

再生医療関連発明の審査の現状と 再生医療ビジネスの特許保護について

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、欧米での再生医療ビジネスをサポートする発明の保護の実態を三極で比較検討した。また、昨年改訂された日本の審査基準によって、再生医療の保護がどのように変わったかを検討するとともに、日本の再生医療の保護が、欧米と比較して十分になされているかどうかを調査し、今後の再生医療関連発明の保護の在り方について考察した。

目 次

1. はじめに
2. 再生医療関連発明の審査の現状
 2. 1 再生医療関連発明の分類
 2. 2 審査事例
3. 改訂審査基準について
 3. 1 産業上利用することができる発明
 3. 2 医薬発明
4. 考 察
 4. 1 再生医療関連発明の審査の現状における問題点
 4. 2 改訂審査基準における問題点
5. おわりに

1. はじめに

当委員会では、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か、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事例を基に検討し、三極での審査の比較検討を行った。米国での再生医療ビジネスの現状と、それをサポ

ートする発明の保護の三極での実態の比較検討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の考察結果は既に「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」において報告した¹⁾。本論考では、再生医療ビジネスをサポートする発明の三極での審査の比較研究結果を報告すると共に、昨年改訂された日本の審査基準についての検討から、日本の再生医療の保護が欧米と比較して十分になされているか否かについて考察した結果を報告する。

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（富士フィルム）、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。

* 2009年度 The First Subcommittee, Biotechnology Committee

2. 再生医療関連発明の審査の現状

2.1 再生医療関連発明の分類

再生医療分野で必要となる発明保護の把握のため、再生医療分野のビジネスの形態、再生医療分野において用いられる技術の種類、および再生医療分野における発明の分類の関係を、図1に示した。再生医療分野のビジネスの形態は、自家移植、他家移植、移植をサポートする周辺ビジネスに大きく分けることができるが、ビジネス形態が異なっても、一般的な再生医療のステップはほぼ共通しており、主に、術前診断、細胞および組織の調達・入手、細胞および組織の調製・形成、輸送・保存、移植・治療、術後診断といった各ステップに分類することができ

る。更に、各ステップで用いられる技術要素は、図1の「3. 再生医療の技術概要」のように分類できる。このように、再生医療を支える技術は、基礎から応用まで多岐にわたっている。これら多様な技術は、図1の「4. 再生医療関連発明の分類」に示すように、これまでの医療分野の発明と変わることなく、物、用途、製造方法、方法といった多面的なクレームで表現可能である。例えば、細胞を自家移植するビジネスの場合、新規な細胞と取得技術、細胞の培養技術、細胞の移植に関するin vivo治療技術、細胞の保管運搬技術等の技術が必要となる。日本においては、例えば、新規な細胞と取得技術については、新規な細胞を物の発明としてクレームでき、更に細胞の取得技術について医薬品またはその中間体の製造方法の発明としてクレー

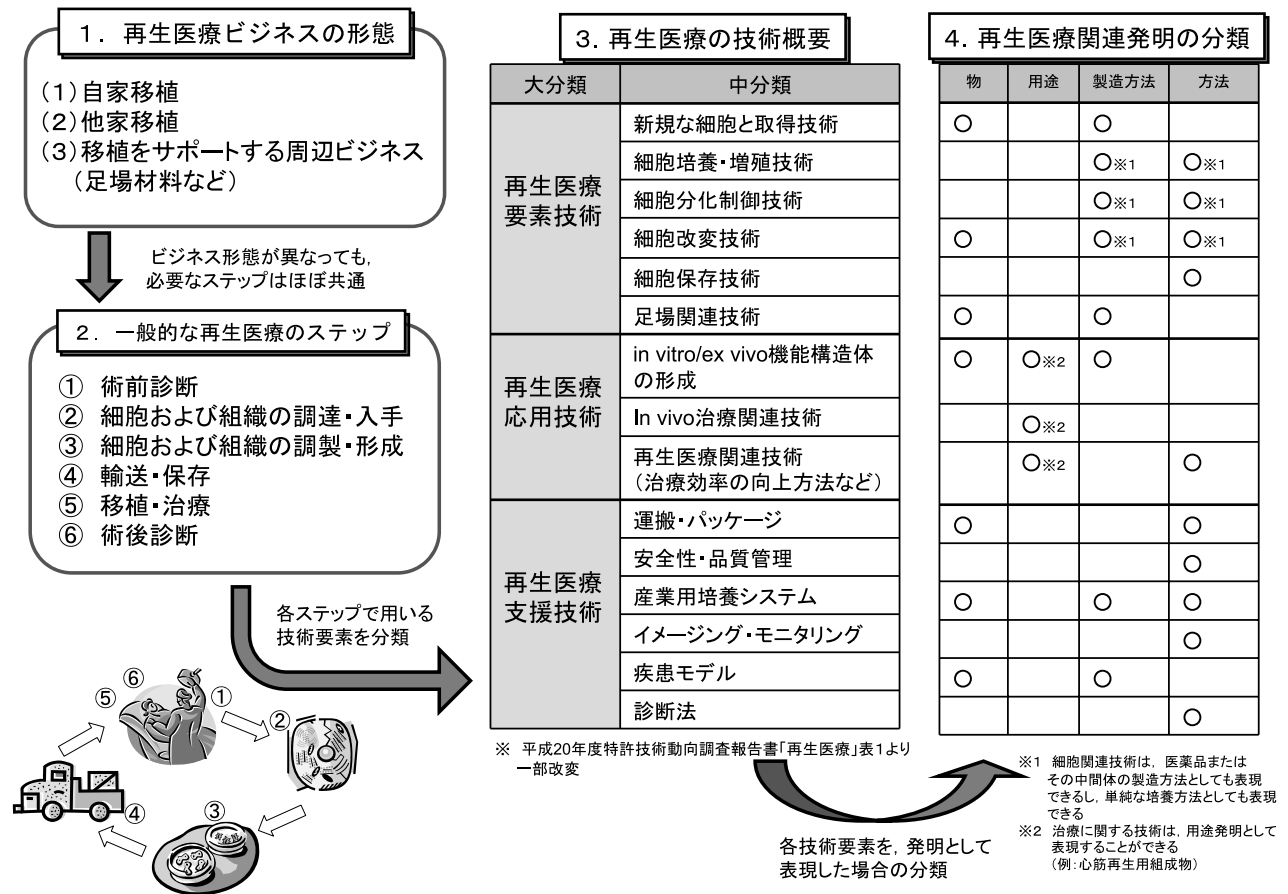


図1 再生医療におけるビジネスの形態、技術要素、および発明の分類

ムでき、細胞の移植に関する技術は「A細胞を心筋に移植することを特徴とする、心筋再生用組成物」といった用途発明として表現できる。

このように再生医療分野においては、ビジネスを実施するにあたり多様な技術が必要となり、それらの技術を様々な側面から発明としてクレームすることができる。このような多様な発明が特許対象となることについて大学等の研究者や知財担当者に周知すべきとの認識に基づき、改訂審査基準ではいくつかの具体的事例が追加された。

一方で、このようなクレームの新規性・進歩性・記載要件等が実際にどのように判断されるかについては、改訂審査基準の事例集から情報を得ることは難しい。事例集では先端医療分野の技術がどのようなクレーム表現で保護されるかの例示は多くあるが、現実的な特許性判断のハードルを示すような事例設定とはなっていないためである。

そこで、前回の論説¹⁾において紹介した再生医療ビジネスを手掛ける欧米企業の出願の中から、日米欧いずれかで審査が進んでいて、再生医療分野の発明の新規性・進歩性・記載要件等が実際にどのように判断されているかについて参考となる審査事例を紹介する。

なお、ライセンス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。

2. 2 審査事例

審査事例①：細胞（物の発明）

【発明の名称】CD7⁺ CD34⁻ Lin⁻造血細胞を単離し、使用方法

【発明の概要】

細胞表面マーカー（CD7⁺ CD34⁻ glyA⁻ CD3⁻ CD2⁻ CD56⁻ CD24⁻ CD19⁻ CD66b⁻ CD14⁻ CD16⁻）により特定された細胞集団の発明である。このようなマーカーで特定された細胞集団は、始原造血幹細胞の性質を有する。

他家移植ビジネスを行っている企業であるAldagen. IncがDuke大学よりライセンス供与を受けている特許である。同社は現在ALDH高発現という指標で選別した幹細胞の事業化を目指しており、本出願は実施対象とはなっていないものと思われる。

【登録クレーム】

《欧州：EP1034288》1. A population of cells comprising at least 60% CD7⁺ CD34⁻ glyA⁻ CD3⁻ CD2⁻ CD56⁻ CD24⁻ CD19⁻ CD66b⁻ CD14⁻ CD16⁻ cells.

《米国：US6537807》1. A population of CD34⁻ CD7⁺ Lin⁻ Lin⁻ hemaotopoietic progenitors comprising greater than about 80% CD7⁺ cells wherein said CD7⁺ cells are characterized by a surface phenotype that is CD45RA⁺, glycophorin A⁻, CD3⁻, CD2⁻, CD56⁻, CD24⁻, CD19⁻, CD66b⁻, CD14⁻, CD16⁻, CD38⁻, CD71⁻, CD33⁻, HLA-DR⁻, CD5⁻, CD4⁻, CD25⁻ and is capable of multilineage development.

【審査経緯】

出願当初クレームは、「CD7⁺ CD34⁻ Lin⁻」というマーカーで規定された細胞集団に関するものであった。

このクレームに対して、欧州では、95% population以上の「CD7⁺ CD34⁻ Lin⁻」表現型の細胞集団を開示した先行技術文献より新規性なしとされたが、先行技術文献における「Lin⁻」の定義と、本件出願明細書における「Lin⁻」の定義が異なることから、「Lin⁻」を具体的に「glyA⁻ CD3⁻ CD2⁻ CD56⁻ CD24⁻ CD19⁻ CD66b⁻ CD14⁻ CD16⁻」と特定することで新規性が認められた。なお、「Lin⁻」は系統分化決定マーカーを欠いておりその細胞が未分化であることを意味するが、系統分化決定マーカーは多数存在することからこのように文献により定義が異なる事態が生じ得る。欧州では、新規

性以外は問題とならず、許可通知が発行されたが、出願人は登録手続きを行わず出願を放棄した。

米国では、マーカーによる限定に加え、造血前駆細胞であり多分化能を有する、との限定を加えた形で登録となった。日本（特表2001-525176）ではみなし取下となっている。

【論点】

細胞の新規性がどのように判断されるかの事例である。本事例では、欧州では先行技術とは異なる細胞表面マーカーに限定することで特許性が認められた。

幹細胞の審査において、いかなる技術的特徴をもって細胞の新規性を認めるかは三極とも事例ごとに異なるとの報告がある²⁾。先行技術には記載のない種々の細胞表面マーカーの有無での限定をクレームに追加したとしても、それは公知の細胞が本来持っていた性質を調べたに過ぎず、公知の細胞と異なることの証明にはならないとの拒絶理由が発せられる場合もある³⁾。また、新規性に関する拒絶が解消されたとしても、特定の細胞表面マーカーの有無で限定された細胞集団とすることによりどのような技術的効果があるのか、進歩性の観点からもよく吟味される必要があるように思われるが、本件の欧州の審査では進歩性は問題とはされなかった。細胞の発明においては、新規性が担保されれば進歩性は殆ど問題にならない場合が多いとの報告⁴⁾もあり、本件でもその傾向が認められた。

審査事例②：足場（物の発明）

【発明の名称】 神経学的組織を修復する組成物および方法

【発明の概要】

内因性中枢神経細胞の産生を促進し、中枢神経系組織および末梢神経組織の損傷を修復することができる組成物（以下、「グラフト構成物」と称する）および損傷の修復方法の発明である。

具体的には、本組成物は、（a）温血脊椎動物の腸の筋層および粘膜の内腔部から剥離した腸粘膜下組織、またはその消化物と、（b）付加的増殖因子と、を含むことを特徴とし、本修復方法は、前記構成物を修復する部位に接触させることを特徴とする。移植をサポートする周辺技術ビジネスを行っている企業であるCook Biotech, Inc.が、出願人であるPurdue Research Foundationよりライセンス供与を受けている特許である。同社の製品に関するコア技術をカバーする基本特許となっている。

【登録クレーム】

《米国：US6241981》1. A tissue graft construct for promoting the repair of damaged or diseased neurological related tissues in a warm-blooded vertebrate, said construct comprising intestinal submucosal tissue delaminated from both the tunica muscularis and at least the luminal portion of the tunica mucosa of warm-blooded vertebrate intestine, or a digest thereof and an added growth factor.

《欧州：EP0925067》同上

【審査経緯】

米国および欧州では、グラフト構成物として既に特許が成立している。日本では温血脊椎動物からヒトが除かれることを明確にし、登録となった（特許第4572009号）。

米国では、腸粘膜下組織からなる非免疫原性（non-immunogenic）グラフト構成物に関する引例が挙げられ、単に用途が異なるだけとして新規性、進歩性なしとされた。これに対し、出願人は引例には付加的増殖因子の記載はないと主張したが、引例は粘膜下組織を増殖因子を含む状況下で使用することを教示しており特許的に区別できない（Obviousness-type Double Patenting）として再度拒絶された。出願人は、本発明が神経学的組織の修復をin vivoで行うためのグラフト構成物、あるいは方法であり、

in vitroでの臍島細胞の増殖方法である引例とは明確に区別されると反論し、認められた。

欧州では、グラフト構成物およびその製造方法については、新規性、進歩性ありとして特に拒絶理由を受けずに特許を認められ、その他クレームについても実質的な補正をすることなく、登録となった。

日本では、1回目の拒絶理由通知において、構成物にかかる請求項中、「温血脊椎動物の損傷または疾患神経学的関連組織の修復を促進する」との語句は単に構成物の性質を説明しただけのものか、構成物の用途を示しているのか不明とされた。さらに、単に構成物の性質を説明しただけのものであれば、神経損傷時におけるニューロンの欠損を防ぐために、引用例の記載に基づいて腸粘膜下組織と共に神経成長因子を注入することは、当業者が容易に想到しようとして進歩性なしとされた。これに対し出願人は、「温血脊椎動物の損傷または疾患神経学的関連組織の修復を促進する」との語句は用途のための「グラフト構成物」であることを明確にした。これにより、物の進歩性が認められた。

2回目の拒絶理由通知では、温血脊椎動物との記載について、ヒトの腸粘膜下組織又は粘膜下組織を採用することを発明特定事項として含むものであり、当該膜の採取にあたって必然的に身体の自由を非人道的に拘束することとなるため、32条の公序良俗違反とされた。これに対し出願人は、温血脊椎動物からヒトが除かれることを明確にし、登録となった。

【論点】

本出願は、グラフト構成物という物の発明については、新規性、進歩性について三極でほぼ同じ判断がなされていた例である。物の発明としては、構成が新規であることがまず重要であり、特に欧州では新規性が担保されれば、進歩性については、in vivoでの組織修復効果が有効な主張ポイントとなり問題なく認められた。

治療方法（修復方法）クレームに関しては、日欧では認められないため削除またはカテゴリーを変更する補正（日本）がなされており、従来の実務に基づいた審査判断がなされていた。

再生医療の分野においては、ヒトから組織の一部を採取することはあり得ることである。本件ではこの点を捉えて第32条の公序良俗違反であると拒絶されているが、改訂審査基準では、人間から採取したものを原材料として医療材料を製造する方法が、人間を診断または治療する方法に該当しないことが明確にされている。そのため、人間の組織の一部を採取したことを前提とする技術の出願も増えると想定される。今後、非人道的な拘束の該当性の判断基準を示されることが望まれる。

審査事例③：細胞の医薬用途（用途発明）

【発明の名称】 間葉幹細胞を用いる心筋再生

【発明の概要】

間葉系幹細胞（MSC）の心筋再生用途の発明である。MSCを投与することにより心臓において心筋細胞を産生する方法（米）、および、損傷した心筋をもつ患者の心機能改善用医薬組成物の製造のための間葉系幹細胞の使用（欧）をクレームしている。他家移植ビジネスを行っている企業であるOsiris Therapeutics, Inc.の出願であり、本件用途について米国で臨床第Ⅱ相試験を実施中である。

【登録クレーム】

《米国：US6387369》1. A process for producing cardiac muscle cells in the heart of an individual in need thereof, comprising : administering to said individual autologous or allogenic mesenchymal stem cells..., thereby producing cardiac muscle cells in the heart of said individual.

《欧州：EP1007631》1. Use of mesenchymal stem cells for manufacture of a pharma-

ceutical preparation for treating a patient with damaged heart muscle to improve heart function.

《日本：特表2002-511094》1. 心筋細胞の産生を必要とする個体の心臓に心筋細胞を産生するための医薬組成物であって、心筋細胞を産生するのに有効な量の間葉系幹細胞を含むことを特徴とする医薬組成物。

【審査経緯】

三極においてMSCの心筋再生用途クレームが認可された。

欧州の審査では、マウスにおいてin vivoでMSCを骨格筋細胞に分化できるとの先行技術やラットのMSCをin vitroで心原細胞に分化できるとの先行技術から進歩性なしとされた。出願人は、先行技術には心臓病の治療の開示も示唆もないと反論し、登録となった。異議申立が行われ、先行技術でのMSCを心臓病治療に使えるであろうとの示唆から新規性がないとの異議申立人の主張に対し、異議部は先行技術はMSCの患者の治療への使用を開示していないとして新規性を認めた。進歩性については、星状細胞により心筋再生ができるとの先行技術が最も近い先行技術と認定されたが、星状細胞をMSCに置き換えられるとの示唆はなく、MSCを用いて成功するとの合理的推測も成り立たない（阻害要因として、MSCを心臓に移植した場合、線維芽細胞へ分化してしまう可能性を指摘した先行技術があった）として進歩性も認められ、特許は維持された。

日本の審査では、間葉系幹細胞の骨格筋内投与により筋原性細胞を産生するという先行技術より、同じ筋細胞である心筋についても確認してみようとするのは容易に想到できるとして進歩性なしとされた。出願人は、当該引例は間葉系幹細胞が筋芽細胞と融合することで筋線維が増加するとメカニズムを説明している一方、間葉系幹細胞が筋原性細胞に転換する可能性は

低いとも記載しており、発生の過程で細胞融合しないことが明らかな心筋において間葉系幹細胞を用いることを阻害する教示がある、と反論した。更に、本発明は間葉系幹細胞を心臓に移植した際に骨や軟骨のような他の組織には分化せず心筋に分化するという驚くべき発見に基づくものであり、引例からは到底想定できないものであると主張し、登録となった。

【論点】

細胞の医薬用途発明において、近い先行技術がある場合に新規性・進歩性がどのように判断されるかの参考例となる。MSCは多様な細胞に分化し得る多能性幹細胞であるため、心筋細胞への分化能を予測することは容易であり、実際その可能性を指摘した先行技術は存在していた。しかし欧州では、実際に患者の治療に使えると確証が持てるに足る実証の伴わない、推測だけの先行技術は、心筋再生用途発明の新規性を喪失させる先行技術にはあたらないと判断された。また、日欧とも、多能性であるがゆえに、その分化を適切に制御することは容易ではなく、体内に投与した際に期待した細胞に分化するかは予測困難であったとの点が進歩性を認める要因として考慮されたようである。

再生医療分野において用いられる細胞や組織は、治療する疾患部位に関連した細胞や組織が用いられるため、用途を想定することは容易でも思えるが、基本的な考え方は医薬用途発明における新規性・進歩性の判断と変わらないと考えられる。審査において新規性・進歩性の拒絶理由が出されたとしても、in vitro→in vivoの予測困難性や阻害要因を主張できるよう、反論材料（適切な比較実施例や、阻害要因となる先行技術）を揃えておくことが有効であろう。

審査事例④：細胞の単離方法（医薬品の中間段階の生産物を製造するための方法の発明）

【発明の名称】肝芽細胞およびその単離方法

【発明の概要】

成人肝臓から、パンニング法および蛍光励起細胞分離捕集を利用して肝芽細胞を単離する方法の発明である。公知手法よりも短時間に高純度の肝芽細胞が得られる。他家移植ビジネスを行っている企業である Vesta Therapeutics, Inc. が、出願人である Yeshiva 大学からライセンス供与を受けており、同社の肝細胞製剤の事業化の中核を成す特許である。

【登録クレーム】

《米国：US6069005》1. A method of isolating hepatic progenitors from adult liver comprising :

- (a) preparing a single cell suspension of adult liver cells ;
- (b) panning said suspension utilizing antibodies specific for mature hepatocytes ... so as to remove mature hepatocytes ... from said suspension ; and
- (c) performing fluorescence activated cell sorting utilizing said antibodies so as to remove remaining mature hepatocytes ... from said suspension ; and
- (d) performing multiparametric fluorescence activated cell sorting... to isolate said hepatic progenitors.

《欧州：EP0729297》同上

【審査経緯】

米国および欧州では、成人肝臓から肝芽細胞を単離する方法が登録となったが、日本（特表平9-505206）では拒絶査定となった。

出願人が権利化したいのは、事業化の対象である成人肝からの肝芽細胞の単離方法であったと思われるが、実施例は胎児肝からの肝芽細胞の単離のみを開示し、成人肝を用いた実施例は

なかった。

日本では、肝臓を処理した細胞混合部から抗体を用いて肝芽細胞を単離するとの基本原理は既に公知であるところ、パンニング法や蛍光励起細胞分離捕集によって細胞の単離の効率を高めることには格別の困難性は認められないとして進歩性が否定された。出願人は出願当時は成人肝には肝芽細胞が存在しないと考えられていたことを主張したが、発明の詳細な説明には成人肝からの肝芽細胞の単離について何ら具体的に示されていないとして、進歩性なし、および記載要件違反とされた。

欧州では、成人肝に肝芽細胞が存在するかどうかは不明であった点を主張して成立となり、成人肝の実施例がないことは特に問われなかった。

【論点】

記載要件について、日本と欧州で異なる判断となった事例である。成人肝から肝芽細胞を単離する実施例はないが、発明の詳細な説明では胎児肝と成人肝は同列に記載されている。欧州ではそれで許可されたものと考えられるが、日本では実施例レベルの記載まで求められた。日本の審査では、成人肝には肝芽細胞が存在しないと考えられていたとの点を進歩性の主張ポイントにしたことを考えると、当業者の予想に反する結果が得られたことについて十分な記載がない本願明細書は、当業者が、その発明を容易に実施できるように、その目的、構成、効果が記載されているとも、十分な裏付けをもって記載されているとも認められないとしている。

本件について、成人肝の実施例はないものの、胎児肝の実施例と発明の詳細な説明から、成人肝でも胎児肝と同様の方法で肝芽細胞を取得できるとの思想は開示されているとも読める。出願人は成人肝からの肝芽細胞取得の事業化に取り組んでいるので、成人肝を用いた実証データは保有しているものと思われる。日本の審査に

において成人肝についての実験成績証明書が提出された場合、どのように判断されたか興味を持たれるところである。

審査事例⑤：細胞の選別方法（医薬品の間段階の生産物を製造するための方法の発明）

【発明の名称】肝移植細胞，アッセイ法，およびその使用方法

【発明の概要】

成体組織等から肝移植細胞（肝臓幹細胞）を選別する方法，選別した細胞組成物，該細胞から分化・誘導された細胞組成物を移植した動物，該細胞から分化・誘導された細胞組成物を使用する遺伝子配列または化合物のスクリーニング方法の発明を含む。細胞選別の基本技術は出願時には既に公知であり，発現量の異なる複数のマーカーなどで特定される幹細胞を識別するための指標が技術的特徴である。StemCells, Inc.（米国）の出願であるが，当該技術の事業化について具体的な情報はない。

【登録クレーム】

《米国：US7211404》1. A method of selecting for human liver engrafting cells, the method comprising: ... selecting for cells that are positive for a marker selected from the group consisting of 5E12; Ep-Cam; CD49f; and E-Cadherin; and low to negative for MHC Class I antigens, to provide a selected population of human liver engrafting cells wherein at least 80% of the cells in said population are MHC class I^{negative/low}, and positive for a marker selected from the group consisting of 5E12; Ep-Cam; CD49f; and E-Cadherin.

《欧州：EP1406998》5. A method of enrichment for a composition of mammalian liver engrafting cells, wherein at least 80% of the cells in said composition are characterized as live, high forward scatter, autofluorescent

cells, and positive for a marker selected from the group consisting of 5E12; Ep-Cam; CD49f; and E-Cadherin; and HLA^{low}, the method comprising: ...to provide an enriched population of cells having liver engrafting activity.

《日本：特許第4455876号》3. 肝移植活性を持つ濃縮された細胞集団を提供するためにヒトの肝移植細胞の組成物を濃縮する方法であって，該組成物中の細胞の少なくとも50%は，ヨウ化プロピジウム存在下で生きた，強い前方散乱の，自己蛍光細胞であり，5E12, Ep-Cam, CD49f, およびE-カドヘリンからなる群より選択されるマーカーについて陽性であり，かつHLA^{low}であると特徴づけられ，該細胞は，CD117およびCD14について陰性である，以下の段階を含む方法：5E12, Ep-Cam, CD49f, およびE-カドヘリンからなる群より選択されるマーカーを特異的に認識する試薬，ならびにHLAクラスI抗原を特異的に認識する試薬を，肝細胞の試料に混合する段階；生きた，強い前方散乱の，自己蛍光細胞に関して選択する段階；5E12, Ep-Cam, CD49f, およびE-カドヘリンからなる群より選択されるマーカーについて陽性の細胞に関して選択する段階；CD117およびCD14について陰性の細胞に関して選択する段階；およびHLAクラスI抗原について弱くまたは陰性の細胞を選択する段階。

【審査経緯】

三極の審査を概観すると，欧州では，クレーム中の不明確な表現について補正された上で幹細胞選別方法，細胞組成物クレームを含む出願当初の全クレームが特許になった。米国では，特徴的なマーカーを認識するモノクローナル抗体を用いる幹細胞選別方法のクレームが特許になったが，選別した細胞組成物のクレームは特許にならなかった。日本では，細胞組成物クレームは新規性が否定され，幹細胞選別方法クレ

ームは進歩性が否定されたが、最終的には両クレームとも特許になった。

欧州では、クレームにおける抗体や細胞群の固有名詞的な表現などが明確性について指摘され、出願人がそれらを補正して解消した。新規性・進歩性については、当初、先行技術との対比が困難とされたが、上記の補正と同時に出願人が従来技術との関係を説明したところ、全クレームについて登録となった。

米国においては、新規性・進歩性は、幹細胞選別方法のクレームについては認められたが、細胞組成物のクレームについては否定された。幹細胞選別方法のクレームは高発現マーカーを認識する抗体のほか、低発現マーカーや無発現マーカーに対する抗体も使用することを発明特定事項として先行技術と区別できた。一方、細胞組成物のクレームは、マーカーを指標として幹細胞を特定すると既知の幹細胞と区別できないとされた。細胞組成物のクレームは、レーザー光の波長など詳細な条件まで特定しなければ同一の細胞が得られないとして実施可能要件も否定され、結局、拒絶理由を解消できなかった。

日本においては、細胞組成物のクレームは引用例に記載された発明と細胞として区別できないとして米国と同様に新規性が否定された。出願人は、更なるマーカーによる限定をクレームに追加した上で、引例とはマーカーが異なっていることから、引例に記載の細胞集団とクレームされた細胞集団は異なると主張し、拒絶理由を解消した。細胞選別方法のクレームは、新規性と同じ引例により進歩性が否定されたが、出願人は、更なるマーカーによる限定をクレームに追加した上で、引例は補正後のクレームの構成要件の全てを教示も示唆もしないと主張し拒絶理由を解消した。日米それぞれ10件程度の引用例が挙げられながらそれらは1件の重複もなく、米国の審査とは異なる引用例に基づいて新

規性および進歩性が判断されている。新規性および進歩性の拒絶理由が解消された後、細胞組成物クレーム、幹細胞選別方法クレームの両方についてサポート要件違反の拒絶理由が出された。サポート要件については、明細書の記載によれば高発現マーカー4種類すべて陽性の細胞群が取得されているが、いずれか1種類が陽性で他の3種類が陰性の細胞が幹細胞として所望の機能を有することについては明細書に記載がなく、クレームはそのようなサポートされていない発明を包含するとされている。審査官は、4種類全てが陽性である構成に減縮補正するよう示唆しているが、出願人は審査官が示唆した補正を行わず、「いずれの高発現マーカーによっても同じ細胞集団を同定することができ、互換的に用いることができるから、同じ細胞集団の全てが所望の機能を有していると考えべきである」と主張し、拒絶理由を解消した。

【論点】

本事案では、欧州の審査官は、クレーム中の不明確な表現を補正させただけで、自ら引用例を挙げて新規性・進歩性について言及することなく、全クレームについて特許を認めた。それに対して、日米は、引用発明と対比して新規性・進歩性を厳密に検討しており、特に細胞組成物のクレームを最初に拒絶した考え方には共通点が認められたが、日本は更なるマーカーによる限定により特許が認められたのに対して、米国ではマーカーにより限定しても引用例に記載の細胞と区別できず、最終的に特許が認められなかった。このことから、本事例では、細胞組成物については、米国は日欧と比較して厳しく判断されたと言える。幹細胞選別方法クレームは三極とも特許となったが、日米では審査過程でマーカーによる追加の限定が必要となったという点において、日米の判断が類似しており、欧州の判断は相違していると言える。また日本では、クレームされたマーカーの範囲について

サポート要件の拒絶理由が出され、実施例に基づきクレームの広さの妥当性が議論された。

審査事例⑥：細胞の培養方法（方法の発明）

【発明の名称】 ヒト幹細胞含有組成物の培養方法及び形質転換方法

【発明の概要】

動物細胞、特にヒト造血幹細胞の増殖および形質転換のための培養方法とそれによって得られる細胞組成物に関する発明である。液体培地の連続的又は周期的な交換により、代謝産物の除去、消費した栄養素の補給および造血増殖因子を最適濃度に維持することが技術的特徴である。自家移植ビジネスを行っている企業であるAastrom Biosciences, Inc.が、出願人であるミシガン大学からライセンス供与を受けている特許であり、米国で事業化されている自家移植用幹細胞製品を支える特許になっている。

【登録クレーム】

《欧州：EP0575350》1. A method for obtaining ex vivo human stem cell division comprising culturing a human hematopoietic stem cell composition in a liquid culture medium where in the culture medium is replaced at a rate of from 50 to 100% daily replacement for a cell density of from 1×10^4 to 1×10^7 cells per ml of culture, while maintaining said culture under physiologically acceptable conditions.

【審査経緯】

まず、優先権について日欧の対応が異なったため、新規性および進歩性の判断基準時に差が生じ、それが審査経過に影響を与えた。欧州では米国の3件のCIP出願の優先権が問題なく認められた。しかし、CIP出願にて重複記載された発明はパリ条約の最初の出願とは認められないため、日本（特表平6-505151）ではそれぞれのCIP出願において初めて記載された事項を明

らかにして優先権を主張することが要求された。出願人はそれに応じなかったため優先権が認められず、対応日本出願の出願日（現実の出願日）が新規性および進歩性等の判断の基準日となり、CIP出願日と現実の出願日の間に発行された学術文献が引用例とされた。その結果、新規性および進歩性なしとして拒絶となった。出願人は拒絶査定不服審判を請求したが、審判においても審査と同様に米国のCIP出願に基づく優先権は認められず拒絶審決となった。

幹細胞培養方法について、欧州の審査では、新規性は否定されなかったが、複数の引用例に基づき、幹細胞の培養方法については当業者であれば当然行うことであり、培地の交換速度や培地の種類についての検討は自明であるとして進歩性が否定された。これに対し出願人は、クレームを「 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7$ 個/mlの細胞密度で毎日50%~100%培養液を交換する」と補正するとともに、「本発明の幹細胞の培養方法は、細胞分化を生じさせずに培養する方法であり、そのための方法は引例の何れにも記載も示唆もない」として進歩性を主張した。審査官は出願人の進歩性の主張を認め、前記クレームで登録となった。なお、欧州では培養方法の他に細胞組成物自体もクレームされていたが、審査官は培養方法が新規であるからといって、細胞組成物も新規であることにはならず、細胞組成物自体は公知の細胞組成物と区別できないので新規性がないとされ、出願人は細胞組成物のクレームを削除した。

一方、日本の審判では、前記のとおり、優先権が認められなかったため、幹細胞の培養方法のクレームの新規性が否定されたが、進歩性についても一応判断がなされている。進歩性について審判官は、本願発明について培地への接種時の細胞密度が 5×10^6 個/mlと特定されているのに対して、引用例にはそのような特定がないということが相違点であるとしても、「動物

の細胞培養の技術分野において、培地への接種時の細胞密度が培養系に大きく影響を与える条件であることは技術常識である。…引用例2に記載された発明において、培地への接種時の細胞密度を最適化することは、当業者が容易になし得る程度のことである。そして、その効果について検討するに、本願明細書には、各種細胞密度及び灌流速度で培養した場合に得られる細胞数…が記載されているが、いずれのデータを見ても、本願発明1において特定された細胞密度及び灌流速度において当業者が予測できないほどの格別顕著な効果があるとまでは認めることができない。」と述べている。

【論点】

幹細胞培養方法のクレームの進歩性判断について、日欧における出願人の主張を日本の審査基準に照らしてみると、動機づけとなる引用例の存在により当業者が容易に想到できるとの見解が示された点で日欧は共通している。しかしながら、引用発明と比較した有利な効果の参酌において日欧の見解が相違している。欧州では、「本発明の幹細胞の培養方法は、細胞分化を生じさせずに培養する方法であり、そのための方法は引用例のいずれにも記載も示唆もない」との有利な効果に相当する主張を受けて進歩性が認められた。一方、日本の審判においては、新規性を否定すると同時に進歩性についても見解が示され、「いずれのデータを見ても、本願発明1において特定された細胞密度及び灌流速度において、当業者が予測できないほどの格別顕著な効果があるとまでは認めることができない。」とされた。日欧の引用例が異なったため出願人の主張のポイントも異なったという事情はあるものの、欧州においては引用例と比較したときの有利な効果の主張が進歩性の認定に有効だったのに対して、日本においては有利な効果について主張する前に、技術水準から予測される範囲を超えた有利な効果はないと結論づけ

られた。

3. 改訂審査基準について

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の「先端医療分野における特許保護の在り方について」において、特許対象の見直しという観点から以下の2つの提言がなされた。

- (1) 専門家の予測を超える効果を示す新用法・用量の医薬発明を「物」の発明として保護すべく、具体的な事例を示しつつ、審査基準を改訂すべき
- (2) 最終的な診断を補助するための人体のデータ収集方法（手術、治療、診断が含まれない人体の計測・測定方法）の発明（例：MRI、X線CT等による断層画像撮像の仕組み、原理等）を新たに特許対象とすべく、特許対象となる事例と特許対象外となる事例を示しつつ、審査基準を改訂すべき

この提言を踏まえて、特許・実用新案審査基準の改訂が検討され、平成21年10月23日に、第Ⅱ部第1章「産業上利用することができる発明」と、第Ⅶ部第3章「医薬発明」の部分の改訂審査基準が公表された。以下にその概要について説明する。

3. 1 産業上利用することができる発明

現行特許法では、「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、特許法第29条第1項柱書の規定により保護されない。改訂審査基準においてもこの基本的な考え方に変更はない。但し、「人間を手術、治療又は診断する方法」において、「人間を診断する方法」に該当する範囲が変更になるとともに、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しない類型の例示が追加され、明確化された。

「人間を診断する方法」とは、医療目的で人間の病状や健康状態等の身体状態若しくは精神状態について、又は、それらに基づく処方や治療・手術計画について、判断する工程を含む方法をいう。例えば、MRI検査で得られた画像を見て脳梗塞であると判断する方法（改訂審査基準例1）が挙げられ、このような人間を診断する方法に係る発明は保護されない。しかしながら、今回の改訂によって、人間の身体の各器官の構造・機能を計測するなどして人体から各種の資料を収集するための以下の（a）、（b）の方法は、医療目的で人間の病状や健康状態等の身体状態若しくは精神状態について、又は、それらに基づく処方や治療・手術計画について、判断する工程を含まない限り、人間を診断する方法に該当しないとされた。

（a）人体から試料又はデータを収集する方法、人体から収集された試料又はデータを用いて基準と比較するなどの分析を行う方法。

（b）人間の各器官の構造・機能の計測のための予備的処置方法。

ただし、上記方法の中で、人間を手術する方法に該当する工程、又は人間を治療する方法に該当する工程を含む方法は、人間を手術する方法、又は人間を治療する方法に該当する。

また、改訂審査基準においては、『医療機器、医薬自体は、物であり、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しない。複数の物を組み合わせた物も、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しない。』とされ、医療機器、医薬自体であれば、保護対象になることが明確化された。したがって、医療機器や医薬に関する請求項に係る発明の発明特定事項として、医師が行う工程や機器による人体に対する作用工程が含まれていても、当該発明は、「人間を手術、治療又は診断する方法」には該当しない。

一方、人間から採取したものを処理する方法については、下記の方法も「人間を手術、治療または診断する方法」に該当しない例として追加され、人間から採取したものを処理する方法において保護される範囲が明確化された。

・人間から採取したものを原材料として、医薬品又は医療材料の中間段階の生産物を製造するための方法（例：細胞の分化誘導方法、細胞の分離・純化方法）。

・人間から採取したものを原材料として製造された医薬品又は医療材料、又はその中間段階の生産物を分析するための方法。

3. 2 医薬発明

「医薬発明」の改訂審査基準において、医薬発明は、『ある物の未知の属性の発見に基づき、当該物の新たな医薬用途を提供しようとする「物の発明」である。「物」とは、有効成分として用いられるものを意味し、化合物、細胞、組織、及び、天然物からの抽出物のような化学構造が特定されていない化学物質（群）、並びに、それらを組み合わせたものが含まれる。「医薬用途」とは、（i）特定の疾病への適用、又は、（ii）投与時間・投与手順・投与量・投与部位等の用法又は用量が特定された、特定の疾病への適用、を意味する』と定義され、新たに（ii）が医薬用途として追加された。改訂前は、医薬用途が用法又は用量で特定された発明は、適用患者や適用部位が公知技術と異ならなければ、医薬用途として区別できず、新規性がないとされたが、今回の改訂により用法又は用量のみが公知技術と異なる医薬用途も新規性を有することとなった。また、「物」のなかに、細胞や組織が含まれることから、細胞や組織の投与手順や投与部位等の用法又は用量が特定された、特定の疾病への適用についても「医薬発明」として保護されるようになった。

4. 考 察

4. 1 再生医療関連発明の審査の現状における問題点

「2. 再生医療関連発明の審査の現状」において、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6件の事例を取り上げて紹介した。審査においては個々の事例の明細書の開示内容、先行技術調査の結果、出願時の技術常識等を考慮して個別に判断されるものであるため、各事例における判断を一般化することはできない。しかしながら、各事例を検討するなかで、ライフサイエンス分野の出願において一般的に論点となっている事項が、再生医療分野においても検討を要する事項として浮かび上がってくるように思われた。各事例の項においても論点として簡単に触れてはいるが、ここで再度整理して取り上げることとしたい。

(1) 細胞および組織の新規性について

細胞や組織は、遺伝子や蛋白質と異なり、アミノ酸配列や塩基配列で特定することができないため、「物」として完全に特定することが困難である。そのため、審査事例①のように細胞や組織が持っている表面マーカーや機能等で公知の細胞や組織と区別することにより新規性を担保することが多く行われている。しかしながら、本事例の論点でも述べたように、種々の細胞表面マーカーの有無での限定をクレームに追加したとしても、公知の細胞がクレーム記載の細胞表面マーカーを持っているのか否かが不明な場合、公知の細胞と異なることの証明にはならないと拒絶される場合がある。

また、細胞は連続的に分化するものであり、それに伴い細胞表面マーカーも経時的に変化する。したがって、ある時点での細胞を細胞表面

マーカーで特定してクレームしても、次の時点ではそのクレームに記載された細胞表面マーカーは発現していないかもしれない。そうすると、細胞表面マーカーで細胞を特定できて特許を取得できたとしても、クレームされた細胞は分化における一過的な細胞を権利範囲に含むに過ぎず、権利範囲は広いとは言えないし、相手の細胞も分化の時点が変わればクレームされた細胞表面マーカーを発現していないかもしれず、権利行使も難しいと言える。

それに対して、培養方法や処理方法で細胞や組織を特定するクレーム、所謂プロダクト・バイ・プロセスクレームであればそのような問題は生じないかもしれない。さらに、細胞や組織の培養方法や処理方法のクレームであれば、公知の方法と区別するのはさほど困難ではなく、新規性は主張しやすい。しかしながら、プロダクト・バイ・プロセスクレームの場合、培養方法や製造方法が新規であったとしても、その結果得られる細胞や組織自体は、公知の細胞や組織と区別できなければ、新規性がないとされる。新規性に関する審査基準では、プロダクト・バイ・プロセスクレームの取扱いについて、審査官がクレーム発明と引用発明が同一であるとの合理的な疑いを得た場合は新規性を欠くものとして拒絶することが可能であるとされ、合理的な疑いを抱くべき例として、引用発明がクレーム発明と原料が類似で同一の方法によって製造されたものである場合や、引用発明がクレーム発明と原料が同一で類似の方法によって製造されたものである場合が挙げられている⁵⁾。また、製造方法が全く異なっても、公知の細胞と同一細胞ができる可能性も否定できない。もし、クレームされた細胞について公知の細胞と区別できないとして拒絶された場合、これを解消するには、公知の細胞を入手するか、公知の方法を再現して比較するしかないと思われる。しかしながら、条件により細胞は再現しない場合が

あり、比較は容易ではなく、細胞自体が入手困難である場合も多い。したがって、上記拒絶を受けた場合は、拒絶の解消は極めて難しいことになる。改訂審査基準においては、製造方法で細胞を特定できる事例として「医薬発明」の審査基準の事例3があるが、本事例は単に、細胞が製造方法によって特定ができることを述べているに過ぎず、細胞自体を公知の細胞と区別することの困難性については何の解決にもなっていない。細胞や組織の培養方法や製造方法の侵害立証の困難性を勘案すると、細胞や組織自体の保護の在り方を再検討するべきであろう。

反面、細胞や組織の特定を曖昧にし、公知の細胞との異同を厳格にしないと、同じような細胞や組織に、近接して複数の権利が発生したり、基本特許に対して多数の選択発明が発生したりするおそれがある。このような状況になれば、細胞を用いる再生医療ビジネスの発展とともに訴訟が増加する可能性もあり、また、権利者側に立てば、細胞や組織を権利化してビジネスを展開しても、その権利が不安定なものであれば、多額の投資が躊躇されるだろう。細胞や組織の特定については、権利者側と権利行使される側のバランスを考慮しながら、どのようにすべきかを考えていくべきであろう。

この細胞や組織の特定に関し、審査事例⑤では、米国において、マーカーによる限定を加えても引例に記載の細胞と区別できないとして新規性が否定された。また審査事例⑥では、欧州では培養方法が新規であったとしても、細胞それ自体が引用例の細胞と区別できない限りは新規性がないとされた。なお、細胞や組織は、公知の細胞や組織と区別することができ、上記の新規性の問題が解決すれば、進歩性は特に問題とならずに特許になっているケースも見られた（審査事例①）。特許権は、新規で進歩性があり、技術の進歩に貢献するものに対して付与される立法趣旨に鑑みれば、新規であっても、技術の

進歩に貢献しないような発明に対して安易に権利付与することは避けるべきであろう。上述した細胞や組織の特定の困難性を勘案すれば、新規性よりも進歩性の基準を厳しくすることにより、権利者側の利益と権利行使を受ける側の利益のバランスを取ることも一案と言えるのではないだろうか。

(2) 用途発明の新規性・進歩性について

再生医療分野における用途発明としては、公知細胞の新規な医薬用途発明などが想定される。審査事例③において間葉系幹細胞（MSC）の心筋再生用途の発明について紹介した。また、「医薬発明」の審査基準の事例2において、細胞等の生体由来材料が公知であって、医薬用途が新規であるものとして、「A細胞からなる細胞シートを含有する心筋梗塞治療用移植材料」の事例が紹介されている。この事例では、A細胞を心筋梗塞の治療に用いることはいずれの先行技術にも記載されておらず、示唆もないという状況設定のもと、当該発明は新規性および進歩性を有するという解説がなされている。しかし、単純化された状況設定の例示とは違って、再生医療分野における現実の出願の状況としては、例えば、A細胞が心筋細胞への分化能を有することが示唆されていた等、何らかの先行技術が存在することが普通である。特に再生医療分野においては、細胞や組織の性質から用途を想定することは容易であり、論文等で幹細胞の疾患治療への応用可能性について既に論じられていることが多いと考えられる。再生医療分野における用途発明の新規性・進歩性はどのように判断されるのであろうか。

「医薬発明」の審査基準においては、刊行物に何ら裏付けされることなく医薬用途が単に列挙されているような場合（一行記載）は、当該刊行物に医薬発明が記載されているとすることはできないとされている。先ほどのA細胞の例

で考えてみよう。先行技術にA細胞が心筋細胞への分化能を有することを示唆する記載はあるが、何も実証がなされていない場合、「A細胞からなる細胞シートを含有する心筋梗塞治療用移植材料」のクレームは上述の審査基準に基づき判断すれば新規性を有すると考えられる。しかし、当該先行技術から進歩性なしの拒絶理由が発せられる可能性はある。次に、先行技術にin vitroにてA細胞が心筋細胞へ分化した実験例が記載されており、心筋梗塞の治療へ使用できるとの期待が記載されていた場合はどうか。この場合、新規性なし・進歩性なしの拒絶理由が発せられることになる。

上記のような拒絶理由に対し出願人が取り得る対応としては、例えばin vitroで心筋細胞へ分化したとしても、in vivoではA細胞が心筋細胞ではなく他の細胞へ分化してしまうとのteach awayを示す論文があるのであれば、実際にin vivoの疾患モデルにおいてはこれまで実証例がなかったところ、本願において初めて心筋梗塞モデルでの効果を確認した、といった主張を展開することが考えられる。

論文等でin vitroの活性が示されており、疾患への適応可能性が述べられているといった状況は、蛋白医薬などの領域ではよくあり得る。in vitroで活性があれば直ちに疾患治療に使えることが確立されているような領域でない限り、in vitroからin vivoへの拡張における困難性や不確実性を主張できる材料を予め用意し、さらにはteach awayの存在を使うことで拒絶理由を解消することは、実務上行われている対応である。再生医療分野の用途発明でも同様の対応が有効であると考えられる。

再生医療分野においては、細胞や組織の性質から用途を想定することは容易であり、原則として用途特許を取得することは難しい。しかし、幹細胞を体内で目的の細胞へ分化させ治療効果を発揮できるように機能させることは、実は容

易ではない、といったように、in vitroからin vivoへの拡張に、大きなギャップが存在する場合もある。そのギャップの存在は、再生医療分野における用途発明の新規性・進歩性の主張材料となり得る。出願人としては、先行技術の開示のレベルを的確に把握し、本願の医薬用途発明を実現するにあたってどのようなギャップがあったのかを説明できるよう、有用な比較実験例を明細書に組み込んでおく、teach awayの材料となる論文を探し備えておく、といった取り組みが必要であろう。

(3) 記載要件（実施可能要件およびサポート要件）について

本稿で取り上げた事例において、日本と欧米を対比したとき、記載要件が審査結果に影響した事例として、審査事例④が挙げられる。本事例では、欧州もしくは米国では進歩性が否定されたのに対して、日本においては進歩性が否定されると共に、記載要件違反とされた。具体的には、成人肝からの肝芽細胞の単離方法について進歩性を主張しているにもかかわらず、成人肝を用いた実施例がなく胎児肝の実施例のみであることから、進歩性が否定され、かつ記載要件違反とされ、日本では特許が成立しなかった。

再生医療分野の発明は、物の発明、用途発明、物を生産する方法の発明、方法の発明等の多様な形態をとり得るが、概念としては、生体由来のもの（細胞、組織等）をヒトの治療を目的として取扱うことに関する発明であると言える。その点では、生体由来の物質（遺伝子、タンパク質等）に関連するバイオテクノロジー分野の発明、およびヒトの治療に関連する医薬発明の記載要件の考え方が参考となる。

かねてより、バイオテクノロジー分野における記載要件の判断は、日本は欧米に比べて厳しいのではないかとの指摘がなされており、日本

においては、実施例の分析を厳密に行って、クレーム全体の記載要件が判断される傾向にあるとの報告がある⁶⁾。本稿で取り上げた審査事例④や⑤においても、日本では実施例を重視した判断がなされる傾向が認められた。

医薬発明の記載要件、特に実施可能要件に関しては、日本の要求水準が三極の中で最も高い。「医薬発明」の改訂審査基準において、実施可能要件に関して、医薬発明を裏付ける実施例として、通常、薬理試験結果の記載が必要なこと、薬理試験結果は数値データで記載されることを原則とすること、薬理試験結果の記載が当初明細書に無い場合には後で提出しても拒絶理由は解消できないことが述べられている。これに対し、欧米では当初明細書に薬理データの開示がなくても後に提出することで拒絶が解消する場合も多い⁷⁾。

このように、特にバイオテクノロジー分野の発明や医薬発明において、日本においてより高いレベルの実証が求められている要因の一つは、当該分野における、効果や有用性の予測困難性にあると考えられる。科学技術が目覚ましく進歩したとはいえ、ヒトを含めた生物の全貌は未だ完全解明には程遠く、生体由来の物（タンパク質や細胞等）がどのような機能を有するのか、あるいはヒトや動物に薬物を投与した場合に何が起こるのかは、実際に試験をして確認することで初めて確かな知見となり得る。したがって、何をどのように使用し得るかを着想したのみではならず、出願時に少なくとも一つの実証データを必要とするとの日本の考え方には一定の納得性がある。一方で、この分野において、着想を重視し実証が完了していない段階でも発明を保護するのか、実証されたものを保護するのかの三極の考え方は一致してはおらず、出願人を悩ます要因となっている。

先に述べたように、再生医療分野においては、*in vitro*から*in vivo*への拡張に、大きなギャッ

プが存在する場合もある。進歩性の観点ではその「予測困難性」が有利な主張ポイントになり得ると指摘したが、その裏返しとして、予測困難性を克服したことが実証されているか否かが記載要件の重要なポイントになるであろう。なお、進歩性の主張ポイントを支えるのに適切な実証データのレベル（*in vitro*か、*in vivo*か等）は、先行技術の開示レベル（推測のみか、*in vitro*データがあるか等）によって変わってくるであろうから、再生医療分野であっても常に*in vivo*の実証データが求められるものでもない。先行技術の開示レベルを見極め、進歩性および実施可能要件の両面から必要十分と思われる試験系を選択することが望まれる。

再生医療分野のような予測困難性が高い分野においては、適切な権利付与の観点から、日本のように実証を重視するという考え方も必要ではないかと思われる。また、実証を重視するにあたっては、実験成績証明書取り扱いも含めて検討されるべきであろう。

実証を重視する日本のプラクティスに適合させるためには、出願人は実証データが得られるまで出願を遅らせなければならない。着想と実証のバランスを図り、三極の温度差を均していくためには、出願時に少なくとも一つの実証データを記載することを必要としつつ、出願当初明細書に記載の仮想実施例の範囲については審査時に実証データの提出を認めるなどの方法が考えられる。技術分野の特性に応じた記載要件の在り方について、国際的なハーモナイズを視野に入れた検討がなされることを期待したい。

(4) 公序良俗（特許法32条）の拒絶理由について

特許法では、発明の成立要件（第29条柱書き）および特許要件（新規性、進歩性および記載要件）を備えていても、「公の秩序、善良の風俗または公衆の衛生を害するおそれがある発明」

については、特許をしてはならないことが定められている（第32条）。「ヒト胚性幹細胞」の関連発明については、ヒト胚を破壊する工程が必然的に含まれる発明は、生命倫理の問題から第32条に違反するとの見解で審査が行われている。ただし、特許庁の公表している生物関連発明に関する審査基準によれば、「その発明の実施が必然的に公序良俗を害するおそれがある場合は第32条に規定の発明に該当する」と明記されているのみである。

本稿で取り上げた事例中には、ヒト胚を破壊する工程を含むことにより、第32条違反を指摘された事例はなかったが、最新の幹細胞関連出願の審査の調査結果によれば、日本ではクレーム中にヒト胚の破壊工程を含むか否かが判断のポイントになるが、日本における第32条の適用基準は必ずしも明確でないことが指摘されている²⁾。

幹細胞に関する欧州の公序良俗の判断は日本より厳格であり、胚の破壊工程をクレームに含まなくともその工程が不可避と理解される発明は非特許事由が適用される（EPC第53条、第28規則（c）、EUバイオ指令第6条、EPO拡大審判部審決 G2/06）。一方、米国ではこのような公序良俗違反の規定がない。倫理の問題は、将来の技術動向によって解消する可能性があることを考慮されることが望ましい。

さらに、本稿でとりあげた審査事例②では、別の観点から公序良俗違反が指摘されていた。その理由は、「組織の採取に際して、ヒトを含む動物を非人道的に拘束する工程が含まれる」というものである。本事例は、ブタ等の動物の腸粘膜下組織を再生医療における足場材料として製品化する技術に関するものである。本事例が第32条の拒絶理由を受けたのは、クレームとしてヒトを含んでおり、かつ侵襲の程度が大きいと判断されたためと推測される。しかし非人道的な拘束の該当性の判断基準は明確とはいえ

ない。

患者の組織の一部を採取又は切除することは、医療の現場では適切な管理下で日常的に行われる行為であり、倫理的に許されないとの一般的な認識はないと思われる。再生医療分野の発明において、ヒトから組織の一部を採取等する行為も、通常は医学上の安全性が確保された条件下で実施されるものと想定され、原則として第32条の拒絶理由に該当する要素はないと考える。

4. 2 改訂審査基準における問題点

(1) 「産業上利用することができる発明」について

人間から採取したものを原材料とする医薬品又は医療材料の製造方法又は分析方法、あるいはその中間段階の生産物の製造方法又は分析方法は、採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提にして処理する方法であっても、産業上利用することができない発明に該当しないため保護対象となる。しかし、医薬品又は医療材料の中間段階の生産物についての考え方は審査基準からは必ずしも明確ではない。例えば、細胞の分離・純化方法は、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しない例として挙げられているが、血液透析方法は改訂審査基準においても依然として「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当するとされている。しかしながら、この血液透析方法を「老廃物を除去した血液の調製方法」と考えれば、血液の採取工程と調製した血液を患者に戻す工程は外れているものの、処理した血液は「生産物」と捉えることもできることから、審査基準上の「人間から採取したものを原材料として、医薬品又は医療材料の中間段階の生産物を製造するための方法」に該当する可能性がある。このように考えると、血液透析方法であっても、血液を採取する工程と戻す工程を除いた

部分的な工程とすれば、「人間を手術，治療又は診断する方法」に該当しない方法になると言える。

これについては，改訂審査基準の公表と同時に公表されたQ&A集において，特許庁は，審査基準第1章 2.1.1.3に挙げられている(1)～(4)は，何れも医薬品・医療材料の製造・分析のための方法であり，血液透析方法とは異なり，医療現場以外において医薬品製造業者が実施することができるものであると述べている。そうすると，医療現場において医師のみが実施するものであれば，医薬品・医療材料の製造方法または分析方法であったとしても，「人間を手術，治療又は診断する方法」に該当すると判断されることになると考えられる。これらから類推すると，特許庁は，現実の再生医療ビジネスにおいては，医療現場で実施される医薬品・医療材料の製造方法又は分析方法は想定できないとして，血液透析方法のような医療現場で行われる方法については，医薬品製造業者が保護を必要とする発明ではないと考えているのかもしれない。

通常の再生医療で想定される，患者から細胞や組織を採取し，これを医療現場以外の施設で処理し，処理した細胞や組織を医療現場に移送し，これを患者に戻す方法については，処理工程が医療現場以外で行われるため問題はないだろう。しかしながら，今後再生医療の発展により，医療現場で，患者から採取した細胞や組織を処理し，患者に戻す方法が実施されることも十分想定される。例えば，「患者から採取した細胞に，採取後30分以内に化合物Xを添加し，2～3時間反応させ，特定疾患に適用可能な細胞を分化誘導する方法」といった例が挙げられる。この例において，方法の処理自体は医療現場（例えばベッドサイド）で行われると想定しても不思議ではない。本例は，改訂審査基準の「人間から採取したものを処理する方法」に該

当するが，この方法は，医療現場以外において医薬製造業者が実施することができるものではないため，改訂審査基準における「原材料として医薬材料の中間段階の生産物を製造する方法」には該当しない可能性がある。すると，改訂審査基準上では，「採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提にして，採取されたものを処理する方法」に該当するので，「人間を手術，治療又は診断する方法」に該当することになる。しかしながら，本例のような発明は，方法の実施中に，外科的処置は含まれておらず，細胞の処理が医療現場で行われること以外は，人間から採取したものを原材料として医薬品や医療材料或いはそれらの中間体を製造する方法と変わりがない。今後，再生医療については，上記したように患者のベッドサイドで実施される可能性もあり，このような発明の保護についても検討が必要と思われる。

上記の例は，方法の発明の実施中に外科的な処置が含まれていない例であったが，この例を，「患者から連続的に採取した血液に化合物Xを添加し，2～3時間反応させ，順次特定疾患に適用可能な細胞を分化誘導することを特徴とする細胞の分化誘導方法」とした場合を想定してみよう。この場合，上記の例と異なり，方法の実施中に「外科的処置」が行われ，医師の「外科的処置」と方法の実施が一体不可分の関係にあることになる。このような方法は，血液透析方法と同様に，「人間を手術，治療又は診断する方法」に該当し，保護されないと思われるが，前者の例と後者の例と比較すると，前者は方法の実施中に外科的処置が含まれていないのに対し，後者は外科的処置が含まれている点が相違するものの，発明の基本的な部分は同じであり，両者に本質的に相違はない。医薬品製造業者としては，両者の発明とも，化合物Xの拡販のためには，保護の必要があると考えられる。今後の再生医療においては，ベッドサイドでの実施

中に外科的処置が含まれる可能性もあり、このような発明についても保護の必要性が出てくるのではないかと考える。

(2) 「医薬発明」について

改訂審査基準では、細胞や組織については、投与方法や投与部位等の用法又は用量に特徴のある発明について事例が明らかにされていない。そのため、細胞や組織について、用法又は用量が先行技術と異なる場合に特許性がどのように判断されるかについては必ずしも明確ではない。通常、細胞や組織はその特性が決まっていることから、用途が明らかである場合が多い。そうすると、その細胞や組織を投与する工程を工夫することにより発明が生まれる可能性は高いと思われる。低分子性の化合物の場合、その投与形態は、静脈内投与や経口投与のように一定の限界があり、投与方法自体に発明が生まれる可能性は高くないと考えられるが、細胞や組織の場合には、移植方法を工夫することにより移植効率を著しく向上させる場合もあるかもしれない。このような発明が適切に保護がされないと、特に細胞や組織の移植という領域においては保護が十分でなくなる可能性もある。その意味で、細胞や組織についても移植方法に特徴があれば特許となることを示した事例を審査基準に載せることにより、細胞や組織の移植についても保護されることを明確に示すことが望まれる。

この点について、物のクレームであれば、物の発明の特定事項として移植といった人体処置工程を含むクレームであっても、「人間を手術、治療又は診断する方法」に該当しないことが前記Q&A集で述べられている。すなわち、発明特定事項として用量又は用法に特徴のある人体処置工程を含む細胞や組織の発明であっても、物のクレームとして保護される可能性が示されており、今後の審査事例の蓄積が期待される。

また、医薬発明における「物」については、通常、特定の薬効を有するものとなるが、再生医療においては、足場のみを移植し神経細胞の再生を補助する場合のように、必ずしも「物」である移植材料が薬効を有するとは限らない。例えば、「生体親和性高分子材料Zで形成されたゲルを、ヒト関節内に移植するにあたり患部軟骨をドリリング処理した後に移植されること特徴とする、生体親和性高分子材料Zからなる軟骨再生用移植材料」のような例において、本発明は、患部軟骨をドリリング処理することにより、軟骨再生用移植材料が効率的に移植できるという効果を見出したものとする。この場合、「医薬発明」の審査基準において、上記クレーム中の「患部軟骨をドリリング処理した後に移植されること特徴とする」という構成要件により新規性・進歩性が認められるのかは必ずしも明確ではない。特許庁は、前記Q&A集において、「通常、移植材料は薬効を有するものではないので、「用法又は用量」としてドリリング処理等が特定された医薬品の例が想定できない」と述べている。これによれば、再生医療において、直接薬効を有しない単なる足場の、移植部位や移植方法について特徴がある発明は、それがたとえ、「物」の発明としてクレームされていても、用法・用量の新規性、進歩性は考慮されずに特許にならない可能性もあり、上記のような再生医療材料の保護について課題を残したと考える。

5. おわりに

以上、再生医療ビジネスを支えるための発明について調査し、ビジネスを支えるのに十分な保護とは何かを調査、検討し、現在の審査の現状とその問題点、さらに、日本の再生医療関連発明の保護のための法体制、及び改訂審査基準により保護が十分かについて検討を行った結果について2号に互って報告した。

今回の検討の結果、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、日本の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。特に、細胞自体の保護に関しては、公知の細胞と区別して新規性を担保することについて困難性があることが分かった。本来、再生医療で用いる細胞自体は、公知の細胞と同等の性質を有する細胞を用いることが望ましいこともあり、細胞自体を権利化することは本質的に難しいかもしれない。そうすると、細胞の製造方法等を権利化することになるが、製造方法の場合、侵害行為の立証困難性もあり、権利行使が難しい。また、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。このことに起因して、いくつかの問題が生じると考えられる。すなわち、移植細胞や足場を患部へ適用する方法に特徴のある発明など、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」の発明とせざるを得ない場合、そのクレームが適切に成立しうるか、また成立してもビジネスを十分に保護できるかは未だ不明確であることや、自家移植の一連の処理を一つの特許権として保護することが不可能であるといった問題である。改訂審査基準では、「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り、今までは医師の行為として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、今回の改訂により、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る。また、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、審査基準をさらに改訂することで対処するようなことでは、審査基準が技術を後追いつく状況となり、この分野での画期的な発明が生まれる環境が整っているとは言えないと思われる。これを解決する手段として、純粋な医療行為は別にして、再生医療に関する発明を「物」の発明だけでなく、「方法」の発明としても保護し、医師の行為自体は免責されるといった法改正も検討に値すると思われる。

注 記

- 1) 知財管理 Vol.60, No.9 (2010) 掲載
- 2) パテント Vol.62, No.8, pp.2-22 (2009)「幹細胞関連出願の審査に関する日米欧の三極比較」
- 3) 特願2007-200588
- 4) 知財管理 Vol.55, No.12, pp.1745-1756 (2005)
- 5) 特許・実用新案審査基準 第Ⅱ部第2章 1.5.5 (4)
- 6) 「特許の審査実務（記載要件）に関する調査報告書－バイオテクノロジー分野の記載要件に関する調査報告書－」財団法人知的財産研究所 平成20年3月
- 7) 実施可能要件に関する三極の規定上の比較については、平成15年度特許庁産業財産権制度問題調査研究報告書「主要国における用途発明の審査・運用に関する調査研究報告書」を参照

(原稿受領日 2010年7月5日)