

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2)(完)

——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、7月号掲載)

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、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]

米国では、診断方法の発明は特許付与の対象から除外されないのに対して、日本では、「人間を手術、治療又は診断する方法にかかる発明」は、産業上利用できる発明(29条1項柱書)ではないとされ¹¹⁾、欧州においても同様の規定

* 2009年度 The Second Subcommittee,
Biotechnology Committee

(EPC53条(c))が存在する¹²⁾。本論点は日欧における固有の論点であり、こうした日欧の審査実務に適合させたクレームドラフティングをせずに審査に係属した外国(特に、米国)出願人による日本及び欧州への出願に対して拒絶理由が通知される事例が数多く見出された(日本では47通、欧州では21通の拒絶理由通知がそれぞれ確認されたが、事例数が多いため全事例の表示を省略した)。

日本において通知された拒絶理由をみると、いわゆる「医療行為」に該当するから産業上利用できる発明とは認められないと総括的な表現であらわされた根拠を挙げて判断されている事例が散見された(事例148JP;事例318JP等)一方で、「患者から試料を得る工程が含まれる」(事例038JP)、「診断は医師の判断を含みうる」(事例035JP)、「『診断』とは、医師が患者を診察して病状を判断することであり、いわゆる『医療行為』に該当する」(事例065JP)といったクレームの構成から「試料を得る工程が含まれる」または「医師の判断を含みうる」ため、29条1項柱書の規定に基づく拒絶理由に該当すると具体的な根拠を挙げて判断された事例が複数認められた。

拒絶理由を解消する措置としては補正が有効であり、医師の判断を含みうるとの拒絶理由に対しては「消化器癌の存在をアッセイするための方法」(事例142JP)、「癌の存在を測定またはアッセイするための方法」(事例146JP)、「肺癌の存在を検出するための方法」(事例148JP)等の補正により補正後の拒絶理由通知で29条1項柱書に基づく拒絶理由が通知されない事例、又は、「受精能の状態を判定するための方法」(事例320JP)等の補正により特許査定に至った事例が確認された(下線部は強調)。また、試料を得る工程が含まれるとの拒絶理由に対しては、インビトロで行われる工程に補正することにより当該拒絶理由は解消されるとの

補正の示唆を受けて、工程として患者のゲノムのサンプルを単離との文言が含まれていても、検出するインビトロの方法のように前提部に「インビトロの」との文言を追加する補正により補正後の拒絶理由通知で29条1項柱書に基づく拒絶理由が通知されない事例(事例259JP)が確認された(下線部は強調)が、補正の示唆としては前記の他、「患者から得られた試料(について)等を用い」れば(事例038JP)、「インビトロの条件下で実施する限定を行い、ヒトの生体組織を提供する工程を含まないことを明確に」すれば(事例331JP)、当該拒絶理由は解消されると述べられていた。

補正クレーム「感受性の診断または決定を補助する方法」に対して29条1項柱書及び36条6項2号に基づく拒絶理由に該当しないとの示唆がされた事例(事例331JP)が認められる一方、「前立腺癌の診断を支援する方法」とはいかなる構成を意図するものであるか不明であると36条6項2号違反と判断された事例(事例289JP-1)が認められた(下線部は強調)。

また、興味深い経緯を辿った一事例(事例392JP)を下記に紹介する。「患者から得られた細胞、組織または体液の試料中の婦人科癌または精巣癌の存在を検出するための方法であって:

(a) 患者の細胞、組織または体液の試料中の、(略)mRNAのレベルを測定すること;

(b) 前記の測定したレベルを、正常なヒトの対照から得た細胞、組織または体液中の試料中のレベルと比較すること;

を含み、(略)測定レベルの変化が婦人科癌または精巣癌の存在に関連している、検出方法。」というクレームに対して「形式上“試料中の…検出…方法”と記載されてはいても、請求項1は「(試料中の)婦人科癌または精巣癌の存在を検出…方法」と記載されており、癌という疾病の存在の検出方法に他ならない。これは、

“実質的に” 婦人科癌または精巣癌の診断方法であると認める。」として29条1項柱書のみに基づく拒絶査定が送達された。これに対して出願人は、補正をせずに請求した拒絶査定不服審判の請求の理由補充書において既に当該出願人に付与された同一形式のクレームを有する特許の特許公報三報を証拠方法として示し、前記「特許は何れも異なる3人の審査官により許可されたのであり、原審審査官の審査基準は特許庁の基準から逸脱していると考えるのが妥当であり、試料中の癌の存在を検出する方法は医療行為発明に該当しない」と主張したところ、係属した審判においては29条1項柱書に基づく拒絶理由は通知されず、29条2項等に基づく拒絶理由が通知された。最終的に出願人は当該拒絶理由通知に応答せずに拒絶審決が確定した。

欧州では、クレームにおいて診断方法と特定される発明に対して、生体を処置するステップが含まれる（事例038EP）、ヒトの体の外科的ステップによる処置が含まれる（事例290EP）等としてEPC53条(c)に基づく拒絶理由が、あるいは、ヒト又は動物の生体を診断する方法である（事例148EP）、外科的処置方法・診断治療方法は産業応用が疑わしい（事例065EP）等として（EPC52条(4)）との拒絶理由が通知された事例が認められた。日本と同様、拒絶理由を解消する措置としては補正が有効であり、「A method for diagnosing」との拒絶対象クレームに対して「An in vitro method for diagnosing」のように「in vitro」という構成要件を追加する補正により許可判断が示された事例（事例083EP；事例259EP；事例396EP）が確認された。

欧州においては、診断方法をクレームする出願の特許要件に関する法律問題が拡大審判に付託され（G 1/04, OJ 5/2006, 334）、当該拡大審判の審決では特定の四つのステップを全て含む診断方法のみが特許対象から除外されるとの規

範が定立され、当該規範は審査ガイドラインにも記載されている¹³⁾。当該ガイドラインには、ヒト又は動物の体から除去された生体の組織又は液体、若しくは、それらに施される診断方法は、同一の体に戻されるのでなければ特許対象から除外されるものではない旨が記載されているが、今回調査した事例でも「in vitro」という構成要件を追加する補正により許可判断がされている事例が複数認められた。一方、当該拡大審判が係属している期間に拒絶理由通知を受けた出願人が、当該審判の審決がなされるまで審査の中止を意見書において請求した結果、審決前にはEPC52条(4)に基づき特許付与対象ではないと判断されたクレームが、当該審決で示された規範に照らして特許可能と判断された事例（事例320EP）も確認された。

なお、本論点については詳細事例2及び3においても記載されている。

5. 2 構成要件不足論点 [②]

クレームを構成する必須要素の欠落との判断に起因すると分類される拒絶理由通知は、三極全体で36通が認められた。このうち、検出するバイオマーカーの変化が増加なのか減少なのかいずれかに特定すべきであると判断された拒絶理由通知は12通で、その内訳は日本が1通（事例027JP）、欧州が4通（事例140EP（詳細事例2）；事例141EP；事例318EP）、米国が7通（事例038US-1；事例096US；事例140US-1, US-2（詳細事例2）；事例141US；事例142US）であったが、欧米で拒絶理由が通知された事例の殆どは日本では異なる理由で拒絶査定（審決）となっており、欧米での拒絶理由が日本においても同様に判断されるか否かは今回の調査からは判断できなかった。欧米での拒絶理由に対しては、増加または減少を特定する補正が拒絶理由の解消のためには有効な措置であった。

上記以外の拒絶理由では、肺癌を画像化する

機能プロセスステップが必要である（事例148US-1）、判断方法や決定方法等の必須段階を省略しているのが不完全である（事例164US-1）、クレーム用語の差異が量的な差異なのか遺伝子等の構造の差異なのか不明確（事例070JP）等の拒絶理由に該当するとの判断（他には事例125US（詳細事例1）等）がなされていた。

なお、本論点については詳細事例1、2及び3においても記載されている。

5.3 機能的文言論点 [③]

バイオテクノロジー発明のクレーム中の構成要件はしばしば構造により特定されるのではなく機能により特定されることが許容される場合がある。しかし、過度な機能的文言による特定では範囲が不明確であるとして拒絶理由が通知される例も少なくない。ある特定の配列を有する分子の機能的変異体や断片といったクレームは（構造が特定されておらず）不明確であるとして、実施可能要件等の記載要件と併せて拒絶理由に該当すると判断される例が見出された（事例023JP, US；事例087EP；事例375JP）が、遺伝子関連発明でみられる論点と類似の論点といえよう。

今回検討したバイオマーカー出願の事例では、例えば、Cancer Specific Genesの略号であるCSGを用いた癌の診断という自己定義的なクレームに対して、得られるべき結果でクレームを定義している（事例146EP）場合のようにバイオマーカーの構造の特定を求められる複数の事例が認められた（事例140US-1, US-2；事例083EP）。また、結節性硬化症複合体関連疾患というクレーム中の用語がどのような障害を意図しているのか不明である（事例331JP）と判断された日本の事例の対応欧州出願（事例331EP）では、バイオマーカーと結節性硬化症複合体との関連性が実証されていないとして

EPC56条及び84条を重畳適用している事例も認められた。

その一方で、SHOX遺伝子欠陥を有することが疑われるヒト患者から単離された生物学的試料中の遺伝子欠陥を決定する方法というクレームに対して、何がわかるのか当業者に不明であるとされた日本の事例（事例407JP）の対応米国出願及び欧州出願では同タイプのクレームに対して許可判断がなされており（事例407US；事例407EP）、日本では拒絶されるクレーム文言でも欧米では場合によって許可判断がなされることが確認された¹⁴⁾。

また、こうした機能的文言で特定されたクレームの類型として多く認められたクレームは、現在開示された発明に基づいた、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クレームであった（事例041JP, EP；事例131US-2；事例267JP, US, EP（詳細事例3）；事例318JP, US, EP；事例376JP, EP；事例391JP, EP；事例395US）。こうした機能的文言で特定されたクレームに対して通知された記載要件に基づく拒絶理由は、明細書にスクリーニング方法等が記載されているという反論では概ね治癒されず（事例041EP；事例131US-2；事例318US）、多くの出願は補正により機能的文言で特定されたクレームを削除して拒絶理由が解消された（事例267US, EP（詳細事例3）；事例318US；事例376JP, EP；事例391JP, EP）。

こうした機能やその取得手段で特定された物質がクレームの構成要件として含まれる事例として、「serine palmitoyltransferase (SPT) 特異的化合物」という機能的文言で特定された構成要件を含むクレームに対して三極間で異なる判断がなされた事例（事例318JP, US, EP）も確認された。明細書中の実施例ではSPT (serine palmitoyltransferase) 特異的化合物の具体例としてSPTポリクローナル抗体こそ開示

されていたが、それ以外の化合物については、公知の阻害剤等とそのスクリーニング法がSPT遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチド等とともにリスト化されている程度であった。具体的実施例として当該抗体を用いてクレームされた発明が実施可能であることを実証した上で、その上位概念であるSPT特異的化合物がクレーム中の構成要件として含まれていた。

事例318JPでは、SPT特異的化合物は抗体の他に様々な化合物を包含するものであるからSPT1およびSPT2に対するポリクローナル抗体を示したことのみに根拠として、SPT特異的化合物を用いることにまで発明の詳細な説明に開示された内容を拡張ないし一般化できない等として、36条6項1号等に規定される拒絶理由に該当するとの判断に対して出願人は応答しなかった。また、事例318USでは、クレームの構成要件のSPT特異的化合物の構造や部分構造、活性構造相関等の開示がされていない等の112条(1)WD要件に基づく拒絶理由に対して反論や補正による応答を経た後いずれもみなし取下げとなった。

一方、欧州では選択的形式により限定列挙された構成要素を含むクレーム形式(1. A method for measuring the expression level of serine palmitoyltransferase by isolated mammalian cells comprising:

(a) contacting a serine palmitoyltransferase specific compound, wherein said serine palmitoyltransferase is a compound that binds to serine palmitoyltransferase, a mono-specific antibody that binds to serine palmitoyltransferase, a polynucleotide that will hybridize with serine palmitoyltransferase mRNA, a serine palmitoyltransferase inhibitor, or a serine palmitoyltransferase antisense nucleotide, with said mammalian cells to form a plurality of serine palmitoyltransferase specific com-

pound-serine palmitoyltransferase complexes;

(b) measuring an amount of said serine palmitoyltransferase specific compound serine palmitoyltransferase; and

(c) determining the expression level of said palmitoyltransferase complexes) に対して許可判断が示された(事例318EP)。当該選択的形式の中にはSPT阻害剤(下線部は強調)との文言で特定された分子も列挙されていたが、明細書中に記載された定義に従えば、当該分子は明細書中にリスト表示されていた限定列挙された公知のSPT阻害剤に加え、構造が開示されておらず、今後スクリーニングにより得られるであろう新規阻害剤も文言上含まれるクレームであった。その後出願人は登録料を納付せず、318EPはみなし取下げとなった。

なお、本論点については詳細事例2及び3においても記載されている。

5. 4 クレーム広狭論点 [④]

実施例などで実際にその効果が実証された発明よりも範囲の広い発明をクレームした際に指摘される判断が本論点に該当するものとして分類された。バイオマーカー発明のクレームでは、検出手段と検出対象の分子とがクレームの構成要件になる場合が多く認められる。

検出手段の広狭という観点では、検出手段がDNAプローブである場合には、12塩基からなるプライマーがどのように使用できるのか不明(事例068JP)、25連続の塩基は無数の可能性がある(事例063EP)、検出できないであろう無数のプライマーが含まれている(事例407US)と拒絶理由に該当するとの判断がなされていた。当該拒絶理由判断に対しては、検出対象の特定分子にハイブリダイズするという機能を特定する補正(事例068JP;事例063EP)、検出対象の分子にハイブリダイズするプライマーについては削除し、プライマーの長さや検出対象の

分子との配列の同一性を特定する構成要件を追加する補正（事例407US）が有効な措置であった。また、検出手段として実施例には抗体のみが開示されているのに対して、当該抗体の上位概念としてクレームされたバイオ特異的リガンドは開示されていないため拒絶理由に該当するとの判断は、ビオチンとストレプトアビジンとの結合の例等を挙げて反論しても覆らず、当該リガンドを抗体に減縮する補正によって拒絶理由が解消されていた（事例038US-2）。

検出対象の分子の広狭という観点では、配列番号により特定された配列に対する相同性（事例070JP）やハイブリダイズするとの機能（事例105JP, US）で特定された広いクレームに対して拒絶理由に該当するとの判断がされていたが、遺伝子関連発明でみられる論点と類似の論点であるため本論説では全ての類型を詳細に採り上げてはいない。

一方、プロモーター領域中の反復配列の数と疾患の関係を実証し、反復配列の数以外に当該領域中のアレル¹⁵⁾ や一塩基多型（SNP）¹⁶⁾ をクレームした事例では、反復配列の数以外の表現型は開示がない等三極間で同様の判断がなされていた（事例303JP, US, EP）。

また検出対象であるバイオマーカーがSNP等の遺伝子等の変異である場合には、対象の配列中のあらゆるSNPを包含するような変異を含むクレームに対して、特定の多型以外の変異とスタチン治療に対する患者の応答との有意な関係が記載されていない（事例287JP）、ごく一部のSNPしか疾患と関連していない（事例287EP）、十分な数のspeciesの発明が記載されていない（事例287US）等三極間で同様の判断がなされている例が認められた一方で、許可判断がされるクレームの広さが日米で異なる事例（事例125JP, US（詳細事例1））も認められた。

また、薬剤の応答性に関与するバイオマーカーである遺伝子変異をクレームする発明（事例

125JP, US（詳細事例1）；事例287EP）のうち、当該薬剤の種類が同一メカニズム（EGFR阻害剤）によって規定されたクレームに対して日米で拒絶理由に該当するとの判断がなされた事例では、同等の化合物群に分類される4-アニリノキナゾリン化合物であるゲフィチニブとエルロチニブに減縮して拒絶理由が解消されている。同様にスタチン治療と上位概念で規定されたクレームに対して実施例でその効果が確認されているセリバスタチン以外には実証されていないとして記載要件を満たさないと判断されている事例も認められた（事例287EP）

なお、本論点については詳細事例1, 2及び3においても記載されている。

5.5 実証レベル論点 [⑤]

薬剤に対する患者の感受性や変異と疾病との因果関係を証明するために、直接的に患者の試料を使用して証明するのではなく、実験室で使用される細胞株を用いて証明された発明に対して、*in vitro*（試験管内）で証明された構成が*in vivo*（生体内）で機能することについて明細書において適切に示されていないと判断される複数の事例が認められた。

エリスロポエチンで刺激された末梢血で高発現する分子を用いて血液学的障害を有する被験体を同定する方法をクレームする出願に対して日欧で拒絶理由に該当するとの判断がなされた事例（事例049JP, EP）の対応米国出願中の同様の構成を有するクレームに対しては記載要件に関する拒絶理由は通知されていなかった。一方で、同様の論点が問題となった8事例は全て米国出願の事例（事例131US-1, US-2；事例140US-2（詳細事例2）；事例142US；事例267US（詳細事例3）；事例341US-1, US-2）に対する5人の異なる審査官による判断であり米国で問題となることが多いようであった。

事例131US-1では、チャイニーズハムスター

卵巣（CHO）細胞株に試験管内で薬剤パクリタキセルを作用させ耐性を示す変異株のチューブリン分子中の変異を実施例において同定した上で、パクリタキセル様薬剤に対する患者試料の非感受性をスクリーニングする方法がクレームされていた。患者における変異がCHO細胞の変異と同一であることが実証されていないため112条（1）実施可能要件に基づく拒絶理由に該当するとの判断に対し、出願人はパクリタキセルの作用メカニズムを示す文献を証拠として提出するも、*in vitro*の試験結果をもって*in vivo*での結果を示すものではないとの実施可能要件に基づく拒絶理由に該当するとの判断が示された。高度に保存されたポリペプチドが関与する遺伝研究モデルとしてCHO細胞は受け入れられていることを示した文献の提出により112条（1）実施可能要件に基づく拒絶理由は解消され許可された。

また、事例341US-1、US-2では、癌へ罹患する確率が高いといわれるファンコーニ症候群の患者から得られた細胞株にマイトマイシンC処理を行いFANCD2分子のアイソフォームであるFANCD2L分子の減少等を検出するとともに、卵巣癌細胞株においてもFANCD2L分子が検出されないこと、Curcumin等のファンコーニ経路阻害剤によりシスプラチン等の抗癌剤による感受性が上昇すること、及び、核フォーカスの検出により乳癌関連分子であるBRCA1とFANCD2とが核内で同時共存することを確認して、FANCD2L分子の定量やFANCD2の核フォーカス検出による癌の罹患を予測する方法がクレームされていた。実施例において細胞株を用いて検証された*in vitro*の結果は、ファンコーニ症候群患者由来の正常細胞であって、癌細胞ではない等、当該結果をもって*in vivo*の結果を予測できないとして拒絶理由に該当するとの判断がなされ、出願人は頭頸部癌や卵巣癌患者でFANCD2分子の核フォーカスが検出さ

れたことを示した宣言書等を提出したが、FANCD2L分子の定量等のクレーム構成には依然実証がなく、正常組織との比較も示されていないとの理由で依然として拒絶理由は解消せず現在なお係属中である。

一方、同様に*in vitro*（前立腺癌細胞株）と*in vivo*（前立腺癌組織）との相関が示されていないと判断された事例（事例140US-2（詳細事例2））では、初発及び転移性の前立腺癌組織で検出可能であることを示した出願後文献を提出することによって拒絶理由が解消していた。

なお、本論点については詳細事例3においても記載されている。

5. 6 検出対象論点 [⑥]

実施例で疾患との関連が実証されているのがポリヌクレオチドの発現上昇のみだった場合に、当該ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドの発現を検出する態様を含むクレーム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068JP；事例096US；事例140EP，US-1，US-2，EP1131095A（詳細事例2）；事例141US；事例142US；事例146US-1，US-2；事例147US）。米国の審査で比較的多く判断されており、当該判断に対しては、補正によりポリペプチドの検出を削除する措置（事例096US；事例140US-1（詳細事例2）；事例141US）や実際にポリペプチドも発現していることを示す証拠の提出（事例140US-2（詳細事例2））が有効な措置であった。

明細書中の一般的な例示的記載を指摘し実施可能であると主張した単なる反論では拒絶理由に該当するとの判断に至った事例（事例147US）と至らなかった事例（事例146US-1，US-2）、ポリヌクレオチドとポリペプチドの発現挙動が異なる等の反論として、クレームとは異なる分子での挙動一致を挙げて反論しても拒絶理由の

解消には至らなかった事例（事例141US）が認められた一方で、クレームとは異なる癌種（乳癌、肺癌、卵巣癌及び前立腺癌）であるが、mRNAとタンパク質の相関が見られたことから、クレームされた癌種（胃癌及び小腸癌）においても同様に相関があることは予測されるとの反論で許可された事例（事例142US）も認められた。

日本では、mRNAの発現のみを検出対象とするよう審査官による応答記録が示された事例（事例142JP）も認められたほかは審査初期段階で別の理由で拒絶された事例が多く、本論点が日本でどの程度問題になるのか検討できる程度の数の事例が収集できなかった。

一方、欧州ではポリヌクレオチドとポリペプチドとを多義的に表わす用語を明確に別個に規定する補正により拒絶理由が解消した事例（事例140EP（詳細事例2））のほか、ポリペプチドも検出対象に含む形式のクレームに対して83条及び84条の拒絶理由に該当するとの判断は示されずに許可された事例（事例141EP；事例146EP）が認められる等、米国と欧州との間で本論点に対する判断基準には相違が認められた。

なお、本論点については詳細事例2においても記載されている。

5.7 試料の広狭論点 [⑦]

例えば実施例において組織標本でのバイオマーカーの発現が実証されていた場合に、体液等の組織標本以外の検体でのバイオマーカーの発現を検出する態様を含むクレームに対して記載要件を満たさないと判断された類型（事例096US；事例125US（詳細事例1）；事例140JP，US-1，US-2（詳細事例2）；事例142US；事例146JP；事例147EP；事例148JP，EP；事例164US-1；事例289US-2）と、特定の組織以外の組織でも検出する態様を含むクレームに対して記載要件を満たさないと判断された類型（事

例096US；事例125US（詳細事例1）；事例140US-1，US-2（詳細事例2）；事例148JP；事例289JP-1，US-2）とに大きく類別された。

前者の類型のうち、体液の全血への補正（事例096US）、非小細胞肺癌組織検体への補正（事例125US（詳細事例1））、血清中の検出の削除補正（事例164US-1）等の補正は拒絶理由の解消に有効なほか、欧州では、技術常識と明細書の記載から体液でも実施可能であるとの反論のみにより拒絶理由が解消された事例も認められた（事例147EP，事例148EP）。また、クレームされたバイオマーカーが転移性前立腺癌で発現することを示す出願後文献を提示することによって拒絶理由が解消されている事例（事例140US-2（詳細事例2））も認められた。

三極比較という観点で本論点に関する拒絶理由に該当するとの判断をみると、三極共に体液で許可された事例（事例147JP，US，EP）が認められる一方で、欧州で拒絶理由が通知された事例の対応日本出願が体液を含むクレームで許可された事例（事例148JP，EP）も認められた。また、日本において「前立腺サンプルまたは血液サンプル」への補正で拒絶理由の一部が解消された事例（事例289JP-1）の対応欧州出願（事例289EP）は本論点に対して何ら拒絶理由に該当するとの判断が示されることなく許可された事例が認められる等、三極間での傾向というよりは審査官ごとに異なる判断がされている傾向が観察された。

後者の類型のうち、特定の組織に限定する補正が拒絶理由の解消に有効だった事例（事例125US（詳細事例1）；事例140US-1，US-2（詳細事例2）；事例289JP-1，US-2）と、明細書に方法論は記載されているとの反論で解消された事例（事例096US）や「患者からの関連する細胞，組織または体液の試料」との軽微な補正で拒絶理由が解消された事例（事例148JP）が認められた。

なお、本論点については詳細事例1及び2においても記載されている。

5. 8 疾患の広狭論点 [⑧]

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クレーム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049EP;事例105US;事例125JP, US(詳細事例1);事例141JP, US;事例142JP;事例146JP;事例164US-1, US-2;事例259JP, EP;事例289US-1, US-2, EP;事例318JP)。拒絶理由の解消には実施例で具体的に実証された疾患に減縮する補正が有効な措置であった(事例105US;事例125JP, US(詳細事例1);事例141JP, US;事例142JP;事例164US-1, US-2;事例259JP, EP;事例289US-1, EP)。

三極比較という観点で本論点に関する拒絶理由をみると、三極とも同様の判断がされた事例(事例141JP, US, EP, ただしこのうち欧州ではEPC56条の規定に基づく拒絶理由を解消するため子宮癌等の癌種へ減縮された。)が認められる一方で、乳癌への減縮が拒絶理由の解消に必要なだった米国事例の対応日欧出願では癌種の特定なく許可された(事例164JP, US-1, US-2, EP)事例も認められ、判断が事例ごとに相違することが確認された。

なお、本論点については詳細事例1及び3においても記載されている。

5. 9 診断内容論点 [⑨]

例えば実施例において乳癌の検出に特定のバイオマーカーが有用であることが実証されていた場合に、乳癌の予後、進行の予測、病期の決定等に当該バイオマーカーを使用する態様のクレーム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030EP;事例078EP;事例096 US, EP;事例125JP(詳細事例1);事例140JP, US-1, EP(詳細事例2);事例141JP, US;事例142JP, US;事例146JP;事例147EP;事例148JP, EP;事例164US-1;事例392EP;事例395US)。

明細書に手法は記載されているとの反論で許可された事例(事例078EP;事例096US)等の少数の事例を除き、拒絶理由の解消には実施例で具体的に実証された疾患の検出に減縮する補正が有効な措置であった(事例030EP;事例096EP;事例125JP(詳細事例1);事例140JP, EP(詳細事例2);事例141JP, US;事例142JP, US;事例146JP;事例147EP;事例148JP, EP;事例164US-1;事例392EP;事例395US)。また、検出とモニタリング等は同一の技術的テーマであるとしてEPC84条と規則29条(2)とを組み合わせると判断された欧州事例(事例145EP;事例148EP;事例392EP)も認められた。上記三事例での拒絶理由は二人の審査官により個別に判断されていたが、欧州においては、日米とは異なる同一の技術的テーマであるとの判断に基づく審査実務がなされる場合があることが示唆された。このような判断に対して、出願人はいずれの事例でも反論ではなく削除補正により応答していた。

三極比較という観点で本論点に関する拒絶理由をみると、三極とも同様の判断がされた事例(事例140JP, US-1, EP(詳細事例2))が認められる一方で、転移等を削除し検出に特定する補正が拒絶理由の解消に必要なだった日米事例(事例141JP, US)の対応欧州出願ではモニター方法等も許可された事例(事例141EP)、転移等を削除して検出に限定する補正が拒絶理由の解消に必要なだった欧州事例(事例147EP)の対応日米出願では転移等も許可された事例(事例147JP, US)、病期決定等を削除する補正が拒絶理由の解消に必要なだった米国事例(事例

164US-1) の対応日欧出願では病期決定等も許可された事例(事例164JP, EP)等, 判断が事例ごとに相違することが確認された。

また, 本論点の拒絶理由に対して, 出願後文献等の提出をして反論している事例は認められなかったが, こうした反論の有効性は今後の検討課題といえよう。

なお, 本論点については詳細事例1及び2においても記載されている。

5. 10 サポート論点 [⑩]

クレームやその構成要件の裏付けが明細書中において認められないと判断された複数の事例が認められた。各具体的疾患の診断用に有用である蓋然性が高いといえる程の技術常識, 科学的根拠があったとは認められない(事例083JP), 同一個体中の正常隣接組織を用いて発現量を比較し乳癌組織で発現量が異なることを証明しただけでは当該遺伝子が乳癌の診断に利用できることの証明としては不十分(事例096JP)等の機能証明が不十分との判断が主なものであった(他に, 事例027JP; 事例050JP; 事例070JP; 事例078EP; 事例083JP; 事例146JP; 事例155JP; 事例267JP, US, EP(詳細事例3); 事例318JP; 事例320JP; 事例335JP; 事例392JP; 事例398US)。

また, 検出手段として用いられる抗体が実際には取得されていないがクレームの構成要件として記載されている場合に, その検出対象が遺伝子や翻訳後修飾されたポリペプチドや変異ポリペプチドであるときは, 当該遺伝子やポリペプチドに対して特異的に結合する抗体は実際に取得されていないとして記載要件違反と判断される事例も相当数認められた(事例070JP; 事例087JP, EP; 事例146US-1, US-2; 事例147US; 事例177US; 事例267JP(詳細事例3); 事例396JP)が, 反論で拒絶理由が解消された事例は認められなかった。

なお, 本論点については詳細事例1及び3においても記載されている。

6. 考 察

6. 1 診断方法論点

審査基準は平成21年に改訂され同年11月1日に施行されているが, 改訂前審査基準では, 「病気の発見, 健康状態の認識等の医療目的で, 人間の内部若しくは外部の状態, 又は, 人間の各器官の形状若しくは大きさを計測する方法, が人間を診断する方法に該当する」と規定されていたのに対して, 改訂後は, 「人間の身体 of 各器官の構造・機能を計測するなどして人体から各種の資料を収集するための以下の方法は, 医療目的で人間の病状や健康状態等の身体状態若しくは精神状態について, 又は, それらに基づく処方や治療・手術計画について, 判断する工程を含まない限り, 人間を診断する方法に該当しない(下線部は強調)」と規定され¹⁷⁾, 改訂前の審査基準の下で産業上利用可能でないと判断されていた範囲について, 外科的工工程, 及び, 判断工工程の存否という複数の判断基準に基づいて産業上利用可能性を判断することが明記された。

こうした点で, クレーム中の構成要件が上記のいずれの判断基準に該当し拒絶理由に当たるのが明確に示される審査実務運用は, 出願人・特許庁双方にとって出願審査の効率的運用と意思疎通の観点からも好ましいといえよう。一方, 今回調査した事例の拒絶理由通知の殆どが, 審査基準改訂前の時点でなされた通知であることから判断すると, 医師の判断工工程を含まなければ産業上利用可能でない発明に該当しないという審査運用は, 審査基準改訂前から一部の審査官によって実施されていたものと考えられるが, 特に下記に述べるとおり複数の審査部門により審査されるバイオマーカー発明にあ

っては、個々の審査官の間で可能な限り統一された判断基準の下での審査を希望する。

今回調査対象となった日本出願は、特許庁の生命工学、材料分析、又は、医療のいずれかの審査部門に振り分けられ審査されていた。ピックアップされたのべ47通の拒絶理由通知のうち、生命工学審査部門から通知された37通の拒絶理由通知において、拒絶理由解消のための補正の示唆を挙げている拒絶理由通知は5通にとどまる一方で、材料分析審査部門から通知された8通の拒絶理由通知のうち6通の拒絶理由通知において補正の示唆が挙げられていた。出願人・特許庁双方にとって出願審査の効率的運用と意思疎通に資する可能性がある、補正を示唆する運用を望みたい。

また、最初の審査の段階で29条1項柱書違反の拒絶理由が通知されず、他の特許要件について審査がされた後に29条1項柱書違反の拒絶理由が通知された事例(事例142JP; 事例289JP-2)が確認された。29条1項柱書違反と判断されたクレームであっても、その他の特許要件についても審査がされた事例と、「新規性、進歩性等の特許要件についての審査を行っていない」とされた事例(事例145JP; 事例148JP)が確認された。

前述の事例392JPでは、29条1項柱書のみに基づく拒絶査定がされたが、その後の審判では29条1項柱書ではなく29条2項等の拒絶理由のみが通知され、出願人が応答せずに拒絶審決になった。拒絶査定の段階で適切な拒絶理由が通知されていたならば、審判請求の当否を適切に判断することができた可能性があるという問題を本事例は内包している。また、「(略)の配列を有するSHOX遺伝子中に遺伝子欠陥を有することが疑われるヒト患者から単離された生物学的試料中の遺伝子欠陥を決定する方法」というクレームに対する「人の病状を各種データに基づいて診断する方法に該当する」との29条1

項柱書に基づく最初の拒絶理由に対して、審査基準を引用して補正をせずに応答した出願人の反論のみで拒絶理由が解消した同様の事例も認められた(事例407JP)。

審査基準では、産業上利用することができる発明に該当しないことが明らかである発明については、新規性・進歩性等の特許要件についての審査をしていないことを明記して、29条1項柱書違反の拒絶理由のみを通知することができる(第Ⅸ部 審査の進め方 4.2 拒絶理由通知を行う際の留意事項(4))。しかし、バイオマーカー発明に関しては、前述の事例からも分かるように、産業上利用することができる発明でないことが明らかとまでいえない事例も多いことから、一回目の拒絶理由通知時にすべての拒絶理由についての審査が行われ、拒絶査定においても解消されていないすべての拒絶理由が通知されることを希望する。

5. 1で述べたように、欧州の審査ガイドラインが審決¹⁸⁾を受けて改訂されており、当該審決及びガイドラインで示された規範に照らしてクレームがEPC53条(c)で求められる特許要件を満たす形式で記載されているか否かを実体審査に係属する前に確認した上で、クレームの補正等を検討することが有効であろう。

6. 2 機能的文言論点

米国では、機能的文言で特定された治療方法クレームに対して、WD要件を満たさないとする判例¹⁹⁾が存在する。また、欧州ではこうした機能的文言で特定された形式で記載された治療用途クレームに対してEPC83及び84条の要件を満たすと判断し審査に差し戻した審決も認められた²⁰⁾が、2009年11月になって、こうしたクレームを否定する審決がなされた²¹⁾。

こうした機能的文言で特定されたクレーム形式のバイオマーカー出願に対する判断をみても、従来から厳格な判断を示す日本のほか米国

においても拒絶理由が通知される複数の事例が今回の調査でも認められた。その一方で、欧州では日米で許可されない機能的文言で特定されたクレームが許可される事例も依然として認められた（事例318EP）。

6.3 クレーム広狭論点

代理マーカーとしてバイオマーカーをクレームした出願として詳細事例で採り上げた事例125では、TKIによる治療の薬理応答性を示すEGFR変異に関する登録クレームの範囲は日米間で異なっていた。米国審査官も日本の審査官と同様に、明細書で開示されているのは一部の変異（患者1～6で検出された変異）と認定していた。これらの変異の他にクレームされていた他の変異を併せ持つ患者がTKIによる治療に抵抗性を示すことを実証した複数の文献を示した上で、これらの他の変異を検出してもTKIによる治療の薬理応答性を検出することは実施可能でないことを当該米国審査官は立証し、日本の審査で許可された患者1～6で検出された変異のみが明細書において開示されていると認定したようであった。これに対して出願人は、明細書にはTKIに対する応答を有する患者7及び患者8の変異が検出されていると反論した。患者7及び8で検出されたこれらの変異を検出しても実施可能でないことを当該米国審査官は立証できず、患者7及び8で検出されたこれらの変異を用いた検出方法も最終的に許可された。

一方で、日本では、判断の結論のみが示され、明細書中のどのようなデータからこうした結論が導かれるかという点については明示していなかったが、開示があると認定された範囲は、明細書において細胞株を用いたEGFRのリン酸化活性試験等の試験管内での試験結果が伴っている範囲と一致していた。

上記のように、事例125では米国の審査では拒絶理由を通知する際に拒絶理由に該当すると

判断する根拠を、文献等を提示して実施可能でないことを具体的に立証しているのに対し、日本の審査では実施可能要件及びサポート要件の不備についての判断の結論が単刀直入に示されており、例えば細胞株を用いたEGFRのリン酸化活性試験等の試験管内での試験結果によってサポートされていない等の判断に至る根拠については述べられていなかった。日米間では記載要件の充足に対する立証責任の相違が存在するのも事実ではあるが、このように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、患者1～6で検出された変異の場合のみであるとの結論のみを示し、明細書中のどのようなデータからこうした結論が導かれるかという当該結論に至る理由には言及しない運用は出願人として対応に苦慮することが多い。拒絶理由通知に際しては、その後の出願人による的を得た応答に資するような、拒絶理由の判断に至る理由が可能な限り明確に示される運用を望みたい。

なお、事例125USの登録クレームでは患者1～8の変異の検出により非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ等の有効性を決定する方法がクレームされているが、当該変異も含む複数の変異を検出する試薬製品が市販されている（DxS EGFR Mutation Test Kit, DXS diagnostics社（現在はQIAGEN社の傘下））。本キットの構成は患者7及び8で検出された変異を検出するものも含まれているが、患者1～6の変異を検出するキットクレームも含む対応する日本の特許（125JP）では、例えば患者7及び8等患者1～6以外の変異を検出するキットを保護することはできない状況となっている。

6.4 実証レベル論点とサポート論点

これらの論点で認められた問題点は、明細書における実証不足に起因した、出願人が明細書作成にあたって留意すべき事項といえよう。実証レベル論点で挙げられた事例からは、明細書

に記載された実施例に基づいて認定される発明からクレームに記載された発明が直接的に導けない場合に、明細書中に十分な科学的根拠を伴うことを技術常識により補完する作業が求められるが、その際に技術常識による補完が十分な科学的根拠といえるか慎重に検討することが求められるであろう。

また、サポート論点として類型化された事例では、検出手段として用いられる抗体が実際には取得されていないがクレームの構成要件として記載されている場合に、その検出対象が遺伝子や翻訳後修飾されたポリペプチドや変異ポリペプチドであるときは、当該遺伝子やポリペプチドに対して特異的に結合する抗体をクレームしても記載要件違反として三極で拒絶される事例が複数認められた。第三者の権利化阻止で充分と判断する出願の場合とはもかく、自ら権利取得を企図する出願の場合は、こうした検出手段が実際に取得可能なことを実証した上で出願する姿勢が重要であることが改めて窺える。しかし、出願後の審査段階でそのような抗体が実際に取得されたことを出願後の証拠によって示すことによって許可に導くことができるか否かについては、今回の調査の範囲内ではそのような事例が認められなかったことから、今後の検討課題ともいえる。

6. 5 その他の論点

その他の論点でも、三極間の判断や審査官間の判断の相違が浮き彫りとなった。基礎出願が同一の出願に対する三極間の相違のみならず、同一国に移行した同一出願人による同様の実施例及び明細書の構成を有する出願に対する審査官間の判断の相違も明らかであった。文末に示す表3はこうした事例として、Diadexus社が出願人となっている一連のバイオマーカー出願の実施例の記載と三極における判断をまとめたものである。

7. おわりに

三極特許庁が公表している事例集や三極比較研究には、バイオマーカー発明に焦点を当てた事例は含まれていない。今後出願数が増加すると考えられるバイオマーカー発明に対する審査においては、上述の通り、明細書の記載が同じであっても様々な論点に対する実施可能要件や記載要件の判断に三極間及び同一国であっても審査官個人の間で相違があると考えられた。権利化の予測性や権利の有効性を確保するためには、判断の統一が望まれ、事例集や三極比較研究によりバイオマーカー発明に対する特許性判断のガイドラインが示されることを期待する。

当委員会では今後もバイオマーカー発明をはじめとするバイオテクノロジー発明に対する特許庁による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提供したいと考えている。

注 記

- 11) 特許・実用新案審査基準第Ⅱ部第1章
- 12) 欧州特許条約（EPC）53条では、不特許事由が列挙されているが、そのうち以下の対象；
「(c) 手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法及び人体又は動物の体の診断方法」が不特許事由として法定されている。
- 13) 下記全てを含む方法が診断方法：
 - (i) データ収集を含む検査工程、
 - (ii) 収集したデータと標準値との比較工程、
 - (iii) 比較による有意な偏差（症状）の検出工程、
 - (iv) その偏差を特定の臨床症状にあてはめる医学的な判断工程（欧州特許審査ガイドライン第Ⅳ章第C部4.8.1）
- 14) なお、欧州では、欧州特許審査ガイドライン第Ⅲ章第C部4.22によれば、例えば特定の受容体の選択的結合によって向上又は防止可能な疾患というクレームは、明細書の記載又は技術常識からその試験方法等が得られるのであれば明確であるとされているが、これらの事例ではこうした判断基準の下で事例ごとに異なる判断がな

されたものと考えられる。

- 15) 一つの遺伝子座につき、遺伝子の種類が複数存在する場合、これら一つ一つをアレルと呼ぶ。遺伝子に限らず、SNPのような一つの塩基に複数の種類がある場合にも用いられる（実験医学（2009）vol.27, No.12, p.87）。
- 16) 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）。
- 17) 特許・実用新案審査基準第Ⅱ部第1章
- 18) G 1/04, OJ 5/2006, 334
- 19) Ariad Pharmaceuticals, Inc. v. Eli Lilly & Co. (CAFC2008-1248)
- 20) T_0412/06, 知財管理, vol.59, No.8, pp.971-991
- 21) T_1063/06

表 3 Diadexus社の出願審査の対照表

	②構成要件不足論点	⑥検出対象論点	⑦試料の広狭論点	⑧疾患の広狭論点 (当初から乳癌)	⑨診断内容論点	実施例の内容
事例 096 特表 2003-526342 US7238471 EP1267934A	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)		JP: 拒絶理由 EP: 拒絶理由 US: 拒絶理由 (反論)	組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の BCSG のレベル (mRNA) ・ 配列番号 5 (12/25 高発現, 10/25 低発現) ・ 配列番号 1 (27/31 高発現, 1/31 低発現) ・ 配列番号 2 (11/30 高発現, 14/30 低発現) ・ 配列番号 3 (17/21 高発現, 2/21 低発現)
事例 140 特表 2002-527758 US6902892 US7432064 EP1131095A	JP: 未 EP: 拒絶理由 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	(当初から前立腺癌)	JP: 拒絶理由 EP: 拒絶理由 US: 未 (当初から検出)	組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の各 CSG レベル (mRNA) 欧米の審査過程で選択された配列番号 7, 8 (8 は 7 の部分断片) (3/4 高発現)
事例 141 特表 2002-527723 US7014996 EP1169066A	JP: 未 EP: 拒絶理由 (補正) US: 拒絶理由 (補正)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (103 条) (補正)	JP: 拒絶理由 EP: 拒絶理由 (56 条等) (補正) US: 拒絶理由 (補正)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の ESRP111 のレベル (mRNA) ・ 子宮内腺癌 (5/11 高発現, 3/11 低発現) ・ 乳癌 (5/12 高発現, 5/12 低発現) ・ 卵巣癌 (1/2 高発現, 1/2 低発現)
事例 142 特表 2002-526760 US6962779 EP1117833	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 拒絶理由 (反論)	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (反論)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 拒絶理由 (反論)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 拒絶理由 (補正)	組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の CC2 のレベル (mRNA) ・ 小腸癌 (1/2 高発現, 1/2 低発現) ・ 胃癌 (15/20 高発現, 5/20 低発現) ・ 結腸癌 (17/23 高発現, 6/23 低発現)
事例 146 特表 2002-523760 US2005-158241 US2005-158242 EP1109937B	JP: 未 EP: 未 US: 未 (イメージング方法に補正)	JP: 未 (ヌクレオチドに特定) EP: 未 US: 拒絶理由	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 未 (イメージング方法に補正)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 未 (イメージング方法に補正)	JP: 拒絶理由 EP: 未 US: 未 (イメージング方法に補正)	CSG の組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の CSG (Ovr110, 114, 115) レベル (mRNA) ・ Ovr110 (SEQ: 1 (全長) 10, 11, 12, 13 (断片)) (乳癌 15/16 高発現) (子宮癌 3/4 高発現) (子宮内腺癌 6/10 高発現) (卵巣癌 1/1 高発現) ・ Ovr114 (SEQ: 3) (卵巣癌 5/12 高発現) ・ Ovr115 (SEQ: 2 (全長) 9 (同族体) 14 (断片)) (卵巣癌 9/12 高発現) (肺癌 3/3 高発現) (子宮癌 3/4 高発現) (子宮内腺癌 2/4 高発現)
事例 147 特許 3422776 US6730477 EP1105528A	JP: 未 EP: 拒絶理由 US: 未	JP: 未 EP: 未 US: 拒絶理由 (反論)	JP: 未 EP: 拒絶理由 US: 未	(当初から乳癌)	JP: 未 EP: 拒絶理由 US: 拒絶理由 (反論)	組織分布並びに正常組織及び腫瘍組織中の BSG のレベル (mRNA) ・ 配列番号 1 (3/14 高発現, 8/14 低発現) ・ 配列番号 2 (2/11 高発現, 4/11 低発現) ・ 配列番号 3 (10/18 高発現, 8/18 低発現) ・ 配列番号 4 (8/11 高発現, 2/11 低発現)

未: みなし取下げ又は許可・登録までに判断されない事例
拒絶理由: 登録又は拒絶査定若しくはみなし取下げまでに拒絶理由が通知された事例
下線表記は最終的に許可又は許可判断が示された事例