

バイオマーカー特許出願の審査に関する 日米欧の三極比較研究（その1）

——主に記載要件に関して——

バイオテクノロジー委員会
第2小委員会*

抄 録 ライフサイエンス分野におけるバイオマーカー発明の重要性が注目されている。バイオマーカー関連の論文は1999年から継続して増加しており今後バイオマーカーに関する特許出願数の増加に反映されるものと思われる。

しかし、個々のバイオマーカーと対象疾患との関連についてどの程度の科学的検証を加えればバイオマーカーとしての適格性が判断されるのかは個々のバイオマーカーごとに個別に判断されるものであり、こうした適格性判断はバイオマーカー発明に関する特許出願に対する実施可能要件等の判断において少なからず問題となることも多いと考えられる。

そこで、本稿では日米欧三極においてバイオマーカーに関する発明に対してどのような特許性判断がなされるのか、主にその記載要件の観点から考察することとした。併せて三件の審査事例を具体的に紹介するとともに、権利取得上の注意点について考察した。

目 次

1. はじめに
2. バイオマーカーについて
3. 調査方法
4. バイオマーカーの審査事例
 - 4.1 調査結果
 - 4.2 詳細事例

(以上、本号掲載)

5. 各事例間に共通する論点の概略
 - 5.1 診断方法論点 [①]
 - 5.2 構成要件不足論点 [②]
 - 5.3 機能的文言論点 [③]
 - 5.4 クレーム広狭論点 [④]
 - 5.5 実証レベル論点 [⑤]
 - 5.6 検出対象論点 [⑥]
 - 5.7 試料の広狭論点 [⑦]
 - 5.8 疾患の広狭論点 [⑧]
 - 5.9 診断内容論点 [⑨]
 - 5.10 サポート論点 [⑩]
6. 考 察

- 6.1 診断方法論点
- 6.2 機能的文言論点
- 6.3 クレーム広狭論点
- 6.4 実証レベル論点とサポート論点
- 6.5 その他の論点
7. おわりに

(以上、8月号掲載)

1. はじめに

米国食品医薬品庁（FDA）は、新薬審査の意思決定にバイオマーカーの信頼性を機軸に整理する考え方を示し、2005年から新薬承認申請等でのバイオマーカーの使用や添付の義務付けを一部で開始した。欧州においては、2006年7月に薬物動態における遺伝的要因の関与について

* 2009年度 The Second Subcommittee,
Biotechnology Committee

検討を推奨するガイダンス案等を公表しており、米国同様に精力的な取組みが行われている¹⁾。日本においても、例えば、厚労省による「創薬バイオマーカー探索研究事業」の開始等バイオマーカー開発の機運が高まっている。また、2009年6月には日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「ICH E16：薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー（案）」がまとめられ、バイオマーカーの適格性確認のための資料の構成を調和させることにより、地域を通じて資料に一貫性を持たせ、規制当局との議論及び規制当局間の議論を促進する等の国際間調和に向けた活動も本格化している。

バイオマーカーの利用は、より安全かつ効果的な医薬品の投与を可能にしようという個別化医療の実現という患者に対する利益及び医療経済への貢献をもたらすとともに、製薬会社にとっては臨床試験の早期段階での有効性・安全性の見極めを通じた新薬開発の成功確率の上昇も期待される²⁾。

こうした時代の要請を受け、バイオマーカー関連の論文は1999年から継続して増加しており²⁾、こうした傾向は今後バイオマーカーに関する特許出願数の増加に反映されるものと思われる。しかし、後述するように、個々のバイオマーカーと対象疾患との関係についてどの程度の科学的検証を加えればそのバイオマーカーとしての適格性が判断されるかは、個々のバイオマーカーごとに個別に判断されるものである。こうした適格性判断はバイオマーカー発明に関する特許出願に対する実施可能要件の判断において少なからず問題となると考えられる。例えば、より長期の疫学的試験が求められるであろう治療の予後（疾病、負傷または発育異常の経過と結果についての予想³⁾）を予測する予後マーカーをクレームする特許出願の実施可能要件を満たすためにはこうした疫学的試験の結果を記載する必要があるのだろうか？すなわち、どの程

度の具体的な発明の記載をもってその発明が記載要件を満たすと判断されるのかは、バイオマーカーに関する特許出願の有効な権利化に際して重要な要素であると考えられる。

そこで当小委員会では、バイオマーカーに関する特許出願に対する日米欧三極での現在の審査の実態をその記載要件に関する判断を中心に比較検討することとした。

本検討は、2009年度バイオテクノロジー第2小委員会の、尾島和行（小委員長、中外製薬）、森田健一（副委員長、エーザイ）、市岡剛宏（大塚製薬）、甲斐田みどり（協和発酵キリン）、坂本英樹（ファイザー）、恒川典之（帝人ファーマ）、中村寧子（サッポロビール）、那須公雄（東レ）、松井英毅（第一三共）、本山寛（塩野義製薬）、矢野幹雄（大鵬薬品工業）によって行われた。

2. バイオマーカーについて

バイオマーカーは「客観的に測定され、評価される特性値であり、正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療的処置に対する薬理学的反応の指標をいう⁴⁾」と一般的に定義づけられている。しかし、こうした包括的な定義の下では複数の態様が含まれていることから、これらを未整理のまま事例の選抜を行うと選抜からもれる事例もあらわれる可能性が考えられた。そこで、統一された基準で事例を選抜するために、我々は採用すべき対象となる発明を調査前に類型化した。類型化に際しては、米国NIH基金により管理される官民の生物医学的パートナーシップであるバイオマーカーコンソーシアムによって示された「臨床試験において、疾患に対するリスクを同定し、疾患を診断し、患者を分類し、疾患の重篤度又は進行を評価し、予後を予測し、若しくは治療をガイドするために用いられる。医薬品開発において、生体内における薬剤の作用方法を決定するのに、薬剤の

生物的有效用量を決定するために、薬剤が安全か又は有効か否かを評価するのに、そして、治療に対して最も応答しそうな、又は、薬剤で治療した際に最も副作用を受けない患者を同定するのに有効に使用される」⁵⁾との例示を参考として、バイオマーカーがクレームされた出願について以下の分類分けに基づき分類した。

A. 診断マーカー

本分類は、薬剤の投与との関係には特定されない、疾病の検出等に有用なバイオマーカーが分類される。具体的には、疾病素因、病気の診断、予後を検出するバイオマーカーが包含される。

B. 代理マーカー⁶⁾

本分類は、薬物の動態及び作用過程、生体に対する薬剤の作用、等の薬剤との関連を有するバイオマーカーが分類される。具体的には、薬効の予測、薬剤の副作用、体内における薬物動態を示すバイオマーカーが包含される。

C. 動態マーカー

本分類は、薬剤及び／又はその代謝物等の薬剤自体の薬効又は動態を示す薬物自体の生体内の挙動を表すバイオマーカーが分類される。具体的には、薬物及びその代謝物が包含される。

3. 調査方法

審査事例の収集は、データベースとして Shareresearch を用い、①2000年以降に公表された日本公表特許（国外の出願人の事例を中心にピックアップするため）、②審査請求有り、③IPC分類C12Q（酵素または微生物を含む測定または試験方法）及び④IPC分類A61K（医薬用、歯科用又は化粧用製剤）又はA61P（化合物または医薬組成物の治療活性）の条件でヒットした案件のリストを作成しその中から検討事例の候補を選択した。

4. バイオマーカーの審査事例

4. 1 調査結果

選択した事例の各クレームに対する各国における審査官判断から、産業上利用性（29条1項柱書、EPC53条(c)（なお、2007年12月13日に施行されたEPC2000の発効前は52条（4））、US101条）及び記載要件（36条4項及び6項各号、EPC83条及び84条、US112条（1）実施可能要件及びwritten description（以下、WD）要件並びにUS112条（2））に基づく拒絶理由を選択し、各極間での判断の相違を検討した。また、事例間に共通する下記の共通論点をピックアップして、当該論点に対する事例横断的な検証も実施した。

- ①診断方法論点：診断方法であり産業上利用できる発明に該当しないとの判断
- ②構成要件不足論点：クレームに規定すべきステップが欠如しているとの判断
- ③機能的文言論点：（将来なされるであろう発明の結果物がクレームの構成要件として文言上含まれるとの判断を含む、）機能的文言で特定されているため不明瞭との判断
- ④クレーム広狭論点：実際に開示された内容を超えた発明がクレームされているとの判断
- ⑤実証レベル論点：実証されているのは試験管内（in vitro）の結果のみであって生体内（in vivo）の結果を予測するものではないとの判断
- ⑥検出対象論点：例えば、核酸の検出による診断が示されているからといって、当該核酸がコードするタンパク質の検出により診断できることは実証されていないとの判断
- ⑦試料の広狭論点：上位概念の被験検体での診断が実証されていないとの判断
- ⑧疾患の広狭論点：上位概念の疾患まで診断

できることが実証されていないとの判断

⑨診断内容論点：疾病の検出が診断できるからといってその予後や病期決定は実証されていないとの判断

⑩サポート論点：クレームされた発明をサポートする記載が実施例及び明細書に認められないとの判断

⑤ないし⑨の各論点は④の特定の態様であるが、判断数が相当数に上ったため、共通論点の検証に際して改めて独立の論点としたものである。なお、本文中に示される①～⑩の記号は、上記の各論点についての検討がなされた箇所を示している。

調査対象とした事例のうち、本論説で採り上げた事例とそのファミリーは表1に記載されている。これらの事例の中から、次節で三つの事例をピックアップして、実際の審査においてどのような判断がなされたか具体的にみていくこととする。

4.2 詳細事例

(1) 詳細事例1

【事例番号】 125

【特許番号】 特許4350148(JP), US7294468(US), EP1733056A(EP)

【発明の名称】 上皮細胞成長因子受容体ターゲティング治療に対する癌の応答性を決定する方法

【成立日】 JP：2009年7月31日，US：2007年11月13日

【共通論点】 ②構成要件不足論点，④クレーム広狭論点，⑦試料の広狭論点，⑧疾患の広狭論点，⑨診断内容論点，⑩サポート論点

【発明の概要】

非小細胞肺癌と診断された個体におけるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI，具体的にはゲフィチニブ又はエルロチニブ）による治療有効性の増大を決定するための方法をクレームして、ゲフィチニブに対する応答を有する患者の上皮細

表1 本論説で採り上げた事例とその公報番号等

事例	公報番号等
023	特表 2006-516083 (JP), US2004-058323 (US), EP1514104B (EP)
027	特表 2005-532407 (JP), EP1520042A (EP)
030	特表 2005-522990 (JP), US2004-110792 (US), EP1478773B (EP)
035	特表 2005-518812 (JP), US2005-069893 (US), EP1611248A (EP)
038	特表 2005-516217 (JP), EP1360496A (EP), US2002-172987 (US-1), US6365362 (US-2)
041	特表 2005-514910 (JP), EP1427855A (EP)
049	特表 2005-508164 (JP), US2003-096783 (US), EP1434885A (EP)
050	特表 2005-508133 (JP), US2003-215449 (US), EP1358327A (EP)
063	特表 2004-535788 (JP), EP1397507A (EP)
065	特表 2004-534534 (JP), EP1390483A (EP)
068	特表 2004-528810 (JP), US2004-110668 (US-1), US2006-179496 (US-2), EP1330543A (EP)
070	特表 2004-522449 (JP)
078	特表 2004-516038 (JP), US2002-150958 (US), EP1346228A (EP)
083	特表 2004-505617 (JP), US7205108 (US), EP1366158B (EP)

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

087	<u>特表 2004-501626 (JP)</u> , <u>EP1294759A (EP)</u>
096	<u>特表 2003-526342 (JP)</u> , <u>US7238471 (US)</u> , <u>EP1267934A (EP)</u>
105	<u>特表 2003-521897 (JP)</u> , <u>US7326529B (US)</u>
125	<u>特許 4350148 (JP)</u> , <u>US7294468 (US)</u> , EP1733056A
131	<u>特表 2003-500068 (JP)</u> , <u>US7179588 (US-1)</u> , <u>US2003-235855 (US-2)</u>
140	<u>特表 2002-527758 (JP)</u> , <u>US6902892 (US-1)</u> , <u>US7432064 (US-2)</u> , <u>EP1131095A (EP)</u>
141	<u>特表 2002-527723 (JP)</u> , <u>US7014996 (US)</u> , <u>EP1169066A (EP)</u>
142	<u>特表 2002-526760 (JP)</u> , <u>US6962779 (US)</u> , EP1117833A (EP)
145	<u>特表 2002-525031 (JP)</u> , <u>US2005-266483 (US)</u> , <u>EP1107798A (EP)</u>
146	<u>特表 2002-523760 (JP)</u> , <u>US2005-158241 (US-1)</u> , <u>US2005-158242 (US-2)</u> , <u>EP1109937B (EP)</u>
147	<u>特許 3422776 (JP)</u> , <u>US6730477 (US)</u> , <u>EP1105528A (EP)</u>
148	<u>特許 3524061 (JP)</u> , <u>US6869592 (US)</u> , <u>EP1104486A (EP)</u>
155	<u>特表 2002-512033 (JP)</u> , EP1071780A (EP)
164	<u>特許 3535095 (JP)</u> , <u>US6255055 (US-1)</u> , <u>US6794151 (US-2)</u> , <u>EP1062514B (EP)</u>
177	<u>特表 2001-518453 (JP)</u> , <u>US2006-073477 (US)</u> , EP1019086A (EP)
259	<u>特表 2007-503826 (JP)</u> , <u>EP1660676B (EP)</u>
267	<u>特表 2006-518992 (JP)</u> , <u>US2007-059695 (US)</u> , <u>EP1613766A (EP)</u>
287	<u>特表 2006-510341 (JP)</u> , <u>US2005-123919 (US)</u> , <u>EP1481066A (EP)</u>
289	<u>特表 2004-535765 (JP-1)</u> , <u>特表 2005-512525 (JP-2)</u> , <u>US2006-275747 (US-1)</u> , <u>US2007-037147 (US-2)</u> , <u>EP1578919B (EP)</u>
290	<u>特表 2006-508642 (JP)</u> , <u>EP1581095A (EP)</u>
303	<u>特表 2005-538679 (JP)</u> , <u>US7241571 (US)</u> , <u>EP1448679A (EP)</u>
318	<u>特表 2005-523416 (JP)</u> , <u>US2002-197654 (US)</u> , <u>EP1379679A (EP)</u>
320	<u>特許 4324473 (JP)</u> , <u>US2005-112575 (US)</u> , <u>EP1440084B (EP)</u>
331	<u>特表 2005-516579 (JP)</u> , <u>EP1385993A (EP)</u>
335	<u>特表 2005-509401 (JP)</u> , <u>US6960444 (US)</u> , EP1368470A (EP)
341	<u>特表 2004-536566 (JP)</u> , <u>US2003-188326 (US-1)</u> , <u>US2007-105130 (US-2)</u> , EP1349924A (EP)
375	<u>特許 3524535 (JP)</u> , EP1141002A (EP)
376	<u>特許 3801917 (JP)</u> , <u>EP1218518B (EP)</u>
391	<u>特許 4102027 (JP)</u> , <u>EP1119623B (EP)</u>
392	<u>特表 2002-526055 (JP)</u> , <u>EP1115426B (EP)</u>
395	<u>特許 3572316 (JP)</u> , <u>US6287756 (US)</u> , EP1090294A (EP)
396	<u>特表 2002-518292 (JP)</u> , <u>EP1049465B (EP)</u>
398	<u>特表 2002-520594 (JP)</u> , <u>US5612030 (US)</u> , EP0807176A (EP)
407	<u>特表 2000-515025 (JP)</u> , <u>US7252974 (US)</u> , <u>EP946721B (EP)</u>

注：下線で示したのは論説中に言及のある出願

胞成長因子受容体（EGFR）遺伝子の変異について具体的に示し（表2参照）、このうちエクソン19のL747～S752欠失及びセリン残基の挿入、並びにエクソン21のL858Rミスセンス変異体については細胞株レベルで効果を確認している事例である。

【審査経過】

日本では、erbB1遺伝子のキナーゼドメインにおける核酸相違の有無を検出する工程であって、EGFRターゲティング治療が有効である可能性が高いことを示す工程を含む、癌に冒されているか、又は癌を発症するリスクがある患者におけるEGFRターゲティング治療の有効性の可能性を決定する方法クレームについて、erbB1遺伝子変異とEGFRターゲティング治療

の有効性との相関関係が不明確である〔④,⑧〕、一概にEGFRターゲティング治療といっても、薬剤のEGFRに対する作用部位や作用機構は薬剤によってそれぞれ異なるのが技術常識で、明細書において、L747～S752欠失変異体及びL858Rミスセンス変異体に対するゲフィチニブによる作用部位や作用機構について解析がされるなどして、他の薬剤でも同様の治療有効可能性が決定できることが合理的に説明されてもいない〔④〕、erbB1遺伝子変異とEGFRターゲティング治療の有効性との相関関係が不明確である〔⑨〕として、36条4項の拒絶理由が通知された。また、実施例に示された、L747-S752欠失変異体及びL858Rミスセンス変異体に対するゲフィチニブ治療の可能性決定という効果を全

表2 非小細胞肺癌で患者におけるEGFRのチロシンキナーゼドメインにおける体細胞突然変異

患者	SEQ ID NO	突然変異	突然変異の効果
ゲフィチニブに対する応答を有する患者			
患者1	730	15ヌクレオチドの欠失 (2235-2249)	インフレームの欠失 (746-750)
患者2	731	12ヌクレオチドの欠失 (2240-2251)	インフレームの欠失 (747-751) およびセリン残基の挿入
患者3	732	18ヌクレオチドの欠失 (2240-2257)	インフレームの欠失 (747-753) およびセリン残基の挿入
患者4	733	18ヌクレオチドの欠失 (2240-2257)	インフレームの欠失 (747-753) およびセリン残基の挿入
患者5	734	ヌクレオチド2573におけるTの代わりにGの置換	アミノ酸置換 (L858R)
患者6	735	ヌクレオチド2573におけるTの代わりにGの置換	アミノ酸置換 (L858R)
患者7	736	ヌクレオチド2582におけるTの代わりにAの置換	アミノ酸置換 (L861Q)
患者8	737	ヌクレオチド2155におけるGの代わりにTの置換	アミノ酸置換 (G719C)
ゲフィチニブに対する暴露がない患者			
患者A	738	18ヌクレオチドの欠失 (2240-2257)	インフレームの欠失 (747-753) およびセリン残基の挿入
患者B	739	15ヌクレオチドの欠失 (2235-2249)	インフレームの欠失 (746-750)

*ゲフィチニブに対する曝露のない25人の患者の中で、（気管支肺癌である15人、腺癌である7人、および大細胞型癌腫である3人）、2人（患者AおよびB）—両者とも気管支肺癌—は、EGFR突然変異を有した。突然変異は、多様な組織型を示す14の肺癌株化細胞：非小細胞肺癌（6検体）、小細胞型肺癌（6検体）、気管支カルチノイド（1検体）および未知の型（1検体）では見いだされなかった。EGFR内で同定された多形性変異体は、以下を含んだ：ヌクレオチド1562におけるGの代わりにAの置換、ヌクレオチド1887におけるTの代わりにAの置換、および未知の機能的有意性の生殖系列変異体、チロシンキナーゼドメイン内のヌクレオチド2885におけるGの代わりにAの置換。

体まで、拡張・一般化できない [④, ⑧] として、36条6項の拒絶理由が通知された(2007年9月19日)。

出願人は、当該方法を実施例に限定することなく、明細書の記載を根拠に核酸変異、サンプルを特定する補正をし、EGFR核酸相違を保持する腫瘍がゲフィチニブ又はエルロチニブに反応し、これらは双方ともにEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であることを明示して反論した(2008年3月26日)。

しかし、明細書の開示では、癌患者にEGFR変異が見いだされ、TKIに対する応答に変化があることまでは示されているとしても、クレームに記載された特定の変異がTKIによる治療が有効であるとまで示唆しておらず、TKIによる治療が有効である可能性が高いことが明確に示されているのは、L747-S752欠失及びL858Rミスセンスであるとの判断が維持された。また、TKIに対する応答を有する患者において、3アミノ酸残基の欠損が共通しているが、その範囲の1アミノ酸残基の欠損だけで同様の効果があることは認められないとして、拒絶査定になった(2008年9月1日)。

出願人は、審判請求するとともに、審査官がTKIによる治療が有効である可能性が高いと判断した範囲に補正し(2009年1月8日)、登録された(登録クレーム:1. 以下の工程を含む、非小細胞肺癌と診断された個体におけるゲフィチニブまたはエルロチニブによる治療の薬理有効性の可能性の増大を決定するための方法。個体の非小細胞肺癌腫瘍サンプルからDNAを得る工程;及び該DNA中の上皮細胞成長因子受容体(EGFR)遺伝子のエクソン19または21において、少なくとも1つのヌクレオチド相違の有無を検出する工程であって、a) 少なくとも配列番号:512の747位, 748位および749位のアミノ酸ロイシン, アルギニン, 及びグルタミン酸の欠損を含むアミノ酸変異をもたらす、コド

ン746~753内の欠損からなるEGFR遺伝子のエクソン19内のインフレーション欠損, b) 配列番号:512の858位におけるロイシンからアルギニンへの置換(L858R)からなるアミノ酸変異をもたらす、エクソン21内の置換, から選択された少なくとも一つのヌクレオチド相違の存在は、個体におけるゲフィチニブまたはエルロチニブによる治療の薬理有効性の可能性が増大することを示す工程)。

米国では、EGFR遺伝子の4つのエクソンにおける核酸変異の相違を示す工程を含む、癌に冒されているか又は癌を発症するリスクがある患者におけるゲフィチニブ又はエルロチニブ治療の有効性の可能性を決定する方法クレーム(11. A method for determining the likelihood of effectiveness of gefitinib or erlotinib in an individual affected with or at risk for developing cancer comprising: a. obtaining a biological sample from said individual; b. obtaining DNA from the biological sample; c. amplifying a portion of exons 18, 19, 20 and 21 of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene by performing a polymerase chain reaction (PCR); and d. determining the nucleotide sequence of the amplified nucleic acid, wherein the presence of at least one nucleotide variance in exon 18, 19, 20 or 21 indicates that gefitinib or erlotinib are likely to be effective.) について、特定の核酸変異は明細書中に開示されているがそれ以外は開示されていない [⑩] として、112条(1)WD要件の拒絶理由が、また薬剤への応答性が増大する以外の有効性を決定する生物学的効果 [④], 出願後文献で明らかとなった効果のない核酸変異存在下での当該有効性の可能性予測 [④], NSCLC(非小細胞肺癌)患者の腫瘍生検以外のサンプルの取得部位 [⑦], 非小細胞肺癌患者以外の他の癌患者における当該有効性の可能性予測

〔⑧〕やPCR法で増幅する配列部位〔④〕について明細書中にガイドランスも実施例もなく広範なクレームを実施するためには過度な負担を強いられるとして、112条(1)実施可能要件の拒絶理由が通知された(2006年7月13日)。

出願人は、当該方法の目的に関するpreambleをゲフィチニブ又はエルロチニブ治療の薬理有効性の可能性が増大することを決定する方法に、更に核酸変異、サンプルや癌種を特定したクレームに補正したが(2006年12月14日)、薬理有効性の可能性が増大することを示す工程がないため、当該方法の目的と結果とを関連付ける必須の工程が省かれている〔②〕として112条(2)の拒絶理由が通知された。更に、各エキソンにおける核酸変異の位置や欠失、置換される特定のアミノ酸は明細書中に開示されているが、それ以外は明細書中にガイドランスも実施例もなく広範なクレームを実施するためには過度な負担を強いられる〔④〕として112条(1)の拒絶理由が通知された(2007年2月7日)。

その後、エキソン18, 19又は21における核酸変異の位置及び欠失、置換されるアミノ酸を特定する補正をし(2007年5月7日)、登録された(1. A method for determining an increased likelihood of pharmacological effectiveness of treatment by gefitinib or erlotinib in an individual diagnosed with non-small cell lung cancer comprising: obtaining DNA from a non-small cell lung cancer tumor sample from the individual; and determining the presence or absence of at least one nucleotide variance in exon 18, 19, or 21 of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in the DNA, wherein the presence of at least one nucleotide variance selected from: 1) an in-frame deletion in exon 19 of the EGFR gene consisting of a deletion within codons 746 to 753 that results in amino acid changes com-

prising a deletion of at least amino acids leucine, arginine, and glutamic acid at position 747, 748, and 749 of SEQ ID NO:512; 2) a substitution in exon 21 ···; or 3) a substitution in exon 18 ··· indicates an increased likelihood of pharmacological effectiveness of treatment by gefitinib or erlotinib in the individual.)。

欧州では、現時点で審査に係属しているが、1回目の拒絶理由(2009年8月20日)では記載要件に関する拒絶理由は通知されなかった。

【審査の概要】

本事例では、米国において表2で示されたゲフィチニブに対する応答を有する患者1～患者8の変異部位すべてについて効果が認められると判断されたのに対し、日本では細胞株レベルで効果を確認した範囲(患者1～患者6に相当)に限定された。また、日本及び米国において、実施例で開示している薬剤はゲフィチニブのみであるが、明細書の一般的記載でTKIの最下位概念として列挙した、ゲフィチニブ及びエルロチニブにおいて特許が認められた。

(2) 詳細事例2

【事例番号】140

【特許番号】特表2002-527758(JP), US6902892(US-1), US7432064(US-2), EP1131095A(EP)

【発明の名称】前立腺癌を診断、監視、病期分類、イメージング及び治療する方法

【成立日】US-1:2005年6月7日, US-2:2008年10月7日

【分類】①診断方法論点, ②構成要件不足論点, ③機能的文言論点, ④クレーム広狭論点, ⑥検出対象論点, ⑦試料の広狭論点, ⑨診断内容論点, ⑩サポート論点

【発明の概要】

本件は、商用データベースを使用したデータ

マイニングにより前立腺癌特異的と考えられる Cancer Specific Gene (CSG) と称される核酸配列20種を特定し、RT-PCRにより各配列に相当するmRNAが前立腺癌特異的に発現していることを確認した事例である（正常組織におけるmRNAの局在を示したのみの配列も含まれる）。

【審査経過】

日本では、クレームに記載の発明が「診断方法」であり29条1項柱書違反〔①〕とされた。また、CSGという用語は範囲が不明確である〔③〕、前立腺癌の診断マーカーとして使用できることを示す実施例の無い配列が含まれている〔④〕、CSGが前立腺癌のマーカーとして使用できることを示す実施例はあるものの「転移」、 「病期分類」、 「転移の開始」、 「病期の変化」を検査できることを示す実施例が存在しない〔⑨〕、各配列番号で示される遺伝子又はポリペプチドは類似の性質又は機能を有していない〔④〕等として36条4項及び6項2号違反とされた（2002年8月16日）。

これに対して、出願人は「診断」を「測定又はアッセイ」に補正し、クレームに配列番号による限定を加え、各遺伝子が同一の解析方法で同定されたことを指摘し、CSGを「癌特異的遺伝子」と補正し、「転移」を有する試料を用いた実施例が存在すること等を示して応答した。

しかし、明細書の記載から「癌特異的遺伝子」なる用語にも複数の公知タンパク質が含まれる、前立腺癌のマーカーとして使用できることを示す実施例の無い配列は「マーカーとして使用できる可能性があることが予測されるだけ」である、各配列番号で示される選択肢同士は共通の性質又は機能を有しておらず発明が不明確であるとして29条1項柱書以外の拒絶理由は解消されず拒絶査定となった（2003年6月17日）。

出願人は審判において、実施例で前立腺癌のマーカーとして使用できることが示された14種類の配列について配列ごとに別々のクレームを

立てる補正を行った。しかし、「患者の細胞、組織または体液中の前立腺癌の存在を測定またはアッセイするための方法」をクレームしながら実施例は「患者の組織」を用いた測定のみである〔⑦〕（「組織」については29条1項柱書違反のおそれがあるとの指摘もある〔①〕）、明細書の記載から「癌特異的遺伝子」は各遺伝子配列の断片を含むがこれらの断片の全てが利用できるのか明らかでない〔④〕、クレームに残された配列に前立腺癌のマーカーとして有効であることが確認されていないものが未だに含まれている〔④〕、診断マーカーとしての確認方法は一個体から得た複数の組織のうち何個が過剰発現しているかを見ただけのものであり、どのような個体でも診断マーカーとして有用であると判断できない〔⑩〕等として36条4項及び6項違反とされた（2006年5月22日）。

出願人がこの拒絶理由に対して応答を行わなかったため、拒絶の審決が確定した（2007年1月9日）。

米国の親出願(140 US-1)では、240通りの発明が含まれているとされた限定要求(2002年6月18日)に対して、出願人は配列番号を7及び8に関する発明に絞る用意があることを表明した（この段階でクレームを補正した記録は無い）。

これに対して、クレーム1に記載されたCSGには、明細書中を参照すれば、配列番号7及び8の遺伝子によりコードされるmRNA以外の種々のものが含まれることになるが、明細書中にはある特定の核酸が開示されているのみであり、クレームされた属の範囲を記載していることにはならないとして112条(1)のWD違反とされた〔④〕、〔⑥〕。併せて、112条(1)の実施可能要件違反とされた。その根拠として、審査官は、クレーム中のCSGには、配列番号7及び8の遺伝子の相補鎖とストリンジェントな条件で結合できるポリヌクレオチドも含まれているが、ストリンジェントな条件がどこにも定義さ

れておらず、多くの無関係の配列も含まれてしまう [④]、又、mRNAと遺伝子の量に相関がないことは一般に知られている事実であり、配列番号7及び8の配列のmRNAが増減などの変化があっても、配列番号7及び8を有する遺伝子自体が増減するのかわかりません [⑥] 等と述べた (2003年2月12日)。

これらの拒絶理由に対して、出願人はCSGの記載を「配列番号7及び8を有するポリヌクレオチドもしくは、これらにより発現されるタンパク質」に変更することにより、上記の拒絶理由が解消したことを主張した (2003年7月14日)。これに対して、審査官はポリヌクレオチドもしくは、これらにより発現されるタンパク質のうちタンパク質の部分については限定要求違反であること、またポリヌクレオチドについても、現在の記載では、明細書で開示しているmRNA以外の遺伝子構造もクレームの文言に含まれており、依然として上記の拒絶理由はいずれも解消されていない [④、⑥] と判断した (2003年9月10日)。

これに対して出願人は、配列番号7及び8 (の配列のポリヌクレオチド) を測定対象とする記載に変更することによって (2004年1月12日)、上記拒絶理由を解消した。

また、審査官は、明細書中では、前立腺癌組織におけるCSGのmRNAの発現量を特定のプローブを用いて測定していることが開示されているだけであり、検体の細胞、組織、そして検出に用いるプローブが限定されていないクレームの発明を、当業者が実際に測定できるように記載されているとは認められない [④、⑦] とし、112条(1)の実施可能要件違反とした (2003年2月12日)。その根拠として、転移性の癌に変化する過程において遺伝子の発現が消失することが、複数の論文に報告されており、原発となる組織以外の細胞や組織に転移した前立腺癌細胞が、クレームされた配列の遺伝子を発

現するのかわかりませんと述べている。

これに対して、検出に用いるプローブについては、プローブの設計が出願時の当業者の常識範囲であるとする出願人の反論 (2003年7月14日) が認められたものの、組織や細胞に関しては、本発明は、対照群と発現量を比較することにより診断する方法であり、審査官の挙げた論文と本発明は関係ないと反論したが認められず、さらに配列番号7又は8の前立腺癌中の過剰発現又は低発現が、他の組織又は細胞における発現と関連しているわけではない [②] との指摘を受けた (2003年9月10日)。

結局、前立腺細胞及び組織に限定し、クレーム中の変化を増加と補正することによって (2004年1月12日) この拒絶理由を解消した。さらに、審査官との電話会議を経て Supplemental Amendmentが2004年3月8日付で提出され、クレーム中の体液が血液、血漿、血清又は尿に修正された。

許可されたクレーム1 (下線分は強調) は、「A method for diagnosing the presence of prostate cancer in a patient comprising: (a) determining the level of SEQ ID NO: 7 or 8 in prostate cells, tissues or in blood, plasma, serum or urine from a patient; and b) comparing the determined level of SEQ ID NO: 7 or 8 with the level of SEQ ID NO: 7 or 8 in prostate cells, or tissues or blood, plasma, serum or urine from a normal human control, wherein an increase in the determined level of SEQ ID NO: 7 or 8 in said patient versus normal human control is associated with the presence of prostate cancer.」である。

米国では、その他に分割出願が1件存在する。この分割出願 (140 US-2) については、200通りの発明が含まれているとされた限定要求 (2007年1月5日) に対して、出願人は配列番

号を7及び8に絞る用意があることを表明した(この段階でクレームを補正した記録は無い)。

これに対して、クレーム中で使用されたCSGなる用語が研究所ごとに異なるタンパク質に対して使用される可能性のある名称であって不明確であり〔③〕、112条(2)違反とされた。又、CSGは配列番号7又は8を含むがこれらに限定されない〔④〕として、112条(1)のWD要件違反とされた。さらに、mRNAの発現レベルを該mRNAのコードするタンパク質に外挿することができない〔⑥〕、CSGバリエントが前立腺癌で過剰発現することを予測できない〔④〕、クレーム中の変化が増加と減少を含む〔②〕、悪性かつ転移性の前立腺細胞がクレームされた配列を依然として発現しているか予測できない〔⑨〕等として、112条(1)の実施可能要件違反であるとされた(2007年3月21日)。

出願人は、CSGを配列番号7、8又は37(2007年2月7日のpreliminary amendmentにおいて、仮出願の図に記載の2609ヌクレオチドからなる配列を配列番号37として追加した配列表が提出されている。)によって発現されるnative protein(天然タンパク質)に限定し、変化を増加と補正した。さらに、TMPRSS2(本出願において配列番号7又は8にコードされるタンパク質であるPro115に相当する。)と呼ばれるセリンプロテアーゼの前立腺における高度に局在化した発現を示す2005年の文献を提出した。

これらの応答に対して、審査官は2001年の文献を新たに引用し、配列番号7に相当するTMPRSS2の核酸のみが新生物性の前立腺上皮に存在していることが示されているのみでありTMPRSS2タンパク質の過剰発現を示すデータが無い〔⑥〕、悪性かつ転移性の前立腺細胞がクレームされた配列を依然として発現しているか予測できない〔⑦〕、一つの遺伝子がいくつかのバリエントを発現するために天然タンパク

質の構造が予測できない〔③、④〕等として、112条(1)の実施可能要件違反であるとされた。また、何が天然タンパク質の構成要素となるのか不明確である〔③〕として、112条(2)違反とした(2007年9月26日)。

これに対して、出願人はクレーム中のCSGの検出対象を細胞、組織又は体液から前立腺細胞又は体液に補正し、配列番号37を削除した(配列番号37が削除された経緯については不明)。また、TRPMSS2が前立腺及び前立腺癌で高度に発現していることをウェスタンブロット及び免疫組織化学によって示したデータを有する2001年の別文献を新たに提出した。さらにPro115の詳細な構造は既によく知られており、当業者であれば配列番号7又は8を含む遺伝子によって発現される天然タンパク質を含むCSGを決定できるとした。

これらの応答に対するAdvisory Actionにおいて、2007年9月16日付の判断と同じ判断が繰り返された。すなわち、天然タンパク質の定義がなく、何が天然タンパク質であるのか不明確である〔③〕ために112条(2)違反とされた。又、一つの遺伝子がいくつかのバリエントを発現するために天然タンパク質の構造が予測できないこと〔③、④〕を理由に112条(1)の実施可能要件違反であるとされた(2008年3月31日)。2回の電話会議(これらの内容の記録は無い)を経て出願人は、TMPRSS2が原発性及び転移性の前立腺癌の過半において過剰発現していることを確認した2008年の論文を提出した。

これに対して審査官は、Notice of Allowanceにおいてクレーム中のコントロールを、非癌性コントロール由来の前立腺細胞若しくは組織、又は体液と補正し、天然タンパク質の天然を削除し、遺伝子を核酸と補正し、配列番号8を削除した(2008年5月23日)。

許可されたクレーム1(下線部は強調)は、「A method for diagnosing the presence of

prostate cancer in a patient comprising: (a) determining levels of CSG in prostate cells or tissue or bodily fluids in a patient; and (b) comparing the determined levels of CSG with levels of CSG in prostate cells or tissue or bodily fluids from a non-cancerous control, wherein an increase in determined levels of CSG in said patient versus said control is associated with the presence of prostate cancer, wherein said CSG comprises the protein expressed by the nucleic acid comprising SEQ ID NO:7.]である(親出願(140 US-1)と異なりCSGなる機能的文言がクレームに残された)。

欧州では、CSGという用語だけではいずれの発明について調査すべきか明らかでないことから82条違反とされ(2003年6月16日)、出願人は検出対象を「levels of cancer specific gene comprising SEQ ID No: 7 or 8 or a polypeptide encoded thereof (CSG)」と限定した。これに対して、配列を限定してもCSGという省略された表現で特定されたクレームは、ポリペプチドと遺伝子のどちらもを指すように記載されており、これらは不明瞭である〔③〕として84条違反とされた。又、遺伝子発現の変化を検出することにより癌を検出する方法を特定したクレームは、変化が増加か減少のどちらを示すのか不明確である〔②〕とし、84条違反とされた。更に、転移性前立腺癌の検出及び前立腺癌の病期分類のための方法を特定したクレームは、正常組織と癌組織の遺伝子発現量を比較しただけのデータだけではサポートされていない〔⑨〕として、83条及び84条違反とされた(2004年4月30日)。

出願人は、CSGという用語をクレームから削除し、検出対象を「levels of expression of SEQ ID No:7 or 8 or polypeptide coded thereby」とし、変化という文言を増加に補正し、

更に、転移性前立腺癌の検出及び前立腺癌の病期分類のための方法を特定したクレームを削除した。しかし、新規性及び進歩性欠如を指摘した拒絶理由は解消せず(2004年5月24日)、出願人が拒絶理由に回答しなかったためみなし取下げとなった(2006年1月9日)。

【審査の概要】

日本では相互に関連の無い複数の配列を個別のクレームに含んだまま審判に進んで最終的に拒絶の審決を受け、欧州ではCSGとの用語を削除して、検出対象を配列番号7若しくは8(267ヌクレオチドからなる配列番号7は、3443ヌクレオチドからなる配列番号8の部分配列である。)又はこれらにコードされるタンパク質としたにも関わらず、新規性及び進歩性の欠如を指摘した拒絶理由に回答せず、みなし取下げとなった。

一方、米国でもCSGとの用語を削除し、検出対象を配列番号7及び8としたポリヌクレオチドレベルでの前立腺癌の存在の診断方法に係る特許が成立した。又、同じく米国ではCSGに配列番号7を含む核酸によって発現されるタンパク質を含むという限定を付加して、タンパク質レベルでの診断方法に係る特許が成立した。

(3) 詳細事例3

【事例番号】267

【特許番号】特表2006-518992(JP), US2007-059695(US), EP1613766A(EP)

【発明の名称】診断用および治療用標的としてのSGK1

【分類】①診断方法論点, ②構成要件論点, ③機能的文言論点, ④クレーム広狭論点, ⑤実証レベル論点, ⑧疾患の広狭論点, ⑩サポート論点

【発明の概要】

本件は、serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (sgk1) の発現や機能を指標として、

組織因子（TF）の活性障害に伴う疾患（肺高血圧症や動脈硬化症等）の診断に関する出願である。

真核生物細胞や生体試料を用いた上記の診断についてのクレームに対し、明細書には背景技術としてのラット及びヒトのsgk1遺伝子のクローニング情報、ラットsgk1が上皮細胞のNa⁺チャンネル（ENaC）の活性を刺激すること、ENaCの活性増大が高血圧と関連していることの公知情報と、実施例として、ヒト血管平滑筋細胞に正常型sgk1を過剰発現させた場合に不活性sgk1変異体を発現した場合と比較して凝固促進活性が亢進すること及びヒト血管平滑筋細胞でのトロンビン刺激によるTFのmRNAの発現がsgk1によって制御されていることの結果が記載されているのみであり、生体試料での測定や疾患の診断に関する事例は開示されていない。また、クレームの発明におけるsgk1には正常型に加え発現又は機能の増大に関連する変異を有する変異体も含まれるとの開示については、明細書において本件発明者が出願人であるsgk1遺伝子の多型が高血圧症の遺伝的素因に関連しているという内容を含むPCT公開公報WO2002074987（特許文献）が引用されているのみである。

【審査経過】

日本では、診断に関する発明の記載は、人間を治療又は診断する方法も包含されるとのことから29条1項柱書違反〔①〕、また、「sgk1の発現および／または機能を検出するための少なくとも1種の物質」という記載が不明確として36条6項2号違反による拒絶理由〔③〕が通知された（2009年1月21日）。

その後出願人は、診断のための使用を「診断キットの調整のための使用」という形式に、測定の方法については、「採取された生体試料」を用いる「インビトロで検出する方法」と補正を行った。また、出願人は、「sgk1の発現およ

び／または機能を検出するための少なくとも1種の物質」を正常型及び／又は変異型のsgk1を検出する物質を抗体に限定し、「TFの活性障害に関連する疾患」を「凝固障害、糖尿病性血管症、糖尿病性細小血管症、肺高血圧症および／または動脈硬化症」に限定した（2009年7月17日）。

最初の拒絶理由は解消されたが、新たに発明の構成にあるsgk1変異体について具体的な開示がない、そのようなsgk1変異体を検出する抗体の取得方法について記載がない、さらに具体的に限定した疾患（糖尿病性血管症、糖尿病性細小血管症、肺高血圧症及び動脈硬化症）とTFの活性障害との関係は本件明細書や出願当時の技術を斟酌しても不明として、36条4項違反による拒絶理由が通知された〔⑩〕（2009年9月2日）。

米国においては、限定要求に対して選択された、抗体を用いたsgk1の発現や機能を検出することによるTFの活性障害に関する発明に対して、対象のクレームはsgk1の種類や機能に限定がないためクレームが広すぎる〔④〕、sgk1の発現や機能を検出することによる肺高血圧症が診断できる証拠の欠如やsgk1に対する抗体で検出可能であり肺高血圧症の病因に関連するsgk1変異体の開示が欠如している〔⑩〕として112条(1)実施可能要件違反による拒絶理由が通知された（2007年11月15日）。この際、従来技術の判断として、sgk1と肺高血圧の教示は存在せず、出願日以降のBelAibaらの引例（非特許文献）で初めて肺高血圧症の病因の二大要素（血管リモデリング、血栓）とsgk1の関係が開示されているとの指摘を受けた。さらに、明細書には肺高血圧症とTFの活性障害との関係やsgk1の発現や機能の検出によって肺高血圧症が診断できる証拠が欠如している〔⑩〕として112条(1)WD要件違反での拒絶理由が通知された。それに加えて、sgk1という用語で

生体物質を呼ぶのは不明確であり、例えば配列表での番号で明示されるべきである、sgk1の機能、TFの活性障害という文言は、それが示す範囲や境界が不明確、「in which the expression or function of sgk1 in eukaryotic cells is detected by at least one substance」という限定は方法や疾患をどのように修飾しているのか明確でない [③, ⑧]、方法のステップはクレームにおける最終目的を成し遂げられるように記載されていないので、測定対象や、sgk1の発現や機能と肺高血圧症など疾患との関係などが明確ではない [②] として112条(2)違反等による拒絶理由も通知された。

出願人は、メインクレーム中のsgk1の正式名称（「serum and glucocorticoid (dependent) kinase 1」）の明記や、患者検体でのsgk1の発現や機能を測定して正常人サンプルとの比較するステップを追加し、さらに、抗体やsgk1を限定した新規クレームを追加した。その上で、明細書の内容と引例の記載からsgk1と肺高血圧症との関係について実施可能であること、sgk1に対する抗体及び一般的な免疫学的測定技術は公知であったので、クレームの診断方法が実施可能であったこと、クレームの発明が実際に作られていないとしても、その実施態様が着想されていて、当業者がルーチンの作業で実施が可能であることが示されることが実施可能要件の判断の標準的な判断方法であるとして112条(1)実施可能要件違反に対する反論を行った。また、112条(1)WD要件に違反するとの拒絶理由に対しては、Noelle事件⁷⁾での判示から、明細書での抗原（正常型及び変異体sgk1）の開示から出願人が抗体を保有していたと判断されること、また、Capon事件⁸⁾等の判例及び審査基準（MPEP § 216.05(a)）から、出願当時によく知られていたsgk1の配列やドメインについて明細書で開示の必要はないことを主張した。さらに112条(2)違反との拒絶理由は、補正

によって解消されたとの主張とともに、Capon事件での判示等から配列の明示は必要ではないと反論した（2008年5月15日）。

その後、最初のFinal Rejectionでは先の審査での112条(1)違反の拒絶理由（2008年8月13日）が維持されたが、112条(1)実施可能要件違反に関して、先の審査の内容が繰り返されるとともに、肺高血圧症が診断できる証拠の欠如について、生体試料において抗体を用いてsgk1を測定することで肺高血圧症の診断が可能であることの手引きや実例を提示していない、との指摘が追加され [④, ⑤]、出願人が挙げた引例は出願日以降に出版されており実施可能性の根拠にはならないとした上で、発現と肺高血圧との因果関係を示していない、ラットとヒト以外の種におけるsgk1やsgk1変異体の実例の開示がないので、明細書の記載はsgk1やそれらの変異体の全てのspeciesに結合できる抗体を作成可能にしているとはいえない [④] とされた。また、112条(1)WD要件違反については、先の拒絶内容を再度指摘した上で、広いgenusのsgk1やそれに対する抗体を十分にサポートしているとはいえない [④] と指摘された。

出願人は112条(1)実施可能要件違反については、前回の出願人応答での明細書開示内容に基づく説明を繰り返し、また、発明者らによる未発表論文の原稿（論文原稿）を提出して、sgk1が間接的に肺高血圧症の病因と関連する証拠を提示していると反論した。生体試料での測定等in vivoデータの欠如については、必ずしもそのようなデータは必要ないとの反論も行った。一方、112条(1)WD要件違反に関する拒絶理由に対しては、sgk1のgenusや遺伝子多型は文献、データベースや特許文献1等で公知であり、その共通するアミノ酸配列モチーフも利用できたため抗体も知ることが可能であったとも反論した。

再度の拒絶理由通知では、2007年11月15日付けの拒絶理由と同様の112条(1)実施可能要件及

びWD要件違反について指摘されるとともに、当初明細書の記載からはsgk1と肺高血圧症との関連を裏付けることができず、明細書における引用箇所に「参照文献の援用」という文言がないためその援用が無効であり⁹⁾ 特許文献の引例としての取込みも認められないため、sgk1の変異体についての記載があったとは認定できない [④] とされた。なお、論文原稿は、発明の現実の実施化を示す根拠とならず、この証拠文献の提出に当たっては、宣誓書の提出が伴っていないことから、この証拠文献に基づく出願人の主張は採用できないことが指摘された。明細書中には、生体試料（血液・尿・組織サンプル等）中のsgk1を測定することにより肺高血圧症の診断が可能となることを示す十分な開示がない [⑤] ため実施可能要件を満たしていないと判断された（2009年4月30日）。

これに対し、出願人は、検出するsgk1の範囲をヒトsgk1に限定し、発明の内容をヒトsgk1の検出するステップを含むヒトの肺高血圧症の診断方法に補正した上で、sgk1の遺伝子多型が高血圧症の遺伝的素因に関連していることが特許文献及び対応する米国公開明細書に記載されていることは明らかであり、Capon事件では、明細書中に変異体の列挙や具体的なアミノ酸配列等の開示までは不要であると判示されていることより、変異体についての具体的な記載は必須ではなく、実施可能要件は満たし得ると反論した。また、出願人は、宣誓書と共に科学論文（論文原稿及び非特許文献）を提出し、肺高血圧症とsgk1の関係がin vitroとin vivoの双方で開示されていることを指摘し、当事者がルーチン以上の努力をすることなく、発明の実施が可能であると主張した。

一方、112条(1)のWD要件に基づく拒絶理由に対して、引例として記載した特許文献が援用されることにより、sgk1と高血圧症との関係について記載があると再度主張した。

また、審査官が指摘したクレームに係る発明の現実の実施化の必要性は、記載要件及び実施可能要件の両方にとって必要とされるものではなく、発明者がクレームの全ての限定に適合する実施態様や実施の過程を構築したことを証明する証拠の提出の必要性についても法的に意味がなく実施可能要件の反論で用いられた科学論文や出願日以降に発行された引例の内容によって実験的事実が提示されており、明細書の記載に基づき、生体試料中のsgk1（正常型及び変異体）を測定することで肺高血圧症を診断できることが示されているので、112条(1)の要件を満たしていると主張した。

出願人の応答を受け、審査官からは二度目のFinal Rejectionが発せられた（2010年1月5日）。まず、ドイツ語で記載されたPCT公開公報である特許文献の引例としての取込みは、この特許文献が米国での特許または出願でないため不適切¹⁰⁾ と指摘され、112条(1)実施可能要件違反については2009年4月30日付けの拒絶理由がそのまま維持されるとともに、宣誓書と共に提出された論文原稿を参照しても生体試料におけるヒトsgk1のレベルと肺高血圧症との関連性についての開示がなく [⑤]、当該原稿の作成の時間が不明であり、出願時に実施可能であった証拠にならないとの指摘がされた。さらに、非特許文献も本件出願に先立ってsgk1の肺高血圧の素因たる血栓への役割を示していたとは認められないとの見解が示された。一方、112条(1)WD要件違反についても2009年4月30日付けの拒絶理由が維持され、論文原稿や非特許文献による主張も否定された。さらに、遺伝子多型の開示や、正常検体との比較による患者の診断についての開示も否定された。（二度目のFinal Rejection時のクレーム35. A method of diagnosing pulmonary hypertension in a human patient comprising
detecting the level of serum and glucocorti-

coid kinase 1 (hsgk1) in a body sample from said human patient with an antibody directed thereto and

comparing the level of hsgk1 in said human patient body sample with the level of hsgk1 in a normal human body sample,

wherein a higher level of said hsgk1 in said human patient body sample compared to said human normal body sample indicates that said patient suffers from pulmonary hypertension.)

欧州では、明細書中には、sgk1の過剰発現に伴う血液の凝固活性の亢進が記載されているに過ぎず、TFの機能異常に関連する疾患とsgk1の発現又は機能との関係について十分な開示がない〔⑩〕として83条違反の拒絶理由が通知された。また、医学的使用及び診断方法の発明については、それぞれ望まれる結果をもって構成要素を定義しているために発明自体も不明確となり〔③〕、さらにクレーム中の「ある突然変異」という用語は不明確である〔④〕として、84条違反の拒絶理由が通知された。

また、医学的使用及び診断方法の発明に係るクレームは、物質の商業的な医学的利用に関するものであるため、52条(4)違反に該当する〔①〕が、第1次医学的適用としての発明や新規の医学適用における医学的製品の製造における物質の使用という形式(USE型のクレーム)であれば容認されるとの指摘を受けた(2007年4月3日)。

出願人は、クレームの一部をUSE型のクレームに組みなおし、また診断方法に関するクレームにはin vitroの限定を入れる補正を行った。その上で、83条違反については明細書においてsgk1のTF発現に対する作用の発見、及び、TFが肺高血圧症や動脈硬化症など血管新生に関連するという従来技術の記載により、sgk1がTFの診断代理マーカーとして利用できる証明に成

功したことを説明した。また、84条及び52条(4)違反に対しては、クレームのUSE型への組み直しやin vitroでの診断方法への補正によって解消したことを主張した。

その結果84条、83条及び52条(4)での拒絶理由は維持されなかった(2009年4月23日)。

【審査の概要】

本件は、現在、三極いずれにおいても審査に係属中であるが、三極のいずれにおいても肺高血圧症等の具体的な疾患とTFの活性障害又はsgk1との発現との関係が実証されていないことから記載要件を満たさないとの判断が一度は示された。米国では色々と反論を試みるもののWD要件や実施可能要件の充足が認められなかったのに対して、欧州では出願人からの説明によって再度記載要件の不備は指摘されない等の相違が認められた。

注 記

- 1) 「医薬品評価におけるファーマコゲノミクスの利用に関する現状と課題に関する報告書」日本臨床薬理学会ゲノム委員会、2007年3月30日
- 2) 日本薬理学雑誌Vol.131(2008), No.6, pp.435-440
- 3) マグローヒル科学技術用語大辞典第3版
- 4) 「バイオマーカー定義ワーキンググループ」による(Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 89-95)。
- 5) http://www.thebiomarkersconsortium.org/index.php?option=com_content&task=view&id=132&Itemid=184
- 6) サロゲートマーカー又は代用マーカーとも呼ばれ、医学、薬学研究において診断・治療行為、薬効等の最終評価との関連を科学的に証明できるマーカーをいう(実験医学増刊(2009) Vol.27, No.12, p.36)。
- 7) Noelle v. Lederman, 355 F. 3d 1343, 1349, 69 USPQ2d 1508, 1514 (Fed. Cir. 2004)
- 8) Capon v Eshhar v Dudas, (Fed. Cir. 2005) 418F. 3d 1349, 76 U.S.P.Q. 2D 1078
- 9) 37CFR1.57(b)1
- 10) 37CFR1.57(c)

(原稿受領日 2010年3月31日)