

從科學驗證到專利

——評估新藥開發投資



林 杜*

壹、前言

新藥研發是一項風險極高且耗資巨大的挑戰，對於投資者而言，如何判斷一家新藥研發公司的產品管線是否具備成功潛力並值得投入資金，是一個複雜的課題。本文旨在透過科學驗證與法律專利兩大維度，結合「輝瑞的決策模式」與「美國聯邦法院判例研究」，為投資者提供深層次的評估觀點。

貳、輝瑞評估新藥開發的決策模式

在新藥研發的漫長生命週期中，失敗的成本占了所有研發支出的60%。這種高額的代價使得「研發成功率」成為驅動企業生產力的最關鍵因素。輝瑞曾分析，進入中後期試驗的費用極其驚人：第一期平均每項研究約3,000萬美元，第二期增至7,000萬美元，而到了第三期則飆升至3億1,000萬美元¹。

然而，輝瑞在2010年前的表現並不理想，其臨床端到端（End-to-end）成功率

DOI：10.53106/22184562202607006602

收稿日：2026年5月11日

* 永信藥品工業股份有限公司研發部，產品法規處專利專員。

¹ Fernando K. et al., *Achieving end-to-end success in the clinic: Pfizer's learnings on R&D productivity*, 23(7) DRUG DISCOV TODAY 697-704 (2022), <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8719639/>.

僅為2%，不到當時業界基準（5%）的一半²。為了扭轉頹勢，輝瑞進行一項針對2005年至2009年間達到決策點的44個第二期臨床計畫的回溯性分析。研究團隊發現，在這些失敗的計畫中，僅有32%達成預設的概念驗證標準。令人震驚的是，高達43%的計畫在終止時，研發團隊甚至無法判斷該藥理機制是否已經在人體中得到充分測試³。

這種「無法解釋的失敗」是研發資源的最大浪費。這意味著當臨床試驗結果不理想時，我們無法釐清是因為藥物本身性能不足（新分子實體未達到足夠濃度或未結合靶點），還是因為該靶點（Target）本身與疾病無關。為了終結這種不確定性，輝瑞提出「存活的三大支柱」（Three Pillars of Survival），作為評估新分子實體是否具有測試「作用機制」潛力的基本原則⁴。

一、三大支柱的核心定義與科學原則

要讓一個開發候選藥物在預期時間內引發藥理作用，必須證明以下三個基本要素：

（一）支柱一：作用部位的暴露（Exposure at the site of action）

基本原則：藥物必須在目標作用部位達到足夠的自由濃度（Free drug concentration），並維持必要的時間。

科學挑戰：直接測量組織內的作用部位暴露量在實驗上往往極其困難。

解決方案：通常以血液暴露量作為替代指標，但必須基於堅實的科學基礎證明血液濃度與靶點部位處於平衡狀態。如果存在血腦屏障或細胞內靶點，則需考慮藥物穿透屏障的能力。

技術指標：輝瑞強調應建立合適的藥物動力學／藥效學（Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic, PKPD）模型，並認為基於生理的藥物動力學（physiologically

² Id.

³ Morgan P. et al., *Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival*, 17(9-10) DRUG DISCOV TODAY 419-24 (2012), <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.12.020>.

⁴ Id.

based PK, PBPK) 建模是建立支柱一信心的不可或缺部分。

(二) 支柱二：與藥理靶點的結合 (Binding to the pharmacological target)

基本原則：靶點占有率 (Target Occupancy) 是藥理作用表達的前提條件。

直接證據：最強而有力的證據來自於利用正子斷層掃描 (PET) 或放射性標記配體進行的體內占有率測量。

間接信心：若能充分理解靶點的結合特性、效力 (Potency) 以及跨物種差異，並確認支柱一的暴露量充足，亦可獲得間接信心。

動力學考量：必須考慮靶點結合動力學 (Target-binding kinetics) 以及其在體外、體內與物種間的轉換關係。

(三) 支柱三：藥理活性的表達 (Expression of pharmacological activity)

基本原則：靶點的功能性調控 (Functional modulation) 是測試作用機制的前提。

核心工具：最直接的信心來自於PKPD研究中的生物標記 (Biomarkers)⁵，這些標記必須能反映主要藥理作用的表達。

整體關聯：藥理活性的表達必須與已證明的靶點暴露及結合相符。

二、臨床活性跡象決策範式的核心架構

隨著三大支柱的演進，輝瑞導入了「臨床活性跡象」(Signs of Clinical Activity) 範式，將新藥開發從傳統的觀察模式轉向為量化且客觀的決策管理。它透過前瞻性地使用「作用機制驗證」(Proof of Mechanism) 與「早期療效訊號」

⁵ Biomarkers Definitions Working Group, *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*, 69(3) CLIN PHARMACOL THER 89-95 (2001), <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.

根據美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 專家工作小組的正式定義，生物標記是指「一種能被客觀測量並加以評估的特徵，用作正常生物過程、病理過程，或對治療介入之藥理反應的指標」。

生物標記在早期療效與安全性評估中可能具有最大的價值，例如在組織樣本的體外研究、動物模型的體內研究，以及早期臨床試驗中用來建立「概念驗證」(proof of concept)。

(Early Signal of Efficacy) 作為階段性關卡來決定是否進一步投入研發⁶。

臨床活性跡象策略由兩個互補的技術路徑組成，旨在早期捕捉臨床訊號：

(一)作用機制驗證：基於候選分子是否能測試並驗證「三大支柱」所定義的藥理作用機制。計畫必須在以下三種指標組合中至少達成一項，才能被視為具備繼續開發的科學信心：

- 同時展現三個支柱（作用部位暴露、靶點結合、藥理活性表達）。
- 展現支柱一與支柱三。
- 展現支柱二與支柱三。

(二)早期療效訊號：在目標病患中使用臨床相關的終點指標⁷，直接觀察初步療效。

臨床活性跡象範式的核心要求是「先設定標準，再進行測試」。專案要繼續，必須達成以下程序性與數值指標：

預先設定目標值：在啟動相關研究前，必須依據「模型導向藥物開發」（Model Informed Drug Development）的概念，事先設定支柱三的生物標記或療效終點標準，並經過審核同意。

必須達成標準：專案必須達成這些預設的標準，才能獲准推進至大型第二期試驗或後續開發階段。

這種「先設定目標，再進行測試」的邏輯，有效消除了領導者或研究人員因渴望延續計畫而產生的決策偏差。

輝瑞將「支柱三」定義為：藥物在作用部位表現出與其暴露量及靶點結合相符的藥理活性。在這一階段，生物標記被視為獲取直接證據的核心工具，用以驗證藥物是否成功調控了預期靶點並產生功能性影響。

⁶ Wu S. S. et al., *Reviving an R&D pipeline: a step change in the Phase II success rate*, 26(2) DRUG DISCOV TODAY 308-14 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.019>.

⁷ Biomarkers Definitions Working Group, *supra* note 5.

臨床終點（Clinical endpoint）：一種特徵或變數，反映病人的感受、功能或存活情況。

替代終點（Surrogate endpoint）：一種旨在替代臨床終點的生物標記。替代終點被期望能夠根據流行病學、治療學、病理生理學或其他科學證據，預測臨床效益（或危害，或缺乏效益或危害）。



輝瑞建立了一套系統化的策略來鑑定與驗證這些生物標記，以提升研發成功率⁸：

1. 鑑定（Identification）：在臨床活性跡象階段鑑定候選生物標記。
2. 驗證（Validation）：在概念驗證階段進行功能性驗證。
3. 確認（Confirmation）：在關鍵性（Pivotal）臨床試驗中最終確認其臨床價值。例如在TL1A單株抗體的開發中，輝瑞鑑定出特定的生物標記，發現陽性組的內鏡改善率（48%）顯著高於陰性組（13%），這為支柱三的藥效表達提供科學基礎。

在某些案例中，若缺乏單一直接的生物標記，輝瑞會透過整合性的PKPD模型來模擬藥理活性與臨床療效的關聯。

案例——Maraviroc（CCR5拮抗劑）：在HIV患者臨床試驗之前，研究人員基於臨床前物種與人體志願者的藥理與PK理解，建立了一個PKPD模型，以更好地理解CCR5藥理活性、PK暴露與臨床療效之間的關聯。該模型由三個部分組成：疾病模型、PD模型與PK模型，並基於已發表的病毒動態模型加以改編，以適用於短期治療以及CCR5拮抗作用的新機制。這種模組化結構允許整合來自不同來源的資訊，例如文獻、體外與體內數據。本質上，這個PKPD模型可被視為提供類似「支柱三」的知識。在maraviroc開發計畫的早期階段，該模型被用來優化原理驗證（proof-of-principle）⁹研究的設計。隨著更多臨床數據的獲得，模型持續更新，並用於優化開發計畫，最終確定第三期臨床試驗的劑量選擇¹⁰。

⁸ K. et al., *supra* note 1.

⁹ Wehling M., *Translational medicine: can it really facilitate the transition of research “from bench to bedside”?*, 62(2) EUR J CLIN PHARMACOL 91-5 (2006), <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0060-4>.

Wehling設計了一份生物標記評分系統，評分解讀：

- 20~30：可作為作用機制驗證（PoM）參數
- 31~40：可作為原理驗證（PoP）參數
- 41~50：理想的PoP參數，>50（最高55）：接近概念驗證（PoC）參數
- 任何項目得分6：可作為PoC參數
- 任何項目得分0：應停止模型或化合物研究

¹⁰ P. et al., *supra* note 3.

生物標記的驗證對於風險管理至關重要。如果藥物滿足了支柱一（有暴露）與支柱二（有結合），但生物標記卻未顯示支柱三的藥理活性，團隊就能判斷是藥物本身失效，而非靶點無效。相反地，若生物標記證實了支柱三，但臨床療效依然失敗，團隊則能確定該靶點與該疾病無關，從而「有信心地退出」，避免後續昂貴的開發成本¹¹。

參、專利連結制度

專利連結制度可以被定義為一種在藥品獲得主管機關核准時，檢查相關專利是是否存在於的制度。專利連結透過提升透明度與可預測性，能夠鼓勵與相關權利有關的投資，同時也確保監管核准不會「不當地促進專利侵權」。

藥品的上市許可與專利保護分別由不同的主管機關依據各自獨立的法律框架所管轄。藥品主管機關依據藥品上市許可申請審查藥品的安全性與有效性，並決定是否核准上市；而專利主管機關則在藥品提出專利申請後，審查其新穎性與創造性，並決定是否授予專利。

因此，即使學名藥侵犯了專利，這也不是藥品主管機關考量的事項，藥品仍然可以獲得上市許可。若藥品專利權人得知侵權情況，他可以透過專利侵權訴訟來對抗該學名藥的上市。

然而，在專利連結制度下，如果有學名藥的上市許可申請係依賴先前已核准藥品的資料，藥品主管機關在上市許可審查過程中必須考量該學名藥的專利侵權問題，並採取措施以防止專利侵權。

專利連結制度起源於美國，美國在1984年9月頒布藥價競爭及專利期間回復法案（Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act），一般又稱為哈奇—韋克斯曼法案（Hatch-Waxman Act），包含四個部分：一、創造了學名藥簡易許可途徑，簡易新藥申請（Abbreviated New Drug Application, ANDA）；二、裁決學名藥製造商挑戰品牌藥製造商的市場專屬權的系統；三、確保創新藥許可的無競爭期

¹¹ *Id.*

間；四、延長品牌藥的市場專屬權¹²。

韓國與臺灣則因美國在雙邊自由貿易協定中納入該制度，引入了專利連結制度。韓國依據與美國於2007年6月簽署並於2012年3月生效的自由貿易協定（FTA），首次引入了專利連結制度。2016年8月，臺灣提出藥事法修正草案，旨在使相關立法與全球藥品智慧財產權趨勢接軌，並促進生物技術與醫療研究。該修正案引入了專利連結制度，隨後於2017年12月29日經立法部門通過，並於2019年8月20日正式生效。

韓國和臺灣的專利連結制度與美國一致，包括以下程序：一、登錄相關藥品專利；二、通知藥品上市許可申請；三、採取措施，在藥品上市前提供充分時間與機會解決專利爭議；四、學名藥專屬權。

在專利連結程序中，學名藥上市許可申請人，須將其申請上市許可的事實，通知與該申請藥品相關的已登錄專利權人。主管機關依據上市許可申請通知，應專利權人的請求，對已申請上市許可的藥品採取保留許可或禁止上市的措施。主管機關必須在學名藥的禁止上市申請期限屆滿之前，暫緩核准其上市許可。

關於登錄相關藥品專利，韓國和臺灣皆與美國一致僅限於：一、物質；二、組合物或配方；三、醫藥用途¹³。這意味著，這三種類型的藥品專利最為關鍵。

肆、美國聯邦巡迴上訴法院的判例研究

本文透過美國聯邦巡迴上訴法院的判例研究，釐清這三種類型的藥品專利中，什麼樣的專利容易維持專利的有效性。

¹² Aaron S. Kesselheim et al., *Hatch-Waxman Turns 30: Do We Need a Re-Designed Approach for the Modern Era?*, 15(2) YALE JOURNAL OF HEALTH POLICY, LAW, AND ETHICS 297-312 (2015).

¹³ 美國21 U.S.C. § 355(b)(1)、臺灣藥事法第48條之3、韓國藥事法第50條之2。

一、物質專利

(一) Pioglitazone

在2007年的 *Takeda v. Alphapharm* 案¹⁴中，系爭專利為美國專利第4,687,777號。專利保護的產品ACTOS是Takeda公司於1999年上市的thiazolidinediones (TZD) 藥物，用於控制第2型糖尿病患者的血糖。ACTOS的有效成分是TZD化合物pioglitazone。專利保護範圍直接指出一化合物為5-{4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl}-2,4-thiazolidinedione，即pioglitazone。本案爭執專利是否具有進步性。

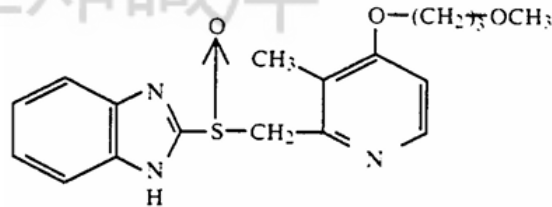
法院判定，儘管先前技術具體指出結構相似的化合物b，然而基於先前技術整體，亦揭露了有關101個TZD化合物的降血糖活性和血漿三酸甘油酯降低活性的數據，確定了三個在毒性和活性方面被認為是最有利的特定化合物。但化合物b沒有被鑑定為三個最有利的化合物之一。反而，化合物b被挑出會引起「體重和棕色脂肪重量顯著增加」。由於糖尿病是一種慢性疾病，因此需要長期治療，研究人員會被勸阻選擇表現負面作用（諸如毒性或其他不良副作用，尤其是引起「體重和棕色脂肪重量顯著增加」的副作用）的先導化合物。鑑於先前技術所呈現的更為詳盡和可靠的科學分析，這反向教示（teach away）了化合物b。pioglitazone還表現出超越先前技術化合物b的不可預期的優越性質，化合物b顯示「除了其他事項之外，對肝臟、心臟和紅血球具有毒性」，而pioglitazone則「較具效力」並「顯示沒有統計學上的顯著毒性」。因此，具體指出pioglitazone的物質專利被維持有效。

(二) Rabeprazole

在2008年的 *Eisai v. Dr. Reddy* 案¹⁵中，系爭專利為美國專利第5,045,552號。專利保護的產品Aciphex是1991年FDA (U.S. Food and Drug Administration) 許可用於治療十二指腸潰瘍、胃灼熱及相關疾病的藥物。Aciphex取得了商業上的成功，全球年銷售額超過10億美元；rabeprazole的鈉鹽是Aciphex的活性成分。專利保護範圍直接指出一化合物的化學式為

¹⁴ *Takeda Chem. Indus., Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd.*, 492 F.3d 1350 (Fed. Cir. 2007).

¹⁵ *Eisai Co. Ltd. v. Dr. Reddy's Laboratories, Ltd.*, 533 F.3d 1353 (Fed. Cir. 2008).



即rabeprazole。本案爭執專利是否具有進步性。

法院判定，儘管先前技術揭露了結構上與專利化合物rabeprazole非常相似的先前技術化合物lansoprazole，其差異僅在pyridine環上的第4位置取代基，lansoprazole具有trifluoroethoxy (-OCH₂CF₃)取代基，而rabeprazole具有methoxypropoxy (-OCH₂CH₂CH₂OCH₃)取代基。但證據顯示，lansoprazole具有某些特性，包括親脂性（化合物穿過脂質膜的能力）和低分子量，這會使它是熟悉技藝的技術人員所想要的。而lansoprazole的氟化取代基提供「實現親脂性的特殊途徑」。因此，熟悉技藝的技術人員並沒有考慮通過移除賦予親脂性的氟化取代基作為可識別、可預測的解決方案來修飾lansoprazole的理由。因此，具體指出rabeprazole的物質專利被維持有效。

(三) Risedronate

在2009年的*Procter & Gamble v. Teva*案¹⁶中，系爭專利是The Procter & Gamble Company（以下簡稱「P&G公司」）擁有的美國專利第5,583,122號。專利保護的是P&G公司的骨質疏鬆藥物Actonel的有效成分，risedronate。專利保護範圍直接指出一化合物為2-(3-pyridyl)-1-hydroxyethane diphosphonic acid，即risedronate。

法院判定，雖然risedronate和先前技術2-pyr EHDP是位置異構物，但P&G公司的專家證人作證，在1985年，該領域中具有通常技藝之人意識到bisphosphonates的性質無法根據其結構來預見（anticipated）。並提出不可預期的結果（Risedronate在0.75 mg P/kg/day的劑量下未顯示出可觀察到的毒性作用，而2-pyr EHDP的「無可觀察到的作用水準」僅為0.25 mg P/kg/day。2-pyr EHDP有1.0 mg P/kg/day的致死劑量，而risedronate則沒有）來反駁顯而易見性的表面證據。因此，具體指出

¹⁶ *Procter & Gamble Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc.*, 566 F.3d 989 (Fed. Cir. 2009).

risedronate的物質專利被維持有效。

(四) Olmesartan medoxomil

在2010年的*Daiichi Sankyo v. Matrix*案¹⁷中，系爭專利是美國專利第5,616,599號，由Daiichi Sankyo Company, Ltd.和Daiichi Sankyo, Inc.（統稱「第一公司」）所擁有。專利保護範圍直接指出一化合物為(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{4-[2-(tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl} methylimidazole-5-carboxylate，即olmesartan medoxomil，第一公司以其作為商業化藥品Benicar、Benicar HCT和Azor的活性成分。olmesartan medoxomil是一種血管張力素受體阻斷劑，用於治療高血壓。

法院判定，儘管先前技術化合物與olmesartan的不同之處僅在於第4位置的單個氧原子，但證明選擇化合物作為先導化合物的原因不僅取決於結構相似性，還取決於在該領域中對先前技術化合物的功能性質和限制的了解。先前技術整體的口服活性數據、結合親和力、靜脈內活性的數據和選擇性數據，都沒有讓在該領域中熟悉技藝之人有動機只選擇或優先選擇先前技術化合物作為先導化合物。先前技術沒有提供將先前技術化合物第4位置的親脂性 alkyls 修飾為 olmesartan 的親水性 hydroxyisopropyl 基的動機。因此，具體指出olmesartan medoxomil的物質專利被維持有效。

(五) Aripiprazole

在2012年的*Otsuka v. Sandoz*案¹⁸中，系爭專利是美國專利第5,006,528號，專利權人為Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.（以下簡稱「大塚公司」）。aripiprazole是大塚公司銷售的抗精神病藥物Abilify的活性成分。專利保護範圍直接指出一化合物為7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl，即aripiprazole。

法院判定，儘管先前技術將最後一個先導化合物描述為「一個全新化合物，正在開發的抗精神病藥」，但也反向教示了使用化合物OPC-4392作為進一步的抗精神

¹⁷ *Daiichi Sankyo Co. v. Matrix Labs., Ltd.*, 619 F.3d 1346 (Fed. Cir. 2010).

¹⁸ *Otsuka Pharm. Co., Ltd. v. Sandoz, Inc.*, 678 F.3d 1280 (Fed. Cir. 2012).

病研究的起點。例如，教示「OPC-4392的抗精神病作用不強」、OPC-4392不能治療正性症狀，以及即使以「非常低的劑量」，OPC-4392也會引起「嚴重的」副作用。因此該領域中具有通常技藝者不會選擇OPC-4392作為進一步進行抗精神病藥物研究的先導化合物。因此，具體指出aripiprazole的物質專利被維持有效。

(六) Entecavir

在2014年的 *Bristol-Myers Squibb v. Teva* 案¹⁹中，系爭專利是美國專利第5,206,244號，由Bristol-Myers Squibb Co.（以下簡稱「BMS公司」）所擁有。專利保護範圍直接指出一化合物為[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylene-cyclopentyl]-6H-purin-6-one，即entecavir。BMS公司以商品名Baraclude銷售entecavir作為B型肝炎的治療藥物。

法院判定，儘管BMS公司挑戰了選擇2'-CDG作為先導化合物，因為它在1990年代被發現具有毒性，但在entecavir發明之時，先前技術顯示2'-CDG通常被認為是安全且無毒的，其他研究員已經將其用作先導化合物。2'-CDG和entecavir在結構上非常相似，而且眾所周知，結構相似的化合物常具有相似的性質。在5'位置取代一個環外methylene基來修飾2'-CDG的碳環以製造專利化合物entecavir，會是對該結構較小的保守改變。此外，先前技術表明，向碳環核苷類似物添加環外methylene基可產生具改善抗病毒活性的先導化合物。entecavir的抗病毒活性並非完全不可預期的，因為先前技術已經知道2'-CDG對B型肝炎有療效。眾所周知2'-CDG具有良好的治療區間，因此儘管entecavir的療效程度是不可預期的，但鑑於結構相似的2'-CDG，entecavir「對B型肝炎的療效沒有已知的毒性問題」並「非不可預期」。本案專利雖具體指出entecavir，卻因沒有不可預期的效果而被認定是顯而易見的，被判定專利無效。

(七) Sofosbuvir

在2023年的 *University of Minnesota v. Gilead* 案²⁰中，系爭專利為Minnesota大學

¹⁹ *Bristol-Myers Squibb Company v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc.*, 752 F.3d 967 (Fed. Cir. 2014).

²⁰ *Regents of the University of Minnesota v. Gilead Sciences, Inc.*, No. 2021-2168 (Fed. Cir. Mar. 6, 2023).

校務委員會（以下簡稱「Minnesota大學」）所擁有的美國專利第8,815,830號，Gilead Sciences, Inc.（以下簡稱「Gilead公司」）的上市產品的活性成分sofosbuvir落入’830專利請求項1的範圍。Minnesota大學對美國專利商標局專利審理暨訴願委員會（以下簡稱「委員會」）的最終書面決定提出上訴，委員會裁定美國專利第8,815,830號的請求項1-9、11-21和23-28是不可專利的，因為是所主張的先前技術所預見的（anticipated）。聯邦巡迴上訴法院維持原判。

Gilead公司對請求項1-9、11-21和23-28提出IPR（Inter Partes Review）訴願，認為這些請求項無權享有其所主張的優先權日期，因此為Sofia的美國專利申公開號2010/0016251（「Sofia公開專利」）所預見，公開於2010年1月21日。

委員會認為NP2-P1（主張’830專利優先權的母案）未能提供足以支持’830專利優先權請求的書面說明。根據委員會的說法，這些文件不包含足夠的火焰標記（blaze marks）來指導技術人員了解’830專利的請求項。因此，受質疑的請求項無權獲得早於自己的申請日（2014年3月28日）的優先權日。

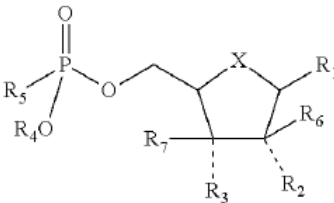
2014年3月28日申請公告為’830專利主張在下述日期提交的申請案的優先權。為了方便比較，Sofia公開專利的公開日也列在表1中。

表1 ’830專利的優先權及Sofia公開專利

申請案	日期
U.S. Provisional App. 60/634,677 (“P1”)	2004年12月9日
Int. App. PCT/US2005/044442 (“NP2”)	2005年12月8日
Sofia公開專利	2010年1月21日

關鍵的爭議在，委員會認為P1的揭露內容明沒有明確指出或指導技術人員了解’830專利請求項1中的「R₆ and R₇ are independently H or (C₁-C₆)alkyl」，儘管P1分別在請求項47指出「R₇ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl」以及在請求項45指出「R₆ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl」。但因為P1請求項47的結構使用多項附屬項（47. The compound of any one of claims 1-46），這裡的結構如此廣泛和多樣，以至於P1請求項47的結構與’830專利的請求項1的屬之共同性不足，無法提供書面描述支持。’830專利請求項1和P1的揭露內容比較如表2。

表2 '830專利請求項1和P1的揭露內容比較

'830專利請求項1	P1
1. A compound of formula I:  wherein: R₁ is guanine, cytosine, thymine, 3-deazaadenine, or uracil, optionally substituted by 1, 2, or 3 U; wherein each U is independently halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)cycloalkyloxy, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyloxy, trifluoromethyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)₁₋₄P(=O)(OR_w)₂, aryl, aryl(C₁-C₆)alkyl, or NR_xR_y;	P1請求項2（揭露了R₁取代基）和 R₁ is adenine, guanine, cytosine, thymine, 3-deazaadenine, or uracil, optionally substituted by 1, 2, or 3 U; wherein each U is independently halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)cycloalkyloxy, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyloxy, trifluoromethyl, hydroxy (C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)₁₋₄P(=O)(OR_w)₂ aryl, aryl (C₁-C₆)alkyl, or NR_xR_y;
R₂ is halo;	P1請求項13（揭露了R₂取代基）、 R₂ is halo
R₆ and R₇ are independently H or (C₁-C₆)alkyl;	47. The compound of any one of claims 1–46 wherein R₇ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl.（將請求項48中的R₇定義為“halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)cycloalkyloxy, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyloxy, trifluoromethyl, azido, cyano, -N(R_z)C(=O)N(R_{aa})(R_{ab}), -N(R_z)C(=O)OR_{ac}, or NR_{ad}R_{ae}”）。 Minnesota大學主張P1請求項47，結合P1請求項45（揭露了R₆取代基）、 R₆ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl.
R₃ is hydroxy;	P1請求項21（揭露了R₃取代基）、 R₃ is hydroxy
R₄ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl,	P1請求項1（揭露了R₄取代基和X）

'830專利請求項I	P1
aryl, aryl(C ₁ -C ₆)alkyl, or 2-cyanoethyl;	R ₄ is hydrogen, (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl, aryl, aryl (C ₁ -C ₆)alkyl, or 2-cyanoethyl;
R ₅ is an amino acid;	P1請求項33 (揭露了R ₅ 取代基) 、 R ₅ is an amino acid.
X is oxy, thio, or methylene;	X is oxy, thio, or methylene;
each R _w is independently hydrogen or (C ₁ -C ₆)alkyl;	
R _x and R _y are each independently hydrogen, (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, or (C ₁ -C ₆)alkanoyl; or R _x and R _y together with the nitrogen to which they are attached are pyrrolidino, piperidino or morpholino;	
wherein any (C ₁ -C ₆)alkyl of R ₁ , R ₄ -R ₇ , R _w , R _x , and R _y is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₃ -C ₆)cycloalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkanoyl, (C ₁ -C ₆)alkanoyloxy, trifluoromethyl, azido, cyano, oxo (=O), (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl(C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₁ -C ₆)alkyl-S-(C ₁ -C ₆)alkyl-, aryl, heteroaryl, alkyl(C ₁ -C ₆)alkyl, or heteroaryl(C ₁ -C ₆)alkyl, or NR _{aj} R _{ak} ; wherein each R _{aj} and R _{ak} is independently hydrogen, (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl, phenyl, benzyl, or phenethyl; and wherein any aryl or heteroaryl may optionally be substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, (C ₃ -C ₆)cycloalkyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₃ -C ₆)cycloalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkanoyl, (C ₁ -C ₆)alkanoyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, cyano, and amino;	
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.	



法院判決，「書面描述要求的目的是防止申請人後來聲稱他發明了他沒有發明的東西。」對廣泛屬（genus）的書面描述不僅需要描述該屬的外部界限，而且還需要描述該屬成員的代表性數量或該屬成員共有的結構特徵，在任何一種情況下都具有足夠的精確度，使得相關技術人員能夠具象化（visualize）或識別（recognize）該屬的成員。P1的請求項列舉了常見有機化學官能基的概要，為每個可能的側鏈或官能基提供不同結構部分的冗長清單。事實上，可能性的清單是如此之長，如此交織，以至於我們不清楚有多少化合物實際上屬於所描述的屬和亞屬（subgenus）。火焰標記必須清晰，因為「很容易繞過森林中的一棵樹，即使是靠近小徑的一棵樹。」P1和NP2中沒有很好地標記出必須離開小路才能找到樹的點。因此，P1和NP2沒有為受質疑的請求項1的亞屬提供足夠的書面描述支持。關於請求項和推定優先權揭露之間是否必須存在共同的結構特徵，這些特徵必須構成所比較的結構的近乎全部。但這裡的結構如此廣泛和多樣，以至於P1請求項47的結構（透過其多項附屬項，涵蓋了比’830專利中申請專利保護大得多的屬）與’830專利的請求項1的屬之共同性不足，無法提供書面描述支持。由於書面描述支持不足，’830專利無法主張P1的優先權，導致其專利範圍涵蓋先前技術Sofia公開專利而不具新穎性，導致專利無效。

二、醫藥用途

（一）Eculizumab

在2025年的*In Re XENCOR*案²¹中，所涉申請案為美國專利申請案第16/803,690號（以下簡稱「’690申請案」），屬於連續申請案，其最早主張的優先權日期為2008年2月25日。’690申請案主張，透過特定胺基酸取代修飾抗體，可以使抗體在體內停留更久，並減少需要更頻繁治療的情況。例如，說明書指出：「針對這些標靶的治療劑常用於自體免疫疾病的治療，並需要在長時間內多次注射。因此，由本發明的變異體所帶來的更長的血清半衰期與較少的治療次數，特別受到偏好。」其中提供一個抗C5抗體的例子，即5G1.1。

²¹ *In re: Xencor, Inc.*, No. 2024-1870 (Fed. Cir. Mar. 13, 2025).

抗C5抗體是一種能與C5結合的單株抗體，而C5是一種參與補體活化的蛋白質。特定類型的單株抗體5G1.1可以結合人類C5蛋白，從而阻斷補體級聯反應的進程。5G1.1的一個版本稱為eculizumab，已被用於臨床試驗，並且其序列已知。在專利申請時，eculizumab已被用於治療陣發性夜間血紅素尿症（paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH），這是一種由缺陷酶引起的慢性血液疾病，導致缺乏天然補體抑制因子，並且當時正在研究其在「哮喘治療和移植」中的應用。

在本案涉及的有兩項請求項：請求項8（Jepson請求項），以及請求項9（方法請求項）。

8.在一種透過施用具Fc結構域的抗C5抗體來治療病患的方法中，其改進包括：

該Fc結構域相較於人類Fc多肽包含胺基酸取代M428L/N434S，

其中編號依據Kabat的EU索引，

且具有上述胺基酸取代的抗C5抗體，相較於未含該取代的抗體，具備更長的體內半衰期。

9.一種透過施用抗C5抗體來治療病患的方法，其包括：

a)能與人類C5蛋白結合的結合部位；以及

b)一個Fc結構域，相較於人類Fc多肽包含胺基酸取代M428L/N434S，

其中編號依據Kabat的EU索引，

且具有上述胺基酸取代的抗C5抗體，相較於未含該取代的抗體，具備更長的體內半衰期。

Xencor, Inc.（以下簡稱「Xencor公司」）對專利審判暨上訴委員會（以下簡稱「委員會」）的上訴審查小組的決定提出上訴。該決定認定其專利申請案的請求項因缺乏書面說明而不具可專利性。

法院判定，該申請案「並未定義『治療』一詞，也未描述或提供任何與使用任何抗C5抗體（包括具備所主張Fc修飾的抗C5抗體）治療任何病患、任何疾病或病況相關的數據」。由於說明書並未將治療限定於任何特定疾病，「治療病患」因此意味著「治療所有病患與所有疾病」。說明書並未描述哪些病患、患有何種疾病或病況，能夠透過具備所申請專利保護的Fc修飾的抗C5抗體而成功治療。也沒有任何一個具體的實施例，說明使用具備所申請專利保護的Fc修飾的抗C5抗體來治療病患之疾病或病況。充其量，說明書僅列舉三類可能因施用具備Fc修飾的各種抗體而受益

的疾病／病況，並列出各種未修飾的抗體，包括抗C5抗體（5G1.1），這些抗體可以經過修飾後用於該目的。說明書並未包含任何使用抗C5抗體治療疾病或病況的實例。這與說明書中其他例子形成對比，例如描述如何在癌症治療中施用IgG抗體。此外，Xencor公司僅提出關於eculizumab的試驗證據——這些試驗在提交時已經中止——而這不足以證明eculizumab曾被用於治療那些疾病，更遑論所有疾病。法院認定，該申請案並未證明申請人已掌握使用5G1.1及其均等物（equivalents）治療病人的方法，維持上訴審查小組的決定。

(二) Paliperidone Palmitate

在2025年的 *Janssen v. Teva* 案²²中，Janssen Pharmaceuticals, Inc. 和 Janssen Pharmaceutica NV（以下統稱「Janssen公司」）指控Teva Pharmaceuticals USA, Inc.（Teva公司）侵犯了Janssen的美國專利第9,439,906號（以下簡稱「'906專利」），該專利描述並申請專利保護長效注射型抗精神病藥物的給藥方案。Teva公司承認侵權，但提出質疑，主張請求項1-21因顯而易見性（obviousness）而無效。

Janssen公司的'906專利主張並揭示了「paliperidone palmitate的給藥方案」（paliperidone的一種酯類形式），其中包括Janssen公司的「Invega Sustenna品牌paliperidone palmitate緩釋懸浮液產品」，這些產品「用於治療成人的精神分裂症」。在人體內，paliperidone palmitate會轉化為paliperidone，一種已有先前技術的抗精神病藥物，曾以口服錠劑形式上市販售。然而，口服藥物必須頻繁服用，例如每天服用，而患者不遵守服用方案「常常導致症狀惡化、治療反應不佳、頻繁復發和再次住院，以及無法從康復和心理社會治療中受益」。

代表性請求項如下：

1. 一種給藥方案，用於對患有精神分裂症、分裂情感性障礙或類精神分裂症障礙且需要治療的精神病患者施用paliperidone palmitate，該方案包括：

(1) 在治療的第一天，對需要治療的患者於三角肌進行肌肉注射，給予約150 mg-eq.的paliperidone，該paliperidone以paliperidone palmitate的形式製成並採用緩釋劑型作為首次負荷劑量（loading dose）；

²² *Janssen Pharmaceuticals, Inc. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc.*, Nos. 2025-1228, -1252 (Fed. Cir. July 8, 2025).

(2)在治療的第6日至第10日之間，對需要治療的患者於三角肌進行肌肉注射，給予約100 mg-eq.的paliperidone，該paliperidone以paliperidone palmitate的形式製成並採用緩釋劑型作為第二次負荷劑量；以及

(3)在第二次負荷劑量施用後一個月（ ± 7 天），對需要治療的患者於三角肌或臀肌進行肌肉注射，給予約25 mg-eq.至約150 mg-eq.的paliperidone，該paliperidone以paliperidone palmitate的形式製成並採用緩釋劑型作為第一次維持劑量。

2.請求項1中的給藥方案，其中在施用第一次維持劑量後，後續的維持劑量約25 mg-eq.至150 mg-eq.，於每月（ ± 7 天）間隔內施用至需要治療的精神病患者的三角肌或臀肌。

先前技術如表3：

表3 關鍵先前技術及其揭露內容

’548試驗方案 NCT00210548	「評估三劑Paliperidone Palmitate在治療精神分裂症患者中的療效與安全性研究」，該研究詳述Janssen公司進行的第三期臨床試驗，用於檢驗以下假設：三劑等量Paliperidone Palmitate的給藥方案是否比安慰劑更具療效。該文件僅為一項測試方案——用於在特定時間間隔內施用至少三劑等量的paliperidone palmitate（劑量為50、100或150 mg-eq.），其「不包含臨床結果或安全性數據」。
’544專利 US6,555,544	揭示了一種「適合作為儲庫劑型、可透過肌肉注射或皮下注射施用的藥物組合物」，該組合物包含（除其他成分外）「治療有效量」的paliperidone palmitate。
WO ’384 WO2006/114384	描述了「一種製備無菌結晶paliperidone palmitate的方法」。WO ’384參考文獻指出，該製劑「以無菌方式填充到無菌注射器中」，劑量體積「介於0.25 ml至1.50 ml之間，視所需劑量而定」，「相當於25至150 mg-eq.的paliperidone」。

Teva公司首先主張本案應適用「範圍重疊案例」（overlapping-range cases）的推定，即當請求項的數值落在先前技術揭露的範圍內時，應推定為顯而易見。先前技術WO ’384揭露了25至150 mg-eq.的劑量範圍，而’548試驗方案也提到了100和150 mg-eq.的等量給藥實驗。

然而，法院拒絕適用此推定。法院認為，本案的發明是由一組「獨特的元素組

合」構成，這套方案被合理描述為「隨時間推進的整合步驟」（integrated unit of steps），旨在患者體內達成預期的藥理效果。法院強調，這並非單純在先前技術的變數範圍內選擇一個數值，而是涉及兩個負荷劑量之間特定的「遞減關係」。由於該選擇不符合「例行優化」（routine optimization）的理據，法院決定採用完整的顯而易見性分析，而非簡化版的推定。

法院詳細審查了Teva公司提出的各項先前技術，認定其皆不足以提供達成系爭給藥方案的動機：

1. 548試驗方案：該文件僅是一個測試方案，用於檢驗「三劑等量」給藥的療效，並未建議或引導技術人員採用「不等量」且「遞減」的方案。

2. Haldol仿單²³：Teva公司主張這份另一種藥物（haloperidol decanoate）的指引會提供動機。但法院發現，Haldol仿單實際上指導臨床醫師「應以較低的初始劑量開始，並視需要逐步增加」。這與系爭專利的「遞減」方案完全相反（即teach away，反向教示）。此外，由於兩種藥物在人體內的藥物動力學特性不同，技術人員缺乏動機將其數值直接套用。

3. Ereshefsky文獻²⁴：雖然提到「負荷」概念，但該研究對象是已穩定使用口服藥物的患者，這與系爭專利針對需要重新建立藥物濃度的患者背景不同。法院採信專家證詞，認定「負荷劑量與維持劑量是截然不同的概念」，技術人員不會將維持劑量的減少邏輯推論至負荷劑量上。

最後，法院認定技術人員無法「合理預期成功」達成一種安全且有效的治療方式。

法院指出，「多劑量給藥方案」相較於單一劑量具有高度的複雜性，涉及藥物在體內的過度累積以及給藥間隔中的濃度波動，這些因素極易導致不良反應。最關鍵的是，唯一揭露多劑量方案的先前技術548試驗方案「不包含臨床結果或安全性數據」。法院認為，在缺乏實質數據支持的情況下，相關技術人員會認為該方案具有高度的「不可預測性」。儘管Teva公司主張不應考慮未載於請求項的「安全性與

²³ HALDOL® Decanoate 50 (haloperidol) HALDOL® Decanoate 100 (haloperidol) For IM Injection Only (last modified May 2007).

²⁴ Ereshefsky L. et al., A loading-dose strategy for converting from oral to depot haloperidol, 44(12) HOSP COMMUNITY PSYCHIATRY 1155-61 (1993).

療效」，但法院反駁，技術人員在創造「有用」的發明時，理所當然會考量方案是否安全有效。

(三) Cladribine

在2025年的*Merck Serono v. Hopewell*案²⁵中，新藥開發公司Serono公司²⁶與製造商兼劑型開發商Ivax公司²⁷合作，Serono公司向Ivax公司發送了一份「簡報文件」。Ivax公司卻將「簡報文件」中的給藥方案寫入其申請的Bodor專利中。Bodor專利導致Serono公司的美國專利第7,713,947號（以下簡稱「'947專利」）被判無效。

Bodor專利描述了一種特定的給藥方案，即透過口服cladribine-cyclodextrin複合物來治療多發性硬化症，雙方將此稱為「六行揭露」。

先前技術與'947專利的代表性請求項對照如表4：

表4 先前技術與'947專利的代表性請求項對照

Serono公司向Ivax公司發送的「簡報文件」	Bodor專利的六行揭露	Stelmasiak文獻 ²⁸	'947專利
(1) 在2個月中的每個月連續5天給予口服cladribine錠劑；	在治療多發性硬化症時，將即時固體劑型中的cladribine-cyclodextrin複合物以10 mg cladribine，每日一次給藥，於第1個月持續5至7天，並在第2個月再重複5至7天的療程，	對患者施用cladribine的方式：口服（每日10 mg）或皮下注射（每日5 mg），共進行6個月療程（每個療程包含連續5天的治療），	(i) 誘導期：持續約2個月至約4個月，在此期間口服該製劑，並且在誘導期結束時cladribine的總劑量約為1.7 mg/kg至約3.5 mg/kg；

²⁵ *Merck Serono S.A. v. Hopewell Pharma Ventures, Inc.*, Nos. 2025-1210, -1211 (Fed. Cir. Oct. 30, 2025).

²⁶ 「Serono公司」係指Serono S.A.及其附屬公司。Merck公司於2006年收購了Serono公司。

²⁷ 「Ivax公司」是製造商兼劑型開發商IVAX Corporation。

²⁸ Stelmasiak Z. et al., *A pilot trial of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in remitting-relapsing multiple sclerosis*, 4(1) MED SCI MONIT 4-8 (1998).

Serono公司向Ivax公司發送的「簡報文件」	Bodor專利的六行揭露	Stelmasiak文獻 ²⁸	'947專利
(2)在接下來的4個月給予安慰劑； (3)在之後的6個月不給予任何藥片。	之後則有10個月不進行任何治療。		(ii) 無cladribine期：持續約8個月至約10個月，在此期間不施用任何cladribine；
		並在第9個月及第12或第15個月再進行兩個額外療程。	(iii)維持期：持續約2個月至約4個月，在此期間口服該製劑，並且在維持期結束時cladribine的總劑量約為1.7 mg/kg；
			(iv)無cladribine期：在此期間不施用任何cladribine。

法院認定，Bodor專利的「六行揭露」明確描述了在第1、2個月給藥，隨後進行10個月無治療期的方案，這與請求項的前兩個步驟高度吻合。Merck公司主張Bodor專利僅提到停藥，並未教示「再次治療」。但法院採納Hopewell公司專家Miller博士的證詞，認為鑑於多發性硬化症是慢性疾病且藥效並非永久，Bodor專利具體描述停藥期的時長，在邏輯上必然暗示了後續的再次治療。Stelmasiak文獻已明確教示使用口服cladribine進行多個療程的治療，並包含明確的再治療期。

法院判定技術人員具備結合Bodor與Stelmasiak的動機，理由如下：

1.慢性治療需求：多發性硬化症患者通常需要不只一個療程來預防復發或減緩疾病進展，這是該領域的常識。

2.以Bodor專利為起點進行微調：法院認定一般技術人員會將Bodor專利揭露的初始劑量視為安全且有效的「起點」。Bodor專利本身亦指出，最佳劑量可透過經驗方法（如從低劑量開始逐步增加）輕易確定。

3.結果導向變數（Result-Effective Variables）：最關鍵的判定是，法院將給藥劑量與持續時間認定為「結果導向變數」。這意味著技術人員可以透過監測淋巴細胞抑制（Lymphocyte Suppression）等生理指標，對劑量進行量化的優化與微調。當

發明涉及對已知變數的微調以達成預期效果時，通常被視為顯而易見的。

Merck公司曾試圖透過請求項解釋來區隔先前技術，主張其請求項要求的是「依體重計算劑量（mg/kg）」，而Bodor專利揭露的是「固定劑量（10 mg）」。
法院駁回了此主張，認為請求項限制的是「達成的總劑量」，而非計算劑量的具體步驟。只要Bodor專利施用的固定劑量落在請求項所載的mg/kg範圍內（對應特定體重的病患），即構成教示。此外，證據顯示在該技術領域中，將固定劑量轉換為體重劑量表述屬於顯而易見的常規操作。

伍、結 論

在評估「存活的三大支柱」時，如果沒有深厚的生物學、藥理學的知識，的確很難判斷研究數據的好壞。但是，我們仍然可以在形式上審視，除了靶點的抑制活性之外（支柱二），被評估的新藥是否有進行PKPD研究（支柱一），以及生物標記的研究（支柱三）。

以支柱一為例，Novartis已開發出口服與靜脈注射劑型的Panobinostat（Farydak），這是一種組蛋白去乙酰化酶（Histone deacetylases, HDAC）抑制劑，用於癌症治療。HDAC在維持染色質結構以及調控基因表達（包括腫瘤抑制基因的表達）方面具有重要作用，因此被視為癌症治療中合理的靶點。口服Panobinostat已在美國獲批，與bortezomib及dexamethasone聯合用於復發性多發性骨髓瘤患者，這些患者需已接受過至少兩種先前治療方案，其中包括bortezomib及一種免疫調節劑²⁹。Panobinostat的絕對生體可用率估計為21.4%³⁰。口服¹⁴C-panobinostat，放射性（≥87%）在七天內經由排泄物排出：糞便中劑量回收率為44%至77%，尿液中為29%至51%。循環中的放射性主要分布於血漿，僅有少量分布於血液細胞。Panobinostat及其代謝物經由腎臟與肝臟以相似的比例排泄，且劑量回收良好。

²⁹ Garnock-Jones KP., *Panobinostat: first global approval*, 75(6) DRUGS 695-704 (2015), <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0388-8>.

³⁰ Savelieva M. et al., *Population pharmacokinetics of intravenous and oral panobinostat in patients with hematologic and solid tumors*, 71(6) EUR J CLIN PHARMACOL 663-72 (2015), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4430599/>.

Panobinostat能迅速被吸收，並主要透過代謝途徑清除³¹。Panobinostat與HDAC結合的關鍵官能基是hydroxamic acid，Novartis透過PKPD證明低生體可用率是由於Panobinostat被身體代謝了，尤其是官能基hydroxamic acid，並不是身體不吸收。有了這些基礎知識，我們就可以在形式上評估同樣具有hydroxamic acid的新型PD-L1/HDAC6雙重抑制劑HP29化合物，具有口服生體可用率（ $F=15.3\%$ ）³²，是否滿足了支柱一。

以支柱三為例，在特發性肺纖維化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF）患者中，強制肺活量（Forced Vital Capacity, FVC）是死亡率的明確預測因子。Nerandomilast（JASCAYD）是一種口服選擇性磷酸二酯酶（Phosphodiesterase, PDE）4B抑制劑，由Boehringer Ingelheim製藥公司開發，用於治療肺纖維化。該藥物於2025年10月7日在美國首次獲准用於治療IPF成人³³。Boehringer Ingelheim小鼠模型中觀察到較高劑量的nerandomilast與FVC顯著改善41%相關（ $p < 0.05$ ）³⁴。MMP-7為IPF中最重要的個體生物標記之一³⁵。患者中MMP7濃度升高，且與預測強制肺活量百分比（FVC%）及預測一氧化碳擴散能力百分比（DLco%）呈負相關³⁶。Boehringer Ingelheime研究了nerandomilast對生物標記MMP-7的影響。在使用

-
- ³¹ Clive S. et al., *Characterizing the disposition, metabolism, and excretion of an orally active pan-deacetylase inhibitor, panobinostat, via trace radiolabeled ¹⁴C material in advanced cancer patients*, 70(4) CANCER CHEMOTHER PHARMACOL 513-22 (2012), <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1940-9>.
- ³² Hu Z, et al., *Discovery of Novel and Highly Potent Dual PD-L1/Histone Deacetylase 6 Inhibitors with Favorable Pharmacokinetics for Cancer Immunotherapy*, 68(5) J MED CHEM 5426-54 (2025), <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02510>.
- ³³ Brown MB., *Nerandomilast: First Approval*, 86(4) DRUGS 557-63 (2026), <https://doi.org/10.1007/s40265-026-02288-z>.
- ³⁴ Herrmann F.E., et al., *BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, 13 FRONT PHARMACOL 838449 (2022), <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9065678/>.
- ³⁵ Guiot J. et al., *Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, 195(3) LUNG 273-80 (2017), <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5437192/>.
- ³⁶ Rosas I. O., et al., *MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis*, 5(4) PLoS MED e93 (2008), <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2346504/>.

與IPF相關的細胞激素組合處理健康且原發性人類小氣道上皮細胞時，MMP-7的總蛋白質水平較未刺激對照增加7.5倍，nerandomilast可抑制MMP-7的累積³⁷。Boehringer Ingelheim在開發nerandomilast時也研究了IPF的相關生物標記，滿足了支柱三。

「存活的三大支柱」用於評估新藥開發的成功率，「專利」則在評估新藥上市後的價值。其中，最為重要的就是「物質」專利，專利範圍是否具體描述了活性成分，具體明確的活性成分除了容易判斷學名藥是否侵權之外，也較容易維持專利的有效性。如果有效成分只是以廣泛的屬來描述，雖然可以在開發早期還不確定有效成分是哪一個時，涵蓋後來才確定的有效成分，但這樣的專利有效性不易維持。所以「物質」專利的專利範圍相當重要，要能具體明確的描述有效成分，又不能在開發早期被猜出這個有效成分的具體結構，具有這樣的專利範圍就是優質的「物質」專利（例如，大塚公司的美國專利第5,006,528號）。

要延長藥品的市場獨占權，可以在「物質」專利之後，進一步申請「組合物或配方」專利和「醫藥用途」專利來達成。但是，在什麼時間點提出後續的專利申請相當關鍵，因為大多數國家可以允許延長藥品專利期限一次，最多五年³⁸。因此，可以考慮在「物質」專利申請後五年再提出後續的專利申請，甚至是等到第二期臨床試驗的結果出來後再將「給藥方案」及其結果提出專利申請，可以申請「組合物或配方」專利保護「有效劑量」，或申請「醫藥用途」專利保護「適應症」。Boehringer Ingelheim在2011年申請了Nerandomilast的物質專利，2017年獲准了第一項物質專利。2020年開始第二期臨床試驗，於2021年完成，同年在第二期臨床試驗數據公開前以此數據申請配方專利，專利範圍是包含18 mg Nerandomilast的口服醫藥組合物，單獨或進一步包含Nintedanib每天投與2次用於治療特發性肺纖維化，目前仍在審查中。Boehringer Ingelheim於2022年才將臨床前的細胞和動物研究成果，

³⁷ Reininger D. et al., *PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells*, 181(23) BR J PHARMACOL 4766-81 (2024), <https://doi.org/10.1111/bph.17303>.

³⁸ 美國35 U.S.C. § 156、臺灣專利法第53條、中國專利法第42條、日本專利法第67條、韓國專利法第89條。

以及第二期臨床試驗結果發表於期刊³⁹。儘管第二期或第三期臨床試驗方案的主要特徵常常出現在藥品仿單上，以此申請專利能最貼近地保護產品，但由於臨床前數據的發表，以及臨床執行過程中必要的揭露或因過程中保密措施沒做好而導致的數據外洩，都可能使依據臨床試驗數據的專利失去可專利性，所以數據的發表及保密措施都要相當謹慎⁴⁰。

無論如何，新藥開發者都要進行公開發表前的審查，確實執行先申請專利，後公開發表；投資者則要調查在後續的專利申請之前，新藥開發者是否有公開發表臨床前數據，如果有，則要評估這些數據與後續的專利申請的關聯性。

³⁹ 林杜，百靈佳殷格翰的第二代肺纖維化藥物及其專利布局，專利師，2025年7月，62期，1-10頁。

⁴⁰ How the EPO addresses public prior use in clinical trials and patentability obstacles for pharmaceutical inventions - IAM, Arwed Burrichter, Natalie Kirchhofer, Wieland Fahr, <https://www.iam-media.com/guide/global-life-sciences/2025/article/how-the-epo-addresses-public-prior-use-in-clinical-trials-and-patentability-obstacles-pharmaceutical-inventions> (last visited Apr. 1, 2026); When Clinical Trials Meet Patents: Finding Balance in Law - Petrie-Flom Center, Gabriela Lenarczyk, <https://petrieflom.law.harvard.edu/2025/03/13/when-clinical-trials-meet-patents-finding-balance-in-law/> (last visited Apr. 1, 2026).