

## 第二章 文獻探討

### 第一節 醫藥研發的發展

醫藥衛生的發展攸關人類的安全與健康福祉，其中所涉及之直接與間接等關係結構相當複雜，包括政府(法規制度)、醫療保險體系、病患(民眾)、醫師或研究人員、醫院、藥廠及醫療器材業者等，相關的議題則涵蓋了研發成本及成果、醫學及研究倫理、產業分工等，因此使得其經營與管理顯得更為謹慎。其中，使生物醫學的研究能轉譯為更好的臨床實務，臨床試驗是關鍵的一環，而這同時也是科學研究的瓶頸與必經之道，如此才能將研究的效益真正落實到社會大眾；同時執行臨床試驗時應符合赫爾辛基宣言之倫理原則，亦即受試者之權利、安全與福祉為藥品臨床試驗之最重要考量，且應勝於科學及社會之利益。

美國默沙東藥廠於 2004 年 9 月 30 日宣布，自願全球性地下市暢銷的關節炎及急性疼痛治療藥物 VIOXX (rofecoxib) 偉克適，該藥物於 1999 年在美國上市，並已行銷超過八十個國家，在 2003 年時全球的銷售業績高達美金 25 億元。而根據美國食品及藥物管理局(FDA)資助的一項為期三年研究報告顯示，發現每日服用 VIOXX 劑量超過 25 毫克的病人患心血管病風險為服用常規止痛藥者的三倍；而且較輝瑞製藥公司(Pfizer)的同類藥 Celebrex 的服用者多一半患心血管病風險，因此該藥物因嚴重的心血管病風險被迫撤離市場。由此顯示，安全是藥物研發到上市的過程中最重要的關鍵因素，同時也說明了整個藥物開發的嚴謹與困難度。

#### 一、新藥研發價值鏈

每研發一個創新藥物平均需要 12 年的時間，新藥研發過程共有三大主要步驟，分別為新藥探索、新藥開發與藥品銷售。

藥物探索階段選取大量可能的成為藥物的化合物，透過特定的篩選平台，包括毒理與藥理等動物試驗，篩選出的先導化合物，該先導化合物需申請成為試驗用新藥，然後才可入臨床試驗階段；在臨床試驗階段，後選藥物需要通過臨床試驗的長時間與嚴格的試煉，並且通過法規審核後，才能真正進入市場，如此也才能獲取獨佔性的高利潤(李建宏、溫肇東、吳豐祥，2004)。其中由於美國的法規被視為標準，且美國為全球最大的藥品市場之一，而且是少數沒有受到藥價管制的國家，所以製藥生技公司均極重視美國的市場，與其法規單位食品藥物管理局的上市審核作業。

表 2-1 製藥產業價值鏈中關鍵工作內容說明

工作項目	內容說明
藥物活性篩選 (Screening)	利用各種活性測試的模式進行篩選，如基因重組技術、單株抗體、組合化學等新生物技術，以得到適合進行前臨床實驗的化合物。
臨床前實驗 (Preclinical Test)	為動物體內或體外實驗，包含藥物毒性、安全性、藥物代謝、藥物傳遞試驗等，找出 Lead Compound。
申請試驗用新藥 (IND)	所有上述的實驗分析資料備齊後送交 FDA 進行 IND 認證才能進行人體試驗，同時因為揭露藥品相關資訊，也在此時申請專利取得 15-20 年保護。
臨床試驗	經 FDA 核准 IND 即可進行人體臨床實驗，以驗證藥的安全性與有效性，FDA 將此階段分為三期。
第一期 (Phase I)	目的在於測試藥物對 20-100 位成年健康人體所引發的副作用，及人體對藥物的耐受度，並獲得藥物在人體之有效性、吸收、分佈、代謝、排泄等相關資料，以決定初步安全劑量的大小，約需要 0.5 1.5 年，成功進入下階段比率為 15% 20%。
第二期 (Phase I)	目的在於測試藥物用於 100~300 位志願病患時的最適劑量、功效、耐受度及副作用，確定藥品對疾病的功效，約需要 1~3 年，成功進入下階段比率為 30%~40%。在此階段結束後，會做此新藥與現有的產品優劣是比較，評估可能的市場，以決定是否進行更耗資與耗時的第三期人體實驗。
第三期 (Phase III)	進行數百至數千位大規模病患的臨床實驗，以驗證第二期試驗結果在統計上是否有意義，並取得新藥的適應症、禁忌及副作用等全部資料，約需要 2~4 年，成功通過此階段比率為 80%。因為此階段費用與時間的控制十分重要，主要是由較大製藥公司接手操作。
新藥上市登記 (NDA)	若新藥通過臨床實驗，則需備其相關資料向衛生主管機關提出新藥上市申請(NDA)，約需要 0.5~2 年，成功比率為 95%。

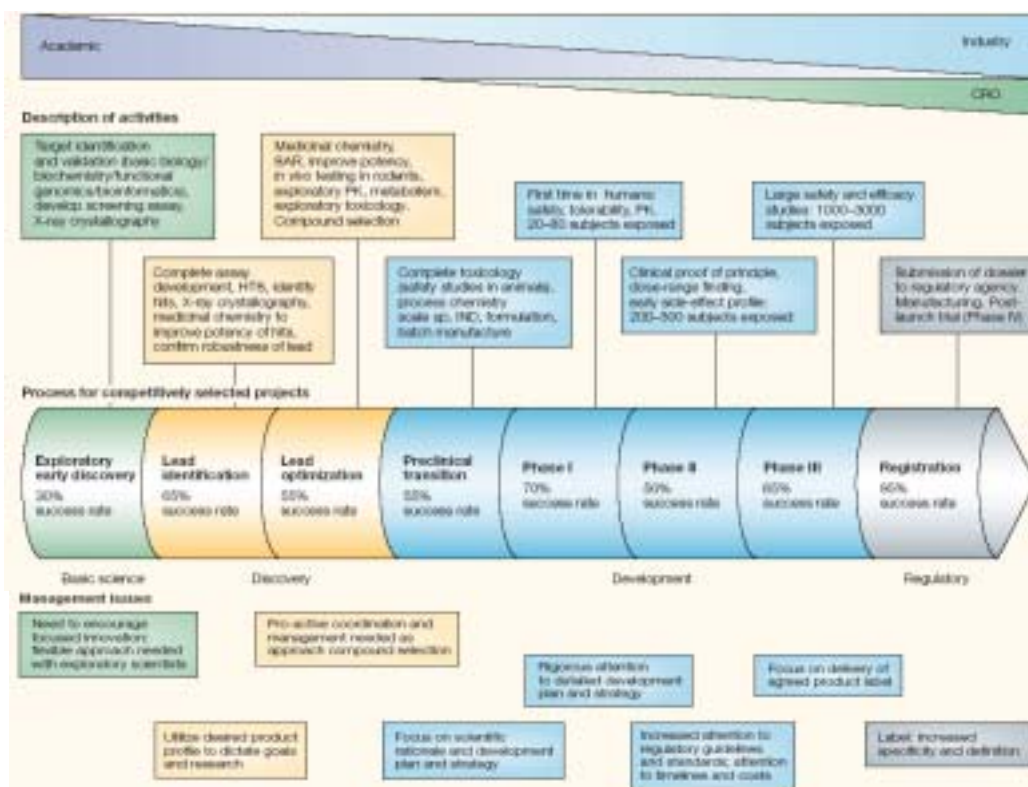
資料來源：本研究整理

表 2-2 新藥研發價值鏈

價值鏈	新藥探索 Drug Discovery			新藥開發 Drug Development				藥品銷售
階段	藥物篩選	動物實驗 (臨床前)	FDA IND	第一期 臨床試驗	第二期 臨床試驗	第三期 臨床試驗	FDA NDA	
產品名稱	藥物目標	先導化合物		候選藥物				
成功率				15-20%	30-40%	80%	95%	
平均耗時	2 年	1.5 年		7 年				1.5 年
重要考量	有效快速篩選	挑出最佳先導藥物	申請專利取得		分析決定是否繼續	營運資金規劃		產品生命週期 5-8 年

資料來源：李建宏，2004；本研究修正

也就因著藥物研發過程的繁冗，在每個不同的研發階段所需要面對的挑戰也不同，我們以醫藥研發服務產業所扮演在臨床前試驗以後的角色中可以發現，時效、成本與法規是較為重要的管理議題(Nwaka and Ridley, 2003)。



資料來源：Nwaka and Ridley, 2003

圖 2-1 藥物研發過程中的管理議題

## 二、製藥生技業委外趨勢

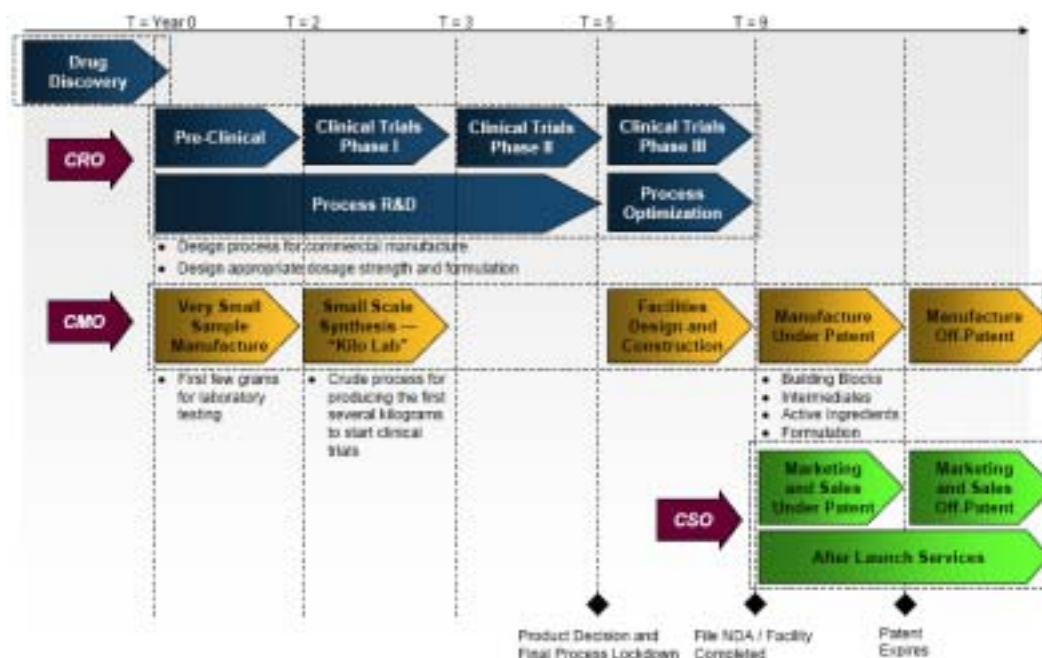
在十九世紀初英國的經濟學家 David Ricardo (1772~1823) 在他的比較利益理論(Theory of Comparative Advantage)中已經預料到委外的好處，而企業必須把焦點放在本身所擅長的，也就是企業的核心能力。到了二十一世紀的今日，在凡事講求專業分工的商業社會中，以提升競爭優勢為依歸的企業經營模式，委外服務儼然已經成為新一波的管理主流。

藥物研發與上市的過程中所投入的資金、人力、物力與時間均相當大，其所追求的安全性與有效性充滿著難以預料的風險，因此，如何將研發與管理費用合理且穩定地控制在最小的範圍內，同時又能使各項工作符合嚴格的藥政安全管理要求，便成為了製藥公司所需共同面對的問題。由於市場的壓力，藥廠開始採行將部分工作流程委託其他專業機構來進行，藉以降低營運成本、獲得競爭優勢，甚至是能快速開發與供應商品，進而使產品能夠提早上市。因此以合約方式提供在藥物研發過程中專業化服務的產業，正迎合了上述市場的需求。

製藥產業的委外研究源自於 1970 年代，開始時主要是以提供有限的臨床前與臨床試驗服務，直至今日，則是發展成為一個完整的服務產業，而醫藥研發服務產業的委託人則包括至整個藥物發展階段，其中包括藥物研發、臨床前研究、藥物經濟學、藥物基因體學、藥物安全性評價、第一至四期臨床試驗、試驗設計、研究者和試驗單位的選擇，監測、稽核、資料管理與分析、資訊學、政策法規諮詢、產品註冊、生產和包裝、推廣、市場、產品發佈和銷售支援以及各類相關的商業諮詢等諸多領域。

製藥公司不僅利用這些藥物開發服務公司來補足能力、控制成本並加速完成藥物的開發工作，因此在比較製藥公司(委託者)與委外的受託者進行一至三期臨床試驗時，前者平均所需花費的時間則較後者為長。醫藥研發服務產業的興

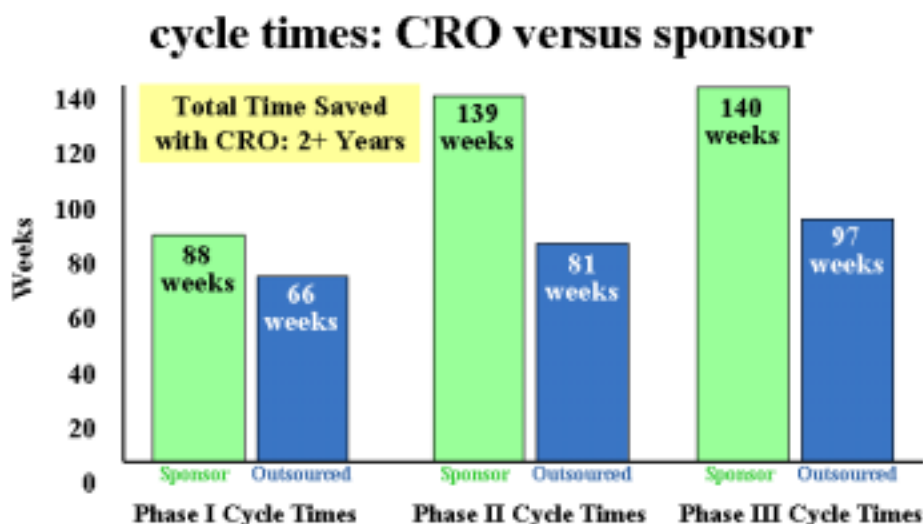
起是製藥工業自由化的競爭，以及各種新興生物技術發展的綜合結果，而目前整體產業則處於成長與整合的階段。而醫藥研發服務產業又可再細分為受託製造服務(CMO)、受託研發服務(CRO)與受託銷售服務(CSO)三大部分(OPPI, 2003)



資料來源：Monitor Analysis (2003)

圖 2-2 製藥產業價值鏈中的委外機會

美國 CenterWatch 報導，近年來新藥開發的時間首度開始縮短，特別是因為醫藥研發服務公司，其專業化與高效率的服務產生了一定的作用，由受託業者執行的業務與製藥公司自身直接執行該項業務所需的時間相比，平均約可以節省 1/3~1/4 的時間；其中平均第一期臨床試驗可節省 22 週，而第二期可節省 58 週為最多，第三期則節省 43 週，總計約可節省 123 週，超過兩年的時間(Cavalla, 2003)；若以平均一天三萬美元的藥物開發費用估算，平均一個委外執行的臨床試驗案，約可節省 2,583 萬美元。

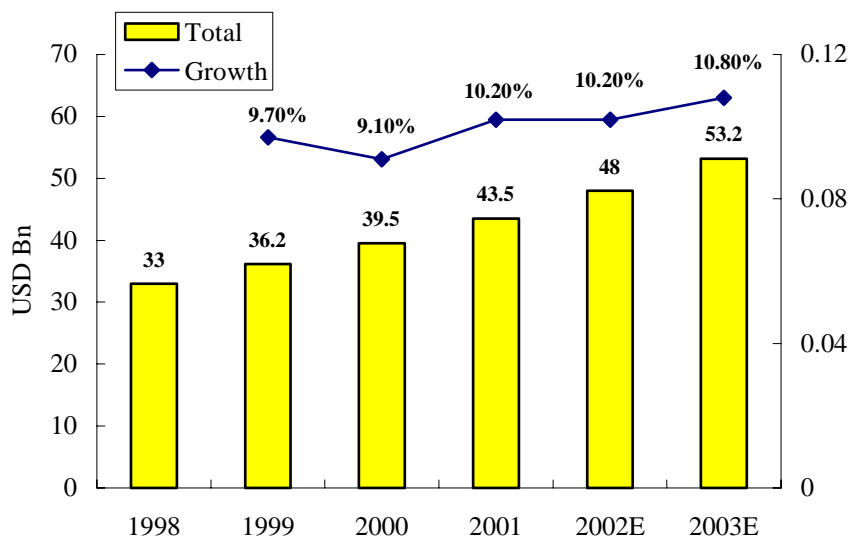


資料來源：Barnett International Benchmarking Group

圖 2-3 委託者與醫藥研發服務機構在執行臨床試驗的時間

1980 年代後期，由於全球經濟進入衰退的困境，跨國性藥廠在激烈的競爭與壓力下，紛紛將部分屬於研發、生產與行銷等業務委外，同時加上新興的中小型生技公司不斷成立，在維持組織彈性的情形下，陸續將新藥開發中段的臨床試驗階段委外給專業的醫藥研發服務公司進行。1990 年代開始這股委外的趨勢急速增加，1990 年代早期委外佔藥物開發階段支出的比例僅 4%，而 2004 年委外的比例則提高至 42%；現在製藥公司的委外策略範圍，已由藥物探索涵蓋至藥物製造與行銷等。根據 Frost & Sullivan 公司所完成的報告顯示，全球的醫藥研發服務市場於 2003 年達 125 億美元，其中醫藥研發服務產業承擔了近 1/3 的新藥開發工作，而且在所有執行的第二與第三期臨床試驗中，受託研究機構則參與了 2/3 的案件。而另一份由 Monitor Analysis 的分析報告則指出，全球的製藥委外市場的成长率維持在 10% 左右，且預估到了 2003 年其市場可達到 532 億美元(OPPI, 2003)。雖然不同的市場資料來源對於醫藥研發服務產業的市場估算都不盡相同，但所有資料來源均顯示醫藥研發服務產業在未來五年

的年成長率均可維持在 10% 以上。



資料來源：Monitor Analysis，2003

圖 2-4 全球製藥委外市場大小與成長狀況

由於醫藥研發服務是屬於知識密集的產業，在專業化分工的過程中也涉及不同地區特有文化的整合，包括技術上、成本上及對當地法規的熟悉程度上，因此醫藥研發服務產業必須能夠整合該地區之文化與人力，因此形成區域性的進入障礙(曾政光，2003)。同時由於藥品市場國際化，醫藥研發服務公司多轉型為真正的多國性服務公司，而亞洲擁有廣大的測試人口與市場機會，再加上成本的考量，所以亞洲地區逐漸受到醫藥研發服務產業的重視。

根據最新一份 Tufts Center 有關藥物發展研究的統計資料顯示，近幾年研發平均約需費時 14.2 年，其平均研發成本將近 8.02 億美元，而臨床試驗之花費佔總值的 2/3，為最大之比例。由此統計數據我們可以更加理解，全球生技製藥產業目前所面臨縮短研發時間與研發費用的壓力；然而另一方面，這些壓力卻正是推動委外市場之最大原動力。

2003 年，生技製藥業直接應用於第一期至第四期臨床試驗的經費高達 274 億美元，約佔整體研發經費的 30.4%，而委託給醫藥研發服務產業約佔為 83 億美元(R&D Directions Staff, 2004)。粗估目前生技藥品臨床前到第一期臨床試驗的委外比例約為 60%，第二、三期臨床試驗委外的比例則為 30%，而商業化產品委外比例約為 20%。近年來，製藥生技產業在研發經費的成長約為 10%，而其中用於委外的比率約保持在 22% 以上，也因此醫藥研發服務產業在 2000 年之後，其成長率皆可維持在 10~15% 之間(王靜波，2004)。

表 2-3 全球製藥生技產業之委託研究服務市場狀況

單位：億美元

年	總研發經費	研發經費成長率	委外研發比率	CRO營收金額	CRO成長率
1998	308.4	9.3 %	23.0 %	71	—
1999	345.3	12.0 %	22.0 %	76	7.0 %
2000	385.8	11.7 %	22.0 %	85	11.9 %
2001	429.7	11.4 %	22.8 %	98	15.0 %
2002	479.9	11.7 %	22.9 %	110	12.3 %
2003	534.5	11.4 %	23.4 %	125	13.9 %
2004	595.2	11.4 %	24.0 %	143	14.1 %
2005	660.7	11.0 %	24.7%	163	14.4 %

資料來源：PhRMA、Frost & Sullivan、上海科技情報研究所整理

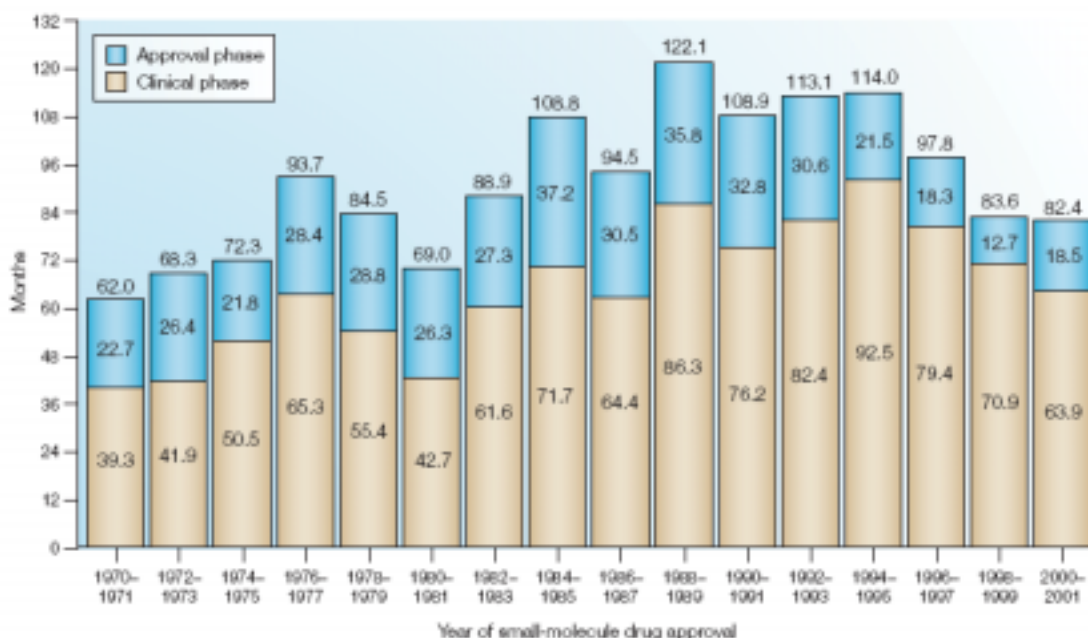
### 三、臨床試驗體系的重要性

由於生物科技與相關技術平台的發展，使得每年進入臨床試驗的化合物數量不斷增加，再加上藥物審核時間的縮短，目前藥物開發過程中的臨床試驗階段便是攸關新藥是否能如期甚至提早上市的重要關鍵。

近三十多年來，藥物開發的過程隨著委外的盛行與專業化，以及藥物主管



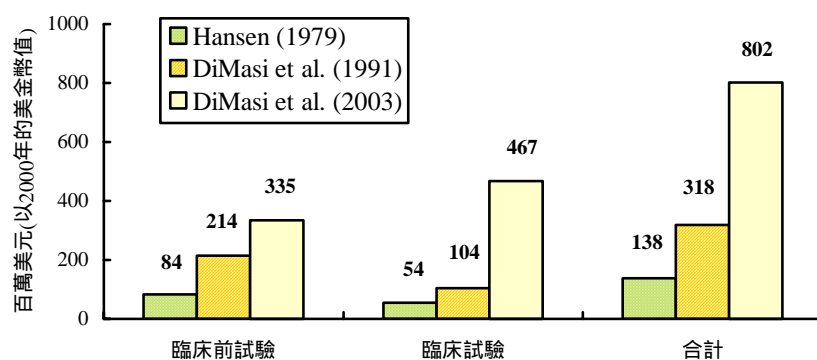
機關的審核速度等因素，使得藥物在進入臨床試驗後所需要的時程產生了變化，以小分子藥物為例，在臨床試驗時程(Clinical Phase)方面，亦即自取得IND後到執行臨床試驗階段，過去曾因應大量審核數據的需求，致使執行臨床試驗的時程不斷增加，但近年來由於委外趨勢所致，已有逐年下降的趨勢，同時審核時間(Approval Phase)，也就是新藥上市登記到核准的時間，也在各方壓力之下已大幅縮短。由於美國在八 及九 年代所通過的法案，促使新藥的臨床開發與法規審核時程有了顯著的改變，這些法案的設計精神為鼓勵開發創新的產品，特別是針對稀少、嚴重或對生命具有威脅性的疾病種類，並確保病人能即時使用這些新的治療方式或藥品。因此由Tufts Center所進行研究顯示，九 年代中至末期審核時間的縮短產生了較多的收益，但到了2000年則仍無法持續，而目前包括FDA與製藥及生技業者也仍繼續努力於改善這些狀況(Reichert, 2003)。但生技藥物則由於藥物標的疾病的特殊需求等，在臨床試驗的時程上有較大的差異。



資料來源：Reichert, 2003

圖 2-5 1970-2001年間美國小分子藥物其審核與臨床試驗階段之平均期程

一個治療藥劑對於治療病情是否有效果，需要進行臨床試驗才能證明，臨床試驗是新藥及新醫療技術確認療效、安全之最重要研究方式，先進國家均以極為謹慎的態度審核及執行之。因此近年來，臨床試驗階段所需的費用已經超過臨床前試驗階段，一躍成為藥物開發過程中成本最高的部分。根據研究報告(DiMasi、Hansen、Grabowski, 2003 ; DiMasi、Hansen、Grabowski、Lasagna, 1991 ; Hansen, 1979)顯示，經審核通過的化合物其在臨床試驗階段的平均費用成長了四倍：在1970~1982年間平均之臨床試驗費用為美金1億400萬美元，而在1983~1994年間其平均費用則高達為美金4億6,700萬美元(相當於2000年之貨幣值計算)，且臨床試驗與臨床前試驗所需之經費比例已達58:43。DiMasi教授指出目前所研發的新藥多為慢性或退化性疾病，因此需要更仔細的病患照顧與更長時間的監測，同時也需要取得更多的臨床試驗樣本數，致使臨床試驗階段的費用節節升高(Frantz, 2003)。



資料來源：DiMasiet, 2003

圖 2-6 審核通過新藥之臨床前與臨床試驗所需之經費

美國 FDA 在 2004 年時提出一項 Critical Path Initiative 計畫，主要進行各項分析工作以解決產品線的問題(pipeline problem)，希望能藉此準確的指出哪些創新性方法以及新興技術的產品開發領域將能使藥物的研發效益達到最大

(FDA, 2004)。而根據統計，以整個學術與產業的研發投入(其中包括美國NIH與製藥產業的研發投入等)為基礎,計算 1995~2000 年間平均藥物成功研發所需的經費約為11 億美元,而 2000~2002 年間則成長為 17 億美元,成長幅度超過六成,而其中以 critical Path 階段(或稱藥物開發階段),就是臨床前至完成臨床試驗後取得上市核可的過程中,其成長幅度最為驚人。

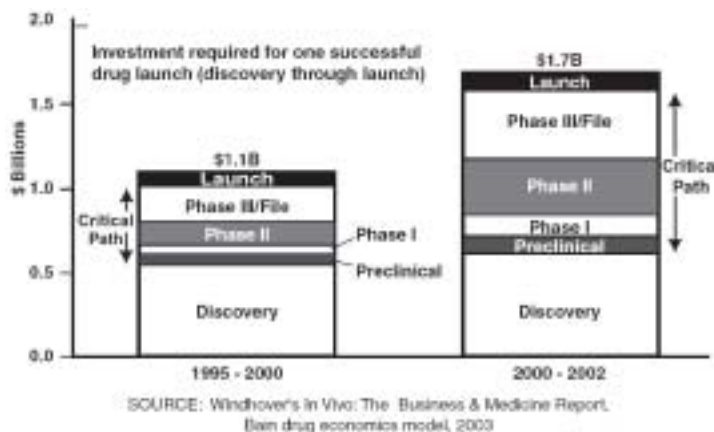


圖 2-7 一個成功藥物從研發到成功上市所需之經費

我們也可藉由在整個藥物研發過程中所投入的研發經費比例狀況,得以更清楚的瞭解到各項研究工作所代表的困難度與重要性。其中,臨床前試驗所進行的毒性與安全測試則佔了 4.5%,臨床試驗階段的比例則高達 40.8% (第一至三期臨床試驗為 29.1%,而上市後所進行的第四期臨床試驗監測則為 11.7%)。

表 2-4 美國在藥物研發各階段工所投入的研發經費比例

<i>Function</i>	<i>Percentage</i>
Synthesis and Extraction	10.0 %
Biological and Pharmacological Screening	14.2 %
<b>Toxicology and Safety Testing</b>	<b>4.5 %</b>
Pharma Dosage, Formulation and Safety	7.3 %
<b>Clinical Evaluation: Phase I to III</b>	<b>29.1 %</b>

<i>Function</i>	<i>Percentage</i>
<b>Clinical Evaluation: Phase IV</b>	<b>11.7 %</b>
Process Development for Manufacturing and Quality Control	8.3 %
<b>Regulatory IND and NDA</b>	<b>4.1 %</b>
Bioavailability	1.8 %
Other	9.0 %

資料來源：PhRMA, 2001 Annual Survey

根據 CenterWatch 的統計顯示，全球正在執行中的臨床試驗從 1994 年的 3,275 件增加到 2002 年的 3,900 件，同時預計在未來幾年內，由於生技公司的研發產品將陸續進入臨床試驗階段，因此該項數據將可能會繼續增加；而每一個新藥登記(NDA)估計需要的病患人數則由 3,233 人(1985~1988年)增加至 5,621 人(1998~2001年)。但是受試人數的增加並非費用四倍增加之主因，其中還包括許多隱藏的費用，如其收案進度延遲一個月以上的比例從 1997 年的 60% 提高至 2003 年的 72%，而平均藥物開發的每日費用約為美金 3 萬元，並且以每年 10~12% 的比例成長中，而所需的總時間也拉長至 3~12 年(Holt、Lodge, 2003)，而臨床試驗進度延遲的主要原因則是受試者的招募。

而每年臨床試驗進行中的申請試驗用新藥數目不斷增加中，在 2002 年時已接近 4,000 件，而每一個申請新藥上市登記所需的受試者人數也已超過 5,300人，同時在美國也有接近 80,000 件不同期別的臨床試驗正在進行中。因此在進行臨床試驗時，吸引、招募與留住試驗受試者便是個極大的挑戰，而且能在預定的時間內完成這些挑戰，常需要借重訓練有素的研究人員或專業的招募協助者，進行規劃與執行(Anderson, 2003)。

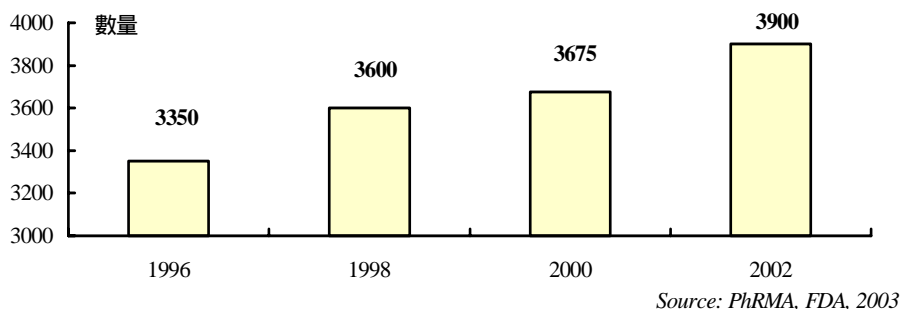


圖 2-8 執行中的INDs (臨床試驗)數量

由於生物技術的發展，許多生技公司也帶進了大量的新化合物，使得每年進入臨床試驗的化合物數量不斷增加，再加上藥物審核時間的縮短，其中美國 FDA 的審核時間已經降至約六個月；因此目前藥物開發過程中的臨床試驗階段便是攸關新藥是否能如期甚至提早上市的重要關鍵(Retting, 2000)。

一份由 Datamonitor 所做的研究報告則顯示，到 1998 年全球委託研究機構之市場已有 46 億美元，而其中 60% 的收益來自於臨床試驗服務；全球委託研究機構市場由 1992 年的 10 億美元成長到 2002 年的超過 80 億美元，也由 1992 年 700 萬件研究主題提升到 2002 年的 2 億件；而根據 Frost & Sullivan 的調查報告，2003 年的醫藥研發服務產業總產值約為 87.9 億美元，佔全球藥物研發經費的 20% 左右，其中 25% 的業務來自生技公司或新創的小型製藥公司。根據另一份研究報告更樂觀的預測，2004 年委外在生技藥物公司研發部分將達到 40% 以上，全球臨床研究機構將會超過 1,200 家，而其 2002 至 2007 年之複合成長率 CAGR 達 10.4%；因此亦有統計資料顯示，受託研究機構成功的縮短 30% 的臨床試驗時間，同時也相對的節省了研發所需之成本。

綜上所述，促使臨床試驗大量委外的原則可歸納如下：

1. 政府及私部門致力於降低成本及面對全球化的壓力皆反應在藥價上，並

傾向於尋求更有效率的藥物開發作業。許多產業界人士指出，管理部份的瓶頸藉由外部資源的投入將比內部資源更為有效率。

2. 由於新化合物距離上市仍有很大的距離，因此產品線(pipeline)的管理是個大問題，許多公司發現委外研究是個吸引人的方法，可用以避免既有組織資本與能力的限制。
3. 製藥產業的合併亦是刺激受託研究機構(或稱醫藥研發服務產業)興起之因，併購公司以控制管理成本，包括減少工作、集中研發、委外及減少固定成本等。合併公司以執行委外臨床試驗比整合兩個研發單位來的更容易。
4. 生技公司擁有極強的科學競爭力，但缺乏內部資源與經驗來執行臨床前與臨床試驗，其中包括資本、設備與人才等，因此多數生技公司選擇委外而非重新開創這些能力。
5. 新藥的市場走向全球化，歐、美、日均贊同一致化，製造機會使製藥公司在不同國家市場能同時得到許可，而非相繼取得。因此為了結合多國的臨床試驗，跨國受託研究機構會比單一藥物公司在單一國家的中央實驗室較好，同時也可使臨床試驗更合適。
6. 慢性疾病的增加使得相關藥物的臨床試驗工作更為複雜，因此受託研究機構常具備特殊治療領域的專長，用以吸引藥廠的合作。

另外，臨床試驗由於具有許多重要的面向，也是容易產生糾紛的議題，其中包括保護人體受試者、醫師召募病患加入臨床試驗的報酬、臨床試驗結果的報告等；而在受試者的安全議題方面，依行政院衛生署訂定之「藥品優良臨床試驗準則」中所提及的基本方針包括：臨床試驗之執行應符合赫爾辛基宣言的

倫理原則，並與藥品優良臨床試驗規範及相關法規要求一致；受試者之權利、安全與福祉是最重要之考量，且應勝於科學及社會之利益；受試者參與試驗前，應獲得其自願給予之受試者同意書。

因此，從藥物研發開始，除了探索藥物之療效外，最關切的還是藥物使用後是否安全的議題。2004年6月，美國藥物研究人員與藥廠協會(the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)發表了一套關於如何經營臨床試驗以及保護研究受試者的安全健康的準則(PhRMA, 2004)，PhRMA 成員並做出承諾，內容包括：

1. 全球執行的臨床試驗都必須依據相關法規，其中包括優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice, GCP)。
2. 應尊重臨床研究者以及其他參與臨床試驗者，他們可以擁有決定權來保護研究受試者。研究者的報酬必須是合理的且以他們的工作為基礎，而且不得以委託者公司之股票作為報酬。
3. 在臨床試驗進行之前，必須通過人體試驗委員會(IRBs)或倫理委員會(Ethics Committees, ECs)審查，委員會有權力反對、通過或要求修改該試驗。同時所有臨床試驗的受試者都必須不經脅迫地簽署受試者同意書(Informed Consent)。
4. 對於臨床試驗中所有重要的結果都應與受試者進行即時的溝通，這些結果應客觀、準確、平和與完整的呈現於報告中，同時也應闡述該試驗的研究限制，委託者不得反對或禁止其發表。
5. 參與多中心臨床試驗的研究者都有權檢閱整個試驗相關的統計報告。

## 第二節 醫藥研發服務產業概述

### 一、醫藥研發服務產業的定義與組成

全球目前共有超過一千家的醫藥研發服務產業，而且其數目還在不斷成長中而全球前十大醫藥研發服務公司則已佔有全部市場超過四成；根據 The Pharmaceutical Outsourcing Outlook, 1998-2003 研究報告指出，目前在生技藥物產業中以發展出所謂整合性藥廠的概念，將整體的研發價值切割成為六大類的委外服務項目，包括：專業藥物研發服務、專業臨床試驗服務、專業量產服務、核心行銷與銷售功能服務、專業附加行銷與銷售策略顧問服務，以及其他如法律與專利權申請的加值附加服務等。其中以受託製造服務(CMO)、受託研發服務(CRO)與受託銷售服務(CSO)最重要的三大部分，其中 CRO 主要協助進行與臨床試驗有關的各項研發工作，CMO 則提供了各個階段所需的實驗試藥之製造，而 CSO 的服務則從取得NDA後開始；目前在委外市場中仍以 CMO 的服務量為最大且發展最成熟，而 CRO 則為最具爆發力的服務項目。

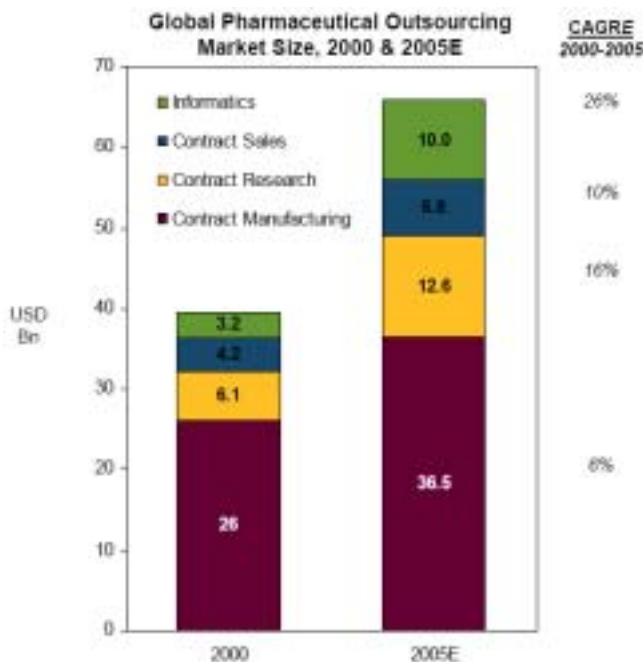
表 2-5 製藥生技產業的委外服務產值

單位：億美元

服務類別	1998	1999	2000	2001	2002E	2003E	2005E
受託製造服務(CMO)：專業量產	226	243	260	277	298	320	365
受託研發服務(CRO)：臨床試驗	48	55	61	70	80	93	126
受託銷售服務(CSO)	34	38	42	47	52	57	68
製藥資訊服務 (Pharmaceutical Informatics)	22	26	34	41	50	62	100
Discovery Informatics	3	4	5	7	10	14	-
Development Informatics	2	3	4	5	7	9	-
Commercialization Informatics	14	16	19	21	24	28	-
Other Healthcare Informatics	3	3	6	8	9	11	-
小計	330	362	397	435	480	532	659

資料來源：PhRMA, Parexel, Monitor analysis；本研究整理





資料來源：Monitor Analysis (2003)

圖 2-9 2000年與2005年之全球製藥委外市場趨勢

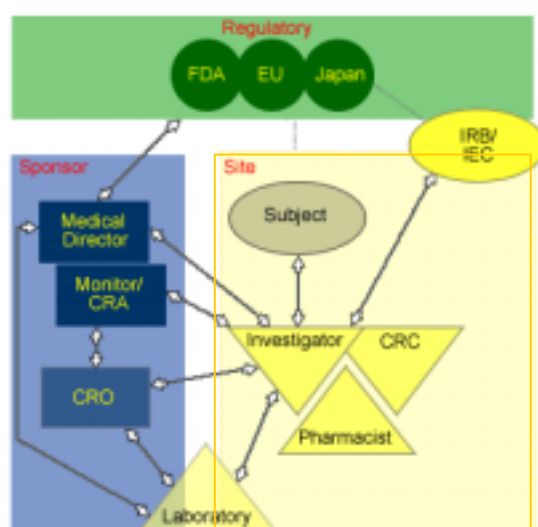
針對醫藥研發服務機構在臨床開發過程中的角色，著名的 3C 見解，指出委託者在選擇受託公司以達到其目標時，需重視能力(Capability)，也就是醫藥研發服務機構能完成委託者所真正需要的；協調性(Compatibility)，醫藥研發服務機構能以委託者所期待的方式來完成其服務；最後是成本(Cost)(Getz、Vogel，1995)。

而另一個經常受到討論的議題為，病患的治療醫師與臨床試驗研究者的角色是否有衝突，其中包括治療方法與費用等問題，病患在加入臨床試驗計畫後是否受到合宜的治療與觀察等，特別是未來藥物發展的重點為慢性或遺傳等較為複雜的疾病種類，這些因素都直接間接地影響到醫藥研發業的發展。

## 二、產業上下游分工角色

在生技製藥產業開始產生委外服務的需求發展之下，委託者與受託者之間的關係也隨著外在環境的不斷成熟與轉變之下，一開始時兩者的關係便是最簡單的委託者(sponsor)與提供者(provider)的角色，由於兩者間的關係並不密切，同時也不提供未來長遠的合作保障，因此僅以試驗或計畫的形式進行，也使得醫藥研發服務公司較難增加投資用以進行技術與流程的改善。漸漸地，為避免浪費太多適應與溝通的時間，委託者嘗試選定幾個合作公司(preferred provider)，特別一些中型的生技或製藥公司由於沒有自己的臨床試驗部門，建立優先服務提供者的名單將可促使研發的工作更順暢。接下來則再繼續發展至第三種階段，也就是雙方成為伙伴關係(partnership)，更接下來的則是更緊密的伙伴關係，也就是採用策略聯盟(strategic alliances)，彼此擁有共同的目標(Madley, 2004)。

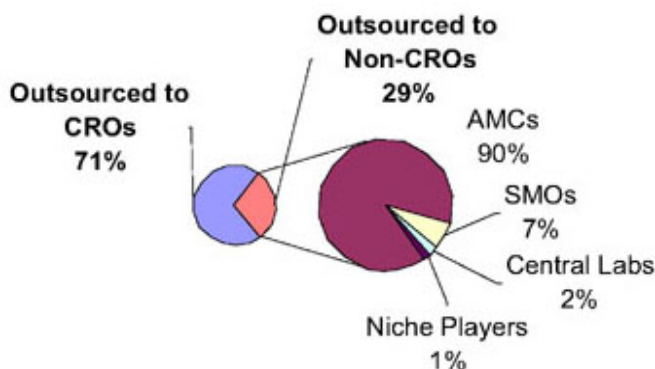
由另一種角度來分析臨床試驗環境中的每個參與者，可蓋分為三大類，包括法規、試驗委託者與試驗場所，三者之間必須進行許多必要的溝通與連結，而且，受試者的安全與健康應該是整個臨床研究過程中最主要與中心的考量。



資料來源：Trimanos Inc. Website, 2004

圖 2-10 臨床試驗中的利害關係人角色

醫藥研發服務產業具有專業分工的趨勢，但同時在製藥的價值鏈中，由於每家受託研發服務公司所專職的研發工作不同，便需要許多其他不同類型的委外公司協助串聯上下游，以使藥物的研發流程更加順暢，其中包括教學醫院或醫學中心(academic medical centers and teaching hospitals, AMCs)、實驗室分析服務公司、臨床試驗管理機構(site management organizations, SMOs) 以CenterWatch 2003 年的報告指出，預估 2002 年由產業界所支持進行的臨床試驗其市值約為 45 億美元，其中多數在一般的試驗地點進行，在醫學中心與教學醫院次之，另外則有 22% 是交由專業的臨床試驗地點執行，而由專業的臨床試驗管理機構所執行的則僅 6%(Anderson, 2003)。



資料來源：Heffne (2004)

圖 2-11 2003年執行臨床試驗地點分佈圖

在藥物開發階段，我們談到臨床試驗就必須提到臨床中心的樞紐—醫院，目前也發展出許多不同的方式來設計與執行臨床試驗，且有許多製藥公司是將臨床試驗的工作交給受託研究機構而非醫院，其中主要的因素是成本的問題，醫院的非直接成本相當地高，一般而言其直接成本支出約在 40% ~ 70%，有些醫院則可能達到 85%，另外的因素則是開始執行臨床試驗在時間上的延遲，雖然許多的教學醫院擁有聲望，但是他們在執行臨床試驗時常是緩慢且沒有效率的，因此在效率上受託研究機構會遠優於大型醫院(AMCs)，尤其是大型醫院具

有龐大學術官僚機構的本質。在 1991 年時，由產業支持進行的臨床試驗有 71% 是委給大型醫院進行，但是到了 2001 年，這個比率已經下降到 36%。儘管這個趨勢正在改變，但是，許多大型醫院仍嘗試組成獨立的機構已保有在市場上的立足點，如紐約便組成生醫研究聯盟(the Biomedical Research Alliance of New York, BRANY)，他們擁有數以千計訓練有素且專業的研究人員來共同執行臨床試驗。另外匹茲堡大學在 1997 年便成立第一個研究網路(the Pittsburgh Clinical Research Network, PCRN)該網路提供了與臨床試驗有關的管理程序，包括 IRB 與計畫管理等協助。而由哥倫比亞大學(Columbia University)、康乃爾大學(Cornell University)與紐約醫院(New York Presbyterian Hospital)也針對臨床試驗共同組成聯合企業，由於其經費來源包括企業與美國國家衛生研究院(NIH)，因此他們提供學術研究人員，以及在心臟、肝臟、神經與腫瘤等醫師群，這個網路希望未來幾年在經費上能夠自給自足。長期而言，醫學中心或教學醫院是否能在臨床試驗市場上獲得立足之地目前尚未能確定。

另外，受託研究機構在召募病人的時間、資料收集與報告的錯誤率與費用上均較大型醫院，因此大型醫院如何重新定位其在臨床試驗中的角色，目前美國已有部分醫院以設立中央臨床試驗辦公室(centralized clinical trial offices)來促進與產業界的互動，包括哥倫比亞、密西根等大學附設醫院，另外也有兩者合作進行策略聯盟。但綜而評之，基於專業化分工的概念，受託研究機構與大型醫院各自的核心價值不同，醫院主要追求的是患者的健康，而非藥物開發的商業利益，因此若以成本與效率來比較，受託研究機構將較具有市場的競爭力。

臨床試驗管理機構(SMOs)是個管理服務組織，他們組成並管理許多多中心的臨床試驗，提供製藥公司或受託研究機構醫生與協調者來進行第二至四期臨床研究。臨床試驗管理機構目前主要的營運範圍在北美，估計約有 80 家，在歐洲、亞洲或其他地區則不盛行，SMO 的特點包括：提供合適的臨床試驗場所

網絡資訊；提供集中協調、營運發展、經費管控與品質保證的服務，並能協助解決問題；提供試驗場所不同的營運模式；試驗場所可有單一或是多重的特色；臨床試驗管理機構可接受製藥公司或受託研究機構所委託。

臨床試驗管理機構通常會雇用全職且有經驗的臨床研究人員來完成試驗的個案報告資料，利用他們的專長來延攬病患進入試驗研究，並在較短的時間內完成一個藥物的臨床試驗，也就是由臨床試驗管理機構的臨床研究醫師來執行臨床試驗，而病患的其他治療行為則仍交由原診治之個人醫師，藉以避免醫師在治療與執行臨床試驗之間的利益衝突角色(Walle, 2002)。目前最大的臨床試驗管理機構為Radiant Research，他們在超過五十個臨床試驗場所聘用了將近1,000名專業的研究人員，目前仍在收購新的試驗場所以專注於發展規模經濟。速度與正確性是臨床試驗管理機構吸引委外合約的兩大利基。市場上對於臨床試驗管理機構的需求正在增加中，過去幾年中共有成立33家臨床試驗管理機構，67個試驗場所被收購，超過5,000萬美金的投資已被募集以用於建構基礎建設與未來的成長。

另一個重要的研發服務類型則是實驗室分析，在藥物開發過程中，實驗室是相當必要的，同時也是委外研究市場的一個重要競爭者，估計超過九成的NDA的研究數據，都是以實驗室結果為主。臨床實驗室則提供了許多分析服務來支持藥物開發與臨床試驗的過程，包括臨床前測試與實驗室測試。臨床試驗實驗室管理的整個實驗服務流程，其中包括收集樣品並進行包括基本化學、血液與尿液等分析，用以偵測感染症與遺傳疾病等。同時臨床實驗室也提供各項測試與樣本收集的套件。目前較具競爭性的是核心實驗室(Central Laboratory)，所提供的兩大類服務分別為：大型醫藥研發服務公司的實驗室(如Covance, Quintiles, MDS Pharma)，大型的諮詢實驗室(reference laboratories)(如Quest, LabCorp, AmeriPath)。這個部分的剩餘市場非常的分散，包括以醫院為基礎的實

驗室、獨立的實驗設備或是小型的醫師研究實驗室等。實驗室的部分考慮到下一個十年的發展，則可能會增加以基因與診斷測試為主，大型的中央實驗室則期望能在臨床試驗產業中取得重要的市場佔有率，例如，在未來的臨床試驗中，大部分的受試者必須先接受實驗室的前測，用以決定他們的基因是否合適於參與這個試驗。因此，未來大型實驗室的重要發展策略必須增加這方面的專家與設備，並且能夠進行全球性的測試。同時這些大型諮詢實驗室也可能空間發展以試驗場所特殊性的實驗服務(site-specific laboratory services)，用以連結大型醫院或是臨床試驗管理機構。

而具發展利基的服務提供者(Niche Service Providers)，則是另一股新興的勢力，在臨床試驗的市場中仍然有一些多樣化的利基公司正在競爭著，這些公司通常是醫藥研發服務機構的子公司或是相關公司。依據 Kalorama 估計，這類的服務一年的產值約為 5,000 萬美金，同時在未來幾年預期成長率將接近 20%。

一般都相信在藥物開發過程中採用電子化技術將能減少成本與時間，包括改善研究人員與試驗場所的選取過程、降低延攬病患進入臨床試驗的延遲時間、降低臨床試驗監控的成本、以及提供更快更便宜的方式來收集臨床試驗資料。因此這些公司尋求資訊 (IT)系統來加速流程並提高效率，包括電子資料蒐集 (Electronic Data Capture, EDC)，資料管理與生物統計系統，用以減少大量與臨床試驗相關的紙本作業。由於臨床試驗的過程漸趨複雜，資料需提供作為決策與法規等參考，因此公司便需要將資料轉換為不同型態的資訊，利用資料電子化與系統化等功能，來促進臨床開發過程更流暢、安全與快速。

過去這幾年來成立了許多以網路為主招募受試者的公司，透過網路他們建立相關資料庫以能有系統地提供受試者的媒合資訊，而受試者資格的確認、接洽、篩選與轉介至受託研究機構或製藥公司來進行臨床試驗是他們主要的方

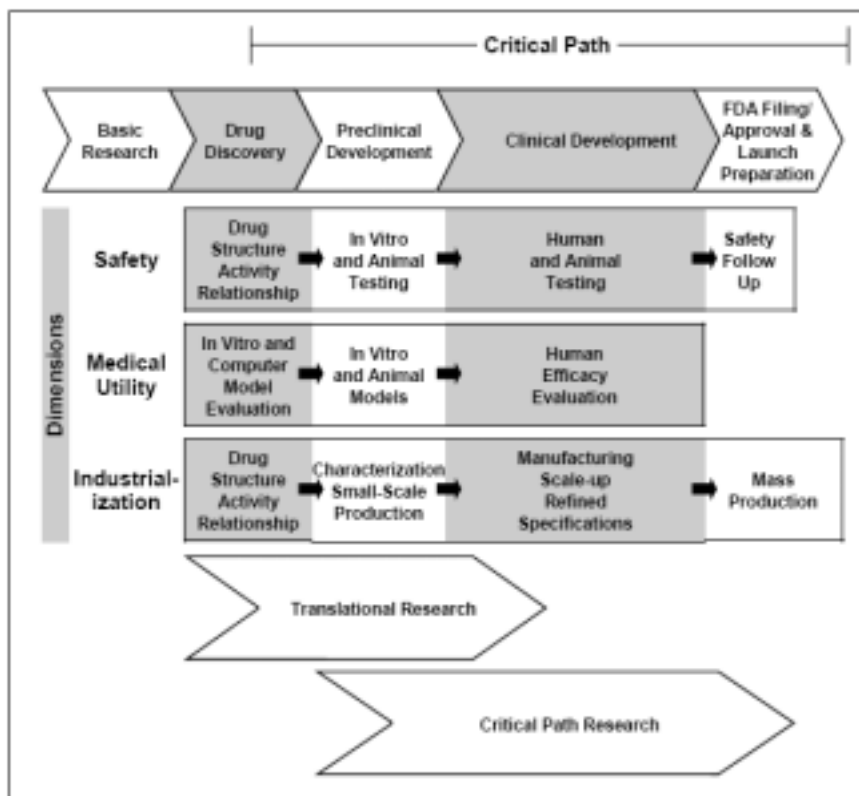
式。這類的公司利用網站提供受試者與醫生進行臨床試驗與發展中療法的相關資訊，這些資訊與服務都免費提供在網頁上。受試者招募一直以來都是臨床試驗中重要的議題，但未來可能會走向更加專業化，包括新的以生物與基因為主的治療方法將會需要更為特定的受試者族群。目前已有一些成功的公司整合了這些服務，他們為顧客提供了一些加值的服務，如在藥物探索部分的臨床資訊 (clinico-informatics)或其他有用的資訊可以提供作為藥物開發過程以外的參考。

## 二、關鍵成功因素

醫藥研發服務產業的專業分工體系在國外已發展多年並趨於成熟，主要為提供製藥、生技與醫療器材產業和研究機構在研究上的協助，亦即藥物由研發到上市的一切服務，可免除各單位因某些階段性研發工作而投入過多人力及設備，近年來資訊技術的發展也對臨床試驗產生了極大的衝擊，醫藥研發服務產業也可追蹤並分析大量的臨床及臨床前試驗數據，進而節省臨床試驗的時程。基本上，製藥及生技廠商利用醫藥研發服務的目標都是一樣的，即為新的、更好的藥品取得許可，並儘速上市獲利。

美國食品藥物管理局在 2004 年時提出一項 Critical Path Initiative 計畫 (FDA, 2004)，主要進行各項分析工作用以解決產品線的問題(pipeline problem)，希望能藉此準確的指出哪些創新性方法以及新興技術的產品開發領域將能使藥物的研發效益達到最大。其中提到 Critical Path 是橫跨科學與技術的面向，同時並將產品由研發推展至商業的行銷，其中特別指出三項重要考量因素，包括確保產品的安全、證明產品的功效以及產業化。而我們也發現，由 FDA 所提出的這項計畫內容中所提及的各項重點，正巧都為醫藥研發服務產業的產業核心能耐，同時也是製藥產業仰賴這些受託研究機構，執行各項合約研究計畫的

主要原因。



資料來源：FDA CDER (2004)

圖 2-12 Critical Path 的示意圖

表 2-6 Critical Path 的三大特點

Dimension	Definition	Examples of Activities
<b>Assessing Safety</b>	Show that product is adequately safe for each stage of development	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preclinical: show that product is safe enough for early human testing</li> <li>• Eliminate products with safety problems early</li> <li>• Clinical: show that product is safe enough for commercial distribution</li> </ul>
<b>Demonstrating Medical Utility</b>	Show that the product benefits people	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preclinical: Select appropriate design (devices) or candidate (drugs) with high probability of effectiveness</li> <li>• Clinical: Show effectiveness in people</li> </ul>
<b>Industrialization</b>	Go from lab concept or prototype to a manufacturable product	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design a high-quality product                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physical design</li> <li>- Characterization</li> <li>- Specifications</li> </ul> </li> <li>• Develop mass production capacity                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manufacturing scale-up</li> <li>- Quality control</li> </ul> </li> </ul>

資料來源：FDA (2004)



委外服務的市場會持續不斷地成長，從早期的藥物探索到上市後的服務，實際上，大型藥廠將許多的工作委外的趨勢會一直繼續著。主要的受託研究業者也會持續擴展其服務範圍，並槓桿他們的存在關係以產生更大的收益，甚至嘗試建立或擴增包括個別產品、產品線或是整個治療範圍等發展。許多醫藥研發服務產業也朝向具備特定疾病治療藥物之專業能力，並擴大服務範圍以增加營收與平衡風險。

因此我們將醫藥研發服務產業以委託者與受託者兩者的角色進行分析，連結兩者的是合約，內容為執行研發工作，委託者擁有產品的所有權，而受託者則是據以執行各項研發工作。因此委託者係將「研發」工作委託給受託者執行，而受託者則是提供執行研發工作的「服務」給委託者，所提供的服務則包括代表委託者與人體試驗委員會、試驗主持人、受試者、試驗地點、藥物審核單位等進行溝通與協調，所以醫藥研發服務產業所必須具備的主要技能為執行受託的研發工作，但其營運的模式則為提供服務。而服務業的最主要精神便是顧客的滿意度至上，因此，整個委外及醫藥研發服務產業成功的關鍵在於擁有良好且開放的溝通技巧，必須能彼此保持高度的尊重，特別是在法規部分，這是在人與科學之間的整合與團隊合作(Lissinger, 2004)。

一份由 CenterWatch 公司所進行的調查報告(Relationship Quality Survey)，針對委託者、受託研究機構與試驗場所間的合作關係進行調查研究(Center Watch, 2004)，發現近年來在受託研究機構與試驗場所的合作過程中，給予的品質評價並沒有太大的改變，依舊有將近 60% 的試驗場所給予受託研究機構優與佳的品質等地，但表現較差的等地則有稍微的增加。在細究各項評量因素中，受託研究機構的專業表現(professionalism)最受肯定，而在研究經費的核發過程則為試驗場所較為不滿意的部分。至於試驗場所對於受託研究機構的規模大小，有 80% 的試驗場所認為其規模大小並無差異，而9%的試驗場所較傾向於

與大型受託研究機構合作，另外有11%則傾向於與小型或利基型受託研究機構合作。



圖 2-13 受託研究機構與試驗場所間的合作品質評量



圖 2-14 受託研究機構的工作表現評量