

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④～



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

4 回目の本号では、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングの特許実務のうち、サポート要件について論じた。

具体的には、単独マーカー、組み合わせマーカー、治療剤の同定、薬剤感受性、診断・予後マーカー等に関する仮想的なクレームを用いて、クレームが明細書によりサポートされているか否かを検討した。その結果、三極において基本的な相違点は存在しなかった。ただ、サンプルの数やデータの信頼性の問題は、1 回目の号で論じた SNPs の項 (1.2.1 の 4) 審査) でも触れたように、どこまで示せば証拠として十分かを判断することは非常に困難であるということ、明細書に示されているディファレンシャルな発現の程度についてはそれが信頼できるマーカーであるかどうかの問題とは無関係であること、さらに統計的な結果の信頼性の尺度としての明細書に与えられている p 値を正確に評価することは非常に難しいということはいえる。

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

(以上, 2011 年 11 月号)

2. マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリング

2.1 発明の成立性について

2.1.1 アレイ

2.1.2 データキャリア

2.1.3 コンピュータ読み取り可能な媒体

2.1.4 データベース

2.1.5 遺伝子発現プロファイル

2.1.6 診断方法

2.1.7 治療方法

2.1.8 診断又は治療のための組成物

2.2 新規性について

2.2.1 多数の遺伝子セットを用いた診断方法

2.2.2 少数の遺伝子セットを用いた診断方法

2.2.3 1 つの遺伝子を用いた診断方法

2.2.4 少なくとも 1 つの遺伝子を用いた診断方法

2.2.5 診断方法に用いるアレイ

2.2.6 核酸のアレイを製造する方法

2.2.7 診断または治療のための組成物

(以上, 2011 年 12 月号)

2.3 進歩性について

2.3.1 単独のマーカーであって、顕著な効果がないもの

2.3.1a 既知マーカーの代替

2.3.1b マーカーの新規提供

2.3.2 単独のマーカーであって、顕著な効果があるもの

2.3.2a 診断の信頼性に基づく効果

2.3.2b サンプル種の選択に基づく効果

2.3.3 マーカー遺伝子の組み合わせ

2.3.3a マーカー遺伝子の組み合わせに関する解析がない場合

2.3.3b マーカー遺伝子の特定の組み合わせに関する解析がある場合

2.3.4 診断方法に用いるアレイ

(以上, 2012 年 1 月号)

2.4 サポート (開示) 要件について

2.4.1 単独の発現マーカー

^{*} メディカルゲノム専攻 バイオ知財コース

- 2.4.1a 多くのサンプルがプールされている場合
- 2.4.1b サンプルが少ない場合
- 2.4.1c サンプルが多い場合
- 2.4.1d 同じサンプルを用いて異なる手法で追試した場合
- 2.4.1e 異なるサンプルを用いて異なる手法で追試した場合
- 2.4.1f 数学的アルゴリズムによる統計的検証
- 2.4.1g ヒトの疾患に関するラットモデルの利用
- 2.4.1h mRNA とタンパク質の発現解析が異なる結果を与える場合
- 2.4.2 マーカー遺伝子の組み合わせ
 - 2.4.2a マーカー遺伝子の組み合わせに関する解析がない場合
 - 2.4.2b マーカー遺伝子の組み合わせに関する解析がある場合
- 2.4.3 診断マーカーと治療剤の同定
- 2.4.4 素因マーカー, 診断マーカー及び予後マーカー
 - 2.4.4a 診断のみのためのサポート
 - 2.4.4b 診断及び予後のためのサポート
 - 2.4.4c 疾患に対する感受性の評価のためのサポート

(以上, 本号)

2.4 サポート (開示) 要件について

マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングについて, サポート (開示) 要件の問題を検討する。

2.4.1 単独の発現マーカー

2.4.1a 多くのサンプルがプールされている場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項 1】

表 1 の 1 つの遺伝子の 1 つのサンプルにおける発現レベルを決定すること, 及び対照のレベルと比較すること, を含む疾患 Y を診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患 Y を有する 10 人の患者からのサンプルがプールされた。そのうちの 1 つのサンプルから mRNA が単離され, Affymetrix array U133A にハイブリした。それぞれの患者から得られた, 組織の同じコントロール (罹患していない) サンプルが同じ方法で処理された。表 1 は, コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも 2 倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示す。

上記発明の記載要件については, 三極とも考え方は同じである。すなわち, 10 のサンプルがプールされたが, 実際に 1 つの生物学的サンプルのみ測定された。統計的な評価又は p 値の決定は不可能であり, 結果の信頼性が評価できない。請求項は, 適切にサポートされていないとして拒絶されるべきである。

2.4.1b サンプルが少ない場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項 1】

表 1 の 1 つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること, 及び対照のレベルと比較すること, を含む疾患 Y を診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患 Y を有する 3 人の患者からのサンプルから mRNA が単離され, Affymetrix array U133A にハイブリした。組織の同じコントロール (罹患していない) サンプルが同じ方法で処理された。表 1 は, コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも 2 倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示し, p 値は 0.05 より小さい。

上記発明の記載要件について, 以下に三極の考え方を説明する。

EPO: mRNA が別々に解析されているものの, 3 つに過ぎない。多くの場合, これは意義深い結果を提供するには少なすぎると考えるべきである (Allison らは, 少なくとも 5 の生物学的な追試が必要であると述べている⁽¹⁾)。特に, 他に実験データがなければ拒絶されるだろう。しかしながら, 十分であると考えられる絶対的な生物学的追試の数はない。それぞれのケースは個別に評価されなければならない。

JPO: このケースでは, サンプル数が少なすぎて有意義な結果が得られないと考えられるのが通常であろう。しかしながら, その疾患が非常に希少である場合には有意義な結果を得るためのサンプルを収集することさえ困難ではないと思われる。明細書によってサポートされているかを議論する際には, その発明の技術的背景を考慮することが必要であり, この数であればよいといった絶対的な数値は存在しない。

USPTO: その発明が実施可能であるかを決定する際には, 当初の明細書に開示されているあらゆる証拠

を実施可能性がサポートされていることを考慮して検討しなければならない。実施可能要件やその実験を行うことが過度の負担にならないことを判断するためには、実に多くの要因を考慮しなければならない。これらの要因には、限定されるものではないが、例えば、クレームの広さ、発明の性質、先行技術の状態、通常の知識を有する者のレベル、技術の予測性のレベル、発明者によって与えられる方向性、実施例の存在、さらには、開示内容に基づいてその発明を実施できるだけの実験の質が含まれる。結論としては、一般的に3つのサンプルでは通常の知識を有する者がクレームされた発明を実施するには少なすぎるとはいえるが、実施可能性の検討において、実施例の最小数なるものは存在しない。

2.4.1c サンプルが多い場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する10人の患者からのサンプルからmRNAが単離され、Affymetrix array U133Aにハイブリッドした。組織の同じコントロール（罹患していない）サンプルが同じ方法で処理された。表1は、コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも2倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示し、p値は0.05より小さい。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO： 明細書は請求項をサポートしている。統計的に意義ある結果のための十分な生物学的追試である。それゆえ、リスト化された遺伝子は一貫して疾患Yにおいて差次的に調節され、マーカーとして使用されることには信頼性がある。

JPO： 十分にサポートされると考えられるサンプルの絶対数は存在しないが、サンプルの数が多くほどより強くサポートされているといえるだろう。

USPTO： 実施可能性の検討において、実施例の最小数なるものは存在せず、出願時の情報や出願人によ

て与えられた証拠について検討すべきであろう。10のサンプルでサポートされるかもしれないが、サンプルの種類や、さらには「発現レベル」「診断」を含むクレームの範囲の問題もまた、検討されるべきである。

2.4.1d 同じサンプルを用いて異なる手法で追試した場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する3人の患者からのサンプルからmRNAが単離され、Affymetrix array U133Aにハイブリッドした。組織の同じコントロール（罹患していない）サンプルが同じ方法で処理された。表1は、コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも2倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示し、p値は0.05より小さい。さらに、最も大きな差次的発現を示した5つの遺伝子について、同じ患者のサンプルを用いてRT-PCRで再解析した。その結果はマイクロアレイの解析結果と合致した。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO： RT-PCRの解析は技術的な追試（すなわち、その方法の信頼性を決定するための同じサンプルの繰り返しの測定）を提供する。しかし、生物学的サンプルの数が増加するわけではないので、結論としてはクレームはサポートされていないと判断されるだろう。

JPO： 十分にサポートされると考えられるサンプルの絶対数は存在しない。

USPTO： 実施可能性の検討において、実施例の最小数なるものは存在せず、出願時の情報や出願人によって与えられた証拠について検討すべきであろう。5の遺伝子で再解析したものの、クレームは表1の中のいずれか1つの遺伝子で構わない。そのクレームの範囲の観点から実施可能性の範囲を検討するべきである。

2.4.1e 異なるサンプルを用いて異なる手法で追試した場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する3人の患者からのサンプルから mRNA が単離され、Affymetrix array U133A にハイブリした。組織の同じコントロール（罹患していない）サンプルが同じ方法で処理された。表1は、コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも2倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示し、p値は0.05より小さい。さらに、最も大きな差次的発現を示した5つの遺伝子について、前記3人とは異なる4人の新しい患者のサンプルを用いて RT-PCR で再解析した。その結果はマイクロアレイの解析結果と合致した。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO： 明細書は請求項をサポートしている。それは、異なる手法によりマイクロアレイの結果を検証しているのみならず、そのための独立したサンプルを使用し、十分な生物学的追試を提供しているからである。

JPO： 独立した患者のサンプルを使用し、異なる解析を行うことは、明細書によるクレームのサポートをより強くするものである。

USPTO： 実施可能性の検討において、実施例の最小数なるものは存在せず、出願時の情報や出願人によって与えられた証拠について検討すべきであろう。5の遺伝子で再解析したものの、クレームは表1の中のいずれか1つの遺伝子で構わない。そのクレームの範囲の観点から実施可能性の範囲を検討するべきである。

2.4.1f 数学的アルゴリズムによる統計的検証

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、

を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する3人の患者からのサンプルから mRNA が単離され、Affymetrix array U133A にハイブリした。組織の同じコントロール（罹患していない）サンプルが同じ方法で処理された。表1は、コントロールと比較して患者のサンプルにおいて少なくとも2倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子のリストを示し、p値は0.05より小さい。さらに、最も大きな差次的発現を示す5つの遺伝子について、該5つの遺伝子それぞれの診断における正確性を統計学的に評価するために、同じ条件の下で数学的アルゴリズムが適用された。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO： 追加的な数学的アルゴリズムの使用は、開始時のデータの欠如、すなわち少なすぎる生物学的追試を克服しない。依然としてサポートが不足していると考えらるべきである。

JPO： 十分にサポートされると考えられるサンプルの絶対数は存在しない。

USPTO： 追加的な数学的アルゴリズムの使用は、発明の範囲に関連するデータの不足を克服しない。

2.4.1g ヒトの疾患に関するラットモデルの利用

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yはラットのモデルにおいて化学的に誘導された。疾患Yを有する10のモデルラットからのサンプルから mRNA が単離され、ラットのゲノムアレイに個別にハイブリされた。組織の同じコントロールサンプルが同じ方法で処理された。リストは、コントロールと比較して誘導されたモデルラットのサンプルにおいて少なくとも平均2倍以上高い又は低いレベルを示す遺伝子がまとめられている。表1は、以前に疾患Yと関連することが知られていなかった遺伝子がリスト化されており、対応するヒトのオーソログ遺伝子が同

定されている。

上記発明の記載要件については、三極とも考え方は同じである。すなわち、化学的に誘導されたラットのモデルからの結果は必ずしも臨床のヒトの疾患に直接的に転用できるわけではないので、このケースはサポート要件を満たしていない。

このケースでは、もちろん、ヒト以外の動物に関する結果を決してヒトに適用することができないというわけではなく、ヒトの臨床疾患に転用できる証拠が明細書に開示されているか、当業者に周知の事項として知られているのであれば転用が認められる可能性もある。ただ、ヒトを対象とする以上、診断における信頼性は厳格に評価されるべきものであって、医療への応用に向けて考慮すべき重要な問題であろう。

2.4.1h mRNA とタンパク質の発現解析が異なる結果を与える場合

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

表1の1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する10の患者からのmRNAとタンパク質が単離された。mRNAは個別にAffymetrix array UI33Aにハイブリッドされた。タンパク質は二次元電気泳動に供された。組織の同じコントロールサンプルが同じ方法で処理された。表1は60の遺伝子及びタンパク質のリストであり、コントロールと比較して疾患のサンプルにおいて少なくとも平均2倍以上高い又は低いレベルを示すものである。4つの遺伝子のみ、mRNAとタンパク質の発現解析結果が同じものとして同定されたが、他の遺伝子についてはmRNAと対応するタンパク質の発現解析結果が異なっていた。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO, USPTO: 十分な生物学的追試(10の患者)をもった統計学的に有意な結果で、明細書は請求項をサ

ポートしている。しかしながらそれは、発現レベルの決定に使用される方法が差次的に調節される分子の種類を反映している限りにおいてのみであり、すなわち、タンパク質解析によって同定されたマーカーはタンパク質レベルにおいて決定されるべきである。タンパク質解析がmRNAの解析と異なる結果を与えるということがあれば、それは単に転写と翻訳のレベルにおける異なった調節メカニズムを反映しているに過ぎない。mRNAとタンパク質レベルの間には明らかに結びつきはない⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾。

JPO: 十分にサポートされると考えられるサンプルの絶対数は存在しないが、サンプルの数が多いほどより強くサポートされているといえるだろう。タンパク質解析がmRNAの解析と異なる結果を与えるということがあれば、それは単に転写と翻訳のレベルにおける異なった調節メカニズムを反映しているに過ぎず、mRNAとタンパク質レベルの間には明らかに結びつきは存在しない。

2.4.1a ~ 2.4.1hについて、検討結果をまとめると以下の通りになる。

議論のポイント	EPO	JPO	USPTO
1a. 多くのサンプルがプールされている場合	No	No	No
1b. サンプルが少ない場合	No	Yes/No	No
1c. サンプルが多い場合	Yes	Yes/No	Yes
1d. 同じサンプル, 異なる手法で追試	No	Yes/No	Yes/No
1e. 異なるサンプル, 異なる手法で追試	Yes	Yes/No	Yes/No
1f. 数学的アルゴリズムによる統計的検証	No	Yes/No	No
1g. ヒト疾患のラットモデルの利用	No	No	No
1h. mRNAとタンパク質の発現解析が異なる結果を与える場合	Yes	Yes/No	Yes

‘Yes’はサポートされること、‘No’はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’はケースバイケースであることを示す。

明細書に示されているディファレンシャルな発現の程度については、それがマーカーであるかどうかの問題とは無関係である。すなわち、10倍発現がある遺伝

子の方が、2倍発現がある遺伝子よりもより信頼できるということは必ずしもない。そのような評価は生物学的機能から外れた無意味な議論である⁽⁵⁾。しかしながら、10倍発現がある遺伝子の方が、2倍発現がある遺伝子よりもずっと簡単にマーカーとして決定できるということはいえるだろう。

ディファレンシャルな発現の重要性を示すために明細書に与えられたp値については統計的な結果の信頼性を示すものである。しかしながら、このp値がどのようにして算出されたかが、特に複雑なアルゴリズムが使用された場合に不明確になる場合がある。この場合例えば、p値が手法の再現性やサンプル数に関連していることが本当に明らかであるかという疑問が湧いてくる。もし、記載されたp値がクレームされた発明の信頼性のレベルを測るための意味のある手段を提供しない合理的な理由が存在する場合には、出願人はその理由を明らかにすべきであるし、そうでない場合にはサポート要件に違反するであろう。ただし、SNPsの項でも触れたが、明細書の記載から遺伝子発現の重要性を示すp値を正確に評価することは非常に難しいというか、現実問題として不可能である。明細書の記載から明らかにこのp値が信用できないといった特段の事情がない限り、開示不足であると判断することは難しいだろう。

ここで仮に、同じサンプルを用いて同じ実験を行っており、結果としての遺伝子発現パターンが異なる先行技術が存在した場合を考えてみる。例えば、その発明では疾患Yと遺伝子Xの発現上昇に相関があると結論づけている一方、先行技術には、その疾患Yのマーカーとして遺伝子Xを用いているものの、その発現量が変化しないか、あるいはむしろ減少していると記載されている場合が考えられる。先行技術において当該遺伝子Xの発現量に関する言及がなければ発現量が上昇する蓋然性が高いと推測できるかもしれないが、上述の場合には、その発明の開示の程度が(信頼性を含めて)問題となる。出願人は、当該先行技術との差異を明らかにする必要があるだろう。

JPOは上述したほとんどのケースにおいて、十分にサポートされると考えられるサンプルの絶対数は存在しないとコメントしている。これだけあれば十分だと

いう数値がないことは三極の間でも異論はないはずであるが、個別のケースにあたることで具体化されるといえる考え方の方である。

2.4.2 マーカー遺伝子の組み合わせ

以下の2つの場合について検討する。

2.4.2a マーカー遺伝子の組み合わせに関する解析がない場合

【請求項1】

表1の少なくとも1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【請求項2】

請求項1の方法であって、そこでは表2の全ての遺伝子の発現レベルが決定される、方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する100の患者からのサンプルからmRNAが単離され、個別にAffymetrix array U133Aにハイブリダイズされた。組織の同じコントロールサンプルが同じ方法で処理された。表1は遺伝子のリストであり、コントロールと比較して疾患のサンプルにおいて少なくとも平均2倍以上高い又は低いレベルを示すものである。表2は、発現レベルの変化が疾患の診断と最も関連した10の遺伝子を示す。

2.4.2b マーカー遺伝子の組み合わせに関する解析がある場合

【請求項1】

表1の少なくとも1つの遺伝子のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法。

【請求項2】

請求項1の方法であって、そこでは表2の全ての遺伝子の発現レベルが決定される、方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

疾患Yを有する100の患者からのサンプルからmRNAが単離され、個別にAffymetrix array U133Aにハイブリダイズされた。組織の同じコントロールサンプルが同じ方法で処理された。表1は遺伝子のリストであり、コントロールと比較して疾患のサンプルにおいて少なくとも平均2倍以上高い又は低いレベルを示すものである。表2は、組み合わせを同定するため

に元々のデータセットに数学的アルゴリズムを適用することによって同定された10の遺伝子を示し、偽陰性の率が低い結果を提供している。

2.4.2a～2.4.2bに関する発明の記載要件については、三極とも考え方は同じである。すなわち、両方も十分なサポートを提供しており、表にリスト化された遺伝子は一貫して疾患Yに関して差次的な発現を示し、それゆえに疾患Yのためのマーカーとして使用できるだろう。その結果、たとえ2.4.2aにおいて請求項2の組み合わせを使用することで達成される事項が示されていないけれども、これは進歩性を評価するために考慮される問題である。遺伝子は、個別の使用又はマーカーとしてのいかなる組み合わせもサポートされている。

2.4.2について、検討結果をまとめると以下の通りである。

議論のポイント	EPO	JPO	USPTO
2a. 組み合わせに関する解析がない	Yes	Yes	Yes
2b. 組み合わせに関する解析がある	Yes	Yes	Yes

‘Yes’はサポートされること、‘No’はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’はケースバイケースであることを示す。

2.4.3 診断マーカーと治療剤の同定

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

遺伝子Xの患者のサンプルにおける発現レベルを決定すること、及び対照のレベルと比較すること、を含む疾患Yを診断するための方法であって、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子Xの発現がコントロールに対して増加することが疾患の存在を示す、方法。

【請求項2】

天然のプロモータの下で遺伝子Xを発現する細胞を試験化合物と接触させることを含む疾患Yの治療に有用な治療剤を同定するための方法であって、そこでは試験化合物が存在しないコントロールに対して遺伝子Xの発現が減少したら、該化合物が疾患Yの治療剤とする、方法。

【請求項3】

疾患Yの治療のための化合物Z。

【請求項4】

疾患Yの治療のための薬剤を調製するための化合物Zの使用。

【発明の詳細な説明の記載事項】

遺伝子Xの発現がコントロールよりも疾患Yに罹患した組織において高い事実が説得力をもってサポートされる事項として示されている。特定の化合物Zが請求項2の方法によって同定されたが、その治療学的な価値はテストされていない。化合物の薬理的な処方及び可能性のある患者に投与する態様に関する一般的なコメントが提供されている。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO：

請求項1の診断目的としては、遺伝子が再現性を有するように差次的に発現することを示すことで十分である。その遺伝子が疾患に直接的な役割を果たすか否かは関係ない。なぜなら、それはマーカーとして使用できることのみであって、疾患の点で機能的であるわけではないからである。それゆえ、請求項1は明細書によりサポートされている。

しかしながら、請求項2～4については、遺伝子Xの増加した発現が疾患Yの経過に影響を与えることを前提とすると、それは単なる発現解析のみによってサポートされているとはいえない。それゆえ、請求項2～4は明細書によってサポートされていないとして、拒絶されるべきである。

さらに、請求項3～4に対しては開示不足も指摘されるだろう。なぜなら、この出願は治療剤としての化合物Zについて何の実験データも具体的な教示も提供していないからである。それゆえ、化合物Zをクレームされた治療用途にどのように用いられるかについての開示が不足しており、これは後に証拠を提出しても救済されない。

なお、EPOの拡大審判部は、疾病Yの治療薬の製造における化合物Xの使用（use of compound X in the manufacture of a medicament for the treatment of disease）のような形式で記載されたクレーム（スイスタイプ）については、薬剤の新規な治療方法によって

のみクレームの主題が新規である場合には使用してはならないとの見解を示している⁽⁶⁾。

JPO： 請求項1の診断目的としては、遺伝子が再現性を有するように差次的に発現することを示すことで十分である。その遺伝子が疾患に直接的な役割を果たすか否かは関係ない。なぜなら、それはマーカーとして使用できることのみであって、疾患の点で機能的であるわけではないからである。それゆえ、請求項1は明細書によりサポートされている。

請求項2については、遺伝子Xの増加した発現が疾患Yの経過に影響を与えることを前提とすると、それは単なる発現解析のみによってサポートされているとはいえない。ただし、遺伝子Xの発現減少が疾患Yの症状の改善に関連することが明細書に示されているか、技術的知識として存在するのであれば、請求項2はサポートされているといえる。

請求項3について、化合物Zに「疾患Yの治療のための」というフレーズが付加されたとしても所詮は単なる化合物である⁽⁷⁾。したがって、化合物Zが治療剤であるとか、治療剤としてサポートされているかは考慮しない。

請求項4について、これは医薬の製造に関する発明であり、治療剤としての化合物Zについて何の実験データも具体的な教示も提供していない以上、化合物Zをクレームされた治療用途にどのように用いられるかについての開示が不足していると判断されるだろう。これは後に証拠を提出しても救済されない（請求項3を仮に「化合物Zを含む疾患Yの治療剤」と補正しても同様である）。

もちろん、遺伝子Xの発現と疾患Yとの関連性を示す具体的な証拠（メカニズム）が明細書に明示的に記載されているか、あるいは出願時において当業者に広く知られていたのであれば、その事実が提出すべき薬理試験と同視できるだけの事実であると解釈される可能性もあり、その場合には請求項4は明細書によってサポートされると判断されるだろう。（上記補正後の請求項3も同様である）

USPTO：

請求項1の診断目的としては、遺伝子が再現性を有するように差次的に発現することを示すことで十分である。

請求項2については、遺伝子Xの増加した発現が疾患Yの経過に影響を与えることを前提とすると、それ

は単なる発現解析のみによってサポートされているとはいえない。

請求項3～4に対しては実施可能要件が指摘されるだろう。なぜなら、この出願は治療剤としての化合物Zについて何の実験データも具体的な教示も提供していないからである。それゆえ、化合物Zをクレームされた治療用途にどのように用いられるかについての開示が不足しており、これは後に証拠を提出しても救済されない。

さらに、請求項4について、工程に関する記載のない方法について、「使用。」というクレームは不明確であるとして拒絶される。

2.4.3について、検討結果をまとめると以下の通りになる。

請求項	EPO	JPO	USPTO
請求項1（診断方法）	Yes	Yes	Yes
請求項2（治療剤の同定）	No	Yes/No	No
請求項3（化合物Z）	No (開示不足)	考慮しない	実施可能要件
請求項4（化合物Zの使用）	No (開示不足)	No	実施可能要件／不明確

‘Yes’はサポートされること、‘No’はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’はケースバイケースであることを示す。

2.4.4 素因マーカー、診断マーカー及び予後マーカー

素因マーカーは、特定の疾患に対する感受性や罹患するリスクを測るものであり、診断マーカーは、特定の疾患を同定するものであり、予後マーカーは、特定の疾患の経過又は予後を測るものである。診断と予後に関連する方法は通常、それぞれ別の実験によるサポートが必要である。

2.4.4a 診断のみのためのサポート

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

遺伝子Xの患者サンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含む疾患Yを診断するための方法であって、そこでは患者のサンプルに

における遺伝子Xの発現がコントロールに対して3倍以上増加することが疾患の存在を示す方法。

【請求項2】

疾患Yに苦しむ患者の治療を評価するための方法であって、治療後の患者からのサンプル中における遺伝子Xの発現レベルを決定すること、及び治療前の発現レベルと比較することを含み、そこでは治療後のサンプルにおける遺伝子Xの発現の治療前に対する減少が治療が効果的であることを示す方法。

【請求項3】

疾患Yに苦しむ患者の予後を診断する方法であって、遺伝子Xの患者からのサンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含み、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子Xの発現がコントロールに対して増加することが予後が悪いことを示す方法。

【請求項4】

請求項3の方法であって、患者サンプルからの遺伝子Xの発現レベルがコントロールより5倍以上高い方法。

【請求項5】

疾患Yを持たない個人の疾患Yに対する感受性を決定する方法であって、個人からのサンプルにおける遺伝子Xの発現レベルを決定することを含み、そこでは閾値レベルPの3倍以上の遺伝子の発現の増加がその疾患に感受性であることを示す方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

説得力のあるサポートは、遺伝子Xの発現がコントロールよりもYに罹患した組織において高いことで示されている。更なる実験的なサポートは示されていない。

上記発明の記載要件について、以下に三極の考え方を説明する。

EPO, USPTO :

明細書は請求項1の診断方法のためのサポートを提供しており、治療前後に実施される事実上の診断方法である請求項2の方法のためのサポートも提供している。しかしながら、疾患の予想される予後については何の情報も提供していない。それゆえ、サポート欠如の指摘が、請求項3と4に対して提起される。さら

に、遺伝子Xの発現は疾患の兆候において異常であるという証拠もない。それゆえ、サポート欠如の指摘が、請求項5に対して提起される。

JPO :

EPO, USPTOと同様、明細書は請求項1の診断方法のためのサポートを提供しており、請求項3～5についてはサポート要件を充足していない。

請求項2については、治療に対する評価が遺伝子の発現状態に強く依存していることから、以下に示す通りケースバイケースで判断されるだろう。

- ・遺伝子Xの発現が治療によって必ず減少するとは限らないため、治療が効果的ではあるかもしれないが遺伝子Xの発現が減少しない場合に、当該治療の効果を（効果があると）評価することができない。しかしこの場合、少なくとも遺伝子Xの発現レベルが減少すれば治療に効果があると判断することはできる。
- ・遺伝子Xの発現が季節等の時期的な変化を示す場合、治療の効果を測る指標としては使えない場合があると思われる。

検討結果をまとめると以下の通りになる。

請求項	EPO	JPO	USPTO
請求項1（診断方法）	Yes	Yes	Yes
請求項2（治療の評価）	Yes	Yes/No	Yes
請求項3（予後の評価）	No	No	No
請求項4（予後の評価）	No	No	No
請求項5（疾患感受性評価）	No	No	No

‘Yes’はサポートされること、‘No’はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’はケースバイケースであることを示す。

2.4.4b 診断及び予後のためのサポート

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項1】

遺伝子Xの患者サンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含む疾患Yを診断するための方法であって、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子Xの発現がコントロールに対して3倍以上増加することが疾患の存在を示す方法。

【請求項 2】

疾患 Y に苦しむ患者の治療を評価するための方法であって、治療後の患者からのサンプル中における遺伝子 X の発現レベルを決定すること、及び治療前の発現レベルと比較することを含み、そこでは治療後のサンプルにおける遺伝子 X の発現の治療前に対する減少が治療が効果的であることを示す方法。

【請求項 3】

疾患 Y に苦しむ患者の予後を診断する方法であって、遺伝子 X の患者からのサンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含み、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子 X の発現がコントロールに対して増加することが予後が悪いことを示す方法。

【請求項 4】

請求項 3 の方法であって、患者サンプルからの遺伝子 X の発現レベルがコントロールより 5 倍以上高い方法。

【請求項 5】

疾患 Y を持たない個人の疾患 Y に対する感受性を決定する方法であって、個人からのサンプルにおける遺伝子 X の発現レベルを決定することを含み、そこでは閾値レベル P の 3 倍以上の遺伝子の発現の増加がその疾患に感受性であることを示す方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

実験は、遺伝子 X の発現がコントロールよりも Y に罹患した組織において高いことを示している。さらなるデータとして、疾患の発現が、それは悪い予後と相関することが先行技術から公知であるが、コントロールよりも 5 倍以上高いことを実証している。

上記発明の記載要件について、三極の考え方は同じである。すなわち、2.4.4a の状況と比較して、この明細書は追加的に発現レベルと疾患の段階との間の関係を提供している。これは発現レベルと予後の相関をサポートするものであるが、発現レベルを悪い予後の段階に対応するものとして定義される請求項 4 のみである。遺伝子 X の増加された発現のみを決定することをもって、定義されない予後を有する疾患の他の段階から特定の悪い予後を有する疾患の段階を区別することはできない。同様に、疾患 Y のリスクのためのマーカーである遺伝子 X の発現のためのサポートはない。

それゆえ、サポート欠如の指摘が、請求項 5 に対して提起される。

検討結果をまとめると以下の通りになる。

請求項	EPO	JPO	USPTO
請求項 1 (診断方法)	Yes	Yes	Yes
請求項 2 (治療の評価)	Yes	Yes/No	Yes
請求項 3 (予後の評価)	No	No	No
請求項 4 (予後の評価)	Yes	Yes	Yes
請求項 5 (疾患感受性評価)	No	No	No

‘Yes’ はサポートされること、‘No’ はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’ はケースバイケースであることを示す。

2.4.4c 疾患に対する感受性の評価のためのサポート

以下のクレーム及び明細書について検討する。

【請求項 1】

遺伝子 X の患者サンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含む疾患 Y を診断するための方法であって、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子 X の発現がコントロールに対して 3 倍以上増加することが疾患の存在を示す方法。

【請求項 2】

疾患 Y に苦しむ患者の治療を評価するための方法であって、治療後の患者からのサンプル中における遺伝子 X の発現レベルを決定すること、及び治療前の発現レベルと比較することを含み、そこでは治療後のサンプルにおける遺伝子 X の発現の治療前に対する減少が治療が効果的であることを示す方法。

【請求項 3】

疾患 Y に苦しむ患者の予後を診断する方法であって、遺伝子 X の患者からのサンプルにおける発現レベルを決定すること、及びコントロール（罹患していない）サンプルにおける発現と比較することを含み、そこでは患者のサンプルにおける遺伝子 X の発現がコントロールに対して増加することが予後が悪いことを示す方法。

【請求項4】

請求項3の方法であって、患者サンプルからの遺伝子Xの発現レベルがコントロールより5倍以上高い方法。

【請求項5】

疾患Yを持たない個人の疾患Yに対する感受性を決定する方法であって、個人からのサンプルにおける遺伝子Xの発現レベルを決定することを含み、そこでは閾値レベルPの3倍以上の遺伝子の発現の増加がその疾患に感受性であることを示す方法。

【発明の詳細な説明の記載事項】

長年の研究の結果、与えられた閾値より3倍以上高いレベルで遺伝子Xを発現する健康な個人が有意に疾患Yの罹患する危険性を有することが示された。実際の疾患の存在における遺伝子Xの発現のレベルやその疾患のあり得る予後の影響については何の情報も提供していない。

上記発明の記載要件についても、三極の考え方は同じである。すなわち、この出願は遺伝子Xの発現の、疾患Yの感受性を測定する判断材料としての使用のためのサポートを提供している。したがって、請求項5の主題事項はサポートしている。しかしながら、疾患Yにおける遺伝子Xの診断又は予後の使用のいずれについてもサポートがない。遺伝子Xのレベルは既に健康な（しかし感受性の）個人において、非感受性の個人よりも3倍以上高いものの、発現レベルについてのさらなる変化が、単なる感受性の個人を、実際に疾患を持つ個人を区別するために必要である。それゆえ、サポート欠如の指摘が、請求項1～4に対して提起される。

検討結果をまとめると以下の通りになる。

請求項	EPO	JPO	USPTO
請求項1（診断方法）	No	No	No
請求項2（治療の評価）	No	No	No
請求項3（予後の評価）	No	No	No
請求項4（予後の評価）	No	No	No
請求項5（疾患感受性評価）	Yes	Yes	Yes

‘Yes’はサポートされること、‘No’はサポートされないことを示す。

‘Yes/No’はケースバイケースであることを示す。

注

- (1) Allison et al, Nature Reviews Genetics, 2006, Vol.7, p.55-65
- (2) Oerntoft et al. Molecular and Cellular Proteomics, 2002, Vol.1, p.37-45
- (3) Greenbaum et al. Genome Research, 2001, Vol.11, p.1463-1468
- (4) Greenbaum et al. Genome Biology, 2003, Vol.4, p.117.1-117.8
- (5) Gabor Miklos et al. Nature Biotechnology, 2004, Vol.22, p.615-621
- (6) 欧州知的財産ニュース「EPO 拡大審判部、投薬方法に対して医薬用途発明として新規性を認める審決」、JETRO デュッセルドルフセンター、2010年2月21日 <http://www.jetro.go.jp/world/europe/ip/pdf/20100221.pdf>
- (7) 特許・実用新案審査基準 第II部 特許要件 第2章 新規性・進歩性 http://www.jpo.go.jp/shiryuu/kijun/kijun2/tukujitu_kijun.htm
1.5.2 特定の表現を有する請求項における発明の認定の具体的手法 (1)②例1「抗癌性を有する化合物X」

(原稿受領 2011. 6. 30)