

知識經濟時代下新興產業技術創新的發展模式— 以英美藥品開發為例

孫智麗

我國政府推動生物技術產業的發展，從規劃至今已將近 20 年¹，現在已有一些成果呈現，但整個產業的發展尚未形成氣候。所以，1998 年政府又將生物技術列入十大新興產業，顯示要大力推動生物技術的決心。因此在發展生物技術產業的目標下，政府除了每年應持續增加相關的科技研究預算，以強化我國在生技相關領域的研究實力外，在制度上宜考慮如何改進，使得學術機構的研發成果能有效轉化為產業技術發展的基礎，這是相當重要的課題。

在英、美兩國創新系統中，跨國性（製藥）企業、學術研究機構與小型高科技（生物技術）公司之間所形成的緊密互動關係，已成為發展新興產業技術的重要模式，頗值得我國參考。因此，本文將依據英國劍橋大學科學園區的設計者之一，Matthew Bullock 的想法，並運用國家創新系統(National Innovation Systems)的概念及結構—演化學派(Structuralist-Evolutionary)的觀點，以藥品開發為例，介紹英、美兩國的創新系統的運作模式，藉以瞭解創新系統在生物技術產業所扮演的角色，以做為我國發展生物技術產業上之參考。

製藥工業為目前最重要的知識密集型產業

製藥工業可說是一標準的知識密集型產業，世界前 20 大製藥公司研發費用佔銷售額之比率將近 15%（1997 年平均 14%）。這是因為在藥品的開發過程中，必須採用先進的尖端技術與運用大量的科學知識。然而，藥品開發具有相當高的風險性，整個過程從找尋潛在藥品先導物質(drug leads)，經各種動物實驗及人體臨床試驗，以至藥品成功開發上市，一個新藥的產生平均耗費 10~15 年，其開發成本平均高達 5 億美元。

¹ 1982 年行政院通過「研討籌設成立生物技術研究所之可行性」後，於 1984 年決定以財團法人形式成立「生物技術開發中心」。

製藥工業所面臨的挑戰之一，即是各國政府正嘗試改革醫療保險制度並縮減醫療保險支出。隨著生活水準的提高，以及高齡化社會的來臨，人們要求更好的醫療服務，期待更高的生命品質，但卻不願支付更多的費用，致使醫療保險預算的成長達到極限。因此，在政治、經濟、社會的種種壓力下，使得藥品的銷售成長趨緩，並使得製藥工業面臨前所未有的競爭情勢。

在處於這種競爭環境下，跨國製藥公司只好集中火力開發所謂的“暢銷藥”（每年銷售額超過 10 億美元），並放棄不可能達到這種市場規模之計畫。唯有如此，他們才能創造高額的利潤以支持新的藥品巨額成本的開發計畫。

在過去七年之間（1992~1997 年）世界前 20 大製藥公司已將他們的名目研發經費增加一倍以因應這日益激烈的競爭情勢。然而，近來的跡象顯示，他們成功開發這種暢銷藥的能力日益衰退，而這已逐漸為藥品的研發活動增添許多壓力。根據 PricewaterhouseCoopers (1998) 的研究，假設未來七年（1998~2005 年）研發經費成長模式與過去相同，每家公司的研發成本將從每年平均 12 億美元，到公元 2005 年時激增至大約一年 25 億美元（表示每家公司在未來七年間產生 26 至 37 個新藥）。而若假設前 20 大製藥公司在未來七年間研發經費的成長率與銷售額一樣（即年增率 7%），則公元 2005 年時每家公司研發經費平均一年將達 19 億美元（每家公司在相同期間內產生 22 至 31 個新藥）。

但是，這將使他們的研發活動帶來極大壓力，因為如此意味著前 20 大製藥公司的新藥數目必須增加四倍至六倍，而以目前的生產力來看是幾乎無法達成的。更糟的是，即使前 20 大製藥公司可以達成這樣的產出，他們的獲利率仍遠低於以前。所以，如果他們要確保現階段的獲利性，這些大型製藥公司必須大幅地提升（幅度至少 300~400%）他們研發的生產力。

因此，問題在於這些大型製藥公司如何能有效地大幅提升新藥的數量與品質，降低藥品開發的風險，而不需要相同幅度地增加研發經費？

藥品研發的新興模式

生物技術的快速進展提供了一個新的模組化方法可運用於藥品開發上，以快速地、徹底地、有效率地辨識藥品先導物質，進而提升藥品開發的速度，並相對

降低開發成本。譬如：1970 年代出現的生物技術提供一種不同於傳統製藥工業的有機化學方法，而以基因工程方法有系統地找尋藥物標的，已逐漸取代以往藥品開發方式。International BioMedicine Investments 公司的 Stefan Ryser 指出，1996 與 1997 年 10% 的新上市藥品歸功於生物技術產業，而 1998 年已上升至 25%。因此，越來越多的新藥來自於生技公司(Nature Biotechnology,1999)。

所以，在面臨如此新興的技術發展，什麼是製藥公司的創新策略呢？新的藥品研發模式究竟為何？與小型生技公司或學術機構成立研發聯盟(alliances)，似乎已成為國際藥品大廠的重要研發策略。根據 Andersen Consulting 的研究，在他們所調查的製藥公司中，1994 年只有 4% 的研發經費投注於研發聯盟，預計到了 2000 年前將提升至平均 20%，其中有些製藥公司與小型生技公司或學術機構正在進行任務導向的合夥關係。因此，建立各種形式的策略聯盟，將是未來製藥工業研發的成功要素之一。

由英美大型製藥公司的經驗，可以發現這樣的策略聯盟有以下三種形式：

(一) 合作研發

學術機構的主要任務是從事基本研究以探究自然之原理或現象，而製藥公司的目的在於開發新藥以追求利潤，儘管目標不同，但兩者的合作可以藉由知識的分享與擴散，互蒙其利。因為學術機構可以提供新的觀念與技術，儘管未必能提供具潛力的產品（藥品先導物質），而產業界則可以提供有趣（潛在商業價值）的問題，以供學界進行研究的參考。因此，在藥物的探索階段或先進技術的移轉時，與學術機構合作可獲益良多，儘管這樣的合作未必能直接運用於新藥的開發上。

此外，在美國、英國很多學校研究人員，或是設立於科學園區的小型初創公司(start-up)，可以因應企業界之需求，執行各種任務導向的研究計畫，甚至能提供具潛力發展之藥品先導物質。因此，大型製藥企業與這類小型公司或大學研究人員之合作，將是未來技術移轉從學術界至產業界的重要方式之一。

(二) 研發活動外包(outsourcing)

將藥物的研發活動（例如化合物的篩選與準備）外包給小型專業的生技公司，已成為許多製藥公司主要的研發策略之一。由於藥品研發充滿高度的不確定性，將所有研發活動內部化並不具經濟效益。將藥物的研發活動外包出

去可以將高額的固定成本（例如人事經費與儀器設備投資）轉成較可控制的變動成本。此外，這些公司也可透過外包的過程中獲取他們原本欠缺的專業知識與技術。

（三）購併(M&A)

根據 Drews (1995)研究，公元 2000 年以前，每年約有 10 至 20 個新藥（10 億美元的暢銷藥）來自於生物技術產業。因此，生技公司成為新藥的重要來源之一。對於製藥公司而言，直接購買這些公司的藥品先導物質或購併這些公司，可以快速地、明顯地提升製藥工業新藥研發的能力。

小型生技公司與傳統製藥公司之在藥品開發上的分工

值得注意的是，本文並不是要強調生技公司在整個的藥品開發過程所帶來的衝擊。而是他們能在這種新興的創新模式中，於早期藥物探索階段提供一些具潛力的藥物標的，儘管未必能提供成熟或可商品化的藥品。我們可根據一份最近的美國實證研究(Gray and Parker, 1998)，來瞭解這種小型生技公司與大型製藥企業之間的互動關係。

根據 Gray 和 Parker 的研究（請見下表），美國境內的小型生技公司通常聚集在 Boston, San Francisco, San Diego, Los Angeles and Seattle 等地的著名大學附近。他們認為成功的生物技術創新在於研究與生產的緊密結合，而生物技術研究需要大量的專業科學家，因此這些公司傾向聚集在大學附近。然而，這些公司往往不擅長於研發以後的企業功能，所以大多數這種小型生技公司只專注於研發活動，他們幾乎不可能變成大型完整的製藥公司。

生物技術公司與傳統製藥公司在藥物生產上的企業功能

| 部門 | 功能 | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| (%) | 研究發展 | 先期製造 | 高級製造 | 大量製造 | 國內行銷 | 國外行銷 |
| 生物技術公司 | 82 | 47 | 43 | 34 | 25 | 9 |
| 傳統製藥公司 | 18 | 53 | 57 | 66 | 75 | 81 |
| 總計 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

資料來源：整理自 Gray and Parker (1998), “*Industrial change and regional development : the case of the US biotechnology and pharmaceutical industries*”.

一般而言，製藥工業的研發經費占銷售額比例在 10% 至 15% 之間，而生物技術產業則可達 20% 至 50%（甚至有 3.9 倍，如參與人類基因圖譜計畫的 Celera Genomics；還有高達 10.7 倍，如 Pharmacyclics，請詳 1999 年公司年報）。儘管研發活動在傳統製藥公司仍扮演重要之角色，但它卻是大多數生技公司的主要甚至唯一的企業功能。值得注意的是，由 Gray 和 Parker 的研究亦發現，在美國 32 種經核准的生技藥品(biotechnology-based drugs)中，有 82% 來自於上述地區的廠商，因此顯示這些地區的生技公司在新興藥品開發過程中的關鍵地位。然而，這些以研發為主要企業活動的生技公司，並不擅長研究以後的企業功能，如開發、測試與製造這類生技藥品。由於生物技術運用於生產上的基礎原理尚未清楚，所以第一次要將藥品大批製造（pilot manufacturing 先期製造）並不易達成。而放大(scale-up)生產時所遭遇的問題也經常發生，這是因為將藥品在工廠製造並不同於在實驗室生產，所以大量商品化製造尚未成為生技藥品製造的標準程序。因此，儘管生技藥品的製造過程與化學合成法的原理並不相同，但傳統製藥公司由於具有藥品製造經驗的工程師與勞工，所以仍掌握大部分(53%)的先期製造功能。

在藥品開發過程中，大型製藥公司通常會向外尋找新藥品以補充其產品線之不足，小型生技公司則汲汲尋求研究經費的支持以及快速放大製造與全球行銷之能力。他們成立策略聯盟以進行共同研發或生產、技術、行銷之相互授權，儘管合作的形式不一，但都是為了能有效降低藥品開發的風險與成本。因此，大型製藥企業、學術機構與小型生技公司之間的各種形式的合作協定經常可見。根據 Gray 和 Parker 的研究，在美國大多數製藥公司的主要合作對象為生技公司(69%)而非其他製藥公司。同樣地，平均而言，生技公司與製藥公司的合作關係(49%)，較與其他生技公司合作關係(34%)密切。此外，生技公司與大學或研究機構，如美國國家衛生研究院(NIH)的關係更為密切，所以這些小型生技公司往往成為技術從學術界移轉至產業界之橋樑。

這些在學校與研究機構附近的小型生技公司，集中火力於研究開發，而將一些生產活動與行銷權力外包出去，使得他們幾乎不可能成為完全整合的大型公司。而對於傳統製藥公司而言，既有的藥品開發經驗、製造能力與行銷管道才是他們在面臨競爭環境時的比較利益（主要優勢）所在。規模經濟與累積的經驗，使得這些傳統製藥公司在新的生技藥品與舊的化學合成藥品上仍維持既有的地位。為了達成降低研究成本與縮短藥品開發時程並增加收益率，大型製藥公司已重新調整他們在研發上所投注的資源，而藉由與小型生技公司成立各種形式的策略聯盟，以涉足生物技術之領域。

大學是生物技術產業創新的主要來源

前面主要由創新的需求面來分析大型製藥企業與小型生技公司的合作關係。而這些小型生技公司往往出現在大學附近，為什麼會有這樣的現象？這與大學對於教授開發利用研究成果的態度有密切關係。以下將針對創新的供給面進行探討。

在這種強調以科學研究為基礎的知識經濟體系下，英、美政府刻意鼓勵這種小型高科技公司在某一特定區域形成聚集(clusters)，如矽谷(silicon valley)或科學園區(science parks)，已成為各國產業發展策略之主軸，因此美國 California 與 Massachusetts 以及後來英國的 Cambridge 等地的科學園區往往成為各國考察之重點。然而，這些考察往往只著重在這種“創新體系”的現況，而忽略了這體系是如何出現與成長。尤其，很多國家只著重科學園區的硬體設施的建立，所以成效往往不如預期。當然，科學園區的建立對於高科技產業的發展是很重要，是新興技術發展的基礎建設的一環；但是，單靠園區的規劃通常不足以形成一完整的創新體系，也無法促成創新體系之蓬勃發展。

據英美國家的經驗，形成有利於新興科技發展創新體系之關鍵因素有三：一是大學的政策是鼓勵教授或科學家設立自己的公司來開發或商品化自己的研究成果；二是這些公司能靈活彈性地因應產業界需求而從事研究開發的工作；三是大公司和這些公司的互動關係。在這樣的基礎下，再加上創投資本家在資金、財務與管理上的協助，才能加速生技產業的成長與發展。

(一) 大學的低門檻政策(Low Threshold Policies in the University)

在不違背學術自由的前提下，這些地區的大學基本上支持（甚至鼓勵）其教授或科學家運用學校的研究資源，去參與各種形式的產業活動。對於研究之成果，由教授或科學家自己決定是否予以商品化，大學並不刻意禁止或嚴格規範，一般稱之為「低門檻政策」(Bullock, 1983)。

大學當局也體認到管制教授或科學家的商業行為或工作時間在實際上幾乎不可行，所以，大學對於其教授或科學家所從事的校外工作，採取自由放任的態度，只要求他們必須符合所約定的教學時數與研究責任。在這樣的政策下，除非研究契約另有規定，智慧財產權是屬於發明者本人。當然，並非所有大學採行這種寬鬆的態度，反而堅持在他們的僱用契約下，認為教授或科學家的發明之智慧財產權屬於學校，但如此也降低了研發成果商品化的誘因。

對於校外與產業互動關係的建立，許多大學設置所謂的「專利辦公室」(或

稱「智慧財產權與技術移轉辦公室」)，來協助教授或科學家將他們的研究成果予以商品化。Bullock 認為，儘管專利辦公室的設置需要相當的人力與物力，但對於教授或科學家在相關法律方面的幫助不小，不過這絕不是用來取代（或強迫指導）教授或科學家的商品化行為。有時為了爭取功績以突顯其存在的重要性，專利辦公室的運作有時會偏離原先設立的宗旨，反而不利於研究成果的商品化。因此學校行政的協助指導固然有用，但只有發明人最清楚自己產品或技術的特性，教授或科學家仍免不了必須參與對外界的交涉活動。

（二）軟性公司發展模式 (Soft Company Model)

這種出現在實施低門檻政策的大學附近以研發為主的小型公司，他們的發展具有一種特殊的模式。在最開始的階段是大學教授參與校外的顧問工作，這通常是一份研究報告，運用高度專業的知識以解決顧客（例如某大型製藥公司）在研發或生產上所面臨的問題。然後隨著顧問工作的進展，發現有部分的分析方法或設計程序具有相當的重複性，而逐漸變成標準化模式的顧問工作。當然這樣的過程中可能發現一些潛力產品的機會或發展出獨特的技術，而考慮將特定產品的生產與設計或某些技術加以具體化。隨著經驗的累積，逐漸加深產品或技術的標準化，最後變成大量生產而將產品提供其他顧客，甚至一般需求者（非專業市場）。

由於這種大學教授或科學家所設立的公司，在發展的過程中可以使用大學裏的資源，可減少人事經常費用的支出與設備儀器的投資，所以公司設立的成本較小。此外，公司依據契約提供諮詢或具潛力產品，而諮詢的報酬或產品的價格通常決定於所發生的成本，而非由外在的市場所決定，所以儘管新興技術的研發充滿不確定性，這種公司的現金收支流量相對穩定，也因此使得生產計畫較為容易訂定，風險相對較小。但也由於教授或科學家未必是稱職的經理人，公司的規模很小（可能只有幾個科學家及助理），且財務與管理往往不很健全，因此 Bullock 稱這種公司（或組織）為「軟性公司」。隨著業務的成長，這種軟性公司可在發展的過程中學習並形成生產的目標，累積其經驗而使經營逐漸上軌道且規模日益擴大，這就是 Bullock 所謂的軟性公司的硬化過程(the "hardening process" of a soft company)。教授或科學家可從公司的經營中了解市場的需求，並調整公司發展的速度。假如公司的發展遇到瓶頸，硬化過程可以停止或逆轉，而使得生產活動停留在某種特定契約的形式。或者另一種情況，軟性公司的發展可以省略中間部分硬化的過程，而快速發展成真正的公司以從事生產。因此，進入市場的機會成本較低、風險較小，且公司的硬化過程可視情況而定，具有相當之彈性。尤其在生物技術的領域，大學教授或科學家通常沒有產業的經驗，且生物技術所需要的發展時間較其他產業長，且風險與資金投入較其他產業大，這種軟性公司的發展

模式對於產業之發展更為重要。

(三) 成分技術移轉(Component Technology Transfer)

由於這種軟性公司的成立相對容易，因此在大學附近形成了許多小型高科技公司，可提供技術相當複雜但價格相對低廉的研究報告、關鍵成份、或核心技術，以解決大型公司的研發問題。因此，大型公司開始注意這些小型高科技公司的功用，向這些公司購買具潛力產品，以補充他們自己的產品線並增進生產的彈性，或者，對於這種小型公司的核心技術表示高度的興趣，購買其技術以強化他們的研發能力。一旦這種軟性公司成功地開發具商業潛力的產品或相對成熟的技術，大型公司就與這公司訂定專賣(exclusive supply)契約，以做為合作的夥伴。甚至，大型公司考慮購併這些小型高科技公司，以做為吸收新技術與強化創新能力的手段。Bullock 稱這種過程為「成分技術移轉」，已成為西方製藥企業涉足生物技術產業之主要模式。

(四) 科技網絡的形成與發展(Recycling and the Development of the Network)

對於這些從學術界出來開小型高科技公司的大學教授或科學家，我們稱之為「學術企業家」(academic entrepreneurs)。而這些學術企業家未必習慣或熟悉公司的經營或事務性的管理（傑出的科學家未必是好的經理人），當公司面臨生產或財務上的困難時，往往將公司出售給其他大型公司。這種大型企業購併軟性公司的趨勢，對於學術企業家網絡(network)的形成與發展是相當重要的。在大型企業購併他們的公司之後，這些學術企業家由於新的機會往往又另外成立新的小型公司(spin out)，但財務、生產、管理、行銷等經驗的累積，可以縮短新公司成立的時間，並且加速公司的硬化過程。隨著這些學術企業家不斷複製這樣的過程(recycling)，使得這種科技網絡日益龐大。因此，軟性公司的彈性、新興企業家的交流、與來自大學的創新思想，使得這種科技網絡與專業性得以不斷擴張。此外，在大學附近的小型公司之間的交流（或交易 inter-trading），以及這些小型公司與大學的密切關係，可使這種科技網絡的內涵更為充實，且運作更為靈活。

新興技術發展的創新體系

以生物技術為例，Bullock 認為這種來自大學的小型高科技公司所形成的創新體系，其結構就像一金字塔。一大群非常小型的軟性公司在金字塔的最下端，然後又有一群小型公司在金字塔的第二層，然後又有一群較大型公司在金字塔的

第三層…直到金字塔的最上層。由於新興技術的發展充滿不確定因素，且市場競爭激烈，只有極少數公司得以存活。這些小型公司的成長可使他們往上一層金字塔移動，但並不是所有公司都可以持續成長，無法成長者停留在同一層，甚至落到下一層或掉出金字塔之外，只有非常少數的軟性公司可以變成大型而完整的公司。同時，又有一些來自大學的新公司陸續進入最下層，因而擴大金字塔的基底。在現實世界裏，只有非常少數的小型軟性公司得以變成大型完整的公司，生技產業代表性公司 Genentech 是最好的例子。

在金字塔之外是一些非常大型的跨國性（製藥）企業，他們與金字塔內的小型（生技）公司保持密切的接觸。展望未來，這金字塔將扮演大型企業的創新系統的供給者，這些大型企業可從金字塔內的小型公司取得潛力產品與先進技術。因此，大型企業與小型公司的互動可活化這樣的創新系統，同時也可使大型企業維持他們的技術創新之動力，使他們得以存活在競爭日益激烈的環境裏。簡言之，我們可用共生關係(symbiosis)一詞來描述大型企業與這樣的創新系統之關係。

這對於生物技術的發展，特別是這種“科學研究”與“產業技術”的分野不甚明確的新興產業而言，這類在大學、研究機構周圍的小型公司的存在，可成為學術基礎研究與產業技術發展間的「滲透界面」(permeable membrane)。因此，這種軟性公司可視為以研究為主的大學與以生產為主的大型企業之間的重要橋樑。

結論

就我國生物技術產業的發展策略而言，由於我國相關基礎研究已有一些的成果，可以嘗試成為這些跨國性企業創新來源的供應者之一。因此，考慮生物技術發展的特性，政府若要強化生物科技的推動，並促進生技產業的健全發展，有必要針對英、美兩國這樣的創新系統的運作模式加以了解與學習。當然，這種發展模式的關鍵在學術、研究機構和小型生技公司之間的互動與交流。所以，政府應思考大學在整個國家創新系統中所扮演的角色，並強化學術、研究機構在產業技術擴散上的功能，調整我國的相關科技政策以反映前述金字塔結構的創新體系的精神，如此在制度的規劃與政策的設計上，才有利於我國未來生物技術產業的發展。

參考文獻

- 1.孫智麗，「國家創新系統—知識經濟體系下創新政策的新思維」，APEC Review 第六期，民國 89 年 12 月。
- 2.孫智麗，"Emerging Pattern of Drug Innovation :Technology Transfer from the Academic to the Industry in Research-based Industries and Policy Implications for Developing Countries", Unpublished Ph.D. first year report (1999).
- 3.Bullock, M., 1983, Academic Enterprise, Industrial Innovation, and the Development of High Technology Financing in the United States, Brand Brothers and Co., London.
- 4.Dorey, E., 1999, "Will investors return to biotechnology?", Nature Biotechnology, Vol 17, pp.128.
- 5.Drews, J., 1995, The Impact of Cost Containment on Pharmaceutical Research and Development, Tenth CMR Annual Lecture June 1995, Center for Medicines Research.
- 6.Gambardella, A., 1995, Science and Innovation: The US Pharmaceutical Industry During the 1980s, Cambridge University Press.
- 7.Garnsey, E. and Smith, H. L., 1998, "Proximity and complexity in the emergence of high technology industry: The Oxbridge comparison", Geoforum, Vol 29, No. 4, pp.433-450.
- 8.Gray, M. and Parker, E., 1998, "Industrial change and regional development: The case of the US biotechnology and pharmaceutical industries", Environment and Planning, Vol 30, pp.1757-1774.
- 9.The Cambridge Phenomenon - The Growth of High Technology Industry in a University Town, Segal Quince & Partners, 1985.
- 10.Re-Investing Drug Discovery: The Quest for Innovation and Productivity (draft), Anderson Consulting, 1998.
- 11.Pharma 2005 - An Industrial Revolution in R&D, PricewaterhouseCoopers, 1998.