

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

生技製藥研發成果商業化之合作伙伴選評： 以 Seattle Genetics 為例

指導教授：陳桂恒（政治大學科技管理與智慧財產研究所兼任教授）

組長：陳桂添（凌越生醫股份有限公司總經理室）

組員：趙淑妙（中央研究院生物多樣性中心）

沈怡華（財團法人資訊工業策進會科技法律研究所）

王筱婷（台灣神隆股份有限公司研究發展中心）

張博淳（財團法人生物技術開發中心南港生技育成中心）

論文撰寫分工說明

章節		作者
壹、緒論		陳桂添、沈怡華
貳、研究背景與動機		陳桂添、趙淑妙、沈怡華、王筱婷、張博淳
參、生醫產業建立合作伙伴的策略聯盟方式與授權考量		陳桂添
肆、個案研究 Seattle Genetics, Inc	背景與現況	沈怡華
	公司的領導人與文化	沈怡華
	核心技術與其發展策略	陳桂添
	營運狀況與商業模式	趙淑妙
	合作伙伴與選評策略	王筱婷
	與核心伙伴千禧製藥/武田腫瘤公司之合作模式與策略分析	張博淳
伍、台灣生技製藥業應採行之發展方向		陳桂添、趙淑妙、沈怡華、王筱婷、張博淳
陸、結論與建議		陳桂添、張博淳

摘要

二十一世紀是生物科技的時代，在醫療相關技術不斷地提昇下，每個人都希望能追求健康的身體、優質的生活及有尊嚴的生命醫療服務，而全球生技製藥業亦開發及導入各式符合市場需求的醫藥產品。未來生技製藥的競爭將是全球化的，在台灣的生技製藥公司除致力於相關產品的研發外，更要精準且適時地切入市場，以克服未來市場全球化將面臨的更嚴苛的挑戰。一般來說，開發一種新藥約需投入 7~10 年的時間，花費 3~5 億美金的資金，並須通過層層測試與審核，但投資回收期非常長，一旦批准上市，將可享有多年專利保護及市場獨占性，利潤非常可觀。

一般的生技製藥公司，若要避免資金的困窘、整合所需的技術與減低藥物開發的風險，便是尋找策略性的合作伙伴。本文以 Seattle Genetics 公司為案例，研究分析其公司特性，尤其是其合作伙伴的結盟策略，期待能從此案例研究中，學習其商業模式策略與經驗，以提供台灣的生技製藥公司作為參考與借鏡。在藥物開發的歷程中，若能找到理想的合作伙伴，將可強化研發成果商業化的能力，也能幫助早期階段的公司更迅速地建立屬於自己的技術。這一策略也可提供藥物開發的平台，這將比任何單獨擁有技術的公司，更可以吸引製藥合作夥伴加入合作平台、提昇新藥生產能力。一個良好的公司經營者，應有能力判斷情勢的變化和充分利用變化來發展成自身的合作伙伴策略。在這種情況下，建立合作伙伴的策略時，應吸收歷史上的經驗與教訓，與考慮到所有建立合作伙伴與授權時應注意的選項，特別是共同開發協議、合作行銷協議、與授權的內容擬定與談判。

我國生技產業已具備相當之產品研發能量，但以國內市場規模而言，尚無法提升國內業者於國際市場該具有的競爭優勢，未來應與目標市場之廠商進行合作或結為策略聯盟伙伴，方能帶動我國生技製藥產業的蓬勃發展。

關鍵字

生技製藥、合作伙伴選評、共同開發協議、合作行銷協議、授權

Abstract:

The twenty-first century is an era of biotechnology. With new and improved therapeutics emerging constantly, good health, along with quality and dignified life appears to be more within reach to everyone than decades ago. While the global market demands the biopharmaceutical industry to develop and deliver various products, competitions among biopharmaceutical companies are thus not limited to certain country lines. To succeed in the global market, biopharmaceutical companies in Taiwan should think beyond the border and strive to reach out internationally. It takes seven to ten years and probably USD 300 to 500 million to develop a new drug. After all the hoops in the clinical trials and registration process, the launch of a new drug is often considered the sweetest award protected by patents and years of market exclusivity.

Strategic alliance is believed to be a practical approach to minimize the risks during this lengthy and expensive process of drug development. Such partnerships may provide not only sources of funding but also useful technologies for speedy development or strengthened products. We conducted a case study on Seattle Genetics to illustrate the positive impact of strategic and collaborative partnerships. We hope to provide a solid example for the biopharmaceutical industry in Taiwan how risks can be minimized and the chance for success be improved through effective collaborations. As seen in Seattle Genetics, their scope of capability in novel drug development and product commercialization has been greatly enhanced via various partnerships; the same mechanism also accelerated the undertaking to bring early-stage proprietary technologies to the market. Collaborations also maximized the utility of a platform technology and benefited more than one player in new drug development.

Biopharmaceutical companies in Taiwan possess considerable R&D strengths and energy. The domestic market alone, nonetheless, is insufficient to support even a single commercial entity in this sector. International alliances for co-development or co-marketing, for instance, could be a beneficial approach to bring in resources and bring out products. Licensing activities may prove to be a versatile vehicle to boost the development of biopharmaceutical industry in Taiwan.

Keyword:

Biopharmaceutical, Selection and evaluation of collaboration partner, Co-development agreements, Co-marketing agreement, licensing

表目錄

表 1. 台灣五家具百億潛力之生技公司.....	12
表 2. 台灣生物技術產業的現況(2011~2012)	14
表 3. 生物技術和製藥公司通過各臨床試驗階段的機率.....	21
表 4. 臨床各分期進入下一階段的時間（月）	21
表 5. 推進 ADC 技術的內部開發計畫與研發時程.....	35
表 6. 利用 ADCETRIS 於治療不良預後的 CD30+的淋巴瘤的客觀反應 ...	38
表 7. Seattle Genetics 公司 2013 年財務狀況.....	39
表 8. 多重的合作伙伴開發新的 ADC 產品.....	45
表 9. 我國生技製藥產業 SWOT 分析.....	60

圖目錄

圖 1. 抗體偶聯藥物 (ADC) 的結構	33
圖 2. ADC 的主要作用機制：其為一種標靶遞送化療藥物的方式	33
圖 3. 新藥開發的過程.....	42
圖 4. 武田藥品於世界各地區之銷售額.....	52
圖 5. 2011 年度前十大日本藥廠之營收及利潤表現.....	53
圖 6. 2011 年日本藥品市場前十大暢銷藥.....	53
圖 7. 武田藥品於世界各地之研發及商發據點.....	54
圖 8. 1990 年至 2010 年 9 月 Takeda 進行聯盟及授權件數.....	55

目錄

摘要.....	3
Abstract.....	4
表目錄.....	5
圖目錄.....	6
第一章 緒論.....	10
第一節 全球生技製藥業綜述.....	10
第二節 政府重視生技產業，推出 555 計畫.....	12
第三節 台灣生技製藥產業的演進與現況.....	13
壹、生物技術產業發展現況.....	13
貳、生物技術產業聚落的狀況.....	14
參、國際合作現況.....	15
肆、生技醫藥界開發的狀況.....	15
第二章 研究動機與背景.....	19
第一節 台灣生技製藥業所面臨的挑戰.....	19
壹、不擅價值評估與缺乏風險評估能力.....	20
貳、缺乏評選合作夥伴的能力.....	22
參、缺乏智慧財產權管理的能力.....	23
第三章 生醫產業建立合作伙伴的策略聯盟方式與授權考量.....	24
第一節 生醫產業的策略聯盟方式.....	24
壹、結合成策略聯盟的動機.....	24
貳、建立策略聯盟的合作伙伴類型.....	25
參、在合作開發協議中須注意的智慧財產權面向.....	25
肆、與合作伙伴進行策略聯盟時須注意的財務觀點.....	26
伍、生物製藥業製造方面之合作伙伴.....	27
陸、生物製藥業的共同行銷的合作夥伴的考量.....	27
柒、合作伙伴進行策略聯盟中交互授權考量.....	27
第二節 合作伙伴間授權時須考量的關鍵因子.....	28

壹、授權與策略聯盟之間的區別.....	29
貳、與合作伙伴進行授權時須注意哪些事項.....	29
參、與生物技術或製藥合作夥伴授權時的關鍵因素.....	29
肆、與合作伙伴進行授權時，其他須考量的要素.....	29
第四章 個案研究 Seattle Genetics, Inc.....	31
第一節 Seattle Genetics 背景與現況.....	31
第二節 Seattle Genetics 公司的領導人與文化.....	31
第三節 Seattle Genetics 之核心技術與其發展策略.....	32
壹、發展抗體偶聯藥物（ADC）技術.....	32
貳、核心技術發展策略.....	34
參、利用 ADC 核心技術，所開發的第一項標靶藥物產品.....	37
第四節 Seattle Genetics 公司之營運狀況與商業模式.....	39
壹、具穩健的財務狀況，可支持 ADCETRIS 產品 與產品開發流程.....	39
貳、商業價值的關鍵驅動因子.....	40
參、Seattle Genetics 對於未來商業發展的預測 和策略的方向.....	41
第五節 Seattle Genetics 之合作夥伴與選評策略.....	41
壹、何謂「合作伙伴」，為何需要「合作伙伴」.....	41
貳、Seattle Genetics 的合作需求與實例.....	43
參、Seattle Genetics 未來合作考量.....	46
肆、Seattle Genetics 的合作模式.....	48
伍、Seattle Genetics 的併購考量.....	49
陸、Seattle Genetics 對合作與授權計畫的評估.....	49
柒、與學研界的互動與合作.....	51
第六節 Seattle Genetics 與核心伙伴千禧製藥/武田腫瘤公司	

之合作模式與策略分析.....	51
壹、日本傳統製藥大廠：武田藥品工業株式會社.....	51
貳、武田藥品之技術評選與定位評估標準.....	54
參、武田藥品之產業聯盟策略.....	55
肆、千禧製藥/武田腫瘤學公司介紹.....	56
伍、千禧製藥與 Seattle Genetics 的合作案.....	58
第五章 台灣生技製藥業應採行之發展方向.....	60
第一節 台灣生技製藥業之 SWOT 分析.....	60
第二節 台灣生技製藥業發展之建議.....	61
壹、利用國際合作與技術的創新，提昇產品與品牌價值...	61
貳、配合世界市場全球化的趨勢與政府的政策發展.....	62
參、觀察台灣社會脈動與未來醫療需求.....	63
肆、以現有專利與技術為核心，向外延伸應用 ，產生新的智慧財產權，進行專利佈局.....	63
伍、要有技術移轉與策略聯盟之規劃.....	64
陸、切入具創造性破壞力的市場-癌症的免疫療法.....	68
柒、人才優化.....	70
第六章 結論與建議.....	71
參考資料.....	72

第一章 緒論

第一節 全球生技製藥業綜述

生技產業可以視為生物技術相關產業之簡稱。1919年，匈牙利農業專家Karl Ereky，為了突顯生物體與技術間之相互為輔之意，創造了「生物技術」(Biotechnology)這個名詞，之後，其定義就隨著科技之演變，一再變化，其內涵也不斷更動。從技術面而言，傳統的生物技術可以簡單定義為「利用生物程序、生物細胞或其代謝物質來製造產品及改進人類生活素質的科學技術」，但是隨著基因技術不斷演進，人類利用合成方法，複製重要的生物分子，然後使其具有局部之生命現象，已逐漸由科幻小說，變成現實生活，因此，從前以「生物體」為基礎的定義方式，已無法完全涵蓋現有的生物技術發展。

由於技術演變快速，帶動的產業發展也日新月異，因此生技產業包括哪些項目，常成為爭論的焦點。若從歷史的發展來看，生物科技的定義大概可區分成三個不同的階段：

- (一) 傳統生物科技：培養植物、動物作為食物、藥物之傳統農牧活動，以農耕、畜牧、或食品加工技術為主。如製造醬油、釀酒…等，這也是千百年來既有的生物技術。
- (二) 近代生物科技：以微生物發酵技術為主軸的生產方式。利用微生物高產能的醱酵技術，工業化量產抗生素、有機酸、胺基酸（如味精）、酵素等，時至今日，利用微生物發酵仍是生物技術中，應用最為成熟的科技，特別是在食品及製藥工業上仍深受依賴。
- (三) 創新生物科技：係以運用生命科學方法為基礎，進行研發或製造產品，或提升產品品質，以改善人類生活素質之科學技術。如利用基因轉殖、蛋白質工程、組織培養…等技術研發新藥、改善農作物品種等，也就是常聽到的以「基因」為出發點所衍生出的生物技術。

人類大約有三萬種不同的疾病，目前僅一萬多種病有藥可醫，而且大多數藥物僅為治標，無法治本，例如常見的心血管疾病、糖尿病、中風及愛滋病等，至今都無法治癒。因此，目前的醫療技術及藥物仍有相當大的改良與開發的空間，如何藉由生物技術找到更好、更有效的藥物來治病並改善人類健康，是人類共同的期待。也因此生物科技雖然涵蓋相當多的領域，但目前最大、也是最重要的市場則在製藥市場。

生物技術約有三分之二致力於醫藥產品，1982年第一個基因工程藥品—人類胰島素上市，打破傳統生物的規則，使酵母菌成為可操作的有機體，開啟生技藥品的新紀元。此後陸續有新的生技藥品上市。到2000年，共有一百七十五種生技藥品進入市場，佔當時全世界所有藥物總量的4%，約有四百多種生物技術藥品正在進行臨床試驗，三千種產品在實驗室研究階段，人類基因體於2000年解碼後，其後的十多年來生技新藥的開發更是蓬勃發展。

二十一世紀是生物科技的時代，在醫療相關技術不斷地提昇下，每個人都希望能追求健康的身體、優質的生活及有尊嚴的終老服務，全球生技製藥業開發及導入各式

符合市場需求的醫藥產品。另未來將面臨人口老化的問題，醫療趨勢與相關產品及藥物亦將改變；預防醫學的產品、居家照護的產品與新型的診斷與治療產品，在可預期的未來將成為主流。在台灣的生技製藥公司除要致力於相關產品的研發，並適時切入關鍵市場，亦將面臨更嚴苛的挑戰。

製藥產業包括新藥及學名藥兩種。新藥是指具有新療效且有專利保護的新化合物，學名藥是指已超過專利權保護期間的藥物。由於新藥是一種具有新療效的新化合物，因此其開發過程必須經過嚴格的測試，包括體外測試、動物實驗及人體試驗，並經各國食品藥物衛生機構嚴格審核，通過後才可以上市。一般來說，開發一種新藥約需投入 7~10 年的時間，花費 3~5 億美金的資金，並須通過層層測試與審核，其投資回收期非常長，然一旦批准上市，約可享 17 年專利保護及市場獨占性，利潤可觀，因而跨國大藥廠持續將年度總營業額的 11% 左右投入新藥開發。

開發新藥除了需要很長的時間和大量的經費之外，更需要結合各領域專業人才，包括化學、生物學、化工、機械、藥學、統計、生物資訊和醫學等專業人才。目前全球前十大新藥開發公司都坐落在美國和歐洲，因為這些地區具有充沛的開發新藥人才，投資者能接受回收期較長的高風險投資，以及政府衛生機關具有審核新藥的豐富經驗和能力。

相對來說，亞洲地區製藥業開發新藥的能力較弱，絕大部分以製造學名藥為主，任何製藥廠均可依照自己的方法製造這些超過專利保護期限的藥物，只要其化學成分與原製藥廠產品成分相同，再加上一些簡單的臨床測試。由於生產學名藥的門檻較低，因此在市場上競爭激烈，利潤亦較微薄。

從產業構面來看，全球的製藥產業市場，每一年製藥產業市場規模約為 7,100 億美元¹。從不同地區的產值來看，北美製藥市場規模約 3,040 億美元，歐洲市場規模為 2,062 億美元，日本市場規模為 585 億美元，而亞洲（日本除外）與澳洲，合計約為 622 億美元。雖然，目前亞洲市場規模不是最大，但是，是未來製藥市場成長重心，因其人口佔了世界 1/2。就台灣生技產業發展現況來看，在新興生技產業部分，產值約新台幣 220 億元，相關廠商以從事食品、中草藥生技與農業生技者最多。在製藥產業部分，每年產值約新台幣 560 億元，目前在台灣已有 154 家通過 cGMP 規範之西藥廠，多以從事學名藥生產，產品以國內市場為主。另目前有 21 家通過 GMP 之原料藥廠，主要為台灣神隆、永日、永信等藥廠，每年原料藥內銷約佔六成，外銷佔四成。目前，在生技產業投資的現況，每年約有新台幣 200 億元以上，主要的投資標的以製藥、新藥開發、醫療器材及保健食品為主。在臨床試驗與法規上，已成立醫藥品查驗中心（CDE），並將建立 18 家新藥臨床試驗中心。顯現目前在台灣藥物與醫材的開發，逐步受到重視，並持續投入資金與人力。國內一些新創生技廠商，以策略聯

¹ 經濟部生技醫藥產業發展推動小組(2012)，2012 中華民國生物技術與醫藥工業簡介，中華民國：經濟部工業局。

盟方式與跨國藥廠合作，漸趨融入國際藥物研發分工產業鍊中。在產業技術關聯上，可以使合作企業在醫藥研發領域建立基礎，並為在分工體系中找到定位點，強化本地

藥物研發產業的價值。

第二節 政府重視生技產業，推出 555 計畫

政府積極擴大投資，預計三年達到 500 億的資金，投入生技相關產業。期望營收在 2020 年達 5000 億，目標要打造五家百億產值的生技公司，達成 555 計畫。馬總統出席『2013 台北國際生技大展(Bio Taiwan 2013)』時，提出上述願景，表示政府不僅大力加持生技產業，也將力推『生技新藥產業發展條例第三條條文修正草案』，修正通過後可讓多家達 111 項高風險醫材放寬投資抵減認定。依據記者黃文奇先生的報導，政府宣示了希望三年內生技產業的年度投資額成長到 500 億元，2020 年以前，推升台灣生技產業營收達 5000 億元，並打造 5 家產值百億元以上的旗艦生技公司²。

據觀察台灣在 2012 年生技產業產值為 2030 億元，年成長 10%，其中投資金額達 395 億元，連續三年有兩位數的成長，而今年生技展參展的廠商突破 500 家，攤位達 1050 家，加上國際生技大廠組團來台尋求合作，顯現，在生技產業的推動上，展現初步成效。另外，在國際合作的部分，新加坡生物產業協會理事長辛格西司(Simranjit Singh)也與中華民國生技產業發展協會理事長李鍾熙簽屬合作備忘錄，希望透過兩國產業協會的力量，加強合作。亦顯現政府重視建立合作夥伴的重要性。

表 1：台灣五家具百億潛力之生技公司

五家百億潛力生技公司			
公司	主要產品	核心技術	產品市場規模(億美元)
台灣微脂體	普洛易	微脂體包覆技術	5-10
台灣浩鼎	免疫療法抗癌疫苗	主動式免疫療法、 九種適應症	160
安成	P4 法規產品	高難度專利挑戰經驗	3-5
泉盛	C ε mX 單株抗體 新藥 FB825	可與羅氏新藥抗衡	260
寶齡富錦	腎病新藥	小分子新藥	12

(資料來源：經濟日報，原製表人：黃文奇)

² 黃文奇(民國 102 年 7 月 19 日)，總統 555 計畫拚生技 三年內投資 500 億 2020 年營收 5,000 億 打造 5 家百億產值公司，經濟日報(臺灣)。來自

<http://innoaward.ibmi.org.tw/FaqDetail.php?REFDOCID=0mq5xh88wzqife14>

第三節 台灣生技製藥產業的演進與現況

由於高齡化社會的來臨，在台灣醫療趨勢的發展已有所轉變。首先，面臨的問題是慢性疾病的病患，將逐年增加。在醫療體制上也將發生變革，如：健保費用將會提高、個人看病的自付額比例增加或健康保險機構的給付降低。在醫院照護上，由於專業醫療人員的流失或短缺，居家照護體系或其他照護模式，將會逐步發展起來。而一些科技的發展，將可以減少人力的需求。由於預防醫學的興起，健康管理的工作將更為生活化，一些多功能健康管理科技產品的應用將會增加。對於疾病的治癒策略上，尋找新的治療方式及發展新的藥物，是未來的趨勢。又新的治療方法與藥物的發展，亦將有助於個人化醫療的發展。

自 1980 年代以來，生物技術產業已被視為國家未來發展的重點產業³。基於這個理由，政府已制定一些法律和政策，以引導生物技術產業朝向正面的發展。目標在建立台灣成為基因組研究中心和臨床試驗中心，並建立台灣成為在亞太地區最具活力的以生物技術為重點的創投業投資中心。

在台灣有一些方面是優於區域鄰近的國家⁴。首先，台灣已經具有一些高科技產業發展成功的經驗，這方面的經驗是很容易轉移到生物技術產業發展。其次，台灣有一百多所大專院校，可以提供充足且受過良好教育的年輕人才。第三，政府已經採取積極的政策，以鼓勵生物技術產業之研發，製造，和生產。由於關注生物技術產業的發展，目前已有一些成效，首先是創造許多投資機會，同時，一些學研機構已有世界級的學術研究成果，也提升了台灣在國際上的能見度。另台灣也一直持續改善基礎設施和產業之研發活動。

由於政府的持續支持與投入，台灣生技產業的能力已經增強，在政府、學術和企業界的通力合作下，很多研發成果，已經成功地轉譯成技術性的產品，並進一步轉化成商品。

壹、生物技術產業發展現況

台灣生物技術產業的發展，主要包括三個領域：應用生技、製藥與醫療器材產業。生物技術產業的狀況如表 2 中所示。

³ Chen, C. H. (2007). Taiwan Biotech and the Pharmaceutical Industries. *Biotechnology in Taiwan*, 11(12), 835-840.

⁴ Taiwan: flourish or languishing? [Taiwan life sciences industry, country focus] *BioSpectrum (Asia ed.)* 1(4): 32-44, 2006.

表 2. 台灣生物技術產業的現況(2011~2012)

產業別	應用生技產業		製藥產業		醫療器材產業		合計	
年份	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
營業額	671	738	739	800	993	1,092	2,403	2,630
廠商家數(家)	402	450	400	350	626	705	1,428	1,505
從業人員(人)	15,780	16,770	19,332	18,500	30,250	34,200	65,362	69,470
出口值	270	282	159	194	412	460	841	936
進口值	437	480	857	983	551	572	1,845	2,035
內銷:外銷	60:40	62:38	78:22	76:24	59:41	58:42	65:35	64:36
國內市場需求	838	936	1,437	1,589	1,132	1,204	3,407	3,729

資料來源:財團法人醫藥工業技術發展中心，財團法人工業技術研究院產業經濟與趨勢研究中心，經濟部生技醫藥產業發展推動小組，2013 年。(單位:新台幣億元)

我國製藥產業包括西藥製劑、生物製劑、原料藥與中草藥四 大類，其中以西藥製劑的規模最大，其次為原料藥，生物製劑。由於生物製劑僅有疫苗上市銷售，市場規模最小。2012 年，製藥產業營業額為新台幣 800 億元，成長率為 8.3%⁵。製藥產業長期以來，以從事學名藥生產之西藥製劑規模最大，2012 年我國西藥製劑產業營業額為新台幣 413 億元，較 2011 年成長 4.09%。銷售主力集中於國內市場，受限健保給付調整之因素，致使西藥製劑營業額成長緩慢。

我國西藥製劑廠商多生產已逾專利期限學名藥，銷售對象集中於國內市場，外銷所占比例不高。反而是國內廠商尚未能成功開發之新藥，以及癌症治療藥物和心血管疾病用藥，大多仰賴國外廠商進口供應，為健保藥品市場成長主因。依據中華民國海關進出口統計，2012 年我國西藥製劑進口值為新台幣 708 億元，較 2011 年成長 5.86%⁵。其中前十大西藥製劑進口國多為具有新藥開發能力或有跨國製藥公司投資設廠國家，為目前我國西藥製劑廠商新藥開發較為薄弱之處。美國為我國西藥製劑最大進口國，進口金額達到新台幣 124.4 億元，較 2011 年成長 14.18%。

貳、生物技術產業聚落的狀況

目前，台灣有 164 所大學，在大學中已建置了超過 80 個育成中心，另有 18 個醫療中心，與越來越多的科學工業園區；政府和民間的非營利性研究機構，如中央研究院，生物技術開發中心（Development Center for Biotechnology；DCB），工業技術研究院（Industrial Technology Research Institute；ITRI）和國家衛生研究院（National Health Research Institute；NHRI），這一些單位皆參與了生物技術相關的研發活動。政府致力於整合政府單位、學術界和科研院所的研發能力，並使其形成生物技術產業的聚落，促進產業集中在一個地方，在這個地方可以具有所有的基本

⁵ 經濟部生技醫藥產業發展推動小組。(2013)2013 生技產業白皮書。中華民國:經濟部工業局。

要素⁵。

在北台灣的部分，南港生技園區內有兩個主要的育成中心（一為隸屬於經濟部中小企業處的生技育成中心與中研院基因體研究中心之育成中心）和超過 50 家的生物技術公司聚集於此。此外，在新竹地區已建立第一個科學工業園區，以幫助高科技產業的發展。通過園區的管理與園區內公司的努力，已將政府、學術和產業單位緊密地結合在一起，並建立了長期合作的架構。

參、國際合作現況

為了促進台灣的生技產業的全球化，政府亦建立了一個國際聯繫網絡，利用台灣在世界各地所設立的貿易代表處(Taiwanese trade offices)與國外在台灣當地所設立的國際貿易辦事處(International Trade Offices)。利用這一層網絡，已吸引不少外國投資者和促進了國際合作的研發項目。另一方面，政府也積極推動參與重大國際會議和展覽，如 BIO、Biovision/ Biosquare、BioAsia 與 BioJapan 等⁶。政府也努力增加產業的曝光度，包括推動國際性的推廣活動，參與論壇和國際參與機會，大大的協助台灣生技產業，在國際社會中創造更好的曝光機會。期望經過技術轉移和策略聯盟，能達到多項成功的生物技術投資成功的案例。促進台灣成為國際大型生物技術公司，進入亞太地區尋求商業機會的最佳跳板。

肆、生技醫藥界開發的狀況

近二十年來，生技醫藥界已有系統性的新藥開發。且由於嶄新的生物技術發展，加上政府政策的支持，加速了藥物研發的腳步。此外，也吸引了一些創投經費的投入。國際上新藥開發的方法亦趨於一致化，一般新藥開發必須先篩選出一個有潛力的藥物分子，並合成先導型藥物。而新藥上市前，需先確認藥物的安全性與有效性(efficacy)，因此，除了體外試驗外，藥物之生物活性與不良作用，必須先在動物活體(in vivo)實驗中確認，再根據結果評估其所謂的利害關係因素，才能進入人體之臨床試驗(clinical trial)。人體試驗可分三期，第一、二期主要了解藥物安全性，和其在人體之藥物動力學，藥物在人體內之吸收、分布、代謝和排出途徑，評估初步療效。第三期，則進行大規模的之臨床試驗，以確認其療效與安全性。之後，可向政府衛生機構(如:美國食品藥物管理局或台灣的衛生福利部之食品藥物管理署)，提出新藥申請(New Drug Application; NDA)，經專業人士審慎評估後，才可能上市，且上市之後必須進行藥物安全之監視(即第四期臨床試驗)。此新藥發展過程，包括了臨床試驗前上游基本動物藥理活性實驗、動物急性和慢性毒理實驗和人體臨床試驗。此一個新藥的開發過程，將經歷漫長的歲月之研發投入，大量人力與金錢投入。一個新藥的開發往往需要 7-10 年，約需 4-5 億美金之投資，而藥物開發上市之成功率約為萬分之一。但是，一旦研發成功又有長期的專利保護的話，將可產生大量的

⁶ Taiwan, a key link in the bioscience global supply chain. BioSpectrum (Asia ed.) 1(1): 40,2006.

盈餘回報。對於處於高風險性與開拓性的新藥開發，如何尋找、開發新藥是一大挑戰，尤其是在這生物科技發達、人體基因體解碼後的時代裡，如何突破瓶頸，找出新的發展方向，是最為緊要的問題。

一、藥物開發的方式

藥物的發現往往是藉由下列的方式來達成(i)對於已知的化合物進行化學修飾; (ii)對於已有之自然產物、已知化學結構物、核酸或有機物之化學庫中，進行隨機的篩選，尋找具有生物活性的候選標的，如抗生素;(iii)依據已知生物活性小分子化學藥物之結構，進行合理設計修飾; (iv)利用基因工程進行基因選殖和蛋白質表現，產生大量蛋白質以供藥物活性之篩選或藥物之改造。

其中進行合理的藥物設計，根據基礎研究，對於藥物標的物之了解，以發展出高專一性(selectivity)且作用強之拮抗劑，而有革命性的療效可用於疾病之防治。最常見的模式為探討藥物結構-活性相關性(structure-activity relationship)，並藉用電腦軟體模擬方式，來了解藥物與酵素或藥物-受體分子層次之交互作用，設計一系列藥物。更進一步，以快速自動化篩選技術(high throughput screening)加速藥物研發。藥物研發的最重要的原動力還是在發現新穎藥物作用之標的，在後基因體時代，細胞內內生型蛋白質功能的探索，是值得研究的領域。

二、藥物研發的考量

藥物篩選的方法，包括了一系列之實驗過程，即在分子、細胞、器官和動物活體各層次的生物活性探討。各類藥物依其作用的標的物、生物活性與臨床上的用途，皆需要利用不同的篩選方法和實驗模式，且各有其特異性存在。但是除了主要標的之活性外，其他細胞、組織之可能作用，亦需評估才可顯現藥物作用之選擇性和可能之不良作用。另外，適當之動物活體模型之建立和篩選往往可決定藥物是否可進入下階段之開發。

理想之動物模型必須反映出人類相關疾病之病理現象。相對的，有些疾病未有理想之動物模式，因此有療效之藥物篩選相對困難。所以，若能建立某些特殊疾病之動物模式，如藉由基因調控的方式，產生疾病的動物模式，如哈佛腫瘤鼠，應用於治療癌症藥物的篩選，對於相關疾病藥物的開發將會有所幫助。

另外，在一般的全身性藥理作用的評估上，對於正常動物之心血管、腎臟功能之效應是如何，藥物作用是否有劑量的相關性。並必須測定其藥物動力學之指數，如經過口服或注射途徑之藥物作用可以持續多久。其在血液中之半衰期多久。如果對於其作用評估滿意，亦需評估他在重要器官，如呼吸、腸胃、內分泌和中樞神經系統之影響的可能性。

依據上述實驗結果，將可以獲得有用的資訊，評估原化合物之藥物動力學與藥效學上有無需進一步改善的空間，經過某一些化學修飾或可改進它的口服吸收性。另外，也要評估其對於中樞神經系統，是否會產生依賴性作用(dependency)，則藥物濫用的可能性亦要納入評估。

若經過上述評估，認定它屬於有潛力可發展成功之藥物，即稱之為先導藥物(Lead compound)，可提出專利申請來宣稱它的新穎性和有效性，若是針對已知的藥物，則可提出新適應症(New indication)之專利申請。

三、藥物開發之領域

藥物開發之重點應重視哪些領域，這會跟企業或研發團隊之環境而異。目前，熱門的開發領域是常見重大疾病且缺乏有效藥物治療者，包括心血管疾病、糖尿病、中樞神經疾病、濾過性病毒和免疫性疾病及抗癌藥物之開發。由於國內藥物開發經驗有限，除了先天不足外，藥廠不敢投資，缺乏相關研究團隊等皆是目前的主要問題。如何在有限的資源下進行最優先和較有利之藥物研發之項目，亦是迫切的課題。目前，國內除了研發本土性疾病，如肝炎為優先外，其他常見之肝癌、大腸直腸癌、肺癌亦然。另一個重點是如何與國際進行同步的藥物研發，尤其在上游的基礎藥物研發上仍有很大的機會存在。

由於藥物開發的領域太廣，本文將重點在放在癌症免疫療法上，而這也是案例研究 Seattle Genetics 所開發藥物產品的類型。目前對於腫瘤的治療方法，不外乎外科手術、放射線療法及化學療法，這些治療方式，對於某些癌症病人並不能完全有效的治癒癌症，常常僅是部分治療或是很快的又有癌症復發的情形。此外，放射線療法或化學療法，在治療過程中常常引起嚴重的副作用，如脫髮、食慾不振、腹瀉、白血球減少導致患者抵抗力變小、紅血球變少導致貧血、口腔胃腸潰瘍等現象。化療法一般所產生的細胞毒性劑藥物的作用太強，而使得病人無法忍受更大的劑量，或是無法忍受持續性的藥物治療而必須中斷化學療法。根據美國血管新生學會預測未來血管新生療法，將成為主流。另外根據消費者與市場領導者 Procter & Gamble 報告來自企業界、學術界與政府機關，約 2000 件發行刊物歸納出藥物市場分成五個主要領域，分別是癌症、心血管疾病、眼疾、皮膚相關疾病與外科手術用藥，在未來將會佔有全球近 20% 的醫藥品市場。

隨著分子生物科技進步，現代醫學已進入了後基因體時代，而藥物的研發也將受其影響，進入另一個新的階段，傳統的新藥研究，大多藉著篩選大量的天然物或半合成化合物，希望找出作用於特定藥物標的之物質，在這裡所謂的藥物標的可能是受體、酵素或離子通道等，這一些標的通常具有重要的生理或是病理反應功能，因此，作用於其上的物質可具有藥理的活性。目前為止，已經發現的藥物作用標的超過 500 種，估計人類的基因及基因產物大約有 35000 個，雖然不是每一個基因都可以當作藥物作用的標的，但是未來研發的空間還是非常的大。

由於人類基因體的數目龐大，一般實驗方式很難做到大量的篩選，而拜微陣列(microarray)技術的進步，使得科學家得以將數千甚至數萬個基因，容納在一個晶片上並做高效率之篩選，這在新藥的研發上，有下列用途：

(一) 利用生物晶片可以用來探討疾病狀況下，基因表達的改變。在許多疾病的過程中，會牽涉到許多基因表達的變化，這些改變的基因很有希望可以成為藥物的標的，然而在生物晶片所篩選出來的基因會非常的多，可以利用群集分析(clustering

analysis)或訊息或表現網絡分析(neural network)等分析方法，找出致病的關鍵基因。

(二) 生物晶片也可以用來探討個別的差異，找出那些人應該用哪一些藥。在藥物的使用上，臨床上會面臨個體差異的問題，有些人適合某類藥物，而其他人則相反，而個體的差異也可能使某些人容易罹患特定疾病，而藥物可以及早針對其致病原因做治療或預防。以生物晶片之技術，可對病患做基因篩檢，找出最適合的病患，給予恰當的治療。

(三) 生物晶片還可以用於藥害之篩檢。藥物的副作用常有個體間的差異，就某些藥物，有所謂的特異質反應(idiosyncratic reaction)，因為病患的特異體質，很多都與基因有關。生物技術晶片之技術，可找出含有特異體質的病患，以免產生藥害，並提高用藥的安全性。

第二章 研究動機與背景

本研究欲針對生物科技製藥業在新技術和合作夥伴的評估與篩選兩部份，訪談美、日生技製藥業大廠與新創公司，探討他們如何根據市場需求和公司的核心價值，評估與篩選相關技術和適當的合作夥伴，以發揮綜效。同時，收集與主題相關的機構或課程之資料，分析其建議在尋找合作夥伴可以採行的策略與方向。

藉由訪談美、日知名生技製藥廠的機會與借鏡其成功之經驗，本研究期能為台灣生技製藥產業所面臨之困境提出可行的解決之道與客觀的建議。也將討論台灣公司在技術和合作夥伴的評估和篩選方面，如何加強或改善。

第一節 台灣生技製藥業所面臨的挑戰

生物技術產業在台灣未來經濟成長上，將會扮演至關重要的角色。為了確保台灣的持續經濟成長和保有全球的競爭力，政府採取積極的戰略，欲促進和培育新興的生物技術產業。台灣的生物技術和醫藥產業的創新和技術發展，將是可持續發展的關鍵，而一般公司也特別注重改善技術上的問題。自主研發的比例也相對較高，這些技術的研發證明台灣具有優秀的研發能力。

本地生物技術和醫藥產業公司，雖然具有優秀的研發能力，但是由於生技醫藥產品，在商品化的過程中，必須符合特有的法規認證與臨床試驗的規範，所以，在將研發成果轉化為商業產品，會遇到資金與技術能力不足的問題。

首先，許多新藥物開發公司都曾經面臨現金流不足的問題；事實上，在台灣許多生物技術和製藥公司正面臨著類似的處境。有一些方案與措施是可以尋求而緩解資金的問題。如：一個額外的鼓勵措施是當生物技術公司尋求 TAISDAQ 證券交易所上市的一些限制被取消。生物技術公司不再需要以收入為可否上市的依據，而是顯示至少具有商業潛力的專利技術。此外，行政院開發基金也投入重大資源，投入生物技術創業投資，尋求合適的標的進行投資。政府還制定了許多發展政策，包括一些補助與獎勵措施，如提供研發補助經費，稅賦減免的措施，臨床研究補助經費等。

「全球化」毫無疑問是跨越國界的商業模式，在今日的社會，靠著跨越國家邊界而獲得許多利益，但是全球化也帶給創業者跨越國界的新挑戰。資訊科技業已經體驗到了全球化的過程，亞洲的資訊業領導廠商宏碁透過併購 Gateway、聯想透過收購 IBM 的筆記型電腦部門，分別取得了個人電腦製造商世界排名的躍進。這些亞洲資訊業巨頭透過併購，延伸他們的影響力並且在國際的商場取得成功，亞洲生物科技業也同樣地面臨這些抉擇。

生技製藥業屬技術與資本密集型產業。新藥研發是一個系統性但過程繁冗的工程，其價值鏈長，研發過程中的每個階段面對的挑戰與風險不同，須耗費龐大的資金、時間與人力。在經貿自由化及全球化的趨勢下，從新藥探索至上市，為使藥品能迅速進入國際市場並克服區域性的進入障礙，醫藥企業集團逐漸採取國際分工與合作的模式，透過各種方式就研發、生產與行銷等特定目標進行國際策略聯盟。企業藉由國內外的策略聯盟及技術合作利用資源共享與互補，以降低成本與風險並提昇技術水準、

新藥研發的速度與競爭能力。

在台灣，「生技製藥產業」被視為是繼資訊科技產業後的下一波明星產業，其經濟效應高、技術密度高，且污染低、能源依存度低，是適合台灣發展的潛力產業，也是政府重點推動發展之產業項目。台灣生技製藥產業的技術近年在政府大力推動、資金、研發人才輩出等優勢下，成長快速，高素質的人才更是發展生技製藥產業最佳利器與後盾。

台灣製藥產業上、中、下游分別為：

- (一) 上游：包括原物料以及原料藥加工業。其中，西藥的原材料包括天然物及一般化學品，主要由化學法合成或由半合成法備製。原料藥工業則絕大多數為有機化學工業，依來源的不同而有不同的生產方式。
- (二) 中游：為製劑業，主要是將原料藥加上製劑輔料，如賦型劑、崩散劑、粘著劑、潤滑劑、乳化劑等，加工成方便使用的劑型。
- (三) 下游：下游主要為藥品經銷之通路。製藥廠商生產之處方藥、指示藥及成藥透過醫院、診所及藥局供給給消費者，並由健保局支付部分藥品費用於經銷通路。

就藥物開發而言，雖然有一些知名大藥廠位於主導地位，國內的生技製藥業，長期以來多在生產專利過期的學名藥，賺取微薄利潤，仍是處在全球化的初期。然而，最近逐漸增加的趨勢是跨國際的合作同盟，透過成本的減低來取得價值的增加。以企業的價值鏈分類，常見的聯盟方式為「技術導向」和「市場導向」。由於各地區/國的市場競爭狀態、法律規範與文化特質等各有差異，以及欲發展技術是否可以滿足或符合市場需求，且欲聯盟或合作之企業是否與本身企業互補或有加乘之成效，為降低藥品進入新市場的風險與不確定性，本文歸納以下兩點為台灣生技製藥公司在建立合作伙伴之挑戰。

壹、不擅價值評估與缺乏風險評估能力

生物技術和製藥公司在選擇合作夥伴時，是需要戰略思考。需先評估成功的可能性與進行風險評估。第二是要評估所需開發的時程，如果只是初步的學研單位的研發成果，則研發時程必定很漫長，但是如果開發的藥物已經進入臨床二、三期，則開發時程，將是較短的時間內會有成果顯現。

在生技醫藥的合作上，必須考量經濟上的正當理由，在整個授權交易與合作的過程中，建立價值評估的策略。另外，授權交易或授權合約完成後，若在執行過程中，遇到一些阻礙或窒礙難行的狀況發生，需擬定退出策略。

在產品開發成功可能性的部分，依照 J. DiMasia 與 H. Grabowskib.兩位學者，在 2007 年所發表的『生物製藥之研發：成本與生物技術有什麼不同？』一文⁷，所提供的統計數據顯示通過各臨床試驗階段的機率(如:表 3 所示)。

表 3. 生物技術和製藥公司通過各臨床試驗階段的機率

臨床階段	生物技術公司	醫藥公司
臨床前期	100%	100%
臨床 I-II 期	83.7%	71.0%
臨床 II-III 期	56.3%	44.2%
臨床 III 期至批准	64.2%	68.5%
總體	30.2%	21.5%

在這裡定義為，臨床前期為進行基礎研究和臨床前開發階段；第一階段為收集或募集健康志願者與相對的疾病病人樣本，進行安全、毒性、藥物的劑量的試驗，同時也會提出臨床試驗審查(Investigational New Drug Application; IND)的申請，臨床二期主要在收集病人用藥的安全性和初步療效數據，臨床第三階段為大規模試驗，建立療效和發現副作用的發生頻率；批准指 IND 的申請通過美國食品藥物管理局的審查和批准。

在藥物開發過程中所需的時間，J. DiMasias 與 H. Grabowskib.兩位學者亦作了估算⁷，如表 4 所示：

表 4、臨床各分期的進入下一階段的時間（月）

臨床階段	生物技術公司(月)	醫藥公司(月)
臨床前	52	52
臨床 I 期	19.5	12.3
臨床 II 期	29.3	26
臨床 III 期	32.9	33.8
臨床試驗結束至批准	16	18.2

在 J. Webster, T. Philippon, M. Hotsaliuk,與 les Nouvelles 等人，發表了『生物技術的估值 - 臨床發展階段是最重要的』一文⁸，提供了對於不同臨床試驗階段之生物技術的估值的判斷依據。更顯現了臨床試驗階段，對於合作與投資的重要性。

在財務評估的適切性方面，在任何發展階段，皆需要準備預期外的資金約在 30-60 億美元的範圍。專利對於企業或個人的價值，是隨著時間與環境改變的，需隨著專利的生命週期評估其價值⁹。

⁷J. DiMasias and H. Grabowskib. 2007. The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? *Manage. Decis. Econ.* **28**: 469-479.

⁸<http://bvreview.org/doi/abs/10.5791/0882-2875-21.4.169>.

⁹J.J. Stewart, P.N. Allison,與 R. S.Johnson 等人所撰寫，如何推估一項生物技術的價格。

(<http://www.nature.com/bioent/2003/030101/full/nbt0901-813.html>)

專利的生命週期的價值，可以從下列因素來看：其衍生產品市場的大小、市場占有率(Market share)、衍生產品市場的價格、市場的維持、是不是可以降低貨品成本、現階段技術的成功或失敗的機率、對於現階段臨床試驗 I，II，III 期臨床試驗成功機率等¹⁰。

另在進行合作與授權時，尚需考量的危險因素(risk factor)，首先是競爭風險，先評估市場上相關的技術或產品，是否還有拓展的空間。智慧財產權的管理和風險—其他公司利用專利宣告的策略(claiming strategy)，可能會使得雖然獲得授權，但是仍然無法實施的狀況；另外要評估是否有來自第三方專利的阻卻，而導致雖然獲得授權，但是仍然無法自由操作的狀況。

為因應藥物開發所可能產生的風險，需先行評估與規劃退出策略，如果情勢的發展使得合作與授權後續的執行，變得經濟上不可行時，需先在合約中述明如果該事件發生時，將終止的條款。如評估藥物在臨床試驗中取得成功的可能性，並擬定當藥物試驗不成功時，所要採取的『退出策略』。

貳、缺乏評選合作夥伴的能力

有些新創的生物醫藥公司，專注於核心技術的建立，而忽略了建立策略型合作夥伴的重要性。策略聯盟是雙方為了實現一個共同的目標，貢獻彼此之間的不同的部分，但是在資源和能力上產生互補的作用。例如：(i)兩家公司具有不同但是能互補的研發能力，將可以一起合作進一步研究發展，產生有用的智慧財產權，而這樣的成果是任何單獨一家公司所無法完成的，(ii)一家公司具有很好的研發能力或是具有成熟的技術，但是缺乏資金或是技術能力，可引導一個生醫產品，通過其法規和臨床試驗的要求，而第二家公司的專業知識將可以引導所開發的產品，通過相關法規和臨床試驗的要求；(iii)一個公司可能有推廣和行銷能力，但沒有製造能力。在這些例子中，各公司為了將產品推向市場，結合各自不同但互補的資源和能力，形成策略聯盟。與其他產業特別不同的部分，尋找合作伙伴建立策略性聯盟，這在生醫產業是特別重要。也是台灣新創的生物醫藥公司，常常忽略的部分。

¹⁰ 麥肯研究院(Milken Institute)所著的『21世紀的生物技術估值』

(<http://www.milkeninstitute.org/publications/publications.taf?function=detail&ID=167&cat=PBriefs>)

(<http://www.milkeninstitute.org/publications/downloads/biotech.xls>)一些數據資料庫，提供一個基準或是可供比較的資料，可用於分析生物技術的估值。

參、缺乏智慧財產權管理的能力

一、認知技術的智慧財產權管理之重要性

台灣業界需認知智慧財產權是一種重要的策略性資產，對於公司的投資者而言，其將可以預期未來的投資收益狀況。要管理核心技術，必須在在研發過程中，將所產出的有價值的結果，逐步的規劃其保護策略。對核心技術進行保護，將可以產生一種排他的優勢，可以保護產品，以面對激烈的競爭。對於公司進行長遠的規劃而言，技術管理將可提供如何發展未來的產品。根據研究分析，很多公司的價值有很大一部份是無形資產所貢獻的，將其視為單獨有用的資產已成為必然的趨勢。而與其他合作夥伴在建立策略性聯盟時，也是以智慧財產權為基礎上進行建立。

二、藉由觀察目標市場以發展創新策略

業界需摒棄以往單獨以專業知識出發的研發方式，這並不意味著專業知識不重要，而是面對現階段的挑戰，需要建立以客戶需求相連結的商業過程，並累積相關的技術研發的知識與經驗。這一些知識是需要花很多時間去經驗與獲得，所以，在決定研發方向時，並需維持方向的穩定。如果改變策略方向，可能會導致損失在相關領域的知識。若一個政策的逆轉，可能重新導致對於這方面的知識的需求。但是具有這方面知識的員工，很可能不再被該組織所雇用，造成在傳承上的障礙。

三、建立策略性的智慧財產組合的管理策略

舊的模式是藉由研究開發所驅動的模式，智慧財產的策略目標是獲得專利，這一些專利是涵蓋公司自己本身的產品。但這樣的策略方式，有可能是無效的，因為被認為侵權者可能也已經獲得一些專利，而這一些專利也涵蓋了該公司本身的產品。另外，這樣的策略，也可能是極端脆弱的，在面對來自定三方所發動的法律訴訟，比如，非專利實施實體（Non-Practicing Entities; NPEs）。這樣的智慧財產的策略，將是被動的反應，對於其他人的專利，通常是視為所謂的『危害控制』（damage control），而不是積極正向的引導。

新的模式是商業需求所驅動，使用積極主動的策略，以產生新的商業價值，包括：專利的策略與新產品的開發整合在一起。主要目標在獲得阻卻性專利，瞄準市場上關鍵性策略位置。另加強聚焦性的智慧財產的獲得，並磨亮重要的策略技術要件與專利維持成本控制。也就是將其視為商業運作的一環。

而什麼方式，是所謂的策略性的智慧財產管理，就是積極的管理所有公司內智慧財產組合，以增加公司的價值。這價值可以以很多種形式存在，如增加現金流、增加市場的獨佔性、或是達成技術交互授權(cross-licensing)、參與共同開發計畫與拿到合約。而這商業運作，需尋找適當的智慧財產管理單位，以支援新的商業模式運作，進行調解、斡旋與仲裁。

第三章 生醫產業建立合作伙伴的策略聯盟方式與授權考量

生醫產業由於其產業的特殊性，包括須整合多樣技術、開發期程長、投資金額高與風險性極高，所以，國外生物技術公司或醫藥公司，皆會與合作伙伴建立策略聯盟關係，以達到技術與資金的整合與分攤風險的目的。再者，與合作夥伴建立策略聯盟時，一定不可避免地牽涉到授權的考量，這不管是原有技術的授權或者是藉由合作所產生新的智慧財產權。而了解策略聯盟方式與授權考量，將有助於合作伙伴的選評。

第一節 生醫產業的策略聯盟方式：共同開發協議與合作行銷協議

在生醫產業上，有許多類型的策略聯盟。依據所提供的相對的資源和能力，所產生的貢獻，聯盟夥伴的類型可以多樣化。所以，依據具體的合作夥伴的貢獻，可以形成不同的策略聯盟。從廣義上講，在醫藥領域的策略聯盟，將落入兩種主要的類別之一，一為合作開發協議(Co-development agreement)，而另為聯合行銷協議(Co-marketing agreements)。

壹、結合成策略聯盟的動機

一、財務回報最大化

如果一個技術的擁有者，只是進行技術授權，本身並不參與實施與開發，單純的收取回報(如:在授權的當下，依所提供的智慧財產權的狀態，收取先期技轉金、特定里程碑款，以及授權的使用費等)，這樣只是單純的授權關係。而策略聯盟是一種更為複雜的關係。它可能是一種共同開發的聯盟，這些聯盟合作夥伴將一起聯合參與開發，產生進一步的智慧財產權。通過對於智慧財產權的產出，所作出進一步的貢獻，授權的合作夥伴，可分享更大的達成特定里程碑的付款，以及授權的使用費。而不是單純依照原本的分配。同樣的，它可能是一個聯合行銷聯盟，授權者若有能力對於行銷作出貢獻，比沒有對於行銷作出貢獻者，將能夠爭取到更大的財務回報比率。或者是授權人本身具有產品的製造能力，除了授權外也參與製造產品，以這種方式將可以分配到更大的財務回報。在每一種情況下，授權人尋求作出更大的貢獻，不僅僅是單純的授予許可權，並通過不同的貢獻與參與，將可以爭取到更大的財務回報。

舉一個狀況，公司授予許可的一種尚非驗證的藥物標的，屬於尚未與任何治療與使用關聯的產品，這時其智慧財產權的價值，是比較小的。這些藥物標的，是否可影響相關蛋白質的功能或與所涉及的細胞訊息傳遞的途徑，這一些都是未知的狀態。假如，這個授權技術是在非常早的階段，這也無法去預測所開發的任何產品，亦無法去預測其藥品的效力、毒性、安全性、溶解性、吸收和代謝穩定性。因此，在早期階段的授權，通常只能吸引最低的權利金的支付。但是，如果這授權是屬於策略聯盟的一部分，授權者亦參與進一步的開發，同時對於後續智慧財產權的產出有所貢獻，將可以使得授權者獲得更大的財務回報，利用這種方式共享在其後所產生的智慧財產權。

二、開發新藥的成本過高，需要合作夥伴

開發單一藥物至可以成功上市的成本是不同的，估計所需資金約在450百萬美元至800百萬美元之間。這已超出大多數公司的籌措資金的能力，而這些錢的金額只是花在單一候選藥物上，所需準備的資金；更不用說如果公司為了平衡其新藥開發的風險，而進行候選藥物的組合，這將是相對增加其開發費用。從一個新藥要開發完成走向市場，若以年來衡量，其通過臨床試驗和法規的規範，本身將需要6到8年的時間，這也意味著，這個成本是高昂的。就算有足夠的資金，大多數的公司根本不可能投資大量金額，而又可支持這麼久沒有回報。如果能建立策略性合作夥伴，其將可以支付部分的成本，聯盟合作夥伴可以分擔資本的壓力。

三、有利於核心技術發展

利用策略性合作所建立的合作夥伴關係，也是一種非常有效的方式，可以提升公司產品開發的技能。例如，一家公司可能有一些藥物標的或一些可用的技術，若能伴隨著導入一些技術，有關藥物標的驗證的能力、產生先導藥物標的、先導藥物的最佳化、管控動物實驗與毒理藥物實驗的部分，對於公司的發展將是會有很大的幫助。藉由策略性聯盟所建立的夥伴關係，公司可以在這些方面做出貢獻，這也意味著它可以藉由參與，以獲得新的技能，這技能除了應用於策略聯盟的產品項目中外，這些技能亦可以投入使用於其他產品的開發中，可建立更好的公司研發體質，成為一個更成功的公司。

貳、建立策略聯盟的合作伙伴類型

最重要的策略聯盟，將是以：1、一家生物技術公司和另一家生物技術公司，或2、一家生物技術公司和製藥公司。雖然，有一些製藥公司幾乎完全依賴自己內部的研究和開發資源，進行開發新的藥物，但是，在過去的二十年間，這趨勢已經慢慢轉變，且已經發生了巨大的變化，製藥公司越來越依靠策略聯盟，藉由與生物技術公司的合作，擴大新的候選藥物之管道。

參、在合作開發協議中須注意的智慧財產權面向

在合作開發協議中，合作夥伴往往會一起合作開展研究。合作可能發生在不同的城市，或甚至是在不同的國家，這是常見於醫藥策略聯盟。合作可能有兩種狀況，一個是聯盟夥伴的合作是發生在不同的實驗室中；另一種狀況是聯盟的合作夥伴，在相同的實驗室中並肩工作。有無數可能的合作方式與策略聯盟，而這不僅僅是一起工作與共同開發而已，其中更重要的是所產生的智慧財產權的所有權，需要如何規範。

基於所授權的智慧財產權為基礎，產生新的智慧財產權，是合作伙伴合作的目的。合作的各方，將要面對如何區分何者將擁有新的智慧財產權。雙方可能協議，他們將共同擁有新的智慧財產權。或者，他們可能會同意，每個人將自己單獨開發的智慧財產權，歸屬於個別開發者；而共同參與開發的部分，則約定為共同擁有新的智慧財產權。但實際的狀況，可能需要考慮更複雜的智慧財產權的所有權制度。例如，當

初成立的聯盟，只是授權應用於某一個領域。在這種情況下，具有智慧財產權平台的合作夥伴是共同研究的主軸，其授權給其他的聯盟夥伴，可能會尋求若有新的智慧財產權產生時，具有原先智慧財產權平台的聯盟成員，將是新的智慧財產權的唯一擁有者。因為其他聯盟成員，可能會利用現有的智慧財產權，應用在其他領域上使用。這都是與合作伙伴需先行協調與約定好的重要環節。

此外，另一個可能產生的情況是，一個合作夥伴投入了顯著的款項，以進行共同開發研究，以發展新的檢測方法。那他可能會要求單獨且完全擁有智慧財產權。雖然，被授權的合作夥伴可能會樂意接受這樣的條件，只需要一個非常有限的授權，譬如在所開發的檢測方法中，只獲得所利用的氨基酸鏈的智慧財產權。

有一些國家的法律已規範了合作伙伴之智慧財產權，共有(the joint ownership of intellectual property)的一些相關規定。在大多數國家，如果是共同擁有的專利，在未經其他專利權人同意下，共有者是不能單獨授權其共同擁有的專利，如日本、英國與澳大利亞，便是在其專利法中規範相關規定¹¹。然而，智慧財產權共有者可以逕行利用，而不需經由其他共有者同意，也不必考慮支付從中所產生的利潤。

然而，在美國的規定上，共有人可以單獨進行授予其專利權，而不需經過其他專利共同擁有人同意，也不必考慮其他專利共同擁有人之任何授權金或其他相關的收益，這規定是依據 Schnack v. Applied Arts Corporation 278 N.W.117 Mich 434，所建立下來的。兩種情況都未必理想，也不一定符合聯盟夥伴的利益。組成聯盟的合作夥伴需要自行考量，如何調節自己的共有的智慧財產權之產權關係。

舉例而言，他們可能會選擇所有共同擁有的智慧財產權，將不能授權給非結盟夥伴使用，除非他們加入相同的聯盟，而這樣做，則與美國的法律以及其他國家的法律規定不同。或者，聯盟成員同意，每一個聯盟成員將在不同領域中產生貢獻，所以，分別在各個領域所產生的智慧財產權，就單獨的由每一個產生貢獻的合作夥伴所擁有，而不是大家共有。有無數的方式，可以用來處理，合作所產生的新的智慧財產權之所有權和權利，這反應到每個聯盟中，其聯盟伙伴的具體需求。

肆、與合作伙伴進行策略聯盟時須注意的財務觀點

與合作夥伴進行策略聯盟時，將不可避免涉及智慧財產權的授權事宜，必須規劃支付先期技轉金、里程碑款，以及授權費。

基本上，在策略聯盟的運作過程中，所有的合作夥伴，將提供他們的資源和能力，以達成聯盟的策略性目標，這些財務負擔一般是各合作夥伴自行負擔。但是，有一些頗具創造性的金融交易條款是可以約定的。

例如，一家製藥公司或大型生物技術公司的合作夥伴，可能會提供一些財務方案給一個較小的生物技術公司。如

¹¹ B Limpert and S Kim, Biotechnology Alliances, Co-Development and Co-Marketing Agreement, from <http://www.gowlings.com/resources/PublicationPDFs/BiotechnologyCoDev.pdf>

- 1、提供資金給授權者(較小的生物技術公司)，以支持其進行進一步研究。
- 2、提供有限追索權之貸款。
- 3、直接購買授權者的權益。
- 4、提供可換股貸款(可轉換為股份的貸款)。

通過這樣做為，更大的合作伙伴提供財務資源，以強化較小的合作伙伴的資源和能力。更大的合作伙伴，可直接購買股權、墊付款項(作為之後可轉換股票之依據)，因而具有較高的轉換為股份的依據。而這會導致一個合作伙伴成為另一個合作伙伴實體的一部分，並導致它們之間的關係非常緊密。

有限追索權貸款是一種貸款的條款，允許貸款在某些事件被免除追索，如：進行先導藥物確認的費用、進入臨床試驗的費用等，只須償還費用非屬於免除追索的部分。有限追索權的貸款，也可能爭取到其他有利條件，如免息。所以，與合作伙伴進行策略聯盟時，適宜的財務規劃，將可以調和合作夥伴的財務資源，使合作更為穩固。

伍、生物製藥業製造方面之合作伙伴

製造權(Manufacturing rights)通常是授權給被授權人權利的一部分，而專利權人，成為一個被動的收取授權費用的角色。但是建立策略聯盟可以有不同的思考，通常製造權是保留在授權者身上。策略聯盟的條款可能是授權人保留了全球製造權，而被授權人供應該產品，或被授權人被授予全球行銷及銷售權。這種方式的策略聯盟框架，授權人不只獲得產品銷售時的授權權利金，此外，還可以產生生產製造和供應產品的利潤。

陸、生物製藥業的共同行銷的合作伙伴的考量

通常藥品的銷售上，單獨一家公司要建立整個全球市場的銷售網路，將需要很多的時間與人力資源去建立，這將可能需要長時間的經營，而且可能會與現有的銷售網路形成競爭關係。這時候建立共同行銷(Co-marketing)的合作伙伴，將可以解決這樣的問題。市場行銷及銷售權，是類似的權力，通常授權者會同時授權給被授權人，而授權者成為一個被動的收取授權費用的角色。不過，在與合作伙伴形成策略聯盟時，同樣可以建構不同的模式，專利權人保留有一些行銷和銷售權。

策略聯盟的條款可能約定被授權人具有所有製造、市場行銷及銷售的權力，但是附帶條件是必須供應產品給授權人，其可進行行銷及銷售。這種方式的策略聯盟框架，授權人不只是固定收取被授權人銷售產品，所支付的授權金，此外，授權人也可銷售被授權人供應的產品而獲得利潤。這些聯合行銷和銷售權也可能會發生在同一地區中，使得策略合作伙伴，也是該地區的競爭對手。或者，約定策略聯盟伙伴的行銷和銷售權是分屬不同的地區。

柒、合作伙伴進行策略聯盟中交互授權考量

在策略聯盟合作中，合作夥伴可能需處理超過一項以上的智慧財產權，亦或者是超過一項產品的智慧財產權事宜。通常策略聯盟的主要焦點是在某一特定的授權的

智慧財產權上，基於這特定的智慧財產權，進行共同開發產生產品，並將產品推向市場。而可能聯盟合作伙伴將聯合行銷，分享行銷的權力。但策略聯盟的另一個觀點，可能是製藥公司任命其聯盟的合作伙伴，成為已經開發並註冊產品的行銷或分銷商。在這樣的聯盟中，將擴大合作的範圍。不僅是涉及需要進一步研究和發展的智慧財產權的部分，另外對於一個已經存在的產品，還可通過交互授權。這將可以增加交互授權聯盟中合作伙伴的收益。如果合作伙伴間合作順利，將會擴大合作的項目，進而增加交互授權聯盟中合作伙伴的收益。

第二節 合作伙伴間授權時須考量的關鍵因子

授權為當事人(或公司與公司之間)之間的協議(利用合約約定)，許可使用他人所擁有的有形或無形資產，在約定的有限時間內，使用於所約定的領域，與在特定的地域中使用。在所約定的上述的範圍內進行使用，則資產的擁有者，不會提起訴訟。

對於一個企業或個人而言，什麼時候應該考慮進行授權。當有下列狀況發生時，將可評估進行技術授權。當技術適合企業的發展和這技術可添加產品的價值或可用於開發新產品時，則可以考慮進行技術授權(in-license)。當所使用的技術，是具有爭議的時候，亦可藉由授權，以解決爭端。另為使公司或個人可以自由的運作，當要開發一項產品時，常常是需要數種技術應用於產品開發過程中，但是如果缺乏其中一種技術的合法使用權利時，那最終產品的開發，將仍然受限，若經過授權後，將可以自由的運作。另外一種授權的目的是企業或個人，本身並不使用技術，但是藉由技術授權，在從其中獲得收入。藥廠欲進行學名藥的製作，取得相關技術授權。當企業間要進行合作(collaborations)或共同開發(joint developments)時，也常常需要先商定技術授權事宜。

在授權的類型上，有下列形式需要考量：技術導入協議(Technology access agreement)，通常為了新的產品的開發，自技術的擁有者中，進行技術的授權與導入。材料轉讓協定(Material transfer agreement)，當進行產品開發時，需要某些關鍵的材料時，需要其授權使用。如：利用某些抗體進行檢驗試劑開發時，這一些抗體在使用時，可能是有限制型條款，規範其僅能用於研究上，若想應於商業化的目的。就需先簽訂材料轉讓協定。贊助的研究協議(Sponsored research agreement)，贊助者或贊助公司提供經費上的支持，可先約定當研究上的成果呈現時，贊助者或贊助公司可優先選擇是否技術授權。合作協議(Collaboration agreement)當彼此進行合作時，需先商定相關的授權事宜。製造及供應協議(Manufacturing and supply agreement)，約定在製造過程中，所使用的專有技術或是所供應的原料有使用限制條款的限制，需先簽訂製造及供應協議，進行相關的授權。專利許可協議(Patent license agreement)，若欲使用專利技術須先跟專利權人，取得專利授權。和解協議(Settlement agreement)被控侵權人可與專利權人和解，支付一定數額的費用與授權金，進行和解與授權。另外，在簽訂保密協議(Confidentiality agreement)與商業秘密的協議時，亦可能包含授權的事宜。

壹、授權與策略聯盟之間的區別

授權關係與建立合作伙伴關係相較，單純授權基本上是建立一種被動的關係。所謂的被動的關係是授權者只授出特許權，並不需要做任何事情，只是被動的收集授權費和其他與授權有關的款項，在這一層意義上，它是屬於被動的。另一方面，相對於單純的授權關係，策略聯盟是一種非常活躍的關係，合作夥伴擁有並貢獻不同的資源和能力。建立策略聯盟也幾乎無一例外地涉及授權的事宜。即是由一個合作伙伴授權其他合作伙伴，這對於策略聯盟而言，也是提供重要貢獻。而這通常也是策略聯盟形成的基礎。因此，所有針對授權所提出的考量，在進行策略聯盟之合作伙伴選評時，也必須考量。

貳、與合作伙伴進行授權時須注意哪些事項

首先是智慧財產權，包括知識、訣竅(know-how)、商業秘密。在生物醫學領域上，授權可能是為了獲得非常有價值的資訊，包括數據庫、臨床試驗數據等。授權方可獲得資金，使其現金流更平順，而被授權方則需考量每個月需支付的費用。授權後可獲得設備、建築物或原物料的使用或製造的權利，或經過授權可以獲得技術平台。另經過授權可獲得人事、專業培訓、教育訓練的工具。這都是進行授權時須考量的事項。

另外進行授權時，對於雙方可能會產生附加價值，如企業的知名度提升、提升客戶的認同、增加現有智慧財產權的價值。亦可因為授權的關係，發展成商業上或研發上的合作夥伴。有時候透過授權，可以產生商業化的價值，如提升市場佔有率與建立不同的銷售渠道。在法律上，經過授權將可獲得對方同意不提起侵權訴訟，亦即可讓侵權訴訟無效。

參、與生物技術或製藥合作夥伴授權時的關鍵因素

有下列因素必須清楚的定義：

- 1.必須清楚定義的關鍵因子- 技術的內容、所授權的專利、授權的產品、營業的訣竅(know-how)、授權的範圍、淨銷售額、授權金與授權金的計算基礎。
- 2.必須清楚定義授予權利的範圍-專屬或非專屬授權、是否可再授權、是否可轉讓(assignable)、分配、授權的使用地域、使用在哪一個專業範圍。
- 3.費用與規劃:須約定先期授權金(Upfront Payments)、是否約定最低年費(Minimum Annual Payments)、授權使用費(Royalties)和達成重要里程碑(Milestones)支付費用。
- 4.約定的條款與終止條件:訂定專利有關條款、專利濫用的情況與處理條件，與當專利濫用的情況發生時，授權使用費調減的條款。

肆、與合作夥伴進行授權時，其他須考量的要素

要評估與了解合作夥伴的狀況，首先要先進行盡職調查(Due Diligence)，對於 合作伙伴所提供的報告必須評估其真實性，了解對方所發展的計畫。並進一步了解該智

慧財產權的所有權是屬於誰?發明人間是否存在問題?而這智慧財產是否有進一步的改進技術，誰擁有這改進技術;另假設原所有權是屬於誰是尚有爭議，若有人權利回歸後，則後續權力與義務的規劃，須先行與合作伙伴商議清楚。

如果授權技術所產出的一些有價值的結果，如臨床試驗數據、研發數據、製造的訣竅(Manufacturing Know-How)，這一些產生有價值的數據，其擁有權是屬於誰，都須先行與合作伙伴約定。

合作伙伴所授權的技術，相關的專業期刊的發表情況如何，可根據專業期刊的發表情況，可以推測出該合作領域的生命週期，是屬於成長期、穩定期或衰退期。另外需考慮的為保密條款、擔保品與賠款條件;特別要注意的是保密條款的約定保密時間。

另外一件需考量的因素是在進行授權時，是否具有執行打擊侵權者的權利，首先，需先規範哪一方擁有授權標的的控制權，可以執行對相關專利和其他智慧財產權的訴訟。以及針對訴訟進行和解的權利。當有立場的爭議時，誰具有合法權利，可以根據專利的立場，起訴第三方。而授權者(licensor)是否必須加入由被授權者(licensee)所提起的訴訟。另外，也需約定是否具有對於過去的侵權者起訴的權利。

第四章 個案研究 Seattle Genetics, Inc.

為什麼選擇 Seattle Genetics 公司作為個案研究的標的?根據我們訪談跟深入分析與研究後，至少有下列幾點，是非常值得研究其背後的原因與策略:

1. Seattle Genetics 公司，已經有一項癌症用藥(Adcetris®)開發完成，投入市場。不是編織夢想的階段，已是美夢成真。
2. Seattle Genetics 公司，利用一種核心技術-抗體偶聯藥物 (antibody-drug conjugate ;ADC) 的設計技術，推動了超過 15 項的臨床試驗計畫。與眾多生物技術與生物醫藥公司建立了合作關係。而本文主要要探究即為如何建立合作關係的策略。
3. Seattle Genetics 公司，具有足夠的資金可以支持研發與企業運作，且沒有負債。如何維持企業的有足夠的資金，在新藥開發過程中是特別重要的。
4. Seattle Genetics 公司與千禧製藥/武田腫瘤學公司合作下，將 Adcetris 這一項產品，發展成全球性的品牌，並獲得超過 30 個國家的核准。
5. Seattle Genetics 有著豐富的技轉與合作歷史。
要達到上述的狀態，將是多重因素的影響，將分別討論於下:

第一節 Seattle Genetics 背景與現況

Seattle Genetics 成立於 1998 年，總部設在華盛頓州 Bothell，位於西雅圖郊區。在 2001 年 3 月，該公司完成了首次公開募股(initial public offering)，並在納斯達克股票交易市場交易，代號為 SGEN。在美國各地，有超過 500 名員工，進行癌症藥物開發。

Seattle Genetics 是一家生物技術公司，專注於開發和商業創新，以抗體為基礎的療法，特別是用於治療癌症。其為抗體偶聯藥物 (antibody-drug conjugate ;ADC) 的技術的領導者，產品的特性是利用單株抗體的專一性，提供將細胞毒殺藥物直接遞送入癌細胞中。這抗體偶聯藥物可盡量不傷害正常的細胞，從而減少許多傳統化療的毒性作用，而能提高抗腫瘤活性。

第二節 Seattle Genetics 公司的領導人與文化

Clay B. Siegall 博士，於 1998 年共同創辦了 Seattle Genetics 公司，現為公司的總裁、首席執行長和董事會主席。他的背景是一位專業的科學家，並接受過開發標靶癌症療法的訓練，Siegall 博士並在科學創新、嚴謹的研究和藥物開發實踐以及幫助病人的熱情等基礎上，建立了 Seattle Genetics 公司。

在共同創辦 Seattle Genetics 之前，Siegall 博士在 1991 年至 1997 年這段期間，於施貴寶製藥研究所 (Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute)，而在 1988 年至 1991 年其間，也任職於美國國家癌症研究所 (the National Cancer Institute) 與美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health)。他還擔任楡木生物製藥 (Alder BioPharmaceuticals) 和 miRNA 療法 (miRNA Therapeutics)，兩家民營生物技術公司的董事會董事。Siegall 博士已獲得數個獎項，包括 2012 年西北太平洋安永年度企業

家 (2012 Pacific Northwest Ernst & Young Entrepreneur of the Year)。其著作有超過 70 份的出版物，並擁有 15 項專利。他的學歷為喬治·華盛頓大學的遺傳學博士學位和馬里蘭大學的動物學學士學位。

在他帶領公司下，目前成為在發展抗體偶聯藥物 (ADC) 的領先地位，並於 2011 年成為美國 FDA 批准的第一個 ADC 產品，ADCETRIS® (brentuximab vedotin)。在他規劃下，將 ADCETRIS 這一項產品與千禧製藥:武田腫瘤學公司合作下，現在已是一個全球性的品牌，並獲得超過 30 個國家的核准。Seattle Genetics 的專有 ADC 技術，目前正進行有關治療癌症的多元化的管道佈局。

Seattle Genetics 在 Siegall 博士的領導下，已針對自有的 ADC 技術訂立多重策略性授權，包括與基因泰克 (羅氏) (Genentech (Roche))，AbbVie，葛蘭素史克公司 (GlaxoSmithKline) 和輝瑞公司 (Pfizer)，這些合作已產生超過 2 億美元的收益。在內部和外部合作者的方案中，已有超過 15 項使用 Seattle Genetics 之 ADC 技術，應用於臨床開發中。Siegall 博士也主導了 Seattle Genetics 的資金募集活動，確保自公開和私人融資單位，獲得超過 675 百萬美元的資金，其中也包括在 2001 年該公司的首次公開募股。

Seattle Genetics 公司建立了一種堅實的企業文化，包括誠信、科學卓越、團隊合作、創新和互相尊重的價值觀。Seattle Genetics 公司期望員工具有創業精神，以推動突破性療法的研發，而這可能就是為什麼 Seattle Genetics 會被認為在抗體偶聯藥物技術的領導者的原因。

其所強調的價值有下列幾點：

- 1.幫助病人的熱情：這熱情用於開發革命性的治療方法，以改善癌症病人的生命與生活品質。
- 2.正直：建立誠實、尊重和信任的態度來引導其員工。
- 3.追求科學上的卓越：極佳的科學能力賦予他們技術上突破的熱情。
- 4.團隊合作與相互尊重的精神：分享與奉獻驅動合作的成功。
- 5.革新:以企業家的精神推進突破性的療法。
- 6.提供良好的工作環境：進行承諾和提供機會，來激勵產生目標性的貢獻。

藉由企業文化的建立和實踐，使得其能致力於創新與發展專有的抗體治療方法，使癌症病人的生活得到改善。

第三節 Seattle Genetics 之核心技術與其發展策略

壹、發展抗體偶聯藥物 (ADC) 技術

Seattle Genetics 發展特有抗體偶聯藥物 (ADC) 技術，所產生的單株抗體可用於治療癌症。在 ADC 技術的上，Seattle Genetics 其投入超過十年的開發時間，其已經開發了專有且領先同業的技術，它採用了針對特定腫瘤相關抗原的單株抗體，再加上合成的細胞毒性藥物，並利用連接物質牢固穩定的連接抗體與細胞毒性劑，然後，在

細胞內釋放毒殺藥物。這種做法的目的是不傷害非標靶的正常細胞，從而減少許多傳統化療所產生的毒性副作用，同時又可增強抗腫瘤的活性，推進了領先業界的 ADC 技術

。所產生的抗體偶聯藥物（ADC）技術，如下圖 1 所示：

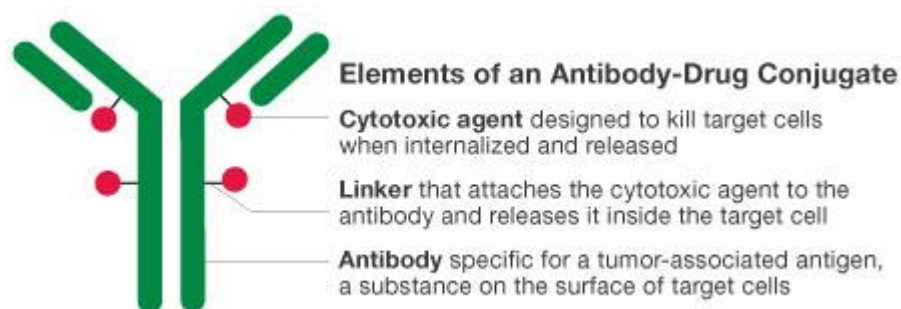


圖 1. 抗體偶聯藥物（ADC）的結構。

（資料來源：Seattle Genetics 公司網頁 http://www.seattlegenetics.com/adc_technology）

其技術特色優點如下：所具有的抗體藥物結合技術，主要組成部分是穩定的連接化學物質(Linker)和合成的細胞毒性藥物。在臨床前的試驗中，已經顯示出了利用其專利的連接物質，所產生的藥物抗體，在血液中的穩定性，將比傳統的連接方式高 10 倍。另一方面，Seattle Genetics 開發出一系列的先導型藥物，這一類藥物是細胞分裂時的微管結構破壞劑，稱為 auristatins，包括單甲基 auristatin E（簡稱 MMAE）和單甲基 auristatin F（MMAF）。在臨床前模型，這些 auristatins 是比傳統的化療藥物高 100 - 1000 倍的有效性。其作用機制如下圖 2 所示：

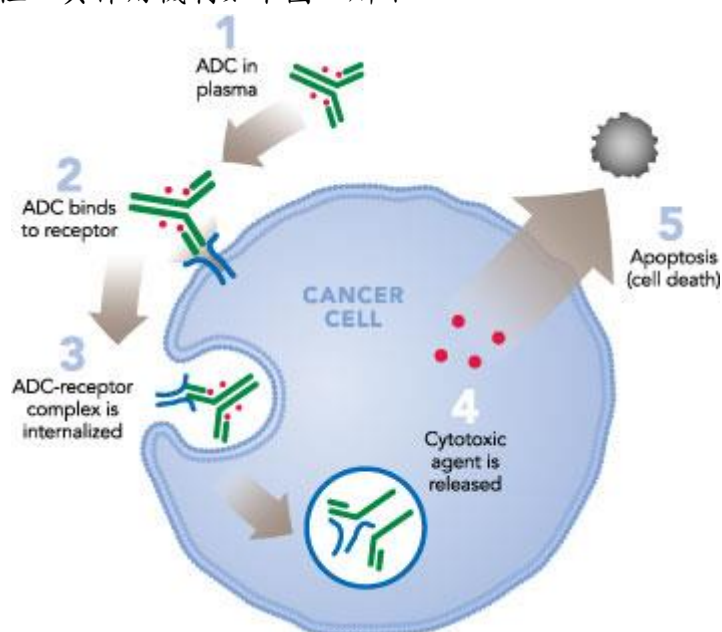


圖 2.ADC 的主要作用機制：其為一種標靶遞送化療藥物的方式。

(資料來源：Seattle Genetics 公司網頁 http://www.seattlegenetics.com/adc_technology)

貳、核心技術發展策略

一、技術容易放大，易於擴大產能

因為其所採用的無論是連接器(Linker)和細胞的殺傷劑，皆是可人工合成的，所以，其 ADC 技術可以馬上擴大產能，這是一個非常大的優勢。因為，一些利用自然界的物質所產生的藥物，通常在大量生產時，是更具挑戰性和昂貴的。Seattle Genetics 在這方面的策略，是一大進步。

二、持續改善，增進藥物穩定與效能

他們也持續投資在早期階段的以抗體為基礎的療法上和並專注於核心技術的改善，以確保其公司的核心技術研發策略的強度。

在其內部研究開發活動主要有下列三個方向：

- (一) 開發新類型的連接抗體與藥物的物質 (linker) 和穩定有力的細胞毒殺藥物。
- (二) 尋找新的腫瘤相關的抗原標的和相關的單株抗體。
- (三) 推進抗體工程的創新。

在新細胞的毒殺藥物和連接抗體與藥物的物質部分，Seattle Genetics 表示其研發團隊，持續研究新的細胞毒殺藥物，且這一些藥物是可以鏈接到抗體上，其應用方式，就如同 Seattle Genetics 目前使用的抗體偶聯藥物 (ADC) 技術的 auristatins 一樣。其團隊正在評估多個新的 auristatins 的類似物，以及其他類型的細胞毒殺藥物，而這一些藥物是具有應用於 ADC 技術的潛力。在研究連接抗體與藥物的物質方面，是導向開發一種系統，可以更穩定的存在血液中，但一旦進入癌細胞中，其可以被分解而有效的釋放細胞毒殺藥物。另 Seattle Genetics 目前正在評估其他 ADC 技術，包括使用一種高效的細胞毒性藥劑，稱為 pyrrolobenzodiazepine 的二聚體 (簡稱 PBD)。

在尋找新的腫瘤相關的抗原標的和相關的單株抗體方面，Seattle Genetics 表示其目前正積極從事內部開發工作，以選定與確認新的標的，發展針對特異抗原目標的單株抗體和發展新的 ADC 產品。其專注於尋找在癌症中高度表達的蛋白質，並確定這些蛋白質位於癌細胞的表面上，可作為單株抗體或 ADC 的目標。在其實驗室中，Seattle Genetics 發展了一種篩選的方式，以發現有較佳特异性的單株抗體。另需要一提的是 Seattle Genetics 亦藉由授權新的腫瘤相關的抗原標的和抗體的機會，以強化內部的開發能力，這些合作對象包括學術團體和其他生物技術和製藥公司，如 Seattle Genetics 正在進行與 Agensys 與 OxfordBiotherapeutics 的合作。

在抗體工程的方面，其研發團隊內部有堅實的抗體工程的專業知識，無論是將抗體人源化和進行抗體表面的醣基修飾，以及其他的抗體改造工程，皆具有其專有的技術，可以用於改善所使用 ADC 技術，提升藥物與抗體結合的效率。其表示藉由改良抗體上結合物質的數量和類型，將可以提高所製造 ADC 產品，在抗體與藥物連接時

的堅實性和效率。

三、以現有的抗體核心技術為基礎，發展新的技術-醣工程抗體技術 (SEA Technology)

Seattle Genetics 也正在開發專有的醣工程抗體技術 (SEA Technology)，這是一個新的方法來提高單株抗體的效力，以增強抗體的效應功能。其表示在臨床前試驗中，SEA 技術包括利用修飾過後的醣類，達到抑制將岩藻糖 (fucose) 加入單株抗體成熟型的雙鏈的糖鏈中，而這將導致抗體減少表面的岩藻糖基化，而增加抗體所誘發的抗體依賴型的細胞毒殺作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) 的活性。ADCC 作用的功能，是誘發人體內的免疫系統，進行攻擊和殺傷標的細胞，這是許多單株抗體的一個重要的效力。其醣工程抗體技術的一個主要特點是將修改後的醣類，可以很容易地添加到分泌抗體的細胞培養基中，同時不會影響製造方法、生產的產量和產品質量。而 Seattle Genetics 所採用的醣工程抗體技術 (SEA Technology)，與現有技術相比，是方法更簡單，且更具成本效益，而可以提高抗體效應功能。現有技術中，比如利用基因修改抗體或細胞株，是較複雜與困難的方法。其並表示在所開發的平台中，SEA 技術已被證明是馬上可以適用於不同的抗體和抗體產生的細胞株中，也可以很容易地應用於有效抗體篩選。Seattle Genetics 已提出涵蓋其 SEA 技術的專利申請。其正在內部評估早期的開發流程，發展不同的策略，以篩選具有潛力的抗體。

四、拓展 ADC 技術應用面向

Seattle Genetics 也正在推展一些開發計畫，包括 SGN-75，一個 ADC 藥物針對 CD70 蛋白進行反應，SGN-CD19A，一個 ADC 藥物針對 CD19，SGN-CD33A，一個 ADC 藥物針對 CD33，以及與 Agensys 公司共同開發的 ASG-22ME 與 ASG-15ME。在推進基於 auristatin 的技術發展的同時，通過 Seattle Genetics 公司內部和合作者計劃，其將繼續推動 ADC 領域中的重大研究工作。這一些內部開發計畫(如下表 5 所示)與外部的合作計畫(如以下章節之附表 8)，將可進一步的帶動 ADC 技術領域的發展。

表 5. 推進 ADC 技術的內部開發計畫與研發時程

研發計畫	針對標的	目前狀態
SGN-75 研發計畫	CD70 蛋白	針對腎細胞癌部分，將與 everolimus 合併治療，已進入 Phase 1b 試驗
ASG-22ME 研發計畫	Nectin-4 蛋白	針對實心腫瘤的部分，已進入 Phase 1 的試驗，如膀胱癌、乳癌與肺癌
SGN-CD19A 研發計畫	CD19 蛋白	目前有兩個 Phase 1 的試驗正進行當中，分別為急性淋巴細胞白血病 (acute

SGN-LIV1A 研發計畫	LIV-1 蛋白	lymphoblastic leukemia) 與 B 細胞非何杰金氏 淋巴瘤 (B-cell NHL) 將啟動在乳癌方面之 Phase 1 的試驗 將啟動在膀胱癌方面之 Phase 1 的試驗
ASG-15ME 研發計畫	15ME 蛋白	

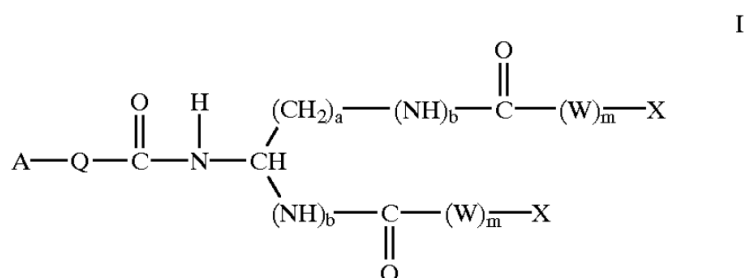
五、 利用授權技術進入 Seattle Genetics 公司 (in-licensing) 建立核心技術

Seattle Genetics 自公司早期階段開始具有堅實的授權經驗，其所開發 SGN-15 (BMS-182248, BR96-DOX)，是一種單株抗體與阿黴素共軛鍵結的技術，具有潛在治療癌症的功效，這技術是授權自施貴寶公司 (Bristol-Myers Squibb ;BMS)，在當時正在進行第 II 期臨床試驗。這技術的發端是施貴寶公司，自 ENZON 授權一個技術，以幫助其本身的抗體，如 SGN-15，更有效地穿透腫瘤。BMS 也有一個與 Genzyme 公司的研發協議，將 SGN-15 抗體的基因，轉基因至山羊中，並分泌於山羊奶中，進行生產。在 1993 年，施貴寶公司與 Ixsys 公司 (現為應用分子進化研究公司; Applied Molecular Evolution Inc)，訂立一項為期三年的合作計畫，以應用 Ixsys 的分子設計技術上的專長，進行施貴寶公司的單株抗體的研究。Seattle Genetics 公司，於 1999 年 4 月自施貴寶公司獲得 SGN-15 的授權。

Seattle Genetics 公司於 2001 年，進行 SGN-10 開發 (BR96-SCIT)，這是一種有關單鏈短抗體結合毒素的計畫 (a single-chain immunotoxin ; SCIT)，亦是授權自施貴寶公司 (BMS)，可作為一個單一治療方式，利用的藥物名為泰索帝 (Taxotere) (羅納普朗克羅爾公司; Rhône-Poulenc Rorer) 結合一起治療癌症。於 2001 年 SGN-10 進行第一階段臨床試驗。SGN-10 是一個 SGN-15 (BR96-DOX; BMS) 第二代藥物，在治療上是更有效和製造上更便宜。它利用了一種細菌毒素，可提供比 BR96-DOX 產物高 250 倍以上的癌細胞毒殺效應，且其大小是 SGN-15 的三分之一，因此更容易滲透進入腫瘤。施貴寶公司在 1996 年第一季度提交 SGN-10 的 IND 申請。這一項技術，亦是授權自 ENZON 公司，一種名為 SCA-蛋白技術 (單鏈之抗原結合蛋白; single-chain antigen-binding protein)。Seattle Genetics 公司在 1998 年 4 月，與 BMS 公司，完成了一項授權協議，即接手開發 SGN-10。

在 1998 年 8 月 19 日，施貴寶公司申請了一件專利名為『支鏈脲化合物之連接物』 (Branched hydrazone linkers)，原專利權人為施貴寶公司，發明人為 Dalton King, Raymond A. Firestone, Pamela Trail 三位，公開號是 US6512101 B1，發佈日期為 2003 年 1 月 28 日。該專利的摘要描述如下：此一支鏈物質，可以連接標靶配體 (ligand)，如抗體，與具治療活性藥物相連結。此一支鏈物質每產生一分支可增加結合藥物的數目。一種適合的藥物是阿黴素 (doxorubicin)。其結構如下圖所示：

In a preferred embodiment the novel linker molecule of the invention has the formula



wherein

- A is a thiol acceptor;
- Q is a bridging group;
- b is an integer of 0 or 1;
- W is a spacer moiety;
- m is an integer of 0 or 1;
- a is an integer of 2, 3 or 4; and

Seattle Genetics 公司的 CD40 mAb 抗體的來源是 Mabtech 公司，這是一家位於瑞典的生技公司，成立於 1986 年。最初技術源自於瑞典斯德哥爾摩大學免疫學系的教授，一直致力於 ELISPOT 配套抗體的研究，目前已成為 ELISpot 和 T 細胞檢測技術的全球領先者之一。Mabtech 是全球首家 ELISPOT 生產商，可以提供人、靈長類、齧齒類等多種屬的 ELISPOT/ELISA 檢測試劑和 T 細胞檢測試劑盒。

在 2000 年 2 月，Seattle Genetics 公司與美國亞利桑那州立大學（Arizona State University）進行一項專屬授權協議，針對細胞毒殺藥物（Auristatin E）。Seattle Genetics 公司隨後於 2004 年 8 月，修訂本專屬授權協議。根據修訂後的協議條款，其須支付美國亞利桑那州立大學每年的維持費用，直到所授權的 Auristatin E 專利過期，但並不支付亞利桑那州立大學，任何利用 Seattle Genetics 公司目前的 ADC 技術，所產生的產品開發之重大里程碑款（milestones）或產品銷售的授權使用費（royalties）。

利用技術授權，Seattle Genetics 組合了建構 ADC 技術所需的三大元件，即是專一性單株抗體（CD40 mAb 抗體）、連接物（Branched hydrazone linkers）與細胞毒殺藥物（Auristatin E）。

參、利用 ADC 核心技術，所開發的第一項標靶藥物產品

ADCETRIS®（brentuximab vedotin），是 Seattle Genetics 首先所開發出的 ADC 藥物，並於 2011 年 8 月獲得由美國食品和藥物管理局（FDA）的快速批准，也確認了這項技術的治療效用。另加拿大衛生部於 2013 年 2 月有條件的批准了該項藥物。此外，歐盟委員會在 2012 年 10 月給予千禧製藥：武田腫瘤學公司，對於 ADCETRIS

這項產品，有條件的營業銷售權。ADCETRIS 是一個 ADC 產品，包括一個抗 CD30 蛋白的單株抗體其上接上一種細胞毒殺藥物，如，單甲基 auristatin E（簡稱 MMAE）其作用為干擾細胞分裂時的微管形成，造成癌細胞無法增生。而結合的方式為利用一連接物質，當 ADC 藥物進入細胞內時，這連接物質可由蛋白酶分解，釋出至細胞核中產生效用。該 ADC 採用了一種連接系統，這連接物質被設計為在血液中是穩定的，但是當進入 CD30 表達的腫瘤細胞內時，即可釋放 MMAE 產生毒殺作用。

一、對於何杰金氏淋巴瘤和再生不良型大細胞淋巴瘤之治療方式與效用評估

何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin lymphoma;HL）先以 ABVD 療法（包含 Adriamycin、bleomycin、vinblastine 與 dacarbazine）先行治療，一般治療的反應率約 80-90%，但有 20-30%的復發率。這一些病人需要進一步利用第二線方法治療，利用化療與自體幹細胞治療（Autologous stem cell transplant;ASCT）或病人不適合自體幹細胞治療，就單獨使用化療，皆下來這一些病人可嘗試進行第三線治療，這一些病人為利用自體幹細胞治療無效、病人不適合自體幹細胞治療與已經利用兩種化療失敗。

全身性再生不良型大細胞淋巴瘤（systemic anaplastic large cell lymphoma; Systemic ALCL），第一線藥物為 CHOP 療法（包含 cyclophosphamide、hydroxydaunorubicin、Oncovin 與 prednisone），約有 75-85%治療的反應率，一般有 50%的復發率，對於 ALK(-)相對於 ALK(+)病人是有較不好的預後。若第一線的藥物療效不佳，則進行第二線的化療合併自體幹細胞治療或單獨使用第二線的化療，而 ADCETRIS 目前則被核可可用於利用第一線藥物治療失敗的病人。

表 6. 利用 ADCETRIS 於治療不良預後的 CD30+的淋巴瘤的客觀反應

獨立審閱機構的評估 (Independent Review Facility Assessments)	關鍵何杰金氏 淋巴瘤臨床試驗 (Pivotal Hodgkin Lymphoma Trial)	關鍵全身性再生不良型 大細胞淋巴瘤臨床試驗 (Pivotal Systemic ALCL Trial)
客觀反應率	73%	86%
完全緩解率 complete remission (CR) rate	32%	59%
部分緩解率 partial remission rate	40%	27%
藥物反應的時間中位數 (Median duration of responses)	6.7 months	13.2 months*
完全緩解的時間中位數	20.5 月*	尚未達到可評估數量*

*評估反應的時間持續追蹤中

在這兩個試驗中，需被管理的不良事件，包括中性粒細胞減少（neutropenia）、周邊感覺神經病變（peripheral sensory neuropathy）、疲勞（fatigue）、噁心（nausea）與貧血（anemia）。

二、對於 ADCETRIS 產品未來發展的規劃

自目前所具有的產品用途，復發型的何杰金氏淋巴瘤與再生不良型大細胞淋巴瘤，進一步評估其對於皮膚 T 細胞淋巴瘤（Cutaneous T-cell lymphoma; CTCL）的臨床試驗結果，第三步評估將 ADCETRIS 用於何杰金氏淋巴瘤作為第二線藥物（AETHERA）的狀況，第四階段，將評估其他具 CD30 抗原表現的非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma; NHL）的治療功效，最後，將朝向將 ADCETRIS 藥物，推向成為第一線的藥物，用於治療何杰金氏淋巴瘤與成熟型 T 細胞淋巴瘤。

另外一線發展的機會為評估 CD30 抗原表現的實體腫瘤（solid tumors），以及應用於非癌症的治療上。

為了擴大 ADCETRIS 新藥的市場機會，Seattle Genetics 正進行了廣泛的臨床開發計畫，以評估其治療的潛力。是否可應用於所批准的適應症的早期階段，以及在一定範圍內的其他類型的淋巴瘤和非淋巴瘤。目標為建立 ADCETRIS 產品的網絡，發展超過 20 項的產品應用市場，朝向建立 ADCETRIS 產品為針對 CD30 抗原表現的腫瘤為目標的基礎治療。

第四節 Seattle Genetics 公司之營運狀況與商業模式

壹、具穩健的財務狀況，可支持 ADCETRIS 產品與產品開發流程

根據訪談所獲得的資料顯示，其 2013 年財務狀況與預期本年度的年營運的開銷與營收狀態，如下表 7 所示：

表 7. Seattle Genetics 公司 2013 年財務狀況。

2013 年財務狀況	金額
2013 年第一季 淨銷售額（net sales）	35.7 百萬美元
2013 年第一季 總營收（total revenues）	73.6 百萬美元
至 2013 年 6 月 30 日止之現金與投資	338.1 百萬美元
預期 2013 年淨銷售額	130-140 百萬美元
預期 2013 年自合作伙伴之營收（collaboration revenues）	85-95 百萬美元
預期 2013 年營運的開銷（包含銷貨成本）	310-340 百萬美元
債務	0 美元

貳、商業價值的關鍵驅動因子

一、建立 ADCETRIS 產品的銷售網絡

其所開發出的第一項抗體偶聯藥物名為 ADCETRIS® (brentuximab vedotin) 於 2011 年 8 月被美國食品和藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 快速核准。另外，加拿大衛生部於 2013 年 2 月核准用於復發性的何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 和全身性再生不良型大細胞淋巴瘤 (systemic anaplastic large cell lymphoma)，一種較惡性的 T 細胞非何杰金氏淋巴瘤。此外，歐盟委員會 (European Commission) 在 2012 年 10 月，授予千禧製藥/武田腫瘤學公司有條件的銷售授權。這使得所批准的 ADCETRIS 成為這一類型抗體偶聯藥物的第一個新藥。

該項產品已成功投入市場，並在 2012 年產生超過 138 百萬美元之淨銷售額。除此之外，亦廣泛的發展研發計畫，評估將其應用於更早期的治療與評估將其應用於其他具有 CD30 腫瘤標誌表現的癌症病人中。以擴展現有產品的銷售市場。

二、致力於擴大新藥的市場機會

利用現有的 ADC 核心技術，推動相關的研發時程與技術進展。其利用領先業界的抗體藥物連結技術 (ADC) 驅動超過 15 項的內部與合作伙伴的臨床試驗計畫。到 2013 年結束，預計將有 5 項臨床階段的 ADC 與兩項額外專有的 ADC 技術，進入臨床試驗。這些成果，將有利於未來的市場上募資的活動與新的合作夥伴的建立。

三、堅實的財務狀況與合作伙伴

其具有堅實的財務狀況可支應龐大的基礎研究、臨床與臨床前的發展計畫。在歐洲 ADCETRIS 產品的授權金與所建立的發展 ADC 核心技術的合作夥伴，亦提供了額外的資金來源。藉由堅實的財務提供研發與臨床試驗所需的資金，產生的成果可建立授權與合作夥伴關係，獲得額外資金的來源，形成一個資金上的『活水』。相關的合作夥伴的建立策略，在下列章節中進行論述。

四、最大化 ADCETRIS 產品在全球市場的銷售潛能 (與千禧製藥/武田腫瘤學公司建立共同行銷的合作夥伴關係)

Seattle Genetics 公司與武田藥品工業株式會社 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) 和千禧製藥/武田腫瘤學公司，共同開發 ADCETRIS 藥品。根據合作的協議，Seattle Genetics 公司，擁有 ADCETRIS 產品在美國和加拿大的完全商業化的權利。而千禧製藥公司擁有在所有其他國家的獨家代理權，以進行產品的商業化。與千禧製藥/武田腫瘤學公司合作下，已將 ADCETRIS 這一項產品，發展成全球性的品牌，並獲得超過 30 個國家的核准。

五、優勢的授權條款

在授權協議中，合作夥伴將約定分擔開發所需的成本，為各支付一半。但隨著開發成果的顯現，則後續的額外資金的來源，將更為顯著。基於 ADC 核心技術的授權，

目前已累積高達 60 百萬美元前期款(upfront payment)與超過 230 百萬美元有關於達成特定里程碑的款項。另基於產品在其他地區銷售，所獲得的授權金正逐步擴大。

參、Seattle Genetics 對於未來商業發展的預測和策略的方向

目前，Seattle Genetics 公司在商業發展上，已具有優勢的位置。其已經有商業化的產品，投入市場已經接近兩年。雖然，目前營收成長緩慢，但是，ADCERTRIS 產品的擴展與多線的研發計畫與臨床試驗計劃的進展，已吸引投資人投資。在市場上其股票具有一些固有的收購價值。目前，有接近 344 百萬美元的現金，公司具雄厚的現金且沒有借貸之狀況。有機會再投入中/後期臨床試驗的時程中。

在其商務策略的方向上，未來將尋找臨床階段計畫進行合作，所關注的領域為癌症的標靶治療 (targeted therapy)，包括血液型或固型腫瘤的領域。尋找已證明單一藥物的活性，已在臨床一期或較後期的臨床試驗中獲得成功的案子。對於大的分子如抗體或者是小分子，如藥物化合物，皆會列入考慮。且會與合作夥伴約定所合作的計畫至少有一半以上在美國進行，且至少保留一半的商業權力。

其所尋找的共同行銷合作對象或銷售合作對象，必須能提供以下獨特的能力：

1. 具有堅實的血液和實體腫瘤的專門知識
2. 訓練有素的專業血液型腫瘤的銷售力
3. 願意考慮創新的交易結構
4. 對於合作資產是高度的重視和優先推動的考量

第五節 Seattle Genetics 之合作夥伴與選評策略

生技製藥研發成果商業化由於時程長、資金與技術門檻高，其風險也因而相對可觀。Seattle Genetics 不論是 1998 年成立之初，或是小具規模的此刻，皆需與開發或商業伙伴合作才能加速新藥開發，或是完成將先期技術 (early-stage technology) 推進至商業化前所需的研發工作。

壹、何謂「合作伙伴」，為何需要「合作伙伴」

生技新藥產業的價值鏈，特別是新藥開發的部份，如下圖 3 所示，泛指由 lead discovery 開始，經過 lead optimization，以及一連串包含毒理、藥理、藥物動力學等前臨床研究，連同相關的 CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) 數據送交主管機關，以取得 investigational new drug (IND) 許可，進行臨床研究。而在臨床研究階段，候選藥物的安全性與療效，將在受試族群中予以觀察驗證，才有望通過審查獲得藥證許可。新藥上市前，廠商亦須具備大規模 cGMP 生產能力，在販售行銷上與醫療保險公司和醫管會等，分別對藥品定價與支付範圍，以及藥品使用和處方開立等相關議題有所共識。產品上市後的供應鍊管理和臨床上大規模用藥的資訊收集與服務，也是左右初上市新藥能否成功銷售的關鍵。

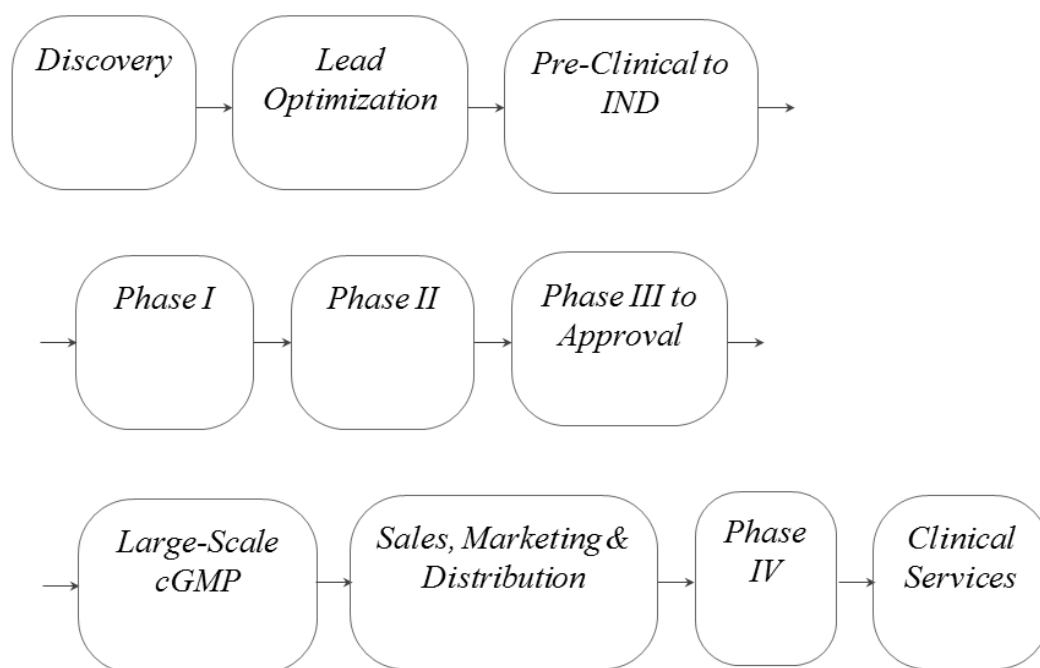


圖 3. 新藥開發的過程。

絕大多數的中小型生技新藥開發公司，都不具備足夠的人才與資本來完成上述新藥開發價值鏈中的所有環節。因此在各個階段，針對特定需求，與專精於不同項目的「合作伙伴」，進行協同開發便因應而生。例如，本個案研究中 Seattle Genetics 與千禧製藥/武田腫瘤學公司（Millennium: The Takeda Oncology Company）合作進行全球臨床試驗，由 Seattle Genetics 負責北美地區，Millennium 則在其他區域進行臨床研究。

事實上，即使是完全整合型製藥公司（fully-integrated pharmaceutical company）-- 亦即有能力可獨立將候選新藥從研發階段發展至藥證的取得，並將新藥上市者 -- 也會需要藉由與合作伙伴的協同開發，或是自其他單位技術移轉、併購具有潛力的中小型公司等方式，來新增、擴充或彌補本身研發產線中的不足。例如近年來有國際大廠諾華（Novartis）與 Enanta 合作開發 C 型肝炎新藥、羅氏藥廠（Roche）和 Clovis 共同研發 EGFR inhibitor 新型抗癌藥，甚至輝瑞（Pfizer）與默克（Merck）兩大廠共同合作從事糖尿病藥物開發... 等，都是生技製藥業中，與合作夥伴攜手開發新藥的各式案例。

Seattle Genetics 創立至今，目標即為發展成完全整合型製藥公司。最初由必治妥施貴寶（Bristol-Myers Squibb）授權的 antibody-drug conjugate（ADC）抗體與藥物連接（linker）基礎技術，連同由密西根大學（University of Michigan）技術轉入（in-licensed）的 CD30 單株抗體（anti-CD30 mAb）和來自亞利桑納州立大學（Arizona State University）的細胞毒性藥物 auristatin E，不但構成今日 Seattle Genetics 上市產品 ADCETRIS 的基礎，也讓該公司一開始即立足於 lead optimization 與 pre-clinical

study 階段。由於 Seattle Genetics 欲獨佔所開發藥物的北美市場，故所有 ADC 技術的發展與產品研發均為獨立進行，一直要到臨床試驗階段才與合作夥伴共同進行，且合作協定中對於北美市場的獨佔相當堅持。

貳、Seattle Genetics 的合作需求與實例

Seattle Genetics 有著豐富的技轉與合作歷史。截至目前為止，單就臨床上的產品開發活動而言，與 Seattle Genetics 有過最密切合作關係的商業伙伴是千禧製藥 (Millennium: The Takeda Oncology Company)。該公司原名 Millennium Pharmaceuticals, Inc.，創立於 1993 年，在 2008 年被武田製藥 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) 併購，作為旗下專作腫瘤藥物開發的子公司。Seattle Genetics 與千禧製藥在臨床上共同開發 Seattle Genetics 目前唯一的產品，ADCETRIS。本合作關係及其細節將於下一節「Seattle Genetics 與核心伙伴千禧製藥/武田腫瘤公司之合作模式與策略分析」深入討論，在此不贅述。

在 ADC 新藥的抗體開發上，Agensys, Inc. 則為 Seattle Genetics 的合作夥伴。兩家公司的合作關係始於 2007 年一月，且在 2009 年十一月擴大合作規模。Agensys 創立於 1997 年，為一專精於抗體研發、製程與生產的生技公司。2007 年 12 月 Agensys 被日商 Astellas Pharma Inc. 併購，成為旗下專司發展人類單株抗體以用於癌症治療的子公司。Seattle Genetics 與 Agensys 的合作主要是結合 Seattle Genetics 的 ADC 技術和 Agensys 的抗體，以開發至少四個嶄新的 ADC 抗癌藥物。藉由此合作 Agensys 得以獲得授權使用 Seattle Genetics 的 ADC 技術；除此之外，整個合作關係可分為兩部份：一為 2007 年合作之初即談妥的第一個新藥開發案 (ASG-5ME)，第二個部分則為其餘三個當時尚未選定目標的案件。第一個新藥開發案，ASG-5ME，由兩家公司共同出資進行所有前臨床與臨床階段的開發，並在日後平分所有利潤。對於其餘三個開發案，Seattle Genetics 保有共同開發權：在取得 IND 許可前，Seattle Genetics 可選擇出資以加入共同開發，矣獲得日後利潤的均分；或 Seattle Genetics 也可選擇不加入，而由 Agensys 獨立開發新藥，但在此情況下，Seattle Genetics 則只能在不同階段收取授權費 (fees)、階段授權金 (亦稱里程碑款，milestones) 或 4-6% 的銷售權利金 (mid-single digit royalties)。

兩公司的第一個合作案，ASG-5ME，在 2010-2013 年間完成胰臟癌、胃癌與抗去勢型攝護腺癌的臨床一期試驗。其餘三項新藥分別是 Seattle Genetics 2010 年才加入開發的 AGS-16M8F (於 2010-2012 年完成腎臟癌一期研究)、2011 年宣布加入共同開發的 ASG-22ME (臨床一期在 2011-2013 年進行)，以及 2013 年六月才開始 IND 申請的膀胱癌與胃癌候選藥物，ASG-15ME。

雖然，Seattle Genetics 無論於前期研究或臨床試驗的執行，皆專精於血液腫瘤 (hemo-oncology)，該公司於 2010 年亦與位於丹麥哥本哈根的 Genmab A/S 生技公司簽訂合作協議，企圖利用 Genmab 的 HuMax-TF 抗體，針對常見於實質固態瘤 (solid tumors) 的組織因子抗原 (Tissue Factor antigen) 發展 ADC 抗癌藥物，藉以將 Seattle Genetics 的核心技術版圖由血液腫瘤擴張至實質固態瘤。Seattle Genetics

除了保留對該新藥開發案於臨床一期完成後的共同開發權，更在 2011 年新增 HuMax-CD74 抗體於 ADC 藥物開發的合作內容中。這些共同開發計畫，對兩公司的研發產線極可能產生協同增效作用（synergy）。

除了 Agensys 和 Genmab，Seattle Genetics 也從 2011 年起與 Oxford BioTherapeutics (OBT) 合作新抗體的開發，利用 OBT 所擁有的平台技術產生全新的癌症相關抗體，再以 Seattle Genetics 的 ADC 技術進行抗體有效性的篩選。

相對而言，ADC 技術裡細胞毒性藥物的部份，則多由 Seattle Genetics 獨立發展。除了授權自亞利桑納州立大學的 auristatin E，2008 年起又從 Spirogen Ltd. 取得獨家授權使用 pyrrolobenzodiazepine (PBD)。目前，PBD 已用於 Seattle Genetics 的開發中新藥 SGN-CD33A，該產品預計將在 2013 年展開臨床一期試驗。然而，除了新型細胞毒性藥物的使用許可，所有的發展測試、藥物結構優化、藥物與抗體的連接技術、藥物分析、製程放大，乃至於 GMP 生產等，都是由 Seattle Genetics 自己一手包辦。此舉除了展現該公司欲成為完全整合型製藥公司的決心，也說明了公司的核心能力所在。

由於 Seattle Genetics 在全球居於 ADC 技術與藥物開發的領先地位，許多國際大廠紛紛與其建立合作關係，例如今年六月與拜耳 (Bayer HealthCare) 訂下的 ADC 使用授權、2011 年一月授與輝瑞 (Pfizer) 於單一癌症目標使用 ADC 技術、2011 年三月與亞培 (Abbott，現更名為 AbbVie) 簽訂的單一癌症目標，並於 2012 年十月擴展為多目標的授權合作，以及 2009 年授權葛蘭素史克 (GlaxoSmithKline) ADC 技術發展多種癌症相關藥物，與 2008 年和第一三共 (Daiichi Sankyo) 簽訂的全球合作。Seattle Genetics 與羅氏大藥廠 (Roche) 的合作，則是透過羅氏的子公司 Genentech 進行。兩家公司早在 2002 年就開始 ADC 技術的授權合作關係，並在 2010 年擴張合作內容，截至目前為止 Genentech 至少有九項以上發展中的 ADC 候選藥物，其中至少有八項為已進入臨床階段的試驗中新藥 (IND)。

除了前述全球大藥廠，Seattle Genetics 也在 2005 年六月起與 Progenics Pharmaceuticals 開始授權合作，該前列腺癌 ADC 候選藥物終於在 2012 年進入臨床一期，除了讓 Seattle Genetics 獲得該階段授權金，也在當時成為第四個進入臨床研究的 ADC 試驗中新藥 (IND)。此外，另一家同樣獲得 Seattle Genetics 授權的小公司，Celldex Therapeutics 則在今年七月宣布，該公司的 ADC 試驗中新藥 CDX-011 已完成轉移型乳癌的二期臨床試驗，並獲得相當優異的研究結果。綜合上述，單就

ADC 技術授權而言，這些年來 Seattle Genetics 分別與國際大藥廠以及小型生技公司締結的合作關係，至今已為該公司賺入超過兩億兩千五百萬美金以上的收入；端視這些合作伙伴其發展中 ADC 新藥在各階段的成敗，Seattle Genetics 可望在未來再度藉由這些合作授權，進帳總和可能超過三十五億美元的階段授權金。

Seattle Genetics 與其他的合作伙伴，可區分為三種模式：1.為合作者計劃 (Collaborator program)：授權合作者自行開發，在依實際的收益，收取權利金;2.為共同開發計畫 (Co-development programs)：雙方共同開發，共享新的智慧財產權成果;3.合作者計劃附帶 Seattle Genetics 具有共同開發選擇權 (Collaborator programs with co-development options for Seattle Genetics)：由授權合作者先行開發，但在某個階段 Seattle Genetics 可選擇是否加入進行共同開發。Seattle Genetics 所建立的合作夥伴關係，如下表 8 所示：

表 8.多重的合作伙伴開發新的 ADC 產品

合作者	計畫	臨床前期	臨床 一期	臨床 二期	臨床 三期
Genentech 公司	Anti-CD22 ADC (RG7593)	非霍奇金型的淋巴瘤 (Non-Hodgkin lymphoma)	v	v	
	Anti-CD79b(RG7596)	非霍奇金型的淋巴瘤	v	v	
	Anti-STEAP1(RG7450)	前列腺癌(Prostate cancer)	v		
	RG7458	卵巢癌(ovarian cancer)	v		
	RG7599	NSCLC, 卵巢癌	v		
	RG7598	多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)	v		
	RG7600	胰腺癌(pancreatic cancer)與卵巢癌	v		
	RG7636 Multiple ADCs	黑色素瘤(Melanoma) 其他癌症	v		
Ceildex 公司	Anti-GPNMB ADC	乳癌 (Breast Cancer) 與黑色素瘤	v	v	
Progenics 公司	Anti-PSMA ADC	前列腺癌	v	v	
Bayer 公司	Anti-CA9 ADC	實體瘤(Solid tumors)	v		

Agensys 公司	Anti-AGS-16 ADC	腎細胞癌(Renal cell carcinoma)	v
安斯泰來 (Astellas) 製 藥公司的子公 司	ASG-5ME	膀胱癌	v
	ASG-22ME	實體瘤	v
	Multiple ADCs	其他癌症(其中一項 在 IND 申請階段,具 有選擇權)	
Millennium 公 司	Anti-GCC ADC	腸胃道腫瘤 (Gastrointestinal malignancies)	v
Abbott 公司	未揭露 ADC 標的	鱗狀細胞瘤 (Squamous cell tumors)	v
	未揭露 ADC 標的	癌症	
Daichi-Sankyo 公司	未揭露 ADC 標的	實體瘤	
GSK 公司	多重的 ADC 標的	癌症	
Genmab 公司	Anti-TF ADC	實體瘤(在 phase I 結 束時擁有選擇權)	
	Anti-CD74 ADC	實體瘤(在 phase I 結 束時擁有選擇權)	
Pfizer	未揭露 ADC 標的	癌症	

參、Seattle Genetics 未來合作考量

未來 Seattle Genetics 的合作方向有二：一為持續找尋可與現有 ADC 技術相輔相成的科技和合作伙伴；二則是以癌症相關的臨床階段資產為目標，不一定要是抗體技術或 ADC 相關平台，只要擁有單一治療活性(single-agent activity)，特別是具有新作用機制的抗癌小分子，且已進入臨床一期或是更成熟的計畫，都可能是具有相當吸引力的合作目標。對外界而言，Seattle Genetics 此舉是個頗出忽人意的決定與發展方向。在 2013 年八月的一次訪談中，該公司的 VP for Business Development, Natasha Hernday 女士表示，Seattle Genetics 致力於成為完全整合型癌症製藥公司；然而，就

公司目前所擁有的技術和資產來說，無論在產品上具有多麼顯著的療效或優點，ADC 療法無可避免地還是會受限於一些先天上的技術困難。長期而言，僅擁有 ADC 單一類資產，公司將會在技術、法規、市場等各方面面臨許多限制而難以永續經營。同時，ADC 很顯然並非治療癌症的唯一方法，因此，若想成為全方位的腫瘤藥物公司，自然必須將觸角拓展至其他具潛力的抗癌小分子，而不能只關注於腫瘤相關抗體，甚至是停留在 ADC 技術領域裡。所以，與其說 Seattle Genetics 不再專注於 ADC，不如將這項計劃與發展方向視為公司拓展癌症藥物相關業務的延伸，目標是經由各式腫瘤相關技術的投資與臨床資產合作開發來加強公司的核心價值。

Seattle Genetics 對處於臨床一、二期，具單一治療活性的抗癌小分子試驗中新藥，特別感興趣，例如 PI3 激酶抑制劑 (PI3 kinase inhibitors)、JAK 抑制劑 (JAK inhibitors)... 等。其中，那些以新作用機制進行腫瘤抑制的小分子，尤其是尚未受到大藥廠關注的作用類型，反而會是 Seattle Genetics 較青睞且較可能成功的目標。以 Burton's 酪氨酸激酶抑制劑 (Burton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor) 為例，過去有 Pharmacyclics 與 Avila Therapeutics 兩家相對而言，較知名的生技公司從事 Burton's 酪氨酸激酶抑制劑於癌症新藥上的研發，但自從今年稍早嬌生 (Johnson & Johnson) 簽下 Pharmacyclics 為合作夥伴，去年底 Celgene Corporation 併購 Avila Therapeutics 後，目前市面上已不復見此激酶抑制劑較成熟的臨床階段資產；即使 Seattle Genetics 願意尋找更早期的 Burton's 酪氨酸激酶抑制劑新藥開發計畫，相較於嬌生、Celgene 等大廠，也已失去先機而無競爭力可言。

在合作伙伴的尋找方面，Seattle Genetics 當然不排除與非美國廠商合作，除了潛在合作對象本身是否對研發成果的公開和產品機密的保護作有嚴格控管，如何善用 Seattle Genetics 內部資源，避免因跨國合作產生過多無謂的商務旅行和會議安排上的困難也是考量的重點。事實上，由於美國境內已存在相當多的腫瘤藥物生技公司，許多會議與討論亦常在美國進行，除非是對特定區域市場或族群有相當的興趣或需求，否則絕大多數的合作仍會在美國本土展開。

除了藥物開發，Seattle Genetics 也對搭配診斷試劑 (companion diagnostics) 的應用相當感興趣；搭配診斷試劑的開發商或生技公司也因而可望成為 Seattle Genetics 所欲尋找的合作夥伴。目前，該公司的某些發展中計畫，即有使用搭配診斷試劑的設計。當然，就治療何杰金氏淋巴瘤的 ADC 藥物，ADCETRIS (亦即 Seattle Genetics 目前唯一的上市產品) 用藥而言，由於 CD30 多表現於何杰金氏淋巴瘤腫瘤細胞，故搭配診斷試劑的使用便非必要。

肆、Seattle Genetics 的合作模式

Seattle Genetics 的終極目標，即為發展成擁有多種上市產品的完全整合型製藥公司，因此，該公司非但不會朝向被大藥廠併購的方向發展，且在各種合作協議中，對於擁有至少百分之五十美國市場商品權此項條件非常堅持。然而，一旦該條件能被滿足，Seattle Genetics 對於合作模式與其他議題則抱持著相當大的彈性，給予許多談判空間。

無論是併購小公司或與各式各樣的夥伴合作，Seattle Genetics 認為，他們除了能提供許多獨特的技術資源，也在血液腫瘤方面擁有專精的人才與經驗。即使有著至少百分之五十美國市場權的堅持，該公司強調，他們也非常願意在合作案中，讓共同開發的伙伴保留自身大部份的技術資產與策略價值，以利合作夥伴建立本身應有的商業能力。Seattle Genetics 相信唯有以此富有創意的合作模式，才有機會在競爭激烈的腫瘤藥物商業合作與併購版圖中占有一席之地。以前文曾提及的嬌生與 Pharmacyclics 共同開發 Burton's 酪氨酸激酶抑制劑為癌症新藥的合作案為例，該試驗中新藥僅以臨床一期的研究數據，便為 Pharmacyclics 賺進一億五千萬美金的簽約金 (upfront payment)，且嬌生不但承諾共同支出後續的研發費用，隨著臨床研究的進展，還須付出數億美元的里程碑款。這樣大手筆的合作併購類型，實在是中小型生技製藥公司無能為力的合作模式。

相反地，Seattle Genetics 希望能以「讓合作夥伴保留自有資產且維持獨立自主實力」為主要訴求 -- 這在與大型藥廠的合作案中是前所未見的。大藥廠通常希望能經由大筆資金的挹注，換取對小型合作對象的控制；小公司在與大藥廠簽訂合作計畫後，將失去自主，而需事事聽命於大廠的指揮行事。然而，大藥廠裡通常有著許多研發計畫排隊等著資源的分配與先後順序的排定；任何計畫都要在同一疾病領域內先行複查、審核、排序等慣常程序後，再由企業體內彙整各個疾病領域的審議組織，再行評估與裁定。因此，在小公司裡一個簡單的決定，在大企業中往往可能需要花上一年的時間。許多小型生技公司為了能快速推進試驗中新藥的發展，基於決策彈性與所需時間的考量，因而不甚熱衷於大藥廠的合作提議，反而會轉向類似 Seattle Genetics 這類相對而言較靈活的中小型生技製藥公司尋求合作關係。正如 Natasha Hernday 女士所言，合作的真正價值不在於達到下個里程碑，以獲取五千萬美元，而是新藥上市後每年為公司帶來的五億美金收益。如何經由雙方合作縮短研發時程，以提早達成新藥上市的目標，這是新藥開發公司深切關注的議題。

伍、Seattle Genetics 的併購考量

對於併購其他公司，Seattle Genetics 不但有此意願與構想，也一直持續在找尋適當的併購對象。正如對於其他商業或技術合作的考量，併購的目的，還是在於加強公司將試驗中新藥發展上市的能力，以達成服務患者此一最終目的。由於該公司同時也是上市公司，如何提升公司價值，並極大化股東權益，當然也會是公司經營管理者的責任與義務。帶著領先業界的 ADC 技術優勢、立於血液腫瘤領域扎實的臨床基礎，Seattle Genetics 相信他們能夠藉由各種合作模式，為公司創造更多價值與成功典範。

事實上，許多併購案的開端，皆起源於技術或產品授權協議。例如去年初在併購 Micromet 之前，Amgen 原來只是單純想取得授權使用 Micromet 的 BiTE 抗體技術平台，頂多再加上一個用於非何杰金氏淋巴瘤的試驗中抗體 blinatumomab。可以想見的是，經過一連串評估與鑑價後，Amgen 理解到該項技轉授權的總實質費用，可能還較 Micromet 公司當時的整體價值高，併購因此成為更合理的計畫與目標。在 Seattle Genetics 積極尋求技轉與其他共同開發項目的合作對象時，類似 Amgen 對 Micromet 的情形也相當可能會發生在 Seattle Genetics 身上。除了樂見其成之外，該公司也表示，若合作夥伴對併購有任何抗拒，Seattle Genetics 不會逕行採取惡意併購的手段。

陸、Seattle Genetics 對合作與授權計畫的評估

不論是併購、協同開發或授權，合作案的起始與實施，都必須先有明確的需求目標，經過合理的評估，才能確立合作的內容、規模，與其價值。Seattle Genetics 絕大多數的研發或商品開發計畫，無論與商業伙伴合作與否，都會先由公司內部的醫學諮詢委員會（medical advisory board）就市場需求與臨床經驗提供見解與意見，再進行研究或商業開發的實際決策與計畫履行。

該公司目前較感興趣的技轉授權或合作開發計畫可分為三大方向：（1）新的科學技術、（2）處於臨床研究階段的計畫，與（3）已商品化的資產。各類候選計畫的評估皆有其策略性的判斷準則。例如新技術的授權或合作，通常是為補充或更精進公司本身的 ADC 平台技術，像是針對新疾病目標發展出的新抗體，或是新型細胞毒性藥物。幾年前 Seattle Genetics 由 Spirogen 取得的技術授權即為此類；該授權讓 Seattle Genetics 得以使用 pyrrolobenzodiazepine dimers (PBDs) 作為新型 ADC 藥物裡所搭載的小分子細胞毒性物質。目前，該公司已進入臨床階段的急性骨髓血癌(acute

myeloid leukemia, AML) 試驗中新藥，SGN-33a (lintuzumab) 即是以 PBDs 取代了過去常用的細胞毒性藥物 auristatin E。在這個大方向下，其他積極尋求的目標，還包括了新型抗體研發或改良技術，像是高通量但低成本的抗體生產平台、與疾病目標有高親和性的抗體篩選技術、根據基因或蛋白質表現量區別體內癌細胞與正常細胞的方法 ...等。

至於臨床階段的計畫，Seattle Genetics 則對臨床一期或更成熟，且具單一治療活性的資產相當感興趣。由於該公司本身已擁有許多處於臨床一期的開發中新藥，且對研究性新藥申請 (IND) 前後的研發流程相當有經驗，故尚處於 IND 階段的計畫，則不予考慮。在完成第一期臨床試驗前後，已展現藥物安全性與些許療效的試驗中新藥，便是非常具有吸引力的資產。腫瘤藥物當然還是 Seattle Genetics 的興趣所在；同時，由於該公司長期致力於血液腫瘤類藥物的研發，已見於公司內的技術與經驗，也讓此領域計畫較實質固態瘤相關技術受到更多的關注與青睞。就操作層面而言，血液腫瘤與實質固態瘤兩類藥物的開發，在早期臨床階段所需投注的心血其實相去不遠；然而，一旦到了所需資源急遽增加的臨床後期，絕大多數的公司都需要認真思考與評估該計畫和公司核心能力的相關性：公司在該領域是否有足夠的知識、經驗和人力進行開發？若答案是否定的，則該計畫的發展亟有可能會造成事倍功半之效，大大延遲甚至降低公司獲利的可能性。因此，為了能對資源作最有效的利用，Seattle Genetics 選擇聚焦於血液腫瘤相關的藥物開發，以期能在最短的時間內產生最大的槓桿效應。

Natasha Hernday 女士在訪談中甚至提到，若今天 Seattle Genetics 欲切入某個實質固態瘤的藥物市場，例如：前列腺癌的新藥開發，除了公司在臨床上需要五倍於現有的人力資源，進行第三期臨床研究則需要上千位病患，而非血液腫瘤領域數百位患者即能完成的試驗，故所需的資金將遠遠超越他們過去所熟悉的計畫規模。為了進行這類研發，公司勢必得舉債以應付龐大的開支，在此同時，還得考慮為了在競爭激烈的技術授權或合作開發的市場上，取得此一計畫而須付出為數驚人的權利金。總之，一旦開啓了這樣的計畫或方向，對 Seattle Genetics 而言，將會是核心價值與市場規模的全盤改變。

柒、與學研界的互動與合作

Seattle Genetics 過去曾有幾個來自大學的技轉授權，包括伯明罕大學 (University of Birmingham) 的 CD29 抗體和亞利桑納州立大學的細胞毒性藥物 auristatin E 等。然而，相較於在產業裡進行的研發規劃，學研界的研究通常屬於較前期的科學成果，距離產業實際應用仍有相當的距離。顧慮到所需時間與產品研發時程的考量，公司多半會選擇與其他同樣屬於營利性質的法人進行合作。尤其近年來學研機構的技轉單位在授權內容與條件上，通常有著相當的堅持，故談判的進行往往較費時費力；自然而然，公司便會傾向與步調節奏，甚至是願景目標較相似的營利機構進行合作。

當然，Seattle Genetics 還是希望能和學研單位，特別是美國西岸的許多知名高等院校和研究機構保持良好互動，以增加未來合作的機會；但受限於公司近期有限的人力資源，只能聚焦於比較成熟的臨床資產，使該目標尚無法在短期內具體實現。比較理想的做法可以是由 Seattle Genetics 成立一個小型創投計畫，針對學研單位的研發成果，進行育成工作，完成學研和產業間的接軌。這類構想與活動，應可作為將來與學研界的互動合作模式，可望列入公司未來的長程規劃。

第六節 Seattle Genetics 與核心伙伴千禧製藥/武田腫瘤公司之合作模式與策略分析 壹、日本傳統製藥大廠：武田藥品工業株式會社

此次 MMOT 國外培訓班於日本行程中，拜訪了武田藥品工業株式會社（以下簡稱武田藥品;Takeda Pharmaceutical Company Limited），設立於神奈川縣藤沢市的湘南研究所。武田藥品創立於 1781 年，是一個以研究為基礎的全球性藥品公司，目前，武田藥品為日本和亞洲地區最大的製藥公司，並在全世界排名前 15 大製藥公司。台灣生技製藥於 2011 年及 2012 年的營業額分別為 739 億新台幣及 800 億新台幣，以市場及規模而言，要創立一間如武田藥品如此歷史悠久並擁有廣大市場的製藥公司非短時間內可及，觀摩成功生技製藥公司的技術評估方針及市場策略，並從中抓住台灣生技製藥產業可把握之機會且搭配政策支持，才是當下最實際的作法。此次拜訪湘南研究所過程中，也請教武田藥品智財管理部的專利律師，關於武田藥品在技術評估策略及伙伴篩選的方向，希望藉由此機會提供台灣生技製藥產業，一窺廟堂並登之的機會，以下先就武田藥品公司核心競爭力及近年來公司商業發展策略作介紹。

一、武田製藥之核心競爭力

	
公司性質	母公司
產業類別	製藥工業
成立日期	西元 1781 年
公司總部	日本大阪市
關鍵人物	Yasuchika Hasegawa, CEO
公司員工數	30,481 人
公司網址	http://www.takeda.com/

武田藥品目前擁有超過三萬名員工，2012 年全球收入為 155 億美元（如：圖 4），武田藥品的據點覆蓋全球超過 70 個國家和地區，武田藥品產品銷售則遍布全球 100 多個國家，在全球化醫藥市場上可算的上是首屈一指的世界級藥廠。



在亞洲國家中，日本不僅是全球第二大藥品市場，亦是亞洲最大的藥品市場。如 2011 年整體銷售額以 965 億美元，在亞洲藥品市場獨占鰲頭¹⁴，且在日本市場裡，武田藥品又以整體銷售額 1,508,932 百萬日圓排名日本第一大藥廠（圖 5）¹⁵，可見武田藥品在醫藥品市場之地位。

¹⁴ 財團法人生物技術開發中心（民 100），亞洲藥品市場的商機探討，台北市：經濟部技術處，14 頁。

¹⁵ 財團法人生物技術開發中心（民 101），2012 醫藥產業年鑑，台北市：經濟部技術處，106 頁。

公司	總營收		營業利潤		淨利	
	金額	成長率	金額	成長率	金額	成長率
武田藥品工業	1,508,932	6.3	265,027	-27.8	124,162	-49.9
Astellas	969,387	1.6	131,519	10.4	78,230	15.6
第一三共	938,677	-3.0	98,202	-19.6	10,383	-85.2
大塚製藥*	782,248	4.1	168,480	18.0	-	
衛采製藥	647,976	-15.3	95,748	-15.4	58,511	-13.2
田邊三菱製藥	407,156	-0.6	69,043	-9.8	39,014	3.4
中外製藥	373,516	-1.6	62,430	-5.7	35,234	-15.0
大日本住友	350,395	-7.7	20,402	-34.1	8,629	-48.6
協和醱酵麒麟	343,722	-16.9	46,614	2.7	25,608	15.4

單位：百萬日圓；%

圖 5、2011 年度前十大日本藥廠之營收及利潤表現

武田藥品核心競爭力主要分為六大項目：心血管及代謝領域、抗腫瘤領域、中樞神經系統、免疫及呼吸道疾病、和一般用藥以及疫苗。2011 年日本藥品市場前十大暢銷藥中，武田藥品之產品即占有三項（圖 6）¹⁶，分別是第三名治療高血壓 Blopress (128,844 百萬日圓)、第八名治療十二指腸潰瘍的 Takepron (84,609 百萬日圓)以及第十名治療癌症的 Leuplin (773,22 百萬日圓)，由此可見武田藥品於相關領域之專精。

排行		產品	藥廠	適應症	2011 年	
2011 年	2010 年				銷售額	成長率
1	3	Aricept	Pfizer/Eisai	阿茲海默症	144,215	14.9
2	1	Blopress	Takeda (武田)	高血壓	128,844	-9.1
3	2	Diovan	Novartis	高血壓	120,146	-10.6
4	4	Lipitor	Pfizer	降膽固醇	108,975	-0.5
5	5	Mohrus	Hisamitsu (久光)	緩解疼痛	89,164	-1.3
6	7	Olmotec	Daiichi Sankyo	高血壓	87,606	0.8
7	-	Plavix	Sanofi-Aventis	抗血栓	87,179	22.9
8	8	Takepron	Takeda	胃、十二指腸潰瘍	84,609	9.5
9	-	Remicade	Pfizer	風濕症性關節炎	77,425	13.3
10	-	Leuplin	Takeda	癌症	77,322	3.7
合計					1,005,485	2.7

單位：百萬日圓；%

圖 6、2011 年日本藥品市場前十大暢銷藥

¹⁶ 財團法人生物技術開發中心 (民 101)，2012 醫藥產業年鑑，台北市：經濟部技術處，104 頁。

為維持在專長領域之領先地位，武田藥品除每年維持一定比率研發費用（2012 年研發投資費用，共 3 兆 243 億日圓）、積極拓展世界各地之研發與商發據點外(圖 7)，並積極與世界各產學研單位成立研發聯盟，以提昇藥品研發能量。

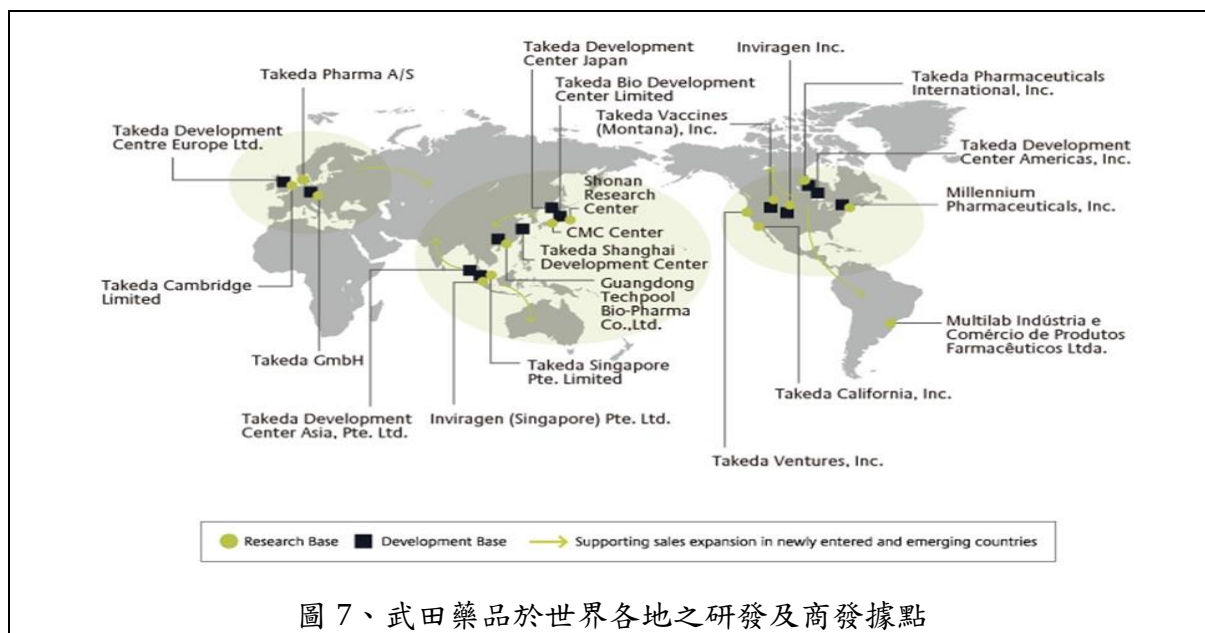
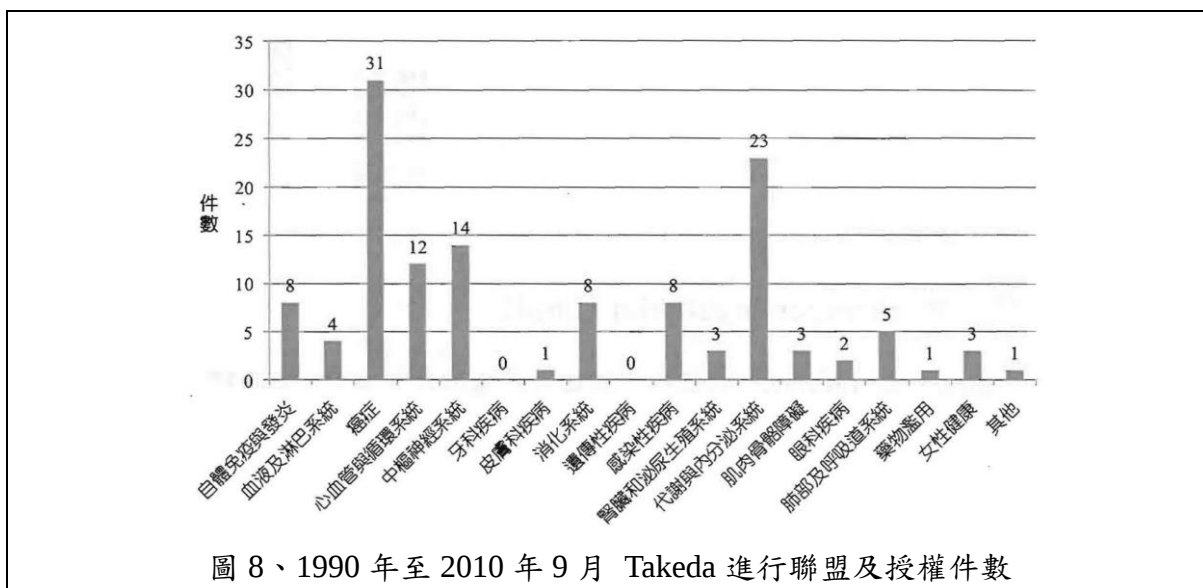


圖 7、武田藥品於世界各地之研發及商發據點

貳、武田藥品之技術評選與定位評估標準

現今世界各國經濟成長快速，人口老化問題日益嚴重，許多慢性病預期將為未來藥品市場之主要發展重點，其中抗腫瘤藥物因仍處於未飽和滿足之狀態，尤其受到世界各大藥廠之關注。在武田藥品近 20 年來（1990 年至 2010 年 9 月止）所進行之聯盟及授權活動（圖 8）¹⁷，最多件數為癌症疾病治療（31 件）即可證明；其次為代謝與內分泌系統用藥（23 件）、中樞神經用藥（14 件）及心血管疾病用藥（12 件），由此統計可知武田藥品仍將專注於其於日本前十大藥品所佔有暢銷藥之相關領域。

¹⁷ 財團法人生物技術開發中心（民 99），生技/製藥廠商聯盟及授權標竿案例與價值分析，台北市：經濟部技術處，37 頁。



參、武田藥品之產業聯盟策略

全球製藥產業因持續缺乏新藥上市，正面臨著前所未有的創新壓力，因為許多製藥公司投入大量研發資金卻沒獲得預期之結果，加之以許多藥廠之暢銷藥專利到期、學名藥廠紛紛投入競爭，在競爭壓力持續升高之情形下，越來越多的藥廠及生技製藥公司採取策略聯盟（strategic alliance）方式進行合作。策略聯盟是指二個或二個以上企業，針對某些特定商業功能的連結，藉由彼此技術、產品、或服務的互惠性交換或共同發展，以提升彼此競爭優勢。由於企業目標會隨著產業環境與競爭態勢而有所變化，因此，企業可以隨時成立策略聯盟以完成特定目標，例如研發新的產品、進入新的市場，並且可以因目標達成而解散聯盟，所需之成本可能要比內部化價值鏈活動要低的許多，因此策略聯盟可以說是企業達成目標並且保持高度營運彈性最好的工具。策略伙伴的優勢及互補性資源，產生創新的產業能量。

近年許多日本藥廠積極進行一連串之購併活動，而在其中，又以武田藥品動作最為積極，武田藥品旗下數種暢銷藥專利都在近幾年到期（潰瘍藥 Prevacid 於 2009 年到期；糖尿病藥 Actos 於 2011 年到期），為維持公司於產品線上之優勢，武田藥品甚至提撥了 100 億美金之戰略基金，以進行相關併購及聯盟活動。

在武田藥品近年來所進行之聯盟活動中，以 2008 年與美國 Amgen 藥廠所簽訂之合作協定最為出名。現今生技藥品在世界藥品市場占有率中逐年增加，生技藥品相較於傳統小分子藥物，除了有較好的人體相容性外，許多國家藥監管理單位在藥品審查政策上，也可看出鼓勵藥廠開發生技藥品。武田藥品為了加速進入生技藥品領域，2008 年與 Amgen 的合作協定中，包含處於初期及中期的臨床研發藥品，治療領域包括癌症、抗感染及疼痛藥品。除了支付 Amgen 2 億美金的前期金外，在協定中也簽訂這些藥品在全球研發部分費用及里程碑款；此外，也收購了 Amgen 在日本之子公司，獲得了 13 種 Amgen 藥品在日本和亞洲的行銷權，此舉說明了武田藥品切入生技藥品市場之積極心態及其以聯盟形式加速新產品進入新市場的策略。

武田藥品在 2008 年，也以 88 億美元現金收購了千禧藥廠(Millennium

Pharmaceuticals, Inc.)，從而獲得了治療血癌的藥品 Velcade 的所有權。武田藥品在 2011 年在日本的銷售額因其暢銷藥 Actos 受到學名藥競爭影響，使 Actos 的全球銷售額下降了 427 億日圓，原本預期武田藥品利潤因此大幅下降，卻因收購千禧藥廠，所取得的 Velcade 藥物在美銷售額成長了 14.4%，大幅挹注武田藥品營收，使整體營收比預期影響來的小。由此可看見一樁成功的併購案，可為公司的財務與地位帶來舉足輕重的影響。

千禧藥廠公司與本論文主角案例公司 Seattle Genetics 後來以策略聯盟的形式共同銷售由 Seattle Genetics 所開發出來的 ADCETRIS (Brentuximab vedotin)。接下來介紹此武田藥品所獨立擁有之子公司千禧製藥/武田腫瘤學公司 (Millennium: The Takeda Oncology Company) 及其 1993 年創立後到 2008 年為武田藥品併購後之合作發展史。

肆、千禧製藥/武田腫瘤學公司介紹

 MILLENNIUM THE TAKEDA ONCOLOGY COMPANY	
公司性質	子公司
產業類別	生物科技、新藥研發
成立日期	西元 1993 年
公司總部	美國麻薩諸塞州，劍橋市. Cambridge, MA, USA
關鍵人物	Deborah Dunsire, M.D., President & CEO
主力產品	注射藥物 Velcade
公司員工數	1200 人
母公司	武田藥品工業株式會社 Takeda Pharmaceutical Company Limited
公司網址	www.millennium.com

千禧製藥/武田腫瘤學公司為一總部設於麻薩諸塞州劍橋市的生技製藥公司，公司專注在癌症以及發炎相關用藥的研發。千禧製藥在最初尚未為武田併購時，屬於首批從基因層級去探討疾病的研發公司之一，公司最新的成果是以在 2008 年五月以每股 25 美金的價格，由武田藥品工業株式會社收購全部股份，總價達 88 億美金的併購案，並在其後更名為「千禧製藥/武田腫瘤學公司」，成為武田藥品的子公司之一。

千禧製藥公司(以下簡稱千禧製藥)成立於 1993 年，在發展初期，公司設立了科學研發及商務發展兩部門，並與超過二十家的藥廠及生技公司結合為策略夥伴，這些夥伴們在千禧製藥的研發基金，共同投資了二十億美金的資金以協助千禧製藥藥品產品線的發展。相關的併購與策略聯盟說明如下：

一、千禧製藥與 LeukoSite, Inc 的首次併購案

1999 年千禧製藥與 LeukoSite, Inc. 簽署了合併協議，並由千禧製藥以『股票交換股票 stock-for-stock』的方式，收購 LeukoSite 公司。LeukoSite Inc, 為一間同樣座落於美國麻州劍橋市的生技製藥開發公司，公司專長為白血球生物學，並利用相關技術發展癌症、炎症、自體免疫及病毒感染的療法，在 1998 年初期，公司已有一完成二期臨床試驗的候選藥物以及二個預計進行臨床試驗的候選藥物，另並有七個小分子藥物開發計畫，在藥物臨床試驗上，算是具有一定火候的新創生技公司。

千禧製藥專精於基因體學及基因藥物平台開發，而 LeukoSite 則具有豐富的藥物臨床試驗經驗，此次合併使得千禧製藥從原先僅具有藥物前端開發能力的公司，升級成一具有完整藥物產品線的生物製藥研發公司。LeukoSite 是千禧製藥最理想的互補組合，此舉使得千禧製藥獲得關鍵下游技術能力、後期臨床開發的專家團隊以及小分子和生物治療的臨床試驗產品組合。時任千禧製藥的執行長 Mark Levin 說道『我們相信與 LeukoSite 的合併使得千禧製藥，不論是向生物製藥公司發展面或是為股東創造重大價值都向前邁進了一大步』。

千禧製藥在 1999 年與 Leukosite 合併，此項合併案為千禧製藥公司帶來第一個接近市場的藥物--注射用藥—Campath (alemtuzumab) 以及多個處於臨床試驗階段的研究中新藥。2000 年與 Cambridge Discovery Chemistry 公司的合併，則讓千禧製藥於英國市場大大地提高知名度，此舉並為千禧製藥公司新增了百位專精於化學領域的科學家。在商業策略的考量下，Campath 藥物以 1.4 億美金售給了 ILEX Oncology 公司，ILEX Oncology 隨後被 Genzyme 以 10 億美金收購。

二、千禧製藥與 COR therapeutics 之收購案

千禧製藥在 2002 年 2 月收購了 Integrilin® (eptifibatide) 的製造公司—COR therapeutics，此項收購案同樣也是以『股票交換股票 stock-for-stock』的方式進行的，在當時，此項合併案為生技產業史上最大的一宗合併案，總併購價格達到 20 億美金，在收購後，公司仍以千禧製藥為名，總部也位於原來麻州劍橋市。此項合併案使得千禧製藥除了原先的新藥開發產品線外，更新增了心血管藥物開發領域，Integrilin® 注射用藥，一種靜脈注射抗血小板藥物，可用於治療患有嚴重心血管疾病的患者。COR therapeutics 為心血管疾病的專業，其為 Integrilin® 用藥所開發的市場行銷渠道，對於專精於基因研發及新藥開發的千禧製藥更是產生了相得益彰的效果，在當時更因此被市場專家譽為一領先藥物市場的潛力新星誕生。2005 年，千禧製藥更將 Integrilin® 藥物以 5000 萬美金的價格，將美國的獨家銷售權售予 Schering-Plough 美國先靈葆雅公司 (先靈葆雅公司後於 2009 年為 Merck Co. 收購)。

三、Velcade 的誕生

2003 年 5 月，千禧製藥的新藥物 Velcade (Bortezomib) 獲美國 FDA 核准使用於多發性骨髓瘤的病患，多發性骨髓瘤為血癌的一種，Velcade 獲准使用於已經歷過兩種

以上多發性骨髓瘤療法的病患，Velcade 為史上第一個獲 FDA 核可的 Proteasome inhibitor(蛋白酶體抑制劑)藥物，Velcade 不但於創紀錄的時間內推出於市場上，更是超過十年來第一個獲准用於治療多發性骨髓瘤的藥物。

2007 年，千禧製藥成功的向美國 FDA 提交了一份關於 Velcade 的補充新藥申請 (sNDA)¹⁸，此項申請主要是針對未經治療的多發性骨髓瘤，其提交了收集廣大於國際進行的相關臨床數據資料，臨床試驗比較了以 Velcade 為主的療法以及傳統多發性骨髓瘤療法，在 2008 年 1 月，此項申請在 FDA 進行優先審查，2008 年 4 月，Velcade 獲准結合使用於未經任何治療的多發性骨髓瘤患者，這也意味著千禧製藥可以在多發性骨髓瘤市場推廣 Velcade 注射用藥了。

四、武田藥品工業株式會社併購千禧製藥案

2008 年 5 月，日本 Takeda 武田藥廠以 88 億美金收購了千禧製藥，千禧製藥正式更名為千禧製藥/武田腫瘤學公司 (Millennium: The Takeda Oncology Company)，並為武田藥廠旗下一獨立運作的子公司，主要目標即放在癌症研發及市場策略，目前千禧製藥，除了位於麻州劍橋市的基地外，在聖地牙哥、舊金山、日本筑波市以及大阪市都有相關腫瘤研發資源，以使公司可以在癌症腫瘤，這塊對人類健康極為重要且成長迅速的市場大展身手。

Velcade 是千禧製藥第一個銷售和推廣的腫瘤藥物，Velcade 在第一個臨床試驗的四年半後，獲得 FDA 的核准。為了發展 Velcade 相關療法，公司將研發重點放在關鍵分子於腫瘤疾病發生途徑中所扮演的重要角色，並確認相關療法在人種間是否存在關鍵性的差異，千禧製藥更利用此研發模式應用其他研發計畫，希望除了腫瘤疾病外，也能開發其他重要疾病的療法。

Velcade 最初是由千禧製藥及 Johnson & Johnson Pharmaceutical 強生製藥公司共同研發的，後來千禧製藥負責 Velcade 於美國的商業化發展，Janssen-Cilag 負責歐洲及其他地區的商業化發展，千禧製藥並與 Ortho Biotech 合作將美國核准的 Velcade 於 85 個國家推廣，使得全球有超過 85,000 名的患者受惠於此項藥物的出現。

千禧製藥與武田藥品於 2008 年的併購案，使千禧藥廠成為武田藥品旗下推行癌症用藥市場的主力子公司，對於癌症市場日趨重要的現今，武田藥品大手筆併購千禧製藥的動作等於直接宣示其欲進軍美國，乃至於世界各國癌症用藥市場的野心。

伍、千禧製藥與 Seattle Genetics 的合作案

而千禧藥廠在併購後首宗合作案，即是與 Seattle Genetics 以策略聯盟形式合作，共同銷售由 Seattle Genetics 所開發出來的 ADCETRIS (Brentuximab vedotin)。

¹⁸Supplemental New Drug Application (sNDA)補充新藥申請：補充新藥申請為就已通過 FDA 核可的新藥資料提出改變的申請，改變如：包裝、標示、劑量、成分或用藥指示等申請。

ADCETRIS 屬於抗體藥物複合體(antibody-drug conjugates, ADCs)型的藥物，在 2011 年取得為 FDA 核准上市，為現今藥物市場最熱門的蛋白藥物。ADCETRIS 主要用於治療何杰金氏淋巴瘤 (relapsed or refractory *Hodgkin's lymphoma*) 及異生性大細胞淋巴瘤(relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma)，其作用機制是以將具高度細胞毒殺活性的藥物標靶於惡性腫瘤上，並藉此殺死惡性腫瘤細胞且不影響正常組織的新型態藥物。核准上市後，ADCETRIS 的銷售，則由 Seattle Genetics 和千禧製藥各投入 50:50 的合作基金共同發展。根據合作協議的條款，Seattle Genetics 擁有美國和加拿大的銷售權，而武田藥品則擁有在世界其他地方的銷售權，一起於世界各地推廣 ADCETRIS 此新興蛋白藥品。

第五章 台灣生技製藥業應採行之發展方向

第一節 台灣生技製藥業之 SWOT 分析

隨著各國將生技列為重點產業，並積極推動下，全球生技製藥市場規模持續擴大，生技產業為高度專業且分工細緻的知識型產業，按我國生技製藥產業 SWOT 分析(表 9)，生技製藥產業發展惟有賴廠商的創新研發技術，並結合跨領域專業人才、政府政策支援及充裕資金，同時，在國際市場上尋找強而有力的策略聯盟夥伴互惠合作，相輔相成，才可促使生技製藥公司成功發展。

表 9、我國生技製藥產業 SWOT 分析	
優勢(Strength)	機會(Opportunity)
✓ 研發人才豐沛，具備國際級研發能力 ✓ 已有數項新藥研發獲美國 FDA 核准進行臨床試驗 ✓ 原料藥廠及製劑廠生產技術品質優越，產品已行銷國際 ✓ 與中國大陸簽訂多項交流合作協議	✓ 人口朝高齡化發展，許多醫藥需求將持續成長 ✓ 專利到期高峰及全球醫療支出緊縮，學名藥商機浮現 ✓ 與亞洲各國之合作商機 ✓ 藥品委外生產需求增加
劣勢(Weakness)	威脅(Threat)
✓ 無具國際知名度之廠商 ✓ 國內市場相對較小 ✓ 國際行銷管道及人才不足	✓ 國際市場競爭激烈 ✓ 對岸中國大陸擁有龐大資源及市場優勢 ✓ 亞洲地區其他各國均已有新藥研發成功案例

生技製藥公司在研發取得一定成果並申請專利後，步入臨床前試驗便產生價值，且越接近上市階段，價值更是以倍數成長，但研發經費支出亦同步增加，因此，生技產業研發經費，占營業額比率遠高於其他產業，且優秀的產品不必上市，其所獲得之報酬率即相當高之原因。但生技製藥產品開發時期長且投資金額龐大，醫藥產品從最初藥物探索、先導藥物最適化、動物實驗等臨床前試驗，以及向主管機關進行新藥臨床試驗申請(Investigational New Drug Application, IND)，隨後須執行第一期至第三期的臨床試驗等，所需投入與耗費的人力與資金龐大，因此，相較於其他產業，風險高出甚多，

以台灣醫藥產業規模，若欲從獨立自主開發初始藥物至產品上市，不可諱言，有相當之難度。對於許多生技新藥公司而言，將公司具一定研發進程之產品售予或技轉給國際大藥廠是較具為實際可行性之商業作法，惟許多自身擁有研發能力的生技新藥公司，常會對自身產品技術有敝帚自珍的心態，等到在投入大量資源開發技術或產品之後，才發現產品不符市場需求，生技公司開發時程長，往往多年投入的心血時間便

因而付諸流水，因此，在研發初期精準的技術評估將是生技新藥公司應首要重視的課題。

台灣生技製藥公司常有將資源投入在研發能量的傾向，卻忽略了，國內或是國際市場行銷也是關鍵因素之一。國際行銷一直是台灣生技藥業面臨的重要課題之一，許多缺口尚待補足，強化國際合作及結合強而有力的策略聯盟伙伴，才能強化競爭優勢，因此，國內廠商應加強市場行銷能力，除了在發展初始即擬定國際市場為目標外，也應積極拓展國際市場，如延攬國際市場行銷人員、赴國外參展、尋求國內通路商媒合國際通路、推動醫藥品外銷聯盟等等方式，加強台灣生技製藥產業市場行銷之能量，立足國內並放眼國際。

第二節 台灣生技製藥業發展之建議

壹、利用國際合作與技術的創新，提昇產品與品牌價值

此次 MMOT 國外培訓班參訪了武田藥品設立於神奈川縣藤沢市的湘南研究所，整間研究所擁有先進的設備及研發人才資源，武田藥品的研發據點及研發夥伴也遍佈全球，此舉說明了武田藥品對於研發能量的重視。武田藥品在台灣於 1962 年即成立台灣武田藥品工業股份有限公司，在台耕耘五十年的台灣武田，也早已以日本優質醫藥產業品牌深植於台灣人心中，品牌產品如合利他命強效錠、欣表飛鳴等指示用藥以及柳菩林持續性藥效皮下注射劑 (Leuplin Depot) 荷爾蒙製劑、博脈舒 (Blopess) 心臟血管製劑等醫師處方藥在台灣均極具知名度。對台灣廠商而言，未來或可尋求與武田藥品合作之機會，因為第一、武田藥品在台灣人民心中品牌知名度及信賴度高，一旦合作開發案成形，可加強國內人民對於生技產業之信心，對於資源集合將有舉足輕重的加分效果。第二、此次參訪請教了武田藥品專利律師宇田川毅先生，武田藥品對於合作伙伴的遴選將以具有獨特研發能力及具強大潛力藥品的廠商為合作優先，台灣許多生技製藥業者皆符合上述資格，惟缺乏後端國際市場行銷能力，藉由與武田藥品國際藥廠的合作，可彌補台灣生技製藥公司不足之處。

製藥產業係資本密集、人才密集、及低污染之特性產業，如其他產業一樣，製藥產業經歷改變，須要持續不斷的創新，同時吸收新知識及新技術進入研究領域及調整改變市場及法規環境，而新技術的開發或創新，不完全非得獨自進行，可向外部找尋技術來源。

Nagarajan 和 Mitchell 表示，廠商期望產出新技術，必須依賴在公司與公司之間的協調，並透過內部關係的加強¹⁹。

¹⁹ Nagarajan, Anuradha; Mitchell, Will (1998). "Evolutionary diffusion: internal and external methods used to acquire encompassing, complementary, and incremental technological changes in the lithotripsy industry." Strategic Management Journal 19(11): 1063-1077.

所以，延伸公司內部的技術來源以開發更多的技術領域。這在我們所研究 SeattleGenetics 案例中，更是體現這樣的發展策略。其除了 ADCETRIS 藥物外，SeattleGenetics 正在構建一個強大的 ADC 的產品線，目標導向未被滿足醫療需求的癌症病人。除了公司內部具有堅實的研發能力，研發能力是 SeattleGenetics 創新和長期成長的引擎。他們亦與外部合作伙伴策略合作，將所具有的 ADC 技術也授權給合作者所採用，而這些合作伙伴目前正使用 SeattleGenetics 授權抗體所衍生的專有方法，進行超過 15 項的臨床試驗計畫。

要達到技術創新，可進行廣泛的技術搜尋，發現與廠商既有領域較遠的技術範疇。搜尋更多廣泛的技術能力（保留於內部公司），以建立與公司傳統相異之潛在問題解決方式，也就是說可以利用完全不同的方法，來產生更多有價值創新²⁰。

依據 Hagedoom 和 Schakenraad 主張，技術來源是多方面的構思，它關係公司發展新技術能力，使內部研發和透過使外部技術來源「連結」或「策略技術連聯盟」²¹，像與共同研發、授權、投資及購併等等。

所以，許多製藥廠商需要與其他廠商合作吸收新知識以及提升技術能力，並不斷持續的投入研發的成本，進而利用技術的創新並且透過專利的申請、布局等策略，預防未授權的複製，來保護其產品的價值以及市場的地位，達到提升產品與品牌之價值以維持公司營收成長。

貳、配合世界市場全球化的趨勢與政府的政策發展

參加廈門大學的『兩岸知識產權論壇-知識產權管理與爭端解決』，提出產業全球化的趨勢，經濟活動將更為熱絡、物質與人才的流動將更為快速與頻繁，一些生活的標準與生產的標準亦已建立，企業與個人未來將會面臨更多的挑戰。未來的產業趨勢與競爭將是全球性的，資金與人才的流動會加快，技術的整合與流動也會加快。如何建立與國外技術連結的平台，將益形重要。提供加入國際合作的跳板。在參訪武田藥品工業株式會社的湘南研究中心，其所接露的未來企業發展的中長期成長策略為全球化(Globalization)、多樣性(Diversity)與創新性(Innovation)，在其全球化的策略下，除了原有市場的經營外，武田公司特別關注俄羅斯、巴西與中國市場。在創新性的發展策略下，武田公司將導入下列六大項的新藥開發：1. 心血管疾病或代謝性疾病，2. 癌症用藥，3. 中樞神經系統用藥，4. 免疫系統或呼吸系統用藥，5. 一般用藥，6. 疫苗。了解世界市場的趨勢，將可以使企業本身了解如何規劃未來的發展與因應未來的競爭，也可以了解如何切入全球化的分工體系中。

²⁰ Fleming, L. and O. Sorensen. 2004. Science as a Map in Technological Search. Strategic Management Journal 25: 909-928.

²¹ Hagedoom J, Schakenraad J., 1994, "The Effect of Strategic Technology Alliance on Company Performance", Strategic Management Journal, 15(4): 291-309.

希望持續發展台灣既有的製造實力與優勢，並加強創新設計能力，以締造擴展新局的契機。而其所擬定的『兩兆雙星產業發展計畫』，則勾勒出我國核心與新興產業政策方向。而所謂的「雙星」是指數位內容產業（包含軟體、電子遊戲、網路服務等領域）另近年來，政府已推動鼓勵重點產業之政策，如政府所推動之「臺灣生技起飛鑽石行動方案」整體目標，自民國 100 年起由國科會、經濟部、衛生署與原能會共同規劃推動「生技醫藥國家型科技計畫」(National Research Program for Biopharmaceuticals, NRPB)，推動以下列方向之新藥、新試劑、新治療策略、新興醫材探索研發為主之目標導向研究，將慎選重點發展項目；期能落實研發成果進入臨床前及初期臨床試驗，協助國內建構生技醫藥研發機制，加速促成研發成果產業化與商品化，構築台灣的生技醫藥產業，以達成發展疾病預防、診斷與治療之技術、新藥與相關產品，解決人類重要健康問題的願景。

參、觀察台灣社會脈動與未來醫療需求

臺灣自民國 82 年起，65 歲以上老年人之人口數，已達總人口數 7.1%，臺灣已正式邁入高齡化社會。根據新近的統計資料，至民國 96 年更達 234 萬 3 千餘人，占總人口數 10.2%。因老年人口數快速增加，中年人口數亦逐年攀升，其整體健康情形之良窳影響社會層面相當廣，故中老年族群之「健康促進」及「疾病預防」相關議題日益重要，為減少老年人口疾病之發生，以及控制或降低由疾病所帶來的危害及其他負面影響，提升中老年人的生活品質，實有開發針對中老年人相關疾病的個人化治療藥物之需求。加以國人生活水準提升與高齡化及少子化影響，對個人健康、食品與環境衛生日趨重視。

由於高齡化社會的來臨，醫療趨勢的發展已有所轉變。首先，面臨的問題是慢性疾病的病患，將逐年增加。這也體現在武田公司其未來的新的藥物研發方向。在醫療體制上也將發生變革，如：健保費用將會提高、個人看病的自付額比例增加或健康保險機構的給付降低。在醫院照護上，由於專業醫療人員的流失或短缺，居家照護體系或其他照護模式，將會逐步發展起來。而一些科技的發展，將可以減少人力的需求。由於預防醫學的興起，健康管理的工作將更為生活化，一些多功能健康管理科技產品的應用將會增加。對於疾病的治癒策略上，尋找新的治療方式及發展新的藥物，亦是未來的趨勢。新的治療方法與藥物的發展，亦將有助於個人化醫療的發展。

肆、以現有專利與技術為核心，向外延伸應用，產生新的智慧財產權，進行專利佈局

生物技術和生物製藥行業的特點，是技術發展迅速、競爭激烈和對專利產品非常重視。所如何自行研發產生新的智慧財產權或是與合作伙伴合作，產生新的智慧財產權。Seattle Genetics 公司雖然已有可上市的产品與堅實的核心技術，但是同樣也面臨許多第三方的單位的競爭，這些單位包括製藥公司、生物技術公司、學術機構和其他研究機構，這些機構也投入開發各種癌症和自身免疫性疾病的治療方法。甚至許多競爭對手有顯著更大的資金來源和專業知識，其在研究和開發、生產、臨床前試驗、進行臨床試驗、獲得監管部門的批准和市場行銷，皆比 Seattle Genetics 公司做的更好。

此外，許多這些競爭對手都積極尋求佈局專利保護與授權，預期可收到利用該技術的授權金。一些目前較小或早期階段的公司，也可能成為明顯的競爭對手，特別是這些公司，通過與龐大且發展成熟的公司的合作，即會一躍成為顯著的競爭對手。Seattle Genetics 面對這些第三方公司的競爭，除了藉由招聘和挽留合格的科學和管理人員，持續進行創新研發外，另一個方式即是授權與收購新的技術，進行專利佈局。

在進行核心技術與專利佈局時，需分析主要的專利資料庫，如分析美國專利商標局（USPTO）及台灣智慧財產局（TIPO）等資料庫。可分析核心技術在各資料庫的專利數量、相關專利歷年趨勢、主要專利權人以及主要專利國際技術分類等，可針對所探討之技術內容進行分類與趨勢分析。由於美國生物科技發展較早，且擁有許多跨國藥廠，均在世界各地有申請專利，因此各資料庫中的主要專利所有權人仍以美國為最多；其次則是德國、法國等國籍之公司。而在台灣智慧財產局 TIPO 資料庫中，則仍是以中華民國內部專利權人為多，其原因可能是各跨國藥廠對於申請台灣專利之意願偏低，或是已申請而尚未公開。另外，在美國專利商標局的資料庫中的專利權人有較多的國別申請，這意味著 USPTO 是一個重要的專利資料庫，有許多的新的發明技術都會到 USPTO 申請專利保護。值得注意的是，各公司因所屬國別與產品策略的問題，因此在不同的資料庫申請情況也有所不同，一般若該跨國公司在國外該地設有分公司或產品有代理商者，通常會於當地申請專利。絕大部份之跨國藥廠及國際性研究機構，多將研究成果於美國發表及申請專利保護，因此有相當程度的專利數量。

伍、要有技術移轉與策略聯盟之規劃

一、認知建立策略性合作伙伴的重要性

藥物的開發是處於一個迅速變化的環境中，利用以往合作的模式，將可以產生“新”的模式。從執行面上來看在過去的二十年中，由於生物技術相關的重大的科學的進展，使得並沒有一個特定可用的商業模式可以直接套用在這個行業中。儘管有一系列的專有的名稱或專業的術語產生出來，以區分這樣或那樣的合作上的不同，一些過往的經驗上顯示，雖然，技術上產生演變，但是，在生物製藥的發展與管理上，仍然是保持相同重要的關鍵環節。在公司發展初期需要建立技術基礎，所需的現金，顯然是很重要的。但因為在藥物開發的資金與環境要求上，必須徹底改變早期階段的公司所使用的策略，以滿足其發展需求。而不是試圖為滿足外部的概念上，希望被歸類為一個具有完全能力的製藥公司或者是具有尖端核心技術為本位的公司。在這方面，如果我們回到生物醫藥公司發展的早期階段，觀察它們正在做什麼與為甚麼這麼做（就如同我們以 Seattle Genetics 公司為研究的對象），將能給現今的生技或生醫從業人員一些見解，而能發展出可應用於未來的“新”戰略。

我們可以從一些提過的例子進行說明，如最初僅具研發能力的千禧藥廠，在與 LeukoSite 合併後，便補足了後期臨床試驗經驗及產品銷售渠道，並進而促成了 Campath 藥物以 1.4 億美金售予 ILEX Oncology 公司；與 COR therapeutics 的併購案，則有了 Integrilin® 藥物，以 5000 萬美金售予 Schering-Plough 一案；最後，知名的抗體藥物 Velcade 的誕生，則讓千禧製藥有了一個具代表性的產品，更大力促成了與武田

藥品的收購案，其公司發展過程本身就是一部精彩的藥廠併購史，合理精準的篩選合併及合作伙伴，使公司在複雜的藥品產品線上逐漸完整擴展，幾件產品為大藥廠所青睞授權的案子，則證明了千禧藥廠對於技術、產品定位、及市場需求的精準評估。台灣許多生技製藥公司皆有個別的專長，在生技製藥市場上，單打獨鬥相互競爭的方式，不但分散了可能僅有的資源，更可能錯失合作且一起成長茁壯的機會，千禧製藥的發展過程可作為台灣生技製藥公司一部參考的典範。

二、利用合作，以加速產品開發的時程

Seattle Genetics 公司，藉由策略性合作伙伴的授權，所獲得的額外收入，以支撐公司持續研發與臨床試驗所需的資金。與 Seattle Genetics 公司共同開發 Anti-CD22 ADC (RG7593)計畫的基因泰克 (Genentech) 公司，也是利用相同的合作策略。基因泰克 (Genentech) 這一公司 (位於南舊金山，加利福尼亞州)，在 1980 年代，被大家所關注的是其如何比其他競爭對手-其他生物技術公司，更具有競爭力，而不是其具有的合作精神。『基因泰克具有極佳的競爭力』，這種聲譽是適當的，但這並不是他成功故事的全部內涵。雖然其具有合作的精神是較不為人所熟知，但該公司實際上通過系統化的努力，與學術界和商業實體進行合作，也產生了一些其最大的價值。

在成立初期，基因泰克是非常有效率的建立其研究工作與成果，然後，它面臨著一個尷尬的問題。公司具有很好的基因選殖與蛋白表現技術，很快的產生很多的具有潛力的新型蛋白質的標的，且多到不可能每一個都深入規劃與建立開發計畫。公司認為，第一種處理這個問題的方式是預測這一些標的的潛在價值。他們會針對已經選殖的蛋白質進行排序，決定哪一個有可能成為具有前景與卓越的標的，將這部分保留下來，而其餘的拋售。當各種投資銀行聽到這個消息，他們呼籲公司“分拆”一個部門出來，而由這個部門來行銷與處理，與一些小公司建立合作關係，將其中一些蛋白質發展為為一種新型的試劑或候選的藥物。經過相當多的爭論後，在初期該公司決定不採行這種建立合作關係的方法。

但在這之後，反而後來在很多蛋白質藥物的開發上與學術界和商業實體，進行合作。Genentech 公司會做出回報的承諾，若學術界和商業實體對於這些蛋白的生物學上的研究，可推進到建議將這蛋白作為藥物開發上發展，Genentech 公司將授予這些參與的合作伙伴有關這個蛋白的一定權利。另人意外的，當初的這個策略的應用，現今已經產生顯著的利益與成果，如： α -干擾素用於皮膚病的治療、鬆弛素(relaxin)、抗-CD-11 α 抗體，與血小板生成素(thrombopoietin)，已在臨床上有幾種產品產生。

假如 Genentech 公司後來沒有使用替代戰略-將本身具有的潛力標的與其他學術界和商業實體進行合作，則單純依靠其本身技術知識基礎，進行後續的開發，則其盈利能力所產生的利益，將不會有那麼大。以現在的後見之明，Genentech 公司只是利用了一個簡單的合作策略，去捕捉公司產生多餘的技術能力，使得公司得以去槓桿操作這技術且達成產品的開發，而現今可以享受這樣的成果。

如果台灣的醫藥公司能建立策略性合作伙伴關係，將可加入產品的開發的分工合

作體系中，一方面可以共同篩選具有高效用之候選的藥物，與測試所開發之藥物之生物學上的特性。可藉者彼此適度分工與同時又可達到技術合作之目的。預期可以達到提昇台灣生物醫藥公司之技術水準、適度分工與順利推展臨床試驗計畫之目的。如果能建立具有互補作用的合作伙伴關係，對於公司未來的發展將有顯著的助益。

建立策略性合作伙伴，以加速產品開發的時程，不僅對於新創的小公司具有價值。對於大型大型製藥公司也是需要的。這原因是大多數生物技術的高階主管，在面對業績成長大小的壓力與新的藥物研究開發的預算時，在某些方面較不能接受導入新的開發計劃時的風險概念。而且比這一些公司剛成立時還不能接受。然而，這不是令人驚訝。這主要壓力是來自於所有新的“大型製藥公司”，為了維持公司的價值，必須維持獲利的成長。而這所要維持的價值，通常是公司處於一個歷史性的利潤盈利屬於高水位的時期。而影響了其投入大量研發經費，進行冒險性的開發工作。

大型製藥公司的優點是可以進行更大規模的研究開發，但一個缺點也是伴隨而來；當公司大一倍時，公司也很難會再有相同速度的成長。此外，原本的固有的成長速度，主要依賴於引進新的產品，特別是那些利用完全新穎的作用機制，所產生的產品。

一些人會認為，較大規模的公司可以增加生產的速度或企業創新能力。“企業的協同效應”，如伴隨著合併都不可避免地減少效率和增加成本。這些協同的效應，往往導致在藥物開發上減低速度和創新。

這方面的一個例子是，現在大多數製藥公司在過去的幾年中，已經買了基因體數據資料庫，之後，努力的將這些工具，應用於他們的藥物開發的過程中。而所購買的數據資料庫，大多數不是目前的工作人員所做的決定，而且這一些資料庫，並不是輕易買得起。顯現在協同上的重要性與問題。這些在高階經理人員的變動與穩定性，對於企業的穩定性將是非常重要。

這種藥物開發過程中，兩難的狀況，唯一可能的出路是越來越依賴於外部的合作。大多數大型製藥公司的普遍態度，可由先前諾華公司總裁魏思樂的意見顯現：『與外部聯盟的合作步伐加快藥物開發的速度遠遠超過公司僅依賴內部所建立的研發能力』。²²

在同一篇文章中，德魯茲指出，“這些機會由於經濟狀況的緊縮與計劃經費的拮据，將限縮了單獨發展的機會。更顯現合作的重要性。所以，如果我們還是繼續進行加強自身技術開發的過程，很可能還是會遇到相同的尷尬處境。

²²Vasella, D. 1997. Nature Biotechnology 15:485-486.

三、以整合性策略，建立合作夥伴

不管自 Seattle Genetics 公司或是 Genentech 公司來觀察，從生物技術或醫藥公司的早期歷史中，小型生物醫藥或生物技術公司，最好能具有能力，可以藉由建立合作

伙伴關係，整合整個開發的過程。通過分享他們的技術能力，更快地整合商業化與商品化所需的技術，這整合可以幫助建立公司的價值。

上面案例研究中，所介紹的千禧製藥公司，就是整合性策略的最佳例子。其早期是以技術發展為基礎的公司，利用收購一些技術型公司，朝向以整合技術為基礎的公司，方向演變。千禧製藥公司，其成立早期的主要技術能力在於生物學功能檢測方面和訊息傳遞途徑預測的生物資訊學方面，為了小分子藥物開發的技術整合，其後來又收購了組合化學的平台，以加強其基因體學研究的基礎。另一個例子是 Axys 公司（位於南舊金山，加利福尼亞州），也是通過收購 Sequana 公司，導入了其基因體學上的研發能力，迅速擴大了 Axys 公司在小分子藥物開發的基本的研發力量。

但是，由於一般小型的生物醫藥與生物技術公司所擁有的現金量，欲藉由單獨收購其他的技術型公司，就足以建立完整的技術系統，通常是不可能的。比較可能的是藉由生物技術公司與生物技術公司間的合作。

建立合作關係是這有可能嗎？生物技術與生物技術公司的合作，往往被看作是困難的。但並不是不可能的，因為任何一方都沒有足夠的資金，能夠提供現金給另一方，達成併購的目的。進行合作時，可能確實是在某些情況下，是會存在一些不可逾越的障礙，但肯定不是全部無法解決。

許多技術型公司有一個更大廣度去開發自己的核心技術，遠遠比他們去想要如何利用現有的技術，去進行合作。如果可以找到具有技術互補的合作伙伴，這是可以進行結構性安排，使兩家公司都可以利用對方的技術，而從中獲益。如果整合藥物開發過程中的技術是關鍵的，這包括基因體學、生物訊息傳遞路徑分析、藥物標的驗證、組合化學、完整細胞功能性分析、螢光分析技術、自動化技術、微小化技術，和藥物篩選等技術。一個公司為了從個別的技术中，開發出具有潛力的新型藥物，什麼是關鍵因素？那進行合作將是一種方式。

迄今為止一種有利的合作方式，是在藥物開發的流程上，每家公司所具有的技術領域是在藥物開發流程上屬於“相鄰”的領域。技術領域相鄰的例子，如基因體學和訊息傳遞分析的關係，或者是組合化學和高通量篩選的關係。在生物技術的層面上，這些領域是相當容易進行整合，因為，通常彼此在科學基礎的專業知識上具有重疊。在小公司中可以更容易的完成合作的項目，且只要指派一個聯合研發小組，而不必如同大型製藥企業成立一個委員會來組織協同合作。最終的結果可以更快速整合不同技術的部分，以導入藥物開發的過程，這樣的整合將可增加兩家公司提供更有價值產品的機會。

四、考量合作伙伴間的未來的競爭關係

這種建立合作伙伴的做法是唯一一個宏偉的戰略，可以確保兩家公司的成功？其實也未必如此。許多公司藉著利用不同的方式，已經完成了同樣的目標，如藉著合併的方式。例如：千禧製藥與 LeukoSite, Inc 的併購案，也做了這樣的整合。但是，如果實際上當前的經濟狀況，不允許合併兩家公司的藥物開發技術時，這時當然合作是一種方式。合作的兩家公司不會希望有這一天的到來，那就是他們在某些治療領域的藥物

產品，會互相競爭。另一方面，如果出現這種情況，這將意味著他們在各自的企業發展已達到另一個階段。這還意味著，他們的合作是成功的。

而這樣的狀況，可以在 Rigel 與 Neurocrine 公司的合作模型中體現。以 Rigel 公司的狀態來看（位於桑尼維爾，加利福尼亞）。一方面，Rigel 公司，在十年前面臨著與 Genentech 公司，類似的問題。致力於建立廣泛的藥物開發之技術基礎，而忽略去執行如何充分利用現有技術。但在另一方面，Rigel 公司具有目標驗證能力，當確認標的是具有潛力後，這開發計畫，仍然戛然而止，因為缺乏整合藥物開發所需要的技術。在當時 Rigel 公司在短期內需要的是小分子篩選能力和候選標的的優化能力。

為了解決這種情況，Rigel 公司與 Neurocrine 生物科學公司合作（位於聖地牙哥，加利福尼亞州）。Neurocrine 生物科學公司，在當時已經是發展了非常成功的一家公司，其在小分子標的篩選和確認其化學效應上具有非常專業的技術，而一些其所參與開發的藥物，目前已經在臨床上使用。Rigel 公司和 Neurocrine 生物科學公司之間的合作，包含了基因體學的預測、訊息傳遞路徑的分析、細胞功能驗證、高通量的操作與利用細胞中螢光篩檢技術。使得 Rigel 公司的細胞組合物組合庫之反轉錄病毒遞送系統(retroviral – based delivery of intracellular combinatorial libraries)，能經過後續的驗證、篩選與改良最佳化的過程。

Neurocrine 公司得到利用 Rigel 公司的生物資源庫的機會，從其公司戰略上利益的目標區域中開發與驗證新的目標。而 Rigel 公司馬上獲得了大型化學物質庫，可進行篩選適合的小分子標的與發現標的化合物，而這些都可以增加技術本身的價值。每一方負責籌措各自所需的資金。

在合作開發成功後，合作伙伴間是否具有好的行銷能力，可以建立下一個階段的共同行銷的伙伴關係。或是在建立合作的伙伴關係時，清楚約定所產生的新的智慧財產權歸屬或技術應用領域。這也是相當重要的，而且在開始階段就要架構清楚。

陸、切入具創造性破壞力的市場-癌症的免疫療法

高盛公司日前指出富有『創造性破壞』(creative destruction)的八大經濟趨勢，包括電子香菸、3D 列印、LED 照明、癌症的免疫療法與巨量資料處理中心等，這些產業可望重塑產業的生態、改變消費者行為或吸引投資人共襄盛舉。這具創造性破壞的 8 大趨勢，將顛覆產業的趨勢。

癌症免疫療法已經是製藥業者的新寵，高盛預估 2025 年前，黑色素瘤、肺癌與腎癌，將達到 100 到 150 億美元，且相關的發展方興未艾。這種療法用藥基本上是利用專一性的免疫系統殺死癌細胞，不像傳統化療在殺死癌細胞時，也傷害其他細胞。

這一次所分析的個案 Seattle Genetics 公司，其經營階層具有獨到的眼光，適時的佈局與切入市場。觀察癌症療法產品之發展，可以發現尋找新的生物標記(Biomarker Discovery)，並開發成有用的產品。將是未來驅動癌症療法市場發展的關鍵因素之一，也因此成為大廠目前積極發展的重點。另外，開發出可以早期偵測癌症篩檢試劑，以提早發現高危險群之族群，可以儘早接受適當的治療；或開發一種用於輔助醫師，決定對特定病人採用何種治療方式的體外檢測技術，可藉由分析病人身上特定的生物標

記以預測某類藥物對於該病人是否安全與有效，以提供醫師作為治療決策的參考依據。這些都是台灣生技醫藥或檢測醫材公司可切入的環節。

而開發出相關產品，也可加速廠商快速進入生物醫藥之產業價值鏈中。所開發之癌症療法產品，提升廠商競爭力方面，將有三個佈局策略與思考方向，第一是可以與現有癌症療法產品作市場區隔，並使產品具有特殊性（如：Seattle Genetics 公司專注於 ADC 技術）；第二是新產品可使體系內產品多樣化與擴大市場面（如：Seattle Genetics 公司同時推動多項臨床試驗計畫）；第三是多角化經營方式，可以擴大營收。（如：Seattle Genetics ADC 產品與技術轉移）對於開發廠商需要突破的部分為所開發之新穎性之癌症療法產品，需面對法規認證與臨床試驗成效之不確定性，另如何開拓市場，增加市場與醫療從業人員之接受度，將是另一項挑戰。

未來醫療治療與檢測的趨勢，將會朝向因應早期診斷及個人化醫療，以避免醫療資源浪費的方向發展。在發展癌症的偵測方法上，亦將朝向提升偵測之靈敏度及多樣化為目標。近年來蛋白質體技術發展十分迅速，未來十年亦將是此技術發展最蓬勃的時間。然而，確認腫瘤生物標誌並不是一個簡單的問題。分析人類組織樣本，必定包含不同特性的細胞群落，它們之間蛋白質的組成是成比例的複雜。利用蛋白質體學的方法，可以幫助我們尋找到具有潛力的標記，利用後續的驗證與統計分析，將可以顯現其臨床利用價值。理想上，一個腫瘤生物標誌應有臨床應用性，特別是在早期偵測上。先前研究，已有一些癌症的相關生物標誌已被發掘。這一些發現需要進一步的試驗，以評估其臨床應用性。利用系統性的觀察癌症癌化相關的蛋白質之改變，描繪出癌症的蛋白表現圖譜(expression profile)，進一步篩選出對關鍵性腫瘤標誌，將可幫助臨床醫師診斷治療方針的擬定與執行。這方向正如同 Seattle Genetics 其目前正積極從事內部開發工作，選定與確認新的標的，發展針對特異抗原目標的單株抗體和發展新的 ADC 產品。其專注於尋找在癌症中高度表達的蛋白質，並確定這些蛋白質位於癌細胞的表面上，可作為單株抗體或 ADC 的目標。

今天的生物技術與生物醫藥研發的豐富性，已經不是利用基因選殖技術與大量表現蛋白質，而是多樣化的微陣列技術。一篇開創性的文章中，提到影響生物醫藥產業的變化，爾根德魯茲 霍夫曼-拉羅氏(Jürgen Drews of Hoffmann-La Roche)指出，任何要從事藥物開發的公司，其所要解決的關鍵問題，是需要多重的生合成技術²³。德魯茲認為，生合成技術對於醫藥的開發，具有相當顯著的影響。

²³Drews, J. 1997. Nature Biotechnology 15:1318–1319.

另在選擇開發核心技術上，如何利用 SWOT 分析方法，發展評估自身的優勢以及合乎市場需求的方向，提出產品開發方案與如何技術評估，將是非常重要。以開發者的角色，評估研發的可行性是否技術、市場、開發力兼具，是否須要合作開發。於開發執行期的進程的設定、能否能量產的考量、或是技術不夠成熟如何技術轉移等，

結合上述相關的考量，將對於未來開發方向上選擇，提供實際上的幫助。

柒、人才優化

現今全球各國皆視生技產業為下一波新興產業，台灣政府為提高生技人才素質及滿足生技產業人力需求，除許多大專院校成立生科相關科系外，亦推動各種政策措施，加速大專校院畢業生進入生技產業，例如：行政院科技會報辦公室推動「生技高階人才培訓與就業計畫」，教育部執行「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」，行政院國家科學委員會推動「臺灣-史丹福醫療器材產品設計之人才培訓計畫」等，使我國生技人才供需表現極為充裕，惟生技產業為高度專業化之知識密集型產業，重視智慧財產權保護，且產品以全球市場為導向。從藥物探索、篩選、臨床前及臨床試驗，乃至市場端的行銷業務推廣等，涉及之專業領域極廣，除生技相關專業領域外，亦須結合智財、法律、商務談判與行銷推廣等跨領域之專業人才參與，未來，不論是大專院校、公司法人乃至政府機關皆應加強生技相關人才培訓課程，舉辦國際行銷、專利分析、技術鑑價及國際生技法規等人才培訓課程，並延攬國內外具實務經驗之專業人才及國際專業人才來臺擔任培訓指導工作，強化國內生技人才專業知能，以提升國內市場產業供應鏈價值，促成生技產業往全球性發展。

第六章 結論與建議

已經有許多策略被提出，應用這些策略將有利於新型藥物公司的開發工作。然而，隨著大型製藥公司越來越重視風險管理與務實的態度，建議一些初期的生物製藥與生物技術公司，可參考以下的建議。將建立合作伙伴關係，做為下一個階段公司發展的重要任務之一。在下列三個基本參數的條件下，這策略將是可採行的：首先，在現代科學環境中沒有單一的技術，可以滿足所有的創新藥物的開發。其次，沒有任何單一公司或類型的公司，可以解決開發過程中的所有問題。第三，影響生物醫藥公司的一些經濟性的變動，是相當快速且有些時候甚至是危險性的變化，這些變化，都使得生物技術公司與製藥公司的管理上，必須接受替代戰略，尋找合作夥伴。

建立合作伙伴關係，將可以強化研發成果商業化的能力，也能幫助早期階段的公司更迅速地建立自己的技術。這一策略也將提供藥物開發平台，這將比任何單獨的技術的公司，可以吸引更多的製藥合作伙伴加入合作平台。在某些方面，我們不能要求一個更好的時間點，可以適合公司發展。一個良好的公司經營者，將有能力充分利用情勢的變化和利用變化來發展成本身的一項合作伙伴策略。在這種情況下，在建立合作伙伴的策略時，應吸收歷史上的經驗與教訓，與考慮到所有建立合作伙伴與授權時應注意的選項。

整體而言，我國生技產業已具備相當之產品研發能量，但以國內市場規模而言，尚無法提升國內業者於國際市場該具有的競爭優勢，未來應與目標市場之廠商進行合作或結為策略聯盟伙伴，方能帶動我國生技製藥產業的蓬勃發展，此次 MMOT 國外培訓班，於美國西雅圖訪問了 Seattle Genetics，於日本參訪了武田藥品湘南研究所，並藉由兩間藥廠的合作探討了千禧製藥的發展歷程，期待能藉由此次機會為台灣生技產業提供新的觀點及有用之資訊，以提供我國業者參考，期待本國生技產業將來於國際市場上發光發熱。

參考資料

中文資料

- ¹ 經濟部生技醫藥產業發展推動小組(2012) , 2012 中華民國生物技術與醫藥工業簡介, 中華民國:經濟部工業局。
- ² 黃文奇(民國 102 年 7 月 19 日) , 總統 555 計畫拚生技 三年內投資 500 億 2020 年營收 5,000 億 打造 5 家百億產值公司, 經濟日報(臺灣) 。來自
<http://innoaward.ibmi.org.tw/FaqDetail.php?REFDOCID=0mq5xh88wzqife14>
- ³ 經濟部生技醫藥產業發展推動小組。(2013)2013 生技產業白皮書。中華民國:經濟部工業局。
- ⁴ 財團法人生物技術開發中心 (民 100), 亞洲藥品市場的商機探討, 台北市:經濟部技術處, 14 頁。
- ⁵ 財團法人生物技術開發中心 (民 101), 2012 醫藥產業年鑑, 台北市:經濟部技術處, 106 頁。
- ⁶ 財團法人生物技術開發中心 (民 101), 2012 醫藥產業年鑑, 台北市:經濟部技術處, 104 頁。
- ⁷ 財團法人生物技術開發中心 (民 99), 生技/製藥廠商聯盟及授權標竿案例與價值分析, 台北市:經濟部技術處, 37 頁。

英文資料

- ¹ Chen, C. H. (2007). Taiwan Biotech and the Pharmaceutical Industries. *Biotechnology in Taiwan*, 11(12), 835-840.
- ² Taiwan: flourish or languishing? [Taiwan life sciences industry, country focus] *BioSpectrum (Asia ed.)* 1(4): 32-44, 2006.
- ³ Taiwan, a key link in the bioscience global supply chain. *BioSpectrum (Asia ed.)* 1(1): 40,2006.
- ⁴ J. DiMasia and H. Grabowskib. 2007. The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? *Manage. Decis. Econ.* **28**: 469-479.
- ⁵ <http://bvreview.org/doi/abs/10.5791/0882-2875-21.4.169>
- ⁶ Nagarajan, Anuradha; Mitchell, Will (1998). "Evolutionary diffusion: internal and external methods used to acquire encompassing, complementary, and incremental technological changes in the lithotripsy industry." *Strategic Management Journal* 19(11): 1063-1077.

⁷ Fleming, L. and O. Sorensen. 2004. Science as a Map in Technological Search. Strategic Management Journal 25: 909–928.

⁸ Hagedoom J, Schakenraad J., 1994, “The Effect of Strategic Technology Alliance on Company Performance”, Strategic Management Journal, 15(4):291—309.

⁹ Vasella, D. 1997. Nature Biotechnology 15:485–486.

¹⁰ Drews, J. 1997. Nature Biotechnology 15:1318–1319.

網頁資料

¹ J.J. Stewart, P.N. Allison, 與 R. S. Johnson 等人所撰寫，如何推估一項生物技術的價格。
(<http://www.nature.com/bioent/2003/030101/full/nbt0901-813.html>)

² 麥肯研究院(Milken Institute)所著的『21 世紀的生物技術估值』
(<http://www.milkeninstitute.org/publications/publications.taf?function=detail&ID=167&cat=PBriefs>)
(<http://www.milkeninstitute.org/publications/downloads/biotech.xls>) 一些數據資料庫，提供一個基準或是可供比較的資料，可用於分析生物技術的估值。

³ B Limpert and S Kim, Biotechnology Alliances, Co-Development and Co-Marketing Agreement, from
<http://www.gowlings.com/resources/PublicationPDFs/BiotechnologyCoDev.pdf>

訪談附件：

地點: Rm# 234, Johnson Hall, UW Campus

與會者:

Dr. Benjamin Hall, Professor of UW Genome Sciences and of Biology, and co-founder of ZymoGenetics

MMOT 成員: 陳桂添、趙淑妙、沈怡華、王筱婷 (第四組) 江雅鈴、林至洪、及其他各組學長共 11 人偕同拜訪

背景說明:

趙淑妙學姊在 1999 年曾應 Dr. Benjamin Hall 之邀在其研究室研探討杜鵑花屬植物的演化。淑妙於台灣出發參加本次學程前，與第四組共同研究 ZymoGenetics 的背景，方知道 Ben 是 ZymoGenetics 三位創始者之一。此次趕到 Seattle 上課與 Ben 連繫，居間安排同學一起訪談。

訪談內容：

提問一：請 Dr. Benjamin Hall 介紹 ZymoGenetics 成立時的背景

1. Professor/Dr. Benjamin Hall 於 1962 年到華大的遺傳系任職，1975-1980 年時與其博士後研究員 Dr. Gustav Ammerer，一起研究將酵母菌的一 promoter 接上一個 interferon 基因，然後將它們鉗入一個質體，再放入酵母菌細胞內表達 interferon 的方法。剛開始實驗並不順利，後來與 Genentech, Inc. 建立產學合作案，由 Genentech 贊助了部分經費，很快地就開發出一種可以廣泛應用於製藥產業表現重要的蛋白質方法(A general method for the expression of pharmaceutically important proteins called “biologics” in yeast)，一般稱之為酵母菌的生物製劑。

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 (University of Washington) 讓渡 (assign)給華盛頓研究基金會 (Washington Research Foundation, WRF)，然後再授權給 ZymoGenetics。此一酵母菌表現蛋白質方法隨後被廣泛應用於生物製劑的生產，包括 Novo Nordisk 的長效型基礎胰島素類似物 Levemir® (insulin detemir)、速效型胰島素類似物 NovoRapid® (insulin aspart)及預混型胰島素類似物 NovoMix® 30 (biphasic insulin aspart)；GlaxoSmithKline 的 ENGERIX® (安在時®) B 型肝炎疫苗，以及 Merck 的子宮頸癌疫苗介紹疫苗 Gardasil (嘉喜)。這些藥品與疫苗估計大幅改善全球超過十億人口的健康，同時也為 WRF 提供穩定的營收來支持華大校內更多的研發計劃。

2. Dr. Hall 於 1981 年間與 Dr. Earl Davie 以及來自位於溫哥華 (Vancouver) 英屬哥倫比亞大學 (University of British Columbia) 的 Michael Smith (1993 年與他人合得諾貝爾獎，已於 2005 年逝世) 共同創立 ZymoGenetics。原公司名稱想稱為

Zymos，但因該名已被使用了，所以改名為 ZymoGenetics。

3. Dr. Hall 只在 ZymoGenetics 經營兩年，即因個人喜歡教書與教簡單的生活方式，而重回 UW 繼續教書、研究。
4. Dr. Hall 在 ZymoGenetics 的兩年期間，除了研究外，還因為創始者的身分、嫻熟的基因工程技術、以及過去與業界(如 Merck) 合作所建立的人際網絡，還到處旅行、出差，花了很多時間參與業務拓展談判的工作，例如後來與 Novo Nordisk 就人類胰島素的合作協議書(含 milestone 約定)，就是他及同仁數次飛到哥本哈根(Copenhagen, Novo Nordisk 全球總部所在地)與紐約(Novo Nordisk 美國總部所在地)所促成的。當時 ZymoGenetics 所作的業務就是合作研發，例如 Merck 告訴 ZymoGenetics 想要發展的藥物蛋白，然後 ZymoGenetics 就開發，幾年後再交給 Merck 繼續研發並開發市場。

INTERVIEW WITH DR. JIM SEVERSON

Time: 12:30 - 1:30 p.m., Monday, July 29, 2013

Location: University of Washington School of Law

Attendees: 沈怡華、趙淑妙、陳桂添、郭箐、莊淨智、李毓軒、張簡正裕、劉定國、王

筱婷、沈泰民執行長，與劉江彬教授。

Identification, Approaching and Evaluation of Co-Developing

Partners

From a technology supply-side's perspective, some of the resources and ways of finding and evaluating collaborators are outlined below.

- Sources

Newsletters from professional organizations, e.g., the BIO Newsletter from the Biotechnology Industry Organization, and databases, such as those of Corporate Technology Information Services, Inc. (CorpTech) are great places to start. Many market report, despite the considerable price, often offer for free an index of the companies that are covered in the report. Don't buy those expensive reports unless you are compelled to, but do try to leverage the bits and pieces that are freely presented to do some preliminary research.

- Qualifying

Once you have identified a list of candidates, try to learn whether they are in a position to take outside technology -- what their budget is for in-licensing, what their track record is in taking outside technology, etc.

- Approaching

Now comes the more challenging part. Warm introductions are important; cold calls scarcely work. While connections are key and talking to the right person is very important, it is usually hard to predict or dictate whom you get to talk to.

Prepare a script for the conversation. Be crisp with what you want to deliver. Chances are people may only have five to ten minutes to talk or to look at the case.

Another challenge is to establish a strong business case for your technology. You need to sell your ideas by telling the customers how this technology will work for them and how they can be benefited from this deal. Often time, however, your will be selling

something that is likely to substitute an existing project or program in the prospective customer's company. How more important is your technology then theirs? Be aware that you could be up against some internal policies or politics concerning the distribution of resources or even power. It then goes back to the aforementioned issue of whom you

should talk to.

Models of Collaboration

In the US, there are four major models for collaboration between the academia and the industry:

- (1) Individual sponsorship: these are defined projects for specific professors or labs in the university funded by individual research grants, e.g., the discovery projects or clinical trials.
- (2) Multi-agency (or organizational) partnership: it is a collaboration involving multiple universities and one or more companies.
- (3) Government-supported research center: many National Science Foundation supported research centers are great examples. These research centers are often instituted within a university, with corporate members participating as a point of early stage research.
- (4) High-level strategic partnership: in this case, companies may elect to support (prestigious) universities through funding vehicles such as scholarships, professorships, or other research programs. In China, however, this partnership mechanism has raised some issues when companies insert the name of the partner university in ad campaigns or other commercial activities. In the US, on the other hand, it is prohibited to associate universities with any product advertisements. Eventually the goal of the industries, especially large corporations, to maintain long-term relationship with academia is for the talents. Through partnerships and collaborations, these companies can identify and cultivate students for prospective employees that are knowledgeable and familiar with the tasks, the technology, and the corporate culture.

Project Selection from the Industry's Perspective

In a startup, projects are usually developed from a single idea or two, whereas in an established company, more formal programs and sophisticated models are instituted for the purpose of technology evaluation and selection. Some of the major considerations in technology evaluation and also the criteria for project prioritization include (1) the strength and the breadth of the IP, (2) the fit, i.e., how well the technology aligns with the company's existing products or future business, and (3) whether the technology possesses the "must have" features of interest to the company. Finally, it is recognized that "goal setting" is critical prior to any project selection. A clear and well-defined objective helps to motivate the right people to the right direction.

Seattle Genetics

INTERVIEW WITH MS. NATASHA HERNDAY

Prepared by: Christine Wang

Time

12:00 - 1:00 p.m., Thursday, August 1, 2013

Location

Seattle Genetics campus at 21717, 30th Drive S.E., Building 3, Bothell, WA 98021

Interviewee

Ms. Natasha Hernday, VP Corporate Development

Attendees

沈怡華、趙淑妙、陳桂添、王筱婷，與劉江彬教授

Background of the Interviewee

Starting out her career in the lab as a molecular biologist, Ms. Natasha Hernday has been with Seattle Genetics for almost two and a half years. While she has been very impressed by Seattle Genetics, it was a hard decision for her to leave Amgen, which not only is a very successful and big company, but also had been very supportive in her career right after her undergraduate at Santa Barbara.

Ms. Hernday chose to move to Seattle Genetics because of the point in time where this company has evolved from a technology startup company to a fully integrated pharmaceutical company upon the approval and launch of its first commercial product. It felt like a right time for someone with a formal business development training to join and help build the group, set the strategy, and figure out what is next for Seattle Genetics with respect to late stage products and other commercial assets -- all of which is now Ms. Hernday's mission at Seattle Genetics.

Technology Background

The original antibody-drug conjugate (ADC) technology came from Bristol-Myers Squibb (BMS). The company was founded around the Firestone patents, which were the linker patents from BMS. The founder, Dr. Clay Siegall, with a rather inexpensive fee, licensed the technology, along with the chemotype auristatin E from Arizona State

University and several other early clinical (naked or unarmed) antibodies from Mabtech (anti-CD40 mAb), the University of Michigan (anti-CD30 mAb), etc. Although limited by the early-stage nature of academic research, Seattle Genetics has a few licensing deals with universities, such as that with the University of Birmingham for anti-CD19 antibody.

Company Overview

Seattle Genetics currently has over 500 employees and more than USD 300 million in cash. The market cap is nearly USD five billion. The company's first and only product, Adcetris, was launched about two years ago in August, 2011 and did about USD 138 million in sales last year. Now with Millennium/Takeda launching this product in Europe, it is expected to see additional sales though probably not a considerable increase until more indications have been approved. Seattle Genetics also has a rich pipeline, as well as a handful of projects in the clinics, along with a strong financial position and collaborators. Several of the collaborators have either one or more targets for which they exclusively license the rights to use the ADC technology. Currently approved in the relapse or refractory settings, Adcetris is now being pushed to front line to capture a larger pool of patients with Hodgkin lymphoma. While working on this drug, the company has probably found every patient with refractory Hodgkin lymphoma in the US and known them all by names. This product is regarded as a "pipeline in a product" -- a phrase people like to use when a product has potential in more than one indication or disease setting. In this case, Adcetris does have expansion potential in over half a dozen new indications and disease settings.

Consequently Adcetris is where the company's resources have been allocated heavily. According to the roadmap, Seattle Genetics is trying to expand Adcetris into cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), a non-Hodgkin lymphoma of the skin, then to second-line Hodgkin lymphoma treatment, as well as other CD30+ diseases, such as non-Hodgkin's lymphoma. Eventually, however, the biggest money-makers would be front-line Hodgkin lymphoma and mature T-cell lymphomas (MTCL).

In addition, Seattle Genetics has a pipeline that they are enhancing. The company has a pretty rich clinical pipeline, admittedly though, many are early. One of the things Ms. Hernday was nervous about when coming on board was that with the enormous gap behind the commercial product, how much time the investors would give for the company to demonstrate there is a probable second product in the pipeline. Given the high attrition rate at Phase I, where 60% of the products are likely to fail, would Seattle Genetics even have a mid-stage product in the near term? So far Seattle Genetics has been lucky, as the market condition has been in the company's favor. Adcetris performs flawlessly with excellent execution. Their early stage pipeline is getting more and more robust over time. At least for now, the company has gotten a pass. Investors seem to believe in ADC technology, in the early stage pipeline, and in the idea that Adcetris is a pipeline in a product. The company wants to

continue operating in this position of strength. They need to foster their mid- to late-stage pipeline before there are any kinds of hiccup, as they know only too well that not all of their programs are going to succeed.

Collaboration with Millennium for Adcetris

For the partnership with Millennium, which had actually in-licensed the ADC technology prior to this collaboration, Seattle Genetics retains the rights in US and Canada while Millennium has the rest of the world. Millennium paid USD 60 million upfront, plus another USD 30 million on milestones -- all of these were based merely on a Phase Ib trial, embarking upon a pivotal study, and not on anything solid into Phase II. It was a pretty big deal with a 50/50 cost sharing arrangements. Each party ran clinical trials in its own territory. While some data sharing and safety report meshing were coordinated, when Millennium had to use some of Seattle Genetics' US data for filing outside the US, additional payments to Seattle Genetics were needed.

Business Development Climate and Considerations

Seattle Genetics has a commercial product on the market for two years. The revenue growth is definitely slowing, as the company has found most of the patients indicated to treat in the US. Some inherent takeover value, however, is seen in the company's equity, a phenomenon also observed on Onyx when it rejected Amgen's bid in early

July. As more IPO windows are opening up on the market, M&A activities may be heated concurrently. Big companies would be more reluctant to do partnerships with smaller companies and see them go IPO, but rather, large pharma would move to acquire, before these small partners with middle- to late-stage products have any chance to go public. Such an increase in Seattle Genetics' equity value, along with a strong cash position and no debt, the company is in a great position for business development.

Business Development Considerations

Having set the goal to become a fully integrated oncology company, for business development considerations Seattle Genetics is looking for late-stage clinical oncology programs of small or large molecules. Surprisingly to many outsiders, it does not have to be an antibody-drug conjugate or an antibody. Something in cancer that has a reasonable single-agent activity could be appealing. It is not to say that the company is deviating from its core strategy, i.e., ADC technology. The truth is that no matter how great ADC is, this technology is inherently challenging and when present alone is perhaps not a viable business. Plus, it is not the only technology to treat cancer. For an oncology company, Seattle Genetics is thus interested in utilizing other technologies and programs for cancer treatment, in order to enhance the company's core competency and exploit value from it.

Specifically, mid-stage small molecule inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, or anything in cancer with good single-agent activity in Phase I or later are what the company is looking for. With respect to the partnership, Seattle Genetics stresses on a creative deal structure. The company can offer unique capabilities and a strong expertise in hematology/oncology as a partner or buyer. Granted that Seattle Genetics will need at least 50% of the right in the US, they are also willing to consider deal structures that allow the collaborators to retain a large portion of strategic value to build their own businesses. Seattle Genetics believes that these creative deal structures is probably the only way they can play in the competitive deal-making space in oncology. Using Pharmacyclics' Btk inhibitor deal with J&J as an example, where USD 150 million upfront payment was made by J&J based on Phase I data with hundreds of millions of dollars promised in milestone and significant funding on a large portion of the development, it is a model that small companies cannot compete with. Instead, the strategy Seattle Genetics employees is to allow a co-developing partner to retain significant participation and remain independent to build their own business -- an idea that large pharma does not embrace. Big pharmaceutical companies usually pay for control and turn the partners kind of at the mercy of these giant players.

Further, large pharmaceutical companies have pipelines that compete for resources and priorities not only in oncology but across multiple areas. Any programs that go into a big pharma would be reviewed, prioritized, and ranked both within specific disease class and across the entire therapeutic areas. Often, by the time a decision is made, you have lost a year. Small companies these days therefore are less inclined to work with large pharmas, but instead may prefer to partner with companies such as Seattle Genetics that are more nimble and get things done more quickly. The real value is not 'another USD 50 million out of the next milestone', but really around getting to the market, where the annual revenue could be more than USD 500 million for some of the indications. Getting to the market soon to help patients is truly the goal.

Comparisons between Seattle Genetics and Big Pharma

Coming from Amgen, Ms. Hernday said that it is interesting to see how Amgen has become more like a big pharma over time -- from 3,500 employees when she first joined to 20,000 or so when she left. Although Seattle Genetics has grown considerably in the past two years, it is still a tiny company compared to Amgen. Big pharmaceutical companies are bureaucratic by the nature of their size. They have processes in place in order to rank all the programs, whereas in Seattle Genetics the executive committee sits down at the same table every Friday to look at things going on and make decisions, so that things could happen.

Collaboration and Licensing Program Evaluation

For licensing and collaboration programs, three categories are of interest: (1) new technologies, (2) clinical programs, and (3) commercial assets. Various strategic criteria

across the stage of the candidate program would be examined. If a technology is to be brought in, it is generally to complement the company's ADC platform. They look for both interesting targets and new chemotypes. The in-licensing deal a few years ago with Spirogen was for pyrrolobenzodiazepine dimers (PBDs), which is a new payload recently put in the clinic on Seattle Genetics' SGN-33a (lintuzumab) program for acute myeloid leukemia (AML). Other technologies the company is seeking out include faster and better ways to generate antibodies with high affinity to targets, screening techniques to identify normal versus cancer tissue expressions, etc.

When it comes to clinical stage assets, things that have Phase I single-agent activity would be more appealing. IND candidates will not be on the list, as the company not only is robust on their own IND programs, but also has a handful of Phase I opportunities already. Essentially what they are looking for are things that have already demonstrated they are safe and somewhat efficacious -- at least a hint of efficacy at Phase I, even though there may not always be a good, clean signal at this stage and the data do not necessarily expose the efficacy of the drug. The focus is certainly on oncology. Hematological conditions, due to the existing in-house expertise, are still preferred to solid tumors. While this consideration may matter less for early-stage assets, it is more important to late-stage ones. The premium for late-stage assets is so high that a company really has to have synergies, know exactly what you are doing, really understand the diligence, and be able to realize value quickly. Therefore, something (of hematological conditions) that can be put into existing late-stage development and regulatory capability, and get to market quickly to further leverage the same sales force the company already has would be highly desirable.

If Seattle Genetics were to go with something such as prostate cancer, they would have to have probably five times more representatives than they currently have in the field. It would be some super expensive Phase III investments with thousands of patients versus the hundreds they used to have. The scale of the investment is so high that the company would need to finance to afford the program, on top of the competitive premium for a deal. It would be a major game changer for Seattle Genetics.

Interactions with the Academia

Despite the early-stage nature of the results coming out of academic research, Seattle Genetics has a few licensing deals with universities, such as that with the University of Birmingham for anti-CD19 antibody. In favor of time, nevertheless, the company tends to go directly to for-profit companies, as deal negotiation could take a while with university tech transfer offices. Another reason is that the company, given limited bandwidth, really has to focus, particularly on mid- to late-stage clinical in-licensing. Certainly it would be phenomenal to both the company and the community to have a better university relations program or a venture capital arm of Seattle Genetics to incubate companies in the

Northwest or across the West Coast. The company, nonetheless, is currently not at the stage to concentrate on the kind of early innovation directly out of academia. Mid- to late-stage clinical in-licensing is the company's need for now. On the other hand, Seattle Genetics works very closely for their clinical programs with Fred Hutchinson Cancer Research Center (Fred Hutch) and continue to do so for the company's assets and product. The company is interested in an internship program to take medical students and residents, so that these interns can get some business development experience while helping the company look for things that might fit the corporate strategy.

Markets outside North America

It is unclear how aggressive Millennium is in the Asian market for Adcetris. As far as clinical trials go, people tend to go to clinical sites and countries that they know well, where they have relationships with key opinion leaders (KOLs), where they can execute quickly, and where there is the largest market potential. Despite the fact that clinical studies in some parts of Asia is financially more economic, it is a rationale decision for Seattle Genetics to stay in North America at least for now.

Comparisons between Seattle Genetics and Big Pharma

Coming from Amgen, Ms. Hernday said that it is interesting to see how Amgen has become more like a big pharma over time -- from 3,500 employees when she first joined to 20,000 or so when she left. Although Seattle Genetics has grown considerably in the past two years, it is still a tiny company compared to Amgen. Big pharmaceutical companies are bureaucratic by the nature of their size. They have processes in place in order to rank all the programs, whereas in Seattle Genetics the executive committee sits down at the same table every Friday to look at things going on and make decisions, so that things could happen.