

コンパニオン診断を保護する特許出願の 日米欧における審査実務の研究

バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 コンパニオン診断は、患者の病状や体質に応じた個別化医療の実現という患者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・安全性の見極めが容易となるため新薬開発の成功確率の上昇が期待されるという点でも注目すべき技術である。しかし、コンパニオン診断の発明を保護するためのクレームドラフティングも含めた特許出願戦略の策定については、コンパニオン診断の発明を保護する特許出願がなされてから日も浅く、判例の蓄積も少ないことから、その多くは今後の検討に委ねられているといっても過言ではない。そこで、本稿ではこうした検討の足掛かりとして、コンパニオン診断に関する出願に対してどのような審査判断がなされているのか調査するとともに、権利取得上の注意点についても考察した。

目 次

1. はじめに
2. 調査方法
3. コンパニオン診断の出願審査の詳細事例
4. 各事例間に共通する論点の概略
 4. 1 進歩性論点
 4. 2 薬剤の広狭論点
 4. 3 バイオマーカーの広狭論点
 4. 4 試料の広狭論点
 4. 5 疾患の広狭論点
5. 考 察
 5. 1 進歩性論点
 5. 2 薬剤の広狭論点
 5. 3 バイオマーカーの広狭論点
 5. 4 試料・疾患の広狭論点
 5. 5 その他
6. おわりに

1. はじめに

2009年度バイオテクノロジー委員会第2小委員会では、バイオマーカー¹⁾をクレームする特許出願に対する三極審査実務の研究を実施し

た²⁾。疾病の検出等に有用なバイオマーカーをクレームする事例に対する記載要件についての判断を数多く検討した結果、同一事例に対する三極間の審査のばらつき以外にも、同様の実施例とクレームの関係を有する個別の出願に対する同じ国の審査間でもばらつきが認められた。2010年度バイオテクノロジー委員会第2小委員会では、コンパニオン診断³⁾の発明をクレームする特許出願、すなわち薬剤投与による副作用の予測方法や薬剤投与の奏功性が高い患者に対する治療方法等のように、薬剤の投与がクレームの構成要素に含まれる特許出願のみを対象とし、三極全ての審査判断が得られている事例に限定せず調査対象とし、当該出願に係るクレームに対して引用文献や実施例の記載等との関係においてどのような審査がなされているかを研究した。

* 2010年度 The Second Subcommittee, Biotechnology Committee (2011年度より「医薬・バイオテクノロジー委員会」に改称)

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

本検討は、2010年度バイオテクノロジー委員会第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），今井真理子（持田製薬），工藤浩（大正製薬），坂本英樹（ファイザー），鈴木康史（旭化成），那須公雄（東レ），廣瀬麻由（武田薬品工業），本山寛（塩野義製薬），によって行われた。

2. 調査方法

審査事例の収集に際し，データベースとして Micropatent を用い，IPC 分類 C12Q（酵素または微生物を含む測定または試験方法）の条件でヒットした案件において，薬剤の投与をクレームの構成要素に含む特許出願の中から検討事例を選択し，本論説では20件を紹介する。

さらに，IPDL を用い，①IPC 分類 C12Q 及び C12N（微生物または酵素），②2010年4月までに発行された日本特許公報，及び，③「感受性」又は「予測」をクレームの構成要素に含む，という条件でヒットした事例の中から，三極での審査が行われた事例又は少なくとも一度は日本で実体審査が行われた事例を選択し検討事例として追加し，本論説では3件（事例EX1；事例EX12；事例EX27）を紹介する。

本稿において検討した事例は別表に示す通りである。

3. コンパニオン診断の出願審査の詳細事例

最初に，コンパニオン診断に関する特許出願の詳細事例として，検討事例のうちで三極全てにおいて審査判断がなされている事例のうち事例EX1を紹介する。

【事例番号】 EX1

【特許番号】 特許4447835 (JP)，US2004-0058363 (US-1)，US2007-0082357 (US-2)，US2009-0263818 (US-3)，EP1352970B (EP)

【発明の名称】 UGT1A1酵素によってそれ自

体又は中間代謝物が代謝される化合物の投与による副作用発現リスクを予測する方法

【特許登録（付与）日】 JP：2010年1月29日，EP：2010年6月2日

【発明の概要】

UGT1A1 遺伝子のプロモータ領域の変異 (TA 反復配列数の違い) による多型及びエクソン 1 内の一塩基置換による二種類の多型 (686 位の塩基，及び 211 位の塩基) を解析し，イリノテカン投与による副作用発現リスクを予測する方法に関する。さらに，副作用発現リスクに応じて患者毎にイリノテカン投与量を設定し，イリノテカン投与による副作用を低減させる方法に関する。

実施例では，イリノテカン投与患者において重篤な副作用の発現有無と遺伝子多型の相関を解析し，プロモータ領域の変異が副作用の発現有無と有意に相関すること，プロモータ領域の変異に加え 686 位又は 211 位の塩基の変異を併せ持つ場合に白血球減少症と下痢の発現のリスクが高まることを示している。

【三極における審査経緯】

(1) 日本における審査

1) 出願時クレーム

出願時には，主要クレームとして，以下のクレームが含まれていた。

【クレーム 1】 UGT1A1 酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝される化合物の投与による副作用発現リスクを予測する方法であって，少なくとも (a)：UGT1A1 酵素をコードする遺伝子のプロモータ領域における TA 反復配列数を解析するステップを含む方法。

【クレーム 9】 UGT1A1 酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝される化合物の投与による副作用発現リスクを予測する方法であって，少なくとも (b)：UGT1A1 酵素をコードする遺伝子の 686 位の塩基を解析するステップを含む方法。

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

[クレーム16] 請求の範囲第1項ないし第15項のいずれか一項に記載の副作用発現リスクを予測する方法の結果に基づき前記化合物の投与量を設定するステップを含む、ことを特徴とする前記化合物の投与量設定方法。

2) 1回目の拒絶理由通知

審査官は、出願時クレームに対して、36条6項2号、37条のほか、2件の先行文献を引例として29条2項の拒絶理由を通知した(2007年11月26日)。

詳細には、審査官は、引例1がUGT1A1酵素遺伝子のTA反復配列数の変異(正常6→変異7)がUGT1A1酵素活性の低下につながり、UGT1A1酵素活性の低い患者には副作用の面からイリノテカン投与量を減少させる必要があることを示唆しており、引例2が同遺伝子の686位の塩基の変異及び211位の塩基の変異がUGT1A1酵素活性の低下につながることを示していると指摘した。その上で、クレーム1は引例1により、クレーム9は引例1及び2の組合せにより、当該変異を解析することによって副作用発現リスクを予測することは当業者が容易になし得ることであり、またクレーム16についても、引例1及び2から予測されたリスクに基づいて投与量を設定することは当業者が必要に応じてなし得るとして、進歩性を否定した。

3) 1回目の拒絶理由通知に対する応答

出願人は、クレーム1を削除し、クレーム9について、「UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝される化合物」を「UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝されるカンプトテシン類似化合物」に、「副作用発現リスク」を「白血球減少及び/又は下痢の発現リスク」に減縮して、補正後クレーム1とした。そして「(a): UGT1A1酵素をコードする遺伝子のプロモータ領域におけるTA反復配列数を解析するステップ」をさらに含む方法のクレームを、下位クレームとして追

加した。

また、出願人は意見書で、引例2ではUGT1A1酵素遺伝子の686位の塩基の変異がいくつかの変異の1つとして記載されているのみであり他の変異との相違について何ら言及されておらず、引例1についてはTA反復配列数の変異を主題とするものでありイリノテカン投与における副作用発現リスクに対する一般概念を報告したものにすぎないと主張した。そして、これらに対して本願発明については、副作用のグレードごとに区分してデータの比較を行うという詳細な検討の末、TA反復配列数の変異を有し、イリノテカンの投与による副作用発現リスクが高い群(ハイリスク群)のなかで686位の塩基の変異に着目することにより、ハイリスク群において、さらに重篤な副作用の発現を高い確率で予測できるという治療上極めて有益で且つ重要な知見を見出した旨、反論した(2008年2月1日)。

4) 拒絶査定

前記応答に対して、審査官は、本出願について「副作用との関連が示唆されている変異の中から、特に有意な相関を示すものを選択しようと試みることは、当業者が通常行う試行錯誤の範囲内であると認められる。より有意な相関を示す、複数の変異の組み合わせを選択することについても同様である。」として29条2項による拒絶を維持した(2008年3月23日)。

5) 拒絶査定不服審判

出願人は、前記補正後クレーム1について、「UGT1A1酵素をコードする遺伝子のプロモータ領域におけるTA反復配列数」を検出する内容を追加し、前記(a)及び(b)の両方の変異の検出を含む方法のクレームに補正した。そして、審判請求とともに、686位の塩基の変異によるUGT1A1酵素活性低下の関与を否定する参考文献1及び2を提出し、本願発明は、酵素活性の低下への影響が否定的に理解されてい

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

る686位の塩基の変異も含めて、副作用のグレードごとに区分してデータの比較を行うという詳細な検討を行うことで、初めて686位の塩基の変異が重篤な副作用と関連することを見出したことに基づくものであるから、当業者が容易になし得ることではないと反論した。また実施例に基づき、TA反復配列数の変異と686位の塩基の変異の両方を有する場合に重篤な副作用の発現を高い確率で予測できるという効果を主張した(2009年6月1日)。これによって本願は特許査定された⁴⁾。

(2) 米国における審査

1) 1回目の拒絶理由通知

米国の審査では、Andoらの文献(UGT1A1酵素についてgenotypingを行った結果、TA反復配列数が7である変異を持つ患者が報告されている)、及びYamamotoらの文献(TA反復配列数の変異の他、686位の塩基の変異、211位の塩基の変異をもつ患者が報告されている)に基づき、102条(b)の拒絶理由が通知された。また、明細書にはカンプトテシン化合物であれば、クレームされた方法の発明に適用できると記載されているが、副作用とUGT1A1酵素における変異との関連性を分析しているのは、イリノテカンのみであり、その他の化合物についてまでは明細書に開示されていないとして、112条(1)の記載要件(Written Description要件)の拒絶理由が通知された。併せて、明細書にはUGT1A1酵素の変異と、化合物の使用と副作用との関係及び投与量との関係についての記載はなく、いかなる副作用のリスクがあるかを見積もることは予見不能と認識されている技術の性質からみてさらに多くの研究が必要として、112条(1)の実施可能要件の拒絶理由が通知された。さらに、クレーム中に含まれる、各変異を検出する工程と、薬剤による副作用の危険性予測との関連が不明確であるとして112条(2)の拒絶理由が通知された(2006年4月5日)。

2) 1回目の継続出願

出願人は当該拒絶理由には応答せずに継続出願(US-2)を行った。本継続出願のクレーム1では、(a)TA反復配列数とともに(b)686位の塩基の変異を解析する工程を含み、さらに各変異の分析に基づいて化合物の投与による薬の副作用の危険性を予測するという工程を追加した(2008年7月8日)⁵⁾。親出願(US-1)と異なり、102条(b)の拒絶理由は通知されなかったが、親出願(US-1)と同様の内容で112条(1)の記載要件及び実施可能要件の拒絶理由が通知された。また、親出願(US-1)と同じクレーム形式でありながら、継続出願(US-2)では、クレームされた方法が、いずれもメンタルステップからなり、物理的変化(physical transformation)も有形な結果(tangible result)のいずれも生み出さず特許適格性が無いとして、101条の拒絶理由が通知された(2008年11月6日)。

3) 2回目の継続出願

出願人は、当該拒絶理由には応答せずに2回目の継続出願(US-3)を行った。本継続出願のクレーム1では、副作用、化合物及び変異の内容について、より具体的な構成要素で特定した(2010年6月3日)⁶⁾。化合物の構成要素に関しては親出願(US-1)及び継続出願(US-2)と同様に、112条(1)の記載要件及び実施可能要件の拒絶理由が通知された(2010年8月12日)。一方、副作用の構成要素に関しては、今回の補正により関連性のある具体的なものに特定されたことから112条(1)の拒絶理由は通知されなかった。

(3) 欧州における審査

1) 1回目の拒絶理由通知

欧州の審査では、(a)TA反復配列数の変異、(b)686位の塩基の変異、又は(c)211位の塩基の変異を解析することによって副作用発現リスクを予測する方法という3つの発明に対

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

して、発明 (a) については、TA反復配列数の変異がイリノテカンの活性型代謝物SN-38のグルクロニル化能力の欠損という結果をもたらすことが記載されている引例D1 (米国の審査で引用されたAndoらの文献)、又はイリノテカン毒性とUGT1A1の遺伝子多型 (特にTA反復配列数の変異とコード領域中の二つのミスセンス変異) との関連を総括している引例D3に基づき54条 (新規性) の拒絶理由が通知された。また、発明 (b) 及び (c) については、引例D3と686位の塩基の変異及び211位の塩基の変異がUGT1A1酵素活性の低下につながることを示す引例D4 (米国の審査で引用されたYamamotoらの文献) に基づき54条及び56条 (進歩性) の拒絶理由が通知された (2004年10月11日)。

2) 1回目の拒絶理由通知に対する応答

出願人は、クレーム1の方法を、(a) TA反復配列数の変異、及び/又は (b) 686位の塩基の変異を解析する工程を含む方法 (下線部は強調) へと補正をし、引例の信頼性の欠如に基づく主張 (引例では臨床試験で確認していない、複数のマーカーを列挙しただけである等) をした (2005年4月14日)。しかし、TA反復配列数の変異に関する引例D5 (日本の審査での引例1) が追加され、54条の拒絶理由が維持された (2005年5月23日)。

3) 2回目の拒絶理由通知に対する応答

出願人は、クレーム1を (b) 686位の塩基の変異を解析する工程を含む方法へと限定し、下位クレームとして、(a) TA反復配列数の変異を解析する工程をさらに含む方法を追加する補正を行った (2005年12月2日)。しかし、補正後のクレーム1についても、新たな引例D7及びD8 (ギルバート症候群患者等のようなUGT1A1活性の低い患者がイリノテカン毒性のリスクが増加することを開示する) と686位の塩基の変異がUGT1A1酵素活性の低下につ

ながることを示す複数の引例との組合せに基づき56条の拒絶理由が通知された (2006年4月13日)。

4) 3回目の拒絶理由通知に対する応答

出願人は、再度引例の信頼性の欠如に基づく主張をした (2006年10月20日)。しかし、本願の実施例において686位の塩基の変異を有している患者は、118人中3人のみとされており、このデータをもって686位の塩基の変異が副作用発現と関連すると結論付けることは、信頼性を欠如するものであり、複数の変異の中から特定の変異を選択することによる有利な効果も示せていないとして、56条の拒絶理由は維持された (2006年11月21日)。

5) 4回目の拒絶理由通知に対する応答

出願人は、クレーム1を (a) TA反復配列数の変異と (b) 686位の塩基の変異の両者を解析する工程を含む方法のクレームに補正した。併せて、TA反復配列数の変異と686位の塩基の変異の両者を有する場合に重篤な副作用の発現を高い確率で予測できるという効果を主張した (2007年6月1日)。この応答により56条の拒絶理由は解消された。但し、副作用発現リスクを予測する方法のクレーム1については、53条 (c) (不特許事由 (治療方法)) によりin vitroでの方法への限定が求められた。また、投与量設定方法のクレーム14については、クレーム1に記載の遺伝子型の同定方法の結果を引用し、化合物の投与量設定方法と組み合わせているが、両者の関係が不明確と判断され、84条 (明確性) の拒絶理由が通知された (2008年4月2日)。これに対して、出願人はクレーム1をin vitroでの方法へと限定し、クレーム14については、クレーム1乃至13の遺伝子型の同定方法を引用し、当該方法でUGT1A1遺伝子多型を有すると決定された患者を投与対象とした物質クレームに補正し (2008年8月8日)、許可された⁷⁾。

【三極における審査の対比分析】

本事例では、三極の比較において、クレーム記載の方法における、個別の公知の変異（TA反復配列の変異や多型）の組合せによる解析、化合物（薬剤）の広さ、副作用の内容の点で異なる対応や結論が認められた。

変異の組合せについては、三極いずれにおいても、当該個別の変異は公知であったが、各変異を組み合わせることで新規性及び進歩性の拒絶理由が解消された。但し、欧州では2つの変異を組み合わせた場合には、重篤な副作用の発現を高い確率（100%；3人中3人）で予測できるという効果を主張し、日本ではさらに686位の変異は診断に有用でないとの阻害要因があったと主張し、拒絶理由を解消した。

化合物の広さについては、実施例化合物がイリノテカンのみであった本事例の場合、日本では「UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝されるカンプトテシン類似化合物」に補正し、その範囲で成立した。米国ではイリノテカン以外の化合物の開示が無いとして、112条（1）の記載要件及び実施可能要件による拒絶理由が複数回通知されている。欧州では「UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝される化合物」という広いクレームのまま許可された。

副作用の内容については、日本では「白血球減少及び／又は下痢の発現リスク」に補正し、その範囲で許可された。米国では、「副作用」では112条（1）実施可能要件違反と判断され、「白血球減少及び／又は下痢の発現リスク」に限定して審査が進められているところである。欧州では特にこの点について拒絶理由は通知されず「副作用」との広い文言で許可された。

4. 各事例間に共通する論点の概略

まず、今回収集した事例について、コンパニオン診断に使用されるバイオマーカー毎に分類

し、各分類ごとに、進歩性の判断の観点から分析した。また、コンパニオン診断発明をクレームする場合、その診断に使用する「バイオマーカー」や「試料」、診断の対象となる「薬剤」や「疾患」等の構成要素の範囲が問題となるケースが多く、クレーム中のこれらの構成要素の広狭についても分析した（本稿中、「広狭」とは上位概念と下位概念の関係を意味する。）。

4. 1 進歩性論点

測定されるバイオマーカーとしては、一塩基多型（SNP）⁸⁾等の遺伝子型（事例85；事例88；事例98；事例115；事例116；事例EX1）、癌関連遺伝子産物の発現量及び／又はリン酸化量（事例83；事例92；事例99；事例108；事例114）、サイトカイン（事例76）、代謝薬物（事例117）、血中成分の量（事例96）などが認められた。以下に、バイオマーカー毎に分類して各事例の概要を述べる。

(1) SNP等の遺伝子型

進歩性が肯定された事例として事例88US、EPが確認された。本事例では、代謝酵素等のSNPと代謝能力との相関が公知であるが、公知のSNPとは同一遺伝子中の位置が異なるSNPをバイオマーカーとする場合に進歩性を有すると判断されている。

事例88USでは、CYP3A4遺伝子やHMGCR遺伝子のSNP等を検出してスタチンに対する応答性を推定するクレームについて、クレーム中のSNPが特定の配列のCYP3A4遺伝子やHMGCR遺伝子中の特定のSNPに限定されており、103条の拒絶理由は通知されなかった。また事例88EPでは、審査官はHMGCR遺伝子のSNPとスタチンに対する応答性との関連性を開示する文献を引用した上で、クレーム中のSNPが特定の配列のCYP3A4遺伝子やHMGCR遺伝子中の特定のSNPに限定されており、本発明はスタチン

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

応答性を推定するための異なる方法を提供する課題解決方法であるとの理由を明示して進歩性を有すると拒絶理由通知中で述べていた。

その他、SNPが公知であっても、薬剤応答の性質との関連までは公知でないために、進歩性を有すると判断された事例（事例98EP；事例115US, EP）、単一の薬剤への限定により進歩性を有すると判断された事例（事例116US, EP）や、顕著な効果、阻害要因の主張により進歩性を有すると判断された事例（事例EX1JP：前章の詳細事例参照）が認められた。

事例115USでは、ワルファリン感受性と関連するVKORC1遺伝子のSNPをバイオマーカーとするクレームに対して、ワルファリン耐性と関連するVKORC1遺伝子の292位のSNPの同定を開示する引例と、ワルファリン感受性と関連するCYP2C9の遺伝子型を開示する引例を組み合わせ自明と判断されたが、被験者をコーケシアン（人種）に限定し、かつ同遺伝子の292位とは異なる位置（vk2581）のSNPにバイオマーカーを限定したクレームに対しては、103条の拒絶理由は通知されなかった。事例115EPでは、ワルファリンに対する感受性の減少と関連するVKORC1遺伝子のrs9934438（C1173T）やrs7294（vk4769）のSNPの同定を開示する引例が引用されたが、これらのSNPと位置が異なるvk2581のSNPを記載するクレームについては、他の拒絶理由（84条）が解消すれば進歩性が認められるとの見解が拒絶理由通知中で述べられていた。なお、事例115US, EPのいずれにおいても、出願人は、引例が開示しているのは感受性の減少であって、本件出願でクレームされた感受性の増加とは相違する旨を主張したが、SNPを限定しないクレームに対する拒絶理由は解消しなかった。

事例98USでは、Organic Anion Transporting Polypeptide-C（OATP-C）遺伝子の463位（アミノ酸では155位）のSNPの検出によってスタ

チン（特にフルバスタチン）治療に対する応答の増大を決定するex vivoの決定方法のクレームに対して、OATP2（OATP-Cと同義）における同一変異の検出によってスタチンに対する応答の減少を開示する引例に基づいて、103条の拒絶理由が通知され、現在も審査が継続されている。他方、事例98EPでは、事例98USと同一の構成のクレームに対して、引例にはスタチン治療に対する増大した応答は開示されておらず、本出願はスタチン治療に対する応答性を予測するGUCY1B2中の遺伝子マーカーを記載する最も近い引例で開示された発明の代替方法を提供するものであり、クレームされた構成には進歩性が認められるとの審査官の見解が、拒絶理由通知中で示されている。

事例116USでは、 β 1受容体のアミノ酸残基389位のSNPを検出することにより β ブロッカー（カルベディロール、メトプロロール、プロプラノロール等）の治療応答性を判断するクレームに対して、本発明と同一（389位）のSNPとメトプロロール治療に対する応答性との関係を開示する引例による102条の拒絶理由が通知された。これに対して、出願人は β ブロッカーをカルベディロールに限定する補正を行った。当該補正の後103条の拒絶理由が通知されたが、出願人は389位のSNPはHeterozygous, Homozygousの両方でカルベディロールに対する応答性があるが、引例のメトプロロール治療では389位のSNPがHomozygousの場合にのみ応答性があること、すなわち薬剤毎に応答性が相違する点を主張し、103条の拒絶理由が解消した。事例116EPでは、事例116USと同様に54条の拒絶を受けた後、出願人はクレーム中の β ブロッカーをカルベディロールに限定した。そして、事例116USでの主張のほかに、56条の拒絶理由の根拠となる引例の記載を否定する文献の提出や、同引例が開示するのは高血圧患者であり、クレームされた心不全とは疾患が相違す

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

る等の主張によって56条の拒絶理由が解消された。

一方、進歩性が否定された事例として事例85US, EPが確認された。事例85USでは、患者のCYP2D6遺伝子型を決定して薬剤の有効量を投与することによる、イロペリドン（向精神薬）等を用いる治療方法というクレームに対して、イロペリドンの主要な代謝酵素がCYP2D6であること、及びCYP2D6活性が遺伝子型により変化すること等を開示する引例に基づいて、103条の拒絶理由が通知された。また、CYP2D6中の変異をG1846Aに特定したクレームに対しては、コーケシアン複数の非機能性のアレル（対立遺伝子）の一つとして同一の変異を開示する引例をさらに組み合わせて、103条の拒絶理由が通知された。事例85EPでも同一の構成のクレームに対して、向精神薬の有効投与量を決定するためにCYP2D6の変異を調べることを開示する引例に基づいて、56条の拒絶理由が通知された。

(2) 癌関連遺伝子産物の発現量・リン酸化量

バイオマーカーを限定する補正等によって進歩性を有すると判断された複数の事例（事例92US, EP；事例99US；事例108JP；事例114EP）が確認された。

事例92USでは、IGF-II, リン酸化IRS-1, リン酸化IGF1R等を発現する患者を選択してIGF1R阻害剤を投与することによる癌患者の治療方法のクレームに対して、抗IGF1R抗体（IGF1R阻害剤）による癌治療における抗腫瘍効果がIGF1Rのリン酸化又は発現の抑制であることを開示する引例、抗IGF1R抗体がIGF-1をブロックすることによりマウスに移植された膵臓癌細胞の成長をブロックすることを開示する引例、及びオートクライン成長因子としてIGF-IIを発現する神経芽腫細胞がIGF1Rを介して増殖することを開示する引例を組み合わせて、

103条の拒絶理由が通知された。その後、クレーム中のバイオマーカーをリン酸化IRS-1に限定することにより、103条の拒絶理由が解消された。事例92EPでは、バイオマーカーをリン酸化IRS-I及びリン酸化IGF1Rとするクレームに対して、IGF1RのリガンドであるIGF-1のレベルをバイオマーカーとして抗IGF1R抗体を投与することが引例に記載されており、引例発明とは相違するものの、それを越える効果がみられないとして、56条の拒絶理由が通知された。最終的に抗IGF1R抗体を特定すると共にバイオマーカーをリン酸化IRS-1に限定することにより、56条の拒絶理由が解消された。

事例99USでは、バイオマーカー（IGF1R, TGF α , pS6）の発現を決定することによる二重EGFR/ErbB2阻害剤を用いた治療方法のクレームに対して、2つの引例（実施例で開示された薬剤ラパチニブがEGFR/ErbB2を標的とし、EGFR/ErbB2に他のタンパク質（TGF α ）が関与することを示す引例と、ErbB2阻害剤に対する抵抗性とIGF1Rの過剰発現との関連性を示す引例）を組み合わせて、103条の拒絶理由が通知された。出願人はTGF α を削除する補正のほか、後者の引例の記載は、IGF1Rの過剰発現が臨床応答と正の相関をクレームの構成要素とする本発明の阻害要因となるとの主張を行った。上記対応により許可された。

事例108JPでは、癌細胞中の細胞周期分子の発現又は活性をバイオマーカーとするタキサン（化学療法剤）に対する癌細胞の感受性を決定する方法のクレームに対して、p53突然変異細胞中のサイクリンD1（細胞周期分子の1種）の発現量が過剰であるときにはタキサン類を含む化学療法剤による治療を選択すること等を開示する引例に基づいて、細胞周期分子を特定しないクレームに対して29条1項3号及び同2項の拒絶理由が通知されたが、細胞周期分子をCDK分子に特定したクレームに対してはい

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ずれの拒絶理由も通知されなかった。一方、事例108USでは、タキサン処置した細胞のCDK1活性レベルがタキサンに対して耐性でない細胞よりも低くないときにタキサン感受性と決定する、タキサンへの感受性決定方法のクレームに対して、(タキサンの1種である)パクリタキセル処置後のCDK1活性が高い場合にパクリタキセル誘導性アポトーシスに対する感受性が高いことを記載する引例等に基づき、103条の拒絶理由が通知された。一方、CDK1に加えて異なるバイオマーカーも比較する構成のクレームに対しては、103条の拒絶理由は通知されなかった。事例108EPでは、CDKを含む細胞周期分子の発現レベルに対するタキサンの影響の評価によって、タキサンに対する癌細胞の感受性を決定する方法のクレームに対して、細胞周期分子の発現とタキサンに対する感受性との関係を開示する引例の多くが、細胞周期分子がパクリタキセル等のタキサンに対する感受性の予測の基礎とならないことを開示しているため、クレームに記載された構成によって課題が解決できないとして、56条の拒絶理由が通知された。

事例114EPでは、PTENの発現又は活性の評価により、ErbB2過剰発現の癌に対する治療剤の効果を評価する方法というクレームに対して、ErbB2及びPTEN遺伝子発現の検出試薬を開示する引例に基づく54条の拒絶理由が通知された。また同じクレームに対して、PTENの発現レベルはパクリタキセルに対する乳癌細胞の感受性には特に影響せず、抗ErbB2 (HER2と同義)抗体であるトラスツズマブ (ハーセプチンと同義)に対する感受性に特に影響するとの明細書中の開示から、PTENの発現レベルの影響は、トラスツズマブとErbB2過剰発現の乳癌細胞に限られており、薬剤全般及び癌全般で効果があるとは認められないとして、56条の拒絶理由が通知された。出願人は薬剤をトラスツズマブに限定する補正のほか、ErbB2が乳癌以外

の癌で発現していることを示す出願日後の文献を提出し乳癌に限定されないことを主張した。上記対応により、56条の拒絶理由は解消された。一方、事例114USでは、欧州と同様の構成のクレームに対して2つの引例 (正常組織で発現するPTENの発現が乳癌腫瘍組織では低下していることを開示する引例、及びp53等の癌抑制遺伝子の変化等が抗癌剤治療の非奏功をもたらすことを開示する引例)を組み合わせて、103条の拒絶理由が通知された。出願人はPTEN発現とErbB2治療効果とを相互に関連させる工程に補正し、この関連性は非自明であることを主張した。上記対応により、103条の拒絶理由は解消された。

米国で自明性の拒絶理由が通知された事例83USでは、cMYC遺伝子が増幅した乳癌患者にHER2情報伝達を妨げる化合物を投与する発明のクレームに対して、HER2が増幅し、トラスツズマブ治療を受けている患者の中にはcMYC増幅乳癌を有することを記載した引例に基づき、103条の拒絶理由が通知された。また化学療法をトラスツズマブとの組合せに限定したクレームに対して、2つの引例 (HER2増幅乳癌に対し化学療法単独よりトラスツズマブ併用が有効であることを開示する引例、及びcMYCとHER2共増幅の乳癌スクリーニングと共増幅の癌が単独よりも悪性であることを開示する引例)とを組み合わせて103条の拒絶理由が通知された。

(3) サイトカイン、代謝薬物、血中成分の量

サイトカインをバイオマーカーとした事例76EPでは、WNT5AやMPIF-1等のサイトカインの発現レベルにより抗IL-13治療応答性をモニターする方法のクレームに対して、IL-13中和抗体の投与による喘息等の抑制とエオタキシン、KC等の関連サイトカインの遺伝子発現の減少との関連性を開示する引例と対比した上

で、抗IL-13抗体治療の下流効果の観察を採用するコンセプトが初めてであると認定し、更に出願時にはWNT5Aがバイオマーカーとして機能するとのデータは開示されていないが、そうしたデータが出願日後の文献で開示されていると審査官が自ら認定して、クレームされた発明は進歩性を有するとの見解が拒絶理由通知中で示された。また事例76USでは、同様のクレームに対して、103条の拒絶理由は通知されなかった。

代謝薬物をバイオマーカーとした事例117USでは、個体から得たサンプル中の、少なくとも一つの長鎖MTXPG(メトトレキサート(MTX)の体内代謝物)のレベルを計算し、事前に決定してあった閾値以下のレベルのときは、化学療法(剤)の用量を増やすことによる、個体の化学療法における臨床反応性を最適化する方法のクレームに対して、関節リウマチ患者体内のMTXPGレベルが、投与したMTXの治療効果の指標となることを開示する引例等を根拠として、103条の拒絶理由が通知された。その後、審査官の補正の示唆に従った、検出する代謝物をMTXPG3に、病態を自己免疫疾患、サンプルを赤血球に特定するクレーム補正により、許可された。

血中成分の量をバイオマーカーとした事例96USでは、一定の期間、血小板成分濃度(MPC⁹⁾)を決定し、抗血小板療法¹⁰⁾の治療の効果を予測、又は進展をモニタリングする方法のクレームに対して、2つの引例(血小板の活性化、MPCの計測、血栓症患者のリスク評価を開示する引例、及び血小板が血栓症等の診断に重要な役割を演じることを開示する引例)との組み合わせに基づいて、103条の拒絶理由が通知された。出願人は、2つの引例には治療の奏功性のモニターの教示はなく引例を結びつける動機付けはないと反論した。上記の対応により103条の拒絶理由は解消した。また、MPCの

数値限定の始点と範囲を特定する従属クレームについても、数値の根拠が希薄で特許性が認められないと判断されたが、出願人は、引例には治療効果を決定するための数値は開示されていないと反論し、103条の拒絶理由は解消された。事例96EPでは、事例96USと同様の構成のクレームに対して、血小板療法を受けた急性冠動脈症候群患者のMPCの測定を開示する引例等に基づいて、56条の拒絶理由が通知された。クレーム中のバイオマーカーをMPCとBNP(B-type natriuretic peptide)との組合せにする補正をしたが、同一の組合せを開示した引例が審査官により追加され、56条の拒絶理由は解消されなかった。

4. 2 薬剤の広狭論点

出願人がコンパニオン診断の発明のクレームに薬剤を記載する際、出願当初から実施例に即した薬剤に特定する場合と、可能な限り広い権利範囲となる特許の取得を意図して、上位概念の薬剤で特定する場合があります。今回調査した範囲では前者は少数派であった。

前者の場合(事例115JP, US, EP; 事例EX27JP)、いずれも薬剤の特定に関連する拒絶理由は通知されていなかった。

後者の場合では、上位概念で特定された文言は、審査前に該当クレームが削除又は特定の薬剤に限定された場合を除き、高い頻度で記載要件の拒絶理由が通知されていた。それらは、薬剤を具体的に限定し拒絶理由が解消した事例(事例88US; 事例110US; 事例114EP; 事例116US, EP; 事例117US)と上位概念のまま許可された又は拒絶理由が解消した事例に分けられた。

上位概念のまま許可された又は拒絶理由が解消した事例には、拒絶理由が通知されなかった事例(事例96US; 事例99US; 事例EX1JP, EP)と薬剤に係る文言は補正せずに意見書等

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

により拒絶理由が解消した事例（事例98EP；事例EX12JP）が認められた。その他、抗体のみの実施例に対して、クレームに抗体以外の特定の核酸や低分子化合物等を併記し、許可された事例（事例92EP）も認められた。

事例96USでは、3種の抗血小板薬の実施例に対して、抗血小板療法という当初の文言に対して拒絶理由が通知されることなく許可された。対照的に事例96EPでは、実施例には具体的な薬剤が3種記載されているが、明細書本文に具体的な薬剤が列挙されていなかったため、84条の拒絶理由が通知された。出願人は、抗血小板療法が文献データベースMEDLINEでは頻出の用語であることを主張したが、拒絶理由が維持された。

事例99USでは、ラパチニブのみが実施例で開示されていたが、二重EGFR/ErbB2阻害剤という当初の文言に対して拒絶理由が通知されることなく許可された。

事例EX1JP, EPでは、イリノテカンのみが実施例で開示されていたが、UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝されるカンプトテシン類似化合物、カンプトテシン誘導体という当初の文言は拒絶理由が通知されることなく許可された。対照的に、事例EX1US-1, US-2及びUS-3では、112条(1)の記載要件の拒絶理由が通知された。

事例98EPでは、プラバスタチンのみが実施例で開示されていたが、スタチン療法という当初の文言に対して83条(実施可能要件)の拒絶理由が通知された。出願人はスタチンの性質の共通性を主張し、当該拒絶理由を解消した。

事例EX12JPでは、シスプラチンのみが開示されていたが、白金ベースの化学療法という当初の文言に対して薬剤の広狭という観点での拒絶理由は通知されなかった。事例92EPでは、1種類の抗体のみが実施例で開示されていたが、IGFR阻害剤という当初の文言に対して

83条の拒絶理由が通知された。出願人は、クレーム中の薬剤を、可変領域配列で特定された抗体、構造式が特定された低分子化合物、塩基配列が特定されたアンチセンスオリゴヌクレオチドの計8種類の具体的な物質に限定した。上記対応により許可された。一方、事例92USでは、出願人は、限定要求に対して、治療法のグループを選択し、選択要求に対して、薬剤の種類として可変領域配列で特定された抗体、腫瘍の種類として神経芽細胞腫を選択した。最終的に選択された狭い範囲で許可された。

4. 3 バイオマーカーの広狭論点

実施例で効果が確認された範囲よりも広い範囲のバイオマーカーをクレームの構成要素としている事例として、タンパク質のリン酸化部位（事例86US-2）、遺伝子発現（事例87EP）及びSNP（事例88JP, US, EP；事例115US, EP）をバイオマーカーとして使用している事例が確認された。

事例86US-2では、実施例において、IGFRの発現が陰性でかつS6のリン酸化が陽性の乳癌患者でHER2の過剰発現が認められ、ハーセプチンに対する応答性が増加したことが記載されていたが、S6のリン酸化部位が特定されていないクレームに対して、S6の235位のセリン以外に多数存在するリン酸化部位を利用して、ハーセプチン治療における被験動物の応答性を予見することは過度な負担を要すると判断され、112条(1)の実施可能要件の拒絶理由が通知された。これに対し出願人は、S6のリン酸化部位を235位のセリンに限定する補正を行い、当該拒絶理由は解消された。

事例87EPでは、バイオマーカーに該当するIFN誘導遺伝子として、IFN γ によって誘導される遺伝子のみが実施例で開示されていたが、上位概念であるIFN誘導遺伝子及びその翻訳産物を構成要素とするクレームに対して、83条

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

及び84条の拒絶理由が通知された。これに対し出願人は、IFN誘導遺伝子をIFN γ 誘導遺伝子に補正したが、明細書に開示されたIFN γ 誘導遺伝子の中には、差次的発現 (differentially expressed) を示さないものが相当数含まれることが指摘され、再度、83条及び84条の拒絶理由が通知された。

事例88JP, US, EPでは、実施例において、シンバスタチン又はアトルバスタチンに対する応答 (総コレステロール値の低下, LDLレベルの減少を指標) とSNPの組合せ (ハプロタイプ) の関連について検討され、特定の2種類のSNPの組合せと4種類のSNPの組合せでスタチン応答性を推定できたことが記載されていた。

事例88JPでは、「スタチン応答を示す少なくとも1つの一塩基多型 (SNP) を同定する工程」を構成要素として含むクレームについては、特定のSNPを統計学的に発見したのみであるとして明細書に記載した範囲を超えていると判断され、36条6項1号の拒絶理由が通知された。さらに、「スタチン応答を示す少なくとも1つの一塩基多型 (SNP)」とはどのような多型であるか不明であると判断され、36条6項2号の拒絶理由が通知された。

事例88USでは、明細書には単独のSNPとスタチン応答性との関連について示されていないとして、4種類のSNPの組合せを同定するステップを構成要素に含まないクレームに対して、112条(1)の実施可能要件の拒絶理由が通知された。

一方、事例88EPでは、4種類のSNPの組合せを同定するステップを構成要素に含むクレーム及び各SNPを単独で同定するステップを構成要素に含むクレームに対しては、83条の拒絶理由は通知されなかった。

事例115USでは、明細書中にVKOR遺伝子の3つのSNP (G2851C, T3294C, G4769A) についての試験しか記載されていなかったこと

から、上記以外のSNPを含むクレームに対して、VKOR遺伝子における他のSNPを検出することによりワルファリンに対する感受性の上昇を予測するためには過度の実験を要すると判断され、112条(1)の実施可能要件の拒絶理由が通知された。これに対し出願人は、SNPをG2851Cに限定する補正を従属クレームに対して行った。その結果、従属クレームに対する拒絶理由は解消されたが、SNPの種類を特定していないクレームに対しては112条(1)の実施可能要件及び記載要件の拒絶理由が通知された。

一方、事例115EPでは、VKOR遺伝子の3つのSNPで行った実施例の結果から、VKOR遺伝子の任意のSNPを検出することによりワルファリンに対する感受性の上昇を予測するクレームに対して、83条及び84条の拒絶理由が通知されることはなかった。

4. 4 試料の広狭論点

クレームで特定された試料の範囲が実施例において用いられた試料よりも広い範囲である事例が複数確認された (事例76US, EP; 事例83US, EP; 事例85US, EP; 事例87EP; 事例92US, EP; 事例94US-1, US-2; 事例103US; 事例110US, EP; 事例114US, EP; 事例115JP, US, EP; 事例116US, EP; 事例117US; 事例EX1JP, US, EP; 事例EX27JP)。

審査経過において記載要件の拒絶理由を通知されなかった事例については、①投与する薬物の代謝酵素又は輸送酵素の一塩基多型 (SNP) をバイオマーカーとする事例 (事例85US, EP; 事例115US, EP; 事例116US, EP; 事例EX1JP, US, EP), ②薬剤に対する副作用に関連する遺伝子型をバイオマーカーとする事例 (事例EX27JP), ③検出に用いる試料を特定していない事例 (例えば、薬剤応答性の癌の検出を行うに際して単に試料と記載していた事例等) (事例76EP; 事例83US, EP; 事例103US;

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

事例110EP；事例114US)に分類された。また③の事例のうち他国の審査では記載要件の拒絶理由が通知された事例(事例76US；事例110US；事例114EP)が確認された。

記載要件及びその他の拒絶理由が通知された事例について、拒絶理由に対する対応としては、試料の範囲を実施例レベルにまで限定して拒絶理由が解消された事例(事例103US；事例110US；事例117US)が確認された一方で、意見書での反論のみで対応した事例(事例76US；事例87EP；事例114US, EP)で拒絶理由が解消された事例は確認されなかった。また、ある国では記載要件違反と判断されながらも同一のクレーム構成に対して他の国では記載要件違反とされないなど判断にばらつきが認められた(事例92US, EP；事例114US, EP)。

事例76USでは、健常人由来の末梢血(細胞)を実施例で使用しているため、実際に治療する患者由来の組織検体を用いた発明は予測できないとして実施可能要件の拒絶理由が通知されていた。

外来ケアセンターが任意に選んだ患者が被験者である事例115USでは、引例中の記載を引用し、SNP(G2851C)とワルファリンに対する感受性との関連性を調べるために異なる人種の被験者を対象に膨大な実験をする必要があると判断されたが、事例115JP, EPでは人種間の相違は問題とされなかった。

また、マウス癌細胞株移植モデルとヒト癌細胞株が記載されている事例103USでは、哺乳類以外も含む生体由来の試料が記載されたクレームに対し、実施可能要件の拒絶理由が通知されたが、哺乳類由来の試料と補正することによって、当該拒絶理由は解消された。一方、事例94US-1, US-2では、使用された試料がヒト癌細胞株を用いたin vitroの実験であったが、患者由来の癌細胞試料をクレームする発明に対して同様の拒絶理由は通知されなかった。

4. 5 疾患の広狭論点

実施例記載の疾患より上位概念の疾患をクレームに記載した事例(例えば、実施例において乳癌でのバイオマーカーの発現が実証されていた場合に、乳癌の上位概念である癌におけるバイオマーカーの発現を検出する態様を含む方法をクレームする事例)に対して、記載要件を満たさないと判断された複数の事例が認められた(事例86US-1, US-2；事例87EP；事例92US；事例94US-1, US-2；事例96EP；事例99US；事例102US-1；事例108US；事例109US, EP；事例114US, EP；事例117US)。これらの対応外国出願では同様の拒絶理由が通知されなかった事例(事例92EP；事例96US；事例108EP)も認められた。拒絶理由が通知された事例の中には、特定の癌種に限定することにより拒絶理由が解消した事例(事例86US-2；事例92US；事例102US-1)、ErbB2発現癌は乳癌に限定されないとの反論のみで解消した事例(事例114US)が認められた。なお、事例92USでは、癌種を特定の癌に限定する補正の際に、科学文献を引用して骨肉腫を含めることの妥当性を説明することにより実施例に記載のない疾患(骨肉腫)までをも含むクレームが許可された。

実施例よりも上位概念の疾患を構成要素とするクレームであっても、拒絶理由が通知されない事例の中には、対象疾患がそのメカニズムや投与する薬剤によって特定されたクレームを有する事例(事例76EP；事例85US, EP；事例88JP, US, EP；事例96US, EP；事例98US, EP；事例102US-1, US-2；事例103US；事例115JP, US, EP；事例116US, EP；事例EX12JP；事例EX27JP)が認められた。例えば、事例96EPでは、血小板が関連する疾患という表現に対し、疾患全てに適用できるわけではないとして、83条の拒絶理由が通知されたが、対応する事例96USでは、同じ表現に対して112条

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

(1) の拒絶理由は通知されていなかった。例えばスタチン治療のように、投与する薬剤による副作用の特定はあるが、疾患名自体を構成要素として含まないクレームに対して、対象疾患の広狭を根拠とする拒絶理由が通知されない事例が複数認められた（事例76EP；事例85US, EP；事例88JP, US, EP；事例98US, EP；事例103US；事例115JP, US, EP；事例116US, EP；事例EX12JP；事例EX27JP）。

5. 考 察

5. 1 進歩性論点

特定のSNPと薬剤応答性との関係性を見出した知見に基づくコンパニオン診断発明に対しては、現時点で特定の薬剤の代謝に関わる酵素が知られ、当該酵素のSNPの大多数がデータベースにおいて公知となっているものの、その全てのSNPと機能との関連、特に特定の薬剤に対する特定の応答性との関連が知られているわけではない。今回の調査事例の中でも、特定のSNPが特定の薬剤に対する耐性と関連することが公知であった場合であっても、同一のSNPが同一の薬剤に対する感受性と関連することを相当程度に実証し、かつ当該特定のSNPを当該薬剤に対する感受性を示すバイオマーカーとして使用する発明をクレームした場合には、進歩性が認められることがあった。一方で、同様の場合に、相当程度の実証がなされていないと認定され易い、包括的な範囲のSNPをバイオマーカーとして使用する発明のクレームに対しては、進歩性の拒絶理由が解消しない事例も認められた（事例115US, EP）。こうした現行の実務に照らせば、バイオマーカーとして将来実施する可能性のあるSNPをクレーム範囲から漏らすことのないように、実施例において実際に効果をもたらすSNPを慎重に評価する必要があると考えられる。また、特定のSNPと特定の薬剤に対する応

答が公知であった事例（事例EX1JP）では、他のSNPとの組合せによる顕著な効果の主張のほか、引例中の阻害要因についての主張の有効性が確認されたが、複数のSNPの組合せが実施品等をカバーするよう留意すべきである。

抗癌剤のコンパニオン診断の特許出願の審査において、培養細胞株や実験動物を用いて正常細胞と比較して癌において異常が検出される癌遺伝子（産物）の発現量やリン酸化と病態の分子メカニズムとの関連を示す公知文献が引例とされる事例が多く認められたが、検出するバイオマーカーを限定する（事例92US；事例99US；事例108JP；事例114EP）ほか、クレームされた発明が臨床応答との正の相関を示しているのに対して、引例では負の臨床応答が示されているとして阻害要因を主張する（事例99US）ことにより拒絶理由が解消された事例が確認された。引例の記載を否定するのに十分な証拠を示すデータが明細書で開示されていれば、特定のバイオマーカーに限定した上での阻害要因の主張も有効であると考えられる。

また、進歩性を判断する際に、課題解決アプローチを採用する欧州の審査では、対象クレームが進歩性を有すると判断する場合であっても、最も近似する引例の認定とともに解決すべき課題を説示し、クレームされた発明が当該課題を解決すべきものであるか否か判断する過程が、拒絶理由通知中で述べられることも多く、こうした個別の判断は出願人や第三者による対応に際して利用に資すると考えられる。

一方、クレームの各構成要素がクレームされた機能を発揮できるか否かの判断の際に、当該要素が課題を解決することができるか否かという基準を適用する結果、他国の審査で実施可能要件に基づいて判断する要素を、欧州では進歩性要件で判断していると思われる事例が複数認められた。本論説中でも採り上げた事例76EPの他にも、例えば複数のバイオマーカーをクレ

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

ームした事例108JPの審査においては、BubR1, CDK, CDK1をバイオマーカーとするクレームに対して36条4項1号や36条6項1号の拒絶理由が通知されているが、事例108EPの審査では引例や実施例に照らして信頼性のあるデータが開示されていないとして、56条の拒絶理由が通知されていた。また、事例83EPではHTPAPのフォスファチジン酸フォスファターゼ活性阻害性化合物のクレーム要素に対して、化合物の詳細な情報を与えていない当該要素によって技術的課題が解決できるかどうか不明であるとして、56条の拒絶理由が通知されていた。薬理データ等が明細書中に認められないため、実施可能要件を満たさないと判断される場合に、薬理試験結果を後で提出しても、拒絶理由は解消しないとする日本の判断手法¹¹⁾と異なり、こうした進歩性の観点で拒絶理由と判断する手法に基づく審査実務の下では、事例76EPでも認められたように、出願日後の文献を提出してクレームされた構成要素が進歩性を有することを主張することによって、拒絶理由が解消される可能性は十分あろう。

5. 2 薬剤の広狭論点

今回調査した範囲では、薬剤について上位概念で特定されたクレームに対して、実施可能要件、記載要件及び／又は明確性要件の拒絶理由が通知された事例が多数認められた。

それらの事例のうち、該当クレームを削除又は特定の薬剤に限定することで、拒絶理由が解消した事例が多く、上位概念で特定されたクレームにより許可された事例は一部だった。この傾向は三極に共通していた。

薬剤について上位概念で特定されたクレームの権利化は三極とも容易でないことが想定される。実施例に比べて広い権利を取得することは出願人の立場からは望ましいが、漠然とした文言を安易にクレーム中で用いるのは得策ではな

い。当初から明細書に具体的な薬剤を列挙すると共に、後出5.4で述べるような機能的表現を用いることも重要であると考えられる。

5. 3 バイオマーカーの広狭論点

許可可能なバイオマーカーの範囲は実施例で効果が検証されたリン酸化残基やSNPに限定される傾向が強いことが見受けられた（事例86US-2；事例87EP；事例88JP, US；事例115US）。このため、バイオマーカーの効果を検証する実施例を記載するに際し、将来の実施形態を漏らすことがないように注意し、クレームの範囲を十分に担保し得る記載となるよう心がける必要がある。

5. 4 試料・疾患の広狭論点

試料の広狭の観点からは、遺伝性すなわち生殖細胞変異の検出によって診断が可能なバイオマーカーの発明では、検出に用いられる試料の範囲が広い場合でも記載要件を満たすとの判断は妥当と思われる。その一方で、癌等のように特定の組織でのみ検出されるような変異をバイオマーカーとして検出する発明をクレームする場合には、特定の組織に限定されたクレームが妥当であると思われる。

疾患の広狭の観点からも、血小板が関連する疾患という表現に対する判断が異なる国がある等ばらつきが認められた。一方で、スタチン治療のようにある程度その適応範囲が技術常識化している疾患を機能的に表現する疾患のほか、ErbB2過剰発現癌のように標的となる疾患について処置すべき対象を機能的に表すことによって記載要件を満たすと判断された事例も複数認められた。こうした機能的表現によって対象とする疾患のみならず、薬剤の範囲もある程度の拡がりを持つ文言となることから、当該機能的表現をサポートする明細書の記載には十分注意を払う必要があると考えられた。

5. 5 その他

本検討の対象とされた事例について出願人を別表に示したが、製薬会社の他に多種多様な営利又は非営利の組織等がコンパニオン診断の特許出願を行っているとともに、出願後にも出願人の名義変更等の権利の変動があることも確認された（事例99US；事例EX1JP, US, EP等）。コンパニオン診断の発明は、臨床に近い場所で行われる大学や臨床研究機関等の産業セクターによってなされることが反映された結果だと考えられるが、コンパニオン診断の事業を実施する企業はこうした産業セクターとの共同作業も積極的に行う必要があることが示唆された。

6. おわりに

今後コンパニオン診断に関する出願は増加すると考えられるが、三極特許庁が公表している事例集や三極比較研究には、コンパニオン診断の発明に焦点を当てた事例は含まれていない。当委員会では、コンパニオン診断を初めとする新しい技術に関する出願の審査実務及び審判決における判断に対する調査及び報告を今後も継続して提供したいと考えている。

注 記

- 1) 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 (Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 89-95)
- 2) 知財管理 (2010) vol.60(7) pp.1113-1128；同(8) pp.1301-1315
- 3) PharmacodiagnosticやTheranosticと呼ばれることもあり、「薬剤治療候補の開発及び使用についてより良い意思決定を可能とする生物的及び／又は臨床的情報を提供する特定の状況で用いられるバイオマーカー (a biomarker(s) used in a specific context that provides biological and/or clinical information that enables better decision making about the development and

use of a potential drug therapy)」(Austin, MJF. Companion Diagnostics: Reality Check. Cambridge Healthtech Institute (CHI) Next Generation Dx Summit. Pre- Conference Symposium, August 9th, 2009. Washington D.C., USA.) との考え方が広く受け容れられている。

- 4) 「1. UGT1A1酵素によってそれ自体又は中間代謝物が代謝されるカンプトテシン類似化合物の投与による白血球減少及び／又は下痢の発現リスクを予測する方法であって、UGT1A1酵素をコードする遺伝子のプロモータ領域におけるTA反復配列数が7であるヒト個体において、少なくとも、UGT1A1酵素をコードする遺伝子の686位の塩基がシトシンであるか又はアデニンであるかを解析するステップを含む方法。」
- 5) 「1. A method for estimating the risk of expression of adverse drug reaction caused by the administration of a compound which is either metabolized per se by UGT1A1 enzyme or whose metabolic intermediate is metabolized by the enzyme, comprising the step of: analyzing the number of TA repeats in the promoter region of a gene encoding UGT1A1 enzyme; analyzing the base at nucleotide position 686 of a gene encoding UGT1A1 enzyme; and estimating the risk of expression of adverse drug reaction caused by the administration of said compound based at least on the number of TA repeats and the base at nucleotide position 686.」(下線分は強調)
- 6) 「1. A method for identifying a subject having a predisposition to leucopenia and/or diarrhea caused by the administration of a camptothecin analogue compound which is either metabolized per se by UGT1A1 enzyme or whose metabolic intermediate is metabolized by the UGT1A1 enzyme, comprising the step(s) of: obtaining a sequence of a gene encoding the UGT1A1 enzyme in the subject, analyzing the number of TA repeats in the promoter region of the gene encoding the UGT1A1 enzyme; analyzing the base at nucleotide position 686 of the gene encoding the UGT1A1 enzyme; and identifying the subject as having the predisposition to leucopenia and/or diarrhea when the number

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

of TA repeats is 7 and the base at nucleotide position 686 is adenine.」(下線分は強調)

- 7) 「1. An in vitro method for estimating the risk of expression of adverse drug reaction caused by the administration of a compound which is either metabolized per se by UGT1A1 enzyme or whose metabolic intermediate is metabolized by the enzyme, which comprises a step of (a) analyzing the number of TA repeats in the promoter region of a gene encoding UGT1A1 enzyme; and (b) analyzing the base at nucleotide position 686 of a gene encoding UGT1A1 enzyme.
14. A compound as defined in any one of claims 1 or 10 to 13 for the treatment of a patient in need thereof, wherein said patient has been

determined to carry a polymorphism of the UGT1A1 gene in accordance with the method of any one of claims 1 to 13.]

- 8) ある塩基の変化が人口中1%以上の頻度で存在しているものは遺伝子多型と定義されているが、SNPは、一つの塩基が他の塩基に置き換わっているものであり、遺伝子多型の中で最も高頻度に存在する(実験医学(2009) vol.27, No.12, p.87)
- 9) 血小板一定容積の内容成分の存在密度(Lab. Clin. Pract. 19 (1) 4-7 (2001))
- 10) 抗血小板療法は動脈硬化巣での血栓形成防止を目的とした療法(<http://www.bayaspirin.jp/antiplatelet/treatment/index.html>)
- 11) 特許・実用新案審査基準 第Ⅶ部 第3章 医薬発明 1.2.1 実施可能要件

別表 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	出願人	分類
76	<u>US2007-077585 (US)</u> , <u>EP1943359A (EP)</u>	CENTOCOR INC	P
83	特表 2008-524230 (JP), <u>US2006-127935 (US)</u> , <u>EP1825003A (EP)</u>	NSABP FOUNDATION INC	NPO
85	特表 2008-514731 (JP), <u>US2009-298880 (US)</u> , <u>EP1799865A (EP)</u>	VANDA PHARMACEUTICALS INC	P
86	<u>US2003-190689 (US-1)</u> , <u>US2004-248151 (US-2)</u>	CELL SIGNALING TECHNOLOGY INC	RT
87	<u>US2010-221186 (US)</u> , <u>EP1910825A (EP)</u>	NOVARTIS AG	P
88	特表 2005-508612 (JP), <u>US2003-215819 (US)</u> , <u>EP1572878A (EP)</u>	DNAPRINT GENOMICS INC	D
92	特表 2008-521907 (JP), <u>US7811562 (US)</u> , <u>EP1828249A (EP)</u>	SCHERING CORP	P
94	<u>US2007-270505 (US-1)</u> , <u>US2008-113874 (US-2)</u>	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO	U
96	<u>US7723064 (US)</u> , <u>EP1814563A (EP)</u>	BAYER HEALTHCARE LLC	P
98	<u>US2008-269188 (US)</u> , <u>EP1784504A (EP)</u>	INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE & NOVARTIS AG	NPO, P
99	<u>US7794960 (US)</u>	SMITHLINE BEECHAM CORPORATION	P
102	<u>US2004-132097 (US-1)</u> , <u>US7771958 (US-2)</u>	ABGENIX INC & IMMUNEX CORP	P, P
103	<u>US2005-255509 (US)</u>	KINEMED INC	R&D
108	特表 2007-503809 (JP), <u>US2005-136177 (US)</u> , <u>EP1664076A (EP)</u>	UNIV TEXAS & SYSMEX CORP	U, P
109	特表 2007-514442 (JP), <u>US2007-166717 (US)</u> , <u>EP1709193B (EP)</u>	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA	U
110	特表 2007-517058 (JP), <u>US7700280 (US)</u> , <u>EP170425A (EP)</u>	THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION	NPO
114	<u>US2005-287543 (US)</u> , <u>EP1756137A (EP)</u>	BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM	U
115	特表 2007-506433 (JP), <u>US7687233 (US)</u> , <u>EP1670947A (EP)</u>	UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL H	U
116	<u>US7449292 (US)</u> , <u>EP1670954A (EP)</u>	UNIVERSITY OF CINCINNATI	U
117	<u>US7582282 (US)</u> , <u>EP1668337A (EP)</u>	PROMETHEUS LABORATORIES, INC	D
EX1	特許 4447835 (JP), <u>US2004-058363 (US-1)</u> , <u>US2007-082357 (US-2)</u> , <u>US2009-263818 (US-3)</u> , <u>EP1352970B (EP)</u>	NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH INSTITUTE	NPO
EX12	特表 2002-526760 (JP), <u>US6962779 (US)</u> , <u>EP1117833A (EP)</u>	RESPONSE GENETICS INC	D
EX27	特許 4102301 (JP), <u>US2005-266483 (US)</u> , <u>EP1107798A (EP)</u>	GLAXO GROUP LTD	P

注：下線で示したのは論説中に言及のある出願

分類は産業セクター（P：製薬、NPO：非営利機関、RT：リサーチツール、D：診断、U：大学、R&D：研究開発会社）を示す。

(原稿受領日 2011年2月14日)