

第四章 台灣的醫藥研發服務產業

第一節 發展歷程

我國現有製藥工業發展的極早，且以生產專利過期的學名藥為主，而目前國外的製藥工業則以研發新藥為主，其附加價值高，在歐美地區是獲利最高的工業之一，然而國內的製藥產業，研發行銷能力不足，利潤不高，侷限於競爭激烈的市場，且對醫藥技術水準的提昇助益不大。因此，發展新藥科技已刻不容緩，然而，新藥開發費時費力，我國資源有限，無法和國際大藥廠競爭。

目前我們所執行的藥品臨床試驗可分為三類，分別為進藥試驗、查驗登記試驗與新藥研發之臨床試驗。其中進藥試驗係指個別醫院要採用已核准的新藥前所做的進藥試用。而自民國八十二年三月中美智慧財產權談判後，行政院衛生署於當年七月七日以衛署藥字第 8246232 號公告(簡稱七七公告)「新藥之查驗登記，均須檢送國內臨床試驗報告」，自此為我國臨床試驗發展的轉捩點。七七公告之前，新藥查驗登記，只須檢附國外臨床文獻報告即可，並未要求須於國內執行臨床試驗。七七公告之後，新藥查驗登記均須檢附於國內醫學中心執行之臨床試驗報告，因此國內臨床試驗於醫藥界突獲重視，申請案件與日俱增。另外衛生署自八十九年十二月廿二日起，以銜接性試驗(Bridging Study)取代過去專為查驗登記所需執行之臨床試驗。因此，在台灣所進行的臨床試驗，將以上市前之新藥第一至三期臨床試驗與銜接性試驗為主。

而在新藥研發方面的臨床試驗部分，主要為藥廠所進行之多中心臨床試驗，試驗結果將是藥廠全球新藥研發臨床試驗的一部份資料。由於新藥登記，須檢附於國內執行之臨床試驗報告，此舉乃間接鼓勵國外原開發廠為使新藥能提早於台灣獲准上市，將仍在臨床試驗階段(IND)之試驗藥品於國內同步進行跨國性多中心試驗，此有「技術引進」之益處，使國內醫師可藉此汲取先進國家之臨床試驗技

術，對於國內藥品臨床研究發展及新藥研發均有所助益，因此，在國際上尚屬新藥(IND)臨床試驗階段之試驗藥品於台灣進行國際性多中心試驗之計畫有逐年增加之趨勢。因此國內發展醫藥研發服務產業的氣氛與環境也逐漸成熟，再加上行政院積極推動台灣成為亞太地區臨床試驗基地，許多全球性多中心臨床試驗計畫也開始將台灣納入。如此，對可提昇台灣醫療機構臨床研究之水準，並加快藥品上市速度。

總而言之，我國可與跨國研發藥廠合作及早參與突破性新藥之臨床試驗，或研發對我國特有疾病的新藥，將可嘉惠於國內需要用藥之病人；同時我們也導入國際法規協和會(ICH-E5)規範，以銜接性試驗的概念，讓台灣參與國外新藥的臨床試驗，以取得國人用藥之安全性與療效之資料，這些以國人為主的臨床試驗資料將有助於國人的健康與安全。由於近年來東南亞國協(ASEAN)已經開始討論藥物審查法規協和化之議題，這將對於醫藥品在法規與市場方面產生極重大之影響，值得重視。

台灣過去所執行的試驗多為七七公告案件(即新藥已在原產國獲准上市，基於查驗登記規定，另行在台進行四十例以上之臨床試驗)，依據 1994 年至 2003 年統計資料顯示，七七公告案件所佔比例已由 82% 降為 20%，而 IND 的試驗比例則由 18% 增加為 80%，顯見台灣執行臨床試驗案件的能力已逐漸在轉變。

表4-1 1994 年至 2003 年台灣在新藥與新進藥物的臨床試驗計畫執行概況

	IND (PHASE I~III)		七七公告及PHASE IV		總計
	件數	百分比	件數	百分比	
1994	16	17.8%	74	82.2%	90
1995	14	17.3%	67	82.7%	81
1996	90	47.1%	101	52.9%	191
1997	95	54.0%	81	46.0%	176
1998	87	62.1%	53	37.9%	140
1999	67	50.4%	66	49.6%	133
2000	67	38.7%	106	61.3%	173

	IND (PHASE I~III)		七七公告及PHASE IV		總計
2001	93	63.3%	54	36.7%	147
2002	100	69.9%	43	30.1%	143
2003	114	79.7%	29	20.3%	143

資料來源：行政院生物技術產業策略會議資料，2004

第二節 國內產業發展概況

整體而言，台灣的醫藥研發服務市場也隨著國際趨勢越益受到重視，以 1999 年至 2002 年的統計數據顯示，國內目前仍以 CRO 的市場最大，但已從過去的 77% 下降至 63%，整體的產值也以平均每年 10% 以上成長中，這樣的趨勢其實與國際整體是極為相似的(工商時報，2004)。但我們以 2002 年的數字來分析，台灣當年度在研發及技術委辦服務項目中，總產值為 14.2 億台幣，約合 4,450 萬美元，僅佔國際昆泰公司產品開發部門(Product Development Offerings)當年度營收的 4.43%，顯見台灣未來仍有相當大的努力空間。

表4-2 1999 至 2002 年台灣生技服務業市場分析表

單位：新台幣億元

類別	1999	比例	2000	比例	2001	比例	2002	比例
研發及技術委辦服務	12.1	77.07%	13.2	72.53%	14.0	70.00%	14.2	63.39%
生產委辦代工	2.0	12.74%	3.0	16.48%	3.5	17.50%	4.2	18.75%
智財與法務、人才培訓、創業投資及顧問	1.6	10.19%	2.0	10.99%	2.5	12.50%	4.0	17.86%
總計	15.7	100.00%	18.2	100.00%	20.0	100.00%	22.4	100.00%
總成長率	--			15.92%		9.89%		12.00%

資料來源：工商時報，2004

國內的臨床前試驗委託服務開始的極早，泛球藥理研究所股份有限公司於 1970 年成立時以「Panlabs Taiwan」為名，主要致力於藥理測試的委託研究，1973

年時，成立新的實驗室處理醱酵技術服務，數年之後 Panlabs 便發展成一個高度專業的藥理測試與醱酵技術研究服務機構。到了 1983 年，Panalabs 與西雅圖的生技公司 Biosyn Genetics 合併，使其藉由與分子生物科技公司的合併，能在現有的服務平台，也就是製藥與醱酵技術研究領域中持續高穩定的成長。之後 Panlabs 開始致力於邁向國際醫藥研發服務。1995 年，加拿大多倫多的 MDS 公司買下 Panlabs 的股權並將新公司命名為「MDS Panalabs」K 多年來其服務品質深受國際的肯定。

默爾公司則為國內第一家以執行臨床試驗為主之受託研究機構，創立於 1994 年，該公司於 1998 年時被全球最大的受託研究機構昆泰公司所購併。1997 年成立的維州生物科技股份有限公司、佳生科技顧問股份有限公司以及 1988 年成立的明生生物科技股份有限公司，這三家公司早期以執行生體可用率及生體相等性分析試驗(BA/BE)為主，近期則分別轉型，維州與佳生以臨床試驗為主，而明生則以水產養殖為重心，而於 1999 年成立的國際精鼎科技股份有限公司，則自成立以來便以協助執行臨床試驗服務為主，於 2001 年成立的全面顧問股份有限公司則為國內首家臨床醫院管理機構(Site Management Organization, SMO)。

經濟部工業局和財政部賦稅署於 91 年 11 月會銜公告「生技醫藥產業委託國內醫藥研發服務公司從事研究與發展之支出適用投資抵減作業要點」，以獎勵生技等研發事業，生物科技及醫藥產業的委外研究案，都可以和自行研究案一樣，適用 30% 投資抵減率，列報投資抵減營利事業所得稅；其中可以列報投資抵減的生技醫藥業是指利用生物技術或化學方法從事藥物製造的公司；醫藥研發服務公司(CRO)則是從事藥物臨床前實驗、藥物溶離率曲線比對、臨床試驗、研究測試服務或生體可用率及生體相等性分析試驗的公司，並且要有大專相關科系畢業五人以上研發人員專職的公司，皆可以認定為研究與發展支出，列報投資抵減優惠。同時，工業局將會提供合法的 CRO 公司參考名冊供參。

目前(93年8月30日公告)由工業局審查通過公告的醫藥研發服務公司參考名單共有二十家，其中汎球藥理與昌達兩家為外資所持有；而佳生、怡發、英伯士、健喬信元與順天等五家則為國內業者轉型或轉投資；另外，力德、世成、晉加、健亞、國際精鼎與維州等六家則由國外有經驗的專家返國成立，全面顧問、明生、太元、台昇、綠色四季、晶研與華友等七家，則由國內專家創業成立；這二十家公司的基本資料詳附錄一。

表4-3 工業局公告之醫藥研發服務公司成立時間表

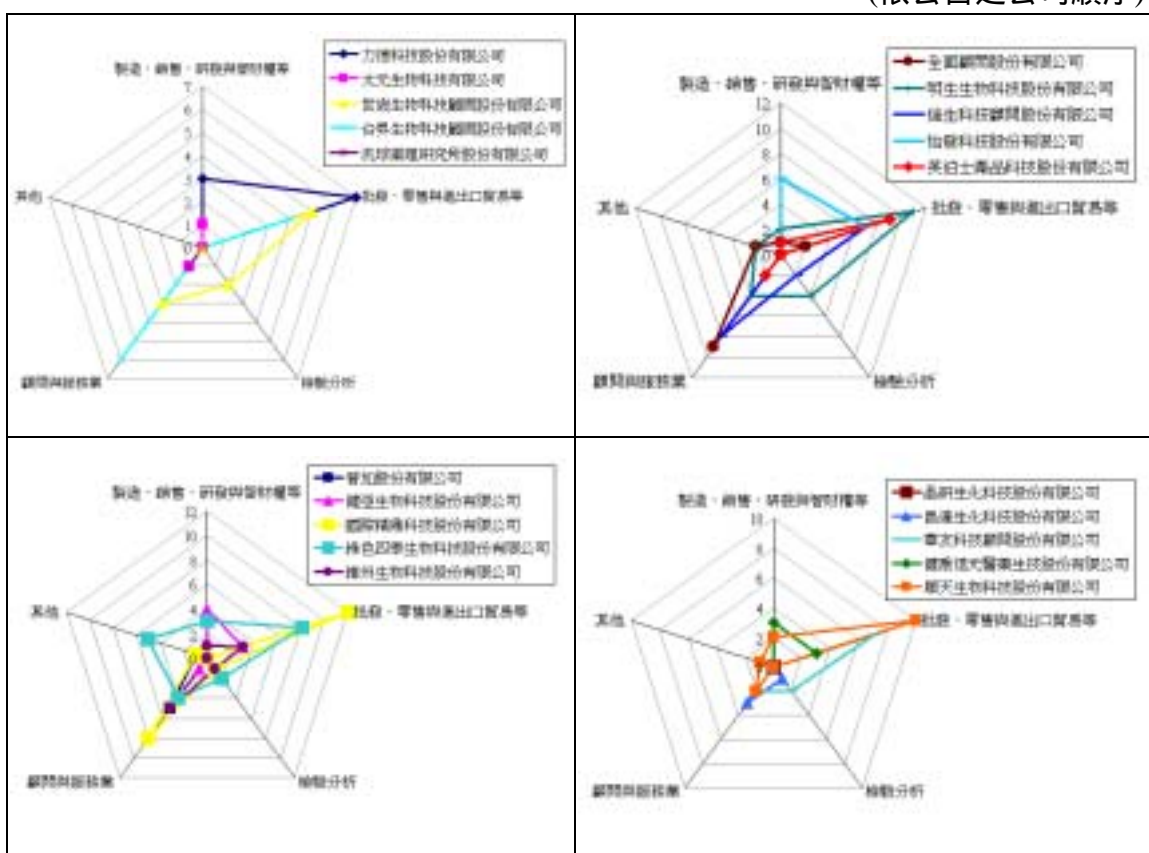
1970年	汎球藥理研究所股份有限公司(藥理試驗)
1988年	明生生物科技股份有限公司(BA/BE、臨床試驗)
1993年	健亞生物科技股份有限公司(臨床試驗)
<i>1993/7/7 七七公告，我國臨床試驗的法源依據</i>	
1995年	力德科技股份有限公司(臨床前與臨床試驗、資訊)
1996年	綠色四季生物科技股份有限公司(毒理試驗)
<i>1996年公告「藥品優良臨床試驗規範」 1997年正式施行「藥品優良臨床試驗規範」</i>	
1997年	台昇生物科技顧問股份有限公司(BA/BE)
1997年	維州生物科技股份有限公司(BA/BE、臨床試驗)
1997年	佳生科技顧問股份有限公司(BA/BE、臨床試驗)
1997年	英伯士藥品科技股份有限公司(醫藥研發、劑型之研究與開發)
1998年	晉加股份有限公司(臨床試驗)
1998年	華友科技顧問股份有限公司(檢驗)
1999年	國際精鼎科技股份有限公司(臨床試驗)
2000年	怡發科技股份有限公司(醫藥研發、劑型之研究與開發)
2001年	健喬信元醫藥生技股份有限公司(BE、銷售通路)
2001年	順天生物科技股份有限公司(CMC、藥理、毒理、PK)
2001年	晶研生化科技股份有限公司(醫藥研發、基因轉殖)
2001年	全面顧問股份有限公司(臨床試驗、SMO)
2002年	世成生物科技顧問有限公司(PK、BA/BE)
2003年	昌達生化科技股份有限公司(BA/BE、PK)
2003年	太元生物科技有限公司(臨床試驗)

資料來源：本研究整理

為了瞭解國內業者的實際營業概況，因此本研究利用業者於經濟部商業司之「公司登記資料及申請案件查詢系統(<http://210.69.121.50/~doc/ce/>)」中，所登記的

營業項目進行分析(詳見附錄一),結果可大致將這些公告業者的營業項目概分為五大類,分別為「製造、銷售、研發及智財權等」、「批發、零售與進出口貿易等」、「檢驗分析」、「顧問與服務業」與「其他」,而依據營業項目的內容與數量進行分析後發現,這二十家業者主要的著重於「批發、零售與進出口貿易等」以及「顧問與服務業」兩類營業項目,其中若該業者係由藥廠轉投資的公司,則其項目集中於前者,而以提供臨床試驗服務為主的業者,則以後者的營業項目居多。

(依公告之公司順序)

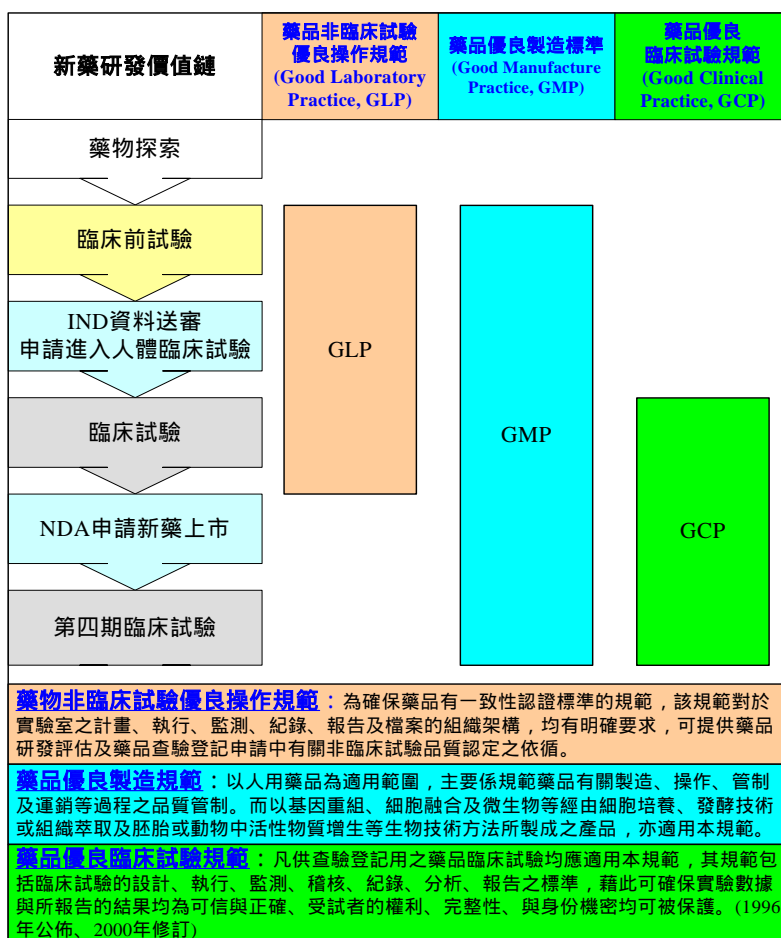


資料來源：本研究整理

圖4-1 工業局公告之醫藥研發服務公司營業項目圖

而政府為配合研發服務業的發展,經濟部已於九十三年修正了「公司行號營業項目代碼表(第八版)」,其中第 I 大類為「專業、科學及技術服務業」,其下設

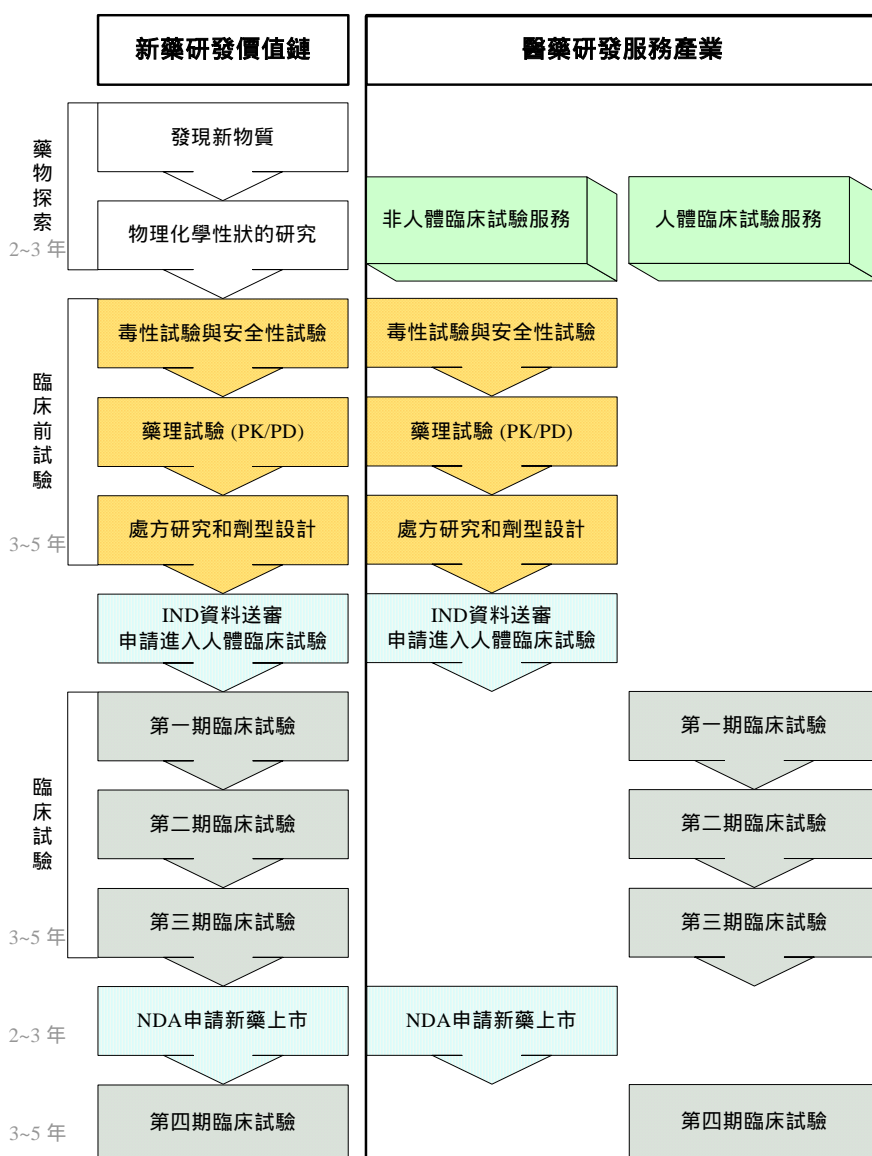
有 IG 中類「研究發展服務業」，並分有「IG01010 生物技術服務業：從事生物技術之研究、開發、移轉及諮詢之行業。但從事各生物技術產品之製造，則歸屬各產品之製造業。」，以及「IG02010 研究發展服務業：從事以自然、社會及人文科學為基礎之研究、試驗、分析及規劃，而不授學位之專門研究發展服務之行業。包括自然科學研究發展服務業、社會及人文科學研究發展服務業及綜合研究發展服務業。但不包括從事生物計數之研發。」目前在這些公告的二十家業者中，包括世成、明生、佳生、英伯士、國際精鼎、維州與順天等七家，已將「生物技術服務業」納入營業項目中。



資料來源：本研究整理

圖4-2 新藥研發過程中的法規項目

目前國內在各項相關法規的建置上已趨完備，包括藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP)，主要用於規範各項實驗室，也就是保證在非關臨床試驗部分其品質；藥品優良製造標準(GMP)，規範了從臨床前試驗到完成臨床試驗這整個流程中，所有用於試驗的藥品都需要遵循之；藥品優良臨床試驗規範(GCP)則規範各項臨床試驗的安全與倫理等議題。



資料來源：本研究整理

圖4-3 醫藥研發服務產業的範圍

在整體的醫藥研發服務中，可概分為「非人體臨床試驗服務」與「人體臨床試驗服務」兩大部分，其中非人體臨床試驗則為我們所泛稱的臨床前試驗與法規等部分，包括毒性試驗與安全性試驗、藥理試驗、處方研究與劑型設計、IND 與 NDA 資料送審等，而在人體臨床試驗部分，則為執行第一至四期臨床試驗工作。

一、非人體臨床試驗部分

在臨床前試驗部分，主要執行內容包括「毒性試驗與安全性試驗」以及「藥理試驗」，其中毒性與安全性試驗係指使用兩種以上的動物為實驗對象，進行毒性試驗、生殖試驗、致突變性試驗與致癌性試驗，而在藥理試驗部分，則包括藥物動力學與藥效動力學，而藥物動力學(PK)指藥品之吸收、分佈、代謝及排泄等方面的研究，而藥效動力學(PD)則是有關藥品的藥理作用、作用機轉、劑量與反應關係等之研究；目前國內主要有包括泛球藥理與生技中心等分別在毒理與藥理上能提供品質相當好的服務，對於在國內進行臨床前試驗階段的服務工作，相當具有潛力。

二、人體臨床試驗部分

台灣在 1998 年成立醫藥品查驗中心後，已加快了計畫書審查的速度，但在計畫的審核上卻略顯保守；截至目前為止，國內尚無核准世界首次之早期臨床試驗計畫書，這對於我國積極推動製藥與醫藥研發服務產業，並期望能與先進國家齊頭並進的理想，產生了些許的阻礙，致使國內外的業者對於進駐台灣執行早期臨床試驗仍採觀望的態度。

近年來，我國新藥臨床試驗計畫申請的案件總量數變化不大，其中，第三

期臨床試驗的申請案呈現成長的趨勢，而第四期與七七公告案件則明顯減少，屬於早期的臨床試驗則相當地少。其中，外商所引進的案件仍以第三期為主，國資藥廠的申請案多為原廠產品尚未引進、新劑型與新適應症等，但整體而言，在這幾年的努力之下，台灣在臨床試驗各期的案件數量方面，均呈現出成長的趨勢。

表4-4 2001 年至 2003 年台灣的臨床試驗案件依據委託者與期別概況

	2001			2002			2003		
	外商/ 代理商	國資 藥廠	合計	外商/ 代理商	國資 藥廠	合計	外商/ 代理商	國資 藥廠	合計
Phase I	5	2	7	1	2	4	2	5	7
Phase II	15	8	23	16	11	27	12	14	27
Phase III	53	10	63	49	20	69	48	32	80
Phase IV/ 七七公告	36	18	54	31	12	43	18	11	29
總計	109	38	147	97	45	143	80	62	143

資料來源：行政院生物技術產業策略會議資料 (2004)

近年來，台灣本土的製藥公司在新藥開發的能力上一直侷限在註冊性的試驗。過去幾年間，一些跨國性的藥廠也在台灣進行第三期的臨床實驗，並將台灣臨床實驗的數據包含在送交美國藥物食品檢驗局的藥物測試檔案中。因此，台灣臨床實驗的水準已經得到了國際的認可，但是衛生署對於早期第一與二期臨床實驗仍趨於保守，也從未通過沒經 FDA IND 核准的新藥臨床試驗申請案。同時，衛生署自八十九年九月起，以經費補助國內的醫學中心成立臨床試驗研究病房(General clinical research center, GCRC)，包括，以建構早期臨床試驗之軟、硬體環境；其中臨床試驗研究病房(GCRC)設置於台大、成大、三總、台北榮總、中國、台中榮總等六家醫學中心，另外也以經費補助醫學中心成立九家中草藥臨床試驗研究病房(GCRC)，分別為台中榮總、台大、長庚、台北榮總、

中國、秀傳、奇美、三總與成大。

一項由醫藥品查驗中心所發表的台灣臨床試驗品質與執行績效調查報告指出，在選取九十一年一月一日至九十二年六月三十日間，經衛生署核准執行之臨床試驗案較具代表性之案件中，發出 108 份問卷(其中美商佔 55%、台灣業者 11%、歐商 32%、日商 1%、亞洲其他國家 1%)，在實際回收的 66 份問卷(美商佔 71%、台灣業者 8%、歐商 21%)中，得到以下的結論：

評估項目	結論
收案	從計劃核准後到第一個受試者進入研究的期間，有 30% 的案件為醫院在兩個月內開始收案，一半以上在兩個月才開始收案，15% 在兩個月後仍未開始收案。因此，在 252 個案件中，平均收案率(±標準差)為 70.4%(±87.5%)，其中 17.2% 未達成預期收案目標。
品質指標	整體研究團隊的表現大致為尚可與極佳，在場地及設備部份顯示國內的硬體設備大多符合執行跨國臨床試驗的需求。
醫院人體試驗委員會	部份醫院的人體試驗委員會在審查專業性、流程、會期、與效率上仍有改善的空間，但聯合人體試驗委員會(JIRB)則參與 74% 案件，審查時效優於醫院 IRB 平均值。
整體評估	在選擇醫院的考量中，第一及第二優先為品質與速度，其次才是價格與進藥考量。最滿意的部份主要有品質(26.2%)、試驗醫師(25%)、合作及遵守計劃書(17.9%)、收案(15.5%) 及研究助理的表現(11.3%)。最不滿意的依次為IRB/藥委會(24.8%)、價格(14.7%)、收案(10.1%)、環境與設備(9.2%)、團隊合作及速度(各為7.3%)。

而在九十三年所召開的行政院 SRB 會議結論指出，在健全臨床體系方面，包括建立研究團隊及研究計畫，以建置疾病及基因資料庫，作為臨床研究的核心價值；贊助全球性臨床研究論壇，以提昇國內臨床研究醫師之國際能見度與未來之領導能力；至少建立一個專一性的研究中心，從事轉譯醫學與觀念證實；促進台灣成為亞太區域委外研究總部；至於衛生署應思考整合醫藥品查驗中心與藥政處的功能與結構，使藥品查核程序應更透明化；至於中醫藥委員

會應專注於規範約束傳統中藥之實施，因此建議將傳統中草藥產品之審核任務移轉至醫藥品查驗中心。

國內在臨床試驗環境之建構方面已有些許成果，但隨著全球趨勢及觀念之演變，在法規協和化、倫理考量及女性與兒童納入臨床試驗時，應提供更多的民眾教育，尤其在新藥體貼國人健康，增進病人福祉的理念下，藉由嚴謹的試驗設計與執行態度，使臨床試驗在新藥開發扮演的角色，適度的被強調與落實。

第三節 小結

以新藥研發價值鏈而言，台灣目前在每一個階段的工作均已佈局，包括藥物探索、臨床前試驗與臨床試驗等，且產業的年平均成長率約在 10%，與國際成長趨勢一致，其中又以臨床試驗階段最有潛力加入國際的競爭市場。長期而言，為追求醫藥產業最大的經濟效益，應強化國內的基礎研發工作，如此才能有較多的早期案件進入臨床前與臨床階段，進而刺激與培養國內整體產業的能量。

近年來國內第三期臨床試驗的申請案呈現成長的趨勢，同時外商所引進的案件也以第三期為主，參與這些跨國試驗計畫使得台灣臨床實驗的數據包含在送交美國藥物食品檢驗局的藥物測試檔案中，因此，台灣臨床實驗的水準已經得到了國際的認可。但是國內對於執行早期臨床試驗的經驗仍不足，且衛生署對於審核早期第一與二期臨床實驗也趨於保守。