

## 特集 《バイオ・ライフサイエンス》

日本発大学バイオベンチャーの  
事業・特許戦略の例

令和元年度バイオ・ライフサイエンス委員会 第3部会

腰本 裕之, 小池 秀雄, 南野 研人, 川寄 洋祐, 林 昌弘

## 要 約

アカデミア発の我が国のバイオベンチャーについて、その資金調達、他社連携、及び特許戦略等の状況を調査・整理して成否の鍵を探った。資金調達や他社連携の呼水として国内におけるバックグラウンド特許の確保が図られている一方、対応する派生技術に関する特許や対応外国特許は必ずしも充分ではなかった。その一因として、対応外国を含む周辺特許の出願等と資金調達のタイミングの不一致が挙げられる。資金調達技術価値の正確な理解をベースとした投資の実行の困難さが伺える。その背景には技術を正確に理解し、かつ経営手腕を有する人材が多くないという現実があるものと考えられる。今後、このような状況を打開するため、特にポストドク等の若い人材へのアプローチした啓蒙活動を活発にし、技術理解と経営手腕を備えた起業家の育成が重要となる。資金調達、投資家と協働した知財評価等に知財の専門家が多角的に関与する必要がある。

## 目次

1. 初言
2. 事例（株式会社スリー・ディー・マトリックス / 株式会社ツーセル / サンバイオ株式会社 / 株式会社チャネロサーチテクノロジー / 株式会社セルシード / クリングルファーマ株式会社 / 株式会社フェニックスバイオ / セルジェンテック株式会社 / ナノキャリア株式会社 / アンジェス株式会社 / 株式会社ティムス）
3. まとめ

## 1. 初言

日本ではバイオベンチャーの成功が困難であると言われ続けている。本稿では、資金、人的資源の流れについて、特に知的財産（特許）との関連で検証した。モデルケースとして特に大学発の11社のベンチャー企業をピックアップし、資金調達、他社との連携、開発状況に与える外国を含む特許の成立状況、引用回数等との関連を解析し、特許の果たす役割について検討した。

## 2. 事例

## (1) 株式会社スリー・ディー・マトリックスの事業モデルと特許

株式会社 スリー・ディー・マトリックス（以下、「3D社」という）は、1992年に米国マサチューセッツ工科大学（MIT）の Shuguang Zhang 博士によ

て発見された自己組織化ペプチドを基盤技術とし、MITからのライセンスをもとに、グローバルな事業展開を行っている。3D社は、自己組織化ペプチド技術に関する技術をもとに、研究試薬事業、医療機器事業、ライセンス事業を柱としてグローバルな事業を展開している。MITからライセンスを受けているペプチド技術をコアとし、再生医療や外科医療、細胞医療、創薬技術の分野で実用化を目指す技術の開発に取り組んでいる。



図1：3D社の事業モデルと主な拠点

2019年上期の製品売上は3億1,600万円であり、2018年上期（1億2,000万円）に比べ163%増加であった。また、2019年上期は、2018年上期に比べ、欧州・オーストラリア展開の体制強化等による事業費用の増加（3億6,700万円）も見られた（2020年4月

	エリア 製品	欧州	米国	日本	想定市場規模
外科領域	PuraStat 止血剤	承認取得・上市済	内視鏡 申請準備中	内視鏡 申請準備中	約2,500億円 (グローバル)
	PuraStat 後出血予防材	承認取得・上市済			約350億円 (欧州のみ)
	PuraSinus 癒着防止兼止血 剤		承認取得 販売準備中		約200億円 (米国のみ)
	粘膜下注入材 TDM-644			申請準備中	約60億円 (日本のみ)
再生医療 領域	PuraDerm 創傷治癒材		適応追加申請中		精査中
	歯槽骨再建材 TDM-711		臨床試験中		約200億円 (米国のみ)
DDS領域	siRNA核酸医薬 TDM-812			医師主導治験中	精査中

表1：3D社の主要パイプラインの開発状況（2019年12月現在）

期第二四半期決算説明会資料より：[http://www.3d-matrix.co.jp/dl\\_file/2019/3DM\\_2019\\_12\\_26\\_IR\\_001.pdf](http://www.3d-matrix.co.jp/dl_file/2019/3DM_2019_12_26_IR_001.pdf)。

表1に2019年12月現在の主要パイプラインの開発状況を示す（2020年4月期第二四半期決算説明会資料より：[http://www.3d-matrix.co.jp/dl\\_file/2019/3DM\\_2019\\_12\\_26\\_IR\\_001.pdf](http://www.3d-matrix.co.jp/dl_file/2019/3DM_2019_12_26_IR_001.pdf)）。欧州では、止血剤（PuraStat）と後出血予防材（PuraStat）が上市済である。米国では、癒着防止兼止血材（PuraSinus）と創傷治癒材（PuraDerm）が承認済であり販売準備中である。日本では、承認済の製品はなく、承認申請等の段階のものが3つある。止血剤（PuraStat）については、欧州だけでなく、米国と日本でも承認申請等の段階である。約5年後には、再生医療領域とDDS領域の承認取得も期待され、欧州だけでなく、米国、日本でも製品売上が期待される。2019年12月5日時点で、日本公報の範囲内にて、3D社（出願人識別番号：505043041）にて検索したところ、52件ヒットした。そのうち、13件が存続している特許権であり、13件ともにPCT出願制度を利用して、米国・欧州でも権利化を図っている。13件の内訳を表2に示す。なお、ペプチド関連については3D社単独保有の特許権だが、上述で挙げた約5年後の売上が期待されている分野（再生医療とDDS関連）ではアカデミアとの研究機関との共有の特許権であり、3D社は外部から技術

導入も図っていることが推察される。

内訳	特許番号
ペプチド	JP6492137 (止血剤)
	JP6545727 (肺大気胞治療)
	JP6554121 (気管支閉鎖剤)
	JP6200997 (組織閉塞材)
	JP5922749 (組織閉塞材)
	JP6034868 (胸部の空気漏れ閉塞)
	JP5497451 (創傷治癒・皮膚再建材)
再生医療	JP5263756 (肝細胞培養*岡山大学共有)
DDS 核酸医薬	JP6153932 (骨肉腫モニタリング*miRNA*国立がん研究センター共有)
	JP5891173 (がん治療等*siRNA等*国立がん研究センター共有)
	JP5606318 (siRNA*トランスフェクション剤*日本医科大学共有)
その他	JP6478927 (消化管閉塞予防用材料*ハイドロゲル)
	JP6262707 (がん幹細胞の検出方法*国立がん研究センター共有)

表2：3D社保有日本特許

## (2) 株式会社ツーセルの事業モデルと特許

2003年4月に、広島大学発ベンチャー企業として資本金1,000万円で広島県広島市南区霞に設立された会社である。株式会社ツーセル（以下「ツーセル社」という、[http://www.twocells.com/product/pro\\_keiken/](http://www.twocells.com/product/pro_keiken/)）は、広島大学の加藤教授（ツーセル社の取締役）との共同研究により、MSCの分化能を維持したまま増殖能を飛躍的に上げる培養方法（間葉系幹細胞用無血清培地 STK<sup>®</sup>シリーズの使用）を開発して、その開発した技術を応用して、間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell, 以下「MSC」という）を用いた再生医療の実現及び普及を目指して、様々な研究開発を続けている。

・事業モデル：MSCを用いた再生医療の実現等のた

B9 6152985	骨軟骨再生のためのスキャフォールドフリー自己組織化三次元人工組織と人工骨複合体	株式会社ツーセル
B9 6191694	軟骨損傷治療剤及びその製造方法	株式会社ツーセル
B9 5660572	分化誘導培地用添加剤およびその利用	株式会社ツーセル
B9 5678360	間葉系幹細胞の培養方法	株式会社ジーシー, 株式会社ツーセル
B9 5804385	間葉系幹細胞を含む細胞製剤及びその製造方法	株式会社ツーセル
B9 5140804	生体再生カプセル	国立大学法人広島大学, 株式会社ツーセル
B9 5190654	分子マーカーを用いた間葉系幹細胞の識別方法及びその利用	国立大学法人広島大学, 株式会社ツーセル
B9 5313209	歯周病と歯髄疾患の治療剤と治療方法	株式会社ツーセル, 栗原 英見
B9 4853866	電離放射線の被曝量測定方法	国立大学法人広島大学, 株式会社ツーセル
B9 5048323	損傷組織の治療剤と治療方法	株式会社ツーセル, 加藤 幸夫
B9 4620110	軟骨組織再生用シートの作製方法	株式会社ジーシー, 株式会社ツーセル
B9 4540948	分別マーカーを用いた間葉系幹細胞の識別・分離方法	独立行政法人科学技術振興機構, 加藤幸夫, 株式会社ツーセル
B9 4589233	歯周病と歯髄疾患の治療剤と治療方法	株式会社ツーセル 栗原英見
B9 4279233	間葉系組織再生誘導用シート及びその製造方法	国立大学法人広島大学 株式会社ツーセル 株式会社ジーシー
B9 4385076	動物細胞を無血清培養するための培地用添加剤、キット及びこれらの利用	独立行政法人科学技術振興機構 株式会社ツーセル

表 3：ツーセル社保有特許

めに、以下提供（製造販売など）を行っている。

- ① 幹細胞自動培養装置ゆりかご<sup>TM</sup> ② MSC 用無血清培地 STK<sup>®</sup> 1, STK<sup>®</sup> 2, STK<sup>®</sup> 3 ③ MSC の無血清培養や有血清培養 ④ 「安全性検査システム」と、これら一連の作業を管理マネジメントする「MSC を利用した病院型再生医療システム」⑤ gMSC<sup>®</sup> ⑥ 細胞保存 ⑦ 細胞輸送

2012 年度から 2017 年度まで決算が公開されているが、例えば 2017 年度（ツーセル社では第 16 期）の決算公告 (<http://www.twocells.com/wp/wp-content/uploads/2019/07/e353a3346680ed3a697e933daae782bf.pdf>) で示されているが、2017 年度の売上が 1,187 万 5 千円に対して、営業損失が 11 億 791 万 9 千円であった。

・特許：2019 年 12 月 5 日時点で、日本公報の範囲内にて、（出願人識別番号：505043041）にて検索したところ、44 件ヒットした。そのうち、15 件が存続している特許権であった（表 3）。

### （3） サンバイオ株式会社の知的財産権、製品の導出入及び事業モデル

サンバイオ株式会社（以下、「サンバイオ社」という）は、米国のサンフランシスコで創業した再生細胞薬の医薬品開発を目的として、2001 年に設立された創業系バイオベンチャーである。サンバイオ社のコア技術は、現東北大学の出澤真理教授が開発した神経再生細胞に関する技術であり、その知的財産権をよこはまティーエルオー株式会社から譲り受けている。再生細胞薬の有効成分は、骨髄細胞から誘導される、

MSC であり、主力開発品の SB623 は、脳・神経系損傷の治療薬として主要国での治験が進められている<sup>(1)</sup>。東証マザーズへの上場において、創業系バイオベンチャーは 7 つの要件を満たす必要がある<sup>(2)</sup>、その 1 つは、「d. 主要なパイプラインにかかる知的財産権に関して、申請会社が行う事業において必要な保護が講じられていますか。」との要件である。サンバイオ社の主力開発品は SB623 であり、上場にあたっては、SB623 にかかる知的財産権が上記要件を充足していたと推定される。そこで、SB623 に関する特許出願及び特許権（以下、「特許」という）について検討を行うとともに、SB623 の特許、特許取得に必要な資金調達、SB623 との開発段階及び企業との業務提携の関係について検討した。SB623 に関する日本国特許として、表 4 に示す 5 つの特許が見いだされた。5 つの特許は、細胞（物質）、用途、製剤及び用法の特許から構成されており、これらを順次取得していくという、医薬品において一般的なポートフォリオにより SB623 の保護が図られている。また、いずれの特許についても、海外主要国での権利化が行われている。細胞特許及び用途特許は、上場日（2015 年 4 月 8 日）より 3 ヶ月以上前に登録されており、マザーズにおける上場審査が通常 3 ヶ月程度であることを考慮すると、細胞及び用途特許により、上記要件が充足されたと推定された。

つぎに、図 2 に、SB623 の特許、特許取得に必要な資金調達、SB623 との開発段階及び企業との業務提携の関係を示す。サンバイオ社においては、創業初

カテゴリ	特許/出願番号	出願日	登録日	発明の名称	外国出願
製法・細胞特許	特許第3948971号	2002/2/6	2007/4/27	Notch遺伝子の導入を用いて骨髄間質細胞を神経細胞及び骨格筋細胞に分化・誘導する方法	有
製法・用途特許	特許第5184340号	2006/3/6	2013/1/25	中枢神経系病変の治療のための物質の使用	有
製法・用途特許	特許第5662147号	2008/8/14	2014/12/12	神経変性を治療するための方法及び組成物	有
製剤特許	特願2012-089794	2012/4/11	-	細胞と生体適合性高分子を含む組成物	有
用法特許	特許第6134783号	2013/3/13	2017/4/28	外傷性脳損傷の処置のため、および神経因性細胞の移動の調節のための方法及び組成物	有

表 4：SB623 関連特許

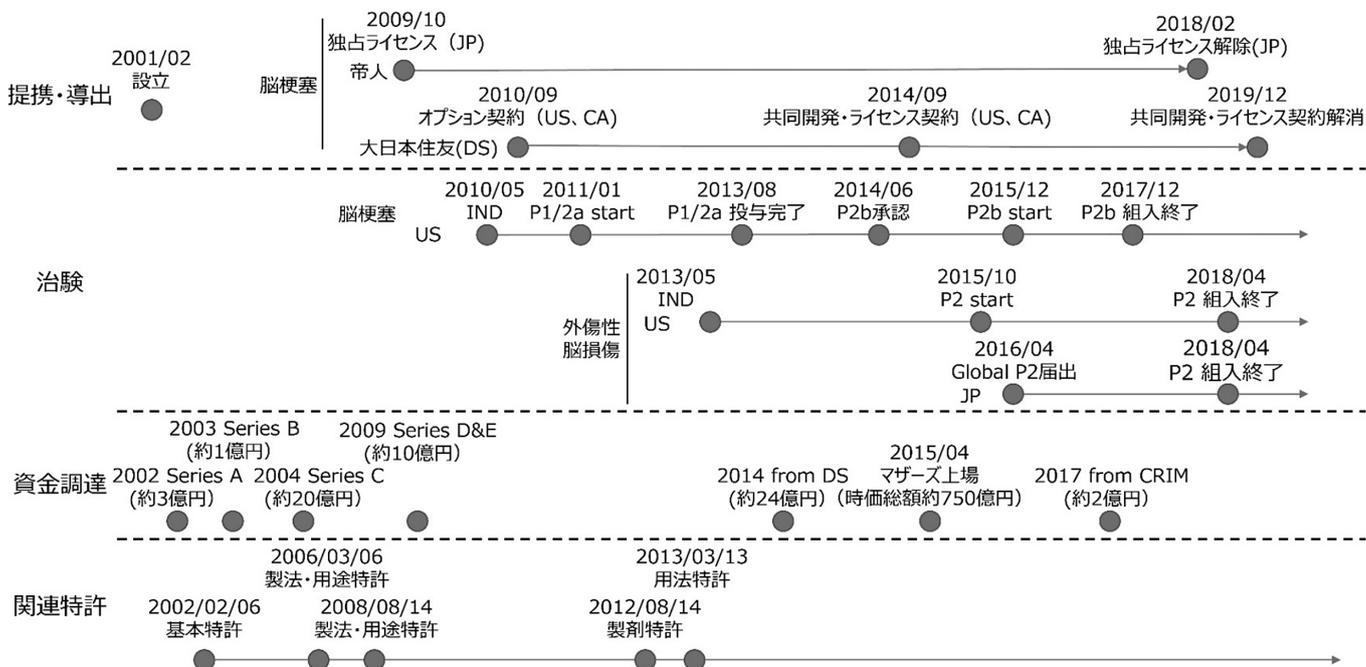


図 2：SB623 関連特許，資金調達，及び事業化の時系列

期において、各特許出願に先立ち資金調達が行われており、各特許の国内外での権利化が可能になっていると推察された。サンバイオ社では、研究・開発、そのデータに基づいた特許ポートフォリオの構築による企業価値の向上、及び企業価値の向上を利用した資金調達の成功が互いに連動し、循環することにより、SB623 等のシーズの開発が進んでいると考えられた。

#### (4) 株式会社チャネロサーチテクノロジーの知的財産権、製品の導出入及び事業モデル

株式会社チャネロサーチテクノロジー（以下、「チャネロサーチ社」という）は、名古屋市立大学の研究成果をシーズとし、イオンチャネルをターゲットとした創薬支援を目的として、2006年に設立された創薬支援型のベンチャー企業である。チャネロサーチ社のコア技術は、候補化合物が標的イオンチャネルに作用しているかを簡易にスクリーニングできるイオンチャネル発現細胞のライブラリにあり、当該イオンチャネル発現細胞を用いることにより、ハイスループット・スクリーニング分析等が可能になっている。チャネロサーチ社が現権利者である特許出願及び特許権

についてサーチを行ったところ、イオンチャネル発現細胞に関する基本特許（特許第 5884222 号）と、その改良形態の細胞に関する国際出願（PCT/JP2017/039641）とが見いだされた。いずれの特許及び特許出願も、名古屋市立大学との共願である。また、基本特許については、国内外で権利化されていた。チャネロサーチ社は、同社のイオンチャネル発現細胞の販売及び製薬企業との共同研究により、創薬支援を行っていると考えられるが、後者の製薬企業との提携については公開されている情報はなく、イオンチャネル発現細胞の販売により収益を上げていると推定された。ターゲットに対するスクリーニング方法等の創薬支援シーズについては、対象となる技術が研究所等の企業内で実施され、かつ得られた成果物から利用したスクリーニング方法を推定することが難しい、すなわち、侵害の検出性が低い。このため、コア技術の骨格については、出願して技術内容を公開することで宣伝材料とし、その後の改良技術は、秘匿化して技術ノウハウとしてストックすることで、公開技術だけでは十分な創薬スクリーニングを実施できないように知財管理を行なう傾向が見られる。ただし、チャネロ

(1) 特願平5-288544／特許第03441496号 発明の名称：アフィニティー分離材料	出願日：1993/11/17 登録日：2003/6/20 外国出願：なし 存続期間満了日：2013/06/20（年金不納） 当初出願人はテルモ株式会社。出願中にセルシード社に承継	請求項1：標的物質を特異的に吸着させ、さらに温度制御のみによって回収させられる、特異的親和性を有する物質を、互いに結合能のある少なくとも2種の化合物の結合体からなるスパーサーを介して、温度応答性高分子とともに表面に担持させたことを特徴とするアフィニティー分離材料。 請求項2：・・・分離方法。
(2) 特願平6-238677／特許03441530号 発明の名称：温度応答型分離材料及びその製造方法	出願日：1994/10/3 登録日：2003/6/20 外国出願：なし 存続期間満了日：2014/06/20（年金不納） 当初出願人はテルモ株式会社。出願中にセルシード社に承継	請求項1：標的物質の機能を損なわないように吸着、脱離させることで分離、回収できる標的物質に対して親和性を有する領域と温度応答性高分子よりなる領域とが相分離した表面を有する温度応答型分離材料。 請求項2：・・・温度応答型分離材料の製造方法。 請求項6：・・・物質の分離精製方法。
(3) 特願平7-203378／特許03641301号 刺激応答型分離材料および分離精製方法	出願日：1995/8/9 登録日：2005/1/28 外国出願：なし 存続期間満了日：2015/01/28（年金不納） 当初出願人はテルモ株式会社。出願中にセルシード社に承継	請求項1：刺激応答性高分子鎖よりなる領域と標的物質に対して親和性を有する領域とを基材表面に有することを特徴とする刺激応答型分離材料。 請求項3：刺激応答性高分子鎖よりなる領域と標的物質に対して親和性を有する領域とを基材表面に有する刺激応答型分離材料において、前記基材が多孔質体からなることを特徴とする刺激応答型分離材料。 請求項4：・・・物質の分離精製方法。

表5：セルシード社保有特許

サーチ社では、基本特許だけでなく、改良特許も出願しており、さらには、イオンチャネル定常発現細胞を研究試薬として販売している。このため、チャネロサーチ社のスクリーニング技術は、第三者が容易にアクセスできる状況にある。開示されている情報では、他社に対する優位性をどのように確保しているかが不明であるが、何らかのノウハウにより技術優位性を確保していると推察された。

#### (5) 株式会社セルシードの知的財産権と事業化モデルについて

株式会社セルシード（以下、「セルシード社」という）は、細胞シート工学に基づく再生医療製品・再生医療支援製品の研究開発を主な目的として、2001年5月9日に設立されたベンチャー企業である<sup>(3)</sup>。セルシード社は、細胞シート工学、温度応答性ポリマー、ナノバイオインターフェイス技術といった、東京女子医科大学の岡野光夫名誉教授・特任教授（現）の開発した細胞培養器材及びこれを用いた細胞培養方法に関連する技術を基盤技術としている。セルシード社は2010年3月16日にジャスダック証券取引所NEO（現東京証券取引所JASDAQグロース）に株式上場を行っている。セルシード社は、(1) 再生医療支援事業（「温度応答性細胞培養器材」及びその応用製品の研究開発・製造・販売と、再生医療受託サービス）及び(2) 細胞シート再生医療事業を主な事業としている。現状は(1) 再生医療支援事業を実施しており、(2)

細胞シート再生医療事業については、現在、セルシード社主体で食道再生上皮シート及び軟骨再生シートの細胞シート再生医療等製品のパイプライン開発を進めている。セルシード社が保有する特許のうち、登録日が最も古いものを表5に示した。

上記(1)～(3)の特許は、同社設立時の主要製品である温度応答性細胞培養器材、その製造方法、これを用いた物質分離方法の発明を、広い範囲で保護していたと考えられる。図3は、セルシード社の特許出願及び登録特許の出願日又は登録日と、特許審査中に引用文献として引用された数（被引用数）をプロットした図である。上記(1)～(3)の特許は、いずれも被引用数が多い。図4に示すとおり、セルシード社設立後、株式上場までに出願された上記出願は、温度応答性細胞培養器材を用いて製造した細胞シート等を利用した発明を保護しており、セルシード社の再生医療受託事業及び準備段階の細胞シート再生医療事業を保護するものと考えられる。セルシード社は、活発な出願を行うことで、自社の現在の主力商品である温度応答性細胞培養器材等に係る発明を保護するとともに、再生医療受託事業及び準備段階の細胞シート再生医療事業を保護する発明の権利化を行っていると考えられる。会社設立当初は、他者名義での特許出願の承継も積極的に行っていたことがうかがわれる。今後は、細胞シート再生医療事業の本格化に合わせて、当該分野に関連する出願が増加する可能性が考えられる。

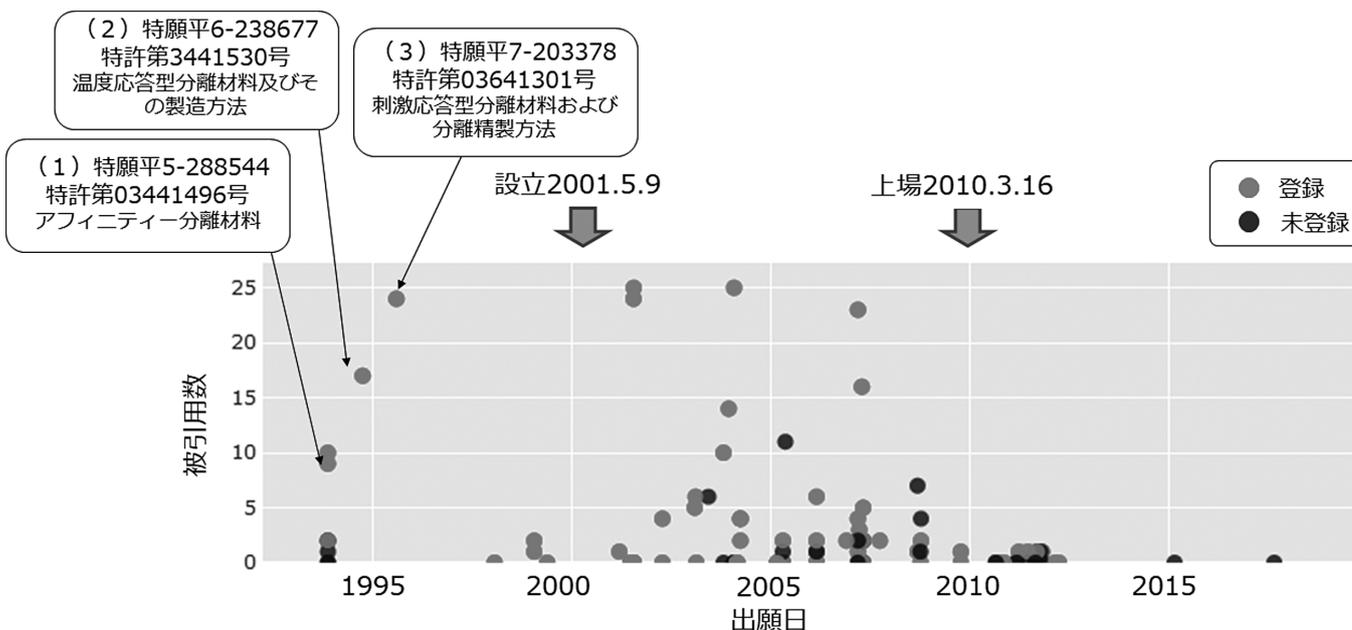


図3：セルシード社保有特許の引用回数の経年変化

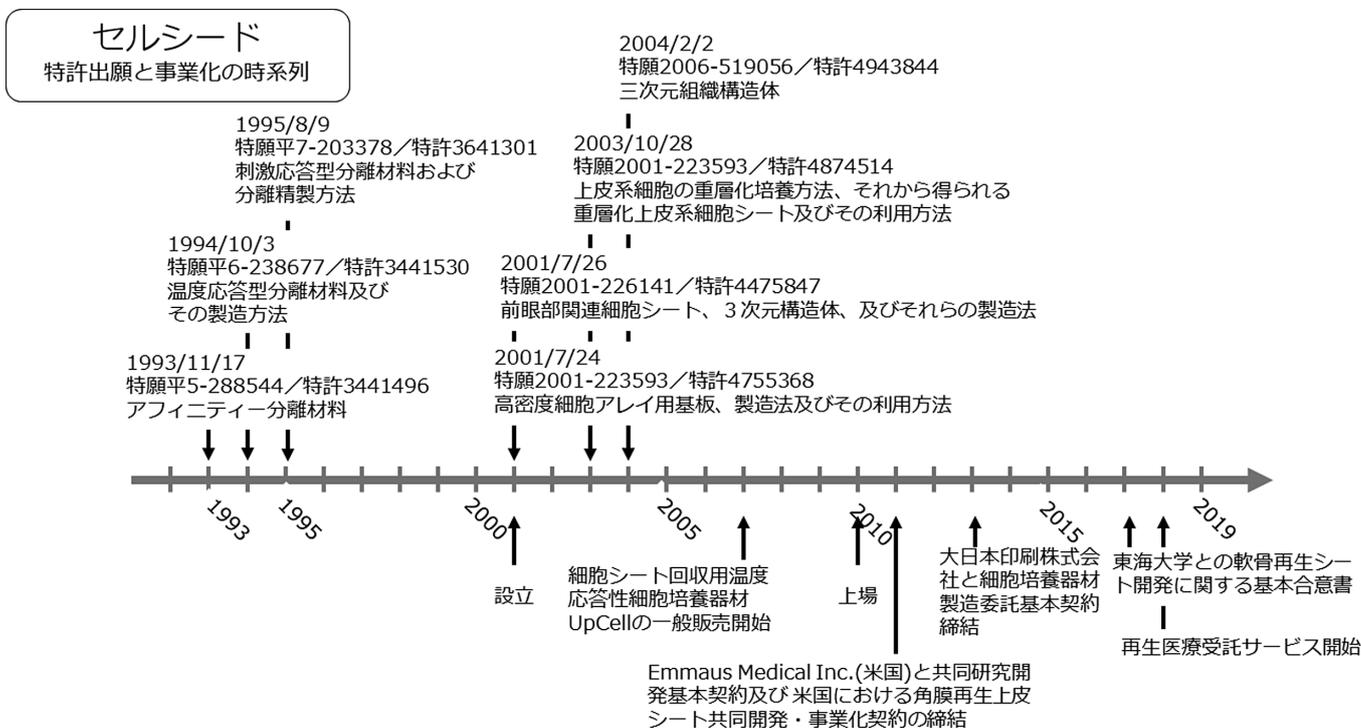


図4：セルシード社の特許出願と事業化の時系列

(6) クリングルファーマ株式会社の知的財産権と事業化モデルについて

クリングルファーマ株式会社（以下、「クリングルファーマ社」という）は、大阪大学中村敏一名誉教授及び松本邦夫助教授（現金沢大学がん進展制御研究所教授）らの発見した、癌転移・腫瘍血管新生阻害分子NK4による新しい制癌法の早期実現を達成するため、2001年12月に大阪大学発創業バイオベンチャーとして設立された<sup>(4)</sup>。NK4は、悪性腫瘍を良性腫瘍のように凍結・休眠状態に封じ込める作用を有するタンパ

ク質分子である。現在、クリングルファーマ社は、NK4を有効成分とする癌治療剤の開発とともに、中村名誉教授らによって発見・単離・クローニングされたHGF（hepatocyte growth factor；肝細胞増殖因子）を有効成分とする、脊髄損傷急性期、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、急性腎障害、声帯癬痕を対象疾患とした医薬品の開発を行っている。

クリングルファーマ社の主要な事業化モデルは、HGF又はNK4を有効成分とする医薬の開発であり、これらの医薬の開発パイプラインの現状を表6にまと

プロジェクト	医薬品形態	対象疾患	開発状況	提携先
HGF	組換え蛋白質	脊髄損傷急性期	(日本) 第 I / II 相試験 終了	未定
		筋萎縮性側索硬化症	(日本) 第 II 相試験 (医師主導)	未定
		急性腎障害	(米国) 第 I 相試験 終了	未定
		声帯癒痕	(日本) 第 I / II 相試験 (医師主導)	未定
NK4	組換え蛋白質	各種固形癌	前臨床試験	未定

表 6：クリングルファーマ社開発パイプラインの現状

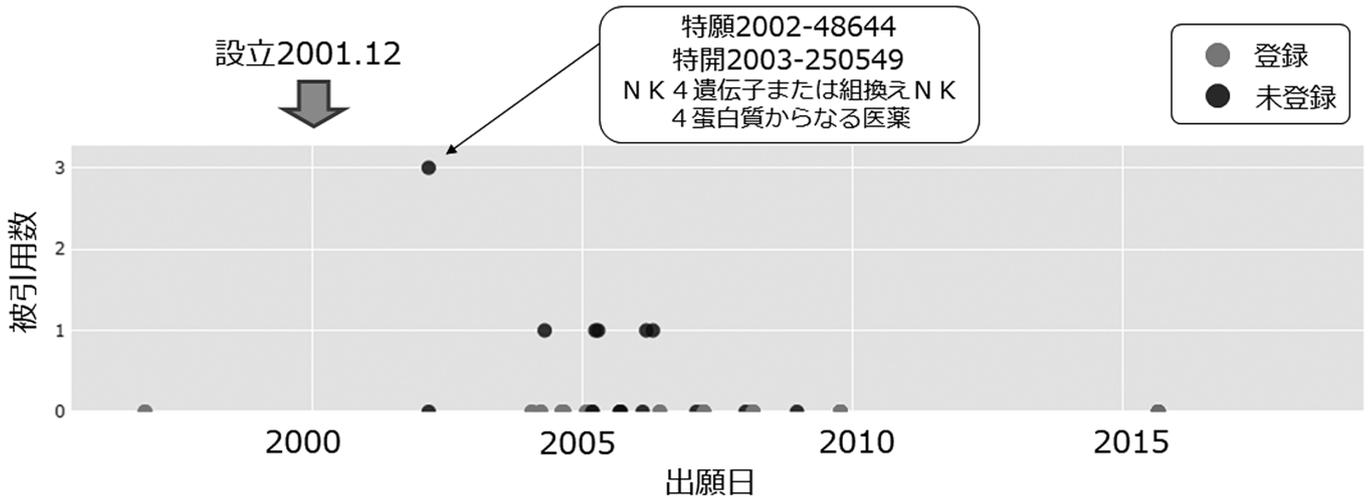


図 5：クリングルファーマ社保有特許の引用回数の経年変化

出願番号等	出願日等	請求項の記載 (抜粋)
特願2008-512049 / 特許第5093783号 発明の名称：HGF 前駆体蛋白質改変体及びその活性型蛋白質	出願日：2007/3/30 登録日：2012/9/28 存続期間満了日：2027/03/30 外国出願：AT、CA、EP (登録)、US (登録) 国立大学法人大阪大学との共有	請求項 1：HGF ペプチド構造において、・・・が挿入された配列を有する HGF 前駆体蛋白質改変体であって、ペプチド鎖 X 中の一ヶ所を切断することによって得られる蛋白質がジスルフィド結合でつながったヘテロダイマーを形成して HGF の活性を有することを特徴とする HGF 前駆体蛋白質改変体。 請求項 15：・・・活性型 HGF 蛋白質改変体の製造方法。 請求項 20：・・・活性型 HGF 蛋白質改変体を有効成分として含有することを特徴とする医薬。
特願2009-500236 / 特許第5265514号 発明の名称：HGF 製剤	出願日：2008/2/21 登録日：2013/5/10 存続期間満了日：2028/02/21 外国出願：なし	請求項 1：有効成分が HGF 蛋白質からなり、くも膜下腔内に投与される脊髄損傷治療剤。
特願2016-547358 / 特許第6281992号 発明の名称：神経疾患の治療に適した HGF 製剤	出願日：2015/8/27 登録日：2018/2/2 存続期間満了日：2035/08/27 外国出願：CA、EP、KR (登録)、US (登録)	請求項 1：肝細胞増殖因子 (HGF) 蛋白質を有効成分とし、さらに乳糖、グリシン、塩化ナトリウム、pH 緩衝剤、及び界面活性剤を含有する水溶液を凍結乾燥して得られる HGF 製剤であって、乳糖の含有量が HGF 1 重量部に対して 0.1 ~ 50 重量部である HGF 製剤。

表 7：クリングルファーマ社保有特許

めた。また、2018 年より、HGF を、株式会社リプロセルより研究用試薬として販売している。図 5 は、クリングルファーマ社の特許出願及び登録特許の出願日又は登録日と、特許審査中に引用文献として引用された数 (被引用数) をプロットした図である。最も引用数の多い特願 2002-48644 は、拒絶査定が確定している。HGF 含有医薬については、開発パイプラインに対応する用途発明が一部出願されていない。一方、(1) HGF 前駆体蛋白質改変体、(2) HGF 製剤の発明が特許化されているため、これらによって保護することを予定している可能性がある。また、2018 年より、

組換えヒト HGF を研究用試薬として販売しており、詳細は不明ながら (1) HGF 前駆体蛋白質改変体の特許が関係している可能性がある。クリングルファーマ社の主要な事業モデルは疾患治療薬であるため、臨床試験に長期間を要している。会社設立直後の出願は権利化されなかったものが多い。研究開発途中で実用化の方向性に変更があったのかもしれない。2019 年に脊髄損傷急性期を対象とする HGF タンパク質性医薬品 (KP-100IT) が、希少疾病用医薬品として指定を受けており、当該製品は特許によって保護されていると考えられる。今後、他のパイプラインの進展に伴

クリングルファーマ  
特許出願と事業化の時系列

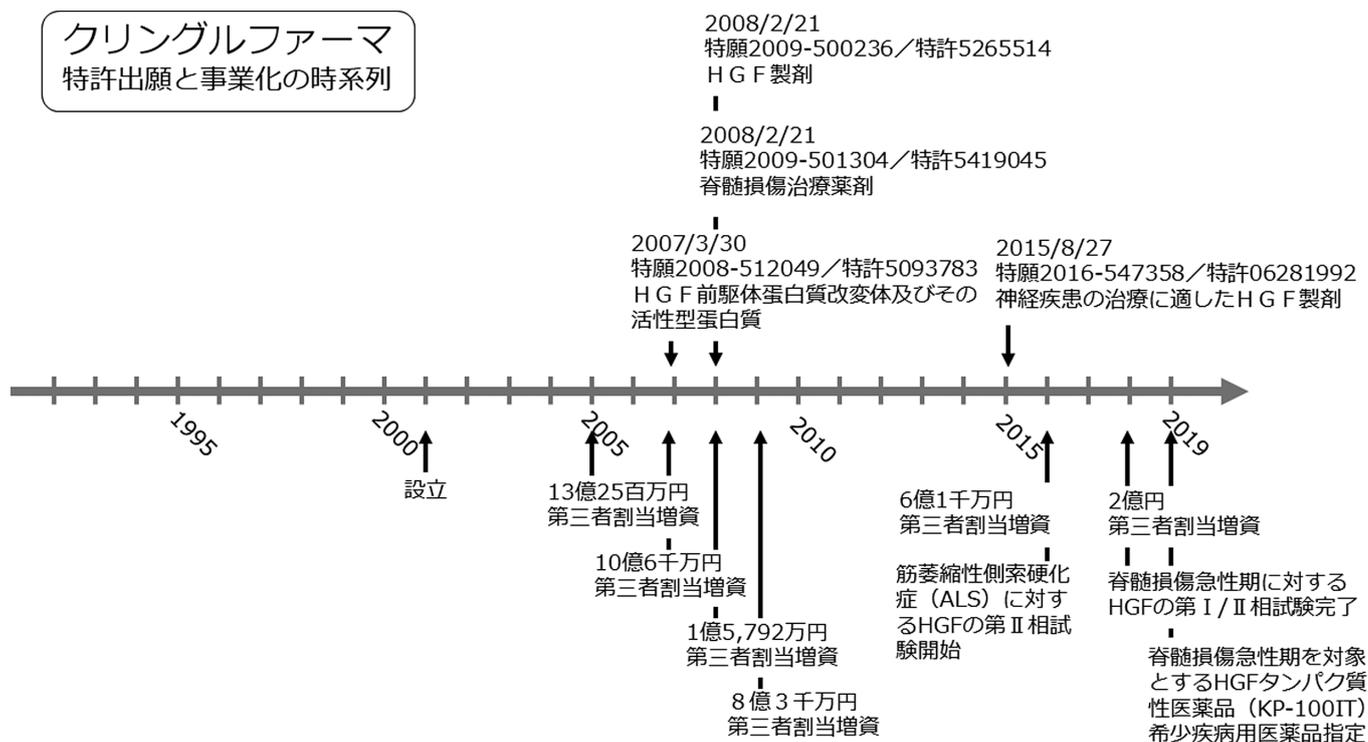


図6：クリングルファーマ社特許出願と事業化の時系列

い、知財活動の活発化が予想される。

現在存続中のクリングルファーマ社の主な特許を表7にまとめた。

(7) 株式会社フェニックスバイオにおける知的財産権、事業化モデルについて

- ・概要：株式会社フェニックスバイオ（以下、「フェニックスバイオ社」という）は、広島大学の吉里勝利教授主導による「吉里再生機構プロジェクト」(ERATO, JST；1992～1997年)及び「広島県組織再生プロジェクト」(CREATE, JST；1997～2002年)の成果に基づき、2002年3月4日に株式会社エピフェニックスとして設立された。その後2003年3月に商号を株式会社フェニックスバイオとした。2016年3月18日、東京証券取引所マザーズより上場を果たしている。資本金は、2019年3月末において2,253百万円となっている。
- ・事業化モデル：フェニックスバイオ社は創薬支援型ベンチャーとして、ヒト肝細胞を有するキメラマウス(PXBマウス<sup>®</sup>)の生産と、これを利用した医薬品開発の受託試験を主要事業としている。PXBマウス<sup>®</sup>は、uPA/SCIDマウス(uPA(ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター)トランスジェニックとSCIDの両方の形質を持つ、重度免疫不全肝障害マウス)に正常ヒト肝細胞を移植することに

よって作製するマウス細胞の70%以上が正常ヒト肝細胞に置き換えられたマウスであり、このマウスを使用して、DMPK(Drug Metabolism and Pharmacokinetics)/Tox(Toxicology)試験(薬物動態関連試験,安全性試験),肝炎試験(薬効評価),又はそのマウス由来のPXB-cells<sup>®</sup>の販売(PXBマウス<sup>®</sup>から得られる新鮮ヒト肝細胞)などのサービスを実施している。

- ・知的財産権：フェニックスバイオ社の主要事業に関連する特許としては8件ある。これらをPXBマウス<sup>®</sup>の技術に関する基本特許及びその改良特許と、PXBマウス<sup>®</sup>の応用範囲を広げるための特許とに大きく2つに分けてみる。前者の例としては、基本特許である特許第5172670号(補体抑制剤を投与した免疫不全肝障害マウスの肝臓にヒト肝細胞を移植して増殖させてキメラマウスを作製する方法等),その改良特許である特許第5025173号(PXBマウス<sup>®</sup>に対してヒト成長ホルモンを投与することによって肝細胞の置換率を増加させる方法等),特許第5883265号(PXBマウス<sup>®</sup>の宿主としてCyp3a遺伝子を欠損した非ヒト動物を用いることにより、宿主の酵素による薬物代謝の影響を抑制したもの),特許第5976380号(PXBマウス<sup>®</sup>の宿主として使用するための、改良された、uPA遺伝子をヘテロ接合型で有する肝障害マウスを作製する方法等)が挙げ

られる。特許第 5172670 号は、設立時に近い 2003 年に出願されている。改良特許の中で特に注目に値するものは、特許第 5976380 号であり、従前は、PXB マウス<sup>®</sup>作製のためには uPA 遺伝子をホモ接合型で有するマウスが必要であったが、ヘテロ接合型で有するマウスであっても使用できるようにしたものである。2 世代目でなく 1 世代目でも利用できるマウスが生じるため、生産性を大幅に向上させるものである。一方で、応用範囲を広げるための特許として、特許第 4854509 号（ヒト由来の肝細胞集団を体内に有するキメラ動物に被験物質を投与し、それらの代謝物を分析被験物質のヒト特異的な代謝物を分析する方法等）、特許第 5172670 号（ヒト肝細胞で置換された肝臓を有しヒト NASH 症状を示す非ヒト動物等）、特許第 5748426 号（PXB マウス<sup>®</sup>から得られた B 型肝炎ウイルスを感染させることによって作製する、B 型肝炎ウイルス感染モデル細胞等）、特許第 6496107 号（キメラマウスに対してイノシン酸を含有する食餌を投与することにより得られる高尿酸血症モデルマウス等）が挙げられる。これらは、PXB マウス<sup>®</sup>の応用範囲を拡大して事業範囲の拡大に資するものであると推測される。既存の技術を深めて発展させる方向と広げる方向の両方向での特許を有しており、理想的な技術開発を実施してきていると考えられる。

- ・今後の見通し；フェニックスバイオ社は、先行する 10 年間のプロジェクト研究の成果を活かして、設立当初から存在するプロダクトによって優位に事業展開してきた。今後の事業展開としては、積極的に業務提携先を確保して、事業範囲を広げようとしている。また、海外の製薬会社への販路拡大も目指しており、北米での販売・供給体制の整備のための生産拠点の整備を進めている。フェニックスバイオ社の持つ PXB マウス<sup>®</sup>や PXB-cells<sup>®</sup>に関する技術は、もともと独自性の非常に高い技術であるので、今後、量的及び質的に販路を拡大することができれば、この優位性を維持し続けることができるのではないかと考えられる。

#### (8) セルジェンテック株式会社における知的財産権、事業化モデルについて

- ・概要；セルジェンテック株式会社（以下、「セルジェンテック社」という）は、千葉大学教授齋藤康

教授の発案による脂肪細胞を用いた遺伝子治療薬の開発のための 2000 年からのエーザイ株式会社（以下、「エーザイ社」）との共同研究に基づいて、2003 年 10 月 20 日に設立された。千葉大医学部との産学共同バイオベンチャー企業である。

- ・事業化モデル；研究開発型ベンチャーとして、いままでも治療法がなかった酵素などのタンパク質の欠損を原因とする疾患を治療するための遺伝子治療用細胞医薬品の実用化を目指している。特に、いまだに有効な治療法が存在しない希少疾病への遺伝子治療技術を、難病で苦しむ患者に早く広く提供することを目的としている。脂肪細胞は患者に大きな負担を与えることなく摘出できる脂肪組織から高純度に単離、培養することができ、遺伝子を導入したのちに自家移植することができる。また、このような遺伝子を導入した脂肪細胞は寿命が 10 年と長く、治療目的遺伝子を長期にわたって安定して導入、発現することができる。がん化するリスクが低く、遺伝子導入脂肪細胞でもがん化は確認されていない。接着性細胞であり移植後、他の組織への移行の可能性は低い。また、優れた分泌能力を有する細胞である。これらの利点から、導入する遺伝子を変えることで多くの難病を治療することが可能な遺伝子治療プラットフォーム技術となることが期待される。現状では事業化に至っていないが、2017 年に臨床研究が実施され、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の平成 30 年度「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療シーズ開発加速支援）」補助対象として採択されるなどしており、事業化へ向けての動きが活発化してきている。
- ・知的財産権；事業内容に関連する特許としては、特許第 5806791 号がある。遺伝子治療用脂肪細胞の調製に際し、外来遺伝子の導入に適した細胞集団かどうかを判定するものである。また、独占的通常実施権を得ているものとして、特許 4879867 号（権利者はエーザイ社）がある。前脂肪細胞を使用することにより、外来遺伝子を安定に発現できるというものである。これ以外にも、2008 年 3 月 3 日という設立後早い時期に LCAT 欠損症の遺伝子治療用細胞などに関する発明について特許出願していたが、特許されるに至っていなかった。特許第 5806791 号の出願は 2011 年であり、設立からは時間が経ってからのものである。しかしながら、セルジェンテック

社はいわゆる研究開発型ベンチャーであるため、特段遅れているとは言えないであろう。

- ・今後の見通し；2017年にはLCAT 遺伝子導入脂肪細胞の臨床研究において肯定的な結果を得ている。この結果を得たのちに、資金調達に成功しており、公的な補助や、委託研究なども多数受けているため、今後、加工細胞医薬品の製品化に向けての研究開発が加速することが期待される。また、家族性LCAT欠損症以外にも、ライソゾーム病（ファブリー病）、血友病Bなどの希少疾患の治療方法の研究開発も行っており、遺伝子導入脂肪細胞の適用範囲の拡大が期待される。また、眼科疾患やアルツハイマー病への応用、重度糖尿病患者を対象としたインスリン補充など、市場規模の大きい疾患への適用も視野に入れている。1つの疾患に対する医薬品の製品化が成功すると、疾患固有の問題が生ずる可能性もあるが、他の疾患にも共通して利用できる知見も得られる可能性がある。そのような知見は、今後の他の疾患への適用範囲の拡大や、市場規模の大きい疾患への適用の際にも利用できるため、一気に事業が有利に展開することも期待される。

#### (9) ナノキャリア、アンジェス及びティムスにおける知的財産権、事業化モデルについて

ナノキャリア株式会社は、東京大学の片岡一則教授、東京女子医科大学の岡野光夫教授らのミセル化ナノ粒子技術を用いた医薬品開発を目的として設立された。ミセル化ナノ粒子技術の基本技術であるブロックコポリマー、ミセル化ナノ粒子による徐放性を持たせた白金系抗がん剤であるシスプラチン等の基本技術及び主力パイプラインについて、主要国で共有ではあるが権利を取得している。一方、公開情報によれば、設立から12年足らずで東証マザーズに上場、その後、第三者割当増資により20億円の資金調達を行い、その翌年には第三者割当増資で112億円を調達している。その後も新株予約権付社債と第三者割当増資によりこれまでに総額200億円余りを調達している。しかしながら、主力のナノプラチンは未だ上市してはいない模様である。並行して化粧品専門の事業を足がかりとして皮膚科領域での医薬品にも応用展開を目指すことによって投資を誘導する意図があると思われる。2019年3月期の化粧品事業の業績は売上高4億9600万円、18億円の赤字であることから主力の医薬品の

開発への影響が懸念される。アンジェス株式会社は、大阪大学の森下竜一教授のHepatocyte Growth Factor (HGF)に関する研究成果を基に設立された遺伝子治療薬に特化した大学発創業型バイオベンチャーである。動脈疾患を治療するための医薬品として用途特許を国内外で取得している。設立後3年足らずで東証マザーズに上場し、その後、第三者割当増資、新株予約権無償割当等により265億円あまりの資金を調達している。設立当初第一製薬（現第一三共）との間でライセンス契約を締結し米国において臨床試験を開始したが、その後、契約を解消した。2012年田辺三菱製薬との間でライセンス契約を締結し、先進医療B制度を用いて2019年9月、重症虚血肢を対象としたHGF遺伝子治療用製品として薬価収載された。開発品についての共同開発や独占製造販売権契約を大手製薬企業と締結することで、契約一時金や開発の進捗状況に応じたマイルストーン収入を獲得するモデルを確立している。株式会社ティムスは、血栓溶解促進作用と抗炎症作用を併せもつ画期的な脳梗塞治療薬として期待される東京農工大学蓮見教授の研究シーズ化合物を基に資本金9900万円で設立された。基本特許は日本国内のみ登録されており所有権は東京農工大からティムスに移転している。公開情報によれば、地方銀行が中心となり設立されたファンド等から2億円あまりを調達し、協業先のバイオジェン社からの独占的オプション契約料として最大350億円超の資金調達の見込みがある。現在、国内におけるプラセボ対照二重盲検第II相試験が2019年暮れに終了している。ナノキャリア社（以下「N社」）、アンジェス社（以下「A社」）及びティムス社（以下「T社」）いずれも国内基本特許を成立させ事業の実施を確保することにより資金調達を可能としている点で共通する。創業事業の場合、上市までは様々な開発ステージを経る必要があり、その度に多額の資金を必要とすることは言うまでもなく、そのためにスタートアップからギャップを埋めるためのVC等からスライド式に膨らむ資金を獲得することが重要となる。そしてその際、VCから要求されるのは開発パイプラインの充実である。そのためT社以外はパイプラインの充実のため、導入品を含め複数の品目の開発を並行して行っている。それによってVCからの資金調達、又は株式上場（IPO）により投資家から資金調達により開発ステージ・マイルストーン毎の資金調達を図っている。しかしながら、複

数の自社開発パイプラインそれぞれについて基礎技術を国内外で権利化し、かつ導入品の開発パイプラインを同様に充実させている N 社と A 社の間では明暗が分かれている。A 社の主力開発品は日本初の遺伝子治療薬である点、また、医師主導治験制度や早期審査制度を活用することにより早期の実用化が期待されている点、N 社の主力パイプラインの事情と相違する。そのためか、A 社は開発早期に国内の第一三共との協業に成功している。その後、第一三共との協業が解消した後も、すぐさま田辺三菱との協業に成功している。両社は株式上場による資金調達額に大きな差はないものの、大手の製薬企業とのライセンス契約による資金獲得に差があったものと考えられる。起業成功には、その根拠となる技術が優れていることが重要であるが、それに加え技術をカバーする特許、及びそれらを基にした VC 等からの資金調達は創業ベンチャーの成功のための必須要素であることに間違いはない。その上で創業技術を有するパートナー企業、そしてベンチャー設立支援制度の枠組みを巧みに利用して早期に上市する道筋を立てることが、その後の明暗を分けているかに見える。

### 3. まとめ

バイオベンチャーに代表される創業ベンチャーでは研究開発費用に加え、人材等々を要することは言うまでもない。終身雇用を背景とする雇用形態が一般的な日本社会では人材の流動化は難しい。そのため技術レベルと流動性のバランスの観点から、博士研究員レベルの人材への支援が重要となる。そのため、大学におけるアントレプレナーシップ等のプログラムの充実のための支援が重要となる。知財の専門家の活用が有効であると考えられる。日本弁理士会としてこれらのプログラムにおいて知財を中心とした事業展開の重要性を認識させるプログラムの策定等に関わっていく必要がある。

#### (注)

- (1) サンバイオ社 HP (<https://www.sanbio.jp/corporate/business.html>)
- (2) 日本取引所グループ、「新規上場ガイドブック（マザーズ編）7.上場審査に関する Q&A」
- (3) セルシード社 第 18 期（2018 年 1 月 1 日～同年 12 月 31 日）有価証券報告書
- (4) クリングルファーマ社 HP

(原稿受領 2020.3.27)