

橘皮書爭議問題： 登錄、消除登錄與刪除

Emily Rapalino, Goodwin Procter LLP
Nicholas Mitrokostas, Goodwin Procter LLP
Michael Patunas, Lite DePalma Greenberg LLC
2014 年12月

2014智慧財產局美國專利連結制度研討會

何謂橘皮書？

- FDA正式名稱為「具治療等效性評估之核准藥品目錄」
 - ▶ 登錄包含經核准上市藥品之專利
 - ▶ 原係以橘色封面經年性地公布
 - ▶ 現可於網路上搜尋且定期更新
- 幾乎所有經核准上市之非處方藥 (OTC, Over-The-Counter) 與處方藥均登錄於橘皮書



*例外：1938年舊FDA法案規範之藥品及1938-1962年間僅核准具安全性之藥品毋庸登錄（即Drug Efficacy Study Implementation, DESI藥品）

橘皮書之內容？

- 針對已登錄之藥品，橘皮書包含：
 - ▶ 商品名與活性成分
 - ▶ 新藥查驗登記(核准申請碼)與新藥藥證持有人
 - ▶ 涵蓋藥品之專利及其到期日
 - ▶ 專利使用碼（通常標示適應症）
- 針對已登錄之學名藥，橘皮書並包含治療等效碼(therapeutic equivalence codes)
 - ▶ 「AB」碼意指藥品可在大多數州之間可相互取代
 - ▶ 「B」碼意指其生物等效性(bioequivalence)尚未經確認

何人決定應登錄之專利？

- 新藥藥證持有人登錄其橘皮書專利：
「申請人應提出[新藥上市]申請的藥品所涵蓋專利的證書號碼與到期日，或就主張使用方法的藥品而言，合理認定會引發侵權爭議之專利...」-35 U.S.C. § 355(b)(1)
- 稍後核准之專利(later-issued patents)將於新藥藥證持有人取得後登錄之。參 *Allegran, Inc. v. Alcon Labs., Inc.*, 324 F.3d 1322, 1325-26 (Fed. Cir. 2003)

何專利得登錄於橘皮書？

- FDA已公布施行關於橘皮書登錄事項之規範
21 C.F.R. § 314

可登錄之專利



- 活性成分
- 調配物
- 組合物
- 經核准之使用方法
- 治療方法

不可登錄之專利



- 製程
- 包裝
- 代謝物
- 中間物
- 醫療器材

何專利得登錄於橘皮書？

有時可登錄於橘皮書中的專利



- 製造方法界定物專利 (Product-by-Process Patents) - 製造方法界定物專利係藉由描述或登錄全部或部份製造方法步驟以界定該物之請求範圍。製造方法界定物專利擬登錄於美國食品藥物管理局(FDA)橘皮書之產物須為一「新」產物。參 Food & Drug Administration Final Rule for 21 C.F.R. § 314.
- 多形體專利 (或稱多晶型體；Polymorph Patents) - 「請求與列明於已核准或審核中申請案之活性成分相同之多形體時，申請人必須澄清...申請人有測試數據...證明其藥品包含將與新藥申請案中所列明之藥品具有相同作用之多形體。」參 21 C.F.R. § 314.53 (b)(1)

何專利得登錄於橘皮書中？

注意

- 已登錄專利必須請求已核准之藥品
- 使用方法專利必須涵蓋已核准之方法
- 製程/製造專利不得登錄

換言之，*FDA* 不會審查橘皮書之專利登錄或專利使用碼！

- *FDA* 僅公布由新藥藥證持有人所提供之專利資訊

FDA僅係行政單位：

Alpharm Pty Ltd. v. Thompson

- Alpharm針對Forest的第884號專利以 Paragraph IV證明提出對citalopram 學名藥之簡易新藥上市申請(ANDA)。由於第884號專利並未登錄於橘皮書，FDA拒絕審查該申請案。

2004 WL 1810956, at *4 (D.D.C. Aug. 13, 2004)
- Forest拒絕登錄第884號或其他專利，因其專利並未請求藥物、藥品或使用方法。
- 法院認為「FDA認知其僅為行政機關對於專利登錄事項法規之合理解釋」

給藥裝置之專利登錄

- 可登錄之「核准藥品」專利是否包含給藥之裝置？
- FDA規範特別允許登錄某些給藥裝置專利，例如「計量氣霧劑、膠囊、計量噴霧劑、凝膠及預填給藥系統。」參Patent Submission Rules for Applications for FDA Approval to Market a New Drug, 68 Fed. Reg. at 36,680
 - ▶ 根據FDA對「藥品」之定義，「藥品」係指「一種包含原料藥且具有最終劑型，例如錠劑、膠囊或水劑，一般性地但非必然地包含一種或多種其他成份。」參21 CFR § 314.3 (2011)
 - ▶ 決定一專利是否必須登錄「要素」在於視「擬提出之專利是否對應已核准藥品為最終劑型」
 - ▶ 檢視該裝置/包裝是否為已核准藥品之「不可或缺部分」
- 除訴願(Citizen's Petitions)要求澄清可登錄於橘皮書之裝置/包裝之專利範圍外，FDA並未提供額外的指導。

ANDA申請者就登錄於橘皮書之專利 享有之選擇

登錄於橘皮書上尚未到期之專利

1. 即將到期的專利 (Paragraph III)
2. 被挑戰專利 (Paragraph IV)
3. 排除專利的使用(第8條聲明) (Section viii Statement)
4. 反訴消除/更正橘皮書專利資訊

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

1. 不挑戰橘皮書專利

不挑戰

「ANDA包含一Paragraph III聲明，指出申請人不欲將其藥品上市，直到專利到期後才上市，且ANDA之申請許可不會被核准，除非該專利到期日屆滿後。」引自 *Mylan Pharm. v. Thompson*, 268 F.3d 1323, 1327 (Fed. Cir. 2001)；參21 U.S.C.A. § 355(j)(2)(A)(viii)(III).

- 不會引發潛在訴訟之認證：
 - ▶ Paragraph I：未登錄於橘皮書之原廠藥專利
 - ▶ Paragraph II：登錄於橘皮書之原廠藥專利已屆滿
 - ▶ Paragraph III：登錄於橘皮書之專利屆期後始尋求ANDA之核准

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

2. Paragraph IV

於Paragraph IV下挑戰專利

- ▶ **Paragraph IV-** 「所有ANDA Paragraph IV之申請人必須提供其Paragraph IV認證之通知予專利權人與新藥藥證持有人。該通知必須說明『申請人認為該專利係無效或並未被侵害之詳細的事實與法律依據之聲明』。」參*Caraco Pharm. Labs. Ltd. v. Forest Labs., Inc.*, 2008 WL 850330 *2 (Fed. Cir. 2008) (參 21 U.S.C. § 355(j)(2)(B))
- 亦可參見21 C.F.R. § 314.95 (「就每個專利...申請人保證於314.94(a)(12)下係無效、無法實施或不構成侵權，該申請人應將上述情事以掛號或回執郵件通知[專利權人或新藥藥證持有人]...」)
- 無橘皮書登錄=不要求Paragraph IV認證
 - ▶ 因此，無§ 271(e)(2)(A)之訴訟
 - ▶ 因此，無30個月暫停核發上市許可之適用

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3. Section viii 排除

- 若FDA已核准未獲專利保護之一使用方法，但針對該使用方法仍有其他專利登錄於橘皮書時，應如何處理？
 - ▶ 例如，某藥物經核准為用於抗憂鬱，其可能被登錄為治療社交焦慮症之專利
 - ▶ ANDA申請人是否需要提出Paragraph IV聲明主張其無法援引該專利所涵蓋之用途以獲得上市許可呢？
不見得...
- ANDA申請人得在不須主張Paragraph I-IV聲明的情況下，將其擬提出之標的與其他專利排除而獲准FDA的上市許可。

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3. Section viii 之排除

Section viii 聲明

- 除Paragraph I-IV聲明外，ANDA申請人亦可向FDA主張其申請並非尋求一個與橘皮書上登錄之使用方法專利相同的藥品使用方法。參21 U.S.C.A. § 355(j)(2)(A)(viii) (「Section viii 聲明」)
- 該申請人必須刪除或排除已受保護使用方法的標示資訊。參21 CFR 314.92(a)(1) 與 314.94(a)(12)(iii).
- 該刪除不會違反ANDA「相同標示」之要求，只要其不會「使得該申請就其他未受保護之使用方式變得較不安全或藥效較差。」
 - ▶ FDA會做出決定。
 - ▶ FDA不會尋求原廠藥商之意見，但原廠藥商通常會提起訴願(citizen's petition)

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3. Section viii 排除

Purepac Pharm. Co. v. Thompson, 354 F.3d 877, 880 (D.C. Cir. 2004)

「Section viii聲明指出一專利將不會對ANDA之核准造成阻礙，因為申請人擬上市的藥品使用方法並非該專利所涵蓋。」

AstraZeneca v. Apotex, 669 F.3d 1370 (Fed. Cir. 2012)

- Apotex聲明其僅申請降血脂藥物Crestor(Rosuvastatin)用於未受到專利保護之阿茲海默症的使用方法。
- Apotex主張其ANDA因提出排除而未構成侵權，地方法院同意Apotex之主張並駁回AZ之起訴。
- 聯邦巡迴上訴法院以2比1之票數(Newman法官提出不同意見)認定Apotex之主張並不成熟，且基於「ANDA尋求將未受專利保護之方法之藥品上市並未構成§ 271(e)(2)(A)之方法專利侵權」為基礎駁回原告起訴之一審判決。

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3a. Section viii 排除之優點

- 排除 (carve out) 是指允許學名藥廠得將原開發廠藥之適應症自其編號上刪除，縱使原開發藥廠擁有所有特定之適應症。
 - 一經許可，藥品即可用於任何處方
- FDA 「之長期政策係不干擾醫藥行為，特別是對於醫師為其病人基於任何其認為妥適之目的，而處方已核准藥品之行為...」 - 參*Denial of Citizen Petition, July 28, 2008 letter from Janet Woodcock, CDER, Docket No. 2008P-0069*
- 若FDA允許所有專利的使用方法均可進行排除：
 - 對於ANDA申請人而言，Paragraph IV之聲明即無必要性。
 - 因此，不會引發35 U.S.C. § 271(e)(2)(A)訴訟
 - 因此，NDA持有人不得提訴以獲得30個月暫停核發上市許可

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3b. Section viii 排除之缺點

- FDA可能不會允許下列排除
 - ▶ 如FDA認為其間之差異對於已登錄之藥品標示「並未使得該申請就其他未受保護之使用方式變得較不安全或藥效較差」，FDA可能僅同意學名藥廠排除已獲專利之使用方法。參21 CFR 314.127(a)(7)
 - ▶ 在申請審查期間，FDA可能會發函通知學名藥廠就標示闕漏之處進行變更或增訂
 - FDA不會考量該變更是否可能構成侵權
 - FDA只會考量安全性與藥效

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3b. Section viii 排除之缺點

- 基於排除之上市之藥品是「有風險的」
 - ▶ 專利權人可能以引誘侵權與共同侵權理論提訴
 - ▶ 專利權人可能對學名藥廠向法院聲請暫時限制令（TRO）與暫時禁制令（PIO）
 - ▶ 原開發藥廠可能在此種案件中使用未登錄於橘皮書之專利
- 即使排除是被允許的，FDA可能會因為引誘侵權的主張而要求學名藥廠依暫時限制令與暫時禁制令而為標示。

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3b. Section viii 排除之缺點

應注意的例子：*AstraZeneca v. Apotex* (Fed. Cir. 2010)

- AZ的專利涵蓋每日一次性給藥的治療氣喘藥物 budesonide
- 先前技術是每日兩次給藥
- Apotex提出section viii聲明明確地主張其並非尋求「AZ受專利保護之每日一次性給藥使用方法」之學名藥上市許可
 - ▶ 提出之標示未明確提及每日一次性使用
 - ▶ 然而，該標示關於向下調整之文字-使用最低有效劑量-依FDA的要求被保留下來
- AZ提起確認訴訟(非271(e)(2)(A))並聲請暫時禁制令以阻止budesonide學名藥之上市
 - ▶ 主要爭議：該標示是否顯示引誘侵權之「特定意圖」

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3b. Section viii 排除之缺點

AstraZeneca v. Apotex, 633 F.3d 1042 (Fed. Cir. 2010) - cont.

- 引誘侵權之特定意圖
 - ▶ 「[若]一產品具有實質上的非侵權使用，即使[被控引誘侵權者]知悉其產品之部分使用者可能侵權，亦不能因此推論其具有引誘侵權之意圖...」引自 *Warner-Lambert Co. v. Apotex Corp.*, 316 F.3d 1348, 1365 (Fed. Cir. 2003)
 - ▶ 然而，「當有證據證明一產品之特徵或知識可能被用以為侵權使用，且證據顯示其聲明或行為將直接引發侵權，積極引誘侵權之責任可能會構成。」引自 *Ricoh Co. v. Quanta Computer Inc.*, 550 F.3d 1325, 1341 (Fed. Cir. 2008)
- 地方法院認定AZ有獲得勝訴判決的可能，因此核准其暫時禁制令
 - ▶ Apotex提出證詞證明其為獲得FDA就不侵權使用標示之許可所為之努力，但地方法院再次肯認其決定。

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

3b.Section viii排除之缺點

- ***AstraZeneca v. Apotex*, 633 F.3d 1042 (Fed. Cir. 2010) - cont.**
- 聯邦巡迴上訴法院維持暫時禁制令
 - ▶ 相關問題在於該提出之標示是否教導使用者實施受專利保護之方法
 - 如是，該提出之標示可能被認為是證明引誘侵權意圖之證據
 - 本案中，法院認為向下調整的文字將不可避免地導致某些人減少給藥量至每日一次的最低劑量
 - ▶ 事實是，FDA要求的文字並不是辯解的藉口
 - Apotex有其他的選擇：(1)提出Paragraph III認證；(2) Paragraph IV認證；(3)正式對FDA對於向下滴定文字提出相反之上訴；或(4)提出355(b)(2)之「paper NDA」以尋求較少劑量之藥品上市許以避開每日一次向下調整之文字
 - 亦可放棄藥品上市之努力

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4.以反訴更正橘皮書的登錄

- 如何避免原開發藥廠於橘皮書中登錄無關專利以阻礙學名藥廠的競爭？
- Hatch-Waxman Act中的反訴規定：
「申請人得提起反訴訴求一法院命令要求[原開發藥廠]更正或刪除[其]提出之專利資訊...[予FDA]基於該專利並未主張...使用該藥品之已核准之藥品使用方法...」-參21 U.S.C. § 355(j)(5)(C)(ii)(I)
- 此規定於2003年增訂，但直到2012年最高法院針對Caraco案作出判決前，其意義並不明確。

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4. Caraco v. Novo Nordisk

事實

- NDA持有人Novo就Prandin藥物於橘皮書上登錄有兩項專利
 - Repaglinide專利本身，到期日為2009年
 - Repaglinide與metformin之藥物組合專利，到期日為2018年
- Caraco以Paragraph III提出repaglinide專利之ANDA申請，並就repaglinide與metformin藥物組合適應症之標示進行排除
- 為回應Caraco之申請，Novo修改已登錄於橘皮書之專利使用號碼
 - 藥物組合專利原先地(且精確地)登錄為Repaglinide與metformin之藥物組合療法
 - 組合藥物新編號之範圍遠比原編號為廣：「用以改善罹患成人第二型糖尿病血糖控制之方法」
 - FDA正式地將該更正登錄於橘皮書
- 基於更正後之號碼，FDA拒絕Caraco之排除申請

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4. Caraco v. Novo Nordisk

■ 何謂專利使用號碼(patent use code)

申請號	產品號	專利號	專利到期日	原料藥	藥物產品	專利使用編號	消除登錄要求
N020702	001	4681893	2009.09.24	Y	Y	U-161	
N020702	001	4681893*PED	2010.03.24			U-161	
N020702	001	5273995	2010.12.28	Y	Y	U-162	
N020702	001	5273995*PED	2011.06.28			U-162	
N020702	001	5686104	2014.11.11		Y	U-213	
N020702	001	5686104*PED	2015.03.11			U-213	
N020702	001	5969158	2016.07.08	Y			
N020702	001	5969158*PED	2017.01.08				
N020702	001	6126971	2013.01.19				
N020702	001	6126971*PED	2013.07.19				
N020702	001	RE40667	2010.12.28	Y			
N020702	001	RE40667*PED	2011.06.28				

橘皮書：具治療等效性評估之核准藥品目錄

專利使用號碼

本頁定義專利使用號碼

編號定義

U-161一專利中用以抑制於膽固醇之生合成方法

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4. Caraco v. Novo Nordisk

訴訟歷程

- 在FDA拒絕Caraco之排除的申請後，Caraco為該組合專利提出Paragraph IV主張並因此被Novo提告
 - ▶ Caraco反訴要求Novo「更正」橘皮書上的專利使用號碼，以使該登錄之藥物組合專利僅及於組合使用
 - ▶ 地方法院許可Caraco之反訴
 - 法院拒絕Novo之主張，即該反訴條款「限於更正專利號碼及其到期日」
- 聯邦巡迴上訴法院以2比1之比例廢棄地方法院判決
 - ▶ 全院重審之聲請被駁回，Gajarsa與Dyk法官之不同意見認為：「為了多數人的公益，先驅藥物製造商現在擁有動機跟隨Novo的行為而將其專利使用編號列為較廣之範圍，以藉此免於學名藥廠之競爭並使Section viii之聲明形同虛設。」

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4. Caraco v. Novo Nordisk

- 最高法院審理之爭點：

Hatch-Waxman Act中的反訴規定是否適用於當(1)有一個「已核准的使用藥品方法」且「該專利並未對應」與(2)原開發藥廠向FDA提出之「專利資訊」誤繕專利範圍而需要「更正」。

- 最高法院無異議地廢棄聯邦法院之判決

- ▶ 認為該反訴的規定授予學名藥廠「強迫NDA持有人就不當登錄之使用編號更正為涵蓋使用系爭藥品之特定方法」

Caraco Pharm. Labs v. Novo Nordisk, 132 S. Ct. 1670, 1676 (2012)

針對已登錄於橘皮書專利之選擇

4a.以反訴更正橘皮書登錄之缺點

- 提起反訴之缺點
 - ▶ 若該使用號碼與學名藥廠擬提出之經排除號碼有所重疊，FDA將不會以Section viii核准ANDA之申請...學名藥廠可以下列步驟回應：提出Paragraph IV主張之ANDA...等待原開發藥廠提起訴訟，接著提起反訴，進入反訴程序，在成功地更正使用號碼後，最終再重行提起其原即欲提起之Section viii聲明之ANDA申請並排除標示
 - *Caraco*, 132 S.Ct. 1670, 1688 (*Sotomayor, J., concurring*)
- 不得消除以製造方法界定物專利？
 - ▶ 參*Cadence Parms, Inc. v. Fresenius Kabi USA, LLC*, No. 13-139, Dkt. No. 251 (S.D. Cal. June 5, 2014) (拒絕以即決判決消除一專利產品無新穎性之製造方法界定物專利之登錄，因為「攻擊一產物的新穎性...也是對請求項有效性之攻擊」，因此ANDA申請者必須證明該專利不具有有效性始得排除該專利之登錄)

其他國家之專利連結制度

- 韓國的「綠色清單」(Green List)
- 歐盟
- 加拿大的「專利註冊」(Patent Register)
- 新加坡
- 其他

Q & A
