



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

先進的研究開発戦略センター



LNP・5'-capping関連特許深掘り調査 (SCARDA追加調査)

2024年6月

SCARDA 特許・技術動向調査ユニット

調査目的

- AMED/SCARDAでは、（１）SCARDAにおける開発戦略の策定、（２）研究機関からの研究開発提案の評価、選定、（３）採択した研究開発課題のマネジメント等に活用することを目的とし、令和5年度委託調査として、「国内外の感染症ワクチン等に関する特許技術動向の情報収集・分析調査」を実施。当該委託調査の一部として、1. LNP、2. 5'-capping、3. 植物によるタンパク質生産、及び、4. 細胞外小胞、に関連する技術の俯瞰分析を行った（本深掘り調査報告書と同日公開の委託調査報告書（概要版）p.51-94を参照）
- 上記のうち、1. LNP、及び、5'-cappingに関連する技術は、mRNAワクチンにも応用されていることから、近年特に関心を集めている技術領域であり、かつ、SCARDAが支援する複数の研究課題とも関連することから、SCARDA内の特許・技術動向調査ユニットにおいて、上記委託調査の結果を元に、追加的に個々の特許の内容に踏み込んだ深掘り調査を行うこととした
- 1. LNPに関連する技術は、特に脂質の種類及びその配合比が重要と考えられる。脂質の種類は、着目する脂質があれば構造検索等による検索が可能であるが、配合比の検索には困難が伴う。そこで、本調査では、前記委託調査で特定されたLNP関連技術に関する特許を組成の観点で深掘りすることを目的とする
- 2. 5'-cappingに関連する技術は、特にその構造（修飾部位及び修飾官能基）が重要であると考えられる。そこで、本調査では、上記委託調査で特定された5'-capping関連技術の具体的内容を構造の観点で更に深掘り・整理することを目的とする

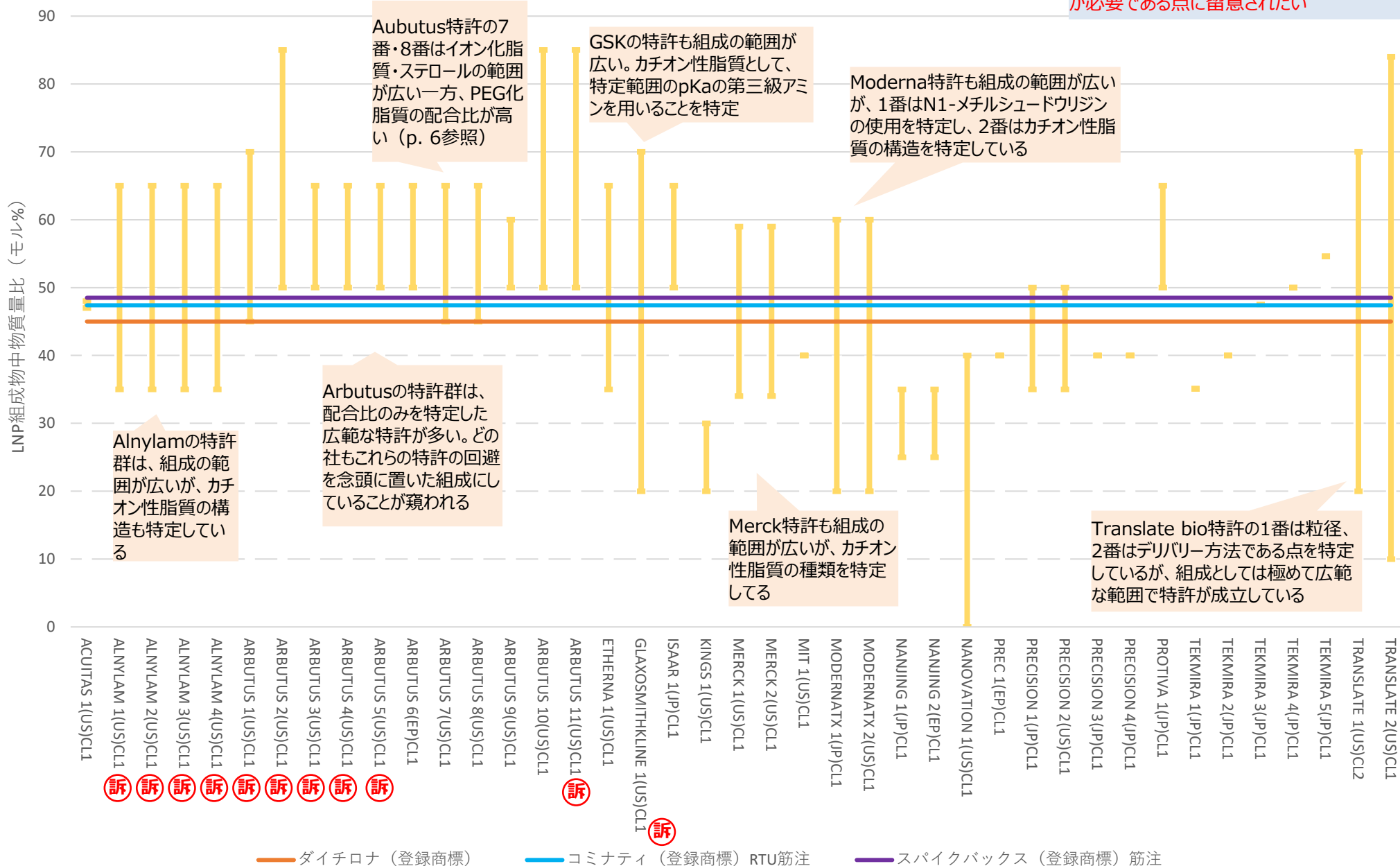
1. LNP関連特許深掘り調査

調査概要・調査設計

- 前記委託調査では、優先権主張年（最先）2003年～2023年（調査実施日の最新収録分まで）特許ファミリーを対象に、2023年12月8日に検索を実施し、LNP関連技術として母集団2502ファミリー（中国単願を除外）を特定している
- 本調査では、上記母集団2502ファミリーから、（１）フルテキストに４成分（イオン化脂質・ステロール・中性脂質・PEG化脂質）全ての記載を含み、（２）独立請求項に４成分のいずれかの記載を含み、かつ、（３）三極（JP・US・EP）において権利化された特許を再検索（Database: Questel Orbit Intelligence、2024年6月検索）により抽出し、メインクレーム（請求項1）ベースで評価。以下の４グループに分類した
 - ① ４成分の配合比に特徴のある特許
 - ② 標的（病原体等）に特徴のある特許
 - ③ （参考）その他組成に特徴のある特許
 - ④ （参考）粒子の性状に特徴のある特許
- 本資料では、上記①及び②の特許について、COVID-19 mRNAワクチン３製品（ダイクロナ（登録商標）・コミナティ（登録商標）RTU筋注・スパイクバックス（登録商標）筋注）との比較を示す。各特許は、譲受人名（省略名）・連番・登録公報発行国に加え組成特定クレーム（①）又は標的（②）を表示しており、その詳細については、本報告書と同日公開のエクセルファイルのリストを参照（※①に関し、下位クレームで特定されている組成は、通常、上位クレームにおいて限定がない点に注意）
- 各製品の組成は、添付文書から計算している。詳細は、上記エクセルファイル「製品組成」シートを参照
- 上記③及び④の特許については、４成分に着目した抽出を行っていることから網羅性が十分でないと考えられるものの、参考として上記エクセルファイルに収録している
- 上記エクセルファイルでは、各特許の物質質量比を入力値と比較することができるようにしている
- また、上記エクセルファイルには、別途の検索（Database: Questel Orbit Intelligence、2024年6月検索）により特定したLNP訴訟関連特許リストを収録している（「LNP訴訟関連特許」のシートを参照。）。当該訴訟関連特許リストに含まれる特許は、以降のスライドにおいて **訴** マークを付している

①4成分の配合比を特徴とする特許～イオン化脂質

(注) 配合比を特定する特許については、追加的に脂質の種類や構造を特定するものも多い。各特許の技術的範囲の評価に当たっては配合比以外にも個別具体的な検討が必要である点に留意されたい

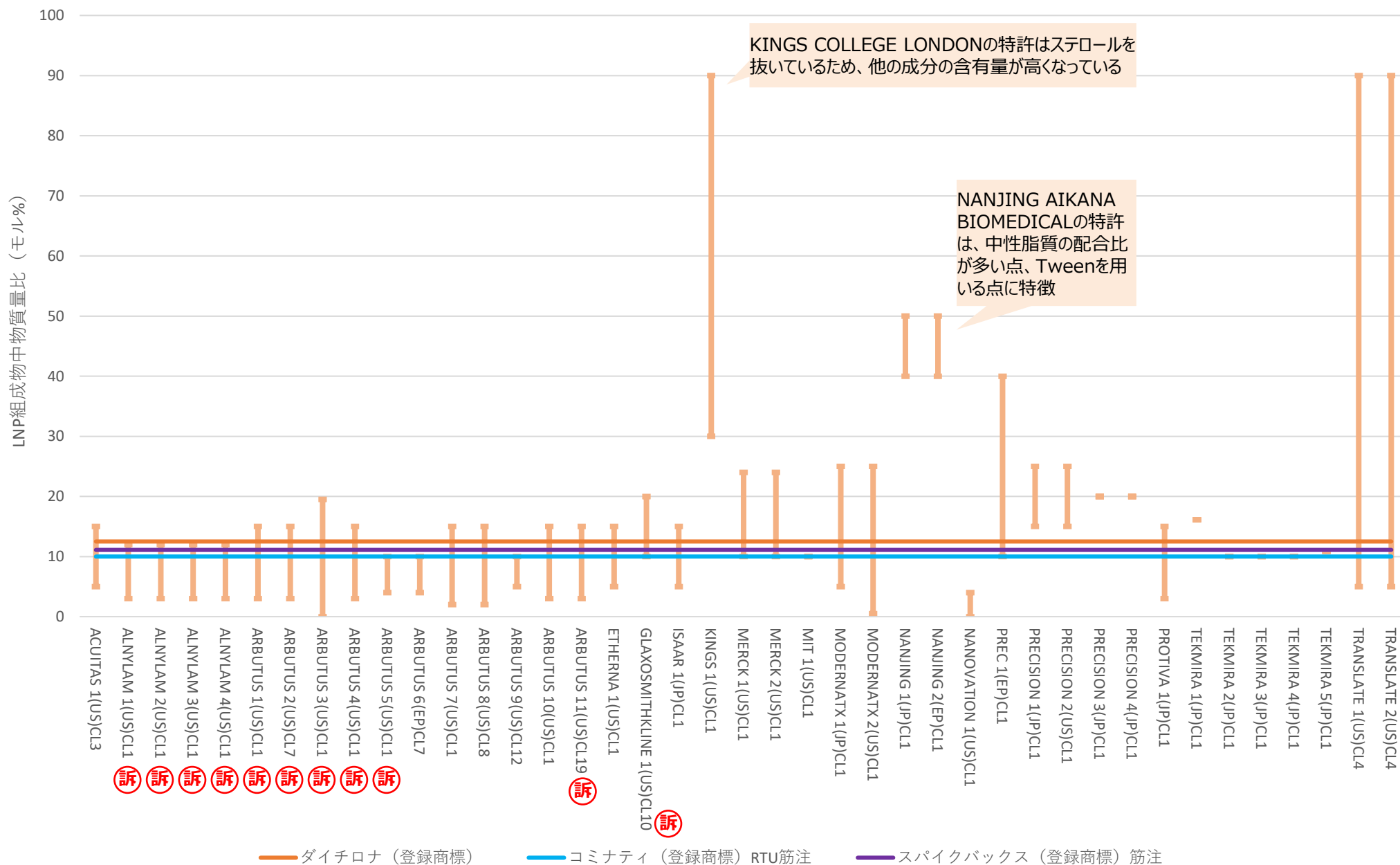


①4成分の配合比を特徴とする特許～ステロール



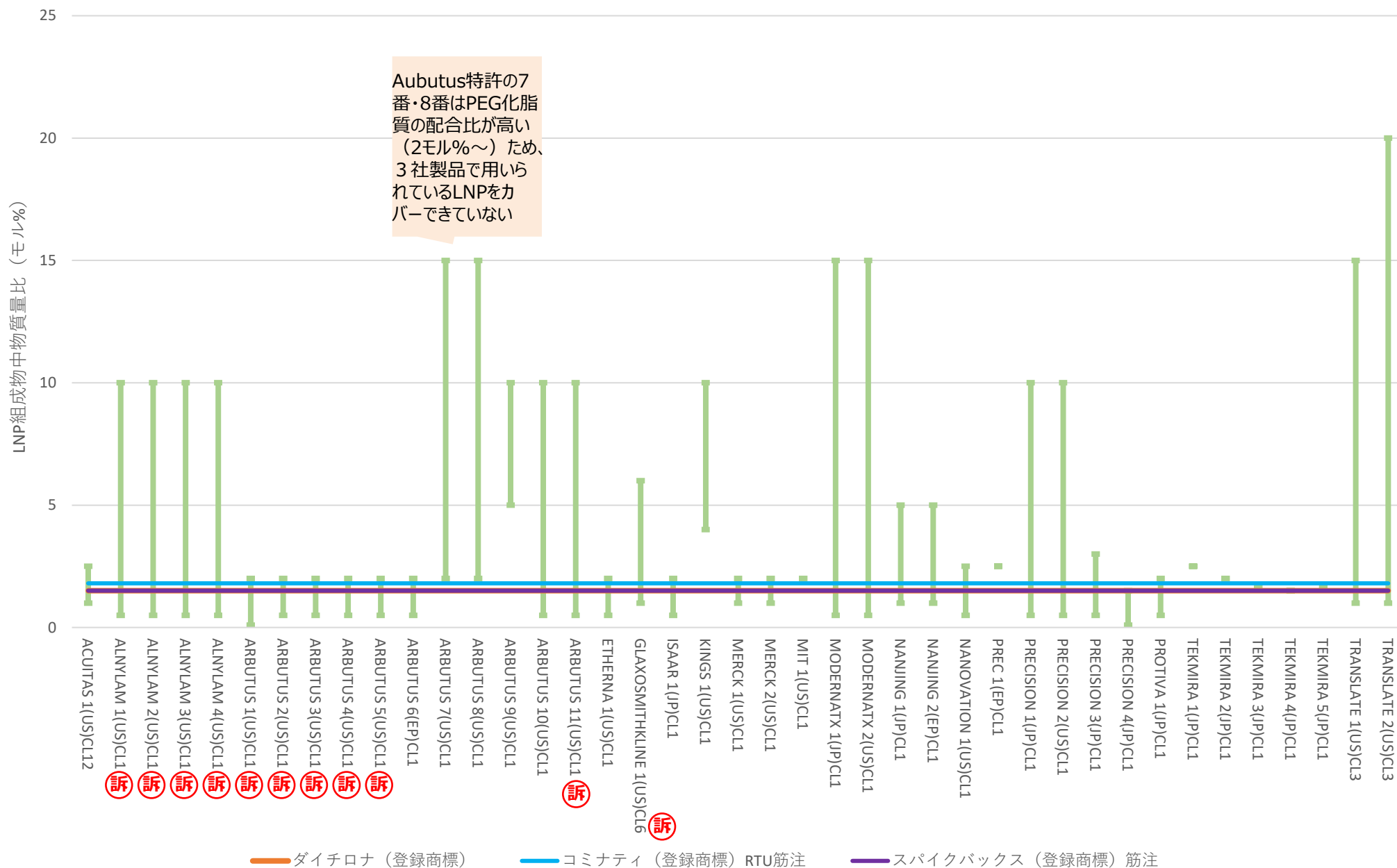
1. LNP

①4成分の配合比を特徴とする特許～中性脂質（リン脂質等）



1. LNP

①4成分の配合比を特徴とする特許～PEG化脂質

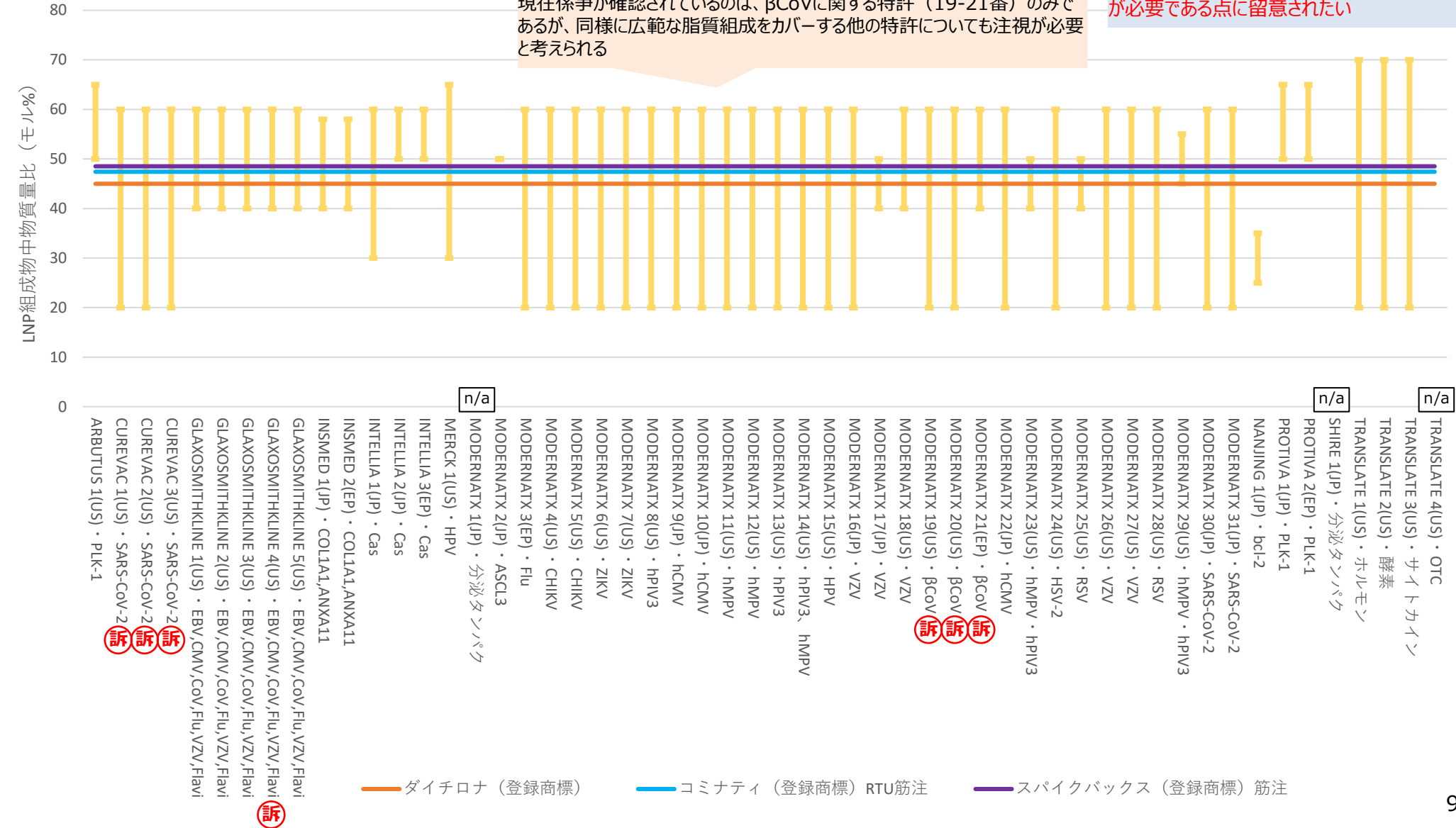


1. LNP

②標的（病原体等）を特徴とする特許～イオン化脂質

（注）標的を特徴とする特許については、3製品で用いられているLNPをカバーするような広範な組成で権利化されているものが多い一方、抗原の種類や配列を更に特定しているケースも多く見られる。各特許の技術的範囲の評価に当たっては、配合比以外にも抗原に関する特定等の個別具体的な検討が必要である点に留意されたい

Modernaは広範な標的に対し特許網を構築している。現在係争が確認されているのは、βCoVに関する特許（19-21番）のみであるが、同様に広範な脂質組成をカバーする他の特許についても注視が必要と考えられる



1. LNP

②標的（病原体等）を特徴とする特許～ステロール



②標的（病原体等）を特徴とする特許～**中性脂質（リン脂質等）**



1. LNP

②標的（病原体等）を特徴とする特許～PEG化脂質



2. 5'-capping関連特許深掘り調査

調査概要・調査設計

- 前記委託調査では、優先権主張年（最先）2003年～2023年（調査実施日の最新収録分まで）特許ファミリーを対象に、2023年12月8日に検索を実施し、5'-capping関連技術として母集団1514ファミリー（中国単願を除外）を特定。特許スコア等による絞り込みにより、重要度の高い962ファミリーの特許について読込調査を行い、5'-cappingの構造に特徴を有する57ファミリーに分類記号（C30～C43）を付与している
- 本調査では、上記分類記号の付与された特許ファミリーの上位出願人の出願を母集団から再抽出し、クレームベースで再評価。メインクレームが5'-cappingの構造に関するものであり、かつ、ファミリーのリーガルステータスが登録（Granted）又は係属（Pending）である35ファミリー（Database: Questel Orbit Intelligence、2024年5月検索時点）の分類及び修飾部位ごとのマッピングを行った
- 各特許の一覧については、本報告書と同日公開のエクセルファイルのシート「5'-capping関連特許」を参照

2. 5'-capping

5'-capping構造関連特許譲受人

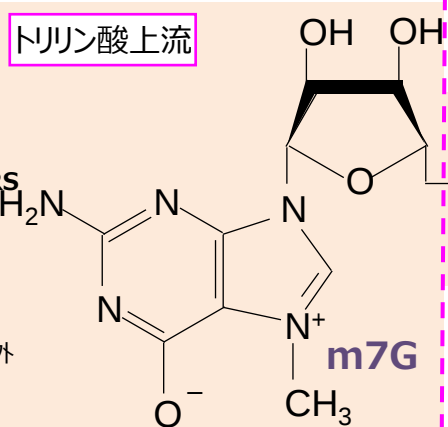
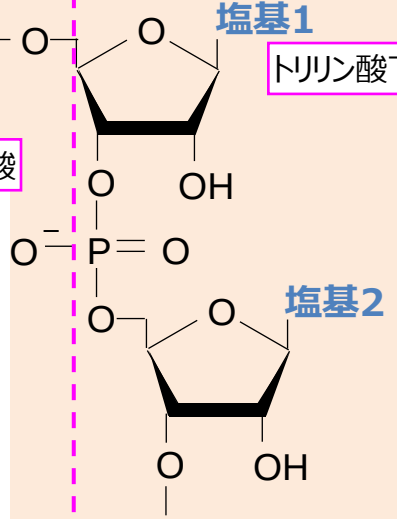
- クレームベースで特定した5'-capping構造関連特許の譲受人（出願人）を特許単位の出願数（登録＋係属）順に並べると以下のとおり
- TRILINKはファミリーこそ少ないものの、基盤となっているCleanCap技術に対応する出願を多数の国に展開して権利化を行っている
- ワルシャワ大学の出願がファミリー単位では最も多く、現在も権利取得活動が活発である
- BIONTECHは、係属中の出願が最も多く、権利取得活動が活発である
- ルイジアナ大学は、ARCA(anti-reverse cap analogs)に対応する特許を保有していたが、当該特許の存続期間は満了している。また、係属中の出願はなく、当該分野での近年の活動は低下
- 日本の出願人では、J S Tから複数の特許が係属中となっている

譲受人	特許単位				ファミリー単位		備考
	登録	係属中	JP登録	JP係属又はWO係属	登録	係属中	
TRILINK BIOTECHNOLOGIES (US)	55	15	2	2	1	1	
UNIWERSYTET WARSZAWSKI (PL)	45	19	4	5	5	3	一部BIONTECH、EXPLORNA、ルイジアナ大学と共通
BIONTECH (DE)	23	40	4	6	3	0	一部ワルシャワ大学、TRONと共通
LOUISIANA STATE UNIVERSITY (US)	25	0	1	0	2	0	
MODERNATX (US)	11	3	0	1	2	1	
EXPLORNA THERAPEUTICS (PL)	0	14	0	2	0	2	ワルシャワ大学と共通
SHENZHEN RHEGEN BIOTECHNOLOGY (CN)	2	11	0	0	1	0	
THERMO FISHER SCIENTIFIC (US)	5	7	0	2	2	1	APPLIED BIOSYSTEMS、LIFE TECHNOLOGIESを名寄せ
ST PHARM (KR)	1	10	0	2	1	2	
JAPAN SCIENCE TECHNOLOGY AGENCY (JP)	0	10	0	3	0	3	2ファミリーが東海国立大学機構
TRON TRANSLATIONALE ONKOLOGIE AN DER JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITAT MAINZ GEMEINNUTZIGE (DE)	9	0	1	0	1	0	BIONTECHと共通
GRITSTONE BIO (US)	0	8	0	2	0	1	
HANMI FINE CHEMICAL (KR)	0	8	0	2	0	3	
VERVE THERAPEUTICS (US)	0	6	0	3	0	2	
ARCTURUS THERAPEUTICS (US)	2	2	0	0	1	0	
JIANGSU SYNTHGENE BIOTECHNOLOGY (CN)	1	2	0	1	1	0	
BROAD INSTITUTE OF MIT & HARVARD (US)	0	1	0	1	0	1	
CUREVAC (DE)	0	1	0	1	0	1	

5'-capping構造関連特許マッピング

5-capping構造関連技術の出願を、部位別（トリリン酸、トリリン酸上流、トリリン酸下流）、内容別に分類・マッピングした図を次ページに示す。図の要点をまとめると以下のとおり

- トリリン酸の上流（5' 末端側）では、元タルイジアナ大学がARCA（anti-reverse cap analogs）の特許を保有していたが、現在は特許切れとなっている。特許が成立しているファミリーが比較的少ない部位であるが、係属中に出願が多く、近年研究開発が活発化していると考えられる。JSTからは、疎水性官能基による修飾を利用してmRNAを高純度に精製する方法であるPureCap法に対応する出願がされている（WO2023/282245）。疎水性官能基による修飾は、ワルシャワ大学がトリリン酸上流（WO2023/199261）及びトリリン酸下流（WO2021/162567）のそれぞれに出願しているが、PureCap法は精製後に修飾を取り除く点がこれらの出願と異なっている
- トリリン酸への修飾は、特許が成立しているファミリーが比較的多く、特に、ワルシャワ大学・BIONTECHを中心にOをSに置換するホスホロチオエート化に関し複数の特許が既に成立している。ホスホロチオエート化を行う際は、これらの特許に注意が必要となると考えられる
- トリリン酸の下流（3' 末端側）は、特許が成立しているファミリー、係属中のファミリーのいずれも多く、引き続き活発な研究開発が予測される。特に、リボースのLNA構造・UNA構造のそれぞれについて、既に複数の特許が成立している点に注意が必要と思われる

リボースOH基の修飾 アルキニル・トリアゾール LIFE TECHNOLOGIES (Thermo) ・US8969545B2 (アルキニル) ・US9388420B2 (トリアゾール) ※クリック反応前後の誘導体を権利化 疎水性保護基の付加 JST ・WO2023/282245 ※中間体の構造・分離精製に特徴 芳香環の付加 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・WO2023/199261 アルコキシシへの置換 ST PHARM ・KR2023-0083197A ・KR2023-0123318A BOARD OF SUPERVISORS OF LOUISIANA STATE UNIVERSITY & AGRICULTURAL & MECHANICAL COLLEGE ・US7074596 B2 ※ARCA対応特許。調査期間外だが重要技術のため参考として Fへの置換 APPLIED BIOSYSTEMS (Thermo) ・US8304529 B2 HANMI FINE CHEMICAL ・KR2022-0140140A ST PHARM ・KR2023-0123318A スルホニル含有基への置換 HANMI FINE CHEMICAL ・WO2023/191342 エステルへの置換 HANMI FINE CHEMICAL ・WO2023/033551 ※青字はファミリーのいずれかが特許された状態 (Granted)、緑字は係属 (Pending) を表す	リボース構造 LNA構造 LIFE TECHNOLOGIES (Thermo) ・WO2022/006368 UNA構造 JIANGSU SYNTHGENE BIOTECHNOLOGY ・WO2023/213237 トリリン酸上流  塩基 (m7G) 修飾 疎水性保護基の付加 JST ・WO2023/282245 ※中間体の構造・分離精製に特徴 芳香環の付加 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・WO2023/199261 その他 複数のキャップ BROAD INSTITUTE OF MIT ・WO2023/141474	トリリン酸への修飾 O→Sへの置換 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・WO2008/157688 ※β-S-ARCA対応特許 ・WO2017/130151 ・WO2021/162566 BIONTECH ・WO2011/015347 ※β-S-ARCAの光学的異性体の特徴 ・WO2019/175356 TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2017/053297 ※うちJP7082174 B2 VERVE THERAPEUTICS ・WO2022/051677 ・WO2023/167880 O→Fへの置換 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・PL227982B1 O→B、Seへの置換 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・WO2009/149253 炭素骨格の導入 MODERNATX ・WO2017/066781 TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2023/147352 ※トリリン酸の3'側に炭素炭素二重結合を導入 CUREVAC ・WO2023/007019 ※トリリン酸の5'側に非環式リンカーを導入 その他 イミダゾールを用いた化学合成 JST ・WO2021/172204 ※中間体の構造・反応条件に特徴	リボースOH基の修飾 Fへの置換 HANMI FINE CHEMICAL ・KR2022-0140140A ST PHARM ・WO2022/086140 異議等 (EP) ・KR2023-0083197A ・KR2023-0123318A GRITSTONE BIO WO2021/216776 アルキル・アルコキシシへの置換 GRITSTONE BIO ・WO2021/216776 SHENZHEN REGEN BIOTECHNOLOGY ・WO2022/036858 ※Cap2アナログについて、塩基1・塩基2の組み合わせを試験 塩基1  塩基2 その他 ホスホロアミダイト法 MODERNATX ・WO2022/212442 ※中間体の構造に特徴 下流RNAの分岐に特徴 JST WO2023/167276	リボース構造 LNA構造 MODERNATX ・WO2017/066797 ST PHARM ・WO2022/086140 異議等 (EP) TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2023/147352 UNA構造 ARCTURUS THERAPEUTICS ・WO2018/075827 JIANGSU SYNTHGENE BIOTECHNOLOGY ・WO2023/213237 リボースO→Sへの置換 VERVE THERAPEUTICS ・WO2022/051677 ・WO2023/167880 リン酸基への修飾 リン酸基O→Sへの置換 TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2017/053297 ※うちJP7082174 B2 TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2023/147352 VERVE THERAPEUTICS ・WO2022/051677 ・WO2023/167880 塩基配列・塩基修飾 塩基1のN6位ベンジル修飾 UNIWERSYTET WARSZAWSKI ・WO2021/162567 ※疎水性付与による分離精製に特徴 鋳型配列との位置関係 TRILINK BIOTECHNOLOGIES ・WO2017/053297 異議等 (JP・EP) ※うちJP6814997B2 下流塩基配列に特徴 BIONTECH ・WO2021/214204 異議等 (EP)
--	--	--	--	---