

科技發展觀測平台「2015 年生技醫藥議題」年度報告

王群力及「生技醫藥」編輯小組

引言

為提供科技部及相關部會研究人員能即時掌握國內外科技政策發展及最新研發資訊，國研院科技政策研究與資訊中心於 2015 年度開始建置科技發展觀測平台。平台資料主要蒐集自重要國家的政府官方網站、國際組織或核心期刊等，然後再依所觀測國家、領域背景及重要性進行分類與分級等加工，並進一步摘譯重要文獻之重點內容，以供國內參考。目前觀測國家以瑞士、新加坡、美國、芬蘭、德國、日本、瑞典、英國、以色列、中國、韓國、澳洲為主。核心議題包括：政策動向、資通訊、先進製造、生技醫藥、能源，以及永續環境等六大議題，其中生技醫藥範圍包括：各國推動生技醫藥相關政策與法規、食品安全生技、腦科學與老人醫學、個人化醫療、高階醫材與精密診斷、再生醫學、傳染性疾病控制、標靶藥品、生物藥品、藥物安全監測、生醫工程、藥物傳輸系統、醫藥研發與市場等。2015 年生技醫藥議題總計收錄文獻共 833 篇，依國家別、文獻類型別及次領域別的統計如下所示：

2015 年政策動向議題收錄文獻篇數統計－國家別

美國	歐盟	臺灣	全球	日本	英國	中國大陸	加拿大	韓國	總計 833
255	183	131	103	30	26	15	12	11	
澳洲	德國	亞太	瑞士	法國	以色列	瑞典	印尼	其他	
8	8	7	6	6	6	5	5	16	

2015 年生技醫藥議題收錄文獻篇數統計－文獻類型別

新聞	研究/分析 報告	期刊論文	研討會 論文	專書	法規	政策文件	總計 833
369	182	97	4	50	69	62	

2015 年生技醫藥議題收錄文獻篇數統計－次領域別（含複分領域）

政策 與法 規	食 品 安 全 生 技	腦 科 學 與 老 人 醫 學	個 人 化 醫 療	高 階 醫 材 精 密 診 斷	再 生 醫 學	傳 染 性 疾 病 控 制	標 靶 藥 品	生 物 藥 品	健 康 科 技 評 估	藥 物 安 全 監 測	生 醫 工 程	藥 物 傳 輸 系 統 DDS	醫 藥 研 發 市 場
364	49	61	31	58	33	91	21	75	22	26	19	16	137

以下生技醫藥分析報告係將科技發展觀測平台本年度所蒐集有關生技醫藥議題的文獻，精選摘錄其中 85 篇的重點，歸納描繪出 2015 年生技醫藥的發展概貌，以方便使用者快速閱讀及參考。

摘要

生技醫藥領域由於大多涉及人體，故屬於法規高度管制的領域，因此容易受到法規的改變、政策的變動所影響。同時生技醫藥屬於公共衛生領域，是促進國民健康的重要工具，而隨著全球邁入高齡化社會，生技醫藥產品與策略在特殊族群(老人、孕婦、小孩)當中的應用日益受到重視。另一方面因為應用在個人身上，故充滿個體化差距；近年來在大數據、電子化、數位化及個人化醫療的浪潮提供許多新的研發策略、管理工具，能夠更有效的促進個人健康。

因為生技醫藥領域受政策變動影響，在近年來國際區域整合與廣泛的雙邊、多邊貿易協定簽訂的過程中，跨國際的協同與合作成了新的考驗。另一波國際趨勢則是基於財政考量：在各國財政緊縮之下，如何在有限資源中做最大程度的運用，能夠促進多數人的福祉，此一訴求促成了健康科技評估學門的誕生，並成為各國主管機關、社會福利保險與私人保險單位評估藥品收載與給付的重要依據。

生技醫藥另一個特色是高度仰賴基礎研究。在過去數十年的努力之下，如今在基因療法、病毒療法、細胞療法、再生醫學與幹細胞的應用，以及生醫工程、組織工程、生物晶片等等技術，逐步擴大應用在研究與治療目的。這些新的策略目前已證實能夠有效應對某些傳統治療束手無策的領域，未來將給更多人帶來更好的治療選擇，促進民眾健康與福利。

關鍵詞：生技醫藥；醫療政策；個人化醫療；健康科技評估；老年醫學；跨太平洋策略夥伴 (TPP)；細胞療法

一、前言

生技醫藥領域與其他領域有幾個根本的不同：第一，由於生技醫藥領域大多涉及人體，因此在各國都有相當嚴密的監控，在產品生產流程、產品品質、商品化研發流程、上市審查、使用方式與使用時機、上市後監測等都有嚴謹的法規體系管制。第二，生技醫藥領域仰賴基礎研究，因此先進國家都有針對生技醫藥的科技研發政策，以推動尖端基礎研究。第三，生技醫藥政策與研發成果，通常以促進公共衛生、增進民眾健康與福利為目的：透過廠商高水準的科學研發、高品質的臨床證據，以及主管單位基於法規科學的風險控管評估，促成合理的風險控管措施，在病患族群中展現良好的風險效益評估(Risk-Benefit Assessment)，謀求病患最大的福利，實踐公共衛生政策目標。美國藥物食品管理局與歐洲藥品管理局，在如何達成良好的風險效益評估，同時促進病患福利上，投注相當的資源建立管理機制。

由於生技醫藥領域會受國際間管理法規以及政策動向影響，亦隨著新興國家的崛起以及國際間區域整合趨勢而有所變化。在當今全球生技醫藥領域，國際藥品法規協和會(International Conference on Harmonization, ICH) 已經在法規科學、科學證據品質要求上建立起國際通用標準；科學以外的貿易壁壘與談判手段、各國公共衛生重點、各國研發能量等都會影響相關參與國家自身的生技醫藥政策。最近簽署的跨太平洋戰略夥伴(Trans Pacific Partnership, TPP) 是這波國際動向的風向球，將會對成員國之間的國家政策帶來衝擊，也會成為未來其他國際區域整合的參考標的。

生技醫藥領域在管制上類似於航空業、國防工業與通訊業，有嚴密的法規體系；而在實際應用上，生技領域又更為個體化，所涉及的個體生理與遺傳表徵、使用者年齡層(例如老人和兒童族群)、使用者習慣等均具有顯著個體與族群差異。現今電腦時代數位化、電子化、大數據等工具應用在生技醫藥領域，除了可進一步研究並了解個體差異之外，亦可作為研發、法規科學與政策工具。實際應用上如何從學術領域的探索當中逐步形塑出可行的管理法規架構，以應用於製藥、醫療、器械等領域的管制，是當今新的課題。

國際上另一波趨勢是，最近二十年來，當今各國政府，尤其是先進國家財政緊縮，而為了達成公共衛生目標，促進民眾健康福利，必須在有限的資源下謀求最大程度的應用。此一趨勢大幅促進學名藥品的使用，以及更進一步的促成了生物製劑產品的生物相似性法規的建立。此外為因應此一訴求，原本應用在經濟學與財政領域的「成本效益評估」也被應用在生技醫藥領域當中，名為「健康科技評估」，評價各式藥品、醫療器械及醫療處置。大多數先進國家都已成立相關委託單位、研究單位等，以求在有限的政府資源下作最大程度的運用。今後生技醫藥研發的產品不僅要有良好的科學研究，高品質的臨床證據之外，還必須要展現可接受的成本效益，才能被廣泛運用。

在生技醫藥的基礎研究與應用方面，經過數十年的努力，基因療法、細胞療法、病毒療法、治療用疫苗，以及幹細胞研究如今已大規模應用在臨床治療、臨床試驗、藥物

篩選、臨床前研究等領域，並進一步透過生醫工程、組織工程、生物晶片等技術廣泛應用於生技醫藥領域。在本年度分析報告中將呈現目前研究趨勢與成果。另外近年來重大傳染病以及疫苗的研究發展亦收錄於本報告中。

最後由於在生技醫藥領域，除了來自學術界與研發單位堅實的基礎研究之外，產業界透過高水平的產品研究開發與高品質的臨床研究，亦參與其中，以提供官方更好的公共衛生工具。在本報告當中亦收錄產業研究報告及數個項目的產業年報，可供未來研發政策導向與促進產業政策的參考。

二、各國生技醫藥推動相關的政策與法規

本節重點在呈現歐洲藥品跨國管理模式；美國與歐盟在新藥審查機制、兒童用藥、老人用藥、孕婦使用疫苗之特殊考量、臨床試驗資料公開等之政策；健康科技評估趨勢；生物相似性藥品法規；國際協定與藥品相關之議題；日本科技預測；新興國家藥物治療研發重點領域；數位醫療法規與學名藥品價格之政策變動，以及國際醫療之政策與法規等，茲摘錄研究報告重點內容如下：

1. 歐洲藥品管理局組織概況：跨國家管理模式¹

歐洲藥品管理局是去中心化 (decentralized) 的架構，大部分行政層面由各成員國本身藥品主管單位執行，歐洲藥品管理局則負有協同各成員國的角色，與歐盟衛生部長級會議、EMA 旗下的數個專家委員會成為一套管理網絡。其中最有名的是國際法規協和會 (ICH)；源於歐盟各成員國之間的協調，之後納入美國與日本等先進國家的專家意見，建立藥品臨床前與非臨床試驗、臨床試驗、生產品質管制、上市後監察等各層面的品質管制標準，如今成為全球各國在推動藥品工作的參考基準。歐盟區域內的藥品審核，區分為強制性與非強制性，其中強制性的 Centralized Procedure，透過統一審理提高對資料證據水準的要求，而在其他非重點項目透過成員國之間的互相協調達成監督控管的措施。

2. 美國食品藥物管理局 (US FDA) 與歐洲藥品管理局 (EMA) 之政策

(1) 加速新藥審查機制

如何能確保藥品安全與有效，並廣及於病患是各國衛生主管機關的重要任務。要讓迫切需求的病患能夠有藥可用，加快審查速度，同時要確保審查品質與科學可靠性，對主管機關是莫大的考驗。美國 FDA 透過許多不同的機制，在確保試驗嚴謹可靠的前提之下加速藥品上市²，包含 Accelerated Approval、Priority Review、Fast Track、Orphan Drug、以及最新 2012 年成立的突破性新

¹ The European Regulatory System for Medicines and the European Medicines Agency---A Consistent Approach to Medicines Regulation Across the European Union (歐洲藥物管理局之橫跨歐盟一致性的藥品法規), European Medicines Agency (EMA), 2014/08

² White Paper---FDA and Accelerating the Development of the New Pharmaceutical Therapies (美國 FDA 如何加速開發新的藥物治療), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), 2015/02

藥指標 (Breakthrough Therapy Designation)；操作面包含運用替代終點 (Surrogate End Point)、新的治療終點、限制審查時間，以及官方單位涉入協助臨床試驗設計、協助送件資料彙整等。官方鼓勵廠商於研發階段與 FDA 官員交換意見，確認試驗設計的有效程度、統計方法可靠性、研究內容嚴謹程度等，在送件之前就先進行溝通，降低不必要的試驗風險並加速上市速度；這些進步讓藥品上市審查從過去 8 年縮短到如今大多少於一年，速度加快許多。最新的突破性新藥指標源於 2012 年的 FDASIA 法案，鼓勵創新性新藥上市³⁴；獲得此項指標的有許多新作用機制的新藥，包含愛滋病、抗藥性金黃色葡萄球菌感染、C 型肝炎與癌症用藥等，並有數個獲得上市許可。但是在如阿茲海默症，科學界對於該疾病的成因、病理變化等所知有限，因此尚無有效治療⁵方式。歐洲藥品管理局仿效美國 FDA 的作法，藉由另一個「科學建議」(Scientific Advice, SA)的機制⁶，透過廠商與人體用藥品委員會(CHMP)溝通，由官方提出具有約束效力的 SA，加速新藥上市。

(2) 兒童用藥

兒童在藥品使用上屬於易受傷害族群 (Highly Vulnerable Population)，在藥效學與藥物動力學上與成人不同，另外由於身體器官尚在發展中，因此對於副作用的考量也不同。美國國會與歐洲共同議會分別於 2006 年與 2007 年推出針對兒童用藥相關法令，授權美國 FDA 與 EMA⁷針對兒童用藥進行特殊管理。相關比較如下表：

國際規範 ICH E-11 兒科人群中的醫療產品之臨床研究		
單位	美國食品藥物管理局(US FDA)	歐洲藥品管理局 (EMA)
名稱	Pediatric Study Plan (PSP) Written Request (WR)	Pediatric Investigation plan (PIP)
法源依據	Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA, 2002) Pediatric Research Equity Act (PREA, 2003)	EU Pediatric Regulation, Regulation (EC) No 1901/2006 and 1902/2006 Better Medicines for Children

³ Trends in Breakthrough Therapy Designation (美國 FDA 突破性新藥指標的趨勢), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

⁴ What Does It Take to Produce a Breakthrough Drug? (如何產生突破性新藥?), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/03

⁵ Targeted Drug Development---Why are Many Diseases Lagging Behind? (美國 FDA 發展標靶藥物 何以有些疾病仍是落後?), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), 2015/07

⁶ Regulatory Watch---Impact of Scientific Advice from the European Medicines Agency (歐洲藥物管理局科學建議之影響), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/05

⁷ Better Medicines for Children (歐洲藥物管理局給兒童更好藥品之政策), European Medicines Agency (EMA), 2015

審理單位	Pediatric Review Committee (PeRC)	Pediatric Committee (PDCO)
強制性	強制性 (US PREA)/選擇性 (US BPCA)	強制性 (對所有新藥)
申請時程	End of phase 2	End of phase 1
核准單位	FDA	EMA (PDCO binding decision)
市場保護	新產品: 6 個月	新產品: 6 個月 罕病用藥: 由 10 年延長為 12 年 已無專利保護產品一旦通過 Pediatric-Use Marketing Authorization (PUMA) 另給予 10 年市場保護期

其中 BPCA 為強制性，強制送件廠商針對產品已核准之適應症進行兒童族群評估；BPCA 則視同新適應症，可另外提出適應症申請，並須檢附試驗資料。EMA 則要求所有準備上市的藥品都需具備兒童研究計畫 (Pediatric Investigation Plan, PIP)；可由兒童委員會 (Pediatric Committee, PDCO) 決定是否可以免除。另外在商業動機上，歐盟另外對於罕病用藥以及已喪失專利保護的產品有更進一步的市場保護，提高廠商開發兒童產品的商業動機。

(3) 老人用藥

老年人同樣屬於易受傷害族群，與一般成人在使用藥物有許多不同。目前美國 FDA 尚未針對老年人用藥提出特別要求。EMA 提出數個針對老年人的特殊考量⁸：(1) 老年人的藥品使用量比起其他年齡層更高；因此立法單位及藥政主管機關必須做出修正，確保上市審查時具有足夠的佐證資料；(2) 針對病患與醫師，必須要能提供足夠的資訊作為藥品使用時的評估依據。主要的落差來自於老年病患的藥物動力學、藥效學表現都和一般成人不同，且普遍有多重用藥以及既有疾病的問題，且在臨床試驗設計時老年病患對副作用以及功能性成效 (Functional Outcome，例如暈眩導致跌倒) 的傾向與一般成人病患也有很大不同。因此作者們提出 EMA 正在研擬如何針對老年族群提出適當的定義，以及需求的臨床證據，確保老年族群的用藥權益。

(4) 孕婦使用疫苗之特殊考量

孕婦為易受傷害族群，有數種病毒感染已知會導致畸胎，以及在懷孕期間某些感染(B 型鏈球菌、呼吸道融合病毒)均會對新生兒造成嚴重後果，孕婦接種疫苗為一有效控制方式。美國 FDA 主管疫苗的 CBER 兩位官員發表他們的看法⁹。孕婦使用疫苗的仿單資訊，來自上市後監測或非控制性臨床試驗；

⁸ Drug Policy for an Aging Population---The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy (歐洲藥物管理局對老年族群的藥品策略), European Medicines Agency (EMA), 2015/10

⁹ Regulatory Considerations in the Clinical Development of Vaccines Indicated for Use During Pregnancy (針對

實際執行臨床試驗的困難來自於疫苗本身組成(抗原、佐劑)本身即可能造成不良反應，以及臨床終點與誘發免疫力(Immunogenicity)如何評估等。另外在受試者人數估計、臨床試驗設計以及倫理考量等均相對複雜。發展孕婦用疫苗的挑戰在於疫苗的安全性與有效性不但需要在被接種者(孕婦母體)身上被證明，同時也需被證明於新生兒身上，才能取得合理的適應症範圍。

(5) 臨床試驗資料公開

藥廠的臨床試驗資料(指臨床研究報告 Clinical Study Report, CSR)過去視為保密商業資料而不予公開，但近來此項措施遭到質疑。歐洲藥品管理局與美國 FDA 於 2013 年與 2014 年分別公告新的透明化措施¹⁰，規定送件廠商必須將 CSR 公開，引起許多討論，包括對受試者隱私的保護，對試驗結果進行再分析時分析方法品質管制(避免品質不良的分析導致試驗結果被扭曲，甚至影響法規單位決策)，以及無法避免競爭者情報蒐集以致降低投資意願等。此外，公開試驗資料亦可能導致送件廠商未來在申請新適應症的專利保護時受到阻礙。公開試驗資料具有公共衛生意義，可以進一步了解特定產品的潛在風險(種族差異、受試者非均質性(Heterogeneity)的影響)，以及該產品對現有治療可進行更詳盡之間接比較(Indirect Comparison)有助於醫療保險給付單位的決策等。藥界代表目前已研擬相關作法，以符合官方要求，加強臨床試驗資料透明度。

3. 政策新趨勢：健康科技評估

各國政府為求有限資源最大幅度的運用，以促進多數民眾福利，因此特透過成本效益評估方法的「健康科技評估」(Health Technology Assessment, HTA)評估新藥品的效益；以英國國家健康與照顧卓越研究院(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)為首，建立方法學用於評價各式藥品、醫療器械及醫療處置，並予以官方單位正式建議。已獲得上市許可的新藥品，若不符合成本效益，則必須自費購買。如今各國保險單位有對新產品進行「成本效益評估」，決定予以給付與否¹¹。成本效益評估，即「效益」除上「成本」；在健康科技評估當中，效益即定義為存活年，以及更進一步依據生活品質校正訂為生活品質年(QALY)。在計算時會將現有黃金治療(Gold Standard)列為參考標準：新療法的治療費用減去黃金治療的費用，除上兩者 QALY 的差可得「成本效益增量比率」(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, 單位為「金額/QALY」)，亦即要「如正常人多存活一年」所需花費的代價。英國 NICE 對於 ICER 值有明訂價格，一般疾病每 QALY 定價為 20,000-30,000 英鎊；但近來正在研擬放寬標準。NICE 於 2011 年評估 Lenalidomide，為多發性骨髓性白血病用藥，其 ICER 值達 43,800

孕婦使用疫苗發展之法規考量), *Vaccine*, 2015/02

¹⁰ Will Clinical Trial Data Disclosure Reduce Incentives to Develop New Uses of Drugs? (公開臨床試驗資料是否會阻礙藥品新適應症的開發?), *Nature Biotechnology*, 2015/07

¹¹ Pharma's next challenge (製藥業的下一個挑戰), McKinsey & Company, 2015/07

英鎊，但限於市場上並無有效治療，為顧及病患權益，NICE 亦予以推薦使用。目前國際上最新的趨勢是「臨床療效定價法」(Pay-for-Performance)，亦即有效才付錢：美國 2010 年的患者保護與平價醫療法案(Patient Protection and Affordable Care Act)，督促藥界要朝臨床療效定價法方向邁進。而繼癌症藥物 Gefitinib、Valcade、Dasatinib 之後，諾華藥廠 2015 年上市的心血管用藥 Entresto 也將採取此一模式¹²。

4. 生物相似性藥品法規

在生物相似性藥品之處方箋約束性、可交換性及替代性¹³方面，依美國法規，藥師可以在調劑(Dispense)時不經醫師同意依需求自動替換成學名藥產品。生物製劑基本特性與小分子藥物略有不同，因此可交換性與替代性成為一個問題。美國於 2010 年公告 PHS Act 351，定義可交換性 (Interchangeability)，生物相似性藥品必須執行“互換臨床試驗(Switching Studies)”。歐洲則較為積極，EMA 於 2005 年公布「Guidelines for Similar Biological Medicinal Products」，並於 2006 年核准第一個生物相似性藥品，規定生物相似性藥品必須證明與已上市之參考品之品質、安全、療效相似，並進行比較性研究(Comparability Studies)證明與原參考品本質相似。目前僅美國法規允許自動替換，EMA 法規並不允許；於昂貴的生物製劑產品，若禁止生物相似性藥品的處方調劑替代性，建立處方箋約束性 (Constrained Prescription)，則會限制生物相似性藥品使用。

5. 國際協定對生技醫藥政策與法規之影響

美國主導的跨太平洋夥伴關係 (Trans-Pacific Partnership, TPP) 在 2015 年 10 月 5 日簽署，涵蓋亞太地區 12 國；條約中具爭議的項目包含農業、智慧財產權與藥品相關議題¹⁴。其中藥品部分引入美國國內法之專利連結 (patent-linkage)與資料專屬權(data exclusivity)制度，沿用美國國內法有關藥品專利連結相關規定，規定上市藥品具有小分子藥物 5 年，大分子藥品 8 年資料專屬權保護期。反對意見表示，受條約限制，藥品之價格與可取得性掌握在原開發廠手中，在期限內禁止學名藥廠生產藥品；對於愛滋病藥品與其他抗病毒藥品，由於受限於藥品價格與藥品取得，對公共衛生會是一項打擊。近來許多癌症藥物均為大分子藥物，限制期間更長，更會影響病患權益。另一方面，因最擅於進行智慧財產權訴訟的國家是美國，而在此架構之下個別國家的政府是否會因為顧忌跨國公司而犧牲國民權益，值得探討。

¹² Heart Drug Pushes Outcome-Based Pricing Plans (以臨床療效為考量的藥品定價方式), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

¹³ The Constrained Prescription, Interchangeability and Substitution of Biosimilars (生物相似性藥品之處方箋約束性、可交換性及替代性), *Nature Biotechnology*, 2015/07

¹⁴ Massive Trade Pact Could Inflate Global Drug Prices, Restrict Access (大型貿易協定(如 TPP) 將使全球藥品價格上揚，並限制藥品可取得性), *healthline*, 2015/10

6. 日本第十次科技預測

日本負責統籌國內教育、科學技術、學術、文化、及體育等事務之文部科學省，從 1970 年開始，每隔五年進行一次全國性大規模科學技術預測調查。第十次於 2014 年 11 月發佈這份關於健康、醫療、和生命科學的科技預測¹⁵。生技藥物方面，重要性比較高的項目包括：藥物療效及安全性評估、生體功能的重建、人類誘導性多功能幹細胞(iPSCs)培育的人工器官、小分子化合物、抗體、短鏈核酸藥物、利用幹細胞(如 iPSC)進行高通量藥物篩選(HTS)、蛋白質-蛋白質間的交互作用等課題。文內討論 2020 技術實現年、社會實現年議題及 2030 技術實現年、社會實現年等。

在農林水產、食品、生物技術部分，此次科技預測包含倫理性議題¹⁶。預期在技術實現之前會耗費大量時間的，多數為環境技術、育種技術等議題；例如：林業-環境保全方面-土石災害預防的森林管理技術、農業-作物開發方面-可對植物基因任意染色體轉換的分子控制技術、共通-情報服務方面-活用植物共生微生物、自然免疫系統之農作品管技術資料庫的建立等議題。文內討論農林水產、食品、生物技術之 2020 技術實現年議題、社會實現年議題及 2030 技術實現年議題、社會實現年議題。

7. 新興國家藥物治療研發重點領域

自 2008 年金融海嘯後，新興市場漸受重視。觀察八個新興國家市場（中國、印度、南韓、巴西、俄國、土耳其、南非、波蘭）在七個不同治療領域（癌症、神經用藥、感染症、心血管疾病、代謝疾病、自體免疫疾病、呼吸系統疾病等）的研發投入¹⁷，從基礎研究論文發表、臨床試驗執行、到小型至中小型藥廠與新興生技公司的投資，會發現各國都在癌症領域有相當高比重的研發投入。中國大陸在此七個領域都有相當高比重的研究能量，但在臨床試驗與新創公司投資項目上獨厚癌症領域；印度在代謝疾病上具研發能力。

8. 數位醫療法規與學名藥品價格之政策變動

(1) 數位醫療法規¹⁸

醫療領域數位軟硬體屬於醫療器材，在美國由 FDA 轄下 CDRH 主管，依據風險等級(1-3)分別適用不同管理法規，其中風險等級最高的 3 級需要上市前許可(Premarket Approval, PMA)。據統計目前已超過 4 萬個健康相關應用程式

¹⁵第 10 回科学技術予測調査健康・医療・生命科学分野 速報 (2014 年日本第十次科技預測(健康、醫療、生命科學)), 日本文部科学省 科学技術・学術政策研究所, 2014/11

¹⁶第 10 回科学技術予測調査集計結果速報 (農林水産・食品・バイオテクノロジー分野), 2014 年日本第十次科技預測(農林水産、食品、生物技術), 日本文部科学省 科学技術・学術政策研究所, 2014/10

¹⁷Therapeutic Area 'Heat Map' for Emerging Markets (新興國家市場的熱門治療領域), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/08

¹⁸A Regulatory Framework Emerges for Digital Medicine (數位醫學的法規架構), *Nature Biotechnology*, 2015/07

app，對 FDA 帶來許多挑戰，其中以獨立發揮治療和診斷的 app 為甚。歐洲藥品管理局 EMA 亦在形成管理架構，歐盟執委會已於 2012 年推出用於醫療保健單機軟體指導準則，逐步規範數位化於醫療領域的應用，數位化本身軟體、安全漏洞等風險則尚待後續官方單位的努力。此波數位浪潮預計將帶來的轉變包括^{19&20}：「個人化醫療」：經由個人化穿戴裝置記錄個人生理指數、「高度參與」：透過病患主動紀錄及主動與醫護人員溝通、「數據驅動觀察」：透過大數據的處理更加了解疾病與病患、「即時回饋」：藉由數位工具讓產業內各個從業人員能有更多更迅速的溝通管道。

(2) 美國學名藥品價格提高

美國鼓勵創新，公平交易原則之下鼓勵商業發展。學名藥被視有效的公共衛生工具，能以低廉價格促進病患健康。美國有數間學名藥廠透過合法商業操作，以買斷銷售權、併購競爭產品方式，在相對小眾市場形成獨占，進而提高學名藥藥品價格，提高至原本價格 30-50 倍，對於美國以 Medicaid 為首的公共保險基金帶來挑戰²¹。FDA 對於藥品短缺會採取臨時藥品輸入因應；對於此類合法獨占以提高藥價作法尚無有效管制措施。FDA 公開聲明，尋求其他藥廠生產相同藥品；有意願者可得到 FDA 加速審核。部分病患採取就近到他國購買同樣藥品，但產品品質未經 FDA 確認是一潛在風險。美國官方正在研擬如何更進一步解決此議題。

9. 國際醫療之政策與法規²²

外科相關病症(包含傳染性、非傳染性疾病及外傷)占世界疾病負擔的 11%，根據近期的預估，若能提供基礎外科照護，一年可減少 150 萬人死亡，或是降低 6~7% 整體中低收入國家的死亡率。大部份外科負擔都落在最貧窮的第三世界國家，但他們卻只占全球外科手術量的 3.5%。外科醫療服務在國際衛生的優先排序一直不高。結論是雖然透過分析發現許多問題，使本議題尚無法於國際層級取得優先權，然因為社群有共同意識且致力達成目標、國際論壇有助集結意見推動政策、新的研究方法以增加議題說服力、證據顯示外科手術也可符合成本效益，加上世界衛生大會（WHA）及健保議題創造的政治機會，社群可以繼續努力在未來突破三大挑戰：建立有效的治理結構使成員得以有效共同行動、將共識繼續延伸到解決方案、找到本議題的公共定位才能產生共同的情感連結。

¹⁹ The Role of Big Data in Medicine (醫藥大數據的作用), McKinsey & Company, 2015/11

²⁰ The Road to Digital Success in Pharma (製藥業數位化成功之路), McKinsey & Company, 2015/08

²¹ High-Cost Generic Drugs---Implications for Patients and Policymakers (美國近期高價學名藥對患者與決策者之影響), *The New England Journal of Medicine*, 2014/11

²² Generation of Political Priority for Global Surgery---A Qualitative Policy Analysis (造就國際外科手術的政策優先順序), *The Lancet. Global Health.*, 2015/08

二、 食品安全生技

奈米技術已被應用到不同領域產品，其中包括食品和醫療產品。OECD 之奈米技術工作小組(WPN)在 2010 年開始執行一個計畫²³，針對食品、醫藥產品中牽涉應用到奈米技術時，其相關的管理辦法、法律制度概述、政府資助的監管科學的研究和其他研究計畫、奈米相關機構和基礎設施等，進行全面盤點、摘錄及總結。WPN 的代表包括澳、加、歐盟、法、德、日、韓、俄羅斯和美國共十二國。這次調查中強調下列相關議題：(1)現行使用的管理框架，用以監督在此相關領域中使用的奈米技術；(2)有關這些監管框架的立法框架；(3)相關的政府支持研究項目和機構等。本研究報告對於未來型塑奈米產品管制的法規體系具有重要參考價值。

三、 腦科學與老人醫學

1. 阿茲海默症研究進展^{24&25}

阿茲海默症是神經退化性疾病，目前估計影響全球 2-3 千萬人；目前針對該疾病的藥物開發主要為症狀減緩，針對特殊藥理機轉設計治療藥物目前尚未成功。阿茲海默症的治療藥物困難處在於目前對於疾病成因不詳，僅知與 beta-amyloid 形成的 amyloid plaques 有關。目前策略為抑制 beta-amyloid 凝聚和加速 beta-amyloid 清除，包括針對 beta-secretase (BACE，切斷 beta-amyloid 前驅物產生水溶性 beta-amyloid 單體的酵素)抑制劑、捕獲清除 beta-amyloid 的單株抗體、針對 beta-amyloid 的治療疫苗、針對 tau 蛋白的治療疫苗，以及 tau 蛋白聚集抑制劑等；其中鎖定 beta-amyloid 或 tau 蛋白的免疫治療正進行第三期臨床試驗。

2. 退化性疾病新進展²⁶：Amyloidosis 稱為澱粉樣變或類澱粉沉積症，指蛋白質形成帶有 beta-sheet 形式的蛋白質沉積，並聚合成為澱粉樣蛋白纖維 (amyloid fibrils)。此機制與阿茲海默症、免疫疾病、亨丁頓舞蹈症、帕金森氏症、狂牛症、癌症等有關。科學界設計了數種治療策略，包括(1) 降低蛋白生產量，此作法目前是罕見疾病家族性澱粉樣多發性神經病變的常用作法；(2) 穩定蛋白質結構；(3) 控制蛋白質品質；(4) 將異常蛋白水解；(5) 將 amyloid 重新組裝；(6) 透過免疫機制移除 amyloid。在設計治療策略上目前最大的障礙是缺乏有效的生物標誌(biomarker)作為評斷依據；同時對於蛋白質如何形成聚合沉澱，以及聚合沉澱如何導致毒性，這兩方面尚待進一步研究，以加速對於此一類型疾病的藥物開發。

²³ Regulatory Frameworks for Nanotechnology in Foods and Medical Products (食品與醫療產品的奈米技術法規架構), OECD, 2013

²⁴ The Alzheimer Disease Market (阿茲海默症治療藥物市場), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/11

²⁵ Alzheimer Antibody Drugs Show Questionable Potential (治療阿茲海默症的抗體藥物潛力存疑), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

²⁶ Targeting Protein Aggregation for the Treatment of Degenerative Diseases (蛋白質沉澱是退化性疾病的新標靶), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

四、個人化醫療

藥物基因學探討個體基因差異對藥物反應的影響，是個人化醫藥的關鍵組成部分；透過基因體學、基因定序技術、生物資訊學、統計方法學、生物資料庫和電子健康紀錄的使用以及可從細胞和動物實驗模型等研究，達成臨床提高藥物療效，避免不良藥物作用，並且能鎖定目標患者等目標。目前已經有心血管領域的臨床研究嘗試證實藥物基因體學與療效的關聯性²⁷，另外 eMERGE-PGx 計畫中發現有 84 個基因跟常用處方藥物有相關。若能將遺傳信息整合到電子健康記錄，相關的臨床藥理標記將提供給醫師作為處方藥物的考量和臨床治療的決策，但也要小心可能會引發病人在就學、就業、就醫、人身保險或醫療保險上權益的損失及被歧視。

五、高階醫材與精密診斷

1. 微型與奈米馬達

人造微/奈米馬達是很微小的設備，可利用不同材料，做成各種不同形狀及大小，透過各種推進機制進行各種移動。微/奈米馬達最主要的應用有診斷、生物感測兩大領域²⁸。包括利用微/奈米馬達表面接上寡核酸或抗原/抗體，藉由核酸交互作用或抗原與抗體交互作用進行診斷或偵測；或是利用微/奈米馬達與細胞或組織之交互作用，進行診斷或偵測。也可以利用速度及距離當作感測訊號。這些微奈米機器很可能在診斷上可以執行更高級的任務，它們也將在治療上扮演更重要的角色。

2. 多功能量子點

量子點是一種奈米級半導體材料，透過吸收光波產生電子躍遷後釋放能量放出螢光；透過粒徑控制可調整螢光光譜性質。量子點具有特殊的光學特性與光安定性而受注目²⁹。量子點表面的特性對於量子點的光學行為有決定性的影響，可利用生物分子或其他高分子，透過不同的鍵結改變或修飾量子點的表面，增加量子點的應用。量子點螢光時間較螢光分子長數千倍，便於長期跟蹤和保存結果，目前已經被用到各種不同的生物分析上，包含免疫分析、分子診斷、臨床分析、及細胞分析等。量子點也可做為體內分子在核磁影像及正子造影時的對比標誌，或用於癌症的診斷和藥物治療效果的評估上。此外量子點也可以用微流道裝置上，處理非常微量的檢體。未來可應用到再生醫學及幹細胞治療上。目前美國已有量子點開始進行臨床試驗。

²⁷ Genotype-Based Clinical Trials in Cardiovascular Disease (心血管疾病的基因型為基礎的臨床試驗), *Nature Review Cardiology*, 2015/05

²⁸ Micro and Nanomotors in Diagnostics (微型和奈米馬達在診斷上的應用), *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015/12

²⁹ Multifunctional Quantum Dots-Based Cancer Diagnostics and Stem Cell Therapeutics for Regenerative Medicine (多功能量子點在癌症診斷和幹細胞療法再生醫學之應用), *Advanced Drug Delivery Review*, 2015/12

3. 微晶片藥丸

服藥順從性 (compliance) 一直是醫藥領域的問題；服藥順從性不佳會導致後續醫療成本，包含住院、療養院、提前死亡等成本大幅度上升。Proteus Digital Health 公司與大塚製藥生產了一種新的數位藥丸上市，結合了抗精神病藥物 aripiprazole 與可吞食的電子晶片³⁰，可感測藥丸是否已經被吃進去，以解決服藥順從性的問題。目前 Proteus 公司也與諾華藥廠合作開發抗器官排斥藥、三高學名藥的晶片藥丸，另外也與英國 NHS 合作研究晶片藥丸是否可以幫助心臟代謝症候群患者達到其治療效果。此外尚有 Vitality 公司與 AdhereTech 公司的智慧型藥瓶 (smart bottle)、Xhale 公司含化學標記物的藥丸、AiCure 公司則開發利用智慧型手機的照相裝置與辨識系統，來確定病人的服藥狀況。

六、再生醫學

1. 聽力損失治療

常見的聽覺受損型態是感覺神經性 (sensorineural) 的聽力喪失，主要病因為內耳或聽覺神經遭受遺傳或環境因子的破壞。影響聽力的原因可歸納為：(1) 聽毛細胞之基因表現受損，或影響其他內耳細胞的型態與結構；(2) 噪音；(3) 化學性傷害；(4) 年齡：這是聽力喪失 (ARHL) 最主要的原因，幾乎同時在兩耳發生且嚴重影響生活品質。採用再生醫學治療聽力喪失³¹，主要為聽毛細胞的再生技術與幹細胞移植，以回復聽覺神經元的功能。將幹細胞移植到聽力受損的耳朵，會發展成為耳部神經元的前驅物或是耳部上皮細胞前驅物，再生成為類聽毛細胞與神經元，有效回復聽覺。目前藥物治療策略包括：促進細胞再生小分子、維持鉀離子恆定、控制粒線體功能與活性氧物質、調節細胞凋亡的物質減緩聽毛細胞死亡、預防 ROS 產生的破壞作用以減緩化學物質造成的細胞損壞、利用藥物調節傳出神經元保護聽覺系統維持突觸、維持血管紋功能以預防因為年齡引起的聽力喪失等。

七、傳染性疾病控制

1. 疫苗研究新進展

季節性流感每年估計導致 2-5 百萬例嚴重疾病和 25-50 萬人死亡；目前使用流感病毒疫苗作為預防，但因為流感病毒具本身會有不同亞型的轉變，目前預防效果仍待改進。疫苗的生產，由監測到流感大規模流行，經過確認、生產、測試，到真正能到達第一線醫療人員的手上需要 7-8 個月的時間，對疾病控制效果受限。新技術包括重組蛋白生產的流感病毒疫苗 FluBlok (由 Protein Science Corporation 公司開發) 以及細胞培養製造的流感疫苗 Flucelbax (諾華藥廠)，此二平台均獲得 US FDA 核准，將能加快疫苗製造生產的速度以因應大流行³²。

³⁰ Do you want chips with that? (你希望把晶片放在藥丸上嗎?), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/11

³¹ New Treatment Options for Hearing Loss (聽力損失的新治療方案), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/03

³² Advances in the Development of Influenza Virus Vaccines (流感病毒疫苗開發的進展), *Nature Review Drug*

2. 新型抗生素研究

抗生素是控制微生物感染的重要工具，提供人類對於細菌、真菌、寄生蟲等感染性疾病治療，控制疾病傳播；此外在外科手術的感染控制與癌症治療、幹細胞移植時的預防性投藥應用廣泛；而正因為抗生素廣泛使用，使細菌株產生抗藥性；常見的有 *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* 與 *Enterobacter* spp. 等，統稱 ESKAPE 微生物群；常見抗藥性菌株包含 MRSA, VRSA, ESBL, VRE, MRAB 等，此一現象稱為 Antimicrobial Resistance (AMR)；而這些使用後線抗生素無法控制的細菌感染即為常聽到的「超級細菌」。科學界為了解決抗藥性的問題，提出許多新的做法與概念，茲概述如下：

(1) 新型抗生素開發現況

AstraZeneca 藥廠運用高通量篩選研究結果發現如何有效穿透細菌外圍結構，是開發新型抗生素的技術障礙。歐洲 Innovative Medicines Initiative on Translocation 計畫，研究藥物如何穿透細菌，開發和優化體外測定方法，並了解細胞膜上孔蛋白 (porin) 與外排系統的變化，並透過 X-ray 結晶學與分子結構了解相關機制³³。此外科學家也從天然化合物中尋求可能的解答。目前的挑戰是缺乏可靠的方法精確、迅速的測量穿透細菌的化合物含量，這個偵測方法將了解細菌細胞膜滲透和細菌活性抑制的相關性。生物分析新開發的技術，包含利用質譜分析單細胞代謝、微流體技術、毛細管分離技術等，目前正逐步應用在抗生素的開發，可望帶來突破。

(2) 抗生素合作開發

Wellcome Trust 基金會於 2015 年與昆士蘭大學合作，推出以共同體方式研發新抗生素 (CO-ADD)³⁴，提供一個篩選平台：CO-ADD。該平台免費提供篩選服務，支付樣本收集運輸費用；化合物提供者可保留分析結果與智慧財產權。CO-ADD 得到化合物後會先以 5 個細菌株進行初步篩選，隨後會進行臨床前研究，包含療效-劑量關係、藥物不良反應篩選、以及標的化合物的確校；通過後的化合物將會更進一步篩選對其他抗藥性菌株的活性、在血液與肺部環境中的活性、溶血性、微粒體與血漿穩定性，以及蛋白質結合率等試驗。

(3) 阻斷抗藥性途徑 (抗藥性斷路器，ARBs)

合併用藥具有治療抗藥性菌的潛力：透過共同給予適當的非抗生素藥物，清除抗藥性微生物。其中「抗藥性斷路器」(ARB)策略為破壞微生物既有之抗藥

Discovery, 2015/03

³³ Eskapeing the Labyrinth of Antibacterial Discovery (解決抗菌劑研發面臨的多重抗藥性問題), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/08

³⁴ A Community-Based Approach to New Antibiotic Discovery, (以共同體方式研發新抗生素), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

機制³⁵，包括：(i) Ciclopirox：廣效型抗真菌劑，對抗藥性的 *A. baumannii*、*E. coli* 和 *K. pneumoniae* 有效；可能與抑制細菌的細胞壁合成，整合細胞內的鐵有關，正在進行臨床開發；(ii) Loperamide：Loperamide 與抗生素具有協同作用，可能透過擾亂細胞膜通透性，增強四環黴素、cephalosporin 等其他抗生素的效果；(iii) 小檗鹼 Berberine，本身即具有廣效的抗菌活性，另外與 ampicilin 和 oxalicilin 等抗生素具有協同作用，在較低的劑量下即能達到治療效果。ARB 類型的抗生素應用的開發所需時間與資金成本均較低，有利於未來在對抗超級細菌時提供不同的治療策略。目前最迫切需求是對革蘭氏陰性菌的靜脈注射劑。

八、標靶藥品

1. 標靶藥物研究新進展

(1) 利用複製壓力治療癌症

腫瘤細胞為不正常的細胞增生，在細胞分裂時複製叉（指雙股 DNA 被打開後，兩股個別複製時所產生的三叉型結構）常有遲滯或崩解的情形，稱為複製壓力³⁶。傳統化療藥物均會增加腫瘤細胞複製壓力，新作用機轉藥物包括 PARP 抑制劑阻礙 DNA 聚合啟動、ATR 抑制劑干擾 DNA 修復、MELK 抑制劑等，均會透過增強複製壓力以殺死癌細胞。目前 PARP 抑制劑 Olaparib (AstraZeneca，商品名 Lynparza) 已獲美國 FDA 核准用於晚期卵巢癌。未來可考慮與其他細胞週期相關藥物合併使用以控制細胞週期變化，進而減少對正常增生細胞傷害，增加選擇性與治療安全性。

(2) 激酶抑制劑：看門者突變 (Gatekeeper mutation)

激酶抑制劑在癌症治療相當成功；看門者指的是在激酶催化區入口處一段蛋白質結構，突變後會阻擋抑制劑進入催化區而使其失去效果。常見的突變包括 EGFR 的 T790M 型突變，見於使用激酶抑制劑的患者，會造成癌症復發。許多產業界與研究單位均嘗試開發突變型的激酶抑制劑³⁷，包括 AstraZeneca 藥廠 AZD9291、Clovis Oncology 公司的 Rociletinib、Harvard Medical School 的 WZ4002、諾華藥廠 ABL001、Plexxikon 藥廠的 PLX3397、羅氏藥廠與中外製藥合作的 Alectinib 與 Araid 製藥的 Brigatinib 等。在新 DNA 定序技術進步與廉價化趨勢之下，能更有效辨別適用病患與適合的藥品，更準確使用藥物以嘉惠病患。

³⁵ Antibiotic Resistance Breakers---Can Repurposed Drugs Fill the Antibiotic Discovery Void? (抗藥性斷路器藥物可填補抗生素的抗藥性嗎?), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

³⁶ Exploiting Replicative Stress to Treat Cancer (利用複製壓力治療癌症), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/05

³⁷ Cancer Drug Developers Counteract Kinase Gatekeeper Mutations (抗癌藥物研發者已克服激酶的看門者突變), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

2. 癌症免疫治療進展

(1) 癌症治療合併免疫療法

免疫檢查點 (Immune Checkpoint，指抑制過度免疫反應的機制) 抑制劑用於開發癌症治療取得成功，目前已有三個針對 CTLA4、PD1、PDL1 等免疫檢查點的藥品核准上市用於治療數種癌症。其它免疫調節途徑，以及在腫瘤微環境中骨髓細胞和基質細胞表現或分泌的抑制因子，可能具有協同作用³⁸，因此不同作用標靶的治療組合，例如 PD1 和 CTLA4 抑制劑合併使用可望增強抗腫瘤的效果。免疫檢查點抑制劑合併療法可望能刺激抗腫瘤免疫記憶力，延長腫瘤反應的時間，但需於縝密的第一期臨床試驗找出最適劑量，避免過度刺激免疫反應導致危害病患生命。此外，化學治療與免疫檢查點抑制劑並用於臨床試驗顯現良好效果，具有下列優勢：(i) 化學治療可減少腫瘤負荷(腫瘤體積)；(ii) 透過化學治療使腫瘤壞死，增加與新抗原的接觸機會而加強抗腫瘤反應；(iii) 直接影響腫瘤基質細胞。但須謹慎考慮化學治療的類型和使用時機，有些細胞毒性化療藥物會消耗增生的淋巴細胞，而對 nivolumab 和 ipilimumab 等免疫檢查點抑制劑藥品產生負面影響。

(2) 小分子藥物應用於腫瘤免疫學：

小分子藥物可應用於免疫治療領域，與單株抗體藥物互補，有效治療癌症³⁹。小分子藥物可以口服給藥，因此可以依據其藥物動力學與動態學資料(PK/PD)調節最適劑量，且較容易通過血腦障壁 BBB，價格也較為便宜，不須冷藏運送，方便給藥。小分子藥物可以作用於細胞內、細胞表面或細胞外的標靶。單株抗體藥物則具高度選擇性，作用於細胞外的蛋白質間免疫路徑，目前已於黑色素瘤的治療取得巨大的成功。小分子應用於腫瘤免疫學包括：胺基酸分解代謝、免疫細胞中的嘌呤訊號傳導、環氧化酶 COX2 與 PGE2 前列腺素接受器、類鐸接受器(TLR)、趨化激素、訊號傳導等。

九、生物藥品

1. 新進展：基因治療、細胞治療、治療用疫苗與病毒治療

(1) 小片段干擾 RNA(siRNA)用於癌症治療

siRNA 技術已進入臨床試驗；這些試驗皆使用奈米粒子傳遞系統，以全身性給藥 siRNA 治療腫瘤，耐受性良好，只有少數免疫反應發生但都可控制。這些試驗證實 siRNA 能有效治療人類腫瘤；需特殊考量的包括⁴⁰：(i) 奈米粒

³⁸ Combination Cancer Immunotherapy and New Immunomodulatory Targets (治療癌症的合併免疫療法及新的免疫調控標靶), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/08

³⁹ Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology (小分子藥物於免疫癌症學的龐大商機), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/07

⁴⁰ Clinical Experiences with Systemically Administered siRNA-Based Therapeutics in Cancer (siRNA 為基礎的癌症系統性治療之臨床經驗), *Nature Biotechnology*, 2015/12

子傳遞系統：直徑約在 20-30 nm 的奈米粒子具有較好的再現性；期望將來奈米粒子能攜帶更多種 siRNA。(ii) 臨床試驗設計和目標選擇：確立基因狀態各有優缺點，好處是可加快受試者納入速度，盡早揭示 siRNA 化合物的療效；但缺點是關於藥物效果和活性的資訊將不夠明確，若受試者能因基因狀態做分層分析，將能獲的更多藥效動力學和活性的資訊，能有效專一的選擇適當的 siRNA 與使用病患。

(2) 細胞治療：自然殺手細胞治療癌症

自然殺手細胞(NK 細胞)可毒殺細胞，並可分泌多種細胞激素調控免疫機制，且不需要前感作用(prior sensitization)。自然殺手細胞活性與癌症之復發、轉移及存活期有密切的關連性，NK cell 活性低的癌症患者較易復發與移轉，且存活期較短。因此若能增加提高 NK cell 活性或數目，將可望減緩癌症病況⁴¹。目前針對自然殺手細胞設計治療策略包括：(i) 利用細胞激素 (cytokine): IL-2、15 等，刺激人類 NK cell 抗腫瘤免疫能力；(ii) 利用藥物增強 NK cell 功能，包含小分子藥物與免疫檢查點抑制劑等；(iii) 利用抗體藥物重新定向 NK cell。(iv) 利用藥物增加腫瘤對 NK cell 的敏感性；(v) 離體操控 NK cell：使 NK cell 細胞增殖或針對 NK cell 的遺傳操作，優化其在體內半衰期和並導引至病灶。

(3) 治療用疫苗：Cimavax：古巴的肺癌治療疫苗

治療用疫苗設計原理為將免疫系統無法辨識的目標分子(蛋白質、RNA、特殊醣類等) 接上另一個誘導免疫反應的外來物質(蛋白質、特殊醣類等)，使免疫系統能辨識目標分子，進而在體內產生免疫反應以去除該目標分子。Cimavax 為針對表皮生長因子(EGF)的疫苗，利用表皮生長因子連結上刺激免疫反應的外源蛋白質以誘發免疫反應⁴²。Cimavax 在 2011 年由古巴衛生部核准臨床使用，日本、加拿大與數個歐洲國家均啟動臨床試驗以進行評估，需要在更嚴謹的臨床試驗評估療效與安全性。且因 Cimavax 是針對表皮生長因子，所以也在其它癌症上具有應用潛力，包含攝護腺癌、乳癌、直腸癌以及胰臟癌。

(4) 病毒治療

美國 FDA 於 2015 年 4 月通過 Amgen 公司開發的 T-VEC，產品名為 Imlygic，為一溶瘤病毒藥物，利用基因工程修飾的單純疱疹病毒侵入腫瘤細胞，導致腫瘤細胞溶解與死亡，核准用於手術無法切除或復發型黑色素瘤^{43&44}。溶瘤病毒分為 DNA 與 RNA 溶瘤病毒，作用機轉為直接殺死腫瘤細胞以及誘導

⁴¹ Therapeutic Approaches to Enhance Natural Killer Cell Cytotoxicity Against Cancer---The Force Awakens (喚醒加強自然殺手細胞毒性以對抗癌症), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/07

⁴² Cuba Has A Lung Cancer Vaccine---And America Wants It (美國需要古巴的肺癌治療疫苗), *Advancing Science Policy through Science* 2015/05

⁴³ Oncolytic Viruses Get a Boost with First FDA-Approval Recommendation (溶瘤病毒類藥物在獲得 FDA 第一個核准後即將崛起), *Nature Reviews Drug Discovery*, 2015/06

⁴⁴ Oncolytic Viruses---A New Class of Immunotherapy Drugs (新型免疫治療劑之溶瘤病毒), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

全身性抗腫瘤的免疫反應。大部分屬於前者，由於腫瘤細胞缺乏針對病毒的保護機制，因此溶瘤病毒可藉之將腫瘤細胞殺死。另一機轉為誘導抗腫瘤免疫反應，激發全身性的主動與被動免疫力以清除腫瘤細胞。研究人員預期，T-VEC 與其他免疫檢查點阻斷抗體合併治療癌症，更能發揮綜效。溶瘤病毒藥物研發充滿挑戰：由於病毒是活的，因此難以訂定合適劑量；上市後的安全性追蹤計畫非常重要。

(5) 生物藥品新研究方向：新重組型第八凝血因子個案探討

A 型血友病患者需要終生注射第八凝血因子；目前已有七種基因重組第八凝血因子。最新的凝血因子的細胞株來自人類，其他來自倉鼠細胞株。研發新型第八因子的目標係應用遺傳工程技術，研發合成最接近人體自然生成的第八因子⁴⁵，以減少抗原反應發生。細胞株來自人類，不含容易引起抗原反應的 N-Glycolylneuraminic Acid 或 alpha-Gal 醣蛋白，可預期比較不會引起免疫反應。新型的第八凝血因子提供病人更多的選擇。長期安全性與療效需要臨床試驗來證實；隨著先進的遺傳工程發展，發展出更先進的基因重組第八凝血因子，期待更多研究，了解這些新產品的長期安全性與療效。

2. 生物相似性藥品上市之專利議題

美國國會於 2009 年通過生物相似性藥品價格競爭與創新(Biologics price competition and innovation act, BPCIA)法案，提供生物藥品類似小分子的簡易新藥上市程序(Abbreviated New Drug Application, ANDA)機制，促進生物相似性藥品上市。生物相似性藥品的上市門檻包含需證實與原開發廠之參考產品本質相似、官方之市場保護期 (Data Exclusivity, 美國為 12 年)，以及原開發廠的專利佈局。此一簡化上市程序以及官方市場保護期，稱為藥品的專利連結 (Patent Linkage)。對生物相似性產品競爭者而言，原開發廠的專利佈局為主要的上市門檻⁴⁶。小分子學名藥係透過專利侵權官司訴訟結果來判定學名藥產品是否侵權，能否上市；在生物相似性藥品，因為不願揭露開發過程中的商業機密，因此轉向一套新的措施，Inter Partes 複審程序，透過請求人 (學名藥廠) 向美國專利商標局申請對原開發廠專利的複審 (Reexamination)，挑戰原開發廠專利中的請求項。未來會有更多生物相似性藥品走向 Inter Partes 複審程序。

十、藥物安全監測

1. 使用人體組織技術解析藥物安全性

近來有許多研究開發出體外酵素實驗、人類細胞株實驗、人類器官/組織檢體實驗，以及細胞晶片、組織晶片、器官晶片等技術；但在學術界或產業界應用比

⁴⁵ A New Recombinant Factor VIII---From Genetics to Clinical Use (從遺傳工程到臨床應用的新重組型第八凝血因子), *Drug Design, Development and Therapy*, 2015/07

⁴⁶ Patent Watch---Have the Biosimilar Floodgates Been Opened in the United States? (美國是否已打開生物相似性藥品的核准閘門?), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/04

例不佳，原因包含⁴⁷：(1) 法規單位：安全性與倫理考量；(2) 供應方面：材料的取得及成本、個體差異等；(3) 實際應用面：新鮮的人體組織或細胞能否取得，材料運送保存，材料相關訊息與來源，與處理人體材料之專業人員。(4) 科學層面：此技術之資料能否說服相關人員及相關單位。英國政府單位以及歐盟層級，開始陸續推出減少使用動物，增加體外人體細胞/組織應用的建議與規範，希望透過這個機制逐步減少實驗動物的應用，擴大人體細胞/組織技術的應用。

十一、生醫工程

1. 專利

生醫工程專利分析，專利地圖是一種有效的工具，可以用來快速查看相關的專利分佈以掌握技術趨勢及預測模式。許多的專利在技術上很重要，但僅有少數的專利可實際具有商業價值。生醫材料領域專利申請數量創新高⁴⁸，自 2003 年至 2013 年間共有 42,661 件，在美國註冊最多，其次是專利合作條約(PCT)、歐盟專利局註冊。內容則包括材料用於醫療器材或是植入物等，用以修復或替代身體的組織或器官。主要研究集中在組織工程、義肢、骨組織再生、生物材料、藥物遞送/奈米粒子、植入物/外科手術工具、方法及流程、感測器/診斷工具、表面改植/塗佈、人工組織/器官、生物黏合劑等。生醫材料的專利分析，對於未來之趨勢監測、進一步的技術預測和管理會有很大的幫助。

2. 多功能幹細胞應用

(1) 誘導性多功能幹細胞 iPSC 用於治療疾病與建立疾病模式^{49&50}：

先進的再生醫學技術讓多功能幹細胞可以分化成各種細胞。目前全球已展開 PSC 衍生產品(PSC-derived products)的臨床試驗(眼科用藥)。此外從病人身上以 PSC 可發展出各種疾病模型(cell-based disease model)，以此進行臨床前試驗，加速藥物研發。目前已在進行臨床試驗的包括：眼睛疾病(濕式黃斑部病變)、心臟(嚴重心衰竭)、消化、代謝與內分泌系統(第一型糖尿病)；神經系統等。其他尚在研究的包括 BMS 藥廠的 tau 蛋白抗體 BMS-986168 期望使用在核上神經麻痺症；GSK 藥廠則使用此技術探索癲癇用藥 Retigabine 用於治療肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)的可能；羅氏藥廠則以此技術驗證該公司 RG7800 於脊髓性肌肉萎縮症(SMC)之療效。另外 Novartis、Pfizer、Takeda 亦投入此技術之應用，從體外試驗中驗證療效。FDA 對於 PSC 衍生新藥，嚴

⁴⁷ Assessing Drug Safety in Human Tissues---What are the Barriers? (人體組織技術以解析藥物安全性之目前障礙), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/08

⁴⁸ Intellectual Property Importance in Example of Recent Patents in the Field of Biomaterials (生醫材料領域在近期專利的智財權重要性), TMT-2015, 2015/07

⁴⁹ Stem-Cell Discovery Platforms Yield First Clinical Candidates (幹細胞發現平台產出第一批臨床候選者), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

⁵⁰ Current Status of Pluripotent Stem Cells---Moving the First Therapies to the Clinic (多能幹細胞從首次治療到臨床應用之發展現況), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

密監控，嚴格審視其致癌性。PSC 藥物的給藥方式是重要的關鍵因素，局部給藥或是植入性載體，可能較易獲得新藥核准。期待未來 PSC 衍生新藥的核准，以及相關臨床試驗的成功。此外 PSC 可以發展各種疾病模型，目前已經有疾病模式包括阿茲海默症、ALS、帕金森氏症、精神分裂症、心臟病、造血與血管系統、肺臟、肝臟疾病、皮膚與毛髮、早衰症與眼科疾病等。

(2) 利用人類多功能幹細胞及患者腫瘤組織建立胰腺腫瘤模式

胰臟藥物開發困難在於目前幾乎沒有人類原發性胰腺癌的體外腫瘤模型。科學家使用病人腫瘤檢體，建立三維(3D)培養條件，可有效率地將人類胚胎幹細胞誘導培養成極性 3D 結構成為外分泌類胰腺源器官組織(exocrine progenitor organoids)⁵¹，並可在動物體內形成導管和腺泡結構。這些三維類器官保留了病人腫瘤細胞的特性和機能，且保有分化的特性、病理結構、腫瘤特定標記、表現異質性及保留病人特有的生理變化，可以作為腫瘤研究和治療的新型平台。此胰腺源類器官和腫瘤組織體可用於模擬原發胰腺癌和用於胰臟癌治療藥物的篩選，並可以用來確定精準的治療策略。

3. 生物晶片與微流體技術

(1) 微流體技術

微流體技術或微流道晶片(microfluidics)是利用半導體工業上的微機電製程(MEMS)，擴展成可以精確地控制及操控流體的一種微小裝置，通常被稱為微型全分析系統(μ TASs)或是微流體晶片(LOC, lab-on-a-chip)的技術⁵²。其優點包括可以簡化複雜的分析方法、減少樣品體積與試劑成本、可從少量樣品收集到最多的信息、可做為篩選分析的應用、可進行大批量樣本處理、並可提供研究者有更多的控制和細胞微環境的時空動力學的預測等等。目前成果包括以微流道技術或在微型全分析系統快速測定生物流體、建立與生理相關之模型，例如腸道、肺臟、血管、腎臟、癌晶片等。未來的研究，應朝向系統愈簡單愈好、例如試紙晶片分析。

(2) 器官晶片在藥物開發的應用

器官級晶片是以微工程方法製造具有人類活器官主要功能單元的仿生系統⁵³，通常是以透明的高分子聚合物製成具有三維立體結構之微通道，微通道內部表面再培養人類細胞，並可複製人類完整器官中之三個主要特性：具有由多種組織類型空間分佈所構成之 3D 微架構、具有功能性組織-組織介面、具有

⁵¹ Ductal Pancreatic Cancer Modeling and Drug Screening Using Human Pluripotent Stem Cell and Patient-Derived Tumor Organoids (利用人類多能幹細胞及患者腫瘤組織體建立胰腺腫瘤模式和藥物篩選), *Nature Medicine*, 2015/10

⁵² The Present and Future Role of Microfluidics in Biomedical Research (微流體技術在生醫研究之現況與未來), *Nature*, 2014/03

⁵³ Organs-on-Chips at the Frontiers of Drug Discovery (器官級晶片在藥物開發的尖端應用), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/03

複雜的器官特異性之機械和生化微環境。這些系統可以用來作為特定的體外試驗模型，此模型可做為複雜的生物程序之模擬、機械性質研究、和藥理方面的相互作用或調節等。目前這些仿生的微工程模型，已經可以做出類似人體器官肝臟、心臟、肺、腸、腎臟、腦和骨等複雜的結構及功能。器官級晶片模式可以用來作為藥物毒性的篩選。這些模式研究的結果，可在老鼠的動物活器官中可以重現，驗證這器官級晶片的準確性及實用性。

十二、藥物傳輸系統(DDS)

1. 奈米技術

奈米技術是醫藥研究很重要的一環。將化合物本身製成奈米化顆粒或包覆在奈米粒子上，或利用特殊設計的奈米粒子導向(targeting)病灶，或是將奈米粒子加工已達成更好的藥物遞送效果。有學者將大磺酸包覆在 PLGA 共聚物上⁵⁴，提高有效劑量 (AUC 提高 3.07 倍)，並於動物模式中證實療效。此外科學家設計及製造出具有靶向功能的奈米粒子⁵⁵，以提高診斷和治療效果，同時可減少非病灶組織的暴露劑量；但是受到給藥方式、分子特性、奈米顆粒時序上控制等因素的影響，未來需進一步考慮藥物動力學參數以達到最佳效果；目前進行臨床試驗的包括 BIND-014 (Docetaxel 包覆在乳酸聚合物上)、Genexol-PM (PEG-PLA 共聚物裝載紫杉醇)等。另外也有研究者利用血小板細胞膜塗布在奈米顆粒上，以躲過人體防禦系統⁵⁶，同時利用血小板屬性，更有效治療細菌感染並修復受損血管；目前已證實能更有效治療 MRSA 感染之小鼠模式；後續發展值得期待。

2. 新藥物傳遞模式分子設計

(1) 前驅藥物 (Pro-drug) 設計

COX-2 抑制劑能降低大腸直腸癌風險，其中 celecoxib 被認為是相當安全的藥物，但心血管毒性限制其應用。科學家使用前驅藥物 (Pro-drug) 的設計方式將 celecoxib 以谷氨酸 (glutamate) 連結上具有導向效果的葡聚糖⁵⁷。在動物模式中證實口服給藥時，此前驅藥物能夠導向大腸並釋出 celecoxib，比投予 celecoxib 時測得更高濃度；同時此前驅藥物也能降低心血管風險，不影響血中指標濃度。此一前驅藥物具有藥物分布及毒理學上的優勢。

⁵⁴ Preparation, Characterization, and in vivo Study of Rhein-Loaded Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Nanoparticles for Oral Delivery (用於口服遞送的大黃酸加載聚乳酸聚乙醇酸奈米顆粒的製備、特性及體內研究), *Drug Design, Development and Therapy*, 2015/04

⁵⁵ A Holistic Approach to Targeting Disease with Polymeric Nanoparticles (以高分子奈米粒子標靶疾病的整體方法), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/04.

⁵⁶ Nanoparticles Disguised as Blood-Cell Fragments Slip Past Body's Immune Defence (偽裝成血球細胞碎片之奈米粒子以避開身體的免疫防禦), *Nature*, 2015/09

⁵⁷ Celecoxib Coupled to Dextran via a Glutamic Acid Linker Yields a Polymeric Prodrug Suitable for Colonic Delivery (利用谷氨酸鏈鏈接 Celecoxib 於葡聚糖形成前趨藥以利直腸給藥), *Drug Design Development and Therapy*, 2015/06

(2) 經皮吸收技術

Diclofenac 具有嚴重腸胃道副作用，必須採取口服以外給藥方式，又因受到肝臟代謝使生體可用率降低。經皮吸收能夠降低對腸胃道的影響以及肝臟代謝的干擾。樹狀大分子 (dendrimer) 具有三維樹枝狀結構的聚合物，容易包覆攜帶藥物並可促進皮膚滲透，廣泛用於製藥產業，改善藥物的物理化學性質。研究者更進一步使用超音波，增加經皮滲透量⁵⁸，提升 15 倍，顯示可大幅提升經皮吸收穿透效率。

3. 藥物傳輸新策略

淋巴系統與流體平衡作用，脂質代謝、免疫控制、實體腫瘤轉移、脂質沉積，肥胖和動脈粥樣硬化有關。近來對於淋巴管在病理變化和免疫影響的理解增加，因此成為有潛力的藥物傳送方式，可改善疾病治療和疫苗接種效果⁵⁹。淋巴傳送系統的設計從被動的受淋巴系統影響，進展到使用奈米技術，模仿內源性大分子和脂質結合物以利用脂質運輸流程進入淋巴系統。利用淋巴系統的藥物輸送方式可透過穿皮運送、口服給藥、淋巴系統導向前驅藥物、黏膜給藥等。淋巴傳送可增強藥物的暴露量、療效或兩者。在口服藥物的傳送中，淋巴管傳送可促進疫苗接種有效性、誘導耐受性，可用於免疫治療、病毒感染和癌症治療。

4. 設計生物藥品的輸送策略

生物製劑 (蛋白質藥物如胰島素、激素、短鏈胜肽及單株抗體等) 用於自體免疫疾病與癌症治療，在現代醫療越來越重要；此類蛋白質藥物無法口服給藥，需要注射投藥，影響病人接受度及服藥順從性，尤其非全身性疾病患者或特殊族群 (如老年人、體弱者或幼兒)。設計方便病患使用的給藥劑型成了生物製劑廠很重要的考量⁶⁰。常用的病患自行給藥方式包括 microneedles、microinfuser，以及傳統 ready-pen 注射劑型。製藥和生物技術決策者在研發時須考慮藥物傳遞，正確的藥物傳遞系統設計不容易但很重要，生物技術管理人員應於早期開發過程階段即考慮藥物傳遞策略。

十三、醫藥研發與市場

本節包含 2014 年生技製藥總覽、2013 年十大最昂貴藥物、2014 年全球前二十大學名藥廠、2014 年超級巨星新藥、2015 年生技新藥開發專案十大災難、罕病用藥 2015 年報告、2014 年美國 FDA 核准 41 項新藥與生物製劑、產業經驗等報告重點摘錄如下：

⁵⁸ Dendrimer-Coupled Sonophoresis-Mediated Transdermal Drug-Delivery System for Diclofenac (樹狀大分子合併超音波以加強 Diclofenac 之經皮藥物遞送系統), *Drug Design, Development and Therapy*, 2015/07

⁵⁹ From Sewer to Saviour---Targeting the Lymphatic System to Promote Drug Exposure and Activity (鎖定淋巴系統以提升藥物可用率與活性), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

⁶⁰ Designing a Winning Drug Delivery Strategy for the New Era of Biologics (為新世代生物製劑設計成功的藥物傳遞策略), L.E.K. Consulting, 2015

1. 2014 年生技製藥總覽

2014 生技製藥產業的發展趨勢與 2013 年相似，資金大量湧入，公開募資上市 (IPO) 與購併市場蓬勃發展⁶¹。2014 年底，股市所有與生技相關的指數都達到歷史新高。生技製藥公司持續研發高風險與創新的科技，期待可以開發出明星產品；此外也觀察到來自於醫療費用支付者(payer)的制衡力量。2014 年生技製藥產業蓬勃發展，創下紀錄：美國那斯達克生技指數+34%、美國 S&P 製藥產業指數+19%、歐洲道瓊藍籌健康產業指數+18%、日本 TOPIX 製藥產業指數+16%；相對於包含所有產業的美國道瓊工業指數(DJIA)與歐洲藍籌 50 指數(Euro STOXX 50)分別只成長+8%與+1%。熱絡的資金也讓藥廠研發投資費用增加，提升研發產能。2014 年上市的主要五個產品為：Opdivo(腫瘤用藥)、Harvoni(C 肝用藥)、Keytruda(腫瘤用藥)、Viekira Pak(C 肝用藥)、Ofev(腫瘤用藥)。2014 年生技製藥產業蓬勃發展，各方資金不斷挹注。透過公司公開募資上市、創投資金合作、購併等，讓多家公司除了獲得資金之外，股價也狂飆。資金充裕也讓研發更加有動能，研發出具潛力的產品嘉惠患者。最有潛力的新藥主要為癌症用藥與 C 型肝炎用藥。

2. 2013 年十大最昂貴藥物

Gilead 藥廠 2013 年推出 C 型肝炎藥品 Savoldi，每顆 1,200 美元，十二週療程要價 85,000 美元；但若換算每年藥費，依 EvaluatePharma 資料，Savoldi 的價格僅佔第十九位。在前二十名最昂貴藥物當中，多為罕見疾病藥物，其餘皆為癌症用藥⁶²。罕病藥物的高價格，是為了提高藥廠開發動機；US FDA 與 EMA 另針對罕見疾病藥物開發有輔導措施及市場保護機制。高漲的價格除了反映市場供需機制外，也包含人為操作以及國家的干涉。某些藥廠在罕見疾病藥品上市後會推出輔助措施，減輕病患負擔。前十名分別為：Soliris (Alexion 藥廠，陣發性夜間血尿症)、Naglazyme (BioMarin 藥廠，黏多醣症第六型)、Kalydeco (Vertex 藥廠，囊腫性纖維化)、H.P. Acthar Gel (Questcor/Mallinckrodt 藥廠，多發性硬化症)、Sprycel (BMS 藥廠，慢性骨髓性白血病)、Pomalyst (Celgene 藥廠，多發性骨髓瘤)、Xyrem (Jazz 藥廠，過度嗜睡症)、Erbix (Merck KGaA/BMS 藥廠，癌症治療)、Revlimid (Celgene 藥廠，多發性骨髓瘤)、Cinryze (Shire 藥廠，預防遺傳性血管性水腫)

3. 2014 全球前二十大學名藥廠⁶³

學名藥市場著眼於已驗證的成分，由價格低廉帶的議價優勢取得市占率。相較於新藥產品，毛利率低了許多，因此學名藥公司的營運規劃更強調經營效率、商業策略以及專利法規訴訟。按照 IMS 估計，2014 年全球藥品市場達到 1.06 兆美金；其中學名藥品市場僅 742 億美金。以美國市場為例，學名藥品佔總藥

⁶¹ Pharma & Biotech 2014 in Review (2014 年生技製藥總覽), Evaluate Pharma, 2015

⁶² The Top 10 Most Expensive Drugs of 2013 (2013 年十大最昂貴藥物), fiercepharma, 2014

⁶³ Top 20 generics companies by 2014 revenue (2014 全球前二十大學名藥廠), fiercepharma, 2015/11

品處方量達 80%；價格低廉的學名藥品成為醫師最主要的武器。另由於市場大，個別疾病領域各有專精，因此學名藥市場與新藥市場都是典型的長尾市場：前二十大學名藥廠佔全球市場 83.1%，僅前二家 (TEVA, Sandoz) 占比達到 10% 以上，分別為 12.2% 與 11.5%。前二十大學名藥廠依序為：(1)TEVA (以色列)；(2)Novartis-Sandoz (瑞士)；(3) Allergan (美國)；(4)Mylan (荷蘭)；(5)Sun Pharmaceutical (印度)；(6)Aspen (南非)；(7)Hospira (美國)；(8) Sanofi (學名藥部門) (法國)；(9)Fresenius Kabi (德國)；(10)Lupin (印度)；(11)Dr. Reddy's Laboratories (印度)；(12) Apotex (加拿大)；(13)Stada Arzneimittel (德國)；(14)Aurobindo (印度)；(15) Cipla (印度)；(16) Krka Group (斯洛維尼亞)；(17)Valeant (學名藥部門) (加拿大)；(18)Zydus Cadila (印度)；(19)Par Pharmaceutical (美國)；(20)Nichi-Iko Pharmaceutical (日本日醫工)。

4. 2014 年上市的超級巨星新藥⁶⁴

超級巨星級的藥物 (Blockbuster, 指每年營收可達十億美元的產品) 是各大跨國藥廠傾全力開發的標的，希望能盡早上市創造營收，也可做為各家藥廠研發產能的指標。各大藥廠逐步轉向利基市場，希望在孕育出利基市場裡的超級明星 (Nichebuster)；Primary Care (PC) 用藥，例如三高等慢性疾病，單價偏低且臨床試驗太長，加上有效且便宜的學名藥充斥，開發意願較低。未來預計的超級巨星，依疾病類別區分，PC 用藥只有糖尿病佔有較大的比重 (預估總營業額佔 20%，為第一位)；癌症用藥則相當重要 (10%，為第三位)；另抗感染性疾病有 15%，占第二位。預計將成為超級明星的產品包括：Anoro Ellipta, GSK 藥廠 COPD 用藥；Brintellix, 日本武田藥廠與丹麥 Lundbeck 藥廠重鬱症用藥；Apremilast, Celgene 藥廠抗類風濕性關節炎；Serelaxin, Novartis 藥廠急性心臟衰竭用藥。另外則有免疫檢查點 PD-1/PD-L1 的抗體藥物，包含 Merck 藥廠的 MK-3475 (Pembrolizumab, Keytruda™) 與 BMS 藥廠的 Nivolumab (Opdivo™)。這兩項產品是新的作用機轉，在臨床試驗中療效佳，預期在 2018 年共計可拿下 55 億美元銷售。

5. 2015 年生技新藥開發專案十大災難⁶⁵

藥物開發成本高昂；若失敗，尤其在晚期臨床開發失敗，對於藥廠而言是重大的打擊，通常直接影響股價，讓股東對經營者產生疑慮，甚至嚴重的會危及公司價值。而過去由於財力的限制，小型生技公司往往只能走到臨床二期；近年來由於小型生技公司股票首次公開發行 (IPO) 募資金額屢創高峰，因此讓更多的小型公司有能力走向第三期臨床開發，也因此失敗後直接導致公司面臨解散，或走向被併購。近年來傾向盡早放棄成功率不高的專案，對於進行第三期臨床試驗越來越謹慎；但依然有許多失敗案例，顯示新藥開發仍存在未知的風

⁶⁴ Biggest Launches 2014 (2014 年上市的超級巨星新藥), EP Vantage, 2015

⁶⁵ The Top 10 Biopharma Pipeline Disasters of 2015 (2015 年生技新藥開發專案十大災難), fiercebiotech, 2015/10

險。2015 年度重要的失敗消息包括：Evacetrapib-Eli Lilly 藥廠、Breo Ellipta-GSK 藥廠、Brodalumab-AstraZeneca 藥廠、Selumetinib-AstraZeneca 藥廠、SHP625 (LUM001)-Shire 藥廠、Mydicar-Celladon 藥廠、Alisertib-Takeda 藥廠、Sugammadex-Merck 藥廠、Sembragiline-Roche 藥廠、Defactinib (VS-6063)-Verastem 藥廠。

6. 罕病用藥 2015 年報告⁶⁶

罕見疾病大多是遺傳性疾病，患者人數少，但醫療花費高。為了保護罹患罕見疾病患者的權益，美國於 1983 年公布 Orphan Drug Act，獎勵投入罕見藥物研發的廠商。罕病用藥市場在 2014 年，銷售額年成長率高達 12%。罕見藥物藥價偏高，為了照顧罕病患者，享有高價格，甚至稅務折扣。現今最大的罕見用藥廠商為諾華藥廠(Novartis)，但 Celgene 藥廠的 Revlimid(Lenalidomide，一種免疫調節劑)已於歐美取得 14 個罕見疾病適應症，預計在 2020 年成為世界第一大的罕病用藥，可能將勝過諾華。罕病用藥藥價昂貴，預估至 2020 年會達到 20.2%專利利用藥市場之市佔率，全球達 1780 億美金，CAGR 為 11.7% (2015-2020)。2014 年銷售額前十名的罕病用藥依序如下：Rituxan (Roche)、Copaxone (TEVA)、Revilimid (Celgene)、Gleevec (Novartis)、Avonex (Biogene)、Velcade (Takeda)、Rebif (Merck kGaA)、Alimta (Eli Lilly)、Advate (Baxalta) 與 Afinitor (Novartis)。前十大罕病用藥適應症包含以下疾病：非何杰金氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病、囊性纖維化疾病、神經膠質瘤、胰臟癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、裘馨氏肌肉萎縮症、抗排斥藥物、腎細胞癌。

7. 2014 年美國 FDA 核准 41 項新藥與生物製劑⁶⁷

美國食品藥物管理局(FDA)之藥物驗證評估與研究中心(CDER)於 2014 年核准 41 項新治療，其中包括 11 項生物製劑，比起 2013 年所核准的 27 項，數量多了將近 50%，與過去五年平均的 31.6 項相比，2014 年仍是豐收的一年。根據波士頓顧問公司(BCG)的預測與評估，2014 年核准 53 個新項目的最大市場價值，可達美金 480 億美元，但若跟 2013 年相比，2013 年核准 36 項，最大市場價值達到美金 530 億美元。差別在於預估五年內僅 12 個 (29%)可成為超級明星。2014 年 FDA 的新藥核准率為 67%，略低於 2013 年的 78%。

8. 產業經驗

(1) 如何降低耗損率、及早放棄成功率低的專案

減少候選藥物的損耗率，對藥廠而言事關重大。四家大規模藥廠包括 AstraZeneca、Eli Lilly、GSK 與 Pfizer 藥廠，聯手進行研究，以 2000-2010 年

⁶⁶ Orphan Drug Report 2015 (EvaluatePharma) (罕病用藥 2015 年報告), Evaluate Pharma, 2015

⁶⁷ 2014 FDA Drug Approvals (2014 年美國 FDA 核准 41 項新藥與生物製劑), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/02.

所研發的口服藥物為對象，總共納入 812 個口服藥物，資料列舉藥物的所有物化特性⁶⁸。這項整合研究可以從候選藥物物化特性，預期產品的耗損率。結果顯示重要因素包含親脂性以及兩性離子。這項跨藥廠進行的研究可更加了解藥物耗損的複雜性與藥物試驗失敗之間的關係。此外針對如何早期放棄成功率低的專案，避免過度資源投入，Peck 等人提出下列建議幫助藥廠執行當機立斷策略⁶⁹：首先要拋棄成見，不要等到研發後期才決定中止計畫進行。接著要去除「成功」與「失敗」的觀念，及早中止計畫代表能更有效率地運用資源投入未來計畫；公司高層必須重新訂立獎勵指標，獎勵做出正確決定而非獎勵結果；研發計畫追蹤必須採用品質為指標；公司領導階層必須與研發主管透明公開的量化與討論機會成本的觀念，強調中止計畫轉而投入正確計畫可以獲得更多的回報。公司可以謹慎設計回饋機制，讓研發人員從中相互學習，於中止計畫中學到避免錯誤。

(2) 新藥開發產學合作如何降低風險⁷⁰

各國學術界近年大力參與臨床前新藥研究，與各大藥廠成立許多合作研究計畫。新藥開發失敗率高、時程長，在產學合作中如何降低風險，提高成功率，需要對產、學兩方面各自的優、缺點具有充分了解，並且注意這種跨界移轉研究過程當中可能的風險。包括：(i) 學術界是好奇心驅動，而產業界是產品導向；(ii) 學術界必須加強研究單位的環境建構：包括跨領域合作、發揮學術界追根究柢的特長、發掘有潛力的專案、對研究案徹底檢視、改變對成功的認定、發覺內部長處並支援研究團隊、尋求內部與外部專家意見、妥善處理研究發表的議題、降低與產業界合作的門檻、建立長期穩定的研究經費補助策略；(iii) 專案技術特性：產業界專案管理要有開發策略，不能只仰賴專案當中的特定標的。因此在移轉後進一步開發過程中，必須不斷累積重複試驗資料，驗證核心假設、了解個別藥理學試驗潛在性系統誤判、透過藥物化學方法降低專案風險，以加強研究資料與核心假設之邏輯緊密相關，以及開發替代方案，甚至規劃適度的出場策略都是產業界必須考量的重點。此外透過內部與外部專家諮詢團隊的建構，能夠加強研究嚴謹程度，對於專案開發會有很好的幫助。

(3) 失敗案例分析：癌症藥物未通過美國 FDA 核准的原因分析⁷¹

美國 FDA 在過去的十年中，有 15 個癌症用藥沒有通過許可證申請。原因主

⁶⁸ An Analysis of the Attrition of Drug Candidates from Four Major Pharmaceutical Companies (全球四大藥廠候選藥物損耗率之分析), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/06

⁶⁹ Why is it Hard to Terminate Failing Projects in Pharmaceutical R&D? (藥廠難以及早終結失敗研發計畫之原因), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/08

⁷⁰ Mitigating Risk in Academic Preclinical Drug discovery (降低學術臨床前藥物開發的風險), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/04

⁷¹ Why Do Oncology Drugs Fail to Gain US Regulatory Approval? (癌症用藥未通過 FDA 核准之原因分析), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/07

要分為：缺乏療效(10 項藥品，67%)與臨床試驗設計瑕疵(5 項藥品，33%)。臨床試驗設計有瑕疵的 5 項藥品中，2 項藥品的臨床試驗顯示不確定的臨床療效。這兩個藥品其中 1 項藥品選用的生物標記可靠度不佳；另 1 項藥品所設定的主要試驗終點，無法證實藥品的臨床療效，以及試驗結果無法達到次要試驗終點。FDA 審查藥物時，不但衡量藥物的臨床療效與副作用的平衡點，也評估藥物的臨床療效是否可以符合現今的醫療需求(unmet medical needs)。廠商可以於研發過程諮詢 FDA 進行正式會議，了解法規需求同時讓新產品的上市更有效率。

9. 生技醫藥新篩選技術

(1) 高通量篩選患者來源的腫瘤異體移植模型⁷²：

本文作者建立了來自約 1,000 名患者來源的腫瘤異種移植模型 (PDXs) 與其突變多樣性，並找出對六種適應症中有效的 62 種治療。PDX 的優勢為：(i)建立 PDX 的方法簡單操作，腫瘤形成率較高；(ii)PDX 能還原腫瘤組織的分子生物學和組織學特點，精準模擬腫瘤微環境；(iii)PDX 遠端轉移機率較高，能精確預測轉移性癌症；(iv)PDX 保留患者腫瘤組織的異質性，對於研究藥物反應性和耐藥性機制研究具有重大幫助。另外 PDX 缺點包括：(i) 用來移植的免疫缺陷小鼠自身缺乏免疫細胞，因此仍無法準確模擬宿主免疫系統對腫瘤的免疫反應；(ii) 不是所有種類和類型的腫瘤都能成功地形成移植腫瘤；(iii)需要相當的實驗技術和 2 個月以上的時間；(iv)藥物的不良反應，例如肌肉疼痛和頭痛等仍無法有效的觀察和監測。未來新藥研發和腫瘤耐藥機制的研究中 PDX 能夠發揮更大的作用，為尋找最有效的藥物以及個人化治療方案提供更好的依據。

(2) 斑馬魚篩選工具⁷³

斑馬魚的基因圖譜與人類相似度高達 87%，因其體積小、生長期短及透明易於觀測等特性可節省時間經費，且可透過基因方法發展為人類疾病模型，成為藥物發現的工具；近年來廣泛用於研究脊椎動物的胚胎發育、疾病研究、藥物篩選及毒物測試等。斑馬魚所需藥物劑量低且發育快，觀測時間快速可節省成本；斑馬魚胚胎透明，活體即可易於觀察研究藥效；再者可以整隻斑馬魚直接作藥物測試，可同時觀察毒性及藥效。利用斑馬魚篩選藥的特點是直接驗證，作用目標明確，效果可評估。近年來運用斑馬魚探討藥物作用的機制，如心臟血管疾病、抗血管新生及抗癌藥物等，已發現在斑馬魚胚胎能產生相似人類的生理及形態反應。斑馬魚可用來從事各種藥物研究，例如化學藥物庫的篩選、藥物毒性及畸型的預測、藥理及毒物基因學等研究。

⁷² High-Throughput Screening Using Patient-Derived Tumor Xenografts to Predict Clinical Trial Drug Response (高通量篩選患者來源的腫瘤異種移植模型以預測藥物臨床試驗反應), *Nature Medicine*, 2015/10

⁷³ Zebrafish as Tools for Drug Discovery (斑馬魚作為藥物發現的工具), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

(3) 電腦預測藥物代謝⁷⁴

代謝物對於藥物安全性和療效具有重要的影響，攸關藥物的發展性。常用實驗方法中，由於體外試驗方法和分析技術進展，能夠獲得完整和準確的代謝過程資訊；常用技術包括肝微粒體、生物反應器、質譜儀及動物試驗模型的發展協助科學家了解藥物的代謝特性。電腦計算預測藥物代謝則可利用各種數據庫的建立，以及多種動植物代謝信息，結合光譜儀器的偵測技術，將可更有效監測和鑑定代謝物；未來則可同時建立後續藥物動力學/藥物療效學鏈結模式，可偵測代謝產物的存在、代謝動力學變化，也涵括個人或群體表型預測，結合所有的實驗和理論方法；將有巨大的潛力達到更精準的代謝物預測。

10. 生技醫藥大型研究計畫：表觀基因體學研究計畫⁷⁵

表觀基因學 (Epigenetics) 在於研究開啟/關閉基因等功能的機制，而整體的觀察，稱之為表觀基因體學 (Epigenomics)。表觀基因體學研究內容即在探討 DNA 序列不變的情況之下，如何改變整體基因表現、改變細胞的功能與樣貌、改變組織構造、以及觀察正常人與特定疾病的差別。美國國家衛生研究院投資兩億四千萬美金，成立表觀基因體學計畫，分析 1,000 個原生細胞/組織；於 2015 年四月將研究成果彙整為網路資料庫，並將一系列的研究成果發表在 Nature 系列期刊上。具體研究成果包括：(1)與阿茲海默症有關的基因變異，出現在免疫細胞基因的調控區域，而非神經細胞。(2)許多基因變異落在不表現基因組，對於沒有蛋白質產物的基因序列，科學家往往很難解釋這些變異。現在透過表觀基因體研究，這些不表現基因組有可能透過 DNA 纏繞的空間關係影響其他的基因表現。(3)有些基因表現調控需要除了突變以外更細膩的調控，例如在不同情況下，血球細胞發育成 T 細胞的過程；這些細胞發育學上的改變可以透過表觀基因組的調控來觀察。(4)透過表觀基因組的研究，我們可以了解不同基因、不同基因產物之間的調控網路，這個相互關係可以結合藥理作用網路，有助於科學家發現新的調控機制、新的訊息途徑、新的基因群，以及建立更好的生物模式。

11. 生技醫藥研發基礎與應用研究之新發展

(1) C 肝新藥 Sofosbuvir⁷⁶

C 型肝炎隨著 Sofosbuvir 的治療給病人帶來了全新的希望，以 Sofosbuvir 為骨幹的合併療法，免除過去使用干擾素帶來的副作用外，能高比率(>90%) 的治癒率治療各種基因型之 C 型肝炎。但在價格高昂情形下，只有少數經濟許

⁷⁴ Predicting Drug Metabolism---Experiment and/or Computation? (預測藥物代謝是試驗和/或計算?), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/06

⁷⁵ The Roadmap Epigenomics Project Opens New Drug Development Avenues (表觀基因體學路線圖計畫開發新藥新路徑), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/04

⁷⁶ Changing the Face of Hepatitis C Management: The Design and Development of Sofosbuvir (Sofosbuvir 新設計研發改變了 C 肝治療面貌), *Drug Design Development and Therapy*, 2015/04

可的病人可以接受治療。其製造商(Gilead)特在開發中國家授權給學名藥公司，以降低價錢。

(2) 第二代腫瘤特異性嵌合抗原受體的 T 細胞 CAR-T⁷⁷

近年來利用基因改造技術發展腫瘤特異性嵌合抗原受體的 T 細胞(CAR-T)治療技術，在體外和臨床試驗中顯示出良好的靶向性、腫瘤殺傷性和持久性；第二代 CAR-T 改善 CAR 的功能、分化、代謝和 T 細胞的持久性，在 B 細胞惡性腫瘤患者中取得良好成果，特別是急性白血癌。許多細節仍待了解，需更進一步了解不同 T 細胞類型、CAR 功能、CAR 信號調控、以及對 T 細胞平衡功能化和持久性的影響。

(3) 補體系統⁷⁸

補體系統(complement system)由一群蛋白質所組成，屬於先天免疫的一部份，可以抵禦感染與驅動發炎反應。由於對於補體系統的深入了解，現在已經研發出作用於補體系統的新藥，治療陣發性夜間血尿(PNH)與非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。預估未來會出現更多新藥用於治療感染性疾病、發炎、退化性疾病、外傷以及惡性腫瘤。

(4) 泛素-蛋白酶體系統⁷⁹

Nurix 和 Celgene 公司以及 Almac Discovery 公司和 Roche Genentech 公司於 2015 年宣布，將鎖定泛素-蛋白酶體系統，尋求新的抑制劑以治療多發性骨髓瘤以外的疾病。此一機制中，四種這類藥物已被核准，第五種則正在審查中。這類藥物針對多發性骨髓瘤的效果顯著。製藥界一直在努力找出此系統中傳統蛋白酶體目標以外的標的，包括 E3-泛素連接酶抑制劑、E2-泛素接合酶抑制劑等，尋求更加選擇性和更低的毒性。解析泛素蛋白酶體系統複雜的生物學及其在人類疾病扮演的角色仍是一個挑戰。雖然進展緩慢，但其廣泛的目標疾病（包含實體腫瘤、周邊神經病變、發炎反應、帕金森氏症等）意味著更多的可用藥物將被核准上市。

(5) 溶質載體傳送器 (solute carrier, SLC) 作為藥物標靶⁸⁰

SLC 是一種鑲嵌在細胞膜上的蛋白質家族，它們可以促進很多物質穿透生物膜。從養分的細胞吸收、藥物或其他外源物體的吸收都扮演非常重要的角色。科學家從人類基因體學研究中了解這類傳送器在一般疾病或罕見疾病中所扮

⁷⁷ The Pharmacology of Second-Generation Chimeric Antigen Receptors (第二代嵌合抗原受體的藥理學), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/07

⁷⁸ Complement, a Target for Therapy in Inflammatory and Degenerative Diseases (補體系統成為發炎與退化性疾病之新標靶), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/12

⁷⁹ Drug Makers Target Ubiquitin Proteasome Pathway Anew (製藥業鎖定之不同泛素蛋白酶體路徑), *Nature Biotechnology*, 2015/11

⁸⁰ SLC Transporters As Therapeutic Targets---Emerging Opportunities (以 SLC 傳送器做為治療標靶之新機會), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/06

演的角色。未來如何應用到標靶治療等。除了基因突變的罕見疾病之外，亦可作為開發標的，包含利尿劑、神經精神醫學藥物、葡萄糖傳送抑制劑、尿酸傳送器抑制劑、甘氨酸傳送器抑制劑、膽酸傳送器抑制劑、養分傳送器抑制劑、甚至可開發標靶溶質載體傳送器的造影劑等等。

(6) Hsp90 抑制劑⁸¹

熱休克蛋白 (Hsp90，分子量 90kD) 負責新生多肽的構型成熟和變性蛋白質的再成熟，幫助細胞內訊號傳遞蛋白質的結構成熟與摺疊，而這些訊號傳遞蛋白在細胞生長和抵抗細胞凋亡方面扮演著重要角色。從天然 Hsp90 抑制劑 (例如 GDA 和 RDC) 的重要藥效化學結構為起始研究，衍生出眾多化學結構類似物已被用來探測 Hsp90 的生物功能；許多小分子 Hsp90 抑制劑已進入臨床試驗階段；但眼科、心臟和肝毒性導致試驗終止。另一個可行辦法是開發具有選擇性的 Hsp90 異構體抑制劑，將可能克服特定異構體造成的毒性；更進一步，若能依照每個異構體識別其受質蛋白，個人化治療將因而發展出來。

(7) 纖維化疾病新希望⁸²

纖維化(fibrosis)是由細胞外基質(extracellular matrix)異常與過度的沉積所造成，見於發炎狀況與代謝性疾病造成組織功能喪失，最後導致器官衰竭，是已開發國家中的主要死因之一，急需有效藥物。目前已有兩項新藥核准於自發性肺纖維化的治療；有多項藥物正在開發中，用於治療肺臟、肝臟、腎臟與皮膚的纖維化。由於纖維化非常複雜，未來可能採用多種藥物合併治療，亦可能依患者個別狀況使用不同的治療組合。目前上市的藥物可預防疾病惡化，改善患者生活品質同時降低器官移植的比率。未來更加了解纖維化疾病後，與再生醫學的進步，期待可以逆轉纖維化過程，讓受損組織重新恢復功能；也有可能預先早期篩檢高危險群病人，給予預防性治療，讓患者免於慢性組織傷害。

(8) 提高一氧化氮訊號治療心血管疾病⁸³

一氧化氮參與控制心臟跳動和收縮，限制缺血後心室重構損傷並有助於缺血的保護作用；提升一氧化氮(NO)生體可用率和信號的化合物被認為有助於心血管疾病的治療。目前主要有三種方法可增加一氧化氮生體可用率和相關訊息傳遞信號：增加一氧化氮形成、抑制一氧化氮分解、直接刺激下游訊號傳遞路徑。目前面臨的挑戰是要尋找最優化空間和時間傳遞候選藥物以達到預

⁸¹ Natural Product Inspired N-Terminal Hsp90 Inhibitors---From Bench to Bedside? (天然產品啟發 N 末端 Hsp90 抑制劑---從實驗室到臨床?), *Medicinal Research Reviews*, 2016/01

⁸² Dissecting Fibrosis---Therapeutic Insights from the Small-Molecule Toolbox (一群小分子藥物為治療纖維化疾病帶來新契機), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

⁸³ Strategies to Increase Nitric Oxide Signaling in Cardiovascular Disease (心血管疾病提高一氧化氮信號的策略), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/09

期的效果，卻不擾亂正常生理訊號，若能成真，將能看到運用提高一氧化氮信號的藥理學策略來治療和預防心血管疾病。

(9) 固醇類生物鹼用於癌症及其他疾病⁸⁴

固醇類生物鹼是從植物、兩棲動物和海洋無脊椎動物中分離得到的一種次級代謝產物，最近二十年累積的證據顯示固醇類生物鹼具有廣泛的生物活性，包括抗癌、抗菌、消炎、鎮痛等，具極大應用潛力；但因固醇類生物鹼的藥動學研究尚缺；此外毒性和致畸胎性是固醇類生物鹼存在的一些障礙。因此，需要進一步的藥動學和臨床研究以確定固醇類生物鹼在癌症和其他疾病的療效及安全性。合成多種固醇類生物鹼衍生物以產生更多選擇性和有效性，並減少意外副作用，將會是一項相當值得的研究。

(10) 牛皮癬治療藥物市場⁸⁵

牛皮癬又稱乾癬或銀屑病，慢性又易復發的免疫調節性皮膚疾病，影響全球約 2-3% 的人口。80-90% 牛皮癬患者屬於斑塊牛皮癬，為最常見。有新目標和作用機轉的牛皮癬新療法，包含局部治療藥 DFD-01 (Promius 製藥)，噴霧或洗劑的皮質類固醇 M8010 (Maruho)，類固醇受體拮抗劑加上具活性維生素 D3 衍生物已在日本申請藥物許可證、Benvitimod (GSK 藥廠) 為非類固醇抗發炎的小分子，正在中國大陸進行第 3 期臨床試驗和在加拿大第 2 期臨床試驗。對目前療法反應不佳和缺乏診斷用標記物是牛皮癬治療的局限。新治療模式伴隨可預測的生物標誌物，以提供個人化治療的新希望。

十四、結論

生技製藥領域為國家重點發展項目。綜觀 2015 年度世界發展趨勢有數個重點值得特別留意：

1. 法規管理體系與國際情勢的脈動

國際間區域整合是近年來的趨勢，包括歐盟區、東南亞國協、中國主導的區域全面經濟夥伴協定 (RCEP)、美國主導的 TPP，以及各式雙邊或多邊經濟貿易協定等，目的在於降低貿易壁壘，促進資金、貨物、人員的流動，以加速經濟發展。醫藥產業本身特性具有嚴謹而細密的法規體系，在國際區域整合的大趨勢之下，如何在談判以及形成共識的過程當中交流、進化、統整，將是眼前即將面臨的考驗。衛福部及經濟部智財局已針對台美自由貿易協定及未來申請加入 TPP 的過程，研擬修法以符合國際水準；中國國務院 2015 年 8 月 18 日的 44 號公告展開藥品及醫療器械審批改革，東協 2015 年底「吉隆坡宣言」宣告啟動東協經濟共同體，這些變動都將對各國醫

⁸⁴ Therapeutic Potential of Steroidal Alkaloids in Cancer and Other Diseases (固醇類生物鹼在癌症和其他疾病的治療潛力), *Medicinal Research Reviews*, 2015/03

⁸⁵ The Psoriasis Drug Market (牛皮癬治療藥物市場), *Nature Review Drug Discovery*, 2015/10

藥品法規管理體系帶來重大變革。ICH 是國際共通的重要參考基準，但對於 ICH guideline 的最低限度要求，以及各國實質運作的基本要求之間的落差，還需要醫藥法規科學、法規管理專才的協助，才能知己知彼，推動國家整體生技製藥產業發展。

2. 健康科技評估、個人化醫療興起

新藥開發強調的是有效性與安全性，近來健康科技評估的興起讓新藥品、新醫療技術多了一道門檻：能否展現足夠的成本效益；這對於價格逐步攀升的新藥、新醫療技術產生了制衡的作用。在許多國家成本效益評估已經成為標準門檻；這也進而影響產業界在進行新藥開發研究時的決策：到底新的專案能否真正的提供病患「健康的價值」，而不僅止於另一個“Me too”。此外隨著基因工具的進步與廉價化，搭配數位產品、數位醫療器材與醫療大數據的應用，未來如何「給正確的病患正確的藥，以正確的劑量，在正確的時機」，將跨出現有的癌症治療領域，推廣到其他領域。這樣的方式除了降低藥品副作用、展現更好療效之外，更能在節省整體社會成本、醫療成本之外，真正有利於公共衛生目標。

3. 生物藥品蓄勢待發

至 2015 以前，大多數生物藥品都還停留在生長因子 (growth factor) 以及抗體藥物 (Dendreon 藥廠的 ProvengeTM 是唯一的例外)。2015 年度 Amgen 藥廠的 T-VEC 獲得核准，古巴的 Cimavax 開始引入美國、歐洲、日本等先進國家，以及如火如荼的各式臨床試驗，正式宣告生物藥品新世紀的到來。基因療法 (siRNA)、細胞療法 (NK cell)、治療用疫苗、病毒療法將會把教科書中的生物變化過程實際應用在病患身上，甚至可能如同癌症免疫學的進展，大幅度地推進在各領域的治療效果。後續發展值得期待。

4. 基礎研究成果應用

生醫領域高度仰賴基礎研究，在生醫領域高度發展的國家往往有相當高的生醫領域研究；2015 年持續觀察到有尖端基礎研究成果持續被應用在疾病治療上，開展臨床試驗。科學界的所知仍有限，對於退化性神經疾病、阿茲海默症、一些罕見疾病等依舊束手無策；但透過近來在生醫工程上的進展、多功能幹細胞的應用、新篩選技術的進步以及對於疾病基礎研究 (例如表觀基因體學) 的推展，期待在不遠的將來能夠有更有效的治療問世。

生技醫藥領域是個多面向且不斷有機成長發展的領域；站在國家的高度，如何以小國資源，能夠展現大國/國際的視野，需要多方努力。法規科學是其中相當重要的一環。此外，生技製藥領域是知識高度密集的領域，如何在現有的學術界研究水準之上更進一步培育跨領域人才、尋求國際級的多面向顧問團隊、強化高學歷知識工作者的創業精神、培養整體環境，將是未來政府刻不容緩的課題。

附錄：2015 年生技醫藥領域收錄文獻一覽表（撰寫摘要部分）

篇名（出版者、出版年）	次領域分類
2014 FDA Drug Approvals (2014 年美國 FDA 核准 41 項新藥與生物製劑), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/02.	生技醫藥總論(含政策文件)；生物藥品,
A Community-Based Approach to New Antibiotic Discovery, (以共同體方式研發新抗生素), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09.	醫藥研發與市場,
A Holistic Approach to Targeting Disease with Polymeric Nanoparticles (以高分子奈米粒子標靶疾病的整體方法), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/04.	標靶藥品；藥物傳輸系統(DDS),
A New Recombinant Factor VIII---From Genetics to Clinical Use (從遺傳工程到臨床應用的新重組型第八凝血因子), <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 2015/07	生物藥品；醫藥研發與市場,
A Regulatory Framework Emerges for Digital Medicine (數位醫學的法規架構), <i>Nature Biotechnology</i> , 2015/07	生技醫藥總論(含政策文件)；個人化醫療；醫療管理
Advances in the Development of Influenza Virus Vaccines (流感病毒疫苗開發的進展), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/03	生物藥品；傳染性疾病控制,
Alzheimer Antibody Drugs Show Questionable Potential (治療阿茲海默症的抗體藥物潛力存疑), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	高齡化疾病預防/保健；認知/腦神經醫學；醫藥研發與市場,
The Alzheimer Disease Market (阿茲海默症治療藥物市場), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/11	高齡化疾病預防/保健；認知/腦神經醫學；醫藥研發與市場
An Analysis of the Attrition of Drug Candidates from Four Major Pharmaceutical Companies (全球四大藥廠候選藥物損耗率之分析), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/06	醫藥研發與市場
Antibiotic Resistance Breakers---Can Repurposed Drugs Fill the Antibiotic Discovery Void? (抗藥性斷路器藥物可填補抗生素的抗藥性嗎?), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
Assessing Drug Safety in Human Tissues---What are the Barriers? (人體組織技術以解析藥物安全性之目前障礙), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/08	藥物安全監測；醫療管理
Better Medicines for Children (歐洲藥物管理局給兒童更好藥品之政策), European Medicines Agency (EMA), 2015	生技醫藥總論(含政策文件)
Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology (小分子藥物於免疫癌症學的龐大商機), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/07	醫藥研發與市場

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
Biggest Launches 2014 (2014 年上市的超級巨星新藥), EP Vantage, 2015	醫藥研發與市場
Cancer Drug Developers Counteract Kinase Gatekeeper Mutations (抗癌藥物研發者已克服激酶的看門者突變), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	標靶藥品；醫藥研發與市場,
Celecoxib Coupled to Dextran via a Glutamic Acid Linker Yields a Polymeric Prodrug Suitable for Colonic Delivery (利用谷氨酸鏈鏈接 Celecoxib 於葡聚糖形成前趨藥以利直腸給藥), <i>Drug Design Development and Therapy</i> , 2015/06	標靶藥品；藥物傳輸系統 (DDS),
Changing the Face of Hepatitis C Management: The Design and Development of Sofosbuvir (Sofosbuvir 新設計研發改變了 C 肝治療面貌), <i>Drug Design Development and Therapy</i> , 2015/04	生物藥品；健康科技評估；藥物傳輸系統(DDS),
Clinical Experiences with Systemically Administered siRNA-Based Therapeutics in Cancer (siRNA 為基礎的癌症系統性治療之臨床經驗), <i>Nature Biotechnology</i> , 2015/12	生物藥品；標靶藥品；醫藥研發與市場,
Combination Cancer Immunotherapy and New Immunomodulatory Targets (治療癌症的合併免疫療法及新的免疫調控標靶), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/08	醫藥研發與市場；個人化醫療,
Complement, a Target for Therapy in Inflammatory and Degenerative Diseases (補體系統成為發炎與退化性疾病之新標靶), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/12	生物藥品；認知/腦神經醫學；標靶藥品
The Constrained Prescription, Interchangeability and Substitution of Biosimilars (生物相似性藥品之處方箋約束性、可交換性及替代性), <i>Nature Biotechnology</i> , 2015/07	生技醫藥總論(含政策文件)；生物藥品
Cuba Has A Lung Cancer Vaccine---And America Wants It (美國需要古巴的肺癌治療疫苗), <i>Advancing Science Policy through Science</i> 2015/05	生物藥品；醫藥研發與市場；傳染性疾病控制
Current Status of Pluripotent Stem Cells---Moving the First Therapies to the Clinic (多能幹細胞從首次治療到臨床應用之發展現況), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	生物藥品；醫藥研發與市場；再生醫學
Dendrimer-Coupled Sonophoresis-Mediated Transdermal Drug-Delivery System for Diclofenac (樹狀大分子合併超音波以加強 Diclofenac 之經皮藥物遞送系統), <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 2015/07	藥物傳輸系統(DDS)
Designing a Winning Drug Delivery Strategy for the New Era of Biologics (為新世代生物製劑設計成功的藥物傳遞策略), L.E.K. Consulting, 2015	生物藥品；藥物傳輸系統 (DDS)
Dissecting Fibrosis---Therapeutic Insights from the Small-Molecule Toolbox (一群小分子藥物為治療纖維化疾病	醫藥研發與市場；個人化醫療

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
帶來新契機), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	
Do you want chips with that? (你希望把晶片放在藥丸上嗎?), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/11	先進/精密診斷；高階醫療器材；奈米技術
Drug Makers Target Ubiquitin Proteasome Pathway Anew (製藥業鎖定之不同泛素蛋白酶體路徑), <i>Nature Biotechnology</i> , 2015/11	生物藥品；醫藥研發與市場
Drug Policy for an Aging Population---The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy (歐洲藥物管理局對老年族群的藥品策略), European Medicines Agency (EMA), 2015/10	生技醫藥總論(含政策文件)；高齡化疾病預防/保健
Ductal Pancreatic Cancer Modeling and Drug Screening Using Human Pluripotent Stem Cell and Patient-Derived Tumor Organoids (利用人類多能幹細胞及患者腫瘤組織體建立胰腺腫瘤模式和藥物篩選), <i>Nature Medicine</i> , 2015/10	先進/精密診斷；生物藥品, 再生醫學；個人化醫療
Eskapeing the Labyrinth of Antibacterial Discovery (解決抗菌劑研發面臨的多重抗藥性問題), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/08	生物藥品；醫藥研發與市場
The European Regulatory System for Medicines and the European Medicines Agency---A Consistent Approach to Medicines Regulation Across the European Union (歐洲藥物管理局之橫跨歐盟一致性的藥品法規), European Medicines Agency (EMA), 2014/08	藥物安全監測；生技醫藥總論(含政策文件)
Exploiting Replicative Stress to Treat Cancer (利用複製壓力治療癌症), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/05	標靶藥品；醫藥研發與市場
From Sewer to Saviour---Targeting the Lymphatic System to Promote Drug Exposure and Activity (鎖定淋巴系統以提升藥物可用率與活性), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	標靶藥品藥物傳輸系統 (DDS)
Generation of Political Priority for Global Surgery---A Qualitative Policy Analysis (造就國際外科手術的政策優先順序), <i>The Lancet. Global Health.</i> , 2015/08	醫療管理
Genotype-Based Clinical Trials in Cardiovascular Disease (心血管疾病的基因型為基礎的臨床試驗), <i>Nature Review Cardiology</i> , 2015/05	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
Heart Drug Pushes Outcome-Based Pricing Plans (以臨床療效為考量的藥品定價方式), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	健康科技評估
High-Cost Generic Drugs---Implications for Patients and Policymakers (美國近期高價學名藥對患者與決策者之影響), <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2014/11	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
High-Throughput Screening Using Patient-Derived Tumor Xenografts to Predict Clinical Trial Drug Response (高通量篩選	醫藥研發與市場；個人化

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
患者來源的腫瘤異種移植模型以預測藥物臨床試驗反應), <i>Nature Medicine</i> , 2015/10	醫療
Intellectual Property Importance in Example of Recent Patents in the Field of Biomaterials (生醫材料領域在近期專利的智財權重要性), <i>TMT-2015</i> , 2015/07	生醫工程
Massive Trade Pact Could Inflate Global Drug Prices, Restrict Access (大型貿易協定(如 TPP) 將使全球藥品價格上揚，並限制藥品可取得性), <i>healthline</i> , 2015/10	生技醫藥總論(含政策文件)；健康科技評估
Micro and Nanomotors in Diagnostics (微型和奈米馬達在診斷上的應用), <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> , 2015/12	先進/精密診斷；高階醫療器材；奈米技術
Mitigating Risk in Academic Preclinical Drug discovery (降低學術臨床前藥物開發的風險), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/04	醫藥研發與市場
Multifunctional Quantum Dots-Based Cancer Diagnostics and Stem Cell Therapeutics for Regenerative Medicine (多功能量子點在癌症診斷和幹細胞療法再生醫學之應用), <i>Advanced Drug Delivery Review</i> , 2015/12	先進/精密診斷；感測；奈米技術；再生醫學
Nanoparticles Disguised as Blood-Cell Fragments Slip Past Body's Immune Defence (偽裝成血球細胞碎片之奈米粒子以避開身體的免疫防禦), <i>Nature</i> , 2015/09	奈米技術；藥物傳輸系統 (DDS)
Natural Product Inspired N-Terminal Hsp90 Inhibitors---From Bench to Bedside? (天然產品啟發 N 末端 Hsp90 抑制劑---從實驗室到臨床?), <i>Medicinal Research Reviews</i> , 2016/01	醫藥研發與市場
New Treatment Options for Hearing Loss (聽力損失的新治療方案), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/03	再生醫學
Oncolytic Viruses Get a Boost with First FDA-Approval Recommendation (溶瘤病毒類藥物在獲得 FDA 第一個核准後即將崛起), <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 2015/06	生物藥品；醫藥研發與市場
Oncolytic Viruses---A New Class of Immunotherapy Drugs (新型免疫治療劑之溶瘤病毒), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	生物藥品；醫藥研發與市場
Organs-on-Chips at the Frontiers of Drug Discovery (器官級晶片在藥物開發的尖端應用), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/03	先進/精密診斷；個人化醫療
Orphan Drug Report 2015 (EvaluatePharma) (罕病用藥 2015 年報告), <i>Evaluate Pharma</i> , 2015	醫藥研發與市場；個人化醫療
Patent Watch---Have the Biosimilar Floodgates Been Opened in the United States? (美國是否已打開生物相似性藥品的核准開	生技醫藥總論(含政策文件)；生物藥品

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
門?), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/04	
Pharma & Biotech 2014 in Review (2014 年生技製藥總覽), Evaluate Pharma, 2015	醫藥研發與市場
Pharma's next challenge (製藥業的下一個挑戰), McKinsey & Company, 2015/07	醫藥研發與市場；個人化醫療
The Pharmacology of Second-Generation Chimeric Antigen Receptors (第二代嵌合抗原受體的藥理學), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/07	生物藥品；醫藥研發與市場
Predicting Drug Metabolism---Experiment and/or Computation? (預測藥物代謝是試驗和/或計算?), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/06	健康科技評估；醫藥研發與市場
Preparation, Characterization, and in vivo Study of Rhein-Loaded Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Nanoparticles for Oral Delivery (用於口服遞送的大黃酸加載聚乳酸聚乙醇酸奈米顆粒的製備、特性及體內研究), <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 2015/04	生物藥品；奈米技術；藥物傳輸系統(DDS)
The Present and Future Role of Microfluidics in Biomedical Research (微流體技術在生醫研究之現況與未來), <i>Nature</i> , 2014/03	先進/精密診斷；尖端製造加工；個人化醫療
The Psoriasis Drug Market (牛皮癬治療藥物市場), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/10	醫藥研發與市場
Regulatory Considerations in the Clinical Development of Vaccines Indicated for Use During Pregnancy (針對孕婦使用疫苗發展之法規考量), <i>Vaccine</i> , 2015/02	生技醫藥總論(含政策文件)；醫療管理；傳染性疾病控制；生物藥品
Regulatory Frameworks for Nanotechnology in Foods and Medical Products (食品與醫療產品的奈米技術法規架構), OECD, 2013	生技醫藥總論(含政策文件)；奈米技術；藥物傳輸系統(DDS)；食品安全生技；醫療管理
Regulatory Watch---Impact of Scientific Advice from the European Medicines Agency (歐洲藥物管理局科學建議之影響), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/05	生技醫藥總論(含政策文件)；健康科技評估。
The Road to Digital Success in Pharma (製藥業數位化成功之路), McKinsey & Company, 2015/08	醫療管理
The Roadmap Epigenomics Project Opens New Drug Development Avenues (表觀基因體學路線圖計畫開發新藥新路徑), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/04	醫藥研發與市場
The Role of Big Data in Medicine (醫藥大數據的作用), McKinsey & Company, 2015/11	生技醫藥總論(含政策文件)

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
SLC Transporters As Therapeutic Targets---Emerging Opportunities (以 SLC 傳送器做為治療標靶之新機會), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/06	生物藥品；標靶藥品；藥物傳輸系統(DDS)
Stem-Cell Discovery Platforms Yield First Clinical Candidates (幹細胞發現平台產出第一批臨床候選者), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	生物藥品；再生醫學
Strategies to Increase Nitric Oxide Signalling in Cardiovascular Disease (心血管疾病提高一氧化氮信號的策略), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
Targeted Drug Development---Why are Many Diseases Lagging Behind? (美國 FDA 發展標靶藥物 何以有些疾病仍是落後?), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), 2015/07	藥物安全監測；生技醫藥總論(含政策文件)；標靶藥品
Targeting Protein Aggregation for the Treatment of Degenerative Diseases (蛋白質沉澱是退化性疾病的新標靶), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	高齡化疾病預防/保健；認知/腦神經醫學；標靶藥品
Therapeutic Approaches to Enhance Natural Killer Cell Cytotoxicity Against Cancer---The Force Awakens (喚醒加強自然殺手細胞毒性以對抗癌症), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/07	生物藥品；醫藥研發與市場
Therapeutic Area 'Heat Map' for Emerging Markets (新興國家市場的熱門治療領域), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/08	醫藥研發與市場
Therapeutic Potential of Steroidal Alkaloids in Cancer and Other Diseases (固醇類生物鹼在癌症和其他疾病的治療潛力), <i>Medicinal Research Reviews</i> , 2015/03	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
The Top 10 Biopharma Pipeline Disasters of 2015 (2015 年生技新藥開發專案十大災難), <i>fiercebiotech</i> , 2015/10	生物藥品；醫藥研發與市場
The Top 10 Most Expensive Drugs of 2013 (2013 年十大最昂貴藥物), <i>fiercepharma</i> , 2014	健康科技評估；醫藥研發與市場
Top 20 generics companies by 2014 revenue (2014 全球前二十大學名藥廠), <i>fiercepharma</i> , 2015/11	醫藥研發與市場
Trends in Breakthrough Therapy Designation (美國 FDA 突破性新藥指標的趨勢), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
What Does It Take to Produce a Breakthrough Drug? (如何產生突破性新藥?), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/03	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
White Paper---FDA and Accelerating the Development of the New Pharmaceutical Therapies (美國 FDA 如何加速開發新的藥物治療), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), 2015/02	藥物安全監測；生技醫藥總論(含政策文件)

篇名 (出版者、出版年)	次領域分類
Why Do Oncology Drugs Fail to Gain US Regulatory Approval? (癌症用藥未通過 FDA 核准之原因分析), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/07	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
Why is it Hard to Terminate Failing Projects in Pharmaceutical R&D? (藥廠難以及早終結失敗研發計畫之原因), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/08	醫藥研發與市場
Will Clinical Trial Data Disclosure Reduce Incentives to Develop New Uses of Drugs? (公開臨床試驗資料是否會阻礙藥品新適應症的開發?), <i>Nature Biotechnology</i> , 2015/07	生技醫藥總論(含政策文件)；醫藥研發與市場
Zebrafish as Tools for Drug Discovery (斑馬魚作為藥物發現的工具), <i>Nature Review Drug Discovery</i> , 2015/09	健康科技評估；醫藥研發與市場
第 10 回科学技術予測調査健康・医療・生命科学分野 速報 (2014 年日本第十次科技預測(健康、醫療、生命科學)), 日本文部科学省 科学技術・学術政策研究所, 2014/11	生技醫藥總論(含政策文件)
第 10 回科学技術予測調査集計結果速報 (農林水産・食品・バイオテクノロジー分野), 2014 年日本第十次科技預測(農林水産、食品、生物技術), 日本文部科学省 科学技術・学術政策研究所, 2014/10	食品安全生技；生技醫藥總論(含政策文件)