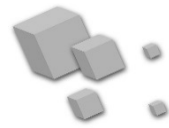


當前生物技術專利的 新思維

——以美國為例



李順典*

壹、前言

「生物技術」作為一項重要的技術，在數十年期間已發展成為經濟上的領先技術。近年來，創造了「合成生物」（synthetic biology）一詞來代表生物技術持續發展的反覆演變，讓人寄予厚望的是，合成生物的成果可能將使傳統生物技術的過去成就相形見绌¹。

史丹佛（Stanford）大學德魯·恩迪（Drew Endy）教授認為：「產權」在合成生物的進步將是一個重要的限速因素²。在專利申請上的難度會對試圖開發產品而又不欲招致專利侵權責任的合成生物公司構成威脅。傳統的生物技術專利案件沒有一個能夠解決合成生物進展所引發的關鍵問題³。

DOI : 10.53106/221845622022100051001

收稿日：2022年8月17日

* 中正大學法律學系博士生（退休教師）。

¹ Christopher M. Holman, *Developments in Synthetic Biology Are Altering the IP Imperatives of Biotechnology*, 17 VAND. J. ENT. & TECH. L. 385, 386-462 (2015).

² 史丹佛大學教授Drew Endy在史丹佛大學法學院關於「智慧財產權法和生物科學」會議上的主旨演講3:20（2012年4月27日），http://www.youtube.com/watch?v=Qku3OQ5O_U4 (last visited June 29, 2022).

³ *Id.* at 3:00, 43:40.



甚且，自1980年代初期以來，生物技術專利的製藥公司所面臨的經濟環境已發生了巨大變化，來自仿製藥的競爭加劇、製藥業福利管理者（Pharmacy Benefit Managers, PBMs）的權力擴大、研發成本增加和商業失敗的風險越來越大。這些變化給生物技術專利的製藥公司就調降產品價格帶來了日益增長的壓力⁴。

因此，多年來以生物技術專利為中心的「智慧財產權」制度似已不符合當前需求，並有必要對智慧財產權制度加以修改，而其法門不外乎下列二項：「開發合成生物」（Developments in Synthetic Biology）和「醫藥產業的整合與創新」（Consolidation and Innovation in the Pharmaceutical Industry）⁵。

貳、專利在傳統生物技術中的作用

長期以來，傳統生物技術的主要商業模式一直以有效的專利保護為前提。傳統生物技術如果沒有一定時期的市場獨占性以及隨之而來的高利潤率前景，投資者將不願投資於昂貴、風險大和時間長的傳統生物技術的產品開發過程。儘管專利不是智慧財產權唯一的表現形式，但至少可用來保護傳統生物技術公司的投資成果⁶。

一、專利和傳統的生物技術

如前所述，儘管專利不是智慧財產權在傳統生物技術中唯一的作用形式，但從最早時起，投資者和公司就將強大的「專利組合」（patent portfolio）開發視為成功的關鍵要素。故專利被稱為「建立生物技術產業的基石⁷。」而實際上，僅僅為了獲

⁴ 類似這些變化更深入的討論可在：Joanna Shepherd, *The Prescription for Rising Drug Prices: Competition or Price Controls?*, HEALTH MATRIX: J. OF L. MED. (2017), <https://scholarlycommons.law.case.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1609&context=healthmatrix> (last visited June 30, 2022).

⁵ Joanna Shepherd, *Consolidation and Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Role of Mergers and Acquisitions in the Current Innovation Ecosystem*, 21 J. HEALTH CARE L. & POL'Y 1, 2-28 (2018).

⁶ See Christopher M. Holman, *Biotechnology's Prescription for Patent Reform*, 5 J. MARSHALL REV. INTELL. PROP. L. 318, 327-28 (2006).

⁷ See DANIEL CHARLES, LORDS OF THE HARVEST: BIOTECH, BIG MONEY, AND THE FUTURE OF

得公司「專利組合」的所有權而收購生物技術公司的情況並不少見⁸。

1980年美國最高法院在*Diamond v. Chakrabarty*案中判決宣告基因轉植生物具專利保護的適格性（eligible）⁹，並被廣泛地解釋為對DNA基因工程以及其他可能由傳統生物技術產生的創新提供專利保護¹⁰。

在1993年和1995年，聯邦巡迴法院在*In re Bell*¹¹和*In re Deuel*¹²案中宣告的判決，有效降低了針對具新穎性DNA分子主張的「顯而易知性」（obviousness）標準¹³。此低門檻促進了生物技術公司獲得具有商業意義的基因專利的適格，從而鼓勵了對基於重組基因（recombinant genes）及其編碼蛋白（encoded proteins）藥物和其他生物技術產品開發的投資。

雖然從1980年到1990年初，這些司法判決為生物技術專利，建立了一個非常有利的環境，但近年來法院已開始提高專利授權標準，導致可獲得的生物技術專利保護範圍將會縮小。例如，聯邦巡迴法院於1997年在*Regents of the University of California v. Eli Lilly*案中做出的判決似乎剝奪了先前*Wands*案中所建立關於許可性授權標準的許多利益¹⁴。

FOOD 19 (2008). (描述了第一批成功的生物技術公司，包括Genentech和Amgen，是如何透過在培養的細菌細胞中生產有價值的人類蛋白質來賺錢)。

⁸ *Id.* at 87. (描述一家生物技術公司僅出於其專利所有權而收購另一家公司)。

⁹ *See Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303, 310 (1980).

¹⁰ *See* KEVIN F. HOWE, THE RIGHT TO OBTAIN PATENT PROTECTION ON LIVING MATERIAL: THE CAUSES AND CONSEQUENCES OF THE UNITED STATES SUPREME COURT DECISION IN THE CASE OF DIAMOND V. CHAKRABARTY 6-7 (2007).

¹¹ *In re Bell*, 991 F.2d 781 (Fed. Cir. 1993).

¹² *In re Deuel*, 51 F.3d 1552 (Fed. Cir. 1995).

¹³ *See* Dan L. Burk & Mark A. Lemley, *Is Patent Law Technology-Specific?*, 17 BERKELEY TECH. L.J. 1155, 1178-82 (2002).

¹⁴ *See Regents of Univ. of Cal. v. Eli Lilly & Co.*, 119 F.3d 1559, 1568-69 (Fed. Cir. 1997); Janice M. Mueller, *The Evolving Application of the Written Description Requirement to Biotechnological Inventions*, 13 BERKELEY TECH. L.J. 615, 615 (1998).

二、專利通常滿足傳統生物技術的智慧財產權要求

在*Mayo*案中，法院認為天然的生物不具專利適格性（*patent ineligibility*）¹⁵。惟該判決無意限制藥品的專利保護，即使在沒有專利保護的情況下，生物技術公司在許多情況下仍然能夠將藥物發現和內部開發所使用的方法作為商業祕密加以保護。

實際上，對於許多傳統的生物技術公司，尤其是從事藥物開發和銷售的公司來說，加強基本的生物發現和研究工具的可專利性標準，可被視為是一項積極的進步。雖然Eli Lilly和Amgen等公司在藥物開發過程中，使用生物技術建立生物製藥公司，並積極倡導對其藥物進行強力保護，但它們也傾向於支持那些不鼓勵研究工具申請專利的政策¹⁶。例如，Eli Lilly公司在*Myriad*案中提出了一份「法庭之書摘要」（*amicus brief*），敦促聯邦巡迴法院對專利適格性採用更嚴格的標準，這將導致針對用於在細胞中，鑑定藥物活性化合物的基礎分析而使用婦女患乳腺癌（*breast cancer, BRCA*）基因方法的*Myriad*專利主張無效¹⁷。

三、政府法規和商業祕密法是競爭者進入市場的障礙

傳統的生物技術公司可以從競爭的各種非專利壁壘（*non-patent barriers*）中受益，這些壁壘可以作為專利的替代或補充，包括商業祕密法和政府法規。在某些情況下，即使沒有專利保護，商業祕密保護與嚴格監管的相互作用也可以有效地阻止競爭。例如，商業祕密法可以為生物技術產品使用的過程提供有效的保護，只要該過程保持合理的祕密，並且產品的銷售不會使該過程易於進行仿製（亦即逆向工程《*reverse engineering*》）即可¹⁸。且競爭者通常無法藉由簡易地生產具有相同氨基

¹⁵ *Mayo*, 132 S. Ct. (1294).

¹⁶ *See, e.g.*, Brief for Eli Lilly & Co. as Amicus Curiae Supporting Neither Party, Assoc. for Molecular Pathology v. U.S. Patent & Trademark Office, 689 F.3d 1303 (Fed. Cir. 2012) (No. 10-1406).

¹⁷ *Id.*

¹⁸ *See Rockwell Graphic Sys. v. DEV Indus.*, 925 F.2d 174, 179 (7th Cir. 1991)（說明可以採取適當的步驟來保持機密性）；*see also Kadant, Inc. v. Seeley Machine, Inc.*, 244 F. Supp. 2d 19, 37-38 (N.D.N.Y. 2003).（認為逆向工程不構成盜用商業祕密）。

酸序列 (amino acid sequence) 的蛋白質來製造重組人類蛋白質藥物——除非基本上使用相同的過程來製造蛋白質，否則，無法保證它將在藥學上等同於原始產品。

關於重組治療性蛋白質，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 對生物藥品銷售的嚴格要求已使商業祕密法成為智慧財產權特別有效的表現形式。為了使另一家公司獲得批准銷售競爭性的治療性蛋白質，在大多數情況下，該公司將被要求向FDA提供所有必要的數據，以獨立確定安全性和有效性¹⁹。「商業祕密保護」與獲得FDA獨立批准所必需的「高成本數據」相結合，導致了蛋白質治療藥物市場競爭中非專利壁壘的產生。

為了減輕後續生物製劑 (biologics) 的潛在開發者面臨的監管負擔，從而促進競爭並希望降低這些昂貴藥物的成本，美國國會頒布了2009年「生物製劑價格競爭和創新法案」 (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA)，作為更大的醫療改革方案的一部分²⁰。BPCIA提供了簡化的FDA批准程序，旨在允許生物仿製藥產品的資助人 (sponsor) 至少部分依賴創新者在尋求FDA批准該生物仿製藥品時提交的數據²¹。有待觀察的是BPCIA簡化的生物仿製藥途徑在降低後續競爭的監管障礙方面將起多大的作用——跡象表明，該過程仍將是相當昂貴的²²。

惟無論如何，BPCIA為創新者提供了為期十二年的數據獨占期，在此期間，潛在的競爭者無法依靠節略途徑取得專有權²³。因此，商業祕密與FDA法規之間的相互作用將繼續構成實質性的非專利競爭壁壘。

¹⁹ 21 C.F.R. §§ 20.61, 701.3(a), 720.8 (2014); see *Zotos Int'l, Inc. v. Young*, 830 F.2d 350, 351 (D.C. Cir. 1987).

²⁰ See Patient Protection and Affordable Care Act, Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, Pub. L. No. 111-148, §§ 7001-7002, 124 Stat. 119, 804-21 (2010); Christopher M. Holman, *Maintaining Incentives for Healthcare Innovation: A Response to the FTC's Report on Follow-On Biologics*, 11 MINN. J.L. SCI. & TECH. 755, 758 (2010).

²¹ See David E. Adelman & Christopher M. Holman, *Misplaced Fears in the Battle Over Affordable Biotech Drugs*, 50 IDEA 565, 565-68 (2010).

²² See, e.g., CONG. BUDGET OFFICE, COST ESTIMATE: S. 1695, BIOLOGICS PRICE COMPETITION AND INNOVATION ACT OF 2007, at 6 (2008), available at <http://www.cbo.gov/sites/default/files/s1695.pdf>. (last visited June 30, 2022).

²³ See Henry Grabowski et al., *Data Exclusivity for Biologics*, 10 NATURE REV. DRUG DISCOVERY 15, 15 (2011).

參、合成生物的發展

與傳統生物技術相比，當前的智慧財產權制度在保護和激勵合成生物創新方面似乎效果有限，此乃專利制度的局限性，例如：高昂的成本和長期專利給與的延誤，通常對合成生物技術公司造成的影響甚於傳統生物技術公司。

一、生物技術專利保護趨於疲軟

傳統生物技術公司受益於相對寬鬆的可專利性（*patentability*）標準，這是由 *Chakrabarty*、*Wands* 和 *Deuel* 等判決建立的。但是，近年來，法院在某種程度上提高了標準，這種趨勢可能會對合成生物技術公司產生一些影響。尤其是，嚴格的可專利性標準限制了公司在合成生物創新中申請專利的適格性：亦即工程化（*engineered*）的DNA序列和用於基因序列設計的運算法則（*algorithms*）。

最高法院在 *Myriad* 案中作出的判決雖有待上級法院闡釋，但此案似乎暗示著源自天然純化、化學結構相同或至少類別相似的DNA和其他生物分子的可專利性是自然而然的對應²⁴。隨著合成生物產品與自然生物的差異越來越大，這些判決對合成生物的影響應相對較小。

二、專利保護的成本、延遲和不確定性

在一定程度上，合成生物技術公司尋求比傳統生物技術公司獲得更多的產品商業化，儘管對每種產品獲利的期望有所降低，但對於這些公司而言，專利的高昂成本可能比傳統的生物技術更成問題。合成生物技術公司獲得美國專利費用通常在10,000美元左右，甚至更高，如果還需要在美國以外的地區受到保護，則要高得多²⁵。對於一家希望開發的傳統生物技術公司，若希望推出一款轟動的產品，則對

²⁴ See Memorandum from Andrew H. Hirshfeld, Deputy Commissioner for Patent Examination Policy, U.S. Patent & Trademark Office, to Patent Examining Corps 1 (Mar. 4, 2014), available at http://www.uspto.gov/patents/law/exam/myriad-mayo_guidance.pdf (last visited June 30, 2022).

²⁵ See Gene Quinn, *The Cost of Obtaining a Patent in the US*, IPWATCHDOG (Jan 28, 2011, 1:14 PM), <http://www.ipwatchdog.com/2011/01/28/the-cost-of-obtaining-patent/id=14668/> (last visited June 30, 2022); see also WORLD INTELLECTUAL PROP. ORG., PCT FEE TABLES (2014), available at <http://>

於產品的潛在獲利能力而言，專利相對較少。另一方面，對於合成生物開發利潤微薄的產品，其獲得專利的成本可能會成為更嚴重的問題。

近來頒布的「美國發明法」(America Invents Act, AIA)很可能經由擴大第三方可用來反對發布專利授權程序的範圍而大大增加了專利成本²⁶。這些程序不僅會給現金拮据的合成生物技術公司增加應對授權後專利異議的成本，而且還會削弱傳統上與美國已發布專利相關的有效性推定，從而使專利貶值²⁷。

儘管獲得和維持專利保護很昂貴，但與專利執行成本相比，卻相形失色。對於一個龐大的傳統生物技術產品而言，專利訴訟費用可藉由巨額收益來證明是合理的。但是，對於利潤微薄的合成生物產品，該成本很可能使專利強制實施變得不切實際。

與傳統生物技術公司相比，合成生物技術公司在專利申請與專利發布之間的長時間延滯可能相對地還會產生更大的問題。雖然合成生物技術產品可能比傳統生物技術產品更快地進入市場，但它們的商業壽命也可能較短。在延遲專利保護後很可能會暴露創新的合成生物技術公司在專利產品推出之前和搭便車仿效後續競爭的結果。

專利法的不可預測性和不確定性也可能對合成生物技術公司產生不成比例的不利影響。傳統生物技術公司已經在相當程度上經由投下資金解決了這一問題，這是公司專注於開發少量潛在的暢銷產品的可行策略。對於一家典型的合成生物技術公司而言，預計每種產品的獲利能力會有所下降，因此，將有較少的資金可用於開發「專利組合」產品，從而能承受專利法對於每種擬欲出產產品的不可預測性。合成生物技術公司甚至可能決定不尋求專利，如果能得出有效抑制專利保護的不確定性，則不值得花費大量時間和金錢進行投資。

在一定程度上，專利制度的局限性剝奪了合成生物創新者對其創新進行有效的

www.wipo.int/export/sites/www/pct/en/fees.pdf (last visited June 30, 2022).

²⁶ *Post Grant Review*, U.S. PAT. & TRADEMARK OFF., http://www.uspto.gov/aia_implementation/faqs_post_grant_review.jsp (last visited June 30, 2022).

²⁷ *See Gene Quinn, Prominent Independent Investors Unhappy with Innovation Act*, IPWATCHDOG (Nov. 20, 2013, 2:56 PM), <http://www.ipwatchdog.com/2013/11/20/prominent-independent-inventors-unhappy-with-innovation-act/id=46436/> (last visited June 30, 2022).

智慧財產權保護，這可能會阻止合成生物技術公司從事有益的各類產品開發過程。

三、合成生物的某些屬性將削弱專利權的重要性

儘管基因工程DNA對病毒複製的敏感性將增加專利權的重要性，但合成生物的其他方面將傾向於減弱專利權對其強大保護的需求。一方面，合成生物技術公司通常能夠比傳統生物技術公司更快、更便宜地將產品推向市場，因此，它們將不再依賴大量資金的注入。在一定程度上，合成生物技術公司可以在無需大量外部投資的情況下營運，牢固的專利權地位並不像傳統生物技術公司那樣重要。

合成生物技術公司已經能夠利用來自政府和非政府機構（例如，國防高級研究計劃局《Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA》或比爾和梅琳達·蓋茨基金會《Bill & Melinda Gates Foundation》）的捐助資金²⁸。這種類型的資助機構主要對其資助的合成生物項目中獲得的公共利益頗感興趣²⁹，而不是投資回報，因此，專利權對於風險資本投資者而言，並沒有太大的關注。

肆、醫藥產業的整合與創新

一、推動整合的因素

（一）仿製藥競爭加劇

隨著生技品牌公司大量的市場份額被仿製藥（學名藥）奪走，生技製藥產業的競爭性質發生了巨大變化。自1984年的Hatch-Waxman法案創建了簡化的監管程序，鼓勵公司生產和銷售更便宜的仿製藥後，仿製藥產業出現了爆炸式增長³⁰。每個州的藥物替代法律都進一步幫助了仿製藥，這些法律允許甚至要求藥劑師在患者出示

²⁸ Press Release, Bill & Melinda Gates Found., Foundation Seeks Proposals for Grand Challenges Explorations (Sept. 2, 2009), available at <http://www.gatesfoundation.org/Media-Center/Press-Releases/2011/03/Foundation-Seeks-Proposals-for-Round-7-of-Grand-Challenges-Explorations> (last visited June 30, 2022).

²⁹ *Id.*

³⁰ Drug Price Competition and Patent Restoration Act, Pub. L. No. 98-417, 98 Stat. 1585 (1984).

品牌藥（原廠藥）處方時自動以等效的仿製藥替代³¹。這些監管變化讓仿製藥從品牌公司手中奪得了可觀的市場份額。1984年之前，仿製藥僅占所有配藥的19%，而現在它們占處方的88%以上³²。

仿製藥的成功完全歸功於其較低的價格。當品牌藥（原廠藥）的專利到期時，仿製藥最初以低於品牌藥價格的50%進入市場³³。隨著數個月的過去，越來越多的仿製藥進入市場後，仿製藥的價格最終會下降到專利到期前品牌藥價格的80%。仿製藥公司能夠收取較低的價格，同時賺取可觀的利潤，因為與品牌藥公司相比，它們面臨的開發和營銷成本要低得多；而與平均花費26億美元用於研發和FDA批准程序的品牌公司對照之下，將一種新的仿製藥推向市場的成本僅為100~200萬美元³⁴。此外，雖然品牌公司花費數百萬美元向醫生和患者推銷他們的藥物³⁵，但仿製藥公司通常在營銷上花費很少，並依靠自動替代法律來實現絕大多數銷售額。有了這些顯著降低的成本，仿製藥公司可以負擔得起對他們的藥物收取較低的價格，並且仍然可以獲得高額的利潤。

較低的價格致使許多品牌藥客戶在進入市場時轉向價格較低的仿製藥，而迅速侵蝕品牌藥的市場份額。這種市場份額的迅速減少意味著許多品牌生技製藥公司在達到「專利懸崖」（patent cliff）和當仿製藥進入市場後收入急劇下降。美國國會

³¹ 12. U.S. GOV'T ACCOUNTABILITY OFFICE, DRUG PRICING: RESEARCH ON SAVINGS FROM GENERIC DRUG USE 2 (2012), <http://www.gao.gov/assets/590/588064.pdf> (last visited June 30, 2022); IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, DECLINING MEDICINE USE AND COSTS: FOR BETTER OR WORSE? A REVIEW OF THE USE OF MEDICINES IN THE UNITED STATES IN 2012, at 15 (May 2013), <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/05/20/usareport.pdf> (last visited June 30, 2022).

³² *Id.*

³³ IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, PRICE DECLINES AFTER BRANDED MEDICINES LOSE EXCLUSIVITY IN THE U.S. 2-3 (2016), <https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/PhRMA%20Generic%20Price%20Brief%20January%202016.pdf> (last visited June 30, 2022).

³⁴ Henry Grabowski, *Patents and New Product Development in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries*, 8 GEORGETOWN PUB. POLICY REV. 7, 13 (2003).

³⁵ 單在2014年，品牌公司就在藥物廣告最多的前10名上花費了1.03億至2.49億元。See Beth Snyder Bulik, *The Top-10 Most Advertised Prescription Drug Brands*, FIERCEPHARMA (2015), <http://www.fiercepharma.com/special-report/top-10-most-advertised-prescription-drug-brands> (last visited June 30, 2022).

預算局 (U.S. Congressional Budget Office) 的一項早期研究發現，在 Hatch-Waxman 法案頒布後的第一個十年中，由於仿製藥進入，新藥產生的總淨收入下降了 12%³⁶。在 2012 年至 2018 年期間，據估計，由於專利到期後仿製藥進入，生技製藥公司將損失近 1,500 億美元的收入³⁷。

(二) 擴大製藥業福利管理者的權力

生技品牌公司面臨著來自藥品「支付者」越來越大的權力。製藥業福利管理者 (PBMs) 為超過 95% 的被保險美國人管理處方藥承保範圍 (coverage)³⁸，已採用各種福利變化工具來降低藥品價格並引導患者選擇更便宜的替代藥品³⁹。例如，PBMs 經由在臨床上合適的情況下要求用仿製藥替代品牌藥，而成功地減少了藥物支出⁴⁰。PBMs 還採用分層處方集 (tiered formularies) —— 健康計劃的批准或首選藥物清單 —— 並透過較低的共付額等激勵措施引導消費者購買處方藥。由於處方集的狀況可以極大地影響藥品的銷售，因此，PBMs 能夠與品牌藥製造商協商大幅折扣，以換取處方集列表⁴¹。

這些創新工具每年為美國人節省了數十億美元⁴²。然而，它們也藉由減少製藥

³⁶ U. S. CONG. BUDGET OFF., ISSUES IN DESIGNING A PRESCRIPTION DRUG BENEFIT FOR MEDICARE 38 (2002).

³⁷ PRICEWATERHOUSECOOPERS, FROM VISION TO DECISION: PHARMA 2020, at 6 (2012), <http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma2020/assets/pwc-pharma-success-strategies.pdf> (last visited June 30, 2022).

³⁸ Letter from Fed. Trade Comm'n to Senator Richard L. Brown, N.D. Senate 4 (Mar. 8, 2005), <http://www.ftc.gov/os/2005/03/050311northdakotacomnts.pdf> (last visited June 30, 2022).

³⁹ See Dan P. Goldman, Geoffrey F. Joyce & Yuhui Zheng, *Prescription Drug Cost Sharing: Associations with Medication and Medical Utilization and Spending and Health*, 298 J. AM. MED. ASS'N 61, 61 (2007).

⁴⁰ U.S. GOV'T. ACCOUNTABILITY OFFICE, EFFECTS OF USING PHARMACY BENEFIT MANAGERS ON HEALTH PLANS, ENROLLEES, AND PHARMACIES 4 (2003).

⁴¹ Letter from Fed. Trade Comm'n to Greg Aghazarian, California General Assembly 6-7 (Sept. 7, 2004), <http://www.ftc.gov/be/V040027.pdf> (last visited June 30, 2022). (說明 PBMs 如何替代仿製藥並進入與製藥商簽訂契約，以降低成本)。

⁴² U. S. CONG. BUDGET OFF., ISSUES IN DESIGNING A PRESCRIPTION DRUG BENEFIT FOR MEDICARE 38

公司對價格的影響，極大地改變了製藥市場的格局。在1970年代，大多數處方藥是由對價格不敏感的醫生開出和藥劑師有條不紊地配藥，並由消費者付款，其對選擇的藥物或支付的價格幾乎沒有影響⁴³。因此，藥品製造商對價格擁有巨大的控制權。相比之下，當今的處方藥市場是PBMs和藥物方案（drug plans）利用數百萬消費者的購買影響力來協商折扣處方藥價格的市場。PBMs和藥物方案現在在相當程度上決定了消費者為藥物支付的費用、使用的藥房，以及服用的藥物。因此，在確定價格時，PBMs和藥品計劃取代了藥品製造商的主導地位。

(三) 產品開發成本和風險增加

面臨仿製藥競爭加劇和PBMs降價壓力的同時，製藥公司也經歷了藥物開發成本和產品失敗風險的顯著增加。自1962年「聯邦食品、藥品和化妝品法案」（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）修正案發布以來，FDA不斷提高對新藥批准的要求。例如，1970年代的臨床試驗通常只招募2,000名患者，而1990年代的試驗經常招募超過5,000名患者⁴⁴。同樣，招募患者的成本、臨床試驗期所需的時間以及使用的臨床試驗數量和複雜性都隨著時間的推移而增加⁴⁵。這些更嚴格的要求，以及與專業藥物相關且更複雜的科學，顯著增加了藥物開發和FDA批准的成本，進而延長了上市時間，推高了投資成本。最新估計表明，現在開發每種新藥並將其推向市場的成本約為26億美元⁴⁶。這些成本在1970年代估計僅為1.79億美元⁴⁷，在1980年

(2002)（估計PBMs的成本節省幅度約為處方藥總支出的30%）；VISANTE, PHARMACY BENEFIT MANAGERS (PBMs): GENERATING SAVINGS FOR PLAN SPONSORS AND CONSUMERS 6 (2016).（預測PBMs工具將節省近6,540億美元）。

⁴³ Henry Grabowski, *The Evolution of the Pharmaceutical Industry Over the Past 50 Years: A Personal Reflection*, 18 INT'L J. OF THE ECON. OF BUS. 161, 167 (2011).

⁴⁴ *Id.* at 169.

⁴⁵ *See id.* at 170.（顯示成本隨時間增加）；*see also* PHRMA, BIOPHARMACEUTICAL RES. & DEVELOPMENT: THE PROCESS BEHIND NEW MEDICINES 9 (2015).（討論在當前藥物開發中變得更加普遍的各種因素和挑戰）。

⁴⁶ JOSEPH A. DIMASI, *in* TUFTS CENTER FOR THE STUDY OF DRUG DEVELOPMENT, BRIEFING: COST OF DEVELOPING A NEW DRUG (Nov. 18, 2014), *available at* http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefmg_on_RD_cost_study_-_Nov_18,2014.pdf (last visited July 1, 2022).

⁴⁷ *See* Grabowski, *supra* note 43, at 170.（提供按「2000美元不變」計算的通貨膨脹調整後的

Angle

代為4.13億美元⁴⁸，迨至1990年到2000年初為9億美元⁴⁹。相比之下，仿製藥製造商將藥物推向市場的成本僅為100~200萬美元⁵⁰。

再者，已開始臨床試驗的品牌藥中只有大約10%最終會得到FDA的批准。追查FDA批准率的最新研究發現，批准率係因試驗階段而異：第一階段的成功率為64.5%，第二階段的成功率為32.4%，第三階段的成功率為60.1%，FDA批准了83.2%的申請案通過了第三階段⁵¹。最終，在開始第一階段試驗的100種藥物中，只有10種藥物會獲得批准⁵²。

即使在FDA批准後，製藥商也越來越多地面臨專利異議，這降低了藥物獲得商業成功的可能性。Hatch-Waxman法案積極鼓勵仿製藥公司對品牌專利的有效性提出異議，而為此類異議創造了一條途徑，並為第一家仿製藥製造商所提出專利異議且聲稱品牌專利無效或不會受到新仿製藥的侵害，提供豐厚的獎勵。如果仿製藥公司贏得或解決專利訴訟，它就獲得180天的專有期，在此期間FDA不會批准該藥物的任何其他仿製藥，也因此，第一家仿製藥製造商可獲得豐碩的利潤⁵³。專利異議威脅著藥物的商業成功，並使製藥公司付出高昂的法律費用⁵⁴。

數字)。

⁴⁸ *Id.* (citing Joseph A. DiMasi et al., *Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry*, 10 J. HEALTH ECON. 107 (1991)).

⁴⁹ Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen & Henry G. Grabowski, *The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs*, 22 J. HEALTH ECON. 151, 180 (2003).

⁵⁰ OFFICE OF THE ASSISTANT SEC'Y FOR PLANNING & EVALUATION, U.S. DEP'T OF HEALTH & HUMAN SERVS., EXPANDING THE USE OF GENERIC DRUGS 4-5 (Dec. 1, 2010), <http://aspe.hhs.gov/basic-report/expanding-use-generic-drugs#11> (last visited July 1, 2022).

⁵¹ Michael Hay et al., *Clinical Development Success Rates for Investigational Drugs*, 32 NATURE BIOTECHNOLOGY 40, 41 (2014).

(討論「I期試驗……關注藥物的安全性並確定藥物的代謝和藥理作用、增加劑量的副作用以及有效性的早期證據。II期試驗……關注藥物的有效性。III期通過1,000-3,000名患有該疾病的受試者驗證了該藥物的有效性和安全性……」)。

⁵² *Id.*

⁵³ U.S. DEP'T HEALTH & HUM. SERVS, *supra* note 50, at 2. (顯示贏得或解決專利訴訟案件的公司如何獲得180天的專有期)。

⁵⁴ *Id.* (對於高收入藥物，仿製藥可能會很快提起訴訟，因為與訴訟成本相比，潛在的投資回報很大)。

此外，隨著失敗風險和開發成本的增加，藥物盈利的可能性隨著時間的增長而降低⁵⁵。現在新藥的平均有效期收入低於過去25年的任何時候⁵⁶。這些衝擊使許多製藥公司面臨巨大的經濟壓力，促使公司整併成為精簡成本和提供新收入來源的一種手段。

二、整合的途徑——製藥產業的併購

由於仿製藥的競爭加劇，以及藥物開發成本的增加等因素，許多公司藉由整併來降低成本或創造新的收入來源。製藥產業的併購（Mergers & Acquisitions, M&A）在製藥公司提高效率 and 增加新市場、創新藥物和新技术的努力中發揮了重要作用。醫藥併購數量最近創下歷史新高，2015年，全球共完成236筆生物製藥併購交易，總價值超過4,030億美元，創下產業新紀錄⁵⁷。儘管2016年合併交易價值有所下降⁵⁸，但併購活動仍是大幅可觀；在2014年之前的十年中，年度交易額一直是現在平均年度交易額的兩倍多⁵⁹。

製藥產業併購活動的增加引起了對整合產業影響的相應關注。但研究人員和監管機構擔憂的是，透過將現有競爭對手合併為一家公司，將減少未來開發新產品的誘因。然而，整合對藥物創新影響的擔憂主要是基於對製藥產業創新生態系統（innovation ecosystem）的過時理解。今天，大多數藥物創新並非來自傳統製藥公司，而是來自生物技術公司和小型公司，在這些公司中，靈活的決策和冒險文化促

⁵⁵ Ernst Berndt et al., *Decline in Economic Returns from New Drugs Raises Questions about Sustaining Innovations*, 34 HEALTH AFF. 245, 250 (2015).

⁵⁶ See PHARMA, CHARTPACK: PHARMACEUTICALS IN PERSP. 44 (2015).

⁵⁷ DELOITTE, 2017 GLOBAL LIFE SCIENCES OUTLOOK: THRIVING IN TODAY'S UNCERTAIN MARKET 20 (2017), <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-2017-life-sciences-outlook.pdf> (last visited July 1, 2022); Joanne Finnegan, *2015 Was a Record Breaker for M&A in Pharma, Medical and Biotech with Deals Worth \$575 Billion*, BIOSPACE (Jan. 14, 2016), <http://www.biospace.com/News/2015-was-a-record-breaker-for-ma-in-pharma-medical/405749> (last visited July 1, 2022).

⁵⁸ MERGERMARKET, PHARMA, MEDICAL & BIOTECH TREND REPORT: Q1-Q4 2016 2 (2017), <http://www.mergermarket.com/pdf/MergermarketTrendReport.Q1-Q42016.Pharma,Medical,Biotech.pdf> (last visited July 1, 2022).

⁵⁹ ERNST AND YOUNG, EY M&A OUTLOOK AND FIREPOWER REPORT 2017, at 3-4 (2017).



進了發現和創新。在藥物開發過程的後期階段，生物技術公司通常與大型製藥公司合作，以推進昂貴的後期臨床試驗，並有效地製造、營銷和分銷藥物。在當前的生態系統中，生物技術和製藥公司都能夠專注於他們最擅長的領域，為創新過程帶來專業知識和效率。這種專業化導致了大約四分之三的新藥來自外部的環境，內部研發不再是大型製藥公司创新的主要來源，甚至不再是重要的來源。

因此，只要有足夠的市場競爭，公司必須創新以確保其未來的盈利能力和市場份額，而整併通常會使公司將更多資源投入外部創新。外部資源創新依次增加的需求，將帶來激勵生物技術和小型公司的誘因。

三、當前的藥物創新生態系統

自1970年代現代生物技術出現以來，隨著Genentech公司的成立⁶⁰，生物技術公司在製藥產業中發揮了越來越重要的作用。今天，FDA批准的新分子實體（New Molecular Entities, NMEs）中約有三分之二來自生物技術和小型製藥公司⁶¹，這些公司差不多占當前全球正在開發藥物管道的70%⁶²。此外，傳統製藥公司通常將生物技術公司視為研發的重要外部來源。事實上，74%的新藥最初是外部開發，後來由製藥公司透過合併（merger）、收購（acquisition）、許可交易（licensing deal）或其他聯盟（alliance）獲得⁶³。

在製藥產業，生物技術公司通常是規模較小的公司，其主要專注於研究和開發，以確定用於新藥產品的分子（molecules）⁶⁴。反之，製藥公司通常專注於傳統化學合成藥物（traditional chemically-synthesized drugs）的開發。在識別出有前景的

⁶⁰ See generally, SALLY SMITH HUGHES, GENETECH: THE BEGINNINGS OF BIOTECH 1 (2011).

⁶¹ ULRICH GEILINGER ET AL., TRENDS IN US NEW DRUG APPROVALS 12 (2016).

⁶² DAVID THOMAS & CHAD WESSEL, EMERGING THERAPEUTIC COMPANY INVESTMENT AND DEAL TRENDS 30 (June 2016).

⁶³ MURRAY AITKEN & MICHAEL KLEINROCK, LIFETIME TRENDS IN BIOPHARMACEUTICAL INNOVATION 4 (Jan. 2017), https://www.statnews.com/wp-content/uploads/2017/01/Lifetime_Trends_in_Biopharmaceutical_Innovation.pdf (last visited July 1, 2022).

⁶⁴ Mark Terry, *Biotech vs. Big Pharma: Which Is the Better Place to work?*, BIOSPACE (Sept. 9, 2016), <http://www.biospace.com/News/biotech-vs-big-pharma-which-is-the-better-place-to/432908> (last visited July 1, 2022).

分子後，生物技術公司通常會許可或出售未來藥物的權利，或者與營銷和分銷該藥物的傳統製藥公司建立某種其他類型的合作夥伴關係⁶⁵。這些傳統製藥公司通常比生物技術公司規模更大，雖然也參與研發，但在藥物的臨床測試、營銷、製造和分銷方面卻投入了大量精力⁶⁶。

伍、結 論

在一個以專利為中心的智慧財產權制度，在經由商業祕密法保護與政府嚴格監管的相互作用下，已大部分被證明足以激勵傳統的生物技術創新。但是，由合成生物開發所帶來不斷變化的模式正在改變這種平衡，從而產生了新的要求，這將使當前智慧財產權制度受到壓力。儘管在美國已經對專利制度進行了某些改革，例如，美國目前正在考慮建立一個相當於「小額索賠法院」的專利訴訟⁶⁷，以解決成本高昂的專利執行。但若以我國目前的專利法已刪除專利刑罰所負罪責，侵害專利完全回歸民事救濟程序解決以觀⁶⁸，侵害專利案件層出不窮，並不足以保護生物技術專利製藥公司。

再者，美國自1984年的Hatch-Waxman法創建了簡化的監管程序以來，鼓勵製藥公司生產和銷售更便宜的仿製藥，造成仿製藥產業出現了爆炸式增長，競爭加劇，導致品牌製藥公司的專利受到侵害，再加上藥品支付者權力的擴大、藥物開發成本的增加以及商業失敗風險的增長，極大地改變了該產業的經濟環境，並使傳統製藥公司的財務緊張，因此，許多公司透過整併來降低成本或創造新的收入來源。

儘管一些研究人員和競爭管理機構擔心醫藥產業的整合會減少創新和併購活動急劇增加，但其總體創新依然強勁，2014年和2015年創造了新藥批准數量和醫藥併

⁶⁵ See GEILINGER ET AL., *supra* note 61, at 12.

⁶⁶ *Id.* at 11.

⁶⁷ Dennis Crouch, *Moving Forward with a Small Claims Patent Court*, PATENTLYO (Dec. 20, 2012), <http://www.patentlyo.com/patent/2012/12/moving-forward-with-a-small-claims-patent-court.html> (last visited July 1, 2022); see also Robert P. Greenspoon, *Is the United States Finally Ready for a Patent Small Claims Court?*, 10 MINN. J.L. SCI. & TECH. 549, 549 (2009).

⁶⁸ 中華民國92年2月6日總統華總一義字第09200017760號令修正公布全文138條。

Angle

購的新紀錄⁶⁹。事實上，儘管併購交易和新藥批准每年略有不同，但總體模式一直在增加綜合創新，同時增加整合⁷⁰。

縱使現有數據趨勢尚不足以證明創新與整併之間存在因果關係，但當與不斷發展的創新生態系統一起考慮時，它表明了併購並不會抑制藥物創新。在當前的創新生態系統中，很少有藥物創新係源自內部，且公司整併對於內部研發支出或開發項目的影響，通常對於總體藥物創新而言並不重要。

只要有足夠的市場競爭，則公司必須創新以確保其未來的盈利能力和市場份額。整併通常會使公司將更多資源投入外部創新，對外部創新的需求增加將反過來激勵生物技術創新和小型公司。因此，對於公司整併所進行之分析不應僅關注於整併對內部創新的影響，而應更專注於整併是否會增加對於外部創新的需求，並最終增加藥物創新總量。

⁶⁹ See U.S. FOOD & DRUG ADMIN., NOVEL DRUGS SUMMARY 2016 2, 3 (2017), <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM536693.pdf> (last visited July 1, 2022). (顯示2014年有41種藥物獲批，2015年獲批藥品45個)。

⁷⁰ See MERGERMARKET, *supra* note 58, at 2.