

## はじめに

現在販売されている医薬品は、低分子医薬や抗体医薬などが主流である。しかし、十分な治療効果が得られていない疾患も多く存在し、新しいメカニズムを有する新薬が求められている。そのような中、核酸医薬は従来の医薬とは異なるメカニズムを有する、次世代の医薬品として期待されている。

核酸医薬で承認に至った製品は世界全体で Vitravene<sup>®</sup>、Macugen<sup>®</sup>、Kynamro<sup>®</sup>の3品目と現時点（2016年3月末執筆時点）では少なく、核酸医薬の市場が拡大するかどうかは今後の研究開発にかかっていると見える。

特許出願の観点からみると、製薬会社や大学などから核酸医薬に関する特許（以下、核酸医薬特許という）や DDS (drug delivery system) に関する特許が種々出願、権利化されている。また、筆者が行った調査によると、siRNA、miRNA 関連特許の登録件数は近年増加傾向にある<sup>1)</sup>。

本稿では、核酸医薬特許の中でも RNAi 関連の特許を中心に取り上げ、出願、権利化する上での基本的事項と留意点について解説する。なお、核酸医薬は構造や機能に伴い、アンチセンス、RNAi 分子 (si/shRNA)、miRNA、アプタマーなどに分類されるが、それらはターゲットとなる遺伝子/蛋白質/mRNA（以下、ターゲットという）の発現又は機能を抑制する核酸である点で共通しており、特許戦略もある程度共通すると考えられる。

## 1. 基本特許

核酸医薬分野の基本特許としては、RNAi に関する技術の基本特許が存在する。日本で権利が存続している代表的なものとしては、JP4095895, 4494392, 5500750, 5749892, 4209678 が存在する。書誌事項を別表1に示す。核酸医薬の製造・販売に携わる企業は、上記特許の権利範囲に含まれない製品を製造・販売するか、もし含まれる場合は、特許権者からライセンスを受ける、特許を無効にする、存続期間満了を待って製造・販売する、などのいずれかの対応が必要となる。海外の特許に関しては、上記特許のファミリー以外の欧米特許として、例えば、US7538095, US6573099, US8097710, EP1230375 が存在する。

## 2. 審査基準・審査ハンドブック

日本特許庁が行う審査の基準や進め方が、「特許・実用新案審査基準」や「特許・実用新案審査ハンドブック」に記載されており、特許庁ウェブサイトで見覧可能である<sup>2) 3)</sup>。核酸医薬に関して直接言及する箇所は多くないが<sup>4)</sup>、記載要件や新規性、進歩性に関して、核酸医薬特許の実務に役立つ情報が記載されている。例えば、進歩性の判断に関しては、「遺伝子 A の塩基配列が公知である場合、標的領域の選択に困難性がなければ、遺伝子 A に対するアンチセンス核酸や siRNA の発明は、進歩性を有しない。ただし、当該アンチセンス核酸や siRNA が、当業者が予測できない顕著な効果を奏する場合には、進歩性を有する。」と記載されている。

## 3. 核酸医薬特許の種類と実務上の留意点

特許の権利範囲は、特許出願書類のクレーム (Claim, 請求項) に記載された範囲に基づいて判断される (特許出願書類は、願書、明細書、特許請求の範囲 (請求項が記載されている)、要約書、図面からなる)。下記 3-1~3-3 では、核酸医薬のクレームを「基本構造限定型」、「ターゲット限定型」、「製品配列限定型」に分類し、クレーム例と実務上の留意点を

解説する。

基本構造限定型の特許は特殊な特許であり、核酸の構造を研究している一部の企業・大学が主に出願している。ターゲット限定型、製品配列限定型の特許は、核酸医薬をカバーするために一般的な特許である。

### 3-1. 基本構造限定型

発明の特徴が核酸の基本構造（基本骨格、修飾等）にある場合は、基本構造限定型の特許を狙うことが可能である。一例を下記(1)及び(2)に示す。下記の特許は、基本構造の特徴によってクレームが限定されている一方で、ターゲットや核酸自身の塩基配列による限定はされていない。

基本構造限定型の特許は、ターゲットや核酸自身の塩基配列に縛られることなく、広く製品をカバーすることができる。但し、広い権利には、その充実した実施例が求められる傾向にある。明細書には、塩基配列の異なる核酸でも効果が達成できることを示す実施例を記載することが推奨される。

#### (1)特許 4095895

登録日：2008/3/14

特許権者：マックス-プランク-ゲゼルシャフト・・・/ユーロペーイシェ ラボラトリウム・・・

##### 【請求項 1】

単離された二本鎖 RNA 分子であって、各 RNA 鎖が 19～23 塩基長を有し、少なくとも 1 つの鎖が 1～3 塩基からなる 3'突出部を有するものであり、該 RNA 分子は標的的特異的な RNA 干渉が可能なものであり、3'突出部を除く該 RNA 分子の 1 つの鎖が、予め決定した mRNA 標的分子に対して 100%の同一性を有する配列からなり、かつ、該 mRNA 標的分子が細胞または生物中に存在するものである、上記 RNA 分子。

#### (2)特許 5296328

登録日：2013/6/21

特許権者：独立行政法人理化学研究所、大塚製薬株式会社

##### 【請求項 1】

センス鎖配列と、該センス鎖配列に相補的なアンチセンス鎖配列と、該センス鎖と該アンチセンス鎖の間に両鎖を結合する同じか又は異なる、ループ長 6～9 塩基の 2 つのループ配列とを含み、該センス鎖と該アンチセンス鎖が対合してステム長 19～31 塩基対のステムを形成することを特徴とする、持続的又は徐放的 RNA 干渉作用を有する 1 本鎖環状 RNA。

### 3-2. ターゲット限定型

発現又は機能を抑制するターゲットが決まっていて、ターゲットが新規であるか、核酸の用途が新規である場合などは、ターゲット限定型の特許を狙うことが可能である。一例を下記(3)及び(4)に示す。下記の特許は、発現を抑制する遺伝子名（即ち、ターゲット）によってクレームが限定されている一方で、核酸自身の塩基配列による限定はされていない。

ターゲット限定型の特許は、ターゲットの限定はあるものの、核酸自身の塩基配列に縛られることなく、比較的広く製品をカバーすることができる。但し、ほとんどの場合は、ターゲットを限定するだけでは新規性・進歩性を確保することは難しく、医薬用途（〇〇疾患治療用等）等の限定が必要になる。また、後述の製品配列限定型に比べると、進歩性・記載要件の両面から特許化のハードルは高い傾向にある。例えば、本願の siRNA と公知の siRNA（又はアンチセンス等）とのターゲット及び用途が同じ場合（又は類似の場合）などは、核酸の塩基配列での限定なしに権利化することが難しくなる場合がある。塩基配列で限定する事態を避けるためには、先行技術を把握し十分に差別化されたクレームを立てることや、明細書に充実した実施例（核酸数、予想外の効果等）を記載することが望ましい。

(3)特許 5131927

登録日：2012/11/16

特許権者：大正製薬(株)，(株)高研，大日本住友製薬(株)，独立行政法人国立がん研究センター

【請求項 1】

RPN2 遺伝子発現抑制剤を含むガン細胞増殖抑制剤であって、前記 RPN2 遺伝子発現抑制剤が、RPN2 遺伝子の所定の配列に対応する配列を有する siRNA である、ガン細胞増殖抑制剤。

(4)特許 5794514

登録日：2015/8/21

特許権者：大日本住友製薬株式会社，国立大学法人北海道大学

【請求項 1】

TMEM176B の発現を抑制する物質を有効成分として含有する、血管新生阻害剤であって、該物質が、TMEM176B をコードする遺伝子の転写産物に対して RNAi 活性を有する核酸もしくはその前駆体である、剤。

### 3-3. 製品配列限定型

上述の基本構造限定型やターゲット限定型の特許取得が難しい場合や、特定の塩基配列を有することに発明の特徴がある場合などは、製品配列限定型の特許を狙うことが可能である。一例を下記(5)及び(6)に示す。下記の特許は、核酸自身の塩基配列によって限定されている。

製品配列限定型の特許は、比較的進歩性が認められやすいものの、比較的狭い特許といえる。但し、下記の特許のように医薬用途限定等のない特許を狙うことも可能であり、1 つの優れた核酸が得られたときには、ターゲット限定型の特許ではカバーし難い範囲をカバーする製品配列限定型の特許を取得することも可能である。

(5)特許 5857378

登録日：2015/12/25

特許権者：アローヘッド リサーチ コーポレイション

【請求項 1】

第 1 の鎖および第 2 の鎖を含む RNAi 剤を含む組成物であって、

- a. 第 1 の鎖の配列は、配列番号 116 の配列を含み、第 2 の鎖の配列は、配列番号 115 の配列を含み、または
  - b. 第 1 の鎖の配列は、配列番号 166 の配列を含み、第 2 の鎖の配列は、配列番号 165 の配列を含み、
- 該第 1 の鎖および第 2 の鎖の長さは、それぞれ、最大 26 ヌクレオチドの長さであり、  
該第 1 の鎖および/または第 2 の鎖は、修飾されているか、または修飾されていない、組成物。

(6)特許 5824515

登録日：2015/10/16

特許権者：クォーク ファーマシューティカルズ インコーポレーティッド

【請求項 1】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む二本鎖核酸分子であって、前記センス鎖およびアンチセンス鎖が、RHOA\_48 (配列番号 79 および 113) または RHOA\_48u (配列番号 80 および 114) として記載されるオリゴヌクレオチドから選択される、二本鎖核酸分子；または、そのような核酸分子の薬学的に許容される塩。

ターゲット限定型、製品配列限定型のいずれの特許においても、本願発明の予想外の効果を上手く審査官に説明できるかどうかが進歩性の要件をクリアするための鍵になることが多い。そのため、出願時に先行文献を十分に把握し（又は予

想し)、予想外の効果を主張するための根拠(実験データ等)を明細書に記載することが望ましい。また、もし実施例に記載の核酸が特殊な基本構造を有している場合や、特殊な安定化形態(DDS等)を有している場合は、それらによるクレームの限定及び効果の主張も有効な場合がある。

#### 4. 審査・拒絶対応事例

核酸医薬特許の審査時に指摘されやすい進歩性欠如の拒絶理由のタイプを2種類紹介する。

1 つ目は、ターゲット限定型の特許出願で指摘されやすいタイプの拒絶理由であり、クレームをターゲットと医薬用途(〇〇疾患治療用等)で限定した特許出願に対して、疾患とターゲットとの関係が開示された先行文献に基づいて進歩性欠如の拒絶理由が通知されるケースである。

例えば、下記のJP5131927では、siRNAに関するクレームをターゲット(RPN2 遺伝子)とガン細胞増殖抑制剤の用途で限定していたが、ターゲット(RPN2 遺伝子)が癌患者で高発現していること、及び siRNA を抗癌剤として投与すること(実験データなし)が開示された先行文献1及び2(WO/2005/003352, WO/2005/007846)に基づいて、新規性・進歩性欠如の拒絶理由が通知された。

特許権者はこれに対して、①先行文献には高発現した遺伝子がターゲット(RPN2 遺伝子)以外にも多数列挙されていること、②発現変化が癌細胞増殖の「原因」であるか「結果」であるかについて明らかでないため、高発現していることは、ターゲットの抑制で癌治療が可能であることと直接結びつくものではないこと、③本願発明によれば、RPN2 遺伝子に対する siRNA を含む有用なガン細胞増殖抑制剤が得られ、抗ガン剤として効果的に使用できるという当業者の予測を超える効果が得られることなどを主張して拒絶理由を解消していた。

##### <事例1>

特許番号:JP5131927

特許権者:大正製薬(株)、(株)高研、大日本住友製薬(株)、独立行政法人国立がん研究センター

・審査時クレーム

##### 【請求項1】

RPN2 遺伝子発現抑制剤を含むガン細胞増殖抑制剤。

##### 【請求項6】

請求項5に記載のガン細胞増殖抑制剤において、

前記低分子化合物が、RPN2 遺伝子の所定の配列に対応する配列を有する siRNA であるガン細胞増殖抑制剤。

・登録クレーム

##### 【請求項1】

RPN2 遺伝子発現抑制剤を含むガン細胞増殖抑制剤であって、前記 RPN2 遺伝子発現抑制剤が、RPN2 遺伝子の所定の配列に対応する配列を有する siRNA である、ガン細胞増殖抑制剤。

2 つ目は、製品配列限定型の特許出願で指摘されやすいタイプの拒絶理由であり、クレームを核酸の塩基配列で限定した特許出願に対して、その核酸のターゲットと同じターゲットに対する RNAi 分子(又はアンチセンス等)が開示された先行文献に基づいて進歩性欠如の拒絶理由が通知されるケースである。

例えば、下記のJP5685267では、クレームの核酸を特定の塩基配列を有する核酸(SERPINH1\_2(配列番号60および127))で限定していたが、(i)その核酸のターゲット(hsp47)と同じターゲット(hsp47)に対する siRNA が開示された先行文献1~4(American Journal of Nephrology, 2007年, vol.28, pp.34-46等)と、(ii)医薬に有用な siRNA を作製するにあたり RNAi 効率の向上が自明の課題であり、そのために標的核酸における標的部位を選択して siRNA を作製することは当業者が適宜なし得たことであったこと、(iii)siRNA の安定性を核酸修飾等により向上させる方法が周知であったことを示す先行文献5~11(US2009/0192104等)に基づいて、進歩性欠如の拒絶理由が通知された。

特許権者はこれに対して、①hsp47中の標的部位の種類は膨大で、それらに対する siRNA を作製して程度を調べることは想像を絶する時間と労力が必要になること、②先行文献 1~4 での siRNA はすでに最適化されていると考えられ、さらに効率を高めるために膨大な時間と労力を要する作業を行おうとは通常考えないこと、③本願発明者らは数多くの siRNA を製造し、気の遠くなるようなスクリーニングの末に本願明細書に記載の優良な siRNA 群を見いだしたこと、④当初の請求項は膨大な siRNA を含んでいたが、自発的に最も優れたものの 1 つである SERPINH1\_2 (配列番号 60 および 127) に大幅に限定したこと、⑤SERPINH1\_2 が極めて高い RNAi 活性を有していることなどを主張して拒絶理由を解消していた。

#### <事例 2>

特許番号：JP5685267

特許権者：日東電工株式会社

・審査時クレーム

#### 【請求項 1】

下記の構造 (A2)：

(A2) 5' N1·(N) x·Z 3' (アンチセンス鎖)

3'Z'·N2·(N') y·z'5' (センス鎖)

ここで、N2、N および N' の各々は、独立して、非修飾リボヌクレオチドまたは修飾リボヌクレオチドまたは非定型部分であり、

(N) x および (N') y の各々は、各々の連続する N または N' が隣接する N または N' に共有結合によって連結したオリゴヌクレオチドであり、

x と y の各々は 18 であり、

(N') y の配列は (N) x の配列に相補性を有し、(N) x の配列は、hsp47 をコードする mRNA の連続する配列に相補性を有し、

N1 は (N) x に共有結合的に結合しており、hsp47 をコードする mRNA に対してミスマッチであるか、または、hsp47 をコードする mRNA に対する相補的 DNA 部分であり、

N1 は、天然または修飾ウリジンもしくはデオキシリボウリジンから選択される部分であり、

z' は存在しても、または不在であってもよいが、存在する場合は N2·(N') y の 5' 末端に共有結合的に付着したキャッピング部分であり、

Z および Z' の各々は、独立して、存在するか、または不在であるが、存在する場合は、独立して、それが存在する鎖の 3' 末端に共有結合的に付着した、1~5 個の連続するヌクレオチド、連続する非ヌクレオチド部分またはその組合せであり、

センス鎖およびアンチセンス鎖は、SERPINH1\_2 (配列番号 60 および 127) として記載されるオリゴヌクレオチドを含む

を有する、二本鎖核酸分子。

・登録クレーム

#### 【請求項 1】

審査時クレームと同じ。

## おわりに

核酸医薬に関する技術は着実に進歩しており、核酸医薬の市場は今後拡大することが見込まれている。また現在、厚生労働省事業の一環として、核酸医薬の開発に関するガイドラインの策定に向けた研究が進められており、ガイドラインが整備されれば、開発・製品化のハードルが低くなると予想される。

そのような中、核酸医薬特許を上手く取得することは、核酸医薬の研究・開発に携わる企業や大学にとって重要なミッションといえる。

本稿が、核酸医薬特許に関わる方々の一助となれば幸いである。

### 参考文献

- 1) 徳重大輔, BIOPATENTBLOG, siRNA, miRNA 関連特許の登録件数増加中,  
<http://biopatentblog.blog.fc2.com/blog-entry-161.html> (参照日: 2016.3.31)
- 2) 特許庁ウェブサイト, 特許・実用新案審査基準, [https://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/tukujitu\\_kijun.htm](https://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm)  
(参照日: 2016.3.31)
- 3) 特許庁ウェブサイト, 特許・実用新案審査ハンドブック,  
[https://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/handbook\\_shinsa.htm](https://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/handbook_shinsa.htm) (参照日: 2016.3.31)
- 4) 徳重大輔, BIOPATENTBLOG, 核酸医薬特許に関する審査ハンドブックまとめ,  
<http://biopatentblog.blog.fc2.com/blog-entry-160.html> (参照日: 2016.3.31)

別表1 RNAi関連の基本特許（日本）

No.	分類	特許番号	登録日	優先日(最)	満了日	発明の名称	権利者	クレーム(一部)
1		4095885	2008/3/14	20001/2/1	2021/11/29	RNA干渉を媒介する短鎖RNA分子	マックス・プランク・ゲゼルシャフト ツール フォーデルング デル ヴェットセンシャフトン エー、ヴェー、 ユーロペーシエ ラボラトリウム、フェュール オロジエー(イー・エム・ビー・エル)	【請求項1】 単離された二本鎖RNA分子であって、各RNA鎖が19～23塩基を有し、少なくとも1つの鎖が1～3塩基からなる3'突出部を有するものであり、該RNA分子は標的特定のmRNA干渉が可能なものであり、3'突出部を除く該RNA分子の1つの鎖が、予め決定したmRNA標的分子に対して100%の同一性を有する配列からなり、かつ、該mRNA標的分子が細胞内または生物中に存在するものである、上記RNA分子。
2		4494382	2010/4/16	20001/2/1	2021/11/29	RNA干渉を媒介する短鎖RNA分子	マックス・プランク・ゲゼルシャフト ツール フォーデルング デル ヴェットセンシャフトン エー、ヴェー、 ヨーロッパ モレキュラー バイオロジエー ラボラトリー	【請求項1】 単離された二本鎖RNA分子であって、各RNA鎖が19～23塩基を有し、少なくとも1つの鎖が1～3塩基からなる3'突出部を有するものであり、該RNA分子は標的特定のmRNA干渉が可能なものであり、かつ、3'突出部を除く該RNA分子の1つの鎖が、予め決定したmRNA標的分子に対して少なくとも85%かつ100%未満の同一性を有する配列からなり、配列改変は該RNA分子のアンチセンスの5'末端と中央部との間に位置する、上記RNA分子。
3	Tusch特許	5500750	2014/3/20	2000/3/30	2021/3/30	RNA干渉のRNA配列特異的メデイエータ	ホワイトヘッド インスタチチチュート フォアー バイオメディカル リサーチ マックス・プランク・ゲゼルシャフト ツール フォーデルング デル ヴェットセンシャフトン エー、ヴェー、 マサチューセッツ インステイテュート オブ テクノロジー ユニバーシテイ オブ マサチューセッツ	【請求項1】 共有結合していない二本の別々のRNA鎖の形態である単離された二本鎖RNAであって、該単離された二本鎖RNAの両方の鎖の長さそれぞれ21～23ヌクレオチド長であり、該単離された二本鎖RNAの一方の鎖は、遺伝子のmRNAに対し完全な配列相補性を有し、該単離された二本鎖RNAは、該mRNAの切断を引き起こすことにより遺伝子のmRNAの干渉を媒介し、切断は単離された二本鎖RNAと相補的な配列の領域内で引き起こされ、mRNAが哺乳動物細胞内性mRNAまたはウイルスmRNAである、単離された二本鎖RNA。
4		5748882	2015/5/22	20001/2/1	2021/11/29	RNA干渉を媒介する短鎖RNA分子	マックス・プランク・ゲゼルシャフト ツール フォーデルング デル ヴェットセンシャフトン エー、ヴェー、 ヨーロッパ モレキュラー バイオロジエー ラボラトリー	【請求項1】 合成され単離された二本鎖RNA分子であって、該二本鎖RNA分子は、該2つのRNA鎖の間に少なくとも1つの標的特定のRNA干渉を可能とするものであり、該二本鎖RNA分子は、第1のRNA鎖および第2のRNA鎖を有し、該RNA鎖はそれぞれ19～52塩基を有し、第1のRNA鎖および第2のRNA鎖は連続した少なくとも19塩基対にわたって互いに相補的であり、該第1のRNA鎖は、第1のRNA鎖の3'末端にさらし17～20ヌクレオチドを含み、該第2のRNA鎖は3'突出部を有しないか、または、1～5ヌクレオチドの3'突出部を有しており、それにより、該第2のRNA鎖の3'末端で二本鎖RNAのプロセッシングが誘導されることを特徴とする、上記RNA分子。
5	Kreutzer特許	4209678	2008/10/31	2001/1/9	2022/1/9	標的遺伝子の発現を阻害する方法および腫瘍を治療するための医薬	アルニラム ヨーロッパ アーゲー	【請求項9】 腫瘍疾患を治療する医薬であって、腫瘍細胞のアポトーシスを阻害または阻止する少なくとも1つの標的遺伝子の発現を阻害する少なくとも1つの二本鎖RNA分子(4sRNA)を含み、前記4sRNAの5'鎖は、前記標的遺伝子に対して少なくとも部分的に相補的な10～24塩基の連続したヌクレオチドとなる領域を有し、前記5'鎖の3'末端に位置するdsRNAの両端の一方が、当該5'鎖の3'末端で1～10塩基のヌクレオチドからなる本鎖RNAプロセッシングを介し、前記標的遺伝子が、Bcl-2ファミリーに属する少なくとも1つの遺伝子であることを特徴とする、医薬。