

2022 年
經濟部智慧財產局
產業專利分析與布局競賽
報告書

團隊名稱：專利之「藥」見

競賽主題：健康大未來

競賽題目：Lenalidomide 專利分析與布局

中華民國 111 年 09 月 30 日

目錄

壹、	緒論	1
貳、	產業概況與技術介紹	2
一、	製藥產業(pharmaceutical industry).....	2
	(一) 製藥產業簡介	2
	(二) 全球製藥產業發展趨勢	5
	(三) 台灣製藥產業發展趨勢	10
二、	小分子藥物與生物製劑	12
三、	學名藥(Generic drug)產業	15
	(一) 學名藥產業發展歷程	15
	(二) 學名藥產業發展趨勢[11]	16
四、	腫瘤藥物(Oncology drug)	20
	(一) 腫瘤治療發展沿革[14][15].....	20
	(二) 腫瘤藥物發展趨勢[13]	24
五、	專利連結制度(Patent linkage) [64][65][66][67]	32
	(一) 專利連結制度	32
	(二) 橘皮書專利登錄	34
	(三) 專利狀態聲明(Patent Certification)	35
	(四) 180 天銷售獨佔權	37
參、	分析標的說明	38
一、	Lenalidomide 說明治療/應用	38
二、	Lenalidomide 經濟/市場	39
三、	Lenalidomide 專利權/訴訟/IPR/專利連結/和解/授權	40
	(一) Natco	42
	(二) 美時 / 艾威群	42
	(三) Dr. Reddy's Laboratories (Dr. Reddy's)	43
	(四) Sun Pharmaceutical (Sun Pharma)	43
肆、	檢索策略與過程	46
一、	檢索策略	46

二、	檢索說明	46
伍、	智財分析	50
一、	整體專利申請概況分析	50
二、	PCT 專利申請分析	55
三、	美國專利申請分析	59
四、	歐洲專利申請分析	62
五、	中國專利申請分析	63
六、	台灣專利申請分析	66
七、	CELGENE 專利申請分析	68
八、	ANDA 申請者之專利申請分析	76
陸、	智財布局策略	79
柒、	結論	85
捌、	參考文獻	87

圖目錄

圖 1 藥物研發流程示意圖[3]	3
圖 2 各行業中研發投入佔淨銷售額比例之排序[5][9].....	3
圖 3 全球藥品市場區域分佈(2020 年銷售額)[5].....	5
圖 4 全球藥品市場區域分佈(2021 年銷售額)[6].....	6
圖 5 在 2015-2020 年期間首次上市新藥銷售的主要市場地域分佈.....	7
圖 6 在 2016-2021 年期間首次上市新藥銷售的主要市場地域分佈.....	7
圖 7 在 1990-2020 年歐洲、美國、日本和中國的醫藥研發支出.....	8
圖 8 我國生技產業範疇(製造業及其相關技術服務業).....	10
圖 9 我國生技產業營業額成長趨勢.....	10
圖 10 自 1993 年至 2020 年 FDA 核准的藥物種類統計[8]。(NMEs：新分 子實體藥物；BLAs：生物製品許可申請).....	14
圖 11 學名藥市場年增率變化示意圖.....	16
圖 12 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的暢銷藥品.....	17
圖 13 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的藥品治療領域統計.....	17
圖 14 各國學名藥利用率長條圖.....	18
圖 15 2020 年前十大癌症的病例和死亡分佈，包括(A)男女、(B)男性和(C) 女性.....	21
圖 16 在 2012–2021 年間全球首次推出的腫瘤新活性物質.....	24
圖 17 在特定國家中腫瘤新活性物質上市數量.....	25
圖 18 2011-2021 年於美國推出的 96 種實體瘤抗癌藥物之適應症統整.....	26
圖 19 2011-2021 年於美國推出的 58 種血液瘤抗癌藥物之適應症統整.....	27
圖 20 各區域之腫瘤藥物支出(以十億美元為單位).....	28
圖 21 2017-2026 年全球各類型腫瘤藥物支出(以十億美元為單位).....	29
圖 22 2002-2021 年推出的腫瘤藥物年度支出整理.....	29
圖 23 全球 PD-1/L1 抑制劑在各腫瘤類型之銷售額(以十億美元為單位).....	30
圖 24 美國 Hatch-Waxman 法案之平衡制度設計.....	32
圖 25 以時間序列表示美國專利連結制度[64].....	33
圖 26 美國學名藥上市專利狀態聲明[64].....	36

圖 27 Lenalidomide 化學結構[16]	38
圖 28 2022 年最暢銷的藥品(來源：Evaluate 2022 年的報告)[22]	40
圖 29 檢索策略流程圖	46
圖 30 專利申請區域分布總覽	50
圖 31 主要申請人之專利申請數量(長條圖)	51
圖 32 主要申請人之申請數量比例分布(圓餅圖)	52
圖 33 主要申請人歷年專利申請件數	52
圖 34 主要申請人歷年專利申請累計件數	53
圖 35 技術生命週期圖	54
圖 36 PCT 主要申請人之專利申請數量(長條圖)	56
圖 37 PCT 主要申請人之申請數量比例分布(圓餅圖)	56
圖 38 PCT 申請案主要申請人歷年專利申請件數(長條圖)	57
圖 39 PCT 申請案主要申請人歷年專利累計件數(折線圖)	57
圖 40 申請人所屬國別分析(PCT 申請案)	59
圖 41 歷年申請件數及累計件數分析(美國)	60
圖 42 主要申請人之專利申請數量(美國)-長條圖	61
圖 43 主要申請人之申請數量比例分布(美國)-圓餅圖	61
圖 44 歷年申請件數及累計件數分析(EP)	62
圖 45 主要申請人之專利申請數量(EP)-長條圖	63
圖 46 主要申請人之申請數量比例分布(EP)-圓餅圖	63
圖 47 歷年申請件數及累計件數分析(中國)	64
圖 48 主要申請人之專利申請數量(CN)-長條圖	65
圖 49 主要申請人之申請數量比例分布(CN)-圓餅圖	65
圖 50 歷年申請件數及累計件數分析(TW)	66
圖 51 主要申請人之專利申請數量(TW)-長條圖	67
圖 52 主要申請人之申請數量比例分布(TW)-圓餅圖	67
圖 53 歷年專利申請件數及累計件數(CELGENE)	69
圖 54 歷年專利公告件數及累計件數(CELGENE)	69
圖 55 專利申請區域分布總覽(CELGENE)-圓餅圖	75
圖 56 技術空間中的不同專利布局策略(曲線代表研發方向)[45]	84

表目錄

表 1 2020 年全球藥品銷售區域分布情形.....	9
表 2 2019~2026 年全球前十大治療藥物分類領域	9
表 3 台灣製藥產業範疇及其主要產品項目.....	11
表 4 小分子化合物與生物製劑比較.....	13
表 5 2020 年全球前十大原廠藥銷售額[4].....	14
表 6 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的的小分子藥品數量統計.....	16
表 7 最有價值之學名藥廠(INN 學名藥)[12].....	18
表 8 頂尖之學名藥廠(含品牌學名藥及 INN 學名藥)[12].....	19
表 9 2020 年各癌症的新病例和死亡數統計.....	22
表 10 腫瘤藥物之頂尖品牌藥廠[14].....	31
表 11 即將面臨專利到期的 15 大暢銷藥物(billion-dollar drugs) [43][44]... 41	
表 12 Key words and Synonyms 表	47
表 13 三階及四階 IPC 分析表	48
表 14 檢索條件式列表.....	49
表 15 主要申請人分析.....	51
表 16 主要申請人分析(PCT 申請案).....	55
表 17 PCT 申請人國別分析(主要申請人).....	58
表 18 主要申請人分析(美國).....	60
表 19 主要申請人分析(EP)	62
表 20 主要申請人分析(CN)	64
表 21 主要申請人分析(TW).....	66
表 22 歷年專利申請及公告件數統計 (CELGENE).....	68
表 23 Revlimid®各劑量產品取得 FDA 核可時間.....	70
表 24 PCT 申請案整理(CELGENE)	71
表 25 橘皮書專利整理.....	73
表 26 橘皮書專利中主要發明人.....	76
表 27 Lenalidomide 之美國 ANDA 申請者資料彙整.....	76
表 28 整體專利與以 CELGENE 為專利申請人在各國的申請佔比關係	80
表 29 橘皮書專利之專利家族整理 (來源：Espacenet，本團隊整理).....	82

表 30 橘皮書專利之專利家族國家整理 (來源 :Espacenet, 本團隊整理) 82

壹、緒論

隨著網路的發達及科技的演進，企業及科學家們開發了許多新式的功能及服務應用為人類的生活方式帶來重大的變革。然而，產業發展及都市開發讓人們面臨了劇烈的氣候變遷及各式環境汙染；再者，快速傳播的資訊及即時多元的通聯讓人們在享受便利的同時面臨更高的生活壓力；綜合各項因素，人們所面對的疾病型態或有改變，但醫療需求始終未曾減少。近年來，醫療技術結合智慧化應用，帶動了疾病預防、診斷或藥物治療等醫療行為的轉變，加上人口高齡化的發展趨勢，醫療相關產業的前景備受矚目。

包含了生技、製藥、醫材等領域，隨著醫療需求提升、政策與法規的變動及創新技術發展等。近年來，隨著行動裝置的普及、大數據及物聯網的發展，大多數國家的人口狀況正在變老。根據人口資料局的數據，全球 65 歲以上人口的比例從 2015 年的 8% 上升到 2019 年的 9%。2019 年全球 65 歲及以上人口為 7.03 億。人口老齡化增加了許多慢性病的患者數量，例如類風濕性關節炎、高血壓、糖尿病和癌症。患者數量的增加推動了對用於治療這些疾病的藥物的需求，顯著影響了這一時期的市場增長。

本報告以藥物開發研究為主題，彙整相關的市場及法規資訊，從專利分析的角度剖析產品發展週期及藍圖，專利到期一直是專利藥廠需要面臨的挑戰，到 2030 年，學名藥廠會瓜分專利藥廠市場，且不用等到專利真的到期之前，學名藥廠即開始進行準備進入市場。企盼此報告能協助台灣相關業者熟悉國際法規趨勢並掌握國內外業者的商業發展策略，探討台灣業者對原開發藥廠對於藥品保護可能的因應之道，以作為藥品開發歷程策略規劃參考。

貳、 產業概況與技術介紹

一、 製藥產業(pharmaceutical industry)

(一) 製藥產業簡介

藥品(pharmaceuticals)是基於治療疾病、預防疾病或是減輕疾病症狀等醫療目的所使用的任一類型之藥物，其可透過醫療衛生單位施予病患，亦可由病患自行給藥；而製藥產業則涵蓋從事藥品開發及生產製造之實體企業組織、藥品銷售以及相關支援服務。

由於製藥產業的產品係基於醫療目的使用於人體，其效用與人體生命安全及健康息息相關，各國均設有相關藥事法規，於生產製造過程至上市銷售階段，皆須受主管機關之管理並符合相關規範。基於產品的特殊性，製藥產業具有下列特性：

1. 高度法規管制

雖安全性及有效性係藥品審核之最高準則，然各國藥事法規仍不盡相同，臨床試驗及/或上市查驗登記審查均為屬地主義，拓展市場的過程仍須符合各國的規範，墊高產業的進入門檻。此外，在主管機關及相關法規之約束下，產業的發展空間也有所限制，一旦法規設立無法跟上創新療法等新興技術的發展，就容易遏阻創新及研發的可能性。

2. 開發週期長，屬於高資本高風險投資

新藥研究包括從活性分子合成之研究開發、動物實驗等臨床前試驗、向主管機關新藥臨床試驗申請(Investigational New Drug Application, IND)，再接續執行第一期至第三期臨床試驗等研發投入，所需時間長且資金耗費龐大。

根據歐盟統計局的數據，醫藥行業是人均就業附加值最高的高科技行業，顯著高於高科技和製造業的平均值。醫藥行業在研發投入佔淨銷售額比例高達 15.4%，高居所有行業之最。而根據 The 2020 EU Industrial R&D Investment Scoreboard，製藥和生物技術部門佔全球企業研發總支出的 18.4%^{[5][9]}。

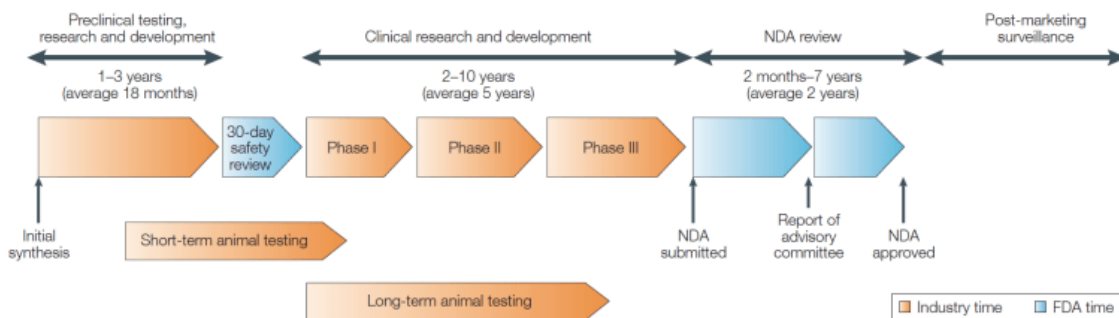


圖 1 藥物研發流程示意圖[3]

**RANKING OF INDUSTRIAL SECTORS BY OVERALL SECTOR R&D INTENSITY
(R&D AS PERCENTAGE OF NET SALES – 2019)**

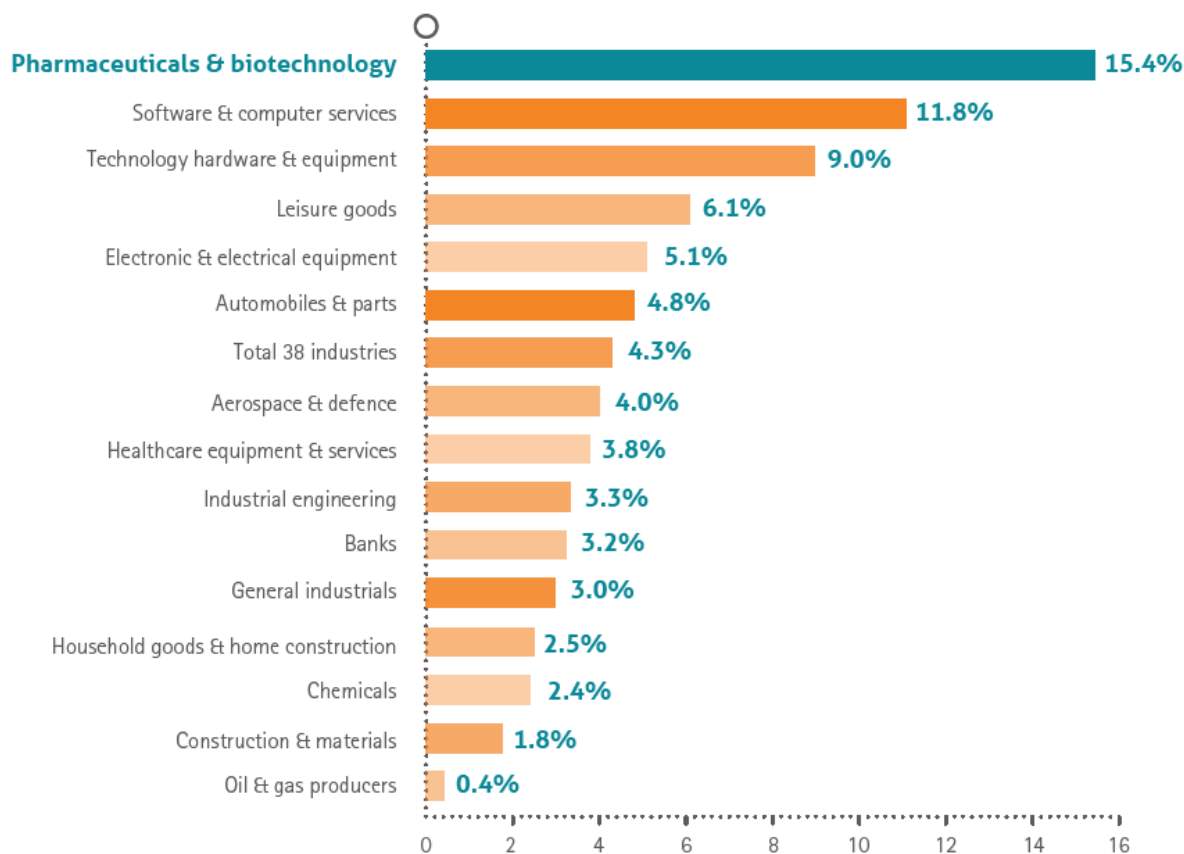


圖 2 各行業中研發投入佔淨銷售額比例之排序[5][9]

3. 知識與技術密集之整合型科技

藥品開發多以符合市場未被滿足的需求為出發點，例如：針對新興疾病或目前不易治療的疾病開發新藥，或是針對現有藥品的用藥限制進行改良。這樣從理論到臨床應用的落實，必須結合基礎科學(化學、藥理、醫學...等)、劑型設計、安全性評估、臨

床試驗等各項專業能力，不僅需跨領域與縱橫向整合的人才，其開發過程亦可產生許多無形資產價值，除產品銷售之外，智慧財產及技術移轉與授權均可作轉化為收入來源。

4. 產品生命週期長，具有較高利潤及報酬

一般而言，藥廠在為了確保可以回收龐大的研發成本支出，在藥品開發過程中即進行相關專利佈局，藉由專利權保護阻卻學名藥上市，所以藥品的產品生命週期相對高於其他產業，而在專利權過期後，往往也還能佔有一定的市場。

5. 產業結構複雜，專業分工精細

由於新藥研發是條漫漫長路，藥品製造更因劑型而異，涉及多種形式的生產製造，為求降低成本、提高研發效率並縮短產品上市時間等目的，產業內漸漸發展出現委託交易或戰略合作等模式，將藥品開發階段或產品上市的部分工作外包，交由合作夥伴協助執行，例如：選擇由委託代工製造廠(Contract Manufacturing Organization, CMO)或委託研究開發暨製造廠(Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO)進行藥品開發及生產。

6. 產業較不受經濟景氣循環影響

由於醫療支出係屬民生必需消費，不論經濟好壞，人們都有就醫需求，病患都需要獲得藥物來治療或控制嚴重的健康問題，因此製藥產業多半較不受景氣循環的影響。

(二) 全球製藥產業發展趨勢

根據 The Business Research Company 在 2021 年二月發布的報告 "Pharmaceuticals Global Market Report 2021: COVID-19 Impact and Recovery to 2030"，全球藥品市場從 2020 年的 1.23 兆美元增長到 2021 年的 1.25 兆美元，複合年增長率(CAGR)為 1.8%，並預計該市場將在 2025 年達到 1.7 兆美元，複合年增長率為 8% [1]。

COVID-19 疫情引發的各項管制措施，減緩全球經濟活動，人員的管制及醫院進出控管，降低許多非必要醫療行為，也減少對藥品使用的需求。然而，許多重磅藥品受到專利期限屆滿，學名藥與生物相似性藥品的上市競爭，抑制藥品市場規模的成長。所幸近年新藥上市數量增加，因其優異療效，而快速成為暢銷藥品，仍推升全球藥品市場的成長。

根據 EFPIA 發布之報告 The Pharmaceutical Industry in Figures 2021[5]，在 2020 年北美(含美國及加拿大)佔市場 49%，是全球醫藥市場最大的地區，歐洲佔全球市場 23.9%，中國佔全球市場 8.2%，日本佔全球市場 7.0%；再根據 EFPIA 發布之報告 The Pharmaceutical Industry in Figures 2022 [6]，2021 年北美佔市場 49.1%，仍是全球醫藥市場最大的地區，歐洲佔全球市場 23.4%，中國佔全球市場比例上升至 9.4%，而日本佔全球市場比例則下降至 6.1%。

BREAKDOWN OF THE WORLD PHARMACEUTICAL MARKET – 2020 SALES

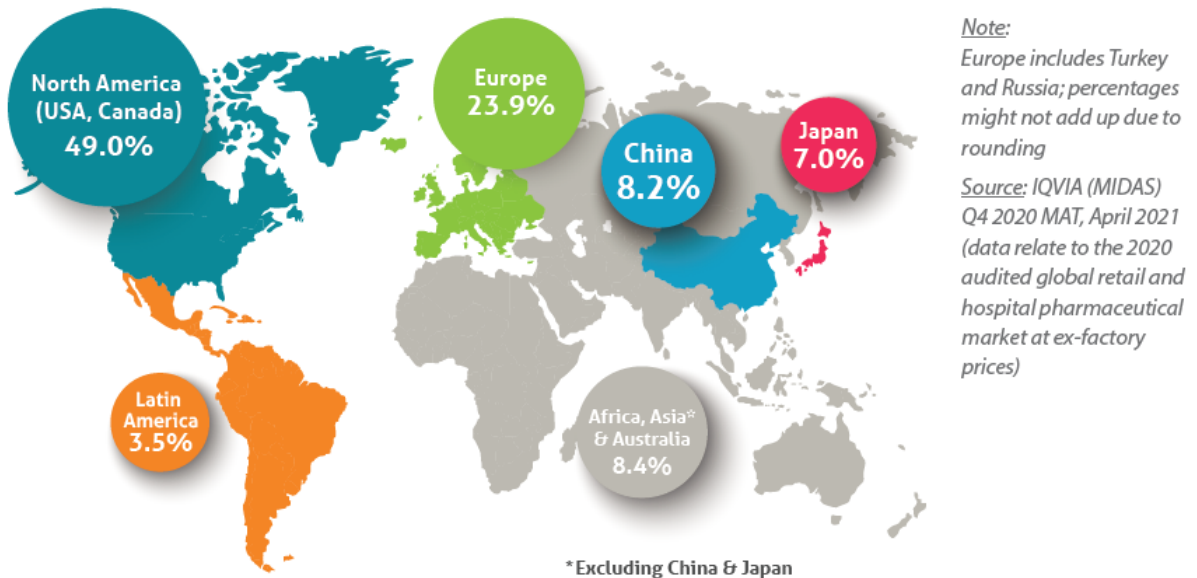


圖 3 全球藥品市場區域分佈(2020 年銷售額)[5]

BREAKDOWN OF THE WORLD PHARMACEUTICAL MARKET – 2021 SALES

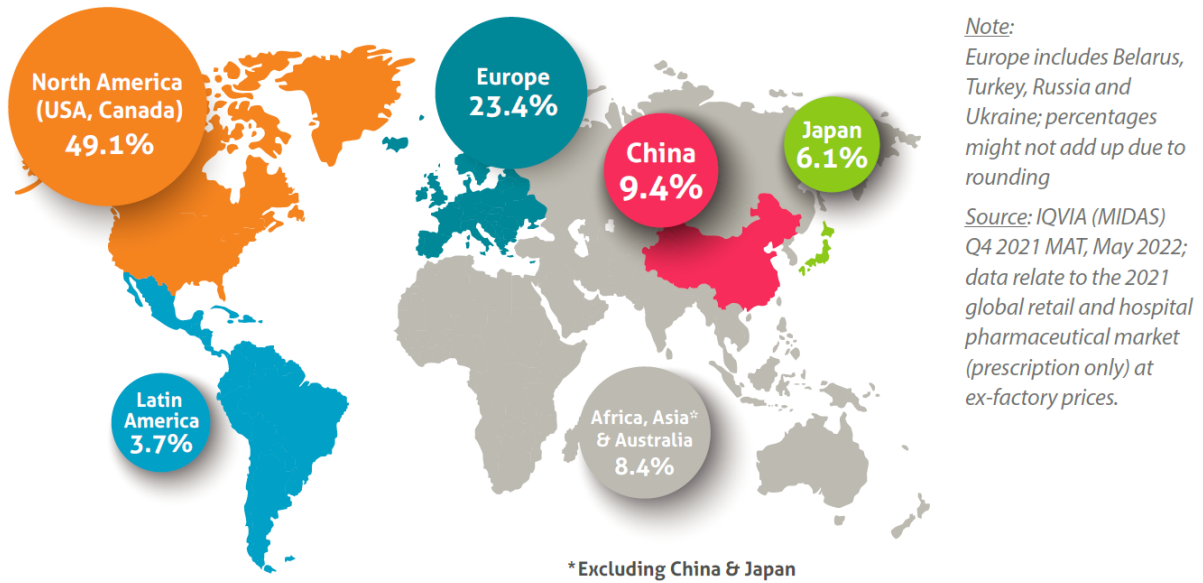
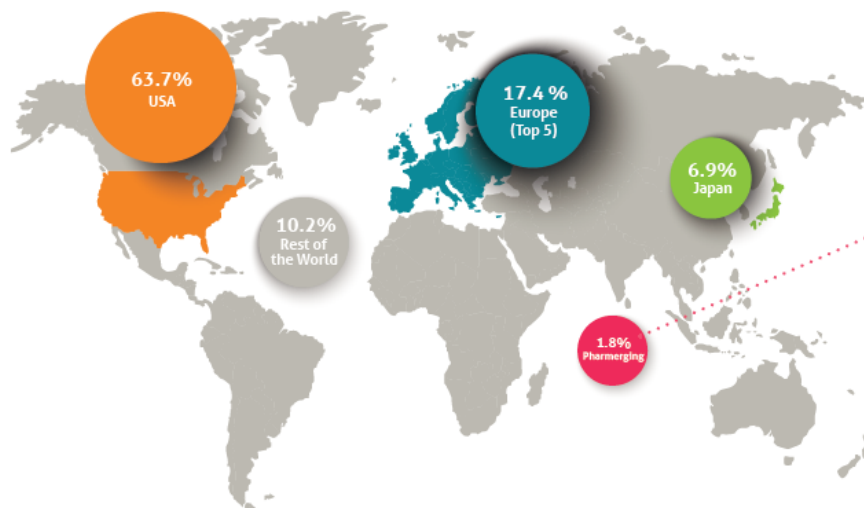


圖 4 全球藥品市場區域分佈(2021 年銷售額)[6]

若針對近 5 年期間首次上市的新實體新藥銷售作統計，由 2021 年報告[5]中可知在 2015-2020 年間上市的新藥銷售中，美國佔比為 63.7%，歐洲 5 大國(德國、法國、義大利、西班牙及英國)佔比共為 17.4%，日本佔比為 6.9%，而以中國大陸、巴西、印度及俄羅斯為主的 21 個藥品新興市場佔比共為 1.8%。而由 2022 年報告[6]中可知在 2016-2021 年間上市的新藥銷售中，美國佔比為 64.4%，歐洲 5 大國佔比共為 16.8%，日本佔比為 6.0%，而以中國大陸、巴西、印度及俄羅斯為主的 21 個藥品新興市場佔比則為 3.2%。

GEOGRAPHICAL BREAKDOWN (BY MAIN MARKETS) OF SALES OF NEW MEDICINES LAUNCHED DURING THE PERIOD 2015-2020



Note:
New medicines cover all new active ingredients marketed for the first time on the world market during the period 2015-2020

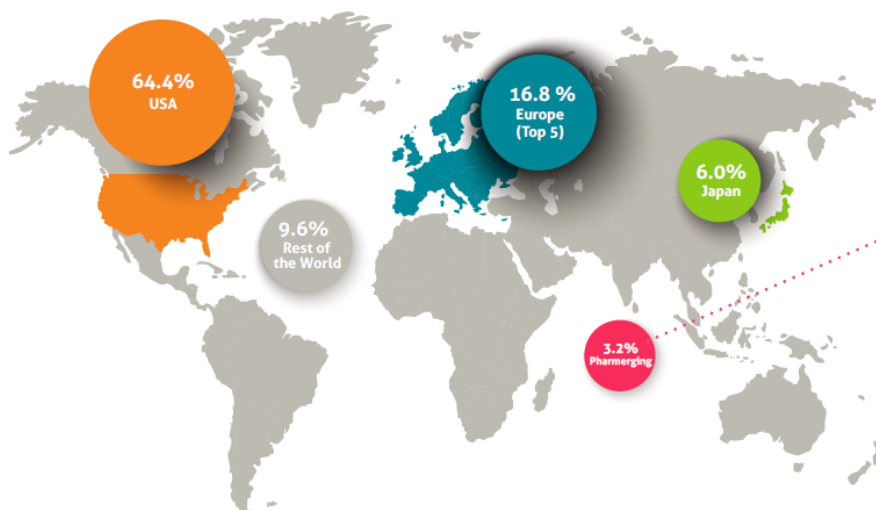
Europe (Top 5) comprises Germany, France, Italy, Spain and United Kingdom

Pharmerging comprises 21 countries ranked by IQVIA as high-growth pharmaceutical markets (Algeria, Argentina, Bangladesh, Brazil, Colombia, Chile, China, Egypt, India, Indonesia, Kazakhstan, Mexico, Nigeria, Pakistan, Philippines, Poland, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Turkey and Vietnam)

Source: IQVIA (MIDAS April 2021)

圖 5 在 2015-2020 年期間首次上市新藥銷售的主要市場地域分佈[6]

GEOGRAPHICAL BREAKDOWN (BY MAIN MARKETS) OF SALES OF NEW MEDICINES LAUNCHED DURING THE PERIOD 2016-2021



Note:
New medicines cover all new active ingredients marketed for the first time on the world market during the period 2016-2021

Europe (Top 5) comprises France, Germany, Italy, Spain and United Kingdom

Pharmerging comprises 21 countries ranked by IQVIA as high-growth pharmaceutical markets (Algeria, Argentina, Bangladesh, Brazil, Colombia, Chile, China, Egypt, India, Indonesia, Kazakhstan, Mexico, Nigeria, Pakistan, Philippines, Poland, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Turkey and Vietnam)

Source: IQVIA (MIDAS May 2022)

圖 6 在 2016-2021 年期間首次上市新藥銷售的主要市場地域分佈[6]

由此可知，美國在全球藥品市場上獨佔鰲頭地位，且其新藥銷售佔比係遠遠領先其他各國，無怪乎多數藥品主要上市目標均以美國為優先。另外，值得注意的是中國市場，以單一國家而言，雖其新藥銷售佔比不多，但其全球藥品市場所佔比例已達 9.4% 這樣不容輕忽的份額，參照報告中 [6] 所公開資訊可知，中國近年於藥品產業之投資成長幅度及投資金額都來到全球最高，其發展藥品產業之積極度顯而易見。

PHARMACEUTICAL R&D EXPENDITURE IN EUROPE, USA, JAPAN AND CHINA
(MILLION OF NATIONAL CURRENCY UNITS*), 1990-2020

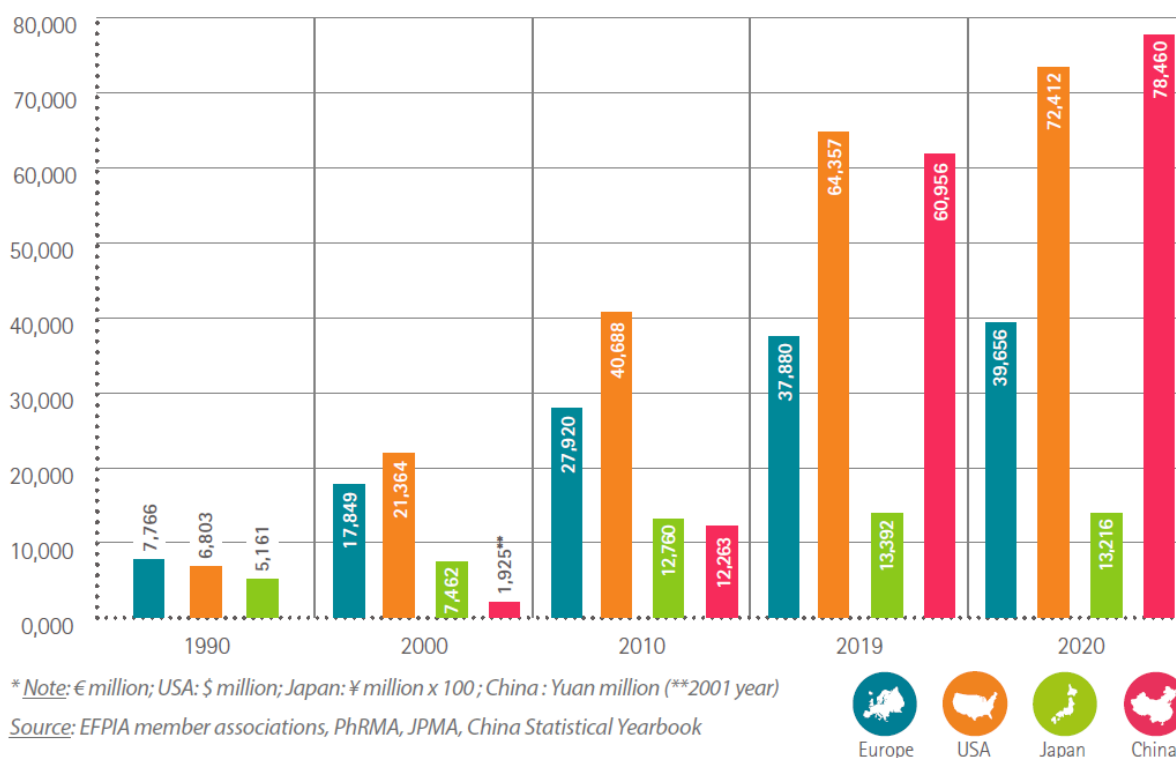


圖 7 在 1990-2020 年歐洲、美國、日本和中國的醫藥研發支出[6]

此外，報告中 [6] 亦指出在 2016-2021 年期間，巴西、中國和印度市場分別增長了 11.7%、6.7% 和 11.8%，而歐洲 5 大國和美國市場的平均市場增長率分別為 5.8% 和 5.6%，巴西、中國和印度等新興經濟體的藥品市場和研究環境快速增長，使得部分藥品經濟和研究活動逐漸從歐洲轉移到這些快速增長的市場，是以新興藥品市場的成長也不容小覷。

另一方面，根據 2021 年生技產業白皮書 [4] 之整理，若以實際銷售數額來看，美國、歐洲 5 大國、日本、加拿大及澳洲等已發展市場，2020 年的藥品市場規模約為 9595 億美元，佔全球藥品市場的 76%；而以中國大陸、巴西、印度及俄羅斯為主的藥品新興市場，2020 年藥品市場規模為

2908 億美元，約佔全球藥品市場的 23%、至於其他地區則僅佔 1%，如下表所示

表 1 2020 年全球藥品銷售區域分布情形[4]

單位：億美元，%

地區別	2020 年銷售額	2016~2020 年 CAGR	2021~2025 年 CAGR
先進國家	9,595	3.8	1.5~4.5
-美國	5,278	4.2	2~5
-歐洲五國	1,804	4.4	2~5
-日本	882	-0.2	(-2)~1
新興醫藥國家	2,908	7.4	7~10
低所得國家	150	3.9	3~6
合計	12,652	4.6	3~6

而以藥品治療領域來說，預估 2026 年全球前三大治療用藥分別為癌症用藥、降血糖用藥及免疫抑制劑，其中癌症用藥的廠規模更由 2019 年的 1454 億美元，增加到 2026 年的 3112 億美元，複合年成長率為 11.5%。

表 2 2019~2026 年全球前十大治療藥物分類領域[4]

單位：億美元，%

藥品領域	2019 年銷售額	2026 年預測銷售額	2019~2026 年 CAGR
Oncologics(癌症用藥)	1,454	3,112	11.5
Anti-diabetics(降血糖用藥)	510	669	3.9
Immunosuppressants(免疫抑制劑)	240	613	14.3
Vaccines(疫苗)	325	561	8.1
Anti-rheumatics(抗類風濕用藥)	569	496	-1.9
Anti-virals(抗病毒用藥)	388	429	1.5
Sensory Organs (感覺器官用藥)	238	351	5.7
Bronchodilators(支氣管用藥)	278	322	2.1
Dermatologicals(皮膚用藥)	138	320	12.7
MS therapies(多發性硬化症用藥)	227	250	1.4

資料來源：World Preview 2020, Outlook To 2026, EvaluatePharm, 2020 年 6 月。

(三) 台灣製藥產業發展趨勢[4]

根據經濟部工業局發布之 2021 生技產業白皮書[4]，製藥產業與醫療器材產業、應用生技產業及健康福祉產業等四大領域合稱為生物技術產業，如下圖 8 所示。我國生技產業營業額由 2019 年的新台幣 5,597 億元成長至 2020 年的新台幣 6,011 億元，其中製藥產業為台幣 890 億元，較 2019 年成長 4.09%，係屬規模最小的產業。

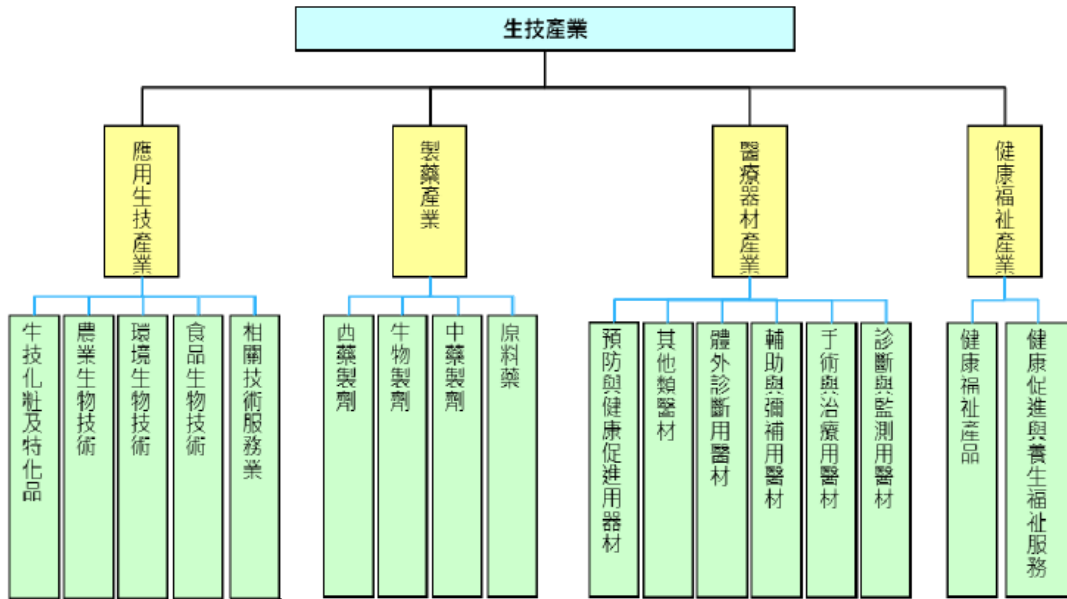


圖 8 我國生技產業範疇(製造業及其相關技術服務業)[4]

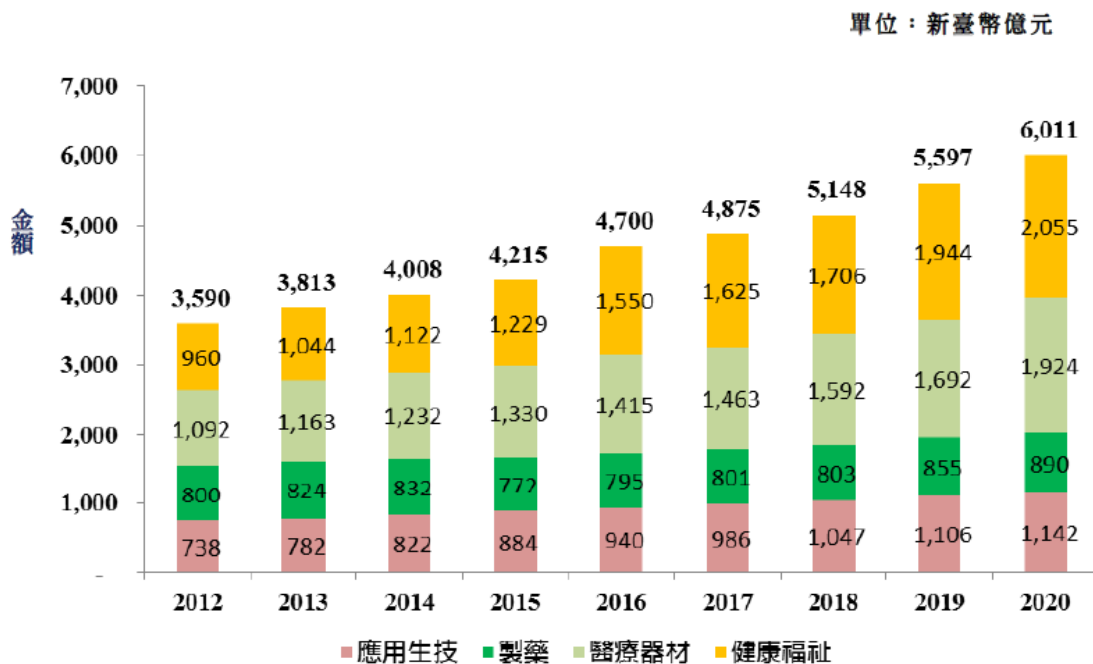


圖 9 我國生技產業營業額成長趨勢[4]

我國 2020 年生技投資額達到 697.08 億元，相較 2019 年大幅增加 26.5%；2020 年底，我國上市櫃生技公司共計為 124 家，營收為 2712 億元，另有 62 家生技公司登錄於興櫃市場，18 家生技公司登陸於創櫃版。

我國製藥產業分為西藥製劑、原料藥、中藥及生物製劑等領域。如下表 3 所示，西藥製劑是我國產業主力，其產品項目又以學名藥的開發製造為大宗，但近年已有廠商投入新藥開發。原料要為具活性成分之藥品，係提供西藥製劑廠商做成製劑之用，為製藥產業不可缺的重要環節。我國原料藥在廠商精進研究開發並切入跨國製藥公司的供應鏈，已成為製藥產業外銷比重較高的次領域。生物製劑為各國積極推動的發展項目，也屬於未來製藥產業主流發展趨勢，我國廠商目前已有疫苗和生物藥品於國內外成功上市，正逐漸擴大產業規模；中藥則為我國傳統用藥，銷售市場以國內為主，但正逐漸轉型，由傳統中藥朝向植物/中藥新藥發展。

表 3 台灣製藥產業範疇及其主要產品項目[4]

產業次領域	主要產品項目
原料藥工業	原料藥、中間體、賦形劑
西藥製劑工業	小分子藥品
生物製劑工業	生物藥品、血液製劑、疫苗及類毒素、過敏原藥品
中藥製劑工業	中藥/植物藥新藥、濃縮中藥、傳統中藥、中藥之西藥製劑

2020 年製藥產業營業額仍以學名藥與原料藥居多，其中學名藥佔我國製藥產業營業額超過 50%，原料藥佔我國製藥產業營業額約 30%。學名藥或中藥製劑以國內市場為主，並以保健藥品市場為主(無須醫師開立處方箋之指示用藥或成藥等)，市場規模相對較小。

然我國衛生福利部食物藥品管理署(以下簡稱衛服部食藥署)已成為國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)成員國之一，並推動國內廠商全面實施 PIC/S 的優良藥品製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)以符合國際水準，亦即國內廠商均已具有朝向國際化發展，向外拓展外銷市場之基礎。

依據經濟部國際貿易局的廠商進出口資料顯示，2020 年我國具有出口實績的西藥製劑廠商為 84 家，外銷金額超過 300 萬美元者有 25 家，其中更有 10 家廠商的出口金額達級距上升，顯示我國西藥製劑廠商若能找到外銷利基品項，即能快速切入國際市場。

二、小分子藥物與生物製劑

製藥產業的發展，可追溯至 1897 年 Bayer 公司由柳樹樹皮及樹葉中萃取純化可以治療關節炎的成分，製成了阿斯匹靈。然而，當時對疾病研究不足，對於疾病形成因素未能完全了解，因此在藥物開發的分析及篩選，僅以隨機試誤的方式希冀可以選出有價值的產品，導致藥廠普遍存在藥物研究開發效率低落的問題，但隨著機械化生產流程的改善及化學工程關鍵技術移轉，仍在 1950 年代帶動了一波藥物開發的風潮。在此時期，藥物多是經化學合成的小分子化合物，種類則以抗生素為主。

隨著醫學研究的開展，1953 年發現了 DNA 雙股螺旋結構，1973 年更發明了基因重組技術，隨著生物學、生化學、分析化學及藥理學的進步，開啟了生物藥的研究大門，並逐漸發展成為製藥產業的另一大分支。早期製藥產業受惠於化學及工業技術，可以透過化學合成製造小分子藥物，但對於大分子化合物(例如：核酸及蛋白質)製造，仍需取自於動物組織，會面臨來源不足或是純度不足等問題，而生物科技的發展改以基因轉殖的技術來解決這些問題，並能更深入的發展及培育。

由上述可知，藥物可大致分為小分子藥物(small-molecule drugs)和生物製劑(biologics)兩大類。小分子是相對於大分子的概念，指的是具有單一明確有效成分且分子量在 1000 道爾吞(daltons)以下的有機化合物，像是：阿斯匹靈(aspirin)、紫杉醇(taxol)、嗎啡(morphine)和盤尼西林(penicillin)等。生物製劑則是較大且複雜的分子，其由生物技術製造而成，例如：細胞激素(cytokines)、單株抗體(monoclonal antibody)、荷爾蒙(hormones)或是重組疫苗(recombinant vaccines)等。相較於大分子生物製劑，小分子藥物具有分子量小，可以穿透細胞膜(部分可以穿透血腦障蔽)、不涉及免疫原性、分子穩定、可口服、易吸收、生產技術成熟及易於儲存和運輸等優點。

表 4 小分子化合物與生物製劑比較

	小分子化合物 (Small Molecules)	生物製劑 (Biologicals)	
		small biologicals	biologicals
原子大小	20-100 atoms	200-3000 atoms	500-50000 atoms
分子量	< 1000	數千至數十萬	
藥物舉例	阿斯匹靈	人工重組胰島素 人工重組賀爾蒙	紅血球生成素 (EPO) Avastin 抗癌藥
研發成功率	低	針對特定靶點開發，成功率較高	
作用機理	大部分直接進入細胞，產生藥效	與血液內的物質或細胞上的受體結合反應，作用複雜	
劑型	多樣性，口服為主	靜脈注射或皮下給藥為主 口服生體吸收率極低	
藥物半衰期	短，4-24 小時	較長，數週	
吸收分布	肝腸循環 微血管循環	淋巴系統 微血管循環	
清除方式	肝膽或腎臟	細胞內溶酶體降解	
生產方式	天然萃取 化學合成	基因工程或 DNA 重組技術 利用生物細胞製造(例如：大腸桿菌)	
生產技術	化學工程，技術相對成熟	生物工程，技術相對複雜，可控性要求高	
產品生命週期	10-15 年，專利到期後易於仿製	生產技術複雜，有較高的仿製壁壘	

根據文獻統計[8]統計，自 1993 年至 2020 年以來 FDA 核准的藥物有一半以上是小分子藥物(圖二)。而由 2020 年 FDA 核准藥物的統計圖來看，總共 53 種藥物中有 40 種是屬於小分子藥物，其餘 13 種為生物製劑。

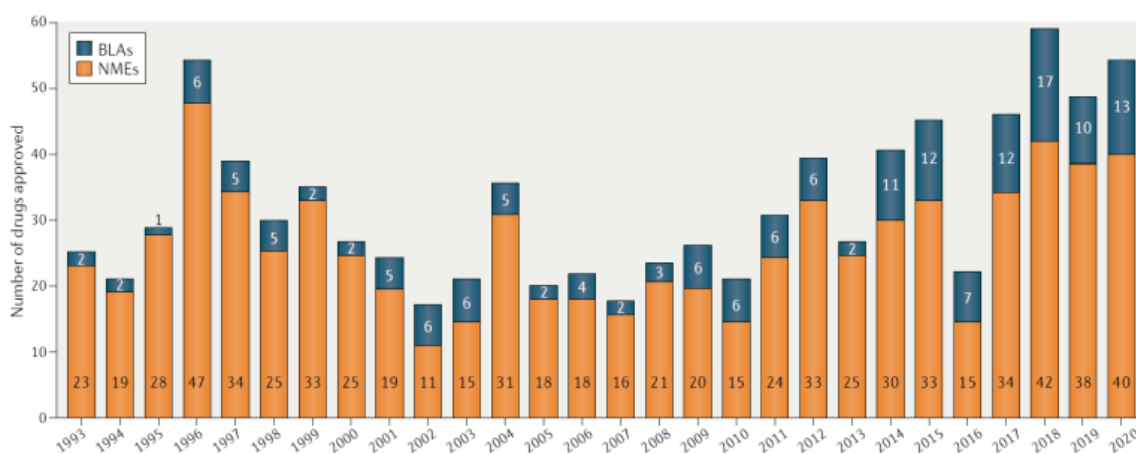


圖 10 自 1993 年至 2020 年 FDA 核准的藥物種類統計[8]。(NMEs：新分子實體藥物；BLAs：生物製品許可申請)

若以 2020 年全球前十大重磅暢銷藥品之銷售額做比較，小分子藥物與生物藥品各為 5 種，適應症部分則以癌症(4 款)佔最大宗。

表 5 2020 年全球前十大原廠藥銷售額[4]

單位：億美元，%

品牌藥/廠商名稱	主要適應症	2019 年銷售額	2020 年銷售額	2019~2020 年成長率	產品類型
Humira (AbbVie)	類風濕關節炎、克隆氏症、乾癬、幼年型自發性多關節炎等	191.69	198.32	3.46	生物藥品
Keytruda (Merck & Co)	晚期黑色素瘤	110.84	143.80	29.74	生物藥品
Eliquis (Bristol-Myers Squibb/Pfizer)	抗凝血劑	121.49	141.17	16.20	小分子藥
Revlimid (Bristol-Myers Squibb /Celgene)	多發性骨髓瘤	93.78	121.06	29.09	小分子藥
Imbruvica (AbbVie/Johnson & Johnson)	淋巴瘤	80.85	84.3	4.27	小分子藥
Eylea (Regeneron/Bayer/Santen)	濕式黃斑部退化病變、視網膜靜脈阻塞(RVO)	75.42	83.60	10.85	生物藥品
Stelara(Johnson & Johnson/Mitsubishi Tanabe Pharma)	乾癬症	65.91	79.40	20.47	生物藥品
Opdivo (Bristol-Myers Squibb/Ono)	黑色素瘤	80.04	78.87	-1.46	生物藥品
Biktarvy(Gilead Sciences)	HIV	47.40	72.6	53.16	小分子藥
Xarelto (Bayer/Johnson & Johnson)	抗凝血劑	69.30	69.3	0.00	小分子藥

資料來源：各公司年報，匯率依中央銀行公布的年均匯率換算為美元，2020 年 5 月。

三、 學名藥(Generic drug)產業

(一) 學名藥產業發展歷程

學名藥，又稱非專利藥或仿製藥，其在概念上係相對於原廠開發的品牌藥(Brand Drug)。根據 FDA 定義[10]，學名藥指的是一種藥物，其在劑型、安全性、劑量、給藥途徑、品質、性能特徵和預期用途方面與已上市的品牌藥相同。透過這些相似性有助於證明學名藥與所對應之品牌藥的生物等效性，亦即，法規上認可學名藥可以相同的方式在人體中起作用並提供與品牌藥相同的臨床療效，是以我們可以將學名藥作為其品牌藥的同等替代品。

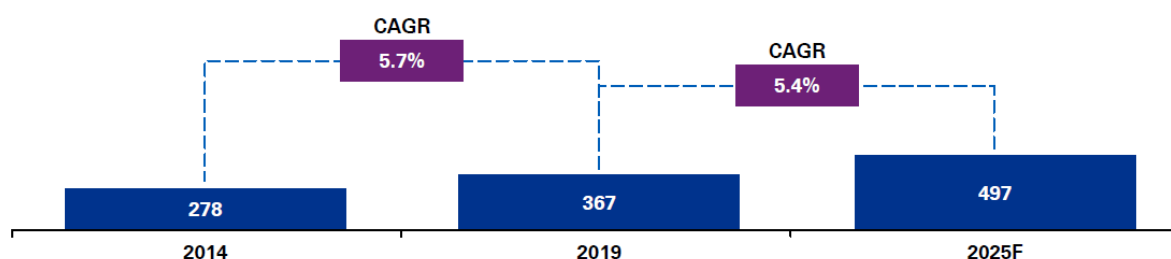
回顧美國藥品查驗法規的發展沿革，美國在 1938 年推出第一部現代化的藥品查驗法律：FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETICS ACT OF 1938 (FDCA)，並在 1962 年的修訂(Drug Amendments of 1962)中奠定了以藥品安全性及療效(effectiveness)作為查驗審核標準的基礎。在此階段，新藥開發者為了查驗療效之要求，除了需負擔鉅額之臨床試驗成本，更面臨試驗及審查時間的延長，壓縮藥品原有專利保護期間，對於藥廠開發新藥之創新動機，無疑是雙重打擊。

FDA 早在 1970 年即就學名藥查驗頒布第一個簡易查驗之程序(ANDA)，不過 FDA 堅持在 1962 年後申請之 ANDA，學名藥廠仍應檢送完整的藥品安全及療效驗證資料，大幅降低學名藥廠推出學名藥之動機。根據統計，在 1962 年至 1984 年之間，總計有 150 個原廠藥專利期間屆滿，但其中只有 15 個 ANDA 向 FDA 提出申請，顯見藥廠投入意願之低下。

直到 1984 年，美國國會推動藥品價格競爭和專利期限恢復法案，又稱 Hatch-Waxman 法案(Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, Hatch-Waxman Act)平衡原廠、學名藥廠及消費市場等三方競爭及市場利益，終於改變製藥產業的發展態勢。在 Hatch-Waxman 法案生效後的 20 年，原廠的營收屢創歷史新高，而市場上學名藥產品數量亦持續成長。根據美國國會預算辦公室(Congressional Budget Office)及美國聯邦貿易委員會之統計(Federal Trade Commission)之統計，1984 年市場上學名藥之產量僅為 19%，在 1996 年成長為 43%，至 2003 年學名藥於美國總體藥品之市佔率已達 50% [46]。

(二) 學名藥產業發展趨勢[11]

在 Hatch-Waxman 法案通過後，病患和消費者對於降低醫療費用的需求，不斷地推動學名藥在全球範圍的成長。KPMG 報告[11]指出，2014 年至 2019 年，受惠於暢銷藥品的專利保護到期，學名藥的銷售額每年增長 5.7%。2019 年，在美國有銷售總額將近 80 億美元的藥品已過專利保護期，為仿製藥提供了巨大的發展空間。而未來 5 年，還有一批藥品專利權即將到期，學名藥有望保持 5.4% 的複合年增率，並在 2025 年達到 4970 億美元的銷售額。



Source: Generic Drugs Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2020-2025, imarc Group

圖 11 學名藥市場年增率變化示意圖

而從 2020 年到 2026 年，專利權到期的小分子藥品數量將增加近一倍，其中更是不乏多項年銷售額高於 10 億美元的暢銷藥品(blockbuster drugs)，其前三大治療領域係分佈於腫瘤(19.6%)、中樞神經系統(18.7%)及系統性抗感染藥(11.0%)，這些藥品預期將為學名藥廠開闢廣闊的機會，也將提升此些治療領域的應用潛力。

表 6 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的小分子藥品數量統計

# of blockbusters and other small-molecule drugs going off-patent globally							
Year	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Blockbuster drugs	1	1	3	5	5	6	7
Total small-molecule drugs	190	219	291	254	255	318	383

Notes: "Blockbuster" refers to drugs with annual gross sales greater than \$1 billion. Year of patent expiration for the last patent-protected variant of a drug has been considered for analysis. For example, if a drug is going off patent in the U.S. in 2022 and in Europe in 2023, it has been included in the patent expirations for 2023.

Source: KPMG analysis based on Evaluate Pharma data.

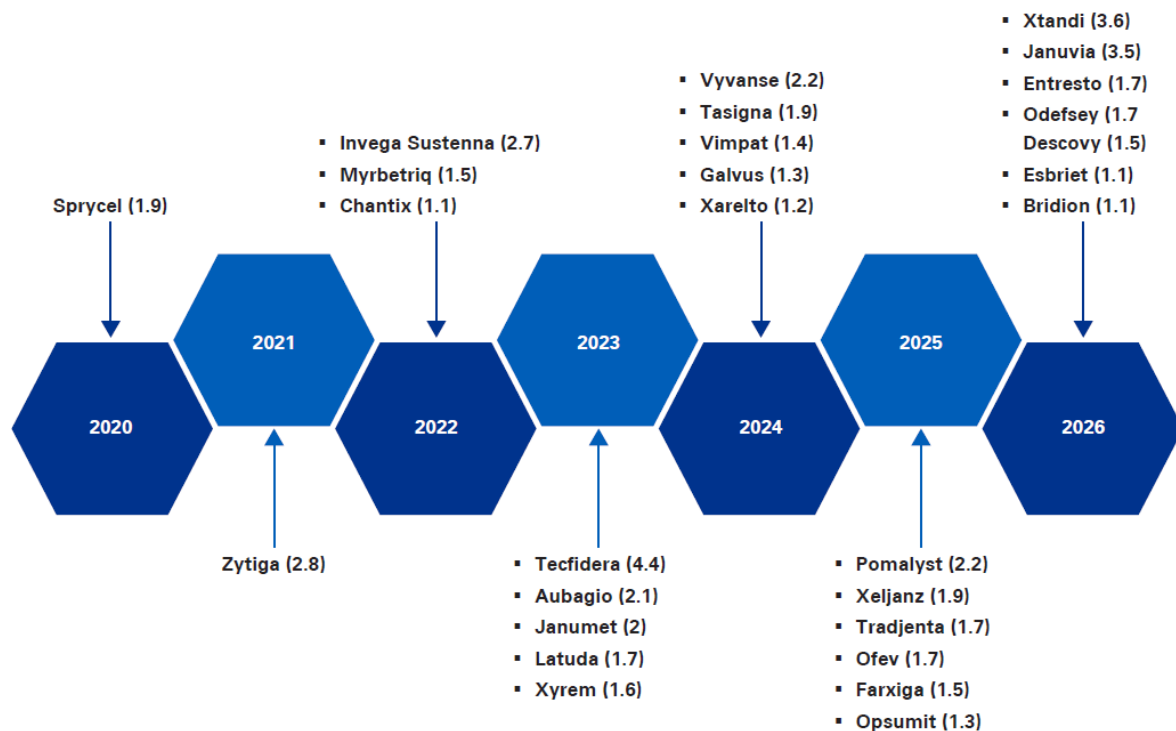
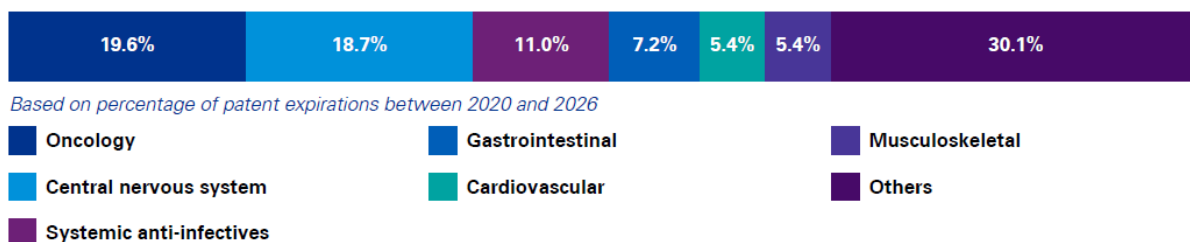


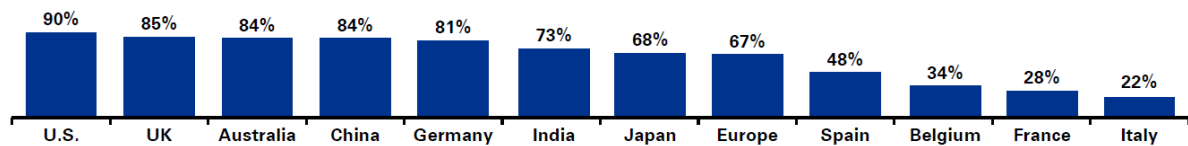
圖 12 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的暢銷藥品



Source: KPMG analysis based on Evaluate Pharma data (100% = 1,910 drugs)

圖 13 專利權將在 2020 年到 2026 年到期的藥品治療領域統計

報告也指出，若以學名藥在處方藥市場中所佔的市場銷量份額作為學名藥利用率，美國為目前全球首要學名藥市場，在 2019 年其學名藥利用率已高達約 90%，而至 2023 年，這 90%銷量的學名藥市場預計達到約 4150 億美元的價值。在其他國家，包括以往學名藥使用率普遍不高的國家，醫療費用的上升也帶動了學名藥的使用。例如，日本學名藥利用率在過去 10 年間由 30%提升至 68%，預計到 2020 年底可以增至 80%。



Note: Generics utilization rates refer to market share (by volume) of generics within the overall prescription drug market

Sources: The positive impact that generic and biosimilar medicines have on patients and health systems, International Generic and Biosimilar Association, Oct 2019; Improving market efficiencies will promote greater drug affordability, PRI Center for Medical Economics and Innovation, Jan 2020; US Specialty Pharmaceuticals, Barclays, Jun 2019.

圖 14 各國學名藥利用率長條圖

一般而言，學名藥使用國際非專利藥品名稱(International Non-proprietary Name, INN)的通用/化學名稱進行販售，然而隨著學名藥的發展，學名藥廠在銷售學名藥的同時也希望能獲得品牌知名度和忠誠度，因此，催生了品牌學名藥(Branded generics)。品牌學名藥是經過 ANDA 流程審核的仿製藥，但其取得了化學名稱以外的專用市場名稱，並採用專用市場名稱進行販售。這些品牌仿製藥可能由仿製藥公司開發，也可能由專利到期後的原始製造商開發。

The Pharma 1000 [12] 中，Torreya 根據 INN 學名藥(INN generics)以及品牌學名藥進行統計，並給出了頂尖的學名藥廠清單。根據這兩份清單可知，目前國際強勢學名藥廠主要來自中國及印度，而中國學名藥廠更是致力於發展品牌學名藥。

表 7 最有價值之學名藥廠(INN 學名藥)[12]

Value Rank 2021	Revenue Rank 2021	Value Rank 2020	Company	Country	Portfolio	Value	Revenue
1	2	3	Viatis	United States	Diversified	\$40 billion	\$16 billion
2	3	2	Teva	Israel	Diversified	\$32.8 billion	\$16 billion
3	1	1	Sandoz	Germany	Diversified	\$26.5 billion	\$9.9 billion
4	4	4	Sun Pharma	India	Diversified	\$25 billion	\$4.8 billion
5	10	6	Dr. Reddy's	India	Diversified	\$10.4 billion	\$2.7 billion
6	5	5	Fresenius Kabi Segment	Germany	Injectables	\$10 billion	\$3.7 billion
7	9	9	Cipla	India	Diversified	\$9.5 billion	\$2.8 billion
8	13	8	Hikma	United Kingdom	Injectables	\$8.2 billion	\$2.4 billion
9	8	11	Endo International	United States	Diversified	\$7.8 billion	\$2.8 billion
10	24	NA	Gland Pharma	India	Injectables	\$7.7 billion	\$537 million
11	7	14	STADA	Germany	Diversified	\$7.7 billion	\$3.2 billion
12	15	17	Zydus Cadila	India	Diversified	\$7.6 billion	\$2.1 billion
13	20	12	Torrent Pharma	India	Diversified	\$7 billion	\$1.1 billion
14	11	10	Baxter Pharma	United States	Injectables	\$6.7 billion	\$2.5 billion
15	12	7	Hetero Drugs	India	Diversified	\$6.7 billion	\$2.5 billion
16	14	16	Lupin	India	Diversified	\$5.9 billion	\$2.2 billion
17	19	18	Alkem	India	Diversified	\$5.8 billion	\$1.3 billion
18	17	13	Apotex	Canada	Diversified	\$5.4 billion	\$2 billion
19	6	15	Aurobindo	India	Diversified	\$5.3 billion	\$3.3 billion
20	16	20	Amneal	United States	Diversified	\$3.5 billion	\$2.1 billion
21	25	25	Ajanta Pharma	India	Diversified	\$2.4 billion	\$423 million
22	18	23	Glenmark	India	Diversified	\$2.3 billion	\$1.6 billion
23	21	22	Emcure	India	Diversified	\$2.2 billion	\$808 million
24	27	24	Natco	India	Diversified	\$1.9 billion	\$255 million
25	22	21	Pharmascience	Canada	Diversified	\$1.9 billion	\$700 million
26	26	26	Pharmathen	Netherlands	Injectables	\$1.9 billion	\$283 million
27	23	27	Akorn	United States	Liquids	\$1.8 billion	\$664 million
28	28	19	Padagis	United States	Diversified	\$1.5 billion	\$968 million

Source: S&P CapitalIQ and Torreya analysis, November 5, 2021.

表 8 頂尖之學名藥廠(含品牌學名藥及 INN 學名藥)[12]

Value Rank 2021	Revenue Rank 2021	Value Rank 2020	Company	Country	Portfolio	Value	Revenue
1	1	2	Yangtze River Pharma	China	Oral solid dose, TCM	\$42.9 billion	\$16 billion
2	10	3	Viartis	United States	Diversified	\$40 billion	\$16 billion
3	8	28	Pientzehuang Pharma	China	Oral solid dose, TCM	\$38 billion	\$1.2 billion
4	4	1	Teva	Israel	Diversified	\$32.8 billion	\$16 billion
5	2	4	GSK Established Brands	United Kingdom	Off-patent brands	\$27.1 billion	\$10.1 billion
6	3	5	Sandoz	Germany	Diversified	\$26.5 billion	\$9.9 billion
7	13	10	Sun Pharma	India	Diversified	\$25 billion	\$4.8 billion
8	5	26	Celltrion	South Korea	Biosimilars	\$21.3 billion	\$1.7 billion
9	7	27	Changchun Tech	China	Diversified	\$17.1 billion	\$1.6 billion
10	9	6	Kelun Group	China	Diversified	\$16.1 billion	\$6 billion
11	11	7	Jemincare	China	Oral solid dose, TCM	\$16.1 billion	\$6 billion
12	6	13	Sino Biopharma	Hong Kong	Diversified	\$15.4 billion	\$3.9 billion
13	14	11	Abbott EPD	United States	Diversified	\$15.4 billion	\$4.3 billion
14	12	8	Yunnan Baiyao	China	Oral solid dose, TCM	\$14 billion	\$5.8 billion
15	17	32	Walvax	China	Biosimilars	\$13.4 billion	\$543 million
16	21	22	Dr. Reddy's	India	Diversified	\$10.4 billion	\$2.7 billion
17	16	14	Fresenius Kabi Segment	Germany	Injectables	\$10 billion	\$3.7 billion
18	30	9	Huadong Medicine	China	Diversified	\$9.9 billion	\$5.3 billion
19	18	15	Shanghai Pharma Rx	China	Diversified	\$9.7 billion	\$3.6 billion
20	26	21	Cipla	India	Diversified	\$9.5 billion	\$2.8 billion
21	19	16	Tianjin Pharma	China	Oral solid dose, TCM	\$8.9 billion	\$3.3 billion
22	32	23	Aspen Pharmacare	South Africa	Diversified	\$8.3 billion	\$2.6 billion
23	25	31	Kangmei Pharma	China	Diversified	\$8.2 billion	\$702 million
24	24	24	Hikma	United Kingdom	Injectables	\$8.2 billion	\$2.4 billion
25	20	18	Roemmers	Argentina	Diversified	\$8 billion	\$3 billion
26	15	30	Hualan Bio	China	Biosimilars	\$8 billion	\$824 million
27	27	29	Serum Institute of India	India	Biosimilars	\$7.9 billion	\$862 million
28	23	12	CR Pharma Rx Segment	Hong Kong	Oral solid dose, TCM	\$7.9 billion	\$4.2 billion

四、 腫瘤藥物(Oncology drug)

(一) 腫瘤治療發展沿革[14][15]

腫瘤是指人體在各種致癌因素的影響下，細胞產生的不正常增生；其中，惡性腫瘤被統稱為癌症。癌症是目前人類面臨的最大的醫療衛生問題，其具有死亡率高，預後差，治療昂貴且需承受巨大的生理痛苦的特點，是目前最急需解決的人類醫療衛生問題之一。

全球癌症患者數量呈現快速增長的趨勢，2020 年全球經診斷的新癌症病例為 1,930 萬(1,810 萬不包括非黑色素瘤皮膚癌)，和將近 1,000 萬癌症死亡病例(990 萬不包括非黑色素瘤皮膚癌)。其中，女性乳腺癌已超過肺癌成為最常見的診斷癌症，估計有 230 萬新病例(11.7%)，其次是肺癌(11.4%)、結直腸癌(10.0%)、前列腺癌(7.3%)和胃癌(5.6%)。而肺癌仍然是癌症死亡的主要原因，估計有 180 萬人死亡(18%)，其次是結直腸癌(9.4%)、肝癌(8.3%)、胃癌(7.7%)和女性乳腺癌(6.9%)[15]。

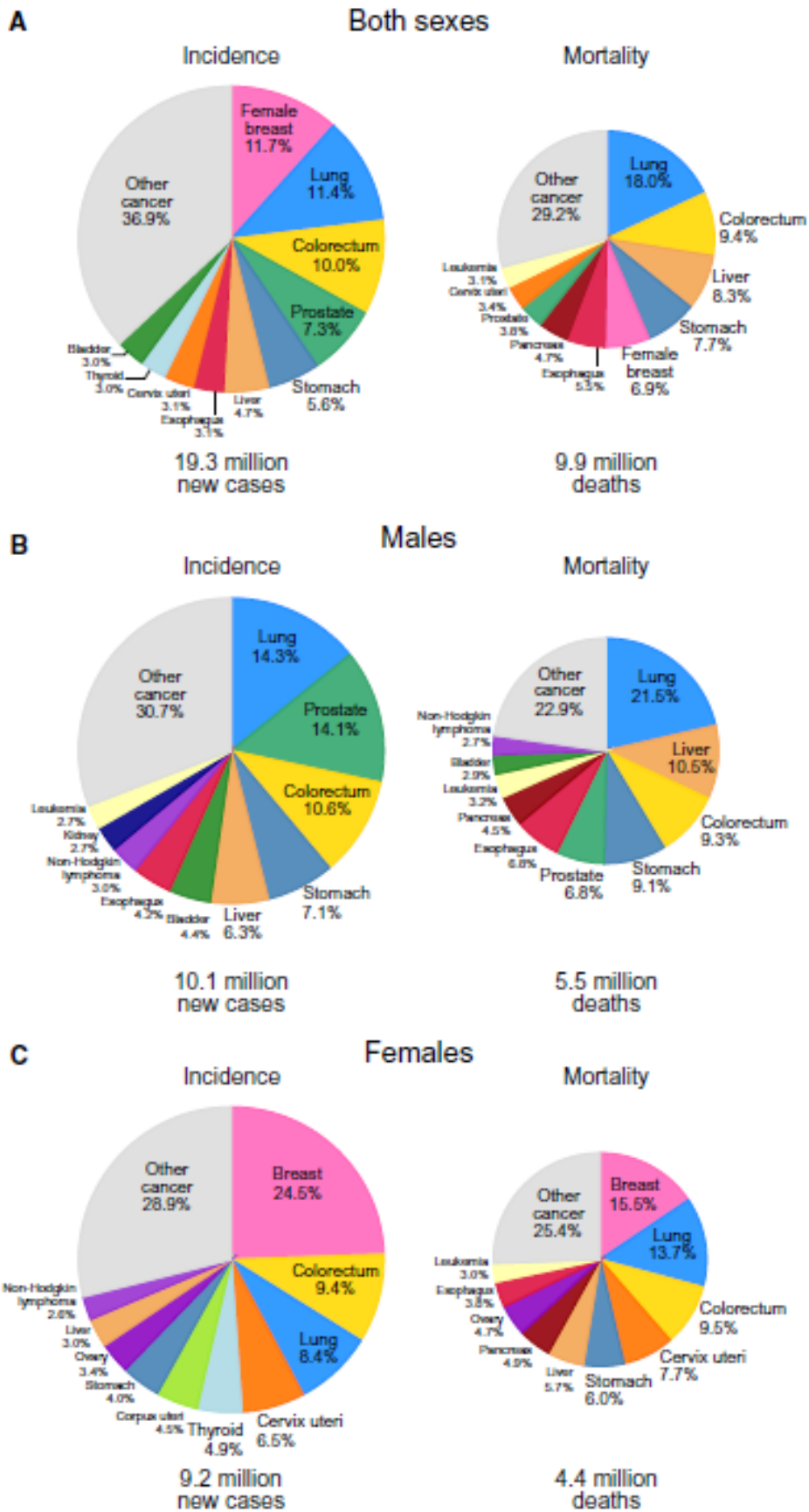


圖 15 2020 年前十大癌症的病例和死亡分佈，包括(A)男女、(B)男性和(C)女性

表 9 2020 年各癌症的新病例和死亡数统计

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)		NO. OF NEW DEATHS (% OF ALL SITES)	
Female breast	2,261,419	(11.7)	684,996	(6.9)
Lung	2,206,771	(11.4)	1,796,144	(18.0)
Prostate	1,414,259	(7.3)	375,304	(3.8)
Nonmelanoma of skin ^a	1,198,073	(6.2)	63,731	(0.6)
Colon	1,148,515	(6.0)	576,858	(5.8)
Stomach	1,089,103	(5.6)	768,793	(7.7)
Liver	905,677	(4.7)	830,180	(8.3)
Rectum	732,210	(3.8)	339,022	(3.4)
Cervix uteri	604,127	(3.1)	341,831	(3.4)
Esophagus	604,100	(3.1)	544,076	(5.5)
Thyroid	586,202	(3.0)	43,646	(0.4)
Bladder	573,278	(3.0)	212,536	(2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	544,352	(2.8)	259,793	(2.6)
Pancreas	495,773	(2.6)	466,003	(4.7)
Leukemia	474,519	(2.5)	311,594	(3.1)
Kidney	431,288	(2.2)	179,368	(1.8)
Corpus uteri	417,367	(2.2)	97,370	(1.0)
Lip, oral cavity	377,713	(2.0)	177,757	(1.8)
Melanoma of skin	324,635	(1.7)	57,043	(0.6)
Ovary	313,959	(1.6)	207,252	(2.1)
Brain, nervous system	308,102	(1.6)	251,329	(2.5)
Larynx	184,615	(1.0)	99,840	(1.0)
Multiple myeloma	176,404	(0.9)	117,077	(1.2)
Nasopharynx	133,354	(0.7)	80,008	(0.8)
Gallbladder	115,949	(0.6)	84,695	(0.9)
Oropharynx	98,412	(0.5)	48,143	(0.5)
Hypopharynx	84,254	(0.4)	38,599	(0.4)
Hodgkin lymphoma	83,087	(0.4)	23,376	(0.2)
Testis	74,458	(0.4)	9334	(0.1)
Salivary glands	53,583	(0.3)	22,778	(0.2)
Anus	50,865	(0.3)	19,293	(0.2)
Vulva	45,240	(0.2)	17,427	(0.2)
Penis	36,068	(0.2)	13,211	(0.1)
Kaposi sarcoma	34,270	(0.2)	15,086	(0.2)
Mesothelioma	30,870	(0.2)	26,278	(0.3)
Vagina	17,908	(0.1)	7995	(0.1)
All sites excluding nonmelanoma skin	18,094,716		9,894,402	
All sites	19,292,789		9,958,133	

^aNew cases exclude basal cell carcinoma, whereas deaths include all types of non-melanoma skin cancer.

目前癌症的治療方法可以分為五大類，即手術、放射治療、化療、分子靶向治療以及腫瘤免疫療法。癌症治療領域隨醫學發展經歷了重大的改革，由化療藥物演變至分子靶向藥物再至免疫治療。

作為最初的癌症治療模式，手術治療能夠用於一部分惡性實體瘤，並提高晚期癌症患者的生活品質，但無法應用於轉移性惡性腫瘤。放射治療以及化療帶來了癌症療法的第一次變革，它們的出現為更多的癌症適應症提供了可行的療法，然而往往伴隨著不可避免的副作用。

分子靶向治療是癌症療法的第二次變革，靶向治療藥物能夠抑制癌症特定基因、蛋白質或有助於癌症生長或生存的微環境等，從而抑制或阻斷腫瘤進展。隨著靶向藥物以及相關的生物標誌物的發現，癌症治療的臨床分類由主要發生部位進一步細分至特异性基因突變，及能對這些突變產生特殊作用的相關靶向型治療藥物。癌症的靶向治療通常可以分為兩種，抗體類藥物以及小分子靶向藥物。其作用機制多元，可根據其生物特徵分為作用於腫瘤細胞生長信號、腫瘤血管生成、腫瘤免疫逃逸等不同類別。

腫瘤免疫療法則為癌症療法的第三次變革，癌症免疫治療旨在刺激患者自身的免疫系統產生或增強抗腫瘤免疫反應，以控制或根除癌細胞。癌症免疫療法主要藥物分別是 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 抑制劑，其可加強 T 細胞對於腫瘤細胞的識別能力及其活性，使免疫系統能夠更加有效的殺傷腫瘤細胞。另一方面，抗血管藥物能夠通過阻止那些支持腫瘤生長的血管的生長，從而阻止腫瘤細胞本身的生長和擴散轉移。抗腫瘤血管生成藥物主要可以分成兩類，一類為以 Sorafenib 與 Apatinib 等為代表的小分子靶向抗血管藥物；和以 Bevacizumab 單株抗體與 Atezolizumab 單株抗體為代表的單克隆抗體類抗血管藥物。隨著免疫檢查點抑制劑的出現，研究顯示抗血管藥物與免疫療法的聯合用藥表現出較單一藥物更加理想的療效，尤其是對於如肝細胞癌等血管密集型實體腫瘤，是以腫瘤免疫療法的聯合用藥正蓬勃發展中。

(二) 腫瘤藥物發展趨勢[13]

就臨床試驗活動的水平、投資於腫瘤治療的公司數量、臨床開發治療管道的規模、正在推出的新型活性物質以及這些藥物的支出水平而言，腫瘤學無疑是創新的領先治療領域。在 2021 年，腫瘤學領域發生了許多重大事件，對藥物開發具有重要影響。

1. 在腫瘤治療上，下一世代的生物藥物關注重點是嵌合抗原受體(CAR) T 細胞療法。FDA 批准 ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)用於多發性骨髓瘤，Carvykti 成為第一個在美國獲批的中國自主研發的 CART 療法。此外，axicabtagene ciloleucel (Yescarta)成為第一個在中國獲批的 CAR T 療法，凸顯了中國在研發中的影響越來越大。
2. 2021 年全球首次推出的腫瘤新活性物質(novel active substances, NAS) 高達 30 種，創下史上紀錄，而自 2012-2021 年累計共有 159 種新腫瘤藥物上市販售，過去 20 年的累計總數達到 215 個。根據統計，從 2012 年到 2016 年，全球平均每年推出 5 個腫瘤藥物，但從 2017 年到 2021 年，已增長到平均每年推出 21 個新的腫瘤藥物，並呈現穩定上升。
3. 近年來，針對實體瘤的腫瘤藥物佔所有腫瘤藥物的三分之二。從 2017-2021 年發布了 68 項針對實體瘤的藥物，高於 2012-2016 年的 35 項。儘管針對實體瘤的新創藥物佔大部分，但血液瘤的新創藥物也維持成長趨勢，在 2017-2021 年間針對血液瘤推出了 36 種藥物，亦高於 2012-2016 年間推出的 20 個。

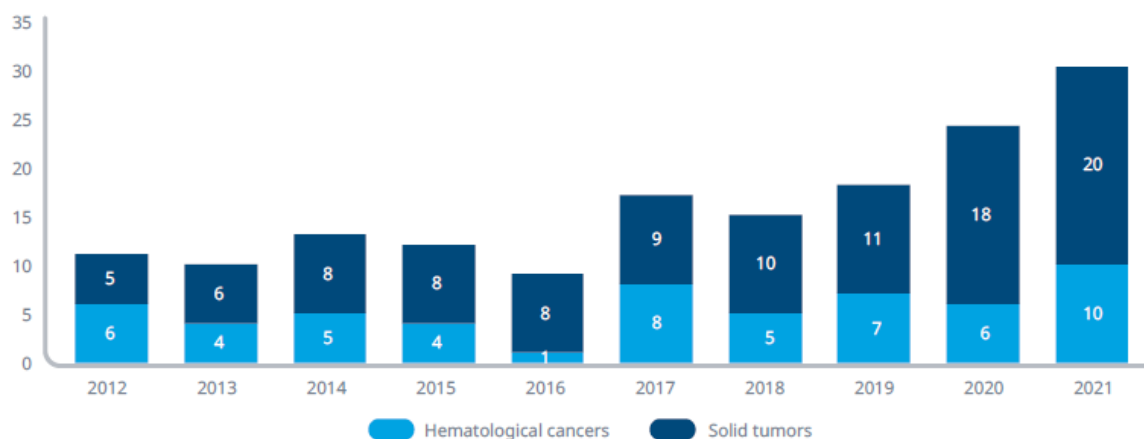


圖 16 在 2012–2021 年間全球首次推出的腫瘤新活性物質

4. 在過去 5 年中(2017-2021 年)，美國推出了 83 種新型腫瘤藥物，並使得在過去 20 年內美國上市的抗癌藥物累計達到 184 種，始終是全球多數腫瘤藥物上市的第一國家。然而，值得注意的是，過去 5 年上市

的腫瘤藥物中，有 21 款藥物尚未在美國上市，而這些藥物中，有 19 個是首先於中國或日本推出，這顯示了不同的創新來源和目標市場。

5. 在過去 5 年中(2017-2021 年)，歐洲 5 大國推出了 58 種新型腫瘤藥物，使得在過去 20 年內上市的抗癌藥物累計達到 144 種，而過去 5 年在美国上市的腫瘤藥物中，有 31 款藥物至今尚未取得歐洲批准。
6. 在過去 5 年中(2017-2021 年)，中國推出了 61 種新型腫瘤藥物，相較於 2002-2016 年總共推出 41 個腫瘤藥物，可謂大幅成長。推測可能是由國家藥品監督管理局(NMPA)推動的加速機制，以期盡速將國內外開發的藥品帶給中國人民。而過去 5 年在中國上市的腫瘤藥物共有 61 款，其中只有 3 款在中國以外沒有商務開發活動。
7. 自 2011-2021 年間，共有 96 種應用於治療實體瘤新型抗癌藥物在美国上市，其中 25 種獲批可用於多種適應症。肺癌領域推出最多產品(30 種)，發展重點主要是靶向多種生物標誌物亞型(biomarker subtypes)的標靶治療，包括八種檢查點抑制劑(checkpoint inhibitors)和一種雙特異性抗體(bispecific antibody)。

另一方面，已有 17 種用於治療乳腺癌的新藥上市，其中包括三種針對 HER2 陽性型乳腺癌(HER2-positive breast cancer)和三陰性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的抗體-藥物偶聯物。

大多數新型癌症治療會搭配使用藥物遺傳學檢測(PGx)提供個性化護理，以確保為每位患者選擇合適的劑量和藥物。PGx 是一種基因測試，用於評估患者對給定藥物產生不良反應的風險或反應的可能性，從而為藥物選擇和給藥提供信息。

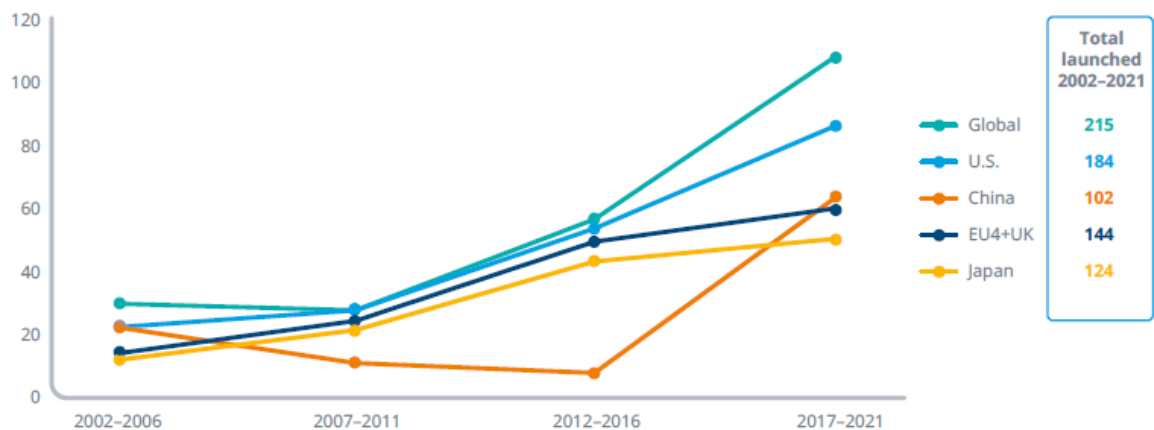
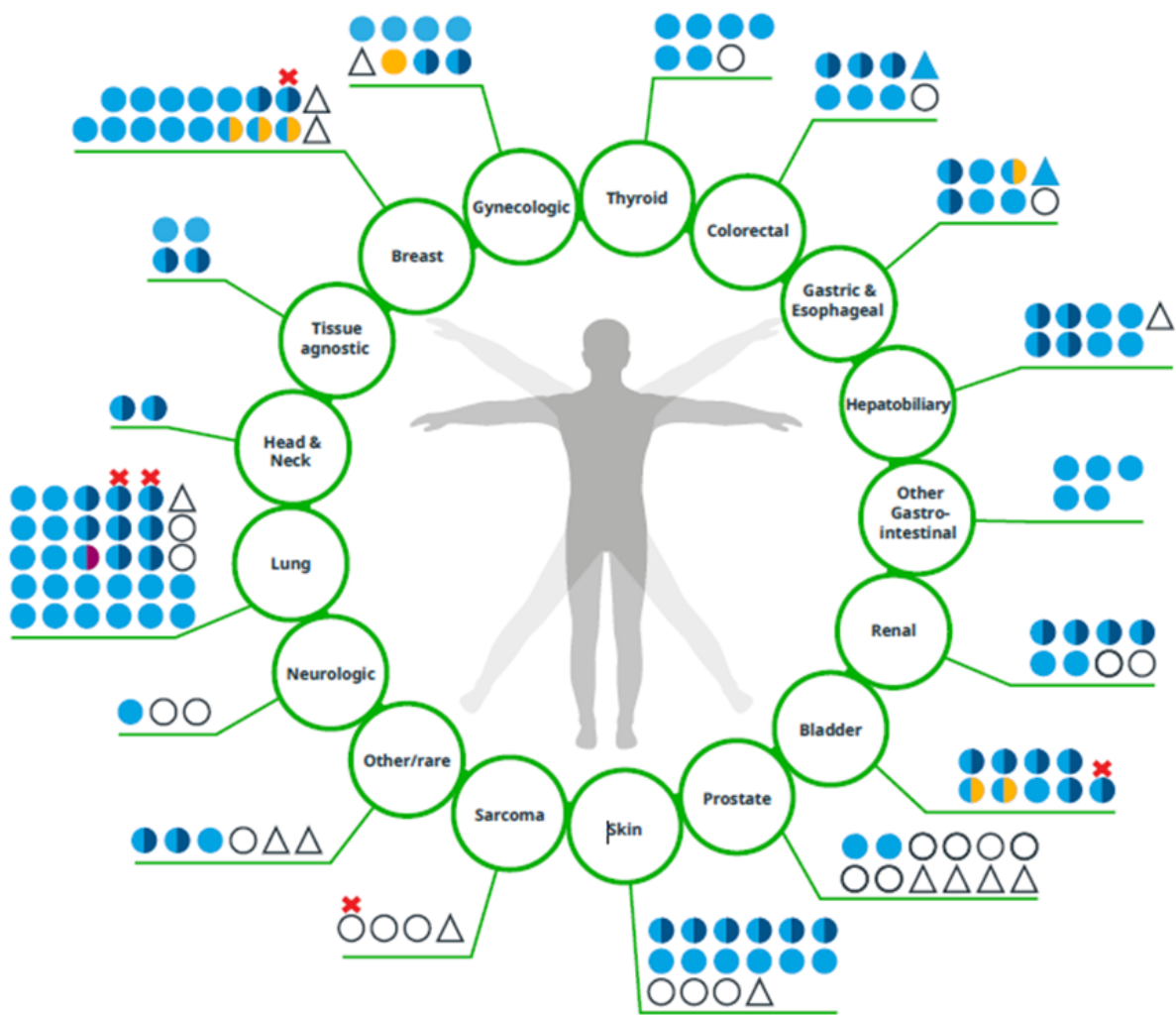


圖 17 在特定國家中腫瘤新活性物質上市數量



Source: IQVIA Institute, May 2022.

- Immune checkpoint inhibitor
- Antibody-drug conjugate
- Bispecific antibody
- PGx testing
- Other targeted therapies
- △ Non-targeted therapy
- ▲ Non-targeted therapy w PGx testing
- ✘ Indication withdrawn

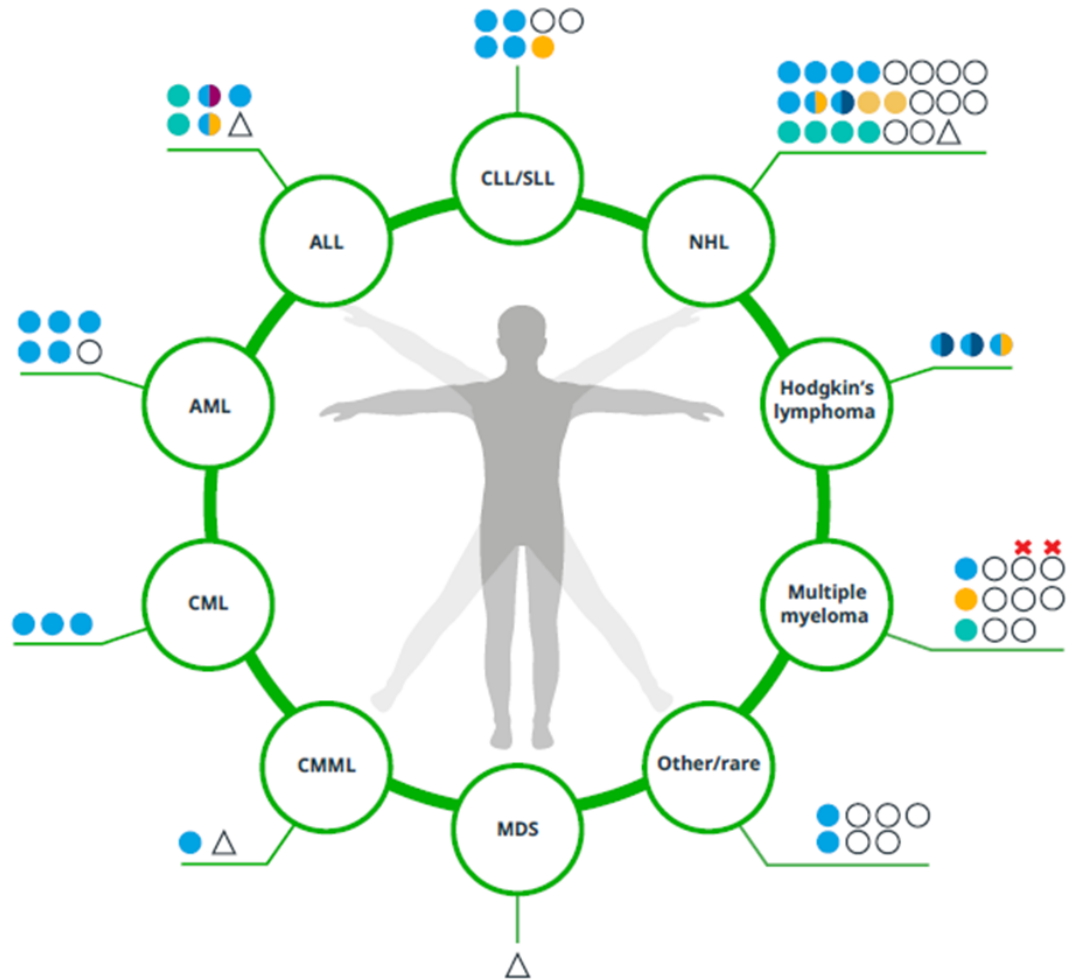
圖 18 2011-2021 年於美國推出的 96 種實體瘤抗癌藥物之適應症統整

自 2011-2021 年間，共有 55 種應用於治療血液瘤新型抗癌藥物在美國上市，其中 17 種獲批可用於多種適應症。非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)領域推出最多產品(23 種)，其中包括四種 CAR T 細胞療法和三種抗體藥物偶聯物，主要用於治療復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤(relapsed or refractory large B-cell lymphoma)。

另一方面，已有 12 種治療多發性骨髓瘤的新藥，其中包括一種 CAR T 細胞療法和抗體-藥物偶聯物。值得注意的是，2022 年初也曾針對多發

性骨髓瘤推出另一種 CAR T 細胞療法(尚未計入)，然此兩種產品均已被撤回。

儘管針對白血病推出的新藥較少，但在創新方面仍取得了重要進展，特別是針對急性淋巴細胞白血病，在過去十年中，該白血病有兩種 CAR T 細胞療法、一種雙特异性抗體和一種抗體-藥物偶聯物引入治療。



Source: IQVIA Institute, May 2022.

- Immune checkpoint inhibitor
- Antibody-drug conjugate
- Bispecific antibody
- CAR T-cell therapy
- PGx testing
- Other targeted therapies
- △ Non-targeted therapy
- ✘ Indication withdrawn

圖 19 2011-2021 年於美國推出的 58 種血液瘤抗癌藥物之適應症統整

2021 年全球癌症藥物支出增至 1850 億美元，其中 74%集中在已開發市場(美國、歐洲 5 大國和日本)，低於 2017 年的 77%。已開發市場在未

來五年的支出增長預計大致與過去五年相似，但歐洲 5 大國的支出預計將放緩。

美國的支出從 2017 年的 500 億美元上升到 2021 年的 750 億美元，佔全球支出的 41%，低於 2017 年的 45%。由於 Bevacizumab、Trastuzumab 和 Rituximab 等暢銷藥品的生物仿製藥供應，預計美國 2021 年的增長放緩，將保持在 9-12% 範圍內，而其他更多以利基藥物和罕見癌症為目標的新藥開發也將限制美國未來幾年的銷售量。

新興藥品市場和低收入國家等其他地區拓展更廣泛的醫療保健服務提升這些國家的藥物支出，2021 年這些國家的總支出為 250 億美元，佔全球支出的 14%，高於 2017 年的 11%。

其他已開發市場在 2021 年的支出為 230 億美元，預計到 2026 年將以 10-13% 的速度增長，其低於自 2011 年起的五年增長率 16.5%，推測是由於生物仿製藥和新藥的貢獻減少而增長趨緩。

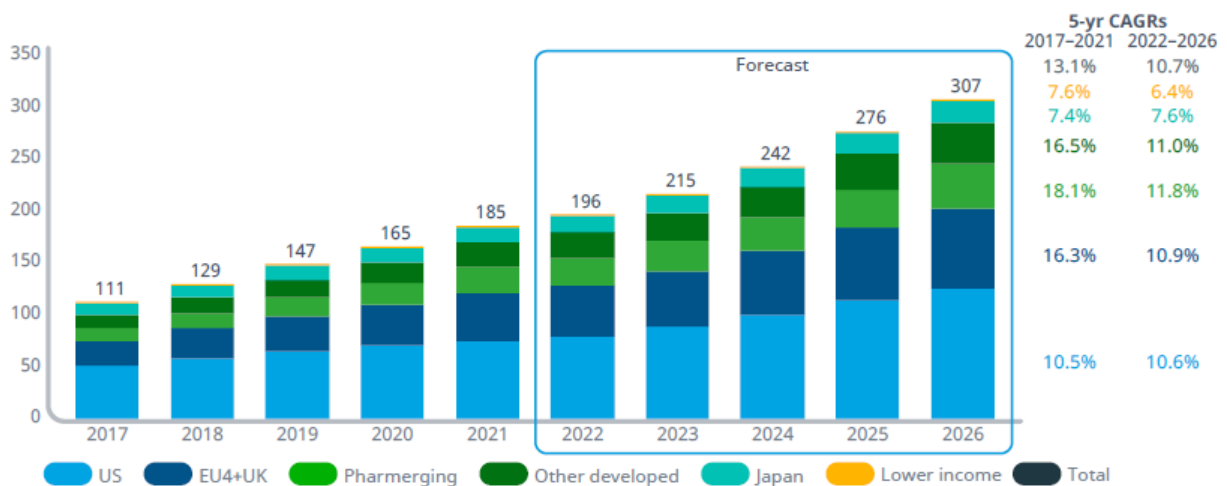


圖 20 各區域之腫瘤藥物支出(以十億美元為單位)

據統計，前五種腫瘤類型(乳腺癌、肺癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌和結直腸癌)已佔所有腫瘤學銷售額的 53%，而創新藥物的持續推出是推動腫瘤學增長的主要驅動力之一。

在非小細胞肺癌、黑色素瘤、腎癌和小細胞肺癌中觀察到的高成長可歸因於 PD-1/L1 抑制劑的推出。在此類產品推出之前，靶向治療僅限於其中一些癌症類型。結直腸癌和非霍奇金淋巴瘤的成長較慢，其近期新藥物貢獻的比例也較低。

患者所需持續治療時間的延長和治療週期的增加直接促進了支出的成長，這其中也包含了新治療方案中所需藥物的持續性支出。

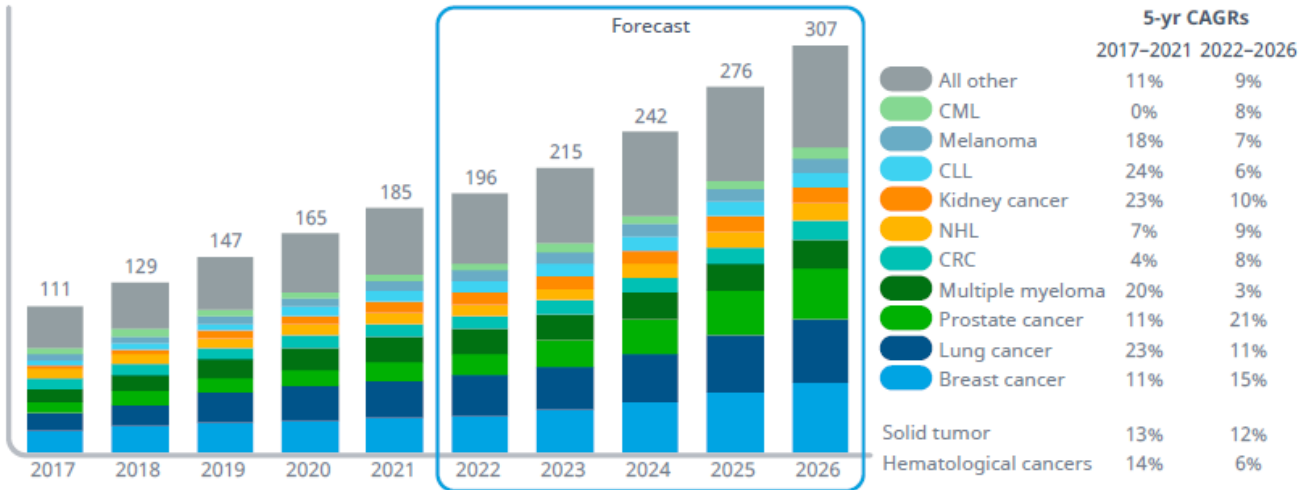


圖 21 2017-2026 年全球各類型腫瘤藥物支出(以十億美元為單位)

美國衛生系統每年花費超過200,000美元的新型抗癌藥物數量一直在增加，在過去五年(2017-2021年)推出的藥物中佔比為32%，遠遠高於前五年(2012-2016年)的2%。而年成本超過100,000美元的新型抗癌藥物在過去五年(2017-2021年)推出的藥物中佔比為69%，也高於前五年(2012-2016年)的51%。

在2021年，高成本療法的總支出為290億美元，其中有230億美元是來自過去十年上市的藥物。雖然個別藥物的成本可能很高，但患者的治療成本仍會根據他們接受的整體治療方案及照護而有所不同，尤其會受到他們的保險類型的影響。

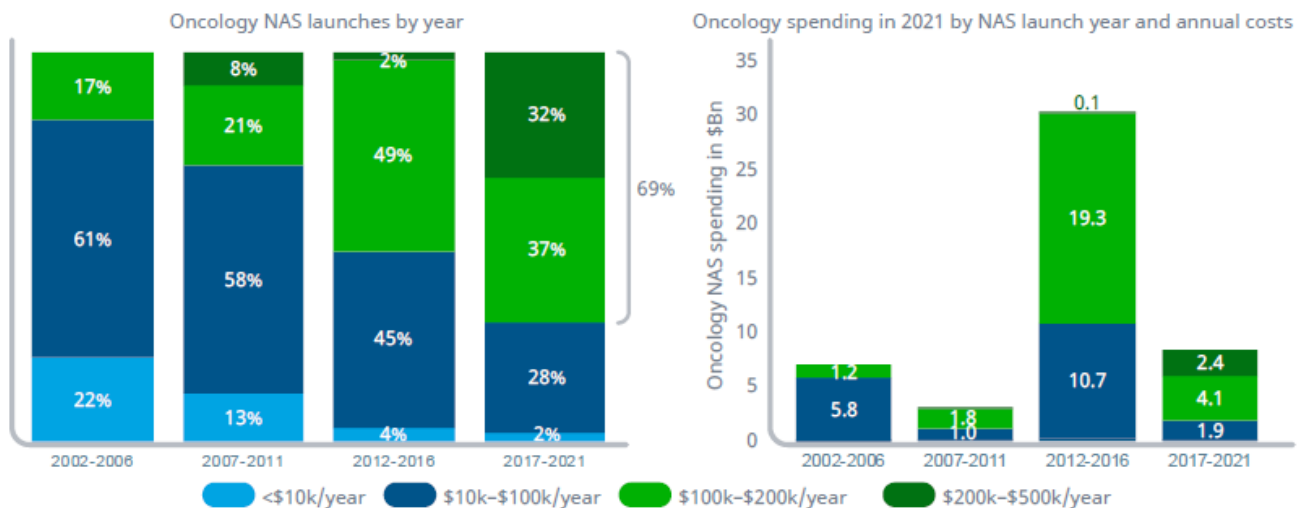


圖 22 2002-2021 年推出的腫瘤藥物年度支出整理

免疫腫瘤藥物(Immuno-oncology products)代表了一個關鍵類別，它在一系列適應症中徹底改變了癌症治療。

檢查點抑制劑(checkpoint inhibitors)中，迄今對臨床影響最大莫過於PD-1/L1 檢查點抑制劑，其 2021 年的全球支出為 350 億美元，相較於 2016 年的 56 億美元有顯著的成長。目前 PD-1/L1 最大的份額是 NSCLC，其次是黑色素瘤和腎癌，這之中更包括數十個已被批准為不定組織類型(tissue-agnostic)抗癌藥物。展望未來，許多 PD-1/L1 抑制劑正在發展與其他分子併用的聯合療法，它們正在成為某些腫瘤類型的主幹療法，也預計這種趨勢將持續下去。

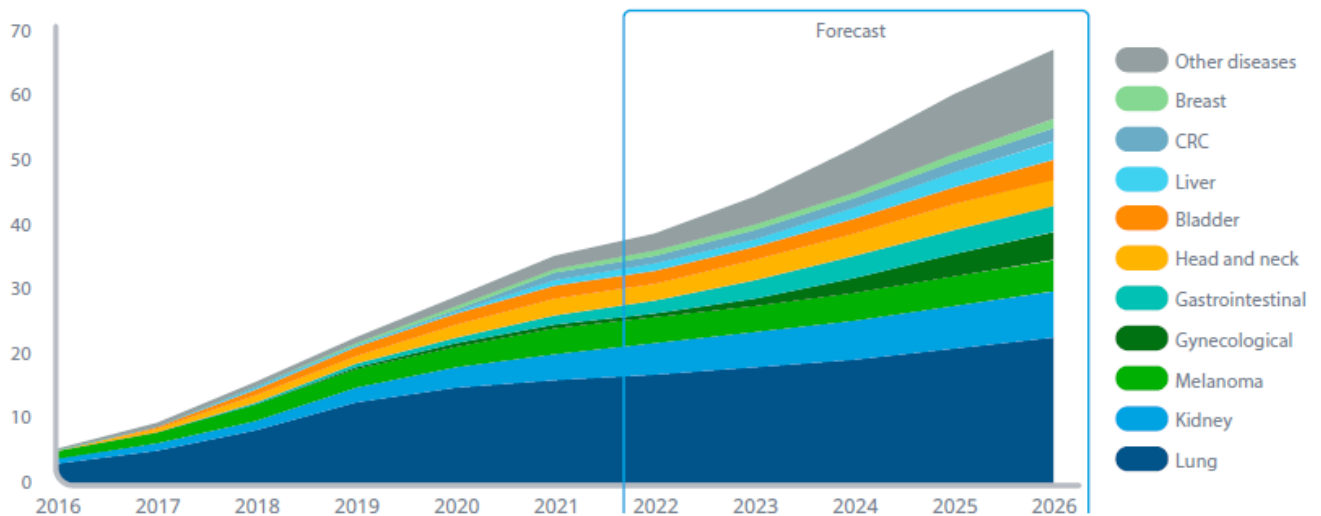


圖 23 全球 PD-1/L1 抑制劑在各腫瘤類型之銷售額(以十億美元為單位)

The Pharma 1000 [12]中，Torreya 提供了目前腫瘤藥物的頂尖品牌藥廠清單。由名單中可知，腫瘤藥物市場大部份是由龍頭藥廠羅氏(Roche)、輝瑞(Pfizer)、默克(Merck)、阿斯特捷利康(AstraZeneca, AZ)、諾華(Novartis)及必治妥施貴寶(Bristol Myers Squibb, BMS)所佔據，而包含一部份的貢獻來自專注於特殊性藥物的廠商，例如：Ipsen、Incyte、Ono 及 Seagen。值得一提的是，中外製藥(Chugai Pharma)透過在日本市場販售 Roche 抗體藥物成長的相當茁壯。

相似的，恆瑞藥業(Hengrui Pharma)透過在中國販售大量細胞毒藥物(cytotoxics)及激酶抑制劑(kinase inhibitors)不斷擴張，恆瑞與齊魯(Qilu)都已成為中國市場上重要的領導廠商，向中國醫療系統販售鉅額之腫瘤藥物。百濟神州(BeiGene)則為中國市場新展露的重要藥廠，此公司在中國販售一系列 Celgene 的產品，並致力自行研發差異化的激酶抑制劑及免疫腫瘤抗體藥物。

表 10 腫瘤藥物之頂尖品牌藥廠[12]

Rank	Company	HQ Country	Focus Area	Value	Revenue
1	Pfizer	United States	Kinase inhibitors	\$264 billion	\$50 billion
2	Roche Pharma Segment	Switzerland	Antibodies	\$262 billion	\$56 billion
3	Merck	United States	Immuno-oncology	\$241 billion	\$53 billion
4	AstraZeneca	United Kingdom	Kinase inhibitors	\$209 billion	\$30 billion
5	Novartis	Switzerland	Kinase inhibitors, RadioRx	\$189 billion	\$52 billion
6	Bristol-Myers Squibb	United States	Immuno-oncology	\$157 billion	\$45 billion
7	Chugai	Japan	Antibodies	\$57.7 billion	\$8 billion
8	BioNTech	Germany	Immuno-oncology	\$46.3 billion	\$4.4 billion
9	Hengrui Medicine	China	Diversified	\$44.3 billion	\$4.3 billion
10	Qilu Pharma	China	Diversified	\$42.9 billion	\$8.1 billion
11	Merck KGaA Pharma	Germany	Immuno-oncology	\$42.9 billion	\$9.1 billion
12	Daiichi Sankyo	Japan	ADCs	\$29.9 billion	\$1.7 billion
13	Seagen	United States	ADCs	\$29.7 billion	\$947 million
14	BeiGene	China	Diversified	\$28.3 billion	\$12 billion
15	Astellas	Japan	Androgen Deprivation	\$19.3 billion	\$6.1 billion
16	Eisai	Japan	Cytotoxics	\$12.8 billion	\$2.7 billion

Source: S&P CapitalIQ and Torreya analysis, November 5, 2021.

27

五、 專利連結制度(Patent linkage) [64][65][66][67]

(一) 專利連結制度

專利連結制度是醫藥產業中特有的智財權保護機制，其最早是由美國所創建，再透過美國與各國的雙邊貿易協定將該制度延伸至各國國內法，甚至是跨太平洋夥伴全面進步協定(CPTPP)中亦存在專利連結制度之框架。目前已有各國於國內法中導入專利連結制度，然內容各有調修以因應該國國內產業生態，是以各國規定並非完全一致，以下僅介紹美國專利連結制度作為概括性的認識。

專利連結制度係源自美國 1984 年頒布的「藥價競爭及專利期間延長法案」(The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984)，一般又以 Hatch-Waxman 法案(Hatch-Waxman Act)為人所知，該法案主要目的在於促進原開發藥廠與學名藥廠之間的競爭，以使消費者可獲得更多享受合理價格的學名藥。

如下圖 24 所示，美國 Hatch-Waxman 法案為了調和原開發藥廠及學名藥廠之間的利益創設多項平衡機制，其提供原開發藥廠專利權期間延長及新藥資料專屬保護；而給於學名藥廠試驗免責及簡化的新藥上市程序，並設立專利連結制度作為藥品核准上市前之專利爭端解決程序。

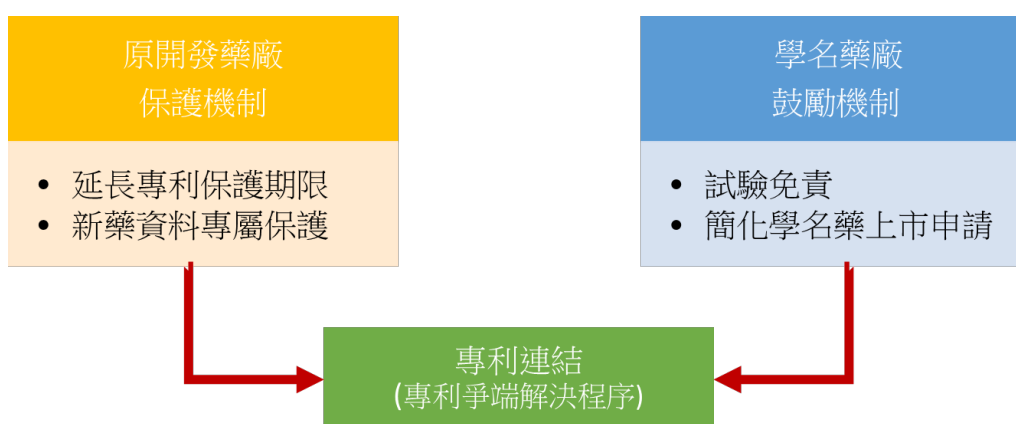


圖 24 美國 Hatch-Waxman 法案之平衡制度設計

更明確地說，下圖 25 為美國專利連結制度架構示意圖，專利連結制度中最主要的參與者包括 FDA、原開發藥廠及學名藥廠。根據規定，在新藥批准時，原開發藥廠應提供藥物相關專利資訊以利 FDA 登載於公開平台(橘皮書)供公眾查閱；而當學名藥廠向 FDA 遞交簡化新藥上市程序(Abbreviated New Drug Application, ANDA)時，必須提交專利狀態聲明(Paragraph I-IV，可參照後面詳細說明)，針對原開發藥廠在橘皮書上登載的專利敘明是否有侵權疑慮並通知原開發藥廠；原開發藥廠可在收到通知後決定是否對學名藥廠提起專利侵權訴訟，一旦原開發藥廠發起專利訴訟，

則 FDA 將自動停止核發學名藥證 30 個月，作為雙方釐清專利侵權爭端的緩衝期；反之，首家學名藥廠在提出 Paragraph IV 專利聲明，並成功挑戰原開發藥廠登載之專利，則可獲得 180 天市場專屬銷售期作為獎勵。

下圖 25 以時間序列示美國專利連結制度中各項重要事件在藥品生命週期中發生的先後次序。

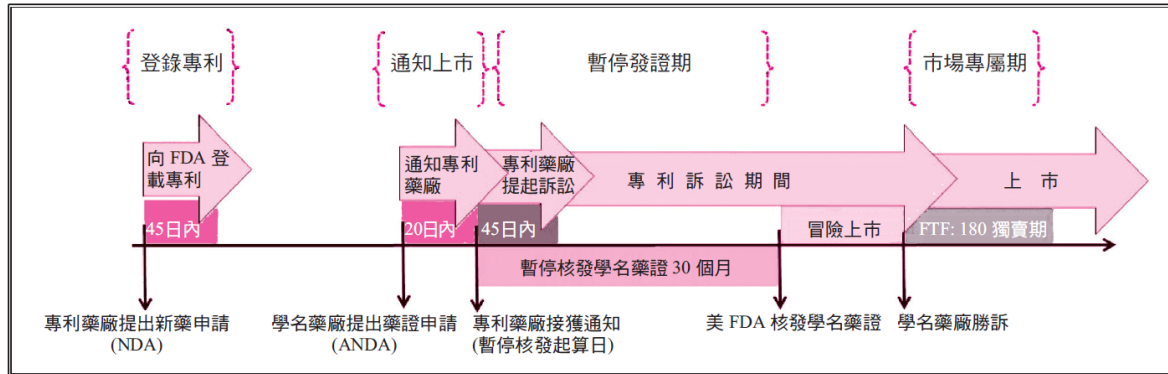


圖 25 以時間序列表示美國專利連結制度[64]

(二) 橘皮書專利登錄

根據規定，原開發藥廠(NDA 申請人)須提供上市申請之藥品的相關專利資訊，使 FDA 得於橘皮書登錄專利資訊，然並非所有與藥品相關之專利均可登載，以下列舉主要可登錄之專利態樣如下：

1、藥品物質專利(drug substance patent)，即活性成分(active ingredient)專利，並包括：

(1)多形體(polymorphs)：相同活性成分但具有不同物理型態的物質，包括：不同結晶結構、不同水合物(water-of-hydration)、溶劑化物(solvates)及無晶型式(amorphous)的化合物

(2)化合物之異構物(鏡像或立體異構物)

(3)鹽類或酯類。實務運作上，藥品物質之異構物(鏡像異構物或立體異構物)、晶型、鹽類、水合物或酯類專利均可登錄。

2、藥品產品專利(drug product patent)：配方與組合物(formulation and composition)

3、使用方法專利(method-of-use patent)：有關 NDA 申請案核准之適應症或治療方法

法規中也特別規範不可登錄的專利，如製程專利(process patents)、包裝/packages)、代謝物(metabolites)及中間體(intermediates)均在不可登錄專利之列。

(三) 專利狀態聲明(Patent Certification)

Hatch-Waxman 法案明定學名藥在提出 ANDA 時，須針對原開發藥廠登載於橘皮書上的各項專利提出聲明以明確專利侵權議題，其聲明包括：

1、Paragraph I (P1)：橘皮書中沒有登錄相關專利；

2、Paragraph II (P2)：橘皮書雖有登錄相關專利，但專利保護期間已屆滿；

3、Paragraph III (P3)：橘皮書雖有登錄相關專利，專利保護期亦未到期，然學名藥聲明將於專利到期後才開始學名藥銷售行為；及

4、Paragraph IV (P4)：橘皮書雖有登錄相關專利，但該專利無效；或學名藥申請的 ANDA 內容，並不侵害已登錄的專利。

上述四種聲明中，P1-P3 聲明實質上並未挑戰原廠登載專利，不會引發訴訟議題。對於 P1 及 P2 聲明，FDA 在完成藥品法規審查後可直接核發藥證；對於 P3 聲明，FDA 在完成藥品法規審查後會先發予暫時許可(tentative approval)，而待專利到期後始核發藥證最終許可(final approval)。若學名藥廠提出 P4 聲明則構成對原開發藥廠的專利挑戰，根據 Hatch-Waxman 法案，學名藥廠應在 FDA 接受 ANDA 申請案之 20 日內通知原開發藥廠與專利權人，而原開發藥廠或專利權人若在接獲通知後 45 天內提起訴訟，則 FDA 將自動暫停上市許可審查程序 30 個月，以待法院確認該學名藥是否侵權；若訴訟時程超過 30 個月，FDA 可就藥品法規審查結果發予暫時許可，待法院就專利侵權訴訟作出判決或當事人間另有和解，再以判決日、和解日、或其他法院所定之日為最終核可日或拒絕日。而若原開發藥廠或專利權人未於收受通知 45 日內提出訴訟，則亦視為專利挑戰成功。

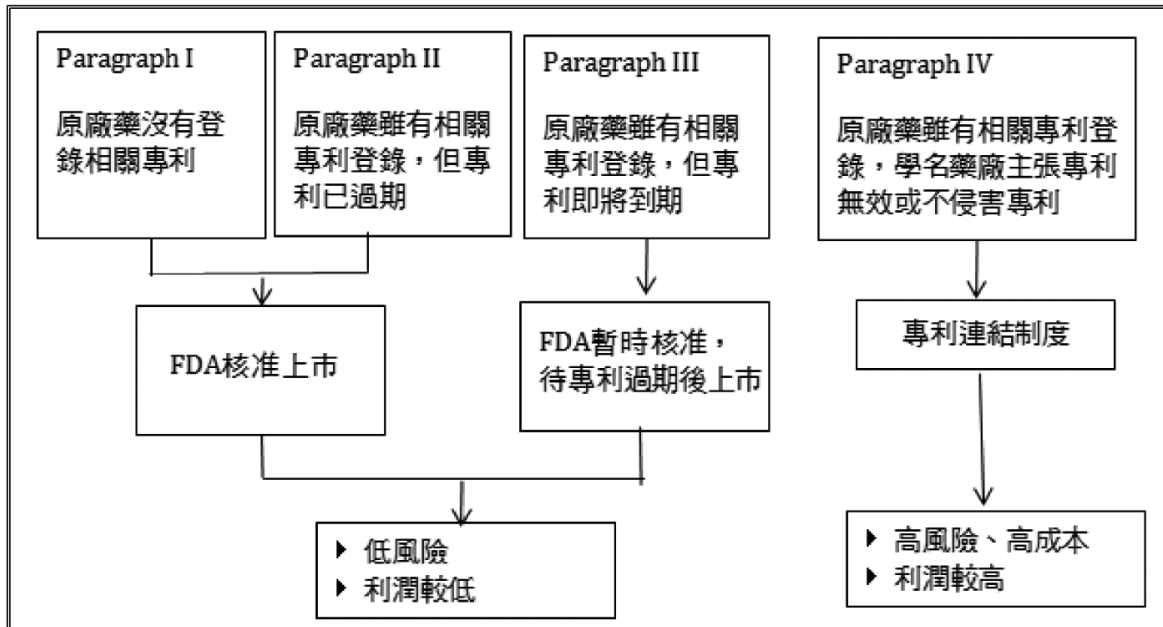


圖 26 美國學名藥上市專利狀態聲明[64]

(四) 180 天銷售獨佔權

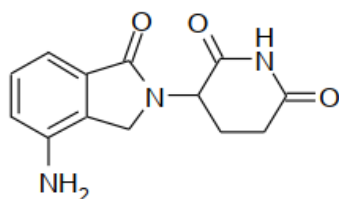
學名藥廠之 180 天銷售獨佔權係指，第一家提出 P4 聲明並成功推翻專利有效性而獲准上市之學名藥廠，在其學名藥首次上市後 180 天內 FDA 將不會再核准相同的學名藥的上市申請，以此保障該學名藥廠有 180 天獨佔市場的利益。

參、分析標的說明

以 Revlimid® (瑞復美)為原廠藥名之 Lenalidomide (來那度胺)為本次報告主要之分析標的，主要原因如下，Lenalidomide 主要的適應症為第二大血液腫瘤疾病-多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)；而且 Lenalidomide 更是全球產值最高的小分子品項，年營業額達百億美元，屬高單價之藥品；再加上 Lenalidomide 的相關技術專利，於美國和歐盟的專利將分別於 2027 年和 2022 年到期，合理預期在市場上將會遇到學名藥的競爭，因此將針對 Lenalidomide 進行上述幾點的說明，以及已經遇到種種挑戰及其因應。

一、Lenalidomide 說明治療/應用

依據 Lenalidomide 仿單，其說明 Revlimid® (Lenalidomide)是沙利竇邁(thalidomide)的分子類似物，具備抗血管新生與抗腫瘤發生的特質，也是一種免疫調節劑。化學名為 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione，具有如圖 27 的化學結構。Lenalidomide 的實驗式為 C₁₃H₁₃N₃O₃，分子量 259.3。外觀為米色至淺黃色粉末。Lenalidomide 具有一不對稱的碳原子，因此可以具光學活性的 S(-)與 R(+)形式存在。本產品為淨旋光值為零的消旋混合物。



3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

圖 27 Lenalidomide 化學結構[16]

Lenalidomide 作用機制具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生的特質。於體外試驗，Lenalidomide 抑制某些造血腫瘤細胞(包括多發性骨髓瘤漿細胞、被套細胞淋巴瘤及 del (5q)骨髓增生不良症候群)的增生並誘發細胞凋亡(apoptosis)。於某些包含多發性骨髓瘤的造血腫瘤模型臨床前體內試驗，Lenalidomide 延遲癌細胞生長。Lenalidomide 免疫調節特性包含活化 T 細胞及自然殺手細胞，增加自然毒殺 T 細胞的數量，及抑制單核球的促發炎因子(即 TNF 與 IL-6)。於多發性骨髓瘤細胞，合併使用 Lenalidomide 與 dexamethasone 會加強抑制細胞增生及誘發細胞凋亡等作用。

Lenalidomide 其適應症為多發性骨髓瘤，Revlimid® (Lenalidomide) 與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)成年病人。Revlimid® (Lenalidomide)單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。Revlimid® (Lenalidomide) 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人[16]。

多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)為一種惡性 B 細胞疾病，病患骨髓中的漿細胞 (plasma cell) 會一直增生，而影響到正常造血細胞無法正常運作，並造成骨骼被破壞、腎功能異常等現象。國人多發性骨髓瘤之發生率為每年每十萬人中有 0.64 人發生，佔國人癌症的 0.36%，而在血液腫瘤中則佔 13.8%。多發性骨髓瘤好發於老年人，平均存活期為 3~5 年。部分較為年輕的病患可接受高劑量的化學治療加上造血幹細胞移植，以提高療效及存活率，然而此類疾病的復發率仍偏高[17]。根據國際骨髓瘤組織 (International Myeloma Foundation Headquarters, <https://www.myeloma.org/>) 資料顯示，多發性骨髓瘤是第二大血液腫瘤疾病全球在 2018 年，美國已有 149956 名患者，在 2021 年更新增了 34920 名患者，約有 75 萬名多發性骨髓瘤患者，第二大血液腫瘤疾病[18]。

在過去幾年間，多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者的存活情況 (survivorship) 開始明顯增加，與 2004-2013 年的存活平均相比，已經下降 0.8% 年 [18]，且隨著可供選擇的藥物增加，除了第一次復發 (relapse) 的病患外，現在也能治療多次復發的病患，也因病患能接受的治療機會增加，也因而使整體的存活期 (overall survival, OS) 增加。近年來重要治療多發性骨髓瘤的藥物依作用機轉可分為兩大類，第一類係免疫調節劑 (immunomodulatory drugs, IMiDs)，包含 lenalidomide 與 pomalidomide，第二類則是蛋白酶抑制劑，包括 bortezomib 與 carfilzomib[19]。

二、Lenalidomide 經濟/市場

Lenalidomide 用在治療多發性骨髓瘤方面，目前的結果都相當正面。而這也使得製造 lenalidomide 的原廠 Celgene 之年報顯示(2019 年 1 月被 Bristol Myers Squibb, BMS, 必治妥施貴寶公司以 740 億美元收購)，2017 年該產品增長 17%，銷售額高達 81.87 億美元；2018 年半年業績，46.87 億美金，同比增長 19.6%。2018 年前 3 季度 71.36 億美金。預計全年業績將接近 95 億美金；醫藥市場調研機構 EvaluatePharma 此前預測，Revlimid® 在 2019 年的全球銷售額將達到 109.4 億美元，

成為僅次於 Humira (Humira，2019 年預期銷售額 209.7 億美元)的全球第二大暢銷藥物。

2019 年 1 月初，必治妥施貴寶公司(Bristol Myers Squibb, BMS，BMS)宣佈以現金加股票作價合計 740 億美元收購 Celgene。通過收購，必治妥施貴寶公司將獲得新基在腫瘤、免疫、炎症領域的多款具有重磅潛力的管線產品[20]。

美國知名媒體 FiercePharma 的預測，Lenalidomide 在 2022 年將成為全球銷售額最高的抗腫瘤藥[21]。根據市調公司 Evaluate Vantage 在 2021 年 12 月發布的報告，節錄圖示於圖一，Revlimid®目前銷售位在第 6 名，其中前 2 名係因為突發的流行大疾病而生產製造 Covid-19 vaccine 的 Pfizer 跟 Moderna，除此之外，Lenalidomide 仍可以算是相當暢銷的抗腫瘤藥[22]。Lenalidomide 是全球產值最高的小分子品項，年營業額達百億美元，七成的營業額來自美國[23]。

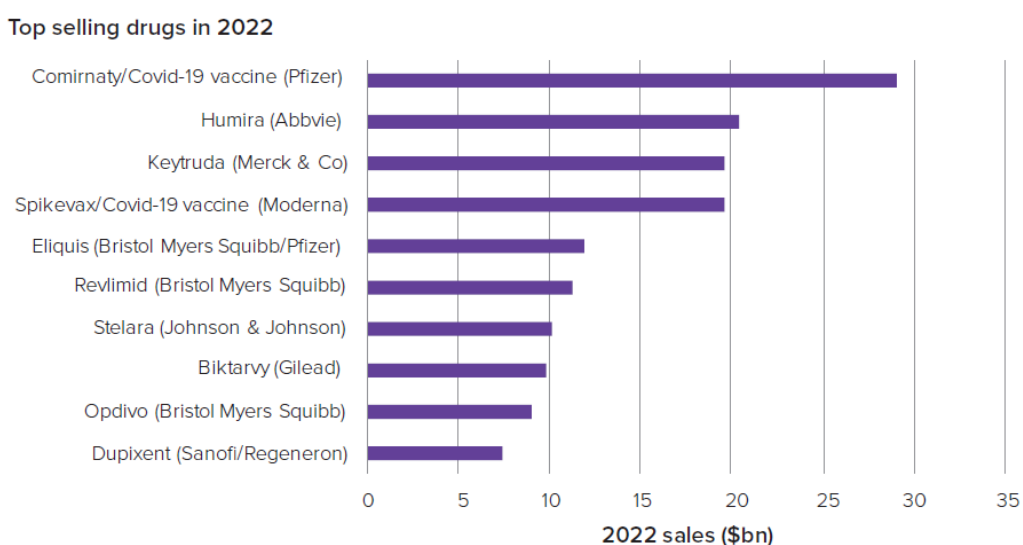


圖 28 2022 年最暢銷的藥品(來源：Evaluate 2022 年的報告)[22]

Revlimid® (Lenalidomide)係由美國 Celgene 研發銷售，Celgene 在 2017 年 7 月時與百濟神州(BeiGene)達成戰略式合作，接掌 Celgene 在中國的營運團隊，取得 Celgene 在中國的抗腫瘤藥品的獨家授權，包括 Lenalidomide。Lenalidomide 的相關技術專利，於美國和歐盟的專利將分別於 2027 年和 2022 年到期，由於有專利的保護，使 Lenalidomide 成為公司投資組合中的重點產品[24]。

三、Lenalidomide 專利權/訴訟/IPR/專利連結/和解/授權

專利到期一直是專利藥廠需要面臨的挑戰，到 2030 年，學名藥廠會瓜分掉必治妥施貴寶公司(其子公司 Celgene)其估算 2025 年總營收的 47%，必治妥施貴寶公司更是自行列出 2020 年到 2025 年間，因 Revlimid® (Lenalidomide)相關的專利到期的損失約 120 億至 140 億元，是 19 家大型美國和歐洲生技製藥公司中影響最

大的[42]，因為佔據其大部分營收之 Revlimid® (Lenalidomide)的相關技術專利，於美國和歐盟的專利將分別於 2027 年和 2022 年到期，合理預期在市場上將會遇到學名藥的強烈競爭。表 11 為即將面臨專利到期的暢銷藥物(billion-dollar drugs)，這些專利藥物將會開始面臨學名藥廠的競爭[43][44]。

表 11 即將面臨專利到期的 15 大暢銷藥物(billion-dollar drugs) [43][44]

藥品	公司	2020銷售額(美元)	主要專利到期時間
Humira	AbbVie	198億	2023年
Keytruda	Merck & Co.	143.8億	2028年
Revlimid	Bristol Myers Squibb	121億	2025-2026年
Eliquis	Bristol Myers Squibb, Pfizer	92億	2027-2029年
Eylea	Regeneron, Bayer	83.6億	2025-2026年
Stelara	Johnson & Johnson	77億	2025-2026年
Opdivo	Bristol Myers Squibb	69.9億	2028年
Dolutegravir	GlaxoSmithKline	60億	2027-2029年
Ibrance	Pfizer	53.9億	2027年
Januvia & Janumet	Merck	53億	2022-2023年
Trulicity	Eli Lilly	51億	2027-2029年
Prolia/Xgeva	Amgen	46億	2025-2026年
Cosentyx	Novartis	40億	2025-2026年
Entyvio	Takeda	40億	2025-2026年
Victoza	Novo Nordisk	30億	2022-2023年

資料來源：FIERCE PHARMA

其中，在必治妥施貴寶公司(BMS)於 2019 年 1 月收購 Celgene 後，迎來了一好消息，即美國專利商標局拒絕審查 Celgene 的 Revlimid 的三件會在 2023 年到期之專利 (The U.S. Patent and Trademark Office declined to review three 2023 patents on Celgene's Revlimid)，這也使得必治妥施貴寶公司(BMS)暫時躲過一個威脅，其中那 3 件專利的無效申請是由印度藥廠 Dr. Reddy's Laboratories 所提出的，因此有效地結束了在 2023 年之前推出仿製藥的申請。[49]。

(一) Natco

2015年12月，Celgene 就已經和印度廠 Natco 及其美國銷售夥伴 Arrow 簽下和解協議，在拿到美國 FDA 藥證的前提下，於 2022 年 3 月開始得以限量銷售 Lenalidomide 的學名藥，第一年的銷售量限制在美國處方市場的 5% 上下，在 2025 年 3 月之前可逐年增加，但限量銷售的最後一年不能超過美國總處方市場的三分之一，而在 2026 年 1 月 31 日起，Natco 就可以無限量的全力銷售[38]。

(二) 美時 / 艾威群

公開資訊觀測站重大訊息公告，2017 年 3 月，美時化學製藥股份有限公司 (Lotus) / 艾威群 (Alvogen) (美時母公司) 提出 Celgene 公司 Revlimid® 之學名藥 ANDA 申請並於 5 月接獲美國 FDA 確認收件，本公司對該藥橘皮書中登錄的專利提出 Paragraph IV 認證，Celgene 因此對本公司及艾威群提出專利侵權訴訟。此類專利訴訟係美國學名藥藥證申請中 Paragraph IV 專利挑戰的例行性程序，並不代表有侵權賠償問題；根據藥價競爭及專利期間延長法案，PIV 學名藥的 ANDA 許可程序將自專利所有權人或原開發廠接獲學名藥之通知日起算自動停止 30 個月，或等待法院作出判決兩者孰先而啟動[36]。2017 年 9 月，美時就啟動對原廠專利提起第三方複審程序 (inter-partes review, IPR)，試圖推翻美國專利 7968569，這項專利主要包含到 lenalidomide 在治療多發性骨髓瘤的劑量，但美國專利審理暨訴願委員會 (PTAB) 認為證據不足，故於 2019 年 3 月 14 日駁回美時的審查需求 [37][39]。

Celgene 主張美時/艾威群侵犯原廠 16 件之專利，美國專利號包括：5635517；6315720；6561977；6755784；7189740；**7465800**；**7855217**；7968569；8315886；8404717；8530498；8626531；8648095；9056120；9101621 及 9101622[40]。其中在原廠的專利佈局中 **7465800** 及 **7855217** 的主要內容是屬於多晶體 (polymorph)，且分別將於 2027 年及 2024 年到期，也因此和解條件限制在 2022 年 3 月以後才能上市[40][41]。

2019 年 3 月 30 日，台灣學名藥廠美時與 Celgene (母公司為 BMS) 達成和解，美時取得授權在美國銷售血癌藥 Lenalidomide 學名藥，美時可以在 2022 年 3 月後，可以在美國以限定出貨一定數量的 lenalidomide 學名藥，根據和解規範，美時於此「限制出貨量」自上市起至 2026 年 1 月 31 日起將逐年遞增至不超過 10% [28]，而且還允許可以在 2026 年 1 月 31 日起，在美國可以無限量的出貨 lenalidomide 學名藥 [29]。由於 Revlimid® 專利即將到期，因此美時原本規劃與 Celgene 針對 Revlimid® 進行專利訴訟，若依照訴訟進程，美時的學名藥 Lenalidomide，最快 2020 年後以後才可能上市。在美時內部評估過後，考量到可能省下的高額訴訟費用、律師費以及耗時的資料收集、訴訟程序等，且在不確定藥證取得時間點情況下，雖然 2022 年 3 月僅有限量的上市，但因為學名藥價格跟原廠藥價接近，美時評估一旦取得藥證只需取得 2% 市佔率的預估，認為 Celgene 開出的和解條件，限量不得超

過 10%，與美時原先計畫強行進入市場的規劃相較，和解條件保量又保價[37]，確實「好很多」。

2019 年 4 月已知，美時已經拿下歐盟藥證，在歐盟是採取【分散式審查程序 (Decentralized Procedure; DCP)】，因此，在 2018 年美時申請歐盟藥證時，美時選擇冰島為主審國，另外選其他國家為副審國，美時則選擇了北歐及中東歐為主的 10 來個國家，並已在歐洲部分市場(東歐)羅馬尼亞、克羅埃西亞、保加利亞與波羅的海等國上市，其市場規模約 2 億美元，此外，台灣跟韓國也已經上市[37]，前述可知，美時考慮當初原廠在專利佈局時，其主力都放在美國與西歐，而其他新興市場，包括亞太、南美或中東歐等國家則專利佈局較少，美時係先針對沒有專利佈局的國家先行上市[39][69]。

2022 年 3 月 1 日，美時表示，美時是第一個在菲律賓且是目前唯一取得 Lenalidomide 銷售許可的公司。根據 Celgene 公布的資料，Revlimid®在 2021 年全球的銷售金額為美金 128 億元。而 Lenalidomide 在菲律賓的潛在市場規模則預期可達約美金 1 千萬元[30]。2022 年 3 月 22 日，美時召開法說，提到美時抗血癌藥物 Lenalidomide 已於 2022 年 2 月 22 日宣布，透過歐洲經銷夥伴授權合作，已成功於德國、法國、西班牙、義大利、荷蘭、奧地利、比利時、瑞士、捷克、丹麥、芬蘭、愛爾蘭、葡萄牙、及瑞典等 14 個歐洲國家首波上市[31][69]，其中，因為英國已經脫歐，故美時取得的歐盟藥證，但也無法在英國上市；更在 2022/09/05 宣布已在美國上市，可能會分一次或二次出貨，從原廠策略來看，由於原廠抗血癌藥物年銷售額達 120 億美元，北美市場佔 9 成，因此開放歐洲、保護美國市場，但經過與原廠協議後，相較過去降價提高市佔率，抗血癌藥物降價幅度小，以維持 2026 年美國的市場價格[32]，且抗血癌藥物 Lenalidomide 毛利較高，對於學名藥廠毛利也有利[33][62]。

(三) Dr. Reddy's Laboratories (Dr. Reddy's)

2020 年 09 月，必治妥施貴寶公司(BMS)表示，它已與印度藥廠 Dr. Reddy's Laboratories (Dr. Reddy's)簽署了一項專利和解協議[47]，必治妥施貴寶公司允許 Dr. Reddy's 印度仿製藥公司在 2022 年 3 月之後的某個時間開始“限量”推出 Lenalidomide 的學名藥。關於推出的確切日期和允許仿製藥的數量的數量則是保密的。但在 2026 年 1 月 31 日，Dr. Reddy's 將獲得無限制銷售其仿製藥 Revlimid 的許可證[48]。

(四) Sun Pharmaceutical (Sun Pharma)

另一印度製藥大廠 Sun Pharmaceutical (Sun Pharma)所生產的 Lenalidomide 學名藥被 BMS 公司的子公司 Celgene 控訴專利侵權。

美國於 1984 年通過【藥品價格競爭與專利回復法(The Drug Competition and Patent Term Restoration Act, Hatch-Waxman Act, HWA)】，也就是專利連結制度，

可使專利藥廠在學名藥上市審查期間，就可以對學名藥廠提起專利侵權訴訟，也能防止學名藥廠的學名藥影響到專利藥廠的銷售市場或價格。

2018年5月30日，基於專利連結制度，Sun Pharma向Celgene提供了聲明，聲稱其學名藥不會侵權Celgene在橘皮書中登錄的3項專利，或者該3件專利無效。然而，Celgene在2018年7月13日向Sun Pharma起訴其侵犯了該3件專利；更於2019年4月16日，Celgene又向Sun Pharma起訴其侵犯了另外3件專利，但另外新增的這3件專利並沒有登錄於橘皮書內[25]。

2021年6月22日，Celgene與Sun Pharma終於達成和解，終止侵權訴訟；與其同時，Celgene對Sun Pharma進行專利授權。待經美國FDA核准，Sun Pharma將可以在2022年3月之後某個秘密日期開始，可以在美國製造和銷售一定數量的lenalidomide學名藥，而且還允許Sun Pharma可以在2026年1月31日起，在美國可以無限量的製造與銷售lenalidomide學名藥[26][27]。

總之，Celgene在與Sun Pharma和解之前，已經先與印度製藥公司Cipla Ltd.、Natco Pharma Ltd.、Zydus Cadila和Dr. Reddy's Laboratories Ltd.以及美國公司Alvogen(美時的美國母公司)就Revlimid的專利訴訟達成了類似的和解[54]。

迄今為止，更是已有超過15家公司與BMS(Celgene)合作使用Revlimid，包括印度仿製藥專業Cipla、Zydus、Hetero、Mylan、Sun Pharma、Aurobindo、Lupin、Biocon、Alembic和Torrent。然而，僅可知道可以從2022年3月之後的某個時間開始在美國銷售數量有限的學名藥Lenalidomide，但實際可推出日期以及這些公司將被允許銷售之學名藥Lenalidomide的數量仍然是保密的[54][63]。

最後先稍微總結一下，目前學名藥Lenalidomide近況，2021年09月02日，Dr. Reddy's表示其開發的Lenalidomide學名藥已在加拿大上市[53]，在2021年10月19日的報導，Dr. Reddy's獲得Lenalidomide簡化新藥申請(ANDA)的最終批准[57]，更在2022年09月08日宣布已在美國市場上市學名藥Lenalidomide，Dr. Reddy's有資格獲得2.5毫克和20毫克的Lenalidomide膠囊的首次上市，為期180天的仿製藥獨家經營權[58][59]；2022年2月，台灣美時、山德士(Sandoz)和Stada Arzneimittel等藥廠，都已表示其開發的Lenalidomide學名藥已在歐洲上市；美國時間3月7日，最先在US上市的是Natco，Natco在2022/03/07宣布，學名藥Lenalidomide已在美國市場推出5mg、10mg、15mg和25mg的規格，Natco還告知，其正在與其營銷合作夥伴Arrow International Ltd (Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Teva)的子公司)一起推出該藥物[50][51][52][55][56]；印度藥廠Zydus也在2021年8月17日的報導中宣布取得USFDA對學名藥Lenalidomide的允許[60]，但在2022年8月19日的報導中提到Zydus可能會加入同樣是印度藥廠的Natco[61]。依據目前公開可得及美國FDA網站公告之資訊，目前有7家學名藥公司，包含Natco/Arrow、Dr. Reddy's、Zydus、Eugia、Mylan、Apotex及美時公司，已分別獲得此一產品的最終審查核可或暫定審查核可[62]。除了上述公司外，2022年將有許多印度藥廠包括：Sun Pharma、Cadila和Cipla都可能將在美國推出Lenalidomide學名藥，不過因為專利的緣故，上述公司皆與Celgene達成有限

的協議，例如，2021 年取得美國 FDA 批准的 Natco Pharma，則同意延後 Lenalidomide 學名藥於 2022 年 3 月上市[34][35]。

由上述說明，可知因為 Lenalidomide 龐大的經濟市場，再加上相關專利即將到期，而且考量各個國家的營收佔比，以及和解時，專利權人對於有限銷售的日期，以及可無限量銷售的日期制定，也考量若學名藥廠想要強行進入市場，或者以訴訟進行拖延戰術，因此最後提出了，雙方都可接受的和解方案，其中原廠的考量相信也是跟當初專利的布局及專利權期限息息相關。

肆、 檢索策略與過程

一、 檢索策略

在檢索標的確定後，首先收集產業資訊，並根據產業資訊擬定初步檢索條件，檢視審核檢索結果，再重新修正檢索式，重複執行後確定適宜之檢索條件，並經人工篩選彙整相關專利。

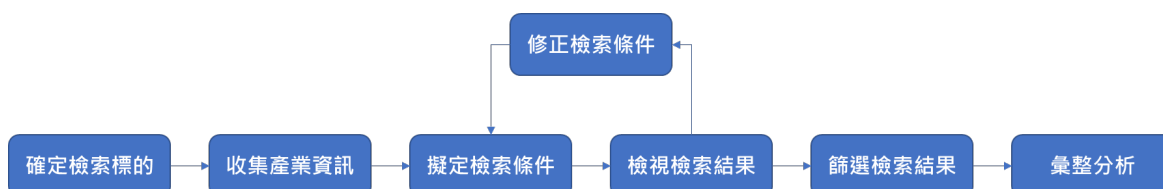


圖 29 檢索策略流程圖

二、 檢索說明

由產業資訊中可知，藥品主體最重要的角色為具有療效的活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredients, API)，因此我們以 Revlimid® 的活性成分 Lenalidomide 作為檢索標的。須注意的是，活性成分可能以文字方式透過 INN 名稱-來那度胺(Lenalidomide)或 IUPAC 名稱呈現，也可能以圖案方式透過結構式來呈現，在 GPSS 無法檢索圖案的前提下，我們先以 INN 名稱及 IUPAC 名稱分成兩大類進行檢索，最後再輔以專利家族方式以及相關學名藥廠查找，避免遺漏。

團隊先由 FDA 取得藥品仿單確認藥物資訊，並由橘皮書查找原廠登載的專利，彙整成初步檢索策略表如下表所示：

表 12 Key words and Synonyms 表

Elements	Key words and Synonyms
INN Name	英文：Lenalidomide 繁體：雷那度胺, 萊那杜胺, 來那度胺 簡體：來那度胺 日文：レブラミド, レナリドミド
Tradename	Revlimid
Brand	Celgene → Novartis
IUPAC	英文： 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-2,6-piperidinedione 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-5-hydroxy-2,6-piperidinedione 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-aminoisoindoline 繁體： 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 3-(4-胺基-1-酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-吡啶-2,6-二酮 3-(4-胺基-1-酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 簡體： 3-(7-氨基-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮

接著，先以原廠專利檢索為目標，透過檢索條件：(amino* AND oxo* AND *piperidi* AND *isoindol*)@CL AND (celgene)@PA 進行三階及四階 IPC 分析。

表 13 三階及四階 IPC 分析表

三階 IPC	四階 IPC
A61K 醫用、牙科用或梳妝用之配製品	A61K31/00:31/00 A61K31/33:雜環化合物
A61P 化學藥品或醫藥製劑之療效	A61P35/00:抗腫瘤藥
C07D:雜環化合物	C07D401/00:雜環化合物，含有兩個或更多個雜環，以氮原子作為僅有的雜環原子，至少有一個環係僅含有一個氮原子之六節
G01N:借助於測定材料之化學或物理性質用以測試或分析材料	Note: 晶型檢測相關，暫不列入
C12Q:包含酶、核酸或微生物之測定或檢驗方法	Note: 蛋白降解靶向嵌合體 (PROteolysis-Targeting Chimera, PROTAC)相關技術，不列入
C07K:肽類	Note: 本案檢索標的為小分子化合物，不列入
C12N:微生物或酶；其組合物	Note: 本案檢索標的為小分子化合物，不列入
A01N:人體、動植物體或其局部之保存；殺生劑，例如作為消毒劑，作為農藥，或作為除草劑；害蟲驅避劑或引誘劑；植物生長調節劑	Note: 本案檢索標的為人體用藥，不列入
A61F:可植入血管內的濾器；假肢體；為人體管狀結構提供開口、或防止其塌陷的裝置，如支架；矯形、護理或避孕裝置；熱敷；眼或耳之治療或保護；繃帶、敷料或吸收墊；急救箱	Note: 本案檢索標的為人體用藥，不列入
A61L:材料或物體消毒之一般方法或裝置；空氣之滅菌、消毒或除臭；繃帶、敷料或外科用品之化學方面；繃帶、敷料、吸收墊或外科用品之材料	Note: 本案檢索標的為人體用藥，不列入

後續，透過 GPSS 檢索系統，按照下述各項檢索字串進行比對篩選。

表 14 檢索條件式列表

No.	檢索條件	件數
1	((oxo*) AND ((amino*) OR (*amino)) AND ((piperidi*) OR (*piperidi)) AND ((isoindol*) OR (*isoindol)))@CL AND (celgene)@PA	172
2	((((amino* [-5,5] oxo*) OR (piperidi* [-5,5] oxo*) OR (isoindol* [-5,5] oxo*) OR (piperidi* [-5,5] isoindol*))@CL AND (amino* AND oxo* AND piperidi* AND isoindol*))@CL) AND (IC=A61K-031* OR IC=C07D-401* OR IC=A61P-035*))	2672
3	((((amino* [-5,5] oxo*) AND (piperidi* [-5,5] oxo*) AND (isoindol* [-5,5] oxo*) AND (piperidi* [-5,5] isoindol*))@TI,AB,CL AND (amino* AND oxo* AND piperidi* AND isoindol*))@TI,AB,CL) AND (IC=A61K-031* OR IC=C07D-401* OR IC=A61P-035*))	78
4	((((oxo OR *oxo) AND (*piperidin OR piperidine) AND (amino* OR amino) AND (*isoindoline OR isoindol))@TI,AB,CL) AND (IC=A61K-031* OR IC=C07D-401* OR IC= A61P-035*))	2410
5	((((oxo OR *oxo OR 二酮) AND (*piperidin OR piperidine OR *啖) AND (amino* OR amino OR 胺基 OR 氨基) AND (*isoindoline OR isoindol OR *吡啶))@TI,AB,CL) AND (IC=A61K-031* OR IC=C07D-401* OR IC= A61P-035*))	4493
6	((LENALIDOMIDE OR *那度胺 OR レナリド* OR レブラミド)@CL, AB, TI) AND (IC=A61K-031* OR IC=C07D-401* OR IC=A61P-035*))	3933

考量專利範圍中可能以學名藥名稱、化學式命名(IUPAC)或圖示等方式表示藥物活性成分，所以檢索策略是分別以學名藥名稱及 IUPAC 搭配國際專利分類號進行檢索。

NO. 1 的檢索條件主要是確認原廠專利的國際專利分類號。

NO. 2-4 的檢索條件是將 IUPAC 以不同方式做限定並以國際專利分類號為輔進行檢索。當 NO. 2 檢索條件使用 OR 聯集各項條件時所獲得的專利件數多於 NO. 4，但改採 AND 交集各項條件時所獲得的專利件數僅有 78 件，顯然無法正確檢索到相關專利，決定不予採用。本團隊最終以 NO. 5-6 檢索條件為本研究的檢索條件，其採用 NO. 4 檢索條件的架構，差異在於增加了對應的中文成分，以納入中文相關專利。

有鑑於部分藥物聯合治療方案相關的專利申請案，傾向在說明書或申請專利範圍中將大範圍性質相近或同種類藥物條列呈現，以作為可選之項目。團隊為求檢索結果之精準度，僅將揭示特定數種藥物的案件納入分析，若僅是廣泛式舉例而涉及 lenalidomide 之申請案則予以刪除，不納入分析統計。

伍、 智財分析

經上述檢索歷程與人工判讀方式去除可能的雜音，本團隊共篩選出723篇與Lenalidomide相關之專利案，以下將先分別就整體及PCT專利申請概況進行分析探討，接著再更進一步針對幾個重點觀察國家(美國、歐洲、中國及台灣)及原開發藥廠CELGENE進行專例申請的趨勢分析。

一、 整體專利申請概況分析

如圖30所示，在所有的專利申請案中，PCT申請案總共有130件(18%)。若按專利申請國別區分，美國佔據最大份額，共有232件(32%)，接下來依序是中國(131件，18%)、歐洲(98件，14%)、日本(80件，11%)、韓國(30件，4%)及台灣(21件，3%)。其中，日本及韓國因語言差異及資料限制，目前結果與實際數量可能仍有部分落差，但以整體趨勢而言，大致符合製藥產業中美國及歐洲作為兩大藥品市場的態勢，也可看出藥品新興市場代表-中國的重要性。

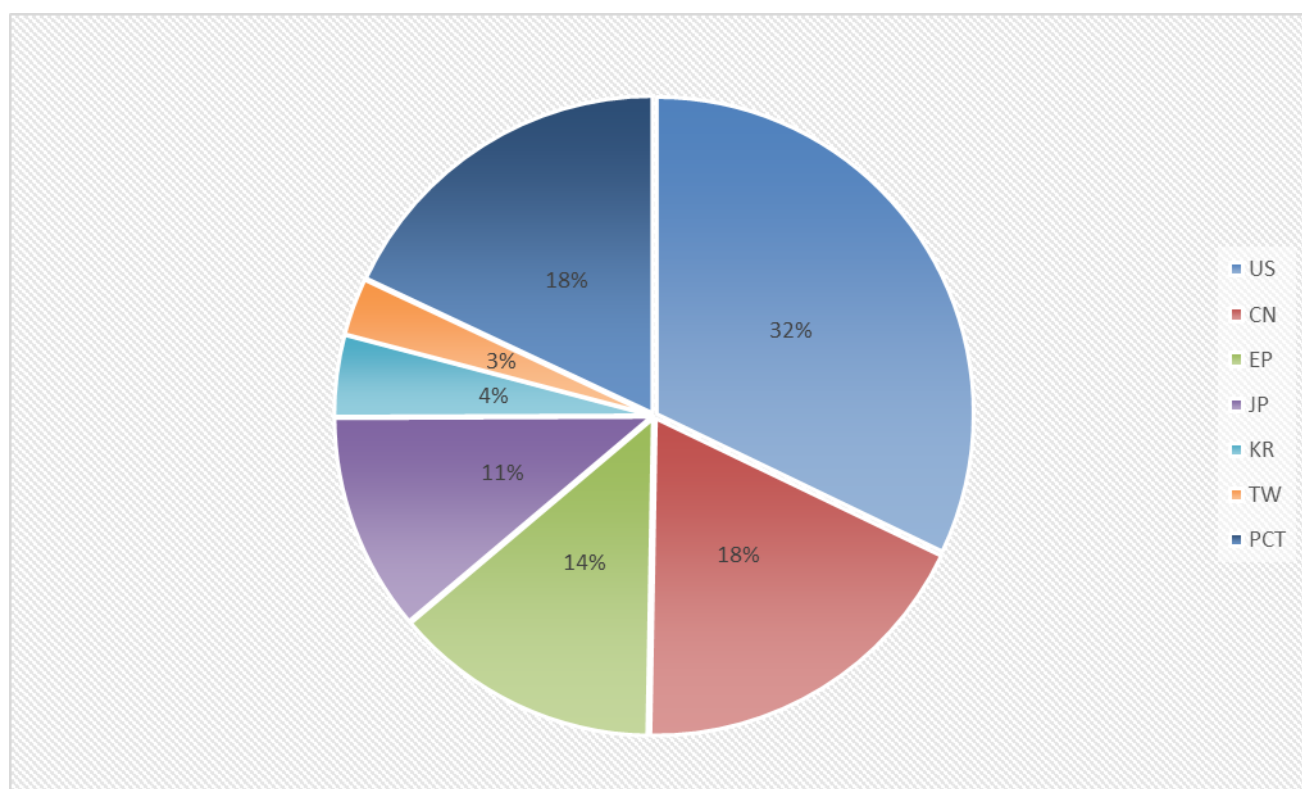


圖 30 專利申請區域分布總覽

若以專利申請人區分，排名第一的CELGENE即為Revlimid® (Lenalidomide)的原廠製造商，其專利申請數量為215件，所佔比例為全部檢索專利數量的60%。CELGENE的專利申請數量大幅超越其他申請人，甚至比其他前9大申請人的總和還多，製藥產

業中原開發廠對專利的保護重視程度可見一斑。

表 15 主要申請人分析

排序	第一申請人	數量	比例
1	CELGENE CORP	215	60%
2	DANA FARBER CANCER INSTITUTE	23	6%
3	SAMYANG CORP	20	5%
4	南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司	20	6%
5	SYNTHON B V	17	5%
6	MORPHOSYS AG	14	4%
7	TELIK INC	14	4%
8	JANSSEN CORP	13	4%
9	SANOFI	12	3%
10	H LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE INC	11	3%
	總計	357	100%

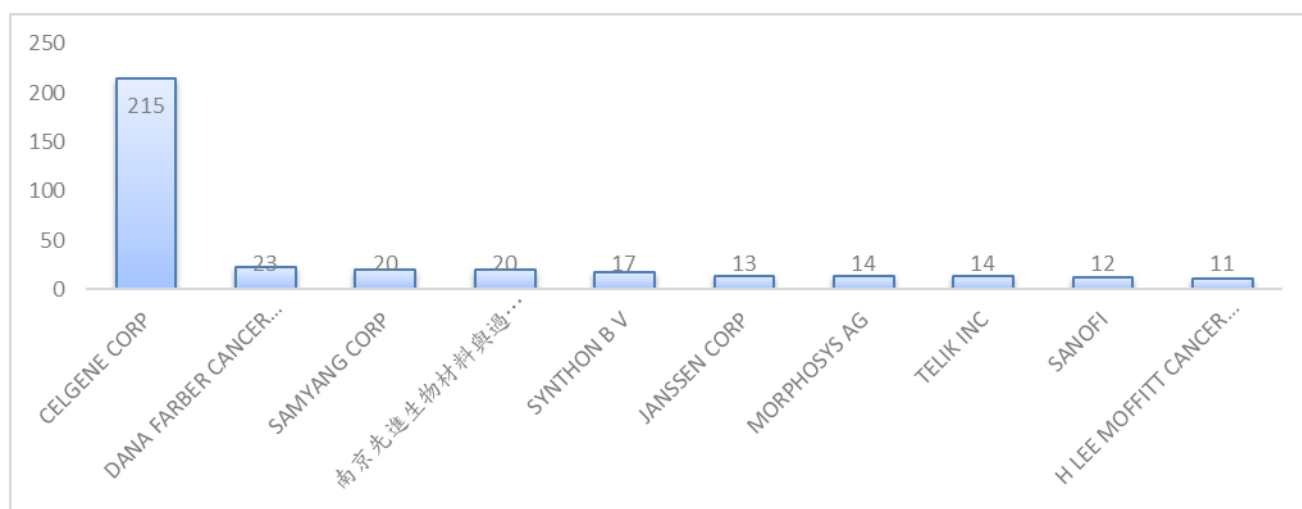


圖 31 主要申請人之專利申請數量(長條圖)

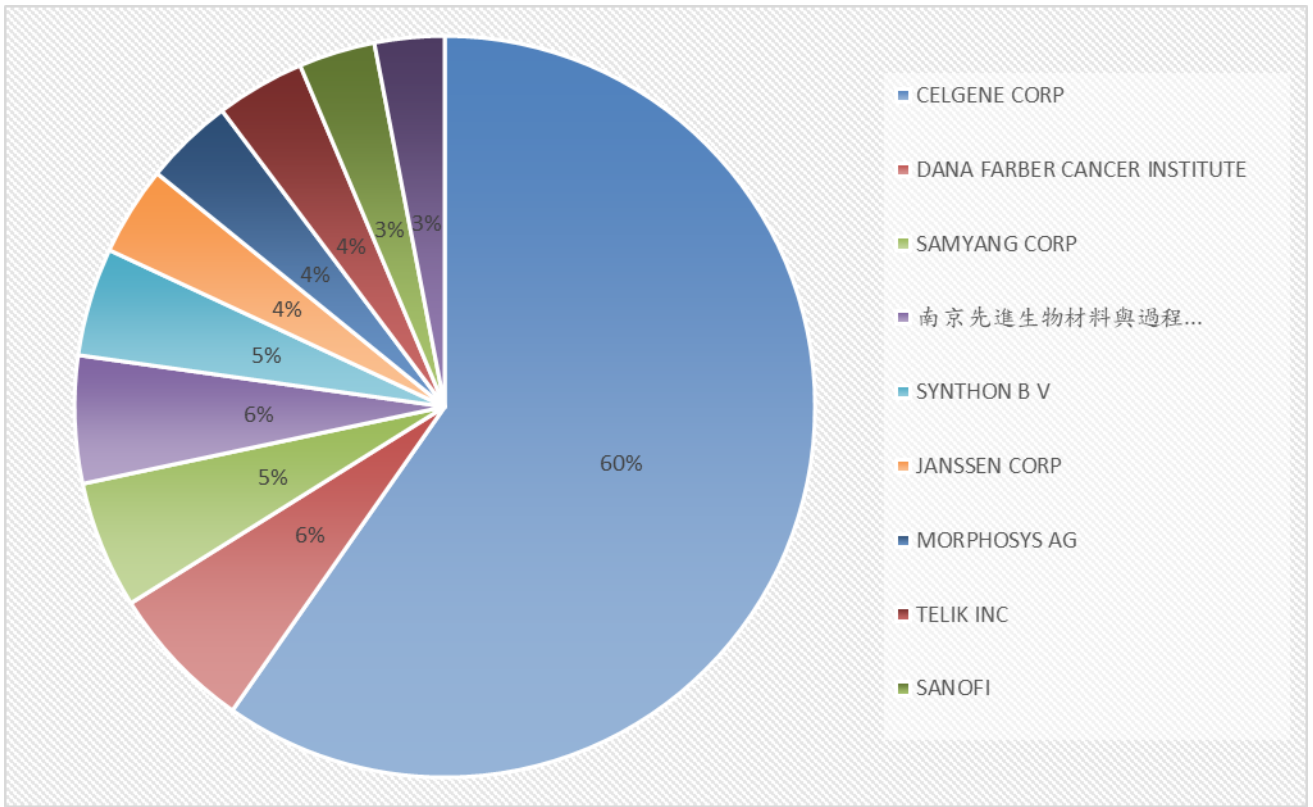


圖 32 主要申請人之申請數量比例分布(圓餅圖)

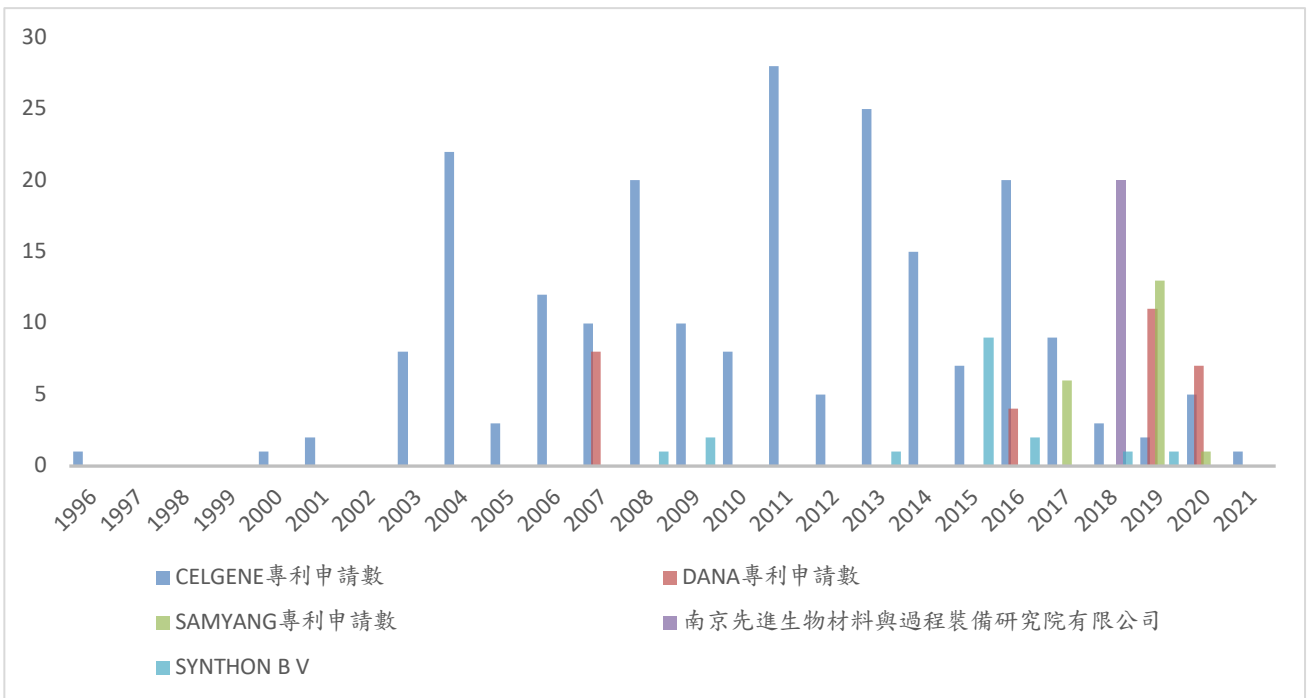


圖 33 主要申請人歷年專利申請件數

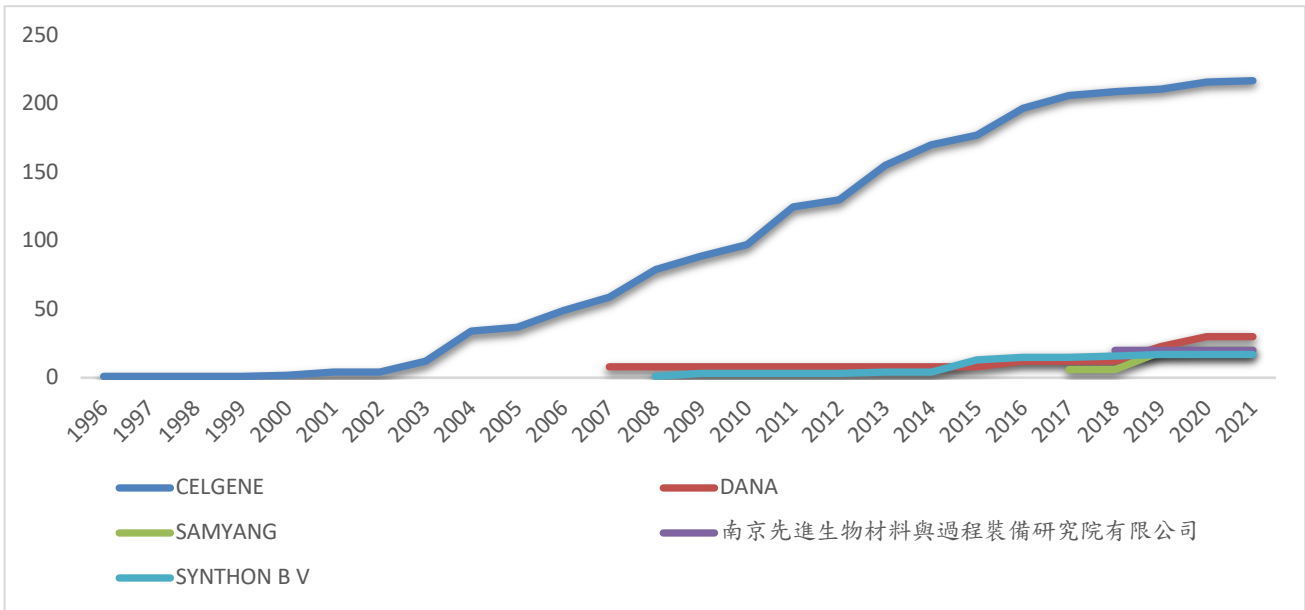


圖 34 主要申請人歷年專利申請累計件數

若再更進一步分析這些主要的申請人，Dana-Farber Cancer Institute是位於馬薩諸塞州波士頓的綜合性癌症治療和研究機構，該機構亦包括2個諾貝爾獎得主，是相當頂尖的研究單位，其主要研究方向包括阻斷蛋白酶體相關泛素受體rpn13功能的小分子或DC/AML fusions與lenalidomide併用以治療白血病等，屬於較新的研究方向，申請案中亦包含多件PCT申請案(8/23)，雖此些研究可能尚未有實際產品，但此些團隊對於智財保護仍不遺餘力。

排名第三的韓國公司SAMYANG CORP為韓國SAMYANG科技所屬的一個子公司，專注於化學研究，其在2018年公開了一系列與lenalidomide口服錠劑組合物相關之申請案；而排名第五的荷蘭公司SYNTHON B V為一致力發展學名藥的生技公司，其在2011即已公開一份有關lenalidomid酸加成鹽類之申請案，更在2016年申請了一系列lenalidomid晶型及不定型lenalidomide組合物之申請案。

排名第四的南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司公開的技術主要是有關紫杉醇和其他藥物的聯合用藥，其申請量雖高但未見任何PCT申請案，亦未見佈局中國以外地區的申請案，推測其可能僅鎖定中國市場為唯一目標，並為因應近年來中國政府為鼓勵企業投資研發推動的相關政策或專利申請補助而廣發專利申請。

排名第六至第十的公司中，H LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE INC是非營利研究組織，其他均為生物製藥公司，而其研究領域均為其他藥物與lenalidomide聯合使用之研究，顯見在癌症治療上，藥物聯合使用仍在極積蓬勃的發展。

接著根據申請人即申請數量變化繪製技術生命週期圖，由技術生命週期圖可看出lenalidomide在1996年-2004年間僅有原廠的專利申請，且其申請量在2004年-2006年來到了第一波高峰。接著，從2006年-2010年屬技術快速成長期，此期間學名藥廠SYNTHON BV的早期加入，為其助長了部份成長的動力。2011年後，lenalidomide面臨了第一次技術週期反轉，推測此時期由於腫瘤藥物與其他藥物搭配之組合療法蓬勃發展，促使各藥廠針對新的適應症或使用方法進行新一輪的研究開發及專利佈局，而在2015年後，原廠藥專利保護期限將至，吸引各家學名藥廠陸續加入市場，讓整個技術曲線走向另一波的成長。

技術生命週期圖

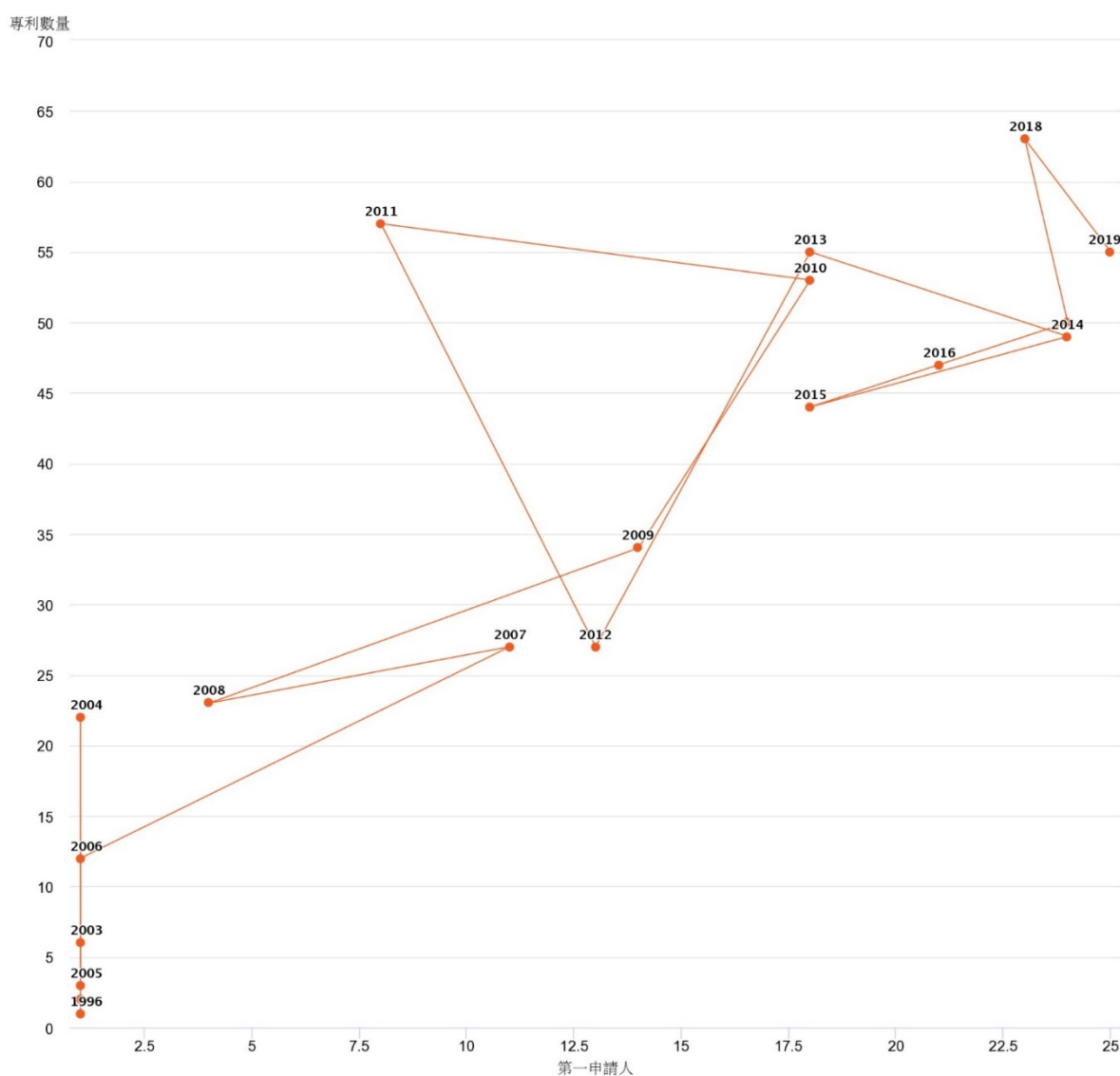


圖 35 技術生命週期圖

二、PCT 專利申請分析

一般而言，因藥品研發週期漫長且成本高昂，雖各藥廠在首發市場上可能有不同考量，但往往著眼的都是全球市場，因此PCT這樣的國際申請途徑特別受到重視，也可藉此看出各藥廠的早期佈局。如前段分析所述，在所有的專利申請案中，PCT申請案共有130件，佔所有申請案18%，其中最主要的申請人仍為原廠CELGENE，申請數量佔前PCT十大申請人中(42%)，詳細主要申請人歷年申請件數及累計件數分析如表16及圖38、39所示。

表 16 主要申請人分析(PCT 申請案)

排序	第一申請人	數量	比例
1	CELGENE CORP	24	42%
2	DANA FARBER CANCER INSTITUTE	8	14%
3	SAMYANG CORP	6	11%
4	SYNTHON B V	5	9%
5	H LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE INC	3	5%
6	TELIK INC	3	5%
7	JANSSEN CORP	2	4%
8	INDIANA UNIV RESEARCH & TECH CORP...	2	4%
9	MORPHOSYS AG	2	3%
10	ONE WORLD CANNABIS LTD	2	3%
	總計	57	100%

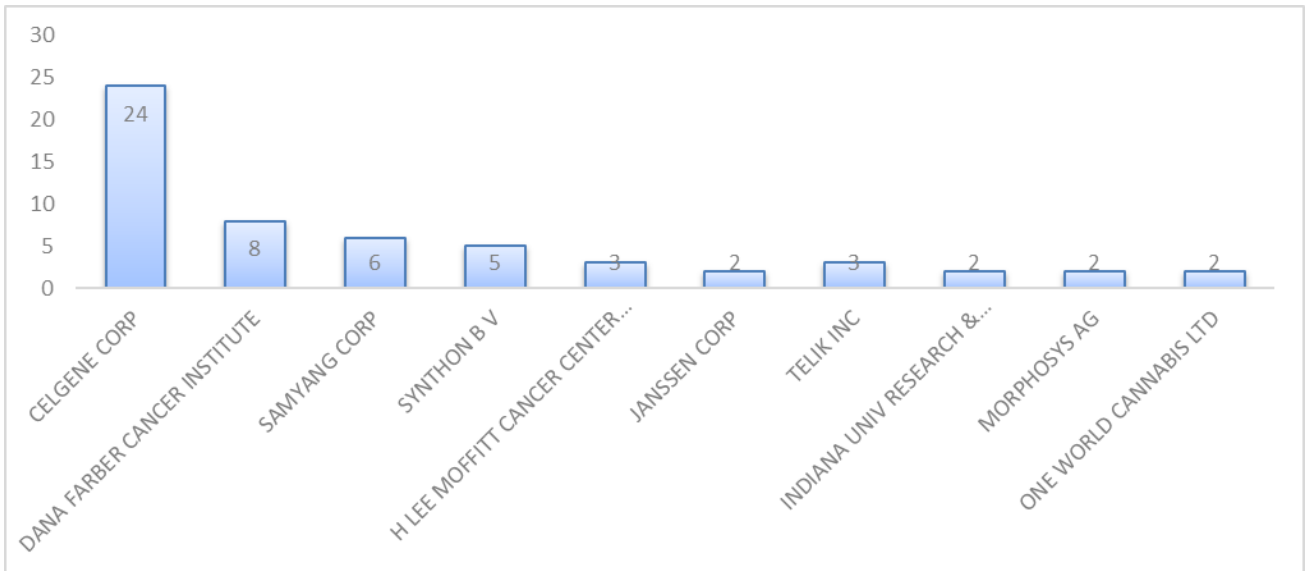


圖 36 PCT 主要申請人之專利申請數量(長條圖)

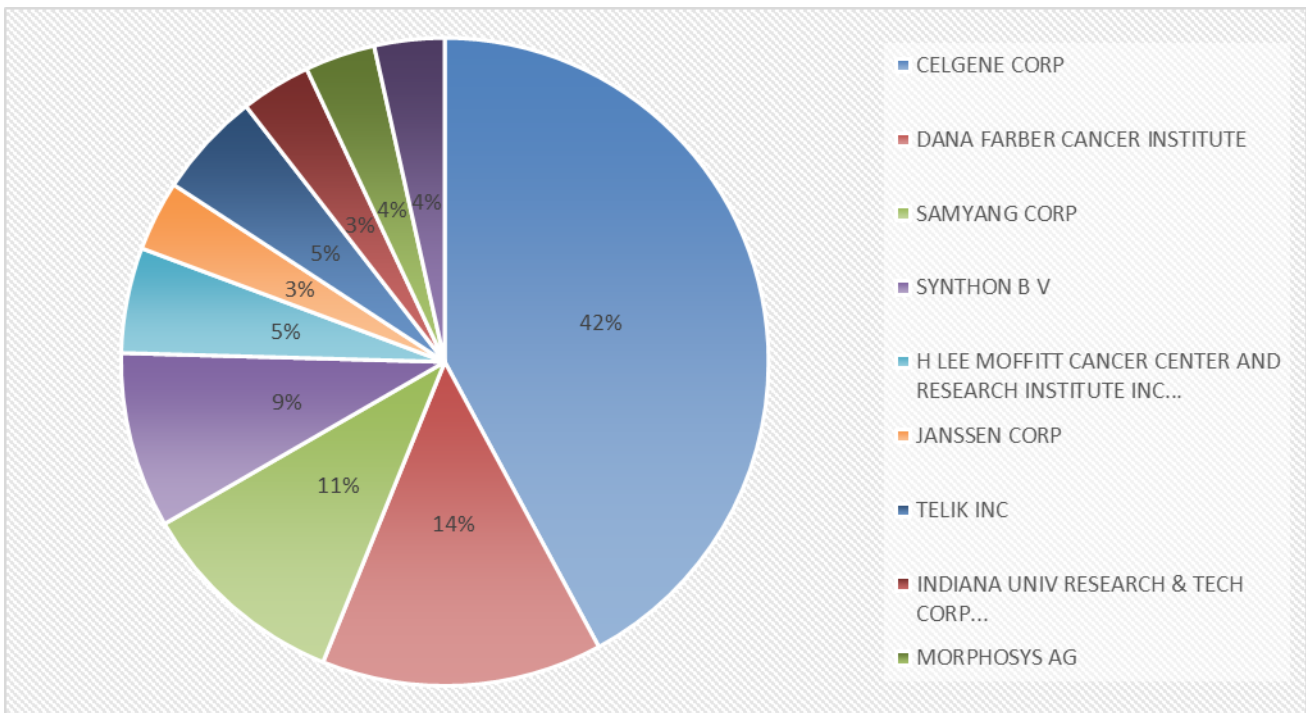


圖 37 PCT 主要申請人之申請數量比例分布(圓餅圖)

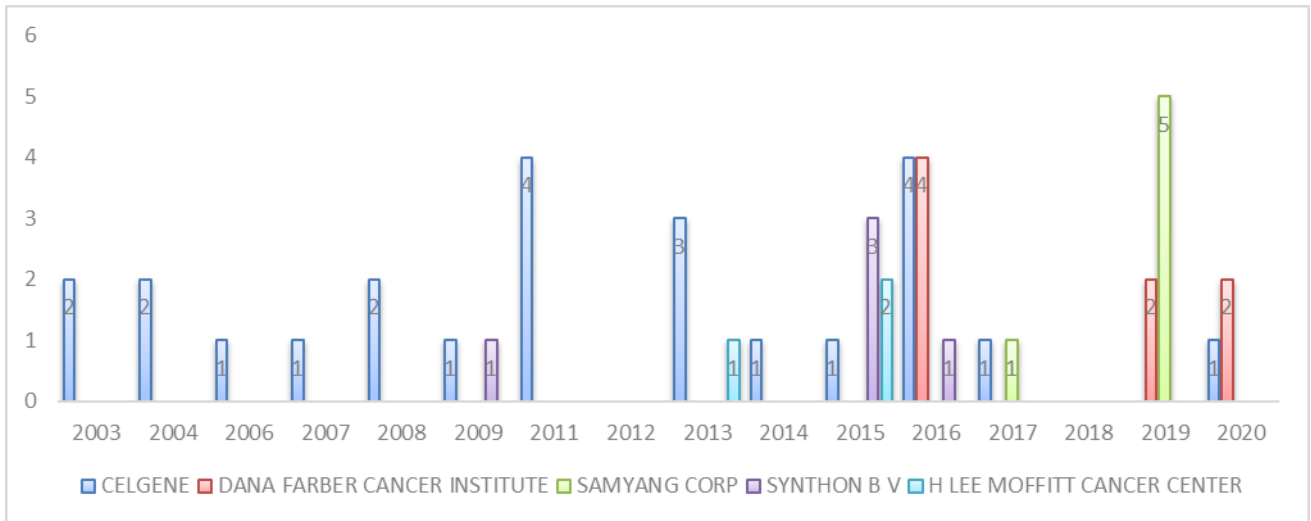


圖 38 PCT 申請案主要申請人歷年專利申請件數(長條圖)

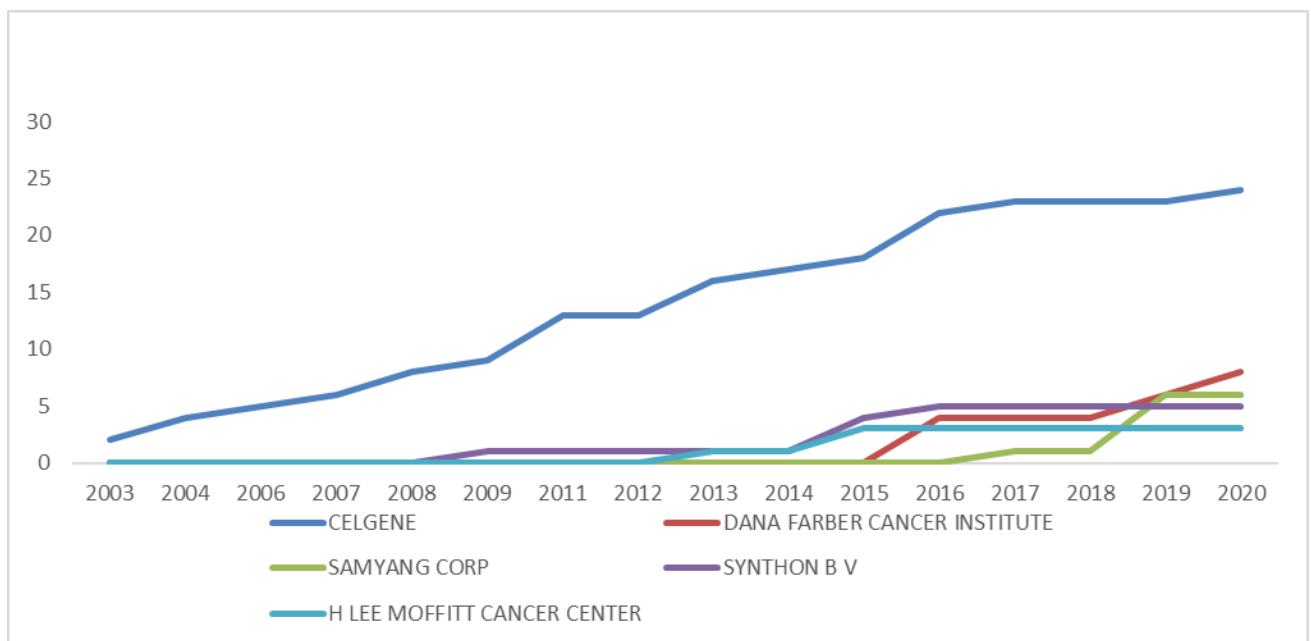


圖 39 PCT 申請案主要申請人歷年專利累計件數(折線圖)

若針對申請人所屬國別進行分析，可看出PCT申請案的申請人國別依次是來自美國(共40件，佔31%)、韓國(共9件，佔7%)、印度(共8件，佔6%)、荷蘭(共7件，佔6%)及中國(共5件，佔4%)，其各國主要申請人整理如表17。

美國主要申請人之發展方向在前段已做過探討，在此不再贅述。值得注意的是，藥物聯合使用屬於較新的發展領域，然多個美國公司都已透過PCT途徑進行多件專利

申請，可見此些藥廠對於全球佈局之重視；反之，中國雖合計數量來到第5名，但並沒有優勢廠商，是由多個公司各申請一件所累積而成，案件公開日也多落在2018年-2020年之間，推測中國有多個藥廠仍在研發相關學名藥產品，但似尚未有顯著進展，後續可再追蹤確認。

而前段已敘及韓國 (SAMYANG CORP) 及荷蘭 (SYNTHON B V) 已針對 lenalidomide 的學名藥進行一系列的專利佈局，在此不再贅述。值得注意的是，來自印度的申請人，申請案量雖也不算多，但其主要申請人都是國際常見的學名藥廠，可見在此分析中，可讓印度幾個投入 lenalidomide 學名藥開發的廠商一一浮現，有助釐清相關競爭者。

表 17 PCT 申請人國別分析(主要申請人)

No.	國別	數量	比例	主要申請人
1	US	40	31%	CELGENE CORP (24) DANA FARBER CANCER INSTITUTE (8) TELIK INC (3) H LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE INC (3) JANSSEN CORP (2)
2	KR	9	7%	SAMYANG CORP (6)
3	IN	8	6%	HETERO RESEARCH FOUNDATION (2) AVRA LABORATORIES PVT LTD (2) DR REDDY'S LAB (2) SHILPA MEDICARE LTD (1)
4	NL	7	5%	SYNTHON B V (5)
5	CN	5	4%	浙江海正藥業 (1) 浙江導明醫藥 (1) 首都醫科大學宣武醫院 (1) 廣州帝奇醫藥技術有限公司 (1) 廣東中科藥物研究有限公司 (1)
總計		69	53%	

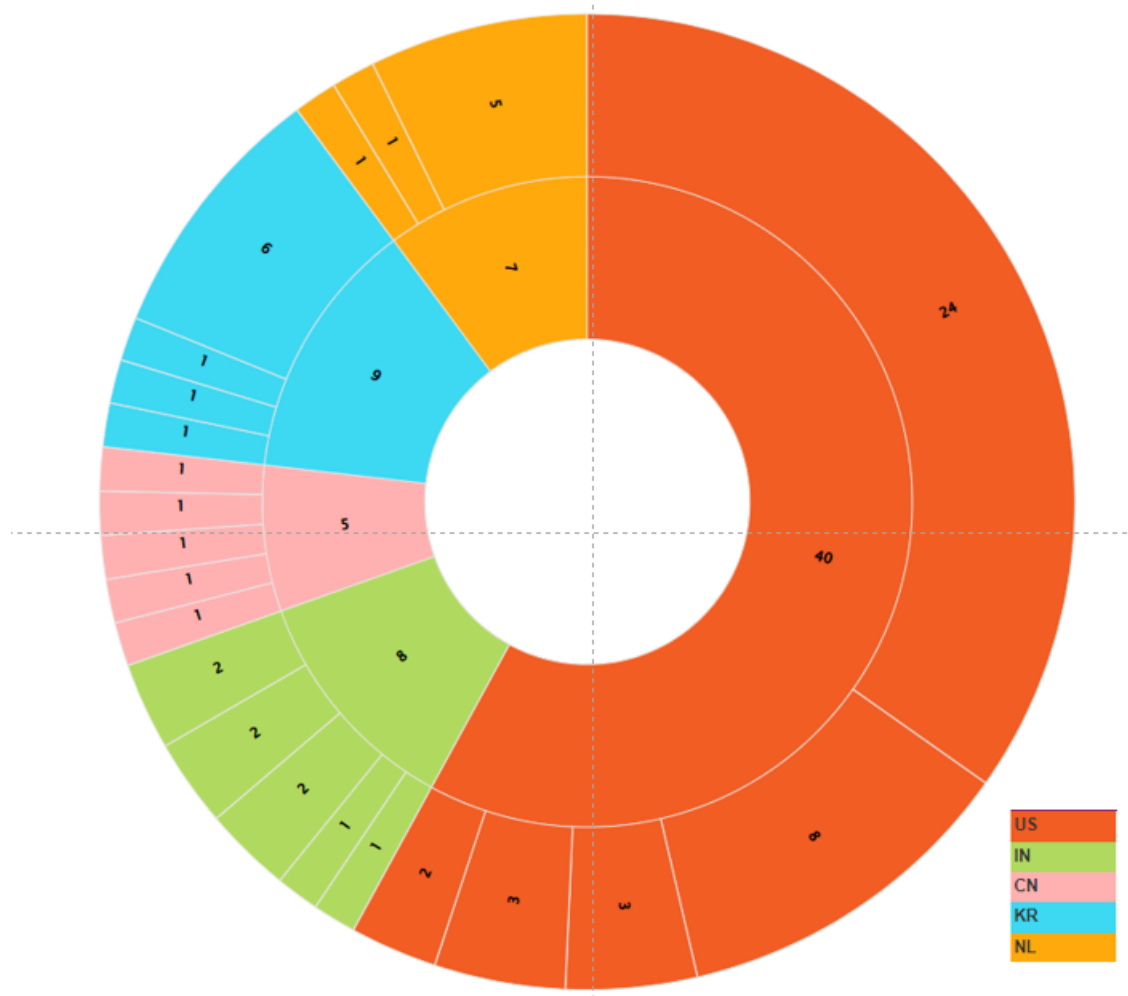


圖 40 申請人所屬國別分析(PCT 申請案)

另值得注意的是，PCT申請案截至2022年7月內的公開的申請案有8件，相較於2021年(7件)及2020年(10件)公開數量，似乎仍有成長趨勢，其中包括尚未進入國家階段的印度藥廠AVRA，推測仍有藥廠還會陸續加入這個市場的競爭行列。

三、美國專利申請分析

根據圖30，在所有的專利申請案中，美國申請案共有232件，佔所有申請案18%，其中由圖41，可知專利申請數在近5年已逐漸下降。再從表18、圖42、43可知最主要的申請人仍為原廠CELGENE(75%)，而且是遠高於第二位申請人約15倍，且其他申請人的加總也不及原廠CELGENE的75%

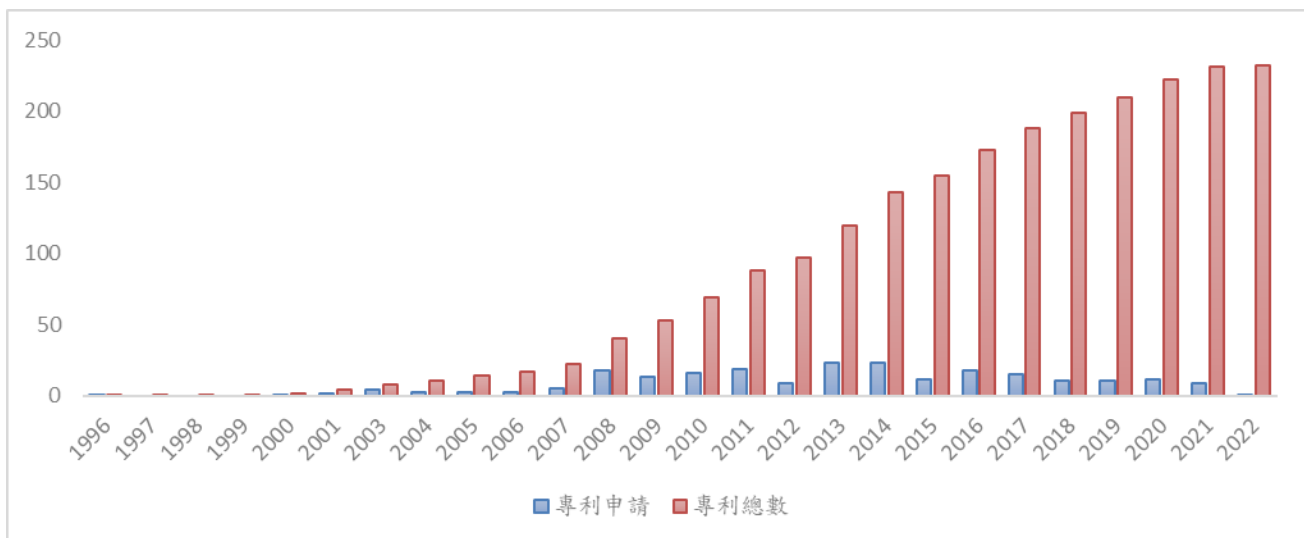


圖 41 歷年申請件數及累計件數分析(美國)

表 18 主要申請人分析(美國)

排序	第一申請人	數量	比例
1	CELGENE CORP	116	75%
2	H LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE INC...	7	5%
3	MORPHOSYS AG	5	3%
4	SYNTHON B V	5	3%
5	JANSSEN CORP	4	3%
6	ONYX THERAPEUTICS INC	4	3%
7	TELIK INC	4	3%
8	NATCO PHARMA LTD	3	2%
9	STARTON THERAPEUTICS INC	3	2%
10	TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD...	3	2%
	總計	154	100%

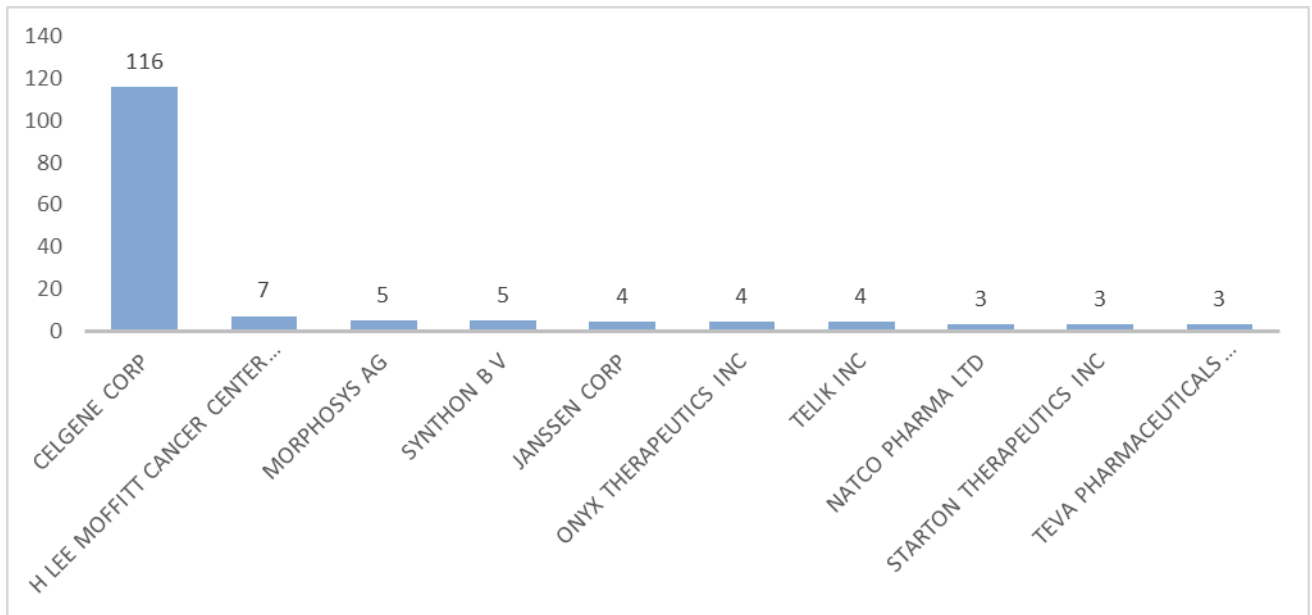


圖 42 主要申請人之專利申請數量(美國)-長條圖

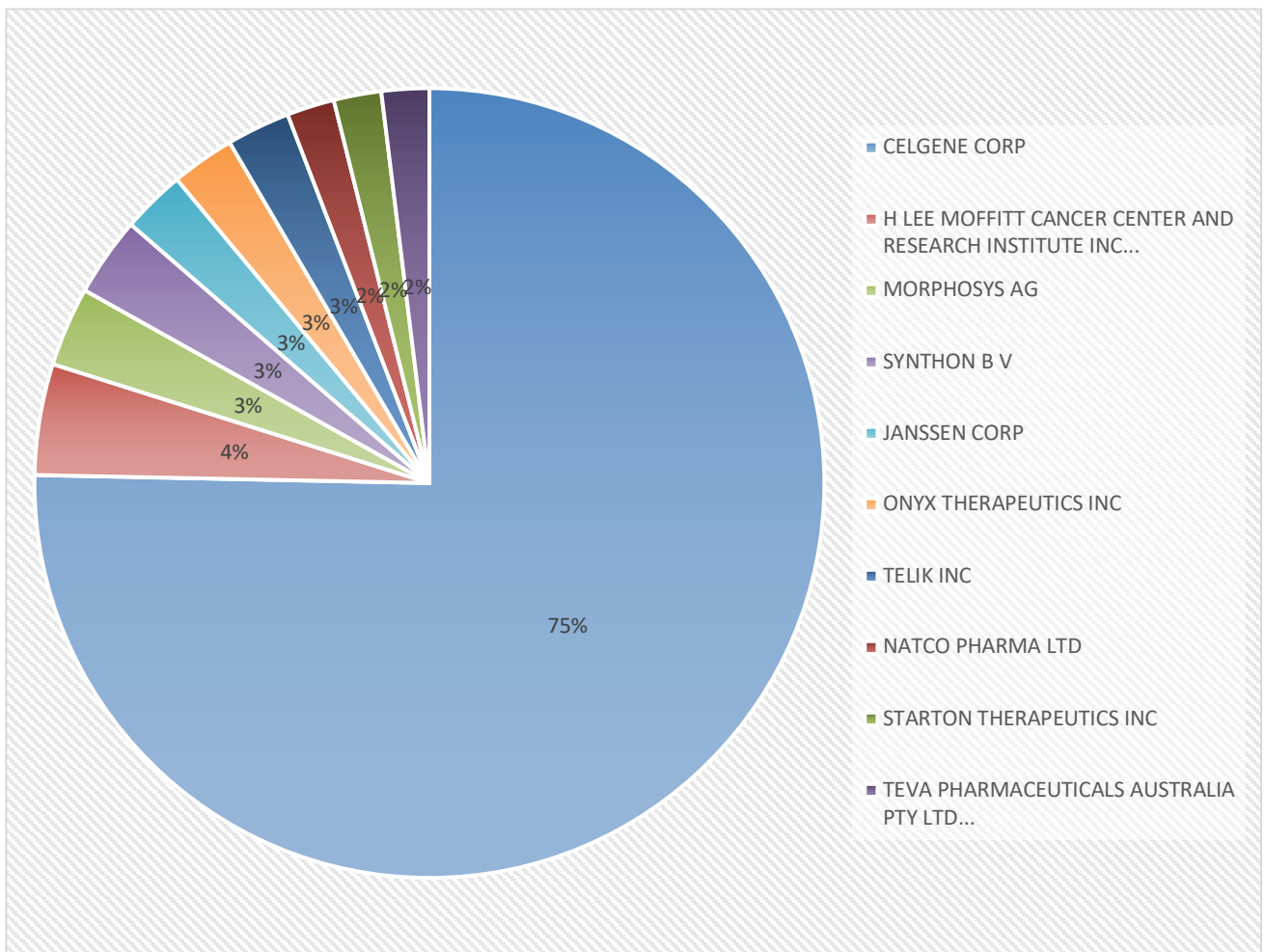


圖 43 主要申請人之申請數量比例分布(美國)-圓餅圖

四、歐洲專利申請分析

根據圖30，在所有的專利申請案中，歐洲申請案共有98件，佔所有申請案14%，其中由圖44，可知專利申請數大致持平，再從表19、圖45、46可知最主要的申請人仍為原廠CELGENE (43%)，而且是遠高於第二位申請人至少3倍。

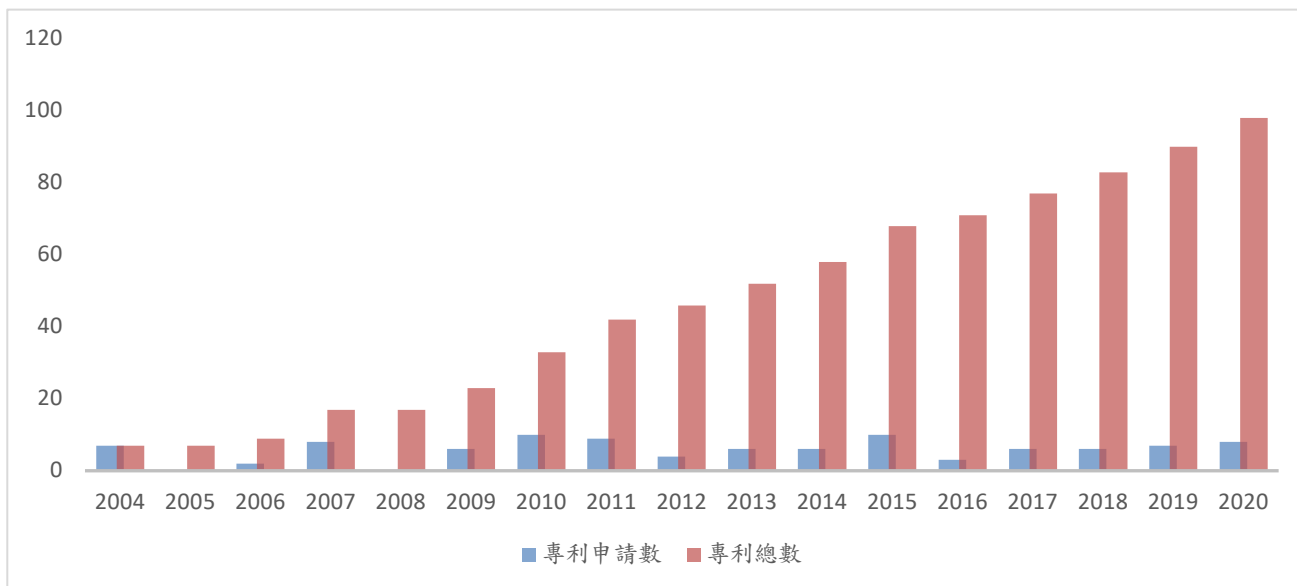


圖 44 歷年申請件數及累計件數分析(EP)

表 19 主要申請人分析(EP)

排序	第一申請人	數量	比例
1	CELGENE CORP	21	43%
2	SYNTHON B V	6	12%
3	DANA FARBER CANCER INSTITUTE	5	10%
4	ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC	4	8%
5	SANOFI	3	6%
6	GRINDEKS A JOINT STOCK CO	2	4%
7	JANSSEN CORP	2	4%
8	KRKA D D NOVO MESTO	2	4%
9	SCHMIDT-WOLF INGO	2	4%
10	TELIK INC	2	4%
	總計	49	100%

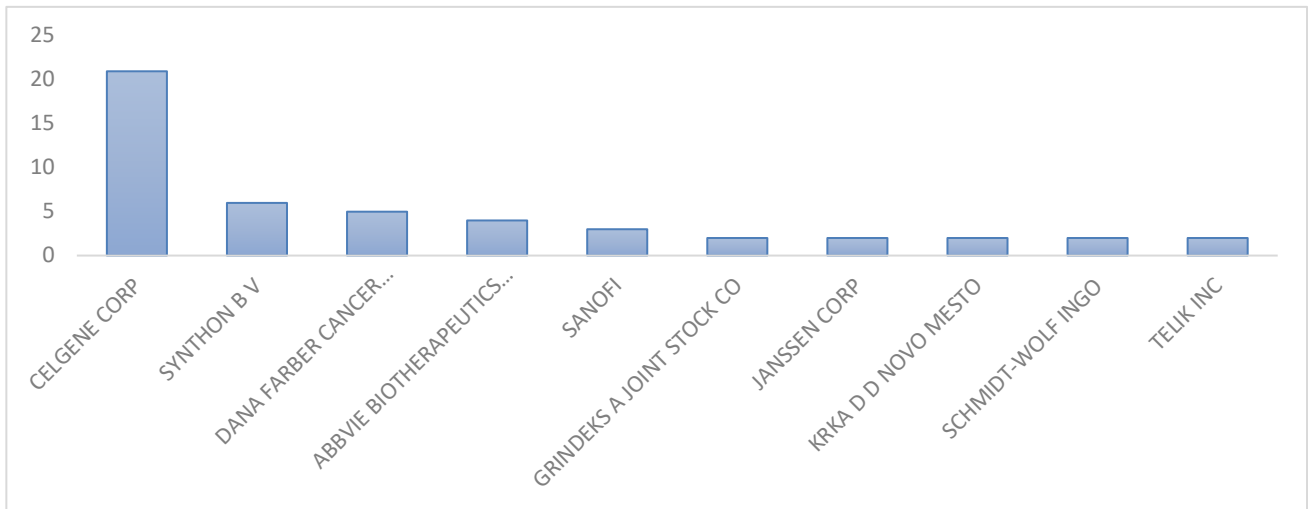


圖 45 主要申請人之專利申請數量(EP)-長條圖

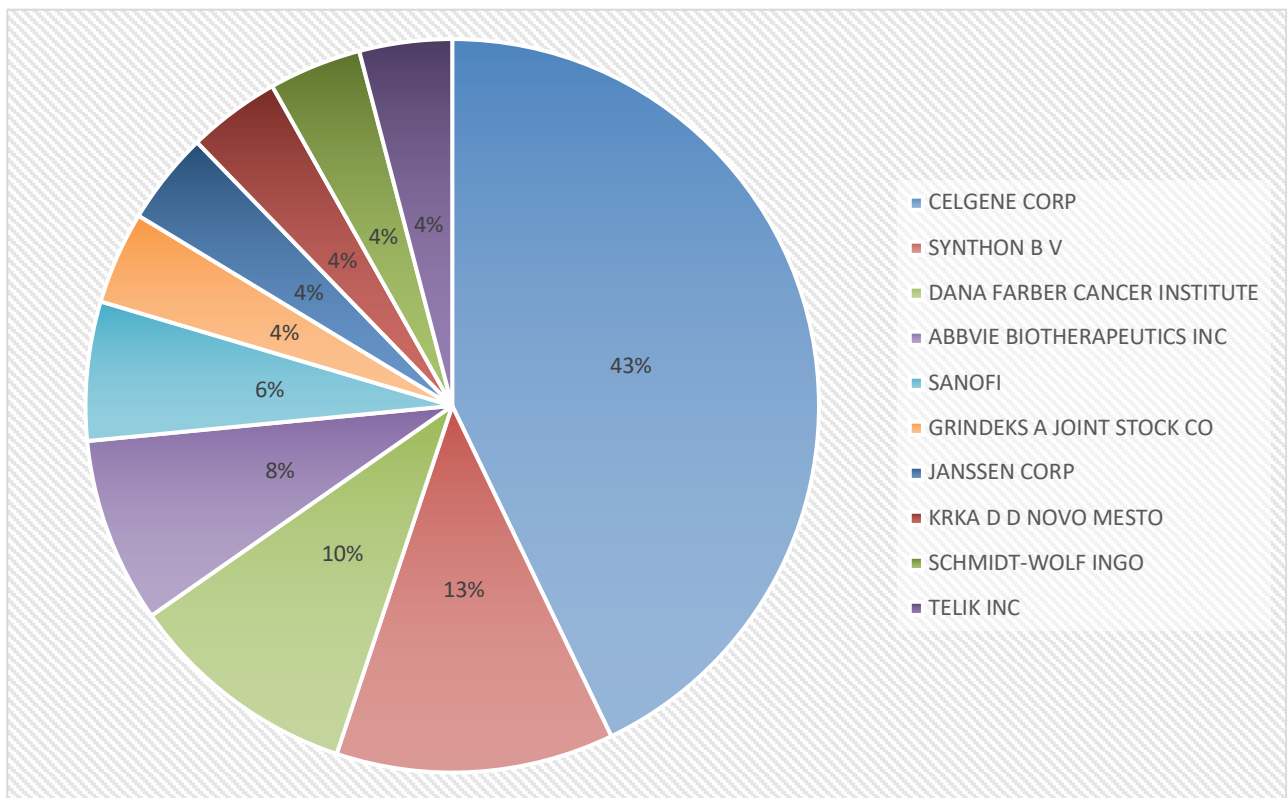


圖 46 主要申請人之申請數量比例分布(EP)-圓餅圖

五、中國專利申請分析

根據圖30，在所有的專利申請案中，中國申請案共有121件，佔所有申請案18%，其中由圖47，可知專利申請數大致持平，但在2018年突然增加後，就又下降了，再從表20、圖48、49可知最主要的申請人非原廠CELGENE (32%)，而是緊追第一位的南

京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司(33%)，推測可能是在申請中國專利案件的翻譯可能產生困擾而不及於本國廠商，但仍緊追在後。

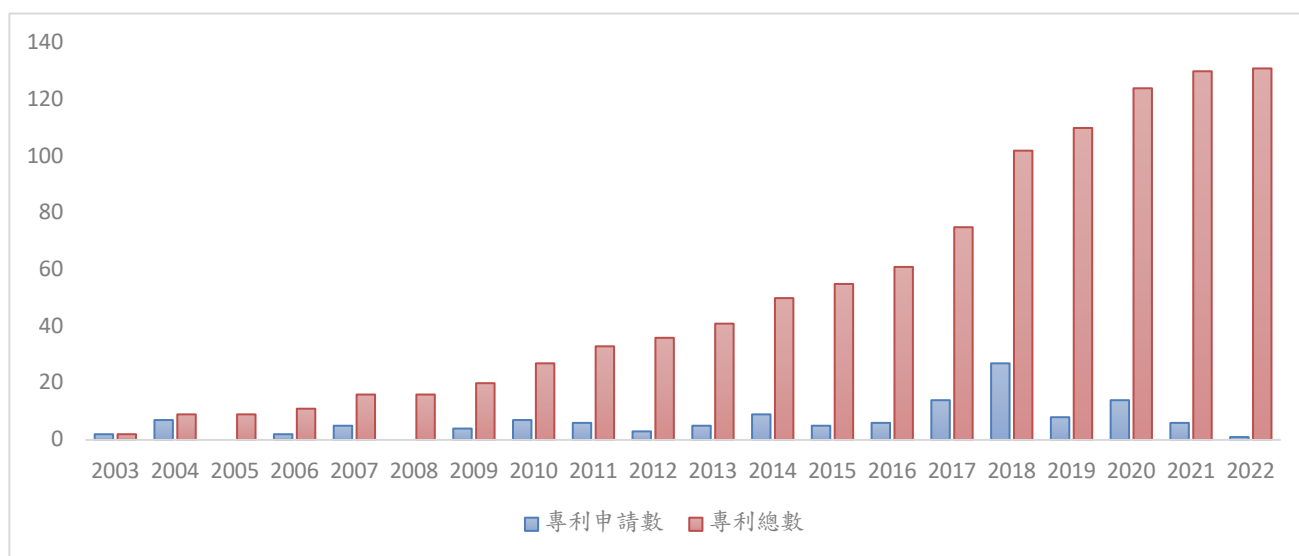


圖 47 歷年申請件數及累計件數分析(中國)

表 20 主要申請人分析(CN)

排序	第一申請人	數量	比例
1	南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司	20	33%
2	CELGENE CORP	19	32%
3	DANA FARBER CANCER INSTITUTE	3	5%
4	JANSSEN CORP	3	5%
5	中國藥科大學	3	5%
6	江蘇豪森藥業集團有限公司	3	5%
7	禾伸堂生技股份有限公司	3	5%
8	正大天晴藥業集團股份有限公司	2	3%
9	浙江導明醫藥科技有限公司	2	3%
10	重慶醫藥工業研究院有限公司	2	3%
	總計	49	100%

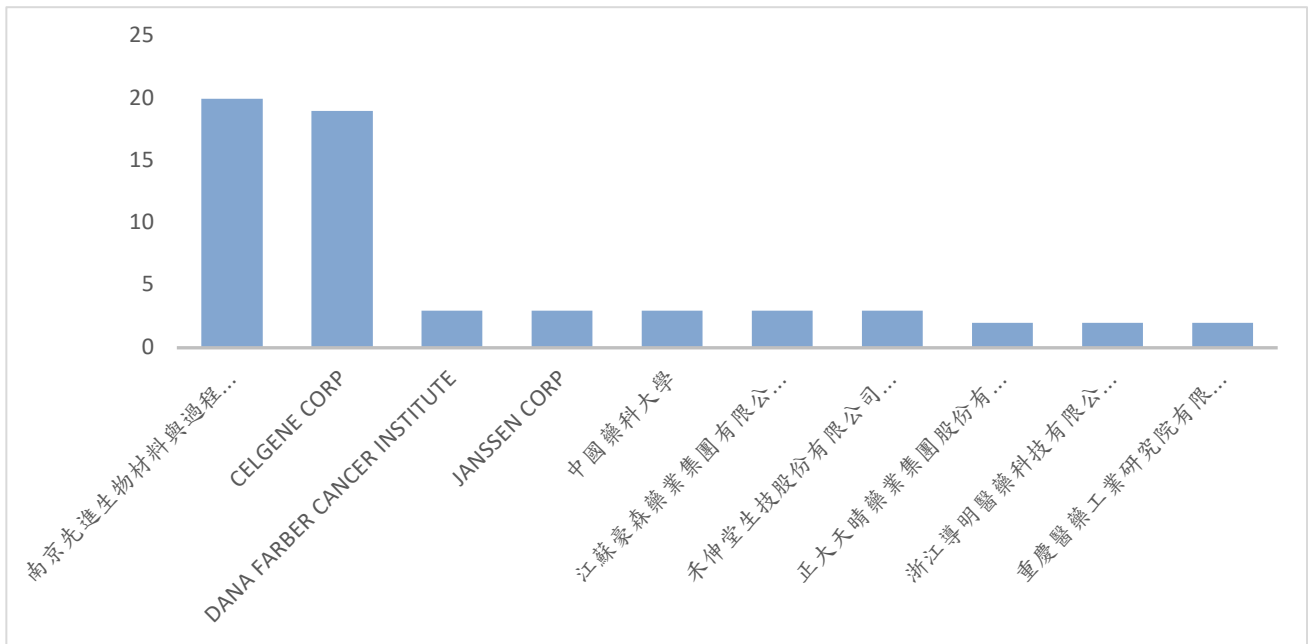


圖 48 主要申請人之專利申請數量(CN)-長條圖

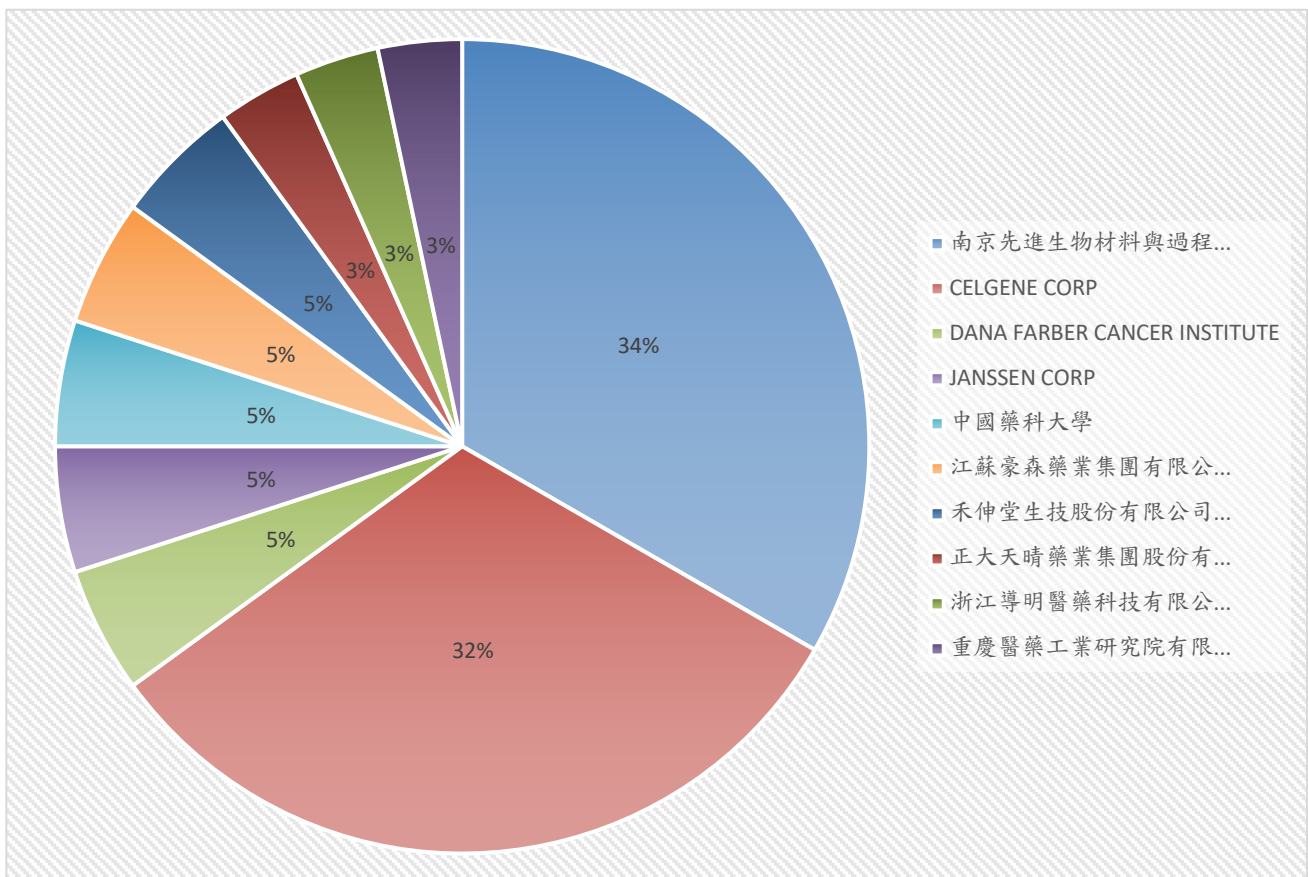


圖 49 主要申請人之申請數量比例分布(CN)-圓餅圖

六、台灣專利申請分析

根據圖 30，在所有的專利申請案中，台灣申請案共有 21 件，佔所有申請案 3%，其中由圖 50，可知專利申請數大致持平，但分別在 2013、2020 年突然增加後，就又下降了，再從表 21、圖 51、52 可知最主要的申請人仍是原廠 CELGENE (35%)，而且是遠高於第二位申請人接近 3 倍。

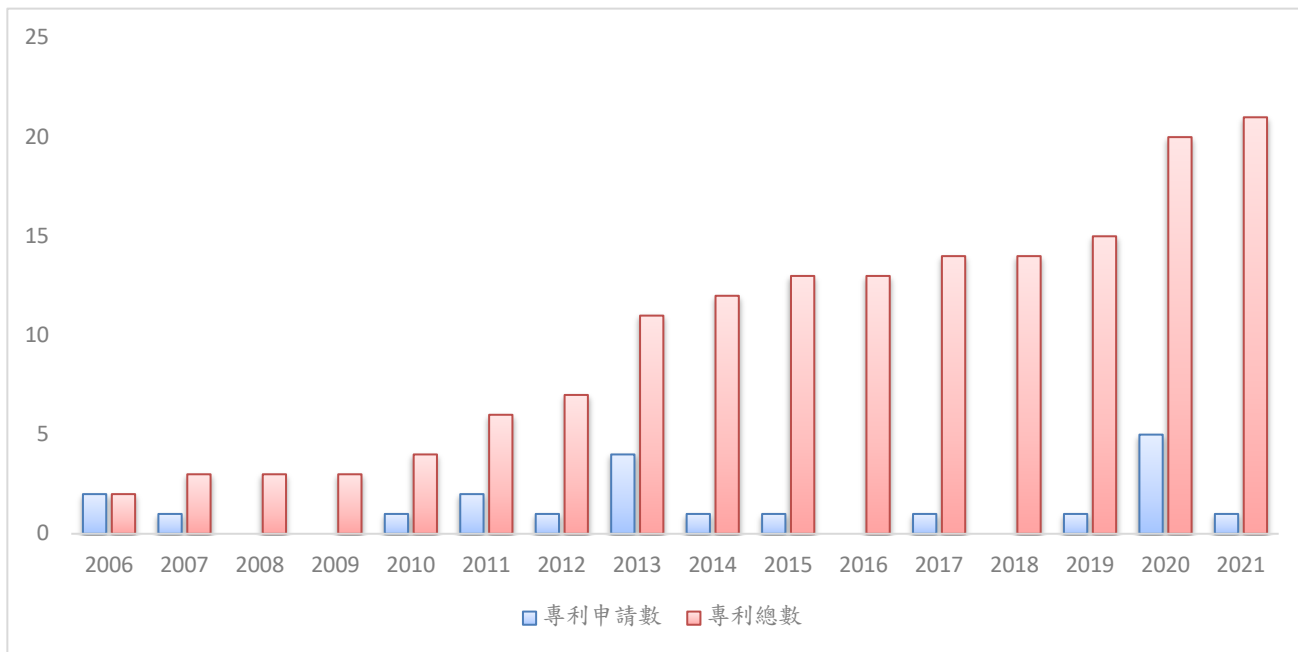


圖 50 歷年申請件數及累計件數分析(TW)

表 21 主要申請人分析(TW)

排序	第一申請人	數量	比例
1	CELGENE CORP	6	35%
2	SANOFI	2	12%
3	亞盛醫藥集團(香港)有限公...	2	12%
4	NOVARTIS AG	1	6%
5	SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC	1	6%
6	TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD	1	6%
7	TELIK INC	1	6%
8	THE REGENTS OF THE UNIV OF CALIFORNIA...	1	6%
9	台灣神隆股份有限公司	1	6%
10	浙江海正藥業股份有限公...	1	6%
	總計	49	100%

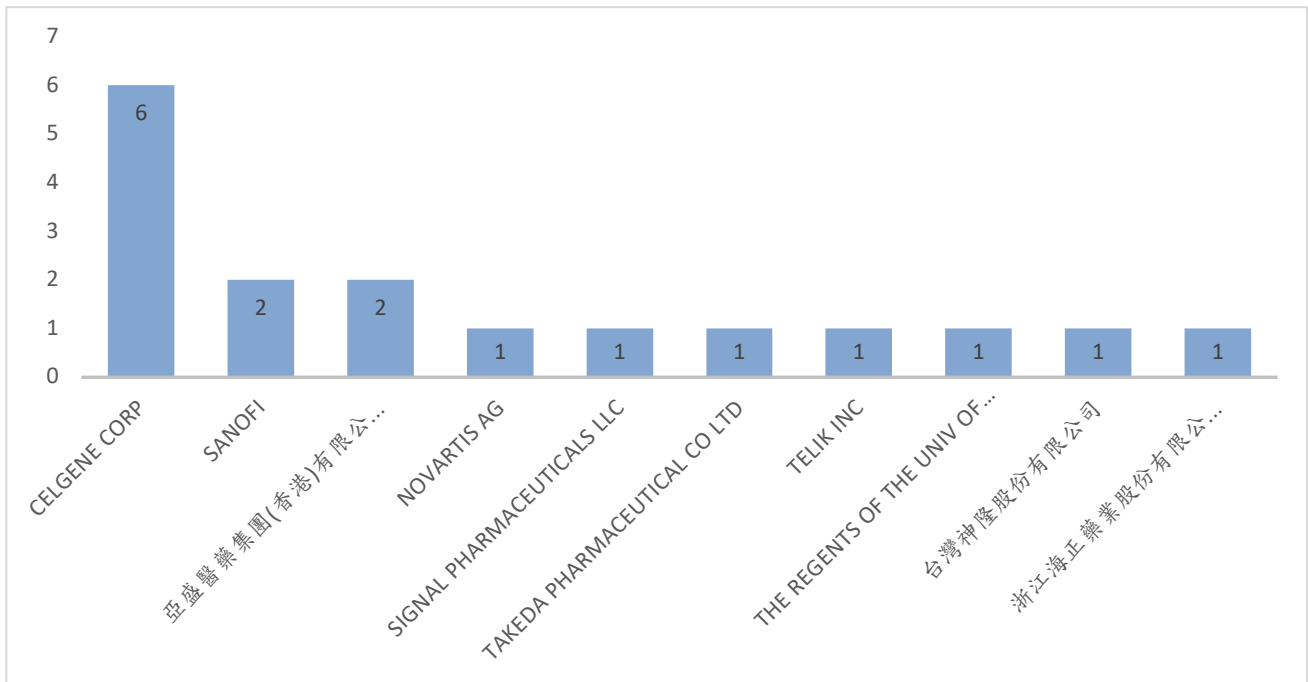


圖 51 主要申請人之專利申請數量(TW)-長條圖

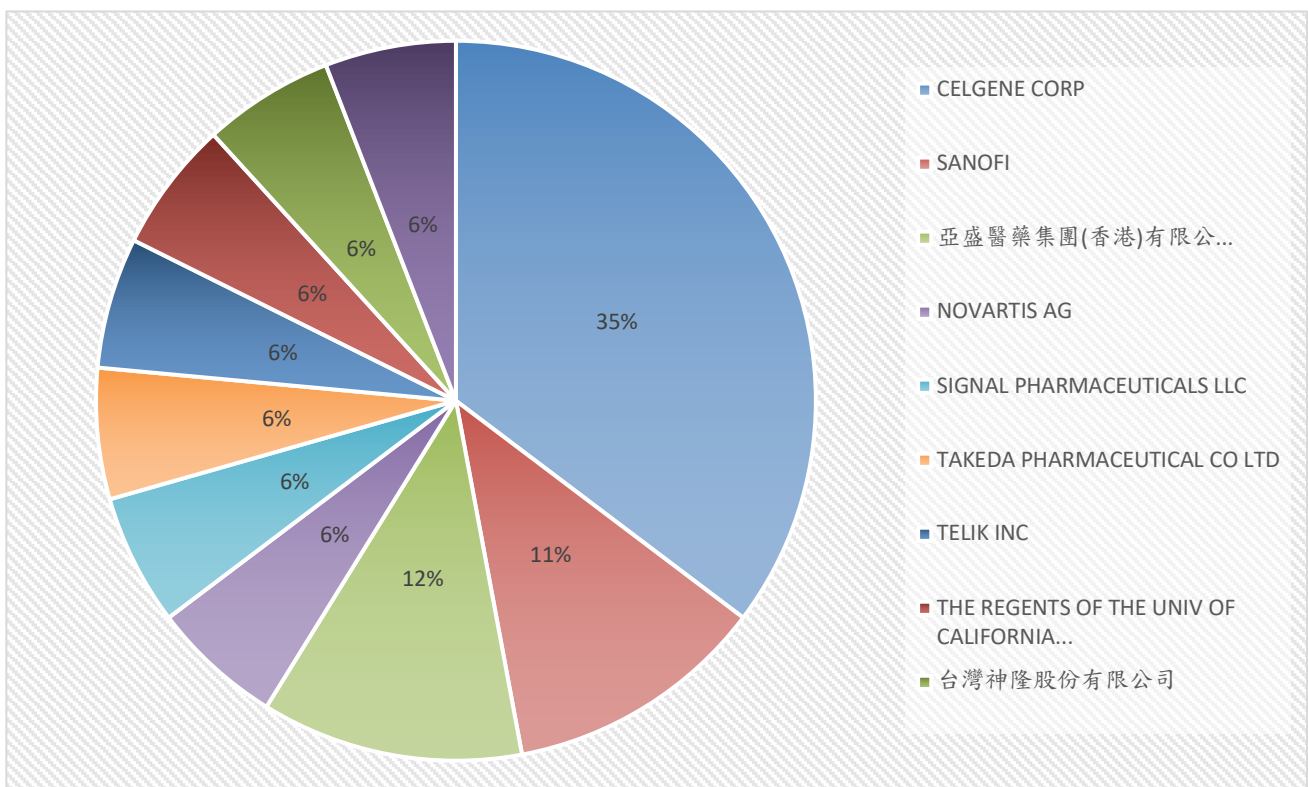


圖 52 主要申請人之申請數量比例分布(TW)-圓餅圖

由上述資料看來，CELGENE的專利佈局十分完整，且在美國與歐洲的專利數量

也遠遠超出其他同業競爭者。但CELGENE在中國與台灣的專利優勢明顯不及在歐洲與美國的專利優勢。對於此情形，本團隊認為，或許台灣市場有限因此並非專利的主要申請國家。惟，令人意外的是，中國的南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司在中國的專利申請數量竟與CELGENE在中國的專利申請數量相近，但南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司在美國、歐洲與台灣都不是主要申請人。由此可知，南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司可能是希望利用大量中國專利形成進入中國的障礙，與CELGENE接近全球佈局的策略並不相同。

七、CELGENE 專利申請分析

經分析，在此些Lenalidomide相關的專利申請案中，原廠CELGENE共有213件申請案，其歷年專利申請件數及公告件數統計如表22及圖53、54所示。

由時間序可看出，CELGENE的專利佈局開始於1996年，該專利為US5635517A號專利，是Revlimid®活性分子的化合物專利，而後沉寂了四年直到2000年才有其他申請案出現，並送出了第一件PCT申請案，藥品研發之耗時在此可得到印證。

而由CELGENE申請數量變化可知，CELGENE在2004年-2009年、2011年及2013年分別有三次專利申請數量大幅增加的情形。而參照表23 Revlimid®各劑量產品取得FDA核可時間，分別為2005年12月、2006年6月、2011年12月及2013年6月，推測CELGENE是根據各個劑量分次遞交FDA新藥申請審查時，同步進行大量的專利申請佈局，其中2015年12月是第一次遞交審查，且與2016年6月這兩次遞交時間較為接近，所以可看到2004年-2009年期間都屬於申請量增長快速的階段。

表 22 歷年專利申請及公告件數統計 (CELGENE)

年度	申請數	比例	公告數	比例	年度	申請數	比例	公告數	比例
1996	1	0.5%	1	0.5%	2011	28	13.0%	15	6.9%
2000	1	0.5%	-	-	2012	5	2.3%	13	6.0%
2001	2	0.9%	1	0.5%	2013	25	11.6%	30	13.8%
2002	-	-	2	0.9%	2014	15	7.0%	22	10.1%
2003	6	2.8%	1	0.5%	2015	7	3.3%	14	6.5%
2004	22	10.2%	2	0.9%	2016	20	9.3%	18	8.3%
2005	3	1.4%	3	1.4%	2017	9	4.2%	21	9.7%
2006	12	5.6%	3	1.4%	2018	3	1.4%	14	6.5%
2007	10	4.7%	5	2.3%	2019	2	0.9%	5	2.3%
2008	20	9.3%	18	8.3%	2020	5	2.3%	3	1.4%
2009	10	4.7%	10	4.6%	2021	1	0.5%	6	2.8%
2010	8	3.7%	7	3.2%	2022	-	-	3	1.4%

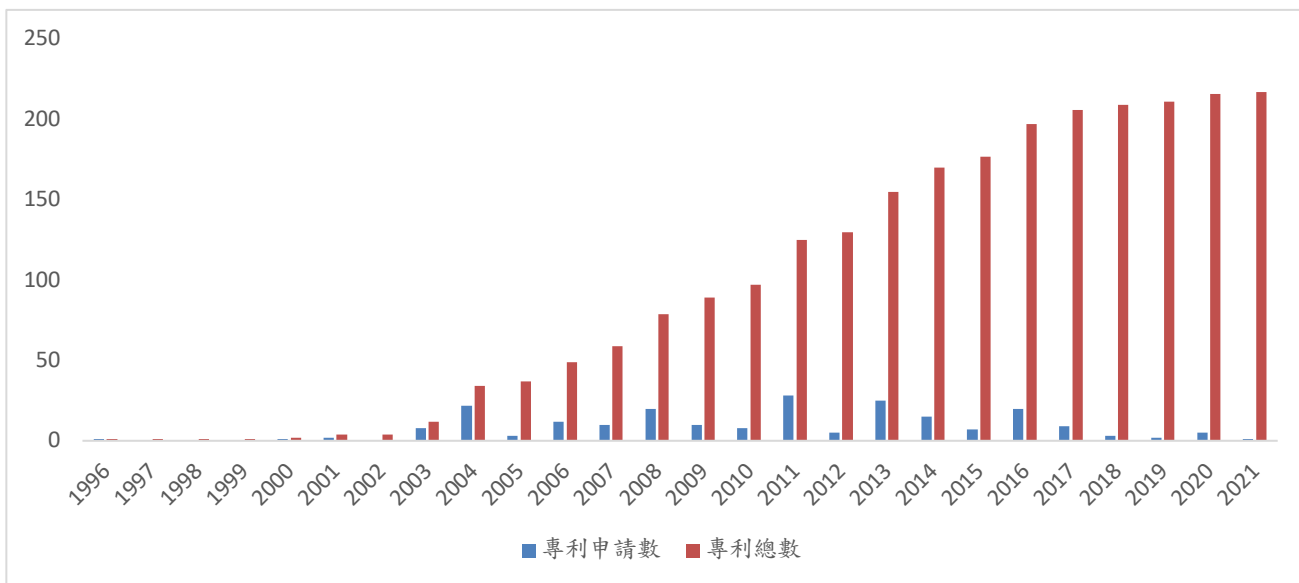


圖 53 歷年專利申請件數及累計件數(CELGENE)

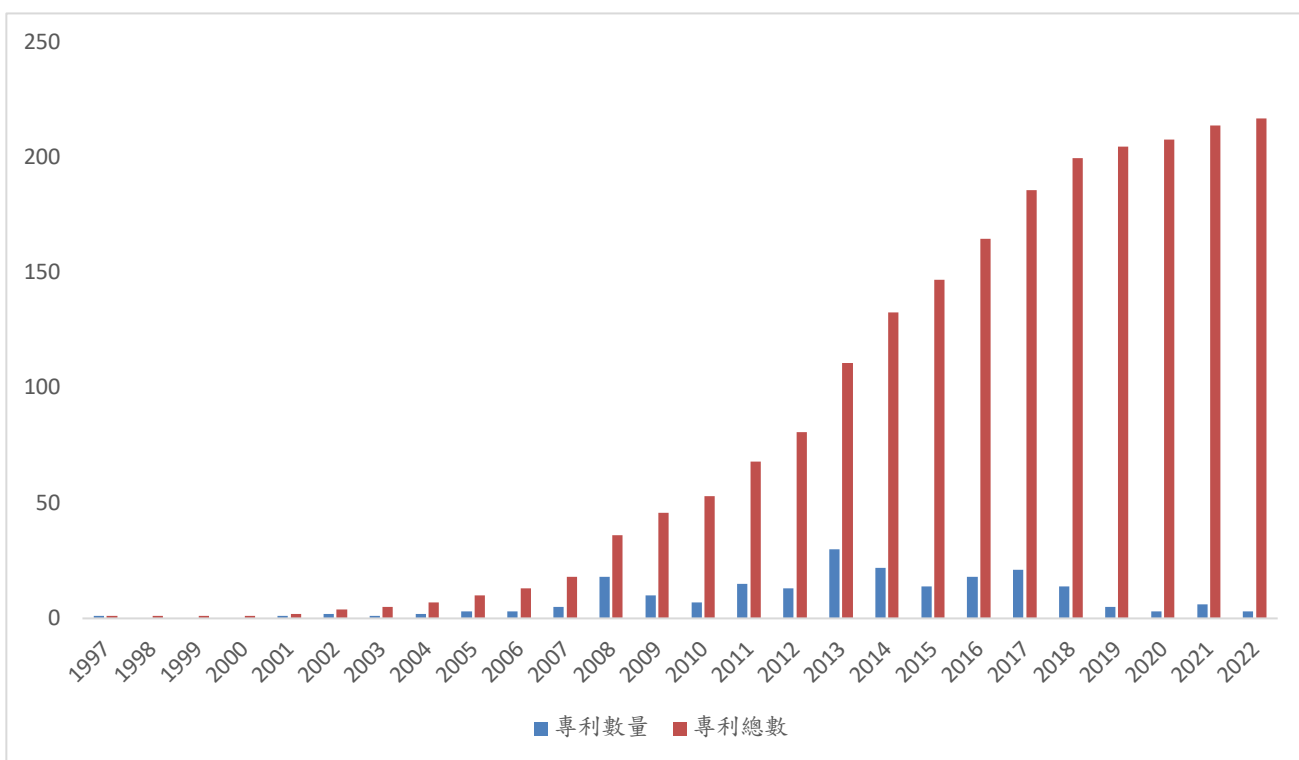


圖 54 歷年專利公告件數及累計件數(CELGENE)

表 23 Revlimid®各劑量產品取得 FDA 核可時間

Product No.	INN. Name (API) / Tradename	Dosage	Strength	Approved
001-002	Lenalidomine/ Revlimid®	Capsule	5, 10 mg	12/27/2005
003-004			15, 25 mg	06/29/2006
005			2.5 mg	12/21/2011
006			20 mg	06/05/2013

如圖55所示，在所有CELGENE的專利申請案中，PCT申請案佔11%，總共有25件，請參照表24 PCT申請案整理(CELGENE)，本團隊條列了一些代表性的申請案作為參照。由申請標的來看，CELGENE除了lenalidomide晶型、藥物組合物劑型及多種lenalidomide適應症治療方法、多種lenalidomide與其他藥物或抗體併用的組合療法，更涵蓋藥物投予的方式，甚或確保禁忌患者無法取得藥物的方法，申請面向之廣泛實屬少見。

本團隊另整理了CELGENE在橘皮書(Orange Book)揭露的專利，如表25 橘皮書專利整理，搭配PCT申請案可一窺CELGENE在技術發展路線。首先，CELGENE在2003年-2004年為lenalidomide申請了各種癌症治療方法，並提出了多種lenalidomide的晶型，此些即是原廠賴以阻卻學名藥進入市場的重要基礎專利，值得注意的是，CELGENE進行專利佈局時，並沒有局限於FDA核可的適應症，相反的，CELGENE附帶取得了其他多種疾病治療方法的專利。2006年-2008年僅佈局了少數主要適應症治療方法的延伸，隨後CELGENE在2011年開始了另一波有關lenalidomide組合療法的專利佈局，不論是與小分子化合物併用或與或與生物製劑併用均有所涉略，然此些專利似未能成功延伸lenalidomide的專利保護期限；2016年CELGENE發布另一波有關抗體組合療法或搭配生物標誌物使用的申請案，然此些申請案多僅在進入國家階段後隨即終止，未發展成重要的專利家族，其主要的專利申請活動也大致趨於停滯。

表 24 PCT 申請案整理(CELGENE)

No.	Publication No.	Filing Date	Title
1	WO2002035440A1	2000-10-24	Methods for delivering a drug to a patient while avoiding the occurrence of an adverse side effect known or suspected of being caused by the drug
2	WO2004035064A1	2003-04-13	Methods of using and compositions comprising immunomodulatory compounds for the treatment and management of myelodysplastic syndromes
3	WO2004043377A2	2003-11-06	Methods and compositions using immunomodulatory compounds for treatment and management of cancers and other diseases
4	WO2005023192A2	2004-09-03	Polymorphic forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione
5	WO2005055929A2	2004-12-02	Methods and compositions for the treatment and management of hemoglobinopathy and anemia
6	WO2007041637A2	2006-10-03	Methods using 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione for treatment of certain leukemias
7	WO2008019065A1	2007-08-02	Use of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione for the treatment of mantle cell lymphomas
8	WO2009020590A1	2008-08-05	Methods for treating lymphomas in certain patient populations and screening patients for said therapy
9	WO2011084968A1	2011-01-05	A combination of an immunomodulatory compound and an artemisinin or a derivative thereof for treating cancer
10	WO2011112933A1	2011-03-11	Methods for the treatment of non-hodgkin's lymphomas using lenalidomide, and gene and protein biomarkers as a predictor
11	WO2011143147A1	2011-05-10	Methods of treating myelodysplastic syndromes with a combination therapy using lenalidomide and azacitidine
12	WO2012078492A1	2011-12-05	A combination therapy with lenalidomide and a cdk inhibitor for treating multiple myeloma
13	WO2014081709A2	2013-11-19	Methods of treating a disease or disorder associated with bruton's tyrosine kinase
14	WO2014081714A2	2013-11-19	Methods of treating a disease or disorder associated with bruton's tyrosine kinase
15	WO2014160686A1	2014-03-25	Solid forms comprising 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione and a cofomer, compositions and methods of use thereof
16	WO2016029004A1	2015-08-20	Methods of treating multiple myeloma with immunomodulatory compounds in combination with antibodies

17	WO2017024019A1	2016-08-03	Methods for treating chronic lymphocytic leukemia and the use of biomarkers as a predictor of clinical sensitivity to immunomodulatory therapies
18	WO2017053555A1	2016-09-22	Methods for treating diffuse large b-cell lymphoma and the use of biomarkers as a predictor of responsiveness to drugs
19	WO2017058754A1	2016-09-27	Combination therapy for treatment of hematological cancers and solid tumors
20	WO2017096024A1	2016-12-01	Cycling therapy using 3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-4h-quinazolin-3-yl)-piperidine-2,6-dione
21	WO2018013693A1	2017-07-12	Solid dispersions and cocrystals comprising 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione compositions and methods of use thereof

表 25 橘皮書專利整理

Family	No.	Patent No.	Expiration	Notes
Family 1	1-1	5635517	2019-10-04	General compound formula of Lenalidomide
Family 2 PCT/US00/029303 WO2002035440A1	2-1	6315720	2020-10-23	Method of avoiding the occurrence of an adverse side effect
	2-2	6561977	2020-10-23	Method for restricting contraindicated patients' accesses to the drug with an approval code
	2-3	6755784	2020-11-26	Method for permitting prescriptions by receiving an approval code
Family 3 PCT/US03/011323 WO2004035064A1	3-1	7189740	2023-04-11	Method of treating a myelodysplastic syndrome with 5-50mg/day
Family 4 USP 60/424,600 PCT/US03/035544 WO2004043377A2	4-1	7968569	2023-10-07	Method of treating a myelodysplastic syndrome with 5-25mg/day for 21 consecutive days followed by 7 days in combination with 40mg/day dexamethasone
	4-2	7468363	2023-10-23	Method of treating various cancers (non-Hodgkin's lymphoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, renal cancer, amyloidosis, cutaneous T-Cell lymphoma, cutaneous B-Cell lymphoma, large B-Cell lymphoma)
	4-3	8492406	2024-12-11	Method of treating follicular lymphoma
	4-4	8648095	2023-05-15	Method of treating multiple myeloma
	4-5	8530498	2023-05-15	Method of treating multiple myeloma in combination with 40mg/day of dexamethasone
	4-6	9155730	2023-05-15	method of treating follicular lymphoma in combination with rituximab
	4-7	9101621	2023-05-15	method of treating multiple myeloma patients who has previously received stem cell transplantation

	4-8	9101622	2023-05-15	Method of treating multiple myeloma in combination with dexamethasone for patient who has not received previous treatment for multiple myeloma
	4-9	9393238	2023-05-15	Method of treating follicular lymphoma in combination with an anticancer agent
Family 5 USP 60/499,723 PCT/US04/028736 WO2005023192A2	5-1	7465800	2026-04-22	Crystalline form of Lenalidomide hemihydrate
	5-2	7855217	2024-11-24	A solid form of Lenalidomide with more than 80% crystalline Lenalidomide hemihydrate
Family 6 PCT/US07/017343 WO2008019065A1	6-1	8741929	2028-03-08	Method of treating mantle cell lymphoma which is relapsed, refractory, or relapsed and refractory to conventional therapy.
Family 7 PCT/US11/035822 WO2011143147A1	7-1	8404717	2023-04-11	Method of treating a patient having transfusion dependent anemia due to low to intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome
	7-2	9056120	2023-04-11	Method of treating myelodysplastic syndrome

扣除PCT申請案，CELGENE主要專利申請國是美國，共有116件(53%)，接下來分別是中國(20件，9%)、歐洲(21件，10%)、日本(21件，10%)、韓國(8件，4%)及台灣(6件，3%)。推測CELGENE本身是美國公司，且美國也是其主要的生產地與銷售市場故專利佈局最為完整，而歐洲、中國、日本與PCT所佔比例相近，可見CELGENE的全球專利佈局十分全面。

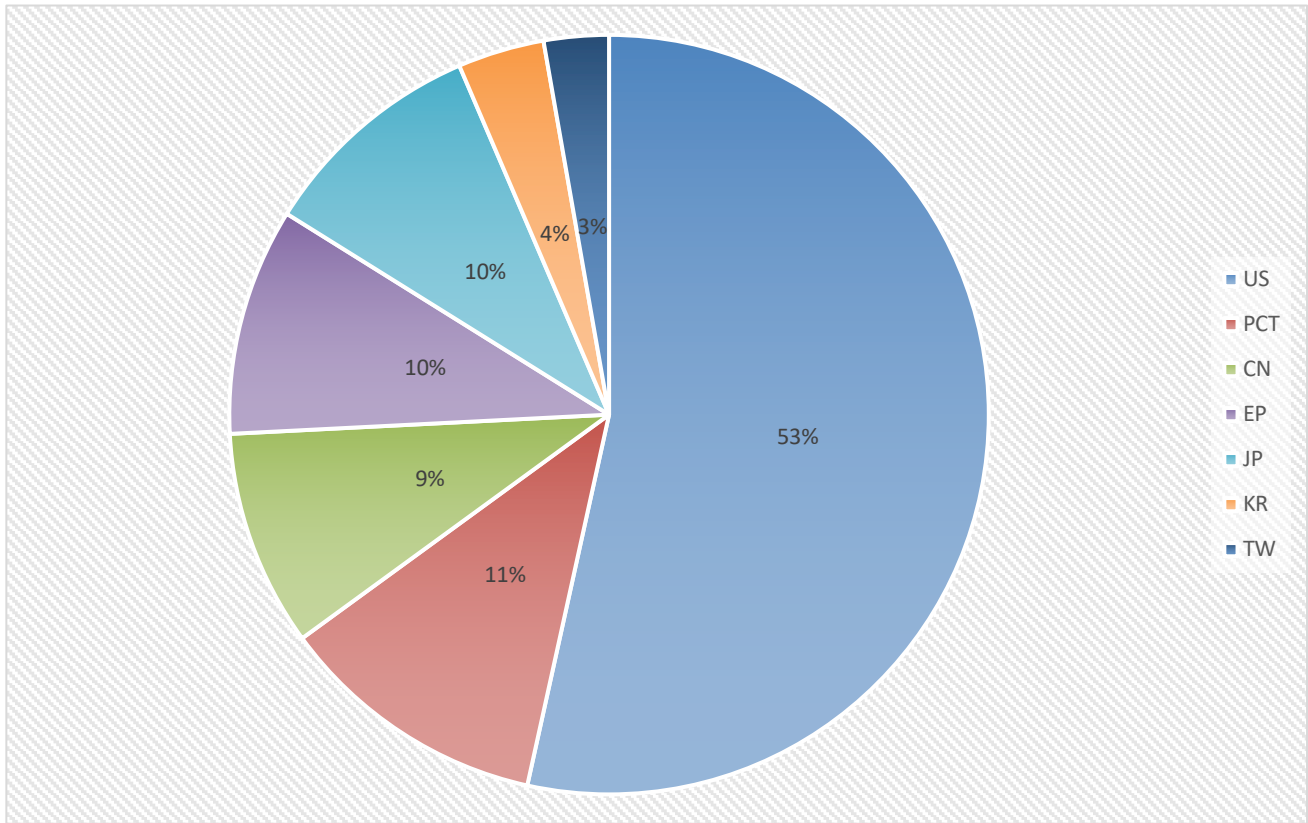


圖 55 專利申請區域分布總覽(CELGENE)-圓餅圖

另外，因為專利連結的關係，Sun Pharma 及 美時被原廠 Celgene 提告專利侵權，其中，Sun Pharma 及 美時皆有對該藥橘皮書中登錄的專利提出 Paragraph IV 認證，其中在 Sun Pharma 的報導中，有提及原廠提告的專利中，並非全部都登錄在橘皮書，因此，檢視了 Celgene 主張美時/艾威群侵犯原廠 16 件之專利，美國專利號包括：5635517；6315720；6561977；6755784；7189740；7465800；7855217；7968569；8315886；8404717；8530498；8626531；8648095；9056120；9101621 及 9101622[40]，對比表 O 橘皮書專利整理，赫然可以發現 Celgene 主張美時/艾威群侵犯原廠 16 件專利中的 8315886、8626531 並未列在橘皮書中，將可能使得學名藥廠感覺被突襲。為了使學名藥廠可以有更多的準備，因此試著查詢 8315886、8626531 跟橘皮書專利進行交叉比對，最先可以發現的是，8315886、8626531 都主張相同的優先權，而該優先權正是橘皮書中的 6315720，因此除了橘皮書的專利外，學名藥廠仍須往下確認橘皮書專利上的家族案；此外，再利用專利發明人，因為發明人跟技術內容息息相關，其中剛好 8315886、8626531 是相同發明人：KAMINSKI, JOSEPH K.、WILLIAMS, BRUCE A.，交叉比對橘皮書主要發明人可以發現，8315886、8626531 的發明人是橘皮書專利主要發明人的前 2 大及前 4 大發明人，顯見高度重疊，應當值得學名藥廠注意。

當學名藥廠準備進入即將到期的專利藥的市場前，不僅需要檢視橘皮書的專利外，學名藥廠仍須往下先確認橘皮書專利上的發明人是否還有其他專利，且當該些專

利又是家族案時，學名藥廠都應要留意，以避免被原廠提出未料到的專利進行訴訟，而措手不及。

表 26 橘皮書專利中主要發明人

橘皮書專利中主要發明人	專利數量
ZELDIS, JEROME B.	13
<u>KAMINSKI, JOSEPH K.</u>	3
MULLER, GEORGE W.	3
<u>WILLIAMS, BRUCE A.</u>	3
CHEN, ROGER SHEN-CHU	2
JAWORSKY, MARKIAN S.	2
CHEN, ROGER S. -C.	1
STIRLING, DAVID I.	1

八、ANDA 申請者之專利申請分析

根據FDA公開資訊中可查得，目前共有八家學名藥廠針對Lenalidomide提出ANDA申請，除了Eugia Pharma之外，已有7家已經取得最終上市許可。我們將此些ANDA申請案按照立案編號進行排序、比對先前蒐集所得之產業資訊彙整商業合作夥伴或相關集團，並將相關ANDA與專利申請狀態整理如下表27：

表 27 Lenalidomide 之美國 ANDA 申請者資料彙整

No.	ANDA #	Applicant Holder	PCT	Total	Earliest patent filing	FDA Final Approval
1	A201452	NATCO/Arrow/Teva	2	9	2010/03/08	2021/05/21
2	A209348	Dr Reddy's Laboratories	2	6	2009/03/11	2022/08/30
3	A210154	Zydus Pharma/Cadila Healthcare	0	0	-	2022/09/12
4	A210435	CIPLA	0	0	-	2022/09/06
5	A210480	Lotus Pharma/Alvogen	0	0	-	2022/08/31
6	A211022	Apotex	0	0	-	2022/08/30
7	A213885	Eugia Pharma/Aurobindo	0	0	-	NA
8	A213912	Mylan Pharma/Generic UK	3	3	2009/11/02	2022/08/30
-	-	Sun Pharma	0	0	-	-

由上表可看出：

1. NATCO為Lenalidomide之首發學名藥廠

NATCO於2021年5月取得FDA最終上市許可，然因其與原開發廠在專利挑戰達成協議，同意將Lenalidomide學名藥延遲至今年3月上市。因此，其他學名藥廠在3月起算180天市場專賣期後，也就是今年9月陸續取得FDA最終上市許可，接下來應可看到各家學名藥在美國展開銷售。

2. 學名藥市場競爭激烈

根據前述表23 Revlimid®各劑量產品取得FDA核可時間可知，Revlimid®有4個劑量(5, 10, 15, 20 mg)在2005-2006年與得FDA核可，而2.5 mg及20 mg則分別在2011年及2013年獲得核可；此外，根據Celgene登載於橘皮書上的專利可知，最早期Lenalidomide相關化合物之專利到期日為2019年10月4日，這是仿製藥無法迴避之基礎專利。

然而，首發學名藥廠NATCO早在2010年10月即與Celgene開始了專利訴訟，表示NATCO在2010年10月即已完成Lenalidomide之學名藥開發並執行ANDA送件程序，此時間點甚至早於原開發廠對於2.5 mg及20 mg兩個新劑量的開發時程，相較於最終透過訴訟於原廠協商之可上市日期(2020年3月)也是整整早了10年，可以想見NATCO為取得首發學名藥廠之資格卯足全力。

3. 並非所有學名藥廠都有專利佈局

根據整理結果可知，在此些完成Lenalidomide學名藥研究開發並完成FDA審查程序之學名藥廠中，僅有NATCO、Dr Reddy's Laboratories及Mylan Pharma進行了專利佈局。追溯這三家學名藥最早的專利送件時間均集中落在2009-2010年之間，推測在此些專利申請公開後，其他後進學名藥廠即可能因難以克服新穎性或進步性而選擇不進行專利申請。

再深入觀察NATCO、Dr Reddy's Laboratories及Mylan Pharma的專利佈局可以發現，NATCO及Dr Reddy's Laboratories除了PCT申請案，後續也有進入各國做正式的專利申請案。反之，Mylan Pharma是申請最多PCT案件之廠商，但卻沒有進入國家階段的相關申請案。而根據Mylan Pharma的ANDA立案順序也遠晚於前述兩家廠商，推測專案在開發過程中進展不順利，導致Mylan Pharma在早期時間點決定放棄積極的專利佈局，僅採取保守型策略，使PCT申請案公開做防禦性專利佈局。

另外，需特別注意的是，雖Dr Reddy's Laboratories及Mylan Pharma之專利佈局均早於NATCO，然最終並未能成為首家遞送ANDA之學名藥廠，可見藥廠中專案開發的時程管控仍是重要關鍵。

4. FDA對ANDA申請審查期程亦為關鍵

根據先前蒐集之產業資訊得知 Sun Pharma 與原開發藥廠 Celgene 之專利訴訟始於 2018/07/03，且已達成和解。根據訴訟日期推估，Sun Pharma ANDA 送件時間應略晚於 Apotex，然至今未見 Sun Pharma 在 FDA 的 ANDA 申請資料。透過相關訴訟資料可知，Sun Pharma 狀況類似，亦即，和原廠 Celgene 已有專利訟訴紀錄，卻未於美國找到 ANDA 送件資料的藥廠也不在少數，推估 Sun Pharma 和此些藥廠的目標市場並非美國市場，可能僅考慮於當地市場-印度或其他專利布局較不完善的國家上市販售[68]，而未著眼美國市場。然而，Sun Pharma 也算有規模之學名藥廠，也不排除 Sun Pharma 有在美國遞交 ANDA 申請案，然 FDA 對送件資料有其他疑慮，而尚未核准其 ANDA 申請，是以如何完善 ANDA 送件資料以縮短 FDA 審核時間亦為學名藥廠應考量之關鍵。

陸、智財布局策略

CELGENE 主要專利申請國是美國，佔了 53 %，接下來依序是歐洲的 10%、日本的 10%、中國的 9%、韓國則 4%及台灣的 3%。推測 CELGENE 本身是美國公司，且美國也是其主要的生產地與銷售市場，北美市場佔 CELGENE 整體營收約 9 成，無怪乎美國專利佈局最為完整，而歐洲、中國、日本與 PCT 所佔比例相近，可見 CELGENE 的全球專利佈局十分全面。

當學名藥廠看到 CELGENE 的專利集中在美國，而且美國市場又佔 CELGENE 整體營收約 9 成，這時學名藥廠可能就會開始分析專利與市場的考量。

以專利布局考量為出發點，其實申請專利有一個很大的目的在於可以跟競爭對手有談判的籌碼；其中圖 30 是說明整體專利在各國申請佔比，而圖 55 則是主要說明以 CELGENE 為專利申請人在各國的申請佔比，或可直接參閱表 28 所示，可以發現在整體專利申請上，其他專利權人，有降低在美國申請專利的比例，因為 CELGENE 主要的申請國為美國(53%)，所以其他專利申請人之主要的申請國家，除了美國外，其他國家的申請比例也增加，或許可以牽制其他專利申請人進入 CELGENE 比專利布局較少的國家，或者讓 CELGENE 不容易在美國以外的國家主張權利，所以在整體專利申請比例上，其他專利申請人在申請美國並沒有類似 CELGENE 的申請策略，使美國遙遙領先其他申請國(甚至過半)，反倒是分散風險，將其他申請國的比例拉高，所以使得在整體專利申請比例上(圖 30)，以中國為申請國的比例有 2 倍的成長，而歐洲則是有 1.4 倍的成長，其他申請國則無顯著增長。其中，須特別說明的是，中國的南京先進生物材料與過程裝備研究有限公司在中國的專利申請數量竟與 CELGENE 在中國的專利申請數量相近，但南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司在美國、歐洲與台灣都不是主要申請人。由此可知，南京先進生物材料與過程裝備研究院有限公司可能是希望利用大量中國專利形成進入中國的障礙，與 CELGENE 接近全球佈局的策略並不相同，而這可能是申請人之國別的影響。例如美時就先針對 CELGENE 專利佈局較少的國家先行上市，且先在歐洲部分市場(東歐)羅馬尼亞、克羅埃西亞、保加利亞與波羅的海等國上市，其市場規模約 2 億美元，此外，台灣跟韓國也已經上市[37]，這些都是針對專利藥廠的專利布局一開始的考量方向；後續，美時已經陸續德國、法國、西班牙、義大利、荷蘭、奧地利、比利時、瑞士、捷克、丹麥、芬蘭、愛爾蘭、葡萄牙、及瑞典等 14 個歐洲國家上市，可以發現缺少英國，推測應該是因為英國已經脫歐，故美時雖取得的歐盟藥證，但也還無法在英國上市；所以，針對晚上市的國家，不一定是專利問題，但能夠提早上市，倒是跟專利比較有關係，可能因為沒有專利佈局或者專利已到期。另外，不得不提的就是，印度市場，可以發現原廠基本上沒有在印度作專利佈局，所以其實，印度可以說是最早學名藥上市的國家。

表 28 整體專利與以 CELGENE 為專利申請人在各國的申請佔比關係

	美國	中國	歐洲	日本	韓國	台灣
整體專利(圖 30)	32%	18%	14%	11%	4%	3%
以 CELGENE 為專利申請人(圖 55)	53%	9%	10%	10%	4%	3%
比例	0.60	2.00	1.40	1.10	1.00	1.00

若以市場考量來看，Lenalidomide 身為世界前 2 大的暢銷藥品，即便只佔市場一部份的市值，對於學藥廠或許都是願意冒險，但市場越大，相關的專利布局也就更是需要解決的問題，因此許多學名藥廠先後對 CELGENE 的主要專利進行無效申請以及訴訟，而最後解決方式 Celgene 對學名藥廠進行專利授權，迄今為止，更是已有超過 15 家公司與 BMS(Celgene)合作使用 Revlimid，包括 印度仿製藥專業 Cipla、Zydus、Hetero、Mylan、Sun Pharma、Aurobindo、Lupin、Biocon、Alembic 和 Torrent。然而，僅可知道可以從 2022 年 3 月之後的某個時間開始在美國銷售數量有限的學名藥 Lenalidomide，但實際可推出日期以及這些公司將被允許銷售之學名藥 Lenalidomide 的數量仍然是保密的，和解的條件的既確保數量穩定且又保障價格，可以降低專利藥廠的市場價值，也可以讓學名藥廠有獲利空間，以避免學名藥 Lenalidomide 的市值馬上懸崖式崩盤。

簡而言之，專利是實施商業行為的一個手段且又是屬國主義，所以市場在哪裡，專利申請就會往哪裡去，所以當專利集中在美國，其實意味著市場就是在美國，專利集中在美國只是一個後續必然的結果。主要還是學名藥廠要能依自身的優勢判斷，看是要往紅海衝，例如那些被告的學名藥廠，還是往藍海衝，以圖 55 跟圖 30 來看，整體專利在申請國非美國的比例確實是有增加，而美時也是搶先在東歐上市。

由 CELGENE 申請標的來看，除了 lenalidomide 晶型、藥物組合物劑型、劑量及多種 lenalidomide 適應症治療方法、多種 lenalidomide 與其他藥物或抗體併用的組合療法，更涵蓋藥物投予的方式，甚或確保禁忌患者無法取得藥物的方法，申請面向之廣泛實屬少見，但也足以顯見 lenalidomide 的重要性，讓 CELGENE 將能想到 lenalidomide 的製造、生產、劑量、使用組合療法等等相關的運用都利用專利包圍，如下圖中的第五式的圍繞式[45]。其中，CELGENE 申請案中有關 lenalidomide 的專利申請案中，原廠 CELGENE 共有 213 件申請案，但有登錄在橘皮書中的僅有 19 件(佔整體約 9%)，而用來進行訴訟的也僅有 16 件(佔整體約 7.5%)，判斷上也認為有第三式的地毯式跟淹沒式的意涵。而不管是圍繞式還是地毯式跟淹沒式的布局策略，至少都成功的拖住學名藥廠進入市場的時間，也為專利藥廠暫時爭得繼續保有銷售優勢跟主導權。

根據橘皮書專利整理，搭配PCT申請案及時間軸可一窺CELGENE在技術發展路線。首先，CELGENE在2003年-2004年為lenalidomide申請了各種癌症治療方法，並提出了多種lenalidomide的晶型專利：7465800及7855217，而該些晶型即是原廠賴以阻卻學名藥進入市場的重要基礎專利，值得注意的是，CELGENE進行專利佈局時，並沒有局限於FDA核可的適應症，相反的，CELGENE附帶取得了其他多種疾病治療方法的專利。由CELGENE申請數量變化可知，CELGENE在2004年-2009年、2011年及2013年分別有三次專利申請數量大幅增加的情形。而參照表23 Revlimid®各劑量產品取得FDA核可時間，分別為2005年12月、2006年6月、2011年12月及2013年6月，推測CELGENE是根據各個劑量分次遞交FDA新藥申請審查時，同步進行大量的專利申請佈局；因此後續，在分析或檢索藥品相關專利時，FDA新藥申請審查時間，將會是一個值得留意的時間條件。

此外，補充一下，若原廠專利佈局過多，或許可以先從橘皮書之專利的專利家族進行分析調查，畢竟橘皮書也算是原廠自己認證的重要專利，或許當原廠提侵權訴訟時，並不會限於橘皮書專利，但跟橘皮書上的專利通常會有一定程度的關係，例如家族案或者發明人等，這些都有助於競爭者例如學名藥廠可以有著力點，而非一開始就因為原廠專利數量過多，反而無從下手。

其中，舉例而言，根據表25橘皮書專利整理，共有7個家族，其中在沒有其他資訊情況下，如何找出比較重要的專利？或許可以先從專利家族的布局程度來觀察，從表29可知，family 1有5件家族案、family 2有23件家族案、family 3有28件家族案、family 4有54件家族案、family 5有123件家族案、family 6有35件家族案及family 7有5件家族案，總計共273個家族，專利家族布局明顯最多的就是family 5，而family 5在美國的主要專利正是7465800及7855217，而7465800及7855217的專利主要內容為多種lenalidomide的晶型專利，而該些晶型專利正是原廠賴以阻卻學名藥進入市場的重要基礎專利，但也可能初期因為經費問題而未大量布局例如family 1，但family 1絕對是lenalidomide的基礎專利且重要，但到了後期的family 6跟family 7的布局數量也未有顯見的提升，由此可以知道family 5至少在原廠心中認為是相對重要的技術。

此外從表30也足以顯見，原廠也是將美國視為更重要的市場，佔橘皮書之總家族案之數量達32%，目前表30中的前10名的申請國家的總數量，已經佔橘皮書之總家族案數量的74%，而且可以很明顯地發現申請國不包含印度，也難怪印度的學名藥廠早已把學名藥上市，且學名藥廠可以先從橘皮書的專利家族國家分布，先評估哪些國家是原廠布局較少的國家，例如東歐或北歐，從而繞過專利，而可以先把學名藥上市到專利佈局較為薄弱的國家，例如美時即是如此。

表 29 橘皮書專利之專利家族整理 (來源：Espacenet，本團隊整理)

family 1	5	family 3	28	family 5	123	family 6	35
北美	3	中歐	3	中美洲	2	中歐	2
東歐	1	北美	7	中歐	6	北美	11
南歐	1	北歐	1	北非	1	北歐	1
family 2	23	西亞	1	北美	36	西亞	1
北美	12	亞太	11	北歐	10	亞太	8
亞太	7	非洲	1	西亞	2	東歐	4
南美洲	1	南美洲	1	亞太	25	南美洲	3
歐盟	3	南歐	2	東歐	13	南歐	4
		歐盟	1	非洲	3	歐盟	1
		family 4	54	南美洲	5	family 7	5
		北美	44	南歐	12	亞太	3
		亞太	8	歐盟	8	歐盟	2
		南美洲	1				
		歐盟	1				

表 30 橘皮書專利之專利家族國家整理 (來源：Espacenet，本團隊整理)

排序	國家	family 1	family 2	family 3	family 4	family 5	family 6	family 7	總計	佔比(%)
1	美國	3	10	4	42	21	8		88	32.2%
2	日本		3	2	1	6	2	1	15	5.5%
2	歐洲專利局		3	1	1	7	1	2	15	5.5%
4	加拿大		1	1	1	9	2		14	5.1%
5	中國		1	2		7	2	1	13	4.8%
6	墨西哥		1	2	1	6	1		11	4.0%
7	澳大利亞		2	2	1	2	1	1	9	3.3%
8	西班牙	1		1		5	1		8	2.9%
8	南韓			2	1	3	2		8	2.9%
10	丹麥			1		5	1		7	2.6%
10	香港			1		6			7	2.6%
10	葡萄牙			1		5	1		7	2.6%
13	波蘭					5	1		6	2.2%
14	台灣				4		1		5	1.8%
14	紐西蘭		1	2	1	1			5	1.8%
16	巴西		1	1	1	1			4	1.5%
16	以色列			1		2	1		4	1.5%

16	挪威					4			4	1.5%
16	斯洛維尼亞			1		2	1		4	1.5%
16	蒙特內哥羅					3	1		4	1.5%
21	匈牙利					3			3	1.1%
21	阿根廷					2	1		3	1.1%
21	塞爾維亞					2	1		3	1.1%
21	澳大利			1		1	1		3	1.1%
25	克羅埃西亞					1	1		2	0.7%
25	俄羅斯聯邦	1					1		2	0.7%
25	南非			1		1			2	0.7%
25	哥斯大黎加					2			2	0.7%
25	秘魯					1	1		2	0.7%
25	賽普勒斯					1	1		2	0.7%
31	厄瓜多					1			1	0.4%
31	冰島					1			1	0.4%
31	非洲地區工業財產組織					1			1	0.4%
31	非洲知識財產組織					1			1	0.4%
31	烏克蘭					1			1	0.4%
31	喬治亞					1			1	0.4%
31	智利						1		1	0.4%
31	塞爾維亞與蒙特內哥羅(南斯拉夫)					1			1	0.4%
31	德國			1					1	0.4%
31	摩洛哥					1			1	0.4%
31	歐亞專利組織					1			1	0.4%

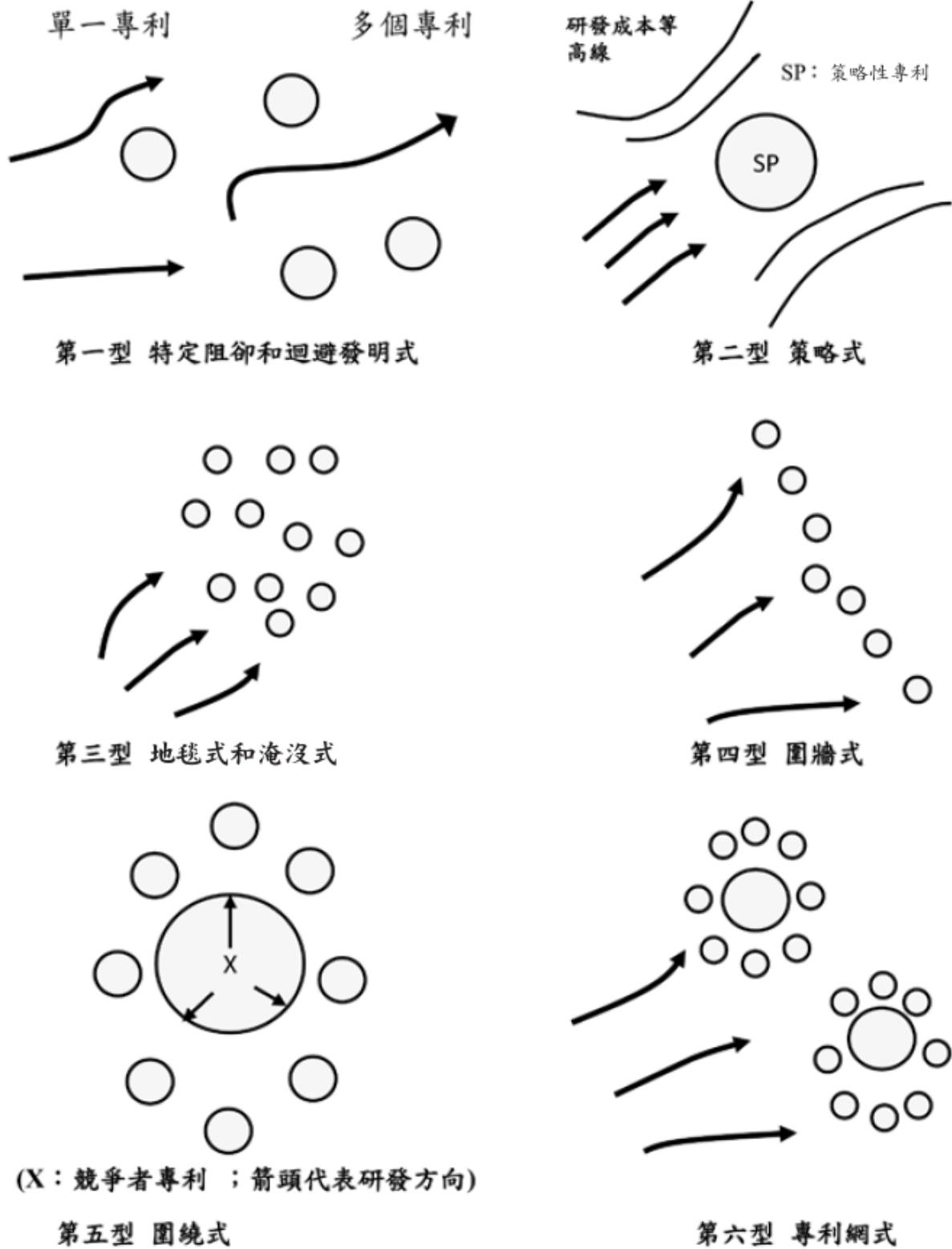


圖 56 技術空間中的不同專利布局策略(曲線代表研發方向) [45]

柒、 結論

隨著專利連結制度在越來越多國家推動，原開發藥廠及學名藥廠在競爭市場的過程中透過專利訴訟手段進行和解磋商將成為不可避免的常態，建議各藥廠，不論是預計以原開發藥廠或學名藥廠之身分參與市場競爭，都應熟悉了解專利連結相關規範，並根據商業模式及早擬定開發專案之專利策略，以期有效掌握及管控相關訴訟風險。根據上述可知，專利策略對製藥產業的重要性不言而喻，故本團隊透過案例分析，試圖分別站在原開發藥廠及學名藥廠之立場提出一些建議，以供業界做為參考：

作為原開發藥廠

- 根據專利連結可登載於橘皮書上的專利類型，建議專利佈局之標的應優先著重於化合物、配方組合物及其治療方法；而明訂不得登載的製備方法、中間體或包裝形式等則為次要選項。此外，佈局非法定核准之化合物鹽類或晶型等延伸申請案，或有助於增加學名藥廠的加入門檻。
- 可參考 CELGENE 的申請策略，早期發現化合物活性分子時，為求保障新穎性只能盡早提出申請，但有關適應症治療方法或化合物晶型等基礎研究，對於學名藥廠仍可發揮極佳的阻卻力，可考量視專案開發進度分批佈局，以期達成延長藥品專利保護期限之效。
- 鑒於印度及中國的學名藥產業發展迅速，近年已有越來越多學名藥廠崛起並趨於成熟，建議應將印度及中國的專利佈局納入考量，以避免當地學名藥廠利用沒有專利保護之便，借勢先於當地上市取得銷售實績作為支撐，再放眼國際競爭。

作為學名藥廠

- 可由橘皮書或各國提供的藥品專利登載平台快速掌握原廠專利佈局概況，分析最早可能上市時間，確定早期專利訴訟之因應策略，並進一步擬定商業模式。然須注意的是，可登載專利的類型多有法規明文規定，並非所有專利均可登載，因此學名藥廠仍須透過專利檢索追蹤專利家族或共同發明人或其他相關案件，以期在擬定商業發展策略或進行專利迴避時，能有完整的規劃。
- PCT 國際申請途徑可在確保進入各國進行專利佈局之前提下，為藥廠爭取更多的時間彈性，可考慮善加利用。另一方面，關注 PCT 申請案的申請趨勢及變化以及原廠的專利訴訟狀態，也是蒐集潛在競爭廠商動態及發展等商業資訊的方法之一。

·在此案件中，我們看到學名藥廠為求首發資格，其學名藥開發專案起始時間點已經是在早於可能上市時間點 10 年之前，其競爭激烈程度著實令人驚訝。因考量難以承擔這樣漫長的回收時程，業界已有廠商試圖轉型升級，轉往開發特色學名藥(specialty generics)市場或是 505(b)(2)新藥市場，希冀透過精準選題及技術突破上獲得較好的投資報酬。

最後，本案透過 Revlimid® (Lenalidomide)這一重磅藥物做為案例，經由專利檢索，找出相關專利案並分析整體及各國的專利申請概況，透過剖析原開發廠及學名藥廠在專利攻防上的操作方式，一方面探討原廠在專利佈局的策略及時機；另一方面也彙整學名藥廠投入的時間及趨勢，希冀可讓本土藥廠做為參考，未來在規劃佈局國際市場時能有所借鏡。

捌、 參考文獻

- [1] Pharmaceuticals Global Market Report 2021: COVID-19 Impact and Recovery to 2030, The Business Research Company, February 2021, <https://www.researchandmarkets.com/reports/5292738/pharmaceuticals-global-market-report-2021-covid>
- [2] 2021 醫藥產業年鑑，財團法人生物技術開發中心，2021 年 9 月出版，https://www2.itis.org.tw/pubreport/pubreport_detail.aspx?rpno=82225934&type=netreport
- [3] Dickson, M., & Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature reviews. Drug discovery*, 3(5), 417–429. <https://doi.org/10.1038/nrd1382>
- [4] 2021 生技產業白皮書，經濟部工業局，2021 年 8 月出版
- [5] The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2021, EFPIA, <https://www.efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf>
- [6] The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2022, EFPIA, <https://www.efpia.eu/media/637143/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2022.pdf>
- [7] Global Medicine Spending and Usage Trends in 2021 outlook to 2025, IQVIA, April 2021
- [8] Mullard A. (2021). 2020 FDA drug approvals. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(2), 85–90. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00002-0>
- [9] The 2020 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, JRC/DG RTD
- [10] Generic Drugs: Questions & Answers, FDA <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers>
- [11] Generic 2030: Three strategies to curb the downward spiral, KPMG
- [12] The Pharma 1000, Top Global Pharmaceutical Company Report, Torrey Capital LLC, November 2021.
- [13] Global Oncology Trends 2022, outlook to 2026, IQVIA, May 2022
- [14] 中國小分子創新藥行業研究報告，iResearch Inc., February 2022
- [15] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA CANCER J CLIN* 2021;71:209–249, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [16] Lenalidomide 仿單, <http://web.skh.org.tw/pharmacy/upload/1MDL02.pdf>

- [17] [台灣癌症防治網](http://web.tccf.org.tw/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=2781&blogId=1)，50 期癌症新探，國立陽明大學附設醫院內科部 王緯書
主 任 ， 2011/02/25
<http://web.tccf.org.tw/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=2781&blogId=1>
- [18] International Myeloma Foundation Headquarters , <https://www.myeloma.org/>
- [19] 多發性骨髓瘤的合併治療策略, 生物醫學 第十一卷第二期 , p89-94 ,
Mohamad Mohty , 許 樂 , 2018 ,
http://www.biomedicine.org.tw/Upload/06_%E5%A4%9A%E7%99%BC%E6%80%A7%E9%AA%A8%E9%AB%93%E7%98%A4%E7%9A%84%E5%90%88%E4%BD%B5%E6%B2%BB%E7%99%82%E7%AD%96%E7%95%A5.pdf
- [20] 淋巴瘤无化疗方案！新基年销百亿美元 Revlimid(来那度胺)新适应症获美
FDA 优先审查 , 生物谷 BIOON, 2019-02-27,
<https://news.bioon.com/article/6734375.html>
- [21] 来那度胺:国外重磅,国内惨淡【含 CDE 报告】 , 2018/11/12 ,
https://www.sohu.com/a/276845487_100103981
- [22] Vantage 2022 Preview Report , DECEMBER 2021 , Amy Brown, Edwin
Elmhirst and Joanne Fagg , p5 , https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/Vantage%202022%20Preview%20Report_Final.pdf
- [23] 美時 (1795) 邁向世界級藥廠之路 , 2022/06/21 ,
<https://vocus.cc/article/62b08fa3fd89780001030b8c>
- [24] 展望 | 2024 年全球 10 大重磅暢銷藥物 , 2018/11/14 ,
https://www.sohu.com/a/275393708_99930887
- [25] Celgene v. Sun Pharma Global: Satisfying Subject Matter Jurisdiction Under §
271(e)(2), [Mintz - Intellectual Property Viewpoints](#), [Peter Cuomo](#), [Joseph Rutkowski](#), [Adam Samansky](#), April 14, 2020,
<https://www.jdsupra.com/legalnews/celgene-v-sun-pharma-global-satisfying-34185/>
- [26] Sun Pharma Announces Settlement of Patent Litigation for Generic Revlimid®
(lenalidomide) in US, FOR IMMEDIATE RELEASE,
<https://sunpharma.com/wp-content/uploads/2021/06/Press-Release-Settlement-of-Patent-Litigation-for-Generic-Revlimid-in-US.pdf>
- [27] 多發性骨髓瘤學名藥侵權訴訟 :Sun Pharma 與原廠 Celgene 和解,
GENEONLINE, 2021/06/22, <https://geneonline.news/sun-pharma-celgene-resolve-patent-litigation/>
- [28] 美時打國際盃 對手變牽手, 中華民國製藥發展協會, 經濟日報, 黃文奇,
http://www.cpmda.org.tw/news_show_n1.php?news_id=9271

- [29] 美時、賽爾金和解 將可在美銷售血癌學名藥, [中央社](#) 2019.03.30, <https://ctee.com.tw/news/biotech/63901.html>
- [30] 《生醫股》美時 2 重磅癌症用藥 獲菲律賓藥證, 2022 年 3 月 1 日, <https://tw.stock.yahoo.com/news/%E7%94%9F%E9%86%AB%E8%82%A1-%E7%BE%8E%E6%99%822%E9%87%8D%E7%A3%85%E7%99%8C%E7%97%87%E7%94%A8%E8%97%A5-%E7%8D%B2%E8%8F%B2%E5%BE%8B%E8%B3%93%E8%97%A5%E8%AD%89-091450216.html>
- [31] 美時(1795)重磅血癌用藥 Lenalidomide 成功於 14 個歐洲國家上市, 陳曼林, 2022/02/22, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/56243.html>
- [32] 美時(1795) 經營團隊回應法說八大提問 : 血癌藥物 Lenalidomide 在美上市價格以及營收認列方式、戒毒癮藥物 gSuboxone 將進攻歐洲市場, 蔡雪綸, 2022/03/22, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/57312.html?start=1>
- [33] [台股新聞](#)美時擁三動能 估全年營收年增 8%、毛利率超過 50%, 鉅亨網, 沈筱禎,2022/03/22, <https://news.cnyes.com/news/id/4838345>
- [34] BMS 暢銷藥 Revlimid 專利到期 Teva 學名藥在美首發、美時、山德士產品 燈 歐, 彭 梓 涵, 2022/03/08,<https://news.gbimonthly.com/tw/article/show.php?num=46941>
- [35] Bristol Myers Squibb's Revlimid finally faces competition in the U.S. with Teva's generic launch, FIERCE Pharma, [Kevin Dunleavy](#),2022/03/07, <https://www.fiercepharma.com/pharma/bristol-myers-squibbs-revlimid-finally-faces-competition-us-tevas-generic-launch>
- [36] 美時:REVLIMID 專利所有權人對公司與艾威群美國提出專利訴訟, 公開資訊觀測站重大訊息公告, 2017/9/8, <https://tw.stock.yahoo.com/news/%E7%BE%8E%E6%99%82-revlimid%E5%B0%88%E5%88%A9%E6%89%80%E6%9C%89%E6%AC%8A%E4%BA%BA%E5%B0%8D%E5%85%AC%E5%8F%B8%E8%88%87%E8%89%BE%E5%A8%81%E7%BE%A4%E7%BE%8E%E5%9C%8B%E6%8F%90%E5%87%BA%E5%B0%88%E5%88%A9%E8%A8%B4%E8%A8%9F-235423901.html>
- [37] 美時和解利多、利空傻傻分不清楚, 先探雜誌 2033 期, 徐玉君, 2019/04/03, <http://www.investor.com.tw/onlinenews/FreeColArticle.asp?articleNo=5275>
- [38] 回顧 Celgene 與 Natco 的 2015 年協議會比美時/艾威群先上市? 觀點 Genet, 劉 軒 彤, 2019/04/01, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/24968.html>

- [39] Alvogen (美時母公司)治療血癌 Revlimid 學名藥申請專利審查被 PTAB 拒絕，觀點 Genet, 陳慧慈，2019/03/15, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/24325.html>
- [40] 回顧：原廠 Celgene 主張美時/艾威群 REVLIMID 學名藥侵犯 16 項專利觀點 Genet, Genet, 2019/04/01, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/24967.html>
- [41] 殺出程咬金!Dr. Reddy,s 不願與 Celgene 和解，手握籌碼可早於 2022 年上市？觀點 Genet, Genet, 2019/04/01, <http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/24971.html>
- [42] 10 年將面臨專利懸崖最大影響的製藥巨頭,國家生技醫療產業策進會，生策會編譯，2022/01/04, https://ibmi.taiwan-healthcare.org/zh/news_detail.php?REFDOCTYPID=&REFDOCID=0r56haqew8hc2xu4&PageNO=2
- [43] 10 年內專利將到期的全球 15 大暢銷藥物,國家生技醫療產業策進會，生策會編譯，2021/07/13, https://ibmi.taiwan-healthcare.org/zh/news_detail.php?REFDOCTYPID=&REFDOCID=0qw68o97tobgu7g5&PageNO=1
- [44] The top 15 blockbuster patent expirations coming this decade, FIERCE Pharma, Noah Higgins-Dunn, 2021/07/12, <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-15-blockbuster-patent-expirations-coming-decade>
- [45] 策略性專利布局：從企業專利策略到專利布局，黃孝怡，智慧財產權月刊 VOL.236，P5-29，2018/08，[file:///C:/Users/ch222/Downloads/%E7%AD%96%E7%95%A5%E6%80%A7%E5%B0%88%E5%88%A9%E5%B8%83%E5%B1%80%EF%BC%9A%E5%BE%9E%E4%BC%81%E6%A5%AD%E5%B0%88%E5%88%A9%E7%AD%96%E7%95%A5%E5%88%B0%E5%B0%88%E5%88%A9%E5%B8%83%E5%B1%80%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/ch222/Downloads/%E7%AD%96%E7%95%A5%E6%80%A7%E5%B0%88%E5%88%A9%E5%B8%83%E5%B1%80%EF%BC%9A%E5%BE%9E%E4%BC%81%E6%A5%AD%E5%B0%88%E5%88%A9%E7%AD%96%E7%95%A5%E5%88%B0%E5%B0%88%E5%88%A9%E5%B8%83%E5%B1%80%20(1).pdf)
- [46] 專利連結專利連結之歷史、緣由及其政策功能，張哲倫，智慧財產權月刊 VOL.196，P5-P19，2015/04，https://pcm.tipo.gov.tw/PCM2010/PCM/ebook/book/196/HTML/assets/basic-html/index.html?_ebooktimestamp=637987057466462058#5
- [47] Dr Reddy's Lab receives USFDA approval to market Lenalidomide capsule, | New Delhi, Press Trust of India,2021/10/19, https://www.business-standard.com/article/international/dr-reddy-s-lab-receives-usfda-approval-to-market-lenalidomide-capsule-121101900649_1.html
- [48] After win at patent office, Bristol Myers inks Revlimid deal with Dr. Reddy's, Eric Sagonowsky, FIERCE Pharma, 2021/09/17,

<https://www.fiercepharma.com/pharma/after-patent-win-at-pto-bms-inks-revlimid-settlement-dr-reddy-s>

- [49] BMS can breathe easier now: Celgene's Revlimid has escaped a big patent challenge, Eric Sagonowsky, FIERCE Pharma, 2019/02/12, <https://www.fiercepharma.com/pharma/investors-can-breathe-easier-after-patent-office-declines-to-take-up-review-celgene-s>.
- [50] Natco Pharma launches first generic version of Revlimid in US, moneycontrol news, 2022/03/07, <https://www.moneycontrol.com/news/business/natco-pharma-launches-first-generic-version-of-revlimid-in-us-8203761.html>
- [51] Natco Pharma announces launch of first generic of top selling cancer drug Revlimid, Viswanath Pilla, ET Bureau, economictimes , 2022/03/07, <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/natco-pharma-announces-launch-of-first-generic-of-top-selling-cancer-drug-revlimid/articleshow/90058654.cms>
- [52] Teva Announces Launch of a First Generic Version of Revlimid® (lenalidomide capsules), in the U.S. , businesswire, 2022/07/07, <https://www.businesswire.com/news/home/20220304005319/en/Teva-Announces-Launch-of-a-First-Generic-Version-of-Revlimid%C2%AE-lenalidomide-capsules-in-the-U.S>.
- [53] Dr. Reddy's Laboratories Canada announces the launch of Reddy-Lenalidomide, one of the first generic medications of its kind for the Canadian Market, businesswire, 2021/09/02, <https://www.businesswire.com/news/home/20210901006111/en/Dr.-Reddys-Laboratories-Canada-announces-the-launch-of-Reddy-Lenalidomide-one-of-the-first-generic-medications-of-its-kind-for-the-Canadian-Market>
- [54] India: Sun Pharma And Celgene Settle Patent Dispute Over Lenalidomide (Revlimid®), Khurana and Khurana Mondaq, 2021/08/04, <https://www.mondaq.com/india/patent/1099008/sun-pharma-and-celegene-settle-patent-dispute-over-lenalidomide-revlimid>.
- [55] Bristol Myers Squibb's Revlimid finally faces competition in the U.S. with Teva's generic launch, Kevin Dunleavy, fiercepharma, 2022/03/07, <https://www.fiercepharma.com/pharma/bristol-myers-squibbs-revlimid-finally-faces-competition-us-tevas-generic-launch>
- [56] First Generic Revlimid (lenalidomide) Launched , Dr. Brian G.M. Durie, International Myeloma Foundation Headquarters, 2022/04/14, <https://www.myeloma.org/blog/first-generic-revlimid-lenalidomide-launched>.
- [57] Dr Reddy's Lab receives USFDA approval to market Lenalidomide capsule, New Delhi, Business Standard, 2021/10/19, <https://www.business->

[standard.com/article/international/dr-reddy-s-lab-receives-usfda-approval-to-market-lenalidomide-capsule-121101900649_1.html](https://www.business-standard.com/article/international/dr-reddy-s-lab-receives-usfda-approval-to-market-lenalidomide-capsule-121101900649_1.html).

- [58] Dr. Reddy's launches generic Revlimid capsules in the US, G Naga Sridhar, businessline, 2022/09/08, <https://www.thehindubusinessline.com/companies/dr-reddys-launches-generic-revlimid-capsules-in-the-us/article65863423.ece>.
- [59] Dr Reddy's launches generic Revlimid in US market, economicstimes, 2022/09/08, <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/dr-reddys-launches-generic-revlimid-in-us-market/articleshow/94069505.cms>.
- [60] Zydus Cadila gets tentative approval from USFDA for cancer drug, business-standard, 2021/08/17, https://www.business-standard.com/article/health/zydus-cadila-gets-tentative-approval-from-usfda-for-cancer-drug-121081700899_1.html.
- [61] Zydus To Slice Into Shrinking Revlimid Pie 'In Near Term' As Asacol Revenues Erode, Vibha Ravi, Pharma Intelligence , 2022/08/19, <https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/SC146912/Zydus-To-Slice-Into-Shrinking-Revlimid-Pie-In-Near-Term-As-Asacol-Revenues-Erode>.
- [62] 【公告】美時血癌用藥 Lenalidomide 5mg、10mg、15mg 及 25mg 正式在美上市銷售，Yahoo! 新聞 / 中央社，2022/09/05, <https://tw.news.yahoo.com/news/%E5%85%AC%E5%91%8A-%E7%BE%8E%E6%99%82%E8%A1%80%E7%99%8C%E7%94%A8%E8%97%A5lenalidomide-5mg-10mg-15mg%E5%8F%8A25mg%E6%AD%A3%E5%BC%8F%E5%9C%A8%E7%BE%8E%E4%B8%8A%E5%B8%82%E9%8A%B7%E5%94%AE-000837578.html>.
- [63] Indian companies to share in cancer drug's \$12 billion pie, thepharmaletter, 2022/03/21, <https://www.thepharmaletter.com/article/indian-companies-to-share-in-cancer-drug-s-12-billion-pie>.
- [64] 美中第一階段協議解讀-醫藥專利權，黃郁涵，貨幣觀測與信用評等，2020 年 3 月
- [65] 美國專利連結制度中專利登錄的介紹與探討，朱淑尹，智慧財產權月刊 196 期，2015 年 4 月
- [66] 藥品專利連結制度與競爭法規範之研究(105 年委託研究報告)，公平交易委員會，105 年 12 月

- [67] 美國專利連結與橘皮書登錄制度研究(103 年委託研究報告)，經濟部智慧財產局，2014 年 12 月
- [68] 答疑|来那度胺有几个版本？ | 百配健康-阅读越健康! 2021/07/07, <http://www.100pei.com/10934.html>
- [69] 美時(1795) Lenalidomide 歐盟藥證申請獲主審國冰島核准 2019 年 EPS 貢獻估約 0.5 元，劉軒彤，生技投資第一站-GENET，2018/04/26，<http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/16215.html>