

106年度跨領域科技管理與智財運用國際人才培訓計畫（第4期/共4期）

海外培訓成果發表會

階段性新藥開發 NRDO 商業模式之分析

Analysis of No Research Development Only (NRDO) Business Model in New Drug Development Industry

指導教授：盧文祥博士（東吳大學法律研究所兼任教授）

組長：邱詩閔（智合精準醫學科技股份有限公司）

組員：張安祺（景凱生物科技股份有限公司）

張瓊文（萊鎂醫療器材股份有限公司）

楊漢琳（台灣浩鼎生技股份有限公司）

劉靜航（世基生物醫學股份有限公司）

論文撰寫分工說明

章節	作者
中英文摘要	劉靜航
第一章 緒論	張安祺
第二章 新藥開發過程與商業模式	楊漢琳、邱詩閔、 張安祺
第三章 台美運用 NRDO 模式之生物技術公司案例	邱詩閔、張瓊文、 張安祺、劉靜航
第四章、NRDO 模式的分析	全體組員
第五章、結論與建議	劉靜航
全文統整與潤飾	張安祺、邱詩閔

中文摘要

不做研究只做開發 (No Research, Development Only, 慣稱 NRDO 或中文「納豆」) 的商業模式，利用授權引進已經預備進入臨床試驗的候選藥物，並在完成概念驗證後授權出去，藉由階段性開發新藥及外部合作授權創造更高的商業價值。然而，此模式是否適合台灣，能否協助台灣在新藥開發產業建立永續經營的基礎，尚未有肯定的答案。本研究藉由台灣和美國 NRDO 模式運作的製藥或生技公司相關資料的蒐集、問卷調查與訪談，進行個別案例研究，試著探討歸納出此商業模式的關鍵成功因素。

本研究發現，美國 NRDO 公司在新藥開發流程上有較大的彈性、主導性及全盤性的規劃，美國健全的投資市場提供雄厚資金是一個最可能的根本原因。如何選進有潛力的標的藥物、獲得充沛資金及專業並有效的管理新藥開發流程，是台灣生技製藥公司採用 NRDO 模式普遍面臨的三大挑戰。以 NRDO 商業模式開發新藥，專業的管理團隊、商業計劃及足夠的資源是必備的，與大規模的藥廠和著名的生技公司合作，也是提高成功機率的一個重要外部因素。本研究肯定 NRDO 商業模式對台灣生技醫藥產業的價值，並期許政府能協助改善台灣的生技產業投資環境，使其更自由更開放，並持續提供研發專案補助及稅務法規等優惠，以豐沛的資源及健全的投資環境來推動生技醫藥產業，強化台灣新藥開發的能量及國際上之商業競爭優勢。

關鍵字

納豆(NRDO)、生技製藥產業、商業模式、階段式新藥開發

Abstract

No research, development only, commonly abbreviated to NRDO, is a business model in which drug candidates at IND-ready stage are usually in-licensed for further development through clinical trials, and are out-licensed once the drug efficacy has been shown in the proof-of-concept studies. This model generates greater business value through improving efficiency by focusing on late-stage drug development and open innovation from external partnerships. Nevertheless, it is uncertain whether NRDO is a suitable and/or sustainable business model for the drug development industry in Taiwan. In this study, we tried to conclude the key success factors of the NRDO business model through literature review, survey and case studies by interviewing pharmaceutical or biotech companies in Taiwan and the U.S.

The findings of this study suggest that the NRDO companies in the U.S. have better flexibility, control and comprehensiveness in the process of new drug development, which is probably because of the availability of sufficient and sustainable capital to biotech companies in the U.S. Comparatively, the NRDO companies in Taiwan generally face three major challenges in relation to choosing in-licensing targets, accessing the sufficient funds, and managing the new drug development process efficiently and effectively.

Professional management teams, solid business plans and sufficient resources are essential for successful new drug development under the NRDO business model. Furthermore, partnering with big pharma and/or renown biotech is also an important factor in improving the chances of business success. This study affirms the value of the NRDO business model to the biotech and pharmaceutical industry in Taiwan. We prompt the government to help create a more liberal

investment environment for the biotech and pharmaceutical industry and to continue the provision of R&D subsidies and tax incentives. Together with sufficient resources and a sound investment environment, it is possible to accelerate the development of the biotech industry in Taiwan, and to strengthen the capability of Taiwan biotech companies for new drug development and their competitive advantages in the international business world.

Key Words

NRDO, biotech and pharmaceutical industry, business model, new drug development

目錄

第一章 緒論	11
第一節 研究動機與目的	11
第二節 研究的範圍與限制	12
第三節 研究架構與方法	13
第二章 新藥開發過程與商業模式	22
第一節 生物技術產業之現況	22
第二節 新藥開發之流程	40
第三節 新藥開發模式的轉變	46
第四節 新藥開發之商業模式	53
第三章 台美運用 NRDO 模式之生物技術公司案例	60
第一節 美國 NRDO 模式案例	60
第二節 台灣 NRDO 模式案例	69
第三節 台灣與美國 NRDO 模式的差異	83
第四章 NRDO 商業模式成功要素的分析	85
第一節 問卷內容	85
第二節 問卷調查結果	87
第三節 問卷調查結果分析	88
第五章 結論與建議	99
第一節 結論	99
第二節 建議	102
參考文獻	107
附件	115

圖目錄

圖一 研究架構	14
圖二 事業單位新產品開發之關鍵成功因素的五個面向	16
圖三 Rautianinen 對生物製藥公司之關鍵成功因素的分類	19
圖四 台灣生物技術產業範疇	27
圖五 臨床試驗各階段及藥物取得上市許可之成功率	41
圖六 新成分新藥(化學藥品及生技藥品)之臨床前及臨床試驗流程	42
圖七 新藥研發效率的總體趨勢	47
圖八 NRDO 商業模式	59
圖九 TESARO 主要產品之開發進度	64
圖十 CLOVIS 主要產品之開發進度	67
圖十一 參與訪談之台灣生技公司的 NRDO 計畫進度分類	69
圖十二 Nepboxil® (拿百磷®)之主要開發時程	70
圖十三 問卷結果熱圖分析	88

表目錄

表一 台灣及西雅圖公司參訪名單	21
表二 2015-2016 台灣生技產業營運現況	28
表三 生技製藥產業相關之政府補助	34
表四 國際大藥廠的研發效率 (2006 至 2014 年間之統計數據)	47
表五 以 NRDO 模式執行新藥開發的最主要挑戰	75
表六 能夠幫助 NRDO 公司克服挑戰之外部資源	77
表七 授權進來之標的選擇	78
表八 訂定決定計畫繼續進行或終止之規定的方法	79
表九 授權對象及決定授權時機的選擇	80
表十 CRO 或 CMO 之選擇條件	82
表十一 台美 NRDO 公司 2013- 2015 年總資產比較	83
表十二 問卷調查題目	86

縮寫表

BA	Bioavailability 生物可利用率
BE	Bioequivalence 生物等效性
CMO	Contract manufacturing organization 委託製造機構
CRO	Contract research organization 委託研究機構
CMC	Chemical Manufacture and Control 化學、製造與監控
EMA	The European Medicines Evaluation Agency 歐洲藥品管理局
ECFA	兩岸經濟合作架構協議
FDA	Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局
FIPCo	Fully intergrated pharmaceutical company 完全整合的製藥公司
GCP	Good Clinical Practice, GCP 優良臨床試驗管理規範
GMP	Good Maufacture Practice 優良製造規範
GLP	Good Laboratory Practice 優良實驗室操作規範
GHTF	Global Harmonization Task Force
ICH	The International Council for Harmonisation
IMDRF	The Internation Medicine Device Regulators Forum
IND	Investigation new drug 試驗用新藥

IRB	Institutional Review Board 人體試驗倫理委員會
KSF	Key success factor 關鍵成功要素
KOL	Key opinion leader 關鍵意見領袖
MOA	Mode of action 藥物作用機轉
NDA	New drug application 新藥查驗登記
NRDO	No research development only 不做研究只做開發（納豆模式）
NIH	National Health Research Institute 美國國家衛生研究院
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme 國際藥品稽查協約組織
PD	Pharmacodynamic 藥效學
PK	Pharmacokinetics 藥物動力學
POC	Proof of concept 概念驗證
SAE	Severe adverse event 嚴重不良反應
SAB	Scientific advisory board 科學顧問委員會
VIPCo	Virtually Intergrated Pharma Company 非實體整合製藥公司

第一章 緒論

第一節 研究動機與目的

壹、研究動機

智擎生技製藥股份有限公司(PharmEngine, Inc.)¹在台灣新藥開發產業界成功的故事，一時間引起生物醫藥產業界起對此不做研究只做開發 (No research, development only, NRDO，納豆)的商業模式廣泛的討論與專業人士的聚焦²。典型的納豆(NRDO)公司會授權引進(licensing in)已經通過研究階段（即藥物發現及探索和臨床前階段）的新藥標的，有效率地進行臨床試驗，並通常在完成第二期臨床試驗後授權出去(licensing out)給大型製藥公司，進行臨床三期試驗與取得藥證上市；或是完成第三期臨床試驗之後再將藥品授權出去給國際大藥廠，執行藥品在全球各地的上市及銷售的布局工作。近年來在韓國，陸陸續續也有幾家新藥開發公司採用 NRDO 的商業模式，例如 Bridge Bio, RaND Bioscience, 與 Quriant，它們從知名的大學或研究機構技轉取得新藥標的，利用募得的充裕資金投入臨床試驗，將新藥標的進一步開發³。

然而，對於 NRDO 模式是否適合台灣生技醫藥產業的發展，是否適合台灣生技醫藥當前的產業環境，以及此種商業模式是否能協助台灣新藥開發產業用以建立可永續經營的基礎，目前仍未有明確的定論⁴。因此 NRDO 商業模式是否對台灣生技醫藥產業的發展有益處，或要如何運作才能替台灣生技醫藥產業的產能加值，將台灣的能量帶向國際生醫平台為本小組研究 NRDO 模式的動機。

¹ 智擎公司胰腺癌新藥“安能得®(ONIVYDE)”合併療法獲得歐洲 EMA 新藥上市銷售許可，智擎公司將收取美金 2 千 5 百萬元的里程碑授權金。<http://www.pharmaengine.com/upload/news/c20161018.pdf> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

² 工商時報 (民 105 年 5 月 23 日)。NRDO 高獲利奇蹟領風騷。<https://www.he.com.tw/newsDetail.asp?id=432> (最後查閱日期:2017 年 10 月 1 日)

³ Kim, J.S. (2017, April 14). New drug to be found outside rather than in R&D center'NRDO Bio-venture to be emerged one after another. http://eng.dt.co.kr/contents.html?article_no=20170414104632000287 (last visited: 2017/10/1)

⁴ 台灣生技製藥產業與資本市場的實與虛。<http://www.yucc.org.tw/news/domestic/20160224-1>(最後查閱日期:2017 年 10 月 1 日)

貳、研究目的

本研究主要的目的是分析並探討 NRDO 模式如何運作以成為生物製藥公司良好的商業策略，以及台灣政府如何與新興生技製藥公司合作，加強利用 NRDO 商業模式的創新優勢，來強化台灣新藥開發產業的競爭優勢。

本研究主要針對於台灣和美國西雅圖當地的生物製藥公司進行了個別案例研究。藉由訪談、研究、分析台灣及西雅圖生物製藥公司的成功經驗，嘗試評估出適合台灣生技製藥產業環境以 NRDO 商業營運模式以致獲利的切入點。因此，本研究亦同時針對政府法規、制度和基礎建設等對台灣生技展業有廣大且深遠影響之關鍵因素進行探討，進一步了解台灣生技醫藥產業環境的全貌，並希望能透過對 NRDO 商業模式運作案例的分析，歸納出此商業模式的關鍵成功因素，進而提出對於台灣生技醫藥產業有所幫助的建言，目標為強化台灣新藥開發的國際商業競爭優勢。

第二節 研究範圍與限制

本研究是基於台灣和美國生技製藥公司的案例研究，雖然有許多不同的新藥開發之商業模式，但本研究只針對 NRDO 模式進行討論。不同的公司以某一特定商業模式下運作時，會因應產業、資源、或產業環境而進一步制定能使公司更具備競爭性與營運績效的積極策略，以能符合公司的目標活動與願景。這些因應策略可能適用於某些環境條件，但不能普遍適用於其他產業環境。因此，當我們從研究中得出結論時，建議讀者注意這些客觀環境的限制。

除上述之外，本研究還受以下兩個限制因素的限制：

(一) 數據的可獲得性、包括廣度與深度。因本研究的資訊來源受限於以下兩個管道：

1. 調查問卷收集到的數據
2. 參與案例研究的受訪者

NRDO 模式的運作有其階段性與適切的運作期；有些受訪公司的商業獲利活動，並不是一直都以 NRDO 模式運作。並非所有合適的 NRDO 公司都可以接受訪談，原因可能是在有

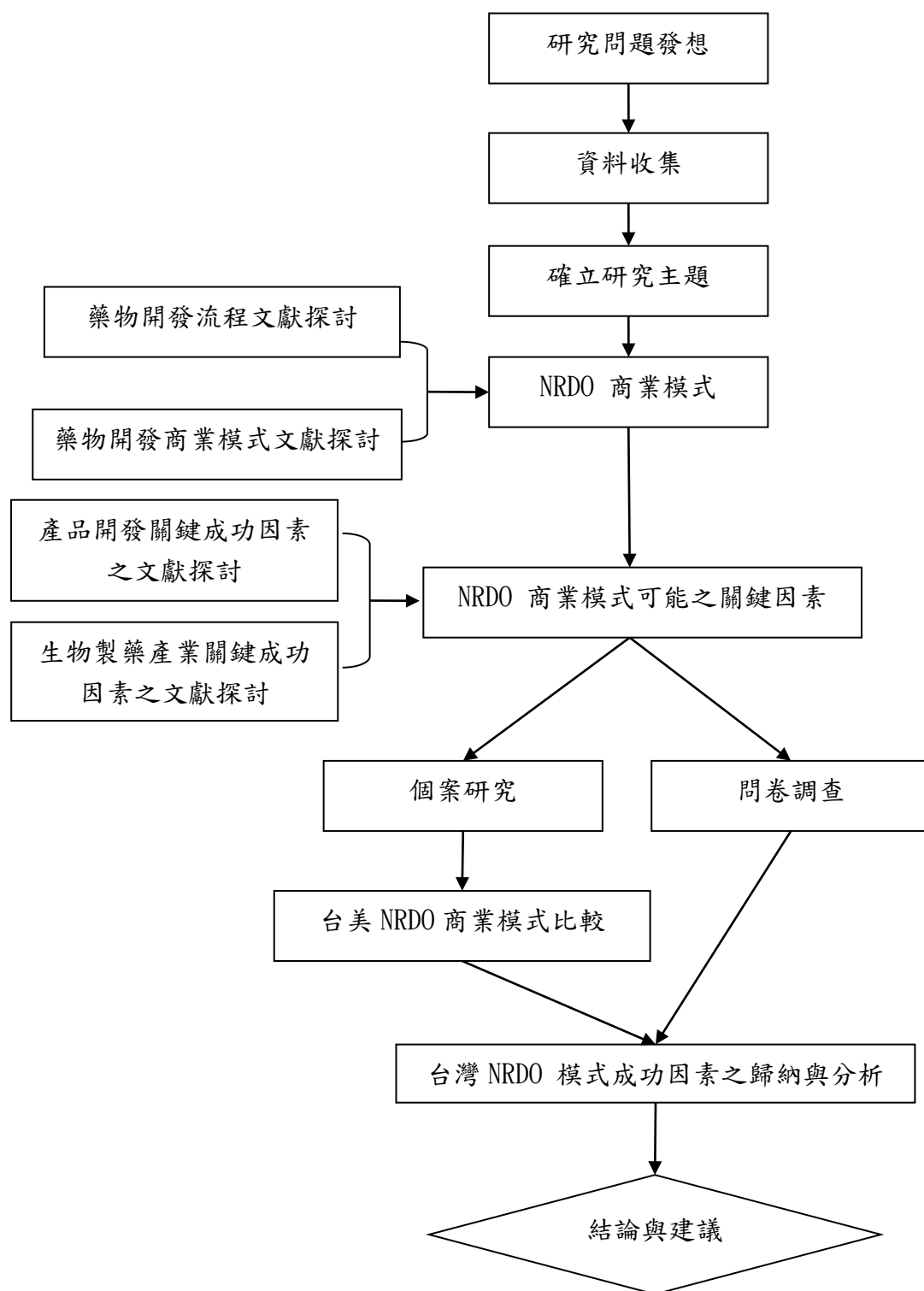
限的時間內（研究人員僅在美國西雅圖二週）無法配合。

(二)研究小組有限的時間。本研究的成員皆有全職的工作，僅能利用工作以外有限的時間與精力從事本研究。

第三節 研究架構與方法

壹、研究架構

本研究之研究架構：第一章將先簡述研究動機及目的、研究方法與理論架構及研究對象，其中，利用先前文獻所提出的理論架構作為本研究的理論基礎並進一步歸納統整以設計訪談問題及問卷內容；第二章則透過介紹全球、台灣及美國(以西雅圖為主)生技醫藥產業之現況導出生技產業之生態環境並點出藥物開發流程之複雜性及傳統藥物研發模式之生產力不佳之問題及為因應研發生產力不佳所演變出之藥物開發常見的各種的商業模式；第三章則分別就五家台灣生技及製藥公司(寶齡富錦生技股份有限公司、台灣浩鼎生技股份有限公司、杏國新藥股份有限公司、生華生物科技股份有限公司、智擎生技製藥股份有限公司)及三家美國生技及製藥公司(TESARO, Inc., Clovis Oncology 及 Sound Pharmaceuticals, Inc.)說明其產品開發之狀況並歸納統整各公司訪談內容；第四章則採用第一章提出的研究方法，根據問卷調查及訪談，分析 NRDO 模式的關鍵成功因素；最後在第五章整合第三章及第四章所分析出之 NRDO 模式的重要關鍵因素進一步提出本研究分析之建議(圖一)。



圖一 研究架構圖

一、名詞解釋

生技醫藥產業所使用的一些術語可能有不同的含義。為了避免造成誤解，本研究利用饒提埃嫩（Rautiainen）於 2001 年發表之期刊中各名詞的解釋來定義本研究中使用之術語，如下⁵。

- (一) 生物科技(Biotechnology): 特別是指在遺傳工程和 DNA 重組技術中所應用的生物科學知識與技術。生物化學應用，包括蛋白質工程和應用微生物學，也是生物技術科學的範疇。
- (二) 生技(Biotech): 即是“生物技術”簡稱，在本研究中可專指“生物技術公司”的縮寫。生物技術公司是指開發生物技術、生物技術應用工具、或開發生物技術產品的公司。
- (三) 藥物(Drug): 泛指製藥相關之藥物，醫療藥品，但不包括麻醉用或濫用藥品。
- (四) 生物製藥(Biopharmaceutical): 廣泛的定義，指通過遺傳工程方法產生的生物蛋白質藥物。蛋白質藥物包括基因治療和單株抗體。
- (五) 生物製藥公司(Biopharmaceutical companies): 除了上述對生物製藥的定義之外，生物製藥公司一詞也已被延伸至泛指中小型進行製藥研發的公司（SME），主要業務是進行新藥研究開發(R&D)。這類公司最終產品可能是使用化學方法合成的小分子，但藥物的開發過程通常會廣泛應用到現代生物技術。

二、理論架構

本研究主要是利用學者庫珀(Cooper)和克萊因施密特的(Kleinschmidt) 於 2007 年所提出在事業單位(Business unit)開發新產品時的關鍵成功因素(Key successful factors, KSFs)與績效評估模式的架構，作為本研究的理論基礎⁶。此理論架構針對五個主要部分進行分析，其中包括流程，組織，策略，文化和承諾，如下圖二所示。

⁵ Rautiainen, T (2001) Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business – A Comparison Between Finnish and Californian Businesses. *Technology Review* 113:1-21.

⁶ Cooper, R. G., Kleinschmidt, E.J. (2007) Winning Businesses in Product Development: The Critical Success Factors. *Research Technology Management* 50 (3): 52-66.



圖二. 事業單位新產品開發之關鍵成功因素的五個面向

從此理論架構出發，Cooper 和 Kleinschmidt 的於 2007 年針對來美國、德國、丹麥及加拿大等地之 161 個事業單位，利用十項關鍵的性能衡量標準，對於新產品績效表現之影響進行分析研究。透過此研究，Cooper 和 Kleinschmidt 的進而歸納出九個有助於推動新產品開發贏得業績的關鍵成功因素。這九個關鍵成功因素如下所述：

1. 具有高品質的新產品開發流程

在專案導入開發階段前一定要有好的商業計劃(business case)，這是許多事前功課的累積成果，包括詳細的市場評估、技術評估、財務與商務分析。高品質的流程還包括初期清楚的產品定義、明確的通過/中止(Go/Kill)檢驗點、執行的品質與徹底、彈性。

2. 訂定清楚且明確的新產品策略

新產品對整個公司營運目標的影響、將新產品在達成公司整體營運目標所扮演的角色清楚傳達給每個員工、有清楚且明確的策略聚焦來指引公司所有新產品開發長期努力的方向。

3. 能提供足夠的資源，包含人力與資金，以利新產品之開發

高階經理人需投入必要的資源以達成新產品的目標、研發經費要足夠能達成既定的目標、必要的人力資源需到位、完成新產品專案的時間要規定。

4. 新產品的研發投入比(新產品的研發支出佔事業單位整體銷售額的百分比)

5. 具有高品質的新產品開發團隊

一個新產品專案之特性：有一個全心投入的團隊領袖(team leader)、團隊成員能夠時常藉由專案定期更新會議、進度審查、問題解決會議而有良好且頻繁的互動以及外部合作夥伴（供應商或合作夥伴）所做之決策能夠被快速且有效地處理。

6. 高階經理人員對新產品的高度承諾

高階經理人新產品和產品開發有強烈的使命感、管理階層已投入必要的資源以達成新產品的目標、高階經理人在新產品專案進度回顧扮演著核心角色，並且密切參與通過/中止計畫及費用支出的決策。

7. 具有創新的企業氣氛和文化

在公司內部設有新產品點子計劃活動以搜羅所有員工的想法、給予技術人員空閒時間去做他們自己選擇的專案、給予員工資源使其能非正式地推展他們自己的專案。

8. 利用跨領域/功能之團隊進行產品開發

所有專案有一指定且負責的團隊領袖、專案經理從專案開始一直負責到結束、所有專案由一個團隊，來自不同功能部門的成員分別在特定的專案分工。

9. 高階經理人員對新產品成果負有責任

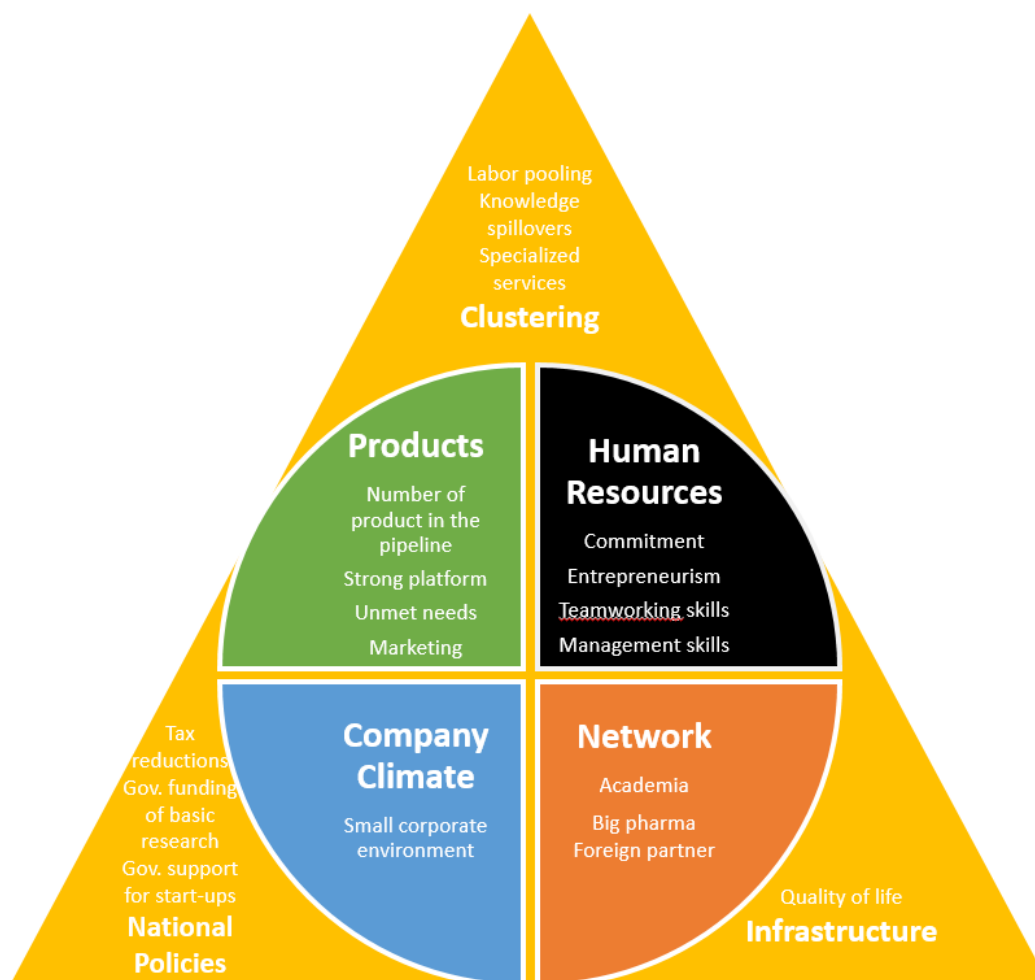
新產品的表現成果是高階經理人個人表現的目標之一、高階經理人的薪酬或獎金計劃以新產品的表現成果作為依據、新產品之成果(例如：多少百分比的年度銷售額是由新產品產生的)有被準確衡量。

此研究理論架構，為探討影響新產品在事業單位表現的因素提供了全方位的觀點，滿足我們在本研究中欲探討 NRDO 藥物開發商業務模式之關鍵成功因素的理論需求。值得注意的是，在 Cooper 和 Kleinschmidt 研究的 161 個事業單位中，有 20 個被歸類為化學品及材料產業，但這 20 個事業單位是否有任何屬於生技製藥產業之公司，目前無法確定。

為了更貼近生技製藥產業的特性，除了利用 Cooper 和 Kleinschmidt 所提出的研究理論之外，我們同時採用饒提埃嫩（Rautiainen）的研究成果作為本研究理論架構。Rautiainen 將生物製藥業的關鍵成功因素歸類為內部和外部兩個主要面向。內部成功因素包括：人力資源，產品，網絡，和公司文化；外部成功因素則包含有：群聚效應、基礎設施和國家政策。Rautiainen 的分類如下圖三所示⁷。

1. 人力資源：包括高階經理人的投入、企業家精神、團隊合作的技巧、管理技巧
2. 產品：包括產品數量、強大的平台、醫學上未滿足的需求、行銷
3. 網絡：學術單位、大藥廠、國外的合作夥伴
4. 公司文化：小型企業的環境
5. 群聚效應：勞工的聚集、知識的分享、專業服務的取得
6. 基礎設施：生活品質
7. 國家政策：政府對基礎研究的獎助金、政府對新創公司的支持、租稅減免

⁷ Rautiainen, T (2001) Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business – A Comparison Between Finnish and Californian Businesses. *Technology Review* 113:1-21.



圖三 Rautianinen 對生物製藥業之關鍵成功因素的分類。

貳、研究方法

本研究主要利用問卷調查及公司訪談的方式收集相關資料並加以分析。在問卷調查方面，在本研究中，根據上述兩個理論架構設計了一個包含 20 個問題的問卷。前兩個問題是收集參加者的背景信息以確定其是否符合本研究欲探討之主題；第 3-16 題是根據 Cooper 和 Kleinschmidt 所提出的五個主要面向而設計；第 17-20 題則是利用 Rautianinen 所提出的外部關鍵成功因素而設計。主要受訪者為負責新藥開發或公司策略的高階管理人員或公司負責人。

在公司訪談方面，本研究則透過網路搜尋及公司官方網站上之公司簡介以及公司產品線介紹，篩選出了 5 家符合 NRDO 運作模式的台灣生技公司，並藉由逐一與所選定的公司進

行面對面訪談，進而深入瞭解與研究主題相關的軼事證據和實例。然而，很可惜的是，我們並無法如預期地在美國訪談到符合 NRDO 商業模式的生技及製藥公司，但藉由與相關領域之生物製藥公司之訪談，本研究得以獲取多方資訊以及不同觀點。

一、問卷調查

基於 Cooper 和 Kleinschmidt 的理論架構以及 Rautianinen 對生物製藥產業關鍵成功因素的分類，設計了與 NRDO 模式有關的 20 個問題的調查問卷。詳細問卷內容請參照附件一。截至 2017/07/27，9 名參加者回答了問卷調查表，但由於沒有 NRDO 經驗，有 2 人被取消資格。雖然我們可以根據其台灣或美國公司的地理信息對參與者進行分層，但在七名合格受訪者中，只有一名在美國的 NRDO 公司工作，因此在問卷調查的分析中，本研究並未使用這種分層分析。

二、個案研究

如前所述，本研究總共訪談了六家生物製藥公司，包含五家符合 NRDO 運作模式的台灣公司和一家以研究模式為主在美國西雅圖的生物製藥公司，作為本研究案例分析的對象。參訪名單請參照下表一。

訪談的部分，本研究針對該公司的營運進行訪談以及雙向討論，主要問題包括在開發新藥方面面臨的最大挑戰是什麼？什麼外部資源可幫助公司克服上述困難？成功的 NRDO 公司應具備的基本要素是什麼？開發新藥的專案管理項目中，最重要問題是什麼？等等與在 NRDO 營運模式中可能碰到的困難及挑戰有相關性的問題。

表一：台灣及西雅圖之參訪公司名單

公司名稱	英文公司名稱	公司網站
寶齡富錦生技股份有限公司	Panion & BF Biotech	http://www.pbf.com.tw/cht/index.php
台灣浩鼎生技股份有限公司	OBI Pharma	http://www.obipharma.com/index.aspx?lang=chi&fn=index#HOME
杏國新藥股份有限公司	SynCore Biotechnology	http://www.syncorebio.com/
生華生物科技股份有限公司	Shenhwa Biosciences	http://www.senhwabiosciences.com/tw/
智擎生技製藥股份有限公司	PharmaEngine	http://www.pharmaengine.com/ch/Default.aspx
Sound Pharmaceuticals, Inc. (美國西雅圖)		https://soundpharma.com/

三、文獻分析

本研究蒐集相關專書、報告、期刊論文、網路資源等國內外資料。透過蒐集現有的文獻資料來分析 NRDO 模式在台灣及美國不同產業環境下，實務上的操作及台美 NRDO 營運方式之異同。藉此分析歸納出 NRDO 商業模式的關鍵要素，進而對本議題提出具建設性之建議。

第二章 新藥開發過程與商業模式

第一節 生物技術產業之現況

壹、全球生物產業現況介紹

自 2015 年開始，全球情勢改變劇烈，尤其歐美亞洲各出現衝擊生技醫藥產業的重大國際事件。而這些事件分別為川普當選美國總統(美洲)、英國決定脫離歐盟(歐洲)、以及中國大陸(亞洲)生技醫療產業的改革計畫，這些改變使得生技醫藥產業往亞洲發展的趨勢明顯，歐美亞洲的生技醫藥產業面臨著重大生態改變。

一、美洲：川普當選美國總統

川普意外當上美國總統對生技醫藥產業產生很大的影響。川普上任美國總統以來，就猛烈抨擊高昂的藥價以及繁瑣的新藥上市審查流程。在抨擊同時，鼓勵海外生技製藥公司能將海外現金匯回美國並且在美國設廠以便進入美國市場。因此針對了稅制以及 FDA 權限加以改革。

川普為了能鼓勵企業將海外現金匯回美國以及鼓勵海外企業能進美國設廠，因此改革稅制將公司稅降底 15%並且釋出一次匯回資金的優惠稅率 10%。此舉助長大藥廠併購小型生技公司的風潮並且提升中小型生技股的股價。當然現金匯回美國增加了公司回購庫藏股的機會，創造了股東的獲得利潤的機會⁸。

川普認為製藥公司為營利機構，賺取營利雖為理所當然，但是新藥開發的本質仍然為救人，因此藥價仍須經濟實惠使得病人能夠得到妥善的治療。況且美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA)的新藥審查程序實在太過於複雜冗長，使得藥物的成本大幅增加。因此川普要求藥廠降價，並且同時要簡化藥物監管流程，使得藥物上市時間提前⁹。

川普此舉使得外國廠商進入美國市場的阻礙降低以活絡市場。

⁸ 夏彌新、蘇柏勳 (民 105 年 11 月)。川普政策，牽動台美生計大未來。財訊雙週刊，517。
http://www.cpmda.org.tw/news_show_n1.php?news_id=6957 (最後查閱日期：2017 年 10 月 17 日)

⁹ 鑽石生技投資分析室 (民 106 年 3 月 6 日)。川普重申藥改，美國藥品市場掀新一波革命。
<http://www.gbimonthly.com/2017/03/8414/> (最後查閱日期：2017 年 10 月 1 日)

二、歐洲：英國脫離歐盟

在歐洲大陸，英國為歐洲最大的生技醫藥發展國，更是世界五大製藥強國之一，生技醫藥產業更居於世界第二¹⁰。英國生技醫藥產業在歐洲是如此的活絡，為了方便，歐盟便將歐洲藥品管理局(The European Medicines Evaluation Agency, EMA)總部設在倫敦。而英國投入在生技醫藥產業的資金在全歐洲排名第一，生技醫藥產業非常活絡，這可以從歐洲有三分之一的生技類公司均設置在英國這個狀況窺看出英國生技醫藥產業的活絡性。但是這些都將在英國脫歐後改變，並且改變整個歐洲生技醫藥產業的發展方向。這影響有幾個面向：

（一）歐洲新藥開發延宕

英國在脫歐後，英國就不再是歐盟醫藥研究的主要成員國。原本英國享有歐盟國家最多的經費支持，一旦退出歐盟，這些經費將被自動削減，嚴重影響正在進行和未來即將開展的科研活動和研究項目¹¹，因此也多多少少會間接影響歐盟中部份新藥開發的進展。

（二）EMA 的去留

EMA 在英國脫歐後將可能會遷離倫敦，這可能會對英國脫歐之後整個歐洲的製藥監管以及審查申報流程帶來一定程度的不確定性¹²。很多公司必須要將在英國進行的臨床試驗單獨提交審查申請，這樣下來不但延緩新藥審查的速度，還會產生額外費用加上英國脫歐之後，歐盟的市場還是會比英國市場大，可能會使得藥廠優先選擇在歐盟其他會員國進行臨床試驗及推出新藥而不以英國為首選

三、亞洲：中國進行醫藥改革政策

在英國脫歐以及川普當選總統的同時，中國大陸自 2015 年以來就開始推動醫藥改革政策，頒布了多項政策法規與指南相關文件，這些改革措施對於中國醫藥產業的產生了巨大的影

¹⁰ 英國「脫歐」，對於醫藥產業的三大影響。<https://kknews.cc/zh-tw/world/ygapi.html> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

¹¹ 東方網 (民 106 年 7 月 1 日)。英國脫了，EMA 走了，經費可能沒了，生物醫藥界大佬們集體吐槽。<https://read01.com/zD2Pe3.html#.Wc-CbGiCzD4> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

¹² 和訊網 (民 106 年 6 月 28 日)。英國脫歐涉及醫療業，醫藥公司緊急調整涉歐戰略。<https://read01.com/LxQgBx.html#.Wc-DlWiCzD4> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

響。中國大陸醫療改革的目的不單單是希望中國本土生技醫藥產業在本土單方面發展，更是要將生技醫藥產業的版圖擴展的全球市場，因此中國針對製造、臨床試驗與品質、行銷以及醫院¹³這幾方面做為改革的重點，以增加中國生技醫藥產業發展在全球市場上的可見度：

（一）製造

中國政府推動上市許可人制度，容許藥品上市許可人與製造廠分離。這項制度有助於促成藥品產業鏈的專業分工，降低法規的障礙，讓新藥開發產業以及供給中國用藥的委託製造機構 (contract manufacturing organization, CMO)擁有更優良的環境。在同時要求藥廠嚴格執行優良藥品製造規範(Good Manufacture Practice, GMP)，提升中國藥廠的製造品質。

（二）臨床試驗與品質

中國要求國內藥廠製造學名藥必須要和原廠藥品有一致的臨床療效以及品質。此舉會逐漸淘汰無法到達標準的廠商以篩選出良好素質的國內藥廠。中國同時嚴格化藥品上市審查，除再次強調一致性評價外，更要加強臨床數據的查核，突顯新藥臨床價值；此外，針對臨床急需的新藥藥品與短缺藥品加快審評審批程序，並要保障罕見疾病、兒童、老年人等用藥需求。在此審評審批制度改革下，創新藥品、重大疾病藥品、首款學名藥、在外國已上市的學名藥將可獲得優先審查或快速上市通道的優惠而受益。

（三）行銷

中國政府要求藥品從藥廠出來到醫院端僅能開立兩張發票(兩票制)。兩票制簡化了藥品經銷層級，可能會造成小型經銷商被兼併，只有具規模的總代理、省級代理、大型經銷商會存活下來¹⁴；並且減少藥品流通領域中間環節，提高企業集中度，以降低藥品虛高價格。此舉同時也會鼓勵藥品電子商務的興起。

¹³ TrendForce Bio (民 106 年 6 月 8 日)。中國全國藥品交易會多項醫改政策，推動中國藥品產業轉型與市場變革。<https://technews.tw/2017/06/08/pharmchina-health-care-reform/> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

¹⁴ Money DJ (民 106 年 7 月 30 日)。【見聞問答】中國醫改推開 一文看懂中國醫藥行業新格局。<http://blog.moneydj.com/news/2017/07/30/%E3%80%90%E8%A6%8B%E8%81%9E%E5%95%8F%E7%AD%94%E3%80%91%E4%B8%AD%E5%9C%8B%E9%86%AB%E6%94%B9%E6%8E%A8%E9%96%8B-%E4%B8%80%E6%96%87%E7%9C%8B%E6%87%82%E9%86%AB%E8%97%A5%E8%A1%8C%E6%A5%AD%E6%96%B0%E6%A0%BC/> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

(四) 醫院

2015 年起，中國藉由加強用藥行為監管、降低藥品虛高價格、完善藥品集中招標採購等措施來制約藥品的價格與使用量，同時取消了醫院藥價加成機制。此舉使得醫院無法在藥品上獲得額外的利潤，迫使醫院必須調整營運模式，降低過度依賴藥品的治療方式，得到壓制藥品價格的效果。

在醫藥改革之後，中國的生技醫藥產業開始了結構的變化，此轉型刺激了國際廠商轉往中國尋求新藥研發合作機會，中國生技醫療企業也主動轉往國際尋求成熟產品並且開始併購國外廠商¹⁵。此外，醫藥改革不僅提升中國執行藥品開發試驗如生物可利用率(Bioavailability, BA)及生物相等性(Bioequivalence, BE)等試驗之能力，也使得藥品電子商務新興產業也因此受惠，成為新興的發展產業，同時加速了中國生技醫藥的發展也提升了學名藥的品質以及新藥上市的速度。

由各項發生在全球各大洲的政策以及國際事件來觀看生技醫藥產業，可發現各國都積極地爭奪生技醫藥的版圖。再加上全球整體環境改變，人口集中城市化快速、人口高齡化、發展中國家人家快速增加、已開發國家生育率降低，癌症患病年齡降低以及新型傳染病的爆發、種種因素均導致各國的醫療建設以及政策的改變，使得生技產業趨勢逐漸變化。根據預測至 2020 年，全球生技藥品市場規模可達 2780 億美元¹⁶，其中亞太地區人口佔全球人口總數的一半，預估從 2017 年起，未來三年，歐美生技產業平均成長率 2.6%~6.6%，而亞太地區成長預期可達 8.4%。由此可看出生技產業市場之成長將移往亞太地區。以拜耳公司(Bayer AG)為例，因應亞太地區對醫療服務需求逐年增加，需要更多的治療選項。根據 2016 年拜耳公司公布在亞太地區西部的營業狀況資料顯示拜耳在六年間營業額成長為 8.6%，金額達到 48 億歐元，為連續第六年成長¹⁷。由此例可說明生技醫藥市場轉移至亞

¹⁵陶劍虹(民 105 年 11 月 25 日)。中國醫藥如何釋放創新活力。<https://kknews.cc/finance/n5ep333.html> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

¹⁶吳碧娥(民 106 年 2 月 23 日)。全球醫藥市場變化劇烈，台灣生技產業挑戰。聯合新聞網。<https://udn.com/news/story/6871/2301967> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 9 日)

¹⁷李樹人(民 106 年 4 月 6 日)。拜耳西藥部，亞太地區營運連 6 年成長。經濟日報。<https://money.udn.com/money/story/10161/2386541> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 9 日)

太地區會是一個明顯的趨勢。

我國整體生技產業規模小，廠商多屬中小企業，沒有與國際大廠同樣規模的生技公司或者大規模投資來支援台灣生技產業之發展。但，同時環顧鄰近國家，大陸、南韓、日本等國，均積極爭取亞太地區生技領導權，因此台灣生技醫藥產業需要檢視自己的優缺點來與其他國家在國際市場上做競爭。

貳、台灣生物技術產業現況介紹

一、台灣生物技術產業概況

根據經濟部生技醫藥產業發展推動小組於 2017 年所發表的中華民國 2017 生物技術與醫藥產業簡介所述¹⁸，台灣生技產業的範疇主要涵蓋應用生技產業、製藥產業及醫療器材產業三大領域。其中應用生技產業包含有生技特用化學品、農業生技、環境生技、食品生技及相關技術服務業；製藥產業包含有西藥製劑、生物藥製劑、中藥製劑及原料藥工業；醫療器材產業則包含有預防及健康促進用器材、體外診斷用醫材、輔助用醫材、手術與治療用醫材、診斷與監測用醫材等工業，如圖四所示。整體來說，台灣生技產業持續地維持穩定成長的趨勢，根據經濟部工業局編製之 2017 年生技產業白皮書所述¹⁹，2016 年台灣生技產業之總營業額為新台幣 3,150 億元，比 2015 年之新台幣 2,986 億元成長約 5.5%，其中又以醫療器材及應用生技產業表現最為亮眼，相較於 2015 年，醫療器材產業成長約 6.3%，其總營業額達到新台幣 1,415 億元並持續維持良好的成長趨勢；而應用生技產業則繼 2015 年之後超越製藥產業，成為第二大次產業，其 2016 年之營業額達到新台幣 940 億元，相比於 2015 年，亦成長約 6.3% 左右；而另一方面，雖然製藥產業在 2015 年因原料藥價格的競爭導致原料藥市場衰退²⁰，但隨著西

¹⁸ 2017 生物技術與醫藥產業簡介 (民 106 年版)。中華民國：經濟部生技醫藥產業發展推動小組。

<http://www.biopharm.org.tw/download/2017%E7%94%9F%E7%89%A9%E6%8A%80%E8%A1%93%E7%94%A2%E6%A5%AD%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>

¹⁹ 2017 生技產業白皮書 (民 106 年版)。中華民國：經濟部工業局。

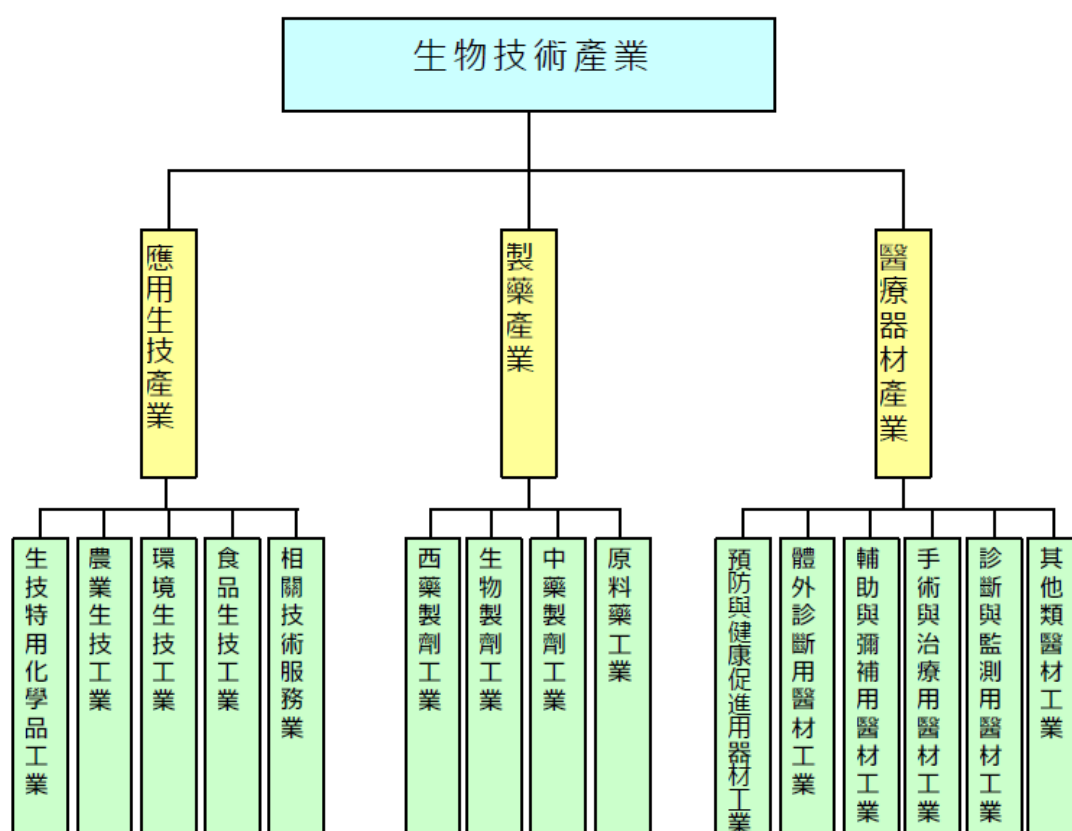
http://www.biopharm.org.tw/download/Biotechnology_Industry_in_Taiwan_2017.pdf

²⁰ 2016 生技產業白皮書 (民 105 年版)。中華民國：經濟部工業局。

http://www.biopharm.org.tw/download/Biotechnology_Industry_in_Taiwan_2016.pdf

藥製劑出口成長及原料藥的削價趨緩，製藥產業也在 2016 年恢復成長的動能。

除針對營業額之比較之外，報告中同時也指出於 2015 至 2016 年，生技產業廠商家數由於跨業家數增加，使得整體廠商家數增加到 1,918 家。出口值則由 2015 年的新臺幣 1,177 億元，增加到 2016 年的新臺幣 1,295 億元，約成長 10%。此外，進口值亦從 2015 年的新臺幣 2,241 億元，緩步增長到 2016 年的新臺幣 2,362 億元。並且隨著營業額與進口值的增加，間接帶動台灣內需市場的成長，使得 2016 年生技產業國內市場需求達到新臺幣 4,217 億元，如表二所示。



圖四 台灣生物技術產業範疇。

資料來源：生技醫藥產業發展策略與措施，經濟部工業局，2016 年。

表二 2015-2016 年台灣生技產業營運現況

單位:新台幣億元

產業別	應用生技產業		製藥產業		醫療器材產業		合計	
年份	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
營業額	884	940	772	795	1,330	1,415	2,986	3,150
廠商家數(家)	510	525	320	320	1,041	1,073	1,871	1,918
從業人員(人)	19,259	20,219	18,500	18,500	38,400	39,500	76,159	78,219
出口值	343	377	261	311	573	607	1,177	1,295
進口值	519	534	1,021	1,114	701	714	2,241	2,362
內銷:外銷	61:39	60:40	66:34	61:39	57:43	58:42	61:39	59:41
國內市場需求	1,060	1,097	1,532	1,598	1,458	1,522	4,050	4,217

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, 2017 年。

二、市場潛力

除了生技產業之營業額持續成長之外, 台灣生技產業的市場潛力也不容小覷。台灣位居經濟活動蓬勃發展的亞太地區樞紐地位, 從地域及市場的觀點來看, 台灣具有進入東南亞市場的機會, 亦可作為進入中國大陸市場的主要門戶。對於日本、韓國、新加坡及馬來西亞等國也佔有地利之便, 且因語言及文化相近, 相較於其他亞洲國家, 更容易進入亞太市場。

除此之外, 看準中國大陸龐大的生技產業市場, 台灣也積極與中國大陸展開合作。分別於 2010 年簽署「兩岸經濟合作架構協議 (ECFA)」²¹與「海峽兩岸智慧財產權保護合作協議」²², 減少彼此間貿易及投資的障礙及保護兩岸人民智慧財產權之權益以促進兩岸經濟、科技、文化的發展及在「海協兩岸醫藥衛生合作協議」²³的架構下, 確

²¹ 海峽兩岸經濟合作架構協議 (民 99 年 9 月 12 日)。第一條所列本協議目標為: 一、加強和增進雙方之間的經濟、貿易和投資合作。二、促進雙方貨品和服務貿易進一步自由化, 逐步建立公平、透明、便捷的投資及其保障機制。三、擴大經濟合作領域, 建立合作機制。<http://www.ecfa.org.tw/RelatedDoc.aspx?nid=14> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

²² 海峽兩岸智慧財產權保護合作協議 (民 99 年 6 月 29 日)。第一條所列本協議合作目標: 雙方同意本著平等互惠原則, 加強專利、商標、著作權及植物品種權(植物新品種權)(以下簡稱品種權)等兩岸知識財產權(知識產權)保護方面的交流與合作, 協商解決相關問題, 提升兩岸知識財產權(知識產權)的創新、應用、管理及保護。<https://www.tipo.gov.tw/lp.asp?ctNode=6788&CtUnit=3289&BaseDSD=7&mp=1> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

²³ 海峽兩岸醫藥衛生合作協議 (民 99 年 12 月 21 日)。第十三條標準規範協調: 雙方同意在醫藥品安全管理公認標準 (ICH、GHTF 等) 的原則下, 加強合作, 積極推動雙方技術標準及規範的協調性, 以提升醫藥品的安全、有效性。在上述基礎上, 進行醫藥品檢驗、查驗登記 (審批) 及生產管理規範檢查合作, 探討逐

認新藥以 ICH (The International Council for Harmonisation)²⁴、醫材以 GHTF (Global Harmonization Task Force)²⁵ 為準則，且在符合優良臨床試驗管理規範(Good Clinical Practice, GCP)下，兩岸互認臨床實驗數據以減少重複試驗，積極推動兩岸臨床試驗之合作。目前已有4家符合GCP及ICH國際臨床規範的臨床試驗機構(台北榮民總醫院，三軍總醫院，國立台灣大學附設醫院及林口長庚紀念醫院)²⁶被列入，此協議不僅有助於台灣的生技產業與國際接軌且可節省兩岸重複進行相同臨床試驗之時間及成本，有機會大幅提升台灣廠商進入中國市場的時間。

三、法規制度

就法規制度而論，為建構生技醫藥產業發展的基礎，台灣也逐步在產業相關之法規制度以及智慧財產權的保護上著力。與生技醫藥產業有關之法規制度，主要可分為生技醫藥相關法規、農業相關法規、智慧財產權相關法規與投資抵減及獎勵等相關法規。其中現有之生技醫藥相關法規包含有「藥事法」、「醫療器材優良製造規範(GMP)」及「現行藥品優良製造規範(Current Good Manufacturing Practice, cGMP)」與「國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)之藥品優良製造規範」、「人體試驗管理辦法」等；農業相關法規主要有「植物品種及種苗法」、「基因轉殖種畜禽田間試驗及生物安全性評估管理辦法」及「動物用藥品管理法」等相關法規；智財權相關法規則有「專利法」、「科學技術基本法」及「政府科學技術研究發展

步採用對方執行的結果。第十四條臨床試驗合作：雙方同意就彼此臨床試驗的相關制度規範、執行機構及執行團隊的管理、受試者權益保障和臨床試驗計畫及試驗結果審核機制等，進行交流與合作。在符合臨床試驗管理規範(GCP)標準下，以減少重複試驗為目標，優先以試點及專案方式，積極推動兩岸臨床試驗及醫藥品研發合作，並在此基礎上，探討逐步接受雙方執行的結果。<https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=3147> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

²⁴ ICH: The International Council for Harmonisation 原 International Conference on Harmonisation，由美國、歐盟及日本於 1990 年所設立，透過會議討論，目的在於發展及制訂國際一致化之藥物審查規範及準則。
<http://www.ich.org/home.html> (last visit: 2017/10/1)

²⁵ GHTF: Global harmonization task force 為美國、歐盟、日本、加拿大與澳洲的政府及產業代表於 1992 年所組成，目的在於促使國際間醫療器材安全、有效及品質管理法規的協合、以提倡技術革新並增進新器材使用。目前已被 The International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)取代，IMDRF 會持續進行原 GHTF 所執行的工作項目。
<http://www.imdrf.org/ghrf/ghrf-archives.asp> (last visit: 2017/10/1)

²⁶ 兩岸臨床互認破冰 台 4 醫院入列。<http://www.chinatimes.com/newspapers/20160427000937-260303>(最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

成果歸屬及運用辦法」等。而推行優良藥品製造標準 (GMP) 更是台灣生技醫藥產業的轉捩點，自 1982 年公布優良藥品製造標準，實施 GMP 政策開始，大幅的提升了國內藥廠的生產設備、技術以及品質概念²⁷；並且自 2013 年 1 月起成為 PIC/S 之會員國，2015 年全面實施 PIC/S GMP 國際規範，將台灣製藥產業之製造規格與國際接軌²⁸。

近年來為了促進生技醫藥產業的發展，台灣也通過生技醫藥相關法令之修改與執行，同時也藉由多次專利法的修正使台灣在智慧財產權的法規能更與國際接軌，進而強化台灣生技醫藥產業與智慧財產權之法規環境。

此外，為推動生技醫藥產業之發展，也特別將生技醫藥產業納入相關投資抵減及租稅及研發獎勵之規範中，包括訂定生技新藥產業發展條例²⁸、產業創新條例²⁹與藥物科技研究發展獎勵辦法³⁰等，藉此推動國內生技醫藥產業發展³¹。

四、生技醫藥相關政策

同時，為了加強台灣生技醫藥產業的國際競爭力，台灣政府持續推動自 1995 年起先後提出之「加強生物技術產業推動方案³²」、「臺灣生技起飛鑽石行動方案³³」及「臺灣生技產業起飛行動方案³⁴」等方案，投入政府資源與政策支持，強化生技醫藥產業基

²⁷ 汪嘉林 (民 100)。我國生技製藥產業創新演化的回顧與前瞻。科學發展，457，146-150。

²⁸ 生技產業發展條例 (民 96 年 7 月 4 日)。<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040046> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 23 日)

²⁹ 產業創新條例 (民 99 年 5 月 12 日)。<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=J0040051> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 23 日)

³⁰ 藥物科技研究發展獎勵辦法 (民 89 年 11 月 20 日)。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=L0030033> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 23 日)

³¹ 2017 生物技術與醫藥產業簡介 (民 106 年版)。中華民國：經濟部生技醫藥產業發展推動小組。

<http://www.biopharm.org.tw/download/2017%E7%94%9F%E7%89%A9%E6%8A%80%E8%A1%93%E7%94%A2%E6%A5%AD%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>

³² 加強生物技術產業推動方案 (民 84 年 8 月)。於民國 84 年 8 月由行政院頒訂，民國 90 年 10 月修正，其目的為建立我國生物產業發展之完整體系，加速推動關鍵性生物技術研發，發展具國際競爭性之生物技術產業。<http://npl.ly.gov.tw/npl/report/910102/1.pdf> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³³ 臺灣生技起飛鑽石行動方案 (民 98 年 3 月 26 日)。行政院於民國 98 年 3 月宣布啟動此方案，主要內容包括：強化產業價值鏈(value chain)中產業化研發能量、成立生技創投基金、推動整合型育成機制，以及成立食品藥物管理局以建構與國際銜接的醫藥法規環境等 4 項重點。

<file:///C:/Users/Amy/Downloads/%E5%8F%B0%E7%81%A3%E7%94%9F%E6%8A%80%E8%B5%B7%E9%A3%9B%E9%91%BD%E7%9F%B3%E8%A1%8C%E5%8B%95%E6%96%B9%E6%A1%88%E8%A1%8C%E5%8B%95%E8%A8%88%E7%95%AB.pdf> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³⁴ 臺灣生技產業起飛行動方案 (民 101 年)。於民國 101 年，因應時空環境，配合產業及醫療需求，研擬後續之產業推動策略，將臺灣生技起飛鑽石行動方案修正名稱為臺灣生技產業起飛行動方案。

礎的建構，欲提供有利於創業、投資及企業成長的產業環境。並在 2016 年進一步核定「臺灣生物經濟產業發展方案」³⁵，透過導入生物科技產業並加強其產業化，進而加值農業、工業及健康產業等生物經濟相關產業之發展。同時串聯「生產力 4.0 發展方案」³⁶、「高齡社會白皮書」³⁷等相關措施，聚焦藥品、醫療器材、健康照護、食品及農業五大領域發展，作為臺灣生物經濟產業發展的主要施政方針。除此之外，為促進生技醫藥產業發展，台灣政府除致力於提升國內產業環境，更運用投資獎勵措施，鼓勵國內外廠商在臺投資，加速台灣生技醫藥產業之發展，包含有租稅優惠、研發補助、低利貸款、政府資金挹注等優惠投資獎勵措施等政策方針。其中，在租稅優惠的部分又以自民國 96 年 7 月 4 日頒布實施之生技新藥產業發展條例與生技類公司最為相關。

(一) 生技新藥產業發展條例

於民國 96 年 7 月 4 日發布施行，並於民國 105 年 12 月 30 日立法通過條文修正案，擴大「生技新藥產業發展條例」的適用範圍，主要為放寬醫療器材及新增新興生技醫藥產品的適用範圍，例如精準醫療、基因治療、細胞治療等項目³⁸。生

<http://www.ey.gov.tw/Upload/RelFile/27/700429/9af77c52-02f7-43f3-a47c-c30e43ed0279.pdf> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³⁵ 臺灣生物經濟產業發展方案(民 105 年 1 月 5 日)。藉由精進產業化技術、充實人才、調適法規、完善資本環境、推動國際化，建置生物經濟產業生態系統，聚焦「藥品及其服務、醫療器材及其服務、健康照護、食品及農業」五大領域發展，並連貫「生產力 4.0 發展方案」、「高齡社會白皮書」等相關措施，作為臺灣在生物經濟產業發展的重要施政方針，預計將於 2020 年達到 3 兆元之經濟規模，並可藉著健康照護的服務模式的建立，提升全民福祉，帶動多元化領域及產業的茁壯，將臺灣的經濟帶往另一高峰。

<http://www.coa.gov.tw/ws.php?id=2504339> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³⁶ 行政院生產力 4.0 發展方案(民 104 年 9 月 17 日)。104 年 9 月 17 日行政院核定以行政院所推動的「智慧型自動化產業發展方案」為基礎，開發智慧機械、物聯網、巨量資料、雲端運算等技術來引領製造業、商業服務業、農業產品與服務附加價值提升，並發展人機協同工作的智慧工作環境，以因應高齡化社會工作人口遞減的勞動需求。

[http://www.bost.ey.gov.tw/Upload/UserFiles/%E8%A1%8C%E6%94%BF%E9%99%A2%E7%94%9F%E7%94%A2%E5%8A%9B4_0%E7%99%BC%E5%B1%95%E6%96%B9%E6%A1%88\(105-113%E5%B9%B4\).pdf](http://www.bost.ey.gov.tw/Upload/UserFiles/%E8%A1%8C%E6%94%BF%E9%99%A2%E7%94%9F%E7%94%A2%E5%8A%9B4_0%E7%99%BC%E5%B1%95%E6%96%B9%E6%A1%88(105-113%E5%B9%B4).pdf) (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³⁷ 高齡社會白皮書(民國 104 年 10 月)。為政府因應高齡化社會所提出之高齡政策。

<http://www.sfaa.gov.tw/SFAA/Pages/List.aspx?nodeid=767> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

³⁸ 擴大生技新藥產業發展條例適用範圍再創產業發展新契機。

https://www.moea.gov.tw/MNS/populace/news/News.aspx?kind=1&menu_id=40&news_id=61755 (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

技新藥公司若符合「生技新藥產業發展條例施行細則」中第二條所列要件者³⁹，向經濟部申請審定並獲得經濟部核發生技新藥公司核准函之生技新藥公司則為本條例之獎勵對象，享有以下租稅優惠，其生技新藥的研發與人才培訓之費用，自其應繳營利事業所得稅之年度起，可抵減 35% 的營利事業所得稅。另外，生技新藥之法人股東或創業投資事業，參與生技新藥公司新增投資計畫之增資，其股票投資連續持有 3 年以上，亦可享有 20% 的股東投資抵減。其他相關租稅優惠依據「生技新藥產業發展條例實施細則」之各項作業辦法，分述如下：

1. 研究與發展及人才培訓支出適用投資抵減⁴⁰

(1) 研究發展之獎勵

生技新藥公司從事於符合「研究與發展及人才培訓支出適用投資抵減 辦法」第六條規定之生技新藥產品或技術之研究與發展所支出的費用，自有應納營利事業所得稅之年度起，得按支出費用之 35% 於 5 年內抵減各年度應納營利事業所得稅額；而當年度投資於第六條之研究發展支出總金額超過前 2 年度研發經費平均數者，超過部分得按 50% 抵減。

(2) 人才培訓之獎勵

生技新藥公司投資於「研究與發展及人才培訓支出適用投資抵減 辦法」第七條人才培育之支出，包含培育受僱員工，辦理或指派參加與公司研發製造新藥、高風險醫療器材業務相關之訓練活動費用，得按 35%，自應納營利事業所得稅之年度起五年內，抵減其應納營利事業所得稅額；另外，當年度人才培訓之支出總金額超過前 2 年人才培訓經費平均數者，超過部分得按 50%

³⁹ 生技新藥產業發展條例施行細則之第二條規定：一、從事生技新藥之研究或發展、臨床前試驗、依法規取得國內外目的事業主管機關許可進行生技新藥人體臨床試驗或田間試驗，或取得國內外目的事業主管機關發給之生技新藥上市或製造許可證明者。但生技新藥之研究或發展工作全程均於國外進行者，不適用之；二、上一年度生技新藥研究發展費用，占該公司同一年度總營業收入淨額百分之五以上，或其提出申請之當年度或上一年度之生技新藥研究發展費用，占該公司申請當年度實收資本額百分之十以上；三、聘僱專科以上學歷生技新藥專職研究發展人員至少五人。http://agbio.coa.gov.tw/policy_detail.aspx?dno=30812（最後查閱日期：2017 年 10 月 1 日）

⁴⁰ 生技新藥產業發展條例施行細則之生技新藥公司研究與發展及人才培訓支出適用投資抵減辦法（民 97 年 2 月 29 日）。<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040049>（最後查閱日期：2017 年 10 月 23 日）

抵減。

2. 營利事業適用生技新藥公司股東投資抵減⁴¹

根據「營利事業適用生技新藥公司股東投資抵減辦法」之規定，營利事業成為生技新藥公司記名股東達3年以上，得以其取得該股票之價款20%限度內，自其有應納營利事業所得稅之年度起5年內抵減各年度應納營利事業所得稅額。若營利事業為創業者，由其營利事業股東依其持有該創業投資事業股權比例計算可享投資抵減金額，自創業投資事業成為該生技新藥公司記名股東第4年度起5年內可抵減各年度應納營利事業所得稅額。

3. 技術入股之緩課

生技新藥公司高階專業人員及技術投資人獲得之技術股，可不計入該高階專業人員或技術投資人當年度綜合所得額或營利事業所得額課稅。但此類股票於轉讓、贈與或作為遺產分配時，應將全部轉讓價格，或贈與、遺產分配時之時價作為轉讓、贈與或作為遺產分配年度之收益，扣除其取得成本，申報課徵所得稅。

4. 認股權憑證之緩課

生技新藥公司可發行認股權憑證於高階專業人員或技術投資人，但取得之生技新藥公司發行之認股權憑證不得轉讓，其取得之股票依技術股之規定課徵所得稅。

(二) 產業創新條例

除了生技新藥產業發展條例之外，為促進產業創新，改善產業環境及提升產業競

⁴¹ 生技新藥產業發展條例施行細則之營利事業適用生技新藥公司股東投資抵減辦法（民97年2月29日）。
<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040048> (最後查閱日期: 2017年10月23日)

爭力另訂有「產業創新條例」，生技類公司除了可適用於生技新藥條例下之租稅獎勵之外，經中央主管機關核定符合資格後，也可根據「產業創新條例」第 10 條、第 11 條及第 16 條之規定享有促進創新之獎勵、增僱員工之補助及發展品牌獎勵等優惠措施⁴²。

（三）研發補助

同時，在研發補助方面，政府為促進台灣生技產業發展，針對不同研發階段及各種不同需研發需求提供了許多研發補助，表三簡列出和生物技術及生物製藥產業較為相關的政府補助方案，詳細介紹如附件二所示。

表三 生技製藥產業相關之政府補助

計畫名稱	補助計畫(獎勵)要點簡介
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫： 前瞻技術研發計畫 ⁴³	1.引導國內企業進行前瞻及困難度較高之技術研發活動，開發未來3~5 年後可符合市場需求的技術、產品或服務。 2.補助計畫須符合經濟部公告之推動領域(請參照附件二)。 3..補助比例原則為計畫總經費40%以上，最高不超過50%，其餘部分由申請單位自籌。 4.可由單一企業或多家企業聯合申請或由企業與研究機共同申請。
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫：	1.進行關鍵及共通性技術研發、上中下游技術整合或跨領域技術整合，創造產業鏈價值。 2.補助比例原則為計畫總經費40%以上，最高不超過50%，其餘部分由申請單位

⁴² 產業創新條例第 10 條之規定：為促進產業創新，最近三年內無違反環境保護、勞工或食品安全衛生相關法律且情節重大情事之公司投資於研究發展之支出，得選擇以下列方式之一抵減應納營利事業所得稅額，一經擇定不得變更，並以不超過該公司當年度應納營利事業所得稅額百分之三十為限：

一、於支出金額百分之十五限度內，抵減當年度應納營利事業所得稅額。二、於支出金額百分之十限度內，自當年度起三年內抵減各年度應納營利事業所得稅額。前項投資抵減之適用範圍、申請期限、申請程序、核定機關、施行期限、抵減率及其他相關事項之辦法，由中央主管機關會同財政部定之。第 11 條之規定：為促進中小企業創新，改善人力結構，並創造國民就業機會，中小企業增僱員工者，中央主管機關得予以補助。前項補助之適用範圍、補助額度、資格條件、審查基準、申請期限、申請程序、核定機關、施行期限及其他相關事項之辦法，由中央主管機關會同中央勞工主管機關定之。第 16 條之規定：為鼓勵產業發展品牌，對於企業以推廣國際品牌、提升國際形象為目的，而參與國際會展、拓銷或從事品牌發展事項，各中央目的事業主管機關得予以獎勵、補助或輔導。前項獎勵、補助或輔導之對象、資格條件、審核基準、申請程序、核定機關及其他相關事項之辦法，由各中央目的事業主管機關定之。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040051> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

⁴³ A+企業創新研發淬鍊推動與管理計畫網站。<https://aiip.tdp.org.tw/index.php> (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

整合型研發計畫	自籌。 3.申請單位應由3家(含)以上企業組成研發聯盟，並由其中一家擔任主導企業向經濟部提出計畫申請，且執行廠商（不含主導公司）半數以上應為中小企業廠商。
A+ 企業創新研發淬鍊計畫：鼓勵國內企業在台設立研發中心計畫	1. 主要目的為協助廠商建立研發所需的基本能量，在2年內完成建構研發團隊、建立研發管理制度、建立智財管理制度、加強智財布局及規劃研發路程圖等，為未來執行研發計畫建立穩固之基礎。 2. 提供新聘碩士(含)學歷以上之人員人事費(包含創新或研究發展、專利管理、研發管理制度系統平台維護等人員)、計畫主持人人事費、國內外顧問專家費、訓練費、專利申請費及研發管理制度所需系統之設備使用費等科目之補助，補助比例最高可達100% 3. 1次核定2年經費，最高可補助2,000萬元
A+ 企業創新研發淬鍊計畫：全球研發創新夥伴計畫	1. 針對國內外尚未具體成熟之技術，可在未來產業發展中，產生策略性之產品、服務或產業。 2. 推動領域包含製藥及醫療器材 3. 本計畫分為「研究開發階段」及「價值創造階段」執行： 「研究開發階段」執行期間以不超過2年為原則；「價值創造階段」執行期間以不超過3年為原則 4. 各公司同一時期申請或執行之計畫案，以不超過2項計畫為原則 5. 補助比例最高不得超過計畫總經費之50%，每家公司之補助款亦不得超過該公司計畫經費之50%，其餘部分由申請單位自籌。
A+ 企業創新研發淬鍊計畫：專案型計畫之快速審查臨床試驗計畫(Fast Track)	1. 補助廠商執行查驗登記用(非學術研究用)之新藥或高風險醫療器材的國內外臨床試驗計畫，包含各階段臨床試驗、臨床試驗用藥或器材之製備，以及為進入下一階段臨床試驗所執行之非臨床藥毒理試驗。 2. 新藥補助範圍包含植物藥、化學藥、生技藥(含生物相似性藥品)等新藥或類新藥之臨床試驗。 3. 高風險醫療器材補助範圍包含屬第二或三類高階醫療器材之臨床試驗。 4. 研發時程以不超過3年為原則 5. 各公司同一時期申請或執行之計畫，以不超過3項計畫為原則 6. 補助案件之補助比例，不得超過全案總經費之50%；新藥第二期臨床試驗補助比例以35%為上限，新藥第三期臨床試驗補助比例以20%為上限
A+ 企業創新研發淬鍊計畫：專案型計畫之工業基礎技術專案計畫	1. 鼓勵業者投入工業基礎技術，發展符合高共通性、高技術挑戰性、高經濟影響力和具潛在市場應用之技術，以提高產品附加價值率以與技術自主能力，進而提升企業競爭力為目標。 2. 申請本計畫之計畫期程為3年以上，最長不得超過5年；補助比例最高不高於計畫總經費之50%，其餘部分由申請單位自籌。 3. 為確保計畫自主性，技術引進及委託研究項目政府補助經費，以不超過計畫總補助經費40%為原則，且每1項委託研究之補助比例應低於50%；計畫中曾受科技專案捐助或補助之研究成果，其總額不得超過各該計畫可補助經費20%。

產學研價值創造計畫 ⁴⁴	1.透過運用學界既有之研發成果，與業界或研究機構共同進行技術商業化開發，並以衍生新創公司(Spin-off) 或新事業部門(Spin-in) 為目標者，得予以提供學界必要之補助。 2.補助對象以學界為限，補助費以2年新台幣2,000 萬元為上限(不含先期研究)；先期研究以1年新台幣500萬元為上限。 3.由學界主導執行，並納入企業或研究機構為共同執行單位。(學界:依法設立之公私立大學校院共同執行單位: 依法設立登記之企業或研究機構。)
新型態產學研鏈結計畫-價創計畫	1. 徵求符合政府產業創新政策推動方向，且具潛力發展為破壞式創新技術之計畫以建立產學研連結創新研發之生態系統，提升研發成果商業化之可行性，建立衍生新創公司(spin-off)或促成廠商併購技術團隊(spin-in)。 2. 申請機構：公私立大專校院 3. 補助經費申請額度：新臺幣 2,000 萬至 1 億元。 4. 補助期間以 1 年為原則
小型企業創新研發計畫(SBIR) ⁴⁵	1.依申請之研發計畫屬性分為「創新技術」與「創新服務」，並依申請階段分為「先期研究/先期規劃」(Phase 1)、「研究開發/細部計畫」(Phase 2)與「增值應用」(Phase 2+)，再依申請對象區分為「個別申請」與「研發聯盟」 2.各階段之規定計畫期程與補助上限不同，請參照附件二。
產業升級創新平臺輔導計畫	1.分為五項子計畫： ● 產業高值計畫 ● 產業優化計畫 ● 新興育成計畫 ● 主題式研發計畫 ● 研發貸款計畫 2.補助對象包含企業、學界及法人單位。
產學技術聯盟合作計畫（小聯盟） ⁴⁶	1.為促使大專校院及學術研究機構有效運用研發能量，利用其已建立之核心技術與相關之上中下游產業界建構技術合作聯盟，以協助產業界提升競爭能力及產品價值。 2. 申請機構為公私立大專校院及公立研究機關（構）。
補助應用型研究育苗專案計畫 ⁴⁷	1.為促進學研成果銜接產業，培育高科技新創事業，此專案補助學研機構中具產品導向及應用潛力之前瞻或原創性早期研究，並籌組專業輔導團隊，協助評估學研成果商業化之可行性且提供輔導育成，以提高有潛力案件由市場銜接之成功

⁴⁴產學研價值創造計畫網站。<https://ivcpa.tdp.org.tw/index.aspx> (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

⁴⁵SBIR 經濟部小型企業創新研發計畫網站。<http://www.sbir.org.tw/index> (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

⁴⁶科技部產學小聯盟網頁。

https://www.most.gov.tw/folksonomy/list?menu_id=6c5e6dea-4c1b-4274-a176-1312f4010e58&l=ch (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

⁴⁷科技部應用型研究育苗專案計畫網頁。

https://www.most.gov.tw/folksonomy/list?menu_id=43441d79-afbc-4c39-848b-a3d72f30a895&l=ch (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

	率，達到促進育成之效果。 2.申請機構：指符合「科技部補助產業前瞻技術計畫作業要點」第三點規定者。
先導型產學合作計畫 ⁴³	1.針對屬於高風險、高創新或需長期研發之先期研究產學合作計畫。 2.補助金額：≥200萬/計畫/年 3.計畫執行年限：≥2年 4.企業配合款：≥總經費的10%
開發型產學合作計畫 ⁴³	1.協助產業開發核心應用創新技術，針對合作企業對於特定技術或產品之共同創新開發之產學合作計畫。 2.補助金額：≥100萬/計畫/年 3.計畫執行年限：≤3年 4.企業配合款：≥總經費的20%
技術及知識應用型產學合作計畫 ⁴⁸	1.培育計畫執行機構之人才從事應用性研究計畫之基礎能力，建構企業營運模式、提升經營管理能力，增進產品附加價值或產出數位內容應用加值之產學合作計畫。 2.補助金額：≤200萬/計畫/年 3.計畫執行年限：1年 4.企業配合款：≥總經費的20%
加速生物經濟產業科研商轉加值計畫	1.計畫任務： - 協助學研團隊評估新創技術之商化價值與應用策略 - 完成技術重要開發里程碑與關鍵驗證 - 建立產業商轉或策略合作夥伴 - 籌募資金設立具資本規模之學界新創公司。 2.補助對象為國內大學院校及研究機構、醫療院所之團隊。
南部生技醫療器材產業聚落發展計畫 ⁴⁹	1.為推動我國生技醫療器材產業聚落發展，激勵產業投入技術自主性研發，並整合學術研發量能，建立研發平臺，培育高階生技醫療器材產業專業人才。 2.補助對象包含一般公司及學研機構 3.分為個別型計畫、整合型計畫及創新型計畫
罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法 ⁵⁰	1.補助對象為：引進罕見疾病藥物、或將罕見疾病藥物列入處方集、或專案申請罕見疾病藥物，對罕見疾病藥物之供應有貢獻者。 2.獎勵方式以頒發獎金為主，但情形特殊者，得改予或併予其他獎勵

期：2017年9月25日)

⁴⁸科技部單位產學合作計畫網頁。

https://www.most.gov.tw/spu/ch/list?menu_id=03dbe285-8784-4be5-a5c9-1520f63676f5 (最後查閱日期：2017年9月25日)

⁴⁹ 南部生技醫療器材產業聚落發展網站。<http://www.ksmd.org.tw/index.aspx> (最後查閱日期：2017年9月25日)

⁵⁰ 罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法 (民 89 年 7 月 31 日)。

<https://www.fda.gov.tw/tc/lawContent.aspx?id=804&chk=6a57b402-a358-4b50-8a72-3c45c4e0a2b2¶m=pn=30>

藥物科技研究發展獎勵辦法 ⁵¹	獎勵對象為國內之藥物製造廠及從事藥物研發之自然人、法人、機構或團體，其研發成果符合本辦法之獎勵條件者
----------------------------	--

參、西雅圖生物技術產業現況介紹

西雅圖市位於美國華盛頓州太平洋沿岸一個海港城市，終年受到太平洋的影響，全年氣候涼爽宜人，適合人居住。作為美國西北沿岸最大的城市，西雅圖市人口約 60 萬人，整個都會區約有 400 萬人，為美國第 15 大都會區，居民平均教育水準比美國平均教育水平高，約 54% 的人口擁有學士學位或以上的教育水平⁵²。在這樣的適宜居住的環境以及優秀人力素質的環境下，西雅圖本地擁有許多美國名列前茅的大企業，例如美國波音和星巴克等。而大家耳熟能詳的微軟與日本的任天堂總部都設在西雅圖，使得西雅圖成為美國高科技產業的重要園區，可媲美矽谷。再者，西雅圖本地政府利用法規和減稅(沒有州所得稅)⁵³來鼓勵企業發展和人民就業的同時，更有自加州、加拿大和海外移民，使許多科技新創公司年年出爐。目前西雅圖有二十五萬高科技人才、已經是創新企業之都。為爭取人才、矽谷 Google、Facebook 等在也來此擴建分部⁵⁴，就業機會大量增加，提升當地經濟活絡性。

對於促進西雅圖產業發展推手，在此不得不提起華盛頓大學(The University of Washington at Seattle)。華盛頓大學美國西北地區最大的大學，擁有四萬多個學生。學校設置許多系所譬如：電腦科學、電機、機械航太、醫學、生物科技、及管理等等。因為西雅圖將生物科技列為下一步產業發展的重點，於是華盛頓大學針對提升其生物科技的能量修建基因組學系和生物工程系的新樓和設施⁵⁵，並且獲得企業界和政府的贊

[&cid=55&cchk=f2d99f85-142b-4517-86c1-571ecbb15758](#) (最後查閱日期: 2017 年 9 月 25 日)

⁵¹藥物科技研究發展獎勵辦法 (民89年11月20日)。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=L0030033> (最後查閱日期: 2017年10月23日)

⁵²西雅圖。維基百科。<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%A5%BF%E9%9B%85%E5%9C%96> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 8 日)

⁵³凌妃 (民 104 年 2 月 21 日)。美國這 9 個州不用繳納收入所得稅。大紀元。

<http://www.epochtimes.com/b5/15/2/21/n4372035.htm> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 8 日)

⁵⁴黃肇鑣 (民 106 年 3 月 21 日)。西雅圖-美麗而富創意的都會。

https://gvlf.gvm.com.tw/article_content_14067.html (最後查閱日期: 2017 年 10 月 8 日)

⁵⁵ 百度百科：西雅圖(美國華盛頓州核心城市)。

助，使得學校能進一步訓練更多的生物科技人才。另外，創立 Amgen⁵⁶之生技製藥界的名家 George Rathmann 也於 1990 年來到西雅圖首創製藥公司 ICOS，後來開發出著名的 Cialis 壯陽藥。他在南加州創辦生化藥廠 Amgen，也以開發出 Epogen 紅血球生成素揚名於世⁴⁹。在 Rathmann 和華盛頓大學(University of Washington)醫藥人才引領下，西雅圖漸漸成為另一個生物科技的搖籃。

在政府鼓勵下，另一個推動西雅圖生物科技產業的計畫在聯合湖（Lake Union）南側一帶進行著。這計畫最終的目的是建設一個龐大的生物科技中心：包括由微軟共同創辦人 Paul Allen 旗下的華肯基金（Vulcan）投資 1500 萬美元的生物科技孵化中心，毗鄰的華盛頓大學、弗瑞德哈金森癌症研究所（Fred Hutchison Cancer Research center）、系統生物學研究所(Institute for Systems Biology)、愛倫腦科學研究所(Allen Institute for Brain Science)、PATH（健康研究合理技術專案中心）、西雅圖生物科技研究中心(Seattle Biomedical Research Institution)以及弗吉利亞梅森研究所(Virginia Mason Medical Center)⁵⁷。這項發展策略使得西雅圖及華盛頓州企業能夠使用這些研究機構研發的成果，因此讓華盛頓州擁有超過 120 家生物科技公司，雇用的員工數達到 1 萬 3 千人，年產值超過 10 億美元⁵⁸。這在美國雖然不能說是首屈一指，但也是名列前茅。

醫藥生技產業雜誌 Genetic Engineering & Biotechnology News 在 2016 年的一篇專題報導，以五種要件歸納排出美國前十大生技產業聚落，包括：美國國家衛生研究院 (National Health Research Institute, NIH)計畫補助金額(會計年度 2015 年 10 月～2016 年 3 月)、創投挹注的資金(2015)、專利數量(2015)、實驗室空間(2015)以及工作機會等為主要考量因素，西雅圖為全美排名第七的生技製藥產業聚落⁵⁹。

<https://baike.baidu.com/item/%E8%A5%BF%E9%9B%85%E5%9B%BE/473684> (最後查閱日期：2017 年 10 月 8 日)

⁵⁶Amgen, Inc.。維基百科。Amgen, Inc.為美國製藥公司，成立於 1980 年代。經過多次兼併後，Amgen 現已成為世界最大的製藥公司之一，到 2013 年為止，該公司售出最多的產品是用來防止癌症惡化的 Neulasta/Neupogen)。 <https://en.wikipedia.org/wiki/Amgen> (最後查閱日期：2017 年 10 月 8 日)

⁵⁷ guan (民 106 年 1 月 6 日)。西雅圖的環境。 <http://seattlezh.com/article-1585-1.html> (最後查閱日期：2017 年 10 月 8 日)

⁵⁸大紀元 (民 94 年 5 月 2 日)。美國名校介紹：西雅圖華盛頓大學。**大紀元** <http://www.epochtimes.com/b5/5/5/2/n907424.htm> (最後查閱日期：2017 年 10 月 8 日)

⁵⁹ Philippidis, A. (2016, May 2). Top 10 U.S. Biopharma Clusters: Where Does Your Stack Up in GEN's Annual

2016 年，西雅圖地區在美國 NIH 計畫補助項目得到全國第五，共通過 219 個計畫獲得 \$ 218 百萬美元的經費；共有 11 間公司獲得創投基金的投入，金額為 \$253 百萬美元，排名全國第六，其中 Adaptive Biotechnologies 獨得 \$195 百萬美元的創投基金；研究機構及非營利組織的貢獻，讓此區域握有 1763 筆專利，排行第八；實驗室空間排行第九、工作機會排行第十一⁵⁴。

以西雅圖為例，可以窺看美國在生物科技產業上所投下的心血及其競爭性。美國在全球生技產業上之所以處於領導地位，主要競爭優勢在於擅長將技術轉化成商業上之應用。除了學術研究的蓬勃發展以及民間的豐富資源提供生技產業所需的技術知識外，政府法規的進步為其他國家所不及，如其孤兒藥法、藥品快速申請程序、賦稅優惠及技轉機制，造就了整體優良的大環境。以全球的生技公司總數來說，大約有一半是位於美國，而這些生技公司在技術創新上，常遠超過其他國家的競爭者；於 1995 年，美國獲得專利授權技術的總數中，美國生技公司就佔了 81%⁶⁰。企業的大量資金的投入以及政府在政策上的推廣更造就了這項技術產業化的速度、效率、及創造性。生物科技不僅在領域上呈多元發展，每一領域之技術發展，更具原創性、領導性、及先進性。

第二節 新藥開發流程

新藥開發是一個非常複雜且漫長的流程，包含藥物發現及探索(discovery)、臨床前試驗、第一期臨床試驗、第二期臨床試驗、第三期臨床試驗、法規單位審查、產品核准後之生產及上市後追蹤等，在每個開發階段依不同藥物種類及其針對之適應症的不同會碰到各式各樣的困難及挑戰，需要不同領域的專家參與以解決問題。根據統計，要將一顆新藥由早期研究開發至產品上市，其研發時程須歷經至少 10 至 15 年，並耗資大約 26 億美金⁶¹，且

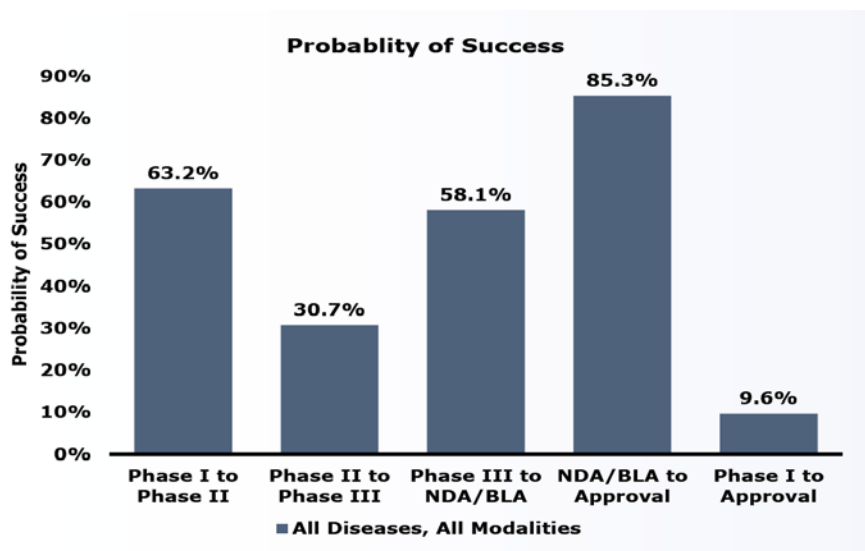
Ranking? <https://www.genengnews.com/the-lists/top-10-us-biopharma-clusters/77900646> (Last visited: 2017/10/9)

⁶⁰ 巫文玲 (民 97 年 2 月 17 日)。生技產業，美國獨領風騷。

<http://jeddah.pixnet.net/blog/post/14518752-%E6%96%B0%E8%81%9E---%E7%94%9F%E6%8A%80%E7%94%A2%E6%A5%AD-%E7%BE%8E%E5%9C%8B%E9%A0%98%E9%A2%A8%E9%A8%B7> (最後查閱時間：2017 年 10 月 8 日)

⁶¹ Avorn J. (2015) The \$2.6 billion pill — methodologic and policy considerations. *New England Journal of Medicine* 372:1877-9

只有大約 10% 已進入臨床一期試驗的藥品可以成功上市(圖五)⁶²，由此可見新藥開發不但複雜且漫長同時也是一個非常高風險的過程。以下將簡介藥物由研發到產品上市的過程(圖六)。

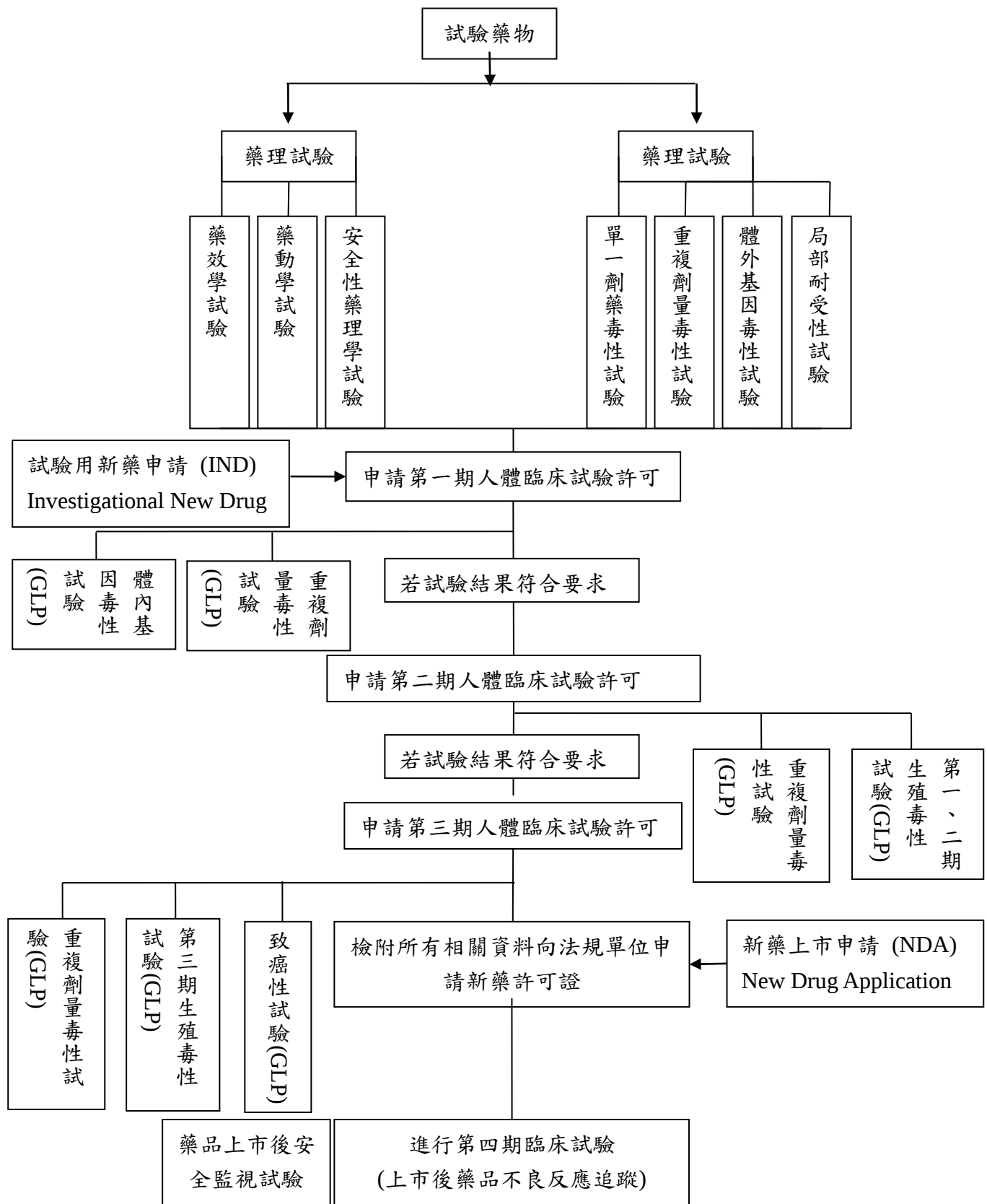


圖五 臨床試驗各階段及藥物取得上市許可之成功率。

由此統計數據可得知：藥物通過臨床試驗一期並進入臨床試驗二期的機率為 63.2%；藥物順利通過臨床二期並進入臨床三期試驗的機率為 30.7%；藥物臨床試驗三期的成功率為 58.1%；藥物送審後取得上市許可的成功率為 85.3%；藥物進入臨床試驗並取得上市許可的成功率為 9.6%。NDA (New Drug Application): 新藥上市許可申請。BLA (Biologic License Application): 生物製劑新藥上市許可申請。

資料來源: Clinical Development Success Rates 2006-2015, BIO, Biomedtracker, Amplion (2016).

⁶² BIO, Biomedtracker and Amplion (2016). *Clinical Development Success Rates 2006-2015*.
<https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf> (last visited: 2017/10/1)



圖六 新成分新藥(化學藥品及生物藥品)之臨床前及臨床試驗流程。

資料來源: 藥品非臨床試驗安全性規範第五版, 衛生福利部食品藥物管理署。

一、藥物發現及探索

在這個階段主要是發掘新的藥物並針對目標藥物進行藥效篩選及作用機制的探討。現代醫療用藥物的主要來源包括：小分子藥物、蛋白質藥物、植物藥(含中草藥)等。小分子藥物主要是指以化學合成的小分子化合物;蛋白質藥物則包括抗體、荷爾蒙、疫苗等;而植物藥(含中草藥)則指傳統複方、單方、和植物萃取之新藥。除此之外，為了保障藥物的智慧財產權，在此階段中，當目標藥物的作用機轉及初步有效性已確定之後，一般而言會提出專利申請，不過藥廠根據不同藥物會有不同的專利策略與申請時程，以便對藥物的智慧財產權做最完整的保護進而增加藥物的價值。

二、臨床前試驗

此階段包括藥品之藥理學試驗，藥品之製程開發及藥品的安全性試驗。因藥物必須要在病人身上證明有效才算具有真正的療效，但為了確保受試者的安全，在進入人體試驗之前一定要先在動物上證明其具有一定藥效，並且無嚴重安全性之疑慮。因此，為滿足法規單位核准臨床試驗的要求，有許多試驗是必須在人體臨床試驗前完成，才能向衛生主管機構申請「試驗用新藥」(Investigational New Drug, IND)，方得執行臨床試驗。主要試驗如下所述⁶³：

1. 化學、製造與監控 (Chemical Manufacture and Control, CMC)：簡稱 CMC，包含符合 GMP 規範之藥物的大量製造、純度分析、物理及化學性質、穩定性試驗、劑型設計及藥物的品管及品保等以確保藥物品質及其穩定性。
2. 藥效學試驗(pharmacodynamic, PD)：藥效學試驗可分為三大類：主藥效試驗，次藥效試驗以及安全性藥理試驗。主藥效試驗是評估藥物預期之藥理作用與作用機轉。次藥效試驗是評估藥物是否有在非預期之藥理作用或作用機轉。而安全性藥理試驗目的主要是探討藥物在有療效劑量範圍的曝露量或在劑量更高時是否會對生理功能產生不良反應。其必須在符合優良實驗室操作規範(Good

⁶³ 藥品非臨床試驗安全性規範第五版 (民 103 年 7 月 7 日)。中華民國:衛生福利部食品藥物管理署。

Laboratory Practice, GLP)之規範下進行，藉由進行動物安全性藥理試驗，以了解可能之副作用，尤其對心血管、呼吸、中樞神經等之影響。若在人體臨床試驗觀察到嚴重之不良反應，則可藉藥效學試驗瞭解此不良反應的反應機制進而幫助臨床醫生控制藥物的不良反應。

3. 藥動試驗 (Pharmacokinetics, PK)：原則上，執行人體臨床試驗前，須利用動物及人類生物檢體進行體內或體外試驗，了解藥物如何在體內被吸收、分佈、代謝、排泄，評估可能參與藥物代謝的酵素、代謝程度、蛋白結合率，以及藥品在試驗物種的全身性曝露結果進行評估。而進一步的臨床藥動學資訊，例如，藥品之吸收、分佈、代謝、排泄方面，及藥物潛在交互作用相關的動物試驗和體外生化資訊，則應在藥物即將曝露於多數人或長期治療前提供(通常於第三期臨床試驗前)。這些數據可用於比較人類和動物間代謝物之異同，以及決定是否需再進行額外試驗。
4. 毒理試驗 (Toxicology)：毒性試驗之項目非常多，包括：單一劑量毒性試驗、重覆劑量毒性試驗、局部耐受性試驗、基因毒性試驗、致癌性試驗、生殖與胚胎發育毒性試驗、免疫毒性、毒理動力學、光毒性試驗、藥物成癮性(濫用傾向)試驗等。根據不同藥物的特性及其所適用的適應症之不同，需進行之毒理試驗項目也會有些微之不同。毒理試驗必須要在符合 GLP 規範下進行，其主要目的是要在藥物進入人體之前盡最大之可能確認藥物之安全性，以減少及控制人體試驗中，藥物不良反應的發生。另外，部分毒理試驗項目仍須在進入人體臨床試驗後繼續執行。

三、臨床試驗

臨床試驗的執行須在應在衛生主管機關核可之醫學中心或醫院執行，且須通過人體試驗倫理委員會 (IRB) 之核准，以確保人體試驗的品質符合優良臨床試驗規範

(GCP)。藥物的臨床試驗通常分成一至四期⁶⁴，其中前三期是藥品申請「新藥查驗登記」(New Drug Application, NDA)以取得藥品上市資格所必須，第四期則是所謂的上市後藥物監視期，以下將一至四期之情形分別簡述如下⁶⁵：

1. 第一期臨床試驗 (Phase I):通常以健康之志願者為測試對象，人數約 20~50 人不等，主要目的是研究藥物對人體之安全性與藥理作用並了解新治療用於人體是否合適。藉由劑量的增加，觀察受試者對於藥物的耐受程度與症狀，並進一步評估藥物在人體之吸收、分佈、代謝與排泄，以了解藥品之安全性與在人體中所能承受之最大劑量。不過在癌症用藥之人體試驗中，由於癌症藥物的毒性通常較大，一般都會直接以癌症病人作為試驗對象。
2. 第二期臨床試驗 (Phase II):主要目標是進行藥物的療效探索並評估藥物不良反應。通常以小規模之病人進行試驗，大約為 50~300 人(根據不同適應症會有所不同)，進行不同劑量對病人之有效性與安全性之研究，作為第三期臨床試驗設計之依據。
3. 第三期臨床試驗 (Phase III):為確定治療效益之試驗，以大規模之病人為試驗對象，通常依隨機分配法，將病人分類成試驗組和對照組，經嚴格的統計分析來判斷藥效與安全性，決定新藥達到臨床試驗所設計的試驗指標 (end points) 若新藥合乎上市許可之法規，即可向藥品管理機構申請新藥上市許可(NDA)。
4. 第四期臨床試驗 (Phase IV):亦名上市後藥物監視期，主要目的是在新藥上市後，監視藥物不良反應、蒐集產品缺陷報告、通報發生率極低的不良反應或嚴重副作用 (severe adverse event, SAE) 甚或死亡之情形；若發現嚴重明確之副作用，政府當局有可能下令停止生產販售並下架回收。經由藥物上市後的監視，針對藥物不良反應事件，進行長期的追蹤，為病患之安全把關。

⁶⁴ 鄧哲明 (民 102 年 4 月 5 日)。新藥研發流程概念。<http://pansci.asia/archives/38529> (最後查閱日期:民 106 年 9 月 15 日)

⁶⁵ 台灣藥品臨床試驗資訊網網站。https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/notes.html (最後查閱日期:2017/10/3)

第三節 新藥開發模式的轉變

一直以來新藥開發面臨最主要的挑戰就是相較於藥物研發之投入，藥物成功上市的機率非常得低。根據 The Center for Medicine Research International (CMR) 在其 2014 年的歷年統計報告指出⁶⁶，藥品成功從臨床前毒理試驗到上市的平均機率只有 4.9%，不僅如此，根據 Scannell 針對 1950 至 2010 年進行的統計研究，在這過去的 60 年間，儘管藥物的研發費用持續增加，能夠獲得核准及上市的新藥數目仍然持續減少(圖七)⁶⁷。而這樣新藥研發效率不彰的現象又以國際大藥廠 (big pharma) 最為明顯⁶⁸，不少研究均指出在過去數年間，跨國的大藥廠面臨生產力低落的危機⁶⁹。由 2004 至 2016 年的統計數據也可看出為讓一顆新藥成功通過美國 FDA 核准上市，國際大藥廠需要至少投入約 30 億美金的研發費用 (表四)⁷⁰。以 Boehringer Ingelheim，Bristol-Myers Squibb，Takeda 和 GlaxoSmithKline (GSK) 為例，每成功研發一顆新藥至少需要投入約 30 至 40 億美金；Amgen、Novartis、AstraZeneca，Pfizer、Merck & Co.、Sanofi 及 Roche 需投入將近 80 億美金的資金；而 Eli Lilly 及 Abbott/AbbVie 則需投入超過 100 億美金得以成功研發出一顆新藥並取得上市許可。而這樣巨額的研發投入和不成比例的產出，使得國際大藥廠必須進行營運整頓以及組織重整，造成數十萬名雇員被裁撤，部分 R&D 部門被迫關閉等現象⁷¹，也迫使這些國際大藥廠必須思考其原有的傳統研發模式是否具有永續性，並進一步針對其研發模式做出改變。

⁶⁶ The Center for Medicine Research International (CMR) (2014). *CMR International 2014 Pharmaceutical R&D Factbook*.

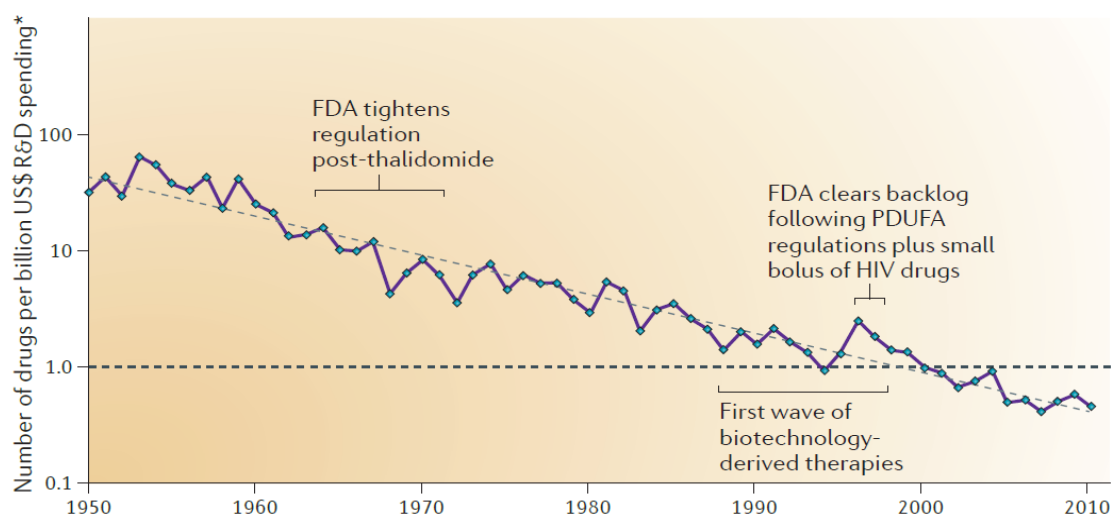
⁶⁷ Scannell JW, et al. (2012) Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Review Drug Discovery*. 11:191–200.

⁶⁸ Munos B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Review Drug Discovery*. 8:959–68.

⁶⁹ Paul M S., et al. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*. 9: 203–214.

⁷⁰ Schuhmacher A., et al. (2016). Changing R&D model in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*. 14: 105-115

⁷¹ Herper M. (2011) A decade in drug industry layoffs. <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/04/13/a-decade-in-drug-industry-layoffs/#1f2762036cab> (last visited: 2017/9/24)



圖七 新藥研發效率的總體趨勢。

此圖顯示，根據統計，新藥研發效率逐年降低，截至 2010 年，平均一個新藥通過 FDA 核准上市需要投入至少 10 億美金之研發費用。

表四 國際大藥廠的研發效率 (2006 至 2014 年間之統計數據)

	總研發支出 (單位: 百萬美金) (2006 至 2014)	取得 FDA 上市核准 的新成分新藥 (NME) (2006 至 2014)	研發效率 (每萬美金/一顆新 成分新藥) (2006 至 2014)
Abvott/Abbvie	31,292	1	31,292
Eli Lilly	40,232	4	10,058
Roche	78,340	9	8704
Sanofi	42,948	6	7158
Merck& Co.	62,745	9	6972
Pfizer	72,125	11	6557
AstraZeneca	45,081	7	6440
Novartis	72,100	13	5546
Amgen	30,437	6	5073
GSK	47,109	12	3926
Takeda	23,361	6	3893
Bristol-Myers Squibb	33,066	9	3667
Boehringer Ingelheim	22,920	7	3274

資料來源: Schuhmacher et al. J Transl Med (2016) 14:105

由於上述所提之新藥研發效率不彰的問題，在過去數年間，有越來越多的藥廠開始正視這項議題，研發效率的低落使其必須要針對公司研發的生態系統做出改變。根據一項分析報告指出，約有將近 73%接受該項調查的大藥廠已經針對其研發程序做出改變⁷²，導入像是開放性創新(open innovation)的研發模式以減少研發成本及增加研發生產力。包含利用併購的方式增加公司發展的選項、利用將研發部門調整為較好管理、規模較小、較近似於生物製藥/生物技術公司的營運單位以改善研發效率、利用虛擬研發組織(virtual R&D)及更具成本效益之外包方式(outsourcing)來減少研發成本、透過逐步擴大合作和研究之夥伴關係以擴大競爭力領域、透過更多得從外部資源引進候選藥物來增加技術基礎、利用創投來強化新創潛力以及利用群眾外包(crowdsourcing)的模式擴大知識庫 (knowledge base) 等方式來改善研發所面臨之效率低落之問題⁷³。不論是像 Novartis⁷⁴、Sanofi⁷⁵ 及 AstraZeneca⁷⁶ 等藥廠使用較為傳統的合作方式，還是像其他許多國際大藥廠已開始建立從创新中心，群眾外包，開源創新(open source innovation)到虛擬研發等替代性之開放性創新模式，都可看出國際大藥廠均已開始利用各種方式來調整及改善其研發生產力低落的問題。

一、研發合作

國際大藥廠和學術機構或生物技術公司之間的各種不同形式的合作已是當今的常規。舉例來說，GSK 建立了與學術研究單位合作的結盟計畫 (Discovery Partnership with Academia, DPAC)，在此項計畫當中，學術合作夥伴可以從 GSK 的在藥物探索的 know-how 以及其在藥物化學，臨床前安全性和藥物動力學等臨床前試驗的資源中獲益，而相對地，GSK 可以從學術界獲得提升其創新潛力的想法⁷⁷； Merck& Co. 也與大學及學術研究單位有密切的合作，例如其與加州生物醫學研究所 (California Institute

⁷² Kruse S., et al. (2014). Pharmaceutical RandD productivity: the role of alliances. *Journal of Commercial Biotechnology*. 20:11–20.

⁷³ Schuhmacher A., et al. (2016). Changing R&D model in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*. 14: 105-115

⁷⁴ Novartis website. <https://external-novartis.idea-point.com/Default.aspx> (last visted: 2017/9/24)

⁷⁵ Sanofi website. http://en.sanofi.com/partners/being_our_partner/being_our_partner.aspx (last visted: 2017/9/24)

⁷⁶ Astrazeneca website. <https://www.astrazeneca.com/partnering.html> (last visted: 2017/9/24)

⁷⁷ DPAC website. <http://www.dpac.gsk.com> (last visited: 2017/9/24)

for Biomedical Research ,Calibr)之合作等⁷⁸，其主要目的都是希望能夠更有效地將早期研究成果更進一步得轉變成具有潛力的藥物。

除此之外，很多的國際大藥廠關閉其原有的研發據點，並將新的研發據點設置在鄰近於世界頂尖學術研究機構的地區，例如 Pfizer 於 2014 年關閉了數個研發據點並在 Cambridge, Massachusetts 這個擁有麻省理工學院（MIT）或哈佛大學等著名大學，以及 150 多家生物製藥/生物技術公司，全球最知名的科學中心之一的地區設立了一個新的研發據點，並將原本分散在其他區域將近 1000 名的員工匯聚在此研發據點⁷⁹。透過地緣關係增加與頂尖學術研究單位的合作。

二、併購活動

國際大藥廠常使用併購來彌補其重大專利到期所導致的收入損失，並獲取與其策略佈局相關的知識產權（IP），以開發具創新技術的治療、提升其核心競爭力及填補公司研發產品線的不足。大多數的國際大藥廠會通過從外部管道獲取之研究項目和候選藥物來擴大其由內部研發之產品線，以至少部分達成公司之成長目標。根據研究報導，現今，國際大藥廠約有50%的研發產品線來自於外部來源⁸⁰。

三、外包

現今，在製藥產業當中與服務提供商的委外和合作已是常態。整個藥物開發的產業鏈，從研究到開發、行銷至製造都有專門的廠商針對各個藥物研發階段提供服務⁸¹。根據 Pharma Source的報告指出，2016年全球的藥物開發的外包市場為260億美金，且預估至2019年將會成長至310億美金⁸²。由此可看出外包將會在整個藥物開發的產業鏈當中

⁷⁸ Merck website. http://www.merck.com/licensing/partnership_success/academic_partnerships.html (last visited: 2017/9/24)

⁷⁹ Pfizer website. http://www.pfizer.com/science/research-development/centers/ma_cambridge (last visited: 2017/9/24)

⁸⁰ Schuhmacher A, et al. (2013) Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*.18:1133–1137

⁸¹ Schuhmacher A., et al. (2016). Changing R&D model in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*. 14: 105-115

⁸² How big is the market for...? <http://www.pharmsource.com/market/how-big-is-the-market-for/> (last visited:

扮演越來越重要的角色，且外包的模式將會從將各外包項目分散委託給外包廠商逐步演變成與特定外包廠商進行長期策略性合作的整合型外包模式⁸³。

四、新創中心

製藥產業也體認到新創中心可將公司內部與外部專家聚集並整合內外部知識及 know-how，以解決研發挑戰，為提升創造力及新創的有效方式之一。舉例來說，GSK 在2007年成立了一個專注於外部研發的研究中心，Center of Excellence For External Drug Discovery (CEEDD)，其主要目的為在各個治療領域與外部夥伴共同合作以加速新藥從藥物發現及探索到臨床概念驗證 (clinical proof-of-concept, POC)的速度。CEEDD的合作夥伴提供他們的技術與候選藥物而GSK則提供其藥物發現及探索和開發的專家及服務。一旦合作藥物在臨床上取得其概念驗證(通常指的是第二期臨床試驗的結果)，GSK就會與該合作夥伴針對此藥物之開發及商品化進行全球授權。Pfizer 也於2010年成立 Global Center for Therapeutic Innovation (CITs)，利用 open innovation 的模式與學術研究單位合作，透過與合作夥伴共同決策的方式，致力於將有潛力的科學研究轉譯成臨床的候選藥物⁸⁴。國際大藥廠紛紛開始透過這樣的模式，試圖解決新藥開發投資成本高昂的問題。

五、開源 (open source)創新

雖然 open source 的概念並不符合以智慧財產為重之製藥產業的特性，但有些國際大藥廠也逐漸涉入開源創新的領域中。例如GSK就和 Alnylam Pharmaceuticals 及麻省理工學院共同針對被忽視熱帶疾病 (neglected tropical diseases, NTDs)合作建立了一個涵蓋了2300件專利的open source平台⁸⁵。除了針對被忽視熱帶疾病之外，GSK也開始將這

2017/9/24)

⁸³ Levy H. (2013) Integrated outsourcing transforms and increases R&D productivity. *Journal of Commercial Biotechnology*. 19:49–54.

⁸⁴ Center For Therapeutic Innovation Website. https://www.pfizercti.com/about_cti (last visited: 2017/9/24)

⁸⁵ Alnylam Pharmaceuticals (2010, May 5). Massachusetts Institute of Technology (MIT) Joins Pool for Open Innovation against Neglected Tropical Diseases. <http://investors.alnylam.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=466757> (last visited: 2017/9/24)

種開源創新的模式運用在其他的治療領域，如感染性疾病、罕見疾病以及其臨床試驗數據分享等方面上⁸⁶。

六、群眾外包

Eli Lilly 為群眾外包的先驅者，其創始了InnoCentive® 及 YourEncore等數個群眾外包的平台。YourEncore是一個由各個科技產業領域之專家所組成的專家網絡，用來幫助各種不同的公司，透過取得專家們的know-how來幫助公司解決問題⁸⁷。InnoCentive® 則是一個由超過365,000位問題解決者所組成的網路，許多國際藥廠包括 AstraZeneca, Eli Lilly等都與其合作以獲取新創點子⁸⁸。

除此之外，群眾外包也能提供藥廠許多新的想法。例如Bayer Healthcare 就於2009年建立其群眾外包之平台(Grants4Targets)，希望從世界各地取得不同藥物的提案，截至2014年為止已有1000多位申請者提出新藥提案，有將近13%的提案被接受，並且有7個進入早期研發及2個提案進入藥物的臨床前開發⁸⁹。

七、虛擬研發組織

虛擬研發組織為一種主要利用外部資源、技術及設施且只由少數內部人員所組成的組織。目前也有幾家公司成功運用此模式來提升新藥開發的效率。以Chorous Pharma為例，Chorous是隸屬於 Eli Lilly的小型且獨立虛擬臨床開發組織，專門進行從選擇候選藥物到臨床概念驗證之藥物開發。一般而言，國際大藥廠傳統的研發模式，從選擇候選藥物至完成第二期臨床試驗，平均所需的時間及資金大約是48個月及4200萬美金；然而根據研究指出，同樣的過程，Chorous平均卻只需要花約28個月及630萬美金即可完成⁹⁰，

⁸⁶ Harrison C. (2011) GlaxoSmithKline opens the door on clinical data sharing. *Nature Review of Drug Discovery*. 11:891–2.

⁸⁷ YourEncore website. <http://www.yourencore.com/> (last visited:2017/9/24)

⁸⁸ InnoCentive website. <https://www.innocentive.com/> (last visited: 2017/9/24)

⁸⁹ Dorsch H, et al.(2015) Grants4Targets—an open innovation initiative to foster drug discovery collaborations between academia and the pharmaceutical industry. *Nature Review Drug Discovery*.14:74–76.

⁹⁰ Owens PK, et al. (2015) A decade of innovation in pharmaceutical R&D: the Chorus model. *Nature Review Drug Discovery*.14:17–28

證實了虛擬研發的模式確實有可能降低新藥研發所需投入的資金及時間成本。

然而，除了上述研發成功率不彰之外，製藥產業面臨的挑戰還包括R&D研發成功率下降伴隨重要的賺錢藥物專利過期、政府採行緊縮政策、法規部門縮減需求（審查標準更加嚴格）及提高整體藥物研發費用，新藥仍在開發階段的晚期面臨失敗。這些因素及前述許多大藥廠針對新藥研發效率低落所做的改變都間接地使得「新藥開發產業」的快速萌生。蓬勃發展的新藥開發產業，通常是專注在新藥研發、使用新進的生物科技，並以新的商業模式運作的中小型企业。新藥開發產業包含所有藥物研發相關的組織單位，例如：研究所、生物製藥公司、技術服務公司、合約服務公司等⁹¹。生物製藥公司傾向於與學術研究人員合作，驅使研究計畫由實驗室朝向獲得臨床上市許可的目標前進。這項產品通常會在臨床試驗的某個階段授權給大藥廠，前述醫藥產業的重整為這些生物製藥公司提供了一個市場，而他們擁有的尖端生物科技，讓他們在整個醫藥產業的競爭邊緣仍能成長茁壯成長。

⁹¹ Wallmark, B. (2016) Success factors in drug discovery and development. *Advances in Precision Medicine*.1(2): 1-5.

第四節 新藥開發之商業模式

如前章節所提到，大藥廠可以歸類為一種完全整合的製藥公司（fully integrated pharmaceutical companies, FIPCos），其內部資源足以支援從實驗室到藥物上市的所有活動。現今大型的 FIPCos，比如 Amgen、Genentech、and Biogen Idec，不僅擁有足夠的力量支援藥物開發過程的每個階段，更有足夠的資金（deep pockets）支付昂貴的第三期臨床試驗及上市之後的行銷活動。他們傾向於將最初幾個有希望的新化學分子授權出去以獲得營收，接著選擇性地將特定產品（無論是在適應症或地理位置上可掌控的）導入市場。然而，他們也面臨如傳統大藥廠相同的挑戰，包括：研發的數種藥物中真正進入臨床末期階段的並不多；創新性不足以及開發費用之增加。除了 FIPCo 之外，以下將描述針對醫藥價值鏈不同區塊的其他商業模式。

壹、常見之新藥開發商業模式介紹

一、非實體整合製藥公司 Virtually Integrated Pharma Company (VIPCo)

跟擁有內部資源實行所有活動的 FIPCos 不同的是，VIPCo 包含一個小規模的管理核心，負責與藥物開發活動中絕大多數的外部服務提供者溝通協調，VIPCo 通常由一群擅長精益管理（lean management）的佼佼者，亦為具有營運彈性能將藥物帶到國際市場的專家所組成。

二、以臨床前研究為主的商業模式(Research Model)

研究人員帶著單一化合物或數個相關研發中藥物離開學術圈成立的公司所採用的商業模式。採用“研究模式”的公司通常做藥物研發及動物實驗，從實驗室研究到臨床前或第一期臨床試驗，接著授權出其智慧財產以獲取未來進一步開發的簽約金(upfront payment)、里程碑達成金(milestone payments)，或未來銷售的權利金(royalties)。他們具有絕佳的研究技術並且熟悉事業開發。以財務觀點而言，他們部份的開銷可獲得政府

的研究經費補助，並且可能獲得特別喜愛突破性科學研究的私人投資者的額外資助。然而，這種商業模式通常不是創投偏好的模式，因為對創投而言，投資此種商業模式公司的風險太高，且可能獲取的報酬相對較低。

三、以發展藥物開發技術平台為主之商業模式(Platform Model)

跟前面提到的研究模式相似，採用“平台模式”經營的公司，同樣著重在從藥物發現及探索到臨床前試驗階段的開發。技術平台模式對藥物開發的好處來自於降低的風險和開發成本，比藥物少了些法規上的障礙，往往也面臨更少的開發挑戰。然而，技術平台較低的發展風險也造成較低的競爭門檻，這就需要技術平台公司不斷改進產品（技術）。平台公司往往與學術界有所關聯，擁有強大的科學知識和豐富的知識產權。不同的公司具有不同擅長的技術平台：比如 Celera, HFS, 和 Millennium 提供研究基因體的工具；Cambridge Antibody 提供噬菌體展示及核糖體展示技術（phage display and ribosome display technology）；而 Cadus 提供組合化學的服務（combinatorial chemistry service）。

有些公司提供藥廠使用他們專有的研究工具並收取服務費用，有時會適度的保留權利以收取權利金。這種類型的公司通常只需較少的資本來設置，並可能快速產生營收，但也因為他們的客戶會轉移興趣去追求下一代新科技，這種公司在初期興趣的浪潮之後也會面臨幾種挑戰，包括銷售成長減少、技術商品化、潛在市場小於預期。因此，這些堅持以服務收費模式的公司常會失敗，Cadus 就是一個例子。除了收取服務費之外，技術平台模式的其他公司開始利用他們的研究平台推動自己的藥品開發項目，通過產品授權獲取授權金和權利金來產生營收。如此一來，公司可以著手開展自己的藥物開發計劃以追求持久的成功，其獲得資金的方式可能更加多元化。

然而，與採用“研究模式”經營的公司類似，這種商業模式通常難以吸引創投基金，除非他們的技術被認為能經得起競爭。

四、以發展合併用藥為主之商業模式(Combination Drugs)

此種商業模式的生物製藥公司，通常利用現有 2 種藥物（通常是學名藥）的組合，來開發新的適應症及新價值。大藥廠對這種商業模式並不陌生；他們採取這種策略以減少來自學名藥廠的競爭，並振興舊有品牌，填補產品線中的缺塊，增加患者的依從性。被認為在法規上遇到問題的風險低，財務報酬率高，所產生的藥品亦能受到新專利的保護來對抗學名藥的競爭。在治療愛滋病毒、心血管和其他慢性疾病方面，都可見到以組合藥物方式進入市場的實例。

此商業模式的公司具有藥物配方劑型和製造以及商務開發方面等專長。然而，值得注意的是，藥物劑型配方的開發可能會不如預期地一樣容易執行，且風險可能隨著組合中未知藥物數量的增加而提高。

五、以發展藥物輸送技術為主之商業模式(Drug Delivery)

一些生物技術公司擅長為現有藥物或新型困難的藥物（如蛋白質或 RNA 類藥物）改進藥物輸送的方法。在這些公司工作的員工對於化學、藥理學和藥物的生理/化學性質方面具有良好的知識。如果藥物輸送技術可以應用於各種適應症中的多種藥物類型，將會更有價值。大型製藥公司通常利用這種技術延長專利即將到期的藥物的生命週期。這種商業模式的公司透過將其技術授權給藥廠並收取權利金（通常很低）來創造營收；或是直接出售藥物和輸送方法的組合。DepoMed 是此商業模式的一個典型公司，其專有的 Acuform[®] 技術能夠控制藥物成分遞送到上消化道（GI）管道，已被用於自有藥物的劑型，以及其合作夥伴 Salix 和 Merck 銷售的產品⁹²。

六、以研發老藥新用為主之商業模式 (Re-indication/ Recovery)

公司恢復研究開發舊藥有幾個原因：首先，如果一種藥物非常創新，但因毒理學之外的原因而未成功進入市場，例如在最初鎖定的疾病中治療功效差等，公司將會嘗試為

⁹² DepoMe. Inc. website. <http://www.depomed.com/technology> (last visited: 2017/9/27)

該藥物尋找另一種治療用途；第二，大多數藥廠試圖為成分專利已經過期的藥物尋找新適應症，這樣的策略可以減少部分藥物安全性試驗的成本，亦可縮短上市時間。

運用此商業模式的公司，可能會授權取得先前在晚期開發階段失敗（第二期或第三期臨床試驗不成功）的藥物，並重新執行此藥物用於新適應症之第二期臨床試驗以進行其在新/更好的適應症的概念性驗證；然而，有時候若是法規單位認為藥物新適應症之開發有從臨床前試驗階段開始之必要時，則此時這類公司就必須從臨床前試驗開始進行藥物開發。因此，這類型的公司除了有強大的授權和交易技巧，良好的產業網絡和產品開發專長之外，同時還需要有強大的盡職調查能力才能有效得選定有潛力能開發新適應症之已知的藥物。

通常這種商業模式的運用包含有兩種類型的公司：開發老藥新用的公司及開發平台技術的公司，而這兩類型的公司常會以策略聯盟的方式建立雙贏的合作關係。以平台技術公司而言，其可藉由提供平台技術執行藥物篩選或優化之工作取得服務費，並在藥物開發各個階段性里程碑達成時取得里程碑金及藥物商品化之後獲得權利金；而對於特別專長於老藥新用之藥物開發者而言，則可以透過藥物之銷售或授權藥物取得之授權金及權利金來產生營收。

七、不做研究只做開發(NRDO)商業模式

此商業模式主要是透過授權引進準備進入臨床試驗的候選藥物、專注藥物在臨床試驗階段的開發並在完成臨床概念驗證之後授權出去給國際大藥廠的方式降低藥物開發的風險，詳細說明如下。

貳、NRDO 模式介紹 (No research development only model)

在數以百計的生技及製藥公司當中，可能大約只有 20 家公司有辦法獨立存活下來，尤其對於以研發為主的小型生物製藥公司而言，通常都是不停燒錢在研發投入當中而無法真正

的獲利⁹³。而與研究模式和平台模式相比，以 NRDO 模式為主生技及製藥公司較能規避早期研發與藥物探索期的成本及風險。其主要是因為 NRDO 公司通常選擇授權引進已通過或是及將要完成研究階段（即早期研究、藥物探索和臨床前階段）的創新標的（通常是已經可以開始執行人體臨床試驗或是準備提出試驗用藥(IND)之申請以進入第一期臨床試驗的候選藥物），並專注於臨床試驗的執行，有時甚至可能會直接將藥物推至上市，不過多數時候 NRDO 公司會選擇在臨床試驗進行到一定階段，例如完成臨床概念驗證（通常指第二期臨床試驗完成）及在第三期臨床試驗前或完成第三期臨床試驗後授權出去給大型製藥公司進行接續將藥品推展上市及全球布局的工作。藉由專注候選藥物在臨床的開發，加速有前途的候選藥物通過前期的臨床試驗，避開一路由早期研發到藥品上市之高成本及高失敗率的風險。。

另外，若是以公司營運架構來看，大致上可粗分為內部開發為主或是外包兩類。而 NRDO 公司通常會選擇將大部分藥物開發的工作項目委託給外部的技術服務機構，以減少公司建構、擴展及維持內部研發所需之大量開銷，因此通常以 NRDO 商業模式為主之生技公司的規模都不會太大。例如，根據 Thiel 於 2004 年所整理的報告就指出，當時 AlgoRx（一家於 2001 年成立的美國 NRDO 公司），在只有 14 名員工的狀況下同時執行了 6 個臨床試驗⁹⁴。因為這樣的特性，能夠成功的 NRDO 公司其所雇用的員工大多都是除了在自己所屬的專業領域之外也在整個藥物開發中擁有相當多經驗的人才，才能夠整合並執行藥物開發不同階段所需要完成的各種工作項目。同時公司的經理人也往往在業界十分資深，他們不僅擁有強大的授權和交易技巧，還具有在生技製藥產業中的良好社交網絡。他們擅長產品管理，能夠識別大藥廠所需要的產品屬性以及公司哪些產品適合且可補足哪些大藥廠產品線的需求進而成功地將產品推向大型製藥公司。而 NRDO 公司通常也會避開大藥廠們已經正在開發或是有高度興趣由自己開發的標的，以減少與大藥廠的正面競爭。

除此之外，也因為 NRDO 公司普遍規模較小的特性，委託研究機構（contract research

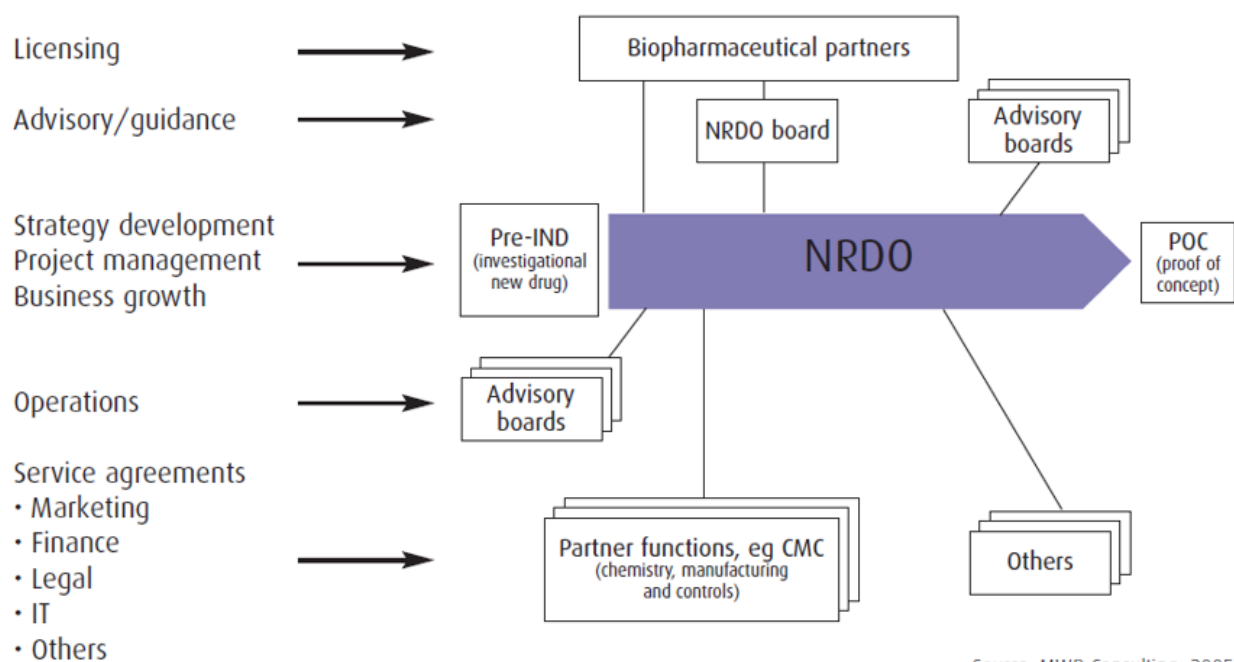
⁹³ Bowden M (2005) *NRDO: theory meets practices*.MWB Consulting.
<http://www.mwbconsulting.com/downloads/NRDO.pdf> (last visited: 2017/9/27)

⁹⁴ Thiel KA. (2004) Goodbye Columbus! New NRDOs forego discovery. *Nature Biotechnology*. 22(9):1087-1092

organization, CRO) 及委託製造機構 (contract manufacturing organization, CMO)或是各種外包廠商對於 NRDO 公司來說就更顯得重要。除了要委託 CMO 進行藥品的生產製造及 CRO 進行各項試驗之外，NRDO 公司也需要透過行銷、財務、法律、資訊等專業服務來幫助 NRDO 公司的整體營運。對於 NRDO 公司而言，CMO 及 CRO 所扮演的角色非常重要，除了委託工作之外，更多的時候雙方是互為策略性的合作夥伴，藉由 CMO 及 CRO 的專業來補足 NRDO 公司本身缺乏製造跟研發人員的弱點，而 CMO 跟 CRO 也從原本只是接受委託的角色，變成能更深入得參與藥物的開發進而提升 CMO 及 CRO 公司的能量⁹⁵。

整體而言，NRDO 模式的營運架構主要就是透過將有潛力的候選藥授權進來之後致力於臨床的開發，提升候選藥品的價值後，在候選藥品發展到一定承度後再授權出去給規模更大的生技公司或是國際大藥廠接續後續開發及藥品上市的工作。而因 NRDO 公司規模較小的特性，常會需要透過許多外部的技術服務機構提供專業的服務，從行政營運面來看，可能需要導入財務、行銷、法律或資訊等專業來協助 NRDO 公司的正常營運。而就藥物開發面來看，CRO 及 CMO 在各種試驗及生產製造與品質管控上的專業、諮詢委員會的專家建議亦或是跟其他生技製藥公司的合作，對於 NRDO 公司來說都是不可或缺的一部分，能夠填補 NRDO 公司的不足(圖八)。

⁹⁵ Bowden M (2005) *NRDO: theory meets practices*.MWB Consulting.
<http://www.mwbconsulting.com/downloads/NRDO.pdf> (last visited: 2017/9/27)



Source: MWB Consulting, 2005 |

圖八 NRDO 商業模式。

第三章 台美運用 NRDO 模式之生物技術公司案例

第一節 美國 NRDO 模式案例

雖然我們無法直接訪問到美國 NRDO 公司，本章節利用網路可以取得的二手資料，篩選出目前還正在營運中的 NRDO 公司，並針對該公司屬於 NRDO 模式之產品的開發及授權合作等策略進行介紹，進而比較台美 NRDO 公司的差異及分析造成差異的可能原因。此外，儘管 Sound Pharmaceuticals, Inc. 並不是一家以 NRDO 商業模式為主的生物製藥公司，本研究亦試圖由訪談中歸納整理 Sound Pharmaceuticals, Inc. 研發長對於 NRDO 商業模式的看法作為本研究分析之參考資料。

壹、美國 NRDO 模式案例介紹

一、TESARO, Inc.

TESARO, Inc，以下簡稱 TESARO 於 2010 年 3 月 26 日於美國德拉瓦州 (Delaware)註冊成立，於 2010 年 5 月開始營運，並於 2012 年 9 月在那斯達克(NASDAQ)股票掛牌上市，其總部設立在馬薩諸塞州(Waltham, Massachusetts)。TESARO 是一家以 NRDO 商業模式為主，並致力於腫瘤治療開發以改善癌症患者的生活品質為目標的生物製藥公司。其主要的營運策略是利用收購及授權在不同開發階段且有潛力的腫瘤候選藥物，透過委託 CMO 生產製造及 CRO 執行各項試驗來進行腫瘤藥品的開發及商業化⁹⁶。目前 TESARO 的公司產品線包含兩個產品 Rolapitant (VARUBI®)、Niraparib 以及一個癌症免疫療法技術平台(Immune-oncology platform)延伸發展出之藥物，除了三個免疫療法技術平台延伸之藥物還在較早期之研發階段，因此不歸類在 NRDO 營運模式之外，其他產品都是在臨床階段或即將進入臨床階段授權進來並以 NRDO 模式進行開發。另外，雖然 TESARO 還是有與單位學術研究機構合作進行較早期的研發，但在公司 2016 年報中，TESARO 也特別指出公司並沒有也沒有打算致力於建立自己的藥物發現及探索能力，而是打算專注於公司認為有潛力及與現有癌症治療藥物有差異

⁹⁶ Tesaro, Inc. website. <http://ir.tesarobio.com/sec.cfm> (last visited: 2017/10/1)

化並且具有明確、潛在快速的臨床和藥物審查途徑之候選藥品的開發⁹⁷。以下將針對符合 NRDO 模式的產品進行介紹(圖九)。

(一) TESARO 符合 NRDO 模式的產品介紹

1. Rolapitant (VARUBI®)

Rolapitant 為一種有效的 neurokinin-1 或 NK-1 的受體拮抗劑，用於預防化療引起的噁心和嘔吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)。TESARO 於 2010 年 12 月與 OPKO Health, Inc 簽署 rolapitant 之專屬授權協議並獲得了 rolapitant 全球之研究，開發，製造，銷售的權利。當時口服劑型的 Rolapitant 已完成一個針對預防化療引起之噁心嘔吐的第二期臨床試驗。在授權大約一年之後，TESARO 於 2012 年初陸續在 25 個國家開始執行三個 Rolapitant 口服劑型針對於預防化療引起之噁心嘔吐的臨床三期試驗，同時於 2013 年也開始進行比較 Rolapitant 口服及靜脈注射劑型的第三期臨床試驗。三個 Rolapitant 口服劑型的第三期臨床試驗於 2014 年年中完成，並在 2015 年 9 月 1 日通過美國食品藥物管理局 (FDA) 核准上市(商品名: VARUBI®)。同時，TESARO 也向歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA) 提交了 VARUBI®之藥品上市許可申請且於 2017 年 2 月得到歐盟人體用藥委員會 (EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 的正面回覆。而 Rolapitant 靜脈注射之劑型也於 2015 年完成其與口服劑型的比較和安全性試驗並於 2016 年 3 月向分別美國食品藥物管理局(FDA) 及歐洲藥品管理局(EMA) 提交了藥品上市許可申請⁹⁸。

2. Niraparib

Niraparib 是一具有口服活性的聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑製劑。目前正在進行卵巢癌及乳癌的臨床試驗。Niraparib 已在晚期癌

⁹⁷ TESARO, INC.ANNUAL REPORT ON FORM 10-K For the Fiscal Year Ended December 31, 2016. <http://ir.tesarobio.com/secfiling.cfm?filingID=1558370-17-1160&CIK=1491576> (last visited: 2017/10/1)

⁹⁸ 註: 美國新藥上市許可申請: New Drug Application (NDA); 歐洲新藥上市許可申請: Marketing Authorization Application(MAA)

症病人的第一期臨床試驗上有相當不錯的成果，因此 TESARO 於 2012 年 5 月向 Merck Sharp & Dohme Corp., (Merck & Co., Inc.的子公司) 簽署授權協議取得與 Niraparib 相關之部分專利的全球專屬授權及部分 Merck 之 Know-how 的非專屬授權以進行研究，開發，製造，行銷及銷售之活動。同時，TESARO 也接續規畫進行 Niraparib 用於實體腫瘤 (solid tumors) 治療的臨床試驗，除了自行開發之外，TESARO 也與其他機構合作評估 Niraparib 與其他治療藥物在腫瘤治療上的各種合併療法。

TESARO 根據 2013 年二月向美國諮詢的結果，決定開始執行 Niraparib 用於治療卵巢癌的第三期臨床試驗(NOVA)。TESARO 針對 Niraparib 總共執行了數個針對不同癌症治療的臨床試驗，除了 NOVA 試驗之外，分別在 2014 年 4 月開始執行其用於具有 BRCA 基因突變之乳癌病人的第三期臨床試驗 (BRAVO)、2014 年 11 月與 Nordic Society of Gynecologic Oncology(NSGO) 合作執行 Niraparib 與 bevacizumab 合併治療卵巢癌病人的第一/二期臨床試驗 (AVANOVA)、2015 年 4 月開始了其用於已接受過 3 至 4 種治療方案的卵巢癌病人的第二期臨床試驗 (QUADRA)、2015 年 5 月與 Merck 合作開始執行 Niraparib 及 pembrolizumab (KEYTRUDA®, PD-1 抗體)用於三阴性乳癌病患之合併療法 (triple negative breast cancer) 的第二期臨床試驗 (TOPACIO)及 2016 年 8 月開始執行 Niraparib 作為卵巢癌第一線用藥的第三期臨床試驗 (PRIMA)。在 2016 年 6 月，Niraparib 針對復發性卵巢癌的第一個臨床三期試驗 (NOVA) 成功的達成臨床試驗的主要試驗指標(primary endpoint)，Niraparib 明顯延長疾病無惡化存活期(progression-free survival, PFS)，因此於 2016 年 10 月提交了 Niraparib 的 MAA 及 NDA 並於 2017 年 3 月 27 日通過美國 FDA 核准用於維持治療復發性上皮性卵巢癌，輸卵管或對鉑類化療完全或部分反應之原發性腹膜癌的成年患者 (Zejula™)。

3. 癌症免疫療法技術平台(Immune-oncology platform)

TESARO 於 2014 年 3 月時與 AnaptysBio 簽署合作暨專屬授權協議，合作開發多種癌症免疫療法之抗體 (immuno-oncology antibodies)，由 AnaptysBio 負責藥物探索 (drug discovery)及早期研究，而 TESARO 則致力於後期藥物的開發及商品化。TESARO 於 2016 年 3 月及 2016 年 7 月分別開始執行 PD-1 抗體(TSR-042)及 TIM-3 抗體 (TSR-022)的第一期臨床試驗。同時，LAG-3 抗體(TSR-033)目前正在進行臨床前的研究，並預計在 2017 年可以進入第一期臨床試驗。不過，因 TSR-033 及其他在此合作案中所共同研發的雙特異性抗體 (bi-specific antibody)藥物屬於早期研究，並不在本研究的研究範中，因此不在此加以詳述。

(二) TESARO 的產品授權及合作模式

TESARO 除了積極向各個機構授權各種不同開發階段藥物進來開發之外，也同時積極尋找產品在不同區域以及用於不同適應症治療之授權對象。

1. Niraparib (VARUBI®)

於 2016 年 4 月 5 日與 Janssen Biotech 及其關係企業 Johnson & Johnson Innovation 簽署合作授權合約，將 Niraparib 在日本以外其他地區用於治療攝護腺癌的專利權授權給 Janssen。並且於 2016 年 9 月 28 日與 Zai Lab 簽訂合作開發與授權協議，將 Niraparib 除了用於 prostate cancer 之外其他適應症在中國開發及商業化的權利授權於 Zai Lab。除此之外，也於 2017 年 7 月 27 日與 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Limited 的子公司) 簽署專屬授權合約，將 Niraparib 在日本區域用於癌症治療及在南韓、台灣、俄羅斯及澳洲等地區除攝護腺癌之外其他癌症治療之開發及商品化的權利授權給 Millennium Pharmaceuticals, Inc。

2. Rolapitant (Zejula™)

於 2015 年 7 月與 Jiamgsu Hengrui Medicine Co., Ltd 簽署授權合約，將 Rolapitant 在中國大陸，香港，澳門及其他中國大陸之領地的開發、生產及商品化的權利

授權給 Jiamgsu Hengrui Medicine Co., Ltd。

產品	適應症	藥物探索	臨床前研究	第一期臨床試驗	第二期臨床試驗	第三期臨床試驗	新藥上市許可申請	上市
Rolapitant (oral)	CINV							
Rolapitant (IV)	CINV							
Niraparib	卵巢癌維持性治療 (NOVA)							
Niraparib	卵巢癌一線治療 (PRIMA)							
Niraparib	卵巢癌治療 (QUADRA)							
Niraparib + pembrolizumab	三阴性乳癌 (TOPACIO)							
Niraparib + bevacizumab	卵巢癌 (AVANOVA)							
TSR-042 (anti-PD-1 mAb)	各種不同癌症							
TSR-022 (anti-TIM-3 mAb)	各種不同癌症							
TSR-033 (anti-LAG-3 mAb)	各種不同癌症							
Anti-LAG-3/PD-1 antibody	各種不同癌症							

圖九 TESARO 主要產品之開發進度。

資料來源: TESARO 公司網站，<http://www.tesarobio.com/en/pipeline>

二、Clovis Oncology

Clovis Oncology (以下簡稱 CLOVIS)致力於透過與各界合作授權取得候選藥物並專注於後續產品開發及商品化的生物製藥公司。CLOVIS 所專長的領域為抗腫瘤醫學，藉由結合精準醫療的策略，發展針對特定癌症病患的群體的藥物及伴隨式診斷 (companion diagnostics)，進而開發出符合市場需求、新穎及對患者群體具備特異性療效的新藥。簡言之，CLOVIS 就是結合精準醫療之新藥開發公司，其策略為針對特定的癌症族群，開發出最佳的治療⁹⁹。

(一) CLOVIS 公司產品介紹 (圖十)

1. 已上市新藥及開發中新藥

⁹⁹ Clovis Oncology website. <http://clovisoncology.com/> (last visted: 2017/10/23)

CLOVIS 目前已有市售產品 Rubraca® (rucaparib) 錠片劑。另一正在開發中的新藥為 Rucaparib，為口服之聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP) 1,2 和 3 的小分子抑制劑。CLOVIS 擁有 Rucaparib 的全球開發權，目前 Rucaparib 在治療卵巢癌方面的適應症應用已進入晚期臨床開發階段。除此之外，CLOVIS 目前也已啟動 Rucaparib 在治療轉移性去勢療法無效之前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer，簡稱 mCRPC)的臨床開發。

具體來說，Rucaparib 是以開發治療卵巢癌的適應症為主，特別是針對 BRCA 基因突變和其他 DNA 修復缺陷的腫瘤患者。新藥申請的適應症範圍包括治療生殖細胞突變和體細胞突變而致癌的 BRCA 突變腫瘤患者。CLOVIS 已於 2016 年 11 月向歐洲提交 Rucaparib 的新藥申請。

除了上述治療卵巢癌的適應症，CLOVIS 也正在開發 Rucaparib 作為晚期卵巢癌維持性治療的標的藥物，目前正在進行 ARIEL3 臨床試驗。CLOVIS 已於 2017 年 6 月公佈了 ARIEL3 臨床試驗的數據。公布結果顯示，ARIEL3 試驗結果達到了試驗設定的成功率，可以針對無進展生存期(PFS)達到改善的目標。根據臨床試驗實驗中的次級終點(secondary endpoint)評估的結果，CLOVIS 已計劃於 2017 年十月提交補充新藥申請(SNDA)，適應症為針對鉑敏感卵巢癌的婦女進行二線治療和後期維持治療。除了前述適應症，CLOVIS 仍將持續針對 rucaparib 在其它 BRCA 和同源性重組缺陷(homologous recombination deficiencies, HRD)¹⁰⁰相關實體腫瘤類型的治療應用上，進行新藥適應症的開發，包括了：乳腺癌，胰腺癌，胃癌，膀胱癌和肺癌等實體腫瘤的治療。

2. CLOVIS 其他做為新藥開發候選標的藥物介紹：

(1) Rociletinib

為一種口服之選擇性表皮生長因子受體抑制劑(EGFR)。CLOVIS 擁有

¹⁰⁰ 同源性重組: DNA 修補損傷的一種方式，利用細胞內的染色體兩兩對應的特性，當其中一條染色體上的 DNA 發生雙股斷裂時，另一條染色體上對應的 DNA 序列即可用來當作修復的模板以修復斷裂前的序列。

Rociletinib 開發及商品化之全球權。然而，於 2016 年第二季，CLOVIS 收到美國 FDA 針對 Rociletinib NDA 申請所提出的完整回覆信 (complete response letter, CRL)，認為 Rociletinib 無法被核准。因此，CLOVIS 終止了所有正在進行之臨床試驗；同時，也因此撤回了向 EMA 一起提交之 rociletinib 的 MAA。不過 CLOVIS 仍繼續提供 Rociletinib 給臨床醫師建議須繼續使用 Rociletinib 治療之患者。目前，CLOVIS 正在持續分析 Rociletinib 之數據，以找出 Rociletinib 是否有機會對於某些特定病患群體具有治療效果並有進行更進一步之臨床開發的機會。

(2) Lucitanib

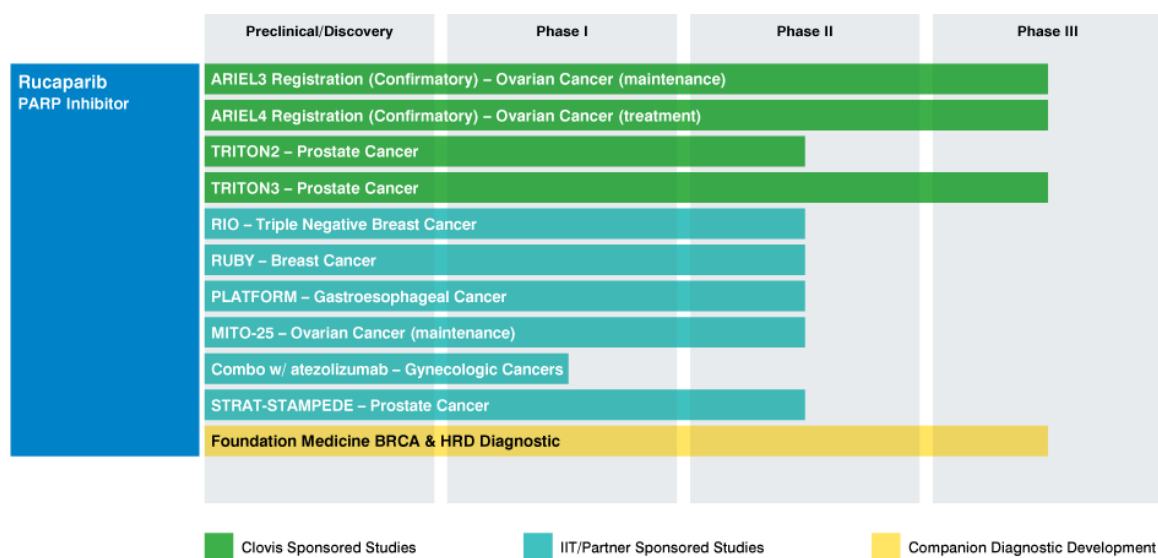
為能抑制血管內皮生長因子受體 1 至 3 (VEGFR1-3)、血小板衍生生長因子受體 α 和 β (PDGFR α/β) 和纖維母細胞生長因子受體 1 至 3 (FGFR1) 之酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 活性的口服抑制劑。目前，CLOVIS 在美國和日本擁有 Lucitanib 開發和商業化權利，並將 Lucitanib 在歐洲和世界其他國家市場（不包括中國）的權利專屬授權給合作夥伴 Les Laboratoires Servier (Servier)。雖然 Lucitanib 過去曾針對乳腺癌及肺癌進行開發，但針對這些適應症的臨床試驗已經停止，不過 CLOVIS 仍持續根據醫生之建議提供 Lucitanib 給需要持續治療之病患。同時 CLOVIS 與 Servier 也仍持續評估 lucitanib 用於其他適應症及其他治療方法之可能性。

(二) CLOVIS 新藥開發合作策略

CLOVIS 本持著針對特定族群治療用之新藥進行開發，目的為能提供癌症患者最適之解決方案並改善癌症患者的生活。CLOVIS 新藥產品開發計劃通常以要針對特定的癌症族群進行治療為新藥開發導向，CLOVIS 同時力求與合作夥伴協同開發與新藥開發標的相關的診斷項目；以此策略，CLOVIS 預期能進一步將所選定的新藥，引導至最有可能使患者受益的最終產品，即所謂提供精準的醫療 –CLOVIS 新藥開發策略旨在

正確的時間對正確的患者提供正確的藥物 –CLOVIS 以新藥開發策略體現對癌症治療的未來與承諾。

總括而言，CLOVIS 策略性得與伴隨式診斷的領先開發商合作來進行新藥物的開發。通過這些合作，CLOVIS 可以靈活地為每個新藥開發計劃選擇最合適的開發技術，以成功獲取藥證，以及獲得能讓新藥進入全球商業化市場的專業知識。



圖十 CLOVIS 主要產品之開發進度。

資料來源: Clovis Therapeutics 公司網站，<http://clovisoncology.com/pipeline/>

貳、美國 Sound Pharmaceuticals, Inc 訪談

一、公司簡介

Sound Pharmaceuticals, Inc（以下簡稱 SPI）是位於華盛頓州西雅圖的一間生物製藥公司。Sound Pharmaceuticals, Inc.（SPI）目前正在開發治療失聰相關的藥物，開發目標為能讓醫生和患者預防和治療各種形式的聽力損失。感覺神經性聽力損失是工業化世界中第三大疾病，估計約影響著 5000 萬美國人。美國國家衛生研究院和疾病預防控制中心的估計數據顯示，單就美國本身每年花費在聽力損失相關的總金額約為 500 億美元，是極具潛力的龐大市場。而 SPI 是第一家開發神經藥物來治療內耳感覺神經疾病的新藥開發先驅。由於 SPI 團隊在分子生物學，免疫組織化學和電生理學方面的專業知識，SPI 團隊已經成功建立了聽力損失和耳鳴的臨床前致病模型，而這些與失聰

相關的致病模型下一步將進一步轉化應用到多項具有新穎性而且成功率極高的臨床試驗。

二、訪談內容

SPI 研發長 Jonathan Kil 醫師淺談 NRDO 模式，歸納出 NRDO 模式的幾個要項：NRDO 模式在現今健康醫療產業中，是一個非常專業的區塊。NRDO 模式常被定義為為了節省時間與成本的藥物開發模式。其策略為利用同一種藥物去開發其他劑型，或將同一種藥物應用在相同或不同的適應症，以節省新藥開發過程中所必須歷經的研究與探索的漫長時間。NRDO 模式因為不需要做額外或全面而廣泛性的前期藥物開發研究，相對下，NRDO 模式的執行會比較類似專案管理的過程，即菁英式的專案項目管理團隊。基於此，團隊選題眼光即必須要獨俱，聰敏的團隊成員也相形重要。但從另一觀點來看，NRDO 模式的風險也高，可以將 NRDO 模式看成是此專案團隊在進行專案過程中，將不同階段性的成果釋出及進行買賣的過程。在專案前期，公司以低於市場的價格買進專案項目後執行，完成後得以更高的價值賣出。目前歸納起來，NRDO 模式新藥開發策略為：賦予藥物新的適應症，或做 hybrid 藥及新劑型，所以有機會可以以較精簡的藥物開發程序例如走 510(k)審查之途徑¹⁰¹來發展候選藥物。

以 SPI 為例，SPI 只專注於耳神經學 Neuro-Otology 的市場，目前整個市場只有 623 位耳神經學專科醫師，是一個非常專業且小眾的市場，所以市場開發可能朝著與 Cochlear Implants 合作的類似模式。同時，SPI 針對耳神經學所開發的藥物也正在尋求其他適應症的應用，例如應用在神經精神病 Neuro-Psychiatry (mental illness)的領域，SPI 的策略為結合神經性精神病的領域，進行專利佈局。

Jonathan Kil 醫師也提到，新藥開發的專利佈局及選擇專利釋出的時機點很重要。一般是在做完概念驗證(第二期臨床試驗)時將專利釋出，不過同時要考量釋出的對象是否有足夠資源或真的能讓專利商品化。以 SPI 來說，SPI 目前的研究雖已有實驗結果

¹⁰¹ 510(k): 上市前通知(premarket notificatio), 為美國醫療器材上市的法規途徑之一, 此途徑是依據 FD&C Act 第 150 節第 k 項所訂定, 因此簡稱 510 (k)。

發表在專業期刊，但整個新藥開發過程仍處在第二期臨床試驗階段，產品概念尚未被驗證，要將專利釋出還太早，所以，SPI 目前專注在加速產品開發的進度。而要加速新藥開發，內部的專家整合就相形重要；此專案團隊（新藥開發團隊）須共同選定對的藥物標的、對的試驗對象、對的實驗設計，也才能產出正確的第二期臨床實驗結果，能讓產品將來有更大的機會上市。

第二節 台灣 NRDO 模式案例

壹、 訪談公司介紹

五個台灣生技公司安排在 2017 年五月至六月進行訪談。如下圖十一所示，我們依據這些公司 NRDO 計畫的進度進行初步分類。智擎生技製藥股份有限公司與寶齡富錦生技股份有限公司均成功的將產品授權出去，並從合作夥伴處獲取權利金；生華生物科技股份有限公司及杏國新藥股份有限公司仍在進行臨床試驗；台灣浩鼎生技股份有限公司近期獲得一美國生技公司的授權並進行 IND-enabling 試驗。在這五個公司當中，智擎生技製藥股份跟生華生物科技股份有限公司是主要實施 NRDO 商業模式的公司，其他三間公司在眾多產品線中僅有一到兩個計劃嘗試 NRDO 模式的運作。這些公司完整的訪談記錄在附件三中。



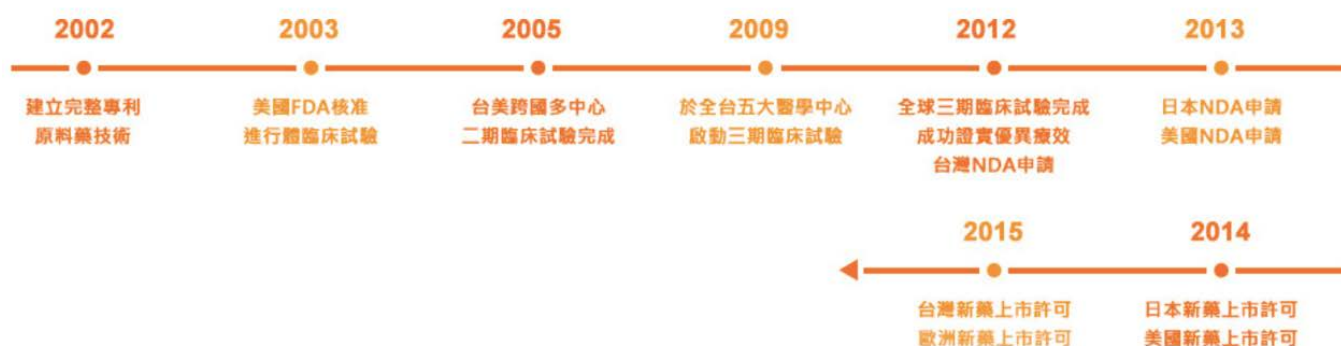
圖十一 參與訪談之台灣生技公司的 NRDO 計畫進度分類

一、寶齡富錦生技股份有限公司(Panion & BF Biotech)

寶齡富錦生技股份有限公司，以下簡稱寶齡富錦，於 2001 年起由美國密西根大

學許引進許振興博士潛力新藥 PBF1681(現在的 Nephoxil®)之使用專利，正式跨足全球專利新藥研發。為了縮短開發至上市時間，寶齡在新藥開發事業上展現卓越的策略規劃執行能力，以核心管理團隊主導策略規劃與實驗設計，執行面委託給國外專業團隊，包括化學結構分析研究與生產製造(CMC)、臨床試驗(CRO)、法規、專利發展策略及商業談判策略等，整個研發過程均力求符合國際規格，成功將藥物研發跨入國際合作與世界授權，順利完成多項國際第二、三期臨床試驗，送件申請台灣、美國、日本、歐洲等主要市場之新藥查驗登記。目前為止，Nephoxil®已於2014年1月及9月率先由授權夥伴 Japan Tobacco/Torii Pharmaceutical 及 Keryx Biopharmaceuticals 陸續取得日本與美國核發之新藥藥證(日本產品名 Riona®、美國產品名 Auryxia™)，2015年1月獲得台灣衛福部核准新藥上市許可，歐洲也於同年9月通過歐盟委員會藥證許可(歐洲產品名 Fexeric®)。

腎臟新藥 Nephoxil(拿百磷®)為寶齡歷經十餘年所成功研發之專利新藥，主要有效成分為藥用級檸檬酸鐵配位複合物(pharmaceutical grade ferric citrate coordination complex)，屬最新一代不含鈣、鋁及重金屬的含鐵型磷結合劑，可在腸道中減少磷的吸收以降低血磷含量，用以治療慢性腎臟病透析(洗腎)患者常見之高血磷症(圖十二)。寶齡保留了全球原料生產權，預備建立符合cGMP的原料藥廠，以供應全球腎臟病人用藥需求，打造台灣成為世界新藥生產中心。。



圖十二 Nephoxil® (拿百磷®)之主要開發時程

二、台灣浩鼎生技股份有限公司(OBI Pharma)

台灣浩鼎生技股份有限公司，以下簡稱浩鼎，於 2002 年成立，專注於研發 Globo Series 免疫抗癌新藥以啟動人體免疫系統機制來治療甚至預防癌症。因為其藥物研發之動機創新，並同時結合中央研究院充沛的研究能量，十五年餘來，浩鼎生技擁有諸多專利技術平台以用來創新癌症免疫治療方向。

近年來浩鼎生技更從原來大分子免疫抗癌藥的領域，跨足到大分子抗體以及小分子抗癌藥領域，以發展全方位抗癌產品為策略將浩鼎生技推向橫跨大分子和小分子抗癌產品市場。2017 年初，浩鼎生技首度自美國加州 Threshold Pharmaceuticals 引進具發展前景之小分子抗癌藥物 OBI-3424。對於我們而言，浩鼎生技 OBI-3414 授權轉入浩鼎的商業模式不論是在時間點上或者授權的階段皆符合我們預設的條件，因此我們選擇 OBI-3424 作為我們做研究的標的。OBI-3424 為一化療前驅型新藥，它會選擇性地在 AKR1C3 酵素作用下，釋出強效 DNA 烷基化劑；這種選擇性的啟動機制，OBI-3424 與傳統烷基化藥物，如 cyclophosphamide 與 ifosfamide 有很大區別。

根據文獻，AKR1C3 在多種抗藥性及難治癌症的腫瘤細胞中均有過度表現，舉例來說，大多數肝細胞癌病人即有 AKR1C3 高度表現。OBI-3424 在臨床前動物試驗中，展現了高度抗癌活性，並且對肝細胞癌標準治療藥物 sorafenib 有抗藥性的動物也有效果。在去勢動物中，AKR1C3 的表現量會提升，因此去勢抗性攝護腺癌亦為 OBI-3424 的開發方向。另外，美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute)也正進行臨床前試驗，研究 OBI-3424 用於治療 T 細胞急性淋巴性白血病的效果。此產品另一個特色是，可用免疫染色法測量 AKR1C3 表現量；亦即試驗將可選擇 AKR1C3 高度表現的病人，以辨識出最可能對 OBI-3424 藥物治療產生良好抗癌反應的病人，有利於依此制定相對精準的臨床發展有效策略。

據雙方合約，Threshold 將移轉 OBI-3424 所有權。及臨床前及製造相關數據予浩鼎；浩鼎將支付 Threshold 一次性款項，未來則不需另行支付 Threshold 任何款項或權利金。這項轉讓除了亞洲區部份國家外，浩鼎將取得 OBI-3424 的全球智慧財產及其商務、開發與生產權利。

三、杏國新藥股份有限公司(SynCore Bio)

杏國新藥股份有限公司(股票代號：4192)，以下簡稱杏國。於 2008 年，杏輝醫藥集團以卓越的研發經驗，結合國家衛生研究院新穎小分子新藥的研發成果與能量，成立"杏國新藥股份有限公司"並技轉國衛院兩項癌症用藥之階段性研究成果(SB01 與 SB02)進行後續之藥物開發工作。目前杏國共計有五個產品線(SB01、SB02、SB03、SB04 及 SB05)，其中治療人類乳突病毒(HPV)引起之生殖器疣(俗稱菜花)之植物新藥 Veregen® 酚瑞淨®軟膏(SB03)已上市，其餘四項各在不同研發階段。根據論文主題，本研究主要針對 SB01 及 SB04 兩項較符合 NRDO 模式的專案進行訪談。SB01 的作用機制為透過抑制微管蛋白聚合(anti-microtubule)原理，產生兩種抗癌的效果，一為抑制癌細胞分裂增生，二為腫瘤血管阻斷劑(vascular disrupting agent)。目前 SB01 已通過美國 FDA 及台灣 TFDA 核准進行頭頸癌新藥之第二期臨床試驗。另外，SB04 為老藥新用之研發專案，用以治療乾式老年性黃斑部病變，已於 2012 年六月在美國進行第二/三期臨床試驗，並且於 2013 年 2 月獲得台灣食品藥物管理局(TFDA)核准在台執行第二/三臨床試驗。目前杏國除持續進行 SB04 在台灣的臨床試驗之外，也同時尋找國外的合作夥伴。杏國已於 2015 年 5 與韓國 AJU PHARM 公司簽署授權暨共同合作開發契約，將 SB04 在韓國區域的專屬銷售權力授權給 AJU PHARM 並協議由 AJU PHARM 公司負擔 SB04 在韓國區域的部分開發費用。

四、生華生物科技股份有限公司 (Senhwa Biosciences)

生華生物科技股份有限公司，以下簡稱生華，成立於 2012 年，並在 2013 買下 Cylene Pharmaceuticals 全部新藥技術資產，包括 CX-4945, CX-5461 (SHP01-1) 和 SHP01-2-B。關於 CX-4945 的開發，2014 年 2 月，生華向 FDA 提交了 IND，預計對 CX-4945 用於治療膽管癌進行第一/二期臨床試驗，該試驗於 2014 年 6 月在美國開始，隨後 2015 年在韓國和台灣開展。2016 年 12 月，CX-4945 膽管癌新藥獲美 FDA 核准為孤兒藥資格。2017 年 1 月在美國 ASCO 胃腸癌研討會上發表了臨床 I 期研究的結果。關於 CX-5461，2015 年 10 月獲選為獲選為 2015 年加拿大 SU2C-CBCF 抗乳癌夢幻團隊之

用藥，2016 年 3 月生華與加拿大癌症臨床試驗研究群(Canadian Cancer Trials Group)簽訂臨床試驗合約，以執行 CX-5461 治療實體腫瘤與乳腺癌的第一/二期臨床試驗。同時，與澳洲墨爾本 Peter MacCallum 癌症中心的一個研究團隊共同合作，在 2013 年正式進入 CX-5461 治療血液惡性腫瘤的第一期人體臨床試驗。尚處於早期研究階段，SHP01-2-B 於 2016 年 9 月便成功地以新台幣 128,000 元（少於 4,000 美元）授權給 Chaperon Therapeutics。

五、智擎生技製藥股份有限公司 (PharmaEngine)

智擎生技製藥股份公司，以下簡稱智擎，創立於 2003 年 2 月，其成立的概念是以國際策略聯盟之方式，利用”No Research, Development Only (NRDO)”及”Networked Pharma”的模式，降低新藥開發的風險。智擎公司目前共有三個新藥專案在進行中，其中安能得® (ONIVYDE®, MM-398, PEP02) 為奈米微脂體之喜樹鹼類抗癌藥物，主要是用於治療接受過標準化療藥物 gemcitabine 治療後失敗之轉移性胰臟癌病人，其於 2015 年 10 月分別獲得台灣衛生福利部(Taiwan FDA) 及美國食品暨藥物管理局(US FDA)核准，並於 2016 年 10 月獲歐洲 EMA 新藥上市許可。另外，PEP503 (NBTXR3) 為一種惰性的結晶狀之奈米鉛氧化物可作為放射線治療提升劑(radioenhancer)，目前已在歐洲及亞太地區數個國家進行軟組織肉瘤跨國樞紐性臨床試驗並且在台灣進行的直腸癌第一/二期臨床試驗以及頭頸癌第一/二期臨床試驗也正順利收案。此外，智擎也於 2013 年 1 月與廣州必貝特醫藥技術有限公司簽署合作暨委託研究合約，雙方將共同合作設計並委託合成癌症候選新藥 PEP06，目前正在進行候選藥物篩選階段 (lead optimization) 之研究。根據論文研究之主題，本次訪談以 PEP02 及 PEP503 這兩個較為符合 NRDO 模式的專案為主。

貳、與 NRDO 台灣公司訪談的綜合提問歸納

除了針對每間訪談公司的特定問題之外，我們也詢問下述六個綜合性的問題，包括：

以 NRDO 模式執行新藥開發的最大挑戰是什麼？何種外部資源的取得，能夠幫助公司克服第一題所提的挑戰？如何選定授權進來的標的？技術評估準則為何？如何訂出規則來決定計畫是否終止？如何選擇授權出去的夥伴及決定授權時機？及如何選定 CRO 或 CMO 的合作對象？困難處為何？

以下，本研究將整理各公司針對這六個問題的回答並且歸納出五項 NRDO 模式的營運要點。

（一）以 NRDO 模式執行新藥開發的最大挑戰是什麼？

1. 選定授權引進標的

多數公司認為，以 NRDO 模式執行新藥開發最大的挑戰之一，為選定授權標的。在 NRDO 模式下授權進來的標的，一般來說是已完成研究及臨床前試驗階段的藥物，進入人體臨床試驗的挑戰及風險仍然不小，如何精準的選題，對未來藥物開發專案的成敗有決定性的影響，智擎、生華及浩鼎均認為此為最大挑戰之一。生華表示，此刻的風險評估非常重要。

2. 資金

藥物開發的過程中，臨床試驗的設計管理收案，CRO/CMO 的參與等等，均需要大量的人力及資金去支援控管，對一間中小型公司來說，是極為龐大的一筆費用。資金對公司來說有時甚至為事關存亡的關鍵問題，如何持續募資或藉由授權取得穩定的資金來源，杏國、浩鼎及智擎認為亦是一大挑戰。

3. 有經驗的管理階層

在 NRDO 營運架構下，由於著重在藥物開發之臨床試驗的階段，從授權選題引進標的、藥物開發流程的委託控管、尋找授權夥伴等等，每個環節都需要專家及對藥物開發流程極為有經驗的人士參與。寶齡富錦與杏國均認為優秀專業人才的取得也為一大挑戰。寶齡富錦指出，藥物開發過程從 IND-NDA 有經驗的人以及擅長

國際授權的經理人等，因為國內較少相關產業因而人才難尋。另外，浩鼎認為，授權標定引進之後，其未知性仍然很高，資源資金如何妥善運用以及時間如何掌控，對 NRDO 專案成敗也是很大的挑戰；杏國也提到，每個新藥由一個專案團隊負責，但一個公司的資源有限，有時團隊與團隊之間彼此爭取資源會有衝突，如何分配資源與協調也是一門學問。寶齡富錦認為，藥物最核心的價值就是藥的品質，也是根本的需求，藥的品質不一，難以判斷臨床試驗成果不好是藥本身還是藥無療效，因此每次能穩定生產同樣品質的藥物，才能有相對應的臨床試驗結果，而如何確保每批次都是同樣高品質的藥，即是一大挑戰。

表五 以 NRDO 模式執行新藥開發的最主要挑戰

授權引進標的	智擎	生華	浩鼎
資金	杏國	浩鼎	智擎
有經驗的管理階層	寶齡富錦	杏國	

(二) 何種外部資源的取得，能夠幫助貴公司克服前述的挑戰？

1. 科學顧問委員會 Scientific Advisory Board, SAB

這些 NRDO 公司大都設有科學顧問委員會，從最初的授權標的引進及相關風險評估，某種疾病（適應症）、藥物作用機轉、初期研究及臨床前資料的分析解讀判斷等等，僅有本領域的專家有能力識別並提出較精準的意見；藥物開發專案開始進行之後的許多重大決策，科學顧問委員會均扮演重要角色。NRDO 公司-智擎及生華均認為強大的科學顧問委員會能幫助公司克服許多挑戰。生華更強調，公司內部科學顧問委員會比一般外部諮詢專家更重要，原因在於他們對公司擅長的領域有深入了解，可以比外人提供更有效的協助與建議。

2. 資金（政府的補助計畫、創投、股東）

浩鼎及智擎認為，NRDO 模式的成功與否與資金的穩定度有非常大的關係。而資金的穩定度，常取決於股東的信心（公司進入資本市場後，小股東的信心常跟隨

著大股東變動)。創投因為設有停損點，投資觀察期較短，短時間內極可能將資金移出，造成資金不穩定。所以背後是否有強悍穩固的大股東非常重要。杏國則指出，政府經費的補助及創投的投入，均有助於解決公司資金短缺的挑戰。

3. 合作夥伴(CRO, CMO)

寶齡富錦指出，藥物開發計畫的擬定，是以證實藥物療效、通過法規以獲得上市許可為目標，因此，優秀專業的合作夥伴，是藥物開發過程種種挑戰的極重要資源。以寶齡富錦為例，他們合作的夥伴一定是 FDA/GMP-certificated 的 CMC 廠，CRO 也必須是符合並熟悉國際標準規範，並在該適應症十分專精的公司。

表六 能夠幫助 NRDO 公司克服挑戰之外部資源

科學顧問委員會/顧問	智擎	生華	
資金	杏國	浩鼎	智擎
合作夥伴 (CRO, CMO)	寶齡富錦	智擎	

(三) 如何選定授權進來的標的？技術評估準則為何？

可經由專家團隊學術報告、展會媒合，或於學術會議上遇到適合的標的物。授權標的的選定，除了專業判斷，也帶有些運氣機緣的成分，有時得有天時地利人和的配合，因此，排除難掌控的因素之外，我們想要知道這些 NRDO 公司挑選標的物的準則、考量因素。

1. 藥物作用機轉 MOA (mode of action)

智擎與生華均認為授權引進標的藥物的作用機轉是考量因素，比如說，以治療癌症為例，是以何種作用機轉達到治療癌症效果？此種藥物作用機轉是否具有一定的新穎性？是否為新的作用機制？

2. 專利保護

智擎與生華均認為候選藥物的專利品質及專利佈局是個重要考量。智擎強調，在授權評估的過程中，要深入分析及檢視授權標的實驗結果跟數據。專利的保護要符合公司對此授權標的發展規劃，專利的保護的完整度以及是否符合公司的商業發展策略也是重要因素之一。

3. 市場競爭性

產品的市場永遠是一個必須考量的因素。生華、杏國與寶齡富錦都提到這一點。生華認為，了解標的物相關適應症的競爭環境(competition landscape)是非常重要的；杏國挑了一個可為孤兒藥用途的標的，可短時間收案，孤兒藥獨占 (orphan drug exclusivity) 制度在美國可享七年獨賣期 (market exclusivity) 的保障；寶齡富錦更

強調，選題是“市場導向”的，必須著眼在有能力掌控也有足夠需求的市場。

4.符合公司專長

符合公司專長是很重要的自身能力的考量，因為藥物開發本身已經存在很多不確定因子，候選授權標的若符合公司專長，可以減低失敗的機率。生華提到，以選擇自己公司專長領域之授權標的為主，可以讓風險評估較準確；比如說，浩鼎的專長為乳癌，所以選擇的適應症方向以此為出發點；寶齡富錦特別強調，做自己擅長的事非常重要，了解自己公司的長處跟短處，專長在哪裡，公司專長要能跟選題標的能夠吻合，公司的能量分佈跟戰略規劃要清楚。

5. 標的藥物的開發階段

一般而言，NRDO 公司為了降低風險，通常都是選擇臨床前研究已完成或是將近完成的授權標的，不過智擎也提到，雖然 IND ready 的狀態是最理想的授權時機，能即刻進入臨床試驗階段，但越成熟的技術理論上授權金也會越高所以也要考慮到公司的資金是否足夠。

表七 授權進來之標的的選擇

藥物作用方式 MOA (mode of action)	智擎	生華	
專利保護	智擎	生華	
市場競爭性	生華	杏國	寶齡富錦
符合公司專長	寶齡富錦	浩鼎	生華
標的藥物的開發階段	智擎		

(四) 如何訂出規則來決定計畫的前進或終止？

NRDO 模式下，隨著授權標的引進到臨床試驗的進行，有很多關鍵點需要做出重大決策，Go/Kill 的決定是否有規則可循，誰參與誰是實際最後決定者？訪談的結果如下：智擎通常參照科學顧問委員會(Scientific advisory board, SAB)的決議；寶齡富錦強調，計畫開始規劃時，最好先有一個完整的 roadmap 以及 decision tree(產品開發計畫書)，

可以在面臨重大事件時有所依據，最終，Kill or Go 由科學顧問委員會提出意見，CEO 最後裁定；杏國及浩鼎，同樣會先諮詢科學顧問委員會的專家意見，最高決策權力為董事長；生華則認為，計畫的未知及可變性太大，決策會依當時情況而定，即使有事先訂定條件，也很少會依照執行。

表八 訂定決定計畫繼續進行或終止之規定的方法

由科學顧問委員會決定	智擎	
科學顧問委員會+CEO 裁決	寶齡富錦	
科學顧問委員會+董事長裁決	杏國	浩鼎
無特定規則/視情況而定	生華	

(五) 如何選擇授權出去的夥伴及決定授權時機？

如何選擇授權出去的夥伴，以及決定授權的時機，這兩個決策與資金息息相關。授權出去的夥伴挑得好，可能出得起好價格，也能好好發展這個藥物，若不是買斷，日後還會續有權利金可進帳；授權時機對，產品賣相好價錢就會高，讓公司不至於陷入財務危機。

1. 找尋授權夥伴：資料庫、大藥廠、研討會、產品線相符

找尋授權出去的夥伴有許多不同的管道：生華以商業資料庫 GlobalData 找尋與自己公司產品有關的大藥廠；智擎也會以參加國際研討會的方式找尋目標客戶，通常是以大藥廠為目標；寶齡富錦仍強調“產品相符”的概念，一來目標客戶對產品會較有興趣，由於目標客戶可能有相關的實戰經驗，對於市場通路熟悉，對於類似藥物推廣上市較得心應手，另外，“門當戶對”的合作夥伴，願意認真看待授權商品，提供足夠且專長的資源發展此項藥物（智擎亦提到大藥廠有時有接受授權但不開發的風險）。

2. 授權時機：愈快愈好

大部分的公司都會在開發過程中積極尋找，愈快授權出去即可換來資金。杏國授

權進來新的標的就會開始物色未來目標客戶；智擎也是一旦產品有好的實驗數據就會積極尋找目標客戶；生華強調，一旦有好消息發布，或臨床試驗有正向結果的跡象，就會開始跟選定的對象接觸。

表九 授權對象及決定授權時機的選擇

商業資料庫	生華		
國際會議	智擎		
大藥廠	生華		
產品線相符	寶齡富錦	生華	
時機：越快越好	智擎	生華	杏國

(六) 如何選定 CRO 或 CMC 的合作對象？困難處為何？

CRO 與 CMO 是 NRDO 公司在藥物開發過程中，最重要的合作夥伴，事關臨床試驗是否成功，也就關係到此藥物的開發是否順利，這是一個高度專業的領域。NRDO 公司都對自己合作的對象選擇十分慎重。

1. 智擎認為不同的 CRO 跟 CMO 之專業及擅長的領域都有所不同，要依照自己的產品需求來選擇。不僅如此，也要從各方面來評估 CRO 跟 CMO 的品質。以 CRO 來說，就要審慎評估 CRO 有沒有符合 GLP 的規範、試驗數據的正確性、報告的品質、其監控試驗的經驗和試驗之品質、對試驗藥品、試驗設計的了解等，都有很大的影響。在 CMO 則要考慮有沒有符合 GMP 的規範、有沒有生產過類似的產品、CMO 廠的設備等方面。這些部分有些可從 CRO 跟 CMO 提供的文件及資料可以看出該公司是否夠資格。CRO 跟 CMO 是否有足夠的人力也是需要考慮的因素，不希望因為人力不足的原因拖延到實驗及藥品生產的進行。另外，CRO 跟法規單位及醫院的關係是否良好也很重要，對於日後臨床試驗的進行及與法規單位的溝通會有很大的幫助。

2. 寶齡富錦認為藥的品質是核心最根本的需求，藥的品質不一，難以判斷臨床試驗成果不好是藥本身品質不良所導致還是藥無療效，因此每次能穩定生產同樣品

質的藥物非常重要。大型 CRO/CMO 公司並非首選，大公司有可能只派出次級團隊跟較少的資源及心力，必須找願意提供好的團隊，配合度高，好溝通，但有足夠專業水準的 CRO/CMO (ex. US 前 20 大)，符合法規單位的種種規範。另外，專長的疾病領域相符及其他面向，比如說通路及醫師人脈，有助於收案順利等，都是需要考量的因素。

3. 生華針對 CMO 選擇的考量的部分提到若候選藥物授權進來時，是使用國外的 CMO，那麼為了能夠掌握候選藥物的品質及避免更換 CMO 之過渡期所帶來的風險，一開始會沿用原來該計畫所用的 CMO，然而長期考量會朝向與本土的 CMO 合作為目標。在轉換過程中，會有同時使用兩家 CMO 製造同一個藥的時期，以便順利移轉製造商，但不影響臨床試驗的進行。而針對 CRO 選擇的部分則因臨床試驗通常是多國多中心的試驗，偏好選擇與兩個（或以上）CRO (其中有一者是 Lead CRO) 公司合作，這樣的安排可以藉由 CRO 間的競爭，提高效率。

4. 浩鼎對於 CRO/CMO 的選擇以品質為主要考量，公司有自己的科學顧問團隊、關鍵意見領袖(Key opinion leader, KOL)團隊及臨床評估團隊，在合作對象的專業及判斷上很有經驗。

表十 CRO 或 CMO 之選擇條件

智擎	1. CRO/CMO 的能力必須符合開發產品的要求 2. 須具備高度專業且有良好的品質 3. 公司人力資源要充足 4. CRO 最好與 FDA 及醫院有良好關係
寶齡富錦	1. CRO/CMO 的能力必須符合開發產品的要求 2. 須具備高度專業 3. 要有好的團隊且配合度高
生華	1. 初期採用最初授權方合作的 CMO 公司，長遠目標是在當地找合作的 CMO 2. 多國多中心試驗，傾向於與兩家以上的 CRO 公司合作
浩鼎	1. 以品質為主要考量 2. 科學顧問團隊、KOL 團隊及臨床評估團隊

因此透過以上各公司針對這些相關問題的回答，我們統整出了五項實際執行 NRDO 商業模式時的相關要點為：

- (一) 最主要的挑戰為找出好的 in-licensing 的標的，可被利用的資金的多寡，以及經驗豐富的管理者。
- (二) 科學顧問委員會(SAB) 在選擇 in-licensing 標的以及決定專案執行/不執行(Go/Kill) 扮演著重要的角色。
- (三) 產品的作用機轉(MOA)，專利保護和適應症為授權轉入時需要考慮的三個主要的重點。
- (四) 在授權轉入產品之後儘早接觸有可能成為潛在買主的大藥廠。
- (五) 在選擇 CRO/CMO 時要考慮開發的產品與 CRO/CMO 的專長是否能夠相符合。選擇合作對象的時候，合作對象的專業程度是考慮的重點。

第三節 台灣與美國 NRDO 案例的差異

根據前兩節的內容，本研究在比較台灣及美國 NRDO 公司時發現，相較於台灣 NRDO 公司之案例，美國 NRDO 公司，多具備較完備之新藥開發的專業資源；對於授權引進之候選藥物有較完整的開發策略，經常會以多種適應症進行開發；而且在開發過程中也有較多元的合作模式，靈活地運用不同合作或是授權的模式規劃最合適之藥物開發策略。本研究在比較 4 家台灣與美國 NRDO 公司從 2013 年至 2015 年的總資產(表十一)及觀察其各自的財報之後推論，造成上述差異最主要的原因可能為台灣與美國公司資金大小之不同。

表十一 台美 NRDO 公司 2013- 2015 年總資產比較

Company	Total Assets (in thousands USD)		
	2015	2014	2013
TESARO	255,281	260,385	135,578
CLOVIS	713,386	786,206	649,635
生華	26,093	31,305	28,182
智擎	107,953	98,152	91,467

*匯率以 USD:NTD= 1：30 計；

資料來源： 各公司網站所揭露之資產負債表

台灣募資管道有限，主要依賴政府投注、創投及企業法人早期的投資。政府資金包括創業競賽獎金，政府創業貸款等，但這些政府的獎勵或補助對於時間及資金成本極高之新藥開發的公司而言，幫助並不大。因此大多數台灣中小型的生技及生物製藥公司還是以創投或是企業法人為早期主要資金的來源。然而，如同智擎在訪談中所提到，台灣投資人普遍對於生技產業還不夠了解，加上新藥開發時間長，資金需求高，在不了解產業特性加上又希望能在短期就獲利的狀況下，台灣投資人很難接受投資新藥開發所需面對的風險並持續投資。智擎也以其過去所碰到的困難來舉例，當時在 PEP02 還正在進行第二期臨床試驗加上 PEP02 又還沒有授權出去的狀況下，大股東們當時對於增資就會比較猶豫；而創投亦有其投資停損點之設定，需要在一定的時間內出場。因此，台灣生技類公司就算能在早期順利獲得第一筆資金，但在尚未有具體成果(如取得授權金或藥物上市)前，公司經營管理者仍

持續面對投資者出場之壓力。此時公司雖可考慮上市、上櫃，但有礙於目前台灣資本市場的結構以及政府過度保護投資人以至於對生技類公司上市櫃之規定日趨嚴格的狀況下，導致台灣生技類公司之資金非常有限。相較之下，美國資本市場相對開放，募資管道自由、健全且快速，加上具有多元及多層次的資本市場，有些公司雖無獲利，但仍可以透過上市要求較低之股票市場，公開發行公司股票募集基金¹⁰²。因此，整體而言，美國生技類公司的資金都較為充裕，而這樣的現象也可能導致台灣與美國 NRDO 公司在新藥開發策略運用上之差異，包含：

1. 資金充份的美國公司進行 NRDO 模式開發時，具備了許多優勢，例如，對欲授權引進之候選藥物有較多的選擇、開發過程中合作模式多元及授權方式靈活，通常會根據公司對候選藥物商品化之規劃，分區域或是分不同適應症再授權給其他合作夥伴，並且保留公司本身在部分區域或部分適應症之權利。
2. 以選題及臨床進行的廣度與完成度的面向觀察可看出，台灣的開發標的雖具備方向的正確性，但因財務狀況與美國 NRDO 公司相距甚遠，故開發主軸多半選擇小眾市場，挑選罕見疾病如胰臟癌進行標的投資，藉由取得孤兒藥資格認定享有財務上之優惠及較快速與彈性的藥物審查流程，以降低市場風險，同時在開發過程中較容易符合台灣政府的優惠措施所規範的條件範圍。
3. 在資金用途及投注的目標上，也反映出美國與台灣的 NRDO 公司因為產業規模與開發策略而有所不同。台灣的 NRDO 公司對於資金多謹慎用度，開發規模小，同時選擇授權或技轉成本較低的候選藥物再進行特定方向的專題開發。而美國 NRDO 公司則因整體的產業環境相對健全，使得其在成立不久之後即有機會公開發行股票進而在最短時間內經由自由資本市場獲得大量的資金，所以可以在早前就取得充份的資金讓有潛力的新藥能夠順利完成第一期或第二期臨床試驗。因此，美國 NRDO 公司在規劃藥物開發策略時較不受限於資金不足之限制，不論是在臨床試驗的規劃或是與其他機構的合作上，都較能以最有利於候選藥物發展之方向來進行。

¹⁰² 美國股市基本介紹。http://supertradeasia.com/?page_id=42 (最後查閱日期: 2017 年 10 月 10 日)

第四章 NRDO 商業模式成功要素的分析

第一節 問卷內容

為了搜集參與者對於問卷的回應，此份問卷張貼在網路上，連結如下：

(https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdgksUZH4DszfEXTjcwPcJPTwYBB2ZhylsQ0E8fKCqHbgA8OA/viewform?c=0&w=1&includes_info_params=true)

至 2017 年 7 月 27 日為止，共九位問卷受訪者回答了這份問卷，其中兩位因為沒有實際參與 NRDO 模式的運作因而資格不符，其回應未納入紀錄。我們能夠依據受訪者公司的地理位置，區分它們是台灣或美國的公司，但在七個符合資格的問卷受訪者中，僅有一位曾在美國的 NRDO 公司工作，因而此份問卷的初步分析，並未依據美國或台灣的地理位置而分組。設計了與 NRDO 模型有關的 20 個問題問卷，利用問卷調查的方式來進行研究。除前兩個問題是收集參加者的背景信息之外，其餘 18 題的問題如下表五所示。

如第一章第三節研究方法中之概述，第 3-16 題是根據 Cooper 和 Kleinschmidt 所提出的五個主要面向而設計，而這五個面向分別為流程(Process)、組織(Organisation)、策略(Strategic)、企業文化(Culture)和承諾(Commitment);而第 17-20 題則是利用 Rautianinen 所提出之生物製藥產業外部關鍵成功因素而設計。主要受訪者為負責新藥開發或公司策略的高階管理人員或公司負責人。因為 NRDO 公司的運作模式為本論文的探討的重點，因此由這些運作模式的 NRDO 公司的運作策略、營運系統、營運狀況、資源、成員素質和大環境就成此論文問卷問題想要挖掘的重點。問卷第三題和第五題主要是要知道這些受訪公司對於新藥開發程序的重視程度；第四跟第六題是關於公司策略對於新藥開發的重要程度和團隊人員對於策略的認知；第七、十二、十四和十五題題則是要了解團隊以及人才的投入程度；十三題著重在企業文化；第八、九、十和十一題關於新藥開發專案組織的形成方式；十六題是相關於人力資源；最後的十七至二十題則是想了解外界環境對 NRDO 公司會有甚麼樣程度的影響。而這些問題可以拼湊出要成功運作一個 NRDO 公司的營運模式重要的關鍵點是甚麼，而讓我們可以探討出一個方法來幫助此類公司的運行。

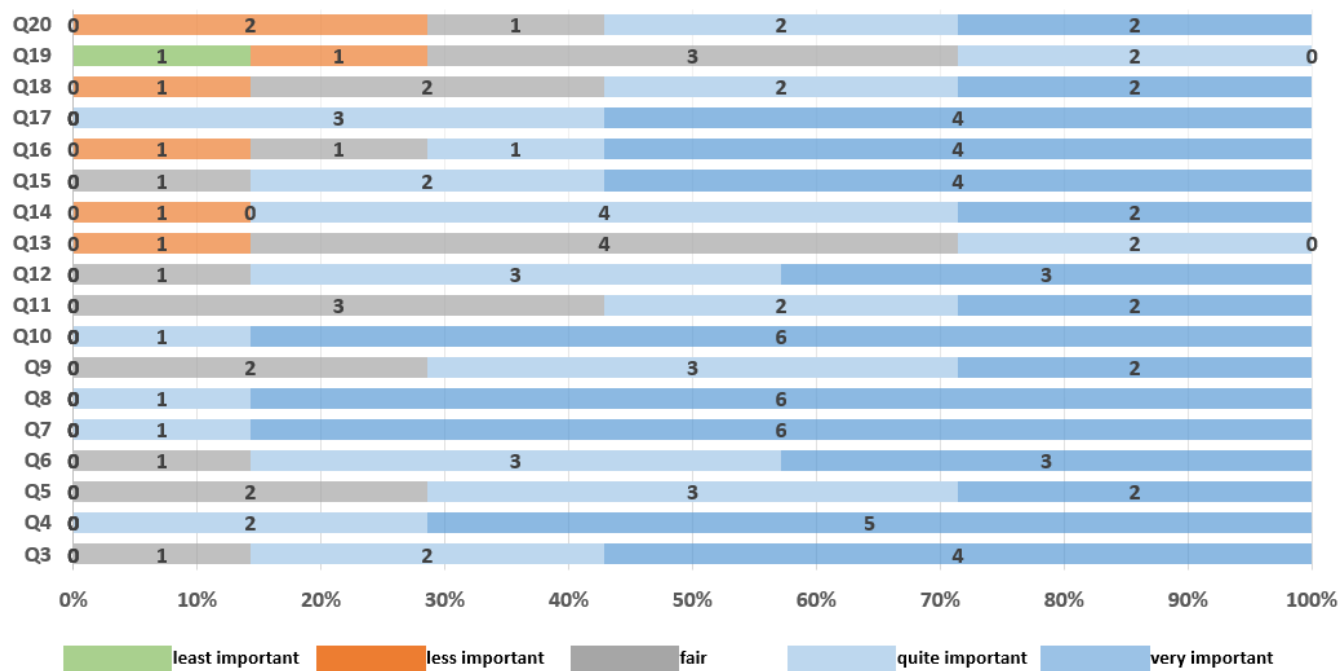
表十二 問卷調查題目

問題三	在公司決定授權藥品之前，有一個很好的商業案例的重要性（包括詳細的市場和技術評估，以及財務和業務分析？
問題四	對公司而言有明確新藥開發策略的重要性？
問題五	對於公司的藥物開發過程而言，訂定明確的 Go /Kill 之決定點有多重要？
問題六	向所有員工清楚得溝通及解釋新藥開發在公司業務目標中所扮演的角色對於公司而言有多重要？
問題七	為了實現公司開發新藥的目標，擁有足夠的資源（包括人力和資金）有多重要？
問題八	在新藥開發的專案中，一個全權負責產品開發之產品經理的重要性？
問題九	從專案開始到專案結束都有特定一位專門的專案負責人有多重要？
問題十	確保計畫團隊成員（包括外部合作夥伴）能夠時常藉由專案定期更新會議、進度審查、問題決議會議而有良好且頻繁的互動的重要性？
問題十一	確保由外部合作夥伴（供應商或合作夥伴）所做之決策能夠被快速且高效地處理的重要性？
問題十二	高階管理層在新藥開發項目中扮演著核心角色，並且密切參與 Go / Kill 計畫及費用支出決策的重要性？
問題十三	諮詢員工想法及意見對新藥開發或整個公司的發展的重要性？
問題十四	對公司而言，高階管理人員的薪酬或獎金計劃以新藥的成果作為依據的重要性？
問題十五	新藥開發之成果是否有被準確衡量的重要性？
問題十六	高階管理人員在企業內部是否展現企業家精神的重要性？
問題十七	與大型製藥公司或知名生物技術公司建立合作關係的重要性？
問題十八	與知名學術界或研究機構之合作連結的重要性？
問題十九	公司位在一個具有良好基礎建設的生技聚落的重要性？
問題二十	擁有政府在法規或租稅獎勵方面的支持有多重要？

資料來源：本小組自行設計（中文翻譯版本）

第二節 問卷調查結果

將所有答案統整後以熱圖（heat map）呈現(圖十三) 發現所有 7 名受訪者對大多數問題都有共同的想法。但是，對於問題 13，16，18，19 和 20，受訪者的意見較為分歧。從問題 13 的回答中我們可以發現有兩位受訪者認為徵求員工的想法及意見對於新藥開發或是整個公司發展而言非常重要，但有 4 位受訪者認為其重要性不高且有一位受訪者認為對於新藥開發或是整個公司發展而言員工的意見及想法並不重要；從第 16 題可發現，來自不同公司的受訪者對於公司領導人具有企業家精神的重要性有較為分歧的意見，有 4 位受訪者認為非常重要，有一位認為重要，而認為不是很重要和不重要的各有一位；從第 18 題可得知與學術界或研究機構有良好關係對於不同的公司來說，其重要性是不一樣的，此題的回答，認為非常重要、重要 及不是很重要的各有兩位，而認為不重要的有一位；此外，由第 19 題的回答可發現，來自不同公司的受訪者對於公司是否需要設立在生技聚落的看法不一，有兩位認為很重要，有三位認為不是很重要，各有一位認為不重要及非常不重要；最後，由第 20 題也可發現並不是所有的公司對於政府法規及租稅方面的支持對於公司很有幫助，在此題的回答中，各有 2 位受訪者認為政府補助及獎勵對公司而言非常重要及重要，有一位受訪者則認為不是很重要，更有 2 位受訪者認為不重要。針對這些意見分歧的問題，我們也將再第四章進一步討論這些問題和受訪者提供的答案。



圖十三 問卷結果熱圖分析

由此熱圖可看出，受訪者對於問題 13，16，18，19 和 20，受訪者的意見相較於其他題目較為分歧。

第三節 問卷調查結果分析

根據問卷調查的結果，本研究發現大多數的受訪者認為：在導入授權產品前要有良好的商業計畫、有明確的策略重點來引導新藥開發、向所有員工明確溝通新藥在達成公司業務目標方面的角色、新藥開發專案時有足夠的資源、擁有專門的專案負責人、團隊成員(包括外部合作的團隊)有很好的合作模式、頻繁的資訊交換以及解決問題、高階經理人在新藥開發專案裡扮演著決定案子是否進行的決策者的角色、新藥開發之成果有被準確衡量、與大規模的藥廠和著名的生技公司合作，等九項因素對於 NRDO 模式是否能夠成功的扮演舉足輕重的角色；然而，與優質的學術單位或研究機構合作、與其他生技類公司群聚在同一區域、政府的贊助，如法規或稅務優惠，等三項因素之重要性對受訪者來說並不一致，有些受訪者認為 NRDO 模式是否能成功與這三點的關連並不大。以下，本研究針對上述問卷調查的結果進行進一步的分析。

壹、NRDO 公司成功的重要因素

以下 9 點是所有問卷受訪者都覺得重要的成功因素：

一、在導入新藥授權進行開發的標的之前要有良好的商業計劃。

評估開發中藥物的潛在價值的重要因素包括病患族群的規模和質量、該特定藥物的市場是否已經飽合，以及公司的財務狀況，在決定進行臨床試驗前，所有這些因素都應納入考量¹⁰³。

面對來自經驗豐富且有完整開發和商業化計劃的公司的競爭，這樣的競爭局勢可能會阻礙小型公司為大型市場開發解決方案。小公司避免與已處於優勢公司競爭的其中一個策略是針對利基市場(例如孤兒藥之開發)發展解決方案，這種市場對大藥廠而言太小所以通常不是主要目標。此外，開發孤兒藥物而可獲得的稅收抵免和額外的市場獨賣權等獎勵因素，也可以是追求利基市場的額外動機。

市場的質量遠比產品或服務是多創新或複雜、或者市場有多大來的重要。與很多病人服用的高銷售額的名藥相比，開發針對小眾病人族群需要的藥物可以獲得相對較大的回報。此外，針對利基市場開發重大且未被滿足之需求的藥物，也可能因市場競爭較小，使得藥物未來上市的訂價策略可以更有彈性，較不會因激烈的市場競爭導致藥價無法提高。另外，用在向專科醫生推銷藥物的成本也可能較低。因此，政府的獎勵措施、較少的競爭對手、藥價、較低的開發和銷售成本，使得利基市場對小型生技或生物製藥公司的吸引力更大。

二、有明確的策略重點來引導新藥開發

為了分散藥物開發的風險，小型生技及生物製藥公司往往會將有限的財政資源用在 2 到 3 個不同的產品開發上。產品之間的協同效應和公司核心專長的發展是選擇一項新藥開發項目的重要策略因素。一旦選定了新的藥物項目，該初步策略計劃應成為開發該新藥的指導原則；應該對專案的進展情況進行定期審查，並在有權力做繼續執行或取消本專案決定的成員之間討論任何與計劃的重大偏差。

¹⁰³ Friedman, Y. (2014) *Building Biotechnology: Business, Regulations, Patents, Law, Policy, Science*. Washington, DC: Logos Press.

三、使所有員工明確了解新藥在達成公司業務目標方面的角色

大多數 NRDO 公司擁有小型企業環境，以保持其運營的敏捷性和靈活性。雖然高級管理人員為訂定藥物開發項目之策略計劃的主導者，但有必要將它轉譯成平時操作的語言，以便與所有員工溝通，以確保每個人都了解新藥在實現整體公司目標方面的角色。良好的溝通對於在公司內創造創新的氣氛和文化至關重要。我們的調查結果與我們所引用的 Cooper 和 Kleinschmidt 理論架構中的“文化”方面是一致的。

四、發展新藥時能獲得足夠的人力及資金

如同本研究所引用的 Cooper and Kleinschmidt 的理論架構中所提出的論點，大部分的受訪者認為充足的資金與人力資源對於發展新藥是不可缺少的關鍵要素之一。同樣地，除了 Cooper and Kleinschmidt 之外，其他的文獻也指出了高階經理人是否願意承諾及支持給予產品開發專案所需之必要之人力及資金資源並且確實執行對於產品是否能夠成功扮演重要的角色¹⁰⁴。如 Cooper 和 Kleinschmidt 的理論架構中所述，資源的缺乏往往是專案執行不良的罪魁禍首之一，並且會持續得阻礙新產品的開發。除此之外，專案開始之前是否已做好適當得人力分配，必要的人員是否已經到位且可以全心投入執行其所分配至之專案也非常重要；若是一個員工同時執行過多的專案，導致其無法充分投入於各專案之工作項目，這樣的人力配置對於專案的執行往往會造成反效果。換句話說，不單只是公司必須有足夠的資金及人力資源，更重要得是要將這些資源確實配置專案當中才能有效地增加專案成功的機會。

¹⁰⁴ Weeks, K. (2013) The Impact of Resource Commitment, Product Route Efficiency on Supply Chain Performance and Profitability: An Empirical Case Analysis. *Journal of Business and Management Sciences*, 1(5): 105-111

五、配置專門的專案負責人

我們由問卷的結果也可發現，受訪者普遍認為專案負責人及良好的專案管理能力對於藥物開發而言扮演了非常重要的角色。在近十年來，為了因應複雜的藥物開發流程，專案管理流程的使用在生物製藥產業中大大得增加以確保藥物開發能順利的完成各階段項目並往下一個階段邁進¹⁰⁵。從第二章就新藥開發流程的介紹我們可得知，在藥物開發的過程中，生技或製藥公司會在各個不同的階段，包含從早期的技術研發到臨床試驗甚至到法規要求都會面臨非常多的困難與挑戰，而這樣的產業特性也增加了專案管理的複雜性¹⁰⁶。尤其對於使用 NRDO 模式或是新興及中小型的生技或生物製藥公司而言，專案負責人及專案管理更為重要¹⁰⁷。其主要原因為這類型的公司沒有完整的研發設施，通常需要與委託研究機構 (CRO) 及委託製造機構 (CMO) 合作以進行藥物開發中之許多工作項目，例如，符合 cGMP 規範的藥物生產，各項動物實驗，檢測分析方法的開發等。在展開委外工作之前，專案負責人需與委託機構密切得合作，制定項目計畫，設定明確的里程碑以及訂定預算。並且專案負責人還須掌握各項工作項目的進度，辨別可能會影響原本計畫時程及預算的潛在風險，進而制訂應變對策已確保藥物開發專案能夠順利進行。因此專案負責人是否能夠有效的協調所有內部及委外的的工作項目及相關活動，並監測工作進展情況，工作時程及成本以及快速且有效的實施問題解決方案對於藥物開發是否能成功扮演了舉足輕重的角色。

六、團隊成員(包括外部合作的團隊)能充分合作、資訊交換頻繁以及共同解決問題。

新藥開發過程程序複雜而冗長，執行過程中需要橫跨各種不同的專業領域長時間

¹⁰⁵ Chandran, P. (2016, Apr. 25). *Importance of Project Management in Pharma Industry*. <https://www.linkedin.com/pulse/importance-project-management-pharma-industry-prakash-t-chandran/> (last visited: 2017/10/1); Bateman, L. (2012, Feb). *The Benefits of Applying Project Management in the Pharmaceutical Industry*. (Brandeis University). Abstract retrieved from http://projectmgmt.brandeis.edu/downloads/BRU_MSMP WP_Feb2012_Pharma.pdf (last visited: 2017/10/1)

¹⁰⁶ Pattanaik, A. (2014). *Complexity of project management in the pharmaceutical industry*. Paper presented at PMI® Global Congress 2014—EMEA, Dubai, United Arab Emirates. Newtown Square, PA: Project Management Institute.

¹⁰⁷ Mejillano, MR., et al., (2007, Apr. 2). *The Importance of Project Management*. <http://www.biopharminternational.com/importance-project-management> (last visited: 2017/10/1)

內互相配合，因此團隊合作狀況的好壞會影響到新藥開發的進度跟結果。而所謂的團隊是一群個體，這群個體各自可能擁有不同的能力或者專業，也有可能是隸屬於同一個公司或者來自外部支援，但都因為同一個目標而群聚在一起形成一個小型組織，而這個形成的組織在開始都需要些時間去定向自己負責的工作，然後開始經歷一段時間的資源以及權力爭奪的衝突，之後團體開始解決這些衝突並且為了達成這個目標而相互不斷的協調、互動以及合作。塔克曼(B.W. Tuckman)¹⁰⁸在 1965 年所歸納的五階段模式，即形成階段(forming)、風暴階段(storming)、規範階段(norming)、表現階段(performing)及解散階段(adjourning)即解釋了形成一個團體從發展到為同一個目標而努力到最後解散(專案結束)的週期。決定團隊能否成功的關鍵則在團體發展階段的過程中，每個成員能否投入心力將自己的所具有的專業貢獻出來以及是否有適當的策略使得成員的能力可以發會出來，並且團隊組織架構必須要建構完整而且要有合理的工作分配、獎勵、訓練以及溝通，建立出一個高績效的合作模式才能協助團隊有效的達成目標。

而在團隊運作中和新藥開發過程進展的當下，頻繁的資訊交換諭示著團隊之間的溝通狀況。一個新藥開發專案執行後如果出現問題並解難以解決，大都都是因為溝通不良資訊不能及時傳遞至必須知道的人而導致。專案執行過程中，絕大部分的時間花在溝通，特別是跨領域不同團隊的水平橫向溝通，是否能讓團隊成員配合，更是新藥開發是否能順利進行的關鍵。溝通並不是有做就好，重要的是要有效、及時並且頻率足夠，所謂的有效溝通是指在溝通過程中，清楚地傳達了應該要傳達的意思，以即達到目的。

而在新藥開發的過程中，會一直不停的衍生各種無法預測的問題，而如果問題的根源沒有找出來，問題會一再的發生，最終導致時程被延遲，資源被浪費，更有可能會因此讓新藥開發專案失敗。因此能夠及時將問題解決並解同時能夠經驗傳承，將會讓案子進行的更順利。

¹⁰⁸ Tuckman, Bruce W (1965). "Developmental sequence in small groups". *Psychological Bulletin*. 63 (6): 384–399.

總而言之，團隊有很好的合作模式、頻繁的資訊交換及溝通以及解決問題會是影響新藥開發成功與否的重要因素。

七、高階經理人在新藥開發專案裡扮演著決定專案是否繼續進行的角色。

高階經理人在企業裡通常擁有豐富的產業經驗、相關的專業知識、以及操控各種資源的權力，因此高階經理人須扮演決定新藥開發的專案是否進行的角色。一間新藥公司有可能同時擁有好幾個可能有發展潛力的專案預備執行，但是基於人力、資源以及資金的限制，不可能所有的新藥專案都同時開發，必須要將資源集中在幾個專案上。因此高階經理人此時必須要評估公司所有擁有的資源以及可能遭受的風險來決定案子是否進行。在評估的時候，高階管理層可以邀請專家協助給予意見，這些專家可以是跨領域的專家，例如生物、化學、醫學臨床、財務、法務、統計、生產等等。而高階管理階層可以根據這些意見和自己的經驗訂定出專案的優先順序，再將資源優先集中給最具發展潛力的專案，以增加新藥成功的機率。

八、新藥開發之成果有被準確衡量。

以 NRDO 模式而言，在開發過程中測量努力的水平是困難和複雜的，因為不同開發項目有不同的風險和不同的技術複雜性及不確定性，無法被觀察到及量化，導致成功與否受不可控制因素的影響。所以，對一個以 NRDO 模式營運的公司而言，其成敗取決於最終之開發成果，而對最終開發成果的評核，則會直接影響公司未來的競爭力與生存與否。因為以 NRDO 模式運作的公司，在開發時期投入了大量資金和包括政府和私人組織其他資源，進行具備未知性且高風險的開發專案，所以，是需要根據組織的願景和戰略不斷評估開發的績效。也必須在重要的時間點，由包括：財務、客戶、創新和學習四個面向來評核，歸納出主導開發專案組織運作的績效，從以探究開發的過程及最終產出的結果有那些部分需要改進¹⁰⁹。

¹⁰⁹ DK Banwet, SG Deshmukh. (2006) Balanced scorecard for performance evaluation of R&D organization: A conceptual model. *Journal of Scientific & Industrial Research*. 65(11): 879-886

九、與大規模的藥廠和著名的生技公司合作

由第二章第三節的介紹可得知，國際大藥廠藥物有藥物開發生產效力不彰之問題，也積極採取更開放的模式與各界合作，藉由共同合作開發及授權的方式擴充其產品線。若能夠將候選藥物授權給國際大藥廠或大型生技公司進行後續藥物商品化及銷售的工作，不僅是總授權金額高甚至連同未來藥物成功上市後可取得之權利金也會因國際大藥廠及大型生技公司完善的銷售及通路而增加，對於 NRDO 公司而言，是在好不過的了。因此若是可以很早就開始跟大藥廠合作，將可以大大提升候選藥物授權給該藥廠之可能性，而且大藥廠及大型生技公司通常資金雄厚，若是可以跟其合作，則可降低因資金不足導致藥物開發不順利之可能性。另一方面，和大藥廠或是著名生技公司合作的另一項優點則是可以透過類似共同開發的模式取得他們部分技術及 know-how，提升公司本身之技術能力。此外，大藥廠在藥物評估與開發策略、臨床試驗設計與執行、藥物製程開發與量產、市場競爭力分析及銷售規劃等方面有豐富之經驗，不僅能夠加速藥物上市的過程也提高藥物成功上市的機會；NRDO 公司也可藉此合作機會，學習到國際大藥廠跟大型生技公司之經驗，進而補強自身公司的不足，對於 NRDO 公司的整體發展有很大的益處。

另一方面，跟大規模的藥廠和著名的生技公司以策略聯盟、產業價值鏈合作模式除了上述優點，包含可以共同合作分攤研發風險、增加研發效益，進而加速新藥上市、刺激技術提昇，有互補之功能之外，還能藉由大藥廠之名聲得到對將來產品開發成功的背書，有助於日後向投資人募資，讓公司能在資金相對無虞下避開不必要的風險。因此，與大規模的藥廠和著名的生技公司合作以 NRDO 模式合作，專注於新藥開發，從新藥臨床前試驗至完成臨床試驗的過程中，其商業價值建立的成功率，將會比與規模較小之一般生技製藥公司合作要來的高。

貳、NRDO 公司成功的次要因素

以下 3 點一半以上的受訪者仍肯定其重要性，但卻有另一部分的人卻覺得重要性一般或是

並不太重要，所以列為次要因素：

一、與優質的學術單位或研究機構合作

根據 Rautianinen 的分析，維持與優質的學術研究機構緊密的網絡關係，對於一個生物製藥公司來說，是內部關鍵成功因素之一，代表有更多的機會接觸各領域的專家（未來可能的諮詢顧問），有機會感知最新的科技，方便取得學術研究資源（完整的文獻資料庫、尖端儀器等）。在我們設計問卷之初，以為這可能會是所有問卷受訪者都覺得重要的成功因素，但問卷卻顯示平均分散的結果，一半以上的受訪者仍肯定其重要性，另一部分的人卻覺得重要性一般，甚至不太重要。

其實，對於大型製藥公司來說，為了改善內部研發部門因成功率不高無法支撐部門營運的問題，與學術研究機構的合作反而是近年來大藥廠採取的因應對策¹¹⁰。輝瑞（Pfizer）、禮來（Lilly）、武田（Takeda）、葛蘭素史克（GSK）、阿斯特捷利康（AstraZeneca）等各大藥廠，均以不同的形式與學術界及研究單位合作，借由研究工具資金及知識的交流分享競爭，讓計畫目標加速達成。舉例來說，阿斯特捷利康（AstraZeneca）與斯德哥爾摩的 Karolinska Institutet 甚至成立合資公司，AstraZeneca 內部的科學家與研究所的科學家並肩工作，AstraZeneca 可以使用的大學內所有的研究設備；而輝瑞（Pfizer）在美國四大城市成立 Centres for Therapeutic Innovation (CTIs)，與全球學術醫療中心建立開放式創新夥伴關係，學術機構持有研發成果的專利，但輝瑞藥廠有取得授權的第一優先權。與優質學術研究單位各種形式的合作，不論對藥廠或研究型生技公司來說，仍是十分重要的連結。

對 NRDO 公司而言，與優質的學術單位或研究機構合作，不論是在授權引入標的的選題（提高接觸具開發潛力的好標的的機會），或是提供好的顧問人選，都能帶來一定的益處，但也正因為 NRDO 公司/專案“*No research, develop only*”的特性，著眼在藥物開發的中間階段，除非是跟某藥物或某適應症特別有關的臨床研究機構可能對藥物開發過程有所助益，NRDO 商業模式期待開發的產品能儘快授權出去給藥廠，

¹¹⁰ Hunter, J. (2014 Spring) Collaboration for innovation is the new mantra for the pharmaceutical industry. <http://www.ddw-online.com/business/p217613-collaboration-for-innovation-is-the-new-mantra-for-the-pharmaceutical-industry-spring-14.html> (last visited: 2017/10/1)

因此，與學術單位連結的重要性，似乎就比與藥廠連結的重要性來得低。

二、與其他生技公司群聚在同一區域

生技聚落的形成，通常多以大學、醫學中心以及國家級研究中心為主，藉由研發初步成果與大學醫學中心臨床試驗合作，提高商品化的成功率¹¹¹，並配合國家的強力支援，給予園區內各種資源以及研究經費的補助，甚至法規單位的協助，因具備研究支援機能與產業育成機能，結合產、官、學界的力量，可使發展生物技術(醫學)產業的時程縮短。而這樣的生技聚落，亦是 Rautianinen 所認為外在關鍵成功因素之一，生技醫藥相關產業群聚的優點是，人力集中(包括生技、募資、管理、行銷、銷售等各種專業人才)，知識技術的交流分享及刺激，專業的服務(會計、律師、廠房設備等)。

由我們取得的問卷資料顯示，來自不同公司的受訪者對於公司是否需要設立在生技聚落的看法不一，有兩位認為很重要，有三位認為不是很重要，各有一位認為不重要及非常不重要。在 NRDO 模式下，通常是一組經驗豐富的管理人才，控管可能在世界各地進行中的藥物開發專案，幾乎所有的事情都是委外的情況下，只要能與委外合作的單位保持良好順暢的溝通協調管道，跟其他生技公司在地理位置上是否靠近的需求，就見仁見智了。若公司有當地的臨床試驗在進行，此種群聚效應自然有十分正面的力量；若公司的專案均在國外進行，生技聚落的重要性就會減弱。

三、政府的贊助，如法規或稅務優惠

政府於 2007 年公告頒布「生技新藥產業發展條例」¹¹²，期望透過該條例租稅優惠與獎勵措施，導引技術、資金與人才投入生技新藥公司。經濟部亦訂定研發補助計畫，藉由降低企業研發創新之風險與成本，鼓勵進行跨領域技術整合應用及商業營運模式之創新，帶動生技產業加值轉型，提升整體競爭力。截至 2016 年 6 月底止

¹¹¹馬維揚(民 94 年)。世界各國發展生技聚落的經驗與啟示。行政院國家科學委員會九十四年度科技行政研究發展報告。<https://www.most.gov.tw/most/attachments/1728291e-feec-45ab-9a93-9fc6f8656263> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

¹¹²生技產業發展條例。<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040046> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 1 日)

已有 102 家及 240 項計畫依據此條例通過生技新藥公司及新藥的審訂¹¹³，在投資於研究與發展及人才培訓支出等，均得以抵減營業事業所得稅額，且公司之股東也取得 5 年內抵減各年度應納營利事業所得稅額之投資抵減優惠。

整體而言，政府提供的法規協助及租稅優惠等補助的目的是扶植國內企業，對生技公司的產品開發上市及營運，確實有所助益。然而，在這次的問卷當中卻發現受訪者的答覆卻是朝兩頭分布的，各有 2 位受訪者認為政府補助及獎勵對公司而言非常重要及重要，有一位受訪者則認為不是很重要，更有 2 位受訪者認為不重要。本研究嘗試列出兩種可能的原因：

(一)政府在研發相關的補助難以發揮效果

參考第二章所列之和生物技術及生物製藥產業較為相關的政府補助方案（表三）可發現在眾多方案當中有許多研發補助是以產學合作為主要補助對象，對於 NRDO 公司而言，由於其授權引進標的通常已過了研究階段，產學合作或研發階段計畫的補助不適用於這些公司。而以補助產業為主的 A+ 企業創新研發淬鍊計畫下之各項計畫，包括「前瞻技術研發計畫」、「整合型研發計畫」、「鼓勵國內企業在台設立研發中心計畫」、「全球研發創新夥伴計畫」、「專案型計畫之快速審查臨床試驗計劃」及「專案型計畫之工業基礎技術專案計畫」或其他計畫如「小型企業創新研發計畫(SBIR)」等，雖然都有提供產業許多優惠的補助，但各項補助都有金額之上限及期程規定。然而新藥開發越到後期花費越高，尤其在臨床試驗階段，且各階段之臨床試驗所需的時間也會因適應症而有所不同，因此這些針對補助金額及計畫期程上限之規定反而降低了其對於正在進行後期新藥開發的公司的益處。另外與新藥開發較為相關的其他補助，如「罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法」及「藥物科技研究發展獎勵辦法」因其獎勵的方式較不明確，且以頒發獎金甚至獎狀的方

¹¹³ 2017 生物技術與醫藥產業簡介 (民 106 年版)。中華民國：經濟部生技醫藥產業發展推動小組。
<http://www.biopharm.org.tw/download/2017%E7%94%9F%E7%89%A9%E6%8A%80%E8%A1%93%E7%94%A2%E6%A5%AD%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>

式進行補助，所以精神鼓勵的意味大於實質的補助。因此，對於以 NRDO 模式為主的公司而言，因其主要針對候選藥物之臨床開發，所以若是無法取得穩定的資金來源，這些政府補助之幫助不大，這也可能是有部分受訪者認為政府贊助並不是非常重要的可能原因之一。

（二）生技新藥產業發展條例的獎勵緩不濟急

生技新藥產業發展條例用意良善，新藥研發與人才培訓的開銷可抵減其應納營利事業所得稅額，股東投資享投資稅額抵減，高階專業人員或技術投資人所得之技術入股與認股權憑證收益得緩課而不納入當年的綜合所得額或營利事業所得額。但這些獎勵多在公司已經獲利時才能反映，對 NRDO 公司來說，資金的危機多出現在藥物開發的過程中，而非完成階段性加值並成功授權出去開始賺錢之時，有些公司走不到那一步就倒閉或被併購而結束。

第五章 結論與建議

第一節 結論

本研究透過 NRDO 商業模式運作公司相關的資料搜集、問卷調查與訪談高階經理人進行個別案例研究，探討 NRDO 商業模式如何成功運作以在新藥開發產業中佔得一席之地，並討論此商業模式對台灣生技醫藥產業是否有所助益，以及政府可能扮演的輔助角色。

首先，由 NRDO 公司資料搜集與案例研究，我們觀察到美國與台灣 NRDO 公司在進行藥物開發時的相異之處：美國 NRDO 公司具備較專業的資源，對開發標的有更多的選擇，台灣 NRDO 公司著眼在利基市場及原本專精的領域；美國 NRDO 公司朝著一藥多適應症進行開發，且開發過程中合作模式多元，可以靈活地為每個新藥開發計劃選擇最合適的技術平台，而台灣 NRDO 公司雖會嘗試探索不同適應症，但其規模及臨床規劃的完整度均不及美國公司。造成這些差異的可能原因為“資金來源的難易度”。美國募資管道自由、健全且快速，投資市場跟台灣比起來相對開放，天使投資者跟創投有較高的意願投入，就算公司仍處在初期開發階段，但政府的上市櫃條件開放，美國 NRDO 公司得以在最短時間內經由自由經濟市場獲得大量投資者的資金，投資人賺賠遵循市場機制。在此條件下，美國 NRDO 公司大都財力雄厚，在新藥開發流程中，從選題、開發、整體規劃上，自然有較大的主導性及彈性。由訪談中也發現，多數台灣 NRDO 公司認為新藥開發過程中最大的挑戰之一即是資金，呼應了資金取得對公司是否能長久經營具關鍵角色。

另外，與台灣 NRDO 公司訪談的綜合問題分析中，可以歸納出幾個多數公司認同的營運要點。包括：如何選進標的、如何獲得資金與有經驗之專業的管理是新藥開發過程的重大挑戰；而為了因應這些挑戰，公司聘請專家組成的科學顧問委員會，可以協助精準選題、開發流程的掌控及風險評估；來自政府的補助，加上創投或企業法人的資金，能夠讓新藥開發流程有較多的籌碼可運用；而藥物開發過程中，藥品品質及人體試驗的驗證關係到計畫

成敗，專業的 CRO/CMO 公司是重要的合作夥伴，能夠提高新藥開發專案成功的機率。至於如何選定授權進來的標的，由於這是一個計劃開展的起點，需要全方面的考量，也要做風險評估，考量的重點包括：此標的藥物是否是一種新的作用機制？藥物的專利保護是否夠全面？此藥物對應的適應症是否有足夠的市場？此藥物及適應症是否為公司的專長領域，公司是否有能力做戰略規劃？

一旦選定授權標的，新藥開發計劃開展，就需要選定合作夥伴 CRO/CMO，接受訪談的 NRDO 公司認為，維持藥物品質跟人體試驗的設計及收案最為困難，選定合作的 CRO/CMO 公司之能力、專業程度及配合度為最主要的考量因素。臨床試驗開展之後，接著就會面臨一些重要關鍵點，比如臨床試驗結果的揭露，假如結果不如預期，必須做出計劃終止或繼續（Kill/Go）的決定，是否計劃繼續並重新設計實驗？是否急於止血終止專案？假如結果正向，是否立即展開授權談判？或是加碼別開發的適應症？或是進入下一期持續加值？這些事項需要高度專業的分析，因此多數公司的最高決策單位會參考科學顧問委員會的意見才作出決定。最後，授權出去對象選定的方法包括資料庫搜尋、國際會議媒合，找尋有興趣的藥廠等；一般來說，藥廠仍是首選，但產品線相符，願意花費資源持續開發，有通路有能力推廣的公司，會是最佳合作的對象。至於授權出去的時機點，多數台灣 NRDO 公司在計劃初期即開始尋找未來可能的合作夥伴。

由問卷調查的回覆分析，我們發現 NRDO 公司新藥開發的關鍵成功之因素大多與 Cooper 和 Kleinschmidt 理論架構下的新產品開發的關鍵成功因素符合：經過審慎評估並具有明確發展策略重點的商業計劃要事先備齊，藉以引導新藥開發專案的進行；確保此新藥開發階段可獲得足夠的資源；要有專門的專案負責人及專案合作團隊（包括 CRO/CMO、授權談判與智財管理）；良好的合作模式、頻繁的資訊交換以即時解決問題（良好的專案管理）；所有員工均充分瞭解新藥在達成公司業務目標方面的角色；高階經理人具有豐富的經驗及專業，在新藥開發專案裡扮演著決策者的角色；新藥開發的結果被精確的度量。Rautianinen 所提出生物製藥業之外部關鍵成功因素當中，與大規模的藥廠和著名的生技公司合作，對

多數 NRDO 公司是重要的，除了能刺激技術提昇和增加名氣之外，與大藥廠合作等同於得到對開發產品未來價值的背書，有助於向投資市場募資，讓公司能在資金相對無虞下避開不必要的風險。然而，與優質的學術單位或研究機構合作，與其他生技公司群聚在同一區域，以及政府的贊助（法規或稅務優惠），這三項外部資源之重要性對受訪者來說則看法歧異，有的受訪者認為這與 NRDO 模式成功與否的關聯性較小。

對於 NRDO 商業模式是否適合台灣新藥產業，是否對台灣生技醫藥產業的發展有益處，本研究持以肯定的態度。NRDO 商業模式，藉由階段性開發新藥及外部合作授權的靈活運用，相對風險值較低，有可能以較少的資金創造更高的商業價值。我們訪談的台灣新藥公司中，有的是完全以 NRDO 模式經營的公司，有的是傳統方式經營但有些專案符合 NRDO 模式；一個公司的經營，會面臨各式各樣的挑戰，商業模式的靈活運用，對於一間公司的存活與長遠發展非常重要。當 NRDO 公司規模夠大或時機成熟，可能會開始自行製造銷售某些藥物，甚至與外部資源合作從研發做起；傳統藥廠亦有可能將某些 NRDO 專案分離出來成立新的公司。NRDO 商業模式中扮演重要角色的經理人、專案管理團隊、授權談判人才、募資行銷人才、委外的 CRO/CMO 公司等等，均可在 NRDO 商業模式的運轉下成長茁壯，大幅提升經驗值與專業度，對台灣整體生醫能量的提升，以及生技醫藥產業的發展，是極為正向的。

第二節 建議

由訪談台灣 NRDO 公司所歸納出的三大挑戰：選定授權標定、募資及有經驗的經營團隊；以及重要的外部資源：科學顧問委員會、資金和合作夥伴。這兩個問題帶出了台灣 NRDO 公司最大的困境，在於專業人力及財力的不足。如同本研究在第三章（表十一）所觀察到 2013～2015 三年間台美 NRDO 公司總資產的差異，台灣 NRDO 公司的財務規模及自由度與美國差異太大，資金使用較為謹慎保守，往往引進成本較低的標的再進行特定方向的專題開發，某程度上限縮了發展；此外，美國有許多大藥廠及其相關的支援產業鏈，藥物開發的專業經理人、專利法律談判人才、CRO/CMO 廠等等，資源遠比台灣多，台灣公司若要取得台灣所沒有的資源，勢必花費更大的資金去爭取。政府可以提供什麼協助來增強台灣新藥開發產業的國際競爭優勢呢？我們試著提出幾項建議：

一、建立較開放的產業投資環境，較彈性的上櫃門檻

整體而言，美國的投資環境開放健全，投資活動熱絡，而資金取得的難易度，可能是造成台美 NRDO 公司財務規模差異的主因。在台灣，政府為保護投資人，設定較為嚴謹的上櫃條件，使得新藥公司難以及時 IPO 進入資本市場取得一般投資者的資金¹¹⁴。

其實，原本經濟部工業局訂定有「經濟部工業局受託提供係屬科技事業暨產品或技術開發成功且具市場性意見書作業要點」¹¹⁵，降低生技公司上市及上櫃的門檻，具有市場性產品或技術的生技公司，將可以藉由經濟部工業局之推薦上市或上櫃。然而，此項措施卻在今年七月終止¹¹⁶，這無疑是加重了台灣從事藥物開發之生技公司的困境

建議政府協助建立較開放的產業投資環境，較低的上櫃門檻，並教育一般投資大眾，

¹¹⁴ 金管會（民 104 年 5 月 12 日）。金管會擬定強化上市櫃科技事業（含生技事業）之監理措施。
https://www.fsc.gov.tw/ch/home.jsp?id=96&parentpath=0,2&mcustomize=news_view.jsp&dataserno=201605120005&aplistdn=ou=news,ou=multisite,ou=chinese,ou=ap_root,o=fsc,c=tw&toolsflag=Y&table=News（最後查閱日期：2017 年 10 月 1 日）

¹¹⁵ 經濟部工業局受託提供係屬科技事業暨產品或技術開發成功且具市場性意見書作業要點（民 89 年 7 月 26 日）。http://www.biopharm.org.tw/law_content.php?li=9（最後查閱日期：2017 年 10 月 1 日）

¹¹⁶ 植根法律網 歷史法規資訊。
<http://www.rootlaw.com.tw/LawHistory.aspx?LawID=A040100051005300-0911007>（最後查閱日期：2017 年 10 月 1 日）

生技領域高風險高報酬的法則，投資人賺賠遵循市場機制，減少政府干預的角色；此外，較低的上櫃門檻能使早期投資者有較快速的出場機制，這或許比起投資稅額抵減更能鼓勵投資者勇於支持風險大的新創公司，某程度上對於創造較佳的投資環境可能有所幫助。

二、研發專案補助及法規、稅務方面的優惠

NRDO 公司有其產業特性，或許目前政府在研發專案補助及法規、稅務方面的優惠對 NRDO 公司的直接效益不明確，但對其他生技產業來說應有實質的幫助，期望政府能持續推動相關的補助及優惠。近期行政院與立委協商擬推出的擴大產創條例租稅優惠範圍，上市櫃及興櫃的員工獎酬股票、技術入股，現行可以緩課五年規定，將放寬為移轉時再課稅¹¹⁷。類似這樣課稅規定的調整，將可望增強生技公司留才誘因並鼓勵台灣新創事業發展。以 NRDO 公司的角度而言，還期望政府能夠增加對於臨床試驗等開發階段計畫的補助，而非僅鼓勵初期的研發；NRDO 公司的新藥開發專案常因國內資源有限，必須轉而尋求與國外的 CRO 公司或 CMO 廠合作，較高的專業度也伴隨較高的花費，NRDO 更需要龐大的資金來運作委外的臨床試驗計畫，若政府能夠增加此階段開發計畫的補助，將有助於提高 NRDO 公司在新藥開發專案的成功率。

另一方面，雖然政府為促進台灣生技產業的發展，訂定許多相關之政策及條例，不過在審定生技公司是否符合資格時，政府是否能做出更有彈性且更符合整體產業現況的決定仍有努力的空間。以生技新藥產業發展條例而言，其規定生技公司必須以各項產品為申請基礎，通過經濟部審定取得審定函方可被認定為可適用此條例的生技新藥公司。然而，雖然條文中並無明文規定，但是卻有不少公司反映，對於還未進入毒理試驗之藥物及不是專屬授權進來並獨自開發的產品，申請審定的過程常會有許多衝撞且最後常常無法通過生技新藥之審定，而這樣的規則是否合理也必須重新檢討。例如，

¹¹⁷ 邱金蘭 (民 106 年 10 月 20 日)。員工獎酬股票 移轉時再課稅。聯合新聞網。

https://udn.com/news/story/7243/2767822?from=udn_ch2cate6644sub7243_pulldownmenu (最後查閱日期: 2017 年 10 月 20 日)

如同本研究前述所提到，藥物開發的過程複雜，花費之時間及資金高昂，有許多小型的新創公司在考量其公司研發能量、專業能力及資金多寡的情況下，常常需要與其他研究單位或其他公司進行策略性聯盟，因此以產品是否是專屬授權或是產品是不是獨自開發作為審定標準並不合適。

另外，根據生技新藥產業發展條例實施細則之規定，經審定為生技新藥公司者，其生技新藥公司之資格，自經濟部審定函核發之次日起五年內有效，屆期則失其效力。這項規定是否導致生技產業發展條例對於動則需要至少 10 年才可能將藥品推至上市的生技及生物製藥公司而言喪失本條例原本欲促進生技產業發展之意義？就算這些公司真的能夠成功開發出藥物並開始獲利，大多也早就超過五年的期限並失去生技新藥的資格導致最終公司本身並無法享有本條例所提供之租稅優惠。

三、輔導台灣 CMO/CRO 符合國際標準並具競爭實力，培養相關人才

我們發現政府針對促進藥物開發所訂定之產業政策大多以從事藥物研發的公司為主，但在整個藥物開發的過程中，對於 NRDO 公司或是台灣許多中小型的生技類公司而言，CRO 及 CMO 均扮演著極為重要的角色，甚至連國際大藥廠為了節省開支、增加效率、節省時間、都以外包作為縮短藥物開發周期及加速完成上市的途徑，這已經是全球趨勢。但台灣卻鮮少有針對促進 CRO/CMO 發展的產業政策。新藥開發階段的臨床試驗，需要極專業的 CMO 廠來解決藥物本身製程品質所有相關的事務，以及專業的 CRO 公司掌控各國相關的醫學中心臨床試驗設計收案等事宜，CRO/CMO 即為 NRDO 公司最重要的合作夥伴。但以 CMO 廠為例，台灣本土能夠提供新藥開發公司的 CMO 公司服務選項相當有限，能夠跟上國際水準的 CMO 廠更是寥寥無幾。以開發高毒性或者無菌性產品的新藥為例，此兩類藥物的開發在台灣的需求已經越來越多，但是台灣本土能夠符合全球 GMP 規範的廠卻非常的少，若新藥開發公司要製造生產此類藥物，只能選擇與國外大廠合作。日本近年來國內的大企業相繼併購國際 CMO 廠¹¹⁸，政府

¹¹⁸ Gene online (民 106 年 7 月 12 日)。撥雲見日：從 2017 日本生技展見證日本生醫產業的轉守為攻。
<https://geneonline.news/index.php/2017/07/12/2017-biotech-japan-2017-report/> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 22 日)

也成立機構來輔導企業設置 CMO 廠，或者幫助新藥公司找到適合的 CMO。這是一個很大的商機，同時可幫助國內的新藥開發公司找到所需的 CMO，同時也能幫助設立 CMO 去接國際的案子，將商機帶回日本。中國大陸亦如此，成立或併購 CMO 廠比比皆是，可見此為世界趨勢。為了增加台灣在新藥開發產業的實力，期望政府能夠培養能更跟得上世界水準的 CRO/CMO 人才，送去國外學專業技術、設廠與管理，輔導台灣建立具有自己專業之特色 CRO/CMO，結合自身研發實力及擅長領域並深耕細分市場，與國際 CRO/CMO 大廠區別化以增加新藥開發產業的國際競爭力，甚至未來可吸引國外大藥廠與台灣 CRO/CMO 合作。

四、建構國際合作與交易授權平台

台灣藥品市場只占全球 0.4%，一項藥品在台灣市場中之開發的投資回報非常有限，因此必須透過國際合作及對外授權等方式才有機會將台灣開發的藥品推向國際。但很可惜的是，台灣目前並沒有一個健全的國際合作及交易平台可以協助台灣生技產業走向國際

每年一月第二周在美國舊金山舉辦之 J.P. Morgan Healthcare conference (健康醫療投資論壇)，可說是全球最重要之生技投資盛事之一，每年可吸引上萬名來自全球生技產業之高階主管及投資者參與，全球醫療產業鏈上各個重要的企業都希望可藉由這樣的平台增加與投資人及潛在合作對象接觸的機會。根據統計，參與的企業之總市值高達約 4.3 兆美元，將近是台灣股票總市值的四倍，不論是國際大藥廠亦或是中小型的生技公司都視此年會為與資本市場溝通的重要平台¹¹⁹。另外，歐洲每年 11 月所舉辦的 Bio Europe 也是另一個非常重要的生技大會。根據主辦單位之統計，2017 年總共有 2199 家公司參與，並且總共進行了 24,199 場媒合會 (one-on-one partnering meeting)。由此可看出建立這樣的生技投資平台的對於整體生技醫藥產業之重要性。

在台灣，雖然每年也有不少單位舉辦各種生技醫藥產業相關之研討會或是投資論

¹¹⁹ 許志宏 (民 106 年 11 月 13 日)。建構新藥授權平台 打國際賽。 **經濟日報**。
<https://money.udn.com/money/story/10162/2814723> (最後查閱日期: 2017 年 11 月 16 日)

壇，但卻沒有一個最主要的大型年會可以吸引國際各醫療產業之企業及投資界參與其中。例如，台灣於每年6月底7月初所舉辦的台灣生技月(Bio Taiwan)，礙於主辦單位之經費及人力的不足，難以真正邀請到醫療產業中的 major players，因此很可惜的無法擴大此年會的規模及提升此年會在全球之重要性，對於提升台灣醫療產業之研發能量在國際上之能見度的幫助也非常有限。台灣整體醫療市場及投資規模都遠小於美國、歐洲及中國，因此更應該聯合政府、各生技公司及各大創投一起合作，整合各界資源才有機會舉辦真正有影響力的大型年會，邀請國際大型投資機構與國際大藥廠參加、藉以建立國際合作及交易平台，使台灣在醫療產業鏈中的各個公司不再只是仰賴政府的補助而是能利用這樣的國際合作及交易平台募得資金及找到合適的國際合作夥伴。藉由這樣健全的國際合作及交易平台協助台灣生技產業走入國際。

NRDO 商業模式成功運轉下，扮演重要角色的經理人、專案管理團隊、授權談判人才、募資行銷人才、專業的 CRO/CMO 公司等等，對台灣整體生醫能量的提升及邁向國際化，將會是很好的資源。從台灣中小型生技及生物製藥公司的角度，本研究仍免不了提出期望增加政府補助的建議，但畢竟政府預算有限，生技類公司也不可能全然仰賴政府補助等優惠，亦或是即使獲得補助，僧多粥少，補助金額一定有其上限，在藥物後期開發階段(尤其是從第二期臨床試驗開始)可能也無法帶來顯著效益。所以更應該從資本市場的建置下手，塑造多層次之資本市場及更有彈性的投資環境。健全的產業環境是絕對的助力，感謝政府持續的關注與鼓勵，提供豐沛的資源並將資源用在對的地方，勢必能推動生技醫藥產業成長茁壯。

中文參考文獻

中文期刊及雜誌

汪嘉林 (2011)。我國生技製藥產業創新演化的回顧與前瞻。科學發展，457，146-150。

夏彌新、蘇柏勳 (2016 年 11 月)。川普政策，牽動台美生計大未來。財訊雙週刊，517。
http://www.cpmda.org.tw/news_show_n1.php?news_id=6957

中文報告

2016 生技產業白皮書 (2016 年版)。中華民國：經濟部工業局。
http://www.biopharm.org.tw/download/Biotechnology_Industry_in_Taiwan_2016.pdf

2017 生物技術與醫藥產業簡介 (2017 年版)。中華民國：經濟部生技醫藥產業發展推動小組。
<http://www.biopharm.org.tw/download/2017%E7%94%9F%E7%89%A9%E6%8A%80%E8%A1%E9%93%E7%94%A2%E6%A5%AD%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>

2017 生技產業白皮書 (2016 年版)。中華民國：經濟部工業局。
http://www.biopharm.org.tw/download/Biotechnology_Industry_in_Taiwan_2017.pdf

馬維揚(2005 年)。世界各國發展生技聚落的經驗與啟示。行政院國家科學委員會九十四年度科技行政研究發展報告。
<https://www.most.gov.tw/most/attachments/1728291e-feec-45ab-9a93-9fc6f8656263>。

政策及法規

生技產業發展條例 (2008 年 7 月 4 日)。
<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040046>

生技新藥產業發展條例施行細則之生技新藥公司研究與發展及人才培訓支出適用投資抵減辦法 (2008 年 2 月 29 日)。
<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040049>

生技新藥產業發展條例施行細則之營利事業適用生技新藥公司股東投資抵減辦法 (2008 年 2 月 29 日)。
<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=J0040048>
加強生物技術產業推動方案(1995 年 8 月)。
<http://npl.ly.gov.tw/npl/report/910102/1.pdf>

行政院生產力 4.0 發展方案 (2015 年 9 月 17 日)。
[http://www.bost.ey.gov.tw/Upload/UserFiles/%E8%A1%8C%E6%94%BF%E9%99%A2%E7%94%9F%E7%94%A2%E5%8A%9B4_0%E7%99%BC%E5%B1%95%E6%96%B9%E6%A1%88\(105-113%E5%B9%B4\).pdf](http://www.bost.ey.gov.tw/Upload/UserFiles/%E8%A1%8C%E6%94%BF%E9%99%A2%E7%94%9F%E7%94%A2%E5%8A%9B4_0%E7%99%BC%E5%B1%95%E6%96%B9%E6%A1%88(105-113%E5%B9%B4).pdf)

罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法 (2000 年 7 月 31 日)。

<https://www.fda.gov.tw/tc/lawContent.aspx?id=804&chk=6a57b402-a358-4b50-8a72-3c45c4e0a2b2¶m=pn=30&cid=55&cchk=f2d99f85-142b-4517-86c1-571ecbb15758>

科技部補助專題研究計畫作業要點 (2003 年 10 月 6 日)。

<http://www.rootlaw.com.tw/LawContent.aspx?LawID=A040250001011900-1060518>

科技部補助產業前瞻技術計畫作業要點 (2012 年 12 月 28 日)。

<http://law.most.gov.tw/LawContent.aspx?id=GL000081>

海峽兩岸經濟合作架構協議 (2010 年 9 月 12 日)。

<http://www.ecfa.org.tw/RelatedDoc.aspx?nid=14>

海峽兩岸智慧財產權保護合作協議 (2010 年 6 月 29 日)。

<https://www.tipo.gov.tw/lp.asp?ctNode=6788&CtUnit=3289&BaseDSD=7&mp=1>

海峽兩岸醫藥衛生合作協議 (2010 年 12 月 21 日)。

<https://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=3147>

高齡社會白皮書(2015 年 10 月)。<http://www.sfaa.gov.tw/SFAA/Pages/List.aspx?nodeid=767>

產業創新條例 (2010 年 5 月 12 日)。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=J0040051>

經濟部推動研究機構進行產業創新及研究發展補助辦法 (2010 年 11 月 18 日)。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=J0040056>

經濟部工業局受託提供係屬科技事業暨產品或技術開發成功且具市場性意見書作業要點 (2000 年 7 月 26 日) http://www.biopharm.org.tw/law_content.php?li=9

臺灣生技起飛鑽石行動方案(2009 年 3 月 26 日)。

臺灣生技產業起飛行動方案 (2012 年)。

<http://www.ey.gov.tw/Upload/RelFile/27/700429/9af77c52-02f7-43f3-a47c-c30e43ed0279.pdf>

臺灣生物經濟產業發展方案 (2016 年 1 月 5 日)。<http://www.coa.gov.tw/ws.php?id=2504339>

藥物科技研究發展獎勵辦法 (2000 年 11 月 20 日)。

<http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawHistory.aspx?PCode=L0030033>

藥品非臨床試驗安全性規範第五版 (2014 年 7 月 7 日)。中華民國:衛生福利部食品藥物管理署。

官方網站

A+企業創新研發淬鍊推動與管理計畫網站。<https://aiip.tdp.org.tw/index.php>

SBIR 經濟部小型企業創新研發計畫網站。<http://www.sbir.org.tw/index>
台灣藥品臨床試驗資訊網網站。https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/notes.html

科技部產學小聯盟網頁。

https://www.most.gov.tw/folksonomy/list?menu_id=6c5e6dea-4c1b-4274-a176-1312f4010e58&l=ch

科技部應用型研究育苗專案計畫網頁。

https://www.most.gov.tw/folksonomy/list?menu_id=43441d79-afbc-4c39-848b-a3d72f30a895&l=ch

科技部單位產學合作計畫網頁。

https://www.most.gov.tw/spu/ch/list?menu_id=03dbe285-8784-4be5-a5c9-1520f63676f5

南部生技醫療器材產業聚落發展網站。<http://www.ksmd.org.tw/index.aspx>

產學研價值創造計畫網站。<https://ivcpa.tdp.org.tw/index.aspx>

網路資訊

Amgen, Inc.。維基百科 <https://en.wikipedia.org/wiki/Amgen>

Gene online (2017 年 7 月 12 日)。撥雲見日：從 2017 日本生技展見證日本生醫產業的轉守為攻。<https://geneonline.news/index.php/2017/07/12/2017-biotech-japan-2017-report/>

guan (2017 年 1 月 6 日)。西雅圖的環境。<http://seattlezh.com/article-1585-1.html>

Money DJ (2017 年 7 月 30 日)。「見聞問答」中國醫改推開 一文看懂中國醫藥行業新格局。
<http://blog.moneydj.com/news/2017/07/30/%E3%80%90%E8%A6%8B%E8%81%9E%E5%95%8F%E7%AD%94%E3%80%91%E4%B8%AD%E5%9C%8B%E9%86%AB%E6%94%B9%E6%8E%A8%E9%96%8B-%E4%B8%80%E6%96%87%E7%9C%8B%E6%87%82%E9%86%AB%E8%97%A5%E8%A1%8C%E6%A5%AD%E6%96%B0%E6%A0%BC/>

TrendForce Bio (2017 年 6 月 8 日)。中國全國藥品交易會多項醫改政策，推動中國藥品產業轉型與市場變革。<https://technews.tw/2017/06/08/pharmchina-health-care-reform/>

大紀元 (2005 年 5 月 2 日)。美國名校介紹：西雅圖華盛頓大學。大紀元
<http://www.epochtimes.com/b5/5/5/2/n907424.htm>

工商時報 (2016 年 5 月 23 日)。NRDO 高獲利奇蹟領風騷。
<https://www.he.com.tw/newsDetail.asp?id=432>

工業局 (2016 年 12 月 30 日)。擴大生技新藥產業發展條例適用範圍再創產業發展新契機。
https://www.moea.gov.tw/MNS/populace/news/News.aspx?kind=1&menu_id=40&news_id=61755

西雅圖。維基百科。<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%A5%BF%E9%9B%85%E5%9C%96>

西雅圖(美國華盛頓州核心城市)。 百度百科

<https://baike.baidu.com/item/%E8%A5%BF%E9%9B%85%E5%9B%BE/473684>

李樹人 (2017 年 4 月 6 日)。拜耳西藥部，亞太地區營運連 6 年成長。經濟日報。

<https://money.udn.com/money/story/10161/2386541>

巫文玲 (2008 年 2 月 17 日)。生技產業，美國獨領風騷。

<http://jeddah.pixnet.net/blog/post/14518752-%E6%96%B0%E8%81%9E---%E7%94%9F%E6%8A%80%E7%94%A2%E6%A5%AD-%E7%BE%8E%E5%9C%8B%E9%A0%98%E9%A2%A8%E9%A8%B7>

東方網 (2017 年 7 月 1 日)。英國脫了，EMA 走了，經費可能沒了，生物醫藥界大佬們集體吐槽。<https://read01.com/zD2Pe3.html#.Wc-CbGiCzD4>

和訊網 (2017 年 6 月 28 日)。英國脫歐涉及醫療業，醫藥公司緊急調整涉歐戰略。

<https://read01.com/LxQgBx.html#.Wc-DlWiCzD4>

吳碧娥 (2017 年 2 月 23 日)。全球醫藥市場變化劇烈，台灣生技產業挑戰。聯合新聞網。

<https://udn.com/news/story/6871/2301967>

金管會 (2015 年 5 月 12 日)。金管會擬定強化上市櫃科技事業(含生技事業)之監理措施。

https://www.fsc.gov.tw/ch/home.jsp?id=96&parentpath=0,2&mcustomize=news_view.jsp&dataserio=201605120005&aplistdn=ou=news,ou=multisite,ou=chinese,ou=ap_root,o=fsc,c=tw&toolsflag=Y&dtable=News

邱金蘭 (2017 年 10 月 20 日)。員工獎酬股票 移轉時再課稅。聯合新聞網。

https://udn.com/news/story/7243/2767822?from=udn_ch2cate6644sub7243_pulldownmenu

美國股市基本介紹。http://supertradeasia.com/?page_id=42

凌妃 (2015 年 2 月 21 日)。美國這 9 個州不用繳納收入所得稅。大紀元。

<http://www.epochtimes.com/b5/15/2/21/n4372035.htm>

陶劍虹 (2016 年 11 月 25 日)。中國醫藥如何釋放創新活力。

<https://kknews.cc/finance/n5ep333.html>

許志宏 (2017 年 11 月 13 日)。建構新藥授權平台 打國際賽。經濟日報。

<https://money.udn.com/money/story/10162/2814723>

黃文鴻 (2016 年 2 月 24 日)。台灣生技製藥產業與資本市場的實與虛。

<http://www.yucc.org.tw/news/domestic/20160224-1>

黃肇鑣 (2017 年 3 月 21 日)。西雅圖-美麗而富創意的都會。

https://gvlf.gym.com.tw/article_content_14067.html

智擎公司胰腺癌新藥”安能得®(ONIVYDE)”合併療法獲得歐洲 EMA 新藥上市銷售許可，智擎公司將收取美金 2 千 5 百萬元的里程碑授權。

<http://www.pharmaengine.com/upload/news/c20161018.pdf>

葉文義 (2016 年 4 月 27 日)。兩岸臨床互認破冰 台 4 醫院入列。中時電子報。

<http://www.chinatimes.com/newspapers/20160427000937-260303>

鄧哲明 (2013 年 4 月 5 日)。新藥研發流程概念。 <http://pansci.asia/archives/38529>

賽柏藍 (2017 年 6 月 26 日)。英國「脫歐」，對於醫藥產業的三大影響。

<https://kknews.cc/zh-tw/world/ygapj.html>

鑽石生技投資分析室 (2017 年 3 月 6 日)。川普重申藥改，美國藥品市場掀新一波革命。

<http://www.gbimonthly.com/2017/03/8414/>

英文參考資料

英文期刊

- Avorn J. (2015). The \$2.6 billion pill — methodologic and policy considerations. *New England Journal of Medicine* 372:1877-9
- Cooper, R. G., Kleinschmidt, E.J. (2007). Winning Businesses in Product Development: The Critical Success Factors. *Research Technology Management* 50 (3): 52-66.
- Dorsch H, et al. (2015). Grants4Targets—an open innovation initiative to foster drug discovery collaborations between academia and the pharmaceutical industry. *Nature Review Drug Discovery*.14:74–76.
- Harrison C. (2011). GlaxoSmithKline opens the door on clinical data sharing. *Nature Review of Drug Discovery*. 11:891–2.
- Joyti, Banwet D.K., and Deshmukh S.G. (2006). Balanced scorecard for performance evaluation of R&D organization: A conceptual model. *Journal of Scientific & Industrial Research*. 65(11): 879-886
- Kruse S., et al. (2014). Pharmaceutical RandD productivity: the role of alliances. *Journal of Commercial Biotechnology*. 20:11–20.
- Levy H. (2013). Integrated outsourcing transforms and increases R&D productivity. *Journal of Commercial Biotechnology*. 19:49–54
- Munos B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Review Drug Discovery*. 8:959–68
- Owens PK, et al. (2015). A decade of innovation in pharmaceutical R&D: the Chorus model. *Nature Review Drug Discovery*.14:17–28
- Pattanaik, A. (2014). *Complexity of project management in the pharmaceutical industry*. Paper presented at PMI® Global Congress 2014—EMEA, Dubai, United Arab Emirates. Newtown Square, PA: Project Management Institute.
- Paul M S., et al. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*. 9: 203–214.
- Rautiainen, T (2001). Critical Success Factors in Biopharmaceutical Business – A Comparison Between Finnish and Californian Businesses. *Technology Review* 113:1-21.
- Scannell JW, et al. (2012). Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Review Drug Discovery*. 11:191–200.
- Schuhmacher A., et al. (2016). Changing R&D model in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*. 14: 105-115

Schuhmacher A, et al. (2013). Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*.18:1133–1137

Thiel KA. (2004) Goodbye Columbus! New NRDOs forego discovery. *Nature Biotechnology*. 22(9):1087-1092

Tuckman, Bruce W. (1965). "Developmental sequence in small groups". *Psychological Bulletin*. 63 (6): 384–399.

Wallmark, B. (2016) Success factors in drug discovery and development. *Advances in Precision Medicine*.1(2): 1-5.

Weeks, K. (2013) The Impact of Resource Commitment, Product Route Efficiency on Supply Chain Performance and Profitability: An Empirical Case Analysis. *Journal of Business and Management Sciences*, 1(5): 105-111

英文報告

Bateman, L. (2012). *The Benefits of Applying Project Management in the Pharmaceutical Industry*. (Brandeis University). Abstract retrieved from http://projectmgmt.brandeis.edu/downloads/BRU_MSMPP_WP_Feb2012_Pharma.pdf

Bowden M. (2005). *NRDO: theory meets practices*. MWB Consulting. <http://www.mwbconsulting.com/downloads/NRDO.pdf>

BIO, Biomedtracker and Amplion (2016). *Clinical Development Success Rates 2006-2015*. <https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

The Center for Medicine Research Internation (CMR) (2014). *CMR International 2014 Pharmaceutical R&D Factbook*.

英文書籍

Friedman, Y. (2014) *Building Biotechnology: Business, Regulations, Patents, Law, Policy, Science*. Washington, DC: Logos Press.

官方網站

Astrazeneca website. <https://www.astrazeneca.com/partnering.html>

Center For Therapeutic Innovation Website. https://www.pfizercti.com/about_cti

Clovis Oncology website. <http://clovisoncology.com/>

DPAC website. <http://www.dpac.gsk.com>

GHTF: Global harmonization task force. <http://www.imdrf.org/ghtf/ghtf-archives.asp>

ICH: The International Council for Harmonisation. <http://www.ich.org/home.html>

Merck website.

http://www.merck.com/licensing/partnership_success/academic_partnerships.html

Novartis website. <https://external-novartis.idea-point.com/Default.aspx>

Pfizer website. http://www.pfizer.com/science/research-development/centers/ma_cambridge

Sanofi website. http://en.sanofi.com/partners/being_our_partner/being_our_partner.aspx

Tesaro, Inc. website. <http://ir.tesarobio.com/sec.cfm>

網路資訊

Alnylam Pharmaceuticals (2010, May 5). Massachusetts Institute of Technology (MIT) Joins Pool for Open Innovation against Neglected Tropical Diseases.

<http://investors.alnylam.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=466757>

Chandran, P. (2016, Apr. 25). Importance of Project Management in Pharma Industry.

<https://www.linkedin.com/pulse/importance-project-management-pharma-industry-prakash-t-chandran/>

Herper M. (2011, April 13). A decade in drug industry layoffs.

<https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/04/13/a-decade-in-drug-industry-layoffs/#1f2762036cab>

How big is the market for...? <http://www.pharmsource.com/market/how-big-is-the-market-for/>

Hunter, J. (2014 Spring) Collaboration for innovation is the new mantra for the pharmaceutical industry.

<http://www.ddw-online.com/business/p217613-collaboration-for-innovation-is-the-new-mantra-for-the-pharmaceutical-industry-spring-14.html>

Kim, J.S. (2017, April 14). New drug to be found outside rather than in R&D center'NRDO Bio-venture to be emerged one after another.

http://eng.dt.co.kr/contents.html?article_no=20170414104632000287

Mejillano, MR., et al., (2007, Apr. 2). The Importance of Project Management.

<http://www.biopharminternational.com/importance-project-management>

Philippidis, A. (2016, May 2). Top 10 U.S. Biopharma Clusters: Where Does Your Stack Up in GEN's Annual Ranking?

<https://www.genengnews.com/the-lists/top-10-us-biopharma-clusters/77900646>

附件

附件一 調查問卷

Key Success Factors of NRDO

This questionnaire is part of a study to investigate what makes the NRDO (No Research Development Only) model a sound strategy for pharmaceutical companies, and how the local government in Taiwan can work with emerging pharmaceutical companies to harness the business model to fortify the foundation of new drug development in Taiwan. Thank you in advance for taking part in this study.

[Your information]

1. Where is your company based?

Taiwan	USA	other country
--------	-----	---------------

2. Is the business model of your company based on in-licensing of drugs past the research or pre-clinical stages, and focusing on clinical development in order to commercialize them, including out-licensing to a partner for Phase III clinical trial?

[Yes]	[No]	[I don't know]
-------	------	----------------

[Questions]

3. How important is it to have a good business case (including detailed market and technical assessment, and financial and business analysis) before your company decides to license in a drug? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

4. How important is it to have a defined strategic focus to guide a new drug development in your company? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

5. Please answer this question on a scale of 5. 5 for being the most important and 1 for being the least important.

How important is it to have tough Go/Kill decision points in place for the drug development process in your company? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

6. How important is it to clearly communicate to all staff the role of the new drug in achieving business goals of your company? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

7. How important is it to have adequate resources (including people and money) devoted to achieve your company's objectives of developing the new drug? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

8. How important is it to have a dedicated product development leader for a project of developing a new drug? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

9. How important is it to have the project leader to be responsible for the project from beginning to end? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

10. How important is it to ensure that members of a project team (include external partners) interact well and often, with frequent project update meetings, progress reviews, and problem resolution sessions? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

11. How important is it to ensure that decisions made by outsiders (vendors or partners) are handled quickly and efficiently? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

12. How important is it that senior management has a central role in the new drug development project and is closely involved in the project Go/Kill and spending decision? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]		[2]	[1]
-----	-----	-----	--	-----	-----

13. How important is it to solicit ideas from all employees for the new drug development or for the company as a whole? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]	
-----	-----	-----	-----	-----	--

14. How important is it that senior management's compensation or bonus scheme is tied to the new drug performance? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

15. How important is it that the performance results of a new drug program are actually measured? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

16. How important is it to that senior management can demonstrate entrepreneurialism in your company? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

17. How important is it to form partnership with big pharma(s) or well-known biotechnology companies? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

18. How important is it to be affiliated with well-known academia or research institutes? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

19. How important is it to be located within a biotech cluster with a good infrastructure? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

20. How important is it to have government support, in terms of regulations or tax benefit, for your company? On a scale of 5: 5 for being the most important and 1 for being the least important.

[5]	[4]	[3]	[2]	[1]
-----	-----	-----	-----	-----

Thank you so much for your help.

We may like to contact you for more detailed information regarding the answers you provided. Please kindly leave your name & email below if our further inquiry is welcome.

Name:

Email:

附件二 生技製藥產業相關之政府補助

計畫名稱	主管機關	補助計畫(獎勵)範圍	適用條件
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫： 前瞻技術研發計畫	經濟部技術處	引導國內企業進行前瞻及困難度較高之技術研發活動，開發未來3~5 年後可符合市場需求的技術、產品或服務。 1. 國內外尚未具體成熟之技術，可在未來產業發展中，產生策略性之產品、服務或產業。 2. 具潛力可促使我國產生領導型技術或大幅提升重要產業競爭力及附加價值。 3. 符合經濟部公告之推動領域。106 年度公告-推動生醫領域： (1) 創新智慧高階醫材開發 ● 高階影像醫材 ● 複合式醫材 ● 微創手術相關設備 ● 個人化精準治療相關醫材 (2) 高值利基之新藥開發 ● 蛋白藥物與工程技術開發 ● 利基新藥開發 ● 植物新藥（含中草藥）開發 ● 細胞治療產品開發 4.補助比例原則為計畫總經費 40%以上，惟最高不超過 50%，其餘部分由申請單位自籌。	1. 可由單一企業或多家企業聯合申請或由企業與研究機構共同申請。 2. 企業： (1) 國內依法登記成立之獨資、合夥事業或公司。 (2) 非屬銀行拒絕往來戶，且公司淨值（股東權益）為正值。 (3)公司負責人及理人未具有「大陸地區人民來臺資許可辦法」第3條所稱投資人之情事。 (4) 倘計畫中規劃進行服務驗證、βsite 驗證、場域驗證等內容，共同申請單位得為依法設立之醫療法人（包括私立醫療機構、法人附設醫療機構及教學醫院等） 3. 研究機構： (1)需依「經濟部推動研究機構進行產業創新及研究發展補助辦法」第十三條之規定，通過評鑑¹²⁰。

¹²⁰ 經濟部推動研究機構進行產業創新及研究發展補助辦法第十三條之規定：申請本辦法科技專案者，以經本部評鑑符合下列各款條件之研究機構為限：一、具有產業創新及研究發展能力。二、具有固定之研究場所與執行計畫之基本人力及設備。三、具有完備之計畫作業、財產管理、人事、會計及內部稽核專案計畫管理制度。四、具有經濟部科學技術研究發展研發成果歸屬及運用辦法第二十八條之制度。科技專案之研發成果歸屬國家所有者，其申請者不適用前項第四款規定。

			(2)企業與研究機構共同提出申請，須由業者擔任主導單位，且業者投入經費應占總計畫經費50%以上；自籌款之出資比例由企業與研究機構自行協議，研究機構不得以本部科技專案計畫之經費作為自籌款之資金來源。
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫： 整合型研發計畫	經濟部技術處	1.進行關鍵及共通性技術研發、上中下游技術整合或跨領域技術整合，創造產業鏈價值。 2.進行產業共同標準、協定或共通平台之建立。 3.建置具科技涵量之應用與服務，創新營運及行銷模式，並提升產業附加價值。 4.補助比例原則為計畫總經費40%以上，惟最高不超過50%，其餘部分由申請單位自籌。	1. 申請單位應由3家(含)以上企業組成研發聯盟，並由其中一家擔任主導企業向經濟部提出計畫申請，且執行廠商（不含主導公司）半數以上應為中小企業廠商。 2. 企業之申請資格同上
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫： 鼓勵國內企業在台設立研發中心計畫	經濟部技術處	1. 協助廠商建立研發所需的基本能量，在2年內完成建構研發團隊、建立研發管理制度、建立智財管理制度、加強智財布局及規劃研發路程圖等，以「環境建構」為主要任務，為未來執行研發計畫建立穩固之基礎。 2. 提供新聘碩士(含)學歷以上之人員人事費(包含創新或研究發展、專利管理、研發管理制度系統平台維護等人員)、計畫主持人人事費、國內外顧問專家費、訓練費、專利申請費及研發管理制度所需系統之設備使用費等科目之補助，補助比例最高可達100%，另企業可於計畫書中編列其他研發人員人事費及合作研究費（以自籌款支應），計畫總補助比例最高以50%為上限，實際補助比例由本部審查會視計畫內容、研發中心組織質與量之成長調整之。 3. 1次核定2年經費，最高可補助2,000萬元	企業申請資格同A+ 企業創新研發淬鍊計畫；前瞻技術研發計畫適用條件之第二點所列。

本部得對通過第一項評鑑之研究機構進行追蹤。追蹤結果為不符合第一項之條件者，得解除或終止契約。

https://www.moea.gov.tw/MNS/doi/technologylaws/TechnologyLaws.aspx?menu_id=13396&laws_id=35 (最後查閱日期:2017 年 10 月 9 日)

A+ 企業創新研發 淬鍊計畫： 全球研發 創新夥伴 計畫	經濟部技術處	- 國內外尚未具體成熟之技術，可在未來產業發展中，產生策略性之產品、服務或產業。 - 具潛力可促使我國產生領導型技術或大幅提升重要產業競爭力及附加價值。 - 進行關鍵及共通性技術研發、上中下游技術整合或跨領域技術整合，創造產業鏈價值。 - 公告之推動領域： (1)製藥：包含利基新藥、醫藥研發服務技術及其他製藥相關技術等。 (2)醫療器材：包含高階醫療影像技術，如穿戴式微創顯示器技術、高階血液透析技術、MRI 影像技術及其他醫材相關技術等 - 本計畫分為「研究開發階段」及「價值創造階段」執行： ● 研究開發階段：補助申請單位在臺進行技術研發，規劃後續營運方式並驗證其可行性。 ● 價值創造階段：本階段補助申請單位建立在臺產業鏈，擴大在臺研發投資，促成衍生新事業體(如:新公司、新事業群、擴廠與國內業者成立合資企業)。 ● 「研究開發階段」執行期間以不超過2年為原則；「價值創造階段」執行期間以不超過3年為原則 - 各公司同一時期申請或執行之計畫案，以不超過2項計畫為原則 - 補助比例最高不得超過計畫總經費之50%，每家公司之補助款亦不得超過該公司計畫經費之50%，其餘部分由申請單位自籌，其中引進研究機構人才人事費補助比例最高可達100%	- 可由單一國外企業申請，或由國外企業擔任主導企業結合本國公司聯合申請並執行計畫。 - 國外企業： 具產業研究發展實績之外國公司依國內法認許並辦理分公司登記，或具產業研究發展實績之外國公司或研究機構在國內依法登記成立之公司。 - 其他國內外公司規定同A+ 企業創新研發淬鍊計畫：前瞻技術研發計畫適用條件之第二點所列。
A+ 企業創新研發 淬鍊計畫：專案型	經濟部技術處	- 補助廠商執行查驗登記用(非學術研究用)之新藥或高風險醫療器材之國內外臨床試驗計畫，包含各階段臨床試驗、臨床試驗用藥或器材之製備，及為進入下一階段臨床試驗被國內外衛生法規主管機關要求進行之非臨床藥毒理試驗。 - 新藥補助範圍包含植物藥、化學藥、生技藥(含生物相似性藥品)等新藥或類	- 公司規定同 A+ 企業創新研發淬鍊計畫：前瞻技術研發計畫適用條件之第二點所列。 - 已取得國內外衛生法規主管機關核

計畫之快速 審查臨床 試驗計畫 (Fast Track)		新藥之臨床試驗。 3. 高風險醫療器材補助範圍包含屬第二或三類高階醫療器材之臨床試驗。 4. 研發時程以不超過3年為原則 5. 各公司同一時期申請或執行之計畫，以不超過3項計畫為原則 6. 補助案件之補助比例，不得超過全案總經費之50%；新藥第二期臨床試驗補助比例以35%為上限，新藥第三期臨床試驗補助比例以20%為上限	發查驗登記用之新藥或醫療器材臨床試驗許可，及取得試驗醫院之人體試驗倫理委員會(Institutional Review Board, IRB)之執行許可。 3. 為鼓勵計畫加強對國內產業效益影響的權重，下列 5 項指標，須符合至少 3 項才予以支持： • 國內自行研發者。 • 於國內進行臨床試驗者。 • 委託研究項目至少需逾 30%金額轉委託國內研發服務業(CRO)或生產代工者(CMO)。 • 廠商擁有全球多數地區市場權益或全球生產製造權益者。 • 規劃上市後在台灣生產製造者。 4. 若申請新藥臨床試驗屬以下階段，需於計畫書內增列計畫回饋機制，計畫核定後納為合約的一部份： • 國內外之 phase II/III計畫(合併執行臨床II期及III期之試驗計畫)。 • 國內外 phase III計畫。 • 曾取得業界科專補助國內 phase III者，擬申請同一適應症之國外任何一期臨床試驗計畫。
--	--	---	---

106 年度跨領域科技管理與智財運用國際人才培訓計畫（第 4 期/共 4 期）-海外培訓成果發表會
階段性新藥開發 NRDO 商業模式之分析

A+ 企業創新研發 淬鍊計畫：專案型計畫之工業基礎技術專案計畫	經濟部技術處	1. 鼓勵業者投入工業基礎技術，發展符合高共通性、高技術挑戰性、高經濟影響力和高潛在市場應用之技術，以提高產品附加價值率以及技術自主能力，進而提升企業競爭力為目標。 2. 106 年度公告_高階醫療器材基礎技術 ● 影像光學技術 ● 影像處理與重建技術 ● 高效率感測器與探頭技術 ● 成像演算法(2D、3D) ● 前/後處理晶片化技術 ● 光源系統技術 ● 波束合成與成像技術 ● 生物感測器技術 3. 申請本計畫之計畫期程為 3 年以上，最長不得逾 5 年；補助比例最高不得超過計畫總經費之 50%，其餘部分由申請單位自籌 4. 技術引進、委託研究費或驗證費：為確保計畫自主性，技術引進及委託研究項目政府補助經費，以不超過計畫總補助經費 40%為原則，且每 1 項委託研究之補助比例應低於 50%；計畫中用於補助取得曾受科技專案捐助或補助之研究成果，其總額不得超過各該計畫可補助經費 20%。	公司規定同 A+ 企業創新研發淬鍊計畫：前瞻技術研發計畫適用條件之第二點所列。
產學研價值創造計畫	經濟部技術處	1. 為使學界已累積的技術研發成果有效擴散，由本計畫橋接校園技術團隊與業界或研究機構進行技術商品化研發，強化技術合作深度，開發符合市場需求之產品及衍生新創事業，以達成技術商業化思維導引出新創事業等重要產業價值之目標。 2. 透過運用學界既有之研發成果，與業界或研究機構共同進行技術商業化開發，並以衍生新創公司(Spin-off) 或新事業部門(Spin-in) 為目標者，得予以提供	1.由學界主導執行，並納入企業或研究機構為共同執行單位。(學界：依法設立之公私立大學校院共同執行單位：依法設立登記之企業或研究機構。) 3. 須納入企業或研究機構為共同執行單位，共同執行單位須配合投入計畫自

106 年度跨領域科技管理與智財運用國際人才培訓計畫（第 4 期/共 4 期）-海外培訓成果發表會
階段性新藥開發 NRDO 商業模式之分析

		學界必要之補助。 3. 補助對象以學界為限，補助費以2年新台幣2,000 萬元為上限(不含先期研究)；先期研究以1年新台幣500萬元為上限。	籌款，其比例不得低於補助款之30%。																					
新 型 態 產 學 研 鏈 結 計 畫 - 價 創 計 畫	科技部	1. 計畫目標:徵求符合政府產業創新政策推動方向，且具潛力發展為破壞式創新技術之計畫以建立產學研連結創新研發之生態系統，提升研發成果商業化之可行性，建立衍生新創公司(spin-off)或促成廠商併購技術團隊(spin-in)。 2. 補助經費申請額度：新臺幣 2,000 萬至 1 億元。 3. 計畫每次補助期間 1 年為原則，若計畫內容包含多年期發展規劃，申請機構應於計畫中提出說明。	1. 申請機構：公私立大專校院 2. 申請機構所提價創計畫中，至少須包含五名於研究法人任職累計滿一年之研究人員，由申請機構以借調、合聘或離職原任職機構後再由申請機構聘用等方式，參與計畫之執行。																					
小 型 企 業 創 新 研 發 計 畫 (SBIR)	經濟部中小企業處	依申請之研發計畫屬性分為「創新技術」與「創新服務」，並依申請階段分為「先期研究/先期規劃」(Phase 1)、「研究開發/細部計畫」(Phase 2)與「加值應用」(Phase 2+)，再依申請對象區分為「個別申請」與「研發聯盟」 <table><tr><td></td><td colspan="2">Phase I</td><td colspan="2">Phase II</td><td colspan="2">Phase III</td></tr><tr><td></td><td>個別</td><td>聯盟</td><td>個別</td><td>聯盟</td><td>個別</td><td>聯盟</td></tr><tr><td>計畫 期程</td><td>以6個月為限</td><td>以9個月為限</td><td>以 2 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為3年</td><td>同左</td><td>以 1 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為 1.5 年</td><td>同左</td></tr></table>		Phase I		Phase II		Phase III			個別	聯盟	個別	聯盟	個別	聯盟	計畫 期程	以6個月為限	以9個月為限	以 2 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為3年	同左	以 1 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為 1.5 年	同左	1. 「個別申請」係指個別公司、事務所或醫療機構提出研發計畫之補助申請 2. 「研發聯盟」以3家(含)以上成員合作，成員半數以上須為中小企業，且由1家中小企業為代表，以聯盟形式提出研發計畫之補助申請。 計畫為原則。
	Phase I		Phase II		Phase III																			
	個別	聯盟	個別	聯盟	個別	聯盟																		
計畫 期程	以6個月為限	以9個月為限	以 2 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為3年	同左	以 1 年 為限；生技製藥計畫經審查可延長為 1.5 年	同左																		

106 年度跨領域科技管理與智財運用國際人才培訓計畫（第 4 期/共 4 期）-海外培訓成果發表會
階段性新藥開發 NRDO 商業模式之分析

		補助 上限	100萬	500萬	1. 全程不 超過1000萬 2. 先申請 Phase 1且 經審查結案 再申Phase2 者，全程不 超過1200萬	以成員家 數乘以 1000萬元 為上限， 且最高不 超過5000 萬元	全程不 超過500 萬元	以成員 家數以 500萬元 為限，且 最高不 超過 2500萬 元	
產業升級 創新平臺 輔導計畫	經濟部 工業局	1. 產業高值計畫：引導產業朝向高質化發展，鼓勵業者切入高端產品應用市場，提升整體產業附加價值，塑造我國高質化產品形象。 2. 產業優化計畫：鼓勵業者開發超越目前國內產業技術水準之關鍵材料、零組件及設備，帶動產業上中下游，補足產業鏈缺口；以一產品一聯盟方式建立旗艦團隊，結合工程、產品、服務及技術加值等，打造整體系統解決方案。 3. 新興育成計畫：發展替代性之主流新興產業，鼓勵業者開發新興產品或服務，構築產業生態體系。 4. 主題式研發計畫：由經濟部工業局不定期公告研發主題，公開徵求廠商提案，鼓勵業者開發符合主題研發內容之技術、產品或服務。 5. 研發貸款計畫：鼓勵企業投入經費從事研究發展，訂定「促進產業創新或研究							1. 企業： - 依法登記之獨資、合夥事業或公司。 - 非屬銀行拒絕往來戶。 - 公司淨值(股東權益)為正值。 2. 學界： - 私立大專校院、公立研究機構 - 計畫主持人及共同主持人：指符合科技部補助專題研究計畫作業要點第三點規定¹²¹

¹²¹科技部補助專題研究計畫作業要點第三點之規定：計畫主持人及共同主持人之資格如下：(一)申請機構編制內之專任人員，且具備下列資格之一者：1.公私立大專院校：(1)助理教授以上人員。(2)擔任講師職務滿三年，並有著作發表於國內外著名學術期刊或專利技術報告專書。(3)具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之人員。(4)附屬醫院中擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿三年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。2.公私立研究機構：(1)副研究員、技正或相當副研究員資格以上人員。(2)具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之人員。(3)擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿三年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。3. 醫療院所：(1)擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿三年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。(2)具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之人員。(二)已依相關法令辦理退休之人員：中央研究院院士、曾獲得教育部國家講座或學術獎、本部三次傑出研究獎、財團法人傑出人才發展基金會傑出人才講座或經本部認可之其他相當獎項，且申請機構於申請研究計畫函內敘明願

		發展貸款要點」提供企業貸款資金。	3.法人：經濟部評鑑之財團法人
產學技術聯盟合作計畫（小聯盟）	科技部	為促使大專校院及學術研究機構有效運用研發能量，以其已建立之核心技術與相關之上中下游產業界建構技術合作聯盟，以協助產業界提升競爭能力及產品價值。	1.申請機構：指公私立大專校院及公立研究機關（構）。 2.計畫主持人及共同主持人資格比照「科技部補助專題研究計畫作業要點」第三點規定。 3.產學技術聯盟合作計畫：學術界研究人員以其過去研發之成果及核心技術為主軸，對外提供協助與服務為目標之計畫，可由單一或多位研究人員組成，其項目應涵蓋核心技術之內容、該技術之應用性、未來可能參與共同組成會員形式之聯盟會員及該聯盟運作計畫等。 3.聯盟會員：指依商業登記法登記之獨資或合夥事業、公司或財團法人。
補助應用型研究育苗專案計畫	科技部	為促進學研成果銜接產業，培育高科技新創事業，專案補助學研機構中具產品導向及應用潛力之前瞻、原創性早期研究，並籌組專業選題及輔導團隊，協助評估學研成果落實產業之可行性且提供輔導育成，以提高有潛力案件能順利由市場銜接之成功率，達到促進	1.申請機構：指符合「科技部補助產業前瞻技術計畫作業要點」第三點規定者。 2.計畫主持人及共同主持人：指符合產

意提供相關空間及設備供其進行研究並負責一切行政作業。 (三) 實施校務基金制度之學校，依國立大學校務基金進用教學人員研究人員及工作人員實施原則聘任之專任教學、研究人員，符合第一款第一目計畫主持人資格者。(四) 私立大專院校比照國立大學校務基金進用教學人員研究人員及工作人員實施原則遴聘規定所聘任之專任教學、研究人員，符合第一款第一目計畫主持人資格者。(五) 公立大專院校依公立大專校院稀少性科技人員遴用資格辦法遴用具博士學位之核能及航太等二類稀少性科技人員。(六)公立醫療院所醫藥相關作業基金進用之非編制內專任主治醫師二年以上或獲博士學位之專任研究人員從事研究工作二年以上，並有著作發表於國內外著名學術期刊。具有前項第一款資格，且依相關規定被借調之人員，得由原任職機構提出申請。但借調至政府機關之駐外單位任職人員，不得提出申請。<http://www.rootlaw.com.tw/LawContent.aspx?LawID=A040250001011900-1060518> (最後查閱日期: 2017 年 10 月 9 日)

		育成之效果。	業前瞻計畫作業要點第四點 ¹²² 規定者。 3.專業選題暨輔導團隊： 指由科技部邀請相關領域之專家籌組，進行本專案研究計畫補助案件之主動選題、審查、輔導及育成者。團隊成員由相關學術司提名相關領域之專家及具企業
先導型產學合作計畫	科技部	為產業發展前瞻之技術或知識，增加產業未來競爭力，屬於高風險、高創新或需長期研發之先期研究產學合作計畫。 1.補助金額：≥200萬/計畫/年 2.計畫執行年限：≥ 2年 3.企業配合款：≥總經費的10%	1.申請機構：係指公私立大專校院、公立研究機構及經科技部認可之財團法人學術研究機構、醫療社團法人學術研究機構。 2.計畫主持人及共同主持人符合科技部補助專題研究計畫作業要點第三點規定者。
開發型產學合作計畫	科技部	為協助產業開發核心應用創新技術，包括合作企業對於特定技術或產品之共同創新開發之產學合作計畫。	

¹²²科技部補助產業前瞻技術計畫作業要點第三點規定：申請機構（即執行機構）：（一）公私立大專院校及公立研究機關（構）。（二）經本部認可之財團法人學術研究機構及醫療社團法人學術研究機構。本部得視研究主題推動之需要，由本部相關司處專案簽陳部長核定前項以外之機構為申請機構。第四點規定：計畫主持人及共同主持人之資格：（一）申請機構編制內按月支給待遇之專任人員，且具備下列資格之一者：1.公私立大專院校：（1）助理教授以上人員。（2）擔任講師職務滿四年，並有著作發表於國內外著名學術期刊或專利技術報告專書。（3）具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之專任研究人員。（4）附屬醫院中擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿四年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。2.公立研究機關（構）及財團法人學術研究機構：（1）副研究員以上人員。（2）具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之專任研究人員。（3）擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿四年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。3.醫療社團法人學術研究機構：（1）擔任主治醫師滿二年或獲碩士學位從事研究工作滿四年，並有著作發表於國內外著名學術期刊之醫藥相關人員。（2）具博士學位且受聘為助理研究員以上或相當資格之專任研究人員。（二）已依相關法令辦理退休之人員：中央研究院院士、曾獲得教育部國家講座或學術獎、本部三次傑出研究獎、財團法人傑出人才發展基金會傑出人才講座或經本部認可之其他相當獎項，且申請機構於申請研究計畫函內敘明願意提供相關空間及設備供其進行研究並負責一切行政作業。（三）實施校務基金制度之學校，依國立大學校務基金進用教學人員研究人員及工作人員實施原則聘任之專任教學、研究人員，按月支給待遇，經學校各級教評會審議通過遴聘，符合第一款第一目計畫主持人資格者。（四）公立大專院校依公立大專校院稀少性科技人員遴用資格辦法遴用具博士學位之核能及航太等二類稀少性科技人員。（五）公立教學醫院以醫療相關作業基金進用之非編制內專任主治醫師二年以上或獲博士學位之專任研究人員從事研究工作二年以上，並有著作發表於國內外著名學術期刊。具有前項第一款資格，且依相關規定被借調之人員，得由原任職機構提出申請。但借調至政府機關之駐外單位任職人員，不得提出申請。<http://law.most.gov.tw/LawContent.aspx?id=GL000081>（最後查閱日期：2017 年 10 月 9 日）

106 年度跨領域科技管理與智財運用國際人才培訓計畫（第 4 期/共 4 期）-海外培訓成果發表會
階段性新藥開發 NRDO 商業模式之分析

畫		1. 補助金額: ≥ 100萬/計畫/年 2. 計畫執行年限: ≤ 3年 3. 企業配合款: $\geq$總經費的20%	3. 合作企業：係指依我國相關法律設立之獨資事業、合夥事業及公司，或以營利為目的，依照外國法律組織登記，並經中華民國政府認許，在中華民國境內營業之公司，並以全程參與科技部產學合作研究計畫為原則。
技術及知識應用型產學合作計畫	科技部	培育計畫執行機構之人才從事應用性研究計畫之基礎能力，建構企業營運模式、提升經營管理能力，增進產品附加價值或產出數位內容應用加值之產學合作計畫。 1. 補助金額: ≤ 200萬/計畫/年 2. 計畫執行年限: 1年 3. 企業配合款: $\geq$總經費的20%	
加速生物經濟產業科研商轉加值計畫	科技部	1. 計畫任務: - 協助學研團隊評估新創技術之商化價值與應用策略 - 完成技術重要開發里程與關鍵驗證 - 建立產業商轉或策略合作夥伴 - 籌募資金設立具資本規模之學界新創公司。	國內大學院校及研究機構、醫療院所，在生技製藥及新醫療技術、醫療器材及設備、醫療資訊、農業及食品生技等領域具有創新技術、研發成果之團隊。
南部生技醫療器材產業聚落發展計畫	科技部 (南部科學工業園區管理局)	為推動我國生技醫療器材產業聚落發展，激勵產業投入技術自主性研發，並整合學術研發量能，建立研發平臺，培育高階生技醫療器材產業專業人才，進而提升我國生技醫療器材產業競爭力並建構優良學術研究環境，整合全國科技研發能量培育尖端高科技人才，發展產業創新聚落。	1. 公司：依公司法設立之股份有限公司且其財務狀況符合公司淨值達實收資本額二分之一及最近一年無退票紀錄者。 2. 學研機構： (1) 公立大專院校及公立研究機構。 (2) 財團法人或社團法人研究機構，組織章程需包含研究發展或學術研究或產學合作或交流等相關事項且最近一年無退票紀錄者。

			3. 計畫類型： (1) 個別型計畫：指為促使公司從事醫療器材創新技術之研究發展，帶動整體產業競爭力及產值提升之計畫。 (2) 整合型計畫：指為促使公司從事醫療器材創新技術之研究發展，由公司主導，並結合其他公司或學研機構共同申請之計畫。 (3) 創新型計畫：指為促進臨床概念導入醫療器材創新，並鼓勵生醫新創公司發展之計畫。
罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法	衛生福利部	1. 引進罕見疾病藥物、或將罕見疾病藥物列入處方集、或專案申請罕見疾病藥物，對罕見疾病藥物之供應，著有貢獻者。 2. 製造符合國內需求、本土特有、不易進口、當時無法充分供應或其售價顯不合理之罕見疾病藥物，嘉惠病患，著有效益者。 3. 在國內自行研發新罕見疾病藥物，經取得國內、外之專利或授權，或取得國內、外新罕見病藥物之專利或授權，並在國內進行臨床試驗研究，對罕見疾病藥物之研究發展，著有成效者。 4. 其他對罕見疾病藥物之供應、製造及研究發展，有特殊貢獻者。 5. 勵方式以頒發獎金為之，但情形特殊者，得改予或併予其他獎勵	符合左方欄位所列之條件者即可申請
藥物科技研究發展獎勵辦法	衛生福利部與經濟部工業局	1. 國內自行研發，取得國內外專利，在我國或其他先進國家首先上市之新發明藥物者。 2. 取得國內外專利之授權，在國內研發，所生產製品為我國或其他先進國家首先核准或上市之新發明藥物者。	獎勵對象為國內之藥物製造廠及從事藥物研發之自然人、法人、機構或團體，其研發成果符合本辦法之獎勵條件者。

		3. 國內研發之未上市藥物，取得國內外專利或授權，且經核准在國內外進行臨床試驗研究，有具體成效者。 4. 國內研發或製造藥物，有重要且具體之市場成效者。 5. 國內研發或製造藥物以進步性，取得國內外專利，且對藥物製造工業發展有具體貢獻者。 6. 國內研發或製造之新原料藥、複形劑、醫療器材材質、零組件或其他方式，對提升我國藥物製造工業有顯著貢獻者。 7. 引進國外先進科技，於國內研究並產製生物製劑藥品，對國人疾病之醫療有顯著貢獻者。 8. 國內自行開發新設備裝置、製程或分析檢驗方法，對改進藥物製造或檢驗技術有重大成效者。 9. 配合中央衛生或工業主管機關政策，推動本國藥物製造工業發展，提升藥物研發水準，績效卓著者。	
--	--	---	--

資料來源：生物技術與醫藥產業簡介，經濟部工業局生技醫藥產業發展推動小組，2017 年

附件三 公司訪談內容紀錄

第二章 寶齡富錦生技股份有限公司

受訪者： 高階經理人

日期： 2017/06/23 (五)

時間： 10:00-11:00

(一) NRDO 研究標的介紹

項目	Nephoxil
主要成分	Ferric Citrate
適應症	治療洗腎病患的高血磷症 慢性腎臟病
競爭對手	美國 Genzyme(現 Sanofi)的樹脂型磷結合劑 英國 Shire 公司的鋁型磷結合劑
Trade Name	U.S.:Auryxia™ Japan: Riona® Taiwan: Nephoxil® Europe: Fexeric®
發明人	許振興 博士 (Dr. Hsu, Chen Hsing)
FDA 核准	美國.: 2014/09/05 日本: 2015/1 台灣: 2015/1 歐盟: 2015/9
US Patent	持續提出 Auryxia 其他相關技術的專利申請，布局 Auryxia 原始專利過期後(2030年)對此產品額外的專利保護。此外，本公司已經提交專利期限延長申請如果獲得專利延期，則可將再追加 5 年的 Auryxia 專利保護。
專利效期	此藥物主專利已在 2017 年 2 月 3 日過期，但因為還有另外 12 個次要專利尚未過期，因此要一直到 2030 年 7 月 21 日藥物所有專利才會全部過期
市場商機	15 億美元

專利優勢	1. 原料藥完全掌握 2. 專利保護到 2024 年，若被認定為新成分藥(NCE)，再根據各國法規家常保護年限 3. 檸檬酸的磷結合劑位置在腸道，難以抽血取得，挑戰者難做相似性實驗(BE)
授權	1. 2001 年取得許振興教授開發 Nephoxil 2. 2005 年 Nephoxil 轉授美國 Keryx, Keryx 而後又將日本市場再授權 JT/TORII
授權分潤	1. 里程碑：歐美日 1/3 需分給原發明人 2. 產品權利金：歐美日七個區域、台灣、澳洲、韓國，一半分潤原發明人 3. 其餘寶齡申請國家，包括中國，由寶齡獨享
Clinical Trial Timeline	The diagram illustrates the clinical trial timeline for Nephoxil. It features a horizontal timeline with orange dots representing key milestones. Above the timeline, the years 2002, 2003, 2005, 2009, 2012, and 2013 are marked. Below the timeline, the corresponding events are listed: 2002 (建立完整專利原料藥技術), 2003 (美國FDA核准進行體臨床試驗), 2005 (台美跨國多中心二期臨床試驗完成), 2009 (於全台五大醫學中心啟動三期臨床試驗), 2012 (全球三期臨床試驗完成, 成功證實優異療效, 台灣NDA申請), and 2013 (日本NDA申請, 美國NDA申請). A separate branch of the timeline shows the regulatory approvals in 2014 and 2015: 2014 (日本新藥上市許可, 美國新藥上市許可) and 2015 (台灣新藥上市許可, 歐洲新藥上市許可). Arrows indicate the flow of the timeline from left to right.
參考網站	1. Keryx Press Release 2. Generic Auryxia Availability 3. 寶齡腎臟新藥 獲美藥證 4. 寶齡富錦「Nephoxil® 拿百磷®」12 年漫漫耕耘路 5. 江明宗靠喝酒拿到 250 萬美元和解金 6. 寶齡富錦官網-Nephoxil

(二) 公司重大事件整理

	Discovery	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA	藥證
2001 年，取得在美國密西根大學任							

教的許 醫師的 授權							
2003			在美國進 行 Phase I 臨床試驗				
2004				在美國進行 Phase II 臨床試驗			
2005				US Keryx Biopharmaceuticals 簽下「Nephoxil®拿 百磷®」的歐美日授 權，但保留了亞太區 市場及原料藥的生 產製造權。 台美 Phase II 跨國多 中心臨床試驗完成			
2006				臨床試驗有正向的 結果			
2007					Keryx 也隨 即於 2007 年將該新 藥轉授權 日本 Japan Tobacco 及 其子公司 Torii 合 作，雙方分 別於美國 和日本同 步進行三 期臨床與 新藥申請		
2009					台灣 臨床 三期啟動- 五大醫學 中心		
2012					全球三期	台灣	

					試驗完成		
2013						日美	
2014							日美
2015							台歐

(三) 訪談紀錄

1. 第一部分：Nephoxil

- (1) 寶齡最初在 2001 年與專利權人許博士簽訂的授權合約為全球授權，以揭露的內容看來，當年合約給予專利權人極大的利益，有何原因？另外，是否在 2005 補修條文中，才把授權改為區域性，將無專利的國家權利讓與出來？

合約為雙方合意之約定，並無刻意偏頗哪一方之目的，就權利義務而言，我方獲得該專利之全球授權，而發明人獲得相關收益即回饋，為雙方互利之結果。2005 年的補修條文是進一步去規範再授權相關的權利義務，並非由全球改成區域性授權。

- (2) 美國公司 Keryx 在 2007 年轉授權給日本公司，違反 2005 年寶齡與 Keryx 歐美日授權合約的哪一部分，為何有喝酒談和解之說？

PBF 與 Keryx 剛好對合約上當初沒有定義的細節有所討論，我方也支持 Keryx 與 JT 之合作，並給予同意書。商業上的社交行為則不在此贅述。

- (3) 寶齡從授權取得權利，到發展 CMC 補齊臨床一期，到臨床二期轉手，只花了四年的時間。請問何時開始尋找授權對象，如何找到 Keryx？決定此合作夥伴的關鍵因素為何？LOI 大約何時簽的，當年時空背景下，是否已覺得臨床二期成功在望？

挑選合作夥伴的關鍵是“Product & Strategy Match”；在與 Keryx 之合作為中主要原因在於 Keryx 與 PBF 當時都在研發模式，在其產品線中同時有 2、3 項腎臟相關新藥候選物正在進行試驗，因此授權給 Keryx 公司可借力其已經建立的臨床中心與 PI 們的網路來加速臨床試驗進行，最後全球同步上市的成果也證實當時這樣的開發聯盟策略奏效。至於二期臨床試驗的結果，我方對於試驗藥品乃從基礎的化學性質開始研究，對於臨床試驗設計以及產品本身效能具有一定的信心才進入二期臨床試驗，在試驗執行過程一直抱著謹慎樂觀的態度前進。

- (2) 台灣的上市許可花很長的時間？原因為何？法規單位有特殊考量？

在台灣花了將近 2 年的時間取得上市許可，法規單位無特殊考量。其實台灣一般藥品

審核發證就是 2~3 年，寶齡取得上市許可的時間並無特別長，因為媒體持續追問，加上美國日本上市許可取得時間比較快，對比之下才造成台灣延誤的誤解。

(3) 中國大陸的授權，藉由技術移轉成立合資公司，其中寶齡股權佔 49%而威高另出資佔股 51%，背後的考量及規劃為何？在中國的專利策略及佈局為何？

腎臟病市場的成長率在全世界約為 5%，在亞洲約為 10%。進軍大陸為歐美日台上市後擴大亞洲市場的佈局之一。為了將根紮深，我們與在地具有長年腎臟疾病耕耘的山東威高藥業合作，借用威高在內地的強大通路力量進入中國市場，若產品順利上市，除 Nephoxil 以外以後 PBF 的其餘相關產品，也有機會能持續順利引進中國。威高集團為中國最大的本土腎臟透析耗材公司，年營業額達 1000 多億台幣。雙方同意以 51:49 的方式一方面讓威高能夠有所發揮，而寶齡亦能保留相當股權和利益。

在中國，專利已先行申請與核准，但成功與否，仍取決於商業力量，威高在中國的醫院通已完成佈建，我們對產品的後續發展保持樂觀。

(4) 陳老師主導的專案管理有何特色？新藥專案管理的關鍵因素為何？

陳老師在新藥領域的專案管理，可以稱為“Regulatory Science Oriented Management”。Regulatory Science 是一種以最終符合法規，在 FDA 取得藥物上市許可的觀點，去回推、評估並計劃新藥開發過程中(retrospective design)，什麼事必須做，什麼事在此階段不需要等等，集中資源在最必要的事情上，以最有效率的方式節省有限的金錢、資源與時間

(5) 公司未來是否仍有發展 NRDO 模式的計畫？有無新標的？

公司的商業模式會一直隨著需求及能力而變動，即使是現在這個專案，也不全然是 NRDO 的模式，PBF 保留台灣市場自己發展銷售，非百分百技轉出去，以後也可能持續開發新的適應症。但也由於這個案子的成功，出現各式各樣的機會，持續耕耘新的標的，而公司方面也會考量自己的能力跟資源決定未來的產品組合。目前著重在現有產品 life-cycle management，比如說今年 11 月 Nephoxil 將打進 pre-dialysis 階段的用藥。

2. 第二部分：綜合問題

(1) 在新藥開發的過程中有哪些最主要的挑戰需要面對？

- 資源：人力（具有新藥開發經驗的專業開發者、懂國際授權的專利律師）、財力、環境（好的 CRO, CMO）
- 藥的品質：CMC 為所有藥物開發的核心也是最根本的需求，藥的品質不一，難以判斷臨床試驗成果不好是藥本身還是藥無療效，因此具有良好的藥學基礎與控制能力，才能穩定生產出具有同樣品質、效果與安全性的藥物，才能有信心進入臨

床試驗與達到預期的結果

(2) 貴公司希望能取得那些外部資源以協助公司克服上述所提到的困難？

如上所述，十多年前本公司進入新藥開發領域時，台灣整體環境尚未到位，各種資源包含 CMC 研究、國際法規、跨國能力的 CRO、專利律師、跨國商業談判人才、甚至資金都相當缺乏。但近年來，已有明顯改善。

(3) 根據您的經驗，上述產品的開發模式若要成功須具備哪些必要因素，其原因為何？

- 了解自己的核心競爭力為何
- 據此產商合適的策略
- 將自身核心能力價值極大化及向外尋求合作來截長補短
- 領導人的領導能力、管理能力與股東的支持（軟性文化）

(4) 如何選擇欲 in-license 的標的(技術部分要滿足那些條件以及除了技術之外還有什麼方面也是重要的評估分向)?

Market driven analysis，著眼在有市場有能力掌控與槓桿的領域。同時也需考量“Product Match”，公司的本身要知道自己的長處跟短處，專長在哪裡，依此產生戰略規劃，然後所選題的標的藥能夠吻合，公司的能量也要據此分佈清楚，做自己擅長的事。

(5) 如何訂定 go or no go decision?

最初的計畫要做完整的 roadmap 以及 decision tree（產品開發計畫書），就會比較清楚知道當初設定的哪些標準要達到，那些不能達到要喊停，也就是決定的時刻(ex. IND 沒有核准的時候該如何反應)。一般來說，在做決策前，執行單位應先做好資料搜集跟分析，期間與 Advisory board 請專家提供觀點及建議，最後所設定的高級主管或最高主管決定。

(6) 如何鎖定 out-license 的目標客戶？

Product Match”常常是成功的主要因素，雙方都有利基和施力點，會認真看待授權產品，提供足夠且專長的資源，可以加速產品上市的時間。

(7) CRO 及 CMO 的選擇標準(困難點為何)?

不迷信大牌，但要有足夠的專業水準（ex. US 前 20 大），專長的疾病領域相符，願意提供好的團隊，配合度高。

第三章 台灣浩鼎生技股份有限公司

受訪者： 高階經理人
日期： 2017/07/4 (二)
時間： 16:00-17:00

(一) NRDO 研究標的介紹

台灣浩鼎生技 (TPex: 4174) 今(1)日宣布與美國加州 Threshold Pharmaceuticals 簽訂合約，收購小分子首創新藥 (first-in-class) TH-3424，並重新命名 OBI-3424，成為浩鼎產品線的新生力軍。

OBI-3424 為一化療前驅型新藥，它會選擇性地在 AKR1C3 酵素作用下，釋出強效 DNA 烷基化劑；這種選擇性的啟動機制，OBI-3424 與傳統烷基化藥物，如 cyclophosphamide 與 ifosfamide 有很大區別。

根據文獻，AKR1C3 在多種抗藥性及難治癌症的腫瘤細胞中均有過度表現，舉例來說，大多數肝細胞癌病人即有 AKR1C3 高度表現。OBI-3424 在臨床前動物試驗中，展現了高度抗癌活性，並且對肝細胞癌標準治療藥物 sorafenib 有抗藥性的動物也有效果。AKR1C3 的表現量會在接受去勢療法後上升，因此去勢抗性攝護腺癌亦為 OBI-3424 的開發方向。另外，美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute) 也正進行臨床前試驗，研究 OBI-3424 用於治療 T 細胞急性淋巴性白血病的效果。

此產品另一個特色是，可用免疫染色法測量 AKR1C3 表現量；亦即試驗將可選擇 AKR1C3 高度表現的病人，以辨識出最可能對 OBI-3424 藥物治療產生良好抗癌反應的病人，有利於依此制定相對精準的臨床發展有效策略。

根據雙方合約，Threshold 將移轉 OBI-3424 所有權，以及臨床前及製造相關數據予浩鼎；浩鼎將支付 Threshold 一次性款項，未來則不需另行支付 Threshold 任何款項或權利金。這項轉讓除了亞洲區部份國家(見註一)外，浩鼎將取得 OBI-3424 的全球智慧財產及其商務、開發與生產權利。

Threshold Pharmaceutical 醫務長 Tillman Pierce 醫師表示，「OBI-3424 是一創新的抗癌

藥物，針對過度表現 AKR1C3 酵素的癌症，可選擇性地釋放抗癌劑。AKR1C3 在多種有強烈醫療需求的癌症上均有高度表現，包括肝細胞癌、去勢抗性攝護腺癌及 T 細胞急性淋巴性白血病。OBI-3424 並可能選擇明確的適用病人族群，透過觀察癌症客觀反應率 (objective response rates)，快速展現藥效。」

台灣浩鼎總經理黃秀美表示：「我們將持續臨床前開發，並希望發展 OBI-3424 為表現 AKR1C3 癌症的優秀治療方案。這個首創新藥強化了浩鼎產品線，也引領浩鼎朝世界級癌症生技公司目標更邁進一步。」

浩鼎目前規劃加速 OBI-3424 開發腳步，預計在 2018 年第一季向美國食品藥物管理局 (FDA) 提出臨床試驗申請 (IND)。

《附註》

註一、浩鼎取得全球智財權和專利權，但不包括下列國家/地區：中國、香港、澳門、台灣、日本、韓國、新加坡、馬來西亞、泰國、土耳其及印度。

(二) 公司重大事件整理

日期	重大事件
2002	創辦人與董事長張念慈博士成立台灣浩鼎股份有限公司，成立時額定資本額為肆千萬元，實收資本額壹仟萬元。
2010	台灣經濟部核准台灣浩鼎生技公司成為生技新藥公司。
2011	台灣浩鼎獲美國 FDA 及香港衛生署核准乳癌主動免疫抗癌藥(OBI-822)進行臨床試驗。
2012	8月獲台灣食物藥品管理局(TFDA)核准 OBI-822 治療轉移性末期乳癌主動免疫抗癌要進入第三期臨床試驗。
2015	3月在財團法人中華民國證券櫃檯買賣中心(Taipei Exchange)正式掛牌上櫃。
2016	2月 OBI-822 臨床試驗解盲，初步數據顯示，雖本試驗主要療效終點，但證實 OBI-822 具產生抗體的能力，且對能產生有效抗體的族群有非常顯著之臨床意義。
2017	OBI-822 獲中國國家藥品監督管理局(CFDA)核准第三期臨床試驗。 浩鼎宣布收購首創抗癌新藥 OBI-3424，預計在 2018 年第一季向美國食品藥物管理局(FDA)提出臨床試驗申請。

(三) 訪談紀錄

1. 第一部分：OBI-3424

(1) 浩鼎在今年度(2017年)與美國 Threshold Pharmaceutical 簽約引進新藥 OBI-3424。為何浩鼎選擇這個藥物做為 in-license 標的？(技術部分要滿足那些條件以及除了技術之外還有什麼方面也是重要的評估方向)

任何企業都必須多方發展，雞蛋不能放在同一個籃子

(2) 浩鼎為做大分子蛋白質藥物的專家，為何會轉而引進一個小分子藥物，有甚麼策略性的考量？

OBI-3424 並不算是小分子藥物。目前浩鼎的產品定義上也不算是大分子蛋白。

(3) 如何找到 Threshold Pharmaceutical？由誰牽線？

是公司長期的營運策略。可經由專家團隊 學術報告，或媒合，或於學術會議上遇到適合的標的物。

(4) 在選擇 OBI-3424 的同時，公司有無評估其他的 new drug pipeline？是否為公司正常的活動？如果同時有評估其他的 new drug pipeline，是透過甚麼樣的方法或管道得到這些候選標的？

浩鼎的專長為乳癌，所以選擇的適應症方向以此為出發。

(5) 由誰做選擇？由誰做出 go or no go 的決定？

董事長做最後裁決。

(6) 當做出決定後，有無高層帶頭專門負責這個產品的專案？

每個專案都會有一個特定負責人帶領一個團隊。

(7) OBI-3424 之後的開發走向？計畫要在哪裡執行臨床？有無決定未來要 out-license？

目前還在最初前期，臨床的執行要以市場為考量，回推法規決定執行策略。

(8) OBI-3424 權利部分浩鼎獲得全球智財權和專利權，但不包括下列國家：中國、香港、澳門、台灣、日本、韓國、新加坡、馬來西亞、泰國、土耳其及印度。綜觀簽約的區域分部，為何亞洲部分沒有包括在合約裡？

因為亞洲區已經 liscence-out 中國公司了，所以沒有包括在內。

(9) 浩鼎覺得在合理範圍內的授權金為多少？

授權金的多少可以以培養小孩來做例子。越小不確定性越高，一開始需要學 100 種興趣，隨著時間與金錢投資，真正能適性發展的興趣確定性會變高，不確定性的風險減少，成功率相對高。所以越靠近成熟的標的物因投資成本高，授權金一定高

(10) 對於 OBI-3424 未來選擇 CMO 與 CRO 的選擇標準？浩鼎在選擇 CMO 與 CRO 裡有無任何困難點？

CRO 的選擇以品質為考量。公司有自己的 advisory board，KOL team，及臨床評估團隊，選擇上已經很有經驗。

2. 第二部分：綜合問題

(1) 在新藥開發的過程中有哪些最主要的挑戰需要面對？

- 未知性。依公司的所長與既有的資源區塊，找出標的物。
- 資金的運用。是否投在正確的方向。
- 時間的挑戰。

(2) 貴公司希望能取得那些外部資源以協助公司克服上述所提到的困難？

- 政府的補助計畫與金援。
- 此模式的成功與否，關乎於資金的穩定度，取決於股東的信心。所以，背後是否有強悍、穩固的大股東，像永豐餘之於太景，潤泰之於浩鼎。不能是創投類或小股民。創投類因為有設停損點，所以在特定短期間即會將資金移出，造成資金短缺或不穩定。

(3) 根據您的經驗，上述產品的開發模式若要成功須具備哪些必要因素，其原因為何？

- 團隊。
- 市場導向。

(4) OBI-產品的專利布局策略

- 可能會將此藥物與浩鼎其他成熟藥物做專利組合。
- 不同適應症，不會分開 licence-out 。這關乎上市產品的品牌。會一次性釋出。

第四章 杏國新藥股份有限公司

受訪者：高階經理人

日期：2017/06/08

時間：19:00-20:00

(一) NRDO 研究標的介紹

1. SB01：注射劑型抗癌新藥，目前執行第二期臨床試驗。

SB01 其作用機制為透過抑制微管蛋白聚合(anti-microtubule)原理，具雙重效果：一為抑制癌細胞分裂增生，二為腫瘤血管阻斷劑(vascular disrupting agent)。目前已通過美國 FDA 及台灣 TFDA 核准進行頭頸癌新藥之二期臨床試驗(Phase II Clinical Trial)。注射劑型之抗癌用藥，屬細胞毒殺治療領域(anti-microtubule agent)且具血管破壞作用(vascular disruption effect)。依據臨床前試驗數據，**藥品適應症主要為胃癌、肺癌、大腸直腸癌、頭頸癌及膽管癌等癌症用藥**。根據第 I 期臨床試驗成果，擬再進行不同適應症探索；SB01 根據臨床前數據顯示不易產生抗藥性，具有抗癌藥物市場競爭優勢，因此在市場上不易有直接競爭情形。

2. SB04 為乾式老年性黃斑部病變(AMD)眼藥水

目前競爭者多屬於濕式黃斑部病變治療，與本公司以乾式適應症不同，且因用藥途徑簡便，國際其他生技公司研發之藥物多利用注射之途徑。SB04 取得東亞、東南亞多數國家及澳洲之專屬銷售權。因此本公司新藥開發完成的上市銷售或授權金都將是以亞洲區域為主，放眼全球。

(二) 公司重大事件整理

1. SB01

日期	事件
2008/8/8	與國家衛生研究院簽定「新穎小分子抗癌藥研究成果專屬技術移轉合約」。專屬授權 DBPR104 及 DBPR204 抗癌藥物研發技術成果與資料移轉予本公司使用、實施、製造、修改之權利。
2009	取得美國專利(CIP：US7528165 & CIP：US7632955)，中華民國專利(TWI317634)。 SB01 獲 CDE 評選為【2009&2010 年新醫藥品關鍵途徑指標案件】。
2010	獲美國食品藥物管理局(FDA)正式通知，SB01 核准進行初次第一期臨床試驗。 取得歐盟(EU)專利(EP1506960A1)。 TFDA 核准進行第一期臨床試驗。 獲 CDE 評選為【2011&2012 年新醫藥品關鍵途徑指標案件】。
2011	SB01 獲經濟部技術處業界科專補助，補助款新台幣 24,000 仟元。

2012	取得加拿大專利(CA2437104)。 獲經濟部核准取得生技新藥公司資格及股東投資抵減。
2013	獲生策會國家新創獎。
2015	April：通過美國食品藥物管理局 FDA 臨床試驗，准予執行第二期人體臨床試驗。(適應症：頭頸癌) May: 通過台灣衛生福利部臨床試驗，准予執行第二期人體臨床試驗。(適應症：頭頸癌) September：本公司研發中 SB01 新穎小分子抗癌新藥之第一期臨床試驗已完成收案。
2017	杏國於 ASCO 發表抗癌新藥 SB01 一期臨床成果論文摘要 治療頭頸癌適應症進入美國、台灣二期臨床試驗 2017-05-18 杏國新藥原訂6月初於美國臨床腫瘤醫學會（American Society of Clinical Oncology, ASCO）發表的「SB01 應用於標準治療無效的實體腫瘤病患之一期臨床試驗研究」論文，已於今（18）日由 ASCO 率先公布該篇論文摘要。依一期試驗結果顯示，SB01 用於標準治療無效的實體腫瘤病患具有初步安全性及療效，目前 SB01 治療頭頸癌適應症新藥正持續於美國 FDA、台灣 TFDA 二地執行第二期人體臨床試驗。 SB01 是技轉自國家衛生研究院之小分子抗癌新藥平台，為第一個由國人發明抑制微管蛋白聚合（anti-microtubule）的新穎藥物，屬於新成分新藥（New Chemical Entity, NCE），並兼具腫瘤血管阻斷（vascular disrupting）及細胞毒殺（cytotoxic）功能。 根據 SB01 的一期臨床試驗結果顯示，在 33 名受試病患的實體腫瘤反應率方面，1 位頭頸癌病患（3%）達臨床腫瘤部份反應（Partial Response, PR：腫瘤面積縮小 30%以上）；另合計 19 名病患（57.6%）達到至少 2 個治療週期（6 週）的疾病穩定反應（Stable Disease, SD），而最長的為 24 個穩定治療週期（72 週）。此外，在一期臨床試驗中亦確定最大耐受劑量（Maximum Tolerated Dose, MTD）為 24 mg/m ² ，並觀察劑量對骨髓、心血管及神經相關副作用之影響。 事實上，從公布的一期臨床結果顯示，SB01 除了在頭頸癌患者達到臨床腫瘤反應之外，在膽管癌、甲狀腺及食道癌的病患上也顯示良好的疾病控制率。蘇慕寰表示，由於一期臨床試驗數據表現良好，公司持續投入研發，目前 SB01 用於治療頭頸癌新藥已分別獲得美國 FDA 及台灣 TFDA 核准進行二期人體臨床試驗。

	參考資料： 「SB01 應用於標準治療無效的實體腫瘤病患之一期臨床試驗研究」之 ASCO 論文摘要連結：http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_187908.html
--	---

2. SB04

日期	事件
2011/10/29	與 MacuCLEAR 公司策略聯盟，投資該公司股權，並取得其 MC-1101(SB04) 亞洲區含澳洲的權利。取得其研發完成美國 FDA 臨床試驗第一期治療眼黃斑部病變新藥(MC-1101)於亞洲及澳洲之處方、製造、行銷等專屬授權。
2012	SB04 獲允在美執行二/三期臨床試驗(Phase II/III)。 SB04 獲得台灣 FDA / CDE 「藥品專案諮詢輔導」資格。 SB04 獲得台灣 FDA 「兩岸藥品研發合作專案試辦計畫」。
2013	SB04 獲得台灣 FDA 許可進行二/三期臨床試驗。
2015/5/29	成功國際合作授權與韓國 AJU Pharm 公司 專屬授權韓國 AJU Pharm 公司專屬銷售權得以於該區域進行 SB04 之上市許可取得與上市後獨家銷售之權利 杏國新藥 SB04 授權韓國-國際藥廠-深耕亞洲，開拓新藥市場版圖 2015-05-29 杏國新藥 商化策略奏功 SB04 授權國際藥廠 - 深耕亞洲，開拓新藥 市場版圖！ 杏國新藥股份有限公司（4192）今日宣佈，與韓國 AJU PHARM 公司簽署授權暨共同合作開發契約！AJU PHARM 公司將負擔 SB04(乾式黃斑部病變試驗新藥)在韓國區域的部分開發費用，並擁有 SB04 在韓國區域的專屬銷售權利。杏國除了獲得美金 30 萬元的簽約金，並逐年依研究發展階段與銷售里程碑授權金收入美金 470 萬元，總計美金 500 萬元(約台幣 1.5 億元)，未來尚可從韓國銷售中獲取一定依比例計算之權利金及產品出貨的營業收益，且杏國仍保有 SB04 在亞洲其他尚未授權國家之開發、製造與商業化等權利。 AJU PHARM 公司表示“我們很高興有這個機會跟杏國新藥合作，希望在伴隨著杏國新藥研發能力和專業知識加乘下，兩家公司能共同創建最佳化的效益！”此為杏國在新藥授權與臨床合作推展上，首次開花結果，取得台灣以外之第一個國際市場，同時杏國亦積極推動 SB04 在中國、日本以及亞洲其他國家之合作洽談，期望持續再傳捷報。 隨著老年人口比例逐漸提升，及生活型態的改變，黃斑部病變已成為主要的眼科疾病領域之一，且因患病初期就診率低，往往發現時已進入晚期，造成

	視力大幅減退甚或失明，嚴重影響生活品質；目前已發展的藥物多屬於濕式黃斑部病變治療，並無針對乾式黃斑部病變的治療藥物，SB04 即是針對此尚未被滿足的醫療市場而開發的產品；根據統計資料顯示，韓國區域 40 歲以上之年度人口數約有 2400 萬人推估，此族群之 dry AMD 盛行率約 6.7%，推估未來 dry AMD 潛在患者將達 160 萬人；AJU PHARM 公司亦提及“dry AMD 患者正在增加，但目前患者並沒有有效的治療選擇。預計 SB04 將能夠滿足此疾患者在韓國的 unmet medical need。”如產品開發成功，可望減輕患者因疾病所帶來的生活壓力及家庭負擔，對提升整體社會的健康福祉貢獻心力。 □ 與臺大醫院簽訂「老年性黃斑部病變研究中心」合作計畫。
--	--

(三) 訪談紀錄

1. 第一部分：SB01

(1) 請問與國家衛生研究院的授權其架構為何？授權條件是如何設計的？

- SB01 的授權架構為授權金(licensing fee)+權利金(Royalty)，中間無里程碑付款(milestone payment)。
- 杏國為杏輝投資國衛院產生的「合資公司」。
- 杏輝入股杏國超過 30%成為最大的股東。
- 光是 SB01 就有三個主要的專利
- 授權時已經做完 Phase I
- 杏國有對 SB01 執行 Research 的部分
- 一開始跟國衛院談判權時，不只主專利，主專利之外的衍生專利都在談判內容裡，之後陸續再技轉。
- 杏國如同一般的新藥公司，將所有實驗外包，in-house 的實驗很少

(2) 取得美國 FDA 同意後是否有在美國進行臨床試驗？臨床試驗包含哪些國家？是否是多國多中心之臨床試驗？臨床試驗的策略為何？

受訪者不太清楚 SB01 有無在美國做 phase I

(3) Phase I 臨床試驗的時間較長，其原因為何？臨床試驗的過程中是否有遇到困難？因為杏國於 2008 年成立，剛成立時人力較少，所以臨床實驗做得比較久。

2. 第二部分：SB04

(1) 授權後可直接進行 Phase II/III 的原因為何？

這部分受訪者並不清楚 SB04 為何可以直接進行 phase II/III

(2) 與韓國 AJU Pharma 之間的授權架構為何？其授權之策略考量為何？

- 杏國只有授權 AJU 在韓國市場的專屬銷售權
- 對於 AJU 授權杏國有認列收入里程碑付款(至少確認有第一筆)
- 對於杏國授權 AJU 在韓國市場的銷售，受訪者並不清楚，通常是由杏國本身的 BD team 或 broker 來處理授權事宜。
- AJU 只有銷售權，但是在韓國仍然需要做臨床才能上市，杏國有無與 AJU 簽任何關於 SB04 的臨床合作案則無從得知

(3) 與臺大醫院合作的策略為何？是考量何種因素使 貴公司想切入乾式老年性黃斑部病變之檢測開發？

主要是因 SB04 有配合使用檢測儀器，目的為更早期取得眼部病變的結果。檢測儀器初始為實驗室使用，但是現在配合藥物進行臨床，杏國希望在藥物臨床做完後儀器也能一起取得核准使用在醫療。

3. 第三部分：綜合問題

(1) 在新藥開發的過程中有哪些最主要的挑戰需要面對？

- 資金:一直再增資，錢燒很快；所以一直不停尋找 license out 的資源來賺錢
- 人力資源：有經驗的人才難得
- License-in 的藥物要延續之前擁有者的 sourcing，如 CMO 或 raw materials 的來源
- CMC 部門的工作不容易
- 每個新藥皆由一個專案團隊負責，團隊與團隊間在爭取資源的時候會有 conflicts.

(2) 貴公司希望能取得那些外部資源以協助公司克服上述所提到的困難？

- 政府經費補助還是有幫助
- 創投的資金挹注

(3) 根據您的經驗，上述兩項產品的開發模式若要成功須具備哪些必要因素，其原因為何？

- 足夠的資金
- 多一點專案以防新藥失敗的風險(雞蛋不要都放在同一個籃子裡)
- 實用的專案管理軟體

(4) 如何選擇欲 in-license 的標的(技術部分要滿足那些條件以及除了技術之外還有什麼方面也是重要的評估分向)?

全方面評估：以 SB05 為例，SB05 有做兩個 indications，但是目前只有一個 indication 在進行臨床。選擇這個 indication 先走下去的原因是因為這個 indication 可以在短時間內收案，並且為孤兒藥用途，所以有 exclusivity.

(5) 如何訂定 go or no go decision?

最高決策權力\還是會通過董事長，董事長會徵求專家意見再作決定。

(1) 如何鎖定 out-license 的目標客戶？

license in 一個新藥的同時就會開始找 license out 的目標客戶

(2) CRO 及 CMO 的選擇標準(困難點為何)?

再選擇 CMO 的部分供常會直接使用杏輝的廠房；至於 CRO 的選擇，因此問題不在受訪者的業務範圍內所以並沒有明確的答案。

第五章 生華生物科技股份有限公司

(一) NRDO 研究標的介紹

產品	適應症	達成目標	藥物作用機制
CX-4945 MOA: Casein Kinase 2 (CK2) Inhibitor 口服	第二期臨床試驗執行中(膽管癌) 給予 CX-4945 與 Gemcitabine 加上 Cisplatin 的組合療法，治療週期為 21 天。在第 1 天和第 8 天，將給予 Cisplatin (25 mg/m²)，再加上 Gemcitabine (1,000 mg/m²)，直到疾病惡化或無法耐受藥物為止	1. 2014 年 2 月，獲美國 FDA 審查通過，准許執行第二期人體臨床試驗，規劃在美國多個臨床試驗中心同步進行「CX-4945 合併 Gemcitabine 及 Cisplatin 治療膽管癌患者之臨床 I/II 期試驗」。 2. 2014 年 6 月，正式宣布啟動美國人體臨床試驗。 3. 2014 年 12 月，向韓國政府食品與藥物安全管理局(MFDS)申請新藥 CX-4945 用於治療膽管癌之新藥臨床試驗申請。 4. 2015 年 1 月，獲得韓國 MFDS 核准執行第一/二期人體臨床試驗。 5. 2015 年 10 月，獲得台灣食品藥物管理局(TFDA)核准執行第一/二期人體臨床試驗。 6. 2016 年 2 月，獲得中國醫藥大學暨附設醫院研究倫理委員會人體試驗計畫同意書。 7. 2016 年 12 月，獲美國 FDA 授予膽管癌孤兒藥資格認定(Orphan Drug Designation)。 8. 2017 年 1 月受邀於 2017 年國際胃腸道癌症研討會(ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium)以海報形式發表研發中癌症新藥 CX-4945 治療膽管癌病人之一期臨床試驗結果。 9. 截至目前為止，相關獲證專利共 30 件；另外 2 件申請中。	CX-4945 此藥物最早被發現具有抑制蛋白激酶 Casein Kinase 2 (CK2) 的活性，蛋白激酶 CK2 是一種負責調節多種生理途徑的蛋白質，已知其表現量與活性在多種癌症中皆有明顯增加，然其複雜的調控機制造成該藥物開發技術門檻甚高。因此，生華在此專案的開發重點著重於利用蛋白激酶 CK2 參與 DNA 損傷修復作用的關鍵特徵，藉此阻止癌細胞自我修復的能力，進而增強一般化療藥物毒殺癌細胞的效果，達到抗癌作用。 本公司已啟動一項 CX-4945 併用兩種化療藥物(Gemcitabine 和 Cisplatin)做為膽管癌第一線治療的第 I/II 期臨床試驗。這項臨床驗證試驗主要是驗證候選藥物 CX-4945(一種新穎的蛋白激酶 CK2 抑制劑)在人體上的安全性，並證明本公司所開發之候選藥物 CX-4945 是藉由抑制癌細胞 DNA 修復系統來增加癌細胞對化療藥物的敏感性。CX-4945 有機會應用於多種癌症治療，膽管癌是本公司驗證 CX-4945 效果的第

			一種適應症，先藉由化療藥物(Gemcitabine 與 Cisplatin)的作用，造成癌細胞的DNA損傷，再搭配 CX-4945 的使用，阻斷癌細胞DNA 修復的能力，目前臨床試驗顯示： (A) 受試患者對CX-4945 的耐受性良好。 (B) CX-4945 為蛋白激酶 CK2 的小分子抑制劑，具有良好的蛋白激酶CK2 抑制效率和高度選擇性，可同時抑制癌細胞進行DNA 修復時的多種DNA修復途徑。 (C) CX-4945 併用其他藥物治療之動物試驗結果皆顯示效果良好。
CX-5461 MOA: G-quadruplex Stabilizer 靜脈注射 (lyophilized powder)	第一/二期臨床試驗執行中(乳癌) CX-5461 每4 個禮拜的第 1 天及第 8 天 給藥一次	1. 2015 年 10 月，CX-5461 獲選為 2015 年加拿大 SU2C-CBCF 抗乳癌夢幻團隊之用藥。 2. 2016 年 3 月，與 QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON in the style and cause of the NCIC CLINICAL TRIALS GROUP 簽訂 CLINICAL TRIALS AGREEMENT 並獲得 Health Canada 核准執行第一/二期人體臨床試驗。 3. 2016 年 3 月，加拿大醫藥衛生主管機關 Health Canada 發給該公司臨床試驗合作機構 CCTG 無異議通知書(No Objection Letter)，核准 CX-5461 用於治療實體腫瘤與乳癌之人體臨床一/二期試驗。 4. 2017 年 1 月，CX-5461 登上	

		國際著名的 SCI 科學期刊 Nature Communications，經由動物實驗發現 CX-5461 可藉由穩定 G-四鏈體結構，造成癌細胞 DNA 受損或斷裂，為第一個作用於 G-四鏈體結構的臨床新藥。	
CX-5461 MOA: RNA Poly I Inhibitor 靜脈注射	第一期臨床試驗執行中 (血液性癌症) CX-5461 的每個療程為 5 週，每個療程的給藥方式為連續三週每週投藥一次 (第 1、8 及第 15 天)，然後休息 2 週 (第 22-35 天)	1. 2014 年 4 月，與澳洲墨爾本彼得麥克林癌症中心(PMCC) 共同合作，正式進入第一期人體臨床試驗階段。 2. 2014 年 4 月，參加美國 2014 年癌症研究協會大會(AACR)；合作夥伴 PMCC 於會中進行簡報並介紹 CX-5461 動物試驗結果。 3. 2015 年 12 月，合作夥伴 PMCC 於國際知名期刊發表 CX-5461 與其他藥物合併治療血液性癌症之突破性發現。 4. 截至目前為止，相關獲證專利共 59 件；另外 7 件申請中。	CX-5461 可以通過二種不同的藥理作用機制來達到控制癌症的目的。 - 第一種方式是抑制第一型 RNA 聚合酶(RNA Polymerase I inhibitor) 並(選擇性)激活(癌細胞)被稱作基因組守護者的 p53，藉由抑制癌細胞中過度活躍的 RNA 轉錄作用以及藉由 p53 啟動凋亡作用來讓癌細胞死亡，進而達到緩解或治療癌症的積極目的。(血液性癌症) - 第二種方式是藉由穩定複製叉的 G-四聯體結構，引起增加基因組不穩定性和 DNA 斷裂，進而觸動同源重組修復系統，進行 DNA 修復，當 DNA 修復機制發生缺失或失效時，便能發揮藥物最大的治療效果，稱為合成致死(Synthetic lethality)。G-四聯體的序列在人基因組中廣泛分佈，涉及 DNA 複製、轉錄與轉譯、端粒

			/染色體的維持、基因調控以及遺傳不穩定性等過程，據研究顯示，G-四聯體更大量存在癌細胞的致癌基因中，所以靶向G-四聯體，是一種相對較新穎的癌症治療方法。 CX-5461 能有效用於同源重組缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)或BRCA1/2基因突變的細胞，能以合成致死概念達到有效抑制癌細胞生長的目標 • CX-5461 不具遺傳毒性，且不抑制DNA 的複製、蛋白質轉譯及第二型RNA 聚合酶的轉錄 • CX-5461 能有效用於同源重組缺陷(HRD)或BRCA1/2 基因突變的細胞，能以合成致死概念達到有效抑制癌細胞生長的目標，屬於一種標靶治療方法 • 三陰性乳癌(Triple Negative Breast Cancer；TNBC)患者中即有48%的HRD 及BRCA1/2基因異常
--	--	--	---

			三陰性乳癌是目前尚無標準療法，屬於「未被滿足醫療需求(Unmet medical need)」的疾病。未來皆有機會可爭取美國FDA 的新藥快速審查資格(Fast Track Designation)。
SHP01-2-B	臨床前研發	1. 2015 年 9 月與美國 Chaperone Therapeutics, Inc.公司簽訂全球專利授權合約，將該公司之蛋白激酶 CK2 二代候選藥物專利專屬授權予美國。Chaperone 用於全球應用於神經退化性疾病之藥物開發。 2.截至目前為止，相關獲證專利共 7 件；另外 5 件申請中。	SHP01-2-B，本公司已於 2015 年 9 月與美國 Chaperone 簽訂全球專利授權合約，將蛋白激酶CK2 二代候選藥物SHP01-2-B 專利專屬授權予美國 Chaperone 應用於神經退化性疾病之開發。而美國 Chaperone 是一家專注於神經退化性疾病領域的研發公司，以期望能開發出全新且更有療效的小分子藥物，可用於防止蛋白質錯誤摺疊引起的細胞損傷，其核心技術係利用小分子進入細胞後挽救錯誤摺疊的蛋白質，使它們恢復正常功能，若美國Chaperone能開發成功，將可為其開創出龐大的市場商機，因為很多神經退化性疾病，例如阿茲海默症、帕金森氏症、亨廷頓舞蹈症等，都是因為蛋白質摺疊錯誤而導致。 SHP01-2-B 為一新穎性小分子，正進行臨床前之研究，在之前的細胞實驗及動物試驗也表現出不錯的數據。

(二) 公司重大事件整理

事件	時間	資金
Cylene Pharmaceuticals presents CX-4945 Phase I PK PD data at ASCO	2011/06/06	(仟元)
公司成立	2012/11	339,992
• 與 Cylene Pharmaceuticals 簽訂新藥技術資產購買合約 ✓ Case source ✓ Including other cmpds in addition to CX-4945 & CX-5461 ✓ CX-5461 主要專利到期日 2028；CX-4945 主要專利到期日 2027 ✓ 先支付低額簽約金 以及後續 對外授權的或有利益分享？Cylene 為何答應？ • 美國子公司成立。 • 專案 CX-5461 (SHP01-1)：與澳洲墨爾本彼得麥克林癌症中心(Peter MacCallum Cancer Centre；PMCC)共同合作，正式進入第一期臨床試驗階段。血液性癌症(Hematologic Malignancies)， possible 多發性骨髓瘤(Multiple Myeloma)	2013/04	
	2013/09	364,992
	2013/10	424,331
	2013/11	
專案 CX-4945：獲美國 FDA 審查通過准許執行第一/二期臨床試驗。	2014/02	
進駐南港育成中心，計劃在台研發二代藥物。 與財團法人生物技術開發中心(DCB)簽訂合作契約書。	2014/03	
專案 CX-4945：正式啟動美國第一/二期臨床試驗 治療膽管癌(Cholangiocarcinoma)	2014/06	
	2014/07	627,331
	2014/08	654,931
興櫃	2014/12	
專案 CX-4945 (SHP01-2-A)：獲得韓國政府食品與藥物安全管理局(MFDS)核准執行第一/二期人體臨床試驗。	2015/01	
專案 SHP01-2-B：與美國 Chaperone Therapeutics Inc.公司	2015/09	

簽訂全球專利授權合約，將 SHP01-2-B 專屬授權予美國 Chaperone，用於神經退化性疾病之藥物開發。		
專案 CX-5461：獲選為加拿大 SU2C-CBCF 抗 <u>乳癌</u> 夢幻團隊(Dr Samuel Aparicio)之用藥。 專案 CX-4945：獲得台灣食品藥物管理局(TFDA)核准執行第一/二期人體臨床試驗。	2015/10	
專案 CX-4945：獲得中國醫藥大學暨附設醫院研究倫理委員會人體試驗計畫同意書。	2016/02	
專案 CX-5461：與 NCIC CLINICAL TRIALS GROUP (CCTG) 簽訂臨床試驗合約。	2016/03	
加拿大醫藥衛生主管機關發給 CCTG 無異議通知書(No Objection Letter)，核准 CX-5461 用於治療 <u>實體腫瘤與乳癌</u> 之第一/二期臨床試驗。 ✓ CX-5461 能有效用於同源重組缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)或 BRCA1/2 基因突變的細胞，能以合成致死概念達到有效抑制癌細胞生長的目標。 ✓ 臨床設計將通過基因檢測診斷篩選出帶有 BRCA(乳癌敏感基因)或相關基因缺失或突變的乳癌病人，搭配 CX-5461 之作用機制更精確毒殺癌細胞	2016/05	
專案 SHP01-2-B：完成收取授權夥伴 Chaperone Therapeutics Inc 先期授權金(Upfront Payment)，即 Chaperone Therapeutics Inc 普通股之 15%股權，計 409,400 股。認為營業收入計 128 仟元。(Less than 4000 USD)	2016/09	
專案 CX-4945：獲美國 FDA 授予膽管癌孤兒藥資格認定(Orphan Drug Designation)。	2016/12	657,856
上櫃 專案 CX-4945：本公司受邀於國際胃腸道癌症研討會(ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium)以壁報形式發表研發中 CX-4945 治療膽管癌病人之一期臨床試驗結果。	2017/01	

(三) 訪談紀錄

1. 在新藥開發的過程中有哪些最主要的挑戰需要面對？

風險評估是主要的挑戰。因此，選擇本公司較熟悉的領域：跟 DNA damage 作用機轉有關的小分子抗癌藥物，來進行開發，可以降低風險。

2. 貴公司希望能取得那些外部資源以協助公司克服上述所提到的困難?

內部資源比外部資源更能協助克服上述困難。這裡所指的內部資源是經驗豐富的顧問，他們對公司擅長的領域，有深入的了解，可以比外人提供公司更有效的協助與建議。

3. 根據您的經驗，NRDO 模式若要成功須具備哪些必要因素，其原因為何?

一個成功的故事。NRDO 已經在美國實行多年，也有成功的公司。但在台灣，成功的 NRDO 公司還很少，智擎的成功有點運氣成份(指 Merrimack 因為要歐洲的授權才來找智擎)。如果有本土成功的故事，會讓 NRDO 模式在台灣更容易成功。

4. 如何選擇欲 in-license 的標的(技術部分要滿足那些條件以及除了技術之外還有什麼方面也是重要的評估方向)?

- (1) 標的的 MOA
- (2) 專利
- (3) 專利布局
- (4) 適應症的 competition landscape

5. 如何訂定 go or no go decision?

沒有 predefined 的 go/kill criteria; 或雖然有，在實際上也通常不會遵守原先訂好的 rules; 往往會以下決定當時的情境作考慮。

6. 如何選定 out-license 的目標客戶與時間?

- (1) 對象：參考 GlobalData 的 database 選定與本公司產品有關的 big pharma
- (2) Timing: 一旦有好消息發布，或臨床試驗有 positive sign，就會跟選定的對象接觸。

7. CRO 及 CMO 的選擇標準(困難點為何)?

- (1) CMO：一開始會 follow 原來該 project 所用的 CMO，然而 long term 會朝向與本土的 CMO 合作為目標。在過程中，會有同時使用兩家 CMO for 製造同一個藥；以便順利移轉製造商，但不影響 trial 進行。
- (2) CRO：雖然是多國多中心的試驗，仍 prefer 兩個(或以上)CRO(其中有一者是 Lead CRO)；這樣的安排可以藉由 CRO 間的競爭，提高效率。

第六章 智擎生技製藥股份有限公司

受訪者：高階經理人

日期：2017/06/14 (三)

時間：16:00-17:00

(一) NRDO 研究標的介紹

1. PEP02

ONIVYDE (MM-398 或 PEP02) 是奈米微脂體喜樹鹼製劑 (irinotecan liposomal injection)，具有抑制第一型拓撲異構酶 (topoisomerase I)¹²³ 的功能，進而促進細胞的死亡。

2. PEP503

目前全球的癌症治療，大約有 50% 的癌症病人在疾病的過程中接受放射線治療但治療時間長及治療後數個月或數年以後才產生的遲延性後遺症則是放射治療的缺點。智擎公司認為 PEP503 之技術可以增強放射線治療殺死腫瘤細胞的能力，而不增加腫瘤周圍的健康組織受到的影響或傷害。

PEP503 (NBTXR3) 已經獲得在許多歐洲國家法規單位分類認定為第三類醫療器材(class III medical device)。目前，智擎與 Nanobiotix 公司在歐洲，南非以及亞太地區數個國家進行軟組織肉瘤的跨國樞紐臨床試驗。除軟組織肉瘤試驗之外，Nanobiotix 同時也在法國進行頭頸部癌症(head and neck cancer)以及肝癌(liver cancer)的第一期臨床試驗。在台灣則有頭頸癌及直腸癌第一期/二期臨床試驗正在執行。

3. PEP06

鎖定兩項發展藥物之方向，針對其藥物作用機轉，進行分析設計和合成新成份新藥或相關衍生物新藥，並以能取得專利為目標發展最適的藥物候選物。目前已完成化合物命名(candidate nomination)並開始專利申請作業。

¹²³ 第一型拓撲異構酶具有下列幾種功能：在 DNA 轉錄和複製期間解開 DNA 之超螺旋使 DNA 序列能夠被複製；在 DNA 重組時始的 DNA 之雙股螺旋鏈斷裂；及在細胞進行有絲分裂時將 DNA 解開以利其複製。

4. 研究標的之開發時程

專案	適應症	開發階段					
		Research	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA
PEP02 (MM-398) (Irinotecan liposome injection) ONIVYDE™	胰臟癌(post-gem)						Approved
	胰臟癌(Front-line)				Ongoing		
	胃癌				Completed	Planning	
	兒童骨癌			Ongoing			
	腦癌			Ongoing			
	乳癌			Ongoing			
PEP503 (NBTXR3) (Crystalline hafnium oxide)	軟組織肉瘤				Pivotal Trial		
	頭頸癌			Ongoing			
	肝癌			Ongoing			
	直腸癌			Ongoing			
	攝護腺癌			Planning			
PEP06 (New Chemical Entity)	實體腫瘤	Ongoing					

(二) 重大事件整理

	PEP02	PEP503	PEP06
2003	從美國 Hermes Biosciences, Inc. (South San Francisco, CA) 授權引進 PEP02 亞洲區域之權利開始進行非臨床試驗。		
2004	PEP02 申請台灣衛生署第一期臨床試驗		
2005	PEP02 專案擴展授權區域至歐洲		
2006	完成 PEP02 第一期臨床試驗		
2009	1. Hermes 公司於 2009 年 12 月被美國 Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA) 所併購。 2. PEP02 獲得美國 FDA 核准進行第二期胰臟癌臨床試驗		

2011	智擎公司將 PEP02 在歐洲及亞洲（台灣除外）之開發、製造與商品化等權利，授權予 Merrimack 公司。	2011 年 9 月 PEP503(NBTXR3)於法國經核准進行第一期臨床試驗	
2011	Merrimack 公司於 2011 年開始針對轉移性胰腺癌病人進行 MM-398 之 NAPOLI-1 第三期全球臨床試驗		
2012		2012 年 8 月，智擎公司與法國 Nanobiotix 公司共同簽署 NBTXR3 亞太地區獨家授權與合作契約，此專案被命名為 PEP503	
2013			2013 年 1 月與廣州必貝特醫藥技術有限公司簽署合作暨委託研究合約，雙方將共同合作設計並委託合成候選新藥，智擎公司將取得候選新藥在全球（中國大陸除外）之所有權利（含獨家開發、製造及銷售等權利），廣州必貝特公司則擁有中國大陸（含香港、澳門）之所有相同權利。
2014	1. PEP02 全球第三期胰臟癌臨床試驗數據顯示 MM-398(PEP02)加上 5-FU/LV 合併療法成功延長晚期胰臟癌患者的整體存活期 2. Merrimack 於 2014 年將 MM-398 在美	1. 智擎公司授權夥伴 Nanobiotix 在 2014 年 5 月於法國順利完成 NBTXR3 之人體先驅性臨床試驗（pilot study）收案，總共收受 22 位軟組織肉瘤病患。初期結果已於 2014 年 5 月於美國臨床腫瘤	

	國及台灣以外的區域專屬授權給予美國 Baxter International Inc. (NYSE: BAX) 公司	醫學年會(ASCO 2014)發表 2. 2014 年 10 月智擎與 Nanobiotix 公司針對罹患軟組織肉瘤 (soft tissuesarcoma) 的病患，共同進行一項跨國之樞紐性臨床試驗 (pivotal trial)	
2015	1.Baxter International Inc. (NYSE: BAX) 公司，後來於 2015 年將其生物製藥部門 spin-off 出來成立 Baxalta (NYSE: BXLTL) 2. 安能得® (ONIVYDE)已於 2015 年 10 月通過台灣 TFDA 新藥查驗登記 ONIVYDE®加上 3. 10 月，5-FU/LV 合併療法獲得美國 FDA 新藥核准通過 4. 2015 年 11 月，智擎設立法國子公司 PharmaEngine Europe Sarl		
2016	1. 2016 年 3 月，安能得®獲得台灣衛生福利部食品藥物管理 (TFDA) 核發藥品許可證 2.10 月， ONIVYDE®合併療法獲得歐 EMA 新藥上市銷售許可 3. Baxalta 於 2016 年被 Shire 併購	1. 授權夥伴 Nanobiotix 公司於 2016 年 1 月獲得美國 FDA 核准進 NBTXR3 攝護腺癌第一期臨床試驗 2.5 月， PEP503 軟組織肉瘤之全球樞紐性臨床試驗，亞太區域第一位病患開始接受藥物投與 3. 10 月，PEP503 頭頸癌臨床試驗第一位病患開始接受藥物投與	完成化合物命名 (candidate nomination)與開始專利申請作業

(三) 訪談紀錄

2. 第一部分：PEP02

(3) 能不能和我們談一下 PEP02 的開發故事？2003 授權亞洲區域並於 2005 再授權歐洲區域的策略目的為何？

PEP02(liposomal Irinotecan)的開發故事在松司的網站及相關新聞稿、法說會上都說的很多了，可以直接參考那些資料即可，我在這裏補充一些較不為人知的故事。最先是由東洋藥品公司和 Hermes 公司簽署研究開發合約，以開發一新的學名藥所研出來的產品，但因為世界法規的變遷，微脂體藥物因其在人體中的 ADME 與裸藥大不相同，因此微脂體藥物必須以新藥方式進行查驗登記，不能申請為學名藥。然而東洋藥品公司是一學名藥廠，沒有能力進行新藥開發，因此當時東洋藥品公司董事長林榮錦先生擔任召集人，延攬葉常菁博士（智擎公司的現任總經理）回台，和國發基金及其他創投公司一起共同創辦智擎生技製藥公司，以開發癌症及亞洲盛行疾病治療藥物為公司之主要目標。隨後，東洋、智擎與 Hermes 公司三方簽署讓與合約，東洋將 PEP02 的所有研發成果及權利全部讓與給智擎公司，智擎公司支付一定額的價金給東洋後，接手 PEP02 後續全部的開發工作。起先智擎僅取得亞洲區域的授權，但在執行非臨床試驗後，發現 PEP02 的非臨床數據具有繼續開發的潛力，而 Hermes 公司因公司規模及資金問題無法共同進行後續的臨床試驗工作，故智擎認為是一個好時機擴大 PEP02 在其他區域的授權，故再與 Hermes 公司協商後，取得歐洲的授權。後續智擎有機會以較低的價錢取得美洲的授權，但因公司資金不足且董事會不同意出資，只好放棄取得全世界授權的機會，維持歐洲及亞洲的授權。

(4) 將 PEP02 授權給 Merrimack 的策略是什麼？是如何決定授權方的？

因為 PEP02 的非臨床及臨床數據都不錯，所以一邊進行第二期臨床試驗，一邊積極尋找 PEP02 的授權對象，但是並不順利，大部份的授權對象都表示希望再看到更多的臨床數據後再決定。西元 2009 年 Merrimack 公司併購 Hermes 公司，Merrimack 公司取得 PEP02 在歐洲及亞洲之外的權利，因此智擎公司拜訪 Merrimack 公司，希望雙方能一起合作進行 PEP02 的開發工作，但 Merrimack 公司正專注於原有的 PIPELINES，不想分散資源，但在看到 PEP02 的胰臟癌臨床數據後，認為 PEP02 在胰臟癌應該很有機會，因此想取得 PEP02 全球的權利，以增加後續授的機會及價值。Merrimack 公司於 2011 年與智擎雙方簽定授權暨合作契約，智擎將 PEP02 在台灣以外的歐洲及亞洲區域回饋授權（grant back）給 Merrimack 公司，Merrimack 公司將 PEP02 編碼為 MM-398，雙方合作進行後續的胰臟癌第三期臨床試驗。

(5) 臨床試驗的規劃佈局為何? PEP02 第二期臨床試驗適應症的選擇策略是什麼? 是否根據第一期臨床試驗的結果?

雖然 Irinotecan 主要適應症為大腸直腸癌，但考量競爭者太多的因素，且 PEP02 在人體血液中濃度與 ADME 與 IRINOTECAN 不大相同，故對各種 solid tumors 進行第一期臨床試驗，並該臨床一期上的試驗結果選擇有發展潛力的適應症。因此首先選定胃癌進行跨國性（歐洲、韓國、台灣）的第二期臨床試驗，再選擇胰臟癌於台灣及美國進行第二期臨床試驗，隨後亦與國衛院合作進行大腸直腸癌第一期臨床試驗及與歐洲 GERCOR 研究機構進行大腸直腸癌第二期臨床試驗。

(6) PEP02 的臨床一期是在台灣完成，以台灣執行的臨床試驗數據來申請歐美國家臨床試驗的過程當中是否有遇到什麼困難? 根據貴公司的經驗，如果生技公司想要這樣規畫臨床試驗有什麼特別需要注意的地方，或是這樣的路徑有什麼限制?

不論是選擇在哪裡進行臨床試驗，只要臨床試驗的設計具合理性且有足夠證據的支持，且臨床試驗的執行也完全符合優良臨床試驗管理規範(cGCP)及國際上相關的法規規範，不論是用哪個區域所進行的臨床試驗之數據，來向其他國家提出臨床試驗的申請都應該不會有大問題。

(7) 募資是否有碰到什麼挑戰跟困難?

相較於美國，在台灣募資真的非常困難。主要原因可能與台灣投資人對於生技產業得理解還不足，且新藥開發時間長，資金需求高，在對於產業不夠了解加上又想要能短期獲利的狀況下，投資人很難能夠接受投資新藥產業的風險並持續得投資生技製藥公司。舉例來說，當 PEP02 還在進行第二期臨床試驗時且還沒有 out-license 的狀況下，大股東們對於增資就會比較猶豫。

3. 第二部分：PEP503

(6) 2012 年 8 月，智擎公司與法國 Nanobiotix 公司共同簽署 PEP503(NBTXR3)亞太地區獨家授權與合作契約之策略為何? (授權當下其第一期臨床試驗還沒有結果) PEP503(NBTXR3)在有些國家指定為藥品，有些國家則是指定為醫療器材，故在評估 PEP503 的授權引進時，考量到 PEP503 有機會以醫療器材的途徑來進行開發，只需要執行 PILOT 及 PIVOTAL 試驗，就可以進行查驗登記，可以大幅縮短開發時間，故決定與法國 Nanobiotix 公司簽署合作暨授權合約。但在申請 PEP503 進口時，即與台灣法規單位進行溝通 PEP503 的指定，經過一年多時間的溝通，衛生主管機關終於認定 PEP503 屬藥品，應以藥品方式來進行開發。不過因為

PEP503 在世界上是全新的藥物，且合作夥伴 Nanobiotix 公司當初的皆以醫療器材方式進行開發，所以相關數據及報告無法完全符合藥品的規範，衛生主管機關採取比較保守的態度，使 PEP503 在台灣的臨床試驗遲遲無法展開，此時 Nanobiotix 公司剛好決定針對軟組織肉瘤（soft tissue sarcoma）進行跨國性的 PIVOTAL 試驗，因此智擎公司選擇參加該試驗，在香港、菲律賓、澳洲等國家進行，再以該 PIVOTAL 試驗的經驗持續和台灣的法規單位溝通，在歷經三年之後，智擎終於在 2016 年在台灣開始執行 PEP503(NBTXR3)在直腸癌及在頭頸癌的第一／二期臨床試驗。

(7) 是如何選定這個標的的？

已於上題中回答。

(8) 適應症的選擇？

PEP503（NBTXR3）是一種奈米結晶性的鈮氧化物（HfO₂），NBTXR3 在放射線（X-Ray）的照射下，可以使內部鈮氧化物分子或原子游離化或變成激發狀態，然後直接或間接的讓細胞 DNA 結構產生化學變化，進而造成細胞的死亡。NBTXR3 可以在不增加放射線治療劑量下，提高放射線抑制腫瘤的效果，同時減少對健康組織的損害，為一放射治療的提升劑（radioenhancer），不進入全身性循環，只能做局部治療（local treatment）。

由於 PEP503 需搭配放射線療法且需局部注射至患部中，所以需以放射線治療為主的適應症來做選擇。soft tissue sarcoma（STS）可源自身體的任何部位，最常見的包括肢體、軀幹、頭頸區、及後腹腔，主要是以手術和放射線治療為主。其腫瘤位置在體表上，可降低施打 PEP503 的困難度。但目前 PEP503 在台灣有直腸癌及頭頸癌適應症的開發，合作夥伴 nanobiotix 公司則是在法國、歐洲及美國進行頭頸癌、肝癌及攝護腺癌的開發。

4. 第三部分：綜合問題

(1) 在新藥開發的過程中有哪些最主要的挑戰需要面對？

當然在藥物發展的每個階段都會遇到很多困難及挑戰，但是一開始有沒有慎選授權標的非常重要，包含是否有認真執行 DD，是否有仔細評估產品適不適合發展及產品未來有沒有市場等，若是沒有謹慎地進行這些工作可能會導致後續產品開發的過程遇到更多無法預期的問題，增加產品開發的難度。

(2) 貴公司希望能取得那些外部資源以協助公司克服上述所提到的困難？

- 穩定的資金來源
- SAB: Board member 要很強，當初都是葉博士親自拜訪找來的
- Project management 的能力要很強

(3) 根據您的經驗，NRDO 開發模式若要成功須具備哪些必要因素，其原因為何？

NRDO 為 No Research, Development Only 的縮寫，亦是本公司所採用的經營策略，即”不做藥物發現、只專注新藥開發”，免除藥物發現的風險，只需專注於前臨床及臨床試驗的風險控制，能有效的縮短開發時間加速藥品上市，是成功運用 NRDO 開發模式的目標。因此，我個人認為 NRDO 開發模式若要成功須具備下列因素：

- 新穎且具潛力的開發標的
- 良好的合作夥伴 (Licensor, sub-licensee)
- 有協助開發意願的臨床醫生和團隊
- 技術熟練的 CMO
- 經驗純熟的 CRO
- 優良的專案管理

(4) 如何選擇欲 in-license 的標的(技術部分要滿足那些條件以及除了技術之外還有什麼方面也是重要的評估分向)

- In-license 標的需要有一定的新穎性，最好是具有新的作用機制。
- In-license 標的實驗結果跟數據具有很高的重要性，在授權評估的過程中，要深入分析及檢視授權標的的實驗結果。
- 專利的保護要符合公司對此授權標的發展規劃，專利的保護的完整度以及是否符合公司的商業發展策略也是重要因素之一。
- 若是授權標的是已經 IND ready 的狀態是最理想的，但也要考量授權金的問題。公司的財務規劃是不是能夠配合也是需要考量的因素。

(5) 如何訂定 go or no go decision

目前還沒有真正遇到這樣的問題，所以可能無法完整回答此問題。但以目前的公司運作狀況而言，重大的決定會交由多專家來決定，以臨床試驗為例，臨床試驗的結果都會交由 SAB 來討論，來決定臨床試驗的規劃。

(6) 如何鎖定 out-license 的目標客戶

通常是會至少做到 phase I 且一旦有數據就會開始找 out-license 的目標客戶。不過在不同藥物的開發階段，out-license 的目標客戶也可能不同，例如，太早期或只做到 phase I 的時候國際大藥廠的興趣可能會比較低。另外，若是可以授權給國際大藥廠當然很好，不過也要考慮因為大藥廠的產品線很多，授權後藥品會不會受到大藥廠的重視，會不會分配足夠的資源進行後續開發等因素。另外，參加

國際研討會也是一個方法，目前很多研討會都有安排類似 one-on-one meeting 等媒合活動，因此可以透過研討會尋求媒合的機會。

(7) CRO 及 CMO 的選擇標準(困難點為何?)

不同的 CRO 跟 CMO 之專業及擅長的領域都有所不同，要依照自己的產品需求來選擇。除此之外，也要從各方面來評估 CRO 跟 CMO 的品質。以 CRO 來說，就要審慎評估 CRO 有沒有符合 GLP 的規範、實驗數據的正確性、報告的品質，另協助臨床試驗的 CRO，其 monitoring 的經驗和品質、對試驗藥品、試驗設計的了解等，都有很大的影響。在 CMO 則要考慮有沒有符合 GMP 的規範、有沒有生產過類似的產品、CMO 廠的設備等方面。這些部分有些可從 CRO 跟 CMO 提供的文件及資料可以看出該公司是否夠資格。CRO 跟 CMO 是否有足夠的人力也是需要考慮的因素，不希望因為人力不足的原因拖延到實驗及藥品生產的進行。另外，CRO 跟法規單位及醫院的關係是否良好也很重要，對於日後臨床試驗的進行及與法規單位的溝通會有很大的幫助。

(8) 智擎目前主要都針對癌症的小分子藥物為主，公司這部分的策略考量為何?

智擎沒有限定在小分子的開發，但目前主要會以 oncology 的治療用藥為主。

(9) 智擎的下一步?下一個開發標的之策略為何?

目前還不確定，並不排除各種可能性，但希望公司產品線可以維持有 3 個產品以上。