

跨領域科技管理國際人才培訓計畫(後續擴充第3期)

102 年海外培訓成果發表會

生物技術產業的智慧財產策略與管理

—美國 ZymoGenetics 公司之個案研究

指導教授：盧文祥（台灣技術經理人協會理事長）

組長：林至洪（群和智慧財產有限公司）

組員：江雅鈴（基亞生物科技總經理室）

楊芳祝（中央研究院總辦事處秘書組）

劉盈吟（瑞士寶盛銀行有限公司）

張麗晴（衛生福利部綜合規劃司）

誌謝

首先，感謝經濟部技術處及磐安教育基金會舉辦「跨領域科技管理研習班(MMOT)」國內先修班與國外專題研習課程，使我們在智慧財產管理、技術移轉及投資評估等專業領域，獲得廣泛的知識，並能出國實際體驗各國的實務運作。

其次，感謝劉江彬教授、盧文祥教授、莊弘鈺助教、朱姣鳳助教、劉香君助教、蘇品麗助教，以及磐安教育基金會的全體工作人員，不辭辛苦、排除萬難與細心安排，方能使本屆學員順利完成訓練課程及參訪行程。尤其感謝劉江彬教授與盧文祥教授對第七組全組組員的全程關心及在論文上的專業指導。此外，也要感謝艾立誠(John R. Alison)律師在美國華盛頓特區的悉心安排與協助，以及華盛頓研究基金會的 Beth G. Etscheid 博士、ZymoGenetics 的共同創辦人 Benjamin Hall 教授與 ZymoGenetic 的前執行長 Bruce Carter 博士等先進，願意在百忙之中接受本組的訪談，使本組得以在 ZymoGenetics 公司的個案研究上獲得豐富又充實的知識，以致能順利完成本研究。

最後，感謝國內外各單位包括政治大學科技管理與智慧財產研究所、台灣技術經理人協會、美國華盛頓大學商學院與法學院、美國飛翰外國法事務律師事務所的協助，使 2013 年整趟學習旅程成為深具啟發的知性之旅。

論文撰寫分工說明

章節	作者
中文摘要	江雅鈴
英文摘要	劉盈吟
第一章 緒論	江雅鈴
第二章 文獻探討	江雅鈴、楊芳祝、劉盈吟、林至洪、張麗晴
第三章 ZymoGenetics 公司之發展與經營模式	林至洪、楊芳祝、劉盈吟
第四章 重要議題的回顧與探討－訪談後的省思	林至洪、江雅鈴、楊芳祝、劉盈吟
第五章 結論與建議	江雅鈴、劉盈吟、楊芳祝、林至洪、張麗晴
附錄 訪談紀錄	林至洪、江雅鈴、楊芳祝、劉盈吟
潤稿、編輯	楊芳祝

摘要

智慧財產的策略與管理對於注重智慧財產質與量的生技產業來說，是十分重要的議題，特別是以新藥開發為企業主要任務的生技公司。

從產業實務運作的觀察上，我們發現對於以研發為主要營運活動的生物技術公司而言，公司草創後的短、中期內，顯然難以依靠製造或銷售產品來創造穩定的營收，進而挹注企業營運所需的資金。因此，企業必須應用活潑且彈性的智慧財產交易模式，例如對外授權、合作研發等方式來獲取研發營運的資金。另外，透過訴訟的方式捍衛市場的競爭地位、取得權利金或和解金也是生技公司智慧財產價值實現的重要模式之一。有鑒於此，智慧財產對於生技公司而言，在某種程度上反映出其在企業資產中所占的比重與重要性，遠高於有形資產。

在市場籌資方面，由於欠缺穩定的營收，因此，無論是在吸引創投投資、上市增資或吸引大廠併購的財務活動上，均需仰賴智慧財產權的強度來實現企業最大的價值。由此可見，智慧財產的策略與管理對於生技公司整體的發展，具有策略性的重要地位。

生技產業在我國發展的歷史不長，缺乏相關的案例以作為企業發展之借鏡。美國 ZymoGenetics 公司成立於 1981 年，是一家專注於重組蛋白質藥物發展之公司，擁有超過 600 件美國核准之專利，其研發成果中共有七項重組蛋白質藥物已獲准上市。該公司歷經草創成立時，人事紛擾與資金困頓的挑戰；被丹麥諾和諾德公司併購期間，異國文化的衝突與公司定位的迷失；分割獨立後，缺乏商業技能與現實商業環境的挑戰，最終於 2010 年被國際大藥廠必治妥施貴寶公司所併購。在 ZymoGenetics 三十年間精彩的發展歷史中，該公司智慧財產的策略與管理，顯然扮演著相當重要的角色，值得我們深入研究與探討。

他山之石可以攻錯，本研究選擇美國 ZymoGenetics 做為研究案例，期待透過該公司三十餘年的企業浮沉史，了解生物技術公司在發展的各個階段，面對資金困乏、研發時期長、投資風險高等困境時，應如何於商業模式中應用其智慧財產權，以實現公司的價值。進一步，希冀擷取其在智慧財產價值實現上成功與失敗的因素，做為台灣生技公司發展之借鏡。最後，希望能歸納美國生技產業蓬勃發展與企業成敗的因素，進而給予政府建議，期待政府能透過落實大環境的改善，提供生技產業發展的助力。

跨領域科技管理國際人才培訓計畫(後續擴充第3期)-102 年海外培訓成果發表會
生物技術產業的智慧財產策略與管理－美國 ZymoGenetics 公司之個案研究

關鍵字

智慧財產策略與管理、生物技術產業、生物製藥公司、價值實現模式、蛋白質藥物、ZymoGenetics

The Strategy and Management of Intellectual Property

for the Biotechnology Industry

- A Case Study on ZymoGenetics, Inc.

Abstract

The Strategy and Management of intellectual property is the focal issue for the biotechnology industry, where both quality and quantity of intellectual property play critical roles, especially the biotechnology companies that make drug development their major mission.

In practice, biotech companies are short of cash due to heavy R&D investment in the early stage of a start-up. Therefore, companies must apply a dynamic and flexible value realization model on their intellectual property rights, such as out-licensing and collaboration, etc., to access capital needed for R&D. Furthermore, through litigation, obtaining patent rights or compensation from others, is also one of the important value realization models to protect their rights and establish a competitive foothold in the industry. Because of this, intellectual property rights, to a certain level, weigh in more and are more significant than companies' tangible assets.

From the fundraising standpoint, due to the lack of sustainable operation income, whether to raise capitals through VCs or IPOs, or to attract major M&A opportunities from prominent corporations, the maximization of company value rely on the strength of intellectual property rights they own. As we can see, intellectual property rights management plays a crucial and strategic role in ensuring the company's future survival.

Due to the limited history of biotechnology in Taiwan, and the lack of referencing examples, we turn to a US based company, ZymoGenetics, for the study. Founded in 1981, ZymoGenetics pocessed over 600 patents from the USPTO, and have developed and marketed seven important drugs from protein recombinant. ZymoGenetics faced challenges with personnel turnover and financial distress during their start up; experienced cultural clash and lost of their market positioning when

acquired by Novo Nordisk; learned to mitigate market challenges while lacking of commercialization skills when listed on NASDAQ, and subsequently in 2010 acquired by Bristol-Meyers Squibb. In the 30 years of their history, we found them to be the prime example of our studies, in terms of their strategy and management of intellectual property rights.

We have chosen ZymoGenetics from U.S.A. as a prime example. Throughout their 30 years of existence, we can understand how a biotechnology company went through stages of research and development and prolonged years of research. We have seen how it faced tough times when cash flow was bare and how they applied their intellectual property rights to materialize and commercialize their company value. Through our interviews, the Immunex name was always referred by interviewees, so we decided to include it in our study as a sounding board for an instructive reference for the biotech companies in Taiwan. Last but not least, we hope to use this example and the prosperity of biotechnology development in the U.S.A. as a suggestion to the Taiwanese government, in the hope of making the overall environment a better one for a better biotechnology future.

Key Words:

Strategy and Management of Intellectual Property, Biotech Industry, Biopharmaceutical, Value Realization Model, Protein Drug, ZymoGenetics

目錄

誌謝	1
論文撰寫分工說明	2
中文摘要	3
英文摘要	5
圖目錄	9
表目錄	10
第一章 緒論	12
第一節 研究動機與目的	12
第二節 研究範圍與限制	14
第三節 研究架構與方法	17
第二章 文獻探討	20
第一節 生物技術產業與生技藥物產業	20
第二節 生物技術創新對傳統製藥業結構的影響	28
第三節 生物技術公司的智慧財產策略與管理	34
第四節 生物技術公司的價值實現模式	39
第五節 生物技術公司的成功因素	42
第六節 轉譯研究對生技公司的重要性	50
第三章 ZymoGenetics 公司之發展與經營模式	52

第一節	公司概述	52
第二節	公司發展之重要里程碑	56
第三節	自諾和諾德公司分割獨立之企業策略考量	61
第四節	自諾和諾德公司分割獨立之智慧財產切割— 具選擇權的合作關係(Collaboration Relationships)	63
第五節	智慧財產的策略、管理與商業模式	67
第六節	涉及智慧財產之重大交易的探討	76
第四章	重要議題的回顧與探討-訪談後的省思	80
第一節	ZymoGenetics 智慧財產價值實現的探究	80
第二節	智慧財產策略與管理在實踐上的問題與癥結	95
第三節	Immunex 智慧財產價值實現的剖析	100
第四節	影響智慧財產價值實現的關鍵因素— 相關案例之比較分析	107
第五章	結論與建議	113
第一節	結論	113
第二節	建議	115
參考文獻		122
附錄	： 訪談紀錄	127

圖目錄

圖 1-1 研究架構	18
圖 2-1 我國生技產業之範疇	20
圖 2-2 生物技術的跨領域特質—以生物製藥為例	23
圖 2-3 美國醫療產業的價值鏈	28
圖 2-4 出售企業對投資者具較高報酬	41
圖 3-1 ZymoGenetics 公司歷史與里程碑	56
圖 3-2 諾和諾德集團在內部拆分重組前的組織架構	63
圖 3-3 諾和諾德集團在內部拆分重組後的組織架構	63
圖 3-4 ZymoGenetics 2000 年後研發專案/IPR 管理演變	70
圖 4-1 由創新轉化為資產的概念圖	107
圖 4-2 技術與產品的選擇對智慧財產權管理與策略的影響	109

表目錄

表 2-1 各期臨床試驗的成功率	24
表 2-2 各期臨床試驗的發展時間	25
表 2-3 生技藥物市場，2009-2015 年估計價值與預測(\$bn)	26
表 2-4 蛋白質藥物市場，2009 年，依產品類別分	27
表 2-5 知識價值鏈模型	30
表 2-6 生物製藥公司的七個關鍵成功因素	42
表 3-1 首次公開募股(IPO)前後股權比重變化	59
表 3-4 前十家公開上市生技公司擁有之專利總數(1976 年至今)	68
表 3-5 諾和諾德公司自 ZymoGenetics 取得授權的產品技術項目	74
(~2009 年底)	
表 3-6 ZymoGenetics 2007~2010 年上半年營運財務概況	77
表 4-1 NovoSeven 產品之歷年營收	83
表 4-2 ZymoGenetics 1990 年代後期營運財務概況	85
表 4-3 ZymoGenetics 2002-2010 年資金籌募一覽表	87
表 4-4 研發專案與交易狀況一覽表	88
表 4-5 ZymoGenetics 2001-2010 年上半年營運財務狀況	88
表 4-6 必治妥施貴寶公司併購 ZymoGenetics 價格細則分配	93
表 4-7 ZymoGenetics 各階段公司價值與智慧財產權價值	94

表 4-8 Immunex 開發上市的主要產品	101
-------------------------	-----

表 4-9 由創新到資產—ZymoGenetics 與 Immunex 的比較	110
---	-----

第一章 緒論

第一節 研究動機與目的

依據《2012年生技產業白皮書》的分析，生物技術產業相較於其他產業，在投資與產品上，具有產品開發期長、投資龐大、風險高的特色，惟產品開發成功後，受專利的保障，具有高報酬及產品生命週期長的特性。在技術特質與人才需求方面，具技術密集，屬整合性科技，需跨領域與橫向、縱向整合的專業人才的特色。在產業特色上，具有產業結構複雜且價值鏈長，專業分工精細的特色。在交易上，屬於研發導向，無形資產價值高，智財及技術移轉與授權可作為收入來源的特色¹。綜言之，生物技術產業具有高風險、高獲利、產業結構複雜、需整合的專業人才、研發導向、智慧財產為重要交易標的等特色。

從產業的觀察，以人類使用之醫藥產品為基礎的生物技術公司，相較於大型藥廠，處於價值鏈的上游，商業活動較專注於研發導向，常透過獨立研發、合作研究、技術移轉與授權、專利訴訟或併購等方式獲得收入，由於缺乏實質的產品，因此智慧財產即成為重要的交易標的，智慧財產佈局策略與管理，即成為生物技術公司是否能穩健經營的重要因素。

我國雖自1980年代即將生技列為重點科技項目，但仍著重於基礎的研究計畫與人才培養。根據本研究的觀察，2000年前後因人類基因體計畫解碼等技術突破等背景，國內開始有許多生物技術公司成立，並形成產業結構的雛形。在政策上，行政院分別於1995與2009年核定「加強生物技術產業推動方案」與「台灣生技起飛鑽石行動方案」，作為政府各部會推動生技產業的指導原則；另外於2007年7月4日由總統公布「生技新藥發展條例」，則針對生技產業的高風險特性，給予生技產業租稅獎勵及較寬鬆的研發、股東投資抵減與技術入股所得緩徵等獎勵優惠。經過各界十餘年的努力，截至2011年底，國內上市、上櫃生技公司已達到58家，其中20家為上市公司，38家為上櫃公司，相較於2009年底的上市櫃42家公司(12家上市、30家上櫃)與2007年生技概念股的上市櫃35家公司，在資本市場已有明顯的進展²。

一般認為成立於1976年，並於1980年首次公開募股(IPO, Initial Public

¹ 《2012年生技產業白皮書》列舉九大項生物技術產業相較於其他產業的重要特色，本文摘錄與本研究相關的四項特色。參見《2012年生技產業白皮書》，經濟部工業局，2012年7月，頁5。

² 資料引自《2012年生技產業白皮書》、《2010年生技產業白皮書》《2008年生技產業白皮書》。

Offerings)的美國公司 Genentech Inc.是全球第一家生物技術公司³，由此可推知美國的生物技術產業發展接近四十年，無論是研發投入或產出、產業結構的成熟度與投資環境等，均領先於全球，相較於我國生物技術產業的發展僅十餘年，美國生技公司的成功與失敗經驗可做為我們倣效的典範與警惕。

本研究選擇 1981 年成立於美國華盛頓州西雅圖的生物技術公司 ZymoGenetics 作為案例探討的對象，該公司專注於發展蛋白質治療藥物，成立三十餘年來歷經從華盛頓大學轉出成立、被丹麥諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)併購、分割獨立、首次公開募股以及被必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb Company)併購的階段，成立至今有數百件美國專利獲准，共有七項產品成功上市，並透過獨立研發、合作研發、授權等方式獲得收入，該公司無論在發展歷史、研發活動、營運活動上均符合生物技術公司的特質，其精彩的歷史提供研究生技公司成敗因素的豐富素材，可減少研究者因偏重一隅所致之謬誤。此外，ZymoGenetics 與本次 MMOT(跨領域科技管理國際人才培訓計畫)合作的華盛頓大學有特殊的歷史淵源，且位於西雅圖，因地緣之便，使本研究除了蒐集公開資訊外，更有機會透過訪談獲得一手資訊，以期能更深入且精確地分析此個案。

鑒於智慧財產本身即為生技產業中交易的標的，而非僅是排除他人使用的權利，因此對生技公司的智慧財產權(Intellectual Property Right)策略與管理實有深入研究之必要，本研究希望透過成立長達三十餘年的蛋白質藥物開發公司 ZymoGenetics 的個案研究，了解智慧財產佈局的策略與管理對於生物技術公司成功與失敗的影響，期能達到前車之鑑、後事之師的效果，為台灣發展中生技產業與政府政策提供借鏡與建議。

³ Stelios Papadopoulos , “Evolving paradigms in biotech IPO valuations” ,Nature Biotechnology 19, BE18-BE19 (June 2001). 全文可參見連結
http://www.nature.com/bioent/building/planning/012003/full/nbt0601supp_BE18.html

第二節 研究範圍與限制

壹、名詞定義

本論文所研究的，乃生物技術產業中從事人類使用之生技藥品的研究與發展之生技製藥公司。為避免因名詞定義不同而產生爭議，本論文中所採用之名詞統一定義如下：

1. 生物技術(biotechnology)：以下為常見的生物技術定義⁴

- (1) 美國國家科學技術委員會於“Biotechnology for the 21st Century: New Horizons” (1995) 報告中之定義：「生物技術指為特定用途而使用生命體或生命體的一部份，製造或修改產品、改良動植物、或發展微生物的一系列有力之工具。『新生物技術』(new biotechnology) 的例子包括於工業上利用之重組 DNA、細胞融合、新生物製程技術及生物整治。」⁵
- (2) 經濟合作與發展組織 (OECD, Organization for Economic Cooperation and Development) 對於生物技術的定義：「用生物媒介進行物質之處理，以提供商品或服務之科學與工程原理的應用。」⁶
- (3) 我國經濟部工業局將生物技術定義為：「運用生命科學方法（如：基因重組、細胞融合、細胞培養、發酵工程、酵素轉化等）為基礎，進行製造生技產品，或提升產品品質，以改善人類生活素質的科學技術」⁷。
- (4) 我國生物技術白皮書的定義為：「廣義地說，生物技術是以利用生物程序 and 技術以解決問題和製造有用的產品，包括利用微生物、植物、動

⁴ 以下引用江雅鈴，從生技新藥產業觀點探討大學之智慧財產管理，國立政治大學智慧財產研究所，碩士論文，2008 年 9 月，頁 4~5。

⁵ 原文為：“Biotechnology is a set of powerful tools that employ living organisms (or parts of organisms) to make or modify products, improve plants or animals, or develop microorganisms for specific uses. Examples of the “new biotechnology” include the industrial use of recombinant DNA, cell fusion, novel bioprocessing techniques, and bioremediation.” 源自美國國家科學技術委員會 Biotechnology for the 21st Century 一文。全文參見網頁：<http://www.nal.usda.gov/bic/bio21/intro.html>

⁶ 原文為：Biotechnology has been defined as “the application of scientific and engineering principles to the processing of materials by biological agents to provide goods and services”. 源自經濟合作與發展組織 (OECD) 網頁中對“Biotechnology”一詞的定義。全文參見網頁：http://www.oecd.org/about/0,3347,en_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html#

⁷ 參見張可盈，印永翔，高科技產業「策略聯盟」之探討-生物技術產業之實證應用，經濟研究 (Taipei Economic Inquiry)，40:1，2004 年，頁 33-60。

物等生物細胞的特性或成份製造產品，或進入分子層次以了解生命現象而應用於產品的設計，或為解決前述問題所開發的技術平台等，以增進人類生活素質的科學技術。」

本文認為生物技術之定義採用前揭美國國家科學技術委員會（1995）與經濟合作與發展組織之定義，較為妥適且完整。

2. 生技製藥 (biopharmaceuticals)：指使用生物技術生產的藥品⁸。該詞首見於 1980 年代，用於描述利用現代化的生物技術所產出的治療用蛋白質，特別是透過基因工程之蛋白質或透過融合瘤(hybridoma)技術之單株抗體⁹。
3. 重組蛋白質藥物 (recombinant protein therapeutics)：指利用重組 DNA (rDNA, recombinant DNA)產出之治療性蛋白質。
4. 智慧財產權佈局策略(IPR portfolio strategy)：在本研究中指配合公司商業策略與目的而規劃的智慧財產權組合。

貳、研究範圍與限制

- 一、生物技術為跨產業應用之技術，其應用廣及食品產業、農業或醫藥產業，本論文的研究範圍限定於醫藥產業。
- 二、在定義上，大多數的文獻是以生命科學為基礎，在醫藥產業中從事研究與發展，而非市場開發與銷售的公司稱為生物技術公司 (biotech firm)。
- 三、本論文將傳統的醫藥產業與生技新藥產業中具有廣大產品線與市場行銷能力的下游廠商稱之為藥廠或大型藥廠，亦即一般文獻中所稱大型製藥公司 (Big Pharma)。
- 四、本論文所討論之生物技術產業，限定於以生物技術為技術基礎，並以發展人類治療藥品為商業目的之生技製藥公司(biopharmaceuticals)。
- 五、本研究以生物技術公司的營運模式與價值實現模式為主軸，透過分析個案

8 原文為“a pharmaceutical which is produced by using biotechnology”。參見“Pharmaceutical Sector Inquiry Preliminary Report (DG Competition Staff Working Paper)”, European Commission, 28 November 2008.

9 Gary Walsh, “Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications”, John Wiley and Sons Ltd., 2007, p. 2.

公司之公開財務資料與收集之訪談資訊，討論其智慧財產佈局策略與管理對營運與價值實現成敗的影響。

六、智慧財產權的態樣包括專利、營業秘密與商標等，但生物技術公司的交易標的主要為專利權，且專利的資訊較易取得與評估，因此本論文的智慧財產權佈局策略與管理著重於專利權的討論。

第三節 研究架構與方法

壹、研究標的

本論文所探討的在於生物技術產業中智慧財產佈局策略與管理，由於生物技術乃跨產業應用之技術，生物技術產業橫跨醫藥產業、醫療保健器材產業、特用化學品產業與生技服務產業等，然智慧財產佈局策略與管理因產業特性而異，因此本論文採用個案研究之方式，選擇專注於研發人類治療用重組蛋白質藥物之生物技術公司 ZymoGenetics 作為個案研究，期透過本個案研究，了解生物技術公司智慧財產佈局策略與管理模式。為進一步分析其成敗因素，本研究還選擇與個案公司 ZymoGenetics 營運性質相似、歷史背景相近的另一個生物技術公司 Immunex 的相關活動作比較，以便探討智慧財產佈局策略與管理對於生物技術公司成敗的影響，並希冀能歸納出影響成敗之重要因素。

貳、研究方法

本研究之研究方法包括資料收集、訪談、歸納分析、討論與建議四個階段，以下簡述資料收集、訪談兩個階段的方法：

一、資料收集

1. 本研究透過網路搜尋引擎 Google，收集研究個案 ZymoGenetics 公司營運、產品研發、技術、智慧財產佈局的管理、財務等相關資訊，並以該公司 2001~2010 年間之年報(annual reports)與季報(10-Q reports)、首次公開募股說明書(IPO prospectus)為主要研究資訊的來源，輔以公開於網路的相關資訊與研究報告作為本研究資料之來源。
2. 由於 ZymoGenetics 成立至今，曾被丹麥諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)併購，目前為必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)的子公司，因此透過網路搜尋引擎 Google，收集這兩個大藥廠與 ZymoGenetics 間的相關資訊，用以研究 ZymoGenetics 智慧財產資產化的模式和效益等。
3. 本研究選擇 Immunex 做為對照比較之公司，主因是 Immunex 與 ZymoGenetics 同時於 1981 年在西雅圖成立，而後於 2002 年被大藥廠 Amgen 併購，因此透過網路搜尋引擎 Google 等，收集 Immunex 的相關資訊與併購時的相關資料，作為個案研究之比較。

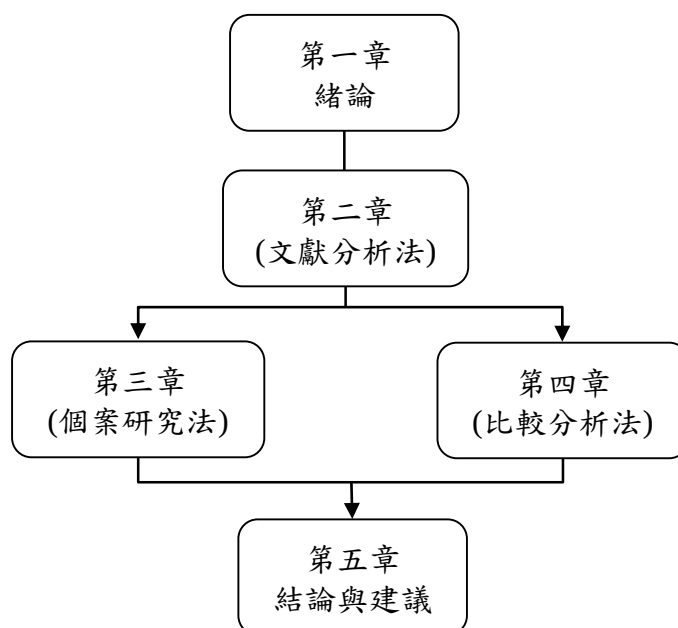
二、訪談

1. 本研究鎖定之訪談對象包括個案 ZymoGenetics 之重要任職人員、熟悉華盛頓大學對 ZymoGenetics 新創(start-up)時貢獻之技術移轉與授權人員、產業觀察家以及熟悉生物技術智慧財產佈局之法律工作者。
2. 本研究訪談對象之取得方式:
 - (1) 透過 MMOT 之承辦單位財團法人磐安智慧財產教育基金安排；以及
 - (2) 本研究小組成員從網路資訊上鎖定訪談對象，並透過公開聯絡資訊聯繫。
3. 本研究期待透過訪談達成以下目的:
 - (1) 彌補網路取得資訊不足之處。
 - (2) 瞭解公司管理階層在重要事件上之考量與員工的看法。
 - (3) 取得專家與產業觀察家的意見與洞見(insights)。
4. 訪談紀錄請參考附錄。

參、研究架構與章節安排

本研究之架構如下圖 1-1 所示。

【圖 1-1】研究架構



茲就本研究各章節之安排說明如下：

- 一、本論文於第二章引用先前研究者的研究結果，簡介生物技術與生技藥物的產業背景與結構，探討生物技術公司智慧財產的策略與管理、智慧財產的價值實現模式，並進一步探討生物技術公司成功的因素和轉譯研究的重要性。
- 二、本論文第三章，收集與整理有關個案公司 ZymoGenetics 的資料，援引部分訪談資訊，介紹 ZymoGenetics 歷史發展過程中的智慧財產策略、管理模式與價值創造模式，並透過檢視該公司於各階段重大交易的合約與交易金額，探討 ZymoGenetics 智慧財產策略與管理的模式。
- 三、本論文第四章，是依據蒐集的公開資訊與訪談所得的見解，就 ZymoGenetics 在智慧財產的策略與管理，依各主要時期之演變、重點、與成果，以及在實踐上的多項課題作較為深入地分析、檢討，並且加入另一家生技公司 Immunex 作為個案比較，並嘗試歸納出影響智慧財產價值實現之因素。
- 四、本論文第五章為結論與建議，透過個案公司 ZymoGenetics 的研究所得之省思與啟發，期能為國內生技廠商與政府提供建言。

第二章 文獻探討

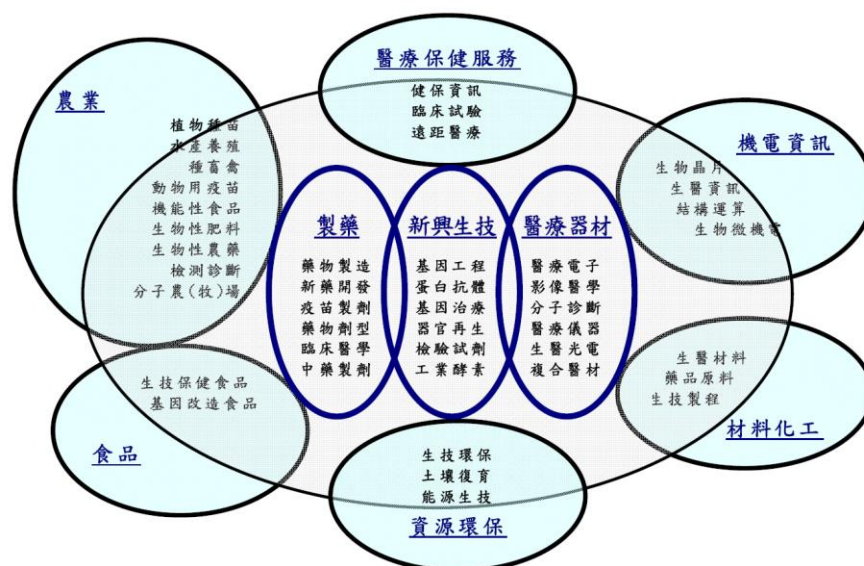
第一節 生物技術產業與生技藥物產業

壹、生物技術產業

一、生物技術產業的範疇與特性

依《2012年生技產業白皮書》之定義，生技產業涵蓋範圍甚廣，包括應用到生物體的新生物科技，如：基因工程、細胞融合、生體反應利用及分子生物學、細胞學、免疫學與其他相關學科衍生之技術，主要應用於製藥、新興生技與醫療器材等核心領域，並擴及到醫療保健、農業、食品、資源環保、化工、微機電、通訊等經濟領域(如圖2-1)。

在核心領域的發展上，製藥領域集中於新藥開發、蛋白質藥物、疫苗製劑、藥物劑型、中藥製劑等項目之發展；新興生技領域著重於基因工程、抗體蛋白、基因治療、動植物用微生物製劑等項目的開發。



【圖 2-1】我國生技產業之範疇

資料來源：2001年行政院第二十二次科技顧問會議資料，2009年生技產業白皮書第2次審查會議。

依據《2012年生技產業白皮書》，生物技術產業和其他科技產業相比，有下列重要特色：

1. 產品開發期長、投資龐大、風險高，惟開發成功後，受專利的保障，具有高報酬，及產品生命週期長之特性。
2. 產品與人類生命及健康有關，需要高度的品質、安全、療效與法規管制，進入門檻高，臨床試驗或田間試驗及上市之查驗登記審查乃屬地主義。
3. 技術密集，屬整合性科技，需要跨領域與縱向、橫向整合的專業人才。
4. 產業結構複雜且價值鏈長，專業分工精細。
5. 研發導向，無形資產價值高，智財及技術移轉與授權可作為收入來源。
6. 技術屬前瞻研究或尖端科技，產品發展以全球市場為導向。
7. 生技產業市場規模以醫療產業所占比例最高。
8. 研究者需有對生命與大自然之尊重，道德規範高。
9. 產業發展較不受經濟景氣影響。

二、蛋白質藥物的範疇與特性

依據Business Insights於2010年所出版生技藥品之市場分析報告分類，生技藥品(biopharmaceuticals)，有別於主流之小分子藥物，是指使用生物技術生產的大分子藥物，其範疇主要包括蛋白質藥物(therapeutic proteins)、疫苗與單株抗體(monoclonal antibodies)。其中，蛋白質藥物最主要為治療糖尿病的胰島素(insulin)、治療嗜中性白血球缺乏症(neutropenia)的紅血球生成素(EPO, Erythropoietin)、生長荷爾蒙(growth hormones)與細胞激素(cytokines)¹⁰。其中，本研究之個案公司 ZymoGenetics之主要營運項目為重組蛋白質藥物，乃透過生物技術之重組 DNA(recombinant DNA)方式所產出之治療性蛋白質藥物，因此，ZymoGenetics 依其營運性質，屬於生技藥品產業中發展重組蛋白質藥物之生技公司。

¹⁰ Paul Evers, “The Future of the Biologicals Market—Market overview, innovations and company profiles”, Business Insights Ltd, 2010, p.10.

依據Alex K Pavlou (2010)等人的報告¹¹，重組蛋白質藥物所應用之基礎技術「重組DNA技術」首見於1970年代，由1980年諾貝爾化學獎得主Paul Berg於1972年在史丹福大學首次產出。隨後，美國加州大學舊金山分校的Herbert Boyer於1973年將重組質體轉殖至大腸桿菌中，隨著Boyer團隊的研究發表與被授權的合作夥伴Eli Lilly的協助，於1982年發表了第一個人類重組蛋白質「人類重組胰島素」(Humulin)。人類重組蛋白質藥物，經過20年的發展，成為生物技術產業中人類醫療的重要角色，預估2003年約有超過320億美元的價值。

Gary Walsh¹²(2007)於其著作中指出，傳統的蛋白質藥物透過從生物體中萃取之方式取得，包括從血液萃取之產品(例如，coagulation factor)與從植物萃取之產品(例如，alkaloids)；而透過基因工程技術之發展，使得人類可透過基因工程的方式產出人類重組蛋白質藥物。在製造蛋白質藥物上，重組DNA的技術至少具有以下四個重要影響：

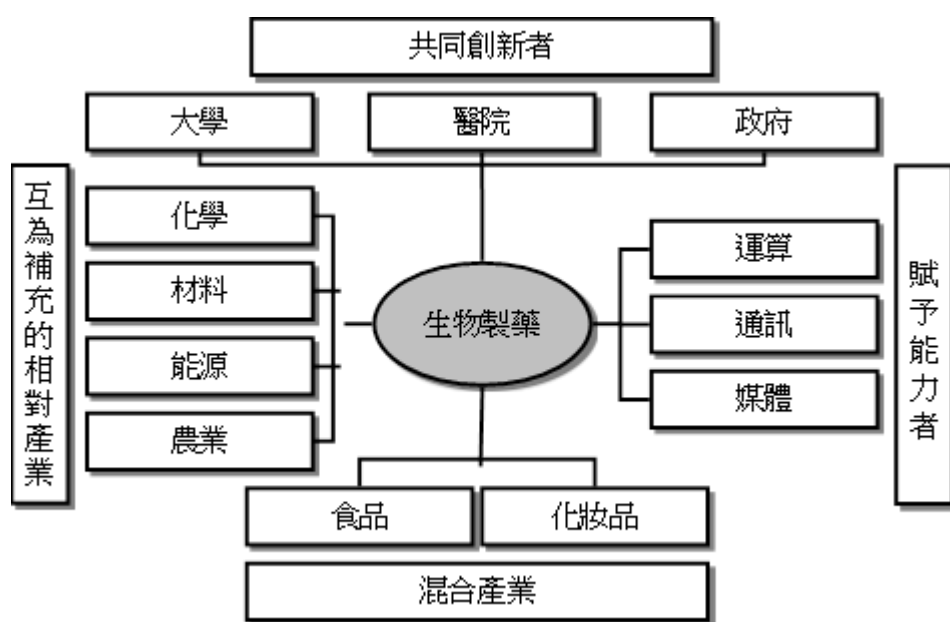
1. 克服原料取得的問題。由於許多蛋白質藥物源自於生物體，並且在生物體中存在微量，因此透過萃取方式取得蛋白質藥物勢必受限於產量。重組蛋白質在製造上較不受限，可滿足市場的需求。
2. 克服產品安全性的問題。傳統從生物體萃取蛋白質藥物須面臨許多未知的疾病傳播問題，例如可能因血液中含有B型肝炎、C型肝炎與HIV的病毒，進而導致萃取的蛋白質藥物受到病毒之污染。
3. 提供市場其他選項。市場上有部分傳統的蛋白質藥物是採用從尿液萃取的方式取得，例如FSH(Follicle-stimulating hormone，促濾泡成熟激素)、hCG(human chorionic gonadotropin，人類絨毛膜促性腺激素)等，對使用者而言，或許認為這些藥物是從不妥適(危險)的原料中萃取產出的，隨著重組蛋白質藥物的核准上市，為市場提供其他的選項。
4. 相較於自然蛋白質產物(native protein product)，透過基因工程修飾的蛋白質藥物(engineered therapeutic proteins)或可於臨床上更具優勢。透過於核酸序列上造成例如點突變之方式，可以改變蛋白質的氨基酸序列。研發者可依據降低藥物分子量或降低毒性等各種安全性或有藥性的理由，作氨基酸序列的修飾(modify)，因而產出較自然蛋白質且更具優勢的重組蛋白質藥物。

¹¹ Alex K Pavlou & Janice M Reichert, "Recombinant protein therapeutics- success rates, market trends and values to 2010", Natural Biotechnology, Dec. 2004, p.1513.

¹² Gary Walsh, "Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications", John Wiley and Sons Ltd., 2007, pp. 2-5.

法蘭秀斯·西蒙等人(2005)提出¹³，生物技術具有全球普及與跨產業範圍的特質，而生命科學則為產業提供創新趨動力。以生物製藥為例，從市場與技術兩個層面分析，詮釋生物技術跨產業的特質時，可以得到以下的結論(圖 2-2)：

1. 在技術層面上，生物技術為企業內部提供技術平台，使企業得以此技術平台為根基，而朝跨領域發展。
2. 大學、醫院及政府為共同創新者，並為企業提供創新之來源。
3. 既有的化學、材料、能源，及農業，一方面可為生物製藥的物料供應者，一方面可從生物製藥中獲得創新，與生物製藥互為補充的相對產業。
4. 運算、通訊、與媒體產業為生物製藥的賦予能力者，可提高效率並降低成本，此外，兩者亦可形成新領域，例如生物資訊學與遠距醫學。
5. 原本市場區隔較為明顯的醫學、食品、化妝品產業界線逐漸模糊，產生了混合產業。



【圖 2-2】生物技術的跨領域特質- 以生物製藥為例

資料來源：法蘭秀斯·西蒙/SDC 集團，2002

¹³法蘭秀斯·西蒙，飛利浦·柯特勒合著，李振昌譯，打造全球生技品牌，天下遠見出版股份有限公司，2005 年。

貳、生技藥物產業

本論文所討論之生物技術產業，乃是以生物技術為技術基礎，以發展人類治療藥品為商業目的之生技製藥公司(biopharmaceuticals)。生技藥物與傳統小分子藥物的差別，在於傳統小分子藥物主要透過化學合成之方式製造，而生技藥物則是使用生物技術生產的藥品。一般認為生技藥物的市場主要包括蛋白質藥物、單株抗體與疫苗三大類產品。

一、生技藥物與傳統藥物的差別

生技藥物與傳統藥物除了在製造上的差別外，於新藥開發的成功率、成本與時間上也有不同。在新藥開發成本的相關研究中，從 Hensen 等人於 1979 年起發表新藥開發成本估計方法之報告起，陸續有學者如 Wiggin(1987)等人依據 Hensen 等人的方法學並加以修改而發表相關的研究報告。近年則有許多文獻採用 DiMasi 等人(2003)的估計結果，也就是新藥研發的成本約美金 8 億 2 百萬元的數據。

DiMasi 等人於 2003 年與 2007 年所發表的兩篇有關新藥研發成本的報告，以專案為基礎，依據新藥研發過程中實際支出的金錢、時間、與風險成功率來計算藥廠對於一個新藥投入之成本。其中，2003 年的報告主要針對傳統的小分子藥物(傳統藥物)，而 2007 年的研究對象則為「生技藥物」。本論文摘錄 DiMasi 等人於 2003 年與 2007 年所發表之研究報告，比較生技藥物與傳統藥物在新藥開發之時間、成功率與成本，並說明如下文。

(一) 成功率

與傳統藥物比較，生技藥物於進入各期臨床試驗的機率整理結果如表 2-1。單就臨床試驗階段的成功率來看，無論是傳統藥物或生技藥物，成功完成第二期進入第三期臨床試驗的機會最低。

【表 2-1】各期臨床試驗的成功率

臨床試驗階段	生技藥物	傳統藥物
臨床第一期進入第二期	83.7%	71.0%
臨床第二期進入第三期	56.3%	44.2%
進入第三期後獲得核准上市	64.2%	68.5%
臨床試驗至獲得核准上市的機率	30.2%	21.5%

(二) 時間

比較傳統藥物與生技藥物於臨床試驗各期與核准之時間，結果如表 2-2。總計來說，生物藥物從進入臨床試驗至獲准上市約需 97.7 個月，較傳統藥物的 90.3 個月高出約 8% 的時間，差異並不大。而一個新藥在不計算藥物發現與臨床前試驗的時間，從進入第一期臨床試驗到核准上市約需 8-9 年的時間。

【表 2-2】各期臨床試驗的發展時間

臨床試驗階段	發展時間(月)	
	生物藥物	小分子藥物
臨床第一期	19.5	12.3
臨床第二期	29.3	26.0
進入第三期	32.9	33.8
核准	16.0	18.2
合計	97.7	90.3

註：以上臨床試驗階段所花費的時間為完成該階段試驗之所有化合物所花費的平均時間，不論該化合物最終是否通過核准上市。

(三) 成本

在成本的估計上，DiMasi 等人將成本分為現金支出成本(Out-of-Pocket Cost)與資本化成本(Capitalized Cost)。現金支出成本是指公司實際之現金支出；而由於新藥的研發在獲取潛在回收需投入相當長的時間成本(包括通貨膨脹與投資人期望的報酬率)，因此資本化成本則是考量成功率與時間成本後的計算結果。

在現金支出成本的部分，如以生技藥的成功率為 30.2% 計算時，成本約為美金 5 億 5 千 9 百萬元；傳統新藥以成功率為 21.5% 計算時，約為美金 4 億 5 千 2 百萬元。在資本化成本的部分，考量成功率與時間的成本計算後，生物藥的成本高達美金 12 億 4 千 1 百萬元；傳統新藥則為美金 8 億 9 千 9 百萬元。

二、生技藥物的市場概述

依據 Business Insights 於 2010 年所出版生技藥品之市場分析報告分類，生技藥品(biopharmaceuticals)，有別於主流之小分子藥物，是指使用生物技術生產的大分子藥物，其範疇主要包括蛋白質藥物(therapeutic proteins)、疫苗與單株抗體(monoclonal antibodies)。

依據市場分析資料，最主要的三個生技藥物分別為蛋白質藥物、單株抗體和疫苗。其中以蛋白質藥物為最大宗，其次為單株抗體，估計 2009 年蛋白質藥物約佔生技藥物市場的 52% (美金 610 億元)，單株抗體約佔市場的 33% (美金 380 億元)；2015 年蛋白質藥物約佔生技藥物市場的 46% (美金 78 億元)，單株抗體約佔市場的 38% (美金 640 億元)。估計蛋白質藥物的於 2009-2015 年的年複合成長率(CAGR)為 4.4%。茲整理 2009~2015 年生技藥品的市場價值預估資料如表 2-3。

【表 2-3】生技藥物市場，2009-2015 年估計價值與預測 (\$bn)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	GAGR, %
單株抗體	38	41	45	50	55	59	64	9.3
蛋白質藥物	61	63	66	69	72	75	78	4.4
疫苗	18	19	21	23	25	26	28	8.1
市場總值	117	123	132	142	152	160	170	6.7

資料來源：整理自 Business Insights (2010)

三、蛋白質藥物的市場概述

蛋白質藥物(不包括抗體藥物)包含傳統直接從生物體中萃取、純化而得的蛋白質藥物與透過重組 DNA 的方式，利用生物體生產的重組蛋白質藥物。目前市場上的蛋白質藥物絕大多數是透過分子生物學產出的重組蛋白質藥物。世界上第一個用於醫療的蛋白質藥物始於 1922 年的胰島素，透過從牛與豬的胰腺(pancreas)中萃取而得，目前的胰島素則透過選殖人類胰島素基因和生物技術方式生產。

重組 DNA 蛋白的另一個好處是可以透過分子生物學的技術修飾人類蛋白質的分子，進而改良藥物在人體中的效能。以胰島素為例，許多藥廠販售修飾後的胰島素類似物(analogue)，例如 Eli Lilly 的 Humalog、Novo Nordisk 的 NovoRapid 以及 Sanofi-aventis 的 Apidra 等。

2009 年蛋白質藥物市場中最主要產品類別依序為紅血球生成素(EPO, erythropoietin)、胰島素(insulin)、凝血因子(coagulation factor)、干擾素 beta (interferon beta)、白血球生長激素(G-CSF, granulocyte colony stimulating factor)、干擾素 alpha (interferon alpha)與人類生長激素(hGH, human growth factor)。其中

市場銷售前兩名的蛋白質藥物為紅血球生成素與胰島素分別佔總市場的 12.5% 與 12.0%。茲整理產品類別之銷售佔市場之比例如表 2-4。

【表 2-4】蛋白質藥物市場，2009 年，依產品類別分

產品類別	佔市場比例(%)
紅血球生成素	12.5
胰島素	12
凝血因子	6
干擾素 beta	6
白血球生長激素	5.5
干擾素 alpha	3
人類生長激素	3
其他	13

資料來源：整理自 Business Insights (2010)

在市場競爭者分析部分，依 GBI Research(2011)之報告，蛋白質藥物的研發管線緩和成長，而新加入的競爭者將加劇市場競爭狀態；另一方面，前三名的生技製藥公司佔大部分的市場，因此市場被主要的三大藥廠所主導。

蛋白質藥物市場上前三大製藥公司依序為 Roche、Amgen 與 Novo Nordisk，這三家公司的產品銷售額於市場上占有重要的比重。即使這三大藥廠主導了整個生技藥物市場，仍有為數不少的小型生技藥廠，因而產生了競爭的效果。Roche、Amgen 與 Novo Nordisk 這三大藥廠主導整個生技藥物市場的主因在於這些公司擁有暢銷藥物(blockbuster drug)。其中，Roche 擁有 Rituxan、Epogin、Herceptin、Pegasys 與 Nutropin，這些藥物的總收入(total revenue)為美金 2 億 2 千 4 百萬元；Amgen 銷售的 Aranesp、Neupogen 與 Neulasta 總收入為美金 1 億 9 千 7 百萬元；諾和諾德公司(Novo Nordisk)則透過銷售 Novolin 與 Novolog 獲得美金 86 億元之收入。

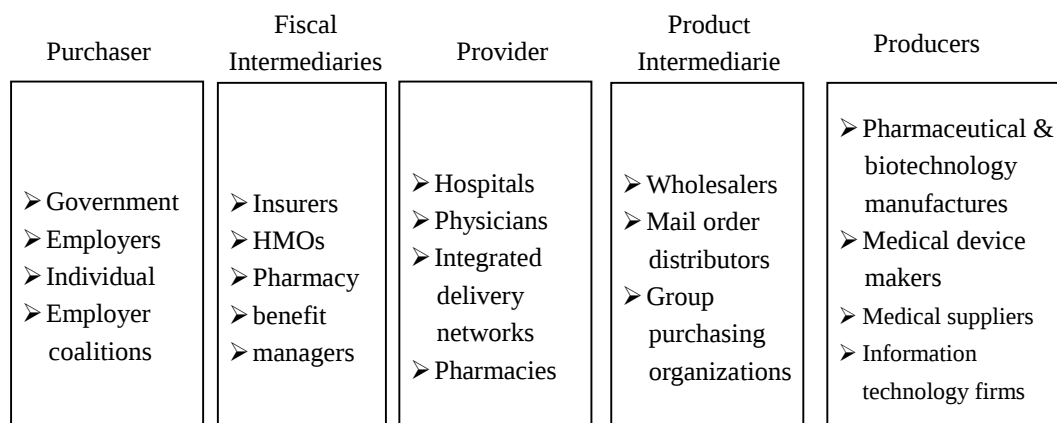
第二節 生物技術創新對傳統製藥業結構的影響

壹、生物技術公司提供創新並創造價值

一、生物技術公司成為醫藥產業價值鏈中創新的產出者

Lawton 等人(2005)提出整個醫療產業的價值鏈是由製造者、供應者、購買者、以及仲介者所組成(圖 2-3);而金錢、產品,及資訊則在這價值鏈中流動。在醫療產業中,醫藥與生物技術的產出者、醫療儀器產出者,以及資訊技術公司,構成主要產品創新的產出者。另一方面,該產業產出端中创新的主要區塊,則由醫藥領域(pharmaceutical sector)、生物技術領域(biotechnology sector)、基因體領域(genomics sector)、醫療儀器領域(medical device sector),以及資訊技術領域(information technology sector),在全球化的基礎下所組成的。

【圖 2-3】美國醫療產業的價值鏈



資料來源：Lawton R. Burns, the Health Care Value Chain (San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2002), 本研究整理。

二、生技公司利用知識創造價值

(一) 創新的性質 - 知識傾向於緘默的形式

Lynne G. Zucker 等人(2002)針對生物技術公司的研究指出，在生物技術領域所產出之新資訊，傾向於以緘默的形式(tacit form)，尤其是突破性的知識(breakthrough knowledge)，需要後續的資源將之解碼(codify)。

Lynne G. Zucker 等人(2002)的研究進一步提出，由於緘默知識在移轉上具有困難性，因此生物技術公司與大學科學家的合作傾向於合作研究(joint research)，藉由團隊產出(team production)之方式，使得公司的科學家可將這些緘默且複雜的發現，捕捉(capture)成為知識。

(二) 知識價值鏈 - 研究型、檢查型，及開發型的知識

Philip Cooke 等人(2006)在研究生物科學的知識價值鏈與育成模式時，提出了生命科學的知識價值鏈(KVC, knowledge value chain)的模型。該模型將研究與商業化活動中所產出的知識分為三種，分別為(1) 研究型的知識(exploration knowledge)；(2) 檢查型的知識(examination knowledge)；(3) 開發型的知識(exploitation knowledge)。上述三種活動並不產生知識的外溢(spillover)，而是以生產核心知識為主。知識價值鏈中的三種知識簡述如下：

1. 研究型的知識：目標是基礎型的研究，例如後基因體與蛋白質體研究，基本上是由大學、研究機構與生物技術公司(DBFs, dedicated biotechnology firm)的實驗室所執行。
2. 檢查型的知識：是一種「回饋型」的知識(“feedback” knowledge)，目的是確認新處置、新治療和新藥物是否有功效(work)，或較現存的處置方法具有更佳的效果。主要的參與者為臨床研究組織、大藥廠，及生物技術公司。
3. 開發型的知識：為一結合知識與技能的類別，包括科學、技術、企業、財務及法律等知識與技能，目的是使原本的發現能夠轉化為符合市場需求的商業產品。主要的參與者大藥廠與生物技術公司。

茲依據 Philip Cooke 等人(2006)之研究，整理 KVC 三種知識型態中，主要的技術發展活動、參與者、以及投入的項目如表 2-5：

【表 2-5】知識價值鏈模型

知識型態	技術發展活動	參與者	投入項目
研究型	基礎研究 ◆ 後基因體學研究 ◆ 蛋白質體研究	大學實驗室 研究機構(含醫院) 生物技術公司	◆ 研發(R&D) ◆ 專利
檢查型	臨床研究與測試 ◆ 臨床第一至三期研究	臨床研究組織(CRO) 生物技術公司 大型藥廠	試驗的領先地位 (Trial Leadership)
開發型	治療產品 市場行銷	生物技術公司 大型藥廠	加速外溢 (Precipitation Spillovers) ◆ 募集資金/IPO

資料來源：本研究整理。

三、利用群聚與合作研發創造價值

將研究的主體限制於醫藥產業，並從合作關係中全面觀察知識價值鏈中的參與者時，可以發現該產業的研究發展活動具有群聚與跨地理區域合作研發之性質。Jason Owen-Smith 等人(2002)所發表一份比較美國和歐洲在生命科學領域裡大學與產業關係的研究中，提出生物醫學的網絡(biomedical network)是由公共研究組織(PROs, public research organization)、以科學為基礎的生物技術公司(science-based biotechnology firm)、與跨國的藥廠(multinational pharmaceutical corporations)所構成。該研究亦對美國與歐洲生物醫學的網絡系統進行比較，得出以下幾項結論：

1. 無論美國或歐洲，生物醫學的創新都源自地區性群聚(regional cluster)。
2. 在美國，公共研究機構與小型公司所執行的研發工作跨足多種治療領域與發展過程的階段；相對的，歐洲機構多與小型公司做地區性的連結，且研究相似的科學問題，跨國的連結一般是由大型藥廠主導。
3. 基礎科學與臨床發展間極密切的整合關係，使美國的系統有極大異質性(heterogeneity)的特質。

對於美國系統研究的總結，認為關係與整合的能力(relational and integrative capability)是美國系統的兩個關鍵特色。因其差異化的特色，使美

國已對研究的合作建立了適當的規則(protocol)；此外，以不同任務與服務為目的跨組織聯盟(alliance)，則連結了基礎研究與臨床開發兩個階段。

貳、生物技術改變傳統醫藥產業的結構

生物技術的進步對於醫藥產業結構造成影響是客觀的事實，Iain Cockburn (2004) 的研究將醫藥產業結構的演進分為兩個階段，並以 1980 年代做為分水嶺，以下簡述這兩個階段之醫藥產業結構演進因素與特質。

一、1980 年之前：上游是開放科學，下游為大型藥廠

(一) 大型藥廠垂直整合產業的所有活動

在 1970 年代中期以前，幾乎由大型藥廠整合整個產業的所有活動，包括藥物發現、臨床發展、法規事務、製造與行銷。在這個時期，藥物發現多由大型藥廠在內部執行，主要工作為大量的「隨機篩選」(random screening)。

(二) 授權活動的主要目的是為取得市場

由於大型藥廠整合了產業的所有活動，因此，這個時期的授權活動，其主要目的是基於下游市場的考量，例如取得核准藥物上市的銷售權利、維持製造或行銷的效率、或是為了利用地方性的知識以及獲取銷售管道。至於研發所需的上游技術，可以透過閱讀文獻與參加研討會免費取得，或購買有形的投入及服務（例如科學儀器設備或者是聘僱大學畢業生）取得。

(三) 藉由管理無形資產維持組織長青

在策略上，醫藥公司藉由大規模的申請專利，管理私有的技術秘訣(know-how)、品牌、法規的進入障礙(regulatory barriers to entry)，及有利的產品市場條件，使公司成為長青與成熟的組織。

(四) 藉由有效率的法規與產品線管理維持競爭優勢

大藥廠在這個時期的競爭優勢源自於有效率的管理(1) 法規與終端使用者(end users)的產品市場；以及(2) 填滿內部發展暢銷藥(blockbuster drugs)的研發管線(pipeline)兩項能力。而內部研發生產力則受到規模經濟、資源配置，以及取得內、外部知識溢出(knowledge spillovers)能力等因素的影響。

(五) 非營利組織提供開放的科學資源

上游的非營利組織中，政府的實驗室、大學、研究機構及教學醫院等，提供了純粹以滿足好奇心為主要的研究結果。研究者在期刊論文上競爭以取得科學上的成就與聲譽。非營利機構的研究者所考量的大多是基礎科學，少數在申請專利。法規約束與社會規範，則限制了藥物公司（drug companies）與開放科學間商業的或契約的接觸。

二、1980 年之後：產業結構的複雜性增加

(一) 生物技術公司進入產業而瓦解垂直整合的關係

在 1980 年代，許多生物技術公司進入了這個產業，並把自己定位為學術研究機構與大型藥廠間的中間單位(intermediate sector)。在 1990 年中期，有數千件生物技術的投資公開，其中有數百件有足夠的規模得以影響產業；目前，因新的公司介入並橫跨於營利及非營利研究機構間，使得原本產業中垂直整合的結構產生瓦解和變革。

(二) 生物技術公司與非營利研究機構維持密切的合作關係

雖然這些新進入產業的生物技術公司以營利為導向，但是他們與非營利研究機構之間卻擁有很緊密的關係，這些關係包括個人的、地域性的、文化上的、以及契約上的連結。另外，學術領域科學家也在這些生物技術公司的創辦中，扮演了重要的角色，他們可能離開原來學術上的職位而加入生物技術公司，或同時參與學術與商業的活動。

(三) 生物技術公司與大藥廠維持整併或成為其專業供應者的關係

某些新的生物技術公司與水平競爭的大藥廠完全整併；但也有許多成功的例子是以提供尖端技術(leading-edge technology)，成為大藥廠的專業供應者。

(四) 連結技術、經濟、及法律的力量為生技公司提供成長之契機

連結技術、經濟，及法律的力量也是引起產業結構改變的因素。在技術部分，1970 年代，科學發現產生革命性的發現（例如 gene splicing、單株抗體等），開啟了研究的新領域，使得基礎科學急遽發展，同時也增加了產業與大學的緊密聯繫。

在法規部分，專利法將許多分子生物及生命科學的發明納入專利系統的保護範圍（例如蛋白質的分離與純化、DNA 序列、單株抗體、剔除與轉殖生物(knockout and transgenic organisms)及基因表現系統等發明），使生物技術公司有成立與發展的契機。另一個重要的政策是拜杜法案(Bayh-Dole Act)的通過。該法案的通過鬆綁了政府資助研究的授權障礙，改變了稅與財務的法規

(tax and financial regulations)，使創投業者有意願支持經驗不足，且需要花 7 到 10 年產品才上市的公司進入市場。

(五) 組織內部的管理與組織間的合作關係發生改變

隨著強調以分子層次探究生理學的趨勢，使藥物發現的環節更為科學密集、昂貴、也更難管理。因前述研究活動性質的改變，商業化的研發機構其內部也發生改變。另外，藥物公司因為強調合作研發、發表及交換資訊而開始關注大學的研發成果。透過授權(in-licensing)或策略合作的關係(strategic partnerships)，尋求外部的技術資源。

第三節 生物技術公司的智慧財產策略與管理

對於以研究開發為主要商業活動的生物技術公司而言，智慧財產為營運中最重要的資產，尤以專利為最廣泛運用的智慧財產，本節以專利的策略與管理為主軸，並兼而討論其他智慧財產的策略與管理。

壹、專利對於生技新藥產業的重要性

江雅鈴的論文(2008)¹⁴歸納先前學者之研究，提出專利對於生技新藥產業的重要性，主要源自於以下兩項因素：

一、研發相較於複製的成本高出許多

專利對於生技新藥產業的重要性，其中一個因素是與新藥在研究開發與複製(單純製造)所投入成本的差距有關。依據學者的研究，經調查美國與英國經理人後，發現在不具備專利保護的條件下，醫藥研發的支出將大幅減少64%，但在其他產業則僅會降低8%¹⁵。此顯示出複製在研發上的成本相較於新藥在研發時的成本低廉許多。

除了實際用於研發所支出的成本外，投資者還必須面臨高度的不確定性，尤其是取得FDA核准上市的臨床研究。根據DiMasi 等人的研究(1995)，僅有少於1%的藥物化合物可以進入人體試驗的階段，而其中僅有20% 可以獲得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准通過¹⁶。如計算風險與時間成本時，一件新藥上市的研發成本約超過美金8億元¹⁷。

就成本而言，研發新藥所需支付的投資金額、時間，及所承受的風險，遠遠高過單純以製造與銷售為目的所支出的複製成本，為保護研發成果未來能於市場

¹⁴ 江雅鈴(2008)，從生技新藥產業觀點探討大學之智慧財產管理，國立政治大學智慧財產研究所，頁 4-5。

¹⁵ C.T. Taylor and Z.A. Silberston, *The Economic Impact of the Patent System*, Cambridge, England: Cambridge University Press, 1973; 以及 Z.A. Silberston, "The Economic Importance of Patents", London: The Common Law Institute of Intellectual Property, 1987.

¹⁶ Joseph A. DiMasi, "Success Rates for New Drugs Entering Clinical Testing in the United States," *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1995, pp. 1-14.

¹⁷ 參見 Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski. "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, 2003. 以及 Christopher P. Adams and Van V. Brantner, *Estimating the Costs of New Drug Development: Is it Really \$802m?*, Federal Trade Commission, December, 2004.

獲得一段時期的獨占權利，以從市場上回收足夠的報酬，企業必須於研發時即投入大量資源於專利活動中。

二、專利是保護新藥發明最好的方式

藥物的特質是必須經過長期與昂貴的臨床試驗以證明其安全性與有效性；上市後必須於產品上明確標示成分。前項特質，使競爭者在產品專利期限內不容易採用以迴避專利的方式投入資本競爭，因為成本與風險太大；後者，因必須明確標示，使得侵權行為容易被發現，因此阻絕侵權的發生。基於上述理由，生技新藥公司與大型藥廠，通常會在新藥的研究開發早期即進行專利佈局；如發明源自大學，那麼大學會基於產業的考量而進行專利佈局。這些佈局藉著創新的技術門檻等先進者優勢，以及產品開發所累積的資訊，不斷將發明以物質、配方、劑型、製造方法等方式申請專利保護，利用專利組合(patent portfolio)，專利期延展等策略充分延長產品在市場上實際的專利保護期限。

Richard Levin 等人(1986)的研究進一步印證上述的觀點，該研究分析 18 個主要的製造產業後，發現只有藥物公司能最有效的利用產品專利取得其發明所伴隨的利益。Wesley Cohen (2000)在後續的研究中則證實，專利在藥品產業中被認為是保護發明最有效的方法，特別是將生物技術包含在產業範圍內時¹⁸。而在較早的研究中，Edwin Mansfield(1986)則指出在缺乏專利的保護下，有 65%的醫藥發明不會進入市場，但是在其他產業平均只有 8%的發明無法進入市場¹⁹。

貳、專利組合與管理

從事智慧財產法律事務的 Donna M Prasis (2001)²⁰指出「投資者以生物技術公司的專利組合為基礎來評估一家公司的價值，建議公司必須確認其專利組合無懈可擊。」Donna 認為，有力的專利組合不僅是成功的生物技術營運的重要目標，也是所有開發階段中被估價的主要資產，因此，必須將專利組合列入所有商業營運的考量層面中，於一開始就應妥善設計並嚴肅的建構。就投資人的觀點而言，

¹⁸ 參見 Wesley M. Cohen, Richard R. Nelson, and John P. Walsh, *Protecting Their Intellectual Assets: Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms Patent (or Not)*, NBER Working Paper 7552, Cambridge, National Bureau of Economic Research, 2000.

(available at : <http://www.nber.org/papers/w7552>)

¹⁹ 參見 Edwin Mansfield, "Patents and Innovation: An Empirical Study," *Management Science*, 1986, pp. 173~181.

²⁰ Donna M. Prasis, "Creating a Winning Patent Portfolio", *Nature Biotechnology*, 2001, volume 19, BE5-BE7.

除非能說服潛在的投資人，公司對於其技術一方面擁有權利，另一方面不會侵害其他人的權利，否則，該公司的技術本身就沒有價值。

然而，如何設計有力的專利組合來增加公司的價值呢？依據美國專利法的規定，具有新穎性、非顯而易見性的發明，包括方法（process）、機器（machine）、製品（manufacture）或組合物（composition of matter）均可為專利的標的，生物的發明依據專利法的規定，則可透過廣泛的各種型態取得專利核准。Donna 以疫苗為例進一步說明，包括微生物、載體(cloning vehicles)、DNA 與 RNA、蛋白質、單株抗體與融合瘤、分離的抗原與疫苗組成、分離或純化生物物質(biological material)的方法、診斷的方法、製造蛋白質的方法、診斷的方法、治療或使用的方法、基因轉殖動物與植物，以及篩選的方法，都可能獲得專利的核准。

另外，在專利管理與保護部分，公司必須能認清其智慧財產的價值，並且採取合適的保護方式，因此，公司必須對以下的問題作出完善的回應：

1. 是否保有發明人(inventorship)的紀錄：美國專利法在過去採先發明主義(first to invent)，因此，須保有紀錄以證明確實的發明日期。
2. 是否能證明擁有發明的所有權(ownership)：假如沒有發明人的權利讓渡證明，公司或許無法取得發明的權利。
3. 是否已執行產品可專利性(patentability)或合法性(validity)的搜尋：公司必須調查專利申請日前的其他已發表資訊，以考量是否影響其發明的顯而易見性。
4. 是否已完成淨空搜尋(clearance searches)：必須搜尋是否有已核准的專利或公開的專利申請，而其權利範圍涵蓋了欲開發的產品。投資者於某些狀況下會在交易前要求提供淨空搜尋的資料。
5. 專利是否侵害他人的專利：倘欲開發的產品或程序已被其他人的專利權利請求項所涵蓋，那麼產品將來的製造或銷售可能會被迫停頓並因專利侵權而被請求損害賠償。公司如能及早審視本項議題，則可透過改變研發方向或迴避設計之方式而避免風險。
6. 對於欲開發的產品擁有哪些專利保護：例如在專利申請前已將發明揭露，可能會導致許多國家無法申請專利。
7. 你的專利是否可以透過簡單的修改就能輕易迴避：如果不能取得最大的專利保護範圍，將使他人透過簡單的修改就能輕易迴避而產出具競爭性的產品。

參、專利佈局策略

Richard J. Warburg 等人²¹(2003)提出，有關蛋白質體學(proteomics)與基因體學(genomics)專利在 2003 年左右大量產出，同時也存在許多非法使用這些專利者嘗試削弱這些專利的價值，因此專利的擁有者可能面臨以下問題：

1. 難以發現不當實施受專利保護發明的人；
2. 實施者可能在不受專利保護的區域實施發明；
3. 法院可能以實施發明的目的係發展新藥之理由而判決被告非屬侵權行為；以及
4. 專利的請求項可能因欠缺書面描述(written description)等理由而被法院判決限縮其專利所主張之權利範圍。

由於專利權人面臨上述問題，因此建議公司必須審慎考量如何對這類新一代創新的發明做最佳的保護，且必須考量實務上限縮解釋專利保護範圍的趨勢對其藥物研發管線(drug pipeline)安排的影響。

生技公司所需面臨的現實問題是，儘管「太陽底下的所有事物都可以專利」²²，然而商業經營的現實狀況是一預算有限，所以公司不可能對所有可能專利的部分都申請專利保護。那麼，公司對於其發明究竟應採用何種專利佈局策略來極大化專利的價值呢？Richard 等人進一步提出，公司的決策必須對可以達成商業化的相關結果的部分作最佳的保護。而商業化的相關結果可分兩部分考量，一是該公司銷售產品所需而實際實施的技術；一是防止他人與其競爭的部分。也就是說，公司對於其智慧財產的保護，不僅止於考量其自身發展的領域，還要進一步考量其競爭者可能切入的領域，這樣才能說服競爭者降低競爭之意願，並讓公司得以實施自身的技術。另外，公司必須善用營業秘密的保護方式，每一個專利於申請前都必須考慮是否採用營業秘密的方式保護。某些發明可以先透過營業秘密保護，等到適當的時機再改以申請專利的方式以取得專利保護；對於不容易取得專利的技術，也可改採營業秘密的方式保護。

²¹ Richard J. Warburg, Arthur Wellman, Todd Buck, and Amy E. Ligler Schoenhard, "Patentability and Maximum Protection of Intellectual Property in Proteomics and Genomics", *Biotechnology Law Report*, Jan 2003, volume 22, no.3, pp. 264-272.

²² 原文為"everything under the sun is patentable"，出自 *Diamond v Chakrabarty*, 447 U.S. 303, 309 (1980).

Richard 等人提出，專利組合可以用於阻擋競爭者，也可作為取得操作自由(freedom to operate)權利的交易籌碼(trading card)，因此，專利組合的價值不必然與公司的規模大小有關，當公司採取正確的專利策略時，即使是資源受限的小型生物技術公司，也能從選擇具有利益的特定領域出發，建構出具有價值的專利組合。有價值的專利組合，關鍵在於發展出一套具有多種層次(several levels)而足以從各種面向去阻擋競爭者的組合。以蛋白質的保護為例，所謂多層次的專利組合可以包括該蛋白質的使用方法、製造方法、蛋白質的胜肽片段等。

多層次的專利組合至少要具有以下幾項優點：

1. 具有越多種型態的專利權利請求項，技術就受到越多層的保護；
2. 發明具有多重面向的專利保護時，於專利訴訟中能取得較佳的地位；
3. 多層次的專利組合，於談判桌上能作為談判籌碼，發揮槓桿效用；
4. 多樣化但聚焦(diverse but focused)的專利組合，對於投資者較具吸引力。

第四節 生物技術公司的價值實現模式

Michael B. Harlin 等人(2008)指出「生物技術公司能從其專利組合中提煉出意料之外的價值，進而排除通往商業化與成功之路的障礙。」Michael 等人認為，對生技公司而言，智慧財產的終極目的在於保護發展商業產品的投資，然而產品的開發時間長，因此必須採用一些方式獲得資金以發展技術，使公司於短期內能獲得生存。生技公司可以透過六種價值實現模式，分別為對外授權(out-licensing)、交互授權(cross-licensing)、出售智慧財產或收取權利金的權利、智慧財產質押(lending secured by IP)、專利訴訟(litigation)，及分割獨立(spin out)/併購(merger & acquisition)，利用智慧財產組合取得類似一般資產(如機器、設備、土地、建築物)做為交換、交易，及槓桿等可以形成對價關係的標的。此六種價值實現模式簡述如下：

一、對外授權

是指一家公司允許另一家公司實施其專利，這是最常見的智慧財產轉化為價值的模式。對外授權可以是專屬授權(exclusive)或非專屬授權(nonexclusive)；也可以限定授權的範圍(field)，例如限定授權的適應症(indication)或授權的地區(territory)。公司可透過對外授權收取授權金(upfront)、里程碑金(milestone payments)，以及以產品銷售為計算基礎的權利金(royalty)。對外授權可能基於以下考量：

- (1) 與進行中的合作或產品線無關的智慧財產；
- (2) 尚未進行臨床試驗(clinical trial)，但在動物試驗中獲得正面的結果，且具有產品預估市場的龐大智慧財產；
- (3) 大學將其早期階段的發現(early-stage discoveries)對外授權以換取授權金，並使被授權人負擔開發的義務。

二、交互授權

交互授權是指兩家公司分別放棄其智慧財產權的部分專屬權利，而互相授予對方實施的權利。生技公司可能基於以下考量而採用交互授權：

- (1) 擁有專利並不代表擁有自由製造和銷售產品的權利，因為其他人可能擁有其他專利，以致能排除或阻擋專利權人商業化其發明。因此，擁有強力專利組

合的公司對於那些擁有阻擋其產品商業化的專利持有人，可能會採用交互授權之方式，雖然增加了競爭者，但至少不會被迫退出市場。

(2) 交互授權可能導致額外的產品治療方法被開發。例如，AVI Biopharma 與 Eleos 就曾簽署交互授權合約，開發以 p53 蛋白為標靶的反義藥物(antisense drug)，透過雙方交互授權，AVI 取得 Eleos 擁有針對 p53 蛋白的多種分子的智慧財產組合，用於發展病毒相關疾病的治療藥物；Eleos 則取得 AVI 擁有反義化學(antisense chemistry)的智慧財產，用於商業化和發展癌症的治療藥物。雙方透過交互授權，分別發展不同疾病領域的治療藥物，增加了額外開發的產品項目。

(3) 雙方可以藉由交互授權合約，共同開發一項新的產品。

三、出售智慧財產或收取權利金的權利

當公司的智慧財產(特別是專利)涵蓋了上市的產品時，代表其智慧財產的價值確定可以實現，因此可透過出售智慧財產權而獲得短期資本(short-term capital)。當公司所擁有的智慧財產不在其商業上所應用或投入的範圍時，即可能採用出售智慧財產(IP)的方式取得短期資本，將取得的資本投注於其他核心技術的發展。

即使公司的智慧財產已經授權出去，僅具有未來收取授權金的權利，但公司仍能透過出售收取權利金權利的方式取得短期的資本。但是這種模式必須建立在產品已經上市或已經持續收取授權金的狀況下，因為買家所關注的是確實能回收權利金。

四、智慧財產質押

許多貸款人會要求公司以資產為擔保權益(security interest)作為貸款的條件，而對於生物技術公司來說，其最有價值的資產就是智慧財產，因此公司可將智慧財產作為借款的擔保。利用智慧財產貸款至少有以下兩個優點：

- (1) 可以取得資金投注於研發；
- (2) 不會稀釋股東的股權。

五、專利訴訟

除此之外，正因為智慧財產的終極目的在於保護發展商業產品的投資，因此智慧財產所有人可以運用提出專利被侵權的訴訟手段，請求法院頒發禁制令執行排除權，並要求獲得權利金收入之補償以及受損害利益之賠償。

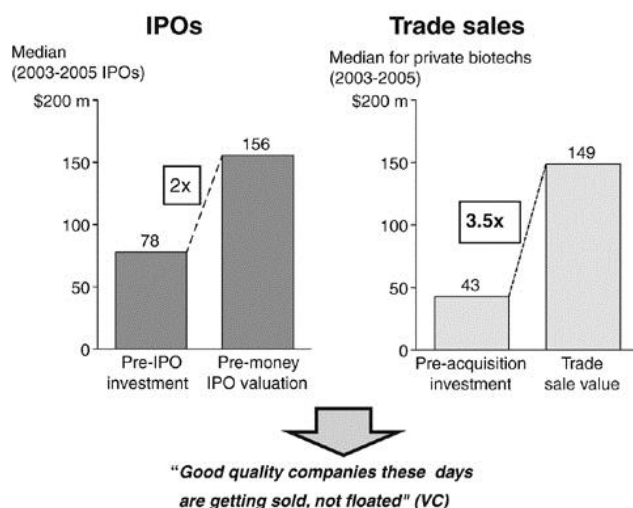
六、分割獨立/併購

除了在單一或組合技術(或產品)層次上作智慧財產的價值實現之外，還可從企業體(事業部門或公司)的層次來遂行智慧財產的價值實現。雖然在此情況下通常會以企業價值來作訴求，但本質上智慧財產卻是最關鍵的考量。因此在這個層次上，學者曾指出以下幾種表現方式：

1. Ashley Ledbetter 等人(2002)指出，可將事業部門或公司企業體自母公司分割獨立出來，以突出或彰顯該企業體被低估的資產價值，並因其在改變後的獨立性地位進而更增加其價值²³。
2. Nils Behnke 等人(2007)指出，可將企業體(事業部門或公司)透過被併購的手段來達到智慧財產的價值實現²⁴。

Nils Behnke 等人引用 Biocentury 就 2003-2005 年有關生技產業金額超過美金 5 千萬元之首次公開募股(Initial Public Offering)與企業併購的實證研究如圖 2-4，指出生技公司在企業價值的實現上要能保持靈活性，首次公開募股不是唯一的途徑，而出售(trade sales)企業體反而可以獲致更佳的回報。

【圖 2-4】出售企業對投資者具較高報酬



資料來源:Biocentury October 2005, Thomson Financial November 2005, Capital IQ November 2005.

²³ Ashley Ledbetter and Ilan Zipkin, Achieving venture returns through corporate spinouts, Journal of Commercial Biotechnology, (2002) Vol. 8, 4, pp. 339-347.

²⁴ Nils Behnke and Norbert Hultenschmidt, New path to profits in biotech: Taking the acquisition exit, Journal of Commercial Biotechnology, (2007) Vol. 13, 2, pp. 78-85.

第五節 生物技術公司的成功因素

為找出一家公司的關鍵成功因素，衡量該公司的表現是有其必要性。然而要衡量一家生物製藥研發公司的表現是有困難的，因為在早期階段要預測公司是否能存續，及能否在全球競爭中有好的發展是不容易的，而且這些公司在市場上通常是還沒有產品。Greetham(1998)列出成功表現的基準有：獲得創投公司(VC)的資金，與合夥人的合作，成功地執行首次公開募股，及擁有一個已經完成臨床試驗的候選藥品，或最後推出產品上市。而與合夥人共同研發亦可視為衡量公司表現的基準與關鍵的成功因素。它可以評估公司的表現，因為合夥人認為該公司是可以共同合作的有價值盟友。它也可以是關鍵的成功因素，因就資源與經驗的取得而言，它使雙方合作的計畫順利成功，同時也讓公司成功。

就公眾評價而言，首次公開募股成功的公司就是好公司，因為它為公司創造了重要的現金流入。從創投或首次公開募股取得資金，或從產品銷售獲得現金流入都被視為公司本身具有成功因素的結果。

根據 Tanja(2001)比較芬蘭與美國加州生物製藥業的研究²⁵，將關鍵的成功因素歸納為兩大類：內部與外部的成功因素。內部因素是公司可以影響的因素，而外部因素則獨立於公司的活動之外，但經常仰賴公司的地理位置。第二、內部的關鍵成功因素分為四個主題：人力資源、產品、網絡及公司氣氛；而外部因素分為三個主題：群聚效應、一般基礎建設及國家政策。成功因素之分類表如下：

表 2-6 生物製藥公司的七個關鍵成功因素。

成功因素之分類	
內部成功因素	人力資源
	產品
	網絡
	公司氣氛
外部成功因素	群聚
	基礎建設
	國家政策

²⁵ Tanja Rautiainen (2001), Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business-A Comparison Between Finnish and Californian Businesses, Technology Review113, pp. 5-13.

資料來源: Tanja Rautiainen, Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business, A Comparison Between Finnish and Californian Businesses.

壹、人力資源

Weisbach 與 Moos (1995)列出理想生技員工的特性：有彈性、善於隨機應變(不計代價把事情做好)、具創業家的精神(能找出或做出別人錯失的事情)、心胸寬廣、能很快學習、專注、有物理與生命科學的廣泛基礎等。除了擁有足夠的人力資源，或特定教育背景的人以外，文獻上也不斷提到四個主要特質：員工的承諾(commitment)、創業家精神(Entrepreneurism)、團隊合作技能及管理技能。這些關鍵的因素沒有區分科學家或執行長(CEOs)或財務經理，不論是中小型企業的人力，或高層經理人員，這些因素都是很重要的。

一、承諾

對於任何一家成功的公司，擁有委身的職員是關鍵因素。Lester (1998)、Cooper 及 Kleinschmidt(1996)研究一般產品研發過程與高階管理階層的委身，認為兩者皆為關鍵的成功因素。生物製藥公司通常是以公司優先認股權的方式來讓關鍵員工委身於公司。

二、創業家精神

就某種意義來說，委身、團隊合作及管理技能都可視為創業家精神的特質。Steinmetz(1998)描述有創業家精神的員工就是在不同環境下都會成功的人，他們展現耐力、能察覺急迫性、務實，且能辨識非顯著性的事務。Steinmetz 也強調每一位加入生技公司的科學家必須了解，所有一切並非只關乎科學與技術，而是關乎如何維持一個營利事業。

三、團隊合作技能

許多研究產品研發過程的報告常提及計畫團隊。Steinmetz (1998)認為理想職員的特質必須要有能力在團隊中工作。Lester (1998)認為一個好的團隊必須擁有多方面的技能與專門技術，團隊的成員要能有效率運作，有激勵個人與團隊合作的獎勵制度，且需要一位有經驗、熟練的領袖。

四、管理技能

一家公司的管理比技術來得重要，因為沒有一家股票上市的生技公司是憑著第一個產品而成功上市。生物製藥新創公司通常是由做研究的科學家所創立，但就長期而言，一個關鍵的成功因素在於這位科學家是否能變成一位商業領袖，而且她/他是否清楚了解，如果有必要的話，她/他自己需要讓位，讓更有經驗的企業管理階層來接管事業。某位美國生技專家表示：「管理技能比科學技能更為重要，甚至是以研究為基礎的公司。」，更具體而言，「一個好的經理人需擁有超過十年的產業經驗。」

貳、產品

成功的產品策略是一家生物製藥公司的底線。文獻列出四種會影響公司表現的因素：產品的數量、周全保護的技術平台、需要未被滿足的市場，以及初期階段的市場行銷。

一、產品的數量

從研發產品管線上的新藥數量可看出一家公司在製藥研發產業的能力。公司只有一種產品的散漫策略將會有極大的風險，因為在臨床試驗中，五個產品約只有一個產品能獲准上市。新產品就是一家公司潛在價值的明證。一家生技公司產品線上的新產品數量對於公司的穩固表現有極重要的正面影響。尤其首次公開募股的公司需要有實質的大量產品管線是必然的。成功募股的公司必須要能證明其有能力可以產生合約金與權利金的收入，或接近上市的產品，及擁有完整的研究與監管的產品管線。產品也必須是被合作夥伴或創投公司證實為有效的。一家成功的公司需有核准超過一個以上的產品，或至少要有五或六個在研發產品管線上的產品。

二、雄厚的技術平台

擁有高品質的新產品流程是高性能企業最強有力的特徵之一。然而要從雄厚的技術平台去辨別產品管線上產品數量的影響力是有點困難。新穎性及平台的品質(如專利、技術)對於維持飽和的產品管線是不可或缺的，因產品的創新性與治療性的優勢會吸引投資者的投資。某位加州生技專家強調雄厚的技術平台是成功的關鍵。雄厚的技術平台是形成無形資產的權利，它對現代商業結構有重要的影響，這位生技專家的公司最近經歷了臨床試驗第三階段的失敗，公司解僱了 75% 的員工，並賣掉研發部門。然而，因為該公司擁有廣泛的智慧財產組合(IP portfolio)，兩年後公司還是有能力籌集 40 倍的股份。

三、未被滿足的需要

製藥研發公司的市場可分為兩部分：初級市場是指投資者與潛在的合作夥伴，是公司必須推銷其獲利潛能與研發計畫的對象，而終端市場則是醫生與病患。兩個市場緊密結合。為了要在初級市場成功，公司必須考慮一個問題：誰來支付終端產品的費用？成功的產品策略其實是涉及需要未被滿足的市場。

為要在初級市場中找出未被滿足的需要(大型製藥公司與投資者)，公司需要做徹底的市場分析，以了解公司真正的競爭對手所在。成功的策略就是留意可能會對研發中產品有興趣的較大型製藥公司，這些地位穩固的公司有能力投注資源，將他們的產品一路推向市場。生技公司要與地位穩固、全方位的公司或大型製藥公司競爭是頗困難的，然而當一家生技公司專注其目標在需要未被滿足的專業領域時，要獲得全球能見度與可信度就會比較容易。

四、初期階段的市場行銷

產品管線、技術平台及需要未被滿足的市場都是公司成功的產品關鍵因素。然而還有一個非常重要的因素：市場行銷。市場行銷也有兩個目標市場：初級市場(大型製藥公司與創投公司)及藥品的終端使用者(醫生與病患)。規劃快速的市場滲透戰略對任何想要成功的公司而言都是必要的。

市場行銷早在產品的研發階段就必須要開始。首先，公司必須問：產品要如何在市場上定位？這需要按照產品的價值與使用來定，且要記得終端產品的客戶主要是醫生和醫務人員。第二、產品要如何在國內與國外市場經銷與銷售？小公司的主要策略是與較大型製藥公司結盟，然而隨著公司逐漸成熟，產品組合也漸成長時，公司的銷售管道就必須重新評估。

在 Tanja(2001)的研究報告指出，芬蘭生技專家認為每一個研發階段的市場定位與公司整體概況都是成功因素，而另一位專家也描述整個產品研發過程就是初期階段的市場行銷。而在加州的生技專家則強調在產品早期研發階段就與潛在的合夥人建立關係，「讓人們對你所做的感興趣」是成功的產品策略之一。

參、合作網絡

通常一家生物製藥公司會專注於一或兩種核心產品，而把其他部分的產品研發包給同盟的公司，透過合夥的關係，取得資源、專門技術，及新的產品觀念。就某種程度而言，合夥關係也分擔了藥物研發的風險。合夥的另一個主要策略就是要找出跨越國界的方法。當同盟者不是競爭對手，而是處於相同的價值鏈時，

聯盟的關係會是最有益的。一家生物製藥公司通常會從學術界、大型製藥公司或在國外市場的公司中尋找結盟。這種網絡的關係是取得知識外溢的工具，也是一種合夥關係。

一、學術界

公眾科學如大學、研究機構及政府實驗室在所有產業中都扮演重要的角色，但最近由 McMillan 等人(2000)合作的研究顯示，生技產業與公眾科學的聯結遠比其他產業來得重要。生技公司仰賴公眾科學的基礎科學研究，且依賴學術界的程度遠超過大型製藥公司。

二、大型製藥公司

就獲得資源而言，與大型製藥公司合夥對生物製藥公司是有助益的。投資者對於生技公司與大型製藥公司所達成的交易，視為某項技術或特別產品具有可信性的驗證。現今，大型製藥公司會保留公司約五分之一的研究預算給與生技公司合資的企業；與前二十大製藥公司聯盟的生技公司從 1988-1990 年的 152 家增加到 1997-1998 年的 375 家(Anon., 1999a)。Rule 等人(1999)計算全世界許多製藥公司與小型生技公司合作結盟的金額，一年超過 50 億美元，且預測 2000 年大型製藥公司的研發費用將會有約 30%流向外部的合資公司。

然而，小型生技公司必須了解大型製藥公司不會永久停留，公司必須要有足夠的現金準備，一旦合夥人撤出時，公司必須要有資金可以投資計畫至下一個階段。如果一家大型製藥公司撤出有效性的驗證時，對公司會是一個損失，合作的藥物研發計畫也無法順利進行。因此小型公司必須要有數種產品，且需要為每一項產品積極尋找合夥人。

整體而言，與大型製藥公司的網絡關係是最重要的成功因素，因為大型製藥公司會驗證公司的技術，且能幫助投資者建立對公司的信心。

三、國外的夥伴

由於開發新藥極為昂貴，製藥研發公司通常會有自己利基的產品，當他們無法從受限制的市場中創造足夠的利潤時，他們必須進入全球的市場。然而要進入一個新市場往往需要從與當地的公司合夥開始。對於一家生物製藥公司而言，要維持公司的成長，且要有極大的營收，進入國外市場是遲早的事。由於在國外成立公司的費用極高，聯盟或與國外的生技公司合併是不錯的選擇。

肆、公司的氣氛

小型公司可以給員工提供一個創業的環境，在此環境下開發新產品的觀念是被鼓勵的。高風險的新技術可能很容易就被大公司否決，但在小型公司的環境下會有較大空間可以去發展不可預測結果的方案，在小公司也比較能培養對技術的熱誠。小公司的環境也為新創公司帶來另一個益處，根據 Weisbach 和 Moos (1995) 的研究，年輕、聰穎的科學家比較喜歡在有創業環境的小型公司工作，他們可以很快地爬到重要的位置，而在大公司他們則會害怕多年身陷低階支援的位子，這也是大型製藥公司難以取得學術創新的原因。

Cooper 和 Kleinschmidt (1996)提到創新的氣氛與文化是產品研發計畫成功的因素。Lester (1998)強調創業型的跨功能團隊或企業團隊的重要性，特別是在大型公司研發新產品時，當他們被賦予所有權，例如團隊可以像經營自己的事業般運作時，這樣的團隊會是最有效率的。

伍、群聚(clustering)

地理位置可能對公司的表現有重要的正面影響。一家座落在生技公司高度密集區的公司比那些位在低度密集區的公司通常會有較高的市場價值。一個商業高度密集的區域也會培養創業的精神，鼓勵新的創業家在那個區域設立公司並發展他們的事業。群聚是公司外部的成功因素，公司座落於群聚區域的益處包括勞動力資源(labor pool)、知識外溢(knowledge spillovers)，及專業服務(specialized service)。

一、勞動力資源

生技公司高度密集的區域會創造勞動力資源(labor pool)，結果導致從業人員的高流動性比率，但也創造了資訊交換的機會。勞動力資源不僅與生技方面專門技術的人有關，也與創投資金募集有經驗的人，有管理技能、市場行銷與銷售經驗的人有關。加州的生技專家們幾乎一致認為勞動力資源是一個成功因素-容易聘雇不同專業技術的人。

二、知識外溢

群聚的效應使知識流通增加：因就近競爭者與供應者，公司可以由此取得關於競爭者的計劃、生產技術的研發及在學術界的活動等資訊。Prevezer (1998)稱這種知識的流通為知識外溢，且認為是生技群聚的主要成功因素。在生技、大學與研究機構高度密集地區，知識外溢已經成為每日生活的一部分。

三、專業服務

Scott 和 Love (1999)發現專業服務是群聚的益處之一：群聚創造了大規模的支援性服務與資源，例如熟悉生技產業需要之律師、會計師及營造公司。然而，專業服務並不是形成群聚的重要因素，那些支持在群聚區域要有專業服務的人大多是指那些熟悉生物製藥公司的創投業者。只要專業服務的提供者可以透過郵件聯繫時，專業服務的提供者並不需位於群聚區域。

陸、一般基礎建設

正如群聚效應，一般基礎建設也與公司的地理位置有關。Endersby (1999)列出一些基礎建設的重要因素：交通、通訊、能源及教育等維持繁榮與高品質的生活。為了吸引人進入公司，在某些特定地區擁有高品質生活的環境是很重要的。例如，有些人批評因舊金山的生活費高漲而影響商業的發展，以致無法吸引新的專業人士搬到該區工作。加州的生技專家支持生活品質是生物製藥公司成功的一個關鍵的外在因素。

柒、國家政策

Gilmartin (1998)提出國家政策是生物製藥公司的外在成功因素。各國政府經常會提供的補助活動，如支持基礎生物醫學研究與新創公司，及減免稅額。

一、政府資金

哥倫比亞大學一項研究指出，現代生物製藥公司的成功端賴該國政府是否願意採取特定的國家政策。這些政策包括提供公立資金給基礎生物醫學研究、設立高標準法規，及提供自由市場的環境(Gilmartin, 1998)。公立資金的重要性顯而易見的。1980年，美國通過了拜杜法案(Bayh-Dole Act)，此法案使聯邦機構與非營利事業組織可以透過聯邦資金取得智慧財產所有權。過去20年，全世界通用的重要新藥中，其中約有一半是在美國研發出來。在美國加州，國家衛生研究院(NIH)的補助深獲肯定，事實上由聯邦儲備基金主導的研究商品化，被列為重要的資金來源。

二、政府支持新創公司

Giesecke (2000)研究政府在生技產業發展中所扮演的角色，提出下列結論：政府直接干預以生物科學為基礎的高科技產業，比間接加強學術創新與市場連結

更無法達成其目標。根據 Giesecke，成功的間接方式包括加強研究機構所提供的育成環境、創業投資的可行性、專業的商業建議、早期投資者的退場機會、知識傳播的可能性，以及政治團體分配資金給最有創新能力的研究等。

然而，Fürst(1999)認為，政府投資資金必須有所限制，讓自由市場的環境來選出最健全的公司。例如，德國政府因干預太多，以致德國的生技經理沒有竭力使公司繼續存續下去，反觀從政府取得較少資金的公司，反而可以創造更積極的管理團隊，正像美國公司一樣。

三、減稅

在北美，有州/省稅額減免的例子，例如在美國的華盛頓州是沒有公司或個人所得稅。州立營業稅是 6.5%，一些地方稅約 0.5%到 1.7%。投資資金於高科技公司包括生技公司，可以免除州立營業稅。商業和職業稅(B&O tax)是位於華盛頓州的公司主要費用，但對生技公司而言，其商業和職業稅是較輕省的。高科技公司可以他們的研發費用來抵扣商業和職業稅，每年最高可達美金 2 百萬元 (Scott 和 Love，1999)。因此，在華盛頓州的生技產業從 1997 年到 1998 年的就業率成長了 11.6%。在 1998 年，約有 7,100 人受雇於生技公司，而三分之二的人工作於小型公司(擁有 50 位或更少的員工)。

Endersby(1999)介紹加拿大安大略省重振其生技產業的策略。首先是租稅優惠方案：凡花在研發上的每一塊錢都可以扣抵稅額。大規模、公開或外商公司投資於安大略省的研發費用可獲得 20%的稅額扣抵，而小型加拿大公司可以獲得 35%的稅額扣抵。在安大略省大學或研究機構核准進行的研發計畫則可獲得 20%的額外扣抵。此外，也有聯邦資金補助計畫，鼓勵私營企業與學術界合作，創造了網絡、策略聯盟及合夥關係的機會與管道。安大略省的策略也包括教育科學家們如何商品化其研發成果，最終目標則是推廣安大略省成為全球最佳經商地區。

第六節 轉譯研究對生技公司的重要性

轉譯研究(translational research)與轉譯醫學(translational medicine)這兩個名詞近年來常被生技領域的產官學研所提及，以下援引過去的研究資料介紹這兩個觀念對於生技公司的重要性。

美國國家衛生研究院(NIH)院長 Elias A. Zerhouni(2005)在其文章提出了「轉譯臨床科學」(translational clinical science)這個名詞，Zerhouni 指出，現今醫學科學進入了一個革命性的時代，這些革命可見諸於將焦點從急性疾病轉移至慢性疾病、急遽增加的健康照護(health care)成本、人類基因體解碼所產出的龐大生物資訊，以及發展先進的高通量技術以協助研究介於健康與疾病之間的浩瀚分子網絡。這個獨特的時代提供了空前的機會，使我們得以運用精確的分子知識，來找出個人在某些疾病上的風險，以及在某些疾病發病前介入處置的機會。在概念上，這代表著本世紀核心科學的挑戰，而美國國衛院致力於探索那些可以改變醫藥實務的部分，以便迎接這項挑戰。美國國衛院為此構思了一個藍圖，在這個計畫中最關鍵的要件即是國家臨床研究事業的再造，這個改造將帶動轉譯臨床科學的轉變(transformation of translational clinical science)與新的跨學科方法(novel interdisciplinary approaches)，進而促進科學發展與增進國人健康²⁶。

我國國家衛生研究院則在其電子報中指出²⁷：「轉譯醫學是將實驗室所獲得的分子醫學發現運用到臨床上，其過程為：

1. 探索與疾病相關的基因及其病理機制；
2. 發現病人疾病的特定生物事件(biological event)、生物標記(biomarkers)，或分子途徑(pathways)；
3. 運用上述發現來進行有系統的研究與分析，以發展新的診斷方法、治療方法，或藥物產品；
4. 採用以上新的診斷方法、治療方法，或藥物產品，以建立特定疾病的例行治療規範。」

我國國家衛生研究院進一步說明²⁸：「轉譯醫學另一重要觀點在於銜接基礎研究到臨床試驗(bench to bedside)，其研究除了將實驗室的研究銜接到早期的臨床試驗之外，也包括從病患到實驗室的研究(bedside to bench)。換言之，是

²⁶ Elias A. Zerhouni, "US Biomedical Research--Basic, Translational, and Clinical Sciences", JAMA. 2005, vol. 294, pp. 1352-1358.

²⁷ 國家衛生研究院：何謂轉譯醫學？What is Translational Medicine?
http://enews.nhri.org.tw/jpg2007/20080117_bc_frame.php

²⁸ 同上。

從實驗室到病患雙向的全階段研究，來探索與疾病相關的基因及其病理機制，以解決當前醫藥開發的瓶頸步驟。」

Steven H. Woolf (2008)²⁹則指出，轉譯研究的意義因人而異。Woolf 分以下兩種情況來說明轉譯研究的意義：

1. 對於大多數的人而言，轉譯研究是指「從實驗室到臨床」(bench-to-bedside)，從基礎科學到生產新藥、儀器與病患治療選擇的企業治理知識。在這個領域的研究，指的是基礎科學與臨床醫學間的介面(the interface between basic science and clinical medicine)，終點是產出有希望於臨床上使用或被商業化的新治療方案。
2. 對其他人而言，特別是從事醫療服務與公共健康的研究者，由於他們的研究著重於醫療照護，尤其是健康上的支出，因此轉譯研究是指「將研究轉譯為實踐」(translating research to practice)，例如確認新的治療方案或研究，確實且正確地用於那些計畫要使用的病患或族群身上。

²⁹ Steven H. Woolf, The Meaning of Translational Research and Why It Matters, JAMA, January 9/16, 2008, Vol 299, No. 2, p.211.

第三章 ZymoGenetics 公司之發展與經營模式

第一節 公司概述³⁰

本研究的個案 ZymoGenetics 公司創立於 1980 年代初期，時逢基因工程的技術興起，屬於生物技術興起早期創立的生物技術公司，該公司的草創出自學術界教授，歷經初創的摸索期、被生技製藥大廠諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)併購，於 2000 年人類基因組解碼專案(Human Genome Project) 時代背景中分割獨立，並於 2002 年證券市場不景氣的時點公開上市，2010 年再度由大藥廠必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb, BMS)併購，其三十年浮沉 (ups-and-downs)的歷史值得加以介紹並從中獲得啟示。

壹、草創與技術來源

ZymoGenetics 公司於 1981 年由三位著名大學教授所創立，分別為華盛頓大學 (University of Washington) 生物化學教授 Earl W. Davie，華盛頓大學基因體教授 Benjamin D. Hall，及英屬哥倫比亞大學(University of British Columbia) 生物化學教授 Michael Smith。其中 Michael Smith 教授於 1993 年與著名科學家 Kary B. Mullis 同時獲得諾貝爾獎，獎勵這兩位學者在以 DNA 為基礎的化學發展上所做的貢獻，Michael Smith 教授則特別因其「發展了以 DNA 為基礎的化學研究方法，對建立寡聚核苷酸為基礎的定點突變及其對蛋白質研究的發展的基礎貢獻」³¹獲得諾貝爾化學獎。

華盛頓大學的 Benjamin Hall 教授於 ZymoGenetics 草創初期曾擔任該公司的總經理，同時也是美國專利「利用酵母菌表現多胜肽」(US 5,618,676，以下簡稱 676 專利)的發明人，這項技術經過日後的發展和改良，成為許多研究者和生物技術公司生產重組蛋白質的基礎平台，也是 ZymoGenetics 重要的智慧財產基礎³²。

在 1981 年之前，Benjamin Hall 教授和他的博士後學生 Gustav Ammerer 兩個

³⁰ ZymoGenetics, a Bristol-Myers Squibb Company, Bristol-Myers Squibb's website.

http://www.bms.com/ourcompany/our_operations/Pages/zymogenetics.aspx。

³¹ 諾貝爾化學獎得主列表，維基百科，自由的百科全書。

<http://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%AF%BA%E8%B4%9D%E5%B0%94%E5%8C%96%E5%AD%A6%E5%A5%96%E5%BE%97%E4%B8%BB%E5%88%97%E8%A1%A8>。

³² 本研究之訪談內容。

人嘗試將酵母菌的一段催化劑(promoter)連結生長賀爾蒙(growth hormone)基因，轉殖到酵母菌中表達，但經分析後未能發現蛋白質的表達。當時發展重組蛋白質卓有名聲的 Genentech 公司，利用 E. coli (大腸桿菌)表達重組蛋白質，因此兩個發明人便與 Genentech 合作，將該段催化劑改與干擾素(Interferon)連結，並成功地分析出表達的干擾素蛋白。因為 Genentech 協助了這個研究的執行，並且將表達的蛋白質由原來的生長賀爾蒙改為干擾素，因此華盛頓大學就與 Genentech 共有這件專利³³。

華盛頓大學後來再將該項專利移轉給華盛頓研究基金會(Washington Research Foundation, WRF)，因為在拜杜法案通過前，到華盛頓大學成立獨立的技轉單位前，皆由華盛頓研究基金會負責華盛頓大學的授權與技術移轉工作，取得 676 號專利後則透過非專屬授權給多家公司，包括 ZymoGenetics。

受訪者表示，由於 ZymoGenetics 的成立者來自學界，公司成立早期之營運與管理沿襲了大學研究的學術風格。Benjamin Hall 教授是一位非常樂於分享研究成果的學者，任何提出需求或請求的第三方研究機構及其所屬的研發人員，只要在簽署適當的保密合約與相關合約的條件下，就可交付其研究成果和生物物質(biological material)如酵母菌與殖體等，供他們進行研究並同時驗證 Benjamin Hall 教授的研究成果。這樣開放的學術風格，使研究人員得以便宜的方式取得「酵母菌表現多肽」的研究工具，也加速了該平台技術的發展。諾和諾德公司的胰島素(insulin)、默克藥廠(Merck & Co.)與荷商葛蘭素史克藥廠(GlaxoSmithKline)的 B 型肝炎疫苗(hepatitis B vaccines)以及默克藥廠的人類乳突病毒疫苗(HPV vaccine) Gardasil³⁴等都使用本酵母菌生產程序³⁵。這樣的學術分享風格，一方面促使技術輕易擴散而發展，另一方面也為 ZymoGenetics 增加了許多競爭者。

貳、營運方向與成就

ZymoGenetics 是一家專注於新藥探索、開發，及早期生產治療性蛋白質的完全整合型研發公司，在核心能力部分，擁有廣泛與專業的生物技術，包括生物資訊學、分子與細胞生物學、蛋白質化學、抗體產生與工程、臨床發展與運作、法規事宜、品質、藥物配方、流程發展以及蛋白質製造³⁶等。公司早期專注於發

³³ 本研究之訪談內容。

³⁴ GARDASIL[®] 是一個基因重組四價疫苗，可防止人類乳突病毒 (Human Papillomavirus; HPV) 的感染，適應症為預防疫苗所含的人類乳突病毒型別所引起的癌症、癌前期或分化不良的病變、生殖器官疣以及感染。參見 <http://www.csh.org.tw/dr.tcj/Teaching/HPV%20web/GARDASIL.html>

³⁵ 本段資料可參見 WRF 網頁: <http://www.wrfseattle.org/p.asp?id=45>

³⁶ ZymoGenetics, a Bristol-Myers Squibb Company, Bristol-Myers Squibb's website. http://www.bms.com/ourcompany/our_operations/Pages/zymogenetics.aspx。

展重組蛋白質的製造系統，1982 年與全世界最大的胰島素製造商³⁷—丹麥諾和諾德公司(Nova Nordisk A/S)技術合作，使用酵素來生產人類胰島素。1988 年，諾和諾德買下 ZymoGenetics 公司，成為旗下完全擁有的子公司。長達 12 之久，ZymoGenetics 成為諾和諾德公司在美國的主要研發部門，持續為諾和諾德公司開發了現今數種產品。

ZymoGenetics 致力於創新研發，共有 9 種重組蛋白質的治療通過法規的認可。由公司內部第一個研發上市的产品 RECOTHROM® Thrombin, Topical (Recombinant, 重組蛋白質)，於 2008 年 1 月 17 日通過美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)批准上市。公司持續開發創新蛋白質藥物，除了幫助許多病患對抗嚴重的疾病外，在生技製藥公司中，ZymoGenetics 儼然成為新興的領導者。

參、分割獨立與公開上市

ZymoGenetics 於 2000 年分割獨立，並開始籌備於 2002 年公開上市。首先，ZymoGenetics 從母公司諾和諾德(Nova Nordisk A/S)分割出來，於 2000 年 11 月重組為獨立的生技公司，並私募籌資了 1 億 5 千萬美元。接著，延聘新的財務長 Jim Johnson，並延攬生技產業集資的傳奇人物 George Rathmann 擔任公司董事長³⁸。

2001 年 9 月 10 日，ZymoGenetics 宣布公開上市，希望能募資到 1 億 8 千萬美元。雖然 ZymoGenetics 要公開上市的計畫並非秘密，但生技產業觀察員對於 ZymoGenetics 選在這個時機申請上市仍感意外³⁹。由於市場打壓生技股，在 2001 年只有三家生技公司首次公開募股的情況下，沒有一家公司可以募集超過 1 億美元。當地另一家生技公司—西雅圖基因公司(Seattle Genetics)也在 2001 年首次公開募股，股價從美金 7 元跌到美金 4.21 元。由於 2001 年市場情況未改善，許多生技公司都暫停公開上市的計畫，等到市場情況改善再上市，但 ZymoGenetics 才申請上市幾個月後，就公開上市。2002 年 2 月 1 日，在首次公開募股(IPO)中，ZymoGenetics 公司籌資了 1 億 2 千萬美元，並開始以股票代號 ZGEN 在納斯達克股票市場中進行交易。

ZymoGenetics 的財務歷史與一般生技業非常不同，從它首次公開募股的文件中可以看出從 1996 年至 1999 年公司的營運良好，處於獲利的狀態。在 1999

³⁷ 丹麥 Novo Nordisk 藥廠營收創新高，經濟部/駐丹麥台北代表處經濟組(國際商情網(2011/8/9))，<http://www.trademag.org.tw/News.asp?id=566587&type=news&url=>

³⁸ Luke Timmerman, Zymogenetics will seek IPO, The Seattle Times, 2001/09/11, <http://community.seattletimes.nwsourc.com/archive/?date=20010911&slug=zymogenetics11>

³⁹ 本研究之訪談內容。

年，收入達 6 千 9 百萬美元。但是到了 2000 年重組為獨立公司時，收入降至 3 千 2 百 40 萬元，淨損失 3 千餘萬元。而 2001 年前六個月的淨損失為 1 千 5 百 90 萬元。然而，至 6 月底，公司仍擁有 1 億 5 千萬元的現金，財務長 Jim Johnson 認為足夠讓公司運作 3-4 年⁴⁰。

肆、獨立經營與再次被併購

2004 年 Doug Williams 博士加入 ZymoGenetics，成為首席科技研發長；2009 年他成為 ZymoGenetics 執行長。在他擔任首席科技長與執行長期間，公司在開發產品管線(pipeline)上擁有相當大的成就，特別是 Peg-IFN- λ 與白細胞介素-21，且公司於 2009 年 1 月和必治妥施貴寶公司簽訂美金 10.1 億元的協議，共同開發 Peg-IFN- λ 。然而，在他擔任執行長期間，ZymoGenetics 遇到了財務上的困難，主要是因為公司第一個獲得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准上市營銷的產品-重組蛋白質凝血酶 RECOTHROM 在市場銷售未如預期，加上公司免疫調節藥物 Atacicept 的臨床試驗失敗，使財務狀況雪上加霜。在一連串縮編的行動之後，ZymoGenetics 同意於 2010 年 10 月以美金 8 億 8 千 5 百萬元⁴¹被必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)收購。同年 11 月，Doug Williams 博士離開 ZymoGenetics⁴²。

⁴⁰ Luke Timmerman, Zymogenetics will seek IPO, The Seattle Times, 2001/09/11, <http://community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=20010911&slug=zymogenetics11>

⁴¹ How ZymoGenetics Coulda Been a Contender: The Big Break That Came Too Late, Luke Timmerman 1/25/11 Follow@ldtimmerman.

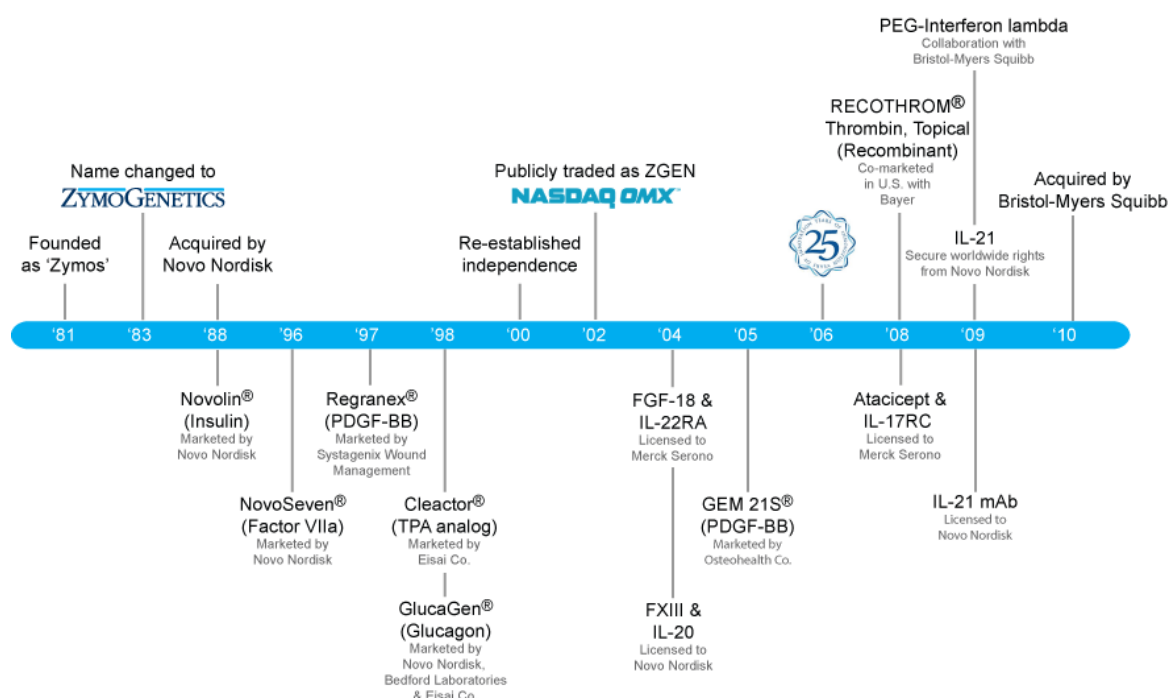
⁴² Allan Haberman, ZymoGenetics CEO Doug Williams moves to Biogen Idec as R&D chief, January 13, 2011.

第二節 公司發展之重要里程碑

生技產業的特色在於產品開發期長、投資龐大、風險高，惟開發成功後，受專利的保障，具有高報酬，及產品生命週期長之特性。在資金上，生物技術公司並不似大藥廠具有龐大的資金可作為長期研發支出的後盾。在資產部分，公司主要的資產在於其智慧財產，然而在產品未上市的情況下，智慧財產難以之價值建立在高獲利的期待與高度的風險下；這種高風險、高獲利、開發時期長的特徵，使得生技公司為求生存，採取對外授權、合作研發之方式取得短期資金的收入；另一方面，也透過首次公開募股之方式向市場募集資金，或透過被大藥廠併購的方式生存。

ZymoGenetics 自 1981 年成立至 2010 年被必治妥施貴寶公司併購的三十年歷史中，歷經兩次獨立經營，兩次被併購的歷史。其經營歷程顯示出生物技術公司獨立經營時面對資金困乏的艱鉅環境，也凸顯生技公司與大型藥廠間合縱連橫的產業特性。ZymoGenetics 三十年間雖有 7 項研發的產品上市，但產品研發或限於市場性或安全性而停止開發，或於技術上遭遇瓶頸而失敗者也不在少數。生技公司面臨資金的壓力、新藥開發高風險、高獲利及短期生存的需求等特色，皆顯示在 ZymoGenetics 的歷史中。以下就 ZymoGenetics 的創立期、被諾和諾德公司併購、分割獨立、增資擴展及被必治妥施貴寶公司併購等階段，來介紹其重要里程碑，並進一步闡述該公司在各階段中營運的困境與籌資之方式。

圖 3-1 ZymoGenetics 公司歷史與里程碑 (資料來源:必治妥施貴寶公司官方網站)



第一階段：創立初期 (1981 年-1988 年)

一、重要里程碑

1981 年：創立公司為「Zymos」

1982 年：改名為「ZymoGenetics」

ZymoGenetics 於 1981 年由三位大學教授所創立，分別為華盛頓大學生物化學教授 Earl W. Davie，華盛頓大學基因體教授 Benjamin D. Hall，及英屬哥倫比亞大學生物化學教授 Michael Smith。公司創立之初原命名為 Zymos，但因 Zymos 已經被其他公司使用，因此改名為 ZymoGenetics⁴³。公司草創之初，或許是因為對於商業經營技巧不夠熟稔，因此在五年內換了六位執行長，籌到的資金也很快就用罄。

二、重要紀事

依據訪談的資料，ZymoGenetics 成立之初，由於創立者來自學界的身分，以及與業界醫藥大廠長期合作所建立的人脈，因此能夠以其基因工程的技術為基礎，接洽大廠委託研發之方式來獲取研發與營運資金。ZymoGenetics 與大廠的合作模式，是由大廠提出重組蛋白質的需求，ZymoGenetics 執行研發，之後再交由大廠執行後續臨床試驗和新藥的開發與製造。在此階段，位於丹麥的蛋白質藥物大廠諾和諾德即是 ZymoGenetics 的重要客戶之一，雙方針對人類胰島素簽訂合作合約，ZymoGenetics 依研發各階段的成果獲取一定的里程碑金，也由於 ZymoGenetics 的技術具領先性，致使 1988 年諾和諾德公司決定將之納入旗下。

第二階段：成為丹麥製藥廠諾和諾德公司旗下子公司(1988 年-2000 年)

一、重要里程碑

1988 年：被丹麥製藥廠諾和諾德公司併購。

產品 Novolin®(胰島素)：由諾和諾德公司上市銷售。

1996 年：產品 NovoSeven® (凝血因子 Factor VIIIa):由諾和諾德公司上市銷售。

1997 年：產品 Regranex® (PDGF-BB)：由 Systagenix Wound Management 上市銷售。

⁴³ 本研究之訪談資料。

1998 年：產品 Cleactor® (TPA analog)：由衛采製藥公司(Eisai Co.)上市銷售；

產品 GlucaGen® (Glucagon)：由 Novo Nordisk Bedford Laboratories
上市銷售。

二、重要紀事

在諾和諾德公司主導 ZymoGenetics 研發的 12 年間，總計在該公司投入美金 4 億 5 千萬元的研發經費，結果產出上述五項產品，分別由四家公司開發完成並於市面上銷售。根據 ZymoGenetics 的資料顯示，這五項產品對各公司營收貢獻於 2000 年累計加總達美金 20 億元⁴⁴。然而，在 2000 年為了準備自諾和諾德公司獨立出來，兩家公司在智慧財產的切割上作了一些安排，ZymoGenetics 在與諾和諾德公司本業相關的核心產品 NovoSeven 與 Novolin/NovoRapid 取得一次性的報酬(智慧財產的價值實現)⁴⁵。

**第三階段：自諾和諾德公司分割獨立，公開上市，至被必治妥施貴寶公司併購
(2000 年-2010 年)**

一、重要里程碑

2000 年：自諾和諾德公司分割出來，成為獨立的公司

2002 年：公開上市，並以 ZGEN 在那斯達克股票交易市場上交易。

2004 年：產品 FGF-18&IL-22RA：授權給默克雪蘭諾(Merck Serono)公司。

產品 FXIII & IL-20：授權給諾和諾德公司。

2005 年：產品 GEM21S® (PDGF-BB)：由 Osteohealth Co.上市銷售。

2008 年：產品 RECOTHROM®Thrombin, Topical Recombinant：和拜耳公司
(Bayer)共同在美國上市銷售。

產品 Atacicept & IL-17RC：授權給默克雪蘭諾公司。

2009 年：產品 PEG-Interferon lambda：與必治妥施貴寶公司合作研究。

⁴⁴ ZymoGenetics IPO Prospectus, page 1.

⁴⁵ ZymoGenetics IPO Prospectus, page 46.

產品 IL-21：從諾和諾德公司重新取回全球市場權利。

產品 IL-21mAb：授權給諾和諾德公司。

2010 年：被必治妥施貴寶公司購併，成為旗下子公司

二、重要紀事

為遂行 ZymoGenetics 自諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)分割獨立出來，諾和諾德公司在 2000 年 11 月對 ZymoGenetics 股權結構先進行重組(restructuring)，其中進行的第一步就是透過發行 B 系列優先股(Series B Preferred Stock)，總額為美金 1 億 5 千萬元的私募，由 Warburg、Pincus Equity Partners, L.P.及 Patricof & Co. Ventures, Inc.等投資公司共同參與，合計取得 ZymoGenetics 的 35%股權，也因此諾和諾德公司在 ZymoGenetics 的股權降至約 62%，另外 3%的股權則保留給經營團隊。此外，為了降低新投資人的疑慮，諾和諾德公司的 62%股權中擁有投票權的比重，經過協調後降至少於 50%，而剩餘超過 12% 的股權則不具投票權。

2002 年 2 月 1 日的首次公開募股，讓已經兩次(1983 年與 1987 年)未搭上公開上市熱潮的 ZymoGenetics 終於如願以償。ZymoGenetics 雖然吊車尾趕上此波 2000 年的公開上市熱潮，但其在發行一千萬股新股時，原計畫每股以美金十八元發行，因市場行情不振，最後以每股美金十二元發行。

經過此次公開發行新股後，諾和諾德公司與前次私募投入美金 1 億 5 千萬元的投資公司 Warburg、Pincus Equity Partners, L.P.及 Patricof & Co. Ventures, Inc.等，合計占 ZymoGenetics 股權比例降至 63%，新股之股東則合計擁有 37%的股權。茲整理首次公開募股(IPO)前後原股東與新股東間的股權比重變化如表 3-1。

表 3-1 首次公開募股(IPO)前後股權比重變化

	購買股票數		全部考慮	
	股票數	比率	金額	比率
原股東	35,602,079	78%	\$200,614,563	63%
新股東	<u>10,000,000</u>	<u>22%</u>	<u>\$120,000,000</u>	<u>37%</u>
合計	45,602,079	100%	\$320,614,563	100%

資料來源: ZYMOGENETICS INC IPO Prospectus

2002~2008 年間是 ZymoGenetics 的擴展期，此時期的 ZymoGenetics 一方面透過公開上市和增資取得公司營運與產品管線的研發資金，一方面透過對外授權、合作研發、共同銷售等智財價值實現模式，取得研發與市場拓展資金。但在 2008 年初，因甫獲美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准上市的 RECOTHROM 銷售實績遠低於期望，加以 2008 年下半年發生金融海嘯，使 ZymoGenetics 在縮編裁員之後，仍難以挽回大局，最後只好將其所擁有的智慧財產作為交易標的，而成為大藥廠必治妥施貴寶公司併購的對象。

第三節 自諾和諾德公司分割獨立之企業策略考量

導致諾和諾德這樣一家大藥廠願意將 ZymoGenetics 分割獨立的原因，依照當時出任 ZymoGenetics 公司執行長兼總裁的 Bruce Carter 博士在接受訪問時說道：「諾和諾德公司是一家專注於治療糖尿病用藥的公司；相對的，ZymoGenetics 則專注於運用生物資訊(bioinformatics)技術來搜尋研究人類 DNA 序列資料庫，以尋找新的治療用蛋白質。一邊是以治療為導向且涉及多樣化技術的丹麥公司，而另一邊則是技術專精，但在治療領域的新藥開發上卻要碰運氣的美國公司。我們兩家公司都體認到，如果讓 ZymoGenetics 分割獨立，會讓雙方有更多的彈性。」

46

關於 ZymoGenetics 在產品策略的技術與應用領域，及與策略夥伴關係，Bruce Carter 博士在同一篇訪問中表示：「ZymoGenetics 專注在不同領域，包括血友病與血栓症、自體免疫疾病、腫瘤及軟骨修復中發現分子，因此我們有機會在自己資源與能力所及開發新藥，或與某一特定治療領域中有專研的公司一起合作開發。例如我們發現一個分子可能可以治療自體免疫系統狼瘡疾病，我們就選擇瑞士的生物醫藥公司雪蘭諾(Serono)一起合作開發，主要考量包括他們在開發 Rebif 藥物來治療多重硬化症的專業，以及自哺乳類動物生產重組蛋白質的廣泛經驗。」

47

總的來說，從 2002 年 2 月首次公開募股之公開說明書(Prospectus)，我們可看出 ZymoGenetics 當時的企業策略藍圖如下所述⁴⁸：

ZymoGenetics 的主要目標是希望成為一個完全整合型的生物製藥公司，從候選蛋白質之專利組合中商業化新型治療性蛋白質及其他以蛋白質為基礎的產品。為了達成此一目標，ZymoGenetics 採如下列幾項主要策略：

1. 持續專注於治療性蛋白質的發現。專注於利用生物資訊學的策略，透過鎖定研究特定領域的基因體子題，且相信該基因體子題有較高的成功機率可以發現具有治療潛力的蛋白質。也就是說，ZymoGenetics 鎖定那些具有治療潛力的關鍵蛋白質種類。一旦確定了候選蛋白質及其生物活性，就開始開發治療性蛋白質，在適當的情況下，也會開發所選定目標蛋白質的單株抗體等藥物。

⁴⁶ Biotechnology Analysis: Bruce Carter – Zymogenetics Inc., p. 2,
<http://www.twst.com/interview/13608>

⁴⁷ 同上, p. 2

⁴⁸ 2002 年 IPO Prospectus pp. 34-35.

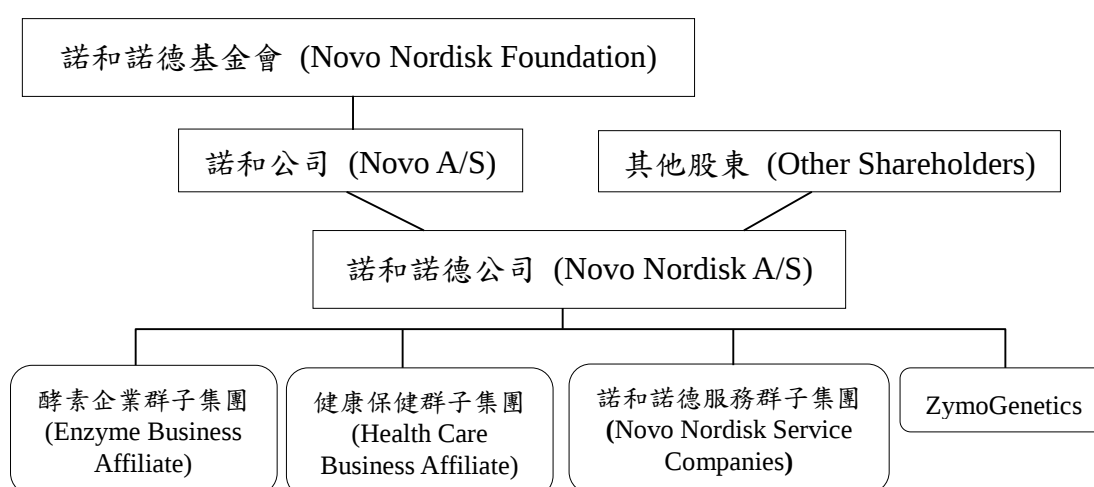
2. 追求全面性的智慧財產權保護。期待對於所發現的蛋白質與基因，能在最早的時間點取得專利優先權，之後再透過生物資訊學與生物學研究所產生的數據，補強公司的專利組合。在專利管理部分，研究團隊與智慧財產權部門的緊密合作，在研發過程的早期階段，即準備好專利組合相關的申請策略，一旦有研究結果產生，即申請專利保護。
3. 利用生物學專門技術的優勢。公司本身具有生物學的專門技術，因此，採用大量的生物分析與實驗系統以便確認其所發現的基因和蛋白質的生物功能。採取這種全面性的研究，可以確定在廣泛的治療領域中，公司所發現的蛋白質與醫學的相關性。ZymoGenetics 認為如不採用廣泛且全面的生物學研究，將大大限制治療性蛋白質的成功機率。
4. 以低風險的候選產品為首要開發目標。ZymoGenetics 初期的研發鎖定在商業化可能性較高的兩個候選產品(product candidate)。這兩個藥物分別為 rh Factor III 和 rhThrombin，均為重組蛋白質藥物，目的是取代當時市場上由血清所製造的產品。
5. 追求多元化的商業化策略。ZymoGenetics 期待在短期內能夠開發出超過該公司團隊能力所能發展的候選產品，因此採用三管齊下的商業化策略，分別為：(1) 在內部開發並商業化部分候選產品，相信公司具有管理臨床試驗及銷售的能力；(2) 對於那些在商業化過程中，所需的資源或設施是公司無法取得的候選產品，則與其他公司共同研發或推廣；以及(3) 對於不符合公司未來商業目標的候選產品，將併同其智慧財產權授權(out-license)給其他公司。
6. 建立生產製造的能力。ZymoGenetics 計劃發展自身的製造能力，如有需要，也會委託第三方製造。在首次公開募股時，ZymoGenetics 即已著手設計一前導工廠(pilot manufacturing plant)以便供應臨床使用，隨著候選產品進展到臨床研發階段，將開發較大規模的商業化生產設施。

第四節 自諾和諾德公司分割獨立之智慧財產切割－

具選擇權的合作關係(Collaboration Relationships)

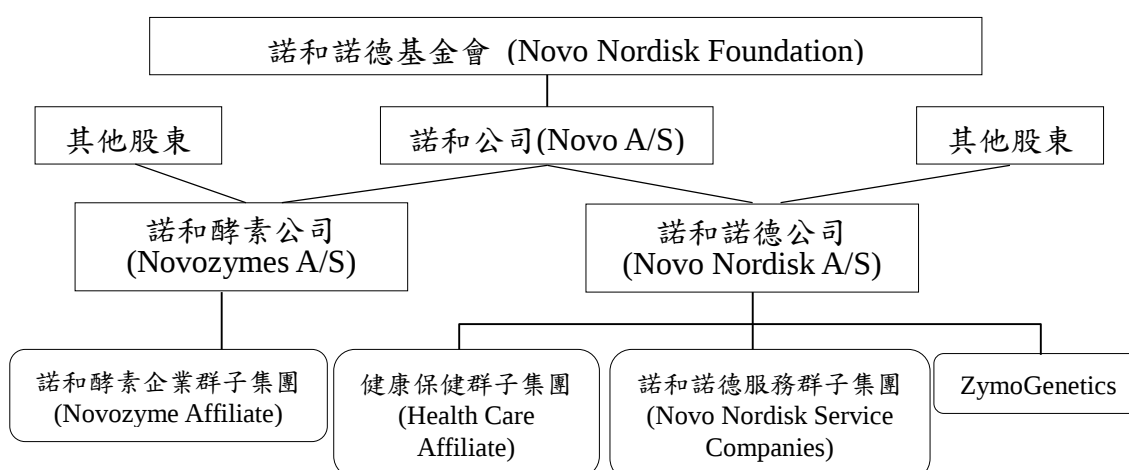
2000 年 10 月諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)進行內部拆分重組(demerger)的策略，將公司一分為二：負責傳統酵母(Enzyme)產品群的 Novozymes 公司及負責新興產業保健(health care)產品群的 Novo Nordisk A/S。Novo 集團內部拆分重組前後的結構 (structure)如下圖所示：

圖 3-2 諾和諾德集團在內部拆分重組前的組織架構



資料來源：諾和諾德內部拆分重組文件 (Novo Nordisk Demerger Document)，第 6 頁。

圖 3-3 諾和諾德集團在內部拆分重組後的組織架構



資料來源：諾和諾德內部拆分重組文件 (Novo Nordisk Demerger Document)，第 6 頁。

幾乎在此同時(2000年11月)，諾和諾德公司董事會也決定配合人類基因組專案 (Human Genome Project)的大潮流，將從事基因組研究多年的 ZymoGenetics 自諾和諾德集團事業中分割(spin out)出來。

ZymoGenetics 與諾和諾德公司的合作淵源可以追溯到 1982 年，當時是因為 ZymoGenetics 早期著力開發重組蛋白質 (recombinant proteins)，雙方簽署了合作協議，並伴隨著諾和諾德公司對 ZymoGenetics 進行小額的股權投資，取得了股東的地位。到了 1987 年，ZymoGenetics 因為股災而第二次錯失了首次公開募股的機會，加上公司營運出現狀況，諾和諾德公司於 1988 年決定併購 ZymoGenetics，將其定位為該公司在美國的重要研發據點，以及諾和諾德公司位於北美的蛋白質開發營運中心。在 1988 年至 2000 年的 12 年間，諾和諾德公司也為 ZymoGenetics 投注入了美金 4 億 5 千萬元的資金，做為其營運資金，並支持其基礎研究。

諾和諾德公司併購下的 ZymoGenetics 如同母公司的研發單位，智慧財產本屬於母公司。但當母公司在面對子公司分割獨立時，要如何與獨立的新公司分配彼此間的智慧財產，使雙方均能蒙受利益，則需要在商業策略與實務操作上作務實與雙贏的考量。因此當諾和諾德公司決定讓 ZymoGenetics 分割獨立時，雙方即針對過往有關智慧財產權的多項協議做重新檢視與討論，進而規範爾後雙方在智慧財產權的切割。以下就公開揭露的訊息摘錄幾項主要的約定：

一、資金協議 (Funding Agreement)⁴⁹

ZymoGenetics 作為諾和諾德公司的 100%研發子公司，並自諾和諾德公司取得營運資金，是根據 1991 年 1 月 1 日生效的資金協議，這是 ZymoGenetics 與諾和諾德美國公司(Novo Nordisk of America, Inc.)以及諾和諾德丹麥母公司(Novo Nordisk A/S)所共同簽署的，涉及的主題包括 ZymoGenetics 由後二者支付 110% 的研究發展費用，以交換此後各項研發專案所產生的智慧財產權均出售(sell)及轉讓(assign)給後二者。至於 1991 年以前雙方因合作專案而產生的智慧財產，ZymoGenetics 也同意後二者有選擇權(option)可以來購買。

前述資金協議於 2000 年 1 月 1 日終止，雙方在終止協議書上同意互相放棄對另一方有關上述權利的要求。

二、資產購買協議 (Asset Purchase Agreement)⁵⁰

此一協議簽立於 2000 年夏天，並規範自 2000 年 1 月 1 日起，ZymoGenetics

⁴⁹ ZymoGenetics 2002 年 IPO Prospectus, p. 26 & p. 74.

⁵⁰ 同上。

同意支付諾和諾德公司美金 3 千 5 百 70 萬元以贖回 1991 年 1 月 1 日所簽訂之資金協議，其中涵蓋由 ZymoGenetics 開發但轉讓給後者的智慧財產權在美國地區以外的權利；同時諾和諾德北美公司(Novo Nordisk North America)也貢獻其在美国大多數的系屬權利給 ZymoGenetics。

三、將 Factor VII 與胰島素等專利讓與諾和諾德公司⁵¹

2000 年 9 月 ZymoGenetics 將 Factor VII 包含 NovoSeven 及胰島素相似體 (insulin analog) 包含 NovoRapid 等專利與其他權利一次性的讓與(assign)給諾和諾德公司，並作價美金 9 千 10 萬元。經由此次讓與，自 2000 年 9 月起 ZymoGenetics 就無法再由 Factor VII 與胰島素相似體的銷售金額中收取權利金。

四、選擇權與授權協議

依據公開資料，ZymoGenetics 與諾和諾德公司之間的合作關係，在 2000 年底前自諾和諾德公司分割獨立時，雙方即訂有合作選擇權的協議。根據此一合作選擇權協議，諾和諾德公司可以就其原本有關治療糖尿病而生產製造胰島素之蛋白質取得全球獨家權。此外諾和諾德公司可以就某些治療蛋白質取得北美地區以外的全球獨家權，而 ZymoGenetics 則保留北美地區的獨家權。

在 2000 年分家之際，雙方所簽立的選擇權協議還涵蓋：(1) 自 2010 年 11 月 10 日起 4 年期間，諾和諾德公司將依此協議每年支付美金 7 百 50 萬元；(2) 在這 4 年期間，諾和諾德公司可依特定的授權付款金額，取得八種蛋白質，或 1995 年 8 月 25 日以後研究出來的所有蛋白質種類的 25%，取兩者間較高者為準來授權；(3) 本協議可以延長兩年，但諾和諾德公司每年需支付美金 7 百 50 萬元以取得四種蛋白質的權利。

在此一協議下，ZymoGenetics 有義務將正在開發中的蛋白質資訊提供給諾和諾德公司，其中包括基因序列或相似性、開發資料及相關專利的申請案。之後諾和諾德公司可以有 60 天的時間，來依據下列三種可能行動方案作出決定：

1. 運用其選擇權取得相關蛋白質之授權；或
2. 不取得授權，但也放棄任何與該蛋白質相關的未來權利；或
3. 延長對某特定蛋白質項目的選擇權時間，但相對的，諾和諾德公司需支付

⁵¹ ZymoGenetics 2002 年 IPO Prospectus, p. 26 & p. 75.

ZymoGenetics 美金 50 萬元的延長費，且需同意支付該蛋白質進入臨床前的一半研發費用。

一旦諾和諾德公司決定運用其選擇權，雙方就會針對商業化進行獨家授權合約的協商，包括預付款、里程碑金及權利金等項目，通常前二者的金額可達美金 2 千萬元~3 千萬元，而權利金的支付則是到所涉及專利權權利消失或過期為止，或在無涉及專利的情況下，自產品銷售日起 12 年為限。如果諾和諾德公司需要支付第三者的專利技術才能運用被授權的蛋白質時，權利金的金額就有可能降低。

當諾和諾德公司延長其對某蛋白質項目之選擇權時，若該蛋白質進入量產前試驗，且滿足某些準則，諾和諾德公司可以運用其選擇權或延長其選擇權，或決定不運用而喪失任何與該蛋白質未來相關的所有權利。如果諾和諾德公司在臨床前就支付美金 1 百萬元的延長費，且支付該蛋白質進行至第二階段臨床試驗完成所花費研發費用的三分之二，直到第二期臨床試驗完成時，諾和諾德公司有最後一次機會來決定是否要取得授權。

值得注意的是，在諾和諾德公司做任何決策的時點，ZymoGenetics 都有權決定是否要停止某項特定蛋白質的開發，但諾和諾德公司相對地也有權自行繼續進行開發，並保有原先選擇權協議所規範的授權。

第五節 智慧財產的策略、管理與商業模式

自諾和諾德公司的組織從屬關係獨立出來，並完成雙方智慧財產權切割後，ZymoGenetics 必須面對自負盈虧的市場挑戰。對於以發現蛋白質新藥(drug discovery)為主要營運項目的生物技術公司而言，最重要的是必須解決研發期程長、高風險的困境。在充沛資金如甘霖降臨前，如何度過漫長的財務乾旱期？利用智慧財產以獲取營運與研發所需之資金，是本章節欲探討的重點。

本研究觀察到 ZymoGenetics 在智慧財產的運用與策略上，至少有下列兩個議題是值得進一步探討：

- 一、 ZymoGenetics 屬於新藥研發價值鏈上游的研發型公司，2000 年自諾和諾德公司分割獨立後，即致力於結合新興的生物資訊學以建構新藥的產品管線，這樣的研發背景可想而知將產生許多可專利與可受營業秘密保護的智慧財產，ZymoGenetics 如何決定其智慧財產的管理模式？
- 二、 以發現蛋白質新藥(drug discovery)為主要營運項目的生物技術公司，如何在暢銷藥(blockbuster)出現及產品價值受市場肯定前，利用其智慧財產獲取營運與研發所需之資金？

以下將分兩個段落分別介紹 ZymoGenetics 在上述兩個議題的實證結果。

壹、ZymoGenetics 的智慧財產管理策略⁵²

一、智慧財產策略

依據本研究所搜尋的公開資訊，截至 2002 年初 ZymoGenetics 公開募股時，已擁有超過 200 件已獲核准的美國專利，並有 350 件在申請流程中。至於美國以外地區的專利，則是依個案的狀況分別提出申請，而在美國以外地區擁有獲核准或被允許的專利超過 500 件。從前揭資訊可以了解，ZymoGenetics 在 2002 年公開募股時擁有大量的專利，但並非採用全球專利佈局的模式，而是以美國為主，其他國家則視個案的情況來決定是否提出申請。

從 2006 年 6 月一份刊登有關生物技術公司專利申請的研究報告可以發現⁵³，

⁵² ZymoGenetics Inc. From S-1 filed with SEC on Jan 31, 2002, pp. 55-57

⁵³ Saurabh Aggarwal, Vinay Gupta & Sharmistha Bagchi-Sen “Insights into US Biotech Sector Using
1-67

ZymoGenetics 在美國生物技術公司中，專利獲准量名列第九，共有 345 件核准的專利，然而其年營收與其他公司相較之下則偏低，詳細資料請參表 3-4。

表 3-4 前十家公開上市生技公司擁有之專利總數 (1976 年至今)

Table 2 Top ten public biotech companies ranked by total patents (1976–present)		
Company ranked based on total patents (1976–present)	2003 revenue (\$ millions)	Total patents (1976–present)
Monsanto	3,373	3,763
Genentech	3,300.3	983
Chiron	1,766.4	834
Amgen	8,356	699
Isis Pharmaceuticals	50	698
Incyte Pharmaceuticals	47.1	567
Human Genome Sciences	8.2	458
Millennium Pharmaceuticals	433.7	424
ZymoGenetics	26	345
Genencor	383.2	320

資料來源: Nature Biotechnology, 2006.

除了專利以外，ZymoGenetics 的智慧財產權還包括未申請專利的技術，營業秘密與機密等資訊，其中包括該公司所開發的 ASIDE 軟體程式，基因序列資料庫與生物資訊演算法(bioinformatics algorithms)等，這些不適合申請專利的智慧財產，ZymoGenetics 則透過營業秘密的方式保護，也因此要求其員工與顧問等簽署保密合約以資周全。

ZymoGenetics 體認到智慧財產對於生技公司非常重要，公司的成功與否取決於公司能否達成以下所設定的智慧財產管理與運用目標：

1. 對其研究所發現的基因與蛋白質，能取得專利與其他專屬的保護；
2. 對於已核准的專利，能維護其效力並行使其權利；
3. 對於商業化各種活動的實施，不會侵害第三人的專利與其他專屬權利；以及
4. 對於公司的營業秘密，能嚴格且妥善的保護。

二、專利不及之處

首先，在專利組合部分，基於研發的成果多為基因與蛋白質，因此 ZymoGenetics 所申請之專利項目，主要為物的組成、使用方法及其相關的技術。縱然取得的專利可以提供競爭優勢，但 ZymoGenetics 也認知到在當時的時代背景下，申請的專利是否足以保護基因與治療用蛋白質產品，仍具有高度的不確定性，因為這些專利牽涉到非常複雜的法律與事實認定問題，也沒有明確的政策可供依循。此外，在當時的社會環境，許多人對部分或全長的基因序列，以及與該等基因序列相對應的蛋白質是否得為專利保護，仍存在許多激烈的討論。

其次，即使 ZymoGenetics 擁有專利，但在市場上仍存在無法有效地對付競爭者的風險。這是由於某些競爭對手，可能藉由改變氨基酸序列的方式，主張係開發一項具有相當於相同功能的新產品，因此並未侵害專利。

貳、商業模式

在所擁有的專利與技術基礎上，ZymoGenetics 採行三個面向的商業模式來對目標產品進行產品開發與商業化活動，包括內部開發 (internal development)、合作開發(co-development)以及對外授權(out-licensing)⁵⁴。圖 3-4 顯示自 2000 年以後 ZymoGenetics 公司多項研發專案在配合公司資源、策略與市場的考慮下，如何在上述三個面向的商業模式下做調整。

以下透過幾項重要的案例來分別說明 ZymoGenetics 的三種商業模式的實際操作內容。

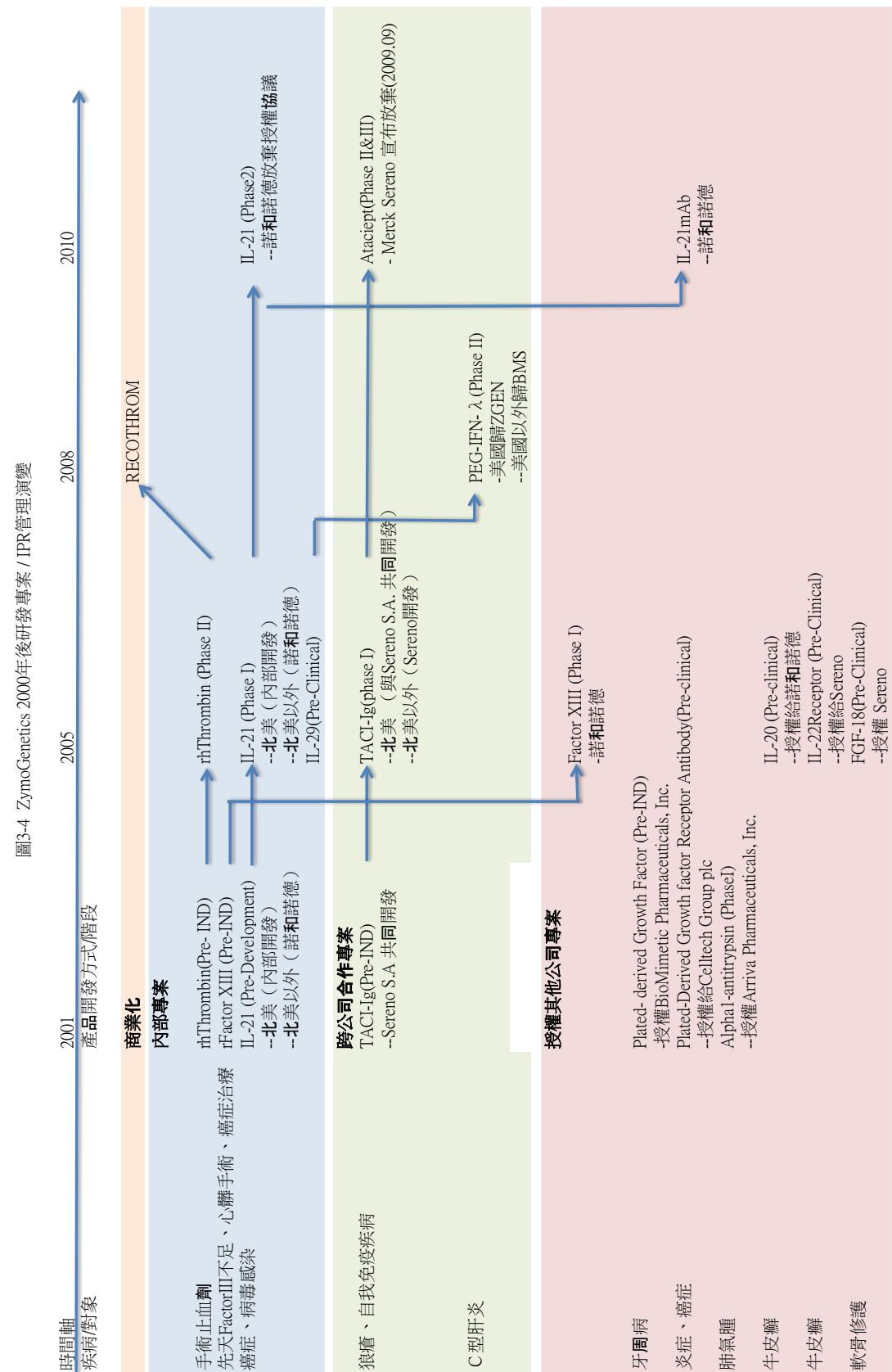
一、內部開發：以 2008 年推出首項藥品 RECOTHROM 上市為例

在 ZymoGenetics 資源(包括技術開發，生產製造與規模相對小的銷售團隊)及臨床實驗規模可以掌握的情況下，ZymoGenetics 傾向於內部開發，符合這些條件的候選產品包括 rh Factor XIII、rhThrombin 及 IL-21。

以 rhThrombin 產品為例，該產品在 ZymoGenetics 公司內部開發成功的藥品名稱為 RECOTHROM 凝血酵素，於 2008 年 1 月 17 日獲得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准。這是一種用於手術過程中控制(非動脈性流血)血液擴散的一種通用藥物。凝血酵素是一種可以使血液凝結成塊的酵素，使纖維素原

⁵⁴ ZymoGenetics IPO Prospectus, p. 54.

(Fibrinogen)轉化成血液中的纖維蛋白(Fibrin)，而纖維蛋白就是新形成血塊中主要的蛋白質。局部的凝血酵素在制止手術過程中(非動脈性)失血擴散上，尤其是使用標準手術技巧(如直接施壓、結紮或燒灼等)來控制過多失血卻不具成效或不具實際效果時，被廣泛使用。



在當時美國市場上有三種凝血酵素：(1) 由牛血漿產出者，經由 King Pharmaceuticals 銷售之 Thrombin-JMI；(2) 由人血漿產出者，經由 Ethicon, Inc. 銷售之 Evithrom，以及由 Baxter Healthcare Corporation 銷售包含凝血酵素之 GELFOAMPLUS 止血(工具)袋；以及(3) 重組人類凝血酵素，由 ZymoGenetics 銷售之 RECOTHROM。

RECOTHROM 上市後，銷售成績並不理想，且遠低於預期。2008 年在美國市場的銷售實績只有美金 8 百 80 萬元，2009 年提高至美金 2 千 8 百 20 萬元，僅取得整個凝血酵素市場(依 RECOTHROM、THROMBIN-JMI、Evithrom 與 GELFOAMPLUS 等四種藥品銷售至醫院營收之總和美金 2 億 2 千 8 百萬元)的百分之十二的佔有率⁵⁵。

雖然 rhThrombin 產品開發係由 ZymoGenetics 公司內部完成，但鑒於這是該公司第一次推出新藥上市，為了降低行銷風險及行銷費用，ZymoGenetics 選擇在獲得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准在美國上市前半年(2007 年 6 月)，與拜耳(Bayer)集團簽署商業化(包括市場區域的分工)的合作協議，包括與 Bayer Schering Pharma AG 的授權與合作協議 (license and collaboration agreement)，以及與 Bayer HealthCare LLC 就美國市場之共同促銷推廣協議(U.S. Co-promotion Agreement)。這些協議給予拜耳集團在美國以外地區開發與銷售 rhThrombin 的獨家授權，以及在美國境內不超過四年的時間可以共同促銷 rhThrombin。在這些協議下，拜耳將有六年期間收取依該項產品營業額為基礎計算之佣金與銷售獎金 (commissions and sales bonuses)。相對的，ZymoGenetics 也因而在 2007 年從拜耳集團入帳了作為里程碑頭款(upfront milestone payment)的美金 3 千萬元。而在 rhThrombin 取得美國上市許可後，於 2008 年 1 月入帳美金 4 千萬元。在加拿大、歐洲與亞洲地區提出申請文件時，入帳了美金 6 百 50 萬元。

由於 RECOTHROM 在產品特點的訴求與高訂價的策略無法取得醫院裏的醫生與保險公司的認同，所以市場銷售不振，也導致行銷合作夥伴拜耳集團於 2009 年 12 月宣布重新協商(restructuring)合作協議，主要協議內容為：

1. Bayer Healthcare LLC 自 2009 年 12 月 31 日起終止與 ZymoGenetics 簽署的共同促銷推廣協議(Co-Promotion Agreement)，不再參與 RECOTHROM 在美國的銷售與行銷活動，此導致 ZymoGenetics 必須在 2010 年第一季自行訓練並擴大其所屬銷售團隊。相對的，ZymoGenetics 同意支付兩年內(至 2011 年 12 月 31 日)依淨營收計算之佣金，但以美金 1 千 2 百萬元為上限。

⁵⁵ ZymoGenetics Inc. 2009 10-K Report, February 26, 2010, pp. 4-6

2. Bayer Schering Pharma 繼續在加拿大銷售 RECOTHROM 藥品，並支付權利金。另外在美國以外市場，除加拿大以外，均由 ZymoGenetics 收回 RECOTHROM 的銷售權。

二、合作開發：以 2009 年與必治妥施貴寶公司就 PEG-IFN- λ 簽立共同開發合作協議(Collaboration Agreement)為例

在 ZymoGenetics 資源(包括技術開發、生產製造與銷售團隊)有限，及臨床實驗規模過大而無法掌握的情況下，ZymoGenetics 會選擇與其他公司合作開發，符合這些條件的產品包括 PEG-IFN- λ 與 TACI-Ig。

ZymoGenetics 自行開發的干擾素- λ 1 (Interferon-lambda 1，亦稱 IL-29)的初步實驗研究顯示對治療 C 型肝炎有效。鑑於全球受 C 型肝炎病毒感染者超出一億七千萬人，而在美國也估計有四百萬人暴露在 C 型肝炎的危險中，其中約三百二十萬人為慢性 C 型肝炎感染者，其間隱藏的商機或治療的需求，大大的吸引了藥廠的注意⁵⁶。

必治妥施貴寶公司有鑑於此，在實施珍珠圖(string-of-pearls)的大策略下，C 型肝炎用藥成為其開發新藥策略的重要一環，因此於 2009 年 1 月與 ZymoGenetics 就 PEG-IFN- λ 技術及衍生開發的藥品簽立共同開發/共同推廣與授權協議(Co-development/Co-promotion and License Agreement)，也因此必治妥施貴寶公司取得相關核心專利(Core Patents)的全球獨家授權，以及這些核心專利組合在美國以外地區的共同擁有權(Co-ownership)。此外，必治妥施貴寶公司也取得與被授權產品有關的其他協議，主要內容為⁵⁷：

1. ZymoGenetics 負責在美、歐地區開發技術，產品所需的第一個 1 億美金資金，將用於第一期後段(Phase 1b)與第二期(Phase II)臨床實驗，以及負擔後續在歐、美開發成本的 20%。
2. 相對的，在 2009 年 ZymoGenetics 向必治妥施貴寶公司收取美金 1 億 5 百萬元的授權費用，以及與第二期臨床實驗有關的美金 9 千 5 百萬元的里程碑款項(Milestone Payments)。
3. 另外，ZymoGenetics 可能可以收到下列額外的款項，包括

(1) 基於事先定義好的 C 型肝炎藥品開發與法規里程碑款項，但以美

⁵⁶ 同上, p. 7.

⁵⁷ 同上, pp. 16-17.

金 3 億 3 千 5 百萬元為上限；

- (2) 與其他指標(indications)有關的開發及法規里程碑款項，以美金 2 億 8 千 7 百萬元為上限；
- (3) 基於事先定義好的年度銷售里程碑款項，以美金 2 億 8 千 5 百萬元為上限：
 - 任何在美國共同商品化此系列產品所得利潤與損失的 40%。
 - 在美國地區以外產品銷售的權利金。

雙方各派相同數目的代表組成指導委員會 (Steering Committee)來督導整個研發活動，必治妥施貴寶公司並負責 PEG-IFN- λ 未來生產製造的所有責任，包括第三期(Phase 3)臨床實驗及商品的銷售。

ZymoGenetics 有權對 PEG-IFN- λ 在美國行使共同推廣(Co-Promote)或共同出資(Co-Fund)權，但此一權利必須在美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)接受生物藥劑授權申請(Biologics License Application, BLA)之後的 30 天內行使，而且 ZymoGenetics 必須分享在美國市場的收益或損失。在某些情況下，ZymoGenetics 可以選擇退出共同推廣，但保留共同出資的權利以及分享收益或損失。ZymoGenetics 也有權可以終止在美國共同推廣與共同出資，如此一來 ZymoGenetics 只能收取依美國市場銷售產品營收計算的權利金。

必治妥施貴寶公司也可以終止 ZymoGenetics 在美國市場共同推廣的權利，但 ZymoGenetics 在某些情況下將可以保留共同出資與分享收益與損失的選擇權；如果必治妥施貴寶公司終止 ZymoGenetics 共同推廣的權利，而且 ZymoGenetics 也放棄共同出資的選擇權，ZymoGenetics 將只能收取依銷售產品營收計算的權利金，而無法分享在美國銷售的收益與損失。

三、對外授權

ZymoGenetics 也試圖在資源與商業企圖的考量下，將那些未落入或不適合公司未來商業重心(commercial focus)的產品技術，包括限於診斷用的應用產品技術項目，對其他生物技術公司或藥廠開放授權，從而收取頭期款授權金(up-front license fees)、里程碑金(milestone payments)及依銷售金額計算之權利金。當然在此架構下，有時也會有針對地區限制的授權，這或許是 ZymoGenetics 惜售，也許是被授權公司初期不願支付過高的授權金，以致沒有形成全球市場的授權。

1. 授權 IL-20、IL-21、Factor XIII⁵⁸給諾和諾德公司

ZymoGenetics 於 2000 年與諾和諾德公司簽立具選擇權的授權協議，使諾和諾德公司可以自 ZymoGenetics 取得某些開發中產品技術的授權，但諾和諾德公司需要負責爾後所有開發的活動，並於達成事先定義好的開發里程碑時支付款項，以及產品上市後支付依銷售金額計算的權利金。

至 2009 年底截止，諾和諾德公司自 ZymoGenetics 取得授權的產品技術摘要如表 3-5。

表 3-5 諾和諾德公司自 ZymoGenetics 取得授權的產品技術項目(~2009 年底)

具選擇權授權費用					
產品			里程碑付款 (單位: US\$M)		
名稱	適應症	開發階段	2007	2008	2009
IL-20mAb	乾癬	Phase 1	\$1.0	\$2.0	\$3.5
	風濕性關節炎	Phase 1			
IL-21mAb	炎症性疾病	Pre-IND	3.5	-	5.0
rFactor XIII	先天性 Factor III 缺乏	Phase 3	6.82	5.0	2.5
	心臟手術	Phase 2			
權利金			1.26	0.29	-
合計			\$12.581	\$7.29	\$11.0

資料來源: ZymoGenetics 10-K – February 26, 2010, page 4

其中以 IL-21 為例，說明 ZymoGenetics 在對外授權之實務運作與演變。2001 年諾和諾德公司取得 IL-21 在北美地區以外全球市場之授權，但 2009 年 1 月，兩家公司重新架構雙方在 IL-21 的關係—ZymoGenetics 重新取回諾和諾德公司在 IL-21 的權利，而諾和諾德公司則保留在北美地區以外，對 IL-21 其他具體項目 (other embodiments)，包括 IL-21 抗體之開發權利，並有義務依任何產品的開發支付 ZymoGenetics 里程碑款項與權利金。因為此項改變，ZymoGenetics 擁有 IL-21 蛋白質全球產品開發與商業化的權利，但也因而有義務依任何 IL-21 蛋白質產品獲得核准上市時支付諾和諾德公司里程碑款項，以及支付北美地區以外依任何銷售金額而計算之權利金。

2009 年 12 月，針對該年初有關 IL-21 其他具體項目之合意，雙方同意進行

⁵⁸ ZymoGenetics 10-K Report (February 26, 2010), pp. 80-82
1-74

修正與增補，即 ZymoGenetics 同意給予諾和諾德公司全球地區之開發與商業化權利。基於此一條件之修改，諾和諾德公司支付第一筆里程碑款項美金 2 千 4 百萬元，並有義務依任何產品的開發支付 ZymoGenetics 里程碑款項與權利金⁵⁹。

2. 授權 Atacicept 給默克雪蘭諾公司(Merck Serono)

2001 年 8 月 ZymoGenetics 與默克雪蘭諾公司就 Atacicept 產品技術簽署一份合作開發與行銷協議(Collaborative Development and Marketing Agreement)，其中規範研究發展費用的分攤。2004 年 9 月雙方又進而簽署一份策略聯盟協議(Strategic Alliance Agreement)，強化雙方在研究、發展與商業化的策略聯盟關係。之後在一系列交涉下，ZymoGenetics 與默克雪蘭諾公司簽署四項與產品有關的協議，各該協議均涉及頭期款項、里程碑款項及權利金的討論與承諾。

2008 年 8 月 28 日雙方修改上述協議如下：

- (1) 修正前述針對 Atacicept 產品技術簽署之合作開發與行銷協議，並轉換成全球獨家授權合約，ZymoGenetics 免除提供研發經費的責任，而默克雪蘭諾需要支付里程碑款項以及依照全球淨銷售金額計算之權利金。
- (2) 修正前述之策略聯盟協議，取消未來共同開發(future co-development)時雙方共同研究的候選產品(product candidates jointly researched)，並建立一個機制使各公司可以有取得前述候選產品獨家權之選擇權。
- (3) 修正另外兩個既存之共同開發(co-development)與共同商業化(co-commercialization)協議，默克雪蘭諾取得 IL-17RC 之獨家授權及所有的權利，而 ZymoGenetics 則取得 IL-31 mAb 之獨家授權及所有的權利，以交換未來必須支付對方之里程碑款項與權利金。

基於上述各項原先的協議及 2008 年 8 月 28 日雙方修改的協議，ZymoGenetics 在 2007 至 2009 年三年期間在合作與授權收入(collaboration and license revenue) 項下分別認列了美金 1 千 1 百萬元、1 千 1 百 30 萬元，及 1 千 5 百 50 萬元。

⁵⁹ ZymoGenetics 10-K – February 26, 2010, p. 79.

第六節 涉及智慧財產之重大交易的探討

從 ZymoGenetics 分割獨立到被必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)併購的十年間，ZymoGenetics 的研發產出優異，但從市場的實現價值來看，卻與研發表現不相當。有關必治妥施貴寶公司併購 ZymoGenetics 的交易，市場分析家普遍認為 ZymoGenetics 的價值被低估。然而，客觀的交易數據背後必然有其商業上的現實原因。本研究試圖以 PEG-IFN- λ 產品技術為基礎，從 ZymoGenetics 與必治妥施貴寶公司的角度，探討本項併購案背後的因素，期能從中獲得啟示。

壹、由 ZymoGenetics 的角度來看公司被併購

2008-2010 年，這三年對 ZymoGenetics 而言是相當艱鉅的，三年來陸續發生的事件包括：

1. 2008 年 RECOTHROM 首次上市，市場反應並不熱烈，全年營收不及美金 1 千萬元，原先希望能有營收的現金來挹注公司高額研發費用的想法完全落空；
2. 帶領 ZymoGenetics 20 年的 Bruce Carter 博士在 2008 年秋卸任執行長(CEO)一職，僅專任董事長。執行長的職位則由 Doug Williams 博士接任；
3. 2008 年下半年爆發金融海嘯；
4. 所幸必治妥施貴寶公司中意 PEG-IFN- λ 技術的潛力；兩公司於 2009 年 1 月簽署共同開發合約(Collaboration Agreement)；對研發資金需求孔急的 ZymoGenetics 不無小補，但協議中 ZymoGenetics 必須先投入第一個 1 億美元於 PEG-IFN- λ 的先期研發中，對現金不足的 ZymoGenetics 仍是很大的負擔。
5. 因此 Doug Williams 博士不得不在 2009 年採取分兩階段的斷然裁員措施，以縮減開支。由表 3-6 中 2009 年與 2010 年上半年的研究發展與銷售、行政費用均較前期分別降低 12%左右即可看出端倪。
6. 雪上加霜的是，身為主要股東的 Warburg、Pincus Equity Partners L.P.等華爾街投資公司為因應金融海嘯的衝擊，於 2009 年表達亟欲出清手中

ZymoGenetics 的持股，如果這個動作在公開市場一經開展，勢必對 ZymoGenetics 當時已大為偏低的股價造成一大打擊⁶⁰。

表 3-6 ZymoGenetics 2007~2010 年上半年營運財務概況

ZymoGenetics 2007~2010 年上半年營運財務概況				
單位(US\$K)				
	2007	2008	2009	2010/上半年
營業收入				
產品銷售 (淨)	\$ -	\$8,779	\$29,596	\$20,893
權利金	6,259	6,290	1,307	527
合作開發與授權	<u>32,218</u>	<u>58,920</u>	<u>106,069</u>	<u>51,806</u>
總營業收入	\$38,477	\$73,989	\$136,972	\$73,226
成本與費用				
產品銷售成本	-	5,672	7,631	4,498
研究發展	142,340	126,678	99,194	43,422
銷售，行政	<u>46,890</u>	<u>60,238</u>	<u>62,202</u>	<u>26,620</u>
總成本與費用	189,230	192,588	169,027	74,540
營業利益 (損失)	(150,753)	(118,599)	(32,055)	(1,314)
淨利(損)	(148,144)	(116,241)	(43,344)	(6,190)

資料來源: ZymoGenetics 2009 年 10-K 報告(2010 年 2 月 26 日出版)，頁 64；及 ZymoGenetics 2010 年 10-Q 報告(2010 年 8 月 3 日出版)，頁 4

所以 ZymoGenetics 管理團隊只有四處尋求可能的買主，最後的結果是必治妥施貴寶公司決定以美金 8 億 8 千 5 百萬元併購 ZymoGenetics。有關必治妥施貴寶公司併購的考慮，請參考下節。至於有關併購價值的計算與分配，請參考第四章進一步的分析說明。

貳、由必治妥施貴寶公司的角度來看公司併購

美國必治妥施貴寶公司於 2010 年 10 月以美金 8 億 8 千 5 百萬元買下 ZymoGenetics 公司，多數市場評論員相信必治妥施貴寶公司收購 ZymoGenetics 的主要動機是為了要取得 ZymoGenetics 治療 C 型肝炎(HepC)的長效干擾素 (Peg-IFN-λ)之所有權。

⁶⁰ “How Bristol Myers Stole Zymo”, David Miller, October 07, 2010, 見 www.minyanville.com/articles/print.php?a=30450

兩家公司自 2009 年 1 月就一起合作開發 Peg-IFN- λ 。因此有些分析師認為必治妥施貴寶公司收購 ZymoGenetics 主要是為了它的 Peg-IFN- λ 產品，但也「免費」獲得了 ZymoGenetics 其他產品管線的藥物(pipeline drugs)及上市的产品 (RECOTHROM，重組凝血酶產品，控制手術後出血)。

由於 C 型肝炎(HepC)領域的競爭非常激烈，擁有該領域第三期藥劑的公司包括 Vertex(口服蛋白酶抑制劑 Telaprevir，或 VX-950)及默克藥廠(口服蛋白酶抑制劑 Boceprevir 或 SCH5034)，而 ZymoGenetics 所研發的 Peg-IFN- λ 原本是打算要取代標準療法的干擾素-alpha 成分。必治妥施貴寶公司除了與 ZymoGenetics 共同研發 Peg-IFN- λ 外，其本身亦有數種尚在研發階段的小分子藥物，但進度都未超過第二期階段。因此收購 ZymoGenetics 為必治妥施貴寶公司的 C 型肝炎組合(portfolio)增加了一個具有前景的藥物，使必治妥施貴寶公司可以在 C 型肝炎市場上和默克藥廠與嬌生集團(Vertex 的 Telaprevir 產品主要合夥人)競爭⁶¹。

併購一直以來是大型製藥公司建立生物製劑經銷權的主要因素。必治妥施貴寶公司透過收購與合夥關係切入生物製劑(與創新型小分子藥物)領域的策略，被視為公司「珍珠圖」的策略。必治妥施貴寶公司不斷進行一系列的收購，並且與擁有小分子藥物和生物製劑的生物醫藥公司聯盟與合夥。2009 年 9 月必治妥施貴寶公司收購單株抗體(MAb)公司 Medarex；BMS-Medarex 的收購意味著原本在傳統上仰賴小分子藥物的大型製藥公司逐漸看重生技製藥的趨勢，而收購 ZymoGenetics 也是必治妥施貴寶公司努力擴張進入生物製劑的策略之一。生物製劑主要是由生技公司所研發的成功藥品，大型製藥公司持續收購生物製劑及其研發公司，其實是為了因應公司產品線中明星產品的專利即將到期的壓力，以及在產品管線上的產品可能面臨臨床試驗失敗的風險等策略考量。Medarex 是這些珍珠中最大的一顆，而 ZymoGenetics 則是最新的一顆。根據必治妥施貴寶公司，珍珠圖策略使公司能擴展其產品管線將近 40%，且約三分之一的產品管線上藥物是屬於生物製劑藥物⁶²。

必治妥施貴寶公司的商業策略為⁶³：(1) 建立對病毒學研究的長期承諾；(2) 取得前景看好的第二期肝炎生物製品，PEG-IFN- λ 之所有權；(3) 取得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准的外科手術專用之生物製品，RECOTHROM；以及(4)獲得在腫瘤學與免疫科學的早期臨床與臨床前計畫。收購 ZymoGenetics 的結果，為必治妥施貴寶公司帶來了以下利益：

1. 擁有 pegylated 干擾素 lambda 的所有權，這是一種專門治療 C 型肝炎傳染病

⁶¹ Bristol-Myers Squibb 官方網站。

⁶² 同上。

⁶³ 同上。

的新型干擾素，當時已進入臨床試驗第二階段後期研發。若獲得批准，將會是必治妥施貴寶公司未來成長的重要貢獻者。雙方自 2009 年 1 月即共同合作開發此產品。第二階段前期為期 4 週與 12 週的研究成果曾在 2010 年美國肝臟疾病研究協會中發表。

2. RECOTHROM，一種重組凝血酵素(recombinant thrombin)，已獲得美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)批准，可用於手術過程中控制非動脈出血的局部止血劑。
3. IL-21 蛋白質，一種細胞激素(cytokine)，當時是在第二期的臨床試驗，極有可能用於免疫療法(immunotherapy)來治療轉移性皮膚黑素瘤(metastatic melanoma)。
4. 六個生物候選藥物的早期產品管線，包括治療異位性皮膚炎的 IL-31-抗體，當時尚在臨床前發展階段。
5. 從與默克藥廠(Merck KGaA)之附屬公司 EMD Serono 及諾和諾德公司(Novo Nordisk)合作的六個不同臨床試驗階段的合作計畫中獲得潛在里程碑款項與授權金。

第四章 重要議題的回顧與探討-訪談後的省思

本章依據蒐集到的公開資訊與訪談所聽到的見解，以 ZymoGenetics 的歷史發展階段為背景，探討 ZymoGenetics 在不同時期對智慧財產所採取的策略與管理模式，並探討實踐上所遭遇的困境。

在訪談的過程中，多位受訪者都會提到成立於西雅圖的另一家生物技術公司 Immunex，本研究決定在本章第三節加入該公司的歷史概況，試圖於本章第四節探討並回顧個案的成敗關鍵因素的重要議題時，援引 Immunex 的智慧財產價值實踐結果，以便進行案例之比較分析，希冀能歸納出影響智慧財產價值實現之因素。

第一節 ZymoGenetics 智慧財產價值實現的探究

本節從 ZymoGenetics 於各階段的研發表現、管理風格、營運方向或營運模式出發，討論其智慧財產的策略與管理所採取的方式，並試就其開發產品的市場表現，比對其自諾和諾德公司分割、公開上市以及被必治妥施貴寶併購的價格，探究其智慧財產價值實現的情況。

壹、創立初期（1981 年~1988 年）

一、研發表現與管理風格

ZymoGenetics 創立初期並未專注於發展重組蛋白質之製造系統的開發，而是利用其主力技術「利用酵母菌表達多胜肽」爭取委託研究(contract for service)，由客戶指定要開發的重組蛋白質，ZymoGenetics 負責開發。

在管理上，ZymoGenetics 沿襲學界開放自由的管理風格，多位受訪者均表示，由學術界的科學家所創立的 ZymoGenetics，仍不改其學術上開放研究成果的熱忱，某位受訪者甚至將當時的 ZymoGenetics 公司比喻為「ZymoGenetics 大學」。

二、智慧財產的策略與管理

研發費用龐大與資金匱乏是許多草創生技公司會面臨的困境。有受訪者感嘆當初若設有一個授權的機制，且由一位有經驗的業務開發人員來有效執

行，相信對初創時期營運資金極其困乏的 ZymoGenetics 應會有不錯的收入來源，很可惜這一部分並未掌握到。

另一位受訪者也指出，因為偶然的機會得以一覽 ZymoGenetics 與諾和諾德公司(Novo Nordisk A/S)就胰島素(Insulin)產品開發所簽立的協議文件時，才發覺其中有關權利義務及權利金的部分規範不清，且明顯過低，因而感嘆早期 ZymoGenetics 確實缺乏業務開發(business development)的人才，否則後來在諾和諾德公司名下的產品大賣時，ZymoGenetics 應可以獲得更多的收入。

面對草創初期資金不足的現實狀況，Benjamin Hall 教授在訪談中提到，他們必須爭取委託研究(contract for service)的機會，一方面彌補資金缺口，一方面則可開發新的蛋白質。ZymoGenetics 也在 1982 年到 1983 年間開始協助諾和諾德公司使用酵母菌系統生產人類胰島素，這也造就了後來諾和諾德公司於 1988 年併購 ZymoGenetics 的機緣。

本研究從公開資訊中得知，ZymoGenetics 公司草創之初，或許是因為對於商業經營技巧不夠熟稔，五年內換了六位執行長，創立者也都未久留於公司，且公司面臨資金嚴重匱乏的問題。

相較於 ZymoGenetics 於草創時期即陷於摸索商業經營技巧的困境，Immunex 生技公司則採取了不同的經營方式。Immunex 成立初期即延攬了熟悉資本市場、財務操作和業務開發的專業人才 Steve Duzan，且兩位科學家出身的創辦人皆全力投入於 Immunex 數年，直至 1989 年和 1994 年才分別去職。多位受訪者表示該公司是一家成立時就採取「商業導向」(business-oriented)的公司，並且於 1983 年搭上投資熱潮，順利公開上市，因此在經營上能夠取得較穩定的長期資金。

三、智慧財產價值實現的情況

限於 ZymoGenetics 草創時期距今已久遠，本研究無法取得其具體研發產出的資料與產品的銷售數字，但可由以下兩個成果來間接評論 ZymoGenetics 的智慧財產價值：一是實施「利用酵母菌表達多胜肽」技術生產之產品；一是諾和諾德公司的 Novolin 產品。依據華盛頓研究基金會(Washington Research Foundation, WRF)公布的資料，諾和諾德公司的胰島素、Merck & Co.與 GlaxoSmithKline 的 B 型肝炎疫苗以及 Merck 的人類乳突病毒疫苗(HPV vaccine) Gardasil 等產品，都使用以本技術為基礎的生產程序。另外，ZymoGenetics 也在 1982 年到 1983 年間開始協助諾和諾德公司使用

酵母菌系統來生產人類胰島素，產品則於 1988 年上市，被稱為 Novolin，可惜的是本研究無法找到此項產品的具體營收數字，否則 ZymoGenetics 在智慧價值的實現上就可以記上一筆。有趣的是，雙方在當時協議由諾和諾德公司提供小額投資參股，至於投資金額與占股權比例均無法取得。

基於上述資料，本研究認為 ZymoGenetics 草創時期所創造出的研發成果與智慧財產權，事實上已透過產品的銷售在市場上實現其價值，且價值匪淺，只是這些價值並未反映在 ZymoGenetics 公司本身的價值上。

貳、被諾和諾德公司併購時期(1988 年~2000 年)

一、營運方向與管理風格

ZymoGenetics 被丹麥諾和諾德公司併購後兩者之間的關係，以及被併購後 ZymoGenetics 在集團中所扮演的功能，本研究難以從公開資訊取得，僅能透過訪談取得相關資訊。

根據多位受訪者的回應，基本上他們都同意 ZymoGenetics 被諾和諾德公司併購後變成該公司的研發單位(research lab)，也因此 ZymoGenetics 的智慧財產策略與管理相較於被併購前，顯得較制度化且較紀律化(disciplined)。

在公司文化上，相對於美國的開放和積極，歐洲公司則略顯保守；一位受訪的生技產業觀察家如此形容：「像 ZymoGenetics 這樣的美國公司是較具創業精神(entrepreneurship)，願意接受風險，較樂觀，採取可行的態度，願意去尋找藥物背後的原理；而像諾和諾德公司這樣的歐洲公司則可能被釘標籤為『總是找理由去刪除專案』(always find reasons to kill projects)。」

本研究雖沒有機會訪問到諾和諾德公司，但經由各種資料與受訪者的回應，我們認為諾和諾德公司應該在大方向上主導 ZymoGenetics 的研究開發方向，且這些方向應與諾和諾德公司的本業(如糖尿病)有關，或其有興趣主題(如凝血劑)。但是，在實際運作上，ZymoGenetics 則採取了某部分開放和自主(autonomy)的原則，更貼切的說法是，除了上述兩項研究主題外，這兩家公司並沒有將 ZymoGenetics 的核心能力做更大的發揮。

二、研發與智慧財產的表現

ZymoGenetics 於 1988 年-2000 年作為諾和諾德公司完全擁有的研發單

位，其在研發與智慧財產上的表現大抵可以說明如下：

1. 諾和諾德公司在 1988 年-2000 年間對 ZymoGenetics 的研發投入，根據公開資料約為美金 4 億 5 千萬元-5 億元。
2. ZymoGenetics 對於諾和諾德公司的首次貢獻係協助於 1988 年推出人類胰島素產品“Novolin”，惟其具體營收貢獻與後續衍生產品之發展均無法於短期間內蒐集得到。
3. ZymoGenetics 的另一項貢獻則是協助諾和諾德公司在 1996 年 2 月於歐洲，1999 年 4 月於美國及 2000 年 5 月於日本推出治療部分 A 型及 B 型血友病患出血的“NovoSeven”⁶⁴。

三、智慧財產價值實現的情況

(一) 上市產品 NovoSeven

NovoSeven 自 1996 年上市以來，每年都為諾和諾德公司帶來上億丹麥克隆的營收(參表 4-1)，截至 2012 年為止合計營收貢獻了近 750 億丹麥克隆幣，折合美金約 134 億元左右⁶⁵。ZymoGenetics 對於 NovoSeven 的開發具有重大貢獻，選殖了人類 Factor VII 基因序列，開發了可以生產具活性重組人類 Factor VII 或 Factor VIIa 蛋白質的流程，並進而建構了諾和諾德公司的生產程序⁶⁶。

【表 4-1】NovoSeven 產品之歷年營收

單位：丹麥克隆幣百萬元 (DKK Million)

年度	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
營收 (DKK M)	150*	369	576	1,313	2,270	3,071	3,593
年度	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
營收 (DKK M)	3,843	4,359	5,064	5,635	5,865	6,396	7,072
年度	2010	2011	2012	合計: <u>74,886</u>			
營收 (DKK M)	8,030	8,347	8,933				

註：* 係估計值

(資料來源：諾和諾德公司各年度年報，本研究整理)

⁶⁴ NovoSeven 是一種可以協助形成血(凝)塊的蛋白質。

⁶⁵ 美金對丹麥克隆幣匯率以 1:5.6 計算。

⁶⁶ 詳細內容可參見 ZymoGenetics 2002 IPO Prospectus, p. 46。

(二) 總體研發成果的價值

ZymoGenetics 作為諾和諾德公司在北美蛋白質開發的重鎮，諾和諾德公司在這 12 年間對 ZymoGenetics 總計投入約美金 4 億 5 千萬元的經費⁶⁷。

在智慧財產價值實現的部分，我們可以依據 2002 年 1 月 31 日 ZymoGenetics 按美國證券交易委員會(SEC)規定為首次公開募股所發布的首次公開發行說明書(IPO Prospectus)文件，一窺 ZymoGenetics 在 2000 年第四季被獨立出來前，其研發成果在市場上實現價值的狀況。本研究摘要其主要貢獻如下：

1. 2000 年時，由 ZymoGenetics 研發的五種重組蛋白質產品，在市場上創造了超過美金 20 億元的年銷售額，占了整個蛋白質藥物市場總值美金 230 億元的 9%；這些產品及其銷售廠商分別為⁶⁸：
 - (1). 胰島素 Novolin 與 NovoRapid、昇糖激素 NovoSeven(Factor VIIa)與 GlucaGen，由諾和諾德公司銷售；
 - (2). 血小板衍生長因子 Regranex，由嬌生(Johnson & Johnson)子公司 Ortho-McNeil Pharmaceuticas, Inc.銷售；以及
 - (3). TPA 的類似物 Cleactor⁶⁹，由 Eisai 公司銷售。
2. 在生物功能與治療上應用的技術領域取得優勢的領先地位，包括獲得 200 個以上的美國專利，並申請約 400 個美國專利案。
3. 2000 年 11 月，諾和諾德公司決定將 ZymoGenetics 分割獨立，由投資公司⁷⁰以美金 1 億 5 千萬元的私募資金換取 ZymoGenetics 獨立後的 35% 股權，此意謂 ZymoGenetics 的價值(主要為智慧財產的價值)約在美金 4 億 3 千萬元。
4. 2000 年 9 月決定分割獨立之時，ZymoGenetics 將其擁有關於 Factor VII 與胰島素類似物的專利組合及其他權利讓渡給諾和諾德公司，並取得一

⁶⁷詳細內容可參見 IPO Prospectus (FORM 424B4), ZymoGenetics 2002/1/31, p. 2.

⁶⁸此段資料可參見 FORM S-1 Registration Statement, ZGEN 2001/11/2, p.1, p.4 & p.25.

⁶⁹TPA，是指「組織型纖維蛋白溶酶原激活物」(Tissue Plasminogen Activator, TPA)。根據 ZymoGenetics 2009 年 10K 的報告，Cleactor 的活性成份是 TPA 的類似物，Cleactor 是一種修飾過(modified form)的 TPA 蛋白，由日本的 Eisai 公司行銷，用於治療心肌梗塞或心臟。

⁷⁰包括 Warburg、Pincus Equity Partnership, L.P.以及與 Patricof & Co. Ventures, Inc.相關的公司。

次性美金 9 千 10 萬元的款項，之後 ZymoGenetics 再也無法收取上述 Factor VII 與胰島素類似物銷售的權利金。

此外，從 S-1 Registration Statement 的資訊，我們亦可了解 ZymoGenetics 被諾和諾德公司購併的後期，應被視為一個獨立運作的公司(參表 4-2)。需進一步說明的是，根據 ZymoGenetics 與諾和諾德公司所簽訂的資金協議(Funding Agreement)，ZymoGenetics 可取得為諾和諾德公司所進行各項研發專案成本的 110%做為報償。

【表 4-2】 ZymoGenetics 1990 年代後期營運財務概況

單位(US\$K)					
	1996	1997	1998	1999	2000
營業收入	\$64,387	\$67,679	\$66,744	\$69,675	\$32,464
營業費用	55,658	62,736	59,225	57,965	61,406
研究發展	45,678	50,428	49,886	48,415	49,337
業務與行政	9,980	12,308	9,339	9,550	12,069
營業利益	8,729	4,943	7,519	11,710	(28,942)
利息與其他收入	(721)	212	(528)	166	4,458
所得稅/(費用)	(3,394)	(895)	(1,273)	(2,454)	(5,893)
淨利(損)	4,614	4,260	5,718	9,422	(30,377)

(資料來源: ZGEN 2001/11/2 發布之 FORM S-1 Registration Statement，本研究整理。)

四、有關智慧財產的策略與管理的探討

透過訪談與公開資訊，本研究發現 ZymoGenetics 在被諾和諾德公司併購時期，其智慧財產的策略與管理有以下幾點值得探討。

1. 本研究發現且經兩位受訪者確認，ZymoGenetics 在諾和諾德公司的架構下，其營運活動受限於研究的階段，因此產生了以下兩個問題：
 - (1). 擁有某種程度的研究自主性(autonomy)，但研究後的成果大多被擱置，無後續開發的動作，以致許多專利與智慧財產的價值無法透過完整的策略與管理的方式彰顯或實現；以及

- (2). 即使研究項目符合諾和諾德公司的核心業務，但後續藥品的開發與商業化全由諾和諾德公司執行；因此，ZymoGenetics 並未參與後續智慧財產增值的活動，且無法得出具體的量化貢獻。
2. 本研究透過訪談，進而了解到至少有兩組智慧財產權，並未受到諾和諾德公司的重視：
- (1). 在 1990 年中期，ZymoGenetics 的科學家已經整理出 500 多個基因資料，並且為其規劃強力的專利組合，但是管理階層並不了解這些研發成果的意義與重要性，也未花心力繼續開發以提升研發成果的價值。
 - (2). 2008 年獲美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)核准的 RECOTHROM，其實在 1990 年代初期即已開始開發。在 1990 年代初期時，ZymoGenetics 透過”Tissue Glue”的產品專案架構於內部提案，但卻被諾和諾德公司否決。Tissue Glue 是由 (a) Fibrinogen; (b) Thrombin; 及 (c) FX III 三個技術面向構成，號稱可以在手術後形成類似皮膚的膜層，可以解決手術後失血的問題。

其中 ZymoGenetics 掌握(b)與(c)的技術，但是(a)的技術則由某公司予以專利保護，ZymoGenetics 科學家的構想是向該某公司取得授權，如此可以繼續開發完成 Tissue Glue 產品，但此案被諾和諾德公司總部否決，以致這項非常有創新與市場價值的產品構想束之高閣。至於根據(b)項 Thrombin 技術為發展主軸，於十多年後開發出來的產品 RECOTHROM，則因缺乏商業化策略，且產品功能僅小幅改善市場的需求，銷售成績並不如預期。

由上述兩項發現，本研究認為 ZymoGenetics 在被諾和諾德公司併購時期，仍具有很強的研發能力，其成果表現於五個(經由其他公司行銷)成功上市的產品和數百件美國專利。可惜的是，這期間 ZymoGenetics 所扮演的角色為諾和諾德公司的一個研發單位，僅扮演著新藥研發和商品化程序中上游的研發角色，沒有機會參與產品後續臨床研究和上市銷售的過程，因此未能透過被併購的機會來建立其新藥商品化的能力。另一方面，與母公司間存在著文化、管理風格及企業目標等差異，導致其研發成果無法透過計畫、管理和執行的程序來實現其價值，甚為可惜。

相較之下，1993 年被美國氫胺公司併購隨後於 1994 年成為 AHP 公司旗下子公司的 Immunex，於被併購期間與母公司間的互動關係，則與 ZymoGenetics 採取不同的模式。Immunex 即使被併購，仍以成為「發展與

行銷兼具的重量級藥廠」為目標，並與母公司間互動良好，例如雙方修改合作協議，且母公司協助延攬行銷人才等。綜言之，Immunex 在併購期間，在新藥研發和商品化程序中仍扮演全程參與的角色，與 ZymoGenetics 的研發角色並不相同，這些差異影響其研發與智慧財產價值實現的成敗結果。

參、自諾和諾德公司分割獨立至被必治妥施貴寶公司併購期間

(2001 年~2010 年)

ZymoGenetics 自 2000 年第四季由諾和諾德公司分割獨立後，即努力實施該公司在諾和諾德公司併購期間想要完成的大志，因此在智慧財產策略及管理上可以看出與過去 20 年大為不同的作為。謹於下文說明其陸續採取之措施與進展。

一、資金籌募

ZymoGenetics 於 2002 年 2 月初完成首次公開募股(IPO)，以每股 12 美元募得約美金 1 億 2 千萬元作為研發產品的營運基金。俟後由於研發支出與營運資金的需求亦曾多次募資，本研究彙整如下表 4-3。

【表 4-3】ZymoGenetics 2002~2010 年資金籌募一覽表

單位(M 股，US\$M)					
時間	活動	發行股數	每股發行價	募資金額	實際募得金額
2002	IPO	10.00M	12.00	120M	111.6M
2003	釋股	6.10M	12.50	75M	70.5M
2005	股票增資	7.5M	18.00	135M	126.9M
2010	股票增資	16.10M	6.00	96.6M	96.6M

(資料來源: ZymoGenetics 公開資訊，本研究整理)

二、研發方向

ZymoGenetics 於此期間內，其主要研發方向如下表 4-4 所示，初期集中於 rhThrombin、rFactor XIII、IL-21 與 TACI-Ig 等產品技術的開發，2005 年則增加 IL-29 的開發案。透過 ZymoGenetics 所公開的 2009/2010 年資訊，可觀察這些研發投入的交易狀況，顯示該公司在產品開發上似乎不順利。

【表 4-4】 研發專案與交易狀況一覽表

2005 年研發方案（技術/產品）	2009/2010
rhThrombin	2008 獲美國 FDA 核可上市
rFactor XIII	授權諾和諾德公司，2009/2010 年進入第三期臨床試驗階段
IL-21	諾和諾德公司取得授權，但於 2008 年終止授權協議
IL-21 mAb	諾和諾德公司於 2009 年取得授權
TACI-Ig (後改名 Atacicept)	與默克雪蘭諾(Sereno)共同開發，但默克雪蘭諾於 2009 年宣佈放棄
IL-29（後改名為 PEG-IFN-λ)	2009 年初，與必治妥施貴寶公司簽立共同開發協議

(資料來源: ZymoGenetics 年報與募資說明書，本研究整理)

三、研發投入

獨立後的 ZymoGenetics 在公司沒有充足營收的情況下，投入了大量經費於研發新藥上，在 2001~2010 上半年內，共計投入美金 9 億 2 千萬元的研發費用，如表 4-5 所示。若加計行政費用與業務支出，總營業費用高達美金 12.7 億元。

【表 4-5】 ZymoGenetics 2001-2010 年上半年營運財務狀況

(單位: US\$K)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010 上半年	合計
業收入	\$17,828	\$52,775	\$25,957	\$35,694	\$42,909	\$25,380	\$38,477	\$73,989	\$136,972	\$73,226	\$523,207
營業費用	62,034	89,381	86,361	122,589	122,936	161,674	189,230	192,588	169,027	74,540	1,270,360
-研究發展	48,052	66,053	67,748	99,089	99,615	128,450	142,340	126,678	99,194	43,422	920,641
-業務與行政	10,475	23,328	18,613	23,500	23,321	33,224	46,890	60,238	62,202	26,620	328,411
營業利益	-44,206	-36,606	-60,404	-88,895	-80,027	-136,294	-150,753	-118,599	-32,055	-1,314	-749,153
淨利(損)	-57,489	-30,343	-59,571	-88,756	-78,027	-130,002	-148,144	-116,241	-43,344	-6,190	-758,107

(資料來源: ZymoGenetics 歷年年報，本研究整理)

四、智慧財產權的策略、管理與價值實現

在積極投入研發的同時，ZymoGenetics 對其所掌握的智慧財產權，分門別類，採用不同的策略以作有效的管理、運用與增值(Value Enhancement)，其策略主軸為：

1. 對非主力(Non-Core)項目，對外授權(Out-license)給其他公司，取得授權費用與權利金，例如 IL-20、IL 22 與 FGF-18 等研發成果。然而根據公開的財務資料並看不出這些部分的貢獻，推測這些產品尚待被授權廠商開發上市後才能透過收取權利金回收。
2. 對具有潛力但投入金額過大的項目，採取授權與合作開發 (Collaboration) 的方式，包括 TACI-Ig(後改名為 Atacicept)與 PEG-IFN- λ 等；前者與默克雪蘭諾(Sereno S.A.)合作，後者自 2009 年元月起與必治妥施貴寶公司合作開發。

在智慧財產的管理與價值實現上，ZymoGenetics 採用靈活與彈性的策略，使公司得以在承擔風險和取得利益間取得平衡，舉例說明如下：

1. 於 2000 年第四季，與長期合作夥伴諾和諾德公司簽訂具選擇權之授權協議 (Option and License Agreement)，賦予諾和諾德公司對於 ZymoGenetics 的部分技術或產品具有選擇授權與否的權利，並負責所有後續藥品開發與取得認證許可等活動；相對地，諾和諾德公司於約定之里程碑達成時須支付款項，並應依產品銷售額支付權利金⁷¹。
2. 至少提出兩次專利侵權訴訟以取得和解金：
 - (1) 當 Amgen 公司公布將以美金 160 億收購 Immunex 的消息後，ZymoGenetics 隨即於 2002 年 3 月針對 Immunex 的暢銷藥品 Enbrel 提出其侵犯 ZymoGenetics 六項專利的訴訟⁷²。此案後來由收購 Immunex 的 Amgen 公司與 ZymoGenetics 於同年 12 月間達成和解，Amgen 及其銷售夥伴 Wyeth 公司為其 Enbrel 技術中的一項成分取得全球非獨家之授權，而 ZymoGenetics 則取得未揭露的一次性現金授權付款，而非持續性的授權金⁷³。

⁷¹ZymoGenetic Inc.- Form 10-K, February 26, 2010, p. 79.

⁷²“ZymoGenetics patent lawsuit hits at key time”, Seattle Times, March 11, 2002.

⁷³“ZymoGenetics, Amgen reach agreement in patent dispute”, Seattle Times, October 24, 2002.

- (2) 於 2006 年 8 月對必治妥施貴寶公司藥品 Orencia 提出侵犯其有關 Ig 融合(fusion)專利的訴訟，此案於 2008 年 10 月由必治妥施貴寶公司支付美金 2 千 1 百萬元後而結案⁷⁴。
3. 針對 PEG-IFN- λ 具市場價值潛力的項目，ZymoGenetics 與必治妥施貴寶公司簽訂共同開發協議(Collaboration Agreement)，其主要條款如下⁷⁵：
 - (1) ZymoGenetics 負責第一期及第二期臨床試驗，必治妥施貴寶公司則負責部份第二期及第三期臨床試驗、臨床及商業產品的生產製造、藥品核可所需之許可過程與商業化準備。
 - (2) ZymoGenetics 需要負責雙方合作開發所支出的第一個 1 億美元的金額，其餘的開發費用則由 ZymoGenetics 與必治妥施貴寶公司以 20%和 80% 的比例分攤。
 - (3) ZymoGenetics 於 2009 年自必治妥施貴寶公司收到美金 2 億元，包括 1 億 5 百萬的授權費用，以及開始第二期臨床試驗的兩筆里程碑款項共計美金 9 千 5 百萬元。
 - (4) 依產品開發進程或其他非 C 型肝炎應用的開發進程，或預先設定之銷售目標，ZymoGenetics 可分別收取不超過美金 3 億 3 千 5 百萬元、2 億 8 千 7 百萬元及 2 億 8 千 5 百萬元的額外款項。
 - (5) ZymoGenetics 可以分享在美國銷售此產品利潤的 40%，以及美國以外地區銷售的權利金。

在智慧財產的價值實現上，由 ZymoGenetics 獨立執行產品商業化的第一砲“RECOTHROM”，其上市後的表現其實並不成功。RECOTHROM 於 2008 年 1 月獲美國 FDA 核准上市，但在 2008 年與 2009 年的銷售金額分別只有美金 8 百 80 萬元與 2 千 9 百 60 萬元。這對 ZymoGenetics 的營運造成極為不利的影響。

綜合上述，本研究認為 ZymoGenetics 在獨立經營的這十年間，研發的過程並不順利，成功上市的產品並未符合市場的需求，縱使公司擁有為數眾多的專利，仍然無法取得投資人的信心，營運資金因而捉襟見肘，這也造成日後被必治妥施貴寶公司併購的主因。

web link: community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=20021224&slug=zymo240

⁷⁴ “ZymoGenetics gets \$21 million to end patent suit”, Seattle Times, October 23, 2008, web link: seattletimes.com/html/business/technology/2008302329_webzymo23.html

⁷⁵ ZymoGenetics Inc., Form K, 2010 February 26, P. 80.

另外，即使擁有為數眾多的專利，面對專利訴訟時，ZymoGenetics 獲得和解金額也不多。以對 Immunex 的暢銷藥品 Enbrel 提出侵權訴訟為例，當時一般權利金的計算是銷售金額的 0.5~1.0%，如果 Enbrel 的年銷售額為美金 10 億元，理論上 ZymoGenetics 每年可以有美金 5 百至 1 千萬元或更多的權利金進帳，然而依據公開的訊息得知，本案和解金只取得一次性的現金授權款項，外界也無法得知詳細的和解條件。依據受訪者的推測，ZymoGenetics 所主張的專利強度可能不足，以致無法取得高額的和解金。不管如何，訴訟和解金的進帳對每年需要美金 4 千 5 百萬至 6 千萬元營運資金的 ZymoGenetics 來說，不無小補。

肆、智慧財產價值實現之檢驗

以下本研究將從 ZymoGenetics 自諾和諾德公司分割獨立、被必治妥施貴寶公司併購兩個經營權更替時點的交易價值，試圖檢驗 ZymoGenetics 智慧財產價值實現的情況。至於 1988 年諾和諾德公司併購 ZymoGenetics 時的重大交易，因無法從公開資料取得，因此本研究不予討論。

一、自諾和諾德公司分割時的價值

自 1998 年諾和諾德公司併購 ZymoGenetics 至 2000 年 ZymoGenetics 分割獨立的 12 年間，母公司諾和諾德公司共計投入美金 4 億 5 千萬元支持 ZymoGenetics 的研發活動，期間包括了蛋白質與基因方面的基礎研究，然而限於資料取得與評價的困難，該等基礎研究的智慧財產權雖具商業潛力，但本研究並無法評估。

本研究依據 ZymoGenetics 於 2000 年第四季私募股權取得美金 1 億 5 千萬元而對價為 35% 股權的交易資料，推估 ZymoGenetics 當時整個價值約為美金 4 億 3 千萬元。由於 ZymoGenetics 為從事研發而本身不銷售產品的生物技術公司，因此本研究認為美金 4 億 3 千萬元在某種程度上反映出了 ZymoGenetics 整個公司的智慧財產價值。有趣的是，美金 4 億 3 千萬元接近諾和諾德公司控制 ZymoGenetics 的 12 年間所投入的研發費用總額美金 4 億 5 千萬元，投入成本幾乎等於價值，根本沒有加計任何利差(premium)。本研究雖認為這項交易低估了 ZymoGenetics 的公司價值，然而從以下兩個觀點來審視時，可以了解當時的交易價格仍有其背景原因。

1. 投資公司估價偏低的理由，似乎認為 ZymoGenetics 的優勢僅限於基礎研究，然而要讓研發的新藥成功上市，仍須面對不確定的風險和漫長的研發時程，因此 ZymoGenetics 所持有的智慧財產權價值日後是否真能實現？還有待審慎考量，因此有必要採保守的態度來估計其智慧財產的價值。

2. ZymoGenetics 在當時雖已成立 20 年，但營運內容專注於價值鏈前端的研發，終究欠缺研發新藥商業化過程所需的全面化商業經營技巧和經驗，因此分割後的 ZymoGenetics，在新藥開發、使用者需求、臨床法規、市場行銷，乃至商業化的組織、知識與技能上仍屬一片空白，因此有必要採保守的態度估計其智慧財產的價值。

二、被必治妥施貴寶公司併購時的價值

在評估 2010 年必治妥施貴寶公司併購 ZymoGenetics 的交易時，本研究採用投入費用與交易價格的比較邏輯來檢驗。

1. 在 2000 年到 2010 年 ZymoGenetics 獨立經營的這 10 年間，研發投入總額為美金 9 億 5 千萬元。
2. 2010 年必治妥施貴寶公司併購 ZymoGenetics 的對價為美金 8 億 8 千 5 百萬元。

有趣的是併購的價額美金 8 億 8 千 5 百萬元接近 ZymoGenetics 獨立營運的 10 年間所投入的研發費用的總額美金 9 億 5 千萬元，投入成本幾乎等於價值，同樣沒有加計任何利差(premium)。相較於 2000 年分割時，ZymoGenetics 於 2010 年除擁有多項專利外，研發管線中還有多項開發中產品，並且有一個上市的藥品 RECOTHROM。本研究認為這樣的交易價格偏低，推究其背後原因可能為：

1. 除了必治妥施貴寶公司深感興趣的 PEG- IFN- λ 外，ZymoGenetics 唯一開發上市的藥品“RECOTHROM”銷售不振，市場開發成果慘遭滑鐵盧，投資人很難對 ZymoGenetics 開發中的產品採取樂觀的態度。
2. ZymoGentics 自 2000 年全力投入高度期望的 IL-21 與 TACI-Ig (Atacicept)，前者諾和諾德公司於 2009 宣布放棄研發，改為取得 IL-21mAb 的授權；後者經過多年研發雖然進入第二、三期臨床試驗，但默克雪蘭諾公司也於 2009 年 9 月宣布放棄。這兩項新藥研發的失敗結局，等同對 ZymoGenetics 的管理階層與產品技術前景投以不信任票，尤其在金融海嘯之後資本市場態度轉趨保守，對 ZymoGenetics 而言更是沈重的打擊。

有關併購的價額美金 8 億 8 千 5 百萬元的計算基礎，可見於必治妥施貴寶公司在其 2012 年年報上的分配說明(參見表 4-6)，本研究擇要說明如下⁷⁶：

⁷⁶以下內容詳見 Bristol Myer Squibb 2012 年年報，頁 72-73。

1. 已開發之技術權利計價 2 億 3 千萬元，係指已上市之 RECOTHROM 的價值貢獻。
2. IPRD 係指研發階段智慧財產的價值，其中 IP 指智慧財產，RD 指研發階段。估價為美金 4 億 4 千 8 百萬元，其中又可依下列三類作拆分：
 - (1) 美金 3 億 1 千萬元分配給 PEG- IFN- λ ⁷⁷。
 - (2) 美金 3 千 3 百萬元分配給一項臨床研究進程為第二期(PhaseII)的產品。
 - (3) 美金 1 億 5 百萬元分配給 5 項處於在不同開發階段的產品。

值得注意的是，經過併購二年後的營運，RECOTHROM 在 2012 年達到美金 6 千 7 百萬元的銷售額，必治妥施貴寶公司似乎認為 RECOTHROM 難成大器，因此將之打入非關鍵(Non-Key)產品，並選擇在 2012 年認列美金 1 億 2 千萬元的損失，其中包括因競爭而必須降價的損失。

2013 年 2 月，必治妥施貴寶公司更進而將其所有銷售、通路、行銷交由 The Medicines Company 來負責，此項合作到 2015 年 2 月到期，屆時 The Medicines Company 有權依營業額的某個倍數購買必治妥施貴寶公司所擁有關於 RECOTHROM 的權利。必治妥施貴寶公司因而取得 1 億 1 千 5 百萬元的價款做為上述雙方協議的對價。

【表 4-6】必治妥施貴寶公司併購 ZymoGenetics 價格細項分配

可認定的淨資產 (Identifiable Net Asset)	US\$M
現金	56
有價證券	91
存貨	98
已開發之技術權利(Developed Technology Rights)	230
RD 階段 IP 價值(IPRD)	448
其他資產	29
其他負債	(91)
遞延所得稅	9
可認定的淨資產合計	870
商譽 (Goodwill)	15
併購價格	\$885M

(資料來源：必治妥施貴寶公司 2012 年年報第 44 頁，本研究整理)

⁷⁷估計基礎為 PEG- IFN- λ 之臨床進程為 Phase II b，估算未來現金流風險因素而使用之折扣率設定為 13.5%，FDA 過關機率設定為 47.6%，2014 年可出現正面現金流。

三、本研究之觀察

本研究將 ZymoGenetics 各階段智慧財產價值實現之檢驗整理如表 4-7。數據顯示 ZymoGenetics 在不同階段的研發投入，乃至該階段結束時公司價值的體現，並進而盡可能直陳其智慧財產權價值，單純的由數字來看，ZymoGenetics 公司在智慧財產價值與公司價值的提升上，雖做了很大的投入與努力，但最終仍因經濟環境、時間及組織核心能力不足等因素，市場交易價格僅反應出其研發投入的成本而無法創造更大的價值，甚為可惜。本章將於第二節探討 ZymoGenetics 在智慧財產策略與管理實踐上的問題與癥結，並於第四節藉由比較 ZymoGenetics 與另一家生技公司 Immunex，嘗試歸納出影響智慧財產價值實現的關鍵因素。

【表 4-7】 ZymoGenetics 各階段公司價值與智慧財產權價值

	獨立運作期	諾和諾德併購期	獨立/公開發行	被必治妥施貴 寶公司併購
	1988	2000	2010	
1981				
期間研發費用投入	N.A.	\$450M	\$950M	N.A.
期末公司價值	N.A.	\$430M	\$885M	N.A.
IPR 價值	N.A.	< \$430M	\$693M	N.A.

註:N.A.代表無法取得資料或本研究無法評估。

(資料來源：本研究結果)

第二節 智慧財產策略與管理在實踐上的問題與癥結

壹、問題的提出

藉由公司的公開資料與訪談結果，本研究發現大多數受訪者對於 ZymoGenetics 這家生技公司，同時存在著讚許與嘆息之觀感。在技術上，ZymoGenetics 掌握了 1980 年代重要的重組蛋白質表達技術；在 2000 年基因體解碼時代，其基因體研究的研發能力在生技公司中居於領先的地位。在專利申請與專利組合上，擁有數百件美國核准的專利及妥善的佈局思考。在時間上正逢 1980 年代生技公司的草創盛世及 2000 年代的生技公司成立浪潮。在產品開發上，創造了多件人類重組蛋白質治療藥物。ZymoGenetics 在研發、創新與專利申請上的卓越表現，皆獲得全部受訪者的稱許。

另一方面，ZymoGenetics 在資本市場上的價值體現並不符合其研發上的優異表現。如同本研究第三章的研究結果，ZymoGenetics 在 2000 年分割獨立時與 2010 年被必治妥施貴寶公司併購時的交易價值，還略低於該公司在交易前的研發投入成本，這樣的市場交易結果，等同於否決了 ZymoGenetics 的研發活動對其公司價值的任何增值；不成比例的研發表現與市場價值，不禁讓多數受訪者同聲感嘆。

誠如一位受訪者的感觸之言：「ZymoGenetics 是一個經典案例，該公司幾乎犯了企業成長與策略運用上的所有可能錯誤」。本節以公開資料與訪談所得為基礎，探討 ZymoGenetics 在智慧財產策略與管理實踐上的主要問題之癥結，希冀從中學習經驗，以為內省與惕勵之參考，並期能提供國內生技同業啟示，並引以為鑑。

貳、實踐上所面臨問題的癥結

本研究認為以研發為核心能力的 ZymoGenetics 在其商業化過程中，欠缺某些基本能力，以致在商業化的實踐過程中，無法極大化其智慧財產的價值。歸納其智慧財產策略與管理，在實踐過程中所面臨的癥結，至少有(1) 組織缺乏商業化的全面性核心能力；(2) 欠缺於動態環境中競爭的意識與務實的決策，以及(3) 在商業化的過程中迷失了公司定位的三大問題。

一、組織缺乏商業化的全面性核心能力

新藥研發與產品上市是一件專業分工與合作非常縝密精細的大工程，面對長期發展與高度不確定的風險，ZymoGenetics 必須將最擅長的基礎研究(basic research)結果，由實驗室靜態、單純的環境下，轉移到動態競爭、不可測、多方受限的複雜商業化環境中，以針對某項治療需求開發出符合法規規範的新藥。從 ZymoGenetics 最擅長的基礎研究到新藥上市，至少有三重挑戰：

1. 基礎研究的結果是否能真正滿足醫療上的需求，且有效解決目標疾病；
2. 基礎研究的結果能否通過各國藥物主管機關如美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)的嚴苛審核程序；以及
3. 商業化的進展速度和成果，是否經得起發展同質產品公司的競爭，且產品是否能獲得使用者，例如醫生、病患、保險公司等廣泛的接受。

本研究認為前二項挑戰屬於轉譯研究的範疇，第三項挑戰則屬於商業化策略與執行的範疇，而 ZymoGenetics 似乎沒有足夠的核心能力來處理上述三重挑戰。此結論可從下述 ZymoGenetics 於 2001 年所推動的四項新藥開發案，其中三件有具體結果的案例獲得部分的印證⁷⁸：

1. 辛苦開發多年的 rhThrombin (RECOTHROM)雖獲美國 FDA 核准上市，但市場銷售不佳，推論應屬商業化操作的問題。受訪者提到當年進行市調時，ZymoGenetics 錯誤解讀受訪醫師們表示「樂觀其成」的涵義；而上市後在定價策略上，疏忽了特別是「轉換成本」(switching cost)等其他因素的影響，甚至在定價策略上還採用較高的價格決策，導致 RECOTHROM 在市場上的接受度不高，且銷售業績不佳的結局。
2. 另兩項研發產品 IL-21 與 TZCI-Ig 分別在美國 FDA 審核的過程中，合作夥伴諾和諾德公司與默克雪蘭諾公司均宣布放棄，推測其主要原因應與 FDA 態度甚或與該等藥物是否真能滿足醫療上的實際需求有關。

本研究認為前述的三重挑戰，正考驗著 ZymoGenetics 組織的全面性核心能力，包括轉譯研究的能力與商業化的技能是否紮實，是否落實在組織各項功能、各項活動的基因內。本研究懷疑，在 1981 年到 2000 年這 20 年間，在面臨管理者劇烈更迭與著重基礎研究的組織內，可能欠缺著建構組織的全面性核心能力的

⁷⁸另一項產品 rFactor XIII 處於 Phase III 階段，因此尚難評論其發展結果。

認知。因此，縱使高階主管在 2000 年與 2001 年公司獨立分割時體認到這樣的問題，但要使公司的文化蛻變，建立全面性核心能力終非一蹴可及。而前述重大的藥品市場反應不佳及研發案件的停案，或許是一個落後指標，但正能反映出 2000 年與 2001 年間 ZymoGenetics 在缺乏全面性核心能力下所做的青澀決策。本研究推測當年的 ZymoGenetics 並無商業化導向的決策能力，而是以其具有的技術和智慧財產，依技術性導向做成商業決策。

二、欠缺於動態環境中競爭的意識與務實的決策

以 PEG-IFN- λ 藥品開發案為例，受訪者提出「很難想像 ZymoGenetics 直到開發後才感受到，其他競爭對手以發展口服 C 型肝炎新藥的 Vertex 藥廠對 PEG-IFN- λ 的價值影響具殺傷力」，由此顯見在整個開發過程中，整個組織對競爭對手技術威脅之漠視或低估；甚至過於執著「自己開發的產品最好」的迴避心態。欠缺於動態環境中競爭的意識與務實的決策，使得 ZymoGenetics 擁有好的技術、好的專利卻無法產出好的價值。在此，藉由某位受訪者提出的深刻體驗作為呼應：「對於開發案的選擇，除了憑藉壓寶的運氣外，我們更需要的是『批判性思考』(critical thinking)及『以科學基礎的務實決策』(hard science-based decision)。」

三、迷失企業的定位

本研究推論造成組織核心動力不足的原因，與迷失企業的定位有關。ZymoGenetics 於公司草創之初未能及早採取商業化導向的策略，加上被諾和諾德公司併購期間，公司被定位為母公司研發機構的背景下，使 ZymoGenetics 於 2000 年分割獨立後想由以基礎研究為主要的公司蛻變為以新藥開發為商業目標的企業，面臨了極艱鉅的挑戰。

(一) 草創初期的定位－學術化導向蛻變為商業化導向的瓶頸

多位受訪者對於公司於 1980 年代初期的經營均做出類似的表示，包括：ZymoGenetics 過於學術化、不像經營企業卻像是經營學術機構等，甚至有受訪者幽默的比喻當時的公司是 ZymoGenetics 大學，認為這一段期間的公司經營是一個「災難」(disaster)！

ZymoGenetics 草創時的文化傾向於學術導向，這與創辦人都是任職大學的教授有關。欠缺商業上營運的經驗與技能，使公司的運作如同實驗室，資金於創立五年內很快用罄。

不以商業化導向為公司定位的結果，使 ZymoGenetics 在草創初期忽略了企業存在的目的在於追求利潤的本質，對於研發成果採取學界開放的作風，對公司建立智慧財產權制度與保護措施形成了不利的條件，殊為可惜。另一方面，過度學術導向，導致 ZymoGenetics 在營運上採取學術界熟悉的合作研發和委託服務模式，卻缺乏彈性的商業模式、談判協商人才、財務規劃人才、業務推廣人才的情況下，ZymoGenetics 在創始初期就喪失了建構中、長期競爭力的大好契機。然而，面對商業競爭與市場的現實環境，且企業必須在有限資源與短期內達成績效的挑戰，由學者組成的經營團隊要將其熟悉的學術化導向風格，於短期內蛻變為商業化導向的風格，其面對的瓶頸與重大挑戰，不言可喻。

(二) 被諾和諾德公司併購時期的定位－組織定位的混淆

1988 年諾和諾德公司併購 ZymoGenetics，短期內解決了 ZymoGenetics 營運資金的問題；然而 ZymoGenetics 在被併購期間並未建構其商業經營過程中全面化的核心能力。

多位受訪者表示兩公司間存在著「文化的衝突」(cultural clash)、不同民族性及工作態度上的差異。兩位受訪者指出諾和諾德公司丹麥總部與美國子公司對 ZymoGenetics 在組織定位上有根本的差異，諾和諾德公司丹麥總部希望 ZymoGenetics 是「專屬諾和諾德公司的研究機構」，其基礎研究應與諾和諾德公司專注或核心領域有關的內容；相對的，ZymoGenetics 希望公司仍維持「生物科技公司」的狀態，能夠自主地決定其研發方向。

ZymoGenetics 必須仰賴諾和諾德公司的預算審核與經費撥付，且在諾和諾德公司期待的「專屬諾和諾德研究機構」架構下，仍存在著某種程度的自主性 (autonomy)，這種微妙的平衡狀態，維持到 2000 年 ZymoGenetics 被分割獨立為止。然而，本研究認為這種表面平衡的狀態，顯示出 ZymoGenetics 在諾和諾德公司公司架構下組織定位的混淆，也間接造成 ZymoGenetics 在研發和智慧財產投資上的浪費，茲以受訪者所提出的兩個事件為例：

1. ZymoGenetics 在 1990 年代中期，累積了 500 個基因的研究成果，並對這些成果設計專利組合及申請專利，但諾和諾德公司與 ZymoGenetics 對於這些專利作組合的管理、處分、從中萃取(extricate)出價值或進一步開發與增值，皆沒有任何想法或實際行動。
2. ZymoGenetics 所開發的“Tissue Glue”專案，掌握了 Thrombin 與 FxIII 的獨特技術，但另一項 Fibrinogen(纖維蛋白素原)的技術則為其他公司的專利所控制，ZymoGenetics 的科學家希望透過授權取得繼續開發的機會，但這項提

議被諾和諾德公司駁回。

本研究認為 ZymoGenetics 的團隊在被併購期間，限縮其活動於基礎研究(Basic Research)的範疇中，因而無從參與藥品開發(Drug Development)與上市的完整程序，錯失了培養組織核心能力的契機，著實可惜。

參、本研究的省思

綜合言之，本研究認為 ZymoGenetics 的企業發展過程中，由於無法突破上述三大問題的癥結，導致其研發產出和智慧財產無法獲得充分的利用，且無法在市場上極大化其智慧財產的價值。本研究以下列兩個例子，指出其未能突破癥結而對公司價值造成的影響：

1. 截至目前為止，ZymoGenetics 於全球申請之專利超過 2530 件⁷⁹；2006 年 ZymoGenetics 在美國生物技術公司中，其專利獲准量名列第九，共有 345 件核准的專利⁸⁰。可惜的是，這些專利的價值並未完全體現。根據受訪者，有數百件專利因為維護費用過高而選擇放棄(Abandon)。
2. 雖然 ZymoGenetics 最終以美金 8 億 8 千 5 百萬元的價值被必治妥施貴寶公司併購。客觀上，吸引必治妥施貴寶公司併購的主因，在於雙方間的 PEG-IFN- λ 治療 C 型肝炎合作協議，而這項產品正是必治妥施貴寶公司珍珠鏈(string-of-perl)策略中重要的一顆。然而在談判的最終時期，Vertex 藥廠開發的口服新藥在臨床試驗上出現正面消息(俟後 Vertex Pharmaceuticals 的 INCIVEK 與 Merck & Co.的 VICTRELIS 兩種治療 C 型肝炎的口服藥同時於 2011 年的 5 月獲得美國 FDA 核准上市)，導致 PEG-IFN- λ 項目因競爭者的正面進展而頓然前景黯淡，ZymoGenetics 的團隊在戰術上雖為股東爭取了較大的利益，然而在商業管理與產品策略上則略顯笨拙。

如果 ZymoGenetics 公司草創當年能夠像 Immunex 一樣延攬如 Steve Duzan 的專業管理專業人才來擔任高階主管或業務開發(Business Development, BD)人員，且採取商業化導向策略，或許能趕上 1983 年的股市熱潮，順利公開上市，建構商業化過程中全面性的核心能力，進而改寫 ZymoGenetics 公司的整個歷史。

⁷⁹ 於 Patent maps 網站中，設定 ZymoGenetics 為 assignee 的條件檢所，可得出 ZymoGenetics 於全球申請了 2530 項專利。

⁸⁰ Saurabh Aggarwal, Vinay Gupta & Sharmistha Bagchi-Sen “Insights into US Biotech Sector Using Patent Trends”, Nature Biotechnology, Volume 24, June 2006, pp. 643-651.

第三節 Immunex 智慧財產價值實現的剖析

壹、簡介 Immunex 的理由

個案分析因侷限於單一公司的探討，難免因欠缺比較組而失去評價成敗因素的依據；但是受限於時空背景、經營模式差異等種種動態因素，研究者亦難找出可供對照比較的公司。有鑑於此，本研究試圖選擇與個案 ZymoGenetics 公司營運性質相似、歷史背景相近的另一家同樣成立於 1981 年且位於西雅圖的生物技術公司 Immunex，試圖於探討並回顧個案成敗因素的重要議題時，援引 Immunex 的相似活動作比較，希冀能歸納出影響成敗之因素。另一個選擇 Immunex 的原因是受訪者中有曾先後任職兩家公司者，他們對於這兩家公司有過深入的接觸與研究。因此，在受訪時多少都會提及 Immunex，且對這兩家公司有諸多類似背景，但在市場表現的績效、被併購的時點、交易價值上卻有極大差異表示感嘆與評論。

需要事先予以說明的是，鑒於資料蒐集的有限性、訪談對象可能有保密義務或是否真正參與要務，及訪談對象的論點是否客觀公正等，均非本研究在短時間內可以查證。再者，本研究選用 ZymoGenetics 公司係作為個案研究所需，藉以獲得洞見和省思，臧否功過並非本研究之目的。

貳、Immunex 公司的歷史與背景⁸¹

一、公司大事記

1981：Steven Gillis 與 Christopher Henney 在西雅圖創立 Immunex。

1987：開始執行 Leukine 的第一個臨床試驗。

1991：美國 FDA 核准 Leukin 上市，用於骨髓移植的病患

1993：與美國氰胺(American Cyanamid)子公司 Lederle 合併，形成一研發中心。

1994：美國家用產品(AHP, American Home Products)收購美國氰胺公司，

⁸¹ 參考資料主要摘錄自“Immunex Corporation History, International Directory of Company Histories”, Vol. 50, St. James Press, 2003. 參見網路連結：
<http://www.fundinguniverse.com/company-histories/immunex-corporation-history/>

Edward Fritzky 加入 Immunex。

1996：美國 FDA 核准 Novantrone 用於轉移性荷爾蒙抵抗性攝護腺癌(hormone-refractory prostate cancer)病患。

1997：Immunex 與 Wyeth-Ayerst 合作於北美銷售 Enbrel。

1998：研究者選殖出關鍵性的免疫系統酵素 TACE 以及一健康免疫系統的關鍵基因 TRAIL；美國 FDA 核准 Enbrel 用於治療中度到重度的類風溼性關節炎。

1999：美國 FDA 核准 Enbrel 用於治療青少年類風溼性關節炎；產品總銷售額達美金 3 億 7 千 6 百萬元。

2000：美國 FDA 核准 Novantrone 用於治療多發性硬化症(worsening multiple sclerosis)。

2001：Amgen 宣布將以美金 160 億元併購 Immunex。

2002：Amgen 完成併購 Immunex。

二、公司歷史沿革

(一) 公司的營運方向與願景

Immunex 為致力於發展、製造及銷售治療癌症、傳染性疾病與自體免疫失調的生技藥品公司(biopharmaceutical company)。其企業策略較 ZymoGenetics 更為專注，且運用其研究專長，專注於開發針對免疫系統例如類風溼性關節炎的治療藥物，並延展研發領域至癌症和心血管疾病方面藥物。由 Immunex 開發上市的主要產品，摘要整理如下表 4-8 所示。

【表 4-8】 Immunex 開發上市的主要產品

通用藥名/ 商品名	適應症	美國 FDA 批 准日期	1999 年 銷售額 (US\$M)	2000 年 銷售額 (US\$M)
Etanercept/ ENBREL®	1. 緩解具有一種或多種不適反應的風濕性關節炎患者的病症。	1998.11	376.9	652.4
	2. 治療多關節患病青少年風濕性關節炎	1999.05		

Sargramostim/ LEUKINE®	1. 治療自体同源的骨髓移植	1991.03	69.1	88.3
	1. 用於治療急性骨髓性白血病患者在化療誘導後的白細胞毒性	1995.09		
	2. 用於來自 H L A(人白細胞抗原)相配的同種異體骨髓移植後的治療	1995.11		
	3. 用於動員外周血祖細胞和用于 PBPC 移植之後	1995.12		
	4. 用於配置多劑量瓶 (Leukine Liquid)	1996.11		
Mitoxantrone for injection concentrate (化學合成藥物)/ NOVANTRONE®	1. 用於治療繼發性復發多發硬化症	n.a.	n.a.	59.9
	2. 用於與類固醇藥物合用治療激素耐受的晚期前列腺癌，和其他藥物合用治療急性非淋巴細胞白血病	n.a.		

註：“n.a.”指未取得相關數據。

(資料來源：全球十大生物技術公司 2000 年經營業績分析⁸²，本研究整理)。

(二) 創業團隊

Immunex 創立於 1981 年，時值美國生物技術熱潮初期，由兩位投入產業的科學家 Steven Gillis 與 Christopher Henney 所創立，這兩位創立者均是熟稔免疫學研究之科學家，他們相信擁有專業發展能大量產出特定賀爾蒙用以對抗感染的方法，嗣後在西雅圖專利律師 Jim Uhlir 的鼓勵下創立了 Immunex 公司。

除了擁有科學背景的創業家外，值得一提的是 Immunex 在創立初期即有一位具異業背景的企業家 Steve Duzan 投入。Duzan 在加入 Immunex 之前從事工業用製冰機的行業，本身對於生物技術一無所知，但在籌資、財務操作與經營管理上具有專業經驗。在資金籌措部分，即使 Immunex 幸運的在 1983 年搭上投資熱潮並藉由首次公開募股(IPO)來籌資，但仍然不足以因應

⁸² 「全球十大生物技術公司 2000 年經營業績分析」，全文參見連結：
<http://www.bio-soft.net/doc/biocom.html>

每年鉅額的研發支出。Steve 則藉由他的背景與經驗，以小搏大，在關鍵時刻為 Immunex 引進資本或營運資金⁸³，使 Immunex 能安然度過 ZymoGenetics 難以熬過的 1980 年代後期。相較 Immunex 的資金籌措佈局，ZymoGenetics 則錯過了 1983 年與 1987 年兩次可以公開募股的黃金時代，終究在資金匱乏的困境下被諾和諾德公司所併購。

(三) Leukine 的研發與上市

1980 年代中期，Immunex 把研發重點放在介白素藥物(Interleukin drugs)與 GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)的開發。這兩項產品是免疫系統必要的蛋白質，其中，GM-CSF(商品名為 Leukine)為血液生長刺激因子(blood-growth stimulator)，可協助人體產生白血球，因此，Leukine 可以應用於幫助骨髓移植的病患在白血球被摧毀殆盡後對抗感染；另外，在化療相關領域上也深具應用的潛力。

即使在技術與研發上居於領先的地位，但是面對美國 FDA 的藥物核准程序的重重關卡，藥物的發展依舊存在著許多未知的變數，並牽涉著數百萬美金投入的回收與否，對於小型公司如 Immunex 而言，更是嚴峻的考驗。

面對鉅額投資下的不確定性與風險，Immunex 選擇與其他生技公司相同的方式，透過其他方法來籌措資金，甚至獲利，包括將其專有技術(proprietary technology)銷售或授權給大藥廠；或者與競爭者合併，透過合縱連橫來開發與銷售新藥⁸⁴。

另一困境則發生在 1983 年 Immunex 上市後不久，由於資本市場對整個產業存有懷疑，而且 Immunex 尚無出色表現，因此股票價格一度由每股 11 美元的高點下跌至每股 4 美元，顯示透過市場籌資的榮景不再。為了因應籌資的問題，Duzan 透過一些交易使 Immunex 獲利，例如和美國、歐洲的大藥廠協商，將 Immunex 已選殖得到的大多數主要免疫系統刺激劑(immune-system stimulants)基因的市場銷售與製造權利讓售出去，這些協議包括了著名的產品如 GM-CSF 與 Interleukin 藥物。

在整個 1980 年代中，Immunex 開發了多種具有潛力的技術，但多數讓

⁸³ 誠如律師 Stephen Graham 所言：“But time and time again, when Steve looked at a transaction with people, he could decide what a relative little guy had a right to expect. And then he would double it. And then he would go out and get it.”

⁸⁴ 部分分析家批評 Immunex 採用的策略，將會把公司帶往“基礎研究精品機構”(research boutique)的定位，而脫離其成為真正製藥公司並銷售新藥的原始目標。但不可否認的是，此一戰術對於確保 Immunex 在惡劣的生技藥物環境下繼續營運，有其必要性。

售或授權給其他公司，這些交易為公司帶來了漸增的收入與授權金⁸⁵，但由於在新產品開發上持續投入鉅額研發費用，因此收益與高額損失間仍不成比例。總而言之，Immunex 在 1985 年到 1990 年的五年期間，整體營業損失接近美金 3 千萬元。

Immunex 的營運在 1990 年代初期開始轉向正向收益。在 1989 年一系列大膽與複雜的交易下，Duzan 將其許多藥物的權利重新買回、銷售與交換。這樣的結果導致 1990 年時 Immunex 得以取得獨立銷售研發產出的地位⁸⁶，Duzan 認為：「在這個產業，你必須成為一個銷售的組織，因為這是取得足夠現金以支持研究的唯一途徑。⁸⁷」。

1991 年 3 月，Immunex 終於取得美國 FDA 核准於美國境內銷售 Leukin，用於治療骨髓移植的病患，公司股價一度衝上每股 59 美元的高點，而 Immunex 也展開非常積極的行銷活動，但是 Leukin 的營收仍未達某些股市分析師的期待，其主要原因是競爭對手 Amgen 推出的新藥“Neupogen”於 1992 年時獲得美國 FDA 的核准上市，該藥物除了用於骨髓移植外，更可用於更大的化療應用市場。兩家公司採取不同的產品策略，造成了銷售上的極大差異，由 1993 年的銷售金額可見一斑，Leukine 銷售額只有美金 2 千 2 百 90 萬元，而 Neupogen 銷售額卻高達美金 2 億 9 千萬元。誠如西雅圖證券分析師 Deborah Wardwell 所評論：「一家公司在海洋中運作；另一家卻在小池塘裡活動。」⁸⁸。

(四) 被美國氰胺公司(American Cyanamid)併購

在 Immunex 的成長歷史中，由於在產品、技術上的優異表現與發展潛力，於 1993 年 6 月吸引美國氰胺公司的矚目並將 Immunex 買下，嗣後將 Immunex 與其旗下的 Lederle Oncology 合併成一個全新、公開上市的公司，公司名稱仍維持為 Immunex。然而，Steve Duzan 因早年對 Leukine 採取的產品策略，導致產品上市後超過 90% 的市場拱手讓予 Amgen 的結果，遭受

⁸⁵於 1985 年與 1987 年分別有 US\$2.4M 與 US\$11.3M 的收入，於 1989 年則達到 US\$23.3M。

⁸⁶其中最為人津津樂道的例子是 Duzan 重新自德國合作夥伴 Behringwerke AG 手中取回 GM-CSF 與一些 Interleukin 藥物在美國的共同行銷權(comarketing right)。不過，採取這樣的決策是冒相當大的風險的，因為在當時 GM-CSF 尚未取得美國 FDA 核准。

⁸⁷James E. Lalonde (April 15, 1990), “Banking On a Blockbuster—Wall Street Now Sees ‘Transformed’ Immunex”, *Seattle Times*, <http://community.seattletimes.nwsourc.com/archive/?date=19900415&slug=1066438>.

⁸⁸原文為“One company operates in an ocean, the other operates on a pond.”，參見“Immunex Chief Rolls With The Punches – Fritzky Tries To Help Company Through Change As Its Parent Gets Caught In A Takeover Play”, *Seattle Times*, August 8, 1994. 全文可見連結：
<http://community.seattletimes.nwsourc.com/archive/?date=19940808&slug=1924300>

質疑，因而於 1994 年被迫去職⁸⁹，嗣後，由美國氫胺公司改派 Edward Fritzky 接任執行長的職位。

1994 年中，American Home Products (AHP)買下了美國氫胺公司，成為 Immunex 的主要股東，而執行長 Edward Fritzky 則獲得留任，並在 Immunex 的既有利基下，持續往具發展與行銷的重量級藥廠方向邁進。同年，美國 FDA 拒絕核准 Leukine 用於已被 Amgen 獨享高達 5 億美金的化療市場。

透過研發上的努力、現有產品的經營與行銷的推廣，Immunex 的財務展望在 1995 年與 1996 年獲得改善。1996 年美國 FDA 核准 Novantrone 用於末期前列腺癌患者的止痛用途。隨著產品銷售額的增加，營收亦逐漸成長；研究上則專注於商品名為 Enbrel 的 TNF 的受體(receptor)。AHP 的子公司同時也是抗發炎市場領導公司的 Wyeth-Ayers，加入 Immunex 的董事會協助 Enbrel 的投資與市場行銷。Immunex 與 AHP 重新變更研究協議，使得 Immunex 在研發上有較少的投資考量，且加入了一些行銷的資深副總裁。使得 Immunex「從具有少數品項藥品的生技研究公司，轉型為發展創新與新藥物的醫藥企業」。

1997 年對 Immunex 而言是突破性的一年，因為在治療類風濕性關節炎的競爭中，其產品 Enbrel 成為第一個成功進入市場的贏家。Novantrone 用於轉移性荷爾蒙抵抗性攝護腺癌(hormone-refractory prostate cancer)病患的新適應症也開始上市。為了結合其他技術以加速研發，以及面對醫藥產業的強烈競爭，Immunex 與其他機構形成策略聯盟⁹⁰。

(五) Enbrel 獲核准上市

1998 年是 Immunex 另一個重大突破年，因為美國 FDA 核准 Enbrel 用於治療中度至重度類風濕關節炎的病患，以彌補當時治療藥物之不足，Enbrel 成了治療風濕性關節炎的新一類藥物。

伴隨產品成功而來的是財務上的成功，Immunex 所有產品銷售額達到了每年美金 1 億 7 千萬元的紀錄，癌症產品的銷售額亦呈現增加。Immunex 和 AHP 重新修改了策略聯盟的內容，AHP 取得發展某些癌症產品的選擇權並歸還 Immunex 某些癌症產品的全球權利。透過與 ArQule、Genetics Institute、Digital Gene Technology 與 Medarex 的聯盟，增加 Immunex 產品的成長與發

⁸⁹Immunex 的創辦人 Christopher Henry，於 1989 年離開 Immunex 另創顧問公司。Steven Gills 於 Steve Duzan 離職後接任過渡時期的執行長數個月，於 1994 年 9 月離職。

⁹⁰包括基因體公司 Digital Gene Technologies, Inc.以及美國腫瘤學家(U.S. oncologists)網絡等。

展能量。

Enbrel 銷售額於市場上持續地成長，1999 年全美銷售額達到美金 3 億 6 千 7 百萬元。另外，Immunex 也開始建設其硬體設施，於華盛頓州的 Bothell 建設了一 50,000 平方英尺的程序發展設施，與 Wyeth-Ayers 合作重新整修位於羅德島州(Rhode Island)的商業規模生物製劑工廠的生產線，並且著手於西雅圖建構一名為 Helix Project 的研究與技術中心，計畫建構出一個免疫系統科學的世界級團隊。

2000 年的銷售額主要由抗發炎(Enbrel)與特有產品(Leukine、Novantrone、Thioplex、Amicar、Methotrexate sodium injectable 及 Leucovorin calcium)兩大類組成。其中 Enbrel 達美金 6 億 5 千 2 百萬元，佔總銷售額的 76%。

Immunex 與 AHP 的銷售合作關係是 Immunex 擁有 Enbrel 於美國與加拿大的銷售權利，AHP 則擁有其他國家的權利，但 Immunex 並未對 AHP 收取銷售權利金或分享銷售收益。Leukine 則僅於美國銷售並由 Immunex 推動。2000 年 Immunex 分別與 Celera Genomics、Abgenix 及 Cambridge Antibody Technology 簽訂合作契約，發展基因體與人類單株抗體的藥物。

(六) Immunex 宣布與美國安進公司(Amgen)合併

2001 年 12 月 17 日，Immunex 宣布與 Amgen 及 AMS Acquisition, Inc 合併的計畫，Immunex 的交易總價為美金 160 億元，這件併購案於 2002 年 7 月 16 日完成。關於這項交易，Amgen 的執行長 Kevin Sharer 表示：「Amgen 將因此交易增強其生物技術的領導地位，透過擁有廣泛的重要藥物，包括已受驗證的暢銷藥物 Epogen、Neupogen 與 Enbrel。」此外，Amgen 透過此併購也延攬了重要的人才，包括延攬 Immunex 的前執行長 Ed Fritzky 進入 Amgen 的董事會，以及 Immunex 的前副總與技術長 Doug Williams 領導位於西雅圖的團隊。Doug Williams 後來成為 ZymoGenetics 的執行長，Bruce Carter 博士於 2004 年延攬他加入 ZymoGenetics 擔任研發長，並於 2008 年底接任執行長。

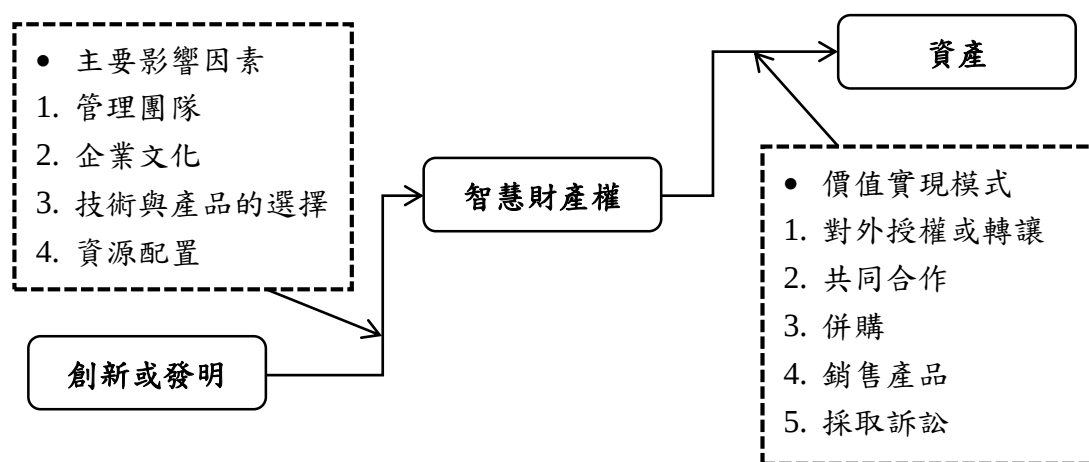
第四節 影響智慧財產價值實現的關鍵因素－相關案例之比較分析

本章第二節討論個案公司 ZymoGenetics 在智慧財產策略與管理實踐上的問題與癥結，本節將透過訪談結果、研究討論並援引 Immunex 作為比較之公司，試圖歸納出影響智慧財產價值實現的關鍵因素，以作為企業經營之參考。

壹、由創新到資產－智慧財產的策略與管理

本研究發現，以研發為主要活動的生物技術公司，由於早期欠缺上市產品的銷售營收，要如何應用智慧財產，將創新轉化為資產，且在轉化過程中極大化資產的價值，端視智慧財產的策略與管理的商業技能。創新轉化為資產的活動主要包含三個階段，一是創新與研發、二是形成智慧財產權、三是價值實現。創新轉化為資產的流程概念，如圖 4-1。

【圖 4-1】 由創新轉化為資產的概念圖



(資料來源：本研究結果)

一、影響創新或發明形成智慧財產權的因素

經由本屆跨領域科技管理研習班(MMOT)訓練課程以及訪談結果的省思，本研究提出四個影響生物技術公司的創新或發明形成智慧財產權的主要因素，茲分別說明如下：

(一) 管理團隊

MMOT 的講師及多位在智慧財產權實務工作的受訪者一致認為，智慧財產權的管理是極度專業的領域，因此在公司策略形成的同時，智慧財產權的策略也必須被審慎的考量與計畫。由此可見，智慧財產權的管理與策略，形同公司企業策略的一環，必須要有整體的考量和規劃。

本研究發現 ZymoGenetics 雖然擁有領先的技術及為數眾多的專利，但因長期將公司定位為研發型生技公司，缺乏全面性的商業化技能，使公司無法將智慧財產權的策略結合商業化的策略，導致大量的智慧財產權淪為空泛的證書，無法有效地在商業化活動中彰顯其價值。

(二) 企業文化

大膽、自由的研究風氣有利於創新的形成，但隨著創新的產出，企業必須有商業層面的審慎思考，並透過法律的方式將其創新具體化為權利保護。

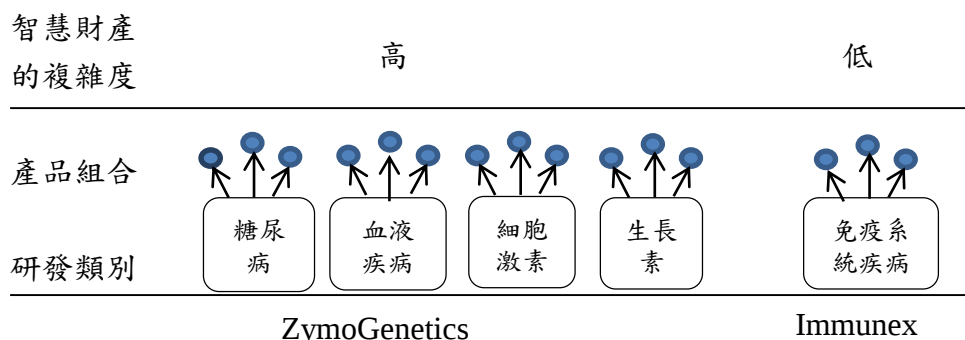
本研究發現 ZymoGenetics 在研究方面採取大膽、自由及積極的態度，然而在公司經營上卻沿襲學術界開放、分享研發成果的風氣。以創立者 Benjamin Hall 教授所發明的「利用酵母菌表現多胜肽」技術為例，因為該學術分享的風氣，導致該技術日後被企業界大量應用，雖促進了產業的發展，但也因欠缺商業化考量的結果，致使 ZymoGenetics 失去了競爭的優勢，無法透過授權等方式從市場中獲得回饋。

(三) 技術與產品的選擇

技術與產品的選擇是影響智慧財產權的管理與策略，甚至是費用的重要因素。通常企業在選擇其發展的技術與產品時，必須依據既有的技術核心能力與資源規劃等，配合其商業策略來做出抉擇。

ZymoGenetics 透過既有重組蛋白質技術的核心能力以及 1990 年代開始建立的基因體學等技術出發，選擇發展人類生長賀爾蒙、糖尿病相關激素、血液疾病相關蛋白、細胞激素等諸多領域的產品；相較於以免疫系統疾病為主軸，向外衍伸核心能力的 Immunex 而言，ZymoGenetics 採取的智慧財產權管理與策略相對複雜許多(如圖 4-2)，需要投入的專業技能與資源也會更多。

【圖 4-2】 技術與產品的選擇對智慧財產權管理與策略的影響



(資料來源：本研究結果)

(四) 資源配置

另一個影響創新或發明形成智慧財產權的因素是企業對於資源配置的考量。以研發為主要活動的新創生物技術公司，通常會面臨的一個問題是「該做的事很多，但能用的資源卻有限」，如何執行資源配置及各項工作的優先順序，常考驗著管理階層的智慧與技能。

本研究引用受訪者的意見來作為對企業的建言：「智慧財產權對於新創公司具有不可或缺的重要性，但在有限資源的情況下，企業能做的是透過審慎的分析與規劃，決定申請專利的優先順序及採行的策略，在保護研發成果的同時考慮降低申請專利的費用，但決非捨棄專利保護。」

二、智慧財產權價值實現的模式

在價值實現的模式上，為了分擔風險並度過產品上市前的資金匱乏困境，生物技術公司通常靈活的採取下列五種模式：

1. 對外授權或轉讓權利
2. 共同合作
3. 併購
4. 銷售產品
5. 採取訴訟

其中，共同合作的合約中通常伴隨著授權、交互授權、利益分享以及選擇權的約定，在風險共同負擔、利益共同分享、經營活動共同參與的基礎下，讓合作夥伴得以在研發的各階段中，能有彈性的、靈活的選擇退場或獲利回收。

貳、由創新到資產－ZymoGenetics 與 Immunex 的比較

本研究歸納受訪者的觀點，比較 ZymoGenetics 與 Immunex 兩公司的文化、經營管理、技術人才與智慧財產保護如表 4-9。惟需提醒的是，限於受訪者的主觀認知與研究時間所限，表 4-9 的資料或許不能真實的表達兩公司的實際狀況；至於更詳盡的內容與真實情況，則有待後續學者做進一步的驗證與研究。

【表 4-9】由創新到資產－ZymoGenetics 與 Immunex 的比較

	ZymoGenetics	Immunex
創立者風格	完全學術化作風	創立初期即有商業化考量並延攬具商業化經驗的經理人
營運的控制	科學研究導向	商業化導向
營運風格	開放、慷慨、有彈性	封閉、商業為重
資訊分享程度	高	封閉
委託研究契約	有	無
智慧財產保護程度	考量層次少	保護完整
轉譯研究強度	弱	強
團隊優(+)劣(-)勢比較	(+)基礎科學與技術 (-)缺乏藥物開發與臨床醫學人才、知識與經驗 (-)團隊合作	(+)基礎科學與技術 (-)擁有免疫學上最優秀的人才 (+)團隊合作
價值實現概況	2000 年分割時，公司價值約美金 4 億 3 千萬元； 2010 年被併購時公司價值約美金 8 億 8 千 5 百萬元	2002 年被 Amgen 公司併購之交易價格為美金 160 億元

(資料來源：本研究結果)

參、關鍵因素的歸納與啟示

一般認為 Immunex 能以高達 160 億美元的價格被 Amgen 併購，主要原因在於 Immunex 擁有超級暢銷藥物(blockbuster drug)“Enbrel”，然而 Enbrel 的成功是 Immunex 策略成功和長期努力的結果，並非 Immunex 的好運氣所致。本研究無意以結果論或後見之明來評價一家公司經營的成敗，但選擇 Immunex 做為比較

公司的目的，乃是希望透過各個層面的比較，萃取出影響生技公司成敗的因素。本研究認為新藥研發的成敗並非如表面上所見的全憑在開發時「押寶」的運氣；相反的，本研究認為生物技術產業因其精細審密的專業分工與動態的商業環境性質，企業團隊做客觀理性的分析之「批判性思考」以及「以科學為基礎做務實決策」的能力，才是影響生技公司成敗的深層原因。

本研究整理並歸納影響生物技術公司之智慧財產價值實現的關鍵因素，茲說明如下：

一、以商業化導向為公司的定位

學術分享的風氣與商業競爭的考量，全然是不同的價值觀。在企業以營利為目的與現實資本市場的嚴峻考驗下，公司的定位必須完全採以商業化導向作為一切活動的思考基礎。對於來自學術界的創業者而言，具備商業化思考的價值觀是必備的入門課程。

二、創業初期即應建立商業化過程中全面性的核心能力

生物技術產業特別是新藥開發的領域，存在著高度專業分工、研發時期長、獲利回收時程長、高度風險的特質，成敗的結果往往於著手開發的數年之後才體現，但卻於研發初期即埋下成敗的種子。因此，企業除了必備的科學與技術人才外，為了禁得起資本市場長期且現實的考驗，必須於研發初期即引進商業人才，建立起商業化過程中全面性的核心能力。這些能力包括如何籌資、管控風險、建立合作關係、取得短中長期的營運資金、管理智慧財產、授權與協商以及危機管理等，才能協助企業於研發初期透過全面性的策略思考做正確的事，而非在問題發生時，受限於現實環境，被迫採用戰略性的思考，僅能在環境的限制下完成事情。

三、智慧財產的策略應結合商業化的策略

對於擁有技術但欠缺產品的生物技術公司而言，智慧財產權特別是專利乃是交易的主要標的，獲取資金的主要基礎。因此，智慧財產的策略應與商業化的策略緊密結合。具有強力的智慧財產組合及配合研發進程的專利佈局，於價值實現時(例如合作研發或對外授權)能發揮較佳的槓桿作用(Leverage)，使企業能獲得最佳的談判地位，進而獲取最大的利益。

四、在有限資源下審慎執行智慧財產的佈局與管理

資源困窘、卻事務繁多，是生物技術公司必然面臨的考驗，然而智慧財產權對於新創公司具有不可或缺的重要性，在有限資源下，企業必須具有規劃智慧財產組合及建構佈局策略的能力，並應有深刻認知「有用的專利是資產，沒用的專利是負擔」的務實觀念，在有限資源下審慎執行智慧財產的佈局與管理。

五、重視轉譯研究的概念

轉譯研究的基本概念是「From bench to bedside」，是指從基礎科學到生產新藥、儀器與病患治療選擇的企業治理知識，也就是基礎科學與臨床醫學間的介面，目的是產出可供商業上或臨床上使用的新治療方案。許多生技公司如 ZymoGenetics 過度專注於基礎科學或技術上的深度，容易忽略臨床上使用和市場的需求，導致成功地完成商品，卻失去市場的共鳴。因此，企業於研發過程中，應務實的面對動態環境的競爭狀況和臨床需求，適當的修正其研發策略，才能極大化其研發的價值。

第五章 結論與建議

第一節 結論

本研究透過研究個案公司 ZymoGenetics 的發展歷程，一窺三十年來美國生技公司在商業動態環境下經營的縮影，綜觀其發展歷程與本次「跨領域科技管理研習班」(Multidisciplinary Management of Technology, MMOT)受訓所得，本研究得到下列幾項結論：

1. ZymoGenetics 的草創者均來自學界，於 1988 年被丹麥諾和諾德公司所併購，反映出美國大環境下學術創新轉移至產業界的自由與開放程度。
2. 美國資本市場自 1980 年 Genentech Inc. 首次公開上市起，提供生技公司良好的創業和投資環境，此為美國生技產業活絡發展並領先全球的主因之一。
3. ZymoGenetics 在其發展的三十年間，協助了至少七項重組蛋白質藥物上市，反映出其研發能力的強度。
4. 智慧財產是生技公司的重要交易標的，其重要程度甚至遠超過有形資產。美國公司利用其智慧財產權，透過彈性與靈活的合作研發、授權活動、增資、併購、訴訟等活動，獲取高額利潤或取得營運資金。
5. 除了基礎技術、投資環境外，美國生技產業的周邊環境亦存在著豐富、專業的支援性服務業，包括創投、技術服務、諮詢服務、法律服務業等，這些服務業為生技公司即時提供商業化過程所需的解決方案，也為生技公司提供所需的營運人才，並協助企業正確且有效地執行營運活動。

6. 生技公司特別是以新藥開發為營運目標的公司，除了技術核心能力外，應於草創早期即以商業化導向做為公司的定位、建立商業化過程中全面性的核心能力，並重視轉譯研究的發展，方能獲得成功的契機。
7. 在智慧財產的管理與策略方面，生技公司必須及早將智慧財產的策略與商業化的策略一併考量，除重視智慧財產的價值外，並應於有限資源下審慎執行智慧財產的佈局與管理。

基於上述七項研究結論，我們要探討如何將生技公司成功的基礎落實於國內的大環境。本章第二節將基於本研究之結論，對國內生技產業與政府政策提出建議。

第二節 建議

依據本研究之結論，我們試從各個不同層面，為國內生技產業與政府政策提供下列建議。

壹、對國內生技產業的建議

一、對於以科學家和學者為主的新創事業團隊的建議

1. 企業的首要目的是營利。因此，企業經營與規劃必須考量永續經營，且公司的組織營運必須靠團隊合作來共同經營與共同成長；
2. 務必瞭解個人專業與能力有限，必須建構商業化過程全面性的核心能力；並應及早延攬不同專業如業務、財務等人才來建立此能力。
3. 研究的標的無限，但企業的資源有限，應採商業化導向，以科學為基礎，務實思考，於眾多研究標的中審慎取捨，聚焦事業發展的方向。

二、有關專業分工與團隊合作的建議

1. 在選定的企業策略與商業模式下，各功能團隊的運作，協調、整合是企業經營成功的關鍵，建議採用轉譯研究的概念，設計分工與合作的機制，使商業化策略能靈活修正，且有效率地執行。
2. 在要求團隊合作的同時，應設計符合計畫執行團隊的績效評鑑指標，建立激勵制度，以落實計畫的執行。

三、於商品化過程中彈性的運用智慧財產權

智慧財產權的功能不僅僅使用於防禦和侵權訴訟，在新藥開發上市的價值鏈中，智慧財產權上尚可應用於自外部取得授權（In-license）、對外授權（Out-license）與合作開發（Collaboration），甚至在權利上可以依據發展的適應症類別、地理區域、營運活動等做切割，透過彈性的運用智慧財產權可以分攤風險、取得技術、增值技術和實現價值，有效地增加企業的技術能量、財務結構和競爭能力。

四、在公司成長過程中靈活運用智慧財產權與各種策略，例如：策略聯盟、公開上市、併購、分割等。

五、考量和採用企業間的合縱連橫模式

公開上市對於經營團隊固然為最佳選擇，但是被併購也是另一個選項；同樣的，擁有研發專案的主控權固然是最佳選擇，但被迫讓出主控權也不全然不是好事。充分運用策略聯盟或合作研發的槓桿效用，取得公司在各個階段所需的資源，包括技術、資金、開發技能、法規認證技能、行銷能力等，以改善企業體質，並讓企業補足缺乏的核心能力與經驗。

貳、對政府政策的建議

本研究試從投資環境、法規制度、產學合作及跨領域經營管理人才培訓等層面對政府政策提出建議。

一、投資環境

(一) 我國投資環境的現況與問題

1. 目前的投資環境正處於嚴重的惡性循環

依據產業實務工作者與學者的觀察，台灣目前的投資環境正處於嚴重的惡性循環中⁹¹。在創投的資金來源部分，至 2012 年止，高達 96.78% 的資金來自國內，僅 3.22% 來自國外。就國內投資額度佔整體投資比例而言，2011 年佔 62.69%，2012 年上半年掉到 57.5%，下半年更降至 47.04%。其中，早期投資（包括種子期與創建期）於 2011 年案件數僅 57 件，遠低於 2000 年的 687 件及 2002 年的 196 件。就投資金額來看，台灣早期投資金額所佔比率逐年下降，2002 年投資在早期階段的投資金額比例還有 31.9%，到了 2011 年掉到 13.25%，其中種子期更只有 2.17%⁹²。

2. 生技產業因其產業特質，更加降低投資與融資意願

除了投資環境處於惡性循環外，生技產業因為開發期長、不確定性因素多、風險高等因素，使民間的投資意願趨於保守，又因缺乏相對的租稅減免與誘

⁹¹參見張育寧，「為什麼在台灣創業拿不到創投的錢？蘇拾忠：台灣讓早期投資者都變笨蛋」，科技報橘，2013.04.15。

⁹²參見《2012 台灣創投年鑑》，中華民國創業投資商業同業公會發行。

因，導致了投資種子時期資金不足的困境。就企業融資角度而言，因生技產業的特質造成銀行融資的態度亦傾向保守，致使生技公司融資不易⁹³。因此，生技業相對在資金募集上，比其他產業更需要加強國內外投資人的信心，也比其他產業更需要政策上的輔導與配合。

3. 缺乏留住創投業者的政策環境

創投業不是高科技產業，但卻隨著高科技產業取消20%稅賦優惠抵減的政策，失去了原享有的稅賦優惠抵減誘因，外加層層法令管制與高額稅賦，致使創投出走，創新技術也失去了資金的支持⁹⁴。

(二) 本研究的建議

本研究謹就現行法規制度提出下列建議：

1. 取消股票面額十元的規定

由於生技公司具有高風險與回收時程長等特性，投資早期公司所面對的是風險與成本的問題，對需要少量資金的公司以及技術作價的股東而言，面額十元的限制除了增加公司的負擔，及新創公司團隊技術股權創造的困難外，也降低了創投業預期的投資報酬率。因此，我們建議比照國外公司來台上市之規定，即取消股票面額十元的規定，而讓市場的機制來定價⁹⁵。

2. 回復創投投資抵減制度

1995 年到 2000 年間為了促進產業升級而設立的創投股東投資抵減辦法，使創投投資在策略性高科技事業的早期團隊時，創投股東可以直接以投資額的 20% 抵減個人所得稅。此項條例為創投業者提供了誘因，因而產生資金聚集的效應，但卻於 2000 年後因租稅公平化與自由化而取消股東投資抵減優惠措施⁹⁶。然而，基於生技產業高風險與回收時程長等特性，實有必要考量

⁹³廖品淨，「中小企業信用保證基金王鈞波董事長談『信用保證與生技產業融資』」，玉山生物科技高峰論壇，2013/ 3/21。參見連結 <http://www.mjtaiwan.org.tw/pages/?lpg=1008&showPg=1179>；以及，孫智麗，「台灣生技產業發展現況與產業創新策略」，台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心，全文可見連結 <http://www.biotaiwan.org.tw/download/aboutchief2/台灣生技產業現況與創新策略.pdf>

⁹⁴李世仁，「台灣生技創投 15 年興衰史」，《生技新視野》，社團法人國家生技醫療產業策進會，2011-07-25。

⁹⁵參見張育寧，「為什麼在台灣創業拿不到創投的錢？蘇拾忠：台灣讓早期投資者都變笨蛋」，科技報橘，2013.04.15。

⁹⁶同上註。

回復創投資金抵減制度，或輔以配套措施，來鼓勵創投資金挹注於生技產業。

3. 提供專業的生技基金協助新創公司進入資本市場

就募集資金而言，投資人在認知上較為肯定董事會有官股代表之公司；另外，政府也有使命扮演類似先進國家種子基金之角色，投資並扶植國內深具技術潛力的初創公司，以促進新興生技產業之發展。因此，建議政府應提供專業的生技基金，主動促成生技產業的發展⁹⁷。

4. 建立無形資產融資辦法與制度

以研發為主的生技公司，在成立初期財務報表大多呈現赤字，因此無法吸引銀行來提供融資。然而從資產的本質來看，生技公司或許擁有技術或專利等無形資產，如能於適當的條件下由政府出面擔保，並重新審視和設計無形資產融資相關法律與規定，不但可以讓生技公司透過融資取得資金，且對銀行與產業的發展都有正面效應⁹⁸。

二、產學合作

生物技術產業的技術大量源自於學術機構或財團法人的創新，從生技產業的價值鏈觀之，學術機構的創新位於價值鏈的最上游，透過生技公司的研發加值，最後由生技公司或大型藥廠負責市場的銷售事宜。

創新必須透過智慧財產權將其權利具體化，透過合作研發、授權等方式將權利資產化。生物技術產業因其開發時期長及專業分工縝密的特性，使得在技術商品化的過程中，來自學術界的創新必須透過第三方的改良才能在市場上實現價值，而這第三方往往是國外企業。

就被授權的企業而言，擁有最自由的智慧財產處分權才能在動態變化的競爭中保持彈性，維持競爭能力。因此，對企業而言，限制最少的智慧財產權，才是最好的智慧財產權。

⁹⁷參考林宛瑩等，法人董監事制度與財務績效研究成果報告，行政院國家科學委員會，2011.10.31，<http://nccuir.lib.nccu.edu.tw/retrieve/81065/992410H004.pdf>；以及李世仁，「台灣生技創投 15 年興衰史」，《生技新視野》，社團法人國家生技醫療產業策進會，2011-07-25。

⁹⁸連峻慶，「推動無形資產融資政府責無旁貸」，《智慧財產季刊第 45 期》，參見連結

<http://www.cnfi.org.tw/cnfi/ipr/36-67/45-2.pdf>

我國雖然透過科技基本法的立法，將政府資助的研發成果下放給學術單位，但在實務執行的部分，仍然受限於諸多法規，而使得技術授權與移轉窒礙難行，特別是有關「境外實施」的規定，使得行政院所屬各機關對於政府資助研發成果的運用，必須先經過事前的申請及審查⁹⁹，這使得企業因處處受限而失去商業上策略運用的彈性，也失去商業競爭的先機與契機，同時也與立法當時學者所建議「研發成果完全下放到學術單位...，一旦下放，應依市場原則處理，沒有國有財產法適用的空間。」¹⁰⁰的立意不符。

本研究建議，政府於鼓勵生技產業發展的同時，亦應同時注重產學合作介面之法律規範的鬆綁，因此，對於「境外實施」的規定，本研究建議如下：

1. 除有特殊情形外，不宜強制排除「境外實施」，應採負面表列方式制定相關規範。
2. 應統一行政院所屬機關對於所資助研發成果在境外實施上限制的標準，避免過多法規造成適用上的競合與衝突。
3. 禁止境外實施的技術，應儘量從創新源頭管控，例如於資助研發計畫時明示規定，以避免日後於產學合作和技術移轉時成為不必要的障礙。

三、生技產業跨領域經營管理人才之培訓

ZymoGenetics 於公司新創時期，未能及時延攬商業發展人才，在資金用罄的情況下，公司不得被丹麥諾和諾德公司所併購。分割獨立後，由公司內部獨立開發出來的唯一產品 RECOTHROM，因上市前未能了解市場的需求、誤判競爭者的情勢，及錯誤訂高價的商業決策，導致市場銷售未如預期；加上公司免疫調節藥物 Atacicept 的臨床試驗失敗，使財務狀況雪上加霜。在一連串縮編後，仍沒有足夠的資金來支撐公司的營運下，再度落入被併購的命運。由 ZymoGenetics 個案公司的研究可見，生技產業是一高度整合性科技的產業，從創新、研發、生產製造到產品上市等各個階段不僅環環相扣，且需要有專業的人才與整合性團隊才能完成任務。

中央研究院院長翁啟惠曾以生技產業為例¹⁰¹，提到台灣每年培養近 400 名博士生，但大多集中於生命科學領域，有許多博士生找不到工作。除了生命科學領

⁹⁹相關評論與意見，可參見劉江彬，採購防弊 恐讓創新寒蟬，工商時報，A5 版，2011 年 3 月 4 日。以及，閻啟泰，我國生技醫藥產學合作何去何從？—從中央研究院生物醫學研究所所長近日遭檢方偵訊談起（上），台一專利商標雜誌，第 147 期。

¹⁰⁰劉江彬，採購防弊 恐讓創新寒蟬，工商時報，A5 版，2011 年 3 月 4 日。

¹⁰¹林進修，中研院將扮演產業與學術溝通平台，中國時報，2012 年 11 月 8 日。

域的人才外，生技的發展其實還需要有化學、藥學、工程、資訊、經營管理、科技法律等領域的人才。也因此產業界出現了找不到符合需求的人才，而從學校畢業的人才卻找不到工作的供需失衡現象。由於生技發展有其階段性，初期的基礎研究是以生科、化學為主；到了臨床試驗階段，需要有醫學背景的人；而進入生產製造時期，則需要有懂化工與設計的人；到了產品成功上市後，還需要有行銷、經營與管理的人才；此外，也需要有懂科技法律的人才來協助處理智慧財產權的保護與訴訟。換言之，生技產業所需要的不只是生物科技方面的人才，而是要有不同專業人才的結合¹⁰²。

磐安智慧財產教育基金會董事長劉江彬亦曾在工商時報專訪中指出¹⁰³，研發成果商業化需要有跨科技、法律及商管等方面的人才，而台灣目前這方面的人才極為欠缺；由於商業化過程是極為冗長的程序，不僅涵蓋科技、法律、智慧財產，及商業市場調查外，還涉及智慧財產權鑑價、科技評估、商業模式的設計等不同專業領域，因此需要有良好的跨領域的專業及國內外等專業人才的合作才能完成任務，而這方面人才的培育，政府是相當忽視的。

有鑒於此，經濟部委託國立政治大學與磐安智慧財產教育基金會舉辦「跨領域科技管理研習班」(MMOT)，以厚植台灣產業的競爭力，培育科技管理國際人才。「跨領域科技管理研習班」自2000年成立至今，極具成效且連續舉辦13年之久，國內外培訓學員逾千人次，成員的背景橫跨電子、通訊、生技、文創、傳統中小企業、專利法律事務所、大學、研究機構、育成中心及政府等相關單位，形成了一跨國際、跨產業的緊密人才網絡，為未來台灣產業的轉型奠定關鍵的基礎¹⁰⁴。

本研究希望政府能持續支持 MMOT 跨領域科技管理課程，透過訓練官、產、學、研高階人員，使其具備跨領域的高科技管理知識與商業化的技能，將其所學的應用於產業與職場中。此外，我們亦希望 MMOT 跨領域科技管理課程的理念能落實在台灣的高等教育體制中，於各大專校院或技職學校，不論文、法、商、理、工、生醫或藝術等學科，皆能將智慧財產、技術授權及投資評估等基礎課程納入通識教育的必修課程中，並鼓勵企業透過「業師」或「企業講座」的方式將實務經驗與做法帶入學校¹⁰⁵，使高等教育的學生從大一新生就開始建立智慧財產權的價值與管理觀念；並透過產學合作關係，激發學生在創作、設計及研究過程中，培養其將創作或研發成果商業化的技能。否則台灣技職學校學生每年到國外參加科技競賽，雖獲得國際金牌，也由學校申請專利，但獲獎的技術卻無法技轉出去

¹⁰² 湯佳玲，生計覓才 促政府調查業界需求 讓多元畢業生投入，自由時報，2011年10月28日。

¹⁰³ 劉江彬，採購防弊 恐讓創新寒蟬，工商時報，A5版，2011年3月4日。

¹⁰⁴ 盧文祥，文化部專案研究，2013年。

¹⁰⁵ 中央研究院，高等教育與科技政策建議書，中央研究院報告 No. 9，2013年1月，第40頁。

¹⁰⁶，而產業界也無意願將其發明商品化。研發成果商品化的成功關鍵所在，就是人才的培養，且必須是具備跨領域知識的專業人才¹⁰⁷。誠如中央研究院院長翁啟惠所強調¹⁰⁸，「唯有人才培育、科技研發及經濟發展緊密結合，才能讓台灣產業型態從效率導向轉為創新導向，台灣也才能走出目前的困境，繼續往前走。」

¹⁰⁶ 中央研究院，高等教育與科技政策建議書，中央研究院報告 No. 9，2013 年 1 月，第 71-72 頁。

¹⁰⁷ 劉江彬、黃俊英，跨領域的爆發力 國際高階人才培訓十年有成，2009 年 12 月。

¹⁰⁸ 林進修，中研院將扮演產業與學術溝通平台，中國時報，2012 年 11 月 8 日。

參考文獻

壹、中文部分

中央研究院(2013年1月),高等教育與科技政策建議書,中央研究院報告 No. 9。

江雅鈴(2008年9月),〈從生技新藥產業觀點探討大學之智慧財產管理〉,國立政治大學智慧財產研究所。

李世仁(2011年7月25日),〈《生技新視野》台灣生技創投15年興衰史〉,社團法人國基生技醫療產業策進會。參見連結

<http://www.ibmi.org.tw/client/ReportDetail.php?REFDOCTYPID=0lgfj4wgz050jz89&REFDOCID=0lov7hsuc06lmyrg>

林宛瑩等(2011年10月31日),〈法人董監事制度與財務績效研究成果報告〉,

參見連結 <http://nccuir.lib.nccu.edu.tw/retrieve/81065/992410H004.pdf>。行政院國家科學委員會。

林進修(2012年11月8日),中研院將扮演產業與學術溝通平台,中國時報。

法蘭秀斯·西蒙,飛利浦·柯特勒合著,李振昌譯(2005年),**打造全球生技品牌**,天下遠見出版股份有限公司。

孫智麗,〈台灣生技產業發展現況與產業創新策略〉,台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心,全文參見連結

<http://www.biotaiwan.org.tw/download/aboutchief2/台灣生技產業現況與創新策略.pdf>。

陳麗秋編譯(2008年1月24日),〈何謂轉譯醫學? What is Translational Medicine?〉

《國家衛生研究院電子報》《第237期》。參見連結

http://enews.nhri.org.tw/jpg2007/20080117_bc_frame.php。

連峻慶(2004年6月3日),〈推動無形資產融資政府責無旁貸〉,《智慧財產季刊第45期》參見連結工業總會服務網

<http://www.cnfi.org.tw/cnfi/ipr/36-67/45-2.pdf>

湯佳玲(2011年10月28日),生計覓才 促政府調查業界需求 讓多元畢業生投入,自由時報。

張可盈、印永翔(2004年),〈高科技產業「策略聯盟」之探討-生物技術產業之實證應用〉,《經濟研究 (Taipei Economic Inquiry) 》,《40:1》。

張育寧(2013年4月15日),〈為什麼在台灣創業拿不到創投的錢? 蘇拾忠:台灣讓早期投資人都變笨蛋〉,科技報橘(Tech Orange)。參見連結

<http://techorange.com/2013/04/15/interview-with-tvca/>。

經濟部工業局(2012 年 7 月)，《2012 年生技產業白皮書》，頁 5。

經濟部工業局，《2012 年生技產業白皮書》、《2010 年生技產業白皮書》、《2008 年生技產業白皮書》。

廖品淨(2013 年 3 月 21 日)，〈中小企業信用保證基金王鉞波董事長談『信用保證與生技產業融資』〉，《玉山生物科技高峰論壇》。參見連結

<http://www.mjtaiwan.org.tw/pages/?Ipg=1008&showPg=1179>。

劉江彬、黃俊英(2009 年 12 月)，**跨領域的爆發力 國際高階人才培訓十年有成**。

劉江彬(2011 年 3 月 4 日)，採購防弊 恐讓創新寒蟬，工商時報，A5 版。

盧文祥(2013 年)，文化部專案研究。

閻啟泰，〈我國生技醫藥產學合作何去何從？—從中央研究院生物醫學研究所所長近日遭檢方偵訊談起（上）〉，《台一專利商標雜誌》，《第 147 期》。

諾貝爾化學獎得主列表，維基百科，自由的百科全書。

<http://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%AF%BA%E8%B4%9D%E5%B0%94%E5%8C%96%E5%AD%A6%E5%A5%96%E5%BE%97%E4%B8%BB%E5%88%97%E8%A1%A8>

子宮頸癌疫苗介紹—GARDASIL[®]嘉喜。HPV WEB 人類乳突病毒網站參見

<http://www.csh.org.tw/dr.tcj/Teaching/HPV%20web/GARDASIL.html>

丹麥 Novo Nordisk 藥廠營收創新高，經濟部/駐丹麥台北代表處經濟組(國際商情(2011/8/9))<http://www.trademag.org.tw/News.asp?id=566587&type=news&url=>

「全球十大生物技術公司 2000 年經營業績分析」，參見連結：

<http://www.bio-soft.net/doc/biocom.html>

2012 台灣創業投資年鑑，中華民國創業投資商業同業公會發行。

貳、英文部分

Alex K Pavlou & Janice M Reichert (Dec. 2004), “Recombinant protein therapeutics-success rates, market trends and values to 2010”, *Natural Biotechnology*, p.1513.

Ashley Ledbetter and Ilan Zipkin (2002), Achieving venture returns through corporate spinouts, *Journal of Commercial Biotechnology*, Vol. 8, 4, pp. 339-347.

Allan Haberman (January 13, 2011), ZymoGenetics CEO Doug Williams moves to Biogen Idec as R&D chief.

“A pharmaceutical which is produced by using biotechnology” (28 November 2008), *Pharmaceutical Sector Inquiry Preliminary Report* (DG Competition Staff Working Paper), European Commission.

Bear SternEquity Research Report 2002.03.15.

Biotechnology Analysis: Bruce Carter – Zymogenetics Inc., p. 2,

<http://www.twst.com/interview/13608>

Bristol-Myers SquibbWebsite.

Bristol Myer Squibb 2012 Annual Report, pp.72-73.

Christopher P. Adams and Van V. Brantner (December,2004), Estimating the Costs of
New Drug Development: Is it Really \$802m?, Federal Trade Commission.

C.T. Taylor and Z.A. Silberston (1973), *The Economic Impact of the Patent System* ,
Cambridge, England: Cambridge University Press.

Donna M. Praiss (2001), “Creating a Winning Patent Portfolio”, *Nature
Biotechnology*, volume 19, BE5-BE7.

Diamond v Chakarbarty, 447 U.S. 303, 309 (1980).

David Miller (October 07, 2010), “How Bristol Myers Stole Zymo”,
www.minyanville.com/articles/print.php?a=30450

Edwin Mansfield (1986), “Patents and Innovation: An Empirical Study,” *Management
Science*, pp. 173~181.

Elias A. Zerhouni (2005), "US Biomedical Research--Basic, Translational,
and Clinical Sciences", *JAMA*., vol. 294, pp. 1352-1358.

Gary Walsh (2007), “Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications”,
John Wiley and Sons Ltd., pp. 2-5.

Greg Heberlein (August 8, 1994), “Immunex Chief Rolls With The Punches – Fritzky
Tries To Help Company Through Change As Its Parent Gets Caught In A
Takeover Play”, *Seattle Times*.

<http://community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=19940808&slug=1924300>

“Immunex Corporation History” (2003), *International Directory of Company
Histories*, Vol. 50, St. James Press.

<http://www.fundinguniverse.com/company-histories/immunex-corporation-history>
Y

James E. Lalonde (April 15,1990), “Banking On a Blockbuster—Wall Street Now
Sees ‘Transformed’ Immunex”, *Seattle Times*,

<http://community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=19900415&slug=1066438> .

Joseph A. DiMasi (1995), “Success Rates for New Drugs Entering Clinical Testing in

- the United States”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1~14.
- Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski. (2003) “The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs”, *Journal of Health Economics*.
- Luke Timmerman (2001/09/11), Zymogenetics will seek IPO, *The Seattle Times*,
<http://community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=20010911&slug=zymogenetics11>
- Luke Timmerman (1/25/2011), How ZymoGenetics Coulda Been a Contender: The Big Break That Came Too Late, Follow@ldtimmerman.
- Luke Timmerman (March 11, 2002), “ZymoGenetics patent lawsuit hits at key time”, *Seattle Times*.
- Luke Timmerman (October 24, 2002), “ZymoGenetics, Amgen reach agreement in patent dispute”, *Seattle Times*. web link: community.seattletimes.nwsources.com/archive/?date=20021224&slug=zymo240
- Luke Timmerman (October 23, 2008) “ZymoGenetics gets \$21 million to end patent suit”, *Seattle Times*, web link: seattletimes.com/html/business/technology/2008302329_webzymo23.html
- Nils Behnke and Norbert Hultenschmidt (2007), New path to profits in biotech: Taking the acquisition exit, *Journal of Commercial Biotechnology*, Vol. 13, 2, pp. 78-85.
- National Science and Technology Council (1995), “Biotechnology for the 21st Century: New Horizons”, <http://www.nal.usda.gov/bic/bio21/intro.html>
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), http://www.oecd.org/about/0,3347,en_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html#
- Paul Evers (2010), “The Future of the Biologicals Market – Market overview, innovations and company profiles”, Business Insights Ltd, p.10.
- Patent maps Website , http://www.patentmaps.com/assignee/index_Z_3.html
- Richard J. Warburg, Arthur Wellman, Todd Buck, and Amy E. Ligler Schoenhard (Jan. 2003), “Patentability and Maximum Protection of Intellectual Property in Proteomics and Genomics”, *Biotechnology Law Report*, volume 22, no.3, pp. 264-272.
- Saurabh Aggarwal, Vinay Gupta & Sharmistha Bagchi-Sen (June 2006), “Insights into US Biotech Sector Using Patent Trends”, *Nature Biotechnology*, Volume 24, pp.

643-651.

Saurabh Aggarwal, Vinay Gupta & Sharmistha Bagchi-Sen (June 2006) “Insights into US Biotech Sector Using Patent Trends”, *Nature Biotechnology*, Volume 24, pp. 643-651.

Steven H. Woolf (January 9/16, 2008), The Meaning of Translational Research and Why It Matters, *JAMA*, , Vol 299, No. 2, p.211.

Stelios Papadopoulos (June 2001), “Evolving paradigms in biotech IPO valuations”, *Nature Biotechnology* 19, BE18-BE19,
http://www.nature.com/bioent/building/planning/012003/full/nbt0601supp_BE18.html

Tanja Rautiainen (2001), Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business-A Comparison Between Finnish and Californian Businesses, *Technology Review* 113, pp. 5-13.

Wesley M. Cohen, Richard R. Nelson, and John P. Walsh (2000), Protecting Their Intellectual Assets: Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms Patent (or Not), *NBER Working Paper* 7552, Cambridge, National Bureau of Economic Research. (available at : <http://www.nber.org/papers/w7552>)

WRF Website: <http://www.wrfseattle.org/p.asp?id=45>

Z.A. Silberston (1987), “The Economic Importance of Patents” , London: The Common Law Institute of Intellectual Property.

ZymoGenetics, a Bristol-Myers Squibb Company, Bristol-Myers Squibb’s website.
http://www.bms.com/ourcompany/our_operations/Pages/zymogenetics.aspx °

ZymoGenetics 2002 IPO Prospectus

ZymoGenetics 2002/1/31 IPO Prospectus (FORM 424B4)

ZymoGenetics 2001/11/2, FORM S-1 Registration Statement

ZymoGenetics Inc. From S-1 filed with SEC on Jan 31, 2002

ZymoGenetics Inc. 2009 10-K Report, February 26, 2010

附 錄

訪談紀錄

訪談一、Theresa Deisher, Ph.D. (ZymoGenetics 前研究員)

時間：2013 年 7 月 25 日下午 3 時 30 分~下午 4 時 15 分

地點：AVM Biotechnology, Seattle, WA

與會者：

受訪者：Theresa Deisher, Ph.D., President & CEO

MMOT 學員：林至洪、江雅鈴、趙淑妙 (偕同拜訪)

受訪者背景說明¹⁰⁹：

Dr. Deisher 目前是 AVM Biotechnology 的創辦人、總經理、執行長兼科學長，也是成人幹細胞治療與再生醫學領域的科學家。他在 2008 年成立了 AVM Biotechnology 公司，在創業前曾擔任過 Cellcyte Genetics (Kirkland, WA) 的副總、Amgen (Seattle, WA) 的首席研究員、Immunex (Seattle, WA) 血管生物學的資深研究員、ZymoGenetics (Seattle, WA) 心血管生物學的研究員¹¹⁰，以及 Repligen (Waltham, MA) 的研究員。

訪談內容

1. 背景

Q：可否請您簡介一下您在 ZymoGenetics 工作的時間與內容？

A：我在 1995 到 2000 年間在 ZymoGenetics 工作，主要工作內容為基礎研究 (basic discovery)、動物實驗與藥學(pharma)相關的工作。

2. 有關 2000 年 ZymoGenetics 分割獨立後的發展方向、專利策略

Q：我們從公開資訊中發現，2000 年 ZymoGenetics 分割獨立後，擁有大量的研究專案。您認為 ZymoGenetics 是否有研究發展方向失焦的問題？

A：我不認為 2000 年後 ZymoGenetics 有研究失焦的問題。其實，ZymoGenetics 專注於代謝(metabolism)等領域，只是獨立後有擴展研究專案而已，其目標就是透過基因體學(genomics)找出新的(novel)蛋白質藥物，然後授權

¹⁰⁹ 資料來源：AVM Biotechnology 公司網站，參見連結 <http://avmbiotech.com/team/>

¹¹⁰ Immunex 與 ZymoGenetics 成立時間相近，經營方向相類似，是本組研究的比較公司。Dr. Deisher 任職過這兩家公司，所以使訪談更具意義。

(out-license)給其他公司，讓其他公司繼續研究開發。倒是公司申請了大量(huge)的專利。

Q：大量的專利需花費鉅額的費用，然而 ZymoGenetics 似乎只實施了小部分的專利，你們要如何處理大量專利所帶來的費用問題。

A：大量申請專利是許多生技公司皆會採取的活動；而大量申請的專利，如果不幸無法授權出去，且公司也不使用時，就只好將它放棄(abandon)。我記得當時放棄的專利(包括申請中的)大約有 300 件。

3. 2000 年 ZymoGenetics 的研發方向是否有誤？

Q：2000 年因為人類基因體解碼，促使大家對後基因體(post-genomics)時代有極大的期待，因而有大量生技公司投入生物資訊(bioinformatics)，ZymoGenetics 就是其中之一，公司結合了其原有的重組蛋白質(recombinant protein)技術，以尋找新的蛋白質藥物。但是，從今日檢視過去的情況，似乎發展並不如預期。您認為 ZymoGenetics 當時投入生物資訊與從事藥物研發(drug discovery)的方向是否錯誤，導致日後被賣給必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)的價格很低？

A：人類基因體的研究投入鉅額，沒甚麼回收是當然的事，過去政府投資很多，但是最近僅有一個進入到臨床前試驗(pre-clinical trial)階段。至於 ZymoGenetics，我覺得它相較於其他同類型的公司，它是成功的。它是很早投入生物資訊的公司，也是第一家使用 Incyte database 的公司，而且它的研究也產出了一些蛋白質(proteins)，配合卓越的授權策略(out-standing patent strategy)，將這些蛋白質授權給了諾和諾德公司(Novo Nordisk)和默克(Merck)等公司，讓這些公司去開發(develop)產品。

至於公司最後交易價值被低估(under valuation)，原因可能在於管理錯誤(mis-management)與押錯寶(poor bet)。例如，在 1990 年代後期，就發生部分主管對於研發專案有分歧意見。所以，除了運氣外，還需要批判性思考(critical thinking)與以科學為基礎做務實決策(hard science-based decision)的能力。

4. 生技(Biotech)公司成功的關鍵因素

Q：您從實驗室(bench)轉向創業，而且在生技領域擁有很豐富的經驗。請問您認為生技公司成功的關鍵因素為何？

A：良好的管理(Well managed)、好的激勵制度(well motivated)及商業導向(commercially oriented)。

Q：請問專利算是良好管理的一個部份嗎？

A：專利非常重要，因此要有專家管理，有好的專利組合與策略(patent portfolio and strategy)，而且是多重層次(multiple level)的專利策略。

5. Immunex 和 ZymoGenetics 公司的比較

Q：Immunex 被 Amgen 併購時，價格遠超過 ZymoGenetics 被必治妥施貴寶公司(BMS)併購的價格。您在 Immunex 和 ZymoGenetics 兩家公司都待過，可否請您比較這兩家公司。

A：我非常喜歡 Immunex 的文化，它有很好的管理團隊，整個公司的人都以成功為目標，團結一致，他們了解公司成功，個人才會成功。Immunex 的管理好到難以置信(incredibly well managed)，在科學與商業上的結合恰到好處(well combination of science and commerce)，而且有確保科學家成功的驅動因素(driven to make sure scientist to succeed)，例如讓科學家有機會當管理者(manager)，訓練他們在商業上的感知(sense)以及與人互動的技巧(people skill)。在僱用人才上也非常用心，Immunex 採用績效導向(performance driven)，而且是團隊表現導向(team performance driven)，公司設定目標，透過檢視目標是否達成來決定其表現。員工也因為表現的績效而獲得報酬(pay for performance)。Immunex 的基本薪資較 ZymoGenetics 低，但獎金或紅利(bonus)較高，Amgen 則介於兩者之間。

訪談二、Andrew T. Serafini, Ph. D. (律師)

時間：2013 年 7 月 29 日下午 12 時 15 分~下午 1 時 30 分

地點：華盛頓大學

與會者：

受訪者：Andrew T. Serafini, Ph. D., Attorney At Law

MMOT 學員：盧文祥(指導教授)、莊弘鈺(助教)、林至洪、江雅鈴

受訪者背景說明：

Andrew T. Serafini 是一位擁有生物領域博士學位的律師，具有生物技術產業的工作經驗，且參與過多項合作與交易。透過磐安基金會的安排，我們有機會請教他有關專利方面的問題。

訪談內容

1. 有關智慧財產評估

Q：在智慧財產的交易過程中，我們需要對智慧財產權持有者進行盡職審查(due diligence)，而生技公司通常擁有大量專利，依您的經驗，請問您如何評估這些專利？

A：屬於主要交易標的的專利權，首先要請被評估者提供專利清單，然後確認專利的專利權人。過去我們的經驗是，有些時候專利權是共有的(co-own)，這會造成困擾。這時我們會請授權者/轉讓者(licensor/ assignor)先取得全部的所有權。或者，我們再去跟另外的共有人(co-owner)簽立合約(指授權或讓渡)。如果無法取得另外的所有權，就需要判斷這個專利是否很重要？如果不重要或許就算了；但如果是很重要且會影響到交易本身的目的時，就只能放棄交易，或請對方提供保證條款或損害賠償條款了。

其次，要確定專利保護的範圍，以及是否侵害到他人的專利。在確定保護範圍部分，即使專利尚未核准，我們仍可透過專利合作條約(Patent Cooperation Treaty, PCT)等審查的報告，來推測專利核准的可能性與範圍。

Q：某些新創公司沒有專利，只有技術平台，他們或許僅有營業秘密或技術秘訣((know-how)等智慧財產權，您們如何評估它的價值？

A：技術平台是可以評估的。首先，你要把技術平台切分為各種技術單位，

一一檢視它是否侵害他人的專利，如果許多重要的技術已經被其他人掌握了，那麼這個技術平台或許就沒甚麼競爭力。另外，也可以去探索未來應用這個平台技術的市場大小，透過這些分析，就可以評估智慧財產權的價值。

2. 在有限資源下的專利佈局策略

Q：我們知道專利佈局對生技公司很重要，因為有許多生技公司的交易標的就是智慧財產權；但生技公司的另一個特色就是資源有限，尤其是資金。對於一家新創公司來說，在有限資源下卻要做很多的事，例如研發、業務發展、買設備、申請專利等。許多台灣公司認為申請專利很貴，未來也不見得有用，因此捨棄專利的申請，請問您的建議為何？

A：專利是一定不能捨棄的。因為專利永遠要與商業策略緊密結合，你不能捨棄它，只能按輕重緩急排序，畢竟公司需要靠專利來募資，所以公司一定要編列專利的預算。

有一些專利申請策略是可以應用的，因為專利與商業策略需要緊密結合，因此，你可以鎖定"target" (研發標的、產品標的)與市場，例如中國與美國，然後再做專利申請。

另外，你也可以利用美國的預申請案(provisional application, PA)。預申請案的費用非常便宜，當你的研發有初步產出，卻不知道未來會不會成功或無法確定未來的 target (研發標的、產品標的)時，就可以先申請預申請案，在申請後的一年內補齊資料。隨著研發的進展，你可以放棄某些不需要再申請正式案的預申請案，並且將一個或數個預申請案結合成一個正式案的申請。這種作法可以節省許多申請費用。另外，透過預申請案的申請，你可以去跟別人談授權，以獲得資金的收益。

訪談三、Benjamin Hall, Ph. D. (ZymoGenetics 共同創辦人)

時間：2013 年 7 月 29 日下午 4 時~下午 5 時 20 分

地點：Rm# 234, Johnson Hall, UW Campus

與會者：

受訪者：Benjamin Hall, UW Biology Professor, co- founder of ZymoGenetics

MMOT 學員：江雅鈴、林至洪、趙淑妙(偕同拜訪)

受訪者背景說明：

Dr. Benjamin Hall 是 ZymoGenetics 的共同創辦人，同時也是華盛頓大學的教授。

訪談內容

Q：請 Dr. Benjamin Hall 簡介成立 ZymoGenetics 的背景。

A：

1. Benjamin Hall 教授在華盛頓大學(University of Washington)任職時與一位博士後同事 Gustav Ammerer，一起研究將一種酵母菌的一段催化劑(promoter)接上一段干擾素(interferon)基因，然後由酵母菌表達干擾素的方法。剛開始實驗並不順利，後來與 Genentech, Inc.產學合作案，Genetics 贊助了部分經費，很快地就開發出對製藥產業很重要的一種可以廣泛應用的蛋白質的表現方法。

此一研究所產生的專利「利用酵母菌表現多胜肽的方法」(Expression of Polypeptides in Yeast)的專利權被華盛頓大學讓渡給華盛頓研究基金會(Washington Research Foundation, WRF)，然後再授權給 ZymoGenetics。此專利被廣泛應用於生物類產品的生產，包括諾和諾德公司(Novo Nordisk)的胰島素、默克(Merck)與 GlaxoSmithKline 的 B 型肝炎疫苗以及默克的肝炎疫苗 Gardasil。這些藥品與疫苗估計對全球超過十億人口的健康有相當大的改善，同時也為華盛頓研究基金會提供了穩定的營收以支持更多的研究發展計劃。

2. Dr. Hall 於 1981 年間與 Dr. Earl Davie 以及來自位於溫哥華英屬哥倫比亞大學(University of British Columbia)的 Michael Smith¹¹¹教授共同創立公司，公司名稱原希望叫 Zymos，但因已經有人使用了，所以後來才改名為 ZymoGenetics。
3. Dr. Hall 只在 ZymoGenetics 服務兩年，之後就回華盛頓大學繼續教書，做研究。Dr. Hall 在這兩年期間，除了做研究外，還曾因創始者的身分、技術的嫻

¹¹¹ 1993 年與諾貝爾獎得主，已於 2005 年逝世。

熟、以及過去與業界(如默克藥廠)合作所建立的人脈，花了不少時間參與業務拓展與協商的工作，例如後來與諾和諾德公司針對人類胰島素(human insulin)所簽訂的共同合作協議(Collaboration Agreement，含里程碑款項的約定)，就是他與同仁所促成的。當時 ZymoGenetics 做的業務就是合作研發，例如默克藥廠告訴 ZymoGenetics 他們想要發展的蛋白，然後 ZymoGenetics 就去開發，幾年後再交給默克藥廠繼續去研發。

Q：有關 ZymoGenetics 的新創(start-up)及被諾和諾德公司(Novo Nordisk)併購。

A：

1. 在問到 1987 年到 1988 年間諾和諾德公司將 ZymoGenetics 買下成為旗下 100% 子公司是利抑或是弊時，Dr. Hall 認為是祝福，是雙方互利的。因為一方面諾和諾德公司估算買公司比開發產品還要便宜，另一方面 ZymoGenetics 成立的前五年換了六位執行長(CEO)，公司元氣大傷，有一位富爸爸(諾和諾德公司)願意提供穩定的金援，可以讓技術團隊專注於開發技術與產品。
2. 在問到與 ZymoGenetics 同為 1981 年成立，且同時位於西雅圖的 Immunex 公司，何以到 2000 年與 2002 年間，兩者的市值卻有極大的差距¹¹²時，Dr. Hall 認為這與公司早期的執行長有關，他指出 Immunex 的執行長非常商業化導向(commercial-oriented)，相對的 ZymoGenetics 的執行長雖然有史丹福大學商學院的學位與技術移轉的工作經驗，但終究年紀太輕，商務談判經歷不足，領導統御能力也嫌青嫩。

Q：有關原始專利權共有與分配的問題。

A： 由於「利用酵母菌表現多胜肽的方法」這項原始專利是華盛頓大學與 Genentech Inc. 所共有，基本上 ZymoGenetics 與 Genentech Inc. 是競爭者的關係，華盛頓大學如何讓 ZymoGenetics 也能運用此種技術？Dr. Hall 指出，當時華盛頓大學負責談這個案子的人做的很不錯，他讓華盛頓研究基金會可以授權 ZymoGenetics 在胰島素等產品上應用此技術。

¹¹² 2000 年年底 ZymoGenetics 以 35% 股權私募一億五千萬美元；而 Immunex 於 2002 年被 Amgen 以 160 億美元併購。

訪談四、Beth G. Etscheid, Ph.D. (華盛頓研究基金會，技術授權主任)

時間:

第一次：2013 年 7 月 30 日下午 3 時 45 分~下午 5 時

第二次：2013 年 7 月 31 日上午 7 時 10 分~上午 9 時

地點：Washington Research Foundation, Seattle, WA.

與會者:

受訪者：Beth G. Etscheid, Ph.D., Director of Licensing, WRF

MMOT 學員：林至洪、江雅鈴

受訪者背景說明：

Dr. Etscheid 任職於華盛頓研究基金會(WRF)，且對 ZymoGenetics 早期發展有較深入的研究與了解。

訪談內容

1. 有關 ZymoGenetics 原始專利的產出背景

Q：我們從公開資料發現，ZymoGenetics 的共同創立人 Benjamin Hall 教授為「利用酵母菌表現多胜肽的方法」(Expression of polypeptides in yeast)(US patent # 5,618,676)之發明人，該項發明為許多重組蛋白質所應用，並為併購 ZymoGenetics 的諾和諾德公司的胰島素等成功的重組蛋白質產品所應用。然而，該專利為 ZymoGenetics 的競爭對手 Genentech Inc.與華盛頓研究基金會所共有，可否說明當時發明的背景。

A：在 1981 年之前，Benjamin Hall 教授和他的博士後學生 Gustav Ammerer 兩個人嘗試將酵母菌的一段催化劑(promoter)連結生長賀爾蒙(growth hormone)基因，轉殖到酵母菌中表達蛋白質，當時請某公司協助分析，然而並沒有辦法發現蛋白質的表達。我們知道 Genentech Inc.在當時也是重組蛋白質的專家，只是他用的是 *E. coli* (大腸桿菌)表達蛋白質，之後，兩個發明人便與 Genentech Inc.合作，將該段催化劑與干擾素(Interferon)連結，並成功的分析出表達的干擾素蛋白質。因為 Genentech Inc.協助了這項研究的執行，並且將表達的蛋白質由原來的生長賀爾蒙改為干擾素，因此，華盛頓研究基金會便與 Genentech Inc.共有這件專利。

Q：為何本件專利的專利權人是華盛頓研究基金會而非華盛頓大學?華盛頓研究基金會如何與 Genentech Inc.分享這項專利的權利與利益?

A：本件專利的權利人是華盛頓研究基金會而非華盛頓大學，這要回到 1980

年代拜杜法案的背景，在拜杜法案之前，華盛頓州公立大學的專利都是由華盛頓研究基金會所有。1993 年華盛頓大學有自己的技術移轉辦公室(C4C 的前身)後，華盛頓大學才開始管理自己的專利權。因此，美國專利號碼# 5,618,676 的這件專利是華盛頓大學轉讓給華盛頓研究基金會，由華盛頓研究基金會授權給其他人，收取權利金後再分給華盛頓大學。

本件專利雖然由華盛頓研究基金會與 Genentech Inc. 共有，然而專利管理都是由 Genentech Inc. 負責。Genentech Inc. 以這項專利技術與禮來(Ely Lilly)、默克(Merck)等大藥廠合作，開發許多重組蛋白質藥物並收取權利金，然而在 1987 年之前的這七年間，Genentech Inc. 並未給予華盛頓研究基金會權利金，直至 1988 年某大藥廠與 Genentech Inc. 洽談合作，要求專屬權利的條件(exclusivity term)時，才迫使 Genentech Inc. 必須面對華盛頓研究基金會擁有該技術的另一半所有權的事實。自此，華盛頓研究基金會才開始分享該項技術的利益。

Q：我們認為「利用酵母菌表現多胜肽的方法」(US patent # 5618676)屬於研究工具(research tool)，應該採用非專屬授權，ZymoGenetics 如何取得這項專利的權利？

A：本件專利的權利是非專屬授權，華盛頓研究基金會不管誰來授權，就是收取 1% 權利金。

2. 有關 Immunex 與 ZymoGenetics 的比較

Q：Immunex Corp. 也是一家成立於 1981 年、位在西雅圖的生技公司，可否就您的見解，比較一下 Immunex 與 ZymoGenetics 這兩家公司。

A：在學術上，一旦研究公開後，由他人來證實其實驗具有重複性是十分重要的。因此，ZymoGenetics 把這些酵母菌、干擾素表達系統等生物材料(biomaterial)當成是研究工具，Dr. Hall 也廣泛的將這些生物材料散佈給其他需要研究的人，只收取約 300 美元的運送成本。當然他們當時也都簽署了保密合約(NDA)。因此，ZymoGenetics 採取了開放的、科學的、學術的作風(open, scientific, academic style)。相反的，Immunex 則是封閉式的作法(worked in a closed way)，採取深思熟慮的商業模式(well-thought business model)。

Q：您對 ZymoGenetics 採開放與學術性作風的看法。

A：當時 Dr. Hall 把這些生物性材料廣泛分享給研究者，在某種程度上推廣了酵母菌表達技術的應用，因為研究者可以較輕易的取得這些生物材料來做研究，因此促進了酵母菌表達技術的發展，使得生物技術產業廣泛

地發展並應用這種技術¹¹³。諾和諾德公司的胰島素、默克藥廠與 GlaxoSmithKline 的 B 型肝炎疫苗(hepatitis B vaccines)，及默克藥廠的人類乳突病毒疫苗(HPV vaccine) Gardasil¹¹⁴等都使用本酵母菌生產程序¹¹⁵。粗略估計應用本酵母菌生產程序所生產的產品約超過美金 250 億元，如果都以 1%估計權利金時，對於華盛頓研究基金會或華盛頓大學都會是一筆不小的收益。

3. 有關 ZymoGenetics 與華盛頓大學的產學合作

Q：ZymoGenetics 從華盛頓大學分割獨立出來(spin-off)，可否說明一下當時學校對於 ZymoGenetics 的協助，以及雙方是否有產學合作的關係？

A：1993 年之後華盛頓大學才有自己的技術移轉中心(Office of Technology Transfer, OTT)，在此之前華盛頓研究基金會在前期扮演著技術移轉的功能。ZymoGenetics 在 1981 年成立時，在時空背景上華盛頓大學並沒有獨立的技術移轉中心，也沒有完整的技術移轉規範。因此，當時 ZymoGenetics 成立時，華盛頓大學所提供的就是資訊以及 Dr. Hall 所持有的生物材料和資料。

4. 有關利益衝突

Q：我們常擔心學校教職員成立公司後，會不當地運用學校的資產，因此設計了利益衝突的規範，請問您對利益衝突的看法。

A：如果教職員未經學校允許而拿走屬於學校的智慧財產權，依據拜杜法案的規定，學校是可以告他的。實際上有這樣的案例，但例子不多，發生的時候多會先尋求溝通的方式來解決。主要的原因是大學希望與外界保持合作的關係，不希望透過興訟而造成產業界畏懼合作的心態，畢竟大學希望最終的收益是來自產品而非訴訟。

5. 有關諾和諾德公司(Novo Nordisk)併購 ZymoGenetics

Q：ZymoGenetics 從華盛頓大學分割獨立出來，其基礎技術來自於學校。從某種角度來看，它的技術來自於政府的投資，但最後卻被丹麥諾和諾德公司併購，從您的角度來看，這是否是一種政府的損失？是否應透過法規來嚴加管制？

¹¹³ 受訪者對於開放性散布該項技術表達中性的反應。紀錄者認為，從整個技術發展來看，Dr. Hall 提供了一個容易取得的研究工具，使得研究社群基於該研究工具投入更多資源去發展，有助於酵母菌表達系統為商業所應用。當然，如果從商業競爭的角度來看，或許欠缺商業模式的周全考量。

¹¹⁴ GARDASIL[®]是一個基因重組四價疫苗，可防止人類乳突病毒(Human Papillomavirus; HPV)的感染，適應症為預防疫苗所含的人類乳突病毒型別所引起的癌症、癌前期或分化不良的病變、生殖器官疣以及感染。參見 <http://www.csh.org.tw/dr.tcj/Teaching/HPV%20web/GARDASIL.html>

¹¹⁵ 本段資料可參見 WRF 網頁：<http://www.wrfseattle.org/p.asp?id=45>

A：從事創新公司被其他國家的公司併購，顯示出這個國家和公司的創新能力受到重視，公司被併購也可為政府創造稅收等收益，沒有甚麼不好的。至於如何管制，基本上就是遵守美國證券交易委員會(SEC)的規定，只能就交易額作相對應的規定，不可能一一去監督每件交易。

6. 對 ZymoGenetics 與 Immunex 的看法

Q：可否請您表達對 ZymoGenetics 與 Immunex 兩家公司的看法

A：

(1) 研發與智慧財產權(IPR)保護的態度

Immunex：

即使 Steve Gillis 與 Chris Henney 兩位創立者和 Fred Hutchinson 癌症研究中心關係密切¹¹⁶，Immunex 從未給予 Fred Hutchinson 癌症研究中心回應，Immunex 嚴密的控制他們的智慧財產權(IPR well guarded)，沒有合作(no collaboration)，沒有分享(no sharing)，極商業導向(very business oriented)，創業者與投資者皆從東岸(east coast)取得豐厚的資金。

ZymoGenetics：

一群科學家與學者的組合，缺少商業導向，因此保護機制較弱。

(2) 產品供應的比較

ZymoGenetics 的產品 RECOTHROM 較現有的產品 THROM 產品昂貴，使得外科醫師與保險公司缺乏使用的意願。而 Immunex 的產品 Ebrel 則好太多，符合病患需要，因此取代現有產品，完全是一個暢銷藥物(Blockbuster)¹¹⁷！這也是後來 Amgen 願意付 160 億美元併購 Immunex 的主要原因。

(3) 造成兩家公司差異的原因

Immunex 的團隊中擁有免疫學(immunology)最好的人才，且是第一等的人才，他們完全了解該疾病、問題所在以及疾病的機制。然而，ZymoGenetics 卻未涉足基因體學¹¹⁸，雖然基因體學是 ZymoGenetics 堅持的。在 1990 年代後期，GeneLogic 這家位於馬里蘭州(Maryland)的公司，

¹¹⁶ Steve Gillis 與 Chris Henney 兩位創立者在創立 Immunex 之前，原本是西雅圖 Fred Hutchinson Cancer Research Center 的科學家。參見網頁：

http://www.lifesciencesfoundation.org/printer_events-Immunex_Corporation.html

¹¹⁷ “Blockbuster Medicine”，指暢銷藥物，依據 EUROPEAN COMMISSION 的定義，是指每年全球銷售額超過 10 億美元的藥物。EUROPEAN COMMISSION，”Pharmaceutical Sector Inquiry, Preliminary Report (DG Competition Staff Working Paper)”，2008, P.17. 參見連結

http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/preliminary_report.pdf

¹¹⁸ Michael Smith 是基因體學上的專家，但他並非公司的成員，且在 2000 年公司分割獨立時與 ZymoGenetics 並沒有合作關係。

發展 EST (Expressed Sequence Tags)技術，該技術在 DNA 上放置一些標籤(tags)，使得研究者可以尋找基因的位置或基因的突變點。這個技術的出現，顯示出數以百萬計的基因突變點，可作為診斷與藥物的標的。ESTs 一反傳統的技術，因此 ZymoGenetics 購買了 ESTs 並投入研發。雖然 ZymoGenetics 並未花費太多資金，或許花費很少資金，然而在 2000 年之前，應該是 1998 年，這項投入仍算是一個鉅額賭注。

(4) 有關 ZymoGenetics 對於 PEG-IFN- λ 的開發

從諾和諾德公司(Novo Nordisk)的角度：

就諾和諾德公司而言，並不偏好於 PEG-IFN- λ 的開發，因為該產品相對沒有優勢，也不是核心業務；它的核心業務是糖尿病，其主要優勢在於擁有最好的注射針頭，可以每日注射四次卻不讓病患感到疼痛。相反的，PEG-IFN- λ 每周僅需施用一次，也就是說業務量會少很多。諾和諾德公司對於要投入多少資金於這項藥物的開發亦有爭論，因為該市場已經有許多競爭者的產品或尚在研發中的產品。

從 ZymoGenetics 的角度：

ZymoGenetics 過度專注於如何改善藥物半衰期(half-life)的問題，卻忽略了如何改良治療病患的方案。切實的說，ZymoGenetics 的團隊中沒有醫務人才(medical people)與知識可以有效率地解決疾病的議題。

(5) 公司文化與管理導向

在 ZymoGenetics 創立之初，團隊的所有人才幾乎全數來自學術界，因此採取開放的作風並分享資訊。然而，相對於科學家具有較強勢的權力，管理團隊則相對地弱勢。

雖然 Immunex 也在同年(1981)於西雅圖由來自學術界的人才所創立，卻明顯地是以一家小型藥物公司的方式來經營。Immunex 似乎存在某種共識：例如我們必須做出好的商業決策，科學家必須付出且支持這樣的決策，經營管理就會日益強大。

(6) 其他

經營管理者必須要有清晰的邏輯頭腦。

訪談五、Luke Timmerman (報導 ZymoGenetics 的專欄記者)

時間：2013 年 8 月 6 日下午 4 時 45 分~下午 6 時 15 分

地點：Louisa's Cafe, 2379 Eastlake Ave E, Seattle, WA.

與會者：

受訪者：Luke Timmerman, Xconomy.

MMOT 學員：林至洪、楊芳祝、劉盈吟

受訪者背景說明¹¹⁹：

Luke Timmerman 為著名記者，其專長在於報導生技公司，目前為 Xconomy 專欄作家。先後任職於 Bloomberg 與 The Seattle Times。他的新聞作品曾出現於 The New York Times、Los Angeles Times、Boston Globe 與 International Herald Tribune。

Luke 任職西雅圖重要新聞雜誌“The Seattle Times”期間，負責報導 ZymoGenetics 公司的相關訊息，因此對於 ZymoGenetics 公司與生技產業有深入的觀察和了解。

訪談內容

Q：我們觀察到 ZymoGenetics 公司被賣出後，有市場評論其股價被低估售出。在 2010 年，當時 ZymoGenetics 的執行長 Dr. William Douglas 出售公司的決策是否是 Fire Sale？

A：ZymoGenetics 產品管線上的關鍵藥物是 PEG-IFN- λ 。PEG-IFN- λ 需要一年的療程，但不會產生副作用(adverse effect)。然而當時的競爭者想要在市場上剔除採注射方式的干擾素(interferon)，而採用類似 HIV 藥物的方式，合併使用三種成分來取代干擾素，當時 PEG-IFN- λ 已在早期臨床試驗階段。2010 年 8 月 25 日，ZymoGenetics 宣布完成 PEG-Interferon- λ 使用於治療 C 肝的第二期臨床試驗後期階段(phase IIb)的試驗¹²⁰。賣出公司的決定主要是在於當時公司高層已聽說其他藥廠的 C 型肝炎藥物有重大突破，且針對 PEG-IFN- λ 而來。由於干擾素會造成像感冒一樣的副作用(flu-like side effect)，如果這類藥物可以開發成功的消息是真的，那原來的關鍵藥物 PEG-IFN- λ 的市場價

¹¹⁹ 資料來源:Xconomy 網站，參見連 <http://www.xconomy.com/author/ltimmerman/>

¹²⁰ ZymoGenetics Announces Completion of Enrollment in Phase 2b Clinical Trial with PEG-Interferon lambda in Hepatitis C, press release, http://www.natap.org/2010/HCV/082510_02.htm

值將會受到影響。

其次，相對於 PEG-IFN- λ 需要注射，Vertex 與 Merck 新藥可以口服，且臨床實驗的結果已經確認其成功機率相當高。因此，當時若非將公司以美金 8 億 8 千 5 百萬元賣出，未來公司的價格可能會更低。

現在看來，當時的決定是對的，因為 Vertex (Vx135)即將於 2014 年上市。

Q：作為諾和諾德公司的研發部門，ZymoGenetics 看起來似乎太過重視研究。

A：其實 ZymoGenetics 在定位上，無論在被併購前、後，基本上都是重視研究多過於開發，其實生技公司應該要有人同時了解醫生、醫院及市場的需求。ZymoGenetics 的 RECOTHROM 失敗原因，在於開發藥物前未及早做完善的市場研究。在 RECOTHROM 上市前，未經過完善的市場調查與研究，單方面的認為用人血開發的蛋白質應該更無免疫方面的問題。當時市面上的藥大部份是用牛的蛋白質(Cow Protein)，許多外科醫師多年使用都沒有問題，甚至不曉得用的是從牛血中萃取所得的蛋白質。醫師既然認為現行藥物沒有免疫的問題，就沒有必要支付相對於現有藥物多出 20%價格的新藥 RECOTHROM。例如 1991 年的 LEUKINE 在銷售上就被 Amgen 的新藥完全打敗，其原因在於 LEUKINE 雖然在科學上超越 Amgen，卻不受醫生歡迎，所以醫生不會推薦使用該藥物。Luke 認為 ZymoGenetics 應該要有商業化頭腦(commercial mindset)的人來做好市場研究。

Q：ZymoGenetics 於 2000 年分割獨立時，所分割到的智慧財產權是否太少？

A：Luke 是 ZymoGenetics 於 2002 年首次公開募股(IPO)後才開始負責報導 ZymoGenetics，因此對諾和諾德母公司在智慧財產權上分配的細節並不清楚，而且這也是商業機密。但從後來得到的資料得知 ZymoGenetics 在 2000 年時，有幾項主要資產，

- IL-30
- RECOTHROM: ZymoGenetics 從這項藥物的開發、臨床實驗到公司獨立，都一直持有它的專利。

2002 年，由於市場相當看好人類基因組(Human Genome)的研究，ZymoGenetics 才得以在當時趕上公開上市的熱潮，順利完成首次公開募股。但當公司在 2003 年到 2004 年間再次募資時，投資人已開始瞭解到，從這些基因體的研究到產生藥物，並不一定會成功獲利，因此許多的專利變成沒有價值。也因此，IL-30、IL-21 與 RECOTHROM 的專利權以及衍生商機的價值就被市場保守看待，投資人也越來越懷疑 ZymoGenetics 公司的價值。

上市時，公司需要相當多的資金來支撐營運，對生技公司而言，1 億到 1 億 2 千萬美元是相當具規模的募資，ZymoGenetics 於 2000 年底私募 1 億 5 千萬美元，2002 年初再經由首次公開募股募得 1 億 2 千萬美元，算是募資不小。可惜到了 2009 年到 2010 年間，相當多智慧財產權的資產在公司營運艱困時，變得相對沒有價值，最終只剩 PEG-Interferon- λ 還有機會。

Q：美國創立的 ZymoGenetics 與總公司位於丹麥的諾和諾德公司，是否因文化上的差異問題而導致最後分家？

A：美國的小型公司比較樂觀積極、活潑，願意承擔較多風險、較具創業精神、也較理想主義、積極且願意去探求藥物如何作用的原因。

相對的，歐洲的大公司比較保守，傾向於替 ZymoGenetics 提出的專案找可能失敗的理由，進而否決其提議的計畫。當然哥本哈根與西雅圖兩地分隔也使得雙方在溝通上的困難度與誤會的情況增加。

Q：可否請 Luke 在 ZymoGenetics 與 Immunex 兩家公司中做比較？

A：Immunex 公司相對有較強的募資經理，可以讓公司獨立運作。而 ZymoGenetics 的管理階層則比較是學術界的科學家。1987 年 ZymoGenetics 有企圖要上市，但因當時股市崩盤而作罷。1988 年諾和諾德公司就收購 ZymoGenetics 成為它的研究部門(research wing)。Dr. Bruce Carter 於 1986 年加入 ZymoGenetics，在諾和諾德公司收購 ZymoGenetics 之前，五年就換了六位執行長。其實在 1980 年，Genentech Inc. 就上市。1983 年，投資者準備好熱錢要買 Immunex、Amgen、Biogen 與 Chiron 這些生技公司的股票，然而 ZymoGenetics 卻錯失這股上市潮。另一個上市的時機是 1991 年，但這時 ZymoGenetics 已經成為諾和諾德公司旗下的子公司了。

ZymoGenetics 未能證明它的專利是有價值的，即使後來 ZymoGenetics 與 Amgen 有一場專利訴訟官司，但是和解的金額並未揭露，Luke 的解讀似乎不會是太大的金額。Immunex 有很強的執行管理階層，能成功地運用他們的研發成果募集更多的資金，他們在 1983 年就看見上市的機會，但是 ZymoGenetics 卻錯失了機會。由 Immunex 所開發的“Leukine”於 1991 年 3 月通過美國 FDA 核准，Leukine 最早是由 Immunex 上市，但後來是由 Amgen 在市場銷售¹²¹。Immunex 有市場行銷的經驗，且較能開發藥品，因 Leukine 這個產品的策略，使他們在市場行銷上更成功。然而 ZymoGenetics 卻未磨利(sharpen)他們的開發技術(development skills)，正如他們有研發翅膀(research wings)一般，

¹²¹ Immunex 於 2002 年被 Amgen 收購。由於是收購的一部分，Leukine 這個產品就分割給 Berlex，就是後來成為 Bayer Healthcare。2009 年 Genzyme 從 Bayer 取得 Leukine 的權利，包括在西雅圖地區的製造設備。參見 <http://en.wikipedia.org/wiki/Leukine>

RECHTHOM 雖然通過臨床試驗，但是在市場行銷上卻是失敗。

訪談六、Dr. Bruce Carter (ZymoGenetics 前董事長暨執行長)

時間：2013 年 8 月 7 日下午 4 時 20 分~下午 5 時

地點：Lobby of Hotel Deca, 4507 Brooklyn Ave NE, Seattle, WA 98105

與會者：

受訪者：Dr. Bruce Carter (Former Chairman/CEO)

MMOT 學員：林至洪、楊芳祝、劉盈吟

受訪者背景說明¹²²：

Bruce L.A. Carter, Ph.D., 自 1998 年到 2009 年 1 月擔任 ZymoGenetics 公司的執行長。根據 2008 年 11 月 21 日專欄作家 Luke 為 Dr. Carter 交棒給 Doug Williams 寫了一篇報導，文中曾提及¹²³Dr. Carter 為了將一個充滿夢想，具大學風格、組織、文化的研究中心，轉變成一個積極、專注藥品開發公司所作的努力。

訪談內容

1. 回顧 ZymoGenetics 早期歷史，Dr. Carter 指出公司創業者來自大學，不懂商業，且員工的興趣是做研究而不是藥物，他們不想做更多可以應用到人類的產品，這是主要的問題。結果就造成公司成為一所 ZymoGenetics 大學 (University of ZymoGenetics)，只做研究，卻沒有花心思將其研究成果轉化成藥品開發。
2. 員工們不喜歡官僚體制，要求支薪的方式固定不變。如果表現良好，就可以得到更好紅利的獎勵機制，對當時 ZymoGenetics 的員工而言是很困難的。Dr. Carter 需要改變他們的態度，希望能找到人可以去開發藥物。ZymoGenetics 給員工的福利是很好的，公司給予員工三個星期的假期，但是員工覺得不夠，這是一種大學的心態 (University attitude)。Dr. Carter 在 1986 年加入 ZymoGenetics，為了改變這種大學心態的工作態度，他開始聘用其他大藥廠的人才，因為小公司沒有能力去訓練人，也沒有能力可以犯錯。
3. ZymoGenetics 在當時缺乏業務開發的人才，Dr. Carter 在後來有機會看到

¹²² 詳見連結：www.forbes.com/profile/bruce-carter/

¹²³ Luke Timmerman, "ZymoGenetics CEO Bruce Carter Retires, Promotes Doug Williams, Says Sad Goodbyes to Biotech Family". 詳見連結：
<http://www.xconomy.com/seattle/2008/11/21/zymogenetics-ceo-bruce-carter-retires-promotes-doug-williams-says-sad-goodbyes-to-biotech-family/>

ZymoGenetics 與諾和諾德公司在早期簽訂的合約中發現，雙方所達成的商務條件或定義不清、或 ZymoGenetics 讓利過多，對長期需要資金的 ZymoGenetics 確實是不利。

4. 就他的經驗與瞭解，ZymoGenetics 應該在 1983 年就要上市。但在諾和諾德公司併購前後，ZymoGenetics 損失了三次公開上市(IPO)的機會，分別為：
 - (1) 1983 年的上市熱潮：同期包括 Amgen 與 Immunex 均搭上便車，ZymoGenetics 因準備不及而錯失機會。
 - (2) 1987 年的上市熱潮：ZymoGenetics 當時有企圖心與準備，卻碰上股災而作罷。
 - (3) 1990 年的上市熱潮：ZymoGenetics 當時剛被併購，所以只能徒乎負負！

Dr. Carter 說西方有句諺語 “The time to take cookies is when the cookies are proposed.”。更舉 1983 年擔任 Immunex 董事長/執行長，後來於 2000 年時 Dr. Carter 力邀出任 ZymoGenetics 董事長的 George Ratheman 的名言，包括 “When IPO opens the door, you go get it.”; “Always get the money!” (Dr. Carter 說道：When IPO window is open, you go IPO. Timing is important when you can take money, you take it.)

ZymoGenetics 第四次向公開上市敲門，就是 Dr. Carter 親自操刀的。諾和諾德公司高層在 2000 年第四季執行將 Novo Nordisk 與 Novozyme 的重大拆分 (Demerger)計畫同時，也同意將 ZymoGenetics 自諾和諾德公司分割出來。在 2000 年底，引進投資公司以 1 億 5 千萬美元取得 ZymoGenetics 的 35% 股權，邀請 Dr. George Ratheman 擔任董事長，並於 2002 年 2 月順利完成首次公開募股。

5. 1988 年被諾和諾德公司併購後，ZymoGenetics 確實經歷了文化衝突 (Culture Clash)。初期諾和諾德公司的執行長還以積極與創新的態度來看待 ZymoGenetics 的加入。但一段時間後，還是抵擋不住丹麥總部內部保守派以及風險趨避心態的質疑與壓力，例如：「為什麼他們 (ZymoGenetics) 得以享受不一樣的待遇?」。從丹麥的觀點，小公司應該更有生產力，因此公司的中階管理階層就說他們需要訓誡 ZymoGenetics，這種對立的情況到了 1990 年中期，達到非常令人沮喪的程度。Dr. Carter 指出這些衝突與對立主要反映了兩邊文化與心態上的差異，美國 ZymoGenetics 這邊的想法、態度是「積極樂觀」 (extremely optimistic) 的，「就開幹吧！」 (Let's get this going!)、「我們會找出方法的」 (We'll figure this out) 等，而在歐洲丹麥的諾和諾德公司相對因為第一、二次世界大戰的歷史經驗與包袱，就顯得較悲觀、較保守，基本上是「要把所有事情想通了再做」。上述的矛盾對立情況明顯出現在諾和

諾德公司只想專注於糖尿病藥品的開發，而 ZymoGenetics 團隊卻對診斷領域的蛋白質藥品研發表現濃厚的興趣與衝勁。

6. 有關 2010 年被必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb)購併一案，Dr. Carter 提到 2007 年到 2008 年間，ZymoGenetics 股票曾上漲至每股 23 美元，大家對公司的前景一片看好，尤其是 2008 年 1 月 RECOTHROM 藥品獲得美國 FDA 核准上市，大家對 RECOTHROM 上市抱以相當樂觀的期待，估計一年可以帶來 3 億美元的營收，這對於有好產品在產品線上，卻亟需研發資金挹注的 ZymoGenetics 將是一大助力。可惜事後的發展顯示 RECOTHROM 的銷售不振，例如 2009 年與 2010 年第二季分別只有美金 6 百萬元與 1 千 1 百 90 萬元的營收實績，與預期的數字差距太大，導致股價大跌。

而另一項可以治療 C 型肝炎的明星產品，PEG-IFN- λ ，ZymoGenetics 只有忍痛與必治妥施貴寶公司於 2009 年初簽立共同合作協議(Collaboration Agreement)以釋放部分權利，來交換取得由必治妥施貴寶公司支付總值近 11 億美金的研發資金(估計佔總開發成本的 80%)，來共同開發此一明星產品。然而就在併購談判的最後階段，ZymoGenetics 董事會得知競爭者在未採用干擾素技術的情況下開發出以口服方式治療 C 型肝炎的效果似乎相當正面，所以 Dr. Carter 認為最後能以 8 億 8 千 5 百萬美元達成併購，對 ZymoGenetics 股東而言還是很正面的結果。

7. 對於 ZymoGenetics 在智慧財產權的投資，及新藥開發的執行成效不彰等說法，Dr. Carter 並不認同。他指出公開上市以後，幾項較重要的技術和產品，例如 TAG-Ig、FG18、FG13、IL-31 與 IL-21 都依計畫有進展，但他也承認 RECOTHROM 的上市是個失敗，Dr. Carter 指出這是受到上市前，被受訪的醫師表示樂觀其成的市調結果所誤導。這些反應指的應該是在科學研究上的樂觀其成，至於最後醫生要做成採購決定時，還會受其它因素的影響，尤其是受轉換成本 (switching cost) 的影響，其中包括了 ZymoGenetics 訂定較高的價格政策。
8. Dr. Carter 指出 Immunex 與 Genentech 都遭遇類似商業化產品上市失敗的經驗。Immunex 在 1990 年推出 Leukine 失敗，才有 2000 年推出 Enbrel 的驚人成功結果¹²⁴，也因而促成了 2002 年 Amgen 以高達美金 160 億元併購 Immunex 的佳績。而 Genentech 則有不同的命運，被 Roche 公司所併購。

9. 被問及從 ZymoGenetics 的經驗，他對新創生技公司有甚麼建議時，Dr. Carter

¹²⁴ Enbrel 於 1998 年 11 月取得 FDA 核准用於緩解風濕性關節炎，於隔年獲得三億六千七百萬美元的銷售佳績。

提到下列幾點：

- (1). 要加強智慧財產商品化的努力；
- (2). 要有足夠的營運資金；
- (3). 要有有能力知道從哪裡賺錢的優秀人才 (good people to know where to make money)；以及
- (4). 要有有能力完成好交易的優秀業務開發人才 (good BD people to make good deals)。

訪談七、Andrew Z. Sledziewski (ZymoGenetics 前研究部門資深副總)

時間：2013 年 8 月 7 日下午 5 時 30 分~下午 7 時 10 分

地點：Starbucks Coffee, 4147 University Way NE, Seattle

與會者：

受訪者：Andrew Z. Sledziewski, CEO, Metheor Therapeutics Corp.

MMOT 學員：林至洪、楊芳祝、劉盈吟

受訪者背景說明：

Andrew Z. Sledziewski 目前是 Metheor Therapeutics Corp. 的執行長，Metheor 成立於 2010 年。Andrew 的想法非常簡單，就是在觀察治療癌症的方法上，化療(chemo therapy)在大多數的情況下是沒有甚麼效果，因為好細胞與壞細胞一齊被消滅，結果癌症未消弭，病人就先死了。Andrew 認為需要換一個角度來對付癌症，或是談判或是共存。因此 Metheor 就是要找出一個不同的治療途徑，找出標的(identify target)與藥物；目前該公司正在進行動物實驗。

此次能夠訪談 Andrew，其實是得力於 Benjamin Hall 教授的介紹。Andrew 於 1983 年或 1985 年加入 ZymoGenetics，由科學家開始做起，逐步晉陞，1998 年離開 ZymoGenetics 時，已是負責研究部門的資深副總，他與 ZymoGenetics 前董事長暨執行長 Dr. Bruce Carter 有 10 年以上的共事經驗，也可以說是後來 Bruce Carter 的得力副手。

訪談內容

1. Andrew 認為 1981-1985 年間的 ZymoGenetics 完全是一個災難，由教授來領導公司既沒有方向，也沒有概念，公司比較像是一個學術機構，每位科學家都有自己學術研究計畫的論點，所以整家公司就像是一間 ZymoGenetics 大學¹²⁵。ZymoGenetics 把生技公司所有不該犯的錯誤大概都做了，就算沒有全部，也十有八九。草創時期，公司由三位大學教授所創立，他們都是科學家，沒有商業概念。三位教授們各有各的研究，因為愈有才能的人，通常也愈自我中心，把公司當實驗室，他們不知道成立公司的目的是為了賺錢，不到五年，錢就燒光了。當時公司如果有請專業管理人員，也許結果就會非常不同；反觀 Amgen 就請來自製藥公司有經驗的人來管理，因為他們知道公司的目的就

¹²⁵ 受訪者所述原文為：A complete disaster, run by academic, no direction, no concept, more like academic institute, each scientist has his own grant, so it's a kind of ZymoGenetics University...

是賺錢。

2. ZymoGenetics 是最早從事治療性蛋白質藥物研究的生技公司之一。他們有蛋白質技術，但問題是他們在酵母菌的技術上，沒有更進一步的發展。在智慧財產權的專利上，從 1981 年至 1990 年間有重組蛋白質與酵母菌的生產技術，研發管線中有十種產品項目。成立當時與幾家大藥廠皆有合作，如羅氏(Roche)、拜耳(Bayer)及諾和諾德(Novo Nordisk)。

ZymoGenetics 整間公司都是傑出的科學家，許多聰明的人懂得生物技術，卻鮮少人懂得和血液相關疾病的生物學，他們都不是生物專業背景。雖然很想轉譯基因序列，但是沒有人能將其專長與生物、或與人體相關的應用加以聯結和發揮。因子 7 (factor VII)就是生物學，其產品的概念是基於臨床的需要。許多人知道蛋白質，但少有人知道凝血劑(Blood coagulation)才是市場所需要的，例如 Hemophilia Blood coagulation。他們申請了 500 個專利，後來才明白蛋白質對藥物是有價值的。直到 1985 年，董事會才明白公司需要專業經理人，他們聘請一位專業的執行長來開發專案，當公司檢視所有的專利佈局時，才發現可以開發到臨床階段的是血小板衍生生長因子 (Platelet-derived growth factors, PDGFs)。於是，公司把資源集中在可以加速傷口癒合的 PDGFs 的開發上，如果他們有好的進展，他們就公開上市。科學家們以為自己甚麼都知道，Immunex 就是其中一例，他們遠比 ZymoGenetics 失敗，他們雖然開發了非常有效的藥品，卻無法滿足市場的需求。

3. 到了 1987 年，市場上的資金相當拮据。根據受訪者，1985 年 Allen Brushell 是最好的執行長，但只維持一年。Allen 當時擔任執行長只是任務性，直到新一任執行長選定為止。ZymoGenetics 於 1988 年賣給諾和諾德公司，其實是不得不然，因為公司只剩下一個月現金，加上 1987 年股市崩盤，在資金周轉有問題下不得不如此。在當時，據說有三家公司表示有意收購 ZymoGenetics，分別是位於 Boston 的 Genzyme，位於丹麥的諾和諾德公司，與瑞士的羅氏(Roche，ZymoGenetics 與羅氏有簽訂 PDGF 的合約，但據說 ZymoGenetics 沒有與之繼續聯繫，也因此促成日後羅氏併購 Genentech 的情事)。
4. 在 1990 年代，ZymoGenetics 被埋沒在諾和諾德公司底下，其價值非常小，其實是沒有被諾和諾德公司完全體現。許多研究專案或被推延或被砍掉，只因為研究主題並不符合諾和諾德公司的核心事業或計畫。RECOTHROM 其實是在 1990 年初就被生產出來的，因此 ZymoGenetics 不是不能創造價值，而是他們的價值是看不見的(invisible)。舉例而言，在 1990 年代中期，ZymoGenetics 已組合了 500 多個基因並申請專利，但 ZymoGenetics 與諾和諾德公司內部竟然沒有人有任何想法或做法將這些專利組合予以加值，做更進

一步開發。

5. 更甚者，1990 年代中期，ZymoGenetics 科學家已開發出 Thrombin 或 FX17 的獨特技術，若再加上 Fibrinogen(纖維蛋白素原)的技術，即可開發出組織黏著劑(Tissue Glue)，但是 Fibrinogen 的專利為另一公司所有，ZymoGenetics 的科學家希望透過該公司授權，能繼續開發 Tissue Glue 產品，但這項提議被諾和諾德公司駁回。
6. 其實在併購 ZymoGenetics 之後，ZymoGenetics 就分為兩派，老派認為應該作生技公司，開發、製造產品，並銷售產品。新派則認為應該做諾和諾德公司的研究機構就好，他們需要甚麼，就研發甚麼。Dr. Bruce Carter 於 1986 年加入 ZymoGenetics，擔任首席科學家。當時董事會聘請了調解的執行長，但後來被諾和諾德公司解雇，Dr. Bruce Carter 於 1993-1994 年到丹麥擔任科學長，但是仍然維持美國公司的執行長職位。諾和諾德公司的管理階層陷入了兩難的境地，即究竟應讓 ZymoGenetics 繼續保持以蛋白質為主的生物科技公司開發銷售產品？還是改型成為諾和諾德公司轄下的研究單位，執行丹麥總部在其研究方向所做的決定？結果引發了 ZymoGenetics 是否繼續以較大範圍的蛋白質研究開發為主體，還是要限縮到達成諾和諾德公司針對糖尿病醫藥方案的研究開發的爭議。此一爭議一直無法取得有效的解決，也埋下了 2000 年諾和諾德公司將 ZymoGenetics 分割的種子。
7. 總的來說，諾和諾德公司還是讓 ZymoGenetics 以一種相當獨立的形式在運作，兩邊的角力就在於如何增加 ZymoGenetics 的價值，但這價值究竟是只對 ZymoGenetics 有益？還是可嘉惠諾和諾德公司？則是各自解讀，也因此每年預算審核總有一番論戰。而在這中間，1986 年加入 ZymoGenetics，擔任首席科學家，1988 年 ZymoGenetics 被併購後擔任總經理的 Dr. Bruce Carter 扮演著關鍵的角色。1993 年到 1994 年間，Dr. Carter 被升任為諾和諾德公司的首席科學長，並兼任 ZymoGenetics 總經理，除彰顯 Dr. Carter 的才能、貢獻外，對於諾和諾德公司與 ZymoGenetics 間的拉鋸，似乎比較朝向後者的方向移動。
8. 在問到 ZymoGenetics 如何決定技術或產品的開發方向或專案時，Andrew 說道：他們有個三個法則“Rule of Three”，即問自己三個問題：
 - (1). Can we own it (e.g. IPR) ?
我們是否對該技術有掌控權(例如智慧財產權)？
 - (2). Can we make it ?
我們是否可以製造出來？
 - (3). Does it work ?
此技術是否管用(即可應用於目標或治療疾病)？

9. 請教 Andrew 在 ZymoGenetics 的 15 年中所經歷、所學的課題中，有哪些課題是可以分享給台灣生技公司的？Andrew 說道：

- (1). 我經營研究團隊總是看醫療的需要(medical need)及如何解決問題，但是 ZymoGenetics 卻是另一種經營方式(another way around)。除非你從生物學開始，否則你很難去生產產品。臨床所需要的，就是技術需要去解決與滿足的，那才是最重要的。
- (2). 經營公司需要專業經理人員，尤其是業務開發人員；其次，在經營團隊中，尤其是由創業的科學家扮演著關鍵角色的團隊，須了解不管科學家再天才，他們必須真正負起責任才能實踐創業理想，讓公司成功。
- (3). 基礎研究功夫再好，轉譯研究(translational research)更是重要，也就是在掌握目標疾病的真正關鍵上，包括新藥開發、認證、生產製造與商品化每個環節上都需要有經驗的專業人員加入，把工作確實做好，環環相扣，才能保證業務成功。