

探討仿單於藥品適應症侵權認定所扮演之角色 ——以專利連結相關訴訟研析

張子威

壹、前言

貳、專利連結訴訟案例

- 一、智慧財產法院 109 年度民專訴字第 46 號民事判決
- 二、智慧財產及商業法院 110 年度民專訴字第 9 號民事判決

參、相關問題與討論

- 一、醫藥用途界定物之請求項
- 二、仿單完整性
- 三、仿單內容之不確定性
- 四、仿單適應症標示外使用

肆、結語

作者現為經濟部智慧財產局專利三組專利審查官。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表任職單位之意見。

摘要

專利連結制度係指新藥上市與專利資訊揭露之連結、學名藥上市審查程序與其是否侵害新藥專利狀態之連結，其目的在於學名藥上市之前，先行解決專利侵權爭議，而不至影響藥物使用及公共衛生，基於專利法第 60-1 條規定，學名藥許可證申請人依據藥事法第 48-9 條第 4 款主張「該新藥對應之專利權應撤銷，或申請藥品許可證之學名藥未侵害該新藥對應之專利權」聲明，專利權人認有侵權疑慮時，須於收到學名藥許可證申請人通知後，45 日內向智慧財產及商業法院提起侵權訴訟，若該學名藥與新藥對應專利權之差異僅在於新藥對應專利醫藥用途界定物之請求項的用途，學名藥許可證申請人可排除前開新藥對應專利醫藥用途界定物之請求項中其用途所對應之適應症，並聲明該學名藥未侵害前款之專利權，並將排除後之適應症記載於仿單適應症欄位，由於仿單是藥品使用說明書，其記載內容藥事法第 75 條有相關規定，內容包括該藥品的特徵描述，如有效成分之化學結構、劑型、劑量、用法及適應症等藥品資訊，供臨床醫藥人員理解藥品完整訊息進而正確使用藥品，故學名藥是否侵害醫藥用途界定物之專利權時，藥品仿單可為判斷是否侵害該專利之重要依據，本文將舉智慧財產及商業法院 2 件專利連結訴訟案例，探討藥品適應症侵權時，藥品仿單所扮演之角色。

關鍵字：專利連結制度、仿單、藥品適應症排除

Patent Linkage System、Package Inserts、Drug Indication Carve Out

壹、前言

仿單是藥品使用說明書，其記載內容藥事法第 75 條¹有相關規定，內容包括該藥品的特徵描述，如有效成分之化學結構、劑型、劑量、用法及適應症等藥品資訊，供臨床醫藥人員理解藥品完整訊息進而正確使用藥品，且該仿單內容均經過中央衛生主管機關之嚴謹審查，具有極高可信度，是以，每當涉及藥品是否侵害醫藥用途及化合物專利權時，藥品仿單自然為判斷是否侵害專利之重要依據。

惟專利連結制度係指新藥上市與專利資訊揭露之連結、學名藥上市審查程序與其是否侵害新藥專利狀態之連結，考量學名藥係參考對照藥品所研發製成，有引發專利侵權爭議之可能性，期能於學名藥上市之前，先行解決專利侵權爭議，而不至影響藥物使用及公共衛生，基於專利法第 60-1 條²規定，學名藥許可證申請人依據藥事法第 48-9 條³第 4 款主張「該新藥對應之專利權應撤銷，或申請藥品許可證之學名藥未侵害該新藥對應之專利權」聲明（下稱 P4 聲明），專利權人認有侵權疑慮時，須於收到學名藥許可證申請人通知後，45 日內向智慧財產及

¹ 藥事法第 75 條：藥物之標籤、仿單或包裝，應依核准刊載左列事項：

- 一、廠商名稱及地址。
- 二、品名及許可證字號。
- 三、批號。
- 四、製造日期及有效期間或保存期限。
- 五、主要成分含量、用量及用法。
- 六、主治效能、性能或適應症。
- 七、副作用、禁忌及其他注意事項。
- 八、其他依規定應刊載事項。

前項第四款經中央衛生主管機關明令公告免予刊載者，不在此限。

經中央衛生主管機關公告之藥物，其標籤、仿單或包裝，除依第一項規定刊載外，應提供點字或其他足以提供資訊易讀性之輔助措施；其刊載事項、刊載方式及其他應遵行事項，由中央衛生主管機關定之。

² 專利法第 60-1 條：藥品許可證申請人就新藥藥品許可證所有人已核准新藥所登載之專利權，依**藥事法第四十八條之九第四款規定為聲明者**，專利權人於接獲通知後，得依第九十六條第一項規定，請求除去或防止侵害。

專利權人未於藥事法第四十八條之十三第一項所定期間內對前項申請人提起訴訟者，該申請人得就其申請藥品許可證之藥品是否侵害該專利權，提起確認之訴。

³ 藥事法第 48-9 條：學名藥藥品許可證申請人，應於申請藥品許可證時，就新藥藥品許可證所有人已核准新藥所登載之專利權，向中央衛生主管機關為下列各款情事之一之聲明：

- 一、該新藥未有任何專利資訊之登載。
- 二、該新藥對應之專利權已消滅。
- 三、該新藥對應之專利權消滅後，始由中央衛生主管機關核發藥品許可證。
- 四、**該新藥對應之專利權應撤銷，或申請藥品許可證之學名藥未侵害該新藥對應之專利權。**

商業法院（下稱智商法院）提起侵權訴訟，而涉及藥品適應症侵權疑義，學名藥許可證申請人於前開通知專利權人階段，須依據藥事法第 48-12 條⁴第 2 項規定針對 P4 聲明敘明理由及附具證據，由於學名藥申請案僅處於申請階段，仿單內容屬於浮動狀態，尚未有最終官方核准內容，若學名藥許可證申請人於前開通知專利權人階段，並未檢附送交衛生福利部食品藥物管理署（下稱食藥署）審查之完整仿單或檢附仿單內容有所遮掩，專利權人可能會引用藥品查驗登記審查準則第 20 條第 1 項第 3 款規定「監視藥品之學名藥仿單，應依已核准之首家仿單核定方式記載；申請查驗登記或仿單變更之非監視藥品應依我國已核准之同成分、同劑型、同劑量及同療效之藥品仿單記載……」主張學名藥仿單與專利權人之原廠專利新藥仿單內容一致，進而以原廠專利新藥仿單所載適應症判斷學名藥是否侵害醫藥用途專利，但依據藥事法第 48-20 條⁵第 2 項第 2 款規定，允許學名藥許可證申請人為避免藥品適應症侵權疑慮，排除仿單中醫藥用途專利權所對應之適應症（此時專利權人所登載物質、組合物或配方專利均已消滅，或專利權人未登載物質、組合物或配方專利），可不適用暫停核發藥品許可證與銷售專屬期間之規定，故學名藥許可證申請人送食藥署審查之完整仿單與原廠專利新藥仿單內容未必一致，一旦專利連結訴訟提起，學名藥仿單適應症記載自為兩造攻防重點，其適應症是否適當，仿單內對照適應症的臨床試驗有效性及安全性結果是否可以支持，更為法院審理重點之一，本文將舉智商法院 2 件專利連結訴訟案例，探討藥品適應症侵權時，藥品仿單所扮演之角色。

⁴ 藥事法第 48-12 條：

學名藥藥品許可證申請案涉及第四十八條之九第四款之聲明者，申請人應自中央衛生主管機關就藥品許可證申請資料齊備通知送達之次日起二十日內，以書面通知新藥藥品許可證所有人及中央衛生主管機關；新藥藥品許可證所有人與所登載之專利權人、專屬被授權人不同者，應一併通知之。

申請人應於前項通知，就其所主張之專利權應撤銷或未侵害權利情事，敘明理由及附具證據。

申請人未依前二項規定通知者，中央衛生主管機關應駁回該學名藥藥品許可證申請案。

⁵ 藥事法第 48-20 條：新成分新藥以外之新藥，準用第四十八條之九至第四十八條之十五關於學名藥藥品許可證申請之相關規定。

第四十八條之十二之學名藥藥品許可證申請案，符合下列各款要件者，不適用第四十八條之十三至第四十八條之十八關於暫停核發藥品許可證與銷售專屬期間之相關規定：

一、已核准新藥所登載之專利權且尚屬存續中者，屬於第四十八條之三第二項第三款之醫藥用途專利權。

二、**學名藥藥品許可證申請人排除前款醫藥用途專利權所對應之適應症，並聲明該學名藥未侵害前款之專利權。**

前項適應症之排除、聲明及其他應遵行事項之辦法，由中央衛生主管機關定之。

貳、專利連結訴訟案例

一、智慧財產法院 109 年度民專訴字第 46 號民事判決

（一）原告公司主張

原告收受被告來函，稱其已就學名藥「怡優脂錠 10 毫克 Ezetity Tablets 10mg」藥品（下稱系爭藥品）申請查驗登記，並依藥事法第 48-9 條之規定為該條第 4 款之聲明，即系爭藥品未侵害「怡妥錠」所對應之系爭專利一，惟原告依據被告所提供之系爭藥品仿單資料，載明該系爭藥品有效成分 ezetimibe 之作用分子目標為固醇載體（Sterol Transporter）Niemann-Pick C1-Like 1（NPC1L1），該載體負責固醇（包括膽固醇及植物固醇）在小腸的吸收，由於原告發現 ezetimibe 係透過作用於 NPC1L1 來抑制膽固醇及植物固醇的吸收，而可治療同型接合子麥硬脂醇血症（包括 β -穀甾醇血症）及因同型接合子麥硬脂醇血症或其他與固醇吸收或代謝相關之病症所導致的高膽固醇血症，故系爭藥品透過抑制 NPC1L1 治療仿單記載之高膽固醇血症時，亦必定可治療 β -穀甾醇血症（sitosterolemia），侵害系爭專利一之請求項 1 至 3。

（二）被告公司抗辯

β -穀甾醇血症與高膽固醇血症無上下位隸屬關係，系爭藥品適應症既限定於「高膽固醇血症、急性冠心症候群以及減少主要心血管事件」自與系爭專利一請求項 1「用於治療 β -穀甾醇血症」之技術特徵截然不同。系爭藥品不具系爭專利一請求項 1「治療 β -穀甾醇血症」技術特徵，未落入系爭專利一請求項 1 及其附屬項請求項 2、3。

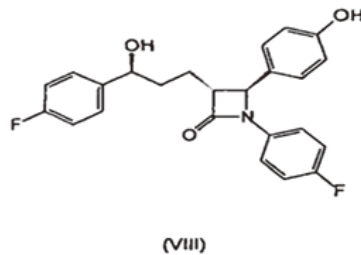
（三）主要爭點

系爭藥品是否落入系爭專利一請求項 1 至 3 之專利權範圍？

(四) 法院見解

1、系爭專利一請求項 1 至 3 內容如下：

- (1) 一種用於治療 β - 穀甾醇血症之醫藥組合物，其包含有效量之式 (VIII) 表示之固醇吸收抑制劑、或該固醇吸收抑制劑之醫藥可接受鹽或溶劑合物、或其混合物，於醫藥可接受載劑中。



- (2) 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該固醇吸收抑制劑以範圍為每日每公斤哺乳動物體重為約 0.1 至約 30 毫克固醇吸收抑制劑之量對哺乳動物施藥。
- (3) 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中該固醇吸收抑制劑以範圍為每日每公斤哺乳動物體重為約 0.1 至約 15 毫克固醇吸收抑制劑之量對哺乳動物施藥。

2、查系爭藥品仿單揭露之有效成分 ezetimibe 即為系爭專利一請求項 1 之化學式 (VIII) 結構，且系爭藥品仿單記載包含非活性成分 Croscarmellose sodium、Lactose monohydrate、Magnesium stearate、Microcrystalline cellulose、Pharmacoat 603 及 Sodium lauryl sulfate，可理解均為醫藥可接受之載劑，故系爭藥品與系爭專利一請求項 1 之差異在於系爭藥品仿單所載之適應症「高膽固醇血症、ezetimibe 和 Simvastatin 40mg 併用於近 10 日之內因急性冠心症候群 (Acute Coronary Syndrome) 而住院之患者，可減少主要心血管事件 (Major Cardiorvascular Events) 之發生」，是否落入「 β - 穀甾醇血症」之文義範圍。

3、「原發性高膽固醇血症」與「 β -穀甾醇血症」不同，且系爭藥品仿單所引用之臨床試驗無法驗證系爭藥品可以治療「 β -穀甾醇血症」

(1) 查系爭專利一說明書第4頁第3段揭露「 β -穀甾醇血症為一種遺傳性脂儲存失調，其特徵為由於增加之非選擇性固醇腸吸收及降低肝之移除，造成血漿與組織中增加之 β -穀甾醇及其他植物固醇含量」，而「異型接合子家族性高膽固醇血症」係LDL受器成對基因其中之一發生突變，「非家族性高膽固醇血症」係因飲食習慣、肥胖等後天因素所造成血漿中膽固醇過高，故「 β -穀甾醇血症」與「異型接合子家族性高膽固醇血症」及「非家族性高膽固醇血症」之病理成因及臨床表徵不同，非屬相同疾病。

(2) 前開系爭藥品仿單適應症項下「原發性高膽固醇血症（Primary Hypercholesterolemia）：【說明】ezetimibe單獨投予，或與HMG5 -CoA還原抑制劑（Statin）合併投予，用於治療原發性高膽固醇血症（異型接合子家族性及非家族性）的病人，配合飲食控制，可以降低總膽固醇（Total cholesterol；Total-C）、低密度脂蛋白膽固醇（Low-Density Lipoprotein Cholesterol；LDL-C）、Apolipoprotein B（Apo B），以及三酸甘油酯（Triglycerides；TG），並增加高密度脂蛋白膽固醇。」，可理解系爭藥品係用於治療「原發性高膽固醇血症（異型接合子家族及非家族性）」之病人，又，系爭藥品仿單所引用藉以支持上開適應症之有效性及安全性的臨床試驗所招募之病患均為異型接合子家族性及非家族性高膽固醇血症病患，並未有 β -穀甾醇血症病患。

(3) 又參系爭專利一說明書實施例2（人體之評估），在隨機多中心、雙盲、安慰劑對照、8週試驗中，招募事先診斷患有同型 β -穀甾醇血症之37位病人進行試驗，使用式VIII化合物（即為ezetimibe）投予病人進行治療，並評估病患血漿中植物固醇（如： β -穀甾醇及菜油類醇）及LDL-C含量是否顯著下降作為

式 VIII 化合物可治療 β - 穀甾醇血症之指標，查前開臨床試驗結果顯示可降低病患之 Total-C、LDL-C、ApoB 及 TG，並且增加 HDL-C，未評估對於血漿中是否對於升高之 β - 穀甾醇及菜油類醇有降低作用，綜上，前開系爭藥品臨床試驗既未招募 β - 穀甾醇血症病患，亦未評估 β - 穀甾醇血症病患所特有之血漿中升高之 β - 穀甾醇及菜油類醇是否具有降低作用，系爭藥品仿單於此試驗結果所支持適應症當無 β - 穀甾醇血症。

4、系爭藥品有效成分 ezetimibe 藥理作用機轉已知，不代表系爭藥品仿單適應症可由該機轉推導而來

(1) 雖於侵權之時間點，ezetimibe 之作用機制已為通常知識者所知悉，即「ezetimibe 作用的分子目標為固醇載體 NPC1L1」，且系爭專利一說明書揭露 ezetimibe 可治療 β - 穀甾醇血症，而系爭藥品透過抑制 NPC1L1 治療高膽固醇血症，定可治療 β - 穀甾醇血症，惟藥理作用機轉係研究藥品有效成分與人體間之相互作用之科學，探討 ezetimibe 之作用機轉，不代表藥品仿單上之適應症即可用該作用機轉合理推導而得，應由人體樞紐性試驗（第三期臨床試驗）結果來加以證實 ezetimibe 治療有效性及安全性，查系爭藥品仿單並未引用對於治療 β - 穀甾醇血症相關人體試驗結果，無法認定系爭藥品具有治療 β - 穀甾醇血症之效果。

(2) 再者，系爭專利一所對應之藥品「怡妥錠」的仿單，其引用「同型接合子性麥硬脂醇血症（植物脂醇血症，Homozygous sitosterolemia）臨床試驗結果」用以支持「怡妥錠」之「同型接合子性麥硬脂醇血症」適應症（即 β - 穀甾醇血症），亦可佐證系爭藥品仿單未引用該等臨床試驗結果當無法證實系爭藥品具有治療 β - 穀甾醇血症之效果。

5、綜上，系爭藥品仿單適應症並未記載系爭藥品可治療 β - 穀甾醇血症，亦未引用相關臨床試驗結果加以支持，準此，系爭藥品適應症與 β - 穀甾醇血症並不相同，故系爭藥品並未落入系爭專利一請求項 1 之文義

範圍，而系爭專利一請求項 2 及 3 為直接或間接依附於請求項 1 之附屬項，解釋上包含請求項 1 之全部技術特徵，並進一步限縮請求項 1 之範圍，承上述，系爭藥品亦未落入系爭專利一請求項 2 及 3 之文義範圍。

二、智慧財產及商業法院 110 年度民專訴字第 9 號民事判決

（一）原告收受被告來函，其稱已就系爭藥品申請查驗登記，並以原告之專利藥品為對照新藥，依藥事法第 48-12 條及第 48-9 條主張 P4 聲明，並檢附未侵害專利權聲明書及部分仿單擬稿內容。

（二）原告公司主張

1、以原始仿單適應症比對

原告主張系爭藥品有效成分為 rosuvastatin calcium（10.42 毫克或 20.84 毫克）及 ezetimibe（10 毫克），依被告所提原始仿單之申請適用症為「原發性高膽固醇血症」，又適應症欄位第二段說明：「適用於作為飲食的輔助療法，用於原發性高膽固醇血症病人（不含異型接合子家族性）或混合型血脂異常病人可降低升高的總膽固醇、低密度脂蛋白（LDL-C）、脂蛋白元（Apo-B）、非高密度脂蛋白膽固醇（non-HDL-C）和三酸甘油脂以及提升高密度脂蛋白膽固醇」，雖系爭藥品之原始仿單適應症說明中有排除異型接合子家族性之原發性高膽固醇血症病人，然而混合型血脂異常病人亦包含系爭專利所指「患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患」。故系爭藥品之申請適應症「原發性高膽固醇血症」，其目標病患族群「混合型血脂異常病人」涵蓋系爭專利醫藥組合物之用途所載「患有異質接合性血膽固醇過多症之病患」，而具有系爭專利請求項 1 之所有特徵，符合文義讀取，構成文義侵權。

2、以修改前仿單適應症比對

訴訟過程中，被告依據財團法人醫藥品查驗中心之建議，修改仿單適應症為「原發性高膽固醇血症病人後加註『（不含異型接合子家族性）』」，刪除前揭適應症欄位第二段說明「適用於作為飲食的輔助療法……」等語。被告更正後系爭藥品之修正仿單並無證據能力，應以被告為「P4 聲明」時所檢附之原始仿單作為侵權判斷之證據。系爭藥品本身具備治療患有異型接合子家族性血膽固醇過多症患者，而該藥品之物化性質與療效更不會因為被告更改仿單而有任何改變。臨床上，高達 99.9% 之家族性高膽固醇血症患者為異型接合子家族性高膽固醇血症患者，而依查驗登記時被告所檢送之國外臨床試驗報告，系爭藥品進行臨床試驗時的受試者中，亦未將異型接合子家族性高膽固醇血症患者排除。再依健保給付標準及臺灣高風險病人血脂異常患者醫療指引規定，實務上，醫師處方時並不會特別區別血脂異常之患者是否為異型接合子家族性血膽固醇過多症患者，亦不會進行基因檢測，即系爭藥品仍曾經醫生處方用於治療異型接合子家族性之患者。而系爭專利發明係一用途界定物，只要系爭藥品可用於治療異型接合子家族性高膽固醇血症即落入系爭專利之範圍。

（三）被告公司抗辯

- 1、本件依藥品專利連結制度規定，預先釐清未來通過查驗登記取得藥品許可證之藥品是否侵害專利權，自應以食藥署目前進行審查之被告所提系爭藥品之申請藥品許可證相關資料為依據。而食藥署係依被告所呈系爭藥品補正後之修正仿單，及被告申請藥品許可證期間所檢附之相關資料進行系爭藥品查驗登記之審查。故判斷專利侵權自應以被告之系爭藥品修正仿單擬稿記載之藥品成分及適應症為被控侵權對象，與系爭專利之請求項進行比對。
- 2、系爭專利請求項 1 之申請標的「一種用於治療患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患之異質接合家族性血膽固醇過多症之醫藥組合物」，屬於用途界定物之請求項，必須受所請醫藥用途（「用於治療患有異

質接合家族性血膽固醇過多症之病患之異質接合家族性血膽固醇過多症」)之限定。而系爭藥品係藥事法第7條所定之新療效複方新藥，依系爭藥品之修正仿單所載，係一種含有(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸鈣(rosuvastatin calcium)及ezetimibe兩種有效成分之脂可妥錠，用於治療原發性高膽固醇血症(不含異型接合子家族性)。是以，系爭藥品的有效成分及其適應症不符合文義讀取系爭專利請求項1之醫藥組合物之有效成分及用途，系爭藥品顯不構成文義侵害系爭專利請求項1，亦無均等論之適用。基於全要件原則之文義讀取比對結果，系爭藥品顯未侵害系爭專利請求項1。

(四) 主要爭點

系爭藥品是否落入系爭專利請求項1之專利權範圍？

(五) 法院見解

1、系爭專利請求項1內容如下：

一種用於治療患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患之異質接合家族性血膽固醇過多症之醫藥組合物，其包括治療有效量之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體。

2、關於系爭專利所涉及「原發性高膽固醇血症」、「異型接合子家族性高膽固醇血症」及「同型接合子家族性高膽固醇血症」之說明：

(1) 高膽固醇血症其病徵存在有血中膽固醇濃度上升，典型地包含LDL-C濃度上升，而原發性高膽固醇血症與內在基因遺傳有關，可能是由單一遺傳缺陷所致(家族性)，或更常見由數種基因與飲食和其他因素相互作用所致，例如：吸煙及缺乏身體活動所致(非家族性)，而家族性高膽固醇血症是最常見的原發性高脂血症之一，以嚴重的血清LDL水平和晚期動脈粥樣硬化的異

型接合子或同型接合子表型為特徵，導致冠狀動脈疾病。故系爭專利發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解關於原發性高膽固醇血症至少可分類為「家族性高膽固醇血症」（familial hypercholesterolemia; FH）及「非家族性高膽固醇血症」（non-familial hypercholesterolemia），其中家族性高膽固醇血症可再分為「異型接合子家族性」（Heterozygous FH; He-FH）及「同型接合子家族性」（Homozygous FH; Ho-FH）二種。

- （2）異型接合子家族性高膽固醇血症，此病發生率很高，約為 1/500，推估臺灣約有 4 萬 6 千名的病患，該病症調控 LDL 受體之成對基因的其中之一發生突變，則肝細胞表面將只剩下一半具正常功能的 LDL 受體。其廓清血液循環中的 LDL 粒子的能力也下降一半，使得血液中 LDL 粒子的濃度升高為平常人的 2 倍，約介於 190-350mg/dl 之間。臨床上，可先給予中高劑量的 statin 類藥物。若有必要，再合併給予腸胃道膽固醇吸收抑制劑 ezetimibe 藥物等，同型接合子家族性高膽固醇血症患者的血中膽固醇極高，且對於口服降膽固醇藥物 statin 類藥物的反應有限。患者常需接受每週定期低密度脂蛋白膽固醇去除術治療，或是接受人體肝臟手術，為罕見疾病，機率為 1/1,000,000，且病人血中 LDL-C 可能高達 600mg/dl 以上。

- 3、系爭藥品是否落入系爭專利請求項 1 文義範圍之適應症依據，應以「系爭藥品完整仿單所引用之人體臨床試驗結果而賦予系爭藥品本身的療效」為準，並非完全以「系爭藥品之修正仿單」為據。

- （1）仿單對於臨床醫事或藥事人員係為藥品使用指引，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解系爭藥品之仿單記載內容通常可以代表系爭藥品本身包含之有效成分及賦形劑與系爭藥品之用法、用量及適應症等，故在判斷系爭藥品是否落入系爭專利請求項 1 之範圍上，系爭藥品之仿單即具有重要參考價值，但本件系爭藥品原始仿單業經被告於訴訟中事後修改，是否仍具參考價

值，自應考量系爭藥品本身療效可否為仿單所引用之臨床試驗結果所支持而具有醫療合理性。

(2) 依據中央健康保險署「藥品給付規定通則」第7條「本保險處方用藥，需符合主管機關核准藥品許可證登載之適應症，並應依病情治療所需劑量，處方合理之含量或規格藥品。」原則上，系爭藥品若為食藥署核准通過上市，則該修正仿單所示適應症即為臨床醫師或藥師用藥之參考指引，故比對系爭藥品適應症是否落入系爭專利請求項1之「治療異質接合家族性血膽固醇過多症之病患之異質接合家族性血膽固醇過多症」範圍，理應以修改後系爭藥品完整仿單所記載之適應症，即以「原發性高膽固醇血症（不含異型接合子家族性）」為準。

(3) 依全民健康保險藥物給付項目「附件六：藥品給付規定」第2節心臟血管及腎臟藥物之「2.6.1 全民健康保險降血脂藥物給付規定」，醫師使用降膽固醇藥物時並未指出臨床醫師於開立降膽固醇用藥時，需要診斷原發性高膽固醇血症病患是否為「異型接合子家族性」高膽固醇血者之患者，故無須透過基因檢測先行判斷該原發性高膽固醇血症病患屬於何種基因型家族性高膽固醇血症後再予以治療。再者，參酌原證28文件揭露「……（中譯）有超過20%會造成家族性高膽固醇血症的基因突變尚未被辨識，因此無法透過基因檢測檢驗出來。」可理解縱使使用基因檢測技術，亦無法完全區分原發性高膽固醇血症病患族群中非屬異型接合子家族性高膽固醇血者之患者。系爭藥品之修正仿單所載前開適應症即難以應用於實際患者之治療，顯不符合臨床治療實務。

(4) 基於「系爭藥品修正仿單」第4頁當ezetimibe合併使用statin藥物（系爭藥品之rosuvastatin calcium即為statin藥物之一）項下記載在28項雙盲、對照組（安慰劑或活性對照）臨床試驗中，共有11,308位原發性高脂血症的患者，可使用ezetimibe合併使用statin藥物治療過高的「LDL-C」。再參酌證人曾耀賢醫師證

述：原發性高膽固醇血症病患中，除大部分為非家族性原發性高膽固醇血症病患外，異型接合子家族性高膽固醇血症病患大約不到 1%，亦即前開臨床試驗所招募之 11,308 位原發性高脂血症的患者，約有少於 113 位之異型接合子家族性高膽固醇血症病患。再比較異型接合子家族性高膽固醇血症與同型接合子家族性高膽固醇血症之發生機率（約招募 2,000 位異型接合子家族性高膽固醇血症病患才會有 1 位同型接合子家族性高膽固醇血症病患）。依此，可合理推知該臨床試驗所招募之 11,308 位原發性高膽固醇血症病患，應未有同型接合子家族性高膽固醇血症病患，故更改後之系爭藥品修正仿單所引用之臨床試驗結果，並無法證明系爭藥品具有治療「同型接合子家族性高膽固醇血症」之效益。同型接合子家族性高膽固醇血症屬於原發性高膽固醇血症之次分類，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自可理解系爭藥品之適應症「原發性高膽固醇血症（不含異型接合子家族性）」，無法為系爭藥品修正仿單所引用之人體臨床試驗結果所支持。

4、系爭藥品具有治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」之療效

- (1) 本件系爭藥品之修正仿單所引用大型三期臨床各項試驗，招募受試病患共高達 11,308 位原發性高血脂症的患者，該發明所屬技術領域中具有通常知識者考量異型接合子家族性高膽固醇血症之發生機率可理解該 11,308 位病患至少含有 100 位左右之異型接合子家族性高膽固醇血症患者，基於系爭藥品之修正仿單所引用之臨床試驗結果顯示可治療「過高的 LDL-C」，足見系爭藥品具有治療異型接合子家族性高膽固醇血症之療效。
- (2) 依藥事法第 48-20 條第 2 項規定雖可允許藥品藉由排除專利所保護之適應症，避免侵害他人藥品專利權，且藥品之適應症及治療對象，本應以食藥署核准仿單之適應症為準，惟考量本件之特殊性，系爭藥品之「原發性高膽固醇血症（不含異型接合子家族性）」不具有醫療上之合理性，自難以該適應症與系爭專利請求

項 1 進行比對，故比對系爭藥品之實際適應症是否落入系爭專利請求項 1 之範圍，自應參考系爭藥品修正仿單所引用之人體臨床試驗結果而賦予系爭藥品對「異型接合子家族性高膽固醇血症」之療效而認定。

5、系爭藥品係為一錠劑，自屬於醫藥組合物態樣之一種，系爭藥品活性成分之一為 rosuvastatin calcium，即為「(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5 基](3R, 5S)-3,5-二經基庚-6-烯酸」之鈣鹽，且系爭藥品包含有 rosuvastatin calcium 10.4 或 20.8 毫克（可產生治療異型接合子家族性高膽固醇血症之治療有效量），系爭藥品落入系爭專利請求項 1 之文義範圍而構成侵權。

參、相關問題與討論

一、醫藥用途界定物之請求項

前開案例之系爭專利均為民國 102 年以前獲准公告，依據 102 年以前醫藥專利審查實務，醫藥用途界定物之請求項中「醫藥用途」具有限定作用，解釋請求項時應受其用途限定，依據藥事法第 48-20 條第 2 項規定，前開兩案無論是學名藥或新複方新藥⁶申請案，若新藥登載之專利屬醫藥用途專利（此時專利權人所登載物質、組合物或配方專利均已消滅，或專利權人未登載物質、組合物或配方專利），前開許可證申請人只要排除該專利所對應之適應症，即不適用專利連結制度下暫停核發藥品許可證與銷售專屬期間之相關規定，惟前開系爭專利所涉及侵權與否之請求項為醫藥用途界定物之請求項，屬物之請求項，非為醫藥用途請求項，前開許可證申請人尚難僅以主張適應症排除而不適用專利連結制度下暫停核發藥品許可證之限制而阻卻專利權人提起專利連結侵權訴訟，況，許可證申請人所為之適應症排除，依據仿單內容是否支持該系爭藥品不具治療該已排除之適

⁶ 藥事法第 48-20 條第 1 項：新成分新藥以外之新藥，準用第四十八條之九至第四十八條之十五關於學名藥藥品許可證申請之相關規定。

應症的療效或排除後之適應症是否符合醫療合理性尚未可知，自有待訴訟攻防釐清，許可證申請人對適應症排除而迴避新藥登載專利的醫藥用途界定物之請求項範圍，須避免僅為適應症字面上修正而忽略系爭藥品實質技術上是否尚具有新藥專利所對應之適應症之療效。

二、仿單完整性

（一）依據藥事法第 48-12 條第 2 項規定，學名藥許可證申請人應就所主張之 P4 聲明，敘明理由及附具證據，承上述，前開案例主要爭點在於系爭藥品之適應症是否落入系爭專利之專利權範圍，故系爭藥品仿單應屬前開許可證申請人主張 P4 聲明之重要證據，自應於通知新藥許可證所有人及專利權人時檢附完整內容之系爭藥品仿單，以支持系爭藥品適應症未落入系爭專利之專利權範圍之主張，若此階段所檢附之仿單內容，過度遮掩系爭藥品相關技術資訊，不但對於系爭藥品適應症是否落入系爭專利專利權範圍之釐清並無助益，甚至在未來訴訟中仍須重為完整仿單之證據調查，進而影響該訴訟之審理期程，而無法達成系爭藥品上市前釐清專利侵權之爭議，且查智慧財產法院 109 年度民聲字第 6 號民事裁定，法院即認定智慧財產法院 109 年度民專訴字第 46 號民事判決中被告於通知新藥專利權人階段所檢附之仿單，內容簡略，有隱匿系爭藥品技術資訊之情事，遂同意專利權人證據保全系爭藥品之完整仿單，準此，若前開許可證申請人主張系爭藥品適應症未落入系爭專利醫藥用途界定物之請求項範圍或已排除該系爭專利醫藥用途界定物之請求項所對應之適應症，自應揭露完整仿單內容，以提升訴訟經濟。

（二）就智慧財產法院 109 年度民專訴字第 46 號民事判決而論，雖專利權人（原告）主張系爭藥品與專利新藥之有效成分均同為 ezetimibe，具有相同藥理作用機轉，可合理預期具有相同適應症，主張系爭藥品當然具有治療「 β -穀甾醇血症」之療效，但被告（學名藥許可證申請人）主張系爭藥品適應症（原發性高膽固醇血症）並未落入「 β -穀甾醇血症」文義範圍，又訴訟過程中所提之完整仿單，記載所引用之臨床試驗結果並無法證明系爭藥品具有治療「 β -穀甾醇血症」之效益，基於實證醫學之概念，藥品之安全性

及有效性，當須由人體臨床試驗所證實，非僅由藥品之藥理作用即可推衍而得，綜上，被告所申請之系爭藥品仿單適應症既已排除系爭專利請求項所對應之適應症，且未引用證明系爭藥品具有治療「 β -穀甾醇血症」效益之臨床試驗，系爭藥品適應症自未落入系爭專利請求項之範圍，本案訴訟過程中，系爭藥品仿單所引用之臨床試驗資訊實為法院審理時重要參考，可見系爭藥品仿單若能呈現更多相關資訊，當有助於法院對於技術事實之判斷，是以，系爭藥品仿單資訊之完整性，於系爭藥品適應症是否排除新藥專利所對應之適應症，尤為重要。

三、仿單內容之不確定性

專利法第 60-1 條規定專利權人可向提出 P4 聲明之藥品許可證申請人提起專利連結訴訟以防止侵害，該訴訟階段許可證之申請人係處於系爭藥品仿單檢送至食藥署審查階段，尚未經審查核准，系爭藥品仿單內容仍有因修正而變更之可能，是以，當藥品許可證申請人嘗試以排除新藥專利權所對應之適應症的方式避免侵害新藥專利權時，該系爭藥品適應症是否具有醫療合理性，可能為法院審理之重點，包括是否符合臨床治療實務，是否可為仿單所引用之臨床試驗結果支持等，藥品許可證申請人應於藥品查驗登記申請前妥為規劃如何迴避新藥專利權所對應之適應症，避免僅是字面上排除該新藥專利權所對應之適應症，衍生排除後之系爭藥品適應症不符合臨床治療實務且無法為引用之臨床試驗結果支持其有效性，導致法院審理時無法採用該系爭藥品適應症為比對是否侵權之基礎，易言之，專利連結訴訟階段該系爭藥品仿單上記載之適應症，尚未經食藥署審查通過，其醫療合理性自為專利權人之攻防重點，藥品許可證申請人對於系爭藥品適應症之設定，宜謹慎評估，避免訴訟攻防中屢次修改，不但影響食藥署藥品查驗登記之審查，更影響法院之審理基礎，並導致法院對系爭藥品適應症有所質疑，可能造成許可證申請人之不利益，綜上，縱然系爭藥品適應症尚處於食藥署審查階段，內容有其不確定性，惟藥品許可證申請人應評估維持系爭藥品適應症記載之穩定性，有賴於藥品許可證申請人之事前專業評估，以促進專利連結訴訟方式進行，始能於獲准藥品許可證前釐清專利侵權爭議。

四、仿單適應症標示外使用

(一) 查衛署醫字第 0910014830 號函⁷內容，記載藥品仿單核准適應症標示外使用原則包括 1、需基於治療疾病的需要，2、需符合醫學原理及臨床藥理，3、應據實告知病人，4、不得違反使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻，5、用藥應儘量以單方為主，如同時使用多種藥品，應特別注意其綜合使用的療效、藥品交互作用或不良反應問題之情況，據此，衛生主管機關基於上開原則可有條件開放「仿單核准適應症標示外之使用」，然該系爭藥品之仿單適應症標示外使用，若為該修改後系爭藥品完整仿單所引用之臨床試驗數據所支持，該使用應屬系爭藥品藉由查驗登記所檢附之臨床試驗報告所賦予之治療特性，雖有「仿單適應症標示外之使用」之疑慮，但未超出修改後系爭藥品完整仿單所支持之範圍，基於智慧財產及商業法院 110 年度民專訴字第 9 號民事判決指出系爭藥品之特殊性，臨床醫師使用降膽固醇血症用藥前不會利用基因檢測判斷原發性高膽固醇血症病患是否為「異型接合子家族性高膽固醇血症」病患，且系爭藥品之有效成分之一（ezetimibe），主要為原發性高膽固醇血症之第二線用藥（特別為：對 statin 類藥物治療反應不佳的異型接合子家族性高膽固醇血症病患），且 rosuvastatin 及 ezetimibe 合併治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」病患，可將其血漿中 LDL-C 濃度降低 20-30%，故 rosuvastatin 及 ezetimibe 一般會使用於治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」，而系爭藥品於臨床上之治療價值主要為本身含有 statin 類藥物與 ezetimibe 之複方藥物，可使得病人有較高的服藥順從性，具有服用方便之優點，基此，臨床醫師參酌系爭藥品之「修改後系爭藥品完整仿單」所引用之臨床試驗結果，依據健保給付規定及臨床實務，只會將其使用於治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」，導致系爭藥品產生仿單適應症標示外使用之情事。

(二) 藥事法第 48-20 條可允許藥品藉由排除專利所保護之適應症，避免侵害他人藥品專利權，且藥品之適應症及治療對象，本應以食藥署核准仿單之適應症為準，誠如上述，惟考量系爭藥品之「原發性高膽固醇血症（不含異

⁷ 行政院衛生署民國 91 年 2 月 8 日衛署醫字第 0910014830 號函。

型接合子家族性)」不具醫療上之合理性，不應以該適應症作為比對基礎，且系爭藥品用以治療原發性高膽固醇血症病患時，實屬第二線用藥，僅可能考慮施用於 statin 類藥物治療反應不好之「異型接合子家族性高膽固醇血症」及「同型接合子家族性高膽固醇血症」病患，雖系爭藥品「修改後系爭藥品完整仿單」所引用之臨床試驗結果僅能支持具有治療對 statin 類藥物治療反應不好之「異型接合子家族性高膽固醇血症」效果，就現今我國原發性高膽固醇血症之臨床治療現況（第二線治療）及修改後系爭藥品完整仿單所引用之臨床試驗數據結果，系爭藥品若應用於臨床治療僅會使用於治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」病患，此等治療行為實屬不得不然，應非屬臨床醫師之個人選擇性超出仿單適應症之治療行為，故比對系爭藥品之實際適應症是否落入系爭專利請求項 1 之範圍，應參考修改後系爭藥品完整仿單所引用之人體臨床試驗結果而賦予系爭藥品本身對「異型接合子家族性高膽固醇血症」療效而認定，就智慧財產及商業法院 110 年度民專訴字第 9 號民事判決而言，不但修正後完整仿單所載前開適應症不具醫療合理性，且依據該仿單所引用之臨床試驗結果及臨床實務，臨床醫師若使用系爭藥品於臨床治療當只能應用於治療「異型接合子家族性高膽固醇血症」病患，綜上，修正後完整仿單所載前開適應症，並未有參考價值。

肆、結語

專利連結訴訟中，若涉及系爭藥品之適應症是否落入系爭專利請求項之範圍，完整仿單是必須提供比對之資料，仿單所引用之臨床試驗結果，係證明系爭藥品對何種適應症具有治療有效性及安全性，均為法院審理時之重要依據，被告應於許可證申請前，針對是否可能侵害系爭專利請求項之用途作完整評估，宜審慎撰寫提供食藥署藥品查驗登記之仿單，且仿單所記載之適應症應與引用之臨床試驗結果相符，若引用之臨床試驗結果支持治療疾病之有效性範圍大於仿單正式標示之適應症，則可讓臨床醫師有超乎該適應症範圍之治療行為，此等治療行為可能訴訟攻防中會被專利權人主張係依據仿單內容所教示者，非屬臨床醫師個人

選擇之仿單標示外使用，而可能使被告承受不利益之結果，反之，若引用之臨床試驗結果所支持治療疾病之有效性的範圍不同於仿單正式標示之適應症，其仿單適應症可能不具醫療合理性，該適應症亦可能不為法院採用為審理之基礎，而轉為參考該引用之臨床試驗結果而判斷是否侵權；準此，基於上開兩件判決內容之精神，被告系爭藥品之適應症若主張採用迴避系爭專利請求項之適應症而未侵害系爭專利請求項範圍，建議注意提供完整仿單之重要性，適應症之記載應於申請許可證前審慎評估並符合臨床治療實務且不宜多次修改，仿單適應症應為所引用之臨床試驗結果相符，超過適應症之臨床試驗結果可無須記載於仿單之上，方可於專利連結訴訟中使系爭藥品之適應症是否侵害系爭專利請求項用途範圍之攻防聚焦於仿單所載適應症，而有助於提升法院審理訴訟之效率且可於許可證獲准前解決專利侵權紛爭。