



# 培訓科技背景跨領域高級人才計畫 九十二年海外培訓成果發表會

## 生醫科技技術移轉-以 **Adenosine** 為例

指導教授：吳豐祥（政治大學科技管理研究所副教授）  
組長：江東容（國家衛生研究院科技管理師）  
組員：歐奉京（鼎衡聯合專利事務所專案經理）  
永建龍（中國化學製藥研究開發處研究員）

## 目錄

壹、摘要.....	5-2
貳、研究動機／背景.....	5-3
參、Adenosine(腺核甘)專利佈局與研究.....	5-5
一、簡介	
二、本報告所使用資料庫之基本資料	
三、專利檢索策略	
四、專利檢索與篩選	
五、專利經營管理圖分析	
六、授權的策略考量	
肆、Adenosine(腺核甘)製劑之開發研究.....	5-21
一、處方專利	
二、藥物組成	
三、用法用量	
四、處方研究	
五、藥理研究	
六、藥物動態研究	
伍、市場評估.....	5-28
一、預測下十年之明星藥物	
二、藥物參考表	
三、Fujisawa 產品及服務分析	
四、King 產品及服務分析	
陸、結論.....	5-31
柒、建議.....	5-34
捌、參考資料.....	5-38

## 圖表目錄

- 圖 1、向 USPTO 申請並取得 Adenosine 專利之專利件數圖
- 圖 2、生命技術週期圖(以三年期為單位)，X 軸用以表示發明人數，Y 軸用以表示專利件數，在一般技術生命週期圖主要用以呈現診療上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT)技術發展的狀況
- 圖 3、專利引證次數圖
- 圖 4、IPC 分類圖
- 圖 5、UPC 分類圖
- 圖 6、Chemical structure of Adenosine.
- 圖 7、Adenosine (腺核甘) 移動機制
- 圖 8、病患經由靜脈注射 Adenoscan<sup>®</sup>140 mcg/kg/min 6 分鐘後，測量舒張壓 (Diastolic)、收縮壓(Systolic)及心跳速率(HR)的變化。
- 圖 9、Adenoscan<sup>®</sup> (Adenosine) infusion protocol
- 表 1、專利趨勢分析表
- 表 2、申請 Adenosine 專利件數國家別分析
- 表 3、公司別(專利權人)分析
- 表 4、引證分析中重要之參考指標，技術獨立性的指標愈大表示自我引證之次數多
- 表 5、針對相對研發能力前十名之公司，分析其技術獨立性來作排序
- 表 6、相對研發能力資料表
- 表 7、針對 Adenosine 專利的發明人分析
- 表 8、在 Late-stage 研發階段且被認為極具潛力成為未來十年(2008 年)之超級明星藥物

## 壹、摘要

由於生物科技進入障礙甚高，且在美國實際生醫科技技轉的成功案件並不多見，因此本組期望藉由提供一成功案例且又適合台灣作為將來台灣生醫科技技轉時之一參考模式，因此我們選擇 Adenosine（腺核甘），其中 Adenosine（腺核甘）中跟台灣正在發展中的中藥有一共同之重要之特性其均為自然物，而非合成物，此案例可此成為台灣生技產業發展一重要參考指標。

新藥開發的過程是一場長期的接力賽，一個藥品從構想出現到產品真正上市，通常需要大學或法人組織研發中心、生技研發中心或公司、藥廠、其他策略聯盟單位，同心協力才能完成。從早期研發到產品商品化上市，其間各個階段所要投入的時間、金錢、人力等有形與無形的成本，再加上風險因素考量，研發型生技公司與大藥廠間便有授權、策略聯盟、購併等等方式產生。然而，在變化迅速的新藥發現研發、開發環境中，如何選擇研發標的？經營策略是什麼？又如何包裝將其商品化？這些冗長又繁瑣的新藥開發過程都是值得我們去研究探討的議題。

為什麼我們選擇 Adenosine（腺核甘）為我們的研究標的呢？Adenosine（腺核甘）是什麼？Adenosine（腺核甘）有何用處？Adenosine（腺核甘）之專利研究有何吸引人之處？這些因子就是我們為何對 Adenosine（腺核甘）感到極有興趣之因，因為 Adenosine 是大自然產物——一種人類自然產生的產物，是全球第一個把大自然產物利用專利保護而商品化獲利之生醫產品，也是 Medco research incorporation、Fujisawa USA 與 King Pharmaceuticals 三家生技製藥公司共同合作研究開發之品項，這個案例，由其運用智慧財產權管理、技術開發、技術移轉三者合一之優勢，配合天時、地利、人和以探討其成功之關鍵因素，並就此案例之三家生技製藥公司其策略面作一探討，提出台灣生技製藥產業發展研發及加值型技術之競爭優勢，發展策略及可能面臨之挑戰，或許可以作為台灣生技製藥業一個發展模式之參考借鏡。

## 貳、研究動機／背景

我們知道，生技與製藥產業是一個全球性極具經濟價值之產業趨勢，而根據全球專家預估，生技與製藥之產值將由 1999 年之二百億美元成長到 2009 年之七百五十億美元，台灣政府也將生技製藥產業列為國家未來發展計畫「二兆雙星」中之一項。再者，藉由電子業委託加工(OEM)之成功模式，台灣必須轉型為知識型之經濟體系。就我們所之，生技製藥產業是一個長時間、高風險、高利潤之投資。像台灣這種國家，在生技製藥產業發展上沒有很多經驗，資金也不足的情況下，是沒有嘗試錯誤的本錢。因此最佳之途徑是從成功案例去學習—學習從成功案例中如何贏，從失敗案例中如何不損失。在本篇報告中，首先我們要找的是成功案例，起初，我們很樂觀的以為在生物技術及製藥技術上有很多的成功技術轉移案例可供參考，尤其是在生物技術及製藥技術上很有成就之華盛頓大學，但當我們與華盛頓大學技轉辦公室主任(Licensing Officer Health Sciences Office of Technology Licensing, University of Washington)—Dr. Paul Brynes 深度會談後，我們獲知了一項事實，那就是在非以營利為目的之研發中心，其生物技術與製藥技術成功的案例很少，但 Dr. Paul Brynes 卻跟我們提及了一個非常有趣的案例，也是目前他手上正在主導處理的一篇專利申請案之前案，那就是 Adenosine 之專利申請與佈局。

### 為什麼是 Adenosine ？

在我們收集成功技術轉移案例的過程中，Adenosine (腺核甘) 是非常具有吸引力的案例，它不是一個很著名、很權威的專利，而且在其專利到期前(2004 年)，此篇專利在 2001 年之營收成長率仍有 30%，而達到五千八百四十萬美元，可見其專利價值性、重要性在專利 20 年間，不但沒有因為時間因素而失去其價值，甚至有愈來愈重要之趨勢，其無可取代性可見一般。再來談談 Adenosine (腺核甘) 專利之擁有機構—維吉尼亞大學(University of Virginia)，維吉尼亞大學也是屬於研究型大學，其專利收入僅依賴少數之發明人，像 Adenosine 就是一個重量級專利，此專利於 1987 年由發明人 Dr. Robert Berne 與 Dr. Luiz Belardinelli 所發明。這個專利為維吉尼亞大學在藥物之專利權利金收入方面已獲利超過 3 千萬美元，約佔 70%，但更引起我們興趣的是一到底是何方神聖可將此 Adenosine 進行商品化到如此程度？他們的技術是什麼？他們的經營策略是什麼？又是如何辦到的呢？是我們台灣缺少而可以學習的嗎？

現在先來介紹一下 Adenosine (腺核甘) 之背景資料，Adenosine 是一種內生性嘌呤核甘酸，其於 1933 年首次記載對心率不整有良好而正面之作用，但是 Adenosine (腺核甘) 為大自然自然生成之組合物，因此法規上是不能夠申請專利的，也因此規定，在當時，根本沒有任何正面之有利動機去發展其為商品化產品而推向市場。直到 1963 年，當 Dr. Robert Berne 發表了一篇有關 Adenosine (腺核甘) 研究之重要論文後，Adenosine 才因為其背後之龐大商業利益與實用價值，才被重視而成為一篇極其重要之無形資產，文中提及當組織缺氧性冠狀動脈血管舒張時，ATP(Adenosine Triphosphate)腺嘌呤核甘三磷

酸會降解為 Adenosine。而且在 1980 年代，Dr.Berne 和他的研究團隊發現了 Adenosine（腺核甘）在心律調節上扮演了非常重要的角色，而這個發現也直接得到專利保護，此專利是 Adenosine 在臨床應用之專利。而且，重要的是此專利發展成 2 個商品化產品：Adenocard<sup>®</sup> 與 Adenoscan<sup>®</sup>。今日，Adenosine（腺核甘）已廣泛應用於治療上心室心動過速(Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT)及多種因不明原因造成心壓過高、心博過速之診斷劑。

心律不整一般被解釋為心博過速，有時心律變快是常見的事，例如，當你運動時或發高燒時，心跳速率通常一分鐘會超過 100 下，而且，當處在壓力之下，心跳速率在某一特定短暫時間也會突然加快，當有表徵出現時，心率過速被認為不正常情形。因心跳加速而引起之症狀如頭昏眼花、昏暈、胸痛、呼吸急促等才會開始治療。心跳加快可歸納為二大類，其中上心室心動過速(PSVT)較常發生。

Adenocard<sup>®</sup>為 Medco 公司於 1989 年上市之新產品，Adenocard<sup>®</sup>是治療心律不整之首選藥物。依據其適用說明書之記載，Adenocard<sup>®</sup>可在 30 秒內對 85%~93%之上心室心動過速(PSVT)患者有效，在臨床上，Adenocard<sup>®</sup>被美國心臟協會(American Heart Association)認定為治療上心室心動過速(PSVT)之第一線治療首選藥物。而 Advanced Cardiac Life Support (ACLS)之指導手冊也明列 Adenosine（腺核甘）是第一線藥理學診斷劑，運用於狹心室心動過速患者之穩定上，因此 Adenosine 很快速地獲得到美國藥物食品檢驗局(FDA)之上市許可，或許因此重要而特殊之醫學臨床用途，也是它成功因子之一吧！Adenosine 在短短 10 個月期間，即獲得了 FDA 之認證，此也因 Adenosine 是人體可自然產生之產物，且可快速被代謝掉而排出，因此，在目前市面上是沒有任何同質性藥物可以和 Adenosine 互相匹敵的。

Adenoscan<sup>®</sup>是 Medco 上市之第二種產品，Adenoscan<sup>®</sup>是一種診斷劑，運用於太虛弱而無法進行腳踏車試驗之測試心臟壓力病患，Adenoscan<sup>®</sup>也因此非常快速地就取得了 FDA 認證的藥物。此種藥物對於身體虛弱，或是因為某些原因而無法進行腳踏車試驗之測試心臟壓力病患(通常心臟病突發之患者，是沒有能力與體力去進行腳踏車試驗的，而且事態緊急必須馬上處理)之幫助非常大又有效，因此順利地便於 1995 年獲得 FDA 認證，而在此之前，DuPont 於 1990 年已於美國上市相似藥物且佔有絕大部分之市場。Adenoscan<sup>®</sup>於正式上市後之 1997 年，及令其競爭對手 DuPont 停產而放棄此市場。像 DuPont 如此之大廠，且因先機而佔有很高之市佔率，然而在 Adenoscan<sup>®</sup>上市 2 年後，其市佔率不僅是被瓜分而已，甚至被 Adenoscan<sup>®</sup>完全搶佔其市佔率，可以說是被完全打敗地停產，被一家名不見經傳之小藥廠徹徹底底打敗，這個結果真是讓我們大開眼界，也是吸引人的地方，其到底是藥物特佳？還是市場策略奏效？真是愈來愈吸引人。

## 參、Adenosine（腺核甘）專利佈局與研究

### 一、簡介

為進一步了解 **Adenosine（腺核甘）** 於智慧財產權的佈局及學習其相關策略，以下將對 **Adenosine（腺核甘）** 相關領域進行專利管理面分析，以進一步了解經營管理模式與相關領域的專利佈局以做為台灣在發展生物科技時的參考。

專利分析簡而言之就是將專利資訊「地圖化」。當我們前往一個陌生的地域，必須倚賴地圖之指引，以確定己身所在之位置，掌握正確方向到達目的地。因此專利地圖可說是一套大量專利資料分析整理，以呈現經營及技術脈絡並達到「進可攻—積極攻佔技術領域；退可守—消極認知既有障礙，正確把守防線」的戰略工具。

通常專利地圖依不同的製作目的可區分為「經營管理圖」及「技術圖」兩大類：

「經營管理圖」乃將大量的資料依據總件數、國家別、競爭公司別、發明人別、相互引證情形、專利分類號等不同的方向來做歸類分析，通常可以看出業界整體經營的趨勢態樣。

「技術圖」乃將相關專利資料作進一步的詳細研讀，以歸納出每一篇專利技術類別及功效類別等分類指標，這些圖表與技術研發方向決策息息相關，可以看出特定技術的動向，並進一步預測技術未來的趨勢，進而創造自我的競爭優勢。

以下為本專利分析可達到之目的：

#### （一）專利權人之動向掌握

正如 **University of Virginia** 等級之大學及財團法人研究單位是大家經常會關心的對象，藉由專利分析可了解其動向是相當有價值的。

#### （二）市場之動向掌握

技術成熟多少時間後會帶來市場之成熟，藉由本專利分析可進一步了解 **Adenosine（腺核甘）** 相關產業的歷史發展狀況。

#### （三）技術動象之掌握

專利可反應技術之動向，同時也可以了解 **Adenosine（腺核甘）** 技術的發明王與技術動向的發展。

#### （四）技術之關連、構造掌握

藉著專利分析之製作，可打開視野，對相關技術相互關連性可以得到相當多的資訊，以做為日後技術提升之重要參考依據。

#### （五）技術、研發部門的品質管理

**Adenosine（腺核甘）** 如台灣的中草藥生技公司，可藉由參考本案相關技

術的發展，可客觀地把握開發要點，進一步地可對他公司或自身公司評價其技術開發內容。

## 二、本報告所使用資料庫之基本資料

1. 本報告所主要使用資料庫為 USPTO
2. 檢索時間為 2003 年 8 月 14 日
3. 資料庫範圍為專利公告日 1972 年至 2003 年 7 月 31 日止

## 三、專利檢索策略

Adenosine（腺核甘）主要是用來治療病患的症狀為上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT)，因此本報告之檢索策略主要以症狀為上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 為主，進而觀察 Adenosine（腺核甘）之成功要素。

## 四、專利檢索與篩選

根據以上所提之方式，本報告專利檢索鎖定與上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 有關的專利案，進行檢索與篩選，檢索結果將近四百篇專利申請案並篩選結果共 368 篇相關專利，以下並對此 368 篇相關專利案進行專利分析。

## 五、專利經營管理圖分析

### 1、歷年專利件數圖表

表 1 為專利趨勢分析表，其中各項名詞說明如下：

專利件數：一發明、即為一專利案。

發明人數：同一發明人於同一年份取得兩件（含）以上專利權者，於該年份僅以一人計。

表 1、專利趨勢分析表

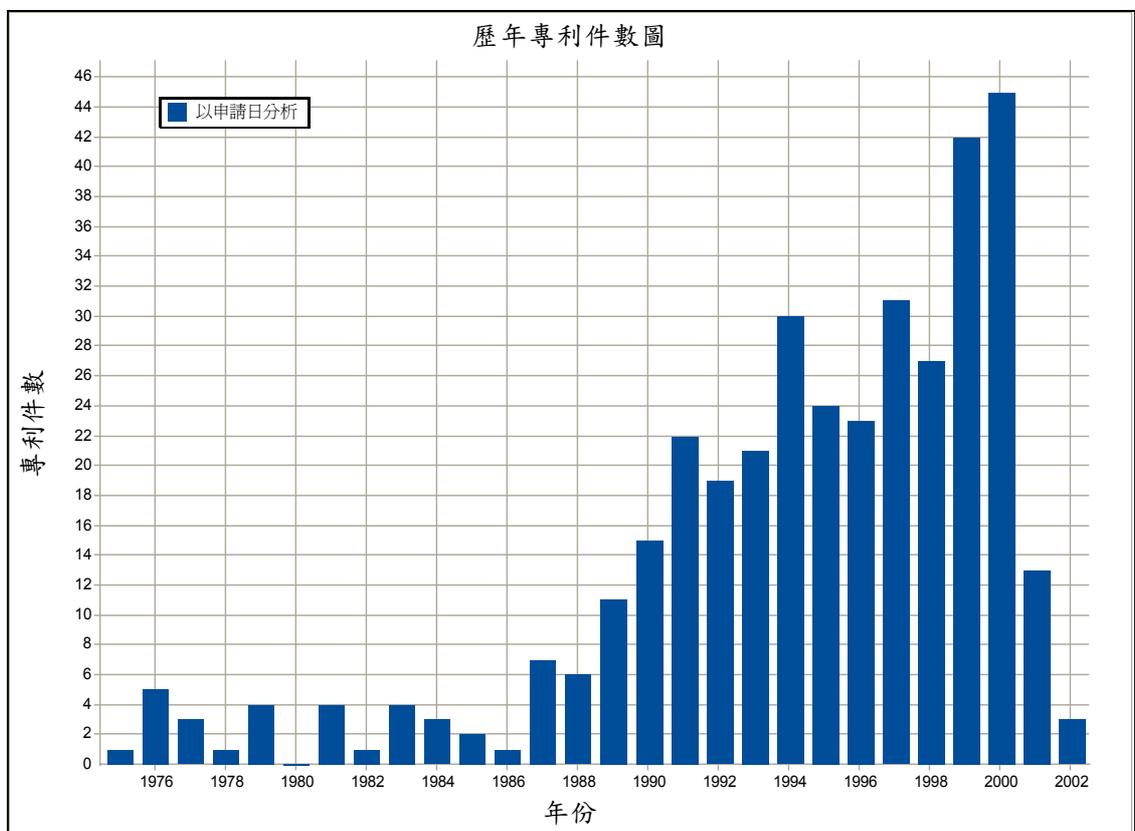
資料	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	總計
專利件數	1	5	3	1	4	0	4	1	4	3	2	1	7	6	11	15	22	19	21	30	24	23	31	27	42	45	13	3	368
專利權人	1	4	3	1	2	0	3	1	4	3	2	1	6	5	7	10	12	11	11	22	15	13	24	16	16	20	6	2	221
發明人	1	11	4	2	4	0	5	3	13	4	4	2	10	11	9	33	41	37	33	74	67	52	73	55	78	92	45	8	771

由表 1 可知申請日自西元 1975 年就有許多集團即開始投入許多資源於智慧財產權保護，但是比較有趣的是關於本案雖然開發很久但是其專利件數、專利權人與發明人數在發展數十年後的今天並無暴增的現象表示該領域有相當的進入障礙，即使每年有不少專利權人投入本案之創作但由於進入障礙甚高所以並無與台灣熟悉的電子產業一樣有大量的專利件數與專利權人數，這是台灣在進入生物科技領域時需要密切的觀察的現象。

由以上可以看出本案需長時間的研究開發，另，本案共由 771 位發明人創造專利案，並向 USPTO 申請並取得 221 件專利，可看出本案有許多公司投入相當多的資源在創新研發中，相較於生物科技起步較晚的台灣，本領域在 1975 就開始投入生物科技的開發的美國足足少了數十年之多，因此台灣在專利授權這塊明顯落後其他國家。

圖 1 為專利件數圖，不難發現本案專利申請案於近幾年的專利案量均維持在成長的狀況，其表示一直有研究人員在不斷的投入研發創新並創造出專利，由此可知本技術是一直不斷的在發展，由本圖可以得知，專利件數自 1989 年後每年的專利核准件數都高 10 件以上，這是許多台灣生醫公司需密切注意的，因為大部分的競爭對手均掌握專利，另外本案可以明顯看出相關技術領域不僅是在發展當中，而且是屬於穩定發展的狀態，因此與近幾年與本案相關的專利授權問題也須特別注意，因此欲投入本案的台灣生醫公司須密切注意授權的問題。

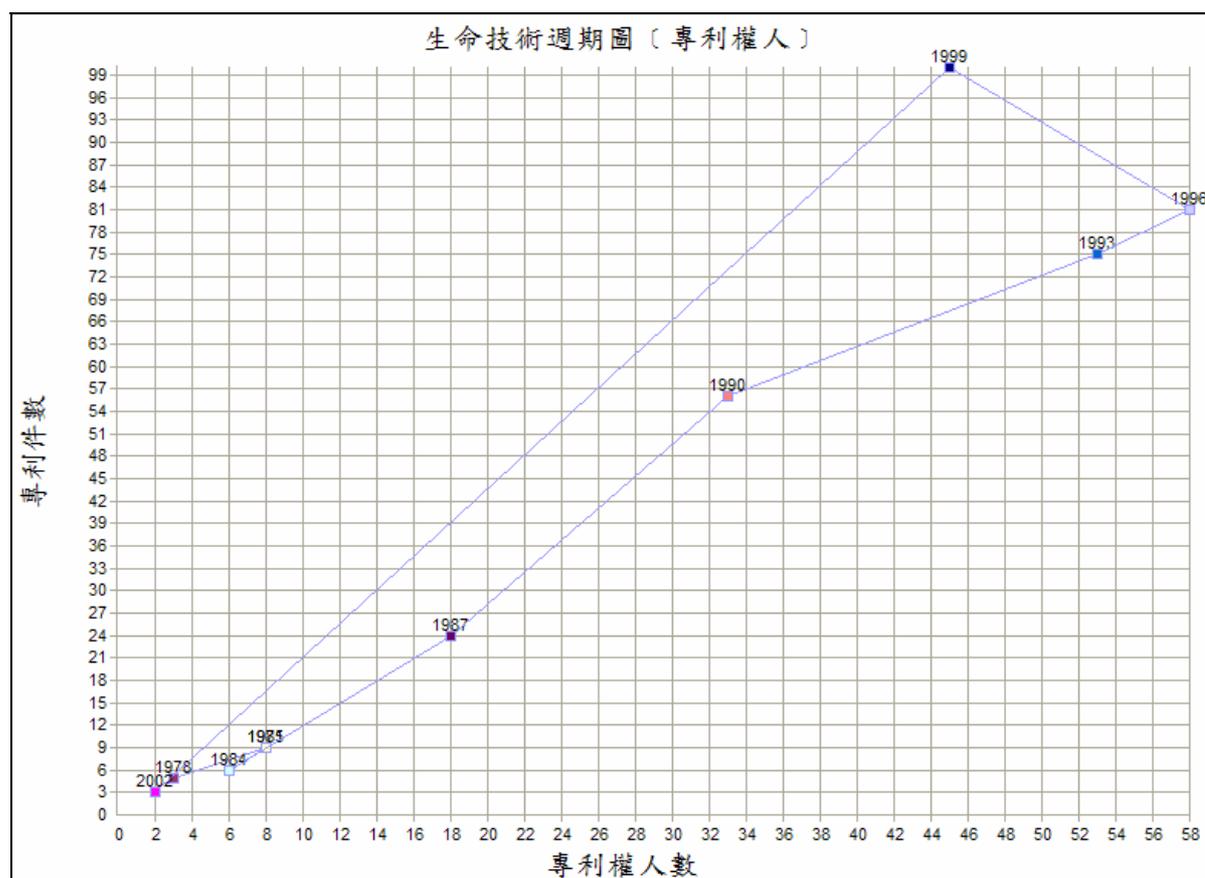
圖 1、向 USPTO 申請並取得 Adenosine 相關專利之專利件數圖



## 2、技術生命週期圖

圖 2 為生命技術週期圖(以三年期為單位)，X 軸用以表示發明人數，Y 軸用以表示專利件數，在一般技術生命週期圖主要用以呈現診療上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 技術發展的狀況，其中相關技術發展的狀況可由圖 2 可以發現於發展初期就有許多研發人員投入此項領域的開發及創新，且一直有許多研發單位不斷投入資源於創新研發，且每年的專利件數及發明人數均有一定的量，另 2002 年後的專利，目前應有許多尚在審查中，隨著時間的推進，相關專利核准件數與發明人數大略呈線性成長，且近幾年似乎有一效應漸漸產生，即是專利件數增加與發明人數均明顯增加，關於本案似乎有越來越受重視的趨勢。

圖 2、生命技術週期圖(以三年期為單位)，X 軸用以表示發明人數，Y 軸用以表示專利件數，在一般技術生命週期圖主要用以呈現診療上心室心動過速 (Paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 技術發展的狀況



### 3、國家別分析：

一般在生物科技相關技術前幾名的國家不外乎是美國、日本、德國、法國，其中一般美國的公司專利件數會較多，這與國家重視智慧財產權教育有關，其餘的國家大約會分居其他順序，台灣若是希望在部分技術領域均有所突破，需要學習觀察其他國家改以研發見長，積極創新，並學習其策略及精神。

關於本案請參考表2，以美國專利件數最多，共計329篇並由110為專利權人創造發明出來與第二名的瑞典差了有將近三百篇，由此可以看出美國在本案的技術水準是遠遠超過其他國家的，也可看出美國國家對生物科技的重視，另外更值得一提的是台灣在本案之相關領域似乎較先進國家差距甚遠，是需要虛心向國外求教的。

表 2、申請 Adenosine 相關專利件數國家別分析

所屬國	專利件數	專利權人數
美國	329	110
瑞典	7	7
日本	6	5
德國	5	5
瑞士	4	3
法國	3	2

### 4、公司別(專利權人)分析：

公司別(專利權人)的分析可以看出該公司研發的活動力和方向等，也可以看出市場上的主要競爭者，這些資訊對管理決策上非常有幫忙，對於提升研發成效，避開侵權地雷區，有絕對的幫助，一般分析的方式會分別就專利件數、相對研發能力、技術獨立性、引證率和排行榜來做分析。

由表 3 可知以 Medtronic, Inc 為專利權人為例，其擁有的專利量相當驚人，於本領域就擁有 53 件專利案，因此欲投入本領域相關的研發廠商需密切注意該公司的發展方向，另由表 2 可得該專利權人 Medtronic, Inc 活動年期 13 年及專利平均年齡 7 年可看出，Medtronic, Inc 集團投入本相項技術做開發時，是花了許多時間的，因此其活動年期高達 7 年，這與台灣一般公司不同，台灣大部分的公司其專長為速度，認為哪個市場可以有錢賺，就會很快的投入該市場，因此造成投入該項技術的時間不長，並無法創造出許多基礎型的專利案，也往往會成為 Medtronic, Inc 集團等級授權談判的第一選擇，另外 Medtronic, Inc 的平均專利年齡為七年，以目前專利的有效期限為二十年而言，平均年齡越短

專利的有效期限越長，該公司其平均年齡不長，其中與該公司一直不斷投入研究創新有關，因此在與 Medtronic, Inc 集團做相同技術領域的競爭公司宜時常注意 Medtronic, Inc 集團的動態，因為該公司專利的保護期限還相當長，因此建議為提高未來授權及談判籌碼，台灣的競爭公司宜繼續研究發明並持續申請專利以鞏固市場地位，藉以避免專利糾紛，另外關於專利權人 The University of Virginia Alumnia Patents Foundation，其相關專利件數並不多，且投入相關領域的研發時間也並不長，因此可知該專利權人並沒有投入許多資源於該領域中，又該平均專利年齡已經接近專利年限，若 The University of Virginia Alumnia Patents Foundation 專利權人想繼續由 Adenosine（腺核甘）相關領域創造出獲利，該專利權人必須不斷努力開發本案並申請專利。

表 3、公司別(專利權人)分析

公司名稱	專利件數	活動年期	發明人數	平均專利年齡
Medtronic, Inc.	53	13	60	7
Cardiac Pacemakers, Inc.	20	9	24	6
Human Genome Sciences, Inc.	19	4	46	3
Telectronics Pacing Systems, Inc.	17	5	40	12
Bloom; Leonard	15	6	2	13
The Regents of the University of California	11	6	14	6
Pacesetter, Inc.	9	6	14	6
EP Technologies, Inc.	9	7	10	6
Cardiac Science, Inc.	9	2	6	3
Atrionix, Inc.	8	4	11	4
University of Florida Research Foundation	7	6	9	7
Cardima, Inc.	7	4	4	8
Stuart Medical Inc.	6	3	7	11
Duke University	6	2	6	4
Eli Lilly and Company	5	2	2	23
CV Therapeutics, Inc.	5	3	8	3
Ventritex, Inc.	4	2	10	10
Louis; William John	4	4	4	15
Heartport, Inc.	4	1	5	7
The University of Virginia Alumnia Patents Foundation	2	1	3	18

## 5、引證分析

在引證分析中有以重要之參考指標為技術獨立性，技術獨立性的指標愈大表示自我引證之次數多，並且該公司的研發是脈絡相連、有連貫性及有專利佈局，專利的威力強大！以表 4 為例 Medtronic, Inc. 集團的自我引證次數高達 67 次表示該公司的技術獨立性值大(代表其專利研發是脈絡相連、有連貫性及有專利佈局)，因此可藉由進一步分析該些自我引證次數高的專利來了解該些公司應將哪些相關技術列為該些公司重點發展領域，同時本案 The University of Virginia 的專利案被別人引證次數也高達 40 次，表示該研發單位所產出的專利是相當受他人重視的。

表 4、引證分析中重要之參考指標，技術獨立性的指標愈大表示自我引證之次數多

公司名稱	自我引證次數	被別人引證次數	總引證次數
Telectronics Pacing Systems, Inc.	6	59	65
Medtronic, Inc.	67	42	109
The University of Virginia Alumnia Patents Foundation	0	40	40
Bloom; Leonard	19	32	51
The Regents of the University of California	8	28	36
Pacesetter, Inc.	1	26	27
Cardima, Inc.	3	26	29
BASF K & F Corp.	0	23	23
Desai; Jawahar M.	1	20	21
Emory University	1	17	18
Cardiothoracic Systems, Inc.	4	16	20
EP Technologies, Inc.	13	15	28
Stuart Medical Inc.	0	14	14
Solimedco Aktiebolag	0	14	14
Angeion Corporation	0	14	14
Telectronics N.V.	0	12	12
Duke University	0	12	12
Cardiac Pacemakers, Inc.	0	12	12
Biometrak Corporation	0	11	11
Item Development	3	9	12

另，技術獨立性的數值最大是 1，最小則為零，技術獨立性的數值愈大表示自我引證之次數多，表示該公司的研發是脈絡相連、有連貫性或有專利佈局，專利的威力強大！表 5 是針對相對研發能力前十名之公司，分析其技術獨立性來作排序，其中 MicroHeart, Inc.、CV Therapeutics, Inc.、Terumo Kabushiki Kaisha 等這些公司的技術獨立性值大(代表其研發是脈絡相連、有連貫性或有專利佈局)，而且相對研發能力又高於其它公司，應該可以推斷其為本案相關技術領域的領先者之一。

表 5、針對相對研發能力前十名之公司，分析其技術獨立性來作排序

公司名稱	引證率	技術獨立性
MicroHeart, Inc.	0.333	1
CV Therapeutics, Inc.	0.4	1
Terumo Kabushiki Kaisha	0.5	1
Louis; William John	0.5	1
Atrionix, Inc.	1.375	0.636
Medtronic, Inc.	2.057	0.615
EP Technologies, Inc.	3.111	0.464
University of Florida Research Foundation	1	0.429
Bloom; Leonard	3.4	0.373
Item Development	3	0.25
The Regents of the University of California	3.273	0.222
Cardiothoracic Systems, Inc.	5	0.2
Cardima, Inc.	4.143	0.103
Telectronics Pacing Systems, Inc.	3.824	0.092
Emory University	6	0.056
Desai; Jawahar M.	10.5	0.048
Pacesetter, Inc.	3	0.037
Biometrak Corporation	11	0
BASF K & F Corp.	11.5	0
Solimedco Aktiebolag	14	0
The University of Virginia Alumnia Patents Foundation	40	0

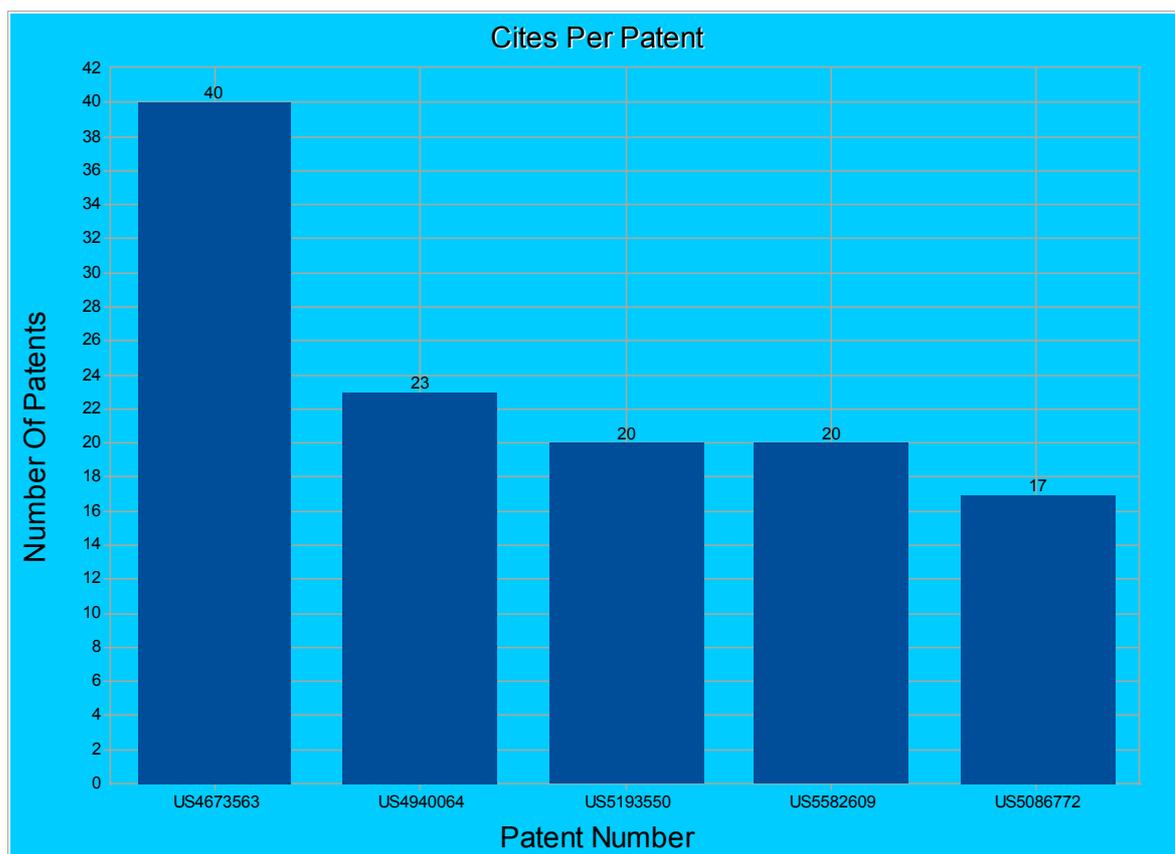
表 6 為相對研發能力資料表，相對研發能力是以公司的專利產出數量、被引證次數、自我引證次數、並配合不同的加權來計算出來的，我們是以專利件數加權 1.37，被引證次數加權 1.3，自我引證次數加權 0.95，來算出相對研發能力，則可以得到如表 4，該表中前幾名仍以美國的公司為主，顯示美國是本案的技術領導者。

表 6、相對研發能力資料表

公司名稱	相對研發能力值百分比
Medtronic, Inc.	100
Telectronics Pacing Systems, Inc.	59
Bloom; Leonard	44
The Regents of the University of California	33
The University of Virginia Alumnia Patents Foundation	31
Pacesetter, Inc.	26
Cardima, Inc.	26
EP Technologies, Inc.	24
Cardiac Pacemakers, Inc.	22
BASF K & F Corp.	19
Cardiothoracic Systems, Inc.	17
Desai; Jawahar M.	17
Stuart Medical Inc.	15
Emory University	15
Duke University	13
Angeion Corporation	13
Human Genome Sciences, Inc.	12
Atrionix, Inc.	12
Item Development	11
Telectronics N.V.	11
University of Virginia Alumnia Patents Foundation	8

圖 3 為專利引證次數圖，列出本案較多專利權人參考之專利，也就是該專利技術有較多人注意，以專利號 US4673563 專利案，該專利案的專利引證次數高達 40 次，應屬本案之基礎型專利，目前台灣已經投入許多資源於生醫科技研發應當要密切注意相關技術的動向，相關領域基礎型專利調出，並做詳細分析，做迴避設計，以進一步迴避或再設計以增加授權談判籌碼。

圖 3、專利引證次數圖



## 6、發明人分析

針對專利的發明人分析部分，我們分析整理了發明件數較多的發明人，如表 7 所示，可看出本案重點研發人員，其中 Cohen; Todd J. 是本案的發明王，共發明件數高達 14 件之多，另外 Olson; Walter H.、Rosen; Craig A.、Ruben; Steven M.、Lesh; Michael D. 在美國申請的相關專利均高達 10 件以上，另外 Swanson; David K.、Hsu; William 等幾位發明人也有相當高的發明件數，因此可判斷這幾位的創新能力都很高，若有公司能將這幾位發明王網羅，必能有一番建樹，另我們發現發明王 Cohen; Todd J. 其發明的案件均由專利權人 Bloom; Leonard 申請專利，因此可判定該發明王對公司的忠誠度很高。

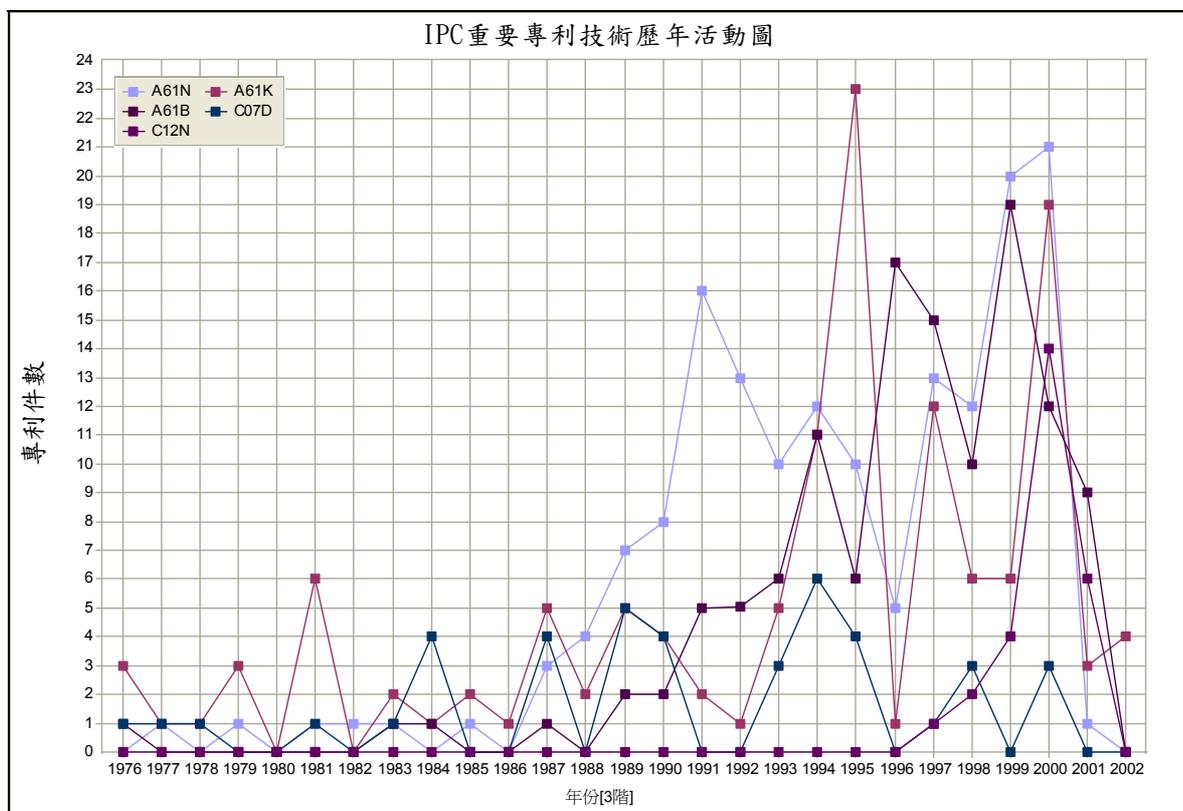
另外關於本案維吉尼亞大學(University of Virginia)的專利案主要有兩件，分別是由三位發明家所發表分別是 Belardinelli; Luiz、Rubio; Rafael 與 Berne; Robert M.，又 Rubio; Rafael 與 Berne; Robert M. 關於發表本案相關領域的專利只有兩篇且在與 Belardinelli; Luiz 發明人合作後並無繼續於本案領域創造專利，又 Belardinelli; Luiz 於本案相關領域創造了八篇專利，可得知 Belardinelli; Luiz 是維吉尼亞大學(University of Virginia)申請本案時的關鍵人物，又該名發明人 Belardinelli; Luiz 雖之前與之後在維吉尼亞大學(University of Virginia)創作許多與本案相關的專利，但最重要的兩件專利是在維吉尼亞大學(University of Virginia)發表的，因此由此可看出維吉尼亞大學(University of Virginia)在本案的用心。

表 7、針對 Adenosine 專利的發明人分析

發明人	所屬公司	專利件數
Cohen; Todd J.	Bloom; Leonard	14
Olson; Walter H.	Medtronic, Inc.	12
Rosen; Craig A.	Human Genome Sciences, Inc. 、 La Jolla Institute for Allergy and Immunology 、 The Regents of the University of Michigan	11
Ruben; Steven M.	Human Genome Sciences, Inc.	10
Lesh; Michael D.	Atrionix, Inc. 、 Emory University 、 The Regents of the University of California	10
Swanson; David K.	Boston Scientific Corporation 、 Cardiac Pacemakers, Inc. 、 EP Technologies, Inc. 、 Thomas Jefferson University	9
Hsu; William	Cardiac Pacemakers, Inc.	9
Ni; Jian	Human Genome Sciences, Inc. 、 La Jolla Institute for Allergy and Immunology 、 The Regents of the University of Michigan	8
Moore; Paul A.	Human Genome Sciences, Inc.	8
Belardinelli; Luiz	CV Therapeutics, Inc. 、 The University of Virginia Alumnia Patents Foundation 、 University of Florida Research Foundation	8
Totman; Mark H.	Cardiac Science, Inc.	7
Thompson; David L.	Medtronic, Inc.	7
Owen; James M.	Cardiac Science, Inc.	7
O_Leary; James P.	Cardiac Science, Inc.	7
Milner; Peter G.	Aryx Therapeutics 、 University of Florida Research Foundation	7
Mehra; Rahul	Medtronic, Inc.	7
LaFleur; David W.	Human Genome Sciences, Inc.	7
Fleischman; Sidney D.	EP Technologies, Inc.	7
Fincke; Randall W.	Cardiac Science, Inc.	7
Desai; Jawahar M.	Angeion Corporation 、 BASF K & F Corp. 、 Desai; Jawahar M. 、 Gensia, Inc. 、 Stuart Medical Inc. 、 The Board of Regents for the University of Texas System	7
Whayne; James G.	Boston Scientific Corporation 、 EP Technologies, Inc. 、 Thomas Jefferson University	6
Rubio; Rafael	The University of Virginia Alumnia Patents Foundation 、 University of Virginia Alumnia Patents Foundation	2
Berne; Robert M.	The University of Virginia Alumnia Patents Foundation 、 University of Virginia Alumnia Patents Foundation	2

## 7、IPC 相關之分析

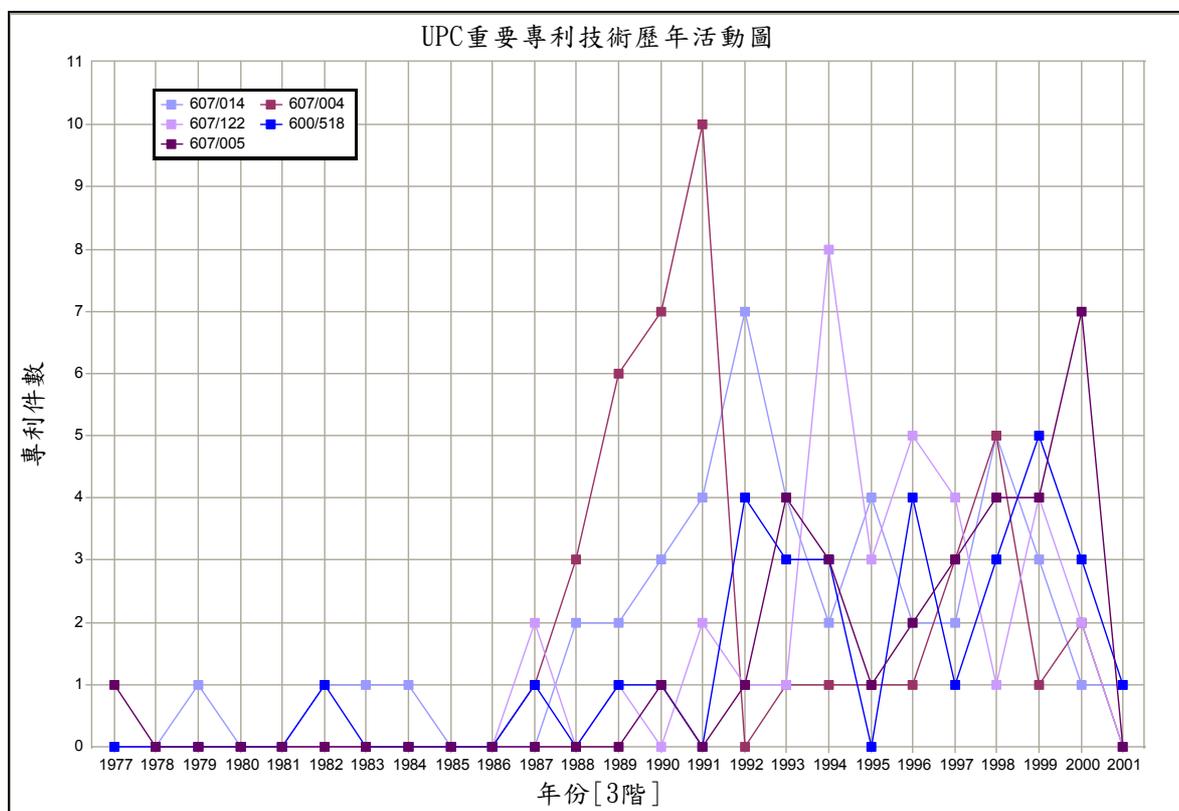
圖 4、IPC 分類圖



請參考圖4，IPC為國際專利分類，分類的方式主要以功能的方式區分，本案的技術用IPC分類可發現該集團應用的領域相當的廣，以圖4 IPC分類前五類來觀察與本案相關分類，其中以A61N應用於電療、磁療、放射療、超聲波療等為主；A61B用於診斷；外科；鑑定等，C12N分類微生物或；其組合物（殺蟲劑，害蟲驅避劑或誘殺劑，或含有微生物、病毒、微生物真菌、發酵產物之植物生長調節劑，或從微生物或動物材料產生或萃取製得的物質等），分類A61K為醫用，牙科用或梳妝用之配製品；分類C07D為雜環化合物。

另，圖5為UPC分類，該圖分類方式以UPC三階分類展開前五類分別為607/014、607/122、607/005、607/004與600/518等皆為本案重點發展領域，同樣的相關技術之競爭對手也須密切注意該技術之發展。

圖 5、UPC 分類圖



### 小結:

關於本案，維吉尼亞大學(University of Virginia)只擁有兩篇相關專利，卻創造了大量的營收，這是本案相當有趣的現象，維吉尼亞大學(University of Virginia)在對的時間選了 Adenosine (腺核甘)作為研究開發，掌握天時，維吉尼亞大學(University of Virginia)擁有相當先進的生醫科技設備，掌握地利，及又擁有堅強的發明人，掌握了人和。維吉尼亞大學(University of Virginia)此種技轉模式，很適合台灣發展，一搬而言，一藥品開發需要數十億美金，台灣一般的中小型的生醫開發公司並無此能力，因此台灣可以學習 UV 的模式，尋求適當的產品，選擇適當的人才，並隨時掌握買主與賣主的動向，捉住市場商機，進行授權，為授權單位找到最佳利基，另外，原本，在台灣一直認為生物科技專利需掌握某個特定元素的專利才有商機，較少注意應用類別的專利，本案即是一種 Method of Use 應用類別的專利，因此本案可作為台灣發展生醫科技之技轉參考模式。

綜上所述由此專利分析可給台灣之建議整理如下:

1. Adenosine (腺核甘) 為一自然物和台灣正在發展中的中草藥很類似，此模式可以做為中草藥一參考案例。
2. Adenosine (腺核甘) 的專利為"Method of use" 為一應用型專利，此亦可做為台灣技術擁有者一重要參考方式。

## 肆、Adenosine (腺核甘) 製劑之開發研究

### 一、處方專利：

Adenosine (腺核甘) 的專利為”Method of use” 為一應用型專利，此可做為台灣技術擁有者一重要參考方式。

### 二、藥物組成：

Each Vial(2mL) contains :

Adenosine .....	6mg
Sodium Chloride .....	18 mg
Water for Injection .....	q.s.

每一劑 Adenoscan<sup>®</sup> 注射劑，為無菌、無熱源之溶液，其中含無菌、無熱源之 Adenosine (腺核甘) 乾粉 6 mg/2mL 並含無菌、無熱源之氯化鈉(Sodium chloride) 18 mg/2mL，在無菌、無熱源之注射水中。其溶解後之水溶液 pH 值，介於 4.5 和 7.5 之間。

### 三、用法用量：

Adenoscan<sup>®</sup> 目前核准用於陣發性心室上心搏過速及輔助診斷 QRS 波變寬或變窄之複雜性心室上心搏過速。成人劑量—初劑量為 3~6mg(直接 IV bolus 1-2 秒鐘，並迅速用 NS 溶液沖過)，如果心搏過速持續存在，第二及第三次劑量為每隔 1-2 分鐘投予 6~12mg。(一次劑量不建議大於 12mg) [仿單劑量則為：0.0375-0.25 mg/kg/dose]。

### 四、處方研究：

一種 Adenosine 注射劑之處方其描述組成如下所述：

組成	mg/mL
Adenosine	3.0
Sodium chloride	9.0
Water for Injection	Add to 2mL

充填前 60 分鐘，打開層流裝置 Laminar flow

↓

將 Adenosine、Sodium chloride 之無菌乾粉，經無菌充填機充填入經 250°C 乾熱滅菌過之玻璃瓶(Vial)

- ↓  
充填乾粉後經氮氣充填機，即注入過 0.2 $\mu$ m 濾膜之無菌氮氣
- ↓  
將經無菌洗滌、減壓乾燥 5 小時再經 105°C 熱風乾燥 5 小時之橡皮塞栓上
- ↓  
再經鋁蓋締結而為無菌乾粉注射劑
- ↓  
此注射劑之水溶液 pH 值，介於 4.5 和 7.5 之間。
- ↓  
此乾粉注射劑在 40°C/75% 相對溼度之三個月安定性佳，且無不純物產生。

#### 五、藥理研究：

Adenosine (腺核甘) 主要機轉為抑制 AV node 和 sinus node 的活性，最常用來治療含有 AV node 之 reentry pathway 的 PSVT。目前 Adenosine 只建議使用於強烈懷疑為心室上來源的心律不整。Adenosine (腺核甘) 作用機轉，作用在血管和 AV node 的 adenosine receptor，機轉可能包括活化 adenylyate cyclase 和抑制動作電位。臨床使用上，Adenosine (腺核甘) 為一強效血管擴張劑，可用在麻醉中降低動脈血壓。它選擇性地作用在小動脈阻力血管，對靜脈作用較少，因為很短的半生期，所以持續性灌注(60-120mg/kg/min)是需要的。代謝方面，由紅血球和血管內皮細胞迅速吸收，代謝成 inosine 和 adenosine monophosphate。而在器官作用方面，A、心血管，Adenosine (腺核甘) 藉由降低系統血管阻力來降低動脈壓。大劑量 Adenosine 壓抑 sinus node，可造成暫時 sinus pause。雖然最好避免使用在 2nd or 3rd degree heart block 的病人，但是副作用少見且時間短。B、肺呼吸，Adenosine(腺核甘)降低肺血管阻力，增加肺內分流，抑制了肺因低血氧的血管收縮反應，可造成動脈氧飽和度降低。C、腎臟代謝，奇怪地，Adenosine 造成腎血管收縮減少腎血流。

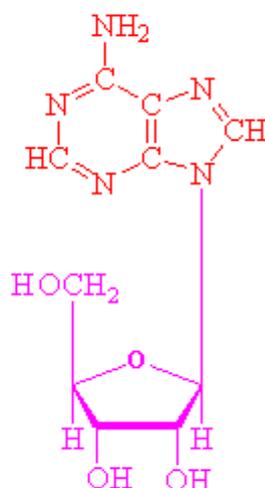
#### 六、藥物動態研究：

1. Adenosine (腺核甘) 為身體所有細胞中內生性的核甘，是許多生化途徑的中間代謝產物，因此可調節各種生理作用（如：血小板的功能、冠狀及全身血管的張力、脂肪組織的脂肪分解作用等）。實驗顯示 Adenosine 的電生理反應有：壓抑 SA node 及 Purkinje fiber 的自動性，壓抑 AV node 的傳導，可縮短及超極化(hyperpolarization) 心房的動作電位，拮抗 isoproterenol 對心室肌肉動作電位的作用。Adenosine 同時對所有的血管床（除腎的入小動脈及肝靜脈之外）有血管擴張作用。Adenosine 可產生短暫的 AV block，並阻斷心房快速性節率異常的 re-entry circuit，因此能有效的截斷陣發性心室上心搏過速。除了會製造血管收縮的腎動脈和肝門靜脈以外，對大部分的血管而言，Adenosine (腺核甘) 是一種強的血管擴張劑。Adenosine 被認為其藥理學作用在透過嘌呤接受體的活化作用（細胞表面的 A<sub>1</sub> 及 A<sub>2</sub> 腺核甘接受體），雖然 Adenosine

接受體活化作用使血管平滑肌放鬆之確切的作用機轉仍是未知，但有證據顯示其抑制了鈣流向細胞內而減少了鈣的攝取，而且透過血管平滑肌細胞之A<sub>2</sub>腺核甘接受體而活化adenylate cycle。Adenosine 可能以減少脈音來調整神經傳送的假說，細胞間接的藉由特殊的傳送膜上的核甘傳送系統攝取Adenosin。藉由Adenosine激酶將 Adenosine磷酸化為單磷酸腺核甘，或使Adenosine藉由Adenosine去氨基酶使 Adenosine去氨基而變成肌核甘，這些細胞內Adenosine代謝作用不能對血管有作用力。

Adenosine 化學名稱為6-amino-9-β-D-ribofuranosyl-9-H-purine，其結構式如圖6

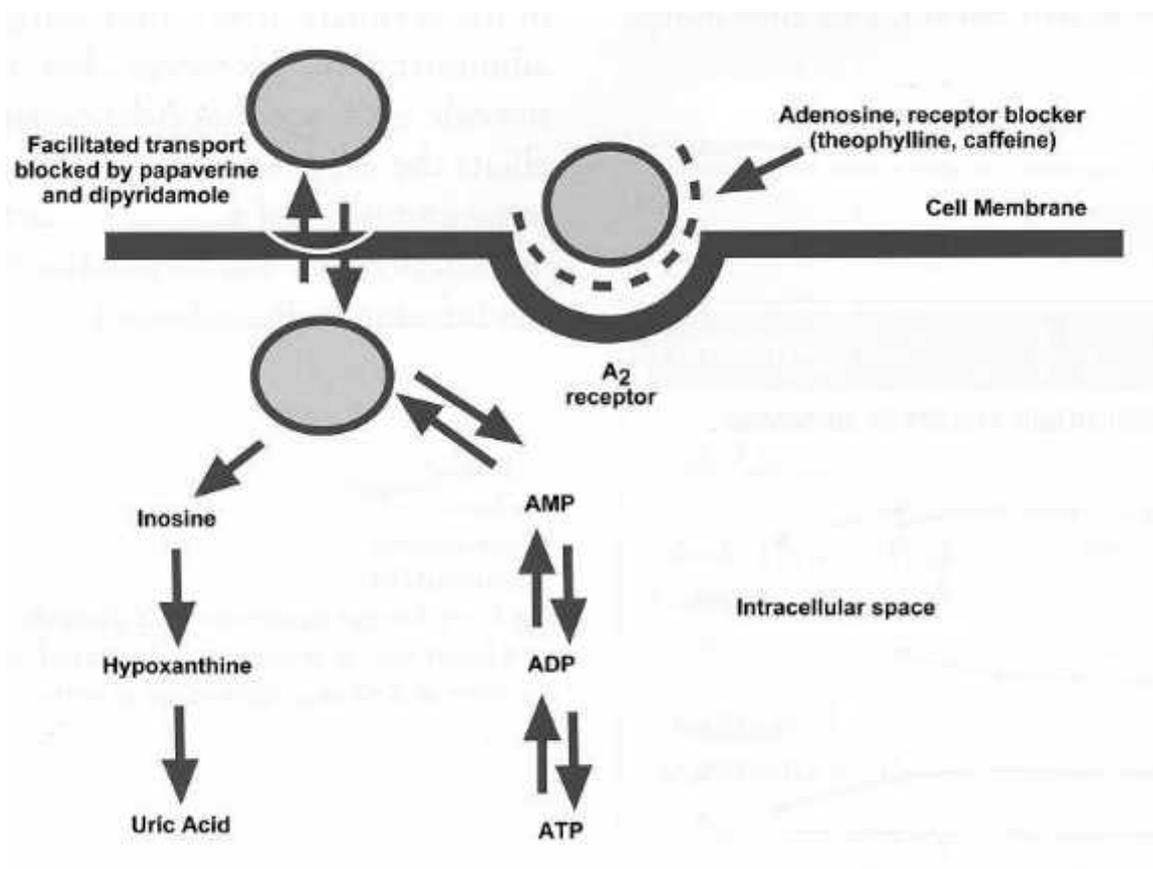
圖6. Chemical structure of Adenosine.



2. 在血液動力學上推測Adenosine(腺核甘)使A<sub>1</sub>-receptor agonism對心率、傳導性與收縮力產生負面的作用，A<sub>2</sub>-receptor agonism使周邊血管舒張，這是人類典型的減緩心臟收縮的作用，藉由放鬆心跳增加速率來使心臟舒張及血壓平穩，而且很少有低血壓及心博過速的現象。
3. 在藥物動力學上Adenosine(腺核甘)活化機制可分為三：
  - (1). 形成機制：Adenosine(腺核甘)是一種天然產出之嘌呤，是Adenosine monophosphate (AMP)腺嘌呤核甘單磷酸去磷酸過程中之細胞代謝產物，也是 S-adenosyl-homocysteine (SAH) 在細胞內之代謝產物，Adenosine是細胞形成時自然釋出之產物。
  - (2). 作用機制：細胞外的Adenosine 積聚並與細胞表面之A<sub>1</sub> 與 A<sub>2</sub>嘌呤受體結合而引發血管舒張。造成細胞外Adenosine濃度增加之因子為：
    - 外加之Adenosine，如 Adenoscan<sup>®</sup> (Adenosine)
    - 組織局部缺血而增加產量，如運動
    - 因會阻斷Adenosine的細胞攝入，因此會增加Adenosine的作用，如 Dipyridamole
  - (3). 雖然Adenosine(腺核甘)接受體活化作用使血管平滑肌放鬆之確切的作用機轉仍是未知，但有證據顯示其抑制了鈣流向細胞內而減少了鈣的攝取，而且透過血管平滑肌細胞之A<sub>2</sub>腺核甘接受體而活化adenylate cycle。Adenosine 可能以減少脈音來調整交感神經之神經傳送的假說，細胞間接的藉由特殊的傳送膜上的核甘傳送系統攝取Adenosine。
4. Adenosine(腺核甘)之移動機制，經由靜脈注射 Adenosine(腺核甘)可快速的由循環系統讓紅血球及血管內皮細胞攝取到，Adenosine 在細胞外可快速被清除，這個過程是透過一個特殊傳送膜上的可逆、非集中、而且是雙向且對稱作用的核甘運送系統，過多的細胞外之Adenosine(腺核甘)會藉由細胞外部之 Adenosine deaminase 去氨基作用而清除。細胞內的 Adenosine(腺核甘)經由 Adenosine kinase(腺核甘酸激酶)磷酸化，快速的代謝為 Adenosine monophosphate (AMP) 腺嘌呤核甘單磷酸，或在細胞內由 Adenosine 去氨激酶代謝為肌核甘，雖然 Adenosine 激酶比 Adenosine 去氨激酶有更低的 K<sub>m</sub> 及 V<sub>max</sub>，但當 cytosolic adenosine 進行磷酸化過程中去氨基作用扮演著重要角色，藉由 Adenosine 去氨基作用而形成之肌醇可釋出而使細胞完全不受傷害，甚至降解為次黃嘌呤、黃嘌呤、最終為尿酸，經由 Adenosine(腺核甘)磷酸化行成之腺嘌呤核甘單磷酸 Adenosine monophosphate (AMP) 已被歸類為具高能量之磷酸鹽類。Adenosine(腺核甘)注射後會快速的被大部分的組織細胞(紅血球及血管內皮細胞)所攝入，其產生房室傳導阻斷的起始作用時間為 20-30 秒，作用時間可持續約 10

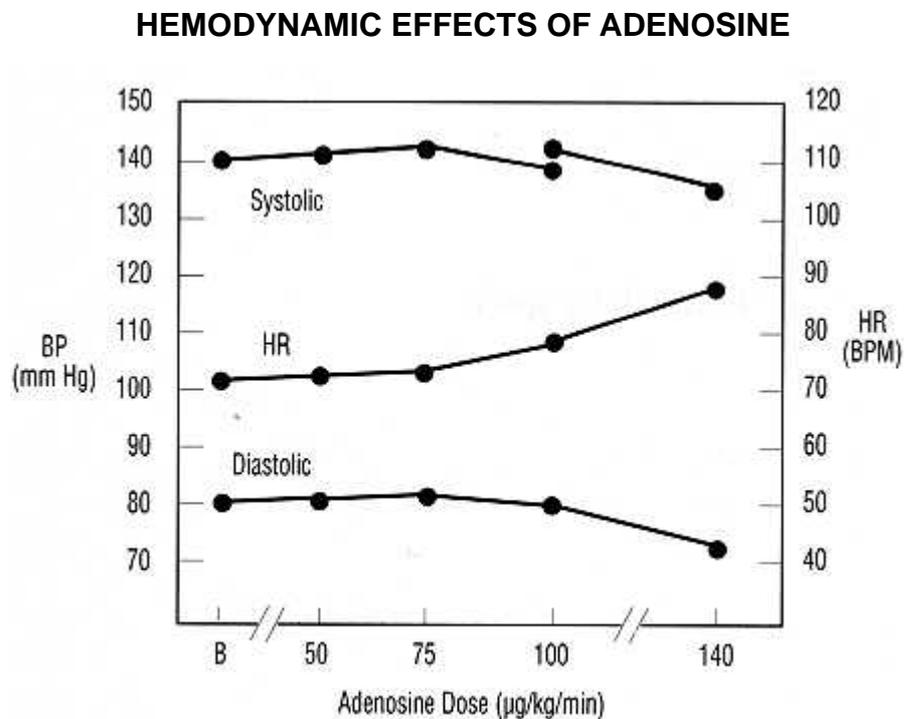
秒；於體內會快速分解代謝為不具活性的 inosine 及腺嘌呤核苷單磷酸 Adenosine monophosphate (AMP)；靜脈投予後的全身清除時間小於 30 秒，半衰期約為 10 秒。此乃因 Adenoscan 不必經由肝臟代謝與腎臟代謝之故，也不必擔心因肝臟代謝與腎臟代謝失常而失去作用。

圖 7、Adenosine (腺核甘) 移動機制



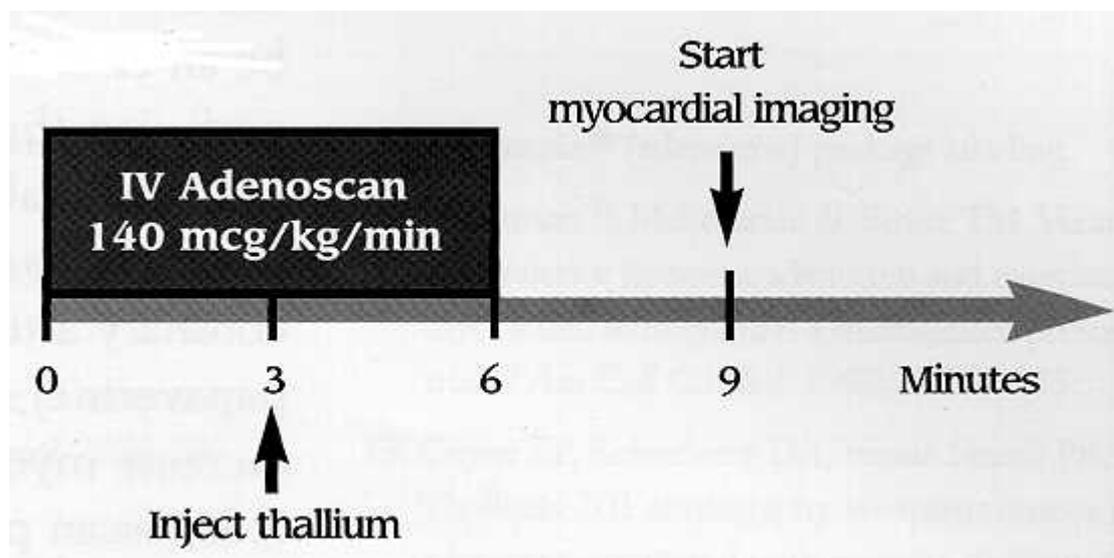
5. Adenosine (腺核甘) 在體外試驗之人類血液的半衰期少於 10 秒，這個非常短的時間範圍可以排除許多藥物動力學可變因素的研究，而且在循環系統的半衰期應該遠小於體外試驗的半衰期，因為血管之內皮細胞會快速地自血漿中移除 Adenosine (腺核甘)。因此，在外因途徑投與 Adenosine (腺核甘) 之後要計算其循環系統或冠狀動脈之 Adenosine 增加的濃度是不可能的。無論如何，由臨床試驗證據顯示經由靜脈注射 Adenoscan® (adenosine) 可誘發預期的結果，這個結果是依賴藥物投與而且在注入停止時很快的結束。

圖 8、病患經由靜脈注射 Adenoscan® 140 mcg/kg/min 6 分鐘後，測量舒張壓(Diastolic)、收縮壓(Systolic)及心跳速率(HR)的變化。



6. Adenosine (腺核甘) 主要用於陣發性室上性心動過速 (PSVT) 的治療。終止由以下機制引起的 PSVT: 房室結折返; 經旁道的房室折返; 竇房結的折返; 自律性房性心動過速和觸發性房性心動過速。對房顫、房撲及折返性房性心動過速, Adenosine 不能終止其發作, 但可減慢心室率。Adenosine 能終止觸發活動所致的室性心動過速及自律性室性心動過速。

圖 9 -Adenoscan<sup>®</sup> (Adenosine) infusion protocol



## 伍、市場評估

### 一、預測下十年之明星藥物：

1. 超級明星藥物是製藥公司極高獲利之產品，但成功上市機率極低，一個成功新藥之研發費用約需 8 億美元，當一個新藥研發成本回收後，平均約還有六至七年之專利保護期可獲利，等到專利期一過，me-too 產品一上市，獲利才會轉低，在專利保護期間內，其單一產品年營收額常超過十億美元，已足可應付公司所有管銷費用，是非常吸引人的。
2. 表 8 的報告列出，18 種在 Late-stage 研發階段且被認為極具潛力成為未來十年之超級明星藥物如下，每一單一藥物在 2008 年之營業額預估皆超過 7.5 億美元，希望在 2008 年都能通過年營收額十億美元門檻而成為真正之超級明星藥物。
3. 這些產品種類繁多，5 種（囊括前 3 大）為心血管（cardiovascular disorders）疾病用藥，預估銷售額達 108 億美元，4 種為中樞神經（CNS）用藥，預估銷售額達 41 億美元，確認了此二類用藥藥物在全球之領先地位。

表 8、在 Late-stage 研發階段且被認為極具潛力成為未來十年之超級明星藥物

Pipeline products with potential sales of over \$750 million in 2008

預估排名	商品名(主成分)	適應症
1	Crestor(Rosuvastatin)	高血脂
2	Pitavastatin(NK-104)	高血脂
3	Exanta(Ximelagatran)	預防 VET 及中風
:	:	:
:	:	:
:	:	:
18	Zetia(Ezetimibe)	高血脂

Source : Datamonitor

## 二、醫藥經濟發展全球化

1. 跨國公司為了增強國際競爭力，通過大規模的聯合與兼併，建立全球性的生產與銷售網路，擴大市場規模。一是表現在生產的全球化。二是表現在銷售上，建立全球性的生產與銷售網路，擴大市場競爭力，尤其表現在新藥的全球推廣上。
2. 在新藥開發流程中，每一個步驟都有可能造就新產品，在各階段，只要將想法加以證明，就會開始產生商業價值，並可以透過專利權加以保障。在臨床前階段，包括新平台技術、新篩選技術及篩選平台的發明等等，都可以透過專利加以保護。
3. 在臨床試驗階段，IND filing( 試驗中新藥申請 )階段的商機在於所發現化合物的授權、或者是共同開發等；Phase I 到 Phase II 階段的商機，除了所發現化合物的授權外，在於臨床試驗上的更進一步合作；Phase III 到 NDA( 新藥上市申請 )階段的商機則在於市場開發或行銷上的合作。
4. 雖然新藥一般而言是愈早上市愈好，但在現實上，各國的市場特性及法規對產品的障礙程度有所不同，部份地區也有可能愈晚上市愈好。所以市場規劃也是新藥開發商品化的一大重點。
5. 新藥上市後，重點則放在延伸利潤，以及市占率的鞏固。除了持續觀察市場對該產品的反應外，在專利到期後，藉由改良的第二代新藥、學名藥市場及指示用藥品市場的佈局，也是展延產品生命週期及保護市佔率的常見策略。

## 三、Fujisawa 產品及服務分析:

藤澤藥品(Fujisawa)為一專業西藥製造及行銷公司，1894年發跡於日本Osaka，目前在全球各大地區如美國、德國、法國、義大利、西班牙、香港、台灣等皆有服務據點，現已成為世界30大藥廠之一。日本藤澤除了在原有位於大阪、筑波、名古屋的10處當地實驗室，以進行公司主要之研究活動外，藤澤集團另擁有海外衛星研究實驗室，如藤澤美國研究機構（Fujisawa Research Institute of America）與美國東北大學合作，及藤澤愛丁堡神經科學研究機構（Fujisawa Institute of Neuroscience in Edinburgh（FINE））。

在以研究為導向的藥品製造公司而言，藤澤集團的研究開發行動，是其能夠在全球高度競爭的市場中，取得成功的主要關鍵。為了開發更新的藥物來滿足醫學上的需求，藤澤集團一直持續地在研究開發活動下投下重資。至2002年3月底為止，藤澤集團投資了日幣570億9仟3佰萬元（美金4億2仟9佰萬）在研究開發的活動，約是營業淨額的16.7%。藤澤集團的研究開發焦點集中於免疫學/炎症、腦血管疾病、代謝性疾病、感染性疾病等四項專業領域。

#### 四、King 產品及服務分析:

King Pharmaceuticals 製造及行銷專利藥及非專利藥，專利藥包括心血管疾病，防感染和婦女健康產品等。也購買公司認為並沒有銷售好的其他製藥廠的產品。King Pharm 已買下了 Medco Research 和擅長甲狀腺治療的 Jones Pharma。

## 陸、結論

### 一、 Medco 研發中心(Medco Research Inc.)

1. 1978 年創立於加州
2. 1984 年，Medco 首度公開了他們的研發成果並做了技術授權、技術轉移，那就是一種在心血管用藥成功之案例—Adenosine。這個組合物衍生出 2 個產品—Adenocard<sup>®</sup> 與 Adenoscan<sup>®</sup>。
3. 1993 年因製藥業務之拓展而搬遷至北卡
4. 2000 年，Medco 被 King 製藥公司所併購
5. Medco 研發中心之經營策略，是在尋找藥物研發階段之早期發現(Discovery)，尋找具有商品化及商品價值之藥物候選者
6. Medco 所選擇之標的產品，都是大學院校或法人組織所研發而得到美國專利之授權標的物，Medco 把這些標的物，經過連串綿密的臨床驗證，再把這些藥物與專利的製造銷售權，授權給大製藥廠，如 Fujisawa(藤澤製藥)，經由授權而獲取授權金，並收取產品銷售之權利金。
7. Medco 從藤澤製藥(Fujisawa Pharmaceutical Co.)收取 25%營業額，並將其一半支付給發展 Adenocard<sup>®</sup>之維吉尼亞大學。

### 二、 Fujisawa Healthcare, Incorporated (FHI)

1. 是目前 Medco 研發中心授權銷售 Adenocard<sup>®</sup>之合作公司，Adenocard<sup>®</sup>在此類之心血管用藥上佔了 80%的市佔率
2. 於 1998 年增加此組織能耐建立成一個技術平台，又藉此技術平台發展新的產品，打開了北美與歐洲市場。

### 三、 King Pharm(國王製藥)

1. 1993 年成為學名藥主要製造代工廠
2. 策略定位於專利藥，在其生產線上成功併購了 50 幾個專利藥，並將商品開發整個流程建立起來，King Pharm 在製藥工業合併風潮中，扮演了極為成功之角色。
3. 2000 年買下 Medco 研發中心，補強研究開發能力，尤其是在心血管用藥上，也就是說把 Medco 研發中心之研發人才與研發成果及專業技術與 King Pharm 結合在一起。

4. 在 2002 年 12 月 31 日結算後，Adenocard<sup>®</sup> 與 Adenoscan<sup>®</sup> 之營業額 58.4 百萬美元，比去年同期(46.8 百萬美元)增加 25% 之成長率。在 2002 年第一季之 Adenosine 營收為 17.4 百萬美元，相較於比去年同期(10.7 百萬美元)增加了 63% 之成長率。
5. 事業經營模式，是策略性合併多家中小型企業，製藥專業品項由當初之 24 項，擴大為 800 項。
6. 策略為以市場為導向，補強公司重點產品面，並規劃公司產品生命週期管理，極力發展創新產品。例如將主力產品 Adenocard<sup>®</sup>，由傳統之乾粉注射劑，改良為更方便、更有效率且更安全之無針頭式注射劑。

#### 四、 Adenocard<sup>®</sup> Pipeline

1. Adenocard<sup>®</sup> 其使用在醫藥途徑是可治療病人突發性之心律不整，Adenocard<sup>®</sup> 是於 1982 年被發明而申請專利，但 1987 年即有藥品問世，可見其研發效率非常的高。
2. 營收方面，Medco 研究中心收取藤澤藥品公司銷售 Adenocard<sup>®</sup> 營業額之 25% 為其權利金，然後將收取之權利金一半再轉交與發明 Adenocard<sup>®</sup> 之維吉尼亞大學。
3. Adenocard<sup>®</sup> 之所以成為高價值性之藥物，乃是因其具有很短的半衰期，因為 Adenosine 是人體可自然產生的，其在人體之可清除率是非常高而快速的。此點，對因上心室心動過速(PSVT)而須治療之病人是非常非常重要的參考因素。
4. Adenocard<sup>®</sup> 於 1989 年通過 FDA 認證而核准上市，是維吉尼亞大學唯一可供商品化之生技技轉產品，也是唯一之財源收入。他們的先知卓見，認定 Adenosine 在醫藥用途具有卓著療效且很有經濟價值，將此專利授權給 Medco 研究中心，Medco 研究中心再將此產品技轉授權給藤澤藥品，而藤澤藥品將其 Adenosine 商品化推入美國與加拿大市場，而使得維吉尼亞大學、Medco 研究中心與藤澤藥品成為共榮共利之合作夥伴。
5. Medco 研究中心在此項跨國際公司之合作中，扮演著重要角色，將維吉尼亞大學發展 Adenosine 之特殊醫藥用途，商品化而選擇藤澤藥品為其合作夥伴，而成就彼此共同之專業領域。再來談談很有興趣之另一家公司，King 製藥公司，King Pharm 是一家以學名藥起家之學名藥廠，其在 2003 年之獲利為 331.9 百萬美元，比 2002 年同期之 240.4 百萬美元成長了 38%。
6. 1993 年，King Pharm 與 Medco 研究中心合併後，King Pharm 直接增加了 35 個品項的藥可直接投入市場，大大的增強了超過 250 個產品之強大銷售網。

7. King Pharm 為了加強其在心血管用藥的不足，於 2000 年 2 月與 Medco 研究中心合併增強研發能力。
8. King Pharm 在專利藥及學名藥經營上有著長足而穩健的成長，因此在製藥界早就被認定為是一家值得仗賴又具創新研究能力的專利藥及學名藥領導品牌，由於 King 製藥公司不斷地創新管理，並時時注意市場脈動而做其經營策略之調整，如利用策略聯盟甚至購買極具知名之專利藥製藥公司，或極具市場價值之學名藥，並將他們旗下的各項藥品，做生命週期管理，以免造成產品線新專利藥真空。
9. 當 King Pharm 併購了 Medco 研究中心後，仍讓 Medco 保留原公司名稱，也不介入其經營管理，讓 Medco 人事擁有自主權，此種對員工的信賴專業、相信專業與讓員工有積極獻身的動力管理，在在證明 King Pharm 在經營策略上之遠見。

## 柒、建議:

隨著社會老齡化和生活水平的提高，心血管疾病的發病率和病死率日趨上升。根據最近的一項研究表明，在全球 8 個主要地區包括發達和發展中國家的調查顯示，缺血性心臟病和腦血管疾病已成為主要的致死原因。如在美國，心血管疾病遠超過癌症，占全部死亡的 42%，成為主要死因。在我國，心血管疾病亦成為老年人常見多發病之一，明顯高於西方國家。在 Front Line Strategic Market Report™ 中，一篇名為「高血壓治療、新興趨勢及商機」的文章指出，全球高血壓治療藥物的市場規模，在 2006 年時，在平均複合年成長率為 7% 的情況下，達到年 385 億美元。報導中指出，根據全美統計有 5 千 2 百萬人須接受降膽固醇的藥物治療，而實際接受治療的人約只佔三分之一，在膽固醇管理觀念逐漸被重視下，另外三分之二高膽固醇而未接受藥物治療的病患，將替未來降膽固醇藥物提供了可觀的成長空間，也因此而助長了心血管疾病的發病率，也為心血管藥物提供了相當的成長空間。

此外，隨著美國「高齡化」社會的逐漸形成，心血管藥物需求將大量增加。台灣市場規模與藥廠規模皆小，本土藥廠應朝技術移轉、技術授權及策略聯盟合作方式及早提升技術及研發能力，才有進軍全球市場之轉機。

在新藥開發過程通常可以分為五個主要項目，即：

- 1).研究與發現 (Research and Discovery)
- 2).臨床前研究(Preclinical studying)
- 3).臨床發展(Clinical trial)
- 4).藥品的製造(Production)
- 5).行銷及銷售(Sales and Marketing)

而合作伙伴間的財物報酬，視其對彼此所產生的價值的貢獻度來分配，可分四大塊評價，即：

- 1).行銷及銷售
- 2).製造
- 3).臨床發展
- 4).研究開發

長期說來，藥品開發過程需費時多年，因此合作授權、合作開發、分工進行、策略聯盟，甚至技術移轉等，皆是各大藥廠常進行之模式，以國內製藥廠規模，想要開發新藥，似乎還有一段很長的路要走，如果可以的話，似乎可以考慮合作授權、合作開發、分工進行、策略聯盟，甚至技術移轉等，我們認為經營策略運用成功與否的首要條件是，能否擁有最佳的合作伙伴團隊。以本製品 Adenosine 為例，University of Virginia(維吉尼亞大學)、Medco 研究中心、King Pharm(國王製藥)與 Fujisawa(藤澤藥品)即為成功且共榮共利之合作夥

伴。

University of Virginia(維吉尼亞大學)屬於研究型大學，在 1980 年代，Dr. Berne 和他的研究團隊發現了 Adenosine (腺核甘) 在心律調節上扮演了非常重要的角色，而這個發現也直接得到專利保護，此專利是 Adenosine 在臨床應用之專利。然而在此之前，因為 Adenosine (腺核甘) 為大自然自然生成之組合物，在法規上是不能夠申請專利的，也因此規定，在當時，根本沒有任何正面之有利動機去發展其為商品化產品而推向市場。然而 Dr. Robert Berne 與 Dr. Luiz Belardinelli 卻堅持理念，認為 Adenosine 在臨床醫學應用上是非常有療效與商業利益的，而於 1987 年由發明人 Dr. Robert Berne 與 Dr. Luiz Belardinelli 所發明在臨床應用之專利。這個專利為維吉尼亞大學在藥物之專利權利金收入方面已獲利超過 3 千萬美元，這點提供了台灣各研究型大學、法人組織研發中心與育成中心一個新的出路而且是絕對可以學習並做到的，那就是—大自然自然生成之組合物是可以得到專利保護的—在臨床應用方面，尤其是在天然藥物如中草藥及小分子藥物具有藥效的先導性化合物(Lead Compound)篩選上。

Medco 研究中心(Medco Research Inc.)主要是幫助大型製藥公司作藥品研發工作及臨床試驗工作，Medco 研發中心之經營策略，是在尋找藥物研發階段之早期發現(Discovery)，尋找具有商品化及商品價值之藥物候選者，Medco 所選擇之標的產品，都是具有藥效的先導性化合物(Lead Compound)，Medco 就是做接下來之工作，把這些標的物，經過連串綿密的臨床試驗而獲得臨床驗證之管理工作。經過這些臨床驗證，Medco 再把這些藥物與專利的製造銷售權，授權給大的合作夥伴，如 Fujisawa(藤澤製藥)。Medco 提供製藥公司階段性產品移轉引入授權(In Licensing)，填滿其研發中產品線(pipelines)所需之技術和知識，抑或是彼此交互授權(Cross Licensing)，各自取得所需。Medco 研究中心在此項跨國際公司之合作中，扮演著重要角色，Medco 研究中心就是將 Adenosine 之特殊醫藥用途—治療上心室心動過速(PSVT)之第一線治療首選藥物也是運用於狹心室心動過速患者之心博速率穩定上第一線藥理學診斷劑。這點提供了台灣各生技研發中心一個新的出路而且是絕對可以學習並做到的，那就是—在臨床應用方面，慎選具有藥效的先導性化合物(Lead Compound)，經過連串綿密的臨床試驗而獲得臨床驗證之管理工作。經過這些臨床驗證，再把這些藥物與專利的製造銷售權，授權給藥廠。

King Pharm(國王製藥) 是一家以學名藥起家之學名藥廠，King Pharm 的事業經營模式，是藉由策略性合併多家中小型企業而漸漸成長茁壯，其採用之策略為以市場為導向，而補強公司之重點產品面，經由細心長遠的規劃公司產品生命週期管理，而極力發展其創新產品。由於 King 製藥公司不斷地創新管理，並時時注意市場脈動而做其經營策略之調整，如利用策略聯盟甚至購買極具知名之專利藥製藥公司，或極具市場價值之學名藥，並將他們旗下的各項藥品，做生命週期管理，因此已經升級為著名之專利藥與學名藥廠。這點提供了台灣各藥廠—都是學名藥廠一個新的出路而且是絕對可以學習並做到的，那就

是一由策略性合併、聯盟多家中小型企業而漸漸成長茁壯，並以市場為導向，而補強公司之重點產品面，再經由細心長遠的規劃公司產品生命週期管理，而極力發展其創新產品而升級為專利藥與學名藥廠，並且學習要相信專業並讓員工有積極獻身的動力管理。

Fujisawa(藤澤藥品)為一專業西藥製造及行銷公司，除了在原有位於大阪、筑波、名古屋的 10 處當地實驗室，以進行公司主要之研究活動外，Fujisawa 另擁有海外衛星研究實驗室。Fujisawa 極力著重在藉著與其他研究單位之策略合作，結合最新科技及觀念，從事藥品研發的活動。在以研究為導向的藥品製造公司而言，Fujisawa 的研究開發行動，一直持續地在研究開發活動下投下重資是其能夠在全球高度競爭的市場中，取得成功的主要關鍵。在生技藥品業中，技術之複雜性導致企業傾向於採合作研發之交易模式，如 1996 年，Fujisawa 與 Medco 簽下了共同發展 Adenosine 之協定，在協議中，兩造雙方共同分享智慧財產權與利潤。對 Medco 而言，Fujisawa 可以幫助他們擴展商品化後之 Adenosine 生產線，例如 Adenocard<sup>®</sup> 與 Adenoscan<sup>®</sup>。對 Fujisawa 而言，Medco 的產品組成並補強了他們公司重要的產品組合。經由共同開發研究合作，兩造雙方共同分擔了風險與在現實社會中之不確定性；而技術之累積性則促使企業採自行研發之模式，如 Fujisawa 在位於大阪、筑波、名古屋的 10 處當地實驗室。在不同的動機與廠商特質下，企業會選擇不同的技術交易模式，因此共同合作在生物科技的發展越來越重要。這點提供了台灣各藥廠一個新的出路而且是絕對可以學習的，那就是—合作授權、合作開發、分工進行、策略聯盟，甚至技術移轉等交互運用，而更重要的是一要有國際觀。

Fujisawa 其策略聯盟的對象大多是屬於中小型規模，而日本另一家專利藥廠 Sankyo 其策略聯盟的對象甚至是跨國性大藥廠，如 Bristol-Myers Squibb。Sankyo 是日本第二大製藥公司，主要產品為心血管用藥及抗感染用藥，心血管用藥占其營業額一半以上。Sankyo 於 1989 年在日本上市 Pravastatin，商品名為 Mevalotin<sup>®</sup>，而將歐洲與美國市場由 Bristol-Myers Squibb 以商品名 Pravachol<sup>®</sup>自行進行處方研發、製造、行銷與銷售，藉由分工與合作，進而將此單一產品拓展至全球，成為名副其實年營業額達 40 億美元之超級明星產品。

Bristol-Myers Squibb 與 Sankyo 在此新藥開發過程中，研究與發現 (Research and Discovery) 由 Sankyo 主導進行，臨床前研究(Preclinical studying)、臨床發展(Clinical trial)此兩階段各自進行，結果由 Bristol-Myers Squibb 進行處方安定性之專利申請，而最後兩階段之藥品的製造 (Production)、行銷及銷售(Sales and Marketing)，各自劃分市場區隔，各憑行銷策略與企業規劃，此種新藥開發過程，也可以為台灣製藥業拓展至全球市場之發展模式參考。

Bristol- Myers Squibb 透過與 Sankyo 將此 Pravastatin 的商機擴展至最大獲利之利益分享企業規劃目標過程中，不只透過彼此分享，更達到個別企業成長之目標，在此案例中，不僅幫助 Bristol-Myers Squibb 擴展了日本市場，更開啟了 Bristol- Myers Squibb 在 1990 年再度藉由 Sankyo 共同銷售 Captopril 之合作案例。而就 Sankyo 而言，Bristol- Myers Squibb 也幫助 Sankyo 建立了 Pravastatin 在歐洲、拉丁美洲成功上市之機會，讓 Sankyo 之 Pravastatin 成為名副其實之跨國全球知名銷售產品，而正式將日本藥品進軍歐美市場。

如今，Fujisawa 又與 Sankyo 簽訂了在歐美共同開發、銷售 Sankyo 的抗真菌藥 CS-758 合作協約。據協約，兩公司將於今年第二季度開始合作，進行本品的開發及銷售。這是日本國內的大型製藥公司首次在海外合作開發產品。這點也提供了台灣各藥廠一個新的出路而且是絕對可以學習的，那就是一國內各藥廠可經由策略聯盟、合作授權、合作開發、分工進行，甚至併購等交互運用，結合國內的有限資源而走出國際，這將是我們樂於看見的。

## 捌、參考資料

1. Greco et al., Treatment of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia in Infancy with Digitalis, Adenosine-5'-Triphosphate, and Verapamil: A Comparative Study, *Circulation* 66:504 (1982).
2. Puech et al., *Nouv. Pres. Med.* 1;606 (1972).
3. Motte et al., L'Adenosine Triphosphorique dans les Tachycardies Paroxystiques, *Nouv. Press. Med.* 1:3057-3061 (1972).
4. Honey et al., The Action of Adenosine Upon the Human Heart, *Q. J. Med.* 23:485-489 (1930).
5. Jezer et al., The Effect of Adenosine on Cardiac Irregularities in Man, *Am. Heart. J.* 9:252-258 (1933).
6. London, Edinburgh, Melbourne, pp. 124, 125 and 195-200.
7. DiMarco et al., Adenosine: Electrophysiologic Effects and Therapeutic use for Terminating Paroxysmal Supraventricular Tachycardia, *Circulation* 68:1254 (1983).
8. Belhassen et al., Electrophysiologic Effects of Adenosine Triphosphate and Adenosine on the Mammalian Heart: Clinical and Experimental Aspects, *J. Am Coll Cardiol* 4(2): 414-424 (1984).
9. Senges, Effect of Hypoxia on the Sinoatrial Node, Atrium, and Atrioventricular Node in the Rabbit Heart, *Circ. Res.* 44:856-863 (1979).
10. Bagdonas, Effects of Ischemia and Hypoxia on the Specialized Conducting System of the Canine Heart, *Am. Heart J.* 61:206-218 (1961).
11. Carmeliet et al., Comparative Effects of Lignocaine and Lorcaïnide on Conduction in the Langendorff-Perfused Guinea-Pig Heart, *Cardiovasc. Res.* 13:439-449 (1979).

12. Belardinelli, Effects of Adenosine and Adenine Nucleotides on the Atrioventricular Node of Isolated Guinea Pig Hearts, *Circulation* 70 (60): 1083-1091 (1984).
13. Belardinelli et al., Dromotropic Effects of Adenosine and Adenosine Antagonists in the Treatment of Cardiac Arrhythmias Involving the Atrioventricular Node, *Pflugers Archiv.* '380 Jun. 7, 1984.
14. Zumino et al., Effect of Ischemia and Low-Sodium Medium on Atrioventricular Conduction, *Am. J. Physiol.* 218, 1489-1494 (1970).
15. Chiba et al., Differences in Chronotropic and Dromotropic Responses of the SA and AV Nodes to Adenosine and Acetylcholine, *Chem. Abs.* 77:1357266 (1972).
16. Chiba et al., Prevention of the Negative Chronotropic Effect of Adenosine by Caffeine, *Chem. Abstracts* 72:20464u (1969).
17. Chiba et al., Absence of Chronotropic Effects of Dibutyl Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate on the Dog SA Node, *Chem. Abstracts* 77:135738g (1972).
18. Belardinelli et al., Blockage of Ca<sup>sup.2+</sup> Dependent Rat Atrial Slow Action Potentials by Adenosine and Lanthanum, *Pflugers Arch.* 380, pp. 19-27 (1979).
19. Bass et al., Cardiopulmonary Effects of Antimalarial Drugs, *Chem. Abstracts* 77:14092h (1972).
20. Hopkins, Action of ATP in the Guinea Pig Heart, *Chem. Abstracts* 78:131917n (1973).
21. Szentmiklosi et al., Effect of Adenosine on the Electrical Activity of the Heart of Intact Experimental Animals, *Chem. Abstracts* 92: 104396z (1980).

22. Iskandrian AS. Cardiac imaging: which test, when, and why? *Am J Card Imag.* 1991;5(suppl 1):2-6.
23. Klabunde RE. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharm.* 1983;93:21-26.
24. Moser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol.* 1989;256 (Cell Physiol 25):C799-C806.
25. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation *Circulation.* 1990;82:1595-1606.
26. Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation.* 1990;82:80-87.
27. Cerquiera MD, Verani MS, Schwaiger M, et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from Adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:384-389.
28. DiMarco JP, Sellers TD, Lermnan BB, Greenberg ML, Beme RM, Belardinelli L. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:417-425.
29. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:485-489.
30. Siffiring PA, Gupta NC, Mohiuddin SM, et al. Myocardial uptake and clearance of TI-201 in healthy subjects: comparison of adenosine -induced hyperemia and exercise stress. *Radiology.* 1989;173:769-774.

31. Lee J, Chae SC, Lee K, Heo J, Iskandrian AS. Biokinetics of thallium-201 in normal subjects: comparison between adenosine, dipyridamole, dobutamine and exercise. *J Nucl Med.* 1994;35:535-541.
32. *Nucl Med Commun.* 1998 May;19(5):479-82.
33. *J Nucl Cardiol.* 1998 Mar-Apr;5(2):161-6.
34. Adenoscan<sup>®</sup> (adenosine) package labeling.
35. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani, MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial scintigraphy: a multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:265-275.
36. Coyne EP, Belvedeere DA, Vande Streek PR, et al. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1289-1294.
37. Nguyen T, Heo J, Ooby D, et al. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine -induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1375-1383.
38. Gupta NC, Esterbrooks, DJ, Hilleman DE, et al. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:248-257.
39. Watt AH, Reid PG, Stephens MR, Routledge PA. Adenosine -induced respiratory stimulation depends on site of infusion. Evidence for an action on the carotid body? *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22:238-239.

40. Cushley NU, Tattersfield AE, Holgate ST. Inhaled adenosine and guanosine on airway resistance in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 15:161-165.
41. Adapted from Verani et al. *Am J Cardiol.* 1991; 67:12D-17D
42. Paul T, Pfammatter. J-P. Adenosine: an effective and safe antiarrhythmic drug in pediatrics. *Pediatric Cardiology* 1997; 18:118-126.
43. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM et al. *Circulation*, 1993;87:345-354
44. Brodsky MA, Hwang C, Hunter D et al. *Am Heart J*, 1995;130:564-571
45. Garratt KN et al. *J Am Coll Cardiol*, 1995;25(suppl):A104
46. Marzilli M et al. *J Am Coll Cardiol*, 1996;28(suppl):A406
47. Shryock JC et al. *Am J Cardiol*, 1997;79(12A):2~10
48. Iskandrian AE et al. *Am J Cardiol*, 1997;79(12A):20~23
49. Amanullah AM et al. *Am J Cardiol*, 1997;80:132~137
50. Zoghbi WA et al. *J Am Coll Cardiol*, 1991;18:1271~1279
51. Chaudhry FA et al. *Am J Cardiol*, 1997;79(12A):25~29
52. Wibur SL et al. *Am J Cardiol*, 1997;79(12A):30~37
53. Mentzer RM et al. *Am J Cardiol*, 1997;79(12A):38~43