

長庚大學企業管理研究所

生技藥品研發過程評價模式之研究

The Study of Evaluation Models on Biopharmaceutical
R&D Processes

劉翠玲

95.06.12

大綱

- ✿ 生技製藥產業特性概述
- ✿ 研究動機與目的
- ✿ 文獻回顧
- ✿ 研究方法介紹
- ✿ 實證分析與結果
- ✿ 研究結論
- ✿ 研究限制與未來研究建議

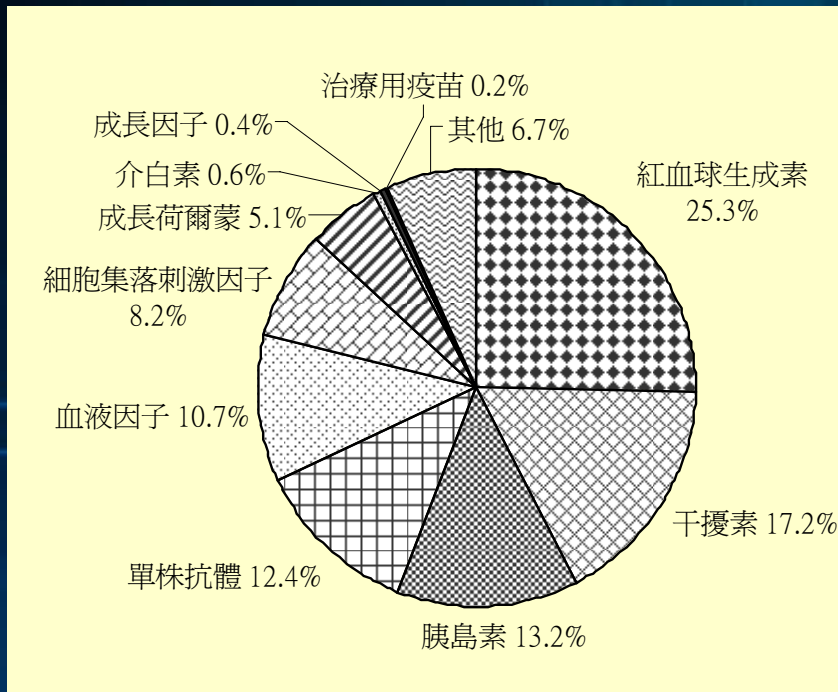
生技製藥產業 (1)

✦ 定義 (經濟部工業局)

- 生物技術製藥工業中『生技藥品』範圍，利用基因工程與細胞培養技術在微生物、植物或動物細胞製造所得的蛋白質、胜肽及其衍生物，如：細胞激素、生長激素、單株抗體或基因重組蛋白質疫苗等。

生技製藥產業 (2)

全球生技藥品市場

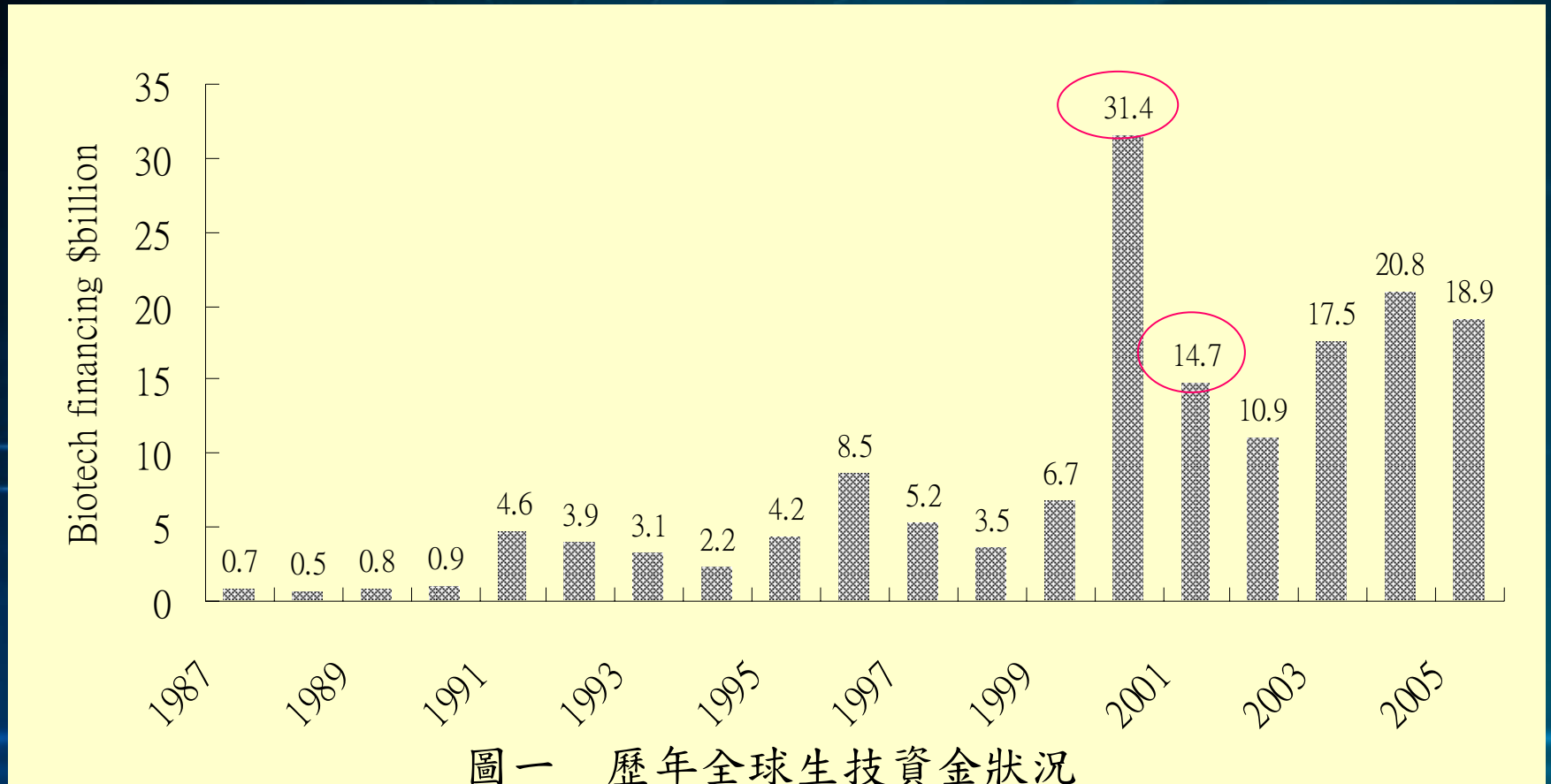


(朱兆文，2003)

- 2004年全球銷售額前20名的生技藥品收益合計為341億美元，2005年時相同產品的銷售額則增加至385億美元 (Brunt, 2006)
- 估計2006年其市場可達600億美元，佔同期全球藥品市場銷售額10%。

生技製藥產業 (3)

✦ 生技產業資金狀況



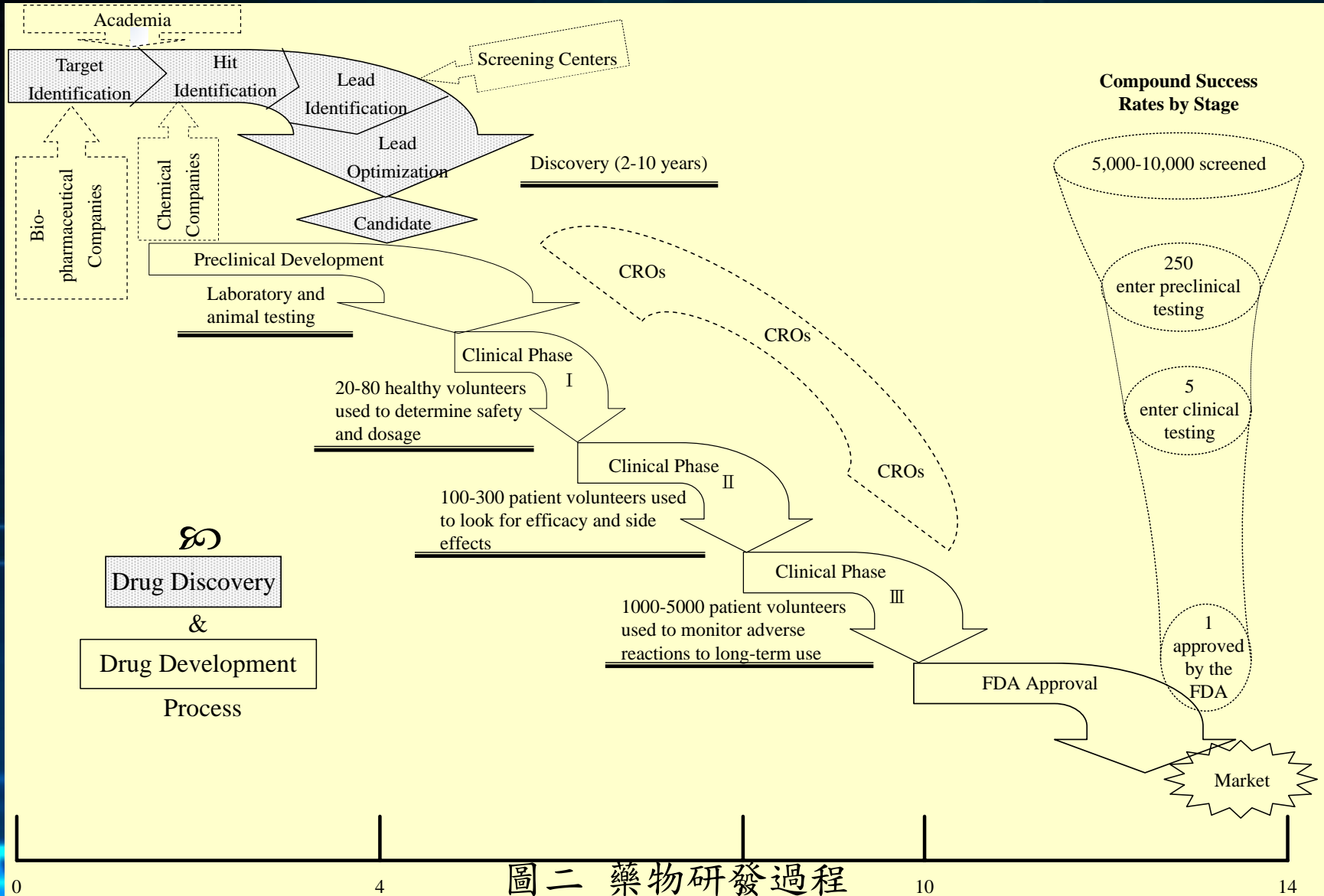
(Brunt, 2006)

生技製藥產業 (4)

✦ 特性



生技製藥產業 (5)



圖二 藥物研發過程

資料來源：Ratti and Trist, 2001；PhRMA, 2002；本研究整理

研究動機與目的

- 生技產業的競爭優勢建立在創新及技術能力上，即無形資產價值所在。
- 針對技術本身及其相關知識進行分析，一符合產業特性的評價模式可輔助確認該技術的研發符合生技產業的需求性、可行性及價值性。

✦ 本研究目的：

1. 瞭解生技製藥產業價值鏈活動特性及生技公司創造價值之過程及來源。
2. 利用不同資本運算模式對生技製藥研發投資計畫進行實證分析。
3. 期能獲得評估生技製藥公司研發計畫價值最適模式並提出相關建議。

文獻回顧

✦ 無形資產評價方法

- ✦ 成本法：以成本為基礎強調評估其資產本身投入成本的價值。
- ✦ 市場法：以市價為基礎令資產按其在市場的售價來評價。
- ✦ 收益法：推估相關資產未來可能產生的風險收益之折現值來決定購買價格。
- ✦ 實質選擇權：以選擇權理論進行資本預算決策企業評價。
- ✦ 其他方法：蒙地卡羅分析法、經驗法則。

(張孟元，2001；Myers, 1977；Boer, 1999；Razgaitis, 2003)

文獻回顧

✦ 生物技術鑑價相關文獻

Author	Methodology	Results
Perlitz, Peske and Schrank (1999)	Compound Option & NPV method	複合式選擇權模式評估之製藥投資專案價值高於NPV法，原因可能為NPV結果容易受高折現率影響，且在一”長期”的R&D投資計畫中，專案可能會因為任何原因而停止或再繼續投資，則NPV法卻也無法考慮相關條件。
Jäggle (1999)	DCF Tree & Option Tree Approach	選擇權決策樹法的理論定義較為健全，可產生較多的評價結果供決策者依不同情境作為依據，比較兩種方法所獲得的藥物產品開發價值，選擇權法的價值較高，也較能提供企業訂定正確的決策方向。
Kellogg and Charnes (2000)	Decision Tree & Binomial Method	無論是決策樹法或二項式法所評估之公司價值，都與實際價值有所差異，其中主要原因在於分析者對於該藥物的基本假設之偏誤，可知在進行生技製藥技術鑑價時，除了模型運用外，對於分析的標的技術或產品之特色也應加以評估，以求得更準確的價值。

文獻回顧

Author	Methodology	Results
Stewart, Allison and Johnson (2001)	rNPV	rNPV在計算過程中，包含了各階段研發風險、權利金支付，成本支出、行銷費用、時間與未來收益等要素，較傳統NPV更可估算出產品的實際價值。
Villiger and Bogdan (2005)	DCF & real option	由DCF所產生藥品價值為負而 實質選擇權法所得結果較大 ，原因可能為DCF法未考量市場風險的改變及管理上對應市場之變動所致。
Bode-Greuel and Greuel (2005)	Augmented NPV	配合Decision trees顯示選擇性的專案情境，在機率的調整下獲得最適權重，使 NPV模型可顯示個別情境的價值或該專案未來價值 。此外建構於財務理論基礎下的該法可反應專案計畫的風險、選擇性與投資策略。
林紹凱 (2001)	Binomial tree & decision tree	分析一假設生化製藥公司之藥物開發投資案，其結果發現 實質選擇權模式 所得到之投資計畫為正淨現值，但傳統決策樹分析法卻獲得負淨現值。

文獻回顧

Author	Methodology	Results
江明鴻 (2003)	Compound Option	評價在考慮專利保護期間及到期後生技製藥公司本身價值，發現生技製藥產業在專利權保護期間所研發之品牌藥，價值牽涉一組多重實質選擇權，且各選擇權間價值可能會交互影響，該研究評價模型可作為評估製藥公司股價水準之參考。
魏德興 (2004)	Black-Scholes pricing model	分析生化科技領域技術移轉作業時，技術價值的評估較實際移轉技術授權金(經驗法則)高出許多，推測可能忽略關於市場、產銷及財務相關資訊。顯示若能妥善運用技術評價工具，可避免資訊不對稱風險產生，以求得更客觀合理的價值。
林志傑 (2004)	NPV, decision tree, binomial option	對台灣學名藥開發計畫而言，實質選擇權法與決策分析法較能掌握產業變動，保留決策上彈性，但由於上述二法在運算上較為複雜，故只適用於不確定性高環境下的計畫，而簡易的投資計畫，淨現值法仍為一有效衡量法。

文獻回顧

✦ 淨現值法、決策樹法及實質選擇權法比較

	淨現值法	決策樹法	實質選擇權法
優點	<ol style="list-style-type: none">1. 傳統資本運算模式，容易了解。2. 考慮貨幣時間價值與投資期間整體現金流量。	<ol style="list-style-type: none">1. 計算容易。2. 考慮可能發生情境，較為周詳。3. 具放棄或成長選擇權特性。	<ol style="list-style-type: none">1. 較易掌握高度不確定性的研發計畫。
缺點	<ol style="list-style-type: none">1. 折現率不易決定。2. 未來現金流量難估計。3. 無法掌握不確定風險	<ol style="list-style-type: none">1. 各階發生段機率難定義。2. 需將各階段決策點清楚定義。	<ol style="list-style-type: none">1. 較複雜的模型，不易使用2. 模型假設對生技研發計畫可能有限制性存在。

本研究整理

研究方法

方法一、rNPV (risk-adjusted net present value) 評價模式

(Stewart et al., 2001)

$$rV = PR_0 - \sum_{i=0}^n C_i \frac{R_0}{R_i}$$

$$rNPV = \sum_{j=1}^m \frac{P_j R_0}{(1+r)^{n+j}} - \sum_{i=0}^n \frac{C_i R_0 / R_i}{(1+r)^i}$$

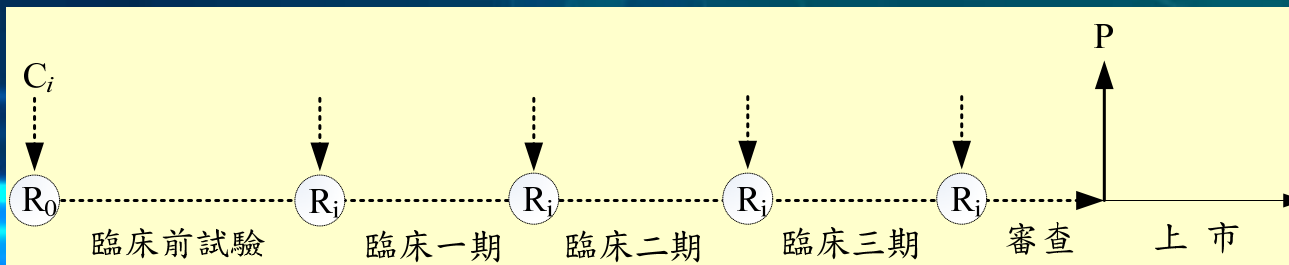
rV = 風險調整值

P = 未來市場收益

R_0 = 初期至核准上市機率

R_i = 研發過程中各*i*階段至核准上市機率

C_i = 研發過程中各*i*階段的成本支出



研究方法

方法一、rNPV參數估計

自由現金流量估計：根據流行病學為基礎預測，分析市場與產品的狀態，進行競爭性比較後推估合理的變數。

折現率估計：以加權平均資金成本法(WACC)及資本資產定價模式(CAPM)求出企業資金成本。

$$WACC = r_A = \frac{E}{E+D} r_E + \frac{D}{E+D} r_D(1-T)$$

$$r_e = r_f + \beta(r_m - r_f)$$

E/E+D：權益要素權重；rE：權益資金成本

D/E+D：負債要素權重；rD：稅前負債資金成本；T：稅率

研究方法

方法一、rNPV參數估計

■ 成本與費用估計：製藥產業標準 (李世仁，2005)

(新台幣)

人體臨床試驗	美國	台灣	受試者人數
臨床一期	28 ~ 53萬/人	14 ~ 29萬/人	20 ~ 80人
臨床二期	28 ~ 53萬/人	14 ~ 29萬/人	100 ~ 300人
臨床三期	14 ~ 26萬/人	7 ~ 13萬/人	1,000 ~ 3,000人

■ 風險機率：藥物開發過程各階段至最後上市成功機率

(DiMasi, 2001)

藥物開發各階段	成功機率
臨床前試驗	10%
臨床一期	20%
臨床二期	30%
臨床三期	67%
FDA 審查	over 80%

研究方法

方法二、Real Option 評價模式

選擇權法運用於財務或投資計畫之變數比較

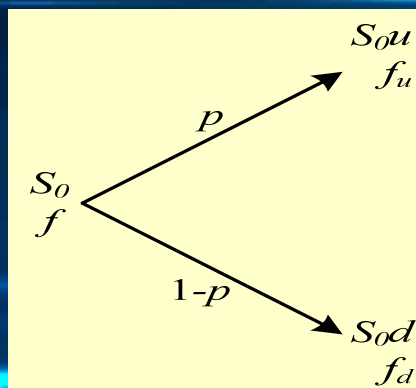
變數	財務選擇權	投資計畫選擇權
標的物現值 (S)	股票的當期價值	預期現金流量的折現值
執行價格 (K)	履約價格	投資成本的折現值
到期時間 (T)	固定到期日	直到機會消失的時間點
標的物價值之波動性 (σ)	股價的不確定性 (標準差)	計畫價值的不確定性
標的物所發放股利或現金流出 (D)	股利支出	因等待投資所付出的損失
無風險利率 (r)	無風險利率	無風險利率

研究方法

方法二、Real Option 評價模式

選擇權定價模型--二項式模型 (CRR Model) (Cox, Ross and Rubinstein, 1979)

- Damodaran (2002) 指出多數使用選擇權定價模式評估實質選擇權的執行者偏好選用二項式模型，因標的物資產價值一般都是不連續的，利用反覆建置以交疊現金流量，可表示出多階段或連續投資策略的意涵。



$$p f_u + (1-p) f_d = f e^{rT}$$

$$p = \frac{e^{rT} - d}{u - d}$$

S_0 = 股價

f = 選擇權價格

p = S_0 上漲至 S_{0u} 的機率

$1-p$ = S_0 下跌至 S_{0d} 的機率

研究方法

方法二、Real Option 評價模式

- Cox等人配合Black-Scholes Model理論對於股票價格定義成一隨機過程，股價的變化率呈現對數常態分配，股價預期報酬為 μ ， σ 則為其波動率，根據Wiener過程與伊藤化過程：

$$\frac{dS}{S} = \mu dt + \sigma dz$$

δt = 時間長度表極短時間

$\mu \delta t$ = 預期股票報酬

$$\frac{\delta S}{S} = \mu \delta t + \sigma \varepsilon \sqrt{\delta t}$$

$\sigma \varepsilon \sqrt{\delta t}$ = 報酬的隨機過程

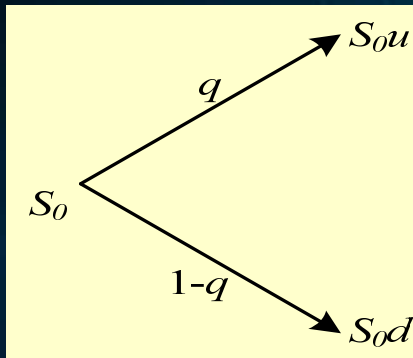
$\sigma^2 \delta t$ = 變異數

$$\frac{\delta S}{S} \sim \mathcal{O}(\mu \delta t, \sigma \sqrt{\delta t})$$

$\delta S/S$ 形成常態分配

研究方法

方法二、Real Option 評價模式



δt = 時間長度

μ = 預期報酬率

σ = 波動率

u & d = 股價上漲及下跌幅度

q = 上漲機率

令第一期結束時預期股價為 $S_0 e^{\mu \delta t}$ ，則

$$qS_0 u + (1-q)S_0 d = S_0 e^{\mu \delta t}$$

$$q = \frac{e^{\mu \delta t} - d}{u - d}$$

令該單期股票報酬變異數與二項式理論參數相對應：

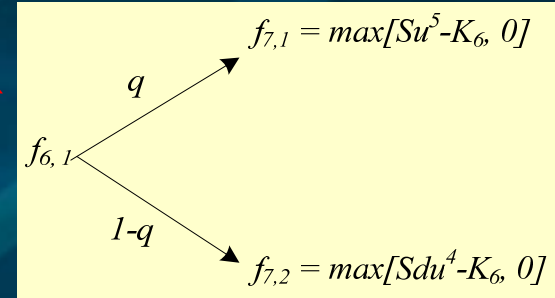
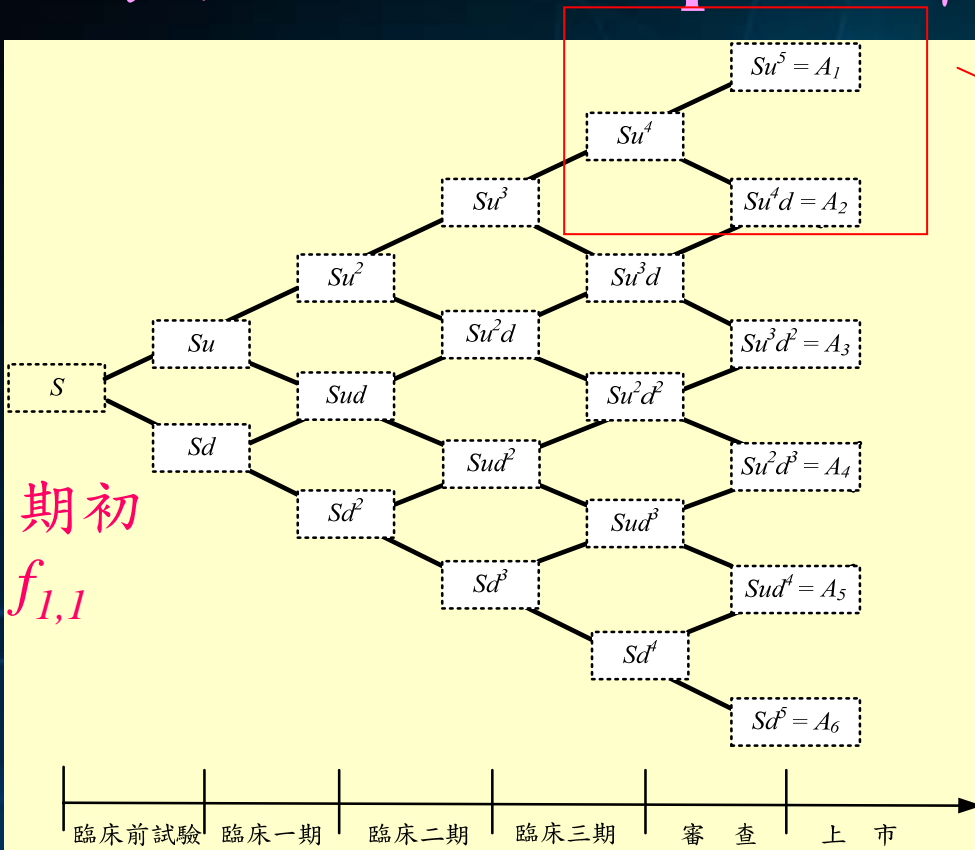
$$qu^2 + (1-q)d^2 - [qu + (1-q)d]^2 = \sigma^2 \delta t$$
$$e^{\mu \delta t} (u+d) - ud - e^{2\mu \delta t} = \sigma^2 \delta t$$

$$d = e^{-\sigma \sqrt{\delta t}}$$

$$u = e^{\sigma \sqrt{\delta t}}$$

研究方法

方法二、Real Option 評價模式



$$f_{n,b} = \max \{ [f_{n+1,b} q + f_{n+1,b+1} (1-q)] e^{-rdt} - K_n, 0 \}$$

實證分析

✦ 資料來源

- 以次級資料的蒐集為主，包括期刊、公司公開資訊(年報與公開說明書)、政府出版品、論文、研討會等學術資料及網站資料，以建立個案背景資料及設定模型分析所需參數條件。

✦ 個案簡介

- 2005年6月，台灣生技公司「台醫生技」與德國藥廠「百靈佳殷格翰」簽訂抗體新藥Antibody-168全球獨家授權協定。

實證分析

✦ 個案簡介

- Antibody-168為一單株抗體可引發活化的T淋巴球產生凋亡 (apoptosis) 現象，具有治療自體免疫，如類風濕性關節炎 (Rheumatoid Arthritis) 及牛皮癬 (Psoriasis) 或氣喘、器官移植抗排斥等疾病潛力 (台醫生技網站)。
- 百靈佳殷格翰授權部負責人提出Antibody-168針對多發性硬化症 (Multiple Sclerosis) 及牛皮癬等自體免疫疾病可成為藥物發展的疾病標的之消息 (Hille, 2005)。
- 假設**牛皮癬疾病**為Antibody-168的第一個治療標的，並依據相關資料預估該藥品在投入臨床試驗的費用、未來上市報酬及風險等變數。

實證分析

✦ 參數估計--藥物產品未來營收預測

1. 疾病發生及治療方式：屬自體免疫相關的慢行皮膚病，傳統治療以類固醇等外用藥膏，口服免疫抑制劑可全面改善過度的免疫反應，2003年1月屬於新型免疫調節劑的生技藥品Amevive首度被核准治療牛皮癬。
2. 盛行率：病患數目約佔全球人口1~3% (約125 million人)，全美約有4.5 million成人罹患，其中30% 屬中重度牛皮癬患者，生技藥物的上市將滿足此類病患之需求。
3. 目前藥物種類：2005年12月為止，美國市面上的主要治療牛皮癬之生技藥物有5種，其中有2種與Atibody-168具有相似免疫治療機制。

實證分析

❖ 參數估計--研發成本與費用

1. Antibody-168進入各階段臨床試驗所需時程、費用、受試者人數及成功機率：

	成功機率	完成所需時間(年)	受試者人數(人)	每人臨床試驗費用(千美元)	每年支持性動物實驗費用(千美元)	審查費用(千美元)
臨床一期	25%	1	50	12	500	
臨床二期	35%	2	220	12	500	
臨床三期	72%	3	2,500	6	500	
FDA審查	81%	1				1000

2. 產品上市後的生產及行銷費用佔每年收益60%。

實證分析

✦ 參數估計

- **存續時間**：專利保護年限為20年，Antibody-168的專利在2002年自美國專利商標局 (USPTO) 獲得，故該產品存續時間為自臨床試驗開始至專利保護結束共16年。
- **無風險利率**：無風險投資所產生的報酬率，以我國十年期中央政府公債初級市場利率，2004年12月利率2.53%代表。

實證分析

❖ 參數估計

➤ 折現率

1. 以懷特新藥 (4108) 股價資訊代替台醫作為分析樣本。
2. 根據CAPM模型求得企業內部資金成本以為折現率使用：
 - 市場報酬率 (R_m)：我國上市加權股價指數之除權平均年報酬率 (2003~2004年) 18.27%
 - 系統風險 (β)：衡量個別證券報酬率相對於市場投資組合報酬率的變動程度，懷特新藥2004年 β 值0.59
 - 無風險利率 (R_f)：2.53%

$$\text{CAPM: } R_e = 2.53\% + 0.59 (18.27\% - 2.53\%) = 11.82\%$$

實證分析

❖ 參數估計

➤ 研發計畫波動率

1. 投資標的物價格的變動率，新的產業或市場上較難以獲得大量歷史資料可運用。
2. Merck製藥公司使用其生技股價指數當作歷史波動率，或將過去已完成的R&D計畫波動率用於預測新R&D計畫的波動率 (Nichols, 1994)。
3. 以上櫃公司懷特新藥 (4108) 為樣本，取2003~2004股價年報酬率的標準差0.29代表本研究之波動率。

➤ 研發計畫價值上漲及下跌比

$$u = e^{\sigma\sqrt{\delta t}} = e^{0.29\sqrt{1}} = 1.3364 ; d = 1 / u = 0.7483$$

➤ 研發計畫漲跌機率

$$p = \frac{e^{rdt} - d}{u - d} = \frac{e^{0.0253} - 0.7483}{1.3464 - 0.7483} = 0.464 ; 1 - p = 0.536$$

實證分析

✦ 風險調整淨現值法分析過程

1. 2007-2022年各階段現金的流出與流入分別加總。
2. 2022年後因為該藥物專利到期的關係，預期市面上會出現學名藥的競爭，所以估計產品的銷售將以40%程度衰退，而形成在預測期間外的預期現金流量價值-終值 (terminal value, TV)

$$TV = \frac{CF}{k - g}$$

CF = 計算終值期間第一年現金流量

k = 折現率

g = 現金流量成長率

實證分析

❖ 實質選擇權法分析過程

- 研發計畫期初現值 (S)：為上市後預期現金流量的折現值 (\$32 億美元)

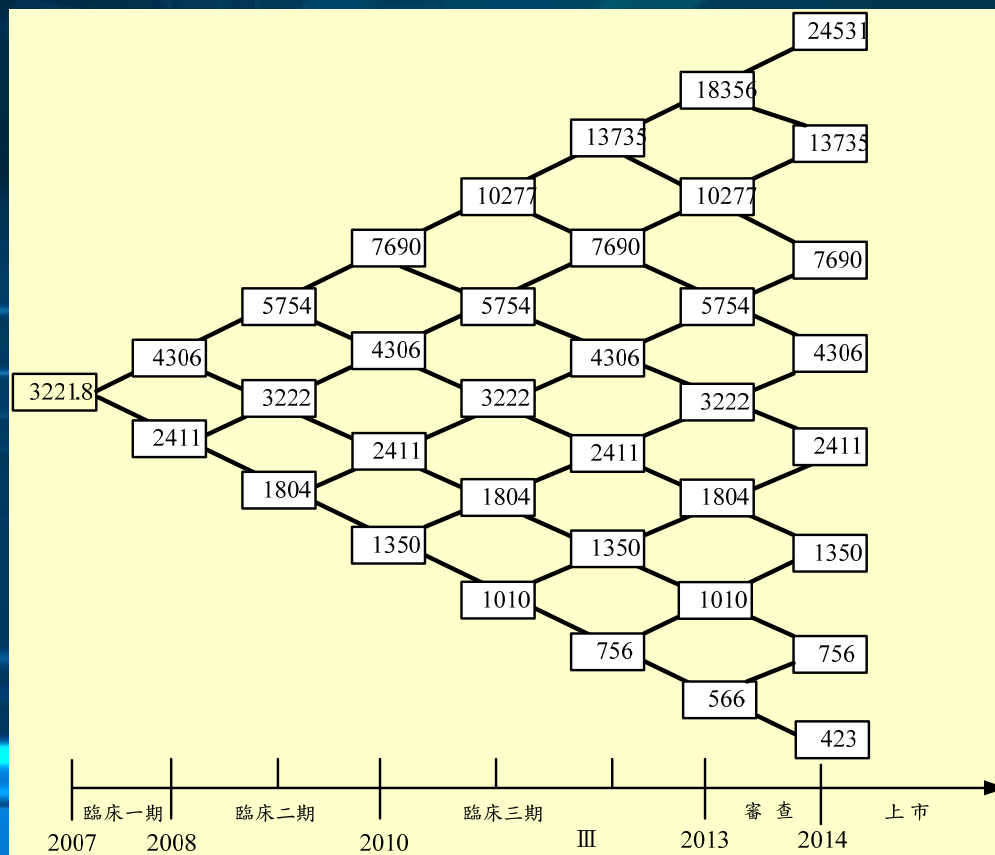
表三 Antibody168研發計畫現值 (百萬美元)

Year	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TV
產品銷售	270	839	1,730	3,211	3,388	3,560	3,763	3,931	4,102	
生產及行銷費用		503	1,038	1,927	2,033	2,136	2,258	2,359	2,461	
淨現金流量 (CF)		336	692	1,284	1,355	1,424	1,505	1,572	1,641	3,167
現金流量折現值	123.549	137.295	253.175	420.259	396.492	372.656	352.246	329.079	307.105	529.993
Total PV	3221.848180									

實證分析

實質選擇權法分析過程

- 研發計畫現值分別乘上計畫價值上漲幅度1.3364 (u) 與下跌幅度0.7483 (d)，求得各臨床階段的計畫價值。

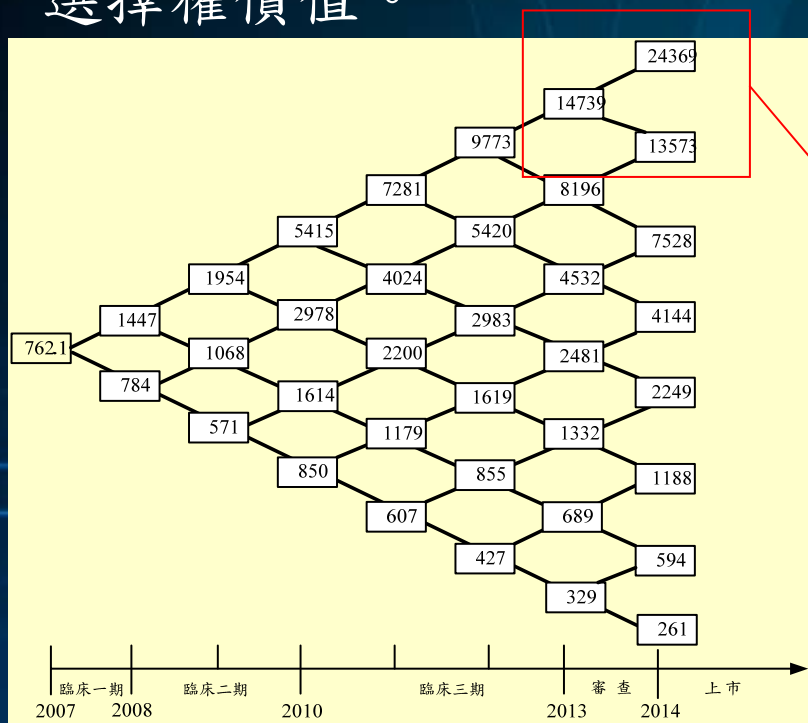


圖三 Antibody-168研發計畫各階段現值

實證分析

實質選擇權法分析過程

- 以各期執行價格K (各期臨床試驗投入之成本費用)逐步回推出選擇權價值。



期初Antibody-168研發計畫的選擇權價值：\$762 百萬美元

$$f_{7,1} \begin{cases} p & \rightarrow f_{8,1} = \max[Au^7 - K_8, 0] = \max[24531 - 162, 0] \\ 1-p & \rightarrow f_{8,2} = \max[Au^6 - K_8, 0] = \max[13735 - 162, 0] \end{cases}$$

圖四 Antibody-168研發計畫各階段選擇權價值

$$f_{7,1} = \max \{ [f_{8,1} p + f_{8,2} (1-p)] e^{-rdt} P_7 - K_7, 0 \}$$

$$= \max \{ [24369 * 0.464 + 13573 * 0.536] e^{-0.0253 * 0.81} - 1, 0 \}$$

實證分析結果

■ 台醫生技將Antibody-168授權予德國Boehringer Ingelheim的授權金額 (包含簽約金及階段性研發權利金)約在\$89.7-134.6百萬美元之間，與國際上類似授權案例的金額相當 (Hille, 2005)。

(百萬美元)

折現率	實際授權金	傳統NPV法	rNPV 法	實質選擇權法
	\$89.7 – 134.6			
11.82%		\$3132.4	\$779.8	\$762
30%		\$513.1	\$125.7	\$94.8

1. 折現率的估計。
2. Bode-Greuel & Greuel (2005) 指出產業上評價私募資金組成的生技公司，為反應高風險的承擔所使用的折現率約為30%。

研究結論

- 生技製藥的研發計畫耗時長，須經歷多階段性研究才可完成，投資的成本大獲利報酬可觀，利用單一現金流量規劃容易產生偏誤現象。
- 實質選擇權的特色在於提供決策者一管理執行上的依據，突顯對研發計畫的波動性及不確定性的掌握，使決策者有更大的管理空間對應實際外在環境的變化。
- 風險調整淨現值評價法，透過每階段執行的成功機率預估，以掌握最有可能發生的研發情境，並獲得一合理的風險調整價值，在計算或瞭解認知上皆易於實質選擇權法，可廣泛成為被生技製藥研發計畫評價者分析使用的模型。

研究結論

- 除了評價模型的選取外，**相關參數的估計甚為重要**，取決於分析者對於計畫的專業認知程度與嫻熟的分析技巧，加上豐富經驗的輔助，最終才可產生一具有邏輯性且合理的結果。
- 不同目的所做的評價結果會因立場差異而不同，本研究所著重的技術鑑價或研發計畫評價僅能考量到財務的觀點，**無法將企業經營的重要影響因子納入考量**。

研究限制與未來研究建議

✦ 本研究限制

- 實證資料的收集受限於非公開資料，整合次級資料進行推估，此過程將可能使部分參數的假設估計缺乏嚴謹的理論根據。
- 藥物的疾病市場滲透率及臨床各階段成功機率，乃綜合產業資料與分析者主觀判斷所獲得，容易失去客觀性。
- 股價波動性代替研發計畫波動性，此過程中可能因為以公司股價代替研發計畫價值的波動性適合度，或不同公司的股價是否真能適用在個案公司等疑慮，造成研究主要的限制性。

研究限制與未來研究建議

✦ 未來研究建議

- 蒐集更多實際執行案件進行分析比較，對於不同產品類型進行區別比較，確認廣泛適合生技製藥研發計畫之評量模型。
- 考量使用模擬法或其他客觀計算法獲得相關重要參數。
- 生技藥品有時可開發成不同種疾病的治療藥物，針對研發計畫特性規劃出更適合的評價模型，輔助決策者的管理工作。
- 將企業的其他無形資產，如人力資源、外部關係、品牌或商譽等納入合適的評價模型中，確實反應企業整體無形價值，有賴於未來對相關議題更深入的研究與努力。



Thanks For Your Attention