

# 國立政治大學法學院碩士在職專班 碩士論文

由學名藥侵權訴訟評估均等論在生物相似藥侵權訴訟的影響——以美國為例

A Study of the Doctrine of Equivalence on Biosimilars Based on the  
Patent Infringement in the context of Generics –From U.S.

Perspectives

指導教授：馮震宇 教授

研究生：沈雅慧 撰

中華民國 105 年 1 月

## 摘要

BPCIA 在 2010 年三月生效後，生物相似藥廠商開始可以利用簡化的文件向美國食品和藥物管理局（FDA）申請藥品許可證，這個新醫療法賦予 FDA 決定如何落實法案的權力。基於不同生物製劑之間缺乏比較性這個已知的事實，加上公眾安全的考量，在還沒有累積大量經驗可以歸納出哪些是比較分析必要的資訊之前，FDA 會保守的要求生物相似藥廠商以 BPCIA 提出申請時，必須提供臨床試驗資料來證明與參照藥品之間沒有臨床上有意義的差異。

雖然 BPCIA 給出了解決專利糾紛的框架，俗稱專利舞蹈(patent dance)，依照目前聯邦巡迴上訴法院對 BPCIA 的解釋，認為 BPCIA 法案不強制生物相似藥申請者遵循其規定之專利糾紛解決程序，雖然就目前的最新發展來看，迴避專利舞蹈可以避免一些程序上的麻煩，但真正參照藥品廠商和生物相似藥公司的輸贏仍是在訴訟戰場上見真章。

美國 FDA 在 2015 年 3 月 6 日核准了的一個生物相似藥-Zarxio( filgrastim-sndz)，目前尚不清楚均等論這種不確定性在生物相似藥上影響的程度，但藉由簡化新藥申請上市的小分子藥物所涉入的侵權訴訟做有限度的推論可以發現，小分子藥物的均等謬論案件是牽涉到外圍專利，當專利不再提供足夠的誘因去激勵專利權人時，學名藥廠商就會贏得均等論謬論案件。因為生物製劑是一種製程決定的產物，因此其專利通常是集中在製程。以 BPCIA 和專利法為框架來分析過去的相關侵權訴訟，可以預測生物相似藥廠商在轉化前步驟、轉化步驟、調劑、或包裝做改變，其成功的機會較大，而在細胞培養會純化步驟做改變，成功的機會最小。然而，最終還是要看法院將來如何解決生物相似藥的侵權問題，各方都要意識到科學與法律議題的複雜性，及妥適解決侵權訴訟的重要性。

台灣廠商要進入生物相似藥的領域，是困難重重的。生物相似藥的開發及法規成本，不如想像中低，鑒於蛋白質藥『產能』一直被看作是市場發展受阻的主要原因，藥廠委外合作(CRO、CMO 或 NRDO) 的模式能快速與國際藥廠接軌，逐步奠定台灣在藥物開發的供應鏈合作利基並提昇國際知名度。

關鍵詞：生物製劑價格競爭和創新法案、專利舞蹈、生物相似藥、均等論、方法界定產物

## Abstract

The Biologics Price Competition and Innovation of 2009 was activated on March in 2010. Now the US Food and Drug Administration (FDA) can approve biosimilars and was empowered to how to practice. Given the known issues with lack of comparability between different biologics preparations, and the Agency's strong interest in protecting public safety, it is probable that, until it has developed a body of experience with regards to the amount and kind of data needed to make comparability evaluations, the FDA will adopt a conservative approach and require at least some clinical studies before approving biologics under BPCIA. Though BPCIA provide the frame for resolving patent issues, that is so-called patent dance, Federal Circuit said that parties were not compelled to dance. Thus the law uncertainty was shifted to patent infringement.

FDA approved the first biosimilar, Zarxio (filgrastim-sndz), on 6, March, 2015. It is unclear how biosimilar will be treated in court based on doctrine of equivalence. Based on the experience from generics, courts tends to adjust the scope of equivalents to improve the correspondence between patent scope and desired patent incentives. In contrast, biologics is path depended. That is to say process decided what biologics would be. Both the BPCIA and patent law guide the shape of infringement suits. Follow-on biologics companies will be most successful when they make a change in the pretransformation process, the transformation process, the formulation, or the packaging. They will be least successful when they make a change in the cell culture conditions or the purification process. It remains to be seen how courts will address issues of infringement for follow-on biologics, but all parties should be aware of the complexity of the scientific and legal issues and the importance of addressing them properly.

The cost for development and the complexity of regulation in biosimilars were tremendously high. Thus it is difficult for biopharmaceutical industries in Taiwan to enter this field. In the light of unmet production capacity in protein drug, pharmaceutical industries in Taiwan could apply the mode of CRO, CMO or NRDO to integrate into global biopharmaceutical community.

Keywords: Biologics Price Competition and Innovation (BPCIA), patent dance, biosimilars, doctrine of equivalence, product-by-process

## 謝辭

學無止境，尤其是接觸了與所學完全不同的領域，感觸更深。從不知道甚麼是小六法到完成這一篇論文，一路走來，最最要感謝的是苑青。我想我應該是讀得很有興趣，因為周遭的同事或大學的同學，陸續的也成為了學弟。雖然花了四年才拿到學位，但比學位更值錢的是一路上我所認識的人，不論是學業上或是工作上。感謝所有曾經幫過我的人—老師，同學及同事，也跟這期間被我忽略的人—銳安，先生及父母，說聲你們辛苦了。



# 目次

目次.....	5
表次.....	7
圖次.....	7
第一章 緒論.....	8
第一節 研究動機與目的.....	8
第二節 研究範圍與研究方法.....	12
第三節 論文架構.....	13
第二章 生物相似藥核准及上市的障礙.....	14
第一節 市場機會.....	14
第二節 可比較性與相似性.....	17
第三節 小結.....	21
第三章 生物製劑價格競爭和創新法案（BPCIA）.....	22
第一節 專利舞蹈相關規定.....	22
第二節 生物相似藥與原廠藥相關訴訟.....	27
第三節 小結.....	31
第四章 美國學名藥均等侵害判決之分析.....	33
第一節 均等論.....	33
第二節 判決分析.....	35
第三節 均等謬論與 FDA 法規.....	46
第四節 均等謬論與專利法.....	47

第五節	小結.....	55
第五章	生物相似藥迴避專利侵權訴訟的策略.....	57
第一節	生物製劑製程.....	57
第二節	製程改變與迴避專利侵權的可能性.....	58
第三節	小結.....	75
第六章	結論與建議.....	77
第一節	生物相似藥大門已經打開.....	77
第二節	生物相似藥的均等謬論.....	78
第三節	生物相似藥與台灣生技業未來的機會.....	79
參考文獻	.....	83



## 表 次

表 2-1 即將過期的單株抗體類生物藥物以及相關的生物相似藥研發情況 .....	15
--	----

## 圖 次

圖 2-1 製程改變風險等級 .....	18
圖 2-2 單株抗體屬性分析 .....	19
圖 3-1: 專利舞蹈 .....	26
圖 4-1 學名藥空間的智財界線 .....	38
圖 4-2 改變主成分的學名藥空間(左圖)與改變非活性成分的學名藥空間(右圖).....	39
圖 4-3 原廠藥的專利類型 .....	40
圖 4-4 不同專利類型原告贏得均等論的機率 .....	40
圖 4-5 創新的變化 .....	54



# 第一章 緒論

## 第一節 研究動機與目的

生物製劑 (biologics) 為生技醫藥產業中最主要的一環，定義為利用基因工程與細胞培養等技術在微生物、植物或動物細胞製造所得的蛋白質、胜肽及其衍生物，如：細胞激素 (cytokines)、成長因子 (growth factor)、荷爾蒙 (hormones)、單株抗體或基因重組蛋白質疫苗 (recombinant DNA protein vaccines) 等，並用於疾病治療。雖然全球生物製劑數量相對於小分子藥品 (主要以化學合成方式產生) 來得少，但在一些重要疾病治療上，如生長激素、紅血球生成素、胰島素和干擾素等，藉由重組蛋白的生產，可治療體內因缺乏這類蛋白質而衍生的疾病。隨著單株抗體的技術成熟，進而產生出所謂的標靶藥物，治療過去許多無藥可醫的疾病，同時也兼具多種疾病治療潛力，如美國 Amgen 公司的腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑，對於多數免疫相關疾病如類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis)、鱗狀牛皮癬 (Psoriasis)、乾癬性關節炎等皆有治療效果，進而增加生物製劑在臨床的治療價值。

2012 年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 共核准 39 個藥品，是從 1997 年以來核准數量最多的一年，其中包含 6 個生物製劑，占全年所有成功上市藥品的比例 15%。根據 IMS Health 資料顯示<sup>1</sup>，2012 年全球藥品市場約 9,621 億美元，較前一年成長 2.4%；在生物製劑部分，2011 年全球生物製劑市場約 1,570 億美元，占整體藥品市場的 16.4%，且其成長速度高於整體藥品市場成長率，預測到 2016 年生物製劑市場將超過 2,000 億美元，2011-2016 年複合成長率約 5%。全球前三大暢銷的生物製劑分別為 Humira、Remicade、Enbrel，三者皆屬於腫瘤壞死因子抑制劑，對於因過度免疫反應所產生的自體免疫疾病具有治療效果，以致適應症包含牛皮癬、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎等。Rituxan 則為全球第四大暢銷生物製劑，為一單株抗體，是人體 B 細胞表面蛋白 CD20 的拮抗劑，可用於治療 B 細胞過度活化或缺失所引起的疾病，

<sup>1</sup>劉依蓁，2014 台灣各產業景氣趨勢調查報告--生技醫藥，台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心，2014 年 1 月。



包括淋巴瘤、血癌和部分自體免疫疾病。

相較於 2012 年，2013 年美國食品藥物管理局共核准 27 個藥品，其中包含 2 個生物製劑。從數目看起來，雖然有下降的趨勢，但仍落在 5 年跟 10 年均線之間<sup>2</sup>。

美國是全球最大的生物製劑市場，2011 年總市場規模約 538 億美元，較 2010 年成長 4.9%，該成長趨勢勝過美國整體製藥產業（主要以小分子藥物為主）的 3.0%，成為藥品市場中極具潛力的領域。但若以 2007-2011 年長期觀之，則發現生物製劑市場的成長率已不若 2007 年時呈現雙位數成長幅度，從 2008 年開始成長力道減緩，直至 2010 年才稍有回升，分析其中可能原因，包括藥品安全性議題、藥品保險給付方式改變、市場趨於飽和，以及受到小分子藥物的競爭威脅等因素，然而 2012-2013 年亦有不少眾望所歸的新藥核准上市，為疾病治療新增希望，增加整體市場的成長動力。長期來看，由於許多生物製劑的專利陸續到期，生物相似性藥品相繼上市，對藥品的銷售及單位售價帶來向下的壓力，因此對整體市場之影響仍須依據個別藥品特性以及在市場的定位予以探討。根據 Aggarwal<sup>3</sup>將生物製劑依其種類分為單株抗體、荷爾蒙、成長因子、細胞激素、融合蛋白（Fusion proteins）、治療用酵素（Therapeutic enzymes）、重組疫苗（Recombinant vaccines）、血液因子（Blood factors）與抗凝血因子（Anticoagulants）九大類。2011 年單株抗體類藥物占整體生物製劑的市場比重最高，約 38%，其次為荷爾蒙占 22.7%與成長因子占 14.7%，前三大類藥品合計超過整體生物製劑市場七成，而這些也就是生物相似藥廠商的標的。

藥品的高成本，特別是生物製劑，已經成為在應付日益增加的醫療費用中的一個重要問題。與一個每天要價只要 2 美元小分子化學藥相比，一個生物製劑在美國平均每天的成本高達 45 美元<sup>4</sup>。1984 年通過的 Hatch-Waxman 法案(HWA)鼓勵學名藥加入市場競爭，但同時提供了原開發廠商開發新的藥物應有的獎勵；2009 年的生物製劑價格競爭和創新法案(BPCIA)創立目的也希望可以在生物製劑和生物相似藥達到同樣的效果。

<sup>2</sup> Mullard A. 2013 FDA drug approvals. Nature reviews drug discovery. 2014;13:85-89.

<sup>3</sup> Aggarwal S. What's fueling the biotech engine-2011-2012. Nature biotechnology. 2012;30:1191-1197.

<sup>4</sup> Emerton DA. Profitability in the biosimilars market: can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? BioProcess Int. 2013;11(6 suppl):6-14,23

生物製劑是由活的生物體所製造出來的大分子藥物。與小分子化學藥不同的是，生物相似藥與原廠生物製劑，即參照藥品，之間只能“高度相似”，而不是一模一樣。美國生物製劑價格競爭和創新法案定義生物相似藥與參照藥品之間，在安全性、純度和有效性上，沒有任何具臨床意義的差異存在。BPCIA 在 2010 年三月生效後，生物相似藥廠商開始可以利用簡化的文件向美國食品和藥物管理局（FDA）申請藥品許可證，這個新醫療法賦予 FDA 決定如何落實法案的權力，例如生物相似藥所需的臨床試驗規模及進入市場的指導方針<sup>5</sup>，之後要觀察的重點在於生物相似藥的引入，是否會幫生物製劑市場帶來如學名藥在化學藥市場般的相同影響。

生物相似藥在與原廠生物製劑競爭時會遇到大量的障礙，這些障礙遠比那些學名藥所遭遇的還要再困難許多。具體而言，生物相似藥必須克服了與製造，銷售，儲存（冷）和其他配送問題，施打裝置，免疫性相關的特定的障礙（例如因為活生物體所產生不良反應），以及藥物監視的特殊要求（例如上市後監測）。

## 1. 專業的複雜性

其中一個主要的障礙是生物製劑製造的複雜性。有製造經驗公司，尤其是在製造生物製劑，如 Amgen 和 Biogen Idec 公司，相對於沒有這樣的製造經驗的新公司，有相當的優勢。因此，有經驗的公司可以主導市場，這也是會有各種聯盟產生的原因，藉由結盟，使這些公司成為更強的競爭者。

生物製劑對於製程的改變是非常敏感的，因此，即使是製程上微小的改變，也需要經過美國食品藥物管理局(FDA)批准。相同產品，在不同批次之間要達成某種程度上相同是困難且昂貴的，這造成了市場進入的風險，因此也讓許多潛在的參與者打消了念頭<sup>5</sup>。因此，不論是生物相似藥或生物製劑，製造上的科學專業及經驗是不可或缺的，這個陡峭的學習曲線，給 Amgen 和 Hospira 這些公司強而有力的成本優勢<sup>5</sup>。

## 2. 法律問題

---

<sup>5</sup> Blackstone EA, Fuhr JP. The future of competition in the biologics market. Temple J Sci Technol Environ Law. 2012;31:1-30

其他市場進入障礙涉及法律因素，例如從生物製劑價格競爭和創新法案衍生的專利和商業秘密。法律上不確定性會使那些資本不夠雄厚的企業對進入這個市場卻步<sup>5</sup>。

### 3. 缺乏自動替換的機制

缺乏實質上的自動替換和互換性增加了生物相似藥進入市場的困難性，因為學名藥就是藉由藥局的自動替換增加市場佔有率，其他如保險公司的因素也很重要。目前，學名藥在小分子化學藥的市占率是 84%，這是經過一段很長時間的努力，讓醫師及付費者接受學名藥，才得到的成果<sup>6</sup>，生物相似藥也不會例外。

因為產品沒有完全相同，只是相似，生物相似藥在自動替換上會更加困難；然而，因為生物製劑是由醫師給藥，市佔率的多少會直接反映在醫師的處方而不是小分子藥物的藥局自動替換，因此間接降低了自動替換在生物相似藥上的重要性。唯有當醫師及病人為了降低醫療成本，因而對生物相似藥越來越熟悉的狀況下，生物相似藥的市占率才有可能擴大。

### 4. 臨床試驗

另一個障礙是生物相似藥臨床試驗的受試者招募困難，病人可能不願意參加試驗，特別是嚴重的疾病，因為試驗中他們有可能會隨機分配到生物相似藥那一組測試療效，而不像正規療法接受公認具療效的原廠藥物。例如乳癌的病人，不太可能參加比較生物相似藥療效是不是和 Herceptin 一樣好的試驗<sup>7</sup>。

主要市場參與者可能試圖開發相同的生物相似藥，因為相同適應症的病人族群有限，競爭的結果，很難招募到足夠的志願者。甚者，來自藥廠的消息指出，部分生物相似藥廠商很難在市場上取得臨床試驗所需的參照藥品，如果他們想直接跟參照藥品廠商買，價格往往十分昂貴的。

<sup>6</sup> IMS Institute for Healthcare Informatics. Declining medicine use and costs: for better or worse? A review of the use of medicines in the United States in 2012. May 2013. <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/05/20/usareport.pdf>. Accessed September 30, 2015.

<sup>7</sup> Copley C. Analysis: Roche stays a step ahead of copycat drug makers. Reuters. March 25, 2013. [www.reuters.com/article/2013/03/25/us-roche-biosimilars-idUSBRE9200EH20130325](http://www.reuters.com/article/2013/03/25/us-roche-biosimilars-idUSBRE9200EH20130325). Accessed September 20, 2015.

## 5. 競爭者眾

來自其他潛在的生物或生物相似藥競爭對手的不確定性是另外一個要考慮的風險的。例如，一項研究由生物技術信息研究所報告顯示，針對 Herceptin，有 21 間藥廠研發其生物相似藥，12 間研發其改良型生物製劑；而 Rituxan，也有 21 間藥廠開發生物相似藥，13 家開發改良型生物製劑。核准後的生物相似藥可以享受短暫的市場佔有率，或者因為其他同類生物相似藥或改良型生物製劑的核准而沒有佔到任何便宜。

在上述這些障礙裡面，以法律問題的不確定的影響最大，除了 BPCIA 本身的不確定性之外，美國的第一個生物相似藥進入者除了不會有如 HWA 下，第一個成功的學名藥挑戰者的 180 天獨占期之外，潛在的專利訴訟更加重了先行者的劣勢。換句話說，若參照藥品的專利成功的展延了，或者改良型生物製劑拿到核准函了，生物相似藥廠商所花費數億美元可能就會付諸流水了！在缺少先前判例的情況下，利用小分子藥物為基礎，來預測美國法院將如何對待生物相似藥的侵權問題，提供生物相似藥廠商根據自己產品的特性來減少法律的不確定性。在美國生物相似藥的大門已經打開的事實之下，綜合生物相似藥上市所有的風險，評估台灣生技業踏入生物相似藥市場的可能性與機會。

### 第二節 研究範圍與研究方法

本論文的研究以案例歸納法為主，先說明何謂「均等論」及其起源，就小分子藥物侵權訴訟時法院對於均等範圍的解釋原則及專利激勵的角度，來說明均等論案件中對「均等謬論」的處理原則，而依其各自的解釋及原則，從中獲得依生物製劑製造方法不同的階段來推論迴避設計的可能性。

### 第三節 論文架構

本論文之研究架構共有六章，第一章為緒論，說明研究動機與目的、研究範圍與研究方法。

第二章主述生物相似藥在核准及上市會遇到的阻礙，先說明生物相似藥的市場機會，再從 FDA 對原廠藥因為製程改變所運用的可比較性，和 BPCIA 中的相似性來探討生物製劑因為分析技術的限制，造成生物相似藥廠商為了證明”相似性”而必須多付出的成本。

第三章主述 BPCIA 中針對專利的相關規定，再提及雖然 BPCIA 給出了解決專利糾紛的框架，但迄今為止的所有專利侵權訴訟均源於生物相似藥廠商試圖繞過 BPCIA 規定的複雜的信息交換和談判過程，並試圖回避披露生產研發過程中機密的要求。而這些與 BPCIA 相關的訴訟，也解決了部份法律的不確定性。

第四章主述美國學名藥均等侵害的判決，先說明專利法的均等論和 FDA 法規的生物相等之間的謬論，再從判決中分析法院針對這些案件對 FDA 法規及專利法的看法。

第五章是本論文的重點，主述從生物製劑的製程來看生物相似藥避免專利侵權訴訟的可能性，因為美國沒有實際的案例，大多從學名藥或是美國以外的案例來做推測。

第六章是結論與建議，綜合學名藥均等侵權的判決及生物製劑的特殊性，分析均等論在生物相似藥侵權訴訟的適用，並綜合生物相似藥上市所有的風險，評估台灣生技業踏入生物相似藥市場的可能性與機會。

## 第二章 生物相似藥核准及上市的障礙

大部分的藥物為小分子，以阿斯匹靈為例，成分是只有 21 個原子。這些如阿斯匹靈的小分子藥為原廠藥廠全球銷售量的主力，但因為具有突破性療法的小分子藥愈來愈難尋找<sup>8</sup>，加上一旦專利到期之後，來自學名藥廠商的競爭隨即蜂擁而至，原廠藥廠已漸漸將目標轉向大分子藥物，也就是利用活體細胞製造的生物製劑。就分子大小和粗略的複雜度來看，如果阿斯匹靈是一輛腳踏車，那小的生物製劑就像是一台 Toyota Prius，大的生物製劑的複雜度則可與一架 F-16 戰機相比擬<sup>9</sup>。生物製劑提供了醫師一個更新且更好的途徑去治療病人，在此同時，也提供了藥廠獲利的機會。

### 第一節 市場機會

生物製品的全球銷售額在 2011 年有 1570 億美元，估計到 2016 年總銷售額將達到 2000 億美元。IMS 的研究報告指出，雖然 2012 年美國藥品市場第一次出現萎縮，但花費在專科用藥（主要是生物製劑）則增加了 20%，預計到 2014 年會增加到 40%。全球市場上有超過 45 中單株抗體，銷售額超過 400 億美元<sup>10</sup>，目前雖然還沒有單株抗體的生物相似藥在歐盟市場上銷售；已經得到 EMA 的批准的兩家生物相似藥廠商，預計可以在參照藥品專利到期後，也就是 2015 年開始上市。根據藥廠 SAF 的估計，開發中的生物相似藥約有 860 個之多。

許多全球銷售額超過 1000 億美元生物製劑的專利將在 2020 年到期<sup>11</sup>，2009 年至 2019 年，美國市場上將有價值 500 億美元生物製劑將失去專利的保護<sup>12</sup>，其中，Genentech 藥廠可能因為 Avastin，Herceptin，及 Rituxan 的專利到期而損失 107 億的

<sup>8</sup> Arti K. Rai, Jerome Reichman, Paul Uhler, and Colin Crossman, Pathways Across the Valley of Death: Novel Intellectual Property Strategies for Accelerating Drug Discovery, 8 YALE J. HEALTH L., POL'Y, & ETHICS 1 (2008).

<sup>9</sup> Deepak Gupta et al., A CMO Perspective on Quality Challenges for Biopharmaceuticals, 11 BIOPROCESS INT. 20, 23 (2013).

<sup>10</sup> Aris R. Biosimilars 2012—what does the current landscape look like? pharmaphorum. March 8, 2012. <http://ic.ucsc.edu/~drsmith/metx270/html/Biosimilars%202012.pdf>. Accessed September 20, 2015.

<sup>11</sup> PR Newswire. The road ahead for biosimilars in Europe, says Frost & Sullivan: huge market opportunity from impending patent expiry of blockbuster biologics. Press release. March 21, 2012. <http://www.dnaindia.com/press-releases/press-release-the-road-ahead-for-biosimilars-in-europe-says-frost-sullivan-1665487> Accessed November 20, 2015.

<sup>12</sup> Grant Thornton India. Bio-dynamism: insights into the biosimilars market: an overall perspective. 2013.

<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/april2013/report-offers-insight-into-global-biosimilars-market>. Accessed September 20, 2015.

收入<sup>13</sup>。

因為複製比創新容易，所以生物相似藥進入市場的風險比生物製劑低了許多。換句話說，生物製劑的投資遠比生物相似藥多出許多，成功的機率卻低很多。2012年12月間，開發一個新生物製劑的平均成本約190億，除此之外，每10個進入臨床試驗的藥物中，僅有一個藥品可以獲利，而從開始人體試驗到上市的時間，平均需耗費13.5年。2004年和2010年間，只有9%生物製劑取得FDA的批准，得以進入1期臨床試驗；可以進入2期臨床試驗的生物製劑，也只佔22%。由於參照藥品的市場很大，尤其是單株抗體，一個10億美元的產品，只要有5%市場佔有率，就可以回收投下去的資金，這對於生物相似藥廠商是一個很大的誘因。

大多數銷售數億美元的明星生物製劑已經上市至少12年，由於大批單株抗體藥物將要過期，因此單株抗體生物相似藥製造商對即將到來的單株抗體藥物的“專利懸崖”特別感興趣（表2-1）。

專利藥(廠商)	全世界研發該產品生物相似藥的公司	美國年銷售額
Rituxan (Roche)	Amgen/Actavis, Sandoz, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Celltrion, Merk, Stada Arzneimittel, Dr. Reddy's Laboratories, BioXpress, Biocad	36 億美元
Humira (AbbVie)	Amgen, Sandoz, Zydus, Cadila, Boehringer-Ingelheim, Samsung, Bioepis, Epirus, Oncobiologics, Mochida/LG, Pfizer, Coherus, AET/BioXpress, Fujufilm Kyowa Kirin	67 億美元
Remicade (Janssen)	Celltrion, Amgen, Hospira, Alvogen, Biogen/Samsung Bioepis, Ranbaxy, Epirus, Kayaku, Pfizer, BioXpress	42 億美元
Avastin (Genentech)	Amgen/Actavis, Biocad, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Fujufilm Kyowa Kirin	29 億美元
Herceptin (Genentech)	Amgen/Actavis, Biocad, Hospira, Celltrion, Samsung, Bioepis, Pfizer, Plantform, Stada Arzneimittel, Hanwha, BioXpress, Biocon/Mylan	21 億美元

表 2-1 即將過期的單株抗體類生物藥物以及相關的生物相似藥研發情況<sup>14</sup>

<sup>13</sup>Hernandez R. Implications of biosimilar use: a market perspective. Spec Pharm Times. Epub 2013 March 13.

<sup>14</sup>[http://www.pharm-sh.com.cn/gtb/index.jsp?url=http%3A%2F%2Fwww.pharm-sh.com.cn%2Fart%2F2015%2F5%2F18%2Fart\\_21\\_5037.html](http://www.pharm-sh.com.cn/gtb/index.jsp?url=http%3A%2F%2Fwww.pharm-sh.com.cn%2Fart%2F2015%2F5%2F18%2Fart_21_5037.html), Accessed December 5 ,2015

但製造生物製劑遠比製造小分子藥物來的複雜許多，這些複雜性也凸顯了生物製藥行業的創新和競爭政策的嚴峻挑戰。兩者在智財保護的差異造成了小分子藥品和生物製劑之間的價格差，一般而言，在 HWA 的規範下，原廠藥廠除了受專利保護之外，還有 FDA 提供的 5 年資料專屬期。專屬期一過，HWA 就會將這些原廠藥廠的臨床試驗資訊視為社會資產的一部分而釋放出來，好讓競爭者可以進入這個市場。學名藥廠商如果可以證明其產品和原廠廠商一樣，則可以免除重複性的臨床試驗，而得到 FDA 的許可。這五年的資料專屬期，通常比專利還要早到期，一旦專利到期之後，該藥品的價格幾乎降至邊際成本。因此目前美國的小分子藥幾乎有 80% 以上的處方籤是學名藥。相對於小分子藥，直到 2010 年--生物科技革命 30 年後，許多相關的專利開始過期—BPCIA 才正式上路。法案公布後 4 年，FDA 才終於接受了第一件由 Sandoz 遞交的生物相似藥申請案件。而歐盟，自 2006 年核准第一個生物相似藥後，目前已經核准了 19 個生物相似藥<sup>15</sup>。

2015 年 3 月 6 日，FDA 依據 BPCIA 批准了治療因化療引起的白血球減少的 filagrafastim, 以 Neupogen 為參照藥品的生物相似藥。這一項批准雖然代表了朝著便宜的生物製劑往前邁了一步，但卻掩蓋住了系統性的問題。不僅僅是因為花了五年的時間才批准了一個生物相似藥，經濟學家預測即使到了 2020 年，生物相似藥間的競爭僅能將藥價降低三成左右<sup>16</sup>。為什麼會缺乏價格的競爭?其中一個主要的原因是與生物製劑製程相關的營業祕密所造成的進入障礙。為了瞭解營業祕密所造成的障礙，我們必須明白生物製劑製成的科學性與 FDA 監管過程之間的交互作用。生物製劑是由活體細胞產生，製造過程需要許多特別的選擇，包括細胞株的選擇，細胞基質、生長條件及純化方法。這些選擇的結果形塑出最終產品，尤其是針對具有生化修飾作用的醣基化<sup>17</sup>。因此，生物製劑是一種由製程決定的產物，對製程的改變是非常敏感的，一點改變都有可能改變其有效性，穩定性及安全性<sup>18</sup>，對健康造成潛在性的嚴重影響。

<sup>15</sup> [http://www.biosimilarz.com/?page\\_id=242](http://www.biosimilarz.com/?page_id=242), accessed Jan 19, 2016.

<sup>16</sup> H. Grabowski, R. Guha, M. Salgado, Health Aff. 33, 1048 (2014).

<sup>17</sup> H. Li, M. d'Anjou, Curr. Opin. Biotechnol. 20, 678 (2009)

<sup>18</sup> B. Sharma, Biotechnol. Adv. 25, 325 (2007)



## 第二節 可比較性與相似性

至少對於複雜的生物製劑，FDA 跟科學界的主流觀點皆認為，基礎知識還沒有先進到可以經由分析最終產品來充分辨識產品的特性。從這個觀點，製程決定產物的定義在生物製劑，是不可避免的。當然，對於現有技術領域中產品特性分析技術的觀點是有爭議的，特別是對於簡單的生物製劑。Sandoz，向 FDA 提交 filgrastim 生物相似藥申請，雖然強力主張分析技術已經進步到生物相似藥廠商可以全部依賴的地步，但即使是 Sandoz 這個相對簡單的生物製劑，Filgrastim，還是得依靠臨床試驗及歐盟病人廣泛的使用經驗證明和參照藥品沒有臨床上有意義的差別<sup>19</sup>。

大規模的製造生物製劑是充滿挑戰的，美國聯邦法規詳細描述了如何維持良好製造流程及品質確認的準則，以確保產品都可以符合既定的規格。原廠藥廠商認為生物製劑的製程是如此的複雜，以至於要保證原廠藥和生物相似藥具可比較性的困難度是大的。

生物製劑結構上一個小改變便可以影響它的安全性及有效性。事實上，FDA 是根據產品的製程，以及廠房設備是否可以持續維持產品的安全性，純度，及有效性來決定生物製劑藥證的發放。在生物相似藥一個尚未解決的問題就是製程上的改變可以造成生物製劑臨床上有意義改變的機會是多少，雖然大家都承認製程在生產安全且有效生物製劑的重要性，但生物製劑在沒有按照製程製造出來的產品是否相似，在原廠藥和生物相似藥，主管機關的態度是不一樣的。

針對特性已經非常清楚的治療性重組 DNA 衍生生物製劑和單株抗體，FDA 的慣例是不用經過逐批審核即可銷售<sup>20</sup>。FDA 的理由是藉由製程控制，工藝驗證以及分析技術的進步，可以確保生物製劑規格的一致。基於提高產品品質及產率，或因應法規要求，或是改善製程的效率或可信度，已經拿到核准函的原廠藥可能會去修改製程。

<sup>19</sup> M. McCamish, Global Health Biopharm and Oncology Injectables Development, Sandoz, Presentation to the Oncologic Drugs Advisory Committee, 7 January 2015

<sup>20</sup> Interim Definition and Elimination of Lot-by-Lot Release for Well-Characterized Therapeutic Recombinant DNA-Derived and Monoclonal Antibody Biotechnology Products, 60 Fed. Reg. 63,048, (Dec. 8, 1995).

常規的品質管制及分析測試，可能無法評估一個特別的改變對最終產品的品質、有效性及安全性所造成的影響。根據改變的程度，FDA 會使用”comparability protocol”要求廠商提交非臨床及臨床的數據來做適當的評估<sup>21,22</sup>(圖 2-1)。

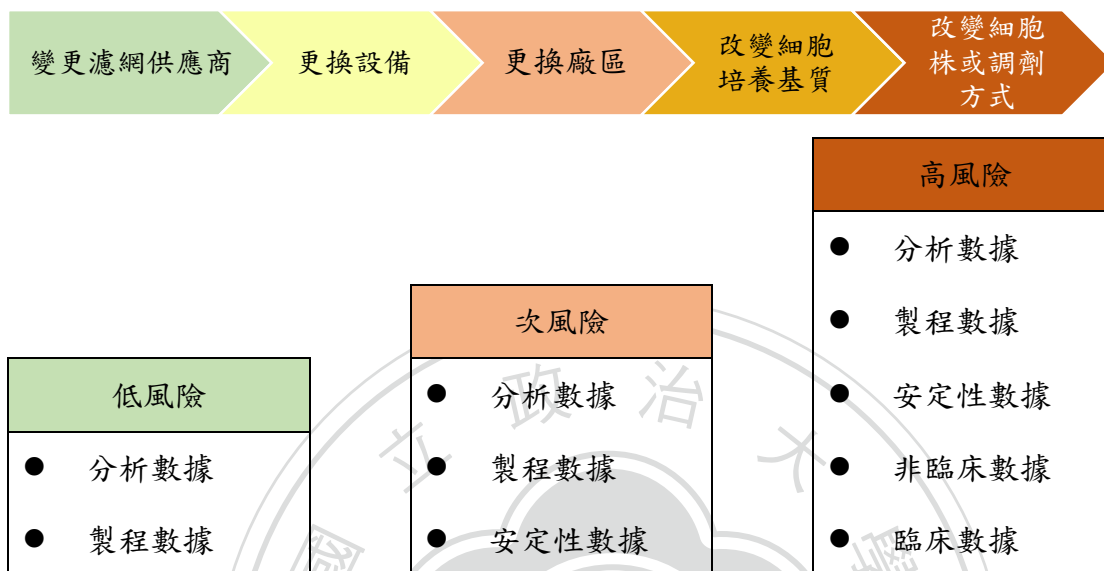


圖 2-1 製程改變風險等級<sup>23</sup>

針對原廠藥做迴避設計時，學名藥廠商必須遵守 FDA 制定的準則，依照 FDA 的規定，所謂的生物相等性，代表學名藥的活性必須落在原廠藥的 85% 到 125% 之間。相對於小分子藥，FDA 針對生物製劑的生物相等性便沒有明確的定義，只有說要按個案討論。於是生物相似藥的廠商必須要去找出參照藥品其產品屬性(product attributes)的分布，定義出所謂的目標崗位(Goal Posts)。

原廠生物製劑上市後，會經歷許多大大小小的改變，例如擴大製程或換廠。然而這些原廠藥品屬性的改變被認定是可以接受的，因為這些產品接續的被成功的使用在病人身上。這些藥品屬性改變的界線就是所謂的目標崗位，可以用圖 2-2 來說明。

<sup>21</sup> Lewis RM, Cosenza ME. Summary of DIA Workshop: Comparability Challenges: Regulatory and Scientific Issues in the Assessment of Biopharmaceuticals. Drug Inf J. 2010;44:485-504.

<sup>22</sup> See Erwin A. Blackstone & Joseph P. Fuhr Jr., Generic Biopharmaceutical Drugs: An Economic and Policy Analysis, BIOTECHNOLOGY HEALTHCARE, Feb. 2007, at 43, 45,

<sup>23</sup> Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. Curr Med Res Opin. 2012;28:1053-8

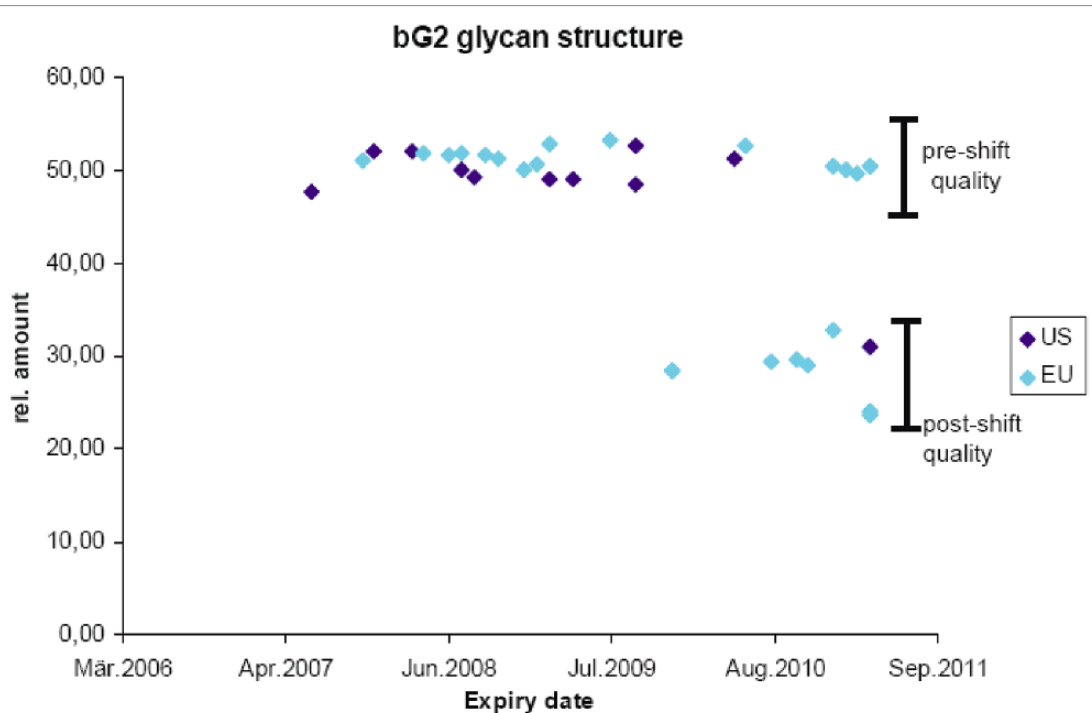


圖 2-2 單株抗體屬性分析<sup>24</sup>

圖 2-2 為 Sandoz 公司利用最新的技術，分析 4 年來在歐洲及美國上市的某一單株抗體，每一批產品中的某特殊多醣體(bG2 glycan)的含量所畫出來的圖。由上圖可以發現，當製程相同時，不同批次間的變異其實是很小的。當製程改變時，這個特殊多醣體的相對含量可以從 50%降到 30%。這種因為製程改變產生的產品屬性的變化，就是生物相似藥的目標崗位；換句話說，產品屬性在這個變異區間內的生物製劑，之間具有高度的相似性(highly similarity)。找到這個目標崗位的界線之後，生物相似藥廠商必須不斷地修正製程，使其產品和參照藥品之間的比較落在這個區間。

據此，生物相似藥廠商認為 FDA 評估原廠藥批次間或更改製程的相似性，與評估生物相似藥的相似性(biosimilarity)，更甚者，可替代性(interchangeability)，應該是相同類型的案件。原廠藥廠商則反駁認為只有公司內部的變更才適合用比較性研究，因為所有必要的資料都可以拿的到。

那些反對相似性準則的人認為即使是製程些微的改變也會造成生物製劑的特性顯著的改變，這個理論存在一個問題是，至少在某些案例上，即使是原廠藥廠商，也沒

<sup>24</sup> McCamish M, and Woolett G. Worldwide experience with biosimilar development. mAbs 2011;3(2):209-17.

辦法辨識出最終產品品質上的改變是製程上的哪一個改變所造成。舉例來說，Efalizumab，一種免疫抑制的單株抗體，因為嚴重的不良反應被 FDA 要求下架<sup>25</sup>，Efalizumab 原本是由 XOMA 公司所研發，隨後大規模的製造便由 XOMA 移轉至合作夥伴，Genentech。即便 XOMA 將所有發展 Efalizumab 過程所累積的經驗及文件全部給了 Genentech，Genentech 還是沒有辦法精確的複製 XOMA 公司 Efalizumab 的製程<sup>26</sup>。雖然兩種製劑在分析及動物研究上沒有差異，但在人體研究上卻有出現差異，因此 FDA 額外要求核准前須有臨床三期的試驗做佐證。無獨有偶，Genzyme 公司在處理 Myozyme，一種酵素替代療法，其變更製造場所時，也遇到了同樣的困難<sup>27</sup>。即便 Genzyme 知道所有原始的製造資訊，變更廠房及擴大製造規模的結果同時也改變了重組蛋白質的特性。也因為蛋白質結構的改變，FDA 認為在新廠房製造出來的 Myozyme，應該被視為不同的產品，因此要求 Genzyme 公司必須執行額外的人體試驗，甚至要求新廠製造的 Myozyme，應該以不同的商品名來販售。

Genentech 跟 Genzyme 這兩個例子說明了即使生物製劑商可以毫無限制地獲知製程的資訊，也無法製造出相似的生物製劑這個問題。因此不同製造商製造出來的生物製劑其相似程度，所引發的疑慮更大於同一個製造商。原廠藥製造商在遞交生物製劑藥證申請書時，會在符合揭露的原則下盡可能的隱藏製程及設備的說明，合理的懷疑一部分的原因是出自於原廠藥製造商自己也可能不清楚那些改變會造成生物製劑結構上的改變。

---

<sup>25</sup> Emma Hitt, Efalizumab Withdrawn from US Market, MEDSCAPE MEDICAL NEWS (Apr. 9, 2009), <http://www.medscape.com/viewarticle/590862>.

<sup>26</sup> Biosimilars: The Similarity Challenge, BIOLOGICS, FISH & RICHARDSON, PC 1 (Winter 2010), available at <http://www.fr.com/files/uploads/Documents/biologics/bioLOGICsWinter2010.pdf>.

<sup>27</sup> Todd Wallack, FDA Rejects Genzyme Request for Myozyme, BOS. GLOBE, Apr. 22, 2008, at 1F, <http://www.ispeboston.org/newsletter/index.php?id=13&do=cat&showAll=1>. Accessed December 5, 2015.

### 第三節 小結

基於不同生物製劑之間缺乏比較性這個已知的事實，加上公眾安全的考量，合理的推測，在還沒有累積大量經驗可以歸納出哪些是比較分析必要的資訊之前，FDA 會保守的要求生物相似藥廠商以 BPCIA 提出申請時，必須提供臨床試驗資料來證明與參照藥品之間沒有臨床上有意義的差異。證明生物相似藥與參照藥品相似或可置換性的臨床試驗，其花費約為 1 至 2.5 億美金，與學名藥的 1 至 2 百萬美金<sup>28</sup>相差甚大，加上只有少數的明星生物製劑是生物相似藥的標的，因此，生物製劑的價格並沒有因為生物相似藥的上市，而有大幅下降，根據歐盟的經驗，與原廠藥相比，生物相似藥的價格平均約降 25% 左右<sup>29</sup>。



<sup>28</sup> 1 Henry Grabowski, Genia Long, and Richard Mortimer, Data Exclusivity for Biologics, 10 NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY 15-16 (2011)

<sup>29</sup> Francis Megerlin et al., Biosimilars and the European Experience: Implications for the States, 32 HEALTH AFF. 1803, 1805-06 (2013)

## 第三章 生物製劑價格競爭和創新法案 (BPCIA)

### 第一節 專利舞蹈相關規定

基於 Hatch-Waxman 法案的專利連結制度，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)」。

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。但生物製劑因為沒有如小分子藥的橘皮書之專利連結制度，因此在生物製劑價格競爭和創新法案中設計了一套交換專利資訊的制度。

生物相似藥的上市審查被規定於美國法典 Title 42, Chapter 6A，第 262 條 k 項中，故以下簡稱生物相似藥的上市申請案為 (k) 申請案。在 k 項之後的 l 項，是針對 (k) 申請案設計的一套專利相關制度，該制度從上市申請提出的第一天起就開始影響 (k) 申請案，而且是從規定生物相似藥開發商（以下簡稱 (k) 申請人）與生物製劑原廠藥商以下簡稱原廠）之間的資訊交換開始，有人稱之為專利舞蹈 (patent dance)。

#### 1. 機密資訊揭露

首先是 (k) 申請人在提出 (k) 申請案時即負有一揭露 (k) 申請案相關機密資訊的義務<sup>30</sup>。有受揭露權利的人有 (1) 一或多名沒有辦理過參考藥品相關專利申請案且非原廠員工的外部律師，(2) 一名沒有辦理過參考藥品相關專利申請案的原廠所屬內部律師，(3) 在參考藥品相關專利係受專利權人專屬授權予原廠但專利權人保有訴權或是參與訴訟之權的前提下，一名專利權人代表。而揭露機密資訊的唯一目的就是讓受揭

<sup>30</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(1)(B)(i) (2011) (“PROVISION OF CONFIDENTIAL INFORMATION.—When a subsection (k) applicant submits an application under subsection (k), such applicant shall provide to the persons described in clause (ii), subject to the terms of this paragraph, confidential access to the information required to be produced pursuant to paragraph (2) and any other information that the subsection (k) applicant determines, in its sole discretion, to be appropriate (referred to in this subsection as the “confidential information.”)”)

露權人判斷當 (k) 申請人使用、製造、販賣、要約或進口 (k) 申請案的生物相似藥 (以下簡稱 (k) 申請藥) 時，原廠的或是原廠被專屬授權的專利是否遭到侵害<sup>31</sup>。

在主管機關收受(k)申請案的 20 日內，(k)申請人提供給主管機關什麼資料就應也提供一份給原廠。此外，應特別提供(k)申請藥的製程資訊<sup>32</sup>，並得依原廠的要求提供資料<sup>33</sup>。

## 2. 第一份原廠專利清單

原廠在收到上述資訊後，應在 60 日內提供(k)申請人一份專利清單，載明原廠認為會被(k)申請藥侵害的專利<sup>34</sup>，並得標示出原廠願意授權 (k)申請人的專利。

## 3. 回覆第一清單

(k)申請人在收到上述原廠專利清單的 60 日內得提供原廠一份專利清單，載明 (k)申請人認為(k)申請藥會侵害到的專利。甚且(k)申請人應該在同樣的時限內，不論是針對原廠的或是自己所提的專利清單，提供原廠一份詳細的聲明。(k)申請人之聲明應以請求項為單位，一項一項地描述某某專利無效、無法實施或是不被(k)申請藥侵害的事實上及法律上理由<sup>35</sup>。或者，(k)申請人也可以選擇提供一份不在專利過期前行銷(k)申請藥的聲明。若原廠表明有意授權的專利，(k)申請人亦應回應之。

## 4. 第二份原廠專利清單

---

<sup>31</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(1)(D) (2011) (“USE OF CONFIDENTIAL INFORMATION.—Confidential information shall be used for the sole and exclusive purpose of determining, with respect to each patent assigned to or exclusively licensed by the reference product sponsor, whether a claim of patent infringement could reasonably be asserted if the subsection (k) applicant engaged in the manufacture, use, offering for sale, sale, or importation into the United States of the biological product that is the subject of the application under subsection (k).”)

<sup>32</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(2) (2011) (“SUBSECTION (k) APPLICATION INFORMATION.—Not later than 20 days after the Secretary notifies the subsection (k) applicant that the application has been accepted for review, the subsection (k) applicant— (A) shall provide to the reference product sponsor a copy of the application submitted to the Secretary under subsection (k), and such other information that describes the process or processes used to manufacture the biological product that is the subject of such application.”)

<sup>33</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(2)(B) (2011) (“may provide to the reference product sponsor additional information requested by or on behalf of the reference product sponsor.”)

<sup>34</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(3)(A)(i) (2011) (“a list of patents for which the reference product sponsor believes a claim of patent infringement could reasonably be asserted by the reference product sponsor, or by a patent owner that has granted an exclusive license to the reference product sponsor with respect to the reference product, if a person not licensed by the reference product sponsor engaged in the making, using, offering to sell, selling, or importing into the United States of the biological product that is the subject of the subsection (k) application.”)

<sup>35</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(3)(B)(ii)(I) (2011) (“a detailed statement that describes, on a claim by claim basis, the factual and legal basis of the opinion of the subsection (k) applicant that such patent is invalid, unenforceable, or will not be infringed by the commercial marketing of the biological product that is the subject of the subsection (k) application.”)

原廠在收到上述(k)申請人回覆的清單或聲明之 60 日內，也應該提供(k)申請人一份詳細的聲明。該份原廠聲明亦以請求項為單位，不過是由原廠逐項地描述某某專利是如何地被(k)申請人侵害。關於(k)申請人提出專利無效或無法實施的部分，原廠亦應回應之。

## 5. 談判交集

(k)申請人收到上述聲明後，雙方應該好好地從雙方的清單中談判出一個雙方都認同的爭訟專利<sup>36</sup>。如果談判啟動後 15 日內沒有交集<sup>37</sup>，(k)申請人應該通知原廠其認為應該涉訟的專利數目。在雙方約定的期日，最晚在(k)申請人提出應訴專利數目後的 5 日內，雙方應該同時交換自己認為應該訴訟專利的清單。但是原廠列出的專利數目不得超出(k)申請人之前所告知的專利數目<sup>38</sup>，如果(k)申請人認為沒有專利侵權的問題，沒有提列任何專利，則原廠可以例外地提列一項專利<sup>39</sup>。

## 6. 限時起訴

接下來，不論是雙方合意的<sup>40</sup>或是雙方最後同時交換的清單上的專利<sup>41</sup>，原廠都應該在達成合意或是同時交換後的 30 日內提起專利侵權訴訟。(k)申請人收受訴狀的 30 日內應通知並檢附該訴狀一份予主管機關。

## 7. 上市預告

經過上述程序後，原廠不僅僅在(k)申請案提出時得就至少一項專利起訴(k)申請

<sup>36</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(4)(A) (2011) (“IN GENERAL.—After receipt by the subsection (k) applicant of the statement under paragraph (3)(C), the reference product sponsor and the subsection (k) applicant shall engage in good faith negotiations to agree on which, if any, patents listed under paragraph (3) by the subsection (k) applicant or the reference product sponsor shall be the subject of an action for patent infringement under paragraph (6).”)

<sup>37</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(4)(B) (2011) (“FAILURE TO REACH AGREEMENT.—If, within 15 days of beginning negotiations under subparagraph (A), the subsection (k) applicant and the reference product sponsor fail to agree on a final and complete list...the provisions of paragraph (5) shall apply to the parties.”)

<sup>38</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(5)(B)(ii)(I) (2011) (“...the number of patents listed by the reference product sponsor under clause (i)(II) may not exceed the number of patents listed by the subsection (k) applicant...”)

<sup>39</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(5)(B)(ii)(II) (2011) (“If a subsection (k) applicant does not list any patent under clause (i)(I), the reference product sponsor may list 1 patent...”)

<sup>40</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(6)(A) (2011) (“ACTION IF AGREEMENT ON PATENT LIST.—If the subsection (k) applicant and the reference product sponsor agree on patents as described in paragraph (4), not later than 30 days after such agreement, the reference product sponsor shall bring an action for patent infringement with respect to each such patent.”)

<sup>41</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(6)(b) (2011) (“ACTION IF NO AGREEMENT ON PATENT LIST.—If the provisions of paragraph (5) apply to the parties as described in paragraph (4)(B), not later than 30 days after the exchange of lists under paragraph (5)(B), the reference product sponsor shall bring an action for patent infringement with respect to each patent that is included on such lists.”)



人，(k)申請人在(k)申請藥上市販售前至少 180 天還負有告知原廠的義務。原廠獲得(k)申請人的上市預告後，原廠得就曾經被列出包含增補清單但未在上述程序中進行訴訟的專利被侵害為由申請暫時禁制令以阻止量產、銷售(k)申請藥的行為。若原廠向法院聲請暫時禁制令，原廠與(k)申請人應當互相配合以儘速完成相關的證據開示程序。

## 8. 限制確認之訴

此外，兩造均不得在(k)申請人提出上市預告之前提起確認專利侵權、無效或無法實施之訴。但是當(k)申請人沒有盡到上述程序所賦予之義務時，原廠（且唯有原廠有資格）得提起確認侵權之訴<sup>42</sup>。

圖 3-1 總結了上述生物製劑價格競爭和創新法案（BPCIA）中相關的資訊交換流程，俗稱專利舞蹈。很明顯地，BPCIA 有一套相當繁複的上市前專利訴訟機制，過程需歷經漫長的信息交換及談判，來界定首次涉訟專利與訴訟範圍，一般將耗費約 8 個月左右的時間。此外，法規中限制雙方不得任意提起確認訴訟，只有原廠藥廠可以在談判結束後、或(k)申請人未照法定程序進行時，可以向(k)申請人提告；或者，在原廠藥公司收到(k)申請人所發出的藥品上市前通知之後，雙方始可提確認訴訟。甚者，原廠藥廠還可以向法院申請禁制令，阻止(k)申請人在訴訟結果確認前上市，而美國訴訟的審理時間多半很長，原廠藥廠多會使用甚至濫用訴訟來拖延生物相似藥上市。

生物相似藥廠商若遵循上述法規，除了對產品上市時程形成一定程度影響之外，許多生物相似藥公司亦認為 BPCIA 制定信息交換機制，要求生物相似藥公司過度揭露商業秘密信息，致生物相似藥公司商業秘密有外流的極高風險，生物相似藥企業陷入左右為難。

整體而言，「專利舞蹈」無疑形成了生物相似藥進入市場的一道阻礙。許多生物相似藥公司都在嘗試繞開專利舞蹈的方式，因而引發了許多生物相似藥廠與原藥廠或專利所有權人間的專利訴訟。

---

<sup>42</sup> 42 U.S.C. § 262(l)(9)(B) (2011) and 42 U.S.C. § 262(l)(9)(C) (2011).

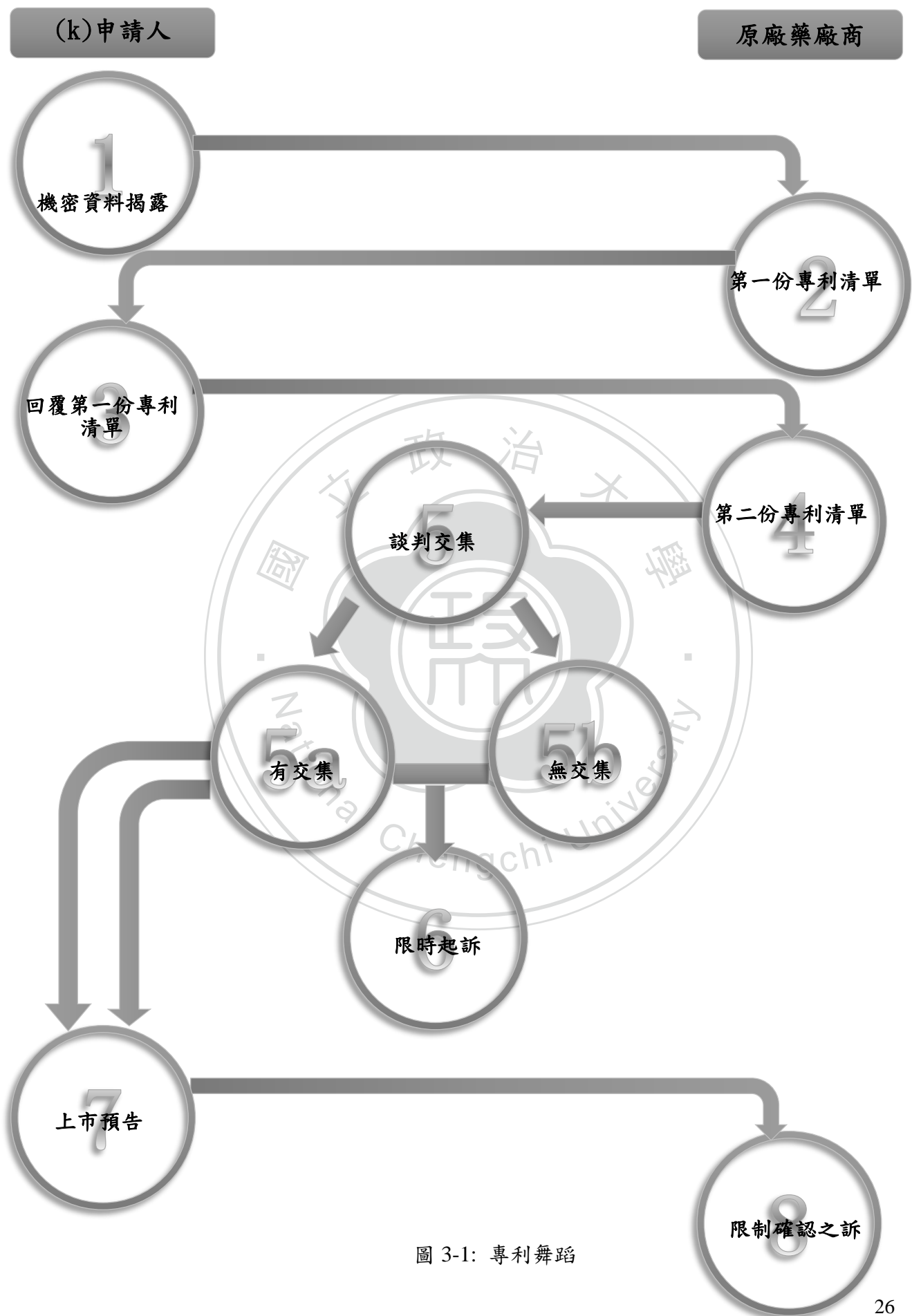


圖 3-1: 專利舞蹈

## 第二節 生物相似藥與原廠藥相關訴訟

雖然 BPCIA 給出了解決專利糾紛的框架，俗稱專利舞蹈(patent dance)，但是迄今為止的所有專利侵權訴訟均源於生物相似藥申請人試圖繞過 BPCIA 規定的複雜的信息交換和談判過程，並試圖迴避披露生產研發過程中機密的要求。生物相似藥廠與原廠藥廠或專利所有權人間的專利訴訟，依據 Wispro Bio Insight 報告，迄今至少有 5 件<sup>43</sup>。根據法院的判決，至少解決了 BPCIA 下列三個不確定性。

1. 尚未向 FDA 提出查驗登記 (approval) 申請前，並無受有立即與實際上的損害，不得提出確認之訴 (declaratory judgment)。

Hoffmann-La Roche Inc. 持有美國第 8,063,182 與 8,163,522 號專利，兩件專利用途為治療類風濕性關節炎。Hoffman-La Roche Inc. 爾後將兩件系爭專利獨家授權 (exclusive license) 給 Amgen Inc.，而 Amgen Inc. 以「Enbrel」為藥名於市場上販售。2013 年，Sandoz Inc. (簡稱 Sandoz) 向加州北區地院 (District Court for the Northern District for California) 基於兩件系爭專利無效、不可實施且其所製造的生物相似性藥品不會對該等專利構成侵害等主張對 Hoffmann-La Roche Inc 與 Amgen Inc. (統稱 Amgen) 提出確認之訴。Amgen 向地院聲請駁回該確認之訴，原因為雙方之間並無實際、立即的損害或威脅存在，因此尚未有任何糾紛或爭議形成。

於地院審理階段可知，Sandoz 為了就 Enbrel 藥品的生物相似性製劑產品 (biosimilarity) 提出查驗登記申請事宜而於 2010 年起便與 FDA 展開一連串的會談。同年美國國會頒訂 Biologics Price Competition and Innovation Act (簡稱 BPCIA 法案)，又 Sandoz 在 2013 年宣布進行人體實驗階段 (須注意的是，雖 Sandoz 有與 FDA 會面商談，但截至 CAFC 作出判決前並未正式提出查驗登記之申請)。地院認為在 Sandoz 尚未向 FDA 提出查驗登記之申請前，不得提起確認之訴；又 BPCIA 法案亦阻卻其得以在查驗登記申請前提出確認之訴，最後駁回訴訟。

<sup>43</sup> <http://www.chinatimes.com/newspapers/20150327000076-260202>, Accessed December 23, 2015.

Sandoz 不服，上訴至 CAFC。CAFC 審理後表示，Sandoz 並未說明其受有任何立即、實際上的損害，因此無法賦予地院就本件訴訟具有對事管轄權 (subject matter jurisdiction)，又 Sandoz 尚未向 FDA 提出其生物相似性製劑產品的查驗登記申請，而 Amgen 亦尚未指控 Sandoz 現行所為(即進行人體實驗)有侵權情事。CAFC 復引述其 1992 年之判決(Teletronics Pacing Sys., Inc. v. Ventritex, Inc., 982 F.2d 1520)認為，僅僅是在未來可能申請查驗之情狀，尚不足以作為提起確認之訴的訴因。更何況，CAFC 認為 Sandoz 之人體試驗尚不必然保證成功，若人體試驗失敗，更將消滅任何可能之專利侵權爭議。CAFC 進一步分析 Hatch-Waxman 法案與 BPCIA 法案之立法意旨，指出兩者皆以提出查驗為必要。CAFC 另指摘 Sandoz 並未主張其在歐洲擴廠之投資與其在美國之潛在市場會受到專利訴訟的影響，亦即 Sandoz 並無以提起確認之訴來維護其權益之需要。基於前述理由，CAFC 維持地方法院判決<sup>44</sup>。

除了 Sandoz 對 Amgen 及 Hoffman-La Roche 等提告之外，另有南韓 Celltrion Healthcare Co.及美國 Hospira Inc.分別對被告 Kennedy Trust for Rheumatology Research 及 Janssen Biotech Inc 等於美國法院提出確認專利無效等訴訟，此兩案亦於 2014 年 12 月間遭第一審法院駁回；兩案判決均表示，生物相似藥廠需遵循與踐行 BPCIA 法案規範程序，否則訴訟即遭駁回。

## 2. 申請者於生物相似藥經 FDA 許可後所寄出的商業營銷通知方被視為有效

Sandoz Inc.(簡稱 Sandoz)在 2014 年向 FDA 提出將 Neupogen® 做為其參考藥品之簡化生物製劑許可證申請 (abbreviated biologics license application, aBLA)，並於同年通知 Amgen Inc.與 Amgen Manufacturing Ltd.(統稱 Amgen)其已向 FDA 提出 Neupogen®(其為 Amgen 之產品)的生物相似藥申請(biosimilar application)。在 FDA 受理該申請後，Sandoz 通知 Amgen 其決定不在 FDA 受理申請後的 20 天內提供該生物相似製劑申請及其相關訊息予 Amgen，此舉也使 Amgen 得 42§ 262(L)(9)(C)對

<sup>44</sup> Sandoz Inc., v. Amgen Inc. and Hoffmann-LA Roche Inc., Fed Circ. 2014-1693.

Sandoz 提出訴訟。雖 Sandoz 並未依 42§ 262(l)(2)(A)規定揭露其 aBLA 或產品製造資訊給 Amgen，然 Sandoz 卻在 FDA 許可其 aBLA 當天，給予 Amgen「進一步的商業營銷通知」，告知將推出 Zarxio。

Amgen 在 2014 年向加州北區地院(District Court for the Northern District of California)對 Sandoz 提出以下指控：1.違反 Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009(簡稱 BPCIA 法案)法案內兩項規定，遂造成不公平競爭。2.不正當使用 Neupogen® 許可。3. 侵害 Amgen 所持之美國第 6,162,427 (簡稱'427 號)專利權。Amgen 指控 Sandoz 違反 BPCIA 法案的規定分別為：(i)未依 42 § 262(l)(2)(A)揭露相關資訊給 Amgen，與(ii)其在 FDA 許可其生物相似製劑產品前即(Zarxio)所提供的商業營銷通知為過早且無效的；而 Sandoz 亦向地院提出其正確闡釋 BPCIA 法案規定'427 號專利無效且未侵權的確認之訴 (declaratory judgment)。兩造又於 2015 年提出交互動議，且 Amgen 隨後也向地院對系爭產品提出臨時禁制令(preliminary injunction)的聲請。地院審理後，做出以下結論：1.僅於 BPCIA 法案 42 § 262(l)(9)(C)所規範的情形下，容許 Sandoz 得決定不向 Amgen 揭露其 aBLA 與製造資訊。2.單憑 Sandoz 的作為，並不足以提供 Amgen 請求禁制令、恢復原狀(restitution)、或賠償金救濟的基礎。3.依§ 262(l)(8)(A)，Sandoz 可於 FDA 許可前提供商業營銷通知。鑒於地院認為 Sandoz 未違反 BPCIA 法案規定或有任何不法行為(地院認為該份商業營銷通知為有效的)，最後駁回 Amgen 的訴訟與禁制令聲請，且准許 Sandoz 的確認之訴。

Amgen 上訴至 CAFC。CAFC 審理時，認為 BPCIA 法案(42 § 262(l)(2)(A))可清楚推論出，「Sandoz 應 (shall) 於該許可產品開始進行商業營銷前 180 日，提供商業營銷通知予 Amgen。CAFC 認為“shall”一字於法律上具有強制性的意義，因此對於 Sandoz 將該條文解釋為「非強制性規定」的主張並不為 CAFC 接受，又 CAFC 認為發出商業營銷通知的時點應在於該生物相似藥(Zarxio)取得 FDA 許可之後，該通知方為有效。是以，CAFC 撤銷地院認為 Sandoz 乃正確解讀 BPCIA 法案的判

決，並發回地院要求依本次意見重審<sup>45</sup>。

### 3. BPCIA 法案不強制生物相似藥申請者遵循其規定之專利糾紛解決程序的解釋

面對專利舞蹈布滿荊棘的道路，許多生物相似藥製造商望之卻步，紛紛尋求回避之道，其中 Sandoz 的生物相似藥 Zarxio 即為首個挑戰不遵從專利舞蹈制度的案例。Sandoz 於 2014 年 7 月收到 FDA 接受 Zarxio 審查的通知後，隨即便通知了參照藥品製造商 Amgen，要求 Amgen 必須接受特定的條件限制，否則將不會揭露其完整申請資料，除此之外，Sandoz 同時向 Amgen 提出其生物相似藥的 180 天上市前通知，預期該藥在 2015 年第二季可獲得 FDA 批准，屆時生物相似藥可立刻上市。

Amgen 拒絕接受條件要求，並於 2014 年 10 月於北加州地方法院對 Sandoz 提出訴訟，控告對方未遵守 BPCIA 信息交換與上市前通知相關規定、不當使用其原廠藥的審查數據、以及侵犯其 U.S. Pat. 6, 162, 427 專利；此外，Amgen 還要求法院對 Sandoz 的 Zarxio 發出禁制令，阻卻其上市。但 Sandoz 主張，在 BPCIA 解決專利糾紛相關的法條中已提到，生物相似藥製造商如未遵從任一項專利舞蹈程序，或甚至在一開始就沒有提供完整的審查及製造工藝資料，參照藥品製造商可直接對其提起侵權訴訟，這表示 BPCIA 立法時默認類似藥公司可以選擇拒跳專利舞蹈。北加州地方法院在 2015 年 3 月 19 日公布上述訴訟案件一審判決，法院支持 Sandoz 對 BPCIA 的解釋，即"專利舞蹈非強制性規定"，並拒絕了 Amgen 的禁制令要求。

Amgen 不服判決結果，向美國聯邦巡回上訴法院提起上訴。聯邦巡回上訴法院於同年 7 月 21 日做出判決，法院仍認定生物相似藥製造商要不要揭露審查及製造工藝資料是生物相似藥公司的自由。雖然今年 9 月 3 日，Sandoz 已宣布 Zarxio 在美國上市，但由於本案牽涉到未來專利舞蹈遊戲規則的解釋與確定，本案之兩造皆向聯邦巡回上訴法院提出全院聯席覆審(en banc rehearing)的請求，但日前遭聯邦

---

<sup>45</sup> Amgen Inc., Amgen Manufacturing Limited, v. Sandoz Inc., Fed Circ. 2015-1499.

巡回上诉法院駁回，全案仍可上訴至最高法院。

### 第三節 小結

截至目前為止美國 FDA 接受了 6 個生物相似藥申請，分別由 4 家生物相似藥大廠提出，包含 Sandoz（申請 Neupogen 及 Enbrel 生物相似藥）、Celltrion（申請 Remicade 生物相似藥）、Apotex（申請 Neulasta 及 Neupogen 生物相似藥）以及 Hospira（申請 Epogen 生物相似藥）。4 家生物相似藥製造商當中，目前僅 Apotex 遵從 BPCIA 中的專利舞蹈程序。該公司 2 項生物相似藥申請，分別在 2014 年 12 月與 2015 年 2 月被 FDA 受理，並提供參照藥品廠商 Amgen 相關資料，直至 2015 年 8 月與 10 月進入專利侵權訴訟階段，時間都差不多經過 8 個月，目前 Apotex 反控 Amgen 利用專利舞蹈中的限時起訴來拖延 Neulasta 生物相似藥的上市<sup>46</sup>。即使 Apotex 安然度過這次訴訟，並不表示不會再遇到 Amgen 其他動作的阻撓，因為 BPCIA 允許參照藥品廠商在收到生物相似藥上市前通知後，可以採取額外救濟途徑，包含可針對專利舞蹈過程中被討論過、但還沒訴訟過的專利提出訴訟，以及向法院申請禁制令，禁止生物相似藥在專利爭議未完全解決前上市。因此 Apotex 的生物相似藥何時能上市，目前還是一個未知數。

依照目前聯邦巡回上诉法院對 BPCIA 的解釋，可以預期未來將有越來越多的生物相似藥公司選擇避開專利舞蹈，這樣做的好處有三：第一，可避免在訴訟前揭露公司的商業機密，參照藥品廠商若想知道相似藥的製造工藝細節，只能透過美國訴訟的證據發現程序（Discovery）來取得，但前提是，參照藥品廠商必須確實握有製造工藝相關專利才能要求被告揭露製造工藝信息，這將使參照藥品廠商須在不確定對方是否侵權的情況下提起訴訟，承擔更多的變數。其二，依照 BPCIA 專利舞蹈的規定，生物相似藥在真正上市前可能會面臨兩次以上的訴訟，第一次為訊息交換完成，雙方協調出首次訴訟範圍後，第二次在生物相似藥製造商提出上市前通知後。不按照專利舞蹈的

---

<sup>46</sup> <http://www.biologicsblog.com/blog/apotex-accuses-amgen-of-sham-bpcia-litigation/>, accessed January 05, 2016.

程序，可能迫使參照藥品製造商在一開始就提出所有專利來進行訴訟，將原先分為兩次訴訟的專利合併在一次解決。第三，避開專利舞蹈可能縮短解決專利糾紛的時間。生物相似藥製造商若在收到 FDA 接受審查通知後 20 天內不向參照藥品製造商提供完整資料，參照藥品廠商很可能在較早的時後提起訴訟，如 Amgen 對 Sandoz 一案中，Amgen 即在第 109 天向 Sandoz 提起訴訟，相較於按照專利舞蹈程序通常要等待將近 8 個月才進入第一次訴訟，時間提前許多。

雖然就目前的最新發展來看，迴避專利舞蹈可以避免一些程序上的麻煩，但真正參照藥品廠商和生物相似藥公司的輸贏仍是在訴訟戰場上見真章。在缺少先前判例的情況下，利用小分子藥物為基礎，討論均等論在學名藥判決上的影響，來預測美國法院將如何對待生物相似藥的侵權問題，提供生物相似藥廠商根據自己產品的特性來減少法律的不確定性。





## 第四章 美國學名藥均等侵害判決之分析

跟學名藥一樣，生物相似藥即有可能是以侵權訴訟開始她的生命週期，由 BPCIA 明訂了生物相似藥在上市前解決複雜專利爭議的方法，可略窺一二。雖然生物相似藥上市前，原廠藥的核心專利皆已過期，但仍然受許多例如製程、劑型，或包裝等次要專利的保護。因為 BPCIA 要求生物相似藥必須和參考藥品有高度的相似性，想當然爾，每一個生物相似藥的上市必然有相當程度的專利衝突發生。

不可諱言的，不論是學名藥或是生物相似藥製造商皆面臨了一個窘境-均等謬論 (equivalence paradox)；一方面要向 FDA 證明和參考藥品之間具有科學上的相等性 (scientific equivalence)，也就是沒有實質上的差異，一方面又會避免法律上的相等性 (legal equivalence)，不論是文義上，或是實質功能上。實質功能上的相等性，就是均等論 (doctrine of equivalence)。相較於其他的產品，文義上的侵權對生物相似藥比較不是個問題，由於製程的關係，不可能製造出跟參照藥品一模一樣的生物製劑。於是，均等論在生物相似藥的侵權訴訟上的重要性，便不可言喻。

美國 FDA 在 2015 年 3 月 6 日核准了的一個生物相似藥-Zarxio( filgrastim-sndz)<sup>47</sup>，目前尚不清楚均等論這種不確定性在生物相似藥上影響的程度，但可以藉由簡化新藥申請上市的小分子藥物所涉入的侵權訴訟來做有限度的推論。本章節將以均等論作為專利侵權的界限，分析法院面對學名藥被控侵權所做出的裁決，其背後所代表的意義。

### 第一節 均等論

因為一模一樣的抄襲十分少見，若允許他人稍加變動就能利用專利之發明(換湯不換藥)，專利權之保護就空洞無用。若專利權人在任何情況下均受限於申請專利範圍之文字內容，則專利權人的利益就無法得到合理的保護，專利制度鼓勵公開發明的目的就會落空。美國法之均等論 ( Doctrine of Equivalents，簡稱 DOE) 乃源自衡平原則，目的是為了防止他人對專利很細微而且不重要的部分進行修改，以規避專利法對於權利人的

<sup>47</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436648.htm>, Accessed September 18, 2015.

保護，產生對專利權人不公平的情形。若專利制度允許他人藉由輕易地規避專利字義細節，或是任意地對發明進行仿製，達到迴避專利權範圍之結果則將會使得專利權利空洞化，不僅無法保障專利權人應有之權利，亦無異在鼓勵抄襲者對於專利發明做不重要或非實質性的改變或取代。因此，均等論發展之目的之一，即在允許專利權人超越申請專利範圍字義之僵化限制，以排除他人輕易地迴避實施專利標的，使專利的保護效果更為周全。是以，均等論在專利侵害判斷架構中，確實扮演了十足輕重的角色，為專利權保護的最後一道防線。也因此，專利法一方面要求專利申請人明確定義專利權範圍，以公示的方式周知社會大眾，進而使公眾得以避開專利權利範圍，而從事競爭、創新與投資。但另一方面，藉由均等論的應用，某種程度上是藉由擴張申請專利範圍的方式，以保全專利權人之權益，則公眾便無法單由文字表面意義得知專利真正的保護範圍，使得專利侵權的判斷上充滿了不確定性，同時也提高了訴訟與社會成本。因此，在專利侵權的判斷上，均等論的應用是一個相當困難且無法預測的適用原則。

在被控物品或方法所實施的技術內容與申請專利範圍構成要件之間不成立字義侵害之後，接下來要比較被控對象所實施的技術內容與申請專利範圍構成要件兩者之間，是否存在非實質性差異 (insubstantial difference)，若是，則侵害成立，若否，則侵害不成立。美國最高法院於 Graver Tank 一案中使用了我們所熟知的均等論，亦即功能-方法-結果三部測試法 (function/way/result tripartite test)，來決定實質性差異。許多因素會影響均等論的認定與適用結果，其中之一就是均等論所採用的功能-方法-結果三部測試法之比較對象。第一種是採取所謂的「整體觀察法」(invention as a whole or entirety approach)，1983 年美國聯邦巡迴上訴法院 (Court of Appeals for the Federal Circuit, CAFC) 在 Hughes 一案中，認為均等的判斷方式應採取整體觀察法加以認定。另一種是採取所謂的「逐項測試法」(element-by-element test or elemental approach)，1987 年 CAFC 在 Pennwalt 一案中，以全院審 (en banc) 的方式確認了均等的判斷方式應採取逐項測試法，美國最高法院更在 1997 年於 Warner Jenkinson 一案中進一步加以確立。前者從發明整體的觀點出發，將被控對象與專利保護範圍比較，當兩者存在非實質差異時即成立

均等構成侵害，因此給予專利保護較寬鬆之認定；後者則將被控對象與專利保護範圍的技術特徵個別比對，當兩者存在非實質差異時方成立均等構成侵害，此法對專利保護範圍給予較嚴格之認定。除了比對範圍限定在專利保護範圍個別的技术特徵與被控對象所對應實施的技術內容之外，也強調不可忽略申請專利範圍的用字，相對於前者而言，後者較不易構成均等論下之侵害。

實證研究有顯示，過去 15 年以來，在均等論案件中，專利權人獲勝的機率已大幅降低<sup>48</sup>。因此，一些美國學者都認為均等論「已死」，並對此進行研究，認為均等論效力已減，案件使用均等論判斷的情況，已不如以往<sup>49</sup>。進一步有學者認為，均等論縮減的效果，原因來自訴訟的重心，已移至法院對申請專利範圍解讀程序(Markman order)<sup>50</sup>。甚至也有學者主張已習於該項技藝人士的標準，解讀申請專利範圍，而可免除均等論<sup>51</sup>，或是甚至有主張直接廢除現代均等論者，回到原始的申請專利範圍解釋<sup>52</sup>。

但是，仍有學者認為均等論具備一些重要的優點鼓勵創新<sup>53</sup>、減少申請專利範圍撰寫之成本，與禁反言共同避免專利權範圍過度擴張<sup>54</sup>，確保專利適度的廣度，能保證專利立一面向的壽命等<sup>55</sup>，以專利再頒證(Reissue)及接續申請案擴大保護範圍，並不能達到均等論的效果<sup>56</sup>，因此目前並無取代均等論的解決方法<sup>57</sup>。但為了調和均等論目前的限制，有學者主張以司法手段及改變專利的再頒發制度，已進一步擴大專利權的保護<sup>58</sup>；或是針對特定技術領域，例如生物科技，採取不同實施方式，而不是廢棄均等論<sup>59</sup>。

## 第二節 判決分析

<sup>48</sup> Lee Petherbridge, On the Decline of the Doctrine of Equivalents, 31, Cardozo L. Rev. 1374-5.

<sup>49</sup> Id. at 1378-9.

<sup>50</sup> David I. Schwartz, Explaining the Demise of the Doctrine of Equivalents, 26, Berkeley Tech. L.J. 1160-2.(2011).

<sup>51</sup> Natalie Sturicz, Phillips v. Awh. Corp., a Doctrine of Equivalents Case?, 12 Marq Intell.Prop.L. Rev. 403-5(2008).

<sup>52</sup> Joshua D. Samoff, Abolishing the Doctrine of Equivalents and Claiming the Future After Festo. 19(4) Berkeley Tech. L. J. 1157, 1225 (2004).

<sup>53</sup> Christopher A. Cotropia, "After Arising" Technologies and Tailoring Patent Scope, 61 N.Y.U Ann. Surv. Am. L. 171-6 (2005).

<sup>54</sup> Samson Vermont, Taming the Doctrine of Equivalents in Light of Patent Failure, 16 J. Intell. Prop, I. 90-3 (2008).

<sup>55</sup> Cotropia, supra note 53, at 171-6.

<sup>56</sup> Douglas Lichtman, Substitutes for the Doctrine of Equivalents: A Response to Meurer and Nard, 93 Geo, L.J. 2013, 2018-9 (2005)

<sup>57</sup> Vermont, supra 54, at 93-96.

<sup>58</sup> John R. Thoma, Calim Re-construction: The Doctrine of Equivalents in the Post-Markman Era, 9 Lewis & Clark L. rev. 153,169-75 (2005).

<sup>59</sup> D. Alan White, The Doctrine of Equivalents: Fairness and Un-certainty in an Era of Biologic Pharmaceuticals, 60 Emory L. J. 777-93 (2011).

為了研究美國法院、業界以及FDA如何在生體相等性及均等論之間互動，Freilich<sup>60</sup>利用”ANDA”及”Doctrine of Equivalence”作為關鍵字，在 Westlaw’s ALLFED 資料庫搜尋，截至 2011 年底，共有 64 個案子符合條件<sup>61</sup>，其中有 21 件來自聯邦巡迴法院，43 件來自地方法院。扣掉單純因為禁反言及先前技術而落入均等論範疇的案子，共有 8 件來自聯邦巡迴法院，25 件來自地方法院的案子，有實際探討到學名藥是否因為有均等論的適用，而對原廠藥有專利侵權的情形。其中 3 件是跟主成分有關，最早的判決發生在 1991 年<sup>62</sup>，第二件判決在 1996 年<sup>63</sup>，絕大部分的判決則是發生在 21 世紀。

學名藥必須和原廠藥具生物相等性，但在法律上又不能等同於原廠藥，這種矛盾便稱為均等謬論(Equivalence paradox)。一般而言，均等謬論很少針對藥品的主要專利，相反的，學名藥的迴避設計通常是針對商品化之後的專利。也就是說爭議的部分鮮少發生在藥品主成分的專利上，通常是在藥品的劑型，安定性或包裝之類的次級專利。在 Freilich 研究的這幾件案例中，只有 3 件跟主要成分的專利有關<sup>64</sup>，13 件與非活

---

<sup>60</sup>Associate, Covington & Burling, LLP, Washington, D.C.

<sup>61</sup> Janet Freilich, The paradox of Legal Equivalents and Scientific Equivalence: Reconciling Patent Law’s Doctrine of Equivalence with the FDA’s Bioequivalence Requirement, 66 S.M.U.L. Rev 59(2013).

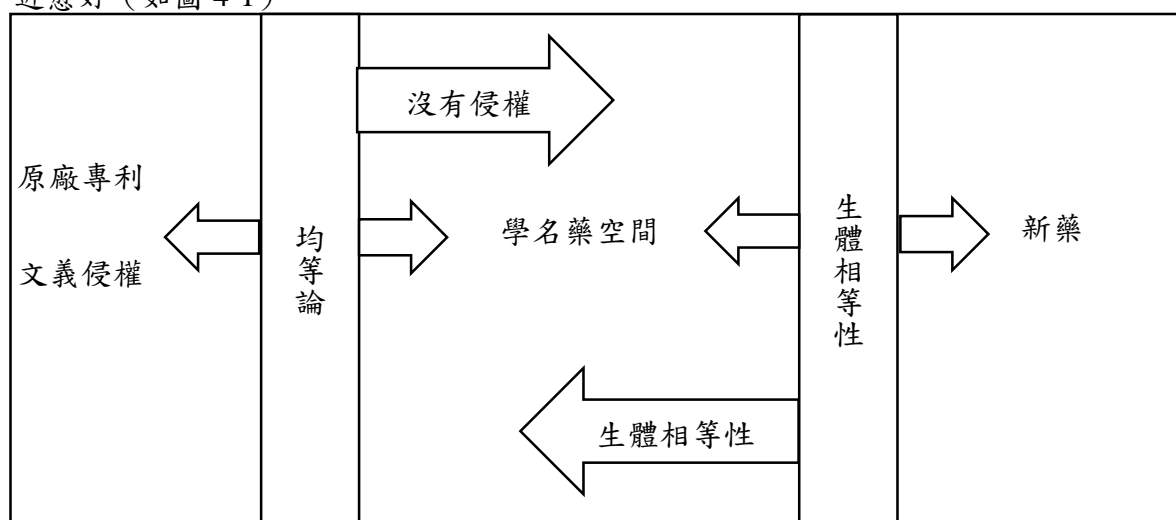
<sup>62</sup> *A.H. Robins Co. v. Erbamont, Inc.*, 1991 WL 229150 (S.D. Ohio 1991).

<sup>63</sup> *Marion Merrell Dow v. Baker Norton*, 948 F.Supp. 1050 (S.D.Fla. 1996).

<sup>64</sup> *Abbott v. Sandoz*, 486 F.Supp.2d 767 (N.D.Ill. 2007) (brand name drug: cefdinir anhydrate; generic drug: cefdinir monohydrate; court found no infringement); *Chiron v. SourceCF*, 431 F.Supp. 2d 1019 (N.D.Cal. 2006) (brand name drug: antibiotic concentrations of 60-200mg/mL; generic drug: concentrations of less than 60 mg/mL); court found no infringement); *Marion Merrell Dow v. Baker Norton*, 948 F.Supp. 1050 (S.D.Fla. 1996) (brand name drug: terfenadine acid metabolite; generic drug: terfenadine pro-drug; court found no infringement).

性成分有關<sup>65</sup>，4 件跟化學合成<sup>66</sup>或純度<sup>67</sup>有關，剩餘的 4 件是跟包裝有關<sup>68</sup>。

學名藥廠商針對次級專利的迴避設計，與其說巧合，不如說是建構均等謬論的基礎。學名藥廠商可以迴避設計的智財空間其實是受限的，因為這個智財空間的界線，一邊是原廠藥的專利，另一邊是 FDA 的規範。這就是謬論的本質：專利法要求學名藥廠商對專利這條線保持一定的距離，而 FDA 則要求學名藥廠商須跟原廠藥物這條線愈近愈好（如圖 4-1）。



<sup>65</sup> *Acorda v. Apotex*, 2011 WL 4074116 (D.N.J. 2011) (brand name drug: tizanidine on beads; generic drug: tizanidine granulation; court found no infringement); *Cephalon v. Watson*, 769 F.Supp. 2d 729 (D.Del. 2011) (brand name drug: sodium bicarbonate; generic drug: potassium bicarbonate; court found no infringement); *Elan v. Andrx*, 2008 WL 4709251 (S.D.Fla. 2008) (brand name drug: multi-particulate pellet form surrounded by multi-layer membrane; generic drug: pellet that does not dissolve completely during use, is not completely spherical and is not completely enclosed by membrane; court found infringement by equivalents); *In re Omeprazole Patent Litigation*, 490 F.Supp. 2d 381 (S.D.N.Y. 2007) (brand name drug: talc and hydroxypropylmethylcellulose to stabilize core; generic drugs: other chemicals used to stabilize core; court found no infringement); *Ranbaxy v. Abbott*, 2005 WL 3050608 (N.D.Ill. 2005) (brand name drug: drug mixed with "a pharmaceutically acceptable polymer"; generic drug: drug mixed with glycerin monostearate; court found infringement by equivalents); *Astrazeneca v. Mayne Pharmaceuticals*, 2005 WL 2864666 (S.D.N.Y. 2005) (brand name drug: stabilized with disodium edetate; generic drug: stabilized with diethylenetriaminepentaacetate; court found infringement by equivalents); *Janssen v. Eon Laboratories*, 374 F.Supp. 2d 263 (E.D.N.Y. 2004) (brand name drug: beads with diameter of 600-700um; generic drug: beads with diameter of 700-800um; court found no infringement); *Bristol-Myers Squibb v. Andrx*, 343 F.Supp. 2d 1124 (S.D.Fla. 2004) (brand name drug: pregelatinized starch; generic drug: microcrystalline cellulose; court found no infringement); *Bristol-Myers Squibb v. Teva*, 288 F.Supp. 2d 562 (S.D.N.Y. 2003) (brand name drug: lubricant selected from stearyl fumarate or hydrogenated vegetable oil; generic drug: lubricants sodium lauryl sulfate and glyceryl behenate; court found no infringement); *Biovail v. Andrx*, 158 F.Supp. 2d 1318 (S.D.Fla. 2000) (brand name drug: drug in admixture with wetting agent; generic drug: drug over core of sucrose and starch; court found no infringement); *Upjohn v. Nova Pharmaceuticals*, 31 F.Supp. 2d 211 (D.P.R. 1998) (brand name drug: spray-dried lactose making up 70% of composition; brand name drug: spray-dried lactose making up 49% of composition; court found no infringement); *Glaxo v. Pharmadyne*, 32 F.Supp. 2d 265 (D.Md. 1998) (brand name drug: stabilized with ethanol; generic drug: stabilized with propylene glycol; court found infringement by equivalents); *A.H. Robins Co. v. Erbamont, Inc.*, 1991 WL 229150 (S.D. Ohio 1991) (brand name drug: hydrophilic surfactant external to microcapsule; generic drug: myristic acid in shell wall of microcapsule; court found no infringement).

<sup>66</sup> *Sanofi-Aventis v. Sandoz*, 2009 WL 1741571 (D.N.J. 2009) (brand name drug: enantiomers separated using high performance liquid chromatography; generic drug: enantiomers separated using different methods; court found no infringement); *Smithkline Beecham v. Apotex*, 2005 WL 941671 (E.D.Pa. 2005) (brand name drug: process that could not be conducted in ether solvent; generic drug: process that could be conducted in either solvent; court found no infringement).

<sup>67</sup> *Pozen v. Par*, 800 F.Supp. 2d 789 (E.D.Tex. 2011) (brand name drug: substantially all sumatriptan in first layer and substantially all naproxen in second layer; generic drug: 100% sumatriptan and 15% naproxen in first layer and 85% naproxen in second layer; court found infringement by equivalents); *Aventis v. Lupin*, 2006 WL 1582412 (E.D.Va. 2006) (brand name drug: product "substantially free of other isomers"; generic drug: product containing between 0.06% and 0.5% of isomer-1; court found infringement by equivalents).

<sup>68</sup> *Abbott v. Baxter*, 2005 WL 2347221 (N.D.Ill. 2005), 660 F.Supp. 2d 882 (N.D.Ill. 2009) (brand name drug: mixing drug with water to prevent degradation; generic drug: containers lined with resin to prevent contact with degrading agent; court found no infringement); *EKR Therapeutics v. Sun Pharmaceuticals*, 633 F.Supp. 2d 187 (D.N.J. 2009) (brand name drug: solution that is isotonic as packaged; generic drug: solution that is hypotonic as packaged and accompanied by instructions for dilution to make it isotonic before delivery; court found infringement by equivalents); *Bio-Technology v. Duramed*, 174 F.Supp. 2d 229 (D.N.J. 2001) (brand name drug: first four to five pills contain estrogen, rest progestin/estrogen mix; generic drug: first 21 pills contain progestin/estrogen mix, last 7 pills contain estrogen; court found no infringement); *Mead Johnson v. Barr*, 38 F.Supp. 2d 289 (S.D.N.Y. 1999) (brand name drug: pill marked with transverse score notches; generic drug: pill marked with opposing score notches; court found infringement by equivalents).

圖 4-1 學名藥空間的智財界線<sup>69</sup>

學名藥如果跟原廠藥一模一樣或是沒有實質上的差異，就會落入圖 4-1 的左邊—有文義侵權或是均等論的適用；若學名藥跟原廠藥的差異性太大，則會落入圖 4-1 的右邊—FDA 認為無生體相等性的存在，而將其認定為新藥。

學名藥廠商如果想在主要成分做迴避設計的規劃，空間將異常的狹窄。這是因為若學名藥的主成分與參照藥品的主成分差異太大，將會被 FDA 視為新藥，而不能以簡化新藥申請的途徑申請藥證。一般來說，測試藥品間的生體相等性和法律相等性，層次並不相同；前者主要是在整個藥品配方的活性，而後者則是在藥品某個特殊的元素。一旦涉及主成分的改變，相等性的測試層次則會合併，也就是說，生體相等性會去看主成分的功能，法律相等性也會去比較主成分的功能。因此，在改變主成分的情況之下，學名藥廠商要滿足 FDA 的要求又沒有均等論的適用是極度困難的(圖 4-2 左圖)。

相反的，在非活性成分做變化的空間就相對寬廣許多(圖 4-2 右圖)。這個層次的改變包括不同鍵結物，潤濕劑，潤滑劑，崩解劑的替代，或改變藥品的包覆物。這些非活性成分通常用來控制藥物在進入人體以後的釋放，舉例來說，崩解劑可以幫助藥物在腸胃道內裂解成小碎片，以利溶解吸收；而外層的包覆物則可能延緩藥品釋放至血液中，而達到延長藥效的效果。

FDA 確實對賦形劑的種類有所規定及管制，但允許廠商在特定的情況下做某些程度的替換<sup>70</sup>。除此之外，學名藥仍須符合生體相等性的要求，但在不影響藥物動力學的情形之下，有許多方法可以去做非活性成分的改變，也因此比較有機會避免因為均等論而來的侵權行為。在這個分類上，學名藥廠商贏了 80% 的訴訟。

<sup>69</sup> Supra 61

<sup>70</sup> See Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs, at 3-9 (2011), available at [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformationGuidances/UCM134846.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformationGuidances/UCM134846.pdf).

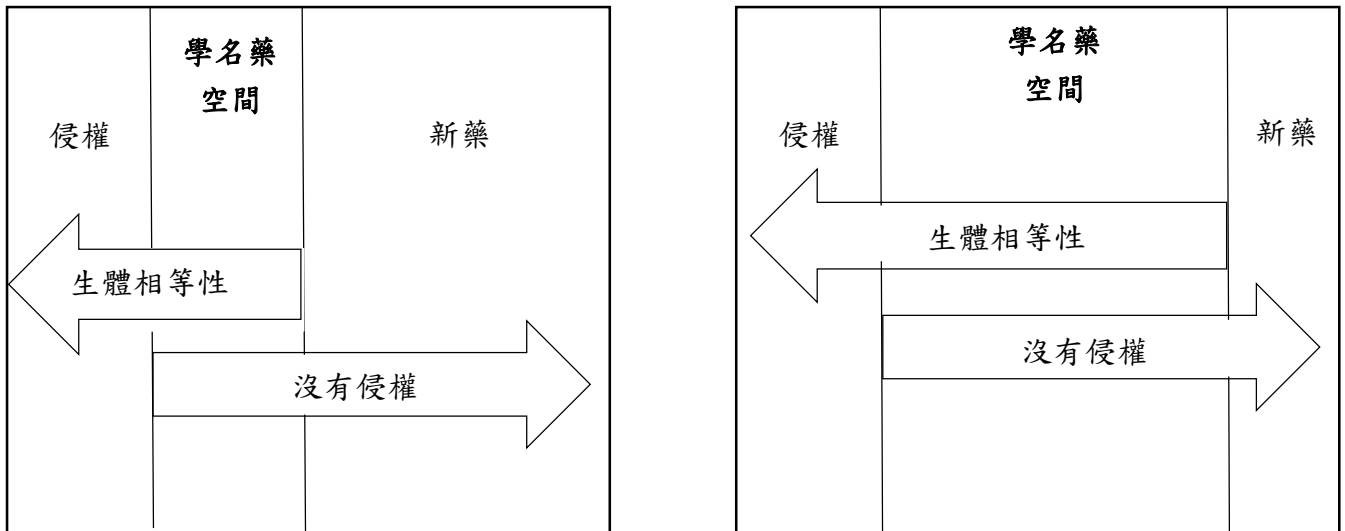


圖 4-2 改變主成分的學名藥空間(左圖)與改變非活性成分的學名藥空間(右圖)<sup>71</sup>

### 第一項 專利類型分析

涵蓋原廠藥品的專利類型態攸關專利所有權人所能宣稱的均等範疇，在這 25 件均等論的案例中(圖 4-3)，實際化學主體的專利效果最強，而用途的專利效果最弱。

#### 第一款 專利類型

FDA 將專利分成七個類別，醫療保險現代化法(Medicare Modernization Act, MMA)通過以後，為了減少長青藥品現象，FDA 只允許三種專利類型可以列在橘皮書：(1) 宣稱原料藥(主成分)的專利；(2) 宣稱藥品(配方或組合物)的專利；及(3) 用途專利。藥品專利涵蓋了"成品劑型，例如含有主成分的錠劑，膠囊或水劑"，而唯有 FDA 允許放在仿單的用途專利才可以列在橘皮書中<sup>72</sup>。至於另外四個 FDA 不允許列在橘皮書的專利為(1) 宣稱包裝的專利，(2)宣稱代謝物的專利，(3)宣稱中間產物的專利，及(4)製程專利。

<sup>71</sup> Supra 61

<sup>72</sup> 68 Fed. Reg. 36676, 36681 (2003) ("If an NDA applicant or holder or patent owner intends to submit information on a patent that claims a method of use, the patent must claim a use that is described in the NDA. If we have already approved the NDA, the patent must claim a method of use that is in the labeling of the approved NDA."). The FDA noted that this is a long-standing policy, citing 59 Fed. Reg. 50338, 50363-64 (Oct. 3, 1994).

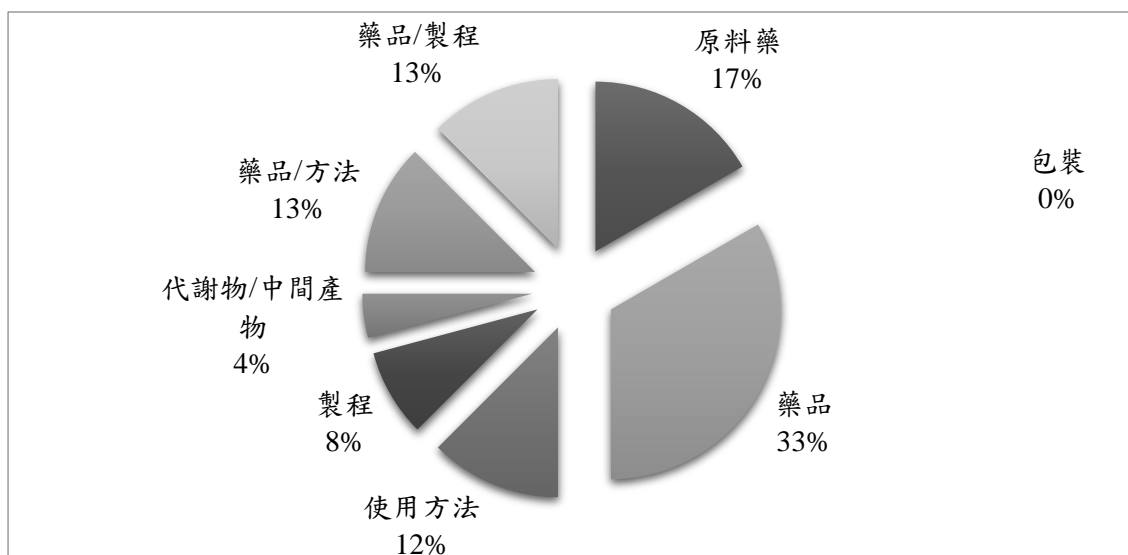


圖 4-3 原廠藥的專利類型<sup>73</sup>

由圖 4-3 可以看出，大部分(59%)的藥品的專利類型是藥品(單獨或是與其他專利類型的組合)，而只有少數案例的藥品專利是與製程，代謝物，中間產物有關，甚至沒有包裝相關的案例，可能與這些專利類型是禁止列在橘皮書脫不了關係。

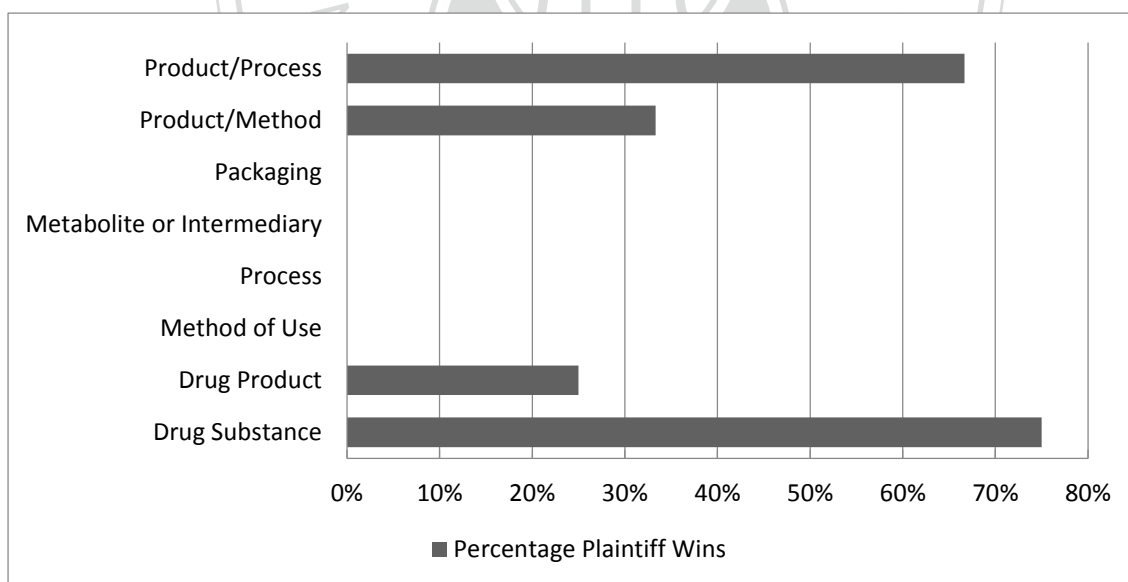


圖 4-4 不同專利類型原告贏得均等論的機率<sup>74</sup>

圖 4-4 是根據不同的專利類型來看，在涉及均等論的這 25 個案件中，原告贏的比

<sup>73</sup> Supra 61

<sup>74</sup> Supra 61



例。由圖 4-4 可以看出，單純只有包裝，代謝物或中間產物，製程，或使用方法的專利，原告都是鎩羽而歸。如前述，涵蓋主成分，如原料藥，是最強的專利，也難怪在均等論的案件，原告贏的機會高達 7 成 5。單純只有藥品專利，在均等論的案件中，原告贏的機率只有 2 成 5。藥品專利如果有結合其他的專利類性，例如製程或是使用方法，可以增加贏的機會。由圖 4-4 可以看出，藥品和使用方法的組合專利，可以增加贏的機會至 1/3；與製程專利搭配，更可將贏的機會拉高到 2/3。

## 第二款 均等謬論

單從測試均等論的文義，恐怕無法解釋法院在這些案子上的決定。因為沒有堅固理論做支撐的單薄見解，並無法說明實質差異和非實質差異之間的那條線該畫在哪裡。

比較 *Bristol-Myers Squibb v. Teva*<sup>75</sup> 跟 *Glaxo v. Pharmadyne*<sup>76</sup> 這兩個案子。在 Bristol 這個案子，Bristol 的 Monopril™ 專利聲稱錠劑中含有 0.3% 至 4%，從硬脂福馬酸鈉或氫化植物油篩選出來的潤滑劑<sup>77</sup>，Teva 產品中的潤滑劑則是使用十二烷基硫酸鈉及甘油二十二烷酸酯。因為潤滑劑的成分不同，Teva 並沒有構成文義上的侵權行為，Bristol-Myers Squibb 因此控告 Teva 於均等論之下有侵權行為發生，但法院認為 Teva 沒有於均等論之下有侵權行為的發生。根據 function-way-result，三部測試法，這些潤滑劑實質上確實執行相同的功能，但卻以下列實質上不同的方式來達成，(1) Teva 用兩種潤滑油，Bristol-Myers Squibb 只用一種；(2) Teva 的潤滑油是由脂溶性和水溶性的潤滑油組合而成，Bristol-Myers Squibb 只使用了水溶性的潤滑油；(3) Teva 產品中的潤滑油佔配方重量的 6.4%，明顯的比 Bristol-Myers Squibb 的 4% 來的多。

表面上看起來類似 *Glaxo v. Pharmadyne*<sup>78</sup>，判決結果卻大不相同。Glaxo 製造的 Zantac™，是用來治療胃食道逆流和胃潰瘍的，Zantac 專利宣稱在主成分加入乙醇作為制菌劑來延長儲架期，Pharmadyne 的學名藥則是在主成分加入丙二醇作為制菌劑，Glaxo

<sup>75</sup> 288 F.Supp. 2d 562 (S.D.N.Y. 2003).

<sup>76</sup> *Glaxo v. Pharmadyne*, 32 F.Supp. 2d 265 (D.Md. 1998).

<sup>77</sup> *Bristol*, 288 F. Supp. 2d at 565

<sup>78</sup> *Glaxo*, 32 F. Supp. 2d at 265.

於是控告 Pharmadyne 於均等論之下侵權。法院發現 Pharmadyne 透過複製 Glaxo 的專利開發其產品，只執行小型的獨立測試來找出那些多元醇的功能和乙醇類似。因此法院認為 Pharmadyne 的產品，在沒有實質上的差異存在的情形下，於均等論下有侵權行為的發生。

為什麼一種潤滑劑替換成兩種潤滑劑有實質上的差異，但乙醇替換成丙二醇就沒由實質上的差異？法院並沒有特別去強調所採用的功能-方法-結果三部測試法之比較對象，Freilich 認為答案就在於替換的價值。在 Bristol 案中，法院認為學名藥和原廠藥相比，潤滑劑所造成的結果有實質上的差異。Teva 學名藥添加的潤滑劑可以防止制錠過程中的沾粘，而 Bristol 的潤滑劑相反的卻容易發生沾黏的現象。因此法院認為 Teva 的配方優於(superior) Bristol，而沒有均等論的侵權行為發生<sup>79</sup>。Freilich 所提及的價值，雖然難以清楚的描述，但若用增加商業價值的角度來看，就代表的改善病人安全，改善製程，或是讓藥物更有市場性。回過頭來看這 25 個案件，那些有增值(add value)效果的替換<sup>80</sup>，法院均認為沒有侵權行為的發生；而在那些不具增值效果的替換，有 2/3 案件，法院認為學名藥有侵權的行為存在<sup>81</sup>。

#### 第一項 具有增值效果的創新

何謂「增值」替換？用案例來解釋比較容易理解，在這 25 個案件，*Chiron v. SourceCF*<sup>82</sup> 及 *Abbott v. Baxter*<sup>83</sup> 都可以用來說明增值效果。在 Chiron 這個案子，原告製造的 TOBI<sup>TM</sup>，是一種氣化 tobramycin 的噴霧器，可以用來治療囊性纖維化的病人，Chiron 的專利禁止任何公司製造濃度介於 60 至 200mg/ml 的氣化 tobramycin 噴霧器<sup>84</sup>。雖然其他公司有研發出更有效率的噴霧器，但一直以來，Chiron 公司利用專利禁止這些

<sup>79</sup> *Bristol*, 288 F.Supp. 2d at 583

<sup>80</sup> *Chiron*, 431 F.Supp. 2d at 1019; *Sanofi*, 2009 WL 1741571; *Smithkline*, 2005 WL 941671; *Abbott*, 660 F.Supp. 2d at 882; *Abbott*, 2005 WL 2347221; *Acorda*, 2011 WL 4074116; *Janssen*, 374 F.Supp. 2d at 1124; *Bristol*, 288 F.Supp. 2d at 562; *Biovail*, 158 F.Supp. 2d at 1318; *Upjohn*, 31 F.Supp. 2d at 211.

<sup>81</sup> Cases where the generic did not add value and was found to infringe: *EKR*, 633 F.Supp.2d at 187; *Bio-Technology*, 325 F.3d at 1356; *Mead*, 38 F.Supp. 2d at 289; *Pozen*, 800 F.Supp. 2d at 789; *Aventis*, 2006 WL 1582412 at \*1; *Elan*, 2008 WL 4709251 a \*1; *Ranbaxy*, 2005 WL 3050608 at \*1; *AstraZeneca*, 2005 WL 2864666 at \*1; *Glaxo*, 32 F.Supp. 2d at 265; *A.H. Robins*, 1991 WL 229150 a Cases where the generic did not add value and was not found to infringe: *Abbott*, 486 F.Supp. 2d at 767; *Marion*, 948 F.Supp. at 1050; *Cephalon*, 769 F.Supp. 2d at 729; *In re Omeprazole*, 490 F.Supp. 2d at 381; *Bristol*, 343 F.Supp. 2d at 1124.

<sup>82</sup> 431 F. Supp. 2d 1019 (N.D.Cal. 2006).

<sup>83</sup> 660 F. Supp. 882 (N.D.Ill. 2009) and 2005 WL 2347221 (N.D.Ill. 2005).

<sup>84</sup> 431 F. Supp. 2d 1021 N.D.Cal. 2006.

噴霧器應用在上述濃度 tobramycin 的給藥。被告 Source CF 公司製造的 TOFIN<sup>TM</sup>，噴霧器給藥的 tobramycin 濃度雖然小於 60mg/ml，但 Chiron 公司認為有文義上及均等論的侵權行為，因此對 SourceCF 公司提出訴訟。

法院認為 TOFIN<sup>TM</sup> 並沒有文義上的侵權行為，因為 tobramycin 的濃度小於 60mg/ml。在均等論上，雖然 SourceCF 證人證實 TOFIN<sup>TM</sup> 確實是被設計成相等於 TOBI<sup>TM</sup> 的劑量，但法院認為相等的結果並不代表這個結果是由相等的方式來達成；法院發現 Chiron 從未嘗試過較低濃度的 tobramycin，相反的，被告卻可以有效率的遞送較低濃度 tobramycin，因此這兩種產品必定是以不同的方式來遞送 tobramycin。所以，TOFIN<sup>TM</sup> 沒有均等論的侵權行為存在。

可以看出法院在 Chiron 這個案子判決主要決定於被告產品的加值效果，法院並沒有針對兩個產品間的差異多加解釋，反而著墨於 TOFIN<sup>TM</sup> 的加值——可以遞送較低濃度的 tobramycin，並以此認定兩個產品必定有實質上的差異。儘管可以達到相同的結論，法院並沒有倚賴均等論文字上的測試，主要是因為這些文字上的測試沒有辦法正確地指出為什麼在藥物的功能上會有實質上的差異。

在 *Abbott v. Baxter* 這個案子，亦可以體現出加值的重要性。Abbott 生產的 Sevoflo<sup>TM</sup>，是用 sevoflurane 製成的吸入性麻醉劑。Sevoflurane 碰到路易斯酸(Lewis acid)會降解形成鹽酸這個副產物。鹽酸具有毒性，因此，降解的 sevoflurane 是不能用在人身上。而路易斯酸常被用在保存 sevoflurane 的容器上，因此 Abbott 的科學家藉由加水中和路易斯酸，防止 sevoflurane 降解<sup>85</sup>，因此 Abbott 的專利請求為「一定量的 sevoflurane 跟路易斯酸抑制劑的組合可以有效防止被路易斯酸降解....」。Baxter 公司也在銷售 sevoflurane，在降解這個問題上，Baxter 是將 sevoflurane 裝在有環氧酚醛樹脂塗層的容器裡，這個塗層可以防止 sevoflurane 與容器的路易斯酸直接接觸而產生降解。Abbott 認為 Baxter 這個產品在均等論之下有侵權行為發生，因此對 Baxter 提起訴訟。但法院認為這兩個產品並不相等，因為他們並不是以相同的方式達到相同的功能，Baxter 產品的塗層物理性

---

<sup>85</sup> 2005 WL 2347221 (N.D.Ill. 2005)

的阻擋了 sevoflurane 和路易斯酸的接觸，而 Abbott 則是利用水去中和掉路易斯酸，因此 Baxter 公司並不構成侵權。雖然法院在這個案子只單純地用三步測試法的語言來解釋，但 Baxter 公司產品的價值卻不容忽視。

## 第二項 不具有加值效果的創新

相反的，若學名藥公司只為了改變而改變，沒有增加產品的價值，通常都會被法院認為有侵權行為的發生。在 *Mead v. Barr* 這個案子，原告生產 Desyrel Dividose™，是一種用來治療憂鬱症的錠劑<sup>86</sup>。Desyrel Dividose™ 錠劑有一個橫溝，方便病人剝半使用。Barr 生產的學名藥也有一對切口方便病人剝半，但 Barr 產品的切口是位於錠劑的兩端，不是如 Desyrel Dividose™ 的橫溝。Barr 公司承認這些切口的用途和 Mead 公司的刻痕一樣，是用來方便病人剝半使用的。

法院利用三步測試法來分析是否有侵權的行為，兩種設計都是用來方便剝半使用，方法都是病人用手施力在錠劑上，將錠劑分成盡量均等的劑量，結果都是剝半的錠劑。於是，法院認定 Barr 公司於均等論之下有侵權行為的發生。

雖然判決書中法院提到功能-方法-結果，但單獨只有文字上的敘述並不必然會有侵權的結論。法院大可以說根據這兩種不同的設計，兩種錠劑的剝半是以不同的方式運作，雖然這種推論是荒謬且不合理的。在這個案子，我們只可以說，確實兩者有不一樣，但這些改變並沒有實質上的意義。至於為什麼這些改變沒有實質上的意義，主要是因為這些改變沒有價值。從刻痕到切口，並沒有使產品變得更安全，或更有效率，或者是讓產品的製造更容易；這樣的改變只是單純的迴避設計而已，沒有任何的附加價值。

另一個沒有加值效果的例子是 *Aventis v. Lupin*<sup>87</sup>。Aventis，原告公司，生產 Altace™，一種治療高血壓的藥。其專利聲稱主成分“實質上不含其他異構體(isomers)”，異構體其實就是不純物，而被告 ANDA 的產品的主成分中含有 0.06% 到 0.5% 的異構體-1。三步測試法發現，這些少量的異構體-1 對藥品沒有作用，所以這兩種產品的方法相同，除此

<sup>86</sup> *Mead Johnson v. Barr*, 38 F. Supp. 2d 289 (S.D.N.Y. 1999).

<sup>87</sup> *Aventis*, 2006 WL 1582412

之外，這兩種藥都是用來治療高血壓，所以結果相同。法院於是認為學名藥在均等論之下有侵權行為的發生。

如 Mead 那個案子，單獨只有文字上的敘述並不必然會有侵權的結論，法院大可以說產品遞送的結果不一樣：相較於被告，原告產品遞送純度較高的主成分，但這個改變是沒有實質上的意義，所以法院在侵權的判斷上是正確的。至於為甚麼沒有實質上的意義，主要是因為降低藥品的純度並沒有添加任何價值，反而有降低價值的疑慮。這裡再一次證明了加值的效果可以用來解釋法院的決定。

利用價值的增減做為判斷改變是否有實質上意義的存在，符合聯邦法院利用商業上的成功來做為是否顯而易見的次要考量<sup>88</sup>。在專利的訴訟上，由於必須考慮技術的可預測性，法院在判斷是否顯而易見上有相當的難度，顯而易見在藥界和生技產業的案件中更是特別的難以判斷，因為生命科學的不可預測性高於其他產業。於是法院便會去參考次要的指標來增加判決的合理性<sup>89</sup>。

這 25 個案子中，有 8 件上訴到聯邦巡迴法院，其中 6 件維持原判，1 件廢棄(與均等論無關)，1 件逆轉地院的判決<sup>90</sup>，逆轉的原因是因為法院認為系爭產品不具有加值效果。在 Bio-Technology 這個案子，原告生產的 Mircette™，是一種避孕藥<sup>91</sup>，包裝設計上是要病人在月經來的第一天吃第一顆藥丸，第一個禮拜的藥丸含雌性激素，其餘三個禮拜的藥丸則同時含有黃體激素和雌性激素，28 天為一個週期，而 Mircette™的專利就是敘述這兩個階段的使用方法。Duramed 的學名藥則反轉 Mircette™的使用方法，前三個禮拜的藥物含有黃體激素和雌性激素，而月經會在服用藥物的第 21 天來潮，之後(第四個禮拜)的藥丸則只含雌性激素，一樣是 28 天為一個週期。於是，兩個產品依照月經週期，有相同化學組成的藥丸數量，差別只在於包裝上排列的順序不同。

地方法院認為被告在均等論之下沒有侵權的行為發生，因為法院認為 Mircette™專利請求書中藥丸的排列順序是限制條件，而反轉這個排列順序不能被視為“不具實質上

<sup>88</sup> Doug Lichtman & Mark A. Lemley, *Rethinking Patent Law's Presumption of Validity*, 60 STAN. L. REV. 45, 56 (2008)

<sup>89</sup> Peter Lee, *Patent Law and the Two Cultures*, 120 YALE L.J. 2, 7 (2010).

<sup>90</sup> *Bio Technology*, 325 F.3d at 1356

<sup>91</sup> 174 F. Supp. 2d 229 (D.N.J. 2001).

的差異”。雖然法院意識到這種反轉排列在使用幾個月以後，跟吃 Mircette™的效果是一樣的，但法院仍維持 Duramed 的產品並不是以和 Mircette™相同的方式，達到相同的結果，因為 Mircette™的專利只有涵蓋了一個週期。從地院的判決書中，可以發現係爭產品並沒有加值的效果，因為僅僅是排列的改變並沒有使這個商品更具市場性，或對製造方法有任何改善，甚至有可能使藥物較不安全。

當這個案子上訴到聯邦巡迴法院，整個結果被翻轉了<sup>92</sup>。上訴法院指出地院在均等論的分析中犯了錯誤，認為 Mircette™的專利並沒有限制在一個週期而已。因此在上訴法院層次，這個案子符合了所謂的加值效果理論，也就是說，僅僅更改藥丸的排列並沒有任何附加價值，因此 Duramed 的產品在均等論之下有侵權行為的發生。

### 第三節 均等謬論與 FDA 法規

就已知藥品進行改良或研發而產生新的醫藥專利，有稱為延續性專利（secondary patents）<sup>93</sup>。以延續性專利保護之醫藥發明，不論是新醫療用途、新物理結構或新使用途徑，具有臨床上或技術上之重要意義，基於鼓勵醫藥研發，固然應准予專利。惟近年來原開發藥廠另以其他型態之研究成果申請專利保護，包括活性代謝物、組合藥品或藥品併用之醫藥組成物，使此等醫藥發明享有排他權是否符合專利制度之立法意旨，不無疑問；甚者，此等醫藥專利權乃原開發藥廠為了延展市場經濟利益而採取之經營策略，在專利權及資料專屬權之保護下，造成長青樹（evergreening）藥品專利之現象。因專利排他權之限制，學名藥廠無法與原開發藥廠相互競爭，原廠藥亦無法因學名藥上市而調降至合理價格，其結果甚不利於疾病治療與公共衛生政策落實。

學者認為法院越來越懷疑長青樹的策略<sup>94</sup>，不論是法院或法規單位都在努力擬定法律策略來區分有用的外圍專利和長青樹專利<sup>95</sup>。檢視均等論案件中跟長青樹有關案件，可以觀察到兩重點：第一，對於常青樹專利，法院實際上變得越來越持懷疑態度，

<sup>92</sup> *Bio Technol.*, 325 F.3d at 1356.

<sup>93</sup> European Commission, *Pharmaceutical Sector Inquiry: Final Report*, at 449 (2009), available at [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff\\_working\\_paper\\_part1.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf), Accessed November 13, 2015.

<sup>94</sup> Rebecca S. Eisenberg, *The Role of the FDA in Innovation Policy*, 13 MICH. TELECOMM. & TECH. L. REV. 345, 356 (2007).

<sup>95</sup> Lara J. Glasgow, *Stretching the Limits of Intellectual Property Rights: Has the Pharmaceutical Industry Gone Too Far?* 41 IDEA 227 (2001).

第二，法院用“價值”作為快捷方式，來判斷外圍專利是否真正有用，還是僅僅是長青樹策略的一部分。

由法院對活性成分專利的差別態度待遇，可以看出法院對長青樹專利愈來愈懷疑的趨勢。藥品活性成分的專利基本上是不會做長青樹的策略，但藥品其他的部分的專利—調劑，包裝，合成，純化或穩定性—長青樹專利的企圖則較明顯。如前文所述，若是涵蓋活性成分的專利，原告贏的機會是 75%，這表示法院願意在均等論之下，給予較大的專利範圍。然而，若是涵蓋其他的專利，原告贏的機會只有 25%，表示法院在懷疑長青樹專利的前提下，只願意給予較限縮的專利範圍。利用“價值”作為關鍵標準來決定學名藥廠商是否侵權同時也幫助法院去鑑定出長青樹專利，學名藥廠商沒辦法做迴避設計的專利，通常比較不可能是長青樹專利，而是真正對社會有所貢獻的創新發明。而那些學名藥廠商可以做迴避設計的專利，通常是比較弱的專利，僅僅只是長青樹的策略而已。

#### 第四節 均等謬論與專利法

醫藥產品中之新藥研發成本及風險最大，亦有極高的失敗率，惟與研發成本相較，藥品的製造成本相當低，因此，一旦有新藥被開發出來，其亦能成功上市，將伴隨著高獲利<sup>96</sup>。若先不論研發或失敗成本，明星藥品（blockbuster drugs）<sup>97</sup>通常是原開發藥廠之主要獲利來源，以知名的 Viagra 為例，在 2004 年第一季即為輝瑞藥廠（Pfizer）帶來約 4.2 億美金之收益<sup>98</sup>。

醫藥產業之發展既然係以研發為基礎，又具有高風險及時間長之特性，從事新藥研發之原開發藥廠必須有雄厚的資金後盾，藥廠能否獲得資金奧援之重要關鍵，即在研究成果是否獲利及其商業競爭優勢，亦即其是否受到智慧財產之保護，尤以專利權

<sup>96</sup> Aaron Xavier Fellmeth, Secrecy, Monopoly, and Access to Pharmaceuticals in International Trade Law: Protection of Marketing Approval Data under the TRIPS Agreement, 45 HARV. INT'L L. J. 443, 469-70 (2004).

<sup>97</sup> 所謂的明星藥品，係指該藥品之年銷售額達到十億美金者。根據統計，明星藥品在德國每日的銷售額即可達到一百萬歐元，甚而更多。Gassner, Unterlagenschutz im Europäischen Arzneimittelrecht, GRUR Int 2004, S. 983, 983 Fn. 2

<sup>98</sup> David W. Childs, The World Health Organization's Prequalification Program and Its Potential Effect on Data Exclusivity Laws, 60 FOOD & DRUG L.J. 79, 79 n.4 (2005).

為然。即便是自有資金雄厚的藥廠，研究成果仍須有排他權之助力，否則低製造成本之藥品一旦被仿效即難有較佳獲利。惟原開發藥廠之研究成果若過度受到保護，又不利於學名藥廠發展及適度抑制藥價。在前揭背景下，可見醫藥專利之鼓勵研發與促進競爭功能、醫藥發明在專利制度之特殊性。

因此，賦予權利人排他性甚強之專利權，乃醫藥產業保護研究成果及捍衛市場經濟利益之重要工具，法律制度上應使承擔鉅額研發成本及風險之原開發藥廠就其研究成果享有專利權，以達到鼓勵研發及促進醫藥產品多元化之目的。相對的，於排他權期限屆滿後，亦應使學名藥廠能進入市場及促進醫藥產業之有效競爭，以真正落實公共衛生政策。專利制度調合私權與公共利益之功能，亦即公眾因發明而獲益、鼓勵發明人能繼續從事研發之目的，在醫藥產業被充分彰顯。

在專利效率(patent efficiency)上，一直以來有以下兩大爭論:(1) 專利是否提供足夠的誘因鼓勵創新及(2) 專利是否提供足夠的誘因來發展及商品化其專利的發明。第一個問題回到專利法的傳統“獎勵”理論(reward theory)，它是一個經濟的論點，屬於事前(ex ante)激勵創新，認為專利權是在獎勵專利所披露的創新。第二個問題則可歸類到專利法的展望理論(prospect theory)，其認為專利的授予是為了激勵專利權人繼續投資於商業化其產品的事後(ex post)目的。

## 第一項 事前創新激勵

在標準專利理論的功利演算下，專利是創新的動力，依據“獎勵”理論，專利是事前創新激勵，換句話說，專利是獎勵揭露專利發明並力求激勵更多的發明與揭露。但問題來了，多少激勵或誘因才叫足夠?學者 Louis Kaplow 的「比率測試法」(ratio test)認為專利權利人實施排除行為可獲得之利益(rightholder's reward)，應該盡可能在最低的社會成本之下，剛好足夠可以激勵創新即可<sup>99</sup>。給專利權人太多的激勵，會因為獨佔造成無謂損失的增加，而太少的激勵，則會降低創新的動力而造成因為創新變少而

<sup>99</sup> Louis Kaplow, *The Patent-Antitrust Intersection: A Reappraisal*, 97 HARV. L. REV. 1813, 272.



造成的社會損失。

表面上看來，法院利用"價值"來判斷均等論案件中專利格局大小的作法與"獎勵"理論的說法一致；需要大量創新的專利值得更多的獎勵：一個廣泛的專利，而不需要太多創新的專利則只能得到些許的獎勵：一個限縮的專利。講得更精確一點，專利格局的大小應該反映出創新的揭露與專利之間的關係。

在均等謬論的案件中，法院面對的兩造都在藥品的創新上做出某種程度的貢獻，就某種意義來說，這種對恃可以試著回答沒有專利，該創新會不會揭露這個問題。如果學名藥廠商只是單純的複製原廠藥品廠商的專利，依據 but for test，如果沒有專利，創新便不會揭露，於是，專利便是造成創新揭露的原因；相反的，如果學名藥廠商將原廠藥品做出改善，甚至更好，到了一個原廠藥品廠商無法達到的程度，依照 but for test，如果沒有專利，創新還是會公諸於世，於是，專利並不是創新揭露的原因。在後面這個情況，原廠藥品的專利範圍就應該被限縮。

當然，僅僅在專利做改進並不意味著學名藥廠商可以在沒有專利揭露的狀況下自己產生創新。分享無形的財產權（即智慧財產權）所可能帶來的損失，並不及於分享實體財產權。舉例而言，兩個農夫無法同時收割一株稻草，但模仿者可以在不剝奪原創者的情況下，實施相同的想法；此外，分享創意可以為社會帶來巨大的公共效益，尤其在想法實施後將帶來大量需求時。以藥品而言，若因專利而被壟斷，儘管藥品的製造成本低廉，但終究只有少數人能負擔得起。分享創意才可以激發更多的創意，進步的發明是立基於前人的創意，沒有藍調怎麼會有爵士、沒有觸控技術也就沒有 iPhone，種種實證指出，只有極端少數的蓋世英才，才能發想出完全嶄新的創新突破，絕大部分的發明都是運用巧思將現有的技術巧妙結合，或是就已存的技術加以延伸。而大部分的學名藥廠商也都是利用原廠藥品專利作為研究的起點，但確實有些學名藥廠商的迴避設計是完全獨立於原廠專利之外的。

舉例來說，在 *SmithKline Beecham v. Apotex* 的案件中<sup>100</sup>，原告製造的 Paxil™，是一種抗憂鬱的原料藥。SmithKline 的科學家進行許多試驗來確認 Paxil™ 大量製造的製程，最後定調只能在不含乙醚的溶劑中進行，原告後來獲得這個製程的專利。而被告的產品是以不同的化學反應製造，因此，並沒有文義上的侵權。同時 SmithKline 認為被告產品的製程在均等論之下有侵權的發生，法院發現被告產品的製程是在乙醚的溶劑中進行，與原告的不同。因此法院認為兩種製程並不是以實質上相同的方式執行實質上相同的功能。

在 *SmithKline* 中，學名藥廠商發展出一個截然不同的化學合成製程，Paxil 是一個擁有巨大市場價值的原料藥，研發出 Paxil 大規模生產的製程，誠如原廠藥品廠商所做的，顯然是對社會有益處的。但如果沒有原廠藥品的專利，社會會得知 Paxil 大規模生產的製程嗎？由學名藥廠商成功的發展出不同的專利，某些程度上給了肯定的答案。這時，或許原廠藥專利的範圍應該某種程度的被限縮，因為社會並不需要授予龐大的壟斷來獲得創新的揭露，而因此承擔了大量無謂損失。但一個容易被迴避設計的狹窄專利並不會完全阻礙創新，原廠藥品廠商依然可以取得製程的專利，在學名藥廠商發展其迴避設計時依然獨佔市場。除此之外，原廠藥廠商還是保有自己製程的專利，因此將能夠繼續從中受益。

藉由利用"價值"的方法來詮釋均等謬論的案件，法院可以利用事前(ex ante)創新所付出的努力來量身訂做出專利的範圍。在其他產業，這可能是解決專利範圍問題的一種簡潔且有效的方式，但在製藥及生技產業則不然。在均等謬論的案件中依據事前誘因來調整個別專利的方式，沒有辦法處理藥品本身的事前誘因這個更大的問題。這主要是因為高成本的臨床試驗讓製藥公司必須以專利組合(patent portfolio)的模式取代一個產品一個專利 (one-product-one-patent)的模式來運作<sup>101</sup>。製藥公司很少會只用一個專利去保護一個藥品，相反的，他們會將藥品裡的主要成分，以"新化學實體"來申請專利，同

---

<sup>100</sup> 2005 WL 941671 (E.D.Pa 2005).

<sup>101</sup> Gideon Parchomovsky & R. Polk Wagner, *Patent Portfolios*, 154 U.PENN. L. REV. 1 (2005).

時，他們也會申請各式各樣的與使用方法、化學合成、包裝、純化、穩定性、及調劑相關的外圍專利。這些外圍專利是使藥物能夠上市至關重要的部分：病人通常沒有辦法直接服用主成分，必須將其調劑成錠劑或注射液，在服用之前，必須被純化，以確保可靠性和安全性，必須被包裝，以確保其穩定性。然而，這些外圍專利並不是原廠藥廠商的重點，換句話說，在還沒有藥品可以包裝之前，他們通常不會去研發包裝的方法。新化學實體的專利形成專利組合的核心，而在商業化的過程中，他們會創造了各種其他外圍可專利的創新。因此，用事前激勵措施來看外圍專利是沒甚麼意義的，用專利的組合來看是否提供了製藥公司充足的事前誘因而執行高成本的臨床試驗反而比較有意義。因此在 SmithKline 案中，較正確的 but-for test 應該是如果沒有專利組合的話，Paxil 會不會上市，而不是如果沒有原廠藥專利的話，Paxil 大量製造的製程會不會被發展。

由以上可以得知，均等謬論案件是牽涉到外圍專利，因此，舉例來說，如果法院考慮包裝創新所需的事前誘因，這樣是落入見樹不見林的危險。雖然專利保護可能是研發包裝的誘因，但他更可能是被主成分的專利，也就是核心專利所激勵。核心專利反過來激勵外圍專利是認知到由主成分商品化的產品，不是只受新化學實體專利的保護(此專利常在藥物上市前就已到期)，還有可以延長獨佔市場期限的專利組合的這個事實。換句話說，外圍專利的授予不僅是獎勵研發包裝，它同時也是獎勵將藥品商品化。

由專利組合取代一產品一專利，就可以清楚的理解為什麼法院的”價值”分析太狹隘了以至於不能符合專利法的獎勵理論。因為學名藥廠商開發一個外圍專利的迴避設計，也並不意味著他們可以開發出針對藥物本身的迴避設計，還有，就算學名藥廠商有能力自己創新，接下來的新藥臨床試驗的高成本也是個問題(圖 4-2 左圖)，這也是為什麼強有力的專利保護是在製藥行業是至關重要的原因了。因此，儘管就專利法理論，法院若以專利組合來探討事前獎勵的理論可以較一致，但在分析均等論案件時，事前獎勵仍然是不合適的。

## 第二項 事後激勵

在 1997 年，Kitch 提出了專利制度的新理論<sup>102</sup>，主張對於先驅的研發給予較寬的專利保護範圍是基於二大理由：其一給予廠商可以由研發結果獲得完全利益之經濟誘因。其次是初階段研發專利權人整合整個市場研發能量，有效減低重複投資在相同研發，以避免競爭廠商將資源無謂浪費在改良研發。倘若對初階段的研發不予以完全的保護，就沒有廠商願意從事次階段研發，因隨時擔心因競爭對手的研發而無法享受其利益。這個知識產權的展望理論如同經典的激勵理論一樣根植於諸多同樣的經濟傳統——發明理論，但其重點不是對創造事先激勵。相反，它強調智慧財產所有權的能力，一旦許可就迫使對發明創造進行有效的管理。在此觀點中，專利制度的基本點是通過授予仍未實現的想法專利以鼓勵其進一步的商業化和高效利用，正如土地私有化將鼓勵業主有效地利用它。作為一個整體的社會應受益於這種私人與社會利益的均衡。專利“展望”將提高專利效率，專利所有人有動力使其投資利益最大化，而不用擔心未申請專利的信息被其他競爭者使用。

一旦確認了專利法必須考慮事後激勵，接下來就是要決定正確的專利範圍，以創造最優的激勵機制。如同事前激勵一樣，過於寬泛的專利中會造成過長的壟斷，迫使價格上漲和扼殺競爭，造成社會的無謂損失。過於狹隘的專利可能會妨礙有用的產品進入市場，因為誘因不足以讓專利持有者去開發。

一般來說，所謂的事後發展及商品化指的是一個產品一個專利的發展及商品化。這種情形在製藥業是比較少見，因為製藥公司通常都會用專利組合，也就是說很多專利，來保護一個產品。一個藥品可能被包含主成分的專利保護，同時又被其他如調劑，合成，及包裝等不同的專利保護。所以，事後商品化和發展的重要性並不一定針對任何一項專利，反而是針對於該活性成分的組合物，也就是藥物本身。

這些均等論謬論的案件幾乎都集中在藥品的外圍專利，屬於下游專利，主要是藥品商品化及發展的部分。這是均等論案件與生俱來的部分，因為相對於主成分，FDA

---

<sup>102</sup> Edmund W. Kitch, *The Nature and Function of the Patent System*, 20 J.L. & ECON. 265, 268 (1997).

允許學名藥廠商在製程的下游部分有較多迴避設計的空間。

當專利提供的展望功能失效時，均等謬論案件就會浮現。當學名藥廠商超越了專利權人對其專利商品化及發展的努力，換句話說，當專利不再提供足夠的誘因去激勵專利權人時，學名藥廠商就會贏得均等論謬論案件。依照展望理論，專利其中的目的之一就是激勵下游的創新，藉由授予專利權人壟斷市場來整合創新的工作。在均等謬論案件中，專利的展望功能都已發揮到一個地步，因為藥品都已經上市。然而，總會到達一個時間點，專利的事後獎勵也不再足以激勵下游創新。按照理論，專利的保護應該在這個時間就要停止，但實際上，是不可能正確地訂出確切的專利範圍和必要的期限，期待以最大限度地發揮專利權的下游創新潛力，而無需因為授予的過度壟斷，而招致無謂的損失。於是，妥協之下，依據估計出來的最適當的專利壟斷期限，創造出一個僵化的專利期限和僵化 FDA 的市場獨占權。

這些均等謬論的案件給司法系統第二次檢視專利範圍的機會，法院有機會去檢視專利權被授予後的競爭格局，進而決定專利權人或者競爭對手，誰才是一個更好的創新者。

因為對每一個創新來說，都存在一個競爭對手超越專利權人，成為一個更好創新者的時間點。因此，法院若認定均等論之下沒有侵權，下面兩個情況必須存在：(1) 學名藥廠商必須創造出改進藥品的創新，通常是與改善商品化及發展有關，(2) 原廠藥品廠商必須是無法做出改善自己專利的創新。因為對每一個創新來說，都存在一個競爭對手超越專利權人，成為一個更好創新者的時間點。因此，法院若認定均等論之下沒有侵權，下面兩個情況必須存在：(1) 學名藥廠商必須創造出改進藥品的創新，通常是與改善商品化及發展有關，(2) 原廠藥品廠商必須是無法做出改善自己專利的創新。

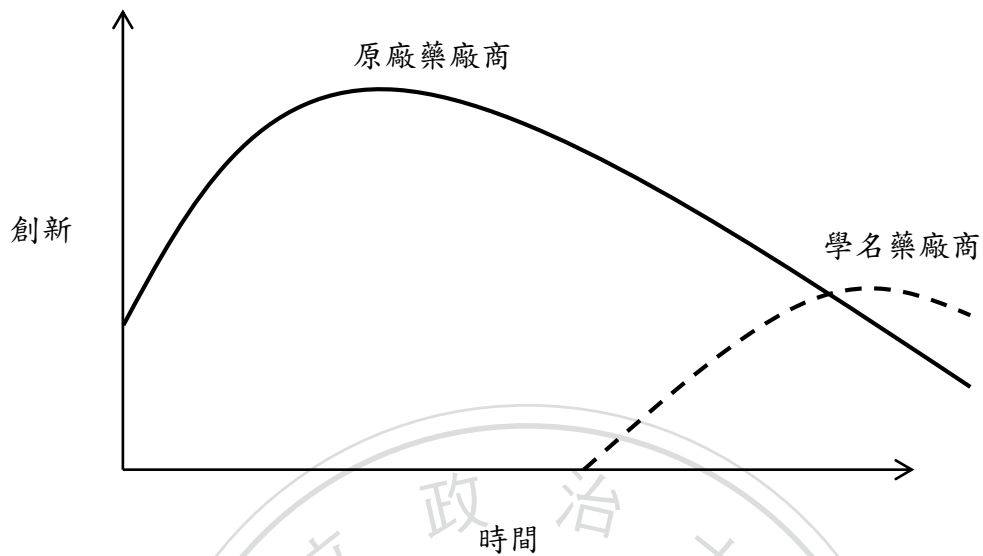


圖 4-5 創新的變化<sup>103</sup>

圖 4-5 顯示出創新如何隨著時間改變。初期，擁有廣泛“展望”專利的原廠藥品廠商將創新商品化發展品上市，隨著時間的流逝，創新的誘因開始衰落。一直到某一個時間點，學名藥廠商因為更強的誘因激勵創新，開始正向的增進藥物的價值。而這個時間點，正是專利範圍應該限縮的時間點，因為駁回學名藥廠商的改善創新會造成無謂的損失 (deadweight loss)。

這正是均等論謬論案件所遇到的狀況。學名藥廠商試著去做迴避設計，有時候，這些迴避設計是具創新性且改善了產品，但有時，這些迴避設計雖有創新但卻使產品變糟。當創新沒有價值時，學名藥廠商便會輸，當創新有價值時，學名藥廠商便會贏得訴訟，原廠藥品的專利範圍就會被限縮，以避免壟斷造成經濟上的沒效率。另一個好處是使競爭者得選擇有利角度切入市場，具有激勵競爭的效果。廣泛的專利或競爭哪一個能更有效得增加下游發展，還有爭論，而均等論案件則可視其狀況來調整專利的格局，若廣泛的專利較有效率，則擴張專利，反之，若競爭對改善商品化及發展較有效率，則限縮專利範圍。

<sup>103</sup> Supra 61

## 第五節 小結

專利法藉由提供創新者有限度的排他期來鼓勵創新，但交換條件是必須對公眾揭露其發明。但是一國對於是否賦予專利權人獨占、排它之權利，畢竟與國家政策考量有關，可能單純為鼓勵發明，亦可能為保護該國之產業，最常見的說法是”以鼓勵發明人為手段，促進國家產業的發展”，即國家在立法承認專利之獨占權時，實經各種政策之衡量與決擇。

從這個角度觀察，必須節制專利權的原因也是在於國家政策需求，保護公益，尤其是：

### 1、避免壟斷造成經濟上不效率：

依經濟學上價格理論，獨占價格會高於競爭價格，而若專利權人獨占的範圍愈大，則因產品價格的高昂，原來由消費者所享受的消費者剩餘，也會有損失，並將帶來排擠效應或降低消費，對整體社會不利。

### 2、使競爭者得選擇有利角度切入市場：

專利保護範圍（專利權範圍）與專利申請範圍不同，專利申請範圍是行政機關（智慧局）針對專利說明書之內容實施例在審查專利要件通過前提下所准許的專利範圍，也是政府公告的專利內容。專利保護範圍是司法機關（普通法院）在專利侵權案件下，利用均等論，透過司法解釋後所畫出專利保護範圍，藉以用來判斷是否侵權。二者的範圍可能相同，但大多數時候專利保護範圍會比專利申請範圍大。如果專利保護範圍過大，顯然不利於競爭者進入市場；更明確的說法是，如果判斷專利範圍的方法含混不清，使競爭者無從預測權利範圍及可否迴避，如果輕易草率的進入市場，則將陷入不可知的法律訴訟危險中。

這些均等謬論的案件給司法系統第二次檢視專利範圍的機會，法院有機會去檢視專利權被授予後的競爭格局。理論上專利制度應該讓專利保護範圍更廣、更有價值，以提供發明人更多經濟誘因從事研發，但當學名藥廠商超越原廠藥廠商成為一個更好

的創新者，這時「展望理論」需要加以限縮。倘若每個潛在的發明人都會成為潛在的侵權人，毋寧是造成阻礙創新。從改良研發的角度來看，各個廠商的目標並不一定相同，且每個廠商達成目的之手段不盡相同，仍是具有社會價值。因此，法院可以利用「加值」與否，在專利保護範圍的張力拔河中，修飾僵化的專利期限和 FDA 的市場獨占權帶來的無謂損失。





## 第五章 生物相似藥迴避專利侵權訴訟的策略

生物製劑專利所生產出來的產品，一般而言跟人體自然產生的物質非常類似，如果要以物質組成來申請專利，通常會被歸類於自然存在的物質—蛋白質，而無法申請專利。因此，生物製劑廠商只能依賴製程專利來保護其產品。

不同於 HWA，製程專利在生物製劑是可以主張的。如前面所述，在小分子藥物最常藉由改變非活性成分，包裝及藥品和穩定劑化學合成來做迴避設計。相較於小分子藥物，生物製劑的製造過程複雜許多，因此在迴避設計的途徑也會有所不同。

### 第一節 生物製劑製程

依據生物製劑的製成<sup>104</sup>，可以就下列五個類別來討論在符合法規要求的高度相似性下，迴避設計的難易度：

- 轉化前(pre-transformation): 包括啟動子(promotor)，強化子(enhancer)，轉錄終止順序(termination sequence)，選擇性標記基因(selection marker)，基因序列(genetic sequence)的改變
- 轉化(transformation): 包括細胞株(cell lines)，醣基化(glycosylation)模式，轉染(transfection)效率，轉錄/轉譯(transcription/translation)效率的改變。
- 細胞培養(cell culture): 包括溫度，培養基，反應器周轉率(reactor turnover)的改變。
- 純化(purification): 包括純化方法，抗原決定基(epitopes)移除，雜質度的改變
- 調劑(formulation): 包括非活性成分，例如緩衝液或穩定液(stabilizing solution)的改變。

除了美國之外，其他國家已經核准了在上述類別作迴避設計的生物相似藥，例如，歐盟核准的 Zarzio 和 Filgrastim Hexal，是用來刺激白血球生成的藥品，與 Neupogen 參照藥品的差別只在於緩衝液，Neupogen 用的是醋酸(acetate)，而生物相似藥用的是谷氨

<sup>104</sup> Islah Ahmed et al, Biosimilars: Impact of Biological Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States, 34 CLINICAL THERAPEUTICS 400, 405 (2012)

酸(glutamate)<sup>105</sup>，屬於調劑上的改變。

歐盟也核准了 Tevagrastim, Ratiograstim 及 Biograstim 的申請<sup>106</sup>，這三個和參照藥品, Neupogen, 的差別，只在於穩定劑，聚山梨酯醇 80，濃度及酸鹼值上的些微差異而已，這也是在調劑上做改變。

EMA 和 FDA 都核准了 Valtropin，它是一種重組人類生長激素。在美國，Valtropin 是以新藥的途徑申請<sup>107</sup>，在歐盟，則是以 Humatrope 的生物相似藥品申請上市，Valtropin 是用一種酵母菌發酵製造，而參照藥品則是利用大腸桿菌來發酵<sup>108</sup>，這是屬於細胞株，轉化步驟的改變。

歐盟核准了 Eprex 生物相似藥品, Abseamed, Binocri, Epoetin alpha Hexal, Retacrit, 及 Silapo 的上市，Eprex 是一種重組促紅血球生成素，這些生物相似藥品跟 Eprex 的差別在於醣基化程度不同以及較低的神經胺酸(neuraminic acid)<sup>109</sup>，屬於轉化步驟的改變。除了歐盟之外，韓國也核准了促紅血球生成素的生物相似藥，如 Eporon, Espogen, 及 Epokine 的申請<sup>110</sup>，他們跟參照藥品的差異是在於純度的不同，和 Eprex 相比，這些生物相似藥品有多種蛋白異構體同時存在。而促紅血球生成素原廠廠商，也曾使用聚乙二醇化(PEGylation)，在調劑上做改變來增加產品的穩定性及儲架期<sup>111</sup>，另一個在調劑上作調整的是改變穩定劑，從人類血清蛋白換成聚山梨酯醇 80<sup>112</sup>。

## 第二節 製程改變與迴避專利侵權的可能性

生物製劑的專利大都與製程相關，比起小分子藥物，專利保護的效力通常是更難以確保。於是，生物製劑廠商在揭露時，可能會有一些動機省略細微的過程步驟或參數，

<sup>105</sup> European Medicines Agency, European public assessment report (EPAR) for Zarzio (2009); European Medicines Agency, EPAR for Filgrastim Hexal (2009).

<sup>106</sup> European Medicines Agency, EPAR for Biograstim (2008); European Medicines Agency, EPAR for Tevagrastim (2008); European Medicines Agency, EPAR for Ratiograstim (2008).

<sup>107</sup> Center for Drug Evaluation and Research, Application Number: 21-905 Approval Letter (2007).

<sup>108</sup> European Medicines Agency, EPAR for Valtropin (2012). // authorization removed

<sup>109</sup> European Medicines Agency, EPAR for Binocrit (2007)

<sup>110</sup> See S. Park, K. Patel and J. Ko et al., Analytical comparisons of erythropoietin products from Korea and Amgen's Eporon (epoetin alfa), 21 NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT iv14 (2006)

<sup>111</sup> Amgen Inc. v. Hoffman-La Roche Ltd., 580 F.3d 1340, 1381 (Fed. Cir. 2009)

<sup>112</sup> Michael Lissy et al., Comparison of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of One US-Marketed and Two European-Marketed Epoetin Alfas, 11 DRUGS R. D. 61, 62 (2011).

以防止整個製程因為專利申請成為公共知識。對原廠藥廠商而言，這也可能是危險的，因為如果生物相似藥廠商發覺了什麼重要的工藝細節從專利的書面描述中省略，該專利的有效性可能面臨無法實施的挑戰。因此，由於生物製劑的製造方法的複雜性，一製程相關專利若要維持有效，必須盡可能得縮小範圍，量身訂做嚴密設計。於是，這種限縮範圍專利的問題是讓生物相似藥廠商可以比較容易迴避設計，以避免侵權。

通常法院都不太願意認定生物科技產品的迴避設計在均等論之下有侵權行為的發生，這可能是因為法院必須要時間去了解這個新領域，又或者是因為科學家本身必須要絞盡腦汁去了解一個小改變是怎樣去影響生物製劑的功能，方法和結果，就像他們以前在處理小分子藥物一般。除此之外，這是個全新的領域，沒有先例可依循，因此法院並不願意帶頭作出沒有均等論侵權的判例，他們拒絕給予專利權所有人終極判決而傾向將這個問題留給陪審團。

雖然在非藥品的生物科技領域已有以均等論提起訴訟的案件，但這些非藥品的生物科技產品並不受 FDA 必須與參照產品具高度相似性的限制，科學家在做迴避設計時，可規劃的空間相對大很多，因此產品侵權的可能性會降低許多。相反的，一旦生物相似藥進入市場，就像在小分子藥物一樣，均等論將會變成一個日益普遍的訴訟策略。

如同小分子藥物製造廠商，生物相似藥製造廠商為了符合 FDA 的要求，必須製造出與參照藥品高度相似但又必須有某些程度差別的產品，避免參照藥品廠商提起侵權的訴訟。生物製劑的從上游製程到成品，在轉化前與轉化階段的改變有最大的智財空間可以去做迴避設計，這是因為 FDA 並沒有將轉化前或轉化步驟列入整體高度相似與否的比較，因此，只要最終產物能夠滿足 FDA 所要求的高度相似，轉化前或轉化步驟將有最大的空間可以做改變。另外，雖然調劑是 FDA 分析相似性的項目，但法條明確的允許生物相似藥製造廠商可以在調劑上做變化，只要與參照藥品相比，生物相似藥「在安全、純度及活性上沒有臨床有意義的差異存在」<sup>113</sup>。因此，在 FDA 的規範下，有越多的餘地可以做變化，生物相似藥製造廠商將可以更遠離均等論的界線來避免侵權行為的

---

<sup>113</sup> 42 U.S.C. § 262(i)(2)

發生。

相反的，製程的中間階段，如細胞培養和純化步驟，是最難同時兼顧 FDA 要求的高度相似性和均等論的侵權行為。對生物製劑而言，製程即是產物，些微的改變可能造成巨大甚至難以解釋的效果，所以 FDA 會要求生物相似藥製造廠商在每一個步驟都要與參照藥品相似，因此，可以偏離參照藥品的空間十分有限，迫使生物相似藥在滿足 FDA 的要求之下，非常容易有侵權的行為發生。

雖然迴避設計是否侵權決定於專利請求權中的書面說明，從學名藥的經驗來看，還是可以歸納出那些樣式的迴避設計可以避免被控侵權，同理可推，生物相似藥也應該會有某些樣式的迴避設計可以避免侵權，下面將就生物製劑製造的步驟一一來檢視。

## 第一項 轉化前步驟

生物相似藥製造廠商或許可以在轉化前的步驟做些修改，做出不會對原廠生物製劑有侵權的產品。轉化前的變化包括改變核酸序列及運用不同的啟動子、強化子或轉錄終止順序，對生物相似藥製造廠商而言，在啟動子、強化子或轉錄終止順序上做改變，會比在核酸序列做改變容易一點。雖然 FDA 還是會對轉化前步驟改變的幅度有所限制，但程度應該會比下游製程來的鬆一點。因此，生物相似藥製藥廠商可以有比較大的空間去創新以規避原廠藥品的專利，避免侵權。FDA「高度相似」的要求是針對成品，而不是原料。FDA 在它的指導文件草案中指出「針對 N 端或 C 端稍作修改而不影響安全及療效是可以討論的」<sup>114</sup>，但該指導文件草案並沒有提及 FDA 將如何看待其他轉化前步驟的改變，例如啟動子或強化子。其實不管做任何改變，在不影響純度的情況下，FDA 的原則應該是只要生物相似藥與參照藥品具有高度相似性即可<sup>115</sup>。

從法院的判決來看，牽涉到轉化前步驟改變的案件，對被告較有利。雖然沒有針對

---

<sup>114</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ET AL., GUIDANCE FOR INDUSTRY: SCIENTIFIC CONSIDERATIONS IN DEMONSTRATING BIOSIMILARITY TO A REFERENCE PRODUCT (DRAFT GUIDANCE), 9 (February 2012) (“minor modifications such as N- or C- terminal truncations that will not affect safety and effectiveness may be justified.”)

<sup>115</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ET AL., GUIDANCE FOR INDUSTRY: QUALITY CONSIDERATIONS IN DEMONSTRATING BIOSIMILARITY TO A REFERENCE PROTEIN PRODUCT (DRAFT GUIDANCE), 13 (Feb. 2012) (noting that the guidance mentions the possibility of such impurities, suggesting that “process-related impurities arising from cell substrates (e.g., host cell DNA, host cell proteins) . . . should be evaluated.”)

生物相似藥的案件，但因為轉化前技術在實驗室及生物研究運用的非常普遍，因此已有不少案件，在轉化前技術的範圍探索專利保護的界線，生物相似藥製造廠商可以參考這些案件來預測法院面對生物相似藥的反應。法院對於何時 DNA 或氨基酸序列的改變小到足以在均等論之下侵權掙扎不已<sup>116</sup>，聯邦法院認為「不能僅僅因為單一突變可能會改變生物功能，就排除掉均等論的適用」<sup>117</sup>，因此法院向來極不情願做出轉化前變化於均等論之下有侵權行為的判決，也就是說，法院不會准許原告申請在均等論之下有侵權之簡易裁決的動議，但法院會准許被告申請就法律而言沒有侵權之簡易裁決的動議。不過，相較於改變蛋白質的核酸序列，改變啟動子、強化子或轉錄終止順序在判決上比較討的好處。

在 *Regents of University of California v. Monsanto Co*<sup>118</sup> 中，法院認知到當被告使用不同的遺傳序列時運用均等論的困難度。在 *Regents* 這個案子中，原告的專利是牛生長激素 (bovine growth hormone, bGH) 的重組核甘酸序列，Monsanto 公司則是利用稍加改變的 DNA 序列來製造他們的 bGH，原告認為此舉在均等論之下有侵權的行為發生。法院對於如何定義生物科技產物的「功能」掙扎不已，法院無法確定重組 DNA 的功能到底是製造出 bGH 這個蛋白質，還是單純的只是提供一個製造 bGH 的藍圖。因為這個案件的結果決定於功能的定義，於是法院拒絕原告提出的簡易判決的動議，維持爭議產品是否有均等論的適用是一個事實問題。

聯邦巡迴法院掙扎的問題是在 *Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. v. Schering-Plough Corp*<sup>119</sup> 中，單單改變核酸序列的狀況下，如何運用均等論。在 *Boehringer* 這個案子中，兩家公司都生產豬生殖與呼吸綜合症 (Porcine Reproductive Respiratory Syndrome, PRRS) 疫苗，兩種疫苗的遺傳序列至少有 73 個核甘酸不相同，陪審團認為被告在均等論之下有侵權行為的發生。聯邦巡迴法院維持陪審團的裁決，認為合理的陪審團可以輕易的做出在宣稱的方法中，兩種疫苗間的不同遺傳序列沒有實質上差異的結論。

<sup>116</sup> D. Alan White, *The Doctrine of Equivalents: Fairness and Uncertainty in an Era of Biologic Pharmaceuticals*, 60 EMORY L.J. 762-3 (2011)

<sup>117</sup> *Boehringer Ingelheim Vetmedica, v. Schering-Plough*, 320 F.3d 1339, 1353 (Fed. Cir. 2003)

<sup>118</sup> *Regents of University of California v. Monsanto Co.*, No. C 04-0634 PJH, 2005 WL 3454107 (N.D. Cal. Dec. 16, 2005).

<sup>119</sup> 320 F.3d 1339. (Fed. Cir. 2003).

值得注意的是，專利規格書並沒有真正宣稱遺傳序列，僅僅只是將疫苗的病毒株命名而已，這也反映了法院對於規格書上下文的重視，也就是說如果該專利用不同的方式描述該疫苗，其結果可能會有所不同。

雖然聯邦巡迴法院在 Boehringer 這個案子中，維持了陪審團認為有侵權的裁決，在其他遺傳序列的案件中，聯邦巡迴法院反駁了陪審團認為有侵權的裁決。在 Genentech, Inc. v. Wellcome Foundation Ltd<sup>120</sup> 中，Genentech 的專利涵蓋組織纖溶酶原活化劑 (tissue plasminogen activator, t-PA)，是一種用來溶解造成堵塞血塊的蛋白質，其專利的範圍包括 DNA 序列，包含該序列的表現載體，利用該載體表現出來的組織纖溶酶原活化劑的細胞培養，以及重組組織纖溶酶原活化劑的製程。被告生產的 FE1X，屬於組織纖溶酶原活化劑的一種蛋白質變種 (protein variant)，FE1X 除了缺少了組織纖溶酶原活化劑一個稱為指狀區域 (finger region) 之外，並且因為一個胺基酸的替換而改變了糖基化模式。在陪審團做出於均等論之下有侵權行為的裁決後，被告要求法院依據法律事實判決 FE1X 沒有侵權。

法院採用了三步測試法，但對於如何定義功能這個部份下不了決定。審判法院認為 t-PA 的功能是「由纖溶酶原 (plasminogen) 裂解而來的纖溶酶 (plasmin) 溶解纖維蛋白凝塊」，聯邦巡迴法院擔心如果這個陳述為真的話，「其他版本的 t-PA 在均等論之下，均無法避免侵權，因為根據定義，t-PA 或是任何蛋白質變種就是用相同的方法，執行這個功能，達到相同的結果。」於是聯邦巡迴法院將 t-PA 的功能定義為「催化纖溶酶原 (plasminogen) 轉變成纖溶酶 (plasmin)，然後與纖維血塊結合。」根據這個定義，法院認為 FE1X 並沒有以實質上相同的方式執行功能，或達到實質上相同的結果，因為其不同的構造使 FE1X 可以明顯的提高鍵結效率及增加大約 10 倍的半衰期。因此法院認為根據法律事實，FE1X 沒有侵權行為的發生。

另一個類似的案件，Carnegie Mellon University v. Hoffman-LaRoche, Inc.<sup>121</sup>，原告的

---

<sup>120</sup> Genentech Inc. v. Wellcome Found., 29 F.3d 1555 (Fed. Cir. 1994)

<sup>121</sup> Carnegie Mellon Univ. v. Hoffman-LaRoche, Inc., 55 F. Supp. 2d 1024 (N.D. Cal. 1999).

專利是包含一個選殖的完整結構基因的重組質體，可以用來製造 DNA 聚合酶 I。法院將「DNA 聚合酶 I」解釋成是一種擁有 3 端至 5 端核酸外切酶活性的酶。而被告的產品，Tag 聚合酶 (Taq polymerase)，並沒有 3 端至 5 端核酸外切酶的活性。原告認為 Tag 聚合酶在均等論之下有侵權的行為，因為 DNA 聚合酶 I 的 3 端至 5 端核酸外切酶的活性包含了校對的功能，而 Tag 聚合酶也有執行這個校對的功能。依據 *Genentech v. Wellcome* 的經驗，法院發現 Tag 聚合酶少了負責 3 端至 5 端核酸外切酶活性的胺基酸，所以並沒有以相同的方式執行校對的功能，因此認為被告的產品於均等論之下，並沒有侵權行為的發生。

由以上的案件可以得知，如何在均等論之下，看待遺傳序列的改變，法院並沒有定論。對生物相似藥廠商而言，遺傳序列的改變在「方法」這個分支所遭遇的問題最大，若遺傳序列的改變只是製造出與參照藥品高度相似的產品，較不可能去改變蛋白質和其標的物的作用方式，但若遺傳序列的變化改變了蛋白質和其標的物的作用方式，影響了藥物的作用方式，這樣的藥品在生物相似藥的申請上，將很難獲得 FDA 的批准。

然而，生物相似藥公司並不一定需要為了做轉化前的變化去改變蛋白質的遺傳序列，還是要看原廠藥品的相關專利。這些公司可能可以利用不同的啟動子，或強化子，或針對轉譯前的步驟做修正來做迴避設計。對於這些類型的迴避設計，法院的判決常常利於被告。

在 *Regents of University of California v. Dako North America, Inc.*<sup>122</sup>，原告的專利是利用互補的 DNA 片段去結合細胞內的 DNA，而被告則是利用肽核酸(peptide nucleic acid, PNA) 來做結合的動作。肽核酸是一種和 DNA 很類似的合成物，除了它的骨幹是聚酰胺(polyamide)之外，相較於 RNA 或 DNA，肽核酸對於互補 DNA 的鍵結是較緊密的。原告認為肽核酸於均等論之下有侵權行為的發生並提出簡易判決的動議，法院發現就法律層面來看，功能與結果這兩個分支是相同的，但在方法就不一樣了，因為跟 DNA 相比，肽核酸可以鍵結的更有效率及更具選擇性。因此，法院認為兩種發明在法律層面上

---

<sup>122</sup> *Regents of Univ. of Cal. v. Dako N. Am., Inc.*, 615 F. Supp. 2d 1087 (N.D. Cal. 2009).

並不相等。

在 *Gen-Probe v. Vysis*<sup>123</sup>，Vysis 的專利是可以抓取並放大 DNA 序列的 DNA 探針 (Probe)，法院解釋「放大」的意思代表非特異性的放大，Vysis 利用非特異性隨機的六聚體(hexamers)去鍵結樣品中所有的 DNA，並將其全部放大。Gen-Probe 則利用具特異性的測序引子(primers)去鍵結特定的序列，並只放大鍵結的特定序列。陪審團認為 Gen-Probe 在均等論之下並沒有侵權行為的發生，因此 Vysis 要求依據法律的審判。法院發現陪審團根據的理由是 Gen-Probe 的系統擁有不同的功能(利用特別的測序引子，而不是非特異性隨機的六聚體)，用不同的方式操作(利用特別的測試引子跟啟動子，而不是非特異性隨機的六聚體)，達到不同的結果(只增加某特定序列的產量，而不是將全部的序列都放大)。因此，法院並沒有駁回陪審團的判決。

這兩個案件中所呈現的類型變化可以應用在於生物相似藥製程中的轉化前步驟，這種類型的改變，因為對最終產品的影響不大，所以 FDA 並沒有表示意見，因此學名藥公司將有更大的空間可以做迴避設計，除此之外，針對轉化前的改變，法院也傾向沒有侵權的結論。

為什麼在轉化前步驟中，非編碼序列的改變是屬於比較容易被接受的呢?首先，即使改變非編碼序列，有時依然可以製造出相同的產品，所以產品缺乏生物相似性而被 FDA 拒絕的考量相對少很多。這代表改變的空間很大，利用非編碼序列做迴避設計，不僅可以遠離原廠藥品的專利界線，更可以避開 FDA 針對參照藥品比對規範較嚴格的部分。

對生物相似藥廠商而言，轉化前階段做迴避設計還有一個好處是，截至目前為止，這種類型的迴避設計是訴訟案件的大宗。主要是因為轉化前科技發展的很早，而且使用很久了，這類的訴訟主要不是與生物製劑有關，而是與實驗室中的生物科技有關，最早可以追溯到 1970 年代<sup>124</sup>，較長的發展史因此帶來了較多的訴訟案例可供參考。

<sup>123</sup> No. 99-CV-2667 H(AJB), 2002 WL 34413199 (S.D. Cal. 2002).

<sup>124</sup> Sally Smith Hughes, *Making Dollars out of DNA, 1974-1980*, 92 *ISIS* 541, 542 (2001)



大量的訴訟對生物相似藥廠商有利，可以從幾個方向來看。第一，生物相似藥廠商可以從中預測法院會如何看待一些特別的改變，及法院如何界定原廠藥品的專利界線。這種可預測性允許他們在從事迴避設計時有更多的信心不會在均等論之下有侵權的可能。再來，若他們參與訴訟時，愈多數量的先例案件可以讓案件和解的更快<sup>125</sup>。最後，愈多的訴訟加上轉化前步驟在生物科技的發展愈久，可以讓訴訟當事人針對法院難以下決定的「功能」及「方法」分支提供充足的證據。當然，原廠公司也可以從較長的訴訟史得到好處，他們可以根據法院針對較早專利的判決撰寫更強的專利，同時也可以因為對這個技術有更多的瞭解而有能力在訴訟中提供更強的證據。但無論如何，轉化前階段將提供生物相似藥廠商豐碩的地基做迴避設計。

## 第二項 轉化步驟

轉化步驟的改變包含了使用不同的細胞株，不同的醣基化模式，以及基因轉染效率的改進。因為在轉化前和轉化階段的技術有某種程度的重疊，所以很多轉化前階段的改變也同時適用於轉化階段。如轉化前步驟的改變，法院的判決仍是有利於被告，因此在轉化步驟上做改變是生物相似藥廠商可以應用的一個方案。但要注意的是，在 FDA 的想法上，轉化步驟的改變可能會對最終成品有顯著的影響，所以在相似性上，FDA 的監控會比轉化前步驟做的任何改變來的嚴密許多。用不同的細胞株來製造，或改變醣基化(細胞株的改變通常伴隨著醣基化變化)會對立體結構造成影響，因此會改變蛋白質的功能。

歐洲生物相似藥廠商已經成功利用轉化步驟的改變拿到上市許可。例如 Valtropin 用酵母菌作為細胞株，而不是用參照藥品 Humatrope™ 的大腸桿菌細胞株，Valtropin 被認為「在分析上可媲美歐洲參照藥品 Humatrope」<sup>126</sup>，Valtropin 在美國則是以新藥申請的途徑拿到上市許可<sup>127</sup>。而多種在歐洲得到許可的促紅細胞生成素生物相似藥，跟參照藥品 Eprex 相比，雖然醣基化的模式不一樣，但不論是在純度與體內生物活性的比較上，

<sup>125</sup> Steven Shavell, FOUNDATIONS OF ECONOMIC ANALYSIS OF LAW 401 (2004)

<sup>126</sup> European Medicines Agency, European public assessment report (EPAR) for Valtropin (2012).

<sup>127</sup> Center for Drug Evaluation and Research, Application Number: 21-905 Approval Letter (2007).

都沒有顯著的差異存在<sup>128</sup>。

因此，FDA 可能批准與參照藥品在轉化步驟有差異的生物相似藥。因為參照藥品和可以被 FDA 視為生物相似藥兩者之間的空間相對變大，學名藥廠商於是做出許多改變，遠離原廠藥品的專利界線而較無侵權的可能。FDA 在其指導方針草案中指出某些改變是可以被接受的，只要這些改變在安全、純度以及效力上，與參照藥品相比不具臨床上顯著意義<sup>129</sup>。舉例來說，FDA 預設了利用不同表現系統(細胞株)來製造生物相似藥：「生物相似藥與參照藥品之間，因為利用不同表現系統所衍生出來的差異，需要仔細的去考慮....」<sup>130</sup>；FDA 也預設了因為不同表現系統衍生出來的氨基酸修飾上的差異：「一般而言，蛋白質可以因為胺基酸，醣基化或其他側鏈的修飾而有所不同.....」<sup>131</sup>所以申請者必須做測試，比較生物相似藥和參照藥品在轉譯後修飾(醣基化或磷酸化)的相似度。

儘管 FDA 可能允許生物相似藥在轉化步驟有差異，他的指導方針草案卻提醒「縮小表現系統間的差異至可以製造出具有高度相似性的蛋白質產物的程度」<sup>132</sup>。因此，生物相似藥廠商仍須小心，以確保他們所做的改變不會對最終產品產生重大影響。

因為 FDA 允許生物相似藥廠商在轉化步驟做一定程度的改變，因此生物相似藥製造商通常可以避免在均等論之下發生侵權的行為。然而，法院可能發現在轉化步驟的改變比轉化前步驟的改變更易有侵權行為的發生，主要是因為 FDA 在製造鏈遠端的監控，例如轉化前階段改變，較不嚴密，因此給了生物相似藥廠商相當大的空間可以去做改變，但對於轉化步驟的改變，因為考量到對最終產物的影響，FDA 的監控相對的嚴密許多。改變的空間就不大，因此有可能生物相似藥最後可能會被 FDA 視為新藥，而不能以 BPCIA 的途徑來申請上市。

轉化步驟改變的訴訟也已經可以在生物科技領域見到，雖然量沒有達到轉化前步驟

<sup>128</sup> European Medicines Agency, European public assessment report (EPAR) for Silapo (2012)

<sup>129</sup> Scientific Considerations, supra note 12, at 8.

<sup>130</sup> Quality Considerations, supra note 13, at 9.

<sup>131</sup> Scientific Considerations, supra note 12, at 5.

<sup>132</sup> Quality Considerations, supra note 92, at 10.

改變訴訟的程度，但針對法院會如何判決也提供了某種程度的預測，法院認為利用不同的載體或不同的細胞株，在均等論之下並沒有侵權。

在 *Enzo Biochem, Inc. v. Calgene, Inc.* 中<sup>133</sup>，法院認為利用不同的轉化載體，在均等論之下並沒有侵權。在這個案子中，兩造都製造基因改造的番茄，Celgene 利用互補 DNA (cDNA) 來做基因改造，而 Enzo 則是用反向基因序列 (inverted gene) 來做基因改造。Enzo 認為 Calgene 在均等論之下有侵權行為的發生，但法院卻認為互補 DNA 和反向基因序列雖然有相同的功效(關閉標的基因的功能)，但卻是以不同的方法來達成。因此法院判決 Calgene 在均等論之下沒有侵權。

法院同時也認為利用不同的細胞株，在均等論之下也沒有侵權。*Enzo v. Calgene* 案件中，Enzo 使用原核細胞，而 Calgene 則是利用真核細胞，法院認為這種細胞類別的差異不可視為不顯著。在 *Carnegie-Mellon Univ. v. Hoffman-La Roche Inc.*<sup>134</sup> 案件中，針對不同細胞株的問題，法院則著墨較多。原告擁有的專利為「重組質體含有表現 DNA 聚合酶活性的 DNA 編碼序列.....其中所述細菌宿主系統和細菌來源均為大腸桿菌」，Hoffman-La Roche 所製造的重組質體會使細胞表現出 Tag DNA 聚合酶活性，但來源不是大腸桿菌，而是與大腸桿菌截然不同的水生棲熱菌 (*Thermus aquaticus*)。因為 Tag 聚合酶不是來自大腸桿菌，所以在文義上並沒有上侵權，但原告認為在均等論之下有侵權行為的發生，但法院的判決認為在均等論之下沒有侵權。

由上述這些案子可以看出，被告產品在轉化步驟做變化，在均等論之下沒有侵權的趨勢。加上這些案件牽涉的是相對的比較為人所熟知的技術，原告理論上應該比較有能力去證明的情況下，更是說明了轉化載體或是細胞株的改變足以克服均等論上侵權的疑慮。然而所有侵權案件都須根據事實並不能以偏概全的來判斷，如果被告使用的細胞株和原告的非常相近，或載體之間的差異不具顯著性，不難想像判決的結果會如何。但無論如何，對生物相似藥廠商而言，轉化步驟的改變無疑是一個可以做迴避設計的好標的。

<sup>133</sup> *Enzo Biochem, Inc. v. Calgene, Inc.*, 14 F. Supp. 2d 536 (D. Del. 1998).

<sup>134</sup> *Carnegie-Mellon Univ. v. Hoffman-La Roche Inc.*, 541 F.3d 1115 (Fed. Cir. 2008).

### 第三項 細胞培養步驟

細胞培養是生產生物製劑細胞的生長過程，依據藥品的不同，可能有些不需要細胞培養的步驟(例如合成製備出來的或是從組織獲取來的)，但大部分的生物製劑是從經由細胞培養生產出來的。細胞培養的改變包括改變細胞生長的溫度，培養基，或增加反應器的周轉率(reactor turnover)。細胞培養的改變與最終成品純度的變化息息相關，因此，生物相似藥廠商很難在符合 FDA 所規範的「高度相似性」的狀況下，沒有侵權的行為發生。

不同於之前那些在均等論之下沒有侵權的轉化前和轉化步驟的案件，法院在主要(也是唯一)的細胞培養改變的案件中，維持陪審團的判決，認為在均等論之下有侵權行為的發生。在 *Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. v. Schering-Plough Corp*<sup>135</sup> 案件中，原告的專利是利用猴子的細胞培養一種豬隻病毒，直到細胞出現細胞病變後(cytopathic effect，當猴子細胞被病毒感染後呈現的一種肉眼可見的變化)再將病毒分離出來，而被告也是利用猴子細胞來培養豬隻病毒，但不是在猴子細胞出現細胞病變的時候將病毒分離出來，而是培養一段特定的時間後就將病毒分離出來。根據專家證詞，陪審團認為被告意識到經過多少的時間才可以觀察到細胞病變，事實上他們也有去測量細胞病變的時間，因此，被告的培養時間跟原告的培養時間非常的相近。於是，陪審團認為 Schering-Plough 有侵權的行為發生。Schering-Plough 基於法問題提出上訴，聯邦巡迴法院認同陪審團提交的證據「Schering 的病毒培養特定時間的功能，方法和結果與利用細胞病變來決定的培養時間沒有顯著的差異」，因此沒有駁回陪審團的判決。

從這個案例學到的一個教訓就是警惕生物相似藥廠商若單純只為了避免侵權而對藥品做改變會衍生出來的風險。在這個案子中，雖然法院做出了正確的結論，但不難想像生物相似藥廠商會運用跟 Schering-Plough 相同的策略，也許更聰明的改變，可能可以避免侵權，但也可能置病人於危險之中。Boehringer 製程中可以分離病毒的時間點是

---

<sup>135</sup> *Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. v. Schering-Plough Corp.*, 320 F. 3d 1339 (Fed. Cir. 2003).

決定於是否有足夠的病毒可以採收(細胞病變的有無)，而 Schering-Plough 的製程只是用「代理值」(proxy)決定可以分離病毒的時間點。因為代理值 (proxies) 跟真正的測量比起來，準確度較低，因此，批次之間的病毒量會有些微的差距。結果會造成大部分接種疫苗的豬隻會得到足夠的保護，但可能有一部分的豬隻則不足。所以，Schering-Plough 的迴避設計將病人(豬隻)暴露於不必要的風險中，法院的判決也確實不鼓勵這種結果，但其實藥品的安全應該是屬於 FDA 的範疇。

除了上述法院對細胞培養的不利判決外，另一個改變細胞培養步驟會讓生物相似藥廠商陷於困難之地的理由是來自 FDA 的監督。製程是決定生物相似藥是否與參照藥品有高度相似性的一個重要的部分，不像小分子藥品，相同的藥品可能來自不同的製程，生物製劑的製程即使一個小改變都有可能造成最終成品不成比例的大改變<sup>136</sup>。因為製程決定產品，加上隨之而來的安全考量，所以 FDA 不太可能允許生物相似藥廠商在細胞培養步驟上做出大的改變。換句話說，生物相似藥廠商不可能在 FDA 的監督下，做出在均等論之下沒有侵權的產品。

#### 第四項 純化步驟

在純化這個步驟，生物相似藥廠商很難做出避免侵權的變化。如細胞培養步驟一樣，純化步驟中一個小小的改變，可能造成藥品安全上重大的改變。因此，在 FDA 嚴密的監控之下，生物相似藥廠商可以做改變的空間將嚴重受限。條文中純度的要求為「與參照藥品相比，在安全、純度及效度沒有臨床上的有意義的差別<sup>137</sup>。」生物相似藥廠商可以有兩種形式在純化階段來做改變，純度上或是純化過程，但因為條文要求產品「在...純度上.....沒有臨床上有有意義的差別...」，所以想要在純度上做改變，生物相似藥廠商幾乎無法避免均等論下侵權的可能性。

目前為止，還沒有生物製劑改變純度涉及均等論的案件，但在小分子學名藥則有許

<sup>136</sup> Henry Grabowski, Genia Long & Richard Mortimer, Implementation of the Biosimilar Pathway: Economic and Policy Issues, 41 SETON HALL L. REV. 515 (2011).

<sup>137</sup> 42 U.S.C. § 262(i)(2)(B) (2006)

多件這樣的案例。在這些小分子藥的案件中，法院通通都認為有侵權行為的發生<sup>138</sup>，而這個趨勢有可能擴及生物相似藥。那些改變純度還可以被 FDA 核准的學名藥，因為學名藥的主成分和生物可利用率與參照藥品相同，所以藥品的功能，沒有不同；藥品的作用方式也沒有不同，因為學名藥的主成分和生物可利用率與參照藥品相同；藥品的效果也相同，因為學名藥的主成分和生物可利用率與參照藥品相同。以此類推，以改變純度拿到 FDA 許可的生物相似藥，應該幾乎於均等論之下都有侵權行為的發生。

生物相似藥廠商在純化步驟可以做的第二種改變是純化過程，這個改變比較有可能同時得到 FDA 的許可和避免侵權的發生。FDA 還是會密切的留意那些相對於原廠藥品的變化，但學名藥廠商可能可以以不同的方法來純化。在生物科技領域，目前只有一個純化過程涉及均等論的案例，在 *Genentech, Inc. v. Boehringer*<sup>139</sup> 中，原告的專利是蛋白質的純化過程中，「利用分子篩(molecular sieve)或高速離心技術來移除高分子量雜質」的步驟，法院解釋「分子篩」為凝膠滲透色譜(gel permeation chromatography)或凝膠過濾(gel filtration)。被告則是使用厚度過濾器(depth filter)，而不是凝膠，來移除高分子量雜質，因此被告認為並沒有文義上的侵權。Genentech 則認為厚度過濾器等同於高速離心機，因為兩者的功能都是用來移除溶液中的雜質。法院並不認同 Genentech 的主張，法院認為離心和過濾操作的方式並不相同，前者是將溶液旋轉，而後者則是將溶液倒入一張膜，除此之外，離心是用重量及溶解度來分離粒子，而過濾則是用大小來分離粒子，因此法院認為 Boehringer 在均等論之下沒有侵權行為的發生。

Genentech 是一個改變純化過程的案例，這個案例說明了生物相似藥廠商可能可以改變純化過程而在均等論之下沒有侵權行為的發生。然而，根據小分子學名藥的經驗，純度上的變化，在均等論之下幾乎都有侵權行為的發生。因此，原廠藥品廠商應該以純度來聲明專利，而不是以純化過程，當然最理想的是，兩者都寫進去專利說明書裡。相反的，生物相似藥廠商則應該在純化過程，而不是純度上，去做迴避設計。

<sup>138</sup> *Pozen Inc. v. Par, Pharma., Inc.*, 800 F. Supp. 2d 789, 809 (E.D. Tex. 2011); *Aventis Pharma Deutschland GmbH v. Lupin, Ltd.*, 2006 WL 1582412, \*5 (E.D. Va. 2006).

<sup>139</sup> *Genentech, Inc. v. Boehringer Mannheim GmbH*, 47 F. Supp. 2d 91 (D. Mass. 1999).

## 第五項 調劑步驟

調劑變化包含了不活化成分的改變，這部分可能是生物相似藥廠商最容易去達成的。一般而言，小分子藥品在調劑上做改變，在均等論之下不會有侵權的行為，在學名藥利用調劑做迴避設計的案件中，超過 80% 的案件法院認為沒有侵權<sup>140</sup>。BPCIA 明白地在條文中，給生物相似藥廠商在調劑的部分有改變的餘地：「儘管在臨床上不活化成分有些微小的差異，生物製劑必須與參照藥品高度相似」<sup>141</sup>。雖然目前仍不清楚「微小的差異」是否給予製造商夠大的空間去做迴避設計，但從小分子藥的經驗來看，似乎是可以。學名藥製造商的經驗並不完全類似於生物製劑，因為大部分學名藥調劑的改變，一般來說，通常都是與主成分一起做成口服的錠劑，而大部分的生物製劑為注射劑，不能口服。然而，大部分的生物製劑的賦形劑是和主成分一起溶解在溶液中，因此，學名藥賦形劑的改變還是具參考性。

歐洲生物製劑廠商已經開始在賦形劑上做出改變，Filgrastim Hexal 利用谷氨酸 (glutamate) 來做緩衝劑，而它的參照藥品，Neupogen，則是用醋酸鹽 (acetate) 做緩衝<sup>142</sup>，EMA 認為兩種緩衝劑在維持主成分穩定性的功效是相等的<sup>143</sup>。Eprex (一種紅血球生成素) 的製造商，原本使用人類血清白蛋白 (human serum albumin (HSA)) 做穩定劑，後來改成甘胺酸 (glycine) 和聚山梨醇酯 80 (polysorbate 80)，也是屬於調劑的改變 (雖然 Eprex 屬於原廠藥品)<sup>144</sup>。

美國法院只有一件案例討論到生物製劑調劑上的改變是否有均等論的適用，這個案例雖然沒有做出明確的判決，但是給了我們法院會如何看待改變調劑的暗示。在 Amgen

<sup>140</sup> Acorda Therapeutics Inc. v. Apotex, Inc., 2011 WL 4074116 (D.N.J. 2011); Cephalon, Inc. v. Watson, Pharm., Inc., 769 F. Supp. 2d 729 (D. Del. 2011); Elan Corp. v. Andrx, Pharm., Inc., 2008 WL 4709251 (S.D. Fla. 2008); In re Omeprazole Patent Litig., 490 F. Supp. 2d 381 (S.D.N.Y. 2007); Ranbaxy Lab. Ltd. v. Abbott, Lab., 2005 WL 3050608 (N.D. Ill. 2005); Janssen Pharm. N.V. v. Eon Laboratories, Lab. Mfg., 374 F. Supp. 2d 263 (E.D.N.Y. 2004); Bristol-Myers Squibb Co. v. Andrx, Pharm., 343 F. Supp. 2d 1124 (S.D. Fla. 2004); Bristol-Myers Squibb Co. v. Teva, Pharm. USA, Inc., 288 F. Supp.2d 562 (S.D.N.Y. 2003); Biovail Corp. Int'l v. Andrx, Pharm., Inc., 158 F. Supp. 2d 1318 (S.D. Fla. 2000); Upjohn Co. v. Mova Pharm. Corp., 31 F. Supp. 2d 211 (D.P.R. 1998); A.H. Robins Co. v. Erbamont, Inc., 1991 WL 229150 (S.D. Ohio 1991).

<sup>141</sup> 42 U.S.C. § 262(k)(2)(A)(i)(I)(aa) (2012)

<sup>142</sup> European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment Report for Filgrastim Hexal, 7, available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000918/WC500022471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000918/WC500022471.pdf) (last visited Oct. 19, 2015).

<sup>143</sup> Id.

<sup>144</sup> Huub Schellekens, Biosimilar Therapeutics—What Do We Need To Consider, 2 NEUROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION i30, (2009).

v. Hoffman-La Roche<sup>145</sup>中，聯邦巡迴法院討論在聚乙二醇化(Pegylation)上做改變，在均等論之下是否侵權的行為發生。聚乙二醇化是一種將聚乙二醇鏈(polyethylene glycol (PEG) chain)加至藥物的一個過程，這會改善藥品的溶解度水溶性並延長循環的時間。Amgen 的專利聲稱「一種藥物組合物，由具有紅血球生成療效的有效含量的醣蛋白產物組成...」，Roche 也製造了聚乙二醇(Pegylated)紅血球生成素。審判中，陪審團認為 Roche 的產品於均等論之下，有侵權行為的發生，Roche 不服，聲請依法律判決。Amgen 則認為已有足夠的證據說明聚乙二醇化等同於「有效的紅血球生成素治療」的組合物，因為兩種化合物具有相同的功能(刺激骨髓細胞成熟成紅血球)，相同的方式(鍵結至一個紅血球生成素接受器)，以及相同的結果(製造出更多的紅血球)。地方法院發現 Amgen 的證詞只說明了文義侵權的部分，並沒有具體的證詞來支持均等論的適用，所以陪審團的裁決並沒有受實質的證據所支持，因此法院駁回陪審團的裁決，而聯邦巡迴法院也同意法院的決定。

因為只有一個案例，很難從其中看出專利和生物製劑調劑改變之間的交互作用。如同前述，因為劑型的不同，許多應用在學名藥上的調劑改變，不能直接套用在生物製劑上。這也意味著因為生物製劑的劑型變化較少，可接受的調劑變化相對也少，生物相似藥廠商做迴避設計的困難度，和小分子藥相比，會提高許多。

此外，生物相似藥廠商將會致力於做出在功能、方法、結果分析上沒有顯著相似的改變<sup>146</sup>，這意味著更換過的賦形劑會執行不同的功能，運用不同的方法，來達到不同的結果。法院也似乎在尋找真正的創新，而不是單純的複製。在小分子藥物案件中，法院已經表明，他們對那些單純的只是複製但試圖偽裝成實質性改變的學名藥已經失去耐心<sup>147</sup>。

另外，法院也會尋找賦形劑如何作用的證據，在小分子藥物案件中，法院曾經因為原告無法提供足夠的證據說明賦形劑如何執行某一種特別的作用，而拒絕做出侵權的判

<sup>145</sup> Amgen Inc. v. F. Hoffmann-La Roche Ltd., 580 F.3d 1340 (Fed. Cir. 2009).

<sup>146</sup> Acorda v. Apotex, 2011 WL 4074116 (D.N.J. 2011).

<sup>147</sup> Elan v. Andrx, 2008 WL 4709251 (S.D. Fla. 2008).



決<sup>148</sup>。因為 BPCIA 對生物製劑數據的高度要求，若到時法院要求提供這些資訊時，這對生物相似藥廠商可能是個優勢。提交給 FDA 的數據不能自動認定是均等論的證據，但個別的研究可以用來支持均等論的論述(研究必須是直接比較藥物<sup>149</sup>)。

在提交 BPCIA 的申請過程中，生物相似藥廠商必須提供「與參照藥品利用相同的機制，或相同的作用機制的條件，或相同的使用條件規定...但只限於該機制或作用機制是公知的參照藥品」<sup>150</sup>的證據。這段文字的要求針對主成分，而不是賦形劑，但是生物相似藥廠商還是應該去了解，對照於參照藥品的賦形劑，本身賦形劑和主成分之間的交互作用。FDA 指導方針草稿中也建議申請者應該評估「賦形劑和任何調劑改變對純度，產品或製程相關的雜質，以及穩定性的影響」<sup>151</sup>。以上這些證據以後在法庭上證明自己的情況是有幫助的。

整體來說，調劑的變化對生物相似藥廠商是一個很好的標的。受限於生物製劑的劑型，相較於學名藥，這可能不是一條成果卓越的道路，但無論如何，在 BPCIA 明確允許改變賦形劑情況下，FDA 將會允許生物相似藥廠商在合理的範圍內做賦形劑的替換，來避免於均等論之下有侵權的可能。除此之外，若生物相似藥廠商有能力做出顯著性的改變，來自 BPCIA 升高的數據要求意味著他們將可能需要更好的數據用來證明他們的改變是有實質性差異且巨大的。

## 第六項 包裝步驟

包裝的改變包含了保存生物製劑外部容器的改變，包裝在生物製劑是很重要的一環，因為它會影響產品的穩定性(舉例來說，包裝可能要能夠隔離熱，光或濕氣)或改善給藥的方便性。目前並沒有生物製劑與包裝相關的案例，但是可以從小分子藥品來略窺一二。雖然生物製劑包裝的關切點和小分子藥品有所不同，但法院看待的角度有可能十分類似。

<sup>148</sup> In re Omeprazole Patent Litigation, 490 F. Supp. 2d 381 (S.D.N.Y. 2007); Cephalon v. Watson, 769 F. Supp. 2d 729 (D. Del. 2011).

<sup>149</sup> Adams Respiratory Therapeutics, Inc. v. Perrigo Co., 616 F.3d 1283, 1287-89 (Fed. Cir. 2010).

<sup>150</sup> 42 U.S.C. § 262 (k)(2)(A)(i)(II) (“the biological product and reference product utilize the same mechanism or mechanisms of action for the condition or conditions of use prescribed. . . but only to the extent the mechanism or mechanisms of action are known for the reference product.”)

<sup>151</sup> Scientific Considerations, supra note 12, at 9. (“excipients and any formulation effect on purity, product- and process-related impurities, and stability.”)

FDA 已經表達出願意核准以改變參照藥品包裝申請的生物相似藥，在它的指導方針草稿中，FDA 指出「生物相似藥在給藥系統或封裝系統上有些設計上的差異是有可能可以接受的<sup>152</sup>」。FDA 用自動注射器(auto-injectors)來舉例，自動注射器是一種可將預先設定好劑量的藥品自動的透過注射針注射，免除了注射前須充填藥品的步驟。指導方針草稿中指出「舉例來說，若參照藥品是以小瓶裝申請藥證，生物相似藥可能可以用預充式針劑(pre-filled syringe)或自動注射器得到許可。<sup>153</sup>」FDA 強調無論用何種形式來改變包裝，生物相似藥都必須符合法規對相似性的要求。

在幾件涉及小分子藥物包裝及均等論案件中，其中有一半，法院認為有侵權的行為發生<sup>154</sup>。判決之所以有不同的結果，主要決定於均等論測試中「方法」這一個分支。在 *Abbott Laboratories v. Baxter Healthcare Corp* 中，原告利用藥物和水的混合<sup>155</sup>，解決了降解的問題，而被告則是用物理的阻隔來解決降解的問題。法院認為因為是利用不同「方法」達到防止藥品降解，所以於均等論之下，沒有侵權的行為發生。而在 *Mead Johnson & Co. v. Barr Laboratories, Inc.* 中<sup>156</sup>，法院認為被告利用相同的方法將錠劑分成均等的兩部分，所以於均等論之下，有侵權的行為發生。

不論從均等論，或是 FDA 的規範來看，包裝的改變是生物相似藥廠商可以成功的領域。從上述這兩件案子可以發現，只要可以說服法院封裝功能是以不同的方法來達成，法院是樂意做出沒有侵權的判決。也就是說，如果可以證明包裝改變後利用不同方法，可以改善藥品的穩定性或給藥的方便性，生物相似藥廠商就可以克服均等論的測試。FDA 的指導方針草稿亦指出，和變更調劑方式或製程比起來，生物相似藥包裝方式的改變比較容易維持法規所要求的高度相似性。

---

<sup>152</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ET AL., GUIDANCE FOR INDUSTRY: BIOSIMILARS: QUESTIONS AND ANSWERS REGARDING IMPLEMENTATION OF THE BIOLOGICS PRICE COMPETITION AND INNOVATION ACT OF 2009 (DRAFT GUIDANCE), 5 (Feb. 2012) (“some design differences in the delivery device or container closure system used with the proposed follow-on biologic product may be acceptable.”)

<sup>153</sup> Id (“may be possible, for example, for an applicant to obtain licensure of a proposed biosimilar product in a pre-filled syringe or in an auto-injector device. . . even if the reference product is licensed in a vial presentation.”)

<sup>154</sup> *Abbott Laboratories v. Baxter Healthcare Corp*, 660 F. Supp. 2d 882 (N.D. Ill. 2009); *Abbott Laboratories v. Baxter, Pharmaceutical Products, Inc.*, 2005 WL 2347221 (N.D. Ill. 2005); *EKR Therapeutics, Inc. v. Sun Pharma., Pharmaceuticals, Ltd.*, 633 F. Supp. 2d 187 (D.N.J. 2009); *Bio-Technology General Corp. v. Duramed, Pharmaceuticals, Inc.*, 174 F. Supp. 2d 229 (D.N.J. 2001); *Bio Technology General Corp. v. Duramed, Pharmaceuticals, Inc.*, 325 F.3d 1356 (Fed. Cir. 2003); *Mead Johnson & Co. v. Barr, Laboratories, Inc.*, 38 F. Supp. 2d 289 (S.D.N.Y. 1999)

<sup>155</sup> 660 F. Supp. 2d 882, 884 (N.D. Ill. 2009).

<sup>156</sup> 38 F. Supp. 2d 289, 295 (S.D.N.Y. 1999).

### 第三節 小結

即便是存在已久且定義明確的技術，要判定是否侵權，尤其是於均等論之下，都有一定程度的難度。而生物科技所呈現的獨特複雜性，挑戰著法院的解決能力，發展一個生物相似藥是非常昂貴的，所以一旦面臨侵權訴訟時，法院處理的一致性及可預測性，對廠商而言是極度重要的。因此生物相似藥問市的另一個障礙是，司法系統並沒有準備好要如何面對。

以 BPCIA 和專利法為框架來分析過去的相關侵權訴訟，可以預測生物相似藥廠商在轉化前步驟、轉化步驟、調劑、或包裝做改變，其成功的機會較大，而在細胞培養會純化步驟做改變，成功的機會最小。這是因為 FDA 對後面這些步驟的監控較嚴格，導致生物相似藥廠商可以做迴避設計的空間變小，容易落入均等論的範疇，而有侵權行為的可能。與小分子藥一樣，法院在面對均等謬論時，似乎也會去檢視專利權被授予後的競爭格局，進而決定專利權人或者競爭對手，誰才是一個更好的創新者。然而，最終還是要看法院將來如何解決生物相似藥的侵權問題，各方都要意識到科學與法律議題的複雜性，及妥適解決侵權訴訟的重要性。

上述關於製程改變與迴避專利侵權的可能性，可能僅適用於結構較簡單的生物製劑，例如促紅血球生成素、白血球生長激素及生長激素等。受限於製程即是產物，結構複雜的生物製劑，例如單株抗體，可能就沒有迴避的可能性，也就是說，單株抗體生物相似藥廠商無法一方面避免法律上的相等性，一方面又要滿足 FDA 的高度相似性要求。因為任何單株抗體製程上的改變，將在「方法」這個分支上遭遇很大的問題；沒有去改變蛋白質和其標的物的作用方式，則可能在均等論之下有侵權的可能，若改變蛋白質和其標的物的作用方式，影響了藥物的作用方式，則在生物相似藥的申請上，很難獲得 FDA 的批准。因此在單株抗體生物相似藥的侵權訴訟，生物相似藥廠商可能要用無法實施的策略宣稱參照藥品的專利無效，勝算較大。如前所述，對於複雜的生物製劑，原廠廠商不論是想防止整個製程因為專利申請成為公共知識，或是因為對製程的了解度不足，常常會省略細微的過程步驟或參數。因為如果單株抗體生物相似藥廠商發覺了什麼重要的

工藝細節從專利的書面描述中省略，該專利的有效性可能面臨無法實施的挑戰。除了宣稱專利無法實施之外，單株抗體生物相似藥廠商如果認為現有單株抗體的專利並不具備新穎性和創造性，還可以利用雙方復審程序(Inter Partes Review, IPR)提出專利無效的訴訟程序。生物相似藥廠商可以利用雙方復審程序(Inter Partes Review, IPR)對專利藥的核心專利和相關的同族“改善”或“選擇”專利提出無效訴訟，如果能成功單株抗體生物相似藥將能更早的進入市場。



## 第六章 結論與建議

### 第一節 生物相似藥大門已經打開

隨著 Sandoz 生物相似藥 Zarxio 的上市 (2015 年 9 月 3 日)，意味著在美國生物相似藥的大門已經打開了，生物相似藥進入美國市場前必須解決三個主要問題——法規排他期、生物等效性的管理原則和專利排他期。BPCIA 確立了生物相似藥參照藥品的法規排他期，規定美國 FDA 在參照藥品上市至少 12 年後才可以批准生物相似藥上市。同時 BPCIA 還規定生物相似藥需要具備生物等效性，美國 FDA 對生物等效性的評估是基於“生物相似制藥分析研究所得數據、動物實驗、一項臨床研究或多項臨床研究數據，包括免疫原性評估和藥物動力學和藥效學評估數據”。然而即使一個生物相似藥可以滿足 BPCIA 的前兩項要求，它可能面臨著專利侵權訴訟的問題，專利侵權訴訟可能來自參照藥品提供廠家或第三方廠家。雖然 BPCIA 給出了解決專利糾紛的框架，但依照目前聯邦巡迴上訴法院對 BPCIA 的解釋，認為不強制生物相似藥申請者遵循其規定之專利糾紛解決程序，可以預期未來將有越來越多的生物類似藥公司選擇避開專利舞蹈。雖然就目前的最新發展來看，迴避專利舞蹈可以避免一些程序上的麻煩，但真正原廠藥和相似藥公司的輸贏仍是在訴訟戰場上見真章，比的是誰對專利信息與法規的掌握度更高。

雖然生物科技所呈現的獨特複雜性，挑戰著法院的解決能力，但如同學名藥均等謬論的案件是牽涉到外圍專利一樣，可以預見的是，未來生物相似藥均等謬論的案件應該也是外圍專利，或是就已知藥品進行改良或研發而產生新的醫藥專利，有稱為延續性專利 (secondary patents)。專利法藉由提供創新者有限度的排他期來鼓勵創新，但交換條件是必須對公眾揭露其發明。按照這個原則，理論上生物製劑的核心專利一旦過期，此領域一般技術的廠商，應該都可以按照專利說明書製造出該生物製劑。但實際上的狀況並不是如此，如前述，生物相似藥廠商必須以繁複的逆向工程，不斷的去修正製程參數，再加上臨床試驗，才能製造出可能符合 FDA 法規的生物相似藥。這樣的情形，完全失

去了專利局給與原廠製造商廣泛專利應有的期待。之所以會如此，主要還是來自於原廠商揭露不全或是該專利技術與最終上市的成品大不相同。

如同學名藥，均等謬論的案件給司法系統第二次檢視這些外圍專利範圍的機會，法院有機會去檢視專利權被授予後的競爭格局，進而決定專利權人或者競爭對手，誰才是一個更好的創新者，避免壟斷造成經濟上不效率。因此，即使 FDA 對生物相似藥的門已經打開，但法院的門還尚待觀察。

## 第二節 生物相似藥的均等謬論

跟學名藥一樣，生物相似藥即有可能是以侵權訴訟開始她的生命週期，由 BPCIA 明訂了生物相似藥在上市前解決複雜專利爭議的方法，可略窺一二。雖然生物相似藥上市前，原廠藥的核心專利皆已過期，但仍然受許多例如製程、劑型，或包裝等次要專利的保護。因為 BPCIA 要求生物相似藥必須和參考藥品有高度的相似性，想當然爾，每一個生物相似藥的上市必然有相當程度的專利衝突發生。

不可諱言的，不論是學名藥或是生物相似藥製造商皆面臨了一個窘境-均等謬論 (equivalence paradox)；一方面要向 FDA 證明和參考藥品之間具有科學上的相等性 (scientific equivalence)，也就是沒有實質上的差異，一方面又會避免法律上的相等性 (legal equivalence)，不論是文義上，或是實質功能上。實質功能上的相等性，就是均等論 (doctrine of equivalence)。相較於其他的產品，文義上的侵權對生物相似藥比較不是個問題，由於製程的關係，不可能製造出跟參照藥品一模一樣的生物製劑。於是，均等論在生物相似藥的侵權訴訟上的重要性，便不可言喻。

學名藥的均等謬論的案件幾乎都是牽涉到外圍專利，相對於核心專利，也就是主成分，有較多的迴避空間，如實證研究有顯示，在均等論案件中，專利權人獲勝的機率已大幅降低。以 BPCIA 和專利法為框架來分析過去的相關侵權訴訟，可能僅適用於結構較簡單的生物製劑，例如促紅血球生成素、白血球生長激素及生長激素等。受限於製程即是產物，結構複雜的生物製劑，例如單株抗體，可能就沒有迴避的可能性。單株抗體

生物相似藥廠商無法一方面避免法律上的相等性，一方面又要滿足 FDA 的高度相似性要求，也就是說，均等謬論在複雜的生物製劑是不存在的。EMA 於 2013 年 6 月 28 日發出了全世界第一張單株抗體生物相似藥的藥證，核准了 Celltrion、Hospira 生產的 Remsima、Inflectra(以 Remicade 為參照藥品)。雖然 Johnson & Johnson 宣稱 Celltrion 的 Remsima 侵犯了其公司的 6 個專利(專利分別 2015、2016、2018、2022、2023 和 2027 年過期)，但在 2016 年 1 月，Celltrion 便宣布 Remsima 將在歐洲 12 個國家上市，可見 Remicade 其他的專利是不具有有效性的。

如前所述，生物製劑原廠廠商不論是想防止整個製程因為專利申請成為公共知識，或是因為對製程的了解度不足，常常會省略細微的過程步驟或參數。如果單株抗體生物相似藥廠商發覺了什麼重要的工藝細節從專利的書面描述中省略，該專利的有效性可能面臨無法實施的挑戰。因此單株抗體生物相似藥廠商可主動出擊，提出專利確認之訴或用無法實施的策略宣稱參照藥品的專利無效，勝算較大。除了宣稱專利無法實施之外，單株抗體生物相似藥廠商如果認為現有單株抗體的專利並不具備新穎性和創造性，還可以利用雙方復審程序(Inter Partes Review, IPR)提出專利無效的訴訟程序。若挑戰的是原廠生物製劑的核心專利和其相關同族的“改善”專利，因為核心專利有可能覆蓋了可以仿制的多個藥品，如果能成功，則可使更多生物相似藥能更早的進入市場。

因此，雖然跟學名藥一樣，生物相似藥即有可能是以侵權訴訟開始她的生命週期，但兩者的侵權訴訟本質依生物相似藥的複雜程度而有所不同，複雜的生物製劑，如單株抗體，法院需檢視的是專利本身的有效性，而不是如學名藥的均等謬論案件，檢視誰才是一個好的創新者。

### 第三節 生物相似藥與台灣生技業未來的機會

目前全球的生技藥品市場近 2,000 億美元，加上於 2020 年即將有接近九成的蛋白質藥專利到期(生物相似性藥物, Biosimilar)的商機。台灣由於市場小加上發展起步相對於歐美國家晚，關於國際法規及市場文化等熟知度較不足，加上台灣先前的產業環境模

式等因素，即使國內資金充足，不過由於投資者之目的與先前 ICT 產業的短期回收期程，種種因素對於台灣生醫的發展機會稍有束縛。生物相似藥領域的未來趨勢，很可能像大家所熟悉的半導體晶圓代工製程，未來是無止境的資本投入，而且是技術領先者瓜分市場。但台灣廠商要進入生物相似藥的領域，是困難重重的。如前述，生物相似藥的開發及法規成本，不如想像中低，生物相似藥想順利上市，需要克服許多法律的不確定性，諸如監管排他期、生物等效性和專利排他期的各種相關問題，因此核准上市之路並不平坦。由表 2-1 可以看出來，研發生物相似藥的都是那些有經驗的大型製藥企業。因為智慧財產權的複雜性，製程的複雜性，以及製作生物相似藥的專業性，那些挾著持續創新能力的大製藥公司，對於進入生物相似藥市場是相對有機會的。另外，因為生物相似藥缺乏”主動替代”的機制，大型製藥企業可能會主導生物相似藥市場，因為他們擁有諸如“市場營銷，銷售”等的籌碼。

蛋白質藥物已經引領新一代藥物的風潮，然而其光是在生產上，就與傳統的化工製藥有非常大的不同。因此，要在這個新興市場中占有一席之地，需要的是前所未有的法規支援、新的廠房設備、截然不同的研發概念與技術，以及具備相關專長的人才。台灣的目標，是產業轉型，期望能夠將台灣建立成門檻高、附加價值大的生技島。想要達到這個目標，條件非常的多，最重要的是要建立一個生技平台。

對於台灣的生物相似藥進入者最好的策略可能先以新興市場為主，因為其進入的障礙較低，藉由上市後監測的有力數據來證明其藥品與參照藥品的高度”相似性”，再利用這些上市後使用經驗來進入法規更嚴謹的市場。”快速進入市場，國家資金和低成本這些因素，讓新興市場對生物相似藥有著極大的吸引力，確實，這幾年生物相似藥的數量在新興市場已經開始上升。”其他如較少的知識產權保護，較短的市場排他期，較低的製造成本等的優勢，可以使藥品在新興市場的售價降低五成左右。例如，Dr Reddy's 的策略包括“新興市場的上市比美國早 4~5 年”，此舉可以讓藥廠收集印度的上市經驗以供未來進入美國市場之用，這樣邊做邊學的經濟模式有助於藥廠在成熟的市場裡成為一個有效率的競爭者。



進入生物製劑市場，除了創立自有品牌這條路之外，台灣廠商還有”代工”這個途徑。生物製劑的生產製程、複雜度及品管要求皆較傳統小分子化學藥物要高，因此，自從有蛋白質藥物以來，『產能』一直被看作是市場發展受阻的主要原因。產能不足的解決方案之一就是尋找生產蛋白質藥物的替代方法，另外也可委託生產製造生物藥劑的專業外包公司 (Contract Manufacture Organization, CMO) 以降低生產風險。

據初步統計，至目前為止全球利用大量培養哺乳動物細胞生產單株抗體技術的蛋白藥生產工廠還很少，包括 Amgen、Genentech、Biogen Idec 等知名藥廠的產能自己都還不夠用，而英國的 Lonza 藥廠則是以代工為主，亞洲地區甚至還沒有大的蛋白質藥物量產代工廠，先進的日本則只有 TBI 公司投產，但其產能只有 4,000 公升，由於規模還不夠大，僅能算是半家代工廠。

何大一交給宇昌的研發主力 Ibalizumab (TMB-355)，是以全新方式治療愛滋病的單株抗體(蛋白質)藥物，而非傳統治療時慣用的小分子藥，它的缺點是使用限制較多，所以研發進度緩慢，但也多虧了這個缺點，台灣才有機會取得這個潛力新藥。一開始宇昌生技的目標應該是，在 Ibalizumab 研究和生產的過程，慢慢的建立生技發展的 SOP。以台灣整體生技產業的角度來看，宇昌的成敗意義重大，假如宇昌這套模式能夠成功，可望有效地帶動上下游相關生技產業的發展。例如台灣其他已建立符合 GMP 要求的蛋白質工廠，致力生產單株抗體，目標是搶攻生物相似藥的廠商，就可以和宇昌策略合作，在藥物上市之後替宇昌代工生產。值得注意的是，等到這個時期，蛋白質工廠供應的就不是小規模的臨床測試用量，而是大規模的愛滋病患市場。透過這套合作模式，宇昌和其帶動的產業鏈，能創造的價值將遠遠超過，那種只供應單一臨床測試藥物的代工廠，對於台灣相關產業的轉型，有非常巨大又實在的助益。

所謂「經驗」與「技術」，舉個例子，同樣是培養槽，實驗室中做研究的，了不起是幾公升，但一般工廠因為目的是大量生產，可能大到幾百公升，而這次中裕新藥的生產，培養槽更是大到 2000 公升。2000 公升與 2 公升的差別，並不是 1000 個 2 公升集合在一起那麼簡單，管理與維護 2000 公升的培養槽，難度當然也不是 2 公升的 1000 倍

而已，就像帶 2 個學生，跟管理 2000 個學生，是完全不同等級的難度。根據宇昌開始的規劃，2000 公升的培養槽，本來要在台灣進行，可惜在宇昌案胎死腹中之後，台灣至今都沒能建成 2000 公升的培養槽，因此中裕新藥才會尋求中國「藥明康德」公司的合作，讓中國得到本來應該屬於台灣人的經驗與工作機會。

宇昌案的失敗，使台灣在製藥業失去轉型的大好時機，不過至今看來，只要政府法規不再幫倒忙，未來仍有希望達到當年規劃下部份的目標。在民間自行單打獨鬥的結果，台灣亦有部分藥廠轉往尋求國際合作建置生物反應器(Bioreactor)進行產製代工等相關服務。因應未來如何降低開發成本、朝向資源整合並發展最具效益的 pipeline 是主要的趨勢，在採取分段式供應鏈合作模式下，政府應了解藥廠委外合作(CRO、CMO 或 NRDO)的契機是台灣能展現高品質製造、臨床前與臨床試驗的服務項目，此模式能快速與國際藥廠接軌，逐步奠定台灣在藥物開發的供應鏈合作利基並提昇國際知名度。



## 參考文獻

### 壹、中文期刊

1. 李素華，醫藥發明之專利個案探討:以我國長青樹藥品專利為例，台大法學論叢，第41卷第2期，2012年6月。
2. 沈宗倫，由專利法教示因果關係論專利進步性:以組合專利與類似組合專利為中心，台大法學論叢，第42卷第2期，2013年6月。
3. 傅冬卿，論生物相似性藥品上市審查規範—以美國生物藥品價格競爭與創新法為師或為鑒，智慧財產評論，第11卷第2期，2013年10月。
4. 陳志杰，論均等論之比對方式——逐項測試法之優缺點探討，科技法學評論，第1卷第2期，2004年9月。
5. 劉依蓁，2014 台灣各產業景氣趨勢調查報告--生技醫藥，台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心，2014年1月。

### 貳、中文碩士論文

1. 王選雄，由學名藥法規之發展看生物相似性藥品之法律規範—以美國為例，國立成功大學科技法律研究所碩士論文，2011年1月。

### 參、英文期刊

1. Aggarwal S, (2012). What's fueling the biotech engine-2011-2012, Nature biotechnology, 30, 1191-1197.
2. Ahmed I,(2012). Biosimilars: Impact of Biological Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States, Clin Therapeu,34, 400-405.
3. Arti K. Rai, Jerome, (2008). Pathways Across the Valley of Death: Novel Intellectual Property Strategies for Accelerating Drug Discovery, Yale J. Health L., POL'Y, & Ethics, 8, 55-89.
4. Blackstone EA, Fuhr Jr. JP, (2007). Generic Biopharmaceutical Drugs: An Economic and Policy Analysis, Biotechnol. Health, 4, 43-48.
5. Blackstone EA, Fuhr JP, (2012). The future of competition in the biologics market, Temple J Sci Technol Environ Law, 31, 1-30.
6. Childs DW, (2005). The World Health Organization's Prequalification Program and Its Potential Effect on Data Exclusivity Laws, FOOD & DRUG L.J,60, 79, 79 n.4.
7. Eisenberg RS, (2007). The Role of the FDA in Innovation Policy, MICH. TELECOMM. & TECH. L. REV,13, 345-356.
8. Emerton DA, (2013). Profitability in the biosimilars market: can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? BioProcess Int, 11(6 suppl), 6-23
9. Fellmeth AX, (2004). Secrecy, Monopoly, and Access to Pharmaceuticals in International Trade Law: Protection of Marketing Approval Data under the TRIPS Agreement, 45 HARV. INT'L L. J.,45, 443, 469-70.

10. Freilich J, (2013). The paradox of Legal Equivalents and Scientific Equivalence: Reconciling Patent Law's Doctrine of Equivalence with the FDA's Bioequivalence Requirement, *S.M.U.L. Rev* ,60, 1-59.
11. Glasgow LJ, (2001). Stretching the Limits of Intellectual Property Rights: Has the Pharmaceutical Industry Gone Too Far? *IDEA*, 41, 227.
12. Grabowski H, Long G, (2011). Data Exclusivity for Biologics, *Nature Rev. Drug Discov*, 10,15-16.
13. Grabowski H, Long G, (2011). Implementation of the Biosimilar Pathway: Economic and Policy Issues, *41 Seton Hall L. Rev*,41, 515
14. Grabowski HR, Salgado GM, (2014). Regulatory And Cost Barriers Are Likely To Limit Biosimilar Development And Expected Savings In The Near Future, *Health Aff*, 33, 1048-1057.
15. Gupta D, (2013). A CMO Perspective on Quality Challenges for Biopharmaceuticals, *Bioprocess Int*, 11, 20- 23.
16. Hughes SS, (2001). Making Dollars out of DNA, 1974-1980, *ISIS*,92, 541-542.
17. Kaplow L,(1984). The Patent-Antitrust Intersection: A Reappraisal, *HARV. L. REV*, 97,1813-1889.
18. Kitch ED, (1997). The Nature and Function of the Patent System, *J.L. & ECON*, 20, 265-268.
19. Lee JF, Litten JB, (2012). Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider, *Curr Med Res Opin*, 28,1053–1058.
20. Lee P, (2010). Patent Law and the Two Cultures, *YALE L J*, 120, 2-7.
21. Lewis RM, Cosenza ME, (2010). Summary of DIA Workshop: Comparability Challenges: Regulatory and Scientific Issues in the Assessment of Biopharmaceuticals. *Drug Inf J*, 44,485–504.
22. Li H,,d'Anjou M, (2009). Pharmacological significance of glycosylation in therapeutic proteins, *Curr Opin Biotechnol*, 20, 678-684.
23. Lichtman D, Lemley MA, (2008). Rethinking Patent Law's Presumption of Validity, *STAN L REV* , 60, 5- 56.
24. Lissy M, (2011). Comparison of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of One US-Marketed and Two European-Marketed Epoetin Alfas, *Drugs R. D*, 11,61-62
25. McCamish M, and Woollett G, (2011). Worldwide experience with biosimilar development, *mAbs*, 3(2), 209-217.
26. Megerlin F, (2013). Biosimilars and the European Experience: Implications for the States, *Health Aff*, 32,1803-1806.
27. Mullard A, (2014). 2013 FDA drug approvals, *Nature reviews drug discovery*, 13,85-89.

28. Parchomovsky G ,Wagner RP, (2005). Patent Portfolios, U.PENN. L. REV. 154, 1-77.
29. Park S, K. Patel, (2006). Analytical comparisons of erythropoietin products from Korea and Amgen's Epogen (epoetin alfa), Nephrol dial. Transplant,21, iv14.
30. Schellekens H,(2009). Biosimilar Therapeutics—What Do We Need To Consider, 2 Neurol Dial Transplant,2, i30.
31. Sharma B, (2007). Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: Impact of manufacturing changes, Biotechnol. Adv,25,325-331.
32. White DA, (2011). The Doctrine of Equivalents: Fairness and Uncertainty in an Era of Biologic Pharmaceuticals, 60 EMORY L.J, 60,762-763.

#### 肆、其他英文參考文獻

1. Abbott v. baxter 660 F. Supp. 882 (N.D.Ill. 2009) and 2005 WL 2347221 (N.D.Ill. 2005), Retrieved September 20 2015, from <https://casetext.com/case/abbott-laboratories-v-baxter-healthcare-corp>
2. Acorda v. Apotex, 2011 WL 4074116 (D.N.J. 2011), Retrieved October 20 2015, from <http://www.pharmacompliancemonitor.com/substantial-non-infringing-use-a-viable-defense-to-inducement/5228/>.
3. Adams Respiratory Therapeutics, Inc. v. Perrigo Co., 616 F.3d 1283, 1287-89 (Fed. Cir. 2010), Retrieved October 15 2015, from <http://www.patentdocs.org/2010/08/adams-respiratory-therapeutics-inc-v-perrigo-co-fed-cir-2010.html>.
4. Amgen Inc., Amgen Manufacturing Limited, v. Sandoz Inc., Fed Circ. 2015-1499, Retrieved September 20 2015, from <http://www.cafc.uscourts.gov/sites/default/files/s15-1499.pdf>.
5. Amgen Inc. v. Hoffman-La Roche Ltd., 580 F.3d 1340, 1381, Retrieved October 15 2015, from <http://bannerwitcoff.com/docs/library/articles/amgen%20v%20roche%202009.pdf>.
6. Aris R. Biosimilars 2012—what does the current landscape look like? pharmaphorum. March 8, 2012, Retrieved September 20 2015, from <http://ic.ucsc.edu/~drsmith/metx270/html/Biosimilars%202012.pdf>.
7. Aventis v. Lupin Nos. 2006-1530, 2006-1555, Retrieved October 01 2015, from <http://caselaw.findlaw.com/us-federal-circuit/1462885.html>.
8. Bio Technolog., 325 F.3d, Retrieved October 20 2015, from <http://openjurist.org/325/f3d/1356/bio-technology-general-corp-v-duramed-pharmaceuticals-inc>
9. Biosimilars: The Similarity Challenge, BIOLOGICS, FISH & RICHARDSON, PC 1 (Winter 2010), Retrieved September 20 2015, from <http://www.fr.com/files/uploads/Documents/biologics/bioLOGICsWinter2010.pdf>.
10. Boehringer Ingelheim Vetmedica, v. Schering-Plough, 320 F.3d 1339, 1353 (Fed. Cir.

- 2003), Retrieved October 15 2015, from <https://casetext.com/case/boehringer-ingelheim-v-schering-plough>.
11. Bristol-Myers Squibb Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 288 F. Supp. 2d 562 (S.D.N.Y. 2003), Retrieved September 20 2015, from <http://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp2/288/562/2509447/>.
  12. Carnegie Mellon Univ. v. Hoffman-LaRoche, Inc., 55 F. Supp. 2d 1024 (N.D. Cal. 1999), Retrieved October 15 2015, from <http://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp2/55/1024/2376264/>.
  13. Carnegie-Mellon Univ. v. Hoffman-La Roche Inc., 541 F.3d 1115 (Fed. Cir. 2008), Retrieved October 15 2015, from <https://casetext.com/case/carnegie-mellon-v-hoffmann-la>.
  14. Chiron v. source of 431 f. supp. 2d 1019 (n.d.cal. 2006), Retrieved September 20 2015, from [http://www.leagle.com/decision/20061450431FSupp2d1019\\_11346/CHIRON%20CORP.%20v.%20SOURCECF%20INC](http://www.leagle.com/decision/20061450431FSupp2d1019_11346/CHIRON%20CORP.%20v.%20SOURCECF%20INC).
  15. Copley C. Analysis: Roche stays a step ahead of copycat drugmakers. Reuters. March 25, 2013, Retrieved September 20 2015, from [www.reuters.com/article/2013/03/25/us-roche-biosimilars-idUSBRE9200EH2013032](http://www.reuters.com/article/2013/03/25/us-roche-biosimilars-idUSBRE9200EH2013032)
  16. Emma Hitt, Efalizumab Withdrawn from US Market, MEDSCAPE MEDICAL NEWS (Apr. 9, 2009), Retrieved September 20 2015, from <http://www.medscape.com/viewarticle/590862>.
  17. Enzo Biochem, Inc. v. Calgene, Inc., 14 F. Supp. 2d 536 (D. Del. 1998), Retrieved October 15 2015, from <http://caselaw.findlaw.com/us-federal-circuit/1277601.html>.
  18. Gen-Probe v. Vysis No. 99-CV-2667 H(AJB), 2002 WL 34413199 (S.D. Cal. 2002), Retrieved October 15 2015, from <https://www.utsystem.edu/ogc/docs/newsltr/Winter2006Spring2007/Gen-Probe.pdf>.
  19. Genentech Inc. v. Wellcome Found., 29 F.3d 1555 (Fed. Cir. 1994), Retrieved October 15 2015, from <http://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/F3/29/1555/480653/>
  20. Genentech, Inc. v. Boehringer Mannheim GmbH, 47 F. Supp. 2d 91 (D. Mass. 1999), Retrieved October 15 2015, from <http://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp2/47/91/2527857/>.
  21. Glaxo v. Pharmadyne, 32 F.Supp. 2d 265 (D.Md. 1998), Retrieved September 20 2015, from <https://casetext.com/case/glaxo-wellcome-v-pharmadyne-corp>.
  22. Grant Thornton India. Bio-dynamism: insights into the biosimilars market: an overall perspective. 2013, Retrieved September 20 2015, from <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/april2013/report-offers-insight-into-global-biosimilars-market>.

23. Hernandez R. Implications of biosimilar use: a market perspective. Spec Pharm Times, Retrieved September 20 2015, from [www.nytimes.com/2013/07/14/opinion/sunday/do-clinical-trials-work.html?pagewanted=all&r=0](http://www.nytimes.com/2013/07/14/opinion/sunday/do-clinical-trials-work.html?pagewanted=all&r=0).
24. How biosimilars win the battle? Retrieved December 10 2015, from <http://www.chinatimes.com/newspapers/20150327000076-260202>.
25. IMS Institute for Healthcare Informatics, Retrieved September 30 2015, from <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/05/20/usareport.pdf>,
26. Interim Definition and Elimination of Lot-by-Lot Release for Well-Characterized Therapeutic Recombinant DNA-Derived and Monoclonal Antibody Biotechnology Products, 60 Fed. Reg. 63,048, (Dec. 8, 1995).
27. M. McCamish, Global Health Biopharm and Oncology Injectables Development, Sandoz, Presentation to the Oncologic Drugs Advisory Committee, 7 January 2015, Retrieved September 20 2105, from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM431119.pdf>.
28. Mead Johnson & Company v. Barr Laboratories, Inc., 38 F. Supp. 2d 289 (S.D.N.Y. 1999), Retrieved October 01 2015, from <http://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp2/38/289/2311434/>.
29. PR Newswire. The road ahead for biosimilars in Europe, says Frost & Sullivan: huge market opportunity from impending patent expiry of blockbuster biologics. Press release. March 21, 2012, Retrieved November. 20 2015, from <http://www.dnaindia.com/press-releases/press-release-the-road-ahead-for-biosimilars-in-europe-says-frost-sullivan-1665487>.
30. Regents of University of California v. Monsanto Co., No. C 04-0634 PJH, 2005 WL 3454107 (N.D. Cal. Dec. 16, 2005), Retrieved October 15 2015, from <http://www.kilpatricktownsend.com/~media/Files/articles/92008%20IPL%20Newsletter.ashx>.
31. Regents of Univ. of Cal. v. Dako N. Am., Inc., 615 F. Supp. 2d 1087 (N.D. Cal. 2009), Retrieved October 15 2015, from <https://www.courtlistener.com/opinion/2482708/regents-of-univ-of-california-v-dako-north-am/>.
32. Sandoz Inc., v. Amgen Inc. and Hoffmann-LA Roche Inc., Fed Circ. 2014-1693, , Retrieved September 1 2015, from [http://e-foia.uspto.gov/Foia/RetrievePdf?system=FCA&flNm=14-1693\\_1](http://e-foia.uspto.gov/Foia/RetrievePdf?system=FCA&flNm=14-1693_1).
33. SmithKline Beecham v. Apotex 2005 WL 94167, Retrieved September 20 2015, from <http://www.finnegan.com/zh-CHT/publications/federalcircuit/FCCDetail.aspx?pub=9fbb2532-4fcc-4185-b1b2->

[b9b2f6b283b0](#).

34. The gate of biosimilar has been opened? Retrieved December 15 2015, from [http://www.pharm-sh.com.cn/gtb/index.jsp?url=http%3A%2F%2Fwww.pharm-sh.com.cn%2Fart%2F2015%2F5%2F18%2Fart\\_21\\_5037.html](http://www.pharm-sh.com.cn/gtb/index.jsp?url=http%3A%2F%2Fwww.pharm-sh.com.cn%2Fart%2F2015%2F5%2F18%2Fart_21_5037.html).
35. Todd Wallack, FDA Rejects Genzyme Request for Myozyme, BOS. GLOBE, Apr. 22, 2008, at 1F, Retrieved December 5 2015, from <http://www.ispeboston.org/newsletter/index.php?id=13&do=cat&showAll=1>.
36. U.S. Department of Health and Human Service et al., Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product ( Draft Guidance), (February 2012)
37. U.S. Department of Health and Human Service et al., Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product ( Draft Guidance), (February 2012).

#### 伍、網路資訊

1. <http://lis.ly.gov.tw>
2. <http://www.cde.org.tw>
3. <http://www.tipo.gov.tw>
4. <http://nobelprize.org>
5. <http://thomas.loc.gov>
6. <http://www.biotechinstitute.org>
7. <http://www.egagenerics.com>
8. <http://www.ema.europa.eu/emea>
9. <http://www.familiesusa.org>
10. <http://www.fda.gov>
11. <http://www.ftc.gov>
12. <http://www.genomenetwork.org>
13. <http://www.kenyon.com>
14. <http://www.nature.com>
15. <http://www.nsf.gov>
16. <http://www.pharmalaw.org>
17. <http://www.ti.ubc.ca>
18. <http://www.treas.gov>
19. <http://www.who.int/en>