



國立臺灣大學進修推廣學院生物科技管理碩士在職學位學程

碩士論文

Professional Master's Program in Business Administration

School of Professional Education and Continuing Studies

National Taiwan University

Master Thesis

以碳青黴烯類的細菌治療多重抗性來評估抗生素的全球市場

Evaluating the global antibiotic market from a unique presepective of

multidrug resistant bacterial infection with a focus on the

carbapenems

陳薇任

Wei-Jen Chen

指導教授：李財坤 博士

Advisor: Tsai-Kun Li , Ph.D.

中華民國一〇八年七月

July, 2019

口試委員會審定書



國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書

以碳青黴烯類的細菌治療多重抗性來評估抗生素
的全球市場

Evaluating the global antibiotic market from a unique presepective
of multidrug resistant bacterial infection with a focus on the
carbapenems

本論文係陳薇任君 (P06E43023) 在國立臺灣大學生物科技管理碩士在職學位學程完成之碩士學位論文，於民國 108 年 07 月 16 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

李財坤

(指導教授)

何佳安

孫令傑

所長：

李心亨

中華民國 108 年 7 月 16 日

誌謝



從事製藥業已經有二十餘年，從外商製劑廠實驗室基礎分析人員到台商原料藥廠實驗室主管，這一路以來都在實驗室中與分析數據周旋。有幸經過前同事的推薦，加入台大 PMBM，非常感謝潘世賢總經理及林明發副總為我寫推薦函，讓我順利進入台大 PMBM，為我打開生物科技的廣大視野。

特別感謝潘世賢總經理對我的支持與勉勵，也由於他的建議，而奠定了我以 Carbapenems 抗生素產業為主題的論文誕生。

感謝推廣學院廖院長、PMBM 李主任對學程的用心規劃，也感謝各專業領域的講師與業師，同時兼具管理、法律及生技相關學程，對我來說有莫大的收穫。非常感謝 PMBM 汪曉雲同學，提供我 IMS Carbapenems 台灣的數據，以及相關產業資訊的分享。也非常感謝我的同事彭琦雯小姐，接受我的訪問，提供我 IMS 全球的銷售額及消耗量，並提供 Carbapenems 相關市場資訊。由於兩位的大力協助才能完成此篇論文。

感謝李副院長的細心指導，並提醒我抗生素抗藥性的重要性，使我順利完成 Carbapenems 抗生素之抗藥性與市場的探討。

最後感謝在背後無怨無悔支持我的家人。

陳薇任 謹識

于台大 PMBM

中文摘要



本研究以抗生素的最後一道防線”碳青黴烯類(Carbapenems)”為主，來探討細菌治療多重抗性的發展，用以評估抗生素全球市場。由於 Carbapenems 抗生素，是屬於嚴重感染症的後線用藥，探討目的是要分析抗生素後線用藥在抗藥性日趨嚴重下，對抗生素市場是否有相關變化。

依 IMS 數據分析目前上市之 Carbapenems 抗生素做 2017 年與 2018 年全球銷售額、消耗量統計及成長率分析，包含：美洛培南(Meropenem)、亞胺培南/西司他丁(Imipenem/Cilastatin)、厄它培南(Ertapenem)、多利培南(Doripenem)、法羅培南(Faropenem)、替比培南(Tebipenem)及比阿培南(Biapienem)等七種。其中未包含複方的帕尼培南/倍他米隆(Panipenem/ Betamipron)，由於市場長期低迷，將不進行討論。整體而言，若以 2017~2018 年 Carbapenems 抗生素全球消耗量不分區域來看，總體消耗量下降 6.7%，顯示全球已開發國家都已建立控管機制，已具有些許成效。

再以 Carbapenems 中市佔率第一的 Meropenem 來進行全球 2015~2018 年各區域的銷售額 vs. 消耗量相關性分析，藉以了解全球各區域市場銷售額與消耗量之相關性與差異。分析後發現，Carbapenems 銷售額與消耗量之關係，取決於政府對藥價的定價方式，以美國及拉丁美洲來看，則無法從市場(銷售額)看出抗生素使用量關係，而歐洲、全球其他國家及台灣則呈現市場(銷售額)與抗生素使用量趨勢高度相關的結果。

台灣由 2017 年抗生素抗藥性監管成效來看，2008~2017 年除了 MRSA 趨勢下降外，其他感染菌種皆持續上升中，與台灣 Carbapenems 抗生素消耗連續 3 年呈現大幅上升趨勢情況一致，顯見台灣抗生素抗藥性問題日趨嚴重。

如何抵抗超級細菌的威脅，是全球的重要課題，需要各國政府的積極政策推動。

“推動的首要關鍵是，在患者剛剛輕微感染的第一個跡象下，獲得處方的權利將是全球抵抗抗藥性的推動者”。因此，需要更積極的開發國際運動與呼籲來教育醫療保健提供者，患者和非專業人員，以限制人類、農業及畜牧業中抗生素的過度使用和濫用。

關鍵字: 抗生素抗藥性、抗生素市場、碳青黴烯類、培南類抗生素、美洛培南、亞胺培南/西司他丁、厄它培南

ABSTRACT



In this study, the last line of antibiotics, "Carbapenems", was used to explore the development of multi-resistance in bacterial treatment to assess the global market for antibiotics. Because Carbapenems antibiotics are a late-line medication for serious infections, the purpose of the study is to analyze whether there is a relevant change in the antibiotic market under the increasing drug resistance of antibiotics. According to IMS data, the current markets Carbapenems antibiotics will be analyzed for global sales and consumption in 2017 and 2018, and growth rates from 2017 to 2018, including seven species: Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Ertapenem, Doripenem, Faropenem, Tebipenem, and Biapenem. Panipenem/Betamipron, which does not contain the compound, will not be discussed due to the long-term downturn in the market. Overall, if the global consumption of Carbapenems antibiotics is not divided into regions in 2017~2018, the overall consumption was decreased by 6.7%, indicating that the developed countries have established control antibiotic resistance and have some success results. Based on Meropenem, the market share of Carbapenems, the correlation analysis of sales and consumption in various regions in the global from 2015 to 2018 was conducted to understand the correlation between the market and antibiotic resistance. After analysis, it is found that the relationship between sales and consumption of Carbapenems depends on the government's pricing method for drug prices. In the United States and Latin America, the relationship between antibiotic usage cannot be seen from the market (sales), while Europe and the world other countries and Taiwan have shown a high correlation between market (sales) and antibiotic using trends. Taiwan's 2017 antibiotic resistance surveillance control effect, in addition to the decline in MRSA trends in 2008~2017, other infectious strains continue to rise, consistent with the situation that Taiwan's Carbapenems antibiotic consumption has shown a sharp upward trend for three consecutive years. It is obvious that the problem of antibiotic resistance in Taiwan is becoming more and more serious.

How to resist the threat of super bacteria is an important issue in the global and requires the active policy promotion of governments. "The first key to the push is that under the first trace of a patient's initial mild infection, the right to get a prescription will be the promoter for Global resistance to drug resistance." Therefore, there is a need for more active development of international campaigns and appeals to educate health care providers, patients and non-professionals to limit the excessive use and abuse of antibiotics in human, agricultural and livestock industries.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic market, carbapenems, peinan antibiotics ,
Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Ertapenem

目錄



口試委員會審定書.....	i
誌謝.....	ii
中文摘要.....	iii
ABSTRACT.....	iv
目錄.....	v
圖目錄.....	vii
表目錄.....	x
第一章 緒論.....	1
第一節. 研究動機.....	1
第二節. 抗生素歷史.....	1
第三節. 抗生素分類.....	3
第四節. 抗生素的濫用及抗藥性.....	5
第五節. 研究目的.....	7
第六節. 研究流程與結構.....	8
第二章 相關文獻與研究.....	8
第一節. 研究材料與方法.....	8
第二節. 全球推動抗生素抗藥性行動.....	9
第三節. 全球抗生素使用報告.....	15
第四節. 各國抗生素監管成效.....	20
第五節. 台灣抗生素抗藥性總體環境(PEST)分析.....	25
第三章 製藥業概況.....	27
第一節. 全球藥品市場現況及未來趨勢.....	27
第二節. 全球學名藥與原料藥市場.....	34
第三節. 全球抗生素市場與五力分析.....	36

第四節. 台灣抗生素市場與 SWOT 分析	38
第四章 個案分析	39
第一節. Carbapenems 抗生素產品種類	39
第二節. Carbapenems 抗生素抗藥性發展	44
第三節. Carbapenems 全球市場概況	48
第四節. Carbapenems 產品概況	58
第五節. 市場銷售額與消耗量分析	67
第六節. Carbapenems 台灣趨勢	71
第五章 結論與未來展望	73
第一節. 結論	73
第二節. 未來展望	77
參考文獻	78



圖目錄



圖 1-1 β -lactam 抗生素結構	5
圖 1-2 細菌抗藥性基因的來源及傳播	6
圖 1-3 研究流程與結構	8
圖 2-1 國家型抗生素管理計畫執行架構	15
圖 2-2 全球抗生素使用量& 抗生素使用率	17
圖 2-3 HIC _S , LMIC _S -UM, LMIC _S -LM 的四種常用抗生素使用率	18
圖 2-4 HICS, LMICS-UM, LMICS-LM 的碳青黴稀類&粘菌素抗生素 的消費量	19
圖 2-5 屎腸球菌(<i>Enterococcus faecium</i>)對萬古黴素抗藥性, 侵襲性分離 株的百分比(%)	20
圖 2-6 中國 2011~2017 年抗菌藥物使用金額佔藥品總收入比例變化 ..	22
圖 2-7 中國 2005~2017 年中心成員單位(綜合醫院)抗菌藥物使用強度的 變化	22
圖 2-8 2013~2017 年中國特殊與重要抗藥細菌檢出率變遷	23
圖 2-9 2008~2017 年台灣醫學中心加護病房抗藥菌比率	25
圖 2-10 台灣 2007~2017 年國民醫療保健支出指標(平均每人支出費用)	26
圖 2-11 台灣 106 年平均壽命	27
圖 3-1 2009-2023 全球醫藥支出與成長	29
圖 3-2 中國醫藥銷售成長率 2009~2018	31
圖 3-3 2011~2018 年中國化學原料產量與成長趨勢	36
圖 4-1 KPC 碳青黴烯酶(Carbapenemases)的全球擴張	47
圖 4-2 全球 Carbapenems 銷售額與 2017~2018 年成長率	50
圖 4-3 全球 Carbapenem 2018 年銷售額佔比	50
圖 4-4 全球 Carbapenem 2018 年消耗量佔比	51

圖 4-5 2005 年至 2015 年美國的 Carbapenems 使用量增加了一倍多	52
圖 4-6 2017~2018 年美國 Carbapenems 消耗量	52
圖 4-7 2017~2018 年美國 Carbapenems 銷售額	53
圖 4-8 2017 年中國中心成員單位（綜合醫院）各類主要抗菌藥物消耗量 佔比	53
圖 4-9 2011~2017 年中國中心成員單位碳青黴烯類抗菌藥物使用強度變 化	54
圖 4-10 2005~2015 年中國樣本醫院 Carbapenems 產品市場銷售趨勢(單 位: 人民幣).....	55
圖 4-11 2015 年中國樣本醫院市場 Carbapenems 抗生素佔比	55
圖 4-12 2005 年至 2014 年在印度和中國使用腸外碳青黴烯類和法羅培南	56
圖 4-13 日本腸外抗菌藥物消費量(DID)趨勢	57
圖 4-14 日本 2016 年腸外抗菌藥物消費量佔比	58
圖 4-15 2018 年全球 Meropenem 佔比	59
圖 4-16 2015 ~2018 年 Meropenem 全球銷售額	59
圖 4-17 2015 ~2018 年 Meropenem 全球消耗量	59
圖 4-18 2017~2018 Imipenem / Ciliastatin 全球銷售額與成長率	62
圖 4-19 2017~2018 Imipenem / Ciliastatin 全球消耗量與成長率	62
圖 4-20 2015~2018 Ertapenem 全球銷售額與成長率	63
圖 4-21 2015~2018 Ertapenem 全球消耗量與成長率	64
圖 4-22 2017~2018 Doripenem 全球銷售額與成長率	64
圖 4-23 2017~2018 年 Biapenem 全球銷售與成長率	65
圖 4-24 2017~2018 年 Faropenem 全球銷售與成長率	66
圖 4-25 2017~2018 年 Tebipenem 全球銷售額與成長率	67

圖 4-26 2015~2018 Meropenem 美國銷售額 vs. 消耗量趨勢	68
圖 4-27 2015~2018 Meropenem 歐洲前五大市場銷售額 vs. 消耗量趨勢	69
圖 4-28 2015~2018 Meropenem 歐洲其他地區銷售額 vs. 消耗量趨勢	69
圖 4-29 2015~2018 Meropenem 拉丁美洲銷售額 vs. 消耗量趨勢	70
圖 4-30 2015~2018 Meropenem 全球其他地區銷售額 vs. 消耗量趨勢	71
圖 4-31 2016~2018 年 Carbapenems 台灣銷售額& 成長率	72
圖 4-32 2016~2018 年 Carbapenems 台灣消耗量& 成長率	72
圖 4-33 2016~2018 Meropenem 台灣銷售額 vs. 消耗量趨勢	73

表目錄



表 2-1 2017 年醫學中心及區域醫院加護病房不分部位常見之相關感染菌 種排名.....	24
表 2-2 2008~2017 年台灣區域級以上醫院加護病房抗藥菌比率.....	24
表 3-1 2018~2023 年全球藥品區域分佈銷售與成長.....	29
表 3-2 2018 年全球前十大治療藥分類領域.....	32
表 3-3 2017 年全球前 10 大暢銷藥品及銷售額.....	33
表 4-1 Carbapenems 抗生素產品之上市、開發與特點.....	43
表 4-2 銷售量 TOP 3 之破青黴烯類(Carbapenems)抗生素-抗菌活性比較	44
表 4-3 Carbapenem 多重抗藥性細菌.....	45
表 4-4 全球 Meropenem 主要銷售廠商.....	60
表 4-5 全球 Meropenem 主要原料藥製造商.....	60
表 4-6 台灣 2018 年 Meropenem 產品與銷售額佔比.....	73
表 5-1 Carbapenems 抗生素相關的臨床開發中藥物.....	77

第一章 緒論



第一節. 研究動機

醫藥的主要功能是減輕病人的痛苦，促進人類恢復健康。而” 抗生素” 的發展已經有一百多年歷史，其過去在傳染病蔓延時代，對人類的貢獻是有目共睹的。然而隨著時代的演進，及科技醫療的進步，抗生素已經被廣泛的使用在人類與動物醫療上。

“ 抗生素” 的使用與細菌抗藥性問題有著密不可分的關係，抗生素使用愈多，細菌就愈容易產生抗藥性問題。而近代以來許多人對抗生素產生相當大的依賴性與迷思，在不斷濫用的狀態下造成了” 抗生素抗藥性” 的棘手問題，目前已經是全球共同存在的重大危機：超級細菌越來越多了！

世界衛生組織(WHO) 2014 年 4 月底發表報告，從調查結果歸納出的一個重大發現是，WHO 公衛資訊網覆蓋的每個地區，常見細菌中都有很高的比率不畏抗生素，例如腸桿菌(包括大腸桿菌、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumonia*))、金黃色葡萄球菌。由於過去 30 年都沒有發現重要的新型抗生素，21 世紀很可能成為「後抗生素時代」：常見感染與小傷口都可能要人命¹。

由於在抗生素藥廠工作多年，再加上病原體對抗生素的抗藥性日趨嚴重，所以才會以抗生素相關議題為題材進行研究與討論。本研究以抗生素的最後一道防線” 碳青黴烯類(Carbapenems)” 為主，來探討細菌治療多重抗性的發展用以評估抗生素全球市場。由於 Carbapenems 抗生素，是屬於嚴重感染症的後線用藥，探討目的是要分析抗生素後線用藥在抗藥性日趨嚴重下，對抗生素市場是否有相關變化。

第二節. 抗生素歷史

發現鏈黴素的 Waksman 在 1945 年為抗生素下的定義：抗生素(Antibiotics)是一群由微生物產生的化學物質，具有殺死或抑制細菌及其生物生長的能力。最早的發

現，抗生素都是由自然界中其他微生物（例如黴菌）所製造分泌出來的，例如人類最早發現的抗生素“盤尼西林(青黴素)”就是由青黴菌所製造分泌的。後來將這些原始的化學結構加以修飾改變，以人工合成或半合成的方式製造了許許多多不同結構的抗生素，目前可用來治療人類細菌感染的抗生素有上百種之多²。

抗生素的發現與發展：

一、青黴素：第一個發現的抗生素

1. 1928 年

青黴素(盤尼西林)是人類發現的第一種抗生素，是 20 世紀最偉大的醫學發明。由英國微生物學家亞歷山大·弗萊明(Alexander Fleming, 1881-1955)在 1928 年，偶然發現在培養皿中的葡萄球菌長出一圈綠色的黴菌，於顯微鏡下觀察，發現有黴菌的地方細菌都死了，推想這種青綠色的黴菌可能是可以殺菌，於是他將這種黴菌過濾出來，將這種殺菌的物質稱為「青黴素」(penicillin，或音譯盤尼西林)。其發現發表於 1929 年的《英國實驗病理學期刊》(British Journal of Experimental Pathology)。

2. 1939~1945 年

來自澳洲的牛津大學病理系主任霍華·佛羅理(Howard Walter Florey, 1898-1968)，以及旅英的德國生化學家鮑里斯·錢恩(Ernst Boris Chain, 1906-1979)繼續青黴素研究，各別負責青黴素之化學分析與純化。1940 年發現，注射過青黴素初步純化培養液的那些老鼠，可以存活。1941 年，首度進行青黴素人體試驗，證實青黴素有神奇的殺菌能力。由於第二次世界大戰爆發，急需治療士兵傷口的藥物，弗洛理於是和美國希特利(Norman Heatley, 1911-2004) 研究團隊設計適量的培養液，大量培養青黴素，最後讓此藥物於第二次世界大戰末期，實際商業化。由於青黴素在戰場上挽救了無數的軍人生命，而使弗萊明在 1945 年，與錢恩和弗洛里三人獲得了諾貝爾生理醫學獎²。



由於青黴素得以商業化生產，成為有史以來第一個商業化成功的抗生素，也開啟了人類醫療史上的新紀元。

二、鏈黴素：第二個發現的抗生素

青黴素的發明，使人類進入抗生素研發的黃金期。之後的數十年中多種新一類抗生素如雨後春筍般陸續被發明與上市。「鏈黴素」(streptomycin)，是 1950 年代最有價值的十大專利藥物，於 1940 年由美國謝爾曼·瓦可斯曼(Selman A.

Waksman,1888-1973)從土壤中的微生物(鏈黴菌)提煉出來的，能有效治療肺結核；並於 1952 年獲得諾貝爾生理醫學獎。

三、後抗生素時代

美國疾病管制與預防中心數據顯示，自 1980 年之後新上市的抗生素數量持續減少³。1960 年代後迄今約莫 50~60 年，人類只有 3~4 種新一類抗生素被發明，也因此人類逐漸面臨所謂「後抗生素時代」(post-antibiotic era)，亦即人類將面臨「超級細菌」(多重抗藥性細菌)感染，卻沒有抗生素可用的困境。因此，近年來，世界各國都在努力推廣「抗生素管理計畫」(antibiotic stewardship program)，希望藉由各種適當管理機制，來減少不必要的抗生素濫用，進而減緩抗藥性產生的速度。此外許多先進國家也以政府的力量，除運用政府補助和快速通關等方式，鼓勵更多藥廠願意投入新一代抗生素之研發，或者在抗生素之外，尋求另一種出路來治療感染症²。

第三節. 抗生素分類

抗生素乃微生物分泌的一種化學物質，具抑制或破壞其他微生物的作用。而各類抗生素結構上的差異很大，其組成為醣類、多肽類及硫、鐵之複合劑。某些抗生素具顯著化學之療效，用以控制人畜的傳染病⁴。

“廣譜抗生素”是指抗菌譜比較寬，抗菌範圍廣泛的抗生素。例如氯黴素、金黴素、土霉素、四環素等。相對於廣譜抗生素而言，抗菌譜比較窄，只對某一種或



某一類的細菌有作用的抗生素稱為”窄譜抗生素”。

台灣門診用量前五名的抗生素如下，這五種皆為窄效型的第一線抗生素，共佔了門診抗生素使用量約 75%：

胺青黴素(amoxicillin 及 ampicillin)、 第一代頭孢子菌素(cephalosporins)、 四環黴素類(tetracyclines)、 大環內酯類(macrolides)、 葉酸抑制類 (磺胺複方劑)(Folic acid inhibition (sulfonamide compound))⁵。

對抗細菌的抗生素可簡單分為兩大類：

用來殺死細菌，稱為殺菌性 (bactericidal/ bacteriocidal) 抗生素。雖無法殺死細菌，但可抑制細菌的生長，然後藉由人體的免疫系統來消滅細菌，稱為抑菌性 (bacteriostatic) 抗生素。

(1) 抑菌性(bacteriostatic) 抗生素：

抗結核菌的乙胺丁醇(ethambutol)為抑菌性抗生素，常與其它抗生素搭配防治結核病。

(2) 殺菌性(bactericidal) 抗生素中具有 β -內醯胺環 (乙內醯胺環， β -lactam) 的抗生素，依結構共分為四大類：(β -lactam 抗生素結構的如圖 1-1)

1. 具有 thiazolidine 乙內醯胺環的: 青黴素類/盤尼西林類(penicillins)
2. 具有 dihydrothiazine 乙內醯胺環的: 頭孢子菌素類 (cephalosporins)
3. 單環菌素/單環胺基類 (monobactams)
4. 破青黴烯類/碳醯胺基類 (carbapenems)

其中破青黴烯類抗生素(Carbapenems)，屬於嚴重感染症的後線用藥，例如腸桿菌引起的肺炎、敗血症、腦膜炎。Carbapenems 與傳統 β -lactam 抗生素的不同處，主要在於化學結構式(圖 1-1)中的 β -lactam 環內第 2 及第 3 位置間比 Penicillin 多了一個不飽和鍵，且 β -lactam 環中的硫原子也被碳原子所取代，因此讓此類的抗生素不易被 β -lactamase 所破壞。這類抗生素的殺菌原理是：具有「乙內醯胺(β -lactam)」，能干擾細菌生成正常的細胞壁，細菌缺乏正常細胞壁的保護容易死亡

1。

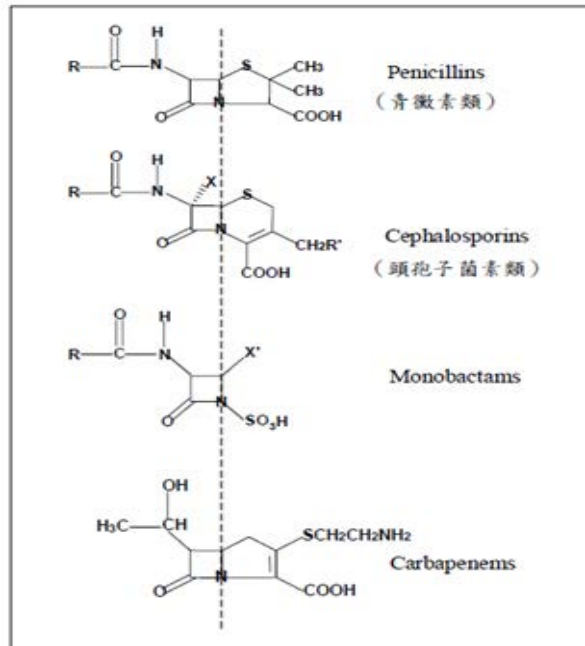


圖 1-1 β -lactam 抗生素結構

資料來源: 內科學誌, 乙內醯胺類抗生素及其抗藥性⁶

第四節. 抗生素的濫用及抗藥性

抗微生物藥物抗藥性

細菌、寄生蟲、病毒及黴菌造成的感染近年來持續增加且範圍增廣, 抗微生物藥物抗藥性(Antimicrobial resistance, AMR)使得感染疾病的預防與治療受到極大的威脅, 形成嚴重的全球公共衛生問題, 需全球政府部門一起行動並研擬對策共同解決⁷。

細菌產生抗藥性的機轉

使細菌產生抗藥性的基因可能由原菌體的染色體突變, 或經基因傳遞(gene transfer)的方式由其它菌體獲得, 由染色體突變所產生的抗藥性基因較不易散播至其它菌體。抗藥性基因可藉由幾種方式在菌體間傳遞, 如: 細菌間彼此交換染色體的 DNA (即 transformation)、或藉由噬菌體(bacteriophage)將外界抗藥性基因帶入(即 transduction)、或由質體(plasmid)互相交換抗藥性基因(即 conjugation)、或藉跳躍基因(transposons)插入質體或染色體的 DNA 序列以傳遞抗藥性基因(圖 1-



2)。一般而言，基因由革蘭氏陽性菌種傳遞至革蘭氏陰性菌種較容易，較少由革蘭氏陰性菌種傳遞至革蘭氏陽性菌種。然而，無論經由何種方式，當細菌獲得抗藥性基因後，需經由抗生素的篩選壓力(antibiotics selecting pressure)，將具抗生素感受性的菌種殺死後，具抗藥性的菌種才會大量繁衍⁶。

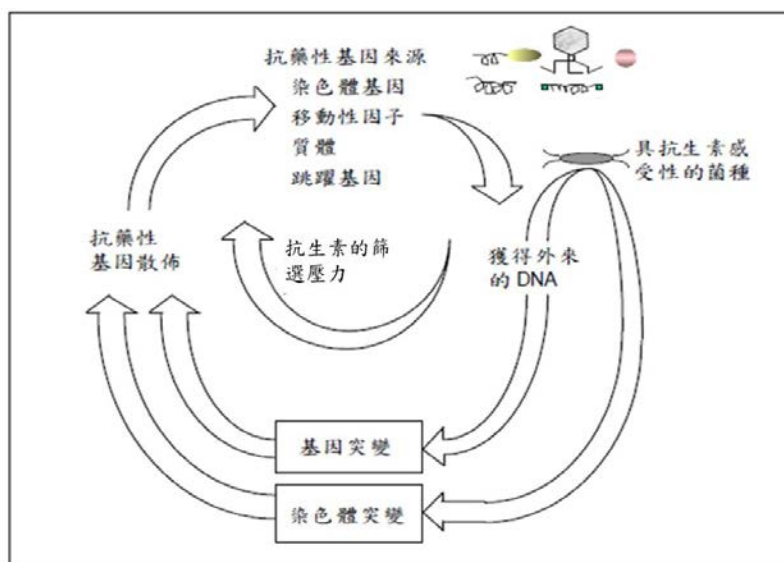


圖 1-2 細菌抗藥性基因的來源及傳播

(註)染色體基因：chromosome gene；移動性因子：mobile elements；質體：plasmids；跳躍基因：transposons。

資料來源: 內科學誌，乙內醯胺類抗生素及其抗藥性⁶

全球性的衛生議題

新的抗藥性機轉持續出現且散佈至世界各地，導致一些常見的感染性疾病的治療變得很相當困難，不僅病程延長，甚至出現失能、死亡等嚴重後果。在缺乏有效抗生素的狀況下，器官移植、癌症化學治療、糖尿病、重大手術(例如：剖腹產或髖關節置換術)等醫療介入之風險會變得相當高。此外，抗微生物抗藥性會增加病患住院的時間以及需要更多重症照護資源，進而大幅增加醫療照護的花費。

超級細菌(superbugs)

當微生物(例如：細菌、黴菌、病毒與寄生蟲)接觸到抗微生物藥物(例如：抗生素、抗黴菌藥物、抗病毒藥物、抗瘧藥與驅蟲藥等)時可能就會產生抗藥性，這些發展出抗藥性的微生物通常被稱為「超級細菌(superbugs)」，很多的藥物用於這樣



的感染無效，而使得感染持續存在，增加傳染給他人的風險。

2015 年 WHO 提供的數據顯示，全球每年約有 70 萬人死於「超級細菌」的抗藥菌感染。這是一個相當可怕的數據，到底什麼是超級細菌？「超級細菌」簡單來說就是用盡所有抗生素都無法殺死的細菌，這一類細菌幾乎對所有抗生素都有抗藥性(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)，甚至是多重抗藥性(multidrug-resistant)。所以患者感染之後往往無法從自己體內產生對抗細菌的抗體，死亡率也大幅提高。

抗微生物藥物抗藥性的出現與快速散播

在” Antibiotic kill or cure 抗生素是殺害還是治療” 影片中：每 6 分鐘就有一個病人死於醫院染上的傳染病⁸。影片中更指出托兒所有可能是製造「超級細菌」的溫床。托兒中心的地板佈滿了細菌，無論是有益的或有害的細菌，他們都會很快的轉移到小孩身上。當一個小孩身上有抗藥性細菌，將會很快傳染給其他小朋友，而醫師在這種狀況下一般會頻繁地使用抗生素。事實上，抗藥肺炎球菌最早是在托兒所中發現。專家表示約有 50% 的小孩體內隱含對盤尼西林有抵抗力的超級肺炎鏈球菌。如果抗生素對某個孩子起不了作用，細菌將會變得很活躍，而傳染病被蔓延將有潛在的可能性。只有我們在真正需要抗生素時才可以使用，因為我們用的越多導致疾病的細菌產生抗藥性的機會就越高。

具抗藥性的微生物可能會在人體、動物、食物及環境(水、土壤與空氣)中被發現，且可在動物及人類間傳播，感染控制不良、衛生條件差與食物處置的方式不適當等都會加速抗藥性菌種的擴散。

第五節. 研究目的

由上述的抗生素進展歷程，我們知道，抗生素的抗藥性已經發展到快要無藥可用的地步。明明抗生素挽救無數人的生命，但曾幾何時，使用較久的抗生素抗藥性一直發生，新的抗生素又遙不可及，導致後線抗生素持續重要。故本論文將針對



後線用藥 Carbapenems 進行研究，其目的如下：

- 一、 檢視全球抗藥性的控管成效。
- 二、 了解全球各區域市場銷售額與消耗量之相關性與差異。
- 三、 了解台灣抗生素抗藥性之監管成效，與相關因素。
- 四、 從上面目的得到的結論，來評估台灣 Carbapenems 抗生素市場之發展。

第六節. 研究流程與結構

本研究流程與結構(圖 1-3)，共分為五章，包含緒論、相關文獻與研究、製藥業概況分析、個案分析(Carbapenems) 及結論與未來展望。其中相關文獻與研究於第一節中說明研究材料與方法。

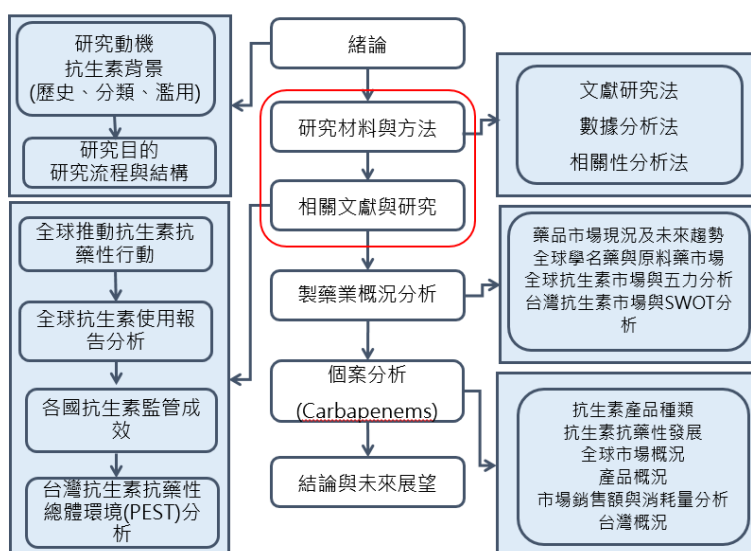


圖 1-3 研究流程與結構

第二章 相關文獻與研究

第一節. 研究材料與方法

碳青黴烯(Carbapenems)類抗生素之全球各區域及台灣市場銷售額及消耗量，以國際市場調查公司 IMS(Intercontinental Marketing Services) Health⁵⁰ 之數字為基準；未來預估值則為美國商業資訊網路資料。由於 IMS 全球市場銷售額及消耗量以區域為主，非以國家為主(美國除外)，故部分國家則以文獻資料取代，部分則以國



內外網路新聞或網站搜尋所得。

本研究之材料及方法分別如下：

一、文獻研究法：

二、收集全球抗生素抗藥性之相關研究與文獻，來看碳青黴烯(Carbapenems)類的抗生素使用狀況，藉以了解抗生素抗藥性對全球經濟的影響。

- 全球藥品市場現況使用 IQVIA 公司 2019 年分析數據，及經濟部 2018 生技產業白皮書之分析數據為主。

三、數據分析法：

- 依 IMS 數據分析，目前上市之 Carbapenems 抗生素做 2017 年~2018 年全球銷售額、消耗量統計及 2017 年~2018 年之成長率分析，用以了解目前全球各區域市場之差異，及評估全球抗藥性控管成效。
- 依 IMS 數據分析，目前上市之 Carbapenems 抗生素 2016~2018 年在台灣的銷售額、消耗量統計及 2016 年~2018 年之成長率分析，藉以了解台灣市場之發展現況，以及評估抗藥性控管成效。

四、相關性分析法：

- 以 Carbapenems 中市佔率第一的 Meropenem，來進行全球 2015~2018 年各區域的銷售額 vs.消耗量之相關性分析。於 Excel 中使用 CORREL 函數分析，藉以了解全球各區域市場與抗生素抗藥性之相關性。

第二節. 全球推動抗生素抗藥性行動

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的行動

抗藥性細菌之產生及防範其散播等議題，一直是全球公共衛生關注之焦點，世界衛生組織(WHO)於 2011 年制定一套抗微生物製劑抗藥性控制全球性策略(WHO Global strategy for containment of Antimicrobial Resistance)，藉以因應因抗藥性的產生而造成醫療花費增加、影響生命、及危害整體醫療計畫效益，更威脅到全球

穩定性及國家的安全等議題。其策略包含有：建議實施核心干預措施的示範框架，來減緩抗藥性問題的迫切性(架構包含降低疾病造成的負擔及感染傳播)、提升正確適當抗微生物製劑之使用、改善抗微生物藥物的使用率、加強醫療體系之監控能力、及增進新藥及疫苗之發展。

並於 2011 年世界衛生日主題訂為「對抗抗生素抗藥性」，強調「今日不採取行動，明日則無藥可治(No Action Today, No Cure Tomorrow)」，呼籲各國做出政治承諾，擬定具財政支持和由各界參與的國家型計畫，並對抗藥性議題提出包括加強監測及實驗室診斷能力等 6 大組合式政策⁹。

2015 年 5 月，WHA 大會通過抗微生物藥物抗藥性全球行動計畫(Global Action Plan on AMR)，該計畫包含下列五項任務：

1. 增進對 AMR 的認知與了解。
2. 透過監測與研究，強化 AMR 相關知識。
3. 藉由強化衛生條件與感染控制，降低感染發生率。
4. 適當的使用抗微生物藥物。
5. 考量所有國家之需求，發展經濟有效之方法以利永續投資，並增加包含：新藥、診斷器材、疫苗及其他處置措施之投資。

在 2018 年 11 月 12 日-18 日的世界抗生素週，以抗生素抗藥性為主題，期望透過有效溝通、教育及訓練提高對抗生素抗藥性的意識及瞭解，透過有效的衛生及感染預防措施，降低感染之發生，促進人類及動物抗生素的合理使用。

美國的經濟損失與行動方案

依據美國疾病控制及預防中心(CDC)統計，美國每年因抗生素抗藥性問題，衍生之醫療照護費用超過 200 億美元，社會成本支出超過 350 億美元。近年由美國與 WHO、世界糧農組織、世界動物組織及各大先進國家共同推動「全球衛生安全綱領(GHSA)」，「微生物抗藥性」行動方案更明列首要任務，並將各國應建置完善之國家級醫療照護相關感染及抗生素抗藥性監測系統及國家級實驗室，列為該



行動方案之主要策略及衡量指標，以有效監測醫療照護相關感染及抗生素抗藥性之流行病學概況¹⁰。

美國於 1999 年起開始推動「對抗抗生素抗藥性公共衛生行動計畫(Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance)」，成立跨部會工作小組積極執行，並逐步提供強化抗生素抗藥性監測之財務誘因，要求醫院將抗生素抗藥性細菌(如 MRSA 等)及感染之醫療品質指標通報至「國家醫療保健安全網絡(National Healthcare Safety Network,NHSN)」，各項指標通報情形與成效表現並納入「聯邦醫療保險和聯邦醫療輔助計畫服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)」品質獎勵計畫範疇。

美國總統歐巴馬於 2014 年 9 月 18 日簽署「對抗抗藥性細菌(Combating Antibiotic-Resistant Bacteria)」之行政命令，以提高政府對抗抗生素抗藥性之決心，2015 年公布之「對抗抗藥性細菌之國家型行動計畫(National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria)」中明示包括強化抗生素抗藥性之預防、監測、控制及抗生素研究與發展之國際合作能力在內的五大行動目標¹⁰。

美國感染症學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 在 2011 年對於如何解決抗生素抗藥性，提出下面的建議¹¹：

1. 採取經濟誘因 (economic incentives) 和其他合作機制以解決抗生素的市場失靈 (market failure)。
2. 制定具彈性的臨床試驗規範以促進新藥開發與上市。
3. 加強相關聯邦機構的協調。
4. 提升 AMR 監測系統，收集人類和動物之抗生素使用數據資料。
5. 強化抗 AMR 的預防和管控工作，如建立抗生素管理制度(antimicrobial stewardship)以避免抗生素的濫用(misuse)和過度使用(overuse)。
6. 有效投入抗微生物製劑的重點研究工作。
7. 加強投入在快速診斷法(rapid diagnostics)的研發和臨床實踐。



8. 限制非必要的抗生素使用於動物、植物和海洋環境。

歐洲的經濟損失與行動方案

歐洲疾病管制局(European Center for Disease Prevention and Control, ECDC)估算，歐盟每年約有 3.3 萬人因抗藥性細菌感染而死亡，並使住院天數延長，額外支付醫療費用約 10 億歐元，每年社會成本損失約 15 億歐元¹³。ECDC 主任 Andrea Ammon 於 2018 年 11 月 15 日表示：“我們需要謹慎的使用這些藥物，並確保在整個歐洲所有醫療保健中採取感染預防和控制措施的設置”。她補充說：“由於抗菌素抗藥率，抗菌藥物消費率以及感染預防和控制措施因國家而異，因此必須根據具體需求量身定制策略，ECDC 呼籲各國繼續採取行動”。

歐洲抗菌素抗藥性監測網絡系統(EARS-Net)

EARS-Net 是歐盟主要針對導致嚴重感染的細菌的 AMR 監測系統，網絡報告的數據是歐洲 AMR 發生和傳播的重要指標，所有 28 個歐盟成員國和兩個歐洲經濟區國家(冰島和挪威)都參加了 EARS-Net。絕大多數國家定期報告，所有受監測的細菌和抗菌藥物的數據。自網絡啟動以來，參與實驗室的數量不斷增加，這表明歐盟/歐洲經濟區的國家 AMR 監測系統得到了加強。歐洲抗菌藥敏試驗歐洲委員會(EUCAST)廣泛和持續實施抗菌藥敏試驗指南以及參與年度 EARS-Net 外部質量評估(EQA)活動的高比例實驗室有助於提高數據質量。歐盟/歐洲經濟區國家的能力越來越強，報告可比較的 AMR 數據¹⁴。

EARS-Net 的目標是：

- 收集可比較的，有代表性的和準確的 AMR 數據
- 分析歐洲 AMR 的時空趨勢
- 為政策決策提供及時的 AMR 數據
- 鼓勵實施，維護和改進國家 AMR 監測計劃；和
- 通過提供年度外部質量評估，支持國家系統努力提高診斷準確性。

中國在抵制抗生素濫用的行動

2016年，中國國家衛生健康委員會、發改委、食藥監總局等14部門聯合制定並印發《遏制細菌抗藥國家行動計劃(2016-2020年)》，從國家層面實施綜合治理策略和措施，對抗菌藥物生產、流通、應用、環境保護等各個環節加強監管，並鼓勵藥商自主性藥物研發，來因應細菌抗藥性所帶來的風險與挑戰¹⁶。

2016年8月有“史上最嚴限抗令”之稱的《抗菌藥物臨床應用管理辦法》正式實施。辦法明確，抗菌藥物臨床應用實行分級管理。根據安全性、療效、細菌抗藥性、價格等因素，將抗菌藥物分為三級：非限制使用級、限制使用級與特殊使用級。根據相關規定，金黴素、氯黴素等10餘種含有抗生素的眼藥水也要憑醫生處方才能購買。同時，對於未按照規定開具抗菌藥物處方的醫生，將被限制、取消處方權，甚至被暫停執業活動，以展現中國對抗抗生素濫用的積極行動。中國是抗生素生產和使用大國，抗生素用量約占世界的一半，其中48%為人用，其餘用於農業。


日本抗藥性行動指標

根據日本“國家抗菌素抗藥性行動計劃”的成果指標之一”到2020年將抗菌藥物使用量減少到2013年使用量的三分之二”。依據Muraki等2004年至2016年日本國家抗菌藥物消費趨勢和模式研究報導，總體而言，日本13年的全國抗菌藥物消費趨勢穩定。此外，具有高生物利用度的口服抗微生物劑的消耗增加，而具有低生物利用度的大多數頭孢菌素的消耗減少。而健康保險系統中，批准某些代理藥物的高劑量方案，可能會增加抗菌藥物的消費。這些變化可能是適當的抗菌藥物處方的跡象，但廣譜藥物的使用量增加是令人擔憂的。日本迫切的需要採取多方面的方法，來達到2020年將抗菌藥物消費量減少三分之一的目標¹⁷。

台灣抗生素抗藥性行動

2015年衛生福利部疾病管制署，訂定“台灣抗生素抗藥性管理政策與國家型抗生素管理計畫”¹⁹，包含：

台灣疾病管制署對抗生素抗藥性細菌之監視機制：

- 
- 一、 院內感染監視通報資訊系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System, TNIS)：該系統自 2007 年上線使用，由醫院將醫療照護相關感染個案及其菌株抗生素敏感性、實驗室分離菌株抗生素敏感性統計等資料，自願性通報至疾管署，目前該系統有 400 餘家醫院參與，區域級以上醫院已全數參與。
 - 二、 法定傳染病通報系統：2010 年起在傳染病個案通報系統「其他傳染病」項下新增「抗碳青黴烯類腸道菌 (Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 抗藥性檢測」及「抗萬古黴素金黃色葡萄球菌 (vancomycin-intermediate/resistant *Staphylococcus aureus*, VISA/VRSA) 抗藥性檢測」2 項，鼓勵各醫療院所如檢出相關菌株，主動送至疾管署研檢中心進行抗藥性基因檢驗，如 NDM (New Delhi metallo- β -lactamase) 及 KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 等。
 - 三、 科技研究計畫：疾管署於 2012~2015 年執行「國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集與流行病學研究」科技計畫，收集 17~20 家區域級以上醫院之 CRE、VRE、MRSA 菌株進行抗藥性調查及分子流行病學分析。

抗生素抗藥性管理政策

為對抗抗生素抗藥性，疾管署採取多面向管制作為，包含：持續進行抗藥性細菌監測、訂定抗微生物製劑相關管制措施、推行感染管制措施、納入醫院評鑑與醫院感染管制查及委託辦理科技研究計畫。

推動國家型抗生素管理計畫

包含：抗生素管理國際趨勢、國家型抗生素管理計畫執行架構、醫師，藥師，醫檢師，護理師及資訊工程師等專業人員之角色、抗生素管理高峰論壇與全國醫療機構抗生素管理成效競賽、抗生素管理實地稽核及輔導作業、參考歐美等國際指標，訂定抗生素管理監測指標、建置系列抗生素管理數位學習課程。其執行架構

如圖 2-1。

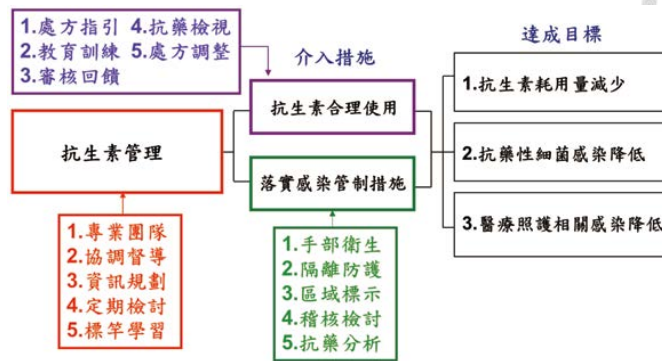


圖 2-1 國家型抗生素管理計畫執行架構

資料來源：台灣抗生素抗藥性管理政策與國家型抗生素管理計畫¹⁹

英國報導全球抗生素抗藥性的經濟損失


英國 2014 年委託經濟學家歐尼爾(O'Neill)團隊之「抗微生物製劑抗藥性：未來國家健康與經濟之危機處理(Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations)」研究報告指出，推估 2050 年時，如仍未解決抗生素抗藥性危機，其死亡人數將會超過癌症達 1000 萬人，並使 GDP 下降 2% 至 3.5%，全球經濟損失至少達 100 兆美元，顯示因應抗生素抗藥性危機的迫切性¹²。抗生素抗藥性相關的經濟影響，預計每年在全球範圍內花費超過 1050 億美元，預計非洲最大的相對經濟影響將在 2050 年達到 2895 億美元，佔該地區經濟總產值的 20%¹⁵。依估計，到 2050 年，抗生素抗藥性有可能給中國累計造成 20 萬億美元的損失¹²。

第三節. 全球抗生素使用報告

全球趨勢報告 2000~2015 年

一項擴及全球 76 國，追蹤 16 年的抗生素使用報告《2000 年至 2015 年期間之抗生素消費量的全球增長和地域趨同》，2018 年 3 月 26 日刊登在《美國國家科學院院刊》(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS)。以使用藥品消耗量數據來研究抗生素使用的全球趨勢²¹。

2015 年全球趨勢概況



來自美國約翰霍普金斯大學(Johns Hopkins University)及華府疾病動態、經濟和政
策中心(Center for Disease Dynamics, Economics and Policy)的研究團隊發現，76 國
民眾每年使用抗生素劑量，以限定日劑量(Defined daily dose, DDD)來看，從原本
2000 年的 211 億劑，上升到 2015 年的 348 億劑，消費量增加了 65%。2015 年，
全球人類每年使用的抗生素劑量已達 420 億劑。

研究團隊的調查數據顯示，每 1000 人之中，每日服用抗生素的劑量 16 年來成長
39%，從每日 11.3 劑提升至 15.7 劑。團隊進一步分析每千人服用抗生素劑量成長
的原因，發現高收入國家(HIC)雖已逐漸控制抗生素劑量，16 年來降低 4%，來到
每千人服用 25.7 劑。然而中等收入、低收入國家(LMIC)在 16 年間，每千人服用
抗生素劑量卻成長 77%，從每千人服用 7.6 劑上升至 13.5 劑(圖 2-2)²¹。

低、中等收入國家的抗生素使用趨同於高收入國家的消費水準

抗生素消耗是抗生素抗藥性的主要驅動因素²²。低收入和中等收入國家的抗生素
使用正在迅速趨同(有時甚至超過!)於高收入國家的消費水準。2015 年，抗生素
的主要高收入國家(HIC)使用者是美國，法國和意大利，而主要的低收入國家
(LMIC)使用者是印度，中國和巴基斯坦。雖然三個主要的 HIC 中的抗生素使用量
略有增加，但是使用量最高的中低收入國家大幅增加。2000 年至 2015 年間，印
度的抗生素使用量從 32 億增加到 65 億 DDD(103%)，中國的抗生素使用量從 23
億增加到 42 億 DDD(79%)，巴基斯坦的抗生素消費量從 8 億增加到 13 億 DDD
(65%)。

廣譜的抗生素使用率

廣譜青黴素的抗生素使用率是全球最常消費的一類抗生素(佔 2015 年總 DDD 的
39%)，在 2000 年至 2015 年間增長了 36%。儘管高收入國家中的抗生素使用率增
加了 15%，但中低收入國家的增幅最大(56%)(圖 2-2 A)。雖然接下來三個使用類
別 - 頭孢菌素(cephalosporins) (佔總 DDD 的 20%)，喹諾酮類藥物(quinolones) (佔
總 DDD 的 12%)和大環內酯類藥物(macrolides) 的抗生素使用率總體上有所增



加，但抗生素使用率在高收入國家(HIC)是下降的。總體而言，高收入國家中抗生素使用率下降。在中低收入國家，頭孢菌素(cephalosporins)，喹諾酮類(quinolones)和大環內酯類(macrolides)的抗生素使用率分別增加 399%，125%和 119%，而這三種藥物在高收入國家中的抗生素使用率分別減少了 18%，1%和 25% (圖 2-3 B-D)。

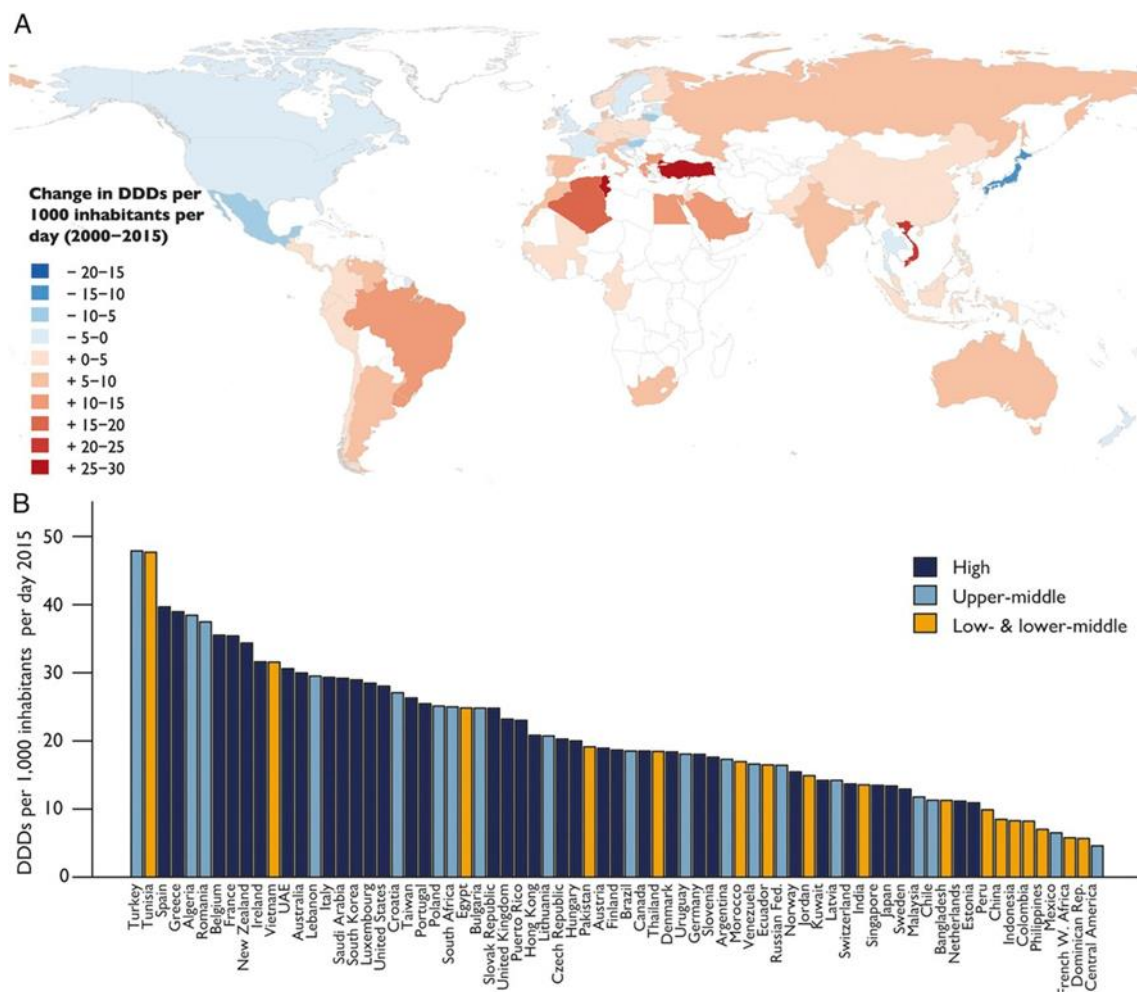


圖 2-2 全球抗生素使用量& 抗生素使用率

依國家劃分的全球抗生素使用量：2000-2015。(A) 2000 至 2015 年間每千名居民每日 DDD 的國家抗生素使用率的變化。對越南，孟加拉國，荷蘭和克羅地亞來說，是從 2005 年開始計算使用率的變化，而對於阿爾及利亞來說，是從 2002 年開始計算使用率的變化，因為沒有這些年份之前的數據。(B) 2015 年按每千名居民每日 DDD 的抗生素使用率。

數據來源：IQVIA MIDAS，2000-2015，IQVIA Inc.保留所有權利²²

(<https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas>)



碳青黴烯類與多粘菌素抗生素使用率持續增加

在 2000 年至 2015 年期間，中低收入國家的碳青黴烯類抗生素使用率大幅上升，但仍低於高收入國家(HIC)的使用率(圖 2-4 C)。同樣，LMICs 中多粘蛋白(polymyxins)(主要是粘菌素(colistin))的抗生素使用率也增加，特別是在 LMICs-UM 國家，但仍遠低於 HICs (圖 2-4 D)。

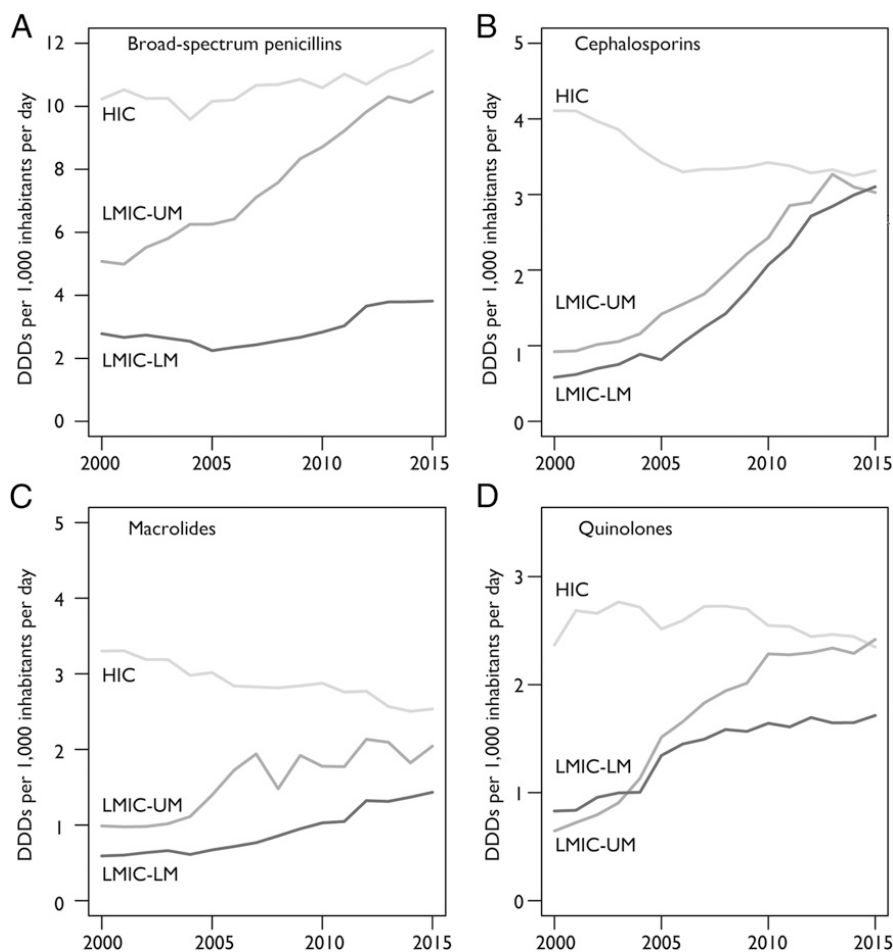


圖 2-3 HICs, LMICs-UM, LMICs-LM 的四種常用抗生素使用率
數據來源：IQVIA MIDAS, 2000-2015, IQVIA Inc.保留所有權利²²
(<https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas>)

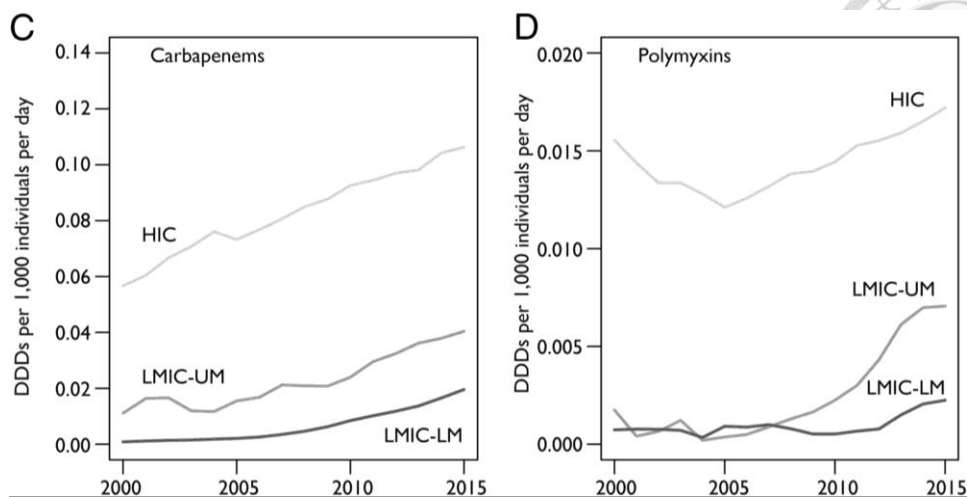


圖 2-4 HICS，LMICS-UM，LMICS-LM 的碳青黴稀類&粘菌素抗生素的消費量

數據來源：IQVIA MIDAS，2000-2015，IQVIA Inc.保留所有權利²²

(<https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas>)

在全球範圍內，最後一道抗生素 - 碳青黴烯類(Carbapenems)和粘菌素(Colistin)的消費量一直在增加。這種上升趨勢充分證實了感染碳青黴烯類(Carbapenems)和粘菌素(Colistin)抗藥性的數量增加，與使用量增加是一致的。鑑於最近發現粘菌素(Colistin)抗藥性正在全球傳播，這種藥物應該謹慎地用於人類和動物。

Colistin 藥物重新被市場所接受

Colistin 藥物已在全世界範圍內廣泛使用數十年，然而，大多數國家大約 20 年前放棄了這些藥物的腸外使用，除了治療囊性纖維化患者，因為發生有關常見和嚴重的腎毒性和神經毒性的報導。在 2005 年進行了一些研究得出結論，這些抗生素具有可接受的效果，並且毒性顯著低於據舊研究報導²³。根據此研究報導後，Colistin 重新被市場所接受。

未來 2030 年預測

隨著中低收入國家收入的快速增長，持續的高疾病負擔和不斷增加的抗藥性，與舊藥物的先前攝取率相比，可以預期這些藥物和其他新藥物，將會被加速使用。由於新藥通常抗受性較差，與藥物相關的不良事件可能增加，這可能會縮短新藥的有效期。研究團隊警告，若全球政府對於抗生素的政策沒有改變，到了 2030



年，人類每日使用抗生素的劑量將成長 200%，來到 1280 億劑²¹。這意味著全球抗生素抗藥性引發的挑戰正在惡化，「未來有可能缺乏有效的抗生素」。

第四節. 各國抗生素監管成效

歐洲國家抗菌素抗藥性監測報告

2017 年歐洲抗菌素抗藥性監測報告¹⁴，基於 2018 年由 28 個歐洲聯盟(歐盟)和歐洲經濟區(EEA)國家，向歐洲抗微生物藥物抗藥性監測網路(EARS-Net)提出的報告。報告顯示，儘管將抗微生物藥物抗藥性作為對公共衛生的威脅，以及提供抗菌素管理和感染預防及控制的循證指導，但是歐盟/歐洲經濟組織仍然存在著高水準的抗藥性。一般而言，北方國家報告的阻力率較低，而歐洲南部和東部的阻力率較高。

歐盟/歐洲經濟區人口加權平均 MRSA 百分比從 2014 年的 19.6%顯著下降至 2017 年的 16.9%，四分之一以上國家的報告有類似下降趨勢。儘管如此，MRSA 仍然是歐盟/歐洲經濟區的重要病原體，因為在某些國家，MRSA 的水準仍然很高，並且對其他抗菌藥物的綜合抗藥性很常見。

在腸球菌中，屎腸球菌對萬古黴素抗藥的增加趨勢引起關注。歐盟/歐洲經濟區人口加權平均百分比從 2014 年的 10.4%大幅上升至 2017 年的 14.9% (圖 2-5)，並且大約三分之一的國家也出現了相應的增長趨勢。2017 年的 EARS-Net 數據顯示，抗菌藥物抗藥性仍然對歐洲是嚴重的威脅。

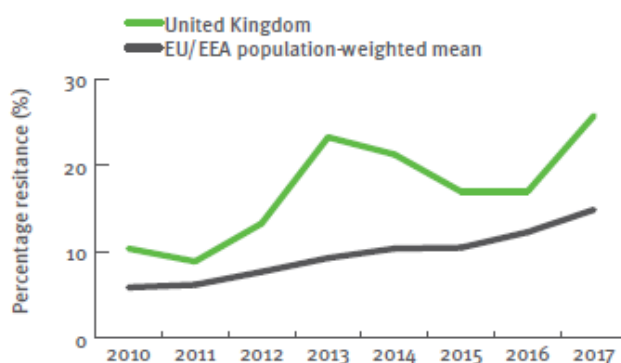


圖 2-5 屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)對萬古黴素抗藥性，侵襲性分離株的百分比(%)

英國和歐盟/歐洲經濟區人口加權平均值，2010-2017



日本沒有大幅增加趨勢

日本研究分析了 2004 年至 2016 年全國抗菌藥物的全國銷售數據，該數據源自 IMS 日本藥品市場數據庫，用於評估日本抗菌藥物類別和藥劑的消費模式。計算每種抗微生物劑每千名居民每天定義的每日劑量(DID)的數量¹⁷。

在 2004 年至 2016 年間，頭孢菌素的消耗量減少了 20%，而氟喹諾酮類和青黴素類藥物的消費量分別增加了 47%和 37%。2016 年，最廣泛使用的抗菌劑類是大環內酯類(4.56 DID，32%)，其次是頭孢菌素(4.09 DID，28%)，氟喹諾酮類(2.71 DID，19%)和青黴素(1.45 DID，10%)。平均而言，第三代頭孢菌素佔所用頭孢菌素的 83%。2004 年至 2016 年消費趨勢平緩，沒有大幅增加趨勢。

中國碳青黴烯對肺炎克雷伯菌的抗藥率持續上升

在中國多方努力下，抗生素的規範使用與監管已初見成效。2018 年 10 月，國家衛生健康委員會發佈的《中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)》顯示²⁵，自 2011 年以來，中國抗菌藥物使用金額佔比(圖 2-6)、使用強度(圖 2-7)，均呈下降趨勢，近兩年處於穩定狀態。

碳青黴烯對肺炎克雷伯菌的抗藥率近幾年呈現緩慢上升趨勢，亞胺培南對肺炎克雷伯菌(IMP R KPN)抗藥率從 2013 年的 4.9%上升至 2017 年的 8.7%。2017 年碳青黴烯抗藥肺炎克雷伯菌檢出率最高的地區超過 25.0%，而且近 5 年這些地區碳青黴烯對肺炎克雷伯菌的抗藥率持續上升(圖 2-8)。顯示中國目前在碳青黴烯對肺炎克雷伯菌的抗藥性是持續上升的。

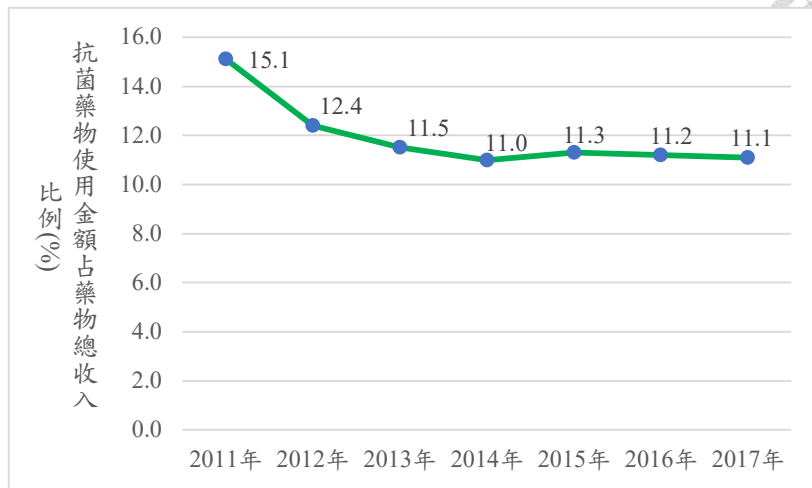


圖 2-6 中國 2011~2017 年抗菌藥物使用金額佔藥品總收入比例變化

資料來源：中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵，本研究整理。

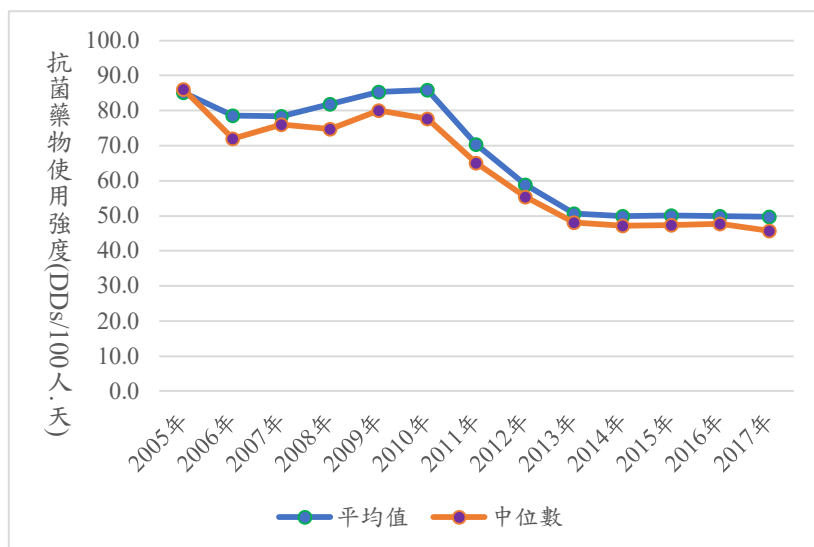


圖 2-7 中國 2005~2017 年中心成員單位(綜合醫院)抗菌藥物使用強度的變化

資料來源：中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵，本研究整理。

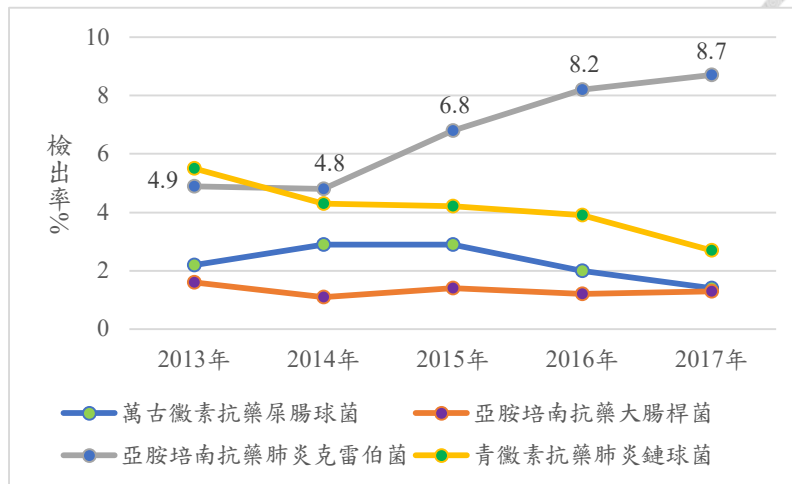


圖 2-8 2013~2017 年中國特殊與重要抗藥細菌檢出率變遷

資料來源:中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵, 本研究整理。

台灣抗生素抗藥性監管成效

根據 2017 年院內感染監視通報系統的統計²⁶, 分別針對醫學中心及區域醫院加護病房相關感染菌種做排名(表 2-1)。依據衛生福利部疾病管制署(以下簡稱疾管署)台灣院內感染監視通報資訊系統(Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System, TNIS)監測資料顯示, 國內近十年來多重抗藥性微生物的盛行率有逐步上升之趨勢, 包含碳青黴烯類抗藥性鮑氏不動桿菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、萬古黴素抗藥性腸球菌(*vancomycin-resistant enterococci*, VRE)、甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及新興的碳青黴烯類抗藥性腸道菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)等。

依據 2008 年至 2017 年「台灣院內感染監視資訊系統(TNIS)」的監測台灣區域級以上醫院加護病房抗藥菌之情形顯示(表 2-2), 除醫學中心抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)的比率由 82.5%下降至 64.8%、區域醫院由 80.4%下降至 64.4%之外, 其他類別的抗藥性細菌都是呈現上升趨勢。其中醫學中心抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌(CRAB)的比率由 59.6%增加至 71.9%、區域醫院由 63.1%增加至 70.7%; 醫學中心抗萬古黴素腸球菌(VRE)的比率自 14.4%增加至 41.1%、區域醫

院由 16.3%增加至 36.2%；醫學中心抗碳青黴烯類克雷白氏肺炎菌(CRKP)的比率自 6.1%增加至 29.9%、區域醫院由 3.7%增加至 22.3%²⁶。由數據顯見台灣除 MRSA 外，其他感染菌種皆持續上升中，極需政府持續努力推動相關防治策略以為因應。2008~2017 年台灣醫學中心加護病房抗藥菌比率趨勢如圖 2-9。

表 2-1 2017 年醫學中心及區域醫院加護病房不分部位常見之相關感染菌種排名

醫學中心前五名	區域醫院前五名
<i>Escherichia coli</i> 大腸桿菌	<i>Escherichia coli</i> 大腸桿菌
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 克雷白氏菌	<i>Candida albicans</i> 白色念珠菌
<i>Enterococcus faecium</i> 屎腸球菌	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 克雷白氏菌
<i>Candida albicans</i> 白色念珠菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 綠膿桿菌
<i>Yeast-like</i> 類酵母	<i>Acinetobacter baumannii</i> 鮑曼不動桿菌

註 1. *Enterococcus species*(即：*E. faecium* 及 *E. faecalis* 以外的 *Enterococcus*)、*Staphylococcus species*、*Acinetobacter species*、*Corynebacterium species* 列入總菌株數計算，但不參與排名。註 2. 菌株總數計算方式為單一感染部位分離相同菌種以 1 次計算，分離不同種類菌種則分次計算。註 3. NOS：not otherwise specified。註 4. 相同株數之菌種排名相同。資料來源：台灣院內感染監測資訊系統(TNIS) 2017 年第 4 季監視報告²⁶

表 2-2 2008~2017 年台灣區域級以上醫院加護病房抗藥菌比率

年份	醫學中心			區域醫院		
	2008	2017	成長率	2008	2017	成長率
抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA)	82.5%	64.8%	-21.5%	80.4%	64.4%	-19.9%
抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌 (CRAB)	59.6%	71.9%	20.6%	63.1%	70.7%	12.0%
抗萬古黴素腸球菌 (VRE)	14.4%	41.1%	185.4%	16.3%	36.2%	122.1%
抗碳青黴烯類克雷白氏肺炎菌 (CRKP)	6.1%	29.9%	390.2%	3.7%	22.3%	502.7%

資料來源：台灣院內感染監測資訊系統(TNIS) 2017 年第 4 季監視報告²⁶，本研究整理。

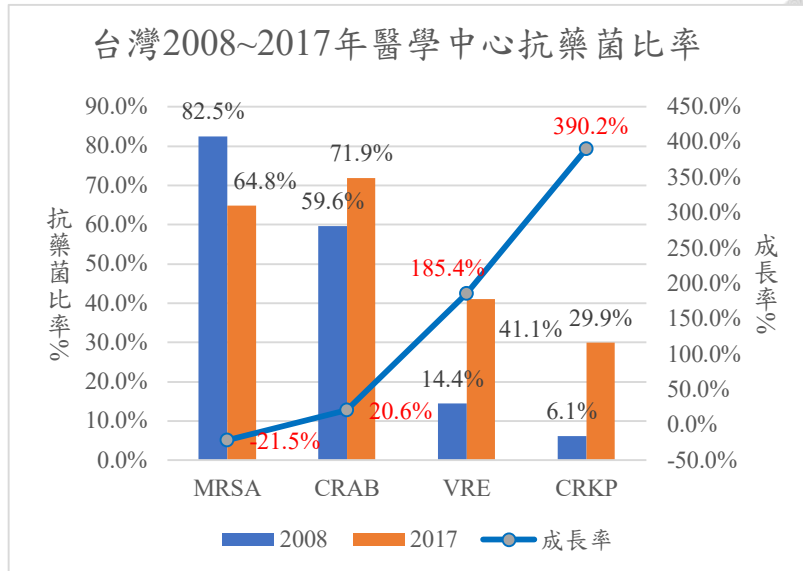


圖 2-9 2008~2017 年台灣醫學中心加護病房抗藥菌比率

資料來源: 台灣院內感染監測資訊系統(TNIS) 2017 年第 4 季監視報告²⁶, 本研究整理。

第五節. 台灣抗生素抗藥性總體環境(PEST)分析

由 2017 年台灣抗生素抗藥性監管成效來看, 2008~2017 年除了 MRSA 趨勢下降外, 其他感染菌種皆持續上升中, 顯見台灣抗生素抗藥性問題日趨嚴重。依據台灣目前抗生素抗藥性趨勢做整體環境分析如下:

政治因素(Political)

- 台灣抗藥細菌管控的起步遠較先進國家較晚: 雖然由 2007 年開始監管, 但採自願性通報至疾管署, 而國家型計劃直到 2015 年才開始, 可見政府對抗生素抗藥性的決心較先進國家晚。
- 感染管制未確實: 而抗生素抗藥細菌的散播主要是藉由院內感染, 生成與散播相輔相成造就了現今台灣的高抗藥性醫療環境。雖然國家計畫完善, 但是沒有持續、確實的遵循標準作業流程。

經濟因素(Economic)

- 經濟損失: 英國經濟學家歐尼爾(O'Neill)團隊之研究報告指出, 推估 2050 年時, 如仍未解決抗生素抗藥性危機, 將使 GDP 下降 2%至 3.5%¹², 台灣若以



2%計算，估計每年損失約 2 千億台幣¹⁸。

- 國民醫療保健支出指標：依據衛生福利部、行政院主計總處、內政部數據，統計 2007~2017 年國民醫療保健支出指標²⁴，平均每人每年支出之醫療費用由 2007 年~2017 年成長率為 32.2%，呈現逐年成長趨勢(圖 2-10)。

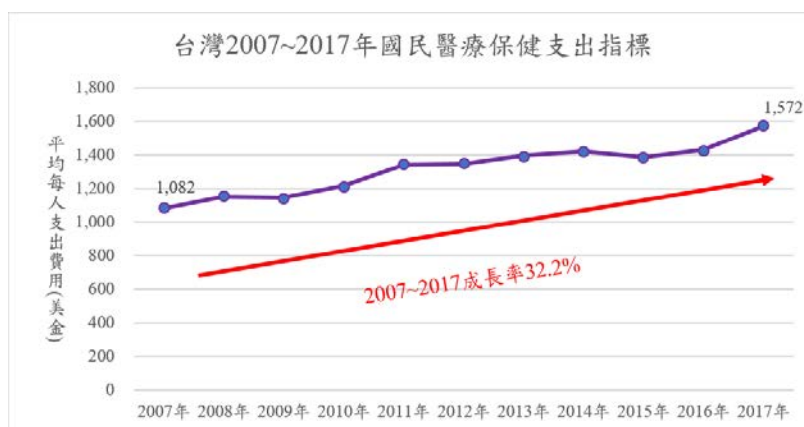


圖 2-10 台灣 2007~2017 年國民醫療保健支出指標(平均每人支出費用)

資料來源：2017 年國民醫療保健支出指標²⁴，本研究整理。

社會因素(Social)

- 全民健保的體制下：民眾就醫方便，醫療設備使用頻繁，相對醫療照護相關感染風險也會隨之增加。而醫師在診斷感染症方面的用藥習慣、藥房無處方籤仍可買到抗生素的違規販賣情形、診所為了賺錢或是規避健保審核，就會請民眾自費購買抗生素，仍是使抗生素抗藥性增加的主要原因之一。
- 民眾的認知不足：由於民眾對抗生素的誤解、不了解，而造成違規購買；或抗生素用藥中途停止，而使細菌產生抗藥性。應持續廣泛地進行強力宣導，提升民眾對抗生素抗藥性的知識。
- 國人壽命提高：106 年國人平均壽命達 80.4 歲，男性 77.3 歲，女性 83.7 歲，均創新高(圖 2-11)²⁰。近年來隨著科技發達與醫療水準提升、食品安全重視、生活品質提高、運動風氣盛行，台灣平均壽命長期呈現上升趨勢，顯示國人越來越長壽。與全球平均壽命相比，我國男性較全球男性多 8.7 歲，女性多 10.6 歲，可見得我國平均壽命高於全球平均水準。

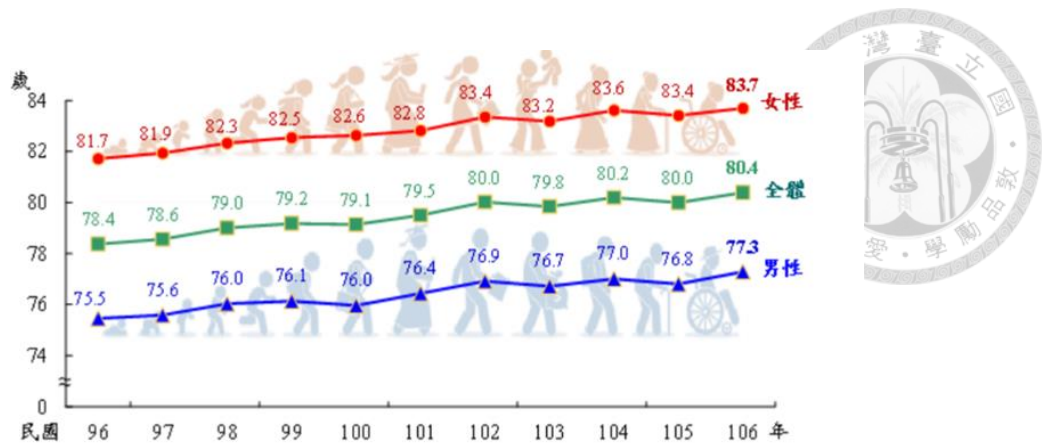


圖 2-11 台灣 106 年平均壽命

資料來源: 內政部統計處 107 年 9 月 22 日²⁰

- 高齡社會：全國 65 歲以上老年人口占總人口比率在 2018 年 3 月底達到 14.05%，也就是說，7 個人中就有 1 個是老人，臺灣已經正式宣告邁入「高齡社會」。這顯示老年人口數及低抵抗力宿主增加，這些族群會容易受到感染，也容易產生反覆感染，而導致長時間使用抗生素的族群變大，將加劇抗藥性的發生。

科技因素(Technologica)

- 新興療法：由於科技發達，生醫技術日新月異，免疫療法、再生醫療、細胞療法、數位醫療及精準醫療等新興應用陸續出現，而增加人類生命的延續。合理的使用抗生素、落實感染管制、加強民眾的認知及政府在法令上的嚴謹度與決心為目前降低抗生素抗藥性最有效的方法，將是政府持續努力的重要目標。

第三章 製藥業概況

第一節. 全球藥品市場現況及未來趨勢

全球藥品的使用和消費的狀態影響到醫療品質、生物科技產業、保險產業、以及對維護全球人類的健康有重大深遠的意義。IQVIA 人類數據科學研究所(IQVIA Institute for Human Data Science)發布了《2019 年全球藥物使用狀況以及至 2023 年的展望及值得關注的領域 (The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to



2023 Forecasts and Areas to Watch)》報告²⁷。從全球各區域、治療領域及各領域前景等對全球醫藥市場進行了預測，同時也評估了新藥上市、生物仿製藥以及特殊藥物使用的增長為全球帶來的影響。

全球現況與預測

根據 IQVIA 公司統計全球醫藥花費與成長(圖 3-1)。依據 IQVIA 公司的預測到 2023 年，全球醫藥市場將超過 1.5 兆美元，而在未來 5 年將會以 3% 至 6% 的複合年增長率成長；與過去 5 年的 6.3% 相比，這個比例是明顯放緩的。2018 年全球藥品消費達到 1.2 兆美元，相較於 2017 年的市場規模，成長率為 4.8% (表 3-1)。

一、依區域來看

在不同國家，藥品支出在未來幾年會呈現出不同趨勢。2018 年成長的主要推動力將持續是美國和新興市場，複合年增長率(Compound Annual Growth Rate, CAGR)分別為 4~7% 和 5~8%。而在已開發市場中，歐洲前五大市場成長率將放緩到 1~4%，而過去 5 年為 3.8%。日本的收入增長率為-3%~0%，部分原因是預測到動態匯率將會掩蓋了品牌產品的有利動力。中國是最大的藥品製造市場，預估到 2023 年達到 1,4000~1,700 億美元，但同時也預計其增長率將放緩至 3~6%，是由於中國過去的經濟增長和醫療保健的普及已經有一定的水準，而新的環境法規政策更加嚴謹，而促使 2018 年成長貢獻減少。所有新興醫藥市場的增長都將低於過去五年。

IQVIA 公司依據經濟發展程度，將全球藥品市場區分為美國、歐洲前五大市場(德國、法國、英國、義大利及西班牙)、日本、新興醫藥國家地區等。2018 年藥品市場規模約為 1.2 兆美元，以先進國家美國、歐洲前五大市場及日本來看約占全球藥品市場的 62.22%；以中國大陸、巴西、印度及俄羅斯為主的新興醫藥國家，2018 年藥品市場規模為 2,860 億美元，約占全球藥品市場的 23.73% (表 3-1)。

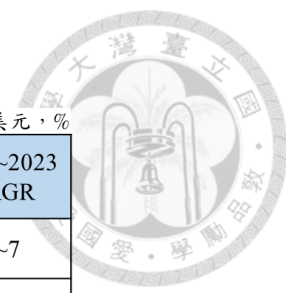


表 3-1 2018~2023 年全球藥品區域分佈銷售與成長

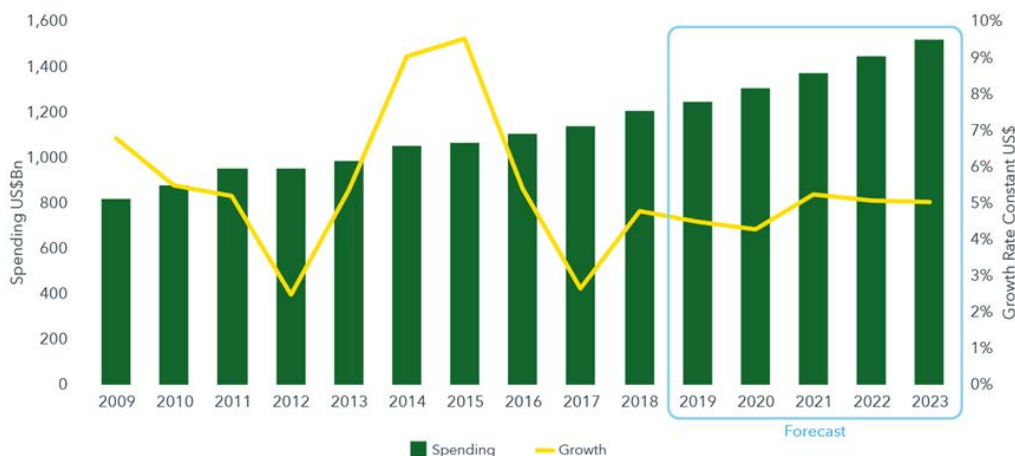
單位：億美元，%

區域	2018年銷售額	2018年成長率	2014~2018 GAGR	2019~2023 GAGR
USA (美國)	4,850	5.2	7.2	4~7
EU Top 5 (歐洲前五大市場)	1,780	3.9	4.7	1~4
Japan (日本)	860	1.8	1.0	(-) 3~0
Pharmerging (新興醫藥國家)	2,860	6.9	9.3	5~8
Worldwide (全球)	12,050	4.8	6.3	3~6

註1：市場規模以美元顯示，以實際和預測匯率計算；2018年第二季匯率以定值美元顯示成長率；在美元不變的基礎上，日本經濟成長率下滑是由於動態匯率造成的。

註2：GAGR(複合年成長率)

資料來源：The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023，IQVIA，2019年1月²⁷，本研究整理。




資料來源：The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023，IQVIA，2019年1月²⁷

圖 3-1 2009-2023 全球醫藥支出與成長

從趨勢(圖 3-1)可看出 2017 年全球藥品市場成長幅度降低，由於全球藥品市場受到先進國家的品牌藥品銷售趨緩，以及已逾期之專利藥品受到學名藥競爭而藥價下降，再加上美國核准生物相似性藥品上市等因素的影響，而使 2017 年全球藥品市場成長幅度不如 2016 年。依據 IQVIA 公司的統計，2017 年全球藥品市場銷售額約為 1.135 兆美元，且從 2015 年起每年銷售額增加的幅度逐年減少。

美國為最大市場

美國屬全球研發重鎮，鼓勵新穎性、突破性的創新藥品開發，為全球第一大市場。IQVIA 公司雖然預計美國未來 5 年藥品市場將以 4~7% 的複合年增長率增



長。總體支出增長是由於新藥品陸續上市和品牌定價等因素所推動，但是一部分被專利到期和學名藥的出現等因素所抵消。在未來五年內，專利藥的品牌價格將隨專利到期而逐漸下降，預計將以歷史低點 4~7% 的速度成長，而過去 5 年的成長率是 7.2%。預測到 2023 年，美國的藥品支出為 6000 多億美元。

中國為第二大市場

中國已擴展為全球第二大醫藥市場，IQVIA 公司統計 2018 年總支出為 1,370 億美元，但在過去 5 年中，中國的成長率放緩，從 2008~2013 年的 19% CAGR 放緩至 2013~2018 年的 8% CAGR。中國從 2014 年及更早時期的兩位數成長率放緩至 2018 年的 4.5%，預計(圖 3-2)。

過去十年中國醫藥市場的增長，主要是由於政策法規的重大改革，目的是為了擴大對農村和城市居民的保險機會，並擴展醫院系統現代化，以及整合初級保健服務等。由於廣泛的經濟成長使更多的中國病患，能夠負擔得起藥品費用，進而使中國人均醫療費支出大幅成長。但隨著城鄉居民的保險准入，醫院系統已經逐步擴張，初級保健服務也已基本實現，以及目前正優化包含控制醫療成本、醫保控制費用總量增加、限制用藥品項調整用藥結構、刪減藥品支付價等，和醫院藥品採購政策趨嚴等原因，成為中國藥品市場成長趨緩的主要原因，預估到 2023 年成長率將持續下降。而中國 2017 年發布的《「十三五」 生物技術創新專項規劃》規劃中國未來生技醫藥創新方向及策略，將推動中國生技創新的發展。

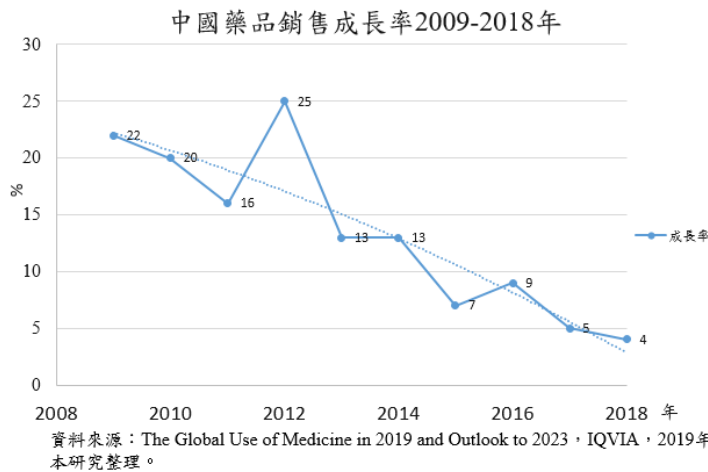


圖 3-2 中國醫藥銷售成長率 2009~2018

日本藥品銷售額下降

IQVIA 公司分析日本 2018 年的醫藥銷售總額為 860 億美元，但預計到 2023 年，藥品銷售額將下降 0%~3%，這主要是由於匯率的影響和鼓勵學名藥政策的原因。由於日本政府從 2018 年 4 月開始了“藥品價格變動”，這項改革縮小了可以符合該國價格維持的藥品類型，該藥品免除了“強制性重新定價”。此策略僅限於一級的治療方法，以及在一級藥物上市後三年內推出的兩種下一代療法。其他有權享受保費的藥物包括，依據衛生部的要求所開發的孤兒藥和藥物。在這之前，如果藥物上市時間不超過 15 年且沒有學名藥，則可以免除強制性重新定價。預計這些變化將使符合豁免條件的藥物庫存減少約 35%²⁸。

二、 依藥品疾病領域來看

依據 IQVIA 公司針對 8 個先進國家包含美國、法國、德國、義大利、西班牙、英國、日本、加拿大等及 6 個藥品新興市場包含中國大陸、巴西、俄羅斯、印度、土耳其及墨西哥等進行藥品疾病領域的統計顯示，癌症用藥(Oncologics)仍然是持續高居 2018 年用藥最高的項目，銷售額達到 955 億美元，已經連續 7 年蟬聯冠軍，由於全球癌症患病盛行率不斷攀升，抗癌藥物的開發與市場規模預估也將持續成長，預估未來 5 年將以 6~9% 的速度增加，2023 年的銷售額將超過 1,500 億美元。排名第 2 名的降血糖用藥(Diabetics)，因為全球糖尿病患急遽增



加，及新上市藥品的擴充，未來 5 年將有 7~10% 的成長幅度，預估 2023 年將達到 1,150 億美元的市場規模。排名第 4 名的自體免疫疾病用藥(Autoimmune Diseases)亦是重點藥品領域，將隨著全球相關免疫疾病人口數的增加，以及藥廠投入相關免疫疾病藥品的開發，未來 5 年將有 6~9% 的成長幅度，預估 2023 年將達到 700 億美元的市場規模。而抗生素(Antibiotic)藥物與疫苗(Vaccines)位居第 6 名，隨著抗生素抗藥性日趨嚴重及全球抗生素監控管理日見成效，使總體預估成長偏低為 0~3% 將達到 400 億美元的市場規模(表 3-2)。

表 3-2 2018 年全球前十大治療藥分類領域

單位: 億美元, %

藥品領域		2018 年銷售額	2014~2018 年CAGR	2023 年銷售額	2019~2023 年CAGR
Oncologics	癌症	995	13.1	1,400~1,500	6~9
Diabetics	降血糖	787	15.2	1,150~1,250	7~10
Respiratory	呼吸疾病	605	5.7	700~800	2~5
Autoimmune	自體免疫	535	15.4	700~850	6~9
Pain	疼痛疾病	397	0.9	400~480	0~3
Antibiotics and Vaccines	抗菌藥和疫苗	406	2.3	400~480	0~3
Mental Health	精神疾病	355	-2.6	320~400	(-2)~1
Blood Coagulation	血液凝固	398	13.1	550~650	7~10
Hypertension	高血壓	299	-3.6	270~310	(-2)~1
Immunology	免疫治療	342	11.7	450~550	6~9
All Others	其他	3,927	4.8	4,400~4,700	1~4

註1：包括八個已開發國家（美國，法國，德國，意大利，西班牙，英國，日本，加拿大）和六個新興醫藥國家（中國，巴西，俄羅斯，印度，土耳其，墨西哥）。

註2：GAGR(複合年成長率)

資料來源：The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023，IQVIA，2019年1月²⁷，本研究整理。

三、 依原廠品牌藥品來看

依據 Genetic Engineering & Biotechnology News 公布的 2017 年全球前十大品牌藥品(表 3-3)，排名第一為 AbbVie 公司治療類風濕關節炎等多種自身免疫疾病藥品 Humira®。即使 Humira® 面對著它的生物相似性藥品已獲准上市，但是隨著 Humira® 不斷擴充的新適應症獲證，並與 Amgen 公司之專利訴訟達成和解，因此帶動銷售額持續增長，2017 年銷售額已達 184.27 億美元，較 2016 年成長 14.6%。全球前十大暢銷品牌藥中，除了 Revlimid®、Eliquis® 及 Xarelto® 為小分



子藥品，其他 7 項皆為生物藥品，可見生物藥品已逐漸成為重要角色，也顯示出生物藥品對全球藥品市場規模的擴張日益重要²⁹。

未來預測趨勢

IQVIA 公司預測，未來 5 年內，平均每年將有 54 個新藥產品上市，而將有 2/3 新產品是特殊藥品。到 2023 年，在大多數已開發市場，特殊藥品的支出份額將上升至 50%，將成為藥品市場中增長最快的部分。

在創新藥數量大增的同時，IQVIA 公司預測，在已開發市場中 2019 年至 2023 年期間的藥品專利與藥品專營權的喪失將造成 1,210 億美元的損失，其中 80% 的損失，約 950 億美元，將發生在美國。

表 3-3 2017 年全球前 10 大暢銷藥品及銷售額

單位: 億美元, %

品牌藥/廠商名稱	主要適應症	2016 年銷售額	2017 年銷售額	2016-2017 年成長率
Humira (AbbVie)	類風濕關節炎、克隆氏症、乾癬、幼年型自發性多關節炎等	160.78	184.27	14.6
Rituxan (Roche/Biogen)	非何杰金氏淋巴瘤	90.59	92.38	2.0
Revlimid (Celgene)	多發性骨髓瘤	69.74	81.87	17.4
Enbrel (Amgen/Pfizer)	類風濕關節炎、牛皮癬、克隆氏症	88.74	78.85	-11.1
Herceptin (Roche)	乳腺癌	71.95	74.41	3.4
Eliquis (Bristol-Myers Squibb/Pfizer)	抗凝血劑	50.56	73.95	46.3
Remicade (Johnson & Johnson/Merck)	類風濕關節炎	82.34	71.52	-13.1
Avastin (Roche)	結直腸癌	71.97	70.96	-1.4
Xarelto (Bayer/Johnson & Johnson)	抗凝血劑	59.19	65.89	11.3
Eylea (Bayer/Regeneron)	濕式黃斑部退化病變、視網膜靜脈阻塞 (RVO)	53.38	60.34	9.4

資料來源: 經濟部 2018 生技產業白皮書²⁹, Page 16

學名藥或生物相似性藥品的競爭

生物相似性藥品是在一種已獲批准及可用於病人身上的生物製劑於專利權過期後，研發出高度相似於此原有藥品的產品。預估到 2023 年，目前排名前 20 名的藥品品牌中，將會有 18 種面臨學名藥或生物相似性藥品的競爭。到 2023 年，

生物製劑市場的生物相似性藥品競爭將比今天大近三倍。



第二節. 全球學名藥與原料藥市場

原料藥 (API, Active Pharmaceutical Ingredients)，又稱活性藥物成份，為治療疾病的主要結構，但病人無法直接服用的物質，一般再經過添加輔料、加工，製成可直接使用的藥物。依據美國 FDA 之 Q7 優良製造規範(GMP)，依生產來源區分將原料藥製造分類為：由化學合成、動物來源、植物來源、植物萃取物、植物粉、生物技術(發酵/ 細胞培養)以及傳統發酵等來源所製備，其中化學合成是最穩定也最便宜可量產的原料藥。簡單來說，原料藥添加一些不具藥效的成份如固定劑、輔助料等，而後混合成為製劑 (如膠囊或藥錠)。目前中國和印度為兩個主要原料藥生產國。

學名藥是以原開發廠之小分子專利藥(製劑或原料藥)做為參考藥品來進行開發，其在用途、劑型、安全性、療效、給藥途徑、品質與藥效特性上應完全相同或具有生物相等性。學名藥須於小分子藥專利屆滿之日起，或取得原開發廠的授權，才得以上市銷售。所以簡單說若原料藥非原研發廠、無專利、無原廠授權藥即為學名藥。

各國推動學名藥以降低醫療支出

由於全球各國醫療費用高漲，藥品價格成長問題，促使各國政府積極努力於控制公共醫療的支出。超高齡人口占比高、慢性病患人口成長、收入與消費水準提升及人口結構改變等，也是帶動醫療支出增加的主要助力之一。全球各國紛紛推動降低醫療費用的措施，其中以增加學名藥的使用，最為各國政府認為能有效減少醫療支出積極做法。例如：日本政府預計將學名藥的使用量提升到 2020 年的 80%，並積極核准學名藥的上市；法國也推動醫療改革，從降低藥價等醫療成本的管控，並開發低價的學名藥，德國推動學名藥銷售占有率從 2016 年的 21.7%，提升到 2020 年的 23.6%，將可為全球學名藥市場帶來成長的契機²⁹。



中國、美國為最大學名藥市場

依據 BMI 公司的調查統計，受到各國推動學名藥的使用，2016 年全球學名藥市場約為 2,941 億美元，較 2015 年成長 3.7%。中國大陸學名藥市場已於 2016 年起超越美國，成為全球最大學名藥市場，市場規模約為 732 億美元，美國則以 722 億美元的市場規模居次，兩國學名藥市場已占全球學名藥市場將近 50%。

中國為提升學名藥的品質、廠商研發能量及競爭力，自 2016 年開始針對學名藥推動一致性評價，預計在 2018 年底完成 289 項《學名藥的一致性評價》。截至 2018 年 5 月底，向中國國家藥品監督管理局 (National Drug Administration of China, CNDA) 提出申請一致性評價的品項已超過 40 個，並完成 41 項學名藥的一致性評價²⁹。

中國原料藥看漲

中國是化學原料藥生產大國，尤其是發酵類藥物產品的產能產量位居世界第一，現在全球 70%~80% 的原料藥在中國生產。2015 年 1 月 1 日，中國實施史上最嚴環境保護法，對企業污染排放做出嚴格規定，對違法排污企業懲罰力度大大加強。由於化學藥品原藥生產過程中會產生較嚴重的污染，其產生的廢氣、廢水、廢渣量大，廢物成分複雜，對於環境和人體健康危害都比較嚴重³⁰。

隨著各地頒布環保政策，導致 2016 年多家原藥企業停產，原藥企業利潤出現下滑，部分企業限產 30% 以上。2018 年 1-7 月份，化學藥品原藥累計產量為 175.3 萬噸，與 2017 年同期比較下降 14.7% (圖 3-3)。化學原料受成本因素影響最大，隨著國內環保核查力度趨嚴，不少原料藥企因無法達到標準被限產或停產，從而引發新一輪的原料藥漲價潮。考慮 2018 年伊朗原油出口受美國製裁，原油價格下跌概率較小；玉米價格方面，隨著農民種糧成本上升，未來價格將呈上漲趨勢³⁰。綜合來看，化學藥品原料藥價格上漲情況將持續。

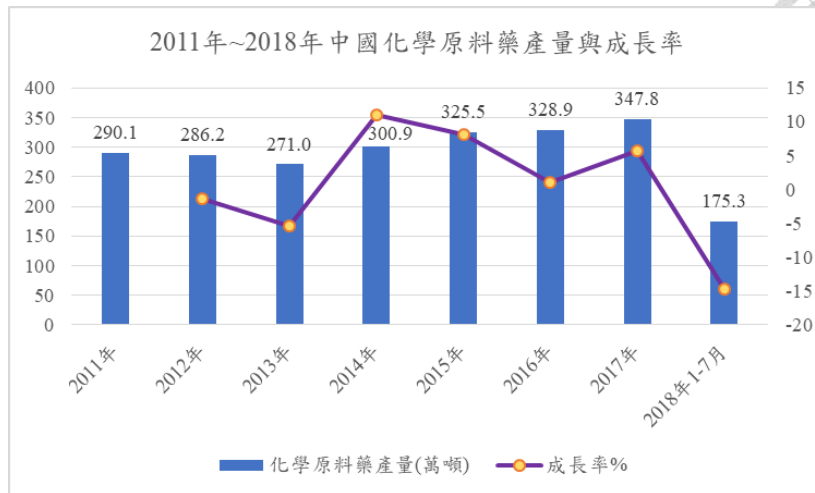


圖 3-3 2011~2018 年中國化學原料產量與成長趨勢

資料來源：前瞻產業研究院³⁰，本研究整理。

第三節. 全球抗生素市場與五力分析

在美國商業資訊(BUSINESS WIRE) 2019 年 4 月 1 日新增加了“抗生素的全球市場：成長，趨勢，預測(2019~2024 年)”報告³¹。全球抗生素市場，2018 年成為 426 億 5,389 萬美元規模。該市場今後預計以 4% 的年複合成長率擴大，到 2024 年達 563 億 6,992 萬美元。

推動市場的要素：包括抗 MRSA 藥物的出現、學名藥的開發、脆弱的老齡人口、傳染病病例的增加以及抗生素供需不平衡。

阻礙市場的要素：抗生素抗藥性的增長、積極研究的廠商很少以及法規藥證取得耗時。

產業競爭環境五力分析

產業競爭者	全球抗生素市場的主要參與者包括：輝瑞(Pizer)、默克(Merck & Co.)、禮來(Eli Lilly)、賽諾菲-安萬特(Sanofi-Aventis)、阿斯特捷利康(AstraZeneca)、Cubist、嬌生(Johnson & Johnson)、葛蘭素史克 GlaxoSmithKline、諾華(Novartis)、拜耳(Bayer)、必治妥施貴寶(Bristol Myers Squibb)、和安斯泰來(Astellas Pharma)、雅
-------	---

	培(Abbott)等。
新進入者的威脅	<ol style="list-style-type: none"> 1. 美國“鼓勵開發抗生素法案(GAIN)”將加快審批程序，有助於開發抗生素抗性病原體的療法。 2. 抗生素新藥上市的開發公司，被大廠所收購，如 Actavis 以 6.75 億美元收購 Durata Therapeutics、Merck 斥資 95 億美元收購 Cubist 等。而大型藥廠如羅氏(Roche)、GSK、Merck、Allergan 等紛紛加入抗生素新藥研究開發。 3. 專利過期之學名藥，已經佈局投入市場。中國學名藥市場已於 2016 年超越美國，成為全球最大學名藥市場。
供應商的議價能力	中國為全球抗生素類關鍵原料(4-AA)主要供應商，價格持續上漲。
替代品的威脅	<ol style="list-style-type: none"> 1. 抗生素新組合配方的發展。如: Meropenem/ Vaborbactam，第一個碳青黴烯/β-內醯胺酶抑制劑組合。 2. WHO 2017 年 11 月，統計美國市場正在臨床開發中的抗生素有 54 種，預計將在 2018 年至 2020 年間上市⁴⁸。 3. 替代療法：如生物療法、疫苗等。
買方的議價能力	<ol style="list-style-type: none"> 1. 歐洲各國藥價採取健保定價，市場價格趨於穩定。 2. 南美洲聯盟(UNASUR)，訂定公共藥品採購策略，使藥價逐年下降。 3. 美國為自由市場，專利期內藥價高。

美國 GAIN 法案

由於抗藥性細菌的預防與治療越來越迫切，美國前總統歐巴馬 2012 年 7 月簽署通過「鼓勵開發抗生素法案(Generating Antibiotic Incentives Now, GAIN Act)」，而美國官方更於 2014 年 6 月在 GAIN Act 下再增加了 QIDP (Qualified Infectious Disease Product)之途徑，明定了研發、藥物審批，以及許可後獨賣期延長等優惠



獎勵。QIDP 抗生素新藥在美上市後，無論專利到期與否，除原有全新化合物新藥 5 年的獨賣保護期之外，另加 5 年，共 10 年的獨賣保護期，營收與利潤倍數增加，而使大藥廠重回抗細菌感染領域。

抗生素的需求

腹瀉仍然是全球兒童死亡的主要原因，需要抗生素干預以預防發病。被確定為造成高負擔的其他傳染病是艾滋病毒/艾滋病，肺炎，瘧疾和肺結核。此外，非洲爆發某些新型病毒的出現，如寨卡病毒和埃博拉病毒，促進了該地區抗生素的發展。預計肺炎，血流感染和尿路感染(UTI)的發病率增加會促進碳青霉烯類抗生素的使用。越來越多的抗藥性威脅導致新的組合配方的發展。例如，抗多藥結核病和由抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)引起的感染的出現難以用抗生素治療，因此需要開發新的抗生素。

全球市場份額

北美地區在 2018 年佔據了全球市場的很大份額。由於北美地區的醫療保健系統促進了原廠品牌產品的使用，但由於某些產品專利到期，該地區的銷售在過去幾年中逐漸下跌。亞太地區由於人口基數龐大，傳染病流行率高，監管改革以及學名藥使用量增加，也佔有很大份額。

第四節. 台灣抗生素市場與 SWOT 分析

抗生素“越往後線”，對於超級細菌的有效率與效果就越高，而越後線的抗生素競爭者相對較少，製造程序也相對困難，當然利潤也相對越佳。近幾年台灣生技製藥捷報頻傳，在抗生素領域也有傑出表現。臺灣廠商中，與抗生素相關的上市櫃公司包括太景、神隆、東洋、展旺。

太景，其抗生素新藥太捷信獲美國專利，口服膠囊於台灣及中國上市銷售後，通路拓展成果豐碩。台灣神隆，輔助美國抗生素大廠 MELINTA 公司生產之新型急性醫院用皮膚感染藥物 Baxdela™ (Delafloxacin)，2017 年 8 月通過美國 FDA 審查

批准，正式取得在美銷售資格。台灣東洋，其自行開發之新療效複方抗生素「博益欣注射劑」(Brosym for Injection)，2013 年獲 TFDA 核准，為台灣第一個自行開發的新療效複方廣效性抗生素。展旺，為碳青黴烯類(Carbapenems)原料藥廠及製劑代工廠，所擅長的抗生素包含亞胺培南(Imipenem)、美洛培南(Meropenem)、厄他培南(Ertapenem)，皆屬於最後一線的抗生素，其中“厄他培南(Ertapenem)”已於 2019 年 3 月取得美國 FDA 藥證，預期將進入美國市場成為學名藥供應商，潛在商機可期。


台灣抗生素市場 SWOT 分析：

優勢 (Strengths)	劣勢 (Weaknesses)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 太景抗生素新藥太捷信獲美國專利。 ➤ 東洋之新療效複方廣效性抗生素取得台灣藥證。 ➤ 神隆，輔助 MELINTA 公司生產之新型急性皮膚感染藥物 Baxdela™取得美國 FDA 藥證。 ➤ 展旺 Carbapenems 抗生素，厄它培南已於 2019/3/20 取得美國 FDA 藥證。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Imipenem 在不敷成本的狀態下，原料藥退出 IC 市場。 ➤ 主要的關鍵物料價格上漲，造成成本增加。 ➤ 台灣健保價逐年下降，恐將不敷成本。
機會 (Opportunities)	威脅 (Threats)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Carbapenems 抗生素美洛培南與厄他培南 2017~2018 年仍持續以 7.0%與 1.4%成長，預測未來到 2023 年將繼續成長。 ➤ 美商默沙東藥廠泰寧注射劑(Imipenem - Cilastatin)退出台灣市場，台灣學名藥將取代原廠藥。 ➤ 各國控管醫療費用，推行學名藥。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 學名藥市場競爭激烈中國、印度原料藥價格低，藥價逐年下降。 ➤ 原廠藥的競爭：目前市場上銷售額與銷耗量最佳的產品仍以原廠藥為主。 ➤ 新藥加入市場，藥價高。

第四章 個案分析

第一節. Carbapenems 抗生素產品種類

碳青黴烯類(Carbapenems)抗生素與青黴烯類(Penems)抗生素合稱為培南類抗生



素，在查詢資料中發現部份文獻也有統稱為碳青黴烯類抗生素。已經上市的 Carbapenems 抗生素產品有：(1)亞胺培南(Imipenem)、(2)多尼培南(Doripenem)、(3)美洛培南(Meropenem)、(4)比阿培南(Biapienem)、(5)厄他培南(Ertapenem)、(6)帕尼培南(Panipenem)、(7)法羅培南 (Faropenem)、(8)替比培南 (Tebipenem)；其中複方的則為：亞胺培南/西司他丁(Imipenem/ Cilastatin)及帕尼培南/倍他米隆 (Panipenem/ Betamipron)，其餘皆為單方產品。其中青黴烯類(Penems)抗生素為法羅培南 (Faropenem)，其餘皆為碳青黴烯類(Carbapenems)抗生素。

一、培南類抗生素說明如下：


(1) 亞胺培南/西司他丁(Imipenem/ Cilastatin)：

為具有碳青黴烯環的硫黴素類抗生素，由鏈黴菌培養液中分離出硫黴素經半合成製造取得。亞胺培南對革蘭氏陽性、陰性的需氧和厭氧菌具有抗菌作用。抗菌譜包括鏈球菌、金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、克雷白桿菌、不動桿菌部分菌株、流桿嗜血桿菌變形桿菌、沙雷桿菌、綠膿桿菌等。

亞胺培南單獨使用，受腎肽酶的影響而分解，在尿中只能回收少量的原型藥物。所以一般都是與西司他丁(Cilastatin)以 1:1 比例聯用，後者是腎肽酶抑制劑，保護亞胺培南在腎臟中不受破壞，因此在尿中回收的原形藥物可達 70%，且後者能夠阻止亞胺培南進入腎小管上皮組織，因而減少亞胺培南的排泄並減輕腎毒性。

(2) 多尼培南(Doripenem)：

多利培南是屬於碳青黴烯類的 β -內醯胺類抗生素，具有廣譜細菌敏感性，包括革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌。在體內，多利培南通過自身附著於青黴素的結合蛋白（也稱為 PBP）來抑制細胞壁的合成。但是它對 MRSA 不起作用。它對 β -內醯胺酶穩定，包括具有擴展光譜的那些，但它易受碳青黴烯酶的作用。多利培南對銅綠假單胞菌的活性也高於其他



碳青黴烯類。它由日本的 Shionogi 公司於 2005 年以商標名 Finibax 推出，並由強生公司在日本以外銷售。多利培南可用於細菌感染，例如：複雜的腹腔感染，醫院內的肺炎，以及泌尿道的複雜感染，包括腎臟感染敗血症。多利培南可減少了細胞壁生長的過程，最終可完全消除感染性細胞。

Doripenem 於 2007 年 10 月 12 日獲得美國食品和藥物管理局的批准，以商品名 Doribax 銷售。

(3) 美洛培南(meropenem)：

美洛培南是一種廣譜碳青黴烯類抗生素，它對革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌有活性。美洛培南容易穿透細菌細胞，並可干擾重要細胞壁成分的合成來發揮作用，來使細胞死亡。美洛培南用於住院患者中的中度至重度細菌感染。這些感染包括腹部感染，皮膚感染和膀胱，敗血症，肺部感染，肺炎，細菌性腦膜炎，腎臟和子宮感染。但是，美洛培南注射液不適用於感冒，流感或病毒感染。

美洛培南是由日本的住友製藥所發展，並由阿斯利康以「Merrem®」及「Meronem®」的商標在日本以外的地方發行。Meropenem 於 1983 年獲得專利。

(4) 厄他培南(Ertapenem)：

為美國默沙東製藥公司開發的碳青黴烯類抗生素，它具有強效的抗菌活性。厄他培南的作用特點：

- ① 療效確切。廣譜抗菌活性，覆蓋常見的革蘭陽性、革蘭陰性菌，即使對產 ESBLs 酶的腸桿菌和厭氧菌也敏感，尤其適合老年人社區獲得性肺炎的治療。
- ② 快速殺菌，低抗藥篩選。
- ③ 治療後不易增加抗藥菌的產生，保證了後續治療並防止整體病房抗



藥菌的傳播，應用簡便安全。

- ④ 每日一次用藥，患者依從性高。
- ⑤ 覆蓋厭氧菌，懷疑合併厭氧菌感染時，無需聯合甲硝唑。

(5) 比阿培南(Biapenem):

是由日本 Lederle 公司和美國氰氨公司於 1989 年開發的注射用碳青黴素烯類抗生素，2002 年在日本上市，商品名為“Omegaei”。其具有廣譜的抗菌活性，可抑制細菌細胞壁的合成，並能耐受多種 β -內醯胺酶的水解，與青黴素結合蛋白高度結合，對革蘭陰性菌有良好的細胞穿透力，較少發生其他 β -內醯胺類抗生素的細菌抗藥性問題。

(6) 帕尼培南/倍他米隆(Panipenem/ Betamipron)：

帕尼培南是一種腸外碳青黴烯類抗菌藥，具有廣譜的體外活性，涵蓋廣泛的革蘭氏陰性和革蘭氏陽性好氧和厭氧細菌，包括肺炎鏈球菌和產 β -內醯胺酶的物種。帕尼培南與倍他米隆以比例 1:1 聯合給藥，以抑制 panipenem 攝入腎小管並預防腎毒性。在大型隨機臨床試驗中，panipenem / betamipron 在呼吸道或泌尿道感染的成人中表現出良好的臨床和細菌學效果(類似於亞胺培南/西司他丁)。帕尼培南是日本三共株式會社研製的產品，1994 年 3 月上市。2002 年，日本三共株式會社的帕尼培南/倍他米隆正式進入中國，商品名為“克倍寧”。這種抗生素的缺點是它們的半衰期較短，需要 6 小時的給藥間隔。

(7) 法羅培南(Faropenem):

是非典型的 β -內醯胺(β -lactam) 抗生素，屬於青黴烯類衍生物，作用機制是阻斷細菌細胞壁的合成，與青黴素結合蛋白(PBP)具有很強的結合性，從而發揮殺菌作用。抗菌譜廣，對 β -內醯胺酶穩定，對腎肽酶(DHP-I)也很穩定。除不抑制銅綠假單胞菌外，對厭氧菌特別有效，能抑制葡萄球菌、鏈球菌以及很多革蘭陰性菌包括流感桿菌、淋球菌、卡他



布漢菌，勝過碳青黴烯類抗生素。一般用於治療抗藥細菌或多種細菌混合感染，或者在其他抗菌藥物無效或不能使用時才會被使用。是唯一一培南類有口服與針劑兩種劑型，商品名 Farom。

(8) 替比培南 (Tebipenem):

為廣譜口服抗生素，來自 β -內醯胺類抗生素的碳青黴烯類抗生素。它被開發作為替代藥物，以對抗，常用抗生素具有抗生素抗性的細菌。是第一種口服的碳青黴烯類抗生素，僅在 2009 年被日本批准用於兒科，目前僅在日本銷售。最早由美國輝瑞公司研發，”替比培南酯細粒劑”原由惠氏立達公司研究開發，之後轉讓給日本明治制果製藥公司，商品名 Orapenem。

培南類抗生素依據上市時間，商品名、開發藥廠與特點整理如表 4-1。

表 4-1 Carbapenems 抗生素產品之上市、開發與特點

抗生素名稱	商品名	首次上市時間	開發商	特點
亞胺培南/西司他丁 (Imipenem / Ciliaciladen)	泰寧 (Tienam)	1985年美國	美商默沙東藥廠在1979年研製開發	第一個碳青黴烯類抗菌藥，與西司他丁聯用比例 1:1，抗藥性較嚴重。
帕尼培南/倍他米隆 (Panipenem/ Betamipron)	克倍寧 (Carbenin)	1994年日本	日本三共株式會社	需與腎保護劑倍他米隆以重量比1:1聯用，市場長期低迷。
美洛培南 (Meropenem)	美平 (Mepem、Merrem、Meronem)	1994年義大利	日本住友製藥公司與英國ICI製藥公司共同開發	目前全球市佔率最高。
法羅培南 (Faropenem)	Farom	1997年日本	山之內製藥株式會社	是青黴烯類中唯一可口服又可注射的抗生素。
比阿培南 (Biapenem)	Omegaei	2002年日本	日本Lederle公司和美國氬氣公司於1989年開發	肝腎毒性輕微,可安全地用於老年人及兒童。
厄它培南 (Ertapenem)	溢滿治 (Invanz)	2002年美國	美商默沙東藥廠開發	是唯一可一日給藥1次的碳青黴烯類抗素，2016年過專利期。
多利培南 (Doripenem)	伏霸 (Finibax)	2005年日本	日本鹽也義公司開發	具有抗菌譜廣、對絕大多數 β -內醯胺酶穩定的特點。
替比培南 (Tebipenem)	Orapenem	2009年日本	最早由美國輝瑞公司研發，替比培南酯細粒劑由惠氏立達公司原研開發，之後轉讓給日本明治制果製藥公司	為口服的碳青黴烯類抗生素目前僅在日本銷售，用於兒科，具有很強的瞬間殺菌力。

資料來源：本研究整理



二、根據藥物的抗菌活性比較：

1. 抗革蘭陰性菌(G-)的活性順序為：美洛培南 \geq 厄他培南>帕尼培南 \geq 亞胺培南。
但厄他培南對非發酵菌銅綠假單胞菌和不動桿菌的療效較差。
2. 抗革蘭陽性菌(G+)的活性順序為：亞胺培南>帕尼培南>厄他培南>美洛培南。

依銷售量 TOP 3 之碳青黴烯類(Carbapenems)抗生素-抗菌活性比較(表 4-2)可看出厄他培南(Ertapenem)與亞胺培南和美洛培南極為相似，都具有非常廣譜的活性，但是厄他培南(Ertapenem)的藥劑使用量較少。由於使用量較少且為較新開發之抗生素，相對來說抗藥性情況較不嚴重，預估未來市場將持續走紅增長。

表 4-2 銷售量 TOP 3 之碳青黴烯類(Carbapenems)抗生素-抗菌活性比較

	Imipenem- Cilastatin	Meropenem	Ertapenem
原廠核准年 (美國)	1985	1996	2001
G+ 效力	較好	-	-
G- 效力	-	較好	較好*
投藥 (次/天)	3 to 4	3	1
劑量 (美國)	500mg-1gm	500mg-1gm	1gm

*厄他培南，如亞胺培南和美洛培南，具有非常廣譜的活性，但對非發酵菌銅綠假單胞菌和不動桿菌的活性有限。資料來源：展旺法人說明會⁴⁹，2014

第二節. Carbapenems 抗生素抗藥性發展

通常，碳青黴烯類在治療侵襲性或危及生命的感染方面優於其他類型的抗微生物劑，因為它們對感染細菌具有不依賴於濃度的殺滅作用。它們是廣譜的能對抗革蘭氏陽性，革蘭氏陰性細菌及厭氧菌。值得注意的是，在環狀胺類型的碳青黴烯類與吡咯烷衍生物即美洛培南(Meropenem)，多利培南(Dorepenem)，帕尼培南(Panipenan)和厄他培南(Ertapenem)中發現了更廣譜的活性。特別是，比阿培南(Biabenan)也在環胺基團中，帕尼培南(Panipenan)對革蘭氏陰性細菌菌株具有邊際效力。亞胺培南(Imipenem)/西司他丁(cilastatin)和美洛培南(Meropenem)已在比較




臨床試驗中進行了研究，確定了它們在治療多種感染方面的療效，包括複雜的腹腔感染，皮膚和皮膚結構感染，社區獲得性肺炎，醫院內肺炎，併發尿路感染，腦膜炎（僅限美洛培南）和發熱性中性粒細胞減少症³³。

以目前全球銷售前3名之 Carbapenems 抗生素，包含亞胺培南(Imipenem)/西司他丁(Cilastatin)、美洛培南(Meropenem) 和厄他培南(Ertapenem)，來看多重抗藥性細菌，參照台灣院內感染監視資訊系統(TNIS 系統) 現有分析定義，如表 4-3 26。

表 4-3 Carbapenem 多重抗藥性細菌

1. Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)
<p>A. AB(鮑曼不動桿菌(<i>Acinetobacter baumannii</i>))菌包含 TNIS 通報菌種： 鮑曼不動桿菌(<i>Acinetobacter baumannii</i>)、醋酸鈣不動桿菌(<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>) 及醋酸鈣不動桿菌 - 鮑曼不動桿菌複合物(<i>Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex</i>)；</p> <p>B. CRAB：對 carbapenem 類中的 imipenem 或 meropenem 任一抗生素具抗藥性 AB。</p>
2. Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)
<p>A. 腸道菌包含 TNIS 通報菌種：腸桿菌屬(<i>Enterobacter</i>)、埃希氏菌屬(<i>Escherichia</i>)、檸檬酸桿菌屬(<i>Citrobacter</i>)、沙雷氏菌屬(<i>Serratia</i>)、變形桿菌屬(<i>Proteus</i>)、普羅威登斯菌屬(<i>Providencia</i>)、克雷伯氏菌屬(<i>Klebsiella</i>)、摩根氏菌屬(<i>Morganella</i>)、沙門氏菌屬(<i>Salmonella</i>)、志賀氏菌屬(<i>Shigella</i>)、耶爾辛氏菌屬(<i>Yersinia</i>) 等屬；</p> <p>B. CRE：對 carbapenem 類中的 imipenem、meropenem 或 ertapenem 任一抗生素具抗藥性之腸內細菌科(<i>Enterobacteriaceae</i>)。</p>
3. Carbapenem-resistant <i>Escherichia coli</i> (CR E. coli)

- 
- A. 大腸桿菌(*Escherichia coli*)包含 TNIS 通報菌種：大腸桿菌(*Escherichia coli* , *ESBL*)及 *Escherichia coli* ；
 - B. CR *E. coli*：對 carbapenem 類中的 imipenem、meropenem 或 ertapenem 任一抗生素具抗藥性之 *E. coli*。

4. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)

- A. *KP*(*Klebsiella pneumoniae*)包含 TNIS 通報菌種：克雷伯氏菌 (*Klebsiella ozaenae*)、鼻硬結克雷白氏桿菌(*Klebsiella rhinoscleromatics*) 及克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*) ；
- B. CRKP：對 carbapenem 類中的 imipenem、meropenem 或 ertapenem 任一抗生素具抗藥性之 *KP*。

5. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)

- A. *PA* 為 TNIS 通報菌種：銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) ；
- B. CRPA：對 carbapenem 類中的 imipenem 或 meropenem 任一抗生素具抗藥性之 *PA*。

抗藥性是革蘭氏陰性感染治療中越來越受關注的問題，ESBL 的增加導致對碳青黴烯治療的依賴性增加。*Extended-spectrum β -lactamases* (ESBLs) 是對 β -lactam 類抗生素具有抗藥性最常見的一種酵素， β -lactam 類抗生素包含 penicillins、cephalosporins、與 monobactam (aztreonam)。當已被 ESBL 菌株感染時， β -lactam 類抗生素對於已經產生 ESBL 菌株的療效有限。然而，Carbapenems 對於這類菌株在治療上是不錯的選擇。

肺炎克雷伯氏菌碳青黴烯酶全球擴張³⁴

1996 年首次在美國發現肺炎克雷伯氏菌碳青黴烯酶 (KPCs) 是由革蘭氏陰性菌產生的 β -內醯胺酶 (β -lactamases)。它們有效地水解青黴素，所有頭孢菌素，單環內醯胺，碳青黴烯類，甚至 β -內醯胺酶抑制劑。自第一次發現以來，KPC 酶已遍布各國和各大洲 (圖 4-1)，儘管其擴張的確切流行病學因地理位置而異。

KPC 酶的抗生素治療僅限於一些選擇，通常包括粘菌素，替加環素和一種或多種氨基糖苷。最近的研究結果表明，用粘菌素，替加環素和美洛培南聯合治療可以提高菌血症患者的生存率。一旦確定了含有 KPC 酶的細菌，就應採取適當的感染控制約束與干預措施以防止傳播。只有有效的與區域干預措施相結合及主動監測才能控制和預防這些威脅性微生物的傳播。

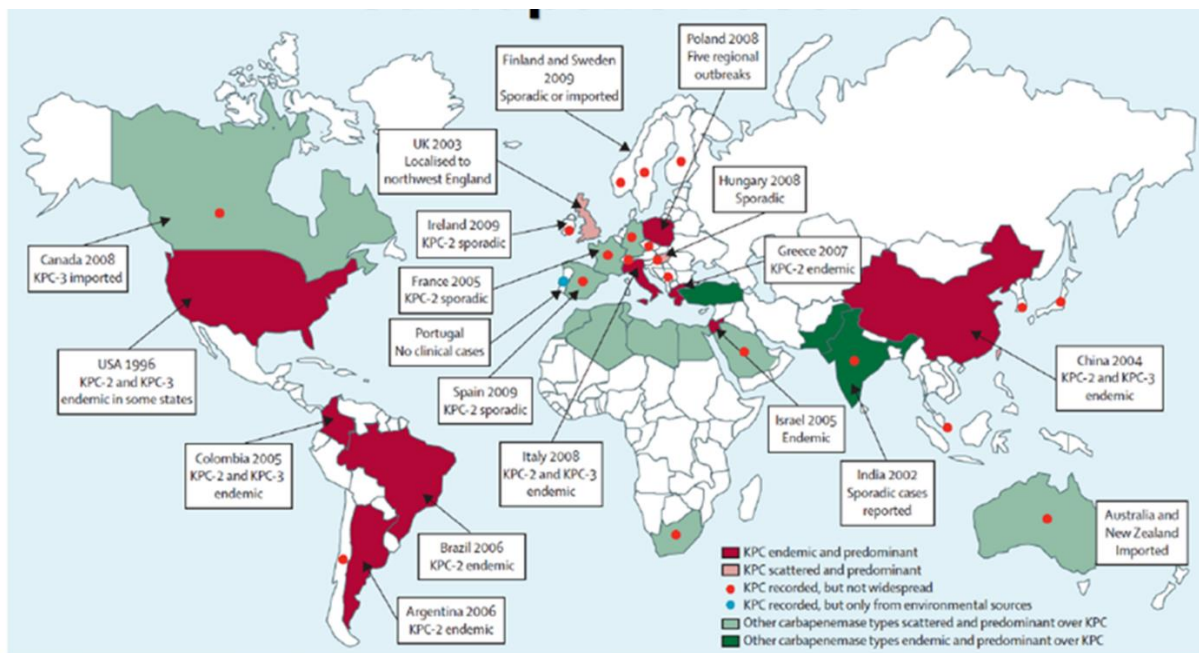



圖 4-1 KPC 碳青霉烯酶(Carbapenemases)的全球擴張

KPC=肺炎克雷伯氏菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*)

資料來源：Munoz-Price LS, et al. Lancet Infect Dis 2013; 13:785 – 96³⁴

臺灣 CRE 流行的變遷³⁵

臺灣在這些年來也非常重視 Carbapenem 抗藥的腸內菌監測，為瞭解並控制 Carbapenem 抗藥腸內菌(CRE)的迅速發生，疾管署對 Carbapenem 抗藥的肺炎克雷伯氏桿菌和大腸桿菌在國內的存在情形和抗藥機制做流行病學調查。在腸內菌中，對 Carbapenems 的藥物產生抗藥性主要來自於下列兩種機轉。第一類的機轉是產生 Carbapenem 分解酶 (Carbapenemase)；第二類機轉是細胞外膜孔蛋白的缺失合併 Cephalosporin 分解酶的產生。2011 年之前的研究結果顯示臺灣造成



Carbapenem 抗藥性的機轉，主要是由於細菌外膜孔蛋白的缺失合併 Cephalosporin 分解酶的產生。Carbapenem 分解酶引起的抗藥很少，只有少數的 IMP-8 和 VIM-2 被發現。且當時尚未發現已在美國及中國等國廣為流傳的 KPC 和近年來新發現的 NDM-1 Carbapenemase。在台灣最初發現帶有 KPC 的病人，是曾在疫區(中國)有住院史的患者，從此之後，KPC 在台灣呈爆發性的增長。在 2013、2014 年有些醫院有群聚突發的情形。臺灣 Carbapenems 抗藥機制主要是 CMY-2 或 DHA-1 合併外膜缺失造成。親緣關係調查發現與帶 KPC-2 之 KP 屬同一個 clone，並自 2013 年在全台呈現爆發的趨勢。

第三節. Carbapenems 全球市場概況

美國商業資訊預測³¹

依據美國商業資訊預測，頭孢菌素類抗生素將佔預測內最大的市場規模。而碳青黴烯類(Carbapenems) 抗生素將在未來快速增長，預測(2019~2023 年)複合增長率約為 5.9%。

美國持續為主導市場

美國商業資訊預測北美未來將主導市場，北美目前在抗生素市場佔據主導地位，並有可能在未來幾年內繼續保持。由於抗生素的使用增加，預計該地區未來將增加其市場份額。由於美國在北美地區的抗生素處方率最高，美國占據了北美地區的大部分市場。

此外，儘管美中貿易戰如火如荼，但全美失業率仍低、消費者信心仍居高不下，報導指稱，2018 年年收入低於 5 萬美元的美國低收入家庭消費的購買量比去年同期增加了 6%³⁶；因而導致美國人均衛生支出也隨之增加，預計將在預測期內(2019~2023 年)增加市場份額。

全球銷售額統計

下面依據 IMS Health 公司(下面簡稱 IMS)對 Carbapenems 抗生素進行全球銷售額

統計。IMS 將全球 Carbapenems 抗生素市場區分為美國、歐洲前五大市場(德國、法國、英國、義大利及西班牙)、歐洲其他地區(包含歐盟其他 23 國及歐洲未包含部分)、拉丁美洲(阿根廷、巴西、智利、哥倫比亞、墨西哥、秘魯、烏拉圭和委內瑞拉)及全球其他地區(包含中國、日本、印度、非洲及其他未包含國家)等。

依目前上市之 Carbapenems 抗生素做 2017 年與 2018 年全球銷售額、消耗量統計及 2017 年~2018 年之成長率分析，包含：美洛培南 (Meropenem)、亞胺培南/西司他丁 (Imipenem/Cilastatin)、厄它培南 (Ertapenem)、多利培南 (Doripenem)、法羅培南 (Faropenem)、替比培南(Tebipenem)及比阿培南(Biapenem)等七種。並未包含複方的帕尼培南/倍他米隆(Panipenem/ Betamipron)，由於市場長期低迷，將不進行討論，主要市場為日本與中國，約佔 Carbapenems 抗生素全球銷售額 0.2%。

2018 年概況

依整體來看，2018 年 Carbapenems 抗生素全球銷售額，為 30.2 億美元，佔全球抗生素市場 7.1%。其中以 Meropenem 14.8 億美元為最大宗(圖 4-2)，佔 2018 年 Carbapenems 抗生素的 47.1%(圖 4-3)，幾乎一半的 Carbapenems 抗生素銷售額皆由 Meropenem 所貢獻。全球 Carbapenems 抗生素 2018 年銷售額佔比，前三名為 Meropenem 佔最大量 47.1%、Imipenem/Cilastatin 佔 28.6%、Ertapenem 佔 17.9%。其他 Carbapenems，包含 Doripenem、Faropenem、及 Biapenem 合計佔比為 6.1%，分別佔比為 1.1%、1.4%，及 3.7%，合計銷售額為 19.1 千萬美元。其中 Tebipenem 佔比最少只有全球 Carbapenems 抗生素的 0.4%，銷售額則為 12.1 百萬美元。

另外較特別的是 Faropenem 雖然銷售額佔比不大(1.1%)，但是成長率竟然居冠(8.8%)，再看全球消耗量 Faropenem 為第 4 名，佔比為 6.6%(圖 4-4)，果然其在印度與中國的使用量持續上升中，2017~2018 年成長 13.2%，為 2018 年使用量成長最快的 Carbapenems 產品。厄他培南是銷售額第三名的產品，成長 1.4%。

Imipenem/Cilastatin 2017 年~2018 年的銷售額成長趨勢下滑有 6.7%，為 TOP3 銷售額唯一下滑的產品。由全球消耗量來看 Meropenem 2017 年~2018 年的全球消耗量成長率為 10.7%，顯示全球仍持續選用 Meropenem 來做後線抗生素用藥。整體而言，若以 2017~2018 年 Carbapenems 抗生素全球消耗量不分區域來看，總體消耗量下降 6.7%，顯示全球已開發國家都已建立控管機制，已具有些許成效。

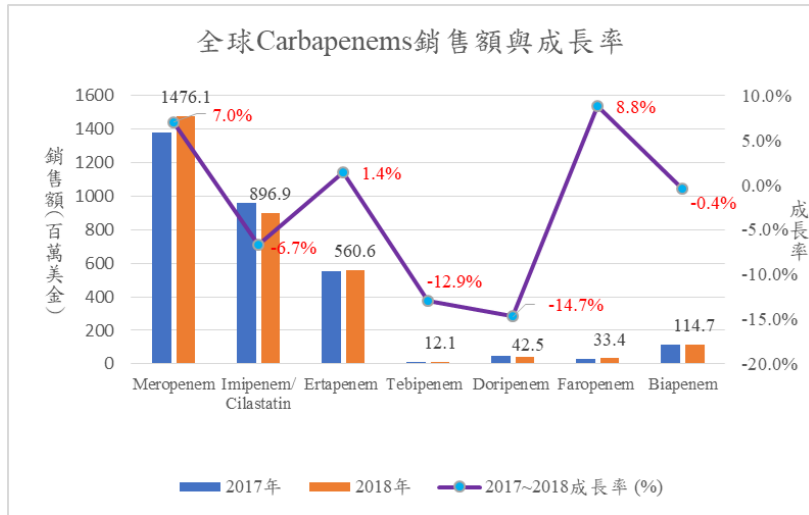


圖 4-2 全球 Carbapenems 銷售額與 2017~2018 年成長率

資料來源: IMS Health⁵⁰，本研究整理。

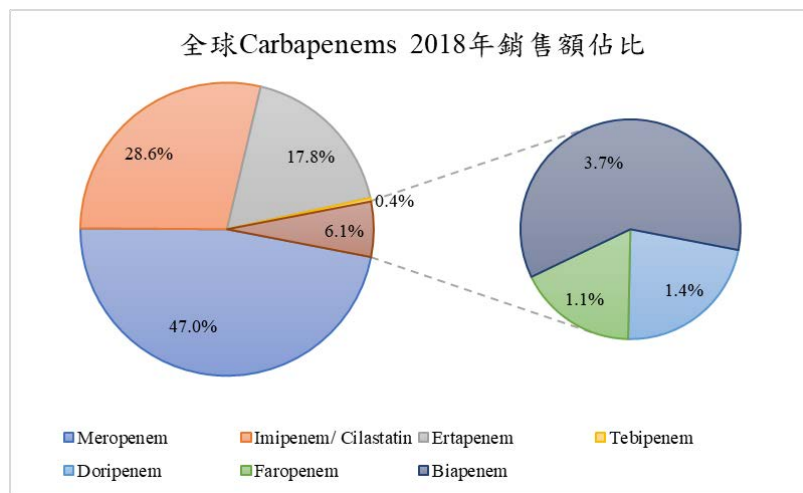


圖 4-3 全球 Carbapenem 2018 年銷售額佔比

資料來源: IMS Health⁵⁰，本研究整理。

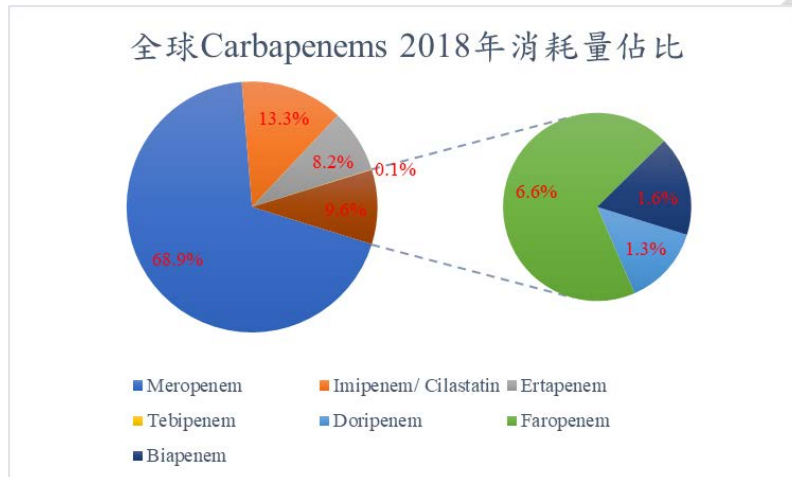


圖 4-4 全球 Carbapenem 2018 年消耗量佔比

資料來源: IMS Health⁵⁰，本研究整理。

依地理區域來看

美國趨勢

2005 年至 2015 年間，美國的 Carbapenems 使用量逐步增加了一倍多(圖 4-4)³⁷。美國為全球醫藥市場之領導地位，同時北美也是抗生素處方率最高地區。由於美國總統歐巴馬於 2014 年 9 月 18 日簽署「對抗抗藥性細菌(Combating Antibiotic-Resistant Bacteria)」之行政命令以表明美國對抗抗藥性的決心。由圖 4-4 可看出 2014 年 Carbapenems 用量明顯下降，但是 2015 年隨即恢復持續成長。由於 Carbapenems 為最後一道防線，在抗生素抗藥性持續增長後，選擇 Carbapenems 對某些菌株在治療上仍有不錯的效果。美國 Carbapenems 市場包含有 Meropenem、Imipenem/Cilastatin、Ertapenem、Doripenem、及 Tebipenem。以消耗量來看 2017~2018 年 Carbapenems 的消耗量成長率則趨緩為 0.3%，且只有 Meropenem 成長 4.2%，其他 Carbapenems 皆為負成長(圖 4-5)，消耗量最多的是 Meropenem 14.3 噸，其次是 Ertapenem 4.0 噸。而 2018 年 Carbapenems 總消耗量為 18.9 噸，美國仍為全球最大消費國。

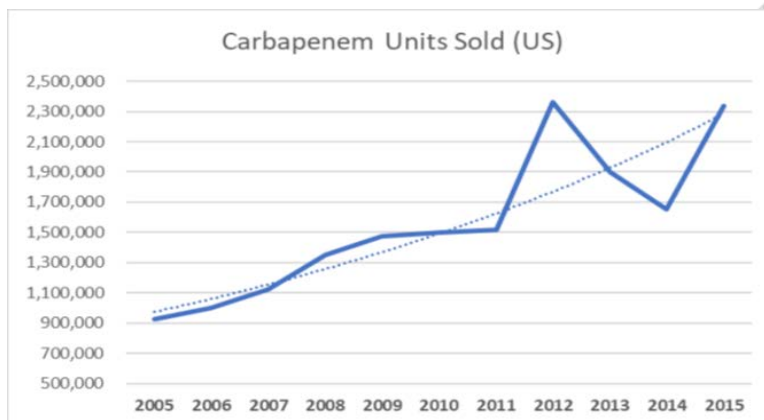


圖 4-5 2005 年至 2015 年美國的 Carbapenems 使用量增加了一倍多

資料來源: IQVIA NSP Sales Database, 2005-2015

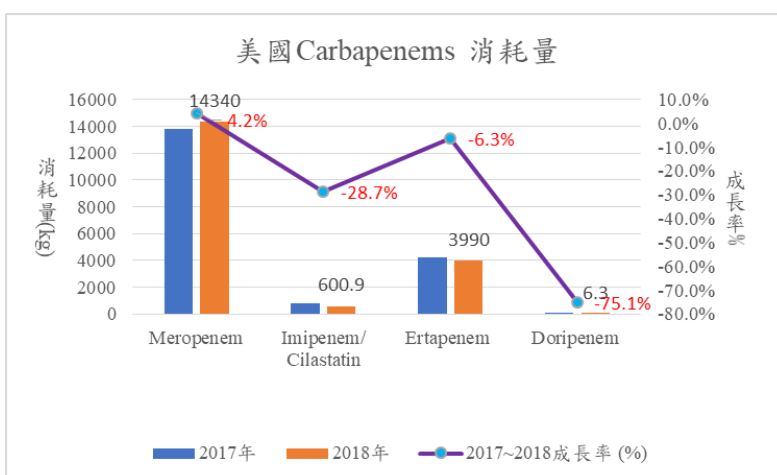


圖 4-6 2017~2018 年美國 Carbapenems 消耗量

資料來源: IMS Health⁵⁰，本研究整理。

依銷售額來看，美國 2018 年在 Carbapenems 的銷售額為 5.0 億美元，2017~2018 年的銷售額成長率 3.7%，而所有產品的銷售額皆下跌。雖然 Meropenem 消耗量增加 4.2%，但是銷售額卻下降 5.6%，顯示 Meropenem 的價格隨著抗藥性的增加逐步下跌。其中 Ertapenem 銷售額雖然下跌 1.5%，其銷售額 3.7 億美元為美國最大份額，但是消耗量下跌 6.3%，顯示 Ertapenem 專利 2016 年到期，學名藥尚未全面進入市場，仍然屬於價位較高之產品。

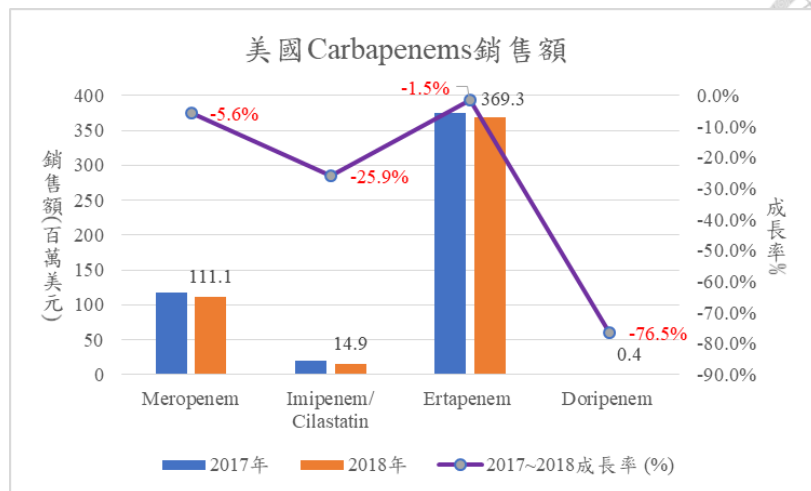


圖 4-7 2017~2018 年美國 Carbapenems 銷售額

資料來源: IMS Health⁵⁰，本研究整理。

中國趨勢

依據中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵，Carbapenems 抗生素於 2017 藥物消耗量為 468.08 萬個 DDDs，佔抗菌藥物總消耗量的 6.79%，位列第 6，較 2016 年佔總體佔比 6.34% 有所上升(圖 4-8)。

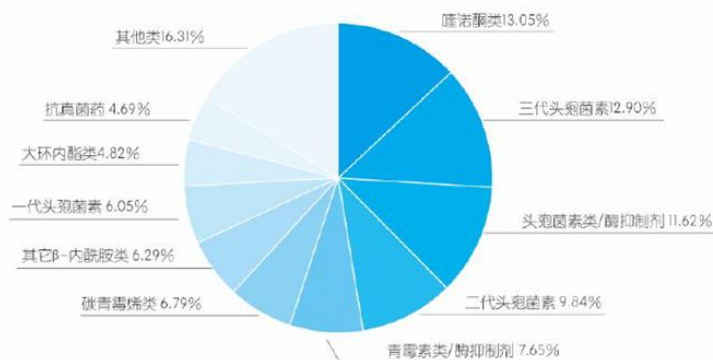


圖 4-8 2017 年中國中心成員單位 (綜合醫院) 各類主要抗菌藥物消耗量佔比

資料來源: 中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵

自 2011 年以來 Carbapenems 抗菌藥物使用強度持續增加 (圖 4-9)，總體需求仍然旺盛。近年來，Carbapenems 抗生素在市場上用藥比重仍在快速增長，這主要是由於頭孢類等抗生素上市多年帶來的抗藥性問題，而對 Carbapenems 抗生素來



說為後線用藥，上市時間相對較短。

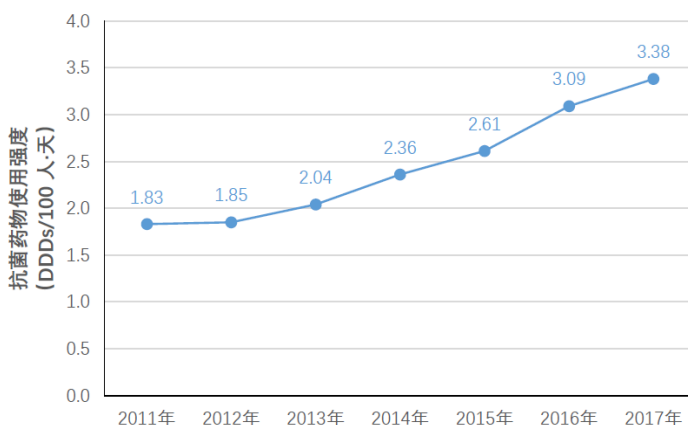


圖 4-9 2011~2017 年中國中心成員單位碳青黴烯類抗菌藥物使用強度變化

資料來源: 中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告(2018 年版)²⁵

2005~2015 年中國 Carbapenems 市場

中國 Carbapenems 用藥市場規模從 2005 年的 2.8 億元增長到 2015 年的 21.5 億元，2005-2015 年銷售金額複合增長率為 23.1%。中國 Carbapenems 藥物用藥金額比例逐年上升，10 年整體市場增長 8 倍。中國 Carbapenems 市場包含有

Meropenem、Imipenem/Cilastatin、Biapenem、Panipenem/ Betamipron、Ertapenem、及 Faropenem。在 6 個產品中，除了 Meropenem、Imipenem/Cilastatin 兩個產品增長率接近 20% 以外，其它 4 個產品增加速度都在 20%~40% 之間，Carbapenems 整體市場回升態勢明顯。

從 2015 年中國樣本醫院市場銷售額來看(圖 4-10)，Meropenem 2015 年銷售額為 11.4 億元(人民幣)，成長率為 17.4%，增長較快；Imipenem/Cilastatin 銷售額為 7.1 億元(人民幣)，成長率為 18.6%，增長也較為可觀；Biapenem 銷售額為 3.1 億元(人民幣)，成長率為 40.7%，增長率最高。以佔比來看(圖 4-11)，Meropenem 佔最大宗 49.9%，Imipenem/Cilastatin 排第二為 30.9%，第三名則為 Biapenem 佔 13.4%。由 2017 年碳青黴烯類抗菌藥物使用強度持續上升，與 2015 年之銷售成長態勢，總體來說，在未來幾年內，Meropenem 將繼續領先中國 Carbapenems 市

場。

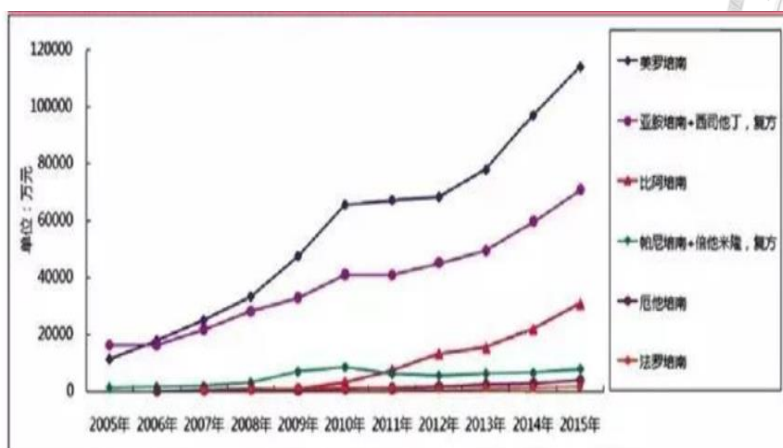


圖 4-10 2005~2015 年中國樣本醫院 Carbapenems 產品市場銷售趨勢(單位: 人民幣)

資料來源: 醫藥經濟報⁴⁵ 作者: 趙舒

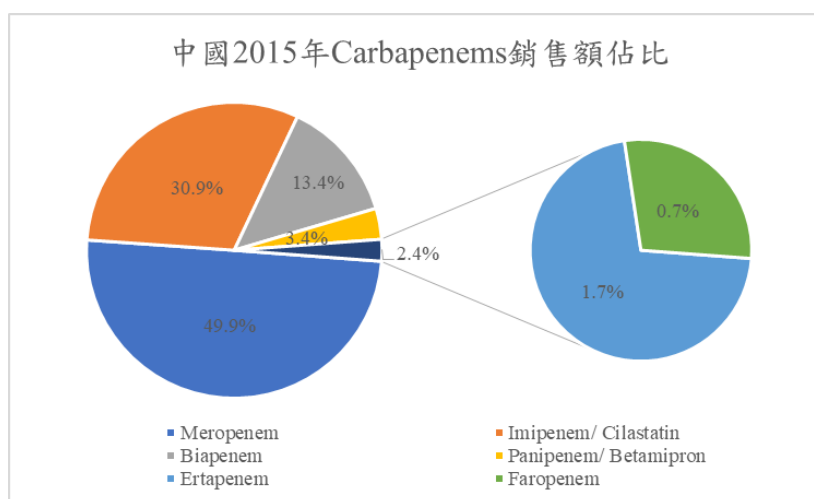


圖 4-11 2015 年中國樣本醫院市場 Carbapenems 抗生素佔比

資料來源: 醫藥經濟報⁴⁵, 本研究整理。

中國與印度

由於人口基數龐大，傳染病流行率高，監管改革以及學名藥使用量增加，亞太地區過去佔有很大份額。由 “The elephant in the room: could the unregulated marketing of generic faropenem sodium be contributing to penem overuse?”³⁸ 研究顯示，最近十年抗生素的使用顯著增加在人口眾多的兩個國家(中國與印度)。研究中指出 Carbapenems 在中國主要銷售為醫院層面，而在印度則是零售業的販賣。

由 2005 年至 2014 年在印度和中國使用腸外 Carbapenems 和 Faropenem (圖 4-12)，顯示中國在 Carbapenems 使用量持續成長，而 Faropenem 則以印度使用量較大。Faropenem 是一種口服藥物，可能會增加過量使用，尤其印度是以零售業販賣隨手可得，需要進一步研究以確定用量增加是否可能與 CRE 出現有關。

2005 年至 2014 年印度的 Faropenem 消費佔總 Carbapenems 的比例平均為 58.4%；中國 Faropenem 消費佔總 Carbapenems 的佔比則為 6.8%。

根據 IMS 公司分析，在同一時期內使用所有其他碳青黴烯類藥物獲得的數據，2010 年至 2014 年期間 Faropenem 的消費量增加了 154%。研究人員警告說，由於印度 Carbapenems 的使用增加，抗碳青黴烯類腸桿菌科 (CRE) 可能會增加³⁹。事實也證明如此，據印度媒體和德廣聯駐新德里記者於 2019 年 6 月報導，在印度，對抗生素具有抗藥性的細菌的傳播不斷擴大。根據印度衛生部門的一項調查結果，三分之二的受試者體內都發現了對抗生素有抗藥性的細菌⁴⁰。

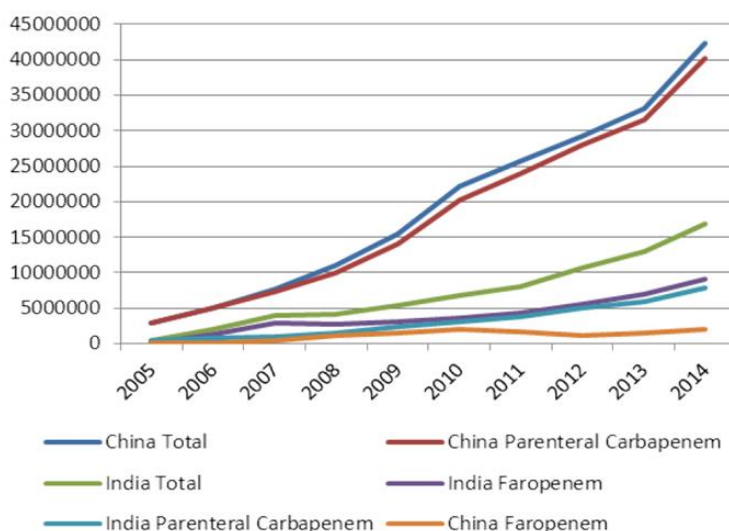


圖 4-12 2005 年至 2014 年在印度和中國使用腸外碳青黴烯類和法羅培南

註：(標準單位的抗生素消費量) IMS Health MIDAS (IMS Health, Danbury, CT, USA)

每年給予抗生素銷售以標準單位 (SU)。

資料來源：The elephant in the room: could the unregulated marketing of generic faropenem sodium be contributing to penem overuse?³⁸

日本趨勢

由 2004 年至 2016 年日本國家抗菌藥物消費趨勢和模式分析⁴¹，計算每種抗微生物劑每千名居民每天定義的每日劑量 (DID) 的數量。2016 年，以日本腸外抗菌藥物消耗的趨勢來看(圖 4-13)，消耗最多的抗菌藥物類別是頭孢菌素 (0.512 DID, 50%)，其次是青黴素(Penicillin, 0.226 DID, 22%)，碳青黴烯類 (Carbapenems, 0.110 DID, 11%)，氨基糖苷類 (Aminoglycosides, 0.043 DID, 4.2%)，氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolones, 0.038 DID, 3.7%) 和糖肽 (glycopeptides, 0.030 DID, 3.0%)。由於日本在“國家抗菌素抗藥性行動計劃”的承諾，以至於日本 13 年的全國抗菌藥物消費趨勢穩定。而其中 Carbapenems 抗生素佔比為 11%，2004 年至 2016 年消費趨勢平緩，沒有大幅增加趨勢。

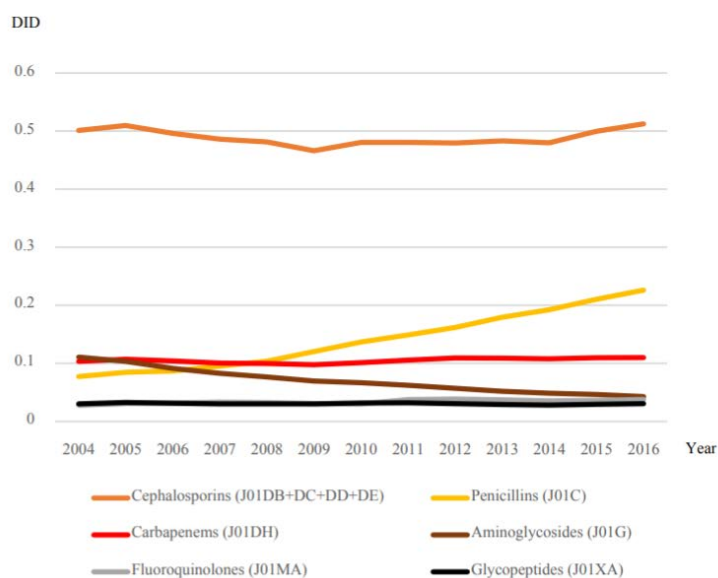


圖 4-13 日本腸外抗菌藥物消費量(DID)趨勢

註：DID (每千名居民每天定義的每日劑量)

資料來源：2004 年至 2016 年日本國家抗菌藥物消費趨勢和模式分析⁴¹

2016 年日本腸外抗菌藥物消費量中，Carbapenems 抗生素佔比為 11%，其中 Meropenem 佔比為 8% (圖 4-14)，其他 Carbapenems 則佔 3%。由於，2004 年至 2016 年消費量趨勢皆呈現平緩，故預測 Meropenem 也沒有大幅增加趨勢。

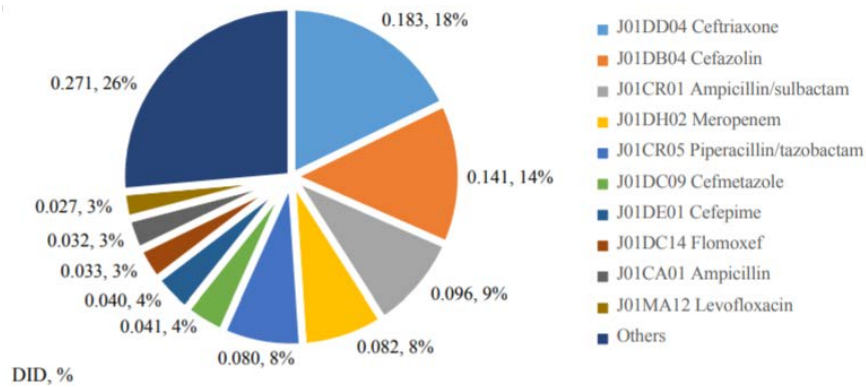


圖 4-14 日本 2016 年腸外抗菌藥物消費量佔比

資料來源：2004 年至 2016 年日本國家抗菌藥物消費趨勢和模式分析⁴¹

第四節. Carbapenems 產品概況

對 Carbapenems 產品進行 2018 年概況分析，並進行競爭廠商的說明。

一、美洛培南 (Meropenem) 全球概況

雖然在全球抗生素抗藥性嚴重的氛圍下依然持續成長，2018 年全球美洛培南銷售額為 14.8 億美元，原料藥消耗量為 120.9 噸。以全球來看，銷售額最高的地區是全球其他國家，其中包含中國、日本、印度、非洲及其他未包含國家等，2018 年銷售額是 9.8 億美元，佔全球 Meropenem 最大份額 66.5% (圖 4-15)。以國家來看仍以美國為最大消費國家，2018 年銷售額為 1.11 億美元，但是逐年下跌 2015~2018 年銷售額下降 25.0%；原料藥消耗量 2018 年為 14.5 噸，2015~2018 年消耗量下降 1.3%。

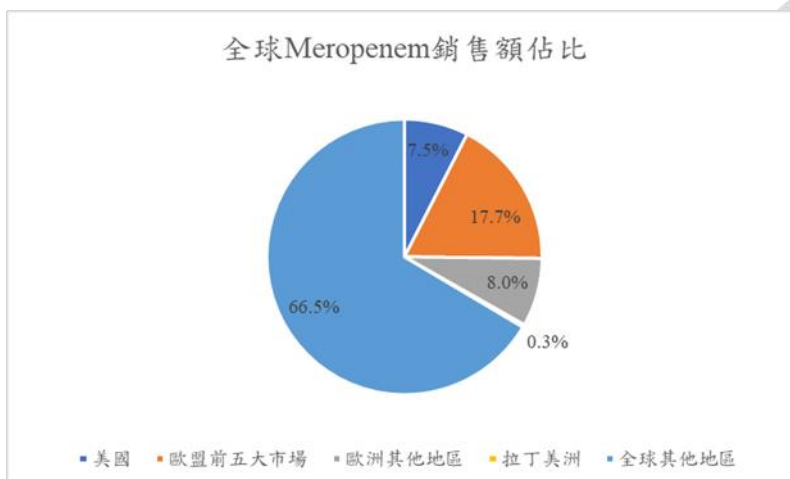


圖 4-15 2018 年全球 Meropenem 佔比
資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

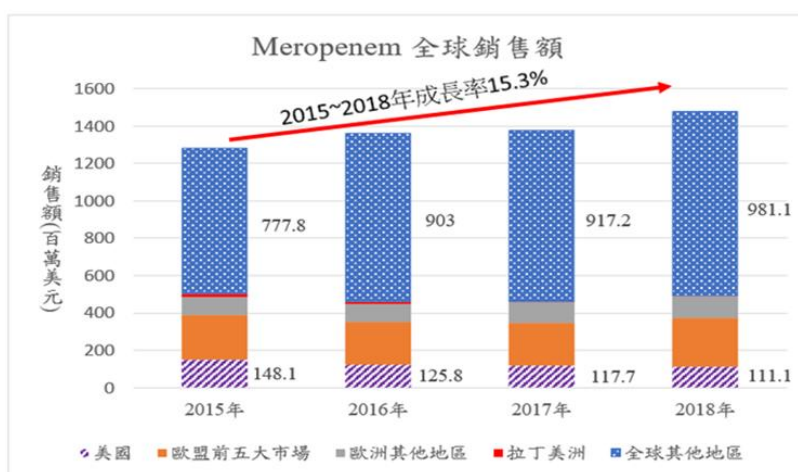


圖 4-16 2015 ~2018 年 Meropenem 全球銷售額
資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

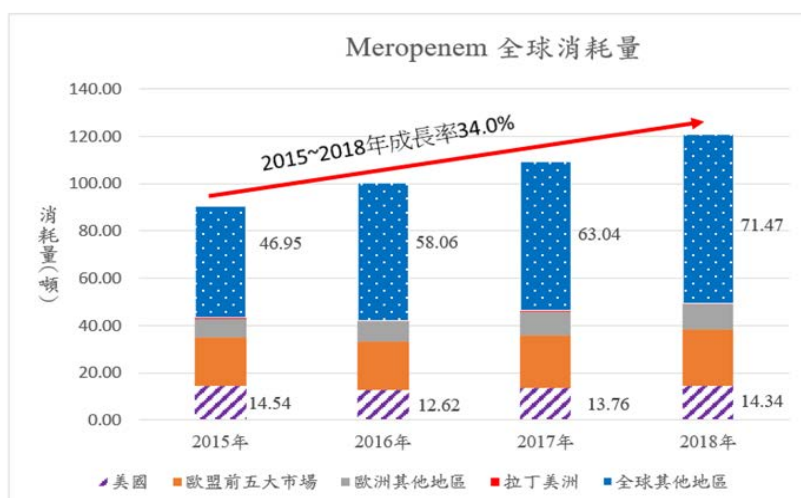


圖 4-17 2015 ~2018 年 Meropenem 全球消耗量

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。



競爭廠商

全球 Meropenem 市場主要銷售廠商(表 4-4)，全球 Meropenem 市場主要原料藥製造廠(表 4-5)，從中可以看出中國為最大原料藥製造國家，包含海正、海濱、石家莊、齊魯安替、及珠海聯邦等 5 家廠商。

表 4-4 全球 Meropenem 主要銷售廠商

Meropenem 主要廠商
Crucell Switzerland AG
Varika Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.
住友製藥
住友大日本製藥有限公司
諾華
光譜化學製造公司
Astra Zeneca Pharma India Limited
輝瑞公司
海口製藥廠
海正-輝瑞製藥公司
深圳海濱藥業
Mylan 公司
石家莊製藥
武田
雅培
GE 醫療集團


資料來源: Global Meropenem Market 2018 Future Market Growth, Industry Development Status, Outlook and Forecast till 2023⁴³，本研究整理。

表 4-5 全球 Meropenem 主要原料藥製造商

原料藥製造商	國家
ACS Dovfar (原廠委託製造)	義大利
Arubindo	印度
展旺生命科技	台灣
海正製藥廠	中國
深圳海濱製藥	中國
石家莊製藥公司	中國
齊魯安替	中國
珠海聯邦	中國

資料來源：本研究整理

從整體市場看，主要由 ACS Dovfar 義大利廠商代理原廠日本住友製藥株式會社



製造原料藥和針劑，市場上以“美平(MEPENEM)”為商品名。並由阿斯利康以「Merrem®」及「Meronem®」的商標在日本以外的地方發行。中國近幾年來學名藥製造商紛紛加入競爭，使 Meropenem 市場價格逐年下跌。台灣展旺則以原料藥與針劑代工為主，目前為全球第三大製造商。

二、Imipenem / Ciliastatin 全球概況

依據 IMS 公司統計，全球總銷售額為 8.96 億美元，原料藥總消耗量為 21.1 噸。由於 Imipenem / Ciliastatin 為最早進入市場的 Carbapenems 產品，其抗生素抗藥性日趨嚴重，使用量日趨減少將是必然的趨勢。全球消耗量與銷售額皆呈現負成長，以美國銷售額與消耗量跌幅最大，分別以 25.9%(圖 4-18)、28.7%(圖 4-19)呈現負成長。而全球最大區域為全球其他地區，雖然銷售額與消耗量也是下跌，但為全球跌幅最小區域分別以 4.3%、1.0% 呈現負成長。

競爭廠商

主要由義大利廠商 ACS Dovfar 代理原廠”美國默沙東藥廠”製造，產品名:泰寧注射劑 (TIENAM)。中國製造商包含珠海聯邦、海正輝瑞製藥；台灣製造商則以展旺生命科技製造原料藥與針劑代工。多年來，美國默沙東“泰寧”始終處於霸主地位。值得關注的是，海正輝瑞製藥複方亞胺培南/西司他丁近年市場份額佔比快速提升。由於中國原料藥，產能過剩，價格低，於市場競爭下藥價下跌迅速，在不敷成本的狀況下，台灣展旺僅保留針劑代工充填，退出原料藥市場。

美商默沙東藥廠: 泰寧注射劑退出台灣市場

2019 年 3 月美商默沙東藥廠宣布，一款手術後常用抗生素「泰寧注射劑」，因不堪健保連年調整藥價，不敷成本，擬退出台灣市場。美商默沙東藥廠發出聲明表示，雖有經濟效益及貨源等考量，但仍將針對合約醫院持續穩定供貨。根據健保資料顯示，泰寧注射劑 (TIENAM) 注射劑 500MG 自 2018 年 5 月至今年 3 月給付價為 351 元，但 2019 年 4 月起給付價將調整至 332 元，降幅約 5%⁴⁴。這將對台灣學名藥市場，增加消耗量。

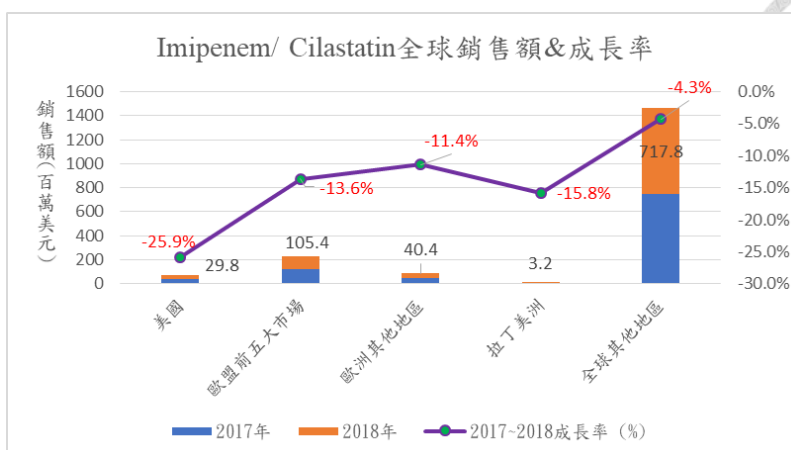
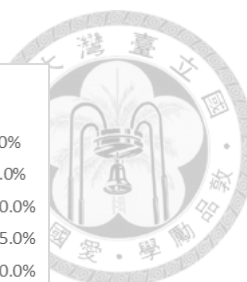


圖 4-18 2017~2018 Imipenem / Ciliastatin 全球銷售額與成長率
資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

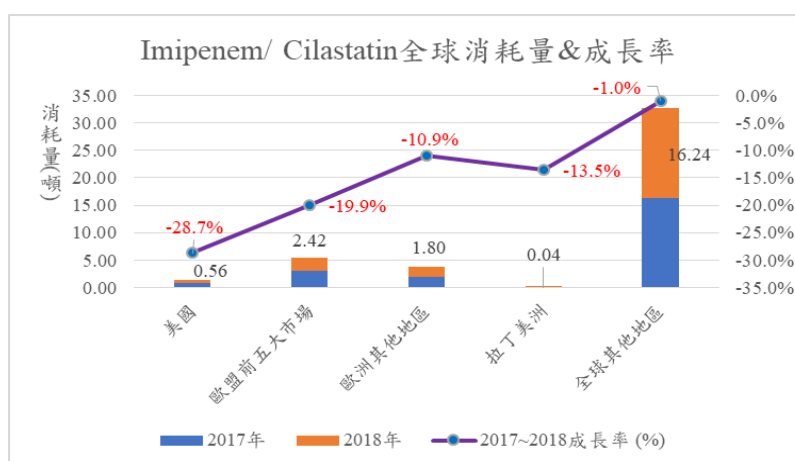


圖 4-19 2017~2018 Imipenem / Ciliastatin 全球消耗量與成長率
資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

三、厄它培南 (Ertapenem) 全球概況

依據 IMS 公司統計，全球 2018 年總銷售額為 5.6 億美元 (圖 4-20)，原料藥總消耗量為 12.9 噸，全球銷售趨勢看漲，除了拉丁美洲持續低迷。其中最大消費國為美國，雖然消耗量較 2018 年下降 14.0%；但是 2018 年全球銷售額佔比為全球最大的 66.1%，總銷售額為 3.7 億美元，原料藥總消耗量為 4.0 噸。而有趣的是最大消耗地區為全球其他地區，2015~2018 年消耗量成長 173.4% (圖 4-21)，其 2018 年原料消耗量為 7.2 噸，但是總銷售額為 1.1 億美元。這顯現美國原廠藥品牌在美國自由市場競爭下的優勢。

由於 2016 年 Ertapenem 專利到期，這為全球學名藥帶來新的機會，為目前最具競



爭力的 Carbapenems 抗生素。相較 Imipenem 而言，Ertapenem 為較新的 Carbapenems 抗生素，上市於 2002 年。Ertapenem 抗菌譜、抗菌活性均很強大，對 G+菌的抗菌活性略低於 Imipenem，對 G-菌則強於 Imipenem，但對銅綠假單胞菌無效，這點值得注意。除此之外，MRSA、不動桿菌也對 Ertapenem 有抗藥性。目前主要適應症為：肺炎、皮膚感染、尿道感染、手術後婦科感染、敗血性流產等。而且 Ertapenem 可以每 24 小時施用一次，Ertapenem 可視為 Imipenem 的替代藥品。

競爭廠商

以美國競爭市場來看，目前還是美國默沙東藥廠原廠獨賣，製造商: Laboratories Merck Sharp & Dohme - Chibret，產品名: 溢滿治注射劑 (Invanz)。2018 年義大利廠商 ACS Dobfar，印度商 Arubindo 先後取得美國 FDA Ertapenem 學名藥藥證，台灣展旺也於 2019 年 3 月取得藥證。中國則有石藥集團歐意藥業於 2013 年取得中國藥證。預估終端市場約 13 億美元，在多家廠商競爭下，後面市場如何變化值得關注。

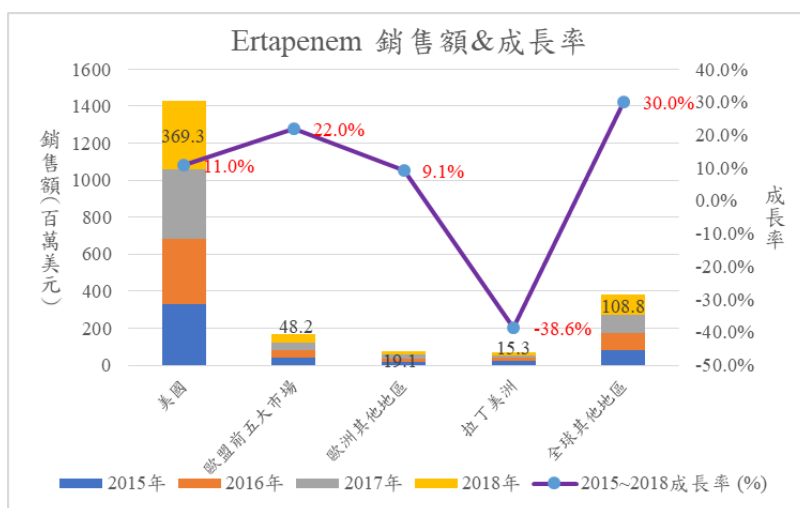


圖 4-20 2015~2018 Ertapenem 全球銷售額與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

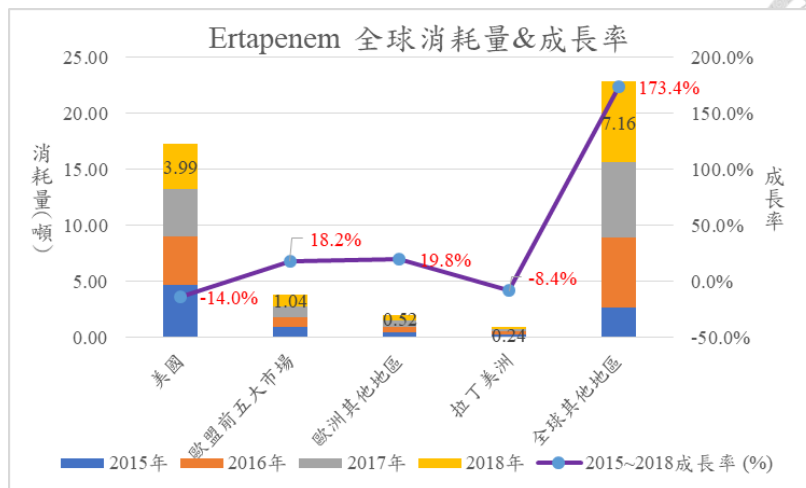


圖 4-21 2015~2018 Ertapenem 全球消耗量與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

四、多利培南 (Doripenem) 全球概況

依據 IMS 公司統計，全球 2018 年總銷售額為 42.5 百萬美元，原料藥總消耗量為 2.1 噸。2017~2018 年銷售額成長率下跌 14.7% (圖 4-22)，消耗量下跌 6.4%。沒有在歐洲前五大市場及拉丁美洲銷售。主要消耗地區為日本、中國、印度。

競爭市場

為日本鹽也義公司開發的 Carbapenems 抗生素，為抗菌範圍非常廣的靜脈注射抗生素，臨床活性與 meropenem 及 imipenem 相當，提供臨床治療呼吸器肺炎、健康照護人員相關肺炎與複雜性腹腔內感染一個治療選擇。

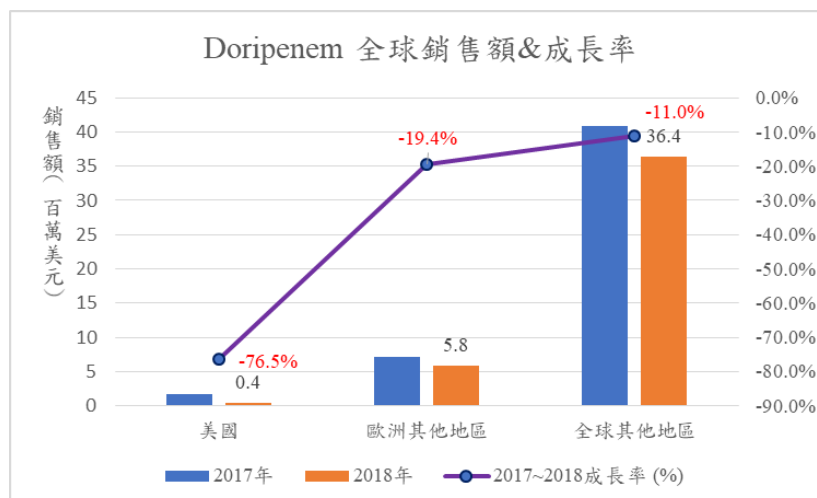


圖 4-22 2017~2018 Doripenem 全球銷售額與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。



五、比阿培南 (Biapenem) 全球概況

依據 IMS 公司統計，全球 2018 年總銷售額為 1.1 億美元，原料藥總消耗量為 2.6 噸。2017~2018 年銷售額成長率下降 0.4% (圖 4-23)，消耗量增加 10.1%。目前以中國、日本、印度為主要市場，中國 2009-2015 年復合增長率為 82.5%，該產品自在中國上市以來速度增長迅猛，可以稱得上 Carbapenems 的後起之秀⁴⁵。

競爭市場

由日本 Lederle 公司和美國氰氨公司於 1989 年開發的注射用 Carbapenems 抗生素，2002 年在日本上市，商品名為「Omegaei」。其優點為：能單獨給藥、腎毒性幾乎為零、無中心神經系統毒性、不良反應發生率低、抽搐發生率低於亞胺培南和美洛培南。2008 年，江蘇正大天晴藥業和南京先聲東元製藥，取得了比阿培南原料藥和針劑在中國生產的藥證，市場反應熱絡，中國製造商紛紛加入中。

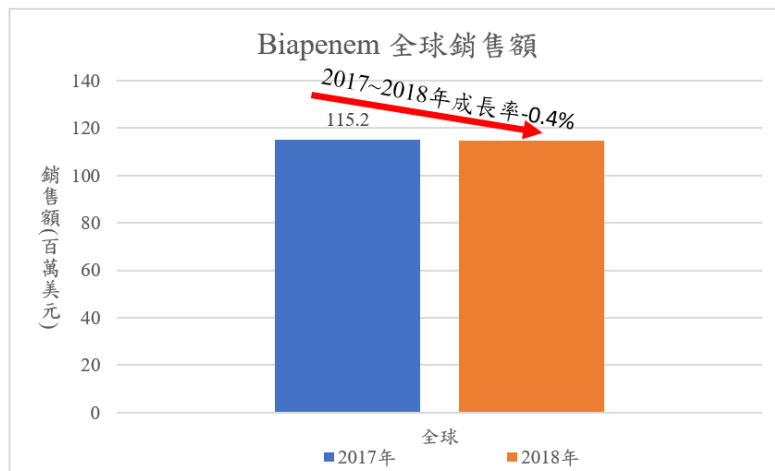


圖 4-23 2017~2018 年 Biapenem 全球銷售與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

六、法羅培南 (Faropenem) 全球概況

目前僅在全球其他地區上市，尚未取得美國 FDA 證照。依據 IMS 公司統計，全球 2018 年總銷售額為 33.4 百萬美元(圖 4-24)，原料藥總消耗量為 1.0 噸。2017~2018 年銷售額成長率為 8.8%，消耗量增長 13.2%。主要使用國家為印度、中國、日本。



依據臨床傳染病的 CDDEP 研究人員報告，Faropenem 其使用速度正在迅速增加。大多數碳青黴烯類是靜脈內輸送的，Faropenem 是一種口服藥物，這有助於使它們保留用於嚴重的多藥抗藥性感染³⁹。

競爭廠商

由日本山之內製藥株式會社首先研製，並於 1997 年在日本獲准上市，商品名為“Farom”。Faropenem 是唯一可口服與針劑給藥的青黴烯類藥物。由於口服藥其生物利用度可以大幅度提高，因此 Faropenem 的前景看好，中國廠商也紛紛加入製造行列。2006 年，山東魯南貝特製藥有限公司首先取得中國藥證，2015 年已有 7 個廠家取得製劑藥證。

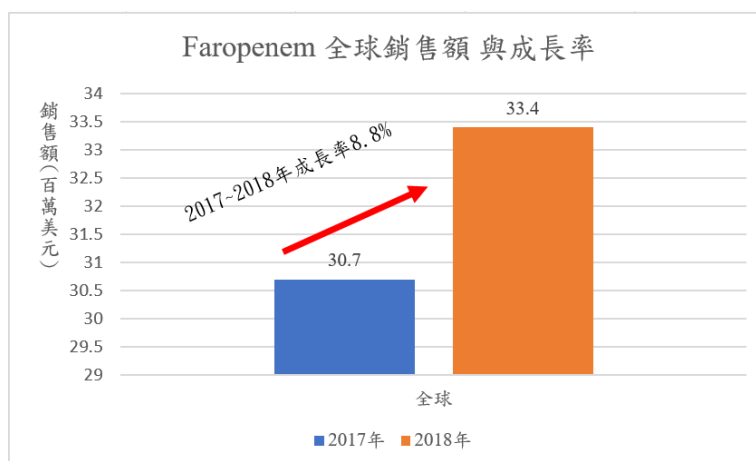


圖 4-24 2017~2018 年 Faropenem 全球銷售與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

七、替比培南 (Tebipenem) 全球概況

依據 IMS 公司統計，全球 2018 年總銷售額為 12.1 百萬美元，原料藥總消耗量為 100.9 公斤。2017~2018 年銷售額成長率下降 12.9% (圖 4-25)，消耗量則下跌 13.6%。是一種口服的 Carbapenems 抗生素，僅在 2009 年被日本批准用於小兒科，目前僅在日本銷售。

Tebipenem-pivoxil (TBPM-PI)，可作為降壓療法，用於治療嚴重的革蘭氏陰性感染。現已再次進入臨床開發階段，這次可用於治療成人患者細菌感染的口服碳青黴烯類，若未來取得藥證，將可取代已經產生抗藥性的 Carbapenems 抗生素藥

物，預估未來市場競爭力強。

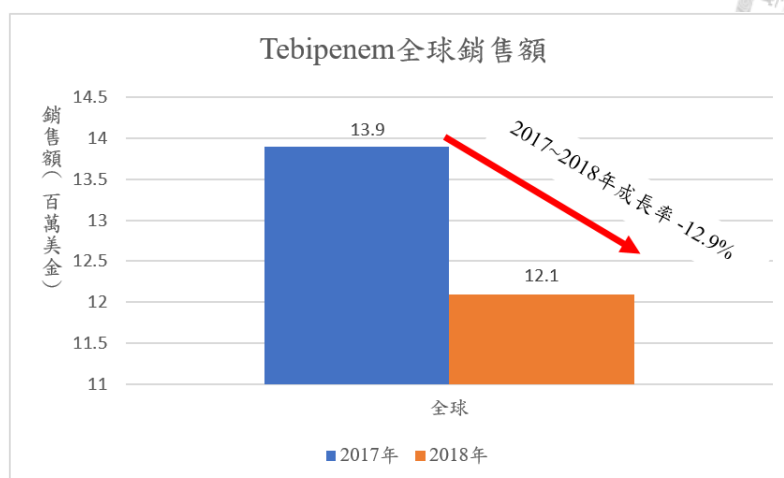


圖 4-25 2017~2018 年 Tebipenem 全球銷售額與成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

第五節. 市場銷售額與消耗量分析

在考慮市場銷售額，以全球碳青黴烯類抗生素中最大份額，Meropenem 來進行市場分析。其主要市場在歐洲、美洲和亞太地區佔據，因此預計這些地區的全球市場將迅速增長。同時考慮市場消耗量，各國之抗生素抗藥性統計，主要以醫院抗生素的使用量為主。就市場的銷售額對抗生素抗藥性的市場消耗量在 Excel 中使用 CORREL 函數分析，來看各區域的相關性。以 Correlation (相關係數) 0.3 以下為低相關，0.3~0.7 為中等相關，0.7 以上為高度相關，來推定研究結果。

以地理區域來看

美國市場

美國為最大消費國，2015~2018 Meropenem 銷售額成長率下降 25.0%，但是消耗量僅下降 1.3% (圖 4-26)。由於近年來中國廠商培南類抗生素大舉進入市場，於市場量充足的形況下，藥價競爭激烈，加上美國為自由市場(採平均批發價)，造成美國 Meropenem 藥價逐步下跌。於抗生素抗藥性監控下，美國 2016 年消耗量呈現較低用量，但是 2017~2018 年又再度回升，與 2015 年差異不大。由於碳青黴烯類已成為許多多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR) 革蘭氏陰性細菌感染的



標準治療方法，在抗藥性日趨增加的狀況下，又無其他新抗生素取代，Meropenem 使用量再度增加是可以理解的。依相關係數來看二者相關性低。

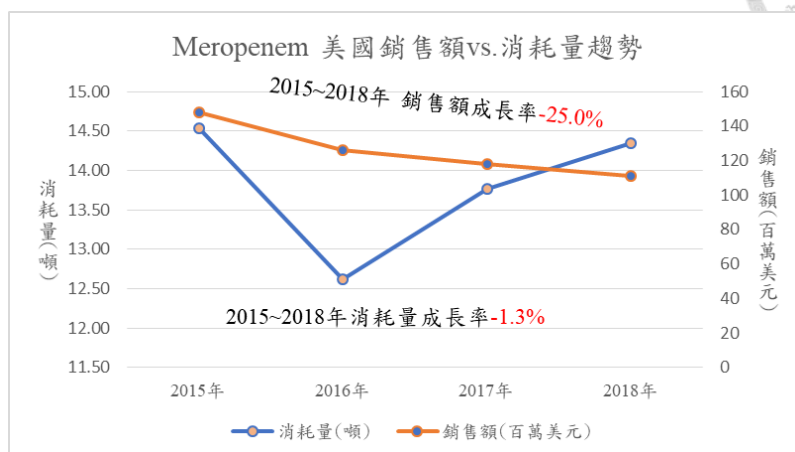


圖 4-26 2015~2018 Meropenem 美國銷售額 vs. 消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 0.21 (<0.3 為低相關性)

歐洲前五大市場

包含德國、法國、英國、義大利及西班牙，這些國家為歐洲最強經濟體，相較其他歐洲國家，擁有較高收入。2015~2018 Meropenem 銷售額成長率下跌 9.0%，但是消耗量成長 17.4% (圖 4-27)。2016 年英國脫歐議題以來，已經對經濟環境造成影響，2018 年英國製造業罕見出現出口訂單下滑，創造脫歐公投後最差表現，加劇市場對英國經濟的擔憂。歐盟 EMA 於 2017 年修訂 ICHQ3D 加強對臨床試驗風險和藥品製造品質控管，預計將對藥價有所影響。一般歐洲國家屬於政府控制藥價，每年以健保標案為主，或採不高於各國平均藥價為主，所以相對美國來說藥價趨於穩定。2017 年銷售與消耗量差異較大，顯示藥價有下跌的趨勢，而 2018 年則二者趨同。銷售額與消耗量呈現高度相關性。

歐洲其他地區

相較歐洲前五大經濟體，歐洲其他國家貧富差距大，歐盟致力於要使 28 個會員國之貧富拉近，至今尚未有明顯改變。各國藥價屬於政府控制的健保定價，策略大都以不得高於歐盟各國之平均出廠價為主。2015~2018 Meropenem 銷售額成長

率上升 21.3%，消耗量成長 38.2% (圖 4-28)，呈現歐洲抗生素抗藥性嚴重，導致 Meropenem 消耗量從 2015~2018 年持續上升。有鑑於此與 2018 年 11 月歐洲衛生專家提出呼籲「對最具效力且是最後防線的 Carbapenems 抗生素等產生抗藥性的超級細菌，感染案例也增加，讓人憂心。」是相符合的。銷售額與消耗量呈現相當高度相關性。

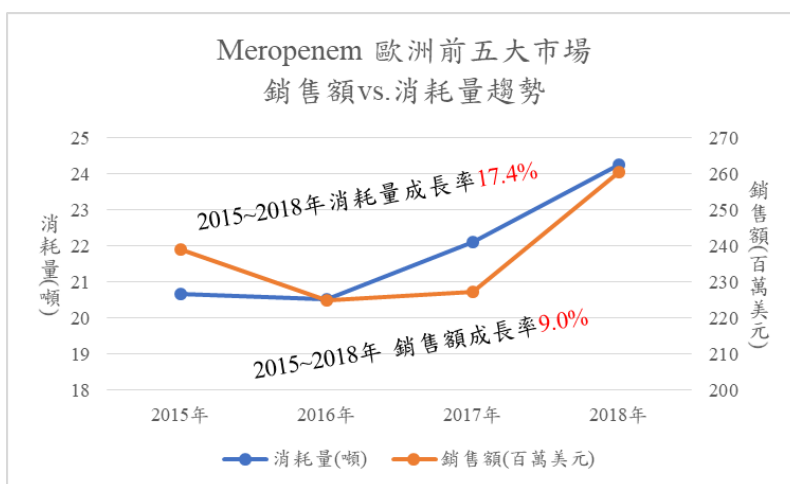


圖 4-27 2015~2018 Meropenem 歐洲前五大市場銷售額 vs. 消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 0.80 (>0.7 為高度相關性)

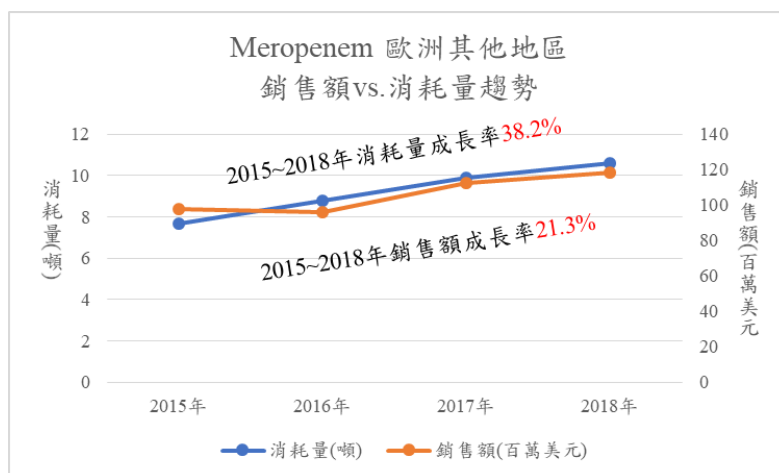


圖 4-28 2015~2018 Meropenem 歐洲其他地區銷售額 vs.消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 0.92 (>0.7 為高度相關性)

拉丁美洲

2015~2018 Meropenem 銷售額成長率下跌 73.3%，而消耗量下跌 41.3% (圖 4-

29)，顯示拉丁美洲為全球使用量最低的區域，也是藥價下跌最大的地區。雖然 2017 年消耗量有成長趨勢，但是 2018 年隨即修正，顯示下跌趨勢。由於在 1995~2009 年，智利、哥倫比亞、委內瑞拉和墨西哥實施的政策，禁止抗生素非處方銷售，民眾必須經由醫師處方才能購買，促使抗生素使用逐年下降。2008 年由南美洲十二個國家組成的政府間組織“南美洲聯盟(UNASUR)”，該集團組織訂定公共藥品採購策略，目前用於維持某些藥品市場關係的各種法律和商業機制⁴⁶，這導致藥品銷售價格逐年降低。而 Carbapenems 抗生素是拉丁美洲重症監護室 (ICU) 中最常用的抗生素，由於拉丁美洲患者中發現產生 ESBL 的革蘭氏陰性菌的高比率，這種做法似乎是合理的⁴⁷。由於藥價持續的下跌，與使用量的相關性為中~低度相關。

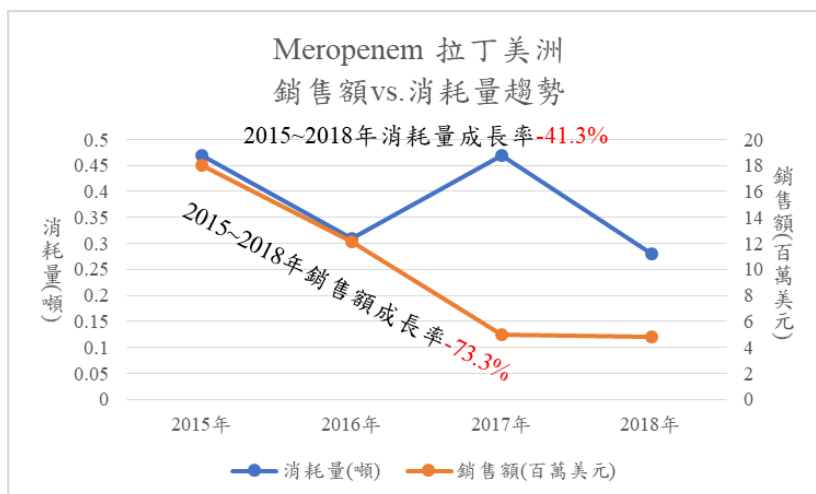


圖 4-29 2015~2018 Meropenem 拉丁美洲銷售額 vs.消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 0.33 (>0.3 為中度相關性)

全球其他地區

由於此區域包含較廣，包含亞太地區(中國、日本..等)、印度、非洲及其他未包含國家。2015~2018 Meropenem 銷售額成長率上升 52.2%，而消耗量上升 26.1%(圖 4-30)，顯示此區域消耗量為全球最大，且持續逐年增加中，而銷售額則較消耗量趨緩，價格浮動相對較小。依研究顯示抗生素的使用顯著增加在人口眾多的兩個

國家⁴⁰，中國與印度的使用量持續上升是可以預見的。由中國來看，為主要 Meropenem 原料藥製造國，其 2015 年銷售額為 16.7 百萬美元，預計持續成長，將有大量貢獻。使用量持續上升而藥價則緩步成長，其相關性為高度相關。

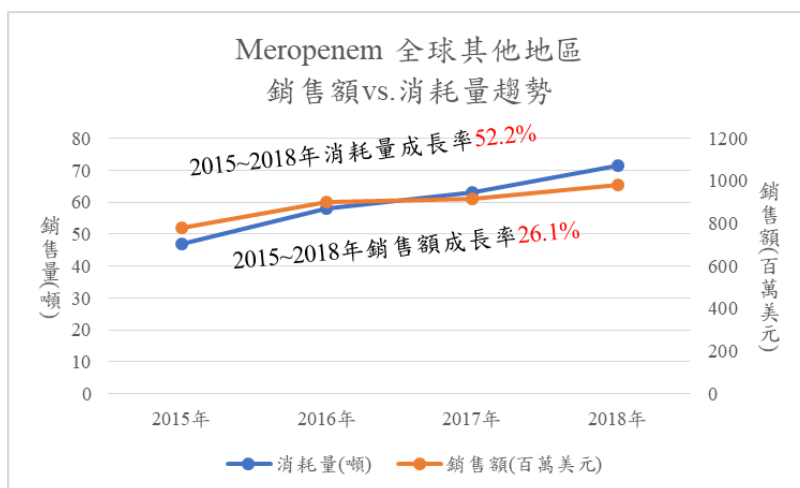


圖 4-30 2015~2018 Meropenem 全球其他地區銷售額 vs.消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 0.98 (>0.7 為高度相關性)

第六節. Carbapenems 台灣趨勢

在全球抗生素抗藥性日趨嚴重的狀況下，Carbapenems 抗生素 2016~2018 年在台灣的銷售額仍然增加 19.5%，消耗量成長 35.5%。其中以 Meropenem 銷售額成長率 45.5% 增幅最大，銷售額 2.6 千萬美元(圖 4-31)，消耗量成長率 61.8%(圖 4-32)，顯現為台灣最大使用量。銷售量第二名為 Imipenem/ Cilastatin 由於抗藥性問題使用量逐年下降，成長率下跌 19.0%，銷售額為 870 萬美元。

較特別的是 Doripenem 雖然使用量少，但銷售額卻逐漸成長到 23.7%，消耗量成長 29.7%，值得關注。Ertapenem 為較新的 Carbapenems 抗生素，其使用量也逐年增加，銷售額成長 4.7%，消耗量也成長 29.7%。由於台灣抗藥性日趨嚴重，後線的新型 Carbapenems 抗生素，Doripenem 與 Ertapenem 顯現上升趨勢，藉以對抗上市較久的抗生素抗藥性，如 Imipenem/ Cilastatin。此二產品，目前台灣僅銷售原廠藥，以致於藥價偏高。

整體而言 2016~2018 年在台灣的消耗量與銷售額呈現正比成長，而銷售額成長少，是由於藥價皆由健保局逐年砍價，維持穩定下降趨勢。台灣 Carbapenems 抗生素消耗連續 3 年呈現上升趨勢(圖 4-33)，顯現抗生素抗藥性問題日趨嚴重，需要政府訂定有效方針與醫師、全民的共同努力。以 Meropenem 2016~2018 年在台灣的銷售額與消耗量趨勢來看則呈現高度相關性(圖 4-33)。

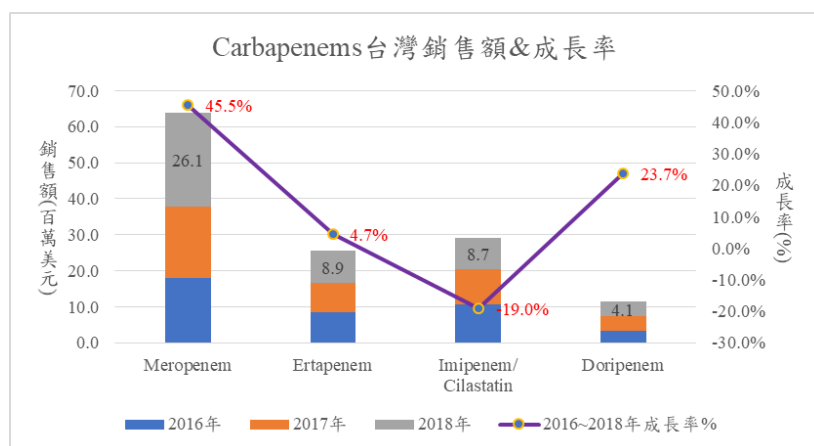


圖 4-31 2016~2018 年 Carbapenems 台灣銷售額 & 成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

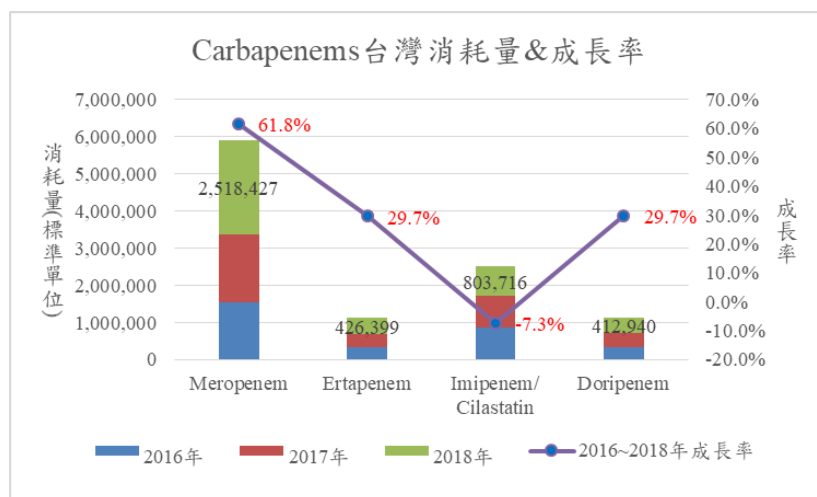


圖 4-32 2016~2018 年 Carbapenems 台灣消耗量 & 成長率

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

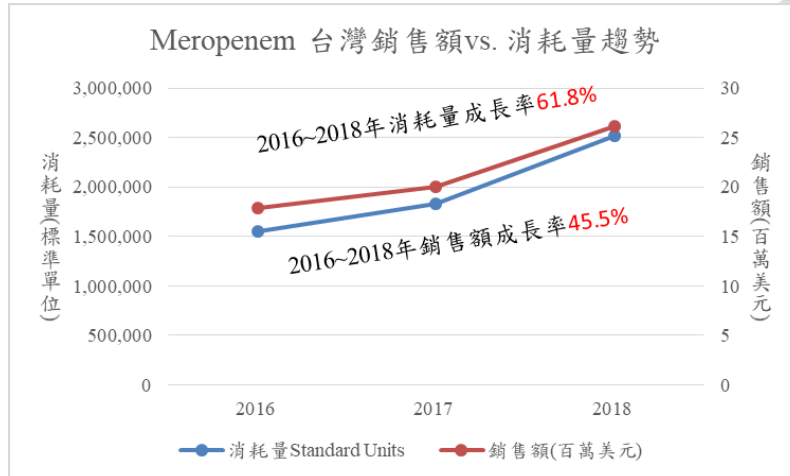


圖 4-33 2016~2018 Meropenem 台灣銷售額 vs.消耗量趨勢

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

Correlation (相關係數) = 1.00 (>0.7 為高度相關性)

以台灣 2018 年 Meropenem 品牌與銷售額佔比(表 4-6)來看，其中“永立榮生醫”銷售額佔比最高，顯示義大利原廠優勢仍為醫院用量最大宗。國產 API 佔 26%，顯示台灣 Meropenem 學名藥約佔 1/3 的市場。

表 4-6 台灣 2018 年 Meropenem 產品與銷售額佔比

產品名稱	經銷商	銷售額佔比	API來源
BOJUM	登碩	2.6%	國產
MELOPEN	意欣	6.0%	國產
MEPENEM	信東	7.7%	國產
MEROPEM	永信	3.7%	國產
MEROPEN (Meropenem "U-NEURON")	永立榮生醫	69.7%	義大利
MEROPENEM	中化裕民	2.6%	國產
MEROPENEM FRES	台灣費森尤斯卡比	4.3%	義大利
MEROPENEM NOVIT	諾華	0.1%	印度
MEROXIN	舜興	3.4%	國產

資料來源：IMS Health⁵⁰，本研究整理。

第五章 結論與未來展望

第一節. 結論

依上述之抗生素抗藥性相關文獻與 Carbapenems 抗生素市場之分析探討，得到下



面結論。

一、針對 Carbapenems 抗生素產品進行 2017~2018 年銷售額與消耗量的統計與討論，來看全球抗藥性控管成效，得到下面結果：

1. Meropenem 仍是全球最大使用量，顯示全球仍持續選用 Meropenem 來做後線抗生素用藥，以抵抗其他抗生素抗藥性細菌的產生，預估將繼續成長。
2. Imipenem / Ciliastatin 為最早進入市場的 Carbapenems 產品，其抗生素抗藥性日趨嚴重，雖然目前使用量仍居第二名，但是全球消耗量與銷售額皆呈現負成長，預測未來將持續下跌。
3. 由於 2016 年 Ertapenem 專利到期，將可以取代 Imipenem / Ciliastatin，且其病患投藥量較少為一天一次，故為目前最具競爭力的 Carbapenems 抗生素。
4. Doripenem、Faropenem、及 Biapenem 全球 Carbapenems 銷售佔比合計為 6.1%；其中，Tebipenem 佔比為 0.4%，為日本較新開發的 Carbapenems 抗生素；Faropenem 及 Tebipenem 為口服用藥，預期將帶動市場成長，將是因應抗生素抗藥性的選擇用藥之一。而 Faropenem 為 2018 年使用量成長最快的 Carbapenems 產品。

整體而言，若以 2017~2018 年 Carbapenems 抗生素全球消耗量不分區域來看，總體消耗量下降 6.7%，顯示全球已開發國家都已建立控管機制，已具有些許成效。

二、由於抗生素消耗是抗生素抗藥性的主要驅動因素，故以 Carbapenems 中市佔率第一的 Meropenem 來進行全球 2015~2018 年各區域的銷售額 vs. 消耗量相關性分析，藉以了解全球各區域市場銷售額與消耗量之相關性與差異。得到下面結果：

1. 美國：為全球 Carbapenems 的最大份額，採自由競爭市場，所以銷售額




與消耗量明顯的相關性低。雖然 Meropenem 消耗量增加 4.2%，但是銷售額卻下降 5.6%，顯示美國抗生素抗藥性的成長相對趨緩，由於學名藥進入市場的競爭下，使藥價持續下跌。

2. 歐洲前五大市場 & 歐洲其他市場：歐洲國家屬於政府控制藥價，每年以健保標案為主，或採不高於各國平均藥價為主，所以藥價趨於穩定。銷售額與消耗量呈現高度相關性。
3. 拉丁美洲：為全球使用量最低的地區，也是藥價最低的地區。由於智利、哥倫比亞、委內瑞拉和墨西哥實施禁止抗生素非處方銷售之策略；加上“南美洲聯盟(UNASUR)”訂定公共藥品採購策略，使藥價持續的下跌，與使用量的相關性為中~低度相關。
4. 全球其他國家：包含中國、印度、非洲..等，為人口基數龐大，傳染病流行率高，監管改革以及學名藥使用量增加的地區。由趨勢顯示抗生素的使用量大幅增加，而藥價則緩步成長。其市場與抗生素使用量趨勢為高度相關。
5. 台灣：Carbapenems 抗生素消耗連續 3 年呈現大幅上升趨勢，顯現抗生素抗藥性問題日趨嚴重。銷售額與消耗量趨勢來看則呈現高度相關性。

由於以上發現，Carbapenems 銷售額與消耗量之關係與差異，取決於政府對藥價的定價方式，以美國及拉丁美洲來看，則無法從市場(銷售額)看出抗生素使用量關係，而歐洲、全球其他國家及台灣則呈現市場(銷售額)與抗生素使用量趨勢高度相關的結果。

此外以製藥產業的特性來說，於專利保護期內藥價偏高，如 Ertapenem，過專利期後學名藥尚未進入市場，則仍以原廠獨賣的狀況下，藥價仍屬於高價，而無法從市場(銷售額)與抗生素使用量看出相關性。然學名藥若進入市場，藥價將因競爭者的參與而下降，而市場(銷售額)與抗生素使用量之相關性將趨同。

三、了解台灣抗生素抗藥性之監管成效，與相關因素。



由 2017 年台灣抗生素抗藥性監管成效來看，2008~2017 年除了 MRSA 趨勢下降外，其他感染菌種皆持續上升中，與 Carbapenems 抗生素消耗連續 3 年呈現大幅上升趨勢情況一致，顯見台灣抗生素抗藥性問題日趨嚴重。本研究依據台灣目前抗生素抗藥性趨勢做整體環境(PEST)分析，得到下面的相關因素：

1. 政府對抗抗生素抗藥性的決心較先進國家晚、醫療單位沒有持續及確實的遵循標準感染管制作業流程。
2. 醫師在診斷感染症方面的用藥習慣、藥房違規販賣情形、診所請民眾自費購買抗生素、民眾對抗生素的認知不足仍是使抗生素抗藥性增加的主要原因之一。
3. 國人壽命提高、高齡社會為高感染群、新興療法延長壽命。

綜合而言，合理的使用抗生素、落實感染管制、加強民眾的認知及政府在法令上的嚴謹度與決心為目前降低抗生素抗藥性最有效的方法，將是政府持續努力的重要目標。

四、從上面目的得到的結論，來評估台灣 Carbapenems 抗生素市場之發展。

1. 全球 Carbapenems 抗生素 2018 年銷售額佔比，前三名為 Meropenem 佔最大量 47.1%、Imipenem/Cilastatin 佔 28.6%、Ertapenem 佔 17.9%。合計銷售額為 29.3 億美元。
2. 雖然 2017~2018 年 Carbapenems 抗生素全球消耗量，總體消耗量下降 6.7%。但是以 Meropenem 來看，全球消耗量成長 10.7%，銷售額成長 7.0%。
Ertapenem 雖然美國呈現下降趨勢，但全球消耗量仍成長 1.5%，銷售額成長 1.4%。

在全球抗生素抗藥性日趨嚴重下，後線用藥持續重要，全球 Carbapenems 抗生素市場仍有 29.3 億美元的商機，預測未來到 2023 年將繼續成長。台灣廠商為全球前三大培南類藥物原料及製劑供應商，擁有無菌結晶及乾粉充填專業優勢，及多國註冊經驗 (超過 80 個國家中，超過 200 個註冊案)，且 Ertapenem 2019 年取得



FDA 藥證，在學名藥加入市場後商機可期。而原物料上漲，中國及印度廠的競爭將是台灣廠商的威脅。如何降低成本、提升設備自動化與持續製造出優良品質的產品將是台灣廠商需要努力的課題。

第二節. 未來展望

儘管全球努力控制 Carbapenems 的抗藥性，但明確的問題解決方案仍遠未實現。面對越來越嚴重的抗藥性問題，除了積極的感染管制措施外，很顯然的，需要新的抗生素。近幾年 Carbapenems 抗生素持續有新的發展(圖 5-1)⁴⁸，對抗生素抗藥性來說無疑是個好消息。其中新型式組合藥物 Meropenem / vaborbactam (商品名 Vabomere) 是一種固定劑量，用於治療複雜的尿路感染，它含有 β -內醯胺類抗生素的美洛培南和 β -內醯胺酶抑制劑 vaborbactam。2017 年 8 月，美國 FDA 批准它治療複雜的尿路感染和腎盂腎炎。

表 5-1 Carbapenems 抗生素相關的臨床開發中藥物

No.	Name (Synonym)	Phase	Antibiotic Class	Route of Administration	Developer
1	Vaborbactam+meropenem (Carbavance)	FDA obtained the drug certificate in August 2017	Boronate BLI + carbapenem	IV	Melinta
2	Relebactam + imipenem/ cilastatin	3	DBO-BLI + carbapenem/ degradation inhibitor	IV	Merck & Co
3	Sulopenem	3	Carbapenem	IV & oral	Iterum
4	Tebipenem	1	Carbapenem	Oral	Spero
5	Benapenem	1	Carbapenem	IV	(Xuanzhu/KBP Bioscience)

資料來源: WHO/EMP/IAU/2017.11⁴⁸，本研究整理

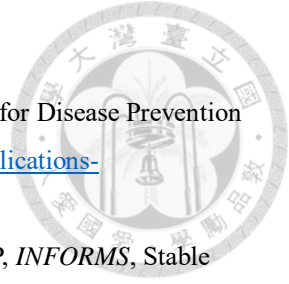
另外使用替代療法來治療及控制傳染病，也可能是抵禦抗菌藥物抗藥的一種不同的選擇。這些療法包括抗毒力策略(與細菌的毒力因子一起使用)，生物療法(使用單克隆抗體，胰島素，促紅細胞生成素等)和疫苗(針對 MRSA，MDR 結核分枝桿菌的疫苗)。

如何抵抗超級細菌的威脅，是全球的重要課題，需要各國政府的積極政策推動。

推動的首要關鍵是，在患者剛剛輕微感染的第一個跡象下，獲得處方的權利將是全球抵抗抗藥性的推動者。因此，需要更積極的開發國際運動與呼籲來教育醫療保健提供者，患者和非專業人員，以限制人類、農業及畜牧業中抗生素的過度使用和濫用。抗生素可以救人也可以害人，要如何合理使用將需政府、醫療人員、全體民眾的共同認知。

參考文獻

1. 王道還，(2014)，微生物的抗藥性，500期，P. 76~79，科學發展。
2. 陳彥旭，(2018)，抗生素的發明、演進與困境，科技大觀園，網址：<https://scitechvista.nat.gov.tw/c/sTNc.htm>。
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *INFORMS*, Stable URL: <https://www.cdc.gov/>.
4. 何邦立，(1983)，抗生素，中華百科全書，網址：http://ap6.pccu.edu.tw/Encyclopedia_media/main-usesc.asp?id=2767。
5. 王修含，(2013)，抗生素(antibiotics)的藥理學機轉，網址：<http://www.skin168.net/2013/12/antibiotics.html>。
6. 張家銘，陳立佳，柯文謙，(1999)，乙內醯胺類抗生素及其抗藥性，P. 185-197，內科學誌。
7. (2018), Antimicrobial resistance, WHO, *INFORMS*, Stable URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
8. Bouchardeau Cecile, Schlesinger Richard, (2001), Antibiotic kill or cure?, CBS News Productions, Discovery Health Channel.
9. Emily Leung , Diana E Weil , Mario Raviglione , Hiroki Nakatani, (2011), The WHO policy package to combat antimicrobial resistance, *Interfaces*, Vol. 89, No. 5, P. 390-392, WHO, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/11-088435/en/>.
10. 張筱玲，吳宣建，許甄晏，胡育昇，徐啟勝，林恩惠，(2017)，導入醫療機構建構抗生素抗藥性自動通報系統研究計畫，計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-114801，衛生福利部疾病管制署 106 年署內科技研究計畫，網址：<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/46cc487b-9db1-46cc-8002-5f4713d4474f.pdf>。
11. (2011), Infectious Diseases Society of America, IDSA, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.idsociety.org/clinical-practice/antimicrobial-stewardship/>.
12. O'Neill J, (2014), Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations, *INFORMS*, Stable URL: <http://amr-review.org/home> .
13. (2013), Global Risks Report, World Economic Forum, *INFORMS*, Stable URL:



- <http://www.weforum.org/reports/global-risks-2013-eighthedition> .
14. (2017), Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *INFORMS*, Stable URL: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> .
 15. (2014), The global economic impact of anti-microbial resistance KPMG LLP, *INFORMS*, Stable URL: <http://www.kpmg.co.uk> .
 16. 楊麗萍，(2018)，死亡人數將超癌症！專家預計：2050 年 1000 萬人將死於抗生素濫用，網址：<https://kknews.cc/world/pgb3ez8.html> 。
 17. Atsuko Tsutsui, Koji Yahara, Keigo Shibayama, (2018), Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016, *Interfaces*, Vol. 24, No. 6, P. 414–421, Journal of Infection and Chemotherapy, Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Higashimurayama, Tokyo 189-0002, Japan, *INFORMS*, Stable URL: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(18\)30008-4/fulltext?mobileUi=0](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(18)30008-4/fulltext?mobileUi=0).
 18. (2019)，臺灣抗生素抗藥性管理通報系統簡介，第 35 卷第 3 期，疫情報導。
 19. 周偉惠，曾淑慧，柯玉芬，(2015)，台灣抗生素抗藥性管理政策與國家型抗生素管理計畫，第 25 卷第 3 期，衛生福利部疾病管制署。
 20. (2018)，台灣 106 年平均壽命，內政部統計處。
 21. Eili Y. Klein, Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, Ramanan Laxminarayan, (2018), Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, *Interfaces*, Vol. 115, No.15, P. 3463-3470, *INFORMS*, Stable URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
 22. 張上淳，(2015)，抗生素管理手冊 National Action Plan Antimicrobial Stewardship Program，衛生福利部。
 23. Falagas ME, Kasiakou SK, (2005), Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Interfaces*, Vol. 40, No.9, P.1333-41, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825037>.
 24. (2018)，2017 年國民醫療保健支出指標，衛生福利部、行政院主計總處、內政部，網址：<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-2156-45963-113.html> 。
 25. (2018)，中國抗菌藥物管理和細菌抗藥現狀報告，網址：<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594/201904/1b5a42f0e326487295b260c813da9b0e/files/c4328389c1b2462983fa94da9093cd05.pdf> 。
 26. (2018)，台灣院內感染監測資訊系統(TNIS)，2017 年第 4 季監視報告，衛生福利部疾病管制署。
 27. (2019), The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areas to Watch Institute Report, IQVIA, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.iqvia.com/institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>.
 28. (2018), Announces April Price Changes for Devices and Drugs, Pacific Bridge Medical, Japan,

- 
- INFORMS*, Stable URL: <https://www.pacificbridgemedical.com/news-brief/japan-announces-april-price-changes-devices-drugs/>.
29. (2018), 經濟部 2018 生技產業白皮書, P. 16、27、28, 經濟部生技醫藥產業發展推動小組, 網址: https://old.www.biopharm.org.tw/white_book.php?li=1.
30. 江望月, (2018), 前瞻產業研究院, 2018 年抗生素類化學原料藥市場現狀及發展趨勢分析產量持續下滑, 網址: <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/181227-749ae925.html>.
31. (2019), Antibiotics Market - Growth, Trends, and Forecast (2019 - 2024), Research and Markets, *INFORMS*, Stable URL: https://www.researchandmarkets.com/research/3r12rm/world_antibiotics?w=4.
32. (2019), Antibiotics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Action Mechanism (Protein, DNA, RNA, Cell Wall Synthesis Inhibitors), By Drug Class (Penicillin, Cephalosporins, Fluoroquinolones), And Segment Forecasts, 2019 - 2026, Grand View Research, Inc, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antibiotic-market>.
33. (2014), The global economic impact of anti-microbial resistance, KPMG LLP, *INFORMS*, Stable URL: <https://home.kpmg/content/dam/kpmg/pdf/2014/12/amr-report-final.pdf>.
34. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP, (2013), Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, *Lancet Infect Dis, Interfaces, Vol. 13, No.9*, P. 96-785, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969216>.
35. 馬靈, 蕭樑基, (2015), 超級細菌之一: carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) 在臺灣, 國家衛生研究院, 感染症與疫苗研究所, 第 25 卷第 3 期, P. 140-143, 感染控制雜誌, 網址: [file:///C:/Users/USER/Downloads/pdf%20\(8\).pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/pdf%20(8).pdf).
36. 經濟部, 駐休士頓台北經濟文化辦事處經濟組, (2019), 美國低收入家庭消費年成長 6%, 折扣零售商受益, 台灣經貿網, 網址: <https://info.taiwantrade.com/biznews/美國低收入家庭消費年成長6-折扣零售商受益-1813910.html>.
37. (2018), DRIVEN TO DELIVER INNOVATIVE TREATMENTS FOR PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES, Zavante Acquisition, Nabriva, *INFORMS*, Stable URL: <https://investors.nabriva.com/static-files/7799d367-8f7e-4921-a035-e09e4840496a>.
38. Marta Gonzalez Sanz, Michael Millar, Simon Tiberi, The elephant in the room: could the unregulated marketing of generic faropenem sodium be contributing to penem overuse?, Viewing Resistance surveillance & epidemiology: Gram-negatives, *INFORMS*, Stable URL: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_library/material/?mid=45306.
39. Sumanth Gandra, Eili Y. Klein, Suraj Pant, Surbhi Malhotra-Kumar, Ramanan Laxminarayan, (2016), Faropenem Consumption is Increasing in India, *Clinical Infectious Diseases, Interfaces* 62(8), P. 1050-1052, *INFORMS*, Stable URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw055>.

- 
40. Fabian Schmidt, (2019), 印度抗生素隨便買抗藥性問題嚴重, 科技環境, 德國之聲中文網, 網址: <https://p.dw.com/p/3K0c6>.
 41. Atsuko Tsutsui, Koji Yahara, Keigo Shibayama, (2018), Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016, Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Higashimurayama, Journal of Infection and Chemotherapy, Japan, *Interfaces* 24(2018), P. 414-421, *INFORMS*, Stable URL: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(18\)30008-4/fulltext?mobileUi=0](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(18)30008-4/fulltext?mobileUi=0).
 42. Bilal Aslam, Wei Wang, Muhammad Imran Arshad, Mohsin Khurshid, Saima Muzammil, Muhammad Hidayat Rasool, Muhammad Atif Nisar, Ruman Farooq Alvi, Muhammad Aamir Aslam, Muhammad Usman Qamar, Muhammad Khalid Farooq Salamat, Zulqarnain Baloch, (2018), Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis, Infect Drug Resist, *Interfaces* 11(2018), P. 1645-1658, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6188119/>.
 43. (2018), Global Meropenem Market 2018 Future Market Growth, Industry Development Status, Outlook and Forecast till 2023, *INFORMS*, Stable URL: <https://markettalknews.com/global-meropenem-market-status-outlook-research-2018-2023-by-key-players-applications-and-types/>.
 44. (2019), 泰寧注射劑退出台灣? 藥廠: 持續供貨, 三立新聞網, 網址: <https://www.setn.com/News.aspx?NewsID=514888>.
 45. 趙舒, (2016), 培南類藥物異軍突起 5 大品種市場格局分析, 醫藥經濟報, 網址: https://med.sina.com/article_detail_103_1_606.html.
 46. 南美洲聯盟 NASUL 官網, 網址: <http://isags-unasur.org/a-estrutura-institucional-da-promocao-do-uso-racional-de-medicamentos-no-brasil/>.
 47. Curcio DJ, (2011), On behalf of the Latin American antibiotic use in intensive care unit group, Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America, Rev Argent Microbiol, *Interfaces* 43(3), P. 11-203, *INFORMS*, Stable URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430995>.
 48. (2017), ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL DEVELOPMENT, An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis, Department of Essential Medicines and Health Products, WHO, Switzerland, *INFORMS*, Stable URL: <http://www.who.int/medicines/en/>.
 49. (2014), 培南產品之比較, 展旺生命科技法人說明會。
 50. (2018), IMS (Intercontinental Marketing Services) Health.