

doi:10.3772/j.issn.2095-915x.2015.03.002

治部，连载，面向日本版 NIH 建立新指标体系——之五

Development of new indicators for the launch of a Japanese version of the NIH

基于在研药物相关专利判别指标分析药物 开发的基础研究状况

治部真里¹，李颖(编译)²，曾文(编审)²

(1. 日本科学技术振兴机构；2. 中国科学技术信息研究所 北京 100038)

摘要：日本版 NIH 及其制药企业，政策制定·战略规划需要佐证。为此，本研究尝试基于新的指标体系进行制药行业的现状俯瞰与未来预测。本篇基于连载第四篇导出的用于辨识制药企业在研药物及药物密切相关专利的新指标，按照国别和专利申请人，揭示低分子药物、不同技术类别的生物药的基础研究能力。

关键词：日本版 NIH，药品，专利，指标，研究开发，低分子化合物，生物医药品，生物技术，基于 evidence 的政策，专利质量

编者寄语：

本文为《情报工程》外国编委治部真里(JIBU Mari)博士提供的授权论文，由本编辑部编译完成。编创工作中日国际合作项目“面向科技文献的日汉双向实用型机器翻译合作研究”(项目编号：2014DFA11350)、国家社会科学基金项目“基于事实型科技大数据的情报分析方法及集成分析平台研究”(项目编号：14BTQ038)研究成果。

NIH：全称 National Institutes of Health，美国国立卫生研究院，为美国最高水平的医学与行为学研究机构。

原著者：

长部喜幸^{1,2} 治部真里^{3,4,5}

OSABE Yoshiyuki^{1,2}，JIBU Mari^{3,4,5}

1 经济合作与发展组织；E-mail: yoshiyuki.osabe@oecd.org

2 日本专利厅；E-mail: osabe-yoshiyuki@jpo.go.jp

3 经济合作与发展组织；E-mail: mari.jibu@oecd.org

4 独立行政法人日本科学技术振兴机构；E-mail: m2jibu@jst.go.jp

5 同志社大学 技术·企业·国际竞争力研究中心

1 The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

2 Japan Patent Office

3 The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

4 Institute for Technology, Enterprise and Competitiveness, Japan Science and Technology Agency (JST)

5 Doshisha University

Analysis for Basic Research of Drugs Using Refined Indicators for Patents Linked with Marketed Drugs and Pipelines

JIBU Mari¹, LI Ying², ZENG Wen²

(1. Japan Science and Technology Agency; 2. Institute of Scientific and Technical Information of China, Beijing 10038, China)

Abstract: For the sake of providing evidences that contribute to policy making or strategy planning in a Japanese version of the NIH and pharmaceutical companies, we tried to give an overview and future prospects of pharmaceutical industry based on new indicators. Here we show the trends of very basic research of small molecule drug and bio-medicine by country, patents assignees, using new indicators for identifying patents related with pharmaceutical entities' marketed drugs and pipeline

Keywords: Japanese version of the NIH, Pharmaceuticals, Patents, Indicators, Research and development, Small molecules, Bio-medicine, Biotechnology, Evidence based policy, patent quality

1 序言

“面向日本版 NIH 建立新指标体系 (1)~(3)”中，通过上市药物数量以及在研药物，揭示了如何掌握各国新药创新能力的现状以及预测未来^[1-3]。在“面向日本版 NIH 建立新指标体系 (4)”一文中，为了判断制药机构药物相关专利，确立了如下 3 个有效、可能性高的指标^[4]。

- 1) IPC 数量少
- 2) 被引专利数量多
- 3) 专利引用非专利文献数量多

本文采用连载之四建立的逻辑回归模式，分析低分子药物及不同技术生物药的专利动向，报告药物开发的基础研究现状并预测未来。本篇内容，如能预测出与产品相关的专利，就可进一步认为本研究能实现较长期的未来预测。由此以来，在日本版 NIH 及其制药企业的政策制定·战略规划过程中，可以呈现从基础研究直至产品整个过程中的新药创新能力。

另外，本稿为作者的个人见解，并不代表作者所属机构的意见与见解。

2 专利分析指标

在拙著 (4) 糖尿病治疗药与细胞治疗药领域有关专利中，分别抽出了制药机构拥有药物的相关专利和不相关专利 701 件。将 (1)IPC 数、(2) 被引专利数、(3) 引用专利数、(4) 专利引用非专利文献数、(5) 构成一家族的专利数等作为解释变量，基于二值回归模型 1 进行了分析^[4]。

$$p_i = Pr\left(Y_i = \frac{1}{X}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_k x_{k,i})}} \quad (\text{公式 1})$$

公式 1 是设定制药机构每个在研药物及药物相关专利的因变量 p 为 1、不相关专利的 p 为 0，以此计算发生概率的公式。基于连载之四的分析结果，导出公式 2。

$$M = -0.009_{x_1} + 0.020355_{x_2} + 0.003728_{x_3} + 0.003718_{x_4} - 0.00062_{x_5} - 0.05474 \quad (\text{公式 2})$$

(式中 X1~X5 分别代表上述指标的 (1)~(5))

比较制药企业每个在研药物与药物的相关专利及不相关专利可以看出，相关专利其公式 2 中的 M 值大于 1 的趋势强，这在连载之四的文章中已经论及。通过调整公式 2 的阈值，可使抽出在研药物及药物相关专利的可能性提高。本研究分

析中，将公式 2 的 M 的值为 0 以上专利作为在研药物及药物相关的专利。以下将公式 2 的 M 值为 0 以上的专利称为“提炼 (refined) 专利家族数”。

3 专利抽出

本分析使用的专利数据库是汤姆森路透公司的 Derwnet World Patents Index (以下简称

DWPI)，对象数据抽出时间为 2011 年 12 月 31 日。为抽出低分子药物及不同技术的生物药有关的专利，采用了表 1 所示的 IPC 分类号。分析用专利数据为连载之四中论及的指标：(1)IPC 数、(2) 被引次数、(3) 引用专利数、(4) 专利引用非专利文献数、(5) 构成一专利家族数等。将它们作为公式 2 的解释变量，M 值大于 0。

表 1 不同技术的 IPC 分类号及其说明

技术	IPC 类号	说明
低分子药物	A61K 31/01-A61K 31/7084	含有机活性成分的制剂中，有机活性成分为低分子化合物。含有 3 个或更多个核苷或核苷酸的化合物，多糖类、合成聚合材料等为有效成分的除外。
重组蛋白质	A61K 38/04-A61K 38/58	含蛋白质有效成分的制剂中，蛋白质序列确定。(注：考虑技术常识，含有氨基酸序列完全确定的蛋白质医药品，判断作为重组蛋白质使用。)
基因重组疫苗	A61K 39/002-A61K 39/39	含抗原的制剂。另外，抗原基于生物技术制作时采用 IPC 辨识困难，这里，将 A61K 39/002-A61K39/39 视为基因重组疫苗的范畴。
单克隆抗体	(A61K 39/395 not A61K 39/44) and (C07K 16/00 or C12P 21/08)	A61K 39/395：抗体药物。 A61K 39/44：抗体药物中，连结载体的抗体(相当复合单克隆抗体)。 C07K 16/00 与 C12P 21/08：分别代表单克隆抗体(后者为制造方法)。
细胞治疗	A61K 35/12 and C12N 5/06	A61K 35/12：含有来自哺乳动物或者鸟类的物质作为有效成分的药物制剂。 C12N 5/06：动物细胞或者组织。
复合单克隆抗体	(A61K 39/395 and A61K 47/48) or A61K 39/44	A61K 39/395：抗体医药。 A61K 47/48：非活性成分与活性成分结合的药物制剂。 A61K 39/44：抗体医药中，连结载体的抗体。
DNA 及 RNA 治疗	A61K 31/7088 and (C12N 15/11 or C07H 21/00)	A61K 31/7088：含核酸(DNA, RNA, 其它核酸等，含有 3 个或更多个核苷或核苷酸的化合物)药物。 C12N 15/11 或 C07H 21/00：DNA, RNA, 反义微 RNA (miRNA)，小干涉 RNA (siRNA)，核酸适配体等 DNA 及 RNA 片段。
基因治疗	A61K 48/00 and A61K 31/7088	A61K 48/00：基因治疗。 A61K 31/7088：含核酸(DNA, RNA, 含有 3 个或更多个核苷或核苷酸的化合物)药物。

抽出包含上述 IPC 分类号的专利后，按照申请人国家和申请人统计专利家族，在统计国家时，使用了申请人住所中的国名。有关药物数量与在研药物数量，将制药企业与研究机构等拥有的药

物研发状况，即【临床前实验】→【I 期临床试验】→【II 期临床试验】→【III 期临床试验】→【批准申请】→【批准】→【上市】，按照各机构总部所在地进行了归纳。例如，诺华公司 Novartis

等跨国企业，药物数量与在研药物数量，按照总部所在国统计，有关专利使用专利申请人住所所在国进行统计。但由于 DWPI 给申请人付与了编码，分公司或研究所名被统一为各自总部的名称。

抽出期间为优先权主张年的 1981 年到 2011 年。

4 结果

4.1 低分子药物

图 1 表示世界低分子药物专利家族数、提

炼专利家族数，图 2 为低分子药物研发进展状况有关数量。另外，不能简单地比较图 1 和图 2。因为图 1 的专利家族数和提炼专利家族数，是从申请人住所信息中抽出国名后统计的结果。而图 2 的药物数量与在研药物数量，基于事业主体总部所在国家进行的统计。并且，低分子药物及生物药与火箭或计算机那种某一产品由数千、数万的专利构成的领域不同，低分子药物及生物药是由少数专利构成，药物数与在研药物数、以及提炼专利家族数量不是 1 对 1 的关系^[4]。

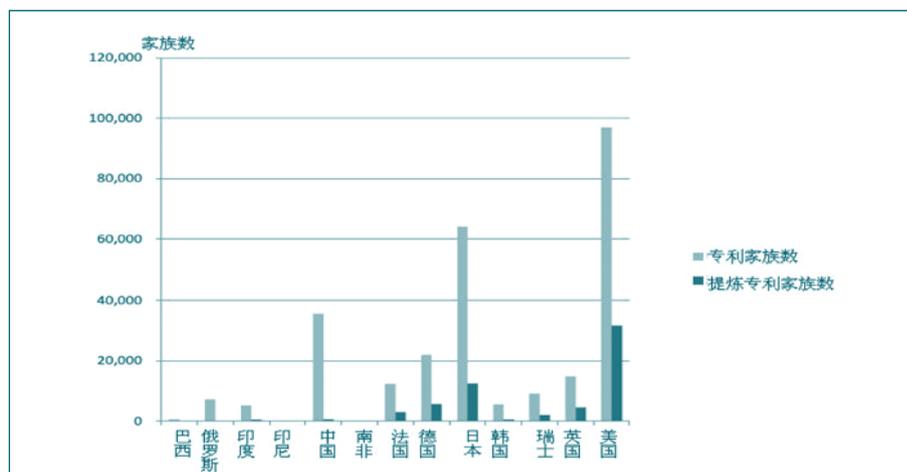


图 1 专利家族数、提炼专利家族数 (低分子医药)

注：基于汤姆森路透公司的 DWPI 制作

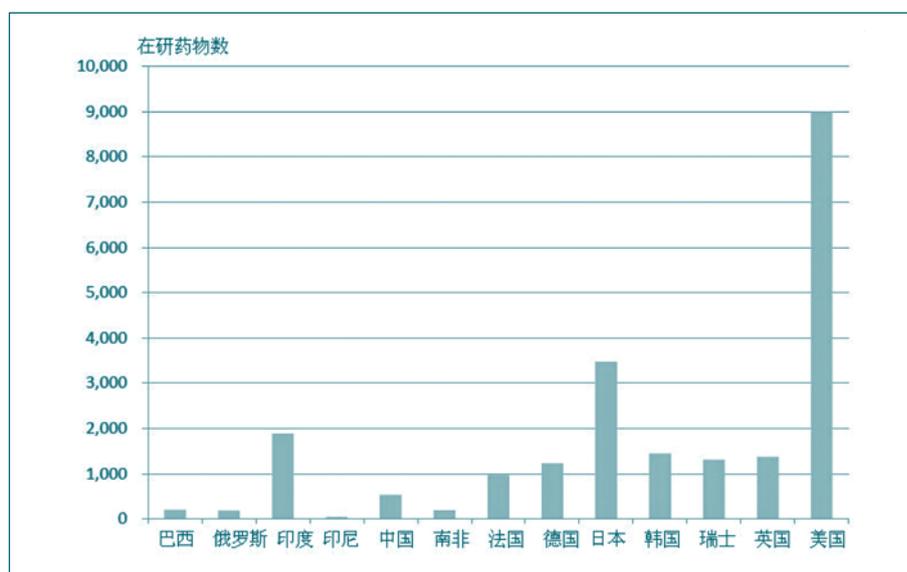


图 2 研发进展状况 (低分子药物)

注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 数据制作

专利家族数量及提炼专利家族数量中，美国表现出压倒性强势，日本仅次于美国。连载第一篇已经陈述，美国比其他国家，药物与在研药物数压倒性居高，因此未来持续推出新药的可能性高^[1]。由于提炼专利家族数量也居多，可以明确，美国今后进一步推出新药的可能性很高。

关于日本，在连载第一篇中，阐述了日本

将不能维持仅次于美国处于第2位的预期，比较1986-1995年和1996-2005年2个期间的日本提炼专利家族数量，可以明确，美国在增加，而日本在减少(图3)。连载第一篇图6所示的发明药物流程中，如果考虑从基础研究到产品需要十几年时间的这一情况，则从代表今后日本新药发明基础研究力的提炼专利家族数减少的情况来看，日本未来低分子药物领域前途并不光明^[1]。

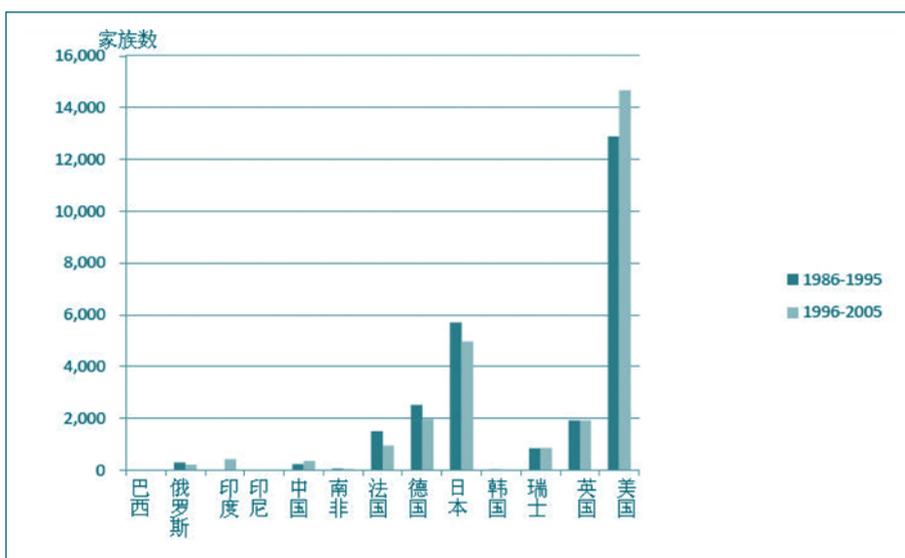


图3 2个期间提炼专利家族数 (低分子医药)

注：基于汤姆森路透公司的DWPI制作

另外，中国的动态也值得关注。在专利家族中，中国在日本之后，但在提炼专利家族数量中，比专利家族数量，压倒性少(图3)。

图4将提炼专利家族数及专利家族数的世界平均作为1，显示各国提炼专利数及专利家族数影响的大小。横轴为提炼专利家族数影响，纵轴为专利家族数影响。位于图形直线上的国家，与专利家族数相比，提炼专利家族数较少。也就是说，在研药物及药物相关专利少。尤其是日本及中国，专利家族数非常多，在研药物及药物关联专利却不多，可认为不是美国及欧洲各国那样的有效专利申请。本研究讨论与在研药物及药物是否有关的问题，有关专利质量，据欧洲驻中国商

会(European Chamber of Commerce in China)的调查报告，给出的分析结论是：“尽管中国专利件数持续增长，创新不断，但专利质量并未成正比提高”^[5]。

另外，按照专利家族数、提炼专利数量、药物数与在研药物数的顺序，数量减少是正常情况，而韩国及BRIICS并非如此[BRIICS：巴西、俄罗斯、印度、中国新兴4国「BRICs」基础上，加上印度尼西亚和南非后，为6国名称。]。连载三中提到，韩国及BRIICS的低分子药物，不论哪个开发阶段，仿制药占比均高^[3]。所谓仿制药是“先行开发药物(新药)专利到期后进行销售，与先行开发药物具有等效成分、等效功能、同等

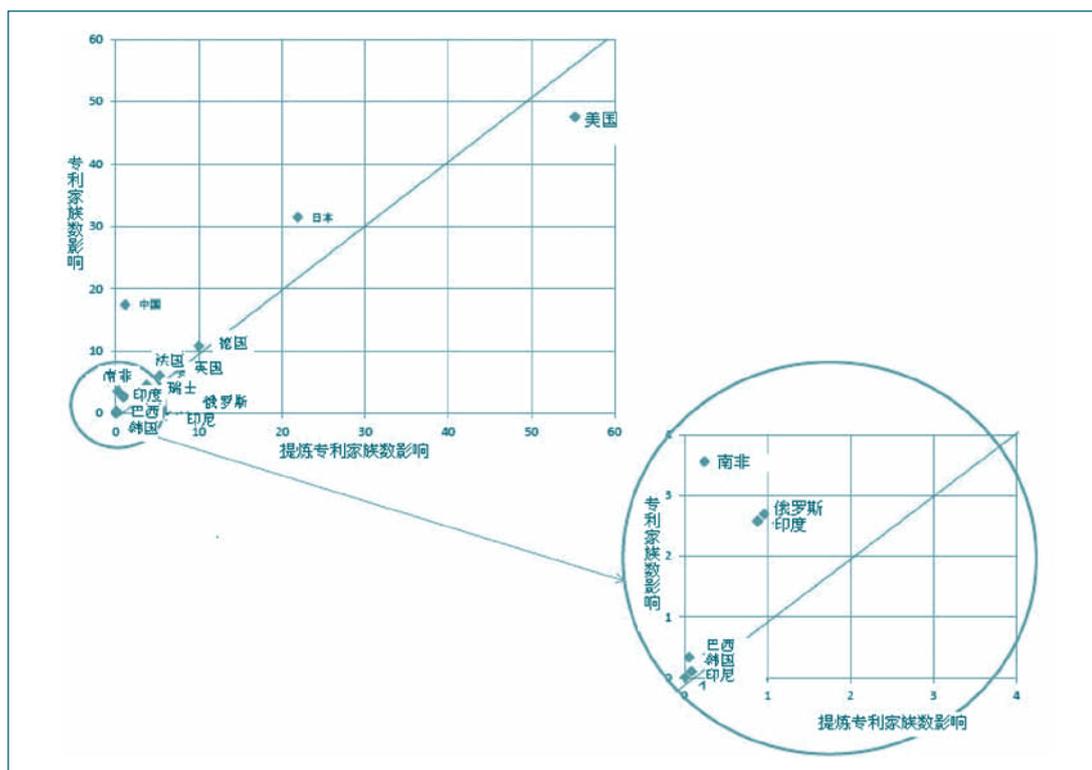


图4 提炼专利家族数及专利家族数的影响 (低分子医药品)

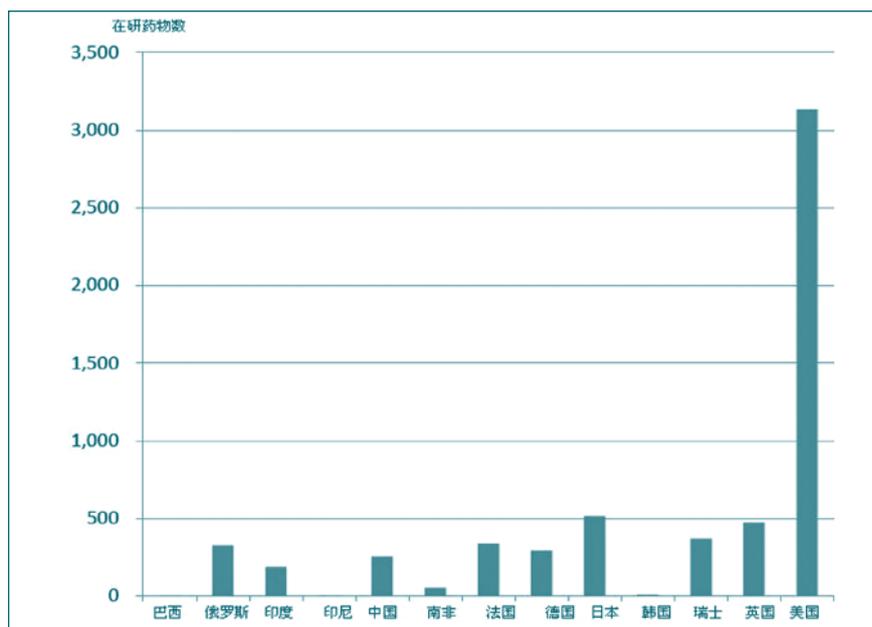


图5 进展状况 (生物药物)

注：基于 Evaluate 公司的 EvaluatePharma 制作

效果的医药品”，所以仿制药申请专利难以想象，不计入专利数量之中^[6]。为此，韩国及 BRICS 的提炼专利家族数则不多。

表 2 表示了低分子药物 1986–1995 年、1996–2005 年 2 个期间提炼专利家族数前 20 位的申请人。1996–2005 年第 1 位 Astra Laekemedel

表2 提炼专利家族数前20位公司(低分子药物)

顺位	公司名称	1986-1995		公司名称	1996-2005	
		提炼专利家族数	次序变化		提炼专利家族数	次序变化
1	MERCK & CO INC	947	1→4	ASTRA LAEKEMEDEL AB	1,000	21→1
2	PFIZER INC	713	2→2	PFIZER INC	831	2→2
3	HOFFMANN-LA ROCHE AG	628	3→6	Novartis	793	7→3
4	SMITHKLINE CORP	615	4→5	MERCK & CO INC	748	1→4
5	CIBA GEIGY AG	532	5→169	SMITHKLINE CORP	726	4→5
6	LILLY & CO ELI	529	6→16	HOFFMANN-LA ROCHE AG	645	3→6
7	Novartis	507	7→3	B R I S T O L - M Y E R S SQUIBB CO	626	15→7
8	WELLCOME FOUND L T D	465	8→354	GLAXO GROUP LTD	530	9→8
9	GLAXO GROUP LTD	459	9→8	B O E H R I N G E R INGELHEIM G MBH	505	40→9
10	BAYER AG	359	10→10	BAYER AG	428	10→10
11	PHARMACIA & UPJOHN CO	348	11→14	AMERICAN HOME PROD CORP	386	18→11
12	SANOCHEMIA LTD	343	12→189	TEVA PHARM IND LTD	384	98→12
13	TAKEDA CHEM IND LTD	336	13→18	ABBOTT LAB	350	32→13
14	WARNER LAMBERT CO	334	14→20	PHARMACIA & UPJOHN CO	349	11→14
15	B R I S T O L - M Y E R S SQUIBB CO	332	15→7	AVENTIS PHARMA SA	340	19→15
16	HOECHST CELANESE CORP	331	16→234	LILLY & CO ELI	339	6→16
17	R H O N E - P O U L E N C RORER PHARM INC	324	17→250	SCHERING CORP	322	38→17
18	AMERICAN HOME PROD CORP	316	18→11	TAKEDA CHEM IND LTD	315	13→18
19	AVENTIS PHARMA SA	308	19→15	ELF SANOFI	293	22→19
20	ZENECA LTD	306	20→46	WARNER LAMBERT CO	262	14→20

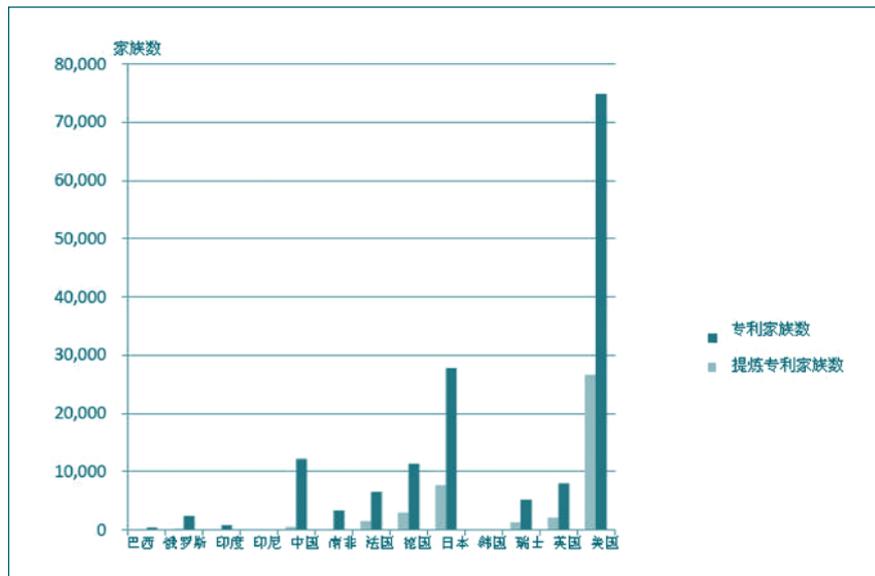


图6 专利家族数与提炼专利家族数 (生物药物)

注：基于汤姆森路透公司的 DWPI 制作

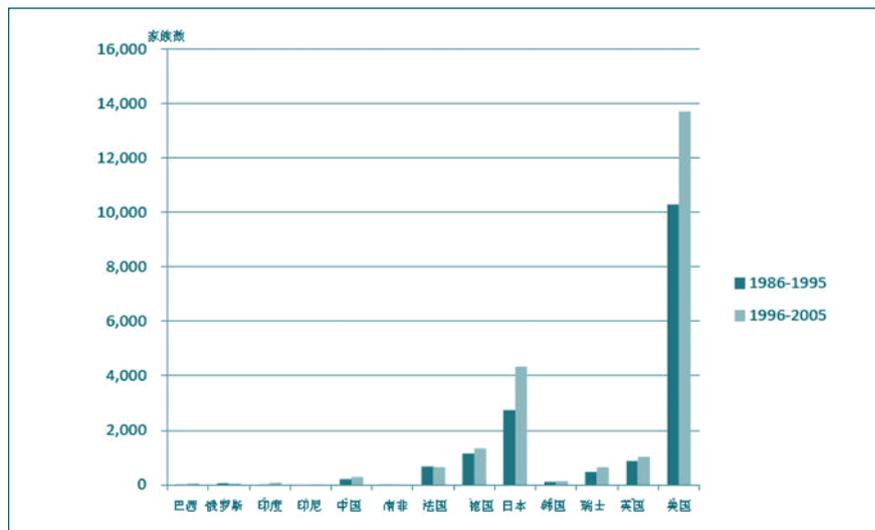


图7 2个期间中提炼专利家族数 (生物医药品)

注：基于汤姆森路透公司的 DWPI 制作次序的变化，表示 1986 - 1995 年的次序 1996 - 2005 年的次序。

AB 是 1999 年英国 Zeneca 与瑞典 Astra 合并诞生的公司，超出 Pfizer，成为第 1。排在前面的很多申请人均为跨国制药企业。如后叙，前 20 位的特征是没有公立机构及大学。

4.2 生物药物

图 5 表示生物药物的进展状况数、图 6 是生

物药物专利家族数、提炼专利家族数。生物药物的专利家族数及提炼专利家族数也是美国位居压倒性上风，日本在其后。就美国的在研药物数及基础研究规模大小来看，也可认为未来很长一段时间，其持续推出新药的可能性极高。

连载第一篇中提到，生物药物也是美国的在研药物数量压倒其他国家^[1]。但是，低分子药物

在研药物数处于第2位的日本,在生物药物中,除去美国,与其他国家数量程度相同。另一方面,专利家族数及提炼专利家族数与低分子药物同样位居世界第2位。因此日本在生物药研究方面维持着其基础研究能力,中长期内有希望推出新药。

图7比较了1986-1995年、1996-2005年2个期间各国提炼专利家族数。从发达国家增长趋势看,可认为今后生物药的新药开发将愈发活跃。另一方面,BRIICS国家的基础研究中,预测从低分子药物向生物药物的转移将是未来的事情。

图8将提炼专利家族数及专利家族数世界平均作为1,显示了各国提炼专利家族数及专利家族数的影响大小。横轴为提炼专利家族数影响,纵轴为专利家族数影响。位于图形直线上的国家与专利家族数相比,提炼专利家族数少。也就是说,可认为在研药物及医药品相关专利少。但看这些图,生物技术领域的在研药物及药物相关专利在美国以外的国家还没有出现。基础研究能力,可认为刚刚开始向生物医药物转移。连载二预测了按照第1代(重组蛋白质、基因重组疫苗)、第

2代(单体克隆抗体)、第3代之后(细胞治疗、复合单克隆抗体、DNA及RNA治疗、基因治疗)的循序,趋于实用化^[2],比较1986-1995年、1996-2005年2个期间中的提炼专利家族数的增加率,每一不同世代的发展都很显著(图9)。

图10针对基于不同技术的生物药物的提炼专利家族数,按照不同的申请人,观察前20位。优先权主张为1981-2011年的加和,合计从重组蛋白质到基因治疗7个技术的提炼专利家族数,从高到低的顺序中抽出上位20。GENENTECH

INC为美国的生物创新企业,主要产品为有效的癌症抗体药物,所以,单克隆抗体、复合单克隆抗体的提炼专利家族数位于世界第1。但是,2009年被Roche100%完全子公司化。Chiron Corp是基因重组疫苗等的主要产品公司,提炼专利家族数方面保有基因重组疫苗很多专利,2006年被Novartis收购。第5位加州大学,生物技术有关的生产销售与Novartis签了协议。Schering Corp也在2009年被Merck公司并购,Aventis Pharma SA也在2012年被Sanofi收购。展示了很

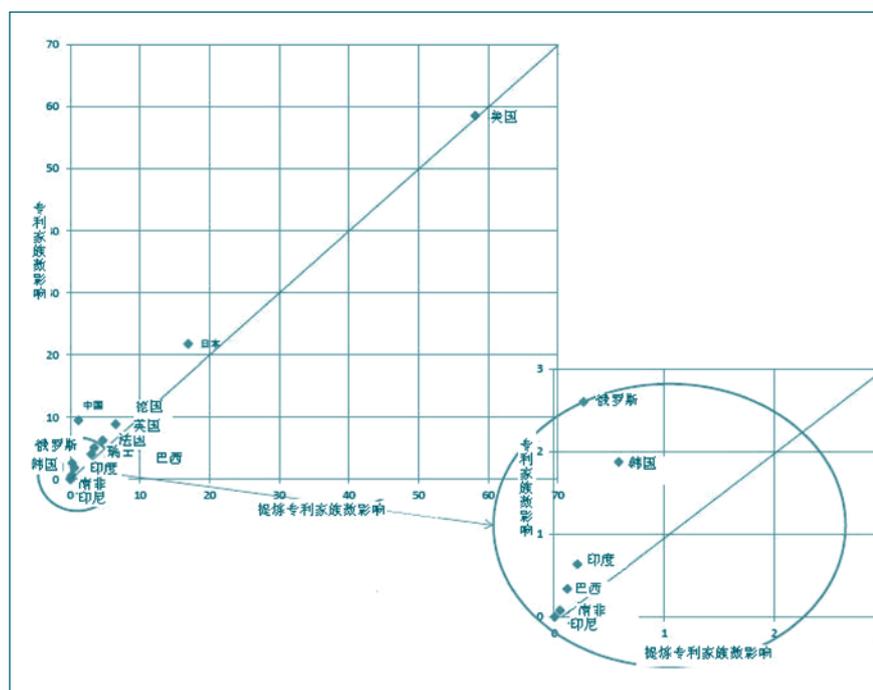


图8 提炼专利家族数及专利家族数的影响(生物药物)

基于在研药物相关专利判别指标分析药物开发的基础研究状况

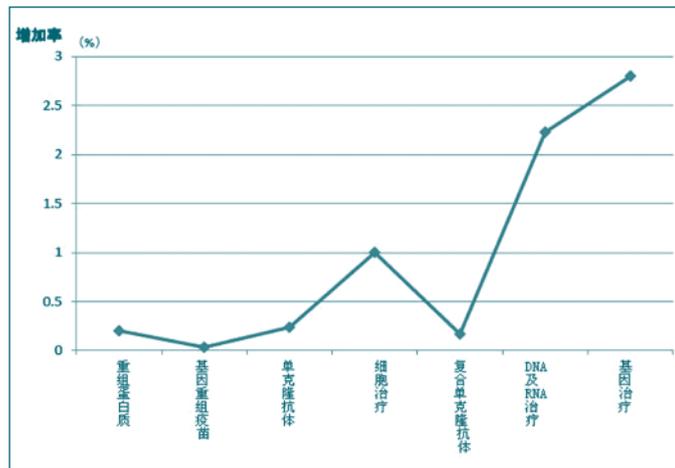


图9 不同技术的增加率 (生物药物)
注：基于汤姆森路透公司 DWPI 制作

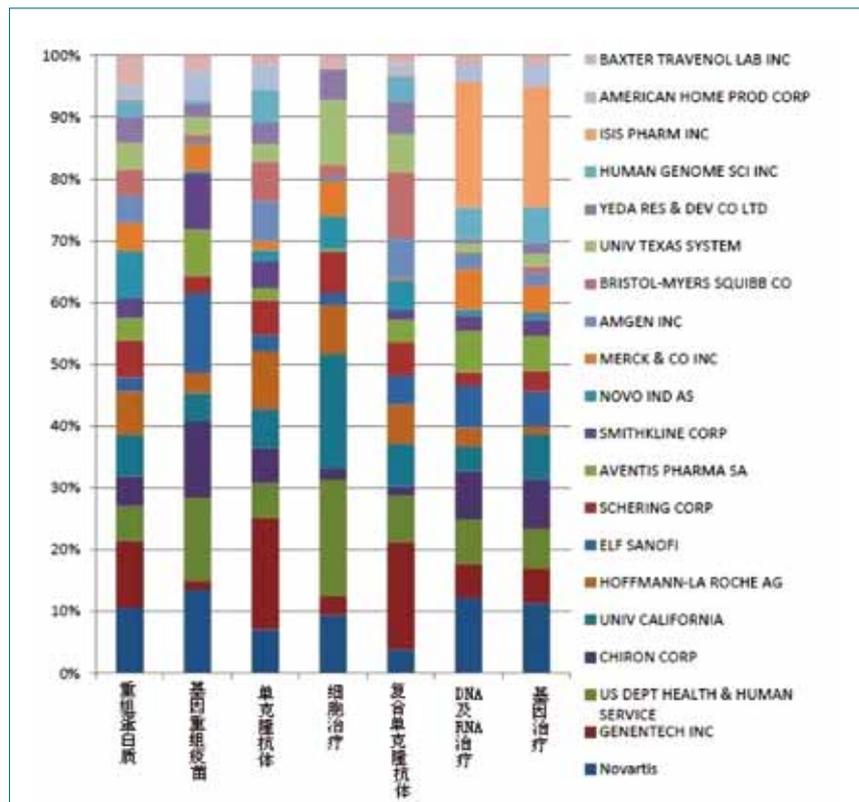


图10 不同技术前20位 (生物药物)
注：基于汤姆森路透公司的 DWPI 制作

多企业趋向跨国公司的并购规划。图10表示了1981-2011年的加合，还有被并购之前的企业，梳理一下，除了公益机构与大学，跨国企业独占前20位。

生物药提炼专利家族数上位申请人的另一个特征是，公益机构与大学不被排序。US Department of Health & Human Service (HHS, 美国卫生与服务部) 是有 NIH 的机构，在细胞治疗领

域很强。加州大学、德克萨斯大学也是细胞治疗领域的强势机构。

如目前为止已经看出的日本问题，生物药领域，大学的基础研究成果没有与实用结合，另外，作为桥梁的中小企业及创新企业的存在也不多，从提炼专利家族数看，生物技术领域的申请人上位20中，没有日本大学、创新企业，从提炼专利家族数看也可证实。大学中设置了很多知识产权总部及技术转移机构(TLO, Technology Licensing Organization: TLO)，日本的大学专利家族数尽管年年增加，但在与实用关联方面，可以说还没有发挥应有的作用。

5 结语

为了预测各国制药行业的基础研究能力，本研究着眼于各国制药机构拥有的提炼专利家族数量，进行了分析。其结果揭示了如下结论：

- 代表新药创新力的基础研究能力的提炼专利家族数，美国非常多，今后将进一步推出新药的可能性高。对比之下，日本提炼专利家族数的减少，可以说日本低分子药物领域的未

来期望不大。

- 日本及中国专利家族数非常多，但在研药物及药物专利少，可认为是没有申请像美国及欧洲各国那样的有效专利。

- 生物技术领域中，在研药物及药物有关专利各国都不多，在基础研究能力方面，向生物药的转移也刚开始。

- 生物药物的提炼专利家族数上位申请人中，美国的公共机构及大学榜上有名，日本公共机构及大学一家也没有。

致谢

本研究的部分获得国立研究开发法人（原名“独立行政法人”）科学技术振兴机构（JST）战略创造研究推进事业（社会技术研究开发）“科技创新的政策科学”（项目总协调：森田朗 学习院大学法学部教授）的研究课题“面向未来产业创造的创新战略研究”（山田荣一 同志大学研究生院综合政策科学研究科教授（研究期间：2011~2014 年度）的支持。

参考文献

[1] 長部喜幸，治部眞里．日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発（1）：新しい指標に基づいた医薬品産業の現状俯瞰・将来予測 [J]. 情報管理，2013，56(7): 448-458.

[2] 長部喜幸，治部眞里．日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発（2）：テクノロジー別にみた医薬品開発の現状俯瞰・将来予測 [J]. 情報管理，2013，56(9): 611-621.

[3] 長部喜幸，治部眞里．日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発（3）：医薬品開発を担う事業主体に関する分析 [J]. 情報管理，2014，56(10): 685-696.

[4] 治部眞里，長部喜幸．日本版 NIH 創設に向けた新

しい指標の開発（4）：パイプラインにつながる特許の判別指標 [J]. 情報管理，2014，57(1): 29-37.

[5] PRUD'HOMME D. Dulling the Cutting Edge: How Patent-Related Policies and Practices Hamper Innovation in China: MPRA Paper, 2012, No. 43299 [EB/OL] [2013-11-08]. http://mpra.ub.uni-muenchen.de/43299/1/China_patent_innovation_study2012.pdf.

[6] 厚生労働省．後発医薬品（ジェネリック医薬品）ってご存知ですか？ [EB/OL] [2013-11-08]. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/dl/jene-poster.