

生物學藥物的難題——書面描述

十大暢銷藥物中的一半是基於單克隆抗體的生物學藥物。單克隆抗體通過生長大量單一抗體產生細胞的克隆體來制備，然後篩選克隆體以找出能夠產生與所需靶分子（稱為“抗原”）特異性結合的抗體的細胞。通常，這種篩選能得到幾種具有所需結合特性的單克隆抗體，然後選擇一種用於發展成藥物。

每種單克隆抗體都是具有獨特化學結構的蛋白質，因此可以作為化合物獲得專利。然而，發現可用基於單克隆抗體藥物治療疾病的制藥公司不僅希望對其研發出的特異性單克隆抗體申請專利，還希望對能與同一生物學靶標結合的所有其他單克隆抗體進行專利保護。否則，競爭對手可以通過研發不同的單克隆抗體，以相同的結合特性與抗原結合，輕鬆地規避他們的專利。

2017年10月5日作出的 *Amgen Inc. et al. v. Sanofi et al.*, (Federal Circuit No. 2017-1480) 判決就屬於這種情況。Amgen 公司開發了 Repatha®，一種基於單克隆抗體的藥物，可以結合並抑制特定的蛋白質（PCSK9），從而降低血液中的“壞膽固醇”（LDL-C）。Repatha 含有與 PCSK9 結合的特異性單克隆抗體（21B12）。但是，在對 3000 個克隆體的篩選過程中，Amgen 公司發現了 85 個與 PCSK9 結合的單克隆抗體。為了保護他們的發現，他們試圖獲得所有制約 PCSK9 的單克隆抗體的專利。美國專利商標局有時允許通過描述單克隆抗體的結合特征（例如，在它們結合的 PCSK9 蛋白質分子上的位置）和它們做了什麼（例如阻斷 PCSK9 的作用）的“功能性”權利要求對單克隆抗體進行專利保護。

賽諾菲也研發了針對 PCSK9 的單克隆抗體，並從其中一種發展出降低 LDL-C 的類似藥物——Praluent®。Praluent 中的活性成分是一種以 PCSK9 為靶的單克隆抗體，但不同於 Amgen 公司在其專利中明確描述的任何特定單克隆抗體。

Amgen 公司起訴賽諾菲專利侵權。賽諾菲認為，Amgen 公司的專利是無效的，因為這些專利針對包括賽諾菲抗體在內的整個單克隆抗體的屬，缺少美國專利法第 112 條所要求的書面描述。第 112 條規定：“說明書應包含對發明的**書面描述**……以完整、清楚、簡潔和確切的術語來描述，以使得其所屬領域的任何技術人員能夠實現……制造和使用該發明”。為了滿足對發明的書面描述的法定要求，說明書指出如何制造和使用發明是不夠的（“可實施性要求”）。參見 *Ariad Pharm., Inc. v. Eli Lilly & Co.*, 598 F.3d 1336, 1345 – 48 (Fed. Cir. 2010)（全席審理）。充分的書面描述必須包含足夠的關於所要求保護產品的實際物理或化學組成的信息——“落入屬（genus）範圍內的種（species）的精確定義（例如通過結構、公式、化學名稱、物理性質或其他性質來定義），該定義足以把這個屬與其他材料區分開來”（參見同上）。功能性術語“只能在本領域確立了結構與功能之間的相關性時”才能做到這一點。參見 *Ariad*, 598 F.3d at 1350。賽諾菲認為，在這種情況下，基於與抗體結合的“新表征的抗原”（PCSK9）的詳細描述來要求保護該抗體是不充分的。他們認為，第 112 條要求的是“對發明的書面描述”，而不是通過描述不是發明的東西，即抗原。要求保護一種屬（genus）的專利必須公開“落入該屬範圍內的代表性數量的種或該屬的成員共有的結構特征，以使本領域技術人員能夠‘看見或識別’該屬的成員”（參見同上，第 1351 頁）。因此，如果 Amgen 公司的專利沒有公開與 PCSK9 結合單克隆抗體的代表性數量的種，那麼它是無效的。

法院還考慮了在判定是否存在書面描述（即是否存在代表性數量的種）時，陪審團是否應當考慮在 Amgen 公司提交申請之日後發現的有關抗體的信息。一方面，書面描述是根據優先權日時的現有技術水平來判斷的。參見 *Ariad*, 598 F.3d at 1355。因此，優先權日之後有關現有技術水平的證據與書面描述無關（參見同上）。另一方面，證明所要求保護的屬沒有公開代表性數量的種的證據可以包括落入所要求保護的屬中但沒有被專利公開的種的證據，並且這些種的證據（例如賽諾菲的 Praluent 抗體）很可能是在優先權日之後被發現的。聯邦巡回法院認定，陪審團本應能夠獲得有關 Amgen 公司提交申請之日後發現的單克隆抗體的信息，以確定 Amgen 公司所要求保護的屬是否公開了代表性數量的種。因此，聯邦巡回法院將案件發回重審。

這個書面描述的問題對於基於單克隆抗體的生物學藥物是極為重要的。一些基於單克隆抗體的藥物是非常有價值的，而一般渠道中還有更多此類藥物。如果創新者由於不能滿足美國專利法第 112 條的書面描述要求，進而不能對作為其藥物發現基礎的所有單克隆抗體獲得專利，那麼競爭對手將能夠像賽諾菲一樣，通過制造具有創新者專利中未明確描述的有效單克隆抗體的藥物而圍繞創新者的專利進行規避設計。