

ジャパン・ティッシュ・ エンジニアリングの知財戦略

平成 20 年度バイオリフサイエンス委員会第 4 部会

石埜 正穂, 前 直美, 梅田 慎介

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) は、自家細胞を活用した培養表皮の商品化を日本で初めて実現し、さらに培養軟骨、培養角膜の近い将来の上市を視野に入れて準備をすすめている。これらのビジネスは、対象者から採取された組織や細胞を、高い技術によって一定のクオリティーを保ちつつ培養し、その結果物を製品として同一対象者に移植を行う医療機関に納入するという戦略をとっている。日本の再生医療ビジネスの最先端を行く J-TEC 社における試みを参考として、これからの再生医療事業における知財戦略について考察したい。

1. インタビュー経緯

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) は、眼科医療機器の開発・製造・販売を行っている株式会社ニデックが株式会社イナックス (現、株式会社 INAX)、富山化学工業株式会社及び株式会社セントラルキャピタル (現、三菱 UFJ キャピタル株式会社) と共同出資して 1999 年に設立した、再生医療を事業領域とする企業である。昨年 (2007 年) 10 月、日本初のヒト細胞・組織利用医療機器として自家培養表皮 (販売名: ジェイス) の製造承認を厚生労働省より取得したことで注目されている⁽¹⁾。知的財産の分野においては再生医療などの先端医療分野に係る発明及び治療方法の発明についての特許化の困難性について様々な問題が指摘され、内閣府知的財産本部などにおいても改善策等が検討されているところだが、現実に事業として再生医療を手がけている J-TEC に、その国際戦略を含む知財戦略についてお話を伺った。

- ・インタビュー実施日: 2008 年 10 月 29 日
- ・J-TEC 側対応者: 大林正人部長, 菅原桂マネージャー, 村井博昭課長
- ・質問者: 石埜正穂, 梅田慎介, 前直美 (記録)

2. 基本特許がない技術に基づいた事業展開について

2.1 培養表皮

質問: 培養表皮「ジェイス」は、1970 年代に米国ハーバード大医学部のハワード・グリーン博士が開発した技術を基礎としている。グリーン博士の出願は、日本でも既に権利満了しており、現在、培養表皮の製造等に関するいわゆる基本特許は存在しないと思われる。このような状況において、J-TEC はどのような知財戦略をとっているか。

回答: 医学領域の研究は、大学医学部主体で行われており、一般に医療に関する研究成果は特許にならないと認識されていることなどのため、論文発表が先行している。そのため、基本特許は成立しにくい状況である。

そこで、事業者である J-TEC は、大学研究者がラボで作ったものを患者に使用する場合には発生しない部分を、メーカーとしての J-TEC が作るという発想で、医療行為にかかわる周辺技術の開発を主に行っている。具体的には、たとえば培養表皮の輸送プロセスに関する開発、評価方法などをターゲットとしている。

自家培養表皮は、「生きもの」であるので、本来あまり長距離・長時間の輸送には適さないが、製造拠点から使用現場への輸送は避けられない。そこで、製造してから使用までの間、最適な状態を保つ工夫が必要である。たとえば、製品の至適温度を数日維持できるような、特殊なパッケージが必要となる。輸送関連技術のうち、パッケージに関する発明は、物自体をカバーする権利の取得を期待できるため、パッケージに関する開発には特に力を入れている。

また、培地の工夫にも力を入れている。培地は、わずかな添加物の有無で劇的に異なる結果を生じる

ことがある。しかし、そうした添加物は医薬品と異なり、特殊なものであったり、医薬品グレードではないものなどであったりする。そうした添加物は、培地（製品）を分析してわかるものではなく、特許を取得しても侵害立証が困難であると考えられるので、これに関しては、特許による保護というよりはノウハウとして持っている場合が多い⁽²⁾。

2.2 培養軟骨

質問：培養軟骨は、広島大学の越智光夫教授が確立した自家培養軟骨移植術に基づいて日本最初の再生医療製品としてJ-TECが開発したもので、適用対象が培養上皮と比較して多いと思われるが、知財及び開発はどのような状況になっているか。「どのような患者の軟骨も培養できる技術」とされているが、どのようなものか。

回答：自家培養軟骨についても、自家培養表皮と同様であって、当時の医学系研究環境における特許出願についての意識が低かったことにより、論文発表が先行し、広島大の越智光夫教授の基本技術は既に確立された状態であった。そのため、J-TECでは、自家培養軟骨についても、周辺技術を中心に開発を進めている。

軟骨は、自己血清を添加した培地で培養するが、自己血清はそれぞれ活性が異なるため、通常40歳以下の患者が対象となる。それを、40歳以上の患者であっても、培養期間等を工夫することによって、どんな人から採取した軟骨でも培養できるようにしている。

基本特許がないこと自体はあまり重要視していない。理由は、まず、特許出願から特許になるまでの期間と、市場に出す製品までのタイムラグが長いことから、実質的に利用価値のある特許の残り期間が比較的短いので、特許を取得することの意義が薄い。また、厚生労働省の審査が厳しいこと、ノウハウが多いこと等のため、後発企業が参入しにくい分野である。さらに、機械や化学の発明については比較的広い権利を確保しやすいのに対し、生物系の発明については、かなりの実施例がないと広い権利を取得することは不可能である。そのような出願のためには膨大な労力が必要であり、大学レベルでは無理、企業であっても相当の体力がないと困難であると感じている。一方、生物系の発明の場合は、自社の技術を守りやすい面もある。したがって基本特許を押

さえるだけでは充分でなく、基本特許と同様に周辺特許の重要性も高いと考えている。

2.3 培養角膜

質問：培養角膜は、J-TECの母体である株式会社ニデックの守備範囲である眼科領域に関するものであるが、これについては、知財及び開発はどのような状況になっているか。

回答：自家培養角膜上皮は、昨年(2007年)確認申請⁽³⁾を提出し、現在その審査を受けている段階である。

知的財産については、自家培養角膜上皮に関しても、大学で基本技術が確立済みのものを技術移転するというアプローチであることに変わりはない。自家培養角膜上皮は、ペレグリーニ博士とデ・ルカ博士によるイタリア発の技術であるが、日本には出願されておらず、欧州では権利化されていない。そのため、米国では特許が成立しているが、日欧では自由実施可能な状況となっている。J-TECでは両博士からこの技術を導入し、自家培養角膜上皮を開発している。

製品の基本デザインのレベルについては、日本ではアムニオテックなどの他社が比較的特許出願をしているが、J-TECはあまり出願していない。

日本では、角膜移植の需要に対し角膜提供者が少ないので、再生医療の必要性は高い。しかし、事業の採算性の面から考えると、市場としては小さく、承認を取得するまでのコストが大きいこと、エンドポイントが不明であることから、大企業を含む他社の参入はしにくい状況であると考えている。

3. 一般戦略

3.1 研究開発における産学連携の活用について

質問：J-TECは、研究推進の手段等として産学連携をうまく活用されているが、知的財産との関係で、その成果はどの程度生かされているか。

回答：J-TECでは、大学で確立された技術を導入しているが、知的財産として大学からライセンスを受けたもの、買取したものはない。

また、国立大学法人化後は、大学との共同出願はほとんど行っていない。これは、共同出願の条件が折り合わないことなどによる。大学は、体系的な出願ではなく、様々な出願（発明）が単発的に出てくるので、将来的に可能性があるというだけでは共同出願しにくい、いいものが出てくれば利用したいと考えている。

大学発のシーズは、研究開発の最も上流に位置する一方、J-TECの事業はかなり下流に位置する。シーズから実用化までの間に、安全性の確認などのデータの蓄積に相当の時間がかかる。大学には基礎の部分をやってもらうことが多く、J-TECは、医療技術がほしいと考えているので、初めから知財を目的として大学に接近することはない。

3.2 特許戦略と国際的事業展開について

質問：J-TECが特許戦略として特に工夫されているポイントは何か。国際出願に対するスタンス、海外での事業展開で実用化を目指している技術、国内のライバル企業・海外企業の日本進出などにより事業が脅かされる可能性について、どのように考えているか。

回答：

(1) 特許戦略

製品を販売できるようになるまでに、当初想定していた以上に時間がかかっている。そのため、現在は、国内出願に重点を置いている。

海外での権利化については、これまではPCT出願も行っていたが、コストを重視して厳選しているため、減らしている。培養表皮などの製品は、本来的にあまり長距離・長時間の輸送には適さないため、製品を日本で製造し、外国へ輸出することは困難であり、各国に拠点を作って対応していくことを目指している。このようなアプローチをとっているため、国際出願については、日本で製造しても輸送可能な範囲として当面アジアを中心にしぼっている。米国、欧州については、再生医療のメーカーがあるので、それらとのコラボレーションはあり得ると考えている。

(2) 海外戦略

海外戦略は、まだこれからの課題である。最も重要なテーマは、培養軟骨である。培養表皮は受注を待っての生産になるのに対し、培養軟骨は計画生産が可能である。しかし、経営資源の配置として、まず国内で市場を固めてからと考えている。

軟骨の培養については、サスペンションにする技術は既に海外にあったが、コラーゲンに入れて培養する技術は日本が最先端であった。しかし、日本は規制が厳しいため申請要件を満たすための負担が重く、減速している間に日本より規制の緩い欧州に追いつき追い越されてしまった。

日本の規制の厳しさのため、欧州で実用化されているものをそのまま日本に持って来られない面がある一

方、日本で承認が取れば海外に持っていくのは容易であると考えている。海外に進出する場合、知財のライセンスではなくノウハウを武器に使っていきたい。製品の製造場所としては日本及び外国の両方があるが、製造に従事する人にある一定のインテリジェンスが必要であるので、ライセンスアウトするだけでは品質を担保できないと考えている。

アジア諸国の中で日本の次に重視する国は特に決まっていない。たとえばシンガポールは、官民挙げて再生医療分野の推進を図っており、患者の知的レベルや経済力などの点では非常に有利であるが、人口が少なく、市場が小さいという点では不利である。韓国には既に2社が先行している。

第三者からの警告、模倣品などの問題は、現在までのところない。

(3) ライバル企業等

国内企業では、表皮・軟骨・角膜のいずれについても、ベンチャー、材料メーカーなどでいくつか可能性のある企業は存在しているが、現在のところ特にJ-TECの脅威となると考えられるものはない。しかし、大企業が突然参入してくる可能性はある。

海外企業では、ベンチャー規模の企業がほとんどであり、比較的大きな企業としてはGenzyme Biosurgeryなどがある。しかし、これらの企業は、各国でそれぞれ事業を行っていることが多く、提携・進出は困難と考えている。これは、現在のところ、自家培養が基本であるため、地域に密着する方が適しているという理由によるので、大量生産が可能となるなどの変化があれば、変わる可能性はあると考えている。

4. 考察

ヒアリングにおいてJ-TEC社は、特許戦略面に関連して、J-TECで扱うような再生医療の分野においては、特許の存続期間に比して実用化に要する期間が非常に長いこと、および記載要件充足の困難さや医療方法が認められない現状から、基本技術の発明がそれに相応する権利を極めて取りづらい現状を指摘し、現行の特許制度が当該分野における発明を適切に保護できていない問題を訴えていた。

この分野においては、複雑な生命系を対象とする技術開発の困難さに加え、人体に適用するための倫理的配慮や薬事法制上の厳格な基準を満たすための必要性などから、基本技術が生まれてから実用化・上市まで

に長い年月がかかり、せっかく基本技術の特許を取得しても、それを事業のために活用できる期間が短い、あるいは全く得られない可能性さえある。話題のiPS技術についても、治療現場で使用できるレベルになるまでには相当の時間がかかると予想され、少なくともiPS細胞誘導法に関する現時点の特許出願については、治療法開発に生かされない可能性が十分に考えられる。

一方、再生医療関係の基本的な技術に関して発明に相応するような広い権利範囲をカバーするためには、医薬特許に要求される特許法36条の厳しい要件を満たすため、多くの実施例を用意するなどの過度な労力が求められる。しかも現行では医療方法特許が認められないため、結局、対象となる組織や細胞毎に出願をせざるを得ないなどの状況が生じてしまう。たとえば、実際には医療方法に特徴がある発明の場合であっても、その医療方法の構成要素となる具体的な組織や細胞を対象としたクレームとせざるを得ない。しかしそうすると、対象となる細胞等を厳密に特定せざるを得ない問題が新たに生じてくる。だが細胞を特定するためのマーカーは細胞の状態によって変化するし、機能と一対一の関係にない場合も多く、クレームで特定された対象が本来の発明の範囲よりも著しく狭くなったり、あるいは逸脱してしまったりする⁽⁴⁾。

現状においてJ-TEC社等が必然的に採用している再生医療のビジネス形態は、対象患者のいる病院と密着した、かなり地域的で個別的なものにならざるを得ないことから、医薬の上市には不可欠とされる基本特許の必要性も回避できている。しかし、このような状況が延々と続く保証はなく、今後、先端的な再生医療技術の開発・実用化にとって、特許制度の運用における現状の問題が致命的なダメージを与える可能性も否定できないだろう⁽⁵⁾。

もうひとつ、「自家」移植の技術をビジネスとして成立させるための背景についても考察したい。再生医療分野の治療であっても、もし他家移植で用が足りるのであれば、大量・画一的に培養製品を生産して販売することができるので、結局は薬剤と同じであり、Osiris社のProchymalのようにビジネスとしても考えやすい⁽⁶⁾。しかし、自家移植の場合、オーダーメイドで「医薬」を調製しなければならないことから、そのような画一的な手段は採用できない⁽⁷⁾。そこでJ-TEC社の採用したビジネスモデルは、医療機関内でルーチンには行い得ない細胞・組織増殖ステップを実質的に

代行するというものである。つまり、医療方法の一部分をJ-TEC社が担う形になっているものだが、医療・薬事法制上の問題もあることから、形式的には、自家細胞（組織）の培養物を製品として納入するという独特なビジネス形態となっており、J-TEC社はこれを数多の壁を乗り越え実現させた。J-TEC社では、そのようなビジネス形態において必然的に要求されることになる近距離運搬や包装等技術に関する周辺発明の出願を行っているが、このような分野の開発は、対象こそ限定的なものの、目下J-TEC社の独壇場ともいえる。今後、これらの発明がどのように活用されていくかにも注目したい⁽⁸⁾。

参考資料：自家培養表皮「ジェイス」の製造承認（J-TECホームページより抜粋）

【製品概要】

承認番号	21900BZZ00039000
承認年月日	2007年10月29日
一般的名称	その他の外科・整形外科用手術材料(自家培養表皮)
販売名	ジェイス
形状、構造及び原理	本品は、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。 本品は再構築された真皮に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。
使用目的、効能又は効果	自家植皮のための患部面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。本品はⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

「なお、本製品は以下のとおり承認条件が付いております。

1. 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。
2. 本品の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施すること。
3. 原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施すること。
4. 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等



J-TEC の皆さん

については、迅速に公開するとともに、使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。

5. 最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存すること。」

注

(1)「ジェイス」は、製造承認(内容を参考資料として添付)を受けたものの、インタビュー時点(2008年10月)ではまだ保険点数がついておらず、製品としての販売実績がない段階であった。2009年1月1日付で保険適用となったが、参考資料1にあるような承認条件が付されているなどのため、「ジェイス」を実際に適用できるケースはかなり制限されると思われる。

なお、「ジェイス」は2例というきわめて少ない治験例で製造承認を受けている。これは、「ジェイス」がかなり重症の熱傷用であるものの、そのような重症熱傷の患者はなかなか生じないことや、米国では既に多数の症例があること等による。

- (2)厚生労働省に申請する場合の書類にはすべて開示することになるが、秘匿したい部分は一般に対しては開示されないようにすることができる。
- (3)確認申請とは、細胞・組織製品に関しては、「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性

の確保について(医薬発906号、平成11年7月30日)」により、治験計画届を行う前に、厚生労働大臣に製品の品質及び安全性の確認を求めるものをいう。

- (4)この点については、内閣府知的財産本部における先端医療特許検討委員会において2009年2月(第4回)に弁理士会からもプレゼンテーションを行った。
- (5)なお、上記先端医療特許検討委員会においては、医療方法そのものを特許対象にするところまでは行かなかったものの、本稿の投稿時点において、細胞シート等の用途発明や、細胞の製造方法の用途特許的なものを権利化できることにつき審査基準で明確化する流れで議論が進んでおり、新規な再生医療方法の開発者にとって発明保護の環境が改善される可能性はある。しかし、出願後に提出するサポートデータの有効性判断に関する諸外国との落差等に関しては、残念ながら今回の議論の対象とならなかった。
- (6)成人の骨髄から採取した間葉系幹細胞を製剤化し、移植片対宿主病その他の患者に静脈から点滴注入するもの。
- (7)このような問題を乗り越えるための興味深い工夫も提案されている。たとえば、iPS細胞に関しては、実際の治療において対象者からその都度体細胞を取得してiPS細胞を樹立するのは非現実的である。そこで、有限数のiPS細胞クローンからなるバンクを用意しておき、そこから対象患者が拒絶反応を最も起こしにくい細胞を選んで使用するモデルを中辻憲夫・京都大再生医科学研究所教授が提唱している。中辻教授によれば、適当に選択された50人分のiPS細胞で日本人の9割をカバーできるとのことである。一方、札幌医科大学の本望修特任教授らは、対象者の骨髄幹細胞を凍結保存しておき、対象者が脳梗塞を起こしたときに迅速投与する自家再生医療の治療法を開発した。この治療法に関しては、幹細胞の提供を保険システムと連動させるビジネスモデルが開示されている(特許第3706128号)。
- (8)J-TECの特許及び特許出願一覧について、以下のリンクを参照のこと。

<http://www.sapmed.ac.jp/~ishino/J-TEC>

(原稿受領 2009. 5. 7)