒色腫治療を目的とし、後には非小細胞肺癌・腎細胞癌に適用拡大された分子標的治療薬の一つで、ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体医薬品で、当時の京都大学医学部の本庶佑博士の研究チームが開発に貢献した。

その後の開発・発明等の経緯を時系列的に下記する⁷⁾。

① 1992年：PD-1の発明

- ② 1998~1999年：ダナ・ファーバー癌研究所と接触開始（2003年まで）
- ③ 2000年前後：京大に特許出願を申請したが、当時の京大には人材やノウハウもなく実現しなかった
- ④ 2002年：小野薬品と共同出願
- ⑤ 2005年5月：米メダレックス社と提携（同社のヒト型抗体開発システム「Ulti Mab」を利用）
- ⑥ 2006年：本庶佑博士と小野薬品の開発契約締結
- ⑦ 2009年9月：米ブリistol・マイヤーズ社（BMS）がメダレックス社を買収
その結果、小野薬品が日本・韓国・台湾等を、BMSが米国・欧州等を中心とするそれ以外の地域の販売で合意
- ⑧ 2011年：本庶佑博士が小野薬品とのライセンス料増額申出
- ⑨ 2013年：小野薬品との交渉決裂
- ⑩ 2014年7月4日：製造販売承認
- ⑪ 2017年1月21日：米メルク社との和解成立（頭金6.25億ドル；約710億円、2017年~2023年のメルク社の競争薬キートルーダの世界売上の6.5%、2015年~2026年2.5%のロイヤルティ支払、これを小野薬品とBMSとで25%と75%とで分配等の条件）

1990年代初頭、本庶研究チームが免疫細胞に予めプログラムされた細胞死（アポトーシス）を起こす分子の探査を進めていた1992年に最初に見つかった分子が、PD-1（Programmed Cell Death-1）と命名された。

その後PD-1は活性化した免疫細胞（T細胞やB細胞）に広く発現し、免疫のブレーキ役（免疫チェックポイント）として免疫応答を抑制する機能を持つことが証明された。

本庶佑博士は1999年に成果を報告し、これが将来感染症や癌治療に応用できると直感した。

2000年には、京大と米国Genetics Institute（遺伝学研究所：GI）との共同研究でPD-1に特異的に結合する物質（リガンド）としてPD-L1とPD-L2が相次いで発見された。

癌細胞表面にPD-L1が存在し、免疫細胞のPD-1、受容体と結合した場合、免疫細胞の反応が抑制され癌

細胞を攻撃する力を失ってしまう。抗PD-1抗体によって、この結合を阻害すれば、ブレーキが外れ、免疫細胞は再び癌を攻撃する可能性がある。

IV. 米ダナ・ファーマーとの特許紛争

1. 米ダナ・ファーマーとの交渉経緯

上述の本庶チームからのオブジーボの発明・開発経緯とは別に、ダナ・ファーマー側からの本庶佑博士との開発交渉経緯について、米国連邦地裁の裁判記録から下記する。

- ① 1992年 PD-1 の発明
- ② 1998年7月：フリードマン博士による“292リガンド”の発明
- ③ 1998年9月：本庶佑博士とウッド博士の初会合
- ④ 1998年中期：岩井佳子教授の論文公表
- ⑤ 1998年9月：本庶佑博士 PD-1 のリガンドの実証のための助力をウッド博士に要請（本庶佑博士はGIのステイブ・クラーク博士の協力を要請、GIの持つバイアコア Biacore が京都大学になかったので共同研究を同意）。クラーク博士はウッド博士を本庶佑博士に紹介。
- ⑥ 1999年4月：湊長博教授の論文の公表
- ⑦ 1999年9月：ウッド博士との会合
- ⑧ 1999年10月23日：米ケンブリッジで共同研究の打ち合わせ
- ⑨ 1999年11月～12月：本庶氏とフリードマン博士とが試薬の交換、本庶氏とウッド博士とは PD1/PD-L2 経路の実験継続を合意
- ⑩ 1999年秋：フリードマン博士の PD-L2 の発明

2. 米国連邦地裁の判決

米国連邦地裁（裁判長：Patti Saris 判事）による第一審判決要旨は次の通り。

- (ア) 原告（ダナ・ファーマー癌研究所）は、被告小野薬品、本庶佑博士、E.R.Squibb&Sons, Bristol-Myers Squibb (BMS) に対して、本庶佑博士の所有する6件の特許権を改訂するため、この訴訟を提起した。
- (イ) 本庶佑博士特許の請求項は免疫療法である。本庶佑博士との発明は京都大学の2人の同僚と小野薬品の研究者によるものである。
- (ウ) ダナ・ファーマー癌研究所は次の点に関し

て争う。

フリードマン博士とウッド博士はGIの教授・元教授であり、本庶特許における発明の概念への明白な貢献をしてきたこと、それがとりわけPD-L1及びPD-L2配位子の発明とその特徴化、PDL-1とLD-L1経路の関連に抑制性があり、抗体によって防御されると言う発明、更にPD-L1は人間の腫瘍に現れると言う発明

- (エ) ダナ・ファーマーは、フリードマン博士とウッド博士を本庶特許の共同発明者として追加する様求める。
- (オ) 被告側は、フリードマン博士及びウッド博士の発明への貢献は、共同発明者になるにはほぼ遠いと主張している。
- (カ) 裁判所での審理を経て、ダナ・ファーマーはフリードマン博士及びウッド博士が6つの本庶特許の共同発明者であるという明確で且つ確実な証拠を提出していることが判っている。それは、本庶佑博士が少なくとも1999年10月から2000年9月まで、何回かの会合で過度に協力をしていること、科学専門誌の記事、共同著書や書面による共同協定と化学実験結果等アイデアを共有していることによるものだった。実際に、本庶佑博士自身が少なくとも6回に亘り、その作業をフリードマン博士とウッド博士との共同作業だとして説明していた。これら3人の輝かしい科学者が最終的に創出した中でこれら3人の発明への明確な貢献がなされている。証人達との信頼性についての明確な記録や評価を見据えてフリードマン博士とウッド博士の貢献は本庶氏の6つの特許で申し立てられている全面的な発明の形態に鑑みて明白であり、それがPD-1又はPD-L2をあらゆる治療から明白であり、それがPD-1またはPD-L1経路であることが前提となっていることと決定した。

V. 今後の展開

今回本庶佑博士の控訴決定により、今後第2審の知財専門の巡回裁判所での審理に移るものと思われる。

本庶佑博士・小野薬品対ダナ・ファーマーとの紛争

の詳しい実態が不明ながら、米国連邦地裁の裁判記録 (Case 1:13-cv-13443-PBS May19,2019) によるとダナ・ファーマー側は、1999年10月～2000年9月の本庶佑博士による集中的な接触 (現地での会合、専門誌への投稿、実験・資料類の交換、複数の京都大学スタッフの参加等) に加えて、決定的には1998年9月のダナ・ファーマー並びにGIとの会合で同社Biacoreの使用のためのGIの協力を要請、フリードマン博士並びにウッド博士の紹介を得ていること等に注視している模様。

然し、その後の2000年前後からの本庶佑博士側に、2002年7月の本庶佑博士と小野薬品との共同出願、2005年5月のメダレックス社と提携、2006年の本庶佑博士と小野薬品との共同開発契約と進んで行った事実を控訴審でも争点としてくるのではないかと考える。

いずれにしても、この裁判結果、オプジーボ特許料が共同発明者に入る額の減少、更には日米特許法制の違いによる原告側の新たな類似品の販売による競争激化等の悪影響の懸念も考えられる。

VI. おわりに

我が国の医薬品メーカーも他産業同様に、今後ますます進行するグローバル化・国際化の中で海外企業との共同研究開発、開発契約の交渉・契約締結、国際M&A、更には特許紛争等への対応が必要となって来る。

今回のオプジーボ特許紛争事件は、別に特許料を巡る国内での紛争案件もあり、それらの紛争が生じた原因の一つとして、医学者等研究者が特許法等知的財産管理の実務並びに渉外事件への法律の実務知識の欠如が考えられる。

然しながら、その後の特許法の改正、2004年国立大学の国立大学法人化による技術移転機関 (TLO)

の活躍など産学協同体制の整備がなされ、大学を巡る知的財産管理環境も実現しつつあり、これらの制度を活用することで発明者も研究活動に専念することができる様な改善がなされてきたのではないかと思う。

(注並びに参考文献)

- (1) 相澤英孝『バイオテクノロジーと特許法』弘文堂 (1994年) 90頁以下。仙元隆一郎『特許法講義』悠々社 (1996年) 41頁以下。田村善之『特許法の理論』有斐閣 (2010年) 27頁以下。
- (2) 杉光一成「共有特許権の実施について規定する特許法73条2項についての新たな視点」『特許法』第71巻第9号 (2018年) 36頁以下参照。特許法73条2項に関しては、確認規定説 (多数説・従来の通説) と創設規定説 (有力説) の2説あり、私見は前者である。
- (3) 「米国特許実務ノート」craft-jp.com/uspat/inv. 参照。佐々木通孝「国際共同研究における共同発明者・発明の理論等に関する調査研究報告書」『知財研紀要』(2008年) 2頁以下。
- (4) 国際第一委員会「米国家人と共同で研究開発を進める上での留意点」『知財管理』第56巻第6号 869頁以下。マアリー・ラフランス「日米の共同発明に関する法律の比較及び技術移転に与えるその影響について」『知財研紀要』(2005年) 72頁以下。
- (5) 青木謙治「バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く競争環境～発明医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～」『Mizuho Industry Focus』Vol.156 (2014/7/2) 並びに松崎淳一「バイオ医薬品産業の現状と課題」『生物工学』第91巻第9号 (2013年) 495頁以下参照。
- (6) 戸部雅則「創薬化学の側面から見た低分子医薬品の将来像－低分子から中分子への広がり－」日本製薬工業協会 (2018年) 46頁以下参照。
- (7) 参考文献として、2019年5月23日・28日並びに31日付日本経済新聞社記事並びにダナ・ファーマー癌研究所のホームページ等を参照。

(原稿受領 2019.6.9)