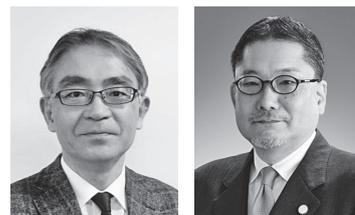


再生医療製品における特許戦略



会員 石埜 正穂^{*}
 会員 内山 務^{*}

要 約

細胞を使用する再生医療製品については、製品に関する基本特許の確保が往々にして困難であること、細胞の採取から投与までに至る様々な要素技術に支えられていること、必要な技術や開発が病院を抱えるアカデミアに大きく依存することなど、従来の低分子医薬やバイオ医薬とは異なった特徴を有している。本稿ではこれらの事情を踏まえたうえで、必要な特許戦略について考察する。また、同様な事情により、再生医療製品の上市に向けては、ライセンス（イン）の必要性が多くなり得ることから、スムーズな成果活用を見据えた合理的な契約交渉等の在り方を提案する。

目次

1. 再生医療とアカデミア
2. 再生医療における特許の位置づけ
3. 汎用技術の位置づけについて
4. 再生医療における特許戦略
5. ライセンス（イン）の戦略
6. 不実施補償と合理的な契約について

2. 再生医療における特許の位置づけ

再生医療の技術的アプローチは、細胞医薬品の投与による治療や、細胞シートの移植、組織・臓器の補充、スキヤフォールドの留置など、実に多種多様である。従って再生医療開発における課題も、どのような技術を対象とするかによって、当然に大きく異なってくる⁽³⁾。それらの多様な製品の特許戦略について一様に論ずるのはナンセンスであることから、本稿では、もっぱら細胞を主体とした再生医療製品（細胞医薬や細胞シート）を念頭に議論をすすめることにする。

もちろん細胞を使用するといっても、どのような細胞をどう使用するかによって、実用化に向けた環境やとるべき開発戦略は大きく異なってくる⁽⁴⁾。たとえば細胞の種類として、胚性幹細胞（ES細胞）あるいはiPS細胞を使用するのか、それとも体性幹細胞を使用するのか。ES細胞やiPS細胞の場合は分化させて用いることが前提となるが、体性幹細胞の場合は、そのままの分化状態で用いるのが通常である。また体性幹細胞を用いる場合、どのような種類の幹細胞を使うのか（神経幹細胞、内皮幹細胞、造血幹細胞、間葉系幹細胞など）。間葉系幹細胞を使用する場合、その由来はどこか（骨髄、歯髄、羊膜、胎盤、脂肪等々、あるいはES/iPS細胞）。そしてそれらの細胞は、患者自身のもの（自家細胞）を用いるのか、他人のもの（他

1. 再生医療とアカデミア

医薬・医療機器等を製造販売するには、それらの安全・安定性を確保し効果を示すための製品開発や治験に相当なコストと技術が必要となり、投資を呼びこむための研究（POC取得）戦略・特許戦略は避けて通れない。この点、従来型の低分子医薬に関しては製薬企業が自前でこれらを行ってきた。しかし再生医療の分野では、生体材料を直接用いて開発する必要があることから、病院を抱える医療系アカデミアで一定段階まで技術を開発してから企業に技術移転するケースが多い。このことは、上記研究・特許戦略をアカデミアにおいてすすめていく必要があることをも示している。本来であれば、ベンチャー企業がそこを担うのが理想であるが、少なくとも現状、日本ではベンチャー企業が必ずしも十分活躍できる環境になく⁽¹⁾、アカデミアが企業等の支援を側面から受けつつも医師主導治験をすすめて技術導出までの役割を果たすケースが多い⁽²⁾。

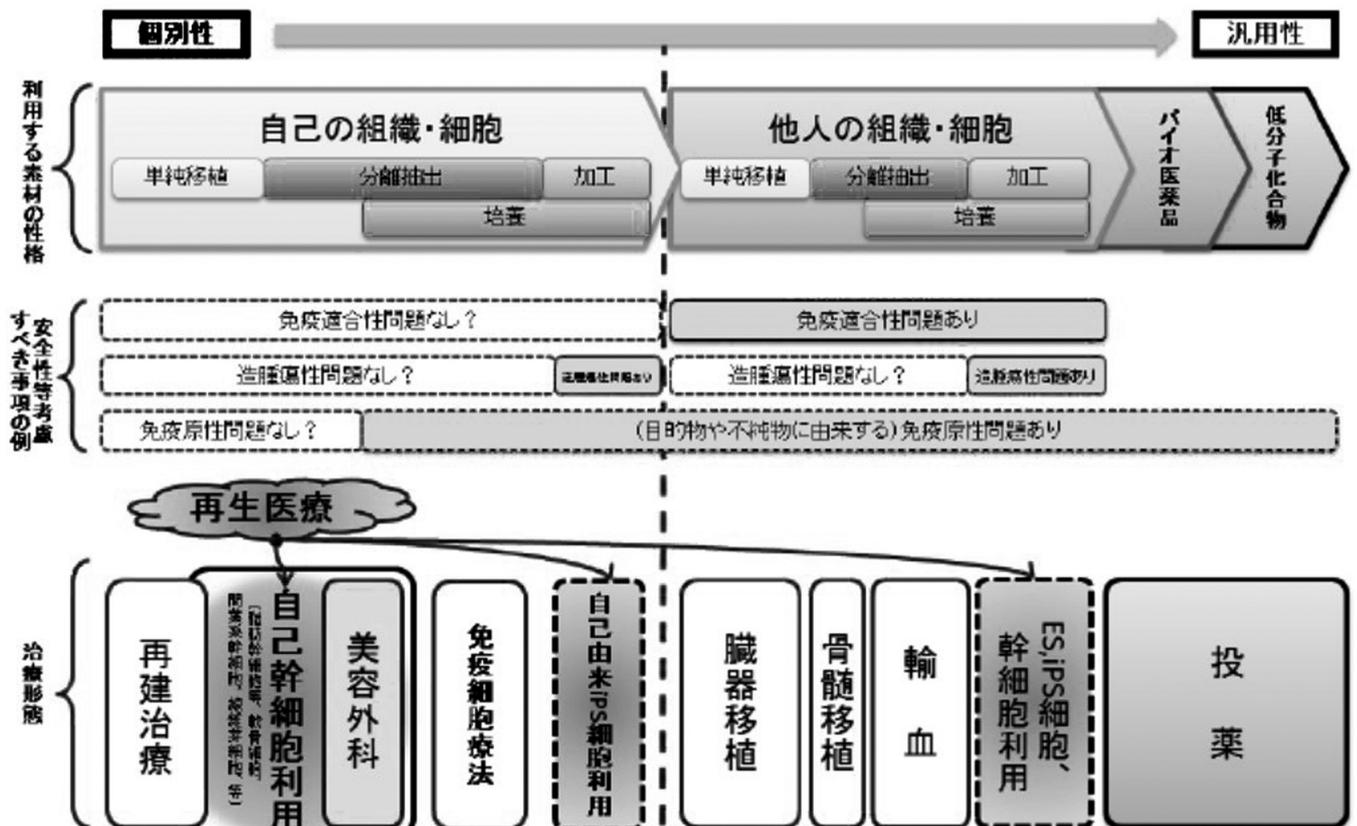
^{*} 内山務知財戦略事務所

家／同種細胞)を用いるのか。一方、それら細胞の使い方として、欠損・損傷・機能低下している臓器や組織を補充・補完するのか、間葉系幹細胞のように自己再生の促進等の多様な効果を狙うのか。その場合の適用は局所なのか全身投与なのか。こういった極めて多岐にわたる選択肢とそれらに関係する様々な要因が、開発を計画したり進めたりする上での大きな課題となる(図1)。従って、特許戦略もこれらの事情を前提として検討する必要があるのは勿論のことである。

医薬品等の特許戦略の概要について医薬モダリティごとの特性に配慮しつつ考察すると、低分子医薬は、1~2件の物質特許を基本に、用途(組合せや用法用量なども含む)、製剤、製法等の特許を組み合わせた、せいぜい5つ程度の特許によって支えられているのが通常である。これは、多数の部品から構成され、1つの製品の中に夥しい数の特許技術が盛り込まれている通常の工業製品(家電等)の事情と大きく異なっている。家電等では多数の特許が束で扱われたりもするが⁶⁾、低分子医薬では個々の特許権が有する特許戦略上の位置づけが非常に大きくなる。これに対して、バイオ医薬品や再生医療製品は、家電ほどではないにしても、低分子医薬よりも多くの特許技術が1つの製品に関係すると言われている。

しかし実際にバイオ医薬品を見ると、ペプチドや遺伝子の構造、エピトープ、それらの治療用途などを基本とする比較的少数の特許に支えられている。低分子医薬品と比して構造が複雑なことなどから、製造方法や物性などの追加的な特許がポイントになることも多いが、そうであっても関係する特許の数は限られている。

実は再生医療製品に関しても、それと大きく異なることはなく、例えば対象細胞をマーカー等で特定することができれば、強い物質特許を確保することも可能である。その場合、少数の特許で製品を支えることも可能となるので、特許戦略は当然まずそこから検討すべきことになる。勿論、細胞は複雑な構造で未だブラックボックスの側面も多く、しかも培養条件によって形質が変化することなどから、少数のマーカーで差別化・特定することが困難なことも多い。そうであっても、対象細胞の取得方法や培養方法、それらとマーカー、もしくは対象細胞に導入する遺伝子等との組み合わせによって一定の権利を確保することは十分検討に値する。しかしそれも難しい場合は、細胞そのものではなく、細胞や細胞製剤の凍結・保存方法、運搬方法、患者への適用方法、など、一連の工程のいずれかにおいて、特許を確保すべきということになる。



(図1: 再生医療の実用化・産業化に関する研究会 平成25年2月 再生医療の実用化・産業に関する報告書より)

もちろん、工程が複雑になるほど迂回技術が可能になることから、散漫な特許戦略では技術全体の保護が難しい。従って、類似技術に対して優位性を示すことができるクリティカルな工程をいち早く見出して、有効な特許を確保しておくことが重要となる。必要最低限の特許の確保は、知財にあまり投資できないアカデミアやベンチャー等の特許戦略においては特に重要な課題となるところでもある。

もっとも、そのような優位性のある特許の確保が困難な場合には、様々な重要特許がそれぞれ異なる複数の開発主体によって保有され、互いにライセンスされるようなケースも想定され得る。そのような場合の特許戦略の在り方に関しては後述するが、とりあえず対象製品の優位性が明らかであるなら、関係する技術をノウハウや門外不出の材料（細胞など）の形で固めておくことにより、安易な追従を避けることも可能である。そうすると、開発戦略的には、特許以外で配慮すべき部分、例えばノウハウの管理、先発権、標準化、材料供給等に係るインフラや法制度、医療機関との連携、運送形態、保険、倫理、その他多様な要素の比重が大きくなっていくと考えられる。最終的には追加的な特許の出願も含め、これらの背景的な要素とともに総合的に対象製品の保護を図ることになる。

3. 汎用技術の位置づけについて

iPS細胞は、ES細胞技術やクローン胚技術が包含する倫理的ハードルを払拭する多能性幹細胞であることから、再生医療の実現可能性を大きく前進させるものと期待されてきた。しかし前述のとおり、多能性幹細胞はそのまま患者に適用されるのではなく、これをさらに分化させたものが実際の製品となる。その意味で、iPS細胞は、原材料として汎用的に活用されるべき基盤技術に属する中間製品である。このような製品の特許戦略はどのようなものになるのか。再生医療の進展を促すためには、特許を取らずに技術を解放したほうが良い場合もあるかもしれない。しかしながら、iPS細胞自体、複数の特許技術に支えられて成立している。従って複数の主体によってそれらの権利がばらばらに保有されると、基盤技術として活用しにくくなってしまふ。そこでiPS細胞の場合は、国策もあって、ノーベル賞学者である山中伸弥博士が牽引する高い総合的研究力を持った主体が基本特許を束ねて維持することによって、iPS細胞研究の国内外の情報を統

合し、iPS細胞技術自体を成熟させるとともに、これを使用した開発を主導的に加速していくという戦略をとっている。もちろん、そこには様々な課題が存在することも事実である。

一方で、後述のように、細胞の採取・培養・加工・保存・運搬・投与等の工程においても基盤的な汎用技術が多数生まれつつある。例えば岡野光夫博士の温度応答性細胞培養器材は、上市された澤芳樹博士のハートシートや、西田幸二博士の角膜上皮細胞シートなど、様々な治療技術に応用されつつある。このような技術は、器材として広く販売する戦略が適していることが多く、開発者にとっても特許戦略をたてやすいし、利用者も活用しやすい形になっている。しかし、開発対象となる製品が細胞の採取から投与に至る多数のステップにおいてこれらの先端技術を逐一利用するとなると、原価にも大きく影響することになる。もちろん、すべての技術を汎用技術に依存しては製品の差別化もできない。従って、新しい再生医療製品の開発者は、上記工程の少なくとも複数の部分について独自開発を行い、優位性をもとに特許戦略を構築することになるだろう。

4. 再生医療における特許戦略

「特許戦略」という言葉について改めて考えると、事業者（主に企業）が、自らの特許により自らの製品やサービスを保護するに際して戦略的に特許出願や権利化を行うことを指すことが多い。上述のように、物質・用途特許等を中心とした特許戦略で細胞医薬品等を保護できる場合には、従来の低分子医薬、あるいはバイオ医薬と同様な特許戦略が通用するものと考えられる。すなわち、従来の医薬においては、物質自体、第二医薬用途、用法用量、製剤、併用、塩・結晶形、製法等を戦略的に特許保護しポートフォリオを構築することにより製品を保護してきたところ、このような戦略は再生医療製品についても一定程度踏襲され得ると考えられる。

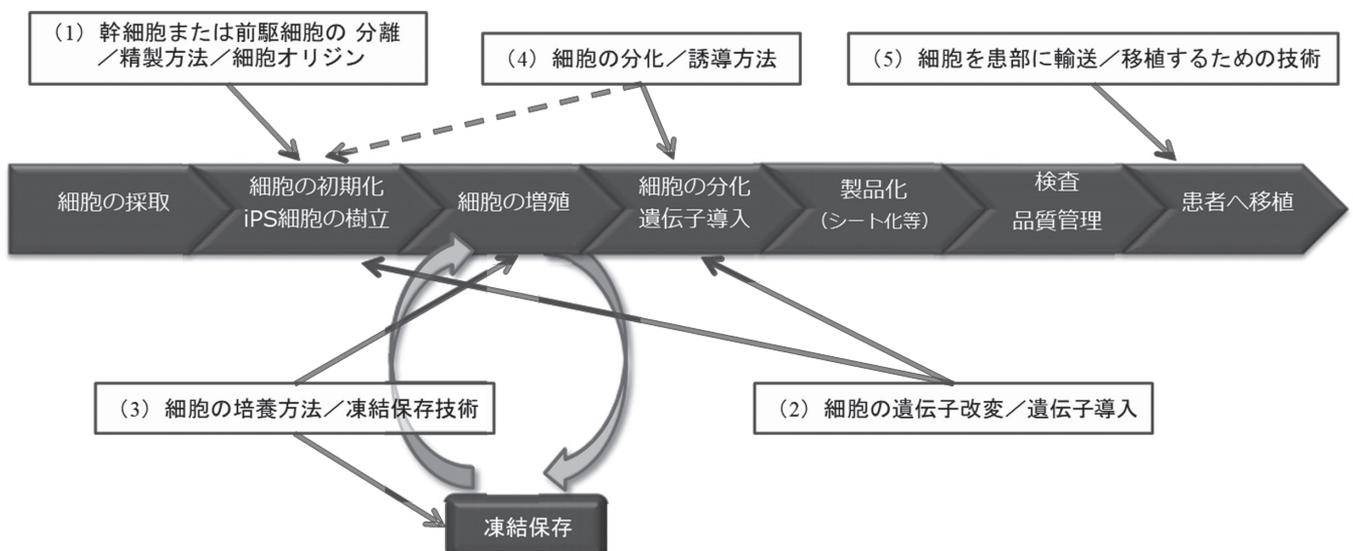
しかし再生医療製品の製造においては、出発材料から最終製品に至るまでに、低分子医薬のケースにおいては全く想定されなかった数多くの技術が絡んでくるという点で、特許戦略も低分子医薬等のそれと大きく異なったものになる可能性がある。特許庁の報告書⁶⁾では、ヒト幹細胞関連技術を「ヒト幹細胞の多分化能と自己複製能のメカニズムを解析し、ヒト幹細胞の機

能を制御し産業応用を図る上で必要な全ての技術」と定義したうえで、これらを「要素技術」と「応用産業」に大別して整理している。このうち「要素技術」を「新規なヒト幹細胞を発見・作出し、あるいは既知のヒト幹細胞を用いて、後述の『応用産業』で活用されるまでの過程で必要な技術」と定義したうえで、さらに「新規な幹細胞」、「分離精製・増殖」、「保存」、「分化制御」「細胞解析・品質管理」、「細胞加工」、「細胞製造周辺」の技術に分類している。一方「応用産業」としては、「再生医療・細胞治療」での活用、疾患モデル、疾患メカニズムの解明、医薬のスクリーニング・試験系（毒性、効能）等及び「創薬支援・有用物質生産等」での活用を挙げている。このうち「再生医療・細胞治療」が本稿に関係する部分となるが、これについて報告書では「疾患、外傷等により損なわれた組織・器官・臓器の機能をヒト幹細胞あるいはヒト幹細胞を分化させて得た細胞を利用して治療・修復する」産業と定義している。「応用産業」に係る部分において特記すべきは、再生医療製品は錠剤のように患者に飲んでもらえば済むものではないということである。すなわち、患者適用の部分にも一定の技術を要することに留意が必要となる。これらを総体としてiPS細胞関連製品に関して示しているのが図2ということになる（AMED 調査報告書⁷⁾から引用）。下図においては、「患部に輸送・移植するための技術」が患者適用の部分に相当する。

5. ライセンス（イン）の戦略

優れた再生医療製品を患者に提供するためには、対象製品にもよるが、上述の「要素技術」に属する多数の技術を開発・活用しなくてはならない。既に述べたように、製品の独自性を保つために、少なくとも1つまたは複数の技術について独自に開発を行い、特許出願や権利化を行うことは通常避けられない。

しかし、これだけ必要となる「要素技術」が多いと、自らの開発した製品やそれに付随する技術に係る発明を戦略的に特許保護するだけでは足りず、数多くの（自社が技術或いは特許を有さない）技術に関連する発明やノウハウについてライセンスを受けなければFTOを確保できない可能性が高くなる。このように再生医療製品に係る特許戦略においては、従来の医薬と同様の自社技術によるパテントポートフォリオ構築に加え、ライセンス（イン）の戦略をも含めて検討しなければならないことが多いことに留意が必要である。例えば、ある事業者がiPS細胞から細胞シートを製造し、患者に移植するとした場合、自らが有する技術（特許発明）が細胞の分化／誘導のみとすれば、それ以外の技術については全て他者からライセンスを受けるか、少なくとも器材を購入しなければならない。逆に言うと、少なくとも競合者でなければライセンスを受けたり機材を購入することは比較的容易であろうからFTOは確保できる。しかし、細胞の分化／誘導に多段階ある場合には競合他社が有する技術を利用しなければならないケースもあり、そのようなときにライセンスを受けることができるかどうかは不明である。



(図2: AMED 平成 28 年度再生医療分野における知的財産戦略に関する調査報告書より)

低分子医薬やバイオ医薬の分野でもライセンス（イン）が必要となることはあるが、その重要性は再生医療分野において格段に高く、自社技術の特許保護と同様に研究開発の早い段階から、ビジネスモデルに対応した第三者特許の洗い出し、その技術的範囲と自社の実施行為と関係の精査、ライセンス（イン）の要否・可否、（要・可の場合の）ライセンス交渉の時期、交渉テクニック、（否の場合の）対応方法（迂回、無効化、ビジネスモデルの修正）など、戦略的な思考が必要とされる。一つの製品を実現するために、複数の「要素技術」について他者の特許発明を実施することが必要となる場合、それぞれの権利者と個々にライセンス契約を結ぶとすると、ライセンス交渉の数が多くなることから、すべてについて契約に至るまでに長期間かかることが想定され、事業化の障害になり得る。また、多数の特許権についてライセンスを受けることにより累積実施料が高騰（ロイヤリティスタッキング）する結果、事業化が困難となる可能性もある。

このような障害を克服するために、要素技術分野によっては、大きな括りでパテントプールを形成してライセンスオーガナイザーを置くなどの工夫が必要なケースも出てくるかもしれない⁽⁸⁾。既に述べたように、iPS細胞技術に関しては、そのような枠組みが既に形成されているものとも言える。その際には、スタートアップベンチャー企業など、経済的に厳しい状況下で研究開発を行っている者に対してのライセンス料の減額や柔軟な支払い方法等も検討すべきであろう。

6. 不実施補償と合理的な契約について

既に述べたように、再生医療分野は低分子医薬やバイオ医薬の分野に比べて、技術や開発に係るアカデミアの関与が大きく、従って企業とアカデミアの共同研究から得られる研究成果の貢献度が高い。この場合、共同研究の成果のうち共有に係る特許発明について、企業のみが実施して経済的利益を得ることができるのに対し、アカデミアはそのような利益を得ることができない。そこで、共同出願契約において、企業がアカデミアに対して所謂「不実施補償」を支払う旨の規定を設けることが多い。しかしこれが事業化の大きな妨げになることもあるので、本件について少し考察しておきたい。

不実施補償については、アカデミア等が契約雛形や規約に固執して交渉の出口が見出せず硬直状態に陥る

ケース等も散見される。こういったケースは、「実施」とは何かについての相互の認識が異なることから問題が生じていることが多いものと思われる。この場合、不実施補償の支払い義務は、企業が独占的に営利を伴う実施をしたときのみ生じるとする整理が有効と考えられる。一方、営利を伴わない実施は、臨床試験における実施も含めて、支払い義務は課さないか、合理的なマイルストーン程度に抑えるべきであろう。このような整理は、研究・教育目的として無償で実施できるアカデミアと企業を対等な条件に置くものとも言える。

非独占的な実施について不実施補償を課すかどうかについては様々な課題もある。あくまでもケースバイケースであるが、実施料一辺倒ではない整理についても検討することが必要と思われる。もっとも、自由実施を認める場合は、アカデミアが自身の判断で第三者から実施料を得ることを可能にする条項（特許法第73条3項を回避する条項）との抱き合わせが最低限必要であろう。

一方、不実施補償の補償額について、共有特許の単純な持分割合に基づいた算定、つまり正味売上高に持分割合を乗じた額をアカデミアが求めるケースも見られるが、妥当ではない。仮に対象特許がその製品の基本特許にあたるようなものであったとしても、事業化のために必要な努力や高額に及ぶコスト（開発費用や訴訟費用も含めた特許関連費用）がそこには反映されていないからである。結局、持ち分割合等による単純な算定が妥当なケースは、本来であれば共有特許を企業がそのままライセンス（アウト）で第三者に丸投げして開発してもらう場合などに限られるべきということになる。

このように、不実施補償について契約が難航する問題の根底には、成果・知財の金銭的価値の評価や当事者間の貢献度等を考慮した利害調整に配慮が行き届いていないといった事情がある。だが、せっかくの日本発の再生医療技術の事業化が、本来なら解決可能な相互の認識の違いによって妨げられるようなことがあってはならない。契約交渉にあたっては、表面的な着地点（例えばアカデミアとして実施料を何パーセント確保できるか云々）に拘らず、製品の上市に向けて、アカデミア、企業双方にとって真に合理的な着地点を見出すべく努力すべきであろう。

(注)

- (1) 松田修一. 大学発ベンチャーの可能性を引き出す—その現状, 課題, 戦略—. 産学官連携ジャーナル 2014 年 4 月号 ; 石井正純. シリコンバレーの活力をどう日本に取り込むか. 産学官連携ジャーナル 2014 年 8 月号
- (2) 福島雅典. イノベーション創出力の現状と強化策 Clin Eval 41 (1) 2013
- (3) 石埜正穂. 再生医療における日本の特許戦略. 腎と透析. 2014 ; 77 (6) : 914-918.
- (4) 石埜正穂. ヒト由来の細胞を使用した再生医療の実用化における課題. Bio Clinica. 2016 ; 31 (11) p57-61.
- (5) 知的財産研究所編. 「アンチコモنزの悲劇」に関する諸問

題の分析報告書. 平成 17 年度特許庁産業財産権制度問題調査研究

- (6) 平成 29 年度特許出願技術動向調査報告書ヒト幹細胞関連技術
- (7) AMED 平成 28 年度再生医療分野における知的財産戦略に関する調査報告書
- (8) ゲノム編集分野では DuPont 社の関連会社である Corteva Agriscience 社が農業分野で複数の特許権者からライセンスを受け, 一括でサブライセンスを付与するという仕組みを作っている。

(原稿受領 2019.10.24)

パテント誌原稿募集

広報センター 副センター長
会誌編集部担当 服部 博信
同 中村 恵子

- 応募資格** 知的財産の実務, 研究に携わっている方 (日本弁理士会会員に限りません)
※論文は未発表のものに限ります。
- 掲載** 原則, 先着順とさせていただきます。また, 編集の都合上, 原則「1 テーマにつき 1 原稿」とし, 分割掲載や連続掲載はお断りしていますので, ご了承ください。
- テーマ** 知的財産に関するもの
- 字数** 5,000 字以上~20,000 字以内 (引用部分, 図表を含む) パソコン入力のこと
※ 400 字程度の要約文章と目次の作成をお願いいたします。
- 応募予告** メール又は FAX にて応募予告をしてください。
①論文の題名 (仮題で可)
②発表者の氏名・所属及び住所・資格・連絡先 (TEL・FAX・E-mail) を明記のこと
- 論文送付先** 日本弁理士会 広報室「パテント」担当
TEL:03-3519-2361 FAX:03-3519-2706
E-mail:patent-bosyuu@jpaa.or.jp
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-4-2
- 投稿要領・掲載基準** <https://www.jpaa.or.jp/patent-posted-procedure/>
- 選考方法** 会誌編集部にて審査いたします。
審査の結果, 不掲載とさせていただくこともありますので, 予めご承知ください。