

二部曲

啟動生技密碼

遺傳醫學解密 · 新藥研發關鍵 · 生醫人物傳奇

李宗洲博士 著



寶齡富錦 小資本開發新藥全球上市



低調耕耘十餘年的寶齡富錦，在近期傳出好消息，抗「高磷血症」新藥 Nephoxil® 在台美日都已完成三期臨床試驗，而且試驗效果出乎意料的好，即將成為台灣第一個化學新藥，更將成為美日歐腎病新藥。

寶齡富錦的成功，創造了把毒藥變特效藥的傳奇，最令人津津樂道的是一僅花費總研發經費 1/10 的投資額，就能帶領這項世界性新藥研發，未來除了自身產品銷售亞太地區的盈利外，並享有全球原料藥及產品分紅，獲利可觀。

投入新藥研發的成功秘訣究竟為何？寶齡富錦這場小蝦米與大鯨魚合作的不二法門又是什麼？

MIT 新藥研發成功

2012 年 11 月，興櫃上市公司－由國產實業轉投資的寶齡富錦生技公司公布其所開發的抗腎臟病新藥 Nephoxil[®] 已完成全球第三期臨床試驗，並於 12 月向衛生署食品藥物管理局（TFDA）申請上市，有機會成為台灣第一個化學新藥，相當具有指標性意義。

寶齡富錦並預定在 2013 年叩關美、日市場，法人預估，Nephoxil[®] 全球市場規模達 12 億美元（約新台幣 350 億元）以上，如果順利，寶齡富錦 Nephoxil[®] 每年單美國市場即



Nephoxil[®] 第三期臨床試驗試驗主持人會議。（圖片提供：寶齡富錦）

可望收取超過新台幣 10 億元權利金。這項本土首宗化學新藥即將上市的新聞一發布，股價一飛衝天，從原本 20 元上下的股價翻騰晉升百元身價，躍為興櫃第三高價生技股，截至 2013 年 2 月初股價漲幅高達 297%。

如此耀眼的股市表現，其



Profile

Nephoxil

「寶齡富錦」腎病新藥 Nephoxil[®] 為治療末期腎病高磷血症（Hyperphosphatemia）的全球專利新藥，透過簡單的化學機轉，有效帶走腎臟病患食物中所釋放出來的磷，通過消化道伴隨糞便排出。

Nephoxil[®] 為國內首例化學小分子新藥，也是台灣第一個國際新藥成功推展全球開發上市的藥品，除造福國內外廣大的腎病患者，對於促進產業整體技術水準與經濟規模提升、帶動國內新藥開發產業契機更具莫大貢獻，也提供給台灣生技藥品研發產業一個成功參考模式。



陳桂恆教授認為 Nephoxil[®] 新藥開發可望成為台灣第一的研發新藥。

背後隱藏著 10 多年的辛苦研發軌跡，如今，終於嘗到成功果實，不僅帶給寶齡富錦未來莫大的商機，更為台灣生技製藥產業寫下躋身國際研發新藥舞台的歷史新頁。同時，也開創了台灣藥廠與美、日先進藥廠共同開發全球性新藥成功案例之先河。

生醫美容轉攻新藥研發

「寶齡富錦」成立於 1974 年，是國內老牌醫藥及美容生技公司。Nephoxil[®] 是寶齡富錦於 2001 年自美國密西根大學技轉而來，這新藥研發的重要靈魂人物之一陳桂恆教授表示，當時拿到這份研究企畫進行評估，發現 Nephoxil[®] 曾因原開發者或企業不懂技術開發及法

規的重要性，在開發期間犯了嚴重的錯誤，包括法律、研發等技術性錯誤，而被很多人或企業所放棄，但危機也是轉機，對適當的人或企業來說，毒物也可以變成非常成功的藥物。

台灣藥廠「寶齡富錦」所引進的腎病末期治療初期技術，主要是降低腎臟病末期病人最具破壞性的元素—磷的血中濃度，是針對洗腎病患研發的抗「高磷血症」產品。其實，腎臟病是台灣、中國、日本及很多亞洲國家與世界發展中國家，甚至先進國家最重要的疾病之一，陳桂恆發現這研究新藥本身是具安全性的藥，而且具客觀與友善性，對於台灣也是很需要的疾病用藥，更重要的是



寶齡富錦前往國際腎臟醫學會參展。（圖片提供：寶齡富錦）



高磷血症

血漿磷酸鹽濃度 $> 4.5\text{mg/dl}$ (1.46mmol/L) 為高磷血症 (Hyperphosphatemia)，一般是因為腎臟對磷酸根的排泄機能降低，例如晚期腎功能不足的病人或是副甲狀腺機能衰退的病人。

大多數高磷血症病人並無症狀，但是過多的磷攝取可能會在腸胃道與鈣結合，而影響鈣質的攝取，但若鈣的攝取量充裕，則血磷高低並不會影響鈣的吸收。高磷血症最大的危害是影響與鈣有關的荷爾蒙調節，或是併發低血鈣 (Hypocalcaemia) 的現象；低血鈣易造成神經興奮增加、麻木感、痙攣、癲癇等現象。血磷過高亦會併有高鈣血症 (Hypercalcaemia)，導致軟組織（如心肌、橫紋肌、血管等）異常鈣化，以腎臟最易受害，造成腎功能的低落及病變。

這新藥研發可以做為台灣第一個研發新藥，這個「台灣第一」便成為很重要的研發目的。

當研發評估報告送到「寶齡富錦」手中，經過審慎評估，包括了預算、執行能力等等，江宗明總經理決定進行新藥開發。

台灣領軍技轉美日藥廠

為了專心研發新藥，「寶齡富錦」以持股 60% 大股東身分成立了子公司「寶瑞康」，由陳桂恆的子弟兵湯峻鈞擔任

總經理，專責研發，二期臨床後成功技轉授權給美國 Keryx 公司及日本 Japan Tobacco/Torii 藥廠，並在美、日、台分別進行三期臨床。

經過十多年時間，Nephoxil[®] 在台灣成功完成三期多中心臨床，於 2012 年 12 月 27 日送件台灣食品藥物管理局 (TFDA) 新藥上市申請 (NDA)，並將向健保局提出 Nephoxil[®] 的健保藥價申請，若是順利申請成功，將有機會成為首波取得健保藥價的本土新藥，極具指標意義。

美日臨床結果令人振奮

日本也已經完成 Nepboxil[®] 三期臨床，並於 2013 年 1 月 7 日送件日本 FDA 新藥上市申請，日本的送件還包括慢性腎病病人的治療，預期將大幅增加全球病人數。

至於美國則於 2013 年 1 月 28 日宣布完成最後一個關鍵性 (pivotal) 的第三期臨床，試驗結果令人振奮，新藥除了符合降低血中磷的濃度與治療的安全與有效指標，更發現使用 Nepboxil[®]/Zerenex[™] 可同時降低末期腎臟病最常用的紅細胞生成促進劑 (Erythropoiesis-Stimulating Agent, ESA) 27 %

用量，以及減少鐵類靜脈注射劑 52% 用量！

這項結果預期單在美國市場，就可為美國健保系統每年節省約 7.5 億美元的開支，美國合作夥伴預期在 2013 年的第二季向美國的 FDA 及歐盟的 EMA 送件新藥上市申請。

善用槓桿原理奠定根基

這是台灣藥廠與美日先進藥廠共同開發全球性新藥的成功案例，並且是由台灣主導領軍，這也意謂著台灣的新藥開發具有無限潛力，因著新藥 Nepboxil[®] 的研發成功，「寶齡富錦」將擁有全球原料藥供應

或收取權利金的權利，並保留最後上市藥品亞太市場銷售權，藥物批准上市後，預期將擁有全球原料藥及產品分紅，以及自己產品的亞太銷售盈利，獲利可觀。



寶齡富錦獲得多項生技獎項肯定。(圖片提供：寶齡富錦)

以新藥開發藥廠來說，「寶齡富錦」未來可觀的營收，可說是財務操作、槓桿投資原理的經典，陳桂恆教授表示，目前估計台灣的投資額約為 1,000 萬

美元，美國的投資額約為 6,000 萬美元、日本投資額約為 5,000 萬美元，總投資額約為 1 億 2,000 萬美元。

台灣僅僅花了總研發經費 10% 的投資費用，卻能領導並參與世界性新藥發展，可說是價廉物美，這種小蝦米與大鯨魚合作成功的不二法門，訣竅就在選對題材。

精準選題、謹慎評估

陳桂恆強調，選題是一個很重要的步驟，好的開始是成功的一半，能夠知己知彼，才能百戰不殆。Nephoxil® 因開發者不懂技術開發及法規的重



寶齡富錦總經理江宗明（中）、陳桂恆教授（左）與專責研發湯竣鈞（右）三人合影。（圖片提供：寶齡富錦）

要性，在開發期間觸犯嚴重錯誤而被放棄，「寶齡富錦」經過非常謹慎的評估，並確定有能力克服包括技術、專利、授權及費用等等困難，才決定投入此新藥的開發。

然而在剛起步時，就面臨實際製藥的困難，陳桂恆回憶，因為 Nephoxil® 屬於化學藥，製造原料必須提升至藥品級，因此單單從原料尋找進到製程就需要許多步驟，這是最重要的基礎，需要純熟的技術與評估。

Nephoxil® 在最初階段花了將近 2 年的時間。這段期間，「寶齡富錦」曾遇到原料、技術升級以及成本預算等瓶頸，後來一一克服，這種煎熬讓陳

桂恆教授對於「寶齡富錦」江宗明總經理致上無限的敬意，也佩服他當年的勇氣。

成功需仰賴產官學研共同合作

陳桂恆進一步提出，台灣的生技製藥業需要一些強心劑，希望「寶齡富錦」的成功可以帶給台灣廠商一些啟發：只要找對題目，台灣藥廠可以使用槓桿原理（Leverage），以少量的投資，與美日先進藥廠共同開發全球性新藥，不需要單打獨鬥，也能製造多贏局面，取得部分世界市場。

一個新藥能成功研發，不僅僅只是倚賴藥品的研發技術就能成就，陳桂恆認為高科技商業化（包括研發新藥）是一個團隊的遊戲—由選題到科學面、技術面、智財面、法規面、法律面、商業面、經濟面、經營面、管理面共同組成，是環環相扣、息息相關且殘酷的商業遊戲。

陳桂恆強調，「台灣在每一個面來看都有很好的成就，但需要整合學者及研發人員，讓他們在生技產業鏈的相對位置；而商業團隊、法規法律智財團



化學合成藥也稱小分子藥，是一種易水解或酶解釋放出小分子的藥物。

與其對應的是大分子生物藥，如蛋白藥、抗體藥等。

隊等等也必須各有其位，大家相互了解，跨領域合作，產官學研共同努力，共享成敗，才能創造成功。」

政府虛擬管理團隊協助

「我們需要的是有整合能力及做決定的領袖、有執行性的技術與商業團隊、再加上階段性的求雨者（Rainmakers），相互合作，就有成功的希望」，「寶齡富錦」的成功經驗，陳桂恆希望能給台灣生技製藥業一個啟發，讓台灣不再有藉口，不再有技術障礙，他強調「我們要的是 Just Do it 及不畏困難的精神，選對的題目，找對的人做對的事。」

2006 年，為輔導國內生醫產業的研發成果盡速進入市場，陳桂恆以衛生署醫藥品查驗中心（CDE）顧問身分，曾向行政院建議成立「虛擬管理團隊」（Virtual Management Team），針對藥品上市過程所需的市場及法律人才，由政府組成團隊，輔導廠商快速通過各國市場要求與規定。而這類似的團隊經營理念就運用在「寶齡富錦」Nephoxil[®] 新藥開發案上。

研發案的主要執行負責人湯峻鈞表示，這十多年來，跨領域的產業溝通協調是工作的重點！

克服各國法令不同要求

研發初期，為尋求製造藥品級化學原料與藥品製造，湯峻鈞除了找台灣藥廠自行研發，也尋求加拿大藥廠合作。研發成功、進入試驗階段後，為降低投資風險，開始尋求合作夥伴，進行專利權申請與授予，甚或尋求政府協助，藉此籌措資金與技術支援。

在尋求醫藥合作夥伴的過程中，湯峻鈞表示，最難的是

必須面對各國法令、各國政府 FDA 的不同要求，以及股東們的期待。新藥研發是條漫長的道路，如何取得各領域合作夥伴的信賴與支持並且保持密切合作，確實是一大考驗。

陳桂恆教授曾擔任美國食品藥物管理局（FDA）學名藥部門主席，本身又是智財專家，對於國際相關法規甚為熟稔，對於專利權的佈局更擁有縝密規畫，在他的指導下，寶齡富錦（寶瑞康）擁有 Nephoxil[®] 完整的智慧財產權。

完整智慧財產權佈局

就專利而言，包括 Nephoxil[®] 全球原料供應權利共擁有 10 個專利家族，而每一個專利家族都有申請多國的專利權，



共計有 52 國、29 個專利權，專利期限至 2024 年。這也建立了台灣藥廠在全球專利佈局的新規範。

台灣發展生技產業，目前大多是由學者及研發人員主導公司運作，但藥品能否順利進入市場，更仰賴法律、金融、智財、計畫管理及技術發展等人才，從金融、法規及智財等不同領域來協助廠商通過不同國家的市場要求。陳桂恆提醒：「這無形資產非常重要，是台灣目前亟需努力的部分，尤其是相關人才的培育。」

一個時間短、成功率高且

具廣大市場性的新藥研發計畫，首先一定要做好全方位的風險評估，陳桂恆老話一句「知己知彼，百戰百勝」，一旦決定投入就要全力以赴，找最好、最對的人，做最對的事，他鼓勵其他生技公司可以以「寶齡富錦」作為參考學習的例子。

他認為，「寶齡富錦」雖非絕對完美，但最起碼如何選題，如何找尋技轉單位、合作夥伴、授權模式等等，都是其他同業可以學習的地方，「今天要比昨天好，以後要比過去好，總有一天，台灣的生技藥業全球遍地開花……」這是陳



寶齡富錦總經理江宗明（右）與 Nephoxil[®] 研發計畫主持人湯竣鈞合作多年，一起克服各項難關。（圖片提供：寶齡富錦）



Nephoxil[®] 新藥研發大事紀

- 2001 • 成功自美國密西根大學取得腎病新藥 Nephoxil[®] 基礎技術的全球專利獨家授權。
- 2002 • 完成新藥 Nephoxil[®] 藥用級主成分的升級研發，並向美國 FDA 登記 Type II DMF。
- 2005 • 與美國 NASDAQ 上市 Keryx 公司達成新藥之歐美日市場授權策略合作。
 - 完成美國、台灣跨國多中心二期臨床試驗，成功證實腎病新藥 Nephoxil[®] 有效性與安全性。
- 2006 • Nephoxil[®] 二期臨床試驗報告獲美國 FDA 審核通過。
- 2007 • 經由美國夥伴轉授權，與日本 Japan Tobacco 及其子公司 Torii 合作，進行日本市場開發。
- 2008 • 台灣衛生署審核通過腎病新藥 Nephoxil[®] 台灣第二期臨床試驗結案。
- 2009 • 台灣衛生署核准腎病新藥 Nephoxil[®] 第三期臨床試驗計畫案。
- 2010 • 與台灣五大醫學中心合作進行新藥 Nephoxil[®] 第三期臨床試驗。
- 2012 • 完成腎病新藥 Nephoxil[®] 台灣第三期臨床試驗，12 月 27 日完成 TFDA 送件申請新藥藥證核可（NDA），可望成為首例由國人自行開發上市之化學小分子專利新藥。
- 2013 • 日本授權夥伴 JT/Torii 於 1 月 7 日向日本厚生省送件申請新藥藥證核可。
 - 美國授權夥伴於 1 月 28 日公布美國第三期臨床試驗優異的試驗成果。
 - 4 月 30 日合併子公司寶瑞康生物科技股份有限公司。

桂恆的期望。

培育與尊重專業人才

生物技術及藥物研發是近代經濟強國的指標，也是台灣及亞洲各國經濟的夢想。陳桂恆認為台灣生技本來就有很好的基礎如創新、科研及政府的鼓勵，但可惜不得其法，研發後段的商業化更乏人間津，尤其對人才及專業的不尊重，是目前台灣生技最大的障礙。

對於人才，陳桂恆提出了建議：「Give them respect, listen to what they said, give them the authority, necessary resources and responsibility but hold them responsible for the agreed upon results, share glory, reward and punishment.」

「台灣有最高水準的科研能力，但高科技的開發及商業化則有待加強。」生物技術結合的是資深的經營管理團隊，然而，知識人才庫的建立及維護、財經方面的專才管理、法律及法規的知識、製造技術的人才延攬、國際商業的傳統規範、

全球化市場的資訊及世界級的銷售能力等，都不是台灣傳統藥業所熟悉的環境及遊戲規則。

高科技商品化事在人為

國內製藥業者多是家族性傳統企業或白手起家，面對這知識經濟產物，尤其是對在生技製藥研發高科技領域，需要投資及監控，業者常常會有不知從何著手的困惑。

「台灣在過去 10 年成果有限，」陳桂恆指出，高科技的商品化與商業的應用原理並無基本上的不同：「哪些技術及技術的好處在哪裡？誰是下一階段的客戶？可能的競爭者或合作者是誰？如何買與賣？有沒有智慧財產的保護？如何有效地尋找真正的客戶？如何有效地保障自己權益的談判、簽約？這所有的事都事在人為，只要用對了人，事情自然就會對，程序也會對。」

只要擺脫傳統包袱，透過向技術先進國家取經，在透明公平競爭的環境中，新藥開發的成功途徑及技術要求都有脈絡可循……。



陳桂恆

陳桂恆教授 (Dr. Keith Chan) 1971 年高雄醫學院藥學系畢業後，即赴美攻讀碩士，1980 年取得明尼蘇達大學 (University of Minnesota) 博士學位。

曾任職於 Ciba-Geigy 藥廠 (現為 Novartis) 服務，後加入美國 FDA 擔任學名藥主管 (Director at the Office of Generic Drugs)，並任教於馬利蘭大學及明尼蘇達大學。

1997 年創設 GloboMax 生技藥物發展顧問公司，2003 年讓渡給 ICON, plc，成為美國華人生技公司創業的成功模式。

具有少見的產官學三棲豐富經驗，也因此成為國際生技製藥發展的最佳技術經理人。1995 年以藥物在人體吸收的研究榮獲美國藥學科學家協會 (American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS)) 院士榮銜。

重視人才培育的他，對國內醫藥管理的法規及制度化有卓著的貢獻，受聘為台灣國立陽明大學生物藥學系新藥研究所，及國立政治大學商學院智慧財產研究所兼任教授。

利用本身橫跨產官學之豐富經驗，陳桂恆多次協助亞洲的生技製藥公司，及國內的中心及業者扣關美國 FDA 新藥及植物藥的申請與臨床試驗的諮詢及安排，在國際市場中異軍突起，創造應有的價值。

