

Category	siRNA	Pfizer-BioNTech mRNA vaccine	Moderna mRNA vaccine	Curevac mRNA vaccine candidate
Name product	Onpattro *	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(myristoyloxy)propanoxy)carboxylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxethylene Cholesterol	0.43 mg ALC-0315 = (4-hydroxybutyl) azanediylibis(hexane-6,1-diylibis(2-hexyldecanoate)) 0.05 mg ALC-0159 = [(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 : cholesterol : PEGylated 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	?
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。今回のワクチンに使われる 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す。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を。

## ● 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考しながら、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 <b>pseudouridine</b> .

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ードウリジン (**Ψ**) 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、ますます価値が發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	AR BUTUS 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	<p>A nucleic acid-lipid particle comprising:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) a nucleic acid;</li> <li>(b) a cationic lipid comprising from 50 mol % to 65 mol % of the total lipid present in the particle;</li> <li>(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</li> <li>(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</li> </ul>

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だけかもしれません、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 RNA（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。

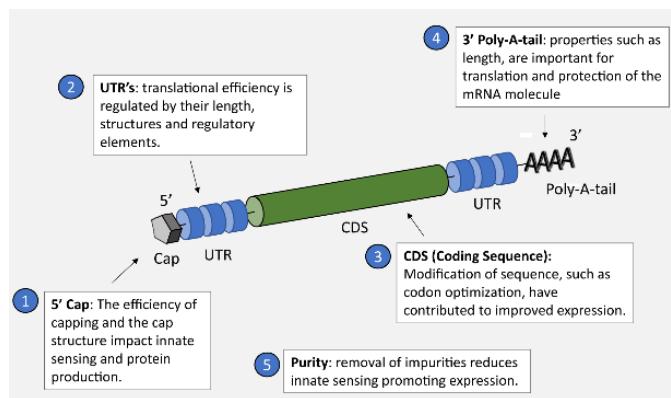


Fig.7 mRNA の一般的な構造 (Nature 誌より [14])

強いて言えば LNP の粒径が 80 nm~160 nm、poly-A の長さが 100 ヌクレオチド以上の数値限定がポイントになります。しかしながら、Precision Nanosystems 社が 2018 年に公開した資料によれば、今回の mRNA ワクチンの LNP

と非常に類似する脂質組成で複数回に渡って行った実験の結果としては、LNP の粒径は 90 – 140 nm であることがわかっています [15]。また、Poly-A の長さは mRNA の安定性やタンパク質の産出量に大きく影響することも公知のことであり [16]、約 10 年前の Zhao らの実験ではその長さを 64 残基から 150 残基に伸ばした場合、タンパク質の量が 2 倍となった結果が報告されています [17]。

789 特許がクレームしている LNP の粒径や mRNA の Poly-A の長さは、学術の業界では公知となっているものであるとご理解いただけるかと思いますが、本特許の安定性について分析を行ったわけではなく、これ以上は何とも言えません。これらの特許は少なくとも米国で登録となりましたので、安定性があるという前提でいえば、Moderna 社の 600 特許や 789 特許は後発ながら強力なものとなっていることが言えます。同社のしたたかな戦略を感じます。

## ● ライセンス情報からみた技術の実用化

米国証券取引委員会（SEC）へ提出された特許ライセンス契約書をもとに、Mario Gaviria らは COVID-19 に対する mRNA ワクチンの背後にある複雑な関係について分析を行いました [18]。

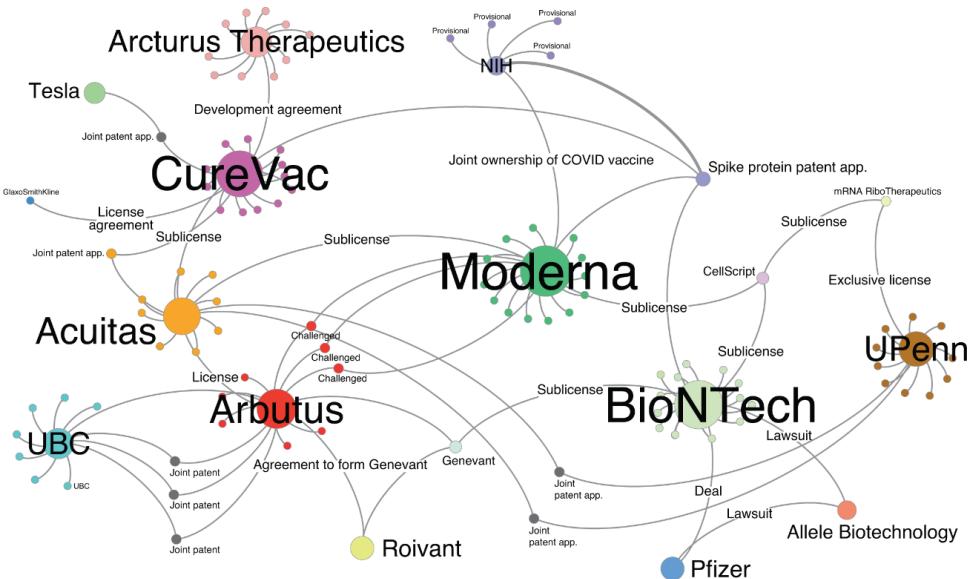


Fig.8 mRNA ワクチン関連特許のネットワーク分析 [18]

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）やブリティッシュ・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 社からサプ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.からサプ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 特許のライセンサーからサプ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 社をブリティッシュ・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 技術をサプライセンスする権利はないと反訴しました。ブリティッシュ・コロンビア州の裁判官は、Acuitas 社が LNP 技術をさらにサプ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ました。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。