

醫藥相關專利之顯而易見性判斷原則與 舉證責任探討——以局部治療製劑為例

郭廷濠*、劉國讚**

壹、前言

貳、美國判決案例

- 一、2013 年 Galderma 的「Differin®0.3%」案件
- 二、2015 年 Allergan 的「Lumigan® 0.01%」案件
- 三、2018 年 Anacor 的「kerydin®」案件

參、顯而易見性判斷原則探討

- 一、劑量範圍揭露不必然造成顯而易見
- 二、誰負擔舉證責任
- 三、何種先前技術可成立反向教示
- 四、何種情況為無法預期之功效
- 五、特徵藥物結構之顯而易見性
- 六、藥物結構相似是否必然功能用途相似

肆、結論

* 作者郭廷濠，美迦藥局藥師。

** 作者劉國讚，國立臺灣科技大學專利所教授兼所長。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局之意見。

摘要

局部治療製劑十分普遍，為藥廠研發熱點之一，其藥物專利是否有效為常見之爭點，本文選出三篇美國聯邦巡迴上訴法院（US Court of Appeals for the Federal Circuit, CAFC）與局部治療製劑相關的訴訟案例，對於顯而易見性之爭議部分詳細介紹，並以特徵劑量及特徵用途之顯而易見性作探討，討論劑量範圍揭露、反向教示，及藥物結構對應其用途等，期藉由本文使局部治療製劑之顯而易見性判斷更加明瞭，對於申請我國與美國局部治療製劑專利者和涉及相關訴訟者能有所助益。

關鍵字：顯而易見性、專利侵權、學名藥、劑量、舉證責任

obviousness、patent infringement、generic drug、dosage、burden of proof

壹、前言

局部治療製劑的使用在生活中十分普遍，例如用於過敏性皮膚疾病之類固醇藥膏、治療痤瘡所使用之痘痘藥膏，抑或是抗局部微生物製劑，又如眼部疾病所使用之眼藥水皆為局部治療製劑，這些局部治療製劑常為藥廠所研發的熱門項目之一。另外，當系統性製劑¹改變劑型成為局部治療製劑提出上市許可申請時，若先前所核准或所提供之資料已足夠時，可僅就局部治療製劑所需之部分提出相關試驗資料即可²，因此選擇研發局部治療製劑對於藥廠可以省下一定的成本。

局部治療製劑的主要活性成分為藥物，藥物之新組成比例欲取得專利，需要通過專利要件的審查，專利要件中尤其以進步性要件（美國稱顯而易見性）最難判斷。取得專利權後，權利人行使權利而提起侵害訴訟時，被告方主要的防禦手段是系爭專利權不符合進步性要件而無效。藥物專利常常有極為接近的先前技術存在，特別是組合很接近的先前技術文件，或在有效成分組成比例範圍與先前技術重疊的情況，其進步性判斷更為困難。本文將以三件 CAFC 有關局部治療製劑的判決，探討藥物專利之顯而易見性要件。

專利進步性要件之爭議在訴訟時原、被告雙方都會舉出許多對自己有利的證據及理由，我國專利審查基準有關進步性要件之判斷列出否定進步性之因素包含：有動機能結合複數引證（技術領域關聯性、所欲解決問題之共通性、功能或作用之共通性、教示或建議）、簡單變更與單純拼湊；肯定進步性之因素包含：反向教示、有利功效，以及輔助性判斷因素（發明具有無法預期之功效、發明解決長期存在的問題、發明克服技術偏見、發明獲得商業上的成功）等³。這些判斷因素是源自美國長年的案例法而來，惟實際訴訟時，實體判斷原則與舉證責任等訴訟程序密不可分。過去文獻較少觸及醫藥相關專利之訴訟案件及相關治療製劑之進步性要件，因此，本文將以三件 CAFC 具有代表性的局部治療製劑相關專利判決，深入探討顯而易見性要件的判斷原則與舉證責任。

¹ 系統性製劑係指可進入全身循環的製劑，例如：口服劑型或靜脈注射劑型。

² 例如先前系統性製劑已提供完整的藥毒理安全性試驗資料，則局部製劑可僅就其局部製劑之藥毒理資料提出，其他部分可以引用先前資料。

³ 經濟部智慧財產局，專利審查基準，頁 2-3-18，2017 年 7 月。

貳、美國判決案例

本文選出三篇 CAFC 所作的訴訟案例，前兩篇是專利侵害訴訟中的專利有效性爭議，第三篇是對美國專利商標局的多方複審（Inter Partes Review, IPR，相當於我國舉發）不服的行政訴訟事件。以下僅探討顯而易見性爭點，不討論侵害及其他爭點。

一、2013 年 Galderma 的「Differin®0.3%」案件⁴

（一）訴訟經過

系爭專利為美國專利 7,579,377、7,737,181、7,834,060、7,838,558 及 7,868,044 號（‘377、‘181、‘060、‘558 及 ‘044 專利）。Tolmar 學名藥廠向美國食品藥品監督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）申請局部痤瘡（acne）治療藥物 Differin®0.3% 學名藥許可之簡易新藥上市申請（Abbreviated New Drug Application, ANDA），專利權人 Galderma 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 Tolmar 的侵權訴訟，經過法官審判（bench trial）後，地區法院做出系爭專利有效的判決，Tolmar 不服因而向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

系爭專利包含藥劑組成物及該藥劑組成物用於治療痤瘡，皆涉及以 adapalene 重量百分濃度 0.3% 為活性成分之水凝膠（aqueous gel）或霜劑（cream），其中以 ‘558 專利的請求項 5 具代表性，說明如下：

5、一種局部使用之藥劑組成物，包含重量百分濃度為該藥劑組成物總重量 0.3% 之 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthanoic acid（adapalene），可有效治療痤瘡，劑型為局部使用、藥劑上可接受之基質，該藥劑組成物為局部使用、藥劑上可接受之水凝膠包含至少一卡波姆膠凝劑（carbomer gelling agent），以及其中單一抗痤瘡成分為該 adapalene。

⁴ Galderma Laboratories, L.P. v. Tolmar, Inc., 737 F.3d 731 (2013).

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為先前技術已揭露 adapalene 濃度範圍 0.01% 至 1%，系爭專利之 adapalene 0.3% 是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術有：1、美國專利 4,717,720 號、2、美國再領證專利 RE 34,440 號（1 及 2 以下統稱 Shroot 專利）、3、Differin®0.1% 凝膠之說明書。

美國專利 4,717,720 號揭露 adapalene 及以 adapalene 濃度 0.001%、0.1% 及 1% 為活性成分，亦揭露使用於痤瘡治療，較佳濃度介於 0.01% 至 1%，且相較於已知的類視色素類似物結構（即俗稱之 A 酸）較不具刺激性。

美國再領證專利 RE 34,440 號與美國專利 4,717,720 號相似，其請求項 4 中揭露較佳的 adapalene 濃度在 0.01% 至 1%。

Differin®0.1% 凝膠之說明書則揭露 adapalene 0.1% 用於治療痤瘡，亦揭露各種本案系爭專利所使用的非活性成分，僅在泊洛沙姆（poloxamer）上有所差異。

（四）地區法院判決

在顯而易見性的爭議部分，Tolmar 提出強而有力的證據證明於申請專利之發明當時 adapalene 為已知的化合物，且「Shroot 專利」已揭露局部使用 adapalene 組成治療痤瘡的較佳範圍 0.01% 至 1%，亦包含許多不同濃度之 adapalene 組成實施例，因此系爭專利於劑量 0.3% 之部分已被先前技術「Shroot 專利」所揭露，而非活性組成部分則揭露於「說明書」之內容，除了泊洛沙姆 124。但地區法院發現泊洛沙姆 124 等同於說明書揭露之泊洛沙姆 182，且地區法院參酌證據紀錄後認為非活性成分部分具常規性及顯而易見性，地區法院最終仍不採納 Tolmar 證明系爭專利顯而易見的證據，認為 Tolmar 仍未建立清楚且具說服力的證據證明於申請專利之發明當時，該發明對於該領域中具通常知識者已顯而易見，地區法院較仰賴提高 adapalene 劑量會增加副作用的發生，以及 adapalene 0.1%

為治療痤瘡之最佳劑量等證據，地區法院並以無法預期之功效及商業上之成功兩項輔助性判斷可支持前述，認為系爭專利有效的結論⁵。

（五）CAFC 判決

CAFC 認為地區法院在顯而易見性的認定上產生錯誤，Tolmar 只需要證明，申請專利之發明與先前技術之間的差異，於申請當時對所屬技術領域具有通常知識者而言這個發明整體是顯而易見的即可，地區法院不應要求 Tolmar 負擔證明 Galderma 從先前技術的揭露將 adapalene 使用濃度從 0.1% 提升至 0.3% 的動機，且 Tolmar 也無須負擔此責任，因為先前技術已涵蓋所有系爭專利之發明。因此，CAFC 認為在本案中最相關的爭點為是否有動機在已揭露範圍中選擇 adapalene 0.3% 的組成，該舉證責任則須由 Galderma 來負擔證明 1、先前技術是否存在對於系爭專利之反向教示、2、新的或是無法預期之結果或 3、相關之輔助性判斷因素⁶，CAFC 就這三點來檢驗地區法院的認定，以決定系爭專利是否顯而易見而無效。

反向教示部分，先前技術「Shroot 專利」雖然揭露 0.01% 至 1% 的範圍，但地區法院基於 adapalene 副作用之劑量依賴性，即提高劑量造成副作用發生率上升，以及先前技術指出 adapalene 0.1% 為治療痤瘡之最佳劑量兩點，認為先前技術對於 adapalene 0.3% 具反向教示。但 CAFC 認為地區法院所仰賴之證據認定先前技術具反向教示的程度有明顯錯誤，CAFC 引用先前判例指出：「可稱為具反向教示的參考係指當該領域中具通常知識者參酌該參考，不鼓勵朝向對該參考所指引的路徑或會導致異於該路徑的方向。然而，在該參考僅揭露該發明選擇之一般偏好，而未對朝向該發明存有批判、懷疑或不鼓勵時，該參考無法稱具反向教示。」⁷ 本案先前技術顯示與 adapalene 0.03% 相比，adapalene 0.1% 的副作用增加，但並沒有不鼓勵使用 adapalene 0.1%。相反地，正如地區法院所發現的，

⁵ Galderma Labs., L.P. v. Tolmar, Inc., 891 F.Supp.2d 588, 642-44 (2012).

⁶ 本文所述之無法預期的效果或商業上的成功皆為輔助性判斷因素中考量的因素之一。

⁷ DePuy Spine, Inc. v. Medtronic Sofamor Danek, Inc., 567 F.3d 1314, 1327 (2009).

0.1% 是本發明時 adapalene 的最佳濃度。此外，這些參考文獻中沒有任何內容表明將濃度增加至 0.3% 將是無效的，這些文章也沒有以任何方式表明副作用嚴重到足以阻止 adapalene 0.3% 產品的開發。因此，先前技術文獻並沒有對請求項之發明反向教示。

無法預期之功效部分，地區法院則以該領域中具通常知識者預期將使用濃度提升三倍（adapalene 0.1% 變為 0.3%）會導致副作用顯著上升，但系爭專利（0.3%）卻有與先前技術（0.1%）有相當程度的耐受性，因此具有無法預期之效果。CAFC 認為此結果的確難以預期，但尚不足以證明系爭專利非顯而易見，因為無法預期之功效可用以證明非顯而易見者須與先前技術不同種類而非僅結果程度上的變化⁸，而百分比差異為程度上的變化⁹，因此改變百分比為該領域中具通常知識者於發明當時所能輕易完成。本案先前技術差異僅為程度上改變，是以 CAFC 認為於本家中兩種不同濃度有相當程度的耐受性無法證明系爭專利非顯而易見。

商業上成功部分，地區法院提出兩大理由支持其對於系爭專利具非顯而易見性的認定，理由一為系爭專利之產品在面臨整體市場衰退、銷售預算減少及 adapalene 0.1% 之學名藥的競爭下仍快速獲得市場占有率，理由二為 Tolmar 等學名藥廠提出系爭專利之 ANDA 申請來進入市場，但 CAFC 持相反意見指出學名藥廠提出 ANDA 申請不能視為該產品具商業上之成功，因此不足以支持系爭專利之非顯而易見性，在快速獲得市場占有率部分則需考量是否受其他因素所影響，若有，則可證明系爭專利具商業上成功的證據力較為薄弱，例如市場競爭者是否因為有阻礙型專利¹⁰ 存在而被拒於市場之外，於本家中「Shroot 專利」¹¹ 即為一阻礙型專利，市場競爭者需待 Shroot 專利之專利權到期後，才有機會進入市場，而 Galderma 則可於 Shroot 專利之專利權到期前成功進入市場，因此不足

⁸ Iron Grip Barbell Co. v. USA Sports, Inc., 372 F.3d 1317,1322 (2004).

⁹ In re Harris, 409 F.3d 1339,1344 (2005).

¹⁰ 何愛文，專利聯盟所生競爭法上爭議，公平交易季刊 11:4 期，頁 11，2003 年 10 月。封鎖性專利（blocking patent）或稱阻礙型專利指部分專利之申請專利範圍有所重疊，導致後者實施專利權時會落入前者之申請專利範圍中，此時前者稱為阻礙型專利。

¹¹ 本家中「Shroot 專利」之專利權人為 Galderma。

以支持系爭專利之商業上成功，故 CAFC 認為地區法院認定系爭專利具非顯而易見性的決定存有明顯錯誤。

綜上，CAFC 認定系爭專利顯而易見而無效，並逆轉地區法院之決定。

二、2015 年 Allergan 的「Lumigan® 0.01%」案件¹²

（一）訴訟經過

系爭專利為美國專利 7,851,504、8,278,353、8,299,118、8,309,605 與 8,338,479 號（‘504、‘353、‘118、‘605 與 ‘479 專利）。SANDOZ 與 Lupin（下合稱 Lupin）、Hi-tech 等學名藥廠向 FDA 申請局部使用治療青光眼（glaucoma）藥物 Lumigan® 0.01% 學名藥許可之 ANDA，專利權人 Allergan 因而向美國德克薩斯州東區地區法院（the United States District Court for the Eastern District of Texas）提起學名藥廠的侵權訴訟，經過法官審判後，地區法院做出系爭專利有效及侵害系爭專利的判決，Lupin、Hi-tech 等學名藥廠不服判決，而向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利有五件，為 ‘504、‘353、‘118、‘605 與 ‘479 專利，皆涉及以前列腺素類似物（prostaglandin analog）bimatoprost 與氯化卞二甲烴銨（benzalkonium chloride，BAK）為成分之藥劑組成物及使用該藥劑組成物治療青光眼或降低眼內壓（intraocular pressure，IOP），其中依系爭專利之限制進一步分為兩大類，第一類具有 bimatoprost 0.01%、BAK 200ppm 及 pH 值約 7.3 的限制，以 ‘504 專利的請求項 2 與 ‘605 專利的請求項 1 具代表性；第二類具有 bimatoprost 0.01%、BAK 200ppm 的限制外，更進一步包含 bimatoprost 0.03%、BAK 50ppm 的限制，但不具有 pH 值限制，以 ‘353 專利的請求項 1、7 及 8 具代表性，各代表性請求項說明如下：

¹² Allergan, Inc. v. Sandoz Inc., 796 F.3d 1293 (2015).

‘504 專利：

2、一種 pH 值約 7.3 之組成物，包含：

- bimatoprost 約 0.01%；
- BAK 約 200ppm；
- 單水檸檬酸；
- 磷酸緩衝劑；及一氯化鈉；

其中該組成物為水溶液，製成眼用給予劑型。

‘605 專利：

1、一種用於降低隅角開放性青光眼或眼高壓患者眼內壓升高之方法，該方法係使用眼用水溶液，包含：

- bimatoprost 約 0.01%；
- BAK 約 200ppm；
- 磷酸緩衝劑；及
- 水；

其中該水溶液 pH 值約 7.3。

‘353 專利：

1、一種每日一次給予用於降低青光眼或眼高壓患者之眼內壓的第一組成物，該第一組成物包含：

- bimatoprost 約 0.01%；及
- BAK 約 0.02%；

其中該第一組成物可降低眼內壓及相較於每日一次給予一第二組成物造成較少的充血，該第二組成物包含：

- bimatoprost 約 0.03%；及
- BAK 約 0.005%。

7、一種每日一次給予用於降低青光眼或眼高壓患者之眼內壓的第一組成物，該第一組成物包含：

- bimatoprost 約 0.01%；及

一 BAK 約 0.02%；

其中該第一組成物可降低眼內壓，且不具有由每日一次給予一第二組成物於眼內壓大量降低所造成的低益處，該第二組成物包含：

一 bimatoprost 0.03%；及

一 BAK 0.005%。

8、如請求項 7 所述之組成，其中每日一次給予該第一組成物相較於每日一次給予該第二組成物造成較少的充血。

（三）地區法院判決

本案先前技術已揭露 bimatoprost 濃度範圍 0.001% 至 1% 及 BAK 濃度範圍 0 至 1,000ppm，系爭專利之 bimatoprost 0.01% 及 BAK 200ppm 是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術有：1、美國專利 5,688,819 號（下稱 Woodward 專利）、2、美國專利 6,933,289 號（下稱 Lyons 專利）、3、Laibovitz 論文、4、Abelson 論文、5、Lee 論文、6、Camber 論文、7、Higaki 論文、8、Keller 論文。

Lyons 專利與 Laibovitz 論文已教示 bimatoprost 濃度由 0.03% 降至 0.01% 時會使降眼內壓之效果降低，Laibovitz 論文另外揭露當 bimatoprost 濃度由 0.03% 降至 0.01% 時並不會減少充血之副作用，而 Lyons 專利並未對此有相反之結論。

Abelson 論文、Camber 論文、Higaki 論文與 Keller 論文揭露藥物 Xalatan®，含有 BAK 200ppm，其中各該先前技術為教示增加 BAK 濃度能增加 bimatoprost 的穿透性，與其相反的，先前技術指出 BAK 會降低 bimatoprost 等前列腺素類似物的穿透性。

先前技術亦教示因為 BAK 之毒性，故其於眼部製劑中應使用較少劑量，且高劑量（如 BAK 200ppm）時已知會產生副作用如增加眼內壓、充血及眼睛乾澀，因此不適合以高濃度 BAK 長期使用。

地區法院認為以上先前技術並無法證明系爭請求項為顯而易見，被告不服判決向 CAFC 上訴。

(四) CAFC 判決

上訴人 Lupin 等主張地區法院錯誤要求其提出改良 Lumigan® 0.03% 以完成系爭專利之動機及合理期待其完成此改良，因為上訴人業已提出證據證明系爭專利中 bimatoprost 與 BAK 的劑量已落入先前技術所揭露之範圍中，正確的顯而易見性問題應該聚焦於是否存有反向教示、無法預期之功效及其他客觀指標（objective indicia）。上訴人又稱地區法院認定是否存在反向教示之標準不正確，因為地區法院僅發現先前技術認為系爭專利之組成治療效果較差，而非完全無效，先前技術並未存有 bimatoprost 0.01% 及 BAK 200ppm 的反向教示。尤其，系爭專利不具有無法預期之功效，因為與先前技術相較之下具有相同效果，而較少的充血僅為程度上之差異而非種類上的差異，且其所達成之功效為其他先前技術組成所固有的特性。

專利權人 Allergan 則回應以先前技術教示 bimatoprost 0.01% 可能較 bimatoprost 0.03% 的功效低、BAK 的使用會降低 bimatoprost 之穿透性、BAK 200ppm 與 bimatoprost 長期使用下可能較不安全等地區法院之發現並無明顯錯誤、改良 Lumigan® 0.03% 或由較廣範圍中選擇系爭專利 bimatoprost 與 BAK 的劑量等不具顯而易見性，以及地區法院在認定存有反向教示、無法預期之功效及其他客觀指標上無明顯錯誤。

CAFC 同意 Allergan 所述地區法院在認定是否具顯而易見性上無明顯錯誤。因為先前技術未教示系爭專利中 bimatoprost 與 BAK 劑量的組合，雖然該劑量落入先前技術「Woodward 專利」所揭露 bimatoprost 0.001% 至 1% 及 BAK 0 至 1,000ppm 之範圍中，但 CAFC 引用前揭 Galderma 「Differin®0.3%」事件解釋，當系爭專利之劑量落入先前技術揭露範圍中時，應探究是否有動機從先前技術中去選擇系爭專利之劑量組合，在此情況下，專利權人負擔舉證責任證明 1、先前技術對於系爭請求項具反向教示，2、相較於先前技術有新的和無法預期的結果，3、有其他的輔助判斷因素。相較於 Galderma 事件，本案之先前技術所揭露之範圍較廣，且有紀錄顯示系爭專利所揭示的兩不同成分之劑量配方會引起實質上無

法預期改變的性質，因此 Galderma 事件的顯而易見性結論無法適用於本案，且先前技術揭露範圍的確過廣涵蓋了許多可能之組成而未教示特殊劑量或組成。因此，CAFC 認為地區法院的認定無明顯錯誤，因為 Allergan 已提出足夠證據證明存有反向教示與無法預期之功效。

CAFC 認為地區法院在先前技術具反向教示之部分無明顯錯誤，因為先前技術指出 BAK 在眼部製劑的使用上應使用較少劑量來避免安全性之問題，且上訴人之專家證詞亦指出先前技術描述 BAK 為來自撒旦 (Satan) 之天生殺手 (naturalborn killer)。另外，地區法院發現 BAK 會增加眼內壓、充血、眼睛乾澀及傷害角膜細胞，甚至造成惡化其他眼部症狀，因此 BAK 已知之副作用並不鼓勵該領域中具通常知識者尋求更高劑量，尤其是 BAK 50ppm 於 Lumigan® 0.03% 中被認為已足夠做為防腐劑，雖然在「Abelson 論文」中揭露使用 BAK 200ppm，但地區法院發現該組成藥物 Xalatan® 與 Xalacom (兩者成分為 BAK 200ppm 及 latanoprost) 的使用並非長期使用，因此可視為例外，且亦無揭露 BAK 200ppm 做為終身使用之青光眼藥物是否安全。另外 Xalatan® 與較低濃度之 BAK 組成相比會降低細胞膜之完整性及增加凋亡，故不鼓勵該領域中具通常知識者在 bimatoprost 組成中尋求更高之 BAK 劑量。更甚者，CAFC 同意地區法院認為在先前技術中揭露 BAK 不會增加穿透性甚至可能降低穿透性，在「Higaki 論文」與「Camber 論文」中教示 BAK 降低前列腺素類似物之穿透性，其他先前技術則是未揭露 BAK 具增加穿透性，因此地區法院的認定無明顯錯誤。

在無法預期之功效部分，先前技術揭露 BAK 200ppm 不影響穿透性或是降低穿透性，然而 Allergan 發現 BAK 200ppm 可增加 bimatoprost 的穿透性，這是種類的差異而可用以支持系爭專利之非顯而易見性。另外，CAFC 認為地區法院發現「Laibovitz 論文」中教示 bimatoprost 濃度由 0.03% 降低至 0.01% 會顯著降低效果，但該效果的降低不會降低充血副作用，而系爭專利 bimatoprost 0.01% 與 BAK 200ppm 無法預期地維持了 Lumigan® 0.03% 眼內壓降低的效果，且即便在先前技術已教示高濃度 BAK 的使用可能導致充血下，系爭專利亦同時降低充血的發生及嚴重性，

因此系爭專利可視為無法預期之種類差異。在先前技術未揭露系爭專利之組成，且存有反向教示，該領域中具通常知識者無理由選擇先前技術揭露之劑量範圍或改良先前技術中之 Lumigan® 0.03% 來完成系爭專利之發明，無法預期功效部分，則是相異於先前技術揭露之種類而支持非顯而易見性，最終，CAFC 同意地區法院認定系爭專利非顯而易見。

CAFC 最終維持地區法院對於系爭專利有效的判決。

三、2018 年 Anacor 的「kerydin®」案件¹³

（一）案例事實

系爭專利為美國專利 7,582,621 號（‘621 專利）。IANCU 向美國專利商標局的專利審判暨上訴委員會（Patent Trial and Appeal Board，PTAB）提起 IPR 程序挑戰系爭專利之可專利性，並提出了相關的前案做為證據，PTAB 認為系爭專利因顯而易見而無效，Anacor 因而向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利為‘621 專利，名稱為含硼（boron）小分子，與 1,3-二氫 -5- 氟 -1- 羥基 -2, 1- 苯氧硼戊環之用途直接相關，該結構即為 tavaborole（商品名為 kerydin®）用於局部治療真菌感染，其中系爭專利以請求項 6 具代表性，請求項 6 依附於請求項 1 與請求項 4，一併說明如下：

- 1、一種治療動物感染之方法，該方法包含給予該動物具治療效果含量之 1,3- 二氫 -5- 氟 -1- 羥基 -2, 1- 苯氧硼戊環或藥劑上可接受之鹽，藉此足以治療該感染。
- 4、如請求項 1 所述之方法，其中該感染為甲黴菌病（onychomycosis）。
- 6、如請求項 4 所述之方法，其中該甲黴菌病為甲癬（tinea unguium）。

¹³ Anacor Pharmaceuticals, Inc. v. Iancu., 889 F.3d 1372 (2018).

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為 tavaborole 局部使用於手指甲與腳指甲治療真菌感染是否顯而易見。PTAB 審酌之重要相關先前技術有：1、PCT 申請案 PCT/GB95/01206（下稱 Austin），與 2、美國申請案 10/077521 號（下稱 Brehove）。

Austin 教示使用硼戊環等結構，其中已揭露 tavaborole，並測試其抗真菌活性，指出 tavaborole 在抑制多種真菌，包含白色念珠菌（*C. albicans*）上具有高效果。

Brehove 亦教示使用含硼雜環結構作為局部使用之組成治療甲黴菌病，特別是兩個二氧硼環己烷（dioxaborinanes）在體外（*in vitro*）測試對於白色念珠菌有較強的效力，在體內（*in vivo*）測試中局部使用可成功治療患者之甲黴菌病，但其未對甲黴菌病之致病菌做進一步辨識。

（四）CAFC 判決

首先，Anacor 提出 PTAB 違反正當程序（*due process*）且未依行政程序法之程序規定給予充分告知、陳述意見之機會及核駁理由最終為 PTAB 所採納等爭議，但皆被 CAFC 所拒絕，認為 PTAB 並無違反行政程序法之規定或正當程序。

接著，Anacor 認為 PTAB 不當地要求專利權人負擔反駁顯而易見性之舉證責任、PTAB 所審酌之紀錄無法提供可期待 tavaborole 對於皮癬菌（*dermatophyte*）有活性之結論，且 PTAB 在對造未提供支持性證據下轉移舉證責任。但 CAFC 認為 PTAB 無不當轉移舉證責任，PTAB 已發現所屬技術領域具有通常知識者有動機結合「Austin」和「Brehove」且可合理預期如此做會成功。

Anacor 另爭議 PTAB 未要求對造證明 tavaborole 可殺死白色念珠菌與皮癬菌的作用機轉，且 PTAB 未對皮癬菌相較白色念珠菌對 tavaborole 更為敏感提出證據解釋。CAFC 認為此部分 Anacor 所爭執並非 PTAB 轉

移舉證責任至 Anacor，而是 PTAB 減輕了對造需負擔之舉證責任，而真正問題應為是否有足夠證據支持 PTAB 認定系爭專利顯而易見，此部分 PTAB 認為該領域中具通常知識者有動機結合「Austin」與「Brehove」且合理期待其完成，因「Austin」揭露硼戊環用於對抗包含白色念珠菌等五種真菌，且 tavaborole 對真菌特別有效，「Austin」亦揭露 tavaborole 為小分子化合物，能穿透感染部位的指甲。「Brehove」則揭露含硼雜環化合物於體外具抗白色念珠菌之效果，於體內具治療患者的甲黴菌病，再藉由事實上絕大多數（大約 90%）之甲黴菌病係由皮癬菌所致，且於「Brehove」在體內甲黴菌病治療中未排除由皮癬菌造成甲黴菌病的患者，因此可認定有部分患者為皮癬菌所致之感染。除了 PTAB 審酌之文獻證據外，亦有專家證詞指出該領域中具通常知識者知悉抗菌製劑對於一種真菌有效時，一般也會對其他種類真菌有效，此外，多數抗菌劑對於皮癬菌之效果較酵母菌（如白色念珠菌）佳，綜上，CAFC 認同有大量證據支持 PTAB 之該領域中具通常知識者有動機結合「Austin」與「Brehove」且能合理期待其完成的決定。

在最後的爭點部分，Anacor 對 PTAB 認定「Austin」揭露之結構（tavaborole）與「Brehove」所揭露結構相似提出挑戰，認為其結構並不相似，可預期該領域中具通常知識者會因為 tavaborole 與「Brehove」化合物結構上些微變化而造成顯著之化學及生物特性差異。但 CAFC 認為 Anacor 誤解了 PTAB 的認定，於本案中 PTAB 發現並未有明確特徵指出該化合物為結構相似，而是認為在「Austin」與「Brehove」中有結構相似者可作為證據結合較佳的候選，因為兩先前技術中皆具有之含硼雜環提供了有利的起始點，且亦提供了在功能方面的相似。「Austin」中的硼戊環為有效之抗菌劑，而「Brehove」中亦教示二氧硼環己烷為有效之抗菌劑，雖然兩先前技術所揭露之結構有差異，但 PTAB 聚焦於其對抗白色念珠菌所致甲黴菌病之效果，PTAB 並未直接視兩先前技術揭露之結構相似為足夠的證據，而是 tavaborole 可能與「Brehove」化合物具相同功效，委員會亦承認兩先前技術之結構具有差異，但相似結構與具相仿之抗真菌功效兩種特性的結合，可使該領域中具通常知識者輕易合併「Austin」

所揭露之 tavaborole 用於「Brehove」之治療方法中。CAFC 認為本案未牽涉新化合物，僅是已知化合物的新療效，因此可合理假設相似結構具有相同一般特性者，易有特性上之關聯性，因為化合物具結構相似者常常具相似特性，而具相似特性者係由相似結構所產生，在本案中，雖然僅有有限的結構被揭露於兩先前技術中，但 CAFC 認為有大量證據支持委員會在相似結構與相仿功能兩者結合上的認定。

綜上，CAFC 維持委員會對於系爭專利具顯而易見性而無效之決定。

參、顯而易見性判斷原則探討

一、劑量範圍揭露不必然造成顯而易見

在 Galderma「Differin®0.3%」與 Allergan「Lumigan® 0.01%」兩案件中，先前技術皆已揭露大範圍劑量涵蓋系爭專利之特徵劑量，但在最終認定結果上卻迥異。「Differin®0.3%」被 CAFC 認為在先前技術揭露劑量範圍中選出特定劑量，該領域中具通常知識者有動機選擇此劑量，以及輔助性判斷因素不足以支持其非顯而易見性。而「Lumigan® 0.01%」則被 CAFC 認為在較廣的先前技術揭露劑量範圍中選出，該領域中具通常知識者並無動機選擇此劑量，且具輔助性判斷因素來支持其可專利性。

因此，無法以先前技術揭露的劑量涵蓋系爭請求項的特徵劑量就作成顯而易見性的結論，而是需參酌是否使該領域中具通常知識者有動機選擇此特徵劑量，並參考輔助性判斷因素是否足以支持非顯而易見性。例如：「Lumigan® 0.01%」中先前技術教示降低活性成分劑量使治療效果降低，因此該領域中具通常知識者不太會將 bimatoprost 劑量降低，且 BAK 已被揭露高濃度具有毒性，且不適合做為長期治療使用，故該領域中具通常知識者不會將 BAK 劑量提高，綜合此兩重要因素，該領域中具通常知識者並無動機選擇此特徵劑量，因此，「Lumigan® 0.01%」具非顯而易見性。

二、誰負擔舉證責任

當先前技術已揭露劑量範圍，抑或在化學爭訟案件中已揭露實驗條件等，CAFC 指出當特徵部分已落入先前技術所揭露之範圍中，正確的舉證責任分配原則是由專利權人負擔證明其特徵劑量的選擇非顯而易見，而不是由被告或舉發人負擔證明專利權人有動機從先前技術較廣的劑量範圍選出系爭專利的特徵劑量。而在先前技術的組合上，若所屬技術領域具有通常知識者閱讀兩件先前技術，有動機會組合兩件先前技術，則也是由專利權人負擔舉證責任證明其系爭請求項非顯而易見。專利權人的證明方法是從「反向教示」及「無法預期之功效」來證明，其他輔助判斷因素僅能作輔助判斷。

三、何種先前技術可成立反向教示

CAFC 揭示反向教示的判斷標準，是當該領域中具通常知識者參酌該先前技術，「不鼓勵」朝向對該參考所指引的路徑或會導致異於該路徑的方向時，可稱為反向教示，此時系爭專利相較於先前技術為非顯而易見，也就是具有進步性。反之，先前技術揭露該發明選擇之一般偏好，而未對朝向該發明存有批判、懷疑或不鼓勵時，該先前技術無法稱為反向教示，此時系爭專利相較於先前技術是顯而易見的，也就是沒有進步性。

在「Lumigan® 0.01%」案件中，系爭專利之特徵劑量雖為先前技術所揭露，但最終仍被認定具非顯而易見性。被告主張先前技術認為系爭專利之組成較為劣等，但並非無法使用，亦即只要還能使用，就不是反向教示，但以「『不鼓勵』如此做就可稱為反向教示」的標準來看，此種情況已足以成立反向教示。另一原因是該領域中具通常知識者沒有動機降低爭議成分之一 bimatoprost 的劑量，另一爭議成分 BAK 則有足夠文獻證明其具毒性可造成眼內壓增加、充血及眼睛乾澀等副作用，另外，亦由相關證據指出 BAK 會降低前列腺素類似物藥物之穿透性，在 BAK 部分被認為具足夠之反向教示存在。

藥物專利之顯而易見性中，常作為反向教示者為先前技術是否存在或教示：
1、該爭議成分或組成之毒性、2、該爭議成分或組成之副作用及 3、該爭議成分或組成之（嚴重）不良反應，其中，副作用係指與該藥物直接相關且可預期之反應，

而（嚴重）不良反應則係基於證據或相當因果關係存在之較無法預期的反應¹⁴。

「Lumigan® 0.01%」案件中，明確揭露 BAK 之毒性，及其高濃度時可能使副作用發生率上升，因此高濃度之 BAK 不會被該領域中具通常知識者所選擇。

四、何種情況為無法預期之功效

在無法預期功效的證明上，CAFC 所用的證明標準是：系爭專利與先前技術必須為類型上的不同，才可證明系爭專利具有無法預期之功效而非顯而易見，若僅僅是結果程度上的變化則無法證明系爭專利具有無法預期之功效。

「Differin®0.3%」案件中，CAFC 認為使用藥物濃度上升三倍（adapalene 0.1% 變為 0.3%），雖仍具有相當程度的耐受性，但此種百分比差異僅為程度上的變化，尚不足以證明系爭專利非顯而易見。

「Lumigan® 0.01%」案件中，CAFC 則認為先前技術已揭露 BAK 200ppm 並不影響穿透性或甚至是降低穿透性，而 Allergan 發現 BAK 200ppm 可增加 bimatoprost 的穿透性，這種差異為種類上的不同，足以支持系爭專利之非顯而易見性。另外，CAFC 亦認為與「Laibovitz 論文」中教示 bimatoprost 濃度由 0.03% 降低至 0.01% 會顯著降低效果，但該效果的降低和不會降低充血副作用相比，系爭專利 bimatoprost 0.01% 與 BAK 200ppm 維持了 Lumigan® 0.03% 眼內壓降低的效果，且即便在先前技術已教示高濃度 BAK 的使用可能導致充血下，系爭專利亦同時降低充血的發生及嚴重性，此部分也可視為無法預期之種類差異。

因此，可判斷為種類差異有 1、是否可以產生不同特性，及 2、預期副作用的降低，而僅維持其耐受性並不足以被斷定為種類差異。

五、特徵藥物結構之顯而易見性

在「kerydin®」案件中，雖然爭議部分為已知結構之新治療用途，但 CAFC 於判決中亦有討論此部分，本文認為此部分對於藥物專利爭訟具重要性，故於本文一併討論。CAFC 於該案件中指出，若為新穎之化合物者，則其顯而易見

¹⁴ 藥品不良反應通報，衛生福利部食品藥物管理署，<https://www.fda.gov.tw/tc/siteContent.aspx?sid=4240>（最後瀏覽日：2019/04/19）。

性之爭點常落於該化合物之結構相較於先前技術已揭露之結構的相似及相異部分，因為該新穎化合物之特性仍不完全明瞭，因此著眼於結構相似部分則足以期待其特性。

藥物結構相似者常具有共同之先導化合物（或先導結構），如 BMS 的「Baraclude®」案件¹⁵中，爭議結構 entecavir（Baraclude®）為一未被先前技術所完全揭露之結構，但與先前技術揭露的化合物相似皆為核苷類似物，爭議部分落於其五碳環上之取代基之替換是否顯而易見，而正如 CAFC 所述，相似結構多半會有相同特性，因此在「Baraclude®」案件中，爭議結構 entecavir 被認為該領域中具通常知識者具有動機其可期待其完成取代基之替換，且該結構與先前技術之結構皆具有相同之抗病毒特性。

因此，化合物未被先前技術完全揭露者，在判斷其是否顯而易見可由其差異（例如取代基之差異）做起始點來判斷，或由相同之先導化合物是否可使該領域中具通常知識者有動機且合理期待其完成該差異部分。

而已被先前技術完全揭露者，則由專利權人負擔舉證責任，專利權人須提出合理有力證據證明其與先前技術之差異無法輕易完成，「kerydin®」案件中，應設法著眼於證明白色念珠菌及皮癬菌兩者對於甲黴菌病之差異，或證明該化合物無法兼用於此兩種相異之真菌等來反駁其不具可專利性。

六、藥物結構相似是否必然功能用途相似

在藥物的治療上，不乏一藥物多種適應症之使用，例如阿斯匹靈（aspirin）與二佛尼柳（diflunisal）皆為抗發炎藥物，但阿斯匹靈有顯著降低血小板凝集功能，可用於心血管疾病的預防，為同類藥物（非類固醇類抗發炎藥物）中，具多療效用途者，因此在相似結構相同部分大多會具有相仿之功能，例如所舉之阿斯匹靈與二佛尼柳皆具水楊酸主結構，但由於結構上側鏈基團仍有些微差異，可能會具有如阿斯匹靈一般無法預期之療效用途存在。

¹⁵ Bristol-Myers Squibb Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 752 F.3d 967 (2014).

因此，若有不同之療效用途存在者，則可作為非顯而易見性有力之輔助性判斷。

肆、結論

「舉證之所在，敗訴之所在」為著名法諺，在藥物相關專利有效性爭議中特別是進步性要件爭議，也印證舉證責任分配的重要性足以決定訴訟勝敗，因為藥物相關專利與先前技術常見在劑量範圍相重疊或用途相近。

不論是專利侵害訴訟中抗辯專利無效的被告，或是提起多方複審的舉發人，首先都負擔證明系爭專利無效之舉證責任，這個舉證責任當然要以有力的先前技術作為基礎。如果是組合先前技術，可以舉出專家意見或相關領域的技術資料，證明所屬技術領域具有通常知識者有動機組合，此時舉證責任就會轉給專利權人；但是如果是從先前技術較廣範圍中選出特徵劑量，通常不用特別證明動機，而是由專利權人負舉證責任。

當舉證責任轉到專利權人後，專利權人不可僅以消極主張對造尚無法證明系爭專利是無效的，而是要積極舉證證明專利權的有效性。此時，反向教示與無法預期之功效是醫藥專利常用的方法，反向教示並不需要先前技術有揭露和系爭專利相反的教示，而是不鼓勵如此做即可；無法預期之功效則是需要先前技術與系爭專利存在類型或型態的差異，而不是只有程度上的差異。

在專利申請案之審查上，同樣有舉證責任分配的問題。美國專利申請案之審查有初步證據（*prima facie*）原則，專利審查人員核駁一件專利申請案時負有舉證責任，當其舉證達到初步證據時，舉證責任就轉移到專利申請人，由專利申請人證明其申請專利之發明具有進步性，本文所舉 CAFC 案例所用的標準就是這個初步證據標準。我國專利審查基準僅列出肯定與否定進步性之實體要件因素，對於舉證責任分配或初步證據原則，本文可提供專利審查實務或舉發審查實務之參考。