



特徵藥物劑量與給藥頻率 之顯而易見性探討

郭廷濠*、劉國讚**

壹、前言

新藥研發需耗費龐大資金、人力、技術與時間等資源，藥廠從有效成分的探索或結構合成出具成為新藥潛力之候選者後，經過一連串活性測試、作用機轉研究、毒性測試、藥物動力學及動物活體實驗等臨床前試驗，並向藥物管理專責機關，在美國是美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）提出人體臨床試驗審查（Investigational New Drug, IND）申請，核准後進入臨床試驗階段，於臨床試驗第1期、第2期及第3期完成後，提出新藥申請（New Drug Application, NDA），經FDA核准後才得以上市，在這些階段中僅有極少部分的候選新藥能真正上市。

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FDA申請學名藥上市，並通知原藥廠，原藥廠通常會對學名藥廠提起專利侵權訴訟，以防止或延後學名藥的上市，以便獲取藥物獨占的龐大經濟利益，而侵權態樣常涉及「該藥物之治療方法」。訴訟實務上，當侵權訴訟發生

DOI : 10.3966/221845622019070038007

收稿日：2019年3月11日

* 美迦藥局藥師。

** 臺灣科技大學專利研究所教授兼所長。

時，學名藥廠挑戰原藥廠專利的可專利性，有時候比主張不侵害更為有用，只要被法院認定專利權無效，自然無侵害可言。在專利有效性的問題上，藥物治療方法中「特徵劑量及給藥頻率之顯而易見性」（obviousness）常被提出，是決定專利是否有效的關鍵問題。法院判斷申請專利之發明是否顯而易見時，需審酌相關之先前技術來瞭解該領域中具通常知識者之技術水平及發明動機，而藥物領域因涉及許多實驗成果及論文發表等，會有相當龐大的先前技術存在，如何用這些先前技術來判斷給藥方法專利權的顯而易見性，是本文所欲探討的重點。

醫療方法於我國屬於專利法第24條第1項第2款法定不予發明專利之項目，給藥方法雖屬醫療方法，但仍可以「用途」作為申請標的。專利審查基準明確舉出具體寫法：「化合物A用於製備治療Y疾病之藥物的用途，其係以化合物A之初始劑量為5.0至10.0mg/kg給藥，停藥2天，再以2.0至5.0mg/kg之劑量給藥3天，依序循環給藥。」¹亦即使用瑞士型請求項（Swiss-type claim）²使藥物之給藥方法成為適格之標的，美國則肯認藥物之治療方法的專利適格性。

近年來有關專利進步性之探討文獻甚多³，惟並無針對給藥方法之顯而易見性探討。而在醫藥專利相關文獻上，觸及進步性者也僅屬淺談性質⁴。本文藉由3篇美國與給藥方法之顯而易見性判斷的侵權訴訟案例，來探討如何藉由先前技術來判斷該方法是否具顯而易見性，對於我國醫藥專利審查或訴訟時有效性之判斷，有相當的重要性。

貳、美國判決案例

本文選出3篇由美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal

¹ 經濟部智慧財產局，專利審查基準，2-13-16頁，2013年（以下同）。

² 同前註，2-13-14頁。

³ 張仁平，進步性分析中有關「無法預期之結果」的主張及判斷，專利師，2018年7月，34期，58-82頁；李懷農，建構進步性審查之正當法律程序，專利師，2018年1月，32期，1-15頁；莊智惠，進步性判斷方式及論理之探討——以發明專利進步性審查基準修訂為例，智慧財產權月刊，2017年9月，225期，6-23頁；顏吉承，從新型專利保護之標的談進步性審查，專利師，2016年10月，27期，78-96頁。

⁴ 陳宗賢，淺談美國法上之生物醫藥專利，專利師，2017年1月，28期，75-99頁。

Circuits, CAFC) 的侵害訴訟案例，3篇都是被法院認定系爭專利請求項顯而易見而無效的案例。

一、2014年羅氏藥廠 (Roche) 的「Boniva®」案件⁵

(一) 案例事實

系爭專利為美國專利7,718,634號（‘634專利）及7,410,957號（‘957專利）。學名藥廠向FDA申請Boniva®學名藥許可之ANDA，專利權人羅氏藥廠因而向美國紐澤西州地區法院（the United States District Court for the District of New Jersey）提起學名藥廠侵害‘634專利之申請專利範圍第1-8項及‘957專利之申請專利範圍第1-10項的侵權訴訟，地區法院經過總結判決（summary judgment）後認為其申請專利範圍部分請求項無效，羅氏藥廠不服，向CAFC上訴。

(二) 系爭專利簡述

本案之‘634專利及‘957專利為一種給予ibandronate（一種雙磷酸鹽類藥物）治療骨質疏鬆症之方法，以‘634專利的請求項1具代表性，說明如下：

1. 一種治療或抑制停經後骨質疏鬆症之方法，藉由給予ibandronic acid之醫藥學上可接受之鹽，用於需要治療或抑制停經後骨質疏鬆症的停經婦女，該方法包含：

(1) 首次，單日口服給予停經婦女ibandronic acid之醫藥學上可接受之鹽的錠劑，其中，該錠劑包含等同於ibandronic acid 150mg劑量的ibandronic acid之醫藥學上可接受之鹽；及

(2) 接著，每月一次口服給予包含等同於ibandronic acid 150mg劑量的ibandronic acid之醫藥學上可接受之鹽的錠劑。

(三) 本案爭點與相關先前技術

本案主要爭點為申請專利範圍中之「每月一次口服給予ibandronate 150mg」治療骨質疏鬆症之給藥方案是否顯而易見，進一步可分為「每月一次給予」與「150mg之劑量」是否顯而易見。

⁵ Hoffmann-La Roche Inc. v. Apotex Inc., 748 F.3d 1326, 1326 (2014).

地區法院審酌之較重要相關先前技術簡要如表1，系爭專利所主張之最早優先權日為2003年12月4日，1996年Ravn等人的論文中比較每日給予不同劑量之ibandronate，結果顯示有效的劑量為2.5mg與5mg，且2.5mg的效果幾乎等同5mg；1999年Lunar news論文中提到研究人員為提高患者的順從性，可使用高效力、低刺激性之雙磷酸鹽類藥物，例如：ibandronate，而口服藥物的給予方式可間斷給予，例如：每月一次等，藥物仍具效力；美國專利6,432,932號（‘932專利）中揭露雙磷酸鹽類藥物，如ibandronate每周一次給予35mg、40mg、45mg、50mg等劑量；美國專利6,468,559號（‘559專利）中揭露口服給予雙磷酸鹽類藥物，例如：ibandronate，在某些最佳實施例中亦揭露每月一次的給予方式；2001年Krause的論文中提及2003年羅氏藥廠可能向FDA提出每月一次口服ibandronate之申請；2001年Riis等人比較每日給予ibandronate 2.5mg及前24日隔日給予ibandronate 20mg之後不再給予有活性的藥物，兩種給藥方案顯示間斷給予與每日給予的療效相當，其結果再次確認先前研究之ibandronate療效仰賴給予總劑量（total dosing），而非給藥方案⁶。

表1

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次(口服)	相關內容
系爭專利之最早優先權案	2003	ibandronate 150mg / 每月一次。	
Ravn et al.	1996	ibandronate 0.25mg、0.5mg、1.0mg、2.5mg、5mg / 每日給予。	有正向結果的劑量組別為2.5mg與5mg。 Ibandronate 2.5mg的效果幾乎等同5mg。
Lunar news	1999	雙磷酸鹽類藥物。	為提高順從性，可使用高效力、低刺激性之雙磷酸鹽類藥物（如：ibandronate）。 口服間斷給予（如：每月一次）仍具效力。
‘932專利	1999	雙磷酸鹽類藥物。	提及每周一次給予ibandronate 35mg、40mg、45mg、50mg等劑量。

⁶ BJ Riis et al., *Ibandronate: A Comparison of Oral Daily Dosing Versus Intermittent Dosing in Postmenopausal Osteoporosis*, 16(10) J. BONE MIN. RES. 1871, 1871-78 (1997).

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次(口服)	相關內容
'559專利	2000	雙磷酸鹽類藥物。	雙磷酸鹽類藥物(如:ibandronate)。給藥方案(如:每月一次)。
Krause	2001		提及2003年羅氏藥廠可能向FDA提出每月一次口服ibandronate之申請。
Riis et al.	2001	ibandronate 2.5mg/每日給予及20mg/前24日隔日給予。	間斷給予與每日給予的療效相當。結果再次確認先前研究之ibandronate療效仰賴給予總劑量,而非給藥方案。

資料來源: 本文整理。

(四)CAFC判決

首先, CAFC以「Lunar news」、「Krause」及「'559專利」認為每月一次給予ibandronate的方案皆已揭露, 雖羅氏藥廠則提出ibandronate注射給藥失敗之試驗及長時間無給藥失敗之試驗來支持其認為先前技術對於每月一次給予的方案具反向教示, CAFC認為注射給予ibandronate之失敗案例在結果不具顯著差異, 但治療效果仍具差異性, 而不足以達到反向教示。CAFC另提出其他文獻認為長時間無給藥失敗之案例的原因為使用劑量過低所致, 亦未達反向教示之程度, 且在「Riis」的論文中揭露間斷給予與每日給予兩種給藥方案的療效相當, ibandronate療效仰賴給予的總劑量。羅氏藥廠再以「Riis」論文中的指標不具代表性等理由抗辯, 但CAFC認為指標具代表性, 且所提之文獻皆足以顯示每月一次給予的方案顯而易見, 或退步而言具合理期待每月一次給予方案能成功治療骨質疏鬆症。

接著, CAFC以「Riis」論文已指出療效關鍵為總劑量, 以及「Ravn」論文指出2.5mg的效果幾乎等同5mg的情況下, 該領域中具通常知識者於放大治療劑量時, 仍會考慮5mg, 意即每月一次給予150mg(30天×5mg)之劑量, 另外, '932專利亦揭露每周一次給予ibandronate 35mg(7天×5mg)之劑量, 因此, 綜合「Ravn」或'932專利與「Riis」, 每月一次給予150mg之劑量為顯而易見的嘗試(obvious to try)。羅氏藥廠則提出FDA核准之ibandronate 2.5mg具反向教示, 且美國公開案20030118634號揭露2天一次、1周二次、每周一次、兩周一次及每月一次等給藥方案亦對於低頻率給藥方案具反向教示, CAFC則認為FDA的核准以及該公開案不具

反向教示，羅氏藥廠再以地區法院錯誤解讀「Riis」的總劑量概念，僅使用乘法將每日給予放大為每月給予。CAFC認為該領域中具通常知識者早已知道使用總劑量的概念來放大間斷給予ibandronate，特別是「Riis」論文中提及總劑量概念可以預期ibandronate的治療依賴總量而非多次時間點給予，並藉由前述證據可合理預期每月一次給予150mg劑量之效果與每日給予5mg相當。

最後，在ibandronate 150mg安全性方面，CAFC認為高劑量治療下造成腹瀉（diarrhea）與其欲治療之症狀相比顯屬輕微，不足構成反向教示且並未構成真正的議題，而無法預期之功效方面，CAFC認為有前述較具說服力的證據存在下，無法預期之功效為輔助性判斷，因此，維持地區法院‘634專利之申請專利範圍第1-8項及‘957專利之申請專利範圍第1-10項無效的判決。

二、2018年TEVA的「Copaxone® 40mg」結合案件⁷

（一）案例事實

系爭專利為美國專利8,232,250、8,399,413、8,969,302與9,155,776號（‘250、‘413、‘302與‘776專利）。SANDOZ等學名藥廠向FDA申請Copaxone® 40mg學名藥許可之ANDA，TEVA等專利權人因而向美國德拉瓦州地區法院（the United States District Court for the District of Delaware）提起SANDOZ等的侵權訴訟，經過馬克曼聽證會（Markman hearing）解釋申請專利範圍（claim construction）後，地區法院舉行獨立審判（bench trial），審酌相關先前技術後認為先前技術已對系爭專利做出教示，且該技術領域中具通常知識者亦傾向使用降低給予頻次的方式改善相關不良反應，因此，認定系爭專利顯而易見，TEVA等不服判決，向CAFC上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利有四件，為‘250、‘413、‘302與‘776專利，皆為一種低頻次glatiramer acetate (GA)之治療方法，其中以‘250專利的請求項1與‘776專利的請求項1具代表性，說明如下：

⁷ *In Re Copaxone Consolidated Cases*, 906 F.3d 1013, 1013 (2018).

‘250專利：

1.一種使用於復發－緩解型多發性硬化症（Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS）之患者及具有演進成復發－緩解型多發性硬化症風險之多發性硬化症患者的症狀緩解方法，該方法包含：

給予患者有效治療方案，該方案為1周3次，每次至少間隔1日，皮下注射GA 40mg，該方案足夠緩解患者之症狀。

‘776專利：

1.一種用於每日皮下注射GA 20mg的復發－緩解型多發性硬化症患者，降低注射部位反應嚴重性之治療方法，該方法由1ml皮下注射藥劑組合物組成，該藥劑組合物包含：

1周三次，每次至少間隔1日不皮下注射之皮下注射GA 40mg，其中，該藥劑組合物為預充注射器，以及該藥劑組合物進一步包含甘露醇與pH值介於5.5至7.0間，藉此降低每日皮下注射GA 20mg患者的注射部位反應嚴重性。

(三)本案爭點與相關先前技術

本案主要爭點為「一周三次給予GA 40mg」治療多發性硬化症之給藥方案是否顯而易見。

地區法院審酌之重要相關先前技術簡要如表2，系爭專利所主張之最早優先權日為2009年8月20日。最早使用GA於臨床試驗的文獻為1987年Bornstein等人所提出，當時使用的為每日皮下注射給予GA 20mg，且文內有提及GA的注射部位反應（Injection-Site Reactions, ISRs）與立即的注射後反應（Immediate Post-Injection Reactions, IPIRs）等相關不良反應。其後，TEVA以每日皮下注射給予GA 20mg向FDA提出新藥申請，1996年FDA核准Copaxone® 20mg，並提及「評估每日注射之必要性，因其不同於多數間斷注射給予之藥物」等句子。2002年Flechter等人比較了每日給予GA 20mg與隔日給予GA 20mg，其結果顯示隔日給予GA 20mg安全且耐受良好，效果與每日給予GA 20mg效果相當，且在試驗中患者的退出率（dropout）顯著降低。2007年Cohen等人於雙盲的劑量比較試驗中比較了每日給予GA 20mg與GA 40mg，其結果顯示GA 40mg的效果較佳，且起效較快速，於安全性上與20mg無太大差異，但發生IPIRs的頻率較高。TEVA於2007年經PCT程序申請之WO2007081975

亦可為先前技術文件，其內揭露了隔日給予GA 40mg治療RRMS，藥物之耐受良好、效果較佳，且不良反應發生率沒有因此提高。2008年FORTE臨床試驗比較每日給予GA 20mg與GA 40mg，結果顯示兩者療效相當、安全性上相似，且GA 40mg起效較快，FORTE臨床試驗也再次確定了Cohen等人試驗中GA 40mg起效較快的結果。Khan等人於2008年的試驗中比較每日GA 20mg與隔日GA 20mg，並於內容提及兩者療效相當，所以目前最佳劑量方案仍未知，可嘗試隔日使用，以增加患者長期使用之順服性。2009年Caon等人再次比較每日GA 20mg與隔日GA 20mg，並於內容提及隔日給予的脂肪萎縮等注射相關不良反應顯著減少。最後，2009年Khan等人以及GALA試驗等內容之揭露，因晚於系爭專利之最早優先權日而無法當作先前技術，但可用於瞭解該領域中具通常知識者的技術水平。

表2

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次 (皮下注射)	相關內容
系爭專利之最早優先權案	2009	GA 40mg/1周3次。	降低ISRs與IPIRs。
Bornstein et al.	1987	GA 20mg/每日。	ISRs與IPIRs。
FDA核准	1996	GA 20mg/每日。	提及「評估每日注射之必要性，因其不同於多數間斷注射給予之藥物」等句子。
Flechter et al.	2002	GA 20mg/隔日。	ISRs與IPIRs。 耐受良好且療效與每日GA 20mg相當，退出率顯著降低。
Cohen et al.	2007	GA 20mg與40mg/每日。	ISRs與IPIRs。 其中，40mg發生IPIRs頻率較高/40mg起效快，效果較20mg佳。
WO2007081975	2007	GA 40mg/隔日。	耐受良好、效果較佳，且不良反應發生率沒有因此提高。
FORTE臨床試驗	2008	GA 20mg與40mg/每日。	ISRs。 其中，40mg發生ISRs頻率較高/40mg起效快，效果較與20mg相當。

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次 (皮下注射)	相關內容
Khan et al.	2008	GA 20mg/每日與隔日。	療效相當，最佳劑量仍未知，可嘗試隔日使用。
Caon et al.	2009	GA 20mg/每日與隔日。	隔日給予的注射相關不良反應(如：脂肪萎縮)顯著減少。
Khan et al.	2009	GA 20mg/每日與每周兩次。	非先前技術，但可用於瞭解該領域中具通常知識者的技術水平。
GALA試驗	2009	GA 40mg / 每周3次。	非先前技術，但可用於瞭解該領域中具通常知識者的技術水平。

資料來源：本文整理。

(四)CAFC判決

首先，地區法院以「Cohen」、「WO2007081975」及「FORTE臨床試驗」認為先前技術已明確揭露及教示GA 40mg的劑量，且由「1996年的FDA核准」、「Flechter」及「2008年的Khan」可得知該領域中具通常知識者已知悉患者對於每日注射給予較難耐受，再配合專家證詞可知該領域中具通常知識者亦知悉每日給予所產生之不良反應，且有動機尋求低頻率給藥之成功合理可能性（reasonable probability of success），地區法院總結認為先前技術僅有20mg與40mg兩種劑量可嘗試，且研究者尋求低頻率給藥方案，亦僅有限的天數能於一周間做選擇，因此，1周3次給予GA 40mg為顯而易見的嘗試。

再來，地區法院藉由「2009年的Khan」、「GALA試驗」及專家證詞來瞭解該領域中具通常知識者的技術水平，「Khan」論文發表時間晚於系爭專利主張之最早優先日約3周，但因該試驗為期兩年，因此僅用於瞭解技術水平，該試驗比較每日與每周兩次給予GA 20mg，其結果顯示每周兩次給予GA 20mg的效果與每日給予相當，且對患者具更佳的耐受性。「GALA試驗」為TEVA所執行的第3期臨床試驗，該試驗使用每週三次皮下注射給予GA 40mg的給藥方案，地區法院用以瞭解TEVA等該領域中具通常知識者於當時之發明動機。專家證詞亦指出每周預設3個日期注射之方案相較於隔日給予藥物對於患者較具便利性及順服性。地區法院另指出研究顯示1周3次注射治療多發性硬化症之藥物Rebif®，相較於每日給予GA 20mg之方案

患者具有較佳的順服性，綜上，地區法院認為當時之該領域中具通常知識者有動機選擇對患者較佳的每周預設3個日期給予之方案。

地區法院再由額外的專家證詞及「Flechter」、「2008年的Khan」與「Caon」瞭解該領域中具通常知識者期待降低每周注射次數來減低ISRs的發生次數，因此，地區法院認為申請專利範圍中的「一周三次給予GA 40mg來降低ISRs與IPIRs」、「系爭專利之方法相較於每日給予GA 20mg方案增加耐受性」等為顯而易見。最後地區法院審酌非顯而易見的客觀指標（objective indicia of nonobviousness）後，總結系爭Copaxone®相關專利顯而易見。

TEVA等上訴時對1周三次給予GA 40mg之給藥方案、降低不良反應與增加耐受性之部分具顯而易見性提出抗辯，認為在該給藥方案中，地區法院存有後見之明的偏見認為該給藥方案為顯而易見的嘗試，而在不良反應與耐受性部分則主張先前技術並未引導該領域中具通常知識者降低不良反應與改善耐受性。

1周三次給予GA 40mg之給藥方案部分，CAFC引用KSR之判決先例指出：「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。若其成功可預期，則該產品可能非屬創新而可能為一般知識及普通技能。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。⁸」CAFC並進一步引用另一判決先例指出：「有兩種類型不適用KSR之顯而易見的嘗試分析，一為當先前技術未指示關鍵性指標以及在許多可能性之下未指引何者較可能成功，而改變所有指標或嘗試各種可能方案直到成功；二為在先前技術僅給予一般指引時，於看似有希望之實驗領域探索新技術或一般作法，而達成申請專利之發明。⁹」而本案不屬於前述兩種不適用之態樣，因先前技術聚焦於兩種關鍵變數「劑量與頻率」，並提供明確的選擇來降低患者的不良反應及增加順從性。因此，CAFC認為地區法院對於先前技術、專家證詞及參考Rebif®藥物等的認定皆適當且合理，並認定1周三次給予GA 40mg之給藥方案顯而易見。另外，在不良反應與耐受性之部分，CAFC亦認為地區法院的決定無明顯錯誤。

⁸ KSR Intern. Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 421, 127 S.Ct. 1727, 167 L.Ed.2d 705 (2007).

⁹ *In re Kubin*, 561 F.3d 1351, 1359 (2009).

最終，CAFC維持系爭專利顯而易見而無效之地區法院判決。

三、2018年Acorda的「Ampyra®」案件¹⁰

(一) 案例事實

系爭專利為美國專利8,007,826、8,663,685、8,354,437與8,440,703號（‘826、‘685、‘437與‘703專利），與本案相關專利為美國專利5,540,938號，該專利原始所有權人為Elan有限公司（下稱「Elan專利」）。ROXANE等學名藥廠向FDA申請Ampyra®學名藥許可之ANDA，Acorda等專利權人因而向美國德拉瓦州地區法院（the United States District Court for the District of Delaware）提起ROXANE等侵害系爭專利及Elan專利之訴訟，ROXANE等以專利無效為抗辯，地區法院審酌相關先前技術後認為系爭專利具顯而易見性而無效，但Elan專利有效，Acorda等不服判決系爭專利無效，向CAFC上訴，ROXANE等則對Elan專利有效與禁制令提起反訴。

(二) 系爭專利簡述

本案系爭專利有四件，為‘826、‘685、‘437與‘703專利，前兩者皆為一種持續釋放胺吡啶（aminopyridine, AP）之藥物組成物，後兩者皆為一種運用持續釋放胺吡啶藥物組成物之方法，其中以‘826專利的請求項7與‘437專利的請求項22具代表性，說明如下：

‘826專利：

7.一種給予達治療效果濃度之4-胺吡啶（4-AP）劑量方案用於改善多發性硬化症患者步行能力的方法，該方法包含：

首次，不需劑量調定下，以每日兩次口服給予該患者持續釋放之10mg4-AP；

接著，不需後期劑量調定下，維持每日兩次口服給予持續釋放之10mg4-AP，其中，於人類活體內穩定態之最高血漿濃度：穩定態之最低血漿濃度（C_{max}SS：C_{min}SS）在1.0到3.5間，以及平均穩定態之最高血漿濃度（C_{av}SS）維持在15ng/ml到35ng/ml間，其中，使該患者之步行速度增加。

¹⁰ Acorda Therapeutics, Inc. v. Roxane Laboratories, Inc., 903 F.3d 1310, 1310 (2018).

‘437專利：

21.一種增加多發性硬化症患者步行速度的方法，包含：

期間至少兩周，每日兩次口服給予該患者持續釋放之10mg4-AP，其中，該患者於該期間內之該10mg4-AP為唯一劑量，其中，該持續釋放製劑為錠劑，其中，該錠劑具釋放能力，可達平均穩定態之最高血漿濃度（CavSS）維持約在15ng/ml到35ng/ml間。

(三)本案爭點與相關先前技術

Acorda等主要之爭點為「系爭專利是否顯而易見」。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要如表3，Elan專利之最早優先權案為1991年，而系爭專利之最早優先權案最早優先權案為2004年。

1990年Davis等人口服給予患者4-AP，其試驗結果顯示最低改善劑量為10mg，且25mg以下無癲癇等嚴重或令人困擾之副作用。1993年Van Diemen等之試驗結果顯示在治療劑量下副作用輕微。1994年Polman等人以固定劑量治療患者，其結果顯示固定劑量在10mg至50mg的組別有滿意的治療效果，而固定劑量在10mg至15mg的組別約一半有滿意的治療效果，並揭露少數患者之多發性硬化症失能指數量表（Expanded Disability Status Scale, EDSS）有顯著改善。1994年Bever等人（Bever I）的研究指出當血漿濃度高時，所有患者會出現副作用，兩種較為嚴重的副作用為癲癇，且治療效果為非濃度相關，並對於患者有改善下肢力量，但在EDSS或步態指數（Ambulation Index, AI）無顯著差異。同年Bever等人（Bever II）發表回顧性文章指出4-AP可用於治療多發性硬化症的症狀，並於高劑量容易出現癲癇，而控制釋放劑型可能可以用於減少毒性。1994年Elan未發表之試驗中，患者之EDSS等主要評估指標（primary endpoint）與多數次要評估指標（secondary end point）均無顯著差異，但下肢運動功能評分有顯著差異。1997年Schwid等人認為EDSS不夠精確，而使用其他指標，認為其他指標較EDSS敏感，尤其是時間步態指標，即行走8步所需的時間，並以每日兩次口服給予17.5mg持續釋放之4-AP治療一周，結果顯示大部分結果顯示患者較偏好使用持續釋放劑型之4-AP，且本試驗中4-AP改善了患者的運動功能。2002年Goodman等人以每日給予4-AP持續釋放劑型20mg，於第8周將劑量以每日10mg上升至極量80mg進行試驗，結果顯示4-AP顯著改善患者之行動能力與

下肢力量，療效主要在劑量反應曲線之20mg至50mg的範圍，另外，有5位患者因為副作用而退出試驗，其中有兩位為癲癇，且結果揭露當劑量達每日50mg或更高時，副作用會更加嚴重，前述兩位癲癇者的劑量分別為60mg與70mg。同年，Goodman以壁報揭露成果，其研究目標為1.決定多種4-AP持續釋放劑型之安全劑量，如：每日20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg及80mg等，2.利用一些量測結果獲得有效之劑量反應證據，其試驗結果著重於步行時間、徒手肌力測試及患者自我疲倦紀錄，而非EDSS，研究結果為1.9位患者在低劑量（每日20mg至50mg）於25步行走速度有大於20%的改善。3.安慰劑組與治療組互換時有相同分布，其研究結論為安全性與先前研究相同、對於行走時間及下肢力量有顯著益處、對疲倦無益處、有效劑量反應曲線在20mg到40mg之範圍、超過50mg副作用會增加。

表3

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次(口服)	相關內容
Elan專利之最早 優先權案	1991	忍受階段每日以少於15mg之持續釋放劑型給予(分1至2次給予)，而後以每日5至15mg增加直到到達治療劑量。	治療神經相關疾病，含多發性硬化症。
系爭專利之最早 優先權案	2004	每日2次給予持續釋放之10mg4-AP。	
Davis et al.	1990	給予4-AP 10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg。	患者有些微至顯著的改善。最低改善劑量為10mg。25mg以下無嚴重或令人困擾之副作用，包含癲癇。
Van Diemen et al.	1993	每日給予10mg至20mg(分2至3次給予)，第2周提高5mg至15mg之劑量，第6周亦提高5mg至15mg之劑量。	副作用輕微。
Polman et al.	1994	每日給予部分患者組固定劑量10mg至50mg及其他患者組固定劑量10mg至15mg(4至8周後提升劑量)。	部分患者組有滿意的治療效果。其他患者組約一半有滿意的治療效果。揭露少數患者之EDSS有顯著改善。

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次(口服)	相關內容
Bever I et al.	1994	血漿濃度30ng/ml至59ng/ml與 血漿濃度高60ng/ml至100ng/ml。	當血漿濃度高時，所有患者會出現副作用，兩種較為嚴重的副作用為癲癇。 有改善下肢力量，但在EDSS與AI無顯著差異。 治療效果為非濃度相關。
Bever II et al.	1994	回顧性文章。	4-AP可用於治療多發性硬化症的症狀。 高劑量容易出現癲癇。 控制釋放劑型可能可以用於減少毒性。
Elan et al.	1994	每日2次給予4-AP 12.5mg、之後調升為17.5mg，最終達致22.5mg。	未公開。 主要評估指標與多數次要評估指標均無顯著差異，但下肢運動功能評分有顯著差異。
Schwid et al.	1997	每日2次給予17.5mg持續釋放之4-AP 1周。	認為EDSS不夠精確，而使用其他指標，認為其他指標較EDSS敏感，尤其是行走8步所需的時間(時間步態指標)。 大部分結果顯示患者較偏好使用持續釋放劑型之4-AP，且本試驗中4-AP改善了患者的運動功能。
Goodman	2002	每日給予4-AP持續釋放劑型20mg，於第8周將劑量以每日10mg上升至極量80mg。	有五位患者因為副作用而退出試驗(其中兩位為癲癇者)，當劑量達每日50mg或更高時，副作用會更加嚴重(兩位癲癇者劑量分別為60mg與70mg)。 4-AP顯著改善患者之行動能力與下肢力量。 療效主要在劑量反應曲線之20mg至50mg的範圍。

非專利文獻/ 專利	揭露/教示		
	年 分	藥物劑量/頻次(口服)	相關內容
Goodman壁報	2002		<p>研究目標為：1.決定多種4-AP持續釋放劑型之安全劑量（每日20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg及80mg）。2.利用一些量測結果獲得有效之劑量反應證據。</p> <p>試驗結果著重於步行時間、徒手肌力測試及患者自我疲倦紀錄，而非EDSS。</p> <p>包含癲癇等副作用發生於劑量超過每日40mg以上。</p> <p>研究結果：1.九位患者在低劑量（每日20mg至50mg）於25步行走速度有大於20%的改善。2.安慰劑組與治療組互換時有相同分布。</p> <p>研究結論：安全性與先前研究相同、對於行走時間及下肢力量有顯著益處、對疲倦無益處、有效劑量反應曲線在20mg到40mg之範圍、超過50mg副作用會增加。</p>

資料來源：本文整理。

(四)CAFC判決

首先，對於地區法院認為該領域中具通常知識者有動機結合先前技術來完成系爭專利之發明，尤其是每日兩次給予固定之10mg4-AP來改善步行這一點專利權人Acorda等主張Schwid等人對於該專利之發具反向教示，且先前技術教示4-AP持續釋放劑型以調定劑量方式給予，而非固定劑量給藥方案，更甚者，Goodman壁報或先前技術未教示該領域中具通常知識者有動機去嘗試10mg每日兩次給予這較窄的選擇。CAFC則認為Schwid等人於試驗中使用持續釋放劑型每日兩次給予17.5mg已足夠達到療效，且高劑量可能造成癲癇的副作用，因此，Schwid等人的試驗提供朝向

更低劑量研究的積極理由，且Acorda等又無法證明低於17.5mg每日兩次給予的劑量對於改善步行無效的情況，故地區法院並無明顯錯誤，該領域中具通常知識者有動機去嘗試更低的劑量，而非尋求更高的劑量。

在固定劑量給藥方案部分，CAFC認為先前技術非僅限於調定劑量方式，例如地院參酌的「Polman」、「Schwid」及「Goodman」是以固定劑量給藥方案來給予，且綜合Dr. Peroutka專家證詞可知，藥物研發傾向較為方便給予的固定劑量口服給藥方案，尤其是像多發性硬化症這種長期疾病的治療，故CAFC不同意Acorda等的爭論。而在結合「Schwid」及「Goodman」（特別是壁報）具合理期待來完成系爭專利之發明麼爭論部分，CAFC認為「Goodman壁報」已揭露每日兩次給予4-AP 10到25mg間之低劑量給藥方案對於患者有顯著改善，而高於每日兩次給予4-AP 20mg會造成如癲癇嚴重之副作用，且亦揭露每日兩次給予4-AP 10到20mg相較於安慰劑組有較佳的治療效果，於在劑量方面結合「Schwid」文獻已揭露包含或接近系爭專利之發明的劑量範圍，再結合Dr. Peroutka專家證詞可支持該領域中具通常知識者可能將每日兩次給予10mg作為最低有效之起始劑量，因此認為地區法院的認定亦無明顯錯誤。

其他爭議部分，CAFC認為Acorda在藥物動力學特性方面之爭議並無法提出有力證明。Acorda亦爭議地區法院錯誤認定Elan專利為系爭專利之阻礙型專利（blocking patent），認為地區法院利用阻礙型專利否定了系爭專利之顯而易見性客觀指標，CAFC則認為地區法院的認定無明顯錯誤，並舉出部分案例之商業上成功，來自於先前專利阻擋所造成，即有阻礙型專利存在，阻礙型專利會導致非所有權人（non-owner's）或非被授權人（non-licensee's）擔心侵權而降低對於該發明之研發意願。

最終，CAFC維持地區法院對於系爭專利無效的認定，並駁回被告的反訴。

參、問題與討論

一、先前技術範圍與所屬技術領域中具通常知識者之水平

在判斷專利是否具顯而易見性之前，首要要界定先前技術的範圍與所屬技術領

域中具通常知識者的水平為何？由於藥物研發會涉及許多臨床前與臨床試驗的執行與成果發表，這些公開的資訊若早於所主張之最早優先權日時，當然可作為先前技術使用，且FDA核准之相關藥物文件揭露，亦可作為先前技術。而當臨床試驗結果揭露晚於最早優先權日時，該結果當然無法作為先前技術使用，但由「Copaxone® 40mg結合案件」中可知因為臨床試驗涉及較長期的試驗執行，即便其試驗結果發表於最早優先權日後，其執行試驗之起始時間若早於最早優先權日時，亦可以作為該領域中具通常知識者技術水平的參考。

二、給藥方法之顯而易見性判斷的考量因素

由前述案例中，可知在給藥方法之顯而易見性判斷有以下五個重點：(一)該藥物的劑型、(二)藥物的劑量、(三)藥物給予方式、(四)藥物給予頻率、(五)藥物所產生的不良反應或副作用。

在藥物的劑型方面，通常先前技術皆為相同劑型，故不產生歧異的看法。在劑量方面，需考量該領域中具通常知識者對於該治療方式是否存有固定之劑量範圍，或仍在尋求最佳的劑量範圍？在特定劑量範圍的判斷上，於個案中較具歧異，當該領域中具通常知識仍在尋求最佳劑量範圍，則特定劑量專利再參酌其他文獻教示下，較容易被認定具顯而易見性。在藥物的給予方式主要為固定劑量方案或調定劑量方式給予，若先前技術皆涵蓋兩種給予方式，則藥物的給予方式在此判斷上難以被認定非顯而易見。在給予頻率方面，若具有特定給予頻率，則進一步需再審酌其他文獻是否給予特定教示；藥物所產生之不良反應或副作用方面，可藉由先前技術文獻或專家證詞來得知當時之該領域中具通常知識者是否知悉該副作用，而從前述案例中，可得知不良反應或副作用常作為其他判斷事項的審酌及特定教示。

三、特定藥物劑量是否顯而易見

當系爭專利之發明技術特徵在於特定劑量範圍時，首先由先前技術判斷是否揭露該特定劑量，當該揭露為特定劑量，例如Copaxone®結合案件審酌之先前技術僅揭露「20mg」及「40mg」兩種劑量時，而系爭專利技術特徵之一在於使用「20mg」之劑量，為在有限的劑量範圍內做選擇，較容易合併其他先前技術而判斷其專利顯而易見，於此時，系爭專利之專利權人需提出有力證據證明其專利具非顯

而易見。

但該劑量範圍之揭露未必造成顯而易見，例如先前技術揭露「20mg至50mg」，而系爭專利之特定劑量未落入該範圍內時，較不易被認為其特定劑量的請求項技術特徵顯而易見，此時，如前述判決所述，需進一步參酌：(一)先前技術是否有教示該特定劑量、(二)所屬技術領域中具通常知識者是否仍在尋找最佳劑量的存在，即是否有動機嘗試該特定劑量、(三)藥物的給予頻率與特定劑量之關聯、(四)相關不良反應或副作用是否限制藥物之治療劑量。

在教示特定劑量與尋求最佳劑量方面，例如試驗結果或結論提出「可能考慮使用更低／高之劑量」時，容易使判斷產生歧異，需進一步審酌是否有反向教示的存在。

四、特定給藥頻率是否顯而易見

與先前技術不同之給藥頻率亦可以成為發明的技術特徵，Boniva®案件中，雙磷酸鹽類藥物ibandronate以「每月一次」頻率給予與先前技術的給予頻率差異甚大，本應具非顯而易見性，但CAFC在審酌及考量給藥頻率與特定劑量之關聯方面，同意地區法院認定該藥物之技術特徵「150mg高劑量低頻率給予」，其高劑量與較低之給藥頻率僅來自於所需達到的天數與一般熟知劑量的乘積時，難謂其非顯而易見。

Copaxone®結合案件亦以降低給藥頻率做為另一技術特徵，然而CAFC在審酌相關先前技術後同意地區法院認定當時該技術領域中具通常知識者已知ISRs與IPIRs等注射部位之不良反應的存在，並有動機來降低給藥頻次。

綜上，在給藥頻率是否具顯而易見性上，需考量「劑量」與「不良反應或副作用」等因素，即劑量的變化是否與給藥頻率的改變有直接相關，以及不良反應或副作用方面，是否給予該領域中具通常知識者有動機來改變給藥頻率。

五、藥物之不良反應或副作用之教示

藥物之不良反應或副作用在治療藥物的使用上與判斷系爭專利是否顯而易見性中扮演著重要的角色。

如前述Copaxone®結合案件中，單就「降低給藥頻次」來看，可能具非顯而易

見性，但結合ISRs與IPIRs等不良反應，使得該領域中具通常知識者有足夠的動機來降低給藥，以減少其不良反應的發生；Ampyra®案件中，高劑量容易產生癲癇等嚴重副作用，使該領域中具通常知識者在同樣的治療頻次下，不會朝更高劑量來做治療，因此，藥物之不良反應或副作用在先前技術的教示中，極其重要。

六、我國專利審查基準之判斷原則

我國專利審查基準第2篇發明專利實體審查第13章醫藥相關發明、第5.3節進步性對於給藥方法進步性的判斷僅指出：「為解決醫藥領域中具有通常知識者習知問題，例如增加醫療效果或減少副作用，尋找使用劑量、給藥間隔、給藥途徑等醫藥使用方式的最佳條件，若為該發明所屬技術領域中具有通常知識者經由一般例行工作之普通手段即可獲得，且與引證文件揭露內容相較之功效是所屬技術領域中具有通常知識者能夠預期者，則不具進步性。然而，若有其他觀點可推論其進步性，例如與引證文件揭露內容相較有無法預期之功效，則申請專利之發具進步性。」¹¹，係以可預期和無法預期功效來判斷。由本文3個案例可知，實際上的給藥方法有許多變化，原被告對於是否參考先前技術可預期系爭請求項的看法差異甚大。

而在專利審查基準同篇第3章專利要件，列有否定進步性之因素與肯定進步性之因素¹²這些因素實際上也是參考美國的顯而易見性判斷基準而來。其中，與給藥方法較相關的進步性因素考量探討如下：

(一)否定進步性之因素——有動機結合複數引證

有動機結合複數引證包含1.技術領域關聯性，2.所欲解決問題之共通性，3.功能或作用之共通性，4.教示或建議等。因藥物研發會涉及許多研究與試驗，而會有大量之先前技術存在，該領域中具通常知識者於研發及試驗階段皆會參酌需多研究發表及文獻揭露，因此，給藥方法顯而易見之判斷可結合複數引證在本文之所舉案例中，涉訟雙方無太大的爭議。

而在結合的動機上，給藥方法先前技術在技術領域的關聯性、所欲解決問題共

¹¹ 專利審查基準，2-13-28頁。

¹² 專利審查基準，2017年，2-3-18頁。

通性、功能或作用之共通性較無問題，或者說較難說服法院先前技術在這幾點並沒有共通性或關聯性。至於教示或建議，權利人方也無法只是消極主張先前技術並無教示或建議系爭請求項的給藥方法而維持有效性。因而，對於有許多先前技術的給藥方法而言，被告方利用否定進步性因素進行攻防，較之權利人方為有利。

(二)肯定進步性之因素——反向教示

先前技術的反向教示可以作為肯定進步性之因素，問題在於何種情況為有足夠的反向教示？在本文3個案例中，專利權人方提出先前技術具反向教示，結果都沒有成功。如Boniva®案件中，羅氏藥廠以「ibandronate注射給藥失敗之試驗、長時間無給藥失敗之試驗及FDA的核准」來作為反向教示；Ampyra®案件中，以「調定劑量」作為反向教示，但CAFC最終皆認定不具反向教示。

CAFC認定在ibandronate失敗之試驗中不具反向教示的原因為「使用劑量過低所致」，於此可知上訴人所提出之具反向教示先前技術須先審酌其劑量是否恰當，然進一步擴大討論執行試驗時可能需審酌的部分則有1.執行試驗的程序、2.執行方式、3.患者的選擇、4.給予之藥物方式、5.藥物之劑量、6.給藥期間等是否恰當而足夠做為反向教示；FDA的核准部分，CAFC則清楚指出不具反向教示。

「調定劑量」方案無法作為反向教示則是因為CAFC所審酌之先前技術除了調定劑量，亦存在有固定劑量方案，因此，當同時具有另一選擇否定反向教示的情況下，難謂具有反向教示存在。

(三)肯定進步性之因素——有利功效

由案例中可知，特徵劑量及給藥頻率的使用在於增加患者的順服性及改善藥物治療時所生之副作用及不良反應，因此，在技術手段所產生的直接效果部分當事人雙方較不具歧異。

肆、結 論

我國藥物給藥方法能以瑞士型請求項來申請專利，美國則可以治療方式直接申請專利，於侵權訴訟中，學名藥廠挑戰原藥廠專利有效性的關鍵問題是「顯而易見

性」之判斷。原藥廠開發新藥的給藥方法取得專利後，常常會持續申請許多相關案或連續案，以便覆蓋全部可能得給藥方法，從本文的案例可知，其實有許多相近的給藥方法即使通過審查取得專利，其顯而易見性仍有很大的問題。對於學名藥廠而言，收集相關期刊文獻，仔細分析原藥廠的專利有效性，是申請學名藥上市前不可或缺功課。

本文藉由3篇美國CAFC判例的討論，使以藥物劑量及給藥頻率為特徵之專利之顯而易見性判斷能更加明瞭，期能對於申請我國及美國藥物治療專利者及涉及相關訴訟者能有所助益。