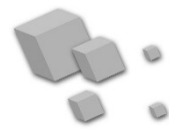


特徵藥物化學結構之 顯而易見性探討



郭廷濠*

壹、前言

藥物的靈魂可謂在於其結構，當各種結構之新藥候選化合物被確認其初步活性、有效性及毒性後，專利藥廠會向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration，下稱FDA），提出人體臨床試驗審查申請，核准後進入臨床試驗階段，於臨床試驗三期完成後，提出新藥申請，經FDA核准後才得以上市，在這些階段中除了可觀的時間、金錢及人力外，更僅有極少數的候選新藥能真正上市。於新藥上市後，學名藥廠可藉由簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application，下稱ANDA）向FDA申請學名藥上市，並通知專利藥廠，專利藥廠會對學名藥廠提起專利侵權訴訟，來防止或延後學名藥的上市，以便獲取藥物獨占之利益。

在專利藥廠與學名藥廠間最常見的訴訟攻防手段為挑戰系爭藥物專利的有效性。其中，學名藥廠常藉由大量實驗及研發資料，來主張系爭藥物化學結構已被揭露，或經簡單修飾即可完成該結構，而不具可專利性，當系爭專利不具可專利性時更甬論是否有侵權，故學名藥廠於訴訟中主張藥物化學結構已顯而易見為最經濟的

DOI : 10.3966/221845622020070042003

收稿日：2020年1月1日

* 美迦藥局藥師。

手段。

除了為訴訟攻防手段外，藥物化學結構是否顯而易見更是藥物結構專利能否通過審查的重要要件，於我國為藥物化學結構是否具進步性。我國審查基準第十三章¹中有專章討論醫藥相關之發明。於藥物結構類似之進步性審查，主要審酌申請專利之發明化合物結構與已知化合物結構是否有相同之基本核心結構或基本之環結構，結構是否類似的部分，主要考量鹽類、幾何異構物、位置異構物、同系物等（相近程度為遞減）。由於結構與其藥物特性相關性大，因此，審酌時尚須全面的考量（特性、效果或副作用等），我國審查基準於此部分未做出足夠詳盡之解釋，故仍存有許多不確定性。

貳、美國判決案例

本文選出三篇美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits，下稱CAFC）的訴訟案例，三篇皆以特徵藥物化學結構之顯而易見性為主軸，並被CAFC認定系爭專利不因顯而易見而無效，以下僅探討顯而易見性爭點，其餘部分簡要敘述。

一、2007年武田（Takeda）藥品的「Actos[®]」案件²

（一）案例事實

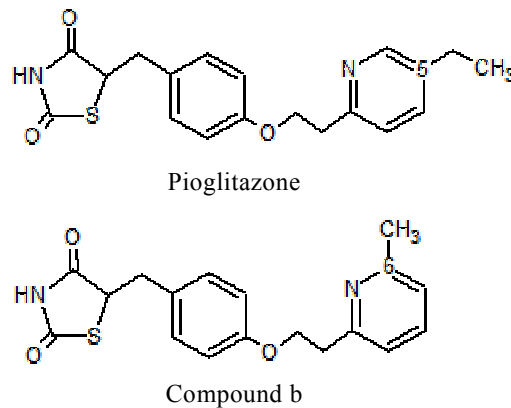
武田藥品為系爭專利之專利權人，系爭專利為美國專利4,687,777號（‘777專利）。Alphapharm與Genpharm藥廠（以下合稱上訴人）向FDA申請Actos[®]學名藥許可之ANDA，武田藥品因而向美國紐約州南區地區法院（the United States District Court for the Southern District of New York）提起該等藥廠侵害系爭專利的侵權訴訟，上訴人主張系爭專利請求項第1、2及5項具顯而易見性而無效，經過獨立審判（bench trial）後，地區法院認定系爭專利請求項有效，上訴人不服判決，向CAFC上訴。

¹ 經濟部智慧財產局，專利審查基準，2020年，2-13-30頁。

² Takeda Chemical Industries, Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd., 492 F.3d 1350, 1350 (2007).

(二) 系爭專利結構簡述

本案系爭專利為一種噻唑烷二酮（thiazolidinedione，下稱TZD）衍生物，代表結構說明如下：



圖片來源：本文繪製

圖1 吡格列酮與化合物b

系爭結構為吡格列酮（pioglitazone，商品名為Actos[®]）是一種降血糖藥物，用於糖尿病的治療。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5位為乙基取代，而化合物b的吡啶環上6位為甲基取代。

(三) 本案爭點與相關先前技術

本案爭點為吡格列酮結構中吡啶環上5位的乙基取代是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要如表1，系爭專利之最早優先權日為1985年。最早優先權日為1978年之美國專利4,287,200號（‘200專利）揭露數百萬種TZD化合物，該專利特別指出54種化合物（包含化合物b），其藉由該專利中之程序來合成，但未揭露各化合物之實驗資料及測試結果。1982年之Sodha論文中揭露101種TZD化合物之低血糖（hypoglycemic）活性與血漿（plasma）中降低三酸甘油酯（triglyceride）的活性，化合物中包含化合物b但未包含吡格列酮。更甚者，Sodha論文揭露3種特別化合物，在活性與毒性中被視為最偏好者，而化合物b並非三者之一，因為化合物b有增加體重與棕色脂肪（brown fat）重的疑慮而被剔除。最早優先權日為1978年

之美國專利4,444,779號（‘779專利），其涵蓋‘200專利的化合物，在‘779專利中範圍最廣的請求項涵蓋超過一百萬種化合物，化合物b為該專利之請求項4中之化合物。

表1

非專利文獻 ／專利	揭露／教示	
	年 分	相關內容
系爭專利	1985	本案重要爭議結構吡格列酮。
‘200專利	1978	揭露數百萬種TZD化合物。 特別指出54種化合物（包含化合物b），但未揭露各化合物之實驗資料及測試結果。
Sodha論文	1982	揭露101種TZD化合物之低血糖活性與血漿中降低三酸甘油酯的活性，化合物中包含化合物b但未包含吡格列酮。 揭露3種特別化合物，在活性與毒性中被視為最偏好者，而化合物b並非三者之一。
‘779專利	1978	涵蓋‘200專利的化合物。 範圍最廣的請求項涵蓋超過一百萬種化合物。 化合物b為該專利之請求項4中之化合物。

(四)CAFC判決

上訴時，上訴人以三項爭議支持系爭專利顯而易見，第一為地區法院錯誤運用法律，特別是在化學化合物結構相似情形下的顯而易見性，根據上訴人所述，化合物b為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，上訴人提出In re Dillon案件來支持其主張。第二項是地區法院錯誤決定先前技術的範疇與內容，特別是在是否涵蓋‘779專利申請歷程的部分。第三項為上訴人主張許多法律與事實認定及證據規則的部分有誤。武田藥品則主張地區法院正確認定，有強而有力的證據支持其認定先前技術並無動機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。且即便有動機存在，吡格列酮在改善毒性方面具有無法預期之功效，可以否定顯而易見性。武田藥品進一步主張上訴人對於地區法院事實認定及證據規則的部分缺乏依據。CAFC同意武田藥品的主張，認為地區法院在決定系爭專利非顯而易見上並無錯誤。CAFC

Angle

指出Graham案件³判斷顯而易見性的要件適用本案，該要件有1.先前技術之範疇與內容；2.先前技術與申請專利範圍間的差異；3.該技術領域之技術水平；4.客觀證據證明非顯而易見性。

首先，在先前技術與申請專利範圍間的差異上，上訴人主張有鑑於最相近的先前技術化合物b，地區法院錯誤認定TZD的乙基取代為非顯而易見，並錯誤運用關於化學化合物顯而易見性的法則。此主張CAFC不認同，CAFC指出考量結構相似化合物之顯而易見性已完善建立，當申請專利範圍與先前技術間結構相似時，藉由文獻或其他證據之結合來證明先前技術可給予理由或動機來完成系爭專利之化合物，可建立案件顯而易見性之初步證明。此外，在結構相似顯而易見性之初步證明亦需要先前技術有足夠的證據來證明結構的改變。

CAFC認為在In re Deuel案件中已詳盡討論：「一般顯而易見性案件的初步證明係建立於結構相似之上，例如：建立先前技術與系爭專利之化合物間的結構關聯性，因為相近或已建立關聯性者可提供所需之動機或建議來修飾已知化合物來獲得新化合物。已知化合物可建議其同系物（homolog）、類似物（analog）或異構物（isomer），因為該結構間通常具有相似特性，因此該技術領域之化學家通常會嘗試藉由該已知化合物來獲得特性改善之化合物。然而，為了要找出不具可專利性案件的初步證明，亦需有先前技術建議藉由特殊的分子修飾來完成系爭專利之結構。⁴」在化合物顯而易見性的初步證明測試中與KSR案件⁵是一致的，雖然在KSR案件中，法院在顯而易見性判斷上拒絕僵化的應用「教示——建議——動機」測試，但法院承認需確認具理由使該技術領域中具通常知識者能結合各元件與系爭專利之發明的方式相同之重要性。因此本案涉及新穎化學化合物，仍有必要確認相同理由使化學家修飾已知化合物來完成新穎化合物。

CAFC同意武田藥品與地區法院，認為上訴人未呈現該理由。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，並改善其抗糖尿病活性來獲得更佳的活性化合物，該技術領域中具通常知識者會執行兩種顯而易見的化學改變，第一為同系化作用（homologation），例如取代甲基為乙基，可達

³ Graham v. John Deere Co., 383 U.S. 1, 86 S.Ct. 684, 15 L.Ed.2d 545 (1966).

⁴ In re Deuel, 51 F.3d 1552, 1558 (1995).

⁵ KSR Intern. Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 421, 127 S.Ct. 1727, 1731, 167 L.Ed.2d 705 (2007).

成具6位乙基之化合物。第二為繞環修飾（ring-walking）意即將乙基取代移動至其他位置（例如5位）可達成吡格列酮。但地區法院認定該技術領域中具通常知識者並不會選擇化合物b為先導化合物，首先地區法院考量武田藥品的‘200專利，該專利中特別指出54種化合物（包含化合物b），但未揭露各化合物之實驗資料及測試結果。在‘200專利的申請歷程中，揭露了9種特別的化合物（包含化合物b）之實驗結果，該資訊是爲了使駁回該專利之審查者認爲該專利之化合物優於已知的化合物而揭露。然而，地區法院在該專利或申請歷程中未能發現任何教示該技術領域中具通常知識者該9種化合物具有較佳的抗糖尿病的表現，來進一步修飾改善其特性。地區法院接著考量Sodha論文，該論文中揭露101種TZD化合物，雖包含化合物b但未包含吡格列酮。更甚者，Sodha論文揭露3種在活性與毒性中被視爲最偏好的特別化合物，化合物b則因有增加體重與棕色脂肪重的疑慮而被剔除。地區法院亦考量武田藥品的‘779專利，法院發現該專利申請歷程中有初步修正（說明化合物爲雜環取代者較爲重要，特別是化合物b），基於整體先前技術，地區法院發現該技術領域中具通常知識者並不會選擇化合物b為先導化合物來治療糖尿病，雖然‘779專利申請歷程中提及化合物b特別重要，但任何選擇化合物b的建議基本上都被Sodha論文之揭露給否定。地區法院說明該技術領域中具通常知識者不會選擇化合物b，因Sodha論文給予化合物b反向教示，且由武田藥品的‘779專利中可知該化合物仍可進一步有多面向的發展。地區法院發現Sodha論文中，該3種特別化合物爲糖尿病最偏好與最具治療價值者可作爲該技術領域中最佳的始點來進一步研究。且由於糖尿病是一種慢性疾病，患者需要長期治療，研究者不會選擇表現不良效果者作爲先導化合物，例如毒性或其他不良反應，尤其是增加體重與棕色脂肪重。因此，地區法院認定先前技術並無建議該技術領域中具通常知識者選擇化合物b作爲先導化合物最佳候選者來研究抗糖尿病。上訴人的證人Dr. Rosenberg證實了法院的結論，其承認在Sodha論文中，並無建議該技術領域中具通常知識者於其他同樣療效之化合物中選擇化合物b，且說明化合物b有增加體重與棕色脂肪重之不良副作用，因此，不適合作爲治療第二型糖尿病之化合物候選者。上訴人的專家Dr. Mosberg同意此論點，並承認該副作用是不被接受的。上訴人的證人Barry Spencer說明該技術領域中具通常知識者會選擇Sodha論文中的3個化合物作爲先導化合物繼續研究，而非化合物b。武田藥品的證人Dr. Morton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

Angle

糖尿病，因此，該技術領域中具通常知識者會認為Sodha論文對於化合物b具反向教示。

CAFC不同意上訴人依賴KSR案件主張「系爭專利之化合物已顯而易見，因為申請專利範圍客觀上屬於先前技術之化合物，且有證據呈現同系化作用與繞環修飾為顯而易見的嘗試」。此外，上訴人以Pfizer案件⁶來支持其論點，CAFC亦不同意。在KSR案件中，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⁷。」但CAFC指出其不適用本案，因為並無清楚治療糖尿病的解決方案，先前技術揭露廣泛的化合物可選擇，任何之一可被選為先導化合物作進一步之研究，更甚者，相近的先前技術（化合物b）表現不良的特性，使該技術領域中具通常知識者不選擇此化合物。因此，證據顯示本案並非顯而易見嘗試。相同的，上訴人依賴Pfizer案件並不正確，本文中，地區法院認為先前技術無法縮減至使用化合物b為先導化合物，相反的，該技術領域中具通常知識者可選擇Sodha論文中許多化合物（超過90種）之一，未揭露有毒性或副作用存在者，繼續研究來增加其效果與確認不具毒性，而非選擇被認為有副作用者為起始化合物。因此，CAFC認為地區法院在事實的認定上無明顯錯誤且證據紀錄亦支持其認定。

CAFC拒絕上訴人在地區法院錯誤運用化學化合物顯而易見性相關之法律的主張，因為上訴人未能證明選擇化合物b為先導化合物。即便上訴人可建立初步證據，其亦無法克服第二部分。地區法院發現先前技術中並無建議對化合物b做特別之修飾，來完成系爭專利之化合物。第一，地區法院先發現修飾先導化合物於發明當時非常規，且Dr. Rosenberg指出該技術領域中具通常知識者會嘗試如：氟、鹵化物或其他的取代，而非僅甲基修飾。地區法院未發現先前技術提供合理期待於化合物b加入甲基來減少或移除毒性。基於Sodha論文揭露的測試結果，同系化反應並不

⁶ Pfizer, Inc. v. Apotex, Inc., 480 F.3d 1348, 1348 (2007). 在該案件中，法院認定系爭請求項涵蓋氯氮地平（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。

⁷ KSR, *supra* note 5, at 1732.

能減少不良的副作用，因此，研究者或傾向於效果之研究。少數化合物表現出較化合物b相同或更佳的效果（例如化合物99），且Dr. Mosberg同意武田藥品專家（Dr. Danishefsky），於Sodha論文中多種取代下，其生物活性為不可預期的，由‘200專利與‘779專利中亦無法建議該技術領域中具通常知識者藉由同系化反應合理期待完成系爭專利。至於繞環修飾部分，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Dr. Mosberg指出繞環修飾已為武田藥廠所知悉，但地區法院發現該證詞未能支持該技術領域中具通常知識者具合理期待藉由化學改變來使化合物更有效或更少毒性。

CAFC亦認為上訴人所仰賴的其他案件⁸，不足以用於證明系爭專利顯而易見。吡格列酮具有無法預期的特性，化合物b具肝臟、心臟及紅血球等毒性，但吡格列酮不具有統計上顯著的毒性，因此，無合理期待藉由有毒性之化合物b來完成無毒性之吡格列酮，故CAFC認為地區法院在無法預期的結果上無明顯錯誤。

上訴人亦指出武田藥廠於‘779專利申請歷程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不同意上訴人在甲基替代為乙基，並從6位移動至5位可增加安全性（減少毒性）的主張。CAFC認為地區法院已適當的考量先前技術的教示並做出具說服性的決定，因此，地區法院的決定並無任何錯誤，該技術領域中具通常知識者不會嘗試藉由同系化反應及繞環修飾修飾化合物b來合成系爭專利之化合物。因此，上訴人無法證明化合物b可被選為先導化合物，即便可以，上訴人亦無法證明有理由存在藉由必要之化學修飾來完成系爭專利之化合物。

在先前技術之範疇與內容部分，上訴人亦爭議地區法院的認定有誤，上訴人主張地區法院在先前技術的範疇排除‘779專利的申請歷程並作出不易由公開技術中得知的錯誤結論，武田藥品則以地區法院已詳盡考量‘779專利的申請歷程做回應。CAFC同意武田藥品，認為地區法院在考量先前技術之範疇部分並無錯誤。當上訴人選定化合物b為最接近之先導化合物來支持其論點時，地區法院已詳盡的考量先前技術的關鍵部分，在‘779專利申請歷程中，地區法院已注意到武田藥品曾做出初步修正，並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

⁸ In re Wilder, 563 F.2d 457 (CCPA 1977).

Angle

認為先前技術指出武田藥品在許多面向積極的執行研究，並未將其範疇限縮至僅專注於化合物b。雖然地區法院可能錯誤暗示申請歷程不為公眾所易得知的，儘管如此，地區法院在顯而易見性分析上對於‘779專利申請歷程的部分已適當的考量其重要性，因此，任何地區法院在此部分所犯的錯誤視為無害的錯誤。上訴人的主張不足已改變地區法院的決定。

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。

二、2012年大塚（Otsuka）製藥的「Abilify[®]」案件⁹

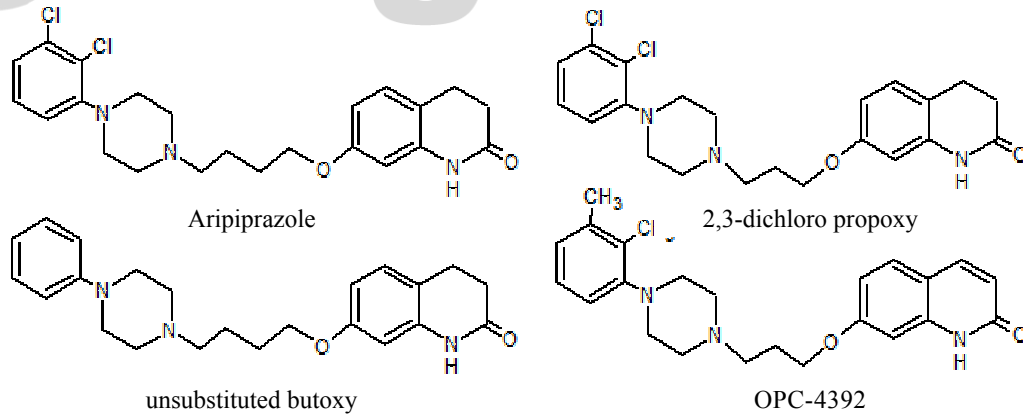
（一）案例事實

大塚製藥為系爭專利之專利權人，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，大塚製藥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（obviousness-type double patenting）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，上訴人不服判決，向CAFC上訴。

（二）代表請求項與系爭專利結構簡述

本案系爭專利為一種2-羥喹啉衍生物（carbostyryl derivative），代表結構說明如下：

⁹ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280, 1280 (2012).



圖片來源：本文繪製

圖2 阿立哌唑、未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基與OPC-4392

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，阿立哌唑由左至右的主要結構分別為二氯取代之苯環、哌口井（piperazine）、丁氧基（butoxy）連結與2-羥喹啉。

未取代丁氧基（unsubstituted butoxy）、2,3-二氯丙氧基（2,3-dichloro propoxy）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。

(三) 本案爭點與相關先前技術

本案爭點為阿立哌唑是否顯而易見。系爭專利之最早優先權日為1988年。最早優先權日為1978年之美國專利4,734,416號（‘416專利）廣泛涵蓋約九兆個化合物，於其中揭露2-羥喹啉衍生物具有抗組織胺功效與中樞神經控制功效、請求項第13項揭露未取代丁氧基，且於申請歷程中共同發明人Nakagawa曾做出聲明（Nakagawa聲明）。在Nakagawa聲明中揭露三類2-羥喹啉衍生物的實驗資料，其中兩類與抗組織胺功效相關，另一類為對於小鼠跳躍行為的抑制，Nakagawa聲明揭露之9種2-羥喹啉衍生物中未取代丁氧基的小鼠跳躍行為抑制效果僅為中等，而化合物44的效果最佳。最早優先權日為1978年之瑞典專利公開案434,945號（SE‘945專利）教示2-羥

Angle

喹啉化合物可用於抗組織胺或具有中樞神經系統的調節作用，在2-羥喹啉化合物的部分SE'945專利揭露96種化合物，而2,3-二氯丙氧基僅為其中之一，中樞神經系統調節作用則臚列可作為肌肉放鬆、安眠、手術前、抗精神分裂症、鎮靜、抗焦慮……等藥物。發表於1987年之Murasaki論文1揭露OPC-4392為可發展為抗精神病的新化合物，並教示OPC-4392之抗精神病反應並不強、只使用於精神分裂症的負向症狀等。發表於1988年之Murasaki論文2指出OPC-4392在低劑量（5 mg）時會造成一些嚴重的副作用。

表2

非專利文獻 ／專利	揭露／教示	
	年 分	相關內容
系爭專利	1988	本案重要爭議結構阿立哌唑。
'416專利	1978	廣泛涵蓋約九兆個化合物。 2-羥喹啉衍生物具有抗組織胺功效與中樞神經控制功效。 未取代丁氧基。
Nakagawa聲明		揭露三類2-羥喹啉衍生物的實驗資料，兩類與抗組織胺功效相關，另一類為對於小鼠跳躍行為的抑制。 揭露之9種2-羥喹啉衍生物，其中，未取代丁氧基的小鼠跳躍行為抑制效果僅為中等，而化合物44的效果最佳。
SE'945專利	1978	教示2-羥喹啉化合物可用於抗組織胺或具有中樞神經系統的調節作用。 揭露96種化合物，而2,3-二氯丙氧基僅為其中之一。 臚列可作為肌肉放鬆、安眠、手術前、抗精神分裂症、鎮靜、抗焦慮……等藥物。
Murasaki論文1	1987	揭露OPC-4392為可發展為抗精神病的新化合物。 教示OPC-4392之抗精神病反應並不強。 OPC-4392只使用於精神分裂症的負向症狀。
Murasaki論文2	1988	指出OPC-4392在低劑量（5 mg）時會造成一些嚴重的副作用。

(四) CAFC判決

首先，在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。上訴人指出先前技術之未取代丁氧基、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其他次要考量不足以使阿立哌唑非顯而易見。大塚製藥以地區法院正確認為有後見之明而拒絕上訴人的主張、系爭專利最早優先權日當時未有2-羥喹啉衍生物表現出有效抗精神分裂症、地區法院已評估所有可能的選擇，認為該技術領域中具通常知識者不會選擇未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基及OPC-4392為先導化合物，及次要考量支持地區法院的非顯而易見性結論等來回應。

本案涉及新穎化學化合物之可專利性，Graham要件適用於系爭專利之化合物與先前技術化合物間結構相似或相異的判斷，雖然上訴人主張地區法院錯誤運用先導化合物分析作為部分Graham要件之決定，但CAFC反對此主張，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據需要兩過程。第一，法院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做為先導化合物或進一步研究的起始點。第二，法院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。CAFC引用Takeda案件¹⁰指出「先導化合物為一先前技術中之化合物最被認為可修飾其來增加……活性與獲得更佳活性之化合物。」

在決定化學家是否會選擇該先前技術之化合物做為先導化合物的部分，是藉由化合物相關特性之證據來引導分析，該特性可能包含正向特性如活性或效果，負向特性則如毒性，及其他證據的相關特性。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似，並不足以作為先導化合物的選擇。

在分析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部分，該理由或動機修飾該先導化合物可來自各種來源，並不要求於先前技術中非常明確。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，若足夠顯示系爭專利與先前技術化合物擁有許多相關性……來合理期待完

¹⁰ Takeda, *supra* note 2, at 1357.

Angle

成，則新穎化合物將被認為與以往化合物具相同特性。

本案關於阿立哌唑是否能藉由上訴人所提出之先前技術建立顯而易見性之初步證據，CAFC認為地區法院之準據法無明顯錯誤，更甚者地區法院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為氯氮平（clozapine）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，因此為固有、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。在當時，在市場上並無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。2-羥喹啉並非合理的先導化合物，故CAFC認為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，並清楚的拒絕該技術領域中具通常知識者會選擇這些化合物做為抗精神病藥物進一步的研究。

在未取代丁氧基方面，先前技術與系爭專利之發明間，地區法院先考量先前技術‘416專利與Nakagawa聲明揭露之未取代丁氧基。上訴人主張地區法院錯誤認定該技術領域中具通常知識者不會選擇未取代丁氧基作為抗精神病藥物研發之先導化合物。CAFC不認同，CAFC指出地區法院注意到‘416專利明確的揭露未取代丁氧基具有抗組織胺的功效，此教示清楚的主導‘416專利中的化合物。精神病藥物研發領域的專家Dr. Bryan Roth解釋該技術領域中具通常知識者無法由‘416專利羅列之清單（laundry list）中知悉可能的中樞神經系統控制效果是指該專利中所有的2-羥喹啉衍生物具有潛在的抗精神病效果。Nakagawa聲明亦無法支持上訴人的主張，Nakagawa聲明中揭露小鼠跳躍行為的資料可否作為指引該技術領域中具通常知識者潛在抗精神病藥物活性，需要考量聲明中全部的內容，地區法院發現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，該聲明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聲明皆無法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進行下一步的研究。

在2,3-二氯丙氧基方面，上訴人主張地區法院認為SE‘945專利無法使阿立哌唑顯而易見是錯誤的，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。上訴人引用Pfizer案件指出SE'945專利已揭露所有需要之顯而易見，但CAFC認為本案不同於Pfizer案件，上訴人未做出類似的呈現，因此地區法院正確認定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下一步的研究。

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。然而，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，該技術領域中具通常知識者會認為其無法治療正向症狀，且上訴人的證人證詞指出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在低劑量時會造成嚴重的副作用。藉由全部的證據，CAFC認為未見到地區法院結論OPC-4392不會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有錯誤。即便選擇OPC-4392作為先導化合物，地區法院發現上訴人未能證明先前技術會引導該技術領域中具通常知識者做出許多修飾，將OPC-4392合成阿立哌唑，因為修飾步驟包含1.修飾2-羥啞啉的部分、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製藥的研發成果，企圖藉此證明阿立哌唑為顯而易見，CAFC認為上訴人的主張無法干擾地區法院的事實認定，且發明人自己的研發途徑，無法當作顯而易見性的結論，此為後見之明。因此，CAFC同意地區法院認定上訴人未能藉由清楚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。

綜上，地區法院在上訴人顯而易見的主張上已仔細分析，CAFC同意地區法院認為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，以及次要考量亦無需進一步探究。

在顯而易見型重複專利部分，CAFC同意地區法院認定系爭專利不因顯而易見型重複專利而無效¹¹。最終，CAFC維持地區法院對於系爭專利有效的認定。

¹¹ 地區法院以該技術領域中具通常知識者是否有理由或動機，合理期待修飾前一專利之化合物

Angle

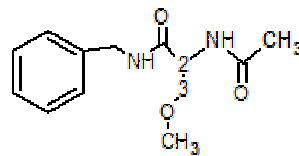
三、2018年UCB藥廠的「Vimpat[®]」案件¹²

(一) 案例事實

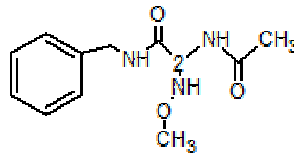
UCB藥廠為系爭專利之專利權人，系爭專利為美國重新領證專利38,551號（‘551專利）。Accord、Mylan、Zydus、Breckenridge……等學名藥廠（以下合稱上訴人）向FDA申請Vimpat[®]學名藥許可之ANDA，UCB藥廠因而向美國德拉瓦州地區法院（the United States District Court for the District of Delaware）提起該等藥廠侵害系爭專利請求項第9、10及13項的侵權訴訟，上訴人承認侵權但主張系爭專利請求項具顯而易見性、先前發明之先占（anticipation）及為顯而易見型重複專利而無效，經過獨立審判後，地區法院認定系爭專利請求項有效，上訴人不服判決，向CAFC上訴。

(二) 系爭專利結構簡述

本案系爭專利為一種功能胺基酸（functionalized amino acids）衍生物，代表結構說明如下：



Lacosamide



Compound b

圖片來源：本文繪製

圖3 拉科醯胺與化合物31

來完成系爭專利之化合物，藉此判斷系爭專利是否因顯而易見型重複專利而無效。而本案中，該技術領域中具通常知識者並無動機藉由修飾前一專利之化合物來完成阿立哌唑，因此，地區法院認定系爭專利不因顯而易見型重複專利而無效。

¹² UCB, Inc. v. Accord Healthcare, Inc., 890 F.3d 1313, 1313 (2018).

系爭結構為R組態之拉科醯胺（Lacosamide，商品名為Vimpat[®]）是一種抗癲癇藥物。拉科醯胺的主要結構與化合物31相似，差異僅在於拉科醯胺中間結構中的2位為甲氧甲基（methoxymethyl），而化合物31的2位為甲氧胺基（methoxyamino）取代。

(三) 本案爭點與相關先前技術

本案爭點為R組態之拉科醯胺是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要如表3，系爭專利之最早申請日為1997年。1991年Kohn論文揭露一系列功能胺基酸具有抗癲癇活性，其中消旋之化合物31具較佳之抗癲癇活性，該論文亦揭露化合物31有不穩定之問題，會被考量是否做為藥劑組成。1987年其學生Philippe LeGall之論文（LeGall論文）專注於15種功能胺基酸研究其抗癲癇活性，並揭露化合物107e，化合物107e為消旋之拉科醯胺，LeGall論文亦揭露該15種化合物之抗癲癇活性資料，其中，化合物107e不具有或僅具小部分效果。1991年美國專利5,378,729號（Kohn專利）揭露一種功能胺基酸具有用於治療癲癇與中樞神經系統疾病的活性，於其Table 1中揭露LeGall論文之化合物107e。美國專利5,654,301號涉及顯而易見型重複專利，不於本文討論。

表3

非專利文獻 ／專利	揭露／教示	
	年 分	相關內容
系爭專利	1997	本案重要爭議結構拉科醯胺。
Kohn論文	1991	揭露一系列功能胺基酸具有抗癲癇活性。 消旋之化合物31具較佳之抗癲癇活性。 揭露化合物31有不穩定之問題，會被考量是否做為藥劑組成。
LeGall論文	1987	揭露消旋之拉科醯胺，化合物107e。 化合物107e不具有或僅具小部分效果。
Kohn專利	1991	Table 1中揭露LeGall論文之化合物107e。

(四) CAFC判決

首先，在顯而易見型重複專利的議題部分，CAFC同意地區法院認定系爭專利

Angle

無顯而易見型重複專利而有效。

接著，在系爭專利是否顯而易見的部分，上訴人主張系爭專利揭露R組態之拉科醯胺純度在90%或90%以上之請求項第9項已因為LeGall論文揭露化合物107e（消旋之拉科醯胺）而顯而易見。上訴人進一步指出單獨之LeGall論文，或結合Kohn專利與Kohn論文亦使系爭專利請求項第9項顯而易見。經過先導化合物分析後，地區法院指出該技術領域中具通常知識者不會選擇LeGall論文與Kohn論文中揭露之單一化合物做為先導化合物。

上訴人於上訴時爭議地區法院錯誤運用先導化合物分析，因為本案僅涉及純化已知化合物，而非結構修飾。CAFC並不認同，CAFC引用Otsuka案件¹³指出「當案件涉及新穎化學化合物之可專利性時，顯而易見性的初步證據可藉由Graham要件來判斷系爭專利與先前技術之結構為相似或相異。」第一，法院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做為先導化合物或進一步研究的起始點。第二，法院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。CAFC引用Takeda案件¹⁴指出「先導化合物為一先前技術中之化合物最被認為可修飾其來增加……活性與獲得更佳活性之化合物。」

上訴人爭議本案不須先導化合物分析，並引用Aventis案件¹⁵指出先前技術揭露消旋混合物使純的5S組態雷米普利（ramipril）顯而易見，但CAFC說明其認定該專利結構與先前技術相似，係藉由證據之結合，先前技術已給予理由或動機來完成該專利之化合物，因此有顯而易見之初步證據，CAFC進一步說明當系爭專利為混合物中純化者，先前技術需存在有提供該技術領域中具通常知識者有理由相信具有其希望獲得之特性，則該純化之化合物具有顯而易見性之初步證據。

上訴人爭議於Aventis案件中未使用先導化合物分析，故本案亦不需要。CAFC同意在發明步驟時，不須先導化合物分析來分析化合物之顯而易見性。發明人可能不會改善其已知的化合物來獲得其所希望之特性，以及審查者以顯而易見性駁回申請專利之發明或於訴訟中被挑戰其顯而易見性，可能基於最相近的先前技術，而非

¹³ Otsuka, *supra* note 9, at 1291.

¹⁴ Takeda, *supra* note 2, at 1357.

¹⁵ Aventis Pharma Deutschland GmbH v. Lupin, Ltd., 499 F.3d 1293 (2007).

發明人心中之先導化合物。CAFC說明其未有權利認定先導化合物分析是或否需用於本案純化混合物，Aventis案件單純需要證明由於所希望的特性，該技術領域中具通常知識者有動機由混合物中純化化合物。各種情況下，即便先導化合物分析需使用於本案，CAFC認為地區法院在認定該技術領域中具通常知識者不會選擇化合物107e做為先導化合物的部分無明顯錯誤，CAFC說明LeGall論文未揭露任何資料使該技術領域中具通常知識者由眾多化合物中選擇化合物107e做為先導化合物。地區法院進一步發現LeGall論文揭露該類化合物的效果較小，專家證詞亦指出由LeGall論文之揭露，該技術領域中具通常知識者無動機發展化合物107e。

CAFC亦認為地區法院認定該技術領域中具通常知識者不會選擇Kohn論文中選擇化合物31做為先導化合物的部分無明顯錯誤，化合物31同化合物107e亦為消旋化合物，且專家證詞指出1996年當時對於非芳香族化合物不感興趣。地區法院的事實發現認為化合物31的安定性較差，以及藥物化學家會迴避其用於藥劑產品之研究。基於該證據，CAFC認為地區法院於系爭專利有效的決定並無錯誤。

在先占的部分，CAFC亦認為地區法院的認定無明顯錯誤。最終，CAFC維持地區法院對於系爭專利有效之決定。

參、問題與討論

一、先導化合物與先導化合物分析

(一)先導化合物

先導化合物可由一系列重新合成的新穎化合物中篩選出，作為後續修飾改良所使用的主要結構，或是由已知化合物（如動植物之有效成分或其他藥廠合成出的藥物）來進行修飾，此時該已知化合物亦可視為先導化合物。先導化合物可作為其他藥物研發的起點，來合成出其他藥物，例如：於1960年後期確認為 $\alpha 1$ 受體抑制劑，具有降血壓功效之哌唑嗪（prazosin）可作為後續特拉唑嗪（terazosin）、阿夫唑嗪（alfuzosin），及多沙唑嗪（doxazosin）等之先導化合物。

本文三篇案件，「Actos[®]案件」、「Abilify[®]案件」，及「Vimpat[®]案件」系爭專利之化合物是否顯而易見的爭議皆與先導化合物相關。在「Actos[®]案件」中，化

Angle

化合物b與吡格列酮的主要結構相似，差異在於吡啶環上取代基的種類與位置，CAFC與地區法院最終皆認定該技術領域中具通常知識者不會藉由先前技術選擇化合物b作為起始，進一步研究；「Abilify[®]案件」中，未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基、OPC-4392在結構上與阿立哌唑相似，CAFC與地區法院最終亦認定該技術領域中具通常知識者不會選擇該先前技術選擇化合物作進一步發展；「Vimpat[®]案件」中，化合物3I與拉科醯胺結構相似，差異僅在於結構中2位的取代基，最終CAFC與地區法院皆認為該技術領域中具通常知識者不會選擇化合物3I做為先導化合物。

法院在判斷這些先前技術化合物的揭露是否使系爭專利化合物顯而易見上，皆涉及使用先導化合物分析。

(二)先導化合物分析

先導化合物分析主要用於認定先前技術化合物是否能作為起始，被該技術領域中具通常知識者所選擇，進一步研發或合成系爭專利之化合物。

先導化合物分析主要有兩步驟：

- 1.該技術領域中具通常知識者是否會選擇一至多種先導化合物做進一步的研發。
- 2.先前技術是否提供足夠的動機或理由，使該技術領域中具通常知識者合理期待藉由修飾先導化合物來完成系爭專利之化合物。

本文三篇案件，皆在第一步驟中未能使該技術領域中具通常知識者選擇先前技術之化合物作為先導化合物，第一步驟考量上訴人主張之先導化合物與系爭專利化合物差異總結於表4。

表4

案 件	上訴人主張之先導化合物	系爭專利化合物	判決結果
Actos [®] 案件	化合物b，在眾多化合物中效果並不突出，且有增加體重與棕色脂肪重的不良反應，及肝臟、心臟及紅血球等毒性。	吡格列酮可降低血糖，無顯著之不良反應或毒性。	化合物b無法作為先導化合物進一步研究。
Abilify [®] 案件	未取代丁氧基，主要為具有抗組織胺的功效，且未清楚表明具有抗精神病效果。2,3-二氯丙氧基，揭露於眾多控制中樞神經系統活性之化合物中，未清楚表明有抗精神	阿立哌唑可有效抗精神病。	未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基，及 OPC-4392 無法作為先導化合物

案 件	上訴人主張之先導化合物	系爭專利化合物	判決結果
	病效果。 OPC-4392，抗精神病反應並突出，且低劑量時會造成嚴重的副作用。		進一步研究。
Vimpat® 案件	消旋之拉科醯胺（化合物107e）於眾多化合物中效果並不突出。 消旋之化合物31具抗癲癇活性，但有不穩定之問題。	R組態之拉科醯胺具抗癲癇效果。	化合物 107e 及化合物31無法作為先導化合物進一步研究。

即便通過第一步驟的先導化合物選擇，於第二步驟中仍有未能克服的問題，第二步驟遭遇的問題總結於表5。

表5

案 件	上訴人主張之先導化合物與系爭專利化合物	判決結果
Actos® 案件	以化合物b為先導化合物。 先前技術無建議對化合物b做特別之修飾，來完成系爭專利之化合物。 先導化合物的修飾於發明當時並非常規，且會嘗試以氫、鹵化物或其他的取代，而非僅甲基修飾。	化合物b無法藉由修飾來達成系爭專利之化合物。
Abilify® 案件	以OPC-4392為先導化合物。 需要過多的修飾來合成阿立哌唑，步驟有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。	OPC-4392無法藉由修飾來達成系爭專利之化合物。

(三) 是否存在其他先導化合物

「Actos®案件」與「Abilify®案件」於申請當時更存在有其他更適合做為先導化合物之候選者。「Actos®案件」中，於Sodha論文揭露的3種特別化合物，該3種特別化合物為糖尿病最偏好與最具治療價值者，被視為可能之先導化合物可進一步研究的始點；「Abilify®案件」中，則以氫氫平與瑞斯派瑞酮被視為可能之先導化合物。

因此，若系爭專利申請當時，存在與系爭專利結構不相似或不相同之化合物，且該化合物效果較優異者，則系爭專利結構有較高的機會被認為非顯而易見。

二、消旋化合物是否顯而易見

當化合物具掌性中心 (chiral center) 時，會有R或S組態，而化合物具等量的R組態與S組態時稱之為消旋化合物。

在「Vimpat[®]案件」中之拉科醯胺涉及此議題。上訴人提出先前技術已揭露消旋之拉科醯胺 (化合物107e)，並主張拉科醯胺具顯而易見性，CAFC認為該技術領域中具通常知識者沒有動機由消旋化合物中分離出R組態之拉科醯胺，因此系爭專利不具顯而易見性。

由該案可知，在考量消旋化合物是否顯而易見上，需斟酌(一)先前技術是否教示使用某一組態之消旋化合物，或(二)該技術領域中具通常知識者是否有動機或理由從消旋化合物中分離其中一組態之化合物。因此，當未明確揭露某一組態之消旋化合物較佳或較優異的資訊時，該技術領域中具通常知識者不一定會有動機或理由從消旋化合物中分離其中一組態。

三、常規修飾不一定顯而易見

「Actos[®]案件」中，上訴人主張化合物b能藉由常規修飾 (同系化作用及繞環修飾) 來完成系爭專利之吡格列酮，但法院發現先導化合物的修飾於發明當時並非為常規，而且修飾不以甲基修飾為限，可能以氫、鹵化物或其他的取代。

由於藥物結構修飾的方式眾多，例如烷基取代或修飾、氫化反應、羥基取代、羧基取代、醯基取代、鹵化物取代等，故先前技術要較明確指出利用何種修飾或取代較佳，才能使系爭化合物結構有機會被認為顯而易見。

另外，更進一步的問題在於先前技術是否指出要在化合物結構中何種位置修飾？因為，基團修飾在某些位置會使活性下降，有些則未必能改善活性，或僅改變脂溶性或水溶性，故先前技術未能較明確教示修飾位置時，則系爭化合物結構未必顯而易見。

四、先前技術之教示

(一) 藥物之不良反應或副作用

「Actos[®]案件」中，上訴人主張化合物b可作為系爭專利吡格列酮之先導化合

物，然而地區法院審酌先前技術及證據後，認為化合物b有增加體重與棕色脂肪重的不良反應，對於需要長期治療的糖尿病患者而言是不被接受的。

「Abilify®案件」中，上訴人主張OPC-4392可作為系爭專利阿立哌唑之先導化合物，然而地區法院亦在審酌先前技術及證據後，認為OPC-4392在低劑量時會造成嚴重的副作用（失眠、蹣跚、虛弱、疲勞、嚴重頭疼、乏力與注意力不集中等）而影響患者的生活。

由兩案件可知，擬主張作為先導化合物者，需考量先前技術中是否教示其具有不被接受的不良反應或較嚴重的副作用，若有該不良反應或副作用者，可能被認定不適合做為先導化合物繼續後續研究。

(二) 明確療效

「Abilify®案件」中，上訴人主張未取代丁氧基可作為系爭專利阿立哌唑之先導化合物，然而地區法院審酌先前技術及證據後，認為未取代丁氧基較為清楚的療效在抗組織胺的功效，在抗精神病的療效則不甚明確。

由該案可知，當先前技術指出可能之先導化合物具有兩種以上之療效時，較明確指出療效的部分，較可能作為未來研發的方向。

(三) 可選擇之數量是否明確有限

「Actos®案件」與「Abilify®案件」中，上訴人皆以先前判例Pfizer案件支持其認為系爭專利顯而易見。該案件中因為氨氯地平之馬來酸（maleate）鹽有不穩定的問題，該技術領域中具通常知識者會尋求不同的陰離子鹽類來改善此問題，在該案的先前技術中指出當時僅有53種陰離子可選擇，然而實際上僅有苯磺酸鹽在增加溶解度及其他化性等被偏好，本案最終CAFC認為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，且先前技術亦揭露苯磺酸鹽在增加溶解度等特性，故系爭專利顯而易見而無效。

「Actos®案件」中，法院認為藉由先前技術所揭露之數百萬種化合物，無法縮減至使用化合物b為先導化合物，再者化合物b的效果並不突出，因此，該技術領域中具通常知識者不會以化合物b為先導化合物進一步研究。

「Abilify®案件」中，上訴人主張2,3-二氯丙氧基可作為系爭專利阿立哌唑之先

Angle

導化合物，然而地區法院審酌先前技術及證據後，認為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，未能明確建議選擇2,3-二氯丙氧基作為先導化合物。

「Vimpat[®]案件」中，法院認為該技術領域中具通常知識者無法由先前技術中眾多化合物中選擇化合物107e做為先導化合物，且化合物107e這類化合物的效果較小，因此，亦未能明確有動機繼續發展化合物107e。

不同於Pfizer案件中先前技術已明確將可嘗試的範圍縮減至有限的數量，本文該三案件，並無法使該技術領域中具通常知識者在有限的數量上繼續嘗試研發。

因此，雖然先前技術有揭露系爭專利之化合物，但若以稍微提及、臚列多種化合物等方式，則未必能使系爭專利之化合物顯而易見而無效。

五、次要考量

在「Actos[®]案件」中，上訴人主張之化合物b具肝臟、心臟及紅血球等毒性等，而吡格列酮不具有統計上顯著的毒性，因此，CAFC認為吡格列酮具有無法預期的特性。且由先前技術無法合理期待改變化合物b來減少毒性，故CAFC認為此僅指出該改變可達成相同效果，但不代表可減少化合物的毒性。

由該案可知先前技術之化合物存有毒性時，而先前技術並未指出使用何種修飾或修飾何處可降低毒性，則系爭專利化合物克服毒性的問題時，可被認為是支持非顯而易見性的次要考量因素之一。

肆、結 論

藥物的重點在於其結構，藥物結構是否具顯而易見性不僅為通過審查的要件之一，更是訴訟中被控侵權人挑戰的主要重點。本文藉由三篇CAFC關於藥物結構顯而易見性相關之案件，探討先導化合物與其分析、消旋化合物、常規修飾、先前技術之教示（不良反應或副作用、療效、及可選擇之數量），與次要考量等相關之重點。

其中，先導化合物及其分析上對於考量藥物化學結構是否顯而易見上扮演著重要的角色，本文詳列其分析的主要有兩步驟；消旋化合物則端視先前技術是否使該

技術領域中具通常知識者有動機由消旋化合物中分離出某一組態之化合物；常規修飾部分，由於修飾的方式眾多，先前技術是否明確指出利用何種修飾或取代較佳，方能使系爭化合物結構有機會被認為顯而易見；先前技術之教示的部分，有特殊不良反應或副作用者，可能被認定不適合做為先導化合物繼續後續研究、療效部分，較明確的療效，可能作為未來研發的方向、可選擇之數量上，有限的數量較容易被認為顯而易見去嘗試；次要考量部分，若系爭專利化合物能克服已存在之毒性的問題時，可被認為支持非顯而易見性的次要考量因素之一。

期望藉由本文相關案件的探討，能使以藥物化學結構為特徵之專利顯而易見性判斷能更加明瞭，對於申請我國及美國藥物結構專利者與涉及相關訴訟者能有所助益。