

## 細胞関連発明の成立要件と 権利取得上の留意点（その1）

バイオテクノロジー委員会  
第1小委員会\*

**抄 録** ヒトを含む動物の生体内にある細胞自体或いは、当該細胞の調製方法や当該細胞の使用方法が特許の対象となっている発明、所謂細胞関連発明は比較的新しい分野の発明であり、三極特許庁において明確な審査基準は公表されていない。このうち細胞自体の発明については、生体内にあるものを特許の対象とするため、物としてどのように特定していくか、生体内に存在するものとどのように区別をするかが権利を取得していく上で重要である。また、細胞の製造方法及び使用方法のなかには、生体内にある細胞を採取し、それを処理して生体内に戻す発明があり、このような発明については米国では特許の対象となるが、日欧では人間を治療する方法に該当するとして、権利の対象から除外されている。本論考では上記の細胞関連発明について最近日米欧三極で登録になっている案件を抽出し、審査経過を調査することにより、当該発明の特定方法及び成立要件について検討し、権利取得上の留意点について考察した。

### 目 次

1. はじめに
2. 三極特許庁の審査方針
3. 細胞自体に関する特許取得上の問題点
  3. 1 細胞自体に関する成立要件
  3. 2 細胞自体の事例
  3. 3 細胞自体の成立要件に関する考察  
(以上、本号掲載)
4. 細胞調製法に関する特許取得上の問題点
  4. 1 細胞調製法に関する成立要件
  4. 2 細胞調製法の事例
  4. 3 細胞調製法の成立要件に関する考察
5. 細胞の使用法に関する特許取得上の問題点
  5. 1 細胞の使用法に関する成立要件
  5. 2 細胞の使用法の事例
  5. 3 細胞の使用法の成立要件に関する考察
6. 考 察
7. おわりに  
(以上、12月号掲載)

### 1. はじめに

本論考において、細胞関連発明とは、ヒトを含む動物の生体内にある細胞自体或いは、当該細胞の調製方法や当該細胞の使用方法が特許の対象となっている発明をいう。これらの発明は比較的新しい分野の発明であり、三極特許庁での審査について明確な基準が公表されている訳ではない。特に細胞自体の発明については、生体内にあるものを特許の対象とするため、細胞を物としてどのように特定していくかが問題となる。また、細胞の製造方法及び使用方法については、生体内にある細胞を採取し、それを処理して、生体内に戻すことも想定されるため、発明によっては人間を治療する方法に該当する場合もあり、産業上の利用可能性という観点か

\* 2004年度 The First Subcommittee, Biotechnology Committee

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

らも問題がある。そこで、本委員会では、上記の細胞関連発明について最近日米欧三極で登録になっている案件を抽出し、審査経過を調査することにより、当該発明の特定方法及び成立要件について検討した。

なお、本論考は、2004年度バイオテクノロジー委員会第1小委員会、岩橋和幸（リーダー、協和醸酵工業）、渡邊徹（三共）、高須直子（住友製薬）、橋本大輔（中外製薬）が担当した。

## 2. 三極特許庁の審査方針

三極特許庁とも遺伝子組換え関連細胞に関する審査の基準や方針はある程度定まっているが、個体から採取した細胞、採取した細胞から細胞治療用の細胞を調製する方法などに関する審査の基準や方針は必ずしも公表されていない。本章では日欧の関連法規と審査基準を紹介する。

### (1) 日本

審査基準においては、形質転換体、融合細胞及び微生物以外の細胞については記載されていない。しかしながら、審査基準においては、「微生物」に「動物又は植物の分化していない細胞及び組織培養物も含まれる」ので、微生物関連発明の審査基準が細胞治療関連発明の特許成立性を考える上で多少参考にならう。

#### 【進歩性】

審査基準第VII部第2章生物関連発明<sup>1)</sup>、2. 微生物、2. 2. 2進歩性には「微生物の利用に関する発明（例. 物質を生産する方法の発明）において、利用する微生物が分類学上公知の種で、しかもその発明と同一の利用の態様が知られている他の微生物と同一属に属する場合、通常その発明は進歩性を有しない。」「微生物の利用に関する発明において、利用した微生物が公知種と分類学的性質において著しい差異があるもの（新種）である場合には、その利用の態様

（例. 目的とする物質）が同じであってもその発明は進歩性を有する。」と記載されている。しかしながら、微生物と高等動物では、同属間の種の多様性や他属との類似性が異なるため、高等動物を対象とした細胞治療用の細胞を調製する方法の進歩性を考える際、微生物発明の進歩性に関する審査基準は必ずしも当てはまらないであろう。

#### 【実施可能性】

審査基準第VII部第2章生物関連発明、2. 微生物、2. 1. 3. 1. 実施可能要件には「『方法の発明』について『実施することができる』とは、その方法を使用できることを意味する。また、発明の詳細な説明において、当該『方法の発明』について明確に記載されていることが必要である。」「物を生産する方法の発明について『実施することができる』とは、その方法により物を作ることができることを意味する。発明の詳細な説明において、当該『物を生産する方法の発明』について明確に記載されている必要がある。したがって（中略）製造方法の発明においては、当該方法について明確に説明するとともに、当業者がその方法により当該物を製造できるように記載することが必要である。（中略）その方法がどのように使用できるか又は当該物質の少なくとも一つの用途を記載することが必要である。」と記載されている。

細胞について実施可能要件を満たすには、細胞を製造するために必要な細胞の供給源を明細書に記載する必要がある。また、最終生産物である細胞自体について当業者が容易に製造することができることを担保するために、最終生産物たる細胞を寄託することが必要となる場合もある。細胞の使用方法については、細胞治療の目的などある程度明確であるため、「使用すること」について問題となる可能性は低いと思われるが、その目的が同一人に戻すことを前提

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

とすることを明細書で明確にすると、下記に述べる産業上の利用可能性について問題となる場合がでてくる。

### 【産業上利用可能性】

審査基準第II部、第1章産業上利用することができる発明<sup>2)</sup>には、産業上利用することができる発明に該当しないものの類型として「人間を手術、治療又は診断する方法」が記載されており、併せて「人間から採取したもの（例．血液、尿、皮膚、髪の毛、細胞、組織）を処理する方法、又はこれを分析するなどして各種データを収集する方法は『人間を手術、治療又は診断する方法』に該当しない。ただし、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（例：血液透析方法）は『人間を手術、治療又は診断する方法』に該当する。人間から採取したものを原料として医薬品（例．血液製剤、ワクチン、遺伝子組換え製剤）又は医療機器（例えば、人工骨、培養皮膚シートなどの、身体の各部分のための人工代用品または代替物）を製造するための方法は、人間から採取したものを採取したのと同様に治療のために戻すことを前提にして処理する方法であっても、『人間を手術、治療又は診断する方法』に該当しない。」「人間を手術する方法には、外科的手術方法、採血方法等が含まれる」と記載されている。また、人間の手術、治療又は診断する方法に該当しない医薬品等を製造するための方法として、下記の事例が記載されている。

事例9（人間の手術、治療又は診断する方法に該当しないもの）

（発明の名称）

遺伝子治療のための細胞の製造方法

（特許請求の範囲）

人体から取り出したW細胞に、X蛋白質をコ

ードするDNAとY蛋白質をコードするDNAを含むZベクターで遺伝子を導入する、癌治療用細胞の製造方法。

（発明の詳細な説明の抜粋）

この製造方法により得られた癌治療用組換え細胞製剤により、癌組織特有の血管新生が抑制され、同時に免疫が刺激されることによって癌が縮小されることが明らかとなった。

細胞は、血縁にあたる提供者に由来するものも用いるが、患者本人の細胞を使用することが適合性の観点から最も望ましい。

〔説明〕

人間から採取した細胞を原材料として遺伝子組換え細胞製剤などの、医薬品を製造するための方法は、発明の詳細な説明に記載されているように患者本人から採取したものを使用することを含んでも、「人間を手術、治療又は診断する方法」には該当しない。

## (2) 欧州

### 【産業上利用可能性及び不特許事由】

欧州特許法Art.52(4)は、治療方法が産業上利用可能な発明とは認定されないことを規定している。

Art. 52 Patentable inventions

…(4)Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body shall not be regarded as inventions which are susceptible of industrial application within the meaning of paragraph 1. This provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods.

欧州特許法Art.53(a)には、公序良俗に反する発明には欧州特許が付与されないことを規定している。

Art. 53 Exceptions to patentability

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

European patent shall not be granted in respect of ;

(a) inventions the publication or exploitation of which would be contrary to “ordre public” or morality, provided that the exploitation shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited bylaw or regulation in some or all of the Contracting States ; …

欧州施行規則Rule 23d(c)には、工業目的又は商業目的でヒトの胚を使用することに関する発明には欧州特許は付与されないことを規定している。

Rule 23d Exception of patentability

Under Article 53(a), European patent shall not be granted in respect of biotechnological inventions which, in particular, concern folloowing : …(c)use of human embryos for industrial or commercial purpose…

欧州施行規則Rule 23e(2)には、「遺伝子の配列若しくは部分配列を含み、人体より分離された構成要素、又は逆に技術的な方法によって作り出された構成要素は、たとえそれが自然の構成要素と同一の構造であっても、特許を受けることのできる発明を構成する」と記載されている。

Rule 23e The human body and its element

…(2)An element isolated from the human body or otherwise produced by means of a technical process, including the sequence or partial sequence of a gene, may constitute a patentable invention, even if the structure of that element is identical to that of a natural element. …

欧州審査基準C.IV.4.2.1には、ヒトや動物個体から採取した組織や体液を処理する方法は、その組織又は体液が当該個体に戻されない限り、特許の対象であると記載されている。また、

血液バンク用或いは診断用に血液サンプルを凍結する方法は特許の対象であるが、血液を透析する方法は特許の対象ではないと記載されている。

…Treatment of body tissues or fluids after they have been removed from the human or animal body, or diagnostic methods applied thereon, are not excluded from patentability insofar as these tissues or fluids are not returned to the same body. Thus the treatment of blood for storage in a blood bank or diagnostic testing of blood samples is not excluded, whereas a treatment of blood by dialysis with the blood being returned to the same body would be excluded. …

### (3) 米 国

米国においては、日本及び欧州と異なり、細胞治療用の細胞やその調製方法だけでなくヒトの治療方法や診断方法も特許の保護対象となる。米国特許法第101条には「新規かつ有用なプロセス、機械、製品、組成物、又はそれらの新規かつ有用な改良を発明ないし発見した者は、本法に定める要件に従って特許を受けることができる。」と規定されており、MPEP2107cには、「一般大衆に直接の利益をもたらす薬理又は治療上の発明は全て特許法101条を満足する。」と規定されている。さらに、同規定には、「これらの一般的原則は出願人が人間又は動物の障害を治療するための方法（process）をクレームしている場合も同様に適用すべきである。そのような場合は、主張される効果は通常明瞭である。発明は特定の障害の治療に有用であることが主張されている。もし主張の効用が信用し得るものであれば特許法101条の効用を欠くとする根拠でクレームを攻撃するのは理由がない。」と規定されており、明確に治療方法も特許法101条により保護されることが示され

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ている。

但し、米国においては、発明の対象が自然には発生し得ないことを明らかにした場合に限り、特許が認められる<sup>3)</sup>。MPEP2105には「自然界に存在しなかった製品又は組成物であり、それが区別性のある名前、特徴、用途を有する人間の英知の産物であれば、特許可能な主題である。」と規定されていることから、自然界、すなわち、細胞特許の場合は人間の体内にあるものと区別されている必要がある。従って、細胞を単に“a cell”とすると特許法101条で拒絶される。この拒絶は、通常、“an isolated cell”又は“a purified cell”と補正することにより解消する。

次に、①細胞自体、②細胞調製法及び③細胞使用方法の各発明について、最近の日米欧三極の特許事例を幾つか抽出し、審査経過を検討した。その概要及び特許取得上の留意点について、以下の3章～5章にまとめた。

### 3. 細胞自体に関する特許取得上の問題点

#### 3. 1 細胞自体に関する成立要件

##### (1) 新規性

公知の細胞との差別化が大きな問題となる。表面マーカーが公知細胞に発現していることが知られていなかった場合、inherentに存在することで新規性を否定できるかという問題があるが、欧州で分らない場合は新規性を認めた事例がある欧州特許【特許第455482号】。

新規性を担保するため、機能が異なる、或いは知られていないことで新規性を担保できるかという問題については、公知の細胞と機能が異なるとの主張は有効ではあるが、公知の細胞に発明に係る細胞の機能が知られていない場合は、やはり公知の細胞に当該機能が本来的(inherent)に存在するとして拒絶される可能

性がある。但し、この場合、公知の細胞に、発明に係る細胞の機能がないことを証明すれば新規性が認められることになる。

##### (2) 進歩性

細胞自体は新規性がクリアできれば進歩性は殆ど問題にならない場合が多いが、進歩性に関する拒絶としては、類似の細胞が知られていた場合に、当該公知の細胞と同様の方法により発明に係る細胞の取得は当業者であれば容易であるとして進歩性なしとされる場合が考えられる。これに対する出願人の対応としては、公知の細胞の取得方法では、発明に係る細胞は得られないこと等、細胞の取得困難性を示すこと、或いは発明に係る細胞が公知の細胞と比較して当業者が予期できない顕著な効果を有することを示すことが考えられる。但し、細胞自体が新規であれば、その取得方法も本来引例に開示も示唆もないはずであるから、細胞自体が新規であることが認められれば、細胞自体の取得困難性について主張することなく、進歩性は認められると思われる。

##### (3) 実施可能性

実施可能性に関しては、再現性が問題となる場合がある。例えば、特定の分化能を有するとして特定された細胞が、明細書の記載では、実際に分化能を有するか疑わしいとして拒絶される場合がある。

##### (4) 明確性

細胞自体が如何なる構造を有し、かつ如何なる機能を有するかを明確に記載する必要がある。細胞自体をどのように特定すれば明確となるかは、細胞に関して特に規定がある訳ではなく、一般的な基準が適用される。細胞自体は、細胞自体の構造、例えば表面マーカー等を細胞の特定事項として記載することが望ましく、構

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

造的特徴で特定せず、細胞自体の機能や性質のみで特定した場合は、特に日欧では、不明確として拒絶される場合がある。

### 3. 2 細胞自体の事例

#### (1) 日本

【特許第3017320号】

##### ① 出願当初クレーム：

1. 系統に付された細胞が実質上なく、自己再生及びリンパ球系の、赤血球系の及び骨髄性単球の造血系メンバーに分化できるヒト造血幹細胞を含有する細胞組成物。

##### ② 登録クレーム：

1. 細胞の80%以上が、ヒト造血幹細胞性であり且つCD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>であることを特徴とする細胞組成物。

##### ③ 審査の概要

本発明は、細胞混合物と蛍光標識化CD34、CD10、CD19及びCD33抗体とを混合し、CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>で特徴付けられる細胞画分を蛍光標識によって分離することにより、実質上均一なヒト造血幹細胞を単離する方法と、当該方法により単離されたヒト造血系幹細胞組成物に関する。

審査官は拒絶理由書において、「クレーム1のヒト造血幹細胞の特定が“自己再生及びリンパ球系の、赤血球系の及び骨髄性単球の造血系のメンバーに分化できる”という機能のみでなされており、このままでは、発明の構成が明確に特定して記載されているとは認められない。」と述べ、本願は特許法第36条4項又は5項及び6項違反であるとした。

これに対して出願人はクレーム1を削除し、表面抗原（CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>）で細胞を特定したため（登録クレーム1）、特許査定となった。

【特許第3160600号】

##### ① 審査の概要

本件は、前述の特許第3017320号として登録された出願の分割出願であり、以下のクレームについては審査段階で特に拒絶を受けることなく登録された。

【請求項1】 CD34<sup>+</sup>及びThy-1<sup>+</sup>であることを特徴とするヒト造血幹細胞の組成物。

本件特許について異議申立があり、取消理由が通知された。

取消理由によれば、引例にはThy-1<sup>+</sup>であるマウス造血幹細胞の組成物が記載されており、マウス造血幹細胞表面における各種表面抗原の存在、不存在の関係はヒト造血幹細胞表面においても当然に成り立つものであると考えるのが自然であるから、引例によりマウス造血幹細胞の表面抗原マーカーとしてThy-1<sup>+</sup>が利用できることが知られている以上、当業者であれば両表面抗原がヒト造血幹細胞においても同様にマーカーとなることを期待して、ヒト造血幹細胞表面で両者の存在を確かめることはむしろ当然のことであるとして進歩性なしとされた。

これに対して、特許権者は異議意見書において、引例にはThy-1によりヒト造血幹細胞と他の血液細胞とを分別できる可能性については示唆がなく、参考文献には、Thy-1表面抗原に関する限り、その発現が動物の種より異なることが当業者に知られていたから、CD34に加えてThy-1をマーカーとして用いることによりヒト造血幹細胞を高精度に選択・分別できることは容易に想到できない。また、本発明は、ヒトにおいてCD34に加えて、Thy-1表面抗原を選択することにより、ヒト造血幹細胞の実質上均質な組成物を提供するという顕著な効果が奏されるものであるから、引例から本発明は容易に想到でないと主張し、本件特許は維持された。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

## (2) 米 国

### 【特許第6436704号】

#### ① 出願当初クレーム：

A substantially pure population of human pancreatic progenitor cells wherein said pancreatic progenitor cells have a pluripotent capacity to become functional exocrine or endocrine cells.

#### ② 登録クレーム：

A substantially pure population of human pancreatic progenitor cells wherein said population of pancreatic progenitor cells will differentiate into acinar, ductal, or islet cells.

#### ③ 審査の概要

本発明は、内分泌或いは外分泌細胞に分化する能力を有する実質的に純粋なヒト膵臓前駆細胞からなる集団に関する。

まず、審査官はfunctional exocrine or endocrine cellsは不明確であるとして112条第2パラグラフで拒絶した。これについては、最終的には、「acinar, ductal及びislet cells」と補正することにより、当該拒絶は解消した。

また、本発明は幾つかの引例記載の細胞と同一として新規性なしとして拒絶された。引例には、内分泌或いは外分泌細胞に分化する能力を有する、ヒト胎児由来或いはヒト膵臓上皮細胞由来の細胞及び該細胞の分離方法が開示されていた。当該引例の幾つかについては、引例記載の細胞がヒト成人組織由来であるのに対して、本発明はヒト胎児組織由来であること、及び引例記載の方法では外分泌細胞に分化しないことを主張することにより区別することができたが、ある1つの引例にはヒト胎児膵臓前駆細胞の分離方法が開示されており、引例記載の方法は本発明の方法と同一であるから、引例記載の方法により得られる細胞は、本来的に (inher-

ently) に本発明の細胞と同一の性質を有するとして当該引例により新規性なしとされた。

これに対し、出願人は、インタビューを行い、さらにデクラレーションを提出し、当該デクラレーションにより、引例記載の方法による培養物は、クレームされた膵臓前駆細胞の「本質的に純粋な」集団は有さないこと、クレーム記載の膵臓前駆細胞は、引例の培養条件では培養できないことを示した。すなわち、引例と本発明では細胞取得するための条件が異なることを示し、引例記載の方法では本発明の性質を有する細胞は得られないことを証明することにより本発明は認可された。

### 【特許第6090622号】

#### ① 出願当初クレーム：

1. A cell line having the characteristics of a human pluripotent embryonic germ cell (hEG).

#### ② 登録クレーム：

1. Human pluripotential embryonic germ cells, wherein the cells exhibit the following culture characteristics during maintenance :

(a) dependence on a ligand which binds to a receptor which can heterodimerize with gp130 ; and

(b) dependence on a growth factor.

#### ③ 審査の概要

本発明は、ヒト胎児（8-11週）から生殖隆起を単離し、細胞分離及び継代の後、細胞の特性（多分化能の維持やマーカーの発現等）を検討し、ヒト多機能性EG細胞を樹立したというものである。

審査官は、引例1（Hogan, US5690926）に、8.5~22週のヒト胎児からのEG細胞の単離と維持が開示されていると述べ、「同じ器官から同

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

じ方法で単離・維持された細胞は、inherentlyと同じ特徴を示すと、当業者は合理的に期待するだろう。], 「Hoganはクレームに示された特徴をinherentlyに示す多能性のヒト細胞を開示しているの、Hoganの開示はクレーム発明を予期させる。」と主張し、本願は新規性、進歩性を有しないと判断した。

それに対して出願人は、引例1に開示された細胞はEG細胞ではなくES細胞であること、2つの細胞は分化の異なるステージ由来であること、当業者は、EG細胞の維持に必要な因子はES細胞の維持に必要な因子と異なるだろうと認識するだろうから、当業者は引例1開示の方法を用いて、ヒト胎児から多能性EG細胞を得ようという動機付けを持たないであろうことを主張した。

また出願人はクレームを補正し(成立クレーム参照), 「Hoganには“LIF, FGF...can be used to maintain ES cells.”等述べられているのに対し、出願人の細胞はLIF, FGFが必須であるため細胞として異なる」とも主張した。

それに対して審査官は、「Hoganには“Although the growth of primary cultures is strictly dependent on the presence of LIF and bFGF, secondary colonies can form in the absence of these factors ...”と記載されている。つまりこれらの因子依存性は、同じ細胞であっても、細胞がprimaryかsecondaryかにより影響を受ける。すなわち、Hoganの細胞が本願の細胞と同じようにこれらの因子に依存性ではないと結論付けるには不十分である。」と主張した。

結局最後はインタビューで、出願人は、hEG細胞はnon-primary cultureであってもその維持のためにクレーム(a)及び(b)の因子が必要であること、すなわち両方の細胞の成長因子依存性が相違することについて説明した。これにより、本クレームは認可された。

### (3) 欧州

【特許第451611号】

#### ① 出願当初クレーム：

1. A cellular composition comprising human hematopoietic stem cells, substantially free of lineage committed cells, is capable of self regeneration and differentiation to members of the lymphoid, erythroid and myelomonocytic hematopoietic lineages.

2. A cellular composition according to claim 1, comprising fewer than 5% of lineage committed cells, capable of self regeneration in a coculture medium and differentiation to members of the at least T, B and macrophage hematopoietic lineages.

3. A cellular composition having at least 80% of the cells characterized by being human, hematopoietic and being CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>.

#### ② 登録クレーム：

1. A composition of human hematopoietic cells having at least 80% of the cells characterized by being human, hematopoietic and being CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>.

2. A cellular composition according to claim 1 wherein said cells are further characterized by being Thy-1<sup>+</sup>.

#### ③ 審査の概要

本件は、前記日本の登録事例【特許第3017320号】及び【特許第3160600号】の対応欧州特許の事例である。

審査官は、「クレームは望まれる結果のみで特定している。本質的な技術的構成は、幹細胞マーカーで初期ヒト直線状マーカー、すなわち、クレーム3に記載のCD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>である。クレーム1は新規性なく、substantially freeは



※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

不明確であり、引例D1記載の主題を含むことになる。プロダクトバイプロセスクレームは、製造法が新規であったとしても、それにより物質が新規とは言えない。引例D1と区別がつかないので新規性がない。」とされた。

これに対して、出願人はクレーム1を「A composition of human hematopoietic cells characterized as being CD34<sup>+</sup> and Thy-1<sup>+</sup>」と補正したが、審査官は、「CD34<sup>+</sup>とThy-1<sup>+</sup>の組み合わせは進歩性がない。幹細胞のマーカーとしてCD34は引例D1で知られており、Thy-1は引例D2で知られている。それ以外の幹細胞マーカーは従来技術では知られていないが、当業者であれば、幹細胞の同定、単離にこの2つのマーカーを使用するのは自明である。」とされた。

これに対して、出願人は最終的には審査官の当初の主張に従い、クレームを「CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>」であるマーカーで特定することにより認可された。

なお対応の日本特許【特許第3160600号】では前記「A composition of human hematopoietic cells characterized as being CD34<sup>+</sup> and Thy-1<sup>+</sup>」に相当するクレームが成立している。

ところで本特許の対応米国特許【米国特許第5061620号】では、本欧州特許及び日本特許【特許第3017320号】の登録クレーム1に加えて、以下の独立クレームが成立していた。本米国クレームは細胞の構造的特徴としてThy-1抗原のみで特定されているが、欧州特許及び日本特許【特許第3160600号】の審査と異なり進歩性は問われていない。なお、本米国クレームは、審査官とのインタビューの間に加えられたものであり、特許性に関する書面上の記録が残されていないため、何故認可されたかは不明である。

(米国特許【特許第5061620号】クレーム1)

1. A cellular composition comprising human hematopoietic stem cells with fewer than 5% of lineage committed cells, wherein

said hematopoietic stem cells are characterized as Thy-1<sup>+</sup>, capable of self-regeneration in a coculture medium and differentiation to members of the lymphoid and myelomonocytic hematopoietic lineages.

【特許第455482号】

① 出願当初クレーム：

1. A substantially pure population of human cells comprising pluripotent hematopoietic stem cells that express the CD34 antigen but lack expression of the CD38 antigen and other lineage associated antigens.

② 登録クレーム：

1. A substantially pure population of human cells comprising pluripotent hematopoietic stem cells that express the CD34 antigen but lack expression of the CD38 antigen and lack expression of the erythroid, myelomonocytic and lymphoid lineage associated antigens.

③ 審査の概要

本発明は、Lineage committed cells (分化過程にコミットした細胞)が実質的に存在していない、CD34<sup>+</sup>38<sup>-</sup>のヒト多能性造血系幹細胞集団を単離したことに基づくものである。

引例1 (EP-A-451611)にはCD34<sup>+</sup>で、かつ如何なるlineage marker (分化マーカー)をも欠如したヒト多能性幹細胞が開示されていた。この引例1には幹細胞がCD38<sup>-</sup>であることは記載されていなかったが、審査官は、「付加的な又は他のnegativeな特徴 (CD38<sup>-</sup>のこと)により、同じ幹細胞を特徴化しても、異なる細胞とは見なされない。」、「出願人は、引例記載の幹細胞 (CD34<sup>+</sup>10<sup>-</sup>19<sup>-</sup>33<sup>-</sup>) が本発明の幹細胞 (CD34<sup>+</sup>38<sup>-</sup>) と明確に異なることを証明していない。明確な証拠なくして、審査部は、ク

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

レーム1の新規性を認めることはできない。」と判断した。

それに対して出願人は、「CD34<sup>+</sup>の細胞集団はheterogeneousであり、CD34<sup>+</sup>/33<sup>-</sup>、CD34<sup>+</sup>/13<sup>-</sup>、CD34<sup>+</sup>/38<sup>-</sup>、CD34<sup>+</sup>/11b<sup>-</sup>などが存在している。それに対してCD34<sup>+</sup>38<sup>-</sup>細胞は非常にhomogeneousで、血液細胞中で非常に比率の低い細胞群である（0.01%以下）。引例1はCD34<sup>+</sup>でlineage negativeな細胞集団を開示しているが、CD38<sup>+</sup>なのかCD38<sup>-</sup>なのかについて開示も示唆もない。」と主張した。

結局、引例記載の細胞が本願発明の細胞と同一でないことの立証責任が出願人に課せられているのが争点となったが、最終的には審査官は、「引例1の細胞はCD38抗原がプラスかマイナスか、明白に示されていない。たとえ引例1の細胞が本明細書に開示された幹細胞と同様であっても（すなわちCD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>であっても）それを証明する実験的データが引例1にないことにポイントをおいている出願人は正しい。実験データがない以上、審査部は、疑わしいケースにおいては、出願人に有利なように解決されなければならない。」と述べ、本発明の新規性を認めた。

なお、対応の日本特許【特許第3070865号】及び米国特許【特許第5622853号】のうち、日本特許については本欧州特許と同様のクレーム文言で成立している。しかしながら本欧州特許の引例1は、日本では引用文献として挙げられていない。

### 3.3 細胞自体の成立要件に関する考察

#### (1) 新規性～inherencyの問題について

細胞特性（機能）や細胞表面抗原で特定された細胞が、引例記載の細胞と異なることは、誰が立証する必要があるのだろうか。この点に関して米国ではinherencyが問われる。例えば、引例記載の細胞単離方法が本願の細胞単離方法

と同一であると審査官が判断すれば、たとえ本願細胞の特徴（機能や表面抗原）が引例に記載されていなくても、引例の方法により得られる細胞は本来的に（inherently）本発明の細胞と同一の性質を有するとして、新規性なしの判断が下される（米国特許【特許第6436704号】、【特許第6090622号】）。これに対して出願人は、引例細胞と本願細胞が相違することを自ら立証する必要がある。このように引例との区別については最終的に出願人側に立証責任が課せられている。

一方、欧州の事例【特許第455482号】では、最初は、「双方の細胞が異なること（本発明の細胞が新規性を有すること）は出願人が立証すべき」と述べながら、最終的には「疑わしい場合は出願人有利に解決されるべき」との見解が示されており、引例細胞と発明細胞とが同一であることを審査官が立証できない限り、発明細胞の新規性が認められることが示されている。また日本においては、今回紹介した事例である【特許第3160600号】では、ヒト造血幹細胞にはThy-1が表面抗原として発現していたことは知られていなかったことにより、特許されているが、ヒト造血幹細胞にCD34抗原が発現していることは周知であるから、CD34抗原が発現している公知の造血幹細胞と、CD34を発現し、Thy-1を発現している本発明の造血幹細胞は区別できているのか否かという問題がある。公知のCD34を発現している造血幹細胞はinherentlyにThy-1を発現していると言えるかもしれないが、審査過程ではこの点は問われなかった。

引例細胞と本願細胞が相違することが明確にされないまま権利付与がなされた場合、無効審判等により特許無効となるケースや、裁判所で争うケースが生じる可能性もあり、権利の安定性に問題があろう。従って権利化に当たっては引例細胞と発明細胞とを明確に区別することが望ましいことは言うまでもない。しかしながら

## ※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

比較のための引例細胞を入手することが困難な場合は出願人側に過度の負担が生じる恐れがある。細胞に関する今後の特許庁及び裁判所の判断・動向が注目される。

### (2) 細胞の特定について

細胞は遺伝子やタンパク質などと異なり、本来物質として「完全に」特定することが不可能であるため、自ずとその特定は不完全かつ不明瞭にならざるを得ない。出願人としてはできるだけ広い権利を取得したいため、この点を利用して、引例と区別がつけだけの必要最低限の特定要件で権利化を狙う傾向にある。

日本の事例【特許第3017320号】では、機能のみでの特定は認められず、細胞表面抗原で特定することにより特許が認められた。一方、米国の事例【特許第6090622号】では機能のみの特定でも認可されており（登録クレーム参照）、日米で相違が見られた。なお当該米国の事例においては、審査途中で一度出願人は、「claim 1. …the cells are cultured in the presence of culture media containing an effective amount of a growth factor…」というように、培養液への添加物で細胞を特定したが、審査官は「培養液への添加物は、細胞自身とは何の関係もない。細胞は細胞である（The cells are the cells）。」と述べ、細胞はそれ自身の特性で特定すべきであることが示されている。因みに上記の場合は、当該添加物への依存性（dependency）というクレーム表現に変更することで、細胞自身の特性と見なされ、認可されている。

また、今回具体的事例としては挙げなかったが、欧州特許【特許第0592521号】では、細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体が結合することにより細胞を特定している。細胞表面抗原で細胞を特定することに類似するが細胞の1つの特定方法として参考になろう。欧州特許【特許第0592521号】の主要なクレームを下記に

示した。

1. A monoclonal antibody that recognized a human mesenchymal stem cell which can differentiate into cells of more than one connective tissue type ; wherein the antibody is the same antibody as produced from hybridoma cell line SH2, deposited with ATCC under accession number HB10743 ; the antibody from hybridoma cell line SH3, deposited with ATCC under accession number HB10744 ; and the antibody from hybridoma cell line SH4, deposited with ATCC under accession number HB10745.

4. An isolated homogeneous population of human mesenchymal stem cells that can differentiate into cells of more than one connective tissue type having the property of binding at least to one of the monoclonal antibodies according to claim 1.

### (3) 進歩性について

進歩性については、例えば、異なる2種類の細胞表面抗原が、それぞれ細胞に存在することが公知である場合、当該2種類の細胞表面抗原を有する細胞は容易に取得可能であるとされた事例があった。この場合は、当該2種類の細胞表面抗原を両方有する細胞の取得困難性を主張するか、当該2種類の細胞表面抗原を両方有することによる当業者が予期できない顕著な効果を主張することが有効であると思われる。また、細胞が新規であることが認められた場合は、進歩性が大きな問題とはならない事例が多く見られた。新規性さえクリアすれば、「そのような特性を有する細胞を引例は開示も示唆もしていない。」と述べれば、進歩性はあまり問題になることなく認可される傾向がある印象を受けた。確かに新規な細胞であれば、その取得が容

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

易ではないと主張されれば、反論の仕様が無く、遺伝子や蛋白質と異なり「細胞」については進歩性の判断が甘くなりがちであるのは止むを得ないかもしれない。

#### (4) 細胞表面抗原について

細胞を細胞表面抗原で特定する場合、細胞が増殖或いは分化の過程で細胞表面抗原が変化する可能性がある。この場合、ある細胞の増殖或いは分化の段階の細胞表面抗原で細胞を特定しても、増殖或いは分化の段階が異なり、細胞表面上の抗原が異なれば、同じ細胞であったとしても権利範囲は及ばないことになる。従って、細

胞表面抗原で特定することは比較的容易であるが、その権利範囲はそれ程大きくないかもしれない。それに対し、上記に述べたように細胞を機能で特定した場合は、細胞表面抗原が何であろうと、その機能を有する限りはクレームの範囲に含まれるため権利範囲は広いと言えよう。

#### 注 記

- 1) 審査基準第VII部第2章生物関連発明
- 2) 審査基準第II部第1章産業上利用することができる発明
- 3) Diamond v. Chakrabarty, 206 USPQ 193, 1980

(原稿受領日 2005年6月21日)

