



培訓科技背景跨領域高級人才計畫 海外培訓成果發表會

人類基因組解碼計畫 對智財與生技產業的影響

指導教授：劉江彬教授、孫遠釗教授

報告撰寫者：李幸懋（生物技術開發中心副管理師）

張輝隆（瑞安大藥廠研究發展處處長）

夏尚樸（尚英科技管理部副總經理）

目錄

壹、緒論	1-4
一、人類基因組解碼計劃	1-4
二、基因、基因組與基因表現	1-5
貳、生物技術與智慧財產之相互影響	1-8
一、人類基因體計畫對生物相關專利保護的影響	1-8
二、專利對生物技術公司的重要性	1-8
三、目前生物技術相關專利保護之議論癥結所在	1-9
1· ESTs (Expressed Sequence Tags)	1-11
2· 完全長 cDNA (full length cDNA)	1-12
四、美國生物相關專利之保護現狀與趨勢	1-12
1· 專利標的(Subject matter)	1-13
2· 實用性(Utility)	1-14
3· 專利說明書之文字敘述(Written Description Requirement)	1-16
五、未來美國生物技術專利保護趨勢	1-19
六、結語	1-20
參、HGP 對生技產業之影響	1-22
一、藥物的種類與研發	1-22
二、人類基因組解碼計劃與藥物研發	1-23
1· 人類基因組解碼對藥物研發所帶來的影響	1-26
2· 未雨綢繆的負面考量	1-26
三、人類基因組相關產業之市場分析	1-27
1· 藥物研發公司	1-29
2· 基因技術服務公司	1-30
3· 基因資訊服務公司	1-30
4· 週邊供應公司	1-31
四、人類基因組解碼相關產業的投資市場	1-32
五、投資人對生物技術產業的看法	1-34
六、對生物科技公司未來的看法	1-36
1· 投資者的角度看生技產業----快速轉進	1-36
2· 經營者的角度看生技產業----與時推移	1-36
3· 長遠宏觀角度看生技產業----加強基礎建設	1-36
七、結語	1-37

肆、生技產業之經營模式及成功要素	1-38
一、企業聯盟	1-40
1· 策略聯盟	1-40
2· 股權聯盟	1-40
3· 合資	1-41
4· 協會	1-41
二、企業聯盟的成功要素	1-42
1· 選擇合作夥伴	1-42
2· 良好的聯盟計劃	1-42
3· 暢通的溝通管道	1-42
4· 相同的服務水準	1-43
5· 彈性的處理原則	1-43
6· 慎選聯盟經理人	1-43
7· 隨時評估執行結果	1-44
三、結語	1-44

壹、緒論

一、人類基因組解碼計劃

人類基因組解碼計劃 Human Genome Project (HGP)，是美國能源部和美國國家衛生院聯合主導的一項人類基因組解碼計劃。這個計劃的主要目標是要將人類全部約十萬個基因，三十四億個鹼基，透過生化實驗的方法將其順序排定出來。這個計劃也包括要建立基因資料庫，改進生化實驗 DNA 定序技術，開發數據分析工具，以及基因計劃所造成的倫理、法律和社會問題的研究。

這是一個前瞻的計劃所耗不貲，美國政府將這個計劃定位為非商業性的研究計劃，HGP 所有的成果，貢獻給全人類無償享用。為促進成果能夠更積極的利用、擴張，也鼓勵基因碼的商業應用。基因碼這塊無價的璞玉，就要看吾等如何去開發了。

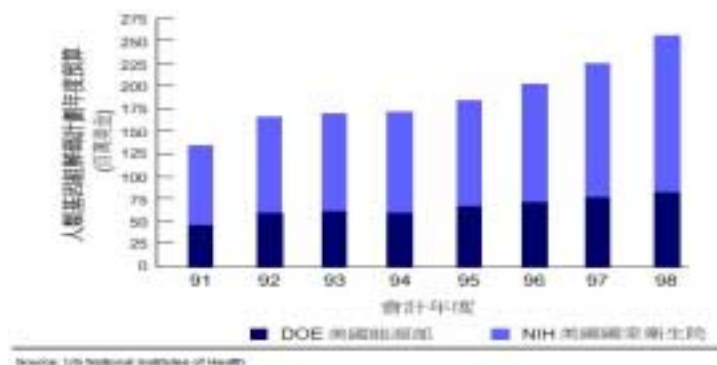


圖 1：美國國家衛生院公佈的 HGP 年度經費

這個基因組解碼計劃於 1990 年開始，預計 15 年完成，其間因實驗技術及相關環境條件的配合，其預定全部完成的時間將提前至 2003 年。在 20 年前平均讀出一個基因碼要花 45 分鐘，3 年前只需 0.1 秒，而目前平均讀出一個基因碼只要 0.005 秒。基因解碼公佈的速率是呈幾何級數增加，根據過去多年的資料統計，基因解碼速率每 14 個月就加一倍。

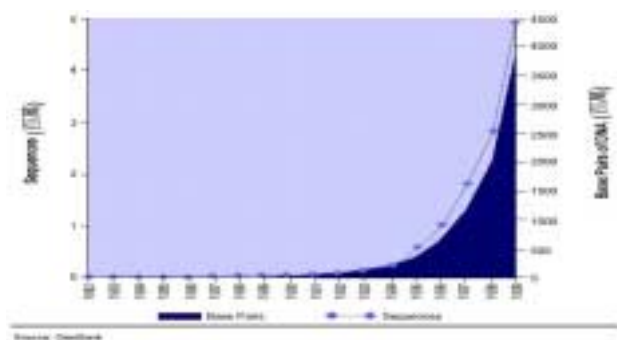


圖 2：基因解碼速率每 14 個月就加一倍，基因定序技術進步快速由公佈的基因碼數量就能窺知。

2000 年 6 月 26 日，由美國總統 Clinton 正式宣告 HGP 已經完成了人類基因組的”工作草稿”(Working Draft)，此次發表的人類基因組草稿準確度達

90%，提供全世界的研究人員自由上網取用。HGP 估計將在 2003 年完成更精密的準確度更高的版本。在今年稍早四月份，一家叫做 CeleraScience 的生物技術公司，搶先發表了人類基因組草稿版本，但是這家商業公司宣稱，其基因組草稿版本亦公開給研究人員無償自由使用，並不會以基因組草稿版本做商業的交易。基因組解碼工作是人類文明史所進行的最偉大工程之一，通過對人類 DNA 的瞭解，在醫療診斷、治療甚至預防疾病的發生上，都會有劃時代的影響。對科學界與醫藥界來說，基因初步排序的完成將是一個重大的里程碑。

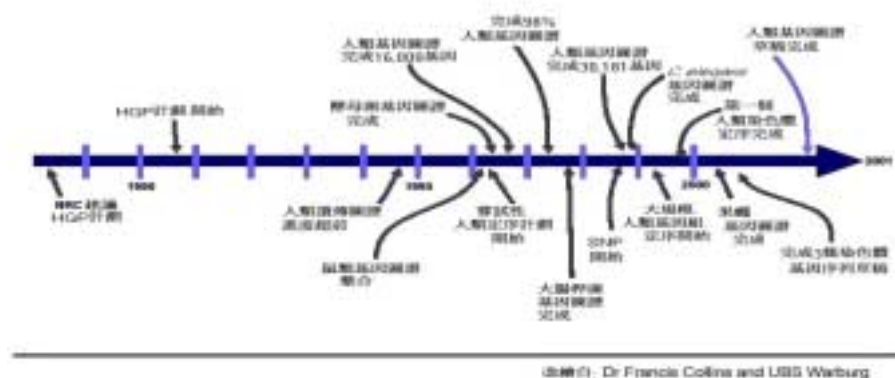


圖 3:HGP 及相關基因碼研究時序圖解。

這項偉大的“人類基因組解碼計劃 HGP”，對人類社會的衝擊不僅是在科技上的，還包括了人類對生命看法的改變，對原有法律的公平和周延性的質疑。另外對社會最直接的影響就是 HGP 帶來龐大的生物科技產業商機。據估計由 2000 年至 2009 年的十年中，人類基因組解碼計劃將帶給美國超過 450 億美金的商業利益(Consulting Resources Corporation Newsletter, Spring 1999)。

本系列報告所要探討的主要課題包括：一，HGP 對生物科技藥物研發產業的影響，二，生物科技藥物研發產業間的競合與策略聯盟，三，HGP 引起的智慧財產權的法律新課題。

二、基因、基因組與基因表現

甚麼是基因組呢 Genome? 基因組是指一種生物體內的所有的 DNA 或是 DNA 組成的基因。人體的每一個細胞都有一個細胞核，細胞核內部有 46 個染色體(22 對加上 X 和 Y 染色體)。



圖 4:人類細胞核內有 46 條染色體，長短不一，科學家將其以長短辨識命名。X 和 Y 染色體因與性別有關稱為性染色體。

染色體是由去氧核糖核酸，也就是 DNA，和一些叫 Histone 的蛋白質所組成。一段 DNA 序列攜帶了訊息，此訊息能指導製造出蛋白質，則此段 DNA 稱之為基因。蛋白質是組成生物體的基本物質，生物體的外觀，生物體內的新陳代謝，甚至行為，都是各種蛋白質的功能表現。

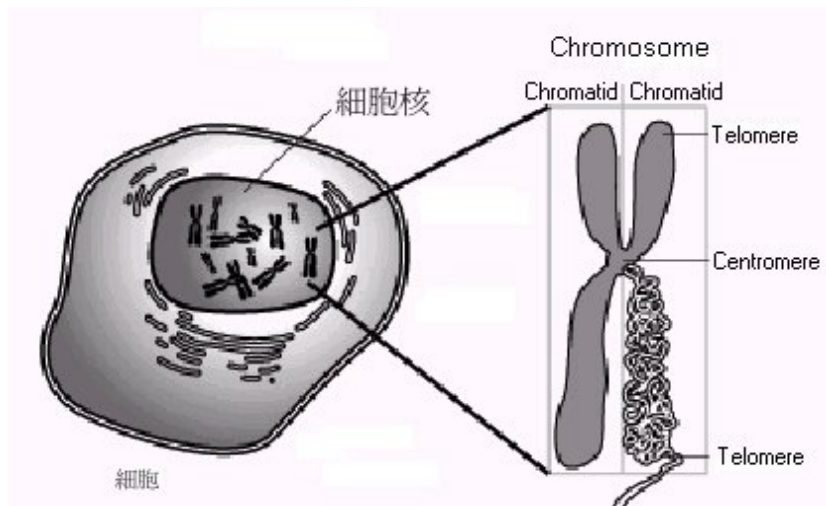


圖 5:除了紅血球外，每一個細胞都有一個細胞核，核內有染色體。染色體因為容易被染料染色，方便在顯微鏡下觀察，故名之。

DNA 是由四種化學上所謂的單體所組成，單體或稱為鹼基有四種，通常用四個字母代表，A，T，C 和 G。A，T，C 和 G 以一種特定但我們不甚瞭解的順序排列，成為長鍊。這個 DNA 長鍊，還有另一和其互補的長鍊兩股扭絞而成，也就是俗稱的雙螺旋。所謂的互補，是指鹼基的 A 對應 T，T 對應 A，G 對應 C，C 對應 G。因為鹼基各有特定的對應，互補的那一股長鍊雖然也是特定對應，但是和另一股長鍊鹼基順序不同。當 DNA 增生或細胞分裂時，這兩股互補的 DNA 長鍊，相互分離再各自依自我的鹼基順序，製造出其互補的另一股，這就是複製。DNA 鍊是雙股並互相互補，這一特性用途極大，在有了其中一股後可以複製另一股，也可以利用其中一股來尋找互補的那一股，或是相似的一股。這些實驗可以在試管中進行，所以只要有一個基因的片段，就能找到整個基因，有了基因的 DNA，就能無限制的製造出此基因的 DNA，甚至把這個基因殖入其他細胞中，產生這個基因的蛋白質，表現出基因的功能。



圖 6:人類所有生命的訊息都存在於基因中，基因由 DNA 組成，瞭解基因訊息的意義，就能瞭解生命。要瞭解基因或生命幾乎是不可能的任務，HGP 的基因組解碼工作，只是踏出的第一步。

在美國主導支持，全世界科學家合作之下，人類基因組解碼計劃即將完全解碼完畢，但在人類基因組解碼之後，解讀這些 DNA 鹼基順序工作，才是人類進入生物科技新世紀的開始。透過基因碼對生命的瞭解，能最直接造福應用在人類生活上的就是研發新藥物，或是新的疾病檢測技術。為因應以基因碼為基礎的藥物研發和檢測技術，新的商業行為應運而生，並衝擊了傳統的商業經營型態。

貳、生物技術與智慧財產之相互影響

一. 人類基因體計畫對生物相關專利保護的影響

人類基因體計畫（Human Genome Project；HGP）是跨世紀人類史上最重要的研究計畫之一，預期在 2003 年完成人類所有染色體之 DNA 之定序工作。早期之人類基因體計畫主要針對結構基因體學（structural genomics），即人類基因體之 DNA 定序，往後將會加強功能性基因體學（functional genomics）之研究，即基因機能之分析，蓄積涵蓋全部人類基因之完全長 cDNA 就是其中之一重要任務。

此舉不僅會對人類生活及社會帶來巨大的衝擊，並且會使醫藥產業產生革命性的變化與無限商機。隱藏於商機背後之龐大利潤，使各生技公司無不盡力於相關專利之申請，意圖在預期的商機中，取得先機獨享市場。另一方面，由於人類基因體計畫將把人類所有之 DNA 序列公開於大眾，成為先前技術（prior art）將會嚴重影響往後基因相關發明之專利性（patentability）。

二. 專利對生物技術公司的重要性

關鍵技術的專利保護是生技創業公司(start-up company)生存命脈，亦是大型製藥公司持續投資研究開發及回收利潤的最佳保證。惟有具嚴密專利保護的技術才能使生技創業公司在其漫長的研發過程中，持續獲得龐大資金的支助，最後使產品能夠成功推出上市。甚至具相當規模的生技公司也常因其重要專利之專利性受到挑戰或訴訟時，使其股價遭到嚴重打擊。因此，不論新成立的生技創業公司或跨國大型製藥公司，無不致力於專利之申請、維護、與運用。

以 Affymetrix Inc.及 Oxford Gene Technology Ltd.（OGT）兩公司之專利侵權訴訟為例，就可清楚看出專利對於生技公司經營策略及股價的巨大影響。Affymetrix 公司以研發可快速且大量解析基因功能之基因晶片聞名，對於人類基因體計劃後期及未來最重要之基因機能分析佔有舉足輕重之地位，在現在及未來一片看好之下，其營業額幾乎以倍數成長（1999 年 1 億美元，2000 年預估 1.9 億美元）。

不過，由於 Affymetrix 目前正遭受由 OGT 於英、美兩地提起之專利侵權訴訟，使其公司的未來發展蒙上一層陰影。早在幾年前 Affymetrix 就發現其製造基因晶片之關鍵 DNA 微矩陣（micro array）技術可能侵犯 OGT 專利(Apparatus and method for analyzing polynucleotide sequences and method of generating oligonucleotide arrays；US 5,700,637 ； Dec. 23, 1997)，就曾經透過協商爭取其專利授權；不過雙方並無法達成協議。因此，Affymetrix 改變策略，於 1999 年

透過購併已有 OGT 專利授權之 Beckman Coulter Inc.之基因晶片部門，間接取得該專利之授權。OGT 認為該專利授權之轉移無效，並立即於英、美兩地對 Affymetrix 提起專利侵權訴訟。今年 11 月 3 日英國上訴法院駁回高等法院之判決，認為該專利授權之轉移為有效，此判決立刻使 Affymetrix 之股票上升了 32%。不過，好景不常，一個星期後(11 月 10 日)，美國 Delaware 地方法院雖然也認同購併 Beckman Coulter 所取得之專利授權轉移，但認為在未轉移之前（約 17 個月），Affymetrix 仍然侵犯到 OGT 專利，必須支付這段期間合理之權利金（OGT 要求 4,000 萬美元）。此判決一經發布使一星期來上漲了將近 40% 之 Affymetrix 股價立刻下跌了 11.3%；不過，由於該判決亦同時確認專利授權轉移之有效性，以及非為故意（willfully）侵權，已使 Affymetrix 遭受之傷害受到相當抑制。如果過去 Affymetrix 沒有積極爭取專利授權並以購併方式間接取得專利授權，則 Delaware 地方法院之判決將會使 Affymetrix 難以承受。

Affymetrix 在得知判決結果後，趕緊提出 OGT 專利無效之訴訟，如果最後法院判決認為專利無效，則 Affymetrix 將不必支付任何權利金。另一方面，OGT 不僅要未來的專利訴訟中維護其專利之有效性，並且要想辦法上訴推翻專利授權轉移之有效性判決。

三. 目前生物技術相關專利保護之議論癥結所在

近些年來，由於使用自動化核酸定序儀器，與具快速處理大量資訊能力的電腦，以及人類基因體計畫（Human Genome Project）和其他生物體之基因研究所蓄積的大量核酸與胺基酸序列資訊，使生命科學的研究產生巨大的變革。現在的儀器與技術，以及劇烈的研究競爭環境下，往往研究使人員搶先進行定序任何到手 DNA 片段，再思考或提出問題。

高速的自動化核酸定序儀器，不斷的輸出 A、T、G、C 等生物體遺傳資訊的基本結構密碼。接著將這些訊息輸入電腦，分析這些基本結構密碼內可能存在的基因；然後與資料中已知的基因序列進行比對，推測其所屬基因功能。若認為所屬基因可能是一具臨床或商業價值的新基因，再依此 DNA 片段找出其基因，然後利用基因重組技術，生產該基因所編碼合成的蛋白質，進行其生理機能與物理特性之研究。

基因相關發明的專利性問題出在於，現在的研究人員無法等待實際的基因機能研究清楚後，再進行專利申請；往往在電腦預測出可能存在基因之功能時，就依據此電腦之預測性“發現”，推定標的基因之功能與應用，進行專利之申請。因此，現時競相申請之基因相關專利中，有許多其用途與目的尚不明確，或類似未完成之發明。

最早引起爭議的 DNA 序列專利為 1991 年美國 NIH（National Institutes of Health）提出的 ESTs 專利申請案。雖然 NIH 最後因為政策的考量，不得不撤銷

這些充滿爭議的專利申請案；不過，私人企業及研究機關意圖申請 ESTs 專利的動作從未停過，ESTs 的發現以驚人的數度不斷的累積。至 2000 年 6 月，公開之資料庫已有超過 200 萬個人類 ESTs，及 220 萬其他生物之 ESTs。據保守估計至今約有 50 萬個 ESTs 在 USPTO 進行專利申請，但目前實際得到專利者還很少；不過，趨勢所在使 USPTO 及其他國家專利商標局，不得不加緊研擬審查對策。

目前生物技術相關專利保護之議論焦點，主要集中於 DNA 序列之可專利性 (patentability)，亦即是否可以給予那些僅可作為進一步研發工具，功能尚未明確或不完整的 DNA 序列（如 ESTs、full length cDNA、及 SNPs 等）專利保護？若可，則專利保護的範圍該多廣才適當？

贊成給予專利保護的人認為，雖然是功能不甚明確且不完整的 DNA 片段，但卻是找尋基因或進一步研究基因機能的重要工具，是發明人投入大量精力與經費的辛苦研究成果，理當給予專利保護，以鼓勵發明人繼續研究並保障其研究成果之應用。

持反對意見的人認為，如 ESTs 之 DNA 片段得自各種細胞表現之 mRNA 之 cDNA 庫，為任意選出之 DNA 片段，利用自動分析儀器很容易決定其 DNA 序列，且製造方法在本技術領域已非常普遍。雖然依據 ESTs 之核酸序列（或其推定之胺基酸序列）相似性檢索，有可能推定出其來源基因之機能；不過，目前有很多情況都是在沒有實際驗證或解析其關連基因之具體機能前，就提出專利申請。ESTs 之製造或構造決定方法並無特別困難之處，缺乏發明之創造性及進步性。此外，與機能不明確之化合物發明類似，缺少能使產業上利用之具體用途說明，對於社會並無特別顯著之技術貢獻。如果給予這些發明專利保護，使其壟斷某一研究領域，將反而會妨礙基因的進一步研究，有違專利制度的基本精神。

早在 1988 年 11 月，美、日、歐三方專利商標局，(USPTO、JPO、EPO) 就已經針對爭議性最高的 DNA 片段(ESTs)相關專利之可專利性進行分析討論，希望調和三方審查觀點，並且分別於 1999 年 6 月及 2000 年 6 月兩次公開三方針對假設性申請案例之審查觀點及結論。

日本專利商標局 (JPO) 為了補充其 1997 年 6 月公告之“基因等生物相關發明之專利審查基準”，並因應上述美、日、歐三方專利商標局，對於生物技術相關專利實務 (DNA 片段) 研討之結果。特別於 1999 年 7 月 9 日，公開「基因相關發明之審查運用事例集」，詳細介紹 JPO 之審查觀點及核駁理由，並廣求各方之意見。

美國專利商標局 (USPTO) 也在 1999 年 12 月及 2000 年 3 月，主要針對 ESTs 等生物技術相關專利之實用性 (utility) 及文字敘述 (written description) 要求，分別公開其新修訂之暫時審查基準及其訓練教材 (Revised interim utility & written description guidelines training materials)，目前正廣求各方意見，並將各方意見連同審查基準訓練教材放置於 USPTO 網站上，供大家進一步討論後再行修訂。

以下將先由生物科技研發的實際觀點分別介紹並分析這些備受專利實務界議論的專利標的，再由法律的角度探討其可專利性及申請實務。

1 • ESTs (Expressed Sequence Tags)

ESTs 係指長度約 150~500 鹼基 (base pair)，互補對應細胞內 mRNA 之 cDNA 片段，通常其具體機能尚未明確，僅可作為標幟、分離、或鑑定完整基因之工具（如探針）。

過去，利用遺傳工程進行蛋白質藥物之開發，通常肇始於已知基因產物-蛋白質之純化、分析與生理機能的探討，而成於基因的發現與應用。例如胰島素或紅血球生成激素 (erythropoietin) 等，皆是針對已知生理機能蛋白質，藉由其胺基酸序列之分析與定序，推定該基因之部份 DNA 序列，再針對所推測的特定部份 DNA 序列設計核酸探針 (DNA probe)，藉著此核酸探針與標的基因 DNA 序列之特異性結合（即 hybridization），分離出編碼合成該蛋白質之基因，最後利用具重組基因之轉形細胞大量生產該蛋白質藥物。值得注意的是此時期使用之核酸探針是特別設計，針對某一已知功能之標的基因。

近些年來，由於使用自動化核酸定序儀器，與具快速處理大量資訊能力的電腦，以及人類基因體計畫 (Human Genome Project) 和其他生物體之基因研究所蓄積的大量核酸與胺基酸序列資訊，使臨床醫學研究及藥品之開發產生巨大的改變。現在從事生物技術產品研發的科學家，可以直接由基因轉錄作用 (transcription) 產生的 mRNA 展開研究，不一定要藉由蛋白質之研究，再回溯找尋其基因。

由於同一生物體之所有細胞都具有相同之基因，但已分化成不同器官或組織的細胞（如肝、腦等）會有不同的基因表現，亦即產生不同之 mRNA。細胞依據這些 mRNA 所攜帶的遺傳訊息，合成生物體內各式各樣的最終產物-蛋白質。

實驗操作中，會先抽取出某特定種類或狀態（如正常或癌化等）細胞基因轉錄之全部 mRNA 片段，再以這些 mRNA 為模版，利用逆轉錄酵素 (Reverse Transcriptase) 及其他酵素，合成眾多互補之 cDNA 片段，構築 cDNA 庫 (library)。如此隨機合成之大量 cDNA 片段，尚不能確定具有何種機能，也不知屬於那一結構基因 (Structure Gene)，此即所謂的 ESTs。一基因可以包含許多不同的 ESTs 片段。

通常可利用自動化核酸定序儀器，定出 ESTs 之核酸序列，再藉著電腦與現有資料庫中，各種生物體細胞之已知基因，進行核酸序列相似性 (homology) 之比對，依據此相似性比對資料，可推測其來源基因及其機能。

若認為該 ESTs 可能是未知新基因之部分片段，則利用此 ESTs 片段作為探針，找出該基因之全長 (full length) cDNA 或基因體 (genomic) DNA。再藉著遺傳工程技術，生產該基因所編碼之蛋白質，分析其生理活性及機能是否如事先預期。因此，ESTs 探針是當前競爭劇烈的生物科技研發中，找尋新基因的最重

要工具之一，在研發上之實用性無庸置疑。

不過，ESTs 探針與前述藉由已知蛋白質胺基酸反推設計之核酸探針之最大差異在於，ESTs 探針使用者只是藉著酸序列相似性之比對結果，推測標的基因功能，實際上尚未確知其標的基因功能，亦即不知該基因所編碼合成之蛋白質結構，亦不確定其生理機能為何。純粹作為進一步發現或探究新基因機能的工具。

2. 完全長 cDNA (full length cDNA)

完全長 cDNA 係指完整之 mRNA 翻製品，包含所有編碼合成蛋白質的核酸序列，亦即包括一個含有起始 (start) 及停止 (stop) 遺傳密碼 (genetic codons) 的完整 ORF (Open Reading Frame)。cDNA 簡單的說就是，利用逆轉錄酵素 (Reverse Transcriptase)，依據 mRNA 序列，人為翻製而成的 DNA 序列，不存在於自然界，為基因機能研究所不可或缺的工具。

高等生物細胞之基因，其編碼合成蛋白質的 DNA 序列，稱之為外子 (exon)，散布於基因體 (genome) 上，而分隔諸外子之 DNA 序列，則稱之為內子 (intron)，一基因可由眾多外子與內子構成。當基因在細胞核中進行轉錄作用 (transcription) 合成 mRNA 時，首先形成包含基因內所有外子與內子之前軀體，此未成熟之轉錄作用產物，必須經過一道剪接 (splicing) 手續，剪除所有內子之轉錄作用產物，經連結所有外子後，才成為成熟之 mRNA。此最終 mRNA 產物將會送至細胞質，依據其遺傳密碼 (genetic codon)，進行轉譯作用 (translation) 合成蛋白質。因此，如人類之高等生物，轉譯成蛋白質之基因序列僅佔全基因體之 3% 左右，其他則為尚不知有任何功能之序列，僅憑基因體之 DNA 定序資料，要發現一新基因並非易事。

完全長 cDNA 為完整之 mRNA 翻製品，包含所有編碼合成蛋白質的核酸序列，要實際掌握基因之正確構造或研究基因，必須先找出該基因之完全長 cDNA 或基因體 (genomic) DNA，再藉著遺傳工程技術，生產該基因所編碼之蛋白質，分析其生理活性及機能是否如事先推測。

由於在實際實驗操作中，逆轉錄酵素在合成 cDNA 中途常會中斷，或因其他研究效益考量，通常 cDNA 庫 (library) 所含大多是不完全長 cDNA。前述之 ESTs (Expressed Sequence Tags) 即為不完全長 cDNA 斷片。這些長度約 150~500 鹼基之不完全長 cDNA 斷片，所能提供之基因相關資訊相當有限。只能依據其核酸序列相似性 (homology) 之比對資料，推測其來源基因及其機能，或作為標幟、分離、或鑑定完整基因之工具 (如探針)。

四. 美國生物相關專利之保護現狀與趨勢—

美國專利制度之實際運作是透過行政 (美國專利商標局, USPTO)、立法 (國會)、及司法 (法院) 三方的探討、分析而逐漸形成。USPTO 依據國會通過之專利

法，制定專利審查辦法與基準；而法院則有解釋法律的決定權。特別是 1982 年成立的美國華盛頓特區聯邦巡迴上訴法院 (the Court of Appeals for Federal Circuit；CAFC) 為一負責所有專利上訴案件並且統一解釋專利法之專利訴訟專業法庭，其判決之影響與重要性並不亞於最高法院。

事實上 USPTO 經常必須依據 CAFC 或最高法院之判決，適時修正其審查辦法或基準。因此，本文擬從過去 CAFC 及最高法院的判決、最近 USPTO 公開之審查基準或辦法(Revised interim utility & written description guidelines training materials)、以及法學專家、及社會之意見著手，討論美國生物技術相關專利保護現狀與趨勢。

1・專利標的(Subject matter)

生物科技的專利標的，一直是最容易引起社會大眾關注的議題，因為不僅是法律與科技的問題，並且牽涉倫理道德與生命尊嚴的看法。過去的專利標的針對的是無生命的物質、製品、或機器等，這種財產擁有的概念，較容易被社會大眾接受。然而，生物科技的專利標的卻是具生命的微生物、植物、動物、甚至是人類的一部份，掌控並擁有他種生命體的權利一時間很難被大家接受。

此外，從實際的發明技術而論，生命現象及生命體適合其複雜，一生物科技發明所揭示的僅是生物體生命現象的冰山一角，如何可給予整個生物體的專利？

美國專利法 35 U.S.C.§ 101 對於可予專利之發明規定，“任何人發明或發現新而有用之**方法、機器、製品或物之組合**，或**新而有用之改良者**，皆得依本法所定之規定及條件下獲得專利”（Whoever invents or discovers any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof, may obtain a patent therefore, subject to the conditions and requirements of this title.）。過去對於專利標的的解釋侷限於無生命的物質、製品、或機器等。

然而，1980 年美國最高法院在 Diamond v. Chakrabarty 案中(447 U.S.303, 206 U.S.P.Q. 193 (1980)) 對於專利標的之解釋引申了美國國會之看法，認為“太陽底下之任何人為事務皆為可專利標的（The Committee Reports accompanying the 1952 Act inform us that Congress intended statutory subject matter to include **anything under the sun that is made by man.**）”，不同意把有生命物體排除於可專利標的之外（A live, human-made micro-organism is patentable subject matter under .§ 101），判定申請人所發明之可分解原油之基因重組微生物，屬於.§ 101 所界定的製品（manufacture）或物之組合（composition of matter）。

Chakrabarty 案之後，專利保護對於生物科技相關發明敞開了一扇大門，不僅直接促使生物技術相關專利申請的快速增加，更間接影響到生物技術產業的發展。隨後 USPTO 也依據 Chakrabarty 案之判決意旨，修訂其生物相關發明之審查基準。1988 年核准之哈佛鼠專利（Harvard mouse；Onco-mouse）U.S. patent No. 4,736,866（issued April 12,1988），更將生物技術相關專利標的擴張到非人類之

其他生物，似乎僅剩下人類是不可專利之生命體。

不過，Chakrabarty 案之判決亦同時指出，”§ 101 所界定之專利標的並非毫無限制，或包含任何之發現（This is not suggest that § 101 has no limits or that it embraces every discovery.）”，例如自然定律（law of nature）、物理現象（physical phenomenal）、及抽象觀念（abstract ideas）等，皆為不可專利對象。

2・實用性(Utility)

美國專利法 35 U.S.C. § 101 規定，“任何人發明或發現新而**有用**之方法、機器、製品或物之組合，或新而**有用**之改良者，皆得依本法所定之規定及條件下獲得專利。”，所以任何專利之申請必須滿足實用性之要求。

通常自然界發現之可專利標的(Patentable subject matter)，如人類基因，除了必須有純化與分離手序，專利申請人亦須提出所申請標的之用途，即實用性。

對於一般技術而言，實用性之問題未受到特別重視；然而，近年來對於生物相關專利申請人而言，因無法達到實用性之要求，而遭到審查委員核駁者，卻時有所聞。例如生物技術領域之 ESTs 等 DNA 片段或人類基因體資訊，往往僅作為進一步找尋基因或研究基因功能的工具，本身並不具有特別意義。這種為了進一步研究而產生的物質或方法發明，過去亦曾發生於化學藥物合成領域。

化學家常會根據化學結構與已知功能之類似化合物，先推測某類結構之化合物特性及功能，再設計適當之合成方法與步驟，製造出一系列之類似化合物進行篩選。往往在申請合成方法或中間體專利時，最終產物之結構特性尚未確定，實際功能也不甚清楚。

早在 1966 年，美國最高法院在 Brenner v. Manson (383 U.S.519, 148 USPQ 689 (Sup.Ct.1966)) 案中，就對 35 U.S.C. § 101 有重要的詮釋，該判決指出，若製造最終產物之方法，其用途僅是作為發現最終產物本身用途之科學研究，則不符合 35 U.S.C. § 101 之實用性要求。該判決更進一步詮釋，可專利之化合物製造方法，應該具有實際生活所能及之具體實用性。

1999 年 12 月 **USPTO** 公開之新修訂臨時實用性基準訓練教材(Revised interim utility guidelines training materials)，即引用並延伸美國最高法院在 Brenner v. Manson 之判決要旨，要求基因標的之專利申請必須揭示其”特定實用性(specific utility)、具體實用性(substantial utility)、以及可信實用性(credible utility)”。凡不符合上述任一條件者，均可以美國專利法之 35 U.S.C. § 101 加以核駁。

可信之實用性(credible utility)的決定取決於一般熟習該項技藝者，是否相信所揭示發明之使用為現時可行。例如對於一般熟習該項技藝者，核酸之被用於探針、染色體標幟、法醫學、或診斷等，其可信實用性是毫無疑問的。雖然可能無法滿足下述之特定及具體實用性。

特定之實用性(specific utility)係指特定於所申請之專利標的，而不是可適用涵蓋一發明群之一般使用。例如一多核苷酸之專利申請項，若僅揭示其可做為基

因探針或染色體標幟，而沒有揭示其特定之 DNA 標的，則被認為不具特定實用性。同樣的，診斷使用之一般陳述，如未揭示其特定之疾病，亦被認為不具特定實用性。

具體之實用性(substantial utility)係指界定於“實際生活(real world)”使用，且不需要進一步研究求證之實用性。如可鑑定化合物的方法，或一種可測量與疾病發生相關物質之分析方法，均符合具體實用性。

以下五種狀況均需進一步研究以找出或合理求證其實際之用途，所以不符合具體實用性。1)請求專利物質本身之性質或機制之基礎研究；2)治療無詳細說明之疾病或狀況之方法；3)分析或鑑定不具有特定及具體實用性物質之方法；4)製造不具有特定、具體、及可信實用性物質之方法；5) 請求專利之中間產物，而其最終產物不具有特定、具體、及可信實用性。

USPTO 特別舉一個簡單的例子說明特定及具體實用性，如宣稱基因轉殖鼠的用途是作為蛇的食物，則既不符合特定實用性（因為所有老鼠皆有作為蛇食物之功能）又不符合具體實用性（因為在實際生活中不會有人花費數千美元製造這種老鼠作為蛇的食物）。同樣的，若宣稱使用蛋白質做為動物食品補充劑或洗髮精成份，也會遭到 35 U.S.C. § 101 之核駁。

不過，如果上述之基因轉殖鼠或蛋白質具有加強的營養成份或特別效果，則有可能符合特定及具體實用性。

● 結論與分析

透過美國最高法院在 *Brenner v. Manson* 案中對實用性之詮釋，以及 USPTO 公開之新修訂臨時實用性基準及訓練教材，對於基因相關專利之實用性要求似乎逐漸明朗。

對於隨機取得的 DNA 片段（如 ESTs），其用途若僅作為找尋完全長基因之探針，且無法描述標的基因之功能，則無法符合特定及具體實用性之要求。不過，如果一 DNA 片段（如 SNPs）能明確的指出與某種特定疾病產生的關連時，則有可能滿足特定及具體實用性之要求。

含有完整 open reading frame 之 DNA 片段（如 full length cDNA），若能證實其核酸或所對應胺基酸序列與某已知機能之基因或蛋白質具高度相似性，則雖然實際並未取得該蛋白質，亦可滿足特定及具體實用性之要求。

簡單言之，單純選殖、定序、或序列相似性比對的研究成果，已無法滿足實用性的要求。專利申請人必須明確的提出標的基因功能的說明，以及實際生活的用途才能達到實用性的要求。僅為了進一步研究而產生的物質或方法，將無法取得專利。

由此觀之，人類基因體計畫產生的大量人類基因體 DNA 序列，僅可作為未來人類基因功能之研究之基礎或工具，因為無法提出特定及具體之用途，可能無法滿足實用性的要求。

3· 專利說明書之文字敘述(Written Description Requirement)

對於一家生技公司而言，最重要的莫非是擁有一個具市場價值的新基因專利。因此，新發現基因專利應該怎麼給？範圍應該多寬才適當？常為 USPTO 及法院的重要爭議點。

實際從事基因與疾病相關研究經常會遭遇的另一個問題就是，基於實驗之單純性、經濟性、或材料來源限制性，通常以某一種細胞或動物作為研究標的，所以依據實際實驗結果，最先完成發明的基因經常僅有於實驗所使用的細胞或動物基因；然而，發明真正的應用與價值可能在於其他細胞或人類。因此，申請專利保護範圍時必須盡量擴及至尚未進行實驗的其他細胞或人類身上，才能保護發明者之實際利益。基於以上之實際考量，許多基因相關專利之申請專利範圍，經常由某一實際完成的單一種類（species）發明擴及至具同樣類似特質的整個群屬（genus），或由低等生物擴及至高等生物，甚至人類。這類擴及至整個群屬的專利申請，該不該給予專利？若可，其條件或限制又應如何？

美國專利法 35 U.S.C. § 112 ¶ 1 規定，“說明書應包括發明之**文字敘述**及其製造、使用方法和程序之敘述，使任何熟悉該行業有關人士或最具關聯人員，均**得**以該完整、清晰及精簡、正確之文詞即可製造並且使用其相同產品，且說明書應記載發明人實施其發明所可設想之**最佳方式**（The specification shall contain a **written description** of the invention, and of the manner and process of making and using it, in such full, clear, concise, and exact terms as to **enable** any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to make and use the same, and shall set forth the **best mode** contemplated by the inventor of carrying out his invention. ）”。

其中有關文字敘述（written description）之要求，主要用於確認發明人是否完全掌握（complete in possession of）他們想要申請的專利。因此，發明人必須正確的敘述其申請專利之發明，使任何熟悉該相關技術者，認同發明人已實際掌握（in possession of）全部發明範圍。也就是說，專利申請者必須使任何熟悉該技術者，認同發明人確實已發明了所申請之專利。

1993 年美國聯邦巡迴上訴法院(CAFC)在 Fiers V. Revel(25U.S.P.Q.2d 1601, 984 F.2d 1164 (Fed.Cir.1993)) 案中，最早對基因專利說明書之正確文字敘述（written description）定出了標準。

該案之判決明確的指出，”一個正確的 DNA 文字敘述要求，不能僅陳述其為發明之一部份及其有關的可能分離方法；所要求的應是 DNA 本身的描述（An adequate written description of a DNA requires more than a mere statement that it is part of the invention and reference to a potential method for isolating it；**what is required is a description of the DNA itself**）”。例如該案之一發明人僅陳述所申請專利範圍之 DNA 可藉著逆轉錄（Reverse Transcription）方法獲得一事，不足以顯示發明人已掌握（in possession of）DNA，非為正確之 DNA 文字敘述。

該案之判決又進一步說明，DNA 正確的之文字敘述，應要求準確之界定，如結構、化學式、化學名稱、或物理性質等（**requires a precise definition**, such as by structure, formula, chemical name, or physical properties. ）。因此，若僅說明如何去分離及取得一新基因，而未決定該新基因之核酸序列者，不能滿足文字敘述之要求。

實際上對於新發現基因之專利申請範圍，不會只請求一個該新發現基因序列，而會設法涵蓋其他未真正發現，但推測有相關性的基因序列。例如，雖然申請專利範圍包含所有哺乳類動物的 X 基因，而發明人實際上可能只定出某一種哺乳類動物之 X 基因序列。事實上在 1997 年前，USPTO 通過不少這種擴充申請專利範圍（genus claim）的專利。

1997 年 CAFC 在 Regents of California v. Eli Lilly and Company 案（119 F.3d 1559, 43 U.S.P.Q 2d 1398（Fed. Cir. 1997）），依據 35 U.S.C. § 112 ¶ 1 之文字敘述要求，判定一專利為無效。判決中引述並再確認 CAFC 在 Fiers V. Revel 案中，對於新發現基因專利之文字敘述要求。認為發明人僅揭示一種獲取人類胰島素 cDNA 之方法，及人類胰島素之 A 和 B 鏈之胺基酸序列；而沒有關於該 cDNA 之結構、物理性質、或其他資訊，不符合申請人類胰島素 cDNA 文字敘述之要求” Describing a **method** of preparing a cDNA or even describing a **protein** that the cDNA encodes, **does not necessarily describe the cDNA itself**”。

此外，並針對上述範圍廣泛之 genus 專利請求項做出了決定性的判決，該案之專利申請範圍涵蓋所有脊椎動物之胰島素基因（cDNA）群，但發明人實際上卻只揭示老鼠之胰島素基因 cDNA 序列。法院認為除了胰島素在動物體之血糖調節功能（function）外，請求項之胰島素基因 cDNA genus 並無法與其他區別。由於基因功能只是顯示基因在作什麼，而不是基因是什麼，並不足以界定整個群屬（A definition by function does not suffice to define the genus because it is only an indication of what gene does, rather than what gene it is.）。因此，僅揭示單一老鼠胰島素基因序列，不足以描述整體脊椎動物之胰島素基因。事實上發明人在申請專利時，並未掌握人類胰島素基因 cDNA。

聯邦法院又進一步指出，對於申請專利範圍涵蓋整個群屬（genus）基因的文字敘述，必須揭示該群屬中足以代表之個體數（representative number），或者描述各成員中之共通結構特徵（structural feature），該特徵構成該群屬之實質部分”A description of a **genus** of cDNAs, may be achieved by means of recitation of a **representative number** of cDNAs, defined by **nucleotide sequence**, falling within the scope of the genus or of a recitation of **structural features** common to the members of the genus, which features constitute a substantial portion of the genus”。聯邦法院並沒有再進一步說明，到底要揭示多少 species 數才足以代表整個 genus。不過，該判決至少很清楚的指出，僅揭示一個 species 之 DNA 序列，並不成為整個 genus 之代表性個數。

1999 年 12 月 USPTO 公開之 Revised interim written description guidelines

training materials，主要是依據 CAFC 在 Lilly 案所作之法令詮釋，教導審查人員如何正確分析 genus claims。首先審查人員必須判斷專利申請書所揭示的 species 數目是否足以代表整個 genus，至於文字敘述要求之代表性數目與 genus 中各成員 species 的變異程度有關。

代表性數目的判斷主要取決於，是否熟悉該技術領域人士在看到所揭示的 species 後，能認同申請人已掌握同一 genus 之各 species 之必要共同特徵或要素特色（common attributes or features of the elements）。因此，**共同特徵**決定申請人之文字敘述是否充分。

接下的問題是何謂新基因的共同特徵？大家最容易想到的基因功能，已在 Lilly 案中遭受否決。法院明確表示“**基因功能**不是申請專利基因之共同特徵，而是基因表現之功能特徵（that function of a gene is not an attributes of the claimed gene, but an attribute of what gene does）”。因此，能夠滿足文字敘述要求的是**基因本身結構之共同特徵**，即構成基因之 DNA 序列。

USPTO 之訓練教材直接引用 Lilly 案為例，說明所申請專利範圍之胰島素基因，其 genus 之共同特徵應該是基因本身之化學結構。換句話說，DNA 序列才是脊椎動物胰島素基因異於其他基因之共同特徵。由於沒有任何證據顯示來自不同 species 之胰島素基因有相同或相似之序列，所以任何熟悉該技術領域人士基於預期之 species 變異，將無法認同發明人實際已掌握全部脊椎動物之胰島素基因。

● 結論與分析

若 ESTs 專利之請求項，使用包含（comprise）等開放式語言，成為涵蓋其所屬之完全長 cDNA 或基因之不同長度 DNA 序列群（genus）之請求項時，因該 DNA 序列群之個別序列之間具有相當之變異性，將使熟悉該技術者無法認同發明人已掌握該序列群之共同特徵，因此將遭到 35 U.S.C. § 112 ¶ 1 之核駁。若申請標的限定於探針，並使用構成或實質構成（consist of or consist essentially of）等封閉式語言，則將可滿足文字敘述之要求。

含完整 open reading frame 且揭示其預測基因功能（如序列相似性的比對）之 DNA 片段，縱然尚未表現並實際測試所編碼合成蛋白質之功能，因為 Open Reading Frame 可為所涵蓋 DNA 群之必要共同特徵，其專利申請項可使用包含（comprising）等開放式語言，且能滿足 35 U.S.C. § 112 ¶ 1 規定之文字敘述要求。不過，如果只有一完整 open reading frame，而沒有揭示任何有關所編碼蛋白質功能時，縱然可能滿足 35 U.S.C. § 112 ¶ 1 規定之文字敘述要求，但可能遭到前述 35 U.S.C. § 101 規定之特定和具體實用性之核駁。

究竟需要揭示多少 species 才能滿足 genus 專利之文字敘述？仍需視情況而定，即該群屬之成員變異程度以及該群屬之共同特徵，假如同一 genus 內之 species 基因序列有很強的共同特徵（序列相似性、雜交、機能等），足以讓熟悉該技術者認同發明人已掌握該序列群之共同特徵，可能只需要揭示一或兩個實際

獲得之 species 基因序列；否則至少需要 3 個，愈多愈好。

35 U.S.C. § 112 ¶ 1 除了規定文字敘述外，也規定專利說明書之可實施性（enablement）要求，也就是專利說明書必須讓熟悉該項技術者，能夠使用或製造該發明。可實施性與 35 U.S.C. § 101 規定之實用性有密切相關，無法提出具體實用性者亦將無法滿足可實施性要求，可能會同時遭到 § 101 及 § 112 ¶ 1 之核駁。

CAFC1999 年在有關 antisense 技術的 Enzo v. Calgen 案中，對於可實施性要求作出如下的界定，”To be enabling, the specification of a patent must teach those skilled in the art how to make and use the **full scope** of the claimed invention **without undue experimentation**”，此段話中值得注意的是”全部範圍（full scope）及無不當實驗（without undue experimentation）兩句，也就是說專利說明書必須揭示專利發明之全部範圍，使一熟悉該項技術者只需要做適當、合理之試驗就能夠製造或使用該發明。所以說明書之文字敘述若不能充分揭露專利發明之全部範圍，就不能滿足可實施性要求，而遭到核駁。就算是幸運的拿到專利，也會遭到法院專利無效的判決。Enzo v. Calgen 案中，發明人就是因為僅揭示使用於原核生物（prokaryote）大腸菌的 antisense 技術，而其專利範圍卻涵蓋原核及真核生物（eukaryote），法院認為不能滿足可實施性要求，而撤銷其專利。

因此，發明人如果希望獲得較寬之 genus claim 時，其專利申請書之文字敘述必須盡量的揭露該 genus 所屬之 species，強調同一 genus 各 species 之共同特徵。此舉不僅是為了滿足文字敘述要求而獲得專利，並且可防止將來在發生侵權訴訟時，因不可實施性而被判決無效。反過來說，當被控訴侵權時，必須強調同一 genus 各 species 之變異，以及專利說明書所揭示的一個或少數幾個 species，不足以使一熟悉該項技術者實施於其他未揭示的 species。也就是被控訴侵權者必須盡量地找出，未被揭示 species 實施上的問題。

五. 未來美國生物技術專利保護趨勢—

經過十幾年爭執與討論，目前最受議論之基因、ESTs、SNPs、全長 cDNA 等生物技術相關發明之專利性已逐漸明朗化。雖然 USPTO 去年公開之臨時文字敘述及實用性審查基準及訓練教材，已盡量的遵循及反映法院對法令的解釋，以及一般社會大眾的看法。現在仍有一些專家學者對於利用實用性及文字敘述限制或核駁基因相關專利的做法有不同的意見。不過，正如負責 USPTO 生物技術專利審查的 John Doll 所言，一切尚有待法院最後的決定與詮釋。

未來人類基因體計劃完成後，所有人類基因體 DNA 序列，以及不斷被發現的新基因及完全長 cDNA，將被公開於大眾成為先前技術（prior art），使未來新發現基因專利的取得欲來愈困難，申請專利範圍也會逐漸縮小。

不過，由於人類基因體基本架構的完成，以及基因相關資料不斷的累積，將使生物技術專利申請朝向如何利用這些龐大之基因基本資料與工具，以發現基

因的功能與應用、基因與疾病或個體差異之相關、以及基因間之互動影響等，也就是生物資訊學（bioinformatics）領域之發明。

1998 年 CAFC 在 State Street Bank v. Signature Financial Group 案（149 F.3d 1368（Fed.Cir.1933））對於商業方法（business method）專利的判決，震驚美國商業界，促使美國國會趕緊提出第一發明人防禦法案（First Inventor Defense Act）並於 1999 年 11 月 29 日開始實施。表面上本案主題似乎與生物技術專利相去甚遠，然而該案判決指出，藉著機器之資料轉換（transformation），數學演算、公式、或計算的實際應用，產生了有用、具體、及實質的結果（producing useful, concrete and tangible result），不能排除其可專利性。

所謂之“資料轉換”，就是利用電腦及其軟體所做的計算結果。由於數學演算（mathematical algorithm）本身屬於不可專利之抽象觀念（abstract ideas），過去如請求專利範圍含有數學演算，就被排除其可專利性。因此，在 State Street Bank 案中，CAFC 特別指出，只要產生了有用、具體、及實質的結果，縱然請求專利範圍含有自然定律、物理現象、及抽象觀念等本身不可為專利標的，亦不應排除其可專利性。

一旦人類基因體完成定序後，緊接的就是如何從這些序列中找出基因，以及探討基因之功能。未來之生物技術發明將會與資訊或電腦科技更緊密結合，生物資訊學家可能在不做任何實驗的情況下，僅依據基因體資料庫所收集，包含細菌、乳酸菌、線蟲、果蠅、老鼠、及人類之各種核酸或胺基酸序列資料，以及生命現象和臨床疾病之觀察。設計某種電腦之演算方式（如軟體），藉著已知基因相關資料的輸入，以及電腦顯示之圖形或數字結果，推測或診斷基因與疾病發生之關聯。不管是否利用自然定律、物理現象、及抽象觀念，只要所產生的是有用、具體、及實質的結果，皆有可能取得專利。

六、結語

本研究報告雖然主要探討美國之生物技術專利保護之現狀與未來，不過由於生物技術被認為將是本世紀對人類影響最深且最重要的科技產業，進些年來世界各主要專利機構（如 USPTO、EPO、JPO 等），除了本身進行深入之研究外，並且互相討論，力求全球生物技術專利保護之觀點與尺度之調和。因此，本次研究雖然主要針對美國之生物技術專利保護，事實上其觀點大致可適用於全球生物技術專利保護。特別是實用性與專利說明書之文字敘述即可實施性要求，各主要專利局已獲得相當之共識。

在重要的專利訴訟判例分析中，深深體會到原告與被告對於專利攻防戰所投入的大量金錢與精神。因此，如何獲得具有市場價值的專利固然重要，辛苦拿到的寶貴專利是否經得起嚴厲之訴訟挑戰？應是高科技企業或研發機構進行專利申請、授權、及技術移轉必須正視的問題。

專利權及其他智慧財產權之保護與行使環境，是影響技術移轉意願或授權費用多寡之重要考慮因素。如何在行政及司法制度上，改善或加強專利之申請及權利行使，使本國企業願意投入大量時間與精力，以獲取充分保護之專利，以及使國外之高科技企業有較強意願移轉其最先進技術至國內，將是提昇我國高科技產業所面臨的重要課題。

除此之外，基因解碼還涉及專利保護的法律問題，這些智慧財產的相關問題若不妥善解決，生技的研發及產業的發展將受到嚴重的影響。

參、HGP 對生技產業之影響

一、藥物的種類與研發

根據藥理學家研究，人類身體中決定生理代謝的重要分子約有 5,000-10,000 種不同分子，也有研究者推測有 15,000 種不同分子。這些決定生理代謝的重要分子可以和藥物作用，為藥物治療疾病的目標分子。但是目前人類所有的藥物僅和其中的 500 種不同的生理分子作用，也就是說還有很多有藥物潛力的目標生理分子，尚未被發現。我們對基因的瞭解，正是解開藥物作用機制，打通藥物研發障礙的最佳利器。

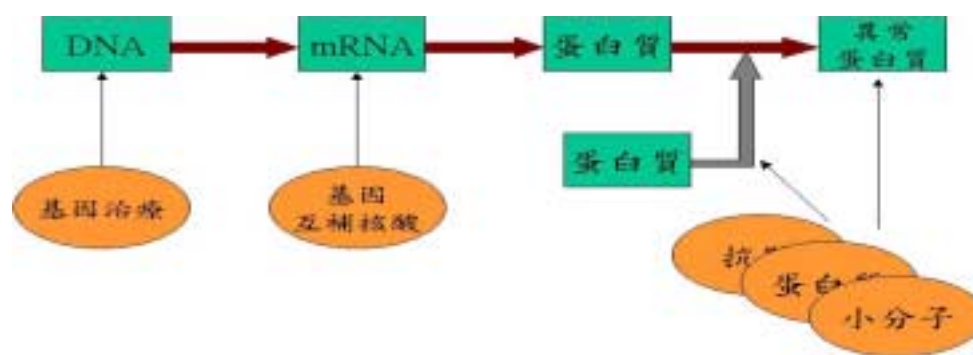


圖 7:DNA 攜帶的遺傳訊息經過轉錄和轉譯步驟，以蛋白質方式表現出來。基因治療是直接以人工方式將基因的缺失修復。基因互補核酸是利用阻撓異常蛋白質的合成來治療疾病。人體合成的蛋白質如果不正常，或是合成的蛋白質經代謝後變得不正常，就會造成疾病，理論上可以用抗體、蛋白質藥物和小分子藥物等方式來治療。

DNA 是生命的藍圖，其攜有資訊的序列就是基因，基因所攜帶的資訊經過 RNA 由蛋白質表現出來。如果基因攜帶的資訊有差錯，或是其資訊表現在蛋白質的步驟上有了誤差，那生成的蛋白質就是異常，會造成疾病。使用藥物治療疾病，就是要修正基因表現訊息的錯誤，修正的層面可以在 DNA 的本身，稱作基因治療。基因治療就是直接將不適當的病灶基因予以替換，澈底從疾病的原始起源點來治療。利用 DNA 雙股互補的特性，一種叫基因互補核酸(Antisense)的藥物，和基因製造蛋白質的中間務 mRNA 結合，阻撓此錯誤的基因產生異常的蛋白質，可以治療某些疾病。上述兩種治療方式理論上可行，但施用困難且不易掌握，距離研發成功尚遠。抗體、蛋白質藥物和常用的小分子化學化合物，通常是作用在蛋白質的層面來修正錯誤的蛋白質，現在所用的藥物幾乎都屬於這三類。

藥物種類	作用方式	優點	缺點
小分子	化學分子作用於體內的蛋白質，影響蛋白質的功能，進而	生產、儲存以及藥物施用上都相對簡單	研發困難，藥物常有副作用

	而誘發出我們所需的效果		
蛋白質	人工製造的特定蛋白質，可補充或取代體內的原來不足或功能不佳的蛋白質	研發較容易，副作用小	製造困難，穩定性差，不易儲存，施用不易
疫苗/抗體	刺激體內免疫系統產生某特定的免疫效果	使身體自然產生對抗疾病的效果	僅對某些傳染性疾病有效
基因互補核酸	一段核酸鏈和產生蛋白質的 mRNA 互補而結合，使基因無法或降低製造異常的蛋白質	理論上可以有效的對抗疾病	施用困難且不易掌握，研發尚未成功
基因療法	將特定的基因送入體內細胞，使細胞能產生所需特定蛋白質以補充或取代體內的原來不足或功能異常的蛋白質	理論上是最有效的對抗疾病方法	施用困難且不易掌握，研發尚未成功

表 1: 小分子、蛋白質、抗體、基因互補核酸以及基因治療等的藥物都有其優點，但是也有其不便之處。基因互補核酸和基因治療的技術都還不成熟，無法成為常規療法。

二、人類基因碼解碼計劃與藥物研發

由於基因解碼的成果，許多藥物研發和生物科技公司，競相以基因分析法來開發新產品。據估計目前約有 20% 的新研發計劃，都是以基因碼分析的方式來進行。也有人預測在最近的將來，多數的新藥品研發都會以基因碼為基礎，因為以基因碼的方法來開發此類的新產品，打破了以往研發方式的瓶頸，在新藥物的尋求階段有了一個較明確的方向。

傳統的藥物研發是從觀察疾病開始，建立動物的研究模式，然後用嘗試與錯誤方法或是根據經驗，從大量的化學藥物中篩選出可用的藥物，最後再做藥物作用機制的研究。

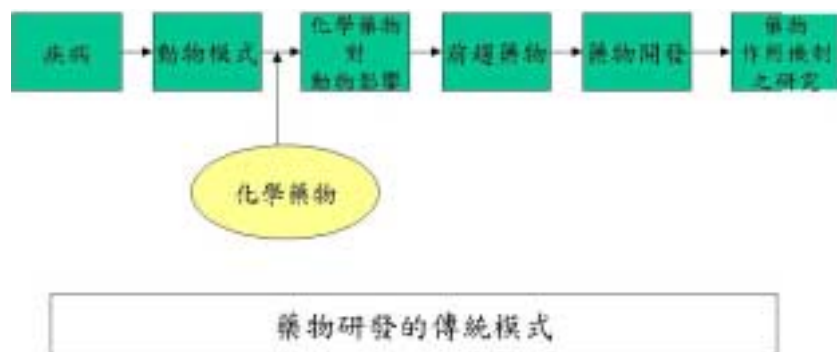


圖 8: 傳統的藥物研發模式，在藥物的篩選上成功機率很低。

傳統的藥物研發需從大量的化學藥物中，篩選可用的藥物，情況猶如瞎子摸象，由疾病的表徵去“猜”可能的適用的藥物，然後再篩選，成功的機率非常的低，非常困難。現代的藥物研發則做了一些改變，先從人體內找尋控制代謝步驟關鍵性的目標分子，再研究這些目標分子的生理、病理功能以及與疾病的關係。對目標分子有了某些程度的瞭解後，就可以從藥物的資料庫中找出可能的治療藥物，然後經篩選、實驗、確認等步驟。這樣方法的成功機率，要比瞎子摸象的傳統法提高許多。

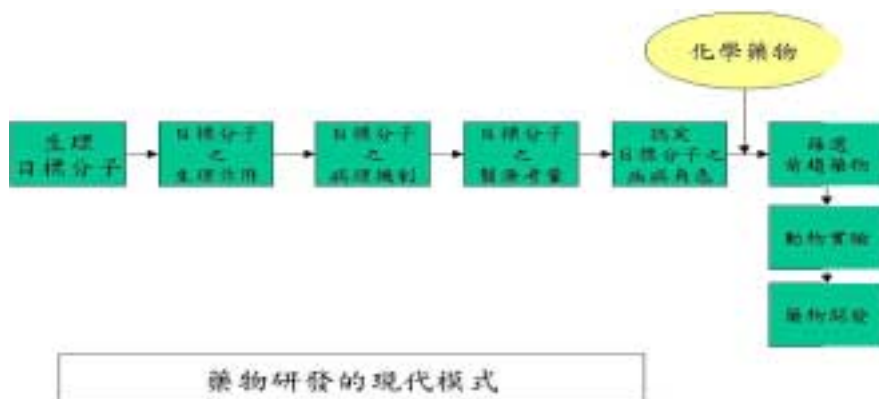


圖 9: 現代的藥物研發先瞭解目標分子，再找尋治療藥物。

但是在對人類基因碼的瞭解累積有足夠的資訊以後，藥物研發的方式也將會巨大的改變。因為從基因碼中就可以發現可能的目標分子，經生理、病理、遺傳等的研究，來確認這些分子。接下來把藥物資料庫與目標分子基因碼做比對分析，就能以相對較為快速省力的方式篩選、開發出新藥。



圖 10: 未來開發新藥則從基因資訊著手。

目前的藥物開發方式，曠日費時所費不貲，平均在 5,000 到 10,000 個可能藥物經過層層篩選，最後只有一個能通過國家的藥物檢驗，費時 15 年，花費五億美金以上。

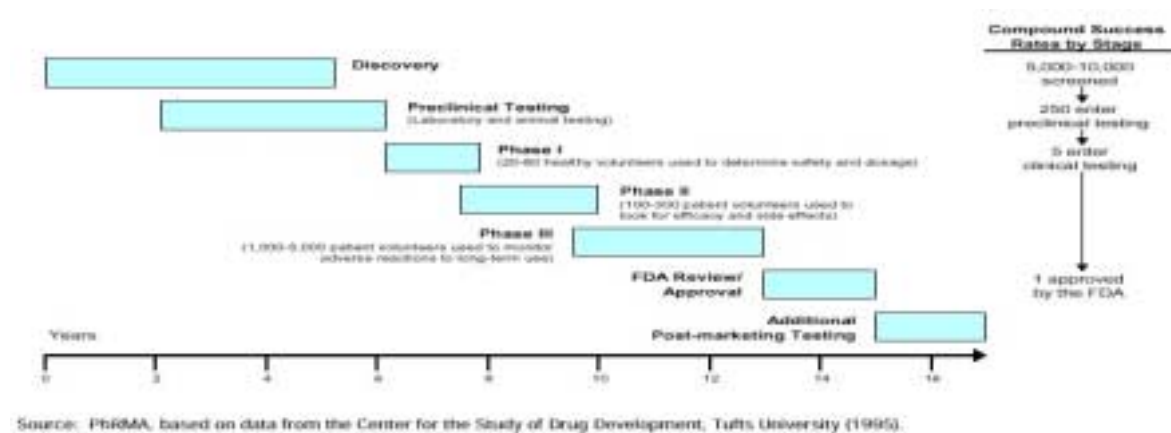


圖 11:美國的研究資料顯示，5,000-10,000 種新藥，經過篩選只有一個能通過美國食品藥物管理局認可，耗時甚長、金錢投入甚巨。

以往因為不知道如何下手找尋與疾病有關的生物分子，在藥物開發上形成了瓶頸，現在上述的這些藥物開發步驟，都因基因資訊的研究結果而加快了。以往大約只知道有 400-500 種目標分子，可以做為藥物作用的對象，在最近的將來，人類十萬個基因及其相關的分子，在我們瞭解的情況下，都有可能成為藥物作用的對象。有些疾病可能和多個基因相關，各個分子間以及藥物間的交互作用，使得藥物開發變得更複雜，當然要一一理清這些問題不是一蹴可及的。

雖然藥物的開發造福病患，但也是一種商業行為，所以開發新藥必須考慮到經濟效益，這也是我們評估一家與人類基因組相關的製藥研發公司時的重要考量。現在一件新的藥物開發案，得花上五年的時間來發現新藥，包括做一些相關疾病的基礎研究，目標分子的認定並予以確認，找出前趨藥物，並做適當的變化處理。然後花 6 年做藥物結合、毒性等的實驗室的臨床前的實驗工作，再花 6 年做臨床試驗，要經過 Phase I、II 和 III 的檢測，最後還要花一年時間申請 FDA 核可。當然這些研發支出金額是非常龐大的，需要數億美金。至於銷售回收一定得要靠專利的保護，專利 20 年的保護期，平均在研發階段就消耗掉了 7 年，專利保障銷售期間大約有十三年，專利過期後殘存的有利銷售市場，可能還有四年左右。

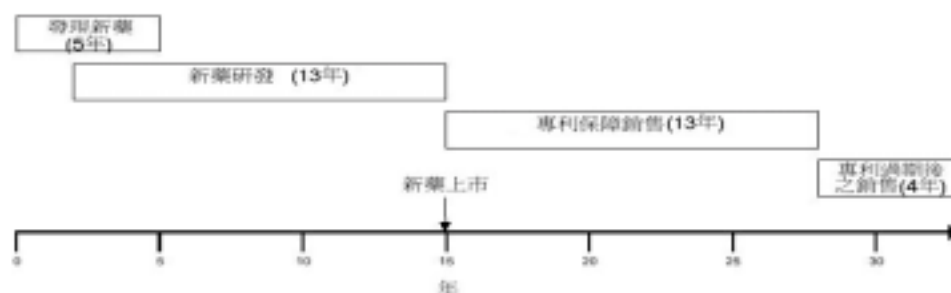


圖 12:開發到上市到利潤回收，藥物的生命週期平均約 32 年，但是黃金銷售期並不長。

所以說一家生物科技藥物研發公司的價值，不是看其投入的資金而是看其研發的成果。

Stage of Clinical Development	1989 (\$MM)	1994	1998
Preclinical	18	15	17
Phase I	70	80	75
Phase II	140	165	100
Phase III	340	350	310

資料來源 BioAsia Investments, LLC

表 2:平均生物科技藥物研發公司的價值，隨著研發之進展而增值，但是近年來生物科技公司的市場價值有下降的趨勢。

1．人類基因解碼對藥物研發所帶來的影響

基因碼所引起的藥物研發大幅躍進，可以估計的直接利益有:1.發現更多目標分子，2.降低研發時間與費用，3.提高新藥臨床實驗的成功率，4.因為研發時間縮短，新藥的專利保障銷售時間也就增加。如此一來提高研發效率，降低研發成本，不但藥物研發公司獲利，全人類都受益。

人和人之間都有生理的差異，一般的估計，最好的藥物也只對 60%的病人有效，各人需求的劑量也不同。既然有了基因設計的藥物，可以針對每個人的差異來選擇藥物，當然個人的基因碼分析重要性也增加，SNP¹(註一)和個人的基因碼的瞭解，未來用藥就可以針對個人設計出最佳匹配藥方，這些可能也是未來基因資訊最大的商機市場。

2．未雨綢繆的負面考量

雖然藥物的研發將更有效率，但是由於藥物牽涉到基因製品，審查的步驟也將會更嚴密，這樣的結果恐怕會使製藥研發成本依然居高不下。基因藥物的針對性強，每種藥物只針對某些特定基因狀況開發、使用，雖說有如量身訂製般的最佳效果，但是市場面不夠廣，加上開發費用高，也許許多待開發藥物會被放棄，或是藥價大幅提高，所謂的孤兒藥種類會更多。斯時如何立法來平衡商業利益和

¹ 註一:SNP (Single nucleotide polymorphism) 基因單點變異多形性

人與人不同個體間所含的 DNA 大約有 0.1%的差異，這些差異可能是一段 DNA 的重新組合，也可能是一個鹼基的變異。一個鹼基的變異就稱為“基因單點變異多形性”(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)。大多數的變異只造成個體間的差異，並不會對個體的生存構成影響，但也有的差異卻會造成嚴重的生理異常或是疾病。若要診斷或治療這些生理異常或是疾病，基因組解碼的資料就是最重要的參考對比的標準。由於在診斷或治療上具有強大的潛在經濟價值，目前 SNP 在專利申請上是熱門而有爭議性的話題。每件專利案，USPTO 規定以不超過十組為原則，並須有序列和性狀等的實驗資料為佐證。

病人需求，又是一大難題。究竟帶來的是福是禍，還得看未來的變化。

藥物研發的投資所費不貲，其研究成果必須有專利來保障，但是有些公司卻利用專利來做策略上的不當競爭，把基因、EST²(註二)、SNP 的專利當成目的坐收漁利，使基因研發過程中遍佈專利地雷，反而阻礙發展。這種跑馬圈地式的專利取得方式，在技術上有許多檢討的必要，現在美國專利商標局(USPTO)及學界，注意到這種不合理現象，已緊縮對此類專利的審核規範。(請參考本系列文章智慧財產權篇)

三、人類基因組相關產業之市場分析

瞭解藥物與細胞或基因間的作用機制，理論上是開發新藥最佳方式。以往開發新藥是由藥物對生物體的反應現象，往上去尋找其相關分子或機制，這種方式非常困難。但在有了基因碼資訊後，整個情況就反轉過來，先有了基因資料，就可以推演出基因的功能表現，再針對其現象設計藥物。但是觀念上要注意的是，這才是一個新研究方向的開始，雖然會加速新藥的開發，但是需要做的事將更多，要走的路還很長。

在人類基因組的解碼同時，還有許多其他生物基因組的解碼工作也在進行。因為在實驗研發的階段，許多實驗需要在人類以外的生物體中進行，故建立其他生物體的基因模式也有其必要性，到目前為止已有大腸桿菌、酵母菌、線蟲、果蠅等 30 種的生物其基因組已經解碼完成，這些是生物資訊的重要里程碑，也是基因碼產業中另一類商機。

美國無論是在生物科技研發或產業均執世界之牛耳，美國生物科技的舞台幾乎就等於世界生物科技的舞台，故本文之討論重心是以美國生物科技界為主。在美國生物科技公司的家數相當的多，約有一千三百家，公開上市的生物科技公司也有三百數十家，過去這一年投入生物科技公司的資金就超過 100 億美金。生物科技包含得相當廣，與人類基因組解碼計劃相關的公司，當以藥物的研發為主流，除此之外還包括了一些周邊的產業。其實要定義哪些公司是相關產業非常困難，大約是用一般認定原則來分類。本文內所指的生物科技公司或產業，是指與人類基因組解碼相關的生物科技公司，有別於農、牧、食品等他類的生物科技公司。

與人類基因相關的生物科技公司可以粗分為四大類：一，藥物研發公司，二，基因技術服務公司，三，基因資訊服務公司，四，週邊供應公司。

² 註二:EST (Expressed sequence tag)具標記性的基因段

指一組完整基因中的一小段 DNA，可作為此基因的標記，長度通常約 300-500 個鹼基。由於 DNA 是由兩條互補的長鏈組成，故可利雜交技術以 EST 做為偵測或是尋找完整基因的工具。EST 只是基因中的一小部分，有些基因具有龐大的經濟價值，如果有了此基因的 EST 專利，則整個基因未來的研究、發展與經濟利益就會被壟斷。目前 EST 的專利問題，是熱門的爭論話題，一般認為 EST 的專利案中應包括對 EST 序列、性狀的瞭解，並且不宜括大專利範圍。

公 司	股 市 代 號	主 要 業 務
Aclara BioSciences	ACLA	基因技術:Microarrays
Affymetrix *	AFFX	基因技術:Microarrays
Agilent Technologies	A	基因技術:Microarrays
Applied Biosystems *	PEB	周邊供應 基因資訊 基因技術:Proteomics
Caliper Technologies	CALP	基因技術:Microarrays
Celera Genomics ^	CRA	基因技術 基因資訊:SNP
Compugen Ltd.	CGEN	基因資訊
CuraGen Corporation*	CRGN	基因資訊:SNP, Proteomics
deCODE genetics	DCGN	基因資訊
Deltagen	DGEN	基因技術:Model Organism Systems
Diversa	DVSA	生技工業原料供應
Exelixis	EXEL	基因技術:Model Organism Systems
Gemini Genomics	GMNI	基因資訊
Genaissance Pharmaceuticals	GNSC	基因技術:SNP
Gene Logic*	GLGC	基因資訊
Genencor International	GCOR	生技工業原料供應
Genome Therapeutics	GENE	基因資訊
Genomic Solutions	GNSL	周邊供應:Microarrays 之儀器、試劑
Genset	GENXY	基因資訊
Human Genome Sciences*^	HGSI	藥物研發 基因資訊
Hyseq*	HYSQ	基因資訊
Illumina	ILMN	基因技術:BeadArrays
Incyte Genomics*	INCY	基因資訊
Invitrogen Corporation	IVGN	周邊供應
Lexicon Genetics	LEXG	基因技術
LION Bioscience	LEON	基因資訊 基因技術:Microarrays
Lynx Therapeutics	LYNX	基因資訊
Maxygen	MAXY	生技工業原料供應
Millennium Pharmaceuticals*^	MLNM	藥物研發 基因技術
Myriad Genetics*	MYGN	基因技術:診斷試劑 基因資訊:Proteomics
Nanogen*	NGEN	基因技術:Microarrays
Nycomed Amersham	NYE	周邊供應 基因技術:Proteomics
Orchid BioSciences	ORCH	基因技術:SNP
Packard BioScience	PBSC	周邊供應:儀器Microarrays

Paradigm Genetics	PDGM	基因技術:Model Organism Systems
Qiagen	QGENF	周邊供應
Rosetta Inpharmatics	RSTA	基因資訊
SEQUENOM SQNM	SQNM	基因技術:Microarrays, SNP
Variagenics	VGNX	基因技術:SNP
Visible Genetics	VGIN	周邊供應
Vysis	VYSI	藥物研發 基因技術 診斷試劑
Waters Corporation	WAT	周邊供應

表 3:此表列出與 HGP 相關在美國股市交換的上市生物科技公司。公司的主要業務不易界定，此處以其常為市場所熟悉的業務為準。★為 SSB 基因指數公司，▲為 BTK 生物科技指數公司。

1. 藥物研發公司

直接將基因的知識應用在新藥的研發上，開發出新的藥品，如果發展新藥成功，將會有暴發性的利潤回收，但是其研發也可能失敗，或是無法通過主管機關的認證。

根據統計，目前利用基因方式的藥物研發經費，約佔在所有藥物研發的 20%，這個比例一直在提高中。基因藥物的出現，應該會以蛋白質藥物和抗體藥物為先，例如以蛋白質藥物開發為主的 Immunex 公司，這兩年業務有明顯的進展，經訪談其內部的研究人員，也認為 HGP 對其上游研發工作有加速作用。以研發新藥物的速率推估，新的基因蛋白質藥物和抗體藥物，會在五到十年之內陸續上市，這個趨勢將會持續 20 年以上。另外 Human Genome Sciences, Inc. 也有多種蛋白質藥物已進行到 Phase II，Medarex, Inc., Abgenix, Inc. 也分別和生技公司合作開發人類抗體。

因為 HGP 我們對於生理代謝路徑所牽涉的蛋白質酵素，將會更加瞭解，使得蛋白質化學快速進步，推估十年後，再下一波小分子藥物的研發將會更有發展的利基，百年以上的藥物化學知識，加上 HGP 的資訊和蛋白質研究的進展，小分子藥物的發展應該更寬廣而無可限量。

但是目前小分子藥物發展的瓶頸還是在藥物化學上，小分子藥物的吸收、分佈、代謝和排出，都還有許多問題要解決，根據基因資訊發現的藥物作用生理分子，只是小分子藥物研發的起始點。

至於基因治療和基因互補核酸的研發，現在都陷入瓶頸和低潮，其產品幾乎沒有市場價值。這兩種療法雖然有很理想化的理論基礎，但還只在不成熟的研究階段。以基因治療為例，目前最多只能在血友病、Cystic Fibrosis 等單基因病變上進行實驗，到真的能應用到多基因控制的疾病上，有臨床價值，可能還要 30-50 年。

2．基因技術服務公司

替藥物研發公司做技術支援的領域，有很大的市場商機，目前這類公司成長非常快速。但是長期來看，此類公司可能不易有更大的發展，尤其是技術層次不高的公司，獲利將會很有限。若是技術突然有巨大的轉變，可能會造成重大損失。因為這類技術服務業的進入門檻較低，競爭也相當激烈，要小心其他競爭者的超越。如果此類公司能和其他公司做策略聯盟，來擴大其服務面，可能是不錯的選擇。

這一類的產業還可以細分為：一，基因表現分析，二，基因多型性分析，三，臨床診斷檢驗試劑。

基因表現分析公司接受藥物研發公司合約，提供技術服務，尋求特定正常或是疾病的基因表現。這類服務可能有五到十年的商機，往後可能得視狀況作商業上的轉型，開發新的商業契機。

基因多型性分析公司提供的服務包括：人與人不同個體間所含的 DNA 大約有 0.1% 的差異，這些差異可能是一段 DNA 的重新組合，也可能只是一個鹼基的變異。一個鹼基的變異就稱為”基因單點變異多形性”(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)。大多數的變異只造成個體間的差異，並不會對個體的生存構成影響，但也有的差異卻會造成嚴重的生理異常或是疾病。若要診斷或治療這些生理異常或是疾病，基因組解碼的資料就是最重要的參考對比的標準。SNP 直接與各種遺傳疾病或癌症相關，由於 HGP 提供了人類基因組的資訊，加速了這方面的進展，現在 SNP 的已成為專利爭奪的主戰場，因為商機未可限量，有關 SNP 專利的法律層面討論，請看本報告的法律專章。根據 2000 年 9 月 CeleraScience 公司發佈的新聞，該公司已成功的定序了兩百八十萬個 SNP。除了藥物開發上 SNP 是重要的資訊來源，另外 SNP 資訊在臨床診斷檢驗試劑上，也有很重要的價值，其市場不可小覷。所以說 SNP 在最短的時間裏，就可能有回收的市場價值，這個市場的周期應該還很長。

臨床診斷檢驗試劑市場的技術層面比較低，但是要在基因和 SNP 資訊較完整後，才會出現。這些檢驗試劑，應該比傳統試劑準確、方便且價格低廉。

3．基因資訊服務公司

基因解碼的資訊需要有系統的整理與傳播才会有價值，因此基因資訊服務公司應運而生。此類公司風險較小，是生物資訊 Bioinformatics 的一部份，其進入的門檻與業務的成長在於資料庫的建立，透過其服務可以使藥物研發者減少許多的負擔。將資訊種類加以分類，可以分成：一，直接提供基因碼資訊，二，基因表現資訊和三，蛋白質構造資訊。

基因碼資訊的提供公司最強勢者為 CeleraScience，至 2000 年十月止已有超過十個單位，包括生物科技公司、學校等和其簽約，使用其提供的基因資訊。

CeleraScience 不僅提供基因碼資訊，還提供技術服務，甚至其基因定序速度超越 HGP，在 2000 年 4 月先於 HGP 發表了人類基因組解碼資訊。另外如 Incyte 公司也提供基因碼資訊服務。

基因碼資訊市場隨著解碼完成，資訊流通的透明化，幾年內就會趨於衰退，然後資訊市場則流向基因表現資訊和蛋白質構造資訊。

基因碼資訊的市場需求過去後，緊接著的需求就是基因表現資訊，也就是說基因表現資訊市場才在萌芽階段。基因表現資訊的需求可能在五到十年內就達到飽和，但應該可以持續許多年。Incyte，GeneLogic 等公司是目前是活躍的基因表現資訊服務公司。

當基因定序和基因表現的研究有了一定的進展以後，蛋白質構造研究才有發動的基礎，故現在蛋白質構造的資訊需求還沒有太多的市場性，也許五年以後需求才會到來，不過這也是提早進入市場卡位的先機。

4. 週邊供應公司

這是一類非主流的生物科技公司，提供比較專業的基因或藥物研究用的工具。所謂的工具包含很廣，如一些特種試劑、原料，或是各式儀器、設備。這類公司的專業性質差別很大，進入的門檻有高有低，服務的對象相對的較為廣擴甚至包含其他業別，經營模式穩定，如能抓對市場利基，利潤不差。這種非以主流的生物科技賺錢，而是賺生物科技錢的行業，風險低鮮少失利。

以上的市場分類，為理論上的分法，事實上有許多模糊的中間地帶，並且各公司的業務不只一項或有比重大小之分，更隨時視科技與市場之變化而轉變之。對於市場各方面的推估，只是依現實的狀況，加以引申。其實科技與市場之變化很難臆測，有可能發生跳躍式的改變。

市 場 分 類		市 場 大 小	市 場 周 期	進入門檻
藥物研發	蛋白質藥物	百億美金以上	3-5 年內就可能上市，至少有 20 年的潛力	高→超高
	小分子藥物	潛力非常大，有數百億甚至千億以上的市場	10 年內會有產品上市，可預見的未來數十年此類藥物會是主流藥物	超高
	基因治療/ 基因互補核酸	潛力無限但遙遠，估計困難	技術尚未成熟，20-30 年內難有市場價值	超高
基因技術	基因表現分析	現有市場約 2 億 5000 萬美元/年，未來可能達到 10 億/年	現已展開，市場將可長時間維持	高

基因技術	基因多型性分析	將可達到每年數十億美金的產值	市場正快速展開，市場可維持 20 年以上	中
	臨床診斷試劑	潛在市場超過百億美金	尚未起動，看好 10-20 年以後	中
基因資訊	基因定序資訊	市場不大，約數億美金	市場已逐漸老化，無再上揚機會	低
	基因表現資訊	市場不大，約數億美金	市場現正起動，長期看好	低
	蛋白質結構資訊	市場不大，約數億美金	數年以後才有市場，遠景應該不錯	低
週邊供應	硬體設備	數十億美金	持續成長	低→高
	濕體試劑	約十億美金	持續而穩定	低→中

表 4:與 HGP 相關的生物技術產業包含廣闊有許多種，雖說藥物研發是主流產業，但是商機卻無所不在。

四、人類基因組解碼相關產業的投資市場

與 HGP 有關的生物技術產業是否看好，從投資市場上也可以看出端倪。當然市場有其短期資金層面的、心理層面的異常變化，但是由長期的趨勢發展還是可以看出產業的基本走向。

市場的投資變化最重要的一件事，就是對未來的期盼，一個行業是好是壞，尤其是新興高科技，非常難做預期。當投資者願意投入資金給經營者成立新公司，即意味著對未來高回收持正面肯定的看法，應該和其基本面成正比例。HGP 的發展已經進行了十年，其對投資市場的影響是漸進性的。在九零年代的初期，市場受到 HGP 熱的影響，有過一陣熱潮，到了九零年代的中期，生物產業略有小榮。但是生物產業的基本表現卻一直不如預期，加上網路產業的發燒表現造成的資金排擠效應，到了 97、98 年，生物產業投資下滑，表現跌入谷底甚至不如大盤。然而到了 99 年以後，生物公司表現較為積極，其中受到 HGP 啟發佔有相當的影響。

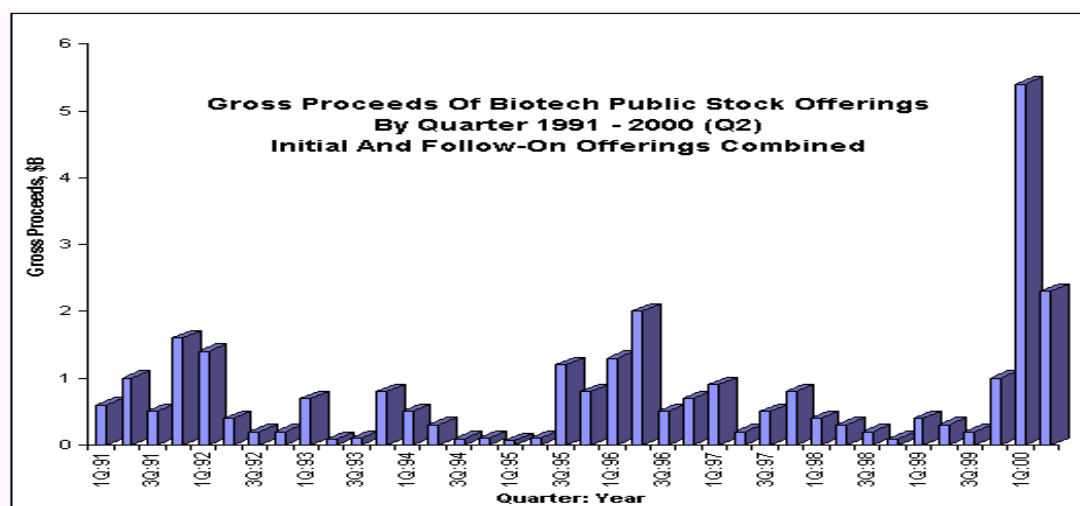


圖 13: 技術的成熟度、市場的預期心理和市場資金的供需，都表現在新產業的集資能力上。

股市是經濟的櫥窗，非常敏感的表現出市場對產業榮枯的預期心理。長時間的表現應該可以看出產業的趨勢。以最近五年股價指數來看，與 HGP 相關的生物科技股指數 BTK，成長是科技股 Nasdaq 指數的兩倍，更是大盤 S&P500 的四倍。

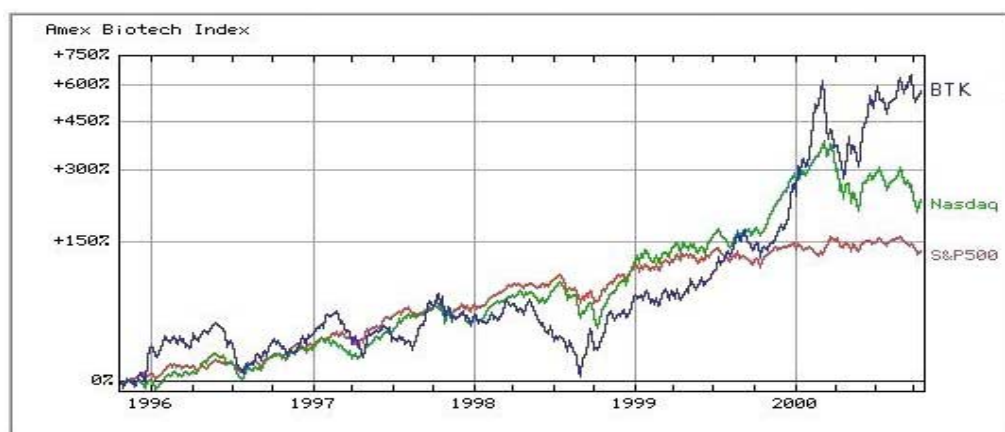


圖 14: 生物科技有關的股價以 BTK 指數為代表，它包含了 17 家主要的生物科技公司的股票，這 17 家公司的業務幾乎都和 HGP 有關聯，這個指數也可代表市場對 HGP 反應。

由 SSB 基因指數(SSB Genomics Index)變化情形，可以更真確的看出基因相關公司、生物科技公司和大盤之間的消長。1998 年 8 月至 1999 年 8 月，基因指數表現不佳，不比起其他類的生物科技公司好。1999 年 9 月以後情況發生變化，一般生物科技缺乏題材表現小可，相對的基因市場卻有 HGP 進展順利的利多消息傳出，加上基因製藥的想像空間，基因公司的飆漲遂一發沖天。隨著 HGP 進展消息不斷釋出，基因公司的利多在 CeleraScience 公司搶先發佈完成人類基因組工作稿之前就已出盡，指數反轉大幅下降。至於基因公司未來長期的走勢變化，還得看基本面的支撐。

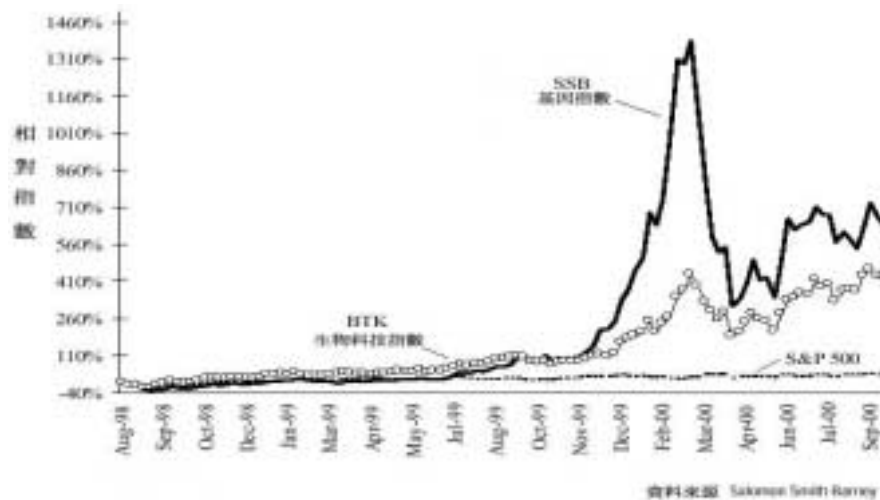


圖 15:基因指數和生物科技指數通常有正相關性，基因指數範圍較小，變化更為快速。SSB 基因指數包括了 10 家基因公司:Affymatrix, Curagen, Myriad Geneics, Gene Logic, Human Genome Sciences, Hyseq, Incyte, Millennium Pharmaceuticals, Nanogen, Applied Biosystems。

五、投資人對生物技術產業的看法

生物科技產業在過去 20 來，一直被認為有很好的遠景，但是在基本產品表現上還是乏善可陳，大多數的公司都是赤字經營。但是生物科技將是未來的明星產業不可限量，若未及早卡位豈不坐失先機。以位於西雅圖的 Tredegar Investments 創投公司為例，其投資還是以較為成熟的電子、無線傳輸佔三分之一，電腦軟體佔三分之一，另外三分之一才是生物科技。在生物科技尚稱發達的西雅圖，以具有生技背景的創投公司定位來看，對生物科技投資上的表現似乎還有些保守。Tredegar Investments 的生物科技資深投資經理 David J. Maki 表示，十幾年前生物科技就被認為未來產業的明星，但是十幾年來生技產業實際表現比電子或軟體產業相差甚遠，由於缺乏基本面的支持，在投資時一定要更加謹慎。Tredegar Investments 在生技產業的主要投資組合包括了 Illumina，Rosetta 和 Corixa 等公司。Illumina 公司發展的技術叫做 BeadArray，一種類似 MicroArray 的新技術，Rosetta 公司是做蛋白質的結構及表現，Corixa 公司是做抗原及疫苗方面的產品。由此投資組合看來 Illumina 和 Rosetta 公司是屬於“工具型”的生技產業，提供技術及資訊方面的服務，Corixa 公司提供疫苗產品，都是屬於中短期可能有市場的項目。

其實由創投公司資金投注(圖 16)，和生物科技公司 IPO(圖 13)集資數量的趨勢參照來看，可以發現創投公司資金投注，並未對生物科技有特別的矚目。但在 2000 年，生物科技公司似有一股 IPO 熱潮，且看其持續的變化

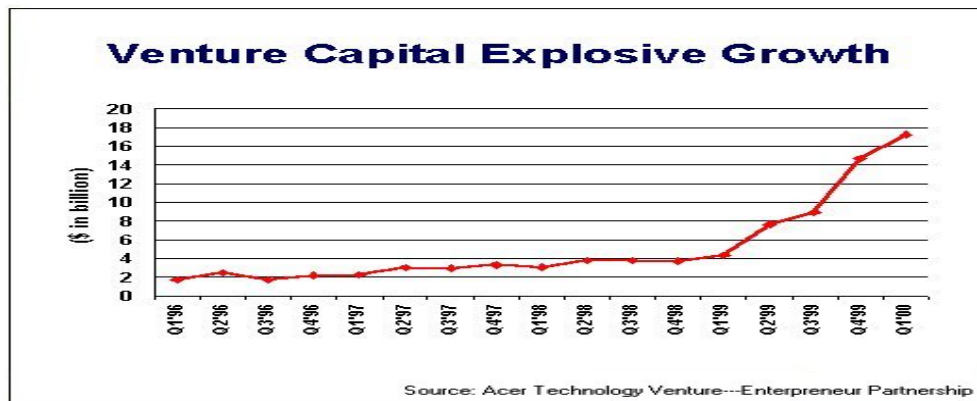


圖 16:從 1999 年起創投公司資金投注急速成長，但對生物科技的投資還嫌保守。

另外由新公司 IPO 市場集資的產業分佈狀況，或是創投公司的投注產業分佈狀況，也可以看出市場對生物科技的信心水準。根據今年第三季 IPO 產業分析報告，和第一季的創投的產業分析報告，生技製藥業佔的比率分別為 21.80%和 8%，比重熱度還是差了一點。

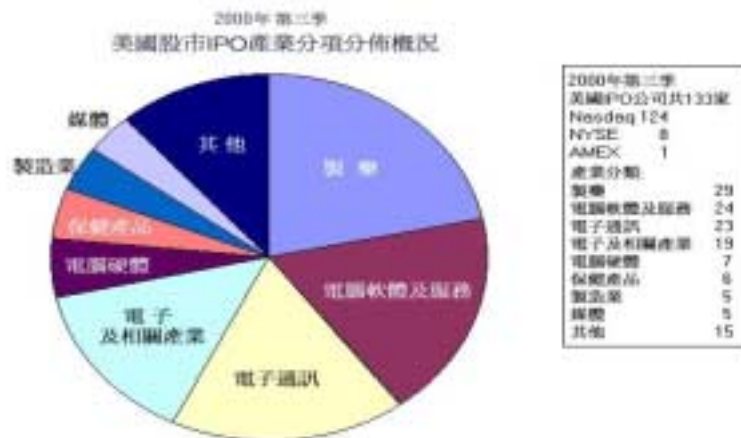


圖 17:由今年美國第三季 IPO 的產業分佈，可以看出目前投資市場對產業的投資趨向。此處的製藥包括了傳統藥物研發及製造。

(資料來源:Hoover On-line)



圖 18:2000 年第一季全美國創投公司投資總額達 171.4 億美金，但是投注在生物科技產業上的只有 13.7 億，佔 8%，有些偏低。

六、對生物科技公司未來的看法

很明顯的，HGP 效應將會改變未來藥物研發、製造以及銷售的整個系統。各家相關的公司均在預做佈局，希望在科技改變之際，能在此產業中擠身前矛。尤其是小型藥物研發相關的生物科技公司，無法引領整個產業，其命運只能決定於產業的整體發展。如果此產業的整體經濟利益不足，市場大餅不夠，勢將造成營運上的困難。英國 UBS Warburg 公司根據目前小型與藥物研發相關生物科技公司的新藥研發數量，預估其未來 10 年的產值，很難攤平研發的成本和利潤。任何產業尤其是新興產業，必有其開創困難艱辛之處，但事在人為，生技產業依然有其可為，但在進行評估時必先考慮自己的實力與近、中、遠程目標。

1．投資者的角度來看生技產業----快速轉進

由於 HGP 把生物科技的基礎建設做好了打底的工作，生物科技產業是未來明星也是無庸置疑的，目前大多數的生技公司營運基本面並不好，未來的前景是否是可望而不可及的呢？投資者應該審視科技的進展伺機而動，快速轉進，若能搶在勢頭，利潤不成問題。如此對生物科技產業的集資與汰弱留強，或是生物科技產業的發展方向，都有正面的意義。

2．經營者的角度來看生技產業----與時推移

雖然 HGP 造成震撼，但生物科技產業的遠景尚在虛無矇矓之中，對經營者來說要做中長期的預測實在很難，在此階段應選擇門檻、專業針對性較低的项目進入。如果實力不夠雄厚，可能以生技周邊支援產業或生物資訊(Bioinformatics)為出發點較佳，再俟機轉換跑道。若實力較好，則不妨致力於基因的發現和專利的保護，能有短利，但又不失進入核心產業的潛力。以中、短程來看，賺生物科技的錢，可能要比以生物科技賺錢實在許多，雖說有夢最美，但還是莫把目標直接放在長遠的基因藥物研發上。另外與產業間的策略聯盟或發展競合關係，也是致勝之道，這方面的討論請參閱本文的生技公司經營篇。

3．長遠宏觀角度看生技產業----加強基礎建設

生物科技產業是一綜合性、牽涉廣泛的上層產業，以開發中國家台灣為例，在基礎科技、產業建設、法令制度未斟完善之際，如冒然進入上層科技產業，其效果對內是事倍功半，對外競爭力不足，終至全軍覆沒。其他產業類似例子的研究報告所在多有，不可不慎。如何平衡生物科技產業與基礎建設的投資，才是最重要的探討議題。政府在生物科技產業上有一個吃重的角色，就是健全基礎建設

----而不是當火車頭。生物科技產業的未來還不明朗，火車頭要行向何方？

七、結語

人類基因組解碼計劃的完成，確實對科研和產業有深遠的影響。這些影響對智慧財產權觀念，有明顯的改變與啟發。對上游的藥物研發，有加速作用。對生技產業的市場，有促進但商機展現緩慢。對新的生技產業的經營，需要調整形態因應之。

肆、生技產業之經營模式及成功要素

由於傳統的藥品研發模式已難符今日市場消費及醫學領域之需求，須投注更高的研究經費以求突破，而專利的取得對生技及製藥產業之影響是如此重要；再加上面對因為各國政府控制健保成本，抑低藥品價格等劇烈競爭的環境下，製藥業者面臨此些挑戰，為追求更有效率及經濟利益的研究、生產及營運，無不努力投入更多資金於研究開發新藥方面，主要原因正就是為了要增加新藥上市的數目、縮短上市的時間和降低節節高升的成本。而人類基因組的研究將有助於疾病原因的探索、檢測，更能大幅縮短新藥開發所需的時間及費用。它們提供了發現新藥的無比機會。但是一件事很清楚：要將基因組的資料變成可以在市場銷售的新藥路途還很遠，因此它將會是需要製藥業者相當大的努力和資金。

依照 PhRMA 資料，美國各製藥公司在研究開發新藥方面於 1999 年投資了 240 億美元。而今年則預期會再增加 11 % 至 264 億。而在 1970 年和 1990 年則分別只是 6 億美元和 84 億美元。換言之，在 2000 年全美國製藥產業之研發費用將是 1990 年的三倍，更是 1970 年的 44 倍。在這些以研究新藥為基礎的公司裡，研發費用占銷售金額的百分比也是逐年成長。在 1980 它只是占銷售金額的百分之 11.9 在 1990 它是百分之 16.2 但是到了 1999 則是百分之 20.8。而這些研發費用之中有許多是用於與大學研究機構和生技醫藥公司的合作聯盟之上。根據 Anderson 顧問公司的一項研究報告指出，領導的藥學公司正計劃在今年將新藥上市的數目增加為目前的三倍，而且將減少研究開發一種新藥上市所需要的時間由現在的超過 9 年到 2003 年的 6.5 年。

現今市面上多數的主要暢銷新產品多數是藉著各式各樣的聯盟發展出來的，可以預期的是未來會有更多依聯盟方式研究開發出的新藥。Pricewaterhouse Cooper 的合夥人 Erik Rule 預測，今年 "大藥廠會將研發費用的百分之 30 用在與外部的合作開發上面"。它已經是研究開發新藥的一種趨勢。原因是所有主要的大藥廠已經深深意識到如果他們想要在這個新的比賽中取得先機並非單打獨鬥所能應付。由於藉由併購或聯盟來取得新的生物技術以增加企業競爭優勢，其所費金錢與時間往往較自行研發來得少，而且經由增加合作聯盟之數目才可以平衡新技術本身不確定的風險。因為有這些刺激所以全世界製藥界才會有一波接一波的藥廠合併和聯盟。舉例而言，在歐洲方面，於 1995 年英國 Pharmacia AB 與 Upjohn Inc 合併成 Pharmacia Corp；1996 年瑞士 Ciba-Geigy 與 Sandoz 合併成 Novartis；1999 年法國的 Sanofi 與 Synthelabo 合併成 Sanofi-Synthelabo；瑞典的 Astra 及英國的 Zeneca 合併成 AstraZeneca；德國的 Hoechst 及法國的 Rhone-Poulenc 則合併成為 Aventis；2000 年 Glaxo Wellcome 與 Smith Kline Beecham 合併成 Glaxo SmithKline。而過去幾年來，美國生技公司與大藥廠合併的潮流也相當普遍，譬如 1996 年 American Home Products 買下 Genetics Institute；1999 年 5 月 Warner-Lambert 宣佈以 21 億美元正式買下以生產 Viracept 聞名的 Agouron Pharmaceuticals，藉由此一併購使 Warner-Lambert 得以進入愛滋病市

場，並取得 Agouron 在發展新藥上的技術，隨後在 2000 年 Pfizer 更以 900 億美元與 Warner-Lambert 合併成為全球第二大製藥集團；以及 1999 年 10 月 Centocor 與 Johnson & Johnson 的合併等。雖然如此，大藥廠並不單純依賴併購來取得競爭優勢，他們也相當重視與生技公司各種方式的企業聯盟。利用企業聯盟來共同開發新產品、提高新藥上市數目和降低研發風險已成為全世界製藥界的共同新趨勢。以美國製藥界為例：根據 Windhover information 的統計，在 1998 年製藥工業界共有 663 個企業聯盟產生，這個數字幾乎是併購(Merge& Acquisition) 的三倍，而其中的十五筆交易金額甚至是超過一億美元。在 1999 的數字則是 620 個，也就是說在製藥界每一天至少有一個企業聯盟產生。

根據一項統計從 1988 年到 1998 年這 11 年之間共有 1,143 個聯盟形成，其中居首位的 Hoffmann-La Roche 和不同的生技公司共簽有 129 個聯盟合約。第二和第三位則分別是屬於 SmithKline (92 個聯盟) 和 American Home Products (90 個聯盟)。最少的 Schering-Plough 也簽有 20 個聯盟。在這 1143 個聯盟中，有 747 個生技公司聯盟是屬於 therapeutics 聯盟(占百分之 64)，drug delivery 有 192 個聯盟(占百分之 16)；out - licensing 有 127 個聯盟(占百分之 11)；in vitro diagnostics 有 104 個聯盟(占百分之 9)。如果再更詳細分析這 1143 個聯盟的數據可以明顯的看到 therapeutic 聯盟的數字是成穩定的增加：從 1988 - 90 的 85 個聯盟到 1991-93 的 153 個；到 1994 -96 的 236 個 和 1997 - 98 的 278 個聯盟。而相對百分比則是從 1988 - 90 的百分之 56；1991 - 93 的百分之 61；1994 - 96 的百分之 65；成長到 1997 - 98 的百分之 74。相對的，其他方式的聯盟則只有非常小的百分比增加(如 out - licenses 從 1988 - 90 的百分之 8 到 1997 - 98 中的百分之 9)，或甚至衰退(包括 drug delivery 或 in vitro diagnostics 的聯盟百分比)。更進一步分析於 700 個 therapeutic 聯盟之中，Discovery 階段的合約數目占有所有 therapeutic 聯盟的百分之 52；Lead 階段為百分之 15；Preclinical 階段為百分之 10；其他每一階段均小於百分之 10。各階段的相對百分比除了 Discovery 階段成長外；Lead compound 階段的合約數已經從 1988-90 裡的大約百分之 31 減少到 1996-98 時期中的大約百分之 8；Preclinical 階段的聯盟則是從 1988-90 時期的百分之 13 減少到 1997-98 裡的百分之 7。

總結來說聯盟目的有向 therapeutic 聯盟中 Discovery 階段集中的趨勢(亦即開發新藥方向)。至於與新藥研發有關的生物技術之中何者最受到大藥廠的重視？根據從 1997 年到 1999 年間的統計資料顯示，100 家生技公司的合作研發收入之中，有百分之 56 是來自技術平台(Technology platform) 收入，而基因組相關技術的收入又居技術平台收入的第一位(占百分之 52)，由此可知大藥廠是如何希望經由與生技公司的合作聯盟方式，取得人類基因組的相關資訊以加速新藥的研發了。

值得注意的是，企業聯盟的方式及成功的要素，應隨時根據各國智慧財產及生技產業的發展趨勢而調整。

基本上美國製藥界常用的企業聯盟方式有下列幾種類型：

1、策略聯盟(Strategic Alliance)

策略聯盟簡單來說，便是企業間在策略上的合作，企業體基於各自策略上的考量，研判己身的利基和不足之處，針對彼此的需要選擇合作對象，在研發、生產、銷售等不同階段，就雙方的產品、服務、人員、財務、管理等資源相互提供或交換，以利達成雙方之目的進而達到雙贏(win-win)的境界，亦即是達到一加一大於二的加乘效果。企業採取策略聯盟時，合作的規模可大可小，關係可深可淺，比較有彈性。因為合作案只要雙方達成約定，並不涉及股權投資，也不需如合資般成立獨立之法人企業，合作因失敗而中止時，彼此並無法律上的責任；但若如果合作案確實符合雙方所需時，雙方又可做更進一步的密切合作，如股權投資或合資成立新的公司甚至導致彼此合併。所以策略聯盟是相當迅速、容易、彈性和經濟的，是「進可攻、退可守」的聯盟，是製藥產業界在市場行銷時一種常見的聯盟。今年三月，Bristol-Myers Squibb 宣佈與 Schering-Plough 在治療呼吸器官感染的市場上共同銷售它的新抗生素 Tequin，主要就是要借助 Schering—Plough 在呼吸器官感染，過敏症，和免疫學市場上有豐富的行銷經驗。此外如 Knoll 藥廠宣佈它與 Abbott 藥廠的一項共同推廣 Knoll 產品 Vicoprofen 的協議，目標也是結合運用雙方個別在組織上的優勢力量。在協議之下，Abbott 將會以它俱有行銷優勢的大型醫院為主要的推廣目標，而 Knoll 則是集中在那些小型診所之上。對 Abbott 藥廠而言，Vicoprofen 補強了 Abbott 藥廠在止痛劑方面的產品線，而對 Knoll 藥廠而言則是藉此合作，提高該藥廠在止痛劑方面的市場知名度。

2、股權聯盟(Equity Alliances)

通常，一家知名的大藥廠會藉著股權投資於一個中小型生技公司以形成股權聯盟，運用新的生物技術共同發展產品以加速新藥的開發。它是大型藥廠加速取得新藥開發、篩選和研發技術平台的一個新來源。這種方式的聯盟也是中小型生技公司取得研發資金的一個重要方法，特別是在過去的幾年，當創業者將大量資金移到網際網路公司時，一家沒有產品上市的生技公司要取得營運資金是相當不易的。

一個典型的股權聯盟例子是 Bayer AG 與 Millennium Pharmaceuticals, Inc. 的企業聯盟。於 1998 年 9 月 23 日 Bayer 與 Millennium 宣佈簽署一項新藥研發的五年合作計畫。在該合作案中 Bayer 將對 Millennium 投資總金額高達四億六千五百萬美元。其中的三億六千八百四十萬美元將運用在各階段的藥品研發及使用 Millennium 技術的技術授權金，其餘九千六百六十萬（14%）是 Bayer 對 Millennium 的資產投資。除此之外，Bayer 對經由此一研發合作計畫而得以上市的任何新產品將會支付給 Millennium 權利金。其合作案的運作模式為：Millennium 在五年內提供 225 個新藥標的，其治療目標包括心血管疾病、癌症、骨質疏鬆症、疼痛、肝硬化、血友病、病毒感染等。Bayer 可以選擇其所欲發展

的新藥標的項目繼續進行獨家研發，Millennium 可就剩餘新藥標的，進行自己的新藥研發。另一個例子則是 Schering AG 和 Ribozyme Pharmaceuticals 之間的合作關係。在一個五年合作計畫案中雙方將尋求共同發展將 ribozyme 運用於治療標的之確認和以 ribozyme 為基礎的治療方式對多種疾病有效性之研究。Schering 於合作的第一年將投資 Ribozyme Pharmaceuticals 五百萬美元而且在合作期間將會提供每年二百萬美元的貸款。Ribozyme 也會收到一千萬的研究基金和費用，和高達三千五百萬的 milestone payment，以及由此一研發合作案而上市新產品的權利金。類似 Bayer 與 Millennium 及 Schering AG 和 Ribozyme Pharmaceuticals 的合作方式，預計將成為未來合作開發新藥的一種趨勢。

3、合資(Joint Venture)

係指聯盟合作的雙方，共同投資(現金投資或技術作價)以成立一獨立於原本公司的新事業體。國外流行公營機構共同從事高科技之研發亦多以合資模式為之，亦即共同參與的當事人公司以合資方式另行成立一家獨立的新公司共同開發新產品或共同研發新技術，一來可分攤研發成本、降低研發風險、擴大市場佔有率，此外尚可規避反托拉斯法的限制。

AstraMerck 是這個類型聯盟的一個主要例子。二家公司的一個 50-50 共同投資，Merck 公司對大多數 Astra 的化合物擁有獨家使用發展並且未來在市場銷售的權利。它給人最深刻的印象就是成功地銷售它的第一個產品 Prilosec，藉由 Merck 公司強大的行銷力量將一個原本平凡上市的新產品，變成全世界銷售量最大的處方藥之一。

4、協會(Consortium)

這類組織的結構通常包括幾家公司共同形成一個發展團體，一起研發新的產品或技術，而且藉此降低財物風險以及重覆的研發投資。研發成果為參加的公司所共有。成功的條件就是需要一個定義清楚的目標和執行計劃。

一個例子：世界頂尖的 20 家知名大藥廠中的 10 家 AstraZeneca、Bristol-Myers Squibb、Bayer、Glaxo Wellcome、Hoechst Marion Roussel、Hoffman-La Roche、Novartis、Pfizer、Searle (Monsanto) 及 SmithKline Beecham 於 1998 年成立了一個協會(SNP Consortium)。每家參與公司贊助三百萬美元，連同 Wellcome Trust 所提供的一千四百萬美元，總數為四千四百萬，執行一個為期二年的共同研究計畫。計畫目的就是要運用人類基因組計劃所產生的大量資料建立一個基因資料庫。不像大多數工業界的努力，此一共同研究的結果將是供大眾免費使用。

二、企業聯盟成功的要素

企業聯盟的作用是在完成經營策略的目標，以提升企業的競爭力，聯盟的潛在利益雖多，但企業必須基於自身企業經營策略的考慮，來選擇適當的企業聯盟方式。換句話說，企業聯盟是企業經營發展策略的一部分，是一項工具而非目的也就是說不能夠因要達成企業聯盟而聯盟。企業本身適合何種聯盟方式，合作對象是誰，所需考慮的因素很多、組成一個聯盟之前必須先了解企業本身的經營策略、市場定位、聯盟目的，依此建立自身的核心技術，然後據此擬定一套聯盟的策略計畫，引用適當的分析法，分析己身和合作對象的優劣勢是否互補。聯盟失敗的原因根據研究分析大部分來自人為因素而非技術上的問題，由於社會或企業文化不同所造成之價值觀或認知上的差距，是聯盟失敗的主要理由，其他的因素則包括有合作雙方目的不相容、溝通不良、領導能力或整合能力不足等。為了確保企業聯盟能夠成功達到雙贏的目標，下列幾點是應注意的：

1、選擇俱有共同公司文化的合作夥伴是聯盟成功的主要關鍵因素。

建立一個企業聯盟就像是一場婚姻關係-進入容易，離開困難。企業聯盟成功的關鍵主要在於如何選擇一個適當的合作夥伴，一個有著共同公司文化的夥伴。一項研究顯示，有百分之 75 的公司覺得企業聯盟失敗是由於聯盟企業之間公司文化的不相容性所引起。被研究的那些公司同意，在聯盟企業之間公司文化的相似程度以及處理因公司文化差異所產生問題的能力，是企業聯盟成敗的重要關鍵。因此對於聯盟企業之間公司文化相容性的瞭解，是建立企業聯盟時應該優先考慮的事項。為了要決定一項聯盟的公司文化是否相容，就有必要對潛在合作夥伴的各項企業活動做徹底的研究。以對顧客的重視程度為例，就必須去仔細分析以瞭解雙方在包括對顧客的態度、生意哲學、誠實性、正直性和顧客傾聽方面是否具有相似的公司文化。事實上，只有當對一個潛在聯盟公司的文化有所瞭解時，才能確保聯盟的合作夥伴，仍然能夠提供相同的服務水準給原來的客戶。

2、一個設計良好的聯盟程序可以幫助創造出更穩固的聯盟關係。

聯盟的雙方願意共同發展而且徹底的遵循這個聯盟程序表示雙方是以謹慎細心的方式看待彼此的聯盟關係。為了要能夠維持暢通的溝通和加強合作關係，計劃應該促進提升相互解決問題的技巧和在合作夥伴之間坦白討論和協商的能力。合作夥伴之間可以一起發展計劃重要的議題(事項)例如:員工的雇用，資源的配置，聯盟的監控，對聯盟的期待，和財物上的考量等。雙方公司藉著計劃，程序手冊，和策略聯盟範例說明自形成到合夥結束的種種議題。提出一定義良好達成聯盟程序的方式。

3、在聯盟合作夥伴之間建立並維持暢通的溝通管道是必要的。

從開始到整個聯盟合作期間，在合作夥伴之間建立並維持著暢通的溝通管道

是建築一個健康而成功合夥關係的重要因素。大多數有問題的聯盟，就是從一開始就未能正確地建立起溝通的管道。除了正式的溝通如會議之外，非正式的溝通如用電話溝通也是必要的，因為它是比較簡單而直接了當且有效率的。開放而有效率的溝通方式可以幫助合作的公司確定雙方均已充分了解他們各自的角色和責任。

為了要加強雙方的溝通，有些全球性的大公司正努力拉近它與聯盟公司之間的距離。希望重要的企業聯盟，能夠有代表駐在公司總部的附近以利雙方的溝通。有些大公司甚至為這些聯盟公司的代表提供辦公室。期望藉由此類的努力來加強和合作夥伴之間的關係以儘早發現問題、解決問題，避免它們的擴大。此外在公司的內部，高階主管如果能夠有效的對組織成員說明闡釋聯盟的性質及對公司未來發展的重要性，將大大的影響聯盟的成效。高階主管的熱心參與溝通顯示公司當局對此一聯盟關係的重視，而且能夠因此在組織裡面產生熱烈的參與感。

4、要確保對客戶的反應和怨訴有著相同的服務水準。

公司的成功時常基於他們能夠提供並維持一個高水準的客戶服務能力。同樣的，一個成功的聯盟也是建築在合作夥伴能夠提供並維持相同高水準客戶滿意度的能力之上。在一個銷售聯盟關係中，提供銷售產品的公司應對聯盟夥伴提供所販售產品的相關資訊和客戶服務標準等方面的訓練，並採取廣泛的衡量措施，以確保所有合夥人所代理販售的產品和提供的客戶服務符合公司的標準。合作雙方均需非常認真且嚴肅地看待及處理每個客戶怨訴，一起擬訂發展處理客戶不滿的行動計劃，一起監視而且交換執行的成果。如果該合作夥伴的客戶怨訴到達某一個數目而未能及時改善，則聯盟關係就得被結束。

5、在整個聯盟關係期間要保持彈性處理原則。

定義有明確的聯盟目標是必要的，但是保持彈性的爭議處理方式與努力達到雙贏的態度也是同等的重要。譬如公司為了符合聯盟夥伴的需要，而自願改變公司策略聯盟的計劃就是公司一種保持彈性的能力。聯盟雙方遇有衝突或爭議時必須依個案情形來討論與作決定，而非公式化一視同仁的依法處理。當然，公司對聯盟目標優先權的設定，將會影響公司對聯盟關係保持彈性的需要或能力。因為如果聯盟成敗對公司的財政和策略俱有決定性的重要，那麼公司要保持彈性處理原則的機會就會大大地被限制。因此公司要避免將公司未來的發展完全繫於聯盟的是否成功之上。

6、慎選聯盟專案經理人避免其個人的個性喜好影響聯盟關係。

在創造一有效的聯盟關係中，一個要克服的主要障礙就是經理人自我的衝突。要管理因不同個性喜好所引起的各種情緒反應，可能是相當不容易的。但是要達到聯盟公司的目的，則個人的個性喜好就必需要暫時退到幕後，而以公司的利益為重。去了解一家公司在企業生命週期裡是屬於那一階段，而且它是如何與

管理者的個性類型有關聯，對聯盟關係是有幫助的。當聯盟公司在企業生命週期裡是分別屬於不同階段時，則雙方經理人的個性通常是衝突的(如保守對樂觀)。解決的方式可以是選擇在企業生命週期裡是屬於相同階段的公司進行聯盟，或是運用團隊而非個人來維持聯盟的進行。

7、整個聯盟期間必須繼續衡量、監控而且檢討審視合作目標和執行結果。

從聯盟一開始，雙方對所謂合作成功的定義以及對績效的評定方式達成共識是很重要的，而雙方事先對合作目標和期望的確認將是有助於客觀評估程序的建立。然後在整個聯盟的期間要能夠繼續衡量，監控，檢討審視合作目標和執行結果。尤其是那些會影響或改變現有聯盟關係，類型，或目標的決定。雙方定期面對面的會議和檢討計劃和目標的執行成果，以確保雙方維持著健康和互益的聯盟關係而達到聯盟之目的。

其他例如：妥善處理既競爭又合作的合競關係；對複雜的聯盟關係採取適當的小單位分組以進行溝通；訓練、評估、激勵聯盟經理人對所負責專案的專業能力、溝通能力、領導能力等在企業聯盟過程中也是相當重要的。

三、結語

由於人類基因組定序的完成，對新藥研發、專利取得及企業聯盟目的都起了重大而深遠的影響，生技產業已成深具革命性的產業，而傳統製藥產業受到這些影響將首當其衝，未來新藥研發的速度將加快，市場競爭將更形白熱化。我國製藥產業廠商規模偏小，長期依賴內銷市場，缺乏國際行銷能力，且產品層次局限於製劑方面，缺乏研發新藥與管理整合大型專案的經驗。也由於規模上的限制，往往在營運上存在著不少中小企業先天上的弱點，例如：缺乏生產上的規模經濟，造成生產成本無法降低；資金不足，無法從事大量投資；整體資源不足，無法進行更高層次的研究發展與人才培訓的工作；缺乏長期規劃與市場資料蒐集與管理能力等等。故我國製藥產業未來之發展除了政府制訂適當政策，改善環境之外，國內製藥業者應善用目前的新契機結合各種資源，針對本身之體質特性與優弱勢，發展自身的核心技術並且選擇合適的企業聯盟方式，透過聯盟方式引進新技術，群策群力共同努力，建立自己的特色和技術來創造提升產業的競爭優勢，使我國製藥產業能在國際市場占上一席之地。