

跨領域科技管理國際人才培訓計畫(後續擴充第2期)

101 年海外培訓成果發表會

高階醫療器材智財策略與 可行商業模式之探討- 以關節軟骨修復技術為例

指導教授：宿文堂（政治大學智慧財產研究所兼任副教授）
組長：柯淑貞（敦陽科技股份有限公司）
組員：張秀鳳（財團法人工業技術研究院）
王豔冠（財團法人工業技術研究院）
何智祥（財團法人資訊工業策進會）

論文撰寫分工說明

論文章節	負責人員
一、緒論	何智祥
二、文獻回顧	何智祥
三、高階醫療器材智財策略與商業模式	張秀鳳、柯淑貞、王豔冠
四、「關節軟骨修復技術」個案分析	張秀鳳、柯淑貞、王豔冠
五、結論與建議	張秀鳳、柯淑貞、王豔冠、何智祥

摘 要

醫療器材產業是一項整合生物醫學、材料、機械、電子及資通訊等跨領域技術的民生必需工業。伴隨著經濟發展與生活水準的提高，高齡化社會來臨、慢性病人口增加與健康照護需求急速增加，未來醫療器材產業將呈現高成長的發展趨勢。醫療器材產業為政府重點推動的新興策略性工業，具有科技、知識高度密集之特性，為目前國家政策所極力推動之產業。

由於全球老化問題，慢性疾病發生率增加，骨骼關節損壞為老化人口最常生之疾病，醫療上均以修補缺損為主，而軟骨組織無法再生。一般外科手術在關節軟骨修復技術以金屬、兩相關節軟硬骨...等外來物質進行修復為主。傳統軟骨移植必須經過二次手術與麻醉，還需要在體外培養軟骨細胞，過程繁複、冗長；並且換完關節的病患在十年到十五年內，必須再次更換關節。目前國內已發展出「關節軟硬骨修復技術」，具有無需體外培養軟骨細胞，患者只需進行一次手術，僅需 30 分鐘即可完成手術，傷口小、復原快，病患不須再進行新的手術等優點。

本文將探討關節軟硬骨修復技術如何商業化之智慧財產策略及商業模式，以真正扶植與帶動臺灣之成功醫材產業。

關鍵字

軟骨修復、骨材、智慧財產及商業模式、組織工程

Abstract

The medical device industry is an integrating technology including biomedical, materials, machinery, electronics and information/communications technologies. Along with economic development and rising living standards, aging society results. Chronic diseases will increase significantly as well as health care costs. The medical device industry will follow the development trend of high growth. Driven by the medical device industry's intensive knowledge characteristics, medical device industry becomes the government's focus on emerging strategic industries technologies.

Bone damage to the aging population is very common. The medical treatments are repair defect-based and cartilage tissue cannot regenerate. General surgery in the articular cartilage repair technology is to repair the main foreign substances to the metal, the two relevant sections of soft and hard bone. Conventional cartilage graft must go through second surgery and anesthesia, chondrocytes cultured in vitro, and is a complicated and lengthy process. For complete joint patients in ten to fifteen years, one must again replace joints. A joint software and hardware for bone repair has been developed, with no need to cultured cartilage cells, so patients can complete the surgery with only one operation for only 30 minutes. The wound is small and recovery is fast, and patients do not need new surgery. We will explore how to commercialize this technology and really foster and drive the success of medical material industry.

The global problem of aging showed increasing incidence of chronic disease. The bone joint damage of aging population is very common. The medical treatments of bone damage are based on bone defects repairing. However, cartilage tissue cannot regenerate. The surgery in the articular cartilage repair use foreign substances the metal, or the biphasic material. Conventional cartilage graft, need twice surgery, anesthesia, chondrocytes cultured in vitro, complicated, lengthy process. The patients need replace joints again after surgery ten to fifteen years. The "biphasic osteochondral repair technology" has been developed in Taiwan. This technology with no need to cultured cartilage cells, patients with only one operation, and only 30 minutes to complete the surgery, the small wound, fast recovery, patients do not need new the advantages of surgery. We will study how to commercialization of this technology can foster and drive the success of medical material industry in Taiwan.

Key words: cartilage repair, bone material, intellectual property and business model, tissue engineering

目 錄

壹、 緒論	1
(一) 研究背景.....	1
(二) 研究目的.....	3
1. 為高階醫療器材建立高價值的專利組合策略.....	3
2. 將臺灣高階醫療器材推動至國際市場.....	3
(三) 研究方法與流程.....	3
1. 研究方法.....	3
2. 研究流程.....	4
(四) 研究範圍與限制.....	5
1. 高階醫療器材智財策略與商業模式.....	5
2. 軟骨缺損的治療.....	5
貳、 文獻回顧	7
(一) 醫療器材產業之定義與軟硬骨關節修復技術相關詞彙.....	7
(二) 文獻回顧.....	8
1. 關節軟骨修復技術文獻回顧.....	8
2. 骨材及組織工程.....	10
3. 智財策略.....	13
4. 商業模式.....	15
參、 高階醫療器材智財策略與商業模式	17
(一) 智財策略.....	17
1. 專利佈局與申請策略.....	18
2. 全球專利申請可行策略.....	20
3. 營業秘密.....	22
4. 商標.....	23
(二) 商業模式.....	24
(三) 高階醫材的技轉策略.....	26
1. 技轉的可能招標方式.....	26
2. 最有利之招標方式 - 國際資格標.....	27
3. 技轉國際合約談判的成功要素.....	29
肆、 「關節軟骨修復技術」個案分析	33
(一) 個案背景與現況.....	33
1. 個案背景.....	33
2. 個案現況.....	36
(二) 個案與國際現況比較.....	41
1. 國際技術現況.....	41
2. 臨床法規.....	44
3. 市場競爭公司比較.....	56
(三) 個案商業成功要素.....	59
1. 始於臨床經驗.....	59
2. 成功的合約談判.....	60
3. 以小搏大創造價值.....	61
4. 國際專利佈局.....	62
5. 成功技轉邁向全球市場.....	62

伍、	結論與建議.....	64
(一)	結論.....	64
1.	高階醫療器材產業的轉型建議.....	64
2.	醫療器材行銷.....	65
3.	高階醫療器材研發國內技轉.....	66
4.	專利佈局.....	66
(二)	對臺灣的建議.....	66
	參考文獻.....	68
	附件、訪談記錄表.....	70
(一)	武仁顧問.....	70
(二)	廖俊仁博士.....	76
(三)	MARK D. SWEET.....	79
(四)	DR. JIM SEVERSON.....	80
(五)	DR. KRAUSS.....	82
(六)	DR. TAKENAKA.....	84
(七)	劉玉杰教授.....	85
(八)	陳桂恒博士.....	86
(九)	江清泉醫師.....	88

圖 目 錄

圖 1：研究流程	4
圖 2：eco-cycle Business Model.....	25
圖 3：MaioRegen®結構組成	44
圖 4：多層堆疊磨菇基質圖	44

表 目 錄

表 1：全球專利建議申請優先順序表.....	21
表 2：各種招標方式優缺點比較表.....	27
表 3：國際資格標優缺點比較表.....	28
表 4：美國製藥產業授權金比率表.....	31
表 5：美加地區其他生物科技產業之常見授權金比率表.....	32
表 6：本論文研究個案專利相關資料.....	37
表 7：日本醫療器材上市核准路徑.....	54

壹、緒論

政府自 2009 年起將醫療器材列為十大新興產業之一，臺灣整體醫療器材產業產值 2010 年達到新台幣 928 億元，至 2011 年產業規模約可達新臺幣 1,000 億元，近五年總投資額達到新台幣 362 億元。近年來政府砸下重金，在南部科學工業園區推動「南部生技醫療器材產業聚落發展計畫」，透過補強醫療器材在研究上的產業鏈缺口，加速學術研發成果商品化，決心打造臺灣成為全球醫療器材前十大重鎮。臺灣醫療器材廠商多屬中小型企業，其大多扮演的是以原始設備生產製造(Original Equipment Manufacture, OEM)與原始設計生產製造(Original Design Manufacture, ODM)的代工角色為主，目前外銷產品仍以隱形眼鏡與血糖計及試片為主力，2011 年分別成長 20%與 13%，出口值約達新台幣 29.5 億元與 21.8 億元。臺灣成長速度雖遠高過國際醫療器材市場成長幅度，然而臺灣在全球醫療器材市場佔有率僅占 1%。在全球化知識經濟價值鏈垂直分工的趨勢下，低價的製造代工模式顯然不是臺灣醫療器材產業應該走的路。醫療器材代工產業急需思考下一階段轉型策略，而發展高階醫療器材正是目前許多代工廠商期待的重要策略方向。

由於發展高階醫療器材所衍生之智慧財產，必須透過有效的商業模式才能發揮其最大效用。以廣義的流程來看，有效的商業模式就是將技術輸入轉化成輸出創造經濟報酬的轉換關係。研發高階醫療器材所產生智財，其管理需要高度整合科技、管理與法律三大領域的新領域，臺灣醫療產業必須對於智財管理，乃至於創新的商業營運模式有正確的認知與配套的管理機制，才能降低風險與增加研發投入的投資報酬，進而站穩臺灣企業於市場的地位。本研究將以關節軟骨修復技術為例，探討如何建立高階醫療器材智慧財產可行的商業營運模式。

(一) 研究背景

骨骼是人體最重要的器官之一，一旦發生損壞，如何治療及改善一直是醫學發展上的焦點。過去傳統醫學認為人體骨骼中的軟骨再生修復是天方夜譚，直到現代醫學發現了可取出病患少許健康軟骨，利用體外培養軟骨細胞的方式重新植入以解決關節軟骨受損的問題。這個創舉為飽受軟骨損傷之苦的病患，開啟了一個希望之窗。軟骨修復技術本屬於醫學領域組織工程的一環，而組織工程其實是結合了多個領域的科

學，包括：醫學、材料學、工程學及生物學等，其原理是將細胞或組織與生物材料(Biomaterial)在人為操作下共同培養，並於處理完後移植回患者的體內或患部，以取代失去功能之組織或器官。隨著醫學科技的快速進步，軟骨修復已是再生醫學重要發展的關鍵技術。根據資料顯示¹，過去十幾年間私人機構於再生醫學領域所投注的資金已高達 50 億美元，而全世界預估在關節軟骨再生，及其他結締組織的治療市場，每年可達 150 億美元。以美國這個全球最大的醫療市場而言，其目前組織工程產業仍處早期萌芽發展階段，故產值相較藥品產業而言，規模仍不大，但隨著技術研發的逐漸成熟，搭配美國每年健康照護支出的一半是因為各種傷害造成的組織及器官損壞等因素，整個組織工程的市場將極具潛力。

自體軟骨細胞移植(Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)技術雖公認目前可有效修復關節軟骨損傷，但需先進行一次手術擷取病患健康部位的軟骨細胞，在體外放大培養 3-4 週，再進行第二次手術移植修復及再生關節軟骨。在導入創新商業營運模式進行產品開發及應用時，因軟骨細胞培養處理流程繁瑣，加上離開開刀房的組織細胞必須有嚴苛的培養環境限制，因此影響了這項軟骨修復技術的推廣，並造成難以普及的窘況。有鑑於此，在政府科技專案經費的挹注下，國內臺大醫院與工研院組成跨領域合作團隊，合作開發了一種兩相材料軟硬骨關節修復技術(Biphasic Osteochondral Repair)，由醫學臨床需求結合工程研發設計之概念，以不離開手術房的方式、一次手術即完成的概念，完成軟骨組織切碎機、特殊酵素處理配方及程序與可吸收性兩相結構人工骨材套組開發。

此技術主要的特色在於手術過程中，僅需截取患部少量不受力處的健康軟骨切碎，再利用所研發出的軟骨迷你切碎機，將軟骨切碎成 0.1cm 大小，並浸泡於特殊酵素溶液中，讓軟骨細胞游離出來，載入上層軟骨、下層硬骨的兩相多孔載體中，植入缺損處，軟骨細胞即可於短期內附著在載體上自行增生修復。由於兩相材料軟硬骨關節修復技術具有極高的前瞻性與突破性，其研發成果亦獲得美國人工關節公司 Exactech 公司的青睞，於 2008 年 3 月正式與臺大醫院、工研院雙方簽約技術移轉合約，Exactech 公司並在臺灣組成專業研究團隊與籌設研發中心，以進行後續技術擴

¹ ITIS 智網, "再生醫學之技術發展、產業現況與趨勢", 2004 年 4 月, 頁 27

散、全球性的臨床試驗及實驗量產等工作。此一技轉案不僅凸顯臺灣之生醫材料及醫療技術的突破，更引導了此技術導入發展高階醫療器材智財之可行商業模式的探討，若能從此一技轉案學習如何建立發展高階醫療器材智財之創新的商業模式，帶動國內醫療器材的產業連結，使高階醫療器材相關產品價值鏈更緊密的結合，更是本研究探討之關鍵議題。

(二) 研究目的

1. 為高階醫療器材建立高價值的專利組合策略

對高階醫療器材的技術研發者來說，研發成果能否獲得妥善的保護，乃是使其願意不斷投入資源進行研發之重要因素。一般科技研發成果可透過智慧財產權相關法規取得保護，然而近年來，新興生物醫療技術飛快進步，大多數新興高階醫療技術均由學術研究單位開發，故早在業者從事商業化之前，相關技術資訊已公開化，較難符合專利有關非顯而易見性之要求。此外，研發高階醫療器材衍生的智財主要之核心在技術而非產品，以兩相材料軟硬骨修復手術而言，由於手術過程屬高度技術的醫療行為，在大部分的國家醫療行為牽扯倫理道德的議題，是不具可專利的要件。且手術中每次切碎的軟骨細胞植入病患的患部的狀態可能不會完全相同，具某種程度的不可預測性(unpredictable)，能否以物品專利的方式取得保護，也是一個值得探討的重點。因此，本研究將著重探討實務上研發高階醫療器材時，如何針對所衍生的智財進行專利的佈局，並發展創新的營運商業模式，以結合市場、技術、法規與智財管理的角度，試圖為臺灣發展高階醫療器材與尋求全球市場的定位的廠商，提出務實的建議。

2. 將臺灣高階醫療器材推動至國際市場

(三) 研究方法與流程

1. 研究方法

相較美國、日本與歐洲其他先進國家，臺灣發展高階醫療器材的起步較晚，本研究的研究方法為比較臺灣與美國、日本與歐洲地區之發展的現況，由智慧財產、技術移轉與商業模式等結構面，依序探討研發高階醫療器材所衍生智財如何影響創新的商業營運模式，再以兩相材料軟硬骨關節修復技術為例進行個案研究，找出最有利發展

高階醫療器材結合智財佈局的商業營運模式。本研究的最後，將從政策面、產業結構面、智財管理面與企業營運面，提出未來發展的建議。

由於高階醫療器材產業內容涵蓋龐大，無論是產品、技術、目標客戶、服務態樣與營運模式種類繁多，故本研究將集中探討兩相材料軟硬骨關節修復技術所衍生的智財，分別就兩相材料軟硬骨關節修復手術所需的軟骨細胞載體、製程、裝置等，找出國內外相同領域的廠商與研究單位，以確立研究的對象。

2. 研究流程

本研究的研究流程，將從研究背景與目的做為出發點，對本研究的主題進一步細分對智慧財產與商業模式二個領域進行探討，並採用三種方式探討相關主題，分別為：文獻探討、個案研究、深度訪談。此外，本研究亦整理與彙整搜集或訪談而來的資料，進行分析結果，進而提出研究結論與建議。

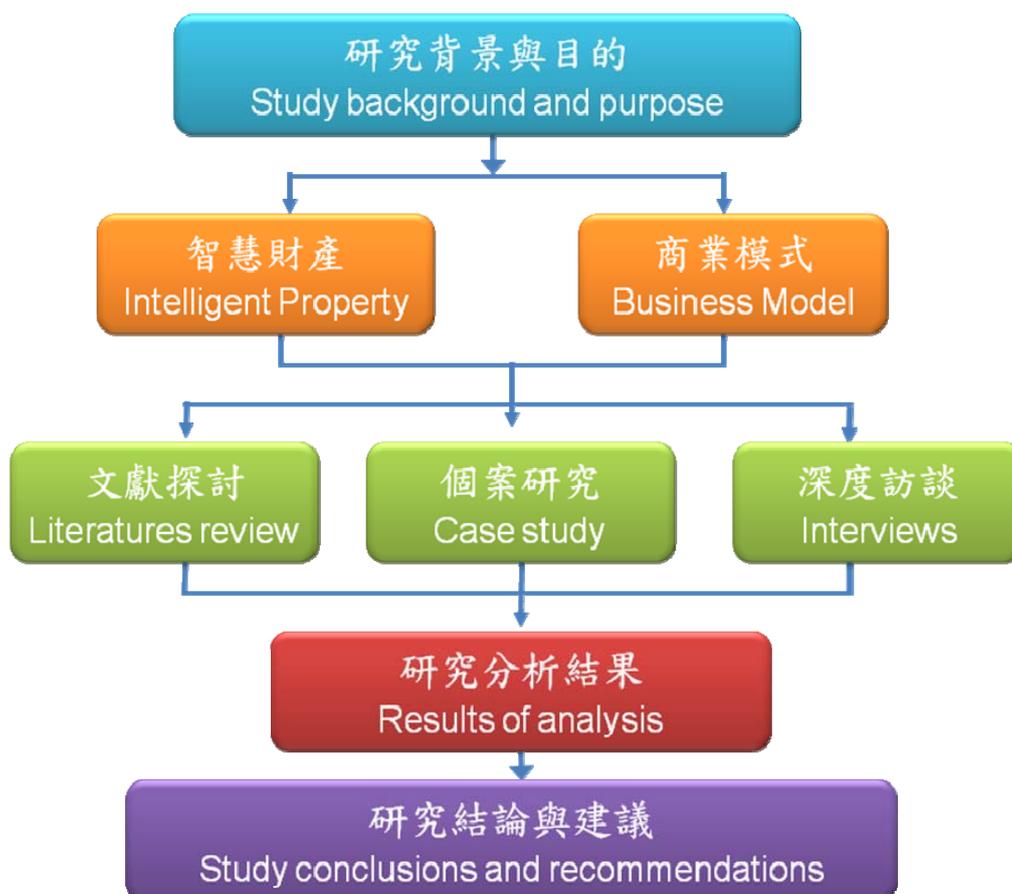


圖 1：研究流程
資料來源：本研究

(四) 研究範圍與限制

1. 高階醫療器材智財策略與商業模式

由於發展高階醫療器材所衍生的智財牽扯了醫學、材料學、工程學及生物學等知識領域，而其創新的營運模式根據亨利·伽斯柏(Henry Chesbrough)在《開放式經營--創新獲利新典範》研究，相對應智財管理的行為具有下列六種不同的模式：

- (1). 無明顯特徵的經營模式(Undifferentiated)：無智財管理模式
- (2). 略具差異化的經營模式(Differentiated)：反應式智財管理模式
- (3). 具區隔化的經營模式(Segmented)防禦式智財管理模式
- (4). 留意外界創意與技術經營模式(Externally aware)：促成式智財管理模式
- (5). 將創新流程融入之與經營模式(Integrated)：財務式智財管理模式
- (6). 依據市場調整改變之經營模式(Adaptive)：策略式智財管理模式

隨著營運模式創新程度的增加越往下創新度越高。本研究僅探討臺灣發展高階醫療器材所衍生相關智財，在因應全球化市場的變化時，如何區隔化做好防禦性智財的佈局。

2. 軟骨缺損的治療

根據著名的生命科學商情調查機構 BioMedGPS 的報導，美國在 2010 年時，其軟骨修復和替代技術市場已達 4 千 450 萬美元規模，且逐年以 6.8% 的速度成長，預計於 2014 年將達 5 千 790 萬美元。目前美國每年因軟骨深層次傷害，所要面臨的人工關節替換手術，可達 15 萬例以上，且逐年增加中，由於置換人工關節需耗費大量的醫療成本，且僅能維持 10-15 年的時間，病患將面臨再度置換人工關節的手術。可想見的未來，軟骨修復相關的技術將是醫學組織工程重要發展的關鍵技術，因此本研究將選定「軟硬骨關節修復技術」作為研究對象，探討此技術在取得智財成果保護上所面臨的困難，並從美國人工關節公司 Exactech 公司技轉臺大、工研院研發成果的個案中，探討其智財佈局、技術移轉的過程，企圖為臺灣未來發展高階醫療器材的商業模式提出務實的建言。

依據世界貿易組織(WTO)有關智慧財產權協定(Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights)的定義，智慧財產權包括著作權、商標權、地理標示、工業設計、專利權與積體電路等未公開的資料²。若以兩相材料軟硬骨修復技術研究而言，其衍生相關的智財包括以承載軟骨細胞的載體、製程、手術所使用軟骨切碎機等裝置等專利。有關手術過程中，所需使用的產品確切製程相關參數與生產方法，為避免競爭者洞悉破解，均採用營業秘密保護。因此，本研究在探討軟硬骨關節修復技術智財佈局之管理策略時，將限縮以專利權與營業秘密來研究如何發展有效且創新的商業營運模式。

² Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Apr. 15, 1994.(TRIPs)

貳、 文獻回顧

(一) 醫療器材產業之定義與軟硬骨關節修復技術相關詞彙

醫療器材產業是一種整合生物醫學、材料、機械及電子等跨領域技術的民生必需工業。由於是一個醫療器材產品種類多樣、技術領域且應用範圍廣泛的特殊產業，因此世界各國對此產業並未有一致的定義。臺灣在藥事法第十三條規定醫療器材為：包括診斷、治療、減輕或直接預防人類疾病，或足以影響人類身體結構及機能之儀器、器械、用具及其附件、配件、零件。對照衛生署於 2000 年所公告之醫療器材分類分級，臺灣醫療器材產業共分「診斷與監測用醫療」、「手術與治療用醫療」、「輔助/修補用醫療」、「體外診斷器材」和「其他類醫療器材」等五大類。依據風險程度可分為三個等級：第一等級(Class I)為輕度風險；第二等級(Class II)為中度風險；第三等級(Class III)為高度風險。根據 2007 年醫療器材產業年鑑顯示，第一等級由於器材本身的特性便已具備安全之可靠性，只要合乎 GMP 優良製造程序即可；第二等級由於 GMP 規範不足以確保醫療器材本身的安全、功效及性能品質之可靠性，因此必須透過特殊的性能標準(performance standard)檢驗；第三等級醫療器材本身之性能與可靠度尚待審慎觀察，因此產品上市之前必須做實際的科學性評估。本研究所論及兩相材料軟硬骨關節修復手術所需使用承載軟骨細胞之載體、裝置，屬於 GMP 所規範製造程序具，因使用許多新生物工程科技技術產品，而在人體使用上均為侵入式手術需求，故隸屬於高度風險之醫療器材。

Autologous Chondrocyte Implantation(自體軟骨細胞移植)：將自己的關節軟骨細胞植入自己的身體。如果有一個病患在膝蓋關節面損傷(通常是大腿骨、股骨髁或髕骨、膝蓋)相當面積，意味可以採取患者健康的軟骨細胞，並將它們送到實驗室使許多細胞成倍增加，然後返回植入到患者的患部。

Tissue Engineering(組織工程)：應用生物與工程的原理發展活組織的取代物，來修復、維持或改善人體組織的功能，而此取代物將成為病人身體的一部分，對疾病可提供特定的醫療，也就是移植具有正常或類似功能的人工組織或器官於損傷處，以期能夠達到修復的目的。

Articular cartilage Injury(關節軟骨損傷)：關節軟骨受傷的膝關節時，重負荷下或時角或剪切壓縮力量應用到表面。結果是幾種可能的病變軟化、裂紋、碎片或軟骨覆蓋完成搬遷。症狀包括疼痛，腫脹和關節功能的後續損失。

Marrow Stimulating Technique(骨髓刺激手術)：是一種軟骨修復技術，當關節和涉及軟骨孔或缺陷成骨下方的許多小孔。孔和外套軟骨缺損，骨髓細胞，幹細胞和血液出來。理論上，那些已進入新細胞的膝蓋將居住或長內孔覆蓋缺損的軟骨層，軟骨和結果。軟骨是不是原來的透明軟骨相同。它具有不同的性質和可能經不起時間的考驗。

Carticel(Genzyme 公司開發的一種軟骨修復技術)：它涉及到兩個程序。首先是從患者的缺陷的關節組織裡採取正常軟骨的細胞。Genzyme 公司將於患者體外的實驗室培養增長的軟骨細胞。在第二階段過程中，這些軟骨細胞被植入患者的患部，期望在患部長成一層透明狀軟骨覆蓋傷口。

Bone material(骨頭材質)：為了模擬體內骨頭的結構以組織工程來重建骨頭。以多孔性的組織工程模版來替細胞製造出一固定形狀的三維空間，以利細胞在此三維空間中貼附生長。適合用來當作組織工程模版的材料，大都具有(1).良好的材料生物相容性；(2).生物分解性；(3).良好的模版孔隙結構等。

(二) 文獻回顧

1. 關節軟骨修復技術文獻回顧

關節軟骨是一種特殊的結締組織，能夠忍受長時間且高重量負載，其組成包含了軟骨細胞以及細胞外基質，如主要為第二型膠原蛋白(type II collagen)、醣蛋白(proteoglycans)等。Hunter³於 1995 年指出，軟骨受到破壞後，自行修復能力非常有限。軟骨中並沒有血管以及神經的分佈，這種結構上的特異性(anatomical specificity)使軟骨受到傷害時，當然不會流血，同時也不能經由血管系統引發發炎反應(inflammatory)或缺乏修復的功能，導致不能產生使軟骨恢復正常的新組織。在醫界普

³ Hunter, W. Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. Clin Orthop Relat Res. 317:3-6 (1995).

遍認為在受損軟骨的鄰近軟骨細胞的數目非常有限，不足以修復損傷，並且受限於細胞外基質的包覆，難以遷移(Migration)到受傷的部位。而當受傷的程度到達軟骨下層硬骨(Subchondral Bone)時，會引發修復的反應，但是所生成的新組織大多為纖維性軟骨(Fibrocartilage)，其缺乏與關節軟骨相似的生物機械特性，因此會逐漸降解(Degradation)，且無透明軟骨(Hyaline Cartilage)的功能。

傳統的軟骨修復技術，其重點主要是打穿軟骨組織下方的硬骨組織(Subchondral bone)，使骨髓幹細胞能遷移至軟骨組織的受損處，來進行細胞增生及細胞分化等修復的程序，並正確分泌軟骨組織的包外基質，以達成軟骨組織修復的功能。這類的手術包括有 Magnuson 在 1941 年提出的磨損關節置換術(Abrasion Arthroplasty)⁴、Pridie 在 1959 年提出將軟骨受損的部位以軟骨下層鑽孔 Subchondral Drilling⁵的方式，讓骨髓能夠流出，進而在軟骨受損的部位長出新的軟骨。後來在 Ficat 參照 Pridie 的模式，在 1979 年發展出 Spongialization⁶的治療方式，將缺損的膝蓋骨的軟骨下方硬骨移除，使鬆質骨(cancellous bone)露出，利用流出來的骨髓長出新的軟骨組織。但是最後長出來的軟骨是屬於纖維性軟骨。另外還有一種是 1997 年由 Steadman 等人所提出微創手術(Microfracturing)⁷，也是利用骨髓的流出，使間葉幹細胞(Mesenchymal Stem Cells)在微小的空間中聚集，然後進行修復。然而這些方法所新長出來的軟骨，短時間內大多呈現纖維性軟骨或類似透明性軟骨(hyaline-like cartilage)，對於關節軟骨的缺損，並無法達到良好修復的效果。因為纖維軟骨的抗壓程度，並不能取代透明軟骨，而最終常因骨化作用(ossification)而轉變成硬骨。

Wagner⁸在 1964 年首先使用自體移植(ACI)的技術，將身體非荷重部位，或是運動時很少會用到的軟骨連帶把硬骨組織取下，植入受損部位，來治療軟骨的缺損。例如

⁴ Friedman, M. J. Berasi, C. C. Fox, J. M. Del Pizzo, W., Snyder, S. J. & Ferkel, R. D. Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 182:200-5 (1984).

⁵ Pridie, "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints.", *Journal Bone Joint Surgery*.1959

⁶ Ficat, R. P., Ficat, C. & Gedeon, P. Toussaint JB. Spongialization: a new treatment for diseased patellae. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 144:74-83 (1979).

⁷ Steadman, J. R., Rockey, W. G., Singleton, S. B. & Briggs, K. K. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Operative Orthop.* 7:294-9 (1997).

⁸ Wagner, H. Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenks. *Z Orthop.* 98:333 (1964).

用股骨末端的關節前側面所取下的軟骨組織，便可以用來填補於承受重力面的關節面，為目前較理想的治療方法，能夠避免異種或異體移植所引發的免疫系統的排斥反應。但必須犧牲自體其他部位的軟骨組織，造成新的傷害，若受損部位較大，但身體可取的部分有限，這便成了自體移植的限制。

2. 骨材及組織工程

軟骨組織是由少數軟骨細胞及細胞外間質(extracellular matrix, ECM)所構成，為一構造特殊的結締組織，組織中無血管、淋巴及神經的分佈，養分的輸送及廢物的排出完全由擴散作用完成，因此當軟骨受到傷害時不會流血，也不能經由血管系統引發發炎反應，因而造成了軟骨一旦損傷便難以修復的問題。在軟骨組織中，軟骨細胞所佔比例很低，其作用僅在合成基質，發揮功能者為細胞外間質。外間質包含大量的水、膠原蛋白纖維、蛋白質多醣(proteoglycan, PG)、醣蛋白(glycoprotein)及其他小分子等。

軟骨組織普遍存在於身體的關節、呼吸道、肋骨、耳、鼻等處。隨著存在部位及細胞外間質的不同大致可區分為三類：(1).透明軟骨(hyaline cartilage)；(2).纖維軟骨(fibrous cartilage)；(3).彈性軟骨(elastic cartilage)。其中透明軟骨是人體內為分佈最廣的軟骨型態，呈現似玻璃的半透明狀，主要成分是第二型膠原蛋白(type II collagen)，佔了外間質膠原蛋白的 90-95%⁹。膝關節、肌腱及韌帶等部位的軟骨屬於纖維軟骨的範疇，這一類的軟骨具有最好的強度及抗壓縮變形的能力。纖維軟骨與透明軟骨的差異在於：其外間質具有大量的第一型膠原蛋白(type I collagen)及厚而密集膠原纖維束，能抵抗外界的應力及擠壓。

在軟骨組織中，軟骨細胞總數不到組織的十分之一，主要功能在於合成細胞外間質，細胞內包含內質網、高基氏體、粒腺體、分泌性顆粒及中間絲等。軟骨細胞源自於間葉細胞(mesenchymal stem cells, MSCs)，在胚胎發生時期時，間葉細胞轉變為圓形，聚集成排列緊密的細胞團塊，且開始分泌外間質，此時稱為軟骨母細胞(chondroblasts)。持續分化的過程中，軟骨母細胞漸漸分離且被基質包圍，形成軟骨細

⁹ Temenoff, J.S. and A.G. Mikos, Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*, 2000. 21(5): p. 431-440.

胞(chondrocytes)，此時軟骨細胞的周圍會產生腔隙(lacunae)，腔隙周圍會形成一層軟骨囊(cartilage capsule)，可使細胞持續在其內部增生^{10 11}。

軟骨細胞具二種生長方式：累積增添生長及間質生長。在累積增添生長中，新軟骨細胞是來自周圍軟骨囊，新細胞具有纖維母細胞外觀，並合成第一型膠原蛋白，當軟骨開始生長，細胞會由扁變圓並合成特有的第二型膠原蛋白。而當間質生長發生時，所形成的新軟骨細胞是由位於腔隙內的軟骨細胞分裂而得，此過程僅有當細胞能具有分裂能力且周圍基質尚具伸展性才能發生。

組織工程名詞是在 1987 年美國 NSF(National Science Foundation)顧問會議中首度提出並於 1988 年正式定義的。NSF 將組織工程定義為「結合工程學與生命科學的理論及方法，應用在生物組織或器官的取代物，以重建、維持或改建失去的組織或器官功能。」簡言之，組織工程就是當組織過度受損且難以自行恢復功能時，將舊有或受損的組織，利用人工的方式將其置換或修補，以使其能夠正常運作。

組織工程主要作法是：先取得細胞，經由大量增值使其具有足夠細胞數目來建構成為組織；當細胞數目足夠之後，必須控制細胞生長的環境(如給予一適當的細胞支架及提供一些物理刺激)，並適時地加入生長因子，以期成長為具有生理功能的組織；經過長期的培養，最後則經由組織移植而進入人體以期修復缺損之器官或組織。組織工程技術的發展是依循模仿著自然界的法則來前進，生物體三要素包含：細胞(cells)、細胞外間質(extracellular matrix)與細胞訊號傳遞系統(signaling system)；組織工程技術三個基本原件為：細胞、支架及訊號。

其中細胞是最重要的組成，因此取得相關組織種類的細胞是相當重要的。而細胞來源主要有兩種途徑：第一種來源是從病人自體組織取得，因為回復移植無免疫源問題，可說是最好的途徑，但若病人的健康狀況欠佳，體外培養可能會遭遇無法適度繁衍的問題；第二種途徑是從病人身上取得幹細胞或前驅幹細胞，人類胚胎幹細胞是目前獲得細胞株來源的最新管道之一。幹細胞是尚未分化的細胞且仍有潛在分化成其他種細胞的能力，可依環境需要分化，從病人身上取得後，在體外經適當的物理或化學

¹⁰ LeBaron, R.G. and K.A. Athanasiou, Ex vivo synthesis of articular cartilage. *Biomaterials*, 2000. 21(24): p. 2575-2587.

¹¹ Aubin, J.E., et al., Osteoblast and Chondroblast Differentiation. *Bone*, 1995. 17(2): p. S77-S83.

環境誘導，可分化成所需的細胞種類，經過大量繁殖培育後，再植回病人身上進行所需治療¹²。

如何使少量細胞生長成所需組織的重要關鍵在於培養用支架基材材料，基材不但要能提供細胞貼附生長的空間，還要傳達外在結構訊息給細胞，使其能增生分化成所需形態，一般組織培養用基材應具備幾個幾點：

- (1). 良好的生物相容性：可使細胞不排斥基材且貼附生長於其上，如此才有後續增生分裂成組織的可能性。
- (2). 高孔隙度：細胞生長需要空間，否則只會在基材表面形成細胞層而不會長入基材內部，甚至造成細胞去分化的現象，對於日後要培養出 3-D 結構組織而言，基材為 3-D 連通式多孔結構最佳。
- (3). 生物可分解性：希望基材能提供暫時性的生長棚架，隨新生細胞及細胞外間質的生長，基材漸被分解取代而形成一功能性組織。
- (4). 一定程度的機械強度：為因應不同患部的需求，基材應能以不同形式呈現出所需的機械性質。

刺激的訊號(signals)，可以是生長因子等生物性刺激因子，或物理性刺激，藉以調控、影響細胞的增生或分化等表現。生長因子大多屬於蛋白質，由不同的 peptide 序列所組成，負責誘導細胞在支架上能正確的分化、遷移及生長，使其最後能有功能性組織產生。物理性刺激可以是應力之於硬骨、流場之於血管等機械力或超音波等刺激。

現今應用在生醫工程的材料可分為合成材料及天然材料二大類，其共通特點是對細胞無毒性且有好的生物相容性、生物可分解性，材料於生物體內可藉由水解或氧化等反應，分解代謝為一些無毒性的小分子，而被人體吸收或排出體外，且具有適當的機械性質、親水性及無免疫性問題等等。天然高分子主要來自於天然動、植物中，例如：膠原蛋白(collagen)、幾丁聚醣(chitosan)、褐藻酸鹽(Alginate)、澱粉及多醣類高分子(polysaccharides)等等。天然高分子具有良好的完全生物降解性及細胞識別訊號，

¹² Shin, M., H. Yoshimoto, and J.P. Vacanti, In vivo bone tissue engineering using mesenchymal stem cells on a novel electrospun nanofibrous scaffold. Tissue Engineering, 2004. 10(1-2): p. 33-41.

有利於細胞吸附增值和分化；其降解速率可藉由改變添加劑的量來調控。不過若單純使用此材料作為基材，機械強度太低及降解速率太快是主要的問題。在實務應用方面上，由於有來源有限、純化及商品量化困難、成本太高等問題，目前仍被高度研究開發中。人工合成高分子材料具有生物可分解性的高分子材料種類十分眾多，這些高分子主要以碳鏈為主，或含酯鍵、醚鍵、胺基等不同結構，其種類包含聚酯類(polyester)、聚醯胺(polyamide)、聚酸酐(polyanhydrides)及聚醚類(polyethers)等等¹³。在實務的應用上，通常是將合成的高分子植入體內後，經過一段時間後，生物體內的微生物或酵素會將高分子分解成無毒的小分子，再經由腎臟過濾或代謝程序來排出體外，避免二次開刀以減少病人的痛苦。

骨頭組織工程目前仍是一個很夯的研究項目，近十幾年來的研究成果已經給整形外科、口腔頰面外科及手外科醫師提供了治療骨缺損的新希望。儘管體外合成的骨組織在動物實驗中可在動物體內存活，但根據 Nagy 等學者 2005 年的研究成果¹⁴，他們建議體外合成的骨組織目前尚不急應用於臨床。主要原因有三個：(1).體外合成的組織不能完全替代病損的功能，特別是負重部位的功能替換，涉及生物力學，移植效果；(2).體外培養的組織能否適應體內環境繼續生長還未得到確實的證明。(3).臨床手術成本目前仍過高。

3. 智財策略

現代化的醫療工作包含了高科技的設備與技術，以影像醫學為代表舉例，1895 年德國 Wilhelm C. Roentgen 發現了 X-ray，利用 X-ray 通透不同物質時的透射、反射、被吸收等物理現象，在底片上呈現身體內部的現象，骨骼狀態、囊腫位置即可以清楚表示，這樣的發明為 Roentgen 贏得 1901 年首屆的諾貝爾物理學獎¹⁵。然而在醫護人員的專業訓練之下，在臨床工作之中除了能夠獨立排除問題之外，都極有可能產生智慧的產物。鳳凰式人工心臟即為一實例¹⁶，其由華裔美籍鄭國材醫師在執業時的發明。鳳凰

¹³ J. M. Pachence, J.K., Biodegradable Polymers. 2nd edition ed. In Principle of Tissue Engineering. 2000: Academic Press. p. 263.

¹⁴ Nagy, A. H. & Myrtle, Y. G. Stem cell repair and regeneration. Imperial College Press, London, 2005.

¹⁵ 諾貝爾獎百年特展：<http://www.nstm.gov.tw/nobel/nobel2.html>

¹⁶ 鄭國材，「電動液壓鳳凰-7 全人工心臟初步結合研究」，國科會專題研究計畫 NSC 86-2314-B-217-001-M08

式人工心臟原理即是以簡單的氣動構造取代了原先的電動式人工心臟，使心臟能維持較長時間的血液流動。此一事實說明了無論臨床與非臨床的工作人員，有很多機會可以研發創新的機會，不僅是醫療方面的發明，其實一項醫療器材的創新都有可能成為發明專利、新型專利甚至是新樣式專利。

在智財佈局的策略上，針對醫療產業而言，醫療行為基於人道考量大都被各國及國際條約上禁止申請專利權。所以專利權的保護僅能落在醫療行為外的周邊事務，而商標對於藥品、裝置等的保護在於偽製品的防止，對於醫療院所而言比較沒有意義，也造成臺灣地區的醫療院所商標登記註冊很少，多僅註冊商業名稱(Domain-Name)而已。醫療產業之營業秘密在於保護商業價值的機密，如果人員流動、教學觀摩、醫療稽查等等揭露性的舉動，醫院基本上難以維持經營上的秘密，營業秘密的保護範圍在醫療產業恐怕比較難達到顯著意義。

在討論針對醫療智財策略的研擬，Charles W.L. Hill 與 Gareth R. Jones 在 1995 年所提出的策略管理理論¹⁷或許可以做一借鏡。依照 Hill/Jones 的架構，策略管理可以約略區分為五個步驟：

- (1). 瞭解任務與目標：明瞭企業或組織所負的任務及目標方能制定確切的策略。
- (2). 環境/情境分析：藉著了解外部的威脅(Threats)與機會(Opportunities)、內部的優勢(Strengths)與劣勢(Weaknesses)¹⁸，以釐清企業或組織能夠突圍出線的契機。
- (3). 選擇策略等級：策略決策者者依照問題與現況，尋求適當的策略等級，是機能導向(Functional Level)、企業導向(Business Level)、全球化導向(Global Level)或團體導向(Corporate Level)等面向。
- (4). 策略的執行
- (5). 回饋機制：回饋的機制在於能提供決策者立即修正突發的問題，此外，另一個重點是提供後續決策的參考數據。

¹⁷ Charles W.L. Hill and Gareth R. Jones (1995), Strategic Management Theory : An Integrated Approach 3rd , Boston: Houghton Mifflin, p.5.

¹⁸ George A. Steiner(1969), Top Management Planning, London: Macmilian

由於專利法的保護逐漸開放，確實有助於產業投入研發的意願，而醫療產業除了單純的銷售類產業(如製藥、輔具)，對於專利權的運用與保護已有認識之外，絕大多數的醫院在從事研發的同時，論文出版是依循著作權法的保護，而是否有實體產品、醫療器材可由專利保護就比較沒有人去討論。專利權僅是智慧財產權的一個部分，智財尚包括商標權、著作權、營業秘密等權利，醫療產業有太多智慧財產，在實務上如何保護，亦是本研究關心的重點。

4. 商業模式

智慧財產是受法律保護的商業資產，而企業進行智慧財產管理之主要目的即是為了商業目的。智慧財產必需透過有效的商業模式才能發揮其最大效用，而所謂具創新的商業模式。商業模式就是將技術輸入轉化成輸出創造經濟報酬的轉換關係。Pfeffer & Salancik 研究指出¹⁹，對於市場而言，企業組織為一個開放系統，為了維持組織的競爭動力與創新來源，必須與外部環境進行互動以獲取所需的資源。臺灣傳統製造業經營模式的獲利來源為優秀的管理模式與立竿見影的代工生產方式。臺灣傳統製造業雖然可以保有代工生產所得的微薄利潤，但是面臨開發中國家低成本製造元素的影響，每當受到成本競爭就只能放逐至更低成本地區。Chesbrough 提出開放式創新模式²⁰中指出，運用技術生命週期模式，針對各個產業間技術發展的特性管理不同屬性的專利技術，可以有效克服傳統封閉式創新模式因強調垂直整合所帶來的研發資源無法充分使用所造成的過度浪費，此種管理模式更貼近實務需求，而且能有效率地協助企業組織進行專利技術的分析與管理。

Rivette & Kline 在 2000 年提出的研究²¹，表示專利價值不只在於專利本身，更可進一步有效地進行授權與策略佈署，其針對專利的管理與運用提出幾點建議，包括透過授權開闢新的獲利來源、改善研發投資報酬率以鼓勵持續創新、提昇企業評價增加資產淨值與其他財源、在購併、收購及合資的行動中將智慧財產當成貨幣使用等。

¹⁹ Pfeffer, J., & Salancik, G. R. (1977). Organization design: The case for a coalitional model of organizations. *Organizational Dynamics*, 6(2), 15-29.

²⁰ Chesbrough, H. W. (2003). *Open innovation: The new imperative for creating and profiting from technology*. New York: Harvard Business School Press.

²¹ Rivette, K. G., & Kline, D. (2000). *Rembrandts in the attic*. Boston, MA: Harvard Business School Press.

Chesbrough & Appleyard²²所提出的開放式經營模式(Intellectual Property Based Open Business Model, IP-based OBM)將企業研發創新開發出的新創意或者內部研發過剩的資源，透過合作的方式出售/轉讓即為創新分工(division of innovation labor)。

若觀察全球醫療器材產業的發展，可以驗證上述學者所提出的理論，並且不難發現其市場大都為世界大廠所壟斷。美國仍然是全世界最大的醫療器材市場，其次是西歐地區，在亞洲部分以中國大陸與印度最具有潛力。全球醫療器材的產業結構在購併風潮的帶動下正面臨一次大整合。不同國家的製造商為了鞏固在全球市場的地位，紛紛尋求合作聯盟或是併購，尤其是國際大廠，不僅買下研發出新產品的小公司，以期提供顧客完整的產品線，滿足下游一次購足及採購預算縮減的需求而採行的購併案。由於 IP-based OBM 的創新經營模式主要為建構外部資源整合的協同合作模式，針對關鍵製程、產品和市場以成本和需求導向為組織爭取最大經濟實績。本研究將側重臺大醫院與工研院所開發之「兩相材料軟硬骨關節修復技術」，進一步探討建構開放式創新的價值。

²² Chesbrough, H. W., & Appleyard, M. M. (2007). Open innovation and strategy. *California Management Review*, 50(1), 57-76.

參、 高階醫療器材智財策略與商業模式

(一) 智財策略

近年來國際間的專利戰火延燒不斷，臺灣業界亦參與其中，尤其手機市場之龍頭蘋果公司為維護其商業利益，大動作向美國國際貿易委員會(ITC)起訴，主張 HTC 及其孫公司 HTC America 與 Exedea 之智慧型手機等產品侵害其擁有之 10 項美國專利，請求 ITC 對被控方核發排除命令(Exclusion Order)與暫停及停止銷售命令(Cease and Desist Order)，禁止相關產品進入美國境內銷售。同年月日，並向德拉瓦州(Delaware)聯邦地方法院提起兩件民事專利權損害訴訟，主張被告 HTC 侵害其上述專利，並請求法院禁止 HTC 產品進入美國境內銷售與相關損害賠償。HTC 為因應 Apple 之專利訴訟，於同年(2010/05/12)向 ITC 提起關稅法 337 條控訴，要求 ITC 禁止 Apple 之產品於美國境內進行銷售販賣。另外蘋果亦在 2011 年怒告其信任合作夥伴南韓三星電子專利侵權。蘋果控告 HTC 與其他電子大廠的原因，主要是這些大廠的相關產品對蘋果的市場具威脅性的競爭。此專利戰也使得隸屬於聯合國的國際電信聯盟(ITU)於 2012 年 7 月 6 日宣布將介入調停全球智慧型手機專利戰，並將於今年 10 月 10 日召開圓桌會議，邀請國際標準組織、行動通訊業界高層、政府官員等商議，來解決日益升高專利戰爭議，針對通訊協定專利標準的政策框架改善、禁售令行政救濟的權利規範、以及標準專利的授權金基準定義，進行討論。通訊協定標準相關的專利，必須受到 FRAND 條款規範，也就是這些專利必須以合理價格、公平地授權給所有業者，否則將會嚴重影響全球行動通訊產業的發展，然而諾基亞、摩托羅拉、三星、甚至專利蟑螂以通訊協定標準專利為武器，已違反 FRAND 之精神，進而影響全球市場良性競爭與經濟發展。

目前高科技產業均藉助專利戰爭當武器來阻斷競爭對手，不僅墊高營運成本，同時也拉高進入的門檻。而產業界積極從事併購，主要目的亦是為了要加強擁有專利之廣度與深度。智財專利對高度競爭產業而言，日趨重要成為將來存亡的關鍵所在。而目前全球新興高階醫療器材產業，臺灣具有進入此行業之優勢，但有電信產業之前車鑑，相關之智慧財產權包含：專利組合佈局與申請策略、營業秘密與商標等均需有全

盤之考慮，才能有效保護研發商品化後之市場價值，同時也可以阻斷競爭對手瓜分市場。

本研究所探討之高階醫療器材泛指為具有侵入人體之醫療器器材如本研究所作之案例-軟骨修復，在臺灣醫療器材管理辦法²³ (2012年7月27日修正)第二條規定屬於第三等級具高風險性，在美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)醫療器材規範(Medical devices regulation)為 Class III，此類型均需有上市前之批准(Premarket Approval)²⁴，在歐盟規範²⁵亦規定植入性醫療產品需有臨床試驗²⁶。可知高階醫療器材不僅具有高技術門檻，同時亦有嚴格法規要求，其市場經濟價值更是可觀；故本段落將探討高階醫療器材之智財範圍將包含專利、營業秘密與商標。

1. 專利佈局與申請策略

專利主要是對發明、實用新型及新式樣(又稱「外觀設計」)此三者經申請並通過審查後所授予的一種權利；發明是指提供新的做事方式或對某一問題提出新的技術解決方案的產品或方法；新型是指對舊事物的形狀、構造或裝置提出新的技術性創作；新式樣則是指在事物的外觀上追求美感的新創作。一般大多數國家對專利權人的發明專利予以20年有效保護期限，對新型專利予以10年有效保護期限，對新式樣專利予以12年有效保護期限(中國大陸保護年限則為10年)。

當研發人有研發構想或研發具一定成果時，需考慮如何將此構想或成果進行專利之申請，以維護其權益。然而專利申請不僅其專業語言撰寫、且花費龐大，故需有系統的策略評估，以達到專利之最大應用效益。申請專利之實質要件為產業有用性(utility)、新穎性(novelty)以及進步性(nonobviousness)，首先須符合此三要件後才開始考慮以下之事項：

(1) 專利範圍(patent scope)

此所指主要為專利申請書(patent application)中之說明(description)與申請範圍即所謂專利內文中的專利主張或稱專利請求項(claims)，其中如何將發明或創作之重要特徵

²³ <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030054>

²⁴ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/default.htm>

²⁵ EMA/CAT/600280/2010

²⁶ EMA/CHMP/578661/2010

或技術具體化的敘述為中心，並舉出最佳模式(the best mode)，同時有一定範圍的可向外擴張；但會因各國專利法中可專利要件與範圍不同而使得專利主張內容要項有所差異，故將專利主張不以技術為主而是以保護之範圍為主。專利範圍之重要性具有排他性不僅保護發明之技術同時亦可用來攻擊抄襲或模仿者，來禁止他人實施其專利以保護發明創新之商業應用權益。

在撰寫專利範圍時同時須注意到與有關現有技術(prior art)之比較進步性，否則很可能會喪失專利範圍；另外須注意到申請書中之揭露 (disclosure)標的內容未在專利請求項目中，一般來說應去除該標的列入較廣泛之專利請求項目中，否則該揭露將屬於公眾財，將無法以均等論再重新申請新增專利。

(2) 專利區域(patent territory)

一般來說專利的覆蓋範圍因各國專利法均獨立行使，故僅限於特定地區發出專利權利。發明者希望在不同的國家區域保護其發明專利，則在申請時提交多個國家與區域。而目前專利申請依巴黎公約所提出所謂專利申請「優先權」，以保護工業物業(「巴黎條約」)方便的地域擴展之發明保護，讓第一個專利應用的持有人，可以採取優勢「優先期」提交進一步的專利應用程序在同一在其簽署國的發明，第一次提出申請日起 12 個月內提出，同案後續其他國家的專利申請則被視同涉及同一發明。故第三方就同樣的發明創造，或披露發生在優先權期限的發明專利申請則不被視為該申請國的組成部分。另外，根據「專利合作條約」(PCT)提交的國際申請，也可以實現廣泛的地域覆蓋範圍。「專利合作條約」在世界知識產權組織(WIPO)的保護下，提供了一個系統在開始最初申請的國際階段，國際專利申請可以由單一申請提交同時搜索此組織所有 140 多個國家。

在經過「專利合作條約」申請國際階段後，則轉化為一系列的每一個國家或地區的應用，需要在選定的國家專利局授予。實際上「專利合作條約」提供完善的集中式備案程序，以及最初的搜索，並就一些國家在專利申請的初步審查，大大地簡化了多個國際申請的提交程序。

「專利合作條約」不僅提供了一個應用系統用來作為其任何締約國中獲得其不同國家專利的第一步。此外，該系統各個國家和地區的專利局，專利保護所需的優先權申請自申請日起至少有 30 個月，因多國辦事處提交專利申請，是一個昂貴的過程，

故此延遲提交的專利申請提供了一種手段，「專利合作條約」系統提供了以延遲來拖延專利通過的良好平台，此平台允許商業上對新發明有足夠時間來進行評估，並可以在承擔其相關費用前，來發現與評估主要市場，非常有效的降低成本。

因為專利內容之使用為各國獨立管理制，而其申請費與獲證後之維護費所耗不貲，故在評估專利需申請國家與區域時則須依未來實施該專利之可能製造區域、應用該專利技術、使用該專利產品之市場大小以及專利實施國之法規來評估。

2. 全球專利申請可行策略

評估專利未來應用商業價值，在美國西雅圖上課期間與德國 Boehmrt & Boehmert 律師事務所具國際專利申請實務經驗之 Dr. Jan B. Krauss 進行訪談時經討論後，認為為維護未來專利實施商業價值，提出申請專利之可行策略。在評估申請專國家與區域時，先區分申請國之優先類別，分為3類(見下表)：

- (1). Class A：為第一優先(最優先)之重點國家，一定要申請。例如在歐洲的德國、法國以及英國，因為此三個國家不僅在歐洲為指標性科技強國同時也是在全世界佔有重要地位，所以務必列入優先申請；另外如瑞典，其具有國際級之生技相關產業，具有高品質之製造能力，故意列入優先申請國。在美洲的美國則本來就是專利強國更是經濟強權，所以專利之國際化與全球布局中更是不可忽略，而美國之鄰國加拿，其科技不可小視，而其具醫療花費較美國較便宜，將是拓展美洲是長之良好跳板。在亞洲的日本本就為科技強國，在佈局全球專利時當然不可忽略；另外一個則是中國大陸，因其地大人口眾多，其市場產值更是目前全球各國兵家必爭之地，但其法規仍未能有效抑制專利權之被侵犯或真正保護專者之實施權，然而中國大陸正在經濟改革進步中，其專利所帶來之商業價值是不容忽視，故仍建議為最優先申請之國家。另外，新加坡因地理位置介於亞洲進入澳洲站要位置，加上新加坡與澳洲已建立許多合作聯盟，同時新加坡之專利並無獨立之審查制度，只要專利在其他國家已被認可為，一般即可獲准新加坡之專利權。因為澳洲亦為科技強國，故亦可被列入最優先申請名單中。在非洲，多數國家均為科技落後且經濟非常弱勢，但其中南非則為一例外，因南非與全球較強英語系國家接軌，且可作為進入非洲區塊重要指標國，故意列入最優先考量。

- (2). Class B：為第二優先(次優先)，若預算足夠時，仍建議申請。如臺灣因為受市場區域較小之影響，加上科技研發與產業應用有機會升級，故列入次要優先考慮。另外在亞洲之 韓國為科技後起之秀，目前其專利申請數已在猛飛突進中，其對產業之影響更是目前已具全球舉足輕重地位，而印度與印尼則因人口眾多，其市場潛力亦不可忽視。在歐洲的丹麥因科技發達、荷蘭因其為歐洲的交通運輸點與西班牙具市場潛力等均被列入專利申請次優先考慮。
- (3). Class C：不優先，可以策略性不申請該國專利。如歐洲的土耳其，因為該國經濟原因，故該國並不使用專利藥於醫療上，所以建議新藥之專利申請可以考慮無須在土耳其申請，因為此藥物在該國並無任何商業應用價值。

表 1：全球專利建議申請優先順序表

	Class A		Class B		Class C	
	國家	原因	國家	原因	國家	原因
歐洲	德國	為歐盟經濟與科技強國	丹麥	科技技術強	土耳其	該國不使用專利藥
	英國	為歐盟經濟與科技強國	荷蘭	歐洲的交通運輸點		
	法國	為歐盟經濟與科技強國	西班牙	歐盟大國具市場性		
	瑞典	具有國際醫療器材大廠				
北美洲	美國	全球科技指標與經濟市場指標				
	加拿大	1.離美國很近 2.加拿大醫療昂貴 3.較美國醫療費用低，具有潛在市場				
中南美洲			巴西	1.發展迅速 2.南美強勢國家		
澳大利亞洲	澳洲	科技研發非常發達	紐西蘭	具與澳洲地緣性，可順便申請		
亞洲	日本	1.研發發達 2.科技技術強	韓國	1. 科技技術強		

	Class A		Class B		Class C	
	國家	原因	國家	原因	國家	原因
				2. 逐漸成為專利強國中		
	大陸	1.市場商機非常大 2.科技正在發展中	印尼	人口眾多，具市場性		
	新加坡	1.重要銷售點 2.研發發達 3.很容易申請專利，無須審查，通過其他國家專利申請，新加坡即可同意會過	印度	1.目前很少專利申請 2.人口眾多，具有市場性		
			臺灣	1.科技技術仍不夠發達 2.市場小		
非洲	南非	1.為英語系國家 2.具指標性				

資料來源：與 Dr. Jan B. Kraus 討論後整合

3. 營業秘密

所謂營業秘密依「營業秘密法」第二條之定義，該條規定：本法所稱營業秘密，係指方法、技術、製程、配方、程式、設計或其他可用於生產、銷售或經營之資訊，而符合左列要件者：(1).非一般涉及該類資訊之人所知者。(2).因其秘密性而具有實際或潛在之經濟價值者。(3).所有人已採取合理之保密措施者。營業秘密一般可分為「技術機密」及「商業機密」二種，技術機密偏向經研究、設計、製造而成，屬於技術性之秘密；而商業機密則比較廣泛，凡涉及與商業經營有關之資料均屬之，例如：顧客名單、行銷策略與計畫、財務及會計報表、受雇人資料等。此二者之重要性並無分軒輊，對於企業之經營均具重要意義。在高階醫療器材重要技術一般會以申請專利來保護其技術實施，但因醫療器材種類繁多，其中包含許多生產製作之特殊知識(knowhow)、器材之行銷方法、契約格式、經營企畫書、價格協議細節、消費群體(consumer profiles)、廣告方案、供應者或顧客名單(lists of suppliers or clients)以及電腦

軟體和資料庫等符合營業秘密法之規範者，均可以營業秘密方式進行保護密，以達到技術應用之商業最大價值化。

4. 商標

所謂商標依商標法第 18 條之定義：「商標」指任何具有識別性之標識，得以文字、圖形、記號、顏色、立體形狀、動態、全像圖、聲音等，或其聯合式所組成。前項所稱識別性，指足以使商品或服務之相關消費者認識為指示商品或服務來源，並得與他人之商品或服務相區別者。故高階醫療器材不僅要以專利來排除他人侵犯專利實施權外，用可以以商標來表彰商品替商品建立辨識度，同時可以建立品牌來對其品質、服務與價值的承諾，以達到消費端使用者對品牌的忠誠度更對其產品之商業價值加分。

(二) 商業模式

美國為全球發產科技新創事業成功率最高的國家，而高階醫療器材相關產業之商業模式更是高風險性，為尋求符合臺灣環境需求之商業模式，本組在美國華盛頓大學訪談 Pinnacle Reach 公司負責人 Dr. Jim Severson。Dr. Jim Severson 曾是大學技術移轉專業人與大學技轉經理協會主席，也是總部設在華盛頓有超過 170 個高校和科研機構，之政府關係委員會(Council on Governmental Relations, COGR)之董事，此機構主要側重於政策及聯邦政府資助研究項目；Dr. Jim Severson 2005 至 2008 年擔任合同和知識產權委員會主席。而他也曾是 Cornell Research foundation 的主席、華盛頓大學智財與技轉付教務長，負責許多由大學所產出之技術之專利與技轉等事宜以及商業化。而 Dr. Jim Severson 所任職之 Pinnacle Reach 公司主要是一家諮詢公司，提供客戶尋求技術在早期階段商業化之戰略性解決方案。故我們與 Dr. Jim Severson 進行訪談中，他針對醫療領域的商業模式，在使所有參與人包括：概念創意者、證明概念可能測試者、各種階段投資者、各種規模企業在完整成功商業鏈結中均能多方獲勝而得到每個人的利益，依其多年從事技轉商業化之經驗，提出了「eco-cycle Business Model」(如圖 2 所示)。

Jim Severson 博士提出將開發醫療產品所需的時間放在橫軸(X 軸)，將風險高低程度放在縱軸(Y 軸)，依開發醫療產品的生命週期由左至右依序排入。在圖中，可看出最開始有一個新創意(Idea)產生時，風險是最高的。當有創意產生並由研發者進行初步測試證明概念可行時(此時為研發階段)，則需要有投資人(investor)或基金(Founder)投入適當的資金，成立小型初創(startup)公司，此時公司重點將是能製造出產品雛型或驗證概念，使此小型公司能穩定發展後而有機會逐漸擴展為中型公司，並開始進行開發符合法規產品製程，此時公司正常成長，有機會形成大型公司，此時進行相關臨床試驗。當公司成長至一定程度後，國際相關大廠可能會成為策略型的投資者加碼投資，亦可能在適當的時機被併購。而國際大廠利用其原本的優勢，可以進行跨國的製造、行銷與銷售，獲取更大的利潤。在這一連串的商業行為個階段中，若一切利益分配正確，則創意人、投資人以及各參與之公司均能獲得既定之利益。由於大家都獲利來累積基金，則將會有更多的經費願意嘗試支持創意的研發與商業化，如此在市場上不僅活絡科技技術之商業價值，如此達到創意科技最符合效益之循環商業模式。

臺灣若想在高階醫療器材站上國際舞台，並能夠創造出產業價值，我們可以應用臺灣創意研發之優勢，由政府或企業成立基金，並藉由國際級具有評估技術成立初創公司之專業人士來協助，尋求臺灣可在高階醫療器材產業鏈之定位，可以成立初創公司或聯合國內中小企業來證明創意產品之可行性，而後尋求國際大廠之合作或建立臺灣特有品牌，以達到科技創意真正成功成為商品之最大價值化。

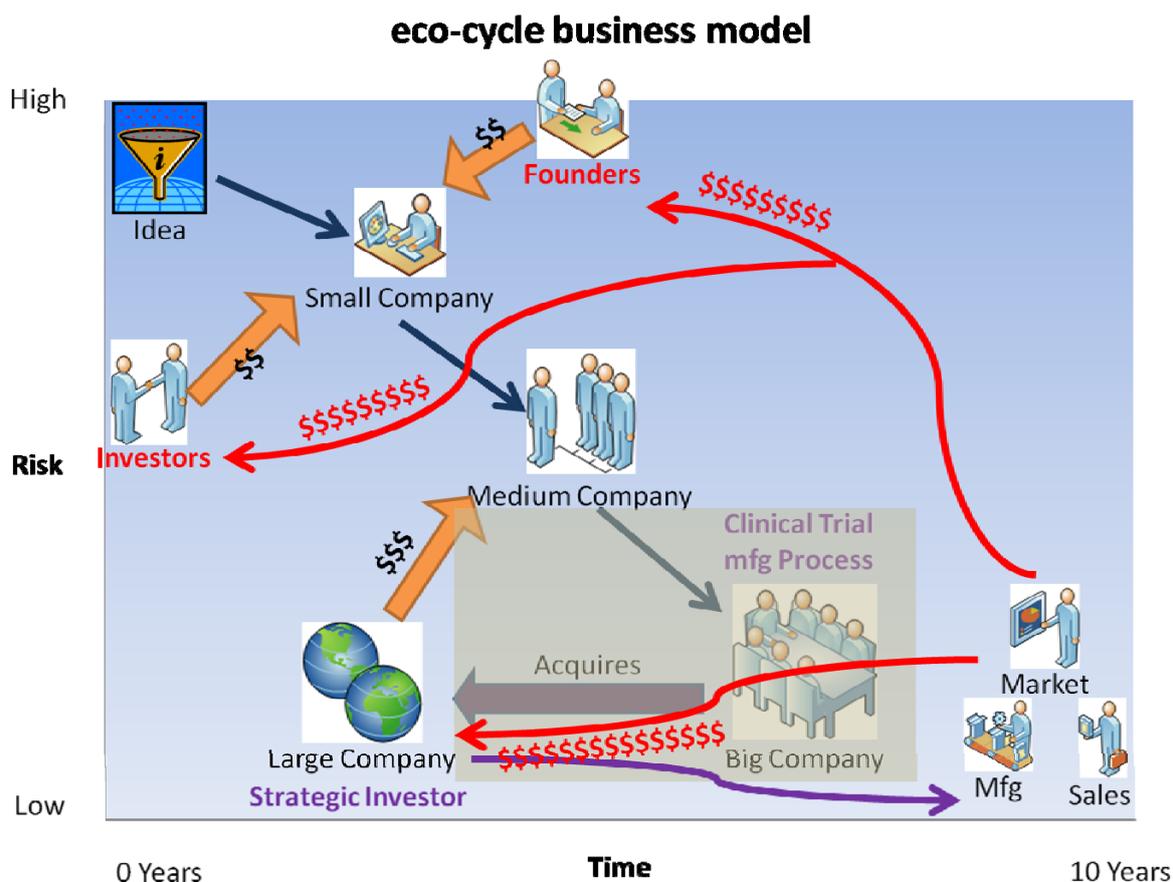


圖 2：eco-cycle Business Model

資料來源：與 Jim Severson 討論

(三) 高階醫材的技轉策略

醫療器材產業是一項整合生物醫學、材料、機械、電子及資通訊等跨領域技術的民生必需工業。為使技術得以順利商品化或商業化，會透過技術移轉過程將某一組織所開發的技術移轉給另一組織。移轉系統的組成內容包含技術提供者、技術、移轉通路與技術承接者，選擇合適的移轉通路與技術承接者在高階醫材技術移轉過程中佔有重要的環節。

1. 技轉的可能招標方式

招標(Invitation to Tender or Call for Tender)是指賣方按事先發出通知或公佈的交易條件，公開邀請買方出價的行為。招標與一般的交易方式相比，主要有以下三個特點：(1).招標是由參加投標的企業按照招標人所提出的條件，在一特定時間內，把所有真正有興趣買家搜尋出來，以招標形式，反映有興趣買家的出價。(2).招標是一種競價交易的方式。(3).招標是在指定的時間和指定的地點進行的，並事先規定了一些具體的條件。因此，投標必須根據其規定的條件進行，如不符合其條件，則難以中標。目前，常用的招標方式主要有下列幾種：公開招標、選擇性招標及限制性招標。公開招標是指以公告方式邀請不特定技術移轉承接廠商投標。選擇性招標指以公告方式預先依一定資格條件辦理技術移轉承接廠商資格審查後，再行邀請符合資格之技術移轉承接廠商投標。限制性招標，指不經公告程序，邀請二家以上技術移轉承接廠商比價或僅邀請一家技術移轉承接廠商議價。

公開招標可以讓技術在很短的時間內找到承接者，迅速完成技轉，但授權金是否極大化或是否可將技術順利商品化堪憂，另外也不合適的潛在被技轉者現身投標，造成無法順利將技術商品化的風險。選擇性招標的特色在於參加投標的廠商均係技術授權方邀請而來，未受邀請者原則上不具投標的機會與資格；而邀請的對象係預先經過技術授權方資格審查之廠商，最好的潛在被技轉者將會透過此程序被篩選出來，技術較有機會被商品化，且授權金會較高。限制性招標的特色在不公開進行、僅有少數廠商參加易受外界質疑。

表 2：各種招標方式優缺點比較表

	優點	缺點
公開招標	1.程序公開可防弊。 2.可在短時間內找到承接者，迅速完成技轉。	1.無法確定授權金能否極大化。 2.無法確定能否將技術順利商品化。
選擇性招標	1.經預先資格審查，可篩選出較佳的潛在被技轉者。 2.技術較有機會被商品化。 3. 授權金會較高。	1.需經資格審查，招標程序時間較長。
限制性招標	1. 時程較短。 2.可選擇較佳技術移轉承接廠商。	1.未經公告程序，易受質疑。

資料來源：本研究

2. 最有利之招標方式 – 國際資格標

(1) 國際資格標可行性的探討 (Study on possibility of international bid)

隨著國際組織在國際社會經際發展的地位日趨重要，如亞洲開發銀行(ADB)、世界銀行(WB)、聯合國(UN)、與歐盟(EU)相關等組織，這些國際組織在參與或協助各國經濟發展的過程中，有許多商機提供出來，衍生許多招標的機會，過去日本、韓國、新加坡，甚至中國大陸等國家，藉由參與國際組織的標案，一點一滴吸取國外的經驗與經營管理的方法，除了扶植國內的廠商的能力外，更增加在國際上的知名度，創造雙贏。

國際招投標是一種國際上普遍運用的、有組織的市場交易行為，是國際貿易中一種商品、技術和勞務的買賣方法。招標和投標(invitation to tender & submission of tender)是一種交易方式的兩面。這種交易方式既適用於採購物資設備，也適用於發包工程項目。臺灣擁有需多優良的高階醫材研發技術成果，無疑地應該將這些好技術應用在本國市場，然而，礙於目前由於國內市場有限、國內廠商承接能力有限，高階醫材若能透過國際知名大廠的行銷通路將技術應用行銷至國際，將使技術得以發揚光大，亦可增加我國在國際的知名度。基於上述的理由與比較，選擇性招標下的國際資格標可說是將高階醫材的技術得以透過較佳的潛在技轉承接者藉由國際通路將技術應用到國際的一個可行方法。

(2) 國際資格標的優缺點 (Pro and con of international bid)

國際資格標為選擇性招標之一種，參加投標的廠商均係技術授權方邀請而來，未受邀請者原則上不具投標的機會與資格；而邀請的對象係預先經過技術授權方資格審查之廠商，以國際性招標的形式，最好的潛在被技轉者將會透過此程序被篩選出來。其優點在於透過預先資格的篩選，淘汰國內或國際上資格不符廠商，避免技術被賤價交易無法發揮應有效益，留下優良的國際性潛在技術承接者，進而從國際間獲取得較高的技術授權金，也得以提高順利將技術商品化的機會。雖然國際資格標具有許多好處，然而，由於有資格篩選的程序，在技轉時間上會耗費較多的時間，除此之外，如何設定足夠嚴謹且恰當的國際標資格具一定的困難性，若資格設定後僅剩幾個特定廠商又易遭受圖利廠商之指責。國際資格標的優缺點彙整如下表。

表 3：國際資格標優缺點比較表

優點	缺點
1. 因事先已做過資格篩選，可篩選出較優良的潛在技術承接者，免除國內不適合廠商競標造成技術賤價移轉(交易)的風險。 2. 能從國際間取得較高的技術授權金。 3. 可順利將技術商品化的機率較高。	1. 資格較不易設定。 2. 易遭圖利廠商之指責。 3. 時間需耗費較長。

資料來源：本研究

(3) 國際資格標的招標流程

當決定將技術以國際標形式尋找合適的技術承接者時，可採取「資格標」方式，其流程首先應先以嚴謹的方式訂定資格，其次可由政府或找國際知名的顧問公司來認定資格標的內容，然後將邀標書投遞給這個領域裡前幾名的公司，全世界皆用邀標書，開國際標，有了邀標書之後，收到邀標書的公司不論有無興趣都會回覆，如此可以篩選掉資格不足的競標公司，尋找到合適的技術承接者。如果流標並不表示此方式不好，亦不須在乎政府會怕財團法人圖利外商，以國際資格標本來就是要找到最佳的公司，若剛好是外國公司亦不要怕圖利外商，有外商公司帶領國內企業最終將圖利到國內企業本身。WTO 都是開國際標，況且開國際標則可用國際公司來帶領並培植國內公司(如：韓國模式：現代、三星都是由外商美國 WM 公司培養出來的，韓國人起初並不懂得如何承做，逐漸在外國公司的帶領下從百分之十到三十到超過一半，從過程中

去學，做多學越多，到某種程度後最後全部都由外國公司轉交給他們做，韓國政府再利用他們的國內市場，培養這些大型的承包商，外商只需投錢不需再投人力亦受益。

3. 技轉國際合約談判的成功要素

(1) 應用範圍

高階醫材在技術開發之初即需先與應用端的利益關係人瞭解應用面的需求(operation needs)，應用面的需求是重要關鍵點，有了應用面的需求即可將應用範圍定義清楚，如果此項高階醫療器材的技術主要是應用在膝蓋，則應該將應用範圍限定在膝蓋，並不涵蓋牙齒、頭骨、脊髓等。應用範圍需有所限制，它與授權範圍習習相關，應用範圍亦會影響到授權金，範圍越大則授權金越高。另外，若高階醫材涉及境外實施，亦須將境外實施的範圍明訂清楚，以兩相軟骨技術來看，剛開始在合約列此技術不能境外實施條文，但外國人思索若此案無法境外實施，則不會想要技轉此技術，因為由於會實施你的專利所以在美國不能開刀，如此就不合理，若境外實施是指不能境外製造，則要在合約中明定清楚。實施(Practice)的措辭用字要載明清楚，除非全部都不要或全部都要，不要只有寫「實施」兩字，對於製造、已經製造、過去製造、販賣、賦予客戶的實施，需精準定義並寫的越清楚越好，因為實施也涉及授權範圍，要十分注意。

(2) 技轉技術之相關研發歷史

在技轉合約談判會議時，即必須將過去發生的研發、授權、再授權與回收再授權等的歷史情況說明清楚，曾做的技術研發所有過程，亦需在合約中寫清楚，強調沒有任何欺瞞，給予有興趣的公司充足資訊去衡量。關於權利義務之移轉方面，技術授權是否包括授予被授權人轉授權(Sub-license)的權力，也是另一個重要的策略性考量。就授權人而言，轉授權不宜輕易准許，因為如果技術過份擴散，在掌控上會變得比較困難，品質也較難確保，再加上由於一般該第三人並非原來授權合約的當事人，因此並不受到授權合約的拘束，權利義務之移轉所以原則上授權合約都會明文禁止轉授權，或是要求必須先經過專利權人書面同意後方可轉授權，在一般實務中，轉授權大多是以個案方式來進行。轉授權(Sublicense)合約需做管理，且不能超越主合約，主合約訂立時可要求原轉授權合約要給技術授權人看，當技術授權人確定內容無異常之處後會核准，但不能用任何理由去擋技術被授權人合約、再授權合約，轉授權金的計算方式

要在合約中訂定清楚，不需過度干涉被授權人與轉授權時跟對方的價金計算方式，僅需掌握「轉授權合約不可影響到主合約」的原則。

(3) 專利範圍

一般而言，理論上的整體專利布局策略概念，通常只有富可敵國的大公司(如：禮來、輝瑞公司等)才有足夠資金進行完整的專利布局，一般的研究機構在無充足經費做完整的專利布局時，在生技產業可採用「專利合作條約」(Patent Cooperation Treaty；PCT)，以統一的國際申請程序，為申請人提供較方便的國際專利申請管道，以解決在數個國家申請同一項發明的專利時，多頭進行所產生的問題。生技產業採行 PCT 比美國專利還重要，專利範圍與布局端視「市場性」為考量的重點，對於未來會銷售最多之處去進行專利布局，不能僅以製造地當成布局重點，若無法做到完整的專利布局時，在沒有專利的地方只好採行減半的妥協方式收取權利金，除此之外，原始研發與製造地必須進行專利布局。

(4) Content of payment

在付款條件方面，生技醫藥產業經常使用的方法包含：授權金、年金、分期付款、權利金、專利申請費等。權利金(royalty)是被授權人取得專利授權(license)的代價，也是使用技術的代價，權利金的高低、給付方式等細節可由兩造當事人自行約定。權利金的計算方式因為專利技術鑑價不易，賣斷的風險太高，因此實務上通常會採授權而取得權利金的方式來實現專利的價值。

權利金的類型依其計算方式可分為二大類：定額權利金(fixed fee)與計量權利金(running royalty)。定額權利金(fixed fee)是指被授權人只須支付一固定的金額給授權人作為權利金，又可分為一次全部付款以及分期付款，與授權商品的實際銷售額無關。但授權人仍有必要預估授權商品的銷售額，來決定合理的定額權利金。計量權利金(running royalty)之計算方式則與授權商品實際銷售額息息相關，當授權商品銷售得越多時則權利金越多。常見的約定方式為「授權商品之銷售淨額的百分之 X」，X 一般為 2~5 之間，依據各產業行情有所不同；銷售淨額則是銷售總額扣除銷售退貨及折讓，授權合約應特別定義扣除項目(尚可包括保險費、運送費及稅費等)。也有為避免計算價格之不便或引發爭議，而約定就每個授權商品應支付固定金額。

由於採取定額權利金仍不易估計未來收益情形，因此實務上多採取計量權利金模式。另外，實務上也常見混合式的授權金模式，簽約時先由被授權人支付一筆定額權利金給授權人，等到授權商品銷售後再依銷售額計算計量權利金。當授權標的(如零組件)為實際銷售商品之一部分時，不容易由商品售價拆分計算權利金，實務上常以每個授權標的支付固定金額來計算，或以每個授權標的成本之特定百分比來計算，亦屬計量權利金。

授權金通常是授權人可接受的最小收益(minimum acceptable return)，同時也是被授權人可接受的最大支付範圍(maximum acceptable payment)，其談判過程取決於多項因素。關於選擇授權金基礎(Selecting royalty base)，授權金比率到底用什麼計算基礎才算合理？選擇授權金基礎牽涉到兩個面向，一是如何定義授權金之基礎，一是授權金付款如何計算、定期報告、和採信。理想的授權金基礎有兩項基本特質：(1).與授權產品直接相關，例如每一藥劑或藥品均為使用該項授權技術專利所製成。(2).運用足以信賴的會計方法與稽核方法來核算，例如每一藥劑或藥品之銷售淨價或總價。不同產業有不同授權金比率(royalty rates)，製藥產業授權金比率，以美國製藥產業而言，授權金比率通常在 2% 到 10%之間(如下表)，視授權技術之不同發展程度(milestone)有不同的百分比。

表 4：美國製藥產業授權金比率表

產品發展程度(Milestone)	授權金比率 (授權金基礎：net sales)
構想(raw ideas)階段並無實益,因風險難預測	-
專利申請中, 並具強而有力的商業企劃方案 (business proposal)	1%
專利已獲准	2%
已通過臨床前試驗(pre-clinical testing)	2-3%
已通過臨床試驗之藥品(clinical trials)	3-4%
已獲 FDA 核准上市之藥品	5-7%
具有固定市場佔有率之藥品, 由藥廠經銷中	8-10%

資料來源：國家衛生研究院電子報第 354 期

關於生物科技產業授權金比率，美加地區其他生物科技產業之常見授權金比率亦在 5%-10%左右(如下表)。

表 5：美加地區其他生物科技產業之常見授權金比率表

技術產品	授權金比率 (授權金基礎：net sales)
實驗試劑 (例如：expression vector, cell culture, media supplements)	1-5 %
診斷產品 (例如：monoclonal antibodies, DNA probes)	1-5 %
治療產品 (例如：monoclonal antibodies, cloned factors)	5-10 %
疫苗	5-10 %
動物用產品(Animal health products)	3-6 %
植物/農業產品	3-5 %

資料來源：國家衛生研究院電子報第 354 期

(5) 保密條款

技術授權合約會因授權標的的不同，而有不同程度的保密條款。由於技術的秘密性是授權人享有利益的基礎，因此，類似的秘密條款在技術授權合約中，往往占了相當重要的部份。值得注意的是，保密條款的效力不應隨著合約結束或解除而終止，除此之外，技術授權合約的保密條款除了規範合約立約人外，範圍更應該要延伸至雙方關係企業之員工、外包廠商、經銷商或代理商。

肆、「關節軟骨修復技術」個案分析

(一) 個案背景與現況

1. 個案背景

門診病人最多的是膝部關節受傷，而膝關節受傷最主要的部位除韌帶斷裂以外，就是軟骨損傷；對於後者，從文獻來看，對日常生活及運動功能造成的影響幾乎和退化性關節炎一樣嚴重。

18世紀蘇格蘭解剖學家 John Hunter 根據畢生觀察得到一個結論：軟骨受傷幾乎是不能修復的。這兩百多年來，他的陳述一直沒被打破，因而過去對於膝關節軟骨受傷有許多不同的治療方式；臨床上若對一種疾病有很多種治療方法就表示沒有一個好方法，這種想法直到 20 世紀末才有所改變。1994 年瑞典骨科醫師 Matt Brittberg 主張取出人體軟骨的一部分進行體外(in vitro)培養 3 週後，會長出許多軟骨細胞，再將這些新生成的軟骨細胞植回病患缺損部位，可以修復關節的軟骨損傷；這是自體軟骨細胞培養及移植的開始。同年 Brittberg 在《新英格蘭醫學雜誌》發表論文引起極大轟動，而其培養技術後來成為美國 Genzyme 公司的產品「Carticel」。但亞洲地區一直無法應用此一技術於臨床，主要原因在於體外培養細胞操作規範繁複，只要有一個環節出錯，植入人體後可能會對人體產生不利的影響。

近幾年，韓國、澳洲才開始出現類似公司。至於臺灣，2002 年臺大醫院與工業研究院簽署合作協議，組成團隊針對臨床上的軟骨再生進行一系列研究。

有鑑於體外培養細胞程序過於複雜，於是想將健康的軟骨細胞取出，在手術台上經過某種處理後直接植回病人的缺損部位；這不是突發奇想，而是基於個人多年的臨床經驗。

從臨床上發現，將病人取出之關節腔的軟骨縫回關節去後，它會再生，而把病人取出之關節腔的軟骨踩碎、鋪在軟骨缺損的地方，軟骨也會再長出來，這表示取出體外的軟骨含有修復軟骨的細胞及幹細胞。

近年來科技使用組織工程方法來使各種組織再生，其重要要素包含：細胞、基質和環境因子。利用此三要素設計出一種新的醫療技術，稱之為「兩相關節軟硬骨修復

技術」(Biphasic Osteochondral Repair)。所謂「兩相」，係指工研院科學家們所合成的一種材質：表面層是 PLGA(聚乳酸-甘醇酸，poly(lactic-co-glycolic acid))，內層為三酸磷酸鈣(Tricalcium phosphate，化學式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)。PLGA 和三酸磷酸鈣是長久以來應用在人體上的化合物，如 PLGA 作為手術縫合線，三酸磷酸鈣用於骨缺損的填補。

將這兩種化合物重新組合，做成一種圓柱狀、中空的載體，在手術時取下病人軟骨，置入工研院自行研發的切碎機切成小塊，經酵素溶解(酵素的成分是膠原蛋白酶)，待軟骨細胞被釋放出來後，先將其放入前述之兩相空腔內，然後將整個載體植入軟硬骨缺損處。其實，此一技術的基本原理非常簡單，而且解決了自體軟骨細胞培養或移植技術的

自體軟骨移植(Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)為目前臨床常用於病患之新技術，但其有主要缺點有：(1).單層培養後的細胞植入人體後會變質，細胞無法產生足夠的軟骨基質，所以植入後可能會脫落或再生過多，造成植入處不平整；(2).另外，自體軟骨移植技術施作對象有限制，包括退化性關節炎患者及高齡病人都不能採用。相較新發明之兩項軟骨技術則具有多個優點：(1).不需要培養細胞，只要使用酵素溶解釋出軟骨細胞；(2).僅需要一次手術，不但可修補軟骨表面的軟骨層，也能修補底面的硬骨層；(3).而最重要的是，可以透過關節鏡進行微創手術，對病人傷害最小。對臨床醫師而言，學習曲線相對縮短，利於上手。任何新的醫療器材在進入人體臨床試驗之前，必須經過動物實驗，此新技術已利用三種不同的動物：成豬、迷你豬和山羊，以前述方法植入，經過 6 個月後取出實驗部位，發現實驗部位的軟骨長成與正常透明軟骨相同，不論是組織學上或生物力學上特性都極為近似，而對照組則完全無法自行修復。此研究成果已連續發表在著名的骨科醫學雜誌 Journal of Orthopaedic Research，成功地吸引了美國醫療器材大廠 Exactech 公司前來洽談技轉事宜，而於 2007 年 3 月，以 8 千萬技轉金加上 5% 權利金授完成技術轉移。為了製造兩相材質，工研院開設了 GMP 工廠，符合 ISO、GMP 規範，可自行產製兩相材質。2007 年 9 月，此案獲得臺大醫院 IRB(人體試驗委員會)核准展開人體臨床試驗，在 2008 年得到衛生署同意後，開始進行 10 個病例的臨床研究，即所謂 Feasibility Study，意即當一個新開發的醫療材質在廣泛應用於人體前，先要進行的安全性測試。

這 10 位志願者病患的年齡介於 18 至 60 歲之間，他們的膝蓋經過 X 光、核磁共振或關節鏡的診斷證實有軟硬骨缺損，其缺損直徑小於 3 公分。進行手術後一年追蹤，在病人回診時經其同意於植入處取下一小塊切片做組織學觀察，發現硬骨下的空洞已填滿，從切片也證實新生成的細胞確實是軟骨細胞；此外，針對病人進行之膝關節功能性評估—KOOS SCORE，不論是疼痛感、運動、對日常作息影響情形等評分都有進步，唯一例外的一位病人是因罹患慢性骨髓性白血病，已進行過多次軟骨修復手術。

從這 10 位病人的臨床試驗成效可得知，接受此一兩相關節軟硬骨修復技術的病人，其表面軟骨長成透明軟骨，硬骨也能成功再生，關節功能有長足進步，膝關節障礙的症狀獲得很大改善，而且未對病人產生不利的副作用。

目前兩相骨軟骨修復技術在臨床合適之適應症有：(1).骨軟骨剝離症；(2).早期退化性關節病變；(3).股骨髁缺血性壞死。

臺大醫骨修復取得技轉的 Exactech 公司將在美國與臺灣同步進行正式的臨床試驗，而臺灣已在 2010 年 7 月 8 日得到新成立的 TFDA 核准，啟動臨床試驗，預計在 12 個醫學中心共收集 92 個病例，實驗組與對照組各 46 個；對照組採取目前公認的骨髓刺激術法。第一次觀察在 12 個月以後，之後還會陸續觀察 2 至 5 年，估計兩年後可以有結果，若符合預期，則可向衛生署提出查驗登記，獲准後即可上市，供臨床使用。在臺灣獲通過後，也會向歐盟申請，在歐洲國家使用。至於美國，會比臺灣晚一年開始，也希望在 5 年內獲得 FDA 核准並上市。

經過種種實驗證明，研發的新技術可以一次手術修復關節軟骨，對病患傷害最小，除一般軟骨損傷病人以外，也適合 10 來歲至 20 幾歲的年輕人常見的骨軟骨剝離症，以及中老年人早期的退化性關節炎等，對於因股骨缺血性壞死、必須置換人工關節的病人來說，如果將來能應用此一方法再生軟骨，就無需置換人工關節，可免除大手術及復原期長等諸多痛苦。

2. 個案現況

(1) 臨床試驗現況

由工研院所研發之「兩相材料軟硬骨關節修復技術」具有特色與優點，故吸引了業界廠商的目光；在 2008 年 3 月正式簽約技術移轉予美精技臺灣公司(Exactech Taiwan)。由於「兩相材料軟硬骨關節修復技術」相當創新且已經具備商品化雛型，因此，美精技公司(Exactech)可以快速切入尖端的關節軟骨修復及整型技術領域，因此美精技公司(Exactech)對該項技術寄予厚望，並積極延攬技術研發人員及醫師等專家組成 10 餘人的顧問團。其中包括：全球最大組織修復學會之一的 ICRS(International Cartilage Repair Society)及美國最大骨科學會 ORS(Orthopaedic Research Society)前會長，都加入該項技術開發案，針對技術發展的方向及過程提供建言。為了加速該項技術的商品化，日前，美精技公司(Exactech)在台設立臺灣分公司(Exactech Taiwan)，向衛生署申請臨床試驗許可，完成後將以這些臨床試驗數據向美國 FDA 申請 IDE (Investigational Device Exemption)。

美精技公司(Exactech)在 2011 年 12 月 19 日於佛羅里達州蓋恩斯維爾宣布該公司推出和髌、膝、肩以及脊椎和生物材料的骨與關節修復產品的開發和生產，此產品之臨床試驗具前瞻性，進行隨機分組，並同時在多個臨床試驗中心進行，以評估此新的軟骨修復技術之安全性和有效性。此臨床試驗預計將有 92 個病患參加，第一個臨床實驗的手術於 2011 年 12 月 1 日在臺灣臺大醫院由江清泉與江鴻生兩位醫師共同執行成功；而經治療之患者將繼續進行為期一年的後續觀察，完成此臨床試驗之結果與數據將作為臺灣食品和藥品監督管理局上市前批准申請的基礎。

這項新技術整合了新穎性技術其軟骨組織僅需一次步驟之處理過程，並允許病人使用自體健康軟骨來填補缺損或損壞部位的軟骨。而該系統採用機械和化學處理，以增加軟骨再生的潛力。此臨床試驗將可用來證明軟骨種植技術，可以有效地使軟骨再生，並可作為早期介入軟骨修復可再生的方法來治療由前驅性骨關節炎造成的軟骨缺損患者。這項臨床試驗的啟動代表美精技公司(Exactech)在全球多個市場，包括美國和歐洲的軟骨再生技術商業化計劃的一個重要里程碑，同時可依市場的預期與各國法規監管要求，並保證患者的利益，最及時的將技術引進市場。

(2) 專利

目前此個案技術相關專利共申請了 23 件(表 6)，其中已有 15 件通過獲證，其他 8 件審查中。觀察其專利技術分佈包含多孔隙高分子製備方法、材料與體外組培養、多層次組織培養與載體、組織切碎裝置以及細胞、組織或生物材料清洗裝置及方法等，其專利範圍包含材料、組織培養、組織切碎裝置以及組織生物材料清洗裝置與方法等重領域；而其所申請之國家早期所申請之專利均以中華民國、中國大陸以及美國為主，而專利發明人均為工研院研究人員，專利權人為工研院，主要原因為此個案之研發均在工研院內，而用於骨科的材料或裝置，平時看來不怎麼起眼，不像吃了藥後會在體內產生複雜的生理反應，也沒有像生物晶片、基因工程等許多生物科技那麼炫耀的名詞，因此在研發初期時，這項技術並未能得到太多的重視，都是以有限的經費，在實驗室中不斷奮戰完成；故也未能有足夠資源用來進行專利申請區域分析與未來應用性之規劃，故僅能申請中華民國、中國大陸以及美國。此計畫後期，因為與臺大醫院骨江清泉醫師良好互動合作，同時前臨床動物實驗成果顯示此技術性之可行性與新穎性，使的較後期所申請之專利申請人為工研院與臺大醫院，同時亦考慮到未來商業化之需求，故其申請區域明顯擴大到日本、歐盟與澳洲。

表 6：本論文研究個案專利相關資料

	專利名稱	國家	獲得證書日	專利證號/ 申請案號	專利起期	專利迄期
1	製備多孔隙高分子材料的方法	中華民國	2005/06/03	I232873	2005/05/21	2020/08/17
2	Process for producing porous polymer materials	美國	2002/10/09	6,436,426	2002/08/20	2021/05/29
3	體外骨組織的培養方法及其多孔隙載體	中國大陸	2009/0/921	ZL01144738.9	2009/08/26	2021/12/23
4	體外組織的培養方法及其多孔隙載體	中國大陸	審查中	200910118097.5		
5	體外之組織培養方法	中華民國	2004/11/12	I222997	2004/11/01	2021/12/09
6	Porous chamber for tissue culture in vitro	美國	2010/09/16	7,767,445	2010/08/03	2022/08/08
7	多層次高分子材料的制備方法	中國大陸	2004/09/13	ZL01145297.8	2004/09/01	2021/12/30
8	製備多層次高分子材料的方法	中華民國	2004/06/16	197092	2004/02/01	2021/12/20
9	Process for producing porous polymer materials	美國	2005/02/23	6,824,716	2004/11/30	2022/10/20

	專利名稱	國家	獲得證書日	專利證號/ 申請案號	專利起期	專利迄期
10	多層次組織培養方法及其載體	中華民國	2006/06/13	I255852	2006/06/01	2022/12/22
11	Method and carrier for culturing multi-layer tissue in vitro	美國	2005/09/08	6,884,621	2005/04/26	2023/07/16
12	組織切碎裝置	中華民國	2006/06/14	I255738	2006/06/01	2023/12/30
13	Tissue homogenizer	美國	2007/10/12	7,270,284	2007/09/18	2026/02/16
14	多層次移植載體，使用該載體之多層次組織修復之方法，以及使用該方法所製備之多層次植入材	中華民國	2009/11/14	I316860	2009/11/11	2025/12/28
15	Method of multi-layer tissue repair and carrier	美國	審查中	12/385,775		
16	Multi-layered implant prepared by a method of tissue repair using a multi-layered matrix	美國	審查中	12/385,781		
17	Apparatus and process for washing tissue and/or cell	澳洲	2010/06/17	2008202323	2010/05/27	2028/05/26
18	Apparatus and process for washing tissue and/or cell	加拿大	2011/10/05	2,632,304	2011/09/13	2028/05/25
19	細胞、組織或生物材料清洗裝置及方法	中國大陸	審查中	200910126668.X		
20	Apparatus and process for washing tissue and/or cell	EPC	審查中	EP08157955.9		
21	Apparatus and process for washing tissue and/or cell	日本	審查中	2008-168938		
22	細胞、組織或生物材料清洗裝置及方法	中華民國	審查中	97123478		
23	Apparatus and method for washing biological material	美國	審查中	12/104,685		

資料來源：工研院

(3) 專業團隊核心能量

本技術之主要核心人物為廖俊仁博士與其所帶領之工研院研發團隊，其研發成果獲獎多次主要有：民國 97 年(西元 2008 年)國家發明獎銀牌、第六屆國家新創獎傑出學術技術獎、民國 97 年(西元 2010 年)國家發明獎金牌、第一屆國家產業創新獎關鍵技術菁英獎、臺大醫院 Fy100『傑出研究獎』...等。

其團隊不僅具有研發能力，同時亦具有實際製作產品之能力，在工研院內由該團隊設置了一間符合醫療器材規範 ISO13485 與 CE 認證之 GMP 工廠，製作相關植入物與套件的試量產，並提供臨床試驗應用。

另外其驗發成果亦在國際期刊發表，與軟骨相關之重要論文發表如下：

- (1). Jui-Sheng Sun, Yang-Hwei Tsuang, Chun-Jen Liao, Hwa-Chang Liu, Yi-Shiong Hang, Feng-Huei Lin. (1997) The effects of calcium phosphate particle on the growth of osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*. 37:324-334.
- (2). Chun-Jen Liao, Chin-Fu Chen, Jui-Hsiang Chen, Shu-Fung Chiang, Yu-Ju Lin, Ken-Yuan Chang. (2001) Fabrication of porous biodegradable polymer scaffolds using a solvent merging/particular leaching method. *J Biomed Mater Res A*. 59:676-681.
- (3). Hs Lee, GT Huang, HS Chiang, LL Chiou, MH Chen, CH Hsieh and CC Jiang*. (2003) Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. *Stem Cells*. 21:190-199.
- (4). HC Chen, HP Lee, kML Sung, CJ Liao, and YC Hu. (2004) A novel rotating-shaft bioreactor for two-phase cultivation of tissue-engineered cartilage. *Biotechnol. Prog.* 20:1802-1809.
- (5). H Chiang, TF Kuo, CC Tsai, BR She, YY Huang, HS Lee, CS Shieh, MH Chen, J Ramshaw, J Werkmeister, R S. Tuan, CC Jiang*. (2005) Repair of porcine articular cartilage defect with autologous chondrocyte transplantation. *J of Orthopaedic Research*. 23(3):584-593.
- (6). CJ Liao, YJ Lin, H Chiang, SF Chiang, YH Wang, CC Jiang*. (2007) Injecting partially digested cartilage fragments into a biphasic scaffold to generate osteochondral composites in a nude mice model. *J Biomed Mater Res A* 81(3):567-577.
- (7). MT Tsai, W HS Chang, K Chang, RJ Hou, and TW Wu. (2007) Pulsed electromagnetic fields affect osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. *Bio Elec. Magnetic*. 28:519-528.
- (8). CC Jiang, H Chiang, CJ Liao, YJ Lin, TF Kuo, CS Shieh, YY Huang, R S. Tuan. (2007) Repair of Porcine Articular Cartilage Defect with a Biphasic Osteochondral Composite. *J of Orthopaedic Research* 25:1277-90.

- (9). CN Yen, YR Lin, M DT Chang, CW Tien, YC Wu, CJ Liao, and YC Hu. (2008) Use of porous alginate sponges for substantial chondrocyte expansion and matrix production: effects of seeding density. *Biotechnol. Prog.* 24:452-457.
- (10). YJ Lin, CN Yen, YC Hu, YC Wu, CJ Liao, IM Chu. (2009) Chondrocytes culture in three-dimensional porous alginate scaffolds enhanced cell proliferation, matrix synthesis and gene expression. *J Biomed Mater Res A.* 88A:23-33.
- (11). WJ Li, HS Chiang, TF Kuo, HS Lee, CC Jiang*, Rocky S. Tuan. (2009) Evaluation of articular cartilage repair using biodegradable nanofibrous scaffolds in a swine model: a pilot study. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 3:1-10.
- (12). H Chiang, CC Jiang*. (2009) Repair of articular cartilage defects: review and perspectives. *J Formos Med Assoc.* 108:87-101.
- (13). HS Chiang, CJ Liao, YH Wang, HY Huang, CN Chen, CH Hsieh, YY Huang, and CC Jiang. (2010) Comparison of articular cartilage repair by autologous chondrocytes with and without in vitro cultivation. *Tissue Engineering C.* 16:291-300.
- (14). WH Tsai, CJ Liao, CT Wu, CY Liu, SC Lin, TH Young, SS Wu, and HC Liu. (2010) Clinical result of sintered bovine hydroxyapatite bone substitute: analysis of the interface reaction between tissue and bone substitute. *J Orthop Sci.* 15:223-232.
- (15). CJ Chiang, CK Cheng, JS Sun, CJ Liao, YH Wang, YH Tsuang. (2011) The effect of a new annular repair after discectomy in intervertebral disc degeneration: an experimental study using a porcine spine model. *Spine.* 36:761-769.

(二) 個案與國際現況比較

1. 國際技術現況

臨床關節手術統計發現膝蓋關節軟骨受損發生率大於 60%²⁷，而在臨床上目前常用評估軟骨損傷程度系統包括：評估功能之 International cartilage repair society (ICRS) score，ICRS 應用於評估病變軟骨被修復的驗證得分法，評估功能的狀態以正常，近正常，異常，嚴重異常區分，同時比較傷側與健側(作為一個百分比的健側)，使用類比疼痛量表評估疼痛，以運動水準從正常到嚴重異常來分級。

對軟骨損傷則分類為：

- (1). 等級 1：接近正常(淺表型)：骨頭軟化、纖維化、破口、裂縫
- (2). 等級 2：正常(低於 50%的軟骨深度)
- (3). 等級 3：嚴重異常(軟骨缺損延長下降到 50%以上的軟骨深度)
- (4). 等級 4：嚴重異常(病變延伸過去的軟骨板，骨暴露)。

依病理診斷分級，Bedouelle 分類：

- (1). 第一階段：清楚但不完全定義的影像(Ia)、內含更多或更少的鈣化(Ib)；
- (2). 第二階段：存在小結節(nodule)(II)、或多或少收縮期的結節(IIb)；
- (3). 第三階段：似雪橇鈴狀(sleigh-bell aspect)；
- (4). 第四階段：自由片段的聯合與一個空的結構(empty bed)。

Hughston score 法：

- (1). 0 級為骨性關節炎，或侵犯後關節間隙仍大於 50%；
- (2). 第一階段：髌狀突(condyle) 呈現不規則狀，侵犯後關節空間小於 50%；
- (3). 第二階段：髌狀突扁平化；

²⁷ Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research(2011) 97:S140-153

- (4). 第三階段：治療區有缺陷或硬化；
- (5). 第四階段：正常的 X 光影像。

目前治療主要目標是以填補軟骨損失，以恢復關節的一致性，如果可能的話誘導透明癒合，來防止長期骨性關節炎變性。目前修復方法分兩類，分為刺激次軟骨族群細胞修復方法，此法最常見會導致纖維疤痕，微破裂和磨損，與將成熟的軟骨置入重建法(軟骨鑲嵌和軟骨單位異體移植大規模軟骨缺損部位)，經移植自體軟骨細胞後使其再生而達到修復。然而，目前之臨床結果均令人失望。

以下技術為目前國際趨勢：

- (1). Microfracturing：此為新興(emerging)技術，此技術主要是在缺損軟骨中得到癒合組織中所含的間充質幹細胞，此幹細胞能夠分化細胞產生細胞聚落而有利於轉骨修復，但此手術容易引起出血進而促進血小板與生長因子產生，而產生與軟骨性質截然不同之纖維軟骨，長期下來將導致軟骨缺陷處之惡化。目前此技術應用僅限於在法國，其手術後早期結果如預期之療效，但其長期後續追蹤仍需繼續觀察。
- (2). PLUS microfracturing：此為較新的技術，其原理是 microfracturing 技術再加上微觀覆蓋一層保護膜(骨膜的或合成的基質)。該基質可粘合軟骨損失面積與生物膠，與多孔側殘留在骨表面接觸的基質或可吸收縫線縫合軟骨細胞培養。此技術具有許多優點包含單一個程序執行單一植入、低風險的關節積血、具保護性和穩定的纖維狀凝塊、不會有捐獻傷口(donor site)痕跡，和價格適中(基質價格)，沒有昂貴的細胞培養等。目前的臨床試驗結果具改善病患第四級關節功能，但近來卻有臨床結果顯示此技術以 MRI 檢測發現並無軟骨修復之功能。
- (3). 三維非細胞質架構(3D acellular scaffolds)：利用非細胞填充替代品如不同比例之第 I 型膠原蛋白(MaioRegen®)(圖 3)和鈣羥基磷灰石交替層來組成的多層仿生的結構，其技術主要優點在填補軟骨損失與基體而放棄自體軟骨細胞培養。此新技術之臨床試驗初步結果非常令人鼓舞，在手術後 6 個月之追蹤期間，以 MRI 檢測出植入物可穩定的被組織吸收且完整的填充缺陷組織，同時膝關節功能亦有改善。觀察組織學，此填充物並沒有骨化現象，但是混合組

織正在走向成熟。故此臨床試驗仍須更長的時間來評估其形態和組織之變化。

- (4). 馬賽克式鑲嵌(Mosaicplasty)：此技術主要為進行單一手術或關節鏡下解剖病灶區中具有功能性之軟骨組織進行轉植，此馬賽克式移植技術經臨床試驗證實具有短期與長期之治療效果。
- (5). 大面積軟骨組織損傷移植技術(Osteochondral grafting for massive chondral defects)：對於軟骨大面積損傷之病患，目前使用新鮮或冷凍的同種軟骨組織進行異體移植放置於大量骨軟骨損失傷之區域內。移植組織可以以螺釘進行固定，此技術可做為搶救治療大於4平方厘米軟骨損傷病患之方法。目前試驗結果顯示在手術復原早期有一半病患會發生關節骨性關節炎，但其長期預後效果則具改善效果。
- (6). 自體軟骨細胞移植(Autologous chondrocyte culture grafting)：第一代之移植技術是先將自體之軟骨組織以手術取出在體外經特殊培養出大量之軟骨細胞形成骨膜，再將骨膜移植填補至損傷之軟骨處，而此技術之試驗結果並不理想，不僅花費昂貴、手術後之組織結果並不一致、並且有些患者其關節功能惡化。第二代之移植技術主要是為了防止相關的骨膜補丁的問題如骨化，支隊，鈣化，洩漏等，故開發了合成基質作為人工膜。合成材料包含有聚乳酸或聚酸(CARBONE 或 dacrylen)、膠原蛋白、纖維蛋白、明膠(proteic類)，或海藻酸、透明質酸、瓊脂糖(多醣)。尤其透明質酸做為一種細胞外基質會與CD44和ICAM進行反應，使軟骨細胞對抗胞凋亡與氧化壓力，並可抑制分解白細胞介素IL-1，並產生金屬蛋白酶，進而刺激軟骨細胞之分化，此技術之應用結果顯示出良好治療效果。最新之第三代軟骨細胞移植術仍有待評估，其主要是改善培養軟骨細胞植入生物基質達到較理想的特性，此基質具有生物相容性、可生物降解和生物活性，同時保持表型特性，而有利於細胞增殖和細胞外基質的合成，其具有可滲透性，易於使用，並且價格低廉。此技術目前「第三代酯化」的透明質酸(Hyalograft)多層堆疊形成的磨菇結構基質(圖4)，其可填補在較深軟骨損傷。這種技術為Brittberg所發明，此過程有三個重要階段：(1).第一為關節鏡清創，(2).第二為利用磨菇狀基質含有生長因子(TGF, IGF, BMP)和穩定劑下培養軟骨細胞，約3周可獲得至少4,000,000

chondrocytes/cm²；(3).第三為手術，利用關節鏡將此三維蘑菇狀之細胞塊移植進行亦移植。初步前瞻性研究，顯示術後平均5年後續追蹤，臨床評分顯著改善，但從組織學活組織切片檢查發現其組織生長很不均勻，隨著時間的延長超過18個月後則83%病患有透明軟骨產生，故此技術仍需持續長期觀察研究。

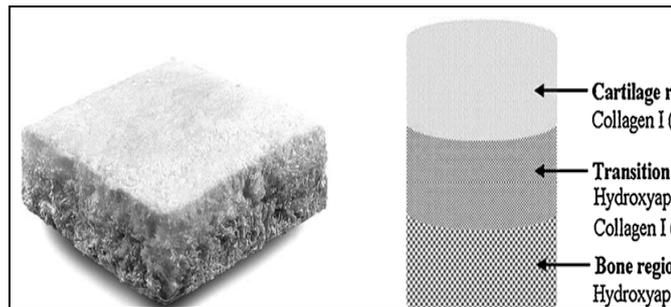


圖 3：MaioRegen®結構組成

資料來源：Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research (2011) 97:S140-153



圖 4：多層堆疊蘑菇基質圖

資料來源：Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research (2011) 97:S140-153

2. 臨床法規

(1) 臺灣

臺灣醫療器材依衛生署頒佈之"醫療器材管理辦法"第2條之規定，將醫療器材依據風險程度，分成第一等級：低風險性，第二等級：中風險性，第三等級：高風險性。

查驗登記流程：臺灣醫療器材查驗登記依"醫療器材查驗登記審查準則"辦理，各類等級之醫療器材均需依其要求將相關證明文件與申請書送交中央衛生主管機關審查，而申請件經書面審查通過者，申請人可依領證通知，於規定期限內繳納證書費，

辦理領證手續。申請國產第一等級醫療器材查驗登記，需檢附符合醫療器材優良製造規範之證明文件。申請查驗登記之藥商與製造廠不同時，視為委託製造關係。申請查驗登記之醫療器材如係委託製造或檢驗者，應符合藥物委託製造及檢驗作業準則之規定。依第一項規定辦理查驗登記之醫療器材，應符合中央衛生主管機關公告之相關規定，其臨床前測試及原廠品質管制之檢驗資料等技術性文件應留廠備查，必要時，中央衛生主管機關得命提出相關資料。申請國產第二等級或第三等級醫療器材查驗登記，則須檢附國內製造廠符合醫療器材優良製造規範之證明文件、臨床前測試及原廠品質管制之檢驗規格與方法、原始檢驗紀錄及檢驗結果、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料、臨床試驗報告等。申請查驗登記之醫療器材應否在國內進行臨床試驗，另由中央衛生主管機關視申請之醫療器材品項、個案及申請人檢送之資料核辦或公告。申請查驗登記之醫療器材已有類似品經中央衛生主管機關核准上市者，除另有規定外，得免附第一項第八款及第九款資料。但依前項規定須在國內進行臨床試驗者，應另附國內臨床試驗報告。申請查驗登記之醫療器材如係第二等級者，得檢附美國及歐盟會員國之官方或權責機關出具之核准上市證明文件，替代第一項第六款資料。但必要時，中央衛生主管機關得命提出其他相關資料。申請查驗登記之醫療器材如係第二等級且無類似品經中央衛生主管機關核准上市，但符合中央衛生主管機關公告之相關簡化規定者，得免附臨床試驗報告。但依第三項規定須在國內進行臨床試驗者，應另附國內臨床試驗報告。

體外診斷醫療器材之查驗登記，除準用前七項規定外，應依中央衛生主管機關公告事項辦理；列屬醫療器材管理辦法第三等級經中央衛生主管機關公告應辦理檢驗之體外診斷醫療器材，應依規定送驗。

醫療器材 GMP 符合性審查：臺灣醫療器材之製造均須符合衛生署頒佈之藥物製造工廠設廠標準「醫療器材優良製造規範」(Good Manufacturing Practice, GMP)；醫療器材 GMP 符合性之審查，由衛生署委託工研院量測中心、塑膠中心、金工中心、電檢中心四家財團法人機構代為執行(故統稱此四家機構為代施查核機構)。臺灣地區製造廠，由代施查核機構，實地查核其品質系統，通稱 GMP 評鑑；非臺灣地區之製造廠(輸入醫療器材)，由臺灣地區之代理者，備齊衛生署規定之相關文件(Quality System Document, 品質系統文件)，送衛生署審查，通稱 QSD 審查。

近年來政府積極推動生技產業，為鼓勵業界持續朝向高階創新醫療器材發展，行政院衛生署於民國 99 年 1 月 1 日(西元 2010 年 1 月 1 日)正式成立「食品藥物管理局」(TFDA)，致力於建立公開透明之一元化審查制度及流程，積極加強產業諮詢服務機制，並在業者提出新醫療器材臨床試驗時提供專業的法規諮詢服務，以協助國內高階醫療器材產業發展。日前國人自行研發之高階醫療器材用於修復軟骨缺損，經過食品藥物管理局謹慎審核把關後，已取得國內醫療器材臨床試驗許可，目前臺灣為全球第一個同意該臨床試驗進行之國家，宣示臺灣跨入發展高階醫療器材之決心與能力。

此創新軟骨修復器材是由工研院與臺大醫院歷經 5 年共同研發合作，並於民國 97 年(西元 2008 年)技轉給國內廠商，其修復方式為一次性手術，無需使用體外細胞環境培養設備，可提供關節軟骨損傷患者另一臨床治療之選擇。該器材尚屬臨床試驗用醫療器材，仍應遵照衛生署公告之「醫療器材優良臨床試驗基準(GCP)」執行臨床試驗，進行必要之查核與監督，及加強該器材之不良作用監視，若有發生任何嚴重不良反應事件，應立刻通報衛生署全國藥物不良反應通報中心，以確保臨床試驗之品質及安全，善盡保護受試者之責任。醫療器材上市須經衛生署食品藥物管理局審核通過，取得醫療器材許可證後，始得用於常規性治療，建議有意願參與藥物臨床試驗之民眾，應先經醫師評估自身狀況是否合適，並詳閱受試者同意書所列相關注意事項，以維護自身權益。

(2) 美國

美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration 簡稱 FDA)對醫療器械實行分類管理，根據風險等級和管理程度把醫療器械分成 3 類進行上市前管理。FDA 從科學、工程和臨床專家以及消費者和工業組織推薦的候選人中挑選出一些專家組成分類專家委員會，其中消費者和工業組織代表沒有投票權。FDA 會根據專家委員會的建議最終決定醫療器械產品的詳細分類，在定期公佈這些分類結果的同時，每年還會對法規代碼庫進行更新。

- (1). I 類產品：為“普通管理(General Controls)”產品，是指風險小或無風險的產品，如醫用手套、壓舌板、手動手術器械等，這類產品約佔全部醫療器械的 30%。FDA 對這些產品大多豁免上市前通告程序，一般生產企業向 FDA 提交證明其符合 GMP 並進行登記後，產品即可上市銷售。

- (2). II類產品：為“普通+特殊管理(General & Special Controls)”產品，其管理是在“普通管理”的基礎上，還要通過實施標準管理或特殊管理，以保證質量和安全有效性的產品，這類產品約佔全部醫療器械的62%。FDA只對少量的II類產品豁免上市前通告程序，其餘大多數產品均要求進行上市前通告(510K)。生產企業須在產品上市前90天向FDA提出申請，通過510K審查後，產品才能夠上市銷售。
- (3). III類產品：為“上市前批准管理(Pre-market Approval, PMA)”產品，是指具有較高風險或危害性，或是支持或維護生命的產品，例如人工心臟瓣膜、心臟起搏器、人工血管、軟骨修復部分技術等，這類產品約佔全部醫療器械的8%。FDA對此類產品採用上市前批准制度，生產企業在產品上市前必須向FDA提交PMA申請書及相關資料，證明產品質量符合要求，在臨床使用中安全有效。FDA在收到PMA申請後45天內通知生產企業是否對此申請立案審查，並在180天(不包括生產企業重新補充資料的時間)內對接受的申請做出是否批准的決定，只有當FDA做出批准申請的決定後，該產品才能上市銷售。

上市前須批准(PMA)的產品，申請人必須依21CFR814.20的要求向FDA提出PMA申請並報送相關資料。PMA申請根據情況不同可分為新的PMA申請和PMA補充申請，其中新的PMA申請是指申請人對所生產的從未被FDA批准過的III類產品或新產品提出的申請，而PMA補充申請則是申請人擬對一個已批准PMA申請的產品進行影響安全性和有效性的改變前提出的申請。申請案FDA將在收到申請後45天內，以書面通知申請人該申請是否已經被立案審查。如果FDA拒絕立案，將書面通知申請人申請中存在的缺陷及拒絕立案的理由，申請人可以選擇按照通知要求補充資料後重新申請，也可以要求重新討論或者復審；如果FDA決定立案審查，書面通知中將包含該PMA的引用編號和立案日期，並開始為期180天的審查。FDA對該PMA申請進行行政性、科學性和法規性審查的同時，該申請還將被顧問委員會審查，顧問委員會審查後會向FDA提交一份包括有對該PMA的建議及做出這些建議的根據的報告，FDA會綜合上述審查結果做出結論，一般有兩種情況：(i)如未發現該PMA申請具有21CFR814.45中規定的任意一種拒絕批准的情形，則FDA將為申請人發布一項批准該PMA申請的指令，並給申請人寄去可批准信件，可批准信件中包括FDA要求申請人

提供的信息或為獲得批准要求申請人符合的條件。申請人在收到可批准信件後可向 FDA 做出按照信件要求修正該 PMA，或者申請再審查，或撤銷該 PMA 申請的答覆。

(ii)如認為該 PMA 申請具有 21CFR814.45 中規定的一種或幾種拒絕批准的情形，則 FDA 將給申請人寄去不可批准信件，不可批准信件中包括申請中存在的缺陷、適用依據及確定該 PMA 可被批准要求申請人採取的措施。申請人在收到不可批准信件後可向 FDA 做出按照信件要求修正該 PMA，或者申請再審查，或者撤銷該 PMA 申請的答覆。在 PMA 申請已被立案之後，申請人可以對尚未做出最後決定的 PMA 申請或 PMA 補充申請主動進行修改，但應說明提交修改的原因。FDA 也可要求申請人修正 PMA 申請或 PMA 補充申請中的任何信息以便於 FDA 或適當的顧問委員會完成對上述申請的審查。

臨床研究的管理：在美國，有 10%-15%的 II 類產品在申請上市前通告(510K)及全部 III 類產品在申請上市前批准(PMA)時，都必須提交臨床研究資料。對於需要提交臨床研究資料的產品，根據其風險程度的不同，又分為具有重大風險的器械(Significant Risk Device)和不具有重大風險的器械(Non-Significant Risk Device)。其中，具有重大風險的器械在進行臨床研究前，試驗發起人必須向 FDA 和機構審查委員會(Institutional Review Board，簡稱 IRB)提出申請，在經這兩個機構審查並獲得批准後，臨床研究方可開展。而不具有重大風險的器械在進行臨床研究前，試驗發起人只需向 IRB 提出申請，經審查獲得批准後臨床研究即可開展。

(1). 具有重大風險的器械(Significant Risk Device)：

在 21CFR812.3 中，對具有重大風險的器械定義為：植入人體，用於支持或維持生命，對於診斷、治療、減輕或處理疾病有重要作用或者防止人體健康受到損害的器械。如果試驗發起人判斷擬進行臨床研究的器械為具有重大風險的器械，那麼試驗發起人應當按照 21CFR812.20 的要求向 FDA 提交一份完整的 IDE (Investigational Device Exemptions)申請的同時，按照 21CFR812.25 和 21CFR812.27 的要求向 IRB 提交臨床研究計劃和預先研究報告。FDA 在收到發起人遞交的 IDE 申請後，將會通知發起人受到申請的日期，並給予該 IDE 申請一個編號。而 IRB 在收到發起人遞交的臨床研究計劃和預先研究報告後，會對這些資料進行審查，並有權作出批准、要求改進和拒絕批准的決定，而這些決定都將被發送給 FDA。通常 FDA 會根據 IRB 的建議並依據

21CFR812.30 的規定在 30 日內作出批准、有條件批准、拒絕批准或撤銷批准的決定，書面通知發起人。如發起人收到拒絕批准或撤銷批准的通知，如發起人對上述通知持有異議，可以依據 21CFR 第 16 部分的規定提請聽證。在 IDE 申請被 FDA 批准之後，發起人必須保證進行臨床研究的器械符合 21CFR812.5(標籤)、21CFR812.43(挑選研究和監管人員)、21CFR50(受試者知情同意書)、21CFR812.46(監管研究)、21CFR812.7(禁止宣傳和其他行為的禁令)、21CFR812.140(記錄)和 21CFR812.150(報告)的要求後，方可開展臨床研究。在臨床研究的過程中，IRB 應當按照 21CFR56 部分的規定對臨床研究進行持續審查，FDA 在臨床研究的過程中，可以對諸如設備存在的任何場所、記錄以及病人記錄等內容進行任何方式的檢查，始終確保臨床研究符合法規要求。

(2). 具有非重大風險的器械(Non-Significant Risk Device)

具有非重大風險的器械即是除具有重大風險器械以外的器械，此類器械進行臨床研究不必向 FDA 提交 IDE 申請，只需按照 21CFR812.2(b)的要求直接向 IRB 提交簡略 IDE 申請，並提交擬進行臨床研究的地點和判斷擬進行臨床研究的器械不具有重大風險的依據。如果 IRB 不同意並且判斷該器械具有重大風險，發起人必須在 5 個工作日內將此信息報告給 FDA，FDA 如果判斷該器械為具有非重大風險的器械，並且在此問題上與 IRB 進行溝通並取得一致意見，將會批准這個 IDE 申請。一旦 IDE 申請被 FDA 或 IRB 批准之後，發起人也必須保證進行臨床研究的器械符合 21CFR812.5(標籤)、IRB 的批准、21CFR50(知情同意書，除非 IRB 根據 21CFR56.109C 的要求予以豁免) 21CFR812.46(監管研究)、21CFR812.140(記錄)、21CFR812.150(報告)、研究者的記錄和報告以及 21CFR812.7(禁止宣傳和其他行為的禁令)的要求後，方可開展臨床研究。在臨床研究的過程中，IRB 應當按照 21CFR56 部分的規定對臨床研究進行持續審查，FDA 在臨床研究的過程中，可以對諸如設備存在的任何場所、記錄以及病人記錄等內容進行任何方式的檢查，始終確保臨床研究符合法規要求。任何一個被批准的臨床研究在開始後進行的過程中，如果需要對臨床研究計劃有所改變，應當按照 21CFR812.35 的規定向 FDA 或者

IRB 提交相應的資料，如需 FDA 的批准，臨床研究應當在 FDA 批准後方可繼續進行。

上市後監管：FDA 要求生產企業保證產品是在符合 GMP 要求的條件下生產出來的。在產品上市後，FDA 會通過質量體系檢查，建立追溯制度，不良事件報告，召回等手段來進行監管。

- (1). 質量體系檢查：對於 I 類產品，FDA 一般每四年檢查一次質量體系，對於 II、III 類產品，FDA 一般每兩年檢查一次質量體系。但若發現問題，FDA 可隨時對生產企業進行檢查。並且，FDA 可通過發警告信、扣押產品、強制召回產品等手段進行行政處罰，還可以通過新聞媒介影響生產企業。
- (2). 追溯制度：美國聯想法規 21CFR821 部分規定了對於在設備單位外使用的用於支持、維持生命的設備或永久植入性設備，例如：心血管永久起搏電極，人工心臟瓣膜，直流除顫器等，產品製造商和銷售商應當建立追溯制度，確保產品從生產開始，到銷售網絡(包括批發商、零售商、租賃商、其他商業企業、設備使用單位和得到許可的從業者)，到使用設備的患者這一系列環節都是可追溯的，保證已上市產品的有效性。
- (3). 不良事件報告：美國聯想法規 21CFR803 部分規定了不良事件報告製度，要求醫療器械的製造商、進口商和使用單位，必須對已經造成的死亡和嚴重傷害事件，或正在引起並可能造成的死亡和嚴重傷害事件的醫療器械，必須建立和維護不良事件檔案，並向 FDA 提交詳細的報告。同時，還要求醫療器械分銷商也要保留不良事件記錄。
- (4). 召回：生產企業如對已上市的醫療器械發現質量問題，可以自行將產品召回，避免造成進一步的傷害。而美國聯邦法案 21CFR810 部分則規定了美國食品藥品監管部門在監管過程中行使召回權力的程序，在其監管過程中，一旦發現醫療器械很可能導致嚴重不利於健康的後果或致人死亡，FDA 可以下達一個停止銷售的命令。在命令下達之後，生產企業可以按照 21CFR810.11 的規定申請規章聽證，規章聽證可能會做出維持停止銷售、修改停止銷售和通告命令或強制要求生產企業召回醫療器械的決定。一旦 FDA 向生產企業發出了強制召回的命令，那麼，所有已經流入市場的醫療器械均應當被召回，以保證不對人體健康造成更大的傷害。

美國食品和藥物管理局(FDA)在 2011 年提出對於調查裝置豁免及製備產品的維修或更換膝蓋軟骨的研究性申請案，其可用性與代理之工業應用規範(Guidance for Industry: Preparation of Investigational Device Exemptions and Investigational New Drug Applications for Products Intended To Repair or Replace Knee Cartilage; Availability AGENCY)²⁸，此為對於軟骨修復手術相關醫療器材所推出一份之“新規範，該規範提供有關贊助商進行研究設備豁免申請(investigational device exemption application, IDE)或研究性新藥申請(IND)的要件(document)，此規範亦適用於修理或更換膝蓋軟骨之醫療器材。但在 2012 年 1 月 19 日公佈重要注意文件(notice)編號 2007D-0249²⁹指出新規範並不適用於髌(nuicondylar)或全膝關節植入物(total knee implants)，或半月板的替代產品(meniscus replacement products)。可知在美國有關軟骨修復之相關醫療器材法規管理亦為較新之領域，對美國食品藥品管理局來說雖已有規範，但會因科技之進步而跟隨修正其相關規範，以達符合安全管理但又能合理幫助業界進行必要之臨床試驗。

(3) 歐盟

在歐盟對於醫療器材管理主要管理單位為(European Medicines Agency, EMA)，其主要的醫療器材規範包括：(1).主動植入式醫療器材規範(Active Implantable Medical Devices Directive, 90/385/EEC)；(2).醫療器材規範(Medical Devices Directive,MDD, 93/42/EEC)；(3).體外診斷醫療器材指令(In Vitro Diagnostics Medical Devices Directive, 98/79/EC)。除主動植入式醫療器材、體外診斷醫療器材之外，其餘醫療器材全部納入醫療器材規範管理(93/42/EEC)。

基本上，歐盟醫療器材分類主要是依器材是否為侵入性、接觸病人時間的長短、及是否需要能源推動，根據風險等級可分為 I、IIa、IIb、III 等四個等級，以第一等級風險程度為最低。

第一等級因風險等級最低，其符合性評鑑途徑(即獲得 CE 標示的途徑)應根據 MDD 規範(93/42/EEC)附件 VII 的符合性聲明程序，確認設計的有效性與製造品質。主要是廠商實行自我管理，即製造業者建立品質管理系統、保留產品技術檔案、做自我

²⁸ Guidance for industry: preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage. FDA, USA

²⁹ Federal register. Vol. 77, No. 11 /Notices. Docket No. 2007D-0249. Guidance for industry: preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage; availability.

符合性聲明，無需 Notified Body 參與，即可上市。但如屬滅菌或具量測功能之第一等級器材，則除了需完成 MDD 指令附件 VII 的符合性聲明程序外，尚須經 Notified Body 驗證其器材之滅菌或量測特性。

(1). 滅菌或具量測功能之第一等級器材的符合性評鑑：

- A. 執行 MDD 規範附件 VII 符合性聲明(Declaration of Conformity)與附件 IV 製程驗證(EC verification)。製造業者須委託 Notified Body 依據附件 IV 的規定，驗證製程品質。
- B. 執行 MDD 規範附件 VII 符合性聲明(Declaration of Conformity)與附件 V 製程品質保證(Production quality assurance)。製造業者須委託 Notified Body 進行 ISO 13485 製程品質驗證。
- C. 執行 MDD 規範令附件 VII 符合性聲明(Declaration of Conformity)與附件 VI 產品品質保證(Product quality assurance)。製造業者須委託 Notified Body 進行產品最終檢驗與測試的品質系統。

(2). 製造廠品質系統：

- A. MDD 規範對品質管理系統的調和化標準是 ISO 13485: 2003，該標準是醫療器材業品質管理系統特定標準，特別強調滿足醫療器材法規的要求，標準內容包括適用範圍、引用標準、名詞與定義、品質管理系統、管理階層責任、資源管理、產品實現 (含 顧客有關之過程、設計與開發、採購、生產與服務提供、監管與量測裝置之管制等)、量測分析及改進 (含：監管與量測、不符合產品之管制、資料分析、改進等)。
- B. 製造業者除依照 EN/ISO13485 的要求建立品質管理系統外，還須符合 MDD 規範的一些特殊要求，如：建立技術檔案(見附件 II、附件 VII)、警戒系統(第 10 條)等，方得已完整符合 MDD 規範的要求。

(3). 上市後監督：

- A. 歐盟各會員國的衛生權責機關要負責確保該管轄區域內的產品品質，負有通報、取締的責任，各國的衛生權責機關也有義務要定期評估國內上市器材的品質。根據 IVD 指令(98/79/EC)第 10 條對警戒程序的規定，不管是器材的性能失常、產品失效或粗製濫造所造成的事故，一旦直接或間接危及病患、使用者或其他人員的生命或健康，衛生權責機關必須立

即採取行動如召回、通報或起訴，產品的品質問題除了功能之外，尚包含標示、標籤或使用說明的不當與錯誤。

- B. MDD 規範第 14a 條規定，各會員國的衛生權責機關應在歐盟的系統之下建立一個歐洲資料庫(European Databank)，確保各會員國切實掌握產品的動態訊息。在醫療器材方面，資料庫將會包含製造業者與其產品的註冊資料；產品驗證的修正、補充、擱置、撤回或終止等資訊，以及警戒程序的資訊等。

歐盟在 2012 年 4 月 13 日公佈新規範"Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products"³⁰，對於細胞治療、體細胞治療、組織工程產品以及合併以上技術應用於醫學時之分類與必要之規範，尤其在臨床試驗上能夠達到分類共識，而有依訂準則及程序供歐盟各國共同應用。

(4) 日本

在 2005 年日本藥事法(Japanese Pharmaceutical Affair Law, JPAL)有了重大的改革，除了將製造管理改由銷售管理，也賦予藥品及醫療器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Device Agency, PMDA)管理的法律基礎；同時也變更醫療器材的分類分級；將全球醫療器材法規協調會(The global harmonization task force, GHTF)指導綱要與 ISO 13485 融入日本的醫療器材品質管理系統，公告成為厚生勞動省(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)之省令 Ordinance #169。

日本醫療器材的分類分級依據全球醫療器材法規協調會(GHTF)之分級原則，分為三類管制：一般醫療器材(class I，風險最低)、管制醫療器材(class II)與高度管制醫療器材(class III 及 class IV)。

管制醫療器材(class II)與高度管制醫療器材(class III 及 class IV)在上市前則須先經過厚生勞動省(MHLW)以及藥品及醫療器械管理局(PMDA)之審查。而其依日本工業規格(Japanese Industrial Standards, JIS)所採認標準進行產品之安全與功效驗證。而此兩類醫療器材均須依 ISO13485:2003 標準來建立品質管理系統，由厚生勞動省(MHLW)、藥

³⁰ EMA/CAT/600280/2010

品及醫療器械管理局(PMDA)以及第三單位進行稽核，其產品上市後仍須納入品質管理系統進行監督管控。

在日本販售醫療器材，需要有銷售執照、製造執照，才能申請上市許可，除了class I 醫療器材的上市許可為自我宣告外，不同等級醫療器材，上市核准路徑各不相同，簡述如下：

表 7：日本醫療器材上市核准路徑

器材分級	Class	醫療器材販售業許可證	醫療器材製造業許可證	上市許可
一般醫療器材 (General Medical Devices)	I	無論是日本境內製造商，或是境外製造商指定的銷售者 MAH 皆須申請。分為 I、II、III、IV 等 4 種管制等級	需向 PMDA 或地方管轄機構申報	自我宣告即可
管制醫療器材 (Controlled Medical Devices) (含指定管制醫療器材 Designated controlled Medical Devices)	II		需經 PMDA 或地方管轄機構 核准與驗證	需經第三者驗證機構 (RCB) 核准與驗證
高度管制醫療器材 (Specially controlled Medical Devices)	III		需經 PMDA 或地方管轄機構 核准與驗證	
	IV		需經 MHLW 及 PMDA 核准與驗證	

(5) 中國大陸

中國醫療器材監管機構為中國國家食品監督管理局(SFDA)，而中國依”醫療器械監督管理條例”將醫療器材分為三類：(1).第一類為以常規管理足以保證其安全性、有效性之醫療器材；(2).第二類為對其安全性、有效性應當加以控制的醫療器材；(3).第三類為植入人體，用於支持、維持生命，對人體具有潛在危險，對其安全性、有效性必須嚴格控制的醫療器材。目前中國為加強醫療器材之管理、強化企業品質控制、保證病患人身安全，凡申請第二類與第三類醫療器材註冊企業，須通過企業品質考核系統進行可和審查與定期審查。而中國醫療器材檢測驗證要求在申請產品註冊時，第二類與第三類醫療器材需先通過由中國食品監督管理局認可之醫療器材檢驗機構之註冊檢驗後，並出具報告方可進行註冊審查。

中國醫療器材之臨床試驗則分為醫療器材臨床試用與醫療器材臨床驗證兩種。醫療器材臨床試用主要適用於市場上尚未出現過，安全性、有效性有待確認；而醫療器材臨床驗證主要只通過臨床試驗來驗證該產品與已上市產品之結構、性能等要素是否

與實質性相同，是否具有同樣之安全性、有效性。依「醫療器械臨床試驗規定」，申請第二類與第三類醫療器材註冊時需同時提交臨床試驗資料。境外未被批准上市之第二類與第三類產品或三類植入產品其申請註冊產品在境外已上市，但該企業無產品進入中國式市場，則須提供在中國境內實施之臨床試驗資料。而臨床試驗使用之器材需經由國家食品監督管理局與國家品質監督檢驗檢疫總局所認可之醫療器材檢測機構進行註冊檢驗後，方可使用於臨床試驗。首次用於植入人體之醫療器材則須具有該產品之動物試驗報告，而臨床試驗則需由所負責之醫療機構和實施者共同設計臨床方案，經倫理委員會同意後方可實施。對於尚未上市之植入人體之醫療器材或借用中醫理論製成之醫療器材，其臨床試驗方案須向醫療器材技術審查機構備案。完成臨床試驗後，實施實驗機構則須依醫療器材臨床試驗方案之要求格式出具臨床試驗報告，後由申請人或臨床試驗被委託單位依據技術指導原則對實驗結果進行彙整，以完成臨床試驗總結報告。

中國醫療器材註冊申請時須準備完整之相關資料送件，而其依分類不同類別由國家級、省級或市級食品藥品監督管理部門收受審查。境內第一類醫療器材由市級食品藥品監督管理部門審查，第二類醫療器材由省級食品藥品監督管理部門審查，第三類醫療器材則由國家級食品藥品監督管理部門審查，批准後發給醫療器材證書。境外之醫療器材由國家級食品藥品監督管理部門審查。

3. 市場競爭公司比較

(1) 美精技公司(Exactech)

此公司具有世界一流的金屬加工操作技術，該公司將產業定位在中至重度金屬加工，重型和精密機械加工。該公司提供數控工程，以及生產的專業知識，以滿足客戶的嚴格質量和交貨要求。該公司應用精密加工技術立足於骨科產業，且極具競爭力迅速擴大其全球生物醫藥器械行業之佔有率。該公司的產品使用於關節炎惡化的骨骼和關節的恢復。其主要投入於骨科植入設備之開發、生產、銷售分銷和銷售，主要市場分佈美國以及超過 30 國的歐洲市場。在美洲，亞洲，包括膝關節，肩關節和髖關節植入系統，手術器械，脊柱產品和生物服務和太平洋地區。國際銷售額佔公司總銷售額約 37%。而該公司經由臺灣分公司進行技轉來獲得「兩項軟骨修復技術」，目前正在臺灣進行臨床試驗中。可知該公司不僅應用其精密器械加工核心技術能力應用於骨科相關產業，同時發揮該公司之專業人力搜尋全球可應用之新技術，經評估後以技轉方式來擴張此行業之技術範圍，其未來之商業應用與回饋指日可待。

(2) Genzyme

本由只是一個少數員工之公司發產到目前為世界領先的生物技術公司之一。在 2011 年，由世界最大的製藥公司賽諾菲(Sanofi)將 Genzyme 公司收購。該公司研究領域非常廣泛，而骨科亦為其中之一項目，針對骨科乾公司主要從事軟骨損傷治療開發生物材料、細胞治療與小分子藥物治療等。該公司唯一具有 30 年以上有極強研發能力之公司，但因該公司研發項目眾多，骨科之研究並非其主軸，故在軟骨修復技術上較不具競爭力。

(3) BioMET

此公司是一家完全以骨科為主軸依臨床需求進行創新研發，來創造真正的解決方案，幫助每個醫生在提供耐用個性化的照顧到每一個病人。此公司為骨科的領導者，其產品使用範圍包含髖關節、膝關節、四肢、外科與保肢；其所使用之技術與材料非常多元化，尤其在骨科移植上利用生物相容性材質用於各種骨組織上，而其產品多已被應用於臨床上此公司，故在軟骨修復上此公司為一非常具競爭力之公司。

(4) Merck

此公司為一多元化經營之國際性大公司，而在骨科方面該公司則主要以治療骨折相關產品。該公司正發展一新生物製劑產品 -- 「纖維細胞生長因子 18」(fibroblast growth factor 18)，此製劑是一種內源性啟動的信令鏈，實驗證明可以刺激新的軟骨細胞形成，其中有兩個臨床 I 期試驗應用於膝關節骨關節炎之治療，一個臨床 II 期試驗應用於急性軟骨損傷之治療，以驗證 FGF-18 的安全性，並想獲得初步療效，對於其真正療效與未來使用於臨床治療上，仍有一大段之距離。但若此臨床試驗能順利完成且達到一定之臨床治療效果，則將是具有市價值與競爭力。

(5) Anika therapeutics

此公司是以透明質酸(Hyaluronic acid, HA)為基礎而發展出有關保護、修復和維修組織等之一系列治療產品。該公司發展治療骨關節炎之策略為利用透明質酸安全性高、有效且方便，作為非手術治療的替代或輔助物理治療，藥物治療或手術治療。在受損關節間隙注入透明質酸，以補充滑膜關節空間以模仿正常滑液的流變學來恢復受影響關節的動態平衡。其中產品 ORTHOVISC®用於治療膝關節疼痛，已在美國，和歐盟國家被核准使用，而 MONOVISCTM 以及 ORTHOVISC®MINI 也在歐盟國家被核准使用；其他如第一個自體組織工程化軟骨產品 HYALOGRAFT®C 以及其他加強骨頭結構之各種產品。該公司也積極發展透明質酸潛在的應用，結合的其它化合物或實體，如細胞，生長因子和基因的可注射溶液或凝膠，來加強和擴大其現有的產品線，新配方和延伸其他產品線，故此公司亦為一具競爭性與發展性之公司。

(6) Zimmer

此公司為居世界領導品牌地位的美國公司，專業經營骨科、人工關節、關節鏡及骨、外科器械等醫療產品。此公司在 2005 年獲得具有異種組織移植技術再生療法 Revivicor 公司之全球獨家經銷權，拓展了該公司整形外科之應大應用，包括受損肌腱，韌帶，半月板，軟骨，骨和脊束核組織之維修和更換。該公司亦發展透明質酸之產品應用在治療骨關節炎上(Gel-one cross-linked HA)，同時亦利用透明質酸於軟骨移植手術上(DeNovo® NT、chondrofix®)；利用膠原蛋白(collagen)製作成貼片可用於手術後之傷口上，協助傷口之復原。

(7) Arthrex

此公司是一家族性企業但卻是全球性之醫療設備公司，亦為新產品開發和在骨科醫學教育的領導者。Arthrex 開創了關節鏡並開發出 6000 多種創新性產品和建立骨科微創手術程序。而其產品應用範圍由肩、肘、膝蓋、手部及手腕、足部及腳踝、髖關節，而其產品主要為(微)手術器械、各類骨釘、外科生物材料包含異體材料(骨軟骨，新鮮，冷凍)等。

(三) 個案商業成功要素

本個案的「兩相材料軟硬骨關節修復技術」是臺大醫院與工研院合作共同研發的，此技術不僅將造福關節受損患者，打造了繼續向前邁進的曙光，更成功技轉給美國公司，為臺灣生醫產業創造無比的效益。

本個案的技術研究機構工研院生技與醫藥研究所留忠正所長曾指出『生物醫學的實驗是長期進行的，要怎麼把焦點放在未來的需求是很重要的』。兩相材料軟硬骨關節修復技術成功技轉給國外公司給國內高階醫材產業帶來及示範作用。一個技術在發展過程中，對產業的承受程度是不同的，故合作方式、合作對象也隨之而異。臺灣的中小企業蓬勃發展，其中又以小型企業佔多數，在過去，市場也僅限於臺灣地區，要去國外做臨床實驗不太容易，因此不易做跨國產業。而本個案的國外廠商取得此項技術後，不僅可以讓研發機構的技術得以順利進行臨床實驗，也可以順利推廣至國際市場。

另一方面，對生技廠商來說，最大的挑戰就是產品市場的整合。因為醫療是高附加價值的產業，若沒有充足的資本與能力，就可能在發展的過程中有所限制，無法發揮最大的效能。這個案的兩相軟硬骨關節修復的研發計畫，就是與國外很強的廠商合作，除了能將技術迅速地推向國際市場外，更可以在製造端帶動國內產業的效益。

本個案經與此技術的兩位關鍵研發人員與主要合約談判人員進行專家訪談瞭解到本個案的成功主要是天時地利人和下的結果，茲將個案商業成功要素分述如下：

1. 始於臨床經驗

生物醫學較於其他領域的特殊之處，在於它的實驗是長期進行的。因為生物醫學的不確定性很高，所以在進行的過程中，還須要動物、人體實驗等等，將想法製成產品往往要花十年的時間。因此，把焦點放在未來的需求是很重要的。「兩相材料軟硬骨關節修復技術」的一項研發重點，就是概念上是由臨床醫師的經驗與需求而來，因此更能了解新技術應該發展的方式，以及該採用什麼樣的材質與設計等。技術研發關鍵人江清泉醫師表示由於 ACI 自體軟骨細胞移植技術具有太多需要克服的因素，不利於實際的施行與推廣，於是在研發初始，就決定這項新技術必須要在能夠不離開開刀房，在手術台上完成，這樣可以讓手術過程簡單迅速，也提高了手術的安全性，未來

更容易推廣。有了這樣的想法後，具有技術開發優勢的工研院，就負責實體研發與製造，將想法落實在產品上。另一位技術研發關鍵人廖俊仁博士表示，許多用於骨科的材料或裝置，平時看來不怎麼起眼，不像吃了藥後會在體內產生複雜的生理反應，也沒有像生物晶片、基因工程等許多生物科技那麼炫的名詞，因此在研發初期時，這項技術並未能得到太多的關注，須以有限的經費，在實驗室中不斷奮戰，然而，在許多國外廠商及創投公司的眼中，卻一再被看好是未來生醫界的新星，引起不少興趣與注意，後來隨著成果的逐步展現，「兩相材料軟硬骨關節修復技術」的計畫逐漸得到更多的支持與經費，也讓研發工作更順利進行。例如在工研院內特別設置一間醫療器材GMP工廠，以供相關植入物與套件的試量產，完成動物試驗，並已申請了多項專利。

2. 成功的合約談判

(1) 合適的被授權人 Licensee

因為醫療是高附加價值的產業，若沒有足夠的資本與能力，就可能在發展的過程中有所限制，無法發揮最大的效能。本個案的兩相軟研骨關節修復的研發計畫，在當時國內尚無完全準備好商品化的國內廠商，故在國外公司被所發表的文章所吸引進而與國外很強的廠商合作，除了能將技術迅速地推向國際市場外，更可以在製造端帶動國內產業的效益。

江清泉醫師表示此案在當時的時空下，此商業模式是最好的。根據我們經濟部的法規規範，無法直接技轉給國外公司，國內法規設限太多其實亦限制我國的生技發展。雖政府強調要扶植國內的廠商，但也需國內廠商自己有辦爭氣，並非僅想搶技轉技術轉手再賣掉，若存此心態，只會揠苗，且當時國內廠商並未具備對等能力承接此案。若當時沒將此技術技轉給國外公司的話，恐怕現在什麼都沒有，因為我們無法確定可否找到更好的技轉承接者，且我們並非完全準備好到商品化，技轉出去後，國外公司需花費數個八仟萬將之商品化，所以當時國內廠商尚未有此能力將技術發展到商品化，他認為本案是個相當不錯的進展。

(2) 在臺灣做臨床試驗

原本美精技公司(Exactech)並不打算在臺灣做臨床試驗，經由本個案合約主談人武仁顧問以在臺灣做成本較便宜、兩位發明人都在臺灣可以提供技術協助諮詢為誘因，曉以大「利」極力爭取才在臺灣做臨床試驗。技術研發關鍵人江清泉醫師亦表示在合

約中堅持加上臨床實驗在臺灣做的條款，臨床可以應用才是真正的價值，是這整個合約中滿成功的一部份，是臺灣之光，此案為臺灣有史以來最大規模的臨床試驗，如此臺灣國內廠商才得可吸取經驗。

技術研發關鍵人廖俊仁博士也認為，著眼於生醫領域中，這類需植入人體醫材的相關技術研究及臨床，以及進入市場時的商品化，其實內含的風險並不低，而這部份也正是目前臺灣相關技術領域及產業所缺乏的。因此若能在產品化的階段，與國外有經驗的廠商合作，就可減少需自行摸索的時間，加速產品推廣的時程，如果每一項步驟都得自己來，可能得再花上好幾年功夫。以「兩相材料軟硬骨關節修復技術」為例，美精技公司(Exactech)已具有遠見地，在還未證實成效前就提早加入，顯見是經過詳細的評估與市場需求的考量，也代表著該廠商願意投入更多的資金與研究人力共同開發，以努力保持領先地位，更顯出這項技術的特別意義與價值，未來並可以結合臺灣廠商的能加，為臺灣生醫產業厚植經驗。技術研發關鍵人江清泉醫師亦表示國外公司已有多年的經驗，一步一步踏實走，相信並無風險，且必會成功。過去國內廠商的問題在於並未有經歷，在無經驗值的情況下，大家無法預期所遭遇的問題與燒多少錢？目前兩相軟骨是謹慎依循承接公司所開條件去進行後續商品化程序，國內廠商按部就班走對一條路，把滿路荊棘砍掉，則後人則有路可循。在未來，若國內臺灣有一個需要臨床實驗的新技術時，國內因為有此案之經驗，則臨床實驗會越來越容易。

3. 以小搏大創造價值

由從臨床經驗出發，到研發技術以滿足需求，並藉由國際廠商的產品開發經驗及國際行銷通路，進行臨床實驗與商業化量產，預計未來可供全世界使用，可說是「兩相材料軟硬骨關節修復技術」發展至今的成功模式。技術關鍵人廖俊仁說，就以完全由國人自行研發的特點，當然希望這項國際領先的新技術，能夠落實在臺灣，並與臺灣的產業進行結合與發展。

從資源投入的觀點來看，在政府鼓勵生物技術發展的政策下，加上自 2008 年二月底通過核定「生技新藥產業發展條例」相關獎勵辦法所給予的減稅補助等優惠，將更能吸引國內外廠商。以「兩相材料軟硬骨關節修復技術」為例，美精技公司(Exactech)已具有遠見地，在還未證實成效前就提早加入，顯見是經過詳細的評估與市場需求的考量，也代表著該廠商願意投入更多的資金與研究人力共同開發，以努力保持領先地

位，更顯出這項技術的特別意義與價值，未來並可結合臺灣廠商的能力，為臺灣生醫產業厚植經驗。

技術研發關鍵人廖俊仁博士強調，環顧生物科技領域中，只要有一項產品能夠開發成功，其所創造的價值與效益將會非常的龐大，尤其是應用於骨科的產器，目前使用在人體身上的生醫材料，約有 40%是應用於骨科，而且所使用的原料材質及外觀體積通常並無特別之處，甚至生產的技術門檻及成本也不高，但市場價格卻可能是上千倍。此外，在商品化過程中帶動人才聚集、產業升級等延伸效益及產值更是難以估計，這對於臺灣來說，不但是個產業建構與躍升的好機會，更能造福民眾，也是“兩相材料軟硬骨關節修復技術”具有指標性意義的緣故。

4. 國際專利布局

本技術兩相關節軟硬股修復技術共有七項專利，最初，在本技術研發成果產出時，六個研發成果僅就技術的本身申請專利，並沒有在一開始時做特殊布局，最後一個專利才有計畫地進行專利布局。其中，最後一個專利申請最為困難，因為申請最後一個專利時，會打到前面已申請的專利，專利的重點在於(1).以酵素部分分解軟骨細胞；(2).最後屬於比較包涵較完整；(3).保護材料的空腔。載體的形狀是最重要的，所以最後一個專利有特別保護這點。

5. 成功技轉邁向全球市場

由於「兩相材料軟硬骨關節修復技術」具有極高的前瞻性與突破性，以及技術領先的指標性意義，臺大醫院及工研院雙方皆願意持續投入，一步步向目標邁進外，研發的成果也獲得國外重要廠商的青睞。技術研發關鍵人廖俊仁指出，「兩相材料軟硬骨關節修復技術」在剛開始研發時，就已決定要達到臨床前的階段，因為在這樣的狀況下，即使最後未能成為正式的產品，也能創造很高的學術價值。較特別的是，在過去的四、五年間，這項研發計畫過程中也未曾找過相關的廠商合作，或是主動邀請廠商前來進行了解。

但是「兩相材料軟硬骨關節修復技術」的特色與優點，仍吸引了業界廠商的目光，並在 2008 年 3 月，已正式簽約技術移轉予美精技臺灣公司(Exactech Taiwan)，同步展開全球性的臨床試驗，以及於歐盟與美國等地區的產品上市作業。而位於美國的

美精技(Exactech)公司，主要提供的服務就是於研發及行銷關節骨骼的整型設備，全球產品行銷逾 25 國，而為了能引進「兩相材料軟硬骨關節修復技術」，特地來台成立子公司，並已組成專業研究團隊，以進行技轉及實驗量產等工作，同時也可就近與國內骨科醫療器材生產廠商合作，共同提升國內醫療生技產業。

很多人認為此技術是臺灣政府花錢所研發出來的，故應扶植臺灣的廠商，就我們先前訪談其他專家，所得的概念是如果技轉給國外的廠商，有辦法拿到回饋的錢，其實也是另一形式回到臺灣。技術研發關鍵人江清泉醫師指出其實第一例回饋給國外是對的，因為可從國外公司學到許多國內學不到的經驗，過去日本在維新時期也是向外取經，勿須土法鍊鋼耗費幾年練功。以長遠來看，向外取經對納稅人的錢來看是最有效率的，技轉給國外進而從國外那裡學到很多東西，將來有第二個案例時則知道哪裡有問題，此案是國外公司來臺灣指導製程等，整個醫材的製程如何去符合規範，從此例看來，國內產業很多包括製程、確效因此得以升級，無形的貢獻很大。不能單以個案看此例，此案例對周邊的影響是很大的，國外公司是帶著國外的標準來看，所以此案是用國際的標準來被檢視，無形的影響比最後技轉的收獲還要大。過程中的獲益如船過留下餘波，順便將週邊醫材帶動起來，此案若成功，旁邊整串都跟著成功。因為過程中是在臺灣做臨床實驗，所以臺灣的廠商因為加入此臨床實驗而得以升級，故當下一個技術出來時，則週邊廠商知道如何搭配。10 個臨床中心是臺灣臨床能力的結合，大家積極參與，臺灣產業才會進步，此案是把國外經驗帶入臺灣的最好例子。

伍、 結論與建議

(一) 結論

1. 高階醫療器材產業的轉型建議

綜觀國際醫療器材大廠發展高階醫療器材的趨勢，不難發現其委外服務也是控制成本手段之一，透過契約製造(Contract Manufacturing)的方式，將相關製造、組裝產品的業務，委由臺灣廠商進行組裝或生產。這些大廠委外業務主要包括產品及半成品次級組裝製造、採購服務、品質管制、產品或製程設計；近幾年來大幅成長的項目，也包括採購管理與產品或製程設計方面，而委外產品類別以拋棄式醫療器材及醫療機電設備為主。雖然臺灣廠商具有雄厚的代工實力，但隨著對岸中國大陸市場的崛起、世界製造工廠重心的轉移，我國高階醫療器材廠商也面臨轉型的壓力。根據本研究所關注之關節軟骨修復技術所需高階醫療器材為例，茲建議臺灣高階醫療器材產業轉型的發展趨勢如下：

- (1). 發展以智財佈局與商業經營策略並重的國際市場：國際化的經營為許多高階醫療器材國際大廠的最終目標，除了針對高階醫療相關製造技術、高階醫療器材所需的材料從事嚴密的專利佈局，輔以整合上、中、下游供應鏈等商業經營策略，像是美國、歐盟等對於醫療器材的製造都有嚴格的規範，因此就製造廠商而言，如何提昇本身之研發實力並符合其規範或者創立獨特的產品，便是除了如何降低生產成本外最重要的課題。
- (2). 根據市場差異化發展不同的商業經營模式：舉例來說，臺灣地區健保受總額支付制度的影響，造成醫療院所對於給付時不看過程只論結果的檢查、診斷或治療項目採取外包方式。此時 BOT 的商業經營模式適合未來高階醫療器材廠商發展的模式。醫療器材廠商將有機會採取進一步介入經營的方式與醫院合作，像是由醫療器材廠商與醫院簽約，針對醫院的特定科別進行統包經營，由統包廠商聘請相關醫療專業人員、購買相關醫療儀器、藥品、耗材，並由醫療廠商自負盈虧，而醫療院所本身的重點則將放在健保單項給付的項目。

- (3). 結合國際大廠開展全球行銷通路：俗話說站在巨人的肩膀上，可以看得更高更遠。以骨科方面的高階醫療器材產業更是如此。全球前五大高階醫療器材廠商如 Johnson & Johnson、Stryker、Zimmer、Biomet、Smith & Nephew 等，佔據了全球醫療器材市場超過八成以上。仔細觀察這些國際大廠的優勢，並非是控制了高階醫療產品的技術與相關智財而已，更是掌握了全球延密的行銷通路！對臺灣醫療器材廠商而言，我們建議具體的高階醫療器材擴張策略應包括：引進先進醫療器材產品，以及產品、服務及維修的差異化；新興市場的擴張策略主要為努力爭取國際大廠在亞洲的產品獨家代理權並配合政府的科技產業計畫，增加與原廠合作生產具有潛力的醫療器材產品，設法取得廠的協助建立臺灣研發中心。
- (4). 建立聯盟式高階醫療器材智慧財產策略管理制度：在過去我國高階醫療器材產業發展智財無形資產的管理制度，仍屬於一家公司單打獨鬥的狀態，甚至大多數的廠商對智財策略管理的概念非常薄弱。在未來知識經濟推波助瀾下，重視水平整合與垂直整合，將是醫療器材廠商在經營無形資產的管理策略上，取得銜接世界市場的入場票。透過與國內、外的優質廠商或醫療研究機構結盟，進行技術交叉授權、併購、交換部分經營權等方式，取得對自身最有利的經營條件。針對醫療院所專職研發的成果中，可專利的部分加以申請專利權的保護，並建議與醫療器材產業結盟，成立無形資產的專責管理單位，對權利的延伸與保護作全面性的整合規劃。有專利的專責管理單位，可將相關產業的專利作成專利檢索，這樣除了避免侵害到他人的權利，在必要使用時也能快速取得授權同意，對於自身的專利權也能按時繳交規費，維持合法的權利。基於專利權的專責管理，對於專利權的鑑價、移轉、授權都有完整的制度規劃，對於侵權損害也能快速反應及保全。

2. 醫療器材行銷

全球醫療器材國際大廠的優勢並非是控制了產品，而是掌握了全球行銷通路，以骨科來說，全球前五大廠商嬌生(J&J)、Stryker、Zimmer、Biomet、Smith & Nephew等國際品牌，其產品佔據市場超過八成以上。臺灣若發展高階醫療器材，則必須面臨如何推廣國際市場行銷。

3. 高階醫療器材研發國內技轉

高階醫療器材多屬新興高技產品，其技術創意門檻高，其成為商品前常須面臨臨床試驗與法規問題，故成功商品化有非常高之風險。在國內有許多優良研發人才，但許多創意研發多使用到政府資源，一般研發成果受限於科技法條件，多以技轉國內業界為優先。但國內仍缺少具有經驗之高階醫療產業，可以有效製造符合法規之產品，更缺乏畫與執行臨床試驗之能力，以致延宕或終止優良研發成果之真正產品商業化。

4. 專利佈局

臺灣目前許多較成功產業所面臨之專利國際訴訟戰，以及因專利所要付出之高額權利金，以影響到臺灣產品之國際市佔率與商業利益。而臺灣高階醫療器材之許多研發多已在學校或研究單位內，因缺乏產品商業化之經驗與缺乏足夠經費，故專利申請時缺乏整體規畫，多僅申請臺灣少數加上美國為主。

(二) 對臺灣的建議

本研究藉著研究臺大醫院與工研院共同的研發成果 -- 「軟硬骨關節修復技術」探討其取得智財成果保護上所面臨的困難，並實際從美國人工關節公司 -- 美精技公司(Exactech)技轉這項研發技術的策略佈局上，我們必須說這是一項臺灣的研發實力再次被國際肯定的實證。然而在風光的背後，本研究也發現了唯有產(高階醫療器材產業界與法人研究機構)、官(智慧財產局)、學(臺大醫院)三方面的更積極的互動，更深入地集思廣益的思考智慧財產與商業經營策略問題，才能將研發成果成就發揮最高的效能。

政府研發經費所產出的智財應用，臺灣目前尚無與美國技術轉移法類似的法規，但就高階醫療器材的產業運作上卻有相似的模式產生。在醫療衛生相關產業，臺灣亦有醫藥研究的相關單位，所研發的成果亦多能申請專利，而教育單位更統轄多所大學，在醫藥衛生的研發能力上更有國際性的競爭力，因此就研發後的專利權應用上，就應該思考如何才能達到最大效益。參考美國的應用現況，NIH 的專利收益能夠專款專用在後續研發，而研發基金自然能夠財源充沛，反觀國內的預算制度，每年在研發支出小於國外之下，智慧財產應用又不比國外健全，競爭能力當然難以與他國相比，這是在本研究架構外的額外建議。

根留臺灣的迷思，不是只有將製造部份留在臺灣，事實上在高階醫療器材的領域是行不通的，因為這個領域是高度分工的產業鏈，無法將上中下游都保留在臺灣，應結合下列各項的創新(核心技術創新、品牌、行銷通路、商業銷售策略..等等)過程結合國際市場，以滿足國際市場的需求與供應鏈，國內的高階醫療器材才能具備競爭能力。

現在我們在講國際智財的佈局，常常要搭配產業的需求與策略，結合國際銷售的商業行為與市場需求。建議臺灣政府應積極培育專業國際的跨領域人員。因為目前臺灣急缺這方面的人才，以致業界發生國際訴訟案件，無法消極保護自己的權益、亦無法積極捍衛擴展可觀的商業利益。若要改變臺灣智財的戰略，必需有跨領域的專業商財人才，才能有相關能力去處理國際訴訟的事務。

參考文獻

1. 英文書籍

- (1). Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Apr. 15, 1994.(TRIPs)
- (2). Charles W.L. Hill and Gareth R. Jones (1995), Strategic Management Theory : An Integrated Approach 3rd , Boston: Houghton Mifflin, p.5.
- (3). Chesbrough, H. W.(2003).Open innovation:The new imperative for creating and profiting from technology. New York: Harvard Business School Press.
- (4). Friedman, M. J. Berasi, C. C. Fox, J. M. Del Pizzo, W., Snyder, S. J. & Ferkel, R. D. Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee. Clinical Orthopaedics & Related Research 182:200-5 (1984).
- (5). George A. Steiner(1969), Top Management Planning, London: Macmilian .
- (6). J. M. Pachence, J.K., Biodegradable Polymers. 2nd edition ed. In Principle of Tissue Engineering. 2000: Academic Press. p. 263.
- (7). Nagy, A. H. & Myrtle, Y. G. Stem cell repair and regeneration. Imperial College Press, London, 2005.
- (8). Pfeffer, J., & Salancik, G. R. (1977). Organization design: The case for a coalitional model of organizations. Organizational Dynamics, 6(2), 15-29.
- (9). Pridie, "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints.", Journal Bone Joint Surgery.1959
- (10).Rivette, K. G., & Kline, D. (2000). Rembrandts in the attic. Boston, MA: Harvard Business School Press.
- (11).Wagner, H. Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenks. Z Orthop. 98:333 (1964).

2. 中文期刊

- (1). ITIS 智網, "再生醫學之技術發展、產業現況與趨勢",2004年4月,頁27
- (2). 徐小波, 爭取國際組織標案一石二鳥, 財訊財訊月刊第278期, 2005年5月號
- (3). 陳麗秋, 製藥產業與生物科技授權金知多少?國衛院電子報第354期, 2010/5/20
- (4). 鄭國材, 「電動液壓鳳凰-7 全人工心臟初步結合研究」, 國科會專題研究計畫 NSC 86-2314-B-217-001-M08
- (5). 魏茂國, 30分鐘軟骨再生--兩相技術重現關節活力, 工業技術與資訊第198期, 2008年4月號

3. 英文期刊

- (1). Aubin, J.E., et al., Osteoblast and Chondroblast Differentiation. Bone, 1995. 17(2): p. S77-S83.
- (2). Chesbrough, H. W., & Appleyard, M. M. (2007). Open innovation and strategy. California Management Review, 50(1), 57-76.
- (3). Ficat, R. P., Ficat, C. & Gedeon, P. Toussaint JB. Spongialization: a new treatment for diseased patellae. Clinical Orthopaedics & Related Research 144:74-83 (1979).
- (4). Hunter, W. Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. Clin Orthop Relat Res. 317:3-6 (1995).
- (5). LeBaron, R.G. and K.A. Athanasiou, Ex vivo synthesis of articular cartilage. Biomaterials, 2000. 21(24): p. 2575-2587.

- (6). Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research(2011) 97:S140-153
 - (7). Shin, M., H. Yoshimoto, and J.P. Vacanti, In vivo bone tissue engineering using mesenchymal stem cells on a novel electrospun nanofibrous scaffold. Tissue Engineering, 2004. 10(1-2): p. 33-41.
 - (8). Steadman, J. R., Rockey, W. G., Singleton, S. B. & Briggs, K. K. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. Operative Orthop. 7:294-9 (1997).
 - (9). Temenoff, J.S. and A.G. Mikos, Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. Biomaterials, 2000. 21(5): p. 431-440.
4. 網路報紙
- (1). Chesbrough, H. W., & Appleyard, M. M. (2007). Open innovation and strategy. California Management Review, 50(1), 57-76.
 - (2). <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030054>
 - (3). <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/default.htm>
 - (4). 諾貝爾獎百年特展：<http://www.nstm.gov.tw/nobel/nobel2.html>
5. 法規
- (1). EMA/CAT/600280/2010
 - (2). EMA/CAT/600280/2010
 - (3). EMA/CHMP/578661/2010
 - (4). FDA Docket No. 2007D-0249.
 - (5). FDA Jan. 19 2012 "new guidance:

附件、訪談記錄表

(一) 武仁顧問

訪談日期/時間	2012. 07. 06 (五) / PM3:00~PM5:40
訪談地點	財團法人磐安智慧財產教育基金會會議室 23143 新北市新店區北新路三段 221 號 3 樓
受訪對象	宇智顧問股份公司 武仁顧問
參與人員	張秀鳳、何智祥、王豔冠
訪談紀錄	王豔冠

訪談主題：

(一)、就合約部份，確認本案的合約是否適當。

(二)、了解本案的智財估價部份，確認此案的價值高低

(三)、如果有改良版的專利，智財如何估價

訪談內容重點記錄：

一. 秀鳳說明此案例之原由：

當時工研院在找題目，生醫所組織工程的人在找醫療器材題目，廖博士先去醫院找醫生談，談看醫生的需要是什麼?(武老師說：operation needs 這個很重要) 後來之所以技轉金是工研院與台大醫院各一半，是因為主要的概念來自江醫師。

二. 專家意見：

1. 此案例緣由：日本今年開始做臨床實驗，然後做很多動物實驗，開始投稿，之後就被 Exactech 的 Steve Lin 看到，飛來台灣覺得這個技術很不錯，所以就由 Exactech 來授權。

2. 此案參與合約談判人員：

- 台大方面：江醫師、武仁顧問[政大教授徐小波教授請武老師幫忙才參與此談判]。
- 工研院：一位經驗不足的談判人員、兩位主管(王本耀、樊治齊)。
- 美國 Exactech 公司：Bruce Thomason、Steve Lin。

3. 合約談判過程之不合理之處：

(1) 鑑價：工研院並無鑑價程序，而是用「招標」。招標時本來用一金額較大數目，然後改用金額較小的 Running Royalty，但當時工研院生醫所留忠正所長要求 Upfront Fee 比較小，Running Royalty 比較高，他認為 Upfront Fee 金額太高會造成沒人要，但事實上錯了。其實不論如何，對方一定會要此技術，感覺似工研院想儘快標出去，要業績，這種心態很危險，會少拿錢。

(2) 公開招標：工研院用公開招標是很怪，不能有一筆錢之後大家再來談合約(不能

這樣做)，通常「約就是價，價就是約」，財團法人工研院的作法是要避”圖利他人”之嫌，可被理解，但此作法將不利於賣給外國公司，外國公司通常會看很多案子，從各面向去談，看很多東西，工研院技轉中心沒有這種觀念。所幸沒有國內的人來投標，如果是國內有人投標，則此技術就沒了，連 50 萬都賣不到。本案此談判是天時、地利、人合的結果。應該是一個一個去議價，要做「資格標」，且一定要資格標，香港、新加坡公共工程好，就是因為有資格標，篩掉閒雜人等，找最好的。

(3) 合約：

- a. 發明人回饋：招標完，武老師跟江醫師說發明人依國科會辦法會有發明人的錢，江醫師不知道發明人可以拿錢，台大沒有這樣的概念，合約中寫的都是武老師幫忙擬定的。
- b. 合約談判：金額招標了，工研院先招標再談合約是不合理的(ex: 8000 萬的 5%，但 8000 萬要怎麼付都還沒有談，分幾次付也都沒談)。
- c. 要求股權：普華會計師事務所的律師說要拿美國的股票，差點搞砸談不成，招標時也沒有說要對方的股票。
- d. 英文合約：跟外國公司談判應有英文合約，但工研院提出的英文合約是從中文合約直譯，沒有英文的感覺，拿制式合約出來是不對的。
- e. 權利金基準(Royalty Base)的問題：外商為此案要在台灣成立一個紙上公司，紙上公司的淨銷售額(Net sales)是零，原合約載明 licensee 淨銷售額的百分之五，然而，問題出在 Exactech TW 僅為台灣的紙上公司不營業的，無營業額，故收不到此筆款項。
- f. 授權金分配：原合約是寫台大是工研院的下包，原合約八仟萬，先繳庫由經濟部先拿四仟萬，剩餘的四仟萬再由工研院與台大均分，但台大不適用經濟部的 JDA 規定。
- g. 應用領域(Field of Use) 定義不清：一開始江醫師就有一定的應用範圍，不可能什麼都是 Excatech 的 (牙齒, 頭骨, 脊髓...), (因為看到 Orthopaedic, application 太大了是不對的，本來 AND 除外那些都沒有，原本的 field of use 寫太寬了。
- h. 機密資訊(Confidential information)：原合約並沒有，合約修改時後來加上去的，原本不是正統的用字措辭，正統的用字措辭應該會有除外條款，有除外條款對技術提供者較有保障。
- i. 境外實施：剛開始此技術不能境外實施，外國人思索若此案無法境外實施，為何要技轉此技術?在美國不能開刀，因為會實施你的專利，不合理。
- j. Minimum Royalty：一開始都沒有，老外堅持要 maximum royalty，因為老外要控制風險，設 200 萬美金，這是合理的(200 萬÷5%=1 億美金,一年要開多少病人)。
- k. Equity buy back 條款：工研院一直想要股份，8,000 萬裡面的 20%要股份，真的很奇怪，台大後來答應工研院，去買台灣 Exactech 的股份，但台灣 Exactech 絕對不會上市(此公司不可能變成台積電)，在合約用辭不太瞭解故請教武老師，合約寫明 FDA 通過後，Exactech 總公司會用多少倍的前去買回台灣 Exactech 的股份，武老師提到萬一美國 FDA 沒有過時要照原價買回。

1. 過去 license：當初有 license 授權給國內的幾個小公司，必須說明清楚，若未講明則會變成詐欺。
 - m. 轉授權(Sublicense)：若有轉授權要說，如果有對方欲作轉授權就要管理，不用管到轉授權金額怎麼算，只需管理被技轉者應該付技術提供者金額即可。
- (4) 簽約時點：當時工研院技轉中心一心只想趕快簽約，辦理記者會，與新聞報導。然而，美國公司不動聲色，將合約的簽署日訂為 2008 年 2 月 29 日，美商 Exactech 公司是 NASDAQ 上市公司，簽約後需申報到美國證管會，需公開公告，同年 3 月 2~5 日是召開美國骨科協會年會，Exactech 將此技術在骨科協會年會發表，全世界的骨科醫生都會到，此為免費的廣告，Exactech 他們也找廖博士去，此種操作模式很細密，時間算的好好的，此招真的很高明。
- (5) 談判人員：談判人員一定要尊重技術人員，不清楚之處需詢問清楚，法務人員不能單純從法律層面去看，技術與商業面也要兼顧。
- (6) 專利布局：此案的專利布局區域範圍不足，此為雞生蛋、蛋生雞的問題，研究單位的經費不足。另外本案過去的專利也有寫的不佳的事實--美精技 Exactech 公司提到萬一有新的進展時，他們要來做，弦外之音是本案過去的專利寫的不夠好，以後美精技公司要自己寫，由於他們不是發明者，所以要工研院的發明者來協助，美精技公司只需負責出錢申請專利。
- (7) 侵權責任(infringement)：原本此案沒有主張不擔侵權責任，因為美國打官司很貴，後續會有問題。
- (8) warranty 條款：原本沒有 warranty 條款。

三. 專家建議：

1. 資格標：採取「資格標」方式，資格要定的很嚴，會成功的都是資格標且資格定的很嚴謹，由政府或找國際知名的顧問公司來認定資格標的內容，投邀標書給這個領域裡前幾名的公司，全世界皆用邀標書，開國際標，有了邀標書之後，有無興趣都會回覆，流標沒有不好，不用在乎政府會怕財團法人圖利外商，本來就是要圖利外商，才會圖利到自己，WTO 都是要開國際標，況且開國際標，可用國際公司來帶領並培植國內公司(如：韓國模式：現代、三星都是由外商(美國 WM 公司)培養出來的，韓國人一開始都不會做，漸漸從 10 到 30%，到一大半部份給他們做，從過程中去學，做多學越多，到某種程度後就都是他們的，韓國政府就利用他們的國內市場，培養這些大型的承包商，外商只需投錢，不需再投人力亦受益)。
2. 英文合約：應拿客製化的英文合約跟外國公司談，一般而言，合約都是客製化的，沒有制式的，但台灣都是制式的合約，老外無法接受制式合約，一般都是客製化合約，因為所談的客戶都不同，通常一開始都是由商業人員去談出一些 term sheet 出來，談完後將這些 term sheet 給法務人員，按照這些 term sheet (因為先前談判時部分的商業條款已答應對方，故商業條款不可任意繕改)再去看合法性。
3. 授權金分配：合約改成台大是對等的合作夥伴，即甲方會有兩個(台大，工研院)，合約清楚載明台大與工研院的利益皆為均分。八仟萬先均分給台大與工研院各四仟萬，工研院要回繳多少給經濟部與台大無關。台大的四仟萬直接匯入台大戶頭，不要先

入工研院戶頭再轉給台大(因為進工研院後則很難再取出)。

4. 應用領域(Field of Use)：需定義清楚，Field of Use 和保密條款(Confidential)要考慮的是範圍要做一定的限制，不能包山包海。八仟萬是賣什麼東西，不能將工研院全部都賣給他們，範圍要多大，一定要先去定義，授權的範圍一定要先定義清楚，錢就是表示那個範圍，八仟是什麼範圍，領域範圍會影響到授權金，範圍越大授權金越貴。

5. 保密條款(Confidential Information)：原本沒有除外條款，針對用字遣詞不好之處，建議可從網路上搜尋引擎中去蒐尋標準的用詞，有 Licensor 和 Licensee 的，有很標準的。

6. 另外目前已經在研究的技術，不應該寫在 field of use 中，以後才有空間再賣。

7. 境外實施：後來釐清不能境外實施是指不能境外製造，老外也不想製造，所以在合約中也要講清楚。

8. 實施(Practice)：最好要寫清楚，可以製造或銷售....，要寫清楚，除非全部都不要或全要，可以參考老外的英文合約，寫的十分清楚(製造、已經製造、過去製造、販賣、賦予客戶...)，定義的越清楚越好，不要只有寫”實施”，最好寫清楚，這也是授權範圍，要十分注意。

9. Minimum Royalty：未來案子一定要考量這個，如果讓老外知道未來的風險能控制時，他們都會答應，老外不會讓風險無上限。

10. Equity buy back 條款：該有此條款，1,600 萬其實拿現金入袋還比較有保障。

11. 過去授權紀錄：在開會的時候都要將過去發生的情況講清楚，在合約中都要寫進去，技術做的那些過程，都在合約中寫清楚、講明白，強調沒有欺騙，讓有興趣的公司自行衡量。

12. 轉授權(Sublicense)：轉授權的合約要管，不能超越原本的主合約，通常去訂的時候，要求轉授權的合約要給 licensor 看，licensor 要去內容有無異常之處，然後 approve，但不能用任何理由去擋他，轉授權費的計算須在合約中講清楚，至於轉授權者與對方的錢如何算不用管，原則重點在於轉授權合約不能影響到主合約。

13. 談判人員：談判人員一定要尊重技術人員，不清楚之處需詢問清楚，法務人員不能單純從法律層面去看，技術與商業面也要兼顧。

14. 專利布局：

(1) 一般而言，課堂上所談到的整體專利佈局策略概念，通常只有禮來、輝瑞等富可敵國的大公司才有辦法足夠的資金進行完整布局，一般的研究機構並無充足的經費作完整的專利布局，生技產業用 PCT (Patent Cooperation Treaty) 是對的，再來想要去哪一國，生技產業用 PCT 比美國專利還要重要，Territory 就看市場，沒有專利的地方，只好用權利金減半的方式收取，此案在目前最大的市場仍然是在美國，未來在歐盟有一點點市場，專利的布局要以「市場性」為考量的重點，也就是說對於未來會賣最多之處去進行專利布局，不能以製造地當成布局重點，此案在台灣也要進行專利布局，不然在台灣不能製造就會有問題。另外建議：政府單位要給予研究機關足夠經費，才有可能進行完整的專利布局。

(2) 專利有 3 個情形：

- a. 現有已經申請的專利：未來的維護費必須由工研院來付（合理）。
- b. 現有的專利，若申請其他地方：Exactech 公司支付申請與維護費。
- c. 新的專利：有改良版技術要申請專利時，全由 Exactech 公司支付。

以上三點 Exactech 公司皆同意。

15. 侵權責任(infringement)：此案主張「不擔侵權責任」，侵權責任交給對方去承擔，未來若有糾紛都是由 Exactech 公司負擔官司費用，Exactech 公司說通常是 licensor 來負擔，但此案我方說沒有錢去打官司，所以在合約中寫明 licensor 不負擔侵權責任，政府機關或財團法人通常都沒有充足的預算，故建議不負擔侵權責任，(補充說明：美國打官司很貴：初審 US\$300~1000)。

16. Warranty 條款：原始的合約中也沒有 warranty，後來經由武老師建議後加上去。

17. 臨床實驗：在合約中寫明在台灣做臨床實驗，本來不是在台灣做臨床實驗，經過老師用「曉以大”利(在台灣做便宜、發明人都在這裡)”極力爭取才在台灣做臨床，此案為台灣有史以來最大規模的臨床實驗。

18. 此案 8000 萬招標了，這些 payment 都還沒有談此案，很不合理，整體建議應該為：邀標 → 招標 → 一家一家去議價 → 談合約

三. 綜合結論：

1. 武老師：應該是探討從此案中去學到什麼”lesson learned”。

2. 武老師對於論文研究撰寫之建議：

(1) 檢討公開招標：公開招標對不對？權利金是大家用喊價的？應該提出來檢討一下。此案是天時地利人和，慶幸沒有國內的閒雜人等來投標，不然就糟了。

〈智祥：從另一個角度來看-如何從經濟部財團法人角度，如何去突破？〉

(2) 檢討境外實施：不能夠說國內公司優先。

〈智祥：功課→要去看最新的境外實施的規定辦法〉

〈秀鳳：可能要去技術處去做訪談，請教戴同學詢問適當訪談名單〉

(3) 探討 Licensee 的選擇：今天有這麼好的技術，如果程度不足的國內廠商來，連怎麼做的觀念都不知道，如何將此技術發揚光大？本案的 Excatech 公司從 2008 年簽約後，又花了多少錢到現在才開始大規模做臨床試驗，他們的法務與倫理委員會的人來談，夠資格的 Licensee 很重要。

(4) 英文合約：建議跟廖博士要或跟工研院調合約(因為武老師基於保密協定,不方便將合約寄給我們)

(5) 本案例目前再進行的 clinical trail 就會改善很多東西，之前的 10 個臨床實驗後，手術過程已有慢慢有些改善，製程亦然。生技無法用 IT 或半導體的觀念去想，生技的東西是’evergreen’，一個東西就是用很久，且生醫是活的東西，不會有第一代、第二代，且生技的東西都是很唯一的，還要經美國 FDA 的 approve，開刀在 100 年前與現在都是一樣是開刀(ex:開盲腸仍一樣)。

四. 後續追蹤事項：

1. 訪談生醫所楊伴昌(老老的有個生意人)。
2. 跟廖博士要或跟工研院調英文合約。
3. 瞭解最新的境外實施的規定辦法。
4. 技術處去做訪談，請教戴同學詢問適當訪談名單。
5. Confidential Information：從 Google 中去蒐尋標準的用詞，有 Licensor 和 Licensee 的。

(二) 廖俊仁博士

訪談日期/時間	2012/07/12 / AM10:00 ~ AM11:30
訪談地點	工研院生醫所
受訪對象	廖俊仁博士
參與人員	張秀鳳、何智祥、王豔冠、廖瑞棋、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
<p>預定訪談主題：</p> <p>A.了解有無競爭專利 B.了解此專利是否有精進與改善的空間 C.了解別人是否有迴避可能性 D.建議美國可以訪談的對象</p> <p>討論專利部份：</p> <p>I. 目前兩相骨技術有7項專案，詢問Dr. Liao：是否有進行專利布局？ A.Dr. Liao回覆如下： 1. 先前一開始沒有做特殊布局，最後一個專利才有進行專利布局，其他六個都只是為了技術而申請 1. 最後一個申請專利最難到，申請最後一個專案時，前面專利有打到，申請時有難度。 a. 酵素概念 b. 最後屬於比較包涵較完整。 c. 保護材料的空腔，載體的形狀是最重要的 à 最後一個專利有特別保護這點。</p> <p>II. 為何要使用圓柱體的形狀去保護？ A.目前是8.5 mm --> 15mm(Max) 1. 因為如果圓柱體太大，材料容易蹋下去 B.因為軟骨傷口大小不一致，圓柱體太大不容易Fit傷口 C.圓柱體裏面的材料(生物相容性)大約比乖乖還要硬一點 D.圓柱體內的材料，放在圓柱體內會自然增生，日後不會有馬賽克現象</p> <p>III. 軟骨與載體，增生出來的軟骨是否會產生壓迫？ A.此項技術重點在於：軟骨很難長？ 1. 軟骨沒有細胞、神經，每個軟骨都是獨立的，靠著體液去吸收營養 2. 目前的做法： a. 經軟骨切碎，再用酵素去融解，讓細胞跑出來，把酵素洗乾淨，最後把跑出來的細胞放圓柱體 3. 技術重點：在於如何切除，可以快速完融解細胞，再放回去。目前只要20分鐘就可以處理完畢，未來細胞就可以增生。目前有論文去證明：沒有打碎，細胞就不會再生</p> <p>IV. 詢問：別人是否可以利用挖自己的骨頭，再利用相同的方式，放到容器進行治療，迴避此項專利？ A.缺點：</p>	

1. 用自己補自己，用髖關節去補，疼痛度很高、術後照顧不易。
2. 且挖自己骨頭，必須進行二次性手術。
- B. 利用圓柱體，可以進行術後的治療（微創），傷口也比較小。
 1. 術後比較好照顧，不用開很大的傷口
- C. 結論：軟骨要長出軟體，是一件很非常困難的事情。軟骨受傷時，無法在自身重新長出新的軟骨。
- V. 詢問：如果要迴避目前的專利，是否可以利用下面的做法，申請新的專利。
即如果在體外進行培養，並且可以觀察出增生的過程
 - A. 回覆：好處沒有顯而易見，成本也加高，而且仍為二次手術
 1. Dr. Liao 早期專利：是體外培養
 1. 所以，最後一項專利強調：酵素的處理
 1. 目前專利最容易被COPY的地方：是拿自己的軟骨去泡酵素，再拿回去放在自身。
- VI. 詢問：目前此項專利可以應用到什麼地方？
 - A. 工研院此項技術可以發展到髖關節、膝關節
 - B. 此項有關硬骨技術的技轉已經國內公司(瑞安)
 - C. 此項專利在：脊椎、脖子以上、髖關節(重點一半)，沒有讓給美國Exactech
 1. 髖關節：一半以上的病人
 - D. 酵素的濃度，是降低時間的重點
 1. 工研院後面的研究，要有朝著如何證明酵素被洗乾淨
 2. 整個手術要如何在30分鐘內完成
- VII. 美國技轉後，會專心朝著將技術如何商品化，就花很多時間處理，不會朝著技術改進方向發展。
 - A. 美國Exactech目前多在Design，很少R方向發展
 - B. 美國Exactech的做法，在於一步步紮實的往前走
 1. 美國很清楚在醫療器材發展，需要五六年的時間
- VIII. 臨床實驗目前在台灣執行，臨床實驗由美國Exactech另外付費，
 - A. 軟骨的動物實驗，目前FDA還沒有標準模式。
 - B. 台灣的動物實驗結果，歐盟會承認。
 1. 動物實驗反而人體實驗還貴
 - C. 挑選臨床實驗的對象的原則
 1. 必須挑比較容易成功、簡單CASE --> 這也是臨床實驗不好做的原因
 - a. 篩選病人很麻煩，病人不好找
 - b. 目前台灣篩選出適合的病人，必須告知美國Exactech，讓他們判斷該名病人是否適合做臨床實驗。
- IX. 這個技術在未來要如何做技轉？
 - A. 工研院未來如果要技轉時，要事先告知美國Exactech
 - B. 專利仍在工研院，美國Exactech只能獨家使用，限定在膝關節
 - C. 工研院內部有在思考是否：未來要不要使用其他模式

合約內容：

- I. 合約以前限制於工研院與國內廠商的關係。
- II. 重點在於：保護工研院的利益

III. 境外實施如何解決 --> 在國內成立一家公司

A. 境外實施主要重點：不能在大陸製造

B. 合約有針對此點，進行詳細說明。

IV. 美國為何想要與工研院技轉？

A. 是因為看到江博士的骨科論文（一篇paper）後，就決定要來台灣找江博士，希望能夠做技轉。

V. 詢問未來如何靠這項技轉賺錢？

A. 這項技術屬於區域性，因為佛羅里達很多老人，再加上老闆是骨科醫生，有自己的銷售團隊（全世界都有銷售網）

B. 美國手術技術可否專利？

1. 重點在於：載體技術高、也很複雜。

2. 目前這種方式，算是一個套件，對於骨科醫生而言，不難。

C. 美國臨床過，應該會保有這項技術 --> 應會朝著最佳利益發展

申請專利：

I. 工研院：為何只申請美國、台灣？

A. 主要是與工研院慣例、及申請經驗的關係(即無法預測要申請到那個國家)。

B. 最後一項專利，已經全球都布局，連西班牙、南非都布

II. 醫療模式：還是在於信任問題。

A. 再加上技術門檻很高，複雜度又很高，不容易被仿冒

III. 工研院從這個專案學習到：美國如何針對這個專案，找到相關專業人員討論與開會

A. 目前台灣很難與國外大廠商進行會外賽，參與先進醫療技術的討論

B. 未來台灣醫療器材仍以尖端技術為導向

詢問在美國是否可以與Exactech進行Conference Call？

I. 預定訪談問題：

A. 想了解美國Exactech這項技轉對這公司的未來潛力在那？

B. 為何美國如何克服心理因素，願意與台灣技轉

(三) Mark D. Sweet

訪談日期/時間	2012/07/18 / AM 8:00~AM09:00
訪談地點	US DC Finnegan
受訪對象	Mark D. Sweet
參與人員	張秀鳳、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
訪談摘要記錄：	
<p>Q1：How can we plane the best patent portfolio for high risk (invasive type) medical device?</p> <p>Mark 回覆：要確認現行的專利 Claim 是否夠廣，可以 Cover 手術所有流程。要確認是否有部份流程，其他國家已經被申請專利，例如：Wash Process。目前看起來，其他公司可以利用不同方式，進行 Wash 流程，利用 Filter 處理 所以，應該要將可能的各種方式，加到專利 Claim 中 建議：應該要請專利申請範圍加大，但要清楚定義包含手術的每個 STEP。 再次詢問：是否可以營業秘密方式去保護這項技術的細節？ Mark 回覆：這部份可能是不適合，因為 FDA 會要求寫出手術所有細節、每個 STEP</p> <p>Q2：When we have filed the patents only for Taiwan and US, how affects limited patent on the evaluation of price for technology transfer? How can we rescue the patent portfolio?</p> <p>Mark 回覆：現在的重點應該可以放在那裏是目標市場、要在那裏製造、及在那裏繼續研發。因為現在在歐洲沒有專利保護，因此其他競爭者可以在歐洲測試、EU 製造，後到美國 SALES，這樣就有可能將這個專利的價值降低。</p> <p>再次詢問：如果在 EU 真的申請專利，EU 那個國家應該要最先申請？ Mark 回覆：還是要回到「那裏是目標市場」，那裏最有可能被「實施」，就應該可以將該國為最先申請 即：那個國家的病人最多、而且病人也最有可能使用到該項手術。例如：南非病人最多，但沒有錢可以施行這項手術，這個國家就不適合最先申請。</p> <p>再次詢問：印度是否有可能產品的製造國家，是否在印度申請專利？ Mark 回覆：應該還是以 US, EU 為主，所以還是要注重這二個區域的專利申請。印度只是製造而已，不用太在乎印度有沒有申請專利</p> <p>Q3：How does the strategy of new indications for biphasic osteochondral technology?</p> <p>Mark 回覆：重點還是在於將每個手術流程拆解成每個 STEP，再將部份細節做 Modify</p> <p>再次詢問：是否可以利用相同技術，用在不同領域？例如：某個檢驗方式，只能檢測 HIV，後來才發現可以適用於其他病毒時，是否可以利用同個方式，申請 New Use Mark 回覆：Yes</p>	

(四) Dr. Jim Severson

訪談日期/時間	2012/08/01 / PM12:30~PM01:20
訪談地點	US Seattle University of Washington
受訪對象	Jim Severson, Paul Liu
參與人員	張秀鳳、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
<p><u>訪談摘要記錄：</u></p> <p>Q1：How can we plane the best patent portfolio for high risk (invasive type) medical device? Severson 回覆：高階醫療器材是否代表病患人數較少？(即市場大小)。應該思考保險公司是否要支付這筆費用，會決定這個產品的價值。保險公司如果願意支付這項醫療器的費用，這樣就是一個產品價值就會提高。</p> <p>Q2：When we have filed the patents only for Taiwan and US, how affects limited patent on the evaluation of price for technology transfer? How can we rescue the patent portfolio? Severson 回覆：有關專利布局，以目前 Foundation 為例，會提供費用讓新創公司去申請專利，將來在該國獲利時，可以收取特定比例。</p> <p>再次詢問：如果在臺灣製造時，其他國家做其他事情？ Severson 回覆：應該去思考市場在那，那個國家就要有專利授權。如果其他國家沒有市場，就可以暫時不專利授權，但在其他國家亦可以利用 Trade Secret 來保護。因為你不知道幾年後，科技會進步到可以用反回工程找到專利技術。因為不可能在全世界每個國家都申請專利，因為全球都申請專利費用很高。所以思考要那個國家的專利要優先申請。</p> <p>再次詢問：歐洲部份如何申請？ Severson 回覆：可以策略性的申請專利，例如：德國、西班牙、法國</p> <p>再次詢問：亞洲部份，大陸專利？ Severson 回覆：如果醫療保險不負擔時，要去思考是否大陸人民是有能力負擔高階醫療器材的費用，有多少人可以支付這筆費用</p> <p>再次詢問：有關生物科技專利的未來發展？ Severson 回覆：認為還是有好的機會。針對自然法則部份(Nature of law)，其實在美國無論正反面都有很多人支持。在某些技術部份，仍有機會可以做專利，如何在專利 Claim 描述與基因無關，增加專利申請核准的機會。新的判例還會在出現，美國法律是會改變，Live will still go.</p> <p>再次詢問：Tissue 工程部份 Severson 回覆：這部分比較麻煩。因為這部份變化比較大，就專利角度比較不好保護。就商業角度而言，必須依產品來看，思考如何進行這個行銷 Chain，才能賺錢。</p>	

再次詢問：有關生物科技在初創階段如何生存下去。

A：美國微型企業成功率 50%，問題在於藥品研發生命週期很長，至少 10 年。賺錢的點，在於藥廠的銷售產品。

(五) Dr. Krauss

訪談日期/時間	2012/08/01 / PM4:00~PM05:00
訪談地點	US Seattle University of Washington
受訪對象	Mark D. Sweet
參與人員	張秀鳳、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
<p><u>訪談摘要記錄：</u></p> <p>Q1. How does the best strategy for IP portfolio of high risk medical device? Dr. Krauss 回覆：就法律層面而言，這項技術與是不是高階醫材是沒有差別的。</p> <p>再次詢問：就高階醫材是屬於高價位的技術，在 IP 部份有何策略? Dr. Krauss 回覆：要就醫材料材料、使用方式(是否為一次性)...</p> <p>再次詢問：在大陸的 IP 要如何保護? Dr. Krauss 回覆：這個問題不只發生在 China，是發在在 anywhere 的。例如：土耳其不會有專利藥，土耳其只會有學名藥，所以不用在土耳其申請專利。 在中國的問題，專利實施是沒有用，即專利侵權後，拿不到賠償金。 在印度，在 IT、醫藥方面也和中國會有相同的問題。產品價格高低的問題，因為藥品價錢如果太高，例如：印度政府就會訂出對他們有利的法律條款，其他國家不會接受很難這樣的政策。 如果是其他落後國家，例如非洲國家，全球各國會合力訂出較低的價格，作為人道緊急使用。</p> <p>再次詢問：因為產品目前已經有專利組合，就技術而言，就醫生而言，這項手術是很簡單去學習的。因為在 China 因為醫生是不介意病人的安全，因此這是在 China 方面如何保護這項技術? Dr. Krauss 回覆：在美國方面不會單只有授權，還會有其他方式去保護，例如：可以；利用營業祕密去保護，因為在美國申請專利時，必須 Best Model，所以如果可以把 Best Model 變成 Trade Secret 去保護這項專利，這是撰寫專利的困難與技巧 這應是針對全面性的專利產品，不只單針對高階醫材。 重點在於：不要將專利弄得看起來太簡單，以致於容易去 Copy</p> <p>Q2. How consider the strategy for filing IP in different territory? 與 Dr. Krauss 討論全球專利申請順序： 要依 Class A --> B --> C，依該國對專利的重要性，去申請專利。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在歐洲部份專利申請順序：德國(A)、英國(A)、法國(A)、瑞典(A-, B+)(醫療器材)、西班牙(B)、荷蘭(運輸點)(B)、丹麥(因為科技技術做得很好)(B+, B) 2. 加拿大 (A-, B+)-- 離美國很近(市場導向)再加上加拿大醫療很貴，所以會有市場，美國的醫療費用又高於加拿大。所以要放成重點申請 3. 澳洲 (A)-- 研發很發達 4. 紐西蘭 (B) -- 因為在澳洲旁邊，順便申請 	

5. 日本 (A)-- 研發技術很強
6. Korea (B+)-- 為了技術
7. 臺灣 (C+, B-) -- 因為臺灣科技不夠發達
8. 大陸 (A)-- 為了 market, 科技一直在發展中
9. 印度 (B)--- 專利目前很少申請, 因為人口眾多
10. 新加坡(A)-- Sales point, R&D, 很容易申請專利,沒有審查官,某幾個國家專利申請過後,新加坡就會過
11. 南非(A)-- 因為英文語系國家
12. 印尼(B+) -- 因為人口眾多
13. 巴西(B) -- 因為發展迅速很快, 南美算很強的國家

Q3. How do we prepare the DD for licensing?

Dr. Krauss 回覆：其實要考慮產品的生命週期：Operation, Marketing.....，要知道每個國家的法規，這樣和客戶談時，才會比較多籌碼，才能去評估客戶的能力，如果客戶要去美國時，可以提供法律相關知識時，評估是否有相關執行能力。

再次詢問：專屬與非專屬要如何處理

Dr. Krauss 回覆：可以做專屬，應用時鎖定在某個地方 -->主要和 Contract 簽定有關
回到題目本身，要怎麼做 DD，這會 Team Solution，找各個領域人員一起來處理

再次詢問：DD 要考慮到財務方面嗎？

Dr. Krauss 回覆：如果一個人可以決定這件事，除非是比爾蓋滋，否則應是一個公司 TEAM 來處理，而且比較考慮到很多面向(Marketing, R&D)...

Q4. What are the critical issues for contract of technical transfer?

Dr. Krauss 回覆：想要做技轉時，只要考慮商業價值，專利部份就不是重點。

(六) Dr. Takenaka

訪談日期/時間	2012/08/03 / PM04:00 ~ PM4:40
訪談地點	US Seattle University of Washington
受訪對象	Dr. Takenaka
參與人員	張秀鳳、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
<p><u>訪談摘要記錄：</u></p> <p>Q1. 詢問有關在申請日本專利的相關問題</p> <p>Takenaka 回覆：可以請教國際性的專利事務所，進行專利申請公司。這樣可以減少有關翻譯部份及的問題。</p> <p>詢問：歐美專利訴訟的差別處？</p> <p>Takenaka 回覆：針對美國法律方面，專利方面的訴訟都是依法官判斷，歐洲方面都是屬於有技術經驗的法官。US 和德國方面，有一部份相似。比較不同的地方，是美國有陪審團(Jury)，有些案例必須是 Jury 決定，但 Jury 的教育程度並沒有很好。在美國訴訟費用很高，因為一定要請律師。</p> <p>詢問：課堂上討論有些與生物科有關的判決，相當不利於大學的生物科技發展。</p> <p>Takenaka 回覆：針對大學的生物科技，在技轉方面是不利的。尤其於企業合作。因為大學做生物科技，是很接近基礎科學的，這樣對大學在做生物科技是不利，很容易碰到 Nature of Law 這個問題，而不能申請專利。但在企業應用方面，是必須基於這些生物科技的，但沒有專利的支持，要如何發展，這是讓人很混淆的部份。如果沒有保護生物科技，會產生很容易被專利 COPY，或是沒企業願意發展生物科技(Non - Patentable)。Takenaka 也很擔心這部份，因為目前現在的人都是看比較短期，沒有長期眼光在在生物科技。</p> <p>詢問：對於目前生物科技這個案例，法院是否有不同的結果出來？</p> <p>Takenaka 回覆：目前看起來應是不可能的改變。因為目前判決的法官都是支持 Nature of Law，現在看起來影響生物科技這部份，短期之內是不會改變的，尤其目前二派各有支持者，或許要有總統來決定一個共同的方向。</p> <p>詢問：有關專利申請的撰寫部份，要如何申訴、Defence，改善專利 Claim, Patent Application 的各種狀況，如果當專利發生專利無效時，是否可以使用 reissue 方式去處理？</p> <p>Takenaka 回覆：應該用 reexamination, 因為通常這種狀況是發生在 Claim Scope 太大時，才有這種問題。所以可以解決的方式：可以向 USPTO 申請 reexamination，但要記得在期限內完成，一般人都會為省錢，而沒有做這件事。</p>	

(七) 劉玉杰教授

訪談日期/時間	2012/09/04 / PM02:50 ~ PM03:50
訪談地點	北京 人民解放軍總醫院骨科醫院
受訪對象	劉玉杰教授
參與人員	何智祥、柯淑貞
訪談紀錄	柯淑貞
<p><u>訪談摘要記錄：</u></p> <p>1. 大陸關節患者族群有多少？主要為哪一類疾病？治療方式？ 劉教授回覆：大陸大部分是50~70歲較多，又以女性較多。可能因為內翻或外翻的緣故。不同族群受傷的原因又不同，女性多做家事的緣故，青少年因為運動緣故(跑、跳)。目前因為社會保險開放的關係，以致多年沒有治療，後來才到醫院來治療。這種情況的病人關節損傷特別嚴重，有些就有可能就必須更換軟骨。</p> <p>2. 詢問目前大陸在骨科的治療方式？ 劉教授回覆：比較輕微情況是服用口服藥(葡萄糖胺)、注射關節黏節液(針對比較年輕人，採取三個月到六個月)。比較嚴重：利用關節微創的手術，延遲關節軟骨病變時間。但仍不可以激烈運動。最嚴重：關節置換，目前社服類的病人居多(即領取社會保險費用的病人)。置換又分成下列二種：(1).單件式的病變：單個關節置換。(2).全膝置換。以劉玉杰教授一年有1700~1800個病人，有1/3的病人都屬於全膝置換。目前病人都是70幾歲的病人，這類病人目前愈來愈多。</p> <p>3. 軟骨關節手術在大陸主要方式為何？國際新治療方法如自體移植，幹細胞治療在大陸醫療接受度為何？ 劉教授回覆：小範圍、局限性的改變是不好的：手術過程中，會取出來損傷的軟體組織，如果沒有一次完成手術，或沒有在短時間完成手術，對病患而言反而是不好的。自體細胞的培養方式，但目前仍是研究階段</p> <p>3. 大陸目前軟骨關節治療相關研發為何？(若有相關研發，則請教專利之申請與保護事宜)，新技術在大陸臨床試驗之要求？ 劉教授回覆：目前在大陸方面在智權方面有國界，知識方法應是無國界。大陸方面在技術，很難用智權來保護，材料方面是可以智權來保護，是有利有弊。利方面：如果有大量普遍的採用；弊方面：對社會發展是不利。 新技術在大陸臨床試驗，非常嚴格的手續，必須通過院內委員會審批。就算在美國已經批准，在大陸仍要依循法規重新申請。</p> <p>4. 大陸與臺灣軟骨關節治療研發是否有合作空間？ 劉教授回覆：大陸、香港、臺灣、澳門四地，在軟骨關節與組織工程都有一起合作。</p>	

(八) 陳桂恒博士

訪談日期/時間	2012/09/16 / PM02:00 – PM03:30
訪談地點	新竹工研院
受訪對象	陳桂恒博士
參與人員	張秀鳳、何智祥、王豔冠
訪談紀錄	張秀鳳
<p><u>訪談主題：</u></p> <p>Q：技術轉移之重要考量？</p> <p>A：要考慮技轉後是否可以獲利，以商業成效來評估，技轉後仍繼續能有商業活動，故若技轉至國外公司，若該公司成功後仍可以再 licensing 回臺灣賣產品。故技轉合約之 milestone 應以不同階段來考量，主要考慮技轉物品被技轉公司之 KPI (key performance index)，在不同階段回饋不同比例，如藥物技轉在最先發展階段要求業界回饋 minimum royalty，該藥物已成功發展後再以收入並逐年遞增提高回饋比例，甚至可以向業界 licensing 在臺灣或亞洲區域之經銷權..等，重點在技轉後能夠有連續性之商業活動。</p> <p>Q：如何技轉同一物給不同業界？</p> <p>技轉可分 exclusive and non-exclusive，但其中仍有許多空間之應用如： Exculsive 可以使用 limit exculsive，主要需考量業界之需求與能力，以滿足不同業界之需求並符合其能力而達到技轉知最大與最合適應用化。如：印度與 Bayer 公司之抗生素合作案，Bayer 擁有全球販賣權，而印度則擁有 Common Wealth Countries(英屬國家) 之販賣權，共同 promote 產品而達到雙贏。</p> <p>Q：法人或學界之技術研發若在國內業界無能力承接，有何策略？</p> <p>A：Licensing model 有多種方法如:co-development、co-promotion ...。若技術能技轉國外大廠，如印度與 Bayer 之作法，其技轉金額並不高，但其共同 promotion 之方式讓印度可從中學習市場運作，其價值更大。技轉不僅產品(有形)而技術(無形)亦可買賣，故法人或學界之無形技術應可賣出國外，與國外合作而達到國外公司可商品化賺錢，而臺灣可以依技術貢獻而分錢(如亞洲販賣市場)。</p> <p>Q：如何有好的國際合約？</p> <p>A：國內合約常受已有架框所影響，故國際合約新條款如 minimum royalty、co-development 或是 share 亞洲市場...等，主要以增加技轉之真正商業活動，以達到雙方或多方獲益需求。</p> <p>Q：如何推廣大陸市場？</p> <p>A：政府政策-境外實施須考慮時機，境外實施須等 3 年可能會錯失時機，失去競爭力，故應改變作法，適當保護臺灣產業但能夠擴大臺灣市場與競爭力。</p> <p>Q：政府政策如何落實？</p> <p>A：推動政府生技政策落實所邀請之國、內外專業顧問，目前均非全職，故政府須有專案經費、全職專家來推動構想，以落實政策。最好方式為政府無須介入推動，最好</p>	

以獎勵為誘因來實際回饋達到目標之業界，才能夠真正落實臺灣生技產業。

另外臺灣需跨領域人才培訓如工研院之大鴻鵠計畫，以長期累積人才推動產業。

結論：成功的技轉主要是要在技轉後能夠產生商業活動而產生經濟獲利，故技轉的多種模式正確的應用與政府正確的適時放寬為重要影響因素。

(九) 江清泉醫師

訪談日期/時間	2012. 10. 11 (四)/ 15:30~16:30
訪談地點	臺大醫院會議室
受訪對象	臺大醫院 江清泉醫師
參與人員	張秀鳳
訪談紀錄	王豔冠
<p><u>訪談主題：</u></p> <p>(一)、技術之利基、亮點、應用價值、應用部位、取代性。</p> <p>(二)、探討技轉相關細節與商業模式。</p> <p>(三)、合約重要條款內容：臨床實驗、發明人回饋，與個案貢獻。</p> <p><u>訪談內容重點記錄：</u></p> <p>一. 技術之利基、亮點、應用價值、應用部位、取代性。</p> <p>1. 此技術在臨床與研究方面之利基，如何去界定？</p> <p>➢ 過去以來，大家都認為軟骨無法再生，瑞典的研究小組將細胞拿去培養再種回，證實可以再生，但培養過程需將細胞帶離三週後再回病人身上，故此舉耗時且需要開兩次刀。骨科醫學對人類最大的貢獻在於：一為人工關節，個人認為另一個即軟骨再生，過去認為無法再生的，現在可以再生，此為很大的利基。目前熱門話題提及「細胞治療」「再生醫學」，在「再生醫學」方面，再生其他的有一些功能性(例：胰島素、肝臟)分泌酵素的臟器器官相對困難，技術尚未到達。然而，骨骼肌肉系統再生因僅涉及結構性，不牽涉到機能性、分泌，故相對較無問題，再者軟骨再生技術為再生醫學裡面最易達成之領域，故此點為此技術重要之之處與利基之所在。</p> <p>2. 2002年江醫生您在與廖博士做此計畫之初，即認為軟骨再生是有可能，但為何從1994年到2002年間隔許久？</p> <p>➢ 在1994年瑞典研究小組才成功以細胞培養方式將軟骨培養出來，在當時已經是大新聞，要經過幾年才可知此新技術何處會有問題(如：離開身體、3週、花費多、骨科醫師需經技術學習等)，故兩相軟骨技術在2002年開始做。兩相軟骨技術計畫因為「再生」而促成臨床需求與研發的結合。</p> <p>3. 兩相軟骨技術合作計畫最大亮點為何？</p> <p>➢ 最大亮點就是讓「軟骨再生」。</p> <p>4. 廖博士在工程端所設計的兩相載體，您認為此載體本身之價值性有多高?它會不會很容易被取代？</p> <p>➢ 此載體本身是無太多特殊之處，他人也用同樣載體(醫療大廠 Truefit 公司早有同樣的載體)，特殊處在於裡面中心所加入的軟骨塊，且用酵素去處理。</p> <p>5. 目前此技術整體而言，最大的價值性除學術價值外，其應用價值為何？</p> <p>➢ 應用價值在於針對一些軟骨的損傷，容易用此技術去修復。若大面積損傷，可用馬</p>	

賽克方法以多幾塊拼起來去修復，此法在過去文獻中已被應用。

6. 兩相軟骨技術目前應用於關節，有無可能可用在其他部位？
 - 兩相軟骨技術主要為了關節軟骨再生，離開關節後即無用武之地，故再生關節軟骨必須用於關節部位，此技術目前用於膝關節，未來可用於身體其他的關節。
7. 江醫師您也是專利發明人之一，現在最近的這個多國專利(即加上小的 device，把軟骨放入的 30 分鐘手術)，雖過程以 device 來申請此專利，但一部分與手術有關，因目前大部分國家對手術是不能有專利，以就您對專利的角度來看，此專利會不會易於被其他技術所取代？
 - 醫學是一直在進展的，未來有可能會被取代，但此技轉出去最重要之物並非技術本身(並非開刀本身)，而是「概念」(載體在上面去再生、可應用在多處)。
8. 會不會影響到此技術未來之實施，與合約所提及的商業應用價值，就醫師的專業來看，若廠商提供此 device，醫師如何來選擇何者是好，何者不好？
 - 若技術做多時，會有文獻報告，如果有新技術要發展時，專業醫師會先去查看文獻報告(review paper)。文獻報告包括所有的臨床與動物實驗結果，若被大家認定不錯者，則會逐漸普及。除非又有新技術出來，過去的去培養的那個舊技術就會被新技術所取代，醫學本如此。
9. 兩相軟骨技術會不會取代掉其他的的人工關節？
 - 兩相軟骨技術與人工關節是不同的，在不同階段處理不同的事情，若一關節之損傷，在早期治療時期目標當然是避免將來去置換人工關節，若關節損壞到一定程度連兩相軟骨技術都失效，則仍須使用人工關節來置換，故兩者的市場是可以區隔的。

二、探討技轉相關細節與商業模式。

1. 提及此技術之技轉，您目前對此技轉案滿意嗎？
 - 滿意。
2. 此技術案是您的專業加上廖博士而發表的東西，就我們所知，其實是國外 Exactech 公司看上此技術，請教來要做商業模式的話，此案是否為最好的？回過來探討此案，是否有更好的模式？
 - 此案在當時的時空下，此商業模式是最好的。若當時沒將此技術技轉給國外公司的話，恐怕現在什麼都沒有，因為我們無法確定可否找到更好的技轉承接者，且我們並非完全準備好到商品化，技轉出去後，國外公司需花費數個 8 千萬將之商品化，所以當時國內廠商尚未有此能力將技術發展到商品化，個人認為本案是個相當不錯的進展。
3. 若依當時背景，若美國 Exactech 公司直接來技轉，您會更贊成嗎？
 - 根據我們經濟部的法規規範，無法直接技轉給國外公司，國內法規設限太多其實亦限制我國的生技發展。雖政府強調要扶植國內的廠商，但也需國內廠商自己有辦爭氣，並非僅想搶技轉技術轉手再賣掉，若存此心態，只會揠苗，且當時國內廠商並未具備對等能力承接此案。
4. 此技轉案，就您來看此案從技轉到臨床段，仍存有很高的風險嗎？
 - 國外公司已有多年經驗，一步一步踏實走，個人相信並無風險，且必會成功。過

去國內廠商的問題在於並未有經歷，在無經驗值的情況下，大家無法預期所遭遇的問題與燒多少錢？目前兩相軟骨是謹慎依循承接公司所開條件去進行後續商品化程序，國內廠商按部就班走對一條路，把滿路荊棘砍掉，則後人則有路可循。在未來，若國內台灣有一個需要臨床實驗的新技術時，國內因為有此案之經驗，則臨床實驗會越來越容易。

5. 你覺得這樣的案例，台灣未來自己有能力去發展嗎？

➤ 有，台灣有很好點子很多，對於一些其中的困難與阻力，將隨著此案例的過程即知如何去解決。

三、合約重要條款內容：臨床實驗、發明人回饋，與個案貢獻。

1. 提及合約中的法規面，政府最近有一個境外實施就是法人或學校所做出來的技術，當國內廠商無法承接技轉時，可以做境外實施即可技轉到國外，您贊成嗎？

➤ 因為個人在學術界的學校體系，不便回答此問題，建議去詢問產業界或工研院。關於此案，與其技轉給尚未準備好的國內廠商，最重要的是在合約中堅持臨床實驗在台灣做的條款，如此台灣才可吸取經驗。

2. 合約中堅持加上臨床實驗在台灣做的條款，臨床可以應用才是真正的價值，是這整個合約中滿成功的一部份，是台灣之光，請教：臨床實驗做完後，可以應用到其他國家嗎？

➤ 有可能，若台灣完成並通過臨床實驗，台灣可以應用，Exactech 公司同時也申請歐盟，故此兩地區可先開始應用，美國有自己的規定需通過 FDA 的核準，若要在美國重複，台灣的經驗可供他們參考。

3. 在合約中，技轉後對發明人的回饋是否應有更好的回饋？

➤ 是的，若能給予發明者回饋給越多，當然鼓勵作用越大。技轉出去後，大部份回饋是屬於機構，機構對個人的回饋依規定即可，此案若成功，機構可以檢討，對發明人個人提供更多回饋，必然使機構內的員工更願意去做，機構獲益更多，則良性循環帶給雙方互利。incentive 是很重要的，需被重視。美國是全世界人才匯集之地，已用多種方法與完備制度讓發明人才發揮效能，此案若為先鋒成功踏出一步，未來法規等配套措施跟進，再加上更多的成功案例，建立制度來回饋發明人，將收良性循環之效。

4. 請教您怎麼看現在國內所談的生技起飛的 對這樣的案子會有幫助嗎？

➤ 凡事第一例皆不易，若有實例則有助於未來有例可循，此例已實際帶來一些激勵。

5. 以國內產業來說，一直面臨中國大陸的競爭，此案最成功之處在於臨床試驗在台灣做，未來業界會不會考量？

➤ 中國大陸並非競爭對手，雖人多案例多，但制度尚未健全完備，其可信度結果堪慮，台灣的優勢在於較大陸獲取美國 FDA 還信任，因為台灣法規與制度相對嚴謹可信度較高，此為台灣的寶貴資產。

6. 台灣業界常認為台灣法規可能比國外還要嚴謹，造成業界面臨其實不太容易在台灣做臨床實驗，請教您的看法？

➤ 個人認為在法規面政府需要檢討，法規不能完全綁死，亦不能太鬆造成低可信

度，應隨時代進步搭配合宜的法規等配套措施，適度鬆綁不合時宜的法規。

7. 很多人認為此技術是台灣政府花錢所研發出來的，故應扶植台灣的廠商，就我們先前訪談其他專家，所得的概念是如果技轉給國外的廠商，有辦法拿到回饋的錢，其實也是另一形式回到台灣。很多新的科技若有類似此案的第一例，若國內廠商尚未達到準備完善的程度時，可採向外取經的模式，您的看法呢？
 - 其實，第一例回饋給國外是對的，因為可從國外公司學到許多國內學不到的經驗，過去日本在維新時期也是向外取經，勿須土法鍊鋼耗費幾年練功。以長遠來看，向外取經對納稅人的錢來看是最有效率的，技轉給國外進而從國外那裡學到很多東西，將來有第二個案例時則知道哪裡有問題，此案是國外公司來台灣指導製程等，整個醫材的製程如何去符合規範，從此例看來，國內產業很多包括製程、確效因此得以升級，無形的貢獻很大。
8. 此案之貢獻，不能單從金錢的回饋去看，要包括很多的面向？
 - 此案的國外公司所帶來的貢獻是軟體、軟實力的提昇，此案一路走來都很正面。
9. 此案在審查時，政府衛生署將此案當成重要案子在審，且審查過程是很正面，法規面是在幫助此案，而非阻擋？
 - 政府若要把生技業扶植起來，真的要從此案中去學習，因為此案的每個步驟皆很嚴謹，每個環節皆花很費許多等待時間，大部份的等待是值得，透過此案的經驗學習，可以減少摸索時間，未來在時程上會越來越快。
10. 前面的 case study(10 個病人)是在台大做，對於此案後續進行是有很大的加分效果，可視為此案例之成功因素，您認為呢？
 - 此案例裡面有很多是天時地利人合的(因素)搭配所造就此案的成功。
11. 可否知道合約內容？
 - 應該是去問工研院或台大醫院同不同意，因為此案最後歸屬機構並非個人，個人無法提供。
12. 本組經由個案探討，瞭解此案例之重點在於技轉細節的促成、技術夠好、臨床優秀、合約談判是很重要的因素？
 - 合約談判是非常重要的，必須有經驗豐富的專業談判人員(武仁老師)才有辦法造就此案的成功。
13. 就目前對此案合約細節概念的瞭解，臨床、milestone 付款等，請教目前臨床進行順利嗎？進行到一半了嗎？
 - (1) 目前按部就班在進行，情況不錯，臨床實驗預定做 92 例，目前全台共做 14 例，再六倍時間即可完成，慢慢做很踏實且做的有信心，依照國外所指導的步驟做(病人的選擇規定嚴謹)不會有風險，相信對很多國內廠商都得到很多的啟發，如：改進製程、確效等。如此才是產業升級。
 - (2) 不能單以個案看此例，此案例對周邊的影響是很大的，國外公司是帶著國外的標準來看，所以此案是用國際的標準來被檢視，無形的影響比最後技轉的收穫還要大。過程中的獲益如船過留下餘波，順便將週邊醫材帶動起來，此案若成功，旁邊整串都跟著成功。
 - (3) 因為過程中是在台灣做臨床實驗，所以台灣的廠商因為加入此臨床實驗而得以升級，故當下一個技術出來時，則週邊廠商知道如何搭配。10 個臨床中心是台灣臨床能力的結合，大家積極參與，台灣產業才會進步，此案是把國外經驗帶入台灣的

最好例子。