

## 特許の視点からみた新型コロナウイルス mRNA ワクチン

### NGB 株式会社 IP 総研



呉 礼 (Wu, Li)

東北大学大学院理学研究科博士後期課程修了 (Ph.D.)

中国法律職業資格試験 (弁護士試験) 合格

2010年入社以来、先行例調査・侵害防止調査・技術収集調査などの特許調査案件から、学術情報・訴訟情報・会社情報・マーケティング情報などの非特許文献調査案件まで、多数の件を担当。技術分野は、バイオ・素材・食品・化粧品・医薬品などが中心。特に中国語特許や非特許情報調査を得意とする。特許売買や特許活用も経験。中国大手特許事務所・法律事務所・調査会社・翻訳会社などを歴訪。2011年、柳沈律師事務所に短期駐在。ジェトロ中国 IPG における複数のプロジェクトに参加。中国特許情報カンファレンス・IAM 社主催 IPBC Asia・IPBC Japan などに定期参加。本記事に関するご質問、ご意見は [liwu@ngb.co.jp](mailto:liwu@ngb.co.jp) まで。

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2、通称：新型コロナウイルス) は依然として猛威を振るっており、一部の国や地域では、従来種や変異種による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の陽性者がなお増加しています。現在、その対策としてワクチンの大規模接種が世界中で進められています。2021年5月20日の時点で WHO のホームページによれば、現在臨床試験中が 100 種類、前臨床試験が 184 種類と合計 284 種類ものワクチンが開発されています。その中で、もっとも注目を浴びているのは既に複数の国で承認済みの米国 Pfizer 社・ドイツ BioNTech 社の「BNT162b2」、米国 Moderna 社の「mRNA-1273」との二種類の mRNA ワクチンです。2社の製品は 95%前後の有効性があると発表されています。実際に接種率が高い米国の一部の地域、イスラエルなどでは、正常な生活に戻りつつあります。日本では、すでに接種が始まっている Pfizer-BioNTech 社製に続き、Moderna 社製も 2021年5月24日に承認され大規模接種に使われる予定です。

本記事では、世界中で注目される 2 社の mRNA ワクチンについて特許の視点で解説します。

なお、日本では Pfizer 社製ワクチンとして報道されますが、海外や学術資料では Pfizer/BioNTech、もしくは BioNTech/Pfizer という表現が多いです。2社が 2020年3月17日に締結した業務提携契約 [1]から読み取れるように、このワクチンは主に BioNTech 社が開発したもので、Pfizer 社が商業化 (薬事、流通など) を進めています。本

記事では、開発元である BioNTech 社と Moderna 社を分析対象とします。

## ● 背景

RNA (リボ核酸) は DNA (デオキシリボ核酸) と同様に、ヌクレオチドと呼ばれるリン酸・塩基・糖から成る基本構造を持ち、ヌクレオチド単位が多数つながったポリヌクレオチドよりなる鎖状の生体高分子です。mRNA (messenger RNA、伝令 RNA) は RNA の一種であり、細胞核内で DNA の遺伝子情報を転写 (コピー) した後、細胞質に移り、リボソームに結合してタンパク質が合成される際の鋳型となります。mRNA は、「アデニン (A)」「ウラシル (U)」「シトシン (C)」「グアニン (G)」という 4 種類の塩基からなります。連続した 3 つの塩基の配列をコドン (codon) と呼ばれ、コドン 1 種類は、タンパク質の基本単位であるアミノ酸 1 種類に対応しています。

mRNA ワクチンは、従来の生ワクチンや不活化ワクチンあるいはトキソイドワクチンと異なり、ごく一部のタンパク質情報をコードする mRNA を使用しているのが特徴です。mRNA が投与されると、人間の細胞は mRNA の情報に基づくタンパクを生成するようになります。新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンでは、新型コロナウイルスの突起 (Spike、スパイク) を構成するタンパク質が生成されます。その突起タンパク質は人間にとっては異物であるため、突起タンパク質に対する抗体の産生や T 細胞の応答を促すようになります。こうした免疫反応によって新型コロナウイルスの感染を低下させるという仕組みです。

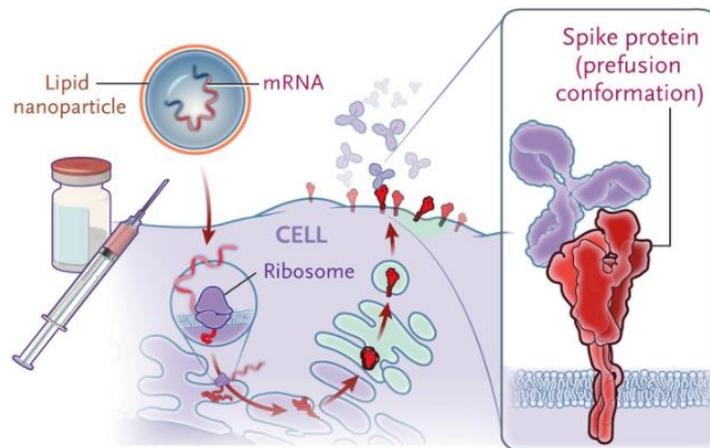


Fig.1 新型コロナウイルス mRNA ワクチンの作用機序 [2]

mRNA は 1961 年前後に発見され、約 30 年後の 1990 年に in vivo 投与実験が行われました。Science 誌に掲載された Jon A. Wolff らの論文では、合成 mRNA をマウスへ直接投与し、mRNA から抗原提示することによるワクチ

ンへの応用が既に言及されました [3]。それ以来、mRNA 創薬は盛んに行われてきました。日本においても、東京医科歯科大学生体材料工学研究所を代表とするいくつかの研究グループが存在し、第一三株式会社等大手製薬会社のほか、アキュルナ株式会社（2020年9月1日にナノキャリア社と吸収合併）等ベンチャー企業があります。また、COVID-19の前から、がんの個別化治療、また、ワクチンとして感染症領域におけるウイルス変異への迅速な対応が期待されています [4]。2021年4月の時点で、臨床試験中の mRNA 医薬品は、感染症 20 種、がん 14 種やその他疾患治療 5 種があります [5]。

全世界の mRNA ワクチン関連特許の状況を調べたところ、20 年以上前から特許が連続的に公開されていることが判ります。2013 年から急増の傾向が続いており、2012 年 9 月以降に広く発生していた中東呼吸器症候群（MERS）に関連している可能性があります。また、後述のように、2005 年、2008 年あたりに mRNA ワクチンの実用化に関わる重要な基礎技術が開発されたのも、件数の急増に影響を与えていると考えます。

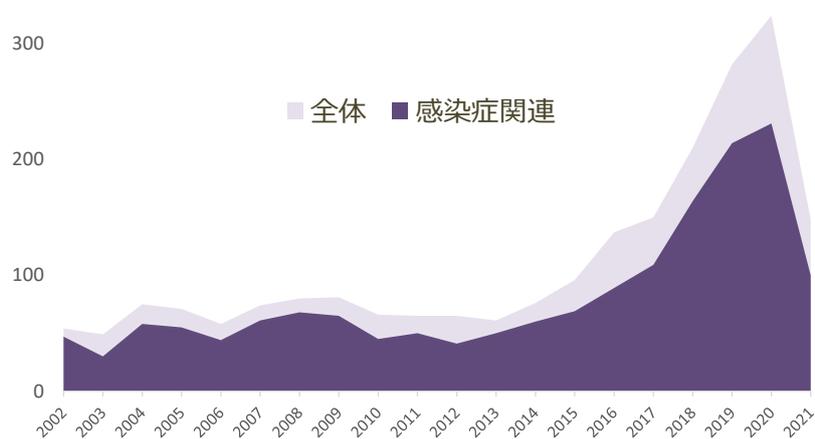


Fig.2 mRNA ワクチン関連特許の年度別公開件数 (NGB 調べ)

※2021年のデータは5月末迄のもの

国別出願件数の Top3 は米国、中国、ヨーロッパです。日本、韓国、インド、オーストラリア等アジア太平洋の国々が続きます。mRNA ワクチンの開発において重要な役割を果たしているカナダ、ドイツ（後述）が 8 位と 9 位に入っており、南米の大国ブラジルは 10 位です。mRNA ワクチンの研究は、特定の 1、2 か国に偏っている状況ではないと言えます。実際に、米国以外に、第一三株式会社、ドイツ Curevac 社や中国 Walvax 社-Abogenbio 社等も新型コロナウイルス mRNA の開発を行っており、近々製品化される見込みです。

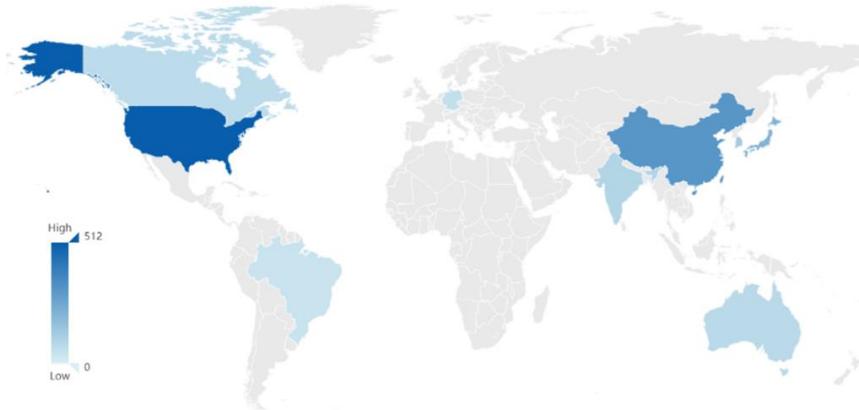


Fig.3 各国・地域における mRNA ワクチン関連特許の出願数（商用 DB にて NGB 調べ）

次に、出願人を調べたところ、上位 20 のうち、アカデミックが 4 機関のみで、それ以外は医薬事業を行う会社です。mRNA ワクチンは実用段階に入っていることが言えます。もう一つ注目すべき点は、売上高上位のメガファーマは、この分野では新興会社に後塵を拝しています。

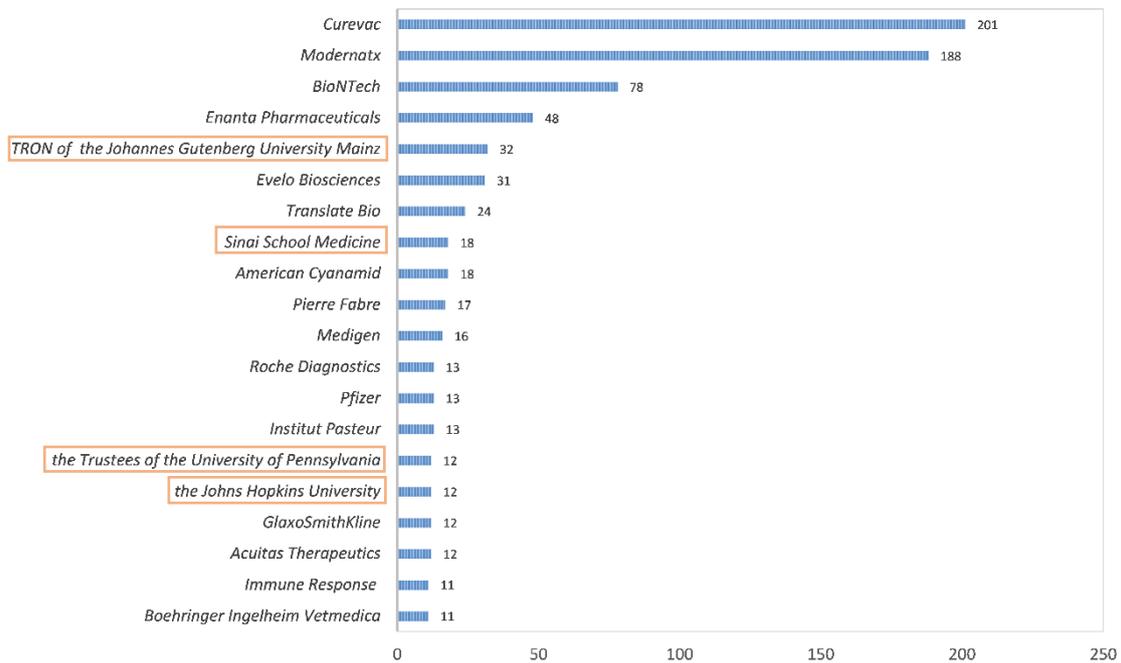


Fig.4 mRNA ワクチン関連特許上位出願人（NGB 調べ）

マスメディアでは、mRNA ワクチンはパンデミックへの緊急対応として驚異的なスピードで開発した史上初のもので報道されています。しかし、これは決して治験の簡略化だけではなく、過去の研究の積み上げによって実現されたものと筆者は考えま

す。不活化ワクチンなど従来のワクチンは、不活化したウイルスやその断片を抗原として体内に送り、抗体を作らせるため、新しいウイルスについての不活化ワクチンを開発する場合には、均一かつ安定かつ安全なワクチンを作るまでは多大な手間や時間がかかります。しかし、mRNA ワクチンの場合は、生産の段階ではタンパク質を作る必要がなく、比較的シンプルな遺伝子情報に基づく合成を行って、人体に投入します。つまり、仕組み上、速くなるのは当然なことです。

安全性に関しては、筆者はワクチンの安全性についての知見があるわけではなく、コメントできる立場でもありません。一般論として、mRNA は細胞質内のリボソームでタンパク質を合成しますが、細胞の核には導入されない、つまり、ゲノムに組み込まれません。また、mRNA 分子は一定時間タンパク質を産生に関与した後に分解/代謝されます。そのため、mRNA そのものは安全性が高いと言われます。ただ、後述するように、外部から投与された mRNA は異物であるゆえに、免疫反応が起きます。また、実際のワクチン製品には、複数種類の脂質など他の化学物質も入り、これらの物質が炎症を起こしやすいという報告があります [6]。

## ● 重要な基礎技術

SARS-CoV-2 の遺伝子配列が 2020 年 1 月に中国の復旦大学のグループによって公開された直後に、mRNA ワクチンの開発が始まりました。遺伝子配列さえ分かれば、mRNA は容易に作れます。しかし、ワクチン製品になるまでには、外部 mRNA に対する人間の自然免疫と mRNA の不安定さという二つの難題がありました。それを上手く解決したのが、Pfizer-BioNTech 連合、Moderna 社です。2 社のワクチンは仕組みが同じで、前述 Fig1 に示しているように、大きく分けて中身である mRNA と包装（キャリアー）である脂質ナノ粒子（Lipid Nano Particles, LNP）からなっており、それぞれ工夫されています。

## mRNA

以下は WHO によって公開された Pfizer-BioNTech 社製 mRNA ワクチンの配列の一部です。



WHO  
International Nonproprietary Names Programme

9/2020

### Sequence / Séquence / Secuencia

GAGAAΨAAAC	ΨAGΨAΨΨCΨΨ	CΨGGΨCCCA	CAGACΨCAGA	GAGAACCCGC	50
CACCAΨGΨΨC	GΨGΨΨCCΨGG	ΨGCΨGCΨGCC	ΨCΨGGΨGΨCC	AGCCAGΨGΨG	100
ΨGAACΨGAC	CACCAGAACA	CAGCΨGCCΨC	CAGCCΨACAC	CAACAGCΨΨΨ	150
ACCAGAGGGC	ΨGΨACΨACCC	CGACAAGGΨG	ΨΨCAGAΨCCA	GCGΨGCΨGCA	200
CΨCΨACCCAG	GACCΨGΨΨCC	ΨGCCΨΨCΨΨΨ	CAGCAACGΨG	ACCΨGGΨΨCC	250
ACGCCAΨCCA	CΨGΨCCGGC	ACCAAΨGGCA	CCAAGAGAΨΨ	CGACAACCC	300
GΨGCΨGCCΨΨ	ΨCAACGACGG	GGΨGΨACΨΨΨ	GCCAGCACCG	AGAAGΨCCAA	350
CAΨCAΨCAGA	GGCΨGGAΨCΨ	ΨCGGCACCA	ACΨGGACAGC	AAGACCCAGA	400
GCCΨGCΨGAΨ	CΨGAAACAAC	GCCACCAACG	ΨGGΨCAΨCAA	AGΨGΨGCGAG	450
ΨΨCCAGΨΨCΨ	GCAACGACCC	CΨΨCCΨGGGC	GΨCΨACΨACC	ACAAGAACAA	500

Fig.5 First 500 characters of the BNT162b2 mRNA

バイオの基礎知識をお持ちの方は、RNA が A、C、G、U と四種類の塩基からできていることを覚えられているはずですが、この配列表内の「Ψ」マークに疑問を感じられると思います。

厚労省の資料 [7]によりますと、Pfizer-BioNTech 社製ワクチンの mRNA は「5'キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全てのウリジン残基が N1-メチルシュードウリジン残基に置換された、4284 個のヌクレオチド残基からなる 1 本鎖 RNA である。mRNA に対する免疫原性の抑制及び翻訳の促進のため、すべての UTP が m1ΨTP に置換されている。」と記載されています。ここにも「U」が「Ψ」に変わっていることが明記されています。

この理由は Dr. Katalin Kariko という研究者の成果にありました。mRNA はそのまま注射すると身体の免疫系が異物と認識し、炎症反応を引き起こします。そこで、元ペンシルベニア大学の Dr. Kariko が、mRNA にわずかに細工（RNA 修飾）することで免疫系をすり抜け、炎症を回避させる手法を考えました。具体的には、RNA を構成している 4 種類の主な塩基のうちの一つウラシル（U）から誘導されるヌクレオチドはウリジンであるが、**ウリジンをシュードウリジン（Ψ）などに置き換える**と、mRNA の二次構造が変化し、効果的な翻訳を可能にしながら、自然免疫系による認識を低下させることが判明されました。この点については、2005 年 [8]と 2008 年 [9]に発表された論文では詳しく書かれています。

今回のワクチンでは、Dr. Kariko の技術が応用されていることがわかります。なお、Dr. Kariko は 2013 年にペンシルベニア大を離れ、上級副社長としてドイツ BioNTech 社に移籍しました。

後述するように、米国 Moderna 社は BioNTech 社と同様にペンシルベニア大学から Dr. Kariko の技術を導入しており、2 社の mRNA は同じもしくは高度に類似するものと推定されます。

## LNP（脂質ナノ粒子）

mRNA は DNA のようなデオキシ構造(水酸基 (-OH))が無いのと、二重らせん構造ではなく、一本鎖であることから、極めて不安定な物質です。また、ヒトの皮膚や血管には mRNA を分解する酵素が存在しているため、体内に入れてもすぐに分解されてしまいます。さらに、mRNA は負に帯電した生体高分子で、人間の細胞に接近したとしても、同じく負の電荷をもつ細胞膜を透過することができないとされます。

そのため、生体内へ投与には mRNA を守りながら運ぶドラッグ・デリバリー・システム（DDS）技術の応用が不可欠です。今回のワクチンでは、DDS の一種である脂質ナノ粒子（Lipid Nano Particle, LNP）が mRNA を包んだ上、細胞内へ導入します。LNP は脂質の組成や作成方法を変えることにより多数の種類があります。2 社製品に利用された LNP の組成は、2021 年 5 月 15 日発行の Linde Schoenmaker らの論文 [10]により明かされました。

Category	siRNA	Pfizer-BioNTech mRNA vaccine	Moderna mRNA vaccine	Curevac mRNA vaccine candidate
Name product	Onpatro <sup>+</sup> patisiran	BNT162b2; Comirnaty	mRNA-1273	CVnCoV
mRNA dose; route of administration	0.3 mg/kg, intravenous	30 µg; intramuscular	100 µg; intramuscular	12 µg; intramuscular
Lipid nanoparticle components	DLin-MC3-DMA: (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoate 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC) PEG2000-DMG = Alpha-(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene Cholesterol	0.43 mg ALC-0315 = (4-hydroxybutyl) azanediy]bis (hexane-6,1-diy]bis(2-hexyldecanoate) 0.05 mg ALC-0159 = 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide 0.09 mg 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC) 0.2 mg Cholesterol	SM-102 (heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoate) PEG2000-DMG = 1-monomethoxypolyethyleneglycol-2,3-dimyristylglycerol with polyethylene glycol of average molecular weight 2000 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3 phosphocholine (DSPC) Cholesterol	Cationic lipid (Acuitas Therapeutics) Phospholipid Cholesterol PEG-lipid conjugate
Molar lipid ratios (%) ionizable cationic lipid : neutral lipid : cholesterol : PEG-ylated lipid	50:10:38.5:1.5	46.3:9.4:42.7:1.6	50:10:38.5:1.5	50:10:38.5:1.5
Molar N/P ratios <sup>a</sup>	3	6	6 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>
Buffer	Potassium phosphate, monobasic, anhydrous Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate pH ~ 7	0.01 mg Potassium dihydrogen phosphate 0.07 mg Disodium hydrogen phosphate dihydrate pH 7-8	Tris (tromethamine) pH 7-8	? pH
Other excipients	Sodium chloride Water for injection	0.01 mg Potassium chloride 0.36 mg Sodium chloride 6 mg Sucrose Water for injection	Sodium acetate Sucrose Water for injection	Saline

Fig.6 新型コロナウイルス mRNA ワクチンの LNP の組成 [10]

また、厚労省の HP [7]では、Pfizer 社製ワクチンの LNP は「2 つの機能脂質である ALC-0315（アミノ脂質）および ALC-0159（PEG 脂質）ならびに 2 つの構造脂質として DSPC（1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）およびコレステロールと混合することで BNT162b2 を封入する脂質ナノ粒子（LNP）が形成される。」と書かれており、Linde Schoenmaker らの論文の内容と一致していることが判ります。

LNP は私たちの細胞膜の構成分子であるリン脂質から作られているため、細胞との親和性が高く、細胞と接触したら内包する薬剤を細胞内へ放出します。リン脂質（DSPC）とコレステロールは構造的に安定させる役割を果たし、生体適合性に優れているポリエチレングリコール（PEG）化脂質は血中滞留性を増大させます。また、カチオン性/イオン性脂質（Pfizer-BioNTech 社：ALC-0315、Moderna 社：SM-102）は、負の電荷を帯びた mRNA 分子の複合体化を可能にする役割を果たしています。2 社の製品は LNP の組成の違いによって、保存温度も異なっていると考えられます。

LNP は 1960 年代から医薬品や化粧品を内包して体内あるいは皮膚へ導入するキャリアーとして研究されてきました。今回のワクチンに用いられる LNP はカナダのブリティッシュ・コロンビア大学（UBC）の Dr. Pieter Cullis らによって 1970 年代に開発された技術を源流とすると考えられます [11]。ただ、当時の特許は期間満了しており、現在応用中の件はカナダ Arbutus 社が主要特許の所有者です。Arbutus 社は UBC と同じく本拠地がバンクーバー市になり、深い関係があると思われま。実際に両者の間に LNP に関するライセンス契約が存在していることが確認できました [12]。

余談ですが、一時期注目されていなかった LNP がこれだけ大きな役割を果たしていることは、大学院で LNP の物性研究に取り組んだことのある筆者にとっては嬉しいお話です。

## ● 基本特許

Dr. Kariko、Dr. Cullis 等の研究により、mRNA の自然免疫系による排除、不安定性などの難点が克服され、mRNA ワクチン実用化のための基礎となりました。米国証券取引委員会（SEC）への提出資料や各社のニュースリリース等非特許情報を参照しながら、関連特許を調査したところ、米ペンシルベニア大学の US 8,278,036 B2（036 特許）、カナダ Arbutus 社の US8,058,069B2（069 特許）がそれぞれ、mRNA や LNP に関する基本特許であると考えます。なお、この調査は網羅性を保証するものではないことをご了承ください。

### mRNA

特許番号	<b>US 8,278,036 B2</b>
発明者	Katalin Kariko, Rydal, PA (US); Drew Weissman, Wynnewood, PA (US)
権利者	The Trustees of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA (US)
出願日	2006-08-21
仮出願	2005-08-23 (US60/710164P)
満了日	2027-05-24（調整後）
Claim 1	A method for inducing a mammalian cell to produce a protein of interest comprising: contacting said mammalian cell with in vitro-synthesized modified RNA encoding a protein of interest, wherein said in vitro-synthesized modified RNA comprises the modified nucleoside <i>pseudouridine</i> .

表1 036 特許の概要

In vitro で合成された mRNA を哺乳類細胞に導入し、目的タンパク質の産生を誘導する方法ですが、ポイントは最後尾のシュードウリジン（ $\Psi$ ）です。これは前述の通り、Dr. Kaliko による研究成果そのものです。また、タンパク質の種類が限定されておらず、対象細胞も哺乳類と非常に広いものとなっており、まさしく基本特許の手本と感じました。期間調整後の権利期間は、まだ約 6 年間残っています。これから爆発的に現れると予想される mRNA 医薬品にとっては避けては通れない特許ですので、ますます価値が発揮されていくと思われます。

## LNP（脂質ナノ粒子）

069 特許は最初にカナダのベンチャー企業である Provita 社によって出願されましたが、2 年後に米国カリフォルニア州のシリコンバレー銀行（Silicon Valley Bank）から融資を受けるために、担保契約(Security Agreement)によって登録権利者が同銀行の名義に変わりました。それから約 7 年後、Protiva 社が Arbutus 社に買収されるとともに、069 特許は Arbutus 社に名義変更されました。シリコンバレー銀行は有形固定資産の担保価値を重視する従来の銀行とは対照的に、知財を対象とした担保融資を積極的に行ってきました。同銀行は 37 年の歴史の中で、ベンチャー企業やプライベート・エクイティ投資家だけでなく、新興企業にフレンドリーな銀行としての評判を背景に、ハイテク企業が集まるシリコンバレーでは最大の銀行にまで成長しました。米国のベンチャー企業が強いのは、こうした金融機関の存在も一因と考えられます。

特許番号	<b>US8,058,069B2</b>
発明者	Edward Yaworski, Maple Ridge (CA); Kieu Lam, Surrey (CA); Lloyd Jeffs, Delta (CA); Lorne Palmer, Vancouver(CA); Ian MacLachlan, Mission (CA)
権利者	ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION
出願日	2009-04-15
仮出願	2008-04-15 (US61/045228P)
満了日	2029-04-15 (Anticipated)
Claim 1	A nucleic acid-lipid particle comprising: (a) a nucleic acid; (b) a cationic lipid comprising from 50 mol % to 65 mol % of the total lipid present in the particle; (c) a non-cationic lipid comprising a mixture of a phospholipid and cholesterol or a derivative thereof, wherein the phospholipid comprises from 4 mol % to 10 mol % of the total lipid present in the particle and the cholesterol or derivative thereof comprises from 30 mol % to 40 mol % of the total lipid present in the particle; and (d) a conjugated lipid that inhibits aggregation of particles comprising from 0.5 mol % to 2 mol % of the total lipid present in the particle

表 2 069 特許の概要

Linde Schoenmaker らの論文 [10]で開示された LNP の組成を、069 特許の第一クレームと対比したところ、Pfizer-BioNTech 社のコレステロール量を除き、069 特許の権利範囲に入っていることがわかります。

US8,058,069B2 の請求範囲		Pfizer-BioNTech 社製		Moderna 社製	
脂質	mol%	脂質	mol%	脂質	mol%
cationic lipid	50~60%	ALC-0315	46.3%	SM-102	50%
DSPC	4~10 %	DSPC	9.4%	DSPC	10%
Cholesterol	30~40%	Cholesterol	42.7%	Cholesterol	38.5%
PEG-lipid	0.5~2%	ALC-0159	1.6%	PEG2000-DMG	1.5%

表3 069 特許と2社製品 LNP 組成との対比

特許分析ツール Innography にて、特許の強さを表す Patent Strength を調べたところ、2件とも最高峰の90~100点となっております。

項目	US8278036 B2	US8058069 B2
Forward Citations	212	201
Backward Citations	3	72
Patent Strength	90th-100th Percentile	90th-100th Percentile

表4 036 特許と069 特許の被引用・引用回数、特許の強さ（Innography より）

また、2件とも被引用数（Forward Citations）が多いですが、引用数（Backward Citations）に関しては大きな差があります。036 特許は Dr. Kaliko らの画期的な研究の結果に対して、069 特許は UBC 等により1970年代から蓄積されていた技術を基礎として特許になっていることを表していると考えます。

Moderna 社は2020年10月9日に、「ワクチンを開発中の他者に対し、パンデミックが続く間、モデルナは当社の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連の特許権を行使しない」ことを表明し、対象となる特許のリストも公開されました [13]。

No.	特許番号	出願日	登録日	タイトル
1	US10702600B1	2020/2/28	2020/7/7	Betacoronavirus mRNA vaccine

2	US10577403B2	2019/6/12	2020/3/3	Modified polynucleotides for the production of secreted proteins
3	US10703789B2	2019/6/12	2020/7/7	Modified polynucleotides for the production of secreted proteins
4	US10266485B2	2018/6/11	2019/4/23	Compounds and compositions for intracellular delivery of therapeutic agents
5	US10442756B2	2017/12/18	2019/10/15	Compounds and compositions for intracellular delivery of therapeutic agents
6	US10064959B2	2017/4/21	2018/9/4	Modified nucleosides, nucleotides, and nucleic acids, and uses thereof
7	US9868692B2	2017/3/31	2018/1/16	Compounds and compositions for intracellular delivery of therapeutic agents

表 5 Moderna 社が開放した特許（同社 HP より）

このうち、コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの基本設計をクレームした US10,702,600B1（以降 600 特許）は、パンデミックの直後の 2020 年 2 月 28 日に出願されました。まだ公開されていないかもしれませんが、類似する特許出願は BioNTech 社や Pfizer 社からは確認できていません。Moderna 社の特許取得に対する意欲や知財部門のスピードが窺えます。

US10,702,600B1

Claim 1.

A composition, comprising: a messenger ribonucleic acid (mRNA) comprising an open reading frame encoding a betacoronavirus (BetaCoV) S protein or S protein subunit formulated in a lipid nanoparticle.

600 特許では、ベタコロナウイルス（BetaCoV）の S タンパク質または S タンパク質サブユニットをコードするオープンリーディングフレームを含むメッセンジャーリボ核酸（mRNA）を脂質ナノ粒子に配合した組成物がクレームされています。ベータコロナウイルス属は、風邪ウイルスである OC43 や HKU1、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）、中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS-CoV）、そして COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 を含める広い概念ですので、このクレームはかなり広いものとなっています。

Moderna 社の発表によれば、ワクチンを作るための mRNA と脂質ナノ粒子（LNP）の組み合わせについて、2015 年以降に 11 種類の感染症ワクチンのヒト臨床試験における可能性の実証を行っています。代表的な特許出願の一つは、

LNP の組成や mRNA の修飾をクレームした US10,703,789B2（以降 789 特許）です。

US10,703,789B2

Claim 1.

A pharmaceutical composition comprising:

a plurality of lipid nanoparticles comprising a cationic lipid, a neutral lipid, a cholesterol, and a PEG lipid, wherein the plurality of lipid nanoparticles has a mean particle size of between 80 nm and 160 nm; and

wherein the lipid nanoparticles comprise an mRNA encoding a polypeptide, wherein the mRNA comprises:

- (i) at least one 5'-cap structure;
- (ii) a 5'-UTR;
- (iii) an open reading frame encoding the polypeptide and consisting of nucleotides including **N1-methyl-pseudouridine**, cytosine, adenine, and guanine;
- (iv) a 3'-UTR; and
- (v) a poly-A region of least 100 nucleotides in length.

このクレームでは前半が LNP で、後半が mRNA に関する内容となっており、前述の 2 つの基礎技術を組み合わせたものになります。LNP の四種類の脂質は既に公知なもので、mRNA に関しては一般的な構造（5'Cap、5'-非翻訳領域、オープンリーディングフレーム、3'-非翻訳領域、poly-A）に加え、Dr. Kaliko の技術であるシュードウリジンが加えられています。

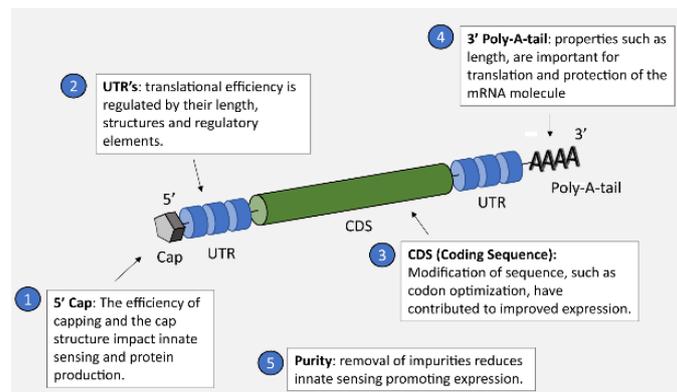


Fig.7 mRNA の一般的な構造 (Nature 誌より [14])



大きな丸は企業で、その周りの小さな丸は特許（または特許群）を意味する。線は企業間の契約を表す。複雑な関係になっていますが、BioNTech 社や Moderna 社は間接的にペンシルベニア大学（UPenn）やプリティッシュ・コロンビア大学（UBC）から技術を導入していることが判ります。

具体的には、mRNA 修飾に関する Dr. Kaliko の技術に関しては、Moderna 社と BioNTech 社は Cellscript 社からサブライセンスという形で導入しています [19] [20]。なお、Cellscript 社は、関連会社である mRNA RiboTherapeutics, Inc. からサブライセンスを受けており、その mRNA RiboTherapeutics, Inc. はペンシルベニア大学から独占ライセンスを受けています。

Arbutus 社の LNP 技術に関しては、BioNTech 社は Arbutus 社の関連会社である Genevant Sciences GmbH 経由でライセンスインしました [21]。

しかし、Moderna 社は全く状況が異なります。Moderna 社は Acuitas 社という 069 特許のライセンシーからサブライセンスを得ていました。しかし、その Acuitas 社が特許権利者である Arbutus 社とトラブルになり、2016 年にライセンスを解除されました。Acuitas 社はすぐさま Arbutus 社をプリティッシュ・コロンビア州の裁判所に提訴しました。これに対して、Arbutus 社は、Acuitas 社には Moderna 社に LNP 技術をサブライセンスする権利はないと反訴しました。プリティッシュ・コロンビア州の裁判官は、Acuitas 社が LNP 技術をさらにサブライセンスすることを禁止する仮差し止め命令を 2017 年に出しました。その 1 年後の 2018 年、両社が和解し、Moderna 社がこの技術を使用できるのは、すでに特定されているウイルスを対象とした 4 種類のワクチンに限られると決められました [22]。4 種類の詳細は知り得ませんが、和解したのが 2018 年なので新型コロナウイルスに対するワクチンは含まれていないと考えられます。

ライセンスを事実上失った Moderna 社は、当事者系レビュー（IPR）手続きを通じて 069 特許を無効にしようとした。しかし、2020 年 7 月 23 日付けに全クレームが有効の最終決定が米特許庁審判部（PTAB）より出されました [23]。興味深いことに、IPR による無効化に失敗したあとに、Moderna 社は 069 特許に抵触していないという主旨の声明を出しました [24]。原文は以下の通りです。「Our improved proprietary LNP formula, used to manufacture mRNA-1273, is not covered by the Arbutus patents. Moderna is not aware of any significant intellectual property impediments for any products we intend to commercialize, including mRNA-1273.」ならば、なぜ無効にしようとしたのか、と疑問を感じられる方は多いはずです。

Moderna 社が 069 特許に抵触しないと主張した理由はわかりません。また、自社が 600 特許、789 特許のような強い特許を出願して権利化に成功したのは事実です。しかし、他社の先願特許に抵触するかは別問題です。Linde Schoenmaker らの論文 [10] に開示された同社の LNP の組成が正しければ、069 特許に抵触する懸念が残っていると考えます。このような状況の下、Moderna 社の製品は Pfizer-BioNTech 社に続き世界中に行きわたり、日本でも職場等での集団接種に使われる予定です。

## ● 考察

mRNA ワクチンは高い有効性が証明されたことに加え、変異ウイルスが登場しても、理論的には塩基配列を変更するだけで短期間に対応できるとされるため、COVID-19 パンデミックを終息させる可能性があります。さらに、製薬業界では今、抗体医薬などのタンパク質でできたバイオ医薬で盛り上がっていますが、mRNA がさらに注目されることにより医薬品製造の新たなアプローチになり得る可能性を示しています。mRNA が効率よくタンパク質をつくり出せるのであれば、タンパク質でできた医薬品を投与するのではなく、mRNA を投与して目的のタンパク質を体内でつくらせばよいという理屈です。

この画期的な医薬品がどのようにして誕生されたかについては少し触れましたが、背後のストーリーについても考察してみました。

### 大学の役割

本ワクチンは基礎技術が大学によって見いだされ、製品化した 2 社もアカデミック出身者によって創設されました。米国のバイオ医薬研究における圧倒的な強さをあらためて感じました。そして、大学から企業へ橋渡しする役割をベンチャーが担う形で、医療応用が次々と実現しています。この様に米国研究者の機動力や柔軟性が高い要因としては、ベンチャーへの投資規模が大きいことが裏付けとしてあると思います。また、1980 年に制定された Bayh-Dole Act により、連邦政府から大学へ流れた巨額の研究資金によって創作された発明・特許は、連邦政府ではなく、大学に特許を取得する権利を与え、発明後の権利化とライセンス活動に取り組みさせる方針で大転換したことにより、米国の研究は大企業から大学と大学発ベンチャーにシフトしたと言われていました。

日米で比較可能な 2017 年度のデータによると、日本で大学発の特許が収入につながったのは約 6 千件で計 50 億円ほどに対して、米国は 2 万件を超え、計 3360 億円に達します [25]。日本版 Bayh-Dole Act と言われる産業技術力強化法第 19 条は 2009 年に導入されましたが、課題は多いように見えます。

そして、米国はさらに野心的な計画を立てています。審議中で近々採決が見込める Endless Frontier Act では、既存の予算に加え、基礎研究や先端技術研究開発に 2021 年から 2025 年の間に計 1,000 億ドルを追加で拠出する予定です。法案の中に、大学技術センター（university technology centers）の設立や、技術の商業化と技術移転の促進（promoting technology commercialization and technology transfer）が明記されています。

## 国際協力の重要性

ワクチン関連の記事において「米国 Pfizer 社または Moderna 社製ワクチン」という表現が多数見受けられます。この表現からはあたかも米国のみでワクチンを開発した印象を受けますが、一方で、mRNA ワクチンの舞台裏では、多数の国またはその出身者が関わっています。

Pfizer 社製ワクチンは、ドイツ BioNTech 社がメインに開発したのは前述の通りです。この BioNTech 社は、トルコからの移民で Ugur Sahin と Ozlem Tureci 夫婦によって設立されたことが有名な話です。夫婦の顔写真はヨーロッパ最大発行部数を誇るドイツ Der Spiegel 誌の表紙に飾られています。ちなみに、夫婦が最初に設立した Ganymed Pharmaceuticals は 2016 年にアステラス製薬に買収されました [26]。あくまで筆者の想像ですが、会社売却で得られた資金は今回のワクチン開発に間接的に役立っている可能性があります。

mRNA 修飾の基礎技術を開発した Dr. Kariko はハンガリー出身で、セグド大学在学中から RNA 研究に取り組んだのち、まだ旧ソビエトの支配下だった 1985 年に 2 歳の娘と渡米しました。いくつかの挫折を経て、ペンシルベニア大学の免疫学者である Dr. Weissman と知り合って、mRNA 修飾の研究を行っていました。その後、ヨーロッパに戻り、BioNTech 社に入社し、実用化に取り込んできました。

Dr. Kariko や BioNTech 社の研究開発には、日本出身の村松浩美博士も重要な役割を果たしている可能性が高いです。村松浩美博士は Dr. Kariko がペンシルベニア大学在籍中から一緒に研究し、多数の論文を共著して、いくつかの重要な論文では Dr. Kariko に次ぐ 2 番目の著者となっています [9]。後に Dr. Kariko と一緒に BioNTech 社で研究を続けていました。お二人の絆の深さを窺えると思いますし、村松博士の研究は重要であることも容易に想像できると思います。

そして、アジアの資金は同ワクチンの製品化や大量生産に貢献しています。2020 年 3 月 13 日、中国の上海復星医薬は BioNTech 社の 5000 万米ドル分（158 万 777 株）の普通株式を取得し、ワクチンの開発と生産に最大 8,500 万米ドルまで出資することを表明しました。さらに、2020 年 6 月には、BioNTech 社はシンガポールの政府系ファンドであるテマセクホールディングスから 2 億 5000 万ユーロの融資を受けました。

また、BioNTech 社と組むことを決めた米国 Pfizer 社の Albert Bourla CEO は 34 歳の時に獣医として渡米したギリシャからの移民でした。Pfizer 社は大規模かつグローバルなネットワークを活かし、生産、治験、薬事、流通、販売を担当することにより、ワクチンの供給が一気に増えました。ちなみに、米 Moderna 社の創設者である Dr. Derrick Rossi は、マルタ共和国からカナダへ渡った移民でした。

COVID-19 に関する G20 首脳による声明では、このパンデミックに対処するためには、グローバルな行動、連帯及び国際

的な協力がかつてないほど必要であると記されています。人類の英知を集結し、全世界が力を合わせれば、必ずパンデミックに勝ると信じています。

## 特許開放

米バイデン政権が新型コロナウイルスワクチンの知的財産権を開放（waiver of IP rights）させる意向を示しました。中国政府もそれを支持すると表明しました。なお、中国特許庁は 2020 年 4 月に COVID-19 の予防、診断、治療等に関する特許を整理したデータベースを公開しています [27]。

しかし、BioNTech 社の本社があるドイツの強い反対もあり、欧州連合（EU）の von der Leyen 欧州委員長は「ワクチンを素早く世界中に行き渡らせるための、短期、中期の解決策にはならない」と指摘しました。BioNTech 社は特許開放しなくても増産により十分に供給可能と主張しています。

米国内でも反対の声が多いです。BioNTech 社のパートナーである Pfizer 社の Bourla CEO は 5 月 7 日、「ワクチン製造の経験がほとんどあるいは全くない企業は、われわれが生産を増やすために必要な原料を求める可能性が高く、全当事者の安全がリスクにさらされる」とのレターを公開しました。自社特許は権利行使しないと表明済みの Moderna 社の Bancel CEO は 5 月 6 日、バイデン米政権が新型コロナウイルスワクチンの特許の一時放棄を支持したことについて「特許を放棄しても供給量は増えない」と反論しました。製薬会社が新たに生産体制を整えるには時間がかかると指摘し、独力で十分な供給が可能だとの認識を示しました。また、米国研究製薬工業協会（PhRMA）の声明では、特許免除はアメリカのイノベーションを、生物医学的研究開発における米国のリーダーシップを弱めようとしている国々に引き渡すことになると警告しました。

さらに、2021 年 1 月に退任したばかりの USPTO 元長官の Andrei Iancu 氏も、同じように特許の免除は安全なワクチンの増産に繋がらないとの理由で反対の立場です。また、知財に関する重要な役職である USPTO 長官、通商代表部（USTR）の知的財産執行調整官（Intellectual Property Enforcement Coordinator）や首席知財交渉官（Chief IP Negotiator）が正式に任命されず空席のままであるにも関わらず、特許の免除を進める現政権を猛烈に批判しました。さらに、Iancu 氏は理系出身の特許弁護士として、「知的財産の保護は米国憲法に定められおり、知的財産権の存在は、法の支配の信念に基づく社会契約に完全に依存しています。政府が法律を廃止して恣意的に知的財産を奪うことができると判断した場合、非常に明確な一線を越えたこととなります。法の支配に対する我々の信念が揺らげば、多くの人々が新しく難しい技術に投資する知恵に疑問を持つようになると思います。一度、この魔物を瓶から出してしまったら、元に戻すのは非常に難しいでしょう。」と強く牽制しました [28]。

意外なことに、厳しい状況が続いているインド政府も特許の開放には消極的です。4 月 30 日、インドの最高裁判所は、レムデシビル、バリシチニブ、トシリズマブなどの COVID-19 治療薬の生産を増やすために、中央政府は特許の強制実施権の行使を検討することができるとの見解を示しました。しかし、5 月 9 日に最高裁に提出した書類の中で、中央政府

は、現時点ではそのような権限を行使することには消極的であることを説明しました。理由は「現在、原材料やその他の重要な投入物の入手が制限されていることを考慮すると、単に生産能力を増強するだけでは、供給の強化という望ましい結果にはつながらないかもしれない。」ということです。

2012年にインド特許庁が強制実施権を発動し、独バイエルが販売する抗癌剤「ソラフェニブ」の後発品の製造許可を自国企業に与えました。先進国を中心に、「本当に抗癌剤のソラフェニブが公衆衛生に必要なのか」、「インドでがん領域の医薬品の開発、販売することが難しくなるのではないか。さらに、インドでのビジネス自体を見直していくことを考えざるを得なくなるかもしれない。」といった反発がありました。その後、強制実施権は劇薬であることをインド政府が実感したから、今回の特許免除に慎重になったのかもしれませんが。

バイオ医薬品の製造工程は低分子化合物よりも複雑で、特許を開放したところで、安全かつ均一な薬品を作れるわけではないのは明白です。日本製薬工業協会は、「ワクチンの生産には生産設備、原材料調達、ノウハウ、流通、各国の薬事規制など解決すべき多くの技術的課題があります。知的財産の放棄によってワクチンの生産拡大や供給が可能になる訳ではなく、ワクチンのようなバイオ医薬の場合、知的財産の放棄によって同等のものができる保証はなく、品質が確保されない又は効果が不十分なワクチンが生産され、流通し、副反応が発生する危険性が懸念されます。」との声明を出しています。

パンデミック収束の道筋がまだ見えない中、新型コロナウイルスワクチンの接種後1年以内に、再接種が必要になる可能性が高いとの見方をPfizer社のBourla CEOが示しています。仮に特許開放が実行されても期間限定ですので、ワクチンの製造は長期的に継続することになれば、特許侵害訴訟の発生も予想されます。mRNAワクチンを自前で開発、あるいは海外の同種類のワクチンを導入しようとしている日本の大手製薬会社複数社があります。本件は引き続き注目に値します。

本記事は弊社が信頼できると思われる外部情報等に基づいて作成しておりますが、その正確性、完全性、妥当性、公正性及び有用性を保証するものではありません。また、本記事は純粋に情報提供サービスの一環であり、本サイトで提供する本情報を、法律その他の専門的なアドバイスとして捉え、これに依拠することはできません。したがって、本記事の情報のご利用によって生じた障害・問題等に関しては、当社は一切責任を負うものではありませんのでご了承ください。また、記事の内容を予告なく変更する場合があります。さらに、時間の経過や情勢の変化、見直しの変更等により、内容が陳腐化したり不正確になる場合がありますが、当社は情報更新または修正の義務を負うものではありません。

## 引用文献

- [1] <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1776985/000119312520195911/d939702dex1045.htm>.
- [2] <https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/explained-a-visual-guide-to-how-the-pfizer-covid-19-vaccine-works-1.4436433>.
- [3] J. Wolff, R. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani , P. Felgner, “Direct gene transfer into mouse muscle in vivo.” Science, pp. 247, p.1465-1468., 1990.
- [4] 位高啓史, 秋永士朗, 井上貴雄, “mRNA 医薬開発の世界的動向” 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 第 巻 Vol. 50 , 第 No. 5, 2019.
- [5] “感染症予防用mRNA ワクチンの臨床開発状況” : <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section3-2.pdf>.
- [6] Sonia Ndeupen, et al “The mRNA-LNP platform’s lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory” bioRxiv, 2021.
- [7] “審議結果報告書” : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000739137.pdf>.
- [8] Katalin Karikó, et al “Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA” Immunity, 2005.
- [9] Katalin Karikó, et al “Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability” Molecular Therapy, 2008.
- [10] Linde Schoenmaker, et al “mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability” International Journal of Pharmaceutics, 2021.
- [11] “Canadian technology enables Pfizer’s promising COVID-19 vaccine” : <https://www.nanomedicines.ca/wp-content/uploads/2020/11/Pfizer-vaccine-NMIN.pdf>.
- [12] “FORM 10-Q,” : <https://investor.arbutusbio.com/node/13001/html>.
- [13] <https://www.modernatx.com/patents>.
- [14] Jackson, et al “The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective” Nature, 2020.
- [15] “mRNA Lipid Nano-particles” : [https://www.precisionnanosystems.com/docs/default-source/pni-files/app-notes/spark-mrna-appnote-1018.pdf?sfvrsn=50662346\\_0](https://www.precisionnanosystems.com/docs/default-source/pni-files/app-notes/spark-mrna-appnote-1018.pdf?sfvrsn=50662346_0).
- [16] SA Lima, et al “Short poly(A) tails are a conserved feature of highly expressed genes.” Nat Struct Mol Biol, 2017.
- [17] Yangbing Zhao, et al “Multiple Injections of Electroporated Autologous T Cells Expressing a Chimeric Antigen Receptor Mediate Regression of Human Disseminated Tumor” Microenvironment and Immunology, 2010.
- [18] M. Gaviria , B. Kilic, “A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents” Nature Biotechnology, 2021.
- [19] “Patent Sublicense Agreement” :  
<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000119312518323562/d577473dex108.htm>.
- [20] “Patent Sublicense Agreement” :  
<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1776985/000119312519241112/d635330dex1015.htm>.

- [21] “LICENSE AND CO-DEVELOPMENT AGREEMENT” :  
<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1776985/000119312519241112/d635330dex1017.htm>.
- [22] “Arbutus Settles Litigation, Terminating Acuitas’ Rights to LNP Technology” : <https://investor.arbutusbio.com/index.php/news-releases/news-release-details/arbutus-settles-litigation-terminating-acuitas-rights-lnp-0>.
- [23] Moderna Therapeutics, Inc. v. Arbutus Biopharma Corp., No. IPR2019-00554, 2020 WL 4237232 (P.T.A.B. July 23, 2020)
- [24] “Statement from Moderna on Patent Trial and Appeal Board (PTAB) Ruling” :  
<https://www.businesswire.com/news/home/20200724005460/en/Statement-Moderna-Patent-Trial-Appeal-Board-PTAB>.
- [25] “大学発特許 生かせぬ日本” : <https://www.nikkei.com/article/DGKKZO60612970R20C20A6NN1000/>.
- [26] “独 Ganymed 社買収に関する契約締結” : <https://www.astellas.com/jp/ja/news/7896>.
- [27] “the information sharing platform for patents on pandemic prevention against COVID-19” :  
<https://ncp.patentstar.cn/en/Home/Index>.
- [28] “Iancu slams Biden Administration’s backing for “dangerous” covid vaccine IP waiver” : [https://www.iam-media.com/coronavirus/iancu-biden-covid-ip-waiver-criticism?utm\\_source=IAM%2BWeekly%253A%2BIancu%2Bslams%2BUS%2BIP%2Bwaiver%2Bbacking&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=IAM%2BWeekly](https://www.iam-media.com/coronavirus/iancu-biden-covid-ip-waiver-criticism?utm_source=IAM%2BWeekly%253A%2BIancu%2Bslams%2BUS%2BIP%2Bwaiver%2Bbacking&utm_medium=email&utm_campaign=IAM%2BWeekly).

上記 URL はいずれも 2021 年 5 月 24 日の時点でアクセスしたのになります。