

オーダーメイド医療の特許戦略

～特許実務の三極特許庁比較研究①～



東京大学大学院 新領域創成科学研究科^{*} 准教授 **三原 健治**

要 約

患者さんから得られた情報に基づいてその患者さんに最適な治療法を提供するオーダーメイド医療について、バイオマーカーによる診断から治療への橋渡し技術の特許による保護は非常に重要な課題ではあるものの、実際に具体的に検討されている例は少ない。

本稿ではまず、SNPs/ハプロタイプに関する特許実務に関して、公開されている三極特許庁の比較研究報告書に基づいて現在の運用状況に当てはめて論じた。次に、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングに関連する特許出願の先行技術調査及び特許審査について論じた。そして最後に、ファーマコゲノミクスを事例としてオーダーメイド医療に関する技術を保護するための特許戦略について明らかにした。

以上の内容を5回に分けて紹介する。

1回目の本号では、SNPs/ハプロタイプに関する特許実務に関して2003年に公開された上記報告書に基づいて現在の運用状況に当てはめ、先行技術調査及び特許審査に分けて論じた。

目次

はじめに

1. SNPs/ハプロタイプに関する特許実務
 - 1.1 SNPs/ハプロタイプの先行技術調査
 - 1.1.1 先行技術調査のためのツール
 - 1.1.2 JPOにおける先行技術調査のためのツールの補足
 - 1.1.3 三極特許庁における先行技術調査の手法とその結果
 - 1.2 SNPs/ハプロタイプの特許審査
 - 1.2.1 SNPsの特許審査
 - 1.2.2 ハプロタイプの特許審査
 - 1.2.3 JPOにおける審査実務
 - 1.3 まとめ

はじめに

患者さんから得られた情報に基づいてその患者さんに最適な治療法を提供するオーダーメイド医療、いわゆる個別化医療 (Personalized Medicine) は、治療による副作用を抑え、その効果を最大化させる点で大いに注目されている。文部科学省のリーディングプロジェクトである「オーダーメイド医療実現化プロジェクト⁽¹⁾」では、平成20年度からの5年間のプロジェクト第二期に入り、膨大な臨床情報と遺伝子・タンパク

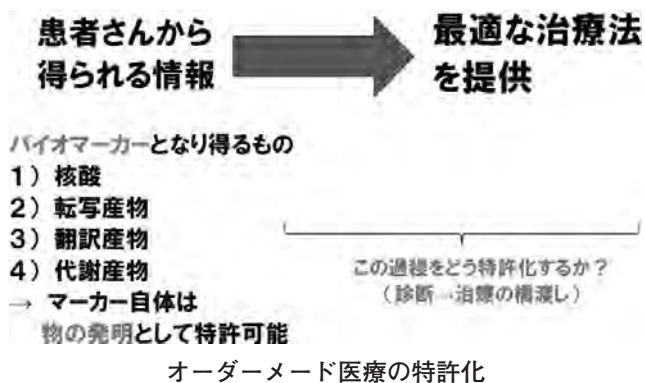
解析情報との関連などを解析することで、疾患や薬剤の副作用についての遺伝的要因や環境要因の解明や新たな予防法の開発を行い、医療への応用を目指している。

患者さんからの情報は、患者さんから得られた血液等の試料を、体外診断用医薬品⁽²⁾を用いて分析することで得ることができ、それはゲノム情報であったり、転写産物、翻訳産物又は代謝産物のプロファイルであったりするわけで、それぞれ核酸、転写産物、翻訳産物又は代謝産物がバイオマーカーの候補となり、そのマーカーに関する情報を例えば健康人に関する情報と比較することで臨床情報と関連付け、オーダーメイド医療に応用することができる。

2003年にヒトゲノム計画が完了し、ヒトゲノム配列の完成版が公開されてから、ゲノム情報の解明が数多くの研究者によって行われてきた。また、それと同時にゲノムから生じる転写産物、翻訳産物及び代謝産物を網羅的に解析するトランスクリプトーム、プロテオーム及びメタボロームの研究が精力的に行われている。

^{*} メディカルゲノム専攻 バイオ知財コース

一方、特許に目を向けてみると、日本の特許法では医療業は産業でないとして、人間を手術、治療又は診断する方法の発明は特許法第29条第1項柱書でいう「産業上利用することのできる発明」に該当しないとされている。この見解には賛否があり、詳細は他に譲るが、ここでの重要な問題は、「患者さんから得られた情報に基づいてその患者さんに最適な治療法を提供する」という技術をどのようにして特許可能な発明として保護することができるかということである。



これまで日本国特許庁 (JPO)、米国特許商標庁 (USPTO) 及び欧州特許庁 (EPO) の三極特許庁において、特許審査に関する実務の比較研究は数々行われてきている。最近では、特許出願の請求の範囲 (クレーム) 及び明細書の記載要件、進歩性及び新規性について、それぞれ法令・審査基準の比較研究及び事例研究を行い、その結果を順次、三極ウェブサイト⁽³⁾に公表し、日本語の仮訳も特許庁のホームページ上で公表している。

また、バイオテクノロジー分野に関しては、その研究報告として、バイオテクノロジー特許⁽⁴⁾、DNA断片⁽⁵⁾⁽⁶⁾、“リーチ・スルー”クレーム⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾、タンパク質立体構造関連発明⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾及び SNPs/ハプロタイプの各トピックについて、その比較研究報告書を公表している。

先端技術としてバイオテクノロジー関連発明は技術の移り変わりが激しく、日々進化を遂げている。こうした技術革新の流れの中で、特許としてこのような先端技術をどのようにして保護するかという問題を検討することは非常に重要である。中でも先に述べたオーダーメイド医療は「個の医療」ともいわれているとおり、まさに患者さんに最適な治療を実現できる究極の医療を目指す最先端の技術である。

これまでの報告では、SNPs等のバイオマーカーに

ついて、その診断用途に着目した研究が報告されているものの、これを治療に結びつける形での特許戦略についてはあまり論じられていない。診断結果の治療への応用という意味での「コンパニオン診断」に関する発明についての論説が存在する⁽¹⁶⁾。しかしながら、当該論説でも述べているように、コンパニオン診断に関する特許出願はまだ判例の蓄積も少なく、その多くが今後の検討に委ねられており、未解明な部分も多いといえる。

こうした状況の中で、診断→治療の橋渡しを行う最先端の技術をどのようなクレームで保護できるかについては検討に値するものと思われる。

オーダーメイド医療の中でも特にゲノム配列に向けられた SNPs/ハプロタイプの比較研究報告書については、公表されたのが2003年である。それから7年経った現在、SNPs及びハプロタイプのみならず、先に述べたトランスクリプトーム、プロテオーム及びメタボロームの研究も進んでおり、より多様な技術がオーダーメイド医療の実現を目指しているといっても過言ではない。

本稿では最初に、公表されている SNPs/ハプロタイプの比較研究報告書に基づいて、現在の状況に当てはめて論じた後に、トランスクリプトーム解析に向けられた、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングに関連する特許出願の先行技術調査及び特許審査について論じてみたい。そして最後に、ファーマコゲノミクスを事例としてオーダーメイド医療に関する技術を保護するための特許戦略について明らかにしていきたい。

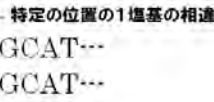
1. SNPs/ハプロタイプに関する特許実務

ヒトゲノム配列が明らかになったことで、その配列の多様性の発見、すなわち、配列の個人差を見い出すことが重要な課題として取り上げられている。SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) は一塩基多型と訳されるとおり、1塩基の違いを、例えば臨床情報と関連付けるための情報として得るものである。一方、ハプロタイプ (Haplotype) はその SNPs の組み合わせを指すものであり、一塩基多型を示す部位の複数の組み合わせを情報として得るものである。

最近では、「1000ゲノムプロジェクト」において、ヒトゲノムの多様性に関するマップが発表されてい

SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

健康人 :---ATGCATC**AC**ATGCAT---
 疾患Xの患者:---ATGCATC**AG**ATGCAT---



Haplotype

健康人 :---ATG---TC**AC**ATG---T---
 疾患Xの患者:---AAG---TC**AG**ATG---T---



SNPs とハプロタイプ

る⁽¹⁷⁾。そこでは1500万の一塩基多型 (SNPs), 100万の短い配列の挿入及び欠失, 2万の構造上のバリエーションの位置, アレル頻度並びに部分的なハプロタイプの構成が明らかにされており, これらのほとんどは以前に報告されていないものであり, 大変興味深い成果である。

なお, 本稿のSNPs/ハプロタイプに関する特許実務については, 三極ウェブサイトにおいて公表されている下記の比較研究報告書の内容の全てについて論及したものではなく, 現在の状況に当てはめて論じることが有用だと思われる部分について比較研究報告書の該当箇所をその都度引用している点に留意されたい。また, 以下の検討については, 筆者が特許庁の審査官として審査業務を遂行していた際の個人的な見解であって, 特許庁としての公式見解ではない点を付記しておく。



先行技術調査
に関する比較研究

特許審査
に関する比較研究

SNPs/ハプロタイプに関する比較研究報告書
(三極ウェブサイトより)

1.1 SNPs/ハプロタイプの先行技術調査

特許出願の審査においては, 当然ながら特許要件として新規性, 進歩性等を判断するにあたり, 迅速かつ確かな先行技術調査が不可欠である。SNPs/ハプロタイプに関しては, 三極特許庁の審査官のための先行技術調査に関する議論が行われ, 2003年に比較研究報告書⁽¹⁸⁾が三極ウェブサイト上に公開されている。ま

た, 2004年にEPOから上記報告書の続報としてのステータスレポート⁽¹⁹⁾が提出されている。

1.1.1 先行技術調査のためのツール

上記報告書によると, 三極特許庁はそれぞれ以下に示すように, データベース及びツールを用いて先行技術調査を行っている⁽²⁰⁾。

EPO:

配列検索にはFASTA アルゴリズムを使っている。

a. 核酸配列検索

・EMBL (あらゆる特許及び非特許のエントリーを含んでいる⁽²¹⁾)

・GeneSeq

・HGVBBase⁽²²⁾ (EBI (European Bioinformatics Institute) のSNP データベース)

・CAS Registry

b. タンパク質検索 (アミノ酸配列検索)

・EBIにより提供されているタンパク質データベース。UniProt, aaGeneseq, 三極特許庁の配列データ, PDB (Protein Data Bank) を含んでいる。

・CAS Registry

c. 配列関連の検索ツール及びデータベース (キーワード検索)

・Genecards

・NCBI が提供していた LocusLink⁽²³⁾。

・SRS (EMBL, Geneseq, HGVBBase, RefSeq を含む EBI の統合データベース)

d. 内外のデータベースを用いたテキスト検索

・WPI (World Patent Index), PAJ (Patent Abstract of Japan), EPO 内部データベース

・一般的なデータベース (Biosis, Medline, Embase, Chemical Abstracts)

補足すると, EPO では, 審査官は EBI が開発した検索データベースや検索ツールを使用しており, 両者は密接に連携を取り合っている。EBI には EPO 審査官のための特許に関する検索に指向したシステム開発を行う部署が存在する。

JPO:

a. CAS Registry 及び書誌ファイルによる検索。

USPTO⁽²⁴⁾ :

a. Smith-Waterman アルゴリズムによるインハウスの核酸配列データベース (ABSS: Automated Biotechnology Sequence Search System) を用いた検索。この中には, GenBank, N-Geneseq, EST データベース, 米国の特許公報及び公開公報の配列データが含まれている。

b. CAS Registry 及び書誌ファイルによる検索。

c. EAST Tool (Examiner Assisted Search Tool) を用いたテキスト検索。このツールには, 三極特許庁の特許公報及び公開公報のデータ及び Derwent 社のデータが含まれている。

d. インターネット上のデータベースによる検索。Genecards⁽²⁵⁾, OMIM (OnLine Mendelian Inheritance in Man)⁽²⁶⁾ を使っている。

また, EPO が提出した上記ステータスレポートには, SNPs/ ハプロタイプに関連する技術を調査するのに価値のあるデータベースとして, STN Database (CAS Registry), dbSNP⁽²⁷⁾, HGVBase (HGVBase G2P), Genecards, OMIM 及び HAP Database⁽²⁸⁾ を挙げている⁽²⁹⁾。

また, 報告書には記載がないが, 上記以外についても, 現在, SNP データベースとして有用なものには, JSNP⁽³⁰⁾, HAPMAP⁽³¹⁾ 及び dbGAP⁽³²⁾ などが存在する⁽³³⁾。

1.1.2 JPO における先行技術調査のためのツールの補足

JPO におけるツール情報について, 前述の通り「CAS Registry 及び書誌ファイルによる検索」としか記載がなく, 詳細な説明がないのでここで補足する。JPO には現在, 配列検索システムに dbSNP のデータベースが導入されており, dbSNP を指定することで配列をクエリとした検索が可能になっている。また, 通常の配列検索においても, Smith-Waterman, FASTA, BLAST の各種アルゴリズムを使用することができ, 配列検索においてギャップを含む各種パラメータを指定することもできる。

また, STN (the Scientific and Technical Information Network) が提供する各種ファイル (Biosis, Medline, Embase, CAlplus, Registry) を使用するこ

とができる。中でも Registry を使用することで, SNPs の配列を基にギャップや塩基の多様性を考慮したクエリ配列を作成し, 検索を行うことができる。Registry は化学構造式検索に専ら使用されるものであるが, 短い配列の核酸やペプチドについても CAS 登録番号 (Registry Number: RN) が付与されており, 検索することができる。

さらに, Genecards も使用可能となっている。Genecards は, イスラエルの Weizmann Institute of Science 社が開発し, Xennex 社が提供しているデータベースであり, そのホームページによると, オーツロロジー, 疾患関連, SNPs, 遺伝子発現, 遺伝子機能はもちろん, 広範囲に存在するゲノミクス, プロテオミクスそしてトランスクリプトミクス情報を効率よく検索できるようにしたヒトゲノム情報のデータベースであり, 文献検索や特許検索の枠を超えて, 遺伝子や遺伝子産物についての最新知識を, 効率的かつ徹底的に調査することができるで紹介されている。実際に遺伝子名やキーワードで検索をかけると, 多型を含むその遺伝子に関連する情報がまるで辞書において探したい用語の情報が展開されたように表示される。

1.1.3 三極特許庁における先行技術調査の手法とその結果

SNPs/ ハプロタイプに関連する技術の検索クエリについては, 三極とも, キーワードと配列検索の組み合わせである。また, 三極とも, 全長配列よりもむしろ変異部位を含む配列の断片をクエリとして検索を行っている。EPO ではさらに, 変異に対応するアミノ酸の多型を含む配列のペプチド断片をクエリとして検索を行っている。もちろん, 遺伝子の多型が翻訳産物に影響を与えることは当然考えられることであるから, アミノ酸を検索のターゲットとすることは考えるだろう⁽³⁴⁾。

SNPs/ ハプロタイプに関する先行技術調査の対象となったクレームをそれぞれ以下に示す。

【SNPs: WO 03/51174 A2】⁽³⁵⁾

Claim 52: A purified or isolated nucleic acid comprising an alpha-2-macroglobulin sequence having a polymorphism or mutation at a position selected from the group consisting of 6i, 12i. 1, 12i. 2, 12e, 14e, 14i. 1, 14i. 2, 17i. 1, 20e, 20i, 21i, 28i and 30e,

wherein the nucleotide or nucleotide sequence at said position is other than an A2M-1.

請求項 52 は、 α -2-マクログロブリンをコードする核酸に関する SNPs の発明であって、当該核酸配列のうちの特定の塩基が α -2-マクログロブリンである A2M-1 のそれと異なっている、というものである。そして、当該 SNPs のうち、上記下線で示した 6i, 12e, 14e, 14i.1 が調査対象となっている。これら 4 つの SNPs の詳細は次の表に示されている。1 列目が SNPs の名称、2 列目が SNPs の位置及び 4 列目が塩基 (ヌクレオチド) の変化を表している。

調査対象 SNPs の詳細

| SNP Mutation | Location with reference to NCBI Accession Number: AC007436 (SEQ ID NO: 1) | Location with reference to coding nucleotide sequences (e.g. cDNAs) | Nucleotide Change(s) | Amino Acid Change (with reference to SEQ ID NO: 9) |
|--------------|---|--|----------------------|--|
| 6i | 174 bp downstream of exon 6 nucleotide position 37221 | | C A | |
| 12e | exon 12 nucleotide position 45269 | Nucleotide positions: 1939 of SEQ ID NO: 3 and 5; and 1338 of SEQ ID NO: 7 | C T | Y V Silent effect |
| 12i.1 | 152 bp upstream of exon 12 nucleotide position 45084 | | C G | |
| 12i.2 | 115 bp upstream of exon 12 nucleotide position 45125 | | A T | |
| 14e | exon 14 nucleotide position 47119 | Nucleotide positions: 1783 of SEQ ID NO: 3 and 5; and 1729 of SEQ ID NO: 7 | T C | C R Amino acid position 563 |
| 14i.1 | 136 bp downstream of exon 14 nucleotide position 47669 | | insertion of AAG | |
| 14i.2 | 131 bp downstream of exon 14 nucleotide position 47684 | | A C | |
| 17i.1 | 249 bp upstream of exon 18 nucleotide position 53095 | | C G | |
| 20e | exon 20 nucleotide position 56493 | Nucleotide positions: 2574 of SEQ ID NO: 3 and 5; 2573 of SEQ ID NO: 7; and 38 of SEQ ID NO: 4 | C T | A V Amino acid position 844 |
| 20i | 27 bp downstream of exon 20 nucleotide position 56566 | | C G | |
| 31i | 2 bp upstream of exon 21 nucleotide position 56887 | | T C | |
| 28i | 55 upstream of exon 29 nucleotide position 72976 | | T T | |

【ハプロタイプ: WO 01/79219 A2】⁽³⁶⁾

Claim 21: An isolated polynucleotide comprising a nucleotide sequence selected from the group consisting of : (a) a first nucleotide sequence which is a polymorphic variant of a reference sequence for the acetylcholinesterase (ACHE) gene or a fragment thereof, wherein the reference sequence comprises SEQ ID NO : 1 and the polymorphic variant comprises an ACHE isogene defined by **a haplotype selected from the group consisting of haplotypes 1-20 in Table 5** ; and a second nucleotide sequence which is complementary to the first nucleotide sequence.

請求項 21 は、アセチルコリンエステラーゼをコードする核酸に関するハプロタイプの発明であって、当該核酸配列のうちの特定の複数の塩基が配列番号 1 で表わされる参照配列のそれと異なっている、というものである。上記下線で示した表 5 における haplotypes 1-20 のうち、haplotype 1,4,10 が調査対象となっている。これら 3 つのハプロタイプの詳細は次に示されている。PS1 ~ PS16 は多型部位 (Polymorphic Sites) を示しており、枠で囲んだ塩基はその塩基

調査対象ハプロタイプの詳細

| Haplotype Number | Polymorphic Sites | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | PS1 | PS2 | PS3 | PS4 | PS5 | PS6 | PS7 | PS8 | PS9 | PS10 | PS11 | PS12 | PS13 | PS14 | PS15 | PS16 |
| 1 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 2 | A | C | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 3 | C | T | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 4 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | C | T | G | C | G | A | A |
| 5 | A | C | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | G |
| 6 | A | C | C | C | G | T | A | C | A | C | C | G | C | G | C | A |
| 7 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | A | T | G | C | G | A | A |
| 8 | A | C | C | C | G | T | A | C | G | C | C | A | C | G | C | G |
| 9 | C | C | C | C | G | C | A | C | A | C | C | G | C | G | C | A |
| 10 | C | T | C | C | A | T | A | C | G | C | C | G | C | A | C | A |
| 11 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | C | T | A | C | G | C | G |
| 12 | A | T | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | A | A |
| 13 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | A | T | G | C | G | C | A |
| 14 | A | C | C | C | G | T | A | C | G | C | T | G | A | G | C | A |
| 15 | A | C | C | C | G | T | A | C | G | A | T | G | C | G | A | G |
| 16 | C | C | C | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | G |
| 17 | A | C | T | C | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 18 | A | C | C | T | G | T | A | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 19 | A | C | C | C | G | T | G | C | G | C | C | G | C | G | C | A |
| 20 | C | T | C | C | G | T | A | T | G | C | T | G | C | G | A | A |

に変化した (参照配列と異なる) ことを示している。

調査により同定された先行技術について、SNPs については、EPO は 4 つの SNPs 全てについて同定している一方、JPO は SNP 12e について、USPTO は SNP 12e, 14e についてそれぞれ文献又は配列技術情報 (アクセッションナンバー) として同定している。ハプロタイプについては、それを構成するいくつかの SNPs に関して同定している。具体的には、EPO はハプロタイプを構成する多型部位である PS1, PS10, PS11, PS15 について同定しており、JPO はハプロタイプ 2

先行技術調査の結果 (SNPs)

| | EPO | JPO | USPTO |
|-----------|--|-----------|-----------|
| SNP 6i | -Saunders et al. HMG 12:2765-2776 (2003) | | |
| SNP 12e | -BF689594 -Saunders et al. HMG 12:2765-2776 (2003) | -BF689594 | -BF689594 |
| SNP 14e | -BF880179 | | -BF880179 |
| SNP 14i.1 | -Saunders et al. HMG 12:2765-2776 (2003) | | |

先行技術調査の結果 (ハプロタイプ)

| EPO | JPO | USPTO |
|---|------------------------|---|
| PS 1 (Haplotype 1,4,10に関連) →HGVBbase: SNP002269848: | Haplotype 2 → AC084057 | PS 11 (Haplotype 4Iに関連) →AA333722 →Bartel et al., (1993) AJHG 52(5):928-936 |
| PS 10 →HGVBbase: SNP000000079 | | PS 15 (Haplotype 4Iに関連) → F27586 |
| PS 11 (Haplotype 4Iに関連) →AA333722 →Bartel et al., (1993) AJHG 52(5):928-936 | | |
| PS 15 (Haplotype 4Iに関連) → F27586 | | |

について同定しており、USPTOはPS11、PS15についてそれぞれ文献又は配列技術情報として同定している。これらの結果をまとめて次に示す⁽³⁷⁾。

報告書の結論において、多型が全長配列に表現されておらず、Table、テキスト、アノテーション（注釈）という形で配列としてではなく別個で表現されているために、配列検索のみではコンプリートサーチができない問題点を挙げている。さらに、多型の番号付け（配列の何番目の位置に多型が存在するかの位置情報）が標準化されておらずその定義が文献により一貫していないために、調査対象出願との対比が困難な場合があり、その場合に配列検索結果をアラインメントする（揃える）必要が生じるとも述べている⁽³⁸⁾。

実際に、配列表における多型の表現には種々の形式があり、配列表において配列の特定の位置の塩基を変更する表現の方法に加えて、上記のようなTableを用いて多型を一括して明細書中に記載する形式等は見受けられる。このように表現された多型の検索上の問題は、検索でヒットした文献に記載されている多型について、生物学的に意味があるか否かについての考慮がなされていないか、考慮されていたとしても明細書から直ちに判別できない場合である。例えば、単なるシークエンスエラーと多型では、同じ配列の位置が同じ塩基に変更されていたとしてもそれは検索でヒットしたとはいえ意味が全く異なるものであるからである。このような問題を解決するためには、生物学的に意味のある配列については配列表で直ちに理解できるように明示的に表現できるようにした方がよいのは事実であるが、それには配列表のフォーマット自体を変える必要があり、特許出願に関する書類の変更を伴うため、各国特許庁及び出願人の立場を十分に勘案するとともに、慎重な検討が必要であろう。

1.2 SNPs/ハプロタイプの特許審査

三極特許庁による特許審査の比較研究については、プロジェクトWM4として、その報告書⁽³⁹⁾及び三極特許庁からのコメント⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾が提出されている。報告書において、三極特許庁は、与えられたSNPs/ハプロタイプに関するそれぞれの事例（請求項、明細書の抜粋、先行技術調査の結果）について、4つの課題に回答するように要請されており、その回答をそれぞれの庁がコメントとして提出している。

そして、4つの課題の詳細は以下のとおりである⁽⁴³⁾。

1) コンプリートサーチ

それぞれのクレームに関して、その発明のフルスコープ（完全な範囲）を自動化されたツールを用いて検索できるように、コンプリートサーチを試みることに。

2) 先行技術との対比

それぞれのクレームに関して、先行技術に開示された主題事項をクレームされた発明との対比を試みることに。

3) 発明の単一性

それぞれの事例に関して、先行技術調査を行う前と後のそれぞれにおいて、発明の単一性の要件を満たすかの決定を試みることに。

4) 審査

それぞれのクレームに関して、明確性、十分性（実施可能性、記載事項）及び産業上利用可能性/実用性の要件を満たすか否かの決定を試みることに。

以下、SNPsとハプロタイプのそれぞれの事例ごとに検討する。

1.2.1 SNPsの特許審査

特許審査の対象となるSNPsの事例（請求項、明細書の抜粋、先行技術調査の結果）の詳細は以下のとおりである⁽⁴⁴⁾。

【請求項1】

配列番号1を含むが、そのうち下記に示す位置の一つにおいて単一の多型変化をする、単離された核酸分子。

| 多型 | 位置 | 配列番号1からの変化 |
|----|-------|------------|
| 1 | 10 | G |
| 2 | 27 | A |
| 3 | 157 | C |
| 4 | 234 | T |
| 5 | 1528 | G |
| 6 | 3498 | C |
| 7 | 13524 | T |
| 8 | 14692 | A |

【請求項2】

以下のステップを含む、患者における疾患Xの存在

の検出方法。

- a) 患者から取り出したサンプルから核酸を単離すること、
- b) 配列番号 1 中の、請求項 1 にリストされた多型部位の 1 又はそれ以上のヌクレオチドの存在を検出すること。その際に、請求項 1 にリストされた多型部位の 1 又はそれ以上のヌクレオチドの存在が特定の疾患の存在の指標となる。

【明細書の概要】

この出願は、既知である配列番号 1 の塩基配列を有する遺伝子において 8 つの多型を発見したことによるものである。対立遺伝子 1 の配列は既知であり、対立遺伝子 2 が新たに発見された多型対立遺伝子である。この出願はさらに、多型 1～3 の対立遺伝子 2 への存在が疾患 X の存在と関連していることが示されている。多型 4～6 については、対立遺伝子 1, 2 への存在と疾患 X の存在とは関連がないことが示されている。多型 7～8 については、対立遺伝子 1, 2 への存在と疾患 X あるいは他の疾患の存在との関連について何も言及していない。

SNPs と疾患 X との関連

| SNP | 疾患 X との関連 |
|--------------------------|-----------|
| 1-3 (位置10,27,157) | あり |
| 4-6 (位置234,1528,3498) | なし |
| 7-8 (位置13524,14692) | 示されていない |

【先行技術調査の結果】

配列番号 1 は先行技術として知られている。

先行技術は、配列番号 1 の単一ヌクレオチド多型を何ら教示していない。

上記事例について、4 つの課題に対するコメントは以下のとおりである。

1) コンプリートサーチ

それぞれのクレームに関して、その発明のフルスコープ（完全な範囲）を自動化されたツールを用いて検索できるように、コンプリートサーチを試みることに。

【コメント】⁽⁴⁵⁾

- ・事前に発明の単一性の判断をすることが必要である。
- ・親配列（この場合は配列番号 1）をサーチすることに加えて、審査官は、完全長サーチ又はオリゴマーサーチの両方を用いて親配列中に存在するそれぞれ個々の多型をもサーチする必要がある。
- ・データベースの中にはインターネット経由でサーチできるものもあるが、これらのデータベースはクレームされた発明のコンプリートサーチを行えるだけの必要なセキュリティが欠如していることがある。
- ・審査官は配列検索のみならずキーワード検索を行うことも必要である。
- ・対立遺伝子における SNPs 部位の単一ヌクレオチドは先行技術によって異なる定義がなされ得る。このような対立遺伝子は一般に、遺伝子配列か、短い配列「識別子」か、あるいは、対立遺伝子を特定する参照配列に対する SNPs 部位の位置の表示か、で行われる。
- ・先行技術は、特に新しく最近発見されたものについては、特定の遺伝子又はタンパク質に関する標準化された命名、番号付け又は特徴付けスキームが欠如している。
- ・多型位置や参照配列の定義が先行技術と異なっている場合、テキスト検索や配列検索を困難になる。
- ・親配列（配列番号 1）は検索可能なように表現されているが、多型についてはデータベースのアノテーションフィールドや科学論文の図表に示されていることが多い。
- ・請求項 2 は、親配列、クレームされた SNPs 及び特定の疾患との関連を検索するためにテキスト検索が必要である。

上記コメントについて検討する。

確かに、SNPs に関する先行技術調査では、SNPs の位置情報が非常に重要である。同じ位置情報を表現しているにも関わらず文献によって番号付けが異なっていることがあり、調査対象出願と異なる番号の SNPs がヒットしても実際に配列を確認する必要が出てくる。

また、疾患との関連においては、親配列がタンパク質をコードするものであり、多型により当該部位のアミノ酸が変化してそのタンパク質の機能が変化するも

のであれば、そのタンパク質の機能と疾患との関連を調査することも有用である。

2) 先行技術との対比

それぞれのクレームに関して、先行技術に開示された主題事項をクレームされた発明との対比を試みることに。

【コメント】⁽⁴⁶⁾

- ・ナンバリングが統一されていないため、本願の配列と先行技術の配列を並べて直接対比することが困難である。
- ・親配列が知られていた場合、問題は特定の多型の同定が進歩性を有するか否かを決定することである。
- ・クレームされた発明が進歩性の要件を満たすか否かを決定するには、審査官は親配列と特定の疾患との既知の関連を考慮しなければならない。

上記コメントについて検討する。

ここで2つの観点において進歩性の問題を指摘したい。もちろん、多型については明細書において十分に説明、実証されていることが前提である。

- 親配列が既知であり、出願人が初めて多型を見出した発明。
- 親配列が既知であり、さらに特定の疾患に関する多型が存在することも既知ではあるが、出願人が既知のものとは異なる部位に上記特定の疾患に関する多型を見出した発明。

健常人 :---ATGCATCA**CA**TGCAT---
 疾患Xの患者:---ATGCATCA**GA**TGCAT---(本件発明)

初めて多型を見出した場合

健常人 :---A**TGC**---CACATGCAT---
 疾患Xの患者:---AT**GC**---CAGATGCAT---(既知の多型)
 疾患Xの患者:---A**AC**---CACATGCAT---(本件発明)

既知の多型が知られている場合

i) の場合、異なる構成(多型)に辿りつくことは当業者にとって容易ではないという結論になる JPO 審査官もいるかもしれない。しかしながら、親配列と特定の疾患との(表現型等の)関連がどれだけ知られていたかがで進歩性が否定されることも考えられるケースではないかと思われる。すなわち、疾患の有無

について多型の存在に着目することは当業者の周知の課題であると認められ、かつ配列を比較することにより多型を同定することについても当業者における周知技術であるとすれば、親配列と特定の疾患との(表現型等の)関連が広く知られていたならば、当該関連についての多型を同定することは当業者にとって容易であるとはいえないだろうか。少なくとも多型については既知ではないにしても親配列に関する先行技術の Discussion に「多型を同定してみることも一案だろう」みたいな示唆があった場合はどうだろうか。ここまで議論が進むと親配列と特定の疾患との関連度の高さが格別顕著な効果を奏するか否かが更なる問題となる。

ii) の場合、既知の多型が知られているのであるから、更なる多型を同定することに進歩性がないとする JPO 審査官が多いのではないかと思われる。この場合、親配列と特定の疾患との関連度の高さが格別顕著な効果を奏するか否かの最も重要な問題となるだろう。

3) 発明の単一性

それぞれの事例に関して、先行技術調査を行う前と後のそれぞれにおいて、発明の単一性の要件を満たすかの決定を試みることに。

発明の単一性については、特許協力条約に基づく第 13 規則に、一群の発明が単一の一般的な発明概念を形成するように関連しなければならないと規定されている。そして、一群の発明が同一の国際出願の請求の範囲に記載されている場合には、これらの発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるときに限り、発明の単一性の要件は満たされると規定されている。そして、ここでいう「特別な技術的特徴」とは、請求の範囲に記載された各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴をいい、当該「特別な技術的特徴」は新規性及び進歩性を具備している必要がある。

したがって、先行技術調査の結果により、上記「特別な技術的特徴」は進歩性を具備しておらず、発明の単一性の要件を満たさないことが判明する場合があることから、報告書においては、先行技術調査前の要件判断と調査後の要件判断とに分けて示されている。

【コメント】⁽⁴⁷⁾

先行技術調査前の要件判断

・単一の発明の中の8の多型を連関させる概念が存在することを事前に決定するとき、以下の特徴が考慮され得る。

(a) クレームされた多型が全て配列番号1の中にあるという事実。

(b) クレームされた化合物の全てが一塩基多型(SNPs)であるという事実。

(c) 8の多型が同じ特定の疾患に関連しているか否か。

・ここで、疾患Xとの関連は8の多型部位を連関させる特別な技術的特徴とはなり得ない。なぜなら、明細書には多型4～6がその疾患に関連しないことが明示的に示されており、多型7～8の疾患Xとの関連については何らの言及もないからである。

先行技術調査後の要件判断

・配列番号1が既知の配列であるという事実が与えられたら、配列番号1は単一の発明における8の多型を連関させる単一の一般的発明概念にはなり得ない。単一の発明の中の8の多型を連関させる概念の存在を事後的に決定する時、以下に示す事項が発明の単一性を成立させる十分な単一発明概念であるか否かを検討する課題となる。

(a) 請求項1及び2における8の多型部位が一塩基多型であるという事実。しかしながら、三極特許庁がこれでは単一発明概念の成立として十分でないとしている。

(b) SNPsの1又はグループが、特定の表現型の特徴、例えば疾患の存在と関連していること。

－ 特定の表現型の特徴と(関連の非存在に対して)ポジティブ又はネガティブに関連しているか否かが単一発明概念を構成するかを決定してみる。

－ その関連に進歩性があれば、発明の単一性は問題となる特徴に関連する全てのSNPsについて存在するだろう。一方、この特徴に関連しないSNPsについては、関連を有するものとは同じ発明に属さないだろう。

－ その関連が先行技術に対する貢献をもたらすものでなかったら(例えば、新規性又は進歩性が欠如している)、その関連は発明の単一性を成立させるのに十分でない。

(c) SNPsの1又はグループが、特定の表現型の特徴、例えば疾患の存在と関連していることであって、全てのSNPsに共通する構造や重要な構造要素が存在すること。

上記コメントについて検討する。

三極特許庁からの回答をみると、最終的な先行技術調査後の単一性の要件判断において、EPOのみが明確な結論を下している。

発明1：多型1～3に関するもの

発明2：多型4に関するもの

発明3～6：多型5～8のそれぞれに関するもの

すなわち、疾患Xとの関連が示されている多型1～3についてのみ一群の発明と認め、疾患Xとの関連がない又は関連が示されていない多型4～8についてはそれぞれ別個の発明であると認定している。親配列のみが既知であって、先行技術には多型に関しては記載がないという前提であるから、6の発明が記載されているというEPOの結論には一定の妥当性があるものと考えられる。

ただ、他の二庁が明確な結論を出していないように、発明の単一性の要件判断については、正解は存在しないというのが本音のところだろう。一発明に対する先行技術調査にかかる負担(限界)を勘案して、対象となる出願についての調査が過度の負担になると感じた場合に、二以上の発明であると判断するのが本来の姿ではないかと思われる。JPOでは調査、審査ができる請求項については発明の単一性の要件違反を通知していないことがあるのもそういった理由からであろう。

もちろん、PCTの国際段階では発明の数が手数料に影響するので出願人にとって非常に重要になってくるため単一性の要件については厳密な判断が必要になることは言うまでもない。

なお、JPOでは審査基準にも指摘されているとおり、発明の単一性の要件を規定する特許法第37条は、出願人、第三者及び特許庁の便宜のための規定であり、他の拒絶理由と比較すると、発明に実質的に瑕疵があるわけではなく、二以上の特許出願とすべきであったという手続き上の瑕疵があるのみであるので、そのまま特許されたとしても直接的に第三者の利益を著しく害することにはならないから、拒絶理由にはな

るものの無効理由にはなっていない⁽⁴⁸⁾。

4) 審査

それぞれのクレームに関して、明確性、十分性（実施可能性、記載事項）及び産業上利用可能性／実用性の要件を満たすか否かの決定を試みることにする。

三極特許庁は、サポート要件、実施可能要件、産業上利用可能性／実用性の要件について、それぞれ異なる判断をしている。なお、明確性の要件、記述要件（これは USPTO のみの運用である）については判断していない。

【コメント】⁽⁴⁹⁾

EPO:

- ・サポート要件について、請求項1については当業者がその核酸分子を調製できることから問題ないが、請求項2については、多型4～8の検出によって疾患Xの存在が検出できることを示す実験データがなく、1又はそれ以上のSNPsと特定の特徴との関連の同定が当業者にとって通常なし得る事項であるとはいえないので、要件を満足していない。
- ・特定のSNPsが存在する親配列が新規性及び進歩性の要件を満たさない限り、特徴付けされていないSNPs、すなわち表現型の特徴との関連がないSNPsは通常進歩性がないと判断される。

JPO:

- ・SNPsを含む対立遺伝子と疾患Xの間の主張された関連性の科学的な信用度をどうやって評価するかが問題であり、集団内の多様なSNPsの頻度の違いが遺伝子と疾患Xとの関連を示す十分な科学的根拠となるのか否かを決定することも問題である。
- ・疾患の存在との関連を開示していない対立遺伝子のバリエーションは産業上の利用可能性及び実施可能性を欠如している。

USPTO:

- ・請求項1, 2はそのフルスコープ（完全な範囲）において実施可能であるか否かを決定する必要がある。すなわち、請求項1, 2のそれぞれに記載された全ての多型は、過度な負担なく実施できる程度に、特定され、内容があって、信頼できる実用性を有しているか否かを決定する必要がある。

上記コメントについて検討する。

SNPsに関するデータの開示について、時にp値といった信頼性の問題が専門家の間でも議論されている。特許審査に関して言えば、本来であれば科学的な信頼度をきちんと評価した上で、その請求項に係る発明が明細書によってどれだけサポートされているか等の記載要件に関する判断を下さなければならない。しかしながら、そのような厳密な判断は明細書を通してしかその発明を把握できない審査官には現実問題として不可能である。したがって、明細書にその発明に係るSNPsが有用であるように記載されていれば、異常にサンプル数が少ない、実験方法が明らかに恣意的であるといった特段の事情がない限り、その信頼性を考慮することはできないと思われる。なお、考慮できないからといって、判断について放棄しているわけではない。

さらに、請求項2に係る発明について、JPOの審査実務に関して三点ほど補足したい。

i) 請求項2に係る発明は、「患者における疾患Xの存在の検出方法」に関するものである。

そしてその工程は、

「患者から取り出したサンプルから核酸を単離すること」と、

「配列番号1の中の、請求項1にリストされた多型部位の1又はそれ以上のヌクレオチドの存在を検出すること。その際に、請求項1にリストされた多型部位の1又はそれ以上のヌクレオチドの存在が特定の疾患の存在の指標となる。」

との2つのステップで構成されている。

一方、産業上の利用可能性に関する特許法第29条第1項柱書の要件について、2009年に審査基準が改訂された。具体的には、人間の身体の各器官の構造・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とされている⁽⁵⁰⁾。

この審査基準に基づいて請求項2について検討すると、請求項2には「請求項1にリストされた多型部位の1又はそれ以上のヌクレオチドの存在が特定の疾患

の存在の指標となる」と記載されているように、多型の存在が疾患Xの指標となるということで、請求項の文言通りに実行すれば疾患Xの存在が検出できるものと認められ、この場合医師の判断する工程が含まれているとはいえないので、人間を診断する方法に該当しないと判断されると考えられる。本事例では「請求項1にリストされた」ということで多型が明確に特定されるので問題ないが、例えば、「配列番号1の特定の位置(10, 27, 157, 234, 1528, 3498, 13524, 14692)の多型を検出して疾患Xと関連付ける」といった、疾患Xに関連する具体的な多型が特定されていないと、多型を特定してどのように疾患Xと関連付けるのかが不明確になるため、言外の判断が必要となる、すなわち医師の判断行為が含まれ得るので、人間を診断する方法に該当する可能性がある。もちろん、この場合、特定の多型以外の多型、例えば、位置10についてG以外の塩基では、疾患Xと関連付けできないとするサポート要件違反又は実施可能要件違反を通知することもあり得る。

ii) 2つの工程についてはこのままで、「患者における疾患Xの診断方法」とした場合どうか。これは多くの審査官はやはり工程について医師の判断行為が包含されていなくとも、特許法第29条第1項柱書でいう産業上利用できる発明に該当しないと指摘するであろう。やはり請求項に「診断方法」と記載されていれば、それは人間の診断方法であると考えるのが当然かと思われる。「診断するための・・・方法」についても同様である。請求項には「診断」という言葉を使用しない方が無難であろう。

iii) 1つ目の工程について、「患者から取り出したサンプルから核酸を単離すること」は請求項に記載する文言として問題ないが、同じ意味でも「患者からサンプルを調製し、核酸を単離すること」や「患者から核酸を調製すること」と表現した途端に産業上の利用可能性の要件を満足しない。これは、患者から試料その他を取り出すという工程として記載されているからであって、患者由来のサンプルが・・・と記載すれば文言上患者から何かを取り出すという工程が表現されなくなるので当該要件は満足する。言葉遊びのようではあるが、十分に注意されるべき点である。

1.2.2 ハプロタイプの特許審査

特許審査の対象となるハプロタイプの事例（請求

項、明細書の抜粋、先行技術調査の結果）の詳細は以下のとおりである⁽⁵¹⁾。

【請求項1】

ハプロタイプ1, 2, 3, 4及び5からなるグループから選択される単離された核酸分子であって、ハプロタイプ1～5のそれぞれは、配列番号1において、下記で特定されたハプロタイプを示すヌクレオチドが配列番号1の中の対応する位置に存在する、核酸分子。

| 位置 | ハプロタイプ1 | ハプロタイプ2 | ハプロタイプ3 | ハプロタイプ4 | ハプロタイプ5 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 23 | A | T | A | A | A |
| 47 | G | G | C | C | G |
| 89 | G | C | C | G | C |
| 213 | C | C | C | G | G |
| 605 | T | A | T | A | T |
| 788 | A | G | A | G | A |
| 1592 | G | G | G | G | C |

【請求項2】

以下のステップを含む、個人における遺伝子Xのハプロタイピングの方法。

- 個人から取り出したサンプルから核酸を単離すること、
- 個人の遺伝子Xのコピーの位置23, 47, 89, 213, 605, 788, 1592番目に存在するヌクレオチドの存在を決定すること、その際の位置番号は配列番号1との比較によって決定される、
- 前記位置において存在するヌクレオチドを、請求項1に示されるハプロタイプに列挙されたヌクレオチドと比較することによって、その個人を特定のハプロタイプに割り当てること。

【明細書の概要】

明細書は、先行技術として既知である3267塩基配列長である遺伝子X（配列番号1）における5つのハプロタイプを提供している。これらのバリエーション（ハプロタイプ）のセットはHuman DNA Sequencing Projectにおいて同定されたものである。それぞれのハプロタイプは、その遺伝子における7つの異なる多型部位の特定の組み合わせで表現される。遺伝子多型部位の変化が、結果としてのアミノ酸配列の変化をもたらすことも示されている。

明細書はさらに、ハプロタイプ1又は5を持つ疾患Xの患者は、ハプロタイプ2～4を持つ疾患Xの患者よりも、薬剤Yによる治療の応答性が良好であることが示されている。疾患Xと、ハプロタイプ2～4とは何ら関連がない。

【先行技術調査の結果】

先行技術は配列番号1を開示している。ハプロタイプ1は知られている。

ハプロタイプの事例をまとめると以下のようになる。

ハプロタイプの発明の概略

| ハプロタイプ | 治療応答性 | 先行技術 |
|--------|-------|------|
| 1 | あり | あり |
| 2-4 | なし | 不明 |
| 5 | あり | 不明 |

上記事例について、4つの課題に対するコメントは以下のとおりである。

1) コンプリートサーチ

それぞれのクレームに関して、その発明のフルスコープ（完全な範囲）を自動化されたツールを用いて検索できるように、コンプリートサーチを試みることに。

【コメント】⁽⁵²⁾

- ・SNPsの事例に加えて、以下の点をコメントしている。
- ・適切なデータベースの選択が課題である。特に、ハプロタイプと薬剤による治療に対する患者の応答との関連を調査することが課題である。
- ・ハプロタイプに対する検索は、ハプロタイプが単一（核酸）分子に複数のSNPsを有するため、SNPsに対する検索よりも複雑である。しかしながら、複数のSNPsが与えられた時、ハプロタイプのうちの一つのSNPsに十分な新規性及び進歩性があることが確認できれば、さらなる検索をする必要はないと考えられる。

上記コメントについて検討する。

ハプロタイプはSNPsの組み合わせであるから、組み合わせの全てを記載する先行技術はその発明者が開示してしまわない限り存在しないに等しいであろう。サーチ戦略としてはその場合、個々のSNPsについて、調査対象と同じ疾患に関連することが既知であったかを調べることになる。

2) 先行技術との対比

それぞれのクレームに関して、先行技術に開示された主題事項をクレームされた発明との対比を試みることに。

【コメント】⁽⁵³⁾

- ・SNPsの事例に加えて、以下の点をコメントしている。
- ・請求項2に係る発明の進歩性を検討する際に審査官は、特定のハプロタイプを個人に当てはめるステップに対して特許性に関してどの程度重点を置くべきかを決定しなければならない。
- ・請求項2に係る発明の進歩性を検討する際に、クレームされた方法において比較された核酸配列情報が、そのクレームと、同じ基本的なステップを有するものの異なる核酸配列情報を比較している先行技術の方法との間で特許可能な程度に十分な差異があるか否かを決定する必要がある。
- ・請求項2に係る発明の進歩性を検討する際に、審査官は当該分野の当業者が疾患X又は薬剤代謝に関連するハプロタイプを探索する動機付けがあるか否かを決定しなければならない。

上記コメントについて検討する。

請求項1に係る発明はハプロタイプそのものの発明であり、請求項2に係る発明はハプロタイピングの方法の発明である。したがって、請求項1にリストされた個々のハプロタイプにおけるSNPsの組み合わせの情報が存在するか否かを検証すればよい。

この事例では、ハプロタイプ1は既知であるので、ハプロタイプを持つ疾患Xの患者の薬剤Yによる治療応答性との関連に言及するまでもなく、請求項1に係る発明は当該先行技術により新規性を喪失する。

では、新規性のあるハプロタイプ2～5についてはどうか。これは上述にあるように、当業者が当該ハプロ

ロタイプを探索する動機付けがあるか否かで進歩性の有無を判断することになるだろう。この場合、疾患Xの患者の薬剤Yによる治療応答性に関係なく、いかなる動機付けでも構わない。

ハプロタイプ2～4については当該ハプロタイプを持つ疾患Xの患者の薬剤Yによる治療応答性との関連がないことから、明細書の記載要件（サポート要件、実施可能要件）が論じられる可能性が高い。また、ハプロタイプ2～4については効果がないということで、例えば、疾患に関連するハプロタイプとなる多型を同定することは周知技術であると認定して半ば強引ではあるが進歩性がないと指摘する審査官もいるかもしれない。

報告書には言及されていないが、仮に先行技術に記載のハプロタイプ1について当該ハプロタイプを持つ疾患Xの患者の薬剤Yによる治療応答性との関連が言及されていたならば、ハプロタイプ2～5について進歩性がないとする見解もあるだろう。すなわち、既知のハプロタイプが知られているのであるから、同じ課題に対して更なるハプロタイプを同定することに進歩性がないとするものである。この場合、当該治療応答性の効果が問題となる。

3) 発明の単一性

それぞれの事例に関して、先行技術調査を行う前と後のそれぞれにおいて、発明の単一性の要件を満たすかの決定を試みることにする。

【コメント】⁽⁵⁴⁾

報告書では、SNPsの事例に付け加える点はないとしている。

ハプロタイプの発明について単一性を論じるときに、SNPsの組み合わせをどのように発明として捉えるかが重要な問題である。例えば、以下のクレームではどうだろうか。

【請求項1'】

配列番号1の位置23, 47, 89, 213, 605, 788, 1592, ... (100箇所)における少なくとも5つ以上の位置において、配列番号1とは異なるヌクレオチドを有する単離された核酸分子。

このようなクレームに包含される核酸分子は膨大なバリエーションを包含しており、検討が非常に困難に

なる。おそらくこのような場合は、明細書に裏付けのない部分について記載要件違反を通知するか、あるいはそれとともに、多型の同定を周知技術であると認定して進歩性がない（当業者が容易になし得るものであり、その効果も格別でない）ことを指摘することになるだろう。

4) 審査

それぞれのクレームに関して、明確性、十分性（実施可能性、記載事項）及び産業上利用可能性／実用性の要件を満たすか否かの決定を試みることにする。

三極特許庁は、実施可能要件、産業上利用可能性／実用性の要件について、それぞれ異なる判断をしている。

【コメント】⁽⁵⁵⁾

EPO:

- ・サポート要件について、請求項1については、当業者がその核酸分子を調製できることから問題ない。
- ・サポート要件について、請求項2についても、ハプロタイプピングの方法であって、当業者であれば特定の多型を同定することは可能であることから、問題ない。
- ・産業上の利用可能性について、請求項1～2とも問題ない。
- ・請求項1～2の最大の課題は、新規性及び進歩性の有無を評価することである。

JPO:

- ・請求項1は進歩性を有しないため、明確性、実施可能性及び産業上の利用可能性は審査する必要はない。
- ・疾患の存在との関連を開示していない対立遺伝子のバリエーションは産業上の利用可能性及び実施可能性を欠如している。
- ・クレームされたポリヌクレオチドのそれぞれが3267ヌクレオチド配列長であり、特定のハプロタイプに特異的にハイブリダイズするにはその配列が長すぎるため、ハプロタイプ間の違いを検出できるか疑わしいので、クレームされたポリヌクレオチドの実施可能性について検討するべきである。
- ・疾患Xを有する患者の疾患Xに作用する薬剤Yによる治療に対する応答が特定のハプロタイプと相関していることがクレームされた場合、主張された相関の科

学的な信頼性をどのように評価するかが課題となる。

USPTO:

・この例での課題は、クレームされた全てのハプロタイプが過度な負担なく実施できる程度に、特定され、内容があって、信頼できる実用性を有しているか否かを決定することである。これらのハプロタイプに関するデータは個人の薬剤Yに対する感受性を決定するのに役に立つものの、これは核酸の情報の中身の使用であって、核酸分子そのものの使用ではない。

・クレームされた方法に関しては、ハプロタイプの割り当て方法について、明細書は、特定され、内容があって、信頼できる実用性を明示的に主張していない。しかしながら明細書は少なくとも治療計画の設計に関するクレームされた分子の潜在的な使用を開示している。個別化された薬剤処方のための基礎としてのハプロタイプの割り当て方法の使用が暗黙的に開示されている否かを決定することが課題であり、もしそうであれば、明細書のデータが、当業者がクレームされた発明をそのクレームのフルスコープ（十分な範囲）において実施することができるだけの十分な情報を提供しているかを決定することが課題である。

上記コメントについて検討する。

JPOの最初の項目「請求項1は進歩性を有しないため、明確性、実施可能性及び産業上の利用可能性は審査する必要はない。」については検討が必要かと思われる。審査基準によると、一回目の拒絶理由通知においては、原則として、発見された拒絶理由のすべてを通知すること、ただし、一方の拒絶理由が解消されれば、他の拒絶理由も解消されることが明らかである場合においては、必ずしも複数の拒絶理由を重疊的に通知する必要はない旨が記載されている⁽⁵⁶⁾。ここでいう一回目の拒絶理由通知とは、審査官の最初のオフィスアクションであり、上述のハプロタイプの事例を審査する際のアクションと同等と考えてよいだろう。さらに審査基準には、新規事項の追加、不特許事由の存在若しくは産業上利用できない発明であることが明らかである発明、又は発明が明確でないこと、発明が実施可能でないこと若しくは発明が明細書の開示を超えている場合には、新規性・進歩性等の特許要件について審査していないことを明記して、上記に関連する拒絶理由のみを通知できるとある⁽⁵⁷⁾。このことから、明

確性、実施可能性及び産業上の利用可能性の要件のみを審査して、新規性及び進歩性の要件を判断しないという選択肢はあり得るが、進歩性がないので他を審査しないという選択肢があるかは疑問である。

また、JPOの最後の項目「疾患Xを有する患者の疾患Xに作用する薬剤Yによる治療に対する応答が特定のハプロタイプと相関していることがクレームされた場合」について、例えば以下のようなクレームが想定されるだろう。

【請求項2】

以下のステップを含む、疾患Xを有する個人における薬剤Yによる治療に対する応答性を評価する方法。

- a) 疾患Xを有する個人から取り出したサンプルから核酸を単離すること、
- b) 当該個人の遺伝子Xのコピーの位置23, 47, 89, 213, 605, 788, 1592番目に存在するヌクレオチドの存在を決定すること、その際の位置番号は配列番号1との比較によって決定される、
- c) 前記位置において存在するヌクレオチドを、請求項1に示されるハプロタイプに列挙されたヌクレオチドと比較することによって、当該個人を特定のハプロタイプに割り当て、ハプロタイプ1又は5に該当する場合に、当該個人における薬剤Yによる治療に対する応答性が良好であると評価すること。

ここで、c)のステップにおいて「当該個人を特定のハプロタイプに割り当て、ハプロタイプ1又は5に該当する場合に、当該個人における薬剤Yによる治療に対する応答性が良好であると評価すること」が、例えば「当該個人を特定のハプロタイプに割り当て、当該個人における薬剤Yによる治療に対する応答性と関連付けること」となっていた場合には、ハプロタイプがどのように治療応答性と関連付けられるのかが不明確になるため、言外の判断が必要となる、すなわち医師の判断行為が含まれ得るので、人間を診断する方法に該当する可能性がある。

1.2.3 JPOにおける審査実務

JPOの審査基準には、SNPsに関する事例が2つ挙げられている。

進歩性がなく、かつ、実施可能要件が満たされない事例⁽⁵⁸⁾

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 14 又は 15 で表される DNA 配列からなるポリヌクレオチドにおいて、100 番目の塩基（多型部位）を含む 20～100 の連続した DNA 配列からなるポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明の概要】

10 人のゲノム DNA ○○ローカス中 500 塩基分の配列を決定及び比較したところ、配列番号 14 で表される DNA を有するヒトが 6 人、配列番号 15 で表される DNA を有するヒトが 4 人であった。両配列は、100 番目の塩基が配列番号 14 で表される DNA 配列では g であるのに対して、配列番号 15 で表される DNA 配列では c である点でのみ異なっている。

請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドは、法医学的鑑定に使用できる。

【先行技術調査の結果】

配列番号 14 及び 15 で表されるゲノム DNA の塩基配列は知られていない。さらに、請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドも知られていない。

【拒絶理由の概要】

1. 進歩性について

ヒトゲノム DNA の多型部位を検出することは、当該分野における周知の課題である。

また、複数のヒト由来ゲノム DNA の塩基配列を決定し、その配列を比較することで多型部位を検出することは、当該分野における周知技術である。

してみると、複数のヒト由来ゲノム DNA の配列を決定し、由来するヒトにより異なるゲノムの部分の配列を決定することは当業者が容易になし得ることである。そして、請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドが上記周知技術から予測できない有利な効果を有するものとも認められない。

2. 実施可能要件について

物の発明についての実施できるとは、その物をつくらることができ、かつ、その物を使用できることである。

発明の詳細な説明には、請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドは法医学的鑑定に使用できることが記載

されているが、通常単独の SNP を法医学的鑑定に用いることはないので、法医学的鑑定に使用できることを記載したのみでは、本願発明の SNP を有するポリヌクレオチドが上記「使用できること」に該当することを示したことにはならない。

【拒絶理由に対する対処】

通常、上記拒絶理由 2 を解消することはできない。

進歩性があり、かつ、実施可能要件が満たされる事例⁽⁵⁹⁾

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 19 で表される DNA 配列からなるポリヌクレオチド（位置 50 番目は g）において、50 番目の塩基を含む 20～100 の連続した DNA 配列からなるポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明の概要】

配列番号 19 で表される DNA 配列（長さ 500 塩基）において、50 番目の g が c である DNA 配列からなるポリヌクレオチドは知られていた。

配列番号 19 で表される DNA における 50 番目の塩基が多型部位であることが示され、そして配列番号 19 で表される DNA 配列からなるポリヌクレオチドにおいて、50 番目の塩基（g）を含む 20～100 の連続した DNA 配列からなるポリヌクレオチドは、Z 病の診断薬として利用できることが実験的に示されている。

【先行技術調査の結果】

配列番号 19 で表される DNA 配列からなるポリヌクレオチドは知られていない。また、請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドも知られていない。さらに、50 番目の塩基の多型性と Z 病との関連は知られていない。50 番目が c である DNA 配列が構造遺伝子の一部であることが分かっているが、その遺伝子がコードするタンパク質と Z 病との関係は知られていない。

【拒絶理由の概要】

なし。

（補足説明）

請求項 1 に係る発明のポリヌクレオチドは、Z 病の

診断薬として利用できるという顕著な効果を有する。

これら2つの事例については、発明となるSNPsが診断あるいは治療に有用なものであるか否かに依存しているといえる。先の事例では単に配列の違いを見つけただけに過ぎず、後の事例では配列の違いについての有用性を教示しており、それが顕著な効果となって現れている点で決定的な違いが存在する。

有用性の評価は非常に難しい。SNPsに関する先行技術が存在しない場合には、発明となるSNPsの疾患等の関連が示されれば有用であると評価することは信頼性の問題は別として比較的簡単にできるものの、部位は異なるもののSNPsに関する先行技術が既に存在する場合に、発明となる対象SNPsの疾患等の関連が先行技術と比較してどの程度有用なものなのか（顕著な効果を奏するとまでいえる程度のものなのか）を評価する必要がある。実験データを対比しても同じ条件で実験をしていることはほとんどないため、どこまで有用であれば進歩性が担保されるのかについては残念ながらケースバイケースであるという他はないのかもしれない。

1.3 まとめ

これまで、SNPs/ハプロタイプに関連する特許出願について検討してきた。特許の審査一般に言えることではあるが、特許出願のクレームに係る発明について、どこまで近い先行技術が存在するか、さらにはクレームがどの程度明細書に裏付けられているかの判断が非常に重要になってくる。

例えば、審査対象となる発明が、ヒトの疾患Xに関連する特定のSNPsであった場合に、先行技術について次のようなケースを考えてみる。

1) 異なる種（例：マウス）のオーソログにおいて、同じ疾患Xに関連する同じ（=対応する）位置のSNPsが存在することが公知であった。

→ 種間を跨いで適用することは可能な動機付けが存在するか否か？ マウスに関する公知事実をヒトに適用することが可能な否かについて検討する必要がある。

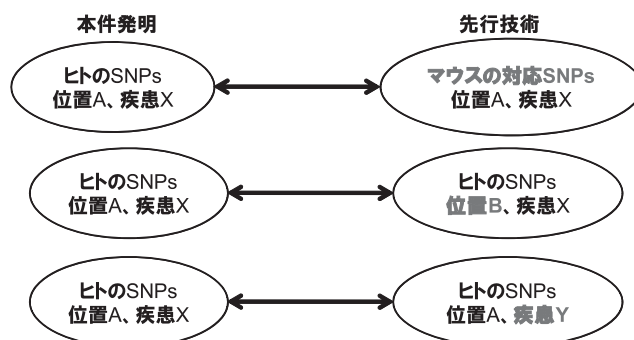
2) 同じヒトにおいて、異なる疾患Yに関連する同じ位置のSNPsが存在することが公知であった。

→ ヒトの疾患Xについてどれだけの知見が公知で

あったか？ 疾患Xと疾患Yに関連があるのか、疾患XについてSNPsが公知だったか、あるいは示唆されていたか否かについて検討する必要がある。

3) 同じヒトにおいて、同じ疾患Xに関連する異なる位置のSNPsが存在することが公知であった。

→ これは1.2.1の2)で論じたとおり、既知マーカーの代替、すなわち同定された異なる多型に顕著な効果があるのかを考慮して進歩性があるのか否かについて検討する必要がある。



審査対象出願と先行技術の関係

実際の発明においてはもっと複雑な要因が絡み合っており、上述のように単純化して適用することが非常に難しいが、審査官は、先行技術調査において文献をスクリーニングしつつ、その内容を把握しながら論理構築を行っているように感じる。

また、クレームの明細書によるサポートについては1.2.1の4)及び1.2.3で述べたとおり、明細書をどこまで信頼できるかのレベルや、十分であると判断できる効果や有用性のレベルについては、これといった基準は存在しない。ということは、出願人にとっては、いかに説得力をもたせるように明細書を書くかでそのレベルの判断は変動し得るということもできるかもしれない。

SNPs/ハプロタイプに関連する三極での比較研究結果をみると、特許制度の違いにより実務の違いはあるものの、全体として明らかに三極で異なるという箇所は少ない印象である。ただ、三極のコメントの詳細をみる限り、先行技術調査や審査において明確な判断をすることが難しいことを示唆しているようにも思える。それだけこの分野における審査は微妙な判断が要求されているといえるかもしれない。

注

(1) <http://www.biobankjp.org/>

- (2) 体外診断用医薬品については、(株)技術情報協会より、「体外診断用医薬品の開発と承認申請～ 医療現場のニーズにマッチした開発戦略とは何か ～」(2010年8月)ということ出版されているので、そちらも参照されたい。なお、この書籍の第8章には「特許戦略とクレームの書き方」と題して、バイオマーカー特許について触れられている。
- (3) <http://www.trilateral.net>
- (4) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/practices.pdf>
- (5) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/patentability.pdf>
- (6) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annexP.pdf>
- (7) その定義は、「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に対するクレーム」(claims to future inventions based on currently disclosed inventions)である。
- (8) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/B3b.pdf>
- (9) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex1B.pdf>
- (10) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex2B.pdf>
- (11) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex3B.pdf>
- (12) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/WM4.pdf>
- (13) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex1w.pdf>
- (14) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex2w.pdf>
- (15) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex3w.pdf>
- (16) 知財管理, 2011, Vol.61, No.5, p.625-642
- (17) The 1000 Genomes Project Consortium, Nature, Oct.2010, Vol.467, p.1061-1073
- (18) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/DR2.pdf>
- (19) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/SNP.pdf>
- (20) 脚注17の報告書, p.2-3 (V. Results, 1. Algorithms and Databases)を参照。
- (21) 詳細は http://www.ebi.ac.uk/embl/Documentation/Release_notes/current/relnotes.html に記載されている。
- (22) 現在は HGVBaseG2P に名称が変更されている (<http://www.hgvbaseg2p.org/>)。
- (23) 現在は Entrez Gene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。
- (24) USPTO は、三極バイオテクノロジー検索ガイドブック 第2版 (<http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/guide2.pdf>) の48頁において、SNPs/ハプロタイプのサーチテンプレートを挙げている (http://www.uspto.gov/web/patents/searchtemplates/class536-023_52.htm)。
- (25) <http://www.genecards.org/>
- (26) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- (27) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
- (28) http://www.dna.com/products_services/hapdatabase.html であるが、リンクが切れている。
- (29) 脚注18のEPOステータスレポート, p.9 (5. Specific Databases)を参照。
- (30) <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index.html>
- (31) <http://snp.cshl.org/>
- (32) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gap>
- (33) 他にも、文部科学省委託研究開発事業「統合データベースプロジェクト (<http://lifesciencedb.jp/>)」において、ヒトゲノムバリエーションデータベースが提供されており、その中で SNPs Control Database が提供されている。
- (34) 脚注17の報告書, p.3 (V. Results, 2. Search queries)を参照。
- (35) 脚注17の報告書, ANNEX1- Additional Information re PCT Application and Claims (1)-WO 03/051174 (26.06.2003) (PCT/US02/36095)を参照。ここでは Claim52のみを取り上げている。
- (36) 脚注17の報告書, ANNEX1- Additional Information re PCT Application and Claims (2) WO 01/79219 (25.10.2001) (PCT/US01/11853)を参照。ここでは Claim 21のみを取り上げている。
- (37) 脚注17の報告書, p.3 (V. Results, 3. Results sets)を参照。
- (38) 脚注17の報告書, p.4 (VI. Conclusions)を参照。
- (39) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/Haplotypes.pdf>

- (40) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex1.pdf>
- (41) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex2.pdf>
- (42) <http://www.trilateral.net/projects/biotechnology/annex3.pdf>
- (43) 脚注 38 の報告書, 2. Questions Common to All Cases を参照。
- (44) 脚注 38 の報告書, 3. Cases (Example I- New SNPs, Old useful gene, Association with phenotype shown for some) 及び 4. Summary of the Cases (Example I: SNPs) を参照。
- (45) 脚注 38 の報告書, 5.1.1 Example 1 (SNPs) を参照。
- (46) 脚注 38 の報告書, 5.2.1 Example I (SNPs) を参照。
- (47) 脚注 38 の報告書, 5.3.1 Example I (SNPs) を参照。
- (48) 特許・実用新案審査基準 第 I 部 明細書及び特許請求の範囲 第 2 章 発明の単一性の要件 http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm 4.4 留意事項 (2)
- (49) 脚注 38 の報告書, 5.4.1 Example I (SNPs) を参照。
- (50) 特許・実用新案審査基準 第 II 部 特許要件 第 1 章 産業上利用することができる発明 http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm 2.1.1.2 「人間を手術, 治療又は診断する方法」に該当しないものの類型 (4)
- (51) 脚注 38 の報告書, 3. Cases (Example II- Haplotypes, Association shown for some) 及び 4. Summary of the Cases (Example II: Haplotypes) を参照。
- (52) 脚注 38 の報告書, 5.1.2 Example II (Haplotypes) を参照。
- (53) 脚注 38 の報告書, 5.2.2 Example II (Haplotypes) を参照。
- (54) 脚注 38 の報告書, 5.3.2 Example II (Haplotypes) を参照。
- (55) 脚注 38 の報告書, 5.4.2 Example II (Haplotypes) を参照。
- (56) 特許・実用新案審査基準 第 IX 部 審査の進め方 第 2 節 各論 http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm 4.3.1 一回目の拒絶理由通知
- (57) 同上 4.2 拒絶理由通知を行う際の留意事項 (4)
- (58) 特許・実用新案審査基準 第 VII 部 特定技術分野の審査基準 第 2 章 生物関連発明 http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm 6.4 進歩性がなく, かつ, 実施可能要件が満たされない場合
- (59) 特許・実用新案審査基準 第 VII 部 特定技術分野の審査基準 第 2 章 生物関連発明 http://www.jpo.go.jp/shiryoku/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm 6.5 進歩性があり, かつ, 実施可能要件が満たされる場合

(原稿受領 2011. 9. 14)