醫藥化合物結構之顯而易見性與先導化合物分析

郭廷濠

壹、前言

貳、美國判決案例

一、2009 年 Altana 藥廠的「Protonix®」案件

二、2012 年阿斯特捷利康（AstraZeneca）藥廠的「Crestor®」結合案件

三、2019 年諾華藥廠（Novartis）的「Afinitor®」案件

參、相關問題與討論

一、先導化合物分析

二、先導化合物分析於各案中證明度之差異

三、醫藥化合物結構之顯而易見性

肆、結論

高考專利師及格。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局及任職單位之意見。

摘要

本文藉由三篇 CAFC 關於醫藥化合物結構顯而易見性之相關判決案例，相關問題與討論有先導化合物分析、先導化合物分析於各案中證明度之差異，及醫藥化合物結構之顯而易見。

希望藉由本文相關案例的探討，使醫藥化合物結構之專利顯而易見性判斷能更加明瞭，對於申請我國及美國醫藥化合物結構專利者及其涉訟者皆能有所幫助。

關鍵字：顯而易見性、專利侵權、學名藥、醫藥化合物結構、先導化合物分析
Obviousness、Patent Infringement、Generic Drug、Medicines Structure、Lead Compound Analysis

壹、前言

醫藥化合物研發過程中，新藥候選確定並經臨床前測試有效後，專利藥廠會向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）提出人體臨床試驗審查申請，核准後進入三期之臨床試驗。於臨床試驗完成後提出新藥申請，經FDA核准後上市，在這些階段中除了可觀的時間、金錢及人力耗損外，更僅有極少部分的候選新藥能真正上市。於新藥上市後，學名藥廠可藉由簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA）向FDA申請學名藥上市，並通知專利藥廠，專利藥廠透過專利連結制度常會對學名藥廠提起專利侵權訴訟，來防止或延後學名藥的上市，以便獲取藥物獨占之利益。

在專利藥廠與學名藥廠間最使用的訴訟攻防手段為挑戰專利藥廠之醫藥專利的有效性，當醫藥專利無效時，便不會有侵權問題的產生。其中，在醫藥化合物結構相關之侵權訴訟中，常見學名藥廠主張專利醫藥化合物之化學結構為顯而易見。

於醫藥化合物結構的差異上，無法僅就化學結構相近而認為該結構顯而易見。為了降低僅以結構相近而認為專利醫藥化合物結構顯而易見的情況，美國法院審理醫藥化合物結構相關之侵權訴訟時，多會採用先導化合物分析，參酌醫藥研發當時之許多文獻，來減少化學結構相近產生的偏見。因此，醫藥化合物結構之先導化合物分析有其重要性，本文於後詳述。

貳、美國判決案例

本文選出三篇美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC）的訴訟案例，皆與先導化合物分析有關，以下僅著重探討顯而易見性的爭點，其餘部分則不贅述。

一、2009 年 Altana 藥廠的「Protonix®」案件[1]

（一）案例事實

系爭專利為美國專利 4,758,579 號（‘579 專利）。Kudco 等學名藥廠（以下合稱被上訴人）向 FDA 申請 Protonix® 之 ANDA，Altana 藥廠因而對被上訴人提起侵權訴訟，訴訟合併於美國紐澤西州地區法院（District Court），Altana 藥廠向地區法院聲請預備性禁制令遭駁回，因而向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利化合物結構簡述

本案系爭專利為一種氟烷氧基（fluoroalkoxy）取代之苯并咪唑（benzimidazole）化合物，代表結構說明如下圖 1：

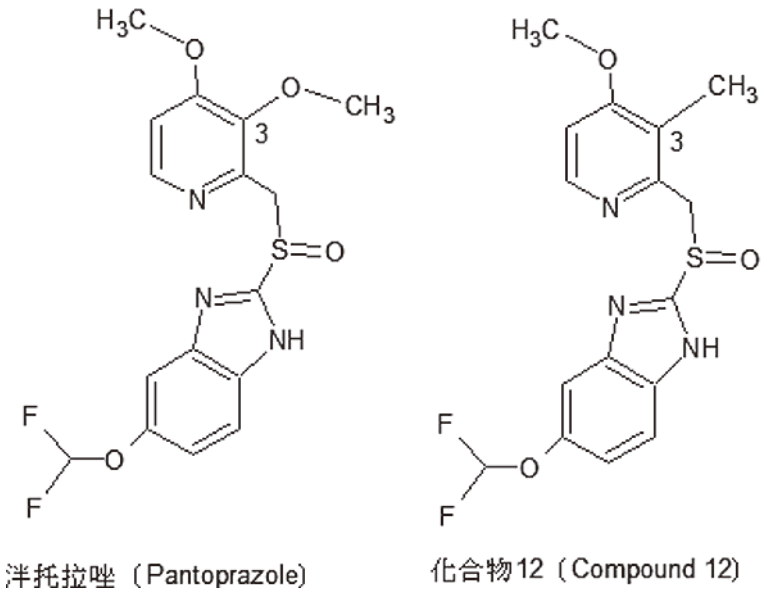

圖 1　洋托拉唑與化合物 12

[1] Altana Pharma AG v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 566 F.3d 999,999(2009).

系爭專利之化合物結構為泮托拉唑（pantoprazole[2]），屬於一種氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors，PPIs）[3]。泮托拉唑主要有三個部分，一為下方之苯并咪唑，二為上方之吡啶（pyridine），最後為連接苯并咪唑與吡啶之甲亞磺醯基（methylsulfinyl）。化合物 12 與泮托拉唑結構相近，兩者差異僅在於吡啶第 3 位置上之取代基，化合物 12 為甲基（$-CH_3$）取代，而泮托拉唑為甲氧基（methoxy，$-OCH_3$）取代。

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為泮托拉唑於吡啶第 3 位置上甲氧基之取代是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要說明如下：系爭專利最早之優先權日為 1984 年。1960 年之 Bryson 論文教示 pKa[4] 會隨著化學基團的不同而改變，包含吡啶第 3 位置上以甲氧基修飾，其亦教示利用甲氧基來修飾吡啶的第 3 位置，相較於使用甲基修飾會有較低的 pKa。與系爭專利同專利權人之最早優先權日為 1983 年的美國專利 4,555,518 號（‘518 專利）揭露有 18 種相關化合物，其中之一即為化合物 12。1984 年之 Sachs 論文教示較有效的 PPI 需要 pKa 等於 4，因為當 pKa 等於 4 時，於人體內該化合物會有較佳的安定性。

（四）CAFC 判決

Altana 藥廠為了獲准預備性禁制令，須至少證明有本案勝訴的可能性與如不核發禁制令，將造成無法彌補之損害。又在本案勝訴的可能性中，專利的有效性為先決問題，而此涉及系爭專利是否顯而易見性之判斷。

Altana 藥廠主張地區法院在系爭專利之顯而易見性分析上有明顯的錯誤，特別是在先前技術已建議數種其他化合物之下，同意以被上訴人所選擇之化合物 12 作為先導化合物，且地區法院對於 Bryson 論文的教示有明顯錯誤解讀。

---

2 商品名為 Protonix ®。
3 氫離子幫浦抑制劑係用於治療胃腸潰瘍。
4 pKa 係指溶液中酸的解離常數（Ka）取負對數值，pKa 值越小表示越酸。

CAFC 認為，地區法院已謹慎地解釋了，其對於顯而易見性的認定為暫時性的，而被上訴人企圖證明該技術領域中具通常知識者會選擇數種‘518 專利中揭露之化合物作為起始進行後續研發，已確實提出了實體爭議。有足量的證據支持地區法院的認定，首先，‘518 專利中揭露之化合物已改良先前技術之奧美拉唑（omeprazole）[5]，且化合物 12 為‘518 專利中較具效力者。地區法院亦考量了專業人員的意見，該專業人員表示‘518 專利中所揭露之化合物在 PPI 中具優勢地位，該技術領域中具通常知識者為進行後續研發，會選擇‘518 專利中所揭露之化合物而不會選擇奧美拉唑。雖然，Altana 藥廠的專家表示基於‘518 專利中所揭露之化合物的毒性考量，該技術領域中具通常知識者仍會選擇奧美拉唑，但 CAFC 認為地區法院已適當的採納專業人員的意見，此部分無明顯錯誤。

在認定會以‘518 專利中所揭露之化合物作後續研發後，地區法院發現該技術領域中具通常知識者自然會選擇以化合物 12 作為後續研發，因為其為‘518 專利中較具效力者。Altana 藥廠主張‘518 專利及其他先前技術不會引導該技術領域中具通常知識者由大約 90 個化合物中選擇化合物 12，或甚至由先前技術已揭露之數千個化合物選擇出，但端視專業人員的意見，地區法院已有足夠的證據基礎來拒絕 Altana 藥廠的主張。再者，CAFC 認為地區法院於本案中採用較彈性的方式，被上訴人已確實提出了該技術領域中具通常知識者會選擇數種‘518 專利中揭露之化合物，包含化合物 12 作為起始，來進行後續研發的實體爭議，故 CAFC 認為地區法院的認定並無明顯錯誤。

Altana 藥廠認為地區法院在 Bryson 論文的解讀有事實上的錯誤。Bryson 論文教示 pKa 會隨著化學基團的不同而改變，包含吡啶第 3 位置上以甲氧基修飾。被上訴人亦主張 Bryson 論文教示利用甲氧基，而非甲基來修飾吡啶的第 3 位置，會有較低的 pKa，此主張為地區法院所接受，地區法院指出，在 Bryson 論文中，甲氧基在該位置會使 pKa 為 4，而甲

[5] 奧美拉唑為最早之 PPI，其與泮托拉唑的差異為苯并咪唑上的取代基為甲氧基，吡啶上第 4 位置兩側（即第 3 與 5 位置）皆有甲基取代。

基在該位置會使 pKa 為 5，且 Bryson 論文無爭議的教示利用甲氧基修飾吡啶的第 3 位置會降低 pKa，若將 Sachs 論文、Bryson 論文、及化合物 12 相結合，被上訴人已提出該先前技術組合至少具顯而易見的嘗試及可預測化合物 12 的修飾之實體爭議。

CAFC 認為地區法院在 Bryson 論文的部分有錯誤[6]。然而，CAFC 認為此錯誤在 Altana 藥廠證明地區法院有濫用裁量權來否准禁制令的核發前無須撤銷。被上訴人所陳之證據足以支持該技術領域中具通常知識者會接納 Bryson 論文的教示，利用甲氧基修飾取代甲基於吡啶的第 3 位置來降低 pKa[7]。CAFC 認為，雖然地區法院在 Bryson 論文中解讀甲氧基 pKa 為 4，而甲基 pKa 為 5 並不精確且數值且與原意有差距，但仍無解於地區法院所認定之參酌 Sachs 論文所教示降低吡啶的 pKa 可提高穩定性及 Bryson 論文所教示之修飾方式，使得泮托拉唑的修飾實質上為可預見的。

CAFC 認為，被上訴人及地區法院知悉以 Bryson 論文所教示之修飾方式為顯而易見的，此證據對於支持地區法院否准禁制令有絕對的優勢，且後續 Altana 藥廠亦未能證明將造成無法彌補之損害。綜上，CAFC 認為，雖然地區法院在 Bryson 論文的解讀有錯誤，但仍不影響地區法院否准禁制令的決定。

二、2012 年阿斯特捷利康（AstraZeneca）藥廠的「Crestor®」結合案件[8]

（一）案例事實

系爭專利為美國重新領證（reissue）專利 37,314 號（‘314 專利）。Aurobindo 等學名藥廠（以下合稱上訴人）向 FDA 申請 Crestor® 之 ANDA，阿斯特捷利康藥廠因而對上訴人提起侵權訴訟，訴訟合併於美國

[6] Bryson 論文中，實際揭露者為甲氧基修飾吡啶第 3 位置的 pKa 為 4.83 與 4.91，由於 pKa 為取對數後的數值，pKa 為 4.83 與 pKa 為 4 具有事實上數值的差異，兩者實際上相差 6.7 倍。

[7] 專業人員亦表示，Bryson 論文指出在吡啶的第 3 位置加入甲氧基會降低 0.27 至 0.35 之 pKa，而在吡啶的第 3 位置加入甲基則會提升 0.34 至 0.53 之 pKa，故吡啶第 3 位置上使用甲氧基與甲基的總體差異約為 0.79 之 pKa。

[8] In re Rosuvastatin Calcium Patent Litigation., 703 F.3d 511, 511(2012).

德拉瓦州地區法院，地區法院認定系爭專利有效、可實施及上訴人侵權，上訴人不服判決，向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利化合物結構簡述

本案系爭專利為一種嘧啶（pyrimidine）衍生物，代表結構說明如下圖 2：

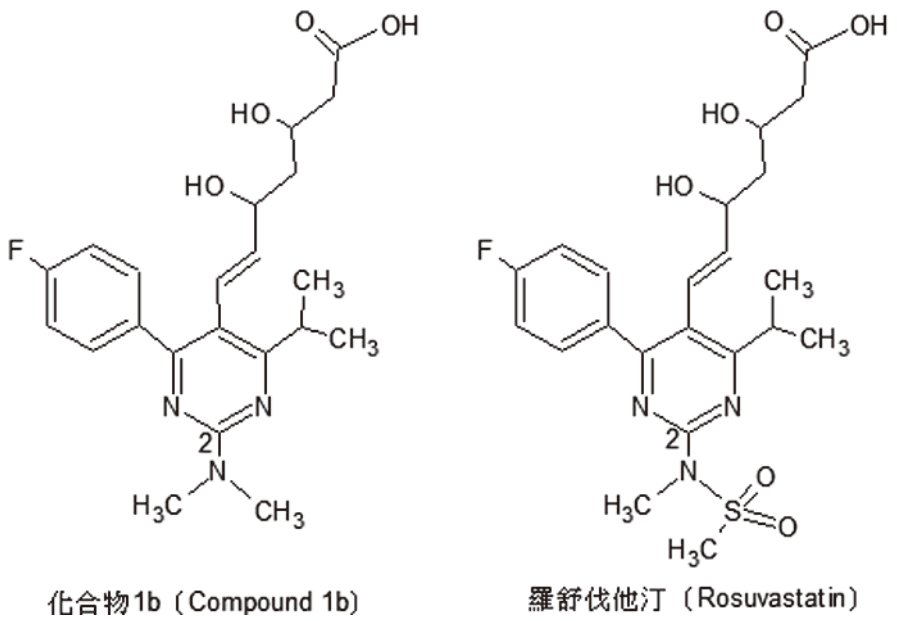

圖 2　化合物 1b 與羅舒伐他汀

系爭專利化合物結構為羅舒伐他汀（rosuvastatin[9]），屬於一種他汀類（statins）之降血脂藥物[10]。羅舒伐他汀相較於市場上其他他汀類藥物，具較佳的降低低密度脂蛋白膽固醇與升高高密度脂蛋白膽固醇之效能，且更減少副作用，因此，進入市場後，獲得了高度的成功。

[9] 商品名為 Crestor®。
[10] 可藉由抑制 HMG-CoA 還原酶（reductase）來降低肝臟的膽固醇製造。

化合物 1b 與羅舒伐他汀結構相近，兩者差異僅在於嘧啶第 2 位置上之胺取代基，化合物 1b 為兩個甲基取代，而羅舒伐他汀為一個甲基與一個甲基磺醯基（$-SO_2CH_3$）取代。

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為羅舒伐他汀於嘧啶第 2 位置上甲基磺醯基之取代是否顯而易見。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要說明如下：系爭專利之申請日為 1998 年。1990 年公告之歐洲專利公開案 0,367,895 號（EP ‘895 專利）中揭露數種嘧啶相關化合物，其中，包含與羅舒伐他汀結構最為相近的化合物 1b，且提及化合物 1b 為申請專利之發明實施例中特別偏好者。

（四）CAFC 判決

在系爭專利之有效性方面，於地區法院審理時，上訴人主張系爭專利顯而易見，並陳稱 EP ‘895 專利中的化合物 1b 為好的先導化合物有利於後續研發，且選擇了化合物 1b 作為先導化合物後，改變甲基為甲基磺醯基取代基為顯而易見的，因為此改變可使化合物更具親水性。上訴人指出先前技術教示肝臟選擇性之他汀類藥物可能有較低之不良副作用，且親水性他汀類藥物更具肝臟選擇性。因此，該技術領域中具通常知識者有動機修飾化合物 1b，使之更具親水性，且考量其他位置與他汀類藥物的活性相關，於嘧啶的第 2 位置上作修飾較符合邏輯。進一步，該技術領域中具通常知識者會考量有限數量之較常見的取代基，包含磺醯基，其可在嘧啶的第 2 位置上增加親水性，另外，該技術領域中具通常知識者能預料到此種改變能降低副作用。

阿斯特捷利康藥廠則指出化合物 1b 揭露有不可預期的增加毒性，因此，其不適合作為先導化合物，且 EP ‘895 專利中的化合物 11 具有更佳的生體外（in vitro）效力。阿斯特捷利康藥廠復指出，於當時之先前技術傾向於嘧啶的第 2 位置上作親脂性取代基修飾以增加他汀類藥物的效力。阿斯特捷利康藥廠主張先前技術並沒有提供相較於化合物 1b 或其他已知化合物，羅舒伐他汀具不可預期之較佳特性的建議，因此，羅舒伐他汀

具無法預期之成功[11]。阿斯特捷利康藥廠再指出無相關文獻或文獻之結合建議於先前未知之羅舒伐他汀具有較佳的特性。

CAFC 認為地區法院運用正確的標準來審酌本案，即主張專利無效之人須負擔舉證責任，其須提出清楚且具說服力之證據，以證明系爭專利之發明為該技術領域中具通常知識者所顯而易見的。地區法院亦審酌了上訴人所主張之以有限數量之磺醯基修飾嘧啶的第 2 位置來解決他汀類藥物現存之問題，因而使羅舒伐他汀及其特性顯而易見的部分，地區法院認為該部分並非屬於顯而易見的情況，而係屬顯而易見的嘗試（obvious to try）。地區法院總結地認為上訴人並未揭露選擇化合物 1b 為先導化合物或以特別的磺醯基修飾化合物 1b 之動機需求。

CAFC 認為於系爭專利當時對具嘧啶結構之他汀類藥物有所疑慮、其他藥廠已放棄此類結構的相關事實，及先前技術教示於嘧啶第 2 位置偏好親脂性，而非親水性的證據等，已否定了該顯而易見的嘗試。

綜上，由於地區法院正確認定系爭專利的有效性，故 CAFC 維持地區法院對該部分的認定。

三、2019 年諾華藥廠（Novartis）的「Afinitor®」案件[12]

（一）案例事實

系爭專利為美國專利 8,410,131 號（‘131 專利）。West-Ward 學名藥廠向 FDA 申請 Afinitor ® 之 ANDA，諾華藥廠因而向美國德拉瓦州地區法院提起該藥廠的侵權訴訟，經過獨立審判（bench trial）後，地區法院認定 ‘131 專利有效，West-Ward 學名藥廠不服判決，向 CAFC 上訴。

[11] 阿斯特捷利康藥廠所著重之該不可預期性與他汀類藥物的研發過程有關，例如具吡咯（pyrrole）結構之所有他汀類藥物與其他具嘧啶相關之結構皆表現出毒性副作用，且至少有五間藥廠放棄以嘧啶為核心之他汀類藥物的研發，因此，當時普遍相信不會以具嘧啶結構之他汀類藥物作為先導來改善化合物。

[12] Novartis Pharmaceuticals Corporation v. West-Ward Pharmaceuticals International Limited., 923 F.3d 1051,1051(2019).

（二）系爭專利化合物結構簡述

本案系爭專利為一種癌症治療方法，所涉及者為依維莫司（everolimus[13]），屬於一種 mTOR 抑制劑[14]，可藉由與 FK 結合蛋白（FKBP-12）形成複合體，進一步抑制 mTOR，用於抑制免疫反應；其亦可抑制缺氧誘導因子 1（hypoxia-inducible factor 1，HIF-1），來達到抑制腫瘤生長的效果，於本案中，係用於治療晚期腎細胞癌（advanced renal cell carcinoma, RCC）。

本案中所提之雷帕黴素（rapamycin）[15]，是最早的 mTOR 抑制劑，而另一種 mTOR 抑制劑為坦羅莫司（temsirolimus）[16]。

（三）本案爭點與相關先前技術

地區法院審酌之重要相關先前技術簡要說明如下：系爭專利最早之優先權日為 2001 年。

1997 年公告之美國專利 5,665,772 號（‘772 專利）中揭露了數種雷帕黴素衍生物，包含依維莫司，並教示了該些化合物可結合 FKBP-12，即具有抑制 mTOR 的活性。但 ‘772 專利中未揭露任何依維莫司之臨床前或臨床資料，亦無揭露依維莫司可治療 RCC。1999 年公告之美國專利 6,004,973 號（‘973 專利）揭露了依維莫司，且進一步揭露了依維莫司之口服劑型、劑量區間、劑型技術等。但 ‘973 專利中未有任何依維莫司之臨床前或臨床資料，亦無揭露依維莫司可治療 RCC。

2000 年之 Zhong 論文研究了人類前列腺癌細胞株中之 mTOR 訊息傳遞路徑的調節與修飾，其揭露 mTOR 抑制劑雷帕黴素於細胞中可抑制 HIF-1α（HIF-1 的次單元）之表現，其亦確認了 mTOR 訊息傳遞路徑可提供治療效能的基礎，但提示尚需額外的研究來確認更精確之 mTOR 調

---

13 商品名為 Afinitor®。

14 mammalian target of rapamycin inhibitors.

15 雷帕黴素與依維莫司的差異在於左上六員碳環第 4 位置的取代基不同，雷帕黴素為羥基（-OH），依維莫司則為 OCH_2CH_2OH。

16 坦羅莫司其與依維莫司的差異一樣僅在於左上六員碳環第 4 位置的取代基不同，坦羅莫司為 $OCOCCH_3(CH_2OH)_2$。

節 HIF-1α 表現的機制。2000 年之 Hidalgo 論文討論了雷帕黴素與坦羅莫司作為抗癌藥物的研發與雷帕黴素抗癌活性的機制，其表示阻擋了 mTOR 相關之細胞內訊息傳遞路徑，可導致細胞週期停留在 G1 期，該影響被認為是雷帕黴素抑制癌細胞生長的方式。Hidalgo 論文中更揭露兩個坦羅莫司第一期臨床試驗的初步結果，該結果包含了腎細胞癌患者，但不包含依維莫司，其亦表示，雖然坦羅莫司之下游訊息傳遞路徑已被確認，但核心問題在於抑制 mTOR 下游的訊息傳遞路徑是否會與坦羅莫司的抗腫瘤活性相關，特別是當惡性腫瘤細胞會阻擋細胞週期與增生時。2000 年之 Hutchinson 論文揭露了坦羅莫司的臨床研發，並更新了 Hidalgo 論文所揭露之坦羅莫司的第一期臨床試驗。2000 年之 Semenza 論文表示數種 HIF-1 訊息傳遞路徑與人類癌症相關聯。

（四）CAFC 判決

CAFC 審酌地區法院對於顯而易見性的認定，主要分為兩部分，一為是否有動機結合先前技術，另一為是否合理期待能完成該系爭專利之發明。

在是否有動機結合先前技術方面，CAFC 認為地區法院所採較高的標準有錯誤，要求 West-Ward 藥廠證明該技術領域中具通常知識者會從先前技術中選擇依維莫司作為治療方法之活性成分並不恰當。

雖然，諾華藥廠抗辯地區法院的認定並無錯誤，但 CAFC 認為系爭專利為治療方法專利，係使用依維莫司來抑制固態腫瘤的生長，包含 RCC 的患者，該專利並非涉及依維莫司化合物本身，因此，本案不須採用先導化合物分析，即地區法院無須於此部分要求 West-Ward 藥廠提出證據至清楚且具說服力之程度來證明該技術領域中具通常知識者會有動機選擇依維莫司。CAFC 認為較適當的問法為該技術領域中具通常知識者是否有動機以依維莫司來改良先前技術所教示之利用坦羅莫司來治療 RCC，而此問題的答案為肯定的。

在是否合理期待能完成該系爭專利之發明方面，West-Ward 藥廠對地區法院所認定之無法合理期待該技術領域中具通常知識者成功利用依維

莫司來治療 RCC 持不同的見解，指出地區法院錯誤採用較高的標準來認定無合理期待來完成該系爭專利之發明，僅因尚未有臨床試驗證明依維莫司可成功治療 RCC。West-Ward 藥廠復指出先前技術[17]之揭露足以證明該技術領域中具通常知識者具合理期待抑制 mTOR 能抑制 RCC 之成長，故地區法院的認定有明顯的錯誤。

CAFC 認為地區法院在認定 West-Ward 藥廠所陳稱的先前技術之組合（Hidalgo 論文、Hutchinson 論文、'772 專利或 '973 專利）未能提供清楚且具說服力的證據證明具合理期待來完成該系爭專利之發明的部分並無明顯錯誤，因為，地區法院所依賴之先前技術與專家證詞皆支持：1、坦羅莫司之第一期臨床試驗資料證明度較低；2、依維莫司與坦羅莫司的藥理學特性不同；3、RCC 中之分子生物學尚未完全明瞭。地區法院正確認定坦羅莫司之第一期臨床試驗的樣本數較少，且試驗本身係測試安全性，而非該藥物的效能。先前技術的部分，Hidalgo 論文與 Hutchinson 論文中未揭露參與試驗之 RCC 患者的所有數量，以及未能獲得第二期臨床試驗資料。專家證詞的部分，考量 West-Ward 藥廠之專家證詞所述，該技術領域中具通常知識者無法在未能獲知藥物是否進入第二期臨床試驗的情況下，作出決定或受合理建議，且將近七成的癌症治療藥物會在第二期臨床試驗中失敗係無爭議的。

地區法院亦考量了依維莫司與坦羅莫司的藥理學特性差異，諾華藥廠專家的證詞表示先前技術中揭露雷帕黴素與依維莫司對於 FKBP-12 的結合親和力不同，並不會使該技術領域中具通常知識者合理期待雷帕黴素、坦羅莫司與依維莫司具有相同之抗癌效能，其進一步表示，依維莫司與坦羅莫司有相異的排除半衰期，該技術領域中具通常知識者不會認為有相異的半衰期者會有相同的效能。故 CAFC 認為地區法院採納該專家證詞的部分並無明顯錯誤。地區法院考量其他先前技術，例如 Semenza

[17] 先前技術：1、Hidalgo 論文與 Hutchinson 論文揭露 RCC 晚期腎細胞癌患者對於以坦羅莫司治療之第一期臨床試驗有反應、2、'772 專利與 '973 專利揭露依維莫司為一種 mTOR 抑制劑，並可以製成口服劑型、3、Zhong 論文揭露抑制前列腺癌細胞之 mTOR 可以抑制 HIF-1，預測可能進一步抑制腫瘤促進血管新生。

論文與 Zhong 論文等，認定了 HIF-1 與 mTOR 在 RCC 中之分子生物學尚未完全明瞭。且地區法院的認定亦支持了抑制 mTOR 並不一定導致腫瘤生長抑制，於 Hidalgo 論文中表示核心問題在於抑制 mTOR 下游的訊息傳遞路徑是否會與坦羅莫司的抗腫瘤活性相關，特別是當惡性腫瘤細胞會阻擋細胞週期與增生時[18]。對此，CAFC 認為地區法院的認定並無明顯錯誤，CAFC 不同意 West-Ward 藥廠主張之地區法院錯誤採用較高的標準來認定無合理期待來完成該系爭專利之發明，因為地區法院審酌了前述之證據，而認定 RCC 中之分子生物學尚未完全明瞭坦羅莫司之第一期臨床試驗資料有所限制，且藉由該等資料並不能提供該技術領域中具通常知識者具合理期待能完成該系爭專利之發明。

綜上，CAFC 認為，雖然地區法院對於是否有動機結合先前技術的部分有誤，但對於認定於系爭專利之發明當時，無法合理期待該技術領域中具通常知識者能成功利用依維莫司來治療 RCC 的部分並無明顯錯誤，故 CAFC 維持了‘131 專利的有效性。

參、相關問題與討論

一、先導化合物分析

本文三篇案件，「Protonix® 案件」、「Crestor® 案件」與「Afinitor® 案件」皆與先導化合物議題相關，其中，「Protonix® 案件」及「Crestor® 案件」與先導化合物分析高度關聯。

（一）先導化合物分析

為了降低結構相近而造成專利醫藥化合物結構顯而易見之事後諸葛，美國法院審理醫藥化合物結構相關之侵權訴訟時，多會採用先導化合物分析，以減少化學結構相近產生的事後偏見。

[18] 此處諾華藥廠的專家解釋，Hidalgo 論文指出即便我們想要抑制 mTOR 訊息傳遞路徑，我們仍會發現腫瘤細胞會阻擋細胞週期、繼續生長與增生。West-Ward 藥廠之專家表示抑制 mTOR 並不一定代表腫瘤生長會被抑制。

先導化合物分析係用於認定先前技術中之化合物是否能作為後續醫藥研發的起始，而能被該所屬技術領域中具通常知識者選擇，來進一步完成系爭專利之醫藥化合物。先導化合物分析有兩個步驟：第一步為該所屬技術領域中具通常知識者是否會選擇所認為之先導化合物來進行進一步的研發；第二步為先前技術中是否提供有足夠的理由或動機，來使該所屬技術領域中具通常知識者能合理期待藉由修飾該先導化合物來完成系爭專利之化合物[19]。

（二）本文判決案例之先導化合物分析

於「Protonix® 案件」及「Crestor® 案件」中之先導化合物分析敘述如下：

1、Protonix® 案件

在「Protonix® 案件」中，法院認為被上訴人所主張之化合物 12 可作為先導化合物，且藉由先前技術之組合可合理期待該技術領域中具通常知識者藉由甲氧基之修飾來降低 pKa，以完成系爭專利之化合物。

由本案可知，法院執行之先導化合物分析包含前述之兩個步驟：（1）該所屬技術領域中具通常知識者會選擇化合物 12 作為先導化合物來進行進一步的研發；（2）先前技術已提供有足夠的理由或動機（降低 pKa），來使該所屬技術領域中具通常知識者能合理期待藉由修飾（清楚教示可使用甲氧基修飾）化合物 12 來完成泮托拉唑。

2、Crestor® 案件

在「Crestor® 案件」中，法院認為上訴人雖提出主張以有限數量之磺醯基修飾嘧啶的第 2 位置來完成系爭專利之化合物，惟先決問題應為化合物 1b 是否作為先導化合物，上訴人並未對此提出令人信服可使該所屬技術領域中具通常知識者選擇化合物 1b 作為先導化合物的證據，且當時更有其他藥廠已放棄此類結構作為研究的相關事實，故化合物 1b 無法作為先導化合物。

[19] Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280,1291-92 (2012).

退萬步言，即便可能選擇化合物 1b 作為先導化合物，上訴人仍無法提出以親水性取代基修飾的理由或動機，因為當時之先前技術傾向於嘧啶的第 2 位置上作親脂性取代基修飾以增加他汀類藥物的效力。

由本案可知，法院執行之先導化合物分析亦包含前述之兩個步驟：（1）該所屬技術領域中具通常知識者不會選擇化合物 1b 作為先導化合物來進行進一步的研發，即便選擇化合物 1b 作為先導化合物；（2）先前技術（偏好親脂性取代基修飾）未能提供有足夠的理由或動機，來使該所屬技術領域中具通常知識者能合理期待藉由修飾（以親水性取代基修飾）化合物 1b 來完成羅舒伐他汀。

（三）適用先導化合物分析之程序

在醫藥化合物之化學結構專利之侵權訴訟中，法院常會使用先導化合物分析，來認定系爭專利醫藥化合物結構之顯而易見性[20]。此外，美國專利商標局（USPTO）的多方複審程序（Inter Partes Review, IPR）[21] 亦為採用先導化合物分析的程序[22]。

（四）不適用先導化合物分析之範疇

在「Afinitor® 案件」中，地區法院係運用先導化合物分析來認定系爭專利之有效性，惟上訴時，CAFC 認為本案不須採用先導化合物分析，其理由為系爭專利之申請專利範圍是治療方法，而非涉及依維莫司化合物本身[23]。

---

[20] 例如本文中所介紹的「Protonix® 案件」與「Crestor® 案件」。另外，尚有 Takeda Chemical Industries, Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd., 492 F.3d 1350(2007)、Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280(2012) 等案件。

[21] 多方複審程序係美國之專利核准後的審查制度，讓非專利權人能藉此程序挑戰已獲證專利的有效性。多方複審程序是由美國專利商標局所設之專利審判及上訴委員會（Patent Trial and Appeal Board, PTAB）來進行審理，性質上屬於準司法程序。當事人若不服 PTAB 之決定時，可向 CAFC 提起上訴以茲救濟。

[22] 多方複審程序中，採用先導化合物分析之案件為 Amerigen Pharmaceuticals Limited v. UCB Pharma GmBH., 913 F.3d 1076 (2019)（下稱 Amerigen 案件）與 Mylan Pharmaceuticals Inc. v. Research Corporation Technologies., 914 F.3d 1366 (2019)（下稱 Mylan 案件）。

[23] ‘131 專利中之請求項共 9 項，第 1 項為獨立項，其餘為附屬項，請求項中之藥物結構可涵蓋依維莫司，惟實質上所有請求項皆係「一種抑制排泄系統固態腫瘤生長之方法，……（A method for inhibiting growth of solid excretory system tumors in a subject，……）」。

由本案可知，所爭議者若非醫藥化合物本身，則非運用先導化合物分析之範疇，即本案申請專利範圍第 1-9 項標的名稱為：一種抑制排泄系統固態腫瘤生長之方法，屬治療方法之範疇，不適用先導化合物分析。

二、先導化合物分析於各案中證明度之差異

細究本文三篇案件，「Protonix® 案件」、「Crestor® 案件」與「Afinitor® 案件」，會發現三篇案件所須提出證據之證明度有所差異，惟討論證明度前，須先討論兩造當事人中何者負擔舉證責任。

（一）舉證責任

在「Protonix® 案件」中，Altana 藥廠向地區法院聲請預備性禁制令，而被上訴人已提出系爭專利顯而易見的實體爭議，使地區法院否准了 Altana 藥廠的聲請。因此，上訴時，Altana 藥廠須負擔舉證責任來說服 CAFC 撤銷地區法院的決定。

在「Crestor® 案件」中，上訴人於地區法院主張系爭專利顯而易見，惟地區法院不同意上訴人之主張而認為系爭專利有效。因此，上訴時，仍由上訴人負擔舉證責任，證明系爭專利顯而易見，來說服 CAFC 撤銷地區法院的決定。

在「Afinitor® 案件」中，West-Ward 藥廠於地區法院主張系爭專利顯而易見，惟地區法院不同意 West-Ward 藥廠之主張而認為系爭專利有效。雖然，上訴時 CAFC 認為地區法院所運用的先導化合物分析有錯誤，但仍無解於舉證責任須由 West-Ward 藥廠負擔，來證明系爭專利顯而易見以說服 CAFC 撤銷地區法院的決定。

確定了兩造當事人中何者負擔舉證責任後，接著進入證明度的討論。

（二）證明度

美國法院對於證據之證明度有三種程度，第一為排除合理懷疑（beyond a reasonable doubt），此程度最高，主要為刑事訴訟中，用於認

定被告有罪時之標準。二為清楚且具說服力（clear and convincing），此程度居中，主要用於認定專利有效性，主張專利無效之人所提之證據應達到之標準。三為證據優勢（preponderance of the evidence），此程度最低，主要用於一般民事訴訟[24]。

（三）證明度差異

本文三篇案件中，負擔舉證責任之人及毋庸負擔舉證責任之人所須提出之證據證明度會有所差異。

1、Protonix® 案件

在「Protonix® 案件」中，有涉及禁制令的問題。專利侵權訴訟中，有兩種禁制令，預備性禁制令與永久禁制令。

預備性禁制令，或稱初步禁制令，藉由原告（Altana 藥廠）向法院聲請，核發後可暫時禁止被告於該訴訟繫屬中之侵權行為，其核發之標準為原告須證明有：（1）本案勝訴的可能性、（2）如不核發禁制令，將造成無法彌補之損害、（3）經利弊權衡後，認為較有利於聲請人、（4）核發禁制令對於公共利益所產生的影響[25]。

永久禁制令則是原告獲勝訴判決後，向法院聲請核發，以永久禁止被告之侵權行為，其核發之標準為原告須證明有：（1）已遭受到無法彌補之損害、（2）依法所提供之可能的救濟方式，如金錢賠償，仍不足以彌補該損害、（3）兩造當事人間經利弊權衡後，認為該衡平救濟為適當的、（4）公共利益不會因核發永久禁制令而受影響[26]。

本案中，Altana 藥廠向地區法院聲請核發預備性禁制令，而被上訴人為了使地區法院否准該禁制令的核發，會提出相對應的抗辯與證據，本案中被上訴人所提出的抗辯為系爭專利顯而易見，法院採用先導化合物分析來認定系爭專利之有效性。一般而言，證明系爭專利是

[24] Addington v. Texas., 99 S.Ct. 1804,1809-1810(1979).
[25] *supra* note 1, at 1005.
[26] eBay Inc. v. MercExchange, L.L.C., 126 S.Ct. 1837,1839(2006).

否顯而易見之證據的證明度須達到清楚且具說服力的程度，惟本案因涉及核發禁制令，判斷系爭專利是否顯而易見（法院採用之先導化合物分析），其證明度並不須達到清楚且具說服力的程度，即證明度下降至僅須具有優勢證據的程度。於 Altana 藥廠上訴時，被上訴人之證據證明度仍不變。

故由本案可知，若為涉及核發禁制令之專利顯而易見性判斷（先導化合物分析），主張系爭專利顯而易見之人所須提出的證據證明度會降低[27]。

2、Crestor® 案件

在「Crestor® 案件」中，地區法院認為系爭專利有效，於上訴時，上訴人仍負擔舉證系爭專利顯而易見之責任，且於本案中，法院係採用先導化合物分析來檢視系爭專利是否顯而易見，故上訴人負擔舉證之證明度須達清楚且具說服力的程度。

故由本案可知，相較於「Protonix® 案件」涉及核發禁制令的情況，本案法院一樣採用先導化合物分析檢視系爭專利是否顯而易見，但維持舉證責任與證明度的一般標準，即主張系爭專利無效之人須負擔舉證責任，其須提出清楚且具說服力之證據。

3、Afinitor® 案件

在「Afinitor® 案件」中，地區法院亦認為系爭專利有效，於上訴時有兩爭點，一為是否有動機結合先前技術，另一為是否合理期待該技術領域中具通常知識者能完成該系爭專利之發明。

在是否有動機結合先前技術方面，由於 CAFC 認為地區法院錯誤運用先導化合物分析，本案不適用先導化合物分析，故此部分 West-Ward 藥廠所須提出之證據證明度無須達清楚且具說服力的程度。CAFC 認為 West-Ward 藥廠亦毋庸證明至使用依維莫司來做為治療，

[27] *supra* note 1, at 1006. “The burden on the accused infringer to show a substantial question of invalidity at this stage is lower than what is required to prove invalidity at trial.”

僅須提出有動機以依維莫司來改良先前技術所教示之利用坦羅莫司來治療 RCC，即此時所須提出的證據之證明度降低[28]。在是否合理期待該技術領域中具通常知識者能完成該系爭專利之發明方面，則維持一般證明度之標準，即 West-Ward 藥廠須提出清楚且具說服力之證據。

故由本案可知，是否有動機結合先前技術方面，因為法院解消了先導化合物分析的運用，且認為 West-Ward 藥廠亦不需精確地證明至使用依維莫司來做為治療，只須其提出有以依維莫司來改良先前技術所教示之利用坦羅莫司來治療 RCC 的動機，故 West-Ward 藥廠所須提出的證據之證明度因此降低。而是否合理期待該技術領域中具通常知識者能完成該系爭專利之發明方面，West-Ward 藥廠所須提出的證據之證明度則仍維持一般標準。

三、醫藥化合物結構之顯而易見性

（一）取代基之修飾是否顯而易見

1、本文中與取代基相關之案件

與取代基有關的案件為「Protonix® 案件」與「Crestor® 案件」。

在「Protonix® 案件」中，由先前技術（Sachs 論文、Bryson 論文及化合物 12）的組合可得知，該技術領域中具通常知識者有動機結合先前技術，以化合物 12 為先導化合物，並藉由甲氧基來修飾吡啶的第 3 位置，以降低 pKa 來完成系爭專利之發明，故系爭專利顯而易見。

在「Crestor® 案件」中，由於上訴人未能提出以化合物 1b 作為先導化合物後，該技術領域中具通常知識者有動機利用甲基磺醯基（親水性）取代基修飾該化合物嘧啶上之第 2 位置的證據，故系爭專利非顯而易見。

[28] *supra* note 12, at 1059-60. 判決中係以 “The district court erred in applying this heightened standard.” “To the extent the district court required a showing that a person of ordinary skill would have selected everolimus over other prior art compounds, it erred.” 等指出「證明至使用依維莫司來做為治療」為較高的標準，而「有動機以依維莫司來改良先前技術所教示之利用坦羅莫司來治療晚期腎細胞癌 RCC」依反面解釋為標準降低。

2、取代基之修飾是否顯而易見所考量之重點

在取代基之修飾是否顯而易見上，考量的重點包括：（1）該取代基是否為常見的取代基、（2）該取代基所修飾的位置是否特定、（3）該取代基相較於原取代基之差異、（4）該取代基是否具有空間結構之影響[29]。

在該取代基是否為常見的取代基部分，如果取代基為常見可預期者，則較不須先前技術特別教示，例如當欲增加化合物之親脂性時，會考慮以烷基類或鹵素等作取代基。當考慮以烷基類取代時，甲基及乙基兩者多無須先前技術特別教示，然而，隨著碳數的增加，烷基的結構開始變化，如丙基有三種結構（正丙基、異丙基及環丙烷基）、丁基及更高碳數的烷基則更多變化，此時，欲判斷選擇該取代基取代是否顯而易見時，則須仰賴先前技術的特別教示；當考慮利用鹵素取代時，常見者為氟與氯，兩者多無須先前技術特別教示，而溴與碘涉及空間考量（其半徑較大），則須仰賴先前技術的特別教示。

在該取代基所修飾的位置是否特定部分，多須仰賴先前技術的教示。例如「Protonix® 案件」中之先前技術對於利用取代基修飾吡啶的第 3 位置有清楚的教示，則系爭專利較容易被認定顯而易見。

在該取代基相較於原取代基之差異部分，利用親水性取代基取代現有之親水性取代基，或利用親脂性取代基取代現有之親脂性取代基，較不須先前技術特別教示，但當利用親水性取代基取代現有之親脂性取代基時（反之亦然），則須仰賴先前技術的教示。例如「Crestor® 案件」中，若上訴人能提出以親水性取代基修飾現有之親脂性取代基的相關證據，則系爭專利較有機會被認定顯而易見。

[29] 郭廷濠，藥物結構特徵之顯而易見性探討，智慧財產權月刊，頁 57（260 期）。該文章中提及「在基團取代部分主要考量 1、欲修飾的位置是否有特定；2、該基團修飾對於空間結構的影響；3、基團修飾與原取代基特性上的差別等因素。」而本文認為「該取代基是否為常見的取代基」為取代基是否顯而易見的先決問題，故增列此考量。

在該取代基是否具有空間結構之影響部分，例如前述之甲基及乙基、氟與氯，兩兩因為空間結構影響較小，則相互替換取代時較不須先前技術特別教示，但當利用丙基及更高碳數的烷基、溴與碘，則多須有先前技術之特別教示，以判斷其是否顯而易見。

（二）藥理學特性是否顯而易見

1、本文中與藥理學特性相關之案件

在「Afinitor® 案件」中，依維莫司與坦羅莫司的藥理學特性差異有被考量，其考量的點有二，一為對於結合標的的結合親和力的不同，另一為不同的排除半衰期。雖然，「Afinitor® 案件」中，CAFC 解消了地區法院所使用之先導化合物分析，但藥理學特性之考量仍可運用於先導化合物分析中，故有其討論之必要[30]。

2、藥理學特性之考量

本文藥理學特性之考量重點包括：（1）結合標的（2）與結合標的之結合方式（3）排除半衰期。

在結合標的部分，當有相同之結合標的時，有利於後續顯而易見性之分析「Afinitor® 案件」中之依維莫司與坦羅莫司皆與 FKBP-12 結合（相同結合標的）。

與結合標的之結合方式部分，可細分為兩類，一為不可逆性結合，二為可逆性結合[31]，而可逆性結合則會進一步討論結合親和力。「Afinitor® 案件」中之依維莫司與坦羅莫司皆與 FKBP-12 以可逆方式結合，但其結合親和力卻有所差異。

---

[30] 考量藥理學特性的案件，例如：Amerigen 案件中以 Lipinski 法則考量藥物之生體可用率，該生體可用率即與藥理學特性相關；Mylan 案件中考量之半數有效劑量（ED_{50}），該半數有效劑量亦與藥理學特性相關。

[31] 可逆性結合與不可逆性結合的部分，例如同為以 α 接受器為結合標的之降血壓藥物，酚妥拉明（phentolamine）與酚苄明（phenoxybenzamine）即為是例，前者為可逆性結合，而後者為不可逆性結合。

在排除半衰期部分，會受到結合方式的影響，例如不可逆結合者與可逆結合者相比，會有較長的半衰期[32]。「Afinitor® 案件」中，雖為相同之可逆結合，但依維莫司與坦羅莫司兩者之排除半衰期亦有所不同。

於先導化合物分析中，兩步驟皆可能運用到藥理學特性考量，因為在選擇先導化合物時，會考量藥理學特性相近或較佳者，在修飾先導化合物時，也會考量是否需要改善藥理學特性[33]。

肆、結論

醫藥化合物的化學結構具有其根本之重要性，其結構是否顯而易見除了關乎是否能順利通過審查外，更是專利侵權訴訟中攻防之重點。本文藉由三篇 CAFC 關於醫藥化合物結構顯而易見性之相關案例，探討先導化合物分析、先導化合物分析於各案中證明度之差異、及醫藥化合物結構之顯而易見。

其中，先導化合物分析在醫藥化合物結構中具舉足輕重的地位，本文列出 CAFC 分析各該案例之步驟；先導化合物分析於各案中證明度之差異的部分則涉及舉證責任、證明度、及證明度差異；醫藥化合物結構之顯而易見的部分則討論取代基是否顯而易見及藥理學特性是否顯而易見兩大部分。

希望藉由本文相關案例的探討，使醫藥化合物結構之專利顯而易見性判斷能更加明瞭，對於申請我國及美國醫藥化合物結構專利者及其涉訟者皆能有所幫助。

[32] 酚妥拉明與酚苄明的排除半衰期不同，前者排除半衰期較短，而後者排除半衰期較長。

[33] Mylan 案件中考量之半數有效劑量，認為不會選擇化合物 31 為先導化合物（此為先導化合物分析的第一步驟）；Amerigen 案件中以 Lipinski 法則考量藥物之生體可用率後，認為不會有動機修飾 5-HMT（此為先導化合物分析的第二步驟）。