

細胞関連発明の成立要件と 権利取得上の留意点（その2）（完）

バイオテクノロジー委員会
第1小委員会*

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、11月号掲載)
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. おわりに
(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

細胞の調製法については、通常、製法特許に求められる要件と原則的に変わることはない。例えば、新規性については、調製方法が公知の方法と区別されることが必要とされる。例えば、調製法に供される原料細胞、調製法により得られる目的細胞、調製法の各工程などについて先

行技術と明確に区別されない発明は新規性を欠くと認定される。進歩性については、調製法自体が公知の方法から容易に想到できないことや、調製法の工程またはその調製法により得られる細胞が、先行技術に対して有利な効果を示す必要がある。

実施可能性については、上位概念でクレームされた発明の場合、当該上位概念全般について実施可能なように明細書に記載されているかどうか問題となり易い。

明確性については、細胞調製法に供される原料細胞、その調製法により得られる目的細胞、原料細胞と目的細胞の差異、目的細胞の奏する効果、調製法の工程等を明確に記載しなければならない。

産業上利用可能性については、日欧の審査基準によれば、個体より採取して同一個体へ戻すことを意図した細胞の調製法は産業上利用可能ではない発明と認定される。ただし、日本では、同一個体へ戻すことが意図されていても、細胞を含む医薬を製造する方法は産業上利用可能な発明とされる。

* 2004年度 The First Subcommittee, Biotechnology Committee

4. 2 細胞調製法の事例

(1) 日 本

【特許第3409857号】

① 出願当初クレーム：

1. ヒト由来の抗原提示細胞を、次式(A)・・・で示される配糖体化合物またはその塩の少なくとも1種とともにインビトロで培養することを特徴とするヒト抗原提示細胞の活性化法。

17. (審査前の請求項14) ヒト由来の抗原提示細胞を、請求項1・・・に記載の活性化法によって活性化したヒト抗原提示細胞。

② 登録クレーム：

1. ヒト樹状細胞を、次式(A)・・・で示される配糖体化合物またはその塩の少なくとも1種とともにインビトロで培養することを特徴とするヒト樹状細胞の活性化法であって、活性化が抗腫瘍作用またはリンパ球増殖作用の促進である活性化法。

17. ヒト由来の樹状細胞を、請求項1・・・に記載の活性化法によって活性化した、抗腫瘍作用またはリンパ球増殖作用が促進されているヒト樹状細胞。

③ 審査の概要

発明者らは、インビトロでスフィンゴ糖脂質処理した樹状細胞を個体へ投与すると、体内の免疫担当細胞が活性化され、結果として優れた抗腫瘍作用およびリンパ球増殖作用が発揮されることを見出した。

請求項1は、細胞をインビトロでスフィンゴ糖脂質処理することにより活性化する方法に関する。本発明では「インビボ抗腫瘍作用およびリンパ球増殖作用の促進」が「活性化」とされている。

請求項17は、請求項1の方法により得られる「活性化」された細胞に関する。

請求項1は、優れた抗腫瘍活性および免疫賦活作用を有するスフィンゴ糖脂質が記載された引例Aと、本願に記載されたスフィンゴ糖脂質の一種であるKRN7000がインビボでNK細胞やマクロファージ（ともに抗原提示細胞）を賦活化して抗腫瘍活性を示すことが記載された引例Bとの組合せに対し進歩性なしとされた。そして、引例Bよりマクロファージ等抗原提示細胞をスフィンゴシン糖脂質で活性化できることが期待されるから、引例A記載のスフィンゴ糖脂質を用いて抗原提示細胞を「活性化」することは当業者が容易に想到できることと認定された。

当初出願人はクレームを補正せず、インビボにおいて種々の細胞や他の因子が介在して生じたKRN7000の作用から、非常に単純なインビトロ系におけるスフィンゴ糖脂質の作用を予測することはできなかつたと反論した。しかしながら審査官は、インビボの優れた効果をインビトロで確認することは当業者が容易に想到できるとして先の拒絶理由を維持した。

そこで出願人は、請求項1の方法に供される抗原提示細胞を樹状細胞へ限定し、「活性化」が「抗腫瘍作用およびリンパ球増殖作用の促進」であることを明確にする補正を行った。

その上で出願人はまず、出願日当時、NK細胞やマクロファージが細胞障害性を有することは周知であったが、樹状細胞自体は細胞障害性を有さない細胞と認知されていたので、KRN7000がインビボでマクロファージの細胞障害活性を促進することが記載された引例Bを読んでも、細胞障害活性を有さない樹状細胞がインビトロのスフィンゴ糖脂質処理により「活性化」できることは、むしろ当業者ならば考え得なかつとした。次いで、出願日後に刊行された論文を引用しつつ、請求項1の方法により活性化された細胞の表面にはCD1d分子を介してスフィンゴ糖脂質が提示されており、それを他の免疫担当細胞が認識することにより「活性化」が起き

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ることを説明し、本インビトロ法により得られた細胞がインビボで抗腫瘍作用やリンパ球増殖作用を促進し得ることは当業者の予想を超えるものとして、引例Bは請求項1記載の発明の動機付けにはなり得ないと主張した。

さらに出願人は、請求項1の方法で得られた樹状細胞が引例B記載のKRN7000よりも優れたインビボ抗腫瘍活性を有することについて、実施例の比較試験データを詳細に説明した上、追加の比較試験データも提出したところ、当該拒絶理由は解消した。

請求項1の方法で「活性化」された請求項17の細胞は、引例D記載の細胞と物として実質的に区別することができず新規性なしとされた。当初出願人は、本発明で得られた細胞の表面にはCD1dを介してスフィンゴ糖脂質が提示されているが、引例D記載の細胞表面にはそれが提示されていないと主張した。しかし審査官から、引例D記載の細胞に関する裏付データがないことを指摘されたため、出願人は、引例D記載の細胞表面にスフィンゴ糖脂質が提示されていないことを示すデータを提出したところ、拒絶理由は解消した。

(2) 米 国

【特許第6261549号】

① 出願当初クレーム：

1. A process for obtaining human mesenchymal stem cells from an individual, comprising: administering to an individual a growth factor that increases the amount of mesenchymal stem cells in peripheral blood, recovering from said individual mesenchymal stem cell enriched peripheral blood.

② 登録クレーム：

1. A process for...administering to the individual an effective amount of a growth

factor that increases the amount of mesenchymal stem cells in peripheral blood, said growth factor being selected from the group consisting of G-CSF and GM-CSF; recovering from said individual mesenchymal stem cell enriched peripheral blood; and recovering the mesenchymal stem cells from the mesenchymal stem cell enriched peripheral blood, wherein the human mesenchymal stem cells are SH2+, SH3+, and/or SH4+.

③ 審査の概要

本発明は、G-CSF等が抹消血中の間葉系細胞を増加させることに基づくものであり、G-CSF又はGM-CSFを投与した個体から「間葉系幹細胞に富む抹消血」を回収する工程（第1工程）、次いで当該抹消血から「間葉系幹細胞」を回収する工程（第2工程）からなる、間葉系幹細胞の調製法に関する。但し、当初クレームには第2工程が含まれていなかった。

一方、Bensingerらの引例には、骨髓移植した個体へG-CSF等の増殖因子を投与すると、個体の抹消血中に抹消血幹細胞が増加し、重篤なGVHD（移植片対宿主反応による症状）の発生を防ぐことができると記載されていた。ただし、増殖因子が間葉系幹細胞を増加させることは記載されていない。

審査において、第2工程を欠く当初クレームは増殖因子を投与した個体から「間葉系幹細胞に富む抹消血」を回収する方法と解釈され、Bensingerらに対し新規性なしとされた。審査官は、Bensingerらに記載されたG-CSF投与個体の抹消血中にも間葉系幹細胞が濃縮されていたはずであり、当該個体から得られる「抹消血幹細胞に富む抹消血」と、当初クレームの方法により得られる「間葉系幹細胞に富む抹消血」とは同一であろうと推定した。出願人は、審査官の推定には反論せず、補正により第2工程を

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

追加したところ、当該拒絶理由は解消した。

また、審査官は、Bensingerらには抹消血から間葉系幹細胞の単離法は記載されていないが、間葉系幹細胞の単離法は周知であったことから、本発明はBensingerらの引例と周知技術の組合せに対し自明とした。これに対し出願人は、Bensingerらの引例は増殖因子が骨髄移植個体において重篤なGVHDの発症を防ぐことを開示しているが、増殖因子が間葉系幹細胞に及ぼす効果については何ら開示しておらず、Bensingerらの方法と周知の間葉系幹細胞単離法とを組み合わせる動機付けはなかったと反論した結果、自明との拒絶理由は解消した。

さらに、審査官は、明細書に記載された細胞が真に間葉系細胞への分化能を有する間葉系幹細胞か否かが不明である上、G-CSFとGM-CSF以外の増殖因子については実施可能ではないとした。これを受けて「間葉系幹細胞」がSH2、SH3及び/又はSH4陽性であることが明記され、増殖因子がG-CSFとGM-CSFに限定された結果、当該拒絶理由は解消した。

また、審査官は、本発明の目的は「ヒト間葉系幹細胞」を得ることにあるが、第2工程を欠く当初クレームの方法により得られるのは「間葉系幹細胞に富む抹消血」であり目的と最終産物が整合していないこと、ならびに、クレーム中に2つの「an individual」が登場することを理由として当初クレームは不明確とした。第2工程を追加して目的と最終産物を整合させ、2つの「an individual」が同一個体であることを明確にする補正を経て、明確性に関する拒絶理由は解消した。

(3) 欧州

【特許第483216号】

① 出願当初クレーム：

1. In a method of activating and expanding cells for use in adoptive immunotherapy

which comprises: a. treating peripheral blood mononuclear cells (PBMC) to deplete monocytes; b. culturing the remaining cells in culture medium containing IL-2 to generate lymphokine-activated killer (LAK) cells, in a container to which a portion of the LAK cells adhere; c. removing the non-adherent cells; d. culturing the adherent LAK cells in medium containing IL-2 to expanding the adherent LAK cells; the improvement which comprises in step a depleting monocytes by treating the PBMC with a lower alkyl ester of an L-amino acid selected from the group consisting of alanine, aspartic acid, cysteine, glutamic acid, glutamate, phenylalanine, proline, tyrosine, tryptophan, and valine, or an amide of L-amino acid selected from the group consisting of leucine, isoleucine, phenylalanine and valine, or a pharmaceutically suitable salt of said ester or amide.

② 登録クレーム：

1. In a method...the improvement which comprises in step a depleting monocytes to 1-19% of total cells by treating the PBMC with an L-phenylalanine methyl ester or phenylalaninamide.

③ 審査の概要

本発明はアミノ酸のエステル又はアミドを用いて抹消血単核細胞中の単球含有割合を減らすことを特徴とする、細胞を活性化し膨張させる方法に関する。

国際予備審査報告と最初の拒絶理由において、プラスチック製コンテナを使用しない点を除き本発明に極めて類似した方法が記載された引例D2と、細胞をその接着性に基づいて分離する目的でプラスチック製フラスコが使用でき

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ることを記載した引例D 1の組合せに対し進歩性なしと認定された。

出願人は本発明の特徴は単球含有割合を特定の範囲にコントロールできることにあり、それにより好適な細胞の活性化・膨張が可能になるとして、クレームの単球含有割合を実施例により支持される数値範囲に限定した。併せてアミノ酸エステルを実施例に記載の2種に限定し、実施例には記載されていないアミノ酸アミドをクレームから削除した。これらの補正を経て拒絶理由は解消した。

【特許第695351号】

① 登録クレーム（異議前）：

1. A method of isolating and/or enriching and/or selectively propagating desired animal stem cells, which comprises maintaining a source of said cells under culture conditions conducive to cell survival, characterised in that the source of cells includes stem cells containing a selectable marker which is capable of differential expression in (a) desired stem cells of said source and (b) cells of said source other than the desired stem cells, whereby differential expression of said selectable marker results in preferential isolation and/or survival and/or division of the desired stem cells containing the said selectable marker.

② 異議決定時のクレーム：

1. A method of isolating and/or enriching and/or selectively propagating desired animal stem cells other than embryonic stem cells, which comprises maintaining a source of said cells...

③ 異議の経過

本登録例は「エンジンバラ特許」として知られており、幹細胞の単離、濃縮、増殖方法に関する。

登録時、クレームされた方法により得られる目的細胞は単に「幹細胞」とされていたが、商業又は産業目的でヒト胚を使用することを禁じたRule 23d(c)に違反するとの異議が申し立てられた。異議手続において、幹細胞から胚性幹細胞(ES細胞)が除外された結果、特許は維持された。本特許は現在、審判に係属中である。

【特許第1121015号】

① 国内段階移行時クレーム：

1. A method of vitrification of a biological specimen comprising:

a) placing the biological specimen on a transfer instrument; and

b) placing the transfer instrument and the biological specimen directly into a freezing material, wherein the transfer instrument is not an electron microscopy grid or a straw, and further wherein the biological specimen is directly exposed to the freezing material thereby undergoing vitrification, and further wherein the biological specimen will be viable after the biological specimen is thawed.

2. The method of claim 1, wherein the biological specimen is selected from the group consisting of an embryo, a sperm, an oocyte, a blastocyst and a morula.

② 登録クレーム：

審査前クレームに同じ。

③ 審査の概要

本特許は生物試料を冷却用器具に入れ、次いで冷却用器具ごと冷媒に漬けて生物試料を凍結する方法に関する。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

出願人は国際出願の国内段階移行時に自発補正を行い、冷却用器具から毛細管および電子顕微鏡用グリッドをディスクレーマーした。

審査においては、毛細管を用いてウシ胚を直接液体窒素中へ落として凍結する方法が記載された引例が最も近い先行技術とされた。その上で、本発明の技術的特徴は生物試料を毛細管等の冷却用器具（毛細管および電顕グリッドはディスクレーマーされている）に入れて冷媒中で急冷することにより冷却効率と凍結後の操作性が改善される点にあり、その効果は引例から予測される範囲にとどまるので進歩性を欠くと認定された。また、進歩性の確保を目的としてディスクレーマーすることはできず、新規性も欠くとされた。

出願人は、引例では生物試料が毛細管を伝わって液体窒素へ落下するのに対し、本発明では生物試料を入れた器具自体を冷却しており、引例の毛細管と本発明の冷却用器具とは使い方が異なることを説明した。また、引例記載の方法に対し、本発明が操作性の面で優れていることをより具体的に示すとともに、細胞生存率の面でも優れていることを実施例に記載されたデータに基づいて説明した結果、拒絶理由は解消した。

4. 3 細胞調製法の成立要件に関する考察

(1) 先行技術との区別

細胞調製法は、通常、クレームの調製法により得られる細胞が先行技術の細胞もしくは先行技術の方法により得られる細胞と異なるか、または、クレーム方法の工程と先行技術の工程とが異なれば、先行技術から区別され得る。

日本特許第3409857号の審査において、出願人は、クレームされた細胞調製法により得られる細胞が、引例記載の細胞とは異なることを、実験事実に基づいて証明している。

欧州特許第483216号の審査においては、当初

クレームと極めて類似の工程からなる抹消血単核球細胞の調製法が先行技術として挙げられた。出願人は、クレームの調製法により得られる抹消血単核細胞中の単球の含有割合を一定の数値へ限定した上、当該数値の単球含有割合を有する抹消血単核細胞が奏する有利な効果を主張することにより、クレームと先行技術とを差別化している。

欧州特許第1121015号の審査において、審査官は、当初、毛細管等の冷却用器具（毛細管および電顕グリッドはディスクレーマーされている）に入れた生物試料を冷媒に漬ける工程からなるクレームの方法と、毛細管をつたわせて生物試料を冷媒へ落下させる先行技術の方法とを同一と見なした。また審査官は、当該先行技術に対する進歩性の欠如も指摘した。出願人は、クレームでは冷却用器具から毛細管および電顕グリッドが除外されているのに加え、冷却用器具の使用目的が、先行技術における毛細管の使用目的とは異なることを説明した。その上でクレームの方法は先行技術に比し有利な効果を奏することが認められ、それらの拒絶理由は解消した。

米国特許第6261549号の審査において、審査官は、先行技術の方法により得られる最終産物が、当該参考技術には開示されていない潜在的な特性を有していたと推定した。審査官は、当初、クレームの第1工程により得られる「間葉系幹細胞に富む抹消血」と当該先行技術の方法により得られる「抹消血幹細胞に富む抹消血」とは同一であり、第1工程のみからなる当初クレームは新規性を欠くと認定した。本登録例においては、第2工程をクレームに追加することにより、新規性を確保することができた。もし、工程の追加により拒絶理由を解消することができなければ、両「抹消血」が同一ではないことの証明が要求されたものと考えられる。

また、米国特許第6261549号でクレームされ

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

た細胞調製法の工程は、複数の公知工程を組合せてなる。審査官は、公知工程を組合せることは自明としたが、出願人は当該公知工程を組合せる動機は出願日当時存在しなかったことを主張して拒絶理由を克服している。公知技術の組合せからなる細胞調製法については、組合せることの動機付けの有無が審査のポイントになる場合がある。

(2) 産業上利用可能性と不特許事由

① 同一個体へ戻されることが前提の細胞を調製する方法について

細胞治療用の細胞は、多くの場合、同一個体へ戻されることが前提となる。

欧州の審査基準によれば、治療方法のみならず、個体から取り出した細胞の調製法であっても、同一個体へ戻す前提があれば特許対象発明から除外される。上記欧州特許第483216号は、免疫療法用の細胞を調製する方法に関し、調製法により得られる賦活化された細胞を同一個体へ戻すことが当該療法の前提であることは明細書より明らかである。本登録例の審査において、細胞を同一個体へ戻す前提が考慮された形跡はなく、そのような前提に基づく拒絶理由も発せられていない。しかしながら、本登録例が審査された1990年代中頃には当該特許対象発明の除外規定は既に審査基準に存在しており、当該除外規定に基づく拒絶理由が発せられなかった理由は定かではない。

一方、日本の審査基準によれば、欧州同様、同一個体へ戻すことが前提の細胞調製法は産業上利用可能でないが、そのような前提があっても、細胞を原料とする医薬品の製造法は産業上利用可能である。日本特許第3409857号は、癌免疫療法用細胞の調製法に関するが、調製法により得られる細胞を同一個体へ戻す前提は明細書に記載されていない。審査では、同一個体へ戻す前提については論じられておらず、産業上

利用可能性にかかる拒絶理由も発せられていない。審査官は、同一個体へ戻すこと前提を考慮しなかったか、あるいは、同一個体へ戻す前提があるにしても、医薬品用細胞の製造法とみなし、産業上利用性ありと判断したのであろう。

日本の審査基準（11月号掲載、本論説第2章参照）にいう「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」と「人間から採取したものを原料として医薬品を製造するための方法」との境界線は必ずしも明瞭ではない。日本へ出願するに際して、産業上の利用可能性なしとの拒絶を受けないようにするためには、明細書において、出願人は「細胞治療用の医薬品を製造するための方法」であることを明確にすべきであろう。

② ヒトの胚を使用することに関する発明について

欧州のRule 23d(c)はヒト胚に関する発明が特許されないことを規定しているが、細胞治療の分野では各種の幹細胞について当該規定がしばしば問題にされる。

欧州特許第695351号の特許クレームの方法により得られる細胞は単に「幹細胞」とされていた。欧州特許庁は、本特許がRule 23d(c)に抵触する可能性について公表した。その結果、多数の異議が申し立てられ、結局「幹細胞」から「胚性幹細胞（ES細胞）」を除外する補正を経て、特許は維持された。

欧州特許第1121015号の方法は、生殖細胞、発生初期の細胞、胚、幹細胞等の細胞を効率よく保存することを可能にする。欧州特許庁は、本特許がRule 23d(c)に抵触する可能性について公表した。その結果、多数の異議が申し立てられ、現在異議係属中である。

また欧州公開特許第0770125号はヒトES細胞を含有するcell cultureをクレームするもので

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

あるが、審査官は53条(a)及びRule 23(c)に基づき、クレーム発明がヒト胚の使用そのものを対象としていなくても、ヒト胚の直接的かつ不可避的な使用が必要とされるヒト胚由来のプロダクト（本件の場合ES細胞のcell culture）を対象とする場合、Rule 23(c)により特許性から除外されると判断した。この審査部の判断に基づけば、将来技術が進み、ヒト胚以外の細胞や臓器からヒトES細胞を調製できるようになれば、Rule 23(c)に抵触しないと判断される可能性がある。なお本件は現在審判にて審理中であり（T1374/04）、この分野の産業への大きな影響が予想される。

(3) 明細書とクレームの作成における留意点

同一個体へ戻すことが前提の、細胞治療用細胞の調製法に関し、三極特許庁の考え方は三者三様である。日欧の審査基準はそのような調製法が特許されないことを規定しているものの、日本の審査基準は医薬品の製造法であれば特許される点で欧州と異なる。一方、米国にはそのような制限自体存在しない。

同一個体へ戻す前提を明細書に記載すれば日欧において特許されない可能性がある反面、発明の本質、将来の権利行使、自己実施の特許保護などの観点より、同一個体へ戻す前提を明記せざるを得ない場合もあるであろう。日本においては、細胞治療剤の製造法としてクレームを作成すれば産業上利用可能性を担保することが一応可能と考えられる。

汎用性のある細胞調製法、細胞処理法、細胞培養法、細胞保存法などは、様々な細胞に適用可能である。同一個体へ戻されることが前提の各種細胞や、公序良俗に反するとみなされるヒトES細胞がクレーム方法の適用範囲に含まれていれば、欧州においては特許されない可能性があるため留意する必要がある。

このように、細胞調製法の発明について明細

書とクレームを作成するに際しては、発明の本質、出願の目的、出願しようとする国、汎用性の有無などに基づいて、同一個体へ戻す前提を記載することの是非、当該記載の程度、クレーム・カテゴリーの選択、クレーム方法の対象となる細胞の範囲等につき、適切な判断が求められよう。

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

細胞の使用法としては、細胞を用いる診断方法や治療法が挙げられる。このうち、細胞を用いた診断方法については、日本特許庁の審査基準によれば人間から採取した細胞を分析するなどして各種データを収集する方法は「人間を診断する方法」に該当せず、特許の保護対象となっている。

細胞を用いた治療方法については、①再生医療、②遺伝子治療、③細胞自体を有効成分とした治療などが挙げられる。以下、各々の治療方法の概略を説明する。

①再生医療は、患者から採取した組織を培養し増殖させた後に患者に戻す方法や、幹細胞などを目的の組織に分化させた後に患者に戻す方法などにより行われる。②遺伝子治療はex vivo法と直接法の2種類あるが、細胞を用いた治療法に密接に関連するのはex vivo法である。ex vivo法は患者から採取した細胞に遺伝子を導入した後、細胞を患者に戻すことにより行われる。③細胞自体を有効成分とした治療方法としては、免疫細胞を用いた癌の治療法などがある。この治療法は患者から採取したリンパ球や樹状細胞を活性化・増殖した後に、患者に投与することにより行われる。

このように、細胞を用いた治療方法においては、細胞の採取、細胞の調製、細胞の投与・移

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

植という工程が含まれることが多く、これらの工程をいかに保護するかが重要となっている。

5. 2 細胞の使用法の事例

日本は上記に述べたように細胞を用いる治療方法は産業上の利用可能性がなく特許されない。以下の事例は、産業上の利用可能性がないとして日本では拒絶された事例である。なお、審査経過の詳細は示さないが、対応する米国と欧州では登録されているので、比較のため欧米での登録クレームを紹介する。

(1) 日本

【特表平4-503351】

① 出願当初クレーム

【請求項1】 中枢神経系に直接又は間接的に改善作用を与える分子を産生すべく遺伝的に修飾された供与細胞を中枢神経系に移植する工程からなることを特徴とする中枢神経系における細胞の欠陥・病気又は損傷細胞の治療方法。

② 審査の概要

本件は中枢神経系に関連した疾患の遺伝子治療方法に関する。審査においては、まず産業上の利用可能性が焦点となった。審査官は、現請求項は、治療対象として人間を包含するものと認められるから、人間の治療方法に該当する。したがって、産業上利用することができる発明であると認められない、として拒絶した。

この拒絶理由に対し、出願人は請求項を「哺乳動物細胞の中枢神経系における欠陥、病気又は損傷した細胞の改善のために、治療用組成物調整用の機能的治療分子をエンコードする遺伝子から成るベクターでトランスフェクションされた遺伝子修飾ドナー細胞の使用であって、移植後の該遺伝子修飾ドナー細胞が、前記細胞の改善に影響を与えるエンコードされた機能分子又はその産物を放出することを特徴とする、

遺伝子修飾ドナー細胞の使用。」と補正した。

この補正に対し審査官は、2回目の拒絶理由において、「遺伝子修飾ドナー細胞の使用」が、哺乳動物の中枢神経系における欠陥、病気又は損傷した細胞の改善のために、被治療哺乳動物に移植して使用するものであるから、実質的に治療方法であると認められる、として再度、産業上の利用可能性がないとして拒絶した。

その後、出願人は請求項を「人を除く哺乳動物の中枢神経系における欠陥、病気又は損傷した細胞の改善のために、治療用組成物調整用の機能的治療分子をエンコードする遺伝子から成るベクターでトランスフェクションされた遺伝子修飾ドナー細胞の使用であって、移植後の該遺伝子修飾ドナー細胞が、前記細胞の改善に影響を与えるエンコードされた機能分子又はその産物を放出することを特徴とする、遺伝子修飾ドナー細胞の使用。」とし、哺乳動物からヒトを除く補正を行った。この補正により産業上の利用可能性の問題は解消されたが、本特許出願は、新規性・進歩性の点で拒絶されて拒絶査定となり、審判請求されたが最終的に出願は取り下げられている。

(2) 米国

【特許第5082670号】

米国においては、下記のような治療方法クレームが認可されている。

登録クレーム：

1. A method for treating defective, diseased or damaged cells in the mammalian central nervous system comprising grafting donor cell from the same mammalian species into the central nervous system, said donor cells genetically modified to produce a functional molecule in a sufficient amount to ameliorate said defective, diseased or damaged cells in the central nervous system.

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(3) 欧州

【特許第449948号】

欧州においては、治療方法クレームは認められていないが、下記のような医薬組成物を製造するための細胞の使用というクレームで成立している。

登録クレーム：

1. The use of genetically modified donor cells, transfected with a vector comprising a gene encoding a functional therapeutic molecule, for the preparation of a therapeutic composition for ameliorating defective, diseased or damaged cells in the mammalian central nervous system, wherein said genetically modified donor cells after transplantation release either said encoded functional molecule or product thereof which effect said amelioration.

以下に示す事例も上記と同様に欧州において医薬組成物の製造のための細胞の使用のクレームで成立した事例である。

【特許第554352号】

① 出願当初クレーム：

1. A method for implanting viable, non-pathogenic cells into the brain of a mammalian subject, which cells supply said brain with a neurally active substance, the method comprising:

(a) culturing cells with a support matrix in vitro until said cells adhere to the outer surface of said support matrix, provided that said cells are not encapsulated by said support matrix, wherein

i. said cells are cells of neural or paraneural origin, or cells which express or produce a neurally active product, and said cells are not immature activated astrocytes, and

ii. said support matrix comprises a material to which said cells adhere following in vitro incubation, and on which said cells can grow, and which material can be implanted into a mammalian brain without producing a toxic reaction, an inflammatory reaction or a gliosis reaction which destroys the implanted cells or interferes with the biological activity of the implanted cells;

and

(b) implanting said support matrix with said adhering cells into said brain.

② 登録クレーム：

1. Use of a matrix support which has viable cells adhered to the surface of said support for the medicament in preparation of injectable form the use in a method treatment of a neurological disease or dysfunction by implantation or transplantation of said cells into a mammalian brain.

③ 審査の概要

本件は支持体マトリックスに付着させた細胞の脳中への移植方法に関する。本件においても、まず産業上の利用可能性が焦点となった。審査官は、現在のクレームは哺乳類の脳に細胞を移植する方法に関するものであり、ヒトの治療方法は産業上利用できる発明ではないとし、52条(4)により拒絶した。

この拒絶に対して、出願人はクレームを「Viable cells administered to a mammalian brain or spinal cord, said administered viable cells capable of treating a disease or dysfunction and prepared by a method comprising:

(a) adhering viable cells to the surface of a support matrix, and

(b) administering the adhered viable cells of

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(a) to a mammalian brain or spinal cord, wherein the administered viable cells of (b) remain viable for at least 21 days after said administration.」と補正し、産業上の利用可能性の問題は解消した。

しかしながら、この補正に対し、審査官は、「administerd」は「transplanted」、「injected」、「implanted」、「grafted」より広い意味で用いられるので、出願当初の明細書の開示を越えているとして123条(2)により拒絶した。さらに、マトリックスに結合し、生存能力を有する細胞が開示された先行文献を挙げて、当該文献により本発明は新規性がないとして拒絶した。

出願人は、「Use of viable cells for the preparation of an injectable form comprising a matrix support, on the surface of which the viable cells adhere, which is to be injected into a mammalian brain of spinal cord for the treatment of a nuerological disease or dysfunction, wherein the viable cells remains viable for at least 21 days after their injection.」と補正するとともに、先行文献には注射剤型は記載されておらず、又、細胞が少なくとも21日間生存することは記載されていないと主張した。

これに対し、審査官は「remains viable for at least 21 days after injection」は出願当初の開示の範囲を超えているとして、再度123条(2)により拒絶した。さらに、例え21日間の生存という特徴がクレームに入っていたとしても、先行文献には細胞の死滅についての記載はないので、特許性には影響はないとされた。出願人は、「Use of a matrix support which has viable cells adhered to the surface of said support for the preparation of an injectable form for use in a method treatment of a neurological disease or dysfunction by implantation or transplantation of said cells into a mammalian

brain.」と補正するとともに、本発明の方法により細胞の生存期間を延長することは先行文献には記載されていないと主張し、拒絶理由を解消した。

以下に対応米国特許の登録クレームを示す。米国においては治療方法のクレームで成立している。

【特許第6060048号】

1. A method for providing a neurally-active molecule to a mammal comprising introducing a multiplicity of supports containing an effective number of viable cells adhered to surfaces of the supports, wherein:

(a) the introduction is into the mammal's brain or spinal cord;

(b) the supports are comprised of a matrix material and have diameters greater than 10 μ m; and

(c) said cells provide said neurally active molecule for at least two months after said administration.

5. 3 細胞の使用法の成立要件に関する考察

細胞を用いる治療方法の保護対象は、通常、治療方法それ自体であるが、日本および欧州では、細胞の採取方法や細胞の投与方法・移植方法は産業上利用可能性がないとして特許の対象からは除外されている。

又、上述のように、日本および欧州では、同一個体に戻すことを前提にした細胞の調製方法も産業上の利用可能性がないとして特許の対象から除外されている。従って、細胞を用いた治療方法の発明は、日本や欧州においては調製された細胞自体や細胞を含む治療剤などの物質特許、治療に用いる為の細胞の調製方法や治療剤の調製方法などの方法特許として保護する必要がある。

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

現在、日本においては治療方法を保護対象とすべきかについて議論されている。今回の審査基準の改定においては、薬物の併用療法については物の特許の形式で保護されることが明記された。しかしながら、現在のところ細胞を用いる治療方法自体は依然として保護対象ではない。今後、継続して議論されることとなったが、細胞を用いる治療方法が、細胞の調整方法や、細胞を含む医薬品の形では保護できないようなケース、例えば、医療機関において、細胞が一連の流れとして治療に用いられ、細胞が医薬品としては認定が困難であるケースも想定される。有用な発明は平等に保護対象とすべきという観点からも、早急に議論が進められ、細胞を用いる治療方法自体が適切に保護されることが望まれる。

6. おわりに

細胞関連発明は、近年の再生医療技術の開発とともに出願も増えており、登録されている案件も増えているが、その審査の内容を見ると、審査の基準が必ずしも確定しているとは言えない。今後は、細胞関連特許の審査や審判の実例が積み重なり、細胞関連発明の審査基準が日米欧三極において明確になり、出願人にとって、細胞関連発明を特許とするためにはどのような要件が必要であるかが明らかになることが望まれる。

また、細胞を再生医療等の高度医療のために用いる場合は、その発明の有用性は人間の治療ということになる。人間の治療に有用な細胞関連発明の保護を十分に行うには、細胞自体を保護対象とするには限界がある。則ち、上記にも述べたように細胞は生きているものであり、時間の経過とともに変化するものが多く、細胞表面抗原などの構造的な特徴も時間とともに変化するものが多い。このような場合、細胞自体を構造的な特徴で特定するのは困難が予想される

が、これをプロセス、則ち、治療方法クレームとすれば、容易に保護したいものを特定することができるのではないだろうか。例えば、「ヒト脊髄液から幹細胞を分離し、該細胞に化合物Xを添加して軟骨細胞に分化させ、該細胞を関節症の疾患部位に投与することを特徴とする、関節症の治療方法」のようなクレームが考えられる。この場合、分化した細胞自体をクレームすることも考えられるが、上記したように化合物Xを添加後の細胞の分化の程度によっては細胞の構造的な特徴は変化する可能性があり、分化した細胞を特定するのは難しい。上記のような治療方法クレームとすれば、変化の程度を問わずに治療方法を特定することができよう。

このように、細胞関連発明を適切に保護するには、日欧のように人間の治療方法を保護対象から除外していると限界があるように思われる。今後、日欧においても米国と同様に、人間の治療方法が保護対象となるように法整備がなされることが要望される。

なお、平成17年6月10日に知的財産戦略本部から、知的財産推進計画2005¹⁾が発表された。これによれば、知的財産権制度を強化する施策として「遺伝子治療・再生医療の特許制度を整備する」が挙げられており²⁾、今後の動向が期待される。

以上、細胞関連発明の成立要件と権利取得上の留意点を事例を交えながら概説したが、本検討の結果が、今後細胞関連発明について出願している、あるいは出願を考えている企業や大学の一つの指針となれば幸いである。

注 記

- 1) <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/index.html>
- 2) 「3. 知的財産権制度を強化する (3) 遺伝子治療・再生医療の特許制度を整備する」の欄に「近年、遺伝子治療や再生医療の分野においては技術の革新に目覚ましいものがあることから、

※本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

2005年度から、当該分野における革新的な最先端の技術やその動向について調査し、将来の課題としてこうした技術の進歩に対して特許制度がどうあるべきかについて検討を行い、必要に

応じ制度を整備する。」(総合科学技術会議，経済産業省)と記載されている。

(原稿受領日 2005年6月21日)

