

美國

美國醫藥專利申請實務-- 美國對於抗體專利說明書揭露要件審查標準之探討

美國聯邦巡迴區上訴法院 (CAFC) 較早判例(1997 年 Lilly 案)中指出，生物製劑相關請求項應藉由構造、式、化學名或物理特性等明確界定，僅以希望(wish)或計畫(plan)界定者(例如:僅界定為「一可轉譯胰島素之 cDNA 」)則不符揭露要件(written description)。其中關於抗體之專利，USPTO 過去在揭露要件審查指導原則中係認為：由於抗體蛋白組成的結構複雜且變異性高，請求項只要完整記載抗體所結合之抗原的特徵，且可證實基於其特徵可藉由例行技術製造該抗體，請求項即符合揭露要件。

然而，在 2017 年 Amgen v. Sanofi 案中，CAFC 反駁了 USPTO 的上述審查基準，認為該審查基準不符合揭露要件之原則。在此判決後，抗體相關專利在揭露要件的審查標準也變得更嚴格。此外，Abbvie v. Janssen 案與 MorphoSys v. Janssen 案兩案中判決結果的差異，則進一步指出了說明書所開示之抗體種類對所請範圍而言是否具代表性的判定基準。以下基於此等案件分析美國以揭露要件審查抗體專利之標準。

Amgen v. Sanofi 案

案件背景

系爭專利 US8,829,165 及 US8,859,741 為 PCSK9 抗體相關專利，在請求項中記載一種分離單株抗體，其特徵係其與至少一個 PSCK9 之特定胺基酸殘基結合，藉此阻礙 PSCK9 與 LDL 受體(LDLR)之交互作用。在說明書中，系爭專利記載了與 PSCK9 之特定胺基酸殘基結合的 2 個抗體的 3D 構造，以及與此 2 個抗體競爭結合的另外 22 個抗體的氨基酸序列。

Amgen 針對 Sanofi 用於治療高膽固醇血症的抗 PCSK9 抗體 Praluent[®]提

出侵權控告，而 Sanofi 則以系爭專利不符揭露要件與實施要件為由，主張系爭專利無效。具體而言，Sanofi 係主張說明書未揭示足夠的實施例，未記載以所請之抗原表位為目標的抗體的構造-功能之相關性，所請不符明確性要件及據以實施要件。對此，Amgen 係主張說明書中已開示可專利性妨礙 LDLR 路徑的新穎抗原表位之特徵，適用前述 USPTO 審查基準而符合揭露要件。

法院判決見解

在地方法院判決中，地院法官認為 Sanofi 所提出之「說明書未開示之 Praluent 即與系爭抗體結構不同，顯見系爭專利揭露內容不足」主張是基於優先權日後的證據而不採用。地院法官亦指示陪審員：「若根據申請時之例行技術可製得針對該抗原之抗體，則該抗原之特徵的開示，可視為對構造-功能之相關性的開示」。因此，判決結果係 Amgen 所請符合揭露要件而專利有效，且判定 Sanofi 侵權。

然而，CAFC 推翻地方法院的判決，對前述前述 USPTO 審查基準提出批判，認為地方法院不當排除證據並給予陪審員不當的指引。CAFC 認為：僅揭露抗體之功能和能被其結合之抗原的結構，而未揭露代表性之抗體結構時，所請並不滿足揭露要件。Amgen 的專利中並未開示 Praluent 之構造，雖然 Praluent 之構造是系爭專利優先權日後開示的構造，但在判斷所請抗體之範圍(上位概念)是否被足夠的實施例(下位概念)所支持時，優先權日後開示的抗體的構造亦應被列入考慮。CAFC 亦引用 Abbvie v. Janssen(2014)案之判決支持此見解：在該判決中所請專利僅開示 1 種構造的抗體及其類似抗體，不足以表現所請抗體之多樣性或範圍。

對 CAFC 之批判，地方法院重審後判決：在揭露要件上，系爭專利中已提出具代表性之抗體而符合揭露要件。所開示之抗體與 Sanofi 之抗體 Praluent 雖然胺基酸序列有差異，但 3 次元構造與機能係相似。目前該案仍於 CAFC 上訴審理中。

USPTO 參照 Amgen v. Sanofi 案法院之見解，修改審查基準，關於揭露要件之審查基準再次調整為：請求抗體之請求項僅記載抗體所結合之抗原之特徵的情況下，即使可藉由例行技術製造該抗體，該記載仍不夠充分，而應被認為違反揭露要件。

Abbvie v. Janssen 案

案件背景

系爭專利 US6,914,1285 及 US7,504,485 關於一種與人類 IL-12 結合之抗體，其具有中和活性，以 1×10^{-2} /以下的 Koff 速率常數從人類 IL-12 解離。系爭專利說明書開示了約 300 種具有如此中和活性的抗體，但此等抗體在可變區與特定抗體 90%一致。且其中 200 個以上的抗體，在可變區為 99.5%一致，僅有一個胺基酸差異。

Abbvie 針對 Janssen 用於治療乾癬的抗 IL-12 抗體 Stelara®提出侵權控告，該抗體在功能上與系爭專利所請抗體相似，但在抗體構造與系爭專利所請抗體不同。

法院判決見解

在地方法院判決中，地院法官認為：所請為功能界定物時，應(1)合理界定構造與功能之相關性，或是(2)提供具代表性的實施例。系爭專利中，僅記載 1 種構造的抗體及其類似抗體，未界定構造與功能之相關性，所記載之抗體對該種抗體之多樣性(例如：如 Stelara 之構造)或範圍亦不具代表性。因此，判決結果係 Abbvie 所請不符合揭露要件，系爭專利無效。

MorphoSys v. Janssen 案

案件背景

系爭專利 US8,263,746 及 US9,758,590 為抗 CD38 抗體相關專利，在請求項中記載一種與癌細胞表面表現之蛋白質 CD38 結合的人類或人類化抗體，藉由結合破壞癌細胞。專利中未界定抗體具體構造，僅記載所請抗體與蛋白質 CD38 之特定部分結合。例如，US8,263,746 的請求項 14 所請即為與 CD38 第 44~206 個胺基酸專一性結合的抗體。

MorphoSys 針對 Janssen 製作的抗體 Daratumumab®提出侵權控告，該抗體為與 CD38 結合之抗體。Janssen 則基於以下理由主張系爭專利不符揭露要件與實施要件：(1)系爭專利所請含括了多種抗體，且說明書所記載之 4 個抗體的可能變體。

與所請範圍內的其他抗體極度相異，及說明書所記載之抗體(對於所請抗體)不具代表性。同時，Janseen 亦主張 Daratumumab[®]是結合在 CD38 之完全不同部分，無法藉由系爭專利所記載的噬菌體顯示法製得。

Morphos 則申復如下:系爭專利所開示的抗體對所請範圍已具代表性，且 Daratumumab[®]與所開示抗體之一序列 90%相似，具有實質結構相似性，可藉由系爭專利所給予的教示製得。且除了 Daratumumab[®]之外，Janssen 並未界定其他包括在所請範圍內的有效且非說明書所述變體之外的抗體。

法院判決見解

地方法院判決並不認同 Janssen 提出的上述主張，認為所屬領域具通常知識者可合理認知系爭專利所開示的抗體中係包含 Daratumumab[®]，且此等抗體對所請範圍者具代表性。然而，判決中亦指出：系爭專利並未記載所請功能性技術特徵(與蛋白質 CD38 之特定部分結合)與具此功能之抗體之構造特徵間的相關性。該案在最終判決前達成和解。

本所評析

由上述判決見解可知:

1. 在現行審查標準中，抗體專利的請求項中若僅界定抗原或抗原表位，將不符合現行揭露要件(參照 *Amgen v. Sanofi* 案)。
2. 抗體專利撰寫為功能界定之請求項時，需要提供充足的實施例或數據，或提供構造與功能之相關性的相關開示。
3. 欲提出侵權控訴或專利無效時，應注意在抗體專利的揭露要件審查中，會一併考慮優先日後提出的證據，例如說明書中未開示之抗體結構(參照 *Amgen v. Sanofi* 案)。

申請人在申請美國抗體專利時，宜盡可能記載多種抗體構造，但應注意記載構造之數量並非越多越好，而是所記載之構造必須對所請範圍具代表性(此點可從 *Abbvie v. Janssen* 案與 *MorphoSys v. Janssen* 案兩案中判決結果的差異看出)。申請人可透過競爭結合試驗、CDR 變異試驗等各種試驗結果的記載，證明發明所提出構造與功能間的關聯性。進一步地，申請人在撰寫說明書時可考量美國食品藥品監督管理局(USFDA)對生物仿製藥之規範。例如 FDA 評價生物相似性時，係考量以下要素：抗體之構造、抗原表位、抗體之製造方法、表現系統。