

生技學名藥產業發展趨勢分析

台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 劉翠玲

自 1982 年美國 Genetech Inc. 利用基因重組大腸桿菌生產人類胰島素 Humulin 成功上市後，正式開啓生技藥品的光輝時代。但從 1982 年至今已超過二十年，預期許多暢銷生技藥品在近幾年將面臨專利到期問題，伴隨而來則是學名藥的興起。生技學名藥(follow-on biologics，又稱 biogenerics 或 biosimilars)的審查機制成爲生物科技產業最蓬勃的美國國會和 FDA 近來重視的課題，由於生技藥品多以生物細胞生產，隨著生產系統的不同，所產生之化合物不論是結構、活性，甚至是純化情形都難以與原有專利藥一致，是故在治療效果上大相逕庭。故在生技學名藥的法規建置上，是否可沿用早年(1984)所建立的 Hatch-Waxman Act (註 1)？又生技學名藥的加入對於製藥產業的影響爲何？值得從各項層面加以探討。

1. Hatch-Waxman Act 與生技藥品

Hatch-Waxman Act 對於化學學名藥產業最重要的推動，即簡化了學名藥的上市程序(Abbreviated New Drug Application, ANDA)，當一新藥專利屆滿後，其他藥廠即可依據相同的化學成份製造藥品，在經過生物相等性試驗(bioequivalence)後，便可取得藥品上市許可證。雖然 Hatch-Waxman Act 提供學名藥快速通關進入市場的方法，但卻不適用於生技藥品。生技藥品係受到「Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)」及「Public Health Service Act (PHS Act)」管理，其立法基礎與 ANDA 迅速通過學名藥上市的規定不相同。故 FDA 是否可對生技學名藥採用 ANDA 審查程序，需要美國國會與 FDA 根據生技藥品特性，包括科學面及法規面，訂立出更適切的標準審查程序。

2. 化學藥品與生技藥品的產業經濟分析

(1) 研發、製造成本之投入

根據文獻回顧發現，每個生技新藥經過臨床前階段、臨床試驗及通過 FDA 審查之整體研發成本約 5.59 億美元，化學新藥的研發成本則約 6.72 億美元。若以審查規範面檢視生技學名藥，可知生技藥品一旦使用不同細胞株或生產設備都可能產生不同有效性與安全性問題，故臨床試驗的證明成爲生技學名藥獲得核准的必要步驟，雖生技學名藥的開發廠商不需經歷似專利藥執行過的大規模臨床三期試驗，但相對小規模的數百人試驗，也可能花費數百萬元及數年的時間。根據一歐洲曾核准過的生技學名藥案可知，學名藥廠商估計約花費 1-4 千萬美元，才可完成生技學名藥審查程序，相對於化學學名藥的研發成本約僅 1-2 百萬美元來證明生物相等性。

另生技製藥較化學製藥有較高的生產製造成本，顯示利用發酵或動物細胞生

產藥品在生產上面臨較多挑戰，相對地化學製藥的生產製程較為明確。估計生技學名藥在廠房建造、生產設備、人力資源等成本投入，平均約需 3-5 年建置完成且花費 2.5-4.5 億美元，另生產製造設施建置的投資更要早於臨床試驗，這對有意投入開發的廠商是一大負擔，而對 FDA 在制定生技學名藥發展規範時，「產品製程特異性」將成為不論在法規或智財觀點上重要考量因素。

(2) 市場規模與產品利潤

生技藥品的銷售分佈是極度不平衡的，意即相對少數的產品掌握大部分的市場與營收。計算 1982 到 1994 年上市的 30 個生技新藥，約有 15 個掌握 2002 年全部生技藥品營收的 70%，故預期銷售前十名的生技藥品將成為學名藥廠商的標的；然而，投入化學學名藥的廠商數目則是與品牌藥品銷售規模有相對關係。此外，成熟的生技公司與製藥公司擁有相似的產品毛利率，儘管二者費用分佈不全然相同，生技公司有較高研發/營收比，且多數生技公司是不賺錢的，故生技製藥與化學製藥產業結構是非常不同。

而比較二者在通路系統與整體價值鏈，多數的化學藥品屬於口服，可透過零售或網路訂購方式取得，這使得學名藥廠商產生有關銷售收入的誘因而加速進入學名藥市場一同競爭。相對地，生技藥品多是以注射或灌輸方式進入人體，故施行地點受限於醫院、醫療診所或可在藥局執行的注射產品，病患使用便利性受限。另二種藥品不論在補助機制、銷售價格與利潤空間上，也對學名藥廠商產生不同的誘因，而有不同商業模式形成。

3. 法規與市場環境的變化趨勢

法規環境、科技與生產製造的技術、市場接受度與競爭度等因素，皆影響著生技學名藥產業的發展。以美國地區而言，除非國會修改 PHS Act 並為生技學名藥創造一審查流程，才能吸引許多潛力廠商投入臨床試驗。然以現實面來看，對某些已通過 FD&C Act 審查的生技藥品如人類生長荷爾蒙(hGH)或重組胰島素，早有許多競爭者在 NDA 階段，但在進入市場成本高且價格競爭有限等條件限制下，學名藥上市速度緩慢。2006 年 6 月 FDA 通過 Sandoz 的 hGH 藥品-Omnitrope，FDA 明確指出該產品是依照 FD&C Act，在明確的活性機制與可輕易的被現存技術辨識下，審查通過該活性物質，但此案不能設定為其他審核案的先例，且 Omnitrope 並不被 FDA 認為與現有市面上產品在治療疾病上，有生物相等性與產品替代性。隨著生技製藥產業擴展與成長，預期美國國會將會為生技學名藥設定一標準審查過程，同時有關產品安全性的議題，也將提供 FDA 一個重要的解釋以決定任何臨床試驗的廣度，與作為審查標準。

此外，隨著生技藥品核准的數目增加，生產製造產能可能將達到飽和，預期有潛力生產生技學名藥廠商需進行大規模投資設備，以利市場競爭，但對多數廠商的公司財務上是一大負擔。未來學名藥製造產業將進入整合情形，只有少數根基良好的公司才可承受開發過程的成本支出和風險。在市場接受度和競爭不確定

性方面，包括對品牌藥品的替代率、補償體系和市場行銷費用將鼓勵替代產品的增加。但短期而言，使用者面對生技學名藥仍抱持謹慎的態度，需直到累積足夠臨床使用數據，來佐證生技學名藥的確具有生物等同性，才有可能改變使用上得習慣，尤其是在醫師群和特定疾病領域需大量使用生技藥品的病患群，他們掌握著市場對生技學名藥的需求因子，是故生技學名藥仍需建立名譽品牌以獲取或維持市場占有率。

綜合上述，受限於法規的保守、相對的市場進入障礙高與市場對生技學名藥的接受度等因素，可發現短期內生技學名藥產業的競爭性有限。相對於一個化學學名藥至少同時存在十家競爭者的情形，藥品價格一開始便達到長期的邊際成本，對生技學名藥市場是需要較長的時間醞釀，這些因素未來都將可能成為生技學名藥產業發展的阻礙。以法規長期的觀點來看，產業環境的建構將有賴立法機構與執行單位審慎考量各項層面，在保障智慧財產權與增加市場效率間取得平衡，如此才可令生技公司願意持續創新，並刺激生技學名藥公司投入藥品市場，造福並保障人民的健康與福祉。

註 1：美國政府於 1984 年頒布的聯邦法案，立法主要目的在於促進市場競爭與專利強度，該法案鼓勵學名藥產業發展，同時也補償專利申請廠商因藥物審查過程而損失的時間利益。

資料來源： Grabowski H., Cockburn I., & Long G. (2006) The Market For Follow-On Biologics: How Will It Evolve? *Health Affairs* 25(5): 1291-1301.