

第二醫藥用途發明判決研析 ——著重在非以新適應症為技術特徵

吳祖漢^{*}

壹、前言

貳、個人化醫療（personalized medicine）的發展

參、各國對於個人化醫療發明之專利要件的判斷

一、個人化醫療之專利適格性問題

二、個人化醫療之新穎性問題

肆、個人化醫療發明之判決研析

一、新劑量

二、新病患族群

三、新給藥途徑

四、治療相同疾病但以不同藥理作用機轉達成之用途發明

伍、結論

^{*} 作者現為經濟部智慧財產局專利審查官。
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

第二醫藥用途係針對已知藥物找出新的用途，該用途並不限於治療新的適應症，亦包含治療已知疾病之新使用劑量、給藥方案、給藥途徑、特定病患族群等特定的治療應用等，此類型的申請案有日漸增多的趨勢，於判斷新穎性及進步性時有很大的探討空間，歐洲專利局技術上訴委員會（the Boards of Appeal of the European Patent Office，下稱 EPO 技術上訴委員會）已有許多關於第二醫藥用途發明的案例，而美國有針對涉及自然法則之給藥方案發明訴訟案，探討其專利適格性的問題，本文擬整理重要決定或判決之重要見解，以供實務參考。

關鍵字：第二醫藥用途、個人化醫療、新給藥劑量、新病患族群、新給藥途徑
second medical use、personalized medicine、new dosage regimen、new patient group、new administration mode

壹、前言

新藥的研發是費時耗資的，開發藥廠需要完成臨床前試驗，以及臨床試驗以提出申請藥物上市許可證。最初專利制度對於醫藥發明的保護都是偏重於早期藥物發展階段的保護（即新化合物的發現），而忽視後續對於該化合物其他性質的發現，然此並不利於醫藥產業的發展。

第二醫藥用途發明係已知藥物之新應用的發明，即俗稱之老藥新用，是新藥問世後進一步延伸或改善用藥的後續發明（follow-on innovation），其可提供專利到期藥物額外的機會獲得保護，以延長新藥的市場壽命，同時也提供學名藥廠另一研發領域。該第二醫藥用途發明最初多為對藥物未被發現的新適應症為主，但隨著對新藥的藥物藥效學（pharmacodynamic）及藥物動力學（pharmacokinetic）的進一步瞭解，新的治療應用已不限於治療新適應症，還包括新的治療劑量、給藥方案、給藥途徑甚至是新的治療族群等，請求項之界定呈現多元且細緻化，易產生審查標準之歧異。

貳、個人化醫療（personalized medicine）的發展

藥物於研發階段都是假設所有病患對於同一藥物的反應會一樣，但事實上每位患者身體對於藥物的代謝或排除狀況不一，例如：對於已經治療一段時間而產生抗藥性，雖然疾病仍相同，但其病理特徵早已非疾病初期時的狀態，故難以預期原有藥物使用後的反應；此外，隨著基因工程的進步，也逐漸發現相同藥物於不同個體間會產生不同反應，因此，針對不同族群找出合適的治療藥物、給藥方式，以減少藥物副作用、提升療效已成為新藥物後續研發的重點。最有名的例子是加州大學兩位教授（D. Pinkel 及 J. Gray）開發的乳癌患者之 HER-2 接受體基因放大（gene amplification）檢測技術，並藉由該檢測結果以供醫療人員決定是否給予一種單株抗體藥——賀癌平（Herceptin），賀癌平作用的標靶蛋白為 HER-2/neu 抗原，只要癌細胞表面有過度表現 HER-2/neu 抗原的話，使用賀癌平可使乳癌受到控制，該發明使 HER-2 沒有過度表現的患者避免接受無效且所費不貲的治

療，且不需浪費時間於一個沒有益處的治療上¹。此因應個體差異而客製化的醫藥方案即所謂的個人化醫療，或稱為精準醫藥，其有別於傳統醫藥之「一種規格適用於所有人」(one-size-fits-all)，好比依照每個人的體型選擇合身的衣服一般²。本文以「個人化醫療」泛指所有以非新適應症為特徵之的第二醫藥用途發明。

參、各國對於個人化醫療發明之專利要件的判斷

因各國法規不同，發明涉及此種個人化醫療的技術特徵於不同國家會有不同判斷，例如：在美國個人化醫療會遭遇到專利適格性(Patent Eligibility)的檢視；而在歐洲則有諸多認定不具新穎性的決定。

一、個人化醫療之專利適格性問題

個人化醫療之發明在美國經常面臨適格性的挑戰。美國對適格性的審查係依據其專利法 35 U.S.C. § 101 之規定，包括自然現象(natural phenomena)、自然法則(laws of nature)與抽象概念(abstract ideas)非為適格之專利，但若是屬於利用自然法則之發明則具適格性。

(一) 2012 年最高法院 Mayo v. Prometheus 案³

系爭專利發明為判斷硫代嘌呤(thiopurine)之使用劑量是否過高或過低之方法⁴。硫代嘌呤用於治療免疫誘導之腸胃免疫疾病(如：克隆氏症，Crohn's disease)，該方法係檢查患者硫代嘌呤於血中之代謝產物—6-thioguanine 濃度，並依據該濃度以判斷應該增加或減少投予劑量，其請求項包含如下之投藥步驟與決定步驟：

¹ MJ. Shuster & PF Koppenol, *Patent Strategy for Personalized Medicine in Light of Bilski*, FENWICK & WEST, 1, https://assets.fenwick.com/legacy/FenwickDocuments/07-19-10_Patent_Strategy_for_Personalized_Medicine_Bilski.pdf (last visited Jul. 13, 2020).

² JI Hsiao & WL Wang, *Dosage patenting in personalized medicine*, BOSTON COLLEGE INTELLECTUAL PROPERTY & TECHNOLOGY FORUM, 2, <http://www.bciptf.org> (last visited Jul. 14, 2020).

³ 566 U.S. 66, 2012.

⁴ US6355623.

一種優化（optimizing）治療免疫誘導腸胃疾病之方法，其包含：

- 1、投予免疫誘導腸胃疾病患者 6-thioguanine，以及
- 2、檢測患者體內 6-thioguanine 的濃度，

當 6-thioguanine 濃度低於 230 pmol/ 每 8×10^8 個紅血球時，表示需增加劑量；

當 6-thioguanine 濃度高於 460 pmol/ 每 8×10^8 個紅血球時，表示需降低劑量。

雖然美國聯邦巡迴上訴法院（Court of Appeals for the Federal Circuit，CAFC）肯認該發明之適格性，認為除了自然法則外（指藥物於體內的代謝），該發明還進一步包含投藥步驟與檢測決定步驟，足以顯示其有轉換（transform）自然法則而具專利適格性；然而最高法院卻不認同此觀點，其認為該發明僅是呈現出相關自然法則—藥物血中濃度與調整劑量之相關性，其決定步驟過於籠統（general），僅是運用已知、例行工作之普通手段，尚不足以達到轉換自然法則成為可具專利性之應用（patentable application）地步，其僅建議醫師運用量測代謝物濃度之自然法則以做出治療之決策，且該作法為該領域已知、例行性與傳統之操作。

美國專利商標局（United States Patent and Trademark Office，USPTO）於該案以及另一金融資訊案 Alice⁵ 之後，修訂有關專利適格性的判斷準則，提出「Alice / Mayo 測試法」或稱二步驟適格性測試法（two-part eligibility test），以確定申請案是否具可專利性。該步驟首先決定發明是否有涉及（directed to）自然法則、自然現象或抽象概念，若經判斷為是的話，則應再檢視請求項發明是否有進一步包含自然法則、自然現象或抽象概念以外之有意義的額外元件（additional element），且該額外元件非屬已知、例行工作或習知的活動（conventional activity），而足以將其轉化為具專利適格性的應用⁶，第二步驟中很明顯地引入進步性的概念於判斷內容中。

⁵ Alice Corp. Pty. Ltd. v. CLS Bank Int'l, 573 U.S. 208 (2014).

⁶ MPEP 2106, 9th ed. Rev. 08.2017.

（二）2012 年 Vanda Pharm. Inc. v. W.-Ward Pharm 案

系爭專利發明為一治療精神分裂症（schizophrenia）之方法⁷，該方法係授予一已知藥物—iloperidone，並進一步界定調整使用劑量的步驟，該步驟為依據所檢測患者之 CYP2D6 氧化酶活性（該酶為 iloperidone 之主要氧化代謝酶）以決定給予之劑量，其請求項如下：

一種以 iloperidone 治療精神分裂症的方法，可降低病患發生心電圖 QTc 間期延長（QTc interval prolongation）的風險，該方法包含：

獲取患者之生物檢體，檢測其基因型（genotype）以確認患者是否為 CYP2D6 氧化酶低度代謝者，以及

若患者為 CYP2D6 氧化酶低度代謝者，則授予 iloperidone 之劑量為 12 毫克／天或更低，以及

若患者非為 CYP2D6 氧化酶低度代謝者，則授予 iloperidone 之劑量為大於 12 毫克／天且低於 24 毫克／天。

地方法院認為本案發明雖然涉及自然法則，即找出 iloperidone、CYP2D6 氧化酶代謝及心電圖 QTc 間期延長之彼此關係，惟其包含檢測 CYP2D6 氧化酶基因型以決定使用劑量之步驟，該步驟並非屬已知、例行工作或習知的活動，故該發明具適格性；CAFC 認同地院見解，認為本案不同於 Mayo 案，因本案不是僅基於 iloperidone—CYP2D6 氧化酶代謝—心電圖 QTc 間期延長關係之發明，而是有進一步利用上述關係以具體獲得調整劑量的方法，為「針對特定病患使用特定藥物於特定劑量下，產生特定功效的特定方法」⁸。

乍看之下，Mayo 案與 Vanda 案所請發明似乎都是依據生物樣本之檢驗結果而調整使用劑量，然而為何最後法院對於適格性方面有不同的認定？解讀 Vanda 案之請求項所包含的技術特徵包括下列步驟：

⁷ US8586610.

⁸ Vanda Pharm. Inc. v. W.-Ward Pharm. Int'l Ltd., 887 F.3d 1117 (Fed. Cir. 2018).

1、確認患者之 CYP2D6 代謝基因型—

(1) 先取得生物樣本，

(2) 檢測基因型，

2、依據患者 CYP2D6 代謝基因型而投予特定劑量之 iloperidone。

法院認為該案除了發現 iloperidone—CYP2D6 代謝—心電圖 QTc 間期延長之關係外，還進一步利用該關係讓醫師可以依據患者 CYP2D6 代謝基因型而決定 iloperidone 投予劑量為 12 毫克／天或更低，或是介於 12 毫克／天～24 毫克／天，且其說明書中有強調該劑量是與心電圖 QTc 間期延長風險有密切關係，是針對該關係的應用。基於以上特徵，Vanda 案發明屬於一種已知藥物之新使用方法，且該方法可以降低心電圖 QTc 間期延長風險而使用藥更加安全，具專利適格性。

但反觀 Mayo 案，其請求項發明為基於藥物（即 thiopurine）代謝物之血中濃度與藥物劑量之有效或產生傷害相關性，該關係並未提示醫師如何給予病患適當之劑量，而是於給藥之後判斷需不需要改變劑量，但並未提出具體的劑量方案，故該發明不是一種治療方法，而是診斷方法，且該相關性本質上是 thiopurine 於體內代謝的現象，完全是一種自然法則。

二、個人化醫療之新穎性問題

（一）歐洲

1984 年 EPO 擴大上訴委員會於包含 G 5/83 等諸多相關決定中，認為已知藥物之特定新的治療應用（specified therapeutic applications）可獲得保護，接受第二醫藥用途得以所謂瑞士型之製備藥物用途方式撰寫⁹，其目的在於避免醫藥用途發明落入 EPC 1973 第 52 條 (4) 所定之法定不予專利範圍而無法取得保護¹⁰；然而該種撰寫方式雖然形式上為「製備方法」，

⁹ 所謂瑞士型請求項係指藥物於製備治療某種疾病之用途，例如：「化合物 A 在製備治療疾病 X 之藥物的用途」，或「醫藥組成物 B 之用途，其係用於製備治療疾病 X 之藥物」。

¹⁰ 現行 EPC 2000 係規定於 53 條 (c)。

卻無物質之反應步驟、操作方法與條件之界定，等於實質上係以製備方法形式在保護新的治療用途，導致該類型請求項名不符實¹¹。故 2007 年 12 月 13 日生效之 EPC 2000 新增之第 54 條 (5) 中明確規定：「任何以特定用途 (any specific use) 界定之物，若該特定用途未被先前技術所揭露，應具新穎性。」確立以新穎的第二或後續醫藥用途來限定物之請求項，該用途具限定作用，因而該物之請求項具有新穎性。自此第二醫藥用途之請求項不須再以瑞士型方式撰寫，而 EPO 擴大上訴委員會在 2010 年 G 2/08 案決定中，更進一步確認第二醫藥用途發明不應再以瑞士型請求項撰寫，且規定自 2011 年 1 月 29 日起向 EPO 申請之專利，不應再使用瑞士型之製備藥物方式撰寫，而應改以用途限定物 (purpose-limited product) 方式撰寫¹²。

第二醫藥用途若非為治療新適應症的話，是否可視為一種新用途而具新穎性，過去在歐洲曾引起很大爭議，EPO 技術上訴委員會見解分歧，例如：就給藥方案部分，1994 年 T 51/93 決定認定以不同給藥途徑作為唯一技術特徵之第二醫藥用途具新穎性，認為投予途徑是醫藥治療過程中的重要因素，其作為與先前技術的區別時，沒有理由否定其新穎性；1999 年 T 0317/95 決定中認為：服藥間隔之技術特徵不具限定作用而不具新穎性；2007 年 T 1074/06 決定中認為藥物之給藥方案具新穎性及進步性。另外在新病患族群部分，2000 年 EPO 技術上訴委員會曾於 T 0233/96 決定：以新患者族群作為已知藥物治療已知疾病之技術特徵應具限定作用，並列入新穎性及進步性考量。

EPC 2000 第 54 條 (5) 中雖規定：以任何特定用途界定之物，若該特定用途未被先前技術所揭露，應具新穎性；然該「任何特定用途」除了新的疾病外，究竟有無包括治療已知疾病之不同治療方式，並未清楚定義，EPO 擴大上訴委員會在 2010 年 G 2/08 案決定中作出重要決定，該決定指出：符合新穎性及進步性要件的劑量發明 (dosage regimen) 是具專利性，且認為 EPC 54 條 (5) 所指的任何特定用途，不應窄化解釋成「治療新的

¹¹ G 5/83.

¹² 但 2011 年 1 月 29 日前申請的專利案則兩種撰寫方式皆可被接受。

疾病」，即該法條並未排除已知藥物用於治療已知疾病之不同治療方式

¹³。

至於在英國也曾將給藥方法排除於第二醫藥用途之外，也就是不具限定作用。上訴法院於 2001 年的判決中指出¹⁴，Bristol-Myers Squibb 公司的專利為 Taxol 的給藥方法，其技術特徵為藉由縮短藥物輸注時間而降低嗜中性白血球減少症（neutropenia）的發生，該技術特徵非為發現已知化合物的未知有利性質，該類型發明非為合理的第二醫藥用途請求項，因給藥的劑量與給藥時間是由醫師決定，其非屬製造的一部分而與製藥業者無關；此外，在藥物為已知且適應症相同情形下，給藥方式之技術特徵亦不具新穎性。此判決之後，英國智慧財產局皆將投藥方法（mode of administration）、投藥量、投藥時間與頻率視為技術特徵之第二醫藥用途而認定不具新穎性。然 2008 年上訴法院於 Actavis v. Merck 判決¹⁵，卻改變了此看法。該案中法官認為已知藥物以不同給藥方式或給藥劑量治療相同疾病是具有新穎性，亦為適格之第二醫藥用途專利。從此英國對於劑量發明的看法與 EPO 趨於一致，顯然歐盟國家為了因應醫藥產業發展的趨勢，看待第二醫藥用途發明也適時地順應調整。

（二）美國

自 1954 年專利局上訴委員會（the Patent Office Board of Appeals）於 *Ex Parte Scherer* 案中推翻了 *Ex Parte Brinkerhoff* 長久以來的見解之後¹⁶，疾病的治療方法可獲得專利保護；此外，新的治療方法也不限於新疾病，還擴及至給藥方法、給藥對象等新用途發明。

（三）中國大陸

中國大陸專利法第 25 條規定「疾病的診斷和治療方法」不能獲得專利，而應以瑞士型請求項申請醫藥用途專利，即例如：「化合物 X 在製

¹³ for use in a different treatment by therapy of the same illness.

¹⁴ Bristol-Myers Squibb v. Baker Norton Pharmaceuticals [2001] RPC 1.

¹⁵ Actavis UK Limited v. Merck & Co. Inc [2008] EWCA Civ 444.

¹⁶ Ex Parte Scherer 103 U.S.P.Q. (BNA) 107, 109 (Pat.Off. Bd.App.1954).

備治療 Y 疾病藥物的應用」，其實質上是針對物質的醫藥用途發明以製藥方法類型的用途請求項撰寫所做的特別規定；至於當該第二醫藥用途為給藥劑量和給藥方案的技術特徵時，是否具限定作用或是具新穎性，與其對於瑞士型請求項的解讀方式有關。

中國大陸 2019 年版之專利審查指南中有規定「給藥對象、給藥方式、途徑、用量及給藥間隔等與使用有關的特徵是否對製藥過程具有限定作用。僅僅體現在用藥過程中的區別特徵不能使該用途具有新穎性」¹⁷，可知雖然瑞士型請求項的本質在於保護治療新的疾病，惟仍將其視為是一種製藥用途請求項，故需嚴格要求該用途不應包含與製藥過程無關之技術特徵，例如使用劑量、給藥途徑、給藥時間等技術特徵可能會被視為是一種「用藥過程」，屬於醫療人員於治療過程中如何使用藥物的方式，而不屬於製藥過程的技術特徵。申請人為克服該問題，得提出理由說明給藥劑量、時間間隔並不是指用藥過程中醫生對治療方案的選擇結果，而會對研發、製藥過程中有所影響，並強調與製藥過程緊密相關，才能說服審查官或法官，以免被認定不產生限定作用而不具新穎性；然而對於何種特徵可被視為體現在製藥過程中，界限模糊不清，一定程度上取決於個人判斷，故真正能被認定可體現在製藥過程中的給藥對象、給藥方式、途徑、用量和時間間隔特徵並不多見¹⁸。其司法審判與專利行政機關曾有不同認定，例如：默克公司於 1994 年 10 月 11 日向中國大陸國家知識產權局提出專利申請（CN 94194471），於 2002 年 12 月 25 日被授權公告，其所核准之請求項技術特徵為一種 5- α 還原酶抑制劑的使用劑量，請求項如下：

17 β -(N-叔丁基氨基甲鹽基)-4-氮雜-5 α -雄甾-1-烯-3-酮在製備適於口服給藥用以治療人的雄激素引起的脫髮的藥劑中的應用，其中所述的藥劑包含劑量為約 0.05 至 3.0mg 的 17 β -(N-叔丁基氨基甲鹽基)-4-氮雜-5 α -雄甾-1-烯-3-酮)。

¹⁷ 5.4 化學產品用途發明的新穎性（2019）。

¹⁸ 甘霖，中歐醫藥用途權利要求保護的比較和分析，中國專利與商標第 2 期，頁 55~57，2019 年。

中國大陸複審委員會（下稱複審委員會）以及北京市第一中級人民法院¹⁹均將瑞士型請求項視為藥物的製備方法，其於無效請求審查及判決中均認為藥物之使用劑量與給藥方式均為用藥特徵，對於製藥方法不具限定作用。然該案之二審中，北京高級人民法院（下稱北京高院）卻認為：醫藥用途請求項本質上是藥物的使用方法發明，如何使用藥物的技術特徵，使用劑型和劑量等所謂的「給藥特徵」，應當屬於化合物使用方法的技術特徵而納入其請求項之中，故給藥方法具限定作用。此外，藥品的製備並非活性成分或原料藥的製備，應當包括藥品出廠包裝前的所有工序，故當然也包括所謂使用劑型和劑量等給藥特徵，北京高院於判決中還指出：當專利權人在所使用的劑型和劑量等方面做出改進的情況下，不考慮這些給藥特徵是不利於醫藥工業的發展及人民群眾的健康需要的，也不符合專利法的宗旨。雖然此系爭專利案最終因給藥特徵被認定為不具創造性而導致專利無效，惟北京高院仍認為其給藥特徵是有別於現有技術的區別技術特徵而具有新穎性²⁰。

另一同為給藥特徵之專利案卻遭遇不同的命運，此案為卡比斯特製藥公司於1999年申請之「抗生素的給藥方法」（CN 1348382A），其專利權利要求為「潛黴素在製備用於治療有此需要的患者細菌感染而不產生骨骼肌毒性的藥劑中的用途，其中用於所述治療的劑量是3-75mg/kg的潛黴素，其中重複給予所述的劑量，其中所述的劑量間隔是每隔24小時一次至每48小時一次。」該發明係發現所界定之特定給藥方法能降低潛黴素所產生之骨骼肌毒性，複審委員會於2009年該案之無效請求中宣告專利權全部無效，隨後於北京市第一中級人民法院²¹與北京高院²²都支持複審委員會的見解，認為給藥劑量和時間間隔的限定的特徵是醫生在治療過程中，針對患者進行選擇和確定的資訊，屬於用藥過程的資訊，與製藥過程無關，均未能使請求項所保護的製藥用途與現有技術公開的

¹⁹ 2007年北京市第一中級人民法院一中行初字第854號行政判決。

²⁰ 2008年高行終字第378號行政判決。

²¹ 2009年一中型初字第1847號行政判決。

²² 2010年高行終字第547號行政判決。

已知製藥用途有所區別。最高人民法院並於 2013 年做出再審裁定²³，駁回卡比斯特製藥公司的再審案，其亦認為瑞士型請求項是製造某一用途藥品之製造商的製造行為，是一種製藥方法類型請求項，「用途特徵」和「體現製藥行為」的技術特徵有限定作用，而且該用途特徵需為「全新的適應症」而非已知適應症的療效上改變，「體現製藥行為」方面通常能直接對其起到限定作用的是原料、製備步驟和工藝條件、藥物產品形態或成分以及設備等，至於若是「體現用藥行為」的技術特徵就沒有限定作用，例如藥物的給藥劑量、時間間隔等都與製藥方法無關，縱使本案有產生特定功效（降低骨骼肌毒性），其實質上屬於在實施製藥方法並獲得藥物後，將藥物施用於人體的具體用藥方法，與製藥方法沒有直接必然的關聯性；此外，最高人民法院也認為「不產生骨骼肌毒性」所體現的是藥物本身是否產生副作用，其針對的也是細菌感染，故就潛徽素本身的用途而言，二者並沒有任何區別。

此案等同於否決了 2008 年北京高院於默克公司案的見解，自此之後行政與司法部門對瑞士型請求項的看法見解趨於一致，也就是將醫藥用途請求項視為製藥方法，只有治療新疾病與製藥過程才有限定作用，然而中國大陸業界對於上述過於嚴苛的專利審查標準也有反對的聲音，認為此作法有礙醫藥產業發展²⁴。

（四）韓國

韓國過去關於技術特徵在於投藥方法、投藥劑量、特定病患族群與藥理機制等第二醫藥用途發明，認為其不具限定作用而不能獲得專利²⁵。然而 2015 年一件最高法院的判決推翻了長久以來的觀點，最高法院全庭審判決認為，給藥方法及使用劑量為具專利性之醫藥用途技術特徵²⁶，韓國智慧財產局遂於 2015 年修訂審查基準規定給藥方式（投藥劑量、給

²³ 2012 知行字第 75 號。

²⁴ 彭曉琦、鄧聲菊，中美日歐醫藥用途發明專利審查制度對比分析，中國新藥雜誌第 26 卷第 7 期，頁 737~741，2017 年。

²⁵ 2007 年最高法院判決 Hu2926/Hu2933。

²⁶ 2015, Hu768.

藥時間、給藥間隔等）若為先前技術所未揭露者，則具新穎性²⁷，且該劑量方案若具有顯著的功效的話，則具有進步性；而於2019年3月18日生效之審查基準修訂中，更大幅開放，當發現具某一特徵之病患族群對於一已知藥物可產生較佳療效或較不會發生副作用，則該病患族群於請求項中之界定具限定作用²⁸。

（五）日本

日本於1976年後雖允許醫藥用途發明得以申請專利，惟其審查基準都無關於劑量與投藥方式醫藥用途發明之規範，故無一致的審查標準。2005年版之審查基準對於新劑量與投藥方法、雖有規範，卻有嚴格限制，包括限制針對特定患者群，例如：特定基因型態之患者，以及投予部位需不同於先前技術，實際上能獲准專利之新劑量與新投藥方法發明仍屬困難。2009年版之審查基準放寬限制，其規定：新給藥劑量、新給藥間隔或投藥路徑具新穎性，且若是非顯而易見的話將具進步性，該版審查基準列舉實例說明何種情況下可視為有產生無法預期的功效而具進步性。由於該版審查基準明確且擴大可具專利性之醫藥用途發明，進一步地刺激了醫藥產業發展，且鼓勵業者對於已知藥物於降低副作用以及增進患者服藥順服性之相關技術研發²⁹。

肆、個人化醫療發明之判決研析

以下整理各國有關新劑量、新病患族群、新給藥途徑、新藥理作用之用途發明之相關判決，並分析其於判斷新穎性及進步性之見解。

²⁷ 韓國審查基準規定醫藥用途請求項應以用途限定物的方式撰寫。

²⁸ Min Son, *South Korea: Korea updates rules on personalized medicines*, <https://www.managingip.com/article/blkbm0fj6wq9fw/south-korea-korea-updates-rules-on-personalised-medicines> (last visited Jul. 14, 2020).

²⁹ Osamu Yamamoto, Yuasa and Hara, *A handful of high-profile disputes over medical use patents have been decided in Japan*, <https://www.lifesciencesipreview.com/contributed-article/navigating-medical-use-in-japan> (last visited Jul. 14, 2020).

一、新劑量

（一）案例 1：2018 年美國 Endo Pharms. Sols 之「Aveed®」案（具進步性）³⁰

系爭專利發明 Aveed® 為一長效型睪固酮注射製劑，用於低睪固酮患者之替代療法（testosterone replacement therapies），申請日時之給藥方案有以下三個缺點：一是患者須每隔 2～3 週要到醫院接受藥物注射，二是患者接受注射後之血中睪固酮濃度無法呈現穩定狀態，甫注射後濃度將快速上升，但至下一次注射前濃度會降至正常值以下，三是醫師須密集地監測患者體內睪固酮濃度，以調整給藥劑量與給藥時間間隔；系爭專利發明便是要解決上述問題，其提出之給藥方案能於注射兩次 750 毫克之初始劑量後（初始階段），一年只要注射五次（維持階段），且該給藥方案適用於所有罹患性腺功能低下之男性患者，特點是不會產生過大的睪固酮濃度起伏，醫師也不再需要監測患者血中濃度。雖然先前技術中所揭露之 1,000 毫克給予劑量所測得睪固酮之血中濃度，高於美國臨床內分泌學會（American Association of Clinical Endocrinologists, AACE）指引中所制定的正常標準，然而法院依據美國食品藥品監督管理局（United States Food and Drug Administration, FDA）所制定睪固酮之血中正常濃度範圍時，發現系爭專利之使用劑量並未超出 FDA 所制定之標準，且相較於 AACE，FDA 所定標準更廣泛地被使用，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無動機調低先前技術所揭露之劑量，此外，法院亦發現先前技術並無關於「兩階段劑量方案」（two-phase dosing regimen）之教示，故認定系爭專利具進步性。

（二）案例 2：2019 年英國最高法院判決（Actavis and others v. ICOS）（不具進步性）³¹

系爭專利案藥物 tadalafil 為用於治療男性性功能障礙，其使用劑量為每日 2.5 毫克或 5 毫克係在專利案號 EP1173181B3 所保護範圍內，該發

³⁰ Endo Pharms. Sols., Inc. v. Custopharm Inc., 894 F.3d 1374, (Fed. Cir. 2018).

³¹ Actavis Group PTC EHF and others v. ICOS Corporation and another[2019].

明目的在於找出其能有效治療且不產生副作用之適當治療範圍，請求項界定之口服單位劑量 1～5 毫克，每天最大總劑量 5 毫克。

先前技術雖已揭示每日使用劑量 0.5～800 毫克，並揭露一包含 50 毫克錠劑之實施例，惟法院發現：該發明所屬技術領域具通常知識者經由第一期試驗後可得到 tadalafil 的半衰期（half-life）資料，且經由第二期臨床試驗之劑量反應關係（dose response relationship）研究，能找出治療高原（therapeutic plateau），進而會找出最低有效劑量，其中會測試包含 5 毫克之藥物反應，即本案發明之 5 毫克單位劑量。法院認為基於劑量反應關係所呈現資料，理當會嘗試選擇該劑量，即使缺少成功的預期亦非屬重要（little weight），而找出 5 毫克的劑量可降低副作用僅能視為是一種額外功效（bonus effect），並不足以克服顯而易見的問題。

二、新病患族群

另一種第二醫藥用途類型為將已知藥物應用於治療已知病症，但患者為罹患該病症中之特定族群，最早觸及此問題之 EPO 技術上訴委員會決定為 1989 年之 T 19/86，該決定認為第二醫藥用途雖為已知疫苗用於預防已知疾病，但因施用對象之動物不同（即血清反應為陽性之豬隻，不同於先前之陰性豬隻），故應具新穎性；類似案例為 T 893/90 決定，系爭專利之醫藥組成物及控制出血症狀皆為已知，差異在於其治療對象為非血友病患者（non-haemophiliacs），而先前技術則是用於血友病之止血，EPO 技術上訴委員會認為：雖然都是用於止血，但前案是用於有凝血因子缺損性的出血（defective stoppage of bleeding），而系爭專利的使用對象是凝血功能正常患者所發生的出血，兩種不同適用對象為具區別性的應用而具新穎性³²。

T 233/96³³ 決定中針對特定病患族群之第二醫藥用途發明是否具新穎性，提出兩步驟測試法（two-part test），首先該新病患族群與先前技術之族群於生理上及病理狀態（physiological or pathological status）需有所區別而不能重疊，其次，該

³² T 893/90, QUEEN'S UNIVERSITY KINGSTON(1993).

³³ T 233/96, MEDCO RESEARCH(2000).

新病患族群不能是任意選擇 (nonarbitrary)，亦即該新族群之生理上及病理上狀態與治療功效之間必須有功能性關係，且該區別特徵對於治療結果是有影響³⁴。

令人訝異的是：隨後的幾個有關涉及新病患族群第二醫藥用途決定，卻未遵循 T 233/96 的兩步驟測試法，例如在 T 1399/04 案中³⁵，該案發明為一種已知藥物 ribavirin 於已知病症慢性 C 型肝炎之用途 (EP 0956861)，唯一與前案差異在於：所界定之病患族群為特定 HCV 基因型 (第一型)，以及每毫升血清中病毒負荷量高於一定數值 (每毫升大於兩百萬 copies)。雖然該特定族群與先前技術所治療病患有所重疊，若依照 T 233/96 案所提兩步驟測試法檢視的話，會不符新穎性，但 EPO 技術上訴委員會卻認為該案說明書揭露了可信的證據，證實該藥物組合對所定義之特定族群確實有產生功效，且該特定族群之選擇不是任意的 (arbitrary)，病患之生理與病理狀態及藥物的功效是存在密切關係，故該發明是新的治療應用而具新穎性；之後陸續還有其他決定，例如 T 836/01、T 1642/06 等亦持相同看法，也就是即使第二醫藥用途之特定病患族群與先前技術有所重疊，但只要該病患族群與治療功效之間有存在某些功能性關係，便具新穎性，換言之，病患族群與先前技術有重疊，不必然會成為新穎性的阻礙。

話雖如此，歐洲各國審查實務卻不見得會遵循此見解，例如英國於醫藥審查基準中便規定，第二醫藥用途發明若為已知藥物治療相同疾病的特定族群，若該特定族群事實上已被包含於先前所治療的對象內，則不具新穎性³⁶。

三、新給藥途徑

給藥途徑發明於審查時常會被認為是該發明所屬技術領域中具有通常知識者經由例行工作之普通手段即能完成，故實務上此類發明不易獲准專利，但過去仍有此類案件經過 EPO 技術上訴委員會決定後而認定具專利性。例如 T 0051/93 決定中，認可一種經由皮下注射給予非持續釋放型人類絨毛膜性腺激素 (Human Chorionic Gonadotropin, HCG) 之發明³⁷以治療男性之性功能障礙 (sexual

³⁴ *Id.* at 8.7.

³⁵ T 1399/04, Combination therapy HCV/SCHERING(2006).

³⁶ 詳參該基準第 168 段落。

³⁷ 請求項為：一種 HCG 用於製備治療不孕症或性功能障礙藥物之用途，該藥物為非儲庫 (non-depot) 型且係以皮下投予。

disorders），先前技術已知持續釋放型 HCG（depot HCG）可以肌肉或皮下注射給予，本案發明是提出以皮下注射方式給藥，以解決肌肉注射的問題，包括：肌肉注射可能會傷害神經以及會發生膿瘡（abscess）的風險，病人需親赴醫療院所而不能自行注射，進而影響順服性。

法院發現該案申請日時該發明所屬技術領域中具有通常知識者皆瞭解此一現象：因為皮下血管密度不似肌肉組織，且還含有脂肪組織，經由皮下注射給藥時，藥物的吸收速率將較慢，故若欲藉由皮下給藥勢必得提高劑量才能達到相同的藥效，而使用劑量提高又會增加皮膚紅斑及過敏反應的風險，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者欲使用 HCG 時，一般不會以皮下注射給藥；而本案發明並不需提高劑量即能達到相同的效果。先前技術雖然有提到持續釋放型 HCG 可以肌肉或皮下注射給予，惟因其屬於持續釋放型，故不能推及於非持續釋放型的吸收情形。綜合以上理由，法院最後認為該皮下給藥方式非為該發明所屬技術領域中具有通常知識者有動機嘗試而具進步性。

四、治療相同疾病但以不同藥理作用機轉達成之用途發明

若第二醫藥用途發明所界定之治療疾病係已知，而與先前技術區別之技術特徵在於以新的藥理作用達成，該類發明是否有新穎性？英國醫藥發明審查基準中也有類似規定，在相同的治療目的下，如果與先前技術的差異只在於不同的作用機轉或技術效果，不具新穎性³⁸。

最早探討該議題的 EPO 技術上訴委員會決定是 1990 年的 T 290/86，系爭專利的第二醫藥用途發明為一已知化合物鏷之鹽（lanthanum salt）用於移除牙菌斑，先前技術已知該化合物可用於防止酸對於牙齒琺瑯質的蛀蝕溶解，雖然同樣皆用於牙齒保健（預防蛀牙），但法院認為該兩種作用方式屬於不同技術效果，兩者不是同時產生且互有影響，而是彼此獨立的，有明顯區別而具新穎性。在進步性判斷方面，法院認為先前技術雖揭露鏷之鹽於酸對於牙齒琺瑯質具抗蛀蝕溶解功效，但並未教示該發明所屬技術領域者能推知該物對於去除牙菌斑的可能性，故

³⁸ Examination Guidelines for Patent Applications relating to Medical Inventions in the Intellectual Property Office, April 2016，段落 170。

亦具進步性。但英國法院不認同此見解，認為發現新的技術效果只有在具有產生新的應用下才能具新穎性³⁹。

然而，也有一些 EPO 技術上訴委員會的決定認為新作用機轉不具新穎性，例如在 T 254/93 中指出：技術效果若僅是解釋已知藥物未知的藥理作用，且該發明所屬技術領域具通常知識者於使用該藥物過程中必然會注意到該功效的情況下，則不具新穎性。

（一）作用機轉為直接與間接之差異

EPO 技術上訴委員會認為若所治療的疾病相同，惟作用機轉卻有「直接」與「間接」的差異，則其屬於新的臨床狀況（new clinical situation）或新的治療領域（new areas of therapeutic treatment）而具新穎性。例如在 T 1955/09 決定中，已知的胜肽化合物作用機轉為直接抑制或中和細菌或黴菌所產生的毒素（toxins）活性，系爭專利為殺死會產生毒素之細菌或黴菌，其間接降低了毒素。EPO 技術上訴委員會認為這不僅是解釋該胜肽如何地抑制毒性，而是產生了新的臨床狀況：也就是讓醫師得以使用該藥物針對細菌或黴菌，而非針對毒素；另一類似決定—T 1642/06 中，系爭專利為已知藥物藉由抑制支持癌細胞維生之血管新生（neovascularization）機制，降低正常血管內皮的增生，進而「間接」殺死癌細胞，有別於先前技術之藉由誘導癌細胞週期終止（tumor cell cycle arrest）而「直接」對癌細胞作用，雖然 EPO 審查時認為該發明僅係發現已知療效之作用機轉而無新的應用，但 EPO 技術上訴委員會卻不認同，其認為抑制腫瘤血管新生相對於抑制癌細胞週期就是一種新技術特徵，也是一種新的目的或新的臨床狀況，例如針對產生抗藥性的腫瘤細胞，因此具新穎性。

（二）新作用機轉僅是解釋藥物之已知作用

雖然過去 EPO 技術上訴委員會依據 EPO 擴大上訴委員會 G 2/88 的見解而認定：當已知藥物所產生新的技術效果即使已固有地（inherently）

³⁹ Bristol-Myers Squibb v. Baker Norton Pharmaceuticals [1999] RPC 253.

發生於先前技術的實施中，若該技術效果未被先前技術所揭露，仍可具新穎性。但過去仍有被判定為不具新穎性的例子，例如：T 384/03 案中系爭專利為已知藥物藉由增加視網膜與視神經血流以治療青光眼，而該藥物於優先權日前為已知可藉由降眼壓而治療青光眼，申請人雖主張「增加眼部血流」與「降眼內壓」是屬於兩種不同治療青光眼的作用機轉，然而 EPO 技術上訴委員會認為當投予該藥物於青光眼患者後，「增加眼部血流」與「降眼內壓」勢必會同時產生，兩者不是各自獨立地作用，故該增加眼部血流之技術特徵不具新穎性。

在 T486/01 案中，先前技術已知類胰島素生長因子-1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）可防止神經細胞受損（包括：非有絲分裂神經細胞及分泌乙醯膽鹼神經細胞），進而能治療包括巴金森氏症等中樞神經退化性疾病，而系爭專利發明為 IGF-1 藉由降低神經膠質細胞（glial cells）及非膽鹼性神經細胞（non-cholinergic neuronal cells）的損失，以治療中樞神經性傷害疾病，系爭專利與先前技術差異僅在於 IGF-1 所影響的細胞群不同，但 EPO 技術上訴委員會審查後發現：說明書中有揭露 IGF-1 對神經細胞的作用為非選擇性（nonselective），故不可能只作用在特定的中樞神經細胞，再者，優先權日前沒有一種中樞神經退化性疾病是被歸類於神經膠質細胞依賴性或非膽鹼性神經細胞依賴性，故該發明之作用機轉既非用於治療新病症，亦未找出新的治療患者族群而不具新穎性。

（三）自己知藥物組合發現新功效不具新穎性

T 0254/93 判決中系爭專利發明為局部視黃醇（retinoid）用於預防因使用類固醇所導致皮膚萎縮之用途，視黃醇與類固醇之組合於優先權日前已被使用於治療牛皮癬，雖然無前案揭露視黃醇可防止類固醇所導致的皮膚萎縮，但 EPO 技術上訴委員會發現：長時間使用類固醇會引起皮膚萎縮是先前技術已知的現象，醫療人員當會注意到長時間讓病患使用類固醇時可能會有皮膚萎縮的不良反應，而當以視黃醇與類固醇的組合治療病患時，也必然會發現患者較不會出現皮膚萎縮的不良反應，故法

院認為僅是解釋已知藥物的未知作用，若所屬技術領域中具有通常知識者於使用的過程中必然會發現該作用，則不具新穎性。

伍、結論

現今除了少數國家例如印度尚不准醫藥用途專利外，發現已知藥物之新適應症於大多數國家皆可能獲得專利保護，治療相同疾病但為不同治療方式之第二醫藥用途發明也漸獲得認同，但因中國大陸對於瑞士型請求項採取嚴格的解釋，故若第二醫藥用途發明為適應症以外之技術特徵，是難以於中國大陸取得專利保護；而其他國家則多陸續開放對第二醫藥用途具區別性的技術特徵。

個人化醫療發明在美國特別會受到專利是否具適格性的檢視，例如：依據藥物動力學資料的劑量調整方案，因藥物於體內的藥物動力學特徵會被視為自然法則現象，故發明的技術特徵必需有轉換自然法則成為可具專利性之具體應用，也就是有加入額外元件，且該額外元件非屬已知、例行工作或習知的活動，還需提出明確的劑量調整數據，否則將可能被認定為不符合 35 U.S.C. § 101 之規定而不適格，此外，藥物動力學資料的界定可能會被視為是固有性質而無法產生區別作用。

就新劑量發明而言，進步性的判斷很難有一致的標準，但通常若單純只是調整劑量大小，例如得到最低有效劑量，或產生副作用較少之劑量，還不足以克服進步性問題，實因該發明所屬技術領域具通常知識者於新藥上市前必然會進行劑量—反應關係試驗（即臨床試驗第Ⅱ期），而會被視為是例行工作之普通手段，除非該投藥方案不僅是劑量高低的調整，還包含投藥週期的改變，或先前技術有相反教示，阻卻該發明所屬技術領域具通常知識者調整劑量，而使該劑量發明具進步性；同樣地投予途徑發明要通過進步性的門檻也較高。

在藥物與治療疾病皆相同的情況下，針對特定族群的發明是有可能具新穎性與進步性，EPO 技術上訴委員會後來的決定已接受：倘若該新族群雖與先前技術已知的族群有所重疊，但只要生理與病理特徵有所區別，仍可具新穎性。具新穎性之新族群仍要提出功效資料，以證明於該族群中確實有產生較佳療效或較少

副作用，以支持進步性。第二醫藥用途與先前技術的區別若僅是在於作用機轉，從過去 EPO 技術上訴委員會的諸多決定中，是否具新穎性似乎很難看出具體的標準，可能會認為該發明只是針對已知療效如何產生作用的解釋而認定不具新穎性，新作用機轉或新技術效果最好是有產生新的治療應用才會被認定具新穎性，例如：應用於與先前技術不同病理特徵之病症，或是雖然應用於相同疾病，但找出可區別之特定治療對象族群。