

## 美國專利連結制度中專利登錄的介紹與探討

朱淑尹\*

### 摘要

美國Hatch-Waxman法案實施30年來，至2014年，學名藥的取代率已達到86%，大幅降低美國消費者及美國健康照護體系支出費用，可謂已達到降低醫療費用的目標。然而，在實施專利連結期間，也引發相當多的爭議，其中一大爭議即為專利登錄。由於橘皮書之專利登錄可謂為學名藥申請上市許可時進行聲明的基礎，也是藥品專利訴訟中爭議的起點。本文特別就美國專利登錄進行介紹，並討論美國專利登錄的爭議及擬進行的修改，期望藉由美國經驗的探討，作為我國思考是否導入專利連結制度的參考。

關鍵字：專利連結、專利登錄、橘皮書

---

收稿日期：104年03月03日

\* 作者現為理律法律事務所專利師。本文純粹為一研究性之探討，不代表智慧財產局之意見。

## 壹、前言

美國「藥價競爭及專利期間延長法案」(The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984)，又稱「Hatch-Waxman法案」(Hatch-Waxman Act)<sup>1</sup>頒布於1984年，該法案的政策目標之一是使消費者可獲得更多低價的學名藥。在法案頒布之際，僅有20%的藥品為學名藥<sup>2</sup>。美國學名藥協會根據「IMS Health」、學名藥協會及美國國會預算局(Congressional Budget Office)的資料，在2014年發布的文章<sup>3</sup>中指出，學名藥的取代率逐年增加，在10年、20年及25年後，分別達到42%、50%及趨近66%，至2014年，學名藥的取代率攀升到86%；而此逐年增加的取代率使得美國消費者及美國健康照護體系節省大量的費用支出。在2004年至2013年期間，美國健康照護系統因使用學名藥，節省約1.5兆美金的費用，其中單就2013一年即節省2,390億美金。美國學名藥協會也肯定Hatch-Waxman法案促進低價學名藥替代專利藥，並對消費者與美國產生經濟上的利益。同時，Hatch-Waxman法案中的專利權期間延長制度，也促進原廠開發新藥研發的意願及投資，使得許多癌症轉變為可治療的病症、減少心血管疾病造成的衝擊、對難以治療疾病提供新的選擇以及提供對抗罕見疾病的新藥<sup>4</sup>。

Hatch-Waxman法案的主要內容包括：學名藥的試驗免責、市場專屬權保護、專利權期間延長、簡化的新藥上市程序及專利連結，其中最為複雜且涉及爭議最多者乃為專利連結制度。基於Hatch-Waxman法案的專利連結制度，美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)被賦予的任務為維持並公開與核可藥品有關的專利資訊，該等專利資訊公開於「具相同藥效之核准藥品目錄(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence)」，即通稱之「橘皮書(Orange Book)」。新藥申請人提出新藥上市許可申請(New Drug Application，

<sup>1</sup> H.R. Rep. No. 98-857, pt. 1, at 14 (1984), reprinted in 1984 U.S.C.A.N. 2647, 2647. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, Pub. L. No. 98-417, 98 Stat. 1585.

<sup>2</sup> Susan Okie, Multinational Medicines—Ensuring Drug Quality in an Era of Global Manufacturing, 361, New Eng. J. Med. 737, 738 (2009).

<sup>3</sup> *Hatch-Waxman: Driving Access, Savings & Innovation*, 23 Generic Pharmaceutical Association, [http://www.gphaonline.org/media/cms/Hatch\\_Waxman\\_Driving\\_Access\\_Savings\\_and\\_Innovation.pdf](http://www.gphaonline.org/media/cms/Hatch_Waxman_Driving_Access_Savings_and_Innovation.pdf): (last visited September 2014,) Annual generic utilization and savings data compiled from IMS Health, the Generic Pharmaceutical Association, and the Congress Budget Office.

<sup>4</sup> "Explore the Latest Progress on Medicines in Development", Pharmaceutical Research and Manufacturers of America., <http://www.phrma.org/innovation/meds-in-development> (last visited March 9, 2015)

## 本月專題

美國專利連結制度中專利登錄的介紹與探討

NDA) 時，不僅須提出必要的科學資訊及臨床研究，也須提出可合理對抗學名藥侵權的相關專利，以利FDA登載於橘皮書。

此外，Hatch-Waxman法案明訂學名藥在提出簡化新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA）時，須提出下列四種聲明之一：1、Paragraph I：橘皮書中沒有相關專利登錄；2、Paragraph II：橘皮書雖有相關專利登錄，但專利已過期；3、Paragraph III：橘皮書雖有相關專利登錄，但專利即將到期，學名藥聲明於專利到期後才開始銷售學名藥；及4、Paragraph IV：橘皮書雖有相關專利登錄，但該專利無效；或學名藥申請的ANDA內容，並不會侵害已登錄的專利。

上述四種聲明中，關於Paragraph I及Paragraph II聲明，FDA可直接核准學名藥的ANDA申請，核發藥證，Paragraph III聲明需待專利到期後始核發藥證，而Paragraph IV聲明會構成對原開發藥廠的挑戰，為專利連結制度中爭議的根源。如第一家依Paragraph IV聲明提出ANDA申請，並成功推翻專利的有效性而獲得上市，將享有180天的獨賣期；在此180天期間內，FDA不會核可第二家學名藥的上市申請。第一家依Paragraph IV聲明提出ANDA申請後，且FDA接受該申請案後之20日內，由ANDA申請人通知原開發藥廠與專利權人<sup>5</sup>，原開發藥廠可在接獲通知後45天內提起訴訟，該ANDA的上市許可程序將自專利權人或原開發藥廠接獲學名藥廠之通知日起算自動停止30個月<sup>6</sup>，等待法院判決之作成，以確認該學名藥是否侵權。

自Hatch-Waxman法案實施後，引發的爭議大多與Paragraph IV聲明有關，主要包括30個月停止發證期的濫用、橘皮書專利資訊的浮濫登錄、原開發藥廠與學名藥廠間的和解協議及原開發藥廠推出原廠學名藥等等。由於實務運作產生的諸多漏洞，Hatch-Waxman法案業已歷經數次修正；然而，它的基本架構並未改變。最重要的一次修法為2003年，FDA提出學名藥最終規則（Final Rule on Generic Drugs）<sup>7</sup>，並於2003年8月18日開始施行；美國國會同樣於2003年通過「Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003, MMA 2003」。關

<sup>5</sup> 21 U.S.C. § 355 (j) (2) (B) (iii) .

<sup>6</sup> 21 U.S.C. § 355 (c) (3) (C) .

<sup>7</sup> 即 21 C.F.R. § 314.

於Hatch-Waxman法案的立法緣由、修法過程及實務爭議，我國已有多篇文獻<sup>8</sup>加以探討，政府單位對於專利連結制度亦多所研究<sup>9</sup>，本文中不再贅述與探討。

橘皮書之專利登錄提供原開發藥廠專利資訊之揭露，使學名藥可進行專利迴避設計，降低開發成本並減少專利訴訟。然而，橘皮書之專利登錄可說是學名藥ANDA申請時進行聲明的基礎，也是Paragraph IV訴訟中爭議的起點。本文先行就美國專利登錄制度進行介紹，次討論美國在專利登錄上產生的爭議及最新的施行規則草案對專利登錄制度的修改，最後對我國如擬引進專利連結制度，討論專利登錄的問題。

## 貳、美國的橘皮書登錄制度

在美國，對NDA申請人而言，橘皮書專利登錄可作為阻止學名藥競爭的手段。在提出NDA申請時，須將已獲美國專利商標局（USPTO）核准之相關專利提出給FDA，作為專利橘皮書的專利資訊。美國法規21 C.F.R. § 314.53關於專利資訊提出的規定，其中§ 314.53（a）規定何人必須提出專利資訊，俾便FDA得於橘皮書登錄專利資訊；§ 314.53（b）規範必須提出及不能提出之專利資訊；§ 314.53（c）規定必須以表3542、3542a<sup>10</sup>提出所應提出之資訊；而§ 314.53（d）則規定何時及向何單位提出專利資訊。

<sup>8</sup> 李素華、廖柏豪（2013），「論專利連結與資料保護對我國醫藥產業之影響」，國立臺北大學法律學系碩士論文；陳蔚奇（2010），「論美國專利連結制度於我國實行之妥適性」，國立交通大學科技法律研究所碩士論文；王立達、陳蔚奇（2010），「學名藥上市審查之專利連結制度：從美國經驗檢證其存立基礎與制度設計」，臺大法學論叢，第39卷第4期；黃慧嫻（2009），「專利連結（Patent Linkage）—藥品研發與競爭之阻力或助力？談藥品查驗登記程序與專利權利狀態連結之發展（上）」，科技法律透析，第21卷第02期；祈若鳳、潘香櫻（2007），「東吳大學法律學系法律專業碩士班碩士論文」；李素華（2006），「從公共衛生之觀點論醫藥專利權之保護與限制」，國立臺灣大學法律學研究所博士論文；黃慧嫻（2006），「淺析美國藥品上市審查程序之專利連結機制及期實施對我國可能的影響（上）」，科技法律透析，第18卷第6期。

<sup>9</sup> 經濟部智慧財產局103年度委託研究報告（2014），「美國專利連結與橘皮書登錄制度研究」，全文參見：<http://www.tipo.gov.tw/ct.asp?xItem=540645&ctNode=7127&mp=1>；祈若鳳、潘香櫻（2007），「赴美國研習專利連結及橘皮書相關配套之運作及參加美國聯邦食品藥物管理局（FDA）舉辦之「國際藥品主管機關論壇」會議出國報告」；衛福部委託研究報告（2014），「103年度『國際藥事與產業經貿法規政策對我國藥事法規修訂之研究計畫』」；吳佳穎、喬建中（2007），「美國醫藥專利連結制度研習報告」，行政院及所屬各機關因公出國人員出國報告書。

<sup>10</sup> 表3542、3542a可分別下載自<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048345.pdf>及<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048352.pdf>。



# 一、可登錄及不可登錄之專利資訊

根據21 U.S.C § 355 (b) (1) (G)<sup>11</sup>，NDA申請人須登錄上市申請之藥品或藥品使用方法之專利，而該專利為在未取得專利授權的情況下就該藥品為製造、使用或銷售，該專利之相關權利人因此得合理主張專利侵權者。21 C.F.R. § 314.53 (b) 則進一步規定可登錄及不可登錄的專利<sup>12</sup>，其中可登錄之專利資訊如下：

## 1、藥品物質專利 (drug substance patent)，即活性成分 (active ingredient) 專利：

與NDA申請案中活性成分相同的藥品物質<sup>13</sup>專利屬於應登錄之專利。除藥品物質之外，該法條對於與藥品物質之多形體 (polymorph) 專利<sup>14</sup>亦有規範。在申請人於宣誓書中保證具有試驗數據說明含有該多形體的藥品產品的作用與含有藥品物質的藥品相同的情況下，亦為可登錄的專利。實務運作上，一藥品物質之異構物 (鏡像異構物或立體異構物)、晶型、鹽類、水合物或酯類專利均可登錄。筆者認為此實務尚屬合理，一方面，由於ANDA申請案中對於活性成分未必會載明該活性成分的晶型或異構物型態，如該活性成分為專利保護的多形體，則有侵權之疑慮；而在另一方面，登錄專利公開後，學名藥廠也能夠輕易獲知相關專利而進行迴避設計或避免侵權。

<sup>11</sup> 21 U.S.C. § 355 (b) (1) (G) : "...any patent which claims the drug for which the applicant submitted the application or which claims a method of using such drug and with respect to which a claim of patent infringement could reasonably be asserted if a person not licensed by the owner engaged in the manufacture, use, or sale of the drug."

<sup>12</sup> 可登錄及不可登錄的專利資訊在經濟部智慧財產局103年度委託研究報告(2014)，「美國專利連結與橘皮書登錄制度研究」有詳細說明，全文參見：<http://www.tipo.gov.tw/ct.asp?xItem=540645&ctNode=7127&mp=1>。

<sup>13</sup> 此處之藥品物質係翻譯自法條原文，在法條中也令註明即為藥品中的活性成分；在我國藥品查驗登記實務上通稱為「原料藥」。

<sup>14</sup> Applications for FDA Approval to Market a New Drug: Patent Submission and Listing Requirements and Application of 30-Month Stays on Approval of Abbreviated New Drug Applications Certifying That a Patent Claiming a Drug Is Invalid or Will Not Be Infringed, 68 Fed. Reg. 36678 (June 18, 2003): 所謂多形體係相同活性成分但具不同物理型態的物質；一活性成分的不同結晶結構、水合物、溶劑化物及無晶型式的化合物均屬之。

## 2、藥品產品專利（drug product patent）：配方與組合物（formulation and composition）

配方與組合物專利亦屬可登錄之專利。此種配方與組合物專利並不限於僅包含活性成分之專利，例如包含安定劑或溶劑或其他試劑亦屬所謂的配方與組合物專利；但該專利之範圍應涵蓋描述於NDA申請案的藥品產品。在我國專利實務上，此類型專利之請求項標的名稱大多為組合物、調配物、製劑或組合，但不論其標的名稱為何，只要其請求的主體內容描述於藥品上市許可申請案的藥品產品，即屬可登錄之專利。

## 3、使用方法專利（method-of-use patent）：

使用方法專利意指描述於NDA申請案中的適應症或其他使用病況的專利。NDA申請人應個別指明申請案中的使用方法與其對應的請求項。2003年，FDA另外頒布關於使用方法專利的規則；FDA規定NDA持有人必須在橘皮書中登錄主張核可藥品的每一使用方法專利<sup>15</sup>；該資訊即橘皮書中的「專利用途編碼（Patent Use Codes）<sup>16</sup>」，包括下列內容：

- （1）專利請求一或多個核可藥品產品之使用方法資訊，並提出每一核可的使用方法或適應症及專利相關請求項的陳述；
- （2）藥品產品的核可標籤中須包含對應於使用方法專利的敘述；
- （3）須如該規則所要求內容，提供使用方法專利資訊，以利公開。

至於方法界定物（product-by-process）專利及醫療器材專利，雖非法條規定之典型可登錄專利，但實務上在特定條件下，仍可登錄。就方法界定物專利而言，由於該等專利係請求產品，仍屬物的專利而非方法專利，在具有證明該物具新穎性的相關資料的情況下，可登錄方法界定物專利。至於醫療器材專利，則限於醫療器材須含有與NDA申請案中之活性成分或藥品產品，其判斷方式仍回到21 U.S.C § 355 (b) (1) (G) 所規範之原則，即考量醫療器材專利請求項中傳遞

<sup>15</sup> § 21 C.F.R. § 314.53 (c) (2) (i) (O) ; (c) (2) (i) (Q) .

<sup>16</sup> 專利用途編碼係用以分類藥品之適應症，例如 U-1 為具避孕功能者（Prevention of Pregnancy）、U-161 為用以抑制膽固醇於病人體內進行生物合成之方法（Method of Inhibiting Cholesterol Biosynthesis in a Patient）。

藥品的部分或用途為NDA申請案所必須者，以及製造、使用或販賣藥品產品後，是否構成侵害該醫療器材專利的疑慮<sup>17</sup>。

21 C.F.R. § 314.53 (b) 也特別規範不可登錄的專利，如製程專利 (process patents)、包裝 (packages)、代謝物 (metabolites) 及中間物 (intermediates) 均在不可登錄專利之列。

## 二、專利資訊之提出時點

關於專利資訊之提出，申請人在提出NDA申請<sup>18</sup>或Section 505 (b) (2)<sup>19</sup>申請案 (即Paper NDA) 時，須將已獲准之專利提交FDA，申請中的專利案則無須提出。此外，申請人除在上市許可申請時必須提出專利資訊外，嗣後專利資訊的修正及補充案中亦須提出。

對於上市許可申請前已獲准的專利，申請人須在提出上市許可申請時一併提出專利資訊；若於上市許可核准前始獲USPTO核准專利，申請人應在專利核發30日內以修正方式提出專利資訊<sup>20</sup>。

如擬申請的許可進行下列任一種補充 (即補充案)：變更配方、增加新適應症或其他使用情況 (包括變更投藥途徑)、變更強度及針對藥物、藥品產品或使用方法作任何其他變更，申請人也應提出專利資訊<sup>21</sup>。

對於在上市許可核發後始獲頒的專利，申請人應在該專利核發的30日內提出專利資訊<sup>22</sup>。此外，在核發許可後30日內，NDA申請人應再次提出專利資訊<sup>23</sup>。若

<sup>17</sup> Terry G. Mahn, Michael A. Siem, and Elizabeth M. Flanagan, *Orange Book Listing Opportunities for Drug-Device Combinations*, 9 PLIR 1500 (2011) .

<sup>18</sup> *Id.* § 355 (b) (1) .

<sup>19</sup> Shashank Upadhye, *Generic Pharmaceutical Patent and FDA Law* 566-567 (2014 ed.) . Section 505 (b) (2) 申請係針對與 NDA 產品有些微差異者，因此，其不歸類為 NDA 也不歸類為 ANDA。一般而言，Section 505(b)(2) 申請案用於下列產品的上市許可：新劑型 (new dosage formulation)；新適應症 (new indication)；改變活性成分劑量 (change strength of the drug substance)；新投藥途徑 (changed route of administration)；改變投藥療程 (changed dosing regimen)；不同活性成分 (different active ingredient)；取代組合藥品中的一成分為另一成分；及要求從處方藥變更為非處方藥。Section 505 (b) (2) 申請可基於上市產品的部分已公開資料取得許可，因此 Section 505 (b) (2) 申請也稱為 Paper NDA；然，Section 505 (b) (2) 申請案須提出申請上市產品不同於 NDA 申請的之安全性與療效資料與數據。

<sup>20</sup> *Id.* 21 C.F.R. § 314.53 (d) (1) .

<sup>21</sup> *Id.* 21 C.F.R. § 314.53 (d) (2) .

<sup>22</sup> 21 C.F.R. § 314.53 (d) (3) .

<sup>23</sup> 21 C.F.R. § 314.53 (c) (ii) .

逾期未提，原開發藥廠或專利權人將無法享有因Paragraph IV聲明之專利侵權訴訟衍生的30個月停止發證期的利益<sup>24</sup>。

### 三、如何提出專利資訊

專利資訊須以宣誓書方式提交FDA的3542、3542a表格；3542a表係用於NDA申請、修正或補充時提出的專利資訊（即NDA核可前提出專利資訊使用3542a表），而3542表則用於NDA或補充核可後提出的專利資訊（即NDA核可後提出專利資訊使用3542表）。3542及3542a表格均公布於FDA網站，便於申請人利用<sup>25</sup>。

FDA之登錄方式原則上按個別專利（patent-by-patent basis）進行登錄，而非登錄個別請求項（claim-by-claim basis）<sup>26</sup>，而針對使用方法專利，登錄規則即規定須按個別請求項登錄。

## 參、美國橘皮書登錄的爭議及最新的FDA施行規則草案

### 一、美國橘皮書登錄制度造成的影響與爭議

FDA對於登錄之專利資訊不進行實質審查，僅作形式審查，並在橘皮書中公開發申請人所提供的所有專利資訊。雖然橘皮書的專利登錄錯誤或不實可能導致重大的問題，FDA的態度是拒絕扮演超越行政以外的角色<sup>27</sup>。在此方面，美國過往已有許多關於登錄不實或浮濫登錄的訴訟，法院判決大多認同FDA在橘皮書內容僅扮演有限的角色。FDA也拒絕判斷原開發藥廠與對造間關於橘皮書登錄的爭議，其理由為Hatch-Waxmann法案沒有提供實質審查專利資訊的法律基礎，且FDA也自認其缺乏專利專業知識以作出正確判斷。任何人如欲爭執橘皮書登錄的正確性，其必須提供FDA書面理由<sup>28</sup>，FDA隨後將要求NDA持有人確認其登錄之正確性，但FDA的通知不具強制性，無法迫使NDA持有人修改或刪除登錄之專利

<sup>24</sup> FTC, Biovail Corporation (Administrative), available at <http://www.ftc.gov/enforcement/cases-proceedings/011-0094/biovail-corporation> (last visited Dec. 15, 2014) .

<sup>25</sup> 3542a 表請參見：<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048352.pdf>；3542 表請參見：<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048345.pdf>。

<sup>26</sup> John R. Thomas, supra note 10, at 411.

<sup>27</sup> 請參見 Apotex Inc. v. Thompson, 347 F.3d 1335, 68 USPQ2d 1725 (Fed. Cir. 2003)。

<sup>28</sup> 21 C.F.R. § 314.21 (f) .



## 本月專題

美國專利連結制度中專利登錄的介紹與探討

資訊。另外FDA也不會主動修改該登錄之專利資訊<sup>29</sup>。

由於橘皮書的專利登錄可能導致產生30個月的藥品許可停止發證期，對ANDA申請人影響甚鉅；同時也影響消費者提前使用便宜學名藥之利益，影響公共衛生政策之落實。在2003年Hatch-Waxman修法前，原開發藥廠為阻擋學名藥，在法條缺乏明確規範的情況下，採取儘量登錄專利的策略，造成浮濫登錄的情況，引發相當大的爭議，包括所謂的長青樹專利問題<sup>30</sup>。至於登錄錯誤或不實之救濟，僅能向法院提起訴訟解決爭議。2003年Hatch-Waxman法案修正後，增訂ANDA或Section 505 (b) (2) 之申請人得在原開發藥廠所提起的侵權訴訟中，以反訴請求法院命令NDA持有人更正或刪除橘皮書上專利資訊之相關規定<sup>31</sup>。另外，亦有以競爭法提起關於橘皮書登錄爭議的訴訟。

在美國專利登錄爭議的訴訟中，近年來集中在對於使用方法專利，學名藥主張Section viii的聲明的情形。前已說明對於使用方法專利的登錄方式係按個別請求項 (claim-by-claim) 提供專利資訊<sup>32</sup>。詳言之，活性成分專利通常在使用方法專利前到期；FDA允許學名藥廠選擇利用Section viii聲明<sup>33</sup>，主張從學名藥的標籤中刪除或排除仍有專利保護的使用方法（例如適應症）。如FDA認為這些範圍較窄標籤中的使用方法確具安全性及有效性，學名藥即有進入市場的途徑。因此，對於使用方法專利，FDA要求採用個別請求項登錄的方式並設計用途編碼 (Use Code) 予以公開。用途編碼之目的是引導FDA瞭解須從原開發藥廠藥品標籤中排除的具體敘述為何，使學名藥不會侵害使用方法專利。

然而，近年來使用方法專利資訊登錄過廣的爭議不斷，如 *Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd v. Novo Nordisk A/S* 一案，甚至受到美國最高法院的關注並作出決定。

<sup>29</sup> 21 C.F.R. § 314.53 (f) .

<sup>30</sup> John R. Thomas, Patent "Evergreening" : Issues in Innovation and Competition, Congressional Research Service, 7-5700, www.crs.gov, R40917.

<sup>31</sup> 21 U.S.C. § 355 (c) (3) (D) (ii) (Section 505 (b) (2) application); Id. § 355 (j) (5) (C) (ii) (ANDA) .

<sup>32</sup> 21 C.F.R. § 314.53 (b) (1) .

<sup>33</sup> 依 21 U.S.C. § 355 (j) (2) (A) (viii) 規定，若學名藥廠係針對使用方法專利提出聲明，即聲明上市許可學名藥之用途與原開發藥廠登錄於橘皮書上之使用方法專利不同並無侵權。提出 Section viii 聲明者，須向 FDA 提出「提議標籤」，該標籤必須刪除或排除 (carve out) 已有專利保護之使用方法標示資訊；而橘皮書之登錄上允許學名藥廠得將原開發藥廠針對該藥品之適應症自其專利用途編碼中排除。

在該案中，原開發藥廠Novo製造使用repaglinide增加胰島素分泌以治療糖尿病的藥品，FDA核准三項治療糖尿病之使用方法，分別為單獨使用repaglinide、合併使用repaglinide與metformin、及合併使用repaglinide與thiazolidinediones。Novo擁有請求repaglinide化合物本身的專利（美國專利RE 37,035）及請求repaglinide與metformin組合使用的方法專利（美國專利6,677,358）。但是對於repaglinide之單一使用及repaglinide與thiazolidinediones（TZDs）之組合使用則缺乏專利保護。

Caraco以Paragraph IV提起學名藥上市許可申請，也依法通知專利藥廠Novo，Novo於接獲通知後對Caraco提起專利侵權訴訟，Caraco也另提出Section viii聲明，主張其使用方法並未包含於已登錄之使用方法專利的範圍內。在FDA審查該學名藥上市許可申請案的過程中，Novo向FDA更改其專利用途編碼使得Caraco申請案中「提議標籤」（proposed label）所載的使用方法落入Novo更改後之專利用途編碼內，造成FDA無法依Section viii聲明發給Caraco上市許可。接著Caraco在其專利侵權訴訟中，以Novo更改專利用途編碼為不當登錄為由，提出反訴請求法院要求Novo更正其之專利用途編碼。美國地方法院認為Novo更改專利用途編碼為不當登錄，作出有利Caraco之即決判決（summary judgment）。Novo上訴至聯邦巡迴上訴法院後，上訴法院未認同地方法院的判決並駁回原判決，認為反訴的標的並不包括專利用途編碼。最後，全案上訴至最高法院，最高法院在審酌該反訴規定之立法意旨後認為，專利用途編碼亦屬反訴之標的，因此Caraco得提起反訴請求法院以命令要求NDA持有人更正之<sup>34</sup>。

鑒於該最高法院的判決結果，原開發藥廠及學名藥廠均須對橘皮書中專利用途編碼的登錄重新思考策略；對學名藥廠而言，該最高法院明確了學名藥廠可提起反訴挑戰專利用途編碼的正確性；對原開發藥廠而言，可能的因應方式是在專利上爭取獲得較廣的使用方法請求項的範圍，使得基於請求項所可登錄的專利用途編碼種類較多，造成主張Section viii排除的難度提高。該判決也促使FDA須進一步釐清專利用途編碼登錄的標準。

<sup>34</sup> *Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd, et al. v. Novo Nordisk A/S, et al.*, 132 S.Ct 1670 (S. Ct. 2012) .

## 二、美國最新的FDA施行規則草案（Proposed Regulations）

2015年2月6日，美國FDA公布針對實施2003年MMA中的第XI篇（Title XI）的施行規則草案<sup>35</sup>。MMA的第XI篇著重在二個方面：（1）對於 ANDA與505（b）（2）申請案受到30個月停止發證期設定限制條件，及（2）建立第一個學名藥申請人喪失180天獨賣期的條件，使後續學名藥申請案不會受到阻礙。FDA基於實施MMA多年的經驗，研擬提出此一施行規則草案，主要內容也包括NDA持有人對於使用方法專利的用途編碼敘述，以避免用途編碼範圍過廣導致延遲學名藥的核准上市<sup>36</sup>。

FDA研擬將長期實務要求法條化，要求NDA持有人對於公開於橘皮書的專利使用方法的資訊，必須含有足夠的資訊以協助FDA及505（b）（2）與ANDA申請人判斷，是否登錄的使用方法專利請求的用途並非505（b）（2）與ANDA申請人企圖取得核可的用途。為避免用途編碼涵蓋的範圍過廣，若使用方法專利的請求項範圍沒有涵蓋藥品許可所列的每一個用途，草案中要求NDA持有人的用途編碼必須僅能記載專利所請適應症或其他使用方法中對應核可用途的特定部分。此要求有利於505（b）（2）與ANDA申請人提出以Section viii聲明取代專利聲明，主張未企圖核可登錄專利的用途<sup>37</sup>。對於NDA持有人修正核可的專利使用方法，該草案規定NDA持有人對專利使用方法敘述的修正，如（1）與對應的核可產品的標籤變更無關；或（2）在對應的核可產品標籤變更後30日後提出，則將被視為未即時提出<sup>38</sup>。

對於專利登錄的正確性及相關性的質疑機制，施行規則草案也進一步提出改善措施。在現行規範下，如擬爭執專利登錄的正確性及相關性，FDA在接到通知後會要求NDA持有人確認專利資訊的正確性或刪除專利資訊<sup>39</sup>。對此，該草案將建立30天的期間限制，要求NDA持有人必須即時回應FDA的要求<sup>40</sup>。對於使用方

<sup>35</sup> Federal Register / Vol. 80, No. 25 / Friday, February 6, 2015, pp.6802-6896，全文參見：<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-02-06/pdf/2015-01666.pdf>。

<sup>36</sup> *Id.* at 6803.

<sup>37</sup> *Id.* at 6803, 6820.

<sup>38</sup> *Id.* at 6880.

<sup>39</sup> 21 C.F.R. § 314.53 (f) .

<sup>40</sup> Abbreviated New Drug Applications and 505 (b) (2) Applications, 80 Fed. Reg. at 6885 (Proposed 314.53 (f) (1)) .

法專利，草案也特別規定，要求NDA持有人（1）確認包括在用途編碼中的核准適應症或使用方法的正確性，及（2）提供專利請求的特定核准用途的資訊，使FDA得以判斷提議標籤排除的範圍是否適當。如NDA持有人未及時回覆或提出修正，使FDA無法據以判斷，FDA將參照505（b）（2）或ANDA申請人提出的專利範圍解釋據以審查是否排除使用方法專利。

該施行規則草案對於Paragraph IV聲明的通知也有新的規範，當登錄的專利在505（b）（2）或ANDA申請案的修正或補充案中被挑戰時，無論是否505（b）（2）或ANDA申請人已對其他Paragraph IV聲明（即先前對不同專利或相同專利的Paragraph IV聲明）提供通知，或即使針對先前的通知已有專利侵權訴訟<sup>41</sup>，505（b）（2）或ANDA申請人均須另外發出Paragraph IV通知給NDA申請人。

該草案也進一步釐清基於登錄專利，505（b）（2）或ANDA申請人提供Paragraph IV聲明的通知給NDA持有人及專利權人的時點計算方式。明確規定在收到FDA確認信前<sup>42</sup>或Paragraph IV確認信<sup>43</sup>前寄發的任何通知均為無效，不會啟動NDA持有人或專利權人提起專利侵權訴訟的45天期間的計算<sup>44</sup>。

該施行規則草案包含許多Hatch-Waxman法案中FDA實務執行的爭點，如橘皮書專利登錄、505（b）（2）或ANDA申請案的專利聲明、修正及補充等等。FDA期望此次施行規則的修正可達到下列主要目的：（1）修改並釐清關於505（b）（2）申請案及ANDA之FDA規則以減少不必要的訴訟；（2）避免延遲505（b）（2）申請案及ANDA獲得核准；（3）對原開發藥廠及學名藥廠雙方提供商業上的確定性<sup>45</sup>。

<sup>41</sup> *Id.* at 6890 (Proposed 314.95 (d) (1)) ; *Id.* at 6881 (Proposed 314.52 (d) (1)) ; *Id.* at 6850.

<sup>42</sup> *Id.* at 6876. 施行規則草案定義「確認信」為書面、FDA對申請人的聯絡，陳述FDA已判斷505（b）（2）申請案或ANDA為足夠完整以進行實質審視。

<sup>43</sup> *Id.* at 6877. 施行規則草案定義「Paragraph IV 確認信」為書面、FDA對申請人的聯絡，陳述FDA已判斷含有Paragraph IV聲明的505（b）（2）申請案或ANDA足夠完整以進行實質審視。

<sup>44</sup> *Id.* at 6881; *Id.* at 6890 (Proposed 314.95 (b) (2)) .

<sup>45</sup> *Id.* at 6803.



### 肆、結論

美國的橘皮書登錄制度對於活性成分及藥品產品專利僅要求按個別專利（patent-by-patent）進行登錄，而對於使用方法專利則是要求按個別請求項（claim-by-claim）進行登錄。FDA在專利登錄的審查上不採實質審查，僅進行形式審查，並僅扮演單純行政管理角色。然而，Hatch-Waxman法案實施30年來，在專利登錄引發各種浮濫登錄及登錄錯誤的爭議，也在專利登錄的救濟方式多所討論。美國制定Section viii聲明，主要功能係使學名藥廠商在原開發藥廠的化合物專利過期而僅有用途專利時，學名藥廠商可向FDA申請自學名藥的標籤中排除該用途，而不用經過Paragraph IV的過程，可較為迅速進入市場。然而，許多關於使用方法專利登錄的爭議使得該政策上的美意無法達成。從美國最新的FDA施行規則草案可窺知，FDA嘗試減少使用方法專利登錄上的爭議。

加拿大為符合北美自由貿易協定的義務，已於1993年制定及實施「Patented Medicines (Notice of Compliance Regulations)、Data Protection and Access to Medicines Regime (PM (NOC) Regulations)」，且已歷經多次修正。在專利登錄方面，製程、醫療器材、中間物、代謝物及活性成分的衍生物均不能登錄，登錄的範圍較美國為窄。至於加拿大衛生部對登錄專利的權限，可以拒絕增加專利登錄的要求，也可主動刪除不符規定的登錄內容<sup>46</sup>。韓國則在美韓自由貿易協定2012年3月15日生效後，積極引進專利連結制度。其已於2012年3月15日建立「專利連結資料庫」（Green List）與「通知制度」，並將大分子藥物包括在連結制度中，此與美國不同。對於生物性藥品，美國另以生物製劑產品價格競爭與創新法案（Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA）規範，未採用起訴後自動停止發證期間的專利連結制度。此外，韓國在專利登錄的審查上也不同於美國的形式審查，係採實質審查，得依職權修改或刪除登錄的專利資訊。

從加拿大與韓國的專利登錄制度可窺知，兩國雖為加入自由貿易協定而導入專利連結制度，同時也考量到美國實施專利連結所產生的弊病與爭議，在立法時即作修改以避免重蹈覆轍。我國為推動參與跨太平洋戰略經濟伙伴關係協定（Trans-Pacific Partnership, TPP），正研擬是否導入專利連結制度。對於專利登

<sup>46</sup> PM (NOC) Regulations § 3 (2) .

錄的審查形式，須考量我國衛福部是否有足夠人力與資源對專利登錄進行實質審查。此外，對於審查結果的救濟方式，衛福部所為之決定是否因實質審查而應定位為行政處分？我國的行政救濟的行政法院體系是否適合解決此種專利登錄的爭端？此等問題均值得仔細思考。

另關於可登錄事項，若允許使用方法專利之登錄，即必須思考是否採用類似美國的Section viii聲明，使學名藥得以較為快速進入市場；如要採用Section viii聲明，似乎也應建立類似用途編碼的系統，否則將無法實現Section viii的功能。然而，建立用途編碼即為一大工程，而如何「排除」非專利用途以降低專利登錄爭議的困難度更高。

此外，大分子藥物（生物性藥品）與小分子藥物本質上即有不同；生物性藥品的分子較大且結構複雜，並且是透過生物製程生產。因此，即使使用相同的製程也難以生產出相同的產物。是以生物性藥品的「跟隨」產品不稱為學名藥，而是稱為生物相似性藥品。針對此種生物相似性藥品，美國並未將其納入與Hatch-Waxman法案相同的法規架構，而是另以美國生物製劑產品價格競爭與創新法案（BPCIA）規範生物性藥品，使消費者得以早日近用生物性藥品。在BPCIA的架構下，並無橘皮書登錄及30個月的停止發證期等制度。然而，韓國則將生物性藥品一併納入其專利連結制度中。面對更為複雜的生物性藥品，我國是否將其與小分子藥物一併納入，或採階段性納入，或甚至不納入專利連結制度，係政策性問題，應審慎評估我國生技產業之發展現況後再為決定。

我國如何引進專利連結制度須仰賴修法完成；然而，修法之前，宜整體考量我國國情及現有的資源及能力，對專利連結的各個制度作取捨並規劃配套措施，以建構利益衡平，並適合我國國情的專利連結制度。