

跨領域科技管理國際人才培訓計畫 99 年海外培訓成果發表會

新藥上市過程影響策略夥伴關係之探討— 以InterMune與ImClone Systems兩家美國 生技公司為例

指導教授：陳桂恒（政治大學智慧財產研究所教授）
組 長：李秉穎（統一國際投資管理部）
組 員：蕭振文（農委會畜產所生理組）
郭君怡（瑞昱半導體通訊網路行銷處）
胡家璇（生技中心產業服務組）
貝先芝（聯亞生技企業發展處）

論文撰寫分工說明

| 章節 | 作者 |
|------------------------------------|---------|
| 摘要 | 貝先芝、胡家璇 |
| 壹、緒論 | 胡家璇 |
| 貳、法規審查與新藥研發 | 胡家璇 |
| 參、智慧資本探討 | 李秉穎 |
| 肆、InterMune 個案剖析 | 郭君怡、李秉穎 |
| 伍、ImClone Systems 個案剖析 | 蕭振文、李秉穎 |
| 陸、InterMune 與 ImClone Systems 案例比較 | 李秉穎、貝先芝 |
| 柒、策略夥伴投資策略考慮因素 | 貝先芝、李秉穎 |
| 捌、國內創投對生技製藥公司投資考慮因素 | 李秉穎 |
| 玖、結論與建議 | 貝先芝 |
| 彙整及順稿 | 貝先芝、李秉穎 |

摘要

實證研究顯示，新藥成功進入下一個研發階段或通過上市審核，將對股價產生正向的激勵效果，然而若在過程中出現意料之外的失敗或未通過審核，會如何影響投資該新藥公司的策略夥伴的決定。

本研究以兩家美國的生技製藥公司—ImClone Systems 和 InterMune 為例，探討在新藥研發、尤其是申請上市許可(NDA)的過程中所遭遇的衝擊對其公司策略投資夥伴關係的影響，換句話說，本研究分析此兩家生技製藥公司的策略投資夥伴看待新藥研發過程的起伏，與該過程如何影響他們對所投資公司的評價和投資策略，希冀能由此提供台灣投資人對生技產業企業價值認知的參考。

以 ImClone Systems 為例，在 2001 年抗癌藥 Erbitux 申請新藥核准過程中，雖初步獲得 Advisory Committee 通過，但最終未獲 FDA 同意通過，主要策略夥伴 BMS 及 Merck KGaA 仍繼續支持，補做臨床試驗，終於在 2004 年得到 FDA 核准。

InterMune 目前遭遇相同狀況，其 pirfenidone 在今年 3 月獲得 Advisory Committee 建議通過，但卻於 5 月收到 FDA 要求補做試驗函，其策略夥伴如 Roche 及 BI 等是否將支持到底，我們將拭目以待。

本研究探討新藥公司策略夥伴是否全力支持的決定因素，並研究夥伴公司投資決定的過程，並與台灣投資者在同一情況下可能發生之情形，做一比較。

關鍵字：申請上市許可(NDA)、策略夥伴關係、ImClone Systems、InterMune

Abastract

Many researches have shown that significant progresses during new drug development, such as obtaining the marketing approval after New Drug Application (NDA), have a positive impact on a company's stock value. While unexpected accidents may not necessarily exert a negative impact, investment strategies of the company's partners would usually be influenced and adjusted. Thereby, this study focuses on two biotech companies in the US—ImClone Systems and InterMune—and investigates their strategic partnerships during the NDA process.

The anti-cancer drug Erbitux developed by ImClone Systems initially received recommended approval by the Advisory Committee, however got rejected by the FDA in 2001. Despite the discouraging outcomes, ImClone System's major strategic partners BMS and Merck KGaA kept providing technical and financial supports and Erbitux eventually gained approval in 2004. Similar situation has been faced by InterMune. Its new drug pirfenidone was recommended by the Advisory Committee this March, but was unexpectedly turned down by FDA in May, which caused its stock value to plummet. How InterMune's major strategic partners Roche and BI address this challenge is discussed in this study.

In short, this study indentifies factors that affect strategic partnerships during the NDA process and compares the different approaches adopted by biotech companies in US and in Taiwan under similar circumstances. Hopefully this study could provide useful and practical insights for Taiwanese investors on corporation valuation and investment strategies.

Key Words: New Drug Application (NDA), strategic partnership, ImClone Systems, InterMune

目錄

| | |
|---------------------------------|----|
| 壹、緒論..... | 8 |
| 貳、法規審查與新藥研發..... | 14 |
| 參、智慧資本探討..... | 26 |
| 肆、InterMune 個案剖析..... | 32 |
| 伍、ImClone Systems 個案剖析..... | 44 |
| 陸、Intermune 與 ImClone 案例比較..... | 61 |
| 柒、策略夥伴投資策略考慮因素..... | 65 |
| 捌、國內創投對生技製藥公司投資考慮因素..... | 75 |
| 玖、結論與建議..... | 79 |
| 參考文獻..... | 87 |

圖目錄

| | |
|--|----|
| 圖 1. 研究流程..... | 13 |
| 圖 2. 新藥研發流程..... | 14 |
| 圖 3. 新藥法規審核流程..... | 15 |
| 圖 4. FDA 與廠商的溝通模式..... | 18 |
| 圖 5. 第一審查週期通過率..... | 20 |
| 圖 6. 新藥與適應症特性對 NDA 通過率的影響..... | 20 |
| 圖 7. 74-day letter 對 NDA 通過率的影響..... | 22 |
| 圖 8. Advisory Committee 對 NDA 通過率的影響..... | 22 |
| 圖 9. 過往申請經驗對 NDA 通過率的影響..... | 23 |
| 圖 10. 廠商與 FDA 溝通次數之比較..... | 23 |
| 圖 11. 廠商規模對 NDA 通過率的影響..... | 24 |
| 圖 12. 不同規模廠商與 FDA 溝通次數之比較..... | 25 |
| 圖 13. InterMune 產品組合與發展進度..... | 33 |
| 圖 14. Pirfenidone 新藥上市核可 NDA 過程及股價波動..... | 43 |
| 圖 15. ImClone 公司在 2004 年到 2007 年的營業額與淨利..... | 48 |
| 圖 16. ImClone 公司在 2005 年到 2007 年的產品組合..... | 48 |
| 圖 17. 供治療轉移之大腸癌藥物的市場..... | 51 |
| 圖 18. 大製藥公司與小型生物科技公司的互相技術交易策略..... | 82 |
| 圖 19. 美國與台灣投資夥伴的比較..... | 83 |

表目錄

| | |
|---|----|
| 表 1. 訪談記錄..... | 12 |
| 表 2. 智慧資本的分類..... | 28 |
| 表 3. InterMune 新藥開發歷程..... | 34 |
| 表 4. InterMune 管理團隊..... | 37 |
| 表 5. 大腸癌的治療藥品一覽表..... | 45 |
| 表 6. 抗上皮細胞生長因子接受器藥品的臨床試驗研究現況..... | 45 |
| 表 7. ImClone 及 InterMun 產品線比較..... | 61 |
| 表 8. Imclone 及 InterMune 策略夥伴比較..... | 61 |
| 表 9. 公司成立至上市不同階段及對應之投資人..... | 65 |
| 表 10. Morgan Stanley InterMune 對於 InterMune 三產品之評價..... | 72 |

壹、緒論

一、前言

近半世紀以來，「生物科技」無疑是世界上最熱門的新興產業。然而生物科技其實由來已久，從十八世紀麵包師傅用酵母菌使麵糰發酵、到水痘疫苗的誕生，都是早在科學家發現細胞之前就已發展出的生物技術。一直到近幾年人類基因圖譜解碼計畫成功，生物科技的廣泛應用才引起普羅大眾的注意。現代的生物科技可追溯至 1953 年兩位科學家—James Watson 和 Francis Crick—發現 DNA 分子結構開始，從此基因體學、遺傳學的發展突飛猛進，並帶動其他生技領域長足的進步。1961 年，第一個以保護重要農作物為目的的殺蟲劑被發明出來；1973 年出現第一個重組 DNA；1982 年，美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, 以下簡稱 FDA)核准通過世界第一個生技藥物上市—由基因改造細菌生產的人類胰島素；1997 年，世上首隻經由人工複製的動物—複製羊桃莉(Dolly)誕生。正因為生物科技知識的快速累積，許多衍生的技術、應用、與產品也相偕被開發，造福了人類生活與健康的各個層面，其中最受矚目、與大眾最息息相關的非「新藥研發」莫屬。

一般而言，新藥從初次探索到成功上市，需經歷多個研發階段，費時長達十至十五年，投入上億美元。研發比重高，競爭性與風險性大，並須要經過臨床試驗及醫藥管理機構的認證，確認其藥效與安全性之後才能上市，然而付出如此多的時間與金錢，卻不保證能通過查驗登記。但是，一旦藥物成功上市，所有研發投入將有機會倍數回收。如此高報酬的特性，讓新藥研發處於生物科技產業的主流地位，並促使生技投資蓬勃發展。

不少實證研究顯示，新藥成功進入下一個研發階段或通過上市審核，將對股價產生正向的激勵效果^{1,2}。〈美國食品藥物管理局新藥核准對那斯達克生技股異常報酬影響之研究〉一文舉了兩篇文獻為例：Huberman and Regev(2001)發現同樣一個癌症新藥研發突破的消息，先是以內文方式發表在1997年12月的Nature 期刊，並無造成股價的大波動，但隔年的5月3日，以頭條方式刊載於紐約時報，卻造成股價大漲，EntreMed 股價由每股US\$10元，上升到近US\$50元。再經過半年後的11月12 日，該癌症新藥的研發突破，被證實不具有科學上的可重複性，股價回跌到US\$20元附近。癌症新藥的研發突破消息一來一去後，EntreMed 股價居然還比一年前還高出一倍。此現象描述了當時的投資人，將癌症新藥的研發突破視為重要事件，一窩蜂地買進相關甚至非直

¹ Liu, Q.. "How Good Is Good News? Technology Depth, Book-to-Market Ratio, and Innovative Events", *Journal of Accounting, Auditing and Finance*, 21, 3, pp. 293-321, 2006.

² Xu, B.. "R&D innovation and the value of cash in the biotech industry", *Journal of Business Research*, 62, pp. 750-755, 2009.

接相關的股票，卻忽略了事件的即時性與可靠性³。此外，Chacko, Turfano, and Verter(2001)探討的另一個案為Cephalon 公司，該公司旗下治療肌肉萎縮症的藥物 Mytrophin，將於1997年初經歷FDA上市審核階段，有可能成功通過FDA上市審核，也有可能失敗。就在FDA上市審核結果揭曉前，Cephalon以兩百五十萬美元的權利金，向投資銀行購買履約標的為Cephalon 股票的選擇權買權，冀望新藥成功通過FDA上市審核後，帶動公司本身的股價上漲而獲利，進而將資本利得作為後續新藥上市的相關行銷與權利金等費用來使用。但事與願違，該藥物並無通過FDA上市審核，Cephalon 的股價大跌⁴。由此可知，研發突破與FDA 上市審核的結果，對個別生技公司股價變動影響非常重大，是生技股股價成長的核心動能。生技公司本身很清楚這樣的現象，所以才會想藉由購買選擇權的方式，來達成新藥上市後續相關的財務目標；而外部投資人也相當重視生技研發事件的發展，並參考作為買進或賣出相關股票的依據。所以，開始有許多學者針對生技製藥公司新藥研發過程對股價的影響進行探討⁵。

二、研究動機與目的

美國是生物技術最早的發源地，也是最先推動生技產業的國家，不僅資金與人才充足，相關科技基礎結構與產業政策也最為完善，因此居全球生技產業龍頭。近十年來，生技公司在全世界各國如雨後春筍般成立，全球以美國的生技公司總數最多，其次則分別為加拿大、德國、英國及法國等，至於亞太地區的澳洲、日本則緊接在後。由於生技產業發展需要大量的風險資金支持，而美國擁有全球規模最大的風險資金市場，對於生技產業發展極為有利；再加上美國藥廠研發資金雄厚，對於支持大學研究與購買技術專利也一向不遺餘力，因此生技公司在美國取得研發資金就顯得相當容易。除此之外，美國的證券市場與技術交易活絡，對於技術創業帶來很大的誘因，而且美國大學也鼓勵教授進行創業與產學合作，導致美國生技公司創新與創業的速度極高，並進而帶動整體產業技術的成長與擴散。

反觀台灣，雖然已有一些集團企業與創業者對於投資生技產業顯示高度興趣，但由於國內生技創業投資之案源嚴重不足，國人對於生技產業瞭解不多，專業評估能力薄弱，而且研究機構、企業界、創業者間各行其事，尚未形成合作聯盟的共識，因此有限資源分散，至今生技產業仍未有所起色。為突破我國生技產業發展的困境，去年(2009年)行政院推出了「台灣生技起飛鑽石行動方案」，四個核心目標之一便是成立生技創投基金，吸引民間資金投入。600億元新台幣規模的基金來源將由政府與民間共同出資所組成，並導入創投營運精神，由民間業者組成專業投資團隊，評估國內外具有發展及高獲利潛力的案源，政府則配合資金到位，樹立出政府資金投資具報酬

³ Huberman, G., and T. Regev. "Contagious Speculation and a Cure for Cancer: A Nonevent that Made Stock Prices Soar", *Journal of Finance*, 56, 1, pp. 387-396, 2001.

⁴ Chacko, G., P. Tufano, and G. Verter. "Cephalon, Inc. Taking risk management theory seriously", *Journal of Financial Economics*, 60, pp. 449-485, 2001.

⁵ 陳柏昌(2009)，美國食品藥物管理局新藥核准對那斯達克生技股異常報酬影響之研究，長庚大學企業管理研究所碩士論文，6-7。

性良好案源的形象，以帶動及吸引民間資金投入，為生技產業帶來資金動能，增加生技產業之總體產值，預計5年內，加速生技產業成為兆元產業，並促進台灣生技產業價值鏈在基礎研發、臨床試驗、技術移轉、經營能力及國際網絡等之建構⁶。雖然政府立意良善且該計畫轟動一時，但實行至今一年多，具體成效仍尚未彰顯，實際投資與否的機制尚未建立。

而在新藥研發的成果方面，由於台灣的藥廠或生技公司多為中小型企業，財力不若國外大廠雄厚，許多國內廠商便以授權國外廠商或引進國外技術共同開發的模式來支持新藥研發。直至2009年底的成果包括：

- 寶齡富錦開發的腎臟新藥-Nephoxil (PBF1681) 於六月獲台灣衛生署核准進行 Phase III 臨床試驗。
- 杏輝藥品工業公司用於治療冠心病的植物新藥STA2於三月完成二期臨床試驗。
- 瑞華新藥研發公司的抗肝癌新藥ADI-PEG20完成第二期人體臨床試驗，於三月獲得美、歐藥政機關同意，得以孤兒藥申請第三期人體臨床試驗。
- 藥華醫藥公司開發的肝炎蛋白質藥物Peg-IFN α -2b於六月間獲得衛生署新藥臨床許可，七月與八月也分別通過美國與加拿大的新藥臨床試驗（Investigational New Drug，以下簡稱IND）的申請。
- 順天生物科技公司的新藥STD07是從一般常用中藥材（決明子、何首烏、大黃等）分離出來的小分子藥物，用以治療西方國家發生率很高的「發炎性腸病」，於9月成為衛生署IND核可之首項全新小分子藥物。
- 懷特生技新藥與美國BioKey生技公司共同開發低副作用之癲癇治療處方藥「懷特癲寶」，於11月底接獲衛生署通知領取藥品上市許可證。
- 永昕公司以美國Amgen的Enbrel為藍本的生技藥TuNEX，於十月通過韓國衛生單位（KFDA）核准進入第三期人體臨床試驗，在台灣也完成第一/二期人體臨床試驗，且已授權31個國家（亞洲、澳洲、南美、中東及非洲）的銷售權。此外，永昕開發的GranNEX，是以G-CSF為版本，已於台灣申請進入人體試驗，成為台灣首項依循生物相似藥法規申請的產品。
- 台醫生物科技公司的自體免疫疾病新藥Antibody-168於2004年獨家授權德國的Boehringer Ingelheim 公司，經過數年的合作開發，該產品於2009年三月獲得美國FDA批准進入一期臨床試驗。

⁶ (2009)「台灣生技起飛鑽石行動方案」行動計畫。

- 台灣醴聯生技醫藥公司的GNX-8，是從多醣體結構中發展出抗體新藥，於2009年九月授權給日本大塚製藥，預計2010年起於日本等地進入第一期人體臨床試驗，GNX-8的初步鎖定大腸癌為治療目標⁷。

此外值得注意的是，由於新藥開發風險性高，投入經費高，研發時間長，若僅從事新藥開發，短期間無法有營收，國內生技產業投資項目因而有逐漸轉向保健食品的趨勢。2002年國內生技投資金額僅新台幣204億元，至2006年小幅增加到新台幣210億元，但同期保健食品的投資金額，卻從新台幣21.26億元，大幅增加到新台幣64.46億元，占生技投資金額的比率也從10%，快速躍升至30%。然而對於需長期資金挹注的新藥開發，投資金額則從2003年新台幣91億元的投資高峰，逐年遞減至2006年的新台幣27億元。許多公司想先藉由保健食品開發習得新藥所需之技能，可謂新藥開發之階段性方法，目前採此一模式開發公司已屢見愈多，且產品已陸續進入臨床階段⁸。例如：

- 中天生技的Herbiron獲得衛生署進行第三期人體臨床試驗許可。Herbiron可針對缺鐵性貧血之停經前婦女，提昇其血色素及減緩經期疼痛。類似的成份也以健康食品上市（具有促進鐵吸收及增加血紅素生成之功效）。
- 國鼎生技生技從人工培育牛樟芝取得活性成分安卓奎諾爾（Antroquinonol），先前以健康食品上市，日前已獲得美國FDA許可，將進行非小細胞肺癌的人體試驗，安卓奎諾爾已獲得美國6項專利。類似的成份也以健康食品上市（具有護肝之功效）。
- 景岳生技的eN-Lac 樂亦康（Lactobacillus Paracasei GMNL-32），獲得衛生署進行第三期人體臨床試驗許可。類似的成份也以健康食品上市（具有輔助調整過敏體質之功效）⁹。

乍看之下，台灣生技產業在新藥研發方面雖有些許成果，但仍以臨床二期試驗以前、甚至僅到申請新藥臨床試驗（IND）的階段為主，尚無國內廠商獨立向美國FDA申請新藥上市的例子。也正因為台灣生技廠商尚無新藥成功上市的經驗，加上台灣的投資人往往追求在短期內獲利出場，難以一路扶持被投資廠商成為長期的策略投資夥伴，顯見台灣亟需學習成熟的生技資本市場—美國—的運作模式，以期能用正確的心態和方法來評價時程長、投資龐大、風險高的生技產業。因此本研究以兩家美國的生技製藥公司—ImClone Systems和InterMune為例，探討在新藥研發、尤其是申請新藥上市許可(New Drug Application, NDA)的過程中所遭遇的衝擊對其公司策略投資夥伴關係的影響，換句話說，本研究分析此兩家生技製藥公司的策略投資夥伴

⁷ 秦慶瑤(2009)，2009年第四季及全年我國製藥產業回顧與展望，經濟部技術處產業技術知識服務計畫，頁4。

⁸ (2008)生物科技產業分析及投資機會。

⁹ 廖美智(2010)，2010年第一季我國生技產業回顧與展望，經濟部技術處產業技術知識服務計畫，頁3,6。

看待新藥研發過程的起伏，與該過程如何影響他們對所投資公司的評價和投資策略，探討他們在被投資公司經歷挫敗時依然不離不棄的原因，希冀能由此提供台灣投資人對生技產業企業價值認知的參考。

三、研究方法與架構

本研究是藉由次級資料的蒐集分析，包括 FDA 及兩家生技製藥公司的網站、期刊論文、報章雜誌等，蒐集內容涵蓋產品、技術、廠商及市場等相關資料，另外搭配專家訪談，方法包括電話、電子郵件、與當面拜訪。由於時間有限，我們雖無法拜訪兩家案例公司直接獲得一手資訊，但我們訪談了多方面的專家學者，試著從 FDA 審查員、律師、評價師、及創投的觀點來歸納出企業合作夥伴的投資策略。最後將所獲得的資料進行彙整，進一步分析出美國投資生技製藥公司的策略因素，並比較與台灣投資人觀點的異同。

表 1. 訪談記錄

| 日期 | 受訪者 | 所屬公司 | 訪談方式 |
|------------|------------------------|---------------------------------------|------|
| 2010/07/16 | John R. Alison | Finnegan | 當面拜訪 |
| 2010/07/21 | Lawrence M. Sung | Dewey& LeBoeuf | 當面拜訪 |
| 2010/07/23 | 吳篤恭博士 | PharmaNet, Inc | 當面拜訪 |
| 2010/08/06 | Lance Young | University of Washington | 當面拜訪 |
| 2010/08/06 | William A. Hanlin, Jr. | IACVA President | 當面拜訪 |
| 2010/08/13 | Mr. Joe Piper | Managing Director of Integra Ventures | 當面拜訪 |
| 2010/10/20 | 林群倫 | 上騰生技顧問股份有限公司 | 當面拜訪 |

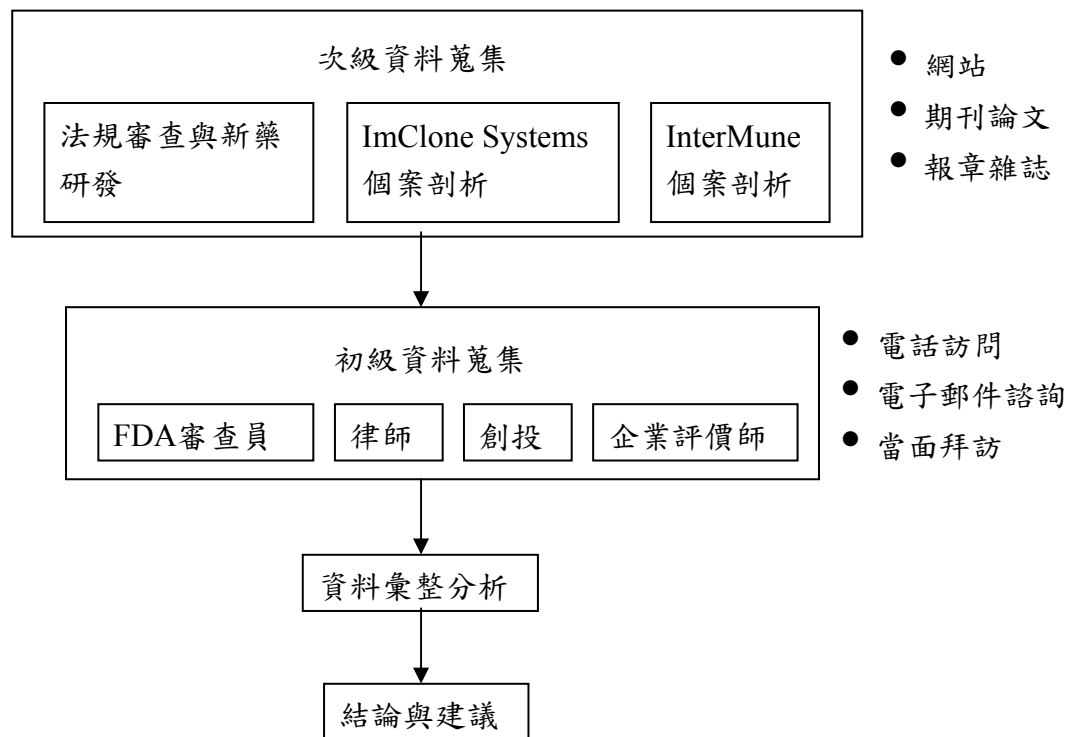


圖 1. 研究流程

貳、法規審查與新藥研發

一、新藥研發至上市之流程概述

一個新藥從研發到成功上市須經過非常冗長的法規審查流程，每個國家都由特定的機構負責，例如美國的 FDA 和台灣的 TFDA，通常會經過以下八個階段：

基礎研究：構想/目標/Hit/主導性標的/候選藥物

臨床前試驗：安全性/生物活性

第一期臨床試驗：安全性/藥物動力測試(吸收、分布、代謝、排泄)

第二期臨床試驗：安全性/有效性/最適劑量&處方

第三期臨床試驗：長期使用的安全性及有效性

申請新藥上市許可(NDA)：法規主管機關審查各階段試驗結果

商品化：銷售

第四期臨床試驗：上市後長期監測

| From the initial idea to the marketplace: The typical drug development and approval process | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|-------------------------------------|---|--|
| 2-3 Years | | 1 Year | 6 Years | | | 1-2 Years | | |
| | | | | An Average of 10 Years | | | | |
| Research | | Preclinical Development | Clinical Trials | | | Review & Approval | Commercialisation | |
| | | | Phase I | Phase II | Phase III | Regulatory Submissions for Approval | | |
| Idea ↓ Target ↓ Hit ↓ Lead ↓ Candidate Drug | | To assess - Safety - Biological activity | To evaluate - Pharmacokinetics & pharmacodynamics (absorption, distribution, metabolism & excretion) - Safety | To evaluate - Efficacy - Safety - Optimal dosage & regimen | To evaluate - Efficacy - Safety of long-term use | | Review & approval by regulatory authorities | - drug is made available to the public - Post marketing studies - Pharmacovigilance on long-term basis |
| Laboratory | | Laboratory and animal studies | 20-50 healthy subjects (patients in specific cases) | 100-300 patients suffering from the disease the drug is intended to treat | 500-5,000 patients suffering from the appropriate disease | | | |
| <p>Discovering, developing and commercializing a new drug is a complex process that typically takes 10 years or more.</p> <p>The process is similar for vaccines.</p> | | | | | | | | |

圖 2. 新藥研發流程

一般而言，約有 20% 的新藥成功完成第一期臨床試驗，在完成第一期臨床試驗的案例中有 30% 完成第二期臨床試驗，而在此 30% 中有 67% 完成第三期臨床試驗，成功完成第三階段的藥物只有 80% 最終會通過 FDA 審核許可上市。換句話說，在 5,000 件初次探索的構想中，只有 250 件(5%) 會進入臨床前試驗階段，50 件(1%) 進入臨床試驗，最終只有 1 個初期構想成功變成商品上市¹⁰。以下將各研發及美國 FDA 法規審核階段作一簡單的介紹：

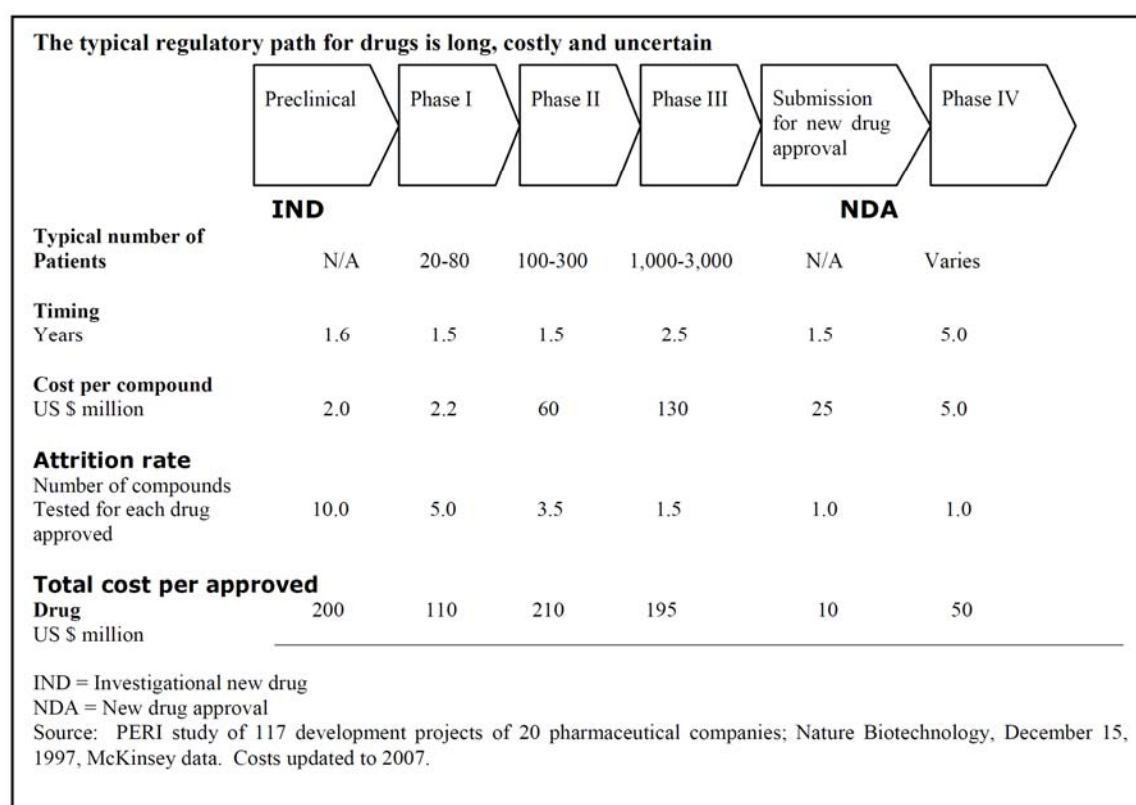


圖 3. 新藥法規審核流程

(一) 臨床前試驗

美國法律規定，在將藥物試驗於人體之前，製造該藥物的廠商必須先取得由 FDA 核發的新藥臨床試驗(IND)的申請。此項申請是根據該藥物的臨床前動物試驗的數據，以證明該藥物可用於人體試驗的安全性。

(二) 臨床試驗

嚴格管控的臨床試驗數據是法律上唯一能證明藥物確切的安全性(safety)和有效性(efficacy)的方法，意即就算是資深醫師的臨床經驗、專家的意見、或是病患的親身見證等等，都無法為新藥上市提供背書。畢竟幾乎所有的藥物或多或少都有毒性(toxic)，尤其是治療嚴重疾病(例如癌症)的藥物，如果沒有按照指示使用，往往會引

¹⁰ Catty, J.P., Hanlin, Jr., W.A., Yi, S.Y, Brackett, R. (2007), Patent Valuations—A Case Study for Biotech, Chapter Three, p5, 6.

起強烈的、甚至危及性命的副作用。臨床試驗通常分成三期：第一期(phase I)是將藥物試驗於少數的健康受試者來確定是否有急毒性(acute toxicity)，也就是新化合物在經過非臨床化學定性，藥理機轉及動物試驗療效、毒性、安全等確認後首次用於人的經驗，受試者通常為健康的成人(healthy adult)。主要目的為探討此新化合物用於人體的安全性。因此最高容忍劑量(maximum tolerable dose, MTD)，及在該安全劑量下新化合物單一劑量(single dose)、重覆劑量 (repeated dose)在人體吸收、分佈、代謝及排泄(absorption, distribution, metabolism, and elimination, ADME)的情形，與其他藥物間的交互作用，受食物及其他因素的影響等藥物動力學(pharmacokinetics)及藥效學(pharmacodynamics)的表現係第一期臨床試驗的主要研究範疇。第二期(phase II)是在病患身上施以不同的劑量以確定安全的劑量範圍，著重療效(efficacy)的認定。在此期的臨床試驗新化合物開始用於病人。主要目的有二：其一為識別出能由此新化合物獲得裨益的病人群體，進而探討此新化合物的適應症(indication)。其二對於第一期臨床試驗所得的劑量範圍、途徑及用法證實其有效性，並估計其用於病人的療效，俾能於第三期臨床試驗做進一步的確認。此期臨床試驗目標雖比第一期明確，但亦屬探測性(exploratory)，劑量療效反應(dose-response reaction)為通常採用的試驗設計。第三期(phase III)是將藥物測試於雙盲(double-blind)、有安慰劑對照組(placebo controls)的大型試驗來證明其有效性。由於之前的試驗已顯示新化合物用於某些病人群體的療效，因此受試者數目將予以大量擴增，其主要目的不僅考慮新化合物用於病人的療效，也考慮其安全性。由於此期臨床試驗通常被用為申請核准上市關鍵性的樞紐試驗(pivotal trial)，對研究設計的嚴謹度及統計模式應用的適切性，負責審核的法規單位皆有相當的要求。通常在第二期臨床試驗結束、第三期開始之前，藥廠會先與FDA開會溝通需要的試驗和數據，畢竟第三期的受試者通常包含上百位病患且花費十分昂貴。如果新藥通過核准上市，則會有所謂第四期(phase IV post-approval trials)試驗來監測藥物開始在市面上販售後的反應，是否有之前未注意到的副作用¹¹。

美國FDA在藥廠研發的過程中，會在幾個關鍵的階段與廠商召開會議，例如：在廠商完成臨床前試驗時，在進入人體臨床試驗之前，會召開Pre-IND會議；在此會議中FDA會針對藥品在臨床前試驗中的效果及安全性做評估，並對於藥品名稱、活性成分、化學結構式、藥理類別、劑型、配方做了解；另外也會針對人體臨床試驗中的給藥途徑、臨床試驗目的與預定臨床試驗進行之時程做討論。當廠商完成Phase II 要進入大型的Phase III臨床試驗前，會召開End of Phase2會議(EOP2)；在此會議中FDA除了檢討先前Phase I 及Phase II 臨床試驗的有效性及安全性之資訊外，也會針對Phase III 人體臨床試驗中的給藥途徑、臨床試驗目的與預定臨床試驗進行之時程做討論。另外，對於藥品的化學製造與管制(Chemistry Manufacturing and Controls, CMC)也會做更嚴格的要求；一般來說，Phase III所使用的藥品劑型及配方，應與上市產品的劑型及配方相同。Pre-NDA會議則是在廠商申請新藥上市許可前與FDA所召開的會議。

(三) 申請新藥上市許可

¹¹ 王政，臨床試驗療效評估之統計基本觀念。

新藥上市許可(NDA，或稱作新藥查驗登記)是由廠商向 FDA 正式申請新藥上市銷售的過程，NDA 的目的是提供 FDA 審查員(reviewers)足夠的資料來判斷以下三點：在該藥廠所宣稱的使用方法下，該新藥是否安全且有效，並且用藥的益處大於風險？該藥物的標示說明書(package insert)是否適當？該包括哪些內容？製造該藥物的方法(優良製造規範 Good Manufacturing Practice, GMP)及品質控管是否得宜？NDA 申請所需的文件務必要提供該新藥所有的細節，包括臨床試驗的結果、藥物的組成、動物試驗的結果、藥物在人體內的作用與反應、製造流程及包裝方法等等，一旦通過上市核可，該新藥便可以在美國市場販售。

送出 NDA 申請後，FDA 會在收到申請件的 60 天內進行初步審查(preliminary review)，目的是檢視送審的文件是否完整，如果不完整(原因可小至行政流程疏失或大至大部分的試驗需要重做)，FDA 會寄發拒絕受理(Refuse to File)的信函給廠商並在信中解釋原因。如果文件資料齊備，FDA 會在收件的 74 天之內決定該 NDA 是否將進行標準審查(standard review)或優先審查(priority review)，並會寄發所謂的 74-day letter 給申請廠商。雖然 74-day letter 不算是完整或全面性的審查，也不一定會指出先前與 FDA 溝通會議中指出的缺失，但仍是 FDA 於審查早期與廠商溝通的良好工具。標準審查須時十個月，快速審查則為六個月，也就是 FDA 會於收到申請資料後六個月或十個月做出決定，寄發上市核可(approval letter)通知、可通過審查(approvable letter)通知、或未通過審查(not approvable letter)的通知，這六個月或十個月又被稱為審查期(review clock)或一次審查週期(Review Cycle)。對於收到 approvable letter 和 not approvable letter 的廠商，可修正申請內容後再度向 FDA 提出申請，也就重啟一審查週期。FDA 通常會用兩個月或六個月的時間審查修正過的申請案，視申請內容完整性而定。換句話說，一個新藥從提出申請到正式核可上市的時間不定，可能包含多個審查週期，也視廠商修改申請文件的時間長短而定。

在審查期間，FDA 會與廠商保持密切聯繫，以電話、面談、信件等各種方式討論申請案件在科學上、醫療上、或程序上的問題，尤其如果 FDA 要求廠商增修資料或彌補缺失，會在審查期間結束前盡早通知申請人，但如果 FDA 認為資料嚴重不足須暫緩審查程序，則會另外發信通知。FDA 收到申請資料約 90 天後，會提供廠商與 FDA 審查員開會討論的機會，來通知廠商最新的審查進展和資料是否不足須增補。如果最終決定是可通過審查(approvable)或未通過審查(not approvable)，FDA 審查員會再次與廠商開會，討論接下來該如何進行。審查過程中如果廠商與 FDA 審查員意見相左，只要審查員時間允許，廠商可隨時要求與審查員開會討論。若雙方意見僵持不下，尤其針對科學或醫療技術的分歧，FDA 可尋求外部專家組成的諮詢委員會參與討論，廠商也可自行提名相關學者及顧問提供不同面向的考量和建議。

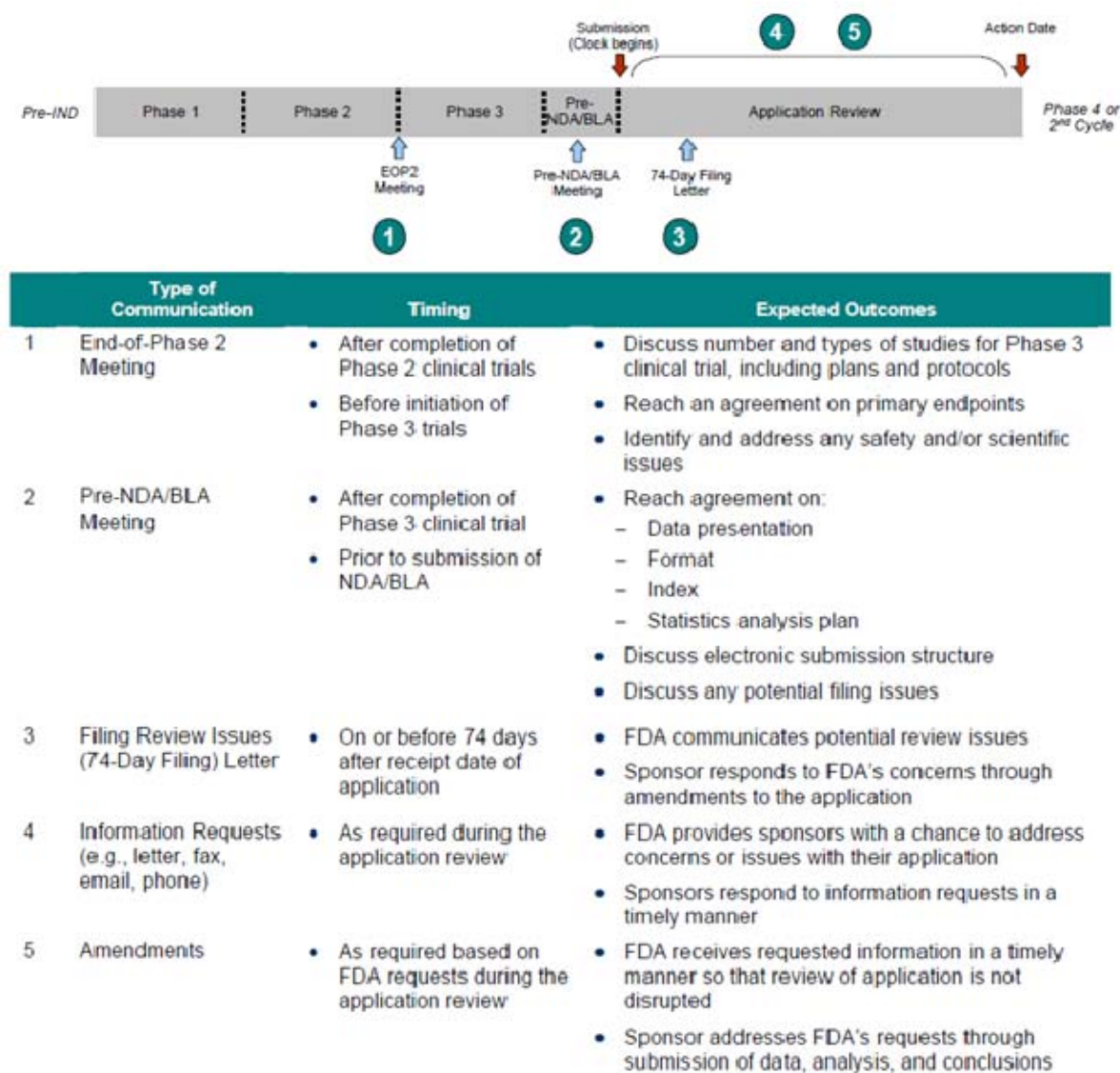


圖 4. FDA 與廠商的溝通模式

(四) 諮詢委員會(Advisory Committee)

為了確保審查的專業性與保護大眾健康，依據法律規定，FDA 可選定相關領域專家建立專家名單，並在需要進行審查時，從名單中選出專家組成諮詢委員會。該諮詢委員會針對 FDA 所規範的藥物提供獨立於 FDA 以外的科學和技術上的建言，包括臨床試驗及上市審查，因此能加強 FDA 決策的公平性和可信度。然而要強調的是，雖然委員會為 FDA 提供意見和建議，但最後核發上市許可與否的決定權仍在 FDA。

諮詢委員會的成員組成包括核心成員(core members)和臨時成員(ad hoc members)，往往涵蓋某領域學有專精的專家，正因為這些專家受過相關的訓練並具有一定的資歷，因此能主觀地評斷並解讀具爭議性的申請案件。臨時成員中，可能包括消費者/病患代表、藥廠代表、及至少兩位專精於該藥物所治療病症的專家。具有投票權的成員(voting member)包括核心成員和某些臨時成員，以確保專業背景和資歷的平衡。通常在廠商及 FDA 兩邊皆準備好審查文件及報告後(Ready for Review)60 天內

就會召開委員會。在諮詢委員會提出建議後的 90 天內，FDA 將以諮詢委員會的建議為輔助作出最後決定並通知廠商。

(五) 可通過審查(approvable)

於一 approvable letter 中，FDA 會明確說明廠商還需要補齊哪些資料、達到哪些標準才可能通過審查（例如藥物標示須修改等等），目的是為了解決藥物上市前最後的問題和疑慮。廠商在收到 approvable letter 後，如果不撤回申請，便須於 10 天內補齊資料或請 FDA 延長審查期 45 天再補齊資料，如果資料準備須更長的時間，申請人可告知 FDA 須延長審查的時間，並於約定時間內補件。

(六) 未通過審查(not approvable)

未通過審查的原因包括藥物製造、包裝、儲存的方法、設備、和控制不適當；所使用的試驗不適當；實驗結果顯示該藥物不安全或沒有足夠的資料證明該藥物的安全性；藥物標示有誤或有誤導的嫌疑；申請內容不實；試驗方法未遵循現行優良製造規範(current good manufacturing practice, cGMP)等等。但收到 not approvable letter 的廠商仍可同收到 approvable letter 的廠商一樣要求延長審查時間並於約定時間內補齊資料。對於曾經被拒絕(refused)、暫緩審查(suspended)、或撤回(withdrawn)的申請案，廠商可用新的數據資料再度向 FDA 申請，仍可能獲准通過。

二、影響NDA通過與否之因素

生技製藥產業和其他產業最大的不同點，就是必須面對法規審查減短專利保護期及延緩產品上市時程的困擾，因此，一家廠商在新藥研發的過程中是否遵循FDA的規範並從早期就與FDA保持密切聯繫與溝通，是決定未來產品上市的關鍵，也往往影響了投資人對該公司及其產品的評價。博思艾倫諮詢公司(Booz Allen Hamilton)於2008年出版的一本報告書中，針對影響FDA於第一審查週期(First Review Cycle)核發新藥上市許可(NDA)的因素做了詳細的探討，本研究從中摘錄出四點重要因素如下¹²：

(一) 產品與疾病的特性(Product and Disease Characteristics)

First Cycle Approval Rate for Overall Study Cohort by Year

| | Fiscal Year | | | | | | |
|----------------------------|--------------------|------|------|------|------|------|---------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Overall |
| Total Product Applications | 29 | 35 | 36 | 38 | 32 | 15 | 185 |
| Approval Rate | 45% | 51% | 50% | 50% | 53% | 53% | 50% |
| | Review Designation | | | | | | |
| Standard | 20 | 19 | 18 | 17 | 19 | 9 | 102 |
| Approval Rate | 35% | 42% | 39% | 24% | 37% | 44% | 36% |
| Priority | 9 | 16 | 18 | 21 | 13 | 6 | 83 |
| Approval Rate | 67% | 63% | 61% | 71% | 77% | 67% | 67% |

¹² (2008)Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance—Final Report.

圖 5. 第一審查週期通過率

該報告所統計的所有案件於第一審查週期的通過率平均為50%。如果申請新藥上市的产品遠優於現有的治療藥物，或對於某一疾病目前尚無治療方法，則FDA會給予該申請案件優先審查權(Priority Review)，而且優先審查權對第一審查週期的NDA通過率有顯著的影響。2002到2007年的所有申請案中，有45%獲得優先審查，而且獲得優先審查的案件在第一審查週期的平均通過率高於標準審查(Standard Review)案件，分別是68%和36%，可能因為優先審查案件須在六個月內得出結果，而標準審查為十個月，因此優先審查案的許多問題可以於較早期獲得解決，這和FDA希望盡快提供療法給未被滿足的醫療需求(unmet medical needs)的承諾是一致的。另兩個可能影響NDA通過與否的因素為該新藥的適應症是否為具有生命威脅性的疾病(life threatening conditions)，以及該新藥是否具新的作用機制(mechanism of action)，因為如果新藥具有與現有藥物完全不同的作用機制且用以治療具有生命威脅性的疾病，其風險/益處評估(risk/benefit assessment)應與一般藥物不同，但研究結果卻顯示差異並不明顯。具備兩種特性的新藥於第一審查週期獲得上市許可的比例為62%，僅稍微高於具備一種特性的新藥(新作用機制59%和治療威脅性疾病53%)，兩種特性皆不具備的一般藥物的通過率則為 39%。推論原因可能是不同疾病的嚴重程度難以相互比較、不同疾病和藥物有不同程度的可接受風險、以及產品的迫切需求性不同。

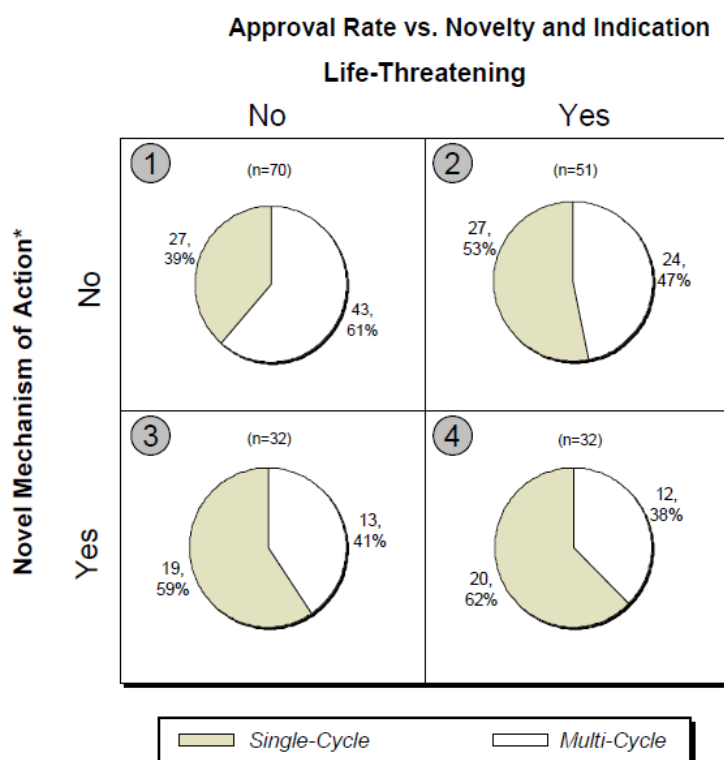


圖 6. 新藥與適應症特性對 NDA 通過率的影響

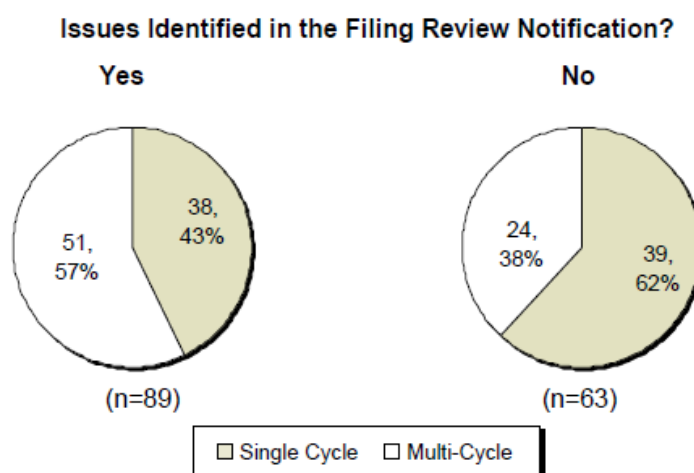
(二) 申請資料的缺失(Issue Identification)

是否盡早發現申請資料的缺失是影響能否通過第一審查週期的重要因素。許多例子顯示廠商並未針對 FDA 於審查早期指出的缺失做及時回應或處理；而在提出申請之前(pre-submission)或於審查期間被 FDA 指出重大缺失(major deficiencies)的申請案也往往無法於第一審查週期就通過上市許可。但是，越早期發現並處理申請問題的案件，第一審查週期的通過率較高，也就是說，在提出申請之前就發現缺失的案件比於審查期間才發現缺失的案件通過率高(40% v.s. 19%)，完全沒有缺失的申請案件則具有最高的第一審查週期通過率，高達 92%。許多經歷多次審查週期(Multi-Cycle)的申請案雖然只在某一兩個 FDA 要求審查的類別有缺失，卻是關鍵性的缺失，例如安全性、有效性、或化學製造與管制(CMC)方面，而在對於在多種類別有缺失的案件，其缺失則包括試驗設計(臨床試驗或製造過程設計不良)、執行的問題(臨床試驗的執行不當)、或未達到研究目的(臨床試驗指標)等等。

(三) 雙方溝通的特性(Communication Characteristics)

許多廠商都懂得利用申請送件前的會議(pre-submission meetings)，該報告研究結果顯示有越來越多的廠商要求召開二期臨床試驗結束(End of Phase 2 meeting, EOP2)會議和申請新藥上市前(pre-NDA)會議，而且於 pre-NDA 會議結束的六個月內送件的申請案比六個月以後才提出的申請案有明顯較高的第一審查週期通過率(71% v.s. 39%)。此外，同意受理信函(Filing Review Notification, or 74-Day Letter)亦是 FDA 與廠商溝通資料缺失的重要工具。該報告的統計結果顯示，有收到 74-day letter 並指出資料缺失的申請案件中，成功通過第一審查週期的只有 43%，而收到 74-day letter 但並未指出缺失的申請案件則有 62%的通過率，顯見透過 74-day letter，FDA 能夠成功且有效率地與廠商溝通，而且 74-day letter 往往可以於早期指出最終影響 NDA 通過與否的關鍵問題，而且有針對 74-day letter 中指出的缺失做改善的申請案具有較高的第一審查週期通過率。

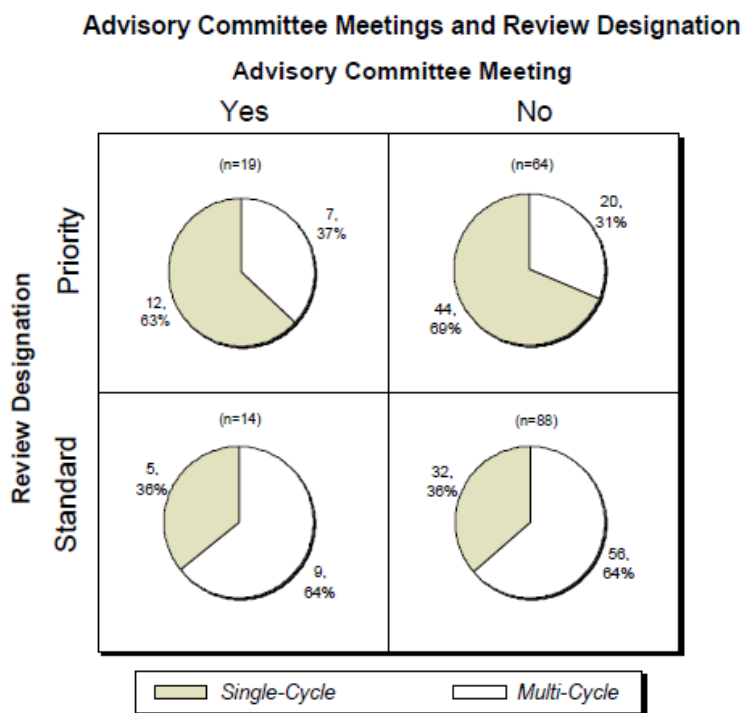
Impact of Issue Identification in Filing Review Notification for FY2002-FY2007 Cohort



Note: Of the 185 applications, 33 did not have a Filing Review Notification. The total products included in this analysis is 152.
Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems; FY02-07 Cohort

圖 7. 74-day letter 對 NDA 通過率的影響

另一個提供 FDA 與廠商雙方溝通的管道為諮詢委員會(Advisory Committee)。諮詢委員會提供 FDA 多一個與外部專家討論新藥申請案件的機會，雖然諮詢委員會可以建議 FDA 核可或不核可申請案件，但 FDA 的最終決定和諮詢委員會的建議並不相關。該報告所統計的案件中，僅有 18% 的申請案有召開諮詢委員會會議，但是否召開這場會議並不影響申請案在第一審查週期的通過率，不論是標準審查或優先審查的案件皆然。該報告也指出，大部分的諮詢委員會會議是於審查週期的後半期召開，但召開的時間對申請案是否通過第一審查週期的影響並不顯著。

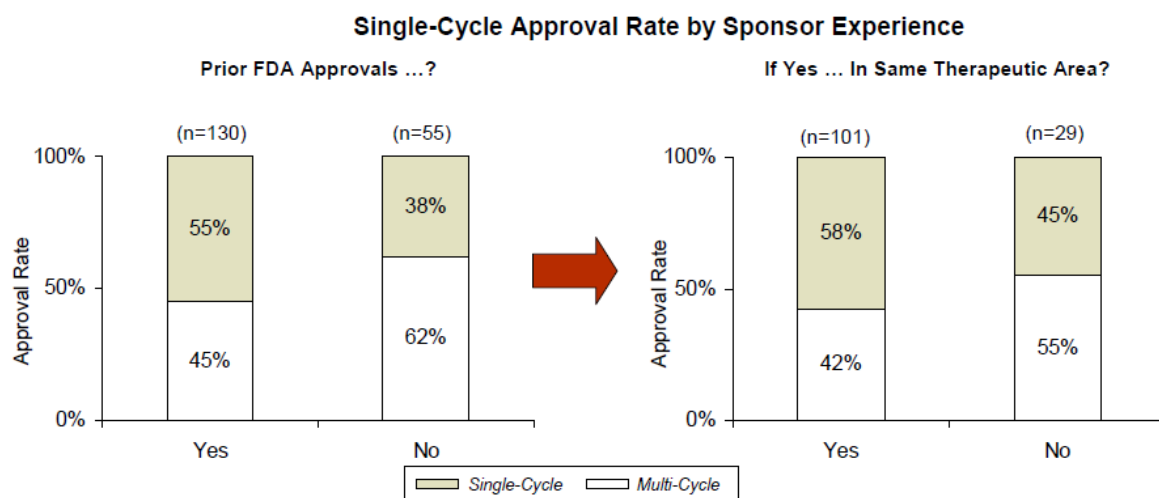


Source: Booz Allen Analysis; Action Packages, FDA Systems; FY02-07 Cohort

圖 8. Advisory Committee 對 NDA 通過率的影響

(四) 廠商的特性(Sponsor Characteristics)

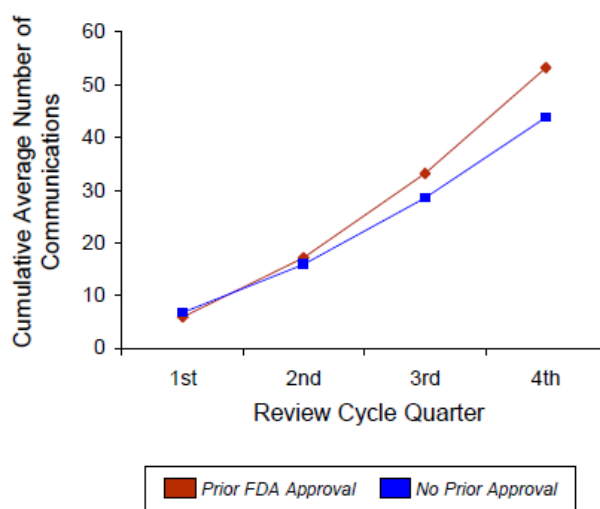
廠商的經驗(過去是否有向 FDA 申請同領域或不同領域新藥上市的經驗)與廠商的規模(是大藥廠或小型生技公司)都是影響 NDA 通過與否的重要因素，關係到廠商是否有足夠的能力，包括內部資源和對 FDA 法規流程的認識，來解決 FDA 提出的問題。該報告的研究結果顯示，先前有申請經驗的廠商比沒有經驗的廠商有較高的第一審查週期通過率(55% v.s. 38%)；而在有經驗的廠商當中，若先前的申請案件是在同一個領域，其通過率亦較不同領域的為高(58% v.s. 45%)，這和 FDA 表示「沒有經驗的廠商通常送件品質也較差」的反應是一致的。



Source: Booz Allen Analysis, Public Sources; FY02-07 Cohort

圖 9. 過往申請經驗對 NDA 通過率的影響

而先前沒有通過 NDA 經驗的廠商中，有 52% 選擇不召開 EOP2 會議，而有經驗的廠商則只有 28% 沒有召開；pre-NDA 會議亦同樣有較多沒經驗的廠商選擇不召開 (20% v.s. 14%)，這些數字說明了沒經驗的廠商較不會利用這些會議與 FDA 於新藥研發期間和申請送件前討論可能影響 NDA 通過與否的潛在問題。不僅如此，該報告還發現有通過 NDA 經驗的廠商在第一審查週期中與 FDA 溝通的次數較沒經驗的廠商多，在審查期的後半期尤其明顯。



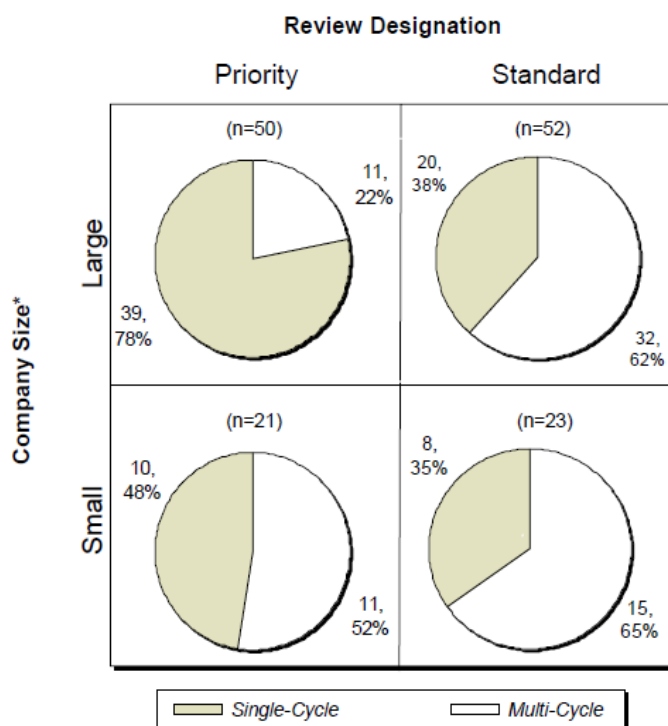
Source: Booz Allen Analysis, FDA Systems; FY 05-07 Cohort

圖 10. 廠商與 FDA 溝通次數之比較

在廠商規模方面，大型廠商(包括市值大於 50 億美元的藥廠和生技公司)的申請案於第一審查週期就通過的機率較中小型廠商(市值小於 50 億美元)高(58% v.s. 41%)，可能是因為大型廠商具有較多的資源和處理申請流程的機制。有趣的是，該報告研究

顯示生技公司整體而言比藥廠具有更高的第一審查週期通過率，主因是比起藥廠的申請案，有較大比例的生技公司申請案獲得優先審查權(55% v.s. 40%)。若比較標準審查的申請案，大型廠商和中小型廠商的第一審查週期通過率差不多(38% v.s. 35%)；但若比較獲得優先審查的案件，大型廠商則比中小型廠商有顯著較高的第一審查週期通過率(78% v.s. 48%)，通常是因為中小型廠商的申請案往往帶有較多缺失，但卻不若大型廠商有較多的資源能在短短六個月內及時把 FDA 提出的問題解決。

First Cycle Approval Rate by Review Designation and Company Size

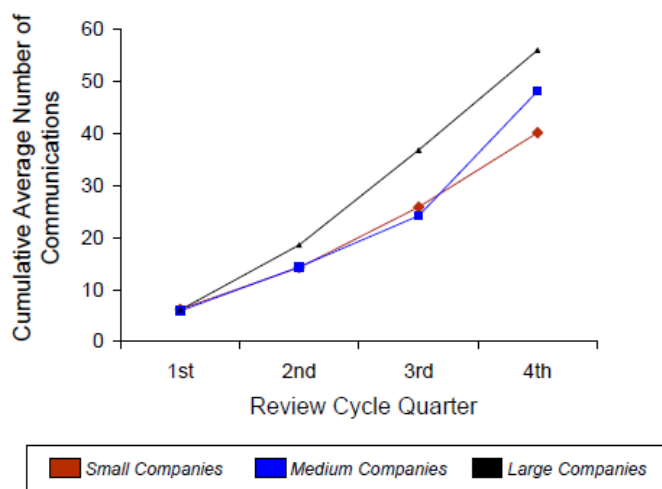


Note: *. Does not include institutions and non-profit organizations

Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, Public Sources; FY02-07 Cohort

圖 11. 廠商規模對 NDA 通過率的影響

此外，由於大型廠商往往已有先前申請新藥上市的經驗，懂得利用與 FDA 密切溝通及早發現問題並及早解決，因此若比較大型廠商及中小型廠商分別與 FDA 溝通的平均次數，可見大型廠商從審查週期的早期就開始與 FDA 有較多的往來，因而有助於發揮大型廠商資源充沛的優勢及時回覆 FDA 提出的問題。



Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems; FY05-07 Cohort

圖 12. 不同規模廠商與 FDA 溝通次數之比較

博思艾倫諮詢公司的報告書雖然大略歸納了幾點影響 FDA 於第一審查週期核發新藥上市許可的因素，但其實難以歸納出趨勢，而幾位本研究訪談的專家也明確地表示，廠商能否順利通過 NDA 其實難以預測，往往因為每個申請案擁有的特性不同(包括廠商特性和藥物特性)而有截然不同的申請結果(case by case)。因此，新藥公司的投資人或策略投資夥伴需要「長期」陪伴、觀察、並管理其投資對象，以求最精準且最即時地掌握新藥研發狀況，以隨時調整其投資策略，而這點正是台灣的投資人所欠缺的。

本研究以下兩章，將分別介紹兩家美國的生技製藥公司—ImClone Systems 和 InterMune—新藥研發與申請上市的過程，並探討兩家公司的投資策略夥伴在整個過程中扮演的角色，希冀能提供台灣生技廠商與其投資人看待企業價值的新面向。

參、智慧資本探討

一、智慧資本

(一) 製藥業智慧資本管理特性¹³

各產業特性不同，因此相對應的產品生命週期(product life cycle)、資本密集、技術密集、經濟規模等不同，相對應之智慧資本特性亦不同，製藥業有別於其他產業，主要差異為：

1. 投入金額較龐大：製藥產業之產品生命週期之導入期較長，藥物上市需經研發、臨床前、臨床試驗及查驗登記，需超過 10 年以上，公司需在初期投入資金產生無形資產，鞏固研發成果。
2. 回收所耗時間長：製藥業相對其他產業投資期較長，產品上市過程中，技術的突破及創新十分關鍵，另由於事關健康安全，因此相關法律規範日益嚴格，如自 1962 年 Kefauver-Harris Drug Amendments¹⁴法案後，需於藥品上市前證明有效性，使投資至回收時間拉長。
3. 價值不確定性高：製藥產業之技術及產品時程影響公司市場之價值，這常隨著研發時程及臨床試驗結果而有很大變化，臨床數據的公布對製藥公司的影響很大，特別對 pipeline 較薄弱的公司，若研發時程不如預期，對公司價值有重大影響。因此無形資產對公司價值的影響，比有形資產重要。
4. 獲利率高及獲利期長：專利保護對製藥公司更形重要，由於研發期長，投資金額大，更需要專利保護新藥上市後一段時間之獨賣權，享有超額利潤，補償前期大量投資的風險。
5. 成本風險高：回收期長及獲利率高，回收期長表示長期需要資金抑注，口袋需夠深，才能度過死亡之谷邁向商業化，享有之後的高獲利。若能搭配好產品管理(portfolio management)，以多個產品現金流入養新產品研發的現金流出，讓公司有資源進行智慧資本之投資。

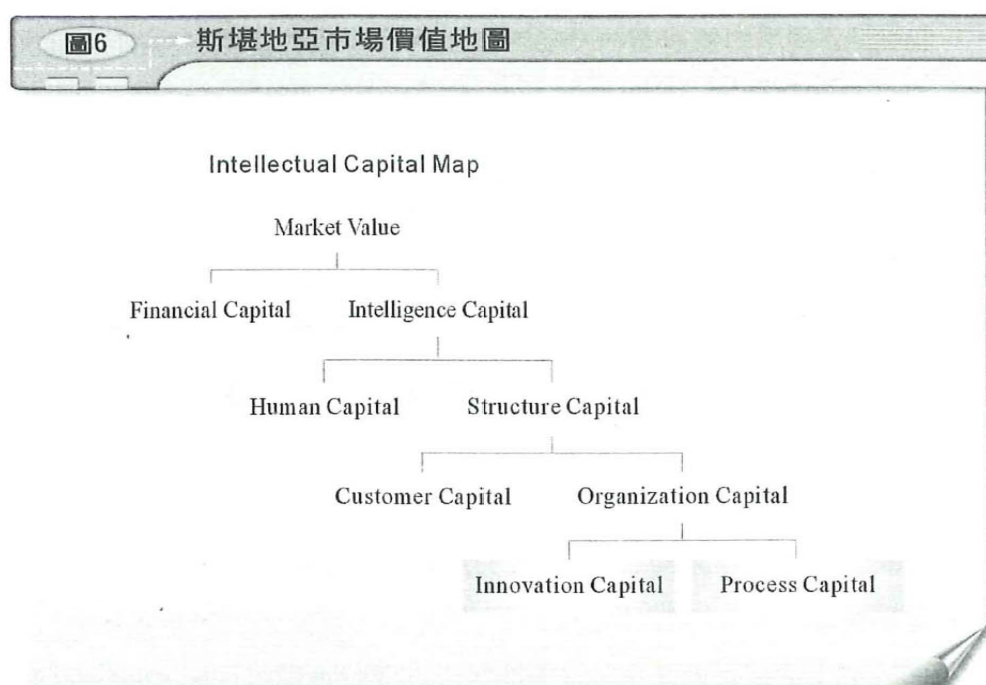
¹³ 朱晉良(2007)，無形資產的價值驅動因子分析-以台灣醫療生技產業為例，國立中山大學企業管理研究所碩士論文。

¹⁴ This Week In FDA History,

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ThisWeek/ucm117867.htm> (last access: July 14, 2010)

6. 跨技術領域：製藥業屬跨領域整合的技術產業，如免疫學、腫瘤學、分子生物學、抗體工程、生物資訊、蛋白質化學、醫藥化學、計算化學、高速藥物篩選等，需要各領域的人才共同合作，無法由單一領功能的完成。
7. 受經濟景氣影響較小：製藥產業相對其他產業受景氣影響較小，主要是此產業與健康習習相關。隨著醫療技術進步，人們壽命延長，在許多領域都有突破，醫療支出價彈性校小，因此不像消費性電子產品受景氣影響很大。
8. 政府政策的影響：政府政策及法規對一產業影響很大，如學名藥的 Hatch Waxman 法案，除了影響美國學名藥產業，也影響全球學名藥產業。

二、公司價值組成



依據斯堪地亞市場價值地圖顯示¹⁵，市場價值平台可分拆為財務資本及智慧資本；智慧資本由人力資本、創新資本、流程資本及關係資本四部份組成。透過組織知識管理的活動，創造企業利潤的機會及建構整體企業資本的價值。

投資人看公司的價值，由兩大塊組成：財務性資本(Financial Capital)及智慧資本(Intelligence Capital)。財務性資本主要組成是有形資產，指會計帳上紀錄看得見摸得著的資產，如固定資產(資產廠房及設備，Property, Plant, & Equipment)，可以參考帳面價值(歷史成本減累計折舊)或資產重估價值；智慧資本主要組成是無形資產，佔公司價值超過 80%，主要組成為智慧資本，分類為人力資本、創新資本(Intellectual

¹⁵ 張孟元，劉江彬(2005)，無形資產評估鑑價之理論與實務，華泰文化事業股份有限公司

Property Rights, IPR、技術等)、流程資本、及關係資本等¹⁶，主要以智慧資本解釋市值(market capitalization)與淨值(book value)的差異。

策略夥伴投資的不只是技術本身，因技術還連結公司，因此需評估技術可行性，這與公司價值息息相關，價值的體現需靠經營團隊創造及實現，智財創造、保護、並使用、加值。如同技術評估需實地查核(Due Diligence)，查核除包括公司的智財還需包括組織、法律、財會及人事等，缺一不可。

因製藥產業特性有別於其他產業，因此分析其智慧資本時，必須充分考量產業因素之差異。無形資產之智慧資本可分為四大類，人力資本、創新資本、流程資本及關係資本，將相關定義及應用說明如下：

表 2. 智慧資本的分類

| 智慧資本 | 定義 | 應用 |
|------|---|---|
| 人力資本 | 員工個人具備能力、情感、動機、人格特質及主管的能力等要素，這些要素能為組織創造生產力及利潤，並轉化為組織的無形資本 | 經營團隊(CEO、CFO、COO、CTO)的經驗 管理基層策略領導 專業員工(素質、保密合約)佔總員工比例 員工學歷 員工滿意度 訓練(定期分享及專案討論) 專業顧問 關鍵人才的維持 管理可信度 |
| 創新資本 | 與智慧財產相關、與創作研發相關、與資訊系統建立相關 | 研發人員人數及佔員工比重及品質 研發生產力 技術發展 與外部創新研發人員合作 研發費用支出 專利數量 核心技術 創新產品 |
| 流程資本 | 營運管理流程、顧客管理流程、創新管理流程、及知識管理流程。營運、管理、策略及組織 | 銷售流程 研發流程 選擇發展產品 生產流程 國際化 上市時間 流程品質 |
| 關係資本 | 公司參與網路體系、公司網路地 | 合作關係 |

¹⁶ 李元志，郭惠櫻，黃姿熹，許世穆(2009)，MMOT 98 跨領域研發成果產業化國際高階人才培訓計畫，製藥公司智慧資本管理研究。

| | | |
|--|----------------|--|
| | 位、外部之合作關係及顧客關係 | 知名度 聯盟數目 品牌商譽 獲取政府補助金、與政府互動 吸引投資的能力 是否上市櫃 |
|--|----------------|--|

三、策略夥伴之比較-Big pharma 與生化公司 Biotech 合作方式

公司處於不同階段(創立、成長、成熟及衰退)，為求公司成長茁壯及永續經營，各有不同的策略。生技製藥公司因產業特性、產業分工及產品特性，各自發展出獨特的夥伴關係，共同分攤商品化過程的風險¹⁷：

- (一)產業特性：由於生技製藥公司為受法規高度管制的產業，悠關人身安全。於產品上市前需由 FDA 把關，由於法規綿密，產業特性為開發期長、風險大、價值不確定性高、投資回收需靠專利保護獨賣的權利、越到後期投資風險越高及前期現金流量淨流出，不斷有資金需求需持續募資等。
- (二)產業分工：大製藥廠(big pharma)與生技公司(biotech)長久以來分工明確，各司其職，為各做專業擅長部份，並各取所需，如 big pharma 專精行銷及銷售通路，生技公司專精研發實驗等。
- (三)產品特性：產品需經 FDA 核准才能上市(產品安全、有效、效益大於風險及生產工廠符合標準等)，前置時期長(包括各階段臨床試驗 pre-clinical, phase I, phase II, phase III, NDA(New Drug Application))及商品化階段，工廠需有 GMP 認證及上市前需取得藥證。

生技公司因此需要需尋求策略夥伴，以加速商品化流程並降低風險，策略夥伴為功能性夥伴及風險分攤夥伴定義如下：

1. 功能性夥伴(functional partners)

要完成研發、生產製造及銷售階段，不但需要資金及相關資源支持各階段重要營業活動(key operation activities)，更需要功能性夥伴協助，以期順利完成各階段重要任務。

- (1) 自研發至商業化(通過 FDA 核准、生產製造及銷售)的過程需要有力夥伴協助，除了資金抑注(需口袋夠深 deep pocket)，還有其他功能性的夥伴合作，以加速整體商業化時程。
- (2) 功能性的合作，搭配股權投資讓彼此合作更緊密。

股權投資依投資比例，看是否擔任董監，決定介入公司經營的程度。一般而言，會計上分類定義如下，並於資產負債表長期投資下以成本法或權益法表達或以合併報表表達¹⁸：

¹⁷ 相關訪談歸納整理，詳附件訪談紀錄

¹⁸ 長投會計表達請參閱五號公報”採權益法之長期股權投資會計處理準則”

- a. 成本法：持股低於 20% 或沒有董監席次，對公司決策無重大影響力。
- b. 權益法：持股高於 20% 低於 50%，或對公司決策有重大影響力。
- c. 合併報表：持股高於 50% 或對公司決策有控制力或董事席次過半等，構成母子公司。

2. 風險分攤夥伴(risk sharing partner)

面對長期投資，需要功能性策略夥伴，共同分攤面對的市場風險(market risk)、執行的風險(execution risk)、財務風險(financial risk)、技術風險(technology risk)等。

(1) 公司提供股權/控制權或技術或市場。

(2) 換取投資以降低財務風險，研發夥伴降低技術風險，生產製造夥伴降低執行風險，銷售夥伴取得相關通路降低市場風險。

Big pharma 會做 portfolio management，視 pipeline 狀況，為未來產品補足所需的技術並商業化，故以採取投資(策略投資或收購公司)或取得授權方式，迅速取得所需技術，加速商品化時程-通過 FDA 之 NDA 程序、取得藥證以進入市場。Big Pharma 有很著名的品牌及行銷通路，biotech 可以藉由完整通路，快速進入市場。

Biotech 公司專長為研發，快速研發不同階段的產品，與 Big Pharma 合作或技轉，雙方提供資源並各取所需，以加速產品開發時程，商業化後共享市場。通常先藉由技術合作的方式，了解雙方合作的可行性；待合作達成設定的里程碑及時機成熟後，再藉由投資取得關鍵性技術並確保技術的來源。以下分別介紹兩種合作方式：

(一) 策略夥伴-技術合作

1. 授權策略：不同授權策略對應不同的商業目的，授權合約的結果也牽涉到雙方談判、議價的能力。策略夥伴先採技術合作方式，雙方交換錢及技術，共同分攤研發至商品化的風險，雙方各取所需。
2. 技術合作及交易方式：我們在美國、日本及中國的相關技轉訓練課程，實際了解技術合作及交易方式運作之狀況。美國及日本是以拜訪學校技轉中心為主，中國為拜訪官方交易中心及交易所。摘要如下：

(1) 在美國華盛頓大學一系列課程主要是了解技術評估、評價及授權/合作方式，主導技轉及商業化的機構為 C4C(Center for Commercialization)，負責將華盛頓大學的研發成果，有系統的找到企業做媒合，或賣斷或授權(專屬授權 exclusive 或非專屬授權 non-exclusive)，並和企業協商相關合約之商業條件(business terms)；另外也積極的爭取各級政府或學校基金會(federal/state grant, Washington State Foundation 等)的補助款，以越過死亡之谷(valley of death)，讓技術增值達到商業化的程度。

(2) 拜訪日本東京大學產學合作機構，可知自日本大學法人化後，需自負盈虧，除了將學校技術技轉外，亦可搭配創業育成中心，也可成立創投公司，以技術作價投

資有潛力的公司，靈活進行各種操作。管理方面由制度面著手，利用獎懲機制設計，使投資績效與投資人員所獲得的報償連結，以強化投資績效。學校與企業為雙向互動，除建立資料庫，將發展中的技術分門別類，列示於資料庫，以方便有需求的企業查詢外；並與企業密切結合，由企業指定欲發展的產業或欲研究課題，以客製化研究，使研究方向與市場接軌。

(3) 中國北京及上海，實際了解產權交易的創新方式

拜訪機構：國家版權交易中心、中國技術交易所(9/1)及上海聯合產權交易所(9/2)。中國的做法是凡所有物皆可賣，如版權(copy right)及專利權(patent)、股權(equity)及債權(Debt)，多數以議價完成交易，另有競價及以標售的方式，以提高流動性及活絡交易市場；並提供整體配套服務，有律師、會計師及估價等專業人士，代為評估企業價值並有底標供參考，政策面安排官方代表企業首先掛牌，釋出相關資產，建立成功成交案例並帶動其他企業跟進之風潮。

(二) 策略投資夥伴

策略投資或收購公司的決策，牽涉雙方合作是否產生綜效，通常收購的決策較為謹慎，因此合作模式為漸近式的。big pharma 先與 Biotech 公司技術合作，達成 milestone 之後若決定投入 Biotech 資金後，會考慮是否有控制權，是否有董事席次，或介入經營，一旦介入經營，會根據不同分工，成立不同功能別小組，共同監督合作開發產品之進度，或協助研發、生產、製造及銷售等經營活動。為保留彈性，待合作一段時日後，若合作愉快，亦達到策略合作目的，考量產品市場潛力後及對 big pharma 營收獲利貢獻，才決定是否收購 biotech 公司。

肆、InterMune 個案剖析

一、InterMune 公司簡介

1998 年 InterMune 在加利福尼亞州註冊正式成立後，初期營運兩三年後在美國特拉華州進行重新整合，後於 2000 年成為上市公司，專注於肺病和肝病的創新療法開發，以及肺病肝病的新藥商品化，希望以治療肺病和肝病兩大人體疾病領域的新藥開發，能夠促進人類整體的生命健康。

由於肺病是肺癌的初始疾病源頭，也是肺癌醫學領域中主要關注的診斷目標，因此治癒肺病是進一步治療肺癌的基礎；如同肝病也是肝癌醫學領域中關注診斷目標，針對肝臟疾病的治療不但能提供肝病患者更好的醫療照顧，同時也能促進對肝癌疾病的醫療研究。

InterMune 除了銷售現有上市 Actimmune® 產品外，目前主要積極發展肺部疾病和肝部疾病兩大新藥產品計劃，一是以 Esbriet® (Pirfenidone) 治療性肺纖維化疾病，二是以 Danoprevir® (RG7227) 治療慢性丙型肝炎病毒 (HCV)。

二、InterMune 現有產品介紹

InterMune 目前現有產品主要針對肺病、肝病和免疫系統三大類疾病，產品組合包含 1) 肺病藥物：Esbriet® (Pirfenidone)、2) 肝病藥物：Danoprevir® (RG7227, ITMN-191)、3) 免疫系統藥物：天然蛋白質 Actimmune® (干擾素 γ -1B)19，各項產品組合與發展進度如下圖：

¹⁹ <http://www.actimmune.com/wt/page/safety>. Aug. 25, 2010
2-32

| | PRECLINICAL | PHASE I | PHASE II | PHASE III | REGISTRATION |
|--|-------------|---------|----------|-----------|--------------|
| PULMONOLOGY | | | | | |
| Pirfenidone <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> | | | | | |
| Anti-Inflammatory/Antifibrotic | | | | | |
| HEPATOLOGY | | | | | |
| Protease Inhibitor Danoprevir (RG7227/ITMN-191) <i>Hepatitis C Virus</i> | | | | | |
| Second-generation HCV Protease Inhibitor | | | | | |
| Second Target in Hepatology | | | | | |

圖 13. InterMune 產品組合與發展進度

(一) 肺病藥物：Esbriet® (Pirfenidone)

InterMune 註冊藥物商標 Esbriet® 產品的主要成分是 Pirfenidone，是口服活性小分子成分，Pirfenidone 在實驗室中展現廣泛的生物活性，體外實驗數據證明它能夠抑制膠原合成，進而影響纖維化細胞因子，降低成纖維細胞的增殖。基於 InterMune 提出的 Phase II 臨床試驗數據呈現：Pirfenidone 能夠減緩特發性肺間質纖維化疾病患者的肺間質纖維化速度；但在這些臨床經驗中同時也呈現 Pirfenidone 最常見的副作用是光敏性皮炎和胃腸道症狀。

InterMune 擁有 Pirfenidone 除了日本、韓國和台灣以外的全球市場藥物專利權及銷售權，同時歐洲市場正在進行 EMEA 審查上市許可(MAA)中。

(二) 肝病藥物：Danoprevir® (RG7227, ITMN-191)

針對各種治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 疾病，InterMune 持續研發各種治療方案，在 2009 年 8 月 InterMune 成功將 Danoprevir® 通過了 Phase 2B 階段，主要成分 ITMN-191 是 InterMune 的第二代 C 型肝炎病毒蛋白酶抑制劑。

InterMune 持續積極投入針對 C 型肝炎病毒 (HCV) 各治療方案的療效驗證，進行各治療方案的臨床病患實驗，。

(三) 免疫系統藥物：天然蛋白質 Actimmune® (干擾素 γ -1B)

Actimmune® 是通過 FDA 上市許可的藥物產品，主要針對嚴重惡性骨症和慢性肉芽腫性疾病進行治療，是目前 InterMune 主要上市銷售產品，本身也有減緩肺間質纖維化症狀的效用，因此也有許多醫生開立 Actimmune® 非處方簽 20 用以治療肺纖維化症

²⁰ Off-Label Use

狀。

三、InterMune 新藥發展歷程

(一) 先天性肺纖維化疾病(Idiopathic pulmonary fibrosis - IPF)

由於先天性肺纖維化疾病(Idiopathic pulmonary fibrosis - IPF)影響美國大約 83,000 人口，對藥廠開發治療藥物的市場利潤吸引力不夠大，但罹患此疾病患者有極高的生命危險，症狀從早期類似其他肺部疾病的持續咳嗽開始，會逐漸發展成呼吸困難，進而影響基本的日常活動，如爬樓梯、短距離的步行、更衣等，最後幾乎不能交談及飲食，抵抗力也會下降，晚期患者甚至隨時需要補充氧氣，由於病患最後肺部會逐漸纖維化，通氣量很低，非常容易死亡。

男女性罹患先天性肺纖維化疾病(IPF)的機率大致相同，確診年齡在 40 歲到 70 歲之間，且確診之後患者生存時間只有 2 至 5 年，是非常嚴重的疾病，但 FDA 迄今沒有批准任何藥物可供治療先天性肺纖維化疾病。

因此 InterMune 研發團隊針對此肺部纖維化疾病積極發展治療藥物，首先開發出免疫系統藥物 Actimmune® (干擾素 γ -1B)，透過多種臨床治療進行嘗試，要將 Actimmune® 應用於先天性肺纖維化疾病(IPF)的治療，在各個臨床實驗過程中也持續進行研究開發，進而提出新療效方式藥物 Esbriet® (Pirfenidone)，無疑是目前市面上累積對先天性肺纖維化疾病(IPF)藥物開發經驗最多的生物科技公司。

在 InterMune 持續為先天性肺纖維化疾病(IPF)研發療法過程努力下，FDA 終於正式在 2004 年認列 Esbriet® (Pirfenidone)為治療先天性肺纖維化疾病之孤兒藥，提供 InterMune 為期 7 年的獨家銷售權，減免 InterMune 臨床實驗費用額度的稅收，以幫助 InterMune 開發先天性肺纖維化疾病(IPF)新藥，進而維護罹患此種高危險疾病的少數人口有治療的機會。

表 3. InterMune 新藥開發歷程

| 年度 | 藥物 | 治療目標 | 發展進度 |
|------|-----------------------------------|------------|--------------------------------|
| 2004 | Esbriet® (Pirfenidone) | 先天性肺纖維化疾病 | FDA 認列為孤兒藥，7 年獨家銷售權，減免於臨床實驗稅收。 |
| 2006 | Danoprevir® (RG7227, ITMN-191) | 慢性 C 型肝炎疾病 | 和羅氏(Roche)進行獨家授權合作計畫。 |

| | | | |
|------------|----------------------------------|-----------|--|
| 2007 | Actimmune® (干擾素 γ -1B) | 先天性肺纖維化疾病 | 遵照數據監控委員會(DMC)21針對臨床實驗數據結果的建議，放棄 Actimmune® (干擾素 γ -1B)治療特發性肺纖維化疾病(IPF)。 |
| 2009 | Esbriet® (Pirfenidone) | 先天性肺纖維化疾病 | 自 2007 開始進行 Pirfenidone 的 Phase III 臨床實驗完成。 |
| 2010 一月 | Esbriet® (Pirfenidone) | 先天性肺纖維化疾病 | FDA 開始進行 Pirfenidone 的新藥上市 NDA 審核。 |
| 2010 三月 | Esbriet® (Pirfenidone) | 先天性肺纖維化疾病 | Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (“PADAC”)建議 FDA 通過 InterMune 的 Esbriet®新藥 Pirfenidone 上市申請。 |
| 2010 五月 | Esbriet® (Pirfenidone) | 先天性肺纖維化疾病 | FDA 要求 InterMune 補臨床實驗數據，暫時否決 Esbriet®上市申請 |

四、InterMune 公司之智慧資本管理

在 InterMune 進行 Esbriet® (Pirfenidone)的新藥上市核可 NDA 過程中，各個一路與 InterMune 相伴的策略夥伴，投資 InterMune 目的不只專注 Esbriet® (Pirfenidone)這單一顆新藥本身，更注重新藥技術以外的公司整體價值，經營團隊基於技術能力，對新藥產品的創造及實現、在智慧財產上的創造、保護、加值與管理，經過實地查核 (Due Diligence)智財價值、組織、法律、財會及人事等無形資產，經過審慎評估了解公司整體價值後才投入長期的策略夥伴投資關係，因此將 InterMune 公司的智慧資本管理依據人力資本、創新資本、流程資本、關係資本四部分進行以下分析：

(一) 人力資本

管理團隊方面 InterMune 公司由總經理 Daniel Welch 先生與首席醫療事務法規長、高級臨床醫藥副總、首席財務長、首席醫療官等共十位核心領導團成員，共同帶領 InterMune 全體 121 名員工²²，其中 64 人從事研究與發展，57 人經營一般及行政職務。

²¹ Data Monitoring Committee

²² 截至 2010 年 2 月 28 日之員工數目。

1. 董事長，首席執行官兼總裁：韋爾奇先生(Daniel G. Welch)。

韋爾奇先生從 1980 年起在美國醫院供應公司²³的臨床照顧部門工作開始，在醫藥產業有超過三十多年的醫藥產業經驗，韋爾奇先生不但在各生物製藥公司擔任過執行長、全球市場業務副總裁、及投資顧問公司中進行生技公司的投資分析工作，從藥品銷售、產品開發及全球醫藥市場分析等工作都相當熟悉，以深厚的生技製藥背景經驗領導 InterMune 的未來。

2. 醫療事務管理高級副總裁，阿姆斯特朗博士(Marianne T. Armstrong)

阿姆斯特朗博士是管理 InterMune 醫療事務及藥物安全的第一把交椅，根據他過去在各基因技術製藥公司、臨床發病醫療企業中的法規相關、臨床管理實務及醫療管理經驗，提供 InterMune 各新藥產品在開發研究過程中，將研發結果與上市所需符合的醫療法規作緊密結合，幫助 InterMune 落實研發結果新藥產品化的工作。

3. 肺病產品發展高級副總裁，布萊德福特博士(Williamson Z. Bradford)

布萊德福特博士專長於臨床科學和生物識別技術研究，他曾在 Intra Biotics 製藥公司擔任臨床科學主任、在基因技術製藥公司擔任臨床科學家，也曾在加州大學舊金山分校 (UCSF) 的公共衛生學院擔任臨床醫學院的內科、傳染病科擔任助理教授，有豐富且多元的產業及學術機構研究經驗，幫助 InterMune 進行肺病產品的研究及發展。

4. 醫療事務高級副總裁，科恩博士(Alan H. Cohen)

科恩博士專長於臨床開發和醫療事務，在臨床開發項目的監督工作有豐富經驗，尤其專長於孤兒藥新產品規劃，曾經執行睡眠醫學領域的先天性代謝異常，毒理學和中樞神經系統紊亂孤兒藥物產品發展，對 InterMune 先天性肺纖維化疾病(IPF)的孤兒藥 Esbriet[®] (Pirfenidone)發展提供有效的幫助。

5. 高級副總裁、歐洲市場總經理，賈科莫迪先生(Giacomo Di Nepi.)

賈科莫迪先生專長於市場商業開發策略，曾為麥肯錫公司的合夥人執行意大利和歐洲核心市場的製藥市場策略規劃，且自 1996 年起曾服務於諾華製藥、武田製藥、負責歐洲醫藥業務市場的開拓，產品業務包含免疫學和傳染病，直接負責從開發到銷售，深耕歐洲藥物市場近三十年，是 InterMune 公司在歐洲的商業策略總帥。

6. 高級副總裁，斯科特博士(Scott Seiwert)

斯科特博士，曾在核酶研究製藥公司（現默克公司）的生物技術實驗室進行研究，在大型製藥廠的豐富工作經驗，讓他能成為 InterMune 和默克、羅氏等大

²³ American Hospital Supply 公司中譯名

型製藥公司的聯合研究溝通橋梁，目前他也擔任 Roche 和 InterMune 聯合研究委員會主席，進行各項新藥產品的聯合開發工作。

表 4. InterMune 管理團隊

| 姓名 | 年紀 | 職稱 | 主要學經歷 |
|-------------------------------------|----|---|------------------------------|
| Daniel G. Welch | 52 | 董事長、總經理及總裁 (Chairman, Chief Executive Officer and President) | MBA 及醫藥產業 30 年經驗 |
| Marianne T. Armstrong, Ph.D. | 55 | 醫藥及法規部門主管 (Chief Medical Affairs and Regulatory Officer) | PhD 及 MS 學位；醫藥相關產業近 30 年經驗 |
| Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D. | 48 | Senior Vice President, Clinical Science and Biometrics | MD&PhD 及醫師；學界及醫藥產業相關 10 多年經驗 |
| Alan H. Cohen, M.D. | 49 | Senior Vice President, Medical Affairs | MD 及業界相關 10 多年經驗 |
| Giacomo Di Nepi | 56 | Senior Vice President and Managing Director, Europe | MBA 及業界 30 年經驗 |
| John C. Hodgman | 55 | Senior Vice President of Finance and Chief Financial Officer | MBA 及近 30 年經驗 |
| Steven B. Porter, M.D., Ph.D. | 53 | Chief Medical Officer | MD 及 PhD 及 20 多年業界經驗 |
| Scott Seiwert, Ph.D. | 43 | Senior Vice President, Research | PhD 及業界 20 多年經驗 |
| Howard A. Simon, Esq., SPHR | 51 | Senior Vice President, Human Resources and Corporate Services and Associate General Counsel | JD 及人力資源經驗 |
| Robin J. Steele, Esq. | 54 | Senior Vice President of Legal Affairs, General Counsel and Corporate Secretary | JD 及生化及業界 |

在管理團隊帶領下，InterMune 也建構行銷團隊為新藥產品進行各項推廣活動，InterMune 自 2004 起 Pirfenidone 通過 FDA 孤兒藥審查後，就積極投入先天性肺纖維

化疾病認識教育活動，包括教育社會大眾認識先天性肺纖維化疾病(IPF)，讓社會正視此重症疾病的迫切性，給先天性肺纖維化疾病患者更多的支持，進而和特定藥物通路，為後續 Esbriet® (Pirfenidone)新藥上市做準備，InterMune 行銷團隊同時也與內部醫藥事務部門合作，一直持續進行策略性的行銷活動，同時維護醫學基礎知識，保持對肺病、肝病專業的醫療照顧知識和醫藥安全義務宣導，照顧病患同時也照顧病患的看照者，整體團隊進行醫藥教育、醫藥知識推廣和整合行銷活動的管理。

(二) 創新資本

InterMune 專注在肺和肝相關的研發。主攻肺和肝方面診斷和治療的用藥。由於研發成本相當高，2005 年開始持續將非核心的研發成果處分(如 Oritavancin 賣給 Targanta 及 Amphotec 賣給 Three Rivers 等)，換取報酬，以支持核心技術開發。2010 年 10 月亦將 HCV 相關 Danoprevir 權利賣給 Roche 取得 US\$175m，支撐未來 Esbriet® (Pirfenidone)臨床試驗，專注肺方面用藥的發展。

1. 研發重點項目-Actimmune、Pirfenidone 及 HCV(Protease Inhibitors)

| | 合作夥伴 | 合約摘要 |
|-------------|---|---|
| Actimmune® | 1.Genetech License Agreement | 1998 年簽訂，付給 Genetech 取得美加地區感染性疾病、肺纖維化、癌症(不包括關節炎、心臟及心血管)研發及商品化，已支付 US\$83m，未來 milestone payment 可能需支付 US\$3.2m。 |
| | 2.Connetics(Acquired by Stiefel) assignment& option agreement, purchase agreement | 1. InterMune 先支付 US\$5.7m 並付營收為基礎的權利金(US\$1bn 以下 0.25%，US\$1bn 以上 0.5%) 2. 付 US\$0.4m 取得相關硬皮症的權利，並支付 Actimmune® 有關硬皮症營收 4%權利金 3. 至 2009 年底，已支付 US\$1.8m |
| | 3. Amgen Inc. | 2002 年 InterMune 以 US\$3.5m 取得相關 Interferon Gamma 申請中的專利 |
| | 4. BI(使用 Imukin 商標) | 1. 2001 年簽訂 interferon gamma-1b 發展及商業化合約。取得法規通過後可使用 BI 的商標，BI 將付權利金補償 InterMune 研發成本；但若發展新的疾病時，InterMune 將付 BI 權利金。 2. 由於銷售門檻都沒達到，雙方皆未付相關權利金 |
| Pirfenidone | Marnac, Inc.& KDL | 1. 2002 年 InterMune 取得相關全球 |

| | | |
|------------|---|---|
| | | <p>纖維化疾病(日本韓國及台灣除外)發展及商業化的專屬授權，支付前期金 US\$18.8m 及 9% 權利金(如所有目標皆達到預估需支付 US\$14.5m)。</p> <p>2. 2007 年以資產購買合約取代前約：以 US\$13.7m 取得 Pirfenidone 相關資產(含 2002-2007 年認列的 US\$7.5m 合約)，2009/3 支付 US\$13.5m；若 Phase III 結果很正面及美國及歐盟註冊通過，需再支付 US\$40m。</p> |
| HCV-RG7227 | Roche License & Collaboration Agreement | <p>1. 2006 年簽訂，InterMune 收取前期金(up-front payment) US\$60m，及理想狀態下可收取 milestone payments US\$470m。Roche 支付 67% 研發費用，並取得藥品上市後 US50% 的獲利。</p> <p>2. 2008 及 2009 年修訂延長期間及增加雙方競業的規定 Roche 可以將未來需付的 milestone payment 與此延長期間的增加的支出互抵。</p> |
| | Novartis(Chiron 被合併) | <p>2004 年 InterMune 以 US\$0.4m 取得 CV 小分子治療 agents 發現、發展及商業化權利，未來依 RG7227 進度付權利金。2006 年 Phase Ia 支付 US\$0.5m，2009 年 Phase Iib 支付 US\$0.8m，預估所有目標皆達到時需支付 US\$3.7m。為來還需要依營收支付權利金。</p> |
| | Array BioPharma | <p>1. 2002 年與 Array 簽訂，Array 負責研究，InterMune 負責後續發展及商業化。InterMune 以投入研究計畫的人數及工時支付 Array 研究費用，Array 享有收取階段性付款(milestone payment)的權利。</p> <p>2. 2005 年以新約取代舊約：2009 年 Phase Iib US\$1m，所有目標達到後將需付 US\$7.5m。</p> |

2. 專利商標

(1) Actimmune[®]：取得 Genentech 專屬授權發展 Actimmune[®] (干擾素 γ -

1B)，關於相關組合的專利將於 2014 年到期；其他的專利於 2009 年至 2013 年到期。

(2) Pirfenidone：於 2007 年與 Marnac 及 KDL 簽訂資產購買合約，取得相關美國專利，專利號碼為 5,310,562; 5,962,478; 6,090,822; 6,300,349 及相關國外專利。由於專利 5,310,562 將於 2011 年到期，屆時很難借智財的優勢阻撓競爭者進入，只剩 Esbriet® (Pirfenidone) 孤兒藥相關的保護，將損及未來產生營收的能力。

(3) 蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)-HCV 相關：2004 年自 Array 取得蛋白酶抑制劑相關專利並取得專屬應用的權利及合作所衍生相關專利的權利。2009 年 2 月取得美國專利局所發的 7,491,794 號專利，專利範圍(claims) 包括 RG7227 的化學結構。

3. 研發經費：2007、2008 及 2009 年研發經費分別為 US\$105.9m、US\$104.2m 及 US\$89.1m，佔營收比重為 62%、216% 及 182%。主要是 Actimmune® 營收快速下滑(原主要使用於衛生單位核可仿單所標示以外的適應症 *off label use*-IPF)，使研發經費佔營收比重超過 100%。研發費用下降另一原因是找策略合作夥伴分攤相關研發費用。

(三) 流程資本

InterMune 為 1998 年成立的生技公司，2000 年 IPO 上市，2006 年與 Roche 合作發展 HCV 產品，2010 年 10 月將 Danoprevir 權利以 US\$175m 賣給 Roche，以挹注 Esbriet® (Pirfenidone) 後續的發展。

另外 Pirfenidone 於 2004 年於美國 FDA 及歐盟 EMEA 取得治療 IPF 的孤兒藥稱號，得加速 Esbriet® (Pirfenidone) 上市審查程序並獲取上市後相關的保護(美國 7 年、歐盟 10 年)。2010 年 3 月經 FDA advisory board 審核通過，但 5 月 FDA 並未核准上市。

由於目前主要新產品候選藥物都多在 FDA 臨床試驗的第二、三階段，因此專案流程的管理特別重要。在第二階段時(phase II clinical trial)，積極發展向外授權的機會(Licensing-out)，或進行技術移轉或授權發展，或期待被大公司購併。

(四) 關係資本

InterMune 與許多公司建立合作關係，增加研究、生產及銷售的廣度與深度：

1. 合作關係

除了上述創新資本所提相關研發合約及專利技轉對象外，還有已處分資產的 Oritavancin 賣給 Targanta 及 Amphotec 賣給 Three Rivers 及銷售部分，說明如下：

(1) 已處分的研發成果

i. Oritavancin：Targanta 需支付總權利金 US\$9m(前期金及階段性付款

milestone payment)，至 2009 年底已收到 US\$4m；及可轉換的承諾票據(convertible promissory note)可達 US\$25m，當 Targanta 完成公司目標，InterMune 可將此票據轉為 Targanta 股票。

2007 年轉換為特別股 C，IPO 時轉為普通股 3m 股，當年 IPO 價格為 US\$10 元，但並未處分。2009 年 Medicines 以每股 US\$2 收購 Targanta，InterMune 取得 US\$6m 及後續 Medicines 在一定期間內達成設定法規及商業化目標後，每股可取得 US\$4.55 的權利。

- ii. Amphotec：InterMune 的 Amphotec(美國 FDA 核准)及 Amphocil(其他 40 國家)已於 2004 年轉給 Three Rivers。Three Rivers 根據所達的營收支付權利金的價金，2007 年支付 US\$0.5m，2008 年支付 US\$1m。

(2) 生產製造

- i. Actimmune[®]：BI 負責，依據 2007 年訂定新約，InterMune 不用承諾最小採購量，BI 亦不用承諾每年需預備最小產能，並以滾動預測(rolling forecast)採購相關產品。

- ii. Pirfenidone：

- (i) ACIC Fine Chemical & Signa C.V.：2009 年簽訂新的合約，負責供應 InterMune pirfenidone 藥品中具有醫療效用的基本成份(API, Active Pharmaceutical Ingredients)。

- (ii) Catalent Pharma Solutions：將 pirfenidone 之 API 處理、包裝製造成可銷售的產品。

(3) Actimmune[®] 銷售

Actimmune[®] 銷售夥伴(經銷商(distributors)及專業藥局(SP, specialty pharmacy)如 CuraScript(前身為 Priority Healthcare, Inc.)、Nova Factor, Inc. 及 Caremark, Inc. 等，銷售各佔 InterMune 2009 年營收的 37%、29%及 20%。

2. 品牌、商譽及商標：Actimmune[®] 已經通過 FDA 核准上市，並具有 Actimmune 商標權。

3. 吸引投資的能力：

公司於 2000 年上市後，發行選擇權、股票選擇權、可轉債(CB)等，善用各種籌資工具募集產品研發所需資金。上市前主要投資人為 Warburg Pincus，持有近 20% 股權，IPO 後已陸續釋出股權。

4. 公司資訊及透明度：為上市公司，依 SEC 規定，定期申報各種資料(current report 8-K, 年報 10-K, 季報 10-Q 等)；財報也需依規定揭露。

五、公司在產業地位及產品競爭分析

InterMune 產業地位

InterMune 目前在產業裡屬於小型生物科技製藥公司，以研發團隊的專業專注開發肝病、肺病專業的藥物產品，這樣的企業型態需要積極站穩利基市場，同時

開發符合大型品牌藥廠產品規劃中缺乏的利基產品，以可望將產品用授權方式收取通路權利金，或是在藥物產品進行FDA臨床試驗階段中就被大藥廠看重而被併購或技術買斷，藉此在市場上保有競爭優勢以及持續發展的力量。

Actimmune® 面對市場競爭銷售下滑

目前InterMune唯一能在市面上販售的商品就是Actimmune®，銷售收益是InterMune除去其他研發產品的些許權利金收益，支持InterMune營運主要的現金收益來源，Actimmune®以治療嚴重惡性骨症和慢性肉芽腫性疾病在各醫藥通路直接依處方籤銷售給病人使用。

Actimmune®首先在美國上市，在美國市場原本的銷售數字大約是歐洲的3.5倍，開拓歐洲市場後，目前的銷售數量逐漸地向上成長，但在歐洲市場成長的同時，美國市場的銷售量卻由於其他競爭產品的出現，銷售量已經大幅削減，甚至不到原來的一半。

既有產品Actimmune®賣得越來越少且銷售狀況在醫藥主要市場美國呈現停滯成長的情形，對InterMune的營運狀況產生很大的壓力，同時InterMune的現有研發產品：Pirfenidone和HCV目前都還在臨床試驗階段，而前幾次的FDA審查過程也都不如預期順利，現有研發產品具有很高的上市風險。

HCV 產品臨床試驗進度落後

尤其 HCV 產品在目前的臨床試驗過程中，來自實際治療病患的使用反應包括下列幾項對 HCV 產品的重大挑戰：

- 1) 病患認為此療法是額外開銷，12 週的療程需要多花美金 1000 到 1500 元
- 2) HCV 產品療法目前在早期的臨床試驗數據中顯現有一些安全疑慮
- 3) HCV 療法因為需伴隨複雜的食物養生療法，有很大量的藥用交互作用待觀察
- 4) 病患反應 HCV 療法需要服用大藥丸和額外藥丸，有使用上的不便
- 5) HCV 產品在藥劑療法的施行過程中，還沒有顯現對中性白血球減少症狀的顯著醫療效果。

雖然這些都還是臨床實驗中的反應，HCV 被認為在後續的臨床實驗中可以得到正面的數據，進而能夠符合 FDA 對藥物檢驗的安全性及有效性審核，但 InterMune 在目前 Actimmune® 嚴重銷售下滑的嚴峻經營下，將 HCV 的研發成分 RG7227 以美金一億七千五百萬(US\$175m)賣給了 Roche，以此專注發展治療先天性肺纖維化疾病的 Pirfenidone。

積極專注Esbriet® (Pirfenidone)上市

Pirfenidone 是 InterMune 的重要核心產品，市場上針對先天性肺纖維化疾病 (IPF)，FDA 不但沒有核可任何治療方法，也已經將 Esbriet® (Pirfenidone)認列

為唯一合法的孤兒藥物，因此只要 InterMune 在接下來的臨床實驗中，能進一步克服 2010 年五月 FDA 所提出的幾項數據疑慮，成功將 Pirfenidone 通過新藥上市核可(NDA)， Esbriet® (Pirfenidone)在孤兒藥保護期間將會成為市場上唯一且毫無競爭的殺手產品，這是 InterMune 的終極武器，一項沒有競爭對手的孤兒藥產品- Esbriet® (Pirfenidone)。

六、Pirfenidone 新藥上市核可 NDA 過程及股價波動

InterMune 公司股價隨著個事件起伏， 2010/03/9 Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (“PADAC”) 建議 FDA 通過 InterMune 新藥 Pirfenidone 的上市申請 Esbriet® 前後時間，股價由 15 美元 升至 40 美元，而 2010/05/ 4 當 FDA 要求 InterMune 補臨床實驗數據，暫時否決 Esbriet® 上市申請時，股價則應聲而降，由 45 美元降至 10 美元。



圖 14. Pirfenidone 新藥上市核可 NDA 過程及股價波動

伍、ImClone Systems 個案剖析

一、公司簡介

ImClone Systems 公司於 1984 年由 Sam 與 Harlan Waksal 所創立，主要著重在腫瘤學研究及藥品開發為主的一家生技公司，因此在腫瘤治療方面具有豐富的經驗與研究深度，該公司的研究結合了分子生物學、腫瘤學、基因體學及抗體工程等先進技術，建構腫瘤治療的新療法及開發候選藥物，藉由研發、設計與組合不同標的的生物療法，致力於腫瘤治療以滿足醫療上的高度需求，同時解析人類腫瘤在生長發展過程中特定基因的表現情況與相關調控機制。

1986 年，ImClone 在紐約曼哈頓設立實驗室、1991 年 ImClone 成為公開交易的公司、1993 年 ImClone 購得加州大學聖地牙哥分校 Dr. John Mendelsohn 及其同事於 1980 所開發的 C225 的權利，C225 後來更改為 ERBITUX 做為商品名。2000 年，ImClone 公司之股票受到 ERBITUX 早期試驗結果之激勵而在生技股中大漲並達到相對高點 78.75 美元/股。

生技公司所研發之產品進行臨床試驗之結果若能獲得 FDA 之正面回應，公司的未來發展潛力及股價通常會呈現上漲的趨勢，相反的，如果無法獲得 FDA 的許可，則產品的未來命運與上市將變的不可預知。在 2001 年底，ImClone 公司因為主要產品 ERBITUX 的臨床藥效實驗未能如預期取得 FDA 的批准而導致公司股價暴跌。

與策略夥伴共同合作，進行一項的新臨床試驗，由於試驗結果甚佳，除了在美國臨床癌症研究學會報告後再度受到醫學界與投資人的肯定，並重新提交 FDA 審核，於 2004 年獲得美國 FDA 批准 ERBITUX 的使用，ImClone 公司因此起死回生，股價從最低的 US\$5.24(2002 年)上升到最高 US\$87.24²⁴(2004 年)。

二、ImClone Systems 公司 ERBITUX 及相關產品之的研發²⁵

大腸癌是威脅已開發國家人民主要健康問題之一。在美國，它高居最常見的惡性腫瘤第三位，也是造成癌症相關死亡的第二大因素，全球診斷癌症病患數第四位，每年約有 1,023,000 人被新診斷罹患大腸癌，而約有 529,000 人死於這個疾病。

根據美國癌症協會 (American Joint Committee on Cancer) 所訂定的分級系統，將大腸直腸癌分成四期，若疾病在第一期即被發現，則五年存活率高達 90% 以上，第二期與第三期之五年存活率分別為 60~85% 及 25~65%，若大腸直腸癌被發現時已進行到了第四期，則五年之存活率就僅剩 5~7%。由此可看出早期發現相當重要，是大腸直腸癌治療的關鍵時間。但是，由於初期症狀並不明顯，使得大腸癌不易被早期發現。

²⁴ (http://en.wikipedia.org/wiki/ImClone_Systems) (08/14/2010)

²⁵ 彰化基督教醫院藥劑部 林逸祥藥師, 95.01.16, <http://www2.cch.org.tw/tumor/drug/drug22.htm>

所以約有 20~30% 的患者，在確診時就已出現其他部位癌細胞轉移的情況，但是有 40~50% 初診為單純大腸癌的患者，最後還是會發生轉移的情況。

早期大腸癌的治療以手術切除為主，對於侵犯程度較深，或是已產生局部淋巴腺轉移者，在手術後還必須接受輔助性化學治療，以增加治癒率。肝臟及肺臟為大腸直腸癌最常產生轉移的部位，一旦發生轉移，治療的預後普遍不佳，而且五年之存活率僅約 3%。目前 FDA 核准用來治療大腸直腸癌的藥品(如表)所列，各種藥品各有不同的抗癌作用機轉，由於大腸癌一旦發生轉移，即使積極治療，預期效果仍然有限。所以，深入了解大腸癌發生轉移的原因及方式並設法阻止便格外重要，這正是目前主導醫藥界癌症藥物研發的方向之一，標靶治療 (target therapy) 正是現今最熱門的研究重點，許多以此為目標的研究正持續進行中 (如表)。

表 5. 大腸癌的治療藥品一覽表

| | |
|---------------------|--|
| FDA 核准的藥品 | Fluorouracil, Capecitabine, Irinotecan, xaliplatin, Cetuximab, Bevacizumab |
| FDA 核准的合併治療法 | IFL : Irinotecan, bolus fluorouracil, & leucovorin ~ 第一線治療 FOLFIRI : Irinotecan, infusional fluorouracil, & leucovorin ~ 第一線及第二線治療 FOLFOX : Oxaliplatin, infusional fluorouracil, & leucovorin ~ 第一線及第二線治療 Intravenous fluorouracil & bevacizumab ~ 第一線治療 Cetuximab & irinotecan ~ 針對以用 irinotecan 主的化療組合治療不佳，且為上皮細胞生長因子接受器 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 陽性的患者 |

研究顯示，76% 大腸癌細胞膜上的上皮細胞生長因子接受器 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 為陽性，上皮細胞生長因子接受器 (EGFR) 為細胞膜表面上的一種蛋白質，它可以將細胞外導致癌細胞生長、繁殖以及抗死亡的訊號傳遞到細胞內，造成癌細胞的生長與擴散。所以，若能將其阻斷將可能停止一連串後續的疾病進展，ERBITUX 便是針對這種理論之下產生。

表 6. 抗上皮細胞生長因子接受器藥品的臨床試驗研究現況

| 分類 | 研究進行程度 |
|-----------------------------------|---------------------------|
| 單株抗體 (monoclonal antibody) | |
| Cetuximab (IMC-C225) | 第二及第三階段(FDA 已核准用以治療大腸直腸癌) |
| Panitumumab (ABX-EGF) | 第一及第二階段 |
| EMD 72000 | 第一階段 |
| hR3 | 第一階段 |
| MDX-447 | 第一階段 |
| ICR62 | 第一階段 |

| 酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors) | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Gefitinib (ZD1839) | 第二及第三階段 (FDA 已核准用以治療非小細胞肺癌) |
| Erlotinib (OSI-774 ; CP-358,774) | 第三階段 (FDA 已核准用以治療非小細胞肺癌) |
| EKB-569 | 第一及第二階段 |
| Lapatinib (GW572016) | 第一及第二階段 |

美國 FDA 在 2004 年核准 ERBITUX 使用於治療結腸直腸癌(Colorectal Cancer)，這個結果是根據一個在 329 例結腸癌病人試驗得出的結論，其中有 10.8%單獨使用 ERBITUX 的病人可延緩腫瘤的生長達 1.5 個月。若病人使用 Irinotecan (是結腸直腸癌的標準用藥，於 1994 年獲得 FDA 核准使用) 併用 ERBITUX，則有 22.9%的患者對藥物產生反應，並延緩腫瘤的生長達 4.1 個月。

(一) ERBITUX 作用機制

ERBITUX 是一種將人類及小鼠片段基因重組合成的單株抗體(monoclonal antibody, mAB)，它可專一性地與上皮細胞生長因子接受器 (EGFR) 結合，競爭性的抑制上皮生長因子的功能，使得癌細胞不能進行複製、繁殖、血管無法再生，並誘發癌細胞凋亡 (apoptosis)，不僅可抑制大腸癌細胞的生長，也可增強大腸癌細胞對化學治療藥物的敏感性。它在 2004 年 2 月被 FDA 核准用來單一或與 irinotecan 合併治療上皮細胞生長因子接受器陽性，且對以 irinotecan 為主的化學治療無效的轉移性大腸癌。

(二) ERBITUX 相關臨床研究

由於許多的研究支持 ERBITUX 的藥效，所以在 2004 年 FDA 核准單獨或與 irinotecan 合併治療轉移性大腸直腸癌的患者。根據 Cunningham 等人在歐洲 11 個國家 56 個研究中心進行的一個第三階段 (phase III) 研究，共有 329 位患者加入，隨機選擇 218 位患者使用 ERBITUX 加上 irinotecan，另 111 位患者則使用 ERBITUX 為單一治療藥。結果顯示，在合併治療組中有 50 位可達部份緩解，反應率為 22.9%，而單獨使用 ERBITUX 則有 12 位達部份緩解，反應率為 10.8%，在疾病惡化時間的中位數(the median time to disease progression)方面，合併治療組的時間也較長 (4.1 個月比 1.5 個月， $P < 0.001$)，接受合併治療的患者，平均存活時間為 8.6 個月，接受單獨治療的患者，存活時間則為 6.9 個月。

在副作用方面，單獨用 ERBITUX 的患者副作用較輕微，最常見的是瘡瘡樣的皮膚疹，有趣的是當分析有治療反應的患者中發現有皮膚疹較沒有發生多 (25.8%比 13%， $P = 0.005$)，是否意味治療期間發生皮膚疹的患者可能對 ERBITUX 較有治療效果，仍待更多研究證實。毒性在合併治療組比較常見，主要是疲倦和腸胃道如腹瀉、噁心或嘔吐等反應。除了持續推動先進的大腸癌治療藥物外，ImClone 公司也進行臨床試驗以評估 ERBITUX 在其他癌症上更廣泛的用途，包括臨床第三期 BMS-006 及 BMS-025 研究。公司也與國立癌症研究所合作機構合作，進行第一線大腸癌及第一線胰臟癌登

記病人的研究，同時有許多先期研究及計劃以進一步評估將 ERBITUX 應用在其他腫瘤方面的治療上。此外，公司也強化 ERBITUX 的發展與商品化應用，研究做為抑制血管生成 (angiogenesis) 的效果，具有使用在不同腫瘤與其他疾病的治療之應用潛力。

ImClone 公司也開發血管生成抑制劑，供不同腫瘤及其他疾病的治療，研究確認出潛在的單株抗體為基礎的抑制因子，統稱為 IMC-KDR 抗體。研究資料顯示，IMC-KDR 抗體能選擇性高度結合一種只表現在人類上皮細胞上的主要管狀上皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受體 (kinase insert domain-containing receptor, KDR)，而人類上皮細胞是排列在所有血管上的細胞，因此可能具有抑制血管生成作用。此外，完全來自人類的 1121B 抗體，是一種 anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2)，應用在第一階段臨床研究供治療進一步生長的固型腫瘤之用。此外，開發完全來自人類 EGFR 的抗體 11F8，已進行第一階段臨床研究以處理經標準治療失敗之固型腫瘤治療用。

在腫瘤疫苗的研發方面，包括臨床第一階段的 gp75 應用在黑色素瘤的 (melanoma) 使用，另一種單株抗體 BEC2 的臨床研究上，因為研究結果無法滿足小細胞肺癌治療的要求，在完成臨床第三期資料分析後，已與合作伙伴 Merck KGaA 同意不再進一步研發 BEC2。在其他產品線上候選產品，ImClone 公司也將持續研發，同時與學術單位與公司伙伴合作，在腫瘤研究上將著重在腫瘤細胞生長因子抑制因子及血管生成抑制因子，此外，也研發特定傳染病的診斷試劑及疫苗。這些研發產品雖已授權特定的合作伙伴，但公司並未積極再開發改進這些特定傳染病的診斷試劑及疫苗等產品。

三、ImClone 公司的產品組合

ImClone 公司的主要收入是藥品銷售的授權金。ImClone 公司生產 ERBITUX 後，必需依賴其他公司將藥品銷售至全球各地，例如施貴寶公司與 Merck KGaA 公司，與 ImClone 公司有共同的商業化與聯合促銷協議，施貴寶公司在美國及加拿大銷售 ERBITUX，而 Merck KGaA 則具有美、加、日以外的全球的專屬權利²⁶。自 2004 年以來，ImClone 雖然已有獲利，但獲利卻呈現高度變異。2006 年收到美金 112.7 百萬元的里程碑支付 (milestone payment)，然而在 2007 年，該公司被迫支付 1.1 億美元的專利訴訟和解金。

²⁶ Folprecht G *et al.* ASCO GI 2009. Abstract No: 296

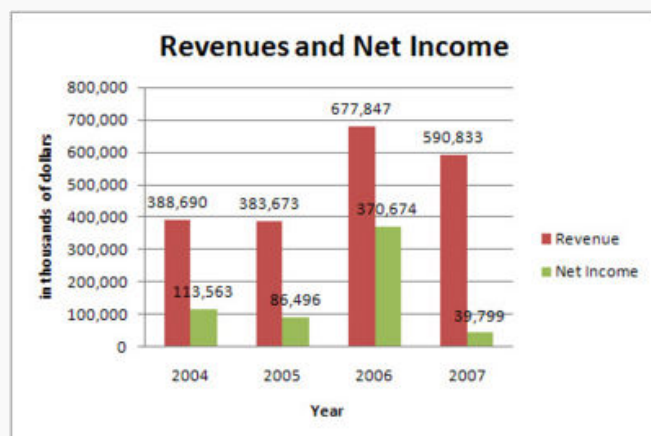


圖 15. ImClone 公司在 2004 年到 2007 年的營業額與淨利²⁷。

ERBITUX 的營收及獲利在 2006 年達到高峰，在 2007 年營收約衰退 12.84%，接近 US\$5.9 億元，淨利大幅下降 89.3%，至 US\$3,980 萬元，儘管如此，ERBITUX 在 2007 年的全球銷售仍然成長了 25%。若去除訴訟敗訴因素，淨利衰退 60%至 US\$1.49 億。

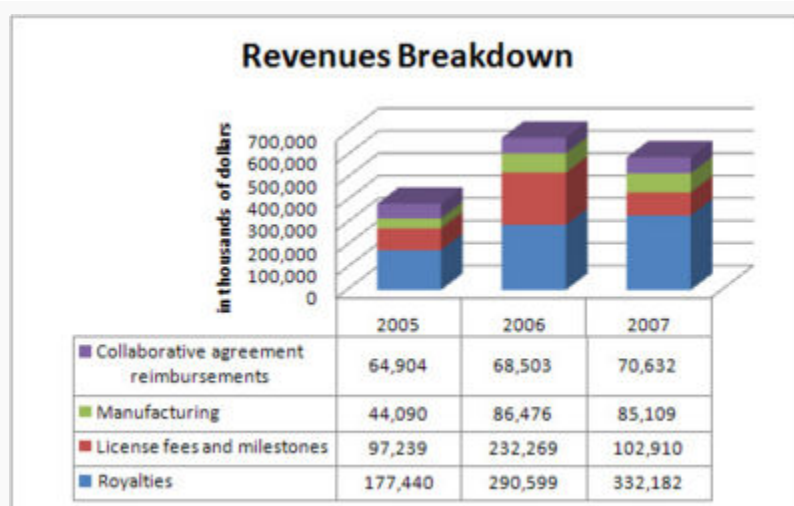


圖 16. ImClone 公司在 2005 年到 2007 年的產品組合²⁸。

四、ImClone 公司的競爭對手及相關產品

在製藥業中，腫瘤用藥是成長最快的市場之一。世界衛生組織(World Health Organization)曾預測，在 2000 年至 2020 年間癌症發生率將上升 50%，腫瘤藥物市場除了 2007 年僅成長 14%外²⁹，腫瘤藥物的生產費用每年約增加 20%³⁰，這與整體的藥品銷售形成強烈對比，其中 2007 年僅成長 3.8%，是自 1961 年以來成長率最低的

²⁷ ImClone 10-K FY 2007

²⁸ ImClone 10-K FY 2007

²⁹ IMS Health Predicts 5 to 6 Percent Growth for Global Pharmaceutical Market in 2008, According to Annual Forecast]

³⁰ [Abstract: Oncology Market Opportunities, Strategies, and Forecasts, 2006 to 2012]

一年³¹。而各種癌症市場的成長率卻有很大的差異。分析家預計，由於競爭日益激烈和非專利舊藥 Eloxatin 與 Elplat 進入市場³²，將會影響到 ERBITUX 的銷售額。根據禮萊公司(Lilly Eli) 2009 年的年報資料，該公司在 2008 年 11 月併購取得 Imclone 公司。在 2008 年，ERBITUX 的銷售額為 29.4 百萬美元(其中淨銷售額為 2.7 百萬美元，合作及其他收入 26.7 百萬美元)，而 2009 年 ERBITUX 之授權金及銷售金額增加為 3.908 億美元(其中淨銷售額為 92.5 百萬美元，合作及其他收入 2.983 億美元)³³。ImClone 已積極拓展 ERBITUX 在其他腫瘤的可能用途。肺癌的市場很大(每年約 US\$40 億元)，但有將近 50% 的患者不適用 Avastin³⁴，預期 ERBITUX 將會有 US\$20 億元的潛在市場。ImClone 認為 ERBITUX 能應用在不適用 Avastin 的肺癌病人市場³⁵。ERBITUX 的確較 Avastin 更具安全和耐受性，對進入肺癌市場將扮演重要角色。羅氏製藥 (Roche Pharmaceuticals) 的子公司基因技術公司(Genentech)是腫瘤研究的重要公司之一，其生產的 Rituxan / MabThera (rituximab)利潤相當可觀，在 2007 年的銷售額達到 US\$54.5 億元。相較之下，ERBITUX 以 US\$14 億元的全球銷售額(包括 Bristol-Myers Squibb 公司的 692 百萬美元及 Merck Serono 公司的 724 百萬美元)進入 2007 年生物製劑(包括抗體、蛋白質及胜肽等)前 20 名³⁶。

ERBITUX 的直接競爭對手，包括了 OSI 製藥公司 (OSIP)、Genentech 公司生產的 Tarceva (供治療非小細胞肺癌的二線治療藥及併用做為胰腺癌治療)。ImClone 公司希望可以進入肺癌市場。

這個領域另一個潛在對手是 AstraZeneca's 公司的 Iressa，該藥物在試驗中因無法延長患者存活期而退出部分市場，但是仍進一步開發在各種腫瘤的治療試驗³⁷。此外，在治療腫瘤的重組單株抗體產品，競爭對手還包括了 Genentech 公司生產的 Herceptin®³⁸、施貴寶公司，Avastin (bevacizumab) (Genentech 公司發展的藥物)、Merck Serono 及 Vectibix (panitumumab) (Amgen 公司在 2006 年 9 月由 FDA 核准用於治療因為表現 EGFR 的轉移大腸癌之第一線用藥，或是之前應用其他用藥的治療效果不佳時使用)³⁹，該藥物在 2007 年也通過歐洲藥品局 (European Medicines Agency, EMEA) 的核可，該藥物在 2008 年可通過加拿大的核准供治療非突變野生型 KRAS 並表現 EGFR 而難以處理轉移大腸癌用藥⁴⁰。Vectibix 預計會影響到 ERBITUX 的部份

³¹ [IMS Health Reports U.S. Prescription Sales Grew 3.8 Percent in 2007, to \$286.5 Billion]

³² Increasing use of Avastin, Erbitux, and Vectibix for Colorectal Cancer treatment will help offset generics erosion of Eloxatin and Elplat

³³ Lilly Eli & Co 10-K FY2009

³⁴ Rodman & Renshaw First Take 2/26/08

³⁵ ImClone's Next Act

³⁶ ImClone's Next Act

³⁷ ImClone 10-K FY 2007

³⁸ trastuzumab, 1998 年獲得 FDA 核可, 供治療乳癌之用藥

³⁹ U.S. Food and Drug Administration

⁴⁰ (OncoGenetics.Org (July 2009). "FDA updates Vectibix and Erbitux labels with KRAS testing info".

OncoGenetics.Org.

<http://www.oncogenetics.org/web/fda-updates-vectibix-and-erbitux-labels-with-kras-testing-info>. Retrieved 2009-07-20)

市場。但由於 *Vectibix* 的部份試驗結果未如預期，儘管降低了 20% 的產品定價，至今尚未明顯影響到 *ERBITUX* 的銷售額⁴¹。

ERBITUX 在轉移之大腸癌市場的市佔率約 13.3%，在第三線治療藥之市佔率更高達 30%。*ERBITUX* 在頭頸部癌症的整體市佔率約 35.6%，而在第一線藥物的市佔率約 35.4%⁴²。*Avastin* 的大部分銷售是在第一線市場，*ERBITUX* 是針對第三線的病人和不適用 *Avastin* 和其他第一線和第二線療法的病人的治療用。在大腸癌治療藥物的市場，*ImClone* 面臨 *Genentech's* 公司所生產的 *Avastin* 和 *Amgen's* 公司生產的 *Vectibix* 之競爭，市場佔有率的資訊顯示，*ERBITUX* 的治療方式與機制與 *Avastin* 及 *Vectibix* 有所不同，所以安全性及耐受性亦有差異。在進行治療時，*ERBITUX* 和 *Vectibix* 對於與標的受體有關的副作用也較 *Avastin* 來的輕微⁴³。如果 *Vectibix* 進行臨床試驗之結果與安全性良好且價位比 *ERBITUX* 更為便宜，預期可能將影響 *ERBITUX* 的銷售額⁴⁴。然而重要的研究發現，當大腸癌配合 *Avastin* 使用，治療效果並不顯著。許多醫藥公司都被市場認為正進行研發與 *ERBITUX* 相似的候選藥物，以治療癌症，這些公司包括了輝瑞公司、葛蘭素史克公司、諾華公司、惠氏公司、*Medarex* 公司和 *YM* 生技公司⁴⁵。

在進行癌症治療時，第一線藥物的市場最大且最有利可圖，*Avastin* 在早期癌症治療市場之市佔率雖有下降趨勢，但市佔率仍高達 62.5% 的主導地位。*Avastin* 在第二線市場的市佔率約 66%，遠遠領先 *ImClone* 公司。*Avastin* 在第三線治療也有些微的領先幅度，市佔率有 36%⁴⁶。*ERBITUX* 最初只被核准應用於第二和第三線治療之用，*ImClone* 隨後進行研究，並提交給歐洲藥品管理局(*European Medicines Agency*) 批准做為第一線用藥使用⁴⁷。*ImClone* 的進一步研究是要獲得批准在大腸癌治療市場的第一線用藥。

⁴¹ Analysis: Amgen to rock colon CA market

⁴² Rodman & Renshaw Monthly Oncology Report

⁴³ Combination With FOLFOX4, the Effect of Erbitux and Avastin On Survival Rates Will Drive Prescription Decisions in the Treatment of Stage III Colon Cancer

⁴⁴ Analysis: Amgen to rock colon CA market

⁴⁵ Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, Wyeth, Medarex, and YM Bioscience(ImClone 10-K FY 2007)

⁴⁶ Rodman & Renshaw Monthly Oncology Report

⁴⁷ Merck Applies to Extend Use of Erbitux for 1st-Line Colorectal Cancer

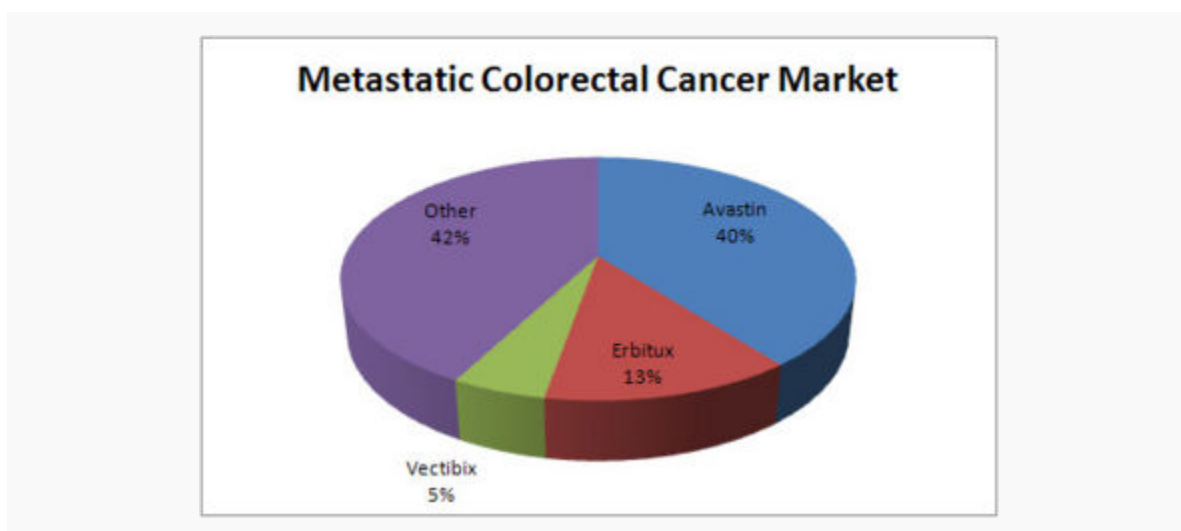


圖 17. 供治療轉移之大腸癌藥物的市場⁴⁸。

五、ImClone 公司價值變化

ImClone 公司股價隨著各事件出現發生變化。重要事件如：11/2001 BMS 投資時、該年底 FDA 未核准 ERBITUX、ImClone 創始人及家人(founder 及 co-founder) 於 FDA 未核准消息揭露前先行賣出持股的內線交易案(insider trading)，2001-2003 年年底收盤價變化，2/2004 FDA 核准後及 2008 年 BMS、Eli Lilly 爭相出價，最後 10/2008 由 Eli Lilly 收購 ImClone 為 100%子公司，ImClone 下市。

1. 主要事件及股價列示如下：

- (1) BMS 投資時價值：BMS 11/2001 投資 US\$1,007m，以 1 股 US\$70 取得 ImClone 19.9%股權，公司價值 US\$5.06bn。
- (2) 2001 年底至 2004 年核准時股價變化：12/31/2001 股價 US\$46.46，12/31/2002 股價 US\$10.62，12/31/2003 股價 US\$39.66，2/2004 FDA 核准後，03/11/2004 股價 US\$45.29。7/1/2004 股價達到歷史新高 US\$87.24。
- (3) 2006 年賣公司未果：1/2006 ImClone 想賣公司但找不到買主，主要是面臨強力競爭(Amgen's Vectibix & Genentech's Avastin)，Vectibix 低價搶市及越來越多廠商加入，相關營收恐受影響。因價格不理想，故 ImClone 於 2006 年年中暫停賣公司計畫。
- (4) 2008 年各方出價：BMS 7/2008 1 股 US\$60 元，其間有未具名出價 US\$70，BMS 2008/9 還價 US\$62，還威脅以取得委託書方式替換支持 Carl Icahn 的董事。
- (5) Eli Lilly 收購：10/2008 ImClone 同意以每股 US\$70 讓 Eli Lilly 以 US\$6.5bn 收購。

⁴⁸Rodman & Renshaw Monthly Oncology Report

2. 報酬率設算

- i. 整體報酬：相對 2001/11 BMS 投資時整體公司價值 US\$5.06bn，2008 年出場時公司價值 US\$6.5bn，若不考慮時間價值報酬率 **28.5%**，**IRR 只有 4%**。
- ii. BMS 個別報酬：
 1. 對 BMS 而言，單純考慮進出的時點股價都是 US\$70，看來報酬率為 0，考慮時間價值後可能為負。但比起於 2001 年底即認賠(損失 34%)，或於 2002 年最低點 US\$5.24(損失 92.5%)賣出或 2004 年一通過即賣出較佳(損失 35%)。最理想狀況是於 7/1/2004 賣出 US\$87.24(2001-2008 年最高點)，則可獲利 24.6%，但考慮其持股部位，實際上不可能全數在最高點出脫。
 2. 會計損益：BMS 於 2008 年處份時，於會計帳面上認列利益達 US\$895m(主因為 BMS 採權益法每年依持股比例認列 ImClone 損益，因此於處份時帳上成本只剩 US\$112m)。
 3. 較合理的算法為考量 BMS 對於 ImClone 投資之整體效益，摘要計算如下：

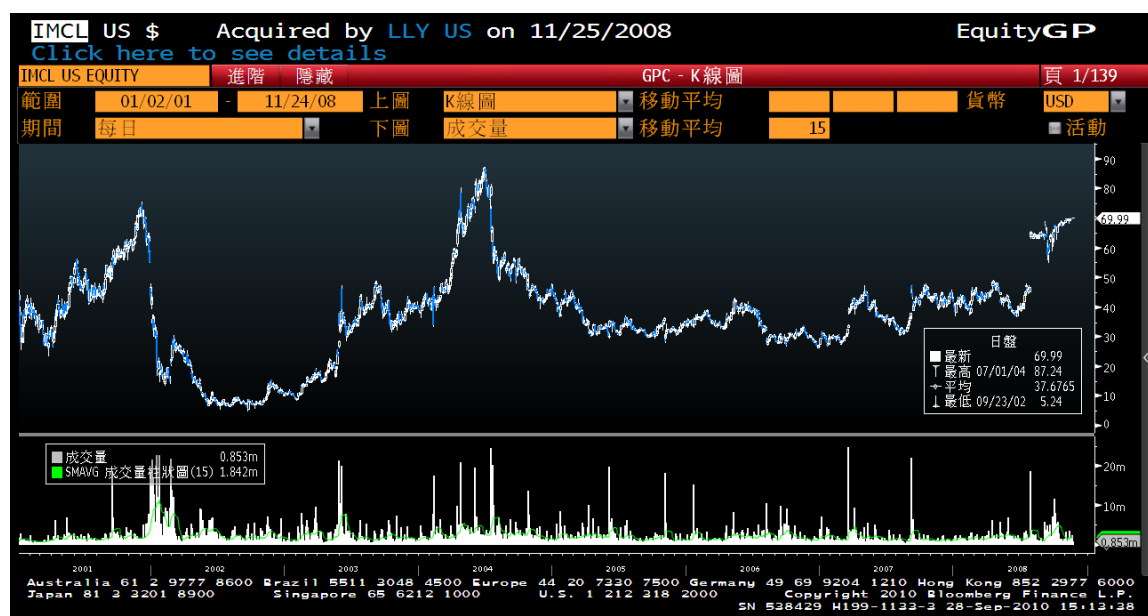
| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|------------------------------------|---------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| equity investment | - 1,007 | - | - | - | - | - | - | 1,000 | - |
| milestone payment | - 200 | - 140 | - 60 | - 250 | - | - 250 | - | - | - |
| Net sales | - | - | - | 261 | 413 | 652 | 692 | 749 | 683 |
| Distribution fees | - | - | - | 107 | 169 | 268 | 284 | 307 | 279 |
| Amortization of milestone payments | - | - | - | 14 | 14 | 37 | 38 | 37 | 37 |
| Japan commercialization fee | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 28 |
| CF | - 1,207 | - 140 | - 60 | 82 | 258 | 171 | 446 | 1,476 | 413 |

由於蒐集資料的限制，對 BMS 投資 ImClone 整體效益衡量可能並不完整，如銷貨成本及相關 ERBITUX 之管銷費用等在財報上並未揭露，因此未放入表中計算。

但就 2001-2009 年報資料看來，整理相關投資(equity investment)、階段性付款(milestone payment)、ERBITUX 營收、行銷費用(Distribution fees)、攤銷費用(Amortization of milestone payments)、日本行銷費用(Japan commercialization fee)如上表，並轉換成相關現金流量，計算內部報酬率(IRR, Internal rate of return)，可得 IRR 為 10.47%；若考量上述未計入的相關數字後，實際 IRR 應會調整。

(三) ImClone 股價變化及 BMS 持股比例

1. ImClone 股價變化



2.BMS 持股比例列示如下：

| 年度 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|----------|-------|------|------|------|
| BMS 持股比例 | 19.9% | 19% | 19% | 17% |

*BMS 持股數不變 持股比例變化 主要是 ImClone 流通在外股數增加

- (1) BMS 持有 ImClone 股數並無變化，主要是其間發行在外股數增加 (options、employee stock option、發行給 Merck KGaA、執行 Notes 轉換為持股)，股權比例稀釋所致。
- (2) 由於 BMS 持有二席董事(其中一席 2002 年辭任)，加上依股權合約成立四個委員會密切參與公司經營，具有影響公司決策的能力，因此 BMS 以權益法認列 ImClone 相關投資。

六、策略夥伴對公司的評價-智慧資本

新藥公司是以研發創新為主要的公司，擁有核心技術 (Know-How)，因此智慧資本佔公司價值比重極高。以下分人力資本、創新資本、流程資本及關係資本分別介紹 ImClone。

(一)人力資本

ImClone 公司主要專注在新藥品的開發，進行之研究包括臨床方面的計畫，例如生長因子阻斷劑、其他腫瘤生長抑制因子與血管生成因子等。因此，公司組成研發團隊，研究人員具有專業背景且在不同領域上互補技術，這些員工包括了各領域的科學家，諸如免疫學、腫瘤學、分子生物學、抗體工程、生物資訊、蛋白質化學、醫藥化學、計算化學、高速藥物篩選等。而進行之研究除了公司內計畫外，也與學術機構及其他公司合作，強化並支持研發效果。

此外，公司已成功吸引具有法律及財務經驗之商業經營員工以進行商業營運。公司在新澤西 Branchburg 的廠房也招募具有技術及專業的員工進行研發製造。在 2005 年 1 月 28 日，公司有 866 位專職之全時員工，其中 664 位在新澤西的廠房工作，160 位在紐約公司總部，42 位在 Brooklyn 廠房。員工之中有 64 位具有博士學位，6 位更具有醫生資格。

公司高度依賴在管理、營運和研發等主要成員。ImClone 了解優秀人才的激烈競爭。公司未來的成功有一部分取決於執行管理和科研人員繼續的服務，ImClone 有能力招募、培訓和留住高素質的管理、科研、生產、銷售和營運人才。

(二)創新資本

1.ImClone 公司的研發重點項目

(一)ImClone 夥伴及類別

ImClone 主要合作夥伴為 Merck KGaA 及 BMS，可根據主要功能別及各自承擔風險分類，看出整體合作架構：

| 功能 | 投資 | 研發 | 生產製造** | 銷售 |
|------------|----|----|--------|----|
| 風險 | 財務 | 技術 | 執行 | 市場 |
| Merck KGaA | Y* | Y | | Y |
| BMS | Y | Y | Y | Y |

*股權 milestone 權利金轉為持股

**生產製造部份於臨床試驗(clinical trial)階段委外 Lonza Biologics plc，待 FDA 正式通過後，由 ImClone 自行建廠生產，提供 Merck KGaA 及 BMS 銷售用。

1.Merck KGaA

Merck KGaA 為 ImClone 合作 ERBITUX 最久的夥伴，自 1990 年開始 BEC2 疫苗合作，1998 年開始 ERBITUX 合作：

- (1)12/1998 與 Merck KGaA 簽 ERBITUX 發展及授權合約:Merck KGaA 取得美國及加拿大外獨家銷售 ERBITUX 及日本共同發展權利(co-exclusive development rights), 於 12/31/2004 已支付 ImClone 權利金\$30m
- (2) Merck KGaA 支付股權 milestone payment US\$25m，交換 ImClone 股票 853,704 股。詳細支付時程如下表：

| Date | Amount of Milestone | Number of common shares issued to Merck KGaA | Price per share |
|---------------|---------------------|--|-----------------|
| May 2003 | \$ 6,000,000 | 334,471 | \$ 17.94 |
| June 2003 | \$ 3,000,000 | 150,007 | \$ 20.00 |
| July 2003 | \$ 3,000,000 | 92,276 | \$ 32.51 |
| July 2003 | \$ 3,000,000 | 90,944 | \$ 32.99 |
| December 2003 | \$ 5,000,000 | 127,199 | \$ 39.31 |
| July 2004 | \$ 5,000,000 | 58,807 | \$ 58.18 |

2. Bristol-Myers Squibb(BMS)

投資夥伴 BMS 取得股權介入經營，除取得 2 席董事(ANDREW G. BODNAR 及 Peter S. Ringrose，其中 Peter S. Ringrose 於 2002 年辭任)，成立 4 個委員會(聯合管理委員會 Joint Executive Committee, JEC、產品發展委員會 Product Development Committee, PDC、聯合商業化委員會 Joint Commercialization Committee, JCC 及聯合生產委員會 Joint Manufacturing Committee, JMC)，以確認依商業化合約完成 ERBITUX 產品商業化，4 個委員會簡介如下⁴⁹：

| Committees | 內容 | ImClone 或 BMS 為主 |
|--|-----------------------------------|--|
| Joint Executive Committee, JEC | 年度預算、跨年費用及依商業化合約執行相關條件 | 雙方共同組成並共同討論解決 PDC, JCC 及 JMC 爭議 |
| Product Development Committee, PDC | 管理進行中的臨床測試及審視進度、比較預算及實際的差異及相關法規費用 | 雙方共同組成(對製藥發展及行銷熟悉的高階主管)並由 ImClone 主導 |
| Joint Commercialization Committee, JCC | 審視、通過並執行行銷計畫，協調 BMS 行銷及銷售人力 | 雙方共同組成(對臨床實驗及行銷銷售熟悉的高階主管)並由 BMS 主導 |
| Joint Manufacturing Committee, JMC | 審視並協調供給製造 API 及產品，主導產品生產策略 | 雙方共同組成(對製造熟悉的高階主管)並由 ImClone 主導(除非 ImClone 製造 API 出問題，交回 BMS 主導) |

ImClone 與 BMS 重要合約內容摘要如下：

(1)BMS 承諾投資及合作，以 US\$2bn 取得小於 20%股權及共同研發 ERBITUX、上市後共同銷售的權利。

i. BMS 看好 ImClone 為 Biopharma 公司及其一系列 pipeline(如 growth factor blocks, cancer vaccines, anti-angiogenesis therapeutics)，決定策略投資 BMS。

ii. 9/2001 簽約，11/2001 投資 US\$1,007m，以 1 股 US\$70 取得 ImClone 19.9%股權，約定不同股權比重下之董監席次，以權益法認列 ImClone。

iii. 與 ImClone (Alliance& Investment)簽訂“commercialization agreement”(2001-2018 年)共同研發及推廣癌症藥 ERBITUX US\$1bn(2001 年支付 up-front payment US\$200m)。

iv. 取得 Right of First Offer 及 Right of First Negotiation 的權利。

⁴⁹ BMS 2001, 2002, 2003, 2004 年年報 www.sec.gov (8/9/2010 查閱)

ImClone 2001, 2002, 2003, 2004 年年報 www.sec.gov (8/9/2010 查閱)

(2)12/28/2001 FDA 未通過後 ERBITUX，於 03/05/2002 修改重要合約，商業條件修訂如下：

- i.總研發金額自 US\$1bn 降至 US\$900m。
- ii.milestone payment 時程修改為 03/2002 支付 US\$160m，03/2003 支付 US\$40m，03/2004 通過 FDA NDA 支付 US\$250m，支付後續相關行銷 US\$250m。

(3)由於 BMS 及 Merck KGaA 協助相關事宜，02/04/2004 ERBITUX 終於通過 FDA 審查，得以上市銷售。⁵⁰

| 其他產品 | 合作夥伴 | 合約摘要 |
|--|--|--|
| 激活血管生成化合物 (Angiogenesis Inhibitors) | 普林斯頓大學專屬授權 &Ludwig 研究所 | 專利申請範圍涵蓋了重組核酸分子、帶有鼠科動物 <i>flk-1</i> 受體、受體胞外部份的抗體以及含人類序列相似物 KDR 的基因密碼。ImClone 是該專利與公司內自行研發之血管生成因子抑制抗體以結合 VEGF 的專利受讓人。以特異性結合 FLT-4 (VEGFR-3)抗體及其在癌症治療上的應用。 |
| 維生素 E -鈣粘蛋白 (VE-Cadherin) | ICOS Corporation | 有關 VE-cadherin 及抗體的專利以供癌腫治療之用。 |
| Gp75 癌症疫苗 (gp75 Cancer Vaccine) | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center | 黑色素蛋白質 (melanotic protein) gp75 的專利與應用 |
| 噬菌體顯示技術 (Phage Display Technology) | 2003 年 3 月 Dyax Corp ("Dyax") 就特定噬菌體展示技術及噬菌體展示庫 (library) 協議專利及技術授權。 | 抗 - EGFR 單株抗體 IMC-11F8、抗-KDR 單株抗體 IMC-1121B，是應用噬菌體技術生產的抗體 |

2.研發經費

⁵⁰ <http://en.wikipedia.org/wiki/ImClone-8/9/2010>

ImClone 公司在 2002、2003 及 2004 年的研究發展支出，分別為 US\$142,862,000、US\$121,111,000 及 US\$82,658,000 元。2004 年和 2003 年的研究和開發費用，兩年比較減少了 US\$38,453,000 或 32.0%。

研究及開發的相關成本，包括了公司內部和合作型研究計畫、產品過程之開發費用、ERBITUX 和其他候選產品之生產成本及品質保證與品管成本。研究及開發成本，還包括合作夥伴所補償的成本。根據合作協議，在 2004 年及 2003 年的 12 月 31 日，分別約有 US\$24,508,000 及 US\$15,232,000 元的支出，供應給合作夥伴進行臨床研究之用。

在 2004 年，研發支出減少了 US\$38,453,000，主要是由於 ERBITUX 的契約製造商 Lonza 在生產過程的成本增加以及反應庫存成本所致。這些減少與 2003 年比較，也有一部分的原因是因為公司人數顯著增加，因而在總體工資和福利上的開支增加有關。

2005 年的研究和開發費用增加 20%，達到每年總額約 US\$1 億元。研發經費的大量增加，反映公司支持非-ERBITUX 產品線的發展以及生產 ERBITUX 供 ImClone 及合作伙伴進行相關臨床使用。

3. 專利與商標

ImClone 尋求在美國及國外技術及產品的保護，已經在美國，加拿大，歐洲，日本及其他國家提出專利申請。由於生醫製藥公司的專利位置通常具有高度不確定性，且涉及複雜的法律與事實問題。因此，公司營運之成功有賴於獲得專利以保護公司開發之產品、保護營業秘密及技術 (know-how)，同時獲得授權以便使用第三方專利保護的技術、進行公司營運而不致侵犯他人之智慧財產權。

4. 專利與授權

ImClone 在 2004 年底在美國或全球共獲得專屬授權或轉讓 99 個已核發專利，其中 51 項為美國核發的專利。同年也專屬授權或提出約 79 項專利申請案。

ImClone 已獲得加州大學專屬授權一項鼠科動物 ERBITUX 的美國專利，即 EGF 受體的抗體產品。此項專利之申請項範圍字面上雖不包括其他抗體在內，但在等同的專利法理論上公司認為仍具有涵蓋其他抗體之潛力。不論特定抗體是否等同專利說明書上涵蓋的抗體，唯有在可能侵權官司認定或對技術細節加以鑑定有爭議的抗體時才能判定。被 ImClone 授權該項專利者在美國之外並不具此抗體的專利保護。

此外，在癌症治療之 EGF 受體的抗體相關領域公司也申請另外的專利保護，以限制第三方進行 EGF 受體的抗體進行商業應用。特別的是，ImClone 亦尋求應用 EGF 受體之抗體併用化療以抑制癌症的專利保護。ImClone 也獲得 Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals，即 Aventis 的專屬授權，該項專利是使用抗 EGF 受體的抗體結合抗-防腫瘤因子進行癌症治療。在這個領域，ImClone 已經擁有一個美國、

加拿大及歐洲專利。在 2002 年 12 月，由 Scripps 研究所，Amgen 公司、Abgenix 公司及 YM Biosciences 等提出該專利在歐洲無效的異議程序，此提議結果造成 ImClone 在歐洲的該項專利被撤銷，ImClone 積極防衛其在該案中的地位。ImClone 也依據單獨應用 ERBITUX 或配合其他 EGF 受體的抗體等抑制因子，併用化療及放射療法治療較難處理的病人的結果申請專利保護。此外也申請包括複合型式 ERBITUX 及人型抗體及其片段應用在癌症治療的專利。

ImClone 與加州大學及 Aventis 的授權協議，要求 ImClone 因銷售 ERBITUX 而支付權利金。ImClone 也與 Genentech and Centocor 協議 ERBITUX 使用及製造的專利授權事宜，在 EGF 受體的抗體使用在特定用途上已達成協議，並洽商將抗體技術應用在不同方面的專利權，這些協議要求 ImClone 因授權銷售 ERBITUX 而支付權利金。這些授權亦可確保 ImClone 在抗體及癌症治療領域上獲得專利，且任何與 ERBITUX 的專利或授權相關議題將不再受到挑戰而無效。ImClone 目前或未來在 EGF 受體之抗體、產品及製程技術均將有適當的專利保護。

7. 營業秘密

ImClone 公司的某些技術持續以機密之營業秘密保護而未申請專利，以便此獨特技術得以持續創新，保護公司之競爭地位。這些技術，包括抗體與其他蛋白質分離純化的方法、不同宿主系統質體之收集以及一些針對特定蛋白質的抗體生產等。ImClone 公司與員工、顧問及共同研究者間的合作是在保密協定條約下，提供合作研究參與者了解這些營業秘密、技術及創新方法。相似的，公司員工及顧問在簽訂保密協定後，不得公開任何在公司任職期間所涉及之研發行動與機密資料。

8. 商標

ERBITUX、ERBITUX/cetuximab 與抗體的設計標誌、ImClone、ImClone 系統公司、標的腫瘤與抗體設計(TARGETED ONCOLOGY and the ANTIBODY DESIGN, pantone #172 "Orange")、企業標示，是 ImClone 公司的商標和服務標誌。在美國或外國司法管轄區內本公司已申請登記並等待各種商標的批准。在 2003 年 10 月，Exxon Mobil 公司提出針對 ERBITUX/cetuximab 與抗體設計標誌的反對通知書，這在美國專利和商標局是一個行政過程，其結果可能會拒絕公司的聯邦商標申請。ImClone 正與 Exxon Mobil 公司洽商以解決此商標的問題。

(三) 流程資本

ImClone 為 1984 年成立的新藥公司，2001 年 BMS 投資 ImClone 時，產品將經 FDA 審核，由於主要 pipeline 多在第二、三階段，因此專案流程的管理特別重要。在第二階段時(phase II clinical trial)，積極發展向外授權的機會 (Licensing-out)，或進行技術移轉或授權發展，或期待被大公司購併。

1. 開發新藥⁵¹：

⁵¹ ImClone Annual Report 2001

- (1) 由於 ERBITUX 目標市場為 130,000 人，小於 200,000 人的人口數，定義為孤兒藥(orphan drug)。孤兒藥係指於治療罕見疾病的藥，市場潛力不佳，美國 1983 年通過孤兒藥法案(orphan drug provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)，加速相關藥品研發上市。由於此類製藥廠獲利不易，政府給藥廠及生物藥(biologics)稅上優惠(tax benefits)，FDA 核准上市後給予藥廠 7 年行銷專賣期。
 - (2) 1997 年柯林頓總統簽署 FDA 現代化法案(Food and Drug Administration Modernization Act of 1997)，以加速("fast track")通過癌症治療及其他治療嚴重或致命疾病的藥物或治療之申請。這法案 1998 年初生效。符合此計畫者須要早期就與 FDA 互動，改善臨床前及臨床發展(pre-clinical and clinical development)的有效率性及同意設計臨床上主要有效性指標(clinical efficacy)需要提供支持並被核准。並以持續與 FDA 溝通的方式，完成 FDA 的 NDA or BLA 審核，並加速審核過程。在此加速審核過程，生產廠商必須持續臨床測試產品在行銷審核通過以確認替代性指標 (surrogate endpoint)預測臨床利益。
 - (3) ImClone 發展的 ERBITUX 符合此兩法案規範，將充份利用可加速通過審核的契機，將 ERBITUX 推向上市之路。
 - (4) 選擇候選新藥⁵²：研發單位搭配市場資訊，選擇開發新藥方向，並以專利、商標及營業秘密(trade secret)各種方式保護研發成果，並進行商業化。BMS 投入相關資源後，陸續發展出相關專利，如 ERBITUX、血管新生抑制劑(Angiogenesis Inhibitors)、血管皮膜(VE-Cadherin)、BEC2 及 gp75 癌症疫苗(Cancer Vaccine)、及一種和蛋白質表現及研究有關的重要技術(Phage Display Technology)。
2. 新藥開發組織：自行研發，並未委託新藥開發組織進行研發，但於研發前亦先委外進行相關行性研究。自 ERBITUX 經 FDA 通過後，先應用於大腸癌(Colorectal Cancer)，後來陸續應用在頭頸癌(Head and Neck Cancer)、非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer)及胰腺癌(Pancreatic Cancer)。
 3. 臨床試驗：與 Merck KGaA 合作進行 ERBITUX 相關臨床試驗。人體單株表皮生長受體抑制劑(Human Monoclonal EGFR Inhibitor)、癌症與血管增生單株抗體抑制劑(Monoclonal Antibody Inhibitors of Angiogenesis) (CP12-0401)、癌症疫苗(Cancer Vaccines) BEC2 及 gp75。
 4. 1991 年上市，2008 年成為 Eli Lilly 收購 100%子公司。

(二)關係資本

- 1.合作關係：ImClone 與許多公司建立合作關係，增加研究的廣度與深度，

⁵² ImClone 2004 年報

[http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/765258/000104746905006684/a2153719z10-k.htm\(8/14/2010 查閱\)](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/765258/000104746905006684/a2153719z10-k.htm(8/14/2010 查閱))

- (1) 1993 年 ImClone 購得加州大學聖地牙哥分校 Dr. John Mendelsohn 及其同事於 1980 年代所開發的 C225 的權利，C225 後來更改為 ERBITUX 做為商品名。
 - (2) BMS:開發、促銷及通路，簽訂商業合約(Commercial Agreement)、購併合約(Acquisition Agreement)及股東合約(Stockholders Agreement)。
 - (3) Merck KGaA: 開發及行銷簽訂授權及開發合約(License and Development Agreement)。
 - (4) ABBOTT LABORATORIES (Abbott)：以全球為基礎授權檢測產品及技術給 Abbott。
 - (5) WYETH：發展疫苗及授權合約-全球專屬授權合約生產及銷售研發期間發展的疫苗。
 - (6) GLAXOSMITHKLINE PLC：授權給 GlaxoSmithKline plc (前身為 SmithKline Beecham)某些專利及專利腦膜炎抗原相關 know-how 及材料，以專屬開發疫苗的目的。
 - (7) DAKO CORPORATION：DAKO 開發 EGF 接收器篩選工具。
 - (8) IMMUNEX CORPORATION：專屬授權專利家族及專利應用涵蓋 (flk-2/flt-3 受體)。
 - (9) MONSANTO COMPANY：Monsanto 研究調查可行性-與 ERBITUX 相容的化及非糖基化單株抗體。
2. 品牌、商譽及商標：在美國及其他主要市場申請相關商標，如 ERBITUX, IMCLONE, IMCLONE SYSTEMS, IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED, ENDOCLONE 及 ANTIBODY DESIGN (Orange)。
 3. 吸引投資的能力：公司於 1991 年上市後，發行選擇權，股票選擇權，後來發行承諾票據(promisory notes)，最大筆的就是吸引 BMS US\$1bn 的投資。
 4. 公司資訊及透明度：按相關法律規定揭露，惟於 ERBITUX 未通過時，公司創辦人兼總經理 Sam Waskal 及家人朋友等於資訊公開時先行賣出，觸犯相關內線交易(insider trading)的規範。由於內線交易醜聞，ImClone 公司曾一度面臨被 NASDAQ 要求下市(delist)的命運。

陸、InterMune 與 ImClone 案例比較

一、產品比較

ImClone 及 InterMune 未經 FDA NDA 通過的產品都符合孤兒藥的定義。兩家產品線相對單薄，因此產品未通過 NDA 對未來營收及現金流量影響很大，對股價有劇烈影響。

故將兩家公司產品線作個對照，摘要如下表：

表 7. ImClone 及 InterMune 產品線比較

| InterMune | ImClone |
|---|---|
| 肺病：針對肺纖維化(IPF) Esbriet® Pirfenidone 美國：完成 IPF Phase III 臨床試驗 歐洲：EMA 上市許可(AAA)審查中 | ERBITUX®大腸直腸癌三線用藥通過，嘗試用在肺癌、胰臟癌及頭頸癌。往第二線、一線用藥努力。 |
| 肝病：C 型肝炎病毒感染 Danoprevir(RG7227/ITMN-191) 2009 年 8 年通過 phase IIB 階段和第二代 C 型肝炎病毒蛋白酶抑制劑的研究 | 單株抗體抑制劑： IMC-KDR EGFR |
| 免疫系統： 天然蛋白質 Actimmune ®(干擾素 γ -1B) 治療效嚴重惡性骨症和慢性肉 | |

二、策略夥伴比較

Imclone 及 InterMune 策略夥伴在合作前都會做完整 Due Diligence，決定相關合作條件；待發生新藥未通過 FDA 事件後，再重新審視合作內容加以調整，將整理表格如下：

表 8. Imclone 及 InterMune 策略夥伴比較

| | ImClone- | | InterMune - | |
|----|------------|---------------------|-------------|--------------|
| | BMS(2001) | Merck KGaA(1998) | Roche(2006) | Marnac(2002) |
| 合作 | 1.考量 BMS 與 | 1.除 up-front | 與 Roche 合作 | InterMune 支權 |

| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| <p>前考 量及 條件</p> | <p>ImClone 產品線互補，BMS 可加速進入生技藥領域。看好在生物藥的技術能力及 pipeline，應用於 growth factor blocks、癌症疫苗及單株抗體抑制劑的能力。</p> <p>2.BMS 除橫跨研發生產製造及銷售外，加上股權投資，持股近 20%，介入董事會、管理、營運決策。</p> <p>3.簽定合作合約 (Commercial Agreement)、收購契約 (Acquisition Agreement)及股東合約 (Stockholder Agreement)</p> | <p>payment，依研發及 FDA 進度支付 milestone payment 並轉為股權</p> <p>2.取得美國及加拿大外，獨家銷售 ERBITUX 權利，及日本與 BMS 及 ImClone 共享發展 ERBITUX 的權利。</p> | <p>發展與商業化，Roche 除 up-front payment 外，依 clinical trial 進度支付 milestone payment，Roche 支付 67%研發費用，並在 FDA 核准後上市分享銷售利潤 50%</p> | <p>利金取得相關專屬授權。</p> <p>2007 年改以資產購買合約取代前約。支付 US\$13.7m 取得 Pirfenidone 相關資產，視後續是否通過美國 FDA 及歐盟 EMEA 狀況再支付費用</p> |
| <p>合作 後 (FDA 未通 過)考 量及 條件</p> | <p>1.在 2001/12/28 FDA 未通過後，與公司共同解決資金及重做實驗等問題</p> <p>2.修改相關合約 (Commercial Agreement)條件，調整總研發金額(自 US\$1bn 降至 US\$900m)及階段付款(milestone</p> | <p>研究結果無法滿足小細胞肺癌治療要求，停止癌症疫苗 BEC2 的研發。</p> | <p>InterMune 考量 HCV 市場競爭激烈及資源集中，面對 Actimmune 營收劇減，決定將研發成果以 US\$175m 賣給 Roche 籌足 IPF 補做實驗所需資金。</p> | |

| | | | | |
|--|----------------|--|--|--|
| | payment) 支付時程。 | | | |
|--|----------------|--|--|--|

三、智慧資本比較

1. 人力資本：人力資本是公司最重要的資產之一，公司在發展的不同階段所需人力配置不同。
 - (1) 可以從 ImClone 公司長大的過程看到這個變化，如 2000 年底員工共 179 人，73% 為研發臨床試驗人員，27% 為一般行政人員；29 個 PhD 及 3 個 MD，共佔 17%。2007 年員工共 1,128 人，88% 為研發臨床試驗製造人員，12% 為行政人員；71 個 PhD 及 13 個 MD，共佔 7%。2009 年 InterMune 員工共 121 人，53% 為研發人員，47% 為一般行政人員。
 - (2) ImClone 和 InterMune 主要經營團隊有跨醫藥、免疫學、腫瘤學、研發、財務及學界，學歷有很多跨領域的，如同時具備醫學博士(Medicine of Doctor, MD)、博士(PhD)、法學博士(Juris Doctor, JD)、商學碩士(MBA) 及理學碩士(Master of Science, MS)等。
2. 創新資本：
 - (1) ImClone 與 BMS 及 Merck KGaA 等大廠簽定合作商業契約，並以授權方式取得各種專利；InterMune 靈活運用授權、支持研發、購買資產合約等方式，取得產品研發過程至商業化所需的各種關鍵專利及產品權利 (product rights)。
 - (2) 皆投入大量研發經費，用於相關發現、研發等相關臨床試驗等費用。故需找合作夥伴共同分攤研發費用，以交換共享未來上市後的獲利(risk/reward sharing)。
3. 流程資本：
 - (1) ImClone 於 1991 年上市，2008 年成為 Eli Lilly 收購 100% 子公司。先以 ERBITUX 先鎖定大腸癌，再轉向肺癌、胰臟癌及頭頸癌。從三線的藥往二線及一線用藥努力，以取得更大的市場。
 - (2) InterMune 於 2000 年上市，專精肺及肝藥物研發。持續將非核心事業賣出 (如 Oritavancin 賣給 Targanta 及 Amphotec 賣給 Three Rivers)，近期將肝相關研發成果以 US\$175m 賣給 Roche，以全力支持 IPF 的研發。
4. 關係資本
 - (1) 除了研發合作等形成的夥伴關係外，還有生產製造、銷售通路等合作夥伴關係。
 - (2) ImClone 找到一個大夥伴 BMS，帶進大資金 US\$1bn，擔任兩席董事(其中一席 2002 年離開 BMS 故辭任)，介入經營，全力支持 ERBITUX 商品化通過 NDA 及上市。

- (3) 公司上市後雖然有較多的法規限制及財報接露等規定，但有相對多的籌資工具可以應用，因生技公司長期虧損，現金淨流出，需要將各階段技術權利交換現金流入，以支應公司長期的發展。

柒、策略夥伴投資策略考慮因素

(一)公司不同階段之投資人⁵³

公司位於不同發展階段，面對不同的風險及需要不同的資源，以度過到下一階段。美國籌資市場成熟，不同階段的公司也有相對應的投資群組，各自評估面對風險以獲取不同的報酬。以下為公司成立至上市(IPO, Initial Public Offering)不同階段及對應之投資人：

表 9. 公司成立至上市不同階段及對應之投資人

| 階段 | 種子 (Seed) | 草創 | 初期 | 商業化 | 上市前階段 (Messanine) | 上市(IPO, Initial Public Offering) |
|-----|-------------------------|---|--|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 投資人 | 朋友家人 (Friends & Family) | 中小企業 (SBIR, Small Business Innovation Research) 等相關補助(聯邦或州) | 天使投資人-個人或團體 (Angels- Individual /club) | 風險投資人 (VC, Venture Capital) | 投資銀行 (IB, Investment Banker) | 一般大眾及機構投資人 |

上市時，需同時考量募入發展產品最後一階段所需的資金。因生化產業風險較高，所以必須準備更多資金因應。

(二)策略夥伴投資策略考慮因素

策略夥伴一定要懂生技產業之特性及其風險，在其他產業有更好機會時，不見異思遷，仍能持續對生技產業投資，以獲取長期的報酬。

策略投資或收購公司的決策，牽涉雙方合作是否產生綜效，通常收購的決策較為謹慎，因此合作模式為漸近式的。

⁵³ (Andy Dale, BDV)華大商學院 8/6 Jennifer Koski, Technology Valuation Enhancement: Angel, Corporate and Venture Funding

合作(技轉/授權)、投資及收購三部曲：big pharma 先與 Biotech 公司技術合作，達成 milestone 之後投入 Biotech 資金後，會考慮是否有控制權，是否有董事席次，介入經營，根據不同分工，成立不同功能別小組，共同監督合作開發產品之進度，或協助研發、生產、製造及銷售等經營活動。待合作一段時日後，合作愉快，亦達到策略合作目的後，考量產品市場潛力後及對 big pharma 營收獲利貢獻後，才決定是否收購 biotech 公司。

由於人口結構的老化，老年後的醫療照護、慢性疾病及癌症用藥，對生技公司需求迫切，惟此產業特性，產品研發至上市時間長，變數多，需持續募資支持公司的發展，並需具備專業知識才能對產品及市場加以分析，一旦產品上市後，因享有專利的保護，有一段獨賣的權利，具有高風險及高報酬的特性。

美國生技產業比台灣早發展 30 年，所經歷過的問題都值得我們借鏡；加上美國資本市場成熟，投資人如 big pharma、專業生技創投如何挑選策略投資夥伴之投資策略，便成為我們分析的重點：

互補：Big pharma 產品線種類多，有固定產生營收的產品養新的產品線，財務狀況穩健，如果新產品線有任何延誤，相對生技公司的影響較小。但為了補充產品線及增加未來成長動能，big pharma 必需評估尋求策略夥伴或自行研發 (buy versus make) 的利弊得失，利用談判優勢持續找新的技術、產品及市場，補足 pipeline，生技公司便成 big pharma 取得產品、候選產品(product candidate)及早期技術(early-stage technologies)的最佳標的。

存活：公司策略夥伴對生技公司的重要，主要為了存活(survival)，因取得策略資金可以避免股市波動，及對華爾街的依賴(free from Wall Street)，增加存活的機率。

進入市場：藉由 big pharma 全球經營策略(global business strategy)，生技公司可取得進入全球市場的機會，另如進入遠東及日本市場還需要當地夥伴協助。

長短期平衡：在短期現金及長期發展取得平衡(Balancing the need for near-term cash and long-term growth)，big pharma 除了先期資金投入外，並提供數十年經驗團隊-自研發新藥至法規、上市的協助，幫助生技公司做中學(on-job training)。生技公司可將相關經驗應用於其他的計劃，降低對外部資源使用的依賴。

依據 Cynthia 的看法，如何挑選優質生技公司，可歸納為下列幾點：⁵⁴

1.經營團隊有相關經驗

⁵⁴ Cynthia Robbins-Roth(2001), From Alchemy To Ipo: The Business Of Biotechnology, Perseus Publishing, Cambridge, Massachusetts

由於經營事業是與時間賽跑，並沒有時間等待經營團隊摸索或培養能力。經營團隊及董事會成員有 biotech 實戰經驗(不是來自跨業、顧問公司或從做中學)，能夠計劃成功及失敗狀況並預做準備。

經營團隊有能力隨著公司不同階段演化而隨之調整以適應新局，如能度過公司只是證明概念階段(proof of concept)，讓創投持續支持公司，管理研發科學家的科研成果，轉成公司營運的目標-與臨床試驗及銷售搭配，讓公司持續進步，邁向上市(IPO)或合併購併(M&A)之路。這需透過口碑調查，以確認經營團隊及董事會成員具備相關經驗及能力。

2. 與頂尖學術單位有好的連結

公司是以營利為目的，因此一切支出是以能帶入現在/未來營收做考量，為了公司永續經營，且公司資源有限，須以公司整體資源配置做考量。由於生技科技公司最大的成本為研發費用，為了改進目前產品並佈局未來，需慎重考慮研發成果是否能商業化。因此需借重外力，以頂尖學術單位(如 Harvard, Stanford, Yale, John Hopkins 等)的研究成果，如新發明、論文、工具及化合物等做基礎，以產生新產品。

是否有科學顧問(SAB, Scientific Advisory Board)可給公司客觀的外部建議，並挑戰內部研發人員相關的假設，必要時限縮研發規模，以確認與公司發展方向一致。

公司需要的研發人員並非諾貝爾獎的大師，而是主動積極願意為公司目標貢獻心力的研發人員。

3. 有商機的自有技術

令人興奮的技術是臨床實驗及商品化的技術，並能證實相關的連結。此技術具有強的跨領域平台(platform technology)，並可支持多項產品發展機會，而非僅為單一產品，並有強的智財組合保護(IP portfolio)。

不是所有的技術都可成立公司，需能產生營收支撐公司成長的技術，對公司才有價值，否則需考量取得互補技術的授權(in-licensing)，加強此事業發展；不然就將此技術授權給策略夥伴(out-licensing)，讓此技術與其產品線整合，以收取以營收為基礎相關的權利金。

智財策略：專利及營業秘密為公司阻絕競爭者進入市場的必要手段，因此智財保護及維持競爭相當重要。公司必需取得產品發展相關的技術，並僱用有經驗的專利律師申請專利及協助取得相關智財保護。並與學術機構或合作夥伴簽約，取得未來持續可使用新發明或技術的權利。由於申請專利至美國專利商標局核可(US Patent and Trademark Office) 有時間差，且專利有效性又需待有爭議時由法院判決。因此此部份的技判斷需要有專家共同確認，以降低投資風險。

目標市場的技術的變遷將會使相關的開發付諸流水，因此跨領域的技術會比單一應用的技術有價值，雖然公司因資源限制需專注特定產品開發，而非使用廣開產品線

散彈打鳥策略，但產品面對的市場風險是很難規避的，若目標市場發生變化，公司技術也無法調整面對不同市場，將導致公司競爭力消失或滅亡。因此發展跨領域的技術平台較單一應用領域的技術安全。

投資人必需判斷公司位於何種階段，具有多少價值，目前價格是否偏離其價值，該持有或該出場。

4. 取得資金

引進公司策略夥伴，可提供獨立於華爾街的資金，及公司發展階段所需資源，並可靈活使用各種財務工具（不只是股市）。由於開發新藥至上市需要至少 10 年，需 US\$800m 至 US\$1bn，生技公司如何取得 big pharma 的資金，支應相關產品發展就十分重要。

公司策略性投資較純財務型投資考量點略有差異，策略投資人除帶入資金外，還會投入人力、資源、設備，以加速研發進度，進行商業化。如果不同產品線都有相關策略夥伴支持，或找到一策略夥伴支援所有產品線，因策略夥伴資金及相關資源較為豐富，將有助於公司成長⁵⁵。

由於生技公司產品較為專業，爭取到 big pharma 投資等於 big pharma 為其背書，為其他投資人驗證此生技公司為適當的投資標的；許多財務投資人會待策略投資人投資後，視為間接認可公司價值(validation)，增加投資成功的機會，而將資金投入。

5. 區域性(location, location, location)

區位及群聚效應會增加公司的價值。相同產業的公司會形成產業聚落，不但方便業界間交流合作，加強聯結，較易形成夥伴關係產生綜效。

另對於資金募集有其便利性，大的機構投資人(策略夥伴及創投)會考量拜訪公司的相關成本，位於產業聚落外的公司往往得不到青睞，不利所需資金募集及後續未來上市櫃規劃。

6. 產品開發策略

為了開發產生許多營收的新藥，新藥必需有新穎性，並需考量投入成本及產生營收規模以選擇目標市場，進行產品開發，如選擇針對少數病人的致命的疾病或多數病人的慢性病。最重要的是藥需要有效且安全，並通過 FDA 的核准上市。

如慢性發炎(chronic inflammatory diseases) 雖是 US\$1bn blockbuster 大藥，由於病人用藥時間長、病人眾多，持續影響深遠，因此所需上市臨床實驗較為繁複，開發成本大量增加，FDA 更重視毒性及有效性是否持續。

因此如何將科學技術轉成商業機會，需評估技術及市場，考量公司資源及限制，擬定產品開發策略。

⁵⁵ Ernest & Young (2010), Beyond borders Global biotechnology report 2010.

7. 避免狂熱(fads)

不要一窩風，重要的是公司的本質及方向。生技界也有不同的話題公司及當紅的產品，如之前流行的 Geonomics (有 pharmacogenomics, dianomics, proteomics 等 50 種)，是否每家公司都需在使命宣言(mission statement)上加入當紅的話題以吸引資金進駐。公司的方向必需要明確，不要因為募資的因素(如較易募資及取得較高的每股價金(評價)，隨著當紅產業搖擺，對公司長遠發展不利，也引進不適合的投資人。埋下後續股東/董事會和經營團隊不合的種子。

(三) 國外生技創投如何擬定投資策略及挑選標的

經由華大商學院 Dan Tunrer 教授介紹，得以拜訪西雅圖生技創投 Integra ventures 之 CEO& partner Joseph K. Piper。將該公司投資策略及投資條件摘要如下：

1. 投資策略(area of investment)及投資條件 Investment Criteria

選擇新藥研發(Drug Development)、醫療器材(Medical Devices)及醫療照護(Healthcare Services)三領域，主要是考慮團隊的經驗、能力及限制，挑選投資標的並陪著公司成長，以合併購併或上市處份出場。

- (1) 階段(Stage)：早期(Early stage)、成長期(growth stage)及晚期(late stage)。
- (2) 證券形式(Type of Security)：特別股(Preferred stock)、普通股(common stock)。
- (3) 投資金額(Investment Size)：依公司階段與其他創投的狀況投資\$0.5m to \$2m。
- (4) 產業(Industries)：生技(Biotech), 醫療器材(Medical Devices),及醫療照護產業(Healthcare Services)。
- (5) 管理(Management)
直接相關經驗對尋求創投資本，吸引優秀的人才的能力，建立相容的營運規模。
- (6) 地區(Geography)
美國西北部，偏好在環太平洋區域。

2. Big pharma 與 Biotech 公司各取所需：Deloitte Recap LLC⁵⁶資料可看出 big pharm 面臨 pipeline 枯竭，對策不是購買生技公司(Merges and Acquisitions, M&A)就是談授權(License)取得相關技術，以建立 pipeline 及加速商業化時程。
3. 金融海嘯後投資回收期加長：資本市場轉差後，投資人出場時程相對延後，big pharma 策略更加保守，轉向投資後期(late stage)公司，因此生技公司投資回收之等待期加長，需要準備更多資金因應。
4. FDA 審查的不確定性：其投資之公司也經歷過未通過 FDA 申請上市許可(NDA)之歷程，因上市時程延後(不但預期營收產生點延後，增加相關研發費用及不確定性)，因此需繼續募集資金，支應相關後續實驗及再度申請之資金需求。新的投資人亦需確認風險與報酬，由於未通過上市許可，對預期未來現金流量折現值降低，因之每股價值降低，故募資面臨 down-round 的狀況(即當次募資之每股價格低於前次募資每股價格)，為增加原投資人繼續投資的動機，故採取”pay to play”策略(要求原特別股股東若不認購新股，原先所有特別股立即轉成普通股，即喪失公司清算解散時獲得優先清償的順位)，以期順利抑注資金，最後同時導入應用上述方法，順利導入新的資金。
5. 原投資人是否繼續投資取決許多因素：有的投資人口袋夠深，了解生化產業特性及循環就會繼續投資，等待更好的報酬；有的投資人對產業不熟悉或對公司沒有信心，就不會繼續投資或就認賠出場。除與口袋是否夠深外，也與各投資人事前評估風險及認知風險的能力有關，若能理解生化產業的風險並認為此風險可控制，就能持續投資。

因此生化產業法人投資人於公司各階段評估風險能力就十分重要，在確認風險後，必需設計交易架構，將一些潛在的上檔 (upside) 獲利機會與夥伴分享，以培養夥伴關係，這樣雙方利益才會一致，因此不會發生零和遊戲(zero-sum game)的狀況，若公司未來有任何不利的狀況發生時，雙方藉培養出的革命情感，並共同尋找解決問題的實際做法。

歸納上市公司投資人及未上市公司投資人特性如下：

1. 上市公司投資人：上市公司於集中交易市場交易，流動性大、另因多數投資人持股分散，除非投資人持股比重達到一定比例，沒有動機及能力了解公司重要資訊，或與公司緊密合作。
2. 未上市公司投資人，主要以創業投資公司為代表。創投與被投資公司(生技公司⁵⁷)關係如下：

⁵⁶ www.recaprx.com (8/15/2010 查閱)

⁵⁷ 8/13 拜訪華大商學院財務系教授 Lance Young，及 IACVA 主席 William H.Hanlin, Jr.，綜合 Lance

- (1) 熟悉生技產業特色，生技產業投資金額大、回收期長，公司可在技術不同階段將技術增值，並分階段賣斷/技轉/授權；
- (2) 長期投資為高風險高報酬的投資，投資人選擇此產業，面對 FDA 相關法規及 NDA 申請上市的風險，會相信政府運作規則公正，因此投資人已評估過並有心理準備，故能長期持有。
- (3) 初創公司早期需靠親朋好友支持，之後靠天使投資人(angel investors)、研發成型進入商品階段後靠創投支持，創投會與公司緊密結合，給蘿蔔及鞭子，控制與獎勵並行，對公司重大事項有否決權，並激勵原經營團隊(Earnout)，以提升經營績效，加速創投出場時程(exit planning)，期於公司上市後出售公司。
- (4) 上市後投資人主要為機構投資人，如共同基金(Mutual Fund) 及退休基金(Pension Fund)等長期投資人，承擔不同階段的風險，並交互接棒，讓投資有流動性的狀況。
- (5) 美國投資市場成熟：投資人明瞭各階段風險，能評估公司狀況，並願意等待，以獲取較高的報酬。投資人熟悉市場運作的產品及工具，可選擇適合的產品。

(四)Morgan Stanley 如何評價 InterMune

評價理論常用的方法有成本法、收益法及市場法。生技製藥產業企業評價另需考量產業差異，如藥品市場風險高的特性：

1. 開發期長、風險大、投資多，需靠專利保護獨賣的權利
2. 越到後期投資風險越高
3. 現金流量淨流出，不斷有資金需求

但實務上對於大多數只有兩三種產品的公司，相關臨床的實驗結果及是否通過 FDA 申請變成影響股價最重要因素，宣佈這些事件結果直接影響公司股價。因此在新藥不同發展階段，必須使用機率因子代表成功的機率，這些直接影響股價，另需考量新藥開發各階段相對應成本及風險。

常用方法摘要如下：

1. **市場比較法**：以其他同類上市公司為比較對象(comparables)，計算該公司的價值，生技常用的為市值營收比(PS multiple)。以同業的平均 PS 乘以該公司的營收，算出該公司的市值。也可以應用在計算 pipeline 的單一產品上。
2. **收益法或現金流量折現法(Discounted Cash Flow, DCF)**
因為生技製藥公司投資期長、回收慢，因此用 DCF 算來價值可能為負或甚至可能為零。較適用於晚期或上市後的公司，通常股價都會大於 DCF 法所

算出的價值。

3. 風險調整淨現值法 (Risk Adjusted Net Present Value, NPV)

生技公司價值等於藥品發展專案(drug-development project)的和；以下列簡式表示：

$$DCF \text{ Value Drug A} + DCF \text{ Value Drug B} + DCF \text{ Drug C} \dots \dots = \text{Total Firm Value}$$

生命科學相關公司(life sciences companies)如製藥、生技及醫療器材公司 (pharmaceuticals, biotechnology, & medical devices)相對其他產業，受法規影響相當大。R&D 時間、成本及申請上市及回收的時程⁵⁸都需估算，對通過及不通過設不同機率，並對應不同市場佔有率*市場值，算出期望值。

NDA 為臨床三期之後，若未通過 NDA，需重新做實驗，產品延後進入市場，將對應現金流量往後延至少 3 年

另有實質選擇權(Real option)法，面對新藥開發期間長及各階段不確定性，有些學者建議使用 real option pricing，常見方式有 Black Scholes model 及 binomial decision tree 等。

Morgan Stanley InterMune 評價模式

表 10. Morgan Stanley InterMune 對於 InterMune 三產品之評價

| 產品 | 考量點 | 評價方式 | | |
|-------------|--|----------------------------|----------------------------|-------------|
| | | 樂觀 Bull | Base | 不樂觀 Bear |
| Actimmune | 管理當局認為有業界 2x 的水準，MS 考量營收下滑，調整為 1x | 1x 營收 | 1x 營收 | 1x 營收 |
| Pirfenidone | 歐盟 EMEA 是否通過？美國未來是否接受日本 Shionogi 資料而不需再做 | 歐盟 EMEA 通過並享有 10 年孤兒藥的獨賣期* | rNPV(通過機率 30%及 NPV US\$24) | 歐盟 EMEA 未通過 |

⁵⁸ [http://www.slideshare.net/webgoddesscathy/business-of-biotech\(7/16/2010](http://www.slideshare.net/webgoddesscathy/business-of-biotech(7/16/2010) 查閱)

| | | | | |
|------------------|-------------------|----------|----------|----------|
| | phase III? | | | |
| Hepatitis C(HCV) | 與業界小型 HCV 公司同 | US\$200m | US\$200m | US\$200m |
| 評價/股 | | US\$26 | US\$10 | US\$3 |

*若美國 FDA 也通過股價有機會到 US\$40 以上，超過 US\$26

Actimmune 為營收主要來源；其中 Pirfenidone 於今年 5 月未通過 FDA NDA，2011 年第一季是否會通過歐盟 EMEA 申請，還待觀察，以機率值計算期望值如下表：

Exhibit 2
Our Probability Based Risk/Reward Similar to Street

| | Probability | Stock Price | Expected Stock Price | Expected vs Current Delta | Prob Weighted Delta |
|-------------|-------------|-------------|----------------------|---------------------------|---------------------|
| Approval | 31.8% | \$10.31 | \$26.00 | \$15.69 | \$4.99 |
| No Approval | 68.2% | \$10.31 | \$3.00 | -\$7.31 | -\$4.99 |

Source: Company data, Morgan Stanley Research

如何計算每股價值，即將三產品展開，分開算市值後加總，扣除淨負債後除以股數，算式摘要如下表，細項說明如下：

Exhibit 3
Sum of the Parts Highlights Pipeline Risks

| VALUATION - Sum of Parts | |
|---------------------------------|-----------------|
| Actimmune | |
| Annual Sales (\$mn) | \$20 |
| Sales Multiple | 1 |
| Mkt Cap Value | \$20 |
| Pirfenidone | |
| NPV value | \$24 |
| % chance of Success | 30% |
| Per Sh value | 7.059 |
| Mkt Cap Value | 388 |
| HCV | |
| Pipeline mkt cap value | \$200 |
| Net Debt | |
| | 61.1 |
| Sum | \$546.82 |
| Per share value | \$10 |

Source: Company data, Morgan Stanley Research

每股價值評估方式⁵⁹為將 pipeline 展開，依各 pipeline 產品適用的評價方式，分別推估後加總。如推估產品成功機率乘以淨現值，或市值營收比等，或產品市值等。

(一) pipeline 市值計算

1. Actimmune：年營收(以產品整體市場及所能取的市場佔有率推估，或依自有產能或依市場成長率推估)乘以市值營收比(Sales multiple 或 P/S ratio)，可以換算出此產品的市值，US\$20m。
2. Pirfenidone：產品成功機率乘以淨現值(NPV, net present value)，換算成市值。FDA NDA 影響如何放入評價模式
以事件研究(event study)的方式，評估是否通過審查對股價之影響。在事件未發生前，是以機率評估各種可能性，考慮未來現金流量，並計算股價的期望值，US\$388m。
3. Hepatitis C(HCV)：參考類似產品公司的市值，US\$200m。此部份與後來以 US\$175m 賣給 Roche 差異 US\$25m。換算每股價值影響數為 US\$0.457。

(二) 淨負債(Net Debt)

為負債減現金及約當現金，US\$61.1m。

(三) 計算每股價值

每股價值等於市值(一)減淨負債(二)除以股數，可得 US\$10。

⁵⁹ David Friedman, MD, & Sara Slifka, InterMune, Morgan Stanley, Sep.7, 2010
2-74

捌、國內創投對生技製藥公司投資考慮因素

相對於國外投資生技製藥公司多為策略夥伴，不是單純只帶入資金。國內創投對生技製藥公司投資，多為純投資，訪問若干家生技創投，將投資考慮因素，歸納如下：

一、國發基金⁶⁰

行政院國家發展基金成立於民國六十二年。早年以投資經建計畫中之重要生產事業如石化、半導體工業為主；近年來則配合台灣經濟的轉型與政策發展方向，積極投資於生物科技與數位內容產業。

目前投資範圍包括半導體、光電、通訊、金融、精密機械、交通建設及生物科技等領域。透過基金資源的投入，對於經濟發展產生催化作用與乘數效果。

經濟發展是全民共同的願景，也是台灣生存的命脈。生物技術產業為我國政府推動發展之重點產業，國發基金鑑於此產業具有高風險、高技術密集、研發時間長、投資金額大但附加價值高之特性，故依『促進產業升級條例』成立政府基金，從事產業升級或改善產業結構之重要事業或計畫，基於鼓勵我國生物技術產業發展，加速關鍵性生物技術研發。

由於國家政策支持生技產業，國發基金自 1998 年至 2010 年共投資 NT\$200 億，並以直接投資或投資創投方式參與相關投資(官股投資小於 49%為限)。

投資內容包括原料藥、檢驗試劑、疫苗(人用及動物用)、新藥(含新劑型)、血漿製品、中草藥、花卉及生技農產品、生物農藥、生技水產養殖、生技環保產品、醫療器材及其他經主管機關重點推動或推薦者等。

審核方式，需提供簡報資料及營運計畫書：

- (1)計畫要點
- (2)產業與產品
- (3)製造與技術
- (4)建廠計畫
- (5)產品價格與成本
- (6)市場與行銷
- (7)競爭性分析
- (8)組織分析
- (9)財務預測
- (10)風險分析

⁶⁰ 國發基金網頁 www.df.gov.tw(10/14/2010 查閱)

(11)財務效益

(12)經濟效益

另依『中央政府特種基金參加民營事業投資管理要點』審查之重要項目如下：

- (1)投資目的。
- (2)所營事業。
- (3)資本組成、投資總額及資金來源。
- (4)投資效益（含技術、財務及市場可行性）分析。
- (5)風險分析。
- (6)分年進度。
- (7)經營管理分析。

行政院國發基金依『投資作業規範』審查相關投資案，重要項目包括：

- (1)投資計畫是否符合本基金運用宗旨、投資範圍等。
- (2)產業與產品分析。
- (3)製造與技術。
- (4)建廠計畫。
- (5)價格與成本分析。
- (6)組織結構與經營團隊分析。
- (7)資金來源與運用分析。
- (8)市場與行銷策略分析。
- (9)財務計畫分析。
- (10)風險分析。
- (11)內部投資效益分析。
- (12)財務與經濟效益分析。

由於政策投資生化產業主要在公司早期階段(early stage)，會邀請產官學研專家共同看案子。技術及財務評估委外，主要是審營運計畫書(Business Plan)，書面審查以了解技術可行性及建立財務評估模式；另外若對已成立的公司，將協同律師及會計師一起訪查，做實質審查(DD, Due Diligence)，並出具報告，相關的實質審查內容由律師及會計師專業判斷。另會特別針對負責人徵信，對債信、票信是否有背信的部分審查。

新藥的部分，如技術定位、專利、製造策略及成本策略，都會請生技專家評估。惟受限政府採購法，超過\$10 萬元都需公開招標，此為政府部門的相關限制。

二、上騰生技顧問股份有限公司

管理顧問公司

上騰生技顧問股份有限公司成立於 2003 年 11 月，為一專業基金管理顧問公司，主要從事於國內外生技產業直接投資業務。上騰生技顧問股份有限公司是由永豐餘造紙公司董事長何壽川先生所創立⁶¹。

創投資金

上騰生技顧問股份有限公司管理的兩基金規模共 NT\$37.2 億，包括 2005 年 7 月上智生技創業投資股份有限公司(Taiwan Global BioFund) NT\$22.5 億及 2007 年 4 月加強投資中小企業委託投資管理計劃(SME BioFund) NT\$14.7 億。投資領域包括生技、製藥、診斷、醫療器材及醫療電子相關產業，並挑選有機會位居產業領導地位的公司為投資標的。

生技創投成功要素⁶²，選擇成功投資標的的重點：

1. 經營團隊(team)：團隊的差異化及提供有附加價值的團隊。
 - (1) 國外團隊多為科學創業家(scientist entrepreneur)或具有業界實務經驗；學位背景多為跨領域的，如同時具有 MD 及 MBA 或 Ph.D 及 MBA 或 MD 及 JD 等。團隊較有彈性，沒有科學家的偏執，也不會只從研發的觀點看公司的營運。
 - (2) 多具有創業的經驗(不論成功或失敗)，清楚知道自己擔任經理人的職責，不推諉卸責，了解創業過程可能遇到的問題並著手解決。
 - (3) 國外學校或研究單位的科研品質較佳，並較國內熟悉商業化或商品化的過程，也熟悉設立公司、經營的營運模式。
2. 營運計畫(business plan)：需包括研發管理、法規行政(regulatory administration)、資金來源、企業發展規劃(Business Development)及出場策略(Exit strategy)等。

尤其是投資人最關心出場規劃，進場前需清楚了解資金出脫管道是否順暢或停損點的設置，如里程碑(milestone)的設定，並了解此里程碑設定是否合理，團隊需要多少資源才能達成及如何達成。

- (1) 了解公司想賺及可賺的是產業鏈哪一段的錢，不是每件事從頭到尾都要自己來。清楚了解公司的資源與限制，及跨產品線所需資金，全心專注自己的專長，不三心二意，只做能做的事而非想做的事。
- (2) 了解商品化所需要的資源，將此過程拆解為數階段，各自尋找適合的夥伴合作；縱使產品最後不成功，也在團隊內累積足夠的相關經驗，為其他產品做準備，儲備能量。
- (3) 了解公司在產業鏈的位置，及需與其他公司合作開發的部分，尋找適合的策

⁶¹ 上騰生技公司網頁 [http://www.tgbfund.com.tw/fund.htm\(10/21/2010](http://www.tgbfund.com.tw/fund.htm(10/21/2010) 查詢)

⁶² Allen Lin, "Valuation in Biotech Industry-Perspectives from BioVC", IACVA 2009 Taipei International Conference

略夥伴。國外有專業的營運發展(BD, Business development)人員負責，積極運作，尋求夥伴關係的建立；另國內多屬單打獨鬥，珍藏自己的研發結果，亦不願共享資源和合作，在國內沒有看到同業及異業的結合，更談不上走出國，尋找國際的策略夥伴支持。

3. 跨平台技術(Platform technology)

- (1) 控制研發經費，發展多應用領域的跨平台技術，只專注技術，並與策略夥伴合作加值及增值。
- (2) 此跨平台技術有製程 know-how 及方法專利保護。

4. 智財 IP

- (1) 特別對專利(patents)範圍(Claims)的解讀，生化的 IP 重點是成份的部分，除了委外 DD 及例行專利檢索外，並需仔細解讀每一個專利的範圍，確實了解專利界定的保護範圍。
- (2) 專利(patents): 取得免於被告及自由營運的權利(freedom to operate)及使用靈活的授權策略(licensing strategy)。

5. 潛在市場總額(addressable markets): 如果取得所有潛在客戶可以產生的營收。並非分析師估計的市場量，了解顧客是誰，顧客在那裡，誰會買產品，是個人、企業、政府或海外。

6. 資金(capital): 資金來源來自創投還是天使或銀行家。公司有持續取得資金的能力，維持公司的生存發展。

玖、結論與建議

實證研究顯示，新藥成功進入下一個研發階段或通過上市審核，將對股價產生正向的激勵效果，然而若在過程中出現意料之外的失敗或未通過審核，將會影響投資該新藥公司的策略夥伴的決定。

本研究主要目的，就是看美國的投資策略，為何即使遇到新藥開發過程不順利時，尤其是申請新藥上市許可(New Drug Application, NDA)的過程中所遭遇的衝擊時，策略投資夥伴仍然可以不離不棄，而反思台灣，是否有同樣的例子？有沒有我們向外國投資策略學習的地方？

由於生技產業發展需要大量的風險資金支持，而美國擁有全球規模最大的風險資金市場，對於生技產業發展極為有利；再加上美國藥廠研發資金雄厚，對於支持大學研究與購買技術專利也一向不遺餘力，因此生技公司在美國取得研發資金就顯得相當容易。除此之外，美國的證券市場與技術交易活絡，對於技術創業帶來很大的誘因，而且美國大學也鼓勵教授進行創業與產學合作，導致美國生技公司創新與創業的速度極高，並進而帶動整體產業技術的成長與擴散。

台灣生技產業在新藥研發方面雖有些許成果，但仍以臨床二期試驗以前、甚至僅到申請新藥臨床試驗(IND)的階段為主，尚無國內廠商獨立向美國FDA申請新藥上市例子。也正因為台灣生技廠商尚無新藥成功上市的經驗，加上台灣的投資人往往追求在短期內獲利出場，難以一路扶持被投資廠商成為長期的策略投資夥伴，顯見台灣亟需學習成熟的生技資本市場—美國—的運作模式，以期能用正確的心態和方法來評價時程長、投資龐大、風險高的生技產業。因此本研究以兩家美國的生技製藥公司—*ImClone Systems*和*InterMune*為例，探討在新藥研發、尤其是申請新藥上市許可(New Drug Application, NDA)的過程中所遭遇的衝擊對其公司策略投資夥伴關係的影響，換句話說，本研究分析此兩家生技製藥公司的策略投資夥伴看待新藥研發過程的起伏，與該過程如何影響他們對所投資公司的評價和投資策略，探討他們在被投資公司經歷挫敗時依然不離不棄的原因，希冀能由此提供台灣投資人對生技產業企業價值認知的參考。

以下為本研究的各章節討論和結論：

新藥上市過程影響策略夥伴關係

- ▶ 美國投資市場成熟，投資人在選擇標的和策略夥伴前，必先做完善之風險評估，即使投資標的或策略夥伴之新藥上市過程不如預期順利，仍會陪同夥伴一

起沉著應戰

- ▶ 以 ImClone 為例，在 2001 年抗癌藥 Erbitux 在申請新藥核准過程，雖初步獲得 Advisory Committee 通過，但最終未獲 FDA 同意通過，主要策略夥伴 BMS 及 Merck KGaA 仍繼續支持，補做臨床試驗，終於在 2004 年得到 FDA 核准
- ▶ InterMune 目前遭遇相同狀況，其 pirfenidone 在今年 3 月獲得 Advisory Committee 初步通過，但卻於 5 月收到 FDA 要求補做試驗函，其策略夥伴如 Roche 及 BI 等是否將支持到底，我們將拭目以待
- ▶ 一般說來 NDA 申請程序的成敗，應該不影響整體公司股價太多，最大影響振幅也不會超過 5%，且應很快恢復，因為整體公司擁有許多產品，公司的存亡不只依賴單一產品，但對 InterMune & ImClone 兩家新創製藥公司，當時擁有的產品線非常少，因此產品的 NDA 申請結果對公司存亡影響相當大

FDA 的 NDA 申請 process

博思艾倫諮詢公司的報告書雖然大略歸納了幾點影響 FDA 於第一審查週期核發新藥上市許可的因素，但其實難以歸納出趨勢，而幾位本研究訪談的專家也明確地表示，廠商能否順利通過 NDA 其實難以預測，往往因為每個申請案擁有的特性不同(包括廠商特性和藥物特性)而有截然不同的申請結果(case by case)。因此，新藥公司的投資人或策略投資夥伴需要「長期」陪伴、觀察、並管理其投資對象，以求最精準且最即時地掌握新藥研發狀況，以隨時調整其投資策略，而這點正是台灣的投資人所欠缺的。

1. NDA regulatory

- FDA 申請效率低、申請結果沒有可預期性，相較於其他政府機構的申請流程，以往申請經驗不一定能幫助下次申請程序，因為各個新藥組合的審查方式都不相同，並且沒有一定的審查官，每次都不一樣，

2. NDA 核准基本標準

- 一般情形：需要符合 1) 有效性 Efficacy、2) 安全性 Safety(副作用)side effect)、3) 管制法規
- 但是有特殊情形：
例如有些疾病只有這個藥有效，且甚至會影響患者生命，只有少數族群會只用此藥時，因現有產品都沒辦法醫治此疾病，若是副作用較顯著，也有可能因為有效性的需求而通過審核。

3. Investigational New Drug (IND) = FDA 官方資訊

- 幫助 NDA 申請人了解 FDA 一般性原則以及申請建議
- 投資者參考重要依據，教育一般大眾對新藥審核認識，同時影響一般大眾的想法

- 市場以此資訊為依歸時，對股價也有些微影響

NDA 申請對股價影響

- 一般說來 NDA 申請程序的成敗，應該不影響整體公司股價太多，最大影響振幅也不會超過 5%，且應該很快恢復，因為整體公司擁有許多產品，公司的存亡不只依賴單一產品
- 但是對 InterMune & ImClone 兩家新創製藥公司，當時擁有的產品線非常少，因此產品的 NDA 申請結果對公司存亡影響相當大。
- NDA 申請結果決定了製藥公司未來的市場發展，影響此產品後續進入市場時間點、市場佔有率、可能滲透的市場佔有率、能取代現有產品的能力/機率

NDA 申請流程和 Patent 保護流程

- 一旦新藥成分剛開始研發，遠在進入 Phase I、Phase II、Phase III 到臨床試驗之前，就需要 Patent 的保護，若沒有考慮 Patent 保護：非專利藥的戰爭非常激烈，售價很低，研發藥廠沒有辦法回收成本
- 各個臨床試驗階段中，一有新的成分更新發展時，也同時需要 Patent 的保護
- NDA 申請會揭露公司研發訊息：一旦開始申請程序，公司必須考慮成果揭露對後續研發的影響
- 通常新藥會先申請歐洲 Patent，再申請 US Patent

NDA 重新審查過程

- 通常若是新藥需要進行重新審查，幾乎所有 case 都要從頭開始走，InterMune & ImClone 只需要重送統計資料跟補做實驗，兩個 case 都是很特殊的案子，因為有 advisory committee 的背書是最重要的原因。

其他 NDA 審藥因素

- 新藥市場價值：著重是否有更好的成分，更容易吸收、使用上更方便(一天吃三次變成一天吃一次，或是劑量變少)
- 登記分類：不同的分類也會影響 NDA 審查，改變成分設計也可以策略性申請不同的藥物、保健食品類別也有助新藥上市時間。

新藥投資因素

- 一般來說投資資金在新藥 NDA 階段時還不會投入，後續還是很多不確定性。
- 除非投資非專利藥，因為已經是比較成熟穩定的新藥，才有機會在 NDA 審查階段就有較多的投資加入。

- 新藥針對的疾病患者人數，市場大小，若是太少人需要，市場太小也很少會被投資。

Big Pharma 會做產品管理組合(portfolio management)，視 pipeline 狀況，為未來產品補足所需的技術並商業化，故以採取投資(策略投資或購公司)或取得授權方式，迅速取得所需技術，加速商品化時程-通過 FDA 之 NDA 程序、取得藥證以進入市場。有很著名的品牌及行銷通路，Biotech 可以藉由完整通路，快速進入市場。

Biotech 公司專長為研發，快速研發不同階段的產品，與 Big Pharma 合作或技轉，雙方提供資源並各取所需，以加速產品開發時程，商業化後共享市場。通常先藉由技術合作的方式，了解雙方合作的可行性；待合作達成設定的里程碑及時機成熟後，再藉由投資取得關鍵性技術並確保技術的來源。

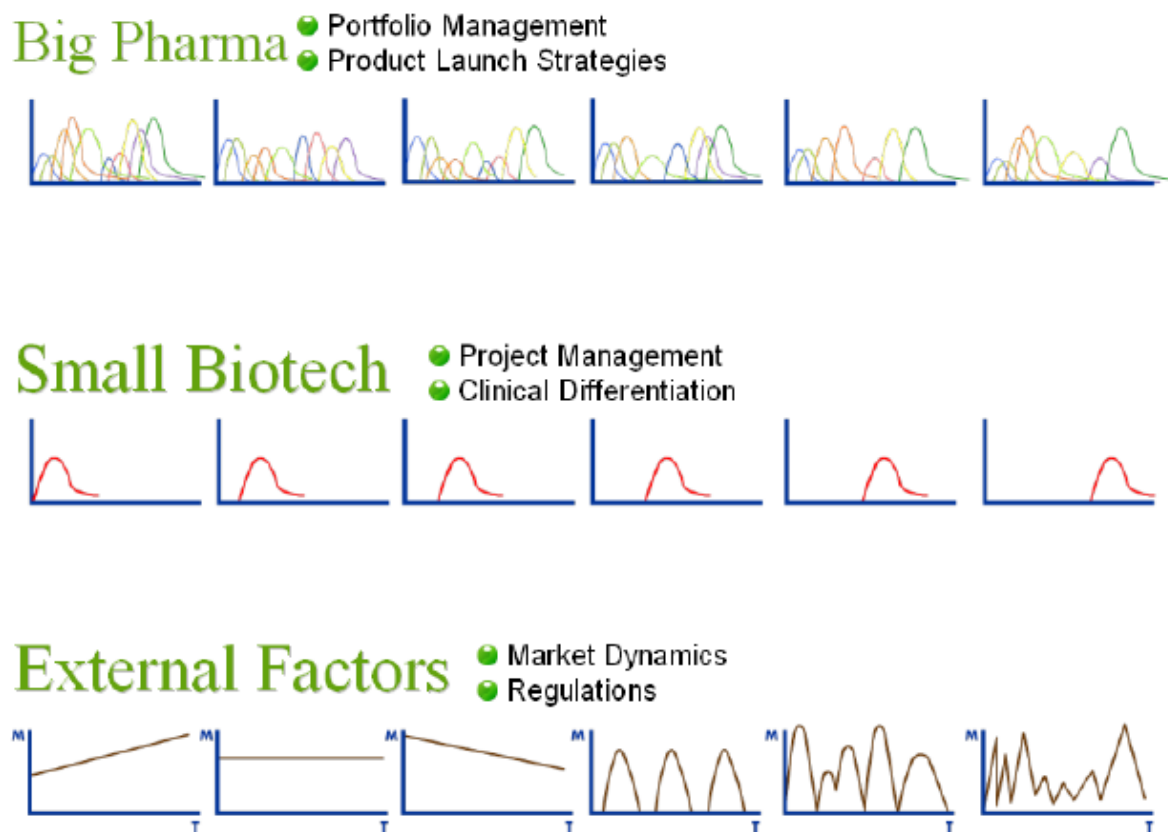


圖 18. 大製藥公司與小型生物科技公司的互相技術交易策略

如上圖⁶³所示，大製藥公司與小型生物科技公司的互相技術交易策略包括三個主要部分，大製藥公司的產品組合管理 (portfolio Management)，小型生物科技公司的專案管理和藥物 pipeline 鑑價。大製藥公司的產品組合管理允許小型生物科技公司從質量上

⁶³ 蘇經天，生技公司與大藥廠技術交易之價值分析，國立台灣大學碩士論文，2007 年 7 月

找出最佳的醫藥生物技術投資者，而小公司的專案管理 (project management) 允許公司本身制訂最優化策略專案管理，特別是其領先的候選藥物，以獲得最佳合作機會。藥物 pipeline 鑑價提供了量的分析，可顯示新藥開發候選藥物在不同階段和不同組合的價值。藥物 pipeline 鑑價可以進一步幫助小型生物科技公司在授權協議和併購之間作出抉擇。

大型製藥公司往往願意為潛在候選藥物，付出很大的保證金費用 (premium) 給小型生物科技公司，希望在不久的將來能夠填補現有的藥物專利過期後的收入差距。藥物 pipeline 鑑價不僅顯示了大型製藥公司的價值知覺，也顯示小型生物科技公司的藥物 pipeline 的現值，這將幫助小型生物科技公司在未來授權協議或是併購中作出抉擇，以提高成為一個成功的公司的機會。

策略投資或收購公司的決策，牽涉雙方合作是否產生綜效，通常收購的決策較為謹慎，因此合作模式為漸近式的。Big pharma 先與 Biotech 公司技術合作，達成 milestone 之後若決定投入 Biotech 資金後，會考慮是否有控制權，是否有董事席次，或介入經營，一旦介入經營，會根據不同分工，成立不同功能別小組，共同監督合作開發產品之進度，或協助研發、生產、製造及銷售等經營活動。為保留彈性，待合作一段時日後，若合作愉快，亦達到策略合作目的，考量產品市場潛力後及對 big pharma 營收獲利貢獻，才決定是否收購 biotech 公司。

美國 v.s. 台灣投資夥伴

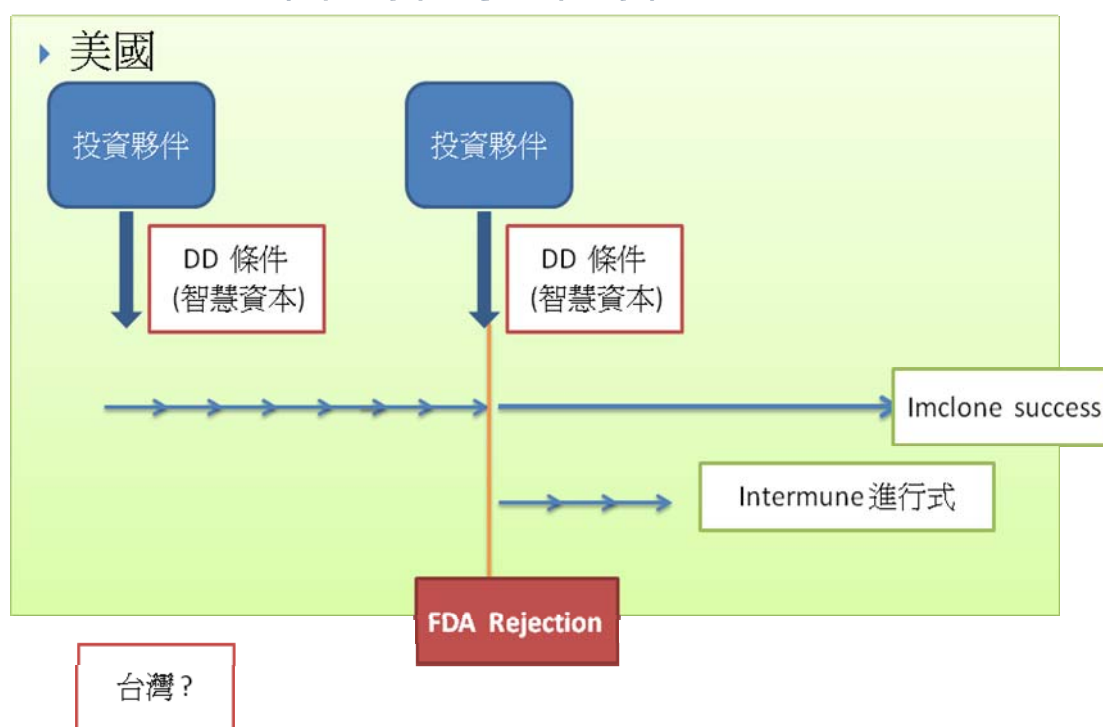


圖 19. 美國與台灣投資夥伴的比較

本研究發現生技公司所研發之產品進行臨床試驗之結果若能獲得 FDA 之正面回應，公司的未來發展潛力及股價通常會呈現上漲的趨勢，相反的，如果無法獲得 FDA 的許可，則產品的未來命運與上市將變的不可預知。在 2001 年底，ImClone 公司因為主要產品 ERBITUX 的臨床藥效實驗未能如預期取得 FDA 的批准而導致公司股價暴跌。與策略夥伴共同合作，進行一項的新臨床試驗，由於試驗結果甚佳，除了在美國臨床癌症研究學會報告後再度受到醫學界與投資人的肯定，並重新提交 FDA 審核，於 2004 年獲得美國 FDA 批准 ERBITUX 的使用，ImClone 公司因此起死回生，股價從最低的 US\$5.24(2002 年)上升到最高 US\$87.24⁶⁴(2004 年)。

而在 InterMune 進行 Esbriet®Pirfenidone 的上市核可 NDA 過程中，各一路與 InterMune 相伴的策略夥伴，投資 InterMune 目的不只專注 Esbriet®Pirfenidone 這單一類新藥本身，更注重新藥技術以外的公司整體價值，經營團隊基於技術能力，對新藥產品的創造及實現、在智慧財產上的創造、保護、加值與管理，經過實地查核(Due Diligence) 智財價值、組織、法律、財會及人事等無形資產，經過審慎評估了解公司整體價值後才投入長期的策略夥伴投資關係，將 InterMune 公司的智慧資本管理依據人力資本、創新資本、流程資本、關係資本四部分進行分析發現: InterMune 專注在肺和肝相關的研發。主攻肺和肝方面診斷和治療的用藥。由於研發成本相當高，2005 年開始持續將非核心的研發成果處分(如 Oritavancin 賣給 Targanta 及 Amphotec 賣給 Three Rivers 等)，換取報酬，以支持核心技術 (HCV 相關藥物 Danoprevir 及肺纖維化 pirfenidone)等開發。

InterMune 目前遭遇與 Imclone 相同狀況，其 pirfenidone 在今年 3 月獲得 Advisory Committee 建議通過，但卻於 5 月收到 FDA 要求補做試驗函，而經過經營團隊討論後，2010 年 10 月將 HCV 相關 Danoprevir 權利賣給 Roche 取得 US\$175m，支撐未來 pirfenidone 臨床試驗，專注肺方面用藥的發展，後續發展如何，我們將拭目以待。

此研究發現支持 Imclone 成功的主要策略投資夥伴為 Merck KGaA 和 BMS，其中 Merck KGaA 為 ImClone 合作 ERBITUX 最久的夥伴，自 1990 年開始 BEC2 疫苗合作，1998 年開始 ERBITUX 合作。而投資夥伴 BMS 更取得股權介入經營，除取得 2 席董事，更成立 4 個委員會來共同管理。而 BMS 決定策略投資 ImClone，主要是看好 ImClone 為 Biopharma 公司及其一系列 pipeline (如 growth factor blocks, cancer vaccines, anti-angiogenesis therapeutics)。而當 2001 年 imclone 抗癌藥 Erbitux 申請新藥核准過程中，雖初步獲得 Advisory Committee 通過，但最終未獲 FDA 同意通過時，此兩策略投資夥伴仍不離不棄，支持到最後，反思發生在台灣，是否也會有同樣的情形呢？

ImClone 公司股價隨著各事件出現發生變化。重要事件如：11/2001 BMS 投資時、

⁶⁴ (http://en.wikipedia.org/wiki/ImClone_Systems) (08/14/2010)

該年底 FDA 未核准 ERBITUX、ImClone 創始人及家人(founder 及 co-founder)於 FDA 未核准消息揭露前先行賣出持股的內線交易案(insider trading), 2001-2003 年年底收盤價變化, 2/2004 FDA 核准後及 2008 年 BMS、Eli Lilly 爭相出價, 最後 10/2008 由 Eli Lilly 收購 ImClone 為 100%子公司

另一方面, InterMune 公司股價也隨著個事件起伏, 2010/03/9 Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (“PADAC”) 建議 FDA 通過 InterMune 新藥 Pirfenidone 的上市申請 Esbriet® 前後那段時間, 股價由 15 美元 升至 40 美元, 而 2010/05/4 當 FDA 要求 InterMune 補臨床實驗數據, 暫時否決 Esbriet® 上市申請時, 股價則應聲而降, 由 45 美元降至 10 美元。

由 Morgan Stanley 評價 InterMune 中得知, 股價因 InterMune 三產品狀態有不同評價, 由 US\$3/股 到 US\$26 /股 (見表 10), 這也是國內投資人所欠缺的審慎科學的根據。

建議

美國生技產業比台灣早發展30年，所經歷過的問題都值得我們借鏡；加上美國資本市場成熟，投資人如big pharma、專業生技創投如何挑選策略投資夥伴之投資策略，便成為我們參考的借鏡。

我們希望能藉由本研究分析此兩家生技製藥公司的策略投資夥伴看待新藥研發過程的起伏，與該過程如何影響他們對所投資公司的評價和投資策略，探討他們在被投資公司經歷挫敗時依然不離不棄的原因，希冀能由此提供台灣投資人對生技產業企業價值認知的參考。

給台灣新藥公司與其投資夥伴的建議

- ▶ NDA 申請結果決定了製藥公司未來的市場發展，影響此產品後續進入市場時間點、市場佔有率、可能滲透的市場佔有率、能取代現有產品的能力/機率
- ▶ 台灣新藥研發仍在起步階段，新藥研發公司與投資夥伴都在學習中，風險評估需完善，小型生技公司的專案管理，可以配合大製藥公司組合管理 (Portfolio management)，找到技術交易的最佳組合，減少產品開發風險
- ▶ 台灣對於申請 FDA 新藥核准經驗欠缺，可聘請此方面之專家，如前 FDA 審查員等，可縮短學習過程，
- ▶ 新藥研發公司應改變只做到 IND 後立即退場換現的心態，才有可能將整體環境提升，投資人也將更有意願進場，產生良性互動
- ▶ 正確的投資決定，需要有正確的資訊、知識及評估及判斷(proper DD) 同時建立正確的 Risk/Reward 觀念，糾正錯誤的代價及回報率。
- ▶ 要有良好的 Partnership，得先建立健全的投資評估機制，本著客觀的態度，目標明確，里程清楚，政策清楚，如此暫時的 Set back 就不會不影響投資政策
- ▶ 以 Cynthia 挑選優質生技公司的原則為借鏡，組成有相關經驗的團隊，與頂尖學術單位有好的連結，發展有商機的自有技術，爭取到 big pharma 投資為其背書，將科學技術轉成商業機會，需評估技術及市場，考量公司資源及限制，擬定產品開發策略。公司的方向必需要明確，不要因為募資的因素(如較易募資及取得較高的每股價金(評價)，隨著當紅產業搖擺，對公司長遠發展不利，也引進不適合的投資人。

參考文獻

1. Liu, Q.. "How Good Is Good News? Technology Depth, Book-to-Market Ratio, and Innovative Events", *Journal of Accounting, Auditing and Finance*, 21, 3, pp. 293-321, 2006.
2. Xu, B.. "R&D innovation and the value of cash in the biotech industry", *Journal of Business Research*, 62, pp. 750-755, 2009.
3. Huberman, G., and T. Regev. "Contagious Speculation and a Cure for Cancer: A Nonevent that Made Stock
4. Prices Soar", *Journal of Finance*, 56, 1, pp. 387-396, 2001.
5. Chacko, G., P. Tufano, and G. Verter. "Cephalon, Inc. Taking risk management theory seriously", *Journal of Financial Economics*, 60, pp. 449-485, 2001.
6. 陳柏昌(2009)，美國食品藥物管理局新藥核准對那斯達克生技股異常報酬影響之研究，長庚大學企業管理研究所碩士論文，6-7。
7. 秦慶瑤(2009)，2009 年第四季及全年我國製藥產業回顧與展望，經濟部技術處產業技術知識服務計畫，頁 4。
8. (2008) 生物科技產業分析及投資機會。
9. 廖美智(2010)，2010 年第一季我國生技產業回顧與展望，經濟部技術處產業技術知識服務計畫，頁 3,6。
10. Catty, J.P., Hanlin, Jr., W.A., Yi, S.Y, Brackett, R. (2007), Patent Valuations—A Case Study for Biotech, Chapter Three, p5, 6.
11. (2008) Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance—Final Report.
12. 朱晉良(2007)，無形資產的價值驅動因子分析-以台灣醫療生技產業為例，國立中山大學企業管理研究所碩士論文。
13. 張孟元，劉江彬(2005)，無形資產評估鑑價之理論與實務，華泰文化事業股份有限公司
14. 李元志，郭惠櫻，黃姿熹，許世穆(2009)，MMOT 98 跨領域研發成果產業化國際高階人才培訓計畫，製藥公司智慧資本管理研究。
15. Cynthia Robbins-Roth (2001), *From Alchemy To Ipo: The Business Of Biotechnology*, Perseus Publishing, Cambridge, Massachusetts
16. Allen Lin, "Valuation in Biotech Industry-Perspectives from BioVC", IACVA 2009 Taipei International Conference
17. 蘇經天 (2007)，生技公司與大藥廠技術交易之價值分析，國立台灣大學碩士論文