

# 發現製藥新藍海— 高技術門檻藥物開發趨勢 論壇報導

撰文/譚中岳·劉依蓁

為促使我國在全球生技醫藥產業供應鏈中扮演關鍵地位、強調生技醫藥發展以研發與製造並重，行政院會通過修正法案《生技醫藥發展條例》。因應我國政策發展並針對國際生技醫藥產業重要趨勢，應從全球高技術門檻藥物現況與趨勢，深入探討我國的製藥產業的新藍海。據此，為增加藥品價值、提升製藥競爭力，應將「創新技術平台」納入《生技醫藥發展條例》，鼓勵廠商透過創新技術平台或創新製劑技術進行藥物開發與生產。

台灣經濟研究院生物科技產業研究中心於 2021 亞洲生技大展在 2021 年 11 月 5 日假南港展覽館 2 館舉辦「發現製藥新藍海 - 高技術門檻藥物開發趨勢論壇」，本次論壇邀請到經濟部工業局呂正華局長致詞，主持人台灣經濟研究院孫智麗所長引言報告，揭開論壇序幕。本次論壇邀請美國韌力生物科技公司楊育民創辦人副董事長針對生物科技製造技術趨勢和挑戰進行開幕演講，並安排台灣高技術門檻藥物開發之專家與業界分享藥物開發經驗與產業趨勢，由國衛院感染症與疫苗研究所劉士任副所長介紹核酸藥物的開發及包覆技術應用、前醫藥品查驗中心高純琇執行長分析特殊劑型藥品的開發現況與策略、台灣東洋胡宇方副總經理分享微脂體劑型用於藥物開發上的經驗、益得生技吳維修總經理分享吸入劑型藥品開發現況，最後由富蘭克林華美投



經濟部工業局 呂正華局長致詞

信廖昌亮資深基金經理人剖析全球生技醫藥投資的大趨勢。與會來賓近 100 位，其中以醫藥開發廠商為主，其次為學研單位及創投公司。

工業局呂正華局長致詞時表示，近期立法院進行生技醫藥條例修改條文的聯審會議，已新增新劑型、再生醫療、數位醫療、精準醫療等項目，創新技術平台目前也規劃納入，保留 25% 的投資抵減比例，並考慮提高，但是針對各技術的定義尚待討論溝通。從《生技新藥產業發展條例》修正為《生技醫藥產業發展條例》，會更符合現今的產業技術發展趨勢。透過今天的會議讓與會者了解國內發展的重要技術，由全球高技術門檻藥物現況與趨勢，探討台灣製藥產業新藍海。



台灣經濟研究院 孫智麗所長

台灣經濟研究院孫智麗所長的引言報告中指出，2020 年全球藥品市場規模估計將達 1.5 兆美元，學名藥約占 1/3，整體市場呈現逐年成長的趨勢。除了新藥外，專利過期的特殊劑型藥品，如微脂體藥物，技術上有一定的難度，穩定性及量產的生產技術門檻很高，國際上能提供與原廠品質相同的藥廠屈指可數，市場競爭程度相對低，深具藍海特質的開發價值及市場潛力。

微脂體藥物其技術上具有一定的難度，而國外將這樣的藥物稱為非生物性複雜藥品 (Non-Biological Complex Drugs, NBCD)，是介於小分子藥物和蛋白質藥物之間的藥品，這些藥品具有非同質性分子 (non homo-molecular) 結構，其療效與製程和劑型有高度相關。而此類的學名藥品會因製程上些許的差異而產生結構略為不同但療效卻為相近的藥品，這是台灣已具備且可創造跨國合作案的優勢技術。舉例來說，Octreotide LAR 在專利過期後，長達四年並沒有學名藥上市，東洋攜手國際藥廠合作開發 Octreotide LAR 困難學名藥，簽約金及里程碑達成金高達 500 萬美元。孫智麗所長亦表示，除了學名藥的開發外，全球爆發新冠疫情後，各國都努力研發疫苗，目前最熱門的 mRNA 疫苗，便是採用 Lipid-Nano-Particle (LNP) 載體包覆劑型，要是沒有 LNP，就不會有 mRNA 疫苗產生，這項技術也應



美國韌力生物科技公司 楊育民創辦人副董事長

獲得重視。

## 生物科技製造技術趨勢和挑戰

### 美國韌力生物科技公司 楊育民創辦人副董事長

美國韌力生物科技公司楊育民創辦人副董事長針對生物科技製造技術趨勢和挑戰進行分享，全球生技產業每年成長 6.4%，2021 年已經突破 1 兆美元，其中很多先進的藥品只用在歐美等西方國家，使用的人數不到 2 億人，生物技術還有很多發展空間，目標要讓全世界人都能使用到合適的藥品。過去兩年因為疫情關係，讓 mRNA 技術在疫苗應用上加速發展，過去一年時間全球對 mRNA 技術的投入，超過了前十年努力，台灣一定要發展 mRNA 藥物平台技術，不僅是為新冠疫苗的發展，主要是後續的其他藥物開發應用。mRNA 技術重要性是其快速的特性，是一種化學合成技術，優勢在於製造過程快速，不需要額外培養細胞，此外，關鍵技術 *In Vitro* Transcription (IVT, 體外轉錄) 與 Lipid Nano Particles (LNP, 脂質奈米顆粒) 都適合台灣來發展。而在細胞療法部分，最先進的 CAR-T 細胞治療目前面臨最大的挑戰是價格太貴，未來可以透過節省製程的人力與時間改善，期待可以降低成本來降低治療的費用。依據過去經驗，生物相似性藥品 (Biosimilar) 和非生物性複雜藥品 (NBCD) 等高技



論壇與會盛況



國衛院感染症與疫苗研究所 劉士任副所長

術門檻藥物通常在專利過期後價格可以維持四到五年，對於開發者來說具產業效益。

目前全球單株抗體藥物超過 100 項，2003 年全球生物藥只有 12 項，2014 年到 2020 年之間，單株抗體藥物上市的數量超過以前的八成。主因是從 1998 年到 2001 年之間，各國大型生技公司達成建立「Industry Consensus Standards (產業共識標準)」，意謂各公司若要打造生技藥廠，規格最好能一致，如此任何一家公司藥品開發失敗時，這家公司閒置的廠房也可協助其他公司生產藥品，這是台灣目前可以參考的做法。

台灣要創造新的護國神山，生技產業要聚焦、要合作、要快速、要冒險、要人才。從過去藥品開發經驗來看，每個技術平台都會面臨智慧財產權狀況且過程相當複雜，但在趨勢浪潮下，還是得進入領域與學習。要打造成世界級生醫產業，要具備五大條件，包括開發生物科技製造技術、CDMO (委託開發與製造)、鼓勵開發新技術平台、融合自動化高科技，以及培養開發人才並鼓勵誘因制度。台灣生技具發展潛力，產官學醫界須整合打造國家隊，建置如 mRNA 等創新技術平台，才能與國際交流打世界盃。

## 核酸藥物的開發及包覆技術應用

國衛院感染症與疫苗研究所 劉士任副所長

國衛院感染症與疫苗研究所劉士任副所長分享核酸藥物的開發及包覆技術應用之經驗，劉士任副所長表示 DNA 疫苗是近年疫苗產業裡面重要的技術平台，特別是在應付緊急疫情時，可以凸顯快速開發，快速進入臨床試驗的特性。目前疫苗研發平台，包括核酸疫苗、肽類疫苗、重組病毒疫苗及次單元疫苗等四種，而核酸疫苗中的 DNA 疫苗具有快速生產的優勢，以人工合成新冠病毒 DNA 後，就可透過大腸桿菌大量培養製作疫苗，整體研發時間比其他疫苗研發快 3 個月，目前動物實驗結果也證實可以有效中和病毒抗體，在市售產品部分，2021 年 8 月印度公司 Zydus Cadila 即開發出全球第一個用於 Covid-19 的 DNA 疫苗。在 mRNA 疫苗中，如 Moderna Therapeutics、CureVac 和 BioNTech 都是全球知名大廠，而 mRNA 的生產，可分為三個步驟，包括了 DNA 模板的生產、體外轉錄和 Lipid Nano Particles (LNP, 脂質奈米顆粒) 包覆，而 mRNA 疫苗成功關鍵因素包括了 mRNA 的序列設計和 Lipid Nano Particles 的劑型開發。國衛院感染症與疫苗研究所已建立生物製劑廠，Covid-19 的 DNA 疫苗在臨床前試驗階段，未來 mRNA 疫苗發



台灣東洋 胡宇方副總經理



國立臺灣大學藥學專業學院 高純琇教授

展的挑戰包括疫苗的副作用、溫度安定性、長期安全性以及關鍵原物料的生產。

## 微脂體劑型用於藥物開發現況

### 台灣東洋 胡宇方副總經理

台灣東洋胡宇方副總經理介紹微脂體劑型用於藥物開發現況，胡宇方副總經理說明目前各微脂體平台發展蓬勃，原本只能包小分子，現在已經發展出能夠包大分子，未來微脂體的產品將會更為豐富。新冠疫情的爆發，讓 Lipid-Nano-Particle (LNP) 技術被重視，這次如果沒有 LNP，mRNA 疫苗也不會有，現在兩個取得緊急授權使用核准的 mRNA 疫苗，便是採用 LNP 載體包覆的劑型，微脂體平台難度很高，製程相對於一般製劑相當繁複，並涉及稀有原物料的取得，橫跨許多專業領域，需要專屬的製造設備，在藥物開發及配方篩檢時，大致都須依賴動物試驗的協助，除非專門有 40~50 個研發人員，否則要穩定量產是一件事情相當不容易的事。

東洋投入超過數億元、花了 20 餘年時間進行微脂體的開發，現有微脂體技術開發、量產能力，除了有國際大廠代工經驗之外，又握有可降低副作用、控制藥物緩慢釋放的微球劑型藥物傳輸技術 (Drug Delivery System, DDS)，為國際藥廠爭相與東洋合作的原因。

東洋產品利用微脂體與微球體為技術平台，和國際大廠合作拓展歐美市場，其中微脂體的產品包括抗腫瘤藥物 Pegylipo、抗感染藥物 Lipo-AB 及多發性硬化症藥物 Enx-201，微球體藥物則為 Octreotide，是治療功能性神經內分泌腫瘤、肢端肥大症的第一線用藥，這些成果陸續將在未來 1~3 年內陸續顯現。

## 高技術門檻藥物開發法規策略

### 國立臺灣大學藥學專業學院 高純琇教授

國立臺灣大學藥學專業學院高純琇教授分享在醫藥品查驗登記中心擔任執行長期間對高技術門檻藥物開發法規策略的觀察，高純琇教授指出複雜性藥品 (Complex Products) 的藥物法規近年在國際上很常被提出來討論。美國 FDA 已經把 Complex products 特別列出，包括複雜的活性成分、劑型、藥物傳輸途徑、劑量、藥物結合設備的組合 (Drug-Device Combinations) 等藥物。liposome 劑型的藥物其實在 1960 年代即開始發展，直到現在還常被用在各種藥物的開發，若用在學名藥的開發，則需達到有效成分相同、藥物相等性和生物相等性，具有一定的門檻技術，此外，如何建立分析方法也相當重要。目前美國核准六項 liposome 劑型藥物，其中一個就是台灣開發的產品。



益得生技 吳維修總經理



前富蘭克林華美投信 廖昌亮資深基金經理人

美國 FDA 在 2007 年發展出 Product-Specific Guidance(PSGs)，可提供藥物開發公司在開發特殊劑型學名藥時，該完成哪些生物相等性研究的詳細資訊，以作為申請程序的資料。截至 2021 年 6 月，已公布接近 1,900 個 PSGs 的相關訊息，可提供開發者參考，未來可以在此基礎上，開發更多新藥，醫藥品查驗中心可以提供廠商新藥開發的諮詢輔導。

## 吸入劑高技術門檻製藥領域

### 益得生物科技 吳維修總經理

益得生物科技吳維修總經理針對吸入劑產品開發進行經驗的分享，益得公司在 2005 年購入百靈佳股格翰 (Boehringer Ingelheim) 的吸入劑新竹廠，開始投入吸入劑產品開發。吸入劑的是透過肺臟吸收的方式給藥，吸收面積高達 100 平方米，肺臟結構較為特殊，跟腸胃道吸收不一樣，腸胃道沒吸收完會跑到肝臟代謝，而透過肺臟吸收的藥物沒吸收完會進入血液，人體吸收率接近百分之百，因此給藥的劑量較低，給藥量落在  $\mu\text{g}$  範圍，遠低於其他途徑之  $\text{mg}\sim\text{g}$ 。另外，在開發吸入劑藥品，應根據目的不同考量裝置 (device) 設計開發，所使用的裝置，如噴頭、啟動器、容器之設計及使用材料表面塗層處理都會個別的影響藥物表現。

吸入劑的法規門檻，包括普遍使用於其他劑型

的藥物溶離試驗尚未有公認之客觀試驗方法，容易造成不同審查者有不同之要求水準。此外，歐洲、美洲、中國或日本等對相關查驗登記資料要求準則規定不同，如要同時進入歐洲或美國等國際市場，需有不同之藥物技術資料及臨床試驗額外投資。

## 全球生技醫藥投資的大趨勢

### 前富蘭克林華美投信 廖昌亮資深基金經理人

前富蘭克林華美投信廖昌亮資深基金經理人分享全球生技醫藥投資的大趨勢，其中廖昌亮資深基金經理人表示微脂體技術很困難，如何把有效成分包進去，又能夠緩慢的釋出是一個困難點，此外穩定量產也是一個門檻，除了藥劑混合的問題之外，隨著產量大小的不同，需要調整參數，但是調整參數後，並不代表能生產出成功的藥品，技術門檻相當高，在技術發展上，mRNA 如何運用微脂體技術將會成為未來的趨勢。

在改良型新藥方面，近年來美國通過 505(b)(2) 新藥審查的件數逐漸提升，而在創新藥物技術，包括基因療法、細胞療法、核酸藥物、抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugates, ADCs)、疾病創新治療靶點、委託開發暨製造服務 (Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO) 等，建議台灣業者可結合既有的學名藥產業與醫學中心執行

臨床試驗的能量，由市場面、醫師處方、提高給藥順從性來發想改良型新藥的點子，配合目標市場的法規面，逐步評估可行性。

## 結語

本次論壇正逢 2021 年行政院會通過《生技醫藥發展條例》修正草案，並修正法案名為「生技醫藥產業發展條例」，新修正案目前尚在立法院討論當中，但我國生技醫藥條例對藥品適用範圍過於侷限，高技術門檻平台的藥物無法受到獎勵，因此，為增加藥品價值、提升製藥競爭力，建議應將「創新技術平台」納入《生技醫藥發展條例》，鼓勵廠商透過創新技術平台或創新製劑技術進行藥物開發與生產。期待透過法規修正，創新平台技術能夠受到重視，我國生技產業將會有新面貌，成果遍地開花，並快速和國際接軌。

## 後記

2021 年 12 月 21 日立法院三讀通過《生技醫藥發展條例》修正案，新法除了將再生醫療、精準醫療、數位醫療、新劑型製劑、受託開發製造(CDMO)之外，也新增「創新技術平台」納入租稅優惠適用範圍，創新技術平台是藥物開發的關鍵，品項須通過審核，具有高度研發風險、關鍵性、創新性的產品或技術，如莫德納、BNT 疫苗的開發。須要有 LNP 脂質體將核酸包覆，目前確實有公司進行 LNP 技術的開發，可以提供給 mRNA 疫苗使用，即可納入適用範圍。

AgBIO

譚中岳 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 副研究員  
劉依葵 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 副研究員

**發現製藥新藍海**  
**高技術門檻藥物開發 趨勢論壇**

2021 / 11 / 05 台北南港展覽館2館7樓701-B會議室

主辦單位：台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心

貴賓與講者大合照：由左至右依序為前富蘭克林華美投信 廖昌亮資深基金經理人、益得生技 吳維修總經理、台灣東洋 胡宇方副總經理、經濟部生技醫藥產業發展推動小組 吳忠勳主任、經濟部工業局 呂正華局長、台灣經濟研究院 孫智麗所長、國立臺灣大學藥學專業學院 高純瑋教授、國衛院感染症與疫苗研究所 劉士任副所長