

培訓科技背景跨領域高級人才計畫

94 年海外培訓成果發表會

新創事業發展模式之探討

— 以生技製藥公司為例 —

指導教授：溫肇東（政治大學科技管理研究所 所長）

組 長：張錫嘉（交通大學電子工程學系 助理教授）

組 員：侯嘉隆（工業技術研究院生物醫學工程中心 研究員）

黃証筠（嘉聯益科技股份有限公司 研發企劃部副理）

楊思源（台灣東洋藥品工業股份有限公司 產品經理）

楊雅致（台灣愛普生科技股份有限公司 整合行銷主任）

劉永為（寬廣科技股份有限公司 產品經理）

魏吉良（丹堤國際有限公司 總經理特助）

致 謝

時間過得飛快，心理頭感覺還沉浸在得知獲選參加本次經濟部技術處「培訓科技背景跨領域高級人才計畫」的喜悅，怎麼這會兒我們已經受訓五週回國，歷經華盛頓大學、史丹佛大學、加州大學的課程訓練，並參訪矽谷、西雅圖等高科技公司，學習智慧財產、技術移轉、投資評估等跨領域專業知識，也完成了成果報告。

除了感謝犧牲假期，悉心指導本組撰寫報告的政治大學科技管理研究所溫肇東所長，我們更要感謝計劃主持人政治大學智慧財產研究所劉江彬所長和孫遠釗教授的課程規劃，以及國內坐鎮的姣鳳助理、國外共同學習的采薇助教，讓大夥兒能夠親身體驗與學習美國在智慧財產、技術移轉與投資評估等方面的發展現況，著實受益良多。當然，倘若沒有經濟部技術處及財團法人工業技術研究對這個計畫的支持與經費贊助，我們也不會成行，在此一併致上謝意。很慶幸能有機會認識這群優秀的同學們，雖然時間不長，卻是人生中相當值得珍惜的回憶，一段同窗情誼。最後，感謝下列學校的課程規劃與公司所提供的參訪安排：

- University Of California, Santa Cruz
- Stanford University
- University of Washington Business School
- Cell Therapeutics Inc. (CTI)
- Seattle Genetics Inc. (SGI)
- BioKey 創辦人周三郎博士，百忙之中接受本組參訪，不但分析美國生技製藥的創業環境，並分享多年來創業甘苦與經營決策，如沐春風。
- 台灣微脂體公司 (TLC) 創辦人洪基隆博士，在短暫回台授獎期間接受本組參訪，暢談台灣製藥產業與生物技術發展方向，獲益匪淺。

熊組成員 敬上

中華民國九十四年十二月

目 錄

圖目錄	5
表目錄	6
摘 要	7
壹、前言	9
一、新創事業的契機	9
二、成功發展因素	10
三、探討目的與方法	11
四、探討範圍	11
貳、生技製藥發展現況	13
一、全球生技製藥產業成長預估	13
二、生技製藥產業之發展趨勢	14
(一) 合作/策略聯盟已成為營運的要素	14
(二) 整合與購併	14
(三) 委外研發服務	15
(四) CRO (Contract Research Organizations) 亞洲的佈局	15
參、個案研究	17
一、個案公司－CELL THERAPEUTICS INC. (CTI)	17
(一) 發展歷程	17
(二) 經營策略	27
(三) 未來願景	38

二、個案公司－SEATTLE GENETICS	41
(一) 發展歷程.....	41
(二) 經營策略.....	49
(三) 未來願景.....	55
三、個案公司－BIOKEY	58
(一) 發展歷程.....	58
(二) 經營策略.....	64
(三) 未來願景.....	65
四、個案公司－台灣微酯體公司 TLC.....	68
(一) 發展歷程.....	68
(二) 經營策略.....	73
(三) 未來願景.....	75
肆、綜合討論	77
一、核心團隊與經營策略.....	78
(一) 集團衍生創業.....	78
(二) 追求最佳獲利.....	78
(三) 持續深耕技術.....	79
二、產品技術與市場潛力	79
(一) 前驅藥物改殖技術.....	79
(二) 抗體藥物共軛技術.....	80
(三) 包覆系統傳輸技術.....	80
三、智財佈局與策略聯盟	80
(一) 技術授權.....	81
(二) 取得授權.....	81
(三) 企業併購.....	81

(四) 產學合作.....	81
四、財務規劃與資金募集	82
(一) 政府補助.....	82
(二) 創投基金.....	82
(三) 公開募資.....	83
伍、結論與建議.....	85
一、新創事業的本質－變動價值.....	85
二、新創事業的團隊－創造價值.....	85
三、新創事業的策略－追求價值.....	86
四、對台灣產業的建議.....	86
(一) 集中研發資源.....	86
(二) 發展小眾市場.....	86
(三) 產業整體規劃.....	87
五、給未來學員的話	87
陸、參考文獻	88
柒、附錄：參訪心智圖	90
一、矽谷軟體新創公司元老 KEVIN	90
二、BIOKEY.....	91

圖目錄

圖 1：生技醫療產業的應用領域.....	12
圖 2：CTI 公司 1997 年 3 月 26 日上市以來至 2005 年 10 月 20 日止在美國 NASDAQ 股票市場與 AMEX 生技指數 (AMEX Biotechnology Index) 及納斯達克綜合指數 (IXIC) 之趨勢比較線性圖。.....	40
圖 3：Seattle Genetics 抗體藥物產品線及臨床試驗階段對照圖.....	42
圖 4：單株抗體與 ADC 核心技術作用機轉.....	45
圖 5：Seattle Genetics 資金來源.....	50
圖 6：Seattle Genetics 技術授權金收入.....	53
圖 7：Seattle Genetics 策略聯盟與應用產品.....	54
圖 8：Seattle Genetics 公司 2001 年 3 月上市至 2005 年 11 月止美國 NASDAQ 股票市場與 AMEX 生技指數 (AMEX Biotechnology Index) 及納斯達克綜合指數 (IXIC) 之趨勢比較線性圖。.....	57
圖 9：Biokey 核心技術.....	62
圖 10：新藥開發階段與風險關係.....	77
圖 11：新創公司發展模式架構圖.....	78
圖 12：SGI 從 1997 年迄今在美國股票市場的價格變化趨勢圖.....	83
圖 13：CTI 從 1997 年迄在美國股票市場的價格變化與趨勢圖.....	84
圖 14：新創公司發展循環.....	85
圖 15：參訪公司資金與技術優勢分析圖.....	86

表目錄

表 1：CTI 重要里程碑	23
表 2：CTI 主要股票持有人	28
表 3：CTI 主要共同基金持有人	29
表 4：Seattle Genetics 公司發展里程碑	47
表 5：Seattle Genetics 資金募集表	50
表 6：Biokey 重要里程碑	64
表 7：Biokey 主要股東	64
表 8：Biokey 產品與預估 FDA 通過時程	66
表 9：台灣微酯體重要里程碑	71

摘 要

本報告採用「個案研究法」探討案例公司的發展模式，將實際訪談及相關資料蒐集，依據其「發展歷程」、「經營策略」和「未來願景」來綜合分析，找尋影響新創事業發展的成敗因素，雖完全效法相同的成功模式或許不能再複製一個成功公司，然而借鏡前人的經驗，應可避免許多不必要的錯誤。

透過參訪經驗及報告撰寫的討論，發現核心團隊在生技製藥新創公司扮演著重要的角色，必須不斷推動改革與創新力量，使新創公司透過掌握市場未被滿足的契機，利用核心技術發展能滿足市場新需求的產品來創造客戶與企業價值，而專利佈局可保護自身的智慧財產與市場地位，並利用這些無形的資產到資金市場取得下一階段發展的資源。

本報告中所討論四件個案都屬於生技製藥公司，以癌症用藥的研發為主，包括兩家 Nasdaq 上市公司 (CTI 與 SGI) 及兩家預定 2007 年公開上市 (IPO) 的公司 (Biokey 與 TLC)。其中，CTI 與 SGI 都是發展治療癌症的藥物，藉由購併或技術引進取得產品，研發能量則著重於臨床試驗，致力於通過 FDA 審核上市。由於產品在進行臨床試驗，藉由通過不同階段的臨床試驗，可以促進股價上漲及募集私人資金，以進行次一階段的臨床試驗及研發。但因無產品可進行銷售或授權，雖然已經公開上市，公司都處於虧損狀態。

Biokey 與 TLC 皆是技術研發導向的公司，Biokey 以長效型藥物控制技術為主，TLC 則是研究微脂體包覆技術，再將技術應用於癌症藥物。由於，兩家公司的技術都利用專利保護，可經由技術授權來建立策略聯盟，再將技術應用在合作公司的藥物上，以進行臨床試驗，而所應用的藥物皆已使用多年，只是改變藥物傳輸的方式，通過 FDA 審核的機會大，且上市時程較短。因此，Biokey 及 TLC 能夠以專利技術募集私人或政府的資金來維持營運，並從策略聯盟公司獲得技術授權金及產品權利金，所以，規劃 2007 年在美國公開上市。

由本報告的個案分析發現，生技公司技術研發的利基點較產品研發佳，以目前台灣生技產業屬於中小型規模而言，應該先致力於專利技術的研發，並建構完整的智財佈局，才能創造出技術的價值。所以，對於台灣生技製藥新創事業的發展，本報告嘗試歸納整理出幾點參考之建議，第一、集中研發資源來開發小眾市場，如孤兒藥，因為 FDA 審查門檻較低，容易產生成功案例。第二、利用小眾市場建構新藥研發的基礎，並累積 FDA 藥物申請的人才及經驗。第三、產業政策規劃需有曼哈頓計畫規模，參考國外生技公司成功經驗，集中資源發展重點技術，建構完善智財管理機制，以取得關鍵技術的制高點。

壹、前言

1942 年由經濟學家熊彼得 (Joseph Schumpeter) 提出創新之觀念，認為創新是源自於生產要素與方法的新組合 (New Combinations)，包括：推出新功能、新組合、新創意、新包裝的產品，或是運用新材料、新生產方法以降低成本，或是在同一市場上推出新產品、或是開拓新市場等，藉而提升企業的整體經營價值。而創新活動可以在企業內部展開（即企業內部創業），也可以透過新創事業（新事業發展）推動。

一、新創事業的契機

這個世界充滿了創新與創業的機會，但如何判斷一項創新具備市場機會？如何在正確的時間掌握市場機會，進而將市場機會轉化為利潤？遂成為新創事業投資時所考量的成敗因素之一。且在不連續性的時代中，企業領導者如何持續地追求成長？極重要的工作就是保持創新與創業精神，並將其融入制度化¹的管理，以因應企業經營上所面臨種種危機與挑戰。但是發現機會後，要匯集各項資源，展現新創事業價值，獲得消費者的選用，才能成功的展開。公司成立的目的除了要求各通路間的和諧和穩定的發展外，更重要的應該也必須以利潤或「賺錢」為基本訴求。持續研發、刺激創新、配合專業管理，包括：資金來源模式、獎勵計劃，結合研發、行銷、銷售、服務、包裝、流通等其他許多因素，可提高長期成功機會。具有「創業精神」的新創事業活動，指的是：「看到一個可觀但迄今仍未被發掘的市場機會，可以透過某種全新的產品或服務概念來加以實現」，其產品或服務多半具有高附加價值的特性，所涉及的創業活動具有某種程度的不確定性與風險，一旦成功了，則很可能得到可觀的回報。

最近才辭世的管理大師彼得·杜拉克早在 1980 年代中期，就預期下一世紀將是一個創業社會，他並呼籲創業的活動應該納入嚴謹的管理。對照當前海內、外的經濟發展情勢，我們不能不佩服他的真知灼見。「創新與創業精神：管理大師談創新實務與策略」²中彼得·杜拉克提到創新與創業精神應是今日組織、經濟及社會賴以存續的主要活動，而現在正是將管理應用到這個領域的時候了。「創業」本來就不是新鮮的活動。但是，過去大多數人都認為這是各憑本事的事。從十幾年前彼得·杜拉克呼籲將管理納入創業的過程之後，一直到近年學術界才正式地主張應該要大力投入「新創事業精神」³的研究。對照當前創業、上市上櫃風潮，可以理解創業社會已然來臨，我們應該認真思考及研究新創事業策略，可以有效地增加新創事業的成功機會。

1 Timmons, Jeffrey A., New Venture Creation: Entrepreneurship for the 21st Century, 1999.

2 Drucker, Peter F., Innovation and Entrepreneurship 1986.

3 Scott Shane, and S. Venkataraman, "The Promise of Entrepreneurship as a Field of Research," Academy of Management Review, 2000, Vol. 25, No. 1, 217-226.

二、 成功發展因素

歸納來說，成功的創業者須具備：強烈的市場意識、堅持的毅力、能面對現實、優異的數字掌握能力、知覺風險的能力、學習與創新能力。新創事業開始的準備階段，應該還要預先作好下列準備事項：

1. 了解市場及產品的特性，來規劃不同時期所需要的營運資金。

一般生技製藥產品研發時間久，投入成本多，風險程度高等特性卻使不易存活。因此規劃不同時期(短、中、長期)營運資金來源及用途，以抵抗環境的瞬息萬變所產生的危機；有效掌控資金成本及經營損益，是企業能永續經營因素之一。

2. 完善的產品策略及銷售策略定位。

依不同時期的發展作好規劃，掌控新產品的上市時間、產品線的完整性等等。

3. 瞭解經營環境的發展趨勢，積極持續「客製化」產品及提高市場佔有率。

擺脫被動地承接專案的經營模式，要更主動地去研究開發未獲滿足的市場，一方面利用這種專案合作方式確保研發的品質，另一方面蒐集疏漏的需求、建立產品的形象與名聲。

4. 人力資源的規劃。

結合互補性的人力資源，依不同的經營階段，釋放經營、管理權給具有共同理念之各類專業管理人士。並輔以激勵的制度，規劃人才引進、培訓及留任。

許多新創事業並不缺產品或營運，缺的是成為一個真正企業所需的內涵，以及企業永續經營的計畫與能力。彼得杜拉克⁴提出這是因為新創事業在產品與市場之外，仍須注意以下的條件，才能成為成功的企業。

5. 以市場為重心的需求
6. 前瞻性的財務計劃
7. 建立最高管理團隊
8. 創業家的角色轉換
9. 引進顧問專家

多數新創事業者在創業初期，很少能具備全方位的管理經驗，但成功的創業家，通常具有比別人更優異的學習能力及相當的毅力，為實現其創業的理想及願景，愈早勾勒出企業經營藍圖，愈能吸引人才，資金和資源的聚合。

4 Drucker, Peter F., Innovation and Entrepreneurship, 1986.

三、 探討目的與方法

本組藉由實際案例的瞭解，以期達到下列目標：

- 瞭解新創事業的本質，掌握新經濟時代的企業經營法則。
- 認識、瞭解與新創事業的規劃、創辦及成長有關的各種因素。
- 認識、瞭解成功的創業家與經營團隊的各種特質。

本研究目的是為了分析探討新創事業發展模式，透過「企業發展歷程」、「經營策略」、「未來願景」對新創事業的影響，探討案例公司的發展模式。因此採取質化分析研究常用的「個案研究法」，以實際訪談及相關資料蒐集之綜合分析來進行瞭解，提出整體的理論架構，並將個案公司實務的作法與相關理論加以比較，以瞭解理論的實用性，並依研究目的導出結論與建議，達成本研究的具體目標。

四、 探討範圍

本研究乃是以生技製藥產業中新創事業為案例，試圖為其發展出新創事業的成功發展模式之探討，在創新事業策略發展的結論上，對其他的產業別是否適用，則需有待其他的研究來討論，但創新事業策略發展的研究方法上，則較具有通適性。

生物科技產業⁵為利用生物物質、功能和技術以解決問題和製造有用的產品，也就是利用微生物、植物、動物等生物細胞的特性或成份製造產品，或進入分子層次以了解生命現象而應用於產品的設計，或為解決前述問題所開發的技術平台等行業均屬之。

在此定義之下，包括過去以微生物的生化程序製造食品之傳統生物技術（如微生物發酵），與以細胞和分子程序解決問題或製造產品之現代生物技術（如基因工程），以及新興生物技術（各種高科技與生命科學之整合），都可算入生技產業的範疇。

狹義來說，生技產業即為生技醫藥產業，因為生技產業中獲利最高的部份即為生技醫療產業。製藥產業加上醫藥器材產業的獲利情形遠超過生物技術。所以一般我們口中所談論的生技產業，大多指生技醫療產業。

生物科技的發展已有很長一段時間⁶，但生技產業於近十年才迅速成長，並成為全球高科技產業主流之一。生物科技並非單一技術，而是一系列關鍵技術的整合。生技醫療產業的應用範圍廣泛，包括醫療、農業、食品、化學、發酵、環境、機械、電子及資訊等，如圖 1：生技醫療產業的應用領域。

5美國國家科技委員會(National Science and Technology Council) ，Biotechnology for the 21st Century ，美國: New Horizons 報告，1995 年。

6洪旭偉，台灣中小生技企業之利基與案例分析，台北：國立交通大學科技管理研究所論文研討報告，2005 年 3 月，第 4-5 頁。

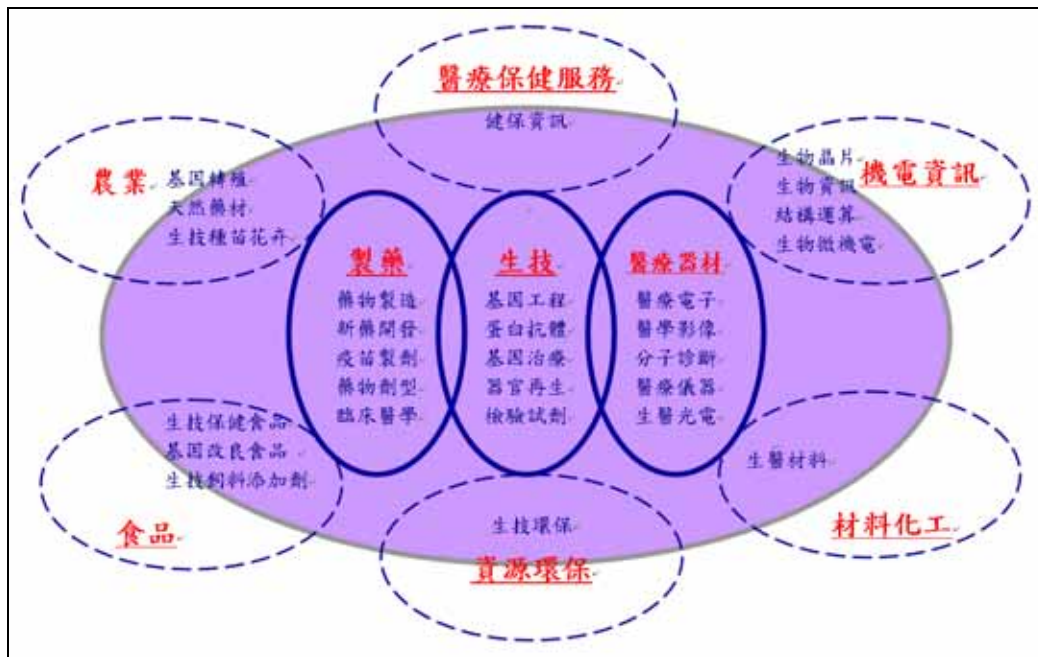


圖 1：生技醫療產業的應用領域⁷

鑒於全球生技產業的發展⁸，及其對人類健康福祉的重大影響，我國政府於 2002 年將生物科技列為「挑戰 2008：國家發展重點計畫」之兩兆雙星明星產業之一，政府投入預算於基因體醫學國家型計畫、農業生物技術國家型科技計畫及生技製藥國家型科技計畫，經濟部亦投入人力、經費以輔導推動產業發展。要建立產業聚落⁹，可以是政府等單位，藉由政策規劃來吸引各類型人力的投入，或是在市場需求持續成長的狀況下，由私人企業自發地參與。但不論是經由何種方式，提供充足的專業人力、積極的研究活動、精確的分工、活絡的資本市場提供資金支援與投資者參與、相關產業與政策支持、適合的專屬設備，都是產業聚落成功所不可或缺的關鍵因素。冀望藉由參與「培訓科技背景跨領域高級人才計畫」國外培訓研究,提供相關議題研究之文獻。

⁷工研院生物技術產業年鑑，生技中心，2002

⁸秦慶瑤，我國生技公司總數約 300 家，產業蓬勃尚待努力，新竹：生物技術開發中心，2005 年 9 月。

⁹陶光恆，2005 美國具生技產業成長潛力之州排名，新竹：工研院 IEK 生醫組，2005 年 8 月。

貳、 生技製藥發展現況

一、 全球生技製藥產業成長預估

2004 年全球製藥產業¹⁰受到全球經濟成長渾沌未明所影響成長持平，依 IMS 資料顯示 2004 年全球藥品市場預估達 5,500 億美元，較 2003 年成長 7%，全球藥品市場超越 5,000 億美元的市場門檻。北美地區仍為首要市場¹¹，佔全球市場之 45%，銷售額為 2,480 億美元。而中國大陸則呈現年年大幅成長的潛力，2004 年成長 28%，銷售額達 95 億美元。中國大陸現今為全球第九大製藥市場，預期 2008 年將晉升為第八大製藥市場。根據 BCC 的資料，全球整體製藥業到 2008 年會以 8.7% 的年平均成長率成長。美國的成長優於世界平均，其不斷創新的產品研發、廣大的專利佔有率是一項很重要的助力。2004 年，銷售額超過 10 億美元的暢銷藥物有 82 個，越來越多的暢銷藥是來自生物技術，2004 年即有 11 個暢銷藥物是來自生技公司。目前研發產品中，生技產品約佔 27%，2004 年的銷售額約佔整體市場的 10%。IMS 預估未來五年，來自生物技術的創新藥品將會以兩位數成長，市場佔有率也將增大。

藥品的創新支撐市場的成長，同時因藥品的研發進步，增進病人的生活品質與延長病人的壽命。全球藥品市場中北美、歐洲及日本佔 4/5 為主要消費區。北美製藥產業銷售額最大達 2,480 億美元，成長 7.8%，約佔全球藥品市場 47.8%，美國的藥品市場持續有具震撼性且高單價的新藥產生，市場蓬勃發展。歐洲 2004 年銷售額達 1,440 億美元，成長 5.7%，約佔全球藥品市場 27.8%。全球各區域藥品市場成長最快的是大陸地區，成長高達 28%。全球成長最低的地區是日本受藥價調降的影響僅成長 2%，中國大陸市場是藥廠未來策略發展的重點市場。預估未來幾年市場成長可期。

根據美國藥品研究與製造協會¹² (Phrma, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)最新發表的統計數據顯示，2004 年該協會所屬的生物技術與製藥產業廠商會員，在醫藥產品研究發展的總投資金額達到大約 388 億美元，較 2003 年的 345 億美元增加 43 億美元，成長率接近 12.5%。

自 1980 年以來，該協會業界會員在藥物產品的研究發展的總投資，已經由 20 億美元，持續穩定成長至 388 億美元。該協會在報告中指出，產業界對於生物技術的研發投資越來越重視，而生技製藥在目前已經成為美國研發技術密集最具代表性的產業。

10巫文玲、徐雅芬、秦慶瑤、曹守宇等著，2005 醫藥產業年鑑，新竹：生物技術中心，2005 年 8 月。

11羅淑慧，2004 年全球製藥市場達 5,500 億美元，新竹：生物技術開發中心，2005 年 5 月。

12曾念國，製藥產業技術研發動向系列-2004 美國製藥產業研發資金投入概況，新竹：工研院 IEK 生醫組，2005 年 3 月。

二、 生技製藥產業之發展趨勢

(一) 合作/策略聯盟已成為營運的要素

生技產業尚在萌芽期時¹³，聯盟成為企業能否存續的重要關鍵，因聯盟不僅為這些新創的生技公司提供財務支援，使其潛力產品或技術得以持續發展，且有助於受到投資者的青睞。如今，企業間的聯盟不僅是生技產業重要的生存命脈，同時也是大藥廠生存的重要關鍵，因大藥廠愈來愈依賴生技公司所提供的新藥候選藥物；同樣地，生技公司亦從其他生技公司或大型製藥公司尋找新的產品開發機會。

回顧過去五年生技製藥產業內的聯盟可發現，在與生技公司的聯盟活動中，生技公司所扮演的角色已比大型製藥公司重要。在 1995 至 1996 年間總計約 700 件的交易案中，生技與生技的聯盟約佔了 28%，但在 2000 年時，生技與生技的聯盟佔總聯盟件數的比例已提升到 50%，且一直高於製藥與生技間的聯盟。在 2003-2004 年間，生技與生技的聯盟約佔總聯盟件數的 56% 以上。

近二年來幾乎所有的大型製藥公司均面臨相同的困境，必須維持藥物研發產品線的充足使其不至枯竭，然而僅靠內部的研發投入卻是不夠的。因此，合作/策略聯盟已成為企業營運的要素。從聯盟的趨勢可看出，後期階段產品聯盟案在近年呈現激增的現象，即至少已開發至臨床試驗二期的產品，尤其是接近上市的產品。2000 年時，後期階段的產品佔所有生技授權聯盟件數的 17%，到 2004 年，其比例則成長到佔了 31.5%。

(二) 整合與購併

由於生物技術的快速發展，蛋白質新藥的開發也日新月異，加入基因解碼後創新的概念，使整個製藥產業在新藥開發理念與作法上有些改變，為新藥開發帶來新的希望。在全球製藥產業中，受多項暢銷藥物專立即將過期、研發生產力下降與藥物安全議題衝擊等負面因素影響，製藥廠商在經營上的挑戰更甚於從前。為強化企業競爭力，國際領導型的大型藥廠進行各種企業間整合，趨勢日益明顯。特別對於研發型國際大藥廠前十大藥廠而言，範圍從技術研發、產品領域調整到通路整合，近年來併購等企業體間的整合等整併活動，已深受注目。

全球製藥產業經過這幾年的整合與購併，各大企業的獲利率及競爭力大幅提升，全球藥品市場集中度增加，進入障礙也隨之增加。此外，隨著新藥研發經費與研發時間逐年成長，為提升研發效率，除了新分子實體藥物研發，類新藥、舊藥新用途亦在藥廠的研發策略中，委託研究代工的盛行，更使得研發工作具經濟性、專業性與效率性。

13陳麗敏，生技/製藥產業策略聯盟的技術趨勢，新竹：生物技術開發中心，2005 年 4 月。

(三) 委外研發服務

委外研發服務¹⁴包括研究及生產製造等在近年來成為全球生技製藥的一大趨勢。雖然廠商尋求外界研發能量的原因相當多，但是依據 Contract Pharma 在 2005 年所作的調查結果顯示，藉助委外研發以強化公司即有核心競爭力為主要的策略目標，其次則為產能上出現問題，或是根本無相關的產能設施。由此調查結果可以發現，生技製藥公司分工的態勢已日漸明顯，垂直整合的生產模式容易造成固定資本過高，而選擇委託外界的研發資源較具有彈性。尤其是生產藥物的廠房必須符合 GMP 的規範，委託外界專業廠商將可免去龐大的資本投資，同時還可將資源集中於核心的研發業務。

近年製藥業面臨著諸多挑戰¹⁵，新藥研發線不振及民眾降低藥價的訴求，使得藥廠的經營者紛紛尋求脫困之道，包括 R&D、生產及供應等作業的重整，以求達到增加生產力及節省開支的目的，在企業委外的風潮下，近年藥廠委外研發亦成趨勢。每項藥物的開發，除了研發本身的經費成本外，還包括了時間成本，一項藥物越早成功上市，一方面節省了支出，另一方面也可以及早獲利。為了縮短研發時程、提升成功率，藥廠將研發的工作委外，提供研發服務的公司，我們稱之為 CRO(Contract Research Organizations)。

美國產業為了節省成本，利用美而廉的專業人力，代工市場大量轉向海外，產業中跑得最快的是金融服務業，也已彰顯出明顯的效益。對製藥產業而言，所面臨的挑戰如支出管控、增加生產力等，均與金融業相似，故海外代工也已漸成風潮，但因智財權等風險，進度較其他行業為慢。藥廠在競爭壓力下，需迅速將藥物於全球推動上市，快速創造營收。為兼顧各市場的人種，需同步研發，故臨床試驗 CRO 於全球增設據點，成為跨國企業，相對於歐、美、日等先進國家日趨飽和之市場，開發中國家之市場潛力相當大。

(四) CRO (Contract Research Organizations) 亞洲的佈局

在亞洲市場方面，數家大型 CRO 近期在亞洲的佈局可見一端，如 Parexel 與台灣的國際精鼎合作，進軍大陸等亞洲市場；PPDI 在印度孟買設立了辦事處，提供病人招募及某些醫療專業上的臨床監測；COVANCE 與北京依格斯醫藥技術開發有限公司 (Excel Pharmastudies Inc.) 建立聯盟關係，協助國際藥廠於中國大陸的藥物臨床研發等。

此外在新藥研究期的化學合成或製程開發部份，及臨床前的動物試驗部份，藥廠也都有所動作，如 Merck 藥廠將早期研發的化學工作委由蘇俄、印度及中國大陸的公司進行，Merck 在中國大陸使用的化學研發代工廠－無錫藥明康德新藥開發公司 (Wuxi Pharmtech) 成立於 2001 年，除了 Merck 外，客戶還涵括 Schering-Plough、

14王大維，委外研發服務為生技製藥產業強化核心競爭力，新竹：工研院 IEK 生醫組，2005 年 6 月。

15秦慶瑤，企業委外大勢所趨 製藥產業跨國研發，新竹：生物技術開發中心，2004 年 12 月。

Pfizer、Pharmacopeia 及 3D-Pharmaceutical 等，其業績成長引人矚目。

臨床前的動物試驗方面，國際知名的 SRI（Stanford Research Institute）基於成本考量，亦遍訪中國大陸、我國及新加坡相關廠商，希望能找到與其具互補性、品質優良及能減低開發經費的聯盟對象。經審慎評估，在諸競爭者中選擇我國為合作對象，並與生技中心、工研院等合資成立 Bridge Pharmaceuticals，不但將引進臨床前試驗案源，並將帶進數項先導藥物，於我國進行研究。全球現共有千餘家提供研發服務的機構，在跨海研發的趨勢下，亞洲國家的競敵是拉丁美洲及東歐，由於文化及語言的隔閡，亞洲 CRO 需與歐美接軌，加強法規及文化之一致性，方能佔有利基。對我國廠商而言，在節省經費及全球研發的趨勢下，亞洲的委外市場是應積極掌握的。擬與新加坡、韓國、印度及中國大陸競逐，首要之務是強化自身能量，同時讓先進國家的廠商了解我們的能力及所能提供的服務，加強國際可見度，方能不自外於製藥業的委外市場，創造出具體的經濟效益。

參、 個案研究

一、 個案公司－Cell Therapeutics INC. (CTI)

(一) 發展歷程

1. 創立動機

Cell Therapeutics Inc.(CTI)公司於 1991 年成立¹⁶，目前總公司在美國華盛頓西雅圖，在西雅圖和義大利米蘭有研究室與廠房。在 1997 年 3 月於美國 Nasdaq 股票上市股票代號為 CTIC。此公司成立之初即致力於抗癌藥物的發展期望開發出具有效性且毒性低的藥物以嘉惠癌症者。根據美國癌症協會資料指出在美國癌症是導致死亡的主因之一，每一年在 85 歲以下的有 57 萬人死於癌症，超過 890 萬人發現罹患癌症，且每年 140 萬個癌症病例因診斷而發現癌症。目前常使用的癌症治療方式為手術、放射療法或者是化學藥物治療法。一般在診斷時，70%的病患已有癌症發生轉移的現象，而癌症移轉後一般都以化學療法來治療患者。儘管近幾年來在人類基因體序列解碼的完成與和開始使用新生物製品來作為癌症的治療方式。但是大多數較末期的病患在某些時程點上仍會使用化學療法的方式來進行治療，幾乎所有的癌症系統療法過程中都會搭配以化學療法來作為治療的方式的一環。較常見的化學療法的藥物有四種：Anthracyclines、Camptothecins、Platinates 和 Taxanes，占超過 95%的全部化學療法癌症藥用藥。很不幸的是這些藥物使用上有很大的限制和易有併發症，因而導致失敗比率很高。

以化學療法來治療癌症的限制有下列：必須處理相關的毒性、無法選擇性的針對腫瘤組織和造成癌症的抵抗性增加。CTI 公司認為，以克服目前癌症治療的限制來說，下一代癌症治療藥物與現有化學療法藥物相比，會以降低毒性與增加有效性為訴求，以符合目前歐美大多數癌症病患對於現行化學療法的不滿足為需求。CTI 公司癌症藥物開發的路徑會以目前四種主流化學療法使用之藥劑為開發主軸。CTI 公司目前已有兩個臨床末期的藥物 XYOTAX™與 Pixantrone 和一套健全的臨床與臨床前產品的試驗流程。公司的營運能力已橫跨越藥物研發到產品商品化的過程。

2. 經營團隊

至 2004 年底 Cell Therapeutics Inc 公司有 402 位員工其中美國佔了 277 位 在歐洲則有 125 位。

(1). James A. Bianco 醫學博士/ 總裁，執行長 (M.D./President, CEO)

¹⁶ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 001-12465. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 2004. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

Dr. Bianco 是 CTI 公司的創辦者之一。從公司 1992 年 2 月創立以來一直擔任總裁兼執行長，同時也是董事成員之一，在成立 CTI 公司之前，Dr. Bianco 曾擔任過西雅圖的華盛頓大學 (University of Washington, Seattle) 醫學院助理教授和世界最大的中心弗雷得哈俊森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center, FHCRC) 的臨床研究部門助理成員。1990 年至 1992 年, Dr. Bianco 是西雅圖 Veterans Administration Medical Center 骨髓移植計畫(Bone Marrow Transplant Program) 的主持人。Dr. Bianco 在紐約大學 (New York University) 主修生物與物理，而在西奈山醫學院獲得醫學博士學位 (Mount Sinai School of Medicine)。Dr. Bianco 是 CTI 公司財務部和管理部執行副總 Louis A. Bianco 的兄長，也是公司前幾年幾項具有重要利益策略與技術引進和相關併購案主導者，包括 1998 PG 藥物傳輸技術 (Drug Delivery Technology) 藥品 (XYOTAX™)、2000 年的 TRISENOX® 和 2003 Novuspharma 公司抗癌藥物 Pixantrone 的引進。曾經獲選美國華盛頓 CEO 雜誌 (Washington CEO Magazine) 2000 年的年度 CEO 封面風雲人物。

(2). Jade Brown，2005 年 8 月被昇為營運執行副總

其負責製造上的監督、人力資源、營運、證券、行銷與業務開發。加入 CTI 之前，其為 Nastech Pharmaceuticals 公司之業務開發與行銷副總，負責所有業務開發與行銷活動，包括授權、產品評價、行銷計畫。在禮來公司 (Eli Lilly) 12 年間曾擔任業務開發與商品化的多項主管職務，最後擔任婦女間健康部門的品牌主管。他目前已接手處理多項與藥廠與生技公司的合作計畫。他畢業於哈佛大學研究所，獲得 MBA 學位。大學畢業於於印第安那大學。

(3). Scott C. Stromatt, M.D. 臨床開發與法規事務部門/執行副總

2005 年剛昇為臨床開發與法規事務部門的執行副總，管理公司全球的臨床研究計畫。他具有豐富的臨床試驗經驗與成功的新藥上市申請經驗，具有跨領域的背景，包括生技製藥與委託研究公司的經驗。加入 CTI 前 Dr. Stromatt 是 Northwest Biotherapeutics 公司臨床研究部門的醫療事務部副總裁，致力於腫瘤藥品免疫治療學上的研發，更曾擔任產業分析師，針對私立或公立生技製藥或醫療儀器公司的產業分析工作。Dr. Stromatt 在西雅圖至少從事 17 年生醫研究工作，也曾擔任內科醫師。他於 1983 年獲得芝加哥大學(University of Chicago)的醫學博士學位，然後在新墨西哥大學擔任實習醫師並成為總醫師。在 1999 年他畢業於科羅拉多大學(University of Colorado)並獲得商管碩士學位 (MBA)。

(4). Alberto Bernareggi, Ph.D.

於 2005 年 9 月被認命為 CTI 歐洲分公司的總經理，Dr. Bernareggi 是 Novuspharma 公司的共同創立者，於 Novuspharma 公司被 CTI 所購併時擔任臨床前開發部的資深主管。Dr. Bernareggi 在製藥與生技領域的研發領域具有 23 年的科學與管理方面的經驗。他授權約 75 篇傑出的技術手稿給予 Marion-Merrell-Dow、

Boehringer Mannheim 和 Roche 等公司。目前也是義大利米蘭大學的藥用化學方面的教授。

(5). John H. Bauer, 財務長(CFO)

於 2005 年 10 月剛就任為財務部執行長，之前是任天堂公司 (Nintendo of America Inc.) 的財務副總。他負責所有的行政與財務部分，目前仍為任天堂公司的顧問。除此之外過去也曾服務於 Digipen 技術協會 (Digipeninstitute of Technology)，擔任執行顧問與財務主管，此單位是私立的電腦模擬遊戲開發學校。在 1979 年 Mr. Bauer 與 Coopers & Lybrand (目前更名為 Pricewaterhousecoopers) 為美西地區的合作夥伴。也曾擔任保險會計師事務所的合夥人。

(6). Mr. Bianco, 執行副總裁

從 1992 年 1 月開始即為 CTI 公司之財務與管理部門之執行副總裁 (Executive Vice President)也是公司的創辦人與董事成員之一。在 1989 年到 1992 年 1 月間，Mr. Bianco 曾擔任德意志聯邦銀行資本公司(Deutsche Bank Capital Corporation)之副總裁，負責風險管理。其具有合格的會計師認證資格，在紐約大學 (New York University) 拿到商管碩士 (MBA) 學位。 Mr. Bianco 與 Dr. Bianco 是兄弟。

(7). Mr. Leigh

從 2004 年 8 月即擔任法務部門執行副總。從 2000 年 12 月到 2004 年 7 月間服務於 Vulcan 公司，擔任副總裁和法律顧問。從 1997 年 8 月到 2000 年 11 月，於 NFL 公司 Seattle Seahawks 分公司擔任副總和法律顧問。除此之外，1989 年 10 月到 1997 年 8 月止是 Foster Pepper & Shefelman, PLLC 西雅圖分公司的合夥律師。他在羅德島布朗大學獲得學士學位，在華盛頓 D.C.的約翰霍普金斯高級國際政治學院獲得碩士學位，在紐約哥倫比亞大學法學院拿到法理學博士學位。

(8). Jack W. Singer, M.D., 醫療學術部門主管

是創辦者兼董事之一的成員，擔任醫療學術部門主管。在 1991 年 9 月公司成立之初即為董事之一。Dr. Singer 是 CTI 公司臨床和醫療學術的領導者，他的專長在於血液方面的癌症疾病，已經開發出白血病 (Leukemia) 的 Clonal 理論。他已經授權超過 240 篇傑出手稿和有關細胞生物學和臨床藥物開發的教科書 13 個章節的內容和獲得 14 項專利。他目前是許多醫學會議上的受邀演講者，包括第六屆聚合物治療法座談會(The 6th International Symposium on Polymer Therapeutics)，他也是臨床研究協會(Society For Clinical Investigation)的會員。進入 CTI 公司前，Dr. Singer 是華盛頓大學醫學院的教授也是弗雷得哈俊森癌症研究中心的成員。1975 年到 1992 年，Dr. Singer 是西雅圖 Veterans Administration 醫學中心醫學腫瘤部的主任。他在 State

University of New York, Downstate Medical College 獲得醫學博士學位。¹⁷

3. 核心技術

(1). 聚穀氨酸化合藥物傳輸技術 (Polyglutamate Durg Deliver Technology)

在 1998 年從 PG-TXL 公司取得聚穀氨酸 Polyglutamate (PG)和相關聚合物的獨家授權。此項技術最初在 M.D. Anderson Cancer Center 癌症中心發展。聚穀氨酸可與主流常用的癌症藥物例如 Paclitaxel、Docetaxel、Etoposide、Teniposide 或者 Camptothecins 相聚集結合形成具有良好水溶性質之化合物。PG-TXL (Polyglutamate Paclitaxel)是聚穀氨酸與 Paclitaxel 鍵結的化合物，此化合物分子是世界知名藥物 Taxol 化合物中的活性成分。Taxol 難溶於水，它必須溶於酒精或是蓖麻油(Castor Oil)，通過靜脈時具有毒性，在給藥過程中且須要三小時的靜脈注射。PG-TXL 比 Paclitaxel 高出 80,000 倍的水溶性特質。也由於 PG-TXL 是水溶性，所以不需像一般化療藥物注射前，癌症患者需要先用類固醇或抗組織胺藥物以預防嚴重的副作用產生。PG-TXL 在血液中也允許較高劑量 Paclitaxel 的運送。CTI 的策略為使用此新聚穀氨酸技術，以創造更有效、更安全更知名的抗癌療法。聚穀氨酸藥物開展計畫，降低開發新藥之風險性，因為此聚穀氨酸可以與目前知名使用之癌症化療藥物連結。目前發展聚焦於把聚合穀氨酸搭配用於迅速成長的抗癌藥，Taxanes 和 Camptothecins 這兩類抗癌藥物上。聚合穀氨酸藥物傳輸技術可更有選擇性的針對腫瘤組織攻擊並可有效降低對正常器官的毒性與副作用與改善現行化學治療的抗腫瘤活性 (Anti-Tumor Activity)。此技術可將癌症藥物與具生物可降解性的聚合物例如穀氨酸 (Glutamate)結合。目前的兩個產品 XYOTAX™ 與 CT-2106, 即是使用獨特的生物可分解脂蛋白聚合物(Biodegradable Protein Polymer) 分別來運送 Taxane (Taxol®)和 Camptothecin，更能夠選擇性的針對腫瘤組織。¹⁸

(2). 作用機制¹⁹

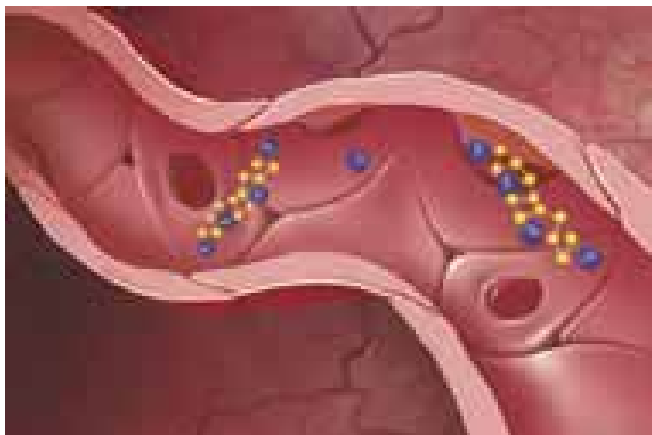
由於腫瘤組織比正常之組織更具有多孔性，而聚合物在血液循環中具有一定的大小範圍，在腫瘤組織中會被受到限制並優先聚集於腫瘤組織。在腫瘤細胞中此攜帶藥物之聚穀氨酸聚合物會被細胞所吸收。當在血液循環當中，藥物被聚穀氨酸所鍵結，較不具藥物活性，因此比單一藥物存在血液循環中已被活化時相比具有較低之毒性。一旦聚合物進入細胞會自然被酵素所分解並釋放出化療藥物。此技術與單一使用藥物的狀況下相比，動物試驗和臨床前試驗之數據顯示此技術能夠將許多化療藥物傳送到標的腫瘤細胞，並能有效的降低毒性與副作用，甚至可使用較高的藥物劑量。以 XYOTAX 抗癌藥物為例：

¹⁷ <http://www.ctiseattle.com>

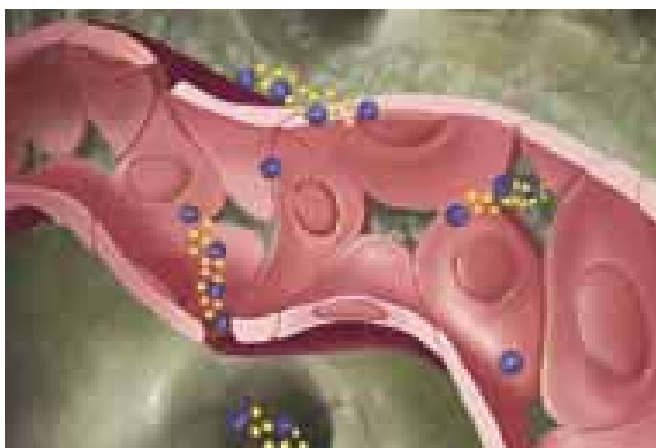
¹⁸ <http://www.ctiseattle.com>

¹⁹ <http://www.ctiseattle.com>

- a. 此為腫瘤細胞內的血管與正常細胞組織內的血管不同，腫瘤細胞中的血管具有多孔的特性。



- b. 由於具有多孔的特性，CTI 公司的癌症候選藥物 Paclitaxel Poliglumex 聚穀氨酸聚合物(XYOTAX)，化療時由於此藥物分子與聚穀氨酸鍵結時相當穩定，所以流過健康血管中只有較低的藥物濃度。而在聚穀氨酸藥物隨血液進入腫瘤細胞的血管時，XYOTAX 因為血管壁多孔而滲出且被限制在腫瘤組織。

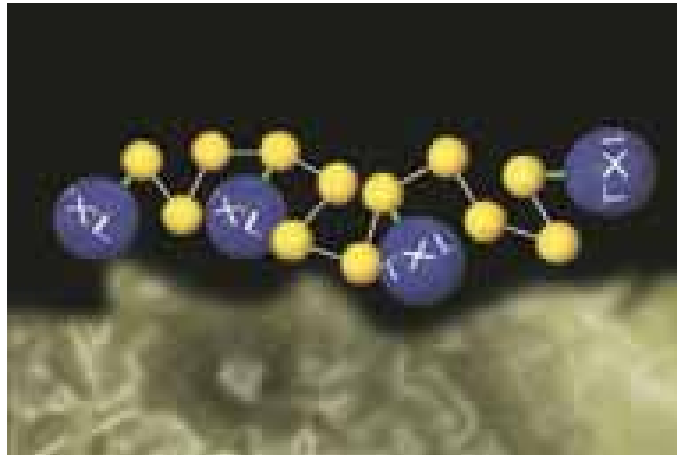


- c. XYOTAX 在細胞包噬(Endocytosis)過程中被腫瘤細胞所攝取。



- d. 聚穀氨酸化合物藥物是由可生物分解之胺基酸所組成的，一旦進入腫瘤細胞即被代

謝掉並且將藥物分子 Paclitaxel 釋放出來。



上述機制可讓 XYOTAX 繞道，不須經由一般腫瘤細胞易產生抗性的 MDR Pump 方式進入細胞。

(3). XYOTAX™ 癌症聚穀氨酸化合物藥物的優勢

XYOTAX 能夠藉由運送更多的 Paclitaxel (Taxol) 到標的腫瘤細胞提供更有效的治療。此項藥物傳輸技術的設計有幾項優勢：聚穀氨酸傳輸系統 (Polyglutamate Delivery System) 在血液系統中能夠穩定 XYOTAX；此運送機制能將 XYOTAX 送入腫瘤細胞；在腫瘤細胞所發現的 Cathepsin B 溶解酵素 (Lysosomal Enzyme) 會切斷 Paclitaxel 藥物與聚穀氨酸的连接鍵結以釋放出藥物。

(4). 聚穀氨酸化合物藥物傳輸技術做為藥物傳輸系統的未來展望²⁰

聚穀氨酸聚化合物 (Polyglutamate Polymer) 具有獨特之優勢：根據臨床前動物試驗與臨床一期與初步之臨床前二期試驗所歸納出之優勢如下：

- 降低化療藥物如 Cremophor/Ethanol 溶解時之毒性
- 減低例行性預防醫療 (Premedication) 的需求
- 可使更多之藥物劑量到達腫瘤細胞
- 由於可使較少具有活性之藥物到達正常細胞因此具有低毒性
- 具克服化學藥物治療之細胞抵抗性
- 與標準治療方法相比具相似或更佳之效率

Taxanes 最常被用於下列四種癌症的治療上 - 非小細胞癌 (Non-Small Cell Lung), 乳癌 (Breast), 卵巢癌 (Ovarian) 和前列腺癌 (Prostate Cancer)。在 2003 時，非小細胞癌和卵巢癌就佔了 Taxanes 癌症藥品市場約 50%。由此可見若可以有效降低現有化學

²⁰ <http://www.ctiseattle.com>

療法藥物的毒性與提升治療的效果此項聚穀氨酸化合藥物傳輸技術未來的發展前景無疑地具有相當之潛力。

4. 重要里程碑

CTI 公司於 1991 年成立，致力於癌症藥物的研究與開發。包括主導臨床前試驗、臨床試驗、徵募研究與管理人才、建立實驗室與募資。在 1995 公司開始有營收。但從成立以來都屬於虧損狀態。下表為 CTI 公司成立以來至今之重要事件里程碑。

表 1：CTI 重要里程碑

時間	事件描述	備註
1991/09	Cell Therapeutics 公司正式成立，公司位於華盛頓西雅圖，致力於抗癌藥物研究開發	公司成立
1992/03 ~ 2007/03	與弗列德哈俊森癌症研究中心簽約技術引入授權 5 項專屬世界專利授權。 ²¹	技術引入授權合約 (License-In Agreement)
1995/03	Biochem Pharma 的子公司 Biochem Therapeutic(Biochem)公司分別簽署合作協議 (Collaboration Agreement)與供應協議 (Supply Agreements)，合作協議內容同意獨家授權給 Biochem 負責取得加拿大的法規許可，並得以在加拿大使用與販售 CTI 公司的 Lisofylline (LSF) 和 Apra (CT-2584 小分子化合物)。 ²²	1.共同合作協議 2.供應協議
1995	與 City of Hope National Medical Center (Cell City, LCC)共同開發治療糖尿病藥物。	共同研究
1996/11 ~	CTI 和嬌生公司(Johnson & Johnson)旗下子公司 Ortho Biotech 與和 R.W. Johnson Pharmaceutical	1. 合作與授權協議

²¹ CTI 公司支付 10 萬美元簽約金 (Initial Payment) 和 76572 股等同現金 3200 美元的公司普通股股票給予弗列德哈俊森癌症研究中心。此項合約效期長達 15 年直到 2005 年 3 月專利到期後終止。期間若因此專利技術衍生出產品在市場銷售所得營收，CTI 公司每年需支付給弗列德哈俊森癌症研究中心至少 5 萬美元的權利金(Royalties)費用與產品第一次上商品化時 10 萬美元之權利金。

²² Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 0-28386. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 1997. United States Securities And Exchange Omission.Washington, D.C. 20549., Form 10-K

2000/04	Research Institute 為 Lisofylline (LSF) 和 CT-2584 抗癌藥物/的共同開發和商業化，簽署合作與授權 (Collaboration and License Agreement) 協議，彼此分享開發的成果與損失。CT-2584 的研究於 2001 年即終止 ²³	2. 共同開發協議 3. 產品商品化協議
1997/01 ~ 2001/12/31	英國公司 Chirex, Ltd. (“Chirex”), 藥品中間物與活性成分製造商，主要為 LSF 的製造與供應，做為臨床試驗與產品商品化的提供	1. 對外技術授權 2. 簽署委託製造與供應合約
1997/03/26	CTI 股票公開發行(Initial Public Offering ; IPO)，以每股 10 美元發行 300 萬股，總實收約 2700 萬美元。	公司上市股票公開發行 (IPO)
1998/07	從 PG-TXL 公司取得 Paclitaxel Polyglutamate 和相關聚穀氨酸化合物的獨家授權。取得抗癌藥物分子 Polyglutamic Acid Paclitaxel (PG-TXL) 水溶性技術 Polyglutamate Durg Deliver Technology 的全球專利使用權。依此協議 CTI 得以有權研發、製造、行銷以此技術發展抗癌藥物。 ²⁴	1. 對內引入授權 2. 權利金支付 3. 獲取技術平台
1998/01/5	與 City of Hope National Medical Center Joint Venture 成立 Cell City, LCC 公司，共同開發治療糖尿病藥物，此合作計畫中，CTI 擁有 70%，而 City of Hope 擁有 30% 的股權	1. 策略聯盟 2. 產品開發 3. 資金募集
1998/12/11	從 Synchem Research, Inc 公司取得獨家對內技術授權 (Exclusive Option Agreement)。針對腫瘤增生抑制劑(Inhibitors of Tumor Angiogenesis)，它是一種嵌銅的小分子合成化合物的全世界專屬授權 (Exclusive Worldwide License)。	1. 全世界專屬授權 3. 對內技術授權
1999/7~	英國的 Cancer Research Campaign 參與 PG-TAL	臨床試驗

²³ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 0-28386. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 1997. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

²⁴ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 0-28386. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 1999. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

	抗癌藥物的第一階段臨床試驗	
2000/09	得到美國食品藥物管理局 TRISENOX 新藥申請 (New Drug Application ; NDA)的核准	TRISENOX 新藥申請核准
2000/12	併購 Polarx Biopharmaceuticals (Polarx)公司，此公司為擁有抗癌藥物 TRISENOX (Arsenic Trioxide, ATO) 的生技製藥公司。此藥物當初已提交 FDA 作新藥上市申請審查並已批准許可販售，作為 Multiple Myeloma (APL)、Myelodysplastic Syndromes (MDS)、Chronic Myeloid Leukemia (CML)和 Acute Myeloid Leukemia (AML) 的治療。	1. 對內引入授權 2. 併構取得公司與產品 3. 里程碑支付 4. 權利金支付
2001/09 ~ 2005/12	和 Natural Pharmaceuticals, Inc 公司簽署原料供應合約。以提供 XYOTAX 藥物原料 Paclitaxel 的來源。	Paclitaxel 原料供應合約
2001/10	與 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.公司簽署共同開發 XYOTAX 藥物產品商品化的授權合約。此合約同意 Chugai 公司獲得在亞洲多個市場獨家開發與販售 XYOTAX 之權利。	1. 對外技術授權 2. 共同市場開發 3. XYOTAX 藥物之商品化
2001/12	開發出新的藥物分子(Polyglutamate-Camptothecin Molecule ; PG-CPT ; CT-2106) 並提出美國新藥申請此藥可用於治療大腸癌、肺癌和卵巢癌。	CT-2106 新藥申請
2001	與嬌生公司中止 CT-2584 的研究，集中研究力量於聚穀氨酸化合 藥物傳輸技術之相關抗癌聚合藥物之研究，且更便於公司對研究計畫之管理。	中止 CT-2584 合作
2002	CTI 已確認一個新的藥物稱為溶磷酸醯基轉移酶 (Lysophosphatidic Acid Acyltransferase) 縮寫為 LPAAT-β) 在臨床前試驗掩飾有降低腫瘤細胞增生的抑制作用。預計 2003 年導入臨床試驗開發。	新藥物分子開發突破

2002/12	與日本 Nippon Shinyaku 公司簽署 TRISENOX 藥物於日本、台灣與南韓的獨家銷售權。 ²⁵	1. 產品行銷與開發合約 (TRISENOX 獨家經銷合約) 2. 對外技術授權 3. 簽約金與里程碑支付
2002	與 Hope Heart Institute 簽訂委託研究合約	委託研究合約
2003/11	登記 XYOTAX 藥品進入非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer) 臨床第三期試驗	
2004/01	與義大利生技製藥公司 Novuspharma S.P.A. 合併，與 CTI 公司合併後為 CTI 之歐洲分公司，稱為 CTI Europe S.R.。由此併購案獲取 Novuspharma 公司的在癌症藥物開發上高素質的藥物開發團隊與技術人員 ²⁶ 。	併構公司
2004/04	美國專利商標局 (U.S. Patent and Trademark) 宣布一項關於 TRISENOX 的專利，從而使藥的獨家銷售權從 2007 年拓展至 2018 年。使得原本應該在 2007 年專利到期的藥物得以展延 11 年到 2018 年。	
2004/04 簽約 2005/03 生效	與 Gynecologic Oncology Group (GOG) 合作 XYOTAX 藥物臨床三期卵巢癌試驗	臨床試驗合作協議
2004/12	與 Pharmabio Development 公司專利授權	授權協議

²⁵ <http://www.ctiseattle.com>

²⁶ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 001-12465. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 2004. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

	Pharmabio 提供 2500 萬美元的財務資金與 500 萬美元資助。此為六年計畫但終止於 2005/07/18。	
2004/12/15	和 Vermont 大學簽訂獨家全球、權利金共享的授權協議，合作研發包含白金成分的抗癌藥物，稱為 Bisplatinum 化合物。按照協議，CTI 擁有化合物的開發及商業銷售權。同時，Roche 的 Bisplatinum 化合物專利權授予 CTI 全球使用。 ²⁷	1. 技術引入授權 2. 共同研發 3. 合作
2005/01/04	授權 LSF 和相關專利權給予 Diakine Therapeutics 以開發糖尿病藥物。	1. 對外技術授權 2. 共同產品開發
2005/07/19	TRISENOX 出售給 Cephalon (CEPH)公司。CTI 將 TRISENOX 在美國不同地區和其他國家的開發、製造、資助、授權許可及代理經銷、銷售的權利轉移給 Cephalon 公司。 ²⁸	對外技術授權與賣斷
2005/08/24	在美國遞交 XYOTAX 新藥申請案，作為治療 PS2 婦女非小型細胞肺癌的一線藥物。在歐洲也提出 XYOTAX 申請，作為 PS2 肺癌病患的一線藥物，但是不限於婦女服用。	
2005/10/10	推出商品化之 Zyflo 藥物, Zyflo 能預防及治療 12 歲或 12 歲以上的慢性氣喘病患。	

(二) 經營策略

從 1992 年 CTI 公司成立以來到今年 2005 年 14 年累計虧損約七億九千八百一十萬美元。從整個 CTI 公司發展的歷程來看，其公司並未實際投入臨床前的技術研發工作，主要都是透過對內技術授權和併購的方式來取得重要技術與產品。等於是說花錢買現成的技術和產品，藉由不斷的買進認為有發展潛力的技術來作為藥物發展的基礎，甚至在將此技術所開發出來的產品再授權給其他公司藉以收取授權費用或是里程碑金支付做為營收來源。此公司意圖藉用買賣的方式來取得公司所欠缺的部份。除了技術來源以外，產品原料供應的部份也做了縝密的思考，避免在臨床癌症藥物需求

²⁷ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 001-12465. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 2004. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

²⁸ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

量大的狀況下，造成原料短缺而喪失市場。因此與相關原料供應商簽署原料供應合約。而製造的部份也是透過委託製造的方式來進行因此 CTI 公司即可將全力專注於所開發出來藥物的臨床試驗上。另外行銷能力的開發上透過併購歐洲地區的義大利 Novuspharma 公司不僅獲取道館產品與技術與高素質的人力資源外也藉由被併購者對於歐洲市場的了解來擴展歐洲產品的銷售另外在亞洲的部份則是與 Nippon Shinyaku 公司和 Chugai Pharmaceuticalz 分別簽署 TRISENOX 和 XYOTAX 抗癌藥物的行銷授權。藉由代理商對當地通路的了解與能力來攻佔市場，在不需自己花費資源佈建通路的狀況下又可因通路代理商的銷售額增加以收取更多的權利金，實為一舉兩得的作法。

CTI 公司的目標在於成為抗癌藥物的領導公司，其公司發展策略為：

- 目標放在美國與歐洲的市場因為這兩個市場最大而且 CTI 公司認為其所開發出來之藥物非常具有競爭性的藥物可以大幅改善癌症的治療效率與安全性。
- 目標集中於 XYOTAX、Pixantrone、CT-2106 和 Bisplatinum compounds 等藥物的開發。
- 致力在美國和所選擇的歐洲區域建立自己的銷售與行銷能力或者可以共同合作建立產品的商品化。
- 以聚穀氨酸化合藥物傳輸技術(Polyglutamate Drug Delivery Technology) 持續作為新藥的開發平台，以改善現有抗癌藥物的缺點。除此之外同時新的藥物標的與競爭藥物相比能夠更改善藥物的副作用與提高有效性。
- 持續的引入技術授權(License-in)和併購獲取(Merge & Acquire)互補性的產品技術和公司。

1. 資金面²⁹

(1). 股東結構

- 公司內部員工持股比例(Shares Held By All Insider and 5% Owners)約 12%
- 法人或基金固定持股(Shares Held By Institutional & Mutual Fund Owners)約佔 36%
- 法人或基金浮動持股比例(Float Held By Institutional & Mutual Fund Owners)約 41%

(2). 主要機構持有人

表 2：CTI 主要股票持有人

²⁹ <http://cn.finance.yahoo.com/q/ce?s=CTIC>

持有人	股數	比例%	價值
Goldman Sachs Small Cap Value Fund	764,860	1.17	\$2,271,634
Ishares Nasdaq Biotechnology Index Fund	547,613	.84	\$1,965,930
Dfa U.S. Micro Cap Portfolio	435,179	.66	\$1,292,481
Ishares Russell 2000 Index Fd	393,610	.60	\$1,413,059
College Retirement Equities Fund-Stock Account	363,309	.55	\$1,304,279
Vanguard Small-Cap Index Fund	359,850	.55	\$975,193
Guardian Small Cap Stock Fund	325,500	.50	\$1,168,545
Ishares Russell 2000 Growth Index Fd	259,226	.40	\$930,621
Guardian Park Avenue Small Cap	243,100	.37	\$872,729
Columbia Fds Tr Xi-Columbia Small Company Equity Fd	180,900	.28	\$649,431

(3). 主要共同基金持有人

表 3：CTI 主要共同基金持有人

持有人	股數	比例%	價值*
Barclays Bank Plc	2,699,651	4.12	\$7,316,054
Vanguard Group, Inc.	1,189,832	1.82	\$3,224,444
Dimensional Fund Advisors Inc	1,050,230	1.60	\$3,003,657
Citigroup Inc.	1,036,049	1.58	\$2,807,692
Harris (William) Investors, Inc.	1,000,300	1.53	\$2,710,813
Morgan Stanley	913,671	1.40	\$2,476,048

Oz Management, L.L.C.	816,382	1.25	\$2,212,395
State Street Corporation	646,222	.99	\$1,751,261
Jane Street Holding, Llc	552,832	.84	\$1,498,174
Northern Trust Corporation	474,085	.72	\$1,284,770

(4). 資金募集與資金來源³⁰

a. 資金募集 (CTI 公司各年度資金募集狀況)

- 1992 私募普通股 \$ 38.6 Million
- 1993 私募普通股 \$ 13.8 Million
- 1995 私募特別股 \$ 31.9 Million
- 1996 私募特別股 \$ 22.0 Million
- 1997 公開發行 (Initial Public Offering) \$ 30.0 Million
- 1997 私募普通股 \$3.0 Million
- 1997 增資公開承銷(Follow-On Offering) \$ 36.8 Million
- 1999 私募特別股 \$ 10.0 Million
- 2000 私募普通股 \$ 40.0 Million
- 2000 私募普通股 \$ 136.8 Million
- 2001 Private Placement \$ 175.0 Million (Debt, Was \$175 M Convertible, A Portion of These Notes Were Converted To New Notes in 2002)
- 2002 Convertible Debt Exchange (\$145.6 M Convertible Notes Issued in 2001 Were Exchanged For \$85.5 M New Notes)
- 2003 Convertible Senior Subordinated Notes Offering \$75.0 Million
- 2004 普通股增資 Follow-On Offering (Common) \$49.2. Million
- 2004 Direct Equity Placement \$18.4 Million

b. 資金來源

CTI 公司在成立前幾年資金來源都是以私募的方式獲取。由於沒有產品所以一直未有營收，直到 1995 年開始因為技術對外授權才有了第一筆營收。但是與生技製藥

³⁰ <http://www.ctiseattle.com>

業的研發與燒錢速度相比可謂是小巫見大巫。而 CTI 公司燒錢的速度相當的快速，在公司成立的前五、六年就已經花超過約一億美元，大多的費用都是用於研發。雖然公司欲透過股票上市的方式來募集更多大眾的資金，但是我們可以看到並非如預期的，上市就能夠募集到更多的資金。雖然 CTI 於 1998 年曾經再度技術引入授權深具潛力的癌症藥物開發的技術進入公司，但是也並未使公司在股票市場上的價格好轉或募集到更多的資金。反而是在 2000 年因為人類基因圖譜解碼之後的一股全球生技熱，使 CTI 搭順風車，跟生技醫藥相關類股開始瘋狂飆漲，這點我們可以在各年度的資金募集狀況看的出來。公司資金募集最多的時候是在 2000 年至 2001 年。但隨後兩、三年因全球股市不振，新藥上市延緩，生技股受挫程度更甚於大盤，面對艱困的歲月，生技公司以緊縮研究支出、裁減員工、撤換經營者，與大藥廠聯盟等方式來因應。

c. 資金用途

- 研究與開發計畫的持續進行
- 技術的引入(In-License)獲取(Acquisition)
- 保護智慧財產之花費
- 購買儀器設備所需之資本
- 共同研究或合作進展所需支付的里程碑或授權費
- 臨床前的研究與進一步的臨床試驗所需
- 新藥發表

但仍需要募集更多的資金以使營運更順暢。資金的募集一般透過公開招募或私募，以入股的方式 (Equity Financings)、合作夥伴關係、融資、向銀行借貸或其他來源。

d. 於 CTI 的年度財報上有提及關於資金募集成功與否往往由許多因素所控制或影響，包括下列：

- 是否有進步共同研究或合作關係的建立
- 是否具有競爭性的技術或產品的開發
- 是否改變或改善市場形勢之作為
- 是否成功獲取互補性的產品技術
- 併購後的公司是否能成功的整合
- 是否成功達到研發時程的查核點
- 臨床試驗順利與否

■ 是否達成成功的行銷與產品銷售

e. 股票市場價格變動因素

CTI 公司是一家股票上市公司，公司股票價格會受到何種因素影響茲列舉如下：

- 技術創新或新治療藥物的商品化宣佈或共同研究夥伴或潛在競爭者的出現
- 財務報表
- 臨床前測試或臨床試驗結果的宣佈
- 相關專利或是智財權的開發結果或是爭議
- 與共同研究或開發夥伴關係的發展或變化
- 併構取得公司或產品或技術 (Acquisitions)
- 訴訟 (Litigation)
- 不利的立法 (Adverse Legislation)
- 政府規定的改變
- 利潤改變
- 股票分析師的推荐程度改變時
- 健保政策與作法改變時
- 經濟面與其他因素
- 公司財務變動因素
- 一般市場狀況

2. 智財面

綜觀來看 CTI 公司對於藥物的研發技術與產品幾乎都是透過與他人的技術合作，透過技術引入授權或是公司購併的方式來取得技術平台或藥物產品。實際透自己公司本身的研發其實非常非常少，其公司在整個藥物開發過程中聚焦於藥品的臨床試驗階段。以下將目前 CTI 公司所有相關技術與產品在智慧財產的部份作一說明。另外，也針對公司發展各階段的技術引入或併購或對外授權的狀況逐一說明。

(1). CTI 公司的專利與智慧財產權³¹

在併購獲得(Acquisition) Polax Biopharmaceuticals, Inc.公司後，CTI 公司得到包含藥品劑量配方(Dosage Formulations)和使用 Arsenic Trioxide 與相關不同化合物服用

³¹ Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 001-12465. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 2004. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K

方式的四組等待判決之專利家族(Pending Patent Family)。此項投資包含了 TRISENOX 抗癌藥物、一項已公告的美國專利(Issued U.S. Patent)、三項的美國專利申請(U.S. Patent Applications)案及 35 項美國和國外的等待判決專利 (U.S. and Foreign Pending Patent Applications)。

針對聚穀氨酸化合物傳送技術的專利部分，已取得有五項已公告美國專利的專屬權和 101 項的國外等待判決專利。

在 XTOTAX 抗癌藥物方面有五項已公告的美國專利、一項歐洲專利的申請案和 28 項美國和外國的等待判決專利。

與 CT-2106 抗癌藥物有關的專利，包括上述 5 個美國公告的專利中有兩個專利和另外有 18 個等待判決的美國和外國專利。除此之外，在 Pixantrone 抗癌藥物的部份有四項公開的美國專利和 57 項的國外等待判決和公開專利。CTI 公司另外也在美國、加拿大、墨西哥、歐洲和日本尋求專利申請以保護任何公司所開發出的產品。另外也透過營業秘密(Trade Secrets)來保護藥物開發評估技術。

然而很多的方式不一定能夠確實的有效的保護到所使用的技術，因此 CTI 公司為了保護營業秘密或相關智慧財產的資訊，往往藉由與合作夥伴、員工、顧問、外部共同研究者、和研究站贊助者簽署極機密合約和原料移轉合約(Material Transfer Agreements)，另外員工或顧問在職期間對於研發過程的構想或是研發成果的揭露都屬於公司的智慧資產

(2). 協同合作與對外技術授權(Licensing-Out)與賣斷

- a. 1995 年 3 月 7 日 Biochem Pharma 的子公司 Biochem Therapeutic(Biochem)公司分別簽署合作協議(Collaboration Agreement)與供應協議(Supply Agreements)³²

合作協議內容同意獨家授權給 Biochem 由其負責協助取得加拿大的法規許可，並得以在加拿大使用與販售 CTI 公司的 Lisofylline (LSF)和 Apra (CT-2584 小分子化合物)。CT-2584 用於治療前列腺癌(Prostate Cancer)與肉瘤(Sarcomas)。在 Biochem 合作協議下，CTI 有權在產品開發的滿意上接受未來可能的 150 萬美元里程碑金支付與收取相關產品銷售的權利金。Biochem 供應協議中止於和 Biochem 公司每一個化合物的合作協議結束後的 20 年後結束。合作協議的終止於第一個藥物開始銷售後第十年，因為 CTI 公司化合物產品的最後一個專利到期或無進一步相關更新專利產生而終止。在 1998 年在與 Biochem 的合作協議下 CTI 獲得 10 萬美元的里程碑金支付，與 250 萬美元對 CTI 的投資。³³

- b. 1996 年 11 月，CTI 和嬌生公司旗下子公司 Ortho Biotech 與和 R.W. Johnson

³² <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

³³ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

Pharmaceutical Research Institute 為 Lisofylline (LSF) 簽署共同開發和商業化合作與授權協議

嬌生公司有獨家的行銷與商品化權利，且彼此共同分享開發成果與分擔損失。在合約執行前嬌生公司先支付給 CTI 500 萬美元授權費用。根據合作協議條款，嬌生可於 1997/11/08 以後可隨時終止合約且無須任何理由，合約若中止則 CTI 將收回藥品開發和商品化的權利，若達合約里程則在延遲半年。若無嬌生的合作，CTI 可能無法再進一步做 LSF 的研發。嬌生子公司 Johnson & Johnson Development Corporation ("JJDC"), 在 CTI 公司第二階段募款 (B Series) 時共買了 500 萬美元 CTI 公司的特別股 (Series B Convertible Preferred Stock)，另外嬌生公司在 CTI 公司上市時也以每股 10 元買了 30 萬股價直共 300 萬美元的股票以投資 CTI。嬌生願意負責 LSF 於美國開發費用 60% 資金的募集。而項產品原本不再繼續開發。但是在 1998 年 11 月，在 LSF 第 III 階段臨床試驗的結果之後，CTI 和嬌生正式修改合作協議，嬌生同意 1998 年年底前補償這一年開發成本 1310 萬美元，支付給 CTI 公司。在 2000 年 4 月 18 日，CTI 和強生結束此項合作協議。

c. 2005 年 1 月 4 日 CTI 授權 LSF 和 相關專利權給予 Diakine Therapeutics 以開發糖尿病藥物。

d. 2005/07/19 TRISENOX 出售給 Cephalon (CEPH) 公司的交易

Cephalon 已經支付 6800 萬美元給 CTI 和關係企業，以購入 TRISENOX 和特定相關資產。此外，如果達到特定產品銷售目標，CTI 可能另外收到 1 億美元里程金的支付，CTI 將利用一部分所得，償還對 Pharmabio Development 的欠債。

(3). 併購取得與對內技術授權

a. 與弗列德哈俊森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center ("FHCRC")) 簽約技術引入授權 5 項專屬世界專利授權。

CTI 公司支付 10 萬美元簽約金 (Initial Payment) 和 76572 股等同現金 3200 美元的公司普通股股票給予弗列德哈俊森癌症研究中心。此項合約效期長達 15 年直到 2005 年 3 月專利到期後終止。期間若因此專利技術衍生出產品在市場銷售所得營收，CTI 公司每年需支付給弗列德哈俊森癌症研究中心至少 5 萬美元的權利金費用與產品第一次上商品化時 10 萬美元之權利金。

b. 1998 年 7 月從 PG-TXL 公司取得具穀氨酸和相關聚合物的獨家授權。

取得抗癌藥物分子 Polyglutamic Acid Paclitaxel (PG-TXL) 水溶性技術的全球專利使用權，此藥物分子是著名抗癌藥品 Taxol 主要的活性成分。依此協議 CTI 得以有權研發、製造、行銷以此技術發展抗癌藥物。在合約的協議下若 CTI 公司達到重要的里程碑時需支付 2050 萬美元的里程金費用。根據此項議定公司在 2000 年已支付 200 萬美元的里程金費用。在 2002 年已付給 PG-TXL 公司 300 萬美元的里程金，

依此合約若達到特定目標仍需進一步支付 1550 萬美元的里程碑費用。假若 2005 年能夠成功通過臨床第三期試驗將會先支付 400 萬美元。此技術最初在 M.D. Anderson Cancer Center 癌症中心發展。專利最早在 1999 年 11 月公開，專利涵蓋聚穀氨酸與相關聚合物與和常用的癌症藥(例如 Paclitaxel, Docetaxel, Etoposide, Teniposide 或者 Camptothecins)相聚集結合之內容。在 1998 年時上述四項藥物即占美國癌症化學治療藥物的 40%。取得專利權的技術包括與聚穀氨酸共價結合的 Paclitaxel 配方，也包括和與人類血清白蛋白共價結合的 Epothilones 的使用方式。PG-TXL (Polyglutamate Paclitaxel); PG-TXL 是 PG 與 Paclitaxel 鍵結的化合物，此化合物分子是世界知名藥物 Taxol 化合物中的活性成分。CTI 的策略為使用此新聚合物技術，以創造更有效、更安全更知名的抗癌療法。聚合物藥物開展計畫，降低開發新藥之風險性，因為此聚穀氨酸可以與目前知名使用之癌症化療藥物連結。目前發展聚焦於把聚穀氨酸搭配用於迅速成長的抗癌藥，Taxanes 和 Camptothecins 這兩類抗癌藥物上。付款方式以里程碑方式支付，另一個的部分還有未來產品銷售額的權利金需要支付。至 2005 年 6 月底為止已經支付 500 萬美元的權利金預計還有 1550 萬美元的里程碑金需要支付。³⁴

- c. 1998 年 12 月從 Synchem Research, Inc 公司取得獨家對內技術授權 (Exclusive Option Agreement)。

針對腫瘤增生抑制劑(Inhibitors of Tumor Angiogenesis)，它是一種嵌銅的小分子合成化合物(A Class of Synthetic, Small Molecule, Copper-Chelating Compounds) 的全世界專屬授權。再付授權費前享有六個月的評估期在此合約下 CTI 公司將會開始研究並評估此化合物的潛力而 Synchem 公司將會提供研究所需之化合物。

- d. 併構 Polarx Biopharmaceuticals 公司取得 TRISENSOX 藥物。³⁵

2000 年獲取(Acquisition)Polarx Biopharmaceuticals (Polarx)公司，此公司為擁有一抗癌藥物 TRISENOX (Arsenic Trioxide, ATO)的生技藥公司。此藥物當初已提交美國食品藥物管理局(FDA)作新藥上市申請審查，並已批准許可販售作為 Multiple Myeloma (APL)、Myelodysplastic Syndromes (MDS)、Chronic Myeloid Leukemia (CML) 和 Acute Myeloid Leukemia (AML) 的治療。在協議內容將計畫合併(Merger)和組織重整 (Reorganization)。在此併購當中 Polarx 股東收取 CTI 公司 500 萬股的普通股，總補償費為 3620 萬美元其中包括 500 萬股價值 3140 萬美元的普通股，另外再於會計帳面上提列 390 萬美元的負債與 90 萬美元的轉讓的購置成本 (Transaction Costs)。此項的併購取得(Acquisition)在會計帳上被提列購價交易 (Purchase Transaction) 來解釋。並且 Polarx 營業額被歸入在獲得之後的公司的會計科目。大約 3620 萬美元的總購買價，此項交易經由公司外部第三者評價過，包含市場行銷的無形資產

³⁴ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

³⁵ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

(Marketing Intangible Assets)1610 萬美元，取得專利權的技術(Patented Technology) 670 萬美元和商譽 1340 萬美元。無形資產以 3 到 5 年分期償還。CTI 也以為並且把一項 75 萬美元的費用支付給此項獲得有關的代理人。除此之外由於 2003 年與 2004 年 TRISENOX 產品總銷售額分別達到 1000 萬和 2000 萬美元，所以需另外支付當初 Polarx 原始股東 400 萬和 800 萬的費用。另外，依此併購協議若 TRISENOX 產品的總銷售額達到 4000 萬美元，則還要另外以現金或是 CTI 公司的普通股股票來支付 2% 的權利金。2000 年 1 月獲得此產品 TRISENOX (Arsenic Trioxide)。TRISENOX 為孤兒藥被用於治療 APL 復發患者。此藥品在 2000 年 9 月通過美國食品及藥物管理局批准販售，CTI 在 10 月即開始販售。在 2003 年 3 月通過 European Agency For The Evaluation of Medicinal Products (EMEA)的批准得以在歐洲販售。2004 年 4 月，宣佈美國專利商標局 (U.S. Patent and Trademark) 宣布一項關於 TRISENOX 的專利，從而使藥的獨家銷售權從 2007 年拓展至 2018 年。使得原本應該在 2007 年專利到期的藥物得以展延 11 年到 2018 年。CTI 在 2004 年在 TRISENOX 的銷售比 2003 年多出 20.5%銷量，達到 2660 萬美元的記錄。從合併至今此產品之銷量到 2004 年底已達 6680 萬美元。雖然 TRISENOX 被批准，做為某種血細胞癌症叫 APL 的復發或者標準治療法失敗的治療，但是大多數 TRISENOX 銷售起因於治療多骨髓瘤和 MDS。CTI 公司將此藥物以老藥新用的方式開發其他癌症的治療方式潛力不小。

- e. 2004 年 12 月 15 日 CTI 旗下歐洲分公司 Cell Therapeutics Europe S.R.L.和 Vermont 大學簽訂獨家全球、權利金共享的授權協議。³⁶

合作研發包含白金成分的抗癌藥物，稱為 Bisplatinum 化合物。按照協議，CTI 擁有化合物的開發及商業銷售權。同時，羅氏 (Roche) 的 Bisplatinum 化合物專利權授予 CTI 全球使用。這兩份協議未來都牽涉研究里程碑金和藥物銷售的權利金的支付。

- f. 從 The Memorial Sloan Kettering Cancer Center、Samuel Waxman Cancer Research Foundation、Beijing Medical University 及其他單位智慧財產技術引入授權，

包括對專利的應用。須依合約支付授權費用否則合作對象可以隨時終止合約。

(4). 其他

- a. 2001 年中止 CT-2584 的研究

集中研究力量於聚穀氨酸化合物藥物藥物傳輸技術之相關抗癌聚合藥物之研究，且更便於公司對研究計畫之管理。

- b. 2004 年初，CTI 宣佈美國專利商標局已頒發一項關於 TRISENOX 的專利

從而使 CTI 對該藥的獨家銷售權從 2007 年拓展至 2018 年。在這之後，為了促

³⁶ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

進 TRISENOX 在歐洲的銷售，CTI 公司在 8 個重要市場國增派了銷售代表以擴充其歐洲銷售隊伍。

c. 2004 年 12 月與 Pharmabio Development, Inc 專利授權

Pharmabio 提供 2500 萬美元的財務資金與 500 萬美元資助。

3. 策略聯盟³⁷

(1). 2005 年 7 月協助 Cephalon 公司 TRISENOX® 藥品的行銷業務與開發合作。

TRISENOX 出售給 Cephalon (CEPH)公司。Cephalon 已經支付 6800 萬美元給 CTI 和關係企業，以購入 TRISENOX 和特定相關資產，目前已知 CTI 將 TRISENOX 在美國不同地區和其他國家的開發、製造、資助、授權許可及代理經銷、銷售的權利轉移給 Cephalon 公司。此外，如果達到特定產品銷售目標，CTI 可能另外收到 1 億美元里程碑金，CTI 將利用一部分所得，償還對 Pharmabio Development 的欠債。TRISENOX 是 CTI 唯一的產品所以從此即無產品可販售。

(2). 在 2004 年 1 月，CTI 完成它的與義大利生技製藥公司 Novuspharma S.P.A.合併。

Novuspharma S.P.A 公司前身為羅氏藥廠(Hoffmann-La Roche) Boehringer Mannheim 的癌症藥物開發部門所衍生的公司。與 CTI 公司合併後為 CTI 之歐洲分公司，稱為 CTI Europe S.R.。此合併案中 CTI 發行 15,629,138 股普通股以交換所有流通在外 6,379,000 股的 Novuspharma 股票，換股比例為 2.45。此併購案大約花了一億九千六百一十萬美元，此併購使 CTI 獲得 Pixantron 的全世界專屬權。此藥物可用於 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) 的治療，並且在併購完成可拿到約九千兩百五十萬。並可藉由此併購案獲取 Novuspharma 公司的在癌症藥物開發上高素質的藥物開發團隊與技術人員。與 Novuspharma 的合併最立即可見的利基是產品線擴展所帶來的利益。在合併之後在血液學/癌症學 (Hematology/Oncology)方面 CTI 公司即有兩個臨床晚期的候選藥物分別是 XYOTAX 與 Pixantrone，還有一個是已經商品化的藥物 TRISENOX。以 Pixantrone 來說相當有潛力成為一般化療常用的四類藥物中的明星藥物。³⁸

(3). 2002 年 11 月由日本 Nippon Shinyaku 公司負責日本、南韓與台灣 TRISENOX® (Arsenic Trioxide) 的行銷代理權。

此藥用於治療患有復發性或頑固性急性早幼粒細胞白血病 (APL) 的病人。CTI 還與來自拉丁美洲、東歐、以色列、土耳其和南非的 5 家經銷商簽署了關於 TRISENOX

³⁷ <http://www.Ctiseattle.com>

³⁸ <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>

的協議。2003 年 Nippon 公司也通過在日本新藥申請且准許上市的許可。2004 年 12 月, Nippon 公司於日本發表 TRISENOX 藥品用以治療 APL 疾病。在契約執行前 CTI 會先收到七十五萬美元的簽約金(Initial Payment), 以分期方式攤入會計帳上之收入。在 2004、2003、2002 年已收到 20 萬、50 萬、2 萬 1 千美元。目前已收到 50 萬美元的里程碑金, CTI 也有權再依未來營業額收取來自 Nippon 公司 300 萬美元的里程碑金付款。

- (4). 2001 年 10 月與 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.公司簽署共同開發 XYOTAX 藥物產品商品化的授權合約。

此合約同意 Chugai 公司獲得在亞洲多個市場獨家開發與販售 XYOTAX 之權利。合約生效前 Chugai 須先支付三百萬美元前金(Initial Payment) 授權費用以約七年產品開發的時程分期做入會計帳上為營收來源, 目前已分別在 2004、2003、2002 年收到 40 萬、50 萬、50 萬美元。依此合約 CTI 公司可能可以進一步在 Chugai 達到特定里程碑時再收取 1300 萬美元。在日本 2002 年期間因為送審新藥申請的藥物, 已收取三百萬美元的里程碑金。CTI 公司有權利依此合約在 Chugai 公司所負責的區域依銷售狀況收取權利金。Chugai 公司也同意在合約範圍外再多給五千四百萬美元的產品開發補償費用。此產品開發補償費分別在 2004、2003、2002 年收到 80 萬、110 萬、190 萬美元。此項合約將於該國開始銷售 15 年後專利到期失效時終止。

- (5). 1998 年 1 月與 PG-TXL 公司以及 M.D. Anderson Cancer Center 的研究人員簽約同意 CTI 獨家專屬使用 PG-TXL 與 PG-TXL 所相關之聚合物技術 (Polymer Technology) 的權利。

PG-TXL 與聚穀氨酸鍵結形成的產物被命名為 XYOTAX™, 以 PG-TXL Polymer Technology 合約為基礎藉以募集到藥物研究開發製造與銷售所需要的資金, 然而若所開發出來的成果所獲得的利潤將以里程碑金作為合約支付。

- (6). 與 NCI Developmental Therapeutics Program Screening Technologies Branch 合作 HIF-1 抑制劑藥物的開發。

與 Istituto Dei Tumori Di Milano 合作 TK 抑制劑藥物的開發。

(三) 未來願景

1. 以具穀氨酸化合藥物傳輸技術為核心持續不斷開發具利基之產品。

目前已有 XTOTAX 已通過第三階段臨床試驗即將商品化。由於對此項技術未來在癌症副作用例如毒性的降低、劑量提高、增加存活率等深具信心。因此會不斷以此技術平台來與目前主流化療藥物搭配來開發更具潛力的癌症新藥。

2. 選擇性技術授權。

透過技術對外授權的方式來取得授權金或是相關研發之里程碑金, 而有部份營收之

挹注。對於過去研發中止之產品與技術例如 LSF 再度對外授權給其他有興趣之公司。將過去研發成果或公司不再進一步開發的技術或產品能再度被利用，達到最大效益化。

3. 取得或引進有潛力的產品和技術。

從公司成立以來即不斷透過技術引進與併購公司來獲取產品與技術。例如具穀氨酸化合藥物傳輸技術即是很成功的技術而 XYOTAX 和 CT-2106 兩個藥物就是此技術所開發出之新藥而 Pixantrone 和 Bisplatinumru 等藥物及是透過技術引入授權獲得之藥物產品。這樣的作法會不斷持續下去，因為 CTI 公司的策略就是以這種方式來鞏固其研發技術與新藥產品的來源，集中公司力量於臨床試驗。

4. 建立策略性合作關係以發展產品。

包括產品與技術的研究開發與產品商品化的業務行銷合作。公司資金不若大藥廠可以一條龍的方式，由技術研發到商品化全部涵蓋。因此要確定公司核心價值的部份，將其他例如行銷、業務面與技術平台開發等透過合作與授權的方式，才有辦法以有限的資源創造最大利益。以 CTI 來說主要以共同產品開發方式對外授權合作。而公司鎖定產品進入臨床以後臨床試驗之工作，另一方面在產品商品化的部分與各國或各地區的藥品通路商合作來推廣與商品化產品，並藉以收取權利金與藥品營業額之里程碑金做為營收挹注。

生技製藥的發展的確需要龐大的資金與具潛力的核心技術來支撐。當然經營團隊的成員與公司策略的運用得宜也否也是生技製藥公司在眾多的市場經爭中要成功所必須具備的因素。以 CTI 公司而言不斷花大錢買產品與技術，同時又與其他公司授權合作，雖然幾年下來有得到具藥物開發潛力的核心技術平台與產品，但是在今年卻把公司目前唯一能再市場販售可為公司帶來利潤的產品 TRISENOX，賣給 Celphalon 公司。或許是此藥物的市場銷售狀況不如預期，也或許是 CTI 公司未來在 XYOTAX 的藥物上更深具信心，可以為公司帶來可觀營收，亦或是其聚穀氨酸藥物開發技術平台可以創造出多個潛力癌症後選藥物也好。雖然 XYOTAX 已經在臨床三期試驗有所成果，但是不一定能保證是否在市場上會如 CTI 經營團隊的想像創造高額の營收與利潤。不管如此 CTI 公司既然可以在生技製藥市場中存活下來我們期望透過聚穀氨酸化合藥物傳輸系統此技術可以開發出更多用於人類癌症治療有幫助的藥物。我想這就是 CTI 未來具有爆發力的地方，但是股票市場是很現實的，現在 CTI 的股票價格已接近其歷史的低點與生技相關類股走勢相比顯得疲弱，與 2000 年生技熱潮來襲時無法同日而語，加上最近四位董事成員離職可能會對其公司的經營層面投入變數。經營者必須拿出實際的成績出來不管是盈收大幅增加也好或是又和某大廠合作也好，我想最重要的能夠有實際可以在市場上販售嘉惠癌症病患藥物的誕生，才是公司未來可以繼續存活的主要因素。

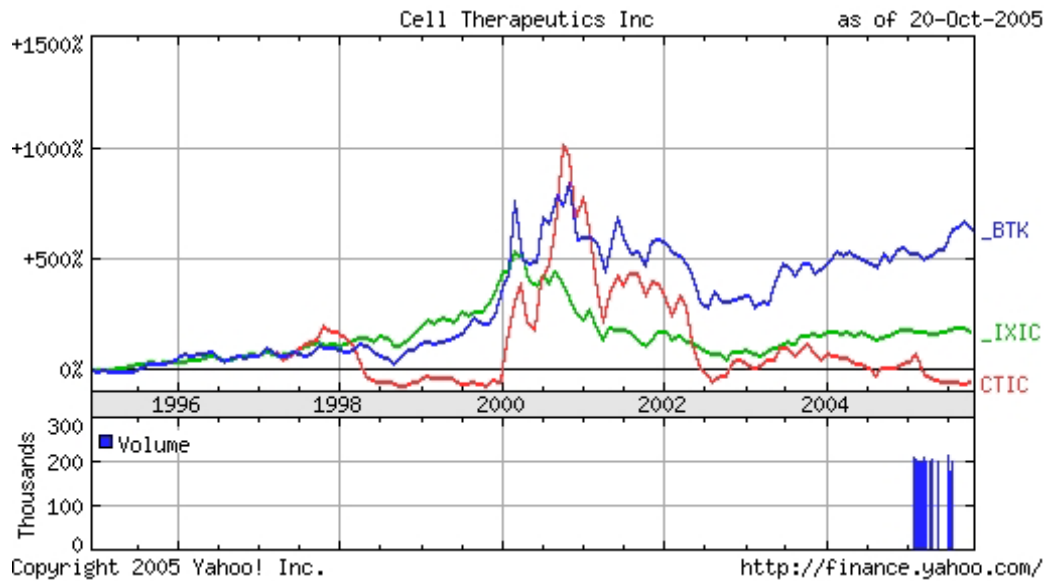


圖 2：CTI 公司 1997 年 3 月 26 日上市以來至 2005 年 10 月 20 日止在美國 NASDAQ 股票市場與 AMEX 生技指數 (AMEX Biotechnology Index) 及納斯達克綜合指數 (IXIC) 之趨勢比較線性圖³⁹。

CTIC: Cell Therapeutics Inc.在美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場之代號(紅線)。BTK: 美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場之 AMEX 生技成分股指數 (AMEX Biotechnology Index) 代號 (藍線)。IXIC: 美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場綜合指數代號 (綠線)

³⁹ <http://cn.biz.yahoo.com/stock/amer.html>

二、 個案公司－Seattle Genetics

癌症是美國 85 歲以下死亡的主要原因，每年導致超過 57 萬人死亡。美國癌症學會估計在 2005 年，在美國將被診斷出 130 萬新發生癌症病例，世界衛生組織估計全世界每年超過 1000 萬人會被診斷出癌症，預計在 2020 年以前每年以 1500 萬人的比率增加。根據國家癌症研究所發現，40% 的癌症病患在診斷出癌症後五年內死亡，每年造成全世界的 600 萬人死亡。

目前用於治療癌症的抗體藥物的數量日益增多，包括五個基因工程的單株抗體 (Rituxan, Herceptin, Campath, Avastin 和 Erbitux)，兩個放射線核酸共軛 (Radionuclide Conjugated) 的單株抗體 (Zevalin 和 Bexxar) 和一種抗體藥物共軛結合的 (Mylotarg)，這八種產品在 2004 年產生超過 30 億美元的銷售額。另外，許多臨床試驗和前臨床試驗的單株抗體將來很可能增加單株抗體的商品的數量。

所謂抗體是免疫系統 B 細胞釋放的蛋白質，可防衛身體受到外來物質的侵入，如細菌、病毒等，或者對外來異常刺激所產生的免疫學反應。B 細胞能夠依據外來物質的抗原特徵來生產數百萬不同種類的抗體，並能結合到外來物質上，使其失去活性。一般抗體可依照所結合抗原的數目，分成可認識多個抗原特徵的多株抗體 (Polyclonal Antibody: pAb)，及具有相同的分子架構且結合在單一抗原特徵的單株抗體。

(一) 發展歷程

Seattle Genetics 為 Nasdaq 上市公司，代號為 SGEN，目前員工數為 147 人，公司主要是發展於單株抗體 (Monoclonal Antibody:mAb) 治療用藥的生技公司，其適應症為治療癌症及免疫疾病。目前有三項產品已經進入臨床試驗 (Clinical Trial)，分別為 SGN-30、SGN-40 及 SGN-15，其中 SGN-30 治療 T-cell Lymphomas 和 Hodgkin's Disease，而 SGN-40 治療 Multiple Myeloma 和 B-cell non-Hodgkin's Lymphoma，這兩種藥物在免疫疾病上也有應用潛力。另外四項產品將進入前臨床試驗 (Preclinical Trial)，SGN-33 和 SGN-35 將於 2006 年中進入臨床試驗，SGN-70 和 SGN-75 將於 2007 年申請 IND，這些藥物主要治療 Hematologic Malignancies 和 Solid Tumor。⁴⁰

Seattle Genetics 的抗體藥物產品都是以三種技術為基礎所發展：基因工程單株抗體技術，單株抗體與藥物的共軛連結技術 (ADCs) 和抗體導引前驅藥治療技術 (ADEPT)。這些技術能夠發展獨自破壞目標細胞和透過提升細胞毒殺的能力來增加單株抗體的效力。ADC 技術已經授權給 Genentech、UCB Celltech, Protein Design Labs、CuraGen 和 Bayer 製藥公司，而 ADEPT 技術授權給 Genencor International。同時，持續透過技術引進獨特抗原和新單株抗體的研究，來擴展產品線範圍。

⁴⁰ Seattle Genetics 2004 Annual Report

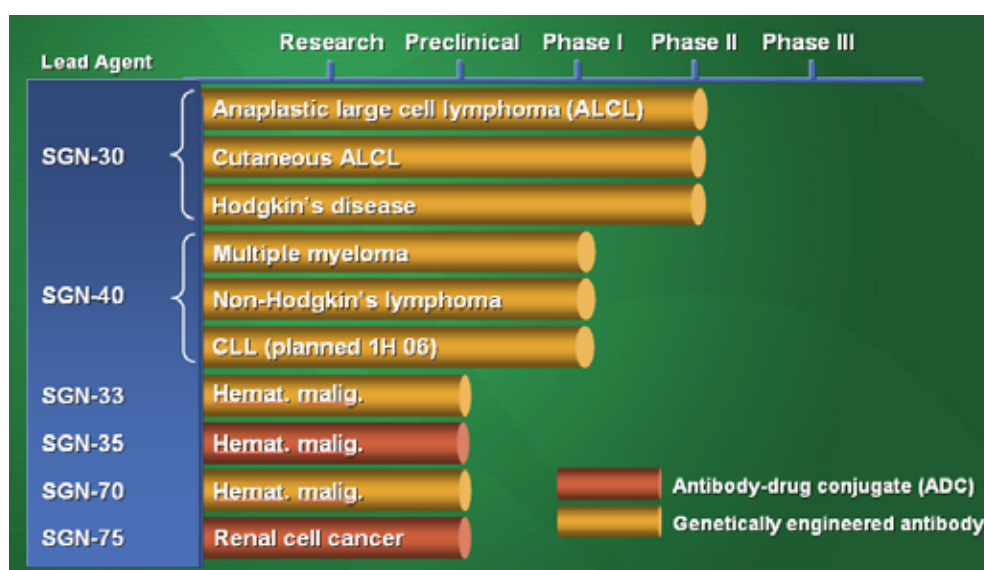


圖 3：Seattle Genetics 抗體藥物產品線及臨床試驗階段對照圖

1. 創立動機

Seattle Genetics 團隊原屬於 Bristol-Mayers Squibs (BMS) 藥廠的研究部門，進行抗體藥物的研發，因 BMS 藥廠調整經營策略的緣故，將關閉西雅圖的研究單位及製造單位，因此原研究部門的技術人員決定獨立創業，因而，Clay B. Siegall 博士與 H. Perry Fell 博士在 1997 成立 Seattle Genetics 承接 BMS 的研發成員，繼續抗體藥物的開發。

2. 經營團隊

Seattle Genetics 的經營團隊由合作發展部門和技術研究部門所組成，分別由合作發展部門負責進行資金募集、招募人才、智財談判，技術研究部門負責抗體藥物的研發及臨床試驗。

(1). 合作發展團隊

Clay B. Siegall 擔任總裁兼執行長，合作發展部門由 Eric L. Dobmeier 負責智財、法務、合作聯盟的談判與協商，財務部門由 Todd Simpson 進行資金募集與調度，人力資源部門由 Kirsten J. Smith 招募藥物研發及臨床試驗所需人才。

a. Clay B. Siegall 博士－總裁、首席執行長和臨時董事會主席

Clay Siegall 是喬治·華盛頓大學遺傳學博士及馬里蘭大學動物學碩士。從 1991 到 1997 在 Bristol-Myers Squibb 的醫藥研究中心，在 1997 與 H. Perry Fell 博士共同成立 Seattle Genetics，並且在 1998 到 2000 擔任執行副總裁兼研發長，2000 到 2002 再擔任總裁兼研發長。Siegall 博士透過公開募資和私募獲得超過 1.9 億美元的資金，包括在 2001 的首次公開募資 (IPO)，在 2003 的私募資金和在 2004 年的第二次公開募資。另外，他主導多家公司授權合作協議，包括與 Genentech，UCB Celltech，Protein

Design Labs 和 Genencor International 的合作。

b. Todd Simpson－首席財務官

Todd Simpson 是俄勒岡州州立大學的會計學和資訊科學的碩士並且是合格會計師，在 2005 年 10 月加入 Seattle Genetics，先前在生技公司擔任資深財務職位，擁有深厚的產業經驗。

c. Eric L. Dobmeier－合作發展顧問資深副總裁

Eric Dobmeier 是加州大學博克萊分校 Boalt Hall 法學院碩士及普林斯頓大學的法學學士，在 2002 年 3 月加入 Seattle Genetics，負責管理公司的商業發展，法務和合作聯繫。領導完成多個合作聯盟的談判協商，包括 Genentech、Protein Design Labs、Bayer 和 MedImmune，獲得超過 5000 萬美元的權利金。同時，參與超過價值為 1 億美元的 Seattle Genetics 普通股的資金募集。

d. Kirsten J. Smith－人力資源資深主管，

Kirsten J. Smith 是西華盛頓大學的通訊學士，在 2001 年 5 月加入 Seattle Genetics 作為人力資源主管，並從 2004 年 8 月起擔任人力資源高級主管，負責管理所有人力資源活動，包括招募，分紅和僱傭關係。目前是西雅圖人力資源社團的成員並且也是多個華盛頓生物技術和生物醫學組織的委員會。先前曾在 Walt Disney 網路集團西雅圖公司高級人員資源管理，Western Wireless 公司人力資源部門，以及在 US West 的子公司，US West New Vector 集團服務。

(2). 技術研究團隊

Seattle Genetics 具有齊備的藥物研發及臨床試驗的技術團隊，其中藥物研發主要是原 BMS 的製藥研究中心技術團隊所組成，包括 Clay B. Siegal、Peter D. Senter 和 Alan F. Wahl，Seattle Genetics 所擁有的專利技術多由該團隊所發明。另外，招募 Morris Z. Rosenberg 和 Paul J. Carter 來開發新型抗體藥物的技術。在 2004 年又招募 Iqbal S. Grewal、Jeremy Barton 和 Jonathan Drachman，協助抗體藥物進行各階段的臨床試驗，順利通過 FDA 的審查上市。

a. Peter D. Senter 博士－化學副總裁

Peter Senter 是伊利諾大學的化學博士和加州大學博克萊分校的生物化學的學士，在 1998 年 8 月加入 Seattle Genetics。1985-1997 在 Bristol-Myers Squibb 製藥研究中心服務，1997-1998 轉換至 Cytokine Networks, Inc.。Senter 博士是華盛頓大學生物工程學系的促進教授。研究目標藥物傳輸，蛋白質化學和生物化學，癌症的藥物設計。

b. Alan F. Wahl 博士－分子腫瘤學和免疫學高級主管，

Alan F. Wahl 是羅徹斯特大學生物化學的博士和碩士，從 1998 年 5 月起已經加入

Seattle Genetics。1991-1997 服務於 Bristol-Myers Squibb 製藥研究中心，1997-1998 轉換至 Zymogenetics Inc.。在 Bristol-Myers Squibb 服務期間，發現 TAXOL 對癌細胞作用與 p53 的關係，及 TAXOL 與 Platinol 合併使用的最佳化。

c. Morris Z. Rosenberg 博士－發展部門資深副總裁

Morris·Rosenberg 是化學工程博士及密蘇里州華盛頓大學的生物學學士，在 2001 年 7 月加入 Seattle Genetics，先前在 Biogen 發展多發硬化症治療藥 Avonex 的製程發展，之後在禮來大藥廠，發展治療敗血病 Xigris 的細胞培養製程。

d. Paul J. Carter 博士－抗體技術副總裁

Paul Carter 是劍橋大學自然科學博士及學士，在 2003 年 2 月參加 Seattle Genetics。Carter 博士在 Genentech 工作 14 年，從事人類化抗體計畫並且製作 3 株人類化抗體，包括已被食品及藥品管理局批准治療大量表現 HER2 乳癌的 anti-HER2 / neu 抗體 Herceptin®。在 Amgen 和 Immunex，分別擔任抗體技術研究部和蛋白質工程主任，主要發展治療用的基因工程的人類抗體和其他蛋白質。

e. Iqbal S. Grewal 博士－前臨床試驗治療學副總裁

Iqbal Grewal 是 UCLA 的免疫學博士及英國 Aberdeen 大學的免疫學碩士，在 2004 年 10 月加入 Seattle Genetics 負責管理分子癌症學、免疫學、轉譯生物學、藥理學和毒理學的計畫，並執行進階的前臨床試驗及相關的臨床發展活動。Grewal 博士在 1998 年 5 月加入 Genentech，負責管理癌症和免疫疾病治療用的獨特分子確認的研究計畫，以及前臨床試驗的產品開發計畫。

f. Jeremy Barton, M.D.－資深醫學主管

Jeremy Barton 是大英國協皇家學院內科醫生會的成員和皇家學院的放射治療師，在 2004 年 11 月加入 Seattle Genetics。Barton 醫師負責產品的臨床發展相關活動，擔任曾英國多家生技公司的臨床發展顧問，如倫敦 Millennium 製藥公司、Elan 製藥公司、Astra Zeneca 和 Glaxo Wellcome，從事癌症用藥的發展包括臨床試驗的全部階段，研究細胞毒殺，生物活性和訊息傳導抑制劑。

g. Jonathan Drachman, M.D.－資深醫學主管

Jonathan Drachman 是哈佛大學生物化學學士和哈佛醫學院的醫學士，在 2004 年 11 月加入 Seattle Genetics，負責 Seattle Genetics 治療計畫的臨床發展活動。先前是西雅圖的華盛頓大學的醫學院血液學部門及臨床醫學的副教授，也是研究教育部門的資深觀察員和 Puget Sound 血液中心的臍帶血計畫的醫學主管。

3. 核心技術

單株抗體可藉由傳送細胞死亡的信號或者活化免疫反應導致細胞死亡，這些抗體

對於退化性腫瘤的治療效果佳並能降低的全身性的毒性。例如已經被食品及藥品管理局 (FDA) 核准的 Rituxan (CD20 抗體)、Herceptin (HER2 抗體)、Campath (CD52 抗體)、Avastin (VEGF 抗體) 和 Erbitux (EGFR 抗體)，這些抗體全年銷售額超過 30 億美元。

Seattle Genetics 的核心技術是建立以單株抗體做為治療藥物的技術平台，可應用在不同病症的藥物治療，包括基因工程單株抗體技術，單株抗體與藥物的共軛連結技術及抗體導引前驅藥治療技術，目前以發展治療癌症的藥物為主，並且在美國，歐洲和俄羅斯超過 60 所癌症中心進行合作研究。

基因工程單株抗體技術可生產直接刺激癌細胞的單株抗體，誘發癌細胞的自我凋亡程序，而破壞癌細胞。單株抗體與藥物的共軛連結技術利用單株抗體與藥物的共軛連結(conjugates)，可使單株抗體進入癌細胞中，才釋放出細胞毒殺藥物，一方面增加毒殺癌細胞的效力，另一方面，降低單株抗體對正常細胞產生毒性。另外，抗體導引前驅藥治療技術可利用單株抗體將前驅藥導引至癌細胞表面，避免抗體進入細胞產生毒性。這些技術除了協助 Seattle Genetics 與合作伙伴發展單株抗體藥物，並已授權其他生技及製藥公司，如 Genetech、CuraGen、Bayer 和 MedImmune，進行各公司抗體藥物的研發。

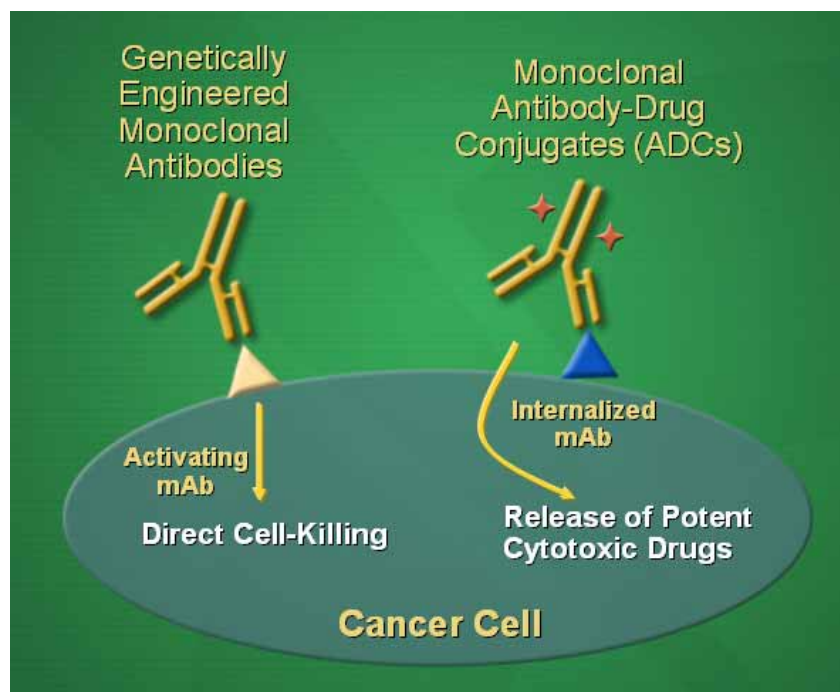


圖 4：單株抗體與 ADC 核心技術作用機轉

(1). 基因工程單株抗體技術 (Genetically Engineered Monoclonal Antibody)：

通常用於人類治療的單株抗體可依照不同基因工程生產技術分成融合化

(Chimeric)、人類化 (Humanized) 和完全人類型 (Fully-Human) 三種，。融合化抗體包含老鼠和人類蛋白質序列，通常是 30% 老鼠和 70% 人類的蛋白質混合物，如 Rituxan 和 Erbitux 都是融合化抗體。人類化抗體包含大於 90% 的人類的蛋白質順序，完全人類型單株抗體則包含 100% 的人類蛋白質。

Seattle Genetics 的基因工程單株抗體技術以減少使用非人類的蛋白質順序，來降低病患產生中和無效的免疫反應，可延長治療使用的時間，並以非專屬授權方式，引進 Protein Design Labs 的人類化抗體專利，而發展融合化和人類化單株抗體的產品。如可用於治療 Hematologic Malignancie 和免疫疾病的 anti-CD-30 的 SGN-30 (Phase II)、Anti-CD-40 的 SGN-40 (Phase I) 和 anti-CD-70 的 SGN-70 (Preclinical Trial)。

(2). 單株抗體與藥物的共軛連結技術(Antibody-Drug Conjugates:ADCs)

ADCs 是將基因工程的單株抗體與強力的毒殺細胞藥物利用穩定的連接分子結合，這些藥物在被癌細胞經由抗體吞噬到細胞內以前都不會產生作用，因此能夠不會對正常細胞產生作用。首先，ADCs 利用單株抗體結合到細胞表面感受器 (Receptor)，再經由細胞的吞噬作用而進入細胞內部，並將毒殺細胞的藥物從單株抗體中釋放，產生預期的治療效果。

ADCs 的技術重點是利用血液中穩定的酵素反應連結體，控制藥物在進入目標細胞後，能條件性由單株抗體釋出，因此對正常組織毒性小。因為天然生產藥物的產量不易放大，用於單株抗體共軛連結的藥物可利用專屬授權或是部分專屬授權的化學合成藥物，如強力毒殺細胞的 Auristatin 衍生類藥物，並且對 ADCs 技術與藥物申請多項專利。目前已發展出 SGN-35 和 SGN-75 應用 ADCs 技術的產品，同時，繼續建立新連結體並且評估與獨特強力細胞毒殺的藥物在 ADC 的應用。

(3). 抗體導引前驅藥治療技術 (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy: ADEPT)

ADEPT 的目的在減少藥物的毒性，使用兩種對正常的組織無毒性的藥物，但是在交互作用後對癌細胞會產生強力毒性。ADEPT 技術的作用機轉分成兩個階段，第一階段，以基因工程將活化酵素連結到單株抗體上，使單株抗體聚集在癌細胞表面上，而非如 ADC 技術被吞噬到細胞內部。第二階段，服用無活性的抗癌前驅藥物，並經由血液運送，在癌細胞表面被活化酵素轉化成強力的細胞毒殺藥物，可滲入癌組織並達到抗癌的效果。這種技術能在癌細胞中集中產生更高的藥物濃度，並使藥物的作用侷限在癌細胞中。

(4). 抗體藥物產品

目前 Seattle Genetics 正在進行臨床試驗的三項產品為 SGN-30、SGN-15 及 SGN-40，SGN-30 用於治療 T-cell Lymphomas 和 Hodgkin's Disease，SGN-15 用於治療肺癌，都已進入臨床 II 期試驗，而 SGN-40 用於治療 Multiple Myeloma 和 B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma，以進入臨床 I 期 (Phase I) 試驗，除此之外，並希望繼續延伸

適應症到其他癌症及免疫疾病。

a. SGN-30

目前 SGN-30 已經進行臨床 II 期 (Phase II) 試驗，用於治療全身性 Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)、Hodgkin's Disease 和 Cutaneous ALCL 在歐美 40 多個醫學中心進行，臨床試驗結果顯示 SGN-30 對於上述癌症病患有很好的抗癌效果及耐受力，特別是 ALCL，所以，目前加速累積這種罕見病患的數據。在 Hodgkin's Disease 方面，努力提升抗癌的效果，包括對於早期癌症病患提高治療劑量及配合傳統的化療藥物。SGN-30 臨床試驗數據計畫發表在 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 和 American Society of Hematology (ASH) 年會。由於 SGN-30 安全性高，未來評估用於免疫疾病如風濕性關節炎的治療。

b. SGN-15

SGN-15 用於治療肺癌，目前也進入臨床 II 期 (Phase II) 試驗，由於肺癌的致死率高，治療藥物的需求也高，所以，SGN-15 的第一階段臨床 II 期 (Phase II) 試驗進行 SGN-15 的合併 Taxotere 治療，先測試最佳劑量組合，這些數據能夠提供未來發展的方向。

c. SGN-40

SGN-40 也要進行臨床 I 期 (Phase I) 試驗，用於治療 Multiple Myeloma 和非 Hodgkin's Lymphoma，因為目前缺乏有效 Multiple Lymphoma 的治療，且副作用大，而 SGN-40 能針對 B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma，最常見的 Hematologic Malignancy 治療，雖然 Rituxan 廣泛使用，但 SGN-40 可成為退化或復發病患的另一種選擇。同時，SGN-40 也將準備進行慢性 Lymphoma Leukemia 的臨床試驗和 Multiple Myeloma Hodgkin's Lymphoma 的臨床 II 期 (Phase II) 試驗，因為 SGN-40 對去除 B-cell 的效果，將測試在治療免疫疾病的效果，進行前臨床試驗。

4. 重要里程碑

Seattle Genetics 以發展抗體藥物上市為主，經營的方式是藉由擴大抗體藥物的治療範圍，通過不同階段的臨床試驗，對外募集資金維持營運。為了取得多種產品，採取技術引進 (Licensing-in) 的策略，不自行研發新產品，而向外收集產品的資訊，尋找各種抗體藥物，進行技術移轉，再進行前臨床的評估，選擇具有潛力的藥物加以發展，直到通過 FDA 認證上市，再銷售藥物獲利。除了選擇生命期長的產品外，並鼓勵進行內部研發，發展延長產品生命期的技術，所以在 Seattle Genetics 的歷史上的一些關鍵的里程碑，多與抗體藥物通過各階段臨床試驗有關，如下表所述：

表 4：Seattle Genetics 公司發展里程碑

時間	事件描述	備註
1997 年 7 月	在 Ohio Delaware 成立。	公司成立
1997 年 12 月	完成第一次私人資金融通。	資金募集
1998 年 3 月	完成與 Bristol-Myers Squibb (BMS) 在癌症的抗體治療相關智慧財產權的協議。	License in
1998 年 4 月	完成 700 萬美元 Series A 資金募集。	資金募集
1998 年 6 月	完成 Mabtech Ab anti-CD40 單株抗體的技術引進。	License-in
1998 年 9 月	開始 SGN-10 Phase I 的臨床試驗。	
1999 年 9 月	完成佛羅里達，邁阿密大學 anti-CD30 單株抗體的技術引進。	License-in
1999 年 12 月	完成 3000 萬美元 Series B 資金募集。	資金募集
2000 年 2 月	完成亞利桑那州立大學細胞毒殺藥物 Auristatin E 的技術引進。	License-in
2000 年 10 月	開始 SGN-15 的 Phase I 臨床試驗。	
2001 年 3 月	完成首次公開募資 IPO 和私募資金投資 (共 5100 萬美元)。	IPO
2001 年 6 月	與 Eos Biotechnology 進行 ADC 合作 (Eos 被 Protein Design Labs 併購)。	License-out
2002 年 1 月	與 Genencor International 進行 ADEPT 合作。	License-out
2002 年 3 月	與 Celltech 集團進行 ADC 合作。	License-out
2002 年 3 月	開始進行 SGN-30 單一劑量 Phase I 臨床試驗。	
2002 年 4 月	與 Genentech 進行 ADC 合作。	License-out
2002 年 11 月	開始進行 SGN-30	

	多劑量 Phase I 臨床試驗。	
2003 年 7 月	完成 4100 萬美元的私募資金。	資金募集
2003 年 12 月	與 Genentech 擴大 ADC 合作， 獲得 1000 萬美元的收入。	License-out
2004 年 1 月	開始進行 SGN-30 的 Phase II 臨床試驗。	
2004 年 2 月	完成 6600 萬美元的後續公開募集。	資金募集
2004 年 3 月	開始 SGN-40 的 Phase I 臨床試驗。	
2004 年 6 月	與 CuraGen 進行 ADC 合作。	License-out
2004 年 7 月	與 Celera Genomics 的完成共同研發協議。	License-out
2004 年 7 月	開始 SGN-15 Biomarker Phase II 臨床試驗。	
2004 年 9 月	與 Bayer 製藥公司進行 ADC 合作。	
2005 年 4 月	完成 Protein Design Labs anti-CD33 單株抗體的 技術引進。	License-in
2005 年 4 月	與 MedImmune 進行 ADC 合作。	License-out
2005 年 6 月	與 PSMA 發展公司進行 ADC 合作	License-out

(二) 經營策略

1. 資金面

因為生技公司為資本集中的產業，需要長期投入大量的資金，才能見到成果，所以，必須要有堅強的營運計畫才能取得投資者的青睞，獲得資金進行研發。而 Seattle Genetics 是由 BMS 的製藥研究中心技術團隊所衍生的公司，成立初期就取得 BMS 的專利技術，單株抗體及臨床試驗的抗體藥物支援，公司的營運計畫顯示聚焦於產品的上市，因此，研發人員、專利技術及藥物產品皆齊備，故能由創投募集到初期資金。

與投資者建立的良好關係為經營公司未來發展的關鍵，也就是傾聽投資者對公司的意見，並讓投資者瞭解公司各發展階段的營運狀況，成為長期股票持有者，或在多次募集資集的過程中，逐漸加入或加碼。此外，投資者應限制在只能擁有股票的投資報酬，沒有投票權，也不能參與公司的經營，建立合理公平的董監事。經營公司盡量

不要借貸，未上市前以公開上市公司的態度去經營，公司經營才會長久。

表 5：Seattle Genetics 資金募集表

時間	事件描述	備註
1997 年 7 月	在 Ohio Delaware 成立。	公司成立
1997 年 12 月	完成第一次私人資金融通。	
1998 年 4 月	完成 700 萬美元 Series A 資金募集。	
1999 年 12 月	完成 3000 萬美元 Series B 資金募集。	由 Bill Gates 和 Bank of American 投資 1500 萬美元
2001 年 3 月	完成首次公開募資 IPO 和私募資金投資(共 5100 萬美元)。	\$ 7.00/share，發行 5700 萬股
2003 年 7 月	完成 4100 萬美元的私募資金。	
2004 年 2 月	完成 6600 萬美元的增資。	
2005 年 1 月	\$ 94.9M 的現金及投資	

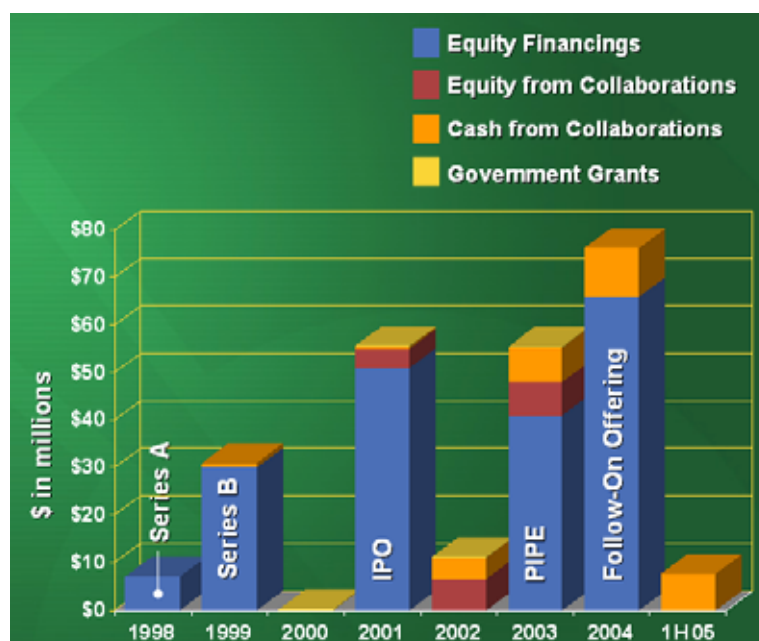


圖 5：Seattle Genetics 資金來源

2. 智財面

自 Seattle Genetics 1997 年成立以來，經由 BMS 授權抗體相關專利組合(Ab Profolio)，並由 Clay B. Siegall、Peter D. Senter 和 Alan F. Wahl 等前 BMS 製藥研究中心研究人員延續藥物的開發，目前已申請獲得 38 項專利，其中抗體藥物專利 16 項、ADCs 技術相關專利 15 項、癌症細胞抗原專利五項及 ADEPT 技術專利兩項。而 Seattle Genetics 智財佈局策略是發展 ADCs 技術，再引進或自行發展抗體及藥物，將應用 ADCs 技術結合的抗體藥物申請專利，並進行臨床試驗，期望在通過 FDA 審查上市後，進行抗體藥物的專利授權。

Seattle Genetics 成立初期，就已經由 BMS 支援專利的抗體藥物，包括八個單株抗體及進行臨床試驗的 SGN-15。而為了拓展產品線，自 1998 年起，分別自 Mabtech Ab 技術引進 anti-CD40 抗體 (SGN-40)，自邁阿密大學引進 anti-CD30 抗體 (SGN-30)，自亞利桑納大學引進 Auristatin E，自 Protein Design Labs 引進 anti-CD33 抗體 (SGN-33)。加上 Seattle Genetics 擁有的三項 CD20、五項 CD30、七項 CD40 和一項 CD70 的抗體藥物專利，在生產抗體技術及治療癌症和免疫疾病的專利外，並擴大衍生藥物與抗體結合在癌症及免疫疾病的治療專利，形成專利的保護網。⁴¹

(1). SGN-15

a. Bristol-Myers Squibb (License-in)

在 1998 年 3 月，透過與 Bristol-Myers Squibb 的授權協議，獲得技術和產品的權利，部分為專屬授權。並將權利固定在針對癌症的單株抗體技術，包括 26 項不同的專利，八個單株抗體，化學連接體，核糖體失活性的蛋白質和活性調整技術。也獲得目前進行臨床試驗的 SGN-15 的持續性支援。根據授權許可協議條款，從 Bristol-Myers Squibb 授權技術研發的產品必須支付權利金。

(2). SGN-30

Seattle Genetics 先由邁阿密大學引進 CD30 抗體的專利，再由 ICOS 授權的 CHEF 表現系統生產 SGN-30，並申請 CD30 抗體在癌症 (EP1347730、WO0243661、WO0075348)及免疫疾病 (EP1482972、WO03043583) 的治療專利。

a. 邁阿密大學(License-in)

在 1999 年 9 月，與邁阿密、佛羅里達大學簽訂抗 CD30 的單株抗體的授權許可協議，因為此專利屬於是 SGN-30 的基礎以及 SGN-35 抗體組成的專利。根據專利授權條款，支付預付的款項及技術維護費用，里程碑費用及產品的權利金。

b. ICOS 公司 (License-in)

⁴¹ Delphin Patern Database

在 2000 年 10 月，與 ICOS 公司簽訂使用 ICOS CHEF 表現系統的非專屬授權許可協議。利用此系統生產供應臨床試驗的 SGN-30，未來也可能應用於其他單株抗體的生產。在這的條件協議，使用 CHEF 表現系統生產的產品，每年支付里程碑費用及產品的權利金。

(3). SGN-40

Seattle Genetics 先由 Mabtech AB 公司引進 CD40 抗體的專屬授權，再由 Genentech 取得 CD40 抗體的相關授權許可，利用 Proten Design Labs 人類化抗體的專利應用在 SGN-40 的生產，並申請 CD40 抗體製造專利 (US6838261、US2005008637)，在癌症 (US6843989、US6946129、EP1190074、WO0075348) 及免疫疾病 (US2004235074) 的治療專利。

a. Mabtech AB (License-in)

在 1998 年 6 月，從瑞典的 Mabtech AB 取得世界性抗 CD40 抗原單株抗體的專屬授權，這是 SGN-40 的基礎專利。根據授權許可證條款，支付里程碑費用及使用 Mabtech 授權技術的產品權利金。

b. Genentech(License-in)

在 2003 年 3 月，與 Genentech 簽訂包括 Cabilly 專利的授權許可協議，提供 SGN-40 產品相關的權利。願意支付 Genentech 預付專利使用費，並同意支付里程碑費用，在使用 Genentech 抗 CD40 技術的產品支付權利金。

c. Proten Design Labs(License-in)

在 2004 年 1 月，在 ADC 的擴大合作協議中，Proten Design Labs 回饋授權一項人類化抗體的專利和二項附加專利選擇權。以應用人類化抗體的專利在 SGN-40 產品。根據授權許可協議條款，在使用 Proten Design Labs 技術的產品，每年支付技術維持費和授權金。

(4). SGN-70/75

Seattle Genetics 先由 CLB Research and Development 公司引進 CD70/75 抗體的專屬授權，再申請 CD70 抗體在癌症及免疫疾病 (WO04073656) 的治療專利。

a. CLB Research and Development (License-in)

在 2001 年 7 月，從荷蘭的 CLB Research and Development 取得針對癌症和免疫學疾病單株抗體的專屬授權。這些抗體是 SGN-70 和 SGN-75 的抗體組成的基礎。按照許可協議，支付預付和選擇費用，支付里程碑費用及使用 CLB Research and Development 授權技術的產品權利金。

(5). ADCs 技術專利

將引進及自行研發的抗體先擴大抗體藥物的應用範圍，再利用 ADCs 技術結合抗體藥物來申請專利，形成專利組合來保護抗體藥物。對於新發展的抗體，先進行抗體治療的方法專利申請，如 CD20、CD30、CD40、CD70 抗體。再進行癌症治療或免疫治療的專利申請，如 Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)、Hodgkin's Disease、Multiple Myeloma 和非 Hodgkin's Lymphoma 等。

a. 亞利桑那州立大學

在 2000 年 2 月，由亞利桑那州立大學取得毒殺細胞 Auristatin E. 的世界性專屬授權，並在 2004 年 8 月修改授權協議。根據被修改的授權協議條款，每年支付技術維護費給亞利桑那州立大學，直到 Auristatin E. 專利過期，但在使用 ADC 技術的 Auristatin 衍生物不要求支付里程碑費用及產品權利金。

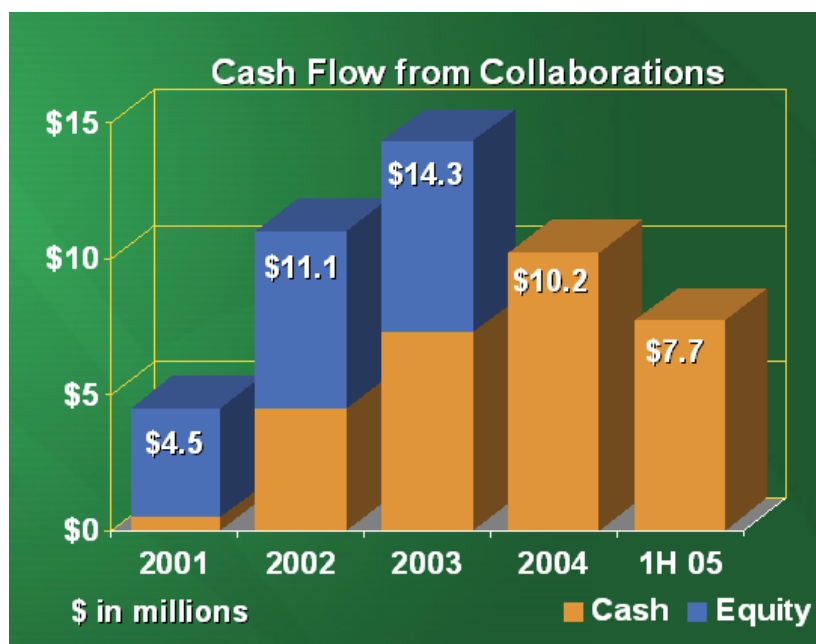


圖 6：Seattle Genetics 技術授權金收入

3. 策略聯盟

Seattle Genetics 的經營策略是與生技醫藥公司和學術機構建立合作關係，以技術授權給合作單位來改進單株抗體的效力，再從所得到的權利金收入用於內部的研發的支出。另外，也尋找合作單位增加產品線、提昇技術層次或產品商業化的機會。同時，以年淨銷售額的利潤分享或者產品權利金支付，建立下游銷售的合作關係，參與產品銷售。主要共同的合作單位如圖：

PARTNER	TECHNOLOGY	PRODUCT / TARGET	INDICATION
GENENTECH	ADC	HER2	BREAST CANCER
GENENTECH	ADC	MULTIPLE OTHER TARGETS	UNDISCLOSED
CURAGEN	ADC	CR011	METASTATIC MELANOMA
CURAGEN	ADC	ADDITIONAL TARGET	UNDISCLOSED
PROTEIN DESIGN LABS	ADC	MULTIPLE TARGETS	PROSTATE AND OTHER CANCERS
BAYER	ADC	SPECIFIC TARGET	UNDISCLOSED
UCB CELLTECH	ADC	MULTIPLE TARGETS	UNDISCLOSED
GENENCOR	ADEPT	MULTIPLE TARGETS	COLON AND OTHER CANCERS

圖 7：Seattle Genetics 策略聯盟與應用產品

(1). ADC 技術

目前已經與五家合作單位的簽訂協議，允許合作單位使用 ADC 專利技術改良該單位的單株抗體。

a. Bayer

在 2004 年 9 月，與 Bayer 公司簽訂多年的授權協議，每一個抗原支付專屬授權 200 萬美元的預付費用，也支付服務和試劑費用，並同意支付里程碑費用及產品的權利金。Bayer 願意負責對於發展，生產和由合作關係產生的任何產品銷售相關的全部費用。

b. CuraGen

在 2004 年 6 月，與 CuraGen 公司簽訂多年的授權協議，每一個抗原支付專屬授權 200 萬美元的預付費用，在 2005 年 2 月，對第二種抗原的附加支付專屬授權 100 萬美元的費用。也支付服務和試劑費用，並同意支付里程碑費用及產品的權利金。CuraGen 願意負責對於發展，生產和由合作關係產生的任何產品銷售相關的全部費用。CuraGen 目前進行的 CR011，為利用 ADC 技術治療新陳代謝的黑色素瘤，第一個前臨床試驗的產品。

c. Genentech

在 2002 年 4 月，與 Genentech 簽訂多年的授權協議，並支付 2.5 美元的預付費用及購買普通股 350 萬美元。後來擴大合作協定其他的抗原，在 2003 年 12 月支付 300 萬美元的費用並且購買普通股 700 萬美元，在 2004 年 11 月支付 160 萬美元的費用。從 Genentech 所收到的總收入，包括預付的費用，股權投資，技術使用及研究費用，超過 2000 萬美元，並同意支付里程碑費用及產品的權利金，願意負責對於發展，生產和由合作關係產生的任何產品銷售相關的全部費用。目前利用 ADC 協助 Genentech

發展與製造針對 HER2 的 ADC 藥物，來支援進入臨床新藥及未來可能的臨床試驗。在 2005 年 3 月，在 Genentech 的延續性計畫下，完成使用 ADC 技術進行前臨床試驗的里程碑，同時，Genentech 也正進行多種其他抗原的 ADCs 研究。

d. UCB Celltech

在 2002 年 3 月，與 Celltech 簽訂多年的授權協議，預先支付技術使用費用，並同意支付里程碑費用及產品的權利金，願意負責對於發展，生產和由合作關係產生的任何產品銷售相關的全部費用。目前以 ADC 技術已完成數個前臨床試驗的里程碑，將可獲得里程碑費用。

e. Protein Design Labs

在 2001 年 6 月，與 Eos 生技公司簽訂協議。此合作協議基於 Protein Design Labs 於 2003 併購 Eos 生技公司為前提，並且同意在 2004 年 1 月擴大合作範圍。提供額外對 Protein Design Labs 的支援，以更高任何 ADC 產品的費用、里程碑和權利金。Protein Design Labs 也回饋授權一項人類化抗體的專利和二項附加專利選擇權，也願意負責對於發展，生產和由合作關係產生的任何產品銷售相關的全部費用。。

(2). ADEPT 合作

a. Genencor International:

在 2002 年 1 月，與 Genencor International 組成策略性聯盟來發展針對癌症治療的癌症酵素前驅藥物。Genencor 以私募投資購買普通股 300 萬美元。在 2003 年 7 月，改正並且延長兩年合作時間取得 Genencor 的支付費用。根據修改的協議條款，Genencor 擁有非專屬使用權以 ADEPT 技術發展自有的抗體和抗原，並同意支付技術使用及研發費用，願意負責使用任何 ADEPT 或前驅藥物產品所產生里程碑及權利金費用，也可以合作模式共同發展 ADEPT 產品。

(3). 共同發展協議

a. Celera Genomics

在 2004 年 7 月，與 Celera Genomics 形成策略聯盟共同發展癌症的抗體治療，包括基因工程單株抗體或者 ADCs。按照協議的條件，參與 Celera 蛋白質體 (Proteomics) 技術平台所發現及確認的細胞表面抗原計畫，以發展和產品的商業化進行對應抗體或者 ADCs 的篩選。產品以共同投資進行前臨床試驗和臨床，並共同分享合作產品的任何利潤。雙方可決定不參加產品的共同發展，並且在淨銷售額獲得權利金。Celera 也將為任何共同發展的 ADCs 支付階段性里程碑費用。

(三) 未來願景

Seattle Genetics 預計 2008~2009 能夠發展抗體藥物上市，而會產生銷售或專利授

權的收入，期望能發展成為癌症和免疫疾病單株抗體藥物技術和市場的領導公司，而主要的發展策略的關鍵要素為：

1. 發展獨特的單株抗體產品

Seattle Genetics 由成立初期，就集中於單株抗體的研究與開發，同時利用內部研發能量和技術引進來發展產生新單株抗體，建立內部研發、法規和臨床試驗的專門團隊，並與科學顧問、研究組織和合約製造商建立良好關係以支援補充研發成果。包括與 Celera Genomics 的合作。這些計畫能夠繼續擴大治療目標。另外，經由證明和申請獨特單株抗體潛在治療用途的專利，可創造有價值的智慧財產。

2. 選擇性技術授權

Seattle Genetics 已發展出領先技術以提升單株抗體的效果和效率。ADC 和 ADEPT 技術能夠使特異性的單株抗體利用提升細胞毒殺的能力達到更好的治療效果。目前利用 ADC 發展前臨床試驗的產品 SGN-35 和 SGN-75，以及利用 ADEPT 發展前臨床試驗的產品 SGN 17/19。另外，以授權 ADC 和 ADEPT 技術產生短期及將來的里程碑和權利金的收入，用於支持在內部的研發費用。目前與 Genentech、UCB Celltech、Protein Design Labs、CuraGen 和 Bayer 有 ADC 的技術合作，並與 Genencor 有 ADEPT 的技術合作。

3. 技術引進潛力產品及技術

除了由內部的技術研發之外，持續努力由學術界和其他生技醫藥公司發掘可技術引進的產品和技術。目前已經簽訂與 Bristol-Myers Squibb(BMS)、Genentech、Protein Design Labs、ICOS Corp.、邁阿密大學、亞利桑那州立大學、Mabtech AB、CLB Research 和英國的倫敦皇家學院簽訂授權協議，並繼續增強內部研究計畫策略性的授權交易。並在研發過程的各個階段引進策略性合作伙伴，以加速藥物的商品化。合作伙伴可以支援內部的專門技術，如臨床試驗和生產，以及提供管道進入合作伙伴的行銷市場。

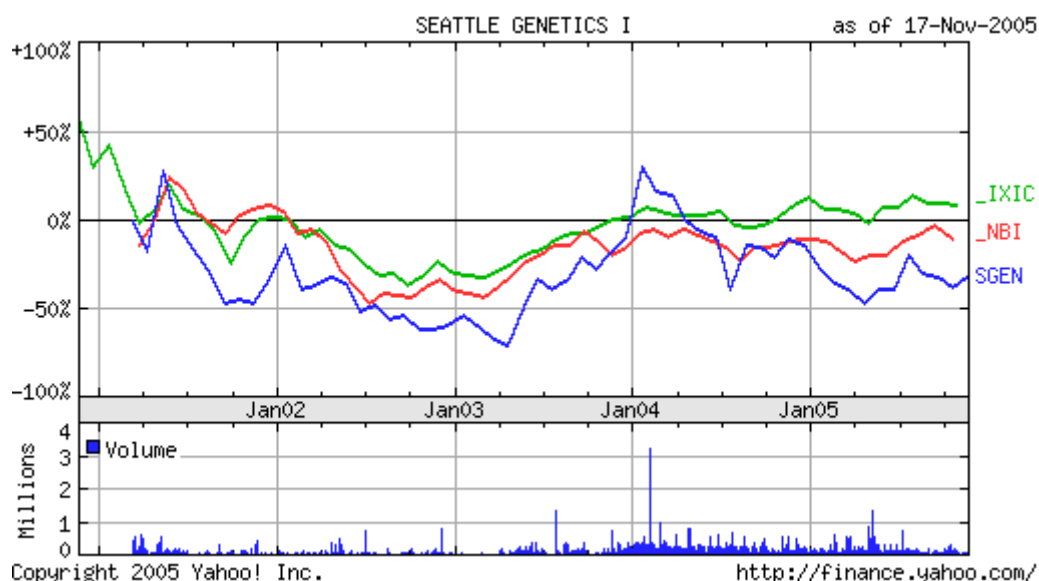


圖 8：Seattle Genetics 公司 2001 年 3 月上市至 2005 年 11 月止美國 NASDAQ 股票市場與 AMEX 生技指數 (AMEX Biotechnology Index) 及納斯達克綜合指數 (IXIC) 之趨勢比較線性圖⁴²。

SGEN: Seattle Genetics Inc.在美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場之代號(藍線)，NBI: 美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場之 AMEX 生技成分股指數 (AMEX Biotechnology Index) 代號 (紅線)，IXIC: 美國納斯達克 (NASDAQ) 股票市場綜合指數代號 (綠線)

⁴²<http://finance.yahoo.com/q/ta?s=SGEN>

三、 個案公司－BioKey

(一) 發展歷程

醫療照護是人民生活基本需求，隨老年人口增加，對於許多尚未能治癒疾病，尋找新治療方法的迫切需求，醫療費用支出節節上升，據統計世界上每人在藥品花費已經穩定地增加，從 2000 年平均 72 美元到 2002 年平均 87.1 美元。

藥品的支出對個人，對國家財政都是沈重的負擔，昂貴的藥品，尤其是專利藥更是貧窮落後國家無法應付的高價品。

根據 BCC Inc.對於全球藥品市場分析指出，2002 年全球製藥市場總值為 5410 億美元，年成長率為 8%；依據 BCC Inc.市場分類將市場分為處方藥 (Ethical Drugs)，學名藥 (Generic Drugs)，非處方藥(OTC)以及生技製藥 (Biopharmaceutical) 等四類，其中 2003 年處方藥市場為 4376 億美元，佔全球藥品市場 74%，非處方藥次之，為 820 億美元，學名藥與生技製藥相差無幾為 370 億及 365 億美元。⁴³

2003 年至 2008 年複合成長率以學名藥 11.6%最高，其次為生技製藥 9.9%與處方藥 9.1%，而非處方藥為 4.3%。推估至 2008 年，處方藥市場將達 6778 億美元，非處方藥市場 1010 億美元，學名藥 640 億美元及生技製藥 586 億美元。

學名藥市場在 2010 年前有價值 800 億美元市場規模之專利藥品到期，趨使許多製藥廠競相投入開發；所謂學名藥乃是指專利過期藥，與專利藥品化學組成相同，但在專利有效期過後推出之藥物。由於是複製專利藥品，在開發上不需要負擔高額的費用，風險低，在藥物售價上遠比專利藥來得低，一旦問市，往往吃掉大部分市場，創造很大的價值。

學名藥具有低價取代特性，對已開發國家如歐美國家，採用學名藥具有相等療效，財政支出與負擔卻大幅減輕與降低；對開發中或未開發國家，因為無力負擔昂貴的專利藥品，選用價格低廉的學名藥成為主要藥品來源。

BioKey 即是鎖定學名藥進行開發的生技製藥公司，創辦人兼 CEO 周三郎博士在製藥產業打滾三十年，退休後選擇自行創業，將多年來製藥經驗與技術融合與創新，依據自身所具有的核心技術進行篩選，選擇適合的藥物進行開發。

1. 創立動機

(1). 學名藥市場潛力大

周三郎博士於台灣取得台北醫學院藥學系學士學位後，隨即前往美國留學，就業，長達三十年製藥產業歷練，在退休之後，經朋友，家人鼓勵與支持，選擇學名藥

⁴³ 張慈映，全球藥物市場現況與趨勢，技術尖兵 112 期，93 年 4 月

的開發作為創業標的。

看好學名藥(Generic Drug)的前景，BioKey 生技製藥公司致力於學名藥的製造與開發並善用委外及亞洲合作夥伴的策略，穩健發展。

學名藥是相對於處方藥所說的，基本上是指專利權已失效的藥品，例如目前在藥房買的到的過敏藥 Claritin 就是一例。

據統計未來十五年，所有陸續專利失效的學名藥，總產值可達 2500 億美元。有近 200 種藥品種類，包括一些治療高血壓，糖尿病，膽固醇，抗傳染性疾病的專利藥，都將到期成為學名藥。而單一品牌藥的營收高達 10 億美元以上銷售量者，共有 42 種藥品，已創造 870 億美元的專利藥市場，可見學名藥潛力大。

透過鎖定學名藥的策略，BioKey 可以快速開發藥品上市，BioKey 已有第一種高血壓藥品在開發線上，等候美國食品暨藥物管理局(FDA)的批准。⁴⁴

(2). HWA 法案鼓勵開發

「藥品價格競爭及專利回復法」(Drug Price Competition and Patent Restoration Act; 21O.S.C§355，又名 Hatch-Waxman Act，簡稱 HWA) 是美國學名藥與專利藥的遊戲規則，鼓勵學名藥發展，於 1984 年美國國會立法通過，在此之前，學名藥的發展受到嚴格限制，申請上市程序比照專利藥，需經複雜且費時的新藥申請程序 (New Drug Application, NDA) 並且在藥品研發階段，容易流入侵犯專利地雷，因此所有開發均需等到專利藥到期，無法事先試驗以爭取早期上市。⁴⁵

HWA 法案主要協助學名藥及早上市，相對地，勢必影響到原有專利藥的獲利，如何兼顧二者，在鼓勵支持學名藥發展的同時，對專利藥的研發投入仍能繼續。HWA 法案延長專利藥專利保護年限五年，使專利藥的研發投資可以得到合理回收，避免降低專利藥廠研發意願並緩和鼓勵學名藥廠發展所帶來的衝擊。

HWA 規定，學名藥上市申請適用所謂的「簡化新藥申請程序」(Abbreviated New Drug Application, ANDA)，學名藥廠可信賴美國食品暨藥物管理局(FDA)先前核准上市的專利藥物所揭露的安全性與療效資訊，不需一一進行各種複雜且花費甚高的試驗；學名藥廠只需提出學名藥與通過 FDA 的專利藥乃具有「生物可行性」(Bioavailability)與「生物相等性」(Bioequivalent)之實驗資料。

HWA 對於促進學名藥產業的發展及藥價競爭，貢獻良多。根據 FDA 統計，在 HWA 通過之前，專利已到期卻未有同類學名藥推出的專利藥，高達近 150 種；HWA

⁴⁴ 國科會國際合作簡訊，2004 年第 4 期，P70

⁴⁵ 黃慧嫻，資策會科技法律中心，簡介美國學名藥競爭規範及新近鼓勵學名藥近用之措施，技術尖兵 111 及 112 期，93 年 3-4 月

通過後，美國學名藥的平均使用率從 1984 年以前的 19%，提升到 2000 年的 47%。

(3). 學名藥產業的特性

2000 年至 2010 年是世界專利藥集中過期階段。這些藥大多是年收入超過 5 億美元的重量級產品，具有很高的市場潛力，尤其是 2005 年以後，專利藥過期而學名藥上市將達顛峰。

專利藥即將過期與已經過期，默克公司涉及產品種類最多，包含治療胃潰瘍及反流性食道炎，全球銷售額最大的藥物奧美拉唑 (Prilosec) 在內總共 7 種，對市場佔有率與銷售表現都將有重大影響。檢視專利即將過期或已經過期，藥物治療病譜涵蓋範圍廣大，包括潰瘍病，降血壓，降脂，抗菌，抗腫瘤等多種目前市場銷售額大且用藥人數持續而穩定成長的藥物，這也是學名藥市場廣為重視且看好之原因。

專利藥廠多為世界各大藥廠，為因應專利到期後，市場將被學名藥迅速低價侵蝕，專利藥廠的行銷策略可能推出劑量更少，效果更好，副作用更小的新一代同療效專利新藥，或自行推出學名藥以減緩市場取代壓力，維持更長久獲利。

印度及大陸製藥產業亦瞄準學名藥市場，虎視眈眈伺機進入此一大家都認為容易進入之市場，因此市場競爭激烈，價格將因此更形下跌，競爭將面對國際化競爭，面臨歐洲，美國，印度，大陸，巴西等學名藥廠競逐市場大餅。

(4). 風險低

創業都有風險，選擇自己擅長又風險較低的產業或區域發展，自然成功的機率會提高，也助於自己在激烈競爭中脫穎而出；學名藥是複製專利已過期藥物之化學成分組成，本身不需要負擔新藥申請程序龐大昂貴的開發費用，只要擅於逆向工程將藥物製程解析出來，在專利藥一過期，立即以價格優勢搶占市場，獲取利益，開發失敗風險降低。

製藥產業逐漸朝向大者恆大趨勢，排名前 10 大公司之市場佔有率由 1990 年 28% 上升至 2002 年 46%，推估未來在各大藥廠確保自身競爭力下，公司之間購併行為，授權製造銷售，策略合作開發等活動將日益頻繁，專利藥廠投資學名藥廠、生技製藥廠等商業策略活動也會時常出現。因此，比研發實力包括人力資源、資金流量，勢必比不過跨國專利藥廠，搶占學名藥市場便成為低風險，高成長的藥廠競爭策略。

2. 經營團隊

BioKey 主要經營團隊成員包括：

(1). 周三郎博士，總裁兼 CEO

- BioKey 合夥創辦人
- Wayne State University，藥學博士

- 超過 25 年管理大規模藥物研發經驗
- Apex Pharmaceuticals 科學長及執行副總
- Andrx Pharmaceuticals, Stason Pharmaceuticals 副總
- Shaman, Fisons, Lederle 主管，經理及首席研究員
- 超過 25 篇專業期刊論文發表
- 6 項發明專利

(2). George Lee 博士，副總，品質保證部

- SUNY 水牛城分校，化學博士
- 13 年及 7 年經驗在 Syntex Research 及 Sonus & Shaman
- 國際知名類固醇荷爾蒙分析研究先驅
- 20 篇期刊論文發表
- BioKey 兩項專利共同發明人
- 對發展與確認之分析方法具有深入豐富經驗
- PharmOut Labs, PharDel Inc. , GenePharm Inc. , BioKey Inc. ,共同創辦人

(3). David Wong 博士，產品研發部

- 德州大學奧斯汀分校，藥學博士
- 2001 年 4 月加入 BioKey
- 口服固態劑型藥物研發 10 年經驗
- 專長於 CR 產品
- Andrx Pharmaceuticals-LovastatinXL & LodineXL 研發團隊領導人
- 6 項發明專利與 9 篇期刊論文發表

(4). Timothy Chang 博士，分析服務部

- SUNY 水牛城分校，藥學化學博士
- 各大藥廠經理，團隊領導人及資深研究員
- 豐富實驗室及專案管理實績
- 豐富實驗室研究方法開發經驗

Biokey 是以周博士為核心，配合公司發展策略，聚焦於自我的核心技術，專攻學名藥，由主要經營管理團隊背景，可看出來以藥物研究開發為核心，技術領導為導向

的公司特質，在品質保證，產品研發及分析服務均有經驗豐富，學經歷顯赫的擔當人員負責，奠定公司發展基礎。除公司組織內經營團隊成員外，善用顧問諮詢團，網羅各領域專家包括製藥研發全流程、藥物釋放系統、藥理學專家、大量化生產、心臟病學家及臨床研究專家等，因應學名藥產業快速之生命周期特性，從藥物選擇開發到臨床試驗一條鞭式貫通。

3. 核心技術

Biokey 聚焦在長效固態口服劑型之學名藥開發，亦即將專利即將過期的藥品開發成為劑量更少，效果更好，副作用更小的利基型取代藥品，一樣是學名藥的開發，卻選擇難度更高，療效精進改良之新一代藥品。

長效的藥劑特性提供病人服藥更為安全便利的優點，將服藥次數降低可方便病患避免忘記且控制療效釋放系統可降低劑量，降低副作用。

Technologies	Descriptions
Geltab A tablet Drugs release in all directions. Barrier for the drug release.	- After absorption of water, a viscous gel layer is formed on the tablet surface. - This viscous gel layer functions as a barrier to retard the drug release.
Peltab A tablet Drugs release in all directions from the multiple units in a controlled-release fashion.	- After absorption of water, tablet disintegrates into multiple units. - Each unit releases drug in a controlled-release fashion.

圖 9：Biokey 核心技術

由圖一可清楚知道 BioKey 核心技術是以藥物控制釋放系統為主。藥物控制釋放系統用於口服藥物劑型具有許多特點，可以控制藥物於服用後，在生物體內長時間中連續且穩定的釋出，以減少血液中藥物濃度的變化量，進而降低藥物所產生的副作用，並提高藥物療效；應用在減少用藥次數，可避免夜間用藥，對於藥物在服用上更加便利與安全；此外，透過適切的藥物製備技巧，使藥物在欲作用反應的目標點釋出，讓藥物療效更加精確而顯著。⁴⁶

⁴⁶ 曾念國，藥物傳輸技術之應用與市場，工研院經資中心生醫組，2003 年 7 月

一般傳統藥劑的傳輸系統屬於傾瀉系統，在藥物服用後，藥物很快反應並被生物體吸收，因此血液中濃度會達到最高點，經過生物體吸收代謝作用後，血液中濃度會逐漸下降，當濃度低於藥物有效作用濃度後，就需要再度用藥。傳統藥劑的缺點在於，當藥物釋放濃度快速達到最高點時，有可能會超越生物體安全界限而導致中毒；當身體代謝作用而使藥物釋放濃度低於有效作用濃度時，則使藥物失去其療效。因此，即使服用許多藥物，真正對生物體有效作用時間卻不長，類似情形在藥物濃度很窄的藥劑上特別明顯；若使用藥物控制釋放系統劑型，可使藥物以最適當的釋放速率穩定且持續釋出，並維持在有效作用濃度範圍內，因此藥物控制釋放系統可使藥物提高安全性，減少服用劑量及減少副作用。

BioKey 的核心技術在公司創立早期，聚焦在長效固態口服劑型(Long Lasting, Oral Solid Dosage Form)。以此為中心，向外搜尋合適藥物進行學名藥的開發；在藥物控制釋放系統技術方面採水凝膠與顆粒溶解方式改良原有專利藥品，使服用方式更為安全便利。如此發展歷程使 BioKey 將核心技術平台化，非鎖定單一技術，而是將藥物控制釋放系統成為面型擴展的平台技術，可適用於多種而非特定藥物。

BioKey 技術平台包含：

- 酸鹼控制水凝膠系統(pH-modulated Hydrogel System)
- 澎潤水凝膠釋放系統(Swollen Hydrogel Release System)
- 薄膜控釋系統(Membrane-controlled Release System)
- 溶蝕控釋系統(Bioerodible-controlled Release Sytem)
- 微粒膠囊脈動控釋系統(Microencapsulated Pulsatile Release System)
- 單腔室滲透控釋系統(Single Compartment Osmotic-controlled System)
- 溶解控制水凝膠系統(Solubility Modulating Hydrogel System)
- 延遲水凝膠基質系統(Delayed Pulsatile Hydrogel Matrix System)
- 穩定膠囊藥物釋放系統(Stabilized Encapsulated Drug Release System)
- 小顆粒水凝膠基質系統(Granulated Hydrogel Matrix System)
- 微孔洞基質系統(Microporous Matrix System)
- 雙層穩定控制系統(Dual Layer Stabilized Controlled System)
- 離子交換控釋系統(Ion-exchanged Controlled Release System)

4. 重要里程碑

BioKey 於 2001 年成立，迄今短短四年，發展出自我核心技術得到大藥廠青睞並順利技術授權收取權利金，表現十分出色，下表為 BioKey 簡要大事紀錄。

表 6：Biokey 重要里程碑

時間	事件描述	備註
2001	BioKey 成立	
2001	募資 (Preferred A)	每股 50cent， 募資 3.5M
2003	募資 (Preferred B)	每股 1.0 美元， 募資金額 1.2M
2004	專利申請	
2004 Q1	ANDA 申請	BK101
2005 Q2	ANDA 申請	BK119
2005	募資 (Preferred C)	每股 1.2 美元，募資 5.0M

(二) 經營策略

1. 資金面

表 7：Biokey 主要股東

主要股東	投資金額
Amkey Ventures	1.4M
Universal Migration Ltd.	1.0M
WDE Solution, Inc.	0.9M
Jack Investment	0.8M
TSC BioVentures	0.75M
Sasson Capital Investment	0.75M

2. 智財面

BioKey 是典型技術導向公司，以藥物開發為核心，在智財佈局上，由創辦人兼

CEO 周三郎博士所領導技術研發團隊在藥物控制釋放系統上具有重大突破，水凝膠與顆粒溶解方式均能自我研發出使口服固態劑型長效之控制釋放技術並且申請專利核准通過。(USPTO Assignee Code 846273)

BioKey 自行研發的技術與專利並非僅適用於單一產品，發展為平台化的技術可以應用於多種產品開發，因此，Biokey 採取技術對外授權方式 (Licensing-out) 將具有專利之核心技術授與其他藥廠使用，收取權利金 (Royalty Payment)，但此技術授權採取區域授權 (Territory Right)，只開放美國製造。

BioKey 技術能力已獲大藥廠認同，專利技術具備商品化，藉由技術授權充裕營運資金，提高收益以繼續產品開發準備。

3. 策略聯盟

BioKey 定位為藥物技術研發角色，在策略上善用外包及亞洲合作夥伴，針對上游及下游採取全球聯盟方式，上游採授權取得方式擴展核心技術之應用範圍，與大藥廠維持良好關係，下游則與各區域藥品行銷通路合作，以 BK101 即將取得 FDA 承認為例，在美國，台灣及大陸各有配合之藥品通路，對 BioKey 中小型藥廠而言，善用資源，發揮槓桿效應才能使附加價值極大化。

BioKey 在生產製造上也採取策略合作方式，藥物開發在美國進行，一旦 FDA 核准可生產製造及販賣，生產製造將委由台灣策略合作夥伴，成品再回銷美國進行通路行銷販售。

各分工角色確立可將資源利用發揮極致，美國市場是全球藥品市場的最大市場，不論是處方藥或學名藥需求都很大，把藥品研發留在美國可有效貼近市場，觀察藥品市場變化，專利得以監控，找出適合市場需求的藥物，創造經營價值。

生產製造委由台灣進行，一方面回饋故鄉，另一方面可收資源集中之綜效。全世界的處方藥，北美佔 50%，而全亞洲加起來不到 7%，市場不夠大，將 Biokey 生產製造與台灣藥廠策略聯盟，可以促進雙方交流，使台灣製藥人才有經驗，帶領產業向前推動；雙方可互蒙其利，美國開發，台灣製造並銷售，台灣開發製造也可銷往美國。

(三) 未來願景

1. 產品開發

BioKey 發展藥物控釋系統核心技術，最終產品仍是具有廣大市場價值與潛力的學名藥市場，以現有核心技術鎖定學名藥，進而往處方藥，甚至與其他藥廠合縱連橫取得授權製造開發，共同合作開發及實質資金合資等，以下為 Biokey 產品開發延伸規劃：

- ANDA Products.

- NDA Products.

■ Licensed Products

■ Joint Venture Products

BioKey 未來在學名藥市場鎖定降血壓，間歇性跛行，肌肉弛緩，癲癇，憂鬱症，精神分裂等病譜，依序在 2006 年至 2008 年開發完成，初估市場價值超過 60 億美元。目前 Biokey 已有二項 ANDA 產品得到 FDA 承認，其中一項預料在 2005 年 Q4 即可上市銷售。

表 8：Biokey 產品與預估 FDA 通過時程

BioKey Products	ANDA Submission	FDA Approval and Launch (Expected)	備註
BK101	Q1/2004	Q4/2005	降血壓
BK119	Q2/2005	Q3/2006	血栓塞
BK123	Q4/2005	Q1/2007	肌肉弛緩
BK102	Q1/2006	Q2/2007	癲癇
BK503	Q2/2006	Q3/2007	傳染病
BK504	Q3/2006	Q1/2008	憂鬱症
BK505	Q4/2006	Q1/2008	降血壓
BK112	Q4/2006	Q1/2008	精神分裂症

2. 藥物傳輸技術

利用載體進行藥物或治療用物質之控制釋放之技術，即將藥物或治療用物質傳送至生物體內欲作用部位(標的釋放 Targeting Release)或依照一定時間釋放(持續釋放 Sustaining Release)以及能利用不同途徑投遞藥物進而改善藥物使用方式即所謂藥物傳輸技術。

BioKey 在核心能耐上鎖定長效口服固態劑型，即是將藥物使用方式做改善，對患者，醫護人員及製藥廠本身都能享受藥物傳輸技術改善藥物使用方式而帶來的好處。

藥物傳輸技術並非新技術，並沒有使用新療程或配方，治療方式並沒有改變，改變的是藥物到達病灶的過程與機制，依 Business Communication Company 估計，美國藥物傳輸技術之市場需求年複合成長率達 11%，2008 年市場價值更高達 745 億美元，

市場需求所創造之機會遍佈整個製藥相關產品，涵蓋各應用方向，其中以呼吸疾病，神經系統，心血管疾病為最主要應用成長市場，包括氣喘，高血壓，關節炎等，此外新興市場機會在癌症及疫苗應用，因此類應用具有高副作用及對健康細胞與組織高危險性。BioKey 的核心技術價值如長效，正是藥物傳輸技術最重要的市場，諸如水凝膠控制釋放機制與溶解控制釋放機制對製藥產業更是核心關鍵。

3. 利基型產品策略

學名藥市場吸引國際各家藥廠投入，其競爭之激烈不在話下，然而在紅海中找到無人競爭的藍海，避免價格廝殺，保有自身利益及競爭力，學名藥市場低開發成本的特性確實吸引眾人目光，但是只以逆向工程解析製藥流程與技術，無法賦予藥物更大附加價值，只以價格為競爭手段，終究是賺辛苦錢，血汗錢，仍在紅海中浮沈競逐。

若以 BioKey 本身研發之核心平台技術，使即將過期或已經過期的處方藥在藥物傳輸技術上加以改善藥物治療機制，為病患提供減少服藥次數便利性，口服藥物之親和性，減少副作用之舒適性，為醫護提供減少劑量之效率性，提高服藥之安全性，減少副作用與擴大應用範圍，相信對病患及醫護人員不僅在價格上，更在使用上是為一大福音。

以 BioKey 藥物控制釋放系統往學名藥及處方藥發展，對自身競爭力有莫大助益，提高藥物生命週期，創造高技術門檻，提高附加價值並且提高獲利能力。

四、 個案公司－台灣微脂體公司 TLC

(一) 發展歷程

台灣微脂體公司 (TLC) 成立於 1997，由洪基隆博士為了使微脂體技術能在台灣生根並促進生技製藥產業發展而創立。公司成長期間不斷引進最新微脂體技術和國際研發模式；公司專注於華人疾病的研究與治療，利用微脂體技術於藥物載體研究可以將新藥研發之經費降低並縮短時程，同時可以提供病患更有效的治療及提高病患治療時的生活品質。

目前全世界專注於微脂體技術研發之公司屈指可數，雖然微脂體技術在藥物傳輸領域佔有重要地位，國際大藥廠均不斷投入微脂體研發，但其專業資源與技術皆不足也常導致研發失敗，部分大藥廠以委託研究、併購或技術移轉方式尋求微脂體新產品來源。所以在台灣成立專業微脂體研發公司，擁有並發展最先進之技術；對於台灣生技製藥產業而言，除了可以促進產業研究發展外，對於整體產業國際競爭力提升也會有很大助益。因此，台灣微脂體公司之願景即為建立一專注於微脂體藥物技術開發之國際領先生技製藥公司。

1. 創立動機

洪基隆在美國研究微脂體藥物長達二十多年，堅持要把研究心血技術轉回台灣，為生長的地方盡一分心力。。洪基隆不僅是台灣微脂體的董事長，也是美國加州大學舊金山分校微脂體研究實驗室的主持人，研究微脂體長達二十多年，在這個「奈米級」藥物傳輸的領域，早已蜚聲中外。談起他的研究結果市值有上千萬美元，並不誇大，世界排名前十大的葛蘭素史克和嬌生藥廠，都對他的研究興致勃勃。嬌生先前支付了一一〇〇萬美元的授權金，葛蘭素史克則是預計提供他六五〇萬美元的共同合作經費。其實洪基隆大可以留在美國，或其他先進國家發展，但他卻選擇落葉歸根，把研究技術移轉回台灣，並且引薦台大醫學院的學生到加州的實驗室接受訓練，傳授他們的獨門心法，研究團隊學成後，便回台集資，成立台灣微脂體。而且短短幾年光景，這家公司便交出亮麗的成績。九四年，他應邀在台大醫學院演講，一位台大腫瘤部主治醫師洪瑞隆聽完之後，希望和他合作，在台灣發展微脂體技術，他毫不考慮就答應了。當時，洪瑞隆主持的微脂體實驗室，正在執行著美國聯邦政府乳癌五大計畫之一，一年經費有兩百萬美元。洪基隆便安排了幾位台大醫院的研究生到美國學習，積極傳授自己的專長。台灣微脂體研發部主任曾雲龍，是當時前往美國受訓的種子研究員之一，他說：「洪博士是我們研發團隊的精神導師。回想一路跟他走來的艱辛，雖然常常加班到晚上九點，但一切都是值得的。」

除了培育人才，洪基隆也把人才延攬回台灣，去年才接任台灣微脂體總經理的葉志鴻，便是洪基隆延攬回台的創投融资高手。原先在矽谷的美商萬通銀行擔任儲備經理的他，在大學時代聽過洪基隆在台灣同學會的一次演講後，和洪基隆成為莫逆之交。這位十三歲負笈美國的小留學生，被洪基隆的所作所為感動，於是由 Part Time 幫

忙變成全職總經理。

洪博士提到應該把技術研發留在台灣：因為台灣營運成本低，人員技術好，早期技術先在美國作初期開發，再轉回台灣做後段研發、製成、進入臨床試驗階段，商品化獲利後，最後公司再到美國上市。目前 TLC 已準備 2007 年上 NASDAQ。洪教授特別提到：新創公司的技術和營運計畫都必須早期規劃好，才有機會引進資金，募集資金不用太多，夠用即可。尤其是若想保留原技術人員對公司的控制權，一開始就須限制外資公司持股比例，否則小型研發公司很快就會被大藥廠牽引而失去原有技術研發方向。一般來說，小公司被合併的機會大多是在有新產品快上市，或已上市且獲利佳時，而大公司提供的條件真的會好到令人無法拒絕。台灣 R&D 公司的技術要提昇至美國公司的層次，才可以接受美國公司的外包作業。

台灣微脂體公司願景為建立一個「標的性藥物傳輸」(Targeted Drug Delivery)技術為主軸之生技製藥公司。最重要的目的在於推動台灣生技製藥產業之發展與華人疾病之研究與治療，除了促進產業研究發展外，並可提升整體生技製藥產業國際競爭力。因此在公司的命名上 TLC 代表的意思就是 T：Taiwan，L：Liposome，C：Company。對於公司的願景，主要著重於技術層面，即「標的性藥物傳輸」。

2. 經營團隊

(1). 創辦人暨執行長-洪基隆博士 (Keelung Hong, PhD, Founder & CEO)

洪基隆博士為 TLC 創辦人暨執行長。身為生物膜重組研究開創者的洪博士，在蛋白質和脂雙層相互作用的研究上具舉足輕重的地位，曾擔任 Nycomed、Salutar、Onyx 和 Sequus 等多家生物技術公司顧問。在微脂體-細胞相互作用的研究上，更創造發明了許多重要方法，對微脂體運送到細胞內之研究貢獻良多。在設計新奇和穩定的非病毒核酸載體方面，洪博士的配方可穩定的運送核酸並應用在活體試驗。

洪博士加入微脂體研究實驗室 (LRL) 超過二十年，目前是 LRL 位於加州太平洋醫學中心 (CPMC) 的主持人。自 1990 起，洪博士即為 LRL 研究發展的指導者，多數 LRL 的博士後研究員均以洪博士為精神導師。洪博士在脂質的膜生物物理學、膜融合、微脂體技術和藥物品與基因運送方面，已發表超過 100 篇相關論文；工業經驗方面，洪博士精通微脂體藥物應用於癌症診斷、顯影、治療和預防方面的臨床前研究和工業化量產技術。洪博士從加州大學柏克萊分校取得化學博士學位，史丹福大學博士後研究。

(2). 總經理 -葉志鴻 (George Yeh, General Manager)

葉志鴻總經理於加入 TLC 的行列之前，曾擔任亞洲聯創 (AsiaWired Group) 副總經理，為新創公司從事財務規劃、策略聯盟、國際資源整合及高階人力管理等重要項目顧問，成功地協助 Presenter、Calimetrics 等多家公司籌募資金，並為多家美商公司規劃亞洲佈局及設立亞洲分公司。他曾經於矽谷美商萬通銀行 General Bank 工作，負

貴新創公司及創投融资項目，擁有豐富的財務規劃與企業募資經驗。更於擔任美國 Hermes Biosciences 財務顧問期間，以其專業財務分析及評估技術，協助公司與嬌生 (Johnson & Johnson)、葛蘭素史威康 (GlaxoSmithKline) 兩大藥廠技術轉移及專利授權的合作關係，創造 Hermes 及台灣微脂體的競爭優勢。葉總經理畢業於加州柏克萊大學，擁有密西根大學理工及企管雙碩士。

(3). 研發經理 - 曾雲龍博士 (Yun-Long Tseng, Ph.D.)

曾雲龍博士為 TLC 的創始研發團隊成員，自 1994 起，即自目前由洪基隆博士所主持的微脂體研究實驗室 (LRL) 學習並技術轉移微脂體技術到台灣微脂體。

曾博士曾擔任台灣東洋藥品工業股份有限公司的顧問，協助東洋申請及執行微脂體科技專案計畫。精通微脂體藥物應用於癌症靶向傳輸的基礎及臨床前研究，工業經驗方面，擅長應用微脂體開發抗癌藥物，同時精通工業化量產技術。曾博士從台灣大學醫學院以免疫微脂體研究取得生化學博士學位，並於台大醫院腫瘤部從事博士後研究工作，期間參與微脂體的基礎、臨床前試驗及臨床研究。

(4). 技術顧問群：

包括：是 UCSF 的腫瘤內科主治醫師和臨床試驗醫師的 Ph.D. MD. John W. Park 曾經是 Genentech, Inc 的訪問科學家，在那裡從事 Heregulin(HER2) 的研究和發展 Anti-HER2 單株抗體 Trastuzumab (Herceptin®)。Dmitri B. Kirpotin, Ph.D. 研發受體標的免疫微脂體並設計專利的微脂體-蛋白質結合方法。Christopher C. Benz Ph.D. MD 主要發展如何於分子層面改善癌症診斷和治療的策略。James D. Marks Ph.D., MD. 是抗體工程研發的領導者，包括利用噬菌體在實驗室增強抗體親和力的基因突變法、直接利用腫瘤細胞株篩選辨識特定腫瘤的抗體並最早利用噬菌體抗體庫直接的篩選出辨識癌細胞表面受體的噬菌體抗。Raymond S. Poon, Ph.D. 對於抗癌藥物的分子作用機轉、人類基因的選殖、定序研究有很好的根基。擁有很好的學術基礎，之後積極投入生技產業，擁有 20 年產業經驗，對技術研發、公司發展、經營管理、資金募集均有很豐富的經驗。

3. 核心技術

台灣微脂體專注於微脂體藥物包覆技術平台開發，並已推出全球第二個微脂體 Doxorubicin 抗癌用藥 (Pegylated Liposomal Doxorubicin, 商品名：Lipo-Dox, 力得微脂體注射劑) 的公司。提到奈米生技在藥物傳輸的發展，目前臨床使用較廣泛及成功商品化的就屬奈米級的“微脂體”藥物攜帶系統了。“微脂體”在希臘話中是“Fat Bodies”的意思，是一種由具有自行密合特性的脂質雙層膜所組成的“奈米球”，其與細胞膜成份相同，在生物體內能被分解所以不具毒性，可包裹藥物的選擇性很大，能夠符合各種不同的情況，進行各種應用。

台灣微脂體公司進一步研發出所謂的「免疫微脂體」技術，他們在微脂體上鑲嵌

癌細胞特有的蛋白質，讓微脂體可以辨認出癌細胞的所在地，甚至讓癌細胞自動吞噬微脂體，藥物就像自殺炸彈一般，直接在癌細胞摧毀癌症病毒。重要核心技術如下：

(1). Nano X®微脂體藥物傳輸載體技術平台

快速完整包覆藥物於新一代微脂體之專利技術。可包覆專利已到期的化療藥物以及新奇化合物，提供比現有治療更多且更顯著的優勢，例如增進療效與耐受性。自行研發的新一代奈米抗癌藥物微脂體技術平台——Nano XR®與免疫微脂體導向傳輸技術平台 (Targeted Delivery)，更突破從前無法以單一技術平台包覆多種藥物的限制，克服量產製程等困難，將微脂體技術開發帶向新的里程碑。潛力的明日藥物，而這也正是台灣微脂體未來發展的利基。

(2). 免疫微脂體導向傳輸技術平台

抗體媒介細胞內化學藥物傳輸之受體導向免疫微脂體。針對特定受體的免疫微脂體可有效結合過度表現受體之癌細胞並引發吞噬作用，達到標的性細胞內藥物傳輸。與非標的性的微脂體相較，將癌細胞做為特定標的實為一大進展，可增進化療藥物的療效，並且優於單株抗體治療和化學治療。

(3). 雙效抗癌新藥技術平台

應用於新化療藥物且可產生綜效之專一性與選擇性化學修飾原理。雙效藥物可合併及強化現有的化學治療與放射線治療，提高療效並降低毒性。

擁有良好的技術平台、豐富的研發、量產、上市經驗的台灣微脂體公司，以在美國與醫學機構研發的基礎，結合台灣政府資源並與本土藥廠合作量產的策略聯盟方式，預計將成為最具開發抗癌新藥潛力的公司，代表台灣的生技製藥產業站上國際舞台。

4. 重要里程碑

表 9：台灣微脂體重要里程碑

時間	事件描述	備註
1997	由洪基隆教授和東洋製藥合資成立。台灣微脂體將微脂體技術移轉至東洋製藥並同意銷售第一個產品 Lipo-Dox。並募資完成 2,700 萬元現金增資，募資的款項全心投入於二個產品上市。	公司成立
1998 ～	與台大醫院共同研發微脂體抗癌藥物 Lipo-Dox，並且進入第一、二階段臨床試驗。	臨床試驗

1999		
2001	進行 Lipo-ABR 的臨床前動物實驗。	臨床前動物實驗
2002	Lipo-Dox 成為台灣自行研發，為台灣第一個國人開發唯一取得上市許可證的微脂體抗癌藥物，並通過健保局給付。健保局核價每 20 mg 為 17,007 元。 募資完成 5,550 萬元現金增資 遷址至內湖科技園區，擴大營業、增聘專業人才。美國 Hermes Biosciences 公司研究團隊技術授權。 執行經濟部 SBIR 計畫，「Anti-HER2-Liposomal Vinorelbine 的藥物開發」，執行期間三個月，總金額一百九十六萬元。 參加經濟部主辦之『國家新創事業獎』公開賽，在眾參賽者中脫穎而出，榮獲『優選獎』。 執行經濟部 SBIR 計畫第二階段(Phase II)，「專一性辨識肝癌的免疫微脂體抗癌新藥研發」，執行期間二年，總金額 2,209 萬元。	現金增資 執行 SBIR 計畫 獲國家新創事業獎
2003	執行經濟部 SBIR 計畫第三階段，「Liposomal Vinorelbine 的藥物開發」，執行期間九個月，總金額 672 萬元。 遷址至南港生技園區。 開始進行 NanoVNBR 臨床前藥理及毒理試驗 (Pre-clinical)	NanoVNBR 臨床前藥理及毒理試驗
2004	募資完成 1 億 5,900 萬元現金增資。 NanoVNBR 的第一期臨床試驗計畫已得到臺大醫院人體試驗委員會(IRB)及衛生署核准進行(IND)。 開始進行 NanoVNBR 國內第一期臨床試驗。 執行經濟部主導性新產品，「NanoVNBR 第一期臨床試驗」，執行期間 1 年 4 個月，總金額 4,500 萬元。參加台北市建築物主辦之「2004	現金增資 NanoVNBR 國內第一期臨床試驗 2004 台北生技獎」榮獲「技術移轉金獎」

	台北生技獎」，榮獲「技術移轉金獎」及獎金 60 萬元。	
--	-----------------------------	--

(二) 經營策略

以整個藥物開發來說，為何生技是一個長遠的事業，因發現藥物 (Drug Discovery) 就花費 5 年的時間，而發展藥物 (Drug Development) 就需 7 年的時間，進入審核單位 (Agency Review) 也需 1 至 2 年的時間。在這些階段，都需要有不同專業技能的人才，因此需要動用顧問費。每家公司的查核點、組織的成長也不同。以 TLC 為例，每次增資可維持約 2-3 年的時間，於每一年時需做一次檢討；若查核點有延遲，是會影響公司的財務規劃。以藥物傳輸技術來說，市場策略若做到第一階段，就會清楚知道要 target 的部分，及此藥在市面販售時與治療時遇到的問題，因此在市場策略與藥物開發上就有益處。因此可以將過期或於治療上成效不大的藥物，重新製備，再重新審視製程，會是藥物發展的新契機。在市場擴展階段時，有一快速的方法，就是把技術賣給原料廠商，這期間公司會做市場調查，查閱第一或第二階段執照的價格，也可以查到每家公司特別的技術，進而透過關係，接觸相關人員，以利工作執行。

若公司有一系列產品的專利，以 TLC 為例，有微脂體的專利就可以包覆不同的藥物，可以做為公司的經營策略，有些產品可以 License-out，與大藥廠合作，就會有資金流入。而有些可以與其他公司合作 License-in，將各公司具有的專利一起使用，也能創造出更多的經營策略。

1. 資金面

(1). 主要投資者及董事成員

a. 主要投資者

- Hermes BioSciences
- 南光化學製藥股份有限公司
- 力世管理顧問股份有限公司
- 台灣東洋藥品工業股份有限公司

b. 董事成員

- 洪基隆博士－TLC 創辦人、董事長暨執行長
- 洪基文－個人投資者
- 黃崇仁醫學博士－力晶半導體股份有限公司董事長
- 黃純瑩－副總經理，台灣東洋藥品工業股份有限公司
- 林茂榮－Venture Partner，聯訊創投

■ John W. Park 醫學博士－Hermes BioSciences 執行長

■ 王玉杯－南光化學製藥股份有限公司總經理

■ 葉志鴻－TLC 總經理

(2). 資金募集與資金來源

a. 尋找策略合作夥伴

藉由臨床醫師推薦，逐一拜訪國內多家本土知名藥廠，但由於當時 TLC 技術對台灣來說實屬早期，因此有願意投資廠商寥寥無幾，經過多方討論及投資者到美國實地參訪實驗室，最後才敲定與台灣東洋藥品公司長期合作共投開發第一個藥物。經過數年研發，終於成功在台灣上市第一個微脂體藥物。

b. 創投

- 由該單位內部朋友介紹，獲知其審查方向後，準備完整的營運計畫報告，較能獲得此部份資金。
- 一般來說，若預估 2007 年要在美國上市大約一年前就要開始準備相關事宜。
- 被併購
- 價錢是主要因素。
- 併購者與被併購者在市場策略上有顯著不同。
- 以市場法或成本法或利益法來評鑑公司價值。
- 考慮董事會成員的認知程度。
- 併購方的認知程度，就如同男女雙方要結婚需考慮多方面，ex:員工福利、未來發展等等。

2. 智財面

(1). License-out：

目前 TLC 策略是將智慧財產權保留在公司內，只將技術部份授權給其他下游廠商模式進行合作。尤其是對於早期技術開發部分，儘早引進日後合作廠商或夥伴早期投資，利用設立合理 Milestone 方式來穩定獲得早期、小額資金流來投入更進一步的研發或負擔專利申請費用，並可以相互獲利及分擔藥物早期開發風險。一但新藥研發成功，原合作夥伴將可得到優先或市場獨家技術授權之優惠，或者是採用交互授權方式來開發更具競爭力的技術。

(2). License-in：

藥物 R&D 公司是非常花錢的，早期一定要有資金才能維持存活，若有需要時需

引進對的技術，公司才能存活下去。目前公司主要交互授權對象為美國 Hermes Biosciences 公司。

- 台灣微脂體已將相關技術移轉到台灣東洋的製劑研究團隊，並且已有一上市的抗癌新藥力得 (Lipo-Dox) (已取得衛生署核准卡波西氏瘤與復發性卵巢癌適應症) 及準備進行臨床試驗的 Lipo-AB。自己則準備利用微脂體技術，進行紫杉醇及抗癌新藥 Vinorelbine 的藥物傳輸研發。力得，是台灣首張微脂體藥物與世界第三張 Lipo-Dox 許可證。
- 至於 Lipo-AB，則是運用微脂體技術的抗黴菌感染藥物，目前正委由台大醫院與榮總進行動物實驗。據悉，台灣微脂體授權給東洋的費用，約為總營業額的 10% 左右。
- 免疫微脂體技術也授權給美國嬌生公司 (J&J) 做為臨床測試。新藥授權與共同行銷的合作計畫，嬌生公司預備 2 億美元進行臨床試驗與主打美國市場，將支付 TLC 一一〇〇多萬美元的權利金。
- 嬌生已經和他的美國公司赫密士 (Hermes) 生技簽約，支付了一一〇〇萬美元的授權金。
- 葛蘭素史克 (GlaxoSmithKline) 則是預計提供他六五〇萬美元的共同合作經費。

3. 策略聯盟

- 台灣微脂體負責日、韓及新加坡藥廠。
- 法人股東台灣東洋製藥，將負責台灣與大陸市場。
- 歐美市場，則交由赫密士負責。
- 南光製藥公司，未來負責製造。
- 台大醫學院 (動物試驗與臨床試驗)。
- 台北榮民總醫院。

(三) 未來願景

洪教授說在親眼目睹癌友能因此藥而減輕痛苦，種種的辛苦都是值得的。第一個新藥 Lipo-Dox 上市後的某一天，台大醫院腫瘤醫學部主治醫師洪瑞隆對公司高層說：「這個藥真的不錯，本來二十幾歲快死的肝癌病人，打了之後居然活動力變好，還出院出國玩了一趟呢。」最後，雖然病人只多活了九個月，卻給了公司內部莫大的鼓舞。「我認為成就要從能造福多少人來看，能夠給病人一個治好的希望，或是延長壽命幾年，是很重要的。」洪基隆說。

未來，洪基隆博士還想開發更多的微脂體新藥，嘉惠更多病人，樂此不疲，連晚

上睡覺前都縈繞著實驗應該怎麼設計。「這個領域很奧妙，有很多東西可以做，我在實驗室鑽研了二十幾年，絲毫不會覺得寂寞。」

事實上，各國奈米技術的發展勢必影響我國目前具競爭優勢的生技產業、半導體、光電及資訊等高科技產業的未來發展。因此，我們應該快速的迎頭趕上世界研發趨勢，並利用我國高科技之既有優勢，營造並發展出更有前瞻性的奈米科技產業。

其中，在奈米生技中的藥物傳輸系統的開發上，台灣東洋藥品公司和 TLC 已有初步成果。在 1994 年引進微脂體技術平台後，在 TLC 及美國 Hermes Biosciences Inc. 技術合作下已成功開發出微脂體藥物，全球第三個由微脂體包覆的抗癌藥物 Liposomal Doxorubicin（商品名 Lipo-Dox®）已於 2000 年在台灣上市，也是第一個由國人自行研發成功的微脂體藥物。東洋為全球僅此三家能將 Liposome 藥物成功量產公司之一。該藥物並榮獲九十一年度衛生署第二屆藥物科技研發銀質獎。更進一步於去年建立大批量微脂體自動化生產設備，在如何將微脂體藥物從最早期實驗室小規模製造提升到符合 cGMP 工廠生產及大批量製造方面更是花費了數億資金、多年時間始建立此技術，為全球少數能將產品成功量產之公司。配合國內生技產業的發展需求，金屬中心與台灣東洋藥品公司合作開發「大批量微脂體自動化生產設備」，目前已進入正式生產，它可以提升傳統產值的五倍，是一套高精密製藥設備，也為我國設備業者開拓另外一片生機。

肆、綜合討論

由以上的個案描述中我們發現，新藥開發是生技製藥公司成長最主要的原動力。然而如圖 10：新藥開發階段與風險關係所列，新藥之研究開發與上市流程，一般可分為新藥探索、臨床前試驗、臨床試驗、查驗登記以及上市後監測等五個階段，不但相當繁瑣，也耗費許多金錢。根據美國 Tufts 大學的新藥開發研究中心 (CSDD) 估計，目前藥物研發成本已達新的高峰；一個藥物從 Phase I 到 NDA 階段，平均每天直接花費為 3 萬美金，直接成本以每年 10~12% 增加；每延遲一天上市的機會成本更是驚人，高達 130 萬美元。⁴⁷以整個藥物開發的過程來看，生技製藥可說是長遠的事業。因發現藥物 (Drug Discovery) 至少需要 5 年的時間，而發展藥物 (Drug Development) 需要 7 年左右才能有初步成果，進入審核單位 (Agency Review) 需要 1 至 2 年。在這些階段，都需要有不同的專業人才，每家公司的查核點、組織的成長歷程也不相同。以台灣微脂體 (TLC) 為例，每次增資可維持約 2-3 年的時間，逐年檢討；若查核點有延遲，就會影響公司的財務規劃。當市場策略若做到第一階段，就會清楚知道此藥在市面販售時與治療時遇到的問題，因此就可以調整市場或者藥物開發的策略。

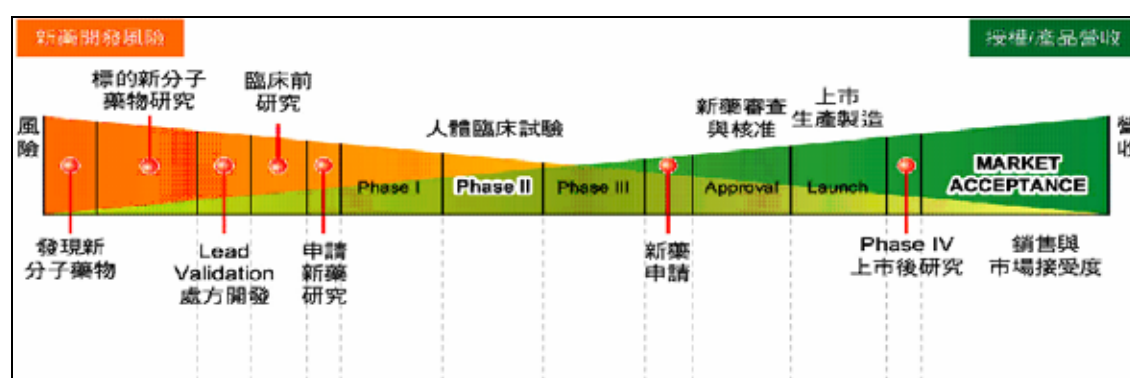


圖 10：新藥開發階段與風險關係

將過期或於治療上成效不大的藥物，重新製備後再重新審視製程，往往會是藥物發展的新契機。在市場擴展階段時，有一快速的方法，就是把技術賣給原料廠商，這期間公司會做市場調查，查閱第一或第二階段執照的價格，也可以查到每家公司特別的技術，進而透過關係，接觸相關人員，以利工作執行。除此之外，若公司有一系列產品的專利，有些產品可以藉由授權 (License-out)，與大藥廠合作來獲取資金；有些產品則可以合併其他公司的專利 (License-in)，一起使用來創造出更多的經營策略與利潤。

即使新藥開發已經告一段落，正式進入市場仍充滿許多不確定因素，如：臨床前（或已經進入臨床）試驗發現藥物於疾病並無療效或者會引起嚴重的副作用、無法符

⁴⁷ 李建宏、溫肇東、吳豐祥合著，日本生技製藥產業創新模式之研究。

合政府法規的標準、生產過程不符合經濟效益、新藥無法為市場所接受、被第三者的專利權所排除不得商品化...等。

如圖 13 所示，新創的生技製藥公司若要邁向成功，核心團隊必需在兼顧市場潛力（機會）與資金募集（資源）的情況之下，分別就產品技術、財務規劃與智財佈局等關鍵因素擬定適切的經營策略。就本組所參訪的四家公司，綜合分析討論如下：

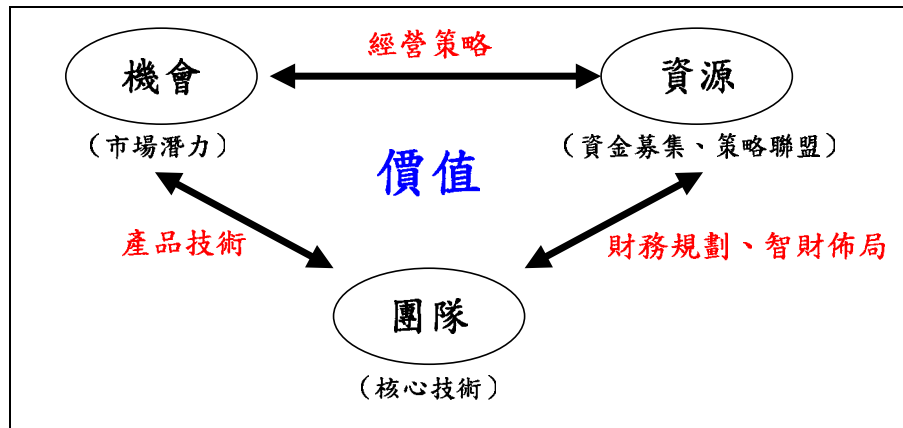


圖 11：新創公司發展模式架構圖

一、 核心團隊與經營策略

（一）集團衍生創業

Seattle Genetics 之核心團隊原屬於 Bristol-Mayers Squibs（BMS）藥廠的研究部門，進行抗體藥物的研發，因 BMS 藥廠調整經營策略，將關閉相關西雅圖的研究及製造單位。因此，原部門的研發主管決定獨立創業，成立 Seattle Genetics 並承接 BMS 的研發成員，繼續抗體藥物的開發。成立初期，由 BMS 直接投資，不研發新產品，而以發展產品上市為目標；同時尋找各種具有潛力的抗體藥物，進行技術移轉以及前臨床的評估、發展，直到通過 FDA 認證上市。對於臨床試驗而言，Seattle Genetics 建立與主要腫瘤學和血液學專家的關係，並且與美國、歐洲和俄羅斯等超過 60 所癌症中心進行合作研究。

（二）追求最佳獲利

Cell Therapeutics Inc.（CTI）1991 年成立，公司成立之初即致力於抗癌藥物的發展，專注於臨床試驗的開發，其他關鍵技術的研究、開發，甚至產品原料、行銷通路均透過對外策略合作的方式取得，一方面藉由合作所保持與業界的良好互動，提早得知市場動態或者相關競爭者的新技術，另一方面持續能夠持續引起話題，有效地刺激與說服投資者願意再投入資金。1997 年 3 月，CTI 成功地在股票市場上市，隨即利用充沛資金引進深具潛力的聚穀氨酸化合物傳輸技術，並嘗試著結合多項主流的癌症化療藥物。相較於傳統藥物開發的曠日費時，CTI 藉由買斷與技術引入的方式，大幅

降低新藥物的開發時程與許多不確定性的風險，進而追求企業的最大獲利。

(三) 持續深耕技術

台灣微脂體公司（TLC）是洪基隆博士為深耕微脂體技術而創立，專注於華人疾病的研究與治療。台灣微脂體公司願景為建立一個「標的性藥物傳輸」技術為主軸之生技製藥公司，除了促進產業本身的研究發展，在提升生技製藥產業的國際競爭力也不遺餘力。台灣東洋藥品公司在 1994 年引進微脂體技術平台後，已成功開發出全球第三個由微脂體包覆的抗癌藥物 Lipo-Dox®，這也是第一個由國人自行研發成功的微脂體藥物。洪博士認為，台灣營運成本低、人員技術好，可以在美國作初期技術的開發，接著轉回台灣做後段研發、製程、並進入臨床試驗。換言之，藉由在美國與醫學機構研發的基礎，結合台灣政府資源並與本土藥廠合作量產，讓台灣的生技製藥產業也能站上國際舞台。

BioKey 創辦人兼 CEO 周三郎博士，退休後選擇自行創業，將多年來製藥經驗與創新技術融合，依據自身所具有的核心技術進行篩選，選擇適合的藥物進行學名藥開發。有別於一般的學名藥公司，BioKey 致力於長效固態口服劑型的學名藥開發，也就是將專利即將過期的藥品開發成為劑量更少、效果更好、副作用更小的利基型取代藥品，並以此為中心搜尋合適藥物，甚至取得其他藥廠授權，開發生產處方藥。換言之，BioKey 並非鎖定單一核心技術，而是將藥物控制釋放系統成為面型擴展的平台技術，可適用於多種而非特定藥物；生產製造上也採取策略聯盟方式，在美國進行藥物開發，FDA 核准後即委由台灣的合作夥伴生產製造，再回銷美國通路販售。

二、 產品技術與市場潛力

據統計，癌症是美國 85 歲以下死亡的主要原因，40% 的癌症病患在診斷出癌症後 5 年內死亡，每年造成全世界的 600 萬人死亡，整個癌症藥品市場每年約有 300 億美金。此外，未來十五年將有近 200 種專利過期藥品，總產值可達 2500 億美元，可見學名藥潛力大。所謂學名藥指的是專利過期藥，也就是化學成分與專利藥品相同，在專利有效期過後才推出之藥物。由於是複製專利藥品，在開發上不需要負擔高額的費用，風險相對較低，售價上也遠比專利藥低。

倘若能夠運用簡單的技術，修改現在市場已有的舊藥，就是一般所說的老藥新用，來減低新藥開發的風險。也就是針對已存在市場中的藥物，藉由新技術的改良，創造更具效果的藥物，或者將此藥物的治療應用在不同疾病。另一方面，也能從藥物所面臨的問題來發掘市場，即使是小改進，也應該利用專利保護來確保後續的發展。針對我們所參訪的四間公司，各自所擁有的產品技術整理如下：

(一) 前驅藥物改殖技術

Cell Therapeutics Inc.(CTI)致力於創造更有效、更安全的抗癌療法。透過 PG-TXL 公司在 1998 年所給予的獨家授權，利用腫瘤組織的多孔性，發展獨特的具穀氨酸化合藥物傳導技術，目前已應用在 XYOTAX™（結合 Texanes）與 CT-2106（結合

Camptothecines) 這兩種專利藥物，未來將持續應用在其他不同種化學療法所使用之藥劑。也就是說，CTI 在整個藥物開發過程中聚焦於癌症用藥的臨床試驗階段，藉由其健全的臨床與臨床前產品的專利流程，不斷地創造公司價值。

(二) 抗體藥物共軛技術

Seattle Genetics 為發展治療癌症和免疫疾病單株抗體的生技公司。藉由基因工程單株抗體技術、單株抗體與藥物的共軛連結技術 (ADCs)、以及抗體導引前驅藥治療 (ADEPT) 等三項技術為基礎，發展破壞目標細胞 (癌症細胞) 的抗體，並增加抗體毒殺細胞能力來提升單株抗體的效用。目前已有三項產品進入臨床試驗，四項產品進入前臨床試驗。

(三) 包覆系統傳輸技術

BioKey 核心技術是以藥物控制釋放系統為主，藉由水凝膠與顆粒溶解兩種方式來改良原有專利藥品，可以控制藥物於服用後，在生物體內長時間中連續且穩定的釋出，以減少血液中藥物濃度的變化量，進而降低藥物所產生的副作用，並提高藥物療效。除此之外，將透過適切的藥物製備技巧，使藥物在欲作用反應的目標點釋出，讓藥物療效更加精確而顯著。BioKey 目前已有二項 ANDA 產品得到 FDA 承認，未來將鎖定降血壓、間歇性跛行、肌肉弛緩、癲癇、憂鬱症、精神分裂等學名藥市場。

台灣微脂體專注於微脂體藥物包覆技術平台開發，由於微脂體的成分與細胞膜相同，在生物體內能被分解且不具毒性，適合各種應用。近幾年，台灣微脂體公司更進一步研發出「免疫微脂體」與「雙效抗癌新藥技術平台」，前者可以在微脂體上鑲嵌癌細胞特有的蛋白質，讓微脂體辨認出癌細胞的所在地，甚至讓癌細胞自動吞噬微脂體，藥物就像自殺炸彈一般，直接在癌細胞處摧毀癌症病毒；後者應用於新化療藥物，藉由專一性與選擇性之化學修飾原理，合併及強化現有的化學治療與放射線治療，提高療效並降低毒性。

三、 智財佈局與策略聯盟

在生物科技所帶來的新經濟時代中，全球化範疇的廣大和研究目標的微小恰好成反比⁴⁸，沒有一家生科公司能夠獨立完成所有的工作。對生技製藥公司而言，已由傳統大型藥廠的垂直整合模式轉變成為基因研究、藥品標的篩選到新藥開發的水平分工模式，這使得產業之間的技術移轉與策略聯盟更加重要。下列就智財佈局裡最常被討論的技術授權 (License-in)、取得授權 (License-out)、企業購併 (Merge & Acquire) 以及產學合作等相關議題作探討。

⁴⁸ 張超群等，”生技藥品公司策略聯盟之價值評估模式”，九十一年海外培訓成果發表，第 2-8 頁。

(一) 技術授權

BioKey 是典型技術導向公司，其自行研發的技術與專利並非僅適用於單一產品，更能夠發展為平台化技術，應用在多種產品。因此，Biokey 採取技術授權方式，將具有專利之核心技術授與其他藥廠使用，以區域授權（Territory Right）的方式開放給美國製造商。簡言之，BioKey 技術能力已獲大藥廠認同，專利技術可藉由技術授權充裕營運資金，提高獲利能力以繼續產品開發。

Seattle Genetics 的經營策略是與生技醫藥公司和學術機構建立合作關係，一方面將技術授權給合作單位，進而改進單株抗體的效力，提昇技術層次或產品商業化的機會；另方面將權利金收入用於內部研發的支出，並且以年淨銷售額的利潤對外分享，建立與下游銷售間的合作關係。

(二) 取得授權

以 CTI 為例，主要都是透過對內技術授權和併購的方式來取得重要技術與產品，並未實際投入臨床前的技術研發工作。也就是說，CTI 藉由不斷的買進認為有發展潛力的技術來作為藥物發展的基礎，甚至在將此技術所開發出來的產品再授權給其他公司藉以收取授權費用或是里程金支付做為營收來源（如 TRISENOX）。策略聯盟方面，CTI 特別針對產品原料供應與相關的供應商簽署原料供應合約，避免在臨床癌症藥物需求量大的狀況下，造成原料短缺而喪失市場。

(三) 企業併購

CTI 為了拓展歐洲與亞洲市場，先後併購義大利的 Novuspharma 公司以及主導與日本 Nippon Shinyaku 公司的行銷授權。藉由本土公司對於當地市場的了解來擴展產品的銷售，除了不需自己花費資源來佈建通路，隨著代理商銷售額的增加，也能夠收取更多的權利金。對 CTI 來講，不但在整合不同員工文化相當困難，在營運方式、相關法令、策略夥伴與核心技術的整合等等，都面臨者巨大的挑戰。

(四) 產學合作

觀看美國生技產業的形成，許多早期研發的創新構想都是來自學校研究室；其創新育成中心，不論就業務的專業性、價值鏈的完整性、成功機率以及生物科技產業聚落的形成，都明顯優於台灣。反觀我們國內生物科技相關學系在各大專院校蓬勃發展，但是這樣培訓出來的人才卻與產業需求有所差異，企業只能進行所謂的「在職訓練」，耗費額外資源。因此，政府應鼓勵產學交流，要求學校訓練出產業所需人才，在研究方向上，也應朝向商品化而努力，使我國的經濟活力更上一層樓，促使生技產業成為繼電子產業後的另一經濟支柱。台灣微脂體的洪博士藉由與台大實驗室及臨床醫師合作，成功地進行技術轉移並發展出實用的產品，獲得市場認同，正是一個成功的產學合作的最佳例證。

四、財務規劃與資金募集

就資金募集的角度來看，不論是私募資金或者創投基金，新創公司都必須盡早在市場、競爭者、經營團隊以及有無退場機制等議題作好規劃。台灣微脂體洪博士特別指出，募集資金不用太多，夠用即可；尤其是想保留原技術人員對公司的控制權，一開始就須限制外資公司持股比例，否則小型研發公司很快就會被大藥廠牽引而失去原有技術研發方向。對於新創的生技製藥公司來說，倘若能在成立初期就拿到政府的補助與支持，對於往後研發的成果推廣與資金募集，往往具有加成效果。以下分別就政府補助、創投基金、公開募資等議題逐項討論。

(一) 政府補助

以台灣微脂體為例，基於洪博士多年在美國研發創立初期生技公司的經驗，美國各州政府與 NCI (National cancer institute) 有類似機制補助及扶植國內具有前瞻性大學實驗室或鼓勵出來成立生技廠商，有效的將政府補助轉化為社會經濟資源，促使加速培育生技人才、增加工作機會、智慧財產觀念成熟及相關產業部落形成。

所以台灣微脂體多年來成功地申請多項科技專案政府補助案，包括：(1) 2002 年經濟部 SBIR 計畫，「Anti-HER2-Liposomal Vinorelbine 的藥物開發」，執行期間三個月，總金額一百九十六萬元。(2) 2002 年經濟部 SBIR 計畫第二階段(Phase II)，「專一性辨識肝癌的免疫微脂體抗癌新藥研發」，執行期間二年，總金額 2,209 萬元。(3) 2003 年經濟部 SBIR 計畫第三階段，「Liposomal Vinorelbine 的藥物開發」，執行期間九個月，總金額 672 萬元。(4) 2004 年執行經濟部主導性新產品，「NanoVNBR 第一期臨床試驗」，執行期間 1 年 4 個月，總金額 4,500 萬元。

當然企業進行研發所面對的風險理應自行承擔，但是，生物科技研發的高風險、高資本、和時程長等特性阻嚇了許多企業，因此，政府的鼓勵往往能夠在產業的發展上給予臨門一腳。從宏觀的角度來看，雖然政府的補助無法保證一定成功，那些曾歷經失敗的研究人才仍然可以傳承過程中所獲得的知識和經驗。因此，生技製藥的發展必須依賴強而有力的價值鏈，這都是政府與業者共同來研究和考量的重要課題。

(二) 創投基金

創投在投資標的評估，通常會以公司的經營團隊、專利技術、產品市場及上市時程綜合判斷，如 Seattle Genetics 是由 BMS 的製藥研究中心技術團隊所衍生的公司，在成立初期，經由 BMS 的協助，就取得原團隊發展的專利技術，單株抗體及臨床試驗的抗體藥物的授權，因此，具備研發人員、專利技術及可預期的藥物產品。而 Biokey 也因為發展長效型藥物控制釋放的專利技術，並成功應用在多種藥物上，所以，二家公司都能由創投募集到初期資金。

公司永續經營的發展關鍵在於與投資者建立的良好關係，而非只著眼於資金募集。透過長期的訪談，使投資者能清楚瞭解公司各發展階段的狀況，以取得投資者的

信任，成為長期股票持有者，若能爭取到著名投資者的青睞，則有助於吸引周邊創投的加入，在多次募集資集的過程中，逐漸加入或加碼。如 Seattle Genetics 經由技術引進 CD-30 和 CD-40 的單株抗體，並進行 SGN-10 的臨床試驗，市場認為 Seattle Genetics 的產品上市的時程接近，產品線也擴大，所以，Bill Gates 和 Bank of American 投資 1500 萬美元，增加給其他創投的信心，順利完成 3000 萬美金的募集。

(三) 公開募資

Seattle Genetics 與 CTI 都是 Nasdaq 上市公司，股票市場價格會因多種因素而變動，包括技術創新或新治療藥物的商品化、臨床測試的進行或結果的宣佈、相關專利或是智財權的開發、與共同研究夥伴關係的建立或發展及併購取得公司或產品技術。

如圖，Seattle Genetics 在 2001 年 3 月公開上市後，同年 6 月與 Eos 進行 ADC 合作，2002 年 1 月與 Genencor 進行 ADEPT 合作，都使股價上漲。當 2002 年 11 月開始進行 SGN-30 的臨床 I 期試驗，到 2004 年 1 月進行臨床 II 期試驗，股價上漲達 5 倍，可見藥物通過臨床試驗階段與資金的關連。

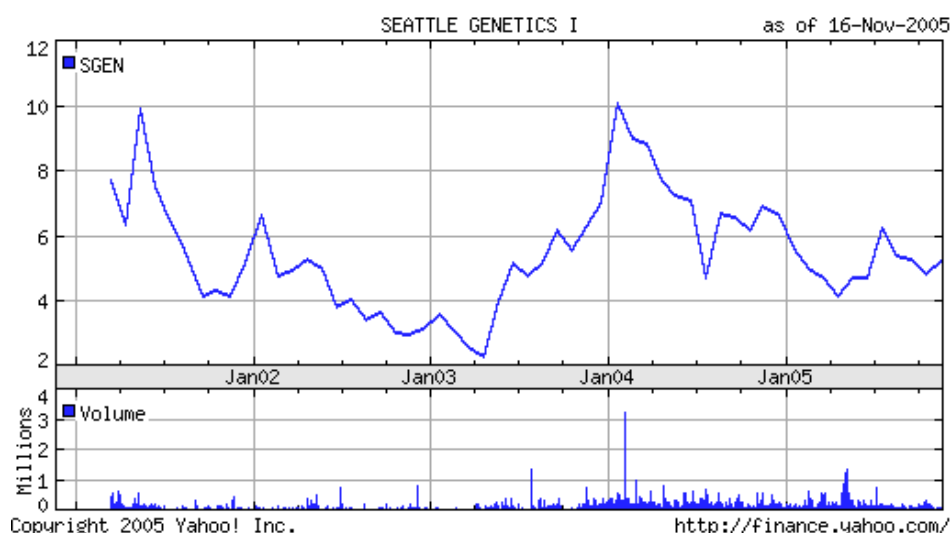


圖 12：SGI 從 1997 年迄今在美國股票市場的價格變化趨勢圖⁴⁹

CTI 在 1997 年 3 月公開上市，於 1998 年技術引入的癌症藥物開發的技術，但在股價並未因此而上漲，反而在 2000 年因人類基因圖譜的解碼，使 CTI 跟著生技醫藥相關類股開始瘋狂上漲，但無後續產品的刺激，股價因此低迷不振。所以，公開市場的資金募集，還是需要與產品連結。

⁴⁹ <http://cn.finance.yahoo.com/q/ce?s=CTIC>

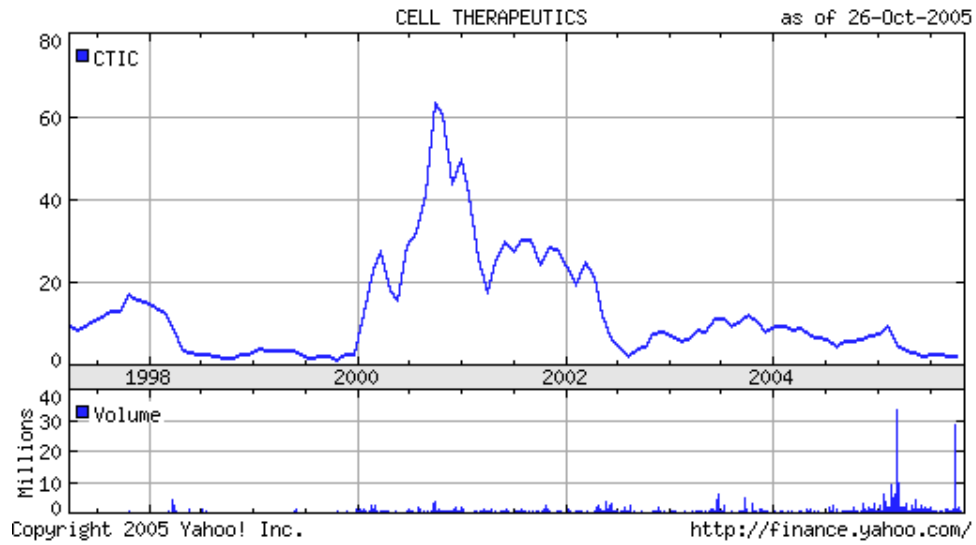


圖 13：CTI 從 1997 年迄在美國股票市場的價格變化與趨勢圖⁵⁰

⁵⁰ <http://cn.finance.yahoo.com/q/ce?s=CTIC>

伍、 結論與建議

製藥產業逐漸朝向大者恆大趨勢，排名前 10 大公司之市場佔有率由 1990 年 28% 上升至 2002 年 46%，推估未來在各大藥廠確保自身競爭力下，公司之間購併行為、相互授權製造銷售、策略合共同作開發等活動將日益頻繁。因此，生技製藥的產業趨勢將由傳統的垂直整合模式轉變成為基因研究、藥品標的篩選到新藥開發的水平分工模式，這使得新創事業將不難找到利基的發展點。透過此次參訪的四家公司，我們明白創業是一種不斷地投入努力與時間，在技術世代交替的時候，藉由新技術開發新產品，具風險地賺取有形及無形的利潤；新創事業成功與否，衡量標準往往在於能否創造並持續累積企業價值。

如圖所示，新創事業發展模式由新技術帶來價值的變動開始，核心團隊針對特定的市場擬定經營策略、發展產品技術以獲得初步價值，接者透過智財佈局以及所募集的資金進行下一階段的策略擬定以及產品開發，以因應價值的不斷變動並持續累積企業價值。簡言之，新創公司發展模式可看作是創業團隊積極地創造價值，藉由經營策略追求價值、產品技術獲得價值；緊接著價值又產生變動，進入下一波的創造、追求、並獲得價值，三者不斷地正向循環，持續累積企業價值。

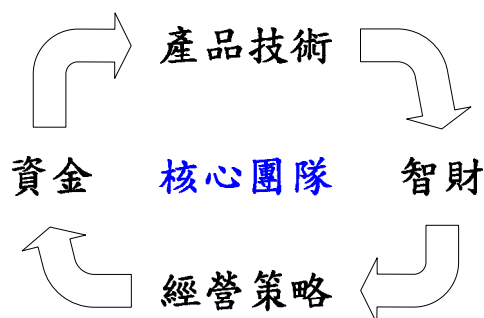


圖 14：新創公司發展循環

一、 新創事業的本質－變動價值

新創公司往往在技術世代交替的時候出現，面對著動態的技術與市場，非常容易受到外部資源與內部運作的多重影響。也就是說，在資源有限的情況下，新創公司面對著組織與人事運作的不成熟，所擁有最大的資產就是變動，顛覆既有的遊戲規則。這樣變動的市場，速度決定一切；風險頗高，往往也意味著獲利不少。

二、 新創事業的團隊－創造價值

新創事業裡，創業團隊扮演著非常重要的角色，必須不斷推動改革力量，並隨時準備面對不同的挑戰。作為一個稱職的創業者，首先要瞭解自己（Who am I?）、其次是建立自己的人際網絡，應該知道該認識什麼樣的人（Who do I know）、最後是累積

之事與經驗，瞭解什麼事是我應該要知道（What do I know）。

三、 新創事業的策略－追求價值

如圖，新創事業的經營策略可以從技術以及資金兩方面來切入。此次所參訪的四家公司中，台灣微脂體（TLC）與 BioKey 掌握著核心技術，在資金募集初期，運用私募資金或者請求政府補助應該就足夠，長期的話還是必須考慮公開上市或者被大公司購併。至於 CTI 與 Seattle Genetics，資金方面不虞匱乏，此時經營策略的重點則在如何過智財佈局或者策略聯盟，得到關鍵技術以獲得價值。因此，新創公司在追求價值，所應該掌握的經營策略：掌握市場趨勢、深耕技術核心、加強策略聯盟。

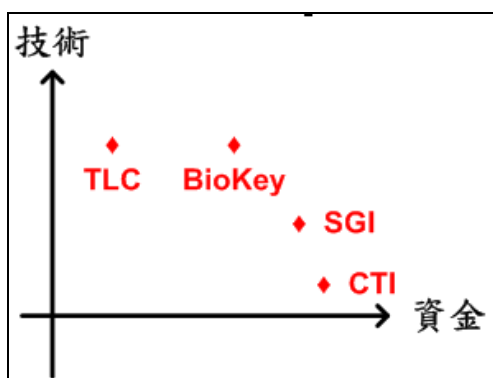


圖 15：參訪公司資金與技術優勢分析圖

四、 對台灣產業的建議

相同的因素往往不能再複製一個成功公司，然而失敗的因素卻可以從別人的經驗當中避免。綜合以上討論，台灣在發展新興的生技製藥產業可以朝下列方向努力：

(一) 集中研發資源

選擇特定生技領域進行深入完整的研究，從基礎研究至產品化的階段都需投入資源，可先在美國進行初期技術的開發，再轉回台灣做後段研發、製程及進入臨床試驗階段，因為台灣營運成本低，人員技術好，待商品化獲利後，公司再回到美國上市，如 Biokey 和 TLC。也可以扶持特定企業，建立關鍵技術的領先地位，而不需依賴代工，需由自己創造的技術才能產生附加價值。而台灣生技製藥公司的技術要提昇至美國公司的層次，才可以接受美國公司的外包作業。

(二) 發展小眾市場

以藥物開發時程而言，從藥物篩選、藥物發展、臨床試驗至通過 FDA 審查，至少花費 10 年以上時間，50 億美元的研發經費。但對於孤兒藥的小眾市場，FDA 提供快速的審查機制，允許進行病患數目較少的臨床試驗，期望能盡快滿足孤兒藥的需求。由於，孤兒藥的市場有限，大藥廠顧及投資報酬率的緣故，較不願意投資，因此，

台灣生技製藥業可由此著手。

利用孤兒藥的小眾市場來建構新藥研發的基礎，培養人才累積新藥開發的經驗，並熟悉 FDA 新藥審查的程序。再延伸孤兒藥的應用範圍，逐步擴大孤兒藥的適應症，開拓藥物的應用市場。如 Seattle Genetics 先從罕見癌症的抗體藥物著手，再開發免疫疾病的適應症治療。同時，利用簡單的技術進行藥物的修改，即使是小改進，也要利用 pattern 來保護，有機會就去發展市場。

(三) 產業整體規劃

政府在制訂生技產業的政策時，要有曼哈頓計畫般規模的規劃，先瞭解國外生技公司如 Genetec、Amgen 的成功歷史，仔細研究其成功模式，再來推斷台灣未來生技的發展方向，以建立整體生技產業發展的策略。由於，政府的資源有限，無法面面兼顧，所以，不能分散投資，必須集中資源針對重點技術加以發展。

五、給未來學員的話

我們這組成員大多是社會科學的門外漢，也多虧政大教授悉心指導與行政小組協助，讓這趟研習不但「滿是手」也「滿是心」。細數這趟行程，從出國前的分組、討論大綱，出國時的名校教授授課、專業人士分享、大小公司參訪及課後異國生活體驗，到回國後熬出的這份心得報告，箇中甘苦真不足為外人道。最後，僅利用小小篇幅，給往後培訓班學員提出建議：

- 出國前確立目標、妥善分工。
- 聯繫駐外單位（或是學校），搜尋相關人脈，預先安排欲參訪公司。
- 預先蒐集次級資料，如上市公司年報等。
- 下飛機後放空自我，迎接未來數週一波波的衝擊。

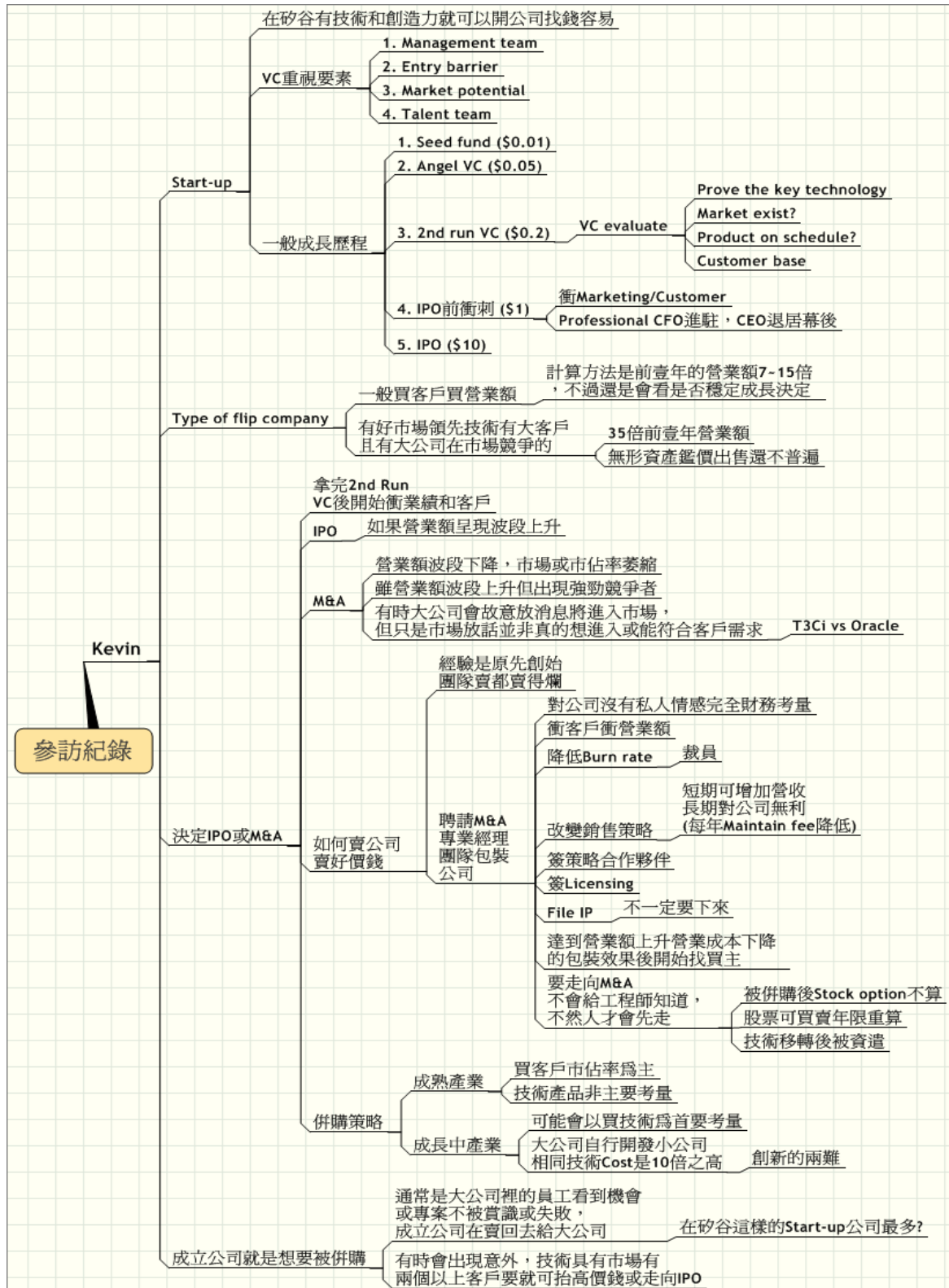
陸、 參考文獻

1. Timmons, Jeffry A., New Venture Creation: Entrepreneurship for the 21st Century, 1999.
2. Drucker, Peter F., Innovation and Entrepreneurship 1986.
3. Scott Shane, and S. Venkataraman, "The Promise of Entrepreneurship as a Field of Research," Academy of Management Review, 2000, Vol. 25, No. 1, 217-226.
4. Drucker, Peter F., Innovation and Entrepreneurship, 1986.
5. 美國國家科技委員會(National Science and Technology Council) , Biotechnology for the 21st Century , 美國: New Horizons 報告, 1995 年。
6. 洪旭偉, 台灣中小生技企業之利基與案例分析, 台北: 國立交通大學科技管理研究所論文研討報告, 2005 年 3 月, 第 4-5 頁。
7. 秦慶瑤, 我國生技公司總數約 300 家, 產業蓬勃尚待努力, 新竹: 生物技術開發中心, 2005 年 9 月。
8. 陶光恆, 2005 美國具生技產業成長潛力之州排名, 新竹: 工研院 IEK 生醫組, 2005 年 8 月。
9. 巫文玲、徐雅芬、秦慶瑤、曹守宇等著, 2005 醫藥產業年鑑, 新竹: 生物技術中心, 2005 年 8 月。
10. 羅淑慧, 2004 年全球製藥市場達 5,500 億美元, 新竹: 生物技術開發中心, 2005 年 5 月。
11. 曾念國, 製藥產業技術研發動向系列-2004 美國製藥產業研發資金投入概況, 新竹: 工研院 IEK 生醫組, 2005 年 3 月。
12. 陳麗敏, 生技/製藥產業策略聯盟的技術趨勢, 新竹: 生物技術開發中心, 2005 年 4 月。
13. 王大維, 委外研發服務為生技製藥產業強化核心競爭力, 新竹: 工研院 IEK 生醫組, 2005 年 6 月。
14. 秦慶瑤, 企業委外大勢所趨 製藥產業跨國研發, 新竹: 生物技術開發中心, 2004 年 12 月。
15. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 001-12465. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 2004. United States Securities And Exchange Commission. Washington, D.C. 20549., Form 10-K
16. <http://www.ctiseattle.com>

17. CTI 公司支付 10 萬美元簽約金 (Initial Payment) 和 76572 股等同現金 3200 美元的公司普通股股票給予弗列德哈俊森癌症研究中心。此項合約效期長達 15 年直到 2005 年 3 月專利到期後終止。期間若因此專利技術衍生出產品在市場銷售所得營收，CTI 公司每年需支付給弗列德哈俊森癌症研究中心至少 5 萬美元的權利金(Royalties)費用與產品第一次上商品化時 10 萬美元之權利金。
18. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934. For the fiscal year ended Commission file number: 0-28386. CELL THERAPEUTICS, INC. December 31, 1997. United States Securities And Exchange Commission, Washington, D.C. 20549., Form 10-K
19. <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>
20. <http://yahoo.brand.edgar-online.com/default.aspx?cik=891293>
21. Seattle Genetics 2004 Annual Report
22. Delphin Patern Database
23. 張慈映，全球藥物市場現況與趨勢，技術尖兵 112 期，93 年 4 月
24. 國科會國際合作簡訊，2004 年第 4 期，P70
25. 黃慧嫻，資策會科技法律中心，簡介美國學名藥競爭規範及新近鼓勵學名藥近用之措施，技術尖兵 111 及 112 期，93 年 3-4 月
26. 曾念國，藥物傳輸技術之應用與市場，工研院經資中心生醫組，2003 年 7 月
27. 李建宏、溫肇東、吳豐祥合著，日本生技製藥產業創新模式之研究。
28. 張超群等，”生技藥品公司策略聯盟之價值評估模式”，九十一年海外培訓成果發表，第 2-8 頁。

柒、 附錄：參訪心智圖

一、 矽谷軟體新創公司元老 Kevin



二、 BioKey

