

新醫藥開發暨產業菁英講座

善用台灣新藥證書，推動台灣生技醫藥產業化及國際化

王長怡博士/董事長（99年12月20日）

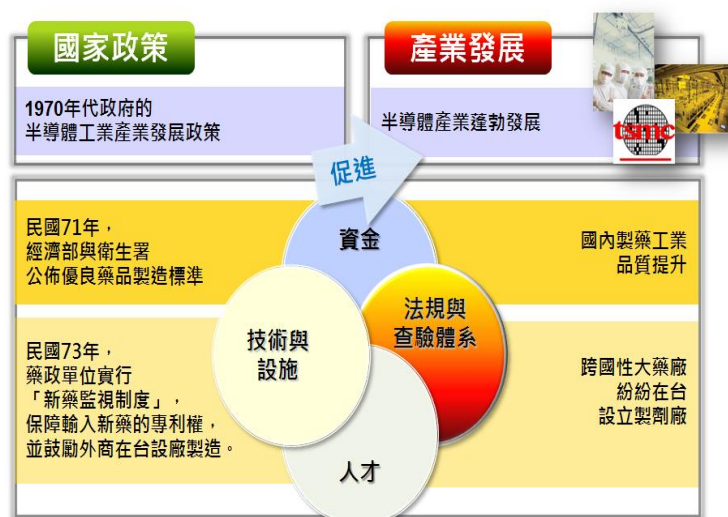
聯亞生技科技股份有限公司

台灣推動生技醫藥產業已有30年，目前的成果與國人的期待仍有一段落差。到底我們的策略出了什麼問題？要如何才能近期看到顯著的生技醫藥產業化及國際化的成效？講者與大家分享二十多年來從事生技醫藥產業的經驗。

任何產業成功的產業化，都和政府的政策息息相關。這些政策涵蓋人才、技術/設施、資金等相關的法令(圖一)。例如1970年代台灣政府選定半導體工業為接續之產業發展目標，即運用許多有效的政策以解決人才、資金、技術/設施及法規面上的諸多瓶頸，這些措施包括將隸屬於中油的聯合工業研究所、礦業研究所及金屬工業研究所改制為財團法人工業技術研究院(工研院)，選定人才至美國RCA公司接受半導體訓練，將技術引進至工研院及成立科學園區，成立創投基金，支持興建半導體工廠及公司成立，這些有效的政策，成功地推展出台灣的半導體及目前的3C產業。

因此，成功的製藥產業發展也需要在人才、資金、技術/設施與法規面上推施有效的產業政策。但和3C及其他消費性產品很大不同地方，製藥產業的發展受限於產品法規與查驗體系甚多，簡單的說醫藥產品沒有政府藥政法規單位的上市核准，是無法進入市場進而啟動產業發展。因此，對製藥產業而言，藥證是進入市場的通行證，缺乏大量的藥證，很難形成具規模的產業。

圖一、政府政策主導產業發展



回顧台灣新藥/生物藥品發展策略

為突顯出台灣生技新藥產業發展策略的問題點，我們以與台灣各方面較為相近的國家—南韓，做為比較。台灣與南韓在發展生技新藥所需要的人才、資金、環境建構上都有看似大同小異的政策做為指導，但是執行 30 年後的成果，卻有明顯的落差。圖二列舉兩國在新藥產業發展發展政策上的異同，圖二顯示南韓於 2000 年投資 10.8 億美元，志在將 KFDA 能力提升至 USFDA 相同，從這項政策目標可看出，南韓在產品審查及查驗上之企圖心及積極性，這是兩國在新藥產業發展發展政策上很大的不同點。

圖二、台灣與南韓新藥產業發展發展政策比較

	台灣	南韓
1982	行政院將生物技術列為八大重點科技之一。	南韓科技部首次將生物技術納入國家研發規劃中。
1983		『生物技術促進法』正式實施。
1994		開始實行為期14年之Biotech 2000計畫。
1995	行政院通過『加強生物技術產業推動方案』。	
2000		南韓衛生保健部投入 10.8億美元 發展「健康與醫護技術提昇」十年計畫，目標是使 KFDA在2010年達到與USFDA相同水準 。
2002	行政院核定『挑戰2008:國家發展重點計畫』，將生物技術列為兩兆雙星產業之一。	
2006		規劃完成Bio-Vision 2016計畫，是2006-2016期間指導推動南韓生物技術發展的國家政策。
2007	立法院通過『生技新藥產業發展條例』。	
2009	行政院公佈推動『台灣生技起飛鑽石行動方案』。	
2010		知識經濟部研擬公佈「促進Biosimilar全球出口產業化策略」。

觀察台灣政府在製藥產業推動之各時期重點，發現從 1970 至 1990 年，以推動專利過期學名藥為主，此階段為學名藥成長期，但在 1990-2000 年期間，政府效仿電子產業推動模式，陸續成立了生技中心以及藥技中心，希望其扮演推動新藥/生技藥品產業發展的角色，但是以財團法人研究單位推動的模式**缺乏了私人企業以產品為導向的開發精神及動力**，因此並沒有在該時期帶出任何新藥/生物藥品上市，計畫培養的新藥及生物藥品，卻沒有如期地於 2000 年時成為接續製藥產業發展**第二棒**的角色，顯示我國的新藥/生物藥品發展策略上出了極大的問題。從市場成長數據來看，我國藥品市場從 1980 持續成長，但到 2000 年市場已至飽和，成長率快速下降，這個結果顯示，1970-1980 年代發展學名藥的政策是成功的，但接棒的新藥及生物藥品卻沒有成功於 2000 年接續**第二棒**的功能，

這意謂 1990 年代的新藥/生物藥品發展策略，存在極大的問題，而我們的新藥/生物藥品產業仍繼續承受這個苦果(圖三)。

圖三、台灣製藥產業各時期發展重點

台灣製藥產業各時期發展重點



我國製藥業經50餘年發展，目前仍以生產專利過期的 **學名藥為主**，產品創新性有限，市場多仰賴進口藥品，**國資廠市占率只有約1/4**，外銷能力薄弱。

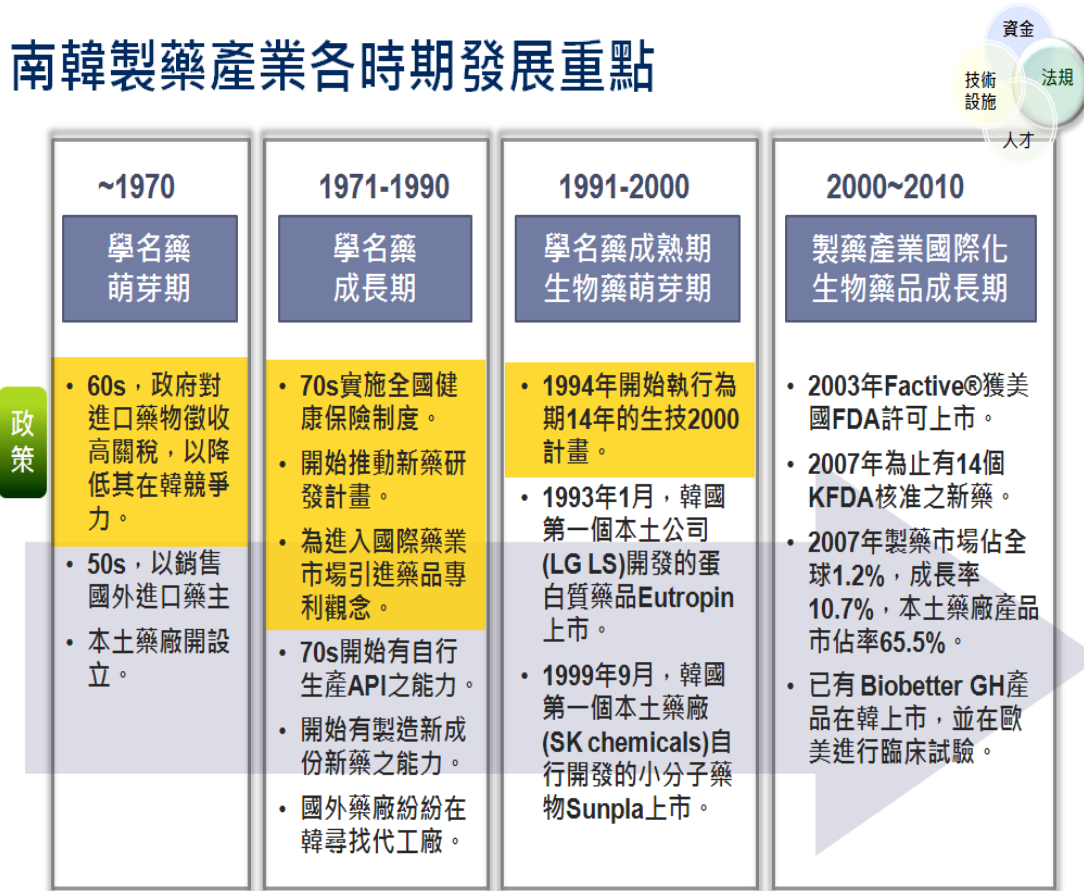
	~1970	1971-1990	1991-2000	2000~2010
	學名藥萌芽期	學名藥成長期	學名藥成熟期	製藥產業成長停滯
政策	<ul style="list-style-type: none"> 1959年頒佈製藥工廠設廠標準。 藥品需求大，國資藥廠開始設立。 國外藥廠開始來台設廠。 	<ul style="list-style-type: none"> 80年代，開始推動生技為八大重點產業。 1982年，衛生署公布優良藥品製造標準。 政府積極整頓與外資藥廠技術協助下，生產技術逐漸提升。 1984年生技中心成立。 	<ul style="list-style-type: none"> 推動『加強生物技術產業推動方案』。 國內藥廠的品質逐漸提升。 1994年藥劑中心成立。 1995年全民健康保險制度實施。 	<ul style="list-style-type: none"> 生物技術列為兩兆雙星產業之一，並有『生技新藥產業發展條例』、『台灣生技起飛鑽石行動方案』推動措施。 因應加入WTO開放藥品進口政策，與全民健保政策使行銷通路與市場佔有率重分配，國內藥廠開轉型。 國內藥廠始以併購、合資、策略聯盟方式拓展國際市場。 2007年製藥市場佔全球0.5%，本土廠市占率僅佔23%，市場成長率6.4%，持續下降。

反觀，南韓的製藥產業同樣萌芽於 1970 年代 (圖四)，歷經 1970-1990 年代之成長，在 2000 年代成熟，並且於 1999 年已有本土自行開發的小分子化學藥上市，到了 2003 年，甚至已有獲 FDA 核准的小分子藥物。其 2007 年醫藥市場的成長率 11%，高過台灣的 1.6%，也高過全球。另一方面，台灣本土的藥品僅占台灣市場 23%，韓國卻已由進口依賴轉至自給自足，本土藥品占市場達 65.5%，遠高於台灣。目前台灣的 200 多家製藥公司的產品仍多以學名藥為主，外銷能力薄弱，南韓卻已有 14 項自行研發的藥品在韓國核准上市，更有在 FDA 及 EMEA 獲准上市的新藥品及生物藥品，也有數個於歐美進行的臨床試驗例子。

在學名藥發展上，台灣的第一步算是成功的，但在新藥/生技藥品產業方面，台灣落後韓國十幾年。韓國早已於 1993 年核准第一張本土開發的生物藥品。從南韓的製藥產業發展成果顯示，南韓政府產業推動的策略及執行方案相當成功，讓每個時期推動的目標都能成功扮演接棒的角色。總結台灣在生物醫藥產業推動政策上主要的問題在於，台灣新藥/生技藥品政策落後南韓 15~20 年；其次，台灣的 DCB、藥技中心成立時，沒有以產品產業化〈product-oriented〉為中心發展的目標。並且，缺乏跨產業的大型投資於生技醫藥產業；再者，欠缺將藥物審查能力水準向 USFDA 水準看齊之雄心壯志，以至於生技創新藥物這部分在這些年都

沒有核准藥物上市。

圖四、南韓製藥產業各時期發展重點



LG Life Science 的例子，闡述本國藥證對於國際市場推展的重要性

LG Life Science 成立於 2002 年，為 LG 集團所投資，有足夠的資金規模支應新藥/生物藥品的發展。 LG Life Science 的發展領域包括：製藥、特殊化學及動物保健，在此我們主要分析其製藥發展部份。其新藥發展策略在於先以 KFDA 核准為第一步，接續以與國外公司策略聯盟的方式向國外發展，運用此先內再外的發展策略，成功地在生物相似藥品，BioBetter 及小分子新藥帶出產品。

Eutropin 是 LG 於 1993 年首次核准的本土開發重組人類生長激素產品，為了進入歐美市場，LG 於 1998 年開始提升生產設施規格到可符合歐洲與美國標準，2000 年和 BioPartners 公司簽訂授權與合作開發合約，2006 年成功將該產品以 Valtropin 的商品名推入歐盟市場，成為全球繼 Omnitrope® 後第二個生物相似性藥品，接著 2007 年也獲得 FDA 核准上市。本產品成為南韓首個自行開發、歐洲獲證之生技藥品，本土藥證和歐美藥證取得相差分別 13 及 14 年。

Declage 是長效性重組人類生長激素，是 BioBetter 代表，LG Life Science 於 2001 年和 BioPartners 合作，該藥品 2007 年於韓國首先上市，2009 年於歐美進行 phase III 臨床試驗，預估韓國證照和歐美證照取得相距於 5 年。顯示 LG Life Science 歐美取證能力已由 13 年縮減至 5 年。

Factive 是小分子新藥的例子。1993 年開始本土研發，1997 年和英國 Smith-Kline Beecham 公司進行全球臨床合作，2002 年獲 KFDA 核准，於南韓上市，次年獲 FDA 核准上市，國際藥證取得和本土藥證取得僅差 1 年。

這幾個 LG Life Science 的生物藥品於 2007、2008 年在韓國的銷售分別達 880 億及 1092 億韓元（約 1 億美元），成長率達 24%，這樣的本土銷售規模，已提供 LG Life Science 對內及對外的良好發展基礎（圖五）。

圖五、LG Life Science 之生物製品

LG Life Science 之生物製品(Selected)



產品名	藥物類別	適應症	首次上市時間	銷售額(10億韓元)	
				2007	2008/Q3
Eutropin™	rhGH	GHD	1993 in Korea	30	26.2
Declage™	Sustained release form of rhGH	GHD	2007 in Korea	3.0	3.2
Euvax B™	Vaccine	Hepatitis B	1993 (?)	17.5	22.4
Espogen™	rhEPO, expressed in Yeast	Anemia	1998 in Korea	13.5	10.8
Hyruan Plus™	Hyaluronic acid made by microbial fermentation	Degenerative arthritis	2005 in Korea	24.5	19.3
Follitrope™	recombinant follicle stimulating hormone (FSH)	Female infertility	2006 In Korea	NA	NA

Biosimilar 發展策略

台灣政府目前對於 Biosimilar 的藥政包括在 2008 年公告生物相似性藥品查驗登記審查準則，因為是以歐洲規範為基準，門檻頗高，但至少提供廠商一個發展的依據。此外，衛生署在今年預告一個生物相似性藥品查驗登技術資料審查重點草案，其中一個相當積極的鼓勵措施為，若開發公司在 102 年 12 月 31 日前提送生物相似性藥品查登文件者，可接受 placebo control trial 之臨床數據，這是政

府 (CDE) 相當進步的創舉，顯示我國在推動生物相似性藥品產業的決心與魄力，只是，這項美意與德政期間過於短暫，預測大多廠商都無法受惠。而我國在今年核准了第一張進口生物相似性藥品許可證，這個舉動將加劇國內生物相似性藥品發展的競爭，不利於國內生物相似性藥品的發展。

韓國早於 1993 年已核准第一張本土開發的生物藥品，目前韓國自行研發上市的生技藥品已有至少 4 個，主要是 biosimilar 產品，例如 EPO，interferon- γ ，Growth hormone，GCSF。在單株抗體生物相似性藥品方面，Herceptin 也已進入人體臨床試驗第三期。BioBetter 發展韓國也比台灣快，已有 GCSF 與 EPO 的 Biobetter 正在進行臨床試驗。另外，在蛋白質藥品生產設施上也已經有數十噸級的規模。反觀台灣，尚無任何生技藥品核准上市，生技藥品目前多處於人體臨床試驗第一期，生產蛋白質藥品的設施規模也只有 500L。令人畏懼的是韓國政府對於生技產業的推動的積極性，就在最近才又宣布「促進 Biosimilar 全球出口產業化政策」。其目標乃是要在 2020 年培植 5 間全球性企業，出口規模擴增至 100 億美元，達全球市占 22%，這個政策的企圖心非常遠大，而產業界也積極投入已有不錯的成果。

看完南韓的作法及成果，我們不禁要更積極反思我們的 Biosimilar 發展策略在那裡？台灣需要更多更積極的藥政措施與生技產業發展政策，以有效加速台灣新藥與生物相似性藥品的發展。過去，台灣生技製藥產業界的能力尚未成熟，而現在，已有一些已建置相當能力的公司，藥政法規單位應該要對這些公司有信心，並且以鼓勵的態度和這些公司共同合作，訂定有效的策略來促進生技產業發展：首先，藥證法規單位與製藥廠商要有攜手合作催生台灣新藥與生物藥品的共識；其次，TFDA 與 CDE 立即能做的事包括：參考美國『Fast Track designation』與 Accelerated approval』，建立特殊與重大疾病加速審查核准機制；延長「生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表」草案於 102 年之期限；以科學討論的方式，在平衡安全性、有效性及疾病患福祉下，積極核准新藥/生物藥品上市；積極協助新藥/生物藥品開發廠商，共同排解法規及上市困難；指導/協助國內業者在歐美國家進行臨床試驗與藥品上市註冊程序(圖五)。

圖五、TFDA 與 CDE 之角色

TFDA 與 CDE 之角色



產業界的努力：聯亞與 UBI 集團

UBI 集團在 1998 年時受經濟部邀請，回台成立聯亞生技。台灣雖然市場不大，卻擁有一些發展新藥/生物藥品的優勢，例如人才濟濟、基礎研究機構的研發能力佳、臨床醫師為數多且能力卓越、醫學中心密度高，醫療品質甚佳，以及擁有政府的產業發展政策支持。尤其台灣的臨床試驗環境與能力佳，品質有國際水平，因此臨床試驗數據應可為美國等先進國家接受，省略或縮小於美歐等國的早期臨床階段，直接進入晚期臨床試驗。我們希望藉由這些優勢，在台灣進行與完成重要產品線的開發且在台灣上市，接著以台灣為跳板，反攻美國製藥市場，進軍中國與歐洲市場，促進台灣發展生技產業。

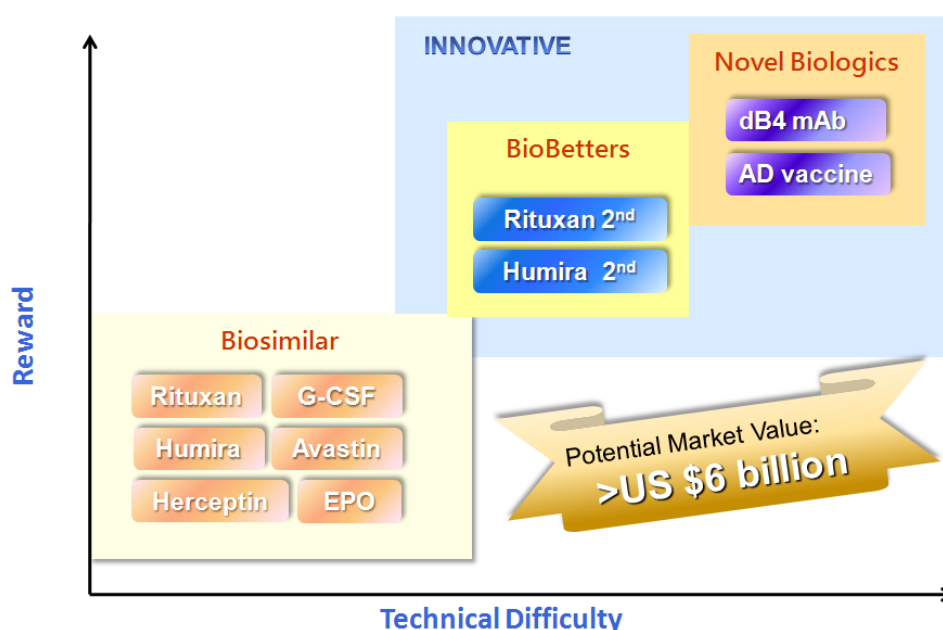
UBI 集團目前開發中的生物藥品產品線分為三大類（圖六），在創新生物製品方面，包括 anti-HIV mAb、Peptide based AD vaccine；在 Biosimilars 方面，包括 Herceptin、Rituxan、Avastin、Humira 及 EPO 等；另外也有多項 Biobetters 產品開發中。UBI 集團的產品市場潛在價值超過 60 億美元，其中 UB-311，是一個合成肽疫苗產品，適應症為預防或治療阿茲海默症，聯亞於 2007 年底向台灣 DOH 申請 IND，隔年 10 月獲准，這個產品的臨床試驗是台灣首例 First in Human 創新治療性疫苗臨床試驗。預計 2011 年中完成 phase I trial，在獲得 phase I 的臨床報告後，我們將和 FDA 討論美國的 Phase II 臨床試驗計畫。

另一個明星產品是 UB-421，為 anti CD4 receptor complex 的治療性單株抗體，適應症為治療 HIV 感染引發之病毒血症。聯亞於 2002 年開始進行製程開發、前臨床試驗，2009 年完成 IND 申請，2010 年 4 月獲得衛生署核准，正式在台灣進行 phase I 臨床試驗，目前試驗進度十分順利，且數據十分令人興奮。預計 2011 年中完成 phase I 臨床試驗。同樣的，我們也正在積極設計 phase II 臨床試驗計畫，預計於 2011 年底送審，並將與 FDA 進行討論。

全球投入 Biosimilar 領域的公司如雨後春筍，在歐洲已經有 2 個 growth hormone、5 個 EPO、7 個 GCSF biosimilar 產品上市，亞洲國家像中國、南韓、印度等在 1990 年代已有很多生物相似性藥品在當地國上市。UBI 集團在這些競爭者中突圍而出的發展策略在於以符合成本效益的製程開發歐盟規格藥品，先以台灣市場為試金石，以高品質的產品拓展國際市場，以倍增產品市場之效益。

圖六、聯亞與 UBI 集團開發中的生物藥品產品線

開發中的生物藥品產品線



UBI 集團的展望與願景

台灣是個人才濟濟的地方，我們具備很多優良條件可以發展化學製藥與生技製藥產業，UBI 集團已在這塊土地上播種、生根，現階段將更加善用美中台三地的優勢及資源儘速將我們的研發成果推廣至國際。在 ECFA 簽訂後，希望能透過兩岸對臨床試驗與新藥的相互認證，直接引用台灣之臨床數據縮減於中國之臨床試驗，或承認台灣核准之新藥證書，直接將我們於台灣開發的新藥銷到中國，這

是保護台灣生技新藥智慧財產的最佳模式。另外，我們也將善用 UBI 總部位於美國之優勢，在臨床試驗階段密切與美國 FDA 討論，使 FDA 認可台灣之臨床數據縮減於美國之臨床試驗規模，加速產品於歐美之藥品證照申請。

2010 年聯亞生技在新藥研發上有突破性進展，兩個創新生物製劑「阿茲海默症治療性疫苗」及「愛滋病治療性單株抗體」的「First in Human Trials」成功於台灣展開，在證明這兩個產品的安全性及有效性，將積極規劃這兩個重磅產品於美、台進入二期人體臨床試驗，以及與國際大藥廠的策略聯盟。就如當年台灣先行之 B 肝疫苗新生兒全面施打的政策為全球各國借鏡，我們希望聯亞的愛滋病治療性單株抗體及阿茲海默症治療性疫苗，在二期及三期臨床試驗證明產品的安全性和有效性後，能與疾管局及衛生署商討，廣泛使用此類新產品於台灣的愛滋病及老人癡呆症的防治方法，再創產官學研在生物領域合作的台灣模式並為全球引用。同時，UBI 集團及聯亞在完善的內部分析與精算之下，正與多家國際大公司進行各式的策略聯盟討論，做全球佈局規畫，相信這將是台灣下一個成功案例。

最後再次強調台灣藥品許可證的重要性與意義。它不僅是新藥進入市場的門票，更是打開國際市場的鑰匙。我衷心的期盼，TFDA 與 CDE 能與製藥業者共同合作，攜手打造台灣新藥/生物藥品證書，開創台灣製藥業的一片新天地。

圖七、UBI 集團的展望與願景

UBI 集團的展望與願景



(致謝: 此文章為聯亞生技團隊協助完成)