

淺談爭取第二醫藥用途發明之創造性的可能策略（第 288 期 2022/1/13）

林易*

新冠肺炎 (COVID-19) 從 2019 年末開始以難以想像的速度迅速擴散，演變成一場全球性大瘟疫。各國的醫研機構、醫藥公司無不傾盡全力研發、找尋能夠有效對抗新冠肺炎的藥物與治療方法。而在新冠疫苗問世和普及之前，被認為能夠緩解與治療新冠肺炎症狀的藥物—瑞德西韋 (Remdesivir) 一度引起了各界的高度關注。

瑞德西韋是美國吉利德科學公司 (Gilead Sciences, Inc.) 所開發用於抑制伊波拉病毒的藥物，並於 2015 年起向多國提出專利申請，目前已取得美國、EPC、日本等地區的專利。不過，在 2020 年新冠肺炎肆虐期間，陸續有研究指出瑞德西韋對於新冠肺炎也具有療效，美國食品和藥品管理局 (FDA) 在 2020 年 10 月 15 日更批准瑞德西韋作為新冠病毒的治療藥物。瑞德西韋這種典型的「老藥新用」案例在醫藥領域中其實並不少見。對於醫藥公司的研發成本而言，相較於開發新藥物，在現有藥物基礎上研究開發治療新適應症的作法顯得更有經濟效益。對此，許多國家允許以已知藥物的第二醫藥用途（即新適應症）發明提出專利申請而給予此種研發成果專利權保護。然而，在已知藥物通常已有提出專利申請或發表研究成果等情況下，第二醫藥用途發明想要獲得可專利性之認可，顯然要面臨更多不確定性與挑戰。以下，筆者以中國大陸之實際案例，就第二醫藥用途發明專利申請的創造性審查規定進行說明，並分析有利於爭取第二醫藥用途發明之創造性的可能策略。

第二醫藥用途發明之創造性的審查規定

第二醫藥用途發明的創造性判斷可由中國大陸《專利審查指南》第二部分第十章〈關於化學領域發明專利申請審查的若干規定〉第 6.2 節〈化學產品用途發明的創造性〉得知，其判斷原則係如果已知產品的新用途不能從已知產品的物理化學特性以及已知用途顯而易見地得到，並且產生了預料不到的效果，才可認為所述已知產品的新用途具有創造性。由此可見，第二醫藥用途發明之創造性的判斷除了需要與已知用途不同外，還需要探討與已知用途在「關聯性」上的強弱程度，其必須是在該領域的通常知識者無法顯而易見獲得與預期效果的情況下，才具備有創造性。然而，「是否能顯而易見獲得」以及「是否能預期效果」二者概念實際上與審查員的主觀意識息息相關而難有固定準則。

實際案例

本案例為第 46004 號無效宣告請求審查決定— β -阻斷劑在製備用於治療血管瘤藥物中的用途 (ZL200880111892.5，以下簡稱涉案專利)，專利權人為波爾多大學（以下簡稱專利權人），無效宣告請求人為亞寶藥業集團股份有限公司（以下簡稱請求人）。

案情簡述

涉案專利之權利要求 1 要求保護一種 β -阻斷劑在製備用於治療血管瘤藥物中的用途，所述 β -阻斷劑為萘心安或其藥物鹽，而專利權人在無效宣告審理過程中將權利要求 1 修改為要求保護一種 β -阻斷劑在製備用於治療毛細血管嬰兒血管瘤 (infantile capillary hemangiomas, IH) 藥物中的用途。請求人則以證據 10 與證據 11 之組合，主張涉案專利修改後的權利要求 1 不具有創造性，其中，證據 10 公開在血管瘤樣本冷凍切片中觀察到內皮細胞凋亡增加和血管瘤消退同時發生的現象，因此證據 10 推測抗血管生成劑可以減弱血管瘤增生並加快其退化；而證據 11 則是公開 β -阻斷劑能夠誘導毛細血管內皮細胞發生細胞凋亡。最後，中國大陸複審委員會之合議組審理後認定涉案專利修改後之權利要求 1 仍然具有創造性。

合議組對於創造性的評析

合議組表示證據 10 所提出內皮細胞凋亡增加和血管瘤消退同時發生的現象僅僅是根

*任職台一國際智慧財產事務所專利國內部

據對血管瘤樣本冷凍切片的觀察，並未提供實際的實驗數據予以佐證，而基於前述觀察得到抗血管生成劑可減弱血管瘤增生並加快其退化之結論更是屬於純粹推測；此外，IH 為一種先天性良性腫瘤且患者為嬰幼兒之特殊群體，與一般治療血管瘤的情況明顯不同，故本領域技術人員難以據此確認藉由使內皮細胞凋亡增加能夠治療 IH。

另一方面，合議組提到證據 11 另有公開在毛細血管內皮細胞和成纖維細胞同時存在的情況下， β -阻斷劑卻能夠保護毛細血管內皮細胞免於細胞凋亡，也就是說， β -阻斷劑僅僅針對一種或兩種細胞的情況已會產生完全相反的效果，更遑論在體內複雜的腫瘤微環境會產生的作用。因此，在現有技術無法明確 β -阻斷劑究竟會誘導還是抑制細胞凋亡的基礎上，本領域技術人員無法據此獲得 β -阻斷劑能夠用於治療 IH 的啟示。更何況，證據 11 的研究主題是關於肺損傷，在證據 10 是關於血管瘤之治療方法的基礎上，本領域技術人員難有動機參考證據 11 之內容。

最後，合議組在決定要點中強調，提出一項療效確定的製藥用途發明之技術方案通常需要縝密的觀察、巧妙的構思或經過大量的試錯，沿著已知的藥理學、病理學通常能夠容易重構符合邏輯的機制與路徑而反推得到該技術方案，不過，如果這種反推證明方式忽略了體內生理環境的複雜性、致病機制的多樣性與不確定性，則顯然是落入了「事後之明」的誤區。

筆者的見解與建議

由上述合議組給出的意見可知，對於第二醫藥用途發明之創造性的判斷仍需回歸，在專利的申請日（優先權日）之前，本領域技術人員對於相關技術內容的理解與技術水平，並且需要將生物體內環境之複雜性與不確定性納入考量，才能客觀評斷所提出的發明與現有技術之間是否不具明顯、直接的「關聯性」，以利進一步推得本領域技術人員「無法顯而易見獲得」以及「無法預期效果」而具備有創造性的結論。

就上述案例而言，一方面由於請求人主張不具備創造性所採用的證據組合沒有提供實驗數據證實內皮細胞凋亡增加可減弱血管瘤增生，且同時又給出 β -阻斷劑誘導內皮細胞凋亡之效果係具有不確定性的佐證；另一方面由於專利權人適時地將權利要求 1 所記載治療血管瘤之特徵進一步限縮為治療 IH，進而與一般血管瘤有所區隔。因此，修改後的權利要求 1 才得以維持具備有創造性的結果。

若以上述案例為借鑑，設想有助於第二醫藥用途發明被認可具有創造性的可能策略，以筆者淺見，在準備提出專利申請階段時，可採取的策略有(1)對於在權利要求中適度擴張的適應症範圍，在說明書中應記載與實施例相應的主要適應症，以作為日後限縮基礎、(2)在說明書中對於適應症的特點進行適當描述，藉此明確其涵蓋範圍以及(3)對於已知具有關聯性但不具有療效的其他適應症，可列為比較例或在說明書中記載說明，以佐證具有不可預期之效果。至於在審查答辯階段，基於體內生理環境與致病機制的複雜性和多樣性，筆者認為可以著重於(1)和現有技術之間不具有明顯、直接的關聯性以及(2)現有技術所教示的效果具有不確定性兩方面進行論述，若能輔以在專利申請日（或優先權日）前的技術文獻予以佐證，將更有利於創造性的爭取。

參考資料：

1. 第 46004 號無效宣告請求審查決定。
2. 專利保護醫藥用途發明的挑戰和策略(四)。

<http://www.tip-lab.com/article/?uuid=62bb1231f49f441db20185c518d929e1>