

令和2年9月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻832号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

SEPTEMBER
2020
Vol. 75

9

解説 • Research article

水はどうやって 氷に変わるか?

解説 • Research article

標的タンパク質自身に
阻害薬をつくらせる!

緊急レポート • Report

カナダ留学中に
COVID-19に出合って

化学の特許はおまかせ!

中務先生のやさしいカガク特許講座

第20回【番外編】

「オプジーボ®」特許について

中務茂樹

特許業務法人せとうち国際特許事務所

今月のホーリツ

「特許法」

第73条(共有に係る特許権)

第1項 特許権が共有に係るときは、各共有者は、他の共有者の同意を得なければ、その持分を譲渡し、又はその持分を目的として質権を設定することができない。

第2項 特許権が共有に係るときは、各共有者は、契約で別段の定をした場合を除き、他の共有者の同意を得ないでその特許発明の実施をすることができる。

第3項 特許権が共有に係るときは、各共有者は、他の共有者の同意を得なければ、その特許権について専用実施権を設定し、又は他人に通常実施権を許諾することができない。

第67条第4項(存続期間の延長登録)

第1項に規定する存続期間(中略)は、その特許発明の実施について安全性の確保等を目的とする法律の規定による許可(中略)を受けることができない期間があったときは、五年を限度として、延長登録の出願により延長することができる。

「民法」

第522条(契約の成立と方式)

第1項 契約は、契約の内容を示してその締結を申し入れる意思表示(以下「申込み」という。)に対し相手方が承諾をしたときに成立する。

第2項 契約の成立には、法令に特別の定めがある場合を除き、書面の作成その他の方式を具備することを要しない。

PHOTO: maradon 333/Shutterstock.com

なかつかさ・しげき ● 特許業務法人せとうち国際特許事務所代表社員弁理士、岡山大学非常勤講師、知的財産高等裁判所専門委員、1961年岡山県生まれ、1987年京都大学大学院工学研究科修士課程修了。(株)クラレ、特許事務所を経て、2008年せとうち国際特許事務所を設立、<趣味>家庭菜園、犬の相手

「ものづくり」をその基本精神に置く化学系の研究を行っている、開発した新しい技術を世の中に広めていくうえで論文公開のほかに「特許の出願」を行う機会もあるのでは? 知ってて損はさせない特許についてのアレコレを、生涯一ケミストを自認する中務先生がイチからやさしく教えていきます!

2020年6月19日に、本庶 佑・京都大学特別教授が小野薬品工業株式会社(以下、小野薬品)を相手取り、特許使用料226億円を請求する訴訟を起こしました。みなさんご存知のように、本庶先生は「免疫チェックポイント阻害因子の発見とがん治療への応用」により、2018年のノーベル生理学・医学賞をJames P. Allison博士と共同受賞されました。そして小野薬品は、免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ®」を事業化し、それを多くのがん患者に届けました。産学連携の輝かしい成功例というべき業績を上げながら、どうしてこのようなことになったのでしょうか。

今回争いのもとになっている特許は、小野薬品と本庶先生が共同出願したものです。ちょうど前回(2020年8月号)の本連載では、共同出願の取扱いについて説明しました。共同出願で争っているというタイムリーな案件なので、当事者しか知らない事情があるとは思いつつも、解説を試みたいと思います。



図1 国際公開公報 WO2004/004771A1



図2 特願 2004-519238 号 (①) の分割出願フロー

💡 特許の状況について

① 1 件の特許出願を 8 分割！

小野薬品と本庶先生（個人）の共同出願は、1987 年以降多数出願されていますが、「オプジーボ®」をカバーする特許出願は、2003 年 7 月 2 日に国際出願された PCT/JP2003/008420 であり、その国際公開公報は WO2004/004771A1 (図1) です。国際出願時の請求項 1 は「PD-1, PD-L1, または PD-L2 の免疫抑制シグナル阻害物質を含有してなる免疫賦活組成物」です。請求項 1 の対象が広範な用途を包含する「免疫賦活組成物」となっており、とても広く構えられた特許出願です。

この国際出願に基づく日本出願は特願 2004-519238 号であり、特許第 4409430 号 (①) として特許されました。国際出願から各国出願への流れについては、本連載第 15 回 (2020 年 4 月号) をご参照ください。その後、図 2 に示すように 7 回の分割出願が繰り返され、合計 7 件の特許が登録され、1

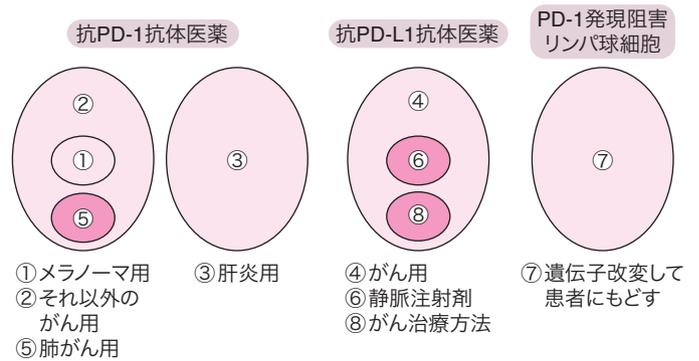


図3 特願 2004-519238 号を原出願とする特許群の関係

件がまだ審査中です。これらの特許群の請求項 1 の記載を表 1 にまとめるとともに、それらの相互の関係を図 3 に示します。

②「オプジーボ®」を直接カバーする特許

特許①の請求項 1 は、「PD-1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有するメラノーマ治療剤」であり、特許第 5159730 号 (②) の請求項 1 は、「PD-1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいて癌細胞の増殖を抑制する作用を有する癌治療剤 (但し、メラノーマ治療剤を除く。)」です。まずは、特許①でメラノーマ (悪性黒色腫) に対する治療薬を権利化し、それから分割した特許②でメラノーマ以外のすべてのがんに対する治療薬を権利化しています。つまり、最初に狭い範囲で確実に特許を得てから、分割出願でより広い範囲の特許を得ているのです。特許①と重複する権利を発生させないように、特許②は「除くクレーム」〔本連載第 3 回コラム (2019 年 3 月

PCT	PD-1、PD-L1、または PD-L2 の免疫抑制シグナル阻害物質を含有してなる免疫賦活組成物。
①	PD-1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有するメラノーマ治療剤。
②	PD-1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいて癌細胞の増殖を抑制する作用を有する癌治療剤 (但し、メラノーマ治療剤を除く。)
③	抗 PD-1 抗体を有効成分として含む、ウイルス性肝炎治療剤。
④	PD-1 の免疫抑制シグナルを阻害する抗 PD-L1 抗体を有効成分として含む癌治療剤。
⑤	PD-1 の免疫抑制シグナルを阻害する、キメラ、ヒト化または完全ヒト型抗 PD-1 抗体を有効成分として含む肺癌治療剤。
⑥	PD-1 の免疫抑制シグナルを阻害する抗 PD-L1 抗体を有効成分として含む、癌治療用の静脈投与用注射剤。
⑦	遺伝子改変により PD-1 発現が阻害されたリンパ球細胞を有効成分として含み、当該リンパ球細胞を、当該遺伝子改変されるリンパ球細胞が採取された患者に再び戻すことを特徴とする癌治療剤。
⑧	PD-1 の免疫抑制シグナルを阻害する PD-L1 抗体の有効量を癌患者に投与することを特徴とする癌治療方法。

表 1 PCT/JP2003/008420 に基づく各特許の請求項 1 の記載

号)参照]として調整しています。

したがって、特許①と②のあいだに重複部分はなく、両特許ですべてのがんに対する抗PD-1抗体医薬がカバーされています。現在、「オプジーボ[®]」はメラノーマ以外にも、非小細胞肺癌や腎細胞がんなど、多種類のがんに対して承認されていますが、これらが特許①および②ですべてカバーされています。なお特許①と②は、医薬品の製造承認手続きに要した期間だけ特許期間が延長されています(特許法第67条第4項)。延長期間は薬剤の種類によって異なりますが、最長期間である5年間の延長が認められた薬剤は、出願日から25年の2028年7月3日まで権利が有効ですから、まだあと8年間も独占実施ができるのです。

③その他の特許の出願戦略

特許第5701266号(③)も抗PD-1抗体医薬に関するものですが、ウイルス性肝炎治療剤なので、適用疾患が大きく異なります。一方、特許第5885764号(④)は抗がん剤ではありますが、抗PD-L1抗体医薬に関するものです。したがって、特許①②④で、PD-1およびPD-L1に対する抗体医薬である抗がん剤がカバーされています。これらの特許はとても重要だと思われま

す。一方、特許第6035372号(⑤)は特許②の内側で重複する権利です。特許第6258428号(⑥)も特許④の内側で重複する権利ですから、これらによって権利範囲が広がることはなく、それほど重要な特許ではなさそうです。また、特許第6559207号(⑦)は患者から取りだしたリンパ球の遺伝子を改変して患者にもどす治療に用いられるものですから、特許権の満了までに実用化して大きなビジネスにするのは容易ではなさそうです。

昨年分割出願され、いまだ審査が決着しておらず現在も審査に係属中の特願2019-018057号(⑧)も、実質的に特許④に含まれる権利です。しかもその請求項1の対象は「癌治療方法」ですから、産業上利用できない医療行為に関する発明(特許法第29条第1項違反)であるとして日本の特許制度では特許されないものです[本連載第17回(2020年6月号)参照]。どうやら、わざと拒絶理由通知を受けようとしているようです。

このように、特許⑤以降の手続きには時間稼ぎの面があるようです。特許権侵害訴訟を起こした場合や、無効審判を請求された場合などに、特許権の有効性や権利範囲の解釈について争いになることがあります。そのときに審査に係属し

ている特許出願があれば、争いに対して有利な請求項を新たに設定する余地を残すことができます。きわめて重要な特許出願であるため、分割出願を繰り返して、審査への係属を維持する戦略を取っているのでしょう。

④対応する外国出願の状況

一方、本件の国際出願は、日本以外に米国と欧州にも移行手続きがなされました。有望な医薬品特許であれば、通常はもっと多数の国に移行したはずですから、各国への移行期限(2005年1月3日)の時点において、小野薬品は将来の実用化の可能性について、あまり高く評価していなかったのかもしれない。

とはいえ、対応する米国出願も分割出願と継続出願を繰り返して、8件の特許が登録され、1件が現在も審査に係属中です。欧州出願も複数の分割出願をしており、こちらもいまだ審査に係属しています。出願国は少なかったのですが、重要な特許出願とわかってからは、どの国でもとことん頑張っているようです。



本庶先生と小野薬品の争いについて

①大学を取り巻く知財環境の変化

さて、前記の国際出願の出願日から9か月後の2004年4月には全国の国立大学が法人化され、本庶先生が所属されている京都大学も国立大学法人になりました。またそのころ、文部科学省は大学知的財産本部整備事業を実施し、おもな大学に知的財産本部を設置させました。これらの施策により大学の知的財産管理の体制は整備されていきましたが、本件はその直前のタイミングで特許出願されました。

一方、山中伸弥先生(京都大学iPS細胞研究所)のiPS細胞の最初の国際出願がされたのは2006年12月であり、国立大学法人京都大学の名義で出願されました。現在、iPS細胞関連の大学特許は、京都大学内に設置されたiPSアカデミアジャパン株式会社が一元的に管理して、研究成果の普及に努めています。本庶先生と山中先生、両先生の出願日の差はわずか3年半だったのですが、国立大学の知的財産管理体制という面では決定的な差があったといえます。

前回、共同出願について解説したなかで、大学と企業が共同出願した場合の取扱いについて取り上げました。何も取り決めずに特許法の規定(特許法第73条)に従った場合、企業は大学の許可なく特許された発明を自由に実施できますが、大学はそもそも事業を行っていません。かといって大学が他

社にライセンスするには共有者である企業の同意が必要です。このように、なんの取決めもなく大学と企業が共同出願した場合には、大学が圧倒的に不利なのですが、それは大学の研究者個人の場合も同様です。専門部局の整備が不十分だった時期に、企業と直接交渉しなければならなかった本庶先生はたいへんだったことでしょう。

②争いの構図

今回の争いを解説するに際して、図4を用いて登場人物とその関係について説明します。まず、小野薬品と本庶先生が共同出願した抗がん剤についての用途特許があります(図4中茶色破線)。またそれとは別に、小野薬品と米国の創薬ベンチャーであるメダレックス社とが共同出願した、特定のアミノ酸配列をもつ抗PD-1ヒトモノクローナル抗体に関する物質特許があります(図4中灰色点線)。「オブジーボ®」はこのモノクローナル抗体を含んでいます。

次に、争いのもとになっている特許の状況について図5を用いて説明します。この用途特許はどのような抗体であっても権利範囲に含むので、抗体に関する物質特許よりも広い技術的範囲をもっています。ただ、用途特許が日米欧にしか出願していないのに対し、物質特許は日米欧に加えてさらに10か国以上に出願しています。また、物質特許は用途特許の3年後に出願されていますので、用途特許より遅くまで権利が存続します。さらにそれぞれの特許権の存続期間は、国ごとに個別に認められた期間だけ延長されています。したがって、エリア的、期間的には物質特許のほうが優れているといえますが、特許権の経済的価値についてはどちらが大きいのか一概にはいえません。発明が画期的であるかどうかよりも、製品が多く売れるときにその技術をカバーできるかどうかの特許的には重要です。

もう一度図4にもどりましょう。その後、メダレックス

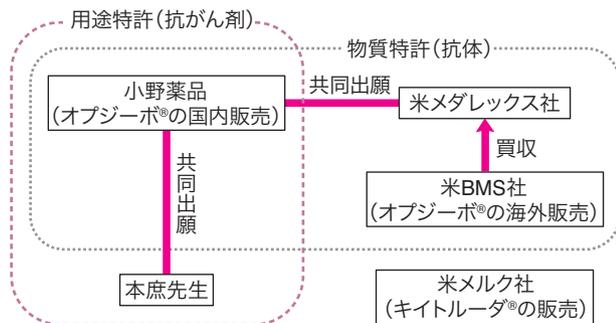


図4 権利関係の相関図

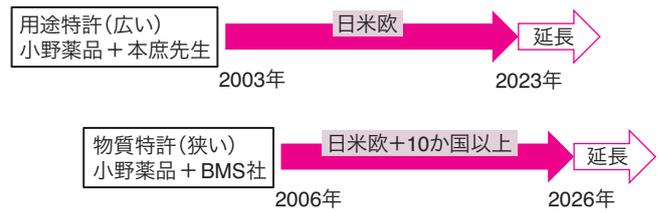


図5 「オブジーボ®」関連特許の出願国と権利期間

社は米国の大手製薬企業のブリストル・マイヤーズ スクイブ(BMS)社に買収されました。そのため、現在「オブジーボ®」は、小野薬品が日韓台に販売し、それ以外の全世界にはBMS社が販売しています。一方、これまた米国の大手製薬企業であるメルク社は、抗PD-1抗体医薬である「キイトルーダ®」を別途販売しています。

③実施料の流れ

まず、小野薬品の販売分から考えましょう。小野薬品は、用途特許も物質特許も保有しているのですから、法的には自由に「オブジーボ®」を販売することができます。ただ、それでは共有者の本庶先生の利益がなくなりますので、両者間の契約に基づいて用途特許の実施料を支払うようです。ただ、特許権の共有者である小野薬品は、特許法上は本来自由に実施できる立場にあるので、小野薬品の実施分に対する実施料が通常のライセンス契約よりも低い料率になるのはやむをえないと思います。売れるかどうかわからない時期での判断だったのであればなおさらです。

次に、BMS社の販売分について見ていきます。BMS社は物質特許を保有していますが、用途特許は保有していませんので、これに対して「オブジーボ®」を欧米で販売するための実施料を支払わなければなりません。2011年の小野薬品のプレスリリース¹⁾では、日韓台以外の全世界での独占実施権をBMS社に供与したと発表しているのです。そこでライセンス条件は決まっているのでしょう。

そして、メルク社の販売分はどうでしょうか。メルク社は用途特許も物質特許も保有していませんので、小野薬品、本庶先生、BMS社に対して、「キイトルーダ®」の販売に対する実施許諾を求めなければならない立場にあります。日米欧については用途特許と物質特許の、その他の国については物質特許の実施料を支払わなければなりません。各国で訴訟になっていましたが、和解が成立して6.25億ドルの頭金とともに、全世界売上に対し2017年から2023年は6.5%、2024

年から2026年は2.5%の実施料をメルク社が小野薬品とBMS社に支払うことになり、その1/4を小野薬品が受け取ることになりました(2017年小野薬品プレスリリース²⁾)。その後、2019年の「キイトルダ[®]」の売上は、1兆円を超えて「オプジーボ[®]」を抜いたとのことですから、このまま売れ続ければ小野薬品には1000億円を超える実施料が入る見込みです。

④裁判の行方

ちょうどこの原稿を書いている矢先の2020年7月6日付け小野薬品のプレスリリース³⁾では、本庶先生からの訴訟内容について「PD-1特許に関する対第三者訴訟関連分配金請求訴訟」と記載されていましたから、やはりメルク社からの実施料の分配を求めた訴訟が起こされたようです。

小野薬品がメルク社から受け取った実施料は、本来特許権の持分比率に応じて配分されるべきとの主張が可能でしょうから、本庶先生側は金額を高額にすべきとの主張がしやすいと思います。ただ、メダレックス社との共同出願の寄与分をどう考慮するのか、国ごとの特許事情や法律事情をどう反映させるのか、金額の算定は容易ではありません。

小野薬品側としては、2006年に本庶先生とのあいだで取り交わした契約に従っている、とプレスリリース中で述べています。一方で、適切な説明がなされずに契約させられたことを本庶先生は問題としているようです。また、メルク社に対する訴訟を進める際に、小野薬品と本庶先生とのあいだで口約束があったというようなことも主張されているようです。

民法522条第2項に「契約の成立には、法令に特別の定めがある場合を除き、書面の作成その他の方式を具備することを要しない」と規定されているように、口約束であっても契約は成立します。しかし、訴訟では客観的証拠がモノをいいますから、口約束に基づいて争ったのでは、勝てる可能性は低いと思います。ところが、ノーベル賞を受賞して世間の注目を集めることになったので、小野薬品は企業イメージの低下を気にしなければならなくなりました。「契約書」vs.「口約束+世論」という構図にはまり込んでしまったようです。かといって、契約書の根拠もなく小野薬品が数百億円を支払うことは、株主の意向などもあって容易ではないでしょう。筆者の少々無責任な予想では、裁判上の和解ですべての争いをまとめて解決するのではないかと考えています。これならば、和解条件に裁判官による客観性をもたせることができまし、株主の同意も得られやすいのではないのでしょうか。



この争いがよいかたちで決着することを祈るばかりです。しかしながら、どのような結果になるにせよ、がん治療への新しい道を切り拓いた本庶先生も、リスクを顧みずそれを果敢に事業化した小野薬品も、いずれも称賛されるべきということはいまでもありません。そして、特許にかかわる金銭的な争いが生じたことも、特許がちゃんと機能したことの証だと思えます。

ただ、本件の経済的利益について考えると、数千億円を支払ってメダレックス社を買収したBMS社の経営判断が光ります。また、訴訟リスクがあることを承知で、「キイトルダ[®]」を上市し、比較的低実施料率の和解にもち込んで、その後「オプジーボ[®]」以上に売り上げたメルク社の健闘も光ります。海外メガファーマの底力を見せつけられました。

参考文献

- 1) 小野薬品工業株式会社ニュースリリース, 2011年9月21日 (https://www.ono.co.jp/jpnw/PDF/n11_0921.pdf).
- 2) 小野薬品工業株式会社ニュースリリース, 2017年1月21日 (https://www.ono.co.jp/jpnw/PDF/n17_0121.pdf).
- 3) 小野薬品工業株式会社ニュースリリース, 2020年7月6日 (https://www.ono.co.jp/jpnw/PDF/n20_0706.pdf).

次回 NEXT

ライセンス契約について

大学保有の特許権に基づく発明を民間企業に技術移転する際には、ライセンス契約を結びます。また、民間企業どうしでもライセンス契約をよく結びます。今回の記事とも関連しますが、ライセンス契約を結ぶ際に注意すべきポイントについて解説します。