

核酸の医薬及び診断薬への適用に関する 発明の特許性

医薬・バイオテクノロジー委員会
第 1 小委員会*

抄 録 核酸の医薬及び診断薬への適用に関する発明について、日本における審査及び審判の状況を調査し、当該発明の特許性について検討した。併せて対応する欧米出願の審査との比較を行い、審査の三極比較を行った。その結果、日本においては、核酸をこれらの用途に適用するための方法は周知技術であり、単に当該用途へ適用するための医薬や診断薬を製造し、その効果を確認しても、当該効果が格別顕著でないと進歩性なしとされる傾向にあった。欧米においても同様の傾向が窺えたが、欧州においては有用性が示されていれば比較的特許されやすい傾向にあった。

目 次

1. はじめに
2. 核酸の医薬及び診断薬への適用に関する発明とは
3. 日本における審査の現状
 3. 1 アンチセンス
 3. 2 siRNA
 3. 3 アプタマー
 3. 4 遺伝子治療
 3. 5 遺伝子多型
 3. 6 遺伝子診断
4. おわりに

1. はじめに

核酸機能研究の進展に伴い、核酸を用いた医薬及び診断薬の開発が活発になってきている。

核酸を用いた医薬は、低分子化合物を用いた場合には標的とすることが困難な分子をも標的とすることができることに加え、その標的に対する反応特異性が高いこと等も相俟って、次世代の医薬として注目を集めている。核酸を用いた医薬の具体例としては、①標的となる遺伝子配列に特異的に結合し、当該遺伝子の発現を抑

制して、その薬効を奏するもの（アンチセンスやsiRNA）、②標的となるタンパク質に結合して、そのタンパク質の機能を阻害するもの（アプタマーやデコイ核酸）、又は③核酸（遺伝子）をベクター等に組み込み、投与する形態（遺伝子治療）が知られている。また、被験者における特定遺伝子の変異の有無や発現量変化を捉えることにより、疾患の罹患予測や患者の疾患に適合した治療薬の選択が可能となる場合があることが明らかになり、核酸の診断薬への用途にも注目が集まっている。そのような診断薬用途の例として、④遺伝子多型や⑤DNAアレイによる遺伝子診断が知られている。

このような核酸医薬及び診断薬を開発する当事者にとって、どのような態様でこれらの医薬や診断薬の特許として保護するかが重要となる。しかしながら、医学研究の進歩により種々の疾患における標的遺伝子及びその配列が明らかになってきている今日においては、これら核酸及びその用途に関する発明の新規性や進歩性

* 2011年度 The First Subcommittee, Medicinal and Biotechnology Committee

を担保することは容易ではないと考えられる。そこで、当委員会では、2005年以降に公開された医薬及び診断薬として用いる核酸やその用途発明の日本の審査事例1,251件をデータベースから検索し、その中から審査が進んでいる案件、欧米の対応がある案件を中心に選択し、審査経過を調査して、特許性について検討した。また、日本の審判案件についても検討した。なお、本調査に当っては、核酸を用いた医薬及び診断薬に焦点を絞るため、特定の核酸に限らない核酸の使用方法、プローブ、プライマー、タンパク質製造のための核酸の使用は調査対象から除いた。

なお、本論考は、2011年度医薬・バイオテクノロジー委員会第1小委員会、岩橋和幸（小委員長、協和メデックス）、石嶋拓也（副委員長、第一三共）、小仲井彰（三洋電機）、恒川典之（帝人ファーマ）、深沢聡一（ソニー）、藤原英雄（武田薬品工業）、松尾まゆみ（大日本住友製薬）、横田俊一（日本たばこ産業）が担当した。

2. 核酸の医薬及び診断薬への適用に関する発明とは

本稿において核酸の医薬及び診断薬への適用に関する発明とは、核酸を主成分とした医薬又は診断薬への適用（用途）を主題とした発明をいう。このうち、アンチセンス、siRNA、アプタマー、遺伝子治療、遺伝子多型、及び遺伝子診断を検討対象とした。各々の定義と典型的なクレームの例を表1に示した。

3. 日本における審査の現状

以下に、上記それぞれの核酸又はその用途発明の日本における審査について、進歩性と実施可能要件及びサポート要件の観点から審査の全体的な傾向と代表的な審査事例について調査検討し、考察した結果を示す。なお、検討した日本審査及び審判の事例番号、核酸の種類及び用

途、公開・公表番号、審判番号、最終処分、登録番号及び対応欧米公開又は登録番号を別表に示す。

3.1 アンチセンス

(1) 進歩性

アンチセンス又はその医薬用途発明は、標的遺伝子の塩基配列が公知であり、さらに同じ標的遺伝子に対する別のアンチセンスが開示されている引例がある場合には進歩性なしとされていた（事例A1, A2, A3）。また、アンチセンスが認識する標的遺伝子の領域や構造を配列番号で特定しても、標的遺伝子又はその産物であるタンパク質の領域とアンチセンスに期待される機能との関係が公知である場合には、進歩性なしとされていた（事例A2, A3, A4）。その中には、同一遺伝子の全長に渡るアンチセンスの記載がある引例による進歩性の拒絶理由に対して、出願人が引例の記載中の阻害要因やクレームのアンチセンスの高い効果を主張して進歩性が認められた事例（事例A3）があった一方、クレームのアンチセンスの取得困難性や優れた効果を有することを主張しても、主張が認められず、拒絶理由が維持された事例もあった（事例A4）。

(2) 実施可能要件・サポート要件

明細書中にある遺伝子の新規機能を解明し、その機能阻害による用途が期待されることが記載されていても、具体的なアンチセンスの効果が実証されていない場合は実施可能要件違反とされる場合が多かった（事例A1, F1）。例えば、明細書に具体的なアンチセンスの塩基配列を記載していても実際にその効果を示すデータがない場合（事例A1）や、同じ標的分子に対する中和抗体の効果をもってアンチセンスの効果のサポートとした場合、実際にアンチセンスで同様の効果があるかは不明とされ、実施可能要件

表 1 核酸の種類及び用途

核酸の種類及び用途	定義	典型的なクレーム例
アンチセンス	狭義においては特定の標的mRNAの相補的配列を含むオリゴヌクレオチド(核酸分子)で、当該標的mRNAとハイブリッドを形成させることによってin vitroあるいはin vivoの翻訳系でそのmRNAの鋳型活性を阻害することに用いられるものである。また、その他にRNAウイルスの増殖抑制や遺伝情報をコードしていないRNA(非翻訳RNA)の機能を抑制する目的で特定の配列に相補的なオリゴヌクレオチドが用いられる場合もアンチセンスと呼ばれる場合がある。	「配列番号1に記載の塩基配列からなるアンチセンス」、「A遺伝子の配列にターゲティングした(or相補的な)ヌクレオチド配列を含むアンチセンス」、「配列番号1に記載の塩基配列からなるアンチセンスを含む(医薬)組成物」、「A遺伝子の発現を抑制するアンチセンスを含む(医薬)組成物」等
siRNA	RNA干渉において、標的遺伝子の発現を抑制するガイド分子として機能する低分子RNA。	「A遺伝子の発現を抑制する二本鎖RNA」、「A遺伝子の発現を抑制する二本鎖RNAであって、該二本鎖RNAの一方の鎖が配列番号1で表されるヌクレオチド配列を含み、他方の鎖はその相補配列からなる、二本鎖RNA」等
アプタマー	特異的に標的物質に結合する能力を持った合成DNA/RNA分子。有機低分子やタンパク質、核酸、細胞等の種々の標的と特異的に結合するものが知られている。核酸アプタマーは抗体に代わる分子認識が可能な生体物質として、主に、診断薬若しくは治療薬として用いられる。	「インフルエンザウイルス及び/又は該ウイルスで発現するタンパク質に特異的に結合するアプタマー」、「〇〇と結合するアプタマーを含む癌を治療するための組成物」等
遺伝子治療	一般的には、遺伝子を組み込んだベクターを直接、又は遺伝子を導入した細胞を患者の体内に投与し、体内で遺伝子からタンパク質を発現することで疾患を治療する行為をいう。	日本・欧州においては、「配列番号1に記載の塩基配列を有するA遺伝子を含むベクターが導入された細胞を有効成分とするB疾患治療用医薬組成物」等、米国においては、「配列番号1に記載の塩基配列を有するA遺伝子を含むベクターを患者に投与することを特徴とする疾患Bの治療方法」等
遺伝子多型	ヒトを含む動物のゲノムの塩基配列は多種多様であり、人口の1%以上の頻度で存在する遺伝子の突然変異、即ち、塩基が他の塩基と置き換わる置換や塩基の欠失、塩基の挿入、塩基の重複(リピート)、及び遺伝的組換えなどの変異を遺伝子多型(Gene Polymorphism)という。そのなかで、一塩基多型(SNPs)とは、ゲノムDNAのうち、数百~数千の塩基配列の中で、上記核酸の変異により個人間で1塩基が異なる現象である。	「配列番号1で示されるA遺伝子の多型を検出し、疾患Bの易罹患性を検出する方法」、「配列番号1で示されるA遺伝子の123位に存在する多型を検出し、疾患Bの易罹患性を検出する方法」、「配列番号1で示されるA遺伝子の123位に存在するG/Tの多型を検出し、疾患Bの易罹患性を検出する方法」等
遺伝子診断	遺伝学的検査を用いて行われる診断。既に発症している患者の診断を目的とした検査のみならず、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、薬理遺伝学検査、出生前検査、先天性代謝異常症等に関する新生児マススクリーニングなどが含まれる。	「被験者から採取した検体において、A遺伝子の発現レベルを検出する工程を有する、疾患Bについての情報を得る方法」、「患者から採取された検体において、A遺伝子のメチル化パターンを分析することを含む、疾患B細胞の検出方法」等

違反とされていた(事例F1)。また、実施例で機能を証明した特定配列のアンチセンスを包含する同一遺伝子にハイブリダイズするという機能的表現で記載されたクレームに対し、ハイブリダイズしただけであり、標的遺伝子の発現阻害活性の無いものも含まれるとして、実施可能要件違反やサポート要件違反とされた事例もあった(事例A3, A5)。アンチセンスの医薬用途発明に関しては、遺伝子発現抑制効果をin vitro試験で確認しているが、具体的な薬理効果を確認していない場合は、実施可能要件及び

サポート要件違反とされた事例もあった(事例A4)。

(3) 審査事例(事例A2)

【発明の名称】フラビウイルス感染の処置のためのオリゴヌクレオチドアナログおよび方法

【公開番号】特表2007-527227

【発明の概要】

フラビウイルスのRNAゲノムに相補的なオリゴヌクレオチドアナログとそれによるウイルス複製の阻害方法に関する。配列表に示される

複数の配列のうち、3種類のウイルスに対応する各1種の22塩基又は18塩基からなるオリゴヌクレオチドの効果が実施例に記載されている。

【審査時クレーム（一部）】

【請求項1】動物細胞内においてフラビウスの複製を阻害する方法であって、

(a) オリゴヌクレオチドアナログであって、
(i) ヌクレアーゼ抵抗性の骨格を有し、…

(iv) 該ウイルスの正鎖RNAゲノムの領域に相補的な、少なくとも8塩基の配列を有し、該ウイルスの正鎖RNAゲノムは、配列番号1～4からなる群から選択される該ゲノムの5'末端環化配列または3'末端環化配列の少なくとも一部分を含む、オリゴヌクレオチドアナログに該細胞を曝す工程、及び(b)(略)を含む方法。

【審査経過】

引例でフラビウス属に対するアンチセンス等のターゲットとして明細書に例示された配列の一部と本発明でのアンチセンスの配列の一致を理由とする新規性違反、及びフラビウスの複製に重要なゲノム配列の情報（請求項1の4種のアンチセンス配列と一致）と酵素分解への耐性と高い細胞導入効率を有するアンチセンスの製造方法が記載された引例との組合せにより進歩性なしとされた。さらに「少なくとも8塩基」からなる短いオリゴヌクレオチドは望まれる機能を有することが示されていないとして実施可能要件違反とされた。

出願人は方法の発明から、オリゴヌクレオチド骨格の単位を特定構造のモルホリノサブユニットに限定し、長さを「少なくとも12塩基」のアンチセンス組成物の発明に補正したうえで、引例には本発明のアンチセンスの取得を誘導する情報はなく、取得困難性があったこと等を主張した。しかし、補正したクレームの酵素分解に安定な構造は公知の技術常識の範囲であること、12塩基の短いオリゴヌクレオチドの機能の証明がないとして、進歩性なし及び実施可能要

件違反により拒絶査定となった。

審判において出願人は、実施例で用いた3種類のアンチセンスとそのうちのひとつと一部共通する配列を有し、それぞれ別のウイルスに対する3種類のアンチセンス（長さは12塩基以上）に限定し、クレームのアンチセンスは顕著な効果が示されている、又は顕著な効果があると理解されると主張したが、前置審査ではその主張は認められず、進歩性の拒絶理由が維持され、審判係属中である。

対応米国出願（US7807801）では、実施可能要件、記載要件及び新規性の拒絶理由に対し、クレームのオリゴヌクレオチド骨格の単位を特定構造を有するモルホリノサブユニットに限定し、さらに標的となる配列を配列番号で特定したうえで、引例には具体的効果の開示がないなどの反論を行いこれらの拒絶理由を解消できたが、自明性違反が維持され拒絶査定になった。審判では審査官の自明性の判断が否定され、広い範囲のクレームで登録となった（但し限定要求で配列番号3に関する発明に特定されている）。

対応欧州出願（EP1654363B）では、新規性及び進歩性の拒絶理由に対して、米国審査と同様の主張を展開し、公開時に近い広い範囲で登録となった。

(4) 考 察

標的遺伝子の配列が公知で、遺伝子の機能とその配列部位との関係が公知である場合や、同一遺伝子に対するアンチセンス又はプローブ等の核酸が開示された引例がある場合、特に引例に開示されているアンチセンス配列と配列の一致部分が認められる場合には、明細書中に具体的なアンチセンスの配列や構造を開示したうえで、開示されたアンチセンス配列について当業者が予期しない格別な効果を有することが進歩性の主張に必要と考えられる。また、引例に開示のアンチセンスに具体的な機能の実証がない

と反論しても、拒絶理由を解消できない事例(事例A2)もある。但し、引例に標的遺伝子に対する全長のアンチセンスの効果が開示されている場合でも、分子を特定の配列に限定する補正と併せて引例中から見出した阻害要因によって反論することにより拒絶理由を解消した事例(事例A3)もあるので、引例の内容をよく精査して、進歩性の拒絶理由に対する主張に使用し得る材料の発見に努めることが肝要である。一方、欧米では日本と進歩性の判断に差がある場合があることも考慮が必要と思われる(事例A2)。

特定の機能を有するアンチセンス又はその医薬用途を権利化するためには、実施例等で明細書に具体的な配列とその機能を開示することが求められるが、機能は、アンチセンスの効果を具体的に示すことが必要になる。標的遺伝子の特定部分に対して相補的な配列を有するアンチセンスのクレームに対し、ハイブリダイズするだけでは機能を発揮するか不明であるとしてサポート要件違反とされた事例(事例A3)があった。また、アンチセンスの医薬用途発明では標的分子タンパク質に対する中和抗体のデータではアンチセンスの遺伝子発現阻害による薬理効果を実証できていないとされた事例(事例F1)や、遺伝子発現抑制効果しか確認していないアンチセンスでは目的の医薬用途の薬理効果を発揮するかは不明とされた事例(事例A4)もあった。従って、アンチセンスの医薬用途発明ではクレームされた分子が、その医薬用途の根拠となる実験(動物モデル等)で目的の薬理作用を示すこと等の具体的な機能の開示が必要と考えられる。一方、アンチセンスの具体的な効果の開示がないとして日米では拒絶されても、欧州では登録された事例(事例F1)も見られ、実施可能要件及びサポート要件の判断が三極で必ずしも一致していないので、三極の審査実務を考慮した明細書の記載やデータ取得の

タイミングと出願時期の検討が必要であろう。

3. 2 siRNA

(1) 進歩性

siRNA又はその医薬用途発明は、クレームされたsiRNAの標的遺伝子配列、その遺伝子に対するアンチセンス、又は標的遺伝子が同一であるが別のsiRNAが記載された引例がある場合には、上記引例とsiRNAに関する一般的技術が開示された引例を組み合わせることにより、標的遺伝子の発現抑制効果を有するsiRNAは容易想到とされ、進歩性が認められていなかった(事例A4, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A14)。

この拒絶理由に対し、明細書で効果を示した特定の塩基配列周辺にクレームを限定する補正を行ったうえで、補正後のクレームに含まれるsiRNAの設計困難性や格別顕著な効果を主張して拒絶理由の解消を図る事例が多く見られた。例えば、標的遺伝子のゲノム配列を基に出願当時公知のアルゴリズムを用いて設計したsiRNAの中には活性の弱いものも含まれるため、クレームされた機能的なsiRNAを設計することは容易でない旨の主張をして進歩性が認められた事例があった(事例A9, A7)。また、安全性に関する異質な効果の主張(事例A14)や、実験データを提出して腫瘍増殖抑制効果に関する格別顕著な効果の主張(事例A8)により進歩性が認められた事例もあった。

一方、クレームされたsiRNAと同等の活性を有する核酸が引例に記載されている場合には、上記補正後のクレームに含まれるsiRNAの顕著な効果が認められず、公知技術に基づいて容易想到とされていた事例もあった(事例A4, A11)。

(2) 実施可能要件・サポート要件

標的遺伝子に対する機能的表現のみで特定したsiRNA又はその医薬用途発明については、クレームに含まれている非常に多数、且つ多様

なsiRNAを、明細書において製造され、また効果が示されているsiRNAと同等に使用し得ることが、明細書の他の記載及び出願時の技術常識を考慮しても、当業者に明らかであるとは認められない等の理由から実施可能要件及びサポート要件違反とされる事例が多かった（事例A6, A12, A13, A14）。この拒絶理由に対し、クレームを実施例に開示された塩基配列や塩基長で限定する補正を行うことで対応する事例が多かった。具体的には、配列番号等でクレームに係るsiRNAの全塩基配列を限定して拒絶理由を解消させた事例（事例A14, A13）、特定の塩基配列を「含む」という拡張表現の構造特定、塩基長による特定を組み合わせる拒絶理由を解消させた事例が見られた（事例A12, A6）。

(3) 審査事例（事例A10）

【発明の名称】 癌関連蛋白質を標的とするRNAiプローブ

【公開番号】 特表2006-500958

【発明の概要】

前立腺癌等の治療における治療薬として有用なRNAi（具体的には、クラステリン等を含む6つの癌関連遺伝子を標的とするRNAi）の塩基配列等に関する。明細書には、RNAiの塩基配列とそれらRNAiによるin vitro細胞増殖阻害アッセイの結果が開示されている。

【審査時クレーム（一部）】

【請求項1】 49未満の塩基長を有し、かつ標的遺伝子の転写産物であるmRNAの分解を仲介するか翻訳を阻害するのに有効な配列を有するRNA分子であって、前記標的遺伝子が、クラステリン、IGFBP-5、IGFBP-2、IGF-BP-2及びIGF-BP-5の両方、MITF、並びにB-rafをコードする遺伝子から選択されるRNA分子。

【審査経過】

(i) 発明の単一性がないとの指摘と共に、
(ii) 上記標的遺伝子に対するアンチセンスを

開示した複数の引例に基づいて進歩性なしとされた。出願人は、クレームを(i) クラステリンに対するsiRNAに限定し、且つ、(ii) そのsiRNAが有する塩基配列を、明細書に開示した塩基配列の一部に減縮する補正を行ったうえで、引例のアンチセンスからは効果的な阻害効果をもたらすsiRNAの具体的な塩基配列は容易に想到できないこと、及び出願時に公知のsiRNAの塩基配列選択基準から、補正後のGC含有率が高いsiRNAの塩基配列の設計困難性を主張したが、クレームには設計困難性が示されていない塩基配列も含まれるため進歩性なしとされ、拒絶査定を受けた。審判請求時、設計困難性が示されていないとされた塩基配列を削除したが、前置審査において、顕著な効果が見られない塩基配列を含むため進歩性なしとされ、さらにクレームに記載の49未満の塩基長を有する全てのsiRNAが所望の効果を有することは把握できないとして実施可能要件違反とされた。そこで、クレームを顕著な効果が見られた塩基配列に限定し、さらに塩基長を実施例で効果を示していた23ヌクレオチド以下に限定した結果、特許となった。

なお、対応欧州出願（EP1532249A）では、標的遺伝子と塩基配列を具体的に限定したクレームについて、クレームに係るsiRNAの活性は引例から容易に選択できる程度であり、当業者がこのsiRNAを想到する際に過度の負担（undue burden）は要しないとして、進歩性が認められず拒絶査定となった。対応米国出願（US7820635）では、限定要求で選択した配列番号6で表される塩基配列を有するRNA分子が、引例記載のアンチセンスよりもクラステリン発現抑制活性が高いことを示す比較データを提出することで非自明性が認められた。

(4) 考 察

siRNA又はその医薬用途発明は、siRNAの一

般的技術が開示された引例と、①標的遺伝子塩基配列、②標的遺伝子が同一のアンチセンス又は③標的遺伝子が同一であるが別のsiRNAの引例との組合せにより進歩性なしとされる場合が多かった。以下、上記①～③に基づく拒絶理由を受けた事例における応答内容の違いを考察する。

①の場合、クレームの範囲が明細書で効果を示した範囲に鑑みて妥当な範囲であれば、引例との比較データを示すことなく、クレームされたsiRNAの活性が顕著であることの主張や機能性siRNAの設計困難性に依拠する主張等により進歩性の拒絶理由を解消させている事例が多かった（事例A6, A7）。

②の場合、引例に記載されたアンチセンスと比較した顕著な効果を示すデータの提出により進歩性を主張することが有効と思われる。ただし、両者を直接比較してクレームされたsiRNAが優れた標的遺伝子発現抑制効果を示した場合であっても、アンチセンスよりもsiRNAが遺伝子発現の抑制に有利であることは公知であり、siRNAを用いた場合は投与量が少なく済むことは容易想到であるとされた事例（事例A14）もあった。そのような場合、クレームされたsiRNAの構造的特徴（GC含有率の高さ等）に基づく配列の設計困難性や、安全性等の異質な効果を示すことにより、進歩性を主張することが有効であるように思われる（事例A10, A14）。但し、進歩性を主張する効果は当初明細書に記載されている必要がある点は留意すべきである。

③の場合、最も進歩性のハードルは高いと言えるが、作用メカニズムに基づく標的遺伝子発現抑制活性や別異の効果を指標として、引例に記載されたsiRNAと比較した格別顕著な効果を主張することが有効と考えられる（事例A8）。

上記②や③で引例に対する優位性を示した場合であっても、明細書で効果を示したsiRNA数が少ない場合には、明細書に効果の記載がない

非常に広範な範囲に渡る発明については格別顕著な効果は認められないとして、進歩性が否定される場合がある（事例A14）ので、広い範囲で権利化しようとする場合には、可能な限り多数のsiRNAについて効果を明細書に記載することが望ましい。

明細書で効果を示した範囲を大きく超える範囲の権利化は、実施可能要件及びサポート要件の観点からも困難と思われる。例えば、標的遺伝子に対する機能的表現でのみ特定したsiRNA又はその医薬用途発明は、実施可能要件及びサポート要件違反とされていた（事例A14）。このような場合、クレームを実施例で効果を示したsiRNAの範囲の塩基配列や塩基長又は配列番号に限定することが有効と思われる（事例A9, A14）。

明細書でsiRNAの効果のみが開示されている場合でも、二本鎖部分に標的遺伝子発現抑制効果を有するsiRNAと同一の塩基配列を有するshort hairpin RNA (shRNA) を適宜使用することは出願当時には技術常識であったとの主張を行い、shRNAを含む範囲で特許が認められた事例も見られた（事例A6）。

明細書にsiRNAの標的遺伝子発現抑制効果が示されていても、薬理効果を示すデータが示されていない場合に、発明の詳細な説明の記載からは医薬として使用し得ることは確認できないとして、そのsiRNAの医薬用途発明が実施可能要件及びサポート要件違反とされた事例があった（事例A9）。siRNAの医薬用途発明については、他の医薬用途発明と同様に、薬理データ又はこれと同視することができる程度の実験データが求められる点、留意を要する。

3. 3 アプタマー

(1) 進歩性

アプタマーは標的分子の活性を特異的に阻害するが、siRNAやアンチセンスとは異なり、標

的分子からその配列が一意に定まりうるものではない。しかしながら、標的分子に結合するアプタマーの製造方法は既にSELEX法等により確立しているため、新規なアプタマーであっても、標的分子の活性を特異的に阻害する物質が公知であった場合、製造容易として進歩性が否定される傾向があった（事例A16等）。グレリンに特異的に結合するアプタマーの発明では、肥満治療用グレリン中和因子（抗体）と、標的分子と結合する核酸リガンド（Spiegelmer）が公知であるので、肥満等の治療に有効なアプタマーを製造するためにSELEX法等を行い、グレリンに特異的に結合するアプタマーを作製することは、容易になし得るとして進歩性なしとされた（事例A15）。

標的分子と疾患の関係が公知のとき、標的分子により特定されるアプタマーは容易想到とされた事例があった。糖尿病の微小血管合併症治療に用いるGM3合成酵素阻害剤としてのアプタマーの医薬用途発明について、ガングリオシドGM3合成阻害による腎肥大抑制が糖尿病性腎症の治療に有用であることを示唆する引例により、阻害剤としてアプタマー等を用いることは容易想到とされた（事例A17）。

一方、標的分子への結合活性について顕著な効果を示すことで、進歩性が認められた事例があった。インフルエンザウイルスに特異的に結合するアプタマーの発明に対して、インフルエンザウイルスで発現するインフルエンザエンドヌクレアーゼアプタマーが公知であり、SELEX法を用い、インフルエンザウイルスにおいて発現するタンパク質に対するアプタマーを取得することは容易想到とされた。出願人はクレームを特定塩基配列のアプタマーに補正し、HAタンパク質への親和性が抗HA抗体よりも12倍も高いという格別の効果を主張し、進歩性が認められた（事例A18）。

(2) 実施可能要件・サポート要件

標的分子に対する機能的表現で特定したアプタマーのクレームは、実施可能要件違反又はサポート要件違反とされる傾向があった。例えば、カテプシンG阻害アプタマーの発明では、「70～120ヌクレオチドの鎖長を有する直鎖DNA又はポリヌクレオチド配列から成るカテプシンG阻害アプタマーであって、1.0～2.0のAG/TCモル比を有することによって特徴づけられる」という機能的表現による特定では、具体的な「カテプシンG阻害アプタマー」のヌクレオチド配列を想定できないため、サポート要件違反とされた（事例A19）。これら要件違反の場合、実施例において製造し、標的分子に結合活性を有することを示している特定塩基配列のアプタマーに補正することで、拒絶理由を解消させた事例が見られた（事例A20）。

アプタマーの診断薬用途発明では、明細書で標的分子に対する結合活性を示していない場合は、実施可能要件違反又はサポート要件違反とされる傾向があった。例えば、「インフルエンザウイルスとの結合」という機能的表現で特定したアプタマーのクレームでは、塩基配列が特定されておらず、不明瞭であると共にその配列が任意のインフルエンザウイルスに結合するとは言えないとしてサポート要件違反とされた（事例A18）。一方、アプタマーの医薬用途発明では、標的分子に対する結合活性に加えて、そのアプタマーによって示される薬理データが実施例として必要とされる傾向があった（事例A21, A22, A23, A24, A15）。

また、アプタマーはその塩基配列によりそれぞれその特性が異なるため、結合活性を有する配列と一定の相同性がないものはサポート要件違反とされる傾向があった。ウサギ由来のIgG抗体への結合性を有するアプタマーの発明では、その特定塩基配列と70%の相同性を有するものは認められず、90%の相同性を有するもの

の範囲で認められた（事例A25）。また別の事例では、90%の相同性があるが、5'方向と3'方向に付加された鎖長の合計が100個以下というクレームであれば、活性のある構造を担保できると判断された（事例A26）。

三極では、実施可能要件又はサポート要件の判断が異なる事例があった。前記事例A17では、日本では、特定の化合物以外の有効成分を得るための化学構造の手掛かりが明細書に記載されていないとして実施可能要件及びサポート要件違反とされた。米国でも、明確な構造的特徴の開示がないとして記載要件違反とされた。一方、欧州では、実施可能要件違反及びサポート要件違反とされず、GM3合成酵素阻害剤の範囲は限定されずにアプタマーが使用される対象疾患を特定して登録された。

(3) 審査事例（事例A25）

【発明の名称】 ウサギ由来のIgG抗体に結合性を有する核酸分子

【公開番号】 特開2008-125484

【発明の概要】

抗体よりも簡便に調製可能で、且つ標的分子に対して抗体と比較して同等以上の結合活性を有し、ウサギ由来のIgG抗体に結合性を有する核酸に関する。明細書には、アプタマーの薬理試験として、5種類の核酸分子（一本鎖RNA）がウサギIgG抗体に結合することを示すデータが記載されている。

【審査時クレーム（一部）】

【請求項1】 ウサギ由来のIgG抗体に結合性を有することを特徴とする核酸分子。

【審査経過】

ヒトIgGのFcドメインに結合する39-41塩基長のアプタマーが開示されている引例とSELEX法によって所望のタンパク質に対するアプタマーが作製できることが記載された引例等の組合せから進歩性なしとされた。出願人は結合定数

(K_D) が 1.18×10^{-7} (M) 以下という限定を付加し、更に、核酸分子を特定配列及びその塩基配列と70%以上の高い相同性を示すRNA配列に特定する補正をした。そして、クレームされたRNA核酸分子が、抗体より優れた結合分子として、標的分子の検出に極めて有用であると主張すると共に、実験成績証明書を提出した結果、進歩性が認められ、サポート要件違反については、相同性70%から90%に補正することで、登録となった。

欧州においては、ウサギ由来のIgG抗体に結合活性を有するという機能で特定されたクレームはIgG抗体に結合活性を有するアプタマーの引例により容易想到とされたが、上記日本と同一の補正により、登録となった。米国は、現在審査中である。

(4) 考 察

特定の標的分子への結合を機能的に表現したアプタマーのクレームについては、標的分子に特異的に結合する別の阻害活性物質（抗体、アンチセンス、siRNA等）が公知の場合、クレームされたアプタマーが新規であっても、SELEX法等により容易に製造できるので、クレームのアプタマーは進歩性なしとされ、拒絶される事例が多かった（事例A15, A16, A17, A18等）。

医薬用途発明では、標的分子と疾患との関係が公知の場合、上記同様アプタマーを用いることは容易想到とされた事例があった（事例A17）。

上記の拒絶理由の場合、出願人は別の阻害活性物質と比較して格別高い結合活性を有する特定配列のアプタマーに限定する補正をしたうえで、特定配列を有するアプタマーの高い結合活性を格別顕著な効果として、進歩性の主張をすることが有効な手段であると考えられる（事例A18）。

これらを踏まえ、出願時にクレームに係るア

プタマーのほか、抗体、siRNA、アンチセンス等、対象とする標的分子に特異的に結合する別種の阻害活性物質について十分な先行技術調査を行い、クレームに係るプタマーの塩基配列を具体的に明細書で特定しておくと共に、そのプタマーの結合活性が別種の阻害活性物質と比較して格別が高いことを実施例で示しておくことが望ましい。

標的分子に対する結合性や標的分子の活性に対する阻害活性等による機能的表現を用いたクレームでは、実施可能要件違反又はサポート要件違反を回避することは難しく、実施例で製造された標的分子に結合活性を有する特定塩基配列のプタマーに限定する補正をすることで、両要件違反を解消できると考えられる（事例A19）。

プタマーの診断薬用途発明では、実施可能要件及びサポート要件を満たすためには、標的分子に結合するプタマーを特定し、明細書中に、具体的な塩基配列を有するプタマーとその標的分子に対する結合活性を示した上で、クレームの適切な権利範囲（例、90%の相同性）を確保するために十分な数のプタマーの実施例を記載しておくことが肝要である（事例A27）。

プタマーの医薬用途発明では、実施可能要件及びサポート要件を満たすために、実施例にプタマーの標的分子に対する結合活性に加えて、有効成分となるプタマーの所望の薬理活性を示したデータの記載が必要である（事例A21, A22, A23, A24, A15）。また、クレームされた特定塩基配列のプタマーとある程度の相同性がないプタマーについては、実施可能要件違反又はサポート要件違反と認定されるため、特定塩基配列と一定の高い相同性（例、90%）を有し、且つ標的分子との結合活性を有するプタマーにクレームを特定する必要がある（事例A25）。また、配列の相同性だけでなく、

クレームに付加された塩基配列の鎖長も考慮される場合があるので留意すべきであろう（事例A26）。

三極を比較すると、日本では主に塩基配列で示される化学構造が明細書に記載されていないという理由で実施可能要件及びサポート要件違反とされ、米国では主に構造的特徴の開示がないという理由で記載要件違反とされた事例が、欧州では実施可能要件違反及びサポート要件違反とされず、三極で異なる審査実務がなされていた。

3. 4 遺伝子治療

(1) 進歩性

特定のタンパク質と疾患との関連性が公知の場合は、そのタンパク質をコードする遺伝子を用いる遺伝子治療発明は、進歩性がないと判断される事例があった。例えば、あるタンパク質をコードする遺伝子を含むプラスミド等を用いる遺伝子治療の発明では、そのタンパク質がある疾患の治療に有効であることが知られていた場合、進歩性がないと判断され、治療効果が予測できない特定の遺伝子配列に限定したクレームに補正することで登録となった（事例A28）。また、発明に用いる遺伝子と同一の遺伝子とウイルスベクターの組合せが特定の疾患に適用可能であることが公知であり、そして、その遺伝子が発現するタンパク質の作用も公知の場合、その遺伝子を別のウイルスベクターに用いた遺伝子治療発明は、進歩性がないとして拒絶された（事例A29）。

In vitro試験の結果が引例に記載されている場合は、in vivo試験でその効果を確認しても進歩性がないと判断された事例があった（事例A30）。本事例では、引例には、あるタンパク質が血管平滑筋細胞増殖に関与する疾患を治療する際に有用であることが記載されており、当該タンパク質の変異体をコードする核酸を発現

するベクターを用いたin vitroの細胞増殖抑制結果が記載されていた。拒絶理由では、明細書において初めて動物実験でのデータを示したからといって、当該分野においてin vitroの結果を、in vivoの動物試験に対応させることはできないという技術常識（阻害要因）があったわけでもないことを理由として、進歩性なしとされた。

また、遺伝子配列の特定がなく、達成すべき結果によりクレームを特定した遺伝子治療発明の進歩性判断では、ある遺伝子産物を含むウイルスが公知であって、そのウイルスの疾患部位への到達手段として、静脈注射とともに冠状動脈等の血流に注入されることが公知の場合、疾患特異的な部位に、その部位特異的に所望される遺伝子産物を投与することは、進歩性がないと判断された事例があった（事例F2）。

(2) 実施可能要件・サポート要件

明細書に具体的な組成物の記載も薬理データの記載もない事例では、昨年度の当委員会で検討した¹⁾ように、明細書に治療効果を示す薬理データ又はそれと同視すべき程度の記載がないので、実施可能要件を満たさないと判断されていた（事例F3）。さらに、出願人が審判請求時に提示した疾患名を加える補正案について審決では、明細書には臨床試験の可能性が記載されているのみであって、具体的に治療が可能であるという程度の裏づけに足りる記載はなく、補正案に係る発明は発明の詳細な説明に記載された発明でないから、当該補正案を採用する余地はないと判断されていた（事例F2）。

(3) 審査事例（事例A28）

【発明の名称】ヒトアポリポ蛋白質（a）クリングルLK68またはLK8遺伝子を有効成分として含有する抗癌治療剤及びそれを使用した癌治療方法

【公開番号】特表2007-517865

【発明の概要】

ヒトアポリポタンパク質（a）クリングル（kringle）KIV9-KIV10-KV（LK68）又はKV（LK8）遺伝子を含む遺伝子伝達体又は細胞を有効成分として含有する抗癌又は抗転移遺伝子治療剤に関する。明細書では、上記タンパク質産生細胞導入による各種効果の確認が示されている。

【審査対象クレーム（一部）】

【請求項1】ヒトアポリポ蛋白質（a）クリングル（kringle）KIV9-KIV10-KV（LK68）またはKV（LK8）遺伝子を含む遺伝子伝達体または細胞を有効成分として含有する抗癌または抗転移遺伝子治療剤。

【審査経過】

引例にLK68又はLK8を含有する抗癌剤が記載されており、又、クリングルドメイン等のタンパク質をコードする遺伝子を用いた遺伝子治療は公知であることから、LK68又はLK8を含有する抗癌剤において、有効成分として、該タンパク質に代えて、LK68又はLK8をコードする遺伝子を採用し、又、遺伝子治療に使用することが公知のベクター、又は細胞等を採用して、実際にその効果を確認することは、進歩性がないとされた。出願人は、遺伝子伝達体を、明細書に記載のベクター類に限定し、引例は当該遺伝子の抗癌活性を立証する実験結果を全く記載しておらず、遺伝子療法の特殊性のため、例え特定タンパク質の特定薬理活性が知られていても、それが遺伝子療法の成功を保障するものではないと反論した。さらに、参考資料を用いて、実際、クリングルドメインを用いた遺伝子療法は、成功的ではないと主張すると共に、抗癌効果がタンパク質製剤よりも顕著な効果を有していると主張した。

しかし、そのようなベクター又は細胞等を採用してみることは、当業者が容易に想到し得る

こと、そのベクター又は細胞の含有量を最適化することも、当業者が適宜なし得る設定事項であると認定された。そして、発明の詳細な説明には、特定のベクターによる抗癌作用を確認したことは記載されるものの、他のベクター又はプラスミドを使用した場合についてまで、当業者の予測を超える顕著な効果を奏するとは認められないとされ、拒絶査定となった。その後、審判請求を行い、クレームをタンパク質をコードする特定塩基配列に特定することで登録となった。

対応欧州出願では、進歩性で拒絶されたものの、配列を限定することなく登録されたが、対応米国出願では、審査係属中である。

(4) 考 察

タンパク質と疾患との関連性が公知の場合や、その関連性が示唆されている場合では、そのタンパク質をコードする遺伝子による遺伝子治療発明は、進歩性なしとされていた（事例A29）。登録された事例であっても、遺伝子配列が実施例記載の特定の塩基配列に限定されていた（事例A28）。また、出願時の明細書に薬理データ又はそれと同視できる程度の記載がないと実施可能要件違反とされていた（事例F3）。

遺伝子治療発明の場合、通常、出願時には、時期との関係で明細書には臨床データの記載は十分になく、特定の遺伝子配列や特定のベクターに限定された技術的範囲で権利化された場合、十分な保護を得ているとは言えないかもしれない。そこで、出願人としては、導入遺伝子配列の多少の配列変更や使用するベクターの変更があっても良いように、出願時の明細書に、特定の遺伝子配列だけでなく、実施可能な範囲の遺伝子配列の変更事例や、使用可能なベクターも複数記載し、更に、遺伝子治療効果を証明する具体的な薬理試験方法及びその薬理試

験結果のデータだけでなく、想定される種々の薬理試験方法等も予め記載しておくことが望ましい。また、少なくとも、in vitroの薬理試験結果を当初明細書に記載し、さらに明細書にin vivo試験でも同等の試験結果が得られる旨を予め明細書に明記しておくことが望ましい。

日本では遺伝子配列限定で特許査定、或いは拒絶査定となった事例でも、対応欧州出願では、相対的に広い技術的範囲で特許されている事例が多かった（事例A28, A29）。それらの事例でも、欧州で異議申立を受け特許取消となった（事例F2の対応欧州出願）、現在異議申立が係属している事例（事例F3の対応欧州出願）もあり、欧州における遺伝子治療発明の有効な権利範囲については今後更なる注視が必要となる。

3. 5 遺伝子多型

(1) 進歩性

引例に具体的な遺伝子多型と発明に関連する疾患との関連性の記載がないか、或いは関連性について阻害要因となる記載があることを主張することで、進歩性が認められる事例があった（事例A31, A33, A34, A35）。アルツハイマー病の診断のためのABC（ATP-結合カセット）A2遺伝子の特定遺伝子多型を検出する方法の発明では、同一遺伝子多型が記載されている引例に基づき、疾患との関連性を見出すために、多型解析をすることは容易想到とされた。出願人は遺伝子多型を特定のSNPs（一塩基多型）に限定し、引例には限定した遺伝子多型の特定SNPsと疾患との関連性については記載も示唆もないと主張することで進歩性が認められた（事例A34）。

骨粗鬆症のリスクを決定する縮れ（frizzled）関連タンパク質（FRZB）遺伝子の骨粗鬆症関連多型検出方法の発明では、引例には同一FRZB遺伝子の骨関節関連遺伝子多型が記載さ

れており、FRZB遺伝子において、骨関節炎又は骨粗鬆症と関連する引例とは異なるSNPsを探索し、当該SNPsを骨関節炎又は骨粗鬆症のリスク検出に用いることは容易想到とされた。出願人は、引例には骨関節炎に関連するSNPsが示されているだけでクレームに記載の骨粗鬆症とは疾患が異なること、クレームのSNPsが骨粗鬆症と関連性があることは引例には記載も示唆もないと主張し、進歩性が認められた(事例A35)。

一方、ある遺伝子と特定疾患との関連性が知られていた場合は、当該遺伝子の遺伝子多型解析をして、その疾患と関係づけることは容易想到として通常、進歩性なしとされていた(事例A32, A33, A34, A35, A36)。また、引例のSNPsと特定疾患の易罹患性を本発明の易罹患性と比較して、当業者が予測し得ないような格別な効果が認められない場合は、進歩性なしとされている事例が多かった(事例A32, A36, F4)。複数箇所のヒトミトコンドリアDNAのSNPsと糖尿病罹患性検出法の発明では、審判官は、96名の糖尿病及び肥満者の統計解析で糖尿病患者のみに確認された232箇所の変異は、個別の変異と疾患との関係が有意(例えば $p < 0.05$)であっても、多数の変異について疾患との関係が有意であるとまでは言えず、有意水準をさらに小さい数値に補正することは技術常識であるので、糖尿病との関連性が有意である多数のSNPsについては、単に候補であるに過ぎず、真の糖尿病関連遺伝子多型の決定には大規模の研究成果が必要であるから、発明は、顕著な効果を奏しているとは言えないとして審判請求不成立とされた(事例F4)。

(2) 実施可能要件・サポート要件

特定遺伝子の多型解析結果に基づく特定疾患の診断に係るクレームは、遺伝子多型の位置と塩基の置換・欠失等のSNPsが具体的に特定さ

れない場合は、実施可能要件及びサポート要件違反とされていた(事例A31, A32, A34, A35, A36)。また、遺伝子多型の位置と塩基のSNPsを特定し、疾患との関連性において、オッズ比²⁾やp値³⁾等、統計学的に有意なデータを示したとしても、クレームされた文言をサポートするのに十分な臨床的に意味あるデータを示すことができなければ、実施可能要件違反及びサポート要件違反とされた事例があった(事例A32)。

(3) 審査事例(事例A32)

【発明の名称】心筋梗塞に関連する遺伝的多型、その検出方法および使用

【公開番号】特表2009-524404

【発明の概要】

特定のSNPsによる心筋梗塞予測方法に関する。明細書には、心筋梗塞に関連するという膨大な数の遺伝子のSNPs配列とそれらのSNPsと心筋梗塞の罹患の有無と年齢、性別、喫煙歴、冠動脈疾患の罹患有無等の因子との関連をp値やオッズ比で表わした統計学的解析結果の記載に基づいて、ヒトゲノムにおける特定のSNPsが心筋梗塞予測について顕著な効果を奏すると記載されている。

【審査時クレーム(一部)】

【請求項1】心筋梗塞を発生させる変化した危険性を有する個体を同定することを補助するための方法であって、該方法は、

該個体の核酸において、配列番号21398, 33309, …, 20684, 及び37456のヌクレオチド配列のうちのいずれか一つにおける一塩基多型(SNP)を検出する工程を包含し、ここで、該SNPの存在は、該個体における心筋梗塞の変化した危険性と相関する、方法。

【審査経過】

本願優先日前において様々な疾患に対するSNPsの同定やデータベース化が行われていたことと、心筋梗塞の患者に由来する試料を用い

て、特定の遺伝子多型を検出し、そのp値やオッズ比で表された統計処理結果が記載されている複数の引例の記載に基づいて、新たに心筋梗塞の危険性を予測し得るSNPsを同定しようとするのは、容易想到であるとされた。また、明細書の実施例にはオッズ比が1未満（それぞれ、0.84及び0.78）、p値は、0.05のSNPsと、オッズ比が1より大きい（それぞれ、1.42及び1.32）とp値が0.02であるSNPsが記載されているが、これらSNPsを検出することによって、臨床で使用できるほど高い信頼性をもって心筋梗塞の危険性を予測・診断できる蓋然性は低いとされ、実施可能要件違反とされた。

出願人は上記拒絶理由に対して、p値が0.05未満であり、オッズ比が1を超えている特定配列番号のSNPsを含む8つの核酸分子に補正すると共に、これらのSNPsと関連する高いオッズ比を示す文献2件を提出し、これらの核酸分子は顕著な効果が実証されていると主張した。審査官は、心筋梗塞との関連が示唆されている遺伝子多型、アイソフォームが記載されている文献を更に引用し、統計学的に有意差がある多型を見出したとしても、臨床的に意味を有することまでは、技術常識を勘案しても明細書の記載から読み取ることはできないから、格別顕著な効果を奏するものとは認められないと前記同様の進歩性とサポート要件違反の拒絶理由が維持された。

出願人は、特定の「配列番号28344またはその相補体の101位によって表される遺伝子LPAにおける多型」に限定し、臨床的意義に係る客観的証拠として種々のLPAのSNPsと冠動脈疾患との関連が記載されており、当該SNPsのオッズ比が1.92を示す文献を提出した。審査官は、引例に示される遺伝子の多型のオッズ比（それぞれ2.65（ $p < 0.05$ ）、2.34（ $p = 0.0166$ ）、1.56 - 1.78）と比較しても格別なものは見出せないの

で、容易想到とし、さらに明細書には実際に臨

床的に心筋梗塞を同定できたことは記載されていないとサポート要件違反も維持して拒絶査定となった。出願人は、審判請求を行ったものの、前置解除の段階でもなお拒絶が維持されている。

対応米国出願は、非自明性で拒絶されることはなく、実施可能要件違反と記載要件違反で拒絶されたが、SNPsの位置と心筋梗塞罹患可能性の増減を記載することによってこれらの拒絶を解消させていた。さらに臨床的に意味あるデータが無くとも実施可能要件及び記載要件違反とされなかった。欧州では、現時点では何れも登録されていないが、サポート要件及び進歩性で拒絶されたものの、SNPsを限定し、明細書記載の統計データを基に優位性を主張することにより拒絶を解消させていた。

(4) 考 察

特定遺伝子多型の用途発明の場合、公知遺伝子のSNPsは、概ね公知であるため、特定遺伝子がある疾患との関連性があることが公知の場合は、遺伝子多型解析をして、疾患と関係づけることは、容易想到として進歩性なしとされる場合が多いが、クレームを特定遺伝子多型の特定のSNPsに限定し、特定遺伝子のSNPsと特定疾患の罹患性などの関連性を具体的に示し、クレームされたSNPsの引例と比較した格別顕著な効果を主張することで、進歩性が認められると考えられる（事例A31, A34, A35）。

特定SNPsとある疾患との関連性に基づく用途発明の場合、同一遺伝子の別の遺伝子多型と何らかの疾患との関連性が公知の場合は、引例の疾患と発明の疾患との関連性がないことを示すことで、進歩性が認められる場合があった（事例A33）。同一遺伝子の別のSNPsと発明が関連する疾患との関連性を示す統計解析結果（例えばオッズ比やp値）が公知の場合、引例と対比して格別顕著な効果が示せない場合は、通常、

進歩性がないとされるので（事例A32, A36, F4）、公知の遺伝子の機能とその関連が知られている類似の疾患を含めた各種疾患とそれらSNPsに關係する先行技術を予めよく把握したうえで明細書を作成することが望ましい。

明細書の記載において留意すべき点としては、ある疾患と関連する新規なSNPsを見出し、それらが統計学的に有意であることを示すだけでなく、実際にそのSNPsの検出により高確率、或いは高い頻度で疾患に罹患すると判断できることを具体的に示す必要があることが挙げられる（事例A31, A34, A36）。特に複数のSNPsと疾患との関連性についてクレームする場合は、大規模の症例における統計解析結果や有意水準が極めて低い値が必要とされる（事例F4）。また、特定遺伝子のSNPsと疾患との関連性の記載があれば、その関連性に関する追加データの提出や特許性を支持する文献を提出することは認められる場合もあるので（事例A32）、検討すべきであろう。

三極を比較すると、SNPsを用いる特定疾患の罹患予測方法の事例（事例A32）から、日本では統計学的に有意なデータだけでは進歩性なしとされる他、実施可能要件及びサポート要件違反とされ、臨床的に意味のあるデータを求められたのに対し、欧米では統計学的データだけで登録されておりSNPsについては日本が最も厳しく審査されていると思われる。

3. 6 遺伝子診断

(1) 進歩性

遺伝子診断の発明の審査では、対象疾患との関係が公知の遺伝子、又は、対象疾患との関係が容易想到とされる遺伝子の存在が公知であっても、その遺伝子が対象遺伝子と異なっていれば、進歩性が認められていた。複数の遺伝子について、これら遺伝子のメチル化パターンを分析することにより、乳房組織の細胞増殖性障害

を持つ被験者の薬剤治療への反応性を予測する方法に関する発明について、クレームに含まれるCGA遺伝子の発現上昇が乳癌薬剤反応性の指標となることが記載された引例と、遺伝子のメチル化パターンと乳癌との関係が記載された引例との組合せにより、CGA遺伝子のメチル化を分析することにより乳癌患者における薬剤反応性を予測することは容易想到であるとして、進歩性なしとされた。出願人は対象遺伝子をCGA遺伝子と異なるPITX2遺伝子に限定することによって、予測方法の発明は進歩性が認められた（事例A37）。また、この事例では、対象遺伝子とある疾患との関係が公知の場合もクレームの遺伝子診断の対象疾患がその疾患とは無関係であれば、進歩性の判断に影響はなかった。

また、先行文献に記載された対象遺伝子と対象疾患との関係が十分に裏付けられていない場合や、対象遺伝子と対象疾患との強い関係性が示されていない場合には、新規性及び進歩性が認められていた（事例A39）。

一方、対象遺伝子と対象疾患との関係が公知でなくても、対象遺伝子と対象疾患との関係を同定することは容易想到と判断された事例があった（事例A38）。この事例では、対象遺伝子群の発現レベルを検出し、自己免疫及び慢性炎症性疾患についての情報を得るための方法の発明に対し、慢性炎症性疾患について、DNAアレイ等を用いた解析手法を用いて疾患特異的に発現している遺伝子群を網羅的に同定することは当業者の周知技術であり、リウマチ様関節炎等の炎症疾患の患者と健常人との間で発現レベルの異なる遺伝子セットを同定したこと、及び、その遺伝子セットの発現量を測定して炎症疾患の診断に用いること、が記載されている文献を組合せて、所望の炎症疾患について、患者と健常人との間で発現レベルの異なる遺伝子群を網羅的に同定し、当該遺伝子群中の特定のセット

を疾患の診断に用いようとすることは、容易想到とされた。出願人は、遺伝子を限定したうえで、先に引用された文献には、慢性関節リウマチと45,000以上の遺伝子発現レベルとの関係が調べられ、発現量が増加した遺伝子群が同定されていたが、クレームに特定した遺伝子はこの遺伝子群中に含まれておらず、特定の遺伝子を疾患の診断に用いることは当業者に容易に予測できないと主張することで、進歩性が認められた。

(2) 審査事例 (事例A39)

【発明の名称】 乳癌を診断する方法

【公開番号】 特表2007-506424

【発明の概要】

患者由来の生物学的試料中の遺伝子発現レベルを決定することにより、対象の乳癌に対する素因を診断又は判定する方法に関する。

【審査時クレーム (一部)】

【請求項1】 患者由来の生物学的試料におけるA5657, B9769, 及びC7965からなる群より選択される乳癌関連遺伝子の発現のレベルを決定する段階を含む、対象における乳癌又は乳癌を発症する素因を診断する方法であって、該試料の発現レベルが該遺伝子の正常対照レベルと比較して上昇していることにより、該対象が乳癌に罹患している、又は乳癌を発症するリスクを有することが示される、方法。

【審査経過】

本発明のA5657タンパク質と同一のアミノ酸配列からなるタンパク質、当該タンパク質がヒトユビキチン様結合タンパク質であること、及びそのタンパク質発現量の差異を乳癌等の疾患検出に用いる方法が記載された引例により、新規性なしとされた。出願人は、引例に記載の遺伝子は組織からクローニングされ、配列が解読されているに留まり、ユビキチン結合機能はユビキチン結合モチーフから推定されたものに過

ぎないこと、その他の記載については現在形で記載された仮想実施例であり、何らの科学的裏付けがないこと、当該遺伝子に関連する疾患として多数の癌や癌以外の疾患が列挙されており、乳癌はその中の1つに過ぎず、引例には本発明が当業者に明らかであるように記載されているとはいえないと主張することにより、登録となった。

対応米国出願では、限定要求で先に選択されたスクリーニング方法とsiRNAを含有する治療剤に係る発明が特許され、診断方法に係る発明は現在審査中である。対応欧州出願では、特定の遺伝子の発現レベルを健常者と比較することを特徴とするin vitroの診断方法の発明として特許されていた。

(3) 考察

遺伝子診断分野の発明では、遺伝子検出技術の発展により、疾患組織で発現する遺伝子群を網羅的に同定することが可能となっており、さらに、ヒトゲノム配列が解読され、バイオインフォマティクス技術により多くのヒト塩基配列の遺伝子機能が推定されている状況であるため遺伝子を特定して、特定疾患を診断する方法をクレームしたとしても、対象遺伝子と対象疾患の関係を同定するのは容易想到であるとして拒絶される可能性が高い。その場合、対象遺伝子群を対象疾患との関係が先行技術に記載されていない別の遺伝子に限定する補正をし、クレームされた対象疾患にその別の遺伝子群を用いることは容易想到ではないと主張することが有効と思われる (事例A38)。

また、ヒトゲノム配列が解読され、多くのヒト塩基配列の遺伝子の機能が推定できる現状では、対象遺伝子と関係すると推定される疾患が列挙された文献が引用される場合があるが、上記審査事例に見られたように、先行文献では疾患との関係が推定されているに過ぎず、実際に

診断できるかどうかは、個別に検証してみなくては分からないという主張を試みることは有効な手段であると思われる。その際、当該先行文献で推定された診断用途の中に、実際には使用できない診断用途があることを示す実験結果又は文献を上記主張の証拠（引例ではなく、寧ろ阻害要因）として示すことが望ましいと思われる。

4. おわりに

今回、核酸の医薬及び診断薬への適用に関する発明の審査及び審判事例を検討したが、全体的な傾向としては、核酸であるアンチセンス、siRNA、アプタマー、SNPs等を医薬及び診断薬用途に適用するための方法自体は周知技術であり、それらの周知技術に従って、単に核酸医薬や診断薬を製造し、その効果を確認したとしても、その効果が格別顕著でなければ、単に予想できる効果を確認したに過ぎないとして、進歩性なしとされている事例が多く見られた（事例A2, A10, A25, A32等）。例えば、アンチセンスやsiRNAの発明では、標的分子の遺伝子配列から特定の塩基配列を選択し、その特定塩基配列に対する核酸がアンチセンスやsiRNAとして、標的となる遺伝子の発現や細胞の増殖を抑制できたとしても、その活性は当然予想ができ、その活性が公知の核酸と比較して顕著な効果がなければ、例え、その塩基配列が新規であって、核酸の効果が有用であったと認められても進歩性なしとされる可能性が高い。

標的となる「特定の遺伝子」をクレームに記載することで核酸医薬や診断薬のクレームを上位概念化して、特定したとしても、周知技術で核酸医薬及び診断薬を製造できると認定されるので、対象の「遺伝子」だけを特定して、クレームされた「核酸の塩基配列」を特定しない場合は、殆ど上記の理由で進歩性なしとされる（事例A2, A3, A4, A14, A17, A25等）。また、

核酸医薬や診断薬の設計について、明細書に記載されていても、実際に製造し、その効果を確認していなければ、実施可能要件又はサポート要件違反とされる場合が多い（事例A1, F1, A6, A12, A13, A14, A19等）。

上記のように、核酸を特定塩基配列で特定していない核酸医薬及び診断薬の発明は、進歩性だけでなく実施可能要件違反及びサポート要件違反とされるため、遺伝子の塩基配列を特定して、実施可能要件違反及びサポート要件違反を解消させたうえで、特定されたその配列について、進歩性を主張する必要がある。進歩性についてはその配列が、従来とは予想がつかないような遺伝子部位に相当する部分の配列である等の反論で進歩性を主張することは可能であるが、そのような主張が難しい場合は、核酸医薬又は診断薬としての有利な効果の顕著性を主張することが必要となろう。それら効果の顕著性の内容は、各々の核酸医薬又は診断薬の分野により異なるし、先行技術によっても顕著性の判断は分かれるが、主張する有利な効果が先行技術から予想できる場合は、その効果が顕著な効果として認定されるのは難しいと思われる。

診断薬では、例えばSNPsのように、標的となる遺伝子の塩基配列と疾患の関係が公知の場合は、遺伝子多型を統計学的に解析して、特定の多型を調べることにより、疾患の易罹患性を検出できると主張しても、その効果については、顕著な効果としては認められず、実際の臨床検体を用いて疾患の検出に適用できたことの証明が必要とされるようである。確かに、統計解析結果だけで実際の診断現場で有効となるかは定かでは無い場合も多いと思われるが、前向き試験による臨床データを取得するまで特許出願を待つことも難しいことから、診断薬として有用となる可能性はあっても、実際の診断に有効であることを示すのに十分な統計解析データが得られていない段階で特許出願する場合は、権利

取得が困難な状況になっているように思われる。

今回の審査実務の検討では、核酸の医薬及び診断薬の用途発明について、進歩性、実施可能要件及びサポート要件を中心に検討したが、核酸の医薬及び診断薬の用途発明をクレームする場合は、ヒトを治療、又は診断する方法に該当しないクレーム表現と、標的遺伝子と疾患との関連性と発明の効果との関係がクレームにおいて明確となるような表現とすることがクレームの策定時に重要であると思われた。例えば、クレームの明確性として『…病を検出するため』を『…病に罹患している可能性を検出するため』のように補正する必要があった事例（事例A31, A34, A36）は参考になろう。

また、三極の審査比較では、今回検討対象の案件、全ての対応欧米出願の審査経過を調査し、審査状況を比較検討することはできなかったが、調査した範囲では、核酸の医薬及び診断薬の用途発明では、進歩性を担保することは三極でいずれも難しい状況が窺えた。しかしながら、核酸医薬や診断薬の有用性が示されていれば、比較的特許を得やすい欧州に比較して、日本及び米国は進歩性の基準が高いことが窺えた。当初明細書中の薬理データの必要性については、昨年度の当委員会でも検討したように、薬理データが記載されていなくとも特許として認められたり、出願後に薬理データの提出を認める実

務がある欧米と比較して、日本は薬理データが当初明細書中に記載されていない場合は、実施可能要件及びサポート要件違反となっているばかりでなく、公知技術と比較した有意な効果が具体的に示されていないとして進歩性が認められない事例が多かった。

今後、個別化医療の進展により、核酸の医薬及び診断薬の特許出願も増えてくることが予想される。有用な核酸医薬や診断薬のグローバルな特許保護のためには、このような出願が適切に保護され、三極においても調和した審査が行われることが望まれる。

注 記

- 1) 知財管理 Vol.61 No.10 pp.1503-1522 (2011)
- 2) オッズ比とは、生命科学の分野において、ある疾患などへの罹りやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度である。オッズ比が1とは、ある疾患への罹りやすさが両群で同じということであり、1より大きいとは、疾患への罹りやすさがある群でより高いことを意味する。逆に、オッズが1より小さいとは、ある群において疾患に罹りにくいことを意味する。(福 典之「FYI用語解説「ファルマシアVol.43, No.10」より一部転載)
- 3) p値とは、統計学的用語であり、ある実験中に群間差が偶然生じる可能性を示す尺度をいう。例えば、p値が0.01というのは、この結果を偶然生じるのが100回に1回あることを意味する。p値が小さくなるほど、疾患群と健常群で相違が生じている可能性が高くなる。

別表 日本における審査の現状

事例番号	核酸の種類及び用途	公開・公表番号	審判番号	最終処分	登録番号	対応米国番号	対応欧州番号
A1	アンチセンス	特表2006-515988	-	拒絶査定	-	US2007/0155682	EP1578939A
A2	アンチセンス	特表2007-527227	不服2009-018822	審判係属中	-	US7807801	EP1654363B
A3	アンチセンス	特表2005-534295	-	特許査定	4646625	US7528116, US7301017	EP1513859B
A4	アンチセンス siRNA	特表2006-503904	不服2010-015224	審判係属中	-	US7101991, US7550580 US7723312, US7734341, US7847091他	EP1545561B, EP2216029A
A5	アンチセンス	特開2007-190020	-	拒絶査定	-	US7273854	EP0722496B
A6	siRNA	WO2005/113014	-	登録	4672654	なし	-
A7	siRNA	特表2008-503234	-	登録	4852539	US2009/075376, US2010/098663	EP1758999B, EP2298896A
A8	siRNA	WO2006/003804	-	登録	4771950	US2008/0280359	EP1785484B
A9	siRNA	特表2006-524038	-	登録	4742023	US2007/0141009	EP1590430A
A10	siRNA	特表2006-501256	-	登録	4754216	US819354, US2006/030534, US2012/053230	EP1551424A
A11	siRNA	特表2006-516122	不服2010-019457	審判係属中	-	US7906641, US2011/117188 US2011/189264, US2011/217361, US2011/217362	EP1584623A, EP2243786A, EP2248357A, EP2246358A, EP2266995A
A12	siRNA	特表2006-519009	-	登録	4467559	US7345156, US7767392, US7871763, US8148080	EP1430152B, EP1434879A, EP1599586B, EP2116615A, EP2311948A
A13	siRNA	特表2006-502243	-	登録	4620585	US7285541, US7820635, US7964717, US2004/096882, US2011/009472	EP1530636B, EP1532249A, EP2263679A
A14	siRNA	特表2006-500958	-	登録	4717633		
A15	アプタマー	特願2006-538786	-	登録	4823067	US2007/031840, US2010/261291	EP1682662A
A16	アプタマー	特表2007-527714	-	審査係属中	-	US7803931, US7538211, US7579456, US2011/060027	EP1727567A, EP1850880A
A17	アプタマー	特表2007-536292	-	登録	4921357	US2007/224200	EP1743033B
A18	アプタマー	特開2005-130855	-	登録	4441618	-	-
A19	アプタマー	特表2007-506413	-	拒絶確定	-	US2006/148745, US7838506	EP1493810A, EP1618196A, EP2236609A
A20	アプタマー	特開2006-042645	-	登録	4671148	-	-
A21	アプタマー	特開2006-217925	-	拒絶確定	-	US5681702, US5780610, US6232462, US2001/026918	EP1097939B, EP778898B
A22	アプタマー	特表2007-529418	-	拒絶確定	-	US7300653, US7300654	EP1626989A
A23	アプタマー	特表2007-527246	-	拒絶確定	-	US7579450, US7566701 US7589073, US7998940他	EP1756138A, EP1742959A, EP1791557A, EP1789096A, EP1933882A
A24	アプタマー	特表2007-525177	-	拒絶確定	-	US2004/022727, US2004/180360, US2004/253243, US2004/249130 US8039443, US7767803他	EP1552002A, EP1581548A, EP1606301A, EP1620547A, EP1756318A, EP1807107B他
A25	アプタマー	特開2008-125484	-	登録	4698559	US2010/222559	EP2098594B
A26	アプタマー	特表2007-513618	-	登録	4762909	US7655773	EP1692284B
A27	アプタマー	特表2007-531525	-	登録	4350148	US7294468, US8105769, US7964349, US2008/234264	EP1733056A, EP2423331A
A28	遺伝子治療	特表2007-517865	-	特許査定	4660486	US2007/031379	EP1713511B
A29	遺伝子治療	特開2007-161704	-	拒絶査定	-	US2007/0134204	EP1825862B
A30	遺伝子治療	特表2006-508646	-	拒絶査定	-	US2005/261183, US2010/150909	EP1585353A
A31	SNPs	WO2005/017200	-	登録	4668792	US2007/0190528	-
A32	SNPs	特表2009-524404	不服2011-009745	審判係属中	-	US7482117, US7781168	EP1583771A, EP2151507A
A33	SNPs	特表2007-534293	-	登録	4728949	US7892744, US2005/0019795	EP1622940B
A34	SNPs	特表2007-515151	-	登録	4691491	US7803538	EP1639139B
A35	SNPs	特表2006-524044	-	登録	4440921	US7790371	EP1618210B
A36	SNPs	特表2005-529585	不服 2009-014365	審判係属中	-	US2008/0254476, US2008/0254477, US2008/0254478, US2007/0264645, US2004/0171038	EP1572899A
A37	遺伝子診断	特表2006-515513	-	登録	4649331	US8101359, US2006/024684, US2008/254447	EP1554407B, EP2157191A, EP1561821B, EP1692316A
A38	遺伝子診断	特表2005-523038	-	登録	4741191	US6905827, US7026121, US7235358, US7771950, US7604936, US7691569他	EP1334113A, EP1585972A, EP2194145A, EP2253719A, EP2292786A, EP1885889A
A39	遺伝子診断	特表2007-506424	-	登録	4579246	US2007/202109, US7531300, US8044193, US2012/010090	EP1668354A, EP1668156B
F1	アンチセンス	特開2002-275094	不服2005-15641	拒絶審決	-	US2002/187149	EP0585242B
F2	遺伝子治療	特表平8-506008	不服2003-20455	拒絶審決	-	US6436907, US6297220	EP0668913B, EP0957172B, EP1321526A
F3	遺伝子治療	特開2003-155255	不服2007-14083	拒絶審決	-	US5527676, US6090566, US6677312, US6800617, US5362623, US5955263他	EP0390323B, EP0518650B
F4	SNPs	特開2004-298085	不服2005-20659	拒絶審決	-	-	-

(原稿受領日 2012年5月23日)