

メイヨー判決 *Mayo v. Prometheus*, 566 U.S. 66 (2012)を読む

2022年8月8日
弁護士 渡邊 明彦

はじめに

米国では、自然界の法則を利用する発明に、特許適格性があるかという問題を巡っては、その判断の指針を示している Alice/Mayo ルールが存在している。執筆者自身のここでの当面の関心は、*Mayo v. Prometheus*, 566 U.S. 66 (2012)を理解することにあるが、これらの判決の中で引用される先例として *Gottschalk v. Benson*, 409 U.S. 63 (1972)、今回取り上げるフルック判決 *Parker v. Flook*, 437 U.S. 584 (1978)、そしてディーア判決 *Diamond v. Diehr*, 450 U.S. 175 (1981)について、米国特許法散策第 (7)、第 (8)、そして第 (9) で検討してきた。メイヨー判決で参照されているもう一つの重要な判決は、*Bilski v. Kappos*, 561 U.S. 593 (2010)であるが、これは後ほど検討する。

(Slip Opinion)

OCTOBER TERM, 2011

1

Syllabus

NOTE: Where it is feasible, a syllabus (headnote) will be released, as is being done in connection with this case, at the time the opinion is issued. The syllabus constitutes no part of the opinion of the Court but has been prepared by the Reporter of Decisions for the convenience of the reader. See *United States v. Detroit Timber & Lumber Co.*, 200 U.S. 321, 337.

SUPREME COURT OF THE UNITED STATES

Syllabus

MAYO COLLABORATIVE SERVICES, DBA MAYO
MEDICAL LABORATORIES, ET AL. v. PROMETHEUS
LABORATORIES, INC.

CERTIORARI TO THE UNITED STATES COURT OF APPEALS FOR
THE FEDERAL CIRCUIT

No. 10–1150. Argued December 7, 2011—Decided March 20, 2012

Although “laws of nature, natural phenomena, and abstract ideas” are not patentable subject matter under §101 of the Patent Act, *Diamond v. Diehr*, 450 U.S. 175, 185, “an application of a law of nature . . . to a known structure or process may [deserve] patent protection,” *id.*, at 187. But to transform an unpatentable law of nature into a patent-eligible application of such a law, a patent must do more than simply state the law of nature while adding the words “apply it.” See, e.g., *Gottschalk v. Benson*, 409 U.S. 63, 71–72. It must limit its reach to a particular, inventive application of the law.


Respondent, Prometheus Laboratories, Inc. (Prometheus), is the sole and exclusive licensee of the two patents at issue, which concern the use of thiopurine drugs to treat autoimmune diseases. When ingested, the body metabolizes the drugs, producing metabolites in the bloodstream. Because patients metabolize these drugs differently, doctors have found it difficult to determine whether a particular patient’s dose is too high, risking harmful side effects, or too low, and so likely ineffective. The patent claims here set forth processes embodying researchers’ findings that identify correlations between metabolite levels and likely harm or ineffectiveness with precision. Each claim recites (1) an “administering” step—instructing a doctor to administer the drug to his patient—(2) a “determining” step—telling the doctor to measure the resulting metabolite levels in the patient’s blood—and (3) a “wherein” step—describing the metabolite concentrations above which there is a likelihood of harmful side-effects and below which it is likely that the drug dosage is ineffective, and informing the doctor that metabolite concentrations above or below

本事件の当事者は、

Mayo Collaborative Services 社と Prometheus Laboratories である。Mayo Collaborative Services は、わが国でも有名な医療機関であるメイヨー・クリニック (Mayo Clinic) を親組織とする非営利団体 Mayo Foundation for Medical Education and Research の子会社である営利団体であり、診断 (diagnostic –この場合の diagnostic は、「検査」の方が適切であろう。以下、同じ。) サービスを提供する診断検査機関 (diagnostic testing lab) である。Mayo Collaborative Services は「Mayo Medical Laboratories」という名称で、58 営業所、従業員 3,200 名で全世界的に事業を営んでいる。

Prometheus 社は、消化器および癌の分野の特殊製薬および診断 (diagnostics) 会社であり、診断キットを販売するとともに、診断検査機関として診断サービスを提供している。

本件で問題となった特許は、対象となった特許は、U.S. Patents 6,355,623 と U.S. 6,680,302 である。

 US006355623B2	
(12) United States Patent Seidman et al.	(10) Patent No.: US 6,355,623 B2 (45) Date of Patent: *Mar. 12, 2002
(54) METHOD OF TREATING IBD/CROHN'S DISEASE AND RELATED CONDITIONS WHEREIN DRUG METABOLITE LEVELS IN HOST BLOOD CELLS DETERMINE SUBSEQUENT DOSAGE	
(75) Inventors: Ernest G. Seidman, Côte St. Luc; Yves Théorêt, Montreal, both of (CA)	
(73) Assignee: Hopital-Sainte-Justine, Montreal (CA)	
(*) Notice: This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2). Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.	
(21) Appl. No.: 09/288,344	
(22) Filed: Apr. 8, 1999	
Related U.S. Application Data	
(60) Provisional application No. 60/101,714, filed on Sep. 24, 1998.	
(51) Int. Cl.7	A61K 31/70
(52) U.S. Cl.	514/45; 514/47; 514/48; 514/262; 514/391; 514/395
(58) Field of Search	514/45, 47, 48, 514/262, 391, 395
<small>Andersen et al., "Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency," <i>Acta Paediatr.</i>, 87:108-111. Balis et al., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Methotrexate and Mercaptopurine in Children With Lower Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Joint Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Branch Study," <i>Blood</i>, 92(10):3569-3577 (1998). (Nov. 15, 1998). Bergan et al., "Patterns of Azathioprine Metabolites in Neutrophils, Lymphocytes, Reticulocytes, and Erythrocytes: Relevance to Toxicity and Monitoring in Recipients of Renal Allografts," <i>Ther. Drug Monit.</i>, 19:502-509 (1997). Bergan et al., "Monitored High-Dose Azathioprine Treatment Reduces Acute Rejection Episodes After Renal Transplantation," <i>Transplantation</i>, 66(3):334-339 (1998). (Aug. 15, 1998). Black et al., "Thiopurine Methyltransferase Genotype Predicts Therapy-Limiting Severe Toxicity from Azathioprine," <i>Annals of Internal Medicine</i>, 129(9):716-718 (1998). (Nov. 1, 1998). Bökkerink et al., "6-Mercaptopurine: Cytotoxicity and Biochemical Pharmacology in Human Malignant T-Lymphoblasts," <i>Biochem. Pharm.</i>, 45(7):1455-1463 (1996). Bostrom and Erdmann, "Cellular Pharmacology of 6-Mercaptopurine in Acute Lymphoblastic Leukemia," <i>The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i>, 15 (1):80-86 (1993). Cattan et al., "6-Mercaptopurine pharmacokinetics and blood lymphocyte subpopulations in patients with Crohn's disease treated with azathioprine," <i>Gastroenterol. Clin. Biol.</i>, 22:160-167 (1998). Chan et al., "Azathioprine Metabolism: Pharmacokinetics of 6-Mercaptopurine, 6-Thiouric Acid and 6-Thioguanine Nucleotides in Renal Transplant Patients," <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 30:358-363 (1990).</small>	

上のページから分かるとおり、特許権者はカナダで最大の母子センターであり、北米で最も重要な4つの小児科センターの1つである Hopital-Sainte-Justine (カナダ) である。(Wiki より引用)

本件訴訟は、

(1) District Court decision (No. 04-CV-1200, 2008 WL 878910 (S.D.Cal. Mar. 28, 2008))

連邦地方裁判所における訴訟および判決 (特許無効) (ただし、判決内容は控訴審の判決文中の引用でしか知り得ない) (「地裁判決」)

(2) First Federal Circuit decision (581 F.3d 1336 (Fed. Cir. 2009))

第一審の特許無効の判決に対する控訴審および判決（特許有効）（控訴審判決 I）

(3) Remand and second Federal Circuit decision (628 F.3d 1347 (Fed. Cir. 2010))

Mayo の裁量上訴申立に続く破棄差戻後の控訴審および判決（特許有効）（控訴審判決 II）

(4) Supreme Court decision

Mayo の再度の裁量上訴申立および判決（特許無効）（「本件判決」、あるいは「メイヨー判決」と呼ぶ）

という複雑な経路を辿っている。

メイヨー判決については、わが国でも多数の評釈・解説がすでに出されており、その中には同判決全文の翻訳もある。そして、メイヨー判決については、「代謝物を利用した治療方法の特許適格性」とか、「患者に対する投薬量を決定する方法（process）のクレーム（請求項）の特許性」というように、「薬剤の投与（量）」に注目する記事が多かったが、他方で、メイヨー判決はビジネス方法—パーソナライズド・メディシン、—に関する争いであるとの指摘もある。本稿は、本件判決が、「薬剤の投与量」ではなく、「投与量の影響を受ける患者を識別するサービス」ないし「パーソナライズド・メディシン」であったという面に焦点を当ててみたい。

1. 問題の所在

まず、本件での問題の所在を、本件判決の用語の解説を兼ねて確認しておきたい。

The patents before us concern the use of thiopurine drugs in the treatment of autoimmune diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis. When a patient ingests a thiopurine compound, his body metabolizes the drug, causing metabolites to form in his bloodstream. Because the way in which people metabolize thiopurine compounds varies, the same dose of a thiopurine drug affects different people differently, and it has been difficult for doctors to determine whether for a particular patient a given dose is too high, risking harmful side effects, or too low, and so likely ineffective.

当裁判所に出頭している当事者は、クローン病（Crohn's disease）および潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis）のような自己免疫疾患の治療に用いられるチオプリン製剤の使用に関係している。患者がチオプリン化合物を消化すると、当該薬剤は体内で代謝され、代謝物が血流中に生ずる。チオプリン化合物を代謝する方法が個人によって異なるため、同じ用量のチオプリン製剤を服用しても、その効果は人によって様々であり、医師が、特定の患者について、ある用量が多すぎて有害な副作用のリスクを生じさせるか、あまりに少なすぎて有効で

ないかを決定することは、困難であった。

備考：(1) 「チオプリン製剤 (thiopurine drugs) とは、一般名アザチオプリン (日本での販売名：イムラン) およびメルカプトプリン水和物 (Mercaptopurine Hydrate) である。チオプリン製剤 (thiopurine drugs) は、炎症性腸疾患を始め、白血病、リウマチ性疾患、臓器移植後の治療に効能効果が認められた安価かつ有用な薬剤であり、日本国内で広く使用されている。(2) メルカプトプリン水和物散は、ロイケリン散 10%の販売名で販売されている。アザチオプリン (Azathioprine (AZP)) は免疫抑制薬の一つのプロドラッグであり、グルタチオンなどと反応して、メルカプトプリンを生成する。メルカプトプリンはチオプリン的一种である。(3) アザチオプリンは、1948年に、ジョージ・ヒッチングスらが代謝拮抗物質の研究中に発見した。1952年にガートルード・エリオンらがヒポキサンチンから 6-メルカプトプリンを合成している。(4) メルカプトプリンは、1948年に、ジョージ・ヒッチングスらが代謝拮抗物質の研究中に発見した。1952年にガートルード・エリオンらがヒポキサンチンから 6-メルカプトプリンを合成している。(5) 自己免疫疾患 (Autoimmune disease) とは、異物を認識し排除するための役割を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を起こす、免疫寛容の破綻による疾患の総称である。(6) 代謝 (metabolism) とは、生命が生命維持のために生体内で化合物を合成することであり、代謝によって産生される化合物を代謝物 (metabolite) という。

At the time the discoveries embodied in the patents were made, scientists already understood that the levels in a patient's blood of certain metabolites, including, in particular, 6-thioguanine and its nucleotides (6-TG) and 6-methyl-mercaptopurine (6-MMP), were correlated with the likelihood that a particular dosage of a thiopurine drug could cause harm or prove ineffective. See U. S. Patent No. 6,355,623, col. 8, ll. 37-40, 2 App. 10. ("Previous studies suggested that measurement of 6-MP metabolite levels can be used to predict clinical efficacy and tolerance to azathioprine or 6-MP" (citing Cuffari, Théorêt, Latour, & Seidman, 6-Mercaptopurine Metabolism in Crohn's Disease: Correlation with Efficacy and Toxicity, 39 Gut 401 (1996))). But those in the field did not know the precise correlations between metabolite levels and likely harm or ineffectiveness. The patent claims at issue here set forth processes embodying researchers' findings that identified these correlations with some precision.

本件特許で実施化されている発明が行われた時点で、科学者は、殊に、6-チオグアニン (6-thioguanine (6-TG)) およびそのヌクレオチド (6-チオグアニン・ヌクレオチド (6-thioguanine nucleotides)) ならびに 6-メチル-メルカプトプリン (6-methyl-mercaptopurine (6-MMP)) を含む一定の代謝物の患者の血中の水準と、特定の用量のチオプリン製剤が害を引き起こしたり、有効でなくなる 蓋然性 (likelihood) と相関関係があると理解していた。米国特許番号第 6,355,623、第 8 カラム、37 行~40 行、別紙 10 (「これまでの研究は、6-MP

代謝物の水準の測定値が、アザチオプリンまたは 6-MP の臨床上の有効性および忍容性を予知するために利用可能であると示唆していた (Cuffari, Théorêt, Latour, & Seidman, 6-Mercaptopurine Metabolism in Crohn's Disease: Correlation with Efficacy and Toxicity, 39 Gut 401 (1996)を引用) しかし、当業界における関係者は、代謝物の水準と害および有効性喪失との間の精密な相関関係について知らなかった。ここで問題となっている本件特許のクレームは、これらの相関関係をいくらかの精度をもって発見した研究者の知見を実施化する過程を規定するものである。

備考：(1) 免疫介在性胃腸障害 (immune-mediated gastrointestinal disorder) は、「Inflammatory bowel disease (IBD) with the primary two forms, Crohn's disease and ulcerative colitis, has been considered as immune-mediated disorders (IMDs). IMDs, however, consist of a wide spectrum of gastrointestinal (GI) and extraintestinal disorders, in addition to the classic forms of IBD.

Dysregulated innate and adaptive immunities are involved in IMDs. For example, abnormal innate immunity plays a major role in the pathogenesis of autoinflammatory diseases, while dysregulated adaptive immunity exerts the role in autoimmune enteropathy. There are overlaps in etiopathogenetic pathways, clinical presentations, endoscopic features, and histologic characteristics between classic IBD, autoimmune disorders, and autoinflammatory disorders. IMDs can be triggered by factors, such as bowel altering surgery and certain medications. Immune checkpoint inhibitors are known to cause IBD-like, immune-mediated colitis. The association between GI IMDs and extraintestinal IMDs is mutual and multi-perspective.」 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155819/> (2) 作用機序：メルカプトプリン是对應するリボ核酸に変換される。すなわち 6-MP リボ核酸はプリン核酸の生合成と代謝を阻害する。そのことにより、DNA と RNA の合成とそれらが関与する機能を阻害する。」(Wikipedia) (3) 「6-TGN (6-チオグアニン ヌクレオチド) は、急性リンパ球性白血病など血液系悪性腫瘍の治療に用いられる 6-MP (6-メルカプトプリン) と、クローン病など炎症性腸疾患の治療に使われる AZP (アザチオプリン) の活性代謝産物である。6-MP と AZP は、プリン体代謝のサルベージ回路に位置する HGPRT (ヒポキサンチン・グアニン ホスホリボシルトランスフェラーゼ) によって TIMP (6-チオイノシン 1 リン酸) に変換され、さらに細胞内で 6-TGN に代謝される。6-MP には、この他にも TPMP (チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ) によって 6-MMP (6-メチルメルカプトプリン) に達する経路が存在する。6-TGN には毒性があるため骨髄抑制や出血など重篤な副作用を起こす可能性があり、また、不活性代謝物とされる 6-MMP も高濃度の場合は肝毒性を起こすことがある。

<https://data.medicence.co.jp/guide/guide-02090003.html> (3) 「6-メルカプトプリン (6-MP) やアザチオプリン等のチオプリン薬の作用発現には 6-thioguanine nucleotides (TGNs) の赤血球中濃度が指標として用いられる。また、副作用発現には 6-methyl mercaptopurine (6-MMP) が関連するとの報告がある。(4) 6-MP 代謝物濃度を時系列的に測定し、投与量や検査値変動との関連性が検討するには、6-MP を服用中の患者より末梢血を採取し、赤血球を分取する。また白血球より DNA を抽出する。得られた赤血球中の TGNs および 6-MMP 濃度、白血球 DNA 中の deoxy thioguanosine 量 (DNA_dTG) の測定を UHPLC-MS/MS を用いて行う。

<https://data.medicence.co.jp/guide/guide-02090003.html> (3) 「6-メルカプトプリン (6-MP) やアザチオプリン等のチオプリン薬の作用発現には 6-thioguanine nucleotides (TGNs) の赤血球中濃度が指標として用いられる。また、副作用発現には 6-methyl mercaptopurine (6-MMP) が関連するとの報告がある。(4) 6-MP 代謝物濃度を時系列的に測定し、投与量や検査値変動との関連性が検討するには、6-MP を服用中の患者より末梢血を採取し、赤血球を分取する。また白血球より DNA を抽出する。得られた赤血球中の TGNs および 6-MMP 濃度、白血球 DNA 中の deoxy thioguanosine 量 (DNA_dTG) の測定を UHPLC-MS/MS を用いて行う。

<https://confit.atlas.jp/guide/event-img/pharm142/27PO1-am2-78/public/pdf?type=in>

2. Prometheus 社の提供する診断サービスの実施方法

Prometheus 社のサイトでは、この診断サービスは、現在でも以下のように提供されている。
<https://www.prometheuslabs.com/disease-tests/thiopurine-metabolites>



Results can be used as an aid in optimization of ongoing dosing of thiopurines in order to reach and maintain a desired clinical response.

Sample insurance correspondence for PROMETHEUS® Thiopurine Metabolites

- [Prior Authorization Request](#)
- [Letter of Appeal](#)
- [Letter of Medical Necessity](#)

実際には、このテストは Quest Diagnostics 社に委託されているようで、その内容は次のとおりである。

<https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-detail/90808/?cc=AMD>

Test Details															
Includes ASCA IgA ELISA; ASCA IgG ELISA; Anti-OmpC/ia IgA ELISA; Anti-CB1r1(a) ELISA; Anti-I2 ELISA; IFA Perinuclear Pattern; DNase Sensitivity; R702W (C2104T) Mutations; G908R (Q2722C) Mutations; L1007fs (3020insC) Mutations															
Methodology DNA Probe • Indirect Immunofluorescence Assay • Nucleic Acid Amplification (NAT) • Interpretation • Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)															
Reference Range(s) See Laboratory Report															
LOINC Codes The Result and LOINC information listed below should not be used for electronic interface maintenance with Quest Diagnostics. Please contact the Quest Diagnostics Connectivity Help Desk for more information at 800-697-9302.															
NOTE: The codes listed in the table are not orderable Test Codes															
<table border="1"><thead><tr><th>Result Code</th><th>Result Name</th><th>LOINC Code</th><th>Component Name</th></tr></thead><tbody><tr><td>90808</td><td>Prometheus(R) Crohn's Prognostic</td><td></td><td>Pending assignment</td></tr><tr><td>ASTMRCVD</td><td>Results Received</td><td>19146-0</td><td>Referral lab test results</td></tr></tbody></table>				Result Code	Result Name	LOINC Code	Component Name	90808	Prometheus(R) Crohn's Prognostic		Pending assignment	ASTMRCVD	Results Received	19146-0	Referral lab test results
Result Code	Result Name	LOINC Code	Component Name												
90808	Prometheus(R) Crohn's Prognostic		Pending assignment												
ASTMRCVD	Results Received	19146-0	Referral lab test results												
Preferred Specimen(s) 2 mL serum collected in a red-top tube (no gel) --and-- 2 mL whole blood collected in an EDTA (lavender-top) tube															
Minimum Volume 2 mL															
Collection Instructions Specimens must be labeled with patient's name and date of collection. Unlabeled specimens will not be accepted for testing. Serum and EDTA whole blood specimens must be shipped together in the same container. Shipment within 7 days of collection and storage at or below room temp is recommended. Shipping room or refrigerated temperature is acceptable. DO NOT FREEZE SPECIMENS.															
Transport Temperature Refrigerated (cold packs)															
Specimen Stability Room temperature: 7 days Refrigerated: 7 days Frozen: Unacceptable															
Reject Criteria Specimens will be rejected if whole blood and serum are not drawn and received together															

Prometheus 社から提供される採血管に採取した血液検体を検査機関に送付する。検査機関は、送付された検体にもとづき診断を行い、結果を報告する。

日本の文献中に「Mayo Collaborative Services and Mayo Clinic Rochester (以下”Mayo”)は Prometheus の販売する当該特許を基にした検査キットを購入し、使用していた。」というような解説があるが、これは誤りであろう。

最近の文献では、「Prometheus 社は、患者の血液中のチオプリン代謝物を測定する方法の特許をライセンス契約し、その方法に基づくキットを作成しました。このキットは医師や病院に購入されました。基本的に、キットが使用されると、それは Prometheus 社に送り返さ

れ、Prometheus 社が患者にとって最適の投与量を計算します。」のように紹介されている。
https://www.ondatechno.com/jp/patent_media/patent/patent-foreign/p4669/

3. 最適投与量と Prometheus 社の提供するサービスとの関係

(a) 問題の所在－「最適投与量」

ある文献では、「薬が患者に投与されると薬は体内で代謝され、その薬効成分（代謝物）が疾患部分に作用して治療効果が生まれる。ところが、人体内での代謝レベルは患者の体調や体質によって異なるので、患者毎の最適投与量の決定は難しい。投与量が多ければ副作用の心配があり、少なければ薬効が期待できない。本件で争われたのは、クローン病などの消化器系自己免疫疾患治療薬「チオプリン」の最適投与量の決定方法に関する米国特許2件である。」との紹介がある。

「最適投与量」、「至適投与量」、「至適用量」とは、「投薬治療における、最適な用量（投与量）のこと。患者に医薬品（薬物）を投与した場合に、十分な効果が得られ、なおかつ、副作用も小さい（あるいは大きくない）とされる投与量」のことであり、「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」について（平成6年7月25日薬審第494号）にあるように、「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係」として把握される。

より具体的には、薬物動態学の、ADME（アドメ）、つまり吸収（Absorption）・分布（Distribution）・代謝（Metabolism）・排泄（Excretion）という、体内に入った薬がたどる4つの過程を考えていくこと、疾患や対象者の個性（年齢や体の状態など）を前提に「薬剤が人体に及ぼす作用」にフォーカスする薬力学の助けをかりて、新医薬品の承認のために行われる。これらは、治験参加者（被験者）という集団を用いて、用量—反応関係を把握する。

2. 用法及び用量

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg 相当量

— 8 —

V. 治療に関する項目

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg 相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

(b) Prometheus 社の提供するサービス

Clinical Significance

Prometheus® Crohn's Prognostic - This test combines proprietary serologic and genetic (serogenetic) markers in a logistic regression model to provide individualized probabilities for developing disease complications after diagnosis in patients with Crohn's disease. This test may allow physicians to stratify their CD patients according to their risks of developing complications over time and personalize the disease treatment plan for the patients.

Prometheus 社は、「独自の血清学及び遺伝子（血清遺伝子）マーカを組み合わせるロジスティクス回帰分析で用い、クローン病と診断された患者が、疾病合併症を発現する個別化された確率を提供する。」

したがって、Prometheus 社の提供する診断サービスは、新薬承認のための「至適投与量」等の決定とは異なることになる。

4. メイヨー判決の論理

I. U.S. Patents 6,355,623 のクレーム

We claim:

1. A method of optimizing therapeutic efficacy for treatment of an immune-mediated gastrointestinal disorder, comprising:

(a) administering a drug providing 6-thioguanine to a Subject having Said immune-mediated gastrointestinal disorder; and

(b) determining the level of 6-thioguanine in said Subject having Said immune-mediated gastrointestinal disorder,

wherein the level of 6-thioguanine less than about 230 pmol per 8×10^{10} red blood cells indicates a need to increase the amount of Said drug Subsequently administered to Said Subject and

wherein the level of 6-thioguanine greater than about 400 pmol per 8×10^{10} red blood cells indicates a need to decrease the amount of Said drug Subsequently administered to Said Subject.

本件特許のクレームは、(a) 特定の用量のチオプリン製剤を投与して、体内で代謝させ、6-チオグアニン（6-thioguanine (6-TG)）およびそのヌクレオチド（6-チオグアニン・ヌクレオチド (6-thioguanine nucleotides)）ならびに 6-メチル-メルカプトプリン（6-methyl-mercaptopurine (6-MMP)）を得る（投与段階）、(b) それら代謝物を含む患者の血中の水準を決定（決定段階）する。特定の用量のチオプリン製剤が害を引き起こしたり、有効でなくなる 蓋然性 (likelihood) と相関関係があることが知られている（自然法則）が、6-チオグアニンの赤血球中の濃度が、230 pmol per 8×10^{10} を下回る場合は、チオプリン製剤の投与を増やし、反対に、6-チオグアニンの赤血球中の濃度が、400 pmol per 8×10^{10} を超える場合は、チオプリン製剤の投与を減らす、免

疫介在性胃腸障害の治療効率を最適化する方法。

II. The claim before us presents a case for patentability that is weaker than the (patent-eligible) claim in *Diehr* and no stronger than the (unpatentable) claim in *Flook*.

本件判決は、本件特許のクレームは、「ディーア特許のクレームより、特許適格性の点では弱く、フルック特許のクレームよりは強い」と位置づける。

ディーア特許、ディーア判決については、「**米国特許法散策(7)ディーア判決 *Diamond v. Diehr*, 450 U.S. 175 (1981) を読む**」で検討しており、フルック特許、フルック判決については、「**フルック判決 *Parker v. Flook*, 437 U.S. 584 (1978) を読む**」で、検討した。

確かに、ディーア特許では、アレニウスの方程式を利用しているが、その実体は金型の温度を継続的に測定して、必要な熱量を供給するというものである。また、フルック特許にあっては「指数平滑法」を用いているが、出発点となるパラメーター（初期値）は人間により arbitrarily に指定されるものであったが、「6-チオグアニンの赤血球中の濃度の、230 pmol per 8×10^6 、400 pmol per 8×10^6 」は、代謝物の濃度と、免疫介在性胃腸障害の合併症の相関関係をいくらかの精度をもって発見した、研究者の知見を実施化したものであり、客観性があると言える。

III. 「6-チオグアニンの赤血球中の濃度、
230 pmol per 8×10^6 、400 pmol per 8×10^6 」の意義

「6-チオグアニンの赤血球中の濃度が、400 pmol per 8×10^6 を超える」場合は、チオプリン製剤が過剰に投与されており、疾病合併症を引き起こす蓋然性が高くなり、「6-チオグアニンの赤血球中の濃度が 230 pmol per 8×10^6 を下回る」場合は、チオプリン製剤の投与不足を意味するというのは、自然法則を利用してはいるが、当該発明に特許適格性を与える inventive step は見られない。また、400 pmol per 8×10^6 、230 pmol per 8×10^6 も目安に過ぎず、これらのパラメーターに特許性を認めると、メイヨーの用いた 400 pmol per 8×10^6 も特許権の侵害になるように、将来の技術進歩を阻害するおそれがある。

以上のとおり、メイヨー判決で米国連邦最高裁判所は、Prometheus 特許の特許適格性を否定した。

(以上)