



台灣十年來第一顆腎臟新藥開發 寶齡富錦「Nephoxil® 拿百磷®」 12年漫漫耕耘路

寶齡富錦自主開發的腎臟新藥「Nephoxil® 拿百磷®」，於1月17日日本再授權合作夥伴JT/Torii取得日本厚生省新藥上市許可。儘管台灣衛福部2月19日審查會議，「Nephoxil® 拿百磷®」暫未獲准，原攻上新股王的400元股價也下跌徘徊在390元左右，不過，在補件申覆後，市場對12年來台灣第一張化學小分子新藥藥證，仍充滿期待。

文 / 林怡君

2月19日，台灣生技業眾所矚目，衛福部是否將通過台灣第一顆自行研發並取得日本藥證的化學新藥？對寶齡富錦十餘年來自主開發的腎臟新藥「Nephoxil® 拿百磷®」意義非凡。

答案讓股市跌盪，「Nephoxil® 拿百磷®」暫未獲通過，據悉衛福部主要考量保障國人用藥之劑型與劑量的安全與差異性。不過，業界普遍樂觀，待進行補件申覆後，取得美國、台灣藥證沒有風險。

2001年，寶齡富錦因緣際會下

接觸到這顆腎臟病藥物，也開始了漫長的新藥研發歲月。

1976年，由9個北醫藥學系同學合力創業的寶齡富錦(1760)，從純製造、代理業務轉型，延伸到皮膚專科用藥到自創醫美品牌包括「Neo-Living」「The One活煥」、保健的「寶齡智慧源」及生髮養護的「Biohairs寶齡髮細胞」等，以藥品開發規格投入醫療級有效成分與劑型開發，積極創造品牌利基與差異性。

但一個「想開發一項世界性產

品」，積極尋求公司轉型的願景，寶齡富錦從台灣本土傳統製藥業，一腳踩上需要長年抗戰和大量資金，且沒有絕對勝利的國際新藥開發長征路上……。

開發世界級的新藥

當時，江宗明高中化學老師的弟弟一許醫師在美國密西根大學從事腎臟研究，許醫師在研究試驗中發現化學劑—檸檬酸鐵，結合磷的效果很好，對於腎臟病患者常見的高血磷症

具有療效。

但因不具製藥背景，只知藥物的應用性及對患者的療效，在開發試藥級（chemical grade）產品成為醫藥級（pharmaceutical grade）藥品的過程有諸多障礙，因此希望尋求合作夥伴一起投入研發。

寶齡富錦事業開發部資深經理莊瑞元表示，公司評估，腎臟病藥品的開發相對於抗癌藥物的研發成本低，雖有一定的挑戰，但公司有能力負擔，且華人罹患腎臟病的比例又很高，加上飲食習慣不良及人口老化的趨勢，腎臟病藥物未來將有其市場潛力。

2001年，寶齡富錦取得了許醫師研究的獨家授權。

寶齡富錦又認為，既然要開發世界性新藥，就要有世界級的專業新藥開發團隊，於是延聘曾任美國FDA全球學名藥審查負責人—陳桂恆團隊領導專案管理（project manager）。陳桂恆是FDA學名藥審查最高主管有史來第一位華人，目前仍擔任寶齡富錦首席研發顧問，並任教於政大智財所。

「Nephoxil®拿百磷®」引進後，首要任務就是建立藥品等級的化學製造管制（Chemistry Manufacturing & Control, CMC），又為確保未來藥品之全球專利保護，也大規模投入進行全

球專利檢索，以設計出無侵權性及具有新穎性的全新合成方式。

公司開始投入藥物化學合成，也才發現檸檬酸鐵的結構，一半為有機，一半為無機，化學合成難度很高，以其藥物成分分析、定型的檢測項目從最初的4項增加到現在的30多項就可知其難度。

分工、授權合作模式

但江宗明不改初衷，將「Nephoxil®拿百磷®」定位在世界性藥物，因此一開始即決定將藥物的二期臨床試驗拉到美國進行，因為一旦取得美國FDA認可，等於拿到進攻全球市場的通行證。

又為了加快藥物研發進程，及降低成本支出，寶齡富錦策略上採取分工合作模式，由公司的研發團隊主導臨床設計、試驗的回饋修正和專利權申請，但將生產製造、臨床研究等執行工作委外給專業廠商。

2004年，二期臨床實驗如期在美國進行，又經技術處及當時經濟部部長何美玥建議下，2005年於台灣同步設立臨床試驗中心。但江宗明坦承，由於二期臨床的龐大支出，公司面臨了財政困境，必須尋求合適對象進行授權以紓緩資金壓力。

江宗明說明，寶齡富錦屬中小型公司，資本額才約3億，但新藥

研發需要投入相當大的資本，臨床二期到三期試驗的花費更佔投入資金約60%。只有透過授權以槓桿方式將龐大研發費用轉嫁授權與合作夥伴共同承擔，共享研發成果、才能加速產品於全球市場開發。

二期臨床試驗結果公布前，寶齡富錦於2005年和美國Nasdaq上市公司Keryx Biopharmaceuticals簽下「Nephoxil®拿百磷®」的歐美日授權，但保留了亞太區市場及原料藥的生產製造權。

2006年3月，二期臨床實驗結果獲美國FDA核定通過，並發表了論文。江宗明笑說，「如果晚幾個月再授權，簽約金也許可以翻好幾倍」

江宗明以此經驗強調，「資本小仍為台灣新藥開發最大的阻礙」。

寶齡富錦資深經理莊瑞元表示，華人罹患腎臟病的比例很高，腎臟病藥物市場潛力很大。





江宗明表示投入藥物化學合成工作後，才知道新藥開發原來這麼困難。

因此，對外界誤解寶齡富錦授權金額過低，江宗明回應，「當時公司已經幾乎賠進一個資本額了，銀行又借款二億，實難支撐全球性專利新藥動輒數十億元的開發。公司一旦不能生存，新藥開發也會覆沒，且當時二期臨床結果尚未出爐，好壞未知，這項合作對彼此其實都是一次大賭注。」

二期臨床通過後，前景出現光明，Keryx 也隨即於 2007 年將該新藥轉授權日本 Japan Tobacco 及其子公司 Torii 合作，雙方分別於美國和日本同步進行三期臨床與新藥申請。

日本首先取得藥證

但 2006 年二期臨床完成後，國內生技產業正值低落又適逢金融海嘯，寶齡富錦三期臨床的募資仍不順利。

為挹注三期臨床的龐大支出，寶齡富錦申請了經濟部科專計畫補助，2009 年底，寶齡富錦開始和新光、亞東、基隆長庚、高雄長庚和台中榮總等 5 大醫學中心進行臨床合作。

不過，儘管三期臨床移回台灣執行，寶齡富錦仍堅持和國際 CRO 公司合作，所有臨床規格、試驗統計分析等也比照國際標準，雖然費用支出比一般國內臨床高出很多，「但既然要瞄準國際市場，對的方法就不能妥協，」

寶齡富錦江宗明強調。

2012 年 7 月，寶齡富錦終於完成「Nephoxil® 拿百磷®」第三期臨床試驗，並在同年 12 月正式向 TFDA 送件申請台灣新藥藥證。莊瑞元並表示，台灣為台、美、日三國中最快送新藥審查登記（NDA）的國家。

日本和美國授權對象也分別在 2013 年的 1 月和 8 月送件申請新藥藥證，而日本再授權合作夥伴 JT/Torii 已在 2014 年 1 月 17 日順利取得日本厚生省新藥上市許可。台灣一般仍預料，可望於今年下半年取得 12 年來台灣第一張化學小分子新藥藥證，美國部分也可望今年獲得。

佈局全球 17 億美金腎臟病市場

根據統計，目前全球新型非鈣、非鋁之腎臟病高血磷用藥一年市場達約 17 億美金。

隨著「Nephoxil® 拿百磷®」全球陸續上市的明朗化，未來除可從產品授權里程碑金和銷售收入獲利外，寶齡富錦因為掌握了原料藥的生產製造技術和權利，還可從銷售原料藥獲利。

新藥開發這 12 年來，寶齡富錦也在化學合成技術、藥物應用等各方面共佈局了 36 個專利，還有 36 個專利申請中，預計專利期可至少至 2024 年，領域含括各主要市場及其技術，徹底鞏固了公司的無形資產價值和市場競爭優勢。

美國授權公司 Keryx 目前更已經佈局備戰，公司從目前磷結合劑市場占有率最高的美國 Genzyme 公司挖角了重要的保險及通路團隊，自己掌舵的企圖心與信心可見，Keryx 這半年來股價漲幅也已經超過五成以上。

因為腎臟病患者有定點就醫特性，通路相對單純。美國目前有兩家最大的洗腎通路，一為美國股神巴菲特加碼的 DaVita®，另一為德國費森尤斯集團 (Fresenius AG)，兩個通路就佔有 70 — 80% 的市佔率，只要進到其中一個通

路系統，就可確保一半以上的腎臟病市場。

寶齡富錦則計劃自己進行台灣市場銷售。莊瑞元說明，台灣的腎臟病通路，醫學中心和私人洗腎中心及地方醫院各佔一半，而眼前三期臨床合作的五大醫學中心佔有台灣腎臟病患者約 2~3 成，已確保基本市場。

至於中國市場方面，潛在慢性腎病人口超過 1 億人，目前登記洗腎人口約 30 萬人，估計潛在洗腎人口約 300 多萬人，預計明年將成為全球第二大的洗腎市場。因此，進攻中國，寶齡富錦將尋求最佳合作夥伴與最適合作模式，不會單打獨鬥，目前已和中國幾大知名藥廠洽談中。

全方位腎臟專科

莊瑞元進一步表示，由於腎臟病的疾病特性，「Nephoxil® 拿百磷®」往下研發不同適應症用藥的潛力雄厚，公司已經進行好下一步的開發規劃，


臨床上將慢性腎臟病分為五期，患者人數呈金字塔型，而目前「Nephoxil® 拿百磷®」所針對的洗腎病患，為頂端最嚴重的腎臟病患者，約占腎臟病患者的 2%，寶齡富錦將依循產品生命週期管理的概念，積極往慢性腎病發展，將「Nephoxil® 拿百磷®」往下應用在治療初期、中

期的腎臟病患者，市場潛力無窮。

且隨著「Nephoxil® 拿百磷®」的上市，公司期望能發展成全方位腎臟專科藥廠，以「Nephoxil® 拿百磷®」為核心搭配其他商品組合，朝向腎臟科的預防照護等方向發展。

12 年漫漫深耕之路，江宗明掐指算一算，連美國和日本合作夥伴，大家為這顆藥所投入的費用總計約

四十多億台幣，但磊磊果實也即將帶來回報。

江宗明說，公司最大的收穫，「是建立了一套從 CMC 製造開發到臨床試驗、專利佈局、藥品法規及商業化上的新藥開發平台，在新藥開發的闖蕩路上學到了豐富經驗」，就像高速公路已經建起，之後開發新項目將不再筆路藍縷。 

理想磷結合劑 進軍腎病市場優勢

「Nephoxil® 拿百磷®」是台灣近 10 年來第一顆腎臟病新藥開發。

「Nephoxil® 拿百磷®」的主要適應症是洗腎患者常併發的「高血磷症」。腎臟病患者幾乎皆伴隨高血磷的問題。高血磷症因血液中過高的磷含量，會造成副甲狀腺亢進，吸取骨頭內的鈣以平衡血液中的磷含量，導致全身性的組織鈣化的現象，特別是心血管，因此腎臟病患者約有 50% 死於心血管疾病。

目前市面上有幾項治療高血磷症的磷結合劑，如最早的鋁片、鈣片，與磷的結合強，價格又便宜，但會引起鋁中毒、神經病變及血管鈣化等嚴重副作用。因此不含鋁、鈣的產品成為主流，美國 Genzyme 公司及英國 Shire 公司先後推出樹脂型和鏽型磷結合劑，2 項產品瓜分約 15~17 億美金的市場。

但樹脂型及鏽型 2 項產品，也分別有需高劑量服用以及像鋁一樣造成神經疾病的缺點。

「Nephoxil® 拿百磷®」主要成分為醫藥級檸檬酸鐵，藉由化學合成將鐵離子盡量暴露在外，可在腸胃中崩解後和磷結合，產生不被人體吸收的沉澱物，隨糞便排出體外。

臨床試驗證實，「Nephoxil® 拿百磷®」只需小劑量就能有效控制洗腎患者血液中的磷含量，具備長期使用的安全性及良好的病人耐受性，更能降低鈣化指標，避免腎臟病患者併發心血管疾病的風險。

臨床數據也顯示，長期使用「Nephoxil® 拿百磷®」有改善腎臟病人因紅血球生成素減少、缺鐵導致貧血的獨特優勢，可降低洗腎患者對紅血球生成素及靜脈鐵劑的使用，減少健保對昂貴治貧血藥物的給付，兼具疾病治療及藥物經濟優勢。