

## US 判例系列-功能性請求項還能用嗎？

王傑美博士/美國專利代理人

2023-03-31

### ● 前言

以功能界定物的功能性請求項(functional claim)，在專利申請中是擴大權利範圍的常見手段。但對於生物醫藥等不可預測性較高的領域，專利說明書的揭露要達到何種程度，才能夠滿足 35 U.S.C. § 112(a) 要求的可據以實施(enablement)及書面記載要件(written description)<sup>1</sup>，一直存在爭議。

Amgen 與 Sanofi 之間延燒近十年的專利侵權訴訟，就是在系爭專利是否滿足可據以實施要件上，一直無法取得讓雙方都滿意的處理結果，相關領域對法院的處理也持兩極化的態度。今年 3 月 27 日，最高法院對本案開庭辯論，引起各方高度關注。

本文從本案訴訟歷程到最高法院開庭辯論重點摘要，來剖析各方的觀點，並探討其對專利申請策略的影響。

### ● 系爭專利

本案涉及的产品是安進公司(Amgen)的降血脂藥 Repatha<sup>®</sup> (瑞百安注射液，學名 evolocumab)，該藥物於 2015 年首次獲 FDA 批准，用於心血管疾病的治療，2022 年度的全球銷售總額達 12.96 億美

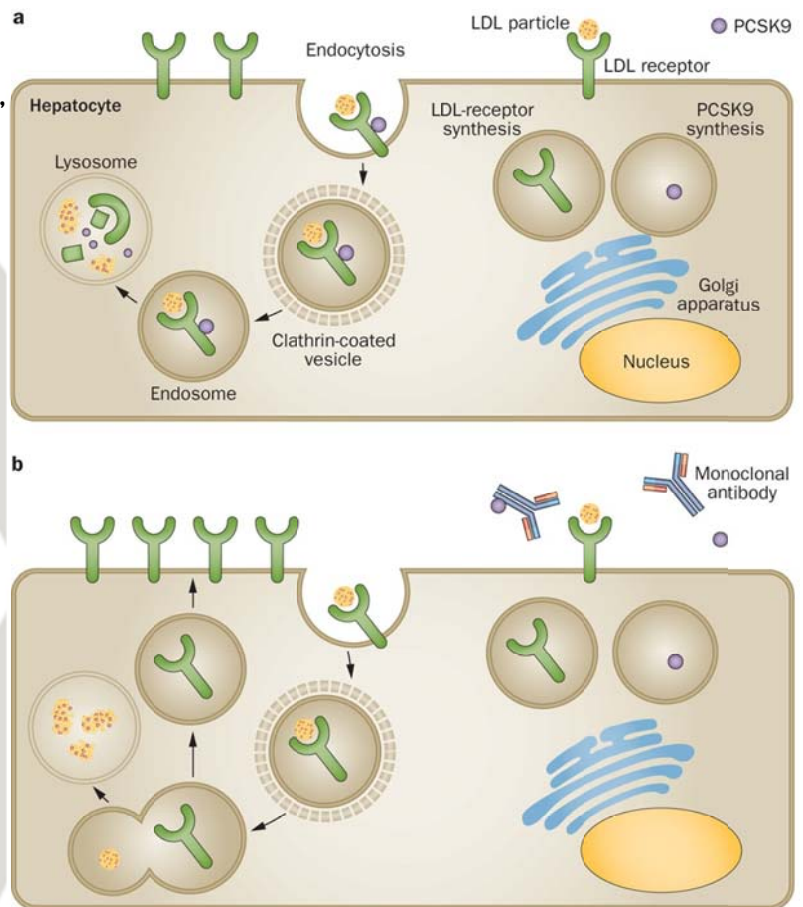


<sup>1</sup> 35 U.S.C. § 112(a) provides that a patent's "specification shall contain a written description of the invention, and of the manner and process of making and using it," sufficient "to enable any person skilled in the art \* \* \* to make and use the" invention.

元<sup>2</sup>，當前定價為每年 6,606 美元<sup>3</sup>。

系爭專利則是以 Amgen 為專利權人的兩項美國專利，US 8829165 (以下簡稱'165 專利)及 US 8859741 (以下簡稱'741 專利)。兩專利涉及一種可降低血脂的抗體。

先簡述一下技術背景知識。如右圖 a 所示<sup>4</sup>，LDL 受體(LDL receptor, LDLR，圖中以綠色圖標簡示)是一種細胞表面受體，能「抓住」細胞外的 LDL(低密度脂蛋白，俗稱壞膽固醇，圖中以黃褐色圓點簡示)，使得 LDL 被內噬至細胞內，進而在細胞內被分解。在此過程中，LDLR 會與 PCSK9 蛋白(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，圖中以紫色圓點簡示)結合，最終與 LDL 一起在細胞內被分解。



由此可知，LDLR 與 PCSK9 的結合，會降低細胞表面 LDLR 的數量，進而降低血液中的 LDL 被清除的效率。

而如右圖 b 所示，本案系爭的兩專利所主張的單株抗體(圖中紅藍色 Y 型簡示)，能阻止 PCSK9 與 LDLR 結合，是一種 PCSK9 的抑制劑。

具體而言，系爭專利的單株抗體可與 PCSK9 中的 15 個特定位點的至少一個相結合，進而阻擋 PCSK9 與 LDLR 結合，進而使 LDLR 不被細

<sup>2</sup>

<https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2023/01/amgen-reports-fourth-quarter-and-full-year-2022-financial-results>

<sup>3</sup> <https://www.repatha.com/repatha-cost>

<sup>4</sup> Dadu, R., Ballantyne, C. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. Nat Rev Cardiol 11, 563–575 (2014)

胞分解，而能回到細胞表面繼續「抓」血液中的 LDL，最終達到有效降低血脂的效果。

兩專利具有代表性的請求項如下。

'165 專利請求項 1:

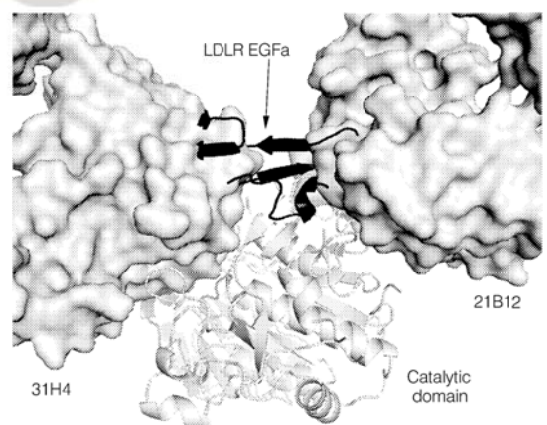
1. An isolated monoclonal antibody, wherein, when bound to PCSK9, the monoclonal antibody binds to at least one of the following residues: S153, I154, P155, R194, D238, A239, I369, S372, D374, C375, T377, C378, F379, V380, or S381 of SEQ ID NO:3, and wherein the monoclonal antibody blocks binding of PCSK9 to LDLR.

'741 專利請求項 1:

1. An isolated monoclonal antibody that binds to PCSK9, wherein the isolated monoclonal antibody binds an epitope on PCSK9 comprising at least one of residues 237 or 238 of SEQ ID NO: 3, and wherein the monoclonal antibody blocks binding of PCSK9 to LDLR.

可以看到，上述請求項及其附屬項均僅通過描述抗體與 PCSK9 的結合位點，來定義所主張的抗體，即，僅使用功能性用語作為限制條件，而並未提及該抗體的物理或化學結構。

從說明書的揭露來看，兩專利雖無母子案關係，但其說明書內文相同，均提到篩選出 384 種抑制效果良好的抗體，並揭露了其中 26 種的氨基酸序列。'165 專利的圖 20A (如右)還揭露了編號 21B12 的抗體(即 Amgen 的 Repatha<sup>®</sup>)與 PCSK9



結合的 3D 結構。

值得注意的是，兩系爭專利的說明書至少存在以下缺陷：

- (1) 在請求項主張的多個位點中，有 3 個位點，沒有任何一個實施例與其結合。
- (2) 請求項主張的範圍，包含了與 15 個位點<sup>5</sup>結合的抗體，但說明書中的實施例，沒有一例與 PCSK9 的結合位點數量有超過 9 個。

## ● 案件歷程

本訴訟至今已歷時近 10 年，期間經歷兩次上訴，當前處於最高法院複審階段。歷程概述如下：

2014 年 10 月，Amgen 起訴賽諾菲 (Sanofi) 及其合作夥伴再生元 (Regeneron Pharmaceuticals) 等公司(以下統稱 Sanofi)，指控其產品 Praluent<sup>®</sup>(保脂通注射劑，學名 alirocumab) 侵犯了'165 和'741 等多項美國專利。

Praluent<sup>®</sup> 同樣是對 PCSK9 具有抑制效果的單株抗體，同樣首次於 2015 年獲 FDA 批准用於心血管疾病的治療，2022 年度的全球銷售總額達 46.74 億美元<sup>6</sup>，當前定價為每年 5,850 美元<sup>7</sup>，是 Amgen Repatha<sup>®</sup> 的強勁競爭對手。



2016 年 3 月，初審地方法院認定系爭專利有效(具有進步性，且未違反可據以實施並滿足書面記載要求)，同時，認定被告 Sanofi 屬於非故

<sup>5</sup> 判決書註腳中提及的“up to sixteen residues”應為誤植。

<sup>6</sup>

<https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-fourth-quarter-and-full-year-2022-financial>

<sup>7</sup> <https://www.news.sanofi.us/2019-02-11-Sanofi-and-Regeneron-offer-Praluent-R-alirocumab-at-a-new-reduced-U-S-list-price>

意侵權<sup>8</sup>，並頒發了永久禁令。Sanofi 提出上訴。

2017 年 10 月，美國聯邦巡迴上訴法院(CAFC)認為地院在證據裁定及陪審團指示上存在錯誤，判決撤銷初審法院有關排除證據的決定，撤銷永久禁令，發回重審<sup>9</sup>。

2019 年 8 月，在重審程序中，地院陪審團再次認定 Sanofi 未能證明系爭請求項因無法據以實施且不滿足書面記載要求而無效。但隨後，法官基於 Sanofi 提出的 JMOL 動議(Judgement as a Matter of Law，依法逕為判決)，認定系爭請求項無法據以實施，判決請求項無效<sup>10</sup>。Amgen 提出上訴。

2021 年 2 月，CAFC 做出維持判決<sup>11</sup>。

判決書中，CAFC 對地院的判斷表示認同，認為系爭專利說明書的揭露，無法使人在無需過度實驗(undue experimentation)的情況下實施請求項主張的全部範圍(full scope)，系爭請求項的功能性限制條件本身即足以導致需要過度實驗。

CAFC 進一步肯認地院有關 *Wands* 要素<sup>12</sup>的認定：

首先，關於請求項主張的範圍。CAFC 認為不論從請求項包含的實施例的數量上來看，還是從功能性的廣度(functional breadth)上來看，系爭請求項的主張範圍非常寬泛。CAFC 援引 *Wyeth & Cordis v. Abbot* 案<sup>13</sup>、*Enzo v. Roche* 案<sup>14</sup>、*Idenix v. Gilead* 案<sup>15</sup>，表示使用寬泛的功能性用語，將提高滿足可據以實施性的門檻。

<sup>8</sup> Amgen Inc. v. Sanofi, Civ. No. 14-1317-SLR (Consolidated) (D. Del. Jan. 5, 2017)

<sup>9</sup> Amgen Inc. v. Sanofi, 872 F.3d 1367, 1381-82 (Fed. Cir. 2017)

<sup>10</sup> Amgen Inc. v. Sanofi, Civ. No. 14-1317-RGA (D. Del. Aug. 28, 2019)

<sup>11</sup> Amgen Inc. v. Sanofi, 987 F.3d 1080 (Fed. Cir. 2021)

<sup>12</sup> The “Wands factors” are: (1) the quantity of experimentation necessary, (2) the amount of direction or guidance presented, (3) the presence or absence of working examples, (4) the nature of the invention, (5) the state of the prior art, (6) the relative skill of those in the art, (7) the predictability or unpredictability of the art, and (8) the breadth of the claims. *In re Wands*, 858 F.2d 731, 736-37 (Fed. Cir. 1988)

<sup>13</sup> *Wyeth & Cordis Corp. v. Abbott Labs.*, 720 F.3d 1380 (Fed. Cir. 2013)

<sup>14</sup> *Enzo Life Scis., Inc. v. Roche Molecular Sys., Inc.*, 928 F.3d 1340 (Fed. Cir. 2019)

<sup>15</sup> *Idenix Pharm. LLC v. Gilead Scis. Inc.*, 941 F.3d 1149 (Fed. Cir. 2019)

其次，關於系爭專利的所屬領域。根據 Amgen 提出的專家證人證言可知，案涉發明屬於不可預測較高的科學領域。而系爭請求項使用的寬泛功能性用語，使其涵蓋了數以百萬計的可能實施例，但系爭專利說明書未提供足夠的指引，僅能支持一小部分的實施例被合理地預測出來。

具體而言，若 PHOSITA 要尋找那些說明書未揭露但請求項已主張的實施例，只能通過反覆試誤(trial and error)，或隨機篩選重新試驗(de novo)兩種途徑。不論是通過哪種途徑，都會需要投入大量「時間及精力」進行實驗，才能確定請求項主張的全部範圍。

因此，CAFC 確認系爭請求項因不滿足可據以實施要件而無效。

2021 年 11 月，Amgen 向最高法院申請簽發調卷令(petition for writ of certiorari)，並提出兩項問題：

- (1) 可否據以實施的認定，屬於由陪審團判斷的事實問題，還是法院獨立審理的法律問題<sup>16</sup>？
- (2) 可否據以實施的判斷標準，是法律(35 U.S.C. § 112)要求的說明書應教示所屬領域通常知識者(PHOSITA)如何「製作並使用」主張的發明，還是說明書必須使 PHOSITA 無需過度實驗即可據以實施「主張的實施例的全部範圍」，即，累積地辨認並製作全部或接近全部的實施例且無需投入大量「時間及精力」<sup>17</sup>？

Amgen 的主要論點在於，CAFC 的判斷標準背離了§ 112 的法條原文，以評價 PHOSITA 是否需要投入「累積的努力(cumulative effort)」

16 Whether enablement is "a question of fact to be determined by the jury," Wood v. Underhill, 46 U.S. (5 How.) 1, 4 (1846), as this Court has held, or "a question of law that [the court] review[s] without deference," Pet. App. 6a, as the Federal Circuit holds.  
17 Whether enablement is governed by the statutory requirement that the specification teach those skilled in the art to "make and use" the claimed invention, 35 U.S.C. § 112, or whether it must instead enable those skilled in the art "to reach the full scope of claimed embodiments" without undue experimentation-i.e., to cumulatively identify and make all or nearly all embodiments of the invention without substantial "time and effort," Pet.App. 14a (emphasis added).

去實現上位請求項(genus claim)裡的「每一個」實施例，來做為判斷是否滿足可據以實施性的標準，這樣的處理方式屬於抬高了 genus 請求項滿足可據以實施性的門檻<sup>18</sup>。換句話說，法條僅要求專利的揭露內容需教示 PHOSITA 如何製作並使用(make and use)所主張的發明，而 CAFC 所提的 PHOSITA 為實現每一個實施態樣所需要累積投入的時間及精力，與法條的要求並無關聯。

Amgen 的調卷令申請引起相關領域的高度關注，最高法院收到了多達 14 份「法庭之友」書面意見(amicus brief)<sup>19</sup>。Amgen 的支持者<sup>20</sup>認為，CAFC 提高判斷標準的做法，將摧毀無數專利的價值，削弱企業投入新發明的動力，對研發創新將帶來災難性的嚴重後果。

而 Sanofi 及其支持者則表達對 CAFC 立場的支持，認為 Amgen 以過度寬泛、遠超其實際發明範圍的 genus 請求項來主張權利，構成對所屬領域的壟斷。

2022 年 11 月，最高法院對其中的問題(2)簽發了調卷令。

2023 年 3 月 27 日，最高法院舉行開庭辯論。雙方代理律師出席會議，美國政府以法庭之友身分參加<sup>21</sup>。本案預計於 6 月底做出裁判。

## ● 辯論焦點摘要

辯論過程中，面對最高法院大法官們的詢問，Amgen 的代理律師一直無法給出系爭請求項涵蓋的抗體的確切數量。

Amgen 的代理律師承認，正確適用 Wands 要素確有助於判斷是否需要過度實驗；但表示，Wands 要素已成為一種抽象的清單，並取代了

18

[https://www.supremecourt.gov/DocketPDF/21/21-757/250855/20221227124612313\\_ts%20Amgen%20Brief%20for%20Petitioners.pdf](https://www.supremecourt.gov/DocketPDF/21/21-757/250855/20221227124612313_ts%20Amgen%20Brief%20for%20Petitioners.pdf)

<sup>19</sup> Supreme Court Docket No. 21-757 (<https://www.supremecourt.gov/docket/docketfiles/html/public/21-757.html>)

<sup>20</sup> 包含 Merck, GlaxoSmithKline, Biogen, and Bristol-Meyers Squibb 等公司

<sup>21</sup> [https://www.supremecourt.gov/oral\\_arguments/argument\\_transcripts/2022/21-757\\_8o6b.pdf](https://www.supremecourt.gov/oral_arguments/argument_transcripts/2022/21-757_8o6b.pdf)

法條所規定的標準；法條對過度實驗的關注重點在於，專利揭露能否合理地使 PHOSITA 製作並使用專利主張的發明，而不是能否滿足清單所列事項。

首席大法官 Roberts 反問，如果要從合理性的角度進行判斷，那麼 Amgen 自己當初做了多少實驗，才得到系爭專利揭露的 384 種抗體？Amgen 的代理律師沒有回答具體的時間，但回覆稱，利用高通量(high throughput)篩選手段，就能在很短的時間內，花費約 30 美元成本，篩選出那些抗體；「如果這樣的過程叫做過度實驗，那會是非常奇怪的。」

而大法官 Sotomayor 問到，如果抗體的製作程序如你說的那樣常規且簡單，為何 Amgen 未把其提及的 384 種具有抑制 PCSK9 效果的抗體全部都鑑別出來？Amgen 的代理律師則回覆稱，「PHOSITA 不尋求找到每一種可能的抗體，他們只是尋找那些結合在對的位點的抗體」。

總的來說，Amgen 的論述主軸在於，CAFC 關於「累積的努力」的分析標準與是否滿足可據以實施性的判斷並無關連，只要 PHOSITA 能依據專利說明書做出他們想要的實施例即可。

Sanofi 則是指向英國諾貝爾獎得主分子生物學家 Gregory Winter 的書面意見<sup>22</sup>，主張 PHOSITA 無法僅從功能性的敘述便得知抗體的結構共通性，且系爭專利說明書僅教示通過試誤來尋找請求項主張的抗體。

然而，當被問到維持 CAFC 判決可能帶來的負面影響時，Sanofi 的代理律師承認，CAFC 的判斷方法有可能導致所有以上位概念主張權利的高價值專利被大範圍無效，但又補充說道，「功能性上位請求項很糟糕，

<sup>22</sup> “Amgen’s claimed invention is simply a hindsight characterization of that which existed naturally. Amgen’s attempt to monopolize the natural PCSK9 binding site by reciting the specific amino acid residues of that site, without providing any teaching as to how to make and use antibodies that specifically bind to those residues, is fundamentally at odds with the patent bargain and principles of scientific advancement and innovation.”  
([https://www.supremecourt.gov/DocketPDF/21/21-757/254497/20230210100916044\\_WinterSanofi%20Amici%20Main%20E%20FILE%20Feb%2010%2023.pdf](https://www.supremecourt.gov/DocketPDF/21/21-757/254497/20230210100916044_WinterSanofi%20Amici%20Main%20E%20FILE%20Feb%2010%2023.pdf))



有礙科學發展」。

代表美國政府出席的司法部次長助理明確表示支持 Sanofi 的觀點，在詢問中說道，「本案的問題其實很簡單，系爭專利中只有那 26 個揭露了具體胺基酸序列的抗體，是滿足可據以實施要件的」；由於系爭專利說明書中並未提供必要的序列資訊，因此 PHOSITA 無法製作並使用以功能界定的上位請求項主張的全部抗體。

此外，從詢問過程中當事人的反駁及自認，大法官們發現雙方似乎對可據以實施性的適當法律檢驗手段並無爭議<sup>23</sup>，不存在待釐清的法律問題，Sanofi 提議法院可考慮以批准不謹慎為由裁定撤銷本調卷令 (dismissal as improvidently granted, DIG)。

司法部次長助理也認同法院可考慮以 DIG 撤銷本案，並表示，從政府的角度來說，CAFC 的判決並無錯誤。但是，考量請願人(Amgen)提出了一些反駁觀點，認為法院還是值得通過判決來釐清，確認請求項主張的每個實施例都應當可據以實施。

對於案件的後續處理，司法部次長助理也表示，若大法官們認同抗體專利的特殊性，則應當是由國會來制定針對抗體專利的特殊法案，以消除現行法律標準不夠明確的問題。

Amgen 則反對最高法院撤銷本案，主張本案具有重大影響，CAFC 的錯誤檢驗標準，將提高專利被無效的風險，導致再沒有企業願意投入巨大資金進行新療法的研發。當前，「累積的努力」的檢驗標準與是否滿足可據以實施性的認定，二者之間是否具有關聯，仍存在法律爭議，希望最高法院對此依法做出裁判。

23 包含：「過度實驗」是適當的判斷標準；Wands 要素有助於檢驗是否需要過度實驗；請求項的全部範圍都需要可據以實施；是否可據以實施的認定，並不要求 PHOSITA 在無需過度實驗的情況下能累積地辨認出請求項範圍內所有的實施例。

## ● 討論與建議

從本案系爭專利的請求項用詞來看，Amgen 利用功能性限制條件劃出了一個非常寬泛的權利範圍，而其說明書，儘管篇幅相當可觀，確實未與請求項主張的範圍相稱(commensurate in scope)。

生物醫藥，特別是抗體等大分子藥物，毫無疑問是不可預測性很高的領域。在缺乏明確揭露的指引下，確實難以使 PHOSITA 合理預知所有可能態樣的做法及功效，即難以據以實施。另外，如 Sanofi 所說的，如允許專利權人利用純功能性限制條件來主張上位概念，勢必造成領域壟斷，有損市場公平競爭，也阻礙了領域的進一步創新。

但不可否認的是，Amgen 及其支持者的論點有一定的合理性。一方面是，可據以實施性的判斷，與所需的實驗是否過度還是常規的認定有關；而本案的證據顯示，所需的實驗手段都是領域常規的。

另一面是，Amgen 的發明核心在於，其發現了 PCSK9 與 LDLR 的關鍵結合位點，並利用單株抗體來阻止二者在該些位點上結合，進而達到其主張的降血脂效果。在這樣的發明核心下，抗體的具體結構並不是其發明重點。Amgen 已揭露了 26 種結構(胺基酸序列)，若要求詳細揭露所有能結合於關鍵位點的抗體，確有強人所難之嫌，並可能導致研發成本的提高，延後新創藥物的上市進程。

不論何種觀點，承受藥價提高、治療方案選擇少、新藥研發速度減緩等不利後果的，最終都會是廣大的患者群體。最高法院能否在兩個對立觀點之間取得平衡，無疑關係著整個醫藥行業。

筆者認為，從開庭辯論的整體情況看來，最高法院最終較可能採納 Sanofi 和政府的觀點，維持 CAFC 的判決。最高法院還可能會對所謂「累積的努力(cumulative effort)」標準，做進一步釐清或提供更明確的指引。但願最高法院的指導意見，不要引入更多的不明確判斷標準，不要成為

112 領域的另一 Alice 案。

另外，CAFC 判決的確認，其實並不必然重創學名藥企業，因為在現有制度中，專利權人還有其他可保障自身權益的備選方案。

例如，從專利申請的角度看，試想，若 Amgen 當初同步對篩選出來效果優異的個別抗體進行申請，那麼就算功能性請求項全數被無效，仍能保留一些有效的請求項，維持專利的價值。換句話說，可將申請範圍根據上下位概念打出層次，能有效將低風險、減少損失。這麼做，還能夠為其他競爭者或仿製藥企業保留活路，有利市場公平競爭，亦不失為取得利益平衡的一種選項。

發行人/李文賢、本期執行編輯/林佳蕙

編輯委員/楊慶隆、王傑美、陳學箴

本文僅為提供一般資訊，非為法律諮詢之用。如需進一步資訊，歡迎與本所聯繫

©Wideband IP Office 廣流智權事務所