

智慧財產及商業法院民事判決

109年度民專訴字第79號

原告 台灣賽特瑞恩有限公司

法定代理人 李漢基

訴訟代理人 郭雨嵐律師

複代理人 吳家欣律師

訴訟代理人 汪家倩律師

蔡孟真律師

複代理人 侯春岑

訴訟代理人 劉仁傑

被告 F. Hoffmann-La Roche AG

(瑞士商赫孚孟拉羅股份公司)

法定代理人 Dr. Peter Kung 、 Antonio Natoli

訴訟代理人 陳和貴律師

楊益昇律師

輔佐人 陳柔潔

上列當事人間確認請求權不存在事件，本院於民國110年8月26日
言詞辯論終結，判決如下：

主 文

一、確認被告基於中華民國第I380826號「治療關節損傷的方法」發明專利，對於原告「妥利希瑪 (Truxima)」產品登載類風濕性關節炎適應症之排除侵害請求權、防止侵害請求權及損害賠償請求權均不存在。

二、訴訟費用由被告負擔。

事實及理由

甲、程序方面

01 壹、民事訴訟法第247條第1項前段規定：確認法律關係之訴，非
02 原告有即受確認判決之法律上利益者，不得提起之。而所謂
03 即受確認判決之法律上利益，係指因法律關係之存否不明
04 確，致原告在私法上之地位有受侵害之危險，而此項危險得
05 以對於被告之確認判決除去之者而言（最高法院104年度台
06 上字第1355號民事判決意旨參照）。

07 貳、原告主張其醫藥產品「妥利希瑪（Truxima）」（下稱系爭產
08 品）於民國108年3月25日經衛生福利部食品藥物管理署（下
09 稱食藥署）發給「衛部菌疫輸字第001094號藥品許可證」
10 （下稱系爭許可證），其適應症原包括類風濕性關節炎（下
11 稱系爭適應症），因被告律師函知系爭適應症有侵害被告中
12 華民國第I380826號「治療關節損傷的方法」發明專利（下
13 稱系爭專利）之虞而刪除（參原證21，卷三第231頁），惟
14 系爭專利與其歐洲對應案「EP0000000」同樣不具可專利
15 性，經函知被告仍表示應尊重系爭專利，切勿侵害等情（參
16 原證7律師函），兩造間就系爭產品登載系爭適應症是否侵
17 害系爭專利顯有歧見，原告有確認被告基於系爭專利，對系
18 爭產品登載系爭適應症，無專利權之排除、防止侵害及損害
19 賠償請求權之必要等情。是依原告主張，原告係為確認系爭
20 產品登載系爭適應症乙事，在兩造間有無專利侵權行為法律
21 關係，而此法律關係之存否對系爭產品得否登載系爭適應
22 症，並排除被告以行使專利權為名所為之干擾行為（包括提
23 起民事訴訟等）具有法律上利益，依首揭規定及說明，原告
24 私法上地位之危險，得以對於被告之確認判決除去，而有即
25 受確認判決之法律上利益，原告提起本件確認之訴，於法並
26 無不合，應予准許。

27 參、被告雖辯稱原告現在依系爭許可證銷售系爭產品之法律上地
28 位並無不安狀態，原告是在確認過去或將來之法律關係，不
29 符合確認之訴法定要件；本件是原告針對系爭專利有應撤銷
30 事由提出獨立之訴訟，與智慧財產案件審理法第16條規定意
31 旨不符，依智慧財產案件審理細則第29條規定應予駁回云

云。然被告刻意忽略原告刪除系爭產品之系爭適應症係因被告通知有侵權之虞，兩造間對於系爭產品登載系爭適應症是否侵害系爭專利之歧異，並未因原告刪除系爭適應症而不存在，而本件依原告訴之聲明所示，亦非逕就系爭專利應否撤銷所提起之獨立訴訟，被告所辯並不可採。

乙、實體方面

壹、原告主張及被告答辯

一、原告主張要旨及聲明：

(一)系爭專利說明書未明確且充分揭露系爭專利更正後請求項1所請求保護內容，違反專利法第26條第1項規定。原證9已揭露「防止或減慢由類風濕性關節炎(RA)引起之結構性關節損傷和侵蝕的進展」、「(a)該個體對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應」、再治療之患者族群、間隔及劑量等技術特徵，系爭專利請求項1不具新穎性。除原證9外，原證10亦已揭露「防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵蝕的進展」、「(a)該個體對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應」的技術特徵，基於原證9、原證10與原證27、原證10與原證9與原證27、原證10與原證11與原證27、原證10與原證12與原證27、原證10與原證13與原證27等組合，皆可證明系爭專利請求項1不具進步性。系爭專利申請專利範圍中並未限定以「射線照相」判斷，被告不得將說明書或圖式有揭露但請求項未記載之內容引入請求項。系爭專利之歐洲對應案經歐洲專利局及其上訴委員會認定無效確定。綜上，系爭專利具有多項得撤銷之事由，應判決如訴之聲明所示。

(二)聲明：確認被告基於系爭專利對於原告之排除侵害請求權、防止侵害請求權及損害賠償請求權均不存在。

二、被告答辯要旨及聲明：

(一)系爭專利優先權日前，通常知識者之背景知識為：「成功治療發炎活性」，並無法可靠地預測可成功治療RA引起的「結構性關節損傷及侵蝕」，而「結構性關節損傷及侵蝕」之進

展情形，應以「射線照相」判斷。通常知識者知道對「抗TNF抑制劑」反應不適當的患者是特別難以治療的患者組；了解並無所謂關於RA中再治療劑量的一致性指導或方針可供遵循；知道B細胞耗竭/再生的時間，與RA的復發之間沒有相關性。系爭專利說明書明確且充分揭露，通常知識者可據以實施。系爭專利所請之用途/療效，即「製備於治療患有RA之個體之關節損傷中，防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵蝕的進展」應以「射線照相」為據。ACR或DAS28分數之改善，只能代表臨床改善/反應，或症狀減輕，不能客觀代表該系爭專利所請之效果。原證9「earlier phase 2a trial」係指被證25（Edward）之研究，該研究進行利妥昔單抗治療之患者，為對甲胺喋呤（methotrexate，MTX）呈現不適當反應者，通常知識者無法無歧異得知原證9第3頁第6行所記載之100mg屬於「誤繕」之情形。原證11並非原證9之引用文獻。原告並未舉證證明系爭專利請求項1中一技術特徵為「DAS 28-ESR」值，與原證9第3頁及原證10「results」段落第5行所揭露之「DAS28」值為相同，兩者意義非相同。原告所提證據組合中所提到之「再治療」，均不能證明使用RTX併用MTX對「系爭專利所揭露之受治患者（即對抗腫瘤壞死因子抑制劑呈現不適當反應之患者）」再治療有效，均不足以否定系爭專利請求項1之新穎性及進步性。原告誤解歐洲專利局上訴委員會於西元2020年10月1日之決定基礎。系爭專利可據以實施，自可證明系爭專利明確且充分揭露。

(二)聲明：駁回原告之訴。

貳、本件實體方面之爭點（卷四第8頁）

系爭專利是否有下列撤銷原因，以致被告基於系爭專利對於原告主張排除侵害請求權、防止侵害請求權、損害賠償請求權均不存在？

一、系爭專利說明書是否未明確且充分揭露系爭專利更正後請求項1所請求保護內容，而違反專利法第26條第1項之規定？

二、原證9是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具新穎性？

- 01 三、原證9是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？
02 四、原證10及原證27之組合，是否足以證明系爭專利更正後請求
03 項1不具進步性？
04 五、原證10、原證9及原證27之組合，是否足以證明系爭專利更
05 正後請求項1不具進步性？
06 六、原證10、原證11及原證27之組合，是否足以證明系爭專利更
07 正後請求項1不具進步性？
08 七、原證10、原證12及原證27之組合，是否足以證明系爭專利更
09 正後請求項1不具進步性？
10 八、原證10、原證13及原證27之組合，是否足以證明系爭專利更
11 正後請求項1不具進步性？

12 參、得心證之理由

13 一、系爭專利技術分析：

14 (一)系爭專利技術內容：

15 系爭專利係關於向患有關節損傷之患者投予提供安全及有效治
16 療療法之CD20拮抗劑，其包括選擇有效給藥療法及定期或不定
17 期再治療。該拮抗劑於初步療法與處理難治性疾病中係有效
18 的。

19 因此，系爭專利主張如下。在第一態樣中，系爭專利係關於一
20 種用於治療患者之關節損傷的方法，其包含向患者投予CD20抗
21 體且在給藥之後至少約一個月給與患者放射線檢驗，該放射線
22 檢驗量測關節損傷與給藥前之初始時間相比之減少量，其中經
23 投予之CD20抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

24 在另一態樣中，系爭專利係關於一種監控治療患者之關節損傷
25 的方法，其包含向患者投予有效量之CD20抗體且在自給藥至少
26 約一個月之後由放射線照相法量測關節損傷是否比給藥前之初
27 始時間降低，其中在治療後之患者中與初始時間比較的減少量
28 表明CD20抗體對關節損傷具有作用。在一較佳實施例中，在投
29 予CD20抗體之後第二次量測與初始時間比較之減少程度。

30 在另一態樣中，系爭專利提供一種測定是否繼續向患有關節損
31 傷之患者投予CD20抗體的方法，其包含第一次在投予CD20抗體

01 之後由放射線照相法量測患者之關節損傷減少量、第二次在投
02 予CD20抗體之後由放射線照相法量測患者之關節損傷減少量、
03 比較患者第一次與第二次之放射線照相法分數且若第二次比第
04 一次分數低，則繼續投予CD20抗體。

05 在另一態樣中，系爭專利係關於一種製品，其包含：(a)一容
06 器，其包含CD20抗體；及(b)一具有治療患者關節損傷之用法
07 說明的藥品說明書，其中該等用法說明表明向患者投予CD20抗
08 體且隨後在給藥後至少約一個月使患者接受量測關節損傷與給
09 藥前之初始時間相比之減少量的放射線檢驗，其中經投予之CD
10 20抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

11 在一較佳態樣中，物品進一步包含一包含第二藥劑之容器，其
12 中CD20抗體為第一藥劑，另外包含於藥品說明書上以有效量之
13 第二藥劑治療患者的用法說明。

14 在系爭專利之另一實施例中，提供治療患者關節損傷之方法，
15 其包含向患者投予CD20抗體且在給藥後至少約52週給與患者放
16 射線檢驗，該放射線檢驗量測關節損傷與給藥前之初始時間相
17 比的減少量，其中經投予之CD20抗體的量係對達到降低關節損
18 傷有效。

19 在另一實施例中，系爭專利提供一種監控治療患者關節損傷的
20 方法，其包含向患者投予有效量之CD20抗體且在自給藥至少約
21 52週之後由放射線照相法量測關節損傷是否比給藥前之初始時
22 間降低，其中該受治者在治療後關節損傷與基礎值相比減少表
23 示CD20抗體對關節損傷具有作用。

24 此外，系爭專利提供一種製品，其包含：(a)一容器，其包含C
25 D20抗體；及(b)一具有治療患者關節損傷之用法說明的藥品說
26 明書，其中該等用法說明表明向患者投予CD20抗體且隨後在給
27 藥後至少約52週使患者接受量測關節損傷與給藥前之初始時間
28 相比之減少量的放射線檢驗，其中經投予之CD20抗體的量係對
29 達到降低關節損傷有效。

30 在另一態樣中，系爭專利提供一種治療患者關節損傷之方法，
31 其中(a)患者顯示對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑之不

充分應答；(b)患者接受至少一個使用CD20抗體之預先療程且
(c)治療包含投予至少另一具有CD20抗體之療程(系爭專利說明
書之「發明內容」，卷一第396至398頁)。

(二)系爭專利申請專利範圍分析：

原公告系爭專利請求項共計5項，其中請求項1為獨立項，請求
項2至5皆為直接依附於請求項1之附屬項，經專利權人向經濟
部智慧財產局申請更正，該局於108年8月1日公告准予更正，
系爭專利更正後之請求項共計1項，其內容如下：

一種利妥昔單抗(rituximab)之用途，其係用於製備於治療患
有類風濕性關節炎(RA)之個體之關節損傷中防止或減慢由RA引
起之結構性關節損傷和侵略的進展之醫藥品，其中(a)該個體
對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應；(b)
該個體接受至少一個利妥昔單抗之預先療程且具有基於28個關
節之疾病活性分數(DAS28)-紅血球沉降速率(ESR) ≥ 2.6 之
活性疾病；且(c)該治療包含投予至少一個額外的利妥昔單抗
療程，其中該額外的療程係在該利妥昔單抗之預先療程開始後
24至40週投予，且各療程包含相隔14天之2次1000mg劑量靜脈
內投予，且其中該治療包含投予利妥昔單抗及甲胺喋呤(metho
trexate)(卷一第633頁)。

二、原告提出之引證：

(一)引證內容：

- 1.原證9為Rituximab in RA:DANCER study confirms
efficacy，歐洲風濕病醫學會(2005)會議報告(<http://www.medscape.com/viewarticle/538249>)，於西元2005年6
月14日公開。
- 2.原證10為Arthritis & Rheumatism 2005;Vol.52, Number 9
(Supplement):S677，於西元2005年9月公開。
- 3.原證11為Pavelka et al., Ann Rheum Dis, 2005, 64 (Supp
lIII):435，於西元2005年6月公開。
- 4.原證12為Fleischmann et al., Arthritis Rheum 2005 ; 52
(Suppl 9):S131，於西元2005年9月公開。

01 5.原證13為Emery et al., Arthritis Rheum 2005;52 (Suppl
02 9) : S341, 於西元2005年9月公開。

03 6.原證27 (原附件9) 係美國食品藥物管理局核發利妥昔單抗
04 仿單, 其公開日為西元1997年11月26日 (參原證之附件9-
05 1, 卷一第334頁)。

06 (二)前揭引證公開日均早於系爭專利優先權日 (西元2005年11月
07 15日及西元2006年11月6日), 均可為系爭專利之先前技
08 術。

09 三、爭點分析：

10 系爭專利係於西元2006年11月14日申請、西元2012年11月15
11 日審定、西元2013年1月1日公告, 有系爭專利資料在卷可稽
12 (卷一第23頁), 是系爭專利有無撤銷原因, 應以核准審定
13 時有效之99年8月25日修正公布, 同年9月12日施行之專利法
14 (99年版專利法) 為判斷。本件爭點分析如下：

15 (一)系爭專利發明說明是否未明確且充分揭露系爭專利更正後請
16 求項1所請求保護內容, 而違反專利法第26條第1項 (即99年
17 版專利法第26條第2項) 規定？

18 1.系爭專利更正後請求項1所請一種利妥昔單抗(rituximab)之
19 用途, 其係用於製備治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體之
20 關節損傷中防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略的
21 進展之醫藥品, 主要技術特徵在於利妥昔單抗(rituximab)
22 可以防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略, 該患有
23 類風濕性關節炎(RA)之個體之前曾對一或多種抗腫瘤壞死因
24 子(TNF)抑制劑呈現不適當反應, 該患有類風濕性關節炎(R
25 A)之個體曾經接受至少一個利妥昔單抗之預先療程, 具有基
26 於28個關節之疾病活性分數 (DAS28) -紅血球沉降速率 (ES
27 R) ≥ 2.6 之活性疾病, 包含投予至少一個額外的利妥昔單抗
28 療程, 其中該額外的療程係在該利妥昔單抗之預先療程開始
29 後24至40週投予, 且各療程包含相隔14天之2次1000mg利妥
30 昔單抗(rituximab)劑量靜脈內投予, 且其中該治療包含投
31 予利妥昔單抗及甲胺喋呤(methotrexate)。

01 2.系爭專利實施例1探討利妥昔單抗對於先前抗TNF療法不適當
02 反應或缺乏耐受性之患者的功效與安全，其研究主要結果評
03 估指標，包括主要終點：「在24週具有ACR20反應之患者比
04 例」，次要終點：「在24週具有ACR50及ACR70反應之患者比
05 例；自初始時間至24週DAS28之變化……在56週經Genant改
06 良之Sharp射線照相總分之變化；在24週經Genant改良之Sha
07 rp射線照相總分之變化……」，其試驗療法為第1天及第15
08 天以靜脈注射施打兩劑利妥昔單抗，每次1000mg（毫克），
09 發現ACR20、ACR50、ACR70及DAS28有顯著改善，其放射線照
10 相顯示類風濕性關節炎侵蝕進展減緩或停止，該發明所屬技
11 術領域中具有通常知識者可以理解，針對施打利妥昔單抗於
12 先前抗TNF療法不適當反應或缺乏受耐性之患者，可以改善
13 其ACR20、ACR50、ACR70及DAS28值及防止或減慢由RA引起之
14 結構性關節損傷和侵略的進展。由實施例1可知，該ACR評估
15 模式與放射線照相（評估關節是否被侵蝕）兩者結果一致。

16 3.系爭專利於專利初審階段所提之初審查附件二（原證20-1，
17 卷三第127頁）應可作為系爭專利是否符合據以實現之相關
18 補充試驗證明：

19 (1)核准審定時專利審查基準第二篇第十章3.1.2審查注意事項
20 第（2）點規定「……若發明說明已詳細記載進行藥理試驗
21 之具體方法，例如所使用之化合物、使用劑量、給藥途徑、
22 測試或分析方法或製劑方法等，雖未記載藥理試驗結果或記
23 載不完全，申請人為克服違反充分揭露而可據以實施之核駁
24 理由，於申復說明時，提出含有藥理試驗結果之資料或相關
25 文獻，審查時應注意該試驗是否使用與說明書記載內容一致
26 的實驗方法，例如相同的化合物及藥理試驗方法，原則上，
27 該等資料僅可作為原揭露之發明確可據以實施之證明，不得
28 載入原說明書中」。

29 (2)原證20-1所評估項目，係為對抗TNF抑制劑具有不適當反應
30 且接受一開放標記之利妥昔單抗之初次療程後之類風濕性關
31 節病患，該初次療程為兩次投予1000毫克利妥昔單抗，兩次

01 相隔14天，於第一療程24週後將病患分為安慰劑組及再治療
02 組進行再治療療程效果評估，再治療療程亦為兩次投予1000
03 毫克利妥昔單抗，兩次相隔14天，又進行再治療療程之病患
04 具有DAS28-ESR $\geq$ 2.6之活性疾病分數，且初次及再治療療程
05 均穩定投予MTX10-25毫克/週，該發明所屬技術領域中具有
06 通常知識者可理解，原證20-1所招募病患及治療療程均與系
07 爭專利實例3已揭露者相同，自符合上開基準相關規定，是
08 以，該原證20-1結果應可採認為原揭露之發明確可據以實施
09 之證明。

10 4.系爭專利說明書實施例3關於使用利妥昔單抗對患有類風濕
11 性關節炎之患者，進行「再治療的功效研究」，其類風濕性
12 關節炎(RA)病患之篩選符合一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)
13 抑制劑呈現不適當反應，接受利妥昔單抗第一療程，其給予
14 兩次1000毫克靜脈注射劑量，兩次相隔14天且符合28個關節
15 之疾病活性分數(DAS28)-紅血球沉降速率(ESR) $\geq$ 2.6之
16 標準。另外，該病患並於24-40週期間，進行利妥昔單抗之
17 再治療，且在試驗持續期間繼續以穩定劑量10-25毫克/週接
18 受MTX，其主要結果度量：「在相對於初始時間(第1天)之
19 48週具有ACR20反應之再治療受試者比例」，次要結果度
20 量：「在相對於初始時間(第1天)之48週具有ACR50及ACR7
21 0反應之再治療受試者比例；在相對於初始時間(第1天)之
22 48週經再治療之受試者之DAS28-ESR的變化……」，惟系爭
23 專利說明書第200頁僅記載透過實施例3研究「預期……再治
24 療……將對防止或減慢結構性關節損傷及由RA造成之侵蝕的
25 進展有效」，並未揭露任何試驗數據。

26 5.基於系爭專利說明書第59頁第7至12行揭露「關節損傷適用
27 於最廣泛意義且係指一或多個包括結締組織及軟骨之關節之
28 任何部分的損傷或局部或完全破壞，其中損傷包括任何病因
29 導致之結構性及/或功能性損傷，……」(卷一第417頁)，
30 第61頁倒數第1至4行揭露「臨床改善係如指由除放射線檢驗
31 以外之方法所測定作為治療結果之預防關節損傷之進一步進

01 展或關節損傷的任何改善。因此，可（例如）藉由評估觸痛
02 或腫脹關節之數目……來測定臨床改善」（卷一第419至420
03 頁），是以，系爭專利說明書教示可使用放射線以外方式
04 （如：觸痛或腫脹關節之數目）來評估關節損傷（如：結構
05 性或功能性損傷）。

06 6. 實施例3之再治療研究雖未以放射線方式評估防止或減慢由R
07 A引起之結構性關節損傷及侵蝕的進展是否有效，但系爭專
08 利之發明並非定然需以放射線方式評估實施例3再治療結
09 果，故前開實施例3之主要、次要結果度量，應足以判斷再
10 治療對於防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷及侵蝕的進
11 展之效果。

12 7. 專利權人即被告於審查階段，另提呈初審查附件二（Mease
13 等人發表於西元2010年的論文，原證20-1），並於專利審查
14 過程之申復理由（原證20，卷三第121至125頁）認為該初審
15 查附件二報導系爭專利說明書實施例3之再治療計畫「結
16 果」，其揭露「病患接受初次利妥昔單抗療程（相隔2週投
17 予2次1000毫克利妥昔單抗）……其接受第2個利妥昔單抗療
18 程或安慰劑。治療計畫之功效由相對於初始時間，在第48週
19 再治療組相對於安慰劑組達到ACR20反應之受試者比例來量
20 測。次要功效終點為相對於初始時間之在第48週之ACR50及A
21 CR70反應」。另外，該初審查附件二結論認為在相隔6個月
22 間隔給予病患2個利妥昔單抗療程可以改善並維持治療效
23 果，並與僅給予病患1個利妥昔單抗療程相較具有相似之安
24 全性（原證20-1第917頁，卷三第127頁）。就該發明所屬技
25 術領域中具有通常知識者依據專利權人即被告專利審查過程
26 之申復理由、所提呈之初審查附件二內容且參酌系爭專利說
27 明書實施例1結果「該ACR評估模式與放射線照相（評估關節
28 是否被侵蝕）兩者結果一致」及系爭專利對於臨床改善之定
29 義，可支持系爭專利說明書實施例3宣稱「預期再治療方案
30 將對防止或減慢結構性關節損傷及RA（類風濕性關節炎）進
31 展有效」。

01 8.準此，系爭專利說明書已明確揭露關於評估對一或多種抗腫
02 瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應之類風濕性關節炎
03 患者之再治療療程實驗方法，且可執行該等方法之步驟，可
04 合理預期經一般例行性試驗驗證下，具有防止或減慢由RA引
05 起之結構性關節損傷和侵略的效果。綜上，系爭專利發明說
06 明應符合明確且充分揭露，並可使該發明所屬技術領域中具
07 有通常知識者能瞭解其內容並據以實施，並無違反99年版專
08 利法第26條第2項規定。

09 (二)原證9是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具新穎性？

10 1.評估類風濕性關節炎患者治療反應及疾病狀態之方法：

11 (1)類風濕性關節炎係一種令人衰弱的自體免疫疾病，其特徵在
12 於兩個重要表徵：

13 ①關節發炎狀態，典型症狀如：疼痛、關節僵硬或關節腫脹或
14 脆化，其關節發炎亦稱為滑膜炎(synovitis)，評估是否有
15 治療進展與ACR及DAS28數值有關（參卷二第112頁）。

16 ②關節骨骼結構的破壞及侵蝕

17 若未受控制的侵蝕性關節損傷可能導致病患終身只能藉由輪
18 椅行動，評估是否有侵蝕性關節損傷，係直接由放射線照相
19 方式攝影量測（參卷二第438頁）。

20 (2)ACR及DAS：

21 ①ACR：係一種綜合標記，基於患者和主治醫師提供的主觀評
22 估以及實驗室血液檢查。具有ACR20反應的患者，即觸痛和
23 腫脹關節數改善20%以上且病人評估、病人疾病活性評估、
24 醫師疾病活性評估、病人生理功能評估，急性期反應值等以
25 上指標有3個指標改善20%以上，同理，ACR50%指50%以上
26 之改善，而ACR70%指70%以上之改善（參被證10第732頁之
27 表3，卷二第166頁）。

28 ②DAS：量測疾病活性的標準測試，而DAS28-ESR估算血液中的
29 紅血球沉降率（對發炎存在的一種量測）和測量28個關節的
30 觸痛和腫脹狀態（參被證11第44頁左欄第1段，卷二第171
31 頁）。DAS分數提供0至10範圍內之值，用來作為評估作為類

風濕性關節炎患者疾病活性之指標，DAS值越高顯示該疾病狀態越嚴重，而疾病高活性定義為 $DAS > 3.7$ 或 $DAS28 > 5.1$ ，疾病低活性定義為 $DAS \leq 2.4$ 或 $DAS28 \leq 3.2$ （參被證14第1846頁左欄最後一段，卷二第190頁）。

2.系爭專利更正後請求項1之技術特徵：

(1)使用藥物:利妥昔單抗(rituximab)

(2)用途或功效：

患有類風濕性關節炎(RA)之個體之關節損傷中防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略的進展

(3)接受「初次治療」之病患族群及給藥方案(療程)：

該個體對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應且一開始接受包含相隔14天2次1000mg(毫克)投予利妥昔單抗(靜脈投予)療程，治療包含投予甲胺喋呤(methotrexate)。

(4)接受「再治療」之病患族群及給藥方案(療程)：

該個體接受至少一個利妥昔單抗之預先療程且具有基於28個關節之疾病活性分數(DAS28)-紅血球沉降速率(ESR) ≥ 2.6 ，於預先療程後24至40週，進行至少一個額外療程，前該療程均為包含相隔14天2次1000mg(毫克)投予利妥昔單抗(靜脈投予)療程，治療包含投予甲胺喋呤(methotrexate)。

3.系爭專利核准審定時專利審查基準第二篇第三章專利要件2.2新穎性之概念項下2.2.2引證文件記載「……審查新穎性時，應以引證文件中所公開之內容為準，包含形式上明確記載的內容及形式上雖然未記載但實質上隱含的內容，而引證文件揭露之程度必須足使該發明所屬技術領域中具有通常知識者能製造或使用申請專利之發明。實質上隱含的內容，指該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌引證文件公開時的通常知識，能直接且無歧異得知的內容（審查進步性時則須參酌申請時的通常知識，參照本章 3.2.4「引證文件」）。引證文件中明確敘及之先前技術文件，應屬於引證文件的一部分」。準此，判斷原證9是否足以證明系爭專利

01 更正後請求項1不具新穎性一事，原證9之引用文獻自然為原
02 證9所明確敘及之先前技術文件，屬原證9揭露內容之一部分。
03

04 4.原證9第1頁第3段第3至5行（卷一第639頁）揭露利妥昔單抗
05 用於治療患有類風濕性關節炎之個體，而原證9中所述ACR及
06 DAS28的評估內容則包括，例如SJG（Swollen joint
07 count，關節腫脹指數）及TJC（Tender joint count觸痛節
08 指數），原證9第2頁第4至6行揭露DANCER（Dose-ranging A
09 ssessment International Clinical Evaluation of Ritux
10 imab In RA）試驗受試者對疾病治療抗風濕藥物（DMARD），
11 包含抗腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑無反應或缺乏耐受
12 性（僅27-32%病患對抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適
13 當反應），且該DANCER試驗全數招募病患共分為三組進行試
14 驗，一組為投予安慰劑組，第二組為相隔兩周給予2次500 m
15 g利妥昔單抗(靜脈輸注)，第三組為相隔兩周給予2次1000 m
16 g利妥昔單抗(靜脈輸注)，該三組均有給予甲胺喋呤（參原
17 證9第2頁第6至9行，卷一第640頁），原證9第2頁倒數第2段
18 至第3頁第4段及表（卷一第640至641頁）揭露，部分來自
19 「DANCER試驗2b」及「2a臨床試驗（earlier phase 2a
20 trial）」之受試者進行2或3次療程，表示受試者其已接受
21 至少一個利妥昔單抗之預先療程。此外，如表中所示，接受
22 一次療程之受試者具有DAS28為6.8，即 $DAS28 \geq 2.6$ 之活性疾
23 病，且部分受試者進行2或3次療程，表示其已投予至少一個
24 額外的利妥昔單抗療程，且每療程在前一次療程後24週投
25 予，各療程包含相隔兩週（即14天）之2次100mg，且受試者
26 於該治療中均投予甲胺喋呤（10-25mg/week）。

27 5.原證9與系爭專利更正後請求項1之差異在於，首先，由於第
28 2或3次利妥昔單抗療程之病患係來自於「DANCER試驗2b」及
29 「2a臨床試驗（earlier phase 2a trial）」之受試者（已
30 經歷1次利妥昔單抗療程），上開DANCER試驗2b受試者分為3
31 組，僅其中一組投予利妥昔單抗療程為相隔14天給予1000mg

01 利妥昔單抗，惟DANCER試驗受試者僅27-32%病患對抗腫瘤壞
02 死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應，該發明所屬技術領域中
03 具有通常知識者無法確信接受第1次利妥昔單抗療程（相隔1
04 4天給予2次1000mg利妥昔單抗）受試者定然包括對一或多種
05 抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應者，更無法確
06 信進行第2或3次之利妥昔單抗額外療程，係為對抗腫瘤壞死
07 因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應者且接受第1次利妥昔單抗
08 療程（相隔14天給予2次1000mg利妥昔單抗）者。此外，2a
09 臨床試驗內容係參考原證9內文引用文獻2，原證9引用文獻
10 書目並未有引用文獻2，故可理解引用文獻書目有誤繕之
11 處，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可合理預期，該
12 原證9內文引用文獻2應對應引用文獻書目3（詳後述）。查
13 該引用文獻書目3為被證25，該被證25揭露參與利妥昔單抗
14 療程之受試者係對於已經接受甲胺喋呤治療者（參被證25
15 Method段落第1至2行，卷二第372頁），其病患族群亦與系
16 爭專利更正後請求項1不同，故原證9未明確揭露系爭專利更
17 正後請求項1用途中初次治療之病患族群。

18 6.其次，原證9僅揭露以ACR及DAS28的評分方式評估利妥昔單
19 抗治療類風濕性關節炎之效果，並未揭露以放射線照相方式
20 評估是否有「結構性關節損傷和侵略」。至於考量ACR及DAS
21 28的評分改善是否可為該發明所屬技術領域中具有通常知識
22 者依據先前技術為形式上明確記載的技術內容，即能直接且
23 無歧異得知具有防止或減緩關節之結構性侵蝕的技術特徵方
24 面，被證17（西元2002公開文獻）揭露第3及4號病人對於抗
25 腫瘤壞死因子(TNF) α 治療沒有反應（參被證17第2030頁左
26 欄最後一行，卷二第274頁），再投予抗CD20單株抗體（利
27 妥昔單抗亦為抗CD20單株抗體之一種）療程後，第4號病人
28 於第4個月其DAS值從5.2降至4.2（參被證17第2032頁左欄第
29 6至7行，卷二第276頁），惟於療程第6個月其放射線照相顯
30 示其侵蝕之關節數從14個微升至15個（參被證17第2032頁右
31 欄第1行）。相反地，第3號病人進行抗CD20單株抗體療程後

該DAS值從6.5升至7.3（參被證17第2032頁左欄第18至19行），且於療程後第6個月其放射線照相顯示其侵蝕之關節數從20個升至23個（參被證17第2032頁右欄第2行）。該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌先前技術文件，可理解並非ACR及DAS28指數改善即可確信具有防止或減緩關節之結構性侵蝕。故原證9並未揭露系爭專利更正後請求項1之全部技術特徵，故原證9不足以證明系爭專利更正後請求項1不具新穎性。

7.原證9揭露部分受試者接受第2或3次利妥昔單抗療程，其劑量為相隔2週（即14天）之2次100mg（參原證9第3頁第6行，卷一第641頁），與系爭專利更正後請求項1之再治療給藥「劑量」不同〔相隔14天2次1000mg(毫克)投予利妥昔單抗（靜脈注射）〕，惟該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證9內容，其第1次利妥昔單抗療程包含有低劑量500毫克靜脈輸注兩次且該輸注間隔14天，或較高劑量1000毫克靜脈輸注2次且該輸注間隔14天，若依據原證9第2或3次利妥昔單抗療程之劑量為100毫克靜脈輸注兩次且該輸注間隔14天，可輕易察覺再治療療程之劑量為第1次劑量的1/5或1/10，顯然不符再治療目的係所欲達成維持第1次治療之功效，應有誤繕情事。

8.原證9關於利妥昔單抗「再治療療程內容細節」（包含利妥昔單抗投予劑量）係參引用Pavelka教授文章，並標記該文章為原證9之引用文獻3，惟該原證9全部引用文獻應僅有3篇，然於引用文獻書目編號總共有5個號碼，可理解發生跳號一事（由編號2及4無引用內容可合理預期有誤繕情事），該發明所屬技術領域中具有通常知識者自可理解原證9記載之引用文獻書目1，3，5對應原證9內文中編號1，2，3之引用文獻。又原證9之引用文獻3（即為原證11，卷一第649頁），而該〔Method〕段落第3行揭露後續療程包含有相隔2週投予2次1g之利妥昔單抗，是以該發明所屬技術領域中具有通常知識者自可參酌原證11中所揭露之後續治療療程之劑

量（相隔2週投予2次1g之利妥昔單抗），理解原證9第3頁第6行所揭露相隔2週（即14天）之2次100 mg之後續治療劑量應屬誤繕，應解讀為相隔2週（即14天）之2次1000mg之劑量，方屬正確。

9.準此，由於原證9關於利妥昔單抗之第2或3次療程之劑量有誤繕情事，故參酌所引用之原證11之利妥昔單抗後續治療劑量而獲致原證9之真意。至於被告主張原證9第3頁第4段之表未出現於原證11，而認為原證11非為原證9之引用文獻3一事，則非所論。被告辯稱原證9第2頁倒數第5行「earlier phase 2a trial」係指被證25之研究（卷三第337頁、卷四第113頁），經查原證9第2頁倒數第10行第1次出現「earlier phase 2a study」一詞，該內容原證9作者係參考引用文獻2，惟原證9引用文獻2內容實屬空白，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可知，該原證9引用文獻書目有誤繕跳號一事，被告稱「earlier phase 2a trial」係指被證25研究，且該發明所屬技術領域中具有通常知識者閱讀原證9內容可理解「earlier phase 2a trial」等同於「earlier phase 2a study」，是以該引用文獻2實際內容應為被證25之內容，再查該引用文獻書目3即為被證25，故可獲致原證9內文之引用文獻2實際上對應引用文獻書目3之內容，益證上開所論，即原證9記載之引用文獻書目1，3，5應對應原證9內文中編號1，2，3之引用文獻。

10.被告辯稱原證9引用文獻書目之[4]仍有記載內容，因此有可能只是內文漏記，而[2]雖無引用內容，但內文中確實有[2]之存在，故亦有可能是引用文獻書目漏記。因此實難遽將內文中及引用文獻書目之[2]、[4]忽略而認有書目跳號之情形云云（卷四第116頁）。查原證9內容未有引用文獻書目之[4]、[5]參考文獻，引用文獻書目確編有[1]至[5]，又原證9通篇內容只有引用[1]至[3]之文獻，明顯與引用來源書目所編[1]至[5]無法勾稽，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者當可立即察覺有明顯錯誤，並可理解原證9內容所引

01 用[1]至[3]之參考文獻，即為原證9引用來源書目所編[1]、
02 [3]、[5]（[2]、[4]無實際內容）。被告辯稱「earlier ph
03 ase 2a」即為被證25之研究，則被告亦自承原證9內容所引
04 用之 [2]參考文獻為引用來源書目[3]之參考文獻，益證前
05 述論理之正當性及合理性。被告所辯引用來源書目[2]、[4]
06 參考文獻只是內文漏記，係為毫無依據之臆測，非以該發明
07 所屬技術領域中具有通常知識者之通常知識加以解讀，並不
08 足採。

09 11.被告辯稱原證9第3頁第4段之表未出現於原證11，原證9第4
10 頁第1段之記載未出現於原證11，且原證9第3頁之表所呈現
11 之第三次療程數據與原證11所呈現數據相互對照，可知原證
12 9引用文獻3，並非原證11云云（卷五第243至245頁）。承上
13 述，原證9關於再治療之細節係引用文獻3，而經判斷可獲致
14 該引用文獻3應為原證11。原證9關於利妥昔單抗再治療療程
15 之細節係參酌引用文獻3（原證11），即原證9所進行之再治
16 療療程方案係參考原證11所揭露之再治療療程方案，實與原
17 證9之表與相關敘述是否出現於原證11並無相關。另原證9與
18 原證11兩者所揭露係2個獨立之臨床試驗，原證9與原證11所
19 分別呈現之第3療程DAS28數值（7.3）及DAS28減幅（-3.0）
20 係各自試驗結果之呈現，然被告將之相互對照，故而認為原
21 證9之DAS28於未進行第3療程之前的數值為10.3，超過DAS28
22 定義之最高分（10分），進而認定原證11並非原證9所引
23 用，實屬斷章取義。綜上，被告所辯原證11非為原證9之引
24 用文獻一事，尚不足採。

25 12.被告辯稱原證9第3頁第2段記載「Further details were
26 presented in a poster at the EULAR meeting by Prof
27 Karel Pavelka……, and others[3]」，因此編碼[3]之內容
28 應該為一海報（poster），而不可能是原證11之論文集云云
29 （卷五第239頁）。承上述，原證9之引用文獻3應為原證1
30 1，雖被告辯稱原證9之引用文獻3為一海報，但從該發明所
31 屬技術領域中具有通常知識者可理解原證11關於再治療療程

之內容自可呈現於該海報中，故不因引用文獻呈現何種形式，而排除原證9之引用文獻3為原證11，被告所辯應不足採。

(三)原證9是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？

1.系爭專利更正後請求項1之技術特徵如前三之(二)之2.所示。

2.系爭專利核准時專利審查基準第二篇第三章專利要件3.2進步性之概念揭露「雖然申請專利之發明與先前技術有差異，但該發明之整體係該發明所屬技術領域中具有通常知識者依申請前之先前技術所能輕易完成時，稱該發明不具進步性」，又3.2.3輕易完成與顯而易知揭露「該發明所屬技術領域中具有通常知識者依據一份或多份引證文件中揭露之先前技術，並參酌申請時的通常知識，而能將該先前技術以轉用、置換、改變或組合等方式完成申請專利之發明者，該發明之整體即屬顯而易知，應認定為能輕易完成之發明。顯而易知，指該發明所屬技術領域中具有通常知識者以先前技術為基礎，經邏輯分析、推理或試驗即能預期申請專利之發明者。顯而易知與能輕易完成為同一概念」，是判斷原告主張之證據或其證據組合是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具有進步性，應考量該發明所屬技術領域中具有通常知識者，是否能依據其證據或其證據組合，參酌申請時的通常知識，以該證據或證據組合為基礎，經邏輯分析、推理或試驗而能預期或完成申請專利之發明者。

3.原證9與系爭專利更正後請求項1之差異在於，原證9並未「明確」揭露招募系爭專利更正後請求項1用途中初次治療之病患族群（對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應者）接受利妥昔單抗14天給予2次1000毫克之初次治療，且原證9僅揭露以「ACR及DAS28的評分方式」評估利妥昔單抗治療類風濕性關節炎之效果，並未揭露以放射線照相方式「直接」評估是否有「結構性關節損傷和侵略」之改善；雖原證9第2頁第2段DANCER(phase 2b)研究內容所招募之患者並非全部皆為對「抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑」

01 呈現不適當反應之病患(僅27-32%病患對抗腫瘤壞死因子(TN
02 F)抑制劑呈現不適當反應)，且該研究全數招募病患共分為
03 三組進行試驗，一組為投予安慰劑組，第二組為相隔兩周給
04 予2次500 mg利妥昔單抗(靜脈輸注)，第三組為相隔兩周給
05 予2次1000 mg利妥昔單抗(靜脈輸注)，上開三組均給予甲胺
06 喋呤，由於該DANCER(phase 2b)研究僅27-32%病患對抗腫瘤
07 壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應，故無法確信第三組
08 病患定然涵蓋有抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反
09 應之病患。

10 4. 惟原證9已揭露對抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反
11 應病患，可以接受初次相隔14天之2次1000mg劑量靜脈輸注
12 之利妥昔單抗療程的技術概念，該發明所屬技術領域中具有
13 通常知識者自有合理動機將對抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑
14 呈現不適當反應病患，給予相隔14天之靜脈輸注2次1000mg
15 劑量的初次利妥昔單抗療程治療，再依據原證9所揭露之再
16 治療療程細節，包含進行2或3次利妥昔單抗療程，且每療程
17 在前一次療程後24週投予，各療程包含相隔兩週（即14天）
18 之2次1000 mg之利妥昔單抗再治療及再治療期間均給予10至
19 25mg/week之甲胺喋呤，並參酌原證9初次及再治療療程之治
20 療效果評估之數據，可合理預期具有良好治療效益。

21 5. 參酌系爭專利說明書實施例1關於評估利妥昔單抗對具有先
22 前抗TNF療法不適當反應或缺乏耐受性患者的功效及安全，
23 其結果顯示可以改善其ACR20、ACR50、ACR70及DAS28值及防
24 止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略的進展，是以，
25 該ACR評估模式與放射線照相（評估關節是否被侵蝕）兩者
26 結果一致，已如前述，實施例3關於使用利妥昔單抗對抗TNF
27 抑制劑具有不適當反應之類風濕性關節炎患者進行再治療功
28 效研究，其研究之主要結果度量：「在相對於初始時間（第
29 1天）之48週具有ACR20反應之再治療受試者比例」，次要結
30 果度量：「在相對於初始時間（第1天）之48週具有ACR50及
31 ACR70反應之再治療受試者比例；在相對於初始時間（第1

天)之48週經再治療之受試者之DAS28-ESR的變化……等」，均未有「評估病患放射線照相結果」(如：Sharp-Genant 總分、Sharp-Genant侵蝕分數、Sharp-Genant關節間隙窄化評分等項目)藉以判斷病患是否防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略的進展，便認定「預期再治療方案將對防止或減慢結構性關節損傷及RA(類風濕性關節炎)進展有效」。且由系爭專利說明書第59頁第7至12行揭露「關節損傷適用於最廣泛意義且係指一或多個包括結締組織及軟骨之關節之任何部分的損傷或局部或完全破壞，其中損傷包括任何病因導致之結構性及/或功能性損傷，……」(卷一第417頁)，第61頁倒數第1至4行揭露「臨床改善係指如由除放射線檢驗以外之方法所測定作為治療結果之預防關節損傷之進一步進展或關節損傷的任何改善。因此，可(例如)藉由評估觸痛或腫脹關節之數目……來測定臨床改善」(卷一第419至420頁)，可知系爭專利說明書教示可使用放射線以外方式(如：觸痛或腫脹關節之數目)來評估關節損傷(如：結構性或功能性損傷)內容，已有將ACR(評估項目包括觸痛或腫脹關節之數目)及DAS28指數用以間接評估結構性關節損傷之真意。

6. 被告(專利權人)又於專利審查階段檢附初審查附件二(原證20-1)主張該原證20-1治療計畫之功效可分為主要功效終點為相對於初始時間，在第48週再治療組相對於安慰劑組達到ACR20反應之受試者比例來量測，次要功效終點為相對於初始時間在第48週之ACR50及ACR70反應等等(參原證20-1第918頁左1欄材料及方法第3至5段，卷三第128頁)足以佐證系爭專利說明書實施例3結果「防止或減慢結構性關節損傷及RA(類風濕性關節炎)進展有效」。綜上，探求專利權人即被告真意及系爭專利發明技術水平，係認為ACR及DAS28值之改善即相當程度可合理預期病患之結構性關節損傷和侵略可受到防止或減緩。

01 7.系爭專利說明書第6頁〔先前技術〕第1至3行揭露類風濕性
02 關節炎（RA）係自體免疫疾病，另受感染關節滑膜中之慢性
03 發炎因慢性疼痛及疲勞而最終導致日常功能損失，大多數患
04 者亦經受感染關節中軟骨及骨骼的進行性惡化，最終導致永
05 久失能（參系爭專利說明書第6頁〔先前技術〕第8至12行，
06 卷一第364頁），且關節結構性損傷為慢性滑膜炎之重要後
07 果（系爭專利說明書〔先前技術〕第9頁第13行，卷一第367
08 頁）。另系爭專利說明書〔先前技術〕第8頁第7至12行揭露
09 「歷史上，認為RA中B細胞主要藉由充當產生自體抗體之細
10 胞的前驅物而作用於疾病過程。已鑑定許多自體抗體特異
11 性，包括對第二型膠原蛋白……增強免疫反應且可在局部細
12 胞分解中達到頂點」（卷一第366頁）。原證17（西元2000
13 年公開文獻，可為補強證據彰顯系爭專利優先權日前之先前
14 技術）第1927頁右欄第2段（卷三第25頁）揭露「類風濕性
15 關節炎是一慢性疾病，其特徵在於關節發炎，經常導致這些
16 關節功能受損和破壞……在RA患者中，在手部和腳部X射線
17 照片上看到的損傷程度差異很大，並且與關節累積炎症密切
18 相關」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解關
19 節慢性發炎（特別是滑膜炎）與關節結構性損傷和侵蝕應有
20 密切相關。

21 8.原證之附件8（西元2004年版類風濕性關節炎教科書，卷一
22 第311頁以下）第三章圖3.1揭露滑膜炎會導致關節破壞，進
23 而造成失能而導致殘疾，第三章第1頁右欄第1段揭露滑膜炎
24 會導致關節損傷，這種損傷會導致失能和殘疾，持續性滑膜
25 炎與RA患者侵蝕性傷害增加有關，減少滑膜炎作為主要治療
26 目標是合理的，具有減少侵蝕性傷害的間接益處，故該發明
27 所屬技術領域中具有通常知識者依據先前技術亦可理解關節
28 發炎（滑膜炎）可能導致關節結構性損傷。

29 9.雖被告提供被證8第592頁左欄第4點（卷二第148頁）揭露
30 「目前認知，經過5到10年期間發炎活性經測量結果可能顯
31 示穩定或甚至得到若干改善，但損壞程度的測量結果如患者

問卷所及放射影像所示，則顯示疾病有顯著的進展或惡化」，故認定「關節損傷」和「發炎」是RA病患兩個獨立症狀，惟就該發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，由於關節發炎與關節結構損傷兩者關聯性，眾多文獻各有立論，且原證之附件8為教科書，其揭露內容相較於被證8文獻顯然具有較高公信力，尚難確信「關節損傷」和「發炎」是RA病患兩個獨立症狀且無相互關聯。

10.依據被告所欲傳喚之專家證人Dr. Breedveld之聲明書（被證15）第11節揭露以DAS或ACR評分所定義的臨床實驗治療反應「並未被認為完全（not considered to be fully）」呈現該疾病相關侵蝕之進展，第12節揭露西元2005年當時風濕病專家認為想要瞭解特定化合物進行治療能否阻止關節損傷進展唯一探知的方法就是透過放射線影像測量，故Dr. Breedveld之聲明書（被證15）亦未全然認為「關節損傷」和「發炎」完全無關。

11.承上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證9之技術內容，投予利妥昔單抗〔作用機轉係與B淋巴細胞上之CD20抗原結合藉以啟動免疫反應促進B淋巴細胞溶解（參原證之附件9 Pre-clinical Pharmacology and Toxicology段落），故而產生治療類風濕性關節炎之效果〕後獲致ACR及DAS28指數之變化，雖無法強固確信ACR及DAS28指數與關節損傷兩者有因果關係，惟不排除有密切相互影響。再參以系爭專利說明書第10頁〔先前技術〕第1至2行（卷一第368頁）揭露「預防或延緩射線照相損傷為RA治療之目標之一（Edmonds等人，Arthritis Rheum. 36:336-340, 1993）」，即西元1993年當時即有利用射線照相評估RA病患之關節損傷，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者自有合理動機以X射線（一般例行性試驗）進行評估治療後之RA病人關節結構侵蝕進展是否有防止或惡化。

12.至於被告提供其他證據均無法使其該發明所屬技術領域中具有通常知識者確信使用「利妥昔單抗」治療「類風濕性關節

01 炎」後，該「ACR20、ACR50、ACR70、DAS28指數改善」與
02 「防止或減緩關節結構性損傷和侵蝕」兩者間毫無密切相
03 關，如：被證7摘要揭露「這些結果顯示，對於臨床上發炎的
04 滑膜炎與類風濕性關節炎的侵蝕二者之間直接的因果關係
05 存有爭論，同時對於侵蝕和滑膜炎的症狀代表相同病理過程
06 的假設提出質疑」，特別是被證7第227頁右欄第26至29行
07 「……在該研究為期2年中被觀察到，去氫皮質醇可減輕或
08 預防侵蝕性進展，但對臨床滑膜炎影響很小」（卷二第145
09 頁）。又被證9揭露「非類固醇消炎藥（NSAID）可以減輕發
10 炎和疼痛，但不一定減少軟骨侵蝕或改變疾病進展」（參被
11 證9第202頁左欄最後一段，卷二第154頁）。綜上，去氫皮
12 質醇本身係一種類固醇，與非類固醇消炎藥（NSAID），就
13 該發明所屬技術領域中具有通常知識者所理解上開兩種藥物
14 僅為減緩類風濕性關節炎病患之症狀治療，並未有針對於病
15 因作治療，且未有證據建立「ACR20、ACR50、ACR70、DAS28
16 等指數改善」與「防止或減緩關節結構性損傷和侵蝕」無相
17 關之論理。

18 13.利妥昔單抗之藥理機轉與去氫皮質醇及非類固醇消炎藥（NS
19 AID），顯有不同，被告引用被證7及被證9之去氫皮質醇及
20 非類固醇消炎藥（NSAID）相關文獻類比利妥昔單抗治療類
21 風濕性關節炎之效果，認為利妥昔單抗改善類風濕性關節炎
22 病患之「ACR20、ACR50、ACR70、DAS28等指數」與「防止或
23 減緩關節結構性損傷和侵蝕」彼此無相關，顯有立論失據之
24 情事。

25 14.被告辯稱「被證17報導利用利妥昔單抗劑量方案（與系爭專
26 利請求項要求劑量方案不同），治療2名抗TNF治療反應不足
27 的患者（患者3和4），其中患者4達到ACR20反應但關節侵蝕
28 數量從14個增加到15個，患者3的關節侵蝕也從20個增加到2
29 3個，因此，被證17揭露即使達到ACR反應的治療指標，利妥
30 昔單抗治療仍無法預防或減緩RA患者關節損傷之進展等」云
31 云（卷二第123頁），惟查被證17揭露第3及4號病人，在投

予抗CD20單株抗體（利妥昔單抗亦為抗CD20單株抗體之一種）療程後，第4號病人於第3至5個月觀察到ACR20之改善反應，第4個月其DAS值從5.2降至4.2（參被證17第2032頁左欄第6至7行，卷二第276頁），惟於療程第6個月其放射線照相顯示其侵蝕之關節數從14個微升至15個（參被證17第2032頁右欄第1行），相反地，第3號病人進行抗CD20單株抗體療程後該DAS值從6.5升至7.3（參被證17第2032頁右欄第18至19行），且於療程後第6個月其放射線照相顯示其侵蝕之關節數從20個升至23個（參被證17第2032頁右欄第2行）。綜上，可觀察到僅有一位抗TNF反應不足的患者於療程中表現出ACR20與DAS指數改善，但受到侵蝕關節數反而增加之現象，惟就該發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，被證17僅揭露「個案」，尚未足以確信ACR20與DAS指數與侵蝕關節嚴重度並無相關。

15. 被證8揭露「發炎活性的量測結果（例如基於關節觸痛、關節腫脹、ESR或CRP）在5至10年的時間內可能穩定，甚至多少有改善，但如放射線照相之損傷量測，才能顯示疾病進展」（參被證8第592頁第4點第9至13行，卷二第148頁），被證20揭露放射線攝影評估是檢測關節損傷的最合適方法（參被證20第193頁右欄第2段，卷二第313頁），基於系爭專利之先前技術及Dr. Breedveld之聲明書（被證15）第12點第8至11行（卷二第197頁）揭露「在西元2005年當時，任何獲得充分資訊的風濕病專家都會認為，要想瞭解以任一特定化合物進行治療能否阻止關節損傷進展，以及可達到多大程度的改善，唯一的探知方法就是透過放射影像測量在以該化合物進行治療期間關節損傷的進展」均教示系爭專利優先權日前即普遍使用放射線攝影評估是檢測關節損傷，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自然有合理動機應用放射線攝影評估RA病人關節發炎程度獲得緩解時其關節結構性損傷和侵蝕之進展是否有防止或減緩，屬該發明所屬技術領域中具有通常知識者一般例行性試驗可輕易完成。

01 16.綜上，原證9已揭露DANCER試驗之受試者中，部分受試者對
02 於抗腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑無反應，部分受試者可接
03 受相隔2週投予2次1000mg利妥昔單抗之第1次療程，又DANCE
04 R試驗受試者中之部分第1次療程受試者（第1次療程後病患
05 之DAS28值為6.8， ≥ 2.6 ）可進行第2或3次利妥昔單抗療程
06 （相隔2週投予2次1000mg利妥昔單抗），每次療程在前一次
07 療程後24週開始且受試者全程治療期間都必須投予甲胺喋呤
08 （10-25mg/week）。而原證9第2頁第1表揭露接受第1次利妥
09 昔單抗療程組與安慰劑組相較，其ACR20、ACR50及ACR70值
10 均有維持或改善，原證9第3頁第1表揭露接受第2或3次療程
11 （相隔2週投予2次1000mg利妥昔單抗）之效果〔比較DAS2
12 8、SJG（Swollen joint count，關節腫脹）及TJC（
13 Tender joint count觸痛關節指數）等指數〕相似於接受
14 第1次療程之效果，顯示接受額外利妥昔單抗療程，能夠延
15 續第1次療程所產生之治療效果。

16 17.而該ACR20、ACR50、ACR70、DAS28、SJG及TJC指數之維持或
17 改善，基於參考系爭專利實施例3之技術本質、系爭專利說
18 明書及先前技術與前開兩造提供之相關補充證據，自可合理
19 推衍病患之結構性關節損傷和侵略可能受到防止或減緩，系
20 爭專利並不具有足與原證9區別之技術效果而具有進步性。
21 又該發明所屬技術領域中具有通常知識者亦有合理動機使用
22 X射線加以確認結構性關節損傷和侵略之進展是否受到防止
23 或減緩。準此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌
24 原證9上開內容，自有合理動機經一般例行性試驗而完成系
25 爭專利更正後請求項1之用途發明，故原證9足以證明系爭專
26 利更正後請求項1不具進步性。

27 18.被告所辯不可採之理由：

28 (1)被告辯稱原告雖然主張從原證23及原證24可知DAS28之計算
29 是引用Prevoo（被證11），而該Prevoo所述方法也為系爭專
30 利所引用，原證9之DAS28即系爭專利之DAS28—ESR。但查原
31 證23及原證24文獻均是系爭專利優先權日之「後」之文獻。

顯然，通常知識者於系爭專利優先權日「前」，實無法從原證9所記載之DAS28無歧異得知就是系爭專利更正後請求項1之DAS28-ESR，或輕易思及挑選DAS28-ESR $\geq$ 2.6之患者進行再治療云云（卷三第545頁）。然縱未參酌原證23及原證24之文獻，被告於專利申請過程之申復說明書（原證20）第3頁倒數第1至3行（卷三第123頁）記載另提呈初審查附件二（Mease等人發表於西元2010年的論文，原證20-1），其報導了如系爭專利說明書實施例3之「再治療計畫的結果」，惟查系爭專利說明書實施例3揭露參與再治療試驗病患具有DAS28-ESR $\geq$ 2.6之活性疾病評分（系爭專利說明書第150頁倒數第3行，卷一第508頁），相同於原證20-1第918頁左欄第46行揭露參與再治療試驗病患，具有DAS28-ESR $\geq$ 2.6，而該臨床終點評估揭露關鍵第2治療有效性結果度量，包括從初始至第48週該「DAS28-ESR」值之變化（參原證20-1第918頁左欄第54、56至57行，卷三第128頁），而該原證20-1作者於討論試驗結果時，記載病患接受利妥昔單抗再治療後於第48週時間點之結果顯示增加治療有效性，又使用「DAS28」一詞（參原證20-1第926頁Discussion段落第6至9行，卷三第136頁）可合理獲致系爭專利權人之原意即認為「DAS28-ESR」及「DAS28」值相同。再者，該發明所屬技術領域中具有通常知識者知悉該「DAS28」值之計算已納入ESR影響因素，縱不參酌原證23及原證24等外部證據，依據系爭專利之內部證據應可認定「DAS28-ESR」等同於「DAS28」，被告所辯無法獲致原證9之DAS28值可無歧異得知即系爭專利更正後請求項1之DAS28-ESR云云，並不足採。

(2)被告辯稱原證9提到之「再治療」都是無安慰劑對照組之開放標籤（open label）研究，與系爭專利實施例3所採之「隨機、雙盲並以安慰劑為對照組」之臨床試驗不同。而前者研究顯然無法用以評估或證實「再治療」之療效云云（卷五第36頁）。查就該發明所屬技術領域中具有通常知識者開放標籤（open label）研究係為參與研究之病患與研究者

「均知曉」所接受藥物治療療程或安慰劑，通常用於治療方法之療效比較研究，只要是經過嚴謹人體臨床試驗加以研究，其結果均可用以支持藥品之療效與安全性，絕非開放標籤研究之結果不被承認。再者，原證9第2頁第4至6行揭露DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab In RA) 試驗受試者對疾病治療抗風濕藥物 (DMARD)，包含抗腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑無反應或缺乏耐受性 (僅27-32%病患對抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應)，且該DANCER試驗全數招募病患共分為三組進行試驗，一組為投予安慰劑組，第二組為相隔兩周給予2次500 mg利妥昔單抗(靜脈輸注)，第三組為相隔兩周給予2次1000 mg利妥昔單抗(靜脈輸注)，該三組均有給予甲胺喋呤 (參原證9第2頁第6至9行)，且再參原證9第2頁表列結果顯示第二組與第三組相較於安慰組，於ACR20、ACR50、ACR70均有統計上顯著意義之提升，已合理預期相隔兩周給予2次1000mg利妥昔單抗治療對抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應之類風濕性關節炎病患相較於安慰劑組具有顯著治療效果之技術概念 (初次療程)。原證9更進一步揭露在前一次療程後24週投予額外利妥昔單抗療程，給藥方案仍為相隔兩週 (即14天) 投予2次1000 mg之利妥昔單抗 (再治療療程)，並於原證9第3頁第1個表列結果顯示關於DAS28數據未有統計意義上之提升 (即謂該DAS28數值並未有顯著提升)，Swollen Joint Count值及Tender Joint Count值呈現下降趨勢。綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解再治療療程可維持初次治療療程之效果，故被告辯稱原證9之再治療療程設計無法評估其療效一事，諉無可採，被告僅以原證9之再治療設計與系爭專利實施例3不同，即認定原證9之再治療試驗無法評估療效之認定，立論失據。

(四)原證10及原證27之組合是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？

- 01 1.原證10係評估利妥昔單抗（RTX，一種選擇性抗CD20+B細胞
02 單株抗體）和甲胺蝶呤（MTX），在對一種或多種抗腫瘤壞死
03 因子TNF α 反應不足（IR）及持續使用MTX和TNF抑制劑進行治
04 療但仍具有活性疾病的類風濕性關節炎（RA）患者中的療效
05 和安全性。原證27係美國食品藥物管理局利妥昔單抗之仿
06 單，該內容揭露利妥昔單抗於治療復發性或難治之低級或濾
07 泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤，由於原證10及原證27均敘及
08 利妥昔單抗之臨床治療應用，具有技術領域之關連性，該發
09 明所屬技術領域中具有通常知識者有組合原證10及原證27之
10 動機。
- 11 2.原證10標題揭露使用利妥昔單抗治療對於一或多種抗腫瘤壞
12 死因子（TNF）抑制劑呈現不適當反應之類風濕性關節炎的
13 個體之有效性及安全性，而所揭露ACR及DAS28的評估內容則
14 包括，例如SJG（Swollen joint count 關節腫脹）及TJC
15 （Tender joint count觸痛關節指數）等，原證10「Purpos
16 e」一節第3至5行揭露，受試者對一或多種抗腫瘤壞死因子
17 （TNF）抑制劑呈現不適當反應，原證10「Method」一節第1
18 至3行及「Results」一節第5行中揭露，受試者進行一個利
19 妥昔單抗之療程（第1天及第15天靜脈注射利妥昔單抗1000m
20 g）並投予甲胺蝶呤（10至25 mg/week）後具有DAS28為5.07
21 （治療前DAS28值為6.9，經利妥昔單抗治療後DAS28值減低
22 1.83，參卷四第34頁），即DAS28 $\geq$ 2.6之活性疾病，且接受
23 利妥昔單抗療程之病患其ACR20、ACR50、ACR70、DAS28相較
24 於安慰劑組均有統計上之顯著改善，惟原證10與系爭專利更
25 正後請求項1之差異在於，原證10僅揭露利妥昔單抗用於治
26 療對於一或多種抗腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑呈現不適當
27 反應之類風濕性關節炎的個體，係用以ACR及DAS28評估治療
28 效果，並未揭露以放射線照相方式「直接」評估是否有「結
29 構性關節損傷和侵略」及「再治療療程及與預先療程之時間
30 間隔」。承上述，關於「系爭專利更正後請求項1中防止或
31 減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略之進展」之技術特

徵，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證10所揭露與系爭專利更正後請求項1之相同預先治療療程後，依據其ACR及DAS28評估治療效果，可經一般例行性試驗輕易而獲致。其次，參酌原證27內容可獲知利妥昔單抗之作用機轉係與B淋巴細胞上之CD20抗原結合藉以啟動免疫反應促進B淋巴細胞溶解（參Pre-clinical Pharmacology and Toxicology段落），故而產生治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤之效果，且參酌原證27「Dosage and Administration」段落，揭露該用量及用法為以375 mg/m²之劑量透過一週一次靜脈輸注方式，連續給予4次（於第1、8、15及22天給予），就該發明所屬技術領域中具有通常知識者所知悉，其給藥劑量與給藥方案與原證10並不相同，治療疾病亦不相同。又原證27「Human Pharmacokinetics/Pharmacodynamics」倒數第2段倒數第1至3行揭露使用利妥昔單抗治療後6個月後，B淋巴細胞會有回復現象，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可獲知以原證27所揭露之上開給藥方案治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤，治療6個月後會產生B淋巴細胞回復現象，惟原證27仿單所治療之疾病與原證10不同，給藥方案亦不同，該發明所屬技術領域中具有通常知識者尚難合理預期原證10之類風濕性關節炎病患經過一個利妥昔單抗療程（第1天及第15天靜脈注射利妥昔單抗1000mg並投予甲胺喋呤（10至25 mg/week）後，6個月後同樣會產生「B淋巴細胞回復現象」，縱參考原告提供附件10（補強證據，西元2004年公開之文獻）「Objective」段落揭露「B細胞參與類風濕性關節炎的致病機轉……」，「Conclusion」段落揭露「……在難治的類風濕性關節炎病患中，利用利妥昔單抗耗竭B細胞是安全且耐受良好的，可以觀察到疾病活性的降低，其最終在B細胞重新聚集後惡化……」，亦不會有合理動機可輕易完成再治療療程之間隔期間。綜上，原證10並未揭露系爭專利更正後請求項1之再治療給藥方案（如：再治療間隔、再治療劑量及

再治療族群等），而原證27未提供該發明所屬技術領域中具有通常知識者合理動機將對於一或多種抗腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑呈現不適當反應之類風濕性關節炎病患進行系爭專利更正後請求項1之再治療給藥方案及間隔，亦未揭露該再治療給藥方案之技術內容細節。是以，原證27並無法彌補原證10之不足，故原證10及原證27之組合不足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性。

(五)原證9、原證10及原證27之組合是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？

1.原證9與原證10均為使用利妥昔單抗治療類風溼性關節炎之相關文獻，具有技術領域之關連性及欲解決問題之共通性，原證27係美國食品藥物管理局利妥昔單抗之仿單，該內容揭露利妥昔單抗於治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。由於原證9、原證10及原證27均敘及利妥昔單抗之臨床治療應用，具有技術領域之關連性。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者當有組合原證9、原證10及原證27之動機。

2.承前所述，由於原證9已足以單獨證明系爭專利更正後請求項1不具進步性，是以，原證9、原證10及原證27之組合自亦足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性。

(六)原證10、原證11及原證27之組合是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？

1.原證10與原證11均為使用利妥昔單抗治療類風濕性關節炎之相關文獻，具有技術領域之關連性及欲解決問題之共通性，原證27係美國食品藥物管理局利妥昔單抗之仿單，該內容揭露利妥昔單抗於治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤，由於原證10、11及原證27均敘及利妥昔單抗之臨床治療應用，具有技術領域之關連性，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者當有組合原證10、原證11及原證27之動機。

01 2.承前所述，由於原證10與系爭專利更正後請求項1之差異在
02 於並未揭露以放射線照相方式「直接」評估是否有「結構性
03 關節損傷和侵略」及「再治療療程及與預先療程之時間間
04 隔」，首先，關於「系爭專利更正後請求項1中防止或減慢
05 由RA引起之結構性關節損傷和侵略之進展」之技術特徵，該
06 發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證10所揭露與系
07 爭專利更正後請求項1之相同預先治療療程治療及相同病患
08 族群後，依據其ACR及DAS28評估治療效果，可經一般例行性
09 試驗輕易而獲致。原證11揭露類風濕性關節炎病患於一開放
10 標記之臨床試驗，使用利妥昔單抗進行第一療程之治療，而
11 後續治療療程之給藥方案係為給予2劑利妥昔單抗（靜脈輸
12 注，劑量各為1克即1000毫克）（參原證11之Method段落，
13 卷二第65頁），惟該類風濕性關節炎病患係對於甲胺喋呤有
14 不適當反應，查系爭專利說明書第68頁（卷一第426頁）揭
15 露TNF- α 抑制劑為通常經由與TNF- α 結合且使其活性失效在
16 某種程度上抑制TNF- α 之生物功能的藥劑，其實例為依那西
17 普（Enbrel）、利昔單抗（Remicade）及阿達木單抗（Humi
18 ra），甲胺喋呤非屬系爭專利所界定之TNF- α 抑制劑。準
19 此，原證11所揭露之病患族群非屬對TNF- α 抑制劑有不適當
20 反應之類風濕性關節炎病患，縱原證11揭露後續治療給藥方
21 案，該發明所屬技術領域中具有通常知識者考量不同病患之
22 治療需求、效果及可能產生之副作用，自無法將不同病患族
23 群之給藥方案輕易相互置換。是以，原證11無法彌補原證10
24 之不足。

25 3.原證27係為利妥昔單抗仿單，惟仿單上所揭露之適應症與給
26 藥方案均與系爭專利更正後請求項1中用途與給藥方案不
27 同，雖原證27「Human Pharmacokinetics/

28 Pharmacodynamics」倒數第2段倒數第1至3行（卷三第531
29 頁）記載有使用利妥昔單抗治療後6個月後，B淋巴細胞會有
30 回復現象，惟該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法合
31 理預期經過系爭專利更正後請求項1之預先療程6個月後，會

產生B淋巴細胞回復現象，更無法參考原告提供附件10（補強證據，西元2004年公開之文獻）「Objective」段落揭露「B細胞參與類風濕性關節炎的致病機轉……」，「Conclusion」段落揭露「……在難治的類風濕性關節炎病患中，利用利妥昔單抗耗竭B細胞是安全且耐受良好的，可以觀察到疾病活性的降低，其最終在B細胞重新聚集後惡化……」之教示而輕易完成系爭專利更正後請求項1之再治療療程之給藥方案與再治療療程之間隔期間（預先療程開始後24至40週）。是以，原證27亦無法彌補原證10與原證11之不足。

4.綜上，該發明所屬技術領域具有通常知識者參酌原證10、原證11及原證27之組合，無法經由一般例行性試驗而輕易完成系爭專利更正後請求項1之發明，故原證10、原證11及原證27之組合不足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性。

(七)原證10、原證12及原證27之組合是否足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性？

1.原證10與原證12均為使用利妥昔單抗治療類風濕性關節炎之相關文獻，具有技術領域之關連性及欲解決問題之共通性。原證27係美國食品藥物管理局利妥昔單抗之仿單，該內容揭露利妥昔單抗於治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。由於原證10、原證12及原證27均敘及利妥昔單抗之臨床治療應用，具有技術領域之關連性。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者當有組合原證10、原證12及原證27之動機。

2.承前所述，由於原證10與系爭專利更正後請求項1之差異在於並未揭露以放射線照相方式「直接」評估是否有「結構性關節損傷和侵略」及「再治療療程及與預先療程之時間間隔」，首先，關於「系爭專利更正後請求項1中防止或減慢由RA引起之結構性關節損傷和侵略之進展」之技術特徵該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證10所揭露與系爭專利更正後請求項1之相同預先治療療程治療及相同病患族群後，依據其ACR及DAS28評估治療效果，可經一般例行性試

01 驗輕易而獲致。原證12揭露參與一開放標記評估再治療之臨
02 床試驗的類風濕性關節炎病患，未明確揭露該類風濕關節炎
03 病患係為對於抗TNF抑制劑呈現不適當反應者，雖該病患接
04 受利妥昔單抗之第1療程（C1），其給藥方案包括第1及15天
05 給予1000毫克之利妥昔單抗，且又接受後續療程給藥方案
06 （C2，同樣為第1及15天靜脈注射給予1000毫克之利妥昔單
07 抗）並同時給予甲胺喋呤（參原證12之Method段落，卷二第
08 69頁），然原證12未揭露之所招募病患為對於抗TNF抑制劑
09 呈現不適當反應者與原證10所招募之病患有所不同，縱原證
10 12揭露後續治療給藥方案，該發明所屬技術領域中具有通常
11 知識者考量不同病患之治療需求、效果及可能產生之副作用，
12 自無法將不同病患族群之給藥方案輕易相互置換。是以，
13 原證12無法彌補原證10之不足。

14 3.原證27係為利妥昔單抗仿單，為仿單上所揭露之適應症與給
15 藥方案均與系爭專利更正後請求項1中適應症用途與給藥方
16 案不同，雖原證27「Human Pharmacokinetics/

17 Pharmacodynamics」倒數第2段倒數第1至3行記載有使用利
18 妥昔單抗治療後6個月後，B淋巴細胞會有回復現象，惟該發
19 明所屬技術領域中具有通常知識者無法合理預期經過系爭專
20 利更正後請求項1之預先療程6個月後，會產生B淋巴細胞回
21 復現象，更無法參考原告提供附件10（補強證據，西元2004
22 年公開之文獻）「Objective」段落揭露「B細胞參與類風濕
23 性關節炎的致病機轉……」，「Conclusion」段落揭露
24 「……在難治的類風濕性關節炎病患中，利用利妥昔單抗耗
25 竭B細胞是安全且耐受良好的，可以觀察到疾病活性的降
26 低，其最終在B細胞重新聚集後惡化……」之教示而輕易完
27 成系爭專利更正後請求項1之再治療療程之給藥方案與再治
28 療療程之間隔期間（預先療程開始後24至40週）。是以，原
29 證27亦無法彌補原證10之不足。

30 4.綜上，該發明所屬技術領域具有通常知識者參酌原證10、原
31 證12及原證27之組合，無法經由一般例行性試驗而輕易完成

01 系爭專利更正後請求項1之發明，故原證10、原證12及原證2
02 7之組合不足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性。

03 (八)原證10、原證13及原證27之組合是否足以證明系爭專利更正
04 後請求項1不具進步性？

05 1.原證10與原證13均為使用利妥昔單抗治療類風濕性關節炎之
06 相關文獻，具有技術領域之關連性及欲解決問題之共通性。
07 原證27係美國食品藥物管理局利妥昔單抗之仿單，該內容揭
08 露利妥昔單抗於治療復發性或難治之低級或濾泡性B細胞非
09 霍奇金氏淋巴瘤。由於原證10、原證13及原證27均敘及利妥
10 昔單抗之臨床治療應用，具有技術領域之關連性。是以，該
11 發明所屬技術領域中具有通常知識者當有組合原證10、原證
12 13及原證27之動機。

13 2.承前所述，由於原證10與系爭專利更正後請求項1之差異在
14 於並未揭露以放射線照相方式「直接」評估是否有「結構性
15 關節損傷和侵略」及「再治療療程及與預先療程之時間間
16 隔」。首先，關於「系爭專利更正後請求項1中防止或減慢
17 由RA引起之結構性關節損傷和侵略之進展」之技術特徵該發
18 明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證10所揭露與系爭
19 專利更正後請求項1之相同預先治療療程治療及相同病患族
20 群後，依據其ACR及DAS28評估治療效果，可經一般例行性試
21 驗輕易而獲致。原證13揭露一開放標記評估再治療之臨床試
22 驗，參與試驗的類風濕性關節炎病患，該病患揭露第1療程
23 (C1)，給藥方案包括於第1及15天給予利妥昔單抗1000毫
24 克，而第2療程給藥方案(C2)為第1及15天靜脈輸注利妥昔
25 單抗1000毫克並同時給予甲胺喋呤(參原證13之Method段
26 落，卷二第73頁)，惟原證13未特定揭露該招募病患為抗
27 TNF抑制劑呈現不適當反應者，與原證10所揭露病患不同，
28 縱原證13揭露後續治療給藥方案，該發明所屬技術領域中具
29 有通常知識者考量不同病患之治療需求、效果及可能產生之
30 副作用，自無法將不同病患族群之給藥方案輕易相互置換。
31 是以，原證13無法彌補原證10之不足。

01 3.承上述，原證27係為利妥昔單抗仿單，為仿單上所揭露之適
02 應症與給藥方案均與系爭專利請求項1中適應症用途與給藥
03 方案不同，雖原證27「Human Pharmacokinetics/

04 Pharmacodynamics」倒數第2段倒數第1至3行記載有使用利
05 妥昔單抗治療後6個月後，B淋巴細胞會有回復現象，惟該發
06 明所屬技術領域中具有通常知識者無法合理預期經過系爭專
07 利請求項1之預先療程6個月後，會產生B淋巴細胞回復現
08 象，更無法參考原告提供附件10（補強證據，西元2004年公
09 開之文獻）「Objective」段落揭露「B細胞參與類風濕性關
10 節炎的致病機轉……」，「Conclusion」段落揭露「……在
11 難治的類風濕性關節炎病患中，利用利妥昔單抗耗竭B細胞
12 是安全且耐受良好的，可以觀察到疾病活性的降低，其最終
13 在B細胞重新聚集後惡化……」之教示而輕易完成系爭專利
14 更正後請求項1之再治療療程之給藥方案與再治療療程的間
15 隔期間（預先療程開始後24至40週）。是以，原證27亦無法
16 彌補原證10之不足。

17 4.綜上，該發明所屬技術領域具有通常知識者參酌原證10、原
18 證13及原證27之組合，無法經由一般例行性試驗而輕易完成
19 系爭專利更正後請求項1之發明，故原證10、原證13及原證2
20 7之組合不足以證明系爭專利更正後請求項1不具進步性。

21 四、被告聲請傳喚專家證人Dr. Breedveld及函詢食藥署，均核無
22 必要：

23 (一)被告雖聲請傳喚專家證人Dr. Breedveld作證，據以釐清系爭
24 專利優先權日前發明所屬技術領域中具有通常知識者之技術
25 水準包括：「類風濕性關節炎(RA)之相關通常知識」、「通
26 常知識者臨床上判斷RA患者關節結構性損傷或侵蝕進展有防
27 止或減慢」、「通常知識者對於發炎減輕或觸痛關節數量減
28 少，是否即可認為關節結構性損傷或侵蝕之進展有防止或減
29 慢」等事項（卷三第552頁）。然就被告欲釐清之事項，被
30 告已提供被證15（Dr. Breedveld聲明書）、被證39（Dr.
31 Breedveld對於Gaston及Dijkmans II聲明書之回應）、被證

01 42 (Dr. Breedveld對於 Dijkmans I 聲明書之回應) 以供理
02 解該Dr. Breedveld的看法，本院認無傳喚必要。

03 (二)被告聲請函詢食藥署，釐清「結構性關節損傷和侵蝕之進展
04 有防止或減慢」是否應以「射線照相」為據，有助於正確解
05 讀系爭專利範圍，並就進步性等議題作出適法之判斷（卷四
06 第57至58頁）。惟申請新藥查驗登記或適應症新增變更登記
07 與專利審查，實屬二事，顯無相關，且兩者標準不同，食藥
08 署並非專利專責機關，其關於新藥查驗登記或適應症新增變
09 更登記之審查標準並無助於本件系爭專利更正後請求項1是
10 否具有進步性之釐清，本院認無函詢必要。

11 肆、綜上所述，原證9與原證9、原證10及原證27之組合均足以證
12 明系爭專利更正後請求項1不具進步性，系爭專利有撤銷原
13 因，原告系爭產品登載系爭適應症應無侵害系爭專利之虞，
14 原告提起本訴，為有理由。因兩造間所爭執者為系爭產品登
15 載系爭適應症乙事，爰就原告聲明確認事項再予明確特定如
16 主文所示准許之。

17 伍、本件事證已臻明確，兩造其餘攻擊防禦方法及所提之證據，
18 經本院斟酌後，認與判決結果不生影響，自無逐一詳予論駁
19 之必要。

20 陸、結論：原告之訴為有理由，依智慧財產案件審理法第1條，
21 民事訴訟法第78條，判決如主文。

22 中 華 民 國 110 年 9 月 28 日

23 智慧財產第三庭

24 法 官 陳端宜

25 以上正本係照原本作成。

26 如對本判決上訴，須於判決送達後20日內向本院提出上訴狀。

27 如委任律師提起上訴者，應一併繳納上訴審裁判費。

28 中 華 民 國 110 年 9 月 28 日

29 書記官 吳社瑩