



美國專利書面說明要件判決對生技產業的潛在影響——以抗體技術領域為中心

李秉燊*

壹、前言

貳、美國判決案例書面說明要件

- 一、In re Ruschig 案
- 二、Regents of the University of California v. Eli Lilly & Co. 案
- 三、Ariad Pharms., Inc. v. Eli Lilly & Co. 全院聯席審理案
- 四、小結

參、美國法院對抗體技術領域發明專利的書面說明要件審查

- 一、Noelle v. Lederman 案
- 二、Centocor Ortho Biotech, Inc. v. Abbott Labs 案
- 三、Amgen Inc. v. Sanofi 案

肆、廢棄「新特徵抗原」測試法後對生技產業的可能影響

- 一、申請專利的雙重不確定性
- 二、實質阻遏抗體領域的創新發明

伍、結論

* 作者為美國杜克大學法學院訪問學者、國立交通大學科技法律研究所博士候選人、中華民國專利師考試及格。

本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局之意見。

摘要

生物技術相較其他領域具有高度不確定性，美國聯邦巡迴上訴法院（US Court of Appeals for the Federal Circuit，CAFC）在 2017 年 Amgen Inc. v. Sanofi 案廢棄新特徵抗原測試法，顯著提高書面說明的專利要件標準，此恐阻遏抗體技術領域等生技產業的研究投入與永續發展。本文整理美國書面說明要件重要判決，研究此要件適用在抗體技術發明之審查標準，提出美國法院判準對生技產業發展的潛在影響，以為我國借鏡。

關鍵字：充分揭露、書面說明要件、為說明書所支持、支持要件、抗體專利、新特徵抗原測試法、代表性物種測試法
written description、sufficient disclosure、support requirement、antibody

壹、前言

專利本質為衡平鼓勵創新與公眾揭露的一種交換機制 (quid pro quo)¹。美國法院將專利法第 112 條第 (a) 項規定分離為「可據以實現」和「書面說明」兩個獨立要件，要求專利申請人於申請專利時，除應於專利說明書詳實揭露發明內容，使所屬技術領域中具有通常知識者可以製造及使用該發明技術外，各請求項必須為說明書所支持，即其範圍不得超出說明書揭露之內容，以避免申請人以超出說明書揭露內容的請求項範圍，剝奪公眾自由使用的利益，阻礙產業發展²。

然而，生物技術相較其他領域具有高度不確定性，例如基因簡併性³、蛋白質結構多型性⁴等；此外，新興生物製藥多利用細胞工程，以生物體製造重組蛋白或單株抗體，其特點在於同一生物製劑間具有異質性⁵。若法院與專利審查機關將生技領域之專利「書面說明」要件，僵固緊守於發明人於申請專利時的說明書必須完整揭露對應申請專利範圍的核苷酸序列、抗體結構，方能支持創新蛋白或抗體發明的主張。甚至如美國 CAFC，在西元（下同）2017 年 Amgen Inc. v. Sanofi（簡稱 Amgen）案⁶以判決批評美國專利商標局（簡稱 USPTO）針對抗體技術領域所公布的說明書撰寫指引的「新特徵抗原」（newly-characterized antigen）測試法，認為發明人不得僅以抗體結合特定抗原的功能及所結合之抗原構造的描述，即主

¹ Pfaff v. Wells Elec., Inc., 525 U.S. 55, 63 (1998).

² 我國法則依專利法第 26 條第 2 項後段：「其得包括一項以上之請求項，各請求項應以明確、簡潔之方式記載，且必須為說明書所支持。」稱之「請求項為說明書所支持要件」，或簡稱「支持要件」。參見「發明專利實體審查基準」，經濟部智慧財產局，第二篇第一章第 2.3.4 節，第 2-1-31 頁，2013 年版。

³ 基因簡併性，又稱密碼子簡併性 (Codon degeneracy)，即兩個或者多個密碼子編碼同一胺基酸，例如 GAA 和 GAG 都編碼成麩醯胺酸 (Glutamine)，因此同一胺基酸序列可能由多個基因序列所編碼。See Jian-Jun Shu, *A new integrated symmetrical table for genetic codes*, 151 BIOSYSTEMS 21, 21–26 (2017).

⁴ 蛋白質結構是指蛋白質分子的空間結構，要發揮生物學功能，蛋白質需要正確摺疊為一個特定構型，主要是通過大量的非共價相互作用（如氫鍵、離子鍵、凡德瓦力和疏水作用）實現；目前蛋白質結構多僅能以結構基因組學進行測定，且有其不確定性，難以單一方法描述。See Jansen, T.L.C. & Knoester, J., *Two-dimensional infrared population transfer spectroscopy for enhancing structural markers of proteins*. 94 BIOPHYS.J. 1818–25 (2008).

⁵ 生物製劑「製程即產品」，在製程條件略作改變，即可能導致結構、純度、有效性的變化，故生物製劑的學名藥另稱為「生物相似性藥品」。參見林治華、李元鳳、王蓉君，*生物相似性藥品 Biosimilar*，當代醫藥法規 3 期，2011 年。

⁶ Amgen Inc. v. Sanofi, 872 F.3d 1367 (Fed. Cir. 2017)。本案上訴美國最高法院後，於 2019 年 01 月 7 日遭駁回確定，依美國民事訴訟規則 CAFC 見解因此維持並成為判例，並拘束下級法院。Amgen Inc. v. Sanofi, 2019 U.S. LEXIS 86, 2019 WL 113092, decided Jan. 7, 2019.

張所有可與該抗原結合的抗體結構落入其專利範圍，直接導致 USPTO 其後廢棄前述指引而顯著提高「書面說明要件」的審查標準⁷。本文認為此將導致發明人僅得在說明書揭露特定核苷酸序列、抗體結構後請求該等較狹窄的申請專利範圍，則在該抗體發明經專利揭露後，市場上競爭廠商即可針對該發明申請專利範圍的技術特徵進行迴避設計，製造出與該技術特徵有實質差異，但治療效果相同的生技產品。其不僅剝奪專利申請人投注心血與揭露發明之回報，恐甚阻遏生技產業的研究投入與永續發展。

因此，本文首先整理美國「書面說明」要件的重要判決，研析此要件適用在抗體技術發明之審查標準，並提出此美國法院判決對產業發展的潛在影響，以為我國借鏡。

貳、美國判決案例書面說明要件

美國自 1952 年即以專利法第 112 條第 (a) 項規定專利說明書應「包含發明的書面說明，和以完整、清晰、精簡和正確的用語描述該發明本身，以及如何使用和製造該發明」⁸，要求專利申請人詳細描述發明內容至公眾得以理解，並在專利權期滿後得製造和使用該發明的程度⁹，以達專利申請人揭露發明以換取國家代表社會授予一定期間之專利排他權能的對價平衡目的¹⁰，稱之為「充分揭露要件」。

CAFC 及其前身聯邦海關暨專利上訴法院（簡稱 CCPA）在 1967 年的 *In re Ruschig* 案¹¹ 和 1997 年 *Regents of the University of California v. Eli Lilly & Co.*（簡

⁷ *Memorandum: Clarification of Written Description Guidance For Claims Drawn to Antibodies and Status of 2008 Training Materials*, UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE, https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/amgen_22feb2018.pdf (last visited Dec. 26, 2018).

⁸ 35 U.S.C. § 112(a) (1952) (“The specification shall contain a written description of the invention, and of the manner and process of making and using it, in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to make and use the same.”); See Harold C. Wegner, *The Disclosure Requirements of the 1952 Patent Act: Looking Back and a New Statute for the Next Fifty Years*, 37 AKRON L. REV. 243 (2004).

⁹ *Schriber-Schroth Co. v. Cleveland Tr. Co.*, 305 U.S. 47, 57 (1938).

¹⁰ *Universal Oil Prods. Co. v. Globe Oil & Ref. Co.*, 322 U.S. 471, 484 (1944).

¹¹ *In re Ruschig*, 379 F.2d 990 (C.C.P.A. 1967).

稱 Lilly) 案¹²，依專利法第 112 條第 (a) 項條文，首開先例認定在該條所揭示的充分揭露要件下，應獨立劃分「可據以實現」(enablement) 和「書面說明」(written description) 兩要件。經過多年案例累積，CAFC 於 2010 年 *Ariad Pharms., Inc. v. Eli Lilly & Co.* (簡稱 Ariad) 案¹³ 全院聯席 (en banc) 判決再次清楚指明「書面說明」為授予專利時應考量的獨立要件。即美國上訴法院以案例解釋專利法第 112 條第 (a) 項條文規定，認定專利法除規定專利說明書應使所屬技術領域中具有通常知識者可以製造及使用該發明之「可據以實現」要件外，另獨立有「書面說明」此關於專利說明書之描述必須充分「支持」(support) 該請求項範圍，並證明申請人於專利申請日時「擁有」(possession) 所主張之發明，據以限制申請人不可主張超越其於專利申請日時真正擁有的發明¹⁴ 之要件。由於美國專利法下的書面說明要件尚未有最高法院受理的案件，美國法院目前均受前揭上訴法院判決先例拘束，以下首先簡述各判決要旨，作為本文對書面說明要件的討論基礎。

一、In re Ruschig 案

1967 年，CCPA 率先在 *In re Ruschig* 案以「書面說明」要件判定系爭專利說明書揭露內容無法支持請求項範圍，維持下級法院見解，判決系爭專利無效¹⁵。根據判決要旨，專利申請人於申請專利時應精確、詳實描述發明內容，以引導所屬技術領域中具有通常知識者理解與掌握專利請求項所主張的化合物，若揭露的範圍過於廣泛而未適當支持較窄的專利範圍，該請求項範圍即被認定未被說明書描述充分支持¹⁶。本案系爭專利請求項為一具有三個不同官能基 (functional group) 的氯磺丙脲 (chlorpropamide) 化合物，用於製造商品名為特泌胰片 (Diabinese) 的血糖控制藥物¹⁷。根據該申請案揭露內容，前揭化合物上

¹² *Regents of the University of California v. Eli Lilly & Co.*, 119 F.3d 1559 (Fed. Cir. 1997).

¹³ *Ariad Pharms., Inc. v. Eli Lilly & Co.*, 598 F.3d 1336, 1344 (Fed. Cir. 2010) (en banc).

¹⁴ *Ariad Pharms., Inc.*, 598 F.3d at 1350. 在美國法下，所稱「限制申請人不可主張超越其於專利申請日時真正擁有的發明」包含兩個意義：1. 「避免請求項範圍無法被說明書所支持」；2. 「避免加入新事項」：即確認優先權，以及避免專利申請人於專利申請後加入未被申請日時專利說明書所支持的過廣請求項。

¹⁵ 鐘育儒，專利法上充分揭露要件之研究——以美國法為主，國立中正大學財經法律學研究所，2015 年。

¹⁶ *In re Ruschig*, 379 F.2d at 995；陳秉訓，美國聯邦巡迴上訴法院 2001 年 *In re Wako Pure Chemical Industries Ltd.* 案之分析——以專利請求項和優先權主張間之關係為中心，智慧財產權月刊 120 期，頁 125。

¹⁷ *In re Ruschig*, 379 F.2d at 991-92.

的三個官能基分別得由不同之 2 至 7 個碳的烷基 (alkyl group)、烯基 (alkenyl group)、環烷基 (cycloalkyl group) 或烯 - 環烷基 (cycloalkyl-alkyl group) 等相關自由基 (radicals) 中選擇，且除去同分異構物 (isomer) 後，該化合物僅包含 48 種。雖然專利申請人抗辯任何具有通常知識的化學家 (skilled chemists) 均得辨認出前述 48 種系爭化合物，惟法院指出即使是專利審查官透過電腦模擬辨認，並去除同分異構物後，仍得出超過 1,010 種結果。由於系爭專利說明書僅揭露有限的結構式，故 CCPA 認為該說明書未能適當支持系爭請求項的範圍¹⁸。依本判決可知，若說明書未能適當支持系爭請求項的範圍，仍等同未實質揭露系爭專利在申請日時所主張發明的化合物為何¹⁹。

二、Regents of the University of California v. Eli Lilly & Co. 案

1997 年，CCPA 改制後的 CAFC 首度在 Lilly 案延續前述 CCPA 判例見解，指出書面說明為授予專利權的獨立要件，要求專利申請人詳實傳達發明內容，讓所屬技術領域中具有通常知識者得理解其於專利申請日擁有何發明及其範圍，以滿足書面說明要件²⁰。本案專利經 CAFC 判決無效後，在原專利權人請求 CAFC 全院聯席審理²¹與上訴最高法院²²時均遭到駁回，因此確定，成為 CAFC 在書面說明要件上的判決先例。

系爭專利係關於一種以基因重組方式產生的胰島素及其方法，系爭請求項為一核昔酸序列，包含由脊椎動物的一信使 RNA (messenger RNA, 簡稱 mRNA) 所逆向複製的互補 DNA (complementary DNA, 簡稱 cDNA) 序列結構。該 cDNA 可加以轉譯為胰島素。然而，法院認定說明書僅提供一參考老鼠胰島素 cDNA 序列以推測人類胰島素 cDNA 序列的該技術領域通常方法，缺乏對哺乳類動物、脊椎動物和人類胰島素的 cDNA 序列適當書面描述，無法支持系爭請求項範圍，因此未符合書面說明要件²³。CAFC 認為，不論該說明書是否符合可據以

¹⁸ *Id.* at 993-95.

¹⁹ *Id.* at 996.

²⁰ *Eli Lilly & Co.*, 119 F.3d at 1566; 蘇靜雅，美國專利法上書面說明要件之探討——由產業及技術領域區別適用觀點切入，國立交通大學科技法律研究所碩士論文，2012 年。

²¹ *Regents of the Univ. of Cal. v. Eli Lilly & Co.*, 1997 U.S. App. LEXIS 31640 (Fed. Cir. 1997).

²² *Regents of the Univ. of Cal. v. Eli Lilly & Co.*, 523 U.S. 1089 (1998) (Denying Certiorari).

²³ *Eli Lilly & Co.*, 119 F.3d at 1562; 蘇靜雅，同註 20，頁 12。

實現要件，若未提供轉譯人類胰島素用之 cDNA 序列，亦應以「結構、分子式、化學名稱以及物理特性」等詳細描述²⁴，不能僅以說明書呈現專利申請人於專利申請日時的希望（wish）或是計畫（plan）獲得該請求項範圍的專利保護²⁵。

基於本案說明書根本沒有描述人類胰島素 cDNA 序列、該序列結構或其他物理特性，也未描述該序列所轉譯蛋白質，更未提供相關序列資訊指引該人類胰島素 cDNA 序列係由何種核苷酸組合所組成，CAFC 判決認定系爭專利因未符合書面說明要件而無效²⁶。

三、Ariad Pharms., Inc. v. Eli Lilly & Co. 全院聯席審理案

2010 年，CAFC 在 Ariad 案以全院聯席判決再次認定美國專利法第 112 條第 (a) 項包含可據以實現與書面說明等兩個獨立要件²⁷。判決指出書面說明要件中「擁有」的概念重點在於，專利申請人必須向所屬技術領域中具有通常知識者傳達其於申請日時確實擁有該發明，且所主張的請求項範圍可以被其揭露的發明內容所充分支持²⁸。CAFC 認為，是否滿足書面說明要件，應考量請求項的本質和範圍，與所屬技術領域的複雜程度和可預測性。易言之，審查書面說明要件是否被滿足的要素包含：（一）所屬技術領域的既存知識；（二）先前技術發展程度與成熟度；（三）系爭專利發明內容的可預測性²⁹。CAFC 亦指出，審查專利有效性時，並非要求說明書在請求項主張如蛋白質等上位概念時，必須描述和逐一列出每一個下位概念的核苷酸組合或類別，申請人僅須描述該請求項所請發明的共同結構特徵，並列舉具有代表性的物種即可³⁰，此即為美國法院於後續案例中審查書面說明要件時的「代表性物種」（Representative-Species）測試法。

²⁴ *Id.* at 1559 (“an adequate written description of a DNA sequence claim requires a precise definition, such as structure, formula, chemical name, or physical properties.”).

²⁵ *Id.* at 1566.

²⁶ *Id.* at 1567; 蘇靜雅，同註 20，頁 13-15。

²⁷ *Id.* at 1340.

²⁸ *Id.* at 1351; 蘇靜雅，同註 20，頁 51。

²⁹ *Id.* at 1359; *Capon v. Eshhar*, 418 F.3d 1349, 1359 (Fed. Cir. 2005) (“This is achieved varies with many factors, including “the existing knowledge in the particular field, the extent and content of the prior art, the maturity of the science or technology, the predictability of the aspect at issue.”).

³⁰ *Id.* at 1352; Christopher M. Holman, *Unpredictability in Patent Law and Its Effect on Pharmaceutical Innovation*, 76 MO. L. REV. 645, 661-63 (2011).

本案系爭專利係關於一種名為 Nuclear Factor Kappa B（簡稱 NF-kB）的轉錄因子，用以調控基因的表現情形³¹。藉由人工抑制 NF-kB 活性，可減少其於細胞內觸發產生過多相應蛋白質進而導致對人體細胞的傷害³²。系爭專利的技術特徵包含降低或是減緩 NF-kB 進入細胞核內與其他分子結合後引發的特定機轉，以降低特定癌症、骨質疏鬆症以及細菌感染疾病的發生機率。因此，系爭請求項包含三種可能降低 NF-kB 在細胞核內活性方法：（一）「阻斷」（Specific inhibitors），阻斷 NF-kB 跟細胞核內 DNA 的結合；（二）「干擾」（Dominantly interfering molecule），以人工裁切的短 NF-kB 序列，替代原本 NF-kB 與細胞核內 DNA 結合，不會產生對細胞有害結果；（三）「偽裝」（Decoy molecules），利用一個偽裝成 NF-kB 的相似序列，減少真正的 NF-kB 與細胞核內 DNA 結合的機會³³。

判決指出，本案說明書雖有描述請求項所主張 3 個抑制 NF-kB 活性方法，卻未詳實描述該可以抑制 NF-kB 之化學分子的結構或是其他實施例。CAFC 在前述 Lilly 案即強調，所請發明在說明書內僅描述專利申請人的構想和期望者，不符合書面說明要件，為無效專利。針對本案第一個阻斷 NF-kB 跟細胞核內 DNA 結合的方法，系爭專利說明書僅提出一種 NF-kB 抑制物（Inhibitor of Kappa B，簡稱 IkB）實施例和圖式予以說明，然而該二者僅為模糊的功能描述，不具代表性亦無法支持該請求項所主張的範圍。此外，法院發現於系爭專利申請日後兩年，仍未有文獻揭露該 IkB 序列結構，因此認定所屬技術領域中具有通常知識者在系爭專利申請日時，無法從系爭專利說明書中知悉該 IkB 結構，亦即，專利申請人未能證明於申請日時擁有該發明，故未達書面說明要件。針對第二個干擾方法，法院發現專利申請人在說明書中根本未提供任何實施例，亦未予以說明，因而認定請求項所主張範圍僅為一個希望或是研究計畫，故不符合書面說明要件。針對第三個誘捕 NF-kB 的方法，雖然專利申請人於審判中提出文獻證明所屬技術領域中具有通常知識者，已知使用誘捕分子來降低 NF-kB 活性，惟法院發現該文獻刊載時間為 1990 年，系爭專利申請日卻為 1989 年，因此判決認定該文獻不足以證明專利申請人確實於申請日時擁有該誘捕分子的發明。此外，法院採信專家證詞認

³¹ *Id.* at 1340.

³² *Id.* at 1342.

³³ *Id.* at 1355-57; Holman, *supra* note 30, at 63.

定依系爭專利申請日時所屬技術領域之技術水準，該用以降低 NF-kB 活性的方法仍具有顯著不可預測性，故未實質支持該請求項所主張範圍。是以，CAFC 全院聯席之多數意見在本案依據前開理由，認定系爭專利之專利說明書並未滿足書面說明要件，維持系爭專利無效的見解³⁴。

四、小結

綜合上開對美國下級法院具有拘束力的重要判決先例，可發現系爭發明技術領域均和醫藥或生物技術相關，證明「書面說明」要件對審查該領域發明專利有效性時具有重大影響。此外，從上述判決中可歸納美國法院審查「書面說明」要件幾項重要門檻：（一）請求項範圍應被專利說明書揭露的發明內容充分支持，證明專利申請人於申請日時即擁有該發明。（二）專利說明書應提供足以支持請求項所主張上位概念範圍之代表性數量的下位概念事項態樣，又稱之「代表性物種」測試法。（三）專利說明書不得僅為模糊的功能描述，否則該請求項所主張範圍將被視為僅為一個希望或是研究計畫，導致法院認定專利申請人於專利申請日時尚未擁有該發明，判決系爭專利無效，此又稱為「希望或計畫」測試法。

參、美國法院對抗體技術領域發明專利的書面說明要件審查

生技領域較其他技術領域在技術發展有更高不確定（或有稱不可預測）性。然而，美國上訴法院卻在「書面說明」要件審查系爭專利有效性時，逐漸僵化並限縮以案例所衍生的「代表性物種」和「希望或計畫」等測試法提高生技領域書面說明要件的審查標準。

由於抗體蛋白組成的結構十分龐大而複雜，除本身對應之胺基酸組成個數眾多，序列也可能產生變異；恰與「電腦軟體」對應的程式原始碼亦通常是數百萬行以上，在解讀上亦有高度複雜性之特性相似。此外，兩者在全盤揭露組成的胺基酸或程式原始碼後，均不一定會使系爭申請案更明確，因此美國學術界經常兩相比較。即有論者指出，相較電腦程式領域，美國法院認為電腦程式運作僅是例

³⁴ *Id.* at 1357-58; 蘇靜雅，同註 20，頁 52。

行技術，所屬技術領域中具有通常知識者依據該領域既存知識，可藉由專利說明書中流程圖或預測所請發明表現出來的特性，了解系爭請求項標的及其範圍，故專利申請人無需進一步揭露所請程式原始碼，即得證明專利申請人於申請日時擁有該電腦程式發明，而達到書面說明要件的門檻³⁵。但是，在生技領域，美國法院除認為專利說明書應詳實描述包含足以區別是否為落入該上位概念範圍物質的結構、化學式、化學、物理或其他性質³⁶，依代表性物種測試法審查時，標準也較其他領域提高，例如，當系爭請求項為主張一新發現的蛋白質，法院認為即使所屬技術領域中具有通常知識者，可利用既存知識經由說明書的功能描述獲得一DNA序列以轉譯所主張蛋白質，仍無法推論或預測所有可轉譯該蛋白質之DNA序列；更甚者，法院認為在專利說明書僅揭露一可轉譯發明所主張之蛋白質之DNA序列時，除非該序列達到對所主張的蛋白質具有顯著代表性，否則單一序列的描述並未支持所有可轉譯該蛋白質的DNA序列，因此未符合書面說明要件³⁷。

細究上開書面說明要件標準適用在抗體技術領域的發明，亦有諸多發明專利被美國法院判為無效，本文試舉CAFC經常被其他下級法院援引的指標性案件，如2004年Noelle v. Lederman（簡稱Noelle）案³⁸、2011年Centocor Ortho Biotech, Inc. v. Abbott Labs（簡稱Centocor）案³⁹和引發爭議的2017年Amgen案⁴⁰作為研析對象。這三件判決均牽涉到抗體技術的發明專利被法院依書面說明要件認定為無效，甚至在Amgen案，CAFC揚棄前案採認USPTO針對抗體技術領域所公布說明書撰寫指引的「新特徵抗原」測試法，認為不得僅以抗體結合特定抗原的功能及所結合之抗原構造的描述，主張所有可與該抗原結合的抗體結構。本文認為Amgen案與USPTO隨後依該見解廢棄「新特徵抗原」測試法的結果，對投入研發新抗體的公司所能主張的專利範圍影響深遠。因此，以下以抗體技術領域之專利判決為中心，探討美國法院以書面說明要件審酌抗體技術領域專利有效性的適用標準。

³⁵ Greg R. Vetter, *Patent Law's Unpredictable Doctrine and the Software Arts*, 76 MO. L. REV. 763, 793 (2011).

³⁶ *Ariad Pharms., Inc.*, 598 F.3d at 1350.

³⁷ Amir A. Naini, *Covergent Technologies and Divergent Patent Validity Doctrines: Obviousness and Disclosure Analyses in Software and Biotechnology*, 86 J. PAT. & TRADEMARK OFF. SOC'Y 541, 548 (2004).

³⁸ *Noelle v. Lederman*, 355 F.3d 1343 (Fed. Cir. 2004).

³⁹ *Centocor Ortho Biotech, Inc. v. Abbott Labs*, 636 F.3d 1341 (Fed. Cir. 2011).

⁴⁰ *Amgen Inc.*, 872 F.3d 1367 (Fed. Cir. 2017).

一、Noelle v. Lederman 案⁴¹

2004年，CAFC首度適用「新特徵抗原」測試法判斷系爭CD40CR抗體專利的請求項是否符合書面說明要件⁴²。CAFC指出，依判例見解，若所屬技術領域為生技領域，專利申請人應詳述發明內容的「結構、分子式、化學名稱以及物理特性」。惟，該判決亦指出只要專利申請人完全揭露一完整特徵化的抗原，申請人皆可在證明一抗體和該抗原具有結合親和力（binding affinity）後，主張該抗體為其發明專利範圍⁴³。

詳言之，CAFC首先引述Lilly案判決要旨，要求專利申請人在主張DNA序列的發明時，應詳細描述該DNA的「結構、分子式、化學名稱以及物理特性」，而不能僅以說明書呈現專利申請人於專利申請日時的希望或是計畫來獲得該請求項範圍的專利保護⁴⁴；因此，若專利說明書僅描述所請DNA序列的功能或分離該DNA的方法，並未符合書面說明要件⁴⁵。惟，CAFC在本案認為各個專利書面說明要件的判斷準則應衡量該專利所屬技術領域的通常知識，如果專利說明書所揭露之所主張發明的功能特性和通常知識者所完全明瞭的結構相搭配的話，則該說明書內容已符合書面說明要件⁴⁶。基此，CAFC在本案適用USPTO書面說明要件審查指導原則中針對抗體提出的「新特徵抗原」測試法，肯認若請求項主張包含該蛋白質X及與其結合之抗體時，如以慣用且例行之技術製造該抗體，僅須給予該蛋白質X的充分特徵描述，即滿足可與蛋白質X結合之抗體的揭露要求。易言之，專利申請人只要達到下列（一）申請人已充分描述該蛋白質X；和（二）以例行且慣用之技術產生可與其結合之抗體等兩項門檻，不須詳細描述可與蛋白質X結合之抗體，即滿足書面說明要件。綜上所述，CAFC在本案採認USPTO所提出的「新特徵抗原」測試法，實質放寬抗體技術領域在書面說明要件的審查標準。

⁴¹ Noelle案在程序面上係關於調查誰先發明系爭CD40CR抗體的衝突程序（Interference Proceedings），以決定誰是發明在先之發明人並授予其專利。See Sean A. Passino, Amy M. Rocklin, & Stephen B. Maebius, *Written Description Traps for Antibody Claims*, 86 J. PAT. & TRADEMARK OFF. SOC'Y 317, 317 (2004).

⁴² 該案判決中稱作「完全特徵化抗原」（fully characterized antigen）。*Id.* at 317.

⁴³ *Noelle*, 355 F.3d at 1349.

⁴⁴ *Id.* at 1348.

⁴⁵ *Id.* at 1348-49.

⁴⁶ *Id.* at 1349 (“the written description requirement would be met for all of the claims [of the patent at issue] if the functional characteristic of [the claimed invention was] coupled with a disclosed correlation between that function and a structure that is sufficiently known or disclosed.”).

二、Centocor Ortho Biotech, Inc. v. Abbott Labs 案

2011年，CAFC在Centocor案援引Ariad案CAFC全院聯席判決見解指出，專利申請人應於說明書清楚描述發明內容，向所屬技術領域中具有通常知識者清楚傳達其於申請日時確實擁有系爭抗體發明，方滿足書面說明要件；CAFC在本案亦延續Noelle案判決，尊重並適用USTPO所頒布的「新特徵抗原」測試法⁴⁷。

本案系爭請求項牽涉能結合人類腫瘤壞死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α ，簡稱TNF- α)的全人源單株抗體(human antibody)，且通常知識者已知體內過度產生TNF- α 時會造成如類風濕性關節炎等自體免疫性疾病。Centocor公司於1991年首度申請專利時，請求人類TNF- α 之老鼠抗體和人鼠嵌合性抗體(chimeric antibody)⁴⁸，該專利說明書含有18個實施例，並詳細描述如何製造具有高親和力以及中和活性的老鼠抗體，更依據老鼠抗體製造具有老鼠變異區及人類恆定區之人鼠嵌合性抗體，並證明其具有更低的免疫反應。嗣後，Centocor公司於1994年申請的3件部分延續案(continuation-in-part，簡稱CIP)雖有加入新事項，但請求項中並未包含「人類變異區」。本案系爭專利係Centocor公司於2002年提出前揭1994年CIP案之延續案，新增主張包含「人類變異區」及恆定區之全人類抗體，其於2006年獲得專利，Centocor公司並主張1994年CIP案之優先權⁴⁹。由於Centocor公司主張1994年CIP案優先權，本案爭點在於系爭1994年CIP案說明書是否充分描述所新增主張的全人類抗體⁵⁰。

CAFC在判決中指出，1994年的CIP案說明書僅描述人鼠嵌合性抗體特性、實施例，和該可和人類TNF- α 結合的老鼠變異區的胺基酸序列，然而，該說明書並未描述與前述老鼠相對的人類變異區胺基酸序列⁵¹。CAFC採信專家證詞，認定於1994年申請CIP案時，所屬技術領域中具有通常知識者無法由老鼠變異區之序列辨別出請求項範圍包含「人類變異區」之抗體。此外，CAFC在適用「希

⁴⁷ *Centocor Ortho Biotech, Inc.*, 636 F.3d at 1347 (“To satisfy the written description requirement, 'the applicant must 'convey with reasonable clarity to those skilled in the art that, as of the filing date sought, he or she was in possession of the invention,' and demonstrate that by disclosure in the specification of the patent.'”).

⁴⁸ *Id.* at 1345; 嵌合性抗體係利用重組技術，將鼠源性抗體中的重鏈與輕鏈上之變異區基因插入在含有人類抗體之恆定區的表達載體上，可保持親和活性並降低免疫原性。See Kurosawa K., Lin W & Ohta K., *Chimeric antibodies*, 1060 METHODS MOL BIOL. 139, 141 (2014).

⁴⁹ *Centocor Ortho Biotech, Inc.*, 636 F.3d at 1345.

望或計畫」測試法後，認為即使 Centocor 公司於說明書描述人類 B 淋巴球細胞可製造出全人類抗體，卻根本未曾揭露一真正適用人類 B 淋巴球細胞製作的任一高親和力、具中和活性之專一性 TNF- α 抗體之實施例⁵²；換言之，系爭專利說明書僅描述可能製造，卻未教導如何分離或使用，該全人類抗體之主張不過只是個希望或計畫，由此推知 Centocor 公司於 1994 年申請延續案時，仍未發明一高親和力、具中和活性之專一性 TNF- α 全人類抗體。

CAFC 在本案亦持續適用前述 Noelle 案的「新特徵抗原」測試法。惟在審酌本案事實後，仍認定 Centocor 公司於 1994 年申請延續案時，該製造 TNF- α 蛋白質之全人類抗體的技術是即使所屬技術領域中具有通常知識者亦無法藉由其知識程度及技術水準加以實施和製造者⁵³，因此即使專利申請人揭露了新抗原結構特徵與特性，仍無法通過「新特徵抗原」測試法。判決指出，雖然書面說明要件並非要求於每一個案均須揭露實施例，或要求發明內容須得真正付諸實施，惟因所屬技術領域中具有通常知識者無法藉由專利申請人所揭露的新「抗原」結構特徵與特性，製造系爭發明所主張的「抗體」結構，因此可推定該說明書之揭露仍無法證明申請人於申請日時已擁有系爭發明之事實，而是僅描述一個待解決的問題，即請求主張所有可以解決的方法，不符合「新特徵抗原」測試法的設計目的⁵⁴。

綜上所述，CAFC 判決 Centocor 公司主張全人類抗體已超越其揭露範圍，系爭專利因不符合書面說明要件而無效。本案上訴最高法院後遭到駁回而確定⁵⁵。

三、Amgen Inc. v. Sanofi 案

2017 年，CAFC 在 Amgen 案批評 USPTO 所頒布之「新特徵抗原」測試法的適法性，認為該測試法並未遵循書面說明要件的法律原則，因此推翻 Noelle 案和 Centocor 案放寬要件的判決見解，回歸 Ariad 案要求專利說明書應詳細描述所請發明的結構、分子式、化學名稱和物理等特性，再次嚴格以「代表性物種」測試法審視系爭專利，使書面說明要件被放寬的標準再度緊縮。

⁵⁰ *Id.* at 1345-46.

⁵¹ *Id.* at 46.

⁵² *Id.* at 1351.

⁵³ *Id.* at 1353.

⁵⁴ *Id.*

⁵⁵ *Janssen Biotech, Inc. v. Abbott Laboratories*, 565 U.S. 1197 (2012) (Denying Certiorari).

本案涉及降低血液中俗稱「壞膽固醇」的低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol，簡稱 LDL-C）的抗體藥品，若血液中 LDL-C 過高，容易造成冠狀動脈硬化、心肌梗塞和中風等心血管疾病⁵⁶。系爭專利為「結合 PCSK9 抗原的蛋白」，以抗體結合 PCSK9，避免其結合並破壞 LDL 受體（LDL receptors，簡稱 LDL-Rs），導致 LDL-Rs 喪失移除 LDL-C 的功能⁵⁷。請求項範圍包含所有可與 PCSK9 上特定胺基酸殘基（amino acid residue）結合的抗體結構，但未以胺基酸序列另主張任何結構⁵⁸。系爭專利說明書內容闡述專利申請人如何產生並篩選出得以結合 PCSK9 並避免其破壞 LDL-Rs 之抗體的「試誤」（trial and error）過程⁵⁹。即專利申請人為發覺所主張的抗體，不斷篩選和確認 3000 多種相似抗體與 PCSK9 的結合親和力，直到最後刪減到親合力達 90% 的 85 種抗體；其亦揭露以 X 射線晶體學取得可以和請求項特定胺基酸殘基結合的抗體結構⁶⁰。最後，系爭專利說明書亦闡述如何比較所篩選出的抗體與 PCSK9 的親和力，以確認何者的結合親和力最強⁶¹。

本案在聯邦地院時，地院法官援引 Noelle 案見解採認「新特徵抗原」測試法，指導陪審團在審查抗體發明專利時，若專利申請人得證明系爭專利申請時所屬技術領域中具有通常知識者已理解系爭專利所主張能結合特定抗原的抗體是如何產生者，只要專利說明書已詳細描述該新特徵抗原的結構、分子式、化學名稱和物理等特性，即符合書面說明要件⁶²；因此，陪審團依前開標準判決系爭專利符合書面說明要件，維持系爭專利有效性⁶³。

然而，CAFC 在本案質疑與批評「新特徵抗原」測試法的審查妥適性。CAFC 首先認為「新特徵抗原」測試法不只鼓勵以單一描述去主張一個「抗原—抗體」的「鎖—鑰」的關係，更將千萬把鑰匙獎賞給第一位揭露新鎖頭的發明者，此與書面說明要件的法理似有未洽⁶⁴。此外，CAFC 亦指責聯邦地院錯誤地排除專利申

⁵⁶ *Amgen Inc.*, 872 F.3d at 1367, 1371.

⁵⁷ *Id.*

⁵⁸ *Id.*

⁵⁹ *Id.* at 1372.

⁶⁰ *Id.*

⁶¹ *Id.*

⁶² *Id.* at 1376.

⁶³ *Id.* at 1373.

⁶⁴ *Id.* at 1377.

請日後的證據，認為該證據正可作審查系爭專利說明書，是否有針對請求項的上位主張範圍闡述足具代表性的下位概念事項，故認為聯邦地院不當排除證據。質言之，CAFC 首先援引 *In re Ruschig* 案指出專利說明書若僅闡述如何製造和使用所請發明，不足以符合書面說明要件，並回歸 *Ariad* 案「代表性物種」測試法，要求專利說明書應使專利申請日時所屬技術領域中具有通常知識者，得預見和認識系爭請求項所主張範圍的所有下位概念事項；因此，綜合兩判決見解，若說明書僅揭露系爭抗體的功能和能被其結合之抗原的結構，而未完整揭露系爭抗體結構或其他性質達具代表性時，即應認為未達書面說明要件。本案判決批評「新特徵抗原」測試法蔑視書面說明要件的法律原則，指出書面說明要件係要求專利申請人以專利說明書對公眾揭露其「發明」的抗體；惟該測試法卻是允許專利申請人揭露非其所發明的抗原，因此實質牴觸了專利制度作為一種交換機制的本質⁶⁵。基於此，CAFC 最後判決聯邦地院錯誤排除上訴人有關說明書缺乏據以實現揭露內容的證據，和不當指引陪審團在此議題的決定，撤銷永久禁制令。

肆、廢棄「新特徵抗原」測試法後對生技產業的可能影響

自 1970 年代開始，抗體技術領域的通常知識者咸認製造抗體的技術已趨成熟，所屬技術領域中具有通常知識者可在新抗原被完整揭露後，以常規製造取得結合該抗原的所有相類似抗體⁶⁶。因此，USPTO 認為只要專利申請人完整揭露抗原的結構、分子式、化學名稱及物理特性即可達到「新特徵抗原」測試法的要求，取得可和該抗原結合的所有抗體的專利權，此係符合美國專利法第 112 條第 (a) 項確認專利申請人揭露其發明至公眾得以實施其發明的程度以換取專利排他權能的立法目的。本文亦認為，「新特徵抗原」測試法提供新治療用抗體 (therapeutic antibodies) 的發明者一個合理的專利保護，以鼓勵其作為該發明的先驅者。

⁶⁵ *Id.* at 1378.

⁶⁶ *See, e.g.,* Elvin A. Kabat, *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry* 46 (2d ed. 1976).

一、申請專利的雙重不確定性

透過 CAFC 判例可知，若在抗體技術領域僵固適用「代表性物種」測試法，可能造成在以書面說明要件審查抗體專利有效性時的雙重不確定性。

第一重，在於專利申請人無法預見其在說明書內容於數目上需要提供多少個系爭抗體的胺基酸序列，在種類上需要提供幾種相似類別抗體的描述或實施例，方能被認定為已充分支持請求項所主張的抗體結構範圍，尤其美國法院對此仍莫衷一是。例如在 2014 年的 *AbbVie Deutschland GmbH & Co., KG v. Janssen Biotech, Inc.*（簡稱 *AbbVie*）案中，專利申請人已在說明書描述所主張抗體的近 300 個蛋白序列和其功能⁶⁷，CAFC 卻以該說明書所提供之蛋白序列及功能均屬一類似範圍的抗體結構，因未涵蓋其他種類抗體結構，故未符合「代表性物種」測試法⁶⁸。然而，在通常情形下，專利申請人於撰寫說明書時，根本無法預見法院於審查專利有效性時，會認定需要對系爭抗體描述多少相似種類結構和提供多少相似種類中的實施例，方能視為該描述已具有代表性。有論者批評 CAFC 此舉漠視抗體結構高度複雜性，自然情況下即使改變結構中多個胺基酸序列，也不會影響該抗體原本的功能⁶⁹。在發現一種新治療性抗體時，何種型態的揭露方具有代表性，此連當代科學家（即所屬技術領域中具有通常知識者）皆無法清楚答覆，試問法院要如何訂立通案統一的標準⁷⁰。

第二重，係 CAFC 同意挑戰該專利者，得提出系爭專利申請日後的書面資料，作為系爭專利說明書之描述不具代表性，因此未達書面說明要件標準之證明。此代表一專利申請人在申請時窮盡任何已知，去詳細描述一抗體結構發明以獲得專利核准後，仍需時時面對挑戰專利者拾掇系爭專利申請日多年後的新發現，聲稱該說明書於申請時仍未涵蓋所有具代表性物種。本文認為，此遠超越書面說明要件要求專利說明書應詳實揭露申請日時發明內容的義務，更有造成法院在判斷專利有效性時產生後見之明等偏誤（*hindsight bias*）的疑慮。再以前述 *AbbVie* 案為

⁶⁷ *AbbVie Deutschland GmbH & Co., KG v. Janssen Biotech, Inc.*, 759 F.3d 1285, 1291 (Fed. Cir. 2014).

⁶⁸ *Id.*

⁶⁹ Heidi Ledford, *Rush to protect lucrative antibody patents kicks into gear*, 557 NATURE 623, 623 (2018).

⁷⁰ *Id.* at 624.

例，CAFC 於判決中肯認挑戰專利者所提出系爭專利申請日後的證據去抗辯系爭專利不具書面說明要件；最後，CAFC 認為雖然被控侵權抗體產品因符合系爭請求項的功能描述而落入專利範圍，但由於前揭證據證明被控侵權抗體與系爭專利說明書描述的抗體有結構上的不同，卻擁有相似治療效果，系爭專利說明書描述因未達「代表性物種」測試法門檻而無效⁷¹。

本文認為基於蛋白質結構的多形性，抗體結構上部分蛋白序列的改變不足以影響同一抗體的功能療效，若以專利申請日後其他結構的同一抗體將抗體專利認定為無效，此係對專利申請人加諸過重的揭露負擔。

二、實質阻遏抗體領域的創新發明

不論從抗體研發過程，抑或產業投注資源於抗體領域創新的角度，當法院或審查機關揚棄「新特徵抗原」並固守「代表性物種」測試法時，將實質阻遏抗體領域的持續創新發明。從創新抗體研發過程觀之，發展治療性抗體的第一步在於發掘該抗體所結合的細胞或分子標的，以抑制致病機轉或增強某方面的身體機能。發現抗原標的後，研究者會依序以生物技術研製至少一對標的具有高度親和力的抗體、想方設法讓該抗體製程放大到可量產的程度、測試該抗體的安全性和有效性，最後進行大型臨床試驗與申請上市，整個過程既繁複又需投注大量資源⁷²。據統計，創新抗體藥品從研發到上市需投注約 26 億美金⁷³；若原開發藥廠無法藉由專利保護，於市場支撐其價格，使其回收投注資本並獲得持續研發下一個抗體藥品的資金，則產業將不再有創新抗體藥品的產生。然而，由於書面說明要件標準的提高，導致創新藥廠在取得健全（robust）的專利保護更形困難。或有論者認為，基於專利本質，書面說明要件的要求本就是揭露多少發明內容就核發多少專利範圍，本不應該允許專利申請人藉由描述抗原結構和其功能即主張所有得和該抗原結合的抗體結構。惟，鑒於前開治療性抗體的發展過程，抗體技術領域中真正創新的核心關鍵即在發現可抑制致病機轉的抗原，而其後臨床上的安全與有效性均環繞於抗體結合該抗原後所產生的機制，若執著於審查抗體結構的揭露，實乃捨本逐末。

⁷¹ *AbbVie*, 759 F.3d at 1300.

⁷² Carmela De Luca & Anastassia Trifonova (2017): Patent disclosure requirements for therapeutic antibody patents, Expert Opinion on Therapeutic Patents, DOI:10.1080/13543776.2017.1296950.

⁷³ PhRMA, 2016 profile: *Biopharmaceutical Research Industry*, <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf> (last visited Oct. 21, 2019).

本文以為，若僵固適用「代表性物種」測試法，將導致發明人在申請專利時退而求其次，僅請求其所研發的抗體結構為申請專利範圍，則市場上的競爭廠商僅需依該創新發明的專利揭露內容，即可著手針對該專利的技術特徵進行迴避設計，研製出與該發明技術特徵有實質差異，但仍具相同療效的抗體藥品。此將引導產業傾向研製相類似的已知抗體藥品，而將研究創新抗體藥品的途徑棄如敝屣，導致阻遏產業創新之路，嚴重影響國民對創新藥品近用的健康福祉。

伍、結論

綜合本文所舉美國法院對專利書面說明要件重要判決見解變遷及影響分析，本文認為除申請人撰寫醫藥與生技領域發明專利說明書時，應謹守專利申請範圍不可主張超越其於專利申請日時真正擁有的發明外，專利主管機關與法院在審查專利有效性時，基於專利法在促進產業發展的立法宗旨，應衡酌生技領域（尤其是抗體技術領域）發明人揭露創新技術予公眾的交換利益。

如前述，抗體技術真正創新的核心關鍵在於發現致病抗原，若執著審查抗體結構揭露，實乃捨本逐末。對照我國情形，經檢索結果，目前智慧財產法院未曾受理到抗體領域的發明專利，因書面說明要件⁷⁴據以爭執無效的案件⁷⁵。復查，我國最新的2019年版生物相關發明審查基準修正內容，仍保留抗體領域之發明得以界定抗原A後，主張可與該抗原A結合的抗體為專利申請範圍⁷⁶，其精神與美國法院尚未廢棄「新特徵抗原」測試法的見解相同。依本文見解，為產業持續創新發展計，建議我國主管機關與法院，未來應維持此見解，以鼓勵我國正在萌芽的生技產業，持續積極研究致病機轉、發現關鍵抗原，尋求創新治療途徑，推升產業層級，達到我國專利法促進產業發展的立法目的。

⁷⁴ 我國稱「請求項為說明書所支持要件」，或簡稱支持要件。

⁷⁵ 利用「司法院法學資料檢索系統」中的「裁判書查詢」，設定檢索條件為「抗體」，檢索範圍為「智慧財產法院」，檢索期間則未限制；查詢結果得知裁判案由與專利相關者，民事判決（包含「專利權授權契約事件」和「侵害專利權有關財產權爭議」）為3件，行政判決（包含「發明專利舉發」和「發明專利申請」）為2件，共5件案件，惟該等判決均未涉及「書面說明要件」相關爭執；最後檢索日期為2019年11月05日。

⁷⁶ 經濟部智慧財產局專利審查基準（108年1月1日施行版）第二篇第十四章第5.1節。