

Biotech 的趨勢與相關新創的發展方向

TAcc+ 新創分析團隊

近代生物技術的快速發展，為生技產業的商業模式帶來兩個重大的轉變，牽動製藥業、診斷產業與治療策略等改變。第一、透過基因體學、蛋白質體學、細胞生物學、生物工程等技術發展，成功建立大分子藥物的生產平台，讓藥物的開發不再侷限於小分子化合物。第二、基於生物標誌的快速發展，使藥物的運用、新藥的開發，以致於臨床治療步驟、策略都更為精準且有效。因此，在生物製藥與生物標誌的相互發展下，製藥業已一改傳統的 **Blockbuster Drug** 暢銷藥商業模式，轉向可根據群體、甚至個體的差異，配合檢測標誌的發展，提供相對應藥物的藥物開發策略，提升藥物治療的有效性，邁向精準醫療的情境。

一、生物科技應用市場涵蓋面向廣泛且商機蓬勃發展

2020 年全球生技相關投資達 130 億美元，分子生物學相關的基因組學、蛋白質組學等技術創新，以及對於 COVID-19 相關的研發，帶動強勁的成長動能，促進治療性蛋白質及其他藥物研發的投資。製藥產業過去以化學合成、小分子藥物開發為主流，現在朝向大分子、生物製藥。大藥廠的研發資源投入逐年降低，轉為委外研發 (CRO)、製藥代工 (CMO) 模式，帶動很多中小型製藥、研發新創公司的興起。

1. 生物製藥的起點

生物製藥的運用最早可以回溯到 1978 年 Genentech 運用微生物投入胰島素的生產，這項生物技術徹底改變了醫療上重要的生物分子生產，尤其在治療性蛋白質的製造。胰島素無法以化學合成方式製造，因此過去胰島素的生產是從動物身上提取，純化 2 噸豬胰腺只能生產 8 盎司胰島素，且時間一久，人體對於動物胰島素會產生免疫反應，大大降低有效性。Genentech 將人體的胰島素基因插入質粒 (plasmid, 小環狀 DNA)，並置於大腸桿菌細胞中，藉由細菌快速、大量繁殖來產生胰島素。1982 年成為第一個獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 核准上市的基因工程藥物，因此被視作生技製藥的鼻祖。

生物製藥主要是基因、抗體、抗原、疫苗與細胞形式的蛋白質類藥物，基於特定疾病的生物機制作用，透過生物體如細菌、酵母菌、哺乳類動物及昆蟲

細胞重組等技術製作。生物製藥的高有效性與低副作用，以及較高的臨床試驗成功率，改變過去製藥產業尋找 Blockbuster Drug 的商業思維，逐漸朝向標靶概念的藥物開發。全球大藥廠紛紛投入相關研究發展，例如 AbbVie、Roche、Sanofi-Aventis 等，生物製藥的營收佔比皆已超過 50%。

2. 遭受挑戰的傳統製藥思維

製藥產業可以回溯至 18 世紀初，當時科學對於藥理的了解，聚焦在藥物的化學反應，因而發展出化學合成藥物的技術。最初製藥思維，假定人類有同樣的生理基礎，只要找出藥理分子機制，全世界相同疾病就能一體適用。

傳統藥物開發從臨床試驗開始到藥品上市平均需要 10 年以上，及 100 億美元資金，必須瞄準全球年營收至少 10 億美元市場潛力的藥物 (Blockbuster Drug)，才有機會創造獲利。相同疾病一體適用的製藥假設，使得要找出 Blockbuster Drug 的候選清單並不困難，成為過去製藥產業常見的商業模式。

原本藥物開發一體適用的假設，鑒於藥物有效性不一致的研究發現而動搖。根據 2001 年 Spear 的研究，指出多數主流藥物有效性落在 50-75%，化療藥物更僅有 25%。這樣的結果也開啟了對傳統藥物發展模式的懷疑 (表 6)。近年隨著生物標誌的研究成果日益顯著，精準用藥的概念逐步實現，過去以化學合成、小分子藥物為主流，轉向大分子、生物製藥技術，商業模式亦隨之改變。

表 1 特定疾患主要藥物的有效性

治療項目	有效性 (%)
阿茲海默症	30
鎮痛藥 (Cox-2)	80
氣喘	60
心律失常	60

憂鬱症 (SSRI)	62
糖尿病	57
C 型肝炎	47
失禁	40
急性偏頭痛	52
慢性偏頭痛	50
腫瘤	25
骨質疏鬆症	48
類風濕性關節炎	50
精神分裂症	60

資料來源：Spear, et. al. (2001)

3. 生物標誌與伴隨式診斷之發展

根據美國國家癌症研究院的定義，生物標誌 (biomarker) 是「在血液、其他體液或組織中發現的特定生物分子，可代表正常或異常生理變化過程，或是症狀或疾病的標誌」。有許多變化可能造成生物標誌的形成，包括生殖系突變或體細胞突變 (germline or somatic mutations)、轉錄變化與轉譯後修飾 (transcriptional changes and posttranslational modifications)。

生物標誌的樣貌繁多，可以是蛋白質 (例如酶或受體)、核酸 (例如 microRNA 或其他非編碼 RNA)、抗體及胜肽等；生物標誌更可以是一個組合，這組合可能與數十個基因相關，例如基因表達、蛋白質組學和代謝組學等特徵。目前生物標誌已應用於健康的風險評估、篩檢、診斷、預後追蹤、治療反應預測和治療效果監測等醫療保健領域。其中透過特定生物標誌的分析，預測藥物的安全性與有效性，稱作伴隨式診斷 (Companion Diagnostics)。

全球第一個生物標誌檢測結合藥物開發之案例為 Genentech 與醫材廠 Dako 合作研發的診斷醫材「HercepTest」，該產品與 Herceptin 藥物於 1998 年 9 月 25 日由 FDA 同時核准上市。從此，病患在用此藥前必須先透過 HercepTest 確認腫瘤是否具有生物標誌 HER2 的過度表現，惟有在病人的腫瘤具有 HER2 過度表現的情況下，Herceptin 才能發揮作用。

4. 生物標誌驅動藥物聯合開發與新商業模式

基因體、蛋白質體、細胞生物學等基礎科學的快速發展，讓生物標誌成為診斷與藥物聯合開發模式最重要的一塊拼圖。根據 FDA 指引，伴隨式診斷是提供患者對於特定治療藥物或生物製藥反應的資訊，以確保治療的有效性及安全性。為了發揮標靶的治療效果，必須尋找、定位有效的生物標誌，再針對其病理、藥物作用機制，開發治療產品。在聯合開發模式下，藥物與診斷醫材的臨床試驗需要彼此搭配，同步並行、上市，以鏈結特定生物標誌的診斷(如圖 5)。



資料來源：引自王怡惠（2017）

圖 1 藥物與伴隨式診斷醫材聯合開發流程

5. 生物製藥市場的崛起，促使大藥廠與新創公司合作

全球生物製藥市場 2020 年達 2,900 億美元，佔全球藥物市場 27%，且成長率是傳統化學合成藥物市場的兩倍。即使生物製藥製作成本高於化學製藥，單因其可精準用藥的有效性，使其維持高售價；不少藥物平均一人一年約要花費 5-10 萬美元，前 10 大生物製藥的年銷售額更分別超過 50 億美元。

根據 Pharmaceutical Commerce 的資料，2018 年 FDA 核准藥物中有一半是生物製藥，顯示生物製藥漸成新藥開發的主流。除此之外，研究也顯示大藥廠為了加速藥物的開發，紛紛與新創公司合作，希冀掌握生物製藥技術的發展

趨勢。例如武田製藥 2016 年與 Crescendo Biologics 成為合作夥伴，研究增強 T 細胞免疫反應的機制，應用於多個癌症靶點的治療藥物開發。2020 年年底，Crescendo 提供武田新型靶向抗體的研發成果。生物製藥的製造程序及藥物傳遞技術亦是重要的研發題目，Bayer 與 ReForm Biologics 合作，利用 ReForm 開發的低黏度賦形劑，促使應用注射方式傳遞生物製藥活性物質分子的可行性。

全球生技製藥大廠強調產品開發、併購、合作等策略，以加速擴大市佔及營業額。2021 年 4 月，Thermo Fischer Scientific 出資 174 億美元，收購臨床研究機構 Pharmaceutical Product Development，強化其藥物開發的商業化，與臨床研究業務；2021 年 3 月，Amgen 收購生物製藥公司 Rodeo Therapeutics，鞏固其在組織再生及修復小分子療法之市場定位。

6. 專利過期藥物的市場商機

新藥的價格昂貴，因為在新藥的專利期間，沒有相同藥物的市場競爭下，原廠公司可以較高的藥價回收研發投資。藥物開發需投入巨額經費與時間，為了要鼓勵藥廠研發新藥，嘉惠人類的醫療需求，因此藥品專利必須保障原廠藥物市場獨有的競爭優勢，作為商業誘因。一旦藥品專利到期，其他藥廠便可以自由研發、生產原廠藥品的學名藥 (Generic)，或生物仿製藥 (Biosimilars)。

7. 龐大的學名藥 (Generic) 市場有許多新創機會

為舒緩日益高漲的醫療費用，使用價格較便宜的學名藥是各國政府樽節醫療支出的重要策略。美國 FDA 早在 1984 年頒布「藥價競爭及專利期間回復法案」，一方面保障原廠藥專利期間的競爭優勢，一方面簡化學名藥上市途徑的申請。另外，只要證明療效相等，不須進行第二、第三期臨床試驗，FDA 即可認定學名藥與原廠藥具可替代性；透過簡化申請流程與臨床試驗等制度，鼓勵學名藥的開發。

學名藥的化學製程容易複製，大約 2-3 年可研發相近藥效，相較於開發新藥，節省 8 成以上成本，有效降低藥物價格。低成本與低價格造就學名藥市場的成熟，2020 年高達 3,879.2 億美元，2021-2030 年複合成長率估計為 5.7%。

8. 生物仿製藥 (Biosimilars) 市場快速成長，成為藥廠兵家必爭

之地

隨著生物製藥上市數量的增加，生物仿製藥的數量也隨之增加。美國 2010 年通過生物藥品價格競爭與創新法案，鼓勵生物仿製藥的開發與使用，截至 2020 年 12 月 FDA 已通過 29 款生物仿製藥。然而生物製藥複製不易，安全性、純度及效力方面與專利過期的生物製藥的活性成分可能略有不同(如表 7)。

2020 年，Teva Pharmaceutical Industries 與 Alvotech 建立戰略合作夥伴關係，開發 5 種生物仿製藥商品，目前光這 5 種生物製藥的市場就高達 350 億美元。生物仿製藥市場 2020 年雖然僅有 140 億美元，2026 年卻估計可成長至 248 億美元，年複合成長率是驚人的 29%。

表 2 藥物開發類別與市場說明矩陣

	整體藥物市場	專利過期藥品
大分子製藥	市佔約 1/3 ; 市場持續成長↑	生物仿製藥市場剛起步，有 140 億美元； 快速成長，年複合成長率 29%↑
小分子製藥	市佔約 2/3 ; 市場緩慢成長	學名藥市場成熟，達 3,879.2 億美元； 緩慢成長，年複合成長率 5.7%

資料來源：本文整理

由此可見，大分子藥物隨著技術成熟而具高度成長機會，許多新創公司聚焦生技製藥、生物仿製藥的發展。全球藥物市場佔比仍以小分子藥物為主，新創團隊亦投入小分子藥物開發服務，包含透過 AI 分析藥物官能基作用、合成藥物效率等，顯示在龐大的既有市場需求下，仍有許多創新機會值得把握。

9. 委託開發暨製造服務 (CDMO) 介紹

CDMO 即 Contract Development and Manufacturing Organization，是起源於 20 世紀 80 年代的委託生產服務 (Contract Manufacturing Organization,

CMO) 服務。當時由於全球經濟衰退，在強大經濟壓力下，許多製藥企業開始將非核心或不具優勢的藥品開發與生產進行外包，從而降低運營成本，以供應鏈管理的方式，提高研發效率並縮短產品上市時間。發展至今，全球 CMO 市場持續增長，但市場高度分散且競爭激烈，製藥公司對 CMO 的合作需求已經從過去的成本控制，轉變為希冀能獲得一站式的加值服務，包括提供研發、註冊、生產等的 CDMO 模式。全球生技醫藥 CDMO 市場在 2020 年有 818.5 億美元，預計 2021 年至 2027 年將以年複合成長率 10.0% 速度達到 1,595.1 億美元的市場規模。CDMO 市場，可以初步分為兩大領域：小分子藥物(化學藥)和大分子藥物(蛋白質藥、生物藥)。化學藥市場的規模較大，但是明顯飽和，反而製作難度更高、成本更貴的蛋白質藥物市場正蓬勃發展。根據統計全球大分子藥 CDMO 的 CAGR 為 11.9%，足見潛在商機。

全球生技醫藥 CDMO 產業主要由歐、美與中國主導，在前十大 CDMO 藥廠中，歐洲佔 6 家、美國 2 家中國和韓國各 1 家：瑞士 Lonza (2021 年 CDMO 營收為 57.9 億美元)、中國大陸藥明康德 (包括 WuXi Biologics，2021 年 CDMO 營收為 51.5 億美元)、美國 Catalent (2021 年 CDMO 營收為 40.0 億美元)、美國 ThermoFisher (未揭露 CDMO 營收，但是收購 Patjeon 前的年營收達 16 億美元)、瑞典 Recipharm (2021 年 CDMO 營收為 13.0 億美元)、南韓 Samsung Biologics (2021 年 CDMO 營收為 12.1 億美元)、瑞士 Siegfried (2021 年 CDMO 營收為 11.4 億美元)、法國 Delpharm (2021 年 CDMO 營收為 10.4 億美元)、德國 Boehringer Ingelheim (2021 年 CDMO 營收為 9.2 億美元)、德國 Avnova Group (2021 年 CDMO 營收為 8.6 億美元)。

由於疫情影響，為了控制 COVID-19 的流行，快速開發和測試新療法和診斷方法引入了新方法，加速新分子、生物製劑、檢測醫療器材從實驗室到患者使用的速度，有 70% 的投資者認為未來生物製藥及診斷設備的需求在疫情後仍有機會持續上升。投資者關注的前三大項目為受託開發製造服務 (CDMO)、委託研發服務 (CRO) 及數據分析。臺灣政府亦因應投資趨勢，逐步完備相關法規，在 2022 年初施行《生技醫藥產業發展條例》，加入了 CDMO 模式及數位醫療等項目，完全契合國際生醫投資趨勢。目前研議修正中的再生醫療三法，包括《再生醫療發展法》、《再生醫療製劑管理條例》以及《再生醫療施行管理條例》，未來將與《生技醫藥產業發展條例》構成 3+1 的完整法規系統。

二、臺灣生技產業與新創發展方向

根據經濟部工業局統計，臺灣 2022 年投資生技領域達 NT\$ 560.29 億元，其中，製藥子領域投資金額達 NT\$ 309.22 億，屬於新藥開發的投資金額為 247.42 億元，顯示臺灣投資新藥研發的比重上升。

打造生技醫藥產業聚落的指標在於新創發展的動能，臺灣以 2007 年制定《生技醫藥產業發展條例》作為政策推動的起點，逐步成立全國 7 個生技產業園區：國家生技研究園區、台北（南港）生技園區、新竹科學園區、新竹生物醫學園區、中部科學園區、南部科學園區、屏東農業生物科技园區等。製藥領域新創在 2019 年有 10 家新創公司、2021 年成立 8 家新創公司，CDMO 新創公司過去 8 年亦成立了 10 家新創公司。

2022 年 5 月臺灣政府以國發基金帶領投資，期望複製台積電的晶圓代工模式，打造生技產業 CDMO（委託開發暨製造服務）全球龍頭，籌組臺灣生物醫藥製造公司（TBMC）。臺灣生物醫藥製造公司預計募得百億台幣以上的資金，爭取國際生技公司、藥廠委託代工製造，初期有美國韌力公司加入策略投資者，以技術作價持股 27.5%，引進其核酸藥物技術授權，鎖定核酸（例 mRNA）、蛋白質及細胞治療等三類藥物。TBMC 目標是開發核酸及細胞相關生物製劑之研發平台，包括 CHO-C 細胞表現系統、I-MASTER 製程平台、長鏈核酸生產製造、創新短鏈核酸藥物合成系統、LNP 生產製造以及病毒載體生產製造，後續將在南港生技園區廠房建置研發實驗室，與在竹北生醫園區建置 GMP 廠房，規劃 2025 年與 2026 年分別完成臺灣食藥署與美國 FDA 查核，因此最快 2025 年可以啟動生產。

盤點臺灣 CDMO 產業，保瑞藥業（Bora Pharmaceuticals）是拓展 CDMO 的先鋒之一，成立於 2007 年，已取得 GSK、日本衛采、Amneal 的 CDMO 合約，生產基地獲得全球監管機構認證，包括 USFDA、MHRA、加拿大衛生部、ANVISA、日本 FDA、俄羅斯衛生部、土耳其衛生部、韓國 FDA、PIC/S、GMP、TFDA、約旦 FDA 等。保瑞藥業的前身為和安藥業，以代理藥物開始，但在原廠藥物漲價與國內健保不斷減價的夾擊下，另闢蹊徑朝向製造與研發藥物發展。保瑞藥業董事長盛保熙觀察到，過去新藥開發成長了 4 倍，其中 2/3 來自新創藥廠，超過 7 成是委外代工，嗅到了商機，開啟一連串的藥廠併購，包括在 2024 年 1 月以約 2 億美金收購日本 Sawai Group Holdings Co., Ltd. 及日本住友商事集團共同持有的美國藥廠 Upsher-Smith，快速成長為

全球十大 CDMO 廠。另一家以 CDMO 與生物製藥開發為主的臺灣廠商是台康生技 (EirGenix) ，他們以蛋白質藥物為主，包括以標靶 HER2 的生物藥、血管生成抑制劑、疫苗用載體蛋白。台康生技開發的乳癌生物仿製藥 2021 年 3 月通過 3 期試驗，證實與 Roche 的 Herceptin 具生物相等性，並在 2022 年 11 月獲得歐洲核准上市。老牌生技公司國光生技在 2021 年 7 月宣布進軍 CDMO 服務，國光生技成立於 1965 年，是亞洲唯一獲得歐盟 GMP 認證之流感疫苗製造商。國內已有多家以委託開發暨製造服務為主軸的生技、製藥公司，現有政府以國發基金帶頭投資，加上相關法令逐步到位，未來有機會複製半導體產業經驗，成功打造 CDMO 產業聚落。

參考資料：

- "2022 生技產業白皮書," 經濟部工業局, 2022.
- "Biotech venture financing starts the year with a bang," Evaluate Vantage, 2021.
- "Biotechnology Market Size by Application, By Technology, COVID19 Impact Analysis, Regional Outlook, Application Potential, Competitive Market Share & Forecast, 2021-2027, " Global Market Insights, 2021.
- "Biotechnology Reference," Module in Life Sciences, 2017.
- "Breaking barriers to digitalization in biopharma," Deloitte, 2021.
- "Cell Therapy Market Size, Share & Trends Analysis Report by Use-type, By Therapy Type, By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028," Grand View Research, 2021.
- "Clinical application of pharmacogenetics," TRENDS in Molecular Medicine, 2001.
- "DNA methylation age of human tissues and cell types," Genome Biology, 2013.
- "From vaccines to cancer treatments, how pharma partnerships are driving the next wave of drug innovation," CB Insights, 2021.
- "Global Biosimilars Market (2020 to 2026) - Products, Applications

and Regulations," ResearchAndMarkets, 2021.

- "Healthcare-Report," CB Insights, 2023.
- "Longitudinal analysis of blood markers reveals progressive loss of resilience and predicts human lifespan limit," Nature Communications, 2021.
- "mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability," International Journal of Pharmaceutics, 2021.
- "Precision Medicine Market Size by Technology, By Application, By End-use, Industry Analysis Report, Regional Outlook, Application Potential, Competitive Market Share & Forecast, 2020-2026," Global Market Insights, 2020, 2021.
- "The Future of Clinical Trials: How AI, Big Tech, & Covid-19 Could Make Drug Development Cheaper, Faster, & More Effective," CB Insights, 2021.
- "生物製藥業的機會與挑戰," 化工, 2018.
- "全球生技製藥趨勢," pwc, 2021.
- "從 8 間生技製藥公司，看懂臺灣產業技術亮點," 基因線上, 2021.
- "從美國醫藥法規的立法歷史反思藥品專利連結制度," 北美智權報, 2019.
- "醫療器材的新趨勢-「伴隨式體外診斷器材」," 科技政策研究與資訊中心, 2017.