

再生医療関連ビジネスの現状と 再生医療関連発明の保護について

バイオテクノロジー委員会
第 1 小委員会*

抄 録 先端医療の一つである再生医療について、欧米でのビジネスの現状を調査するとともに、そのビジネスをサポートする発明の三極での保護の実態を比較することにより、特許制度による保護の現状を解析した。とくに日本の再生医療ビジネスの特許保護が、欧米と比較して十分かどうかを検討し、日本における再生医療に関する特許制度上の問題点について考察した。

目 次

1. はじめに
2. 再生医療ビジネスの現状とそのビジネスを保護する特許
3. 考 察
 3. 1 再生医療関連発明の保護に関する問題点
 3. 2 再生医療関連発明の審査の現状における問題点
4. おわりに

1. はじめに

先端医療に関しては、人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell; 以下、iPS細胞という)に関する研究をはじめとして世界的に競争が激化しており、先端医療関連発明の権利獲得についてもこの傾向は同様である。

先端医療の中でも再生医療には、細胞組織という構造が極めて複雑でかつ変化する物を取り扱う、細胞組織の人体からの採取あるいは人体への移植といった人体が関わるプロセスを含む、などといった特徴があり、これまでの低分子医薬品を用いた医療とは大きく異なっている。低分子医薬品と異なり、細胞組織は「物」

としての特定が難しく、また、人体に関わる工程は例え革新的技術であっても医師の治療行為と重なってしまう可能性がある。このように再生医療は、これまで我が国の特許制度で想定されていた医薬品の範疇を超えた新たな医療分野であり、今後、再生医療技術が適切に保護されることで、再生医療を如何に十全に発展させることができるのかが問われている。

この状況のなか、政府は、知的財産戦略本部知的財産による競争力強化専門調査会 先端医療特許検討委員会において、再生医療を含む先端医療における適切な特許保護について検討を行い、平成21年5月29日に「先端医療分野における特許保護の在り方について」をとりまとめた。

この検討の中で、先端医療分野の特許保護に係る我が国の取り組むべき課題として、(1) 審査基準における特許対象の明確化が必要、(2) 特許対象範囲の見直しが必要、(3) 研究者等に対する先端医療特許取得への十分な支援が必要、という3点が挙げられた。これを踏まえて

* 2009年度 The First Subcommittee, Biotechnology Committee

関連する特許・実用新案の審査基準の改訂が行われ、昨年11月に施行された。

そこで、バイオテクノロジー委員会では、先端医療の中で再生医療分野に焦点をあて、ビジネスの観点から現状の特許制度で日本の再生医療ビジネスが十分に保護されているのか、保護が足りないとしたらどの部分が足りないのかについて検討を行った。検討に当たっては、先端医療ビジネスで先行している米国でのビジネスの現状を調査し、そのビジネスをサポートする発明の保護の実態を審査実例を基に検討し、三極での審査の比較検討を行った。また、昨年改訂された日本の審査基準についても検討を行い、これらの検討の結果から、日本の再生医療の保護が、米国と比較して十分になされているかどうかを検討し、日本における今後の再生医療関連発明の保護の在り方について考察を行った。

本論考では、まず、米国での再生医療ビジネスの現状を調査し、そのビジネスをサポートする発明の保護の三極での実態について比較検討を行った結果及びその結果から導き出せる日本の再生医療に関する特許制度上の問題点について考察したので報告する。

なお、本論考は、2009年度バイオテクノロジー委員会第1小委員会、岩橋和幸（小委員長、協和メデックス）、奥富圭一（副委員長、アサヒビール）、青木美和（サントリーホールディングス）、東太朗（ソニー）、天野拓雄（富士フイルム）、今井真理子（持田製薬）、工藤浩（大正製薬）、佐藤真紀（田辺三菱製薬）、鈴木康史（旭化成）、須藤統子（アンジェスMG）、廣瀬麻由（武田薬品工業）、松尾まゆみ（大日本住友製薬）、横田俊一（日本たばこ産業）が担当した。

2. 再生医療ビジネスの現状とそのビジネスを保護する特許

再生医療は、従来の薬物治療や臓器移植では

根本的な解決が困難な疾病の治療や、薬物の副作用や臓器移植のドナー不足といった従来の医療の不都合を解消することのできる医療として注目を浴び、米国を中心に盛んに研究開発がなされている。

日本で2007年に発表されたiPS細胞の樹立が再生医療の可能性を高めることとなり、国を挙げた支援体制が整えられつつある。例えば、総合科学技術会議の分野別推進総合PTライフサイエンスPTにおいても、iPS細胞の研究支援から臨床研究促進の施策や知的財産保護支援に至るまで、多岐に渡る支援体制について議論がなされている¹⁾。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省は、共同で、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」²⁾を策定し、その中で、再生医療を推進するための拠点の整備を国家戦略の一つとして策定し、実用化促進の拠点病院の整備や、技術開発研究の推進といった取組みを行うこととしている。また、同戦略では、ベンチャー企業の育成もひとつの柱として取上げられ、ベンチャー企業における萌芽技術に関する知的財産戦略の設計やライセンス交渉を戦略的・組織的に進める体制を整備することとしている。

日本における再生医療ビジネスとしては、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養表皮「ジェイス®」が唯一重傷熱傷用治療薬として2007年に製造販売承認を受け、2008年に薬価収載されている。一方、欧米においては、日本と比較して特に米国で実用化が進んでおり、再生する組織の収集からその処理、その処理物を患者へ戻して治療を行う一連のビジネスモデルが定着しつつある。

再生医療分野の技術は、一般的に、①術前診断、②細胞及び組織の調達・入手、③細胞及び組織の調製・形成、④輸送・保存、⑤移植・治療、⑥術後診断といった各ステップに分類することができる³⁾。

図1に示すとおり、一般的な再生医療は以下の流れで行われる。まず、医療機関で患者の診断が行われる。診断によって再生医療が必要であると判断されると、再生に供する組織を採取する。採取された組織は再生処置を行う企業の施設等に運搬され、そこで必要な処理を施される。例えば、採取された組織から優良な細胞のみを単離し、さらに培養することによって移植に必要な細胞集団を必要な量確保するといった処理が挙げられる。こうして処理が施された細胞は再度医療機関に運搬される。運搬された細胞は患者へ移植され、体内で正常な機能を発揮していることが確認され、治療が終了する。移植に用いられる組織が本人由来であれば自家移植となり、他人や細胞バンクのような本人以外の組織であれば他家移植となる。

多くの米国企業は、これらステップのうち特定のステップに特化した形で事業を遂行しているケースが多くみられる。以下に例を挙げて詳述するが、例えば、細胞の調製を行う方法に特徴的な技術を有する企業は、病院から届けられた検体に処理を施して細胞を調製する工程に特化した事業を行い、また別の企業は、移植に使用される足場（組織欠損部位で細胞が自分自身の細胞外マトリックスを造れるようになるまで、供給する必要がある人工の細胞外マトリックス）の製造販売に特化して事業を行うという具合である。このような事業形態をとる場合に

は、自社が事業として行う工程（例えば細胞培養方法）や、製品（例えば足場材料）について特許による技術の保護がなされていれば事業を保護することができるといえる。

そこで、まず、欧米の再生医療ビジネスを手がける企業のビジネスモデルを参考に、(1) 自家移植ビジネス、(2) 他家移植ビジネス、(3) 移植をサポートする周辺技術ビジネスの3点について再生医療の一連の流れを概観し、各ビジネスが現状の特許制度で十分に保護されているか、さらに、今後進展と思われる新たな再生医療の形態を予想したときに、そういった新たな医療形態が現状の特許制度によって保護され、特許制度が今後の再生医療に携わる企業にとってインセンティブとなっているのかを検証したい。なお、以下の企業に関する情報は各企業のホームページに記載された情報に基づいている。

(1) 自家移植

自家移植とは、上述したとおり、ある患者の組織を同一の個体に移植することをいい、患者から採取した組織に何らかの処理を加え、再度同一の患者に戻すことにより疾病を治療する一連の処理を指す。ここで、多発性骨髄腫等の治療のために放射線治療や化学療法を行う際、当該治療によって損傷を受けた正常細胞の補填のために予め治療前に採取しておいた血液や骨髄

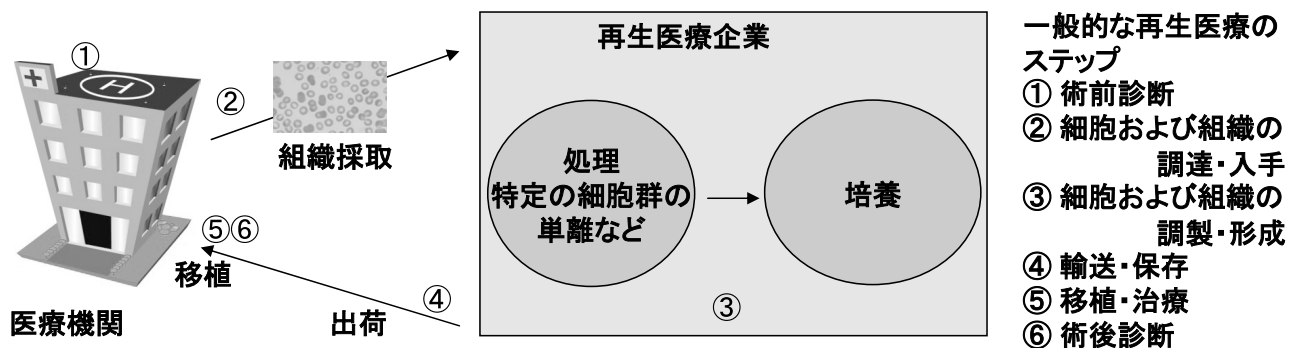


図1 再生医療の一連の流れ

を同じ患者に戻すことは従来から行われており、これも自家移植の一態様といえるが、本稿でいう自家移植は、採取した細胞等に体外で何らかの処理を施す工程が必須である点で、多発性骨髄腫等における自家移植とは区別したい。

①組織修復細胞技術

—Aastrom Biosciences, Inc.

Aastrom Biosciences, Inc. (以下、Aastrom社)は、患者の少量の骨髄からの再生能を有する独自の組織修復細胞 (TRC; Aastrom's Tissue Repair Cell) 技術に基づく、自家移植用幹細胞製品の開発と事業を行っている。TRC製造物 (TRC-based product) は、300以上の患者に用いられており、現在、心臓、血管、骨再生応用についての臨床試験が行われており、将来は神経治療領域に拡大する予定である。

同社製品を利用した自家再生医療の概要は以下のとおりである。

(i) 患者の臀部より少量の骨髄を吸引する

(ii) 骨髄検体を製造施設に輸送して、骨髄に存在する幹前駆細胞をTRC技術で増産してTRC製造物を得る

(iii) TRC製造物を医療機関に輸送し、当初の患者に自家移植治療として投与する

同社はこれら一連の再生医療を事業とする企業であり、事業を保護する特許の取得にも積極的である。例えば、ホームページ (<http://www.aastrom.com/corporate/IntellectualProperty.cfm>) 上で、特許ポートフォリオの三本柱として「細胞組成物」「幹細胞製造」「治療法」を挙げており、事業全体を特許で手堅く守る姿勢が見られる。

同社が保有するかまたはライセンスを受けている主な特許として下記が挙げられる。

まず、コア技術に関する発明として、同社の幹細胞生産システム「Aastrom Replicell System」とその技術を幅広くカバーする「生物学的細胞の維持、成長システムで使用する培

養装置」と題する特許 (US5,985,653) (対応特許: 特許第3880622号, EP832182) を保有している。また、この出願に関連して、「哺乳動物の細胞を成長、維持させるためのバイオリアクター」(US5,688,687), 「生物細胞を維持および生育するための携帯型カセット」(US5,994,129), 「哺乳類細胞の成長と維持のための生物反応器」(US6,048,721), 「生物細胞を維持および成長するためのシステムに使用するプロセッサ装置」(US6,096,532) など、培養容器や装置、バイオリアクターに関する多数の出願を行っている。

TRC技術を支える特許として、「ヒト幹細胞含有組成物の培養方法及び形質転換方法」と題する特許 (US5,670,147) (対応特許: 特表平6-505151, EP477290B1, EP575350A1) がある。この特許では、ヒト幹細胞及び/又はヒト造血前駆細胞及び/又はヒト間質細胞を、連続的又は周期的に特定の速度で交換(好ましくは灌流)される液体培養培地で培養し、細胞密度を所定の条件に保つことにより造血系由来の幹細胞分裂物を得ることを発明の特徴としている。

その他、同社の2001年以降の出願では、増加増殖能、生物機能またはその両方が十分にあるヒト細胞の作成法や獲得法、ヒト細胞を含有する組成物、患者の治療方法などに関する出願 (US6,835,566, US20040062755A1, US20040185557A1) も行っている。

同社のコア技術は細胞培養にあり、その周辺を培養装置やバイオリアクターに関する特許で重層的に保護しようとしているといえる。これらは日本においても特許保護の対象となる発明であり、実際、多くの出願のпатентファミリーとして日本出願が含まれている。一方、細胞を抽出する工程や、培養処理後の細胞を人体に導入する工程については、出願はされていないようである。

②皮膚や骨の再生技術

—Genzyme Corporation

Genzyme Corporation (以下、Genzyme社) は、タンパク質と抗体治療、ポリマーと低分子治療、細胞及び遺伝子治療と生体適合物質などの研究に基づき、遺伝性障害、腎臓病、整形外科領域疾患、心血管疾患、免疫疾患などの移植や診断に関する事業を行っている。自家細胞再生治療技術としては、皮膚に関して培養表皮自己移植片「Epicel®」を、骨に関して自家培養軟骨「Carticel®」を販売し、FDA (米食品医薬品局) 承認も受けている。

培養皮膚に関する技術開発は、1980年以前から行われていたが、マサチューセッツ工科大学 (MIT) のE.ベル氏が1979年に出願した特許 (DE2,967,509) や米国ハーバード大学医学部ハワード・グリーン教授の自家培養表皮に関する特許 (US4,016,036, US4,304,866) が基本とされている。グリーン教授の技術は、マウス細胞から成る基板の上で増殖させることにより初めて重層培養に成功したものであり、グリーン教授はこの培養皮膚をEpicel® (細胞組織利用製剤) としてビジネス化してBioSurface社を設立した。異種移植製品という特徴を有するEpicel®について、そのコア技術であるマウスの繊維芽細胞を利用した培養技術は、上記特許で保護しようとしている。しかし、細胞を抽出する工程や、培養処理後の細胞を人体に導入する工程については、特許出願はされていないようである。その後、BioSurface社はGenzyme社に買収され、現在、Epicel®はGenzyme社より販売されている (Genzyme社の培養皮膚に関する特許は見出せない)。

一方、軟骨の培養に関する特許を最初に出願したのは、生分解性ポリ乳酸をマトリックスとして用いたジョセフ・P. バカンティの特許 (US5,736,372) であるとされており、Genzyme社はこれを基に1996年にTGF- β や無機塩など

の混合物を含む無血清培地に関する「軟骨細胞培地配合物と培養法」に関する特許 (US6,150,163) (対応特許: 特許第36386146号, EP920490A1) を取得し、Carticel® (細胞組織利用製剤) の実用化を行っている。さらにGenzyme社は、血小板由来成長因子 (PDGF) と脂質を含む無血清培地に関する出願 (US7,169,610, US2007292949A1) の他、軟骨細胞の培養レベルを評価する方法に関する出願 (EP2132562A1) も行っている。コア技術は培養技術 (特に、培地組成) にあり、その周辺を培養レベルの評価方法に関する特許で重層的に保護しようとしている。これらは日本においても特許保護の対象となる発明であり、実際、日本での出願もなされている。一方、細胞を抽出する工程や、培養処理後の細胞を人体に導入する工程については、特許出願はされていないようである。

③乳房再建技術—Cytori Therapeutics, Inc.

Cytori Therapeutics, Inc. (以下、Cytori社) は、脂肪組織由来幹細胞 (ADRCs) を用いた乳房再建術や心筋梗塞や冠動脈疾患のような慢性心疾患による心筋損傷の修復を目的とした循環器疾患の治療法の研究を行っており、ADRCsを凍結保存する包括的なパッケージシステム「StemSource®幹細胞バンク」や、リアルタイムで患者の脂肪組織から幹細胞を分離し濃縮する臨床装置「Celution®テクノロジー」などを開発している。Celution®テクノロジーの概要は以下のとおりである。

(i) 患者より少量の脂肪組織を採取する

(ii) 採取した脂肪組織をCelution®装置に注入し、脂肪基質から脂肪組織由来幹細胞 (ADRCs) を切り離す

(iii) 装置からシリンジでADRCsを採取し、直接患部に注入移植、又は軟部組織再建手術において効能を促進するために幹細胞を脂肪組織と混ぜて移植するように、scaffold (足場) と

ともに移植する

このように、Celution®テクノロジーでは、ADRCsをリアルタイムで抽出処理することを可能にした世界初の臨床装置であり、この技術により、リアルタイムで患者自身の脂肪組織から幹細胞を分離し濃縮することが自動化・標準化されている。

Celution®テクノロジーに関する発明としては、「処理済み脂肪吸引細胞で患者を治療するためのシステムと方法」（特表2005-519883）がある。この特許では、患者より脂肪組織を採取する工程、該脂肪組織の少なくとも一部を処理して濃縮された幹細胞を得る工程、該幹細胞を前記患者に投与する工程を含むことを特徴とする患者の治療方法がクレームされており、その他、患者を治療するための組織除去システム、患者に投与するための組成物などもクレームされている。本出願は、日本へ移行した当初、特定の幹細胞を選択して患者に投与する治療方法をクレームしていたが、その後、「患者を治療するための組織除去システム」という治療に用いる装置の発明に補正して審査請求をした。現在は2度の拒絶理由通知を経て審査中である。前述の補正により治療方法のクレームは除かれたが、下位のクレームで「脂肪細胞組織を患者から除去する」処理が含まれていたことから第29条第1項柱書違反の拒絶理由通知を受けた。

本出願に係る発明の本質は、実質的に成熟脂肪細胞と結合組織を除去した不均一の脂肪組織由来細胞を得、これと必要な添加物（細胞成長因子等）を一緒に患者に戻すことにある。この一連の処理を司る装置の発明は発明の本質に対する副次的な発明とみることができ、治療方法の特許を認めない特許制度の下で発明の本質がクレームに表現できないこととなっている。日本出願のクレーム対象である装置の発明においては、その一部の構造が異なれば権利範囲外となる可能性があり、その意味で必ずしも発明が

広く保護できているとは言えないかもしれない。

また、脂肪幹細胞の用途に関する出願として、「末梢血管疾患およびそれに関連する障害の治療において新生細胞を利用する方法」（特表2007-505904）や、脂肪由来再生細胞と共に細胞担体部分及び細胞担体封じ込め部分を備える装置に関する出願「脂肪幹細胞の再生細胞を收容する細胞担体及び細胞担体封じ込め装置」（特表2007-529515）で、骨及び／又は軟骨形成を促進するのに有用な技術に関しても出願を行っている。特表2007-505904では、日本移行当初は治療方法のクレームであった請求項1が、審査請求時に「末梢血管疾患（PVD）を治療する薬剤の製造のための使用」と補正されている。これも治療方法のクレーム記載を避けた補正であり、上述の特表2005-519883と同様の問題が生じ得る。

それに対し、対応の米国出願（US20090297488A1）では脂肪幹細胞を用いるPVDの治療方法がクレームされており、現在審査中である。対応の欧州出願（EP1670315A1）では、EPC2000に対応した医薬の第2用途クレームである「PVDの治療のための脂肪組織由来再生細胞組成物」が現在審査中となっている。

なお、「Celution®テクノロジー」は米国での販売は行われていないが、日本では、世界で初めて美容目的として導入され、美容外科等においてこの装置を用いた脂肪幹細胞移植技術（豊胸術、若返り術、ヒップ注入術）が実施されている。現在、欧米各国を中心に、乳房再建・循環器疾患・その他疾患に対して、実用化に向けたプロジェクトが進められている。

（2）他家移植

他家移植とは、ある個体の組織を当該個体以外の個体に移植することをいい、従来の臓器移植も含み得るが、本論考では、移植のために患

者以外の個体から採取された組織に何らかの技術的処理を施して、より移植に適した性状を備えた組織とした上で患者に移植する技術に限定して論ずることとする。患者から採取した組織に何らかの処理を加えて患者に戻すという点で、他家移植は自家移植と共通するが、組織を採取される人と処理後の組織を移植される人とが異なる点で相違する。このような他家移植には、従来の臓器移植と同様に、一人の患者に対して、それに適合するよう選ばれた一人のドナーが存在する場合もあるが、最近では、幹細胞技術等の進歩の恩恵として、一人のドナーから提供された組織から得られた細胞を複数の患者に移植することを可能にする技術も多く開発されてきている。すなわち、ドナーから提供された組織中の移植に適した細胞を、施設で単離・培養・保存し病院（医師）に配送可能なようにパッケージを施された、均一な移植用細胞製剤として提供する形態などである。欧米の他家移植医療の例としていくつかの事業を紹介する。

①ALDH高発現幹細胞を富化した臍帯血移植
—Aldagen, Inc.

Aldagen, Inc.（以下、Aldagen社）は、臍帯血バンクにストックされた臍帯血から、分化能の高いアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）高発現幹細胞を選択的に富化し、移植用に提供している。

臍帯血バンクから患者に適合する臍帯血を選択後、その一部を自社施設に輸送し、そこでALDH高発現幹細胞を単離し、病院へ配送し患者に移植する。これにより、患者の血小板及び好中球の産生までの時間を有意に短縮できるとしている。現在、対象疾患に応じて第Ⅰ～Ⅲ相試験を実施中である。

同社が所有しているかまたはライセンスを受けている特許は以下のとおりである。

コア技術に関する発明として、2004年に「幹細胞集団および使用方法」（US20080241171A1、

EP1718735A1、特表2007-521831）との出願をしている。この出願において、「多分化能を有するALDH陽性の細胞集団」にかかるクレームの他に、「多分化能を有するALDH陽性の細胞集団を患者に投与することを含む、患者の血液組織を再構築する方法」などをクレームしているが、審査は進んでいない。

また米国においては、ALDHを高レベルに発現し、かつリンパ系前駆細胞及びT細胞のマーカーに対してネガティブであるヒト多能性造血幹細胞を含む、富化された細胞組成物に関する特許（US5,876,956）のライセンスを受けている。

さらに、米国においては生細胞内ALDH活性を測定した上でALDH発現量に基づいて細胞を分取することを可能とするALDH蛍光基質及び／又はそれを用いたALDH高発現細胞の単離方法に関する1998年出願の特許（US6,627,759）についてもライセンスを受けている。この特許対象である蛍光基質は移植するALDH高発現幹細胞の選別のための重要不可欠なツールである。

同社の主要なビジネスは、臍帯血バンクに保管された臍帯血の一部をALDH高発現細胞の分離に用い、その残りは先に病院に配送して患者に投与しておき、その4時間後に分離したALDH高発現細胞集団を患者に投与することで、患者の血小板及び好中球の産生を向上させるというものである。したがって、投与のタイミングという用法で本技術を特定することも可能であり、臍帯血バンクに保管された臍帯血からALDH高発現細胞集団を分離する過程、その細胞集団を病院へ搬送する過程、及びそれを患者に投与する過程という本技術の全過程を包含する治療方法に対して特許されることが、本技術のアイデアを包括的かつ本質的に保護することになると考える。しかしながら、米国であれば治療方法は特許対象となるが、日欧では特許対象ではないため、日欧での本ビジネスの特許

保護を考えると、患者に投与するALDH高発現細胞集団にかかる物質特許、ALDH高発現集団を分離する方法、この分離のためのツールなどの特許を取得することで技術の要所をそれぞれに権利化することになるであろう。

②ヒト間葉系幹細胞（MSC）静脈注射用細胞製剤—Osiris Therapeutics, Inc.

Osiris Therapeutics, Inc.は、ドナーの骨髄からヒト間葉系幹細胞（MSC）を単離・培養・保存し、静脈注射用の細胞製剤として供給する事業を行っている。MSCは免疫不応性であるため、ドナーと患者との免疫学的適合性を考慮することなく、患者に投与可能な製剤として供給することが可能である。同社は、現在、移植片対宿主拒絶反応（graft versus host disease：GVHD）、クローン病及び放射線症候群について第Ⅲ相試験、Ⅰ型糖尿病患者の膵島細胞再生、急性心筋梗塞の心筋再生、肺疾患患者の肺組織再生及び関節炎における関節組織再生については第Ⅱ相試験、骨再生については第Ⅰ相試験中である。

同社は、MSCの他家移植による再生医療技術に関連する特許を多数保有している。この技術の最も根幹となるのは、1994年に出願された「ヒト間葉系幹細胞」に関する特許（US5,486,359）であり、この特許では単離されたヒトMSC及びそれを含有する治療用組成物という広い技術が包含されている。MSCの具体的な用途を限定した治療用組成物及び治療方法については、順次出願し個別に権利化を図っている。例えば、骨形成用途に関しては複数の出願を行い権利化しており（例：US6,239,157, US6,355,239, US6,541,024, US6,022,540）、心臓疾患用途に関しては1997年出願のものから継続出願等の一連のファミリーとして2つが権利化されている（US6,387,369, US7,514,074）。その他にも、移植による拒絶免疫応答を低減させる用途、軟骨組織再生用途等、移植後のMSC

の分化を利用した様々な用途に対して出願し権利化している。これらは、患者への投与工程を含む治療方法に関する方法特許とともに、用途に応じたMSC及びMSC含有組成物にかかる組成物特許となっている。また同社は、移植または特定の用途に適したMSCを選別するためのツールとして分化指標となるマーカーやそれに対する抗体についても権利化を進めている（例えば、US5,643,736, US5,837,539）。上記米国と同様、欧州、カナダ等においても同様に順次出願・権利化を図っている。しかしながら、日本においては、骨形成用途およびMSC選別用の抗体のそれぞれについて1件ずつの出願がなされたのみであり、いずれも拒絶査定および拒絶査定不服審判後分割出願を行ったが、骨形成用途については該分割出願も取り下げており、MSC選別用の抗体に関する分割出願については未だ審査が進んでいない。

このように、ヒトMSC集団という物の特許にはじまり、医薬用途については、治療用組成物特許及びヒトMSCを使用する治療方法特許として適用ごとに出願することでMSCの医薬用途に関するパテントポートフォリオを構築しつつある。さらに、マーカーや抗体などのMSCの利用を最適化するためのツールに関する技術も積極的に開発及び権利化を進めており、MSCを医薬用途に使用するための周辺技術を権利化することで、MSC医療ビジネスに係る多面的な保護を図っていると思われる。

③ヒト皮膚線維芽細胞製剤—Intercytex Group Plc

英国を本拠とするIntercytex Group Plcは、ヒト皮膚線維芽細胞製剤を美容形成医療用注射剤として提供するビジネスを目指している。ヒト皮膚線維芽細胞は、これを局所的に注入することによりコラーゲンが産生され皮膚組織における細胞外マトリクスの再生が促進され、美容的な改善がみられる。英国では、ニキビ跡の改

善及びアンチエイジング用には既に上市しており、表皮水疱症については第I相試験中である。また、同じくヒト皮膚線維芽細胞を天然ヒトコラーゲンマトリクス中に包埋した皮膚移植片も開発中であり、皮膚の外科切除後の治療用皮膚移植片として第I相試験が終了している。

皮膚線維芽細胞製剤ビジネスを保護するための特許として、「線維芽細胞の懸濁液を含む、皮下又は真皮組織を増大させる組成物」、「皮下又は真皮組織の美容的処置用の生産物を製造するための該組成物の使用」、及び細胞懸濁液の調製過程での温度を特定した「該組成物の製造方法」というクレームを有する英国特許を取得している(GB2426452)。この特許は、英国での実施化にあたって国際出願(WO2006125991)とは別に英国出願を行い、英国での早期権利化を図ったものと思われる。その国際出願は日米欧等に移行させているが、国際段階でのクレームは「線維芽細胞の懸濁液を注射することを含む皮下又は真皮組織を増大させる方法」となっている。この方法クレームは、日欧では治療方法に該当し特許対象とならないため、上記英国特許と同じく、組成物、その製法や医薬用途クレームに補正する必要があると思われる。米国においては「線維芽細胞の懸濁液を注射することを含む皮下又は真皮組織を増大させる方法」という方法クレームで権利化は可能と思われる。

また欧州においては、コラーゲンマトリクスと線維芽細胞とを含む結合組織(皮膚を含む)同等物の製造方法について特許を得ている(EP1861492B)。本特許によりヒト皮膚線維芽細胞を天然ヒトコラーゲンマトリクス中に包埋した皮膚移植片に関連するビジネスが保護されると思われる。出願当初は、当該製造方法により製造された組成物にかかるクレームも含まれていたが、国際調査報告において新規性を否定する文献が複数挙げられたことを受け、審査の前に削除された。

④成人肝臓から単離された肝芽細胞製剤 —Vesta Therapeutics, Inc.

Vesta Therapeutics, Inc.は、疾患等の治療目的で摘出された成人肝臓から肝芽細胞を単離及び培養・保存し、これを肝細胞製剤として複数の肝疾患患者に提供することを目指し、第I相試験中である。成人肝臓から肝芽細胞を高純度で単離する技術を基にして、本ビジネスの展開を図っている。したがって、本ビジネスを保護するための特許として、投与用の肝芽細胞の調製方法である「成人肝臓から肝芽細胞を高純度で単離する方法」に関する特許を米国で取得している(US6,069,005)。

肝芽細胞を投与して肝再生を行うというアイデア自体は以前から知られていたが、摘出された成人肝から有用な肝芽細胞を得る技術に同社のビジネスが支えられているため、上記特許により、本ビジネスを保護することが可能であると思われる。

ここに挙げた例はごく一部であるが、他を含めて種々の他家移植に基づく再生医療ビジネスの開発が各国で進められている。これらのビジネスを保護する特許は、他家移植用の細胞に係る特許、他家移植による治療方法という治療方法特許または特定の疾患の治療用に特定した細胞組成物などの用途特許だけでなく、他家移植による治療効率向上のための他家移植用細胞組成物の調製方法に係る、例えば細胞の単離方法、細胞の選別方法、細胞の培養方法などの方法特許も重要である。さらには、これらの方法を可能とするためのツールとして、所望の細胞に選択的なマーカーや所望の細胞を選択的に増殖させるための培地組成などの特許を得ることも重要である。

(3) 移植をサポートする周辺技術ビジネス

移植をサポートする周辺技術には、細胞や組織の移植時に足場となる基材や、細胞培養のシ

ステム、安全性や品質管理を行う手法に関する技術、病院と施設間の細胞や組織の運搬に係る包装や容器に関する技術等が挙げられる。中でも、細胞の分化・誘導を促進し、組織を再生させる足場材料は再生医療には不可欠な基材であり、足場の開発と生産を主要な事業とする企業が多く存在する。足場関連の技術としては、足場の素材（生体適合性素材）、構造・形態などの要素技術、また細胞と足場との組合せ、足場移植技術などの応用技術が含まれる。特許出願技術動向調査によると、再生医療の要素技術の中では「足場関連技術」に関する特許出願が最も多いとされているが（特許庁「平成20年度特許出願技術動向調査報告 再生医療」）、これは物質特許として足場そのものを明確に保護できること、また素材や組み合わせなど開発余地が大きいこと等が一因と考えられる。足場ビジネスの形態としては医療機関に提供する足場材料の製造販売が主流であり、足場材料自身を特許で保護することができれば事業は保護されるものと考えられる。代表的な例としてReGen Biologics, Inc.とCook Biotech, Inc.の事業を紹介する。

①整形外科用半月板インプラント

—ReGen Biologics, Inc.

ReGen Biologics, Inc.は、整形外科関連のインプラントやデバイスの製造販売が主要な事業である。具体的な製品は半月板インプラント（Menaflex[®]、現在FDAにて再審査中）であり、これは損傷を受けた軟骨組織に新たな組織を生着させ、かつ浸潤を最小限に抑えることを特徴とした、タイプIコラーゲンをを用いた再吸収可能なサージカルメッシュよりなる。本インプラントは関節内に設置され、損傷した組織を補強し、さらに患者自身の組織が生着することによって置き換わる、すなわち細胞増殖の「足場」である。

本インプラントに関して同社は、1988年と

1990年にその材質・形状を特定した基本的な物質特許出願（特許第2754027号など）、さらに、1995年以降に改良型インプラントの物質特許出願（WO1996039159、WO2006007489）を行っている。

同社は、上記のとおりの手術用メッシュを主要製品とする企業であるためか、再生医療における「再生」の手技の部分には立ち入らず、再生に利用される足場基材を提供するに留まる。上記出願はいずれもインプラントの材質や構造を規定しており、あくまでも「足場」という物質の保護を狙っている。したがって、当該基材を特許で保護することにより自社の事業を保護しているといえる。

これら技術に加えて、この基材を患部に適用する方法に何らかの特徴を見つけ、それらを権利化すれば、「足場を半月板の代替として用いる技術」全般を保護できる可能性もある。例えば、半月板を埋め込む際に効率よく細胞と置き換えるための半月板自体の処置、具体的には半月板をトリミングする、薬剤やサイトカインを塗布する、事前に患者の細胞を生着させておく等の技術が挙げられる。あるいは患部の処置、具体的には外来のインプラントを受け入れやすいよう患部を事前に処置する等の技術がある。しかし、特に後者の技術に関する発明は「処置方法」や「手術方法」のクレームとなり、日欧では権利化できないと思われる。

②小腸腸粘膜下組織を利用した細胞足場材料

—Cook Biotech, Inc.

Cook Biotech, Inc.は、小腸腸粘膜下組織（SIS）を利用した細胞足場材料の製造販売を事業とする。SISは足場材料として、生体適合性、耐久性、汎用性等に優れており、またブタなどの食肉製造処理で大量に得られる腸組織を原料とするため、低コストで得られるという利点がある。医療機関にて患者へ移植された足場材料は各組織の損傷部位で人工の細胞外マトリ

ックスとして機能し、組織自身の修復・再生を促進させる。足場材料は主にヘルニア治療、骨盤底復元、創傷治癒、口腔外科など各組織の修復及び再生治療に用いられ、各種疾患に応じて最適にデザインされる。具体的な製品としては、頭頸部用のBiodesign® Dural Graft、創傷治癒用のOASIS® Wound Matrixなど損傷部位・疾患ごとに複数種類の製品パッケージが用意されている。

同社のコア技術は、SISを利用した安全性及び生体適合性に優れる足場材料（SIS Technology）であり、Purdue大学で開発された技術を基にしている。Purdue Research Foundation（Purdue大学の技術移転機関）が保有する関連特許ポートフォリオには75件以上の登録特許があり⁴⁾、「足場材料」、「足場材料と薬剤・成長因子との組み合わせ」、「足場材料の製造方法」、「足場材料の用途」などが含まれる。現在の製品をカバーする主な特許はPurdue Research Foundationよりライセンスを受けているUS6,241,981であり、この特許は小腸腸粘膜下組織と付加的増殖因子からなり神経組織の損傷を修復することができる組成物及び損傷の修復方法などをクレームしている。

同社は上述のように損傷部位・疾患ごとに複数種類の製品パッケージを用意しているが、物としては基本的に同一の足場材料を用いるため、製品（用途）ごとに個別の物質特許で保護していくことは難しい可能性がある。一方で治療方法については日欧では特許が認められないため、同一の足場を用いるものの各損傷・疾患部位での治療方法に特徴があるような場合、日欧においては各種疾患に応じた足場ビジネスを十分に特許保護できるかどうか不透明な状況と思われる。

3. 考 察

以上述べたように、欧米の再生医療企業の多

くは、自社のコア技術を可能な限り多面的に特許で保護していることが見てとれる。一方、これらの技術を日本で権利化しようとした場合、治療方法が特許の対象でないことに起因して、幾つかの問題が生じると考えられる。それは、治療方法に発明の本質がありながら、クレームの表現形式を「物」の発明とすることで適切な保護が図れない可能性が問題であったり、自家移植の一連の処置を一つの特許権として保護することが不可能であるとの問題であったりする。これら問題点を以下に考察する。

3. 1 再生医療関連発明の保護に関する問題点

(1) 発明の本質が治療方法である場合

日本では「人間を手術、治療又は診断する方法」の発明は、産業上利用することができない発明であり、保護の対象とはなっていない。また欧州にも同様の規定がある（EPC53条（c））。これに起因して、いくつかの問題が生じると考えられる。

例えばAldagen社は、コア技術に関する発明を「多分化能を有するALDH陽性の細胞集団を患者に投与することを含む、患者の血液組織を再構築する方法」といった治療方法のクレームで出願している。これは、「多分化能を有するALDH陽性の細胞集団を患者に投与」すると血液組織の再構築が可能となるという意味で、発明の本質をストレートに表現したクレームである。一方、治療方法は日欧では権利化できないため、例えば、「多分化能を有するALDH陽性の細胞集団を有効成分として含有する、患者の血液組織再構築用組成物」等のクレーム記載をすることになる。

また、欧州においては、従来はスイスタイプクレーム⁵⁾で権利化されていたが、EPC2000により、治療方法で限定した物のクレームで上述の発明を表現することとなった。

このように、日欧のいずれにおいても、治療方法の代替となるクレーム記載が存在し、実務的にも活用されている。したがって、形式的には一応の保護が図られているといえる。しかし、権利行使を考えた場合、日本の「組成物」クレームでは、発明の本質である治療方法が表現されておらず、また、欧州においては、拡大審判部により2010年2月19日にG2/08審決がなされ、従来EPOで認められてきた上記スイスタイプクレームが今後は認められないことが決定された。同審判では、医薬を治療方法で限定した医薬クレームについて、医薬を治療方法で限定することに問題がないか否かが問われていたが、拡大審判部は、用法・用量等の処方が新規な治療方法に使用する公知の医薬については、たとえ公知の治療方法と同一の疾患に対する治療方法であっても新規性及び進歩性が認められれば特許可能であると判断した⁶⁾。但し、治療方法で限定した医薬クレームの効力については欧州各国の判断に委ねられることから、その効力についても未だ不明確と考えられる。

また、Cytori社の特表2005-519883の事例のように、発明の本質は治療方法でありながら、日本への移行の際に「〇〇システム」といった装置のクレームに補正された事例がある。このような補正は、米国企業の出願が日本に移行された場合には一般的になされている補正ではあるが、装置のような物のクレームは、その構造が一部異なれば権利範囲から外れてしまうこともあり、本来であれば、発明の本質である治療方法としてクレームをすることが好ましいと思われる。

(2) 足場の適用方法に関する問題点

足場関連技術を有する会社にとっては、足場そのものについての物の発明は権利範囲が明確であり、権利行使もしやすいであろう。しかし、実際の整形外科治療のステップは複雑であり、

「足場」はその治療に使用されるごく一部の材料に過ぎない。「足場」を開発した際の一連の技術として、物の発明のみならず、足場や患部を「ある状態に維持する」技術も権利化できれば、当該「足場」以外の技術を用いて治療を行う第三者の出現が抑えられ、その会社が有する再生医療技術の保護は拡大すると思われる。ここで問題になるのは、それら技術がいわゆる「治療方法」のクレームとなるために、日欧では権利化できないことである。また、足場材料そのものは公知の材料である場合に、その用途の権利化を目的に「〇〇用足場」のような用途発明としてクレーム記載をすることも考えられる。しかし、足場材料自体は薬理作用がないために医薬とみなされる可能性が低く、そうなる医薬の用途発明として審査されず、新規性を確保できない可能性が高い⁷⁾。したがって、足場の使用方法を多面的に保護することが困難となり、ビジネスを特許で適切に保護できない可能性が生じ得る。

さらに、例え「治療方法」として特許を取得できたとしても、侵害立証や侵害特定の面から権利行使が難しいという問題もある。治療は医療機関で実施され、後に患部を検査してもその方法が用いられたか否か判別できないことも多いからである。これに対しては例えば、医療用医薬品や医療機器においては、提供する製品やサービスについて、添付文書に用法・用量や使用方法を記載し、この内容と特許クレームを一致させることで、権利行使を可能にする対応も考えられる。このように、治療方法に関しては、技術の特許として権利化するだけでなく、それを行って初めて発明の保護が完了するのであり、ビジネス発展の為にはこれら両面の充実が必要であろう。

(3) 自家移植の一連の処置の特許保護

2章の(1) 自家移植及び(2) 他家移植の項

で見たように、自家移植と他家移植とは、医療の工程ごとに区切ってみれば夫々それほど違いはないと言える。しかし、一連の移植の流れを捉えると、他家移植は、従来の薬物治療における薬物が細胞や培養組織になっただけであり、従来型医療と違いはない。一方、自家移植は、投与（移植）すべき細胞や培養組織が本人由来であるという点で、従来とは全く異なったビジネス形態であると言える。すなわち、移植に供する試料の採取から移植に至る一連の処置を、その処置に含まれる処理工程の連関を維持したまま処置全体として特許で保護する必要が生じ得るのではないかと考える。

今後の再生医療技術の進展を考えた場合、例えば、人工透析のように、ベッドサイドの再生医療装置が検体の収集から処理、移植までを行うような形態に進む可能性も考えられる。特に、幹細胞移植のような血液成分を出発とする再生医療であれば、血液成分から特定の幹細胞を精製して再び体内に戻すような医療形態を考えることができ、①術前診断、②細胞及び組織の調達・入手、③細胞及び組織の調製・形成、④輸送・保存、⑤移植・治療、⑥術後診断の各ステップを一連の処理として行うことが可能となり、この一連の処理を一括して実施するビジネス形態が生じ、その点を競合他社との最大の差別化ポイントとして、ビジネスの優位性に繋げたいケースも考えられる。この場合、クレームは治療方法や処置方法として表現せざるを得ない場面が生じると考えられ、治療方法を保護対象としない特許制度の下では発明を十分に保護することができない可能性がある。

3. 2 再生医療関連発明の審査の現状における問題点

当委員会では、再生医療分野の発明の新規性・進歩性・記載要件等が実際の審査でどのように判断されているかを幾つかの事例を取り上

げて検討した。その詳細については改めて報告する予定であるが、以下にその概要について簡単に紹介する。

再生医療ビジネスを支える発明は、細胞自体、細胞の製造方法、足場等多面的に捉えることができ、現在の法制度下においても保護されるが、その保護の内容や範囲については、三極で相違点があることが分かった。その相違点は、基本的にはライフサイエンス分野において従来より論点となっている事項（医薬用途発明の新規性・進歩性の判断の在り方、記載要件の判断に関する三極の温度差等）と同じ枠内の話と捉えることができるが、一部、再生医療分野に特有の課題もあるように思われた。再生医療自体は、その本質は治療方法にあると思われるが、現在の日本の審査基準では、治療方法は保護対象とはならない。今回改訂された審査基準においても、「人間を手術、治療又は診断する方法」は特許対象とならないことには変わりはない。ただし、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しない範囲が広がったことから、今までは医師の行為に該当するため特許として認められなかった部分が、新たに特許として認められるようになった。これは今後の再生医療ビジネスを考える上で好ましいことと思われる。しかしながら、その反面、この改訂により、医師の専門領域であり特許として認められない部分と、産業上利用できることとされた部分との領域が一段と判別しにくくなったとも言える。今後、再生医療技術が発展していくことにより、再生医療ビジネスの形態も刻々と変化していくものと考えられ、医師の行為を一工程に含む一連の工程そのものが再生医療ビジネスのビジネスモデルとなる可能性もある。そうなった場合に、さらに審査基準を改訂することで対処するようなことでは、審査基準が技術の後追いになってしまい、この分野での画期的な発明が生まれる環境があるとは言えないように思われる。こ

れを解決する手段として、医師の手術技法等の純粋な医療行為は別にして、再生医療に関する発明を「物」の発明ではなく、「方法」の発明として保護し、医師の行為自体は免責されるというような法改正も検討に値するように思われる。

4. おわりに

以上、再生医療ビジネスの現状とそのビジネスが三極においてどのように保護されているかを調査、検討した。その結果、再生医療関連ビジネスは、各企業が有する独自の技術に由来する種々のビジネスの態様があり、その態様に応じて保護が図られていた。但し、その保護の態様は三極において相違しており、米国においてはそのビジネスと特許保護はほぼ対応しているといえたが、日欧については、治療方法が保護対象として認められない等の法制度上の理由や審査における理由により、そのビジネスの態様と特許による保護が必ずしも対応しているとは言えない部分も見られた。

以上、本論考では再生医療をビジネスの観点から調査、検討した結果について報告した。当委員会では、さらに審査の観点から、再生医療関連発明を調査、検討し、当該発明が三極における特許制度において十分に保護されているのか否かについて検討したが、その結果は、本論考の続報として今後報告する予定である。

注 記

- 1) http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunya_betu2006/life/index.html
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 3) 経済産業省技術戦略マップ「再生医療分野」pp.787-788
http://www.meti.go.jp/policy/economy/gijutsu_kakushin/kenkyu_kaihatsu/str2008/2_4_3.pdf
- 4) Purdue Research Foundation Annual Report 2007
<http://www.prf.org/pdf/2007%20Annual%20Report.pdf>
- 5) スイスタイプクレームとは、例えば「疾病Xの治療薬の製造のための化合物Yの使用」といった「使用 (Use)」形式のクレームを意味し、名称はスイスのプラクティスに由来する。
- 6) G2/08において、同一の病気の治療における、異なる、新規かつ進歩性のある治療方法の使用のための公知の医薬品が、EPC2000第53条 (c) 及び第54条 (5) の規程に基づき特許可能か等の質問が、拡大審判部に付託されていたが、2010年2月10日に拡大審判部は、治療方法の使用のための公知の医薬品は特許対象となること、スイスタイプクレームは今後認めないことを決定した。
- 7) 改訂審査基準のQ&A集において、「移植材料は薬効を有するものではありませんので、「用法又は用量」として…特定された医薬品の例が想定できません。」と述べられている。

(原稿受領日 2010年4月26日)