

百靈佳殷格翰的第二代肺纖維化藥物及其專利布局



林 杜**

壹、前言

間質性肺病（ILD）包括一組影響間質的異質性肺部疾病，與氣喘或慢性阻塞性肺病（COPD）等阻塞性氣道疾病不同。研究最廣泛的ILD是特發性肺纖維化（IPF），其特徵是進行性肺纖維化。非-IPF ILD可能包括與結締組織疾病相關的ILD，例如與類風濕性關節炎和其他自體免疫疾病、系統性硬化症（SSc）和多發性肌炎／皮膚炎相關的ILD，以及與慢性結節性多發性硬化症、慢性過敏性肺炎、特發性非特異性相關的ILD間質性肺炎，以及與暴露相關的疾病，如石棉肺和矽肺¹。高達40%的ILD患者可能會出現進行性纖維化表型。

DOI：10.53106/22184562202507006201

收稿日：2024年11月13日

* 本文內容為個人言論，不代表公司立場。

** 景凱生物科技股份有限公司專利管理師。

¹ Cottin V, et al., FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES: KNOWN AND UNKNOWN, *Eur Respir Rev.* 2019 Feb. 27; 28(151): 180100, available at <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018> (last visited July 17, 2025).

Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019 Mar. 14; 20(1): 57, available at <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1> (last visited July 17, 2025).

進行性纖維化ILD與高死亡率相關，IPF患者診斷後中位存活期估計為2~5年²。纖維化ILD的進展反映在多種參數上，包括肺功能下降、運動能力下降、生活品質惡化、咳嗽和呼吸困難惡化、急性加重以及形態異常增加。對於IPF患者，用力肺活量（FVC）是公認的死亡率預測指標，急性惡化與極高的死亡率有關。

關於IPF病理生理學，近年來發生了從慢性發炎性疾病到原發性纖維化疾病的範式轉移。目前的疾病發病機制範式涉及持續的肺泡上皮微損傷，隨後是修復和傷口癒合反應紊亂。其特徵是肺纖維母細胞不受控制地活化並分化為肌纖維母細胞，導致細胞外基質過度沉積、肺實質疤痕以及（可能不可逆的）肺功能喪失³。傷口癒合過程包括發炎階段，涉及發炎細胞（特別是巨噬細胞、單核細胞、嗜中性球和T淋巴球）以及細胞激素和生長因子水平的增加，創造支持慢性組織重塑的生化環境。

目前唯一批准的減緩IPF疾病進展的治療方法是Nintedanib和Pirfenidone⁴。Nintedanib是一種酪胺酸激酶抑制劑，已被批准用於治療IPF、非IPF進行性肺纖維化（PPF）和系統性硬化症相關ILD⁵。Pirfenidone是一種吡啶，其作用機制尚不清楚，

² Raghu G, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul.; 2(7): 566-72, available at [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70101-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70101-8) (last visited July 17, 2025).

³ Sgalla G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018 Feb. 22; 19(1): 32, available at <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2> (last visited July 17, 2025).

Spagnolo P, et al. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jul. 2; 5:148, available at <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00148> (last visited July 17, 2025).

⁴ Richeldi L, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec. 21; 27(150): 180074, available at <https://doi.org/10.1183/16000617.0074-2018> (last visited July 17, 2025).

⁵ Boehringer Ingelheim International GmbH. OFEV® (nintedanib) capsules, for oral use. 2024, available at <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Ofev/ofev.pdf> [Accessed 13 Nov 2024].

European Medicines Agency. OFEV® (nintedanib): summary of product characteristics. 2021, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf [Accessed 13 Nov 2024].

已被批准用於治療IPF⁶。

Nintedanib和Pirfenidone，這2種藥物已被證明可以減少用力肺活量（FVC）的下降⁷。IPF的管理還可能包括肺部康復，這已被證明可以改善運動能力、呼吸困難和與健康相關的生活品質（QoL）⁸。

儘管這些抗纖維化治療可以減緩肺功能隨時間的逐漸下降，但大多數IPF患者的預後仍然較差，因為他們的肺功能持續下降，導致因呼吸衰竭而過早死亡⁹。此外，Nintedanib和Pirfenidone均與不良事件相關，可能導致治療中斷¹⁰。這2種藥物都不能治癒該疾病，迄今為止，唯一的治療方法是肺移植，它只能提供給少數IPF患者，並且有其自身的缺點。因此，仍有對IPF藥理管理創新藥物的醫學需求。

磷酸二酯酶4（PDE4）酶介導細胞內第二信使環單磷酸腺苷的分解，並與一系列發炎細胞功能有關¹¹。PDE4有4種亞型（PDE4A、B、C、D），在體內的作用和

⁶ Genentech. ESBRIET® (pirfenidone) capsules and film-coated tablets, for oral use. 2023, available at https://www.gene.com/download/pdf/esbriet_prescribing.pdf [Accessed 13 Nov 2024].

⁷ Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29; 370(22): 2071-82, available at <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402584> (last visited July 17, 2025).

King TE Jr, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29; 370(22): 2083-92, available at <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402582> (last visited July 17, 2025).

⁸ Dowman L, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 1; 2(2): CD006322, available at <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006322.pub4> (last visited July 17, 2025).

Nolan CM, et al. Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and COPD: A Propensity-Matched Real-World Study. *Chest*. 2022 Mar.; 161(3): 728-37, available at <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.021> (last visited July 17, 2025).

⁹ Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep. 3; 383(10): 958-968, available at <https://doi.org/10.1056/nejmra2005230> (last visited July 17, 2025).

¹⁰ Bargagli E, et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019 May-Jun.; 25(3): 149-53, available at <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.06.003> (last visited July 17, 2025).

¹¹ Zuo H, et al. Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases. *Pharmacol Ther*. 2019 May; 197: 225-42, available at <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.002> (last visited July 17, 2025).

分布各不相同。PDE4抑制已被研究作為發炎性呼吸系統疾病（例如慢性阻塞性肺病）的治療方法，也可能透過其對發炎的調節和免疫活性細胞的調節對肺纖維化具有潛在的治療作用。與市售口服pan-PDE4抑制劑相關的常見不良事件包括腹瀉、噁心和頭痛¹²，其他不良事件包括憂鬱、自殺意念和行為¹³。在臨床前毒理學研究中，PDE4抑制劑也與血管炎有關¹⁴。與pan-PDE4抑制劑相關的催吐副作用可能與PDE4D亞型的抑制有關¹⁵。有人提出，優先抑制PDE4B亞型可能會產生抗發炎和抗纖維化作用，但副作用風險降低¹⁶，使其成為治療肺纖維化的潛在有希望的標靶¹⁷。Nerandomilast（BI1015550）是一種口服優先PDE4B抑制劑，與PDE4D相比，其抑制PDE4B的選擇性約為10倍。

-
- ¹² Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018 Oct. 17; 9: 1048, available at <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048> (last visited July 17, 2025).
- ¹³ Cazzola M, et al. The discovery of roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Discov*. 2016 Jul.; 11(7): 733-44, available at <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1184642> (last visited July 17, 2025).
- Wells AF, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1; 57(7): 1253-1263, available at <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key032> (last visited July 17, 2025).
- ¹⁴ Dietsch GN, et al. Characterization of the inflammatory response to a highly selective PDE4 inhibitor in the rat and the identification of biomarkers that correlate with toxicity. *Toxicol Pathol*. 2006; 34(1): 39-51, available at <https://doi.org/10.1080/01926230500385549> (last visited July 17, 2025).
- ¹⁵ Robichaud A, et al. Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens alpha(2)-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *J Clin Invest*. 2002 Oct.; 110(7): 1045-52, available at <https://doi.org/10.1172/jci15506> (last visited July 17, 2025).
- ¹⁶ Phillips JE. Inhaled Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitors for Inflammatory Respiratory Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Mar. 12; 11: 259, available at <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00259> (last visited July 17, 2025).
- Herrmann FE, et al. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022 Apr. 20;13:838449, available at <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.838449> (last visited July 17, 2025).
- ¹⁷ Kolb M, et al. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2023 Feb. 21; 32(167): 220206, available at <https://doi.org/10.1183/16000617.0206-2022> (last visited July 17, 2025).

貳、Nerandomilast的臨床前研究

Herrmann FE等人報導¹⁸，BI1015550抑制純化人類週邊血單核細胞釋放腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 和介白素-2 (IL-2)、抑制體外人類和大鼠全血中脂多醣誘導的TNF- α 釋放、抑制小鼠離體全血中脂多醣誘導的TNF- α 釋放、抑制脂多醣誘導的嗜中性球流入雄性臭鼬和Wistar大鼠的支氣管肺泡灌洗液 (BALF)。BI1015550在Silica顆粒誘導的進行性肺纖維化治療性小鼠模型中具有活性，在BALF中，最高劑量的BI1015550 (2.5mg/kg) 可抑制所研究細胞中的巨噬細胞和嗜中性球 ($p < 0.5$)。這顯示了BI1015550有良好的抗發炎功效。

將Reininger D等人¹⁹的報導與Herrmann FE等人²⁰的報導進行比較 (表1)。

表1 BI1015550對bleomycin誘導動物模型的影響

動 物	雄性C57BL6/6J小鼠		雄性Wistar大鼠
劑 量	2.5 mg/kg b.i.d.	12.5 mg/kg b.i.d.	2.5 mg/kg b.i.d.
給 予	day 8 - day 13		Day 10 - Day 20
改善率 (%)			
用力肺活量 (FVC)	18 (ns)	41*	
肺壓力-容積 (PV) 環	21 (ns)	40*	31*
Ashcroft評分	2 (ns)	11 (ns)	
AI-Ashcroft評分			26 (ns)
μ CT組織密度	4 (ns)	39 (ns)	64*

* $P < 0.05$ ，ns：無顯著差異。

¹⁸ Herrmann FE, et al. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Apr. 20; 13: 838449, available at <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.838449> (last visited July 17, 2025).

¹⁹ Reininger D, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *Br J Pharmacol.* 2024 Dec.; 181(23): 4766-4781, available at <https://doi.org/10.1111/bph.17303> (last visited July 17, 2025).

²⁰ Herrmann FE, et al. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Apr. 20; 13: 838449, available at <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.838449> (last visited July 17, 2025).

在小鼠中，PDE4B抑制劑Nerandomilast（BI1015550）顯著改善肺功能（FVC及PV環）。在大鼠中，肺功能（PV環）一樣被顯著改善。在小鼠中，肺纖維化情況（Ashcroft評分及 μ CT組織密度）稍有改善，但沒有統計意義。在大鼠中，儘管 μ CT肺組織密度有顯著改善，但AI-Ashcroft評分的改善沒有統計意義。因此，無法評估Nerandomilast的抗纖維化功效。

Nintedanib 單用最高濃度100nmol/L對 α -SMA蛋白表現無抑制作用。Nerandomilast與10-100nmol/L Nintedanib併用不會產生額外的抑制功效。Nerandomilast減弱TGF- β 誘導的Col1、Col3和FN mRNA表達，但效果並不顯著。Nerandomilast與100nmol/L Nintedanib併用顯示出抑制Col3 mRNA表現的加成效應。也就是說，Nerandomilast對於肺纖維化的經典（生物）標記物 α 平滑肌肌動蛋白（ α -SMA）、fibronectin（FN）、collagen 1（Col1）沒有顯著的抑制效果。因此，需要看看對於其他肺纖維化的生物標記物是否有抑制效果，但只找到了MMP-7。

參、Nerandomilast的臨床研究

一項phase 2的臨床試驗報導²¹，患者以2：1的比例隨機分配接受BI1015550（劑量為18mg，每日2次）或安慰劑治療。主要終點是12週時用力肺活量（FVC）相對於基線的變化，根據不使用或使用抗纖維化藥物（Nintedanib或Pirfenidone）的背景，分別使用Bayesian方法進行分析。共有147名患者被隨機分配接受BI1015550或安慰劑治療。在沒有使用抗纖維藥物背景的患者中，BI1015550組的FVC中位數變化為5.7ml，而安慰劑組的FVC中位數變化為-81.7ml（差異，87.4ml）。在使用抗纖維藥物背景的患者中，BI1015550組的FVC中位數變化為2.7ml，而安慰劑組的FVC中位數變化為-59.2ml（差異，61.9ml）。在涉及未使用抗纖維藥物背景的患者重複測量混合模型（MMRM）分析中，BI1015550組FVC從基線到第12週的平均變化為6.1ml，而安慰劑組為-95.6ml（差異，101.7ml）。在使用抗纖維化藥物背景的

²¹ Richeldi L, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2022 Jun. 9; 386(23): 2178-87, available at <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201737> (last visited July 17, 2025).

患者中，BI1015550組的FVC從基線到第12週的平均變化為2.7ml，而安慰劑組為-77.7ml（差異，80.4ml）。使用抗纖維化藥物的背景並未區分Nintedanib或Pirfenidone。

專利TW202339731揭露了一樣的phase 2臨床試驗數據，但進一步揭露了Nintedanib和Pirfenidone的分組數據（表2）。

表2 BI1015550的12週FVC差異與OFEV（nintedanib）的52週FVC差異²²

FVC (ml)	安慰劑	給藥	差異
BI1015550 18mg b.i.d.無AF組（12週）	-95.62	6.10	101.72
BI1015550 18mg b.i.d. AF組（12週）	-82.07	23.41	105.43
OFEV 150mg b.i.d.（52週）研究2	-240	-115	125
OFEV 150mg b.i.d.（52週）研究3	-207	-114	94
無AF組：患者必須在第1次就診之前至少8週未接受Nintedanib			
AF組：患者必須在第1次就診之前至少8週使用Nintedanib進行穩定治療			

結果顯示，BI1015550的12週FVC差異與OFEV（Nintedanib）的52週FVC差異相當。BI1015550與Nintedanib併用12週平均變化為23.41ml，優於單獨使用BI1015550的12週平均變化6.10ml。

在phase 3的臨床試驗中²³，患者以1：1：1的比例隨機接受9mg或18mg BI1015550或安慰劑，每天2次，持續至少52週，按使用背景抗纖維藥物（Nintedanib／Pirfenidone對比兩者都不使用）。主要終點是第52週時FVC的絕對變化。重點關注18mg劑量和主要終點。評估BI1015550 9mg每天2次治療組的潛在無效性。

²² Boehringer Ingelheim International GmbH . OFEV® (nintedanib) capsules, for oral use. 2024, available at <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Ofev/ofev.pdf> [Accessed 13 Nov 2024].

²³ Richeldi L, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respir Res.* 2023 Aug; 10(1): e001563, available at <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001563> (last visited July 17, 2025).

肆、Nerandomilast的專利布局

關於Nerandomilast的專利，本文關注美國²⁴及台灣²⁵藥品專利連結制度所要求的三類專利：物質、配方和醫藥用途。

圖1顯示Nerandomilast的專利布局時程。2011年申請了Nerandomilast的物質專利，2017年獲准了第一項物質專利。2017年以細胞實驗數據申請了醫藥用途專利，專利範圍是以Nerandomilast併用Nintedanib用於治療特發性肺纖維化，2020年獲准了第一項醫藥用途專利。2021年以phase 2臨床試驗數據申請配方專利，專利範圍是包含18 mg Nerandomilast的口服醫藥組合物，單獨或進一步包含Nintedanib每天投與2次用於治療特發性肺纖維化，目前仍在審查中。

2018年開始phase 1臨床試驗，於2019年完成。2020年開始phase 2臨床試驗，於2021年完成。2022年開始phase 3臨床試驗，預計於2024年12月完成。Herrmann FE等人於2022年在期刊發表臨床前的細胞及動物研究成果。Richeldi L等人於2022年在期刊發表phase 2臨床試驗結果。Nerandomilast的專利布局是先申請專利，後發表期刊。

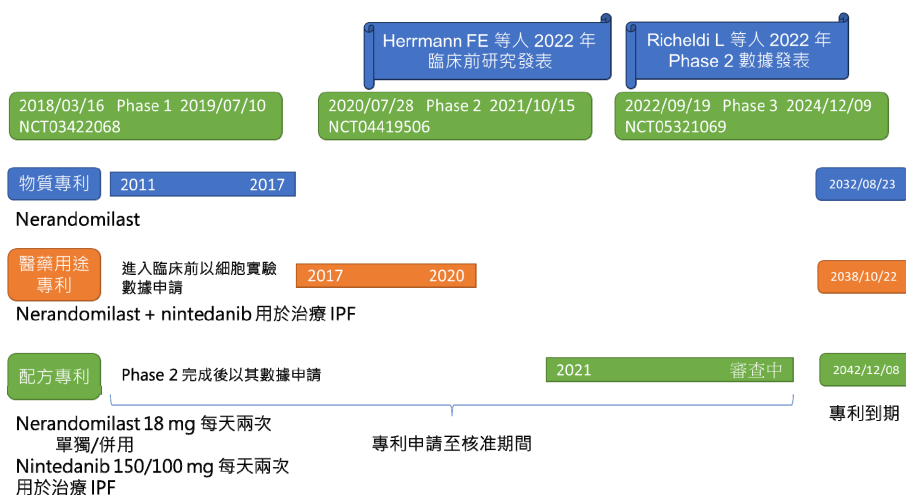


圖1 Nerandomilast的專利布局時程

²⁴ 21 U.S.C. §355(b)(1); Rule 21 C.F.R. §314.53(b)(1).

²⁵ 藥事法第48條之3。

表3顯示Nerandomilast的專利布局範圍。Nerandomilast的物質專利涵蓋台灣、美國、日本、中國、歐洲等地區。醫藥用途專利是以Nerandomilast組合Nintedanib治療進行性纖維化間質性肺病，並且該進行性纖維化間質性肺病可以是特發性肺纖維化，涵蓋台灣、美國、日本、中國、歐洲等地區。配方專利被分割成單獨使用Nerandomilast和將Nerandomilast與Nintedanib併用的兩項專利，以明確的劑量18 mg Nerandomilast每天2次投與患者，治療進行性纖維化間質性肺病，並且該進行性纖維化間質性肺病可以是特發性肺纖維化，涵蓋台灣、美國、中國、歐洲等地區，不包含日本。

表3 Nerandomilast的專利布局範圍

類 型	代表專利	主要國家	專利範圍
物 質	TW I597283	台灣、澳洲、 加拿大、中國、 歐洲、日本、 韓國、美國	Nerandomilast及其所有醫藥上可接受之鹽。
醫藥用途	TW I700088	台灣、澳洲、 加拿大、中國、 歐洲、日本、 韓國、美國	Nerandomilast或其醫藥學上可接受之鹽組合Nintedanib或其醫藥學上可接受之鹽治療進行性纖維化間質性肺病（PF-ILD）；PF-ILD為特發性肺纖維化（IPF）。
配 方	TW 202339731 TW 202342050	台灣、澳洲、 加拿大、中國、 歐洲、韓國、 美國	口服醫藥組合物，其包含18 mg Nerandomilast，用於治療患有PF-ILD的患者，每天2次投與；PF-ILD係IPF。 治療患有PF-ILD的患者方法，每天2次投與18 mg Nerandomilast；PF-ILD係IPF ²⁶ 。 口服醫藥組合物，其包含18 mg Nerandomilast及Nintedanib，用於治療患有PF-ILD的患者，每天2次投與；PF-ILD係IPF。 治療患有PF-ILD的患者方法，每天2次投與18 mg Nerandomilast與Nintedanib；PF-ILD係IPF。

²⁶ TW202339731與TW202342050尚在審查階段而未經核准，其申請專利範圍變動的可能性很大，尤其「治療患有PF-ILD的患者方法」在台灣是法定不予專利之標的。

伍、結 論

百靈佳殷格翰的特發性肺纖維化藥物 nintedanib 的物質專利（代表專利 US6762180、TWI285635²⁷）即將於2025～2027年到期。Nerandomilast用於治療特發性肺纖維化的phase 3臨床試驗預計於2024年12月完成²⁸。顯示百靈佳殷格翰有計畫地開發第二代特發性肺纖維化藥物，並且順利進行中。從專利的申請情況來看，百靈佳殷格翰有計畫性地進行專利布局，並且相當嚴謹地先申請專利，後發表期刊。從期刊發表的時間及其內容來看，發表期刊的目的在行銷。期刊的內容顯示，Nerandomilast有良好的抗發炎功效，但沒有顯著的抗纖維化功效。因此，Nerandomilast需要與Nintedanib併用來表現抗纖維化的加成效應。無論如何，phase 2臨床試驗結果顯示，單獨使用Nerandomilast的12週FVC差異與Nintedanib的52週FVC差異相當。Nerandomilast與Nintedanib併用的FVC變化優於單獨使用。可以預期百靈佳殷格翰可以在Nintedanib的專利到期前獲准第二代特發性肺纖維化藥物Nerandomilast的藥證，無縫接軌²⁹。

魔鬼藏在細節裡，Nerandomilast的FVC細節在專利資訊中揭露，並沒有在期刊中發表。Nerandomilast的情況凸顯了專利資訊的重要性。研發資訊的蒐集，除了期刊之外，重視專利資訊能使研發部門如虎添翼。

²⁷ 本案發明專利權期間准予延長1367日，至2027年4月19日止。核准延長之範圍：用於「與全身性硬化症有關之間質性肺病：適用於減緩與全身性硬化症有關之間質性肺病（SSc-ILD）病人的肺功能下降速度」之Nintedanib ethanesulfonate、Nintedanib ethanesulfonate用於前述適應症之用途。不及於「特發性肺纖維化（IPF）」、「慢性漸進性纖維化間質性肺病（PF-ILD）」等適應症。可參考智慧財產及商業法院相關判決（例如，112年度民專訴字第58號）。

²⁸ NCT05321069，預計完成時間2024年12月9日，網址：<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05321069?term=NCT05321069&rank=1>，最後瀏覽日：2024年12月18日。

²⁹ 作者依據NCT05321069的個人臆測。一般從3期臨床試驗完成到FDA核准領證約需要2年，例如：2024年6月領證的COPD新藥OHTUVAYRE（ensifentrine），臨床試驗完成日是在2022年，NCT04542057（2022-07-06）、NCT04535986（2022-12-02）。