

EPCの「量 Quantity」と「質 Quality」を判定するアッセイの開発

1. Number: 数
2. Immaturity: 未分化度
3. Function: 細胞機能

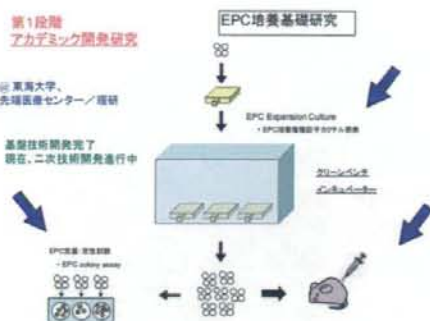
EPCの「量 Quantity」と「質 Quality」を確保する培養システムの開発

1. Expand Number: 数を増やす
2. Keeping Immaturity: 未分化度を保つ
3. Preventing Function Loss (Senescence): 細胞機能低下(細胞老化)を防ぐ

第1段階  
アカデミック開発研究

◎ 東海大学、  
先端医療センター/ 理研

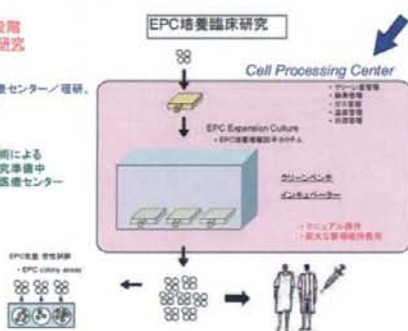
基礎技術開発完了  
現在、二次技術開発進行中



第2段階  
臨床研究

◎ 先端医療センター/ 理研、  
東海大学、

高度技術による  
臨床研究準備中  
◎ 先端医療センター



Acknowledgement

神戸先端医療センター/  
理化学研究所・幹細胞医療  
応用研究

神戸大学医科内科  
高橋 浩  
松本 健  
田中 浩  
尾花 浩  
尾花 浩  
尾花 浩



東海大学・再生医療科学

St. Elizabeth's Medical Center, Boston



Aggrey M. Auer (1949-2001)  
Douglas F. Loomis

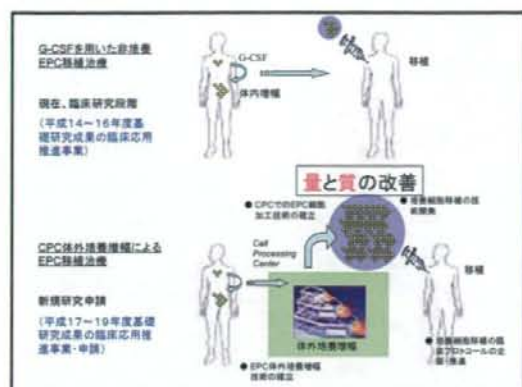


医療サイドから望む、再生医療産業

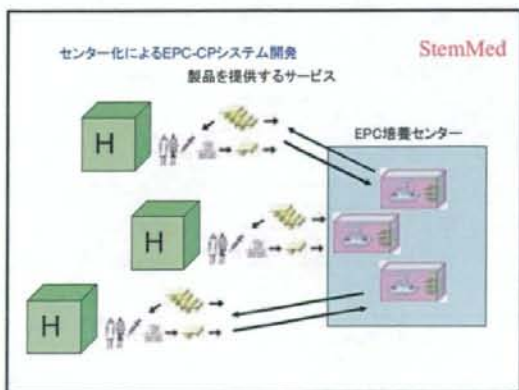
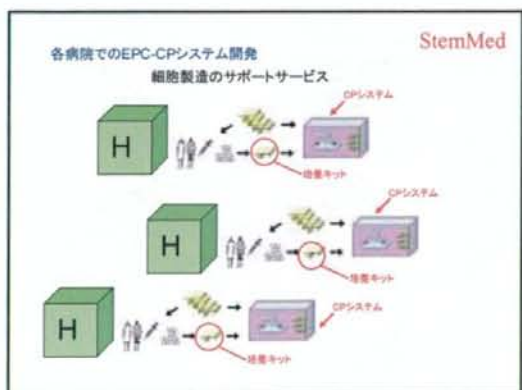
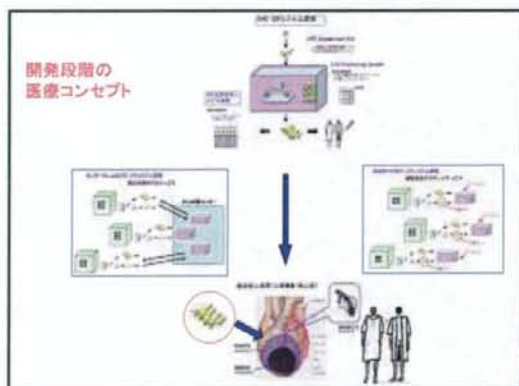
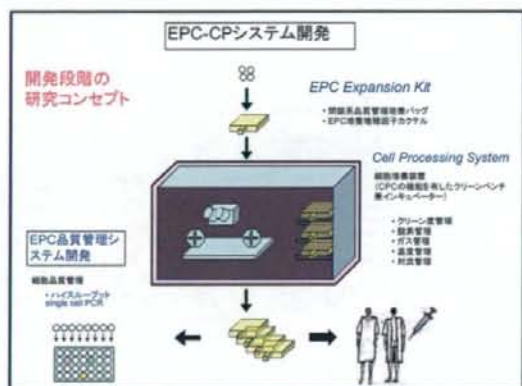
1. 細胞治療  
自家細胞  
他家細胞
2. 組織治療  
自家組織  
他家組織
3. 臓器治療  
自家組織  
他家組織

StemMed事業展開概要

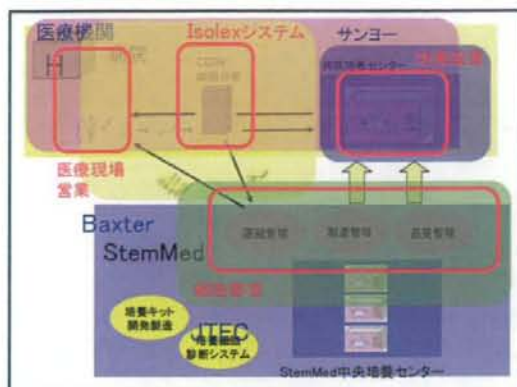
- 2 事業コンセプト
- 3 ビジネスモデル
- 4 技術概要
- 5 知的財産戦略



## 2. 事業コンセプト



### 3. ビジネスモデル



### 4. 研究技術概要

#### 研究開発

##### ① EPC培養開発

- 基本培養の効率確認
  - 50基本培養でのEPC数・質の判定
  - 2007年で終了
  - 難原病EPCの機能改善
  - 高幹EPCの機能改善
- 基本培養による細胞層検討
  - 末梢血(GCSF投与)、骨髄、脾等血それぞれのCD34細胞での培養効率の比較
  - 2007年終了
- 基本培養から改善培養への検討
  - 5G+候補factorによる培養比較
  - 必須factor、不必要factorの確認
  - 2008年後半までに結果集積と新特許出願

##### ② 培養EPC品質評価システム開発

- EPC colony assay 開発
  - 固有技術(神戸・東海特許)
  - 興味を示す会社はある(研究用)
- Single cell PCR測定開発
  - 2008年度に基本技術の確立
  - 2008年度基本データ集積
  - 2009年度培養EPC判定システムの開発
  - 2009年からClevelandとの共同研究?

##### ③ 培養EPC治療開発研究

	京都EPC	培養EPC	高幹細胞
1. 下肢虚血性疾患	◎◎	○	神戸
2. 心筋梗塞	◎	○	Cleveland
3. 難原病性難治性潰瘍	◎◎	○	東海・神戸
4. 骨折モデル	◎	△	神戸
5. 骨髄壊死	◎	○	—
6. 穿髄潰瘍	◎	○	広島
7. 骨髄閉塞	○	○	—
8. 慢性肝炎	○	△	久留米
9. 脳梗塞	○	—	—
10. アルツハイマー	△	—	—

##### EPC-CPシステム治療によるターゲット疾患

- 末梢血管障害(閉塞性動脈硬化症・パーズー病)
  - CD04移植: 兵庫医療センター17例
  - CD04移植: 東海大学5例
  - EPC-CP治療: 兵庫医療センター—臨床研究(計画中)
- 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)
  - CD04移植: 兵庫医療センター—臨床研究(計画中)
  - CD04移植: St. Elizabeth's Medical Center 24例
  - CD04移植: 多施設臨床治験(100例以上)(Baxter)
- 難治性骨節
  - CD04移植: 兵庫医療センター→神戸大学—臨床研究(年内開始予定)
- 難原病性難治性潰瘍
  - CD04移植: 東海大学4例
  - EPC-CP治療: 兵庫医療センター—臨床研究(計画中)
- 臨床研究準備段階
  - A 脳梗塞
  - B 肝硬変
  - C 骨髄壊死
  - D 骨髄閉塞
  - E アルツハイマー

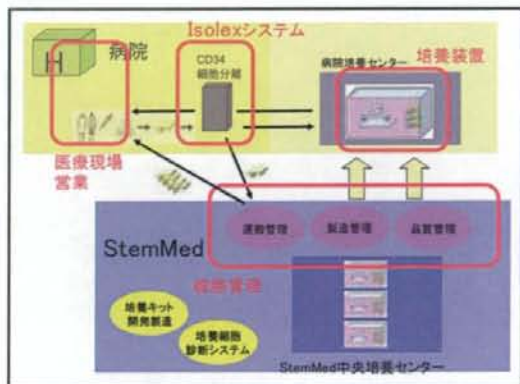
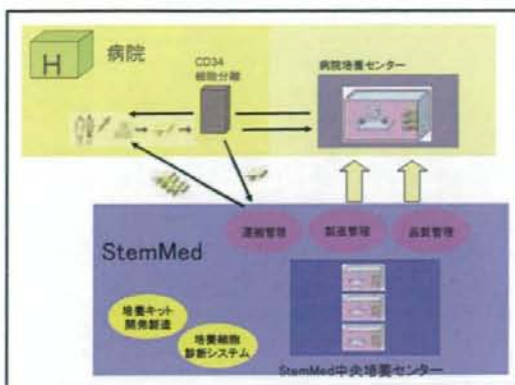
## 5. 知的財産戦略

保有知財

1. EPC基本培養法
2. EPCコロニーアッセイ

知財計画

1. EPC改善培養法
2. 細胞評価法 single cell PCR







### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～医薬関連発明の表現に関する日米欧比較①～

(例)「物質Aからなる医薬品」が知られている場合において、新たな効果として副作用効果を見出す

**日・欧**  
既に知られている物質を医薬用途で特定することで、「物」の発明として保護される(新規性が認められる)。一方、「方法」の発明としては特許対象外で保護されない。

有効成分Aを含む錠剤  
特許可能

有効成分Aの医薬用途を含む錠剤の治癒方法  
特許対象外

**米国**  
既に知られている物質を医薬用途で特定しても、物質としては同一であると判断され、新規性が認められず、物の発明としては保護されない。その代わりに「方法」の発明として保護される。

有効成分Aを含む錠剤  
新規性なしと判断

有効成分Aの医薬用途を含む錠剤の治癒方法  
特許可能

10

### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～医薬関連発明の表現に関する日米欧比較②～

具体的発明に類した特許可能な表現の例

	日本・欧州	米国
<b>新規適用疾病</b>	既存物質Aについて、降圧効果の属性を見出した場合 (「物」の用途発明)	有効成分Aを投与する高血圧の治癒方法 (「方法」の発明)
<b>新規剤型</b>	錠剤を速り薬にすることで顕著な効果を見出した場合 (剤型を特定した医薬)	有効成分Aを含む疾患Zの治癒方法 (「方法」の発明)
<b>併用</b>	複数の医薬の併用により顕著な効果を見出した場合 (組み合わせ医薬)	有効成分Cと有効成分Dを投与する疾患Wの治癒方法 (「方法」の発明)

11

### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～医療関連発明の取扱いに関する日米欧比較③～

人間を治療する方法	医薬品製法の発明方法	医療材料・医薬品の製造方法	医療装置	医薬品	医薬品製造装置
① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法	① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法	① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法	① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法	① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法	① 診断方法 ② 治療方法 ③ 検査方法 ④ 予防方法 ⑤ 診断方法 ⑥ 治療方法 ⑦ 検査方法 ⑧ 予防方法 ⑨ 診断方法 ⑩ 治療方法 ⑪ 検査方法 ⑫ 予防方法

① JP ② EP ③ US

12

### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～欧州特許庁拡大審判部での審理～

出願番号: 94200847.8  
(発明の内容): 1日1回、種膜前に投与することによる装置実効性の改善による副作用の低減、効果性薬物を製造するための、ニコチン酸の使用。  
(従来技術との相違点) 種膜前に一回投与する点が唯一の相違点

○欧州特許庁審判部の判断  
投与の仕方(投与間隔等)を従来技術との相違点として評価せず「新規性なし」として拒絶。

○欧州特許庁審判部の判断(2008年4月22日 事件番号 T1318/04)  
投与間隔等の投与方法のみが従来技術との相違点である場合に、医薬用途発明としての新規性を認めらるべきか否かの点について、拡大審判部に付託。(拡大審判部で審理中、事件番号G2/08)

13

### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～米国・医師の免責規定の導入経緯～

○1950年頃まで 医療方法を特許対象とし、  
○1950年頃から 医療方法を特許対象とする。

○1993年  
パリン(Palin)事件→法改正の契機となった事件  
(自内臓手術方法に関する特許で、医師が医師を訴えた。)

○1994年  
米国医師会(AMA)年次総会  
(医療方法の特許化に反対)  
AMA等が支援する議員から、医療方法特許の取扱いに関する法案を提出

米国特許法第287条第6項(1)(2) (1996年成立)

(1) 医師が「患者」に適用する医療方法を行使した場合は、禁止請求、損害賠償請求等、の請求は、他の医師又は当該患者の行為に相当する者(医師会)に対してのみ行われ、  
(2) 「医療行為」とは、身体に対する医療行為は外科的処置を指すことを意味し、  
(3) 患者、製造物または組成物に関する特許の発明、  
(4) 特許権の行使に関する特許の発明、  
(5) ノイスタック/35 USC 101の適用、  
を含まない。(1)(2)は2013年

14

### Ⅱ. 各国の特許制度の概要～欧州特許条約の改正(医療方法発明の扱い)～

(改正前)「医療方法発明は産業上利用することができる発明」に該当しないと規定

条約改正前  
○医療方法(手術・治療方法、診断方法)は「産業上利用することができる発明」とはみなされずと法律で規制(欧州特許条約(EPC)62条(4))。  
(趣旨)  
社会倫理(socio-ethical)及び公衆の健康(public health)の観点から、医師によるプロフェSSIONナルな技能の行使が、特許により制限されてはならない。

(改正後)「医療方法発明を不特許事由として規定

条約改正後(2000年改正条約:2007年12月発効)  
○医療方法については、条約改正前と同様、特許保護の対象としない。  
TRIPS協定の整合性から、医療方法は「産業上利用することができる発明とはみなさない」という法的規制の規定を、公衆の健康の観点から、「特許対象から除外する」という規定に改めた。  
(EPC33条(a)(不特許事由)に付与)

15

II. 各国の特許制度の差違～欧州特許条約の改正(医薬用途発明の扱い)～

(改正前) 第2医薬用途発明を特種な表現形式で保護

条約改正前  
 ○第2医薬用途発明<sup>(1)</sup>を「スイス-タイプ-クレーム<sup>(2)</sup>」と呼ばれる特殊な表現形式で保護(制度上、第2医薬用途発明を「物」の発明として保護することができなかった)。

(1) 第1医薬用途発明: 物質の用途に付する発明を目的と発明したことに基づく発明。  
 第2医薬用途発明: 薬と薬品は同様の効果に対する動物の発明に関する発明。  
 (2) スイス-タイプ-クレーム  
 "Use of a substance or composition B for the manufacture of a medicament for therapeutic application" (Bの医薬用途発明のための物質Bの用途)とする特許請求形式。

(改正後) 第2医薬用途発明を「物」の発明として保護

条約改正後(2007年12月発効)  
 ○欧州特許は、日本型を採用し、第2医薬用途発明を「物」の発明として保護が可能になった。

(参考) EPC53条(1)は、  
 発明は、当該発明、その態様、その方法における特定の使用のための特定の発明物の特許権を付与しない。ただし、その発明が特許に値しない場合を除く。

【EPC 53条】

欧州特許は以下のものに付与されない

- (a) その公表又は利用が公の秩序または道徳に反する発明。ただし、利用はそれが締約国の一部又は全部の法律または規則により禁止されるというだけでは公の秩序または道徳に反するとはみなされない。

【EPO審査便覧C部3.3.1】

- この規定の目的は、暴動もしくは公衆の騒乱を誘発するおそれのある、又は犯罪もしくは概して犯罪的行動に至る発明を特許保護の対象から排除することにある。この規定は稀で極端な場合にのみ援用される可能性がある。本規定を適用する公正な基準は、特許付与には想像も及ばない程度まで一般公衆がその発明を嫌悪すべきものとみなす可能性があるかを考慮することである。これに該当することが明らかであれば、第53条(a)の規定によって拒絶理由を提起すべきであり、そうでなければ提起すべきではない。

EUバイオ指令(98/44/EC)

- 1998年に発効
- 1999年 欧州特許条約施行規則を改定23eを新設

【EPC規則23e】  
(EUバイオ指令第5条に対応)

- (1) 遺伝子の全長配列又は部分配列を含めて、様々な形成や発生の過程における人体および人体の構成要素の1つの単なる発見は特許可能な発明ではない。

【EUバイオ指令前文(16)】

- 特許法は人間の尊厳やインテグリティを守るという基本的な考え方を尊敬するように適用されなければならない。
- Whereas patent law must be applied so as to respect the fundamental principles safeguarding the dignity and integrity of the person; whereas it is important to assert the principle that the human body, at any stage in its formation or development, including germ cells, and the simple discovery of one of its elements or one of its products



### 【EPC規則23c】

(EUバイオ指令第3条に対応)

生物発明において、次の場合に関するものは特許可能である。

- (a)たとえ自然に以前発生したものであっても、自然環境から単離された又は技術的方法により生産された生物材料。

### 【EPC規則23d】

(EUバイオ指令第6条に対応)

53条(a)に基づき、特に、次にに関する生物発明について欧州特許は付与されない。

- (a)ヒトをクローニングする方法
- (b)ヒトの生殖細胞系列の遺伝的同一性を変更する方法
- (c)工業又は商業目的でのヒト胚の使用
- (d)動物の遺伝的同一性を変更する方法であって、ヒト又は動物に実質的な医学的利益を与えることなく苦しませるおそれのあるもの、及びその方法の結果としての動物

### 【EUバイオ指令前文38】

- この指令には各国裁判所や特許庁に公序良俗の解釈に一般的なガイドラインを与えるために特許性が排除される発明のリストが含まれている。このリストは明らかに網羅的ではなく、人間の全能性細胞や生殖細胞を用いてキメラ動物を作成する方法のような人間の尊厳を害する使用も特許性から明らかに排除される。

### 【EPO審査便覧 C部3.3.3b生物発明】

生物発明の分野では、特許可能性が排除される発明のリストが規則23dに列挙されている。このリストは例示的かつ非制限的なものであり、この技術分野における「公の秩序」及び「道徳」の概念を構築するためのものとして解釈される。

- (a)ヒトをクローニングする方法  
この方法には、胚の分割技術を含み、生死を問わず、他の人類と同一の核遺伝子情報を持つ人類を創造するように設計されたいずれかの方法と定義される。(EUバイオ指令前文41)
- (b)ヒトの生殖細胞系列の遺伝的同一性を変更する方法

(c)工業又は商業目的でのヒト胚の使用

この除外規定は、人類の胚に適用され、胚のための有益である、治療又は診断目的の発明には影響を及ぼさない。(EUバイオ指令前文42)

- (d)動物の遺伝的同一性を変更する方法であって、ヒト又は動物に実質的な医学的利益を与えることなく苦しませるおそれのあるもの、及びその方法の結果としての動物  
この除外規定のリストは国内裁判所や特許庁が公序良俗を解釈する際の一般的なガイドラインを与える。このリストが網羅的であると推定することは明らかに否定される。人間の尊厳を害する方法、例えば生殖細胞又は全能細胞からキメラを形成する方法も、明らかに特許性から排除される(27)。

EP770125 (1996年1月19日出願)

- 当初明細書には、特許請求されたヒトES細胞は、胚の一部の組織を破壊する方法のみによって作製できることが記載されている。このように工業的に利用可能な製品を製造するために、最初の材料としてヒト胚を使用している以上、工業目的でヒト胚を使用するものであることに相違ない。

EP770125

- このようにヒト胚の使用が、特許請求された発明にとって欠くことのできない事項になっている以上、EPC規則23d(c)が適用される。さらに、EPC規則23dは特許請求された発明のみならず、明細書に記載された全ての発明にも適用されることを付記する。

## T1374/04 審判部

- 法律問題を拡大審判廷に付す(2005年11月)

31

## G02/06 拡大審判廷 (2008年11月25日審決)

- 出願後の規則が適応されるのか
- 適応されたとして、胚の破壊を含まないクレームにまで、適応されるのか。
- 53aの公序良俗規定がそのようなクレームを禁止しているのか。
- ヒト胚を破壊しないで、同一物が得られるのであれば。

32

## G2/06 審決において提示された4つの質問及びそれらに対する拡大審判部の判断

1. 欧州特許条約第23d 規則(c)(現:第28 規則(c), 工業又は商業目的でのヒト胚使用の禁止)は, 当該規則の発効前になされた出願にも適用されるか。  
(注:本願出願年は1995年。他方, EU バイオ指令は1998年に成立し, これを受けて1999年にEPC第23d 規則(c)が新設された。現EPC第28 規則(c)では内容的変更は無い。)

【判断】改正規則発効前に出願された案件を含む全ての係属中の出願に適用される。経過措置が設けられなかった以上, このように解するべき。

## G2/06 審決において提示された4つの質問及びそれらに対する拡大審判部の判断

2. もし問1の答えがyesである場合, ヒト胚の破壊が不可避である方法によって調製されたヒトES細胞組織のクレームは, たとえその方法がクレームの一部を構成していない場合でも拒絶されるか。

【判断】拒絶される。EC バイオ指令及びEPCで規定する不特許事由は, 「発明」を対象としているのであって, クレームに限定してはいない。特許性の判断に際し着目すべきは, 出願全体における技術であって, クレームの文言ではない。

## G2/06 審決において提示された4つの質問及びそれらに対する拡大審判部の判断

3. もし問1又は問2の答えがnoの場合, EPC第53条(a)(=公序良俗に反する発明への特許付与禁止)によって上記クレームを拒絶できるか。

【判断】(問1及び2はいずれもyesなので, 回答無し。)

## G2/06 審決において提示された4つの質問及びそれらに対する拡大審判部の判断

4. ヒト胚の破壊を不可避である方法を使うことなくヒトES細胞組織を得ることが, 本願出願日以降に可能となった場合, これは問2及び問3の答えに影響するか。

【判断】影響しない。出願日以降に公衆に利用可能となった技術の進展は考慮されるべきではない。不十分な開示が治癒できないのと同様。もし考慮などすれば法的不安定性が生じる。





### 再生医療製品の年度別希少疾病薬指定状況

13



### 希少疾病薬指定:再生医療対遺伝子治療の割合

14



### 希少疾病薬指定製品の承認取得状況

15

	全希少疾病薬指定製品			再生医療、遺伝子治療		
	FDA	EU	JP	FDA	EU	JP
制度開始年	1983年	2000年	1992年	FDA	EU	JP
指定品目数	1,951	938	217	60	28	1
承認品目数	335	47	142	0	0	0
承認率	17.1%	8.7%	65.4%	0.0%	0.0%	0.0%

再生医療製品の希少疾病薬指定は増加傾向にあり、全体に占める割合は、以下のとおりである。日本は1製品(アルプラス社)のみであり、明らかに少ない。

US: 約3% (過去5年間で24.6%)

EU: 約5.4%

JP: 約0.5%

- 希少疾病薬の制度適用に違いが認められる(制度開始年、承認率等)。
- 北米と欧州で指定を受けている再生医療関連製品は、大部分が異なる。
- 再生医療関連の指定製品で、これまでに承認を受けた製品は一つもない(→製品開発に難渋している、あるいはまだ単に特許の問題か)。

### まとめ

16

- 臨床開発製品数、審査環境、希少疾病薬指定の観点から、日米欧の再生医療製品の開発状況の実態を検討した。
- 調査した全項目において、日本は「遅れている」傾向が強く示唆された。
- 同様の状況は、遺伝子補換入製品、抗体医薬の分野で、過去に起きている(海外先行、日本後追い型)、なぜ同じ通ちが繰り返されるかの検証が必要。
- 海外では、審査基準が厳格化の方向に向かっているが、日本の産学からは、反対に緩和要請が強い。
- 「遅れ」の原因は多岐に渡っており、多角的な対応が求められる。