



## 抗體專利的可據以實施要件—由美國最高法院 Amgen v. Sanofi 案最終判決談起 (第 339 期 2023/12/28)

簡玉如\* 專利師



在專利申請實務中，申請人通常會在說明書中提供一定數量的實施例，然而，要提供多少實施例、說明書要揭露到什麼程度，才能獲得申請人理想中的保護範圍，一直都是個不容易決定的問題。

2023年5月，美國最高法院對於 Amgen v. Sanofi 一案做出最後判決，這個判例對可據以實施要件做出了更為明確的規範。雖然系爭專利為生物技術領域的抗體專利，但對其他領域的專利應當也會產生一定的影響。

### 1. 案件簡述

Amgen 和 Sanofi 兩家公司都有治療高膽固醇血症的抗體藥物和相關專利。Amgen 於 2014 年對 Sanofi 提起侵權訴訟，被告 Sanofi 主張系爭請求項不符合美國專利法 112 條的可據以實施要件，不應准予專利。地方法院認為系爭專利 1 (US8,829,165) 的請求項 19、29，以及系爭專利 2 (US8,859,741) 的請求項 7 不符合可據以實施要件，判定前述系爭請求項無效。Amgen 提起上訴，聯邦巡迴上訴法院維持原判。Amgen 請求最高法院裁定，最高法院接受，並於 2023 年 05 月 18 日做出最終判決，維持原判。

系爭專利的專利家族共有 28 件專利案，母案為 US8,030,457，申請日為 2008 年 08 月 22 日，系爭專利 1、2 的說明書均與母案相同。系爭專利的說明書共揭示了 32 個 PCSK9 蛋白 (proprotein convertase subtilisin kexintype 9) 的抗體，這 32 個抗體並非全部都是強中和抗體，在訴訟中爭執的只有 26 個。由於 PCSK9 蛋白在生物體內可與低密度脂蛋白受體 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 結合，進而增加血液中的低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的濃度，所以 PCSK9 蛋白的中和抗體可以降低血液中的 LDL-C，而作為降血脂藥物使用。這類抗體具有下列功能：(1) 與 PCSK9 蛋白結合，(2) 阻斷 PCSK9 蛋白對 LDLR 的結合。

針對抗體本身，說明書詳細揭露了抗體之重鏈、輕鏈的核苷酸及胺基酸序列，同時提供了胺基酸替換表 (參系爭專利表 1)，例如說明丙胺酸 (Ala) 可被替換為纈胺酸 (Val)、白胺酸 (Leu) 或異白胺酸 (Ile)，其中較佳可被替換為纈胺酸 (Val)，說明抗體的胺基酸可能有哪些變化。此外，說明書也提供了其中幾個抗體之重鏈、輕鏈上能與抗原結合之互補決定區 (complementarity-determining regions, CDRs) 的 3D 立體結構資料。

針對抗原 PCSK9 蛋白的部分，說明書揭露了前述抗體與之結合的較佳位置，也就是最佳點。這些最佳點位於抗原 PCSK9 蛋白中的一段序列 SEQ ID NO: 3，以特定位置的胺基酸來表示。

在前述 3 個系爭請求項中，2 項係請求分離單株抗體，1 項係請求包含分離單株抗體的醫藥組成物。這 3 個請求項都包含抗體在內，但都不是以「抗體」本身的核苷酸或胺基酸序列來定義所請抗體，而是以所請抗體的「功能」來界定所請，包括：(1) 定義抗原 PCSK9 蛋白上的「最佳點」，(2) 定義所請抗體會阻斷 PCSK9 蛋白對 LDLR 的結合。

\* 任職台一國際智慧財產事務所專利國內部



另外，系爭專利的說明書揭示了兩種製造抗體的方法，在後續訴訟中，其中一種方法被稱為路線圖 (roadmap)，包括從將抗原注射到小鼠體內，在實驗室中產生一系列抗體，藉由融合瘤製備單株抗體；另一種方法則被稱為保守性替換 (conservation substitution)，是從已知具有所述功能的抗體開始，以已知具有相似特性的其他胺基酸替換抗體中的選定胺基酸 (參照表1的胺基酸替換表)，以此製得抗體。無論是哪一種方法，後續都需要進行一連串的測試，包括測試這些抗體是否會與抗原之最佳點結合，以及測試這些抗體是否會阻斷PCSK9與LDL受體的結合。

## 2. 美國專利法如何判斷一專利是否具備可據以實施要件？

美國專利法的可據以實施要件見於35 U.S.C. §112(a)，規定說明書應以完整、清晰、精確和確實的術語來描述所請發明與製造或使用所請發明之手段和方法，而使發明所屬該領域具有通常知識者得以實施該發明。而所謂的「據以實施」，意指使發明所屬領域具有通常知識者「無須過度實驗」即可實施所請發明。

對於如何判斷發明所屬領域具有通常知識者是否「無須過度實驗」，美國採用Wands因素 (Wands factors) 來進行判斷，包括：

- i. 必要的實驗數量；
- ii. 所提供的指示或指導的數量；
- iii. 是否有實施例；
- iv. 發明的本質；
- v. 先前技術的狀況；
- vi. 本領域人員的相對技能；
- vii. 本領域的可預測性或不可預測性；以及
- viii. 請求項的範圍。

Wands因素來自1988年的判例，認為若要證明一請求項因不具可據以實施要件而無效，需透過明確且令人信服的證據，證明發明所屬領域具有通常知識者必須透過「過度實驗」才能實現所要求保護的發明。而「是否需要過度實驗」並非單純的事實判斷，而是權衡Wands因素後的結論。

## 3. 聯邦巡迴上訴法院的意見

系爭專利的請求項係以功能 (結合、阻斷) 加以界定所請，根據其所揭示的 26 個抗體與表 1 的胺基酸替換規則進行「保守性替換」後，所請範圍實際上至少包含上百萬個候選抗體。雖然系爭專利說明書提供了抗體的 3D 立體結構資訊，且 Amgen 提出了所請抗體本身的共同特徵在於 3D 立體結構的論點，然而，Amgen 的一位專家證人表示目前仍不可能將抗體的胺基酸序列轉化為已知的 3D 結構，而其另一位專家證人承認，替換抗體序列上的胺基酸可能會影響抗體功能，替換後仍需進行進一步的測試，以確保替換不會改變其結合和阻斷功能。換言之，發明所屬領域具有通常知識者不大可能針對 3D 立體結構設計抗體，即使是「保守性替換」，替換後還是需要進行一系列的測試，才能夠知道替換後的抗體是否落入系爭專利請求項的範圍。

因此，聯邦巡迴上訴法院認為系爭專利具有不可預測性，系爭專利的說明書缺乏相應的結構指導，發明所屬領域具有通常知識者必須通過反覆實驗，透過改變公開抗體，並篩選這些抗體的結合與阻斷特性，才能實施所請。因此，發明所屬領域具有通常知識者確實必須透過「過度實驗」才能實現系爭請求項要求保護的發明，系爭專利不符合可據以實施



要件。聯邦巡迴上訴法院並進一步指出，系爭專利以功能界定所請，拉高了符合可據以實施要件的門檻。

#### 4. 最高法院的意見

最高法院認為，若一專利請求保護「一整個類別」的發明，則該專利的說明書必須使發明所屬領域具有通常知識者可據以製造和使用所請的一整個類別。換言之，說明書內容必須能夠實現其請求項所請的全部範圍。請求項範圍越大，必須揭露使之可據以實現的資訊就越多。

最高法院引述了數個判例，其中一個是 1895 年的白熾燈專利案，白熾燈專利的專利範圍包括使用「碳化纖維或紡織材料製成的白熾導體」，其說明書中實際使用的樣本是「碳化紙」，而其專利權人主張湯瑪士·愛迪生 (Thomas Edison) 使用竹製燈絲的電燈侵害其專利權，因為竹子也是一種「纖維或紡織材料」。本案最後因為大多數的「纖維或紡織材料」無法發揮作用，認定愛迪生是通過「困難的實驗」才發現竹子是能夠作為燈絲材料。針對這個判例，法官特別指出，白熾燈專利的專利權人在說明書中針對纖維和紡織材料主張了一個很廣的範圍，但並未揭露這些「纖維或紡織材料」可特別應用於白熾燈燈絲的共同特性 (quality common)；並強調，若一專利案能藉由一個或數個實施例來揭露能夠貫串一整個類別的某種一般特性 (general quality)，並說明該一般特性能讓所請特別適合達到特定目的，也還是有機會符合可據以實施要件的規範。

在 Amgen v. Sanofi 案中，系爭專利的說明書並沒有揭露所請抗體的共同特性。系爭專利的方法雖然能夠產生功能組合，卻無法使其他人可據以製作並使用該功能組合，若要實施該發明，必須反覆進行實驗。因此，最高法院同意聯邦巡迴上訴法院的觀點，認為系爭請求項不符合可據以實施要件。

#### 5. 小結

抗體的製備涉及將一特定抗原注射到實驗動物體內，使實驗動物產生多種抗體後，再針對這些抗體進行重重篩選，以找出功效較佳的抗體。因此，抗體專利常利用抗原來定義所請抗體。近來已有抗體專利使用抗體本身的序列（主要是與抗原結合的CDR區）來定義所請，但藉由抗原來定義所請目前仍是被允許的。

歐洲專利局審查基準在2021年針對抗體增設了一整個章節 (G-II 5.6)，目前仍接受以抗原界定抗體的方式，但特別指出，如以蛋白序列定義抗原，則該抗原定義不得主張序列可變性，也不可使用開放式用語，否則所請將被視為缺少新穎性。此外並特別指出，如果所請抗體僅在請求項中單以功能特徵進行定義（如與抗原A結合），而先前技術已用免疫及篩選的方式得出抗原A的抗體，此時會先認定所請抗體與先前技術的抗體具有相同特性，不具新穎性。

由上可知，無論是美國最高法院在Amgen v. Sanofi案所下的判決，或是歐洲專利局審查基準，目前歐美對於抗體專利的定義趨於嚴格。這個風潮日後也有可能會影響到其他國家，相關領域應及早做出準備。

參考文獻：

1. Supreme Court of the United States: [21-757 Amgen Inc. v. Sanofi](#)
2. U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit: 2020-1074 [AMGEN INC. v. SANOFI](#)
3. Guidelines for Examination in the European Patent Office, 2023.