

参考文献

松山晃文 2008 : 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の概要」 日本臨牀, 66(5) : 843-849.

松山晃文 2008 : 再生医療と橋渡し研究とその課題 BIO Clinica. 23: 32-36.

厚生労働省 : 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号; 平成 21 年 4 月 1 日より施行).

(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>)

厚生労働省 : 遺伝子治療の関する指針. (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)

(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>)

厚生労働省 : ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針. (平成 18 年厚生労働省告示第 425 号).

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>)

厚生労働省 : 平成 12 年 10 月 16 日付け医薬発第 1314 号通知別添 1

(www.nihs.go.jp/mhlw/touchi/2000/001226-1314/001226-1314.html)

厚生労働省 : 平成 20 年 2 月 8 日薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知

(www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/2003I200208000.pdf)

厚生労働省 : 平成 20 年 9 月 12 日薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知

(www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/2003I200912000.pdf)

厚生労働省 : 平成 21 年 3 月 31 日付け医政発 0331021 号厚生労働省医政局長通知

(www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html)

再生医療関連特許と iPS 細胞

竹田英樹 (勸先端医療振興財団専門役)

壬生優子 (勸先端医療振興財団・弁理士)

Regenerative Medical Patent and induced Pluripotent Stem Cell

Hideki Takeda

Director, Foundation for Biomedical Research and Innovation

Yuko Mibu

Patent Attorney, Foundation for Biomedical Research and Innovation

再生医療の実現を大きく前進させると期待される画期的な発明である iPS 細胞の樹立が、京都大学山中らによってなされた。このような先端医療に関する発明を、適切に特許保護することは、研究開発や実用化を促進することとなる。本稿では医療関連特許の特許保護の現状について論じた後、iPS 細胞についての研究の現状および現在唯一公開されている京都大学の特許出願について紹介する。

■キーワード iPS 細胞, 再生医療特許, 医療行為, 特許保護対象, 特許性

1. はじめに

2008年11月、京都大学の山中らのグループ、Wisconsin 大学 Thomson らのグループがヒト iPS 細胞の樹立の論文を発表した。iPS 細胞は、ES 細胞と同等の分化能を有しながら、自家体細胞から作成できることから拒絶免疫を受けない上、倫理的な問題も少ない。さらに、iPS 細胞は、ES 細胞を用いて得られた分化等のこれまでの研究成果を利用できることから、iPS 細胞を用いた細胞治療・再生医療への応用に期待が高まっている。また、iPS 細胞は、遺伝的多様性を有する iPS 細胞ライブラリーを作成するのがきわめて容易であるという点から、医薬の開発において遺伝的多様性に起因する薬効・副作用についてスクリーニングできるばかりでなく、遺伝的影響の大きい疾患の患者の体細胞から iPS 細胞を作成・分化することにより、疾患のメカニズムなどの研究を行うことができる利点も持っている。

この画期的な日本初の技術をさらに推進するために、総合科学技術会議 iPS 細胞研究 WG で検討を行い第一次とりまとめが発表されている¹⁾。また、知的財産推進計画 2008 では、「iPS 細胞関連技術を含

む先端医療分野における保護の在り方を検討する」としている²⁾。

そこで、本稿では、医療関連特許の特許保護の現状について論じた後、iPS 細胞についての研究の現状および現在唯一公開されている京都大学の特許出願³⁾について紹介する。

2. 医療関連技術の特許保護

再生医療をはじめとする先端医療技術は技術革新の進展が著しく、知的財産制度が、技術開発や新市場の創生さらにはその国の産業競争力に大きな影響力を有している。先端医療がビジネスとして成立し、患者があたりまえに先進医療を享受するためには、医療関連行為の産業政策としての特許保護が1つのキーを握っている。現行の日米欧の特許制度において、医療行為そのものを特許保護対象としているのは米国のみである。基礎研究に膨大なコストを有する先端医療分野で、知的財産を適正に保護することは、研究開発推進の大きな原動力となる。一方、医療技術そのものの特許保護が過度になる場合、倫理的・社会経済的に問題となる可能性がある。

以下に、日米欧における医療関連行為の特許保護の現状を述べた後、日本における医療関連行為の保護に関する最近の検討状況を示す。また、iPS細胞に関する仮想クレームで再生医療関連クレームの特許保護に関して論じる。

2.1. 日米欧における医療関連行為の特許保護の現状

日本では、医療行為である「人間を手術、治療又は診断する方法」は、特許法第29条における「産業上利用することができる発明」に該当しないと解釈され、特許保護対象ではない。一方、既知物質の新規用途に関しては、例えば「有効成分Aを含む医薬を投与することからなる癌の治療方法」の様に治療方法で表さず、「有効成分Aを含む抗癌剤」のように、物の形で表現することにより、特許保護対象となる。

米国特許法では、特許保護対象 (subject matter) から、医療行為を除く旨の規定はなく、化合物や細胞を用いた治療法や手術方法まで数多くの医療方法特許が成立している。また、米国特許法には医師の免責規定 (287条c項) があり、医療方法について特許保護されても、一般的には医師に対しては権利行使できない⁴。

欧州では、EPC53条(c)の規定により、手術又は治療による人間又は動物の処置方法及び人体又は動物になされる診断方法は特許保護対象でない。動物に対する処置方法も特許保護対象でないところが日本とは異なる⁵。また、ES細胞については、EPC53条(a)の規定および施行規則28条(c)の規定により「工業目的又は商業目的でヒトの胚を使用すること」にあたりと広く解釈され、公序良俗に反し、特許保護対象でない⁶とされている。

2.2. 日本における医療関連行為に関する特許制度の検討状況

2002年の「知的財産戦略大綱」では、知的財産の保護の強化として新分野等における知的財産保護を求めた⁷。その1つとして「再生医療、遺伝子治療関連技術の特許法における取扱いの明確化」を挙げ、皮膚の培養方法、細胞処理方法等の新技術開発の発明をさらに促進するために、2002年度中に法

改正および審査基準改訂の必要性を検討し結論を得るとされた。産業構造審議会知的財産制作部会特許制度小委員会では、医療行為ワーキンググループが設置され、2003年6月には報告書「医療関連行為に関する特許法上の取扱いについて」が提出された⁸。その結果2003年8月には審査基準が改定され、「遺伝子組換え製剤などの医薬品及び培養皮膚シート等の医療材料を製造するための方法は、同一人に戻すことを前提としている場合であっても特許の対象とする」ことが示された⁹。

さらに、知的財産本部は、2003年の「知的財産の創造、保護及び活用に関する推進計画」の中で、「患者と医師の信頼関係の下で等しく行われるべき医行為等に悪影響を及ぼさないよう十分配慮しつつ、患者がより先進的な医療を受けられるなど、国民の保健医療水準の向上に資する有用で安全な医療技術の進歩を促進する観点から、医療関連行為の特許法上の取扱いについて幅広く検討するための場を設け、2004年度中の早い時期に結論を得る」と述べている。それを受けて2004年11月に「医療関連行為の特許保護の在り方について」がとりまとめられたが、医師の行為に係る技術については、「医療」の特質にかんがみ慎重な配慮が必要であることから、検討の対象から除外することとされた¹⁰。しかし、複数の医薬の組合せや投与間隔・投与量の変更のような「医薬の製造・販売のために医薬の新しい効能・効果を発現させる方法」の技術について、物の特許による保護の拡大の可能性を、他分野の例や医薬における特許例などを参考に権利の効力の問題にも配慮しつつ可能な限り追求し、それを審査基準等に明確化することにより、物の特許として保護すべきであるとした。2005年4月の審査基準の改定では、「医薬発明」の審査基準を追加し、その事例において、以下のようなクレームも特許保護対象であるとしている¹¹。

3-1 特定の属性を有する一の化合物又は化合物群に特徴を有する医薬

〔事例1〕有効成分の組合せにより顕著な効果が奏されるもの特許請求の範囲

〔請求項1〕化合物Aと化合物Bとを組み合わせて

なる癌治療薬。

【請求項2】 癌治療薬が配合剤であることを特徴とする、請求項1に記載の癌治療薬。

【請求項3】 癌治療薬が化合物Aを含有してなる薬剤と化合物Bを含有してなる薬剤とからなるキットであることを特徴とする、請求項1に記載の癌治療薬。

【請求項4】 化合物Aが静脈及び皮下からなる群より選択される投与経路により、化合物Bが経口による投与経路により、毎日又は毎週3回の割合で、それぞれ10～50 mg/kg、1～30 mg/kgの量にて投与されることを特徴とする、請求項1に記載の癌治療薬。

2007年11月には、知的財産戦略本部・知的財産による競争力強化専門調査会による「知財フロンティアの開拓に向けて」（分野別知財戦略）が発表された¹²。ライフサイエンス分野は基礎研究に膨大なコストを要しリスクも大きい一方で、完成した技術の模倣が比較的容易な分野であり、知的財産権による保護、活用がイノベーションの促進に大きな役割を果たしているが、同時に医療などの公共性の高い分野で用いられることも多く、バランスの上に立って、保護対象、保護期間、保護の態様などの面において最適の制度が選択される必要性が特に高いと報告されている。

2008年6月に公表された「知的財産推進計画2008」では再度先端医療分野の特許保護のあり方を検討し、早急に結論を得ることとしており、iPS細胞関連発明を含む再生医療技術の保護・強化に向けた体制の見直しが検討されている¹³。

2.3. iPS細胞関連発明の特許保護対象適格性

再生医療関連特許として、以下のような誘導多能性幹細胞（iPS細胞）に関する発明として以下のようなクレームを想定し、その特許保護対象適格性および記載要件について論じる。

【請求項1】 哺乳動物体細胞から誘導したiPS細胞。

【請求項2】 哺乳動物体細胞に、核初期化遺伝子Xを導入することからなるiPS細胞の製造方法。

【請求項3】 請求項2の製造方法により得られた哺乳動物iPS細胞。

【請求項4】 請求項3のiPS細胞をY蛋白質を含む培地で培養することからなるインスリンの産生能を有するβ細胞の製造方法。

【請求項5】 請求項4の製造方法により得られたβ細胞。

【請求項6】 請求項5記載のβ細胞を哺乳動物に投与することからなる糖尿病の治療方法。

【請求項7】 請求項5記載のβ細胞を含む糖尿病治療剤。

【請求項8】 糖尿病治療剤の製造のための請求項5記載のβ細胞の使用。

【請求項9】 化合物Aを哺乳動物に投与し、（該哺乳動物の組織CにDの形成を確認した後、）その3から5日後に請求項5記載のβ細胞を投与することからなる糖尿病の治療方法。

【請求項10】 化合物Aを哺乳動物に投与し、（該哺乳動物の組織CにDの形成を確認した後、）その3から5日後に請求項5記載のβ細胞を投与するための、化合物Aと請求項5記載のβ細胞を組み合わせる糖尿病治療剤。

体内から取り出されたヒト細胞、例えばある特定の表面抗原を発現している細胞集団のように自然界で存在する形態と異なる形で取り出された細胞や、遺伝子導入などで新規に創出された細胞は、「産業上利用できる発明」であり、物の発明として特許保護対象である。従って、請求項1、3および5のiPS細胞やiPS細胞から製造された細胞は、特許保護対象であると考えられる¹⁴。

また、欧州においてもヒト胚を使用することなく、作成することができることからEPC53(a)の公序良俗違反となることはないと考えられる。

請求項2および請求項4で表される方法は、平成15年8月の審査基準改定により、特許保護対象であることが明確化された。つまり、従来、他家移植を前提としている場合は特許保護対象であったが、自家移植を前提としている場合は特許保護対象でなかった。本改定により、「採取したものを採取した者と同一人に治療のために戻すことを前提にして、採

取したものを処理する方法」は、産業政策上保護が必要であることから「産業上利用できる発明」であり、特許保護対象であることを明確化した。

請求項6は、糖尿病の治療方法をクレームしている。対象がヒトを含む場合、治療方法は、いわゆる「人間を手術、治療又は診断する方法」の1つであるため、特許法第29条における「産業上利用することができる発明」に該当しない。従って請求項6は特許保護対象ではないが、日本においては請求項7の様に用途クレームとして「～治療剤」とすることで、物の発明として特許保護が可能である。また、請求項8のように、スイスタイプクレームとすることもできる。さらに、「ヒトを除く」ことを、明確にすることにより方法クレームでも特許保護対象となる。

米国では、「治療方法」、「治療剤」のどちらのクレームも特許保護対象ではあるけれども、例えば「化合物Aを含むB疾患治療剤」を考えた場合、物質クレームとして新規性が問われる。つまり、「化合物Aを含む治療剤」は他の医療用途で公知であれば、新規用途であるB疾患治療用途であっても新規性なしと判断される。日本のように新規用途であれば新規性ありと判断されるのとは、全く異なる考え方である。

欧州では、これら治療方法に関するクレームのうち、日本同様、請求項7および請求項8が特許保護対象であるが、請求項7の「治療剤」クレームに関しては、米国と同様の考えかたのもと、他の医療用途で公知であれば新規性がないと判断されてきた。しかし、2007年12月13日に発効されたEPC2000により、「治療剤」クレームも、日本のように用途により新規性が判断されることとなった。

請求項9も糖尿病の治療方法をクレームしている。請求項6と異なるところは、2剤併用であること、さらに化合物Aを投与後、一定期間経過後、請求項5のβ細胞を投与する方法であること、である。複数の医薬の組合せや投与間隔・投与量の変更のような「医薬の製造・販売のために医薬の新しい効能・効果を発現させる方法」は、請求項10のような物のクレームにすることにより、上記で述べたように特許保護対象である。しかし、括弧書きのよ

うに「該哺乳動物の組織CにDの形成を確認した後」といった、人体に直接作用する工程が入る場合は、特許保護対象でないと判断される可能性が高いであろう。

3. iPS 特許出願と論文発表

2006年8月、山中らは初期化因子として、Oct3/4, Sox2, c-MycおよびKlf4の4因子をレトロウイルスでマウス繊維芽細胞に導入することにより、マウスiPS細胞の樹立したことをCell誌に発表した(表の文献No.2)。山中らの成果に基づき京都大学は、本技術の特許取得するために、2005年12月に基礎出願(文献No.1)、2006年に12月に国際出願を行っている(文献No.3)。京都大学の特許出願は2007年6月には公開され、ここで始めてヒトiPS細胞の樹立が詳細に公開されることとなった。本出願には、ヒト体細胞として繊維芽細胞の他、マウスの胃や肝細胞を用いた実施例まで記載されており、将来発表される論文の内容まで、含んだものである。本特許の公開に前後してMITのJaenischらによるマウスiPS細胞樹立の論文が公開された(文献No.5, 6, 7)。

2007年11月20日には、山中らによるヒトiPS細胞の樹立がCell誌に発表された(文献No.8)。同時に、ウィスコンシン大学のThomsonらが、山中らと異なる組合せであるOct3/4, Sox2, NanogおよびLin28の4因子をレンチウイルスでヒト繊維芽細胞に導入することにより、ヒトiPS細胞を樹立したことをScience誌に発表した(文献No.9)。この後、山中らは、初期化因子の4つの遺伝子のうちc-Mycが必要ないこと(文献No.10)を、Bayer薬品もヒトiPS細胞の樹立(文献No.11)を、Jaenischらは、鎌形赤血球モデルマウスの治療(文献No.12)やドーパミン産生細胞への分化(文献No.18)など、続々とiPS細胞研究の成果が公表されている。一方、iPS細胞を用いた医薬品スクリーニングベンチャー企業iZumibio社¹⁵は、世界的中からiPS細胞の特許のライセンスを得ているという。

特許出願については、現在(2008年7月3日)まで公開されたのは京都大学の1件のみである。そこ

で、京都大学出願について、その成立性や後願排除力について検討を行った。

3.1. 京都大学iPS特許出願の検討

京都大学は2005年12月13日にマウスiPS細胞の樹立の研究成果に基づき基礎出願を行い、2006年12月6日にヒトiPS細胞等の実施例を追加したPCT出願を行った。この間、山中らはマウスiPS細胞樹立の論文発表を行っている（文献No.2）。基礎出願の実施例には、マウス繊維芽細胞を用いた実施例しかないが、発明の詳細な説明はマウスに限定したものではない。山中らは、本出願前にES細胞特異的遺伝子出願（WO2002/097090）および核初期化物質のスクリーニング方法の出願（WO2005/080598）を行った。これらの出願はiPS基礎出願の前に公開されていた。

3.2. 特許性の検討

国際調査機関の見解書では、上記WO2005/080598に記載の核初期化物質のスクリーニング方法を用いて、核初期化因子を得ることは容易であるとし、進歩性を有しないとされている（以下に抜粋）。

（見解書より抜粋）

文献1には、ECAT3遺伝子に β geo遺伝子をホモでノックインしたノックインマウスの体細胞を単離し、ES細胞の培養条件下でG418による選択培養を行い、被験物質を接触させて選択培地中での生存細胞の有無を調べることにより核初期化因子及びES細胞の分化能維持・増殖因子をスクリーニングする方法が記載されている（特に36-37頁、例2等参照）。また、上記因子探索のソースとしてES細胞cDNAライブラリーを採用し、ES細胞由来の核初期化因子をスクリーニングすることも記載されている。

してみれば、文献1に記載されたスクリーニング方法に従い、ES細胞に特異的に発現する遺伝子や多能性維持に関わる因子をコードする遺伝子をスクリーニングし、実際に体細胞核初期化因子を得ること、多細胞細胞を得ることは、当業者が容易に想到

し得ることである。また、その効果についても予期し得ない程度に格別顕著なものとも認められない。

しかしながら、上記文献には、核初期化因子の候補遺伝子をすべて記載しているわけではなく、また多くの遺伝子から特定の4因子を選択するのは、当業者であっても容易に発明できたものではないと考えられる。従って、実施例に即したクレーム、すなわち核初期化因子をOct3/4, Sox2, c-MycおよびKlf4の4因子に限定することにより、進歩性の主張は十分可能であると考えられる。

3.3. Oct3/4, Klf4, 及びSox2の3種遺伝子（c-Myc遺伝子を含まない）での特許の成立性

山中らは、発癌性に関与するc-Mycを用いずにiPS細胞を作成できること、さらに使用しないことにより、よりES細胞に性質が似通ったiPS細胞を得ることができることを発見している（文献10）。そこで、京都大学出願の権利範囲に、c-Mycを含まない3種遺伝子での実施が含まれるかどうか検討を行った。

本出願には、請求項、詳細な説明欄には、c-Myc遺伝子を含まずに、サイトカインを加えたもの記載されている。さらに実施例には、サイトカインとしてbFGFおよびSCFを加えた例が記載されている（以下に特許出願より抜粋）。従って、本願の請求項5もしくは請求項6で、特許成立するものと思われる。一方で、別の実施例には、c-Mycを使用しないとiPS細胞が得られないと記載されている。したがって、出願後の山中らの論文のようにOct3/4, Klf4, 及びSox2の3種遺伝子を用いたiPS細胞の作成は、本願出願の権利範囲外と考えられる。

しかしながら、京都大学が本出願公開前に別途出願していれば、進歩性が問われないことから、3因子での特許取得は可能と考えられる。

（請求項5）

Mycファミリー遺伝子の遺伝子産物とともに、あるいはMycファミリー遺伝子の遺伝子産物に換えてサイトカインを含む請求項1ないし4のいずれか1項に記載の因子。

（明細書：第13ページ第2段落）

表

| 文献No. | 発行日 | 文献名 | 概要: ①因子②細胞③選別法④分化誘導細胞 |
|-------|-------|--|---|
| 2005年 | | | |
| *1 | 12/3 | WO2007/069666 の基礎出願 | |
| 2006年 | | | |
| *2 | 8/10 | Cell. 2006 Aug 25; 126 (4): 663-76. Epub 2006 Aug 10. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② 胚性繊維芽細胞 (MEF), 成体繊維芽細胞 (TTF)・成体骨髄ストローマ細胞 (MSC) ③ Fbx15-iPS |
| 3 | 12/6 | WO2007/069666 (出願人: 京都大学) | |
| 2007年 | | | |
| *4 | 6/6 | Nature, in press. Published online June 6, 2007. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF ③ Nanog-iPS |
| **5 | 6/6 | Nature, in press. Published online June 6, 2007. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF, TTF ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS |
| **6 | 6/6 | Cell Stem Cell 1, July 2007, 55-70. Epub: June 6, 2007. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF, TTF ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS |
| **7 | 8/27 | Nat Biotechnol. 2007 Oct; 25 (10): 1177-81. Epub 2007 Aug 27 | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS |
| 8 | 11/20 | Science. 2007 Dec 21; 318 (5858): 1917-20. Epub 2007 Nov 20. | ① Oct4 + Sox2 + Nanog + Lin28 ② ヒト胎児繊維芽細胞 (IMR90), ヒト新生児包皮繊維芽細胞 (foreskin) ③ Oct4-iPS |
| *9 | 11/20 | Cell. Vol 131, 861-872, 30 November 2007 Epub: Nov 20, 2007. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② 成人皮膚繊維芽細胞 (HDF), 繊維芽様滑膜細胞 (HFLS), 新生児繊維芽細胞 (BJ) ③-④ 神経細胞, 心筋細胞 |
| *10 | 11/30 | Nat Biotechnol. 2008 Jan; 26 (1): 101-6. Epub 2007 Nov 30. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 (c-Mycなし) ② MEF, TTF, hDF ③ Nanog-iPS, Fbx15-iPS |
| ***11 | 11 | Stem Cell Research Volume 1, Issue 2, November 2007, Pages 105-115 | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② ヒト新生児包皮繊維芽細胞 (foreskin) ③- |
| 12 | 12/23 | Nature. 2008 Jan 10; 451 (7175): 141-6. Epub 2007 Dec 23. | ① Oct4 + Sox2 + (c-Myc or klf4) ② ヒト ES 細胞由来 ヒト胚性幹細胞 (dH1f), 胎児肺繊維芽細胞 (MRC5), 胎児皮膚由来初代培養細胞 (Detroit551), BJ, MSC, 成人皮膚繊維芽細胞 (HDF; hFib2) ③ Oct4-iPS |
| 2008年 | | | |
| **13 | 2/7 | Cell Stem Cell. 2008 Feb 7; 2 (2): 151-9. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS |
| 14 | 2/14 | Cell Stem Cell. 2008 Mar 6; 2 (3): 230-40. Epub 2008 Feb 14. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② TTF ③ Oct4-iPS |
| *15 | 2/14 | Science. 2008 Feb 14. [Epub ahead of print] | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② マウス成体肝・胃上皮細胞 ③ Fbx15-iPS, Nanog-iPS |
| 16 | 2/15 | Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Feb 26; 105 (8): 2883-8. Epub 2008 Feb 15. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② ヒト新生児包皮繊維芽細胞 (foreskin; NHDF1) ③- |
| **17 | 4/7 | Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Apr 15; 105 (15): 5856-61. Epub 2008 Apr 7. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② 繊維芽細胞 ③ Oct4-iPS, Nanog-iPS (#5のiPSを使用) ④ 神経前駆細胞 |
| **18 | 4/18 | Cell. 2008 Apr 18; 133 (2): 250-64. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF-iPS で得たキメラマウス BM 由来 preB, proB 細胞 ③ Nanog-iPS |
| 19 | 5/1 | Stem Cells. 2008 May 1. [Epub ahead of print] | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF ③ Nanog-iPS (#6のiPSを使用) ④ 心臓血管系, 造血系 |
| 20 | 5/1 | Bioorg Med Chem Lett. 2008 May 1; 18 (9): 2982-4. Epub 2008 Mar 21. | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② マウス皮膚繊維芽細胞 ③- (論文中の参考文献13のiPSを使用) ④ vitro で血管形成 |
| 21 | 5/21 | Curr Biol. 2008 May 21. [Epub ahead of print] | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② 膵臓β細胞 ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS (#13のiPSを使用) |
| 22 | 5/22 | Nature. 2008 May 22; 453 (7194): 519-23. | ① X (分化誘導シグナルの排除で足りる=阻害剤) ② ES * ESの自己複製に外部因子 (LIF等) は必須でない* |
| **23 | 5/28 | Nature. 2008 Jul 3; 454 (7200): 49-55. Epub 2008 May 28 | ① Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② MEF, 成熟Bリンパ細胞 ③ Nanog-iPS, Oct4-iPS |
| 24 | 5/29 | Stem Cells. 2008 May 29. [Epub ahead of print] | ① Oct4 + Sox2 + Nanog + Lin28/Oct4 + Sox2 + c-Myc + Klf4 ② ヒト胎児肺繊維芽細胞 (IMR90), 成人ヒト繊維芽細胞, 鎌形赤血球変異をヘテロに有する胎児繊維芽細胞 ③ Oct4-iPS |
| 25 | 6/5 | Cell Stem Cell. 2008 Jun 5; 2 (6): 525-8. | ① Oct4 + Klf4 ② 神経前駆細胞 (NPCs): Sox2 を endogenous に発現 ③ Oct4-iPS |
| 26 | 6/22 | Nat Biotechnol. 2008 Jun 22. [Epub ahead of print] | ① Oct4 + Sox2 + Klf4 + small compound (VPA as HDAC inhibitor) (c-Mycなし) ② MEF ③ Oct-iPS |
| 27 | 6/29 | Nature 454, 646-650 (24 July 2008) ; Published online 29 June 2008 | ① Oct4+Klf4 / Oct4+c-Myc (2因子のみ) ② neural stem cell ③- |

| | | | |
|------|------|--|---|
| 28 | 7/1 | Nat Biotechnol. 2008 Jul 1. [Epub ahead of print] | ① Oct4+Sox2+c-Myc+Klf4 (dox inducible) ② fibroblast ③- |
| *29 | 7/14 | Circulation. 2008 Jul 29;118 (5) ; 498-506. Epub 2008 Jul 14 | ① Oct4+Sox2+c-Myc+Klf4 ② ? ③-④ Flk1+mesoderm cells → cardiomyocytes |
| 30 | 7/14 | Circulation. 2008 Jul 29;118 (5) ; 507-17. Epub 2008 Jul 14. | ① Oct4+Sox2+c-Myc+Klf4 ② ? ③-④ cardiomyocytes |
| **31 | 7/17 | Stem Cells. 2008 Jul 17. [Epub ahead of print] | ① Oct4+c-Myc+Klf4 (Sox2 なし) ② neural progenitor cells (NPCs; Sox2 高発現) ③- |
| 32 | 7/31 | Science Published Online July 31, 2008 | ① Oct4+Sox2+c-Myc+Klf4 ② skin cell of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients ③-④運動神経細胞, グリア細胞 |

注：[*] Yamanaka, S. et al., [**] Jaenisch R. et al., [***] Sakurada, K. et al.

また、Mycファミリー遺伝子の遺伝子産物はサイトカインで置き換えることができる場合がある。サイトカインとしては、例えば、SCF又はbFGFなどが好ましいが、これらに限定されることはない。(明細書：第24ページ第2段落)

上記4遺伝子の中から選択された3遺伝子を導入した場合、ある組合せ(文献No.14, 15及び20)〈Oct3/4, Klf4, Sox-2に相当〉では36個の扁平なコロニーが得られたが、継代培養してもiPS細胞は観察されなかった。……

(明細書：第27頁から第28頁, 例5)

……これらの結果から、サイトカインの刺激により、MEFからiPS細胞の樹立効率が上昇すること、及びc-Mycに換えてサイトカインを用いることにより核初期化が可能になることが明らかとなった。

3.4. 先後願の第三者特許の特許性

優先権出願後PCT出願前に、第三者がヒト細胞を用いて同様に4遺伝子を用いた特許出願した場合の該特許出願の特許性について以下の通り検討を行った。

優先権出願の明細書には、遺伝子産物を利用するために、ヒトの遺伝子が使用できることや、ヒト遺伝子のNCBIアクセッション番号が記載されている¹⁶。実施例にヒト細胞を使用した例や、ヒト細胞を使用するiPS細胞の具体的な記載はないが、ヒトについてのiPS細胞作製のための方法は記載されているも同然であり、優先権の利益を享受することができるため、PCT出願前に他者出願があったとしてもヒトを含んだ形で権利化できるものと思われる。したがって、後願がダブルパテントをさげ、巧妙なクレームを考えれば、特許取得の機会はあるも

の、事実上特許取得は困難である。さらに、マウスiPS論文発表後であれば、進歩性も問われることとなり、なおさら特許取得は困難である。

4. おわりに

大学や研究開発独法等からの基礎研究における基本技術に係る発明について、いかに戦略的な特許出願や取得を行うかが重要である。例えば、ウイスコンシン大のヒトES細胞やOsirisの間葉系幹細胞の出願では、広範囲なクレーム範囲で特許が成立している。iPS細胞の出願において、進歩性を否定するような文献が存在することを述べてきたが、しかし、わずか4つの遺伝子を導入するだけで、体細胞の初期化が起こることは考えられなかったことであり、本研究のインパクトが非常に強かったことは、いろいろな論説にも述べられているように明らかである。そうであるとすると、iPS細胞を樹立できることを初めて証明できたことこそ発明の特徴があると考えられる。であれば、「iPS細胞」といったクレームで、成立するような特許制度であってもよいようにも思える。米国では、そのようなクレームで成立する余地はあるのかもしれない。

また、iPS細胞などの細胞に係る特許の保護に関しては、成立した権利が及ぶ範囲が明確とはいえない問題がある。すなわち、細胞に係る特許は、遺伝子を導入したものでない限り、特定のphenotypeをクレームした特許出願であり、genotypeは同一である。従来の微生物細胞はgenotypeをクレームしたものと異なり、大きく異なる。genotypeは培養の過程で変化しないが、phenotypeは刻々と変化する。このようなものに関する特許の権利行使は、今後再

生医療の進展とともに大きな問題となる可能性がある。少なくとも、そうなる前にこれらの問題点を、整理すべきである。

注

- 1 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会・iPS細胞研究WGでは、2008年1月10日に第1回会合を持ち、7月3日に第一次とりまとめが発表された。
[http://www8.cao.go.jp/cstp/project/ips/index.html] 参照。
- 2 知的財産戦略本部「知的財産推進計画2008」(2008年6月18日) [http://www.ipr.go.jp/sokuhou/2008keikaku.pdf] 参照。
- 3 WIPOのホームページで、2008年7月3日公開までのPCT出願をキーワードおよび発明者情報を用いて調査した結果による。
- 4 医師が侵害に該当する医療行為を実施した場合は、以下の米国特許法により差止め請求権等の特許権者の救済規定は適用されない 35USC § 287 (c) (1) With respect to a medical practitioner's performance of a medical activity that constitutes an infringement under section 271 (a) or (b) of this title, the provisions of sections 281, 283, 284, and 285 of this title shall not apply against the medical practitioner or against a related health care entity with respect to such medical activity.しかし、「組成物の使用に関する特許」に該当する場合 (35USC § 287 (c) (2) (ii)), 「バイオテクノロジー特許」に該当する場合 (35USC § 287 (c) (2) (iii)) は、医師の行為も例外にあらず、侵害の救済規定が適用され、侵害と訴えられる可能性がある。
- 5 2007年12月13日発効のEPC2000では、以下の条文によりヒトおよび動物を治療または診断する行為は、特許保護対象ではない。改正前のEPC Art.52 (4) に規定されていた。EPC Art. 53 European patents shall not be granted in respect of:.....
(c) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body; this provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods.
- 6 EPC Art.53 European patents shall not be granted in respect of:
(a) inventions the commercial exploitation of which would be contrary to "ordre public" or morality; such exploitation shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States;
Rule 28 Exceptions to patentability
Under Article 53 (a), European patents shall not be granted in respect of biotechnological inventions which, in particular, concern the following:
(c) uses of human embryos for industrial or commercial purposes;
EPC2000の条文を示したが、改正前にも同様の条文があり、それに

基づき審査部、異議部でES細胞もヒト胚に含まれると解釈されている (エジンバラ大学異議事件: パテント2005 Vol.58 No.12 p69-82 に詳細に紹介されている)。発長類ES細胞をクレームするWARF特許出願 (EP 96903521) が、拡大審判部に係属しており (G02/06)、その結果が待たれる。

- 7 知的財産戦略会議2002年7月3日。
[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki/kettei/020703taikou.htm] 参照。
- 8 特許庁ホームページ [http://www.jpo.go.jp/shiryoutou/toushin/toushintou/pdf/iryoutou_report.pdf] 参照。
- 9 特許庁、特許・実用新案審査基準、第II部特許要件、第1章「産業上利用できる発明」。
[http://www.jpo.go.jp/shiryoutou/kijun/kijun2/pdf/tjkijun_i-1.pdf] 参照
- 10 知的財産戦略本部では、医療関連行為の特許保護の在り方に関する専門調査会を設置し、2003年10月31日に第1回会合を持った。そして、2004年11月22日に「医療関連行為の特許保護の在り方について (とりまとめ)」をとりまとめた。
[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/iryoutou/torimatome.pdf] 参照。
- 11 特許庁、特許・実用新案審査基準、第VII部特定技術分野の審査基準、第3章医薬発明。
[http://www.jpo.go.jp/shiryoutou/kijun/kijun2/pdf/tjkijun_vii-3.pdf] 参照。
- 12 知的財産戦略本部・知的財産による競争力強化専門調査会で分野別プロジェクトチームが作られ2007年11月21日に報告された。
[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/kyousou/porojteam/bunya_honbun.pdf] 参照。
- 13 注2の「知的推進計画2008」に、iPS細胞技術について以下のような記載がある。「医療分野に広く応用可能で国際的な研究開発競争や知的財産取得競争が激化している iPS細胞関連技術を含む先端医療分野における適切な特許保護の在り方について、2008年度から直ちに検討を開始し、2005年4月に改訂された特許審査基準の運用状況及び先端医療分野の技術の特許保護に関する国際的な議論の動向も踏まえ、早急に結論を得る (内閣官房、内閣府、厚生労働省、経済産業省、関係府省)」。
- 14 ヒトの体から細胞を採取する工程を含む記載は、ヒトを診断治療する方法該当または公序良俗違反になる可能性があるため、採取後の細胞を用いることを明確に示す必要がある。
- 15 米国のベンチャーキャピタル、米 Kleiner Perkins Caufield & Byers 社 (KPCB 社) が、昨年設立したベンチャー企業、iPS細胞技術を実用化するというのが目的である。ホームページは、[http://www.izumibio.com/] 参照。
- 16 明細書中に以下の記載がある。
(段落番号 0015)
……これらの遺伝子はいずれもヒトを含む哺乳類動物において共通して存在する遺伝子であり、本発明において上記遺伝子産物を利用するためには、任意の哺乳動物由来 (例えばマウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ウマ、サル、などの哺乳動物由来) の遺伝子を用いることが可能である。

日本再生医療学会雑誌投稿用原稿

投稿論文のタイプ: 原著

和文タイトル: 先端医療製品開発ガイドラインの日米欧における国際調和に向けて

英文タイトル: Toward Harmonization of Guidelines for Advanced Medicinal Products in Tri-Partite Regions

著者: 遠藤康浩

所属: 株式会社ポラリス Rx 代表取締役

連絡先: 氏名: 遠藤康浩 / 住所: 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-2 / 電子メール: endo@polarisrx.com / 電話: 0797-35-1774

キーワード: 再生医療、ICH、人種差、ガイドライン、確認申請

要約

先端医療製品を取り巻く薬事環境を調査する目的で、各国の規制当局から発出されている開発関連のガイドラインを比較検討した。規制当局から発出されているガイドライン数は、日米欧で大きな相違は認められなかった。欧米間においては、ガイドラインが取り扱うトピック数も同等であったが、日本においては、有効性に関するガイドラインが一つも発出されておらず、その結果、品質と安全性が強調されていた。事実、日本では治験に入る前に求められる確認申請の段階で数年の審査期間を要することが一般的となっている。

また、再生医療製品と新薬の相違を検討する目的で、人種差に対する感受性を比較した。その結果、再生医療製品は新薬よりも人種差に対する感受性が低く、多国間臨床試験を実施しやすい製品であると考えられる。しかし、各国のガイドラインが調和されていないため、薬事的な観点からは国際的な開発が容易ではないことが示唆される。(字数: 392)

はじめに

新規医薬品に対する薬事審査および規制の歴史は、今から半世紀以上も前に遡る。国家による規制の引き金は、いずれの国および地域においても薬害の発生であった(例: 欧州におけるサリドマイド)。その後、医薬品開発が国際的に実施されるようになったが、製造販売承認審査基準は各国毎に異なり、データの相互認証制度も存在しなかった。そのため、非臨床および臨床試験等が重複して実施せざるを得ず、コストおよび時間の面において、非効率性が大きな問題となった。そのような状況を踏まえ、医薬品開発の効率性を高める目的で、薬事規制の国際的な整合性を目指す活動が開始された。最初の試みは欧州経済域内で実施され、その成功に触発されて、三極(日本、北米、欧州)間の活動、すなわち International Conference on Harmonization (ICH)が、1990年に開始された。¹ 同様の活動は医療機器にも拡大され、Global Harmonization Task Force (GHTF)が1992年に開始された。² これらの活動により、1) 科学的合理性に基づいた共通開発ガイドラインの発出、2) 重複して実施されていた各種試験の共有化、3) 申請書式の統一化、および 4) 国際同時開発の実施促進などが達成された。その結果、有用な医薬品および医療機器が、従来よりも迅速に患者さんに使用出来るようになった。

一方、先端医療製品(再生医療、遺伝子治療等)は新規性が高く、生細胞や遺伝子導入または改変を伴うため、製品特性も医薬品および医療機器とは大きく異なる。そのため、ヒトに投与するための安全性および品質を担保し、リスクベネフィットを適切に検証するためには、新たなガイドラインが必要になる。しかしながら、先端医療製品は上記のICHおよびGHTFの対象外であり、現在、先端医療製品に対して国際的に統一されたガイドラインは存在せず、各国毎に発出されている状況である。そのため、新薬および医療機器を取り巻く薬事環境と比較するならば、不透明な状態である。

新薬を国際的に開発する際には、内因性および外因性の民族差が存在する可能性があるため、主に至適用法用量の妥当性を検討する必要がある(例:ブリッジング試験)。その際、海外データの外挿可能性を検討するが、最も重要な事柄は、人種差に対する感受性である。新薬に関しては人種差に対する考察が多数の薬剤で実施されているが、再生医療製品に関しては、そのような検討

は殆ど発表されていないため、ICH ガイドライン基準に従って、人種差感受性を検討した。

このように本研究では、企業サイドにおける薬事的視点から再生医療を見た場合の問題点を把握する目的で、各国におけるガイドラインの比較、及び人種差を検討パラメーターとして、新薬と比較を試みた。

方法

ガイドラインの比較: 対象国・地域は、日本、米国および欧州とした。それぞれの規制当局から発出されている先端医療製品(再生医療、細胞療法、遺伝子治療)に対する各種ガイドラインを、2009年12月末日をカットオフとして、規制当局のホームページ等から入手した。対象ガイドラインとして、Guidelines, Points to Consider, Position Paper, Reflection Paper を含めた。再生医療は新規性の高い分野のため、各種ガイドラインは「DRAFT (案)」の段階のものが多数存在する。そのため、「案」の段階のガイドラインも含めた。それぞれのガイドラインが扱っているトピックを、ICH の分類に従って、品質(Quality)、安全性(Safety)および有効性(Efficacy)に分類した。なお、「その他(Multi-disciplinary)」の分類は今回の評価からは除外した。また、一つのガイドラインで複数のトピックを扱っている場合には、それぞれに分類した。既に公表されているガイドラインの改定版は同一のものとし、最新版で分類を実施した。

人種差に関する考察: ICH E5³で示されている内因性および外因性因子に関して、新薬および再生医療製品の特性に基づいて、それぞれの因子に対する感受性の有無をまとめた。

結果

薬事ガイドライン比較: 抽出した薬事ガイドラインのまとめを以下に示す。

表1. 日米欧における先端医療製品関連ガイドラインの発出状況

| | No of guidelines | Safety | Quality | Efficacy |
|-------------|------------------|--------|---------|----------|
| EMA(欧州医薬品庁) | 22 | 18 | 14 | 12 |
| FDA(米国医薬品局) | 17 | 12 | 12 | 6 |
| MHLW(厚生労働省) | 14 | 13 | 8 | 0 |

再生医療に関連した最初のガイドラインは、FDA の CBER から 1996 年 5 月に発出された、俗に言う MAS ガイドライン (Guidance on Applications for Products Comprised of Living Autologous Cells Manipulated ex vivo and Intended for Structural Repair or Reconstruction)⁴ である。それ以降、様々なガイドラインが発出されたが、これまでに公表されたガイドライン数は、規制当局間において大きな差異は認められなかった (EMA: 22, FDA: 17, MHLW: 14)。しかしながら、各種ガイドラインが扱っているトピックの内容に関しては、EMA および FDA と日本との間では大きく異なった。すなわち、日本のガイドラインでは有効性評価に関するものが一つも発出されていなかった。

欧州医薬品庁 (EMA) では、「Advanced Medicinal Product」というカテゴリーが設置され、再生医療および遺伝子治療を含めた新たな分類が生まれた。欧州においては、2008 年より REGULATION (EC) No 1394/2007⁵ が施行され、再生医療製品の製造販売申請時に求められるデータ要件が明確化された。今後開発される再生医療製品はその基準に従う必要があり、新ガイドラインに基づく承認第一号はベルギーの Tigenix 社の Chondrocelect であった。⁶ 旧ガイドライン下で販売されている製品に関しては、2012 年までに新規ガイドラインに従ったデータを提出し、承認を受ける必要がある。

人種差に対する考察: 再生医療製品、特に培養表皮、培養軟骨、培養角膜といった構造物系の再生医療製品は、細胞培養センターで製造した細胞または生体臓器の一部を移植するものであり、薬物動態や受容体感受性といった内因性の民族差は相対的に小さいと考えられる (表 2)。外因性の要因に関しては、新薬と同様に影響を受けると考えられる。そのため、製品特性の観点からは多国間臨床試験に適した製品群と考えられる。

表2. 新薬及び再生医療製品の人種差に対する感受性の比較

| | 新薬 | 再生医療製品 | 備考 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| Intrinsic factors | | | |
| Route of administration | Sensitive | Less sensitive | 投与経路は患部への直接投与または移植術が中心 |
| Pharmacokinetics | Sensitive | Less sensitive | 細胞、組織、臓器を「投与」するため、生体内で循環しない |
| Genetic polymorphism | Sensitive | Less sensitive | 特定の遺伝子発現ではなく、細胞や組織が対象のため、感受性低い |
| Pharmacodynamics | Sensitive | Less sensitive | 細胞、組織、臓器に機能における人種差の報告は極めて少ない |
| Dose-response | Sensitive | Product dependent | 投与細胞数などに関しては、人種差が存在する可能性あり |
| Receptor sensitivity | Sensitive | Less sensitive | 低分子化合物や抗体医薬のように特定の表面抗原等に結合しない |
| Protein binding | Sensitive | Less sensitive | タンパク質と相互作用を起こさない |
| Drug-to-drug interaction | Sensitive | Less sensitive | 薬物との相互作用は発生しない |
| Extrinsic factors | | | |
| Medical practice | Sensitive | Sensitive | 国、地域、医療機関により異なる |
| Disease definition / diagnosis | Sensitive | Sensitive | 国、地域、医療機関により異なる |
| Existing therapy | Sensitive | Sensitive | 国、地域、医療機関により異なる |
| Abuse | Product dependent | Unlikely | 医療機関で医療従事者が投与するため、乱用リスクなし |
| Climate / temperature | Product dependent | Sensitive | 保存および輸送条件はより厳格 |
| Regulatory environment | Harmonized | Not harmonized | ガイドライン等が未整備 |
| Efficacy endpoint | Sensitive | Sensitive | ガイドライン等が未整備 国、地域により異なる |

考察

先端医療製品の開発ガイドラインの調査より、日本で発出されている薬事ガイドラインは安全性 (Safety) および品質 (Quality) に焦点が当てられており、動物モデルの選定・妥当性、臨床試験における有効性評価指標、比較対照ならびに試験デザイン等といった有効性 (Efficacy) に関する基準が殆ど示されていなかった。先端医療製品の製品開発では確認申請という「上乘せ基準」が日本では存在する。確認申請の目的は、ヒトで臨床試験を開始する前に、安全性および品質を確認することであり、日本で発出されているガイドラインはそこに焦点が当てられており、臨床開発に進むまでに多大なる時間を要しているのが実情である。

日本における薬事審査は Rule-based で実施される傾向が強く、根拠となるべきガイドラインが十分

に整っていない段階では、審査を担当する担当官および審査チームにより、審査の判断基準が異なるリスクが存在する。これに対して欧米においては、品質および安全性に加えて、有効性に関するガイドラインもバランスよく示されている。また培養軟骨製品のように一部の製品に関しては、その製品または適応症に特化したガイドラインが欧米では発出されており、規制当局が求める要件の把握が相対的に容易である。また、承認審査は Principle-based を原則としているため、先端医療製品のように新規性の高い製品であっても審査期間に多大なる時間を要することはない。

医薬品や医療機器の分野におけるように、国際的に統一したガイドラインが再生医療製品には存在しないため、類似した試験を重複して実施しなければならないリスク、および他の地域では求められていない試験が新地域では要求されるリスクが存在する。これらに加えて、申請書式の統一がなされていないために、地域毎に申請書を作成する必要があり、リソースの有効活用が阻害されている。このような「薬事リスク」は企業サイドでは解決が困難であり、再生医療製品の産業化および国際展開を阻害する要因になっている可能性がある。

今後、医薬品と同様なガイドライン体系が、再生医療の分野で新規に構築されるのではなく、既存の医薬品のガイドラインでは十分に対応出来ない部分に限定して、新規のガイドライン群が作成されるであろう。筆者は、新薬および医療機器の分野でみられたような国際協調の歴史が、先端医療製品においても、近い将来、繰り返されると予想する。

最後に、今回指摘した薬事的な問題点が解決されたならば、企業サイドにおいては、先端医療製品開発のインセンティブが生まれたこととなり、日本が本分野における国際的なリーダーシップを発揮する第一歩となる可能性があると考えます。

謝辞

本研究は、平成 19-21 年度 厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)「再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較」によりなされたものである。

(字数:3,807)

参考文献

¹ http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

² <http://www.ghrf.org/>

³ 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針

⁴ <http://www.fda.gov/cber/gdlns/gdexv.pdf>

⁵

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf

⁶

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/chondroelect/chondroelect.htm>

再生医療実用化に向けた産学連携の新しいかたち —技術研究組合制度活用による再生医療イノベーションへの提案—

Open innovation model for regenerative medicine in Japan

松山 晃文

財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター研究所

Keywords : 再生医療 技術研究組合 実用化 社会還元 大学発ベンチャー

summary

持続可能な社会システムの構築のカギはイノベーションの創出にあるとされている。これまで最先端領域で世界を牽引してきた再生医療研究分野においてさえ、韓国、中国、インドあるいはシンガポールといった新興国の急速な追い上げを受けており、わが国はこれまで以上に高付加価値の革新的医薬品などを作出していかなければ生き残ることはできない。そのため、研究開発の一層の促進のために税制改革、システム改革としての法整備が行われてきた。平成21年6月より、これまでわが国のオープンイノベーションを支えてきた鉱工業技術研究組合法が技術研究組合法へと修正され、医療などの領域でも広くそのシステムを利用できるように法改正された。法改正により、「使い勝手が良くなった」技術研究組合制度の活用は、企業同士や産官学が協力して研究開発を行う研究開発型ジョイントベンチャーとして、再生医療オープンイノベーションの要請に対する1つの解答となるかもしれない。

はじめに

持続可能な社会をわが国がこれからも維持し続けるため、再生医療研究者に何ができるだろうか。持続可能な社会システムの構築に向け、経済成長のカギはイノベーションの創出にあるとされている。第3期科学技術基本政策においても、イノベーション創出が第一義的に示され、イノベーションの恩恵による国富の増強が謳われている。しかし、イノベーションは「神」の見えざる手に委ねていれば、自然発生的に創出されるというものではない。「人」のたゆまぬ努力と、それをサポートする一定の環境が整っていることが肝心であり、革新的医薬品医療機器創出に関しても同様であり、短期的には収益を生み出す可能は低いと考えられている生命科学分野であっても研究開発を促進し続ける必要がある。

これまで最先端領域で世界を牽引してきた再生医療研究分野においてさえ、韓国、中国、インドあるいはシンガポールといった新興国の急速な追い上げを受けている¹⁾。彼らが国家戦略としてシステマティックにサポートシステムを構築していることを考えれば、わが国はこれまで以上に高付加価値の革新的医薬品などを作出していかなければ世界市場で生き残ることができない。そればかりか、わが国の国富である保険税の蓄積が、国内産業創出維持に生きず、国外に流出するのみになるのではないか、という危惧の念をもつところである。政府としても、この現状に手をこまねいていたわけではない。研究開発の一層の促進のための研究開発費の投下、税制の改革、そしてシステ

Matsuyama, Akifumi

Institute of Biomedical Research and Innovation, Foundation for Biomedical Research and Innovation

E-mail : akifumi-matsuyama@umin.ac.jp

ム改革としての法整備が行われてきた。

今日、科学技術の高度化・複雑化により、革新的医薬品医療機器を作出するためには、「自前主義」ではなく、研究開発型ジョイントベンチャーとして企業同士や産官学が協力して研究開発を行うオープンイノベーションが求められている。自前主義の優位性は、外部リソースに依存しないことで、製品の圧倒的優位性と独占性を維持できる点にある。“Innovation can happen anywhere”といわれる競争の中で、しかも人材も情報も流動する情報資本主義の時代に、自前で技術を磨きあげ、人材を育成する余裕は与えられない。産業界のみならず、いわゆるアカデミアにおいても同様である。新規研究手法が開発され、1年にも満たないうちにキット化され、コストさえかければ世界最先端の研究手法が、すぐにでも利用できる時代になっている。わが国の研究者の多くは、産業界と同様に自前主義にこだわるあまり世界の研究開発競争のスピードに追いつけないでいる、という現実を目をそむけてはならない。

オープンイノベーションは、自前主義の彼岸にある。米国においては、IT技術が政府やアカデミアなどの研究成果（シーズ）を源流として企業の自前主義によらず発展、ビジネスモデルとしても注目に値する。わが国では、オープンイノベーションの成功事案として鉱工業技術研究組合制度を利用したSuicaの開発が挙げられる。この開発は「汎用電子乗車券技術研究組合」が行ったものである（表）。

平成21年6月より、鉱工業技術研究組合法が技術

研究組合法へと修正され、医療などの領域でも広くそのシステムを利用できるように法改正されたところである²⁾。法改正により、「使い勝手が良くなった」技術研究組合制度の活用は、再生医療オープンイノベーションの時代の要請に対する1つの解答となるかもしれない。本稿では、再生医療産業化に向けた視点から技術研究組合制度について概括したい。

技術研究組合法

鉱工業技術研究組合法に基づきその改正までに185の研究組合が設立され、民間の共同での研究開発や国のナショナルプロジェクトの推進母体として活用され、大きな研究成果を挙げてきた。上述の成功体験をもとに次世代の成功のためのプラットフォームを用意すべく、医療などの領域でも広くそのシステムを利用できるように法改正したという点で先見的試みである。

技術研究組合とは、第171回通常国会に提出された「我が国における産業活動の革新等を図るための産業活力再生特別措置法等の一部を改正する法律」に盛り込まれた鉱工業技術研究組合法の改正法案により、鉱工業技術研究組合の名称が改正された技術研究組合法（平成21年6月施行）に基づいて設立された法人であり、研究開発型ジョイントベンチャーとして産業技術に関する試験研究を協同して行うことを目的とするものである。業務可能内容は、

- ①組合員のために試験研究を実施し、及びその成果を管理すること。

表 鉱工業技術研究組合の成功例

| | 設 立 | 解 散 | 組 合 員 |
|--------------------|---------|----------|--------------------------------------|
| 超LSI技術研究組合 | 昭和51年3月 | 平成2年5月 | (株)コンピュータ総合研究所、富士通(株)、(株)日立製作所など(7社) |
| 汎用電子乗車券技術研究組合 | 平成8年10月 | 平成11年10月 | (株)NTTデータ、ソニー(株)、松下電器産業(株)など(46社) |
| 太陽光発電技術研究組合 | 平成2年12月 | | 旭硝子(株)、(株)IHI、(株)カネカなど(17社) |
| 次世代モバイル用表示材料技術研究組合 | 平成2年12月 | 平成14年6月 | (株)クラレ、コニカミノルタテクノロジーズセンター(株)など(13社) |

- ②組合員に対する技術指導を行うこと。
 - ③試験研究のための施設を組合員に使用させること。および
 - ④上記事業に附帯する事業
- と規定されている。法人格を有することから、契約主体となることができるほか、各種の許認可の取得、特許など知的財産の集約など（パテントプール）も可能であり、特に研究開発成果を実用化したい場合には、株式会社への組織変更を行うことができるという点で画期的である。加えて、成果を順次分割して会社を設立することが可能な組合組織である。

技術研究組合の従来からの利点・再生医療の産業化の視点から

従前の鉱工業技術組合法から受け継いだ利点として以下に挙げる(図)。

1. 法人格を有するという利点

技術研究組合は法人格を有し、特許権の登録、銀行

取引、行政許認可の取得などをその名義で行う主体となりうる。これにより、特許権を一元管理し、大学発研究シーズを実用化するために不可欠なパテントプールや標準化活動に利用することが可能である³⁾。行政許認可の取得が可能であるということは、再生医療の実現化に向けた最初のハードルである確認申請、治験届から治験から承認申請までの行政処分を受ける主体となりうるということである。これに対して、有限責任事業組合(日本版LLP)では法人格を有しないため、上述の契約主体となりえず、生命科学分野で求められるような息の長い研究開発には向かない。

2. 費用処理と研究開発税制上の優遇

参加企業は、賦課された費用を自社の試験研究費として費用計上でき、損金に算入できるので税負担を軽減できる。換言すれば、財務的に社内研究と同視できるような仕組みを有するということである。また、法人税額の30%(平成24年度までは40%)を上限として、賦課金として支払った費用の8~10%を法人税額か

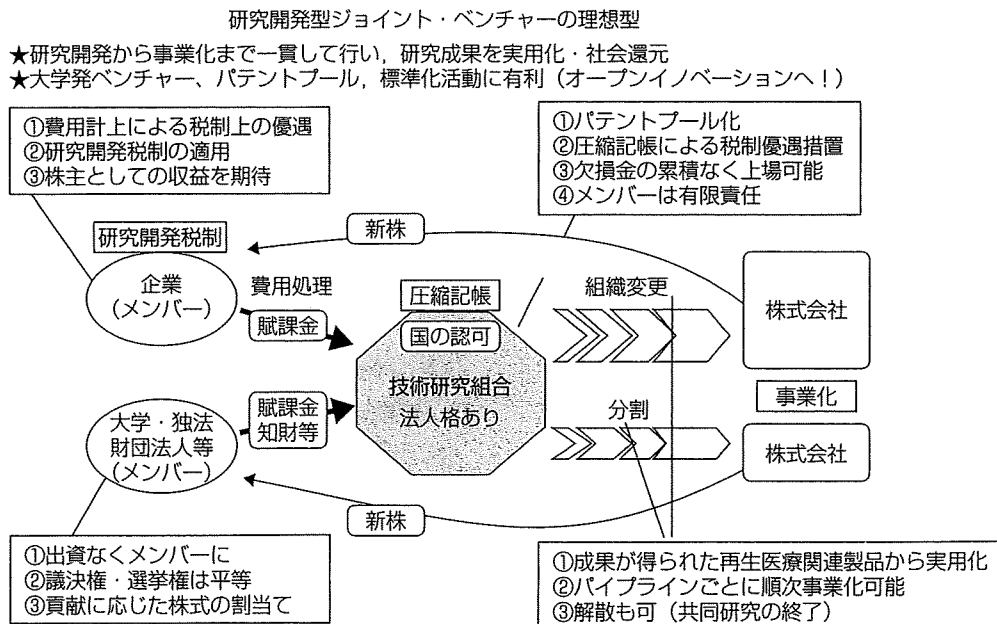


図 技術研究組合 (H21.6.22 施行)

ら控除することができるため、多くのシーズに対する投資意欲を活性化させる。これに対して、株式会社や合同会社に出資する出資企業は拠出金を研究開発費としては費用計上できず、節税効果がない。

3. 欠損金取扱にかかる利点

技術研究組合は、研究開発費用を参加企業などに賦課して共同研究を行うため、欠損金を累積させずに研究開発を進めることができる。これに対して、株式会社や合同会社(日本版LLC)は出資金を費消して研究開発を行うため欠損金が累積、上場や資金調達に支障を生じる可能性がある。再生医療関連企業(spin-off company)のexitとしての多くは、IPOあるいはM&Aであることが想像に難しくなく、株式上場に向けた入口からの起業戦略に有利であるといえる。

4. 試験研究用固定資産の圧縮記帳可であることの利点

技術研究組合は、参加企業が支払った賦課金で取得した設備や特許権など試験研究用固定資産について簿価1円にまで圧縮して記帳することが可能であるため、当該資産を取得する年度において、取得価額のほぼ全額を損金算入して税額を発生させないことが可能である。これは、特にパテントプールとそのパッケージングが不可欠である再生医療産業においては、有効かつ積極的に利用されるべき制度である。

5. 助成金などの積極的受け入れが可能

技術研究組合の参加企業などの3分の2以上が中小企業である場合は、新規採用、大企業からの派遣受け入れなどの場合に助成金を受けられることができる。また、組合員たる中小企業が株式会社日本政策金融公庫による低金利融資を受けられることが可能である。加えて、参加企業の3分の2以上が中小企業である技術研究組合は、特許出願にかかる審査請求料および特許料が半免されることとなっている。大学など研究機関と同等の優遇を受けられるということである。

従来の(鉱工業)技術研究組合からの改善・再生医療産業の観点から

今回の法改正により付加された技術研究組合制度の利点を下記に述べる(図)。

1. 技術研究組合の試験対象範囲の拡大

試験研究の対象が鉱工業から産業活動において利用される技術一般に拡大され、医療やサービスなどに利用される技術に関する試験研究にも利用しうようになった。

2. 研究開発プラットフォームの連続性

研究開発終了後に技術研究組合が会社に組織を変更して、研究成果をそのまま共同で実用化できるようになり、解散する必要がない。従前は、研究開発成果は各社持ち帰りと言われていたため、パテントプールにもパテントパッケージにも不向きであった。また、解散が不必要であるということは、成功体験を有するビジネスプラットフォームを温存して新たな研究開発を進めることができるということであり、特にノウハウが重要な再生医療関連産業にとっては、重要な改正であった。また、解散する必要がないということは、優秀な人材のリクルートの困難さが軽減されるということでもあり、オープンイノベーションの実現に向け、人材のアカデミアから産業界への流動化という観点からも望まれるべきものであった。

3. パイプライン切り出しによる産業化が可能

新設分割により会社を設立して、組織の一部を切り出して複数の研究テーマのうち、成果が得られたものから順次実用化することが可能となった。また、新設分割により研究の一部を切り出して別途新たな技術研究組合を設立して、研究テーマごとに組織を分けることができるようになった。再生医療においても、複数のパイプラインがなければポートフォリオを作成する