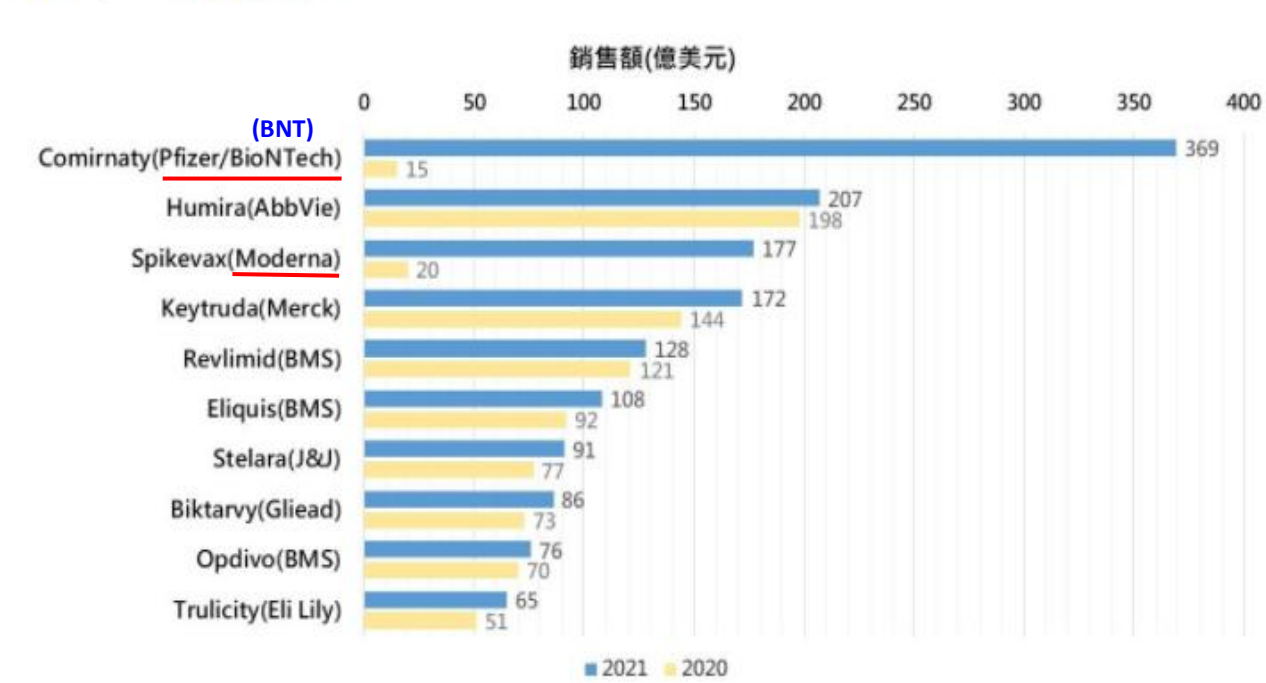


新藥誕生

Birth of New Drugs

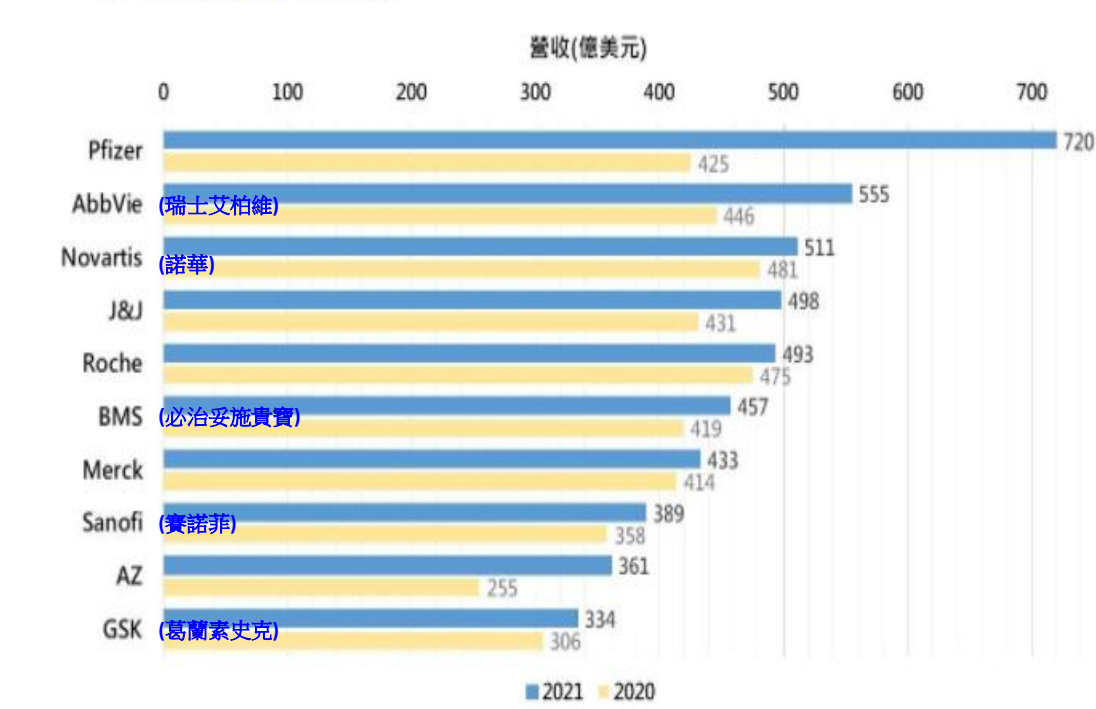
· 2021年全球十大暢銷藥物



藥品	2021 銷售額 (美元)	2020 銷售額 (美元)	成長率	公司	適應症
Comirnaty (tozinameran)	369億	15億	2360.0%	Pfizer/BioNTech	COVID-19 mRNA疫苗
Humira (adalimumab)	207億	198億	4.5%	AbbVie	類風濕性關節炎
Spikevax (elasomeran)	177億	20億	785.0%	Moderna	COVID-19 mRNA疫苗
Keytruda (pembrolizumab)	172億	144億	19.4%	Merck	癌症免疫療法
Revlimid (lenalidomide)	128億	121億	5.8%	BMS	多發性骨髓瘤 (MM)
Eliquis (apixaban)	108億	92億	17.4%	BMS / Pfizer	抗凝血劑
Stelara (ustekinumab)	91億	77億	18.2%	Janssen Biotech	中至重度斑塊性乾癬
Biktarvy (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide)	86億	73億	17.8%	Gilead	HIV-1抗反轉錄病毒複方製劑
Opdivo (nivolumab)	76億	70億	8.6%	BMS / Ono Pharm.	癌症免疫療法
Trulicity (dulaglutide)	65億	51億	27.5%	Eli Lilly	第二型糖尿病

資料來源：《Nature》、生策會/生策中心彙整

· 2021年全球營收排名前十大藥廠



排名	公司	2021 營收 (美元)	2020 營收 (美元)	成長率
1	Pfizer	720億	425億	69.4%
2	AbbVie	555億	446億	24.4%
3	Novartis	511億	481億	6.2%
4	J&J	498億	431億	15.5%
5	Roche	493億	475億	3.8%
6	BMS	457億	419億	9.1%
7	Merck	433億	414億	4.6%
8	Sanofi	389億	358億	8.7%
9	AZ	361億	255億	41.6%
10	GSK	334億	306億	9.2%

資料來源：《Nature》、生策會/生策中心彙整

資料來源：《Nature》

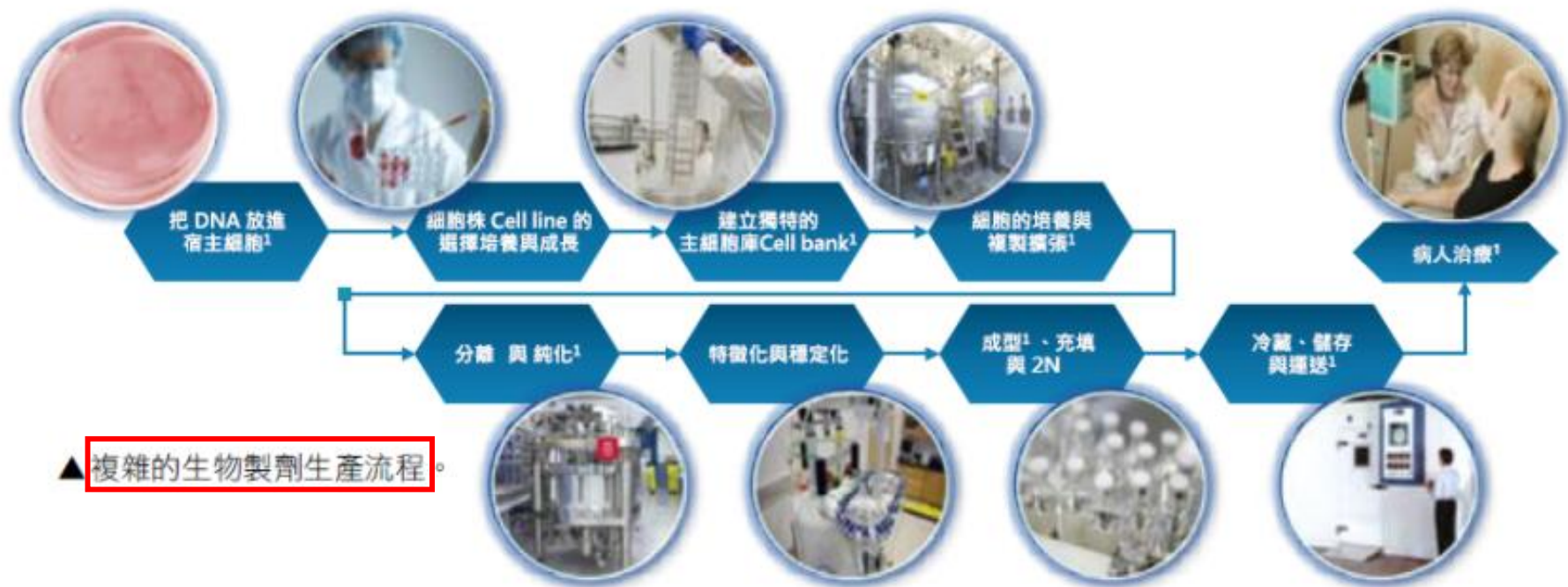
以下是2022年在美專利到期的10大藥物：

	藥品名	原廠藥商	適應症	2021年美國銷售額	學名藥上市
1	Revlimid	Bristol Myers Squibb	多發性骨髓瘤	87億美元	2022三月
2	Lucentis	Roche	濕性老年性黃斑部病變	13.5億美元	2022六月
3	Vimpat	UCB	局部癲癇發作	12.7億美元	2022三月
4	Alimta	Eli Lilly	惡性間皮細胞瘤、非鱗狀非小細胞肺癌	12.3億美元	2022二月
5	Restasis	AbbVie	角結膜炎、乾眼症	12.3億美元	2022二月
6	Velcade	Takeda	多發性骨髓瘤、MCL淋巴瘤	9.2億美元	2022三月
7	Vasostriect	Endo International	尿崩症	9.01億美元	2022一月
8	Abraxane	Bristol Myers Squibb	乳癌、非小細胞肺癌、胰臟癌	8.98億美元	2022三月
9	Pradaxa	Boehringer Ingelheim	心房顫動、深層靜脈血栓、肺栓塞	5.5億美元 (IQVIA預測)	2022六月
10	Combigan	AbbVie	青光眼	3.73億美元	2022一月

新聞來源：[The top 10 drugs losing US exclusivity in 2022](#)

	生物製劑	化學藥
製造	利用基因工程的知識，在體外的活體細胞生產的蛋白質藥物。	利用藥理與化學知識，以化學反應去合成具有藥理作用的化合物。
分子量	大約150,000 道爾頓 (Da)	小 約180 道爾頓 (Da)
結構	蛋白質轉譯後，還經過細胞的修飾作用。單元間存在著結構上的差異	單元單純與分子結構明確。
製程	於獨特的細胞株當中製造，可複製相似（而非相同）複本	可預測之化學製程；可複製相同複本。
定性分析	難以定性分析	容易進行完整的定性分析
免疫抗原性	可能性較高	可能性較低
安定性	較易受不同的存放與處理條件影響。需要低溫、冷藏運送與儲存。	相對較為穩定。大部分可以常溫運送與儲存。

表：比較生物製劑與化學藥的差異



長聖Gamma Delta-T細胞，首家獲准新型細胞治療

2022-03-16

▶ 上一則 ▶ 下一則 ▶ 返回列表



轉寄



列印

來源：財訊快報 記者何美如

長聖國際生技細胞療法再傳捷報，與中國醫藥大學附設醫院合作申請的以自體免疫細胞Gamma Delta-T(GDT)治療「實體癌第四期」計劃，獲衛福部特管辦法核准，為台灣特管辦法中免疫細胞療法開放項目GDT首家及唯一獲准通過的產品。

GDT是人體最強的免疫細胞，含有傳統T細胞功能外，另可協助樹突細胞(DC)成熟，活化自然殺手細胞(NK)及B細胞功能。長聖表示，研發團隊在開發期間進行癌細胞毒殺能力測試，其實驗結果GDT細胞比一般免疫細胞強2-3倍。GDT不僅參與許多免疫反應也扮演免疫調節的角色，例如發炎反應與可直接辨識癌細胞進而將癌細胞殺死。長聖利用獨特的體外擴增技術，將GDT細胞培養放大，其純度可達98%以上，再將放大後GDT細胞回輸到病患身上再將癌細胞消滅。

長聖在細胞委託製造(特管辦法)佈局有成，已核准項目最多，核准件數最也多，占有核定項目的38%，合作醫院更多達22家醫院已簽訂MoU與委託製造合約，可開始收治病患達14家醫院，目前細胞委託製造訂單排程已排到今年12月，法人預估長聖業績今年會比去年好並有望逐季成長的趨勢。

衛福部日前公告再生醫療三法，包括《再生醫療發展法》、《特管法》及《再生醫療製劑管理條例》，市場預期，再生醫療三法草案若通過立法院審議，將從目前的自體細胞治療朝向異體細胞治療，長聖表示，自體GDT已受衛福部認證肯定，下一步預計今年會向台灣TFDA申請異體Gamma Delta-T治療實體癌。

<https://biosimilar.canceraway.org.tw/>

電影《我不是藥神》

收穫了無數觀眾的淚水與感動

原標題：電影中“格列寧”的原型：格列衛(學名為Imatinib，而其商品名稱為Glivec)

白血病人的救命藥為何那麼貴？



改編自真人真事的電影《我不是藥神》故事敘述癌症病人面對天價藥品的無助和想活的本能，遠赴印度買成份相同，價格僅十分之一的學名藥自救，接著還違法代理，進藥到中國，讓本來只能等死的病人被視為英雄。（圖：網路）

(626元/Tab, qid, 75000元/月)



白白血病的治療

化學治療分成:抗代謝類(Antimetabolites)、烷化劑類(Alkylating Agents)、
抗腫瘤抗生素、生物鹼類(Plant alkaloids)

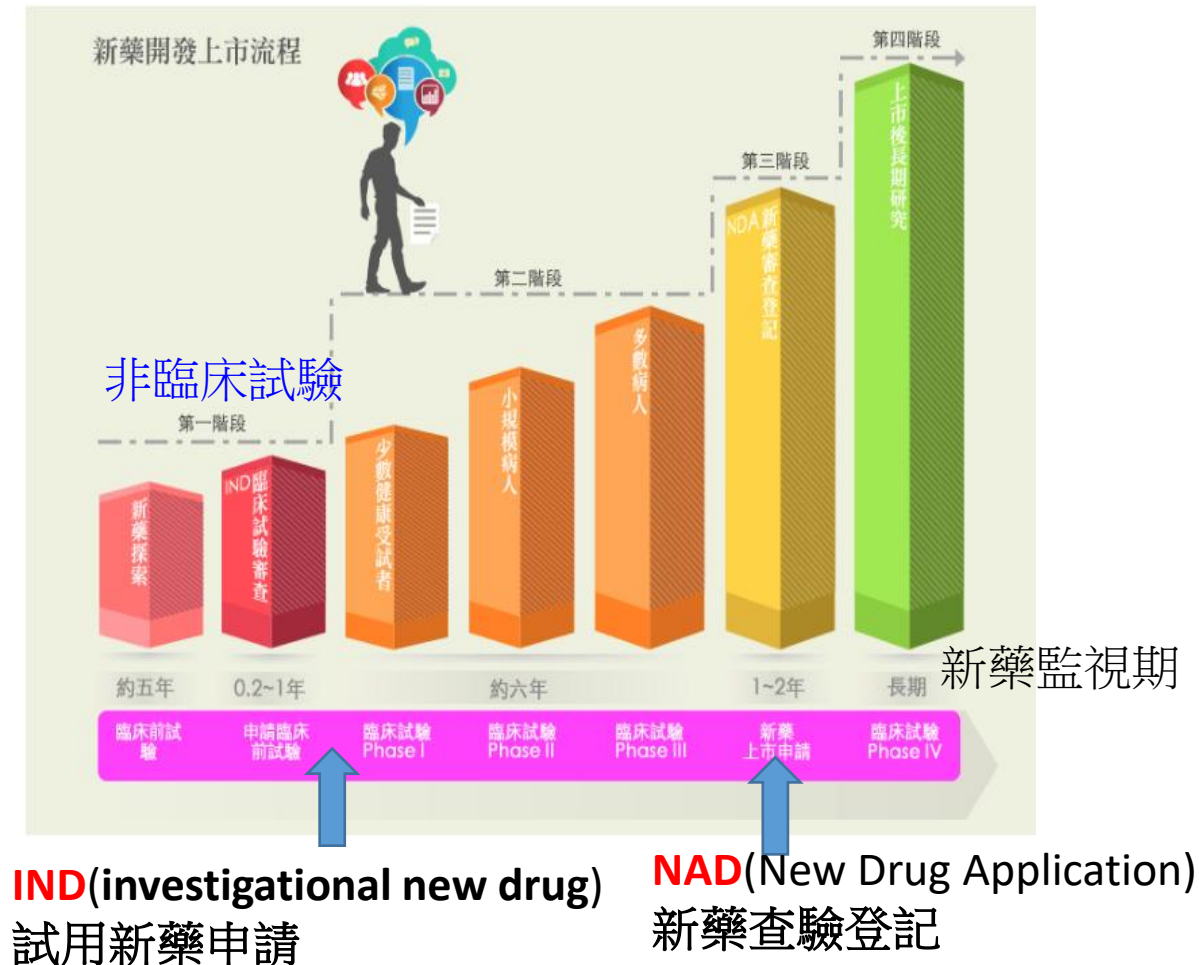
- 、酵素類、鉑類、荷爾蒙類藥物(Hormonal agents)
- 、酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)

*TKI屬於標靶治療(target therapy)主要用於治療慢性粒細胞白血病初期。

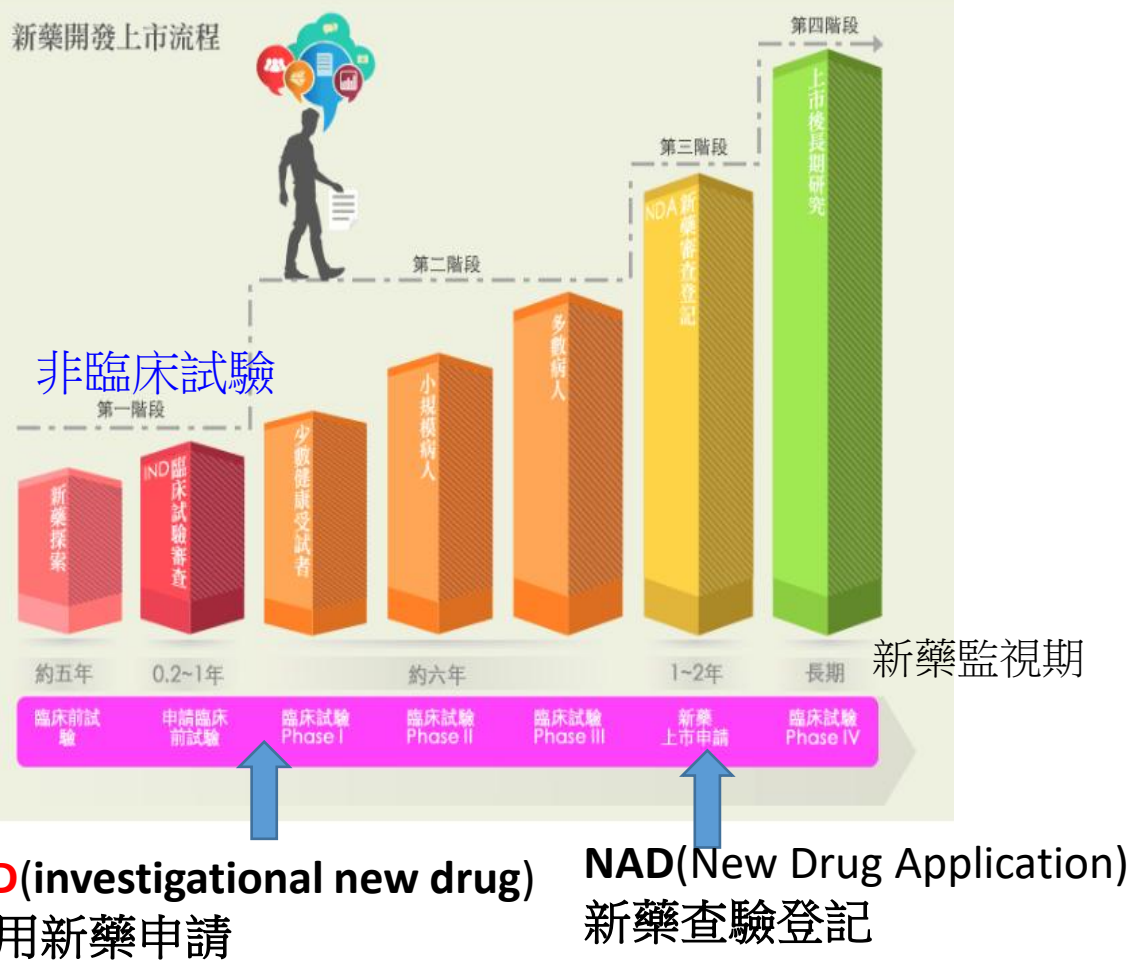
其作用機製是通過與ATP競爭結合BCR-ABL融合蛋白，使其因沒有ATP而失去磷酸來源，無法完成酪氨酸激酶受質的磷酸化，達到切斷信號傳導的目的。包括Imatinib (Glivec®) Dasatinib (Sprycel®) 等。標靶藥使慢性顆粒性細胞白血病患者的生存率從藥物研製前的不到50%，增加到現在的90%左右，絕大多數白血病患者可正常生活作息，病患視Glivec如續命仙丹，因此產生龐大的需求供給，甚至挺而走險，貫穿藥神整齣電影的核心(參考從《藥神》看鬧上WTO的專利訴訟)。

格列衛(Glivec)白血病人的救命藥為何那麼貴？

一個新藥的研發需要經過一個漫長的過程，包括藥物研發、動物實驗、四期臨床實驗一般需要**10年**時間，這期間花費的成本也已經超過了**10億美金**。而新藥的研發風險極高，甚至可以說極大多數都會失敗。



新藥開發上市流程

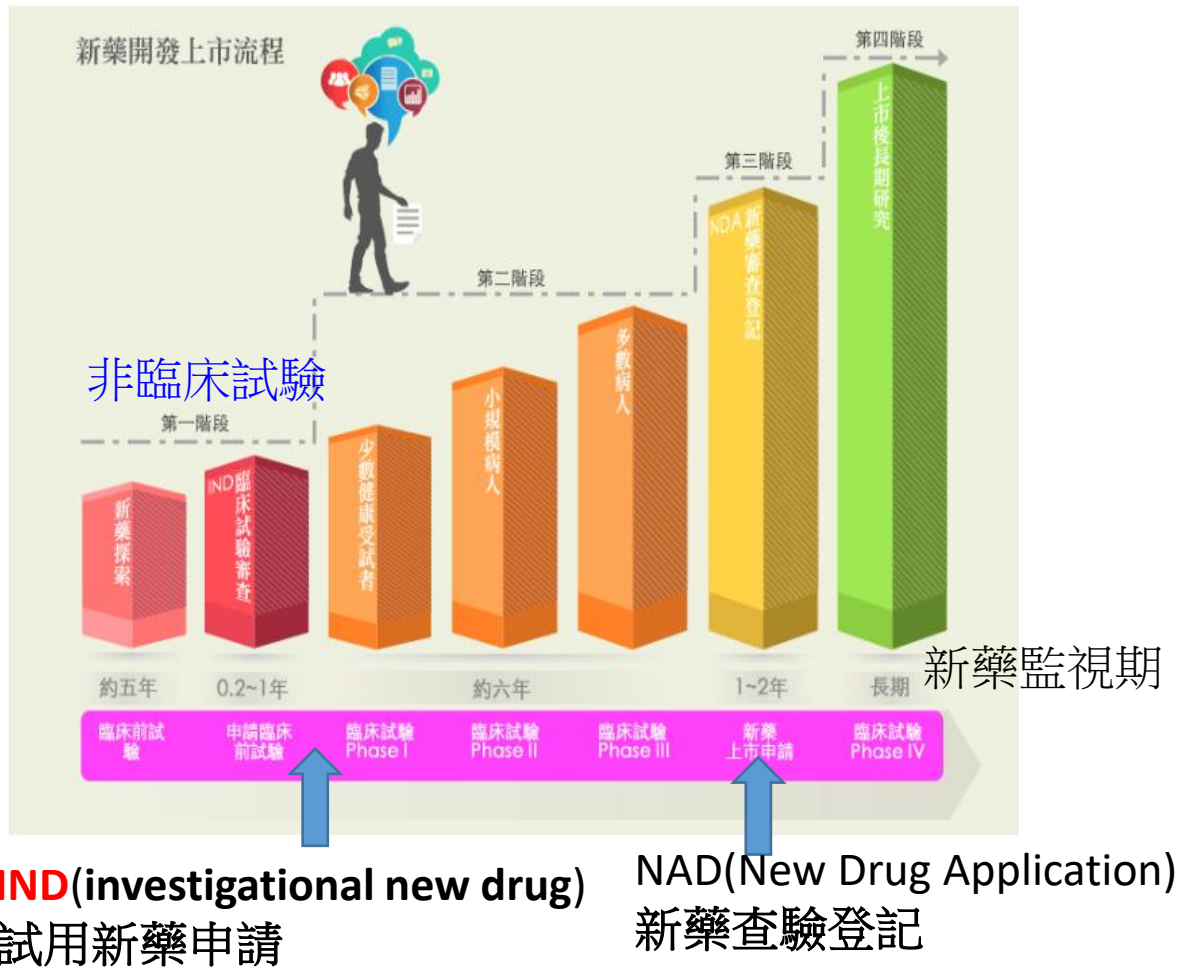


臨床前試驗 (Pre-clinical tests)

藥物進入人體臨床前於**動物模型**中測試**有效性和安全性**

動物得到和人類相同的疾病，例如糖尿病或各種癌症，來測試藥品的效果及動物中**吸收、分布、代謝(藥物動力學)**等情形。

藥物最終目的是要在**病人身上證明有效**，但為了安全起見，一定要**先在動物**身上證明其具有藥效，並且安全，這是必要的實驗過程。**完成初步的有效性和安全性的瞭解**，才能向衛生主管機構申請「**試驗用新藥**」(investigational new drug, IND)。



臨床試驗 (Clinical trials)

新藥研發的目標是生產安全、有效的藥物。臨床試驗在此過程中扮演一個關鍵的步驟，將試驗用藥施於病人或健康的受試者，以評估藥物的療效及是否能應用於廣泛的族群。臨床試驗的執行都應該在衛生主管機關核可之醫學中心或醫院執行，而且必須經過人體試驗倫理委員會 (Institutional Review Board, **IRB**) 之同意，以保障人體試驗的品質符合優良臨床試驗規範 (Good Clinical Practice, **GCP**) 此申請過程稱「**試用新藥申請**」(**IND**)。

藥的臨床試驗通常分成一至四期，一至三期完成就可申請「新藥查驗登記」(New drug application, **NDA**)。為了試驗的可信度，利用統計科學來嚴謹評估其臨床療效與安全性。

Phase

I



臨床試驗 第一期

實驗重點:人體藥理研究,了解藥物的安全劑量

測試對象:個位數至十位數的健康志願者(沒有疾病者)參與

*若癌症疾病則為少數病人參與 (20-100健康自願者)

測試時間:約1~2年

目的:為了了解藥品在人體內的吸收、分佈、代謝等情形，以及確定人體對該藥品能忍受的劑量範圍。

實驗方法:是把在動物實驗中測得的最大安全劑量用於健康人，以了解人體耐受度，並詳細紀錄副作用。

此階段通常在醫院或特定的臨床試驗機構(CRO)中，經由有經驗的醫師來執行，以便密切監測受試者的安全。

臨床試驗 第二期

實驗重點:藥物療效確認及進一步的安全性評估

Phase II a:評估新藥的短期安全性

Phase II b:評估療效以及劑量範圍

測試對象:小規模(一般為數十位到幾百位)患此疾病的受試者參與

測試時間:約1~3年

(100-500位自願病患)

Phase

II

此階段會**決定出最佳劑量、用法和給藥間隔**，**評估不同劑量對病人之有效性與安全性**，根據該試驗結果來設計第三期臨床試驗（phase III）的受試者人數。

一般來說，**第二期臨床試驗是最不容易成功的**，從臨床二期進入臨床三期是新藥開發的關鍵！

但有些特殊藥品（例如：治療愛滋病的藥物或是治療**罕見疾病的藥品**等）也是有可能會直接從第一期臨床試驗（phase I）跳到第三期臨床試驗（phase III），以加快上市腳步。生物藥品-疫苗(例如：**武漢肺炎疫苗**)如有急迫性需求可以做完二期就申請TFDA緊急授權(**EUA**)後直接使用，此種情形疫苗採購只能由政府來負責，民眾如出現嚴重副作用是由政府負責藥害救濟賠償而不是製造藥廠。

Phase

III



臨床試驗 第三期

實驗重點:藥物被批准上市前的最後驗證性研究

測試對象:數千至數萬病人為試驗對象 (多重醫療中心或機構有足夠病患)

測試時間:約1~5年

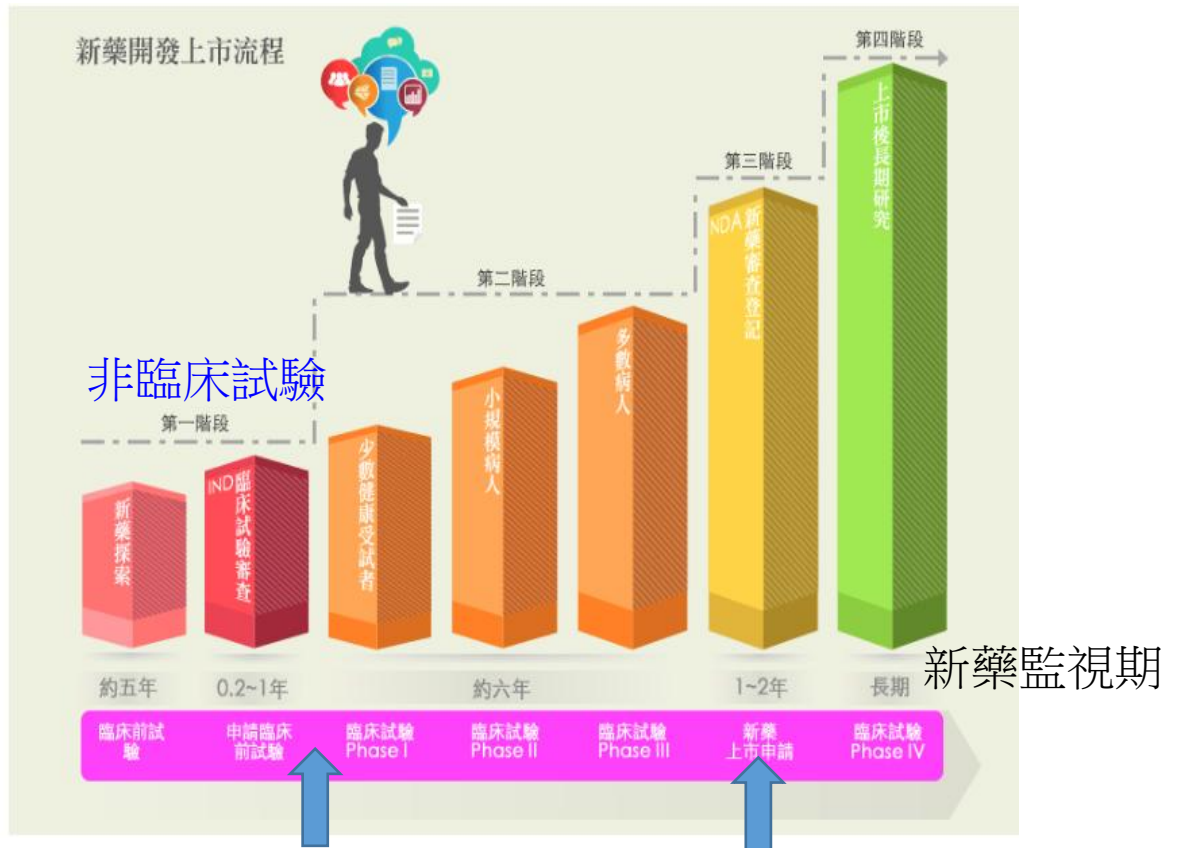
(1000-5000人)

主要研究設計為**大型、隨機、對照的試驗**，可能於**跨國或多個醫學中心**執行。(※**疫苗通常第三期臨床試驗研究都會到疫情嚴重地區做**)

確認新藥所有可能產生的**副作用、長期使用的效果及影響**，以及市場上相近產品的比較。

若新藥合乎上市許可之法規，即可向藥品管理機構(FDA)**申請新藥查驗登記 (NDA, New Drug Application)**。在美國，要取得新藥申請

(NDA)，一般需要**兩個獨立的第三期臨床試驗研究**，才可能被批准通過。



IND(investigational new drug)
試用新藥申請

NAD(New Drug Application)
新藥查驗登記

藥查驗登記NDA (New Drug Application)

FDA 審核NDA 的時間最少花上兩個月，若FDA 認為需要其他資料補充，或需補行額外的試驗，則可能花上長達七年的時間。如果新藥屬於AIDS、癌症等重要且迫切需求的藥品，便可列為優先審查，縮短審核的時間。

*緊急授權使用核可: 政府要給予藥廠訴訟豁免，萬一出問題政府需補償受害人

臨床試驗 第四期

銷售後試驗 post-marketing trial

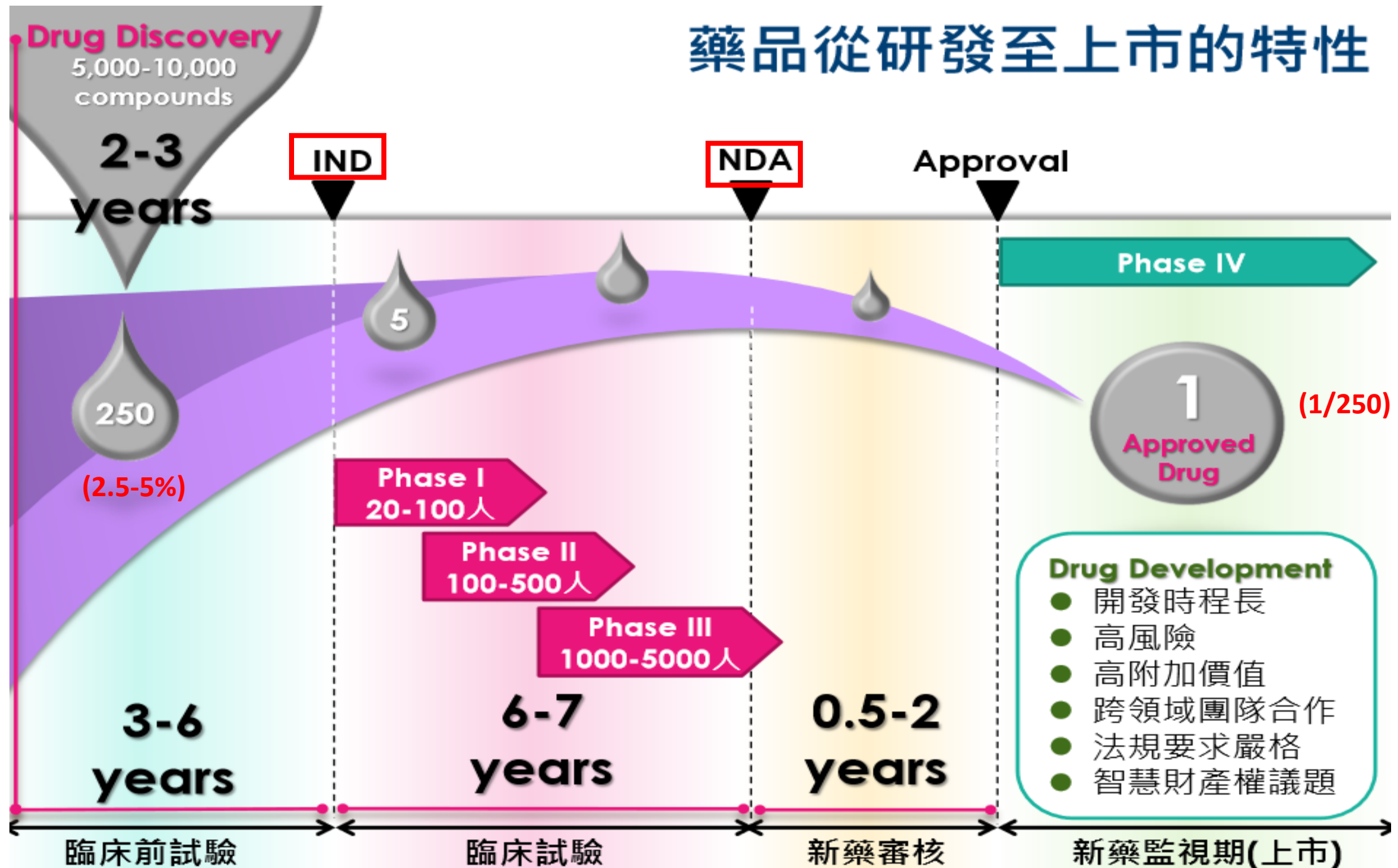
Phase

IV

藥廠可能會擴大生產線並且繼續研究一些新的適應症或複方製劑來延長其專利有效期，以及將適用對象擴及到不同族群之研究，例如兒童。

此階段是藥品上市後的追蹤，監測該藥物是否有先前幾個階段沒發現的副作用或是不良反應等情況，試驗設計較為簡單，但是需要大量的病人進行長時間的觀察。

藥品從研發至上市的特性



新藥研究開發與上市流程

發現活性新成分
(建立智財保護措施)

IND
試驗用新藥

NDA
新藥

Approval
許可證核准



建議事先與主管機關討論

動物藥/毒理、藥動試驗、製程確效、安定性試驗



Phase I

Phase II

Phase III

孤兒藥及臨床特殊用藥申請

Phase IV

監視藥物不良反應
蒐集產品缺陷報告

產品抽樣調查、
上市後追蹤調查、
處方藥市場及廣告監視

短期毒性試驗
(急性、亞急性)

其他必要之
毒性試驗

長期毒性試驗
(3-6個月)

生殖及發育毒性試驗
(第一、二、三期)

免疫、基因、致癌性、長期
毒性試驗

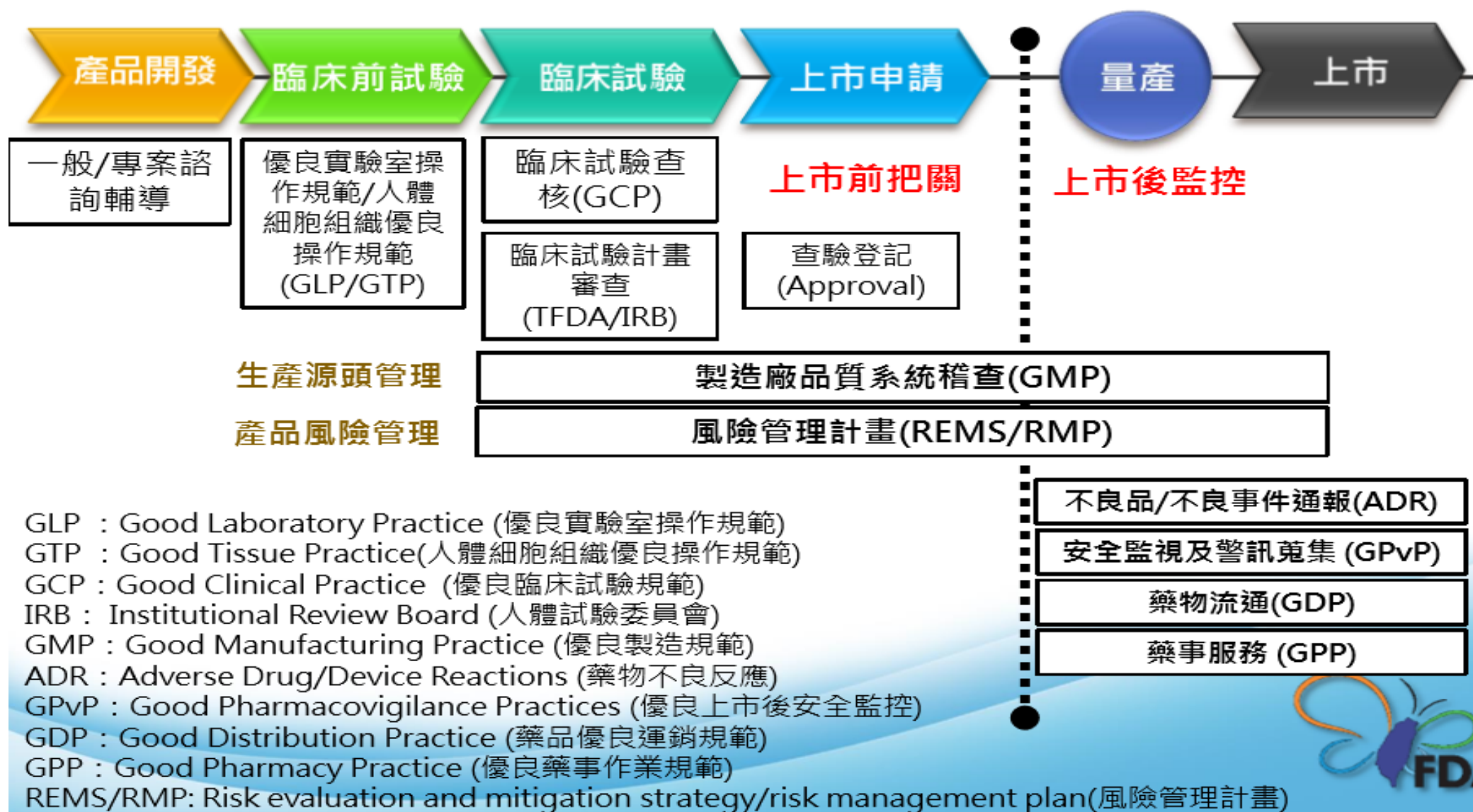
臨床前試驗

臨床試驗

新藥審核

新藥監視期

藥品生命週期之管理



新藥上市前必須確認安全且具有所期待的治療效果，主管機關才會核發核准上市的藥證。

一般在藥物開發過程

1. **動物實驗**：確認療效及安全性後，基於必要的製程資料及動物實驗數據申請臨床試驗審查 (Investigational New Drug, **IND**)申請

2. **人體臨床試驗**：臨床試驗審查(IND)通過後才能進入人體臨床試驗(Clinical Trial)。

臨床試驗中經常使用**雙盲試驗(Double Blind)設計**，也就是將受試的病人隨機分為實驗組及對照組，實驗組給予受測的新藥而對照組則給予安慰劑。

病人或執行臨床試驗的醫師並不知道誰是實驗組或對照組，直至研究結束前，才針對雙盲試驗數據予以開封，稱之為解盲(Unblind)。

解盲後，針對主要**療效指標(Primary Endpoint)進行統計分析**，當結果顯示有95%以上有預期的療效，也就是只有5%以下的失誤率，即 p 值 < 0.05 ，表示新藥可達主要療效指標，具顯著意義。反之，則稱未呈現統計學上顯著意義而未通過。

雖然解盲就像賭局中的攤牌，但臨床試驗傳統數據未呈現統計學上顯著意義，仍可能提供其他有意義的科學和臨床資訊，作為**未來藥品開發方向的參考**。解盲結果未過關，有時是跟**試驗設計有關**，當樣本**人數不足時**，可能無法在統計學上呈現顯著意義，但這並不一定代表失敗，例如病人的選定及分群不同，可能有不同結果，或許可與審查機構經溝通而為有提件通過，或重新設計臨床試驗模式進行。

究竟什麼是解盲？(<https://www.youtube.com/watch?v=K3odScka55A>)

1. 藥物測試中經常使用雙盲測試，即病人被隨機編入實驗組及對照組，實驗組給予真正藥物，對照組給予安慰劑。
2. 無論是病人或研究人員都不知道誰得到真正的藥物，直至研究結束為止，才進行資料解盲（unblind）與分析。

雙盲試驗通常在試驗對象為人類時使用，主要是避免被試驗的對象或進行試驗的人員因主觀偏向影響實驗的結果，所以通常雙盲試驗得出的結果會更為嚴謹。

在雙盲試驗中，受試驗的對象及研究人員並不知道哪些對象屬於對照組，哪些屬於實驗組。只有在所有資料都收集及分析過之後，研究人員才會知道實驗對象所屬組別，而這過程，就叫做解盲。

COVID-19 VACCINE

- <https://youtu.be/K3odScka55A>

(2021年3月20日 Why you can't compare Covid-19 vaccines) J & J

<https://www.youtube.com/watch?v=bctaWQTYHJc>

(2016年10月5日 Understanding Clinical Trials)

新藥開發的成功門檻



資料來源：採訪整理

經濟日報

非凡新聞---新藥研發 一條漫長昂貴的新藥開發之路



格列衛(Glivec)”的價格會那麼昂貴呢？

一個新藥的研發需要經過一個漫長的過程，包括藥物研發、動物實驗、四期臨床實驗一般需要10年時間，這期間花費的成本也已經超過了10億美金。而新藥的研發風險極高，甚至可以說極大多數都會失敗。

在這樣一個嚴峻的條件下，為什麼還要研發新藥呢？
就是因為新藥有一個**專利保護期**，一個新藥成功上市後，一般有10年的專利保護時間，在這期間，是藥廠努力掙回本錢的時間。專利期一過，市場上就會湧現出一大批療效相同、價格便宜的仿製藥。藥廠只有把新藥的價格定得儘可能高，才能在回本的基礎上牟利。

仿製藥

並非假藥，按照規定，它需要按與原研藥品質量和療效一致的原則，分期分批進行質量一致性評價。

仿製藥與專利藥的治療效果是沒有區別的。仿製藥之所以便宜，是因為它不需要經過漫長的研發期，相當於直接盜取他人的研究成果，而且不需要承擔失敗的風險。事實上，一個藥物的生產成本並不貴，真正花錢的地方是它的研發過程。而仿製藥直接跳過了這一步，所以才便宜。

中國是仿製藥大國，中國醫藥工業信息中心數據顯示，2016年仿製藥市場規模約為9176億元。但是，因為仿製品質有限，仿製藥的質量不高，一些仿製藥的藥價相比於其他國家仍舊較高，這就是為什麼影片中主角選擇從印度購買仿製藥。

研發成功一種新藥的投入是巨大的，但仿製抄襲的難度和成本相對來說低很多。**如果沒有專利保護制度，仿製者就可以以很低的價格銷售療效類似的藥物**，原研藥企在這樣的低價下無法收回新藥研發的成本，**導致沒有人願意研發新的藥物**，最終損害的是所有患者的利益。”

專利保護的存在首先能保證不斷有新藥誕生，讓曾經的不治之症不再不治，有經濟承受能力的人早一點使用到新藥，而讓更多人在專利期結束後能使用到低價可靠的藥品，最終讓所有人收益。

專利藥和仿製藥的存在都是必不可少的，而仿製藥的前景也是十分光明的。**專利藥的保護**仍是必須存在的，因為這**是藥廠研發新藥的動力**，也是製藥業進步創新的基礎。而我國仿製藥目前急需要做的就是強化一致性評價，完善相關部門的的審批，提高仿製藥質量，降低生產成本，使其價格降低。

* 有關健保給付癌症藥物排行 乳癌「賀癌平」第一

* 抗癌藥物成為健保最重的負擔

健保署公布最新健保癌症藥物排行榜，第一名為治療乳癌的「賀癌平」，在總藥物排行位居第五名，給付金額超過21億。臨床醫師指出，台灣罹癌人數越來越多，未來抗癌藥物將成為健保最沉重負擔。

* 2017年健保癌症藥物十大排行榜，第一名為「賀癌平」（乳癌），其餘依次為「基利克」（慢性骨髓性白血病）、「蕾莎瓦」（晚期腎細胞癌）、「癌思停」（轉移性大腸直腸癌、轉移性乳癌）、「爾必得舒」（轉移性直腸結腸癌）、「愛寧達」（惡性肋膜間質細胞瘤、晚期或轉移性非小細胞肺癌）、「妥復克」（晚期或轉移性之非小細胞肺癌）、「得舒緩」（肺腺癌）、「艾瑞沙」（肺腺癌）、「抗癌妥」（大腸直腸癌）。

* 癌症希望基金會董事長、基隆長庚醫院癌症中心主任王正旭指出，10大健保給付癌症藥物適應症主要為乳癌、肺癌及肝癌，這也反映出國人10大癌症排行的趨勢。

影片：東森新聞：學名藥、原廠藥傻傻分不清楚/非凡新聞---新藥研發 一條漫長昂貴的新藥開發之路

學名藥 (Generic Drugs)



原廠藥的(專利權)過期後
其他合格藥廠依公開資訊
產製(相同化學成分)藥品

免臨床實驗費—價格較低

藥品查驗登記審查準則第4條

學名藥：指與國內已核准之藥品具同成分、同劑型、同劑量、同療效之製劑~BA&BE

賦形劑 (Excipient)



「有效成分以外
有目的地添加於藥品中的
任何成分。」

例：稀釋劑 黏合劑 崩解劑
助流劑 錠衣與外膜
著色劑 防腐劑

增加藥物穩定 協助藥效發揮

所謂的「**PIC/S GMP認證**」，是目前全球公認最嚴謹的製藥規範，是一套完整的GMP品質管控系統，由產品開發初期就啟動把關，不僅嚴格要求藥品的實驗紀錄等詳細資訊，對原物料及藥廠更要求實地訪查品管，同時進行全面且週期性的環境監控與風險評估。目的皆在於確保藥品之有效性及安全性。

PIC/S國際組織於1970年由歐盟國家(EU)發起，是由各國藥品優良製造規範(GMP)稽查權責機關組成的國際醫藥品稽查協約組織（**P**harmaceutical **I**nspection **C**onvention and Pharmaceutical Inspection **C**o-operation **S**cheme）。為國際性GMP標準並為現今全球最為嚴謹之製藥規範。

PIC/S GMP標準等同於歐盟GMP標準。至今PIC/S國際組織共有37個會員，會員逐年成長並擴及歐洲、美洲、澳洲、亞洲、非洲等世界五大洲。

國內藥廠取得PIC/S GMP認證代表台灣製藥水準已與世界接軌，政府宣示民國103年全面推動國內藥廠通過認證。要推動這項認證並不容易，通過PIC/S GMP難度相當高。困難在於藥廠必須從原料、供應商、管理到製造都要合乎安全標準，政府更期望國內製藥界可以共同朝品質追求及品質保證方向做努力，並能夠打開國內藥廠外銷市場



以下為2022十大最值得期待的新藥上市及銷售排行：

	藥品名	製造公司	用途	2026預計銷售額 (美元)
1	Donanemab	Eli Lilly	阿茲海默症	60億
2	Tirzepatide	Eli Lilly	糖尿病	49億
3	Gantenerumab	Roche	阿茲海默症	25億
4	Deucravacitinib	Bristol Myers Squibb	牛皮癬	24億
5	Bardoxolone	Reata Pharmaceuticals	亞伯氏症— 慢性腎臟病	22億
6	Tezepelumab-ekko	AstraZeneca and Amgen	氣喘	20億
7	Vutrisiran	Alnylam	澱粉樣蛋白疾病 (Amyloid transthyretin amyloidosis)	18億
8	Mavacamten	Bristol Myers Squibb	肥厚性心肌症	17億
9	Cita-cel	Johnson & Johnson and Legend Biotech	多發性骨隨瘤	17億
10	Adagrasib	Mirati Therapeutics	非小細胞肺癌	17億

新聞來源：[Top 10 most anticipated drug launches of 2022](#)