

(3) ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 – 特許及びライセンスの側面から –

松任谷 優子*

1. CRISPR/Cas9について

CRISPR/Cas9は、生物の遺伝情報に改変を加えるゲノム編集技術の一つである。この技術は、従来の方法に比べて、はるかに簡便かつ高精度に標的遺伝子を改変することができる。そのため、遺伝子治療や品種改良など広い分野への応用が期待でき、その商業的価値は極めて高い。

CRISPR/Cas9は、もともと細菌（原核細胞）が外来遺伝子を排除するために有する獲得免疫系を応用したものであり、「Cas9」と呼ばれる切断酵素、Cas9を標的配列に誘導する「crRNA」、crRNAの成熟に不可欠で、crRNAとともにCas9を標的配列に誘導する「tracrRNA」の3つの成分からなる。

ビリニュス大学は、細菌より単離した3つの成分からin vitro（試験管内）でCRISPR系を構築し、標的遺伝子を特異的に切断できることを初めて実証した。

カリフォルニア大学とウィーン大学（以下、

合わせてUC）は、crRNAとtracrRNAを連結させて1本鎖キメラRNA（ガイドRNA）を合成し、このガイドRNAとCas9によりin vitroで標的遺伝子を特異的に切断できることを初めて実証した。UCの技術を応用して、他の3グループ〈Broad Institute（以下、BROAD）、Toolgen、Sigma-Aldrich〉は、UCよりも早く、哺乳動物細胞（真核細胞）における標的遺伝子の切断に成功した。

いうまでもなく、crRNAとtracrRNAをつなげて1本鎖にしたUCの技術に大きなブレークスルーがあった。これにより、細菌の免疫系を真核細胞に適用しゲノム編集を行う道が開かれたといえる。しかし、真核細胞での実施例を記載した特許出願は、UCではなく、他の3グループのほうが早かった。

CRISPR/Cas9の基本技術に関する5グループ（VILNIUS、UC、TOOLGEN、SIGMA-ALDRICH、BROAD）の出願のタイムラインを、対応する論文発表と合わせて図1に示す。

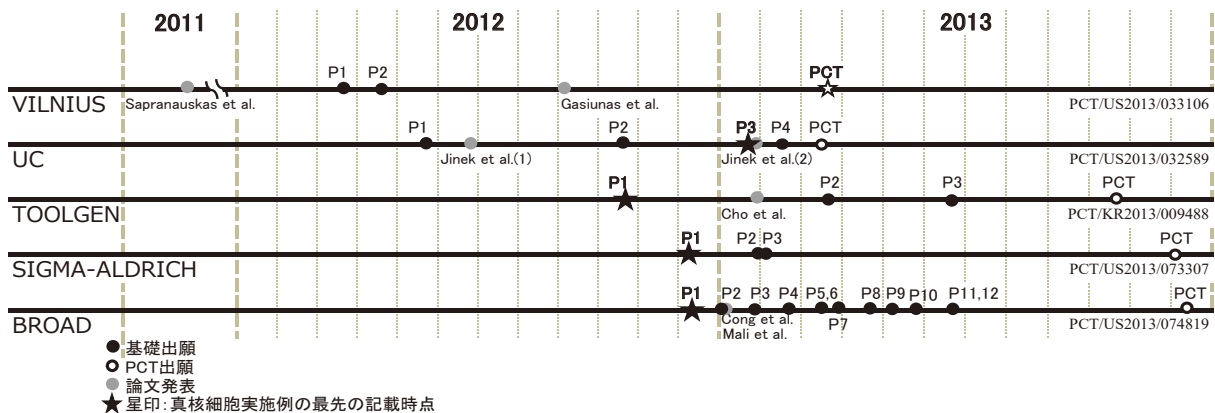


図1：CRISPR/Cas9関連出願のタイムライン

※ 大野総合法律事務所 パートナー・弁理士、東北大学特任教授（客員）

1年の間に5グループの出願が競合し、各出願の優先日と出願日の間にはいずれも他者の基礎出願や発明者の論文が存在する。そのため、優先権が認められるか否かが権利化に大きな影響を与えるが、各グループの出願はいずれも複数の優先権主張を伴い、後述するとおり、BROADの優先権主張は10を超える。

この複雑な状況は、権利関係（先願主義、優先権）やライセンス等において従来になかった問題を提起する。本稿では、CRISPR/Cas9関連特許に内在するさまざまな問題について検討したい。

2. 先願主義と開示—CRISPR/Cas9は真核細胞において機能するか

特許制度は先願主義を採用し、同一の発明については、先に出願した者が権利を取得できる。わずかな差であっても、先願の出願人のみが特許を受け、後願の出願人は自己の実施すら制限される。

しかし、先願主義は、いち早く不十分な開示をした者に広い権利を与え、これにより後れて開示された、完成された発明の権利取得が妨げられることを志向したものではない。それを調整するのが「開示」の要件である¹。

特許出願は、先後を決する出願日において、明細書に十分に発明が開示されていなければならない。発明は出願書類全体および出願時の技術常識に基づいて、当業者が実施可能に開示されていることを必要とし、通常ライフサイエンス分野では効果を実証した実施例の記載が求められる。優先権主張を伴う場合も同様であり、優先権の主張の基礎となる出願に、対象となる発明が実施可能に開示されている場合、その出願の日が優先日（パリ条約4条B）として先後

を決定する基準日となる。引用発明についても同様に、実施可能に開示されていなければ特許性を否定する先行技術にはならない。

ここで重要になるのが、*in vitro*での実施例をもって真核細胞におけるCRISPR/Cas9によるゲノム編集が実施可能に開示されているかという問題である。この問題は、主要な先行技術（Jinek 2012²）が、UCの最先の仮出願とほぼ同じ内容を開示した論文であるという事情のもとで、進歩性の判断とも密接に関連する。

要するに、単純に考えるならば、上記回答がYES（実施可能）であれば、UCの出願は最先の優先日時点で、発明が実施可能に開示されていることになり、一方で、他のグループの出願はUCの論文（Jinek 2012）から予測可能なものとして、限定的な権利しか取得できなくなる。

これに対し、回答がNO（実施困難）であれば、真核細胞でのゲノム編集については、実施例の開示が先行する他のグループが優先することになり、UCは*in vitro*でのゲノム編集については権利を取得できても、真核細胞を含むゲノム編集の包括的権利を取得することは難しくなる。

ちなみに、日本では、最先の「仮特許出願の出願書類全体の記載及び該仮特許出願の出願時の技術常識に基づいて、当業者が実施をすることができたと認められる」として、UCの優先権の利益を認め（2018年4月23日付 特許メモ参照）、2018年5月に特許査定、同6月に特許6343605号の公報が発行されている³。

3. 米国インターフェアランス—CRISPR/Cas9が真核細胞で機能する合理的成功の期待

1 — ここでは、実施可能要件・サポート要件だけでなく、引例適格性や優先日の認定も含めて、「開示」の要件とした。

特許実用新案審査基準 第三部第二章第3節3.1.1(1)b、第3章第4節4.2、第4章第4節4.1および第6節など、EPO Guidelines: Part G VI. (2. Enabling disclosures)、(4. Enabling disclosure of a prior document)、USPTO MPEP: Sections 211, 769, 2121, 2164など。

2 — Jinek et al., "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity." *Science*. 2012 Aug 17;337(6096):816-21. Epub 2012 Jun 28.

3 — ビリニクス大学の特願2015-501880の審査では*in vitro*の実施例をもって哺乳動物細胞において実施できるとはいえないとして優先権が厳しく判断されている。もっとも、同大学の発明は3成分系の複合体によるもので、基礎出願には一般記載が全くないため、UCと同様に考えることはできない。

米国では、早期審査により、BROADが真核細胞におけるCRISPR/Cas9によるゲノム編集について特許を取得し、後れて審査されたUCの発明（対象を限定しないCRISPR/Cas9によるゲノム編集）との間でインターフェアランスが宣言され、発明の先後を決定することになった。

インターフェアランスでは、発明の先後を判断する前に、両発明の抵触の有無や、発明の有効性が判断される。本件では、BROAD側から、真核細胞を対象としたBROADの発明と、対象を限定しないUCの発明の間には、実際の抵触はない（No Interference-In-Fact）との主張が提出された。この主張が認められると、他の要件を判断する前にインターフェアランスの手続きは終了する。

2つの発明の間に抵触があるか否かは、Two wayテストに従い、双方向新規かつ非自明かによって判断される。すなわち、BROADの発明からUCの発明が新規かつ非自明であり、UCの発明からBROADの発明が新規かつ非自明である場合にのみ、両者の発明には抵触があるとされる。

上記テストにおいて、争点はUCの発明からBROADの発明が自明か否か、すなわち、「CRISPR/Cas9が真核細胞で機能する合理的成功の期待があったか」に絞られた。これは、前述した「開示」の判断における前提問題と基本的に同じである。

米国特許商標庁（USPTO）は、UCの発明には真核細胞においてCRISPR/Cas9系が機能する合理的成功の期待はないとして、両者は「同一の発明」ではないとの判断を示した⁴。事件

は控訴されたが、米国連邦巡回区控訴裁判所（CAFC）もUSPTOの審決を支持した（2018年9月10日）⁵。判決において、USPTOおよびCAFCは、専門家宣誓書や発明者を含む出願時の当業者が、真核細胞においてCRISPR/Cas9系が機能するかどうか分からないと言明していたことに大きく依拠して合理的成功の期待を判断している。もちろん、UCからも、これを否定する専門家宣誓書が提出されたが、自然科学は実証の学問であるから、科学者が宣誓書において「予測できた」と断言できるはずはなく、そのため、合理的成功の期待は、当業者の認識に基づいて詳細に議論するほど、UCに不利だったといえる。

UCは、UCの開示（Jinek 2012）から数カ月以内に、6グループ（UCとBroadを含む）がUCの発明を真核細胞で実施することに成功している事実（Simultaneous Inventions⁶）を、自明性を推認させる二次的考慮要素として主張した。CAFCは、Jinek 2012に記載された内容はブレイクスルーだと認めたとうえで、Simultaneous Inventionsは、先行技術を組み合わせる動機付けにはなっても、必ずしも実験せずに成功する期待を示すものではないとして、UCの主張を排除した。

インターフェアランスの結果について、BROADの勝利であるとの見方が多いが、インターフェアランスで明らかにされたのは、「CRISPR/Cas9が真核細胞で機能する合理的成功の期待はない」から、2つの発明に抵触がないという点のみであって、BROADのクレームの有効性やUCのクレームの特許性ではない。⁷

真核細胞においてCRISPR/Cas9系が機能す

4 — Broad Institute, Inc v. Regents of the University of California, Patent Interference No. 106,048 (DK); Decision on Motions <https://e-foia.uspto.gov/Foia/RetrievePdf?system=BPAI&flNm=fd106048-02-15-2017-1>。

5 — Regents of the University of California v. Broad Institute, Inc. (Fed. Cir. 2018); <http://www.cafc.uscourts.gov/sites/default/files/opinions-orders/17-1907.Opinion.9-10-2018.pdf>

6 — 「Simultaneous Inventions（短期間に複数のグループが同時に発明を完成させた事実）」は自明性の二次的考慮要素として主張される。特に、基本技術が利用可能になってから比較的短期になされた同時発明の場合にこの主張は有利である（David S. Vanvliet “Secondary Considerations in Pharmaceutical Patents: Part Two” BNA’s Pharmaceutical Law & Industry Report, 2017）

7 — UCは、BROADの出願前にヒト細胞におけるCRISPR/Cas9系による標的DNAの認識と切断がToolgenの仮出願（US Patent Application 61/717,324）に報告されていると主張している（前掲USPTO審決）。

る合理的成功の期待がないならば、わずかな実施例で真核細胞全般をカバーするBROADのクレームは実施可能に開示されているといえるのか、UCのクレームも真核細胞を含む部分について実施可能に開示されているといえるのかなど、合理的成功の期待の先にある問題については何ら審理されていない。もっとも、これらの判断を全て回避し、No Interference-In-Factのみで早期に事件を終結させたという点では、BROADにとっては確かに勝利といえるかもしれない。

4. 前提問題の判断は結論を大きく変えるか

真核細胞においてCRISPR/Cas9系が機能するかという問題について、原核細胞や*in vitro*での結果をもって実施可能あるいは予測可能か否かという判断は結論を大きく変えるだろうか？

現実の審査は、予測可能か否か、実施例があるかないかといった2択の問題ではなく、どの程度の記載があれば実施可能に開示されているといえるか、先行技術から予測できない範囲はどこまでかなど、個別具体的な検討が求められる。そうした個別の検討を加えていくと、予測可能（実施可能）との立場を採用しても、極めて不合理な結果にはならないように思う。

具体的には、真核細胞においてCRISPR/Cas9系が機能することについて、原核細胞や*in vitro*での結果から容易に予測できないとするならば、UCより先に真核細胞での実施例を提供した他のグループは、その開示から予測可能（実施可能）といえる範囲、究極的には実施例に示された特定の構成かこれと同視できる範囲に、与えられる権利は限定されるべきである⁸。

例えば、前述した米国インターフェアランスであれば、真核細胞での「合理的成功の期待」がない以上、BROADの特許は実施例で実証された範囲と同等な範囲に限定されるべきであ

る。一方で、Cas9とガイドRNAを含む組成物については、構成自体新規で進歩性のある物の発明であるから、用途を限定しない広い物質特許が認められるべきである。

そうすると、ゲノム編集（方法）について真核細胞を含む権利を取得できるか否かにかかわらず、最終的にUCは真核細胞でのCRISPR/Cas9系によるゲノム編集をカバーする権利を有することになる。

5. 優先権主張の実体的要件に関する問題

(1) 優先日の認定

表1にBROADの2012年12月12日または2013年6月17日を最先の優先日とする日本出願10件の優先権主張を示す。10件の日本出願は、いずれも5～13の出願に基づく優先権主張を伴い、その基礎となる出願（以下、「基礎出願」と記載する。）は相互に重複する。さらに、表には示していないが、各基礎出願の記載内容にもそれぞれ重複がある。

そもそも審査の基準となる優先日の認定はクレームに対して行う作業であり、クレームが補正された場合には、その補正された発明について、複数の基礎出願のいずれが基準日となるかを、前述した「開示」の要件にしたがって、その都度認定しなければならない。これを、表1のような10を超える基礎出願について行い、優先日（基準日）を認定することは容易ではない。

(2) 「最初の出願」

パリ条約は、優先権の累積的発生を防止するために、同盟国にされた最先の出願（最初の出願）のみが優先権を発生させ（4条C(2),(4)）、優先期間は「最初の出願」の日から12月に限定される（4条C(1)）と規定する。但し、「優先権の主張の基礎となる出願に含まれていなかった構成部分については、通常 conditions に従い、

8 — 立体的遮蔽や二次構造を考慮すると、NLSの配置や数、crRNAやtracrRNAの長さ、Cas9の由来などの制限が考えられる。

後の出願が優先権を生じさせる」(4条F)。

したがって、各基礎出願間に記載の重複がある場合、重複部分の発明について「最初の出願」として優先権を発生させるのは最先の基礎出願のみであり、後の出願で優先権を発生させるのは「最初の出願」には開示されていない発明のみである。

具体的に言えば、以下の発明を含む基礎出願A(発明①、②、③)、基礎出願B(発明②、③)、基礎出願C(発明②、③、⑤)について、基礎出願A及びBに基づく日本出願1、基礎出願B及びCに基づく日本出願2を出願した場合、日本出願2において、基礎出願Aに開示された発明②及び③については、基礎出願B及びCは「最初の出願」とはならない。

極めて単純なルールのようにみえるが、表1に示す状況のもとで、複数の第二国出願を通じて、「最初の出願」かどうかの判定を行うことは必ずしも容易ではない。そもそも優先日の認定ですら困難なところ、別個の出願の基礎出願の開示内容まで精査して、基礎出願が「最初の出願」かどうかを判断するのは相当な時間と労力を必要とする。

(3) 複合部分優先と改良発明

現実には第二国出願でクレームされる発明は、発明①と発明⑤に基づく改良発明であるような場合が多い。そのような場合には、クレームされた改良発明が、発明①あるいは⑤に基づく優先権を享受できるのかという問題も出てくる。

すなわち、改良発明が、発明①あるいは⑤に周知慣用技術を付加した程度のものであるなら、基礎出願に開示された「発明」と同一のものとして、優先権の利益を享受できる。一方、改良発明が、発明①あるいは⑤とは異なる技術思想(発明)と考えられるなら、第二国出願のクレームは基礎出願に開示された「発明」とは別個の「発明」であるから、優先権の利益を享受できないことになる。この場合において、仮に発明①あるいは⑤と同一の発明が、第二国出願まえに自己の論文や他者の出願等で開示されている場合には、当該開示に基づき、第二国出願にかかる発明は進歩性を否定される可能性がある。

したがって、複数の基礎出願により改良発明を順に追加し、優先権主張を行うことで、同じ

表1：BROADの出願の優先権主張

	①JP2016-50262T (WO2014/093661)	②JP2016-501531T (WO2014/093822)	③JP2016-501532T (WO2014/093835)	④JP2016-504026T (WO2014/093712)	⑤JP2016-505256T (WO2014/093595)	⑥JP2016-521993T (WO2014/204724)	⑦JP2016-521994T (WO2014/204725)	⑧JP2016-521995T (WO2014/204726)	⑨JP2016-523082T (WO2014/204728)	⑩JP2016-524472T (WO2014/204726)
61/736527 (2012.12.12)	●	●	●	●	●					
61/748427 (2013.01.02)	●	●	●	●	●					
61/758468 (2013.01.30)		●	●	●						
61/768959 (2013.02.25)					●					
61/769046 (2013.02.25)		●	●	●						
61/791409 (2013.03.15)	●	●	●	●	●					
61/802174 (2013.03.15)		●	●	●	●					
61/806375 (2013.03.28)		●	●	●	●					
61/814263 (2013.04.20)		●	●	●	●					
61/819803 (2013.05.06)		●	●	●	●					
61/828130 (2013.05.28)		●	●	●	●					
61/835931 (2013.06.17)	●	●	●	●	●					
61/836101 (2013.06.17)			●							
61/836123 (2013.06.17)		●				●	●	●	●	●
61/836127 (2013.06.17)				●						
61/842322 (2013.07.02)	●									
61/847537 (2013.07.17)		●				●	●	●	●	●
14/054414 (2013.10.15)	●									
61/862355 (2013.08.05)						●	●	●	●	●
61/862468 (2013.08.05)						●				
61/871301 (2013.08.28)						●	●	●	●	●
61/915203 (2013.12.12)								●		
61/915225 (2013.12.12)								●		
61/915325 (2013.12.12)										●
61/915383 (2013.12.12)							●			
61/915407 (2013.12.12)						●				
PCT/US2013/074667 (2013.12.12)							●	●	●	●
61/979573 (2014.04.15)								●		
61/979733 (2014.04.15)										●
61/979879 (2014.04.15)							●			
61/979942 (2014.04.15)						●				

内容の公表論文による新規性喪失を回避しようとしても、最終的に第二国出願でクレームされた改良発明がその論文発表に基づいて拒絶あるいは無効とされる可能性はゼロではない。

6. 欧州異議申立－優先権主張の主体的要件とInventorship

2018年1月、欧州特許庁 (EPO) はBROADの特許について、優先権の主体的要件を充足しないことを理由に、一部の優先権を否定した。当該特許 (EP2771468B: 表1④の国際出願の対応EP) は、12件の仮出願に基づく優先権主張を伴い、その仮出願のいくつかには、ロックフェラー大学の発明者が出願人として含まれていたが、国際出願の出願人に当該発明者及びその雇用者であるロックフェラー大学はいずれも記載されていなかった。⁹

EPOは、EPC87条(1)及びパリ条約の規定に従い、国際出願日まえにロックフェラー大学の発明者から優先権の地位の承継が行われておらず、その譲受人であるロックフェラー大学は国際出願の出願人ではないこと、すなわち、優先権の主張時点において、国際出願の出願人は基礎出願の出願人及び優先権の承継人とは一致せず、主体的要件を充足しないことを理由に、これらの仮出願に基づく優先権を否定した。その結果、当該特許は、特許要件判断の基準日が繰り下がり、新規性違反を理由に取消決定がなされた (控訴中)¹⁰。

米国では、ロックフェラー大学とBROADの間では、かねてから発明者の認定について争われており、EPOの決定2日前にロックフェラー大学の発明者が国際出願の発明者ではない

との仲裁判断が示された。そのため、該当する仮出願の発明者からロックフェラー大学の発明者は除外されることとなり、inventorshipの問題は解決した。この事実は、時機に後れた主張として欧州の異議手続では考慮されていない。

EPC87条は、パリ条約4条の記載を反映したものであり、同条(1)¹¹については、基礎出願と第二国出願の出願人が異なる場合には、優先権主張時までに優先権の承継がなされなければならないと解されており、EPOのガイドラインと判例はこの解釈について一致している¹²。

BROADは、(i) 優先権の法的資格を評価するのは裁判所でありEPOにその資格はないこと、(ii) パリ条約及びEPC 87条の「any person」は「all」を意味しないこと、すなわち、米国では、少なくとも一人の発明者が先の出願と後の出願で共通していればよいと解釈されており¹³、この解釈が妥当であること、(iii)

「Any person who has duly filed」の解釈は基礎出願がされた国 (米国) の法律に従うべきこと等を主張した。また、仮出願には複数の発明が記載されており、ロックフェラー大学の発明者は、当該EP特許の発明について発明者ではないこと、inventorshipを重視する米国の制度を考慮するよう求めた。

しかし、異議部は従前の解釈に基づき、BROADの主張を認めなかった。BROADは控訴しており、事件が拡大審判部において判断されることとなると、その最終決定までには少なくとも3、4年かかることが予想される。同じ優先権の問題は、BROADの他の欧州特許にも存在し、その結論は他のグループの出願や特許にも影響するため、事件が決着するまで、これらすべて

9 — Inventorshipを重視する米国の制度を考慮したものと思われる。

10 — EP271468 "Grounds for the decision" <https://register.epo.org/application?documentId=E1N2PXYP4751DSU&number=EP13818570&lng=en&npl=false>

11 — EPC 87条(1)には「Any person who has duly filed --- or his successor in title, shall enjoy, for the purpose of filing a European patent application in respect of the same invention, a right of priority during a period of twelve months from the date of filing of the first application.」と記載されている。

12 — Zeman 「欧州特許庁における優先権の承継と優先権の享受」, AIPPI (2017) Vol.62, No.1 p53-59

13 — 35USC 119条(e)に関するMPEP 1828には「Transmission may be delayed or prevented when no inventor common to the priority application is named in the international application」と記載されている。

の特許及び出願が不安定な状態に置かれることとなる。

7. 権利の不安定性

現在のところ、日本ではUCがCRISPR/Cas9によるゲノム編集について広い権利を取得し、他のグループはJinek 2012に対する進歩性違反を指摘されている。しかし、自然科学は実証の学問であるから、*in vitro*での実施例をもって真核細胞におけるCRISPR/Cas9によるゲノム編集が実施可能と言えるかという問題は、細かい議論をするほど答えは否定的な方向に動く可能性がある。

米国では、インターフェアランスにおいて「CRISPR/Cas9が真核細胞で機能する合理的成功の期待はない」ことが確認され、CAFCもこれを認めた。しかし、インターフェアランスで明らかにされたのは、BROADとUCの2つの発明に抵触がないという点のみであって、BROADのクレームの有効性やUCのクレームの特許性ではない。むしろ、2つの発明に抵触がないことから、CRISPR/Cas9の商業的利用にはUCとBROADの双方からライセンスを受ける必要があるとの見方が広がっている。

欧州では形式的理由（優先権の地位の承継）からBROADの特許の優先権の利益が否定され、新規性違反を理由に取消決定がされた¹⁴。事件は控訴中であるが、同じ問題はBROADの

他の特許にも存在するという。

このように、各出願の先後関係や有効性については、いくつもの議論が可能であり、しかも一つの審判や裁判で示された結果は成立している他の特許の有効性や出願中の権利の広狭にも間接的に影響を与える。したがって、CRISPR/Cas9の基本技術については、仮に特許が成立しても、極めて不安定なものと言える。

さらに、複雑かつ多数の特許出願、インターフェアランスや審判手続を含む出願の追行、権利化後の異議申立てへの対処は、CRISPR/Cas9関連特許にかかる費用を拡大させるが¹⁵、これらの費用はそのままライセンス料に跳ね返る。

8. パテントプール構築への動き

2016年12月6日、MPEG LAはCRISPR/Cas9のパテントプール構築を発表し、2017年7月10日にはBroad Institute/Harvard/MIT、ロックフェラー大学がこのパテントプールへの参加を表明した。

CRISPR関連特許は、技術の実施に多数の特許を必要とすることが予測され、利用される製品は多種多様であり、特許は独占よりも共有化することが望ましいという点で、従来の医薬特許とは異なり、ICT関連特許に近い様相を呈する(表2)。こうした様相は、CRISPR/Cas9関連特許におけるパテントプールの利用が好まし

表2：CRISPR/Cas9関連特許と医療特許の比較

CRISPR	医薬
①技術の実施に多数の特許が必要	①技術は1つの強い物質特許でカバー
②利用される製品は多種多様	②利用される製品は限定的
③ステークホルダーは多数かつ複雑	③ステークホルダーは少数かつ単純
④特許は共有化志向	④特許は専有化志向

14 — Opposition Decision (17-01-2018) EP2771468B1

15 — EditasのSEC提出資料によると、2017年、2016年及び2015の特許関係の支出は、それぞれ\$18.7 mil. \$23.6 mil. 及び\$9.4 mil.、2018年は9月時点で\$11.4 mil.であるが、2016年の費用増大は明らかにインターフェアランスが影響していると思われる。Editas Medicine Website (<http://ir.editasmedicine.com/static-files/6c3c271c-e335-4754-8ee3-ee52ab907f0>)

いことを示唆する。

CRISPR/Cas9の利用者は、1社のライセンスを受けただけでは、安心してゲノム編集を実施することはできないが、重層的に成立している特許すべてのライセンスを得ようとするとならば莫大なライセンス料が必要になる。したがって、パテントプールの構築は、利用者側からも好ましいはずである。

しかし、MPEG LAのパテントプールには、以下のとおりいくつかの課題があり、その成功にはこれらの課題を解決する必要がある。

- ・ UCをはじめとする他の主要な出願人・特許権者の多くは、まだこのパテントプールに参加しておらず、しかも既に他の企業とのライセンス契約を締結しており（権利関係は複雑）、パテントプールへの参加はこれらの契約と抵触することになる¹⁶。
- ・ 特許が少ないと利用者の取引コスト削減につながらず、特許が多すぎると参加者に必要なリターンが達成できない。また、必須でない特許が含まれることは、これらの特許の所有者にプールへの不相当に自由な乗り入れを許す一方、利用者に必要な負担を課すことになるが、多種多様な特許から、必須特許を選択することは難しい。
- ・ 特許権者のパテントプールへの参加を促すには、独自にライセンスしたときの収益よりも、パテントプールに参加したときの収益が大きいことが必要になるが、その図式が成立するかどうか不明である。
- ・ CRISPR/Cas9を主に利用する医薬分野の企業は、ICT分野の企業とは異なり、莫大な開発投資の対価として権利の独占を望

み、1つの製品で市場をカバーしてきたため、パテントプールになじみがない¹⁷。

MPEG LAは、これまでにLibrassay（遺伝子治療のためのパテントプール）を設立しており、バイオテクノロジー分野でのパテントプールはCRISPRが初めてではない。MPEG LAは、世界中からできるだけ多くの特許を集め、特許は異なる商業的適用に関するパッケージの束に分け、ライセンシーはその製品のために必要な束を選べるようにすることを発表している¹⁸。こうした細分化は、MPEG LAのこれまでのパテントプールとは異なり、CRISPRの適用分野の多様性に応じたものと言える。

MPEG LAのパテントプールに参加したBROADは、2年間の独占期間を伴ういくつかのライセンスを除き、そのCRISPRを利用したヒト治療特許の大部分は非独占的にライセンスを許諾しており、研究ツールの場合には営利的利用についても、企業に非限定的な利用を認めていると述べ、CRISPR技術の普及の重要性を強調している。

しかし、BROADは、CAR-T療法というがん治療技術については、Editasを通じてJuno Therapeuticsに独占的ライセンスを供与している（UCもIntelliaを通じてNovartisにCAR-T療法に関する独占的なライセンスを供与している）。CAR-T療法の範囲は非常に広く、こうした広範な領域について独占的ライセンスを一企業に与えることは、大学のライセンスポリシーに反するのではないかと批判がある¹⁹。

農業分野においては、デュボンとBROADが、農業分野における商業目的の研究および製品開発利用について、それぞれが管理する

16 — UCALは、Caribou Biosciencesに独占的ライセンスを通じて、他社にサブライセンスを行っており、パテントプールへの参加はこれらのライセンスに抵触すると述べている (<http://www.mpegla.com/main/PID/CRISPR/Documents/Patent%20Pool%20Seeks%20to%20Ease%20Gene-Editing%20Tech%20Licensing.pdf>)。

17 — Minderop et al., IAM Life Science 2017 "Patent pools in the life sciences: a potential facilitator of CRISPR commercialisation" <https://www.iam-media.com/patent-pools-life-sciences-potential-facilitator-crispr-commercialisation>

18 — MPEG LA CRISPR Website <http://www.mpegla.com/main/pid/CRISPR/default.aspx>

19 — Storz, les Nouvelles, Volume LIII No. 2, June 2018 "CRISPR Cas9-Licensing What Can't Be Licensed": UC及びBROADは、主要大学による特許技術のライセンス供与に関する行動規範を含む宣誓書に署名しており、大学の使命とライセンシーの正当な商業的必要性の調和のとれたアプローチを採用するよう奨励されている。そのため、企業を通じた第三者へのライセンスを、この宣誓書に対する事実上の抜け道だと批判がある。

CRISPR-Cas9の知的財産権を非独占的に共同供与することに合意したことを2017年10月に発表した。

対象とする知的財産には、BROADおよび共同所有者兼提携先であるハーバード大学、MIT、ロックフェラー大学、アイオワ大学が保有する知的財産、デュポンが保有する基盤的知的財産および同事業がERS Genomics社、Caribou、ビリニクス大学より許諾を受けた知的財産が含まれるため、農業分野における事実上のパテントプールとの声もある。

9. 代理会社を通じたライセンス (Surrogate Licensing)

大学等の技術を広く商業的にライセンスする場合、大学発ベンチャーや研究者が設立した会社の特許を独占的にライセンス供与し、この代理会社(サロゲート)を通じて他の企業に当該特許をライセンスすることがしばしば行われる²⁰。

CRISPR/Cas9関連特許についても、UCはCaribou BiosciencesおよびCaribouから許諾を受けたIntellia Therapeutics(ヒト治療のみ)をサロゲートとして、あるいは、Emmanuelle Charpentierが設立したCRISPR Therapeutics(ヒト治療のみ)およびERS Genomics(ヒト治療以外)をサロゲートとして、第三者にライセンスを許諾している。BROADも、ヒト治療については、Massachusetts General Hospital(MGH)及びデューク大学とともにEditas Medicineをサロゲートとしてライセンスを許諾している。

しかし、こうしたサロゲートを介したライセンスについては、大学の行動規範に反するのではないかとの批判もある。例えば、UC Berkeley、MIT、ハーバード大学は、特許技術のライセンス供与に関する行動規範を含む宣誓書(Nine

Points Document)に署名しており、大学の使命とライセンシーの正当な商業的必要性の調和のとれたアプローチを採用することを奨励されているため、上記ライセンスはこの宣誓書に対する事実上の抜け道であるとの指摘がある(前掲Storz(脚注19))。

なお、いずれの特許権者も、研究目的での利用については、非営利団体であるAddGeneを介して、安価にCRISPR/Cas9によるゲノム編集ツールを提供している。

10. 倫理的側面を考慮したライセンス (Ethical License)

農業分野でのライセンスにおいて、BROAD及びデュポンは、倫理的側面から、①改変遺伝子が自然界のあらゆる種に迅速に拡散する「遺伝子ドライブ」、②農家が毎年新しい種子の購入に多額の負担を必要とする「不稔種子(Sterile Seeds)」、③ヒトの健康に害をもたらす「タバコ製品」、の3つをライセンス対象から除外している²¹。

公益的側面からの制限は、BROADからEditasへのライセンス契約にも含まれており、ライセンシーはいかなる目的のためにもヒトの生殖細胞や胚の改変に技術を利用することはできず、またヒトへの移植に適した器官の作成や商業化のために動物細胞を改変することもできない²²。

AddgeneのMTAサンプルであるUBMTA(Uniform Biological Material Transfer Agreement)にも、臨床試験やヒトの診断については、提供者の書面による同意がなければ、使用してはならないことが明記されている。

Guerriniらは、こうしたライセンス契約における制限について、多くの利害関係者のコン

20 — Contreras and Sherkow, Science. 2017 Feb 17;355(6326):698-700. "CRISPR, surrogate licensing, and scientific discovery"

21 — Broad Institute Website:

<https://www.broadinstitute.org/news/licensing-crispr-agriculture-policy-considerations>

DuPont Website:

<http://www.dupont.co.jp/corporate-functions/media/press-releases/newsrelease-20171031.html> 参照

22 — Editas Medicine Inc. Securities and Exchange Commission Form S-1 <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1674416/000119312516706569/d183927dsl.htm>

センサスを必要とせず、当事者間で解決が図れること、ライセンサーの違反行為に対してライセンサーは裁判所において権利行使ができること、法律や規則とは異なり特許ライセンスは特定の状況に合わせて設定できること、ライセンス制限は当事者間の交渉の成果であるため、制定法よりも積極的な引き受け（同意）が期待できること、という利点を挙げている²³。

もちろん、倫理的制限はライセンスの価値を低下させる可能性があり、より多くの利益を求めるライセンサーにはそのような制限をライセンスに含めることを好まない場合もある。しかし、新しい技術については、法的規制が整備するまでの間、社会を守る役割は当事者間での取り決めに頼らざるを得ない。ライセンス契約以外にも、一定の利用について積極的に権利行使するポリシーを公表するなど、特許権者がその技術によって公益が害されることを主体的に防止するという動きがある（MITによる遺伝子ドライブの特許の例：前掲Guerriniら）。技術が複雑化するなかで、リスクの評価が難しい新しい技術については、今後こうした公益や倫理的側面を考慮したライセンス制限の役割は非常に重要になるだろう。

11. まとめ（私見）

CRISPR/Cas9関連特許に内在する特許法上の問題を俯瞰し、その解決方法としてのパテントプールやライセンスの在り方について議論を行った。ここではCRISPR/Cas9関連特許を題材としたが、同様の問題は、多かれ少なかれ、先端技術分野の特許において今後も生じて来るものと思われる。

筆者は、従来型の医薬とは異なり、再生医療や遺伝子治療の競争力は、知財よりも技術の高さやスピードにあってほしいと思っている。特許は研究開発の上流に位置する技術を広くカバーするものではなく、最終製品をきちんとカ

バーすることで（当然のことに思えるが、実はこれが意外と先端医療では難しい）、利益を担保し、開発のインセンティブを与えるものであってほしい。

再生医療や遺伝子治療を必要とする患者の多くは、ほかに選択肢を持たない。そのような患者に、少しでも早く、アクセス可能なコストで適切な治療を提供する必要がある。もちろん、リターンのない開発を行うことや、長い年月をかけて開発した技術を一瞬で模倣されることを許容することを企業に求めることはできない。そのバランスをどのようにとっていくかは、今後の特許制度の重要な課題である。

先端医療分野において、ICT分野における標準必須特許やパテントプールが、そのまま機能するとは思えない。特許が研究開発の障害となる状況が深刻化すれば、いずれ先端医療分野においても何らかの規制を設けたり、介入していくことが求められるだろう。そうなる以前に、Ethical licenseと同様に、特許権者が主導権をとって、特許技術により生じる問題を解決していくことができれば、それはすばらしいことだと思う。

COI 開示：

本稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



23 — Guerrini et al., "The Rise Of The Ethical License." Nature Biotechnology 35, 22-24 (2107)