智慧財產及商業法院民事判決

111年度民專訴字第32號

原　　告　瑞士商諾華公司（NOVARTIS AG）
法定代理人　Ewan Nettleton
　　Marta Balaguer
原　　告　美商達納-法伯癌症協會
　　（DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC.）
法定代理人　Steven P. Caltrider
共　　同
訴訟代理人　牛豫燕律師
複 代理 人　黃裕煦
共　　同
訴訟代理人　莊郁沁律師
　　黃柏維律師
　　朱淑尹
被　　告　美時化學製藥股份有限公司
法定代理人　Vilhelm Robert Wessman
訴訟代理人　呂紹凡律師
　　馬鈺婷律師
複 代理 人　林艾萱律師
訴訟代理人　劉仁傑

上列當事人間請求排除侵害專利權事件，本院於民國111年11月1日言詞辯論終結，判決如下：

主　文

被告不得直接或間接、自行或委請他人製造、為販賣之要約、販賣、使用任何依照被告查驗登記申請號1106022022所申請之藥品。

訴訟費用由被告負擔。

事實及理由

甲、程序部分：

壹、按民事事件涉及外國人或外國地者，為涉外民事事件，內國法院應先確定有國際管轄權，始得受理，次依內國法之規定或概念，就爭執之法律關係予以定性後，決定應適用之法律（即準據法），而涉外民事法律適用法並無明文規定國際管轄權，應類推適用民事訴訟法之規定（最高法院98年度台上字第2259號判決意旨參照）。本件原告瑞士商諾華公司（下稱諾華公司）、美商達納-法伯癌症協會（下稱法伯癌症協會）均為依外國法設立之外國法人，具有涉外因素，為涉外民事事件；原告等主張被告在我國境內侵害其專利權，則應定性為侵害專利權事件，應類推民事訴訟法第15條第1項規定，以侵權行為地之我國法院有國際管轄權。再者，依專利法所保護之智慧財產權益所生之第一、二審民事訴訟事件，智慧財產法院有管轄權，智慧財產法院組織法第3條第1款、智慧財產案件審理法第7條定有明文。是以，本院對本件涉外事件具有管轄權，並適用涉外民事法律適用法以定本件涉外事件之準據法。

貳、準據法之選定：

按以智慧財產為標的之權利，依該權利應受保護地之法律。涉外民事法律適用法第42條第1項定有明文。本件原告等主張其受我國專利法所保護之專利權受到侵害，且被告行為地在我國，故本件準據法應依中華民國法律。

參、當事人能力：

按公司法於民國107年8月1日修正、同年11月1日公布施行之第4條規定：「本法所稱外國公司，謂以營利為目的，依照外國法律組織登記之公司。外國公司，於法令限制內，與中華民國公司有同一之權利能力。」，即廢除外國公司認許制度，尊重依外國法設立之外國公司於其本國取得法人格之既存事實，而認與我國公司具有相同權利能力。又按有權利能力者，有當事人能力，民事訴訟法第40條第1項定有明文。本件原告諾華公司、法伯癌症協會均為依外國法律設立之外

國法人，與我國公司有同一之權利能力，有當事人能力，自得為本件原告，併此敘明。

乙、事實部分：

壹、原告主張：

一、原告諾華公司係中華民國第I324604號發明專利「星形孢菌素衍生物之新穎用途」（下稱系爭專利1）之專利權人，且與原告法伯癌症協會同為第I302836號發明專利「作為FLT3受體酪胺酸激酶活性抑制劑之星狀孢素(STAUROSPORINE)衍生物」（下稱系爭專利2）之專利權人。台灣諾華股份有限公司（下稱台灣諾華公司）所進口及銷售之製劑即衛部藥輸字第027426號「療德妥軟膠囊25毫克」（下稱專利藥品）所包含之藥學組成物為系爭專利1、2所保護。被告於110年12月17日分別以書面通知台灣諾華公司、原告之代理人，聲明依藥事法第48條之9規定系爭專利1、2均應撤銷。惟系爭專利1、2已分別在99年5月11日、97年11月11日公告在案，且台灣諾華公司進口及銷售之系爭新藥已於我國上市多年，被告身為製藥同業，絕無可能不知上開專利、上開專利與系爭新藥之關聯，顯見被告擬以爭執系爭專利1、2之有效性，遂其於藥品許可證經核准後即開展製造、販售「彌多妥軟膠囊25毫克」學名藥品（查驗登記申請號0000000000，下稱系爭產品）之行為，被告顯有直接或間接、自行或委請他人製造、為販賣之要約、販賣、使用該侵害系爭專利1、2之學名藥的意圖，爰依專利法第96條第1項規定，請求被告除去、防止侵害。

二、並聲明：

㈠被告不得直接或間接、自行或委請他人製造、為販賣之要約、販賣、使用任何依照被告查驗登記申請號1106022022所申請之藥品。

㈡訴訟費用由被告負擔。

貳、被告則以：

一、乙證1、2之組合、乙證1、2、3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，足以證明系爭專利1請求項1不具進步性：

乙證1至4與系爭專利1皆屬於治療癌症之技術領域，其分別在技術領域上具有關連性，因此乙證1、2之組合、乙證1、2、3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，對於所屬技術領域中具有通常知識者而言具有結合動機，能依系爭專利1申請前之先前技術，輕易思及將乙證1揭露之非毒性、高選擇性且可作為c-kit抑制劑的廣效性磷酸酶抑制劑midostaurin用於抑制乙證2揭露之活化的c-kit，進而治療野生型或具有D816V突變之肥大細胞增多症，且乙證1、2間確實具有組合動機，從而實現系爭專利1請求項1之發明且功效可預期者。準此，系爭專利1請求項1相對於上開乙證之組合不具進步性，違反專利法第22條第4項關於進步性之規定。

二、乙證1至3之組合、乙證1至4之組合，足以證明系爭專利1請求項2、5至12不具進步性：

㈠由於衣麻廷尼為習知的磷酸酶抑制劑，當衣麻廷尼無法有效抑制與肥大細胞增多症相關之D816V酶促位點型突變時，本領域具有通常知識者經邏輯分析，自有合理動機將具有相似活性且低副作用之廣效性磷酸酶抑制劑midostaurin以其可接受的劑量取代衣麻廷尼進行試驗，進而將其用於治療對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症。故乙證1至3之組合或乙證1至4之組合足證請求項2不具進步性。是所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及乙證1至3或乙證1至4之組合，從而實現系爭專利1請求項2之發明且功效可預期。因此系爭專利1請求項2不具進步性，違反專利法第22條第4項關於進步性之規定。

㈡由於乙證5或6所揭露之式（VII）化合物或N-benzoyl-Staurosporine與本案式（VII）化合物相同，故所屬技術領域中具有通常知識者可依乙證5或6所揭示之日劑量、單位劑量或日給藥次數對病人給藥。是當系爭專利1請求項5至7中任一

項直接或間接依附獨立請求項1時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1、2、5之組合、乙證1至3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至4、6之組合，從而實現系爭專利1請求項5至7中任一項之發明且功效可預期。又當系爭專利1請求項5至7中任一項直接或間接依附請求項2時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1至3、5之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1至4、6之組合，實現系爭專利1請求項5至7中任一項之發明且功效可預期。準此，系爭專利1請求項5至7中任一項相對於上開乙證之組合不具進步性，違反專利法第22條第4項關於進步性之規定。

㈢當系爭專利1請求項8至10中任一項直接或間接依附獨立請求項1時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1、2、5之組合、乙證1至3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至4、6之組合，從而實現系爭專利1請求項8至10中任一項之發明且功效可預期。又當系爭專利1請求項8至10中任一項直接或間接依附附屬請求項2時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1至3、5之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1至4、6之組合，從而實現系爭專利1請求項8至10中任一項之發明且功效可預期者。準此，系爭專利1請求項8至10中任一項相對於上開乙證之組合不具進步性，違反專利法第22條第4項關於進步性之規定。

㈣當系爭專利1請求項11或12直接或間接依附獨立請求項1時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1、2及5之組合、乙證1至3、5

之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至4、6之組合，實現系爭專利1請求項11或12之發明且功效可預期。又當系爭專利1請求項11或12直接或間接依附附屬請求項2時，所屬技術領域中具有通常知識者依系爭專利1申請前之先前技術，即可輕易思及根據乙證1至3、5之組合、乙證1至3、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1至4、6之組合，從而實現系爭專利1請求項11或12之發明且功效可預期。準此，系爭專利1請求項11或12相對於上開乙證之組合不具進步性，違反核准時專利法第22條第4項關於進步性之規定。

三、乙證1、2、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，足以證明系爭專利1請求項3不具進步性：

乙證1至4與系爭專利1皆屬於治療癌症之技術領域，其分別在技術領域上具有關連性，因此乙證1、2、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，對於所屬技術領域中具有通常知識者具結合動機，依系爭專利1申請前之先前技術，輕易思及將乙證1揭露之非毒性、高選擇性且可作為c-kit抑制劑的廣效性磷酸酶抑制劑midostaurin用於抑制乙證2揭露之活化的c-kit，進而治療野生型或具有D816V突變之肥大細胞增多症，從而實現系爭專利1請求項3之發明且功效可預期。準此，系爭專利1請求項3相對於上開乙證之組合不具進步性，違反專利法第22條第4項關於進步性之規定。

四、組合乙證足證系爭專利2請求項1、4不具進步性：

㈠乙證7至9與系爭專利2皆屬相同技術領域，所屬技術領域中具有通常知識者能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證8、9揭露之突變的FLT3，進而治療包括患有以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓白血病（AML），

從而實現系爭專利2請求項1或4之發明且功效可預期。故請求項1、4基於乙證7至9之組合，應可認為不具進步性。

㈡乙證7、10及11與系爭專利2皆屬相同技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證10、11揭露之HL-60細胞株，進而治療急性骨髓性白血病（AML）患者及對患有以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病（AML）受試者有效，從而實現系爭專利2請求項1或請求項4之發明且功效可預期者。故請求項1及4基於乙證7、10及11的組合，應可認為不具進步性。

㈢乙證7、11及12與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為PKC抑制劑的midostaurin用於抑制乙證11揭露之HL-60細胞或乙證12揭露之急性骨髓性白血病（AML）細胞，進而治療急性骨髓性白血病（AML）及對患有以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病（AML）患者，從而實現系爭專利2請求項1或請求項4之發明且功效可預期者。故請求項1及4基於乙證7、11及12的組合，應可認為不具進步性。

㈣乙證11及14與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證11揭露之可抑制早幼骨髓性白血病細胞增殖或促進細胞凋亡的midostaurin用於抑制乙證14揭露之他種白血病，例如急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項1或4之發明且功效可預期者。故請求項1及4基於乙證11及14的組合，應可認為不具進步性。

㈤乙證7、14及15與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域。乙證14或15的實驗顯示同一藥物一般可治療多種類型的白血病。因此，系爭專利2所屬技術領域中具有通常知識者以乙證7、14及15為基礎，由於midostaurin能抑制急性骨髓性白血病（AML）獨特亞型或亞種HL-60細胞增殖或

促進細胞凋亡，且同一藥物一般可治療多種類型的白血病，故經邏輯分析或試驗可合理預期midostaurin也可廣泛地應用於治療急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項1或請求項4之發明且功效可預期者。故請求項1及4基於乙證7、14及15的組合，應可認為不具進步性。

㈥乙證7、8、16及17與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，其分別在技術領域上具有關連性。乙證8揭露兒童急性骨髓性白血病（AML）患者樣本中發現FLT3內部串聯重複（ITD），且這類患者大多數對初始化療有抗性。乙證16揭露成人急性骨髓性白血病（AML）患者樣本中發現FLT3內部串聯重複（ITD），其可作為預後指標。乙證17揭露兒童急性骨髓性白血病（AML）患者樣本中發現FLT3內部串聯重複（ITD），且針對具有內部串聯重複（FLT3 ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者，酪胺酸激酶抑制劑可能被證明是有用的。由於乙證7揭露midostaurin能選擇性地抑制酪胺酸激酶，且其可逆轉具抗藥性白血病細胞株使其凋亡，故系爭專利2所屬技術領域中具有通常知識者而言應有動機將midostaurin用於治療對化療有抗性之具有FLT3 內部串聯重複（ITD）的白血病，特別是急性骨髓性白血病AML患者，從而實現系爭專利2請求項1或4之發明且功效可預期者。故請求項1及4基於乙證7、8、16及17的組合，應可認為不具進步性。

五、組合乙證足證系爭專利2請求項2、5不具進步性：

㈠系爭專利2請求項2係請求項1之附屬請求項，其包含所依附之獨立請求項1的全部技術特徵。系爭專利2請求項5係請求項4之附屬請求項。乙證7至9；7、10、11；7、11、12；11、14；7、14、15；7、8、16、17之組合可證系爭專利2請求項1及請求項4不具進步性，已如前述。

㈡乙證7至9與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制

乙證8、9揭露之突變的FLT3，進而治療包括患有以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓白血病（AML）之白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證7至9的組合，應可認為不具進步性。

㈢乙證7、10及11與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證10、11揭露之HL-60細胞株，進而治療白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證7、10及11的組合，應可認為不具進步性。

㈣乙證7、11及12與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為PKC抑制劑的midostaurin用於抑制乙證11揭露之人類早幼骨髓性白血病（APL）細胞HL-60或乙證12揭露之急性骨髓性白血病（AML）細胞，進而治療白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證7、11及12的組合，應可認為不具進步性。

㈤乙證11及14與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證11揭露之可抑制早幼骨髓性白血病（APL）細胞增殖或促進細胞凋亡的midostaurin用於抑制乙證14揭露之他種白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證11及14的組合，應可認為不具進步性。

㈥乙證7、14及15與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可抑制早幼骨髓性白血病（APL）細胞增殖或促進細胞凋亡的midostaurin用於抑制乙證14或15揭露之他

種白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證7、14及15的組合，應可認為不具進步性。

㈦乙證7、8、16及17與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證8、16及17揭露之突變的FLT3，進而治療白血病，從而實現系爭專利2請求項2或5之發明且功效可預期者。故請求項2及5基於乙證7、8、16及17的組合，應可認為不具進步性。

六、組合乙證足證系爭專利2請求項3、6不具進步性：

㈠系爭專利2請求項3係請求項1附屬請求項，系爭專利2請求項6係請求項4附屬請求項。乙證7至9；7、10、11；7、11、12；11、14；7、14、15；7、8、16、17之組合可證系爭專利2請求項1及4不具進步性，已如前述。

㈡乙證7至9、13與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證8、9揭露之突變的FLT3，進而治療以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及6基於乙證7至9、13的組合，應可認為不具進步性。

㈢乙證7、10、11、13與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證10、11、13揭露之HL-60細胞，進而治療急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及請求項6基於乙證7、10、11和13的組合，應可認為不具進步性。

㈣乙證7、11至13與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及

將乙證7揭露之可作為PKC抑制劑的midostaurin用於抑制乙證11、13揭露之HL-60細胞或乙證12揭露之急性骨髓性白血病（AML）細胞，進而治療包括以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及6基於乙證7、11至13之組合，應可認為不具進步性。

㈤乙證11、13和14與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將midostaurin用於抑制乙證11、13、14揭露之急性骨髓性白血病（AML）細胞，進而治療急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及6基於乙證11、13和14的組合，應可認為不具進步性。

㈥乙證7、13、14和15與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依836專利申請前之先前技術，輕易思及將將midostaurin用於抑制急性骨髓性白血病（AML）細胞增殖，進而治療包括以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病（AML），從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及6基於乙證7、13、14和15的組合，應可認為不具進步性。

㈦乙證7、8、13、16及17與系爭專利2皆屬於治療癌症，特別是白血病之技術領域，能依系爭專利2申請前之先前技術，輕易思及將乙證7揭露之可作為酪胺酸激酶抑制劑的midostaurin用於抑制乙證8、13、16及17揭露之突變的FLT3，進而治療包括以失調的FLT3受體激酶活性為特徵的急性骨髓性白血病，從而實現系爭專利2請求項3或6之發明且功效可預期者。故請求項3及6基於乙證7、8、13、16及17的組合，應可認為不具進步性。

七、並聲明：

㈠原告之訴駁回。

㈡訴訟費用由原告負擔。

參、兩造不爭執事項：(本院卷三第289頁)

一、系爭產品落入系爭專利1請求項1至3、5至12、系爭專利2請求項1至6之權利範圍。

二、原告諾華公司是系爭專利1之專利權人，原告諾華公司與原告法伯癌症協會為系爭專利2之專利權人。

肆、本件爭點：(本院卷三第289至291頁)

一、乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，是否足以證明系爭專利1請求項1不具進步性？

二、乙證1至3之組合、乙證1至4之組合，是否足以證明系爭專利1請求項2不具進步性？

三、乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合，是否足以證明系爭專利1請求項3不具進步性？

四、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項5不具進步性？

五、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項6不具進步性？

六、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項7不具進步性？

七、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組

合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項8不具進步性？

八、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1-5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項9不具進步性？

九、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項10不具進步性？

十、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項11不具進步性？

十一、乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，是否足以證明系爭專利1請求項12不具進步性？

十二、乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，是否足以證明系爭專利2請求項1不具進步性？

十三、乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，是否足以證明系爭專利2請求項2不具進步性？

十四、乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，是否足以證明系爭專利2請求項3不具進步性？

十五、乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項4不具進步性？

十六、乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，是否足以證明系爭專利2請求項5不具進步性？

十七、乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，是否足以證明系爭專利2請求項6不具進步性？

伍、得心證之理由：

一、系爭專利1技術分析：

㈠系爭專利1技術內容：

本發明係關於自由態或醫藥上可接受的鹽的星形孢菌素衍生物(下稱「星形孢菌素衍生物」)，在製造醫藥組合物供治癒、減輕或預防性治療過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎、藥物過敏或食物過敏、血管性水腫、蕁麻疹、突發性嬰兒死亡病徵、氣管肺曲霉病、多發性硬化或肥大細胞增多症上的用途及關於溫血動物，較佳是人的治療方法，其中是將治療有效劑量的星形孢菌素衍生物給予患上述一種疾病或情況的溫血動物（參摘要，本院卷一第34頁）。

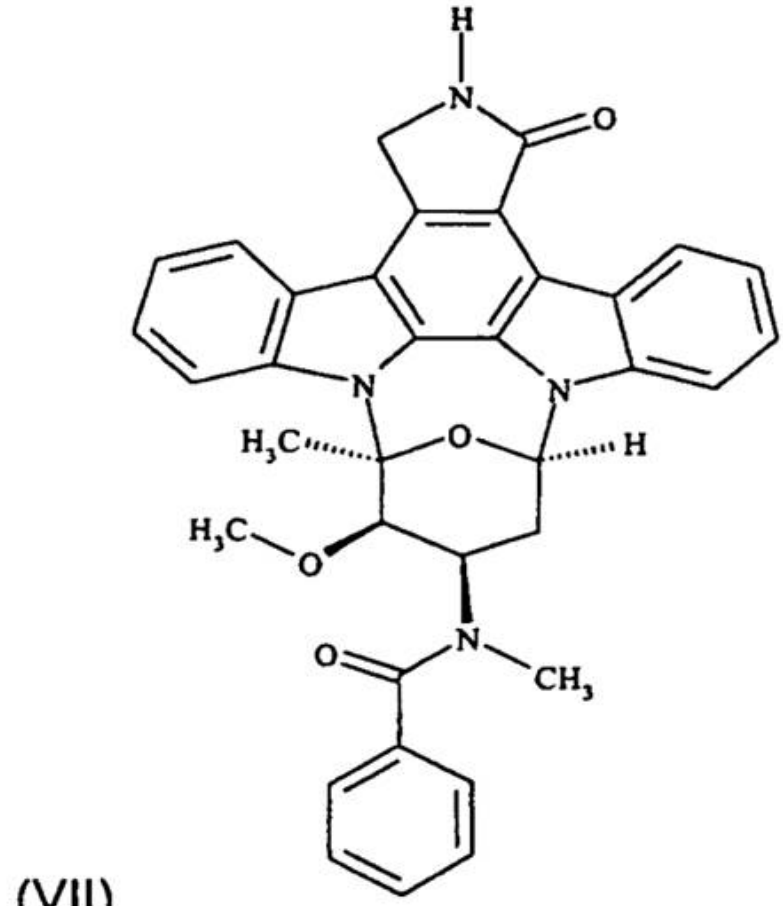
㈡系爭專利1申請專利範圍分析：

系爭專利1申請專利範圍共計12項，其中請求項1、3為獨立項，其餘均為附屬項。而被告不爭執「系爭產品」落入之系

爭專利1請求項1至3、5至12之範圍，該請求項請求項1至3、5至12之內容如下：

請求項1：

一種式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺或其鹽之用途，其係供製成醫藥組合物以治癒性，舒緩性或預防性治療肥大細胞增多症。



(VII)

請求項2：

根據請求項1之用途，其係供治療對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症。

請求項3：

一種醫藥製劑，其係供治癒性，舒緩性或預防性治療肥大細胞增多症，其含有式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧-1H,9

H-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺。

請求項5：

根據請求項1或2之用途，其中式(VII)化合物的每日有效量是100至300毫克。

請求項6：

根據請求項5之用途，其中式(VII)化合物的每日有效量是220至230毫克。

請求項7：

根據請求項6之用途，其中式(VII)化合物的每日有效量是225毫克。

請求項8：

根據請求項1或2之用途，其中式(VII)化合物是每天給予一、二或三次，總劑量是每天100至300毫克。

請求項9：

根據請求項8之用途，其中總劑量是每天220至230毫克。

請求項10：

根據請求項9之用途，其中總劑量是每天225毫克。

請求項11：

根據請求項1或2之用途，其中式(VII)化合物是每天給予三次，總劑量是220至230毫克，且每次給予70至80毫克劑量。

請求項12：

根據請求項11之用途，其中總劑量是225毫克，且每次給予75毫克劑量。

㈢原告於111年5月20日依專利法第67條第1項第3款向智慧局提出誤譯訂正，即將系爭專利1說明書第46頁第10至14行所揭露「本發明也關於一種方法化合物，其中是將治療有效量的式VII給予哺乳動物病主每週7至4次，或是在約一至六星期中有100%至約50%的天數給予，然後停藥一至三週，如此重複循環1至數年」，依申請時外文說明書第32至33頁「The instant invention also concerns a method wherein the

therapeutically effective amount of the compound of formula VII is administered to a mammal subject 7 to 4 times a week,or about 100% to about 50% of the days in the time period, for a period of from one to six weeks, followed by a period of one to three weeks, therein the agent is not administered and this cycle is repeated from 1to sevem/cycles」，誤譯訂正為「……如此重複循環1至數次」，已獲智慧局核准，有智慧局111年10月12日更正核准審定書可佐（本院卷四第15至17頁）。

二、系爭專利2技術分析：

㈠系爭專利2技術內容：

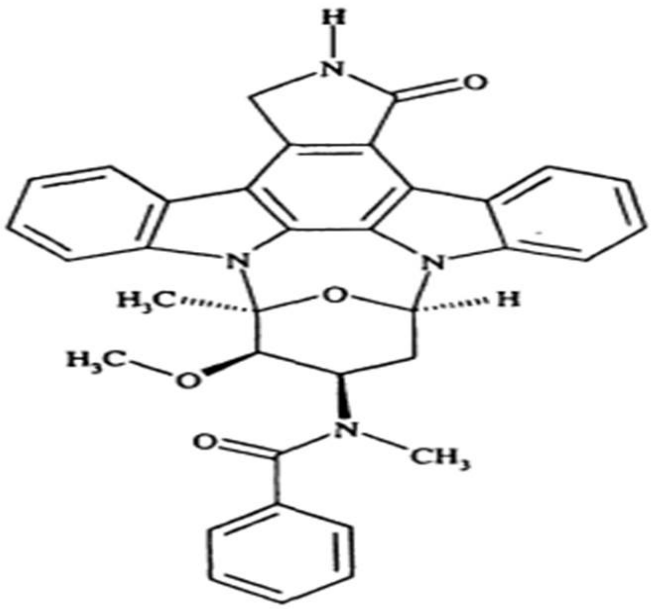
本發明係關於式A,B,C,D,I,II,III,IV,V,VI及VII之星狀孢素衍生物(下稱「星狀孢素衍生物」)於藥物製備上之用途，該藥物係用於治療涉及失調FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，尤其是治療及/或預防治療白血病與脊髓發育不良徵候簇，及一種用於治療涉及失調FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病之方法（參發明說明第7頁第1至6行，本院卷一第124頁）。

㈡系爭專利2申請專利範圍分析：

系爭專利2申請專利範圍共計6項，其中請求項1、4為獨立項，其餘均為附屬項。而被告不爭執「系爭產品」落入之系爭專利2請求項1至6之範圍，該請求項1至6內容如下：

請求項1：

一種式(VII)N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧基-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh：3',2',1'-1m]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺或其鹽於醫藥組合物製備上之用途：該組合物係用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病。



請求項2：

根據申請專利範圍第1項之用途，其係用於治療白血病與脊髓發育不良徵候簇。

請求項3：

根據申請專利範圍第1項之用途，其係用於治療急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇。

請求項4：

一種用於治療患有涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病之哺乳動物之組合物，其包括式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧基-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh：3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺。

請求項5：

根據申請專利範圍第4項之組合物，其係用於治療白血病。

請求項6：

根據申請專利範圍第4項之組合物，其係用於治療急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇。

三、系爭產品技術內容

本件原告依藥事法第4章之1「西藥之專利連結」所錄台灣諾華公司所獲准之專利藥品之相關專利資訊（即系爭專利1、2)主張不得直接或間接、自行或委託他人製造、為販賣之要

約、販賣、使用系爭產品。系爭產品係被告依據我國西藥專利連結制度規定，且根據藥事法第48條之9規定：學名藥藥品許可證申請人，應於申請藥品許可證時，就新藥藥品許可證所有人已核准新藥所登載之專利權，向中央衛生主管機關為「該新藥對應之專利權應撤銷」，而被告並於衛福部通知學名藥查驗登記之資料齊備後，於110年12月17日書面通知新藥許可證所有人及專利權人。

四、被告所提專利有效性之證據技術內容

㈠乙證1係西元2001年公開之「Protein kinase C inhibitors as novel anticancer drugs」文獻，公開日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證1摘要主要揭露Midostaurin（PKC-412，CGP41251）係為protein kinase C（PKC）抑制劑，相同於系爭專利請求項1中「式(VII)化合物」，而該摘要結論認為protein kinase C之抑制作用對於治療癌症效果尚未完全瞭解，基於PKC同工酶彼此之間作用，同時抑制各種PKC同工酶之後可能對於治療癌症提供臨床改善效果。

㈡乙證2係西元2000年6月公開之「New Approaches to Therapy for Mastocytosis A Case for Treatment With kit Kinase Inhibitors」文獻，公開日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證2（第690頁「Rational for use of kit inhibitors」一節、第691頁「Preliminary Feasibility Studies」第7至10行，本院卷二第116至117頁）揭露肥大細胞增多症（mastocytosis)患者中常發現讓C-kit持續活化的突變（包括Asp816突變），其會使肥大細胞（mast cell)增殖及轉化，故抑制活化的c-kit可能對野生型或具有Asp816突變之肥大細胞增多症的治療是有效的。

㈢乙證3係西元2002年3月1日公開之「The c-KIT mutation causing human mastocytosisis resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic s

itemutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations」文獻，公開日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證3（第1741頁摘要左欄第5至9行、第1741頁摘要左欄第14行至中欄第1行，本院卷二第123頁）揭露c-kit蛋白上可包含Asp816Val的「酶促位點（enzymatic site)」突變，且 STI571(即衣麻廷尼（imatinib))無法抑制成人型肥大細胞增多症患者中具Asp816Val酶促位點突變的c-kit蛋白活化。

㈣乙證4係西元1992年3月3日公告之美國第US5,093,330A號「Staurosporine derivatives Substituted at methylamino nitrogen」專利申請案公告本，公告日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證4（第2欄第14至28行，本院卷二第130頁）揭露星形孢菌素對蛋白激酶C (Protein kinase C PKC)有強的抑制作用，對其他的蛋白激酶亦有極強的抑制效果，因此失去了治療上所需的選擇性。令人驚訝的是若對星形孢菌素進行取代，則所得的N-取代衍生物可保持對抗蛋白激酶C的抑制活性，但減少對其他蛋白激酶的抑制作用。由於選擇性的增加，星形孢菌素衍生物可符合在治療方面的重要需求，特別是對細胞增殖的影響，又乙證4（即N-benzoyl-staurosporine，第28欄例18）揭露該星形抱菌素衍生物包含midostaurin。

㈤乙證5係西元2003年5月8日公開之PCT第WO03/037347A1號「Staurosporine derivatives as inhibitors of flt3 receptor tyrosine kinase activity」專利申請案公開本，公開日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證5（本院卷二第188頁）揭露式（VII）化合物（即midostaurin），乙證5摘要揭露該發明係應用於涉及FLT3受體酪胺酸激酶活性失調之白血病及骨

髓增生異常綜合症，乙證5（第43頁倒數第2段至第44頁第1段，本院卷二第194至195頁）揭露式（VII）化合物有效的日劑量為100至300mg，較佳為125mg至250mg，最佳為220至230mg，優選225mg。式（VII）的化合物最佳一天給藥一次、兩次或三次，每日總劑量為100至300mg。在一個實施方案中，式（VII）的化合物是一天三次地進行給藥，每日總劑量為220至230mg，較佳為225mg，並且每次給藥劑量較佳為70至80mg，優選75mg。

㈥乙證6係西元2002年5月23日公告之美國第UZ00000000073A1號「Spontaneously dispersible N-benzoyl staurosporine compositions」專利申請案公告本，公告日係早於系爭專利1之優先權日西元2003年06月18日，可作為系爭專利1之先前技術。乙證6（第6頁第[0078]段，本院卷二第234頁）揭露一種包含N-benzoyl-Staurosporine（亦即midostaurin或式《VII》化合物）的醫藥組合物，對75千克哺乳動物（例如成年人）來說，所用劑量為每日25mg至300mg、較佳為100至225mg、例如120至225mg、例如150mg的活性試劑。

㈦乙證7係公開日為西元2000年2月之Current Opinion In Oncologic,Endocrine and Metabolic Investigational Drugs文獻，公開日係早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證7（第92頁右欄「Action（作用）」、「Synonyms（同義詞）」，本院卷二第312頁）揭露midostaurin藥物及其化學結構(亦可名為 benzoylstaurosporine;CGP-41251;PKC-412;STI-412)，其為Protein kinase C(PKC)抑制劑，乙證7（第92頁左欄摘要第1、2段，本院卷二第312頁）揭露midostaurin亦可用於治療多種腫瘤，包括大腸癌（colorectal cancer）、乳癌（breast cancer）、慢性淋巴細胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）及非何杰金氏淋巴癌（non-Hodgkin，s lymphoma，NHL）。1998年的臨床第II期結果顯示，midostaurin在治療「慢性淋巴細胞性白血

病（CLL）」及非何杰金氏淋巴癌（NHL）的病人時，顯示midostaurin是一種安全且具良好耐受性的藥物。

㈧乙證8為公開日為西元1999年之「Tandem duplication of the FLT3 gene is found in acute lymphoblastic leukaemia as well as acute myeloid leukaemia but not in myelodysplastic syndrome or juvenile chronic myelogenous leukaemia in children」文獻，公開日係早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證8（第156頁左欄第3段，本院卷二第326頁）揭露近年來，在大約17至20%的成人急性骨髓白血病（AML）、3%的成人脊髓發育不良徵候簇（myelodysplastic syndrome；MDS）、15%的成人急性骨髓白血病（AML）伴隨脊髓發育不良、和20.3%的急性早幼骨髓性白血病（APL）患者中，發現FLT3基因JM/TK-1結構域內的內部串聯重複（internal tandem duplication ITD），作為FLT3基因的體細胞突變。

㈨乙證9係公開日為西元2000年之「In vivo treatment of mutant FLT3-transformed murine leukemia with a tyrosine Kinase inhibitor」文獻，公開日係早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證9（第374頁右欄第6至8行，本院卷二第333頁）揭露突變之FLT3內部串聯重複（ITD）導致受體的持續活化，因此蛋白質二聚化和自磷酸化不需要結合FLT3 配體（ligand-independently），乙證9（第375頁左欄「Results」以下第10至12行、右欄第1至2行和圖1b，本院卷二第334頁）揭露多種酪胺酸激酶抑制劑在微莫耳濃度（μM）下抑制FT3突變之32D細胞及32D母細胞的生長，其中以Herbimycin A最有效。相對於32D母細胞，Herbimycin A顯著抑制FT3突變之32D細胞的生長（特別是0.1-1.0微莫耳濃度之Herbimycin A）。

㈩乙證10係公開日為西元1997年之「Protein Kinase Inhibitor-Induced Alterations of Drug Uptake,Cell Cycle and Surface Antigen Expression in Human Multidrug-Resistant (Pgp and MRP)promyelocytic leukemia HL-60Cells」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證10（第449頁左欄第1至5行、右欄第1至4行，本院卷二第339頁）揭露人類早幼骨髓性白血病細胞HL-60的多藥抗藥亞系代表了研究腫瘤細胞抗藥性的分子和細胞面向的模型系統。其中一個調控腫瘤細胞具抗藥性的主要機制，即是細胞表面的P醣蛋白Pgp。

□乙證11為公開日為1996年之「Stimulation of 1-(beta-D-arabinofuranosyl)cytosine (AraC)-induced Apoptosis in the multidrug resistant human promyelocytic leukemia cell lines with protein kinase inhibitors」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證11（第291頁右欄第7至11行，本院卷二第349頁）揭露星形孢菌素衍生物CGP41251（即midostaurin）具較好效果的蛋白激酶C之選擇性，能更有效率地逆轉人類多藥抗藥性卵巢癌和早幼骨髓性白血病（promyelocytic leukemia ）細胞對於蒽環類藥物（anthracycline）攝取減少的情況。

□乙證12係公開日為西元1991年8月15日之「Expression of Three Major Protein Kinase C Isozymes in Various Types of Human Leukemic Cells」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證12（第4271頁摘要第1至12行及第4276頁圖4，本院卷二第355、360頁）揭露acute myelogenous leukemia（AML，急性骨髓白血病）所表現的PKC活性高於慢性淋巴細胞性白血病（CLL）與 acute lymphocytic leukemia （ALL，急性淋巴細胞性白血病）。

□乙證13係公開日為西元1988年1月之「HL-60 Cell Line Was Derived From a Patient With FAB-M2 and Not FAB-M3」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證13（第242頁左欄第1至7行，本院卷二第365頁）揭露人類白血病細胞系HL-60來自一名在M.D.Anderson醫院診斷和治療的35歲女性。雖然該患者當時被認為患有急性早幼骨髓性白血病（acute progtanulocytic leukemia,APL,又稱 FAB-M3），但據報導來源患者表現出非典型急性早幼骨髓性白血病的臨床特徵，並且她的細胞缺乏急性早幼骨髓性白血病應有的型態學發現，並且有非典型的細胞遺學異常。

□乙證14係公開日為西元1991年4月1日之「High-Dose Cytarabine and Daunorubicin Induction and Postremission Chemotherapy for the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Adults」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日2001年10月30日及2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證14（第1429頁摘要右欄第12至15行，本院卷二第371頁）揭露揭示強化化學療法以高劑量的cytarabine和daunorubicin治療，對成人急性骨髓性白血病（AML）具有實質上的抗白血病活性。

□乙證15係公開日為西元1994年12月之「Acute Promyelocytic Leukemia is a Distinct Subset of Acute Myelocytic Leukemia with Unique Clinicopathologic Characteristics Including Longer Duration of Relapse Free Survival」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證15（摘要第1至4行及第441頁表6，本院卷二第379、383頁）揭露阿糖胞苷（cytarabine ）和蒽環類藥物（如daunorubicin）對治療急性早幼骨髓性白血病（APL）和急性骨髓性白血病（AML）均有效。

□乙證16為公開日係西元2000年10月之「FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證16（第190頁左欄第1至5行，本院卷二第387頁）揭露Fms-like tyrosine kinase 3（FLT3）為第三型酪胺酸激酶受體的家族成員之一，其還包括幹細胞因子（KIT）酪胺酸激酶、巨噬細胞集落刺激因子-1（FMS）及血小板衍生生長因子（PDGF）受體。

□乙證17係公開日為西元2001年1月1日之「Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia」文獻，公開日早於系爭專利2之優先權日西元2001年10月30日及西元2001年12月07日，可作為系爭專利2之先前技術。乙證17（第93頁左欄第1至6行，本院卷二第398頁）揭露急性骨髓性白血病（AML）兒科患者的骨髓樣本中有16.5%顯示存在FLT3/ITD突變，並且這種突變是「導致不良結果的一個強大的獨立風險因素，乙證17（第93頁右欄第3段第1至15行，本院卷二第398頁）揭露「鑑於具有FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）的侵襲性以及這些患者目前治療的極差結果，考慮替代療法可能是適當的。……針對對主要誘導治療無效的具有FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者，或那些疾病復發的患者，更新穎的療法，如酪胺酸激酶抑制劑，可能被證明是有用的」。

五、專利有效性部分：

㈠系爭專利1於西元2004年6月16日提出申請，經實體審查於西元2010年01月28日審定准予專利，並於西元2010年5月11日公告，系爭專利2於西元2002年10月29日提出申請，經實體審查於西元2008年7月25日審定准予專利，並於西元2008年11月11日公告，故其是否有應撤銷之原因，應以系爭專利核

准審定時所適用之92年2月6日修正公布，93年7月1日施行之專利法為斷，合先敘明。

㈡乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性：

1.乙證1至4均屬於癌症治療之先前技術，當具有技術領域之關連性，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自有合理動機組合乙證1至4。

2.系爭專利1請求項1係一種式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺或其鹽之用途，其係供製成醫藥組合物以治癒性，舒緩性或預防性治療肥大細胞增多症。

3.查系爭專利1說明書第52頁倒數第1行至第53頁第5行（本院卷一第83至84頁）揭露「肥大細胞增多症是一種骨髓組織增殖病，治療選擇性有限。一般癒後不良。肥大細胞增多症的病原一般歸因於受體酪胺酸激酶的結構活化KIT。於多數肥大細胞增多症病人，KIT酪胺酸激酶活性的失控是由於『蛋白質密碼子816（D816V）之突變』，此也於活體外或活體內導致對衣麻廷尼或衣麻廷尼甲基磺胺酸鹽的抗藥性……」。故該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解系爭專利之發明所欲治療之肥大細胞增多症，當是因蛋白質密碼子816（D816V）之突變造成KIT酪胺酸激酶活性的失控所導致者。

4.查系爭專利1說明書實例5，係針對組織學證實具有皮膚肥大細胞腫瘤之寵物狗，給予Midostaurin治療，其治療方案為25毫克/公斤PO（口服給藥）QD（每天給藥一次）x60天，可觀察到治療的全部反應（癌症相關病徵消失）及部分反應（病灶所測得結果減少50%或更多）效果，多數成穩定疾病現象（無新病灶出現或無臨床症狀惡化），實例6係針對診斷為系統性肥大細胞增多症，伴有混合骨髓細

胞發育異常/骨髓細胞增殖病徵之病患，以PKC412（即Midostaurin）治療，開始劑量為100毫克，每天二次口服（一週期28天），可觀察到耐受性良好，無明顯副作用，對於晚期肥大細胞白血球病人產生部分反應（病灶所測得結果減少50%或更多）效果，準此，系爭專利說明書實施例已針對活體（寵物狗或病人）進行初步試驗，可驗證該Midostaurin可經體內吸收後分布於病灶處發生藥理作用並產生療效，具有作用專一性及可透過體內代謝、排泄方式排出體外，而耐受性良好且無明顯副作用產生。

5.查乙證1摘要主要揭露Midostaurin（PKC-412，CGP41251）係為protein kinase C（PKC）抑制劑，相同於系爭專利請求項1中「式(VII)化合物」，而該摘要亦揭露「…瞭解PKC亞型在涉及癌症的信號轉導途徑中的複雜、經常相互矛盾的作用對於解釋具『不同選擇性』之PKC抑制劑觀察到的臨床結果非常重要…在目前階段中，PKC抑制劑治療癌症的潛力尚未被實現」，另乙證1（第2123頁右欄「3.Agents in development（開發中的藥劑）」一節第9至13行，本院卷二第97頁）揭露了第一世代的星形孢菌素衍生物（包含CGP41251，即midostaurin)可達成較好的激酶選擇效果，但該節指出其他化合物Ro31-8220及Ro32-0432則展現出更高的激酶選擇性及PKC同功酶選擇性，即該發明所屬技術領域中具有通常知識者激酶選擇性效果，不會有合理動機選擇以midostaurin為研究目標，再者，乙證1（第2124頁第3.1節「Broad range kinase inhibitors（廣效性磷酸酶抑制劑）」以下，本院卷二第98頁）揭露Midostaurin（PKC-412，CGP41251）為一種廣效性激酶抑制劑，且最初開發作為PKC選擇性抑制劑，其中表1列舉22種Midostaurin可抑制之激酶或受體，其中包含幹細胞因子受體c-kit，然查該Midostaurin對於c -kit的 IC50為600nM，相較於c-PKC’s-α、β、γ（IC50為22-23nM），Phk（Phosphorylase kinase，IC50為38 nM），PDG

FR-β（plateletderived growth factor-β，IC50為50nM），Syk（非受體之酪胺酸激酶，IC50為95nM）等，是該發明所屬技術領域中具有通常知識者當可理解該Midostaurin對於幹細胞因子受體c-kit雖具有抑制效果，但相較於c-PKC’s-α、β、γ抑制效果並不顯著（IC50值濃度相對較高），更未揭露是否可抑制腫瘤肥大細胞「突變」之c-kit表現，縱使乙證1（第2125頁右欄最後一段，本院卷二第99頁）揭露使用1～100毫克劑量之midostaurin，僅有少數的副作用，且傳統最大可容忍劑量為225毫克/天，就該發明所屬技術領域中具有通常知知識者而言，不會有動機將midostaurin應用於抑制「腫瘤肥大細胞突變之kit表現」，且無法預期具有抑制效果，乙證2（第690頁「Rational for use of kit inhibitors」一節、第691頁「Preliminary Feasibility Studies」第7至10行，本院卷二第116至117頁）揭露肥大細胞增多症（mastocytosis）患者中常發現讓C-kit持續活化的突變（包括Asp816突變），其會使肥大細胞（mast cell)增殖及轉化，故抑制活化的c-kit可能對野生型或具有Asp816突變之肥大細胞增多症的治療是有效的，乙證2（第691頁倒數第7行至第693頁第2行，本院卷二第117至119頁）揭露具有對應人類D816V突變之D814Y突變的鼠P815細胞株，所測試之吲哚酮（indolinones）化合物，僅有SU6577於40μM濃度下可以「減少」P815細胞株中突變之KIT磷酸化及抑制該細胞生長（參圖1及圖2B），惟查SU6577結構與midostaurin有顯著不同（參原告111年10月9日民事準備（四）狀第11頁，本院卷三第435頁），該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法從結構相似性合理預期midostaurin具有與SU6577相似藥理功效，此可由乙證1內容亦未揭露midostaurin具有抑制「突變」之KIT磷酸化可佐證。再者，乙證2（第693頁「Therapeutic considerations」一節，本院卷二第119頁）揭露初步體外試驗結果顯示kit kinase抑制劑

可有效殺死肥大細胞增多症之腫瘤肥大細胞，也許最終可以作為治療肥大細胞增多症基礎，但活體內具有kit kinase表現，尚存在於其他細胞，如：黑色素細胞（melanocytes），Cajal間質細胞，生殖細胞，造血幹細胞（hematopoietic stem cell）及中樞神經系統等，然造血幹細胞係為一最大隱憂，抑制該kit kinase表現，可能會導致致命性貧血，故kit抑制劑針對應用於患有肥大細胞增多症「動物模型」應詳細研究，方能嘗試應用於治療人體，綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解乙證1所揭露之midostaurin對於幹細胞因子受體c-kit雖有抑制效果，但未評估對於腫瘤肥大細胞的突變c-kit之表現是否有抑制作用，並無動機將midostaurin用於治療系爭專利之肥大細胞增多症，再者，縱使參考乙證2之上開內容，使用SU6577化合物抑制腫瘤肥大細胞突變的c-kit之表現，初步體外「細胞」試驗結果顯示可以殺死腫瘤肥大細胞，惟可能成為未來治療肥大細胞腫瘤病患之基礎，且考量活體各處均有不同細胞或組織表現kit，對於活體正常功能之維持佔有重要影響，若給予選擇性不好之kit抑制劑，可造成活體之副作用，故乙證2認為kit抑制劑需要於活體動物試驗作詳細評估後，才能嘗試應用於人體，準此，綜合乙證1、2上開揭露內容，該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法預期midostaurin是否具有抑制腫瘤肥大細胞「突變」之kit表現，亦無法獲致midostaurin是否具有「特異性地專一作用」在腫瘤肥大細胞，且由於體外細胞試驗環境與體內試驗（人體或動物）差異甚大，並未考量體內吸收、分布、代謝及排泄之作用，故體內試驗具有高度不可預測性，遑論可合理預期midostaurin可以達成經由系爭專利1說明書實例5、6由皮膚肥大細胞腫瘤之寵物狗及系統性肥大細胞增多症之病患所支持之治療肥大細胞增多症或腫瘤之效果，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1及乙證2之內容，無法有合理動機經

一般例行性試驗而輕易完成系爭專利1請求項1之發明，故乙證1、2之組合，不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性。

6.然乙證3（第1741頁摘要左欄第5至9 行、第1741頁摘要左欄第14行至中攔第1行，本院卷二第123頁）揭露c-kit蛋白上可包含Asp816Val的「酶促位點（enzymatic site)」突變，且 STI571(即衣麻廷尼（imatinib))無法抑制成人型肥大細胞增多症患者中具Asp816Val酶促位點突變的c-kit蛋白活化。再者，被告雖主張kit抑制劑可以抑制kit及肥大細胞生長，惟其立論依據係使用SU9529及STI571施用於Val560Gly（V560G）突變之細胞所得可抑制該突變kit之磷酸化而減少其活化，然查卻無法抑制Asp816Val（D816V）處突變之kit之磷酸化，惟系爭專利1說明書第52頁倒數第1行至第53頁第5行（本院卷一第83至84頁）揭露系爭專利所指之肥大細胞增多症係「蛋白質密碼子816（D816V）之突變」而使得KIT酪胺酸激酶活性的失控所導致，故系爭專利發明所指之肥大細胞增多症，正是由於Asp816Val（D816V）處突變之kit持續活化所導致，故乙證3並未教示midostaurin可抑制Asp816Val（D816V）處突變之kit之磷酸化，遑論可合理預期治療系爭專利之肥大細胞增多症，並於體內試驗獲得正面效果，自無法彌補乙證1、2之不足，故乙證1至3之組合不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性。

7.乙證4（第2欄第14至28行，本院卷二第130頁）揭露星形孢菌素對蛋白激酶C（Protein kinase C PKC）有強的抑制作用，對其他的蛋白激酶亦有極強的抑制效果，因此失去了治療上所需的選擇性。令人驚訝的是若對星形孢菌素進行取代，則所得的N-取代衍生物可保持對抗蛋白激酶C的抑制活性，但減少對其他蛋白激酶的抑制作用。由於選擇性的增加，星形孢菌素衍生物可符合在治療方面的重要需求，特別是對細胞增殖的影響，又乙證4（第28欄例1

8，本院卷二第143頁）揭露N-benzoyl-staurosporine即為midostaurin，乙證4（第23欄第21至29行，本院卷二第141頁）揭露一種醫藥組合物，特別是口服給藥劑型（如錠片或膠囊），包含5～500mg的活性成分（例如N-benzoyl-staurosporine，即midostaurin），較佳包含10～100mg的活性成分，惟並未教示midostaurin可用以治療肥大細胞增多症，故乙證4亦無法彌補乙證1、2之不足。是以，乙證1、2、4之組合不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性。

8.綜上，既然乙證3、4均無法彌補乙證1、2之不足，故是乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性。

㈢乙證1至3之組合、乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項2不具進步性：

1.系爭專利1請求項2係依附於請求項1之附屬項，自包含請求項1之全部技術特徵，並進一步界定其係供治療對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症。

2.承前，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2之內容，並不會有動機使用midostaurin治療肥大細胞增多症，且不會有應用midostaurin治療肥大細胞增多症會獲得治療成功之合理預期，縱使乙證3（第1741頁摘要左欄第5行至中欄第1行，第1742頁「Results」第5至7行，本院卷二第123至124頁）揭露STI571（即衣麻廷尼，imatinib）雖可有效抑制野生型（wild-type）及調控型突變（regulatory type-mutant）的c-kit，卻無法顯著地抑制與成人型肥大細胞增多症相關之Asp816Val的酶促位點型突變，是該發明所屬技術領域中具有通常知識者亦無合理動機使用midostaurin用以治療衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症並有治療成功之合理預期。故乙證1至3之組合不足以證明系爭專利1請求項2不具進步性。

3.承上述，乙證4僅是揭露midostaurin對蛋白激酶C的可能抑制活性，與肥大細胞增多症並無顯著關連，自無法克服

乙證1至3之不足，故乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項2不具進步性。

㈣乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項3不具進步性：

1.系爭專利1請求項3為一種醫藥製劑，供治癒性，舒緩性或預防性治療肥大細胞增多症，含有式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺。

2.如前所述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2上開揭露內容，無法預期midostaurin是否具有抑制腫瘤肥大細胞突變之kit的表現，亦無法獲致midostaurin是否具有特異性地專一作用在腫瘤肥大細胞，故無法合理預期midostaurin可以達成經由系爭專利1說明書實例5及6由皮膚肥大細胞腫瘤之寵物狗及系統性肥大細胞增多症之病患所支持之治療肥大細胞增多症或腫瘤之效果，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2之內容，無法有合理動機經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利1請求項3之發明，故乙證1、2，不足以證明系爭專利1請求項3不具進步性。

3.承前，乙證3、4上開揭露內容，均無法彌補乙證1、2之不足，是乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合均不足以證明系爭專利1請求項3不具進步性。

㈤乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項5不具進步性：

1.同前所述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者已有合理動機組合乙證1至4，又乙證5同樣揭露與乙證1相同之Mi

dostaurin且應用於癌症治療，而乙證6探討其Midostaurin於活體內之生體可用率，與乙證1至4具有技術領域之關連性，該發明所屬技術領域中具有通常知識者當具有合理動機組合乙證1至6。

2.系爭專利1請求項5係依附於請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特徵，並進一步界定其中式(VII)化合物的每日有效量是100至300毫克。

3.乙證5（第41頁第4段，本院卷二第192頁）揭露Midostaurin（式《VII》，參乙證5第34頁，本院卷二第185頁）可以與一種或多種可藥用載體和任選的一種或多種其它常規藥用助劑聯用，並以片劑、膠囊、囊形片等形式腸內給藥（例如：口服給藥）或以可注射無菌溶液或混懸液的形式胃腸外給藥（例如：腹膜內或靜脈內給藥），乙證5（第43頁倒數第2段至第44頁第1段）揭露式（VII）化合物有效的日劑量為100至300mg，較佳為125mg至250mg，最佳為220至230mg，優選225mg。式（VII）的化合物最佳一天給藥一次、兩次或三次，每日總劑量為100至300mg。在一個實施方案中，式（VII）的化合物是一天三次地進行給藥，每日總劑量為220至230mg，較佳為225mg，並且每次給藥劑量較佳為70至80mg，優選75mg，查乙證5係針對治療「涉及FLT3受體酪胺酸激酶活性失調之白血病及骨髓增生異常綜合症」，非「肥大細胞增多症」，故乙證5並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1至5之組合，並無法有合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項5之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1至5之組合不足以證明系爭專利1請求項5不具進步性。

4.乙證6（第6頁第0078段，本院卷二第234頁）揭露一種包含N-benzoyl-Stauroporine（即midostaurine）的醫藥組合物，對75公斤成哺乳動物（如成人），所使用劑量為每日25mg至300 mg、較佳為每日100mg至225mg、例如：120mg至225mg，例如：150mg活性試劑，乙證6（第6頁第0082段，本院卷二第234頁）揭露藥物組合物是單位劑型的情況下，每個單位劑型將適宜含有25至100mg活性成分，較佳為25至72mg活性成分，例如：25或50mg，這樣的單位劑型適合每天給藥1至5次，取決於特定的治療目的、治療組分等，由於乙證6係揭露投服包含該midostaurine醫藥組成物後該midostaurine所呈現之相關藥物動力學參數（如：Cmax、AUC），且上開劑量並非用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，故乙證6並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至4、6之組合，並無合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項5之發明，故乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1-4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項5不具進步性。

㈥乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項6不具進步性：

1.系爭專利1請求項6係依附於請求項5之附屬項，自包含請求項5之全部技術特徵，並進一步界定其中式(VII)化合物的每日有效量是220至230毫克。

2.承上述，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量為220至230毫克，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，無法有合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項6之發明。故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項6不具進步性。

㈦乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項7不具進步性：

1.系爭專利1請求項7係請求項6之附屬項，包含請求項6之全部技術特徵，並進一步界定其中式(VII)化合物的每日有效量是225毫克。

2.如前，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療

前開疾病之劑量為225毫克，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，無合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項7之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項7不具進步性。

㈧乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項8不具進步性：

1.系爭專利1請求項8係依附於請求項1或2之附屬項，包含請求項1或2之全部技術特徵，並進一步界定其中式(VII)化合物是每天給予1、2或3次，總劑量是每天100至300毫克。

2.如前述，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量及給藥頻率為「每天給予1、2或3次，總劑量是每天100至300毫克」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，並無合理

動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項8之發明。故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項8不具進步性。

㈨乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項9不具進步性：

1.系爭專利1請求項9係依附於請求項8之附屬項，自包含請求項8之全部技術特徵，並進一步界定其中總劑量是每天220至230毫克。

2.承前，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量為「總劑量是每天220至230毫克」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合並無法有合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項9之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項9不具進步性。

㈩乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項10不具進步性：

1.系爭專利1請求項10係請求項9之附屬項，包含請求項9之全部技術特徵，並進一步界定其中總劑量是每天225毫克。

2.如前所述，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量為「總劑量是每天225毫克」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合並無法有合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項10之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項10不具進步性。

□乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項11不具進步性：

1.系爭專利1請求項11係依附於請求項1或2之附屬項，包含請求項1或2之全部技術特徵，並進一步界定其中式(VII)

化合物是每天給予3次，總劑量是220至230毫克，且每次給予70至80毫克劑量。

2.如上述，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量及給藥頻率為「每天給予三次，總劑量是220至230毫克，且每次給予70至80毫克劑量」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，無法有合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項11之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項11不具進步性。

□乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項12不具進步性：

1.系爭專利1請求項12係依附於請求項11之附屬項，自包含請求項11之全部技術特徵，並進一步界定其中總劑量是225毫克，且每次給予75毫克劑量。

2.如前所述，乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之

組合、乙證1、2、3、4、6之組合並未揭露Midostaurin用於治療「肥大細胞增多症」、「對衣麻廷尼有抗性的肥大細胞增多症」之劑量，遑論Midostaurin（即式VII）用於治療前開疾病之劑量為「總劑量是225毫克，且每次給予75毫克劑量」，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，無合理動機經一般例行性試驗而完成系爭專利1請求項12之發明，故乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合，不足以證明系爭專利1請求項12不具進步性。

□乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性：

1.乙證7至12、14至17均屬癌症治療之技術領域（特別是白血病），具有技術領域之關連性，該發明所屬技術領域中具有通常知識者有組合乙證7至12、14至17之動機。

2.系爭專利2請求項1係為一種式(VII)N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧基-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh：3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺或其鹽於醫藥組合物製備上之用途：該組合物係用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病。

3.查系爭專利2說明書第50頁第17行至第51頁第1行（本院卷一第167至168頁）揭露「FLT3為類型III受體酪胺酸激酶(RTK)族群之一員。FLT3(fms-狀酪胺酸激酶)亦被稱為Flk2(胎兒肝臟激酶2)。FLT3基因之迷行表現已被記載於成人

與童年白血病中，包括急性骨髓白血病(AML)、具有三家系脊髓發育不良之AML(AML/TMDS)、急性淋巴胚細胞白血病(ALL)及脊髓發育不良徵候簇(MDS)。另一種白血病為ML L(混合家系白血病)。FLT3受體之活化突變已被發現於約35%患有急性骨髓胚細胞白血病(AML)之病患中，且係與不良預後有關聯。」。另系爭專利2說明書第55頁第1至4行（本院卷一第172頁）揭露米多星孢素(midostaurin)對未具有突變型FLT3受體(過度活化激酶)之數種人類白血病與淋巴瘤細胞系並非細胞毒性，這指出該藥物作為細胞毒性劑，具有令人意外地高程度之專一性，特別如：實施例2及系爭專利2說明書第17-22行揭露係使用表現FLT3突變型，實例具體例示在受體之近細胞膜功能部位內具有內部協力複製（Internal Tandem Duplication:ITD）突變基因之Ba/F3-FLT3-ITD細胞，表現在對酪胺酸之位置835處含有突變轉化天冬素之FLT3受體之Ba/F3-FLT3-D835Y細胞，midostaurin會在IC50<10nM下，抑制Ba/F3-FLT3-ITD細胞及Ba/F3-D835Y細胞之增生，甚至在高達500nM的濃度下，也不會抑制未經突變轉變的Ba/F3細胞生長。

4.復查乙證7（第92頁右欄「Action（作用）」、「Synonyms（同義詞）」，本院卷二第312頁）揭露midostaurin藥物及其化學結構(亦可名為 benzoylstaurosporine;CGP-41251;PKC-412;STI-412)，相同於系爭專利2請求項1中式（VII）化合物，其為Protein kinase C(PKC)抑制劑，又乙證7（第93頁左欄Pharmacology一節第2段第4至7行，本院卷二第313頁）揭露midostaurin可抑制血小板衍生生長因子（PDGF）受體及幹細胞因子（c-kit）所引發之自磷酸化，但卻揭露對於其他酪胺酸酶沒有作用，乙證7（第92頁左欄摘要第1、2段，本院卷二第312頁）揭露midostaurin亦可用於治療多種腫瘤，包括大腸癌（colorectal cancer）、乳癌（breast cancer）、慢性淋巴細胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）及非何杰金氏

淋巴癌（non-Hodgkin，s lymphoma，NHL）。1998年的臨床第II期結果顯示，midostaurin在治療「慢性淋巴細胞性白血病（CLL）」及非何杰金氏淋巴癌（NHL）的病人時，顯示midostaurin是一種安全且具良好耐受性的藥物。且乙證8（第155頁左欄第1至6行，本院卷二第325頁）揭露Fms-liketyrosine kinase 3（ FLT3 ）為第三型酪胺酸激酶受體的家族成員之一，其還包括幹細胞因子（KIT）酪胺酸激酶、巨噬細胞集落刺激因子-1（FMS）及血小板衍生生長因子（PDGF）受體，乙證8（第156頁左欄第3段，本院卷二第326頁）揭露近年來，在大約17-20%的成人急性骨髓白血病（AML）、3%的成人脊髓發育不良徵候簇（myelodysplastic syndrome；MDS）、15%的成人急性骨髓白血病（AML）伴隨脊髓發育不良、和20.3%的急性早幼骨髓性白血病（APL）患者中，發現FLT3基因JM/TK-1結構域內的內部串聯重複（internal tandem duplicatio n ITD），作為 FLT3基因的體細胞突變，乙證9（第374頁右欄第6至8行，本院卷二第333頁）揭露突變之FLT3內部串聯重複（ITD）導致受體的持續活化，因此蛋白質二聚化和自磷酸化不需要結合FLT3 配體（ligand-independen tly），乙證9（第375頁左欄「Results」以下第10至12行、右欄第1至2行和圖1b，本院卷二第334頁）揭露多種酪胺酸激酶抑制劑在微莫耳濃度（μM）下抑制FT3突變之32D細胞及32D母細胞的生長，其中以Herbimycin A最有效。相對於32D母細胞，Herbimycin A顯著抑制FT3突變之32D細胞的生長（特別是0.1-1.0微莫耳濃度之Herbimycin A），乙證9（第374頁摘要第20至22行，本院卷二第333頁）揭露突變的FLT3酪胺酸激酶抑制劑為治療白血病的有前景的靶點，綜上，乙證7至9揭露內容，乙證7揭露系爭專利2請求項1用途請求項之化合物（midostaurin），主要研究著重在該midostaurin對於Proteinkinase C(PKC)之抑制作用，具有治療多種癌症之潛力，但未揭露midost

aurin對於突變型FLT3受體酪胺酸激酶活性之影響，而乙證8揭露大約「17-20%」的成人急性骨髓白血病（AML）、「3%」的成人脊髓發育不良徵候簇（myelodysplastic syndrome；MDS）、「15%」的成人急性骨髓白血病（AML）伴隨脊髓發育不良、和「20.3%」的急性早幼骨髓性白血病（APL）患者中，發現FLT3基因JM/TK-1結構域內的內部串聯重複之作為 FLT3 基因的體細胞突變，惟乙證7並未揭露midostaurin是否具有抑制FLT3受體酪胺酸激酶活性，甚至突變之FLT3受體酪胺酸激酶活性，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自無法有合理動機將之應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病且有合理預期之成功。再者，乙證9揭露HerbimycinA（酪胺酸激酶抑制劑）可抑制FT3突變之32D細胞的生長，未揭露midostaurin具有抑制突變之FLT3受體持續活化之能力，亦未有合理動機將與Herbimycin A結構顯著不同之midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病並具有合理預期之成功。因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9無合理動機經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利2請求項1之發明，故乙證7至9之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

5.被告雖辯稱：乙證9(第376頁左欄第1至5行)揭露其他酪胺酸激酶抑制劑CGP52411、genistein、tryphostinA9、erbsatin對於突變型FLT3之IC50值分別為8、3、0.5及13μM，表示CGP52411、genistein、tryphostinA9、erbsatin可於8、3、0.5及13μM濃度下，可以抑制突變型FLT3活性的50%，故可理解酪胺酸激酶抑制劑可有效抑制突變型FLT3活性等云云。就該發明所屬技術領域中具有通常知識者所理解活體內受體牽涉酪胺酸激酶活化的細胞訊息傳遞途徑，即有多種，如被告所稱目前已知人類約有90種酪胺酸激酶基因，其中有59個基因會轉譯受體酪胺酸激酶，是乙證9僅以幾個酪胺酸激酶抑制劑(CGP52411、genistein、t

ryphostinA9、erbsatin、Herbimycin A)進行試驗發現具有抑制突變型FLT3活性，且乙證9第376頁左欄第1至5行（本院卷二第335頁）揭露除Herbimycin A外之抑制劑並未觀察到選擇性細胞毒性，可理解乙證9上開內容很概略地描述上開化合物可抑制酪胺酸激酶，但卻不知係為何種受體之酪胺酸激酶抑制劑，且不具細胞毒性專一性，又體內受體酪胺酸激酶種類眾多均經由不同方式傳遞細胞外訊號，無法獲致確切抑制何種特定受體酪胺酸激酶與抑制突變型FLT3活性具有因果關係，故乙證9上開結果尚難獲得任意之酪胺酸激酶抑制劑均能抑制突變型FLT3活性且具有選擇性細胞毒性之結論，雖承上述，乙證8揭露Fms-like tyrosine kinase 3（ FLT3 ）為第三型酪胺酸激酶受體的家族成員之一，其還包括幹細胞因子（KIT）酪胺酸激酶、巨噬細胞集落刺激因子-1（FMS）及血小板衍生生長因子（PDGF）受體，乙證7揭露midostaurin可抑制血小板衍生生長因子（PDGF）受體及幹細胞因子（c-kit）所引發之自磷酸化，故midostaurin廣義上亦屬於酪胺酸激酶抑制之一，但從未揭露midostaurin對於突變型FLT3活性之影響，縱基於乙證9之結果，亦無法合理推知midostaurin對於突變型FLT3活性有抑制功效，遑論系爭專利2中展現之選擇性細胞毒性，故被告主張依據乙證9內容可理解酪胺酸激酶抑制劑均可有效抑制突變型FLT3活性，應不足採。

6.乙證7（第92頁左欄第4段，本院卷二第312頁）揭露midostaurin是一種苄基星形孢菌素衍生物（benzoyl-staurosporine），可選擇性抑制蛋白激酶C亞型，並逆轉P醣蛋白（P-glycoprotein、Pgp）介導的多藥耐藥性，乙證7（第96頁Biology一節最後一項，本院卷二第316頁）揭露體外（In vitro）實驗顯示，midostaurin可逆轉表現P醣蛋白（Pgp）的抗藥性白血病細胞株HL-60/VCR及HL60/ADR，乙證7（第93頁右欄第3段第3至8行，本院卷二第313頁）揭

露在親代人類急性早幼骨髓性白血病（human promyelocytic leukemia，APL）細胞以及這些表達 mdr1和mrp（多重藥物耐藥性基因，分別編碼P醣蛋白Pgp/p170和非Pgp/p190）的亞系中，在利用AraC（阿糖胞苷）與PK抑制劑（staurosporine、midostaurin和genistein）誘導後，誘發細胞凋亡，乙證10（第449頁左欄第1至5行、右欄第1至4行，本院卷二第339頁）揭露人類早幼骨髓性白血病細胞HL-60的多藥抗藥亞系代表了研究腫瘤細胞抗藥性的分子和細胞面向的模型系統。其中一個調控腫瘤細胞具抗藥性的主要機制，即是細胞表面的P醣蛋白Pgp，乙證10（第449頁摘要第1至7行，本院卷二第339頁）揭露檢測蛋白激酶抑制劑（Protein kinance inhibitor ）誘導的人類多重抗藥（Pgp和MRP）早幼骨髓性白血病（APL）細胞HL-60細胞中藥物攝取、細胞週期和表面抗原表現的改變。實驗結果顯示CGP41251（即midostaurin）逆轉具有P醣蛋白（Pgp）介導抗藥性的HL-60/VCR 細胞對rhodamine123（羅丹明123）攝取的減少（羅丹明123是一種可對活細胞粒線體染色的細胞染色試劑，可用來進行判斷細胞是否存活的簡單實驗，若對羅丹明123攝取減少，表示細胞活性較差，亦即CGP41251可降低具抗藥性的HL-60/VCR細胞的活性），乙證10（第456頁左欄第21至25行，本院卷二第346頁）揭露CGP41251（即midostaurin）單獨使用時，對於抗藥性的細胞株並無作用，但當DM（即daunomycin，屬蒽環類藥物）合併使用時，則增加了HL-60/VCR細胞株中處於G2/M細胞的比例，由於細胞週期中，G2期為細胞週期的第二階段，細胞快速生長並大量合成M期所需蛋白質，M期為細胞分裂，該HL-60/VCR細胞株之G2/M細胞的比例提升，即細胞無法順利在M期進行分裂過程，而走向細胞凋亡，乙證11（第291頁右欄第7至11行，本院卷二第349頁）揭露星形孢菌素衍生物CGP41251（即midostaurin）具較好效果的蛋白激酶C之選擇性，能更有效率地逆轉人

類多藥抗藥性卵巢癌和早幼骨髓性白血病（promyelocytic leukemia ）細胞對於蒽環類藥物（anthracycline）攝取減少的情況，乙證11（第292頁右欄「Results」第8至20行，本院卷二第350頁）揭露在體外（in vitro）實驗，CGP41251（即midostaurin）單獨使用時，僅能於HL-60細胞株中引發微量的（少於10%）或根本無法測量的細胞凋亡。然而，當midostaurin與AraC（阿糖胞苷，即Cytarabine）合併作用時，可提高於HL-60細胞株中對AraC（阿糖胞苷）作用下僅20-25%的細胞凋亡，至30-56%的細胞凋亡，綜上，乙證7未揭露應用midostaurin於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，乙證10揭露midostaurin可反轉具有P醣蛋白（Pgp）介導抗藥性的 HL-60/VCR細胞（人類多重抗藥早幼骨髓性白血病細胞），使其細胞提高增加對藥物之攝取，乙證11揭露midostaurin反轉人類多重抗藥早幼骨髓性白血病細胞之抗藥性，且單獨給予並無促使該細胞凋亡之效果，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7、10、11之上開揭露內容並無合理動機將其midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病並使該發明所屬技術領域中具有通常知識者可合理預期具有治療成功之效果，故乙證7、10、11之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

7.乙證7、11揭露內容，已如前述，乙證12（第4271頁摘要第1至12行及第4276頁圖4，本院卷二第355、360頁）揭露acute myelogenous leukemia（AML，急性骨髓白血病）所表現的PKC活性高於慢性淋巴細胞性白血病（CLL）與 acute lymphocytic leukemia（ALL，急性淋巴細胞性白血病），同上，乙證7、11均未揭露midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病並使該發明所屬技術領域中具有通常知識者可合理預期具有治療成功之效果，且乙證12揭露內容無法彌補乙證7、11之不足，故

乙證7、11、12之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

8.乙證11揭露內容，已如前述。乙證14（第1429頁摘要右欄第12至15行，本院卷二第371頁）揭露強化化學療法以高劑量的cytarabine和daunorubicin治療，對成人急性骨髓性白血病（AML）具有實質上的抗白血病活性，然乙證11未揭露midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，並使該發明所屬技術領域中具有通常知識者可合理預期具有治療成功之效果，乙證14所揭露內容亦無法彌補乙證11之不足，故乙證11、14之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

9.乙證7、14揭露內容，業如前述，乙證15（第441頁左欄第3段第4至16行及第441頁表6，本院卷二第383頁）揭露阿糖胞苷（cytarabine）和蒽環類藥物（如daunorubicin）對治療急性早幼骨髓性白血病（APL）和急性骨髓性白血病（AML）均有效，惟同前述，乙證7、14均未揭露midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病並使該發明所屬技術領域中具有通常知識者可合理預期具有治療成功之效果，乙證15前揭露之內容亦無法彌補乙證7、14之不足，故乙證7、14、15之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

10.乙證7、8揭露之內容，如前述。乙證16（第190頁左欄第1至5行，本院卷二第387頁）及乙證17（第89頁左欄「Introduction」第1至2行，本院卷二第394頁）揭露Fms-like tyrosinekinase 3（FLT3）為第三型酪胺酸激酶受體的家族成員之一，其還包括幹細胞因子（KIT）酪胺酸激酶、巨噬細胞集落刺激因子-1（FMS）及血小板衍生生長因子（PDGF）受體，又乙證17（第93頁左欄第1至6行，本院卷二第398頁）揭露急性骨髓性白血病（AML）兒科患者的骨髓樣本中有16.5%顯示存在FLT3/ITD突變，並且這種突變是「導致不良結果的一個強大的獨立風險因素，乙證17

（第93頁右欄第3段第1至15行，本院卷二第398頁）揭露「鑑於具有FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）的侵襲性以及這些患者目前治療的極差結果，考慮替代療法可能是適當的…針對對主要誘導治療無效的具有FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者，或那些疾病復發的患者，更新穎的療法，如酪胺酸激酶抑制劑，可能被證明是有用的」，承前，乙證7未揭露應用midostaurin於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證8、16、17之內容揭露FLT3突變導致失調之急性骨髓白血病等，不會有合理動機將midostaurin用於治療FLT3突變導致失調之急性骨髓白血病且不會有對於治療效果有合理預期之成功，雖然乙證7（第93頁pharmacology一節第2段第4至7行，本院卷二第313頁）揭露midostaurin可抑制PKC同功異構酶及配體（ligand）於血小板衍生生長因子（PDGF）受體及幹細胞因子（c-kit）酪胺酸激酶等酶引發的自磷酸化（autophosphorylation），但卻揭露對於其他酪胺酸酶沒有作用，惟乙證17前開所提酪胺酸激酶抑制劑範圍廣泛，且概略揭示可能對FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者治療有用，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，無法對於midostaurin具有對於FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者有治療效果一事，有合理成功之預期。綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7、8、16、17之內容，不僅未有合理動機將midostaurin應用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，亦無法合理預期治療之成功，縱使乙證17於第93頁最後討論段落亦僅略述對於治療FLT3內部串聯重複（ITD）的急性骨髓性白血病（AML）患者尋找新的療法，如酪胺酸激酶抑制劑可能有效，僅能視為乙證17作者之猜測並未有任何堅實的試驗基礎證實，故同樣不會有合理動機將midostaurin應

用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，亦無法合理預期治療之成功。準此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7、8、16、17無合理動機且經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利2請求項1之發明，故乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性。

□乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項2不具進步性：

1.系爭專利2請求項2係請求項1之附屬項，包含請求項1之全部技術特徵，並進一步界定「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病」為「白血病與脊髓發育不良徵候簇」，該疾病自應解釋為「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之白血病與脊髓發育不良徵候簇」。

2.該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，無法獲致可將midostaurin應用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，並具有治療成功之合理預期，業如前述，亦無治療由失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性所界導之白血病與脊髓發育不良徵候簇且有治療成功之預期，乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項2不具進步性。

□乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項3不具進步性：

1.系爭專利2請求項3為請求項1之附屬項，包含請求項1之全部技術特徵，並進一步界定「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病」為「急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」，該疾病自應解釋為「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」。

2.承上述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者具有組合乙證7至12、14至17的動機，乙證13同為癌症（特別是白血病）治療之技術領域資料，與乙證7至12、14至17具有技術領域之關連性。是該發明所屬技術領域中具有通常知識者有合理動機組合乙證7至17。

3.乙證13（第242頁左欄第1至7行，本院卷二第365頁）揭露人類白血病細胞系HL-60來自一名在M.D.Anderson醫院診斷和治療的35歲女性。雖然該患者當時被認為患有急性早幼骨髓性白血病（acute progranulocytic leukemia,APL,又稱FAB-M3），但據報導來源患者表現出非典型急性早幼骨髓性白血病的臨床特徵，並且她的細胞缺乏急性早幼骨髓性白血病應有的型態學發現，並且有非典型的細胞遺學異常，乙證13（第242頁右欄第3至7行，本院卷二第365頁）揭露產生HL-60細胞的白血病不符合目前公認的FAB-M3，更恰當地歸類為一種成熟的急性骨髓性白血病，既然該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，均無法獲致可將midostaurin應用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，並具有治療成功之合理預期，且遑論治療由失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性所界導之急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇且有治療成功之預期，縱乙證7揭露midostaurin可逆轉表現P醣蛋白（Pgp）之抗藥性白血病細胞株HL-60/VCR及HL60/ADR，乙證11揭露midostaurin反轉人類多重抗藥早幼骨

髓性白血病細胞之抗藥性，且單獨給予並無促使該細胞凋亡之效果，僅揭露midostaurin有逆轉抗藥性之效果，本身未具抑制人類多重抗藥早幼骨髓性白血病細胞生長之效果，更未揭露可治療「由失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性所界導之急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」，故上開證據組合縱再參酌證據13，亦無法彌補其不足，乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項3不具進步性。

□乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項4不具進步性：

1.系爭專利2請求項4為一種用於治療患有涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病之哺乳動物之組合物，其包括式(VII)之N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-1-酮基-9,13-環氧基-1H,9H-二吲哚并[1,2,3-gh：3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并重氮寧-11-基]-N-甲基苯甲醯胺。

2.系爭專利2請求項4為治療用途界定物之請求項，其「治療患有涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病」對所請組合物具有限定作用，而組合物包含有式(VII)化合物，如前述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，均無法獲致可將midostaurin應用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，並具有治療成功之合理預期，故乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、

14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項4不具進步性。

□乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項5不具進步性：

1.系爭專利2請求項5為請求項4之附屬項，自包含請求項4全部技術特徵，並進一步界定「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病』為「白血病」，該疾病自應解釋為「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之白血病」。

2.該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，均無法獲致可將midostaurin應用於涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，並具有治療成功之合理預期，業陳述如前，遑論治療由失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性所界導之白血病且有治療成功之預期，故乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項5不具進步性。

□乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項6不具進步性：

1.系爭專利2請求項6為請求項4之附屬項，包含請求項4全部技術特徵，並進一步界定「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病」為「急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」，該疾病自應解釋為「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」。

2.如前述所屬技術領域中具有通常知識者參酌乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，無動機將midostaurin用於治療由失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性所界導之急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇且有治療成功之預期，故乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合，不足以證明系爭專利2請求項6不具進步性。

□被告辯稱「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病」包括「白血病」及「急性骨髓白血病（AML）」，互為上下位概念，故本案提出之先前技術只要揭露可治療「白血病」或「急性骨髓白血病（AML）」，即已揭露系爭專利2欲治療之「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性疾病」等云云。

1.依據核准審定時專利審查基準第二篇發明專利實體審查第一章說明書及圖式3.3.1.2節附屬項規定「附屬項係包含所依附請求項之所有技術特徵（專施18.III 後段），並另外增加技術特徵，而就被依附之請求項所載的技術手段作進一步限定之請求項。附屬項得避免相同內容重複記載，簡潔、明確區分附屬項與被依附之請求項，且易於認定其申請專利範圍。附屬項包含所依附請求項之所有技術特徵，故附屬項為被依附之請求項的特殊實施方式，其申請專利範圍必然落在被依附之請求項的範圍之內。」。

2.承上述，系爭專利2請求項2、3係為請求項1之附屬項，系爭專利2請求項5、6係為請求項4之附屬項，除包含被依附之請求項之全部技術特徵，並進一步限定「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病」為「白血病與脊髓發育不良徵候簇」或「急性骨髓胚細胞白血病與高危險脊髓發育不良徵候簇」，該發明所屬技術領域中具有通常知識者當可理解該

「白血病與脊髓發育不良徵候簇」定屬於「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性」所導致，且上開乙證8揭露「大約17-20%的成人急性骨髓白血病（AML）、3%的成人脊髓發育不良徵候簇（myelodysplastic syndrome；MDS）、15%的成人急性骨髓白血病（AML）伴隨脊髓發育不良、和20.3%的急性早幼骨髓性白血病（APL）患者中，發現FLT3基因JM/TK-1結構域內的內部串聯重複（internal tandem duplication ITD），作為 FLT3 基因的體細胞突變」，可知白血病有不同分類，如:成人急性骨髓白血病（AML）僅有17-20％之病患具有FLT3 基因的體細胞突變，是以，縱使先前技術揭露某種藥物可治療「白血病」或「急性骨髓白血病（AML）」，亦非可認定治療「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病」，遑論「涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性」所導致之「白血病」或「急性骨髓白血病（AML）」。再者，被告所稱系爭專利2請求項1至6不具進步性之證據組合，並未揭露midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病，當不具有將midostaurin應用於治療涉及失調之FLT3受體酪胺酸激酶活性之疾病的合理動機，亦不具有治療成功之合理預期，被告所辯顯不足採。

六、綜上所述，乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項1不具進步性；乙證1至3之組合、乙證1-4之組合不足以證明系爭專利1請求項2不具進步性；乙證1、2之組合、乙證1至3之組合、乙證1、2、4之組合、乙證1至4之組合不足以證明系爭專利1請求項3不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項5不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證

1-5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項6不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項7不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項8不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項9不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項10不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項11不具進步性；乙證1、2、5之組合、乙證1、2、3、5之組合、乙證1、2、4、5之組合、乙證1、2、6之組合、乙證1、2、3、6之組合、乙證1、2、4、6之組合、乙證1至5之組合、乙證1、2、3、4、6之組合不足以證明系爭專利1請求項12不具進步性；乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項1不具進步性；乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專

利2請求項2不具進步性；乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項3不具進步性；乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項4不具進步性；乙證7至9之組合、乙證7、10、11之組合、乙證7、11、12之組合、乙證11、14之組合、乙證7、14、15之組合、乙證7、8、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項5不具進步性；乙證7至9、13之組合、乙證7、10、11、13之組合、乙證7、11、12、13之組合、乙證11、13、14之組合、乙證7、13、14、15之組合、乙證7、8、13、16、17之組合不足以證明系爭專利2請求項6不具進步性。綜上，被告系爭產品有侵害系爭專利1、2之情事。

七、防止侵害請求部分：

㈠按發明專利權人對於侵害其專利權者，得請求除去之；有侵害之虞者，得請求防止之，專利法第96條第1項定有明文。所謂「有侵害之虞」係指侵害雖未發生，就現在既存之危險狀況加以判斷，其專利權有被侵害之可能，而有事先加以防範之必要，故當存有專利權遭侵害之虞等情，自得以此規定作為侵害防止之請求權基礎而提起訴訟。又按專利法第96條第1項於100年12月21日公布修正之立法理由意旨略以：「侵害排除或防止請求，性質上類似物上請求權之妨害除去與防止請求，故客觀上以有侵害事實或侵害之虞為已足，毋須再論行為人之主觀要件。為避免適用上之疑義，爰將侵害除去與防止請求之類型於第1 項明定，其主張不以行為人主觀上有故意或過失為必要。」。是以，除去、防止侵害專利請求權，其性質上類似物上請求權之妨害除去與防止請求（民法第767條規定參照），客觀上以有侵害事實或侵害之虞為已足，不以行為人主觀上有故意或過失為必要。另前揭專利法

條文為對於智慧財產權關於排除、防止侵害之特別規定，自應優先於民法第767條規定而為適用，是原告就排除、防止請求部分主張專利法第96條第1項規定，則其另依民法第767條規定而為同一請求，並無提出有何專利法未規定，應回歸適用民法之情形，則此部分請求權基礎即無論述之必要。

㈡查原告諾華公司為系爭專利1之專利權人，原告諾華公司、法伯癌症協會共同為系爭專利2之專利權人，系爭專利1、2尚在合法有效之專利期間。依藥事法第39條第1項規定，製造、輸入藥品，應將其成分、原料藥來源、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，先向中央衛生主管機關（即衛生福利部）申請查驗登記，經核准後發給藥品許可證後，始得製造或輸入。本件Vilhelm Robert Wessman為被告公司法定代理人，負責公司經營及決策，且被告經Vilhelm Robert Wessman向食藥署申請系爭產品查驗登記，並取得系爭產品許可證，業如前述，足認被告已達隨時可為製造、販賣之要約、販賣、使用系爭產品之行為，而有侵害系爭專利1、2之風險存在。是以，原告依專利法第96條第1項規定，請求被告不得直接或間接、自行或委請他人為販賣之要約、販賣、使用系爭產品，洵屬正當，應予准許；逾此範圍之請求，即屬無據，不應准許。

陸、綜上所述，系爭產品落入系爭專利1請求項1至3、5至12及系爭專利2請求項1至6之權利範圍，被告所為申請系爭產品查驗登記並取得藥品許可證之行為，已有侵害原告所有系爭專利1、2之虞，是原告依專利法第96條第1項規定，請求被告不得直接或間接、自行或委請他人製造、為販賣之要約、販賣、使用系爭產品，為有理由，應予准許；逾此範圍之請求，均無理由，不應准許。

柒、本件事證已臻明確，兩造其餘之攻擊或防禦方法或所提證據資料，經本院斟酌後，認均不足以影響本判決之結果，爰不逐一論列，附此敘明。

據上論結，本件原告之訴為有理由，依智慧財產案件審理法第1條，民事訴訟法第78條，判決如主文。

中　　華　　民　　國　　111　　年　　11　　月　　17　　日

智慧財產第三庭

法　官　王碧瑩

以上正本係照原本作成。

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。如委任律師提起上訴者，應一併繳納上訴審裁判費。

中　　華　　民　　國　　111　　年　　11　　月　　17　　日

書記官　莊宜諳