

DCB-103-S101

抗體藥物研發及生產新趨勢探討



作者：寇怡衡、陳秋玲、賴瓊雅

委託單位：經濟部技術處

執行單位：財團法人生物技術開發中心

中華民國一〇三年八月

摘要

1975 年 Kohler 及 Milstein 發表融合瘤細胞 (hybridoma) 技術，使得可於體外開發並大量製造專一性高的單株抗體 (monoclonal antibodies)，並作為疾病的標靶治療。本專題由已上市及開發中的抗體藥物探討抗體藥物的發展趨勢，目前開發中抗體藥物以人源化或全人源之抗體來源為主，已上市抗體藥物主要以治療癌症和免疫疾病為主要應用領域，開發中抗體藥物則拓展了其他應用領域如感染症、血液疾病及眼科疾病，神經系統及代謝疾病雖尚無已上市抗體藥品，從開發中抗體藥物數量顯示該等領域之應用已漸趨重要。

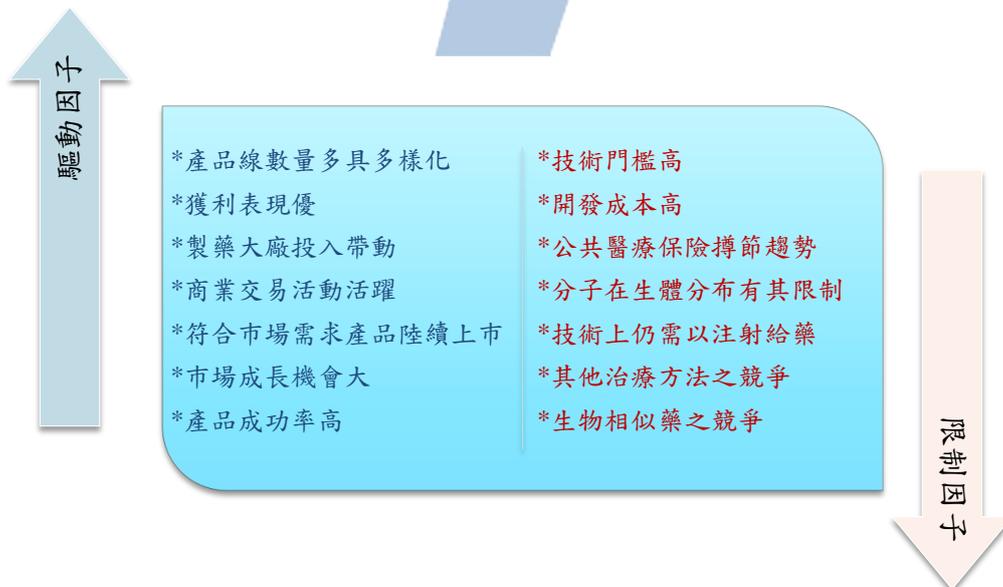
目前抗體開發趨勢朝新世代抗體 (next-generation antibodies) 之抗體基本架構修飾方向發展，以抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate) 及雙特異性單株抗體 (bispecific mAb) 2 類型之抗體藥物最受矚目。抗體藥物複合體將細胞毒殺藥物與專一性治療抗體形成複合體，在癌症治療上確有其優勢，成為現在開發的熱點。雙特異性單株抗體於單一抗體分子上具雙重特異性的抗原結合位，目前以癌症治療為主，主要構形 BiTE 即是針對癌症治療設計。而抗體片段及醣基修飾之應用技術平台，也成為未來開發之趨勢。

除握有抗體技術的研發外，為滿足商業化之量產需求，生產環節亦不可小覷。抗體生產流程主要區分為 4 個階段，含培養前、上游端、下游端及充填儲存。隨著培養液、生物反應槽等生產材料與設備的改良與進步，表現量逐年增加，已從過去的 30 年間倍增至現今的 100 倍。而目前生產上的限制瓶頸表現量提高後，已轉至下游端管柱體積受限 (目前管柱直徑最大 2 公尺) 之純化環節，此外，為提高表現量開發高穩定性的細胞株亦是生技廠商 / 供應商待突破的焦點之一。

從生產表現量與生產成本之間的關係，並從工廠產能規模等觀點，在製程之工廠設計，牽涉到公司營運目標及方向、成本考量等因素，需依產線調整生產彈性、具成本效益以達量化程度之生技藥品製

造。目前全球產能規模分布情形，以歐美地區為主，共占 65%；就細胞培養的產能而言，商業化量產之細胞產能逾 8 成為公司內部所使用，專業商業量產的委外生產服務廠商主要以 Boehringer Ingelheim 與 Lonza 兩大廠商為主。未來在生產趨勢上，為使生產成本及投入成本能壓低、廠房能有更快的轉換率，並節省消毒滅菌、確效的時間，伴隨著近年生產技術的進步，使用大型的生物反應槽將會漸漸減少（目前仍繼續使用），將朝以中型生產體積之規格、拋棄型反應槽的概念（但仍需以個案考量或公司生產成本、產線產品等考量），及朝自動化之製程（灌注培養方式）邁進，即使用灌注培養的方式為主，使其能更有彈性且能有更快的轉換率等有勢，在相對低投資成本下及在有限的廠房內，可達到工廠高使用率、成本效益的目的。

抗體藥物因專一性高，並且療效顯著，未來仍是帶動整體藥物市場之主要驅動力，主要成長來自新標的或新作用機制之新穎抗體上市。然而全球的醫療擲節政策有利生技相似性藥品發展，未來 10 年之市場占有率將持續成長，但因生技相似性藥品發展門檻高，競爭尚未激烈，加上替代不易，因此抗體藥物之專利懸崖將不顯著，抗體市場成長仍由新穎抗體持續上市所帶動。



資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 抗體藥物市場發展因子

未來抗體藥物之發展趨勢將依生物相似性藥品，屬於新世代抗體藥物之生技二代新藥，以及新穎抗體藥物之新生技藥物三個發展方向，歸納出技術研發面、生產面及市場面的發展重點，整理如下表：

表 抗體藥物之發展方向分析

	技術發展動向	研發重點	生產參數重點	市場吸引因素	市場觀察重點
Bio-novel	感染症、血液疾病、眼科疾病、神經系統及代謝疾病等應用領域的發展為顯著趨勢	新標的探索、新應用領域拓展	朝自動化方向發展，以及開發線上偵測系統（如監測物化性、生物參數如細胞密度及生存能力等）	(1) 未被滿足之醫療需求 (2) 新作用機制及突破療法可提高疾病治療效果	(1) 經濟成長率及新興市場之醫療成長 (2) 免疫療法 (3) 觀察新興療法之替代威脅
Bio-better	新型態：抗體藥物複合體、雙特異性單株抗體 新劑型：皮下注射	經由抗體型態或劑型的改變，提升治療效果或便利性	供應商下游端的純化技術突破，以提高純化過濾 capacity；以降低 COGs 為目標	(1) 減低抗體藥物副作用 (2) 提升原有藥物療效 (3) 提供更便利，更好使用之產品	(1) 市場接受度 (2) 擴大使用族群之潛力 (3) 觀察 Biosimilar 之競爭
Bio-similar	—	暢銷單株抗體之生物相似性藥品	1) 衡量產品之純度、表現量、回收率、時間及成本等因素之考量；2) 有賴供應商穩定的供貨來源	節省醫療支出，提供高品質且價格便宜之產品	(1) 法規建置區域 (2) 藥價支付制度及獎勵措施 (3) 原廠產品生命週期二代產品或新世代抗體

資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

臺灣產業規模小，目前雖難與國際大廠競爭，然而我國生技新藥公司多主力於開發階段，已具有標的探索及先導藥物開發的能量。同時，在表現系統開發、製程開發、技術平台或服務等亦有廠商投入。相關之商業化量產亦已開始陸續建置。在生技藥品開發的不同階段，臺灣已建置完成基礎關鍵技術，並已規劃建置進階的篩選及優化等技術。臺灣資源有限，應強化技術整合的概念，避免資源重覆投入。建議我國產業短期除了投入生物相似性藥品的開發之外，在研發方面，國內產業應順應抗體藥物的發展趨勢，以現有成果為基礎，利用小分子藥物合成及劑型技術的優勢，發展新型生技藥物，例如抗體藥物複合體或是特殊劑型的抗體藥物。並應落實學研界及產業間的連結，確保研發成果能順利產業化。在產品開發及生產方面，國內毒理試驗及

臨床試驗委託研究機構（Contract Research Organization, CRO）能量已建置成熟，委託生產服務廠商（Contract Manufacturing Organization, CMO）也已有初步成果，應進行技術專業分工，創造緊密的合作機會，讓產業鏈能逐步形成產業網絡。而對於小型公司，可著重於關鍵技術的開發，未來發展方向可形成技術結盟或朝向技術交易的模式方展，並透過產業的轉型與合作創造國內產業發展機會，並積極向外拓展，尋求國際發展的契機。未來若能掌握本身具有的技術平台及產業鏈優勢，在全球市場中將可望搶占一席之地。



目 錄

第壹章	緒論	1
一、	研究動機與目的	1
二、	研究方法及架構	1
(一)	產品定義及範疇	2
(二)	研究架構	3
第貳章	抗體藥物開發技術	5
一、	抗體藥物開發基本原則及關鍵技術	5
(一)	抗體藥物簡介	5
(二)	抗體來源	7
(三)	抗體作用機制	8
(四)	抗體修飾技術	9
二、	抗體藥物產品	11
(一)	已上市產品	11
(二)	已上市抗體藥物技術分類	14
(三)	開發中產品	17
三、	抗體藥物技術發展動向	20
(一)	抗體藥物的應用領域	20
(二)	新型單株抗體藥物	22
(三)	單株抗體藥物研發整合分析	36
第參章	抗體藥物之生產製造	39
一、	生產流程關鍵參數	39
(一)	培養前	41

(二) 上游端	42
(三) 下游端	46
(四) 充填儲存	49
(五) 抗體藥物複合體之生產流程	49
二、生產產能及成本分析	50
(一) 生產表現量分析	50
(二) 生產趨勢分析	51
(三) 生產成本分析	52
(四) 全球產能規模分析	54
三、生產面之廠商動態分析	58
(一) 供應商	58
(二) 委外生產服務廠商	59
第肆章 抗體藥物市場分析	61
一、整體藥物市場結構	61
(一) 全球藥品市場現況	61
(二) 抗體藥物市場現況	63
(三) 抗體藥物類型市場分布	69
(四) 抗體藥物市場之廠商分布	70
二、抗體藥物治療領域分析	72
(一) 治療領域市場分布	72
(二) 抗體藥品市場之標的分布	73
三、生物相似性藥品市場	74
(一) 生物相似性藥品法規現況	74
(二) 生物相似性藥品市場現況	81

四、產業及技術交易動態.....	85
(一) 抗體藥物商業交易綜觀.....	85
(二) 交易類別分析.....	87
第五章 發展趨勢與展望.....	93
一、全球抗體藥物發展趨勢.....	93
(一) 市場發展趨勢.....	93
(二) 技術發展趨勢.....	97
(三) 生產發展趨勢.....	99
二、我國抗體藥物發展概況.....	102
(一) 我國生技藥品市場.....	102
(二) 我國生技藥品產業.....	105
三、結論及建議.....	112
(一) 新型單株抗體關鍵技術.....	112
(二) 生物相似性藥品開發要素.....	117
(三) 抗體藥物發展趨勢重點.....	120
(四) 未來展望.....	122
(五) 結語與建議.....	126
參考文獻.....	132

表目錄

表 2-1-1	抗體技術分類	8
表 2-1-2	抗體藥物作用機制	9
表 2-1-3	抗體開發技術說明	9
表 2-2-1	全球已上市單株抗體藥品	11
表 2-2-2	已上市抗體藥品之作用標的及機制	16
表 2-2-3	臨床 III 期之單株抗體藥物	18
表 2-3-1	各開發階段抗體藥物之治療領域	20
表 2-3-2	已上市及臨床 II 期以上的抗體藥物複合體	24
表 2-3-3	已上市及臨床 II 期以上的放射性核種抗體複合體	26
表 2-3-4	免疫毒素之進展	27
表 2-3-5	開發中的免疫毒素	27
表 2-3-6	已上市及開發中的雙特異性單株抗體藥物	31
表 2-3-7	已上市及臨床 II 期以上的抗體片段藥物	33
表 2-3-8	開發中的醣基修飾抗體	35
表 3-1-1	抗體之生產製程	39
表 3-2-1	以哺乳類動物細胞所生產單株抗體產物之表達量	51
表 3-2-2	單株抗體藥物原料藥量產成本分析 ¹	53
表 3-2-3	估計三種型式工廠之生產成本分析	54
表 3-2-4	全球 TOP10 之生技製藥公司評比排名	56
表 3-3-1	生產製程之相關供應商	58
表 3-3-2	CMO 廠商類型	60

表 4-1-1	全球 TOP15 暢銷藥物	63
表 4-1-2	歐美已核准上市之抗體藥物	64
表 4-1-3	全球銷售額 TOP10 抗體藥物	68
表 4-3-1	生物相似性藥品法規定義	76
表 4-3-2	主要國家生物相似性藥品法規制定及產品發展	79
表 4-3-3	2013 年歐盟核准上市之單株抗體生物相似性藥品	81
表 4-3-4	將專利到期之 2013 年暢銷生技藥品	82
表 4-4-1	2012~2013 主要收購交易	88
表 5-1-1	各類型抗體藥物的標靶分子及作用分子	97
表 5-2-1	2012 年國內銷售額 TOP10 生技藥品	104
表 5-2-2	我國廠商於前臨床階段之生技藥品研發現況	106
表 5-2-3	我國抗體藥物產學研之研發成果	109
表 5-2-4	我國 CMO 廠商之哺乳細胞設備能量	111
表 5-3-1	關鍵技術分析標準	114
表 5-3-2	生物相似性藥品開發要素	117
表 5-3-3	歐盟五國對生物相似性藥品替代性／互換性作法	119
表 5-3-4	歐盟各國對生物相似性藥品藥價之核定時程	119
表 5-3-5	抗體藥物之發展方向分析	121

圖目錄

圖 1-2-1	研究架構	3
圖 2-1-1	IgG 抗體結構及作用圖	6
圖 2-2-1	已上市抗體藥品之來源	14
圖 2-2-2	已上市抗體藥品形式	15
圖 2-3-1	已上市及開發中抗體藥物之應用領域比較	21
圖 2-3-2	抗體藥物複合體結構示意圖	24
圖 2-3-3	放射性核種抗體複合體結構示意圖	25
圖 2-3-4	不同型式之雙特異型單株抗體	29
圖 2-3-5	抗體片段結構示意圖	32
圖 2-3-6	醣基修飾抗體示意圖	34
圖 2-3-7	已上市及開發中抗體藥物產品整理	37
圖 3-1-1	蛋白質藥品生產階段及流程圖	40
圖 3-1-2	常見單株抗體生產製造過程	41
圖 3-1-3	上游端之抗體放大製程步驟	42
圖 3-1-4	單株抗體之上游端製程	45
圖 3-1-5	單株抗體下游端製程	47
圖 3-1-6	抗體藥物複合體之生產流程圖	50
圖 3-2-1	全球商業化生產哺乳動物細胞之廠房規模趨勢圖	52
圖 3-2-2	全球生技製藥產能分布	55
圖 3-2-3	全球 TOP10 之生技製藥公司評比	55
圖 3-2-4	2009 年細胞產能分布	57

圖 3-2-5	2014 年細胞產能分布預測	57
圖 4-1-1	全球藥品市場趨勢	61
圖 4-1-2	生技藥品市場趨勢	62
圖 4-1-3	抗體藥品市場趨勢	66
圖 4-1-4	歐美上市抗體藥物來源類型之數量分布	69
圖 4-1-5	歐美上市抗體藥物來源類型之銷售額占比	70
圖 4-1-6	抗體藥物市場之廠商分布	71
圖 4-2-1	歐美上市抗體藥物治療領域之數量分布	72
圖 4-2-2	歐美抗體藥物市場之治療領域比重	73
圖 4-2-3	歐美上市抗體藥物標的之市場分布	73
圖 4-3-1	WHO 生物相似性藥品評價指導原則重點	75
圖 4-3-2	全球生物相似性藥品法規發展	78
圖 4-3-3	全球生物相似性藥品銷售額	83
圖 4-3-4	全球單株抗體生物相似性藥品開發概況	85
圖 4-4-1	1981~2014 年 7 月全球抗體藥物相關交易統計	86
圖 4-4-2	全球抗體藥物相關交易趨勢	87
圖 4-4-3	全球抗體藥物相關收併購交易趨勢	88
圖 4-4-4	全球抗體藥物相關合作交易趨勢	89
圖 4-4-5	全球抗體藥物相關合作交易類別統計	90
圖 4-4-6	全球抗體藥物相關合作各類別平均交易值	90
圖 4-4-7	全球抗體藥物相關合作交易權利金及平均交易值	91
圖 5-1-1	抗體藥物市場發展因子	94
圖 5-1-2	抗體藥物 Herceptin 受 Biosimilar 之衝擊	95

圖 5-1-3	HER2 抗體藥物開發情形	98
圖 5-1-4	HER2 抗體藥物銷售及預估值	99
圖 5-1-5	常見抗體生產製造過程	100
圖 5-1-6	單株抗體生產未來發展趨勢	101
圖 5-2-1	2012 年國我國生技藥品各類別藥品占比	103
圖 5-2-2	我國生技藥品產業地圖	106
圖 5-2-3	我國業界於生技藥品研發現況	108
圖 5-2-4	我國抗體藥物產業發展動態	110
圖 5-3-1	關鍵技術分析結果	116
圖 5-3-2	抗體藥物發展趨勢重點	122
圖 5-3-3	抗體藥物之研發、生產及市場面走向	125
圖 5-3-4	國內生技藥品開發能量盤點	129
圖 5-3-5	單株抗體藥物重要發展方向	129

第壹章 緒論

一、研究動機與目的

1975 年 Kohler 及 Milstein 發表融合瘤細胞技術，使得可於體外開發並大量製造專一性高的單株抗體，作為標靶治療，並可用於治療一些過去無藥可治的疾病。1986 年全球第一支單株抗體藥物 Orthoclone OKT-3 成功問市，治療性抗體因標的明確、開發藥物時程較短、成功率高等優點受到注目，加上開發技術不斷突破，已成為成長速度最快之生技藥品，也因此受到國際大藥廠重視，如 Roche 看好抗體藥物的潛力，於 2008 年以 468 億美元天價併購 Genentech 生技公司，藉此強化藥廠未來藥品市場之優勢。

面對抗體藥物產業的來臨，充足且全面性之產業資訊，是快速掌握商機並取得發展契機之重要關鍵。目前臨床研發中之抗體藥物資訊之揭露上多為個別公司發布資訊，缺乏系統性的整體抗體藥物開發趨勢情資彙整，並無法窺見目前約 400 項臨床開發中抗體藥物之全貌。因此本專題研究將系統性彙整全球開發現況，以供各界洞悉競業與合作之可能。

本專題研究將針對抗體藥物（治療用抗體）發展進行資料蒐集與分析（含括技術面、生產面、市場面等三項重點要素），以利國內產官學研界深入了解抗體藥物之趨勢，以做出適當之策略評估；並經由產品技術發展、臨床試驗……

第貳章 抗體藥物開發技術

一、抗體藥物開發基本原則及關鍵技術

抗體藥物除了其作用標的為一重要特性之外，可由其來源以及作用機制進行基本的分類，又因為不同的修飾技術，使抗體藥物的類型更加多元。本章節先就抗體來源、抗體作用機制及抗體修飾技術說明抗體藥物開發基本原則及關鍵技術。

（一）抗體藥物簡介

1. 抗體的功能

抗體是一種結構特殊，具有生物特異性，可以專一辨識抗原並予以消除，具有辨認和清除作用雙重功能的蛋白質分子。它能被人體接受（比小分子藥物傷害小），抗體能夠應用於治療上最強的原因是其廣大的臨床應用潛能，只需透過修飾改變其原有特質，或是經由改造而賦予新的功能。

上市之治療性抗體幾乎為免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）。人類抗體可分為五大類，分別為 IgM、IgD、IgG、IgE 和 IgA，因為 IgG 在血清中的半衰期最長（約 21 天），而且具有效應作用（effector function）的特性，目前……

第參章 抗體藥物之生產製造

一、生產流程關鍵參數

除掌握抗體研發之關鍵技術外，能將產品成功量化、上市則是生技製藥廠商終極的目標，於此，生產製程（表 3-1-1）成為關注的重點之一，如製程之關鍵因素、生產成本之控制及達到標準之表現量等考量，又是另一個挑戰。

表 3-1-1 抗體之生產製程

生產製程	主要步驟

資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

針對製程設計、分析和控制製程的方法，美國於 2004 年公布「過程分析技術（process analysis technology, PAT）」，顯示生技製程分析（bioprocess analysis）之嚴謹及重要性。「過程分析技術」為藥品生產過程中的分析和控制系統，是依據生產過程中關鍵參數（critical process parameters, CPP）的監測，以確保最終產品之品質達到認可標準的程序。此外，近幾年……

第肆章 抗體藥物市場分析

一、整體藥物市場結構

(一) 全球藥品市場現況

1. 全球藥品市場

2010~2013 年是全球暢銷小分子藥物之專利到期高峰，由於專利懸崖的效應，並且受到全球經濟成長停滯影響，2012 年藥品市場成長率為歷年來新低，根據 IMS Health 統計，2012 年全球藥品市場為 9,621 億美元，成長率僅有 2.4%，估計 2013 年的全球藥品市場將突破一兆美元，預估 2012~2017 年仍將以複合年成長率（Compound Annual Growth Rate, CAGR）5.3%持續成長（圖 4-1-1）。



資料來源：IMS；DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 4-1-1 全球藥品市場趨勢

第五章 發展趨勢與展望

一、全球抗體藥物發展趨勢

(一) 市場發展趨勢

根據前文針對抗體藥物市場現況、生物相似性藥品的發展要點及商業交易之探討之後，可歸結抗體藥物未來發展之主要驅動及限制因子，並分析未來之市場趨勢。

1. 發展因子

抗體藥物市場因已上市產品之療效表現，已成為目前暢銷藥品排行榜中之重要產品，由於未被滿足的市場需求仍高，因此，抗體藥物之主要發展驅動因子為以下 7 點（圖 5-1-1）：

- ◆ 因為產業看好抗體藥物市場發展，紛紛投入，因此目前開發中產品線數量多，並且應用相當多樣化，未來若可上市，將會帶動市場進一步成長。
- ◆ 由於現有上市之抗體藥物市場獲利表現相當傑出，不但使得嚐到豐碩成果之廠商持續投入，亦吸引更多廠商投入開發。
- ◆ 目前市場上一線大藥廠皆因看重抗體藥物市場潛力，皆已透過併購或產品技術合作交易等方式進入此領域，帶動整體產業信心
- ◆
- ◆
- ◆
- ◆

《抗體藥物研發及生產新趨勢探討》

全本電子檔及各章節下載點數，請參考智網公告

電話 | 02-27326517

傳真 | 02-27329133

客服信箱 | itismembers@micmail.iii.org.tw

地址 | 10669 台北市敦化南路二段 216 號 19 樓

劃撥資訊 | 帳號：01677112

戶名：財團法人資訊工業策進會

匯款資訊 | 收款銀行：華南銀行—和平分行

(銀行代碼：008)

戶名：財團法人資訊工業策進會

收款帳號：98365050990013 (共 14 碼)

服務時間 | 星期一~星期五

am 09:00-12:30 pm13:30-18:00



如欲下載此本產業報告電子檔，

請至智網網站搜尋，即可扣點下載享有電子檔。

ITIS 智網：<http://www.itis.org.tw/>