



專題研究

藥物化學結構先導化合物 分析法之研究（上）

——近15年美國CAFC相關案件整理



郭廷濠*

壹、前　言

吾人生活中，藥物扮演了非常重要的角色，舉凡流行性感冒高峰期，所使用的抗流感病毒藥物-克流感^①、高血脂治療所用的藥物-立普妥^②，及高血壓治療的藥物-得安穩^③，皆常見於各大醫療院所、藥局及藥物處方箋中。

藥物的重要性不在話下，但當吾人取得或服用藥物時，鮮少有人會仔細注意藥物的成分，更甭論藥物的化學結構為何。因此，本文將著重於藥物化學結構的部分，惟欲探討藥物化學結構，應先瞭解藥物的研發與上市流程。

DOI : 10.53106/221845622022070050005

收稿日：2022年3月1日

* 高考專利師及格。

1 克流感[®] (Tamiflu[®])，成分為奧司他韋 (oseltamivir)。

2 立普妥[®] (Lipitor[®])，成分為阿伐他汀 (atorvastatin)。

3 得安穩[®] (Diovan[®])，成分為纈沙坦 (valsartan)。

專利師 | 第五十期 | 2022年7月

Taiwan Patent Attorneys Journal

貳、藥物的研發與上市流程

藥物研發的第一個步驟是選擇具有潛力候選化合物，當候選化合物確定後，專利藥廠會以此候選化合物的結構作為先導化合物，來合成許多與候選化合物結構相近的化合物群，並同時或先後向專利主管機關提交相關化合物群結構專利的申請。接著，進入化合物群的臨床前測試（preclinical trial）階段，以確認化合物群的初步活性、有效性及毒性，再由其中選擇少數幾個較佳者，進行入後續的臨床試驗（clinical trial）。

進入臨床試驗前，專利藥廠會向食品藥物主管機關，於美國為食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA），我國則為衛福部食品藥物管理署（Taiwan Food and Drug Administration, TFDA），提出人體臨床試驗審查申請，核准後就可以進入臨床試驗階段，此時的臨床試驗有三期。

第一期（Phase I），受試者人數較少，此時主要測試該較佳之化合物的毒性與安全性，以確定該較佳之化合物的安全劑量範圍。第二期（Phase II），受試者人數居中，此時除了繼續確認安全性之外，主要測試於前述劑量範圍下，該較佳之化合物具療效的特定劑量。第三期（Phase III），受試者人數為三期中最多，此時一樣確認安全性之外，主要是以該特定劑量治療，並比較市面上現有，或已知該相關治療之標準藥物，確認療效上是否有顯著差異，以及於此階段有無安全性的疑慮。

當臨床試驗三期完成後，專利藥廠會向食品藥物主管機關提出新藥申請（New Drug Application, NDA），經食品藥物主管機關核准後才得以上市。上市後，臨床試驗進入第四期（Phase IV），此時人數最多，藥物也被廣為使用，因此，可藉由大眾使用，來確認該藥物是否有前三期未發現的副作用或毒性。若此時發現有重大的副作用或毒性，則食品藥物主管機關會要求該藥物下市或專利藥廠主動將該藥物下市。美國較著名的案例為止痛藥物-偉克適⁴，因為安全性疑慮於2004年9月30日主動全球下市⁵；我國較為人知的案例是於2010年10月11日下市的減重藥物-諾美

⁴ 偉克適®（Vioxx®），成分為羅非考昔（rofecoxib）。

⁵ FDA, Vioxx (rofecoxib) Questions and Answers, available at <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/vioxx-rofecoxib-questions-and-answers> (last visited Feb. 24, 2020), "... Merck & Co., Inc. voluntarily withdrawing Vioxx from the market

婷^{®6}，當然，諾美婷[®]於美國已早一步主動下市⁷。

由是可知，除了研發過程中，專利藥廠所面臨重重的困難外，即便完成了臨床三期的試驗，藥物仍有於第四期下市的可能。因此，藥物的研發耗費了可觀的時間、金錢及人力，在這過程之中，更僅有非常少數的候選化合物能成為新藥真正一直存在於市場上。

新藥上市後，學名藥廠可藉由簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA）向食品藥物主管機關申請學名藥上市，相對於專利藥廠所須的研發成本，學名藥廠藉由此學名藥之上市，節省了非常多的成本。

俗話說，好的開始就是成功的一半。回過頭來看，會發現藥物研發中，選擇具有潛力候選化合物的步驟是最為關鍵的一步，而候選化合物所展現出的治療效果、特性等，可能影響到後續的研發流程，與該候選化合物的治療效果、特性息息相關者，則在於其所具有的化學結構。

參、藥物化學結構與先導化合物分析法

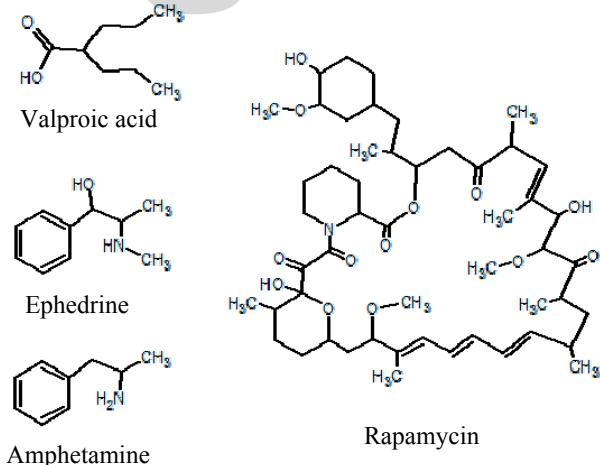
如前所述，藥物的化學結構有其根本之重要性，藉由碳、氫、氧、氮等元素之鍵結，構築出具有不同療效的化學構造。從化學結構簡單的癲癇症治療藥物-丙戊酸（valproic acid）到十分複雜的免疫抑制藥物-雷帕黴素（rapamycin），結構的差異不僅展顯出藥物多變的樣貌外，更賦予其相異之臨床療效（圖1）。

即便藥物的化學結構十分相近，療效也可能迥異，例如：麻黃鹼（ephedrine）與安非他命（amphetamine），前者可作為鼻塞解除劑使用，後者則是因為較強的中樞神經系統興奮作用，而被列為第二級管制藥品，兩者可謂結構相近似，命運卻互殊（圖1）。

⁶ due to safety concerns.”

⁶ 諾美婷[®]（Reductil[®]），成分為西布曲明（sibutramine）。

⁷ FDA, FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine), available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-continued-use-meridia-sibutramine> (last visited Feb. 24, 2020), “... Abbott has agreed to voluntarily stop marketing of Meridia in the United States.”



圖片來源：本文繪製。

圖1 丙戊酸、雷帕黴素、麻黃鹼及安非他命

在上述麻黃鹼與安非他命的例子中，吾人可能產生一些疑問，例如：一、麻黃鹼與安非他命是否具有相同的起源呢？即，合成麻黃鹼與安非他命是否有共同的先導化合物；二、是先有麻黃鹼還是先有安非他命呢？三、先出現者是否可以用來合成後出現者呢？即，麻黃鹼是否可以合成安非他命，或是安非他命是否可以合成麻黃鹼。

以上所提疑問的解答為一、麻黃鹼為中藥植物麻黃中主要的療效成分，其由麻黃可分離而得；而安非他命不存在於自然界中，須要化學合成獲得，因此，麻黃鹼與安非他命不具有相同的起源。二、因為麻黃鹼由植物麻黃分離而來，而自古中醫已知麻黃可以祛風寒、解表，許多中藥固有成方中皆含麻黃，例如：麻黃湯、葛根湯、麻杏甘石湯、麻黃附子細辛湯⁸等，故先有麻黃（麻黃鹼）而後有安非他命。三、麻黃鹼可以用於合成安非他命，因此，社會新聞中，以購買大量感冒藥之方式，用於製毒（安非他命）的新聞屢見不鮮。其係由於感冒藥中的成份具有偽麻黃鹼（pseudoephedrine），為麻黃鹼之非鏡像異構物（diastereomer），即偽麻黃鹼的

⁸ 衛生福利部中醫藥司，基準方及查詢，網址：<https://dep.mohw.gov.tw/docmap/lp-866-108.html>，最後瀏覽日：2022年2月24日。

結構與麻黃鹼的結構完全相同，僅立體中心有所差異。

然而，當吾人不具有前述知識時，僅由麻黃鹼與安非他命的結構觀之，會覺得兩者相似且無法知悉兩者是否可由某先導化合物來合成，或是不知麻黃鹼與安非他命間，何者可以合成另一方。從結構看來，有人可能覺得構成安非他命所須的原子較少，所以，一定是由安非他命來合成麻黃鹼；又有人可能覺得麻黃鹼可經由簡單移除某些原子後，獲得安非他命。由此可見，在吾人的認知裡，會因為各種不同的因素而充滿歧見與一定程度的偏見。

人非聖賢，孰能無「偏見」，但於法院所為之認定與所下判決中，須盡可能地達到公正無偏頗。因此，如何減少這種因為藥物化學結構而產生的偏見，甚至是去除「可以由某一結構『簡單地』來合成另一結構」這充滿事後諸葛亮的認定方式，正須要有較客觀、公正的認定方式，故先導化合物分析法應運而生，而關於先導化合物分析法之細節於後詳述。

肆、十五篇美國CAFC相關判決案例

由於美國為醫藥強國之一，且其專利相關制度更常為我國所借鏡，故其藥物化學結構專利相關判決有一定之重要性。

近年已有與藥物化學結構顯而易見性相關之文章兩篇⁹，內容皆以三篇美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC）的訴訟案例為主軸，雖已深入討論藥物化學結構相關議題，惟仍不免有掛一漏萬之情事。是故本文擬以近15年涉及藥物化學結構之CAFC訴訟案例為主軸（包含前述之六篇），全面性檢視關於藥物化學結構與其先導化合物分析法之相關議題。

本文係藉由Westlaw法律全文資料庫，僅搜尋CAFC的訴訟案例，並以關鍵字「lead compound」、「lead compound analysis」、「obviousness」、「non-obviousness」、「ANDA」之單詞或其組合作搜尋。先選出近15年相關之藥物專利侵權判決，再審閱其內容去除完全未使用先導化合物分析法者，故剩餘者共計十五篇。

⁹ 郭廷濠，特徵藥物化學結構之顯而易見性探討，專利師，2020年7月，42期，30頁；郭廷濠，藥物結構特徵之顯而易見性探討，智慧財產權月刊，2020年8月，260期，37頁。

本文選出之該十五篇皆與藥物化學結構的先導化合物分析法有關，而於後之敘述部分，僅描述顯而易見性爭點。且進一步，本文將所選文章，按其判決結果細分為「經過先導化合物分析法後認為非顯而易見之判決案例」、「經過先導化合物分析法後認為顯而易見之判決案例」，及一篇較特殊之案例歸於「誤用先導化合物分析之判決案例」中。

由於本文所涉案件較多，選出之案件簡列於表1，以便參照。

表1

一、經過先導化合物分析法後認為非顯而易見之判決案例		
判決年分	案件名稱	引 註
2006年	禮來藥廠的「Zyprexa®」案件	471 F.3d 1369
2007年	武田藥廠的「Actos®」案件	492 F.3d 1350
2008年	衛采藥廠的「Aciphex®」案件	533 F.3d 1353
2009年	寶僑藥廠的「Actonel®」案件	566 F.3d 989
2010年	第一三共藥廠的「Benicar®」案件	619 F.3d 1346
2012年	大塚藥廠的「Abilify®」案件	678 F.3d 1280
2012年	阿斯特捷利康藥廠的「Crestor®」結合案件	703 F.3d 511
2014年	輝瑞藥廠的「Lyrica®」案件	555 Fed. Appx. 961
2018年	優時比藥廠的「Vimpat®」案件	890 F.3d 1313
2019年	RCT藥廠的「Vimpat®」案件	914 F.3d 1366
2019年	優時比藥廠的「Toviaz®」案件	913 F.3d 1076
2019年	賽諾菲藥廠的「Jevtana®」案件	933 F.3d 1367
二、經過先導化合物分析法後認為顯而易見之判決案例		
判決年分	案件名稱	引 註
2009年	阿爾塔納藥廠的「Protonix®」案件	566 F.3d 999
2014年	必治妥施貴寶藥廠的「Baraclude®」案件	752 F.3d 967
三、誤用先導化合物分析之判決案例		
判決年分	案件名稱	引 註
2019年	諾華藥廠的「Afinitor®」案件	923 F.3d 1051

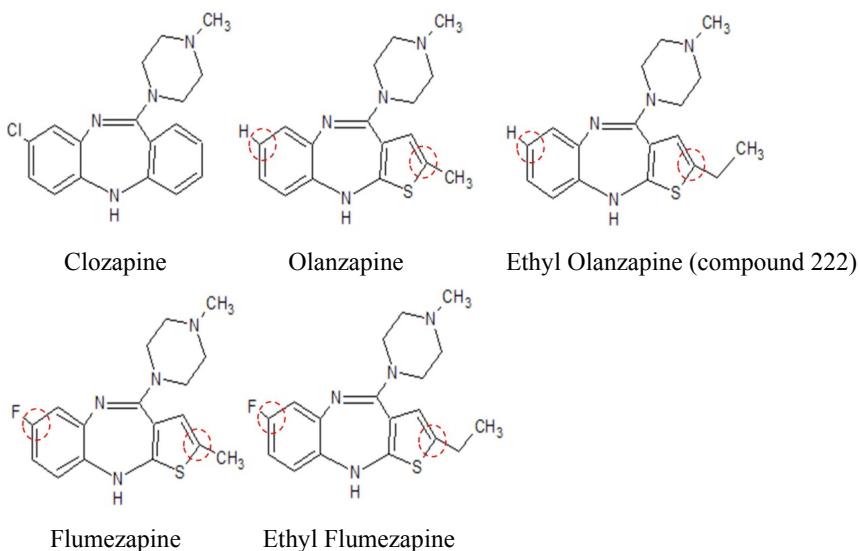
一、經過先導化合物分析法後認為非顯而易見之判決案例

(一)2006年禮來（Eli Lilly）藥廠的「Zyprexa®」案件¹⁰

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利5,229,382號（‘382專利」）。Ivax、Dr. Reddy's Laboratories 及Teva等學名藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Zyprexa®學名藥許可之ANDA，禮來藥廠因而向地區法院提起該等藥廠的侵權訴訟，經過獨立審判（bench trial）後，地區法院認定系爭專利請求項有效，上訴人不服，向CAFC上訴。

系爭結構為奧氮平（olanzapine，商品名為Zyprexa®）是一種抗精神病的藥物。



圖片來源：本文繪製。

圖2 奧氮平及其相關結構群

¹⁰ Eli Lilly and Co. v. Zenith Goldline Pharmaceuticals, Inc., 471 F.3d 1369, 1369 (2006).

與奧氮平相似的結構群有氯氮平（clozapine）、乙基奧氮平（ethyl olanzapine）或稱化合物222、氟甲氮平（flumezapine）及乙基氟甲氮平（ethyl flumezapine）。

氯氮平主結構左右側皆為苯環，且左苯環上有一氯取代基，而奧氮平左苯環上無取代基，主結構右側為一甲基取代之噻吩（thiophene），而非苯環。乙基奧氮平與奧氮平僅右側噻吩之取代基為乙基或甲基之差異。氟甲氮平與奧氮平差異僅左側苯環有一氟取代基。乙基氟甲氮平與氟甲氮平僅右側噻吩之取代基為乙基或甲基之差異（圖2）。

本案爭點為奧氮平左苯環上無取代基，主結構右側為一甲基取代之噻吩之結構是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

在系爭結構是否顯而易見方面，上訴人主張地區法院要求其提出教示或鼓勵以化合物222為先導化合物之相關標準有所錯誤，且地區法院漠視(1)奧氮平與化合物222係相近的同系物、(2)從氟甲氮平上移除氟的建議、(3)化合物222與氟甲氮平可為奧氮平的骨架。

CAFC審酌地區法院之事實認定，地方法院參酌先前技術後認為A.整個技術領域皆遠離利用非屬吸引電子之取代基者的氫來取代。因為Chakrabarti文獻建議化合物以氯取代氟時，活性會提升，但未建議使用氫可獲得相同效果，且Sullivan與Franklin文獻（下稱「S&F文獻」）亦未建議使用氫來取代、B.未對利用氫取代給予建議或令其顯而易見。因為美國專利4,115,574號（‘574專利）雖公開化合物222，但整體仍偏好含鹵化合物，且先前技術整體對非鹵化合物具反向教示、C.不會選擇以化合物222為起始，因其含氫而非鹵素、D.無足夠動機修飾化合物222上的乙基為甲基，因鹵取代可達更佳的活性。故無法期待將成功研發的氯氮平相似化合物作改變，即使奧氮平與化合物222為相近同系物。本案中，化合物222含氫而非氟或氯，上訴人未提出以之作為先導化合物的原因，且‘574專利中建議利用含鹵化合物，並指出乙基氟甲氮平特別具活性。此外，Chakrabarti文獻明確指出化合物加上氟或氯可增加活性，其亦教示化合物222的活性低於標準化合物（氯氮平）。故上訴人未提供必要之修飾動機、先前技術具反向教示、該所屬技術領域中具有通常知識者不

會選擇化合物222作為先導化合物進行後續研發，CAFC認為地區法院無明顯錯誤。

上訴人復引用S&F文獻，主張可由氟甲氮平中移除氟來換成氫。然CAFC認為該文獻未教示以氫取代氟。本案具非顯而易見之選取步驟，且先前技術未教示任何必要修飾以獲得奧氮平。即使S&F文獻教示了上訴人陳稱的內容，但仍須將該教示與Chakrabarti文獻的化合物相結合來完成奧氮平。CAFC指出，僅確認組合物中個別的成分為先前技術的成分，並不表示該整體之組合顯而易見，不僅須初步證明先前技術中個別組成顯而易見外，更需提供動機將其結合來完成該系爭發明。因氟甲氮平造成患者錐體外症候群（extrapyramidal symptoms, EPS）、升高肌酸磷酸激酶（creatinine phosphokinase, CPK）等，因此，CAFC認為有充足的證據來支持無法以S&F文獻與Chakrabarti文獻合併來完成奧氮平，使之顯而易見。上訴人再爭執以化合物222和氟甲氮平為骨架，已初步證明奧氮平顯而易見。CAFC認為本案具反向教示，先前技術讓該所屬技術領域中具有通常知識者遠離使用氟甲氮平和化合物222。禮來藥廠已克服所有本案顯而易見之初步證明，且其更提出多種次要考量來反駁顯而易見性。如(A)長期需要更安全、毒性更小、更有效的氯氮平類藥物、(B)他人的失敗、(C)10年或超過10年未能找到代替氯氮平的化合物、(D)奧氮平有商業上成功、(E)奧氮平具業界高度評價，及(F)無法預期之效果，因為奧氮平與化合物222相比不會提高狗的膽固醇，及人體試驗中不會引起CPK上升。

綜上，CAFC維持地區法院對系爭結構不具顯而易見性之認定。

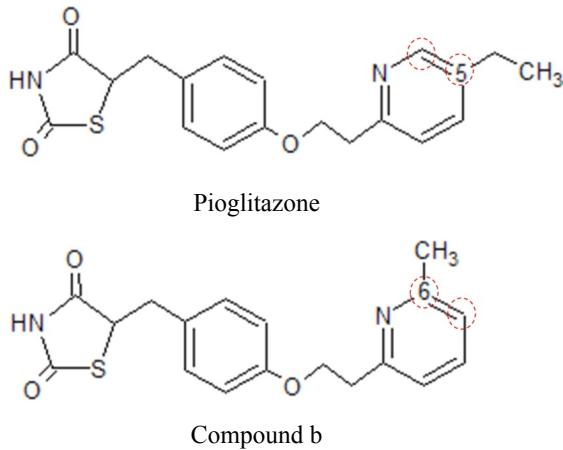
(二)2007年武田（Takeda）藥廠的「Actos®」案件¹¹

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利4,687,777號（‘777專利）。Alphapharm與Genpharm藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Actos®學名藥許可之ANDA，武田藥廠因而向地區法院提起該等藥廠之侵權訴訟，上訴人主張系爭專利請求項第1、2及5項具顯而易見性而無效，經過獨立審判後，地區法院認定系爭專利請求項有效，上訴人不服，向CAFC上訴。

¹¹ Takeda Chemical Industries, Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd., 492 F.3d 1350, 1350 (2007).

系爭結構為吡格列酮（pioglitazone，商品名為Actos[®]）是一種治療糖尿病的藥物。



圖片來源：本文繪製。

圖3 吡格列酮與化合物b

吡格列酮的主要結構與化合物b相似，差異僅在於吡格列酮右邊結構中吡啶環上第5位為乙基取代，而化合物b的吡啶環上第6位為甲基取代（圖3）。

本案爭點為吡格列酮結構中吡啶環上第5位的乙基取代是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

上訴人提出三點支持系爭專利顯而易見，(1)在化合物結構相近的顯而易見性部分，因化合物b是先前技術中最有效的抗糖尿病化合物，而地區法院錯誤認為該技術領域中具通常知識者無動機完成系爭專利之發明。(2)在是否涵蓋‘779專利申請歷史的部分，地區法院錯誤決定先前技術的範疇與內容。(3)許多法律與事實認定及證據規則有誤。武田藥廠回應以有強力證據支持先前技術無動機以化合物b為先導化合物，且即便有動機，吡格列酮具改善毒性之無法預期功效，可否定顯而易見性。

CAFC同意武田藥廠的主張，認為地區法院決定系爭專利非顯而易見上並無錯誤。首先，先前技術與申請專利範圍間的差異上，上訴人主張法院錯誤認為系爭結

構的乙基取代非顯而易見，因有最相近的化合物b，但CAFC不認同，並指出法院已完整建構如何考量化合物結構相近之顯而易見性，當結構相似時，須藉由文獻或其他證據的組合，建立顯而易見性之初步證明，證明有理由或動機來完成系爭化合物。另外，結構相近顯而易見性之初步證明是需要有足夠的證據來證明結構改變的。

CAFC認為上訴人未證明前述部分。上訴人爭議先前技術已可使該技術領域中具通常知識者選擇化合物b為先導化合物，並改善其活性來獲得更佳的化合物，該技術領域中具通常知識者會執行兩種顯而易見的改變，(1)同系化作用(homologation)，如取代甲基為乙基，可完成具第6位乙基的化合物。(2)繞環修飾(ring-walking)，將乙基移動至其他位置(第5位)可達成毗格列酮。但地區法院認為不會選擇化合物b為先導化合物，首先，美國專利4,287,200號('200專利)中特別指出含化合物b之54種化合物，但未揭露實驗數據與測試結果。在'200專利的申請歷史中，所揭露含化合物b之9種特別化合物的實驗結果，是為了回覆核駁審定，使審查人員認為該專利化合物優於已知化合物。地區法院在'200專利或申請歷史中，未發現任何對於該9種有較佳抗糖尿病之化合物作進一步修飾改善其特性的建議。

再來，地區法院考量Sodha論文，該論文中揭露化合物b但未包含毗格列酮，且其揭露3種最為偏好的化合物，化合物b則被剔除，因為有增加體重與棕色脂肪重的疑慮。地區法院亦考量美國專利4,444,779號('779專利)，發現申請歷史中有初步修正(說明雜環取代化合物較為重要，特別是化合物b)，惟整體先前技術並不會選擇化合物b為先導化合物來治療糖尿病，因為'779專利申請歷史中雖提及化合物b重要，但Sodha論文的揭露已否定了任何選擇化合物b的建議。Sodha論文中，該3種特別化合物應為糖尿病藥物最佳的起點，由於糖尿病屬於慢性病，患者要長期治療，研究者不會選擇具不良效果者為先導化合物，尤其是增加體重與棕色脂肪重。故地區法院認定無建議選擇化合物b作先導化合物之最佳候選者來研究抗糖尿病。上訴人的證人亦證實法院的結論，其承認Sodha論文中，並無建議選擇化合物b，且化合物b有不良副作用，因此，不適合作糖尿病藥物候選者。上訴人的專家也同意該副作用是不被接受的。上訴人的另一證人說明該技術領域中具通常知識者會選擇Sodha論文中的3個化合物作為先導化合物繼續研究，而非化合物b。武田藥廠的證人說明在Sodha論文發表時，已知肥胖會導致胰島素阻抗與第二型糖尿病，因此，Sodha論文對於化合物b具反向教示。

CAFC不同意上訴人以KSR案件¹²、Pfizer案件¹³來支持其論點，因該兩案件不適用本案。(A)相較於KSR案件，本案中無清楚治療糖尿病的解決方案，先前技術揭露許多化合物可供選擇，任何之一皆可被選為先導化合物來進一步研究，更甚者，化合物b表現不良特性，故不會選擇此化合物。因此，由證據顯示本案並非顯而易見嘗試。(B)相較於Pfizer案件，本案中先前技術無法減縮到使用化合物b為先導化合物，相反的，Sodha論文中有超過90種化合物（未揭露毒性或副作用）可選擇來繼續研究。因此，CAFC認為在事實的認定上地區法院無明顯錯誤且證據可支持其認定。

因上訴人未能證明選擇化合物b為先導化合物，CAFC拒絕其所陳稱之地區法院錯誤運用化合物顯而易見性相關之法律，即使上訴人建立了初步證明，其仍無法克服後續的修飾問題，因先前技術中無建議對化合物b作特別修飾，以完成系爭專利化合物。地區法院發現a.修飾先導化合物於發明當時非常規，且上訴人的證人指出會嘗試以氯、鹵化物或其他的取代，而非僅甲基修飾。b.未發現合理期待於化合物b加入甲基來減少或移除毒性，因Sodha論文揭露的測試結果，同系化反應不能減少不良副作用，且有少數化合物（如化合物99）表現出較化合物b相同或更佳的效果，上訴人專家同意武田藥廠專家，於Sodha論文中多種取代下，其生物活性不可預期，由‘200專利與‘779專利中亦無法建議藉由同系化反應合理期待完成系爭專利。c.繞環修飾部分，地區法院發現無合理期待藉由改變取代位置來達成功效，雖然上訴人專家指出繞環修飾已為武田藥廠所知悉，但該證詞未能支持具合理期待藉由化學改變來使化合物更有效或更少的毒性。CAFC亦認為上訴人所仰賴的其他案件不足以反駁顯而易見，毗格列酮具有無法預期的特性、不具統計上顯著的毒性，但化合物b具肝臟、心臟及紅血球等毒性，因此，無合理期待藉由化合物b來完成毗

¹² KSR Intern. Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 421, 127 S.Ct. 1727, 167 L.Ed. 2d 705 (2007). 法院指出「當存在有設計需求或市場壓力來解決問題與僅存在有限數量的解決方案時，該技術領域中具通常知識者於其技術水平有較佳的理由去嘗試已知方案。於此情況下，組合為顯而易見的嘗試，並於第103條之規定下屬於顯而易見的。」

¹³ Pfizer, Inc. v. Apotex, Inc., 480 F.3d 1348 (2007). 在該案件中，法院認定系爭請求項涵蓋氯地平（Amlodipine）之苯磺酸（besylate）鹽被認為顯而易見。先前技術已揭露一些藥劑上可接受之陰離子可作為藥劑之酸鹽，其他先前技術亦揭露苯磺酸之化學特性。該案之結論基於具體的事證，先前技術已提供充足動機來縮減53種藥劑上可接受之陰離子。

格列酮，故CAFC認為在無法預期的結果上地區法院無明顯錯誤。

上訴人指出武田藥廠於‘779專利申請歷史中具合理期待改變化合物b來減少毒性，CAFC認為此僅指出該改變可達成相同效果，但不代表可減少毒性。CAFC不同意上訴人主張甲基替代為乙基，並由第6位移動至第5位可增加減少毒性，地區法院已適當考量先前技術的教示並做出具說服性的決定，該決定無任何錯誤，該技術領域中具通常知識者不會嘗試同系化反應及繞環修飾改變化合物b來合成系爭專利化合物。上訴人無法證明化合物b可被選為先導化合物，即使可以，其亦無法證明有理由藉由必要修飾來完成系爭專利化合物。

先前技術之範疇與內容中，上訴人爭議地區法院認定有誤，因地區法院排除‘779專利的申請歷史並做出不易由公開技術中得知的錯誤結論，CAFC認為地區法院已詳盡考量‘779專利的申請歷史。上訴人選定化合物b為先導化合物來支持其論點時，地區法院已詳盡的考量關鍵部分，即於‘779專利申請歷史中曾初步修正，故以此拒絕上訴人主張化合物b已被選為先導化合物，於審酌整體先前技術後認為先前技術指出武田藥廠為多面向積極研究，非限縮到只專注於化合物b。CAFC認為地區法院在顯而易見性分析上對於‘779專利申請歷史的部分已適當考量其重要性。

最終，CAFC維持地區法院對於系爭專利請求項第1、2及5項非顯而易見且有效之決定。

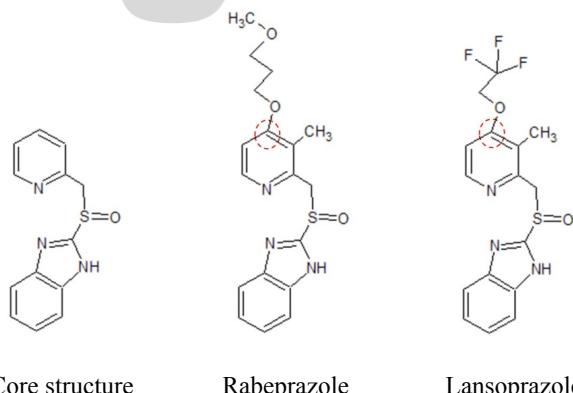
(三)2008年衛采（Eisai）藥廠的「Aciphex®」案件¹⁴

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利5,045,552號（‘552專利）。Dr. Reddy's Laboratories及Teva等學名藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Aciphex®學名藥許可之ANDA，衛采藥廠因而向地區法院提起該等藥廠的侵權訴訟，地區法院認定上訴人侵害系爭專利，上訴人對系爭專利的有效性提起上訴。

系爭結構為雷貝拉唑（rabeproazole，商品名為Aciphex®），屬於氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs），是一種胃腸潰瘍治療藥物。

¹⁴ Eisai Co. Ltd. v. Dr. Reddy's Laboratories, Ltd., 533 F.3d 1353, 1353 (2008).



圖片來源：本文繪製。

圖4 核心結構、雷貝拉唑與蘭索拉唑

具核心結構¹⁵的雷貝拉唑與蘭索拉唑（lansoprazole）結構相近，兩者差異僅在於吡啶（pyridine）上之取代基，雷貝拉唑為甲氧丙氧基（methoxypropoxy）取代，而蘭索拉唑為三氟乙氧基（trifluoroethoxy）取代（圖4）。

本案爭點為雷貝拉唑結構中的甲氧丙氧基取代是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

在是否顯而易見方面，上訴人主張藉由三先前技術之組合可使系爭專利顯而易見，分別是歐洲專利174,726號（EP‘726專利），具蘭索拉唑、美國專利4,255,431號（‘431專利），具奧美拉唑（omeprazole）、Brändström論文，具Brändström核心結構。其中，奧美拉唑的結構關係與蘭索拉唑較相近，與雷貝拉唑較疏遠。而Brändström核心結構則是奧美拉唑、蘭索拉唑、雷貝拉唑的共同結構。

地區法院考量了一些對Teva藥廠最為有利的證據，該證據指出，在大鼠實驗中，蘭索拉唑的抗潰瘍效力優於奧美拉唑20倍、蘭索拉唑的優勢特性，如親脂性與

¹⁵ 此處所稱的核心結構是指Brändström的核心結構（圖4），Brändström核心結構有三個部分，一為下方之苯并咪唑（benzimidazole），二為上方之吡啶，最後為連接苯并咪唑與吡啶之甲亞磺醯基（methylsulfinyl）。

低分子量，該證據為該技術領域中具通常知識者所認同的。在這些情況下，該技術領域中具通常知識者會考慮將蘭索拉唑作為先導化合物，來研究抗潰瘍。

地區法院亦考量了抗潰瘍與胃酸抑制的差異，Teva藥廠的專家證詞表示，由EP'726專利的胃酸分泌程度與抗潰瘍數據，蘭索拉唑是不會被考量的。但CAFC引用KSR案件指出「任何於發明當時該領域已知或專利可解決的需求或問題，可提供理由來結合申請專利範圍中的元件。」因此，並非是地區法院來決定（而是以所提出的證據證明來決定）以蘭索拉唑為起始來研發新的抗潰瘍化合物，或是選擇蘭索拉唑為顯而易見理論的支撐。在KSR案件¹⁶中，最高法院表示「當存在有設計需求或市場壓力來解決問題與僅存在有限數量的解決方案時，該技術領域中具通常知識者於其技術水平有較佳的理由去嘗試已知方案。於此情況下，組合為顯而易見的嘗試，並於第103條之規定下屬於顯而易見的。」

換言之，在後KSR案件中，化學化合物顯而易見的初步證明仍然起始於選擇先導化合物的理由，而Teva藥廠未能建立實體事實問題的顯而易見性，即由其他非蘭索拉唑之化合物為先導化合物。進一步，該技術領域中具通常知識者無理由考慮修飾蘭索拉唑移除其親脂性的含氟取代基。

所以，CAFC認為地區法院已正確認定系爭專利非顯而易見。

(四) 2009年寶僑（Procter & Gamble）藥廠的「Actonel®」案件¹⁷

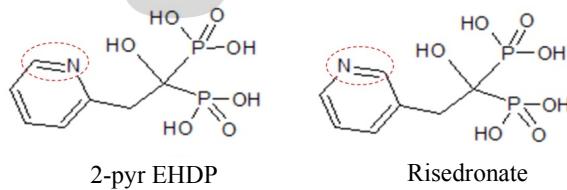
1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利5,583,122號（‘122專利」）。Teva學名藥廠向FDA申請Actonel®學名藥許可之ANDA，寶僑藥廠因而向地區法院提起侵權訴訟，經過獨立審判後，地區法院認定系爭專利非顯而易見而有效，上訴人不服，向CAFC提起上訴。

系爭結構為利塞膦酸鹽（risedronate，商品名為Actonel®），屬於雙磷酸鹽類（bisphosphonates），是一種骨質疏鬆症的治療藥物。

¹⁶ KSR, *supra* note 12, at 1732.

¹⁷ Procter & Gamble Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 566 F.3d 989, 989 (2009).



圖片來源：本文繪製。

圖5 2-pyr EHDP與利塞膦酸鹽

美國專利4,761,406號（‘406專利）中所揭露的結構中，以2-吡啶基代替膦酸鹽（2-pyridyl etidronate，下稱「2-pyr EHDP」）之結構與利塞膦酸鹽最相近，差異只在整體雙磷酸主結構是位於吡啶的第2位（2-pyr EHDP）或是第3位（利塞膦酸鹽）（圖5）。

本案爭點為利塞膦酸鹽結構是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

在選擇先導化合物方面，Teva藥廠爭議‘406專利已揭露2-pyr EHDP為最可能抑制蝕骨作用者，但地區法院不同意，其認為該技術領域中具通常知識者不會以2-pyr EHDP為先導化合物來治療骨質疏鬆，CAFC認為即使假設以2-pyr EHDP為先導化合物，但證據仍不能指出，該技術領域中具通常知識者於系爭專利當時，修飾2-pyr EHDP來變成利塞膦酸鹽為顯而易見的，故CAFC說明此部分無須再討論。

在先前技術是否能使利塞膦酸鹽顯而易見方面，地區法院須認定是否存有理由來完成此組成，地區法院說明即使以2-pyr EHDP為先導化合物，仍無法讓利塞膦酸鹽顯而易見，因為先前技術並無理由使該技術領域中具通常知識者來完成利塞膦酸鹽。CAFC解釋本案中，2-pyr EHDP與利塞膦酸鹽為位置異構物（positional isomer），兩者吡啶上的氮在不同位置，故立體結構不同。為了成功地使利塞膦酸鹽顯而易見，主張顯而易見之人，必須提出先前技術有建議特別的必要修飾來完成系爭專利之發明。但地區法院認為Teva藥廠未能清楚建立該技術領域中具通常知識者有動機合成或測試利塞膦酸鹽的動機，故CAFC認為地區法院的認定無明顯錯誤。且本案中，並無可信的證據顯示結構修飾為常規性地，因此，Teva藥廠無法建

立系爭專利顯而易見的初步證明。

在無法預期的結果方面，即便Teva藥廠建立了系爭專利顯而易見的初步證明，寶僑藥廠仍提出了足夠的證據來支持系爭專利之無法預期的結果，例如利塞膦酸鹽的效力，及其（與2-pyr EHDPE相比）並無顯著毒性等。

在次要考量（secondary considerations）方面，地區法院發現利塞膦酸鹽具有無爭議之商業上成功，以及滿足了長期存在的需求（在1980年代中期，骨質疏鬆症被認為是嚴重的疾病，且一直存在治療不足的問題）。Teva藥廠以有競爭藥物阿侖膦酸鹽（alendronate）存在下，不能認為利塞膦酸鹽滿足了長期存在的需求來反駁，但地區法院審酌兩者後，認為阿侖膦酸鹽是在系爭專利申請約10年後才製成。故在次要考量方面，CAFC認為地區法院亦無錯誤。

在‘406專利是否能成為本案先前技術方面，因為寶僑藥廠未能提供任何否定‘406專利作為本案先前技術的證據，故CAFC認為地區法院以‘406專利作為本案先前技術並無錯誤。

綜上，CAFC維持了地區法院認定系爭專利有效的決定。

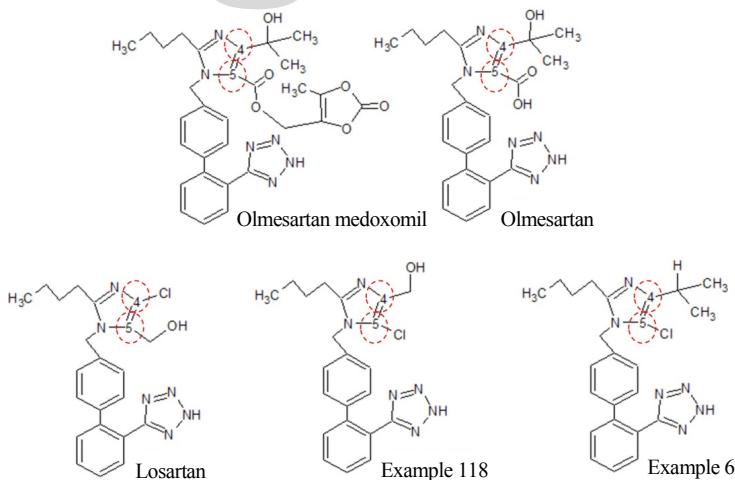
(五) 2010年第一三共（Daiichi Sankyo）藥廠的「Benicar®」案件¹⁸

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利5,616,599號（‘599專利」）。Mylan等學名藥廠（下稱「Mylan藥廠」）向FDA申請Benicar®、Benicar HCT®，及Azor®之學名藥許可之ANDA，第一三共藥廠因而向地區法院提起Mylan藥廠侵害系爭專利請求項第13項的侵權訴訟，經過獨立審判後，地區法院認定系爭專利請求項有效，Mylan藥廠不服，向CAFC上訴。

系爭結構為奧美沙坦酯（olmesartan medoxomil，商品名為Benicar®、Benicar HCT®，及Azor®）是屬於血管收縮素受體拮抗劑（angiotensin receptor blockers, ARBs）的一種降血壓藥物。

¹⁸ Daiichi Sankyo Co., Ltd. v. Matrix Laboratories, Ltd., 619 F.3d 1346, 1346 (2010).



圖片來源：本文繪製。

圖6 奧美沙坦酯及其相關化合物

奧美沙坦酯為一前驅藥物（prodrug），其口服時第5位上之美多沙米（medoxomil）取代基會被代謝，使之成為奧美沙坦（olmesartan）。

與奧美沙坦酯較相關者為氯沙坦（losartan），其差異處為氯沙坦之第4位與第5位上分別為氯與羥甲基（hydroxymethyl）。而美國專利5,138,069號（‘069專利）之實施例118與氯沙坦為位置異構物（regioisomer），差異處為第4位與第5位上分別為羥甲基與氯。美國專利5,137,902（‘902專利）之實施例6與奧美沙坦酯僅在第4位上取代基有一氧原子之差異（圖6）。

本案爭點為奧美沙坦酯第4位上之親水性基團取代及其第5位上之美多沙米前驅藥物取代基是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

Mylan藥廠提出二點質疑：(1)其未能藉由先前技術使奧美沙坦酯顯而易見，特別是在‘902專利中的化合物係最接近之先前技術的部分、(2)不會選擇‘902專利中的6種ARBs為先導化合物，且其中之一（實施例6）與奧美沙坦酯僅有一個氧原子的差

異。Mylan藥廠主張地區法院錯誤認定無動機修飾‘902專利中之化合物的第4位與第5位來完成奧美沙坦酯，尤其是當‘069專利已特別教示化合物有羥烷基基團於第4位時，以及先前技術已教示美多沙米為已知悉用於增加口服活性的前驅藥物。故能合理期待該所屬技術領域中具通常知識者藉由修飾‘902專利中之化合物來獲得奧美沙坦酯。

第一三共藥廠則以(1)有其他更適合的先導化合物，故無動機選擇‘902專利中之化合物為先導化合物、(2)無動機修飾‘902專利中之化合物來獲得奧美沙坦酯，因該專利中之結構與奧美沙坦酯欠缺相似性、(3)存在數千種可能的修飾情形、(4)不合理的選擇‘902專利中之化合物為先導化合物，而不接受於第4位上增加親脂性的特徵、(5)先前技術對於第4位上取代具反向教示、(6)以美多沙米為前驅藥物的無法預期性，及(7)無合理之理由期待藉由修飾ARB可相較於氯沙坦有顯著活性的改善來回應。

CAFC同意第一三共藥廠的主張，在Mylan藥廠未能建立顯而易見性的初步證明上地區法院無明顯錯誤，尤其是Mylan藥廠未能證明有動機選擇‘902專利中之化合物為先導化合物。即便有動機，其亦未能證明有動機修飾‘902專利中之化合物來合成奧美沙坦酯。

在選擇先導化合物的部分，地區法院審酌Mylan藥廠提出的所有證據。其發現無動機選擇‘902專利中之化合物為先導化合物，因仍存在L-158,809、DuP 532、Eisai化合物和纈沙坦等更具效力且被完整研究者，尤其是相較於氯沙坦，L-158,809具180倍效力、Eisai化合物中之實施例7具100倍效力、及DuP 532具7倍效力。其亦發現先前技術已含所有化合物（除了Eisai化合物以外）的口服活性數據，也包含其他如結合親和力、靜脈內活性數據、選擇性數據等。最後，‘069專利中的結構活性關係（Structure-Activity Relationship, SAR）數據可支持DuP 532。故CAFC認為地區法院之認定無明顯錯誤。

Mylan藥廠主張‘902專利係最接近之先前技術，應無先導化合物選擇的問題。CAFC引用Takeda¹⁹及Eli Lilly²⁰二先前判例指出：「該所屬技術領域中具通常知識者

¹⁹ Takeda, *supra* note 11, at 1357.

²⁰ Eli Lilly, *supra* note 10, at 1377.

不會在有更佳特性化合物存在下選擇結構最相近的先前技術化合物作為先導化合物」，並進一步說明，選擇化合物作為先導化合物必須避免後見之明，須審酌發明當時之技術水平，來找出選擇該化合物的動機及修飾先導化合物來完成系爭發明。故提供選擇該化合物為先導化合物的理由不僅只仰賴結構相似，更包含其已知悉之相關功能特性及該先前技術化合物所具有之限制等，即，先前技術中所揭露化合物之效力及一定之活性更勝於僅僅是結構上所具有的相關性。

Mylan藥廠再主張地區法院未遵循CAFC所建立先導化合物分析法之標準，亦即先導化合物分析法不須確認單一、最佳化合物作為起始點，而是先前技術可能指向多於單一先導化合物來作後續研究。CAFC認為Mylan藥廠有所曲解，地區法院仍選擇多種化合物為先導化合物，但僅是不選擇‘902專利中所揭露者。CAFC解釋先導化合物分析法仍須當事人提出清楚且具說服力的證據來證明有理由選擇其所主張為先導化合物者或由其他先前技術化合物中選擇該化合物。故CAFC認為地區法院對Mylan藥廠未能負擔證明之責的認定並無錯誤。

在是否有動機修飾的部分，即便接受以‘902專利中之化合物為先導化合物，該所屬技術領域中具通常知識者仍無動機修飾‘902專利中之化合物來完成奧美沙坦酯，特別是於咪唑環第4位上使用親水性取代基，整體先前技術皆對此具反向教示，除了‘069專利中揭露之SAR資料之外，其他第二代ARBs（包含‘902專利化合物）也都於第4位置上使用親脂性基取代。且先前技術無法提供修飾‘902專利中之化合物第4位上的親脂性基團，來完成奧美沙坦的親水性羥異丙基（hydroxyisopropyl）。因此，CAFC認為地區法院的認定並無錯誤。

‘069專利明確揭露親脂性基團在咪唑環第4位上，且絕大多數‘069專利中所揭露之化合物在此位置具有親脂性基團（30個較具活性之化合物中有27個在第4位具有親脂性基團），將結構擴大後亦是如此（與氯沙坦之聯苯四唑結構相關的42個化合物中有36個在第4位具有親脂性基團），故‘069專利中大量教示了第4位上具親脂性的化合物。三種關於‘069專利中之化合物的次系列分析也證實對第4位上親脂性基團的偏好。綜上，先前技術中的化合物，包含Mylan藥廠所提出的先導化合物，皆偏好於第4位上具親脂性取代基而非如奧美沙坦酯的親水性基團。

位置異構物之分析中，於第4位和第5位的置換提供了進一步的證明。全部8對位置異構物中，於第4位上具有親脂性基團者與第4位上具有親水性基團者相比有較

高的結合力，例如兩化合物於第4位上具有親脂性基團相較於具親水性之乙酸或羥甲基基團者有10倍與100倍之結合親和力。在聯苯四唑相關之系列中，氯沙坦於第4位具有氯取代，其相較於具羥甲基之位置異構物（實施例118）有2倍結合親和力。

DuPont的第二代ARB再次證實在第4位上具親脂性的偏好。特別是DuP 532，其置換了氯沙坦的氯原子為更具親脂性之多氟基團，及6個‘902專利中之化合物置換氯為更具親脂性之烷基團，且除了奧美沙坦酯外無其他第二代ARB於第4位置上具有親水性基團。因此，CAFC認為於‘069專利中之SAR資料及其他第二代ARB之結構中，獲知任何對於該所屬技術領域中具通常知識者係有動機修飾親脂性基團為親水性基團者，此為後見之明。

Mylan藥廠主張修飾之動機直接來自於‘069專利，特別是實施例118（氯沙坦之位置異構物），因其第4位上具親水性之羥甲基。其主張實施例118為‘069專利中較有效力且重要之化合物，雖然實施例118之效力相較於氯沙坦低了些，但仍具有動機以親水性基團取代‘902專利中化合物上的烷基。且即使無實施例118的效益，該所屬技術領域中具通常知識者仍有動機進行較小的修飾，來羥化‘902專利中之化合物的烷基產生羥基異丙基。CAFC不同意Mylan藥廠之主張。

首先，‘069專利中的SAR資料已詳述，與Mylan藥廠的主張相反，實施例118可能為‘069專利中揭露之較有效力的聯苯四唑化合物，但其僅為第4位上具親水性基團的四個化合物之一者，且僅為第4位上有非親脂性基團的6個化合物之一者。此外，其位置異構物氯沙坦展現出較第4位上具親水性基團者佳的結合力，且‘069專利的SAR資料無法提供實施例118可能的次系列分析，所有可能的次系列分析皆顯示出親脂性基團明顯優於親水性基團。

接著，Mylan藥廠所仰賴之優先選擇‘902專利中之化合物的部分，其內容揭露於第4位上利用更具親脂性之烷基來改善氯沙坦，此內容拒絕了獲得奧美沙坦酯的可能。CAFC認為如同地區法院所指出，該所屬技術領域中具通常知識者不會忽略在第4位上增加親脂性這個顯著特徵，而選擇‘902專利中之化合物作為先導化合物。

最後，即便採納Mylan藥廠對於‘069專利中未具有對第4位上親水性基團反向教示的主張，該專利也無法提供進一步修飾之理由。因此，CAFC同意地區法院的認定，不會有動機以親水性羥烷基修飾‘902專利中之化合物的第4位來獲得系爭化合物。

因Mylan藥廠未能證明該所屬技術領域中具通常知識者會選擇‘902專利中之化合物為先導化合物或進一步修飾‘902專利中之化合物咪唑環的第4位來獲得奧美沙坦酯，故無需再討論次要考量因素。

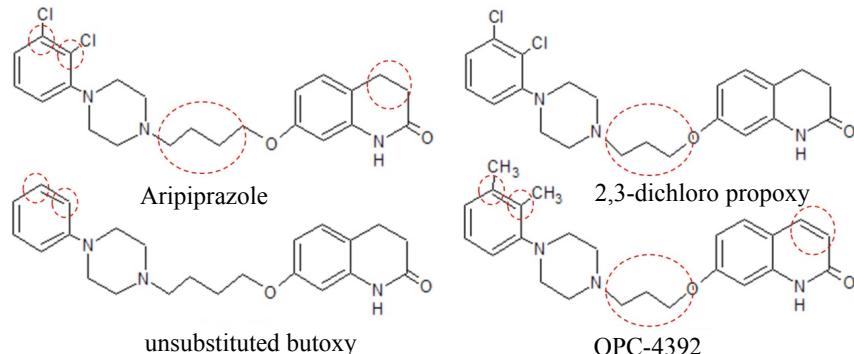
最終，CAFC維持地區法院對系爭專利（請求項第13項）有效之認定。

(六)2012年大塚（Otsuka）藥廠的「Abilify®」案件²¹

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利5,006,528號（‘528專利」）。Sandoz、Apotex、Teva，及Barr等學名藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Abilify®學名藥許可之ANDA，大塚藥廠因而向地區法院提起該等藥廠侵害系爭專利請求項第12、17，及23項的侵權訴訟，上訴人承認其ANDA文義侵權，但反訴系爭專利請求項具顯而易見性及為顯而易見型重複專利而無效，經過獨立審判後，地區法院認定系爭專利請求項有效，上訴人不服，向CAFC上訴。

系爭結構為阿立哌唑（aripiprazole，商品名為Abilify®）是一種非典型抗精神病藥物。



圖片來源：本文繪製。

圖7 阿立哌唑、未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基與OPC-4392

²¹ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280,1280 (2012).

阿立哌唑由左至右的主要結構分別為二氯取代之苯環、哌嗪（piperazine）、丁氧基（butoxy）連結與2-羥喹啉（carbostyryl）。未取代丁氧基（unsubstituted butoxy）、2,3-二氯丙氧基（2,3-dichloropropoxy）與OPC-4392的結構與阿立哌唑相似，差異僅在於未取代丁氧基左側的苯環未被取代基取代、2,3 - 二氯丙氧基的連結處為丙氧基而非丁氧基，及OPC-4392左側的苯環為二甲基取代，右側2-羥喹啉有一雙鍵（圖7）。

本案爭點為阿立哌唑之二氯取代、丁氧基連結、喹啉無雙鍵結構是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

首先，系爭專利是否顯而易見的部分，上訴人主張阿立哌唑已因為先前技術揭露而顯而易見、先導化合物分析法的運用過於僵化與違反KSR案件，地區法院錯誤認為只有最顯而易見的選項可作為先導化合物。上訴人指出未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基及OPC-4392已知具有抗精神病活性，可顯而易見的利用化學修飾來完成阿立哌唑，且阿立哌唑的特性及次要考量不足以使阿立哌唑非顯而易見。

雖然上訴人主張地區法院錯誤運用先導化合物分析法作為部分Graham要件之決定，但CAFC反對並說明新穎化合物可能由理論想法所誕生，而非嘗試改善先前技術之化合物而來，本案雙方當事人爭議聚焦於選擇與修飾特定先前技術化合物，並設計作為先導化合物。過往判例指出新穎化學化合物能否藉由先前技術化合物來建立顯而易見性初步證明須兩步驟。(1)決定該技術領域之化學家是否會選擇該先前技術之化合物作為先導化合物或進一步研究的起始點。(2)決定先前技術是否提供該技術領域中具通常知識者理由或動機修飾該先導化合物來合理期待完成系爭專利之化合物。

在(1)決定是否會選擇該先前技術化合物為先導化合物的部分，是藉由化合物相關特性的證據來引導分析，該特性可能包括正向特性、負向特性、及其他證據之相關特性。當先前技術無法提供理由或動機時，僅先前技術化合物與系爭專利化合物間結構相近，並不足以作為先導化合物的選擇。

在(2)分析是否提供該技術領域中具通常知識者理由或動機修飾該先導化合物來合理期待完成系爭專利化合物的部分，該理由或動機修飾該先導化合物可由各種而

來，並不須先前技術中非常明確地指出。相關特性亦引導此分析，例如先導化合物擁有顯著有用的特性使化學家有動機來完成結構相似化合物。藉由全部先前技術，若足以顯示系爭專利與先前技術化合物有非常多相關性可合理期待完成，則新穎化合物將被認為與以往化合物具相同特性。

在上訴人所提出之先前技術中，是否能建立本案之顯而易見性之初步證明，CAFC認為地區法院無明顯錯誤，更甚者，其已經以最顯而易見的選擇作為先導化合物，其總結考量作為先導化合物者係氯氫平與瑞斯派瑞酮（risperidone），此兩化合物為發明人研究當時僅有可能的抗精神病化合物，因此為已知、顯而易見的先導化合物，其結構會被考量修飾來獲得抗精神病化合物。當時市場上並無2-羥喹啉化合物作為抗精神病藥物，或公眾已知具有潛在抗精神病活性且少副作用者。2-羥喹啉不是合理的先導化合物，故地區法院無明顯錯誤。

至於先導化合物的部分，CAFC認為地區法院已仔細考量各化合物，並清楚的拒絕選擇這些化合物作為抗精神病藥物進一步的研究。

在未取代丁氧基方面，先前技術美國專利4,734,416號（‘416專利）與Nakagawa聲明揭露未取代丁氧基。上訴人主張地區法院錯誤認為不會選擇未取代丁氧基作為抗精神病藥物的先導化合物，但CAFC不認同，並指出地區法院注意到‘416專利明確揭露未取代丁氧基具有抗組織胺的功效，此揭露清楚的主導‘416專利中的化合物。精神病藥物專家解釋無法由‘416專利羅列的清單（laundry list）中知悉該專利中的2-羥喹啉衍生物具有潛在的抗精神病效果。Nakagawa聲明亦不能支持上訴人的主張，其揭露小鼠跳躍行為的資料可否作為潛在抗精神病藥物的活性，須考量全部的內容，地區法院認為該技術領域中具通常知識者會被最具潛力的化合物吸引，而選為先導化合物作為研發，Nakagawa聲明中揭露之9種2-羥喹啉衍生物，以化合物44最引人注意，故被認為教示該技術領域中具通常知識者選擇化合物44為先導化合物。因此，無論‘416專利或Nakagawa聲明皆不能使該技術領域中具通常知識者選擇未取代丁氧基作為先導化合物來研究。

在2,3-二氯丙氧基方面，上訴人主張地區法院錯誤認為瑞典專利公開案434,945號（SE‘945專利）無法使阿立哌唑顯而易見，對此CAFC不認同。地區法院正確認定SE‘945專利所列之2,3-二氯丙氧基僅為數百種之一可用於控制中樞神經系統活性者，且未能有意義的建議2,3-二氯丙氧基具抗精神病活性。故該技術領域中具通常

知識者不會選擇2,3-二氯丙氧基為先導化合物作為抗精神病藥物來研究。

在OPC-4392方面，上訴人爭議地區法院錯誤拒絕OPC-4392為先導化合物，並仰賴Murasaki論文1揭露OPC-4392為抗精神病藥物。CAFC考量Murasaki論文1教示OPC-4392之抗精神病反應並不強，且合併其他先前技術OPC-4392的效果只使用於精神分裂症的負向症狀，會被認為其無法治療正向症狀，且上訴人的證人指出OPC-4392缺乏作為抗精神病藥物的組成。更甚者，Murasaki論文1教示OPC-4392的活化反應過於激烈，患者可能會發生妄想（delusion）與幻覺（hallucination），其他先前技術Murasaki論文則指出OPC-4392在低劑量時會有嚴重副作用。藉由前述證據，OPC-4392不能被該技術領域中具通常知識者選擇作為先導化合物繼續研究並無錯謨。即便選擇OPC-4392為先導化合物，上訴人仍未能證明先前技術會引導相關修飾，將OPC-4392合成阿立哌唑，因為修飾步驟包含(1)修飾2-羥喹啉的部分、(2)將丙氧基連結換成丁氧基連結、及(3)置換二甲基取代為二氯取代。上訴時，上訴人大量仰賴發明人與大塚藥廠的研發成果，企圖證明阿立哌唑為顯而易見，CAFC認為上訴人的主張無法反駁地區法院的認定，且發明人自己的研發軌跡，無法作為顯而易見性的結論，此為後見之明。因此，上訴人未能藉由清楚且具說服力的證據證明該技術領域中具通常知識者會修飾OPC-4392來增加抗精神病活性。

CAFC認為地區法院已仔細分析，而上訴人未能證明系爭專利請求項第12項顯而易見，而上訴人爭議之其他依附於第12項者（第17及23項）無須再進一步分析，以及無需進一步探究次要考量。

最終，CAFC維持地區法院對於系爭專利有效的認定。

（七）2012年阿斯特捷利康（AstraZeneca）藥廠的「Crestor®」結合案件²²

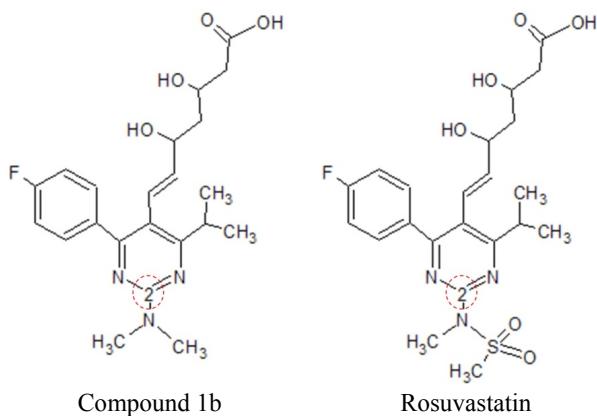
1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國重新領證專利37,314號（‘314專利」）。Aurobindo、Apotex、Cobalt、Sun、Teva與Sandoz等學名藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Crestor®之ANDA，阿斯特捷利康藥廠因而對上訴人提起侵權訴訟，訴訟提起後合

²² *In re Rosuvastatin Calcium Patent Litigation.*, 703 F.3d 511, 511 (2012).

併，地區法院認定系爭專利有效、可實施，及上訴人侵權，上訴人不服，向CAFC上訴。

系爭結構為羅舒伐他汀（rosuvastatin，商品名為Crestor®），屬於一種他汀類（statins）之降血脂藥物。



圖片來源：本文繪製。

圖8 化合物1b與羅舒伐他汀

化合物1b與羅舒伐他汀結構相近，兩者差異僅在於嘧啶（pyrimidine）第2位上之胺取代基，化合物1b為兩個甲基取代，而羅舒伐他汀為一個甲基與一個甲磺醯基（methylsulfonyl）取代（圖8）。

本案爭點為羅舒伐他汀於嘧啶第2位上甲礦醯基之取代是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

在系爭專利之有效性方面，於地區法院時，上訴人主張系爭專利顯而易見，並指出歐洲專利公開案0,367,895號（EP‘895專利）中的化合物1b為好的先導化合物，利於後續研發，且選擇化合物1b作為先導化合物後，改變甲基為甲磺醯基為顯而易見的，因為此改變可使化合物更具親水性。上訴人復指出先前技術教示肝臟選擇性之他汀類藥物可能有較低之不良副作用，且親水性他汀類藥物更具肝臟選擇性。因

此，該技術領域中具通常知識者有動機修飾化合物1b，使之更具親水性，且考量其他位置與他汀類藥物的活性相關，於嘧啶的第2位上作修飾較符合邏輯。進一步，該技術領域中具通常知識者會考量有限數量之較常見的取代基，包含礦醯基，其可在嘧啶的第2位上增加親水性，另外，該技術領域中具通常知識者能預料到此種改變能降低副作用。

阿斯特捷利康藥廠則指出化合物1b揭露有不可預期的增加毒性，因此，其不適合作為先導化合物，且EP‘895專利中的化合物11具有更佳的生體外（*in vitro*）效力。阿斯特捷利康藥廠復指出，於當時更傾向於嘧啶的第2位上作親脂性取代基修飾以增加他汀類藥物的效力。阿斯特捷利康藥廠主張先前技術並沒有提供羅舒伐他汀具不可預期之較佳特性的建議，因此，羅舒伐他汀具無法預期之功效。阿斯特捷利康藥廠所著重之該不可預期性與他汀類藥物的研發過程有關，例如具吡咯（pyrrole）結構之所有他汀類藥物與其他具嘧啶相關之結構皆表現出毒性副作用，且至少有五間藥廠放棄以嘧啶為核心之他汀類藥物的研發，因此，當時普遍相信不會以具嘧啶結構之他汀類藥物作為先導來改善化合物。阿斯特捷利康藥廠再指出無相關文獻或文獻之結合可知羅舒伐他汀具有較佳的特性。

CAFC認為地區法院運用正確的標準來審酌本案，即主張專利無效之人須負擔舉證責任，其須提出清楚且具說服力之證據，以證明系爭專利之發明為該技術領域中具通常知識者所顯而易見的。地區法院審酌了上訴人所主張之以有限數量之礦醯基修飾嘧啶的第2位來解決他汀類藥物現存之問題，因而使羅舒伐他汀及其特性顯而易見的部分，地區法院認為該部分並非屬於顯而易見的情況，而係屬顯而易見的嘗試（obvious to try）。地區法院總結地認為上訴人並未揭露選擇化合物1b為先導化合物或以特別的礦醯基修飾化合物1b之動機需求。

CAFC認為於當時對具嘧啶結構之他汀類藥物有所疑慮、其他藥廠已放棄此類結構的相關事實、及先前技術教示於嘧啶第2位偏好親脂性，而非親水性的證據等，已否定了該顯而易見的嘗試。

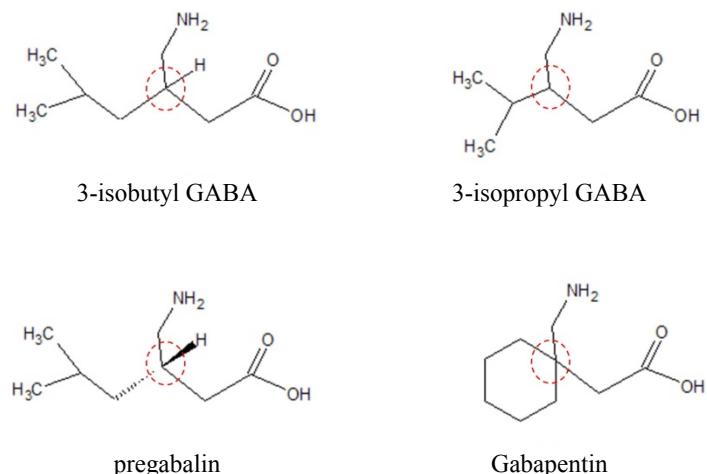
綜上，CAFC維持地區法院對系爭專利有效的認定。

(八)2014年輝瑞（Pfizer）藥廠的「Lyrica®」案件²³

1. 案件事實與主要爭點

系爭專利為美國專利6,197,819號（‘819專利」）。Teva、Lupin、Mylan等學名藥廠（以下合稱「上訴人」）向FDA申請Lyrica®之ANDA，輝瑞藥廠因而向地區法院提起侵權訴訟，地區法院認定上訴人侵權及系爭專利有效，上訴人不服，向CAFC上訴。

系爭結構為普瑞巴林（pregabalin，商品名為Lyrica®），屬於一種 γ -胺基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）類似物之抗癲癇藥物。



圖片來源：本文繪製。

圖9 3-異丁基GABA、3-異丙基GABA、普瑞巴林與加巴噴丁

3-異丁基GABA（3-isobutyl GABA）與普瑞巴林兩者結構一樣，差異僅在於普瑞巴林為3-異丁基GABA的S組態鏡像異構物（enantiomer）。

²³ Pfizer Inc. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 555 Fed. Appx. 961,961 (2014).

3-異丙基GABA（3-isopropyl GABA）、加巴噴丁（ gabapentin ）與3-異丁基GABA的差異是第3位上的取代基不同，依序為異丙基、環己烷（cyclohexane）與異丁基（圖9）。

本案爭點為S組態的普瑞巴林是否顯而易見。

2.CAFC判決簡述

在是否顯而易見性方面，上訴人主張地區法院錯誤認定(1)美國專利4,322,440號（Fish專利）、美國專利5,051,448號（Shashoua專利），及Colonge論文未教示3-異丙基GABA或其他同系物具有抗癲癇活性。(2)該技術領域中具通常知識者無法由結構相似的3-異丙基GABA期待3-異丁基GABA有抗癲癇活性。(3)具抗癲癇活性的加巴噴丁無法提供該技術領域中具通常知識者動機來嘗試其他烷基取代修飾該第3位。

在選擇先導化合物方面，地區法院認為上訴人未指出任何先前技術指示烷基取代之GABA會改善抗癲癇的治療。CAFC同意此認定，在證據中，無論加巴噴丁或3-異丙基GABA都未被選為先導化合物，至多只能認定加巴噴丁與3-異丙基GABA是同時被測試抗癲癇效果。再者，也未有證據證明該技術領域中具通常知識者有動機修飾加巴噴丁做進一步的抗癲癇研究，上訴人僅一直強調，由於加巴噴丁與普瑞巴林的結構近似，故加巴噴丁為該技術領域中具通常知識者必然的選擇。

上訴人主張Fish專利、Shashoua專利，及Colonge論文揭露之3-異丙基GABA可提供第3位修飾的相關指示。但地區法院認為，上訴人漏未先證明3-異丙基GABA何以被選為先導化合物來進行後續抗癲癇研究，因為Fish專利、Shashoua專利、及Colonge論文中皆未指出3-異丙基GABA為最有可能被改良抗癲癇活性之化合物。因此，CAFC認為地區法院在先前技術未教示3-異丙基GABA或其他同系物具有抗癲癇活性的認定無明顯錯誤。

除了未能證明選擇先導化合物的部分外，上訴人亦未證明先前技術教示該技術領域中具通常知識者利用低碳數烷基取代基（包含異丁基）來修飾第3位。Fish專利、Shashoua專利、及Colonge論文中雖有述及異丁基，但卻未能提供任何指引，使該技術領域中具通常知識者以異丁基來取代第3位，而不採用其他的烷基。



CAFC認為地區法院在上訴人未能證明3-異丙基GABA可被選為先導化合物，或未能提出使該技術領域中具通常知識者修飾第3位的必要教示，來提升抗癲癇活性，此兩部分的認定無明顯錯誤。

綜上，CAFC維持地區法院對於系爭專利有效的認定。

（未完待續）