

# ゲノム創薬の特許保護の現状(1)

～スクリーニング特許を中心として～

三和法律特許事務所

弁理士 中嶋 伸介

2002年5月30日

## 目次

### 1. ゲノム創薬の概略

### 2. ゲノム創薬の特許保護

### 3. 特許保護の問題点

(1) スクリーニング方法の効力の限界

(2) スクリーニング方法特定化合物の特許審査

(3) 日米欧特許庁の対応

### 4. ゲノム創薬の特許保護への対応

(1) 出願時の対応

スクリーニング特定化合物について多くの情報を持っている場合

スクリーニング特定化合物についての情報が少ない場合

スクリーニング情報が全くない場合

(2) 特許後の対応

### 5. むすび

### 6. 文献

## 1. ゲノム創薬の概略

ヒトの全遺伝情報を入手しようとするヒトゲノムプロジェクトは、1990年に始まり、2001年2月のドラフトシーケンス公表により一つの節目を迎えた。これからは、ヒトの持つ全遺伝子が相当なスピードで特定され、その多くの機能が解明されるはずである。すでに産業分野では、遺伝子の発見を基にいち早く新薬を作ろうとしてしのぎを削っている。このような遺伝子情報から新薬を作る流れを「ゲノム創薬」と呼ぶ<sup>1~2)</sup>。

遺伝子の発現産物の中には、薬剤に対して特異的に結合し、薬剤作用の起点となる生体分子(以下、「創薬標的分子」という)になりうるものがある。例えば、G型タンパク質共役型受容体、プロテアーゼ、イオンチャネル、トランスポーターおよび核内受容体と言われるものであり、これまでに約500個の創薬標的分子が見つかった。例えばヒスタミンH<sub>2</sub>受容体という生体分子に、ある薬品が作用すると、胃潰瘍を直すことができる。他にも、ドーパミン受容体(精神神経疾患治療薬の標的分子)やセロトニン受容体(偏頭痛治療薬の標的分子)などがよく知られている。

創薬標的分子は、それ自体が医薬になるものではない。しかし、大量にある医薬品候補化合物(化合物またはペプチド)の中から、薬として効き目のありそうなもの(以下、「リード化合物」という)を選び出すスクリーニング操作の基盤となる点で、非常に重要なものである。これまでは、疾患モデル動物や病原微生物を作り、その培養細胞に対して化合物をランダムにスクリーニングしてリード化合物を発見していた。

ゲノム創薬では、表1に見るように、ゲノム塩基配列の決定にはじまって創薬標的分子の発見、リード化合物のスクリーニングまでの工程が従来の方法と異なる。すなわち、創薬標的分子の探索までは、バイオインフォマティクスやDNAチップ技術を活用する。ヒトゲノムプロジェクト以降の遺伝子機能解析技術の進歩によって、これから数年以内に2000~5000個の創薬標的分子の発見が見込まれる。創薬標的分子に作用するリード化合物の *in vitro* スクリーニングでは、数万種類の化合物を短期間に合成するコンビナトリアルケミストリー<sup>3)</sup>と、化合物の中から薬剤の候補となるリード化合物を迅速に探索するハイスループットスクリーニング技術が、それぞれリード化合物合成時間と薬効評価時間を大幅に短縮する。

さらに、創薬標的分子の立体構造を決定または予測し、その立体構造の解析結果に基づいてリード化合物をコンピュータ上でスクリーニングする *in silico* スクリーニング技術の到来も間近である。

従来の手法を使用した新薬開発では、期間に7～12年、費用に150～300億円を要してきた。ゲノム創薬では、開発期間、投資金額、有効性、安全性等の問題を大幅に改善することが期待される。

表1 ゲノム創薬の流れ

<u>ゲノム創薬の開発プロセス</u>	<u>キーテクノロジー</u>
ゲノム塩基配列の決定	ゲノム塩基配列、EST、cDNAライブラリーなどのデータベースの構築
遺伝子の同定	ホモロジー解析、モチーフ解析
遺伝子の機能解析	発現情報解析、ノックアウト動物、DNAチップ
創薬標的分子の探索	
リード化合物のスクリーニング	in vitro and/or in silico スクリーニング
プロファイル分析	従来手法と同じ
臨床前試験	
臨床試験	
医薬の市販	

ゲノム創薬の初めての成功例が、武田薬品工業株式会社のメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤である<sup>4)</sup>。このMCHが中枢性食欲刺激因子であることは前からわかっていた。そこで武田薬品は、その受容体(SLC1)を見つけだし、さらに自社のケミカルライブラリーをスクリーニングすることで、この受容体と結合するアンタゴニストを見つけ出した。このアンタゴニストは、摂食阻害剤のリード化合物となる。表2に、武田薬品工業株式会社の特許出願をまとめた。

表2 メラニン凝集ホルモン拮抗剤関連の特許出願リスト

No.	出願日	出願番号	発明の名称	公開番号
	H10.12.28	特願平 10-374454	No.1とNo.2の基礎出願	
	H11.4.28	特願平 11-122688		
	H11.9.2	特願平 11-249300		
	H11.9.20	特願平 11-266278	No.4の基礎出願	
	H11.9.20	特願平 11-266298	No.5の基礎出願	
	H11-12.26	特願平 11-357889	No.5の基礎出願	
1	H11.12.27	PCT/99/7376	スクリーニング方法	再表 00/040725
2	H11.12.27	特願平 11-371313	スクリーニング方法	特開 2001-141728
3	H12.2.18	特願 2000-46827	メラニン凝集ホルモン拮抗剤	特開 2001-226269
	H12.4.20	特願 2000-126272	No.5の基礎出願	
	H12.7.17	特願 2000-221055	No.4の基礎出願	
4	H12.9.19	特願 2000-288894	MCH拮抗剤	特開 2002-097138
5	H12.9.20	特願 2000-290357	メラニン凝集ホルモン拮抗剤	特開 2002-003370

## 2 ゲノム創薬の特許保護

出願人は、新規な遺伝子の塩基配列を決定し、その機能を推定した時点で、特許出願を行うのが普通である。その際、包括的な特許を取得しようとして、表3のような態様で特許請求の範囲を記載することが多い。

表3 新規遺伝子に基づく特許出願の記載例

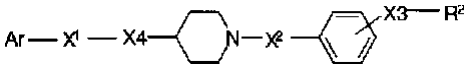
請求項1	の amino 酸配列を有する新規 × × ポリペプチド。
請求項2	該ポリペプチドの部分ペプチド。
請求項3	該ポリペプチドまたは該部分ペプチドをコードする DNA。
請求項4	該 DNA が組み込まれた組換え体ベクター。
請求項5	該組換え体ベクターを保有する形質転換体。
請求項6	該ポリペプチドまたは該部分ペプチドの製造方法。
請求項7	該ポリペプチドを認識する抗体。
請求項8	該ポリペプチドをコードする遺伝子を欠損または一部改変した動物。
請求項9	該ポリペプチドをコードする遺伝子を欠損または一部改変した動物の利用方法。
請求項10	該ポリペプチドまたは該部分ペプチドを用いた該ポリペプチドのリガンド、アゴニスト、アンタゴニストまたは機能修飾物質のスクリーニング方法。
請求項11	該ポリペプチドまたは該部分ペプチドを含有する該ポリペプチドのリガンド、アゴニスト、アンタゴニストまたは機能修飾物質のスクリーニング用キット。
請求項12	該スクリーニング方法またはスクリーニング用キットによって得られる化合物またはその薬理的に許容される塩。
請求項13	該スクリーニング方法またはスクリーニング用キットによって得られる化合物またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬。

しかし、出願した時点で、請求項12～13に示すような、スクリーニング方法で特定される化合物を実際に取得している可能性はかなり低い。特許庁電子図書館で新規遺伝子出願の実体調査したところ、上記したMCH拮抗剤の場合をはじめ、新規遺伝子出願にスクリーニング方法特定化合物を盛り込んだもので実際に化合物まで特定したものはほ

とんどなかった。なお、スクリーニング方法出願における請求項12および13のような、現在開示された発明に基づき将来なされ得る発明に対するクレームを、リーチ・スルークレームという。

出願人は、化合物や医薬を取得した時点で、あらためて化合物特許を取らねばならない。MCH拮抗剤の場合でも、初めてスクリーニング方法を出願してから約1年後に化合物の特許出願を行っている(表4)。

表4 武田薬品工業(株)のスクリーニング方法と化合物特許出願

<p>No.2 スクリーニング方法 最先の優先日:H10.12.28 特開 2001-141728</p>	<p>No.3 MCH 拮抗剤 出願日:H12.2.18 特開 2002-226269</p>
<p>【請求項1】メラニン凝集ホルモン(MCH)もしくはその誘導体またはその塩およびSLC-1またはその塩を用いることを特徴とするMCHまたはその塩とSLC-1またはその塩との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法。</p> <p>【請求項2】MCHもしくはその誘導体またはその塩およびSLC-1またはその塩を含有することを特徴とするMCHまたはその塩とSLC-1またはその塩との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング用キット。</p> <p>【請求項3】請求項1記載のスクリーニング方法または請求項2記載のスクリーニング用キットを用いて得られうる、MCHまたはその塩とSLC-1またはその塩との結合性を変化させる化合物またはその塩。</p> <p>【請求項4】請求項3記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。</p>	<p>【特許請求の範囲】 【請求項1】式(I) 【化1】</p>  <p>[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し; X<sup>1</sup>は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し; X<sup>4</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X<sup>4</sup>はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X<sup>4</sup>は該置換基と結合していてもよく; X<sup>2</sup>は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X<sup>3</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R<sup>2</sup>は塩基</p>

【請求項5】抗肥満薬である請求項4記載の医薬。

【請求項6】配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその塩。

【請求項7】請求項6記載のタンパク質をコードする塩基配列を有するDNAを含有するDNA。

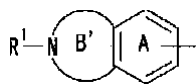
【請求項8】MCHが配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するペプチドである請求項1記載のスクリーニング方法または請求項2記載のスクリーニング用キット。

【請求項9】誘導体が配列番号：2で表されるアミノ酸配列のN末端から第5番目ないし第19番目の配列を含有するペプチドである請求項1記載のスクリーニング方法または請求項2記載のスクリーニング用キット。

(以下、省略)

性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Arが式【化2】



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す]で表される基である請求項1記載の剤。

(中略)

【請求項12】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

(以下、省略)

### 3 特許保護の問題点

#### (1)スクリーニング方法の効力の限界

新規遺伝子出願に盛り込んだスクリーニング方法のクレームが、特許法上、「使用方法」に属するのか「物の生産方法」に属するのかが大きな問題となる<sup>5~9)</sup>。なぜなら、特許法では、「使用方法」と「物の生産する方法」とでは効力が異なり、使用方法では使用後の結果物に効力が及ばないからである。

現在、スクリーニング方法は、使用方法に属するとの見方が大勢である。その根拠として、平成11年7月16日最高裁第二小法廷判決平成10年(オ)第604号<sup>10)</sup>の判決が参考となる。この事件では、原告の医薬品の品質規格検定のために用いられる測定方法：

「動物血漿、血液凝固第 因子活性化剤、電解質、被検物質、から成る溶液を混合反応させ、次いで

該反応におけるカリクレインの生成を停止させるために、生成したカリクレイン活性には実質的に無影響で活性型血液凝固第 因子活性のみを特異的に阻害する阻害剤をカリクレイン生成と反応時間の間に実質的に直線的な関係が成立する時間内に加え、

生成したカリクレインを定量する

ことを特徴とする被検物質のカリクレイン生成阻害能測定法。」

という方法の発明に関する特許権(特許第1725747)に基づき、方法を使用して品質規格を検定した物の製造販売の差止めを請求することはできるか否かが争われた。最高裁判決では、本件方法(上告人・被告の方法)は本件発明(被上告人・原告の特許発明)の技術的範囲に属するのであるから、上告人が上告人医薬品の製造工程において本件方法を使用することは、本件特許権を侵害する行為に当たる。したがって、被上告人は、上告人に対し、特許法一〇〇条一項により、本件方法の使用の差止めを請求することができる。しかし、本件発明は物を生産する方法の発明ではないから、上告人が、上告人医薬品の製造工程において、本件方法を使用して品質規格の検定のための確認試験をしているとしても、その製造及びその後の販売を、本件特許権を侵害する行為に当たるとい  
ことはできないと判示した。

外国でも、似た事件で非侵害の判決が出されている。Bayer AG v. Housey Pharmaceuticals Inc. 事件(D. Del., No. 01-148-SLR, 10/17/01)は、Bayer 社が海外で

製造した製品を米国で輸入販売したところ、Housey Pharmaceuticals, Inc. (現在は ICT Pharmaceuticals, Inc.と改名)が、35U.S.C § 271(g) に基づいて、自社の有する「タンパク質の阻害物質と活性化物質のスクリーニング方法」の4特許(USP No. 4,980,281 など)を侵害していると警告した事件である。(日刊工業新聞 2002年01月10日掲載の記事によれば、日本の医薬メーカーも同様にライセンス契約を求められ、おおかたライセンス契約に応じたものの、いくつかのメーカーは契約を拒否したために訴訟に巻き込まれている。)

Housey 社の‘281特許の請求項1を以下に示す。

- 1 . 物質がタンパク質の阻害剤または活性化剤かどうかを調べる方法であって、該タンパク質の細胞による産生が細胞自体のタンパク質レベル以外の表現型特性の応答変化を誘起し、
  - (a) 前記タンパク質を産生し、前記タンパク質に対する前記表現型の応答を示す第一細胞系を準備し、
  - (b) 前記タンパク質を第一細胞系より低いレベルで産生するか、または前記タンパク質をまったく産生せず、そして前記タンパク質に対する前記表現型の応答より低い程度に示すか、またはまったく示さない第二細胞系を準備し、
  - (c) 前記物質を第一および第二細胞系とともにインキュベーションし、そして
  - (d) 前記物質に対する第一細胞系の表現型の応答を前記物質に対する第二細胞系の表現型の応答を比較する、

工程を含む前記方法。

Bayer 社は、非侵害の確認訴訟を提起した。米国特許法 35U.S.C § 271(g)では、“米国で特許された方法により製造された物(a product which is made by a process patented in the United States)を、権限なく輸入し、もしくは米国内で販売の申出をし、販売し、または使用する行為は、特許の侵害にあたる”と規定している。2001年10月17日、米国デラウェア州連邦地方裁判所は、特許法 § 271(g)に示された方法は、製造方法に限ると判断した。そして、Bayer 社の輸入製品の製造工程にはスクリーニング方法が使われていないので非侵害であると判示した。

したがって、これらの事件の判示事項に鑑みて、請求項8のスクリーニング方法は、効力としてスクリーニングによる特定化合物には及ばない。

(2)スクリーニング方法特定化合物の特許審査

特許庁は、請求項12および13に示すようなスクリーニング方法特定化合物および医薬を記載した出願が増えることに鑑みて、平成12年6月にどのように審査するか考え方を示した(「化学関連分野の運用に関する事例集」、事例10<sup>11)</sup>)。表5に、その要約を示す。

表5 スクリーニング方法特定化合物の特許審査の運用基準

請求項1	<p>次の工程</p> <p>(1)試験化合物をR受容体発現細胞に接触させる工程</p> <p>(2)試験化合物がR受容体を活性化させるか否かを確認する工程</p> <p>を含むスクリーニング方法によって得られたR受容体活性化化合物。</p>
請求項2	<p>請求項1記載のスクリーニング方法によって得られたR受容体活性化化合物を有効成分とする肥満抑制剤。</p>
明細書の記載レベル	<ul style="list-style-type: none"> <li>・R受容体は出願人が初めて発見したものであり、R受容体活性化化合物をスクリーニングする方法、及び、R受容体活性化化合物が肥満抑制効果を奏することは、本出願人が初めて見出したものである。</li> <li>・発明の詳細な説明には、R受容体活性化作用の有無を識別するために実施する、請求項に記載のスクリーニング工程を含む一連の手順、及び、その識別のための判断手法(どの程度受容体が活性化された場合、R受容体活性化化合物とするのかの判断手法)が具体的に記載されている。</li> <li>・実施例として、新規のR受容体活性化化合物X、Y、Zが記載されており、それらがR受容体活性化作用を有することの確認もなされている。</li> <li>・このR受容体の活性化により肥満が抑制されることについては、その薬理的なメカニズムが明細書中に理論的に記載されており、かつ、化合物Xについて、当該薬理効果を奏することが具体的な薬理試験結果と共に記載されている。</li> <li>・X、Y、Z以外の新規化合物については、化学構造についても、製造方法についても記載されていない。</li> </ul>
結論	<p>・所望の性質を特定することのみで、その性質を有する化合物自体を把握す</p>

ることは困難であるため、化学構造等の有効成分を得るための手がかりが記載されていない明細書は、発明の実施に必要な有効成分の入手過程において、無数の化合物を製造、スクリーニングして、当該性質を有するか否かを確認するという当業者に期待し得る程度を超える試行錯誤を求めるものであり、当業者が発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていない。

・これを本願明細書についてみると、化合物を識別するためのスクリーニング方法と、該方法により得られた化合物の具体例としてX、Y、Zは記載されているものの、上記特定の化合物以外の有効成分を得るための化学構造等の手がかりが記載されておらず、かつ、それが出願時に当業者に推認できたものとも認められないので、それら以外の請求項に包含される有効成分を当業者が理解できず、発明の実施にあたり、無数の化合物を製造、スクリーニングして確認するという当業者に期待し得る程度を超える試行錯誤を求めるものである。

・したがって、発明の詳細な説明は、これらの請求項に係る発明を当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されていない。

上記の考え方は、現行の審査基準の枠組み(平成7年5月に公表された「平成6年法改正特許法等における審査及び審判の運用」の運用指針)にある考え方を踏襲したものである。バイオ関連発明のみを特別に扱う理由もないが、発明の開示とその代償としての独占権の付与の均衡が取れているとは言い難い。

### (3) 日米欧特許庁の対応

日本では、上記のように、スクリーニング方法特定化合物および医薬に対する審査の運用が確立したといえる。日本国特許庁は、三極特許庁間でもリーチ・スルークレームの審査に対する考え方を統一するために、三極特許庁間での比較研究調査を促した。その報告はウェブ上で入手することができる<sup>1 2)</sup>

研究報告の中で事例4が、上記の審査事例10に最も近い例である。事例10の要約を表6に示す。

表6 三極特許庁比較

請求項1	配列番号：4からなる、単離精製された受容体。
請求項2	請求項1の受容体のアゴニストを同定するための方法であって、 リード化合物を用意し、 前記受容体を表面上に発現する細胞に、該リード化合物を接触させ、 上記リード化合物が請求項1の受容体を活性化するか否かを判定すること を含む方法であり、請求項1に記載の受容体を活性化する化合物が当該 受容体のアゴニストである、上記方法。
請求項3	請求項2により同定された、単離精製された受容体のアゴニスト。
請求項4	請求項2に記載された方法により同定された受容体のアゴニストを有効成 分とする、肥満治療剤。
明細書の 記載レベル	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本願明細書には、新規性、進歩性(非自明性)の各要件を満たす、あるタンパク質(配列番号4)の単離について説明されている。本願はさらに、当該受容体が肥満の処置に有用である旨、開示している。</li> <li>・本願明細書には、クレームに記載されたものと、その技術的範囲において対応した一連のスクリーニング手順についての、一般的記載がなされている。</li> <li>・明細書は開示されたスクリーニング方法を用いることにより、当該受容体を活性化させる化合物、すなわちX、Y及びZが同定されたことについての、3つの実施例が記載されている。</li> <li>・当該受容体を活性化による、肥満の処置あるいは治療の作用機序について、明細書には論理的な記載がなされている。</li> <li>・in vivo のデータに基づき、少なくとも化合物Xは宿主動物に投与した際に、当該受容体を活性化することができ、そのような投与により、慣用である肥満モデルにおいて総体重の減少が見られることが確認された。</li> <li>・本願には、X、Y及びZ以外の化合物についての構造情報、あるいはX、Y及びZ以外の化合物を製造する方法について、記載されていない。</li> <li>・配列番号4の受容体は動物細胞において発現されているものの、当該受容体を認識する抗体は、実際には生産されていない。</li> </ul>

<p>三庁の見解</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・三庁ともに、請求項3, 4は、化合物X, Y, Z以外については、実施可能要件、明確性等を満たしていないと結論した。</li> <li>・その理由は、<u>請求項の化合物は機能によってのみ定義された一群の化合物を包含しているが、この一群に含まれる化合物の構造的特徴と機能との相関関係が明示されていない。</u></li> <li>・このような関係が出願時の明細書に記載されておらず、または当業者が容易に入手し得る情報に基づいても認識されない場合には、当業者は構造的な定義がなされていない化合物をどのように製造し使用するか理解できない。活性を有するか否かについて、未特定化合物をランダムにスクリーニングすることは過度の実験を要するものである。</li> <li>・特許庁の拒絶理由を解消して特許に導くためには、請求項の化合物を明細書に開示された範囲に限定する必要がある。</li> </ul>
--------------	---

この報告書によって、三極特許庁間でも、スクリーニング方法特定化合物の特許については、スクリーニング方法で将来得られるであろう全ての化合物を実際の同定がなされないまま包括的に主張することはできないという統一見解が示されたことになる。

また、上記報告書は、「スクリーニング方法で特定された化合物」とは「スクリーニングされ得るといふ一種の機能で特定された化合物」を意味することを明確にしたともいえる。そして、この機能に構造的特徴を付加すれば、ある程度広い化合物特許の取得も可能であることも示唆している。米国特許庁は、具体的に開示された受容体のアゴニストがクレームされた方法により検出または同定される化合物の構造を代表するものであることを裏付けるような、客観的証拠の提出により、written description 要件についての拒絶理由が解消する可能性があることもコメントしている。

なお、三極特許庁ともに、実施例に開示された具体的化合物X, Y, Zまで減縮することにより拒絶理由を解消することができると述べている。しかし、この化合物で特許をとってもみても、効力に限界があろう。なぜなら、通常の医薬品開発においては、スクリーニング方法は、リード化合物の選択のためだけにあり、得られるリード化合物が実際に製品化されることはないからである。

#### 4. ゲノム創薬の特許保護への対応

上記したように、新規遺伝子出願時にスクリーニング方法特定化合物をクレームに記載しても、これから得られる化合物のすべてについて包括的特許を取ることは難しい。一方で、特許出願により遺伝子の配列と機能を公知にすれば、技術力や資本力を有する第三者は、スクリーニング用のライブラリーと、コンビナトリアルケミストリーとハイスループットスクリーニング技術を用いて、新たなリード化合物を容易に探索することができる。出願人にとっては、発明の公開の代償に見合う独占的権利の付与を享受できない以上、ノウハウとして発明と秘匿した方がよいとの考えも出てくる<sup>13)</sup>。

このような不利な立場にある出願人は、新規遺伝子出願する際に次善の策を講ずるしかない。出願人の状況に応じた対策を以下にまとめてみた。

##### (1) 出願時の対応

新規遺伝子出願をする時に、出願人がスクリーニング方法特定化合物についての情報をどれだけ持っているかによって、出願戦略が変わってくる。

##### スクリーニング特定化合物について多くの情報を持っている場合

まずは、遺伝子出願時に、スクリーニング特定化合物の情報を多く持っている場合や、出願後の優先期間内に再出願して化合物の情報を付加できる場合を想定する。このような状況は理想であって現状とかけ離れているかもしれない。しかし、スクリーニング技術やバイオインフォマティクスの進歩はめざましいので、将来、遺伝子の取得とリード化合物の取得のタイムラグはかなり解消されるものと思われる。

このような場合、スクリーニング方法特定化合物クレームを、構造的特徴 + スクリーニング機能で表現することが好ましい<sup>14)</sup>。

構造的特徴とは、一般的に、化学構造式を指している。その置換基は、上位概念またはマーカッシュ形式で記載する。化合物がペプチドの場合には、アミノ酸配列で特定し、欠失、置換、挿入の文言を盛り込む。ペプチドの物性(分子量、等電点)での記載も可能である。

一般式を使用した例として、「トロンボポエチン受容体に結合するペプチドおよび化合物」の特許(特許権者: グラクソ・グループ・リミテッド)がある。ただし、この特許は、新規遺伝子出願に含まれたものではなく、既存の受容体に対して作用剤を見つけた例である。

表7に、出願明細書と特許明細書の両クレームを示す。

表7 トロンボポエチン受容体に結合するペプチドおよび化合物

出願明細書(特表平10-507776)	特許明細書(特許第3059218号)
<p>【請求項1】</p> <p>トロンボポエチン受容体に結合する化合物であって、該化合物が：</p> <p>(1)約8000ダルトン未満の分子量であり、</p> <p>(2)IC<sub>50</sub>で表したときの、トロンボポエチン受容体に対する結合親和性が約100µmにすぎないような化合物。</p>	<p>【請求項1】</p> <p>トロンボポエチン受容体に結合し、該受容体を活性化するペプチド又はペプチド擬態化合物であって、該化合物が：</p> <p>(1)約8000ダルトン未満の分子量を有し、</p> <p>(2)IC<sub>50</sub>で表したトロンボポエチン受容体に対する結合親和性が、約100µM以下であり、</p> <p>(3)アミノ酸の配列：X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>  (ここで、X<sub>1</sub>はC,L,M,P,Q,V;X<sub>2</sub>はF,K,L,N,Q,R,S,T又はV;X<sub>3</sub>はC,F,I,L,M,R,S,V又はW;X<sub>4</sub>は遺伝的にコードされる20のL-アミノ酸のうちの何れか;X<sub>5</sub>はA,D,E,G,K,M,Q,R,S,T,V又はY;X<sub>6</sub>はC,F,G,L,M,S,V,W又はY;及びX<sub>7</sub>はC,G,I,K,L,M,N,R,又はVである)  を有する、ペプチド又はペプチド擬態化合物。</p>

出願人は、出願当初、請求項1を分子量+結合親和性という構造的特徴と受容体に結合可能というスクリーニング機能で特定していたが、審査官から発明の特定を求められた。出願人は、明細書に記載しておいたペプチド一般式を付加することで特許を取得できた。これは、発明な詳細な説明に上記の一般式を記載しておいたために、広い権利を取れた例である。(なお、対応米国特許No.6,083,913では、日本出願当初の請求項1で特許化されている。)

一般式などで包括的に記載することが難しいならば、なるべく多くの化合物を列挙しておく必要がある。さらに、具体的化合物を列挙できなくても、リード化合物スクリーニングの

ための化合物ライブラリーまたはペプチドライブラリーやその入手先を知りうる範囲で挙げておくのもよいかもしれない。また、別の疾患の治療薬として確立したものを転用できる場合には、その治療薬全体を記載することも許されると思われる。

#### スクリーニング特定化合物についての情報が少ない場合

現在の多くの遺伝子出願が採用しているように、スクリーニング方法特定化合物をクレームしないか、単にクレームしただけに止める。発明の詳細な説明には、遺伝子出願が産業上利用性の要件を満たす限度で言及する。すなわち、最初から化合物特許を別出願することを想定しているので、前記遺伝子出願には化合物についての中途半な記載は避ける。同業他社に情報を漏らすばかりか、自分の公知事実によって化合物特許の取得を困難にするからである。

一方で、スクリーニング方法によるリード化合物の特定を急ぎ、別途、化合物特許出願を行う。その出願時期が、以下

1. 優先期間以内（遺伝子出願～1年以内）
2. 遺伝子出願の公開前（1年後～1年6月以内）
3. 遺伝子出願の公開後のなるべく早い時期（1年6月以降）

の順で遅れるに従い、後続発明の出現する危険性が高まる。

#### スクリーニング情報が全くない場合

創薬標的分子に対するリード化合物の探索の目処がたつまで、遺伝子出願を留保するのも一考である。現在の過酷な出願競争の中では考えにくいだが、遺伝子特許を取れても最終製品である医薬特許を他社に取られてしまうようなことは絶対に避けねばならない。仮に他社に医薬特許を取られたとしても、実験データの公証によって先使用权を主張できるなどの策をとっておく。

#### (2) 特許後の対応

スクリーニング方法の特許の保護がスクリーニング方法で得られた物に及ばないので、その物への対策が必要になる。例えば、スクリーニング方法の特許のライセンスをする際に、スクリーニング方法を用いた化学物質の売上等をライセンス料に盛り込むことが考えられる<sup>15)</sup>。

スクリーニング方法を用いて得られた医薬品を他社が製造販売した場合、どの程度の損害賠償を請求できるかが問題となる<sup>16~17)</sup>。医薬品の製造販売を行った者がスクリーニング方法を使用したことを証明することはかなり難しい。また、スクリーニングを行った者と医薬品の製造販売を行った者が異なる場合に相当因果関係を証明することも非常に難しい。どういった場合に損害賠償が可能となるかは判例の蓄積を待つ必要がある。

## 5. むすび

スクリーニング特許が現在の特許法制度のもとでは十分な保護を受けられないことを明らかにしつつ、それに対して次善の策をまとめた。

将来に目を向けると、タンパク質立体構造の決定とそれを用いた in silico スクリーニングに関連する特許出願も増えるであろう。それに対する特許庁の審査の運用も明らかにされるであろう。

一方で、治療方法に特許を与えようとする流れができつつある。治療方法の特許化が認められると、ゲノム創薬について、「患者に～の化合物を治療的有効量投与することからなる、×××アゴニストによる 治療方法。」のような記載が可能となる。さらに、バイオインダストリー協会「スクリーニング特許についての考察」<sup>18)</sup>は、特許法上、治療方法のカテゴリーが認められれば、例えば「R受容体を活性化することによる、肥満の抑制方法。」も可能であるとしている。ここでは、有効成分としての化合物の構造等を特定していない。

## 6. 文献

- 1) 日本感性工学会IP研究会「遺伝子ビジネスとゲノム特許」、第5章ゲノム研究の展望第2節ゲノム創薬(経済産業調査会)
- 2) 古谷利夫、増保安彦、辻本豪三「ゲノム創薬、創薬のパラダイムシフト」、(中山書店)
- 3) 特許庁編特許マップ「コンビナトリアルケミストリー」：  
<http://www.jpo.go.jp/ryutu/map/kagaku12/frame.htm>
- 4) 武田薬品工業(株)アニュアルレポート2001：  
<http://www.takeda.com/investor/ar2001j/pdf/ar2001j.pdf>
- 5) 熊谷健一「ゲノム研究成果物の保護のあり方」、ジュリストNo.1193 p57～61 2001.2.1

6) 平井昭光「バイオテクノロジー成果物の保護に関する最近の諸問題(その2)」、知財管理 vol50 No.7 2000 p953～968

7) 大野聖二「ポストゲノム時代の特許戦略 - スクリーニング方法特許を巡る諸問題」、知財管理 vol51 No.9 2001 p1389～1401

8) 平成12年度バイオインダストリー協会知的財産分科会「スクリーニング特許についての考察」:

<http://www.jba.or.jp/katsudou/screening.html>

9) 片山英二「バイオ特許の権利行使 - スクリーニング方法特許にかかわる問題とこれまでのバイオ特許訴訟 -」、バイオテクノロジーの進歩と特許 p111～141(知的財産所編、雄松堂)

10) カリクレイン事件最高裁判決:

<http://courtdomino2.courts.go.jp/schanrei.nsf/VM2/E2D9D23465444A2B49256ABF00269E6F?OPENDOCUMENT>

11) 化学関連分野の運用に関する事例集、事例10:

[http://www.jpo.go.jp/info/kagakusinsa\\_ad\\_1.htm](http://www.jpo.go.jp/info/kagakusinsa_ad_1.htm)。

12) 三極プロジェクトB3b、サーチと審査における相互理解、バイオテクノロジー関連特許の審査運用に関する比較研究報告書 テーマ「リーチ・スルー」クレームについての比較研究:[http://www.jpo.go.jp/saikin/pdf/1312-027\\_b3b\\_reach.pdf](http://www.jpo.go.jp/saikin/pdf/1312-027_b3b_reach.pdf)

13) 前掲7

14) 前掲8

15) 前掲5

16) 前掲7

17) 前掲9

18) 前掲8