

医薬品研究における共同発明

— オプジーボ特許に関する内外の紛争 —

元大阪大学大学院経済学研究科講師

西口 博之



要 約

最近の知財紛争に関する話題として、コロナ禍もあり医薬品研究に係わる特許紛争であり、それがノーベル賞受賞者に係わるものであることに拍車をかけている感がある。

その紛争の内容は、三つの内外に亘る裁判事件であり、そのうちの一つは特許権者同士の争いで、目新しいとは言いがたいが、残りの二つの事件は、それぞれ国内外の紛争を代表する様な事件であるとの感じがする。

本稿では、特に発明に係わる大学院生と指導教官の争いと米国との共同研究に関する特許権の争いについて議論をしたい。

現段階では、両方の事件ともに決着がついてはいないが、当事者にとって一勝一敗という状況で今後の裁判の行方が注目されるところである。

とりわけ、昨今の日本の社会では、信じられないことに大学院生と指導教官との争いについては、マスコミの報道もなく、余計に部外者の関心を喚起しているように思える。

目次

- I. はじめに
- II. オプジーボ開発と共同発明者
 - 1. オプジーボ開発の経緯
 - 2. オプジーボ特許と紛争
- III. オプジーボ特許に係わる紛争
 - 1. 共同研究者間の紛争
 - 2. 特許権者間の紛争
- IV. 元大学院生による特許持分移転訴訟（令和2年8月21日東京地裁判決）
 - 1. 事件の概要
 - 2. 原告の主張と裁判所の判断
- V. 米ダナ・ファーマー研究所との特許紛争
 - 1. 米ダナ・ファーマーとの交渉経緯
 - 2. 米国における訴訟結果
- VI. 今後の課題
- VII. おわりに

進展を図る上でも我が国への信頼感に影響も及しかなない。

本稿では、日本が誇るノーベル賞受賞者の本庶博士に係わるオプジーボ特許とその国内外での特許紛争について論じるものである。

II. オプジーボ開発と共同発明者

1. オプジーボ開発の経緯⁽¹⁾

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。

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。

I. はじめに

目下世界のコロナ騒ぎでもその治療薬の重要性から理解出来る様に、胃腸癌治療薬としてのオプジーボも存在感が強く、最近の本庶博士の共同研究・開発を巡る内外での紛争は驚きを隠せない。

特許権者間の争いはともかく、同じ共同研究者間での争いについては、今後のグローバルな医薬品開発の

本庶氏は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。

その後の開発・発明等の経緯を時系列的に下記する。

- ① 1992年：PD-1の発明
 - ② 1998～1999年：ダナ・ファーマ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 2000年4月：原告である京大大学院生の入学（湊ゼミに参加PR-1が研究テーマ）
 - ⑤ 2002年：小野薬品と共同出願
 - ⑥ 2002年5月：原告が修士論文提出（PD-1とPD-L1の研究）
 - ⑦ 2002年9月17日PNAS誌に論文掲載（2nd authorとして）
 - ⑧ 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）
 - ⑨ 2005年3月：原告が博士号を取得（PNSA論文を根拠論文として）
 - ⑩ 2006年：本庶佑博士と小野薬品の開発契約締結
 - ⑪ 2009年9月：米プリストル・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
- ⑫ 2011年：本庶佑博士が小野薬品とのライセンス料増額申出
 - ⑬ 2013年：小野薬品との交渉決裂
 - ⑭ 2014年7月4日：製造販売承認
 - ⑮ 2014年9月原告の実験ノートの提出が京大から要請される
 - ⑯ 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）

- ⑰ 2017年8月14日原告が本庶博士と小野薬品を提訴
- ⑱ 2020年8月21日原告敗訴
- ⑲ 2020年9月1日原告控訴

2. オブジーボ特許と紛争

オブジーボ特許について本庶博士は1992年PD-1の発明以降国内外の共同事業の提携先を探していたが、小野薬品と共同出願をすることになった。

本テーマのうちで我が国における紛争事件の被告（本庶博士）は、2017年の米メルク社との和解に先立つ同社との訴訟交渉に必要な資料を原告から入手している。これが契機で原告は自己が研究に関わっていたのにもかかわらず、その特許公報の発明者に自己の名前が入っていないことに気がついて被告を提訴することになったとのことである⁽²⁾。

Ⅲ. オブジーボ特許に係わる紛争

1. 共同研究者間の紛争

オブジーボ特許の共同研究者同士の紛争としては、先ず京都大学医学部大学院内における教員と院生との争い（後述Ⅳ. 元大学院生による特許持分移転訴訟）、更にその京大が米国における共同研究先であるダナ・ファーマー癌研究所との共同研究者に関する争い（後述Ⅴ. 米ダナ・ファーマー研究所との特許紛争）がある。

前者は後述する令和2年8月21日東京地裁判決に係わる訴訟、後者は京都大学及びその共同特許権者である小野薬品の米国における共同研究者であるダナ・ファーマー癌研究所との紛争である。

いずれの争いも、端的に言えば当初の共同研究の段階では力を合わせて共同発明を成し遂げ、或いは共同開発に貢献しつつ後日特許権に権利化するのに成功した後にその相手側である共同研究者から一方的にその共同研究の成果を否定されるケースである。

2. 特許権者間の紛争

本庶博士と小野薬品とは、2002年に共同出願、2006年に開発契約締結、2011～2013年ライセンス料に増額交渉とその決裂など波乱の事業展開のなか

で、本庶博士は2020年7月に小野薬品をオブジーボ特許料の配分を巡り約226億円の支払を求めた訴訟を大阪地裁に提起している⁽³⁾。

この訴訟提起の対象(理由)は特許料の低さを争う以外に、本庶博士が小野薬品の抱える米国同業者との特許紛争への協力の対価の少なさをも含むものであった。

このいわば身内同士の争いは、上述の共同研究者同士の訴訟である院生との争い並びに米国ダナ・ファーマーとの争いなどに悪い影響がでることが考えられ、被告側にとって四面楚歌の感じもある。

IV. 元大学院生による特許持分移転訴訟

(令和2年8月21日東京地裁判決)⁽⁴⁾

原告：元京都大学大学院生命科学研究科生(X)

被告：小野薬品・本庶佑博士

1. 事件の概要

事件番号：東京地裁平成29年(ワ)第27378号

対象特許権：第5885764号

ノーベル賞の対象となり、オブジーボの開発に繋がった「PD-1」に関する特許に関連して、元大学院生が、当時の大学院の指導教官であった被告に対して、当該発明者の一員であることの認定を求めた訴訟である。

裁判所は、この元大学院生にも一定の貢献があったことを認めたが、発明者であるとは認められないと判断した。

2. 原告の主張と裁判所の判断

(1) 原告の請求

- ① 発明者であることの確認
- ② 特許権の一部移転登録手続き
- ③ 損害賠償(1千万円)
- ④ 仮執行宣言

(2) 原告が発明者の1人であると主張する理由

- ① 本件特許にかかる発明は、原告が大学院在籍中に行った実験結果やその分析から得られた知見をまとめた論文(PNAS論文)に基づく。
- ② PNAS論文の脚注には、本件発明者としての同級生(小野佳子教授)と原告との本研究に等しく貢献した旨の指導教官による記載がある⁽⁵⁾。
- ③ 明細書注の実施例1~3及び5に関わる殆どは、原告が修士課程在籍に行ったものである。原告は自ら主体的に着想した実験計画を研究室のグルー

プミーテングで報告し、その場で教授などから受けた意見や助言を踏まえて実験を進めることで発明を具現化した。

(3) 裁判所の判断

(イ) 裁判所の結論

- ① 上記(1)①の請求は、「給付の訴えである不法行為に基づく損害賠償請求をすれば足りる」から確認の利益がなく不適法である。
- ② 原告は、本件特許に対して一定の貢献をしたと認められるものの、その貢献の度合いは限られたものである。原告を本件特許の発明者であると認めることは出来ない。

従い、上記②~④の請求は認められない。

(ロ) 裁判所の判断理由

上記①及び②についての裁判所の説明は下記通り。

- ① 原告は、人格権としての発明者名誉権を主張すると共に、発見に基づいて特許証の発明者に原告の名前を加えること特許庁に求めるために、確認の利益があると主張した。

これに対して被告は、日本の特許法では登録後の特許に対して発明者の追加を認める手続きは規定されていないため、確認利益はないと主張した。裁判所は被告の主張を認めた。

- ② 着想と具体化のそれぞれの段階について、判断が行われ、原告が研究室(湊ゼミ)に入る前にPD-1と癌免疫との関係についての研究は開始されていたため、本件特許にかかる発明の技術的思想の着想に原告が関与していたとは認められなかった。原告が行った実験は、有効な抗体を最終的に選択する上で意味はあったが、抗体自体は原告が研究室に入った直後には研究室のW助手(発明者に含まれない)により作成されており、原告の貢献の度合いは限られていると判断された。

V. 米ダナ・ファーマー研究所との特許紛争

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、米東部ボストン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
本庶氏 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（本庶氏は GI のスティーブ・クラーク博士の協力を要請，GI の持つバイアコア Biacore が京大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氏に紹介。

④ 1999年9月：ウッド博士との会合

⑤ 1999年10月23日：米ケンブリッジで共同研究の打ち合わせ

⑥ 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

⑦ 本庶博士は同僚の湊長博教授及び同ゼミの岩井佳子教授（当時研究生）の京大グループでダナ・ファーバーとの共同研究に当たっていた

⑧ 1999年秋：フリードマン博士の PD-L2 の発明

⑨ 2000年10月以降，より多くのデータが得られるようになったか本庶博士はフリードマン並びにウッドと結果を共有することをやめた。

⑩ 然し，その後2001年4月に3人は最後に一度だけ会合を持つ

⑪ 2002年，本庶博士は日本で特許申請を行い，フリードマンとウッドを共同発明者として記載していない。

2. 米国における訴訟結果

(1) 東部ボストン連邦地裁 2019年5月17日（第一審）⁽⁶⁾

東部ボストン連邦地裁（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・ファーバー癌研究所）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・ファーバ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いう発明，更に PD-L1 は人間の腫瘍に現れるという発明

(エ) ダナ・ファーバーは，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・ファーバーはフリードマン博士及びウッド博士が6つの本庶博士が持つ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，本庶氏自身が少なくとも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 をあらかず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判断した。

(2) 上訴番号 2019-2050 米国連邦巡回控訴裁判所 CAFC2020年7月14日（第二審）⁽⁷⁾

CAFC では Lourie 判事，Newman 判事，Stoll 判事は，小野薬品が保有する6つの癌治療特許について，フリードマンとウッドを共同発明者として追加すべきであるとする連邦地裁の判決を支持した。

CAFC における裁判所の判断は次の通り。

① 小野薬品のフリードマン及びウッドの研究は発明貢献のレベルには達しないと主張：

(イ) 彼らの実験は生体内で行われたものではなく，主張されている治療法とはあまりにもかけ離れたものである。

(ロ) 問題となっている特許は、フリードマンとウッドの1999年の仮出願を避けて発行されたものである。

(ハ) 本庶博士との共同研究は、特許発明の構想以前の2000年10月に発表されたものである。

然し、連邦巡回控訴裁は地方裁判所の判決を支持し、35USC第116条(a)に基づき、「発明者は(1)物理的に一緒にまたは同時に仕事をしていなくとも、(2)それが同じ種類又は量の貢献をしていなくとも、(3)それぞれが特許の各請求項の主題に貢献していなくとも、共同で特許を申請することが出来る」と指摘し、その分析を開始した。

この基準を適用して、連邦巡回控訴裁は、小野薬品が裁判所に対して、発明者であることの要件を不必要に高くすることを求めたのは不適切と判断した。

共同発明者であると主張するためには、フリードマンとウッドは、本庶博士との共同研究を通じて発明的貢献をしている限り、請求された発明の着想に至ったすべての実験に立ち会ったり、参加したりする必要はない。

② 岩井佳子教授の研究

問題となっている京都大学岩井佳子教授の研究に関しては、連邦巡回控訴裁は、その生体内での検証は、考案が確定的且つ恒久的なものである必要でないとし、フリードマンがヒト腫瘍におけるPD-L1の発現を既に示した後に行われたものであり、ヒトの癌治療におけるPD-L1の潜在的有用性は、岩井教授の研究に先だってフリードマンと共同で行われたものであると判断した。

本庶博士の特許は1999年の仮出願を避けて発行されたものであるため、フリードマンとウッドの貢献はクレームされた発明には関係ないという小野薬品の主張について、連邦巡回控訴裁は、「共同発明者であるかどうかは、クレームされた発明が特定の発明者の貢献の上に新規であるか非自明であるかには関係しない」と強調し、又「全体の発明の着想日より前に公表された研究は、全体の発明の着想への重要な貢献として適格ではない」と断定的に判断することを拒否しています。同裁判所によれば、共同研究は一般的に一定期間にわたって行われ、複数の貢献を伴う可能性があり、「共同研究者が行った真正な貢献を、その一部が公衆の利益のために考案前に公表されていたことを理由に割愛する原則的な理由はない」としている。裁判

所は、このケースでは、複雑な発明の一部を公表したからといって、その発明の共同発明者であることを否定するものではないと結論づけた。

③ 連邦地裁の誤り

小野薬品はまた、連邦巡回控訴裁の事実分析のいくつかの点で連邦地裁が誤っていると主張したが、連邦巡回控訴裁は連邦地裁の事実結論に明確な誤りはないと判断し、「小野薬品の事実認識の下では、PD-1の知識は本庶博士が「問題となっている特許」で主張されている方法を考案するにはそれ自体が不十分である」と指摘している。

このため、連邦巡回控訴裁は連邦地裁の判決を支持し、「PD-1を真空状態で発見したことは発想には不十分」であり、「フリードマンとウッドの研究はPD-1をそのリガンドと腫瘍内での発現に結びつけたものであり、これらの特許のそれぞれの発想に大きく貢献した」と結論づけた。

VI. 今後の課題

今回のオプジーボ特許を巡る三つの国内外紛争のうち、本庶博士对小野薬品事件は特許金額を争うもので特に目新しいものとは思えぬが、国内の院生と指導教官を巡る争い並びに米国研究者との争いについては、余り目にする機会もなく珍しいケースかと考えられる。

その両者に共通する点は、共同特許権者間の思い違い、後者については、両国の法制度の相違からくる不都合などが懸念される。例えば、米国の法律と我が国のそれとの相違による共同発明の解釈基準の問題、裁判が長引いた場合の証拠調べに馴れないデポジション制度、高額な裁判費用(弁護士費用など)、勝訴しても損害回収の難しさ等に悩まされることもある。

一方、院生と指導教官との争いでは、第一審では教官側の勝訴に終わっているが、今後の裁判が継続していく段階で、我が国の大学特に医学部での古い因習社会の弊害がパワーハラスメントに結びつき世界的な理解がどれだけ得られるかについての確証が持てず難しい対応が必要かと思う。

VII. おわりに

医薬品の世界は、膨大な資金と長期にわたる何千何万もの研究開発のうちの一つの新しい薬が発見されると言うもの故、その成功の場合の特許権に係わる紛争が多い。

然し、その紛争が一旦約束された事項（契約・コミットメント）を変更し、立場の違いを利用した弱者の権利を無視したりする行為があれば、その不正がグローバルに展開するべき共同研究・開発に悪影響を及しかねない。

例えば、今回の院生への不公平な扱いが事実であるのであれば、それが個々の原因から生じたものか業界・学界に固有のものかを問わず、米国のダナ・ファーマーとの紛争に日本の悪しき習慣としての不信感を生み出す結果となりかねない。本件の国内外にわたる紛争は、今後被告側にとってどのような展開となるか予測もならず、今後の進展が心配である。

（注並びに参考文献）

- (1) 西口博之「共同発明に係る特許紛争—最近のオブジーボ特許の発明者を巡って—」『パテント』第72巻第11号（2019年）第48頁以下参照
- (2) 2020年11月13日『医薬経済』「ノーベル賞栄光の陰でオブジーボ特許裁判（中）」参照。
- (3) 2019年7月27～28日日本経済新聞記事を参照。」
- (4) 2020年11月2日『河野特許事務所ニュース』水沼明子「発明に対する大学院生の寄与—論文に基づいて共同発明者であると主張した裁判—」令和2年8月21日東京地裁判決：平成29年（ワ）第27378号判決文を参照
- (5) 第一審判決文第4頁（PNAS論文の発表）には、「当時本庶ゼミの研究生であった岩井佳子教授と原告は本研究に等しく貢献した」との記載がある。一方で、同じ裁判での湊教授の原告への評価としては、2020年2月4日の法廷での証言を見ると、「湊ゼミでの原告の研究の構想は湊教授が行い、原告の名前を発明者として思い及ばなかった」と証言している。又、本庶博士の原告への評価としては、一貫して「原告は発明者とは認められない」とするもので下記のごとく全面否定である。
 - ① 実験で手を動かしたのは原告であると認めるがそれは湊教授や原告の先輩からの「指示に従い、単にこの様な作業を行ったものに過ぎない」2020年11月16日『医薬経済』オンライン『ノーベル賞の栄光の陰でオブジーボ特許裁判（下）参照。
 - ② それどころか、むしろ研究に貢献したのは、当時本庶ゼミに所属していた岩井佳子教授（2000年始めに参加）だと説明、彼女の方が先にPD-1が癌治療に繋がる実験をしていたと主張。彼女を「PD-1阻害によって癌の治療が出来る」と言う仮設が正しいことを世界で最初に実証したのだと主張をしている。
- (6) 西口博之「特許医薬品と発明者の保護—最近のオブジーボ特許紛争に関連して—」『知財ぶりずむ』第17巻第202号（2019年）第6頁以下参照。
- (7) 2020年7月14日連邦巡回控訴裁 Case No.2019-2050（Documents 49）判決文参照。
（原稿受領 2021.2.8 / 訂正原稿受領 2021.8.19）