

農業科技跨領域人才培訓課程 系列個案

基因轉殖豬生產人類第九凝血因子 技術授權案例

-
1. 本個案係由台灣動物科技研究所李文權副所長撰寫。

產學研案例撰寫－基因轉殖豬生產人類第九凝血因子技術授權案例

壹、前言

2010 年 12 月台灣東洋藥品工業股份有限公司(東洋公司)和台灣動物科技研究所(動科所)簽訂第九凝血因子技術授權合約，並在 2012 年 1 月通過經濟部「業界科專計畫指導會議」審查，預計在 2017 於台灣或亞洲任一個國家取得全球第一個以基因轉殖豬當為反應器生產的生技蛋白質藥物上市許可。本藥物的全球市場潛力將超過 100 億元新台幣(台灣 5 億元)，將帶動我國蛋白質新藥藥品的發展，並提升蛋白質藥物之國際競爭力，開發過程中學研界與產業界的授權協商策略可當作案例與國內各界分享，並從中探討產官學研界合作運用農業科技開發創新藥物的成功元素。

貳、基因轉殖豬生產人類第九凝血因子技術及產業背景介紹

一、台灣動物科技研究所簡介

動科所之前身為台灣養豬科學研究所，係 1970 年政府與聯合國發展方案及世界糧農組織合作下設立，進行養豬科學研究；雖然在 1972 年我國退出聯合國，但在政府全力支持下，仍繼續從事研究發展的工作。基於事實上的需要和多元化發展，在 1984 年改制為財團法人，並在 2001 年改名為「台灣動物科技研究所」。同時進行改組，成立應用動物組、動物醫學組、生物科技組、動物資源組、科技推廣組及行政服務組，研究與商品化並重。除持續開發豬隻繁殖技術，並且投入疾病檢測、疾病控制、疫苗開發、飼料配方等研究，發展無特定病原豬生產技術。另以豬當作模式動物，進行心血管比較醫學、生物人工器官等研究，成為全國唯一集畜牧、獸醫、分子生物、生物化學及化工等生命科學人才於一體的研究和技術推廣機構。目前工作重點為提升產業競爭力、建立最少疾病動物生產體系、建立產業環保形象、推動動物福利、建立衛生安全肉品供應體系、及發展生物醫學與生技產品。為了加強與業者合作，並進行資源整合，動科所在 2004 年成立創新育成中心，專注於智權管理、技術移轉與新創事業之育成。

為推展實驗動物在生物醫學之利用，除了疾病動物模式之開發利用外，積極進行基因轉殖豬和複製豬之研究，於 2003 年持續獲得經濟部技術處科技專案計畫經費之補助，建立基因轉殖豬生產人類用之醫療品，先後以第九凝血因子(第九因子)、紅血球生成素、水蛭素和第八凝血因子當為蛋白質血液製劑的研究對象，以豬乳腺當為生物反應器，取代細胞反應槽技術，降低生產成本、提高活性，期望為臺灣生技產業開拓蛋白質藥物的另一個次產業。然而世界上對基因轉殖動物生產醫藥蛋白質的技術與法規，也是在此時始臻成熟，並於 2006 年 8 月 2 日首先由美國 GTC biotherapeutics 公司通過歐盟審查，於 2007 年第 2 季將抗凝血酶 III (anti-thrombin III) 上市，此為第 1 個上市成功的基因轉殖動物(羊)生產人類蛋白質藥品的例子。

二、第九凝血因子簡介

1. 市場面

全世界的血友病患者約有 300,000 人，B 型血友病(遺傳上缺乏第九因子正常活性)約占血友病例的 15%。目前 B 型血友病治療產品有血液製劑及基因重組製劑 2 種，2005 年全球市場約 6 億美元，年成長率為 3.1%；美國每年支付 B 型血友病的治療費用約為 4 億美元。以每人每年使用 30,000 單位的第九因子(FIX)，單價平均約為 20,000 USD/人年(血液製劑)至 26,000 USD/人年(血漿製劑)，目前仍為未滿足之市場(unmet-needs market)。

惠氏(Wyeth)公司提供目前唯一的第九因子基因重組製劑產品 BeneFIX[®] (200 IU/mg)，其為哺乳動物細胞(CHO)反應器所生產的產品，自從 1998 年上市後，其銷售額即大幅成長，逐年取代血漿製劑，市佔率達 50% 以上；2004 年市場值已達 3.02 億美元。BeneFIX[®] 的產品價格約 66,000 USD (33USD/100IU)，推估其產量每年約 4.5 公斤。

2. 生產面

以基因轉殖動物生產醫藥用蛋白值來比較細胞培養(CHO 細胞)生產的優缺點，如表 1 所示；除了基因轉殖動物生產具有產能機動性佳(容易放大規模)、表現量高(可收集大量乳汁)和轉譯後修飾活性較佳的優點外，最大的優勢為生產成本相對低廉。然而，其缺點包括產品研發時間長、不純物的議題待克服、(國內)法規尚未完備以及基因轉殖動物在飼養管理上的考量(如疾病管制多)，使得產品通過上市門檻相對高(目前只有 1 成功開發案)。

表 1、基因轉殖動物與其他生產方法之優缺點

	基因轉殖動物生產	細胞培養(CHO cells) 生產
優點	1. 生產成本相對低廉 2. 產能機動性佳，容易放大規模 3. 表現量高，可收集大量乳汁 4. 轉譯後修飾效果佳	1. 發展技術成熟，為目前主要生產系統 2. 已有多種產品上市，產值不斷增加 3. 新式產能已能媲美基因轉殖動物生產系統
缺點	1. 產品研發時間長，目前僅 1 case 上市 2. 不純物的議題仍待克服 3. 國內法規尚未完備 4. 基因轉殖動物在飼養管理上之考量，如疾病管制	1. 生產設備投資成本昂貴且設置時程長 2. 產能與市場需求不易配合 3. 轉譯後修飾不甚理想 4. 有微生物污染之問題

在生產成本方面，以基因轉殖動物生產是具有優勢的。依據 Nexia biotherapeutics 在 2000 年的報告書中提到，以哺乳細胞生產的成本若達到 10-100 公斤蛋白質供產品用途，其成本約為每公克蛋白質為 300-3,000 USD，若要達到 1,000 公斤的量以上則為 1,000-5,000 USD，呈量產比例增加而增加。而以基因轉殖動物乳汁生產的話，在 10-100 公斤層級其成本約為每公克 100-300 USD，若為 100-1,000 公斤層級為每克 30-100 USD，或在 1000 公斤以上則可降低至每公克低於 40USD；皆較以細胞生產者來得便宜，而且量愈大愈

佔優勢。另根據 Genzyme Transgenics 公司(2000 年)報告指出以 CHO 細胞(1g/L)生產，所需投資為 20US\$MM (100 公斤量)及 75 US\$MM (500 公斤量)，然而以基因轉殖動物(5g/L)生產，則只需投資 5 US\$MM (100 公斤量)及 10 US\$MM (500 公斤量)；以後者生產投資較少。因此，以細胞生產所需每公克蛋白質藥物的成本(costs-of-goods)各為 500 USD (100 公斤級)及 200 USD (500 公斤級)；若為基因轉殖動物生產，每公克蛋白質藥物的成本各為 100 USD (100 公斤級)及 40 USD (500 公斤級)，也是以後者為較具優勢。

基因轉殖動物生物反應器工廠(或稱分子牧場)若能接受生技藥品之委託生產訂單，其所能服務的市場規模也相當可觀，在 2006 年約為 25 億美元，而 2009 年預估可達 40 億美元，年複合成長率皆在 10% 以上。

3. 技術面

以基因轉殖動物生產醫藥用蛋白質的核心技術門檻存在於基因轉殖動物科技(含複製動物及動物試驗平台)本身，同時也涉及技術團隊所擁有的其他技能和知識，以及技術實施所產生的經濟效益。

基因轉殖動物科技核心技術包括基因選殖、遺傳工程學操作、胚胎生理學應用、DNA 微注射、基因篩選及細胞遺傳學的相關技術安排等。為增進其生產效能常需使用複製技術和進行動物試驗；各項開發工作皆需符合產品登記之相關法規規範。技術團隊成員應為多領域專家，包括以優良飼養流程(GAP)管理的分子牧場、以類似優良實驗室規範(GLP)運作的研發場地和步驟、具工程量產概念的生化研究人員、具優良臨床試驗規範(GCP)知識的計畫主持專家以及具科技管理(智權、技轉、產學合作和委外試驗等)意識的計畫主持主管及該單位的支持人力等。整體開發流程簡示如圖 1，完成開發上市產品所需時間約為 12-15 年，所需經費約為 3-10 億美元。

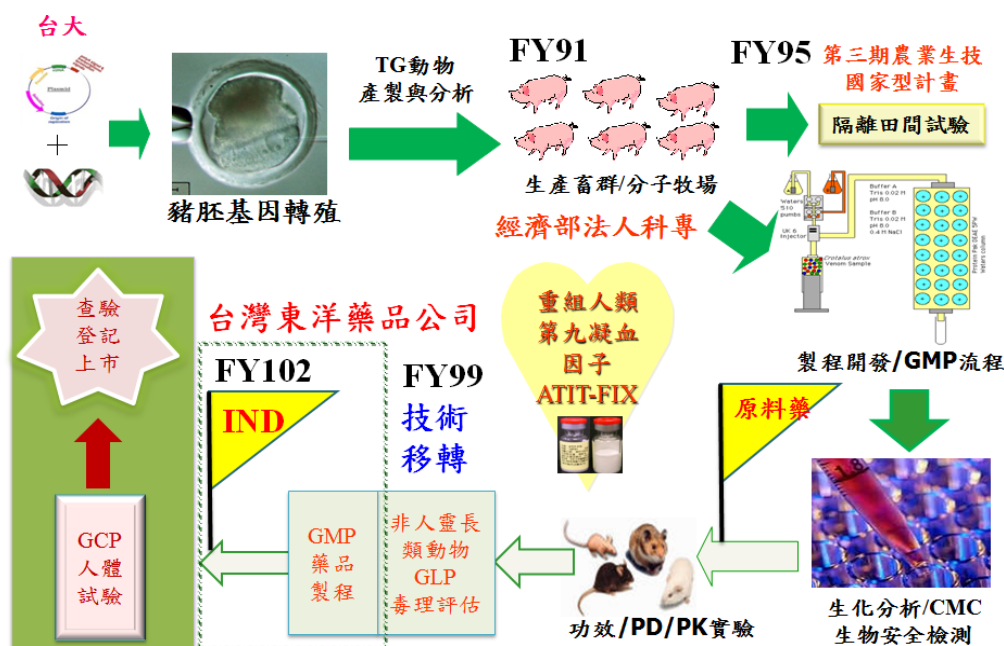


圖 1、基因轉殖豬生產重組人類第九凝血因子開發流程

基因轉殖科技實施所產生的經濟效益在開發技術之早期即應評估，若其產

量、成本及品質無法達到商品化的要求，即應放棄，免得無法收拾專案責任。以動科所利用基因轉殖豬生產蛋白質科技專案而言，第1期4年(2002-2005年)的計畫目標為建立技術平台且尋求生產技術的最優化條件，而且也如期完成。然而，第2期4年(2006-2009年)即需以商品化為主要目標，進行第九因子(本案例)藥物開發，並需移轉給產業界。本期主要的開發理念即在釐清本技術的經濟效益，並以申請新藥臨床試驗(Investigational New Drug, IND)許可為目標，企圖進行高難度的挑戰，為臺灣生技產業創造另一個生機。此時世界上尚無任一基因轉殖動物生產之蛋白質藥物上市，遑論臺灣蛋白質生技產業剛在蓬勃發展和積極布局中，何時能有創新藥物成功通過IND並進行授權技轉、提升至臨床試驗階段皆無時程上之把握。

4. 法規面

在2005年之前，管理基因轉殖動物生產醫藥用蛋白質的相關法規，在各個先進國家(除了日本)皆已完備，如美國的管理單位主要為FDA和USDA，而歐盟則為EMA(圖2)。我國與基因科技相關法規則分由國科會(基因重組實驗守則)、農委會(畜牧法)和衛生署(食品衛生管理法)等單位管理。專為蛋白質藥物管理之法規，則主要由衛生署食品藥物管理局訂定與執行，包括藥品非臨床試驗安全性規範、藥品查驗登記審查準則—基因工程藥品之查驗登記、藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗及以基因轉殖動物生產之人用藥品的研發生產及測試要點等。



圖2、基因轉殖動物相關規範

參、基因轉殖豬生產人類第九凝血因子技術之推廣

在第2期，第九因子原料藥開發的執行過程中，開發團隊已累積相當能量的專利技術管理及業界合作參與的經驗，因此更進一步的技術授權及移轉即為商品化重要關鍵指標(KPI)之一，以此可以實際窺知本技術的商業價值，並和外界互動，獲取科技界和國內外企業界對本技術需求的缺口資訊，以利改進和調整。首先遇到的問題即是「技術商品化」的開發觀念之轉變，由技術平台和專利技術(研究成果)轉化成為原料藥(具可看得見的商品雛型)的生產與開發。

一、以目標管理方式推廣和精進第九因子原料藥生產技術

本期發展所設定的目標即為尋得受轉廠商並與廠商共同發展本技術之商品化，推廣策略則為技轉國內企業或成立衍生公司推動本技術之商業化。首先需要以工程之理念將優化後之生產流程確定下來，並需要試運轉生產流程以確立原料藥(Active Pharmaceutical Ingredient, API)的規格、修正標準生產步驟(Standard Operating Procedure, SOP)、進行 API 特性(含活性、安定性、毒性及其他生化性質)確認。另安排臨床試驗用藥的 GMP 符合性規範生產、製劑配方、動物毒理試驗以及藥物特性分析確認等。最為受轉廠商所關心的生產成本與競爭力分析等問題，也可在此時期逐漸累積資訊、資料並以競爭對手產品進行比對測試。

二、第九因子之技術推廣策略(衍生新創事業)與其執行

即如圖 1 所示本技術開發經費主要由經濟部科專計畫支持，為符合相關管理規範也同時申請農委會科技計畫資源來協助，相關研發成果的運用需符合科學技術基本法和相關部會署之法規及其作業規定。因此，透過每年度第 1 季的「產學研合作說明會」和適時舉辦的成果發表會(如第 3 季和第 4 季的台北生物科技大展、農業科技研發成果交易展及國際發明展)，接洽技轉、合作廠商。雖然自 2004 年以來，各個年度皆有廠商簽約合作進行先期參與，但仍無法吸引國內企業進入授權流程。

經與主管本技術之業務指導單位(經濟部技術處)磋商，並認同以衍生新創事業之方式進行「創新產業」策略，以「創建我國基因轉殖動物生產醫藥用蛋白質產業」為目標進行技術作價及移轉，所根據之作業流程為「台灣動物科技研究所等設衍生公司要點」(如附件 1)。「第九因子蛋白質藥物衍生公司」(簡稱第九因子衍生公司)經歷動科所董事會提報獲准後，即準備相關資料尋求籌資對象。然而，對國內法人與創業者而言，因本募資計畫投資回收期太長且風險高，大多對國內生技製藥投資案看法保守，又有基金出場的時間考量。此時，適逢(2008 年)國際金融海嘯，投資環境變得相當惡劣，於是暫緩衍生公司籌組之作業。後續之開發及推廣工作仍以成果加值為主要考量，陸續將商品化、量產規格化之技術缺口補足，並即以「IND 申請文件準備」當為目標、調整整體方向。

三、第九因子之技術授權協商過程與結果

經過諸多努力並獲得指導單位的最後支持，盼望動科所能在景氣未見提升的情勢下，仍然能將本技術推廣至產業界。經過計畫主持人(動科所所長)的指示組成「第九因子技轉授權推動小組」，由育成中心和技術開發團隊主要成員定期(與不定期)召開會議，並循正常公開管道尋求受轉對象。重要之前置作業，包括授權策略之擬定、授權業務及其執行步驟規劃、授權合作意願之確認、審慎評估(Due Diligence, DD)、授權條件審查及授權諮商(談判)等，略述如下：

1. 授權策略之擬定

策略之擬定首先需審視各項成功與不成功因素，並設定目標、支持目

標之發展理念、找出核心關鍵利基、團隊成員任務之分配、角色扮演與工作執行、符合相關法律規定、達成目標之時程安排及取得主管機關的認同等。

2. 授權業務及其執行步驟

由「授權推動小組」主導單位(育成中心)將達成目標之時程安排(如下文)擬定，並經過討論修正後，依此時程執行相關業務。

3. 授權合作意願之確認

在授權合作發表會訊息之前，即與相關協力團隊(如授權技轉顧問、會計師、專利律師及技術評價團隊等)保持聯繫，並就相關事務先行請教，以釐清本技術之價值落點和優缺點。公開授權訊息後，即開始逐家拜訪預擬之合作對象，在初次(無須簽訂保密協議)訪談過程中收集至少 5 家潛在對象之意見，並配合各項作業流程(如產學研合作委員會、動科所所務會、技術評價報告進度及重要試驗與技術進展等)與市場訊息，發出授權合作意願書，並設定期限回收意願書據以個別接洽(需簽訂保密協議)，說明擬授權合作之模式，取得對方對本技術開發成為上市產品的看法，以供評估後續合作模式(如授權、技轉、成立新事業部門等)之參考。本階段共確認 3 家國內生技醫藥業者進行後續作業流程。

4. 審慎評估

共有 2 家業者啟動審慎評估流程，「授權推動小組」成員需就業者提出之各項問題評予答覆，並安排是否進行深度訪視與現場查證。有 1 家業者進行深度訪視與現場查證，而另 1 家業者在初次訪視後即直接進行授權協商討論流程。

5. 授權條件審查及授權協商

授權條件簡表由技轉負責單位(本案為育成中心)根據市場主客觀情形、技術開發成本、授權對象可能接受情況及技術評價結果擬出。經過「授權推動小組」討論後，提供「產學研合作委員會」審查通過並提供相關建議事項，以供「授權推動小組」據以進行授權協商(談判)。

召開授權協商會議由雙方人員參與，此時負責協商之主持人員隨時保持相關協商訊息的通暢，並即時反應對方問題並作成回應。經過討論及協商後初步得到雙方可接受的條件，並約定 1 周內經雙方行政程序提供確認意見後，再談合作細節。即如預期結果進行合約細節討論，相關重點包括授權技術清單、專屬授權或非專屬授權之專利及技術範圍(如文件、資訊、生物材料及原料與半成品等)、技術名稱及其應用領域、授權區域、授權期間、是否再授權、技轉後衍生成果歸屬及使用權利義務、授權金收取方式及里程金安排、權利金計算方式及會計查核要點等。

6. 協商合意結果

依照圖 1 所示，動科所自民國 90 年間自台灣大學動物科學技術系(時為畜產系)引進人類第九凝血因子基因轉殖豬開始，至民國 99 年授權本技術(臨

床用途蛋白質)藥物給東洋公司，共歷時 10 年，使用總經費約新台幣 5.0 億元(成本評價法之基礎)。然而技術評價應採用何種方法，主要考量因素為授權過程相關資訊適度揭露、過程公平合理及授權後商品化完成的經濟與社會效益。本技術由雙方合意之授權摘要說明如表 2。

表 2、基因轉殖豬生產重組人類第九凝血因子技術授權摘要

1. 技術授權金：7,000 萬	計價單位：新台幣元
(1) 授權簽約金: A 萬 (2) 完成一批次符合 GMP 製程產品比對: B 萬 (3) 完成任一國家 pre-IND meeting 後 3 個月內: C 萬 (4) 任一國家同意 IND 後 1 個月內 (Day 1): D 萬 (5) 完成有效臨床 PK 試驗後 1 個月內(Day 2): E 萬 (6) 完成有效臨床 PD/safety 試驗後 1 個月 (Day 3):F 萬 (7) NDA 上市許可 1 個月後 (Day 4)：G 萬	
2. 權利衍生金比率：淨銷售額 X 2-5%	計價單位：新台幣元
(1) 淨額銷售* <1 億：X% (2) 1 億 ≤淨額銷售< 10 億：Y% (3) 10 億 ≤淨額銷售< 50 億：Z% (4) 淨額銷售 ≥50 億：W%	

說明：*「淨銷售額」係指銷售本藥品之發票金額之 70% (扣除 30% 成本及所有費用)。

肆、結語

東洋公司董事長林榮錦先生在授權簽約儀式時語帶興奮地表示，承接動科所的基因轉殖豬生產第九凝血因子的技術確實是很難的決定，因為其風險仍很高，未來也充滿挑戰，「本技術與東洋公司發展蛋白質藥物理念相同，血液製劑向來為公司的核心項目，未來產品若能成功上市，可因此創建臺灣新型蛋白質藥物產業，並有機會領導世界蛋白質藥物的發展方向」。另外，林董事長也提到動科所的技術團隊相當踏實，並已進行許多研究，雖然有些實驗並不見得是申請 IND 所需要，但對未來藥物的發展也會相當有幫助。在授權過程中，體會出來動科所團隊對技術知識與流程細節的無所隱藏，「知無不言」的誠意及雙方迅速務實協商，發揮了團隊的合作精神，顯示此為未來成功合作良好關係的開始。

本階段成果應屬多贏，然而商品化至產業化(第三棒)的發展仍需依隨受轉廠商的產品開發策略；動科所也隨即成立「授權後技轉管理小組」，仍由育成中心和主要研究團隊成員定期與廠商開會討論，推動短期目標的進展。東洋公司已獲得經濟部業界科專的開發經費，細想本技術成果為以農業畜產科技為載體，應用遺傳工程結合動物科技生產人類蛋白質新藥，應為典型的農業科技(分子牧場)高值化的案例，也是農業產學研整合與科技創新的範例，未來若發展成功，除能協助我國生醫科技產業化外，也將能使全民(各國人民)獲益。

- 問題思考與討論：誰因此獲益？多贏的階段性成果—未來的成功仍有待檢驗？