

米国連邦最高裁 Myriad 事件判決およびその影響

平成 25 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会

佐貫 伸一, 腰本 裕之, 辻 淳子, 櫻井 通陽, 都祭 正則

要 約

2013 年 6 月, 米国連邦最高裁判所は Myriad 判決において「米国特許法第 101 条の特許保護適格性について, 自然界に存在する DNA 断片は天然物であって, 単離したというだけでは保護適格性をもたない」と判示した。この最高裁判決により天然に存在する DNA については米国での特許取得が難しくなった。この最高裁判決を受けて, 今後, 少なくとも, 天然に存在する DNA については, 変異体 DNA や DNA 構築物などの改変 DNA, 形質転換体などの人為的な改変を施した物質, 又は DNA を利用した方法で権利化を図る必要があると考えられる。平成 25 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会では, Myriad 事件判決の内容を分析するとともに, 同事件判決の背景及び同事件以降の関連訴訟についても分析した。

目次

1. はじめに
2. Myriad 事件最高裁判決の背景
 - (1) 分子生物学の進展とオーダーメイド医療
 - (2) がんの遺伝子情報について
 - (3) BRCA 遺伝子について
 - (4) HBOC の個別化医療について
3. Myriad 事件最高裁判決の内容
 - (1) Myriad 事件最高裁判決の概要
 - (2) 事案内容
 - (3) 下級審における判断
 - (4) 最高裁の判断
 - (5) Myriad 事件最高裁判決の検討
4. Myriad 事件最高裁判決の射程に関する AIPLA 弁護士アンケート
5. Myriad 事件最高裁判決後の関連訴訟
 - (1) Myriad 事件最高裁判決後に開始された Myriad 社関連訴訟
 - (2) Ariosa Diagnostics, v. Sequenom 連邦地裁判決
6. おわりに

1. はじめに

米国においては, 2012 年 3 月の Prometheus 事件連邦最高裁判決⁽¹⁾に続き, 2013 年 6 月に Myriad 事件連邦最高裁判決⁽²⁾が出された。DNA については, これまで「単離された」という文言を付加すれば米国特許法第 101 条の特許保護適格性を満たすと判断されていたが, 今回の判決では「自然界に存在する DNA 断片は天然物であって, 単離したというだけでは保護適格

性をもたない」という判断が示されたため, この判決を受け, 今後は米国では天然 DNA については特許を取得できなくなると考えられる。これは, 自然界に存在する DNA であっても単離されて有用性を有するものであれば特許の対象となりうる日本や欧州とは異なる扱いであり, DNA を用いた研究開発を行い特許権の取得を目指すバイオ産業にとっては, 米国での権利取得について, 対策が急務と考えられる。そこで, バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会では, Myriad 事件最高裁判決とその背景及び同事件判決後の関連訴訟について検討した。

2. Myriad 事件最高裁判決の背景

(1) 分子生物学の進展とオーダーメイド医療

分子生物学の進展により 21 世紀初頭のヒトゲノム計画の終了と共に, ヒトの遺伝情報のほぼ全貌が明らかになってきた。ヒト遺伝子情報には個人のほとんど全ての生命情報が含まれ, さらに遺伝子による個人識別などが可能になったことから, 人類遺伝学の発展に多大の貢献をもたらす一方で, 知的財産権をも含む新たな議論が起こるようになった。

ヒトゲノム計画による DNA 配列の解読や個人で異なる一塩基多型 (SNP) の特定, DNA マイクロアレイ, 次世代型シーケンサーなどによる大量の遺伝情報の取得技術の開発により, 個人と他人の遺伝情報の相違を容易に判別することが可能となった。このよう

な技術の進展によって、個人ごと、あるいは、人種ごとの遺伝的背景や、それによって将来どのような疾患に罹患し、どのような治療薬が有効であり、その後の予後や、再発等の判断ができる可能性が見出されるようになった。そして、得られた情報をもとに個人の治療方法を計画する個別化医療 (personalized medicine) という概念が生まれた。

具体的にはある治療薬がその患者に有効であるかどうか、あるいは投薬量や副作用について見積もることのできる治療薬を用いるのが正しいか、どの程度の投与を行うかという治療計画の作成が可能となる。

これまで医療は疾患を中心として、その原因を探索する過程で治療薬やそれを用いた治療法を確立することが主眼となっており、患者側の事情は二の次のような扱いがなされてきた。しかし、現実には疾患の状態や、治療薬の有効性は患者によって異なり、ある患者には有効な治療薬、治療方法であっても、必ずしも他の患者にとってそれらが有効であるとは限らない。しかしながら、これらについてあらかじめ調べる手段はほとんどなかった。個々人に最適な治療薬、治療方法をあらかじめ知ることのできる個別化医療の重要性は大きい。

(2) がんの遺伝子情報について

得られる個人の遺伝子情報の中には、がんに関する遺伝子情報も含まれ、それらががんに関する遺伝子診断に有用であることが示され、実際にがんに関する遺伝子診断は既に臨床現場で用いられている。特に頻度の高いがんの発症前診断については、がん多発家系症例に対して有効である。例えば、網膜芽細胞腫やウィルムス腫瘍の家系では発症前診断として、その遺伝情報が既に活用されている。一方、がんを高頻度に発症するリ・フラウメニ症候群の家系においても、遺伝子診断として遺伝情報が用いられている。さらに、家族性大腸腺腫症では、すでに、病理診断を行う前にその病気の診断が可能となっている。

米国においては遺伝性非腺腫性大腸がんでは実に100万人が、その原因とされる遺伝的変異有するとみられ、遺伝的性大腸がんの約90%、全大腸がんの約15%がその原因となると考えられている。この遺伝子変異は子宮がん、胃がん、卵巣がん、小腸がん、胆嚢がん、腎臓のがんの発症と相関するとみられ、その遺伝子検査は近い将来実用化されるとみられる。このように遺伝子診断は、近年急速にその技術が進歩し、そ

の遺伝子の変異を調べることによって個別化医療への応用が期待され、また、医薬品の開発の上でも重要な情報を提供するものと期待されている。

(3) BRCA 遺伝子について

乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍として、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, HBOC) が知られる。これは BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の生殖細胞系列での変異によって、乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍である。

BRCA1 遺伝子は、1994年に Miki らによって家族性乳癌と卵巣癌の原因遺伝子として単離された。17染色体長腕上 (17q21) に存在し、24のエキソンから構成され全長約10万塩基の遺伝子である。BRCA1 転写産物の長さは7800塩基であり、精巣、胸腺で強発現、乳腺、卵巣でも発現が認められる。BRCA1 タンパク質は BARD1 (BRCA1-associated RING domain 1) とよばれるタンパク質と RING フィンガードドメインで結合し、RING 二量体型のユビキチンリガーゼを形成し、DNA 二本鎖切断 (DNA double-strand break: DSB) 損傷に対し、ユビキチンリガーゼとして機能すると考えられる。

具体的には BRCA2/RAD51 複合体を動員することによって相同組換え (homologous recombination: HR) による修復を行うと考えられている。また、細胞周期チェックポイント、アポトーシス制御、中心体複製制御などに関与するとも考えられている。

BRCA1 遺伝子の変異は乳がん発症の約5%の原因になっているといわれる。乳がん多発家系では、BRCA1 遺伝子の変異が45%の高頻度で検出される。特に若年性乳がん、および卵巣がんが高い頻度で発症する家系の80%でこの変異が認められる。また、卵巣癌、家族性乳癌家系では80%で BRCA1 遺伝子に変異を認める。

一方、BRCA2 遺伝子は Wooster らにより1995年に単離された。13番染色体の13q12-13に位置し27個のエキソンから構成される。その転写産物の長さは約11000塩基であり、精巣、脾臓、胸腺での発現が認められる。BRCA2 タンパク質は腫瘍抑制タンパク質として機能すると推定されるが、その機能は不明である。核外移行シグナル (NES) および中心体移行シグナル (CLS) を有し、相同的組換え修復経路のきわめ

て重要な分子である RAD51 と相互作用があるとされる。DNA 修復以外にも細胞分裂、中心体の複製に関与すると考えられている。

BRCA1 遺伝子及び BRCA2 遺伝子は Utah 大学、Pennsylvania 大学のグループによってそれぞれ遺伝子クローニングされているが、そのいずれにも Myriad Genetics 社 (Myriad 社) のグループが深く関与している。そして、Myriad 社は一部の乳癌家系においてこれらの遺伝子の変異と乳癌の発症との関係を調べ、特許出願を行っている。

(4) HBOC の個別化医療について

BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子いずれかの変異を持つ場合、その 80% が 70 歳までに乳癌を発症し、BRCA1 遺伝子又は BRCA2 変異遺伝子単独の変異では、それぞれ 40%、20% が 70 歳までに卵巣癌を発症するという解析結果がある。BRCA 遺伝子の変異は、乳がん等の発症と関係の強い遺伝子変異であることから、遺伝子検査は有用であると考えられる。

HBOC の個別化医療では、リスクの高いと考えられる患者・血縁者の BRCA1/2 遺伝子検査についての情報提供をするが、検査前にリスク評価等についての説明、カウンセリングを行い事前の同意を得た後に検査が行われる。遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響を含む過程からなる。さらに検査結果をもとに医療管理方針等が話合われる等のプロセスを経る。

Myriad 社は BRCA1、BRCA2 遺伝子配列、及びそれらの変異検出による乳癌、卵巣癌に罹患する可能性についての検査方法の特許を取得した。そして他社への特許の実施は認めず、遺伝子検査事業を独占実施した。検査料金は高額であった。Myriad 社は BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子の塩基配列を軸に、遺伝子の配列に関する特許をもとに独占的な診断ビジネスを展開してきた。低所得者は診断技術の恩恵に被ることができないという事情が生じた。このことが大きな社会的な問題となり、遂には米国自由人権協会 (ACLU) によって、BRCA1 および BRCA2 遺伝子の特許無効の訴えがニューヨーク州南部地区米連邦地裁に提訴されるという事態に至った。

ACLU の主張は、Myriad 社の特許のうち、物質クレームの対象範囲が広すぎるため、科学的知見や方法論も権利保護の対象となり、安価な方法開発や、他者による参入を阻害するばかりではなく、科学的な進歩

も妨げられるというものである。

一方で、レーガン政権下で強力に推進されたプロパテント政策下では、cDNA の権利範囲は、遺伝子産物の権利範囲にも及ぶ。さらに、その権利範囲はプロテオミクス解析結果であるタンパク質間の相互作用に関する情報、または病気の発症機構等の情報にまで及びかねない。研究開発のインセンティブが喪失する等の弊害も生じ得ることとなる。

以上のような事情が当該訴訟の背景となったと考えられる。

3. Myriad 事件最高裁判決の内容

(1) Myriad 事件最高裁判決 (2013 年 6 月 13 日) の概要

本件は、Myriad 社らが保有する BRCA1 及び BRCA2 ヒト遺伝子に関する特許権に対して、上記経緯によって提起された無効確認訴訟の上告審において、米国連邦最高裁判所が、米国特許法第 101 条の特許保護適格性について、自然界に存在する DNA 断片は天然物であって、単離したというだけでは保護適格性をもたないが、cDNA は自然界に存在するものではないので保護適格性を有する、と判断したものである。

本判断は、これまで長く、自然界において DNA 分子は単離された形で存在しないので、天然の遺伝子と同じ配列を有するものであっても単離精製された DNA は特許保護適格性を有するとしてきた USPTO の実務を覆す判断であり、保護適格性を従来と比較してより厳しく判断しているという点において、Prometheus 米国最高裁判所判決と同じ方向性を示すものといえる。

(2) 事案内容

(i) 無効確認訴訟の提起及び係争対象クレーム

本裁判は、前章に記載のとおり、Myriad 社が他社への特許の実施を認めず遺伝子検査事業を独占するビジネスポリシーをとったため、研究者、医療機関の BRCA1/BRCA2 に関する検査研究や低所得者層が遺伝子検査を受ける機会が阻まれたこと (Myriad 社は、実際に警告を行ったり、訴訟を提起したりしてその独占性を維持していた) 等を問題として、分子病理学協会等の非営利団体と個人らが原告 (上告人) となり、これらを ACLU が代理して、USPTO、Myriad 社らを被告 (被上告人) として、Myriad が有する以下の 7 件の特許権中の 15 の請求項についての無効確認訴訟を

2009年5月12日ニューヨーク南地区連邦地方裁判所に提起したものである。

米国特許第 5,747,282 号 (「282 特許」) の請求項 1, 2, 5, 6, 7 及び 20 (以下にクレーム内容を示す。)

Claim 1 :

An isolated DNA coding for a BRCA1 polypeptide, said polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:2.

Claim 2 :

The isolated DNA of claim 1, wherein said DNA has the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1.

Claim 5 :

An isolated DNA having at least 15 nucleotides of the DNA of claim 1.

Claim 6 :

An isolated DNA having at least 15 nucleotides of the DNA of claim 2.

Claim 7 :

An isolated DNA selected from the group consisting of:
(a) a DNA having the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1 having T at nucleotide position 4056;

(b) a DNA having the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1 having an extra C at nucleotide position 5385;

(c) a DNA having the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1 having G at nucleotide position 5443; and

(d) a DNA having the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1 having 11 base pairs at nucleotide positions 189-199 deleted.

Claim 20 :

A method for screening potential cancer therapeutics which comprises: growing a transformed eukaryotic host cell containing an altered BRCA1 gene causing cancer in the presence of a compound suspected of being a cancer therapeutic, growing said transformed eukaryotic host cell in the absence of said compound, determining the rate of growth of said host cell in the presence of said compound and the rate of growth of said host cell in the absence of said compound and comparing the growth rate of

said host cells, wherein a slower rate of growth of said host cell in the presence of said compound is indicative of a cancer therapeutic.

米国特許第 5,837,492 号 (「492 特許」) の請求項 1, 6, 7

Claim 1 :

An isolated DNA molecule coding for a BRCA2 polypeptide, said DNA molecule comprising a nucleic acid sequence encoding the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:2.

Claim 6 :

An isolated DNA molecule coding for a mutated form of the BRCA2 polypeptide set forth in SEQ ID NO:2, wherein said mutated form of the BRCA2 polypeptide is associated with susceptibility to cancer.

Claim 7 :

The isolated DNA molecule of claim 6, wherein the DNA molecule comprises a mutated nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1.

米国特許第 5,693,473 号 (「473 特許」) の請求項 1

Claim 1 :

An isolated DNA comprising an altered BRCA1 DNA having at least one of the alterations set forth in Tables 12A, 14, 18 or 19 with the proviso that the alteration is not a deletion of four nucleotides corresponding to base numbers 4184-4187 in SEQ ID NO:1.

米国特許第 5,709,999 号 (「999 特許」) の請求項 1

Claim 1 :

A method for detecting a germline alteration in a BRCA1 gene, said alteration selected from a group consisting of the alterations set forth in Tables 12A, 14, 18, or 19 in a human which comprises analyzing a sequence of a BRCA1 gene or BRCA1 RNA from a human sample or analyzing a sequence of BRCA1 cDNA made from mRNA from said human sample with the proviso that said germline alteration is not a deletion of 4 nucleotides corresponding to base numbers 4184-4187 of SEQ ID NO:1.

米国特許第 5,710,001 号 (「001 特許」) の請求項 1

Claim 1 :

A method for screening a tumor sample from a human subject for a somatic alteration in a BRCA1 gene in said tumor which comprises gene comparing a first sequence selected from the group consisting of a BRCA1 gene from said tumor sample, BRCA1 RNA from said tumor sample and BRCA1 cDNA made from mRNA from said tumor sample with a second sequence selected from the group consisting of BRCA1 gene from a nontumor sample of said subject, BRCA1 RNA from said nontumor sample and BRCA1 cDNA made from mRNA from said nontumor sample, wherein a difference in the sequence of the BRCA1 gene, BRCA1 RNA or BRCA1 cDNA from said tumor sample from the sequence of the BRCA1 gene, BRCA1 RNA or BRCA1 cDNA from said nontumor sample indicates a somatic alteration in the BRCA1 gene in said tumor sample.

米国特許第 5,753,441 号 (「441 特許」) の請求項 1

Claim 1 :

A method for screening germline of a human subject for an alteration of a BRCA1 gene which comprises comparing germline sequence of a BRCA1 gene or BRCA1 RNA from a tissue sample from said subject or a sequence of BRCA1 cDNA made from mRNA from said sample with germline sequences of wild-type BRCA1 gene, wild-type BRCA1 RNA or wild-type BRCA1 cDNA, wherein a difference in the sequence of the BRCA1 gene, BRCA1 RNA or BRCA1 cDNA of the subject from wild-type indicates an alteration in the BRCA1 gene in said subject.

米国特許第 6,033,857 号 (「857 特許」) の請求項 1, 2

Claim 1 :

A method for identifying a mutant BRCA2 nucleotide sequence in a suspected mutant BRCA2 allele which comprises comparing the nucleotide sequence of the suspected mutant BRCA2 allele with the wild-type BRCA2 nucleotide sequence, wherein a

difference between the suspected mutant and the wild-type sequences identifies a mutant BRCA2 nucleotide sequence.

Claim 2 :

A method for diagnosing a predisposition for breast cancer in a human subject which comprises comparing the germline sequence of the BRCA2 gene or the sequence of its mRNA in a tissue sample from said subject with the germline sequence of the wild-type BRCA2 gene or the sequence of its mRNA, wherein an alteration in the germline sequence of the BRCA2 gene or the sequence of its mRNA of the subject indicates a predisposition to said cancer.

当初係争対象となった 15 の請求項は、大きく以下の 3 つの類型に分類される。

- ① BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子に関連する単離された DNA という組成物クレーム (282 特許の請求項 1, 2, 5, 6, 7。492 特許の請求項 1, 6, 7。473 特許の請求項 1 の 9 件)
- ② BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の変異の存在を検査する診断方法のクレーム (999 特許の請求項 1。001 特許の請求項 1。441 特許の請求項 1。857 特許の請求項 1, 2 の 5 件)
- ③ 変異した BRCA1 遺伝子を含む形質転換細胞の増殖率を計測して比較することにより癌治療薬候補化合物をスクリーニングする方法クレーム (282 特許の請求項 20 の 1 件)

(ii) 各審級における裁判所の判断の概要

2010 年 3 月 29 日、ニューヨーク南地区連邦地方裁判所は、略式判決により、係争対象となった上記①乃至③のすべての請求項が米国特許法 101 条の保護適格性を有さず無効であるとした。

その控訴審において CAFC は、2011 年 7 月 29 日に、上記②の診断方法のクレームについては抽象的な精神的プロセスのみであって保護対象ではないと判示したが、上記①及び③の請求項については特許保護適格性有りとして第一審の判決を覆した (第 1 次 CAFC 判決)。

これを Prometheus 事件最高裁判決の翌日 (2012 年 3 月 26 日) に連邦最高裁判所が、Prometheus 事件最高裁判決を考慮し再考するよう破棄差戻しとし、同年

8月16日に差戻審においてCAFCは、Prometheus事件最高裁判決に言及しつつも、第1次CAFC判決とほぼ同一内容を判示したものである(第2次CAFC判決⁽³⁾)。ここで、DNAを単離する、すなわち、特定の遺伝子又はヌクレオチド配列を染色体から分離するという行為が最初に当該DNAを単離した個人に特許を付与すべき発明に値するかが中心の争点となった。

本件連邦最高裁判所判決は、上告人(原告)の上訴理由のうち、組成物クレームに関するヒト遺伝子が特許の保護対象たりうるかという問題に限り、再び裁量上訴を認め、判断を示した。したがって最高裁判所において、判断の対象となったのは上記①の9件の組成物クレームのみである。

(3) 下級審における判断

(i) 連邦地方裁判所判決⁽⁴⁾

ニューヨーク南地区連邦地方裁判所は、「天然物(products of nature)」が特許として認められないことはChakrabarty事件最高裁判決⁽⁵⁾を始めとする先例により十分に確立している、発明が、天然物とは「著しく異なる特徴(markedly different characteristics)」を有するとして保護されるためには、新しい、または特有の形状、質、若しくは特性(a new or distinctive form, quality, or property)を有することが求められることを前提に、単離されたDNAという組成物クレーム(①)について、Myriad社らがクレームする単離DNA及びcDNAが天然物と比較して著しく異なる特徴を有していないと判断している。

その理由とするところは、

- ・DNAは「情報の媒体(physical embodiment of information)」であるという独自の特性を有しており、自然の状態のBRCA1/2 DNAとクレームされた単離BRCA1/2 DNA間に存する構造的及び機能的相違点のいずれも、クレームされた単離DNAに「著しく異なる特徴」を与えるものではないこと、
- ・DNAのヌクレオチド配列は自然の状態における生物的機能及び単離DNAの備える有用性の両方に対して、決定的な重要性を有するものであって、DNAの自然な形態及び単離形態においてこの決定的な特徴が保持されていることから、係争対象であるクレームが特許できない天然物であるという結論が導き出されること、
- ・係争対象である組成物クレーム中に含まれるBRCA1/2遺伝子のcDNA分子は、タンパク質を

コードするエクソン部分のみを含むものであって、自然界に存するDNAに見られるイントロン部分を含まないという事実は、これらのcDNAとそれに対応する自然界に存在するDNAとの間に「著しく異なる特徴」を与えるものではない、クレームされたcDNAのコード領域配列は自然の状態のDNAの対応する配列と一致するのみならず、これらのコード領域配列の(イントロンを欠くという)特定の配置は、自然現象であるRNAスプライシングがもたらした結果である、

という各点である。

なお、連邦地方裁判所は、②の診断方法のクレームについては「分析する」または「比較する」という抽象的な精神的プロセスに過ぎず、MOT(machine or transformation test)を充たすものではない、また、③のスクリーニング方法クレームについては基本的な科学原理に対して権利を主張しているものであるとして、その保護適格性を否定している。

(ii) 第2次CAFC判決

第2次CAFC判決は、②の診断方法のクレームについては、連邦地方裁判所同様に抽象的な精神的プロセスであるとして、Prometheus事件最高裁判決に従いその保護適格性を否定し、一方、③のスクリーニング方法クレームについては、Prometheus事件最高裁判決に照らしても、当該クレームは、形質転換細胞を応用する特定のステップを含み単に自然法則を適用する以上のことをしていること、また、特定の遺伝子によって形質転換された宿主細胞等に結び付いておりすべての方法に及ぶものでないことから、保護適格性を有するものと判断している。

組成物クレームである①については、結論としては単離DNA及びcDNAいずれについてもその保護適格性を肯定したが、3人の裁判官の意見は法廷意見、同意意見、反対意見と区々に分かれ、単離DNAが保護適格性を有するという結論は2:1で導かれている。法廷意見の要旨を以下に紹介する。

単離DNA分子を含む組成物についての判断は、Chakrabarty事件最高裁判決とFunk Brothers事件最高裁判決⁽⁶⁾の枠組みによる。人間の介入によって組成物が自然物と比較して「著しく異なる(markedly different)」または「特有の(distinctive)」特徴を備えたかという点について、本件の単離DNAは、特色ある化学構造及び独自性を有し、天然のものと著しく異

なるから、保護適格性のある対象である。

単離 DNA は、自然状態の染色体 DNA の個別の部分を人間の介入によって共有結合を開裂させるか合成するかして得られ、自然状態の DNA と比較して特色ある化学的独自性を与えられたものである。本件特許における単離 DNA は、精製されているだけではなく、化学的に操作されていて、天然物とは著しく異なり、「名前、性格及び用途 (name, character, and use)」において相違するものである。

また、cDNA は自然界に存在する染色体 DNA にみられる非コード領域であるイントロンを欠く点においてより特有の特徴を有するものであって、特許保護性が認められる。

(4) 最高裁の判断

(i) 結論

以上に対して、Myriad 事件最高裁判決の結論は、上述のとおり、自然界に存在する DNA 断片は天然物 (a product of nature) であって、単離したというだけでは保護適格性をもたない、他方 cDNA は自然界に存在するものではないので保護適格性を有するというものである。

本最高裁判決は、単離 DNA の保護適格性、cDNA の保護適格性について、概要、以下のとおり判示している。

(ii) 単離 DNA の保護適格性

Myriad 社らは BRCA1 及び BRCA2 遺伝子にコードされた遺伝情報を作ったものでも変えたものでもない。Myriad 社らの主要な貢献は、染色体 17 及び 13 にある BRCA1 及び BRCA2 遺伝子の正確な位置と塩基配列を明らかにしたことにある。

Chakrabarty 事件最高裁判決は、それまで知られていなかった自然現象ではなく、自然にない製品 (manufacture) または組成物 (composition of matter) が保護適格性を有すると判断して、遺伝子組み換え細菌を特許可能であるとした。当該細菌は、プラスミドの付加とその結果得られた油分解能により「自然のものと著しく異なる特徴 (markedly different characteristics) を有する」とされる新しいものであった。これに対し本件において、Myriad 社らは何も創作していない。重要かつ有用な遺伝子を見つけたものだが、その遺伝子を周囲の遺伝物質から分離することは、発明行為ではない。

発見はそれ自体では米国特許法第 101 条の要件を充

たさない。Myriad 社は BRCA1 及び BRCA2 遺伝子の位置を見出したが、その発見自体は、BRCA 遺伝子を第 101 条の「新規な・・・組成物」としての保護適格性とするものではない。また、膨大な努力だけでは第 101 条の要件を充たすのに十分でない。

(iii) cDNA の保護適格性

cDNA 配列は mRNA から作成されるため、エキソンのみの分子であって、天然に存在するものではない。cDNA は天然に存在する DNA のエキソンを有しているが、それが由来する DNA とは異なるものである。したがって、cDNA は「天然物」ではなく、101 条に基づき特許保護適格性を有する。ただし、大変短い DNA 群は、cDNA を作成する際に除去すべき介入イントロンがない場合があり得る。その場合には、短鎖の cDNA は天然の DNA と区別できないことになる。

(iv) Myriad 事件最高裁判決の射程

本判決は判決文中において、本件は、方法クレーム、BRCA1 及び BRCA2 遺伝子に関する知見を新しく応用する特許、または天然の遺伝子配列を改変した DNA についての保護適格性を扱うものではなく、遺伝子及びそれがコードする情報がただ周辺の遺伝物質から単離されたことのみをもって第 101 条の特許保護適格性を有することにはならないことを判示するのみであると其の射程を明らかにしている。

(v) 係争クレームについての判断

なお、本最高裁判決は、単離 DNA 及び cDNA が米国特許法第 101 条の保護適格性を充たすかという点についての判断を示しているが、個々の係争クレームについての有効性については具体的に判断していない。

(5) Myriad 事件最高裁判決の検討

(i) Prometheus 事件最高裁判決との関係

Myriad 事件最高裁判決は、Prometheus 事件最高裁判決を引用して、科学及び技術研究の基本的なツールとすべき天然物にまで特許の独占性を及ぼすべきではないこと、他方、天然物は特許対象とならないとするルールにも限界があって天然物であるとの解釈を拡大するあまり特許法を骨抜きにはならないことを指摘している。

したがって、本判決は、天然物か発明かの判断にあたって Chakrabarty 事件最高裁判決で用いられた規範を基準としていると考えられるが、そのあてはめにおいて、Prometheus 事件最高裁判決が示した考え方を尊重しているものと思料される。

(ii) Myriad 事件最高裁判決の意義

本判決は、これまでの特許実務において特許による保護の対象であると認められてきた単離された DNA という「組成物」クレームの保護適格性について、判断の対象となった DNA の化学物質としての構造よりも、その「遺伝情報」としての重要性に着目して判断したものである。

本件訴訟が提起された公益的・倫理的背景を反映してか、本判決において連邦最高裁判所は、提示された命題に対する限定的な結論を導いているように見受けられ、タンパク質、微生物、DNA 以外の遺伝子関連物質や改変された DNA 等についての保護適格性については、何にどう着目してどの程度の変化を認めれば天然物に該当せず米国特許法第 101 条に基づく保護適格性が認められるかの具体的な基準を与えるものではない。

実務家としても当面種々判断に苦しむところである。

本判決を受けて米国特許商標庁 (USPTO) は 2014 年 3 月に「自然法則、自然現象及び自然物についての又は自然法則等を含むクレームの保護適格性を決定するためのガイダンス」⁽⁷⁾ を発表しており、現時点で当該ガイダンスに従った審査が行われているが、当該ガイダンスによって、むしろ審査実務における混乱が増しているといえる。現時点で、本判決は、バイオ・ライフサイエンス分野の発明に係る審査実務における大きな混乱の開始点であったといえよう。

4. Myriad 事件最高裁判決の射程に関する AIPLA 弁護士アンケート

米国における実務家が Myriad 事件最高裁判決をどのように受け止めているかを知るため、日本弁理士会バイオ・ライフサイエンス委員会が、米国知的財産権法協会 (AIPLA) のバイオ委員会に依頼して AIPLA 所属のバイオ分野の弁護士に対しアンケートを行った。アンケートは 2013 年 10 月から 12 月に実施され、回答者数は 32 名であった。

結果の概要を以下にまとめて示す。なお、アンケート結果は AIPLA 発行の BIOTECH BUZZ2014 年 1 月号に掲載されている。

* Myriad 事件最高裁判決の射程が DNA 以外の天然物にも及ぶかという問いに対する回答としては、Yes と Maybe を合わせて約 90%。

理由としては、Myriad 最高裁判決の理由付け (天然物かどうか) は DNA に限ったことではない

という意見が多かった。

- * DNA 以外の天然物として、低分子化合物、抗体、タンパク質、微生物、サイトカインのそれぞれについて尋ねた結果、いずれも 101 条拒絶の対象となりうるという回答が多数を占めた。
- * 一塩基多型 (SNP) など変異 DNA であっても、それが天然に存在すれば特許保護適格性がないと判断されるかという問いに対しては、約 85% が Yes または Maybe と回答した。
- * Myriad 最高裁判決後に 101 条拒絶は増えたかという問いに対しては、66% が No と回答した。
- * Myriad 最高裁判決後の USPTO の 101 条に関する審査は一貫しているかという問いに対しては、78% が No と回答した。
- * 101 条拒絶を解消するためには recombinant という文言を付加すれば十分かという問いに対しては、38% が Yes, 22% が No, 41% がわからないと回答した。
- * 101 条拒絶を解消するためには Synthesized という文言を付加すれば十分かという問いに対しては、22% が Yes, 50% が No, 28% がわからないと回答した。
- * DNA ベクターコンストラクトは 101 条を満たすかについては、全員が Yes か Maybe と回答した。
- * 融合タンパク質は 101 条を満たすかについては、全員が Yes か Maybe と回答した。
- * 101 条拒絶を受けないための、天然物に対する改変の例としては、以下の例が挙げられた。
配列の改変、配列の付加、化合物の修飾、形質転換体、抗体の最適化、タンパク質への糖鎖や PEG などの付加、DNA のコドンの最適化、組成物
- * Myriad 事件最高裁判決後に 101 条拒絶を受け、克服に成功した例を尋ねた結果、まだ 101 条拒絶を受けてないか応答したばかりなので成否は不明との回答がほとんどであった。

以上の結果から、AIPLA 弁護士の間では、Myriad 事件最高裁判決の射程が DNA 以外の天然物にも及ぶ可能性が高いという悲観的な意見が多いことが分かった。101 条拒絶を回避するためには天然物と区別する何らかの人為的改変が必要であるとの考えであるが、USPTO 審査官の判断基準も一貫しておらず、まだ、事例も蓄積されていないので、どのような文言を記載すれば天然物と区別でき、101 条の特許保護適格性を満たすかについては、明確な答えは見いだせてい

ないようである。

5. Myriad 事件最高裁判決後の関連訴訟

(1) Myriad 事件最高裁判決後に開始された Myriad 社関連訴訟

本最高裁判決は、この判決によって Myriad 社以外の第三者も BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断を自由に行うことができるようになったことをただちに意味するものではない。上記最高裁判決及びその下級審判決においては、Myriad 社らが保有する BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断法に係る数多くの特許のうちの7つの特許に含まれる15のクレームについてのみの判断がされただけであったからである。

本最高裁判決直後、Ambry Genetics 社及び Gene by Gene 社は Myriad 社とは独立に BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断サービスを開始した。これに対して Myriad 社は2013年7月9日、Ambry Genetics 社及び Gene by Gene 社それぞれに対する特許権侵害訴訟をユタ中央地区連邦地裁に提起した（Gene by Gene 社は後に Myriad 社らと和解）。原告らによれば Ambry Genetics 社らの行為は原告らが有する10の特許に含まれる総計29のクレームに係る特許発明を侵害するものである。それらのクレームは BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断を行うために使用する物（DNA プライマー及びプローブ）及び方法（BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断法）に係るクレームである⁽⁸⁾。その後、Myriad 社は、BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断サービスを開始した GeneDx 社、Invitae 社及び Labcorp 社に対しても特許権侵害訴訟を提起している。

一方、遺伝子診断サービスを業とする企業である Counsyl 社は、2013年9月20日、自らが BRCA1、BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断サービスを開始する予定であるとして、Myriad 社に対し、BRCA1、BRCA2 遺伝子に関する遺伝子診断法に係る Myriad 社らの特許の無効の確認を請求する訴訟をカリフォルニア北地区連邦地方裁判所に提起した。また、遺伝子診断サービスの大手である Quest Diagnostics 社も、10月10日、Myriad 社らの特許の無効の確認を求めて訴訟をカリフォルニア中央地区連邦地方裁判所に提起した。その後、遺伝子診断サービスの開始を発表し

た Quest Diagnostics 社に対し、Myriad 社らは特許権侵害訴訟を提起している。

これら一連の訴訟において争点とされている特許及びクレームはそれぞれの訴訟によって若干の異同があるが、それらが BRCA1 および BRCA2 遺伝子の遺伝子診断法に関する多くのクレームを含むものである点は共通している。

Myriad 社らが Ambry Genetics 社に対して行った予備的差止命令を求める申立てを却下する地裁判決が2014年3月に出された⁽⁹⁾。同判断は、Myriad 事件最高裁判決及び Prometheus 事件最高裁判決に照らして、Myriad 社らが主張するすべてのクレームについてそれらが101条保護適格性を有するか否かについての実質的な疑問（substantial questions）を被告が提出することに成功していると判示した。Myriad 社は、同判断につき CAFC に控訴しており今後の判断が待たれる。

(2) Ariosa Diagnostics v. Sequenom 連邦地裁判決⁽¹⁰⁾

本判決では、自然法則を含む方法クレームの保護適格性が判断されている。Myriad 事件最高裁判決の内容も考慮された最初の地裁判決例であり、方法クレームの保護適格性について厳しい判断を示した例として注目される。

Aria Diagnostics 社（2012年3月に Ariosa Diagnostics, Inc. へ社名変更）は2011年12月、自社の提供する出生前遺伝子診断サービスである「Harmony テスト」が、Sequenom 社が Isis Innovation Limited 社より独占的ライセンスを受けている米国特許第6,258,540号（'540特許）を侵害していない旨の確認訴訟をカリフォルニア州北部地区連邦地裁に提起した。この Harmony テストは、従来の羊水穿刺による胎児細胞の採取といった侵襲的診断（流産の危険性を伴う）とは異なり、妊婦の血液試料から無細胞胎児 DNA（cffDNA）を検出することで、非侵襲的に胎児の染色体異常等を高い確率で診断可能なものであった。

Aria 社による提訴を受けて Sequenom 社は、2012年3月、同地裁に対し、Ariosa 社が同特許を侵害しているとして反訴を提起するとともに、Sequenom 社による侵害行為の予備的差止命令を求める申立てを行った。

ここで、'540特許の代表的な方法クレームである請求項1は以下の通りである。

A method for detecting a paternally inherited nucleic acid of fetal origin performed on a maternal serum or plasma sample from a pregnant female, which method comprises amplifying a paternally inherited nucleic acid from the serum or plasma sample and detecting the presence of a paternally inherited nucleic acid of fetal origin in the sample.

(妊婦由来である母系の血清または血漿サンプルにおいて、胎児由来の父系遺伝核酸を検出する方法であって、前記血清または血漿サンプルから父系遺伝核酸を増幅し、前記サンプルにおける胎児由来の父系遺伝核酸の存在を検出する、方法。)

Myriad 事件最高裁判決以前 (2012 年 7 月) に、同地裁は、'540 特許は特許保護適格性を有しない主題をクレームしているとする Ariosa 社の主張を認める形で、Sequenom 社による予備的差止命令を求める申立てを却下する判断を示した。これを受けて、Sequenom 社は CAFC へ控訴した。

2013 年 8 月、CAFC は、同地裁による '540 特許のクレーム解釈には誤りがあり、また、同地裁は予備的差止命令を発する際の因子の衡量をも誤ったとして上記判決を破棄し、差し戻した。また、破棄差し戻しにあたり CAFC は、同地裁に対し、'540 特許の主題が、Myriad 事件最高裁判決に照らして特許保護適格性を有するものであるかの判断を示すことを命じた。これを受けて同地裁が再審理した結果、Ariosa 社による略式判決の申立てを認め、Sequenom 社によるそれを却下したのが本判決である。

本件の審理において Ariosa 社は、'540 特許の 11 個のクレームについて、「父系遺伝の Cell-free fetal DNA (以下「cffDNA」)」は自然現象 (natural phenomenon) であって、'540 特許はこの自然現象に対し、単に「well-understood, routine, conventional activity in the field」を付加するものに過ぎないから、特許保護適格性を有する主題に関するものではないと主張した。

ここで、cffDNA 自体や、母系の血清または血漿サンプル中での cffDNA の発見については、自然現象であるため特許保護適格性がないことについて、当事者に争いはなかった。そして、'540 特許は、母系の血清または血漿サンプルにおいて父系遺伝の cffDNA を検

出する方法をクレームしていることから、争点は、'540 特許においてクレームされている方法においてこの自然現象に適用されているステップが、クレームを特許可能なものとするのに十分であるか、というものであった。

この争点に対し同地裁は、方法クレームが自然法則や自然現象、抽象的なアイデアを含んでいることを理由に特許保護適格性を有しないことにはならないとした上で、Prometheus 事件最高裁判決の「特許保護適格性を有するためには自然現象等の利用が「発明的コンセプト (inventive concept)」を備えているべきである」との判示を確認した。そして、Prometheus 事件最高裁判決と同様に、クレームされた方法が特許保護適格性を有するには、自然現象等とは別に、「more than “well-understood, routine, conventional activity” previously engaged in by those in the field」を備えていることが必要であるとした。

上述したように、Ariosa 社は '540 特許の 11 個のクレームについて、「父系遺伝の cffDNA」という自然現象に対し、'540 特許は単に「well-understood, routine, conventional activity in the field」を付加するものに過ぎないとの主張を行い、同地裁は、'540 特許の明細書における開示、審査経過および Sequenom 社における専門家の証言から、血漿・血清からの DNA の増幅・検出は本件発明がなされた時点で周知であったと認定した。

一方、Sequenom 社は、cffDNA 自体が特許保護適格性を有しないとしても、その利用は特許保護適格性を有すると主張した。しかしながら同地裁は、最高裁が「自然現象のいかなる利用も特許保護適格性を有する」と述べたことはないとし、「単に従来のステップを付加するのみでは自然現象等に特許保護適格性を与えることはできない」とする Prometheus 最高裁判決の判示を引用し、'540 特許における唯一の「発明的コンセプト」は特許保護適格性を有しない「cffDNA の発見」にあるとして、Sequenom 社の主張を退けた。

また、Sequenom 社は、「本件発明以前には誰も、妊婦の血漿・血清から父系遺伝の胎児 DNA を検出しようとはしなかったのだから、'540 特許による cffDNA の利用は特許性を有する」とも主張したが、同地裁は、本件と同様に自然現象である数学的アルゴリズムを利用した方法の発明の特許保護適格性を否定した Flook 事件最高裁判決⁽¹¹⁾にも言及し、Sequenom 社による上

記主張が正しいと仮定すると、同様の主張は Flook 事件最高裁判決の事案においてもなし得るとし、新たに発見された自然現象等の利用が特許に含まれる唯一のイノベーションである場合には、そのような自然現象等の利用によってクレームが特許保護適格性を有することにはならないとして、やはり Sequenom 社の主張を退けた。

さらに同地裁は、特許保護適格性の判断に際して考慮すべき事項として、クレームが自然現象等の先取り (preempting) の危険性をもたらすものか否かの検討が必要であるとした。

この点に関し、Sequenom 社は、cffDNA を検出する方法が記載された学術文献を提出し、'540 特許のクレームが cffDNA の他のすべての利用を先取りすることにはならないと主張した。一方、Ariosa 社は、Sequenom 社が提出した文献に cffDNA の代替的な検出方法が記載されているとしても、これらの代替的な方法がいずれも実用的で商業的に実現可能なものであるとの立証はなされていないと主張した。これに対し Sequenom 社は、そのような代替的な方法は実用化可能なものであれば足り、商業的に実現可能なものである必要はないと反論した。

同地裁は、代替的な検出方法が商業的に実現可能なものでないならば、自然現象に特許を付与することは自然現象のすべての利用について先取りを認めることになるとして、Sequenom 社の主張を退けた。また同地裁は、'540 特許の発行が 2001 年 7 月であり、それから 12 年が経過しているにもかかわらず、cffDNA を検出するための商業的に実現可能な代替的方法の証拠を提示できていないこと、そして、Sequenom 社が提示した文献が本件特許の発行後 (本件発明完成のずっと後) に頒布されたものであることから、'540 特許による先取りの危険性があるとした。

なお、2013 年 12 月、Sequenom 社は本判決を不服として CAFC へ控訴している。

6. おわりに

Myriad 事件最高裁判決を受けて本年 3 月に USPTO が自然法則等を含むクレームについての審査ガイドランスを公表し、すでにそのガイドランスに従った審査が行われている。しかし、このガイドランスに対しては関係各方面から多くの批判が寄せられている。日本弁理士会も本年 6 月に、ガイドランスの大幅な見直し

を要求する旨のコメントを USPTO に提出している。USPTO は、それらの批判を受けてガイドランスの改定を考慮しているようであるが、現時点で改定の内容や時期は明らかでない。従って、本稿においては、ガイドランスの内容には触れないが、それが Myriad 事件最高裁判決をはじめとする過去の最高裁判決を根拠として作成されているものであることから、ガイドラインの解釈、さらには、バイオ・ライフサイエンス分野の発明に係るクレーム作成や審査対応を適切に行う上で、Myriad 事件最高裁判決をはじめとする諸判決について理解しておくことは極めて重要と思われる。

注

- (1) *Mayo Collaborative Services, v. Prometheus Laboratories, Inc.*, 566 U.S. 132 S.Ct. 1289 (2012) なお、本判決については、月刊「特許」2013 年 5 月号掲載の「Prometheus 事件米国最高裁判決とその影響」(Vol.66, No.7, pp29-46) を参照のこと。
- (2) *Association for Medical Pathology v. Myriad Genetics, Inc.*, 569 U.S. 133 S.Ct.2107 (2013)
- (3) *Association for Molecular Pathology v. USPTO*, 689 F.3d 1303 (Fed. Cir., 2012)
- (4) *Association for Molecular Pathology v. USPTO*, 702 F. Supp.2d 181 (NYSD Fed., 2010)
- (5) *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303 (1980)
- (6) *Funk Brothers Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.*, 333 U.S. 127 (1948)
- (7) 2014 Procedure For Subject Matter Eligibility Analysis Of Claims Reciting Or Involving Laws Of Nature, Natural Phenomena, And/Or Natural Products. 本ガイドランスは、USPTO の web ページで見ることができる。
- (8) 本訴訟において Myriad 社らが主張したクレームは、5,709,999 特許のクレーム 6, 5,747,282 特許のクレーム 6, 16 及び 17, 5,753,441 特許のクレーム 7, 8, 12, 23 及び 26, 5,837,492 特許のクレーム 29 及び 30, 6,033,857 特許のクレーム 4, 5,654,155 特許のクレーム 2 及び 4, 5,705,400 特許のクレーム 2 乃至 7, 6,051,379 特許のクレーム 32 及び 33, 6,951,721 特許のクレーム 5, 並びに、7,250,497 特許のクレーム 3 乃至 8, 11, 14 及び 17 乃至 19 である。
- (9) Memorandum decision and order denying plaintiffs' motion for preliminary injunction. (Case No. 2:13-CV-00640-RJS) (MDL Case No. 2:14-MD-2510)
- (10) *Ariosa Diagnostics, Inc. v. Sequenom, Inc.*, U.S. Dist. LEXIS 156554 (N.D. Cal., 2013)
- (11) *Parker v. Flook*, 437 U.S. 583 (1978)

以上
(原稿受領 2014. 9. 3)

**JPAA
Information**

ヒット商品は こうして 生まれました!


平成26年
改訂版

ヒット商品を支えた知的財産権

「パテント・アトニー誌」で毎号連載しております、「ヒット商品を支えた知的財産権」。

こちらの記事を一冊にまとめた「ヒット商品はこうして生まれました!」の平成26年度改訂版が10月下旬に発行予定です。

是非ご覧いただき、知的財産、更には弁理士への理解を深めていただければ幸いです。



◆本誌をご希望の方は、panf@jpaa.or.jp までご一報ください。

パンフレット「弁理士Info」のご案内

内容

知的財産権制度と弁理士の業務について、イラストや図を使ってわかりやすく解説しています。

一般向き。A4判30頁。

価格

一般の方は原則として無料です。

(送料は当会で負担します。)

問い合わせ/申込先

広報・支援室

e-mail: panf@jpaa.or.jp

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-4-2

電話: 03(3519)2361(直)

FAX: 03(3519)2706

