

特集 《バイオ・ライフサイエンス》

個別化医療のコンパニオン診断等医療方法を保護する発明の審査に、米国特許法 101 条特許適格性に関する 2014 Interim Guidance が与えた影響

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会

池田 伸美, 伊東 有道, 稲井 史生,
鈴木 雄一郎, 中川 彰子, 河部 秀男*

要 約

個別化医療に用いられるコンパニオン診断方法の発明に係る特許出願について、最も技術が進んでいる米国を中心として審査事例を調査・検討した。併せて、米国における 101 条 (Patent Eligibility) に関する Guidance の改訂が、コンパニオン診断方法に関する発明の審査実務に与えている影響と、拒絶理由解消に関する対応方法を調査した。その結果、Interim Guidance の影響を受けて 101 条による拒絶理由を受けた場合に、発明内容を明確化することで拒絶理由が解消されることを確認した。

目次

- 1. はじめに
 - 1-1. 個別化医療の促進とコンパニオン診断発明の必要性
 - 1-2. 米国における医療方法関連発明と Patent Eligibility (特許適格性) の問題
 - 1-3. 調査手法
- 2. 事例研究
 - 2-1. 事例 1: “Method of treating cancer” (担当, 池田 伸美)
 - 2-2. 事例 2: “Markers for breast cancer” (担当, 伊東 有道)
 - 2-3. 事例 3: “Use of modulators of CCR5 in the treatment of Cancer and cancer metastasis” (担当, 稲井 史生)
 - 2-4. 事例 4: Biomarkers for Theranostics (担当, 河部 秀男)
 - 2-5. 事例 5: “Assays and methods for selecting a treatment regimen for a subject with depression” (担当, 鈴木 雄一郎)
 - 2-6. 事例 6: “Liver Cancer Methods and Compositions” (担当, 中川 彰子)
- 3. 調査結果の総括と結論
 - 3-1. コンパニオン診断の米国クレームに関して
 - 3-2. 米国特許法 101 条の特許適格性の問題に関して
 - 3-3. 国際対比に関して
- 4. 考察

1. はじめに

1-1. 個別化医療の促進とコンパニオン診断発明の必要性

個別化医療 (Personalized Medicine) とは、バイオテクノロジーに基づいた患者の個別診断と、治療に影響を及ぼす環境因子を考慮に入れた上で、多くの医療資源の中から各個人に対応した治療法を提供することである。従来型の治療法は、一つの疾患のすべての患者に均一の治療を行っているが、個別化医療では、コンパニオン診断と言って薬剤投与前にバイオマーカーと呼ばれる特定の分子や遺伝子を診断し、患者を層別化した上で、高い治療効果が見込める患者を対象に分子標的治療薬などの投与を行う。個別化医療のメリットは有効率が高く費用対効果の高い医療を患者に提供できることである。個別化医療を構成する技術の中で、疾患と関連するバイオマーカーを探索しその測定方法を確立させるコンパニオン診断の発明は重要な位置づけを持つ。

1-2. 米国における医療方法関連発明と Patent Eligibility (特許適格性) の問題

コンパニオン診断に関する発明は医療関連発明であるが、米国では 5 年ほど前からソフトウェア関連発明、ビジネス方法関連発明、天然物関連発明とともに医療関連発明は Patent Eligibility (特許適格性) の間

題で深く議論されてきた。ただ、医療関連発明における特許適格性の争点は、コンピューターやビジネスモデルと異なり発明が抽象的アイデアであるか否かでは無く、法的例外物の「自然法則」を単に述べる以上の発明に該当するか否かが争点となっている。

上記論争に最も重大な影響を与えたのは Mayo Collaborative 対 Prometheus Laboratories (以下、Mayo vs Prometheus 事件) の最高裁判決である (2012 年 3 月)。同判決では、「クレームは単に医師に対し、i. 関連する代謝物の現在のレベルを測定し (determining 工程), ii. 現在の毒性や無効果の限界を計測するため特定の特許適格性の無い自然法則を用い (wherein 節), iii. その法則に照らし薬の投与量を再考する (administering 工程) ことを述べている。これらの指示は当業者によく知られ、慣用的な一般的活動以外に自然法則に対して何か特別な何か (significantly different) を加えるものではない。」と判断し、米国特許法 101 条違反により係争中の特許のクレームは無効であるとした。

これを受けて米国特許庁は各種裁判例を受けた結果として 2014 年 3 月 4 日付で審査官に通知した 2014 年 MEMORANDUM の中で審査官の審査の手順のフローチャートを作り、その中で「クレームは全体として法的例外と何か大きく異なる物 (something significantly different) を含むか」との設問を設け、該当すれば米国特許法 101 条の拒絶理由になることを示している。更に 2014 年 MEMORANDUM では II. How to Analyze “Significantly Different” の欄で、Factors that weigh toward eligibility (significantly different) という例示項目があり (a) から (f) までの 6 件の例が挙げられていたが、この中に医療方法の発明に影響を与えらると思われる以下の (d) および (f) の例示が設けられた。

(d) Claim recites elements/steps in addition to the Judicial exception (s) that do more than describe the judicial exception (s) with general instructions to apply or use the judicial exception (s).

(f) Claim recites one or more elements/steps in addition to the judicial exception (s) that add a feature that is more than well-understood, purely conventional or routine in relevant field.

2014 年 12 月および 2015 年 5 月に 2014 Interim Guidance が公表され、具体的な参考例も開示された

が、医療方法に関しては参考例の数も少なく、上記理由から米国特許法 101 条の拒絶理由が通知された場合に、どのように対応すれば “something significantly different” の要件を充足したと判断されるのかは、明確にされていなかった。

1-3. 調査手法

2017 年度バイオ・ライフサイエンス委員会では、個別化医療のコンパニオン診断に関する最新の米国特許の審査の経緯を調べ、米国特許庁による米国特許法 101 条の拒絶理由の傾向と、その対応方法を解析した。具体的には、米国で実際に個別化医療に用いられているか、または個別化医療に用いることを前提として開発されているコンパニオン診断発明の最新の情報を把握するため “The personalized Medicine Report, 2017” (米国 Personalized Medicine Coalition (PMC) 刊) に例示された個別化医療の事例 132 件の中、あるいは各自が調査した事例の中から興味のある事例を抽出し、使用されているバイオマーカーや医薬品の情報から、コンパニオン診断を保護する米国特許を抽出した。抽出した米国特許の審査の経緯を調べ、2014 Interim Guidance 後に米国特許法 101 条の拒絶理由を受けた後に成立した米国特許 6 例を調査対象の事例とした。調査対象の案件に関しては、審査の経緯を詳細に調べ、特に米国特許法 101 条の拒絶理由が通知された理由、その対応方法、2014 Interim Guidance の影響を検討するとともに、対応日本および欧州特許の成立概況も調査した。得られた調査結果から医療発明における米国特許法 101 条による拒絶理由の意義とその対応方法を考察した。各事例に関する概説を以下の第 2 節に、またクレーム中の方法発明の表現、クレーム中のバイオマーカー、クレーム中の医薬品、米国特許法 101 条違反が指摘された工程、米国特許法 101 条違反の解消法、米国特許法 101 条違反に引用された判例等、反論に用いられた 2014 Interim Guidance 例、を表 1 にまとめた。

2. 事例研究

2-1. 事例 1: “Method of treating cancer” (担当, 池田 伸美)

(1) 個別化医療

①医薬品: ラパチニブ, ②バイオマーカー: HLA - DQA1*0201, ③適応症: 乳癌

表 1

| | 事例 1 | 事例 2 | 事例 3 | 事例 4 | 事例 5 | 事例 6 |
|-------------------|---|--|---|---|---|--|
| クレーム中の方法発明の表現 | A method of treating for breast cancer | A method of determining the identity of the alleles of SNPS in a woman subject selected from the group of subjects consisting of women in need of screening for breast cancer susceptibility | A method of treating a subject who has or is at risk of metastasis of basal breast cancer | A method of characterizing a cancer disease or disorder in a subject | A method for treating a human subject with depression | A method for detecting the presence or amount of methylated cytosine to liver cancer |
| バイオマーカー | HLA-DQA1*0201 | SNP located at r298158 | CCR5 | MMP7 | CYP2D6(配列) | BASP1gene SRD5A2gene |
| クレームの医薬品 | lapatinib | なし | Maraviroc, Vicriviroc | なし | Folate-containing compound | なし |
| 101 条違反が指摘された工程 | determining (detecting) 工程 | assaying 工程の野生型遺伝子 | 1. Determining の工程 2. measuring 工程と comparing 工程の内容 3. detecting 工程の欠如 | 1. identifying 工程と comparing 工程からなる構成 2. identifying 工程 comparing 工程 | 1. administering, . determined の内容 2. genotyping a human subject to .confirm の内容 | amplifying 工程と determining 工程の内容 |
| 101 違反の解消法 | obtaining 工程 detecting 工程を追加 determining 工程を明確化 | 野生型遺伝子を削除 | 1 構成を providing, measuring, comparing の 3 工程に変更 2 A method of determining を A method of treating に変更, administering 工程追加 3 detecting 工程追加 | 1 isolating の工程追加 2 isolating identifying, comparing 各工程の明確化 | 1 administering をより具体化した新たな工程を追加 2 confirm の文に代え Assaying の工程を追加 | BASP1gene SRD5A2gene の配列限定 |
| 101 条違反に引用された判例等 | Mayo vs Prometheus | 2014 Interim Guidance Mayo vs Prometheus 等 | 2012 Interim Guidance 2014 Memorandum 2014 Interim Guidance Mayo vs Prometheus | 2014 Interim Guidance | 2014 Interim Guidance | Mayo vs Prometheus Molecular pathology vs Myriad Genetics 2014. Memorandum |
| 反論に用いられた Guidance | Guidance example29 Claim 6 | なし | 2014 Interim Guidance | なし | Guidance example29 Claim 5~7 | |

(2) 対象特許：US9539267

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容

本件発明は、HLA - DQA1*0201 の遺伝子座における対立遺伝子多型を有さない患者に抗癌剤ラパチニブを投与する乳癌の治療方法に関するものである。当該対立遺伝子多型を有さない乳癌患者をラパチニブで治療することは、自然法則の直接的な応用であり、全体として見た場合、通常または慣用の活動を超越する追加的な工程または要素を記載していないとして米国特許法 101 条の拒絶理由が示された。

(4) 出願人からの応答

出願人は当該米国特許法 101 条の拒絶理由に対して、以下の対応を行った。

①クレームのボディ部分を (a) obtaining; (b) detecting; (c) determining; (d) administering の 4 つのパートに整備した (2014 Interim Guidance の例 29 のクレーム 6 と形式をあわせた)。

②クレーム中の「determining if said human has an allelic polymorphism」という記載を「determining that said human does not have an allelic polymorphism」という記載に訂正した (if 節を that 節に変換して医師の抽象的判断プロセスを取り除いた)。また、「determining that said human does not have an allelic polymorphism at HLA-DQA1*0201 when said allelic polymorphism is not detected in said biological sample;」という記載を「determining that said human does not have an allelic polymorphism at HLA-DQA1*0201 based on detecting the absence of said allelic polymorphism in step (b);」に訂正した (when 節を based on 句に変換して医師の抽象的判断プロセスを取り除いた)。

③本件発明が、2014 Interim Guidance の例 29 のクレーム 6 と類似の状況にあることを説明した。

④審査官からの「通常または慣用の活動を超越する追加的な工程または要素を記載していない」との認定に対し、本件発明は、当該対立遺伝子多型を持っていない患者にラパチニブを投与することにより、肝毒性を回避しつつ適切に乳癌を治療することが可能であるという、予想を超えた知見に基づくものであると主張した。

(5) 考察

本事例から得られる米国特許法 101 条拒絶対応時の留意点として、以下のことが考えられる。

①クレーム中の各工程から医師の抽象的判断プロセスを取り除くこと、具体的には、クレームのボディ部分を (a) obtaining; (b) detecting; (c) determining; (d) administering の 4 つのパートに整備すること、および、クレーム中の if 節、when 節を、that 節、based on 句に変換すること、が効果的であると考えられる。

②審査官からの「通常または慣用の活動を超越する追加的な工程または要素を記載していない」との認定に対し、本件発明が予想を超えた発見に基づくものであると主張することが効果的であると考えられる。その主張にあたっては、2014 Interim Guidance に記載された類似する特許事例を検索抽出し、そこに記載されている主張例を参考にすることも一案である。

2-2. 事例 2：“Markers for breast cancer” (担当、伊東 有道)

(1) 個別化医療

①医薬品：探索中、②バイオマーカー：rs2981582 における SNP、③適応症：乳癌

(2) 対象特許：US9702011

③特許権者：Cambridge Enterprise Limited

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容と出願人の対応

本件発明は、乳がんに関連する rs2981582 における SNP を分析することを含む。出願時のクレームは、グアニン(G)かアデニン(A)のホモ接合体かヘテロ接合体かをアッセイすることを含んでいた。なお、G/G が野生型であり、A/A であると、乳がんの発生リスクがある。オフィスアクションでは、野生型を検査することは、医師に自然法則を適用させることを著しく超越する (significantly more) 何かに該当しないとの米国特許法 101 条違反の拒絶理由が通知された。ただし、審査官は、オフィスアクションで、多型のヌクレオチドのみを記載すれば、拒絶理由が解消することを示唆した。

これに対し、出願人は、野生型のグアニンを検出することを削除し、多型ヌクレオチドの存在のみを記載するよう、クレームを補正した。また、出願人は、補正されたクレームは、多型の検出のために設計されたプローブ又はプライマーを用いて、特定の SNP 位置の多型の検出を記載しており、サンプルを検査する時に自然法則を利用する以上のことを記載している旨主

張した。これに対し、許可通知が発せられ、本願は特許となった。

(4) 考察

本ケースにおいて、審査官は、オフィスアクションにおいて、2014 年の暫定ガイダンス (2014 Interim Guidance) に沿って 4 ページにわたって米国特許法 101 条違反に関する緻密な検討をしているが、結局のところ、野生型を検出することは “significantly more” に該当せず、野生型を検出することを削除する補正をすることを提案し、出願人も提案通りにクレームを補正して特許になっている。ただし、審査官は、野生型は自然に生じる (naturally occurring) から、当該限定事項はクレームされた自然現象に “significant more” を与えない旨述べているが、SNP の変異も自然に生じるものであるため、審査官の論理には違和感を覚えなくもない。

しかし、我々の調査によれば、診断方法を含む他の米国特許出願の事例においても、野生型の検出を除外すれば米国特許法 101 条違反を解消できた事例が見受けられたことから、診断プロセスを含む発明においては、変異型を検出することのみをクレームし、野生型を検出することはクレームしない、あるいは補正で削除することが、米国特許法 101 条違反の解消に有効であることが示唆される。

2-3. 事例 3 : “Use of modulators of CCR5 in the treatment of Cancer and cancer metastasis” (担当、稲井 史生)

(1) 個別化医療

①医薬品：マラビロク (商品名：シーエルセントリ[®]) 等の CCR5 アンタゴニスト、②バイオマーカー：CCR5 受容体、③適応症：基底乳がん (本来のマラビロクの用途はエイズ治療)

(2) 対象特許：US9453836

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容

本件は、CCR5 発現レベルの増加が基底乳がんの転移リスクに関連することを発見し、本来はエイズ治療で用いられていたマラビロク等の CCR5 アンタゴニストが、基底乳がんの治療に用いられることを発見した発明である。

本件の診断方法に関するクレームは、出願時はがん転移リスクの決定方法であり、「測定レベルを比較して決定する」ことを規定した、自然現象そのものであ

ると指摘される典型的なクレームであった。

出願人は、疾患を基底乳がんまたは Her2 型乳がん限定し、生物学的試料を腫瘍試料とし、CCR5 発現レベルの測定を RNA ベースのアッセイかイムノアッセイに限定して、クレーム全体として significantly different があると反論したが、significantly different は認められないとの 2 回目の Office Action が発行された。

出願人は、治療方法クレームに変更し、低分子 CCR5 アンタゴニストを投与するステップを追加すると共に、がんを基底乳がん限定したが、実際に治療が必要ない場合もクレームに含まれ、その場合には significantly more が認められないと指摘された。

必ず治療される態様のみをクレームアップするよう、補正の示唆があり、これに従って補正することにより、特許許可された。

特許クレーム (一部省略)

1. A method of treating a subject who has or is at risk for metastasis of a basal breast cancer, the method comprising:
 - a) providing a tumor sample from the subject;
 - b) measuring the level of expression of CCR5 in the sample, wherein the measuring is performed by i) an RNA-based assay selected from the group consisting reverse transcription polymerase chain reaction or a microarray assay; or ii) an immunoassay selected from the group consisting of immunohistochemical staining or fluorescence activated cell sorting;
 - c) comparing the expression level of CCR5 in the tumor sample with the expression level of CCR5 in a control sample;
 - d) detecting an elevated expression level of CCR5 in the tumor sample as compared to the expression level of CCR5 in a control sample; and
 - e) administering a small-molecule CCR5 antagonist to the subject with elevated expression level of CCR5 in the tumor sample when compared to the expression level of CCR5 in a control sample, wherein said CCR5 antagonist is selected from the group consisting ... (“Maraviroc”) and ... (“Vicriviroc”).

(4) 考察

- ・「判定方法(A method of determining)」は、米国特許法 101 条で拒絶されやすく、薬剤を投与するステップを含む治療方法の形式にすることが好ましい。
- ・「有効と判断された対象に、薬剤を投与する」というように、必ず投与して治療するところまでを含むようにする。
- ・マーカーの発現レベルを「比較する」だけでは特定として不十分であり、上昇（または低下）したレベルを「検出する」ことまで特定することが必要である。

2 - 4. 事例 4 : Biomarkers for Theranostics (担当, 河部 秀男)

(1) 個別化医療

① 医薬品：探索中, ② バイオマーカー：MMP7 (Metalloproteinase-7), ③ 対象疾患：癌

(2) 対象特許：US9128101

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容と出願人の対応

本特許出願のクレームは “a. identifying a biosignature of a vesicle population in a sample from the subject…”, “b. comparing the biosignature to a reference…” という構成を持つ “A method of assessing theranostics for a cancer disease or disorder in a subject” という方法発明であった。このクレームに対して 2014 Interim Guidance 前の 2014 年 3 月 24 日付の第 1 回目の Office Action が通知され、この際に、米国特許法 101 条と 112 条の拒絶理由が通知された。その内容は、“A method of assessing a cancer” という方法が、“identifying step” および “comparing step” から構成されていたため、“assessing” に対しては 112 条により “characterizing” への補正が必要であり、“identifying step” および “comparing step” の構成では精神活動で実行できるため米国特許法 101 条違反の拒絶理由に該当する旨のものであった。これに対して出願人が、具体的なサンプルの採取を示す “isolating step” の工程を挿入する補正をしたところ、米国特許法 101 条による拒絶理由は解消された。

その後、第 2 回目の Office Action で 112 条関係の拒絶理由が維持されたため、出願人は第 2 回目の補正を行ない対応し、112 条により拒絶理由が解消されたとみられたが、2014 Interim Guidance が 2014 年 12

月が発行されたため、2015 年 3 月 14 日に第 3 回目の Office Action として米国特許法 101 条違反、102 条違反の拒絶理由が通知された。その内容は、クレーム 1 の抽象的なアイデアとして “identifying step” と “comparing step” に記載された内容が指摘され、クレームは法的例外に単に良く理解されたルーチンかつ慣用的な事項で特定しているにすぎず、法的例外を有意に超えた (“significantly more than”) 内容を示しておらず米国特許法 101 条違反に該当する旨のものであった。出願人は、慣用的な手段とされた “at least two vesicle surface antigens” という表現をより具体的な MMP ペプチドに補正することにより拒絶理由を解消し、同出願は 2015 年 9 月 8 日に登録された。

(4) 考察

本件事例の米国特許法 101 条による拒絶理由解消の特徴として以下の 2 点が挙げられる。

2014 Interim Guidance 前の米国特許法 101 条違反を根拠とした第 1 回目の Office Action に対する対応では、人為的な構成要件の付加で拒絶理由が解消されているため、米国特許法 101 条の対応として理解しやすい。

一方、2014 Interim Guidance 後の第 2 回目の米国特許法 101 条違反を根拠とした Office Action に対する応答は、構成要件が法的例外に慣用的な手法で記載されていることが理由とされているため、自然法則等を不特許事由とする米国特許法 101 条の趣旨を勘案すると米国特許法 101 条の拒絶理由としては違和感を覚えるが、拒絶理由解消方法をみると、単に審査官が慣用的な手法であると指摘した部分を、具体的にただけで拒絶理由が解消されている。2014 Interim Guidance 後の米国特許法 101 条による拒絶理由の解消方法としては、法的例外とされた事項に新たに加えた特定事項により “significantly more than” の効果が求められているが、米国特許法 101 条における “significantly more than” とは、単に「自然法則に慣用的な手法」を加えたものと判断された構成が、より明確で特許適格性のある発明と認識されるように変更すれば良いことが理解される。

コンパニオン診断に関連する方法発明においては、出願時に実施化される技術に用いるバイオマーカーの内容、被験体からのサンプルの採取方法、バイオマーカーの測定方法等が実施方法に関してかなり明確なイメージを出願時から把握できると思われる。そうであ

れば、例えば被験体からのサンプルの採取や、バイオマーカーの測定方法をより具体的に記載しておけば、米国特許法 101 条 (natural phenomenon) の拒絶理由が出される可能性は低くなると思われる。

2-5. 事例 5: “Assays and methods for selecting a treatment regimen for a subject with depression” (担当, 鈴木 雄一郎)

(1) 個別化医療

① 対象医薬品: [() 内は商品名], Fluoxetine (Prozac[®]); Citalopram (Celexa[®]); Paroxetine (Pexeva[®]);

Escitalopram (Lexapro[®]); Sertraline (Zoloft[®]), ②バイオマーカー: CYP2D6, ③適応症: うつ病

(2) 対象特許: US9540691

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容と出願人の対応

本件発明は、葉酸含有化合物および抗うつ剤を投与することを含む、特定の SNP の組み合わせを有するうつ病患者の治療方法に関する。

本事例では、特定の SNP の組み合わせとうつ病への治療応答との関係は、自然原理 (natural principle) であること、そして追加的な要素 (アレルの検出や葉酸含有化合物および抗うつ剤を投与すること) は、従来よく知られた慣習的な技術であることから、本件発明が特許適格性を満たさないとされた。

出願人は、特定の葉酸含有化合物 (およびその投与量) と抗うつ剤との併用が従来よく知られた慣習的な技術ではないことを主張した。

(4) 考察

本事例では、特定の葉酸含有化合物およびその投与量と抗うつ剤との併用は、従来慣習的なものではなく、クレームが全体として判例上の例外を著しく超えるものであるとの主張により、特許適格性が認められたと思われる。

審査官による追加的な要素が従来よく知られた慣習的な技術であるかどうかについての判断は、非自明性との関係により変化している。2015 年 1 月 2 日付の OA への対応では、特定の葉酸含有化合物と抗うつ剤との併用が従来慣習的なものではないことを主張することで、米国特許法 101 条の拒絶理由が解消している。一方、2016 年 4 月 28 日付の OA では、特定の葉酸含有化合物と抗うつ剤との併用は従来慣習的なもの

であるとして米国特許法 101 条の拒絶理由が通知されている。

また、審査官は、クレームを許可する際に審査官補正を出しており (特許クレームの下線部分)、特許クレームは、2014 Interim Guidance の例 29 のクレーム 5 と実質的に同一の形式にされている。具体的には、例 29 のクレーム 5 は、4 つのステップで構成されている (obtain; detect; diagnose; administer)。

以上より、米国特許法 101 条の拒絶理由に対しては、以下のような対応が有効であると思われる。

- (i) 2014 Interim Guidance の例から類似するクレームを参照して、そのクレームが特許適格性ありとされた論理展開に基づいて、特許適格性があることを主張する。
- (ii) 追加的な要素が従来慣習的なものではなく、クレームが全体として判例上の例外を著しく超えるものであることを主張する。
- (iii) クレームの形式を 2014 Interim Guidance の事例に記載されたものと実質的に同一にするようにする。

2-6. 事例 6: “Liver Cancer Methods and Compositions” (担当, 中川 彰子)

(1) 個別化医療

①対象医薬品: 未特定, ②バイオマーカー: BASP1 および/または SRD5A2 遺伝子のメチル化の存在および/または量, ③適応症: 肝臓癌

(2) 対象特許: US58927209

(3) 米国特許法 101 条の拒絶理由の内容と出願人の対応

本件は、3 回のオフィスアクションに回答した後に Notice of Allowance を得ている。

1 回目のオフィスアクションではクレームは自然法則、つまり BASP1 と SRD5A2 のメチル化というバイオマーカーと肝臓癌の病態との関連を記載するものである、との拒絶理由が発令された。出願人は特定の配列のプライマーおよびプローブを用いる事をクレームに追加し、これらと少なくとも 70% の配列同一性を有するプライマーおよびプローブを含むことも規定した。

2 回目のオフィスアクションにおいて、70% の配列同一性との規定は BASP1 と SRD5A2 のメチル化と肝臓癌との関連を実質的に全てカバーすると判断されクレームは依然としてバイオマーカーと肝臓癌の病態

との関連を記載するものであると判断された。出願人は「70%の配列同一性」を「1以上の塩基の欠失又は付加」に減縮した。

2回目と3回目のアクションの間にUSPTOから2014年3月4日付のメモランダムが公開され、3回目のオフィスアクションでは自然法則であるか否かについて、自然法則と著しく異なるかどうかを論点として検討された。出願人は、使用するプライマーおよびプローブを特定の配列のものだけに限定し Notice of Allowance を得た。

(4) 考察

本件の対応日本および欧州出願では BASP1 と肝臓癌の各種病態との関連に基づく方法クレームが登録されており、特定の配列のプライマーおよびプローブに限定された米国とはクレームの範囲が大きく異なる結果となっている。

現段階では、米国において特定のバイオマーカーと疾患との関連の発見に基づいて日本または欧州と匹敵する広さの権利を成立させることは困難であると考えられる。特定のツールに関する明細書の記載の充実により実用的な範囲を出来る限り広くカバーすること、また、対象疾患に適用される主要な治療または投薬のステップについて当初明細書に記載しておくなどの対策を取って、なるべく実効性を有する権利範囲を確保する対応策などが考えられる。しかし、本件のような疾患や病態と関連するバイオマーカーの発明において出願当初に実用的な範囲をカバーし切る事は困難であると考えられ、また、治療または投薬のステップを追加して権利化することに関しては直接侵害が成立しない可能性も考えられるなど、問題点は依然として存在する。

3. 調査結果の総括と結論

以上、上記第2節の各事例の調査結果を総括すると以下の事項が明らかになった。

3-1. コンパニオン診断の米国クレームに関して

- (1) 医薬品を構成要件として含む発明は全案件が“Method of treating for breast cancer”, “Method for treating a human subject with depression”等治療方法のクレームを用いていることが判明した。
- (2) 上記医薬品を構成要件として含む治療方法の発明に関しては、その基本構成を 2014 Interim

Guidance, Example29 Claim6 に倣い (a) obtaining; (b) detecting; (c) determining; (d) administering の4つの工程に組み直した上で、工程を significantly more が認められる範囲で明確に記載する対応が行なわれていた。

- (3) 医薬品を構成要件に含まない疾患の特定のためのバイオマーカーの測定方法の発明に関しては、決定方法、特徴化方法、測定方法等のクレームが用いられており、クレーム記載形式としては医薬品を構成要件に含むクレームよりも多様性があった。クレームの中に被験者(subject)、バイオマーカー、対象疾患の3つの要素を組み込むことが必要であるとされている例もあった。

3-2. 米国特許法 101 条の特許適格性の問題に関して

- (1) 特許適格性 (patent eligibility) に関する米国特許法 101 条の拒絶理由としては、「クレームの記載内容が法的例外に単に良く理解された、ルーチンかつ慣用的な事項で特定しているにすぎない」との医療発明独特の内容であり、Mayo vs Prometheus 事件の最高裁判決およびそれを受けての 2014 Interim Guidance の影響が強く現れていた。なお、このタイプの米国特許法 101 条の拒絶理由は Mayo vs Prometheus 事件の最高裁判決以前の米国特許法 101 条による拒絶理由には見られなかった。
- (2) 上記米国特許法 101 条の拒絶理由の対象となったクレーム中の工程は、6 事例中 5 事例が、測定方法が具体的でなく曖昧な記載の determining 工程を対象としており、残り 1 事例も測定方法が具体的でない assaying の工程が対象となっていた。つまり、バイオマーカーの測定方法が具体的に記載されていないと、米国特許法 101 条の拒絶理由の対象になることが判明した。
- (3) 上記米国特許法 101 条の拒絶理由を解消するためには、法的例外に something significantly more than を加えることが要求される。各事例においてどのように対応したかを検討すると、医薬品を構成要件として加えた治療方法の発明においては、この種の発明の模範的な構成である「(a) obtaining; (b) detecting; (c) determining; (d) administering」の4つの工程からなる構成に組み直し、102 条、103 条の特許要件が充足されていれば、曖昧さを指摘された

工程の記載を明確にすることにより拒絶理由が解消される傾向にあった。また一般的な疾患の特定のためのバイオマーカーの測定方法の発明に関しては測定方法をより具体化することにより拒絶理由が解消された。

また、事例 2 ではバイオマーカーの野生型の遺伝子の測定に関して、米国特許法 101 条違反を通知されたが、本来疾患の原因となる遺伝子ではないので、野生型遺伝子を削除することにより拒絶を解消していた。全般として、医療方法発明に対する米国特許法 101 条の拒絶理由は、発明の明確性を求めるものであり、他の特許要件を充足していればクレームを具体的に明確にすると something significantly more than が認められ、拒絶が解消された。このため、委員全員の意見として医療発明への米国特許法 101 条の拒絶理由が指摘されたとしても、102 条（新規性）、103 条（非自明性）の特許要件が充足されていれば something significantly more を認めさせることは、さほどは難易度が高くないとの結論を得た。

3-3. 国際対比に関して

米国特許と対応する日本および欧州のファミリー特許としては、医薬品をクレームに組み込む治療方法の発明は、日欧とも不特許事由に該当するため、バイオマーカー測定の機能を組み込んだ医薬組成物の発明とされていたことがユニークであった。また、バイオマーカーの測定方法の発明では、日欧における記載要件の審査が米国ほど厳格ではないことが明らかになった。

4. 考察

本年度のバイオ・ライフサイエンス委員会第 2 部会の調査においては、Mayo vs Prometheus 事件を受けての米国特許庁の特許適格性に関する 2014 Interim Guidance の影響を受けて、コンパニオン診断関係の発明の多くが、クレーム内容は、法的例外に慣用的な一般活動で特定したものであるという米国特許法 101 条の拒絶理由を受けていたが、その拒絶理由の解消として求められる something significantly more という克服要件は、他の特許要件を充足していれば、単にクレームの文言の明確化、クレームからの野生遺伝子の削除、発明内容を定型化された工程に分類後、工程の内容を明確にすること等により解消されていた。

三村淳一氏は、Mayo vs Prometheus 事件における特許適格性の解析結果として、医療発明関係者は Mayo 事件や Myriad 事件は、医療における独占権の剥奪を意味する判決ととらえるのではなく、自然法則の実用的な適用への制限的な独占的付与を認める判決ととらえ新技术の開発に取り組みべきだとの見解を示している（引用 1）。確かに、米国最高裁の Mayo vs Prometheus 事件の判決は、過去の判例を分析して、自然法則の使用をあまりにも広範囲に先取りした方法発明に特許を与えることに判例は警鐘を与えているが、同時に自然法則と共に構成や構成の組み合わせを含んだ方法発明は、発明概念と呼ばれる、実質上単に自然法則自体に特許を与えることを、有意に超えた（significantly more than）発明に特許を与えていると述べている（引用 2）。また、米国最高裁の Mayo vs Prometheus 事件の審理においても、自然法則を少し超えたクレームに関する問題を、米国特許法 101 条よりも他の 102 条 103 条の特許要件や 112 条の記載要件（完全に、明確に、精密に、正確に記載する）の問題で議論すべきであったとした米国特許庁の意見書も提出されたが、裁判所は米国特許法 101 条により判断することが適性だと判断している。このような状況を考えると、Mayo vs Prometheus 事件等の判決を受けて、2014 Interim Guidance により新たに設けられた米国特許法 101 条関連の拒絶理由の趣旨が、自然法則に近い曖昧な広い発明概念に独占権を与えてしまうと、当該分野のイノベーションの発生を阻害してしまうため、より具体的明確な発明に特許を与えるためのものであると理解できるが、今回の米国における審査実務の調査結果は、それを裏付けるものであった。

議論の対象となった発明のカテゴリーは違うが、自然法則に単に + a を加えただけでは発明として成立しないとの考え方に類似した例としては、日本の未完成発明に関する議論がある。未完成発明に関する議論の中で、最高裁判所は、発明完成の要件として、抽象的な単なる願望を超えて技術思想と評価できる程度に客観的な技術手段で記載されているか（具体性、客観性要件）と技術的效果を再現性を持って奏するか（再現性要件）を要求すると判旨した〔最高裁判所、昭和 52 年、10 月 13 日判決、昭和 49 年（行ツ）第 107 号、「獣医用組成物事件」〕。この発明未完成の問題は 29 条 1 項柱書の発明の定義違反として処理されていたが、過去の他の判例の影響もあってか、具体性・客観性要件に

関しては、平成 6 年改正法により 36 条第 6 号第 2 号の明確性要件を優先して適用することになった。

以上、日米の考え方や審査実務での扱い方の差があるものの、米国特許庁の医療関連発明における米国特許法 101 条の拒絶理由は、発明の明確性、具体性を求めたもので、決して医療方法発明を発明思想として原理的に排除するものではなく、日本では優先的に記載要件違反として扱う問題に該当すると考察する。

それ故、特許実務家の立場からすると他の特許要件を充足していれば、医療関連発明における米国特許法 101 条による拒絶理由の解消方法もさほど難易度の高

いものではない。日本が優れている医療関連発明の特許化を賦活するためにも、我々弁理士としてはこのような状況を広く研究者、研究開発管理担当者、経営者等に周知すべきであると考えます。

引用文献 1. 三村淳一, “米国における特許適格性の研究” 知財ジャーナル, (2015), 5-21 頁

引用文献 2. Mayo Collaboration Services v Prometheus Laboratories, Inc, 566 US (2012)

米国最高裁判決 opinion of the court

(原稿受領 2018. 7. 2)

パテント誌原稿募集

広報センター 副センター長
会誌編集部担当 服部 博信

- 応募資格** 知的財産の実務、研究に携わっている方（日本弁理士会会員に限りません）
※論文は未発表のものに限ります。
- 掲載** 原則、先着順とさせていただきます。また、編集の都合上、原則「1 テーマにつき 1 原稿」とし、分割掲載や連続掲載はお断りしていますので、ご了承ください。
- テーマ** 知的財産に関するもの
- 字数** 5,000 字以上厳守～20,000 字以内（引用部分、図表を含む）パソコン入力のこと
※ 400 字程度の要約文章と目次の作成をお願いいたします。
- 応募予告** メール又は FAX にて応募予告をしてください。
- 論文送付先** ①論文の題名（仮題で可）
②発表者の氏名・所属及び住所・資格・連絡先（TEL・FAX・E-mail）を明記のこと
日本弁理士会 広報室「パテント」担当
TEL:03-3519-2361 FAX:03-3519-2706
E-mail:patent-bosyuu@jpaa.or.jp
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-4-2
- 掲載基準** http://www.jpaa.or.jp/activity/monthly_patentinclusion_criteria/
- 選考方法** 会誌編集部にて審査いたします。
審査の結果、不掲載とさせていただくこともありますので、予めご承知ください。