

近十年與抗生素相關之 美國專利訴訟議題研究



郭廷濠*

壹、前言

抗生素 (antibiotics) 係臨床上用於對抗細菌性感染症 (bacterial infections) 之重要藥物，在感染症領域中具舉足輕重的地位，然而，其在美國專利侵權訴訟中卻十分罕見。

過往文章有研究大麻¹、中草藥²及氫離子幫浦抑制劑³者，惟以抗生素為主軸研究者甚少，因此，本文擬以抗生素為主軸，利用Westlaw法律資料庫搜尋近十年與抗生素相關之美國聯邦巡迴上訴法院 (United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC) 的專利訴訟案例，並以搜尋結果決定後續討論之議題。

DOI: 10.53106/2218456220240070058004

收稿日: 2024年2月17日

* 高考專利師、律師、藥師及格。

¹ 陳文吟，探討大麻醫學研究成果之專利保護可行性，專利師，2023年10月，55期，27頁。

² 杜振木，中草藥在美國專利法體系中之專利適格性研究，專利師，2023年4月，53期，88頁。

³ 郭廷濠，氫離子幫浦抑制劑專利訴訟之相關議題探討，專利師，2023年4月，53期，105頁。

貳、案件搜尋、選案標準及討論議題之決定

本文係利用Westlaw法律資料庫搜尋近十年與抗生素相關之CAFC的專利訴訟案例，關鍵字使用「antibiotic」、「bacterial infection」，及「ANDA」等單一詞或其組合搜尋，選案標準為「十年內」、「人用抗生素」及「涉及可專利性要件者⁴」。

於搜尋結果中，選出近十年相關之抗生素專利訴訟案例，再審閱其內容，不符選案標準者去除後，最終共計四篇。其中，不符選案標準者中有二案例較值得提及者，係Bimeda R & D公司案例與Dawson案例，前者涉及動物治療與動物抗生素，不符合「人用抗生素」之選案標準，後者則主要涉及專利適格性之爭議，不符合「涉及可專利性要件者」之選案標準，故予以排除。

案件搜尋結果及相關事項簡列於表1。表1中可見本文選取之四篇與抗生素相關之CAFC的專利訴訟案例之共通議題皆涉及「顯而易見性」之認定，因此，後續問題與討論將琢磨於此，合先敘明。

表1 近十年與抗生素相關的美國專利訴訟判決

判決年份	案件名稱	本文簡稱	涉及議題	引註	是否選取
2015年	Insite Vision Inc. v. Sandoz, Inc.	因賽視覺公司案件	顯而易見性	783 F.3d 853	是
2015年	Senju Pharmaceutical Co. v. Lupin Ltd.	千壽製藥公司案件	顯而易見性	780 F.3d 1337	是
2015年	Cubist Pharmaceuticals, Inc. v. Hospira, Inc.	卡畢特藥廠案件	說明書更正、顯而易見性	805 F.3d 1112	是
2017年	Merck Sharp & Dohme Corp. v. Hospira, Inc.	默沙東藥廠案件	顯而易見性	874 F.3d 724	是
2013年	In re Bimeda Research & Development Ltd.	Bimeda R & D公司案件	說明書是否充分揭露、動物相關治療	724 F.3d 1320	否
2013年	Dawson v. Dawson	Dawson案件	發明概念	710 F.3d 1347	否

⁴ 即新穎性 (novelty)、實用性 (utility) 及顯而易見性 (obviousness)。

參、細菌主要共同結構及本文所涉抗生素介紹

為利於後續案例介紹，因此，有先介紹細菌（bacteria）主要共同結構及本文所涉抗生素之必要。

一、細菌主要共同結構

人類之細菌性感染症十分常見，而造成感染的細菌有主要共同結構（如圖1），說明如下⁵：

（一）細胞壁（cell wall）：細菌的細胞壁係由肽聚糖（peptidoglycan）交互連接所形成之網狀結構，可決定細菌的外型，例如：球菌即呈現球狀。

（二）細胞膜（membrane）：細菌的細胞膜由磷脂質構成，細胞膜上具有通道可調節膜的通透性與限制物質的進出。

（三）去氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）：細菌為原核生物，故無細胞核，其內有單一環狀的雙股DNA分子，該雙股DNA位於細胞質（cytoplasm）中，雙股DNA上則包含了許多細菌重要的必要基因與非必要基因。

（四）核糖體（ribosome）：細菌具有核糖體，其功能為製造細菌所需的蛋白質（protein）。

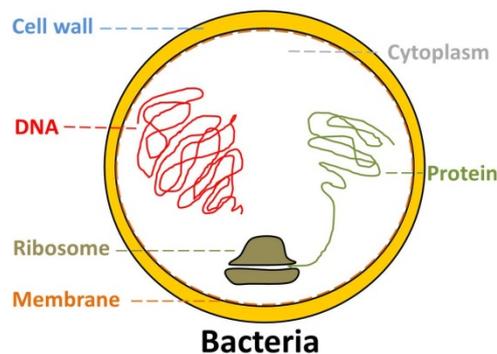


圖1 細菌主要共同結構圖

資料來源：作者繪製。

⁵ 蕭孟芳，最新圖解微生物學，2012年3月，49-51頁。

二、本文所涉抗生素介紹

與本文有關之抗生素有四，分別為阿奇黴素（Azithromycin）、加替沙星（Gatifloxacin）、厄他培南（Ertapenem），及達托黴素（Daptomycin），其個別作用機制（如圖2）說明如下⁶：

（一）阿奇黴素：阿奇黴素屬巨環內酯類（macrolides）抗生素，其作用機制是藉由抑制細菌之核糖體的功能，干擾其蛋白質的合成，進而抑制細菌生長。其他巨環內酯類抗生素則有紅黴素（Erythromycin）。於本文中阿奇黴素之商品名為Azasite[®]，係一眼部製劑。

（二）加替沙星：加替沙星屬氟喹諾酮類（fluoroquinolone）抗生素，其作用機制是藉由抑制細菌之DNA以達殺菌效果。其他氟喹諾酮類抗生素則有諾氟沙星（Norfloxacin）與洛美沙星（Lomefloxacin）等。於本文中加替沙星之商品名為Zymar[®]，係一眼部製劑。

（三）厄他培南：厄他培南屬 β -內醯胺（ β -lactam）抗生素，其作用機制是藉由抑制細菌之細胞壁的合成來達到抗菌效果。於本文中其商品名為Invanz[®]，係一注射製劑。

（四）達托黴素：達托黴素屬環狀肽（cyclic peptide）抗生素，其作用機制是藉由抑制細菌之細胞膜，使細菌細胞膜的通透性改變來達到抗菌效果。於本文中其商品名為Cubicin[®]，係一注射製劑。

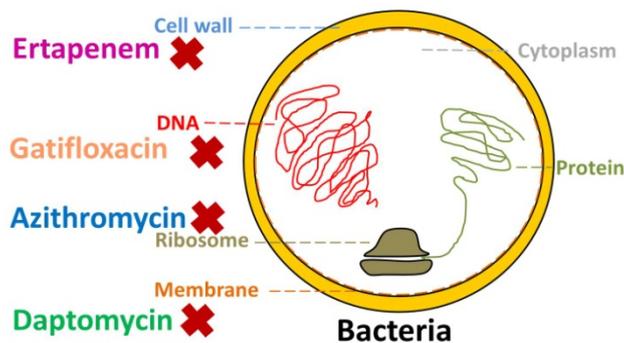


圖2 阿奇黴素、加替沙星、厄他培南與達托黴素的作用機制圖

資料來源：作者繪製。

⁶ 陳玉芳等，新圖解藥理學，2016年1月，513頁。

肆、本文所選之美國判決案例

本文所選之四篇CAFC專利訴訟案例皆與抗生素相關，且議題僅討論顯而易見性相關者，其他茲不贅述。個別案件分述如下：

一、2015年的因賽視覺公司案件⁷

(一) 案例事實

系爭專利有四，為美國專利6,861,411號（‘411專利）、6,239,113（‘113專利）、6,569,443（‘443專利），及7,056,893（‘893專利），因賽視覺公司為‘411專利的次專屬被授權人，及‘113專利、‘443專利與‘893專利的專屬被授權人。山德士（Sandoz）學名藥廠向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）申請Azasite[®]學名藥許可之簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA），因賽視覺公司因而向地區法院提起侵權訴訟，地區法院認定系爭專利有效，山德士學名藥廠不服判決，向CAFC上訴。

‘411專利揭露阿奇黴素局部給藥治療眼部感染之方法。‘113專利、‘443專利與‘893專利則揭露多種組成與以阿奇黴素眼藥水凝膠（gel eyedrop）局部給藥治療眼部感染之方法。

(二) 局部使用阿奇黴素治療結膜炎是否顯而易見

此部分爭議係聚焦於‘411專利是否顯而易見。上訴時，山德士學名藥廠抗辯地區法院對於顯而易見性的範圍調查有誤，地區法院錯誤要求其證明過廣範圍的系爭專利用於所有眼部感染之局部治療顯而易見，而非要求其證明較窄範圍的系爭專利之阿奇黴素用於結膜炎顯而易見，此錯誤有違長期以來所建立的法律基礎。因賽視覺公司則回應以認定該所屬技術領域中具通常知識者所面對的問題，此為事實問題，而地區法院於瞭解該所面對的問題後已為適當的認定。因賽視覺公司進一步主張地區法院並未阻止山德士學名藥廠證明系爭專利之阿奇黴素局部製劑用於結膜炎係顯而易見，僅山德士學名藥廠未能負擔舉證之責。

⁷ Insite Vision Inc. v. Sandoz, Inc. 783 F.3d 853, 853 (2015).



CAFC指出地區法院發現該所屬技術領域中具通常知識者所面對的問題為較廣的，而非僅為較窄的阿奇黴素用於結膜炎，此部分並無明顯錯誤。地區法院亦發現阿奇黴素係抑菌性（bacteriostatic）抗生素、抗菌範圍（spectrum）有限（即非廣效性抗生素）、需要每日多次給予以滲透組織等特性，該些特性不利於阿奇黴素被選擇用於治療眼部感染。更甚者，阿奇黴素並非好的候選藥物，因為其具有特別的脂水分配係數對數值（logP）、分子量、溶解度，及電荷。因此，CAFC認為藉由事實發現，足以支持地區法院對於相關爭議的範圍認定。

‘411專利是否顯而易見方面，山德士學名藥廠提出二先前技術，一為紅黴素之局部治療製劑（商品名為Ilotycin[®]），另一為用於治療結膜炎的阿奇黴素口服治療製劑（商品名為Zithromax[®]），並主張藉由先前技術之教示，該所屬技術領域中具通常知識者能合理期待以阿奇黴素為局部製劑來治療結膜炎。其依賴Dr. Reed專家證詞指出阿奇黴素為較紅黴素新的抗生素，且有較好的治療效能，將其使用於Ilotycin[®]中為一般常識（common sense）。其亦依賴Dr. Goren專家證詞指出局部治療的效能一般較口服治療佳，故山德士學名藥廠主張該所屬技術領域中具通常知識者具有以阿奇黴素作為局部治療之動機，且口服阿奇黴素時係藉由獨特的吞噬作用（phagocytosis）來吸收，該所屬技術領域中具通常知識者可將此運用於局部給予阿奇黴素。山德士學名藥廠復提出一先前技術，世界衛生組織所提之局部使用阿奇黴素治療砂眼（trachoma）提案，來主張地區法院的認定有誤。

因賽視覺公司則主張地區法院的事實認定無誤，地區法院以考量了所有潛在的藥物選擇，並正確的認定該些選擇對於阿奇黴素的局部給予具反向教示。口服阿奇黴素與局部眼用之滲透性（permeability）無關聯性，且於當時，山德士學名藥廠的專家未能成功地將阿奇黴素用於局部治療，故系爭專利非顯而易見。

CAFC指出，於當時已有許多眼用治療製劑的選擇，包含氟喹諾酮類抗生素，該抗生素已知具殺菌性且為廣效性抗生素並能滲透角膜，因此氟喹諾酮類抗生素係較阿奇黴素佳的選擇。進一步地，該所屬技術領域中具通常知識者可能考量阿奇黴素因為高分子量、電荷及不溶於水等因素，而認為無法滲透角膜。山德士學名藥廠的Dr. Reed亦承認高分子量與電荷可能使化合物不易滲透角膜。Dr. Asbell專家證詞指出該所屬技術領域中具通常知識者不會認為每日多次給予藥物達到高濃度可足以確保角膜的滲透，因為當給予藥物時已足決定成敗。另外，口服給予阿奇黴素所具

有的吞噬作用並不發生於局部給予阿奇黴素的時候，因為吞噬作用係一血流依賴的吸收途徑。CAFC亦指出，於當時Ilotycin[®]已非如此受喜愛，且Dr. Reed於自己的局部眼用製劑專利中，臚列出包含紅黴素等24種潛在抗生素，惟並未列入阿奇黴素。

綜上，CAFC認為地區法院的認定並無錯誤，由於山德士學名藥廠未能負擔舉證之責，故‘411專利有效

(三)局部使用阿奇黴素之眼藥水凝膠治療眼部感染是否顯而易見

此部分爭議係聚焦於‘113專利、‘443專利與‘893專利三專利是否顯而易見。上訴時，山德士學名藥廠依舊抗辯地區法院對於顯而易見性的範圍有誤，其指出使用阿奇黴素治療結膜炎及使用美國專利5,192,535專利（‘533專利）之商業實施例組成DuraSite[®]，兩者合併係顯而易見，因為‘533專利中已揭露包含紅黴素之活性成分，因此，能顯而易見地將‘533專利中已揭露的紅黴素替換成阿奇黴素。且山德士學名藥廠主張‘411專利亦為此三專利之先前技術，其揭露水性之阿奇黴素組成，可使該三專利顯而易見。因賽視覺公司仍稱地區法院認定無誤，並主張‘533專利的揭露過於一般性，未能有足夠的資料顯示該所屬技術領域中具通常知識者有動機將阿奇黴素與聚卡波非（polycarbophil）結合，且先前技術對於阿奇黴素之水性聚合物具反向教示。

CAFC指出於‘411專利爭議部分時，已認定地區法院對於顯而易見性的範圍無誤，山德士學名藥廠未能清楚說服法院認定系爭專利顯而易見。山德士學名藥廠所依賴之‘533專利中已揭露紅黴素可與聚卡波非結合，但該專利係一活性成分之冗長的清單（laundry list），且Dr. Lee專家證詞亦支持此主張，並認為研究者只會聚焦於該專利揭露之紅黴素。故地區法院之認定並無錯誤。

山德士學名藥廠援引Merck & Co.案件⁸「專利揭露眾多的有效組合不會使任何特定組合的顯而易見減少」，並指出地區法院之認定與過往的認定不一致。惟CAFC認為山德士學名藥廠過度解讀了該案的認定，不同於該案件，CAFC指出由‘533專利之冗長的清單中較可能之選擇活性成分與聚卡波非結合者為紅黴素，該專利中未揭露阿奇黴素。因此，該所屬技術領域中具通常知識者須修改該結合，將紅

⁸ Merck & Co., Inc. v. Biocraft Labs., Inc. 874 F.2d 804, 807 (1989).

黴素替換為阿奇黴素，且進一步考量阿奇黴素的水溶性及水中穩定性等特性，將使阿奇黴素的顯而易見降低。

接著，以‘411專利為先前技術之主張，CAFC認為並不可採。且縱使以‘411專利為先前技術，亦不會使該三專利顯而易見，因為阿奇黴素的水溶性及水中穩定性等特性仍會被考量，於‘411專利中係揭露卡巴普（Carbopol），而該三專利中則使用聚卡波非，依Dr. Reed與Dr. Lee之專家證詞指出該兩化合物差異相當大。故CAFC認為地區法院的認定並無錯誤。

最後，於次要考量的部分，地區法院發現局部使用阿奇黴素之濃度會高出口服給予60倍之多，此為無法預期者。且Azasite[®]更解決了長期存在的需求。山德士學名藥廠雖提出抗辯，惟CAFC認為其未提出清楚具說服力之證據。

綜上，CAFC同意地區法院之認定，系爭專利有效。

二、2015年的千壽製藥公司案件⁹

(一) 案例事實

系爭專利為美國再審查專利6,333,045號（‘045專利），專利權人為千壽製藥公司、杏林（Kyorin）製藥株式會社與愛力根（Allergan）藥廠（以下合稱「上訴人」）。羅蘋（Lupin）學名藥廠向FDA申請Zymar[®]學名藥許可之ANDA，上訴人因而向地區法院提起侵害系爭專利請求項第6項、第12至16項之侵權訴訟，地區法院認定羅蘋學名藥廠侵害系爭專利請求項，惟系爭專利請求項因顯而易見而無效，上訴人不服判決，向CAFC上訴。

系爭專利請求項第6項係一增加加替沙星眼藥水溶液角膜滲透性之方法，第12至16項則為含有特定劑量之加替沙星與有特定劑量之乙二胺四乙酸（EDTA）的眼藥水溶液組成。

(二) 先前技術簡介

本案涉訟先前技術較多，主要可分為兩大類，一為早於本案之相關訴訟中所提出的先前技術群，另一為本案新提出的先前技術群。

⁹ Senju Pharmaceutical Co. v. Lupin Ltd. 780 F.3d 1337, 1337 (2015).

1. 早於本案之相關訴訟中所提出的先前技術群

(1) 美國專利4,551,456號（‘456專利）中揭露眾所周知的奎諾酮類抗生素皆與眼部組織相容，可局部給予用於治療眼部感染症。‘456專利亦揭露一眼用水性溶液組成，包含0.3w/v%諾氟沙星與0.01w/v%乙二胺四乙酸，並提及乙二胺四乙酸為一傳統的賦形劑。

(2) 美國專利4,780,465號（‘465專利）中揭露洛美沙星之水性溶液組成，並提及乙二胺四乙酸為傳統的賦形劑。‘465專利亦揭露有眼用組成，包含0.3w/v%洛美沙星與0.01w/v%乙二胺四乙酸。

(3) 美國專利4,980,470號（‘470專利）中教示加替沙星為一改良的奎諾酮類抗生素，具較廣效的殺菌性活性、高選擇性毒性（selective toxicity）、口服與局部給予皆安全。‘470專利亦揭露奎諾酮類抗生素具相似的取代基（similar substituents），以及口服與局部給予加替沙星為遵循已知的（吸收）途徑，其給予方式包含眼藥水溶液。

(4) Grass論文1985係一研究乙二胺四乙酸對於角膜上皮（epithelia）滲透性的影響之論文，其揭露乙二胺四乙酸可藉由螯合（chelation）鈣離子，於角膜上皮細胞製造空隙，使極性分子能滲透角膜進入水樣液（aqueous humor）¹⁰。該論文中特別指出加入0.5w/v%乙二胺四乙酸於溶液中可增加角膜滲透性，並揭露了一些較低濃度的乙二胺四乙酸。

2. 本案新提出的先前技術群

(1) Grass論文1988-I與(2) Grass論文1988-II係立基於Grass論文1985之上的研究，其測試了0.1w/v%、0.05w/v%、0.01w/v%等低濃度的乙二胺四乙酸，並發現亦可增加角膜滲透性。

(3) Rojanasakul論文亦為有關低濃度乙二胺四乙酸的研究，其揭露濃度低至0.00037w/v%，並指出該極低濃度下仍可增加角膜滲透性。

(4) Mitra論文，此論文係上訴人所提出，為一全面性研究眼用藥物傳遞系統之研究，並指出乙二胺四乙酸具角膜滲透性，且其滲透性與乙二胺四乙酸的濃度正相關。

¹⁰ 如圖1眼睛構造所示，水樣液為角膜與水晶體間之空隙中的液體。



(5) Kompella論文，此論文亦係上訴人所提出，為補強Mitra論文。

(三)系爭專利請求項第12至16項是否顯而易見

上訴人爭議地區法院對於先前技術有所誤解，特別是在系爭專利請求項第12至16項的部分，該所屬技術領域中具通常知識者並無動機只挑選有利的‘456專利、‘465專利，及‘470專利，並予以結合來完成系爭專利。且地區法院錯誤選擇該三先前技術之教示並反向得出系爭專利之發明，在地區法院的顯而易見性分析中，其錯誤考量該所屬技術領域中具通常知識者有理由作出多種選擇、結合，及改良來完成系爭專利之發明。上訴人亦爭議地區法院對角膜通透性的證據部分認定不當，因為系爭專利請求項第12至16項為體現系爭專利請求項第6項，不可分割判斷。且‘456專利、‘465專利，及‘470專利並未實際教示任何加替沙星之眼用給藥組成，地區法院不當的結合三者¹¹，且不當以加替沙星為一奎諾酮類抗生素而認定其可結合‘456專利與‘470專利來完成加替沙星之眼用溶液，並提取三者中所教示之加替沙星濃度、pH值，及0.01w/v%乙二胺四乙酸來完成系爭專利發明之特殊（濃度與pH值）範圍。不當的後見之明，且無理由從未提及加替沙星溶液具角膜通透性的該三先前技術中得出在特定pH值下，加替沙星與乙二胺四乙酸併用的結論。

CAFC認為地區法院已做出適當的認定。上訴人於系爭專利請求項第12至16項部分的主要爭議在於專利有效性分析中，對於「角膜滲透性」的限制，惟實際上該些請求項中並不具有「角膜滲透性」的限制，僅系爭專利請求項第6項有此限制，是故於該些請求項中無庸判斷「角膜滲透性」的限制。

接著，由於‘456專利、‘465專利，及‘470專利皆與奎諾酮類抗生素相關，並用於對抗細菌感染症，地區法院適當認定該三先前技術之組合可使系爭專利請求項無效。‘456專利與‘465專利中揭露奎諾酮類抗生素眼用組成，足以提供該所屬技術領域中具通常知識者將‘470專利中揭露之加替沙星結合的動機，因為加替沙星為改良後之氟奎諾酮類抗生素。眾多上訴人主張之先前技術欠缺教示結合理由，係建立於該些先前技術未揭露加替沙星溶液不具有角膜滲透性，惟如前述，系爭專利請求項並未有角膜滲透性的限制，故該些主張與系爭專利請求項顯而易見之認定無關。

¹¹ 即‘456專利揭露奎諾酮類抗生素可用於治療眼部感染症、‘465專利教示乙二胺四乙酸與洛美沙星一起使用，及‘470專利教示口服與局部（含眼藥水溶液方式）給予加替沙星。

最後，將加替沙星與乙二胺四乙酸併用係顯而易見的，因為‘456專利中已教示乙二胺四乙酸為傳統的賦形劑，且0.3w/v%至0.8w/v%的加替沙星與0.01w/v%的乙二胺四乙酸業已揭露於先前技術中，並指出較高或較低的乙二胺四乙酸濃度皆可使用。

綜上，CAFC認為地區法院已適當認定系爭專利請求項第12至16項顯而易見而無效。

(四)系爭專利請求項第6項是否顯而易見

上訴人之部分爭議已如前述，其他爭議為羅蘋學名藥廠未能提出清楚具說服力之證據證明系爭專利顯而易見、且無先前技術揭露乙二胺四乙酸為0.01w/v%，能增加加替沙星之角膜滲透性。上訴人更主張Mitra論文與Kompella論文具反向教示、地區法院未課予羅蘋學名藥廠示當的舉證責任、地區法院未適當考量所有證據。其中，Mitra論文與Kompella論文具乙二胺四乙酸之滲透性與濃度正相關，以及高pH值增加滲透性的反向教示，且Mitra論文不鼓勵使用系爭請求項乙二胺四乙酸之濃度。Grass論文1985、Grass論文1988-I與Grass論文1988-II無法使系爭專利請求項顯而易見，因為Grass論文1985中未研究奎諾酮類抗生素的角膜滲透性，更無庸論其濃度與環境，Grass論文1988-I則記錄了0.01w/v%乙二胺四乙酸對於角膜通透性為在統計上與零難以區別，地區法院參考Grass論文1988-I的原始資料認定能增加角膜通透性之認定係變更該記錄。Rojanasakul論文的部分則誤認其研究結果。

CAFC認為地區法院已做出適當的認定。地區法院並未特別採用Mitra論文與Kompella論文，因為該兩論文非真正具反向教示，兩論文皆認為高濃度乙二胺四乙酸具有角膜滲透性，但其未表示低濃度乙二胺四乙酸不具有此特性，故由於該兩論文非真正具反向教示，地區法院未採用此兩論文並無明顯錯誤。上訴人主張之0.01w/v%乙二胺四乙酸增加角膜通透性的部分，並未見其與先前技術間之差異，因為藉由先前技術（特別是Grass論文1985）之揭露，該所屬技術領域中具通常知識者知悉使用0.01w/v%乙二胺四乙酸能夠增加角膜通透性。該所屬技術領域中具通常知識者能將Grass論文1985所教示增加角膜通透性之方式運用於奎諾酮類抗生素組成。於Grass論文1988-I中，測試了0.1w/v%、0.05w/v%、0.01w/v%等濃度的乙二胺四乙酸，雖然並非全部濃度皆有統計上顯著差異，但各濃度仍能增加角膜通透性，而上

訴人錯誤以「零」認定未增加滲透性，實際上該「零」僅係指與對照組相比並無顯著差異。Rojanasakul論文的部分則確認了乙二胺四乙酸的濃度與角膜滲透性間的關係。最後，羅蘋學名藥廠專家的證詞亦較上訴人專家的證詞可信。

於無法預期之功效方面，上訴人主張地區法院認定無法預期之功效未能支持系爭專利請求項非顯而易見係不當的後見之明。CAFC則認為0.01w/v%乙二胺四乙酸增加角膜通透性之效果並非無法預期或令人驚訝，僅為常規性的優化程序（routine optimization），為該所屬技術領域中顯而易見的。

綜上，CAFC認為地區法院認定系爭專利請求項第6項顯而易見而無效並無錯誤。

三、2015年的卡畢特藥廠案件¹²

(一) 案例事實

系爭專利有五，為美國再發證專利39,071號（RE'071專利）、6,852,689號（'689專利）、6,468,967號（'967專利）、8,058,238號（'238專利），及8,129,342號（'342專利），卡畢特藥廠為專利權人。赫士睿（Hospira）學名藥廠向FDA申請Cubicin[®]學名藥許可之ANDA，卡畢特藥廠因而向地區法院提起侵權訴訟，地區法院認定系爭專利部分有效且侵權，部分無效，赫士睿學名藥廠不服判決，向CAFC上訴，卡畢特藥廠則提出反上訴。

RE'071專利之原案為美國專利5,912,226號（原'226專利）。系爭專利可進一步分為三大類，第一類係RE'071專利，揭露抗生素、藥劑組成、治療感染症之方法、第二類係'967專利與'689專利，揭露給予抗生素的方法與給予特定劑量方案之達托黴素，及第三類係'238專利與'342專利，揭露純化達托黴素組成。

(二) '967專利與'689專利

1. 特定劑量方案是否顯而易見

'967專利與'689專利涉及達托黴素之給予劑量為4或6mg/kg，差異僅為前者係每

¹² Cubist Pharmaceuticals, Inc. v. Hospira, Inc. 805 F.3d 1112, 1112 (2015).

日給予，後者則係每二日給予。該給予方式是為了降低達托黴素所具有的骨骼肌毒性（skeletal muscle toxicity）。

(1) ‘967專利

赫士睿學名藥廠提出先前技術Woodworth論文指出，該論文中已教示有效的達托黴素之劑量每日給予4至6mg/kg，可分次給予。該劑量下，具好的抗菌活性，且該達托黴素具有長半衰期（half-life），故可每日或每二日給予。Woodworth論文僅未揭露降低骨骼肌毒性。

卡畢特藥廠抗辯Woodworth論文的結果並非臨床試驗所獲得，僅為實驗室之研究，且該論文中未揭露降低骨骼肌毒性。地區法院認為每日一次給予達托黴素以降低毒性副作用係相似於其他種類的胺基苷類抗生素（aminoglycoside antibiotics）則過於牽強。

CAFC指出達托黴素為禮來（Eli Lilly）藥廠所研發而非卡畢特藥廠，於當時禮來藥廠已採用了每日給予劑量2mg/kg及每二日給予劑量3mg/kg的方案，該方案對於部分感染症有效，但無法有效治療較嚴重之金黃色葡萄球菌感染所致的心內膜炎。禮來藥廠隨後變更為每12小時給予劑量4mg/kg，但有部分患者出現骨骼肌毒性，因此放棄該研究。‘967專利在劑量給予上與禮來藥廠的研究相似，僅有每日給予之差異，而該差異係可由Woodworth論文之揭露所指引，因為該論文中明確指出達托黴素每日給予4至6mg/kg的劑量，此部分亦可由原‘226專利所支持。Woodworth論文雖非由臨床試驗所獲得，惟其提供了該所屬技術領域中具通常知識者合理的期待以使用該劑量方案來有效治療患者，且由禮來藥廠的臨床試驗可知每日給予劑量2mg/kg及每二日給予劑量3mg/kg的方案並未出現骨骼肌毒性，可合理的期待該所屬技術領域中具通常知識者提高使用劑量與拉長給藥間隔來獲得較安全有效的治療。

CAFC進一步說明，胺基苷類抗生素與達托黴素有許多相似處，二者皆表現有濃度依賴殺菌性、持久的抗生素後效應，及可回復之毒性。且已有證據指出拉長給藥間隔給予胺基苷類抗生素時，可避免其毒性的問題。該地區法院之發現，可使該所屬技術領域中具通常知識者相信拉長給藥間隔可降低達托黴素的毒性副作用。

是故，CAFC認為地區法院認定‘967專利的特定劑量方案顯而易見。

(2) ‘689專利

CAFC考量‘689專利之爭議同‘967專利，該特定劑量方案亦顯而易見。



2. 次要考量部分

卡畢特藥廠抗辯地區法院忽視其所提出之次要考量，系爭專利解決了長期存在的需求、具商業上成功、具無法預期之功效，及他人之失敗等。

CAFC則認為系爭專利之特定劑量方案與先前技術間僅具微小差異，且系爭專利僅證明了達托黴素可用於治療先前技術所未能治療之金黃色葡萄球菌感染的心內膜炎，該心內膜炎接受達托黴素治療的比例僅有少數，不符合解決了長期存在的需求與具無法預期之功效。而卡畢特藥廠依賴之商業上成功，係源自於達托黴素本身的專利，並非來自系爭專利之特定劑量方案，故亦不適用。他人之失敗部分，卡畢特藥廠主張禮來藥廠之失敗，惟卡畢特藥廠並未考量禮來藥廠於市面上已有萬古黴素（vancomycin），此被視為治療具抗藥性之金黃色葡萄球菌的重要藥物且萬古黴素已具商業上成功，達托黴素僅係其替代藥物，對萬古黴素的市場瓜分甚微，故亦無商業上成功之適用。

綜上，CAFC認為地區法院已適當審酌次要考量的相關證據，故該些次要考量未能支持系爭專利非顯而易見。

(三) ‘238專利與‘342專利

1. 純化是否顯而易見

地區法院所審酌的先前技術為Lin論文與Lakey論文，並認定‘238專利與‘342專利二純化專利因顯而易見而無效。‘238專利與‘342專利二純化專利共同特徵為使用膠體過濾，以及層析法（chromatography）¹³，去除皂苷（saponins）與內毒素（endotoxins）等不純物。先前技術Lin論文揭露膠體過濾純化的使用，而Lakey論文則揭露達托黴素適用膠體過濾純化，層析法的部分則為當時所熟知去除不純物的方式。

上訴時，卡畢特藥廠抗辯地區法院的顯而易見性分析忽略了系爭專利的一些限制部分，例如：純化達托黴素至97%及不純物降至少於0.5%等。

¹³ 系爭二專利所提及之層析法有粒徑篩析（size exclusion）層析法、超過濾（ultrafiltration）層析法、陰離子交換（anion exchange）層析法，及疏水作用（hydrophobic interaction）層析法。

CAFC則認為地區法院已正確利用顯而易見性分析來考量系爭二純化專利之純化步驟限制，因為膠體過濾與層析法係二純化專利的關鍵，由於先前技術已揭露膠體過濾純化的使用、達托黴素適用膠體過濾純化及層析法的部分為當時所熟知並可利用來獲得高純度之達托黴素。

綜上，CAFC認為地區法院認定系爭二專利顯而易見並無明顯錯誤。

2. 次要考量部分

卡畢特藥廠抗辯地區法院未適當審酌次要考量，特別是在解決長期存在的需求與無法預期之功效。CAFC則認為地區法院已適當認定，該些次要考量證據未能支持系爭專利非顯而易見。

四、2017年的默沙東藥廠案件¹⁴

(一) 案例事實

系爭專利為美國專利6,486,150號（‘150專利），默沙東藥廠為專利權人。赫士睿學名藥廠向FDA申請Invanz[®]學名藥許可之ANDA，默沙東藥廠因而向地區法院提起侵權訴訟，地區法院認定侵權，惟系爭專利因顯而易見而無效，默沙東藥廠不服判決，向CAFC上訴。

‘150專利係一製備厄他培南穩定組成之方法專利，為了避免厄他培南水解作用（hydrolysis）與二聚合作用（dimerization），‘150專利中¹⁵主要包含了三個步驟，第一步為於溶液中充填二氧化碳以使pH值範圍在大約6.0至大約12.0、第二步為加入鹼與活性成分，維持pH值在大約6.0至大約9.0，及溫度範圍在大約-3°C至大約15°C¹⁶，第三步為將第二步的溶液冷凍乾燥（lyophilizing）以獲得最終組成，該組成之水份（moisture）含量小於大約10%。

¹⁴ Merck Sharp & Dohme Corp. v. Hospira, Inc. 874 F.3d 724, 724 (2017).

¹⁵ 本文僅簡要敘明系爭專利請求項第21項的主要涉訟內容。

¹⁶ 該溫度範圍即為本案所稱之「低溫」。

(二)系爭方法專利是否顯而易見

地區法院認定系爭專利顯而易見所審酌之先前技術有二，一為美國專利5,952,323號（‘323專利），另一為PCT公開案WO98/18800。地區法院認為系爭專利的三個步驟已為先前技術所揭露，並藉由該所屬技術領域中具通常知識者為避免降解作用（degradation）多會採取低溫的手段，因此，該些步驟被地區法院認定僅係常規性實驗（routine experimentation），系爭專利顯而易見。

上訴時，默沙東藥廠主張地區法院藉由先前技術錯誤認為系爭專利顯而易見，因為該些步驟未於先前技術中揭露，且地區法院錯誤依賴自認的知識、創造和常識，該所屬技術領域中具通常知識者的常識係用於認定是否有動機結合，而非用於認定請求項中的限制。更甚者，先前技術僅聚焦於降解作用中的二聚合作用而非水解作用，且先前技術對於系爭專利請求項中的pH值具反向較示，因為為避免減少二聚合作用的pH值會增加水解作用，反之亦然。默沙東藥廠再抗辯系爭專利之發明來自大量研究努力，地區法院認為僅係常規性實驗並不適當。

赫士睿學名藥廠回應以地區法院的認定適當，因為系爭專利中之該些步驟已教示於‘323專利中，而僅為該所屬技術領域中具通常知識者會執行的常規性方法。首先，於厄他培南中充填二氧化碳與pH值範圍已揭露於先前技術中。接著，該所屬技術領域中具通常知識者知悉厄他培南鹽係微酸性，故會加入鹼以維持適當之pH值，且眾所周知地降解作用於低溫下會減少。最後，先前技術業已教示標準的冷凍乾燥技術。

CAFC同意赫士睿學名藥廠的說法，認為地區法院的認定並無錯誤。二先前技術已教示於厄他培南中充填二氧化碳與pH值6.0至9.0範圍來降低二聚合作用、氫氧化鈉用於可調整pH值，及標準的冷凍乾燥技術以獲得最終產品。系爭專利請求項中的溫度範圍雖未明確揭露，但該所屬技術領域中具通常知識者知悉低溫可減少降解作用，因此，會想要保持低溫狀態。默沙東藥廠所抗辯系爭專利藉由特定方法與細節獲得新穎溶液來降低降解作用中的水解作用，該水解作用與操作時之pH值範圍未揭露於先前技術中，CAFC認為該問題主要在於減少降解作用（無論水解作用或二聚合作用），皆僅為實施先前技術已揭露之傳統操作步驟。CAFC指出，系爭專利係完成特定溶液，其以充填二氧化碳的方式來減少水解作用與二聚合作用成為含二氧化碳之特定溶液，其中，該pH值範圍、同時加入厄他培南（活性成分）與鹼來維

持pH值範圍，及冷凍乾燥等步驟皆已教示於先前技術中。於先前技術中未教示者之低溫狀態，僅為該所屬技術領域中具通常知識者利用常規性實驗即能完成。

故CAFC同意地區法院認為系爭專利請求項之步驟僅係常規性實驗的認定。

(三)次要考量是否能克服顯而易見

默沙東藥廠主張地區法院不當認定其所提出之客觀證據。而赫士睿學名藥廠以地區法院的認定適當回應。

商業上成功的一部分，CAFC認為地區法院在考量所有證據後所做出的決定並無錯誤。地區法院發現默沙東藥廠所提出與系爭專利相關的Invanz[®]具商業上成功，惟實際上該商業上成功係導因於與厄他培南本身之美國專利5,478,820號（‘820專利）的阻擋效果（blocking effect），即該商業上成功係來自於‘820專利的阻擋效果，使‘820專利之專屬被授權人默沙東藥廠的Invanz[®]得以排除其他競爭者，並非源自於系爭專利本身。

他人抄襲的部分，地區法院發現赫士睿學名藥廠嘗試了五種替代組成來迴避對系爭專利之抄襲，但其最終仍採用系爭專利請求項中的方法，因此，地區法院認定侵權。赫士睿學名藥廠抗辯他人抄襲於ANDA中並不適用，因為在相關法規¹⁷下之學名藥廠需要抄襲已許可之新藥。CAFC與地區法院一致不認同赫士睿學名藥廠的抗辯，因為該相關法規並未要求學名藥廠抄襲已許可之新藥。雖然赫士睿學名藥有抄襲行為，惟CAFC仍認為未足以克服系爭專利顯而易見的認定。

綜上，由於系爭專利請求項之步驟與先前技術之差異僅為常規性實驗，次要考量亦未足以克服系爭專利顯而易見，故CAFC維持地區法院對於系爭專利顯而易見之認定。

伍、相關問題與討論

以下區分為三主題討論，依序為抗生素特有之討論、一般討論，及所選案件之關聯性及重要性，分述如下：

¹⁷ 此處的法規指Hatch-Waxman Act法案（HWA法案）。

一、抗生素特有之討論

一般疾病治療藥物的使用，僅須考量是否適合該患者；而抗生素的使用，除考量是否適合該患者外，更須就所欲對抗之細菌種類及抗生素之抗菌範圍加以考量。例如，高血壓藥物的使用，僅須考量該高血壓患者是否適合該藥物即可；而抗生素的使用，除考量該感染症患者是否適合該藥物外，更須考量造成感染症之細菌種類係革蘭氏陰性菌或陽性菌及所使用之抗生素之抗菌範圍是否涵蓋該細菌種類。

因此，本討論為一般藥物不會涉及者，故稱為「抗生素特有之討論」。

(一)同類抗生素之組成員是否能相互替換

「2015年的因賽視覺公司案件」中，先前技術已存在紅黴素之局部治療製劑與較紅黴素新穎的阿奇黴素，兩者同為巨環內酯類抗生素，而在眼用治療製劑中，被法院認定無法利用阿奇黴素來替代紅黴素完成系爭專利之發明。

「2015年的千壽製藥公司案件」中，先前技術已存在諾氟沙星與洛美沙星之局部治療製劑與較新穎的加替沙星，三者同為奎諾酮類抗生素，而在眼用治療製劑中，卻被法院認定可利用加替沙星替代諾氟沙星或洛美沙星來完成系爭專利之發明。

兩案件所涉及爭議為同一種類抗生素中之不同成員是否能相互替換？細論如下：

1. 是否有相同製劑會影響同類抗生素能否相互替換

「2015年的因賽視覺公司案件」中，已有紅黴素之局部治療製劑，而阿奇黴素為結膜炎之口服治療製劑。山德士學名藥廠主張阿奇黴素較紅黴素新穎，故該所屬技術領域中具通常知識者能合理期待以阿奇黴素為局部製劑來治療結膜炎。惟法院認為該所屬技術領域中具通常知識者不會以阿奇黴素替換紅黴素來完成以阿奇黴素治療結膜炎的局部製劑。

「2015年的千壽製藥公司案件」中，已有諾氟沙星與洛美沙星之局部治療製劑，而加替沙星亦被揭露可口服或局部給予。上訴人主張法院錯誤認定加替沙星可替換諾氟沙星或洛美沙星之局部治療製劑，以完成系爭專利之發明。惟法院認為先前技術（‘456專利與‘465專利）中皆揭露奎諾酮類抗生素眼用組成，足以提供該所

屬技術領域中具通常知識者以加替沙星結合該先前技術的動機，因為加替沙星為較新穎之氟奎諾酮類抗生素。

比較兩案件後可見，前案被法院認為不能以較新穎之阿奇黴素替換紅黴素；而後案則被法院認為能以較新穎之加替沙星替換諾氟沙星或洛美沙星。

本文認為其原因在於當時前案已存在紅黴素的局部治療製劑，而阿奇黴素僅有口服治療製劑，故是否能將口服治療製劑中的阿奇黴素替換局部治療製劑中的紅黴素，需有更多的考量；而後案則無論加替沙星、諾氟沙星，及洛美沙星皆已有局部治療製劑。

綜上，本文總結認為當存有相同製劑時，同類抗生素之組成員間將容易被認為能相互替換。

2. 是否具相同或相似特性會影響同類抗生素能否相互替換

「2015年的因賽視覺公司案件」中，紅黴素與阿奇黴素得否相互替換，亦有進一步考量。法院認為該所屬技術領域中具通常知識者可能考量阿奇黴素因為高分子量、電荷及不溶於水等因素，而認為阿奇黴素無法滲透角膜。

「2015年的千壽製藥公司案件」中，加替沙星與諾氟沙星或洛美沙星得否相互替換，法院並無進一步考量，僅由加替沙星為改良後之氟奎諾酮類抗生素，與奎諾酮類抗生素間可相互替換。

比較兩案件後可能生有疑慮，何以紅黴素與阿奇黴素間須進一步考量，而加替沙星與諾氟沙星或洛美沙星間則無進一步考量？

本文認為其原因在於同類抗生素之組成員間是否具相同或相似特性，紅黴素與阿奇黴素間特性不大相同或相似；加替沙星與諾氟沙星或洛美沙星間特性則相同或相似。而該特性相同或相似，本文認為最重要的因素來自於結構上的差異。

紅黴素與阿奇黴素皆屬於具有高分子量之巨環內酯類抗生素，已較不溶於水，然而，阿奇黴素因為結構之差異（如圖3上方綠色框所示，阿奇黴素與紅黴素之結構相比，阿奇黴素之巨環結構除多一碳原子外，更具一氮原子於環中，且氮上有一甲基取代），較紅黴素有更不溶於水及有電荷等因素，而於當時可能被該所屬技術領域中具通常知識者認為無法滲透角膜。加替沙星、諾氟沙星，及洛美沙星三奎諾酮類抗生素之結構（如圖3下方所示）皆較巨環內酯類抗生素小許多，因此，水溶



性本較巨環內酯類抗生素佳。且三者於結構上相互比較僅有兩處相異，對特性上影響尚不至於過鉅。

綜上，本文總結認為當同類抗生素之組成員間具有相同或相似特性時，容易被認為能相互替換，而其特性是否相同或相似，最重要的因素係來自於結構上的差異。

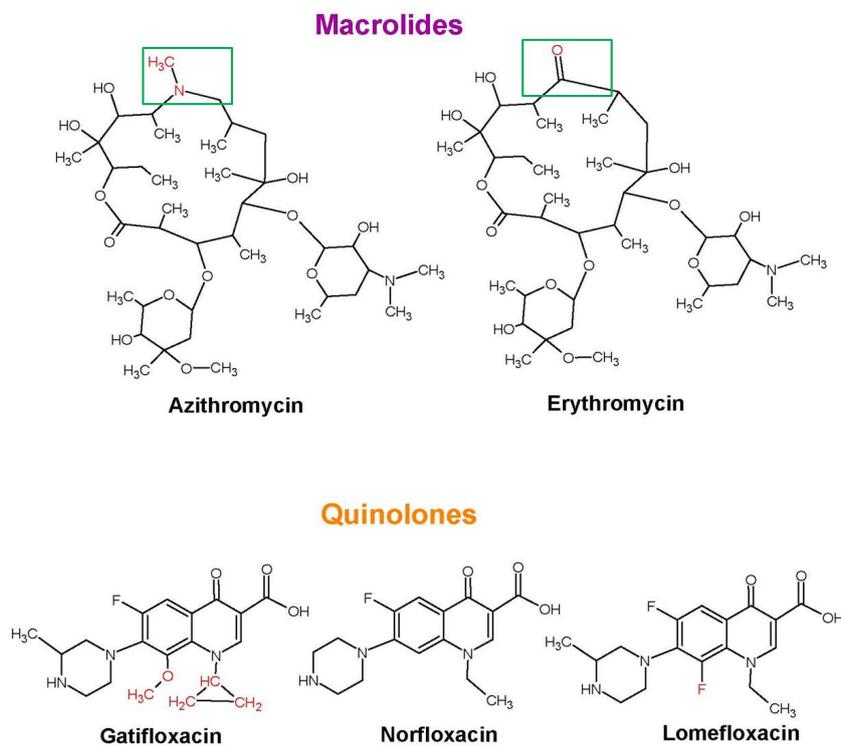


圖3 阿奇黴素、紅黴素、加替沙星、諾氟沙星，及洛美沙星之結構圖
資料來源：作者繪製。

3. 是否存有其他可使用之抗生素會影響同類抗生素能否相互替換

「2015年的因賽視覺公司案件」中，紅黴素與阿奇黴素得否相互替換，亦有進一步考量。法院認為當時已有許多眼用治療製劑的選擇，如氟喹諾酮類抗生素係較阿奇黴素佳的選擇，因此，該所屬技術領域中具通常知識者不會以阿奇黴素替換紅

黴素來完成以阿奇黴素治療結膜炎的局部製劑。

「2015年的千壽製藥公司案件」中，加替沙星與諾氟沙星或洛美沙星得否相互替換，法院並無進一步考量。

比較兩案件可知，若於系爭發明當時存在有其他可供使用之較佳抗生素時，該所屬技術領域中具通常知識者不會有替換同種類抗生素的動機，而係直接選擇該較佳之抗生素。

綜上，本文總結認為當存有其他可使用之抗生素時，會降低同類抗生素組成員間被認為能相互替換之可能性。

(二)不同類抗生素之組成員是否能相互比較

一般而言，由於不同種類之抗生素有著不同的結構、作用機制、抗菌能力、物化特性，及毒性副作用等，無法任意取二類抗生素相互比較及替換。

惟「2015年的卡畢特藥廠案件」中，十分特殊之處在於法院認為胺基苷類抗生素與達托黴素有許多相似處，二者皆表現有濃度依賴殺菌性、持久的抗生素後效應，及可回復之毒性等特性，因此，可參酌胺基苷類抗生素拉長給藥間隔給藥以避免其毒性之方式，將達托黴素給藥間隔拉長以降低其骨骼肌毒性。

此時，似應認為不同二類特性相似之抗生素得相互比較，然本文仍認為無法任意將二類抗生素相互比較。本文認為細究該案件，應可理解為當有複數以上特性相似時，不同種類抗生素始可做相互比較，惟該比較結果仍不得作為主要證據，僅得視為補強證據使用。

因為，該案中實際上已有主要證據1.禮來藥廠採用了每日給予劑量2mg/kg及每二日給予劑量3mg/kg的方案，該方案對於部分感染症有效，也未有明顯毒性副作用，僅無法有效治療嚴重之心內膜炎。2.禮來藥廠變更為每12小時給予劑量4mg/kg，部分患者出現骨骼肌毒性。3. Woodworth論文明確指出達托黴素每日給予4至6mg/kg的劑量。三主要證據已可合理期待該所屬技術領域中具通常知識者提高使用劑量與拉長給藥間隔以獲得安全的治療。而胺基苷類抗生素與達托黴素特性相似的部分，僅係補強拉長給藥間隔與降低骨骼肌毒性間的關聯性。

是以，本文總結認為不同二類抗生素原則上無法任意相互比較。例外係有複數以上特性相似時，始能相互比較，惟該比較結果仍不得視為主要證據，僅可作為補

強證據來認定系爭抗生素是否顯而易見。

(三) 抗生素抗菌範圍之差異

「2015年的因賽視覺公司案件」中，法院認為眼用治療製劑的選擇中，氟喹諾酮類抗生素已知具殺菌性且為廣效性抗生素並能滲透角膜，因此，氟喹諾酮類抗生素係較阿奇黴素佳的選擇。故該所屬技術領域中具通常知識者不會以阿奇黴素替換紅黴素來完成系爭專利之局部製劑。由該案件可知，抗生素抗菌範圍之差異亦影響系爭抗生素眼用治療製劑是否顯而易見的認定。

各種抗生素間具有不同的抗菌範圍，依其抗菌範圍的大小可分為廣效性抗生素與窄效性抗生素，前者可廣泛對抗多種細菌感染症，而後者則較為侷限於少數幾種細菌感染症。本文所涉及之喹諾酮類抗生素皆為廣效性抗生素，而巨環內酯類抗生素的抗菌範圍較喹諾酮類抗生素窄，其中，阿奇黴素的抗菌範圍又更窄於紅黴素。

由是可知，因為阿奇黴素的抗菌範圍較窄，可治療的感染症種類較受到限制，故該所屬技術領域中具通常知識者在選擇阿奇黴素作為眼用治療製劑之組成時，會有所顧慮。

綜上，本文總結認為當抗生素之抗菌範圍較廣時，較容易被該所屬技術領域中具通常知識者考量作為眼用治療製劑之組成，反之則否。

二、一般討論

(一) 大量廣泛揭露未必造成顯而易見

「2015年的因賽視覺公司案件」中，山德士學名藥廠提出了‘533專利，該專利中已揭露多種活性成分與商業眼用製劑組成DuraSite[®]合併，其中之一活性成分為紅黴素。因此，山德士學名藥廠主張能顯而易見地將‘533專利中已揭露的紅黴素替換成阿奇黴素。惟法院並不認同山德士學名藥廠的主張，並指出山德士學名藥廠所依賴之‘533專利係一活性成分之冗長的清單，而研究者只會聚焦於該專利揭露之紅黴素，故仍無法使系爭專利顯而易見。

因此，本文總結認為由該案件可知，大量廣泛揭露未必造成顯而易見，該技術領域中具通常知識者仍會限縮於該大量廣泛揭露內容中，療效較佳者或特性較為突

(二)濃度與特性正相關並非代表對低濃度具反向教示

「2015年的千壽製藥公司案件」中，上訴人以Mitra論文與Kompella論文揭露乙二胺四乙酸之滲透性與濃度正相關，作為低濃度乙二胺四乙酸增加滲透性的反向教示。惟法院認為該兩論文非真正具反向教示，兩論文皆認為高濃度乙二胺四乙酸具有角膜滲透性，但其未表示低濃度乙二胺四乙酸不具有此特性，因此，法院否定了上訴人之主張。

本文總結認為由該案件可知，當未有低濃度不具某特性的證據時，先前技術雖揭露有濃度與某特性正相關的教示，並不代表該教示即對該低濃度者形成反向較示。

(三)常規性實驗的認定

「2017年的默沙東藥廠案件」中，法院認為系爭專利的三個步驟已為先前技術所揭露，並藉由該所屬技術領域中具通常知識者為避免降解作用多會採取低溫的手段，因此，該些步驟被地區法院認定僅係常規性實驗，系爭專利顯而易見。

由該案件可知，被認定為常規性實驗之因素有二，一為個步驟（或手段）皆為先前技術所揭露，二為該所屬技術領域中具通常知識者所普遍會採取之方案。

常規性實驗之因素一的理解較無爭議，惟因素二則有所疑，該所屬技術領域中具通常知識者所普遍會採取之方案為何？於該案件中，何以低溫係普遍會採取的手段？

本文認為該疑義可由阿瑞尼士方程式（Arrhenius equation）中獲得解答。阿瑞尼士方程式為化學領域與藥物動力學領域中具通常知識者所知悉之重要公式，該公式為 $k = Ae^{-Ea/RT}$ ，其中， k 代表反應速率常數、 A 為指數前因數、 Ea 為活化能、 R 為氣體常數，及 T 為溫度（K）。當溫度越高時， k 會越大，代表反應速率會越快；當溫度越低時， k 會越小，代表反應速率會越慢。於該案件中，低溫時反應速率會越慢，也就是降解反應會變慢，此為該所屬技術領域中具通常知識者所普遍知悉，故法院於此處認定中，採用普遍知悉之方案，來認定系爭專利僅為常規性實驗並無疑慮。

(四)客觀指標

客觀指標 (objective indicia)，又稱為次要考量因素，我國專利審查基準中則稱為肯定進步性之因素。次要考量中常見者為解決了長期存在的需求、具商業上成功、具無法預期之功效，及他人之失敗等。本文主要討論無法預期之功效與較少見之他人抄襲。

1.無法預期之功效

「2015年的因賽視覺公司案件」中，法院發現相較於口服給予藥物，局部使用阿奇黴素之濃度會高出60倍之多，此係無法預期之功效。

「2015年的千壽製藥公司案件」中，法院則認為0.01w/v%乙二胺四乙酸增加角膜通透性之效果並非無法預期或令人驚訝，僅為常規性的優化程序，係該所屬技術領域中顯而易見的。

比較兩案件可見，局部使用阿奇黴素所產生的效果，會使該所屬技術領域中具通常知識者達無法預期的程度，而低濃度乙二胺四乙酸增加角膜通透性則為可預期的程度。

本文認為兩案件更進一步的差異為於當時，阿奇黴素所具有之特性尚未完全被揭露，惟乙二胺四乙酸具增加角膜通透性的特性則已揭露完全。因此，當某特性已被先前技術所揭露時，則該特性之加強易被認為僅係常規性的優化程序，反之則可能成立無法預期之功效。

2.他人抄襲

「2017年的默沙東藥廠案件」中，默沙東藥廠主張有較少見的「他人抄襲」，且抄襲者，即赫士睿學名藥廠抗辯該抄襲於ANDA中係合法。但該主張不被法院認同。

新藥於研發上市後，必定會遇有學名藥廠向FDA申請該藥物學名藥許可之ANDA，此時，學名藥廠多會以專利迴避來避免侵權。學名藥廠所採用的迴避策略可能為不同的製程方法、簡化製成方法，及賦形劑上有所差異，因此，較少直接以系爭專利所揭露的方式依樣畫葫蘆。

因此，本文總結認為由本案中可知，ANDA並非阻卻他人抄襲之主張，若學名

藥廠採用與系爭專利完全一樣的方法，則仍會被認定侵權。

三、所選案件之關聯性及重要性

(一)關聯性

本文係利用Westlaw法律資料庫搜尋近十年與抗生素相關之CAFC的專利訴訟案例，且最終選取者共計四篇，已如前述。所選四案件看似個別獨立而無關聯性，其實不然。

首先，「2015年的因賽視覺公司案件」與「2015年的千壽製藥公司案件」間，前者所用抗生素為阿奇黴素，後者所用抗生素為加替沙星，二抗生素作用機制相異，惟阿奇黴素¹⁸及加替沙星¹⁹皆係常見用於治療細菌性結膜炎之眼部製劑，臨床上二者對於細菌性結膜炎皆有不錯之療效及具相當安全性，且於部分病症之治療上，二者可相互取代。該二案件及其涉訟抗生素之高關聯性由前述討論之「同類抗生素之組成員是否能相互替換」已可知悉。

接著，「2015年的因賽視覺公司案件」與「2015年的卡畢特藥廠案件」間，後者所用抗生素為達托黴素，二抗生素作用機制雖相異，惟無論早期²⁰或近期²¹研究皆已顯示該二抗生素得合併使用於對抗具抗藥性之菌株。因此，本文認為該兩案件之關聯性在於未來擬研發阿奇黴素與達托黴素合併製劑者，須同時知悉該二抗生素之相關爭訟，以避免系爭專利有被法院認定係顯而易見之情形。是故，有將「2015年的卡畢特藥廠案件」納入本文之必要。

最後，「2015年的卡畢特藥廠案件」與「2017年的默沙東藥廠案件」間，後者

¹⁸ Kostas A. Kagkellaris et al. An eye for azithromycin: review of the literature. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018; 10: 2515841418783622.

¹⁹ Clyde Schultz. Gatifloxacin Ophthalmic Solution for Treatment of Bacterial Conjunctivitis: Safety, Efficacy and Patient Perspective. *Ophthalmol Eye Dis*. 2012; 4: 65-70.

²⁰ Elisabeth Presterl et al. Effects of Azithromycin in Combination with Vancomycin, Daptomycin, Fosfomycin, Tigecycline, and Ceftriaxone on Staphylococcus epidermidis Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(8): 3205-3210.

²¹ Ye Zhou et al. New Attempts to Inhibit Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Biofilm? A Combination of Daptomycin and Azithromycin. *Infect Drug Resist*. 2023;16:7029-7040.

所用抗生素為厄他培南，二種抗生素作用機制亦相異，惟近期研究業已顯示該二藥物得合併使用於對抗具達托黴素抗藥性之菌株²²。因此，本文認為該兩案件之關聯性同前述。故亦有將「2017年的默沙東藥廠案件」納入本文之必要。

綜上，本文所選取之「2015年的因賽視覺公司案件」與「2015年的千壽製藥公司案件」間，本已具備關聯性，又「2015年的因賽視覺公司案件」與「2015年的卡畢特藥廠案件」及「2015年的卡畢特藥廠案件」與「2017年的默沙東藥廠案件」於未來有研發製成合併製劑之可能，故本文認為亦有所關聯而納入。

(二)重要性

由前述本文之案件搜尋結果可知悉，過往十年內，與抗生素相關之美國專利訴訟案件甚少。又抗生素的使用與一般疾病治療藥物的使用，亦有極大之差異，亦詳述如前。因此，本文認為討論該所選四案件之重要性在於：

1. 未來涉及抗生素相關專利訴訟案件時，於類似爭議法院或當事人極有可能引用本文所選四案件來加以認定或為相關抗辯。

2. 抗生素間是否能相互替換，不僅於臨床治療上相當重要，更為本文所選取之「2015年的因賽視覺公司案件」、「2015年的千壽製藥公司案件」及「2015年的卡畢特藥廠案件」三案件所涉及之重要爭點，其重要性不言而喻。

3. 如前述，部分抗生素於未來有研發製成合併製劑之可能，即「2015年的因賽視覺公司案件」與「2015年的卡畢特藥廠案件」及「2015年的卡畢特藥廠案件」與「2017年的默沙東藥廠案件」所涉之藥物。於該些案件中，系爭專利曾被認定或曾被爭議係顯而易見之情形，即須加以考量，並於後續研發及製成合併製劑時應予以避免、改良或迴避之。例如：「2015年的卡畢特藥廠案件」與「2017年的默沙東藥廠案件」之達托黴素與厄他培南，目前市面上皆僅有注射劑劑型，在研發製造該二藥物合併注射劑劑型時，「2017年的默沙東藥廠案件」之系爭專利相關製備程序步驟曾被認定係顯而易見之情形，即須加以考量，並應予以避免、改良或迴避之。

4. 擬投入研發或正在研發相關抗生素之藥廠，須對本文所選之四案件有所認

²² Razieh Kebraie et al. Mechanistic Insights Into the Differential Efficacy of Daptomycin Plus β -Lactam Combinations Against Daptomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis.* 2020; 222(9): 1531-1539.

識。因為由本文案件搜尋結果可知，抗生素相關之美國專利訴訟案件甚少，尚未足以窺見所有抗生素相關案件之全貌，惟擬投入研發或正在研發相關抗生素之藥廠，至少應於就本文所涉爭議及討論，提早加以應對。

陸、結 論

抗生素於細菌性感染症的治療上具樞紐地位，但在美國專利訴訟中該類藥物相關案例較少見，亦少有探討者。故本文藉由案件搜尋與選案標準，確定討論者有四篇後，依該四篇所共通之「顯而易見性」議題作為後續問題與討論之主軸。

並將該四篇所「顯而易見性」議題區分為抗生素特有之討論與一般討論，分別論述外，更就所選案件之關聯性及重要性詳加說明。在抗生素特有之討論中，詳細討論了同類抗生素之組成員是否能相互替換、不同類抗生素之組成員是否能相互比較，及抗生素抗菌範圍之差異等三大部分。一般討論中，則詳細討論了大量廣泛揭露未必造成顯而易見、濃度與特性正相關並非代表對低濃度具反向教示、常規性實驗的認定，及客觀指標（含無法預期之功效與他人抄襲）等四大部分。所選案件之關聯性及重要性，則分別說明所選四案件之關聯性及其重要性。

本文所選者係近十年與抗生素相關之美國專利訴訟案例四篇，希冀藉由深入討論後，能使產、官、學界對於抗生素之相關美國專利訴訟案例爭議更加清晰明瞭，並對抗生素研發及相關專利之申請及涉訟者有所助益。