

諸外国のバイオベンチャー企業の事業戦略と特許戦略の成功事例の分析

令和2年度バイオ・ライフサイエンス委員会

宮尾 武孝、小池 秀雄、田中 有希、林 昌弘、松田 隆子、森田 裕

要 約

令和2年度日本弁理士会バイオ・ライフサイエンス委員会では、平成29年度に続き、諸外国のバイオベンチャーの事業戦略と特許戦略に関する成功事例を分析し、我々が学ぶべき戦略論の抽出を試みた。バイオ医薬分野の様々な技術分野が調査され、主な成果として、製薬会社レベルの権利化戦略の実行がなされている事例、ビジネス上重要なペプチドについて広く権利化した事例、方法特許の活用事例、特許よりもビジネス戦略で成功している事例、バイオベンチャーの買収により基盤技術を導入し、用途開発により実用化に成功している事例、競合からライセンスを得ている事例、及びゲノム編集における巧妙な権利化戦略が明らかになった。

目次

- 1 はじめに
- 2 調査結果
 - 2.1 調査対象としたベンチャー企業
 - 2.2 調査結果の概要
- 3 各調査事例の詳細
 - 3.1 事例1ー米国アルビナス社とプロタック創薬に関する調査報告(宮尾武孝)
 - 3.2 事例2ーセルラー ダイナミクス インターナショナルに関する調査報告(小池秀雄)
 - 3.3 事例3ーガーダント ヘルス社に関する調査報告(田中有希)
 - 3.4 事例4ープロタゴニスト セラピューティクス社に関する調査報告(林昌弘)
 - 3.5 事例5ーメソプラス社に関する調査報告(松田隆子)
 - 3.6 事例6ーアルナイラム社(Alnylam Pharmaceuticals)に関する調査報告(森田裕)
 - 3.7 事例7ーCRISPR/Cas9によるゲノム編集特許に関する調査報告(森田裕)
- 4 むすび

1 はじめに

バイオテクノロジーに基づく医療産業活発化と、オープンイノベーションの活発化に伴って、医療イノベーションの創出におけるバイオベンチャーの重要性は飛躍的に高まり、今や、バイオベンチャーによる技術開発のない開発は考えられないほどの影響力をもたらすに至っている。日本弁理士会バイオ・ライフサイエンス委員会において医薬系及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た。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⁽¹⁾。令和2年度は、平成29年度と同じ趣旨で異なる外国バイオベンチャー企業の成功事例を調査した。本成果は

令和3年1月時点での調査結果に基づく。

2 調査結果

2.1 調査対象としたベンチャー企業

令和2年度は、次ページ一覧の企業を調査対象とした。

2.2 調査結果の概要

次に、調査結果の概要を簡単に紹介する。

事例1は、プロタック創薬分野の特許の状況をアルビナス社の調査を通して示したものである。ベンチャー企業が通常のルーチンとして製薬会社レベルの量の実施例を投入していることが印象的な事例である。

事例2は、セルラー ダイナミクス インターナショナル(CDI)社の特許戦略の分析結果に関するものである。CDI社の中核となる出願をリストしたところ、細胞の製造方法を権利化している様子が浮き彫りになった。特許による技術の可視化と権利化がノウハウを含むCDI社の技術の移転に有利に働いたと示唆された。

事例3は、リキッドバイオプシーに関するガーダント ヘルス社の戦略分析である。強い自社特許の存在は確認されず、革新的な検査サービスと検査結果から構築したデータプラットフォームの創薬向け提供をコアとして多額の資金調達を受けて事業を成長させていることが示唆された。

事例4は、ペプチド創薬のプロタゴニスト セラピューティクス社の分析である。配列限定の権利にな

調査対象としたベンチャー企業一覧

企業名	国	調査した委員	項目番号
アルビナス インク (Arvinas Inc)	米国	宮尾 武孝	3. 1 (事例1)
セルラー ダイナミクス インターナショナル (Cellular Dynamics International, Inc.)	米国	小池 秀雄	3. 2 (事例2)
ガーダント ヘルス インク Guardant Health Inc.	米国	田中 有希	3. 3 (事例3)
プロタゴニスト セラピューティクス インク (Protagonist Therapeutics, Inc.)	米国	林 昌弘	3. 4 (事例4)
メソブラスト リミテッド (Mesoblast Ltd.)	豪州	松田 隆子	3. 5 (事例5)
アルナイラム ファーマシューティカル インク (Alnylam Pharmaceuticals Inc.)	米国	森田 裕	3. 6 (事例6)
カリフォルニア大学およびウィーン大学 (Regents of the University of California, University of Vienna)	米国	森田 裕	3. 7 (事例7)

りがちなペプチド分野において比較的少ない数の実施例により広く権利化するスキームを確立している。

事例5は、幹細胞創薬のメソブラスト社の戦略分析である。基盤技術は企業買収により取得し、自社では用途開発を担当して世界の様々な製薬企業とのアライアンスや技術導出に成功している。

事例6は、核酸医薬に関するアルナイラム社の戦略分析である。アルナイラム社は、核酸安定化技術について上市した医薬の直接の競合からライセンスを受けた。RNA干渉技術を独占する権利を成立させ、これに組み合わせる有用技術について、直接の競合のない早期段階でライセンスインできたことが功を奏したと思われる。

事例7は、ゲノム編集技術に関するカリフォルニア大学及びウィーン大学の戦略分析である。1件のPCT出願から120件に分割した米国出願の権利化を推進し、独自技術を中心に無効化に強い特許網形成を推進している。方法発明による権利化の利点を生かした戦略とサブスクリプション型ライセンス契約の存在が見出された。

詳細は事例毎に後述する。

3 各調査事例の詳細

3. 1 事例1ー米国アルビナス社とプロタック創薬に関する調査報告 (宮尾武孝)

3. 1. 1 概要

近年、新たな創薬モダリティとして、プロタック創薬が隆盛になりつつある。プロタック創薬は、疾患の原因分子を標的化して分解するプロタック技術 (PROTAC: Proteolysis Targeting Chimera) に基づく創薬スキームである。本章では、世界に先駆けて自社のパイプラインの臨床試験への導入に成功している米国アルビナス社 (Arvinas Inc) について、その設立経緯などを特許出願戦略と共に紹介したい。

3. 1. 2 各論

(1) 米国アルビナス社 (Arvinas Inc)

アルビナス社は、プロタック (PROTAC) 創薬に取り組む創薬ベンチャーである。米国イェール大学のクルーズ教授 (Prof. Craig M. Crews) らにより2013

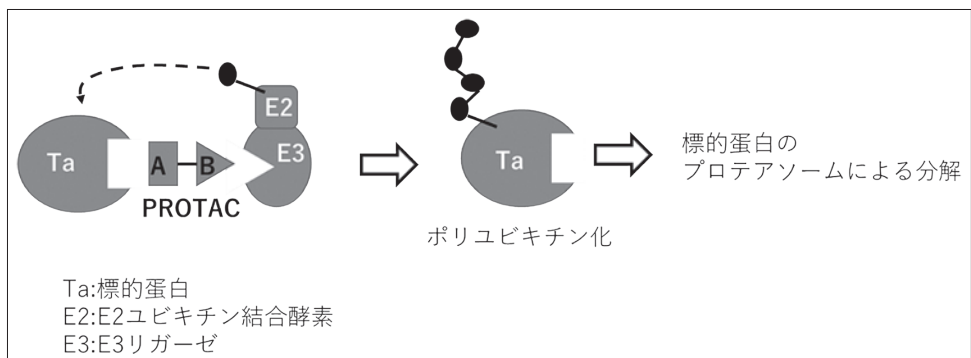


図1 PROTAC 技術の概要

年に設立されている。

PROTAC 技術は、細胞内に存在する蛋白質を標的にして、これを蛋白質分解系であるプロテアソームへ導いて、その標的蛋白質を分解する技術である（図1参照）。現在までに E3 リガーゼ様蛋白 600 種類のうちセレブロン (Cereblon)、フォン・ヒッペル・リンドウ 蛋白 (VHL)、mouse double minute 2 homolog (MDM2)、アポトーシス阻害因子 (IAP)、DCAF15、DCAF16 などを利用した、種々の PROTAC 分子が開発されている。

PROTAC 技術によれば、図1に示されるように、標的蛋白質と結合する部分（図1中の A）とタンパク質分解系に結合する部分（図1中の B）を有する分子量 1,000 程度の比較的小分子 (PROTAC) により標的蛋白質と蛋白質分解系とを連結させ、標的蛋白質の特異的な分解を実現できるので、経口剤への製剤設計など、従来から低分子創薬で行われていたのと類似の創薬戦略を採用することが可能である。また、疾患の原因となる分子を合目的的に減失させることができ、不可能とされていた標的 (Undruggable target) に対する創薬を可能にする技術として期待されている。

アルビナス社の基盤技術を調べるため、創業者であるクルーズ教授のアカデミック論文と特許出願を調べ

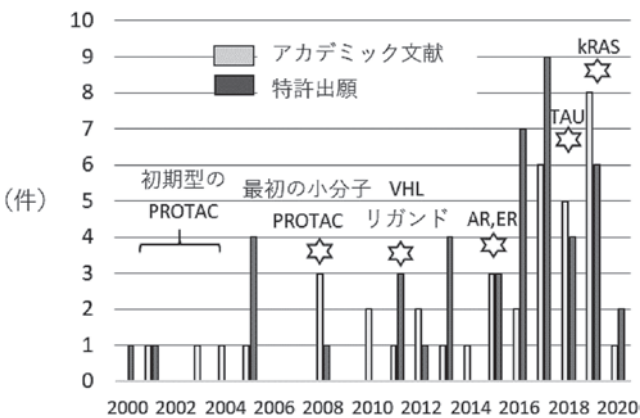


図2 クルーズ教授による論文発表と特許出願の件数推移

たところ、「著者：クルーズ教授」×「語句：PROTAC」の検索でアカデミック文献 39 件であり、クルーズ教授を発明者とする米国特許出願単位 (PROTAC 技術に限定しない) は 64 件であった (下記図2参照)。図2中、「AR」はアンドロゲン受容体を表し、「ER」はエストロゲン受容体を表し、「TAU」はタウを表す。

アカデミック論文の掲載内容と掲載年次からは、次のような経緯がみてとれた。すなわち、クルーズ教授らは 2001 年には初期型ともいえる PROTAC 分子の開発に成功していた。但し、このときに開発された PROTAC 分子は E3 リガーゼとの結合のための IκBα の部分ペプチド 10 アミノ酸を含むキメラ分子であった⁽²⁾。また、分解を評価するアッセイ系も細胞抽出液を用いた系であった。2003 年には細胞内へのマイクロインジェクションによるアッセイ系の開発⁽³⁾、2004 年には細胞透過性 PROTAC 分子の開発⁽⁴⁾、と地道に研究開発が進められて、2008 年には、分子全体が小分子化合物のみから構成される細胞透過性の PROTAC 分子の開発にまで至っていた⁽⁵⁾。

一方、アルビナス社の設立年は 2013 年であり、この時期の特許出願やアカデミック文献によれば、E3 リガーゼである VHL 蛋白に結合する新規小分子化合物 (以下「VHL リガンド」) の開発が成功していた⁽⁶⁾。創業時期に符合するため、アルビナス社創業のための技術基盤としては、この VHL リガンドの開発が大きく寄与しているのではないかと考えられた。

(2) アルビナス社の特許出願群

アルビナス社の重複しない特許出願群を調べた結果、特許 11 件、出願 19 件が認められた。出願群は、以下表1のとおり類型化することができた。

これらの出願群においては、化合物の構造に特徴を有する物質発明をクレームしているものがほとんどであり (上記 30 件中 29 件)、より広い概念での化合物構造をサポートするために、明細書中には多数化合物

表1 アルビナス社による特許出願の類型化

類型	特徴	件数
類型 1	特定の E3 リガーゼに結合能があり任意の蛋白質を分解誘導する作用効果がある化合物の構造を特徴にしている出願	7 件
類型 2	特定の標的蛋白質に結合能があり分解誘導する作用効果がある化合物の構造を特徴にしている出願	22 件
類型 3	2つの蛋白質に結合する 2つの化合物領域をリンカーでつないだキメラ化合物の 3 者体形成能を評価することを広くクレームする出願	1 件

(3桁に及ぶ数)を合成して評価試験結果を記載する、といった形式の従来の小分子化合物の権利化戦略が採用された。

これらの出願群の中で、VHL リガンドにかかる基本特許は米国特許第 10,730,862 号であった。その明細書ではおよそ 266 個の化合物を合成して VHL との結合能に関する試験を行い、E3 リガーゼとして VHL を利用するための分子構造特許としては、比較的広く権利取得できていた。但し、PROTAC 技術の概念を広く独占できたわけではなく、他の E3 リガーゼを利用する余地が残された。

興味深いことに、上記基本特許は、米国イェール大学と英国ケンブリッジ大と英国グラクソ・スミスクライン社とを権利者とする共有特許であった。その事情をみてみると、開発主体が米国イェール大のクルーズ教授の研究室であるということはいままでのないが、当時英ケンブリッジ大学所属の構造生物学の専門家であったアレッシオ・チウリ博士（現英ダンディー大学）が共同研究に加わり、VHL 結合性の小分子化合物の探索的合成に大きな寄与があった。更にこの共同開発には英国グラクソ・スミスクライン社も加わっていた。アルビナス社の新規株式公開（IPO）時の Form S-1 によれば、同社は本件特許の特許権者 3 者のうち米国イェール大学からライセンスを受けているものと考えられた。

3. 1. 3 考察

本事例によれば、大学発のアイデアの創出時から臨床応用に至るまで、資金面や人材面での潤沢な投資が実現しており、米国における創薬開発スキームの優位性の一端を垣間見ることができた。また、そのように充実したエコシステムの範囲は、国を超え、英国大

学との共同研究の成果物まで及んでいた。

一方で、開発者は、PROTAC 技術の概念を広く独占できたわけではなかった。これにより、PROTAC 技術を開発するスタートアップが乱立するに至っている。また、例えば E3 リガーゼ側としてはセレブロン（Cereblon）を利用して、分解したい所望の蛋白質に対する結合能を有する化合物を見つけて、E3 リガーゼ側と結合リンカーでつないで候補物質とするといった、PROTAC 技術が狙う定式化した創薬探索スキームが、広く一般に利用可能となっている。今後市場優位を勝ちとるには、創薬開発の一層のスピードが求められるであろうし、そもそも何をターゲットに選択するか、シーズ段階からの目利き、小分子化合物の権利化戦略の活用により、確実に投資資金の回収につなげることが一層求められるであろう。

3. 2 事例 2 – セルラー ダイナミクス インターナショナルに関する調査報告 (小池秀雄)

3. 2. 1 セルラー ダイナミクス インターナショナルの企業・事業概要

セルラー ダイナミクス インターナショナル（以下「CDI 社」と記載）は、世界で初めてヒト ES 細胞（胚性幹細胞）を樹立した米ウイスコンシン大学のジェームス・トムソン教授らによって 2004 年に設立された。CDI 社は、iPS 細胞を大量に安定生産する技術に強みを持ち、大手製薬企業やアカデミア向けに iPS 細胞の供給契約、開発受託契約を結んでいた。CDI 社の 2014 年度の売上高は 1670 万ドルであった。CDI 社は、2015 年に富士フィルムホールディングス（HD）に約 3 億 700 万ドル（365 億円）で買収された⁽⁷⁾。

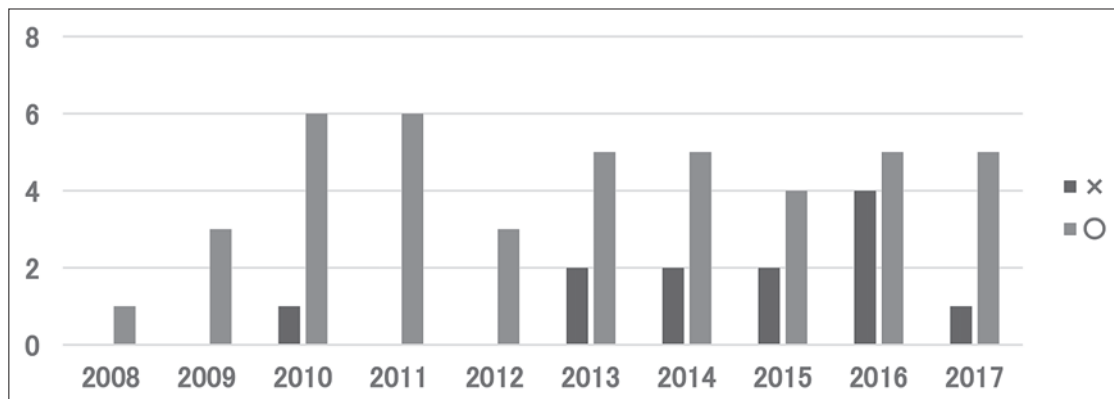


図3 CDI 社の米国特許 55 件の生死状況 (2020 年 10 月 16 日時点)。横軸が出願年、縦軸が件数で、○が米国にて権利存続中案件、×が米国にて権利消滅している案件。

3. 2. 2 CDI 社のコア技術（コア特許）の抽出

(1) CDI 社の保有特許の抽出

CDI の保有技術を具体的に確認するために、当該 CDI 社の米国特許を確認した。2020 年 10 月 16 日に検索データベース (JP-NET[®]) にて、「出願人 = CELLULAR DYNAMICS*」という条件で、CDI 社の米国特許を 55 件抽出した (図 3)。当該 55 件全て、CDI 社の単独保有であった。

(2) CDI 社のコア技術（コア特許）の抽出

次に、当該 55 件から、CDI 社のコア技術を把握するために、以下のアプローチで CDI 社のコア特許の抽出を試みた。出願年 2012 年以前は権利消滅させた出願が少なく、重要な出願がなされた時期であると考えられたことから、2012 年以前の 20 件について、4 件以上挙げられている発明者 4 名 (Amanda Mack、Deepika Rajesh、James Thomson、Junying Yu) を抽出した。当該 20 件中、当該 4 名が発明者として列記されている存続中の米国特許権 13 件を表 2 に挙げる。

表 2 で示すように、当該 13 件の発明内訳は、6 件：幹細胞製法、6 件：幹細胞からの内皮細胞などの所定細胞製法、1 件：その他 (遺伝子変異検定) であった。CDI 社のコア技術に係る特許は、iPS 細胞などの幹細胞製法 6 件 (US8546140、US9175268、US8741648、US9295697、US8691574、US8765470) と考えられる。当該 6 件のうち、発明者 4 名が複数挙げられている特許は、表 2 の下線で示した 3 件 (US8546140、US8741648、US8765470) である。

3. 2. 3 考察 (CDI 社の知財マネジメント)

CDI 社の特許は、当該幹細胞製法 (製法特許) に特化していた。製法特許はノウハウとして秘匿することが多い⁽⁸⁾が、CDI 社はあえて当該幹細胞製法を権利化している。出願による保有技術の価値の可視化により、「(1) iPS 細胞など幹細胞を大量に安定生産する技術の強みの可視化」、「(2) 投資家や企業からの資金を獲得する際に交渉をしやすくしたこと」が考えられる。当該価値の可視化が、CDI 社の知財マネジメントの骨子と考えられる。

また、2015 年 3 月の CDI 社買収の際に、富士フィルム HD の古森重隆会長兼 CEO は「世界一の再生医療企業を目指す。まずは富士フィルムの足場材料技術と CDI 社の技術を組み合わせて iPS 細胞を用いた創薬支援ビジネスに参入する。その後は子会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) の技術を融合して再生医療製品を開発していく」とコメント⁽⁹⁾した。2014 年 11 月施行の医薬品医療機器等法及び再生医療等安全性確保法により、細胞加工の製造受託サービスを創出することが可能となった。この流れの中で富士フィルムは、iPS 細胞の製造技術の特許と共に導入し、大々的にビジネスに参入しようとしたものと予想される。方法発明の特許化することによって技術流通が促進された例であると評価することができ、再生医療領域における製法特許の活用事例として興味深いものとなっている。

表 2 米国特許権 13 件、下線で示したものがコア技術に係る特許と推定されたもの

出願年	特許番号	独立クレーム内容概要	発明内訳	設定登録日
2009	US8513012	肥満細胞生産法	幹細胞からの細胞製法	2013/8/20
2009	<u>US8546140</u>	<u>iPS細胞生産法</u>	<u>幹細胞製法</u>	<u>2013/10/1</u>
2009	US9175268	iPS細胞製造使用用途のベクター	幹細胞製法	2015/11/3
2010	US8372642	造血前駆細胞への分化法	幹細胞からの細胞製法	2013/2/12
2010	<u>US8741648</u>	<u>多能性幹細胞生産法</u>	<u>幹細胞製法</u>	<u>2014/6/3</u>
2010	US9295697	iPS細胞生産法	幹細胞製法	2016/3/29
2010	US9506114	遺伝子変異検定法	その他	2016/11/29
2011	US8481317	肝細胞生産法	幹細胞からの細胞製法	2013/7/9
2011	US8691574	造血前駆細胞由来iPS細胞生産法	幹細胞製法	2014/4/8
2011	<u>US8765470</u>	<u>iPS細胞生産法</u>	<u>幹細胞製法</u>	<u>2014/7/1</u>
2011	US8785192	内皮細胞生産法	幹細胞からの細胞製法	2014/7/22
2012	US9034584	神経細胞生産法	幹細胞からの細胞製法	2015/5/19
2012	US9574179	造血前駆細胞生産法	幹細胞からの細胞製法	2017/2/21

3. 3 事例3ーガーダント ヘルス社に関する調査報告 (田中有希)

3. 3. 1 ガーダント ヘルス社の概要

ガーダント ヘルス社 (Guardant Health) 社は、2012年に設立され、米国カリフォルニア州に本社を置く、がん遺伝子検査事業を柱とするベンチャーである。2018年にはNASDAQへの上場も果たしている。従来のがんの治療に足りないものはデータであるとして、リキッドバイオプシー技術を核とした検査サービスの提供と同時に、取得したデータを治療・検査などの医療技術の開発のために利用・提供している。

[リキッドバイオプシーとは]

がん組織を外科手術・内視鏡手術によりサンプリングする従来の生検 (biopsy) と異なり、がん検体ではなく血液や体液を採取して得た検体を解析する手法である。低侵襲的に検体が採取できるため、繰り返しの検査が可能である点が利点である。検体中の解析対象としては、体液中の細胞 (循環腫瘍細胞 (CTC) など)、細胞外小胞、各種の核酸 (Cell free DNA (cfDNA)、Circulating tumor DNA (ctDNA)、miRNA など) が挙げられる。現在、ctDNAを解析可能なサービスとしては、PCRを利用するものと次世代シーケンサー (NGS)

を利用するものがある。

[Guardant Health社の技術及び商品]

がん患者の血液サンプル中に含まれる ctDNA (循環腫瘍 DNA) をサンプルとして、次世代シーケンサーで腫瘍遺伝子を解析する技術がコアとなっている。早期診断から予後予測や治療法選択、再発検出まで、がんの治療に関連する全ての段階をカバーする商品群を目指し、2022年3月現在、医療・医薬品開発用途として以下表3のサービスを提供している。

3. 3. 2 調査の結果

(1) 特許

ガーダント ヘルス社が特許権者となっている米国特許は下記表4の通りである。登録特許件数は37件であるが、分割出願を多用しており、特許ファミリー数は6つに限られる。

NASDAQ上場時に提出した証券登録届出書 (Form S-1) 及び目論見書 (Form 424B4) によれば、これら自社保有特許の他、オランダのKeyGene社から次世代シーケンシング技術に関連する特許をライセンス導入する契約を2017年に締結している。ライセンス対象特許については公表されていないが、自社保有特

表3 ガーダント ヘルス社の技術及び商品のリスト

LUNAR-2	大腸癌を対象とした無症状段階での超早期発見目的の検査。
Guardant REVEAL	早期癌患者を対象とした、治療後の残存腫瘍及び再発の検出目的の検査。
Guardant360®シリーズ	進行癌の患者を対象としたサービス。
Guardant360® CDx	FDAで承認を受けた初の網羅的解析の可能な liquid biopsy キットである。腫瘍遺伝子中の変異を検出することで、抗がん剤の選択を容易にする。
Guardant360® LDT	FDA承認品ではないが、より多くの遺伝子変異についての情報を得られ、同じく、抗がん剤の選択のために用いられる。
Guardant360® Response	抗がん剤治療の奏効確認のために用いられる。
Guardant OMNI	500 遺伝子を対象としており、製薬企業の臨床開発用途である。

表4 ガーダント ヘルス社が特許権者となっている米国特許の特許ファミリーリスト

出願日	発明の名称	分割出願登録数
2006/1/23	癌の検出方法	1
2013/9/4	まれな変異およびコピー数多型を検出するためのシステムおよび方法	19
2015/9/22	遺伝的バリエーションを検出するための方法およびシステム	7
2016/3/21	まれな変異およびコピー数多型を検出するためのシステムおよび方法	2
2017/2/7	無細胞核酸の多重解像度分析のための方法	1
2019/4/19	まれな変異およびコピー数多型を検出するためのシステムおよび方法	7

許と併せると、以下の3領域をカバーする特許ポートフォリオを構築しているとしている。

- ・ Cell-free DNA のシーケンス、Cell-free DNA 中のコピー数多型、一塩基多型、挿入／欠失や融合の検出などのデジタルシーケンスプラットフォーム及び核酸濃縮技術
- ・ 生体試料中の遺伝子変異解析による癌その他疾病のモニタリング
- ・ 早期段階での癌検出

(2) 保有特許の技術範囲

保有特許は、次世代シーケンサーのタグ化やリードの処理に関する工程や、対象試料中の各配列の定量方法、また、核酸中の目的領域のエンリッチメントを行う方法など、いずれも DNA の解析方法の詳細技術についてのものであった。

(3) 資金調達状況

以下表5の通り、多額の資金を調達している。シリーズBからEまで、Khosla Ventures、Sequoia Capital から継続的に出資を受けている。また、シリーズEでは、ソフトバンク・ビジョン・ファンドから多額の資金を調達したこともニュースとなった。

(4) 日本における大型プロジェクト

国立がん研究センター主導の「LC-SCRUM-Japan (現在はLC-SCRUM-Asia)：肺癌患者における遺伝子解析」及び「MONSTAR-SCREEN：肺癌以外の固形

がん患者における遺伝子解析」において、Guardant360が使用されていた⁽¹⁰⁾。アジアにおけるデータセットを得るという点でも、重要なプロジェクトであったと考えられる。

3. 3. 3 考察

基盤となる技術としては、「血液中の循環腫瘍DNAから腫瘍のゲノムを解析する」という大変シンプルなものであるが、実現されるリキッドバイオプシー（液体生検）は従来の腫瘍組織を用いる生検に対して侵襲性が大幅に低く繰り返し採取も可能である点、早期発見目的から治療法の選択、治療奏功の確認、再発の検出などががん治療の様々な場面で活用できる点などから革新的であるとして、多額の資金調達に成功している。

一方で、特許出願に関しては、核酸の測定方法の詳細に関する発明の権利化がなされるものの、リキッドバイオプシーを概念的に権利化するような影響力の大きな出願は認められなかった。

提供した遺伝子解析サービスで取得したデータを医薬品開発のためのデータプラットフォームとして商品とするなど、特許出願以上に事業戦略が成長の大きな鍵であると考えられる。

3. 4 事例4ープロタゴニスト セラピューティクス社に関する調査報告 (林昌弘)

3. 4. 1 会社概要

プロタゴニスト セラピューティクス社 (Protagonist

表5 ガーダント ヘルス社による資金調達状況と特許出願時期との関係

年	資金調達	月	イベント
2012	転換社債発行	6	
2013		9	ファミリー②出願
2014	シリーズA (1000万ドル)	2	
	シリーズB (3000万ドル)	4	
		12	ファミリー③出願
2015	シリーズC (5000万ドル)	2	
2016	シリーズD (1億ドル)	1	
		2	Guardant360臨床試験 First Patient In
		3	ファミリー④出願
2017		1	KeyGene社から特許ライセンスイン
		2	ファミリー⑤出願
	シリーズE (3億6000万ドル)	5	
2018	IPO	10	
2019		9	ファミリー⑥出願

Therapeutics, Inc.、以下、プロタゴニスト社）は、クイーンズランド大学分子生命科学研究所の Mark Smythe 博士（現副社長）らによって 2001 年に設立された。本社所在地は米国カリフォルニア州ニューアーケであり、2016 年 7 月に米国 NASDAQ 上場を果たしている。

独自の基盤技術として、Vectrix（商標）、リードペプチドの探索と最適化のためのペプチドランダムライブラリーとファージディスプレイ技術、ペプチドの最適化のためのペプチド合成技術、経口安定性の評価技術などを有しており、天然に存在する「拘束ペプチド (constrained peptides)」と呼ばれる構造が固定化されたペプチド部分を人工的に再設計する技術により、「スーパーペプチド」を構築してきた。これにより、注射用抗体医薬と比較して、胃腸 (GI) 組織コンパートメントへの標的化送達、血液への最小限の曝露による安全性の向上の可能性、経口送達による利便性などがもたらされる。

3. 4. 2 プロタゴニスト社のパイプラインとそれに関連する米国特許

(i) TG-100/PN-943

$\alpha 4\beta 7$ サブユニット及び $\beta 7$ サブユニットからなる $\alpha 4\beta 7$ インテグリンの一部を模倣するペプチド構造を有するアンタゴニスト（ペプチド模倣薬）であり、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと血管内皮の MAAdCAM-1 との相互作用を阻害することにより作用する経口ペプチド模倣薬である。炎症性腸疾患の潰瘍性大腸炎を適応症とする。同じ機序である武田薬品（ミレニアム）の抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体であるエンティビオ (Vedolizumab) の中分子版となる。

2021 年 1 月 4 日時点で、米国において 8 件が特許化されている。それらのうちの 7 件は大きく分けて 3 つの構造のペプチドに関し、残りの 1 件はそれらの製法に関するものである。1 つ目の構造は、5 つの中心のアミノ酸残基をコアの配列とし、その両端のアミノ酸同士がジスルフィド結合を形成することで拘束ペプチドとなるもの（モノマーまたは C 端のリンカーによるダイマー）であり、2 つ目の構造は、先ほどのジスルフィド結合の代わりにチオエーテル結合を形成するものであり、3 つ目の構造は、ジスルフィド結合の代わりにジスルフィド、カクタム、オレフィン、トリアゾール、セレノエーテル、チオエーテル、アミ

ド、またはジセレニド結合から選択される分子内結合を形成する拘束ペプチドとなり、更に N 端と C 端にリンカーを有したダイマーとなっている。

(ii) PTG-200/PN-235

インターロイキン -23 (IL-23) 受容体の一部を模倣するペプチド構造を有するアンタゴニストであり、炎症性サイトカインであるインターロイキン -17 (IL-17) を産生する Th17 細胞の活性化に参与する IL-23 の受容体への結合を阻害することにより作用する経口ペプチド模倣薬である。炎症性腸疾患の潰瘍性大腸炎及びクローン病を適応症とする。既に乾癬と潰瘍性大腸炎で上市されているステラーラ（登録商標）(Ustekinumab) の中分子版となる。Janssen Biotech と共同開発されたものであり、既に Janssen Biotech へと導出されている。

2021 年 1 月 4 日時点で、同一の出願に由来する継続（分割）出願として 5 件が特許化されている。全てに共通する 4 つの中心のアミノ酸残基をコアの配列とし、その両端のアミノ酸（または化学基）同士が結合した立体構造を有する最大 20 個のアミノ酸からなる拘束ペプチドなどが権利化されている。

(iii) PTG-300

鉄代謝制御機構の中心的役割を果たす内在性生理活性ペプチドであるヘプシジンペプチドのペプチド模倣薬であり、注射用である。 β サラセミア、遺伝性ヘモクロマトーシス、骨髄異形成症候群などの鉄蓄積過剰に関係する疾患を適応症とする。デンマークの Zealand Pharma との共同研究により見出された。

2021 年 1 月 4 日時点で、米国において 4 件が特許化されている。全て同一の出願からの継続出願によるものであるが、それぞれ異なるペプチドについて権利化している。

3. 4. 3 特許の特徴

パイプラインとして使用していると考えられるペプチド以外にも、コア配列と、その前後に付加されたアミノ酸、修飾の違いなど含めて膨大な数のペプチドを権利化することに成功している。一例として、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンのアンタゴニストに関連する特許である、US9714270B2 を示す（図 4 参照）。

図 4 に示されるように、コアの配列としての $\alpha 4\beta 7$ インテグリンの結合モチーフであると考えられる「(N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu」を中心に含み

(但し、必須ではない)、その前後でチオエーテル結合を形成するものとなっている。計算上 12 万以上の組み合わせのペプチドを権利化できているが、全ての組み合わせについての実施例は示されておらず、約 170 のペプチドについて、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン及び $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン（陰性対照）に対する ELISA、それらを発現する細胞に対する接着、擬似腸液における安定性などの値を提示しているのみである。ペプチドの出願の権利は、実施可能要件等により具体的なアミノ酸配列に限定される傾向を有するところ、400 弱の例

示的アミノ酸配列の提示と共に概念の中核となる 170 のペプチドの効果的な検証によって広く特許化できるスキームを確立している。

3. 4. 4 考察

プロタゴニスト社は、現在市販されている注射用抗体医薬が標的とする生物学的経路を標的とするペプチド医薬（ペプチド模倣薬）を開発することで開発リスクを低減している。取得された特許について検討したところ、実際に使用するであろうペプチド分子だけで

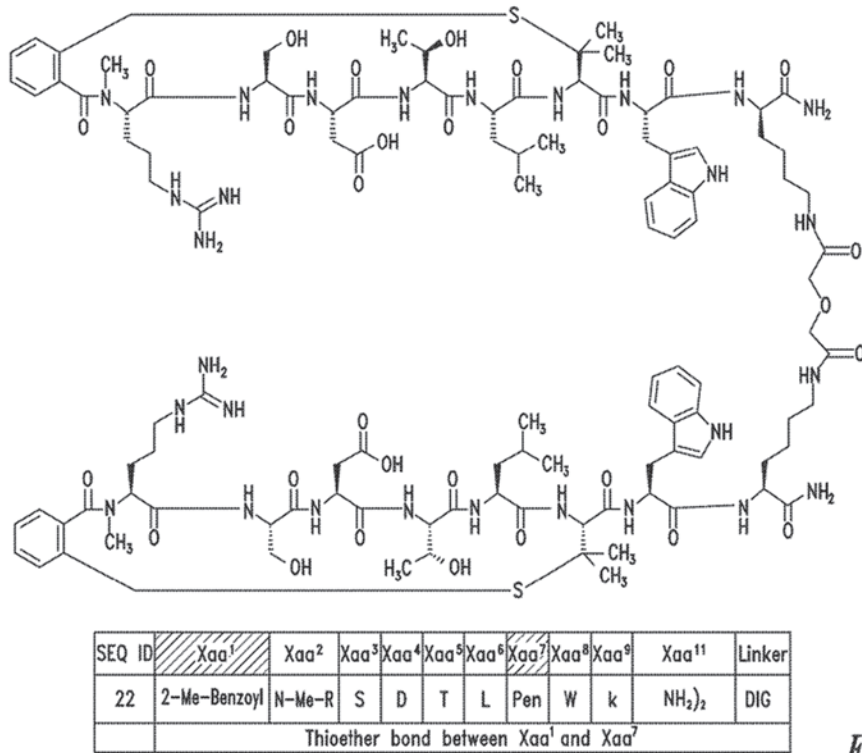
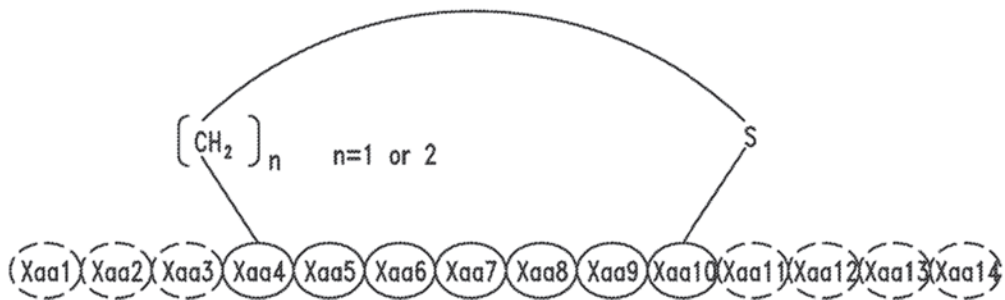


FIG. 2



SEQ ID NO:1

FIG. 3

図 4 US9714270B から抜粋した発明の内容

なく、その周辺の配列を有するペプチドや同じ配列でも異なる構造を有するペプチドについてかなり広く押さえられていることが確認できる。これにより、他者の参入を排除⁽¹¹⁾する障壁形成をしたものと考えられる。

3. 5 事例5—メソブラスト社に関する調査報告 (松田隆子)

3. 5. 1 概要

メソブラスト社 (Mesoblast 社) は、2004年にオーストラリアで設立され、ASX (オーストラリア証券取引所) とNASDAQ に上場しているバイオ医薬品の創業ベンチャーである。同種異系 (他家由来) の間葉系幹細胞医薬品の開発・製品化を行っており、非常に多くの企業とアライアンスを組んで、グローバルに事業の拡大を進めている。また、2010年にはAngioblast Systems社 (以下、「アンジオブラスト社」という。) を買収、2013年にはOsiris Therapeutics社 (以下、「オシリス社」という。) から間葉系幹細胞に関する事業を買収しており、積極的な技術導入を行ってきた。

メソブラスト社の開発パイプラインは2つの細胞による基盤技術から成り立っており、1つは間葉系幹細胞 (以下、「MSC」という。)、もう1つは間葉系前駆細胞 (以下、「MPC」という。) によるものである。メソブラスト社は、これらの細胞を用い、種々の疾病に対する治療薬の承認を目指して開発を進めている。

2021年1月時点で、MSC製剤である「REMESTEMCEL-L」は、COVID-19を含む急性呼吸逼迫症候群 (ARDS) 及び小児性急性移植片対宿主病 (小児性急性GVHD) でフェーズ3まで進行中である。なお、「REMESTEMCEL-L」については、2020年11月にノバルティスファーマ社が全世界での独占的ライセンスを取得したことが発表されている。他方で、MPC製剤である「REXLEMESTROCEL」は、進行性心疾患及び慢性腰痛でフェーズ3まで進行中である。

日本では、世界に先駆けて、急性移植片対宿主病 (急性GVHD) を対象とした骨髄由来MSC製剤 (製品名: テムセル) が2016年に上市されており、JCRファーマ社がメソブラスト社よりライセンスを受けて販売している。

3. 5. 2 資金調達

メソブラスト社は2004年にASXに上場し、17億円を調達した。その後も積極的な資金調達を続けてお

り、主なものでは、2010年にセファロン (Cephalon) 社から90億円、2013年に機関投資家から170億円、2015年にセルジーン (Celgene) 社から48億円、2018年にタスリーファーマシューティカル (Tasly Pharmaceutical) 社から22億円などがある。また、2015年にはNASDAQに上場して、84億円を調達している。その他にも、オーストラリア政府や機関投資家などから多数の資金調達を行っている⁽¹²⁾。

3. 5. 3 特許

メソブラスト社は、米国での出願を基準としてみると、現在公開されているもので73の特許ファミリーを有する (2020年10月にSRPARTNER (日立システムズ社製) にて検索)。そのうち、登録済みの特許が存在するものは56ファミリーである。

まず、これらの登録済みの特許の出願時の出願人の内訳を下記表6に示すが、大半が買収したアンジオブラスト社や事業買収したオシリス社が出願したものである。

表6 メソブラスト社の特許の取得経緯

特許の取得経緯	件数
出願当初から Mesoblast 名義:	10 件
Angioblast から名義変更:	10 件
MEDVET SCIENCE から譲渡:	1 件
Osiris から譲渡:	32 件
Provasculon から譲渡:	3 件

これらの特許の詳細を確認すると、アンジオブラスト社の特許はMPCに関するものであり、オシリス社の特許はMSCに関するものであった。したがって、メソブラスト社は、事業の根幹をなすMPC、MSCの両基盤技術を獲得するために、これらの企業や事業の買収等を行ったことが推測される。

そして、近年の出願に目を向けると、移植片対宿主病 (GVHD)、骨疾患、肥満、多発性硬化症、リウマチ、抗炎症、呼吸器疾患など、特定の疾患を対象とした用途特許が多い。呼吸器疾患、リウマチ、多発性硬化症、肥満は他社から譲受した特許にはみられない用途であり、他者から導入した技術を用いて、新たな用途展開をメソブラスト社としては進めていることが窺える。他方で、「細胞をマイクロキャリアから分離するための装置」といった出願もみられ、上市に向けて大量培養に関する技術の開発を進めていると考えら

れる。

これらの特許ファミリーの内の一つ（当初の出願人はオシリス社）について、当該特許ファミリーに属する各特許のクレーム1を分析したところ、当初は、「胃腸管」、「GVHD」、「腸」と炎症の部位や原因を限定したクレームで権利化しているが、2018年には「炎症性創傷」と広くカバーできる形での権利化を果たしていることが分かった。

そして、上記特許ファミリーの1つに関してCOVID-19を含む急性呼吸逼迫症候群（ARDS）をカバーする形で登録されたのが2020年11月10日であり、その直後の11月20日にノバルティスファーマ社への全世界的な独占的ライセンスアウト及び共同開発を進めることが発表された⁽¹³⁾。この権利化成功がノバルティスファーマ社とのパートナーシップ締結に大きな影響を与えた可能性が高い。

3. 5. 4 アライアンス、資金調達、特許の関係性

特許の出願年、他社とのアライアンス・資金調達等

のイベント、調達額を表7にまとめた。なお、特許は、2004年以降に出願され、登録されたものに絞った。

表7に示されるように、メソブラスト社は、継続出願を駆使して、様々な特許を成立させていることが分かる。もっとも、前述したようにこれらの出願の大半はアンジオブラスト社やオシリス社から譲受したものであるため、両者の当初明細書の質が良かったという側面もある。

特に、2009年以降はその傾向が大きくなっており、それに伴い、2010年以降では、パートナーシップの締結や大型の資金調達も増加している。このような流れをみるに、特許ポートフォリオの拡充が事業拡大に貢献したであろうことは想像に難くない。

3. 5. 5 考察

メソブラスト社は2004年の設立当初は自社出願も少なく、資金調達も小規模な状況であったといえる。しかし、2010年あたりを境に各社とのパートナーシップの締結に多数成功し、それに伴い資金調達の額も大きく増加した。

表7 メソブラスト社の特許の出願年、他社とのアライアンス・資金調達等のイベント、調達額

年	特許ファミリー番号 (当初出願人⇒ M:Mesoblast, O:Osiris, A:Angioblast, 他-その他)	月	イベント	調達額
2004	No.30(A),9(A)	10月	ASX上場	17億円
2005	No.27(A)			
2006	No.18(A),9(A)	7月	資金調達	18億円
2007	No.28(他)	12月	機関投資家から資金調達	13億円
2008	No.22(A)			
2009	No.25(O),24(O),23(A),21(M),16(A),15(A)	4月	機関投資家から資金調達	15億円
2010	No.28(他),24(O),20(A),11(A)	5月	機関投資家から資金調達	30億円
		8月	Angioblast Systems社を買収	
		12月	Cephalon社とパートナーシップ締結	90億円
2011	No.24(O),14(M),11(A),8(他)		LONZA社とパートナーシップ締結	
2012	No.26(O),24(O),19(M),13(M),12(M),5(M),3(他)			
2013	No.17(O),11(A),6(O),2(M),1(O)	3月	機関投資家から資金調達	170億円
		10月	Osiris Therapeutics社からMSC事業を買収	
2014	No.21(M),15(A),7(M),1(O)			
2015	No.17(O),16(A),10(M),9(A),6(O),4(M)	4月	Celgene社から資金調達	48億円
		10月	NASDAQ上場	84億円
2016	No.18(A),15(A),14(M),13(M),8(他),5(M)	2月	JCR社が日本でMSC製品のテムセルを販売開始 (急性GVHD)	
		5月	オーストラリア政府から資金調達	6.2億円
2017			武田薬品工業社がMSC製品のAlofiselを販売開始	
2018	No.6(O),5(M),2(M),1(O)	7月	Tasly Pharmaceutical社とパートナーシップ締結	22億円
2019		10月	機関投資家から資金調達	54億円
			GRUNENTHAL社とパートナーシップ締結	
2020		5月	機関投資家から資金調達	95億円
		11月	Novartis社にMSCの独占的ライセンスアウト	26億円

このような転換を達成できた大きな要因としては、やはりアンジオブラスト社の買収やオシリス社のMSC事業の買収による、様々な知財の獲得が挙げられるであろう。そして、今回の調査からは、獲得した基盤技術や権利に基づき、継続出願などを駆使して特許ポートフォリオを盤石なものにしつつ、更なるパイプラインの拡充を図ってきたことが、戦略として読み取れた。

その戦略が功を奏して、COVID-19のような新たな疾患に対しても早急に対応することができ、ノバルティスファーマ社のようなグローバルファーマとのアライアンスの成功につながったと考えられる。

このように、自前の技術のみで戦おうとするのではなく、自社技術を補完できるような技術を他社から導入し、その技術を元手にパートナーシップ締結や資金調達を積極的に進める事業モデルを取ったことにより、開発に費やす時間が大幅に短縮され、飛躍的な成長につながったものと推察される。このような事業モデルは、日本国内の創業ベンチャー企業にとっても十分に参考になるものと考えられる。

3. 6 事例6—アルナイラム社 (Alnylam Pharmaceuticals) に関する調査報告 (森田裕)

3. 6. 1 アルナイラム社の概要

アルナイラム社は、二本鎖RNAによるRNAの阻害に関するRNA干渉(RNAi)の発見に基づき、RNA干渉に基づく治療法の開発と製品化を行う米国バイオ医薬品のベンチャー企業である。2002年に創業され、2004年にNASDAQ市場に株式公開し、2018年8月に

トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチーの治療薬であるオンパトロ(Onpattro;有効成分は小分子干渉RNA(siRNA))について米国医薬食品局(FDA)から承認を得た。

3. 6. 2 アルナイラム社の選定の理由と調査の概要

上記のようにアルナイラム社は、自社開発製品として初のsiRNAによるトランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチーの治療薬の開発に成功し、FDA承認を得た。それとほぼ時を同じくして、アクセア社(Akcea Therapeutics)とアイオニス社(Ionis Pharmaceuticals)が同一疾患に対するアンチセンスオリゴ製品についてFDAから承認を得た。概略は下表8のようになる。

その一方で、特許について米国FDAが提供するオレンジブックから関連特許情報を洗い出したところ、オレンジブックに記載された特許には、上記製品で競合関係にあるアイオニス社が特許権者となったものが含まれていた。特許の内容を確認したところ、RNAの安定化技術に関する特許であった。このことから、アルナイラム社は、核酸の安定化技術についてアイオニス社からライセンスを受けていたと考えられた(US 9943539 B1、US 9943538 B1)。FDA承認日が2ヶ月しか変わらず、薬価は同一に設定され、アルナイラム社はアイオニス社と強い競合関係にあることが明らかである。本調査は、この競合関係と特許のライセンスの付与の経緯を調べたものである。

表8 アルナイラム社の製品とアクセア社及びアイオニス社の製品との対比

製品	Tegsedi®	Onpattro®
一般名	Inotersen	Patisiran
メーカー	Akcea Ther. +Ionis Pharm.	Alnylam Pharm.
適応疾患	トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチー(TTH-FAP)	トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチー(TTH-FAP)
有効成分	アンチセンスオリゴ(ASO)	siRNA
安定化	2'-MOE ホスホロチオエート	2'-OMe
デリバリー	特になし	脂質ナノ小胞 (血中安定性にも寄与)
FDA承認日	2018/10	2018/8
米国薬価	USD45万/年	USD45万/年
投与方法	皮下注射	点滴静注

3. 6. 3 調査によって明らかになった事実関係と考察

アイオニス社のウェブサイトのプレスリリースからアルナイラム社との関係を発表するものを全て調べたところ、アイオニス社は、アルナイラム社との戦略的提携を2004年に開始したことを発表し、四半期報告書（Form 10-Q）によると、アルナイラム社に対して、二本鎖RNA干渉についてUSD5Mとマイルストーン及びロイヤリティで排他的実施権付与している。プレスリリースによれば、アイオニス社は1,300にわたる特許または独占実施権を有していたとされており、2002年に創業したばかりのアルナイラム社は、RNA創業に一日の長のあるアイオニスの技術を得て開発を促進したものと思われる。プレスリリースによれば、アルナイラム社が他の製薬企業と提携する度にUSD数Mのイニシャルを取得し、マイルストーンとロイヤリティについても得たことのプレスを行っている。

このように、アルナイラム社は、創業後直ぐにRNA創業技術において優位性を築いていたアイオニス社と戦略的提携をして、技術導入を行い、開発を促進すると共に、技術導入に関して金銭的な解決を行ったものと思われる。2004年当時に、RNA干渉に関する独占実施権を付与していたことから、アイオニス社はアンチセンスオリゴで創業を行い、RNA干渉に関してはアルナイラム社が行うという切り分けを達したところが、アルナイラム社にとって大きな福音となったことが想像できる。おそらく当時、RNA干渉の医薬品としての実現可能性が不明であった時期であり、そのような早期からのライセンスインにより安価に技術導入できたことがアルナイラム社の勝因となった可能性がある。RNA干渉という全く新しい遺伝子のサイレンシングに関する発見とそれを保護する基本特許が存在し、アルナイラム社がRNA干渉を独占的に使用できる立場にあったこともまた、RNA干渉についての安定化技術に関しての独占ライセンスが可能となった一因である可能性も考えられる。なお、アルナイラム社の製品は、脂質ナノ小胞にsiRNAを内包させたものであり、脂質ナノ小胞に関しては、また別の企業（Arbutus bio社）からライセンス導入をしており、様々な他者技術を統合して製品開発に成功したものと見受けられ、積極的なライセンスインによって製品化への強い推進力を得たことが理解できるものである。

これに対して、アイオニス社は、アルナイラム社か

ら一定のイニシャルフィーとランニングロイヤリティやマイルストーンを確保すると共に、アルナイラム社が製薬会社との提携する度に、追加のイニシャルフィーとランニングロイヤリティやマイルストーンを確保する契約を締結していた。これにより、アイオニス社も自社が開発できないRNA干渉技術からも収益化を果たしていたことになる。結果、同一疾患に対する治療薬として両社は強い競合状態になったのであるが、アイオニス社は、アクセア社へ競合製品の全世界への販売権をライセンスし、その後、アクセア社を買収し、販売を続けている状況である。もちろん、直接の競合であるオンパトロの売上からも収益を得る構造となっており、両社の収益構造に対する影響は無視できない。アイオニス社によるプレスリリースによれば、2008年5月27日時点でUSD100M（100億円規模）のライセンス料を得ていることが明示されている。アイオニス社の特許は全てが自前というわけではなく、アンチセンスの開発に頓挫したGilead Sciences社らから特許の買い取りを行うなどして集めた形跡も認められる。

最先端のバイオ医薬品開発においては、ライセンスインを活用した製品化戦略が実施されており、そのライセンス形態及び時期等について参考になる事例であると考えられた。また、アルナイラム社のように技術を自社で販売する場合もあれば、アイオニス社のように他者に導出する場合もあり、出口戦略は様々である。純粋に自社技術のみで開発を完結するよりも、他社技術を取り入れて技術の統合（垂直統合）を図り、製品開発をする流れは、スピードが要求される時代の流れに適合する上に、複数の要素技術を統合して開発を推進することが求められるバイオ医薬品の開発において、着目すべき事例であると思われた。

3. 7 事例7－CRISPR/Cas9によるゲノム編集特許に関する調査報告（森田裕）

3. 7. 1 カリフォルニア大学及びウィーン大学の特許群について

CRISPR/Cas9システムは、ゲノム編集を変える革新的技術であり、遺伝子改変の技術分野において欠かすことのできない必須の基盤技術である。これに関しては、米ブロード研究所との特許係争が行われている⁽¹⁴⁾ことは周知の事実であるが、これに関する特許の出願戦略は極めて興味深く、今回の調査の対象とした。結果、カリフォルニア大学及びウィーン大学によ

る共同出願では、1件のPCT出願から継続出願を活用し、小さなタイルのような多数の特許を敷き詰めて包括的な権利を取得する戦略が採用されていた。技術を世界に広める仕組み、そして、世界から収益を得る仕組みなどの仕組み作りと特許戦略の関係も興味深いものであった。

3. 7. 2 分析結果について

カリフォルニア大学及びウィーン大学の出願は、PCT出願こそ1件であったが、当該PCT出願の米国内移行出願であるUS13/842859からは、約120件の継続出願を行い、多面的に技術の権利化を図ってきた。そのうち、2020年12月の調査時点において上記継続出願により36件の特許を成立させている。今回この36件を分析対象とした。

その結果、細胞が原核細胞に限定されたものは3件のみであり、それ以外の特許では、真核細胞と原核細胞とを区別していなかった。また、crRNAとtracrRNAの一本鎖型gRNAの発明とcrRNAとtracrRNAのハイブリダイズ領域の長さの長短で規定した発明とを中心に権利化がなされていることが明らかになった。

上記の一本鎖型gRNAとは、crRNAとtracrRNAとをヘアピンで連結した分子である。本来的にcrRNAとtracrRNAは別のRNAであるが、彼らは遺伝子工学技術によりこれを一本化した場合にもゲノムターゲティングができることを実証し、一本鎖型gRNAの権利化を進めている。また、上記crRNAとtracrRNAのハイブリダイズ領域は、天然のものよりも短くても良いことを実証し、この領域を短く切り縮めた分子を発明して、ハイブリダイズ領域の長さで規定した発明の権利化を進めている。

このように、カリフォルニア大学及びウィーン大学の出願では、彼ら独自の技術的特徴部分を中心とした特許化から着手しているものと評価できる。他方で、ブロード研究所とのインターフェアランス手続きの影響か、その特徴部分を含まないゲノム編集技術についての米国特許の成立は見出されていない。この点に関して、ブロード研究所側の基本特許が米国で先に成立していることが、カリフォルニア大学及びウィーン大学に限定的な特許を強いた可能性があるようにも思われ、競争の激しい本領域では、優先審査(Track 1)を利用した早期権利化が有意義であった可能性が示唆された。

また、権利化は、一本鎖型gRNAの発明とハイブリダイズ領域の長さに関する発明の2件の特許を成立させて終わるということではなく、この2つの発明に対して36件の細分化した特許をタイル上に敷き詰めて包括的な権利を得た構造が明らかになった。権利化においては、以下の観点で細分化がなされている。

- ✓Cas9に関しては、野生型、dCas9 (RuvC/HNHの変異)、転写制御タンパク質との融合型に分けて権利化がなされている
- ✓Cas9/gRNAに関しては、タンパク質及びRNAのパターン、これをコードする核酸のパターン、Cas9の核酸とgRNAのパターンに分けて権利化がなされている。
- ✓gRNAに関しては、ゲノムとハイブリする領域とtracrRNAとハイブリする領域とが異種であるcrRNAの規定、化学修飾を有するRNAの規定、プロモーターとRNAをコードする核酸とが異種である構築物の規定などが認められた。
- ✓ゲノムを編集した物、ゲノム編集方法、細胞の製造方法に分けて権利化がなされている。
- ✓物の特許としては、RNAの特許、システムを含む組成物の特許、キットの特許などが認められた。
- ✓方法に関しては、DNAを標的化する方法、DNAを切断する方法、及びDNAを改変する方法との3つの表現で権利化がなされている。これに加えて転写調節の方法も権利化されている。

権利化の工夫として、単純方法の発明を精緻に権利化していること、特に、DNAを標的化する方法での権利化が注目すべき技巧としてあげられる。この方法は、標的化を達成することのみが要求されるために、ゲノムを実際に編集することまでを要求しない。また、DNAを切断する方法での権利化も同様の技巧である。この方法は、DNAの編集までは必要としない。その上で、DNAの編集方法が権利化されている。物の発明及び製法の発明に対して、方法発明は成果物の規定を必要とせず、例えば、標的化自体は何ら新しいものを創成するものではないが、単純方法で規定するからこそ権利化ができるという意味で、単純方法発明の利点が十分に生かされた権利化戦略となっていることが理解できる。

方法発明は、侵害検出が困難であることから一般的には取得が避けられる方向のものである。しかしながら、方法による権利化は、ゲノム編集技術の概念をよ

りストレートに権利化する道筋であるように思われる。また、広く世界中で実施されるものに対してライセンスアウトするような技術では侵害検知率や侵害捕捉率が低くても有効である可能性がある。具体的には、一社限定で権利行使する場合、その侵害行為の立証ができることは強く要請されるため、その侵害検知が権利の生命線を握ることになるのであろうが、これに対して、世界中で皆が用いる技術の場合には、大半からライセンス料を取得できれば十分であり、少数の侵害検知の漏れの問題が少ないとも考えられる。

実際、ブロード研究所もカリフォルニア大学及びウィーン大学も、ゲノム編集ツールを販売するビジネスをしているわけではなく、むしろ、ゲノム編集ツールについてはFeng Zhangらのツールがほぼ無償で配付され、これによりゲノム編集技術の世界への普及がなされた上で、ゲノム編集技術を利用しようとする企業に対しては、ライセンスビジネスが成立しているように思われる⁽¹⁵⁾。これにより、有用な技術を広めて社会を発展させるというアカデミアの使命と、技術使用料を回収して次のイノベーションサイクルに活用するという相反するかに思われる別の使命を同時に満たすビジネスモデルを確立しているように思われる。また、契約は、サブスクリプション型契約となっているようであり、サブスクリプション型契約では利用し続ける限り支払いが発生する。モノの売り切り型ビジネスではなく、サブスクリプションライセンスプラットフォーム型ビジネスであるから、むしろ、ゲノム編集技術をストレートに表現できる方法としての発明の権利化は有効であるように思われる。

また、少ない特許で広い権利を得るのではなく、狭く細分化した特許を束として権利化することによって、特許が無効となるリスクを分散させたものと思われる。また、米ブロード研究所とのインターフェアランス手続などが活発化する中で、独自の観点を強調しながら、特許の有効性を高める目的もあった可能性がある。

巨額のライセンス市場が形成されているゲノム編集技術において、当初は1件のPCT出願がなされたのみであったが、その後、競争が激化すると共に、継続出願を活用した特許網構築へ動いた点はとても興味深い。重要な技術に対する、細分化した特許をタイル上に敷き詰めて全体を覆う特許網を構築するこの手法には、資金力が必要である。他方で、金銭的な課題が解

決する前提に立つならば、細分化した特許の束を構築する戦略は、全体の破壊が困難な強い特許網を構築する技法として着目するべきである。

4 むすび

今回の調査では、事例1及び4からは十分な資金と人員の下でベンチャー企業が製薬会社レベルの量の実施例を投入した出願で自社開発を広く保護する戦略をルーチンにしているようすが認められた。事例2及び7からは方法発明の権利化が技術の可視化及び技術移転において有益である可能性が示唆された。事例3からはベンチャー企業の事業の成長における事業戦略の重要性が浮き彫りになった。検査による臨床データなどのノウハウの提供もビジネス上の重要性を有しており、データをいかに保護するかも重要な戦略分野足り得ることが明らかとなっている。事例5からは基盤技術をベンチャー買収により取得し、発展させることで世界展開に成功した事例が紹介された。自前主義に囚われない開発が奏功した事例として興味深い。事例6は、ビジネス上の競合からのライセンスイン戦略について論じた。躊躇せず、また特許回避に無駄な労力を費やさず、早期にライセンスを得ることの重要性は明らかであるように思われる。事例7からは、分割出願を駆使した強い特許網の構築例と、技術を世界中に広めつつ、広くライセンスするための仕組み作り、そして方法発明の権利化とサブスクリプション型契約による収益の仕組み作りが印象的であった。

更なる研究により、成功事例が備える戦略な取り組みを明らかにすることで、日本のベンチャー企業のビジネス戦略及び知財戦略の立案に寄与する有意義な情報を得ることができると期待される。

(注)

- (1)大澤ら、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～、*パテント*、Vol.71, No.10, 2018
- (2)Kathleen Sakamoto et al., *PNAS*, 2001, 98 (15) : 8554-8559.
- (3)Kathleen Sakamoto et al., *Molecular & Cellular Proteomics*, 2003, 2 (12) : 1350-1358.
- (4)John Schneekloth et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126 : 3748-3754.
- (5)Ashley Schneekloth et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18 (22) : 5904-5908.

- (6) Dennis Buckley et al., J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 : 4465-4468.
- (7) 2015年3月30日付日本経済新聞記事「富士フィルム、米iPSベンチャー買収 370億円で」
- (8) 2020年3月特許庁「令和元年度バイオベンチャー企業出願動向調査報告書」、5-2：バイオベンチャーがとるべき特許戦略 製法特許に関する考察 (p31)
- (9) 2016年3月17日みずほ銀行産業調査部「我が国における再生医療産業の育成に向けて～日本を牽引する次世代産業とするために～」
- (10) 2018年1月19日付プレスリリース、国立研究開発法人国立がん研究センター HP https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/0119/index.html (2022年8月12日閲覧)
- (12) 経済情報に関するデータベース SPEEDA (<https://jp.ub-speeda.com/>) に掲載された情報に基づく。
- (13) メソブラスト社 2020年11月20日付けプレスリリース (<https://investorsmedia.mesoblast.com/static-files/5d4db631-9022-45ab-ad74-8db453368e5d>)
- (14) Catherine Shaffer, Nature Biotechnology, 2022, 40 (4), 445.
- (15) 研究コミュニティへの配付のための Addgene 社の Feng Zhang 博士による研究用ツールのページ (https://www.addgene.org/Feng_Zhang/)

(原稿受領 2022.4.25)

