



## 從 *In re Kubin* 案探討後 KSR 時代美國生物技術專利之顯而易知性審查

施雅儀\*

### 摘要：

*In re Kubin* 案係一眾所注目之美國生物技術專利申請案的判決，該案亦是 CAFC 首次將 KSR 之判決邏輯延伸至一般被視為具不可預測性之生物技術發明，該案之爭點在於一分離之編碼先前已被確認但未被定序之蛋白質的基因序列是否為顯而易知的？本案將對該案進行研究，以瞭解 KSR 判決之後對於美國生物技術專利之顯而易知性的影響。

**關鍵字：***KSR*、*In re Kubin*、顯而易知性 (obviousness)、明顯可嘗試 (obvious to try)、CAFC、生物技術專利。

### 壹、前言

美國最高法院 (United States Supreme Court) 於 2007 年 4 月 30 日對 *KSR v. Teleflex*<sup>1</sup> (以下簡稱 *KSR*) 案作出判決，該判決一開始即重申其在 1966 年 *Graham v. John Deere Co.*<sup>2</sup> (以下簡稱 *Graham*) 案中，對於根據美國專利法第 103 條 (35 U.S.C §103 (a

---

收稿日：98 年 5 月 5 日

\* 作者現為經濟部智慧財產局專利二組專利審查官。

<sup>1</sup> *KSR International Co. v. Teleflex Inc.*, 550 U.S. 398 (2007) .

<sup>2</sup> *Graham v. John Deere Co. of Kansas City*, 383 U.S. 1 (1966) .



)<sup>3</sup>) 以決定顯而易知性所建立之一客觀分析法：「確定先前技術之範圍及內容；確認先前技術與請求項之差異；決定發明所屬技術領域中具有通常知識者之技術水準。並評估輔助性判斷因素（secondary considerations）如商業上的成功、解決長期存在的問題、其他人之失敗等，以決定該申請標的是否具有非顯而易知性。」並指出聯邦巡迴上訴法院（Court of Appeal Federal Circuit，以下簡稱 CAFC）為了尋求解決顯而易知性問題之一致性所採用的「教示、建議或動機」檢測法（“teaching, suggestion, or motivation”（TSM）test，以下簡稱 TSM 檢測法）是一種狹隘且僵化的作法，且與第 103 條之規定以及最高法院之判例並不一致，因此最高法院推翻了先前 CAFC 所採用的僅有在符合 TSM 的狀況下才存在顯而易知性的見解，而將顯而易知性的審查重新回歸到 *Graham* 案所建立的原則。事實上最高法院並未完全廢棄該 TSM 檢測法，由於一包含數個元件之發明不能僅以顯示其各元件係已獨立地被揭露於先前技術而證明其為顯而易知，故最高法院亦承認該 CAFC 所建立之 TSM 檢測法提供了一有用的理解方式。

因此，美國專利商標局（United States Patent and Trademark

---

<sup>3</sup> USC 35 103 (a) A patent may not be obtained though the invention is not identically disclosed or described as set forth in section 102 of this title, if the differences between the subject matter sought to be patented and the prior art are such that the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.



Office，以下簡稱 USPTO）針對該 *KSR* 判決，於 2007 年 10 月 10 日發表了關於援引專利法第 103 條以決定顯而易知性之審查基準<sup>4</sup>，以幫助審查人員作出適當的核駁理由，並根據 *KSR* 判決提供 7 種適當的支持邏輯推論以及相關之實例，但並不僅限於此 7 種：(A) 根據已知方法結合先前技術元件以產生可預期之結果；(B) 一已知元件之簡單替換以得到可預期之結果；(C) 以相同方式使用已知技術以改良類似裝置（方法或產品）；(D) 應用一已知技術於一已知裝置（方法或產品）以產生可預期之改良結果；(E) 「明顯可嘗試」（“obvious to try”）—從有限數目之已知與可預測的解決方式中選擇且合理預期其成功；(F) 基於設計動機或其他市場力量，在一領域之已知成果可促使該相同領域或一不同領域對其進行改變，假設該等改變對於所屬技術領域中具有通常知識者而言係可預期的；(G) 一些先前技術中之教示、建議或動機引導具有通常知識者去修改該先前技術指示或去結合先前技術之教示以得到申請專利之發明。故在 *KSR* 判決之後，USPTO 審查人員援引專利法第 103 條以決定申請案之顯而易知性時，除了運用以往的 TSM 檢測法之邏輯推論以外，尚可運用其它 6 種（且不限於此）可供支持之邏輯推論，也就是導致顯而易知之核駁理由比以往更容易產生，申請人要獲得美國專利愈顯困難，而所獲准之專利在訴訟過程中也愈容易

<sup>4</sup> Examination Guidelines for Determining Obviousness Under 35 U.S.C. 103 in View of the Supreme Court Decision in *KSR International Co. v. Teleflex Inc.*，請參閱網頁 <http://www.uspto.gov/web/offices/com/sol/notices/72fr57526.pdf>。



被法院以專利法第 103 條判決無效。

雖然 *KSR* 係為針對機械領域之專利的判決，但是不可避免的不論是 USPTO 或 CAFC 未來在決定其他領域專利案之顯而易知性時，必然不能違背該 *KSR* 之見解。*In re Kubin* 案係一眾所注目之生物技術專利申請案的判決，該案之上訴人 Kubin 與 Goodwin 係知名生技公司 Amgen 之科學家，且因 Eli Lilly、Novartis、GlaxoSmithKline 等大公司以及生物技術產業組織（Biotechnology Industry Organization）皆提出法律之友意見書（amicus curiae briefs）以支持 Amgen 要求 CAFC 撤銷專利上訴暨衝突委員會（Board of Patent Appeals and Interferences，以下簡稱 BPAI）在 *Ex parte Kubin*<sup>5</sup> 所作之決定，故其商業重要性亦不言而喻。該案亦是 CAFC 首次將 *KSR* 之判決邏輯延伸至一般被視為具不可預測性之生物技術發明，其或許可說是近十年來影響遺傳工程產業最鉅之判決，該案之爭點在於一分離之編碼先前已被確認但未被定序之蛋白質的基因序列是否為顯而易知的？本文將對該案進行研究，以瞭解 *KSR* 判決之後對於美國生物技術專利之顯而易知性的影響。

---

<sup>5</sup> 83 USPQ2d 1410 (Bd. Pat. App. & Int. 2007).



## 貳、*IN RE MAREK Z. KUBIN and RAYMOND G. GOODWIN*, No.2008-1184 (Fed. Cir. 2009)

本案之判決於 2009 年 4 月 3 日發布，Kubin 與 Goodwin (以下簡稱上訴人)對 USPTO 之 BPAI 根據美國專利法第 103 條係屬顯而易知以及第 112 條第 1 段缺乏書面描述 (written description) 核駁第 09/667,859 申請案 (以下簡稱'859 申請案) 的請求項之判決提出上訴，CAFC 認為 BPAI 正確地判定上訴人之請求項係為不可專利性地顯而易知，因此確認了 BPAI 的判決。

### 一、案情背景

本案係提出一關於傳統生物技術發明之請求項—編碼一蛋白質之特定區域之一人類基因的純化與定序，更明確地說，上訴人請求編碼自然殺手 (natural killer, 以下簡稱 NK) 細胞活化誘導配體 (cell activation inducing ligand, 以下簡稱 NAIL) 多肽之多核苷酸。NAIL 係一細胞表面標記或受體，其位於 NK 細胞之表面以調節 NK 細胞之活性，因此，調節 NAIL 活性被認為可調節 NK 細胞功能，也就是可以刺激或抑制相關之免疫反應。發明說明詳述了 NAIL 多肽之胺基酸序列，亦進一步純化並定序了編碼 NAIL 多肽之多核苷酸，發明人並宣稱其發現了 NAIL 與一已知蛋白質 CD48 之結合關係。該 NAIL- CD48 之交互作用對於 NK 細胞具有重要生物影響，包括細胞毒性與干擾素產生之增加。本案之代表性請求項為請求項 73：



73.一分離之核酸分子,其係包含一編碼一至少 80%相同於序列識別號:2 之胺基酸 22-221 之多肽的多核苷酸,且該多肽可與 CD48 結合。

換言之,上訴人請求一上位概念之編碼可結合 CD48 之蛋白質的分離多核苷酸,且其至少 80%相同於序列識別號:2 之胺基酸 22-221,即 NAIL 之 CD48 結合區域的胺基酸序列。發明說明揭露了 2 個多核苷酸之核苷酸序列落於所請之上位概念發明之內,一為詳述 NAIL 之特定編碼序列的序列識別號:1,另一則為詳述完整之 NAIL 基因包括上游與下游非編碼序列之序列識別號:3。

## 二、BPAI 之決定

BPAI 係同時根據第 103 條與第 112 條核駁上訴人之請求項。關於第 112 條之核駁理由,BPAI 認為請求項 73 所請之上位概念核酸並未被一適當的書面描述所支持。首先,BPAI 認為上訴人雖然定序了 2 個核酸落於請求項 73 之範圍內,但是其並未以任何方式揭露與序列識別號:2 之胺基酸 22-221 有所不同之任何變異體,因此 BPAI 作出結論,認為上訴人並無法獲得其包含編碼 80%相同於序列識別號:2 之蛋白質之 DNA 分子的上位概念請求項。

關於顯而易知性方面,BPAI 係結合 Valiante 等人之 US 5,688,690 (1997 年 11 月 18 日公告)(以下簡稱 Valiante)以及 Sambrook 等人之 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 43-84 (



第 2 版 1989)<sup>6</sup> (以下簡稱 Sambrook) 之教示以核駁上訴人之請求項;另外, BPAI 亦考量將 Porunelloor Mathew 等人之 *Cloning and Characterization of the 2B4 Gene Encoding a Molecule Associated with Non-MHC-Restricted Killing Mediated by Activated Natural Killer Cells and T Cells*, 151 J. IMMUNOL., 5328-5337 (1993) (以下簡稱 Mathew) 作為 Valiante 以及 Sambrook 之累積性教示。

Valiante 揭露一稱之為 p38 之受體蛋白質, 其係位於人類 NK 細胞之表面, Valiante 教示 p38 受體係在幾乎所有人類 NK 細胞上皆存在, 且可作為細胞毒性 NK 細胞之一活化標記。Valiante 亦揭露一可特異性結合 p38 之單株抗體 C1.7。BPAI 認為 (且上訴人亦未爭論) Valiante 所揭露之 p38 蛋白質與 NAIL 為相同之蛋白質。Valiante 教示 p38 之 DNA 與蛋白質序列可藉由本領域具通常知識者所知之傳統方法獲得, 並記載了如何決定出該等序列之一般步驟, 並將 Sambrook 併入作為參考文獻, 雖然實際上 Valiante 並未揭露出可被單株抗體 C1.7 辨認之 p38 的胺基酸序列或是編碼 p38 之多核苷酸序列, 而 Sambrook 亦未討論如何選殖任何特定基因, 但在選殖材料與技術上提供了詳細之指引。Mathew 所揭示之選殖自鼠的 2B4 蛋白質即相當於人類的 p38 蛋白質, Mathew 已揭示出編碼 2B4 蛋白質之核酸序列。對於 Valiante 與 Sambrook 之教示而言,

---

<sup>6</sup> 筆者按: 該書可謂分子生物學技術之聖經, 為每一個操作分子生物學技術之實驗室所必備。



Mathew 之相關教示係屬累積性的，僅係用於示範該領域者如何藉由日常工作以選殖與定序一相似蛋白質之 cDNA。

BPAI 認為上訴人亦使用 Valiante 所揭露之商業上可獲得之單株抗體 C1.7，以 Sambrook 所揭示之傳統方法分離出編碼 NAIL 蛋白質之 cDNA，並決定出該 cDNA 之全長核酸序列。因 NAIL (p38) 在人類免疫反應所扮演之重要角色，故 BPAI 進一步認為，所屬技術領域中具有通常知識者會認知到分離 NAIL cDNA 之價值，故具有動機運用傳統方法如 Sambrook 所揭示者於 Valiante 所揭示之 p38 蛋白質上以分離出 NAIL cDNA。

基於前述之事實認定，BPAI 轉向第 103 條顯而易知性之法律問題，並訴諸最高法院之 KSR 判決，作出結論認為上訴人之請求項係為「該產品非屬創新而僅為一般技術或通常知識」，故 NAIL cDNA 並不具可專利性，因分離其係屬顯而易知。

上訴人對於 BPAI 關於顯而易知性與書面描述之判決提出上訴。

### 三、CAFC 之判決

CAFC 複審了 BPAI 之事實認定是否缺少實質證據及其法律結論。顯而易知性係一基於事實認定的基礎下之法律問題，而分析顯而易知性必須基於數個事實調查：(1) 先前技術之範圍及內容；(2) 先前技術與請求項之差異；(3) 發明完成當時發明所屬技術領域中具有通





常知識者之技術水準；以及（4）非顯而易知性之客觀證據<sup>7</sup>。

作為一個事實問題，BPAI 作出結論認為上訴人分離 NAIL DNA 之方法基本上與 Valiante 以及 Sambrook 之方法與教示相同，但上訴人則爭論該紀錄並未包含實質證據以支持 BPAI 之結論。惟 CAFC 認為該紀錄顯示 Valiante 之實例 12 所揭露關於分離 NAIL (p38) 之技術，即使與申請案所揭露之技術有些許之差異，發明所屬技術領域中具有通常知識者仍可藉由 Valiante 之實例 12 製得上訴人所請之多核苷酸。由於上訴人並未請求其選殖技術，因此其選殖技術與 Valiante/Sambrook 之差異與所請之多核苷酸是否顯而易知無關，故 CAFC 僅需複審 BPAI 對於所請多核苷酸，在基於充分的先前技術之下係顯而易知的判決。不論如何，CAFC 認為 BPAI 已具有實質證據去作出結論，認為上訴人使用 Valiante 與 Sambrook 所教示之傳統技術可分離出 NAIL 之基因序列。

同樣地，CAFC 複審了 BPAI 關於 Mathew 之教示以及 Mathew 之 2B4 與 Valiante 之 p38 蛋白質。事實上 BPAI 之顯而易知性分析並未全然依賴 Mathew，相反地，BPAI 認為 Mathew 之相關教示係屬累積性的，僅係用於示範該領域者如何藉由日常工作以選殖與定序一相似蛋白質之 cDNA。如同 Valiante 之實例 12，Mathew 討論了如何確認、分離與選殖編碼 2B4 之 cDNA 的詳細步驟，而其後該鼠之 2B4 即被發現係為人類之 NAIL(p38) 的相等物。此外，Mathew

<sup>7</sup> 即 *Graham* 案所建立之決定顯而易知性的客觀分析法，見前註 2。



明確地陳述出，其基因體 DNA 墨點分析確認了一人類的 2B4 基因同等物。因此實質證據支持 BPAI 之結論，認為 Mathew 加強了根據先前技術之教示而得到所請序列之相對容易性。雖然 Mathew 包含數據顯示 2B4 基因在人類並未被表現，但是該部分並無礙於 BPAI 之正確結論，即認為 Mathew 並未反向教示 (teach away) 其與 Valiante 之結合，相反地，Mathew 之揭露基於 Valiante 關於 p38 蛋白質及其在 NK 細胞活化的角色之教示，更會引發該領域具有通常知識者之好奇而去分離出編碼 p38 之基因。

CAFC 亦認為 BPAI 並未有責任去敘述關於先前技術是否教示 NAIL 可與 CD48 蛋白質結合之事實認定的顯而易知性調查，即使並未有先前技術明確討論該多肽係可與 CD48 結合，由於該 CD48 結合能力僅是 NAIL 蛋白質必然具備之性質，而 BPAI 認為 Valiante 之 p38 與上訴人之 NAIL 為相同之蛋白質，故 Valiante 教示如何獲得編碼 p38 之 cDNA，也必然教示了如何獲得具有 CD48 結合性質的 NAIL 之 cDNA。

上訴人亦要求 CAFC 考量 BPAI 對於 CAFC 早期關於傳統生物技術發明之顯而易知性判決的運用是否適當，特別是 *In re Deuel*<sup>8</sup> (

<sup>8</sup> *In re Deuel*, 51 F.3d 1552 (Fed. Cir. 1995)，該案簡而言之係關於編碼分離自人類胎盤或牛子宮簡稱 HBGF (heparin-binding growth factor) 之蛋白質的相關核酸序列之申請，一 Bohlen 專利前案揭示了分離自人與牛腦組織之 HBBM (heparin-binding brain mitogens) 蛋白質 N 端的 19 個胺基酸序列 (人與牛相同)，另一 Maniatis 文獻則描述了一種利用基因探針搜尋 DNA 或 cDNA 庫以分離出 DNA 及 cDNA 的方法，USPTO 認為具有通常知識者可基於 Bohlen 所



以下簡稱 *Deuel*) 案。在 *Deuel* 一案中, BPAI 認為一教示基因選殖方法之先前技術結合一揭露一蛋白質之部分胺基酸序列之另一先前技術, 使得編碼該蛋白質之 DNA 分子係屬顯而易知, 但 CAFC 撤銷該 BPAI 之決定, 因 CAFC 認為明顯可嘗試 (“obvious to try”) 對於顯而易知性而言, 為一不適當之測試法。因此在本案中 CAFC 必須檢視 *Deuel* 案之效果對於 BPAI 結論的影響。關於 *Deuel* 一案, BPAI 陳述最高法院最近在某種程度上對於 *Deuel* 案的可運用性提出質疑, 因在 *Deuel* 案中 CAFC 否決一「明顯可嘗試」檢測法<sup>9</sup>, 而最高法院在 *KSR* 判決中卻明確指出「明顯可嘗試」在許多情況下可以是一種適當的檢測法, 其不接受 *Deuel* 案對於該領域中具有通常知識者結合先前技術之能力的限制, 甚至認為這是一種錯誤: 「該相同限制性的分析導致上訴法院錯誤地作出結論, 認為一專利請求項不能僅藉由顯示元件的結合係為『明顯可嘗試』而證明其係顯而易知的。當有設計需求或市場壓力去解決一問題且存在著有限數目之已知與可預測的解決方式, 所屬技術領域中具有通常知識者在其技術理解之內有理由去尋求該已知的選擇, 假設其可導致預期的成功, 則該產品可能非屬創新而僅為一般技術或通常知識。在此例之下, 一組合係為明顯可嘗試的事實可能會顯示其為顯而易知而違反

---

教示之 N 端序列設計出一基因探針, 並利用 Maniatis 所揭示之基因選殖方法分離出編碼 HBGF 之全長基因, 係屬顯而易知, 但是 CAFC 卻認為先前技術並未揭露任何相關的 cDNA 分子, Bohlen 結合 Maniatis 並未教示或建議所請之 cDNA 分子, 明顯可嘗試 (“obvious to try”) 長期以來並不被判決構成顯而易知性, 故 CAFC 撤銷前述 USPTO 之決定。

<sup>9</sup> 同前註 8。



第 103 條<sup>10</sup>。」

CAFC 認為最高法院在 *KSR* 案中所反對的一種拘泥於形式之顯而易知性，事實上是恢復了之前 CAFC 在 *In re O'Farrell*<sup>11</sup>（以下簡稱 *O'Farrell*）一案中的判決智慧，該案係為早於 *Deuel* 案 7 年之判決。CAFC 在 *O'Farrell* 一案中提出警告「明顯可嘗試」可以說是一種魔法，其意義經常被誤解：「雖然本法院及其前身不斷地強調『明顯可嘗試』並非第 103 條之標準，但是這個格言的意義卻經常被誤解。事實上任何發明根據第 103 條係屬顯而易知的，在某種程度上亦是明顯可嘗試的。問題在於：在什麼情況之下一發明為明顯可嘗試但卻是顯而易知的？」<sup>12</sup>」

因此，為了區別適當與不適當的「明顯可嘗試」之應用，CAFC 重申 *O'Farrell* 一案中所歸納的 2 種關於「明顯可嘗試」被錯誤地與第 103 條之顯而易知性畫上等號之態樣：

<sup>10</sup> *KSR*, 550 U.S. at 421.

<sup>11</sup> *In re O'Farrell*, 853 F.2d 894 (Fed.Cir. 1988)，該案簡而言之主要係關於一種在細菌中控制所轉殖之異源性基因以表現出預定蛋白質 (predetermined protein) 之方法，一 Polisky 文獻揭露出相似之方法，差異處僅在於 Polisky 文獻所使用之異源性基因為核糖體 RNA 基因-β-半乳糖分解酶基因之雜合體 (hybrid)，由於核糖體 RNA 在正常細胞中並不會被轉譯，故所產生之融合蛋白質並非天然存在之蛋白質，而所請求者所使用之異源性基因則為異源基因編碼片段-β-半乳糖分解酶基因之雜合體，故所產生者為一有功能之融合蛋白質，惟 Polisky 文獻已建議使用相同之方法並將核糖體 RNA 以 mRNA 取代，將可用於產生有功能之融合蛋白質。USPTO 認為具有通常知識者可基於 Polisky 文獻，將核糖體 RNA 基因替換為異源基因編碼片段而製造出有功能之融合蛋白質，係屬顯而易知，CAFC 亦確認其決定。

<sup>12</sup> *In re O'Farrell*. 853 F.2d at 903.



- (1) 該明顯可嘗試必須去改變所有的參數或嘗試每一個眾多可能之選擇，直到達成一成功的結果為止，而先前技術對於哪些參數係重要的並未提供指引，或是哪些可能的選擇是可能導致成功的亦未提出方向<sup>13</sup>。這種情形就像是朝著充滿各式先前技術之可能組合的射鏢板上丟鏢一樣，CAFC 不應該屈從於此種後見之明的顯而易知性。相反的，最高法院在 *KSR* 一案中陳述，當該領域中具有通常知識者僅僅是從一有限數目之已知與可預測的解決方式中尋求已知選擇時，則落入第 103 條之顯而易知性。
- (2) 該明顯可嘗試必須去探究新技術或一般方法，而其似乎是一個很有希望的實驗領域，然而先前技術對於該特定形式之所請求發明或如何去完成僅提供一般的指引<sup>14</sup>。相反的，最高法院在 *KSR* 一案中陳述，除非該改進不只是先前技術元件根據其已確立功能所導致之可預測使用，否則第 103 條限制了其可專利性。

CAFC 認為 *KSR* 案與 *O'Farrell* 案與本上訴案直接相關，上訴人之請求項 73 記載了一上位概念之編碼 NAIL 蛋白質之分離核酸分子，就如同 BPAI 所認為的，Valiante 揭露了與上訴人相同之蛋白質即 p38，Valiante 亦揭露了可特異性結合 p38/NAIL 之單株抗體

---

<sup>13</sup> 同前註 12。

<sup>14</sup> 同前註 12。



C1.7, 並揭露了一包含 5 個步驟之方法, 教示如何使用單株抗體 C1.7 以選殖編碼 p38/NAIL 之分離核酸分子, 並說明了 p38 之 DNA 與蛋白質序列可藉由本領域中具有通常知識者所知的傳統方法獲得, Valiante 亦引用了與上訴人相同之選殖指南書即 Sambrook, 而上訴人事實上在其申請案中亦同樣認為該基因序列可藉由標準生化方法獲得。而且該紀錄強烈地加強了 BPAI 之事實認定, 因 Valiante 教示 p38 係在幾乎所有人類 NK 細胞上皆存在而在免疫反應扮演了重要角色, 故通常知識者具有動機去分離出 NAIL cDNA。該紀錄顯示先前技術教示了有興趣之蛋白質、分離編碼該蛋白質之基因的動機以及如何使用一可特异性結合該蛋白質之單株抗體以選殖該基因之說明指引。因此, 所請求之發明係屬於「該產品非屬創新而僅為一般技術或通常知識」, 換言之, 具有通常知識者根據先前技術之教示而推得所請求之發明, 將可合理預期其成功。

CAFC 亦拒絕僅將 KSR 拘束在「可預測技術」之運用 (相對於生物技術為所謂「不可預測技術」)。事實上該紀錄顯示, 在本先進技術領域中具有通常知識者會認為該所請「結果」相當地具有「可預測性」。該紀錄顯示先前技術所揭露之選殖與定序技術係廣為周知且具有值得信賴之本質, 更遑論一已被確認為同一蛋白質的結構之易知性與可獲得性, 故事實上該技術水準較高領域之通常技術者會認為所請求者相當地具有「可預測性」。因此, CAFC 並不能無視於選殖編碼該蛋白質之基因之容易性與可預測性, 亦不能不顧



KSR 之判決，而固守於拘泥形式法則之顯而易知性並將其法律測試量身訂作於特定之科學領域，導致將所有之先前技術教示視為不相關，或是對於技術水準較高領域之通常技術者的能力大打折扣，因顯而易知性係為一法律問題而非化學、藥學、生物學或任何其它領域科學之問題。

本上訴案之紀錄顯示 Valiante 並未明確地揭示出 NAIL 之胺基酸序列或 NAIL 基因之多核苷酸序列，上訴人揭露該等序列在該領域僅代表少許的進展，但是對於一般過程會產生而非真正創新之進展授予專利保護，將會阻礙技術進步。根據 Valiante 與 Sambrook 具體且特定之教示，就如同 BPAI 之意見所示，本領域之通常知識者具有充分之動機去尋求完成所請求發明之序列，且充分合理預期其成功。因此，所請求之發明根據先前技術係合理可預期且「明顯可嘗試」。CAFC 重申，先前技術教示相同於 NAIL 之蛋白質、一商業上可獲得之可特异性結合於 NAIL 之單株抗體以及對於如何獲得 NAIL 之 DNA 序列的明確指示，並無法將該先前技術視為「對於可能成功之許多可能選擇並未提供指引」或「對於所請求發明之特定形式或如何去達到僅提供一般指引」<sup>15</sup>。如同 BPAI 所認為，先前技術對於如何獲得請求項 73 範圍內之多核苷酸提供了合理預期之成功性，因此，CAFC 確認了 BPAI 之結論，本案係屬顯而易知。由於 BPAI 並未錯誤認定上訴人之請求項係為顯而易知之法律問題

<sup>15</sup> 同前註 12。



，故 CAFC 並不需要去討論 BPAI 是否錯誤認定請求項不符合第 112 條第 1 段之問題。

## 參、關於「明顯可嘗試」(“obvious to try”) 邏輯推論之相關案例探討

從 *In re Kubin* 案可得知，即使是在生物技術領域此種一向被認為是具有不可預測性的領域，CAFC 亦確認了最高法院在 *KSR* 判決中所指出之「明顯可嘗試」在生物技術領域仍是一種適當的檢測法，而推翻 *Deuel* 案中否決「明顯可嘗試」檢測法的見解，重新恢復了其在 *O’Farrell* 案中的見解：「事實上任何發明根據第 103 條係屬顯而易知的，在某種程度上亦是明顯可嘗試的。問題在於：在什麼情況之下一發明為明顯可嘗試但卻是非顯而易知的？」<sup>16</sup>，只要避免如前述 *O’Farrell* 一案中所歸納的 2 種關於「明顯可嘗試」之錯誤態樣<sup>17</sup>，「明顯可嘗試」亦為一種適當之顯而易知性檢測法。雖然，外界對於「明顯可嘗試」是否適用於在如醫藥、生物技術領域等具有高度不可預測性的領域仍有所質疑<sup>18</sup>，但是不可否認的該「明顯可嘗

<sup>16</sup> 同前註 12。

<sup>17</sup> 見本文貳之三第 7 段之 (1) 與 (2)。

<sup>18</sup> 例如 Andrew V. Trask, 「“Obvious to Try”: A Proper Patentability Standard in the Pharmaceutical Arts?」, *Fordham Law Review*, Vol. 76, No. 5, p.2625-2668, 2008/04/15, 在第 2665 頁提及「在一可調節式機械踏板加上一電子式感應器並不會產生超出預期之結果，然而相反地，一活性醫藥成分與一第二化學物質之反應以產生一第三化學上不同之物，其可能具有相同或不同之治療指示，可能具有更多或更少之效力及/或毒性，或可能在其劑型、製造、儲存及/或投與上具有有害或有利之物理性質，這些都是研究行為的典型，該憑經驗與迂迴的過程之成果並非屬於在 *KSR* 之機械技術架構下所可預見的『可預測





試」邏輯推論已有條件地被 CAFC 所採用，故有必要加以討論。

USPTO 在 2007 年 10 月 10 日所發表之顯而易知性審查基準<sup>19</sup>如前述舉了 7 種邏輯推論以幫助審查人員作出適當的核駁理由，且在其中之 (E)「明顯可嘗試」—從有限數目之已知與可預測的解決方式中選擇且合理預期其成功之邏輯推論中舉了 3 個實例加以例示，且該 3 個實例皆與醫藥生技方面相關，其中之一即為 *Ex parte Kubin*<sup>20</sup> 案，而 CAFC 在 *In re Kubin* 案亦確認了該 BPAI 決定之正確性，彰顯了該案例確實極具代表性。基於「明顯可嘗試」之邏輯推論以核駁一請求項時，審查人員必須解釋其 *Graham* 事實調查，即必須明白地說明：(1) 發明當時存在著一在該領域被認定的問題或需求，可能包括一設計需求或市場壓力以解決一問題；(2) 針對該等被認定之需求或問題存在著一有限數目之已知與可預測的潛在解決方式；(3) 所屬技術領域中具有通常知識者可能去尋求該已知潛在之解決方式且合理預期其成功；(4) 無論基於 *Graham* 事實調查之額外發現是否可能是必須的，基於該案之事實進行考量去解釋一顯而易知性的結論。支持該請求項係屬顯而易知之結論的該邏輯推論為「所屬技術領域中具有通常知識者在其技術理解之內有理由去尋求該已知的選擇，假設其可導致預期的成功，則該產品可能非屬創新而僅為一般技術或通常知識。在此例之下，一組合係為明顯可嘗試的事實可能會顯示其為顯而易知而違

的解決方法』與『可預測的成功』。」

<sup>19</sup> 同前註 4。

<sup>20</sup> 同前註 5。



反第 103 條」<sup>21</sup>。假設上述之判定皆無法形成的話，則該邏輯推論並無法用以支持該請求項係屬顯而易知之結論，以下提出 2 個實例更進一步解釋該邏輯推論。

## 一、*Pfizer, Inc. v. Apotex Inc.*<sup>22</sup>（以下簡稱 *Pfizer*）

本案係關於輝瑞（Pfizer）藥廠所擁有之關於一藥物產品—安姆洛代平苯磺酸鹽<sup>23</sup>（amlodipine besylate）的專利，在發明的當時，安姆洛代平（amlodipine）係已知而苯磺酸鹽陰離子之使用亦屬習知，安姆洛代平已知具有與所請之安姆洛代平苯磺酸鹽相同之治療效果，但是輝瑞發現苯磺酸鹽形式者具有較佳之製造成質，例如減少之黏性。輝瑞主張安姆洛代平苯磺酸鹽之合成結果係屬無法預期的，也就是具有非顯而易知性，但是 CAFC 拒絕接受該主張而認為無法預期性在此並不等同於非顯而易知性，因為僅存在有限數目的藥學上可接受之鹽可供測試是否具有改良性質，而所屬技術領域中具有通常知識者在面臨安姆洛代平之可加工性問題時，即會有朝向形成該化合物之一鹽類的趨向，而可縮小潛在鹽類形成者之族群至 53 種已知可形成藥學上可接受鹽類之陰離子族群，且亦有部分先前技術顯示可使通常知識者具有充分的動機將該 53 種藥學上可接受鹽類之陰離子族群縮小至更少之種類，其中亦包括苯磺酸鹽，故該數目係為一可接受之數目而可形成一合理預期之成功。

<sup>21</sup> 同前註 10。

<sup>22</sup> 480 F. 3d 1348, 82 USPQ2d 1321 (Fed. Cir. 2007)。

<sup>23</sup> 商品名稱為 Norvasc®，中文名稱翻譯為脈優錠，係用來治療高血壓。



## 二、*Alza Corp. v. Mylan Laboratories, Inc.*<sup>24</sup> (以下簡稱 *Alza*)

本案係關於 *Alza* 藥廠所擁有之關於一抗膽鹼藥物產品—奧斯必得寧 (oxybutynin)<sup>25</sup> 之緩釋劑型 (sustained-release formulations) 的專利，該藥物可以在 24 小時的期間以特定之效率釋出，該 oxybutynin 係已知具高度水溶性，且發明說明已指出發展此類藥物之緩釋劑型出現特別的問題。一 *Morella* 前案已教示出高度水溶性藥物的緩釋組成物例如一嗎啡 (Morphine) 之緩釋劑型，*Morella* 亦指出奧斯必得寧亦屬於此類高度水溶性藥物。另一 *Baichwal* 前案則教示一奧斯必得寧之緩釋劑型，但是其與 *Alza* 藥廠所請求者具有一不同的釋放率。最後，一 *Wong* 前案則是教示一種用於在一 24 小時期間釋放藥物之一般性應用方法，雖然 *Wong* 指出該方法可應用於數種奧斯必得寧所屬之藥物範疇，但是並未特別提及該方法可應用於奧斯必得寧。*CAFC* 認為因為奧斯必得寧的吸收性質在發明當時已可被合理預測，故可合理預期如所請求的奧斯必得寧之一緩釋劑型的成功發展，先前技術亦已認知在發展高度水溶性藥物的緩釋劑型時所需解決的障礙，且已建議一有限數目的方法以解決這些障礙。該等請求項係屬顯而易知的，因用已知方法來製備緩釋組成物即為明顯可嘗試者。

為了更加瞭解專利申請人或專利權人該以何種方式來成功反

<sup>24</sup> 464 F. 3d 1286, 80 USPQ2d 1001 (Fed. Cir. 2006) .

<sup>25</sup> 為一種泌尿道平滑肌鬆弛劑，係用來治療膀胱過動症。



駁「明顯可嘗試」之顯而易知性推論，以下摘錄了 2 個與生物技術領域同樣被認為具有不可預測性之醫藥領域案例予以說明。

## 一、*Takeda Chem. Indus., Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd.*<sup>26</sup>（以下簡稱 *Takeda*）

本案係關於 *Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.* 藥廠（以下簡稱武田）所擁有之關於一藥物產品—ACTOS®<sup>27</sup> 的專利，其活性成分為皮利酮（pioglitazone），*Alphapharm* 為一學名藥廠，基於 *KSR* 案，*Alphapharm* 爭辯認為武田所請求之化合物係屬顯而易知的，因一先前技術會使該領域中具有通常知識者選擇一結構相似之化合物 b 作為先導性化合物（lead compound），並主張其會做出 2 種明顯的化學改變—（1）同系化反應（homologation）：以乙基取代甲基以產生一 6-乙基化合物；（2）環上移位法（ring-walking）：在環上將乙基取代基移至另一位置即位置-5，因而導致皮利酮的發明，因使用同系化反應與環上移位法係為「明顯可嘗試」，*Alphapharm* 亦爭論 CAFC 在 *Pfizer*<sup>28</sup> 案中認為涵蓋一特定酸加成鹽的某些請求項係屬顯而易知的觀點直接支持其主張。但 CAFC 並不同意上述觀點，因先前技術揭露了相當廣的化合物種類選擇，而任何其中之一皆可被選擇作為先導性化合物以更進一步研究，且最接近先前技術

<sup>26</sup> 492 F. 3d 1350, 83 USPQ2d 1169 (Fed. Cir. 2007) .

<sup>27</sup> 中文名稱翻譯為愛妥糖錠，ACTOS®的活性成分為一 TZD( thiazolidinediones ) 化合物—pioglitazone，其可作為胰島素敏感劑即可改善胰島素抗性，而用於控制罹患第 2 型糖尿病患者之血糖。

<sup>28</sup> 見本文之參第 3 段之一。



化合物（即 6-甲基取代的化合物 b）顯示負面性質，即其會引發相當程度之體重與棕色脂肪重量增加，會導致該領域中具有通常知識者不會去選擇該化合物 b 作為先導性化合物，因無法合理預期其可成功作為一糖尿病治療藥物，因此本案並不符合 *KSR* 案所述之情況，證據顯示其並非明顯可嘗試。同樣地，*Pfizer* 案的判決結果亦未利於 Alphapharm。在 *Pfizer* 案中，CAFC 判定某些涵蓋安姆洛代平的苯磺酸鹽之請求項係屬顯而易知的，因先前技術包括一揭露一群可形成醫藥上可接受酸加成鹽之醫藥上可接受陰離子的文獻，而其他文獻亦已揭露出該苯磺酸鹽的化學特性，先前技術提供充足的動機去縮小先前技術所揭露之包括 53 個醫藥上可接受陰離子的群組至少數幾個，其中亦包括苯磺酸鹽。然而，在本案中先前技術並未存在任何理由會縮小可能之先導性化合物至化合物 b，更何況化合物 b 如前述具有不良之副作用。因此，CAFC 的結論確認地方法院所作出關於武田專利係非屬顯而易知的且非為無效之判決。

## 二、*Sanofi-Synthelabo v. Apotex, Inc.* (Fed. Cir. 2008) (以下簡稱 *Sanofi*)

本案係關於 Sanofi-Synthelabo 藥廠（以下簡稱為 Sanofi）所擁有之關於一藥物產品—Plavix®<sup>29</sup>的專利，Apotex 為一學名藥廠，其主張該 Plavix 的活性成分—克羅匹多（clopidogrel）之右旋異構物係從一已知的消旋物（racemate）PCR 4099 純化而來，而鏡像異構

<sup>29</sup> 中文名稱翻譯為保栓通，Plavix®的活性成分為一 clopidogrel bisulfate 之右旋異構物（dextrorotatory enantiomer），係為一抗凝血藥物。



物之分離係屬該領域之日常工作，且製備其硫酸氫鹽亦為習知的化學技術，而主張 Sanofi 所請求之化合物係屬顯而易知。但 CAFC 並不同意上述觀點，其認同地方法院之觀點：「不論從 PCR 4099 中分離出鏡像異構物以及進一步製備出其右旋異構物之硫酸氫鹽是否可能是「明顯可嘗試」的，該廣大範圍之可能結果以及該相當不可能發生之結果化合物顯示了最大增加之抗凝血活性以及完全不具神經毒性，使得克羅匹多硫酸氫鹽係屬非顯而易知」，且由於有先前技術反向教示在鏡像異構物中使用硫酸將導致其再次消旋化（re-racemization），故在 *Pfizer* 案中，CAFC 因先前技術提供充足的動機去縮小先前技術所揭露之包括 53 個醫藥上可接受陰離子的群組至少數幾個，而判定涵蓋安姆洛代平的苯磺酸鹽之請求項係屬顯而易知的，與本案的情形並不相同，因此 *Pfizer* 案之判決在本案並不適用。雖然鏡像異構物可能具有不同程度之生物活性係為眾所周知的，但是克羅匹多之右旋異構物具有所謂的「絕對立體選擇性」（absolute stereoselectivity）—具有全部的抗凝血活性而無神經毒性（左旋異構物則無抗凝血活性而具有所有的神經毒性）係屬十分罕見的，該領域具有通常知識者並無法預期分離該鏡像異構物可能會產生具有絕對立體選擇性之異構物，因此，CAFC 的結論確認地方法院所作出關於 Sanofi 專利係非屬顯而易知的且非為無效之判決。



## 肆、後 KSR 時代美國生物技術專利申請案之顯而易知性審查

雖然在 *In re Kubin* 案中，CAFC 確認了最高法院在 *KSR* 判決中所指出之「明顯可嘗試」在生物技術領域仍是一種適當的檢測法，而推翻 *Deuel* 案中否決「明顯可嘗試」檢測法的見解，但是這並不意味只要所編碼之蛋白質已知則任何請求其 cDNA 序列之專利請求項皆必然顯而易知，因在 *KSR* 一案中最高法院反對一僵化之 TSM 測試法的同時，仍承認確認一會促使在相關領域中具有通常知識者以所請求新發明之方式結合各元件之「理由」的重要性，因此關於生物技術發明之案例中，仍需確認某些理由的存在，是否會使得該領域中具有通常知識者根據先前技術之教示而獲得所請求之發明。在 *In re Kubin* 案中，先前技術教示：(1) 相同之蛋白質—p38、(2) 分離編碼該蛋白質之基因的動機—p38 係在幾乎所有人類 NK 細胞上皆存在且在免疫反應扮演了重要角色，以及 (3) 如何使用一可特异性結合該蛋白質之已知單株抗體以選殖該基因之說明指引，因此具有通常知識者根據先前技術之教示可推得所請求之發明，並合理預期其成功，亦即先前技術存在了充分之理由使得該領域具有通常知識者根據其教示而獲得所請求之發明，且本領域之技術水準從 1990 年申請之 *Deuel* 案至 2000 年 *Kubin* 申請之 '859 申請案的 10 年間不可否認地有很大程度的進展，故筆者認為該 *In re Kubin* 案即便使用以往 CAFC 所習用之 TSM 檢測法，亦有相當大的可能性會被判定為顯而易知。



事實上由於「人類基因體計畫」<sup>30</sup> (Human Genome Project) 之執行,1990 年代末期以後的大部分基因都是先被定序出其多核苷酸序列,其後才被純化出所編碼之蛋白質,故如 *In re Kubin* 案申請一分離之編碼先前已被確認但未被定序之蛋白質的基因序列的情形,在未來應該會越來越少見,故無須將 *In re Kubin* 案視為對於生物技術發展的負面影響。惟一些在 *Deuel* 案之後且在「人類基因體計畫」成果公布之前所被核准的基因專利,則很有可能在 *In re Kubin* 判決之後面臨顯而易知性被挑戰的專利無效問題,值得密切注意相關後續發展。因此,*In re Kubin* 案的重要性並不在於日後相似的申請案是否可獲得專利,因未來相似的申請案必然不多,其重要性在於「明顯可嘗試」在被認為具有不可預測性之生物技術領域亦被 CAFC 確認為一種適當的檢測法之後,的確顯而易知的核駁理由在生物技術領域比以往更容易產生,專利申請人或專利權人必須更費心舉出證據以反駁「明顯可嘗試」之顯而易知性推論,而非如以往僅宣稱先前技術並未建議或指稱 KSR 判例僅適用於具可預測性之機械領域而不適用具有不可預測性之生物技術領域。

<sup>30</sup> 1989 年美國國家衛生研究院 (NIH) 成立了人類基因體研究中心,邀請華森 (James D. Watson) 教授 (DNA 雙螺旋結構的發現者之一) 為第一任中心主任,為基因體解讀計畫揭開序幕。1990 年 10 月 1 日,美國國家衛生院和英國衛爾康基金會 (Wellcome Trust) 主導的人類基因體計畫 (Human Genome Project) 正式展開,計劃解讀完人類基因的三十億 DNA 序列。此一由美、英、日、德、法、中國大陸為首共十八個國家共同合作的計畫,原訂在 2005 年完成。在 1998 年由科學界的傳奇人物文特 (J. Craig Venter) 博士所創立的「賽雷拉公司」(Celera Genomics) 亦投入人類基因之破解,使得基因體解碼的速度飛快提前。人類基因體計畫提早於 2000 年公布了初稿,並將基因資訊公開在美國國家生物資訊中心 (NCBI) 的基因資料庫裡,以供大眾查詢。





但是專利申請人也不用過於擔心未來「明顯可嘗試」之核駁理由可能會被濫用，而造成生物技術相關發明將很難取得專利權，事實上 *In re Kubin* 案之 Rader 法官曾在先前 *Pfizer* 案後，輝瑞藥廠請求重新聽審與全院聯席聽審被 CAFC 否決之後，表示反對意見：「『明顯可嘗試』之法理在此種本質之案例具有十分有限之應用，對於不可預測的醫藥發明而言，本法院應更有智慧地採用一合理預期成功之分析」<sup>31</sup>，而大部分之生物技術發明一般亦被視為具有相當之不可預測性，因此生物技術發明是否可適用 KSR 所謂「明顯可嘗試」，最重要的決定因素係在於該發明所屬技術領域中具有通常知識者在其技術理解之內是否有理由去尋求已知的選擇而合理預期其成功，故或許 *In re Kubin* 案正是 Rader 法官在前述之反對意見中所述之「『明顯可嘗試』之十分有限之應用」的特例，生物技術產業界實無須過度擔憂 *In re Kubin* 案會對生物技術發展造成傷害。

至於生物技術相關發明該如何反駁「明顯可嘗試」之顯而易知性推論呢？可從同樣被視為具有不可預測性之醫藥技術領域案例得到答案。筆者認為如果可能的話，必須盡量提出強烈的反向教示（teach away）之證據，以證明其不可預測性，並證明該領域中具有通常知識者無法合理預期其成功，例如在 *Takeda* 案中，因最接近先前技術化合物（即 6-甲基取代的化合物 b）顯示負面性質，即其會引發相當程度之體重與棕色脂肪重量增加，會導致該領域中具

<sup>31</sup> *Pfizer, Inc. v. Apotex Inc.* 488 F. 3d at 1384.



有通常知識者不會去選擇該化合物 b 作為先導性化合物而完成所請求之發明，故其非為「明顯可嘗試」的，因而克服顯而易知性之專利無效理由；又例如在 *Sanofi* 案中，雖然主要係由於克羅匹多之右旋異構物具有絕對立體選擇性—具有全部的抗凝血活性而無神經毒性，而使其具有相當的不可預測性，因而 *Sanofi* 專利被判定係非屬顯而易知的，但 CAFC 亦提及由於有先前技術反向教示在鏡像異構物中使用硫酸將導致其再次消旋化 (re-racemization)，故強化了克羅匹多硫酸氫鹽係屬非顯而易知之證據；反觀在 *Pfizer* 案中，該案即缺少任何反向教示之證據，即使安姆洛代平苯磺酸鹽確實具有一些較佳之穩定性、減少之黏性等不可預期之處，但因有先前技術提供充足的動機以及正面指引去縮小另一先前技術所揭露之包括 53 個醫藥上可接受陰離子的群組至少數幾個，而被判定涵蓋安姆洛代平苯磺酸鹽之請求項係屬顯而易知的。

## 伍、結論

CAFC 在 *In re Kubin* 案的判決結果係完全遵從了最高法院在 *KSR* 案之見解，其明白地拒絕僅將 *KSR* 拘束在「可預測技術」之運用，因顯而易知性係為一法律問題而非化學、藥學、生物學或任何其它領域科學之問題，而確認了最高法院在 *KSR* 判決中所指出之「明顯可嘗試」在生物技術領域仍是一種適當的檢測法，只要避免如前述 *O'Farrell* 一案中所歸納的 2 種關於「明顯可嘗試」之錯誤態



樣<sup>32</sup>，「明顯可嘗試」亦為一種適當之顯而易知性檢測法。雖然生物技術產業界並不樂見於此 *In re Kubin* 案的判決結果，因對於生物技術相關發明之專利申請人而言，這將意味著顯而易知之核駁理由比以往更容易產生，申請人要獲得美國生物技術相關專利可能更為困難，但是這實際上是美國最高法院 *KSR* 判決之後各產業界所面臨之共同問題。對於專利申請人而言，必須盡量提出強烈的反向教示證據，以證明其不可預測性，似乎是反駁「明顯可嘗試」之顯而易知性推論的最佳對策；即使無法提出反向教示之證據，亦應盡量提供所請求發明之不可預測性的事實證據，例如所請如 *In re Kubin* 案為一特定基因的話，可提供選殖該基因時所面臨之技術不可預測性的事實證據，以證明所請並非可合理預期其成功，將有助於在後 *KSR* 時代取得美國生物技術相關發明專利。

---

<sup>32</sup>見本文貳之三第 7 段之 (1) 與 (2)。