

特集《バイオ・ライフサイエンス》

# 日本のバイオ・ライフサイエンス産業の国際的競争力の特許面からの調査、研究及び提言

～諸外国のバイオベンチャー企業の事業戦略と知財戦略に関する興味深い成功事例～

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会

大澤 健一，横田 修孝，森田 慶子，  
小林 元悟，田中 信治，櫻井 通陽，森田 裕

## 要 約

バイオテクノロジーに基づく医薬産業化の活発化に伴って多くのバイオベンチャー企業が創設され、あるいは創設されようとしている。グローバル製薬企業は、創薬シーズを外部に求め、オープンイノベーションが活発化される中で、ベンチャー企業の成功は、世界的創薬の発展に多大な影響を与えることは明らかである。

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 3 部会では、諸外国のバイオベンチャー企業の知財戦略と事業戦略との関係を調査研究した。多様な戦略の中で、ライセンスインやベンチャーによる他社買収を基本とした知財戦略、侵害リスクを向き合いながら開発を進める経営戦略、病院発ベンチャーという考え方と病院による病院発ベンチャーへの資金投入、支援による早期実用化、投資前からの知財戦略（オープン・クローズ戦略含め）、早期権利化とその後の分割出願戦略などの様々な戦略が明らかとなった。

## 目次

- はじめに
- 調査結果
  - 調査対象としたベンチャー企業
  - 個別戦略の多様性
  - 事例の詳細
- 国内バイオベンチャー企業と外国バイオベンチャー企業との比較

## 1. はじめに

バイオ・ライフサイエンス委員会では、医薬系およびバイオ系の特許に関する専門的な調査研究活動を行っている。平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会の第 3 部会ではこれまで数年にわたってバイオベンチャー企業の特許戦略と資金獲得戦略との関係について調査を進めてきた。バイオベンチャー企業の開発は、長期に及び、巨額の研究開発投資が必要となるのに対して、それを支える収入がない期間が長期である。従って、ベンチャーキャピタル（VC）からの資金調達は、経営の最重要課題である。平成 27 年度では、VC がバイオベンチャー企業に投資実行する際には、ほぼ必ず特許デューデリジェンスを実施していること、特許デューデリジェンスでは自社技術の特許によ

る保護状況が確認されていることなどが明らかになり、ベンチャー企業の資金調達における特許出願の重要性が浮き彫りになった。また、長期的な研究開発を支えるための日銭を稼ぐビジネスモデル（二段階のビジネスモデル）が、我が国で成功を収めているベンチャー企業において顕著であった。平成 28 年度では、国立大学によって VC に出資が可能となったことを受けて、文部科学大臣及び経済産業大臣から認定を受けた VC の現状などを調査した。投資期間が長期となったことからバイオベンチャー企業を早期から支援できる土壌が形成されたと認められた。

平成 29 年度では、諸外国のバイオベンチャー企業の成功事例から、日本のバイオベンチャー企業が学ぶべき新しく有用な知財戦略を導き出すことを目標として調査研究を行った。本稿は平成 30 年 2 月時点の調査結果に基づく。

## 2. 調査結果

### (1) 調査対象としたベンチャー企業 (表1参照)

表1：今回調査対象としたベンチャー企業

企業名	地域・国	調査した委員	項目番号
タイジェニクス社 (TIGENIX S.A.)	ベルギー	大澤健一委員	事例1
スパーク・セラピュー ティクス社 (Spark Therapeutics, Inc.)	米国	横田修孝委員	事例2
エイミューン セラ ピューティクス, イン コーポレイテッド (Aimmune Therapeutics, Inc.)	米国	小林元悟委員	事例3
ソラザイム社 (Solazyme, Inc.)	米国	田中信治委員	事例4
エイルロン セラ ピューティクス, イン コーポレイテッド (Aileron Therapeutics, Inc.)	米国	櫻井通陽委員	事例5
サレプタ・セラピュー ティクス社 (Sarepta Therapeutics, Inc.)	米国	森田裕委員	事例6

### (2) 個別戦略の多様性

次に、個別の戦略のうち調査で分かった主なものを簡単に紹介する。

事例1からは、自社技術の開発と共に、他社を買収して、その技術の価値を高めた後に売却するというベンチャー企業の戦略が認められた。また、リスクの高いM&Aのリスクを低減しつつ、M&Aチャンスを拡大させる戦略が垣間見えた。具体的には、一定のマイルストーンを達成した場合にM&Aを実行する契約によって買収側のM&Aリスクを低減しつつ、被買収側のM&Aチャンスを拡大させる戦略の有効性が示唆された。

事例2からは、起業後5年以内で米国食品医薬品局(FDA)の承認を得た事例として、病院である設立母体からの基幹技術のライセンスインと早期かつ巨額の資金投入(設立半年後に5,000万ドル)、臨床試験の支援など開発に必要な多くが設立母体である病院から提供されるスキームが有効であった可能性が示唆された。

事例3からは、製品に向けた狭い権利の早期権利化(権利を狭くし、製品とその製造法とで出願を分け、かつFirst Action Interview制度を利用して審査を促進)が試みられている。その上で、事例3では、権利化後に分割出願(継続出願)を維持して幅広い権利確保が模索されている。

事例4からは、培養技術をノウハウで秘匿化し、周辺技術の特許化する、明確なオープン・クローズ戦略の活用が見出された。ミドリムシの培養技術に特徴のあるユーグレナ社も同様の戦略を採用したと考えられる。

事例5からは、基盤となる2件の強力な特許と経営経験豊富なマネジメントによる早期の資金獲得とこれに基づく徹底した特許ポートフォリオの構築が功を奏している。論文には存在しない実施例を組込んだ出願が存在するなど、出願のための戦略が練られている。

事例6は、侵害リスクのある中で開発を成功させ、開発成功後ライセンスの合意を得た事例であった。パテントクリアランスが取りにくいバイオ医薬品分野において参考とすべき事例である。競合他社に対して権利を及ぼせるクレームの記載形式も学ぶことが多い。

これらの事例から、戦略は漫然と実施されているのではなく、各ベンチャー企業に噛み合った戦略(適した戦略)として構築されたことが窺われる。このことから、今後の弁理士の役割としては、企業の個々の事業戦略に合致したテラーメイド型の知財戦略を構築する支援を行うことが益々重要になると予想される。知財コンサルティング業務においても、様々な成功事例の知識の集約とクライアントへの必要な情報の展開は、日本のベンチャー企業の発展に大きく資すると期待できる。

### (3) 事例の詳細

以下、個別の調査結果について具体的に説明する。  
事例1. バイオベンチャー企業による企業買収を基本とした事業戦略の有効性と特許戦略(TIGENIX S.A.) (調査担当：大澤健一委員)

[調査の概要]

ベルギーのタイジェニクス社(TIGENIX S.A.)は、創業スタートアップである。2018年の年頭には武田薬品工業株式会社が5億2000万ユーロでこの企業の買収の意向を固めたとニュースが発表されて話題を集

めた。多くのバイオベンチャー企業では、社会還元に向けて自社技術（またはその元となったアカデミア技術）を開発する。しかし、タイジェニクス社の事業戦略は、有望な技術を保有する他のベンチャー企業を買収し、その価値を高めて製薬会社に売却するといったものであった。また、企業買収には買収側に一定のリスクが存在する。このリスクを低減するための戦略として、事前の導出・共同研究契約によって一定のマイルストーンを達成した場合に導出するという手法が組込まれたようであるが、この戦略は、今後のベンチャー企業の出口戦略の幅を広げるものとなるであろう。

公開されている特許および特許出願によると、タイジェニクス社は19の特許ファミリーを有する。欧州での出願を基準として分析すると、タイジェニクス社が買収した企業それぞれが細胞や移植材料等の基盤技術の出願を行い、その後、創薬ターゲットを炎症や免疫疾患に絞った出願、リウマチに絞った出願、敗血症に絞った出願が見受けられる。また、重要なターゲットの1つであるクローン病については、投与方法に特徴のある出願がさらに見受けられる。

[詳細]

タイジェニクス社は、2000年に設立され、現在は、ユーロネクストとNASDAQに上場するバイオ企業である。同種異系、すなわちドナー由来の幹細胞の基盤技術を用いた新薬の開発・製品化を行っているバイオ医薬品の創薬ベンチャー企業である。タイジェニクス社は、2つの基盤技術をもち、それをもとに、医薬品の開発を行っている企業である。一つ目の基盤技術は、“eASC platform”と呼ぶもので、脂肪細胞から抽出した幹細胞をインビトロで増幅させて患者に投与する技術である(Expanded stem cells extracted from adipose tissue : eASCs)。ES細胞を用いるような倫理的問題が生じない脂肪細胞を用いる点に優位性を見だし開発されたものである。もう一つの技術は、心臓幹細胞(CSCs)を用いた技術であり、ドナー組織の心筋から心筋幹細胞を単離し、インビトロで増幅して患者に投与する技術である。iPS細胞の技術が隆盛を誇る前であり、当時、ES細胞を用いた技術の代替技術として注目されていた技術である。

“eASC platform”の技術は、2011年2月にCELLERIX S.A.を買収することにより獲得した技術である。CSCsの技術と開発品は、やはり2011年11

月にOrthomimeticsを買収することにより獲得したものである。CELLERIX S.A.は2004年に創業された、スペインのマドリード自治大学との共同開発技術をもとにしたスタートアップ企業である。また、Orthomimeticsは、2005年に創業された、ケンブリッジ大学及びMITからスピアウトしたスタートアップ企業である。このようにタイジェニクス社は、基盤技術を保有する他のバイオベンチャー企業を買収し、これを医薬品として開発することで付加価値を高めるという戦略を採用したようである。

タイジェニクス社は、“eASC platform”の技術に基づいて、クローン病に伴う肛門複雑瘻孔の治療薬(Cx601)の開発を進めた。クローン病は慢性かつ炎症性の腸疾患であり、現在有効な治療が存在しない肛門複雑瘻孔を併発する可能性を有しており、肛門複雑瘻孔は、予後不良であり、治療選択肢が十分ではない疾患として知られている。それ故、Cx601は、2009年、肛門複雑瘻孔治療薬として欧州委員会よりオーファン指定を受けている。

Cx601は、2016年7月、武田薬品工業（以下「武田薬品」という）と米国外の独占的開発・販売権に関する契約を締結した。それにより、武田薬品から契約一時金2,500万ユーロの現金を受領するとともに、合計で最大3億5,500万ユーロの申請および販売マイルストーンと売上に応じた2桁台の料率のロイヤリティを受領する権利を取得した。その中には、1,500万ユーロを欧州でのCx601の販売許可取得時に受領する権利が含まれる。さらに、武田薬品から1年以内に1,000万ユーロの株式投資を受けることも含まれていた。また、当事者のプレスリリースによると、契約内容は、欧州においてCx601の販売許可を取得した場合、武田薬品が販売許可取得者となり、販売および当局対応を行い、武田薬品はさらに、クローン病に伴う肛門複雑瘻孔の効能に対するCx601のさらなる開発を担当する権利を有するようであり、一方、タイジェニクス社は、新たな効能でCx601を開発する権利を引き続き保有することになっていたようである。結果として、Cx601の開発が順調に進み、認可を取ることが確実視されたため、追加のマイルストーンの支払をすることにより、それ以外の開発品も含めて買収するという判断を下したものと推測される。

タイジェニクス社は、元々は、膝の軟骨修復に対する自家細胞治療製品ChondroCelectを開発し、欧州医

表2：タイジェニクス社の特許ファミリー

CELLERIX		Orthomimetics		TIGENIX		出願年	ファミリー番号
				2018年1月	武田薬品が買収を意思表示		
				2016年12月	IPO (Value:1億9200万ドル)		
				2016年7月	武田薬品とのCx601の米国がでの独占開発・販売契約	2016年	⑬
				2015年11月	870万ユーロ	2015年	⑰、⑱
						2014年	⑮、⑯
				2013年12月	1370万ドル		
				2013/11/20	1200万ユーロ	2013年	⑬、⑭
				2013/7/18	650万ユーロ		
						2012年	
				2011/11/30	Orthomimeticsを買収 (買収額未公開)	2011年	⑩、⑪、⑫
				2011/2/25	Cellerixを買収(7990万ドル)		
2010/1/28	3770万ドル					2010年	⑨
2009/11/11	2700ユーロ					2009年	⑧
				2009/6/25	750万ドル	2008年	⑥、⑦
						2007年	
2007/9/1	2720万ユーロ					2006年	
		2006/12/1	500万ユーロ			2005年	③、④、⑤
		2005年創業				2004年	①、②
2004年創業						2003年	
				2003/10/2	1200万ユーロ		
				2000年創業			

薬品庁（EMA）に承認された最初の先端医療医薬品（ATMP）として、2011年から市場に投入している。その後、2014年からEU諸国その他でChondroCelectの独占的販売権をSobi社に供与していた。しかし、2016年11月にSobiとの契約が解消となり、11月30日付けで市場から製品を撤収している。定かではないが、恐らく、この医薬品の販売で獲得した資金で、CELLERIXやOrthomimeticsの買収へと動いたのではないかと推測される。

タイジェニクス社は、現在公開されている特許・特許出願によると、19の特許ファミリー（関連出願を一つとすると17のファミリー）を有する。それぞれのファミリーは上記表2に示すとおりである。欧州の企業であるので、欧州での出願を基準に纏めてみた。ファミリーの1～9はCELLERIXによる出願、10はCELLERIXとの共願、11～19はTIGENIXの出願である。時系列的に、3、4、5、7などの基盤技術をカバーする出願の後に、ターゲットを、炎症や免疫疾患に絞った出願（18、10など）、リウマチに絞った出願（14、15など）、敗血症に絞った出願（16）が見受けられ、さらにクローン病については投与方法に特徴がある出願（17）が見受けられる。

最後に、投資を含めたイベントに時期と特許出願（優先権出願）の時期を重ねてみた。

## 事例2. 病院発バイオベンチャーとその有効な支援の在り方 (Spark Therapeutics, Inc.) (調査担当: 横田修孝委員)

### [概要]

2017年12月19日、先天性遺伝子疾患の遺伝子治療薬がFDAから初めて承認を受けた。その治療薬は、スパーク・セラピューティクス社 (Spark Therapeutics, Inc., 以下「スパーク社」) が開発した網膜ジストロフィーを対象疾患とするラクスターナ (Luxturna) である。スパーク社の前身となるAAVenue Therapeutics LLCが設立されたのは2013年3月であり、設立後わずか5年も経たないうちにFDAによる承認を得たことになる。

スパーク社は、フィラデルフィア子供病院 (CHOP) およびアイオワ大学リサーチファウンデーション (UIRF) の臨床および前臨床に関する商業的権利および開発権を取得し、さらには知的財産権のライセンスを受けるとともに、ペンシルバニア大学 (Penn大) から知的財産権のライセンスを受けた上で、2014年5月に現在の「Spark Therapeutics, Inc.」に社名を改めた。

スパーク社は、2013年10月22日にシリーズAとしてCHOPから5000万ドルの投資を受けた。すなわち、スパーク社は、病院の技術を開発する病院発ベン

チャーともいふべきものであるが、その設立母体とも言える病院（CHOP）から資金調達を元に好調なスタートを切ることができたと思われる。スパーク社はまた、2014年12月に血友病Bの遺伝子治療に関してファイザーとの協力関係を確立することに成功し、2014年12月にアップフロントペイメントとして2000万ドル、マイルストーンペイメント（第1回、第2回）として2015年12月と2016年12月にそれぞれ1500万ドルを調達した。2015年1月30日のNASDAQへの上場までに総額1億2280万ドルの資金を調達した。また、上場によって1億6,100万ドルをさらに調達した。病院を設立母体とし、病院の臨床試験支援、ライセンス提供を受けるだけでなく、病院からの資金調達もなされるなど、包括的なベンチャー支援がなされたことが医薬品開発において有利となった可能性が示唆された。

#### [基盤技術]

スパーク社は、先進的な遺伝子治療企業を目指しており、オーファン遺伝子疾患をターゲットとした製品候補を開発・製造し、商業化することを目標として掲げている。

スパーク社の技術プラットフォームは、CHOPにより20年以上にわたって行われてきた遺伝子治療の研究開発成果と、その製造技術および臨床試験結果に基づいている。特にスパーク社は、後述のように、CHOPから独占的にライセンスを受けた高純度かつ安定な遺伝子治療ベクターの設計・製造技術と製剤化技術を有している。これらの研究開発成果と蓄積された知見により、スパーク社では様々なターゲットの遺伝子治療の開発が可能となっている。実際、スパーク社の遺伝子治療に関する技術プラットフォームは、様々なバイオ医薬品企業や、米国国立衛生研究所（NIH）がサポートしている臨床試験において使用されているとのことである。

#### [資金調達]

会社設立から新規株式公開（IPO）までの資金調達状況は以下表3の通りである<sup>(1)</sup>。

表3：スパーク社による資金調達状況

種別	時期	投資額	投資者
シリーズA	2013年10月22日	5000万ドル (約55億円)	CHOP
シリーズB	2014年5月27日	7280万ドル (約80億円)	Sofinnava Ventures

シリーズAはスパーク社の設立母体ともいえるCHOPからの投資である。IPOまでに総額1億2280万ドル（約135億円）を資金調達した。

スパーク社はまた、2014年12月に血友病Bの遺伝子治療に関してファイザーとの協力関係を確立することに成功し、2014年12月にアップフロントペイメントとして2000万ドル、マイルストーンペイメント（第1回、第2回）として2015年12月と2016年12月にそれぞれ1500万ドルを調達した<sup>(2)</sup>。

スパーク社はまた、2015年1月30日にNASDAQへの上場（新規株式公開）を果たし、IPOにより1億6,100万ドル（約180億円）を調達した。

#### [知的財産戦略]<sup>(3)</sup>

遺伝子治療の商業化に当たっては遺伝子治療薬（治療ベクター）の開発だけではなく、疾患に応じた設計、製造および製剤化と、疾患に特化した治療技術の開発が必要になる。すなわち、遺伝子治療の商業化フレームワークは、従来型の低分子医薬の開発とは大きく異なり、必然的に事業戦略や知的財産ポートフォリオも異なってくる。

前述の通り遺伝子治療の実施には、治療遺伝子のヒトへの送達技術が必要である。スパーク社は、その設立母体であるCHOPから、遺伝子治療に必須の遺伝子治療ベクター（特にAAVベクター）の設計、製造および製剤化並びに遺伝子送達に関する知的財産（特許、ノウハウ、トレードシークレット）について独占的なライセンスを受けている。

遺伝子治療の実施にはまた、各疾患に特化した治療技術が必要になる。スパーク社の設立母体であるCHOPは眼疾患の一部と血液疾患について治療技術に関する知的財産を有していたが、これ以外には保有する知的財産はなく、CHOP以外からライセンスを受けている。

特許の保有状況とライセンス状況については以下の通りである。

#### (a) 製造プラットフォーム

前述の通り、遺伝子治療の製造プラットフォームはスパーク社の根幹技術である。スパーク社は、高純度の遺伝子治療ベクターの製造に関する3つの特許ファミリーについてCHOPから独占的にライセンスを受けている。

#### (b) 改変AAVベクターおよび遺伝子送達

遺伝子治療は遺伝子を生体内に送達して発現させる

技術である。遺伝子送達に当たってはベクターに対する免疫応答を抑制ないし阻止する必要がある。CHOPはAAVベクターのキャプシド改変技術の特許出願を保有しており、スパーク社はCHOPから8件の米国特許出願について独占的にライセンスを受けている。

### (c) 疾患の治療

遺伝子治療を実際に実施するに当たっては、ターゲットに特化した治療技術が存在し、それに対応する特許が存在する。スパーク社は、眼疾患、血液疾患および神経変性疾患の遺伝子治療薬をパイプラインとしているが、それぞれについて数多くの特許が存在するようである。

先天性網膜ジストロフィーをはじめとする眼疾患については、CHOPに加えて、Penn大、コーネル大、フロリダ大から、独占的あるいは準独占的なライセンスを受けている。ライセンスされた特許には、RPE65遺伝子変異に起因するレーバー先天性黒内障の遺伝子治療法に加えて、視力回復の検査法なども含まれている。

血液疾患については、CHOPから独占的なライセンスを受けている。ライセンスされた特許には、血液凝固第IX因子を含有するAAVベクターを用いた血友病B患者の治療法に加えて、血液凝固第IX因子の遺伝子送達法や該因子のコドン最適化法なども含まれている。

神経変性疾患については、UIRFから独占的なライセンスを受けている。ライセンスされた特許ファミリーは59件に上り、中枢神経疾患や神経変性疾患の治療法が含まれている。

以上のように、調査した限りにおいてはスパーク社が自社保有する特許は存在しなかった。なお、USPTOの特許出願公開情報によると、スパーク社名義の米国特許出願（CRISPR Cas9を利用した眼疾患の治療法と、血液疾患の治療法に関するもの）が2件確認された。いずれにしても、スパーク社は、知的財産については殆どすべてをライセンス供与で賄っているといえる。

### [まとめ]

スパーク社はまた、病院発バイオベンチャーという特徴を有している。遺伝子治療は遺伝病患者のリクルートと、臨床における開発・検証が必須であり、CHOPの技術やノウハウをそのまま利用できたことが非常に有利に作用しているように思われる。日本で

はこれまで国立がん研究センターからバイオベンチャーが2件立ち上がったことが知られているが<sup>(4)</sup>、病院発バイオベンチャーの数はまだまだ少ないと思われる。本事例は、日本において類似の病院発バイオベンチャーを立ち上げる際の参考になるかもしれない。

近年はオーファンドラッグを狙ったバイオベンチャーの成功事例が増加するとともに、オーファンドラッグをターゲットにしたバイオベンチャーでは製品を大手企業に導出せず、自社販売を目指す企業が多いようである<sup>(5)</sup>。スパーク社はこのような成功事例にまさに該当しているように思われる。

### 事例3. 特許取得が容易でない技術における工夫された特許戦略 (Aimmune Therapeutics, Inc.) (調査担当：小林元悟委員)

#### [調査の概要]

2015年に米国ナスダック市場に上場を果たした食物アレルギーのバイオ医薬系ベンチャーであるAimmune Therapeutics, Inc. (以下「エイミューン社」)の事業戦略及び特許ポートフォリオ戦略について検討した。

エイミューン社は、従来から知られた「食物アレルギーの経口免疫療法」のフェーズ3臨床試験を行うことを目的として設立されたベンチャー企業であり格別なシード技術を有しているわけでないという特異的な面がある。それゆえ、臨床試験製剤AR101をカバーする特許出願は2件のみであり、特徴的な特許出願戦略は認められないと考える。それでも、ベンチャー企業である以上、知財の獲得は必須であり、特許確保のための定石的な努力をしている。

#### [詳細]

エイミューン社は、2011年に設立された食物アレルギーのバイオ医薬系ベンチャーである。設立のきっかけは、食物アレルギー研究の最大規模の非営利団体である食品アレルギーイニシアチブ (FAI) の呼びかけによる画期的なイベントであった。そのイベントに参加した各方面の関係者達 (著名な学術研究者、政府高官、産業界と擁護団体の指導者) は、食物アレルギー研究の方向性に関して増大する食物アレルギーの問題に対処するための安全で効果的なFDAに承認された治療法を手に入れることに合意し、そのためには、20世紀初頭から調査されてきた経口免疫療法 (OIT) のフェーズ3試験が必要であると結論した。

しかし、そのような試みは学術研究者や非営利団体の範囲や資源を超えており、バイオテクノロジーや製薬業界の開発サポート企業が必要であったが、見つからなかった。そこで、FAIでコンサルタントをしていたWalser博士が、同2011年にアレルゲンリサーチコーポレーション（ARC、現在のエイミューン社）を結成した。

エイミューン社は、ピーナツアレルギーに対する経口免疫治療用医薬品のリード製品である「AR101」を開発し、2015年にはフェーズ2臨床試験を成功させ、同年中にSeries Bで80Mドルの資金を獲得し、さらに、同年8月に米国ナスダック市場に新規上場した。上場時の株価は16ドルあり、調達資金は160Mドルにのぼった。

エイミューン社は、2015年末からフェーズ3臨床試験を開始し、2016年11月にはPost-IPO Equityにて145Mドルの資金を調達した。

エイミューン社の事業進展は、設立発起団体の1つであるFAIのバックアップが大きいようである。エイミューン社のHPによると、2012年、FAIは、食物アレルギーに関する最も信頼できる情報源である食物アレルギー・アナフィラキシー・ネットワーク（FAAN）と合併し、食物アレルギーに焦点を当てた全米有数の非営利団体であるFARE（Food Allergy Research and Education）を設立した。FAREは、2012年に、その広範なネットワークを使ってFARE及びいくつかの資産者から総額1200万ドルのシードマネー投資を生み出した。この資金提供により、エイミューン社（当時はARC）は、最初の機関投資家であるLongitude Capitalから17MドルのシリーズAファイナンスを得て、ピーナツアレルギーOITのフェーズ2臨床試験を実施することができた。2015年には、フェーズ2臨床試験が成功裏に終了したことで、シリーズBの資金調達額は80Mドルに達した。このあと、社名をARCから現在のエイミューン社に変更した。

同2015年、FDAは、重篤な状態を治療し、満たされていない医学的ニーズを満たす可能性があるため、エイミューン社のピーナツ製剤AR101をファストトラックに指名し、続いてブレイクスルー療法の指定をした。

これを受けて、エイミューン社は同2015年に米国ナスダック市場に上場を果たした。上場時の株価は

16ドルあり、調達資金は160Mドルにのぼった。

エイミューン社は、同2015年末からフェーズ3臨床試験を開始し、2016年11月にはNestle Health Scienceと共同研究契約を締結し、Post-IPO Equityにて145Mドルの資金を調達した。

エイミューン社の2016年度年次報告書（Form 10-K）<sup>6)</sup>によれば、同社のプラットフォーム技術AR101をカバーする特許出願は2件である。また、報告書作成時点において知財ライセンスは受けていない。

AR101をカバーする特許出願は、2件：14/207,165及び14/207,127であろう。現時点で、それぞれ成立し、かつ、分割出願で係属を維持している。

また、エイミューン社は、同社HPによると、ピーナツアレルギーの次に卵アレルギーに取り組むことを予定している。これを裏付けるように、卵製剤についての特許出願が2件されている。うち一件が審査中である。（他方は放棄）。

食物アレルギーのOITは従来から知られていたとのものであるから、特許可能な発明が生まれにくい状況であることは推察できる。必要最小限の特許出願であろう。

まず、製法出願（14/207,165）では、First Action Interviewという早期審査が利用されて、出願から1年4か月というスピードで特許許可がされている（US9198869）。First Action Interviewの請求は、エイミューン社のフェーズ2臨床試験成功のプレスリリースの一か月前というタイミングであり、また、特許許可は、エイミューン社のIPOの一か月前というタイミングである。

製法出願（14/207,165）の特許US9198869のクレーム1は、下記のとおりである。限定的な表現（例えば、“12% defatted peanut flour”など）も見受けられるが、これも早期の権利化を優先した結果とみることもできよう。

製法出願（14/207,165）は、特許許可後に第一分割出願（14/881437）をしている。1stOAには対応したものの、山のように拒絶理由が通知されたファイナルOAを放置して第二分割出願（15/792716）をしている。

US9198869
<p>I. A method of making a stable, allergenic encapsulated formulation, comprising:</p> <p>(a) providing 12% defatted peanut flour;</p> <p>(b) characterizing the concentration of each of Ara h1, Ara h2 and Ara h6 in the 12% defatted peanut flour;</p> <p>(c) mixing the 12% defatted peanut flour comprising the characterized concentration of each of Ara h1, Ara h2 and Ara h6 with a diluent, a glident, and/or a lubricant to form a blended material;</p> <p>(d) discharging the blended material;</p> <p>(e) passing the blended material through a mesh screen;</p> <p>and</p> <p>(f) encapsulating the blended material,</p> <p>whereby the method provides an encapsulated allergenic formulation that is stable for at least about 18 to about 36 months.</p>

他方、製剤出願（14/207,127）は、通常審査ながら、製法出願（14/207,165）に遅れること1年ほどで、特許許可された（US9492535）。

予備補正及び限定要求を経て通知された1stOAは記載要件（“about”の記載について）のみであり、速やかに特許許可されている。

製剤出願（14/207,127）の特許US9492535のクレーム1は、下記のとおりである。数値限定があるが、製法特許US9198869に比べれば比較的緩やかな範囲であるともいえよう。

US9492535
<p>1. A composition comprising:</p> <p>(a) peanut flour comprising plus or minus 0.1%-10% of 0.5 mg to plus or minus 0.1%-10% of 500 mg peanut protein;</p> <p>(b) one or more diluents in an amount of from 1% to 99% w/w, from 60% to 90% w/w, or from 5% to 20% w/w of the composition;</p> <p>(c) one or more gliders in an amount of from 0.01% to 10% w/w of the composition;</p> <p>and</p> <p>(d) one or more lubricants in an amount of from 0.01% to 10% w/w of the composition.</p>

以上の検討から垣間見られるエイミューン社の特許出願戦略は、多いとは言えない。そもそもエイミューン社は、従来から知られた「食物アレルギーのOIT」のフェーズ3臨床試験を目的として設立されたベンチャー企業であり、格別なシード技術を有しているわけでないのであるから、当然ともいえる。それでも、ベンチャー企業である以上、知財の獲得は必須であり、特許確保のための定石的な努力をしている。例えば、定石的な特許出願戦略として以下の点を挙げることができだろう。

- (ア) 早期審査（First Action Interview）の利用
- (イ) 製法と製剤で2件の出願
- (ウ) 特許成立後の分割出願の維持

#### 事例4. オープン・クローズ戦略（Solazyme, Inc.）

（調査担当：田中信治委員）

##### 〔調査の概要〕

Solazyme社は、2003年に設立された微細藻類を利用したエネルギー製造会社（ジェット燃料、ディーゼル燃料など）である。本社は、カリフォルニア州のサンフランシスコにある。エモリー大学に在籍していたJonathan S. WolfsonとHarrison Dillonが同社を設立した。

Solazyme社は、2011年5月にNASDAQに上場し、\$197,000,000を調達した。その後、原油価格の下落もあり業績が低迷し、2016年にTerraVia Holdings Inc.に社名変更して食糧、栄養、パーソナルケアに重点を置く業態に変わった。しかし、2017年8月に破産申請をすることとなり、最終的にはオランダの食品・生化学会社であるCorbion, NVにより買収された。

Solazyme社の基盤技術は、細胞中に油分を蓄える藻類の培養であるが、従属栄養性の藻類を培養器内で大量培養し、細胞内への油分含有量を高めることを特徴としている。当該技術は、特許により保護を行っているわけではなく、ノウハウとして保護を行っているようである。実際、6回の資金調達が行われているが、その際にSolazyme社が有していた特許は1つであり、むしろ資金調達が進むにつれて特許出願が行われている。特許の内容も、Solazyme社にとって一番重要な藻類の培養法に関するものというよりは、その周辺技術（油の抽出法、変換法、培養の補助剤等）を権利化している。一番重要な技術は表に出さず、その周辺技術を権利化して他社の参入を阻止するオープン&クローズ戦略をうまく構築している。

##### 〔詳細〕

TerraViaのウェブサイト及びWikipediaによれば、Solazyme社の技術は、再生可能植物由来の糖類（スクロース、ブドウ糖、セルロース誘導体など）を栄養源とする藻類を用いて油を効率的に生産することに特徴がある。従属栄養性の微細藻類の*Prototheca*属等の特殊な株を使用し、ステンレス製培養容器内で培養して油分含有量を高めている。したがって、光合成で増殖する藻類と比較すると、増殖速度及び菌体内に蓄えられる油分の含有量が高くなる。この点がSolazyme社の強みでもあるが、独立栄養の藻類と比較すると、栄養源を与える必要があるため培養にはコストがかかるという弱点もある。



微細藻類から高収率で回収された油分はエステル転移反応によりバイオディーゼル油へ、水素化処理により再生可能ディーゼル油やジェット燃料へと変換される。また、Solazyme社は藻類の膨大なライブラリーを所有しており、それもSolazyme社の強みになっているようである。

Solazyme社への資金調達は、2004年に始まっている。Solazyme社が丁度藻類を使用した石油生産のプラットフォームを完成させた年から資金調達がなされている。2003年に特許出願(2006年登録)がなされているが、石油生産に関する特許(US7135290 B2, タイトル: ヒドロゲナーゼ遺伝子を進化させるための方法および組成物)ではなく、当該特許が資金調達に役立っているわけではないようである。IPOがなされる2011年までに6回の資金調達がなされているが、特許の権利化がなされたものは僅かに2003年出願の1件であり、むしろ資金調達により潤沢な資金を得られた2008年以降から特許出願がなされている。藻類を用いた石油生産のプラットフォームに関する特許はなく、基盤技術をノウハウとして保護するクローズ戦略を行っている。特許による保護に関しては、基盤技術の周辺技術(油の抽出法、変換法、培養の補助剤等)を権利化しており、当該技術の特許化して他社の参入を阻止しようとしている。これは、日本の藻類のバイオベンチャーであるユーグレナ社にも共通している。ユーグレナ社の基盤技術はミドリムシの屋外での大量培養技術であるが、当該技術に関しては、ユーグレナ社も権利化せずクローズ戦略をとっている。これは、微生物の培養技術や改変技術を権利化してオープンにすると、その技術を競合他社が使用しているか否かを証明するのが難しく、権利化することで逆に相手側を利する危険性の方が高いと考えられるからであろう。ユーグレナ社の特許による保護に関しては、用途特許、培養槽の構造、生産方法等に力を入れており、まさにSolazyme社と同じような特許戦略をとっている。ユーグレナ社は2005年設立であり、Solazyme社(2003年設立)の特許戦略を参考にしているのかもしれない。

Solazyme社とユーグレナ社との違いは、最初に力を入れた分野が異なっていた。Solazyme社は、工業用油や燃料油に力を入れ、ある一定の成果も手に入れたが、原油価格の低下により業績の悪化を招く結果となった。その後、健康食品用途や食用油用途などの高

付加価値製品分野への転換を行ったが、業績を立て直すまでには至らなかった。これに対してユーグレナ社は、健康食品用途や食用油用途などの高付加価値製品分野に力を入れ、安定した収益を確保するようにしている。燃料油の用途に関しては、ユーグレナ社は、将来的な目標と位置付けており、それに向けて適切な投資が行われていると思われる。この選択がユーグレナ社にとっては、今のところ良い方向に働いていると考えられる。今回の調査の結果、医薬品分野以外の微生物を扱う分野では、日米のベンチャーの特許戦略に大きな違いはなく、基盤技術(特に微生物の培養技術)に関してはクローズ戦略をとる場合が多いと考えられる。我々弁理士がSolazyme社のようなベンチャー企業にかかわっていく場合には、単に技術の特許として権利化していくだけでなく、適切なオープン&クローズ戦略を立案し、提案していくことが重要になるだろう。

#### 事例5. 資金調達前の徹底した特許ポートフォリオ構築 (Aileron Therapeutics, Inc.) (調査担当: 櫻井通陽委員)

##### [調査の概要]

2017年に米国ナスダック市場に上場を果たしたアカデミア発の製薬系ベンチャーであるエイルロン社の事業戦略及び特許ポートフォリオ戦略について検討した。

エイルロン社は、2005年に創業し、2006年以降数回にわたって製薬企業系投資会社等から総額1億3千5百万ドル余りもの投資を受けている。2010年からは、同社のコア技術である炭化水素鎖で架橋されたペプチド(以下「架橋されたペプチド」という。)の開発技術を用いた創薬を目指してロッシュ・ダイアグノスティックス社(以下「ロッシュ社」という。)と共同開発を開始した。また、同社は、2013年に腫瘍治療薬候補ALRN-6924の開発を発表し、同年ALRN-6924の臨床試験を開始した。さらに、2017年に米国ナスダック市場上場に至っている。

架橋されたペプチド技術の開発者の一人であり、同社の創業者の一人でもあるVerdine教授は、ハーバード大学の教授であると同時にエイルロン社創業当時すでに何社もの製薬系ベンチャーを創業した経歴を有する起業家でもあった。

エイルロン社は、架橋されたペプチド技術に関する

二つの基本特許出願についてハーバード大学等から独占的な許諾を受け、さらには同社における技術開発の諸成果について順次特許出願を行うことにより、広い応用範囲を有する創薬技術である架橋されたペプチド技術に関する特許ポートフォリオを構築している。エイロン社による特許ポートフォリオが、起業経験の豊富な経営陣によって同社による事業の進展に沿って構築されてきたことがうかがえる。

#### [架橋ペプチド技術]

アンチオンコジーンの一つとして知られる p53 タンパク質に対して、HDM2 及び HDMX と呼ばれる阻害タンパク質が細胞内に存在することが知られている。p53 が HDM2 又は HDMX と会合することによって、p53 の活性が阻害される。p53 と HDM2 又は HDMX との会合は、p53 タンパク質中の 15 アミノ酸残基からなり  $\alpha$ -ヘリックス構造を有する転写活性化領域が HDM2 又は HDMX の表面上にある疎水的な「くぼみ」に特異的に結合することによって起こる<sup>(7)</sup>。

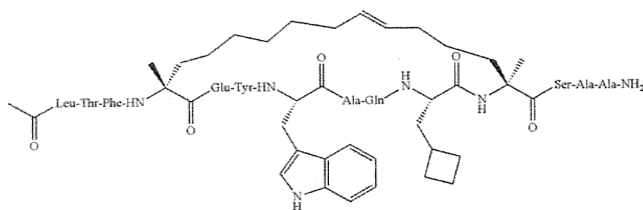
p53 は、癌化した細胞にアポトシスを起こさせる活性を有しているが、ある種の腫瘍の臨床例においては、細胞中の p53 の活性が HDM2 及び HDMX によって阻害されている結果、腫瘍はアポトシスで死滅することなく増殖する。したがって、そのような場合、腫瘍細胞中の p53 に対する HDM2 及び HDMX による阻害が解除できれば腫瘍細胞はアポトシスによって死滅しその結果腫瘍を治療できることが期待される。

腫瘍細胞に p53 の転写活性化領域に類似する低重合度のペプチドを導入できれば、それが HDM2 又は HDMX の表面上にある疎水的な「くぼみ」と結合して p53 と HDM2 又は HDMX との結合を阻害することにより、HDM2 又は HDMX による p53 の阻害を競争的に解除すると考えられる。しかし、そのような低重合度のペプチドは細胞内において  $\alpha$ -ヘリックス構造を維持することが難しいため、それと HDM2 又は HDMX との強い結合は期待できない。また、低重合度のペプチドを患者に投与した場合、血液中での安定性や細胞内への取り込みの効率の点で問題が多い。

Verdine 教授らが開発した架橋されたペプチドとは、12 から 15 程度のアミノ酸残基からなるペプチドであって、その中の 2 つのアミノ酸残基（例えば、N 末端から  $i$  番目のアミノ酸残基と  $i+7$  番目のアミノ酸残基）が炭化水素鎖で架橋されているペプチドであ

る<sup>(8)</sup>。ペプチドは、架橋されることによって  $\alpha$ -ヘリックス構造を保持する。架橋されたペプチドの例として図 1 に ALRN-6294 の構造を示す<sup>(9)</sup>。ALRN-6294 においては、アミノ末端から 4 番目の非天然アミノ酸残基 (R8) と 11 番目の非天然アミノ酸残基 (S5) とが炭化水素鎖を介して架橋されている。エイロン社は、ALRN-6294 が各種腫瘍の増殖を抑制することを動物実験で示し<sup>(10)</sup>、ALRN-6294 の臨床試験を 2014 年に開始して以降現在までに一定の治療効果を得ている。

図 1 ALRN-6294 の構造



架橋されたペプチド技術について特筆すべきなのは、この技術の適用範囲がきわめて広いと考えられる点である。

細胞内のタンパク質が同種又は異種のタンパク質と特異的に会合する例は数多く知られている。その場合、第 1 のタンパク質の一部が  $\alpha$ -ヘリックス構造を有しており、その部分が第 2 のタンパク質の表面上にある疎水的な「くぼみ」と特異的に結合する結果、タンパク質間の会合が起こる例が多い。したがって、p53 と HDM2 または HDMX との場合のように、架橋されたペプチドによって種々のタンパク質の活性を調節することが可能と考えられ、それにより、種々の疾病の治療薬が開発される可能性がある。架橋されたペプチドによって活性調節が可能なタンパク質として、多くのアポトシス関連タンパク質、エストロゲン受容体等のホルモン受容体タンパク質やエイズウイルスのコートタンパク質が挙げられている<sup>(11)</sup>。この点で、架橋されたペプチド技術は、いわば、種々の疾病に対する治療薬開発のためのプラットフォーム技術であるといえる。

#### [資金調達]

2006 年に、エイロン社は、ハーバード大学及び Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) と上記特許出願についての独占的許諾契約を締結した。エイロン社は、同年 12 月には、投資会社 Apple Tree Partners 及び Novartis Venture Fund から投資を受けることに成功している (Series A financing)<sup>(12)</sup>。投資額は

700 万ドルである。

2007 年 7 月及び 2008 年 4 月に、エイルロン社は、引き続き、Apple Tree Partners 及び Novartis Venture Fund から投資を受けている (Series B 及び Series C financing)。投資額は、それぞれ、700 万ドル及び 1050 万ドルである。これらは、エイルロン社による研究開発のための資金にあてられたと考えられる。

2009 年 6 月に、エイルロン社は、総額 4000 万ドルの投資を受けている (Series D-1 financing)。この投資においては、投資者として、これまでの Apple Tree Partners 及び Novartis Venture Fund に加え、SR One, Roche Venture Fund, Lilly Venture Fund 及び Excell Venture Management が参加している。SR One はグラクソスミスクライン社の投資部門である。その他の投資者もその名前から分かるように (Excell Venture Management を除き) 大手製薬企業の投資部門である。ロイター通信の記事<sup>(13)</sup>は、この投資を「unusual deal」であると評し、架橋されたペプチドが低分子薬、抗体及びワクチンに次ぐ第 4 の創薬分野になるとの SR One 関係者の発言を報じている。この発言からも、架橋されたペプチド技術が広範な適用範囲を有するプラットフォーム技術となることを各製薬企業が期待していたことが推測される。

2010 年に、エイルロン社とハーバード大学等は、両者が 2006 年に締結したハーバード大学等が保有する特許権等についての独占的実施許諾契約を改定した。この改定において、Verdine 教授及び Walensky 博士 (Korsmeyer 教授の後継者) が前回の契約締結以降 2010 年までに行った特許出願もエイルロン社の特許ポートフォリオに加えられたと推測される。

2010 年 8 月に、エイルロン社は、ロッシュ社との共同開発契約を締結した<sup>(14)</sup>。本契約により、両者は、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患及び中枢神経系疾患の 5 つの分野についてそれぞれ特定の開発目標を定め共同開発することとなった。ロッシュ社は、エイルロン社に対し technology access fee として 2500 万ドルを支払った。さらにロッシュ社は、各開発目標の開発段階 (上市まで) に応じて総額で 11 億ドルの milestone payments を支払うこととされた。この共同開発は一定の成果を挙げたらしく、2011 年には、共同開発の目標を拡充する合意がされた<sup>(15)</sup>。

[特許戦略]

2013 年 2 月に、エイルロン社は、ALRN-6924 そのものに係る請求項に含む特許出願 (公開番号 2013/0274205) を行い、2014 年から ALRN-6924 についての臨床試験を開始した。

現在、ALRN-6924 についての進行固形癌又はリンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験及び末梢 T 細胞リンパ腫の患者を対象とした第 2a 相試験<sup>(16)</sup> (2014 年 10 月開始)、並びに、急性骨芽球性白血病及び骨髄異形成症候群の患者を対象とした第 1 相試験<sup>(17)</sup> (2016 年 9 月開始) が実施中であり、ALRN-6924 の安全性及び一定の治療効果がエイルロン社によって報告されている。

それと並行して、エイルロン社は、Series D-2 (2013 年 1 月, 1200 万ドル), Series E-1 (2013 年 11 月, 3000 万ドル), Series E-2 (2014 年 10 月, 3300 万ドル) の投資を受けている。これらの投資における投資者は、Series E-2 において韓国の投資会社 Aju IB Investiment が加わったことを除き、Series D-1 における投資者と同じである。これらの投資は、エイルロン社が ALRN-6924 の臨床試験を遂行し ALRN-6924 の抗腫瘍薬としての認可を得ることを支援するためのものであると考えられる。

ここで注目すべきは、エイルロン社との共同開発からロッシュ社が撤退した後もロッシュ社を含む各製薬企業の投資部門が投資を続けたことである。これは、新たな創薬手法により開発された ALRN-6924 が実用化されることを、いわば、「テストケース」として各製薬企業が望んだためではないかと推測される。

2017 年 6 月に、エイルロン社はナスダック市場に新規上場した。3,750,000 株の一般株が売り出され株価は 15 ドルであった<sup>(18)</sup>。それにより、同社は、約 5600 万ドルの資金調達に成功している。

エイルロン社の有価証券届出書 (Form S-1)<sup>(19)</sup>によれば、2017 年 4 月 30 日時点で、同社は少なくとも 46 件の米国特許、49 件の米国特許出願 (審査中のもの、以下同じ)、134 件の外国特許及び 155 件の外国特許出願に係る権利を保有しているかそれについての独占的な実施許諾を受けている。これらの特許及び特許出願は、同社が開発する架橋されたペプチドのいずれかをカバーするものである。また、そのうち、少なくとも 20 件の米国特許、19 件の米国特許出願、85 件の外国特許及び 75 件の外国特許出願は、ALRN-6924 及びそ

の製造方法、使用方法等をカバーするものである。

エイルロン社が、独占的許諾を受けている特許等のうち、少なくとも14件の米国特許、4件の特許出願、97件の外国特許及び25件の外国特許出願は、ハーバード大学及びDFCIから許諾を受けたものである。

すでに述べたように、エイルロン社は、2006年にハーバード大学及びDFCIと実施許諾契約を締結した。当該契約は2010年に改訂されている。改訂された契約において、ハーバード大学及びDFCIが保有する特許権等について全世界的かつ独占的な許諾（サブライセンス権付き）がされている。したがって、架橋されたペプチドに関連する発明についてハーバード大学及びDFCIが2010年までに出願した特許出願及び特許に係る特許権の多くはエイルロン社に対して独占的実施許諾がされていたと推測される<sup>(20)</sup>。

エイルロン社は、2017年3月31日の時点までに、上記許諾契約に係るライセンス料や特許等の出願維持費用としてハーバード大学及びDFCIに対して総額440万ドルを支払っている。ALRN-6924については、それに関する臨床試験、FDAによる認可、販売等の段階に応じた総額750万ドルのmilestone paymentが支払われることとなる。さらに、架橋されたペプチド技術を用いて他の治療薬が開発された場合も1品目あたり総額770万ドルのmilestone paymentが支払われることとなる。治療薬が上市された場合には、数%のロイヤリティーが支払われる。

また、エイルロン社は、2006年にMateria社と非独占的実施許諾契約を締結している。Materia社は、ALRN-6294をはじめとする架橋されたペプチドを合成するために必要なGrubbs触媒に関する特許を保有し当該触媒を製造販売する企業である。

このような特許ポートフォリオを構築することにより、エイルロン社は、架橋されたペプチド技術に関する自らの独占的な地位を確保し、当該技術を用いた製品の製造販売を可能とする態勢を整えていると考えられる。

[おわりに]

創業系企業を起業し投資を受けることができるための条件としては、当該企業が開発販売しようとする技術や治療薬について特許等によって独占的立場を確保できていることばかりでなく、当該企業の経営者が経験豊富であること、当該企業の事業戦略が明確であること等が重要である。

それらの点を考慮した上でも、エイルロン社の創業にとって、Verdine教授及びWalensky准教授による2つの特許出願についてエイルロン社が独占的許諾を受けることが予定されていたことは決定的に重要であったと考えられる。

また、一般に、コアとなる技術を複数の特許によって重層的に保護するためには多額の資金が必要であることから、資金調達前のベンチャー企業があらかじめ自前で強力な特許ポートフォリオを構築することは難しい。

この点で、上記2つの特許出願は、それらに係る技術を背景とした創業系ベンチャーを立ち上げ資金調達を受けるのに十分な特許出願であったという点できわめて参考になるものであり、充分検討するに値する。

これら2つの出願それぞれに対応して原著論文発表<sup>(21)</sup>がされており、2つの出願に係る明細書の記載にはそれら原著論文の記載と同一である部分が散見される。一方、2つの出願に係る明細書には、それらに対応する原著論文にはない実施例や記載が追加されている。これらの追加的記載は、創業されるべきベンチャー企業の事業戦略（プラットフォーム型事業戦略）を可能にする特許を受けることを目的として、研究者と弁理士等の知財担当者との協働によってなされたものであると思われる。

この点においても、この2つの出願に係る明細書は、アカデミア発の発明を創業系ベンチャー創出につなげていくための明細書を作成する上で参考となるものである。

#### 事例6. 特許侵害リスクと製品開発戦略 (Sarepta Therapeutics Inc.) (調査担当：森田裕委員)

米国 Sarepta Therapeutics Inc. による Exondys 51<sup>®</sup>は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として、2016年にFDAから承認を受けた核酸医薬である。本答申では、Exondys 51<sup>®</sup>に着目し、その特許戦略を調査した。

[Exondys 51<sup>®</sup>の開発経緯]

Exondys 51<sup>®</sup>を開発した Sarepta Therapeutics Inc. (以下、「Sarepta社」という)は、修飾核酸であるモルフォリノオリゴを開発した会社である。モルフォリノオリゴは、ヌクレアーゼ耐性であり、生体内における分解から安定である上に、オートクレーブ耐性であり、高温加圧滅菌が可能である。さらに、天然の

DNA-RNA ハイブリッドよりも高い Tm (°C) で RNA に結合することができ、この RNA への結合性の高さから、標的 RNA の二次構造によらずハイブリッド形成できるという性質を有している。

このような有用な特性を有する核酸誘導体であるモルフォリノオリゴを開発していた Sarepta 社が、その応用用途として、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬の開発を試み、FDA により承認されるまでに至ったものである。

#### [Exondys 51<sup>®</sup>の作用機序]

次に、Exondys 51<sup>®</sup>の作用機序について説明する。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ジストロフィン遺伝子における変異やエラーが原因として見出されている。ジストロフィンは、筋細胞膜とアクチン繊維とを結着させる分子であり、これが機能不全となることにより、筋細胞の壊死とそれに続く再生とが過剰に生じ、心不全や呼吸不全を発症して死亡するという疾患である。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子の変異の研究から、ジストロフィンの変異箇所エキソンを飛ばしてその前後のエキソンを連結させてしまう (Exon skipping) 治療法の適用となる患者がデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の約 8 割程度になることが明らかとなってきた。より具体的には、デュシェンヌ型筋ジストロフィーで多く見られるように、問題のある Exon がフレームシフト等を起こし、それ以降の Exon を正常な形で翻訳できず疾患となることを、フレームシフト等を起こすエキソンを除去し、インフレームで前後のエキソンを連結させることで、エキソンを一つ欠失するが全体としては、ジストロフィンに近いタンパク質を回復させ、病因を除去するのが Exon skipping による治療である。

Exondys 51<sup>®</sup>は、問題のあるジストロフィンの 51 番目のエキソンを飛ばして、エキソン 50 とエキソン 52 とを直接連結させる核酸医薬 (この場合、都合よくインフレームで連結する) であり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の約 13% が適応となる。

#### [特許の概要]

以下、特許の概要を分析した。

表 4：オレンジブックで開示された Exondys 51<sup>®</sup>に関連する特許

特許番号	権利者	概要
US8486907	University of Western Australia	Exondys 51 <sup>®</sup> の配列で限定したアンチセンスオリゴ核酸でエクソン 51 をスキップさせる方法に関する特許
US9018368	University of Western Australia	Exondys 51 <sup>®</sup> の配列で限定したアンチセンスオリゴ核酸と PEG のコンジュゲートに関する特許
US9243245	Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) ; BioMarin Technologies BV	Exon51 スキッピング用アンチセンスオリゴとステロイドとを含む組成物に関する特許
US9416361	Sarepta Therapeutics Inc	5' 末端に PEG が連結したモルフォリノ骨格に関する特許
US9506058	Sarepta Therapeutics Inc	用量用法に関する特許

上記表 4 に示されるように、Sarepta 社は Exondys 51<sup>®</sup>のアンチセンスオリゴ核酸の骨格に関する特許 (塩基配列に限定のない特許 ; US9416361) と、Exondys 51<sup>®</sup>の用量用法に関する特許 (US9506058) を取得している。

一方で、Exondys 51<sup>®</sup>のアンチセンスオリゴ核酸の塩基配列に関する US8486907 と US9018368 は、University of Western Australia (西豪州大学) が権利者となった特許であり、ステロイドとの合剤に関する US9246245 は Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) と BioMarin Technologies BV が権利者となった特許であるから、これらの特許はライセンスにより技術導入したものであると思われる。

これらの状況から、Sarepta 社は、有用なオリゴ核酸の骨格の開発を行い、その応用展開を検討していたところ、これをデュシェンヌ型筋ジストロフィーの Exon skipping に用い得るため、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの研究でリードしていた University of Western Australia (西豪州大学) と共同して医薬品の開発を行ったものと考えられ、ライセンスの締結は 2013 年 4 月にプレスリリースされている<sup>(22)</sup>。米国 National Library of medicine (米国国立医学図書館) が提供する ClinicalTrials.gov によれば、ID 番号 NCT01396239 の臨床試験が行われ、試験が完了したのが 2012 年 6 月であり、その直後に、当該試験で確認

した用量用法にて US9506058 が出願されたことが分かる。

また、各臨床試験（3件が完了済み）では、被験者がステロイド投与されているため、ステロイドとの合剤に関する US9246245 の技術導入が必要になったと思われる。

#### [特許を巡る攻防]

上記の通り、Exondys 51<sup>®</sup>は、必要な特許のライセンスを得て順調にFDAによる承認を得たようにも見えるが、実はFDA承認に至るまで特許に関しては合意が得られておらず、むしろ、係争中であった点が注目に値する。

より具体的には、Exon 51のスキッピングに関しては、US8486907より早くUS14/198,992（出願人：Academisch Ziekenhuis Leiden）が出願されており、インターフェアランスにより特許の有効性が争われており、Patent Trial and Appeal Boardによる決定に対する控訴審が米国連邦巡回控訴裁判所（CAFC）に係属していたのである。なお、Exondys 51<sup>®</sup>をカバーすると思われる特許（US7,534,879）が2009年5月19日に特許化されている。

US7,534,879

1. An isolated oligonucleotide of between 20 to 50 nucleotides comprising a sequence consisting of SEQ ID: 27.

※ここでSEQ ID: 27は、Exondys 51<sup>®</sup>の部分配列としてその全体が完全に含まれる。

上記7,534,879では、配列番号27の塩基配列とExondys 51<sup>®</sup>の配列とを比べると以下の様になる：

US7,534,879のSEQ ID: 27 CAAGGAAGAUGGCAUUUCU  
Exondys 51<sup>®</sup> CUCCAACAUC AAGGAAGAUGGCAUUUCUAG

このことから、Exondys 51<sup>®</sup>は上記7,534,879の侵害になる構成を備えているように思われる。従って、Sarepta社はインターフェアランス手続きにおいて勝たなければ本件特許ファミリーが障害となって事業実施に支障が出た可能性があった。

首尾よく両者合意に至り、争いに結着が付いてライセンスが締結されたのであるが、このニュースリリースがなされたのが、2017年6月であり、FDAによる承認後であった<sup>(23)</sup>。このニュースリリースによると、Sarepta社は、上記特許のライセンシーであったBiomarin社に対して\$35 millionの一時金と米国では2023年まで総売上の5%を支払い、その他の世界中で

は2024年までは総売上の8%を支払うことで合意した。

すなわち、Sarepta社は、他社特許の侵害リスクを抱えた状態で巨額の先行投資を行って臨床研究を行い、FDAによる承認を得ていたということになり、その後、合意（ライセンス）にこぎ着けたという経緯が読み取れる。

この事例では、侵害リスクが存在することそれ自体によって、Sarepta社は開発を中断することはなかった。むしろ、侵害リスクと付き合いながら開発を継続し、開発成功の後に交渉により侵害リスクを払拭するという戦略が読み取れる。

### 3. 国内バイオベンチャー企業と外国バイオベンチャー企業との比較（担当：森田慶子委員）

国内と外国のバイオベンチャー企業を比較し、3つの点、すなわち起業（創設）に関わったメンバー、資金調達、知財戦略について検討したい。なお、国内バイオベンチャー企業の調査結果は平成28年度の当委員会活動により得られたものである。

#### (1) 起業（創設）に関わったメンバーについて

外国のバイオベンチャーにおいては、創設に関わったメンバーの中には必ずと言ってよいほど、ベンチャー企業創設の経験者、複数企業でのビジネス経験を有する人、複数の得意分野を有する人が含まれている。例えば、エイルロン・セラピューティクスのVerdine氏は、ハーバード大学の教授でありながら、数社の創薬ベンチャーを創業した経験を有し、さらに自身が投資家でもある。Kapeller氏の方もミレニアム社の元ディレクターである。スパーク・セラピューティクスのKatherine.High氏は、フィラデルフィア子供病院の医師であり、特に遺伝子治療の大御所的な存在の人である。また、研究者でもありPenn大の教員や、FDAのアドバイザーの経験を有する。このKatherine.High氏については、ビジネスの経験について特に記載がない一方で、共同創業者であるJeff Marrasso氏はすでに2つのバイオベンチャーの設立に立ち会った経験を有する。アイミュン・セラピューティクスのWalser博士は、医師でありながら、ハーバードロースクールでJDを取得している。ロシュ社での研究者の経験、ボストンコンサルティングでのプロジェクトリーダーの経験、カイロン社での副社長、パーレガンサイエンスのCEOの経験も有する。

サレプタ・セラピューティクス、タイジェニックスの創設者の中には複数企業でのビジネス経験を有する人が含まれている。なお、ソラザイムの創業者の詳しい情報は得られなかったが、少なくとも Jonathan Wolfson 氏は、JD と MBA を持つビジネスの専門家であると思われる。

一方、国内バイオベンチャーにおいては、コア技術の開発に携わった研究者（大学教授、企業の研究者、医師）が創設の中心メンバーとなっていることが多いのが特徴である。その研究者である創設メンバーと共に、ビジネスの専門家として企業経験のあるメンバーが加わっているところも多い。しかし、ベンチャー企業創設の経験者、複数企業でのビジネス経験を有する人は大変少ない。そのような中で、ヘリオスの創設者である鍵本氏は、大学発のバイオ技術で起業した経験を持つ数少ないベンチャー起業創設の経験者のひとりである。また、ペプチドリームの窪田氏は複数の企業の経験者であり、かつ JGS という DNA チップの会社を起業した経験を持つ。ユーグレナ社の創業者の中にはベンチャー企業創設の経験者も、複数企業でのビジネス経験を有する人もおらず、30代の若手のメンバーのみで構成されているものの、研究者でありファイナンスにも詳しい出雲社長、研究者である鈴木氏、マーケティングの専門家であり企業経験もある福本氏の3人が協力できる体制を作っているようである。

海外、特に米国等では、資金調達もし易いことから起業をして成功するチャンスも多く、日本に比べてベンチャー企業の数も多い。そのため、一人の人が複数のベンチャー企業を創設するチャンスもあり、さらに一度成功した人がそのノウハウを使って、また別のベンチャー企業を創設して成功させているということもよく聞く話である。日本ではそのような経験者の数は極端に少ないため、技術自体が優れていても、資金調達、事業戦略、知財戦略等のノウハウがなく、手さぐり状態で進めていかざるを得ないところがある。VCによるハンズオンのサポートや、コンサルタントを利用することで、解決できる部分もあるかも知れない。いずれにしろ、バイオベンチャー成功のためには、技術だけでなく、起業（創設）及びその後の運営に関わるメンバーが重要であると言える。

## （2） 資金調達について

国内バイオベンチャーの場合は、上場前の資金調達の情報は得にくいので、詳細が分からない部分もある

ものの、海外のバイオベンチャーと比較して、調達できる資金の額も、投資を受ける回数も、圧倒的に少ない。特にアカデミア発のバイオベンチャーの場合は、AMED や NEDO 等の公の競争的資金に応募することが多いが、倍率も高く、簡単に獲得できるものではない。また得られたとしても、1社に割り振られる額が1億円（ミリオンドル）以上となることは珍しい。それに対して海外（特に米国）では、VC やエンジェル投資家、機関投資家も多く、資金調達のチャンスが多く、獲得できる可能性も高い。実際、1社が複数回にわたって、数十億円規模の投資を受けている。この資金調達のチャンスや額が少ないことが、日本国内でベンチャー企業が成功しにくい大きな原因になっていることが、両者を比較することでよく理解できる。

## （3） 知財戦略について

国内バイオベンチャーの知財戦略は企業毎にそれぞれ特徴がある。我々が活動の中でインタビュー、調査を行った企業について以下に簡単にまとめる。

- ① 岡山大学発ベンチャーの桃太郎源社は、社内には知財専門家は置かず、外部の知財アドバイザー、コーディネーターに知財戦略を相談して進めている。徹底的な地元へのアピール戦略により、創業時から現在までに多額の資金を地元のエンジェルから得ている。海外にも多く特許出願し、結果的に大手製薬メーカーへのライセンスアウトにも成功している。
- ② 広島大学発ベンチャーのフェニックスバイオ社は、コア技術はしっかり特許を取得しつつ、生産技術的なところはノウハウとして秘匿化することで、長期に渡って独占的に事業を継続することができている。
- ③ ヘリオス社は、自社開発のみにこだわらず、自社開発特許に加えて、大学または他社からのライセンスを組み合わせたビジネスモデルを構築し、ビジネスの好機を逃さないやり方を採用している。
- ④ セルシード社は、東京女子医科大学の岡野光夫先生が開発された、温度応答性培養ポリマーをベースにした培養皿を作る技術と、それを用いて作った細胞シートを利用した新しい治療法の開発の2つの事業を行っている。特許を取得している培養皿の技術は、他社の薬事承認品にも使用されている。

- ⑤ 大阪大学発のマトリクスーム社は、阪大 VC の投資先バイオベンチャーである。優れた技術力、強い国際競争力を有するベンチャーであり、設立当初から株式会社ニッピという企業が付いており、R & D、販売戦略について同社が主導で進めている。特許は全て大阪大学が保有し、ライセンスを受ける形でビジネスを展開している。
- ⑥ ペプチドリーム社は、基本特許はニューヨーク州立大学が保有、応用特許は東京大学が保有し、両大学から第三者へのサブライセンス付の独占実施許諾権を取得している。そして、フレキシザイム等の技術の中核として同心円状に2~3段階のハードルを設けて複層構造にしたバームクーヘン構造の知財戦略を行っていると言田社長が述べている。
- ⑦ カルナバイオ社は、扱うキナーゼの数が膨大であり、それぞれについての技術を権利化するのではなく、ノウハウを秘匿する方法を選択している。
- ⑧ ユーグレナ社は、コア技術であるユーグレナの大量培養方法についてはノウハウとして秘匿する戦略を選択し、起業時には特許出願は行っていない。ビジネスが成長する過程で周辺技術の特許出願を行っている。一方、バイオ燃料の開発に関しては大手企業との共同研究を中心に進め、早期から特許出願も行っている。

外国のバイオベンチャーの知財戦略の具体的内容については、上記の具体的調査結果をご参照いただきたいが、国内外ともに各企業の知財戦略は個別具体的に検討すると、それぞれ大変興味深い特徴がある。しかしながら、結局のところ、日本と外国のバイオベンチャーの知財戦略を大局的に比較して、ここが大きく相違すると結論付けるのは難しい。例えば、必要な権利を他社からライセンスする戦略は、日本のベンチャーでも、外国のベンチャーでも行われている。しかし、開発技術の多くを技術導入に依存する戦略をとる企業は外国の方に多くみられるようである。また、侵害リスクのある中で開発を成功させ、開発成功後ライセンスの合意を得るといったサレプタ・セラピューティクス社のような企業は日本には見当たらない。また、アカデミア発ベンチャーの場合、大学が知財を保有している状況は日本も外国も変わりなく、大学に実施料を支払うことも同様に行われている。日本のアカ

デミア発ベンチャーの場合は、大学への実施料の支払いの負担が大きいことが現在問題になっているが、外国のベンチャーのように資金が豊富にあれば、実施料の支払いも負担にならないと思われる。いずれにしても、知財戦略の成功・不成功、ひいてはベンチャー企業の成功・不成功は、各企業の資金調達力に負う部分が多いのではないかと考えさせられる。

#### (注)

- (1) ベンチャー企業に関するデータベース Crunchbase (<https://www.crunchbase.com/>) に掲載された情報に基づく。
- (2) スパーク社 2017 年 1 月 4 日付けプレスリリース (<http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/spark-therapeutics-announces-15-million-milestone-payment-0>)
- (3) 特許の保有状況とライセンス状況は、スパーク社の有価証券届出書 (Form S-1) (<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1609351/000119312514457223/d776249ds1.htm>) に記載された情報を参考にした。
- (4) 国立がん研究センタープレスリリース「2 社目の国立がん研究センター発ベンチャーが柏キャンパスから誕生」(2015 年 10 月 19 日付) ([https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2015/1019/press\\_release\\_20151019.pdf](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2015/1019/press_release_20151019.pdf))
- (5) バイオベンチャーと投資家の対話促進研究会 (第 1 回) における配布資料 7「バイオベンチャーの現状と課題」(経済産業省生物化学産業課、平成 29 年 11 月 15 日付) スライド 12 ([http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio\\_venture/pdf/001\\_07\\_00.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio_venture/pdf/001_07_00.pdf))
- (6) エイミュン社 2016 年次報告書 <http://ir.aimmune.com/node/7111/html> 19 頁
- (7) Kussie, P. H. et al. (1996) Science 274, 948-953.
- (8) Schafmeister, C. et al. (2000) J. Am. Chem. Soc. 122, 5891-5892.
- (9) Chang Y. S. et al. (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110, E3445-E3454. この論文で、ALRN-6924 は、ATSP7041 と呼ばれている。ALRN-6924 と ATSP7041 とが同一の化合物であることについては、Wachter et al. (2017) Oncogene 36, 2184-2190. を参照のこと。
- (10) 注 5 の文献及びエイロン社による特許出願 (公開番号 2013/0274205)。
- (11) Walensky, L. and Bird, G. (2014) J. Med. Chem. 57, 6275-6288.
- (12) エイルロン社に対する投資のデータは、ベンチャー企業に関するデータベースである Crunchbase のエイロン社に関するページ (<https://www.crunchbase.com/organization/aileron-therapeutics>) に拠る。資金調達は、エイロン社による優先株の発行・売却によると思われる。
- (13) Reuters "Glaxo, Novartis, Roche, Lilly back biotech Aileron" (<https://www.reuters.com/article/aileron/glaxo-novartis-roche-lilly-back-biotech-aileron-idUSL51612062009>)



- 0608)
- (14) FierceBiotech “Roche and Aileron enter multi-target alliance to develop stapled peptide drugs for diseases across multiple therapeutic areas” (<https://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-and-aileron-enter-multi-target-alliance-to-develop-stapled-peptide-drugs-for-diseases>)
- (15) FierceBiotech “Aileron expands stapled peptide collaboration with Roche” (<https://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-and-aileron-enter-multi-target-alliance-to-develop-stapled-peptide-drugs-for-diseases>)
- (16) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02264613
- (17) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02909972
- (18) “Aileron Therapeutics announces pricing of initial public offering” (<https://globenewswire.com/news-release> /2017/06/29/1031615/0/en/Aileron-Therapeutics-Announces-Pricing-of-Initial-Public-Offering.html)
- (19) 注 10 の文献 136 頁
- (20) 注 10 の文献 114 頁
- (21) 出願番号 09/574086 の特許出願に対応するのは、注 4 の文献であり、公開番号 2005/0250680 に対応するのは、Walensky et al. (2004) Science 305, 1466-1470. である。
- (22) <http://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-and-university-western-australia-announce>
- (23) <http://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-and-biomarin-pharmaceutical-inc-announce>
- (原稿受領 2018. 7. 2)