

米国特許法271条(e)(1)による侵害免責

——創薬研究におけるリサーチツール特許の使用——

バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 米国特許法271条(e)(1)は、FDA（食品医薬品局）申請に合理的に関連する特許発明の使用に限り、特許侵害から免責されることを規定している。271条(e)(1)は1984年ハッチ・ワックスマン法の一環として制定され、その免責対象となる特許発明の使用範囲の解釈が移り変わってきた。判例の積み重ねにより免責の範囲が広く解釈されてきたが、最新のCAFC判決では狭く解釈され、医薬品開発におけるスクリーニング行為は免責されないと判示された。しかし、IND（新薬治験）申請の前であっても、開発候補品絞り込み後の医薬品研究開発行為における特許発明の使用は、271条(e)(1)により特許侵害から免責される可能性が考えられる。米国での医薬品研究開発においては、IND用FDAガイダンス、ファーマコジェノミクス・データ提出ガイダンス案を踏まえ、リサーチツール特許発明の使用の意図を明確にし、リサーチツール特許権者の特許権行使への対応策を講じることが重要である。

目 次

1. はじめに
2. 米国における特許侵害免責
 2. 1 271条(e)(1)成立の経緯
 2. 2 271条(e)(1)免責の解釈の変遷
 2. 3 慣習法による試験研究の免責
3. 医薬品の研究開発行為の271条(e)(1)に基づく侵害免責に関する判例
 3. 1 ウシミルク事件
 3. 2 BMS事件
 3. 3 インテグラ事件
4. 考 察
 4. 1 医薬品の研究開発行為における271条(e)(1)による免責範囲
 4. 2 今後の医薬品開発における免責のありかた
5. おわりに

薬品局（FDA）申請に合理的に関連する使用に限り特許侵害から免責される」旨の規定がある。この侵害の免責対象となる特許発明の使用範囲、特に、医薬品の研究開発過程における特許発明の使用行為につき、最近の米国判例を紹介するとともに、考察する。

本稿は、2003年度バイオテクノロジー委員会第2小委員会の、青 志津男（リーダー、万有製薬）、上田浩史（大塚製薬）、太田幸子（三菱化学）、島 香織（味の素）、仲野清美（武田薬品工業）、南条雅裕（ファイザー）による検討結果をまとめたものである¹⁾。

1. はじめに

米国特許法には、「特許発明について食品医

* 2003年度 The Second Subcommittee, Biotechnology Committee

2. 米国における特許侵害免責

2.1 271条(e)(1)成立の経緯

271条(e)(1)：特許発明の合衆国内における製造、使用、販売の申し出、販売及び合衆国内への輸入は、(組換えDNA、組換えRNA、細胞融合技術又は部位特異的遺伝子操作技法を含むその他のプロセスを主に使用して製造された新しい動物薬、動物用生物製品(用語は連邦食品医薬品化粧品法及び1913年3月4日法に従う)を除き) 医薬又は動物用生物製品の製造、使用、販売を規制する連邦法下での開発及び情報提供に合理的に関連する使用に限り、侵害行為とはみなされない。

271条(e)(1)は、1984年ハッチ・ワックスマン法(医薬品価格競争及び特許期間回復法)²⁾の一環として制定された。ハッチ・ワックスマン法の目的の一つは、新薬の開発には長期臨床試験期間を要するため、実質的な特許期間が短くなることを補償することであり、最長で5年間の特許期間延長を認める米国特許法156条が制定された。一方で、特許権の延長を認める見返りとして、先発企業の医薬品の特許期間満了後、直ちに同一成分の後発医薬品(後発品)を市場に出せるよう、特許期間満了前の試験研究行為を認める271条(e)(1)等が同時に制定された。

2.2 271条(e)(1)免責の解釈の変遷

271条(e)(1)中、免責の対象は、「特許発明の(略)連邦法下での開発及び情報提供(FDA申請)に合理的に関連する使用に限り」となっており、後発品に限定されてはいない。当初は、後発品の簡易製造承認申請(ANDA/paper NDA)に伴う周辺行為についての免責の是非が争点であった。しかし、リリー事件において、免責対象とされる「特許発明」の使用行為は通常の意味に従って解釈される(全ての特許発明である)とした上で、FDAの許認可手続によ

る特許期間侵害のため、連邦食品医薬品化粧品法(FDCA法)が規制対象とする製品(医薬品等)についてのFDA申請に合理的に関連する「特許発明」の使用に限り、当該使用行為は免責される旨判示された³⁾。

FDA申請に合理的に関連する使用に「限り/のみ(solely)」の解釈としては、問題となった使用行為が、合理的に関連する行為「のみ」であったか否かを比較的厳格に解釈した判例⁴⁾が続いた。

「合理的に関連する(reasonably related)」免責範囲の解釈は、1993年インターメディクス事件の判決により拡大された⁵⁾。271条(e)(1)における「合理的に関連する」免責範囲の是非は、「問題とされる(被告による特許発明の使用は、FDA許認可手続に係る情報の作成に比較的直接的に貢献し得る、との相応の見込み(decent prospect)があると、被告側当事者が信じることが、客観的にみて合理的であったか否か」の質問により定まると判示され、被告の行った(後発)医療機器の試験に関連した広範な行為を、合理的に関連するものとして免責を認めた。上記判示が、後に「インターメディクステスト」として引用されることとなった。

さらに、FDA申請用データ取得のために特許発明に係る装置を学会で展示し、該装置を用いた臨床試験を行うことを発表した行為は免責であるとの判決⁶⁾や、FDA申請に際し評価のために特許発明品を製造する行為等を行い、取得データの一部はFDA申請に用いられなかったにもかかわらず、これら全行為について免責を認める判決⁷⁾が下された。

このように、免責範囲についての争点は当初「のみ」に置かれていたが、「合理的に関連する使用」が注目されるようになり、免責範囲は広く解釈されるようになった。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

2. 3 慣習法による試験研究の免責

従来、試験的使用の侵害免責は、慣習法により認められてきた。その起源は1813年Whittemore v. Cutter事件⁸⁾にある。1984年Roche v. Bolar事件⁹⁾では、「娯楽のため、単なる好奇心を満たすため又は厳密に哲学的真理探求」のために行う行為は試験的使用の免責範囲に含まれるが、科学的探究の名の下に行なわれても実質的な商業目的が認められる場合は適用されないと判示された。Embrex事件¹⁰⁾では、迂回技術の研究中に起こった極めて些細な（結果的な）特許の使用行為について、商業的意図が明らかな行為についてはたとえ些事（de minimis）であっても侵害であり免責されない、行為の多寡は損害論において論じられるものであるとされた。Madey事件¹¹⁾では、商業的目的の有無に関係なく、その行為が正当な事業を指針するためのものであれば、試験的使用の免責は適用されず、大学における非営利性を理由に非侵害とした地裁判決が破棄され、差戻された。

このように、慣習法による試験研究の免責は、米国では極めて狭く、企業での研究に関してはほとんど認められないと考えるのが妥当である¹²⁾。

3. 医薬品の研究開発行為の271条(e)(1)に基づく侵害免責に関する判例

医薬品は、基盤研究から臨床試験を経て、許認可機関（FDA等）の承認を得て初めて発売に至るものであり、その研究過程において、多くのリサーチツールを用いる（図1）。

米国では、臨床試験前、FDAにIND（Investigational New Drug：新薬治験）申請を行い、臨床試験終了後、NDA（New Drug Application：新薬申請書）を提出する。これらに基づいてFDAは審査を行う。医薬品の研究開発において、リサーチツールとして特許を使用した行為が271条(e)(1)で免責になるか否

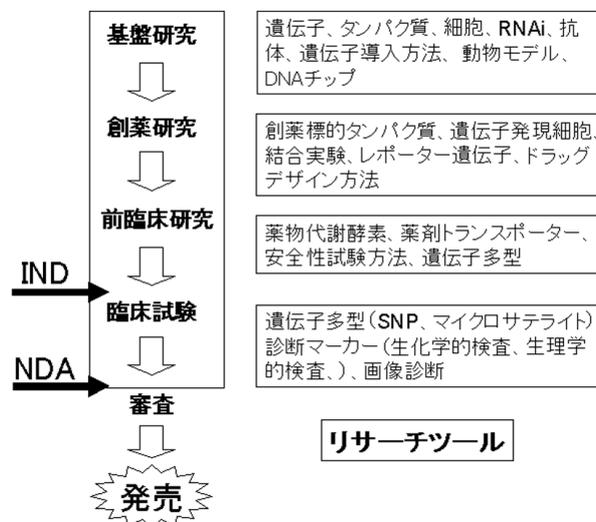


図1 医薬品の研究開発過程とリサーチツール

かが争われた地裁判決とCAFC判決について紹介する。

3. 1 ウシミルク事件¹³⁾

【事件番号】 98-Civ-0431-C

【裁判所】 ウィスコンシン西部地方裁判所

【特許】 USP5,496,720（'720特許），
USP5,096,822（'822特許）

【判決日】 1999年6月24日

【原告】 Infigen, Inc

【被告】 Advanced Cell Technology, Inc.,
Steven L. Stice

【技術】 トランスジェニックウシの作製方法

【クレーム】 クローンを作製するためのウシ卵母細胞の活性化方法（'720特許），ウシ胚の培養液組成（'822特許）¹⁴⁾

【判示】 被告の行為は271条(e)(1)の免責対象に該当せず、慣習法上の試験研究にも該当しないため侵害。

(1) 事実概要

原告の特許技術により、ヒト遺伝子組換え産物がトランスジェニックウシより作られる。被告アドバンスド・セル・テクノロジー社は、ミ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ルク中に組換えヒト血清アルブミンを産生するトランスジェニックウシの開発を目的として、ジェンザイム・トランスジェニック社と開発商業化契約を締結した。被告は1994年から'720特許の侵害を開始し、少なくとも1996年から'822特許の培地を使用し始めたとして、2件の特許侵害、トレードシークレット盗用及び慣習法悪用に関して訴えられた。

(2) 争点と判断

被告は、トランスジェニックウシの産物に商業的に価値があるなら、FDA申請を要する製品の初期段階の研究をしていたことになるので、特許にクレームされた物と方法の使用は271条(e)(1)の免責対象になると主張した。

裁判所は、271条(e)(1)は、156条の延長規定と関連して適応され、156条(a)(4)(5)での定義された物の特許(156条(f):医薬品も含む)にのみ適応されるとし、2件の特許は医薬品を包含していないため156条の延長対象とはなっていないと述べた。

被告は、271条(e)(1)は、156条(f)とは無関係に適用できると主張した。

裁判所は、被告の主張を支持する判例の引用がない、156条で特定された医薬、医療用装置以外で271条(e)(1)の対象となった判決を見出せないため、免責の対象にはならないとした。

被告は、'822特許の培地の使用に対して慣習法上の試験研究の免責についても主張したが、被告の行為は、商業的な研究所においてなされた行為であるとして、上記免責は適応されないと判示された。

3. 2 BMS事件¹⁵⁾

【事件番号】95-Civ.-8833

【裁判所】ニューヨーク州南部地方裁判所

【特許】USRE 34277 ('277特許)

【判決日】2001年11月27日

【原告】Bristol-Myers Squibb Company (以下BMS)

【被告】Rhone-Poulenc Rorer, Inc., Centre National de la Recherche Scientifique, Rhone-Poulenc Rorer, S.A., (以下RPR)

【技術】抗癌剤の中間体とその合成方法

【クレーム】抗癌剤タキソール及び中間体(タキサン誘導体)4種調製のための天然物からの半合成工程、中間体3種¹⁶⁾

【判示】原告の行為は271条(e)(1)の対象となる免責行為に該当するため非侵害。

(1) 事実概要

原告BMSは、抗癌剤タキソールを製造販売している。当初の製法、天然物からの抽出法を、合成法に切り替えた。一方、特許権者RPRは、半合成法により抗癌剤タキソールを製造販売しているが、1993年頃BMS製法に言及するプレスリリース等を行った。1995年BMSが'277特許の非侵害、特許無効及び権利行使不能の確認判決を求めて特許権者RPR(被告)を訴えた。RPRは、'277特許に含まれる中間体がタキソール製造に用いられているとの271(f)に基づく侵害の略式判決申立を行った。本件では、中間体を用いて構造活性相関データを取得した行為に関して、271条(e)(1)による免責の是非が争われた。

(2) 争点と判断

RPRは、156条及び271条(e)(1)はいずれも1984年ハッチ・ワックスマン法の一環として成立し、156条の延長対象特許のみが、271条(e)(1)の「特許発明」に該当し、問題の中間体は最終製品ではなく、特許期間延長の対象とはならないため、免責対象にならないと主張した。

この点について、裁判所は「特許発明」の用

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

語を通常の意味に従って捉え、156条の期間延長の対象物には限定されないと判断し、271条(e)(1)の適用範囲を広く解釈した。

RPRは、BMSによる特許された中間体の使用は、「連邦法下での開発及び情報提供に合理的に関連する行為のみ」に該当していないと主張した。

ディスカバリー手続きにより、BMSによる特許された数種の中間体を含む1,000以上のタキサン誘導体を用いた構造活性相関データ取得、データの構造活性相関データベース作成への使用行為が明らかとなった。

BMSは、初期のスクリーニング試験内容は、FDAにIND及びNDA申請と共に提出予定の資料に含まれると主張し、実際に1993年以降、BMSはタキサン類の化合物2種についてIND申請を行っている。

裁判所はこれらの事実を勘案し、陪審員であれば、BMSによる特許中間体を用いた実験が、FDA申請に合理的に関連していたと判断するであろうと結論した¹⁷⁾。この際、前述インターメディクステストを適用すれば、これらの行為が、FDAの許認可手続に係り得る情報の作成に貢献するとの相応の見込みがあると、BMSが信じることは客観的かつ合理的であったとし、BMSの行為について271条(e)(1)の免責を認めた。

RPRはインターメディクステスト中の「相応の見込み」の解釈に関連し、特許された中間体の使用は、数々のタキサン類縁体を開発する初期の段階であり、数多の化合物がFDA申請に使用される可能性は極めて低く、個々の特許中間体の特定の使用がFDA申請に用いられることについて相応の見込みがあるとの基準を充足しないと主張した。しかし裁判所は、このような主張は解釈を誤っていると、「相応の見込み」が意図するものは、作成された情報がFDAの求める情報に相当する可能性であって、

FDAへの新薬申請の可能性ではない。従ってこの主張は認められないと結論した。

RPRは、医薬候補化合物の選択後か、FDA申請後にのみ、271条(e)(1)は適用されるべきであると主張した。裁判所は、この主張は判例¹⁸⁾及び立法趣旨に反しており、法律の文言によっても支持されていないとした。また、競合者が特許発明を用い、新しく改良された医薬を創り出すための実験を妨げる効果を有するので、このような解釈は、立法時の議会の意図である特許期間満了直後の医薬市場導入を否定するものであり、認められないと結論した。

3. 3 インテグラ事件¹⁹⁾

【事件番号】 02-1052, 02-1065

【裁判所】 CAFC

【特許】 USP4,988,621, 4,792,525 ('525特許), 5,695,997 ('997特許), 4,879,237 ('237特許), 4,789,734 ('734特許)²⁰⁾

【判決日】 2003年6月6日

【原告】 Integra LifeSciences Ltd., The Burnham Institute, Telios Pharmaceuticals, Inc.

【被告】 Merck KGaA., The Scripps Research Institute, Dr. David A. Cheresh

【技術】 フィブロンectinに特異的なRGD (Arg-Gly-Asp) 配列を含むペプチド (以下「RGDペプチド」) の抗癌剤等への利用

【クレーム】 RGDペプチド, RGDペプチドを用いた細胞増殖を制御する化合物の同定方法

【判示】 被告の新しい医薬品候補を同定する行為は271条(e)(1)による免責対象に含まれないため侵害。

(1) 事実概要

原告インテグラ特許にクレームされている

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

RGDペプチドは、細胞表面の受容体である $\alpha v \beta 3$ （インテグリン）を介して細胞へ接着することにより増殖を引き起こし、創傷治癒や血管新生において重要な働きをしている。

被告スクリプス研究所のCheresh博士は、 $\alpha v \beta 3$ 受容体阻害により血管新生が抑制されることを見出し、血管新生を伴う癌や糖尿病性網膜症等に関連していることを示した。メルクは、Cheresh博士の研究成果に注目し、血管新生を阻害することによる抗癌剤の候補化合物の特定を依頼し、環状ペプチドEMD 121974²¹⁾を見出した。その後、メルクは作用メカニズムや毒性解析のために種々の試験を行い、1998年FDAにIND申請を行った。

当初、原告テリオスは、被告スクリプス研究所と共同研究を行っており、メルクとも秘密保持契約まで締結したが、その後インテグラに買収された。インテグラは、1995年7月～1998年11月の基礎研究に関する特許ライセンスをメルクに提案したが、2年間のライセンス交渉の末決裂し、1996年7月カリフォルニア南部地裁に提訴した。

(2) カリフォルニア南部地裁判決²²⁾

インテグラはメルクに対し、1994年～1998年11月のスクリプス研究所での研究行為について損害賠償を請求した（スクリプス研究所とCheresh博士に対しては侵害確認判決を求めるとのみで、損害賠償請求せず）。

メルクは、①インテグラの特許無効、②非侵害、③メルクがペプチドを用いる抗癌剤にターゲットを絞った1995年8月以降の研究行為は271条(e)(1)によって免責される旨を主張した。地裁は、スクリプス研究所及びCheresh博士は'525,'997,'237及び'734特許を侵害し、またメルクはこれらの特許侵害を誘引したと認めた。この際、裁判所による陪審説示（Jury Instruction）には、前述のインターメディクス

テストを考慮すべきことが含まれていた。しかし、侵害評決後に、メルクによる271条(e)(1)適用の申立てについての裁判官判決では、免責範囲は、FDA許認可手続に関係し得る情報の作成に比較的直接的に貢献し得るものに限定されるとした上で、メルクの申立てを却下し、問題の行為が実際にFDAが考慮する情報の作成に該当するか否かの事実問題を基準とする、厳しい判断が示された²³⁾。メルクはこれを不服として控訴した。

(3) CAFC判決

CAFCは、地裁判決を是認した上で、271条(e)(1)による免責範囲について、以下の通り判決した。

271条(e)(1)による免責を受けるためには、当該行為が「FDA申請に合理的に関連する使用に限られた」行為であることを示さなければならない。そして、免責されるためには、当該行為はFDA許認可手続のための開発と情報提供に合理的に関連する使用でなければならない。

スクリプス—メルクによる実験行為はFDAに情報を提供するための臨床試験ではなく、医薬品候補化合物を同定する一般的な生物医学的研究であった。FDAは、臨床試験をするか否か不明の医薬品候補化合物を同定（スクリーニング）する行為に関心はなく、IND申請する化合物以外の情報まで要求していない。従って、メルクの行為はFDA申請のための臨床試験に「合理的に関連する使用」行為「のみ」ではなかった。

本件で適用された「合理的に関連する」行為の認定手法に関しては、1984年法の制定趣旨にも合致している。271条(e)(1)による免責規定は、新薬の特許満了前に、FDAが要求する後発品の同等性試験のために作り出されたものであり、特許権者の排他権へ些細な（de minimis）影響しか与えないことが前提であった。この枠

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

組みと1984年法の制定経緯の下で、地裁は271条(e)(1)による免責は「FDAの許認可手続に関係し得る情報の作成に比較的直接的に貢献し得るもの」のみに限定されると、インターメディクステストを適用した上で、正しく解釈した。

免責の対象に関しては、この侵害免責は後発品の承認に限定されるものではないが、新薬開発活動全般に広く適用することは、FDA承認のための情報に潜在的にしか関連しない侵害用途を許容することになり、1984法制定の背景を無視することになる。271条(e)(1)の免責範囲にメルクの行為を含むよう拡大解釈することは、リサーチツール特許を所有する特許権者の独占権を大きく損なうことになる。FDA許認可のための下流の臨床試験は免責範囲に入るので、リサーチツール特許は、一般的な研究として用いられる際に特許権者に幾分かの商業上の利益を与えるに過ぎない。従って、271条(e)(1)を文脈から離れて拡大解釈することは、これらのバイオテクノロジー発明に関する特許法の全利益を失うことになる。故に271条(e)(1)の文言と文脈は、スクリプス-メルクの一般的な生物医学的試験を包含しないので、地裁の解釈に誤りはないと認定し、地裁の判断を是認とした。

なお、2003年8月のインテグラ判決では、271条(e)(1)による免責範囲は後発品に対してのみなのか、新薬の開発行為にも適用されるかが判り難い状況であったが、2003年12月の判決文の訂正²⁴⁾により、免責範囲が後発品に限定されず、新薬の研究開発行為にも適用されることが明確となった。

また、メルクは、インテグラの特許にクレームされたペプチドが、直鎖状か環状か特定されておらず、直鎖状のものに限定されると主張したが、直鎖状のみに限定する必要はなく、地裁の判断は正しいとした。

(4) ニューマン判事の反対意見

慣習法の観点から興味深いので、ニューマン判事の反対意見²⁵⁾を以下に紹介する。

RGDペプチドを使った研究を、インテグラの特許満了まで禁ずることは、特許権者の利益に繋がらず、成功した研究が最終的に利益に結び付くからといって免責から除外されるべきではない。更に、開発及び商業化に関連した行為は侵害であっても、特許技術の改善や回避技術の研究は禁止されるものではない。

271条(e)(1)の起源が後発品のFDA申請の免責にあることには合意するが、この法令はより広い範囲で解釈され³⁾、EMD121974のIND申請にも該当する。271条(e)(1)は、スクリーニングまでは適用出来ないことに賛成するが、メルクの研究は、創薬研究からFDA申請のためのデータ開発までの一連の研究であり、免責され得る。メルクの研究は慣習法の免責の範疇にあり、たとえ慣習法による免責が適用されずとも、271条(e)(1)によって侵害が免責される。

4. 考 察

4. 1 医薬品の研究開発行為における271条(e)(1)による免責範囲

今回紹介した判例を通して、医薬品の研究開発行為がどこまで271条(e)(1)に基づく免責の対象となり得るかを考察する。

(1) 免責対象となる「特許発明」

ウシミルク事件では、「特許発明」は156条で認められた期間延長の対象になる医薬品等に限定され、特許にクレームされた物(培養液)及び方法の使用は271条(e)(1)の免責対象にはならないと判示された。この156条対象物への限定適用が判示された背景には、ウシミルク事件前のリリー事件³⁾で271条(e)(1)の対象が156条の特許期間延長制度にかかわるFDCA法の規制

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

対象物（医療機器等）への拡大を受けた流れがあったと推察される。

しかし、その後BMS事件において限定適用は否定されており、侵害判断の結論としては妥当であろうが、論理構築が不適切であったと考えるべきであろう。この点について、BMS事件では、「特許発明」の用語を通常の意味に従って適用するとしており、また、インテグラ事件では物と方法の発明のいずれも検討対象となっている。従って、リリー事件で判示されたように、免責対象となる「特許発明」の種類は限定されず、医薬品の特許以外でも対象になるとの考えは現在も容認されている。

(2) 免責対象となる時期

特許発明の実施に対する免責対象の時期について、ウシミルク事件では被告の基盤技術を用いた特許発明の実施に対する271条(e)(1)の申立てについて、裁判所は、あまりに創薬の上流に位置付けられる初期研究開発行為であるため、インターメディクステストを適用することすらできないとした。BMS事件では、候補化合物の同定後あるいはIND申請後の適用には限定されないと判示された。インテグラ事件では、判決文の訂正²⁵⁾によりIND申請後の適用に限定されることが明らかとなった。以上のことから、「免責の対象となる時期」は、開発企業の候補化合物決定後、IND申請に近い時期であろうと推察される。

(3) 免責対象となる行為

医薬研究開発過程では、新薬そのものが特許発明に該当する場合と、研究開発に際しての種々リサーチツール特許の使用行為が問題となる。インテグラ事件は、新薬の物質特許としての侵害問題（EMD121974についての試験行為とそれに合理的に関連する行為としての免責範囲）と、リサーチツール特許の侵害問題

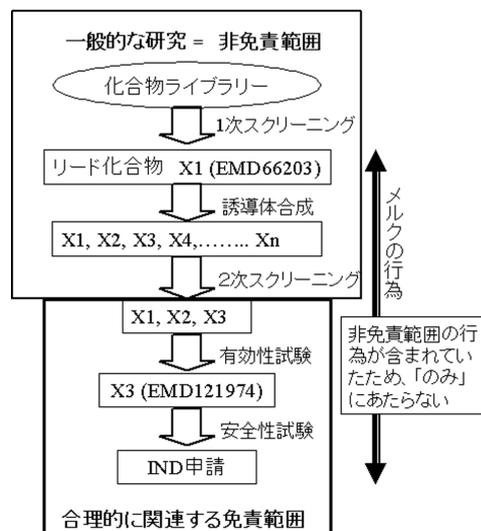


図2 IND申請と免責範囲

（EMD121974発見前の誘導体研究でのRGDペプチドの使用行為、スクリーニング研究）をはらんでいる。ここでの主たる争点は、前者RGDペプチド物質特許の直接侵害であり、また、被告敗訴のポイントはスクリーニング行為は免責対象ではなく、これが被告行為全体に含まれていたことにより、「合理的に関連する行為のみ」でなかったと認定された点であると筆者らは考える（図2）。

地裁判断を是認する根拠として、CAFCのオピニオン中で示されたりサーチツール特許の使用行為についての判断指針や「合理的に関連する行為」の認定手法は、医薬品の研究開発行為を考える上で興味深い。

リサーチツール特許については、①創薬研究におけるスクリーニング等の一般的な研究に用いられる場合は免責対象にならず、②下流の臨床試験（安全性試験等）に用いられる場合は免責対象となり得る、との解釈が示された²⁶⁾。バイオテクノロジー分野のリサーチツール発明へのインセンティブが失われるのを避けるには妥当な判断といえよう。

「合理的に関連する使用」範囲の認定について、地裁の陪審説示の中では、BMS事件において適用されたインターメディクステストの文

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

言と同一であったが、侵害評決後のメルク側異議申立に対する判決中では、免責範囲は「FDA 許認可手続に関係し得る情報の作成に比較的直接的に貢献し得るもの」に限定されるとした。これは、「被告側当事者が信じるのが、客観的にみて合理的であったか否か」の箇所がなくなった結果、従来のインターメディクステストよりも厳しい基準となっており、CAFCもこの判断を適用した結論を是認した形をとっている。

従来のインターメディクステストが同じく適用されたものの、判断の異なったBMS事件とインテグラ事件とでは、裁判官による裁判か陪審裁判かの違いに加え、BMS事件では問題となった中間体の使用行為自体は、直接的なスクリーニングではなく、その化合物自体の物性データを活用した、極めて間接的なものであった点が影響したためと考えられる²⁷⁾。

インテグラ事件同様、免責が認められなかったウシミルク事件では、被告の一人は元社員であり、原告特許の発明者でもあった。そして、被告会社とジェンザイム・トランスジェニック社との開発商業化契約締結直後に訴訟が提起されている等、原告、被告共に特許と特許発明の実施について知り得ている状況が、インテグラ事件と類似している。

一方、インテグラ地裁は、訴訟提起後の1997年9月（EMD121974のIND申請前）に271条(e)(1)による免責を主張した非侵害の一部略式判決の申立てが却下された点や、メルクの社内データに基づいたIND申請が1998年12月に申請されたものの（スクリプスでの試験結果自体は、FDAに提出されていない）、IND関連の証拠提出が却下された点等、一見訴訟進行の不利とも取れる特殊な状況下であって、271条(e)(1)による免責の主張が却下された、いわば特殊な事件と考えられる。

従って、インテグラ地裁の判断手法よりはむ

しろ、このような地裁判断の「結果」を受けて、CAFCが判示した「合理的に関連する使用」範囲の認定手法のみを今後は考慮すべきであろう。CAFCでは、実際にFDAが考慮する情報の提供行為を免責の中心と捉え、更に「合理的」との用語が許容する、付随した免責行為とは、それ自身がFDAが考慮する情報を生むための実験ではない「一定の行為（some activities）」であるとしている²⁸⁾。

この判定は、免責認定にあたって、FDAが実際に考慮する情報への該当可否を判断基準とした地裁認定結果を是認する一方で、一定の許容範囲をも認めるものである。更に、インターメディクステスト自体が直接的に否定されたものではないため、この許容範囲として、程度は不明ながらも、自社内で行う新薬の臨床試験行為に付随する、IND前後でのリサーチツール特許の使用については、インターメディクステストを適用しての非侵害の主張は未だ可能であると考えられる。

例えば、スクリーニングにより医薬開発候補化合物が決定された後、FDA承認を得るために前臨床試験を行う行為は、免責される蓋然性が高い。結果として、FDAが要求する情報を提供することができれば、開発行為に必要な特許発明の使用行為は、まさしく比較的直接的にFDA承認に貢献し得るとの相応の見込みがあるからこそ使用するのであって、これは、客観的にみて合理的であるに他ならない。

4. 2 今後の医薬品開発における免責のありかた

医薬品の開発において、医薬品をヒトに投与する場合の患者選択基準、副作用発現の可能性と有効性を考える上で、薬物代謝酵素の遺伝子多型²⁹⁾、特に肝臓に存在する薬物代謝酵素チトクロームP450の特定タイプ（CYP2C19、CYP2D6等）やチオプリン・メチルトランスフ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

エラーゼ等は、薬物動態規定遺伝子として、科学的に確立されたバイオマーカーであり、重要視されている。医薬候補化合物投与によるこれら遺伝子発現プロファイルの変化を調べることで、化合物のヒトに対する薬物動態を予測することができる。

最近FDAが公開した、企業のためのファーマコジェノミックス・データ提出 (Pharmacogenomics Data Submissions) に関するガイダンス案³⁰⁾には、「義務ではないが、薬剤に対する薬剤感受性や薬物代謝動態等に基づく安全性・有効性についてデータを提出することが望ましい」とある。

ガイダンス案によれば、安全性をサポートするために使用される動物実験や臨床試験における意思決定に使用される場合 (例、結果が用量選択、患者基準選択、安全性モニタリング、又は対象の層別化に影響を及ぼす可能性があるとき)、開発企業が科学的論拠のサポートにこれらのデータを使用したい場合、試験が予測的バイオマーカー (例、公知の有効なバイオマーカー) としてよく確立されている場合に、関連したファーマコジェノミックス・データをIND申請と共に § 312.23規則下FDAに提出しなければならないとされている。

一方、予備的な研究からのデータ、一般的な遺伝子発現分析からのような研究データ、バイオマーカーとしての有効性が確立されていないデータ等は、IND申請要件とはされないが、自主的にFDAに提出された場合には許認可の妨げにしないとされている。また、上記のようなデータが、将来、医薬品開発過程における意思決定に重要な意味を持つデータであると認められた場合は、正式な提出により、薬剤評価部門で取り上げられるとされている。

NDA申請後、医薬としての評価段階でファーマコジェノミックス・データが必要とされる場合は、医薬品の開発に更なる時間を要するこ

とになるため、現時点では、案の段階ではあるものの、開発企業はこのガイダンス案に沿った医薬品開発を行わざるを得なくなるであろう。

ファーマコジェノミックス・データ取得のためには、前臨床段階であっても、医薬候補化合物の薬物代謝、毒性、化合物の用量決定、副作用回避のための患者対象選択等を目的とする新たに多くの前臨床試験を行う必要性が出てくる。医薬品開発企業は、これらの試験に関連するリサーチツール特許発明を数多の前臨床試験において使用せざるを得なくなってくるであろう。これら特許の使用許諾が得られず、前臨床試験が進まないといった事態を避けるために、271条(e)(1)による免責が有効に使えるのではないかと考えられる。

上記データを得るための各試験は、試験の実施者である企業がまさにFDA許認可手続に関連する情報の作成に貢献するとの相応の見込みの意図をもって実施するものであり、インターメディクステストで引用される271条(e)(1)の適用範囲に入る。従って、たとえ上記各試験行為が特許発明を使用するものであっても免責されると主張でき、前臨床試験段階であっても、ファーマコジェノミックス・データ提出取得のための特許発明の使用は免責されると考えられる。

INDと共に提出が要求される情報としては、治験薬概要書 (Investigator's Brochure)³¹⁾、薬理学及び毒物学情報、前記の薬理学及び医薬分布に関する情報、毒性学 (Toxicology: Integrated Summary)、及び毒性学におけるGLP証明書の宣誓書³²⁾等がある [21CFR 312.23(a)(5), (8), (8)(i), (8)(ii)(a), (8)(iii)]。

上記FDAに要求される具体的な情報としては、医薬品の構造式や組成の簡単な記載、動物やヒトにおける医薬品の薬理学的効果 (医薬の作用機序等) 又は毒性学的効果 (動物において

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

やイン・ビトロにおける医薬の毒性学的な効果の総合的な要約、該要約において、ヒト試験を始めるための安全性の根拠となる動物実験データの情報及び動物実験等から得られたヒトに投与する際のリスクに関する情報)、薬物動態(医薬の吸収、分布、代謝、排泄に関する情報)等がある。

271条(e)(1)による免責を担保するためには、これらFDA申請に必要な情報と、該情報を得るために必要なデータ取得に使用される特許発明の把握との関連付けの記載を保存することが重要であろう。これにより、FDA許認可手続に関係し得る情報の作成に直接的に貢献し得る、との相応の見込みがあると出願人が信じる合理的に関連する特許発明の使用に限った証拠として、将来提出が可能になると考えられる。例えば、GLPの規定に則した資料³⁰⁾保存に加え、研究員が使用するラボノートの活用も有効かもしれない。

製薬会社は、自社独自の技術のみでは医薬品開発が困難な場合もあるため、スクリーニング技術を持つベンチャー企業や大学の研究所と共同研究契約に基づいた研究開発を行うことがある。このような契約締結前には、ウシミルク事件やインテグラ事件等を考慮し、共同研究先の過去の研究内容、他者特許抵触性、抵触の可能性がある場合は、その特許権者との現在の関係等を入念に調査する必要がある。企業規模の小さい当事者同士では訴訟に発展しなくとも、大企業との共同研究契約に基づく研究の進展が、特許権者の損害賠償請求の動機付けに発展する場合もあるので、他者特許や技術に抵触している場合は、271条(e)(1)の適応の可能性、ライセンスの必要性等の検討を事前に行う必要がある。

5. おわりに

1984年ハッチ・ワックスマン法の一環として

制定された271条(e)(1)による免責の範囲の解釈が移り変わってきた。判例の積み重ねにより271条(e)(1)による免責の範囲は広く解釈されてきたが、最近のCAFC判決では狭く解釈されている。医薬品開発における特許の使用に関する271条(e)(1)による免責は、リサーチツールの特許権者のインセンティブを失わせることに繋がり、問題であると考えられる。

一方、多くのリサーチツール特許の存在により、医薬品の創薬から開発段階において多数の特許ライセンスが必要となり、公益に通じる医薬品の開発が阻害されることも不都合である。米国における医薬品の研究開発行為では、INDの為のFDAのガイダンスやファーマコジェノミクス・データ提出ガイダンス案を踏まえ、リサーチツール特許発明の使用の意図を明確にしておき、リサーチツール特許権者の特許権行使に対する対策を講じることが肝要である。

我々知的財産に携わる特許実務者が医薬品開発の早期段階から研究プロジェクトに参加し、開発の側面支援を行うことが重要である。

また、日本でも厚生労働省で日本版ファーマコジェノミクスに関するガイダンスを検討中との情報³³⁾があり、日本版271条(e)の制度導入を検討する必要があると考える。

注 記

- 1) なお、本稿は委員の所属する会社を代表するものではない。
- 2) 156条、271条(e)(1)と併せて、271条(e)(2)により特許期間内のANDAを侵害行為とし、先発・後発企業間のバランスをとっている。
- 3) *Eli Lilly & Co. v. Medtronic Co.*, 496 U.S. 661 (1990) リリー事件の判決は271条(e)(1)の免責対象が医療機器に広がったことで注目された。全ての特許発明が対象足りうる旨の判示は、リサーチツール特許の使用行為にも免責の可能性を広げたものであったといえよう。
- 4) *Scripps Clinic & Research foundation v. Genentech, Inc.* 231 U.S.P.Q. (BNA) 978

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(1986) 本事件では、被告が特許発明を用いた行為が、FDA申請に合理的に関連すると認められても、特許発明を用いて得たデータを自己の外国特許出願の準備のために使用し、被告間での特許発明品の供給なども行ったため、かかる目的のみに使用されたとは認められないとして、免責が認められなかった。

- 5) *Intermedics, Inc. v. Ventritex, Inc.*, 775 F. Supp. 1269, 20 U.S.P.Q.2d (BNA) 1422 (N.D. Cal. 1991) judgment aff'd, 991 F.2d 808, 26 U.S.P.Q.2d (BNA) 1524 (Fed. Cir. 1993) unpublished. なお、CAFC 判決は地裁判決を殆どそのまま容認している。

判決は、結論として、問題とされた被告の種々の行為を全て免責されるとしたが、その大部分について271条(e)(1)の規定に基づいて免責を行い、一部については些事 (de minimis) であるとして免責を行った。

- 6) *Teletronics Pacing Systems, Inc. v. Ventritex, Inc.* 982 F.2d 1520 (1992)
- 7) *Amgen Inc. v. Hoechst Marion Roussel Inc.* 3 F. Supp. 2d 104 (1998)
- 8) *Whittemore v. Cutter*, 29 Fed. Cas. 1120, 1121 (C.C.D. Mass. 1813) (No. 17,600) 哲学的試みや特許発明の効果を確認するために特許発明品を製造する行為を罰することは立法者の意図ではないとした。
- 9) *Roche Products, Inc. v. Bolar Pharmaceutical Co.*, 733 F.2d 858, 221 USPQ 937 (Fed. Cir. 1984)
- 10) *Embrex, Inc. v. Service Eng'g Corp.*, 216 F.3d 1343 (U.S. App., 2000)
- 11) *Madey v. Duke Univ.*, 307 F.3d 1351 (U.S. App., 2002)
- 12) *Biotechnology Law Report* volume 22, Number 5 (October 2003), 462-498
- 13) *Infigen, Inc. v. Advanced Cell Tech., Inc.*, 65 F. Supp. 2d 967 (U.S. Dist., 1999)
- 14) 【特許情報】米国特許5,096,822号
1990.7.26出願, 1992.3.17登録 (対応英国出願: GB 2246366 B)
【争点クレーム】 A bovine embryo culture medium comprising a culture solution containing the nutritional substances necessary to support a bovine embryo, wherein one of said

nutritional substances is hemicalcium lactate in an amount effective to maintain the health and viability of the bovine embryo.

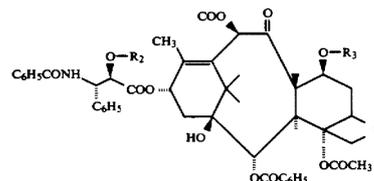
【特許情報】米国特許5,496,720号
1993.2.10出願, 1996.3.5登録

【争点クレーム】 1. A process for the in vitro parthenogenic activation of a bovine oocyte comprising the following steps in sequence:
a. increasing intracellular levels of divalent cations in the oocyte; and
b. reducing phosphorylation of cellular proteins in the oocyte.

- 15) *Bristol-Myers Squibb Co. v. Rhone-Poulenc Rorer, Inc.*, 1996 U.S. Dist. LEXIS 1753 (U.S. Dist., 1996), 1996 U.S. Dist. LEXIS 13641; 40 U.S.P.Q.2D (BNA) 1863, 326 F.3d 1226 (U.S. App., 2003) : CAFCは権利行使不能と判示。

- 16) 【特許情報】米国再発行特許34,277号
1991.11.1出願, 1993.6.8再発行

【争点クレーム】 Claim14. A taxan derivative of the formula:
wherein R2 is a hydroxy-protecting group and R3 is a trialkylsilyl group in which each portion contains 1 to 3 carbon atoms.



- 17) この際、特別補助裁判官 (Special Master) による以下の理由付けが参酌された。

(i) 中間体の使用により得られた情報が、最終的にFDA申請されなかった場合や、FDA申請要否判断に使用された場合について考慮すべきである。

(ii) 中間体の使用がFDA申請のための直接の情報を得るものではないが、FDA許認可手続のための情報形成に貢献する何らかの活動であれば、特許された中間体の使用は、FDA申請に合理的に関連したものとして考慮すべきである。

- 18) *Amgen v. Hoechst MarionRoussel, Inc.*, 3F.Supp.2d 104 (D. Mass 1998)
- 19) *Integra Lifescience I Ltd. v. Merck KGaA*, Nos. 02-1052, -1605, Fed. Cir., June 6, 2003.
- 20) 【特許情報】米国特許4,789,734号

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

1985.8.6出願，1988.12.6登録

【特許情報】 米国特許4,792,525号

【争点クレーム】 Claim8: A substantially pure peptide including as the cell-attachment-promoting constituent the amino acid sequence Arg-Gly-Asp-R wherein R is Ser, Cys, Thr or other amino acid, said peptide having cell-attachment-promoting activity, and said peptide not being a naturally occurring peptide.

【特許情報】 米国特許4,879,237号

【争点主クレーム】

Claim4: A method for detaching animal cells from a substrate to which they are bound in an Arg-Gly-Asp mediated manner, comprising contacting said bound cells with a solution containing a non-naturally occurring peptide consisting essentially of the amino acid sequence Arg-Gly-Asp-Y, is any amino acid such that the peptide has cell-detachment activity.

- 21) EMD 121974: Cyclic Arg-Gly-Asp-D-Phe- (N-methyl) Val
- 22) Integra LifeSciences I Ltd. v. Merck KGaA, 50 USPQ2d 1846, 1850, 1999 WL 398180 (S.D. Cal. 1999)
- 23) Judgement on September 29, 2000 and Orders on July 21, 2000, March 21, 27, 2001, United States District Court for the Southern District of California; Civil action No. 961307
- 24) Integra Lifesciences I, Ltd. v. Merck KGaA., 02-1052e (Fed. Cir. Dec. 3, 2003) (errata)
- 25) ニューマン判事の反対意見に対して，メインパネルから再反対意見が付されている：「慣習法上の研究の免責の問題について，地裁は陪審説示をしておらず，また両当事者ともに当控訴審において問題としていない。」なお，ニューマン判事はRGDペプチド関連の特許はリサーチツール特許ではなく，物の発明であるとの認定をベースに反対意見を述べたものとする。
- 26) After all, patented tools often facilitate general research to identify candidate drugs, as well as downstream safety-related experiments on those new drugs. Because the down stream clinical testing for FDA approval falls within the safe harbor, these patented tools would only supply some commercial benefit to the

inventor when applied to general research.

- 27) なお，ハウジー事件 (Bayer v. Housey, 169 F. Supp. 2d 328, 61 USPQ 2d 1051 (D. Del. 2001)) の非侵害認定手法 (単なる特許された物の情報の使用は特許の使用に当たらない) に沿えば，271条(e)(1)による免責を主張せずともBMS事件は非侵害であろう。
- 28) The term “reasonably” permits some activities that are not themselves the experiments that produce FDA information to qualify as “solely for uses reasonably related” to clinical tests for the FDA.
- 29) 遺伝子には個体差があり，遺伝子の配列が一部異なる。病態の原因となる多型や，薬物代謝酵素の多型と薬剤の血液中濃度の関係等が知られている。患者毎の多型を調べることにより薬剤の効果を予測することが可能になる。
- 30) <http://www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>
- 31) Investigator's Brochureには，構造式を含む医薬の物質と組成の簡単な記載，動物やヒトにおける医薬品の薬理的，または毒性学的効果の要約，薬物動態や生物学的分布の情報の要約，前臨床試験から得られたヒトにおける医薬の安全性と有効性の情報の要約，先の実験，調査的使用等に基づいた予期される可能性あるリスク及び副作用の記載が，情報として含まれる。
- 32) GLP (Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性試験の実施に関する試験基準) に則していることを証明する書類で，もし試験が，GLPに則していない場合には，基準に一致していない理由と不一致がどのように結果の解釈に影響する可能性があるか説明をする。
インテグラ事件において，スクリプス研究所の実験施設はGLPに則していないので，スクリプス-メルクの実験行為は271条(e)(1)の免責対象にならないと原告から主張された。実際にIND申請データはメルクの研究所で行なったものであり，CAFCもスクリプス-メルクの実験行為は一般的な生物医学的試験と認定しているが，GLPに則していない実験行為も場合によってはFDA許認可手続のための情報となり得る。
- 33) 医学のあゆみ Vol.209 No.6 (2004/5/8) pp.341～344

(原稿受領日 2004年5月27日)