

掌握專利策略開創台灣蛋白質 藥品產業新契機

Patents are Keys to Protein Pharmaceutical Industry in Taiwan

陳永竹

工研院生醫所(BEL/ITRI) 副研究員

蛋白質藥品產業是一知識密集產業，研發期相當長，法規障礙高，需投入龐大的研發資金，所以生物科技公司在發展初期常與大藥廠結盟，將其擁有的專利授權或技術移轉給大藥廠，收取報酬與權利金，以支持後續的發展，專利權的取得，是各生技公司回收巨額研發經費與獲得利潤的關鍵。因此，具完整性、新穎性及產業利用性的專利保護，也是生技醫藥產業的成功關鍵因素。本研究藉由美國生技大藥廠Amgen公司發展過程所採行的專利佈局及策略，提供台灣發展蛋白質藥品產業的參考。

Protein pharmaceutical industry is highly knowledge and capital intensive. Not only the technology development takes very long time, the legal disputes display a tough entry barrier for new players. In order to collect enough capital, most new biotechnology companies must ally with and license critical technology to major biomedicine companies. Patent plays a very critical role for a biotechnology company in making profit and collecting royalty for its R&D funding. Therefore, the protection of the patent with the integrity, novelty and industrial applicability, is also the key success factor to protein pharmaceutical industry. This article provides developmental reference of protein pharmaceutical industry for Taiwan from the experience of Amgen's patent portfolio and strategy.

關鍵字/Key Words

蛋白質藥品產業(protein pharmaceutical industry)、蛋白質藥品(protein drug)
專利策略(patent strategy)

一、前言

生技醫藥產業競爭激烈，若研發成果之專利保護不夠完整，即有可能被競爭對手破解而研發出競爭產品。目前專利申請過程必須經過公告程序，如何揭露足夠之資料，但又不會招致對手之破解，才是一個完整的專利。一個藥物分子的生物化學成份專利、製作合成專利、使用方法或用途專利、劑型方法專利，甚至使用包裝容器專利等發展，其目的都在於完整保護並盡量延長產品本身壽命。由於全球整體醫療支出因人口結構老化而逐漸攀升，藥物支出更是其中之大宗，故各生技醫藥公司針對此一重大商機，無不於專利策略上做完整之佈局，以確保公司的利益。本文以Amgen公司為例，介紹其暢銷蛋白質藥物產品—紅血球生成素的專利策略，並以其出發，評估台灣蛋白質藥物產業發展的機會。

二、紅血球生成素市場及專利到期狀況

紅血球生成素於1906年被發現，是一種由腎臟所分泌的醣蛋白荷爾蒙，最主要的功能為調節人體內紅血球的形成，它能促進骨髓內紅血球前趨細胞，分化成為功能性的紅血球細胞。紅血球生成素主要用以治療或預防貧血，可用於治療腎衰竭、癌症化療、早產兒、愛滋病患者等引起的貧血症。

2007年全球蛋白質藥品市場規模約645億美元，紅血球生成素佔108.36億。就地區來看，北美佔有67%的市場，其次為歐洲的22%及亞洲的9%⁽¹⁾。紅血球生成素可分為epoetin α 、darbepoetin α 、epoetin β 、epoetin δ 四大類，主要產品有Amegen 的Epogen與Aranesp、Johnson & Johnson的Procrit、Roche的NeoRecormon、Chugai的Epogin。上述產品不僅為目前最成功的紅血球生成素產品，也佔全球紅血球生成素產品的9成市場(表一)。在專利保護下，使新進入者在美國市場上少有機會發展，不過隨著Epogen的專利先後於2004年到期，在今日先進的技術，與各大學、知名藥廠豐富的開發經驗輔助下，已有如Sandoz及Teva等廠商於歐洲進行紅血球生成素生物相似性藥物的開發與通路佈局。

三、Amgen在各階段的紅血球生成素專利佈局策略

早期紅血球生成素是由尿液中分離出來，但因其分離出來的含量過低，而無法在工業上大量生產。直至Amgen利用融合瘤技術所生成之單株抗體與分子生物學之篩選方法，自基因庫中單離出紅血球生成素基因，因而使紅血球生成素可以大量生產，

▼表一 2007年主要紅血球生成素產品之市場及專利到期狀況

產品	公司	專利到期時間	市場佔有率
Aranesp	Amegen	2009	36%
Procrit	Johnson & Johnson	2004	26%
Epogen	Amegen	2004	22%
NeoRecormon	Roche	2017	7%
Epogin	Chugai	2017	4%
小計			96%

並且應用於醫藥工業上。自1989年Amgen推出紅血球生成素Epogen後，每年成長幅度都超過1成⁽¹⁾，是目前全球市場規模最大，且技術門檻最高的蛋白質藥品，也因為其在醫療上的重要性，Epogen每年的銷售額均超過10億美元⁽¹⁾，2007年更達到24.89億美元⁽¹⁾，使Amgen躍升成為目前全球最大之獨立生物技術公司。Amgen在強敵環伺下，能於紅血球生成素產物上獲得主導地位，不單是所採用的經營策略正確，同時更在專利申請與專利申請範圍之權利佈局上做了周全的保護。在Amgen發展紅血球生成素時，其它不少公司亦發覺其重要性，也做了不少的研究與發展，而Amgen專利保護範圍的周全，可由後來的其與競爭產商Genetic Institute的侵害訴訟官司中獲得佐證。

在美國申請專利制度中，有連續或接續申請案與部分連續或部分接續申請案，這是美國專利法中有關專利申請與其它國家不同之處。利用這樣的制度，可使該專利申請案就原先申請案部分享有以原先申請案之申請日作為專利要件審查基準，可將後續的研發成果，在往後的接續案中繼續加上而獲得保護⁽³⁾。當初美國在立法時，是為了鼓勵發明人能夠再接再厲，Amgen利用美國特有的申請方式，將其紅血球生成素的相關專利分成多個不同的專利來給予保護，將後續的研發成果一併得到專利的保護，而且是以原申請案的申請日作為專利要件審查之基準，享有最早申請的同等權利。Amgen對紅血球生成素技術的專利佈局策略，主要是將紅血球生成素的生產製造、純化及保存方法與用途、使用方法和劑型一併囊括，使紅血球生成素技術無人能與Amgen競爭。

Amgen在紅血球生成素生成及製造所獲得的專利，範圍自最上游的生產紅血球生成素之DNA序列及生產所用的宿主細胞，一直到製程專利、產品專利、能生產高單位紅血球生成素的細胞之專利、醫藥組成物專利等，目前與EPO相關專利，美國專利局顯示已達24項⁽⁴⁾。另外，Amgen對於其所需要之保護範圍若有需要擴大時，並沒有使用美國專利制度中所特有的重新領證制度來保護，其可能的原因是Amgen對於紅血球生成素之基因及其所表現出的特性之發明，在當時屬於開創性的發明，容易因為專利審查委員對技術的瞭解有限，較難取得較廣範圍的保護⁽²⁾。而且若是延長審查的時間，就不能有立即的商業利益，因此Amgen若要利用重新領證的方式，來補足原先取得之權利範圍上的不足，則有時間上的限制。但若該申請案一直維持在申請的過程中，申請人是沒有任何時間限制，可隨時加入保護標的與內容，只要所加入的內容與請求標的及特徵可被發明說明書所支持即可⁽⁵⁾。因此，在申請的手段上，Amgen利用美國專利制度中所具有的分割案與接續案的制度，促使Amgen可運用專利上的排他權，而達成其在市場上的獨佔地位。以下針對Amgen在各階段中所運用的專利佈局策略做說明。

(一)萌芽期

Amgen創立之初，已掌握利用酵母菌與培養細胞大量生產人類蛋白質分子的基因選殖技術，並逐漸達到商業化的規模。由於Genetech當時並不看好紅血球生成素的市場，反而讓Amgen有切入該領域的機會，於是Amgen很快地將靈長類動物的紅血球生成素

DNA與胺基酸序列定序出來，並以基因選殖與生產方式一同申請專利⁽⁴⁾，因此在利用基因轉殖技術大量生產紅血球生成素方面，Amgen搶得獨佔的地位。Amgen在創立初期資源有限，但其初期專利策略的成功在於目標明確，技術專利能成功地卡位，為Amgen在產業上奠定關鍵基礎。

(二)成長期

在研發紅血球生成素並申請專利保護之後，Amgen已成為擁有技術資產的中型生技公司，Amgen除繼續保有專利權來生產行銷外，也與Johnson & Johnson簽訂授權合約，將部分的紅血球生成素市場割讓給Johnson & Johnson，以取得權利金⁽⁴⁾，並藉此學習

Johnson & Johnson臨床經驗及行銷。為達到獨佔市場的目標，只有US4703008的專利是不夠的，Amgen因此針對紅血球生成素發展了一系列的專利(表二)。此時期的專利策略就是使紅血球生成素從基因選殖、基因改良、結合蛋白、蛋白質純化、製劑備製、劑型改良，都必須自行掌握。因為一旦讓其它公司搶走這部分專利，Amgen就必須得到其它人的授權或是與其它公司交互授權，才能生產與銷售產品。從Amgen發展的歷程可看出，一家生技公司很難能獨立從上游的藥物探索做到下游生產行銷，大多需與其它公司合作取得技術，或是交互授權取得資金，才能將產品推出上市。

▼表二 Amgen所開發的紅血球生成素的重要專利案

專利號	名稱	技術
US4703008	DNA sequences encoding erythropoietin	基因選殖
US3865801	Stabilization of urinary erythropoietin using sodium p-aminosalicylate and extracting into phenol	安定性延長
US5441868	Production of recombinant erythropoietin	基因改良
US5547933	Production of erythropoietin	基因改良
US5625035	Erythropoietin binding protein from mammalian serum	結合蛋白
US5618698	Production of erythropoietin	基因改良
US4558006	A.T.C.C. HB8209 and its monoclonal antibody to erythropoietin	基因改良
US5621080	Production of erythropoietin	基因改良
US5756349	Production of erythropoietin	基因改良
US5955422	Production of erythropoietin	基因改良
US4667016	Erythropoietin purification	蛋白質純化
US5885574	Antibodies which activate an erythropoietin receptor	基因改良
US5354934	Pulmonary administration of erythropoietin	製劑備製
US5597562	Oral dosage form of biologically active proteins	劑型改良

(三)成熟期

Amgen 的 Epogen 專利 US4703008 已於 2004 年到期，因此各家藥廠紛紛積極投入紅血球生成素的藥品市場。擔心市場優勢不再，Amgen 積極開發新一代的紅血球生成素，也就是 Aranesp，且趕在紅血球生成素專利屆滿前，即在 2001 年正式上市銷售。Amgen 的 Aranesp 對於患有貧血的患者，只需每 3 週注射 1 次，若使用 Epogen 則需每週注射 3 次⁽⁴⁾。所以 Amgen 趕在 Epogen 專利屆滿前完成人體試驗，並讓 Aranesp 上市，以取代 Epogen 成為主流產品。根據 ITIS 統計，2007 年暢銷生技藥品中，Aranesp 的銷售額高達 49.12 億美元⁽¹⁾。

四、台灣發展蛋白質藥物產業的專利策略

台灣因為起步較晚，在最具潛力的蛋白質藥物領域中，尚處於研發階段；而已研發上市的蛋白質藥物都有專利權保護，以作為市場防禦手段。若從 Amgen 的發展策略模式來看，台灣生技醫藥產業的專利發展策略可以反向思考，即從後段往前段發展，詳述如下。

(一)專利屆滿之生物相似性藥物為開端

可先從已無專利保護的生物相似性藥物為開端，一方面熟悉蛋白質藥物的生產製造技術，為專利即將到期的蛋白質藥物做預備，不過缺點是必須面對低價的市場競爭。此時的專利策略應是相關週邊技術的專利部署。另外，我國於 2009 年專利法修正草案中已開放動植物專利，因此我國於生產技術

上，除了朝微生物發酵及動物細胞培養的製藥技術精進外，也應朝可降低生產成本的基因轉殖動植物的製藥技術邁進。

(二)專利即將屆滿之蛋白質藥物

有了生物相似性藥物的生產經驗之後，已具有蛋白質藥物的生產能力，此時可以專利授權方式與國外生技藥廠取得技術與製造權，並學習國際大廠所擁有的豐富臨床試驗經驗與全球行銷的能力，培養自身的臨床試驗能力與磨練全球的行銷能力。另外，將專利即將屆滿之蛋白質藥物改良成新型式的藥品，如劑型(如由針劑改良為口服)、長效型(隔天注射一次變為每週注射一次)。例如，Epogen 改良成新型的 Aranesp 後，只要每 3 週施打 1 次，且紅血球的生成效果甚至比 Epogen 高，如此即可在專利即將屆滿前即搶得商機。此時的專利策略是將競爭對手逐出市場，以保障獨佔市場的地位。

(三)臨床試驗與法規認證期的藥品

已具有臨床試驗的能力時，據以學習此時期國外生技藥廠如何改良臨床試驗中的藥物，培養產品商業化的研發能力。此時可將所具備的製藥技術能力，以 OEM 或 ODM 方式替國外藥廠生產藥品。這個時期的專利策略主要是專利的佈局與授權的運用，例如 Amgen 在紅血球生成素的技術做專利申請後，仍不斷進行相關技術的研發，同時也進行相關技術的專利佈局，而且也利用美國專利法中特有的延續案，將後續研發出的紅血球生成素技術囊括到其專利保護中。

(四)研發產品導入期的藥品

此時期的專利策略重點為重質不重量，在於專利佈局的運用，當生產技術已具備，也有產品行銷及臨床試驗經驗，可自學校或政府研發單位移轉新技術，將產品商業化，聘請有經驗的專才協助發展與經營，將可縮短研發時程，加速產業升級的腳步。最尖端的產品不見得是獲利最高的商品，技術必須能夠用來製造有臨床用途的商品，才能吸引大廠的青睞。

五、台灣蛋白質藥品發展的建議

從Amgen公司的發展歷程可以發現，生技公司成立初期首重技術，不論是自行研發、合作研究或是技術移轉、專利授權，目標是要能有市場利潤的產品或技術，而不論這項產品或技術是標準產品導向或利基產品導向。一旦開發出具有可以讓同業注意到的產品或技術後，一方面可藉由申請專利來保護，另一方面也要尋求充裕的資金，以支撐直到產品上市前這段期間營運與研發的需求。

台灣蛋白質藥物產業發展之關鍵點，在於金融集資、產業經營管理、經營團隊的領導能力、品管分析能力、製造技術與各種法規的建立。目前此產業發展較遲的原因，在於民間的投資人無法忍受長期研發的資金消耗、等待產品上市前耗時費力的各項試驗，以及申請政府核可的繁複手續，以致台灣蛋白質藥物產業沒有顯著的突破性，更別提發展下階段臨床試驗能力，以及國際市場的通路經營。

然在國家級的研究單位、大學院校與各法人研究機構中不乏優秀的人才，再加上近年政府注意到蛋白質藥物產業的重要性，規劃各種措施急起直追，成績已接近國際水準，資金來源應是不虞匱乏。因此，應由國家研究單位、學校與各法人單位整合技術與資源，尋找利基的產品或技術，以自行研發、技術移轉或專利授權的方式取得先機，待技術或產品成熟能夠商品化後移轉給民間企業，有了上中下游的產業架構，並具備市場行銷與產品競爭力，就能逐漸地形成產業鏈，與國際競爭。

發展蛋白質藥物產業的最佳切入點，應是快速進入國際性的產業投資，並藉由投資實質介入蛋白質藥物研發與生產。充分利用具國際蛋白質藥物產業經營經驗的專業人才，而後取得進一步在亞洲地區與歐美市場發展之機會。除要瞭解亞洲地區與歐美市場之外，還要掌握急速成長的新興國家市場，因為不同的市場，有其不同地區的專利及法規狀況，而對於廠商的併購與聯盟，也要有不同的定價策略。在產品發展策略上，宜採取以生物相似性藥物為基礎建構產能量，以縮短研發時程。另從新藥開發的角度來看，則應建構上游學界研發創新標的，選擇針對亞洲人特有的疾病進行新標的之蛋白質新藥研發。

近年來國際大藥廠紛紛看好台灣發展蛋白質藥物研究的潛力，例如諾華已選定台灣為亞洲疫苗發展中心，未來亞洲特有疾病，都將以台灣為新疫苗研究重鎮。除諾華藥廠外，荷商葛蘭素史克也與台大醫院簽約，並共同成立疫苗臨床試驗研發中心，另外，永昕以TuNEX切入生技學名藥的市場，TuNEX

是由永昕傾全力開發用以治療類風濕性關節炎之蛋白藥。該項產品已順利完成第一、二期新藥人體臨床試驗，並完成在韓國之第一期臨床試驗。永昕也在2007年7月授權Bio A&D公司，於韓國、印度等30餘國展開TuNEX的臨床試驗並上市銷售。台醫生技研發出的抗體新藥Antibody-168授權給德國大藥廠百靈佳股格翰公司，百靈佳負責抗體新藥Antibody-168在全球的開發、製造及商品化的獨家權利，台醫生技則擁有亞洲區特定國家的共同行銷權。除了台醫及永昕外，台灣醣聯也將一項抗體新藥GNX-8的全球市場銷售權，授權給日商大塚製藥。由此可見國際藥

廠相當重視台灣的生技藥品開發實力。台灣廠商也應體認智慧財產權的重要性，才能獲得國際藥廠的信賴，成為國際競爭中的重要利基。

參考文獻

1. 湯谷清、許毓真、秦慶瑤，「從生技藥品發展趨勢看我國藥物開發之機會」，生物技術開發中心，2008。
2. 朱明珠、楊明勳、劉尚志，「Amgen 公司之智慧財產權競合與法律策略」，全國科技法律研討會論文集，2000。
3. 黃文儀，「美國專利制度與審查實務概論」，經濟部智慧財產局。
4. <http://www.Amgen.com/>。
5. 楊長賢、蔡坤旺、林美吟、陳俊寰，「生物科技與法律－美國生技發明專利案例分析」，五南出版社，2002。

徵文

「化工資訊與商情」竭誠歡迎
化工、生醫、奈米等相關技術文章的惠稿！

投稿須知

- 一、來稿以每篇不超過五千字為宜，請以電子郵件寄到franka@itri.org.tw；
- 二、來稿請註明作者姓名、單位、e-mail及聯絡電話；
- 三、文章著作人格權屬原作者，但著作財產權屬「化工資訊與商情」月刊，本刊物對來稿有修改權（審稿、潤稿），不願被修改者請聲明，無論刊登與否，恕不退件；
- 四、對於文章中須引證文獻時，請於文章最後依次列明，並按順序註明作者、雜誌或書名、卷期或版數、年份及頁數；
- 五、不可一稿多投，若一稿多投則不採用；
- 六、來稿內容應遵從著作權法及其他相關法令規定，若有違反，本刊概不負責。

● 連絡專線：03-5916841 洪小姐 ●