

DCB-103-S102

Drug reposition 成功關鍵因 素及我國廠商發展機會



寇怡衡、巫文玲、廖美智 著

委託單位：經濟部技術處

執行單位：財團法人生物技術開發中心

摘要

全新新藥商機龐大，但所付出的成本與失敗風險相對高，而藥物再定位（即老藥新用）之藥物開發策略具開發時程短與投資風險低之優點，甚至有機會超越原本藥物價值，創造更高報酬率，如威而剛的藥物再定位即起因於臨床試驗結果不如預期，後以治療陽痿起死為生，並在 14 年期間為開發藥廠 Pfizer 創造亮眼銷售成績。

目前約有 4,500 種疾病的致病原因被了解，但只有約 250 種有效治療的方法，顯示這其中仍有很大的藥物開發空間，而老藥新用已有許多成功策略可以借鏡包括：新適應症、新組合藥物、新劑型或給藥途徑或者是 Geographic Repositioning，唯各策略皆有其優劣及挑戰，在本研究中將以個案方式探討各藥物再定位策略之關鍵要素，並提出我國在藥物再定位策略應用上之可行性建議。

一、國外案例關鍵因子歸結

歸結各藥物再定位策略之案例的發展關鍵因子如表 1。

表 1 國外案例關鍵因子歸結表

再定位 策略／案例	KSF			可能面臨的挑戰
	平台技術	智慧財產權	商業策略	
新適應症／ Corcept Therapeutics 公司的 Korlym®		• 初期自學校技轉相關技術之智財權 • 自行進行專利布局	• 孤兒藥策略 • 典型的藥物再定位篩選方式	
新適應症／ Aspreva 公司 的 CellCept®	• 具有全球獨特的狼瘡相關疾病臨床研究能力		• 孤兒藥策略 • 開發慢性疾病用藥	
新適應症／ Biovista Inc. 的 COSS™ 平 台	• 具有獨特的臨床資料庫 COSS™ 平台		• 先以平台服務創造營收後再開發自有產品	
新適應症／		• 積極申請專利		• 公司財務規劃

再定位 策略／案例	KSF			可能面臨的挑戰
	平台技術	智慧財產權	商業策略	
Somaxon Pharmaceutic als 的 Silenor [®]		保護		不佳，且產品 行銷能力較弱
長效貼劑／ Exelon patch	• 一周一次長效 貼劑	• 自行開發經皮 吸收配方專利	• 增加老年癡呆 患者用藥方便 性	• 技術門檻較 低，其他競爭 產品較快進入 市場
長效針劑／ Neulasta	• PEGylation 技 術	• 技轉 PEG 修飾 蛋白質組成專 利	• 減少施打率 • 選擇高度未被 滿足之藥物市 場	
吸入新劑型 ／Exubera	• PEGylation 技 術修飾後製成 乾粉狀 • 特殊的吸入裝 置	• 技轉吸入胰島 素配方專利。 • 主成分胰島素 無專利	• 增加藥物使用 之方便性	• 安全性風險 • 價格缺乏競爭 力 • 未獲醫生及保 險公司採用
組合藥物／ Avanir 公司 的 Nuedexta [®]		• 自其他公司技 轉相關專利 • 針對各成份的 特定劑量及組 合比例進行後 續專利布局	• 選擇已長期並 且安全無虞之 藥物成分 • 組合可增強生 體可用率之成 分	
組合藥物／ GSK 的 Jalyn [®]			• 未改變原有藥 物的適應症 • 不同成份合併 為 1 顆膠囊，提 升便利性 • 在專利有效期 間上市	• 新申請之組合 成份及劑量之 PCT 專利未進 入國家審查， 缺乏有效的專 利保護
組合藥物／ Bayer 的 Beyaz [®]	• 口服避孕藥技 術		• 專利到期時再 上市新組合藥 物，延長產品生 命週期 • 成為相關避孕 症候之治療產 品的領導品項	• 新增葉酸成份 容易取得，不 具特殊性
組合藥物／ Orexigen 的 Contrave [®]		• 擁有藥物組 合、緩釋劑型、 給藥方式及新 適應症等之專 利	• 採先驅優勢策 略，Contrave [®] 為近 3 年來 FDA 核准的第 3 個減 肥藥 • 持續開發新適 應症，擴大市場	

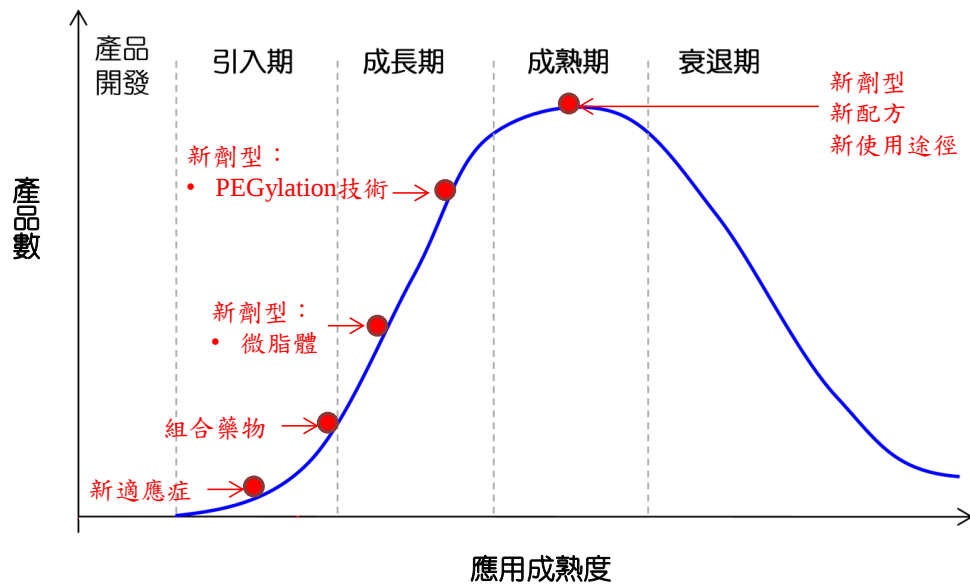
再定位 策略／案例	KSF			可能面臨的挑戰
	平台技術	智慧財產權	商業策略	
Geographic Repositioning ／GSK 的止痛用非處方藥貼布 -Panadol®	- 貼布技術 - 經皮吸收貼片劑型	擁有相關專利	- 因應區域性消費者習性 - 外商西藥製劑的成分與我國貼布技術共同研發新產品獲得雙贏之策略	
Geographic Repositioning ／Gilead 的 Sovaldi®		擁有全新新藥專利保護	採因地而異之訂價策略，在歐美成熟藥品市場採高訂價策略，在印度實施低價策略，並授權印度生產製造	

註：典型的藥物再定位篩選方式如透過文獻、臨床的觀察、活用藥品副作用、或透過基因與藥物關聯性的篩選平台、相同的作用途徑（Pathways）等進行二次開發老藥
資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

二、臺灣在藥物再定位之應用成熟度

臺灣因受限於資金及市場規模，多數藥物開發是以尋求國際合作夥伴或於藥物開發後期進行授權為主要商業策略，和國外主要進行後期開發並生產上市之情形有所差異。

臺灣的藥物再定位策略以新劑型、新配方及新使用途徑策略發展較成熟，而以學名藥成分為主的組合藥物也有許多已上市的案例，至於以新成分為主的組合藥物及新適應症我國仍在初階的引入期；而新劑型中技術門檻較高的微脂體及 PEGylation 的藥物再定位策略之應用則在成長期。圖 1 為我國在新適應症、組合藥物、新劑型／新配方／新使用途徑之藥物再定位策略之應用成熟度分析圖。



資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 1 臺灣在藥物再定位之應用成熟度

三、KSF 與可行性應用建議

(一) 新劑型、新配方及新使用途徑

臺灣在新劑型、新配方及新使用途徑的再定位策略逐漸成熟，或可參考與學習國外的成功關鍵因素來補強，例如著重國內需求較高的領域，以及國人罹病率高的疾病；而藥物的選擇應以廠商具生產行銷經驗之專長領域為主，並結合國內外較具競爭力的技術以增加產品附加價值及提升產品市場競爭力。

(二) 新適應症及組合藥物

目前臺灣在新適應症及新組合的再定位策略應用相對較少，無法類似國外以再定位策略進行公司整體營運規劃，但可以參考國外的成功關鍵因素，再採取適合國內的策略，例如著重國內未被滿足醫療需求的領域，以及國人罹病數較多的罕見疾病，而藥物的選擇可以利用國內優勢，以中草藥或國內具生產經驗及能量之學名藥為主，並結合

國內在檢測技術的成熟度，朝向個人化醫療發展。

表 2 藥物再定位策略之 KSF 綜整

項目	新適應症	新劑型或給藥途徑	新組合藥物	Geographic Repositioning
智慧財產權	● 技轉／授權智財權 ● 新應用及新劑量之專利保護	● 技轉／授權智財權 ● 新劑型、新配方及新使用途徑之專利保護	● 新藥物組合、各成份劑量及比例之專利保護	-
技術平台	● 選擇已知成份 ● 專業研究領域 ● 建立藥物或疾病之分析平台	● 選擇適合的配方 ● 選擇適合的使用途徑 ● 選擇適合的劑型技術平台	● 成分間的輔助或加成效果	-
商業策略	● 以罕見疾病或小兒疾病為新適應症	● 選擇未滿足的劑型需求 ● 延長專利到期產品生命週期 ● 選擇公司的專長疾病領域	● 同時開發新適應症 ● 利用原有產品進行新組合	● 對各區域市場法規的了解 ● 因地制宜的行銷策略

資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理

目錄

第壹章	緒論	1
一、	研究動機與目的	1
二、	研究方法及架構	2
(一)	產品定義及範疇	2
(二)	研究架構	4
第貳章	藥物再定位之動因及趨勢	7
一、	藥物再定位概述	7
二、	類型及概述	8
(一)	新適應症／新療效	8
(二)	新劑型／新使用途徑	9
(三)	新組合／新複方	10
(四)	Geographic Repositioning	11
三、	動因	15
(一)	新藥研發時程拉長，獲利期縮減	15
(二)	全新新藥產出大不如前	15
(三)	NDA 新藥類別以藥物再定位相關產品占最大量	16
(四)	藥物再定位的法規誘因強	18
四、	KSF 及挑戰	20
(一)	藥物再定位的關鍵成功因素	20
(二)	藥物再定位的挑戰	20
第參章	藥物再定位之新適應症策略	23
一、	策略運用現況	23

二、關鍵成功因素動因及限制	24
(一) 選題方向	24
(二) 專業能力	25
(三) 專利布局	25
(四) 財務規劃	25
三、國外案例分析	26
(一) Corcept Therapeutics 公司的 Korlym®	26
(二) Aspreva 公司的 CellCept®	32
(三) Biovista Inc.的 COSS™ 平台	35
(四) Somaxon Pharmaceuticals 的 Silenor®	39
(五) Dynogen Pharmaceuticals 的 DPP225	44
第肆章 藥物再定位之新劑型策略	49
一、策略運用現況	49
二、關鍵成功因素動因及限制	51
(一) 關鍵成功因素	51
(二) 限制因素	54
三、案例分析	55
(一) Novartis 公司的長效貼劑 Exelon® patch	55
(二) Amgen 公司的長效 Neulasta®	58
(三) Pfizer 公司的 Exubera®	61
第伍章 藥物再定位之組合藥物策略	67
一、策略運用現況	67
二、關鍵成功因素動因及限制	68
(一) Avanir 公司的 Nuedexta®	69

(二) GSK 的 Jalyn®	75
(三) Bayer 的 Beyaz®	79
(四) Orexigen 的 Contrave®	85
第陸章 臺灣發展藥物再定位之機會及建議	91
一、國外案例關鍵因子歸結	91
二、臺灣案例探討	93
(一) 臺灣藥物再定位新適應症案例探討	93
(二) 臺灣藥物再定位新劑型案例探討	101
(三) 臺灣藥物再定位新組合藥案例探討	106
(四) 臺灣在藥物再定位之應用成熟度概況	108
三、臺灣發展藥物再定位之機會及建議	110
(一) 發展機會	110
(二) KSF 與可行性應用建議	116
參考文獻	118

表目錄

表 2-1-1	老藥新用成功案例	8
表 2-2-1	以數據資料為新適應症找新藥的研究方向	9
表 2-3-1	美國各類新藥審查比較	18
表 2-3-2	我國各類新藥審查比較	19
表 3-2-1	重要成功因素歸納	26
表 3-3-1	Roussel Uclaf 申請的 mifepristone 專利	27
表 3-3-2	已上市 mifepristone 藥品之適應症及藥品類型	28
表 3-3-3	臨床試驗中之 mifepristone 藥物	28
表 3-3-4	Corcept 授權的 mifepristone 相關專利	29
表 3-3-5	Corcept 有關 mifepristone 之美國專利	29
表 3-3-6	已上市 mycophenolate mofetil 藥品之適應症及藥品類型	33
表 3-3-7	橘皮書所列 CellCept® 專利	33
表 3-3-8	Aspreva 有關 mycophenolate mofetil 之美國專利	33
表 3-3-9	Biovista 公司之專利申請案	37
表 3-3-10	Silenor® 的重要專利	40
表 3-3-11	橘皮書所列 Silenor® 專利	41
表 3-3-12	Somaxon 與學名藥廠之訴訟	41
表 3-3-13	Somaxon 有關 doxepin hydrochloride 之專利	42
表 3-3-14	Dynogen 授權的 DPP225 相關專利	45
表 4-1-1	藥物傳輸技術的開發優勢及利益	50
表 4-2-1	新劑型開發的市場關鍵影響因素	51

表 4-3-1	Novartis 公司有關 Exelon [®] patch 之美國專利	56
表 4-3-2	Amgen 公司有關 Neulasta [®] 之美國專利	59
表 4-3-3	Pfizer 公司 Exubera [®] 產品銷售狀況	63
表 5-2-1	重要成功因素歸納	69
表 5-2-2	Nuedexta [®] 相關專利	71
表 5-2-3	Nuedexta [®] 於專利中揭露的組合配方	72
表 5-2-4	橘皮書所列 Nuedexta [®] 專利	73
表 5-2-5	Avavir 公司產品線	73
表 5-2-6	Jalyn [®] 相關重要專利	76
表 5-2-7	橘皮書所列 Jalyn [®] 專利	77
表 5-2-8	Bayer 之系列口服避孕藥	79
表 5-2-9	口服避孕藥之成份劑量及使用週期	80
表 5-2-10	Beyaz [®] 相關重要專利	81
表 5-2-11	Beyaz [®] 等產品於專利中揭露的組合配方	81
表 5-2-12	橘皮書所列 Beyaz [®] 相關專利	82
表 5-2-13	Beyaz [®] 和 Safyral [®] 有關的學名藥訴訟	83
表 5-2-14	Contrave [®] 的給藥方案	85
表 5-2-15	美國已上市減肥藥	86
表 5-2-16	Orexigen 有關 Contrave [®] 之美國專利	87
表 6-1-1	國外案例關鍵因子歸結表	91
表 6-2-1	AC-201 相關專利	95
表 6-2-2	已上市之 naltrexone 產品	98
表 6-2-3	橘皮書所列 Vivitrol [®] 專利	99

表 6-2-4	JKB-122 相關專利	100
表 6-2-5	OP014 相關專利	107
表 6-2-6	臺灣新適應症、新劑型、新組合藥、Geographic Repositioning 之現況總整	108
表 6-3-1	臺灣健保各類用藥排名	110
表 6-3-2	2013 年臺灣各類用藥排名	111
表 6-3-3	臺灣罕見疾病分類	113
表 6-3-4	各國罕見疾病藥物獎勵措施	113



圖目錄

圖 1-2-1	藥物再定位流程－藥物、疾病、基因之藥物篩選平台	3
圖 1-2-2	研究架構	5
圖 2-2-1	GSK 為因應在地消費者需求而開發之創新產品	12
圖 2-3-1	新藥研發上市時程	15
圖 2-3-2	2000～2013 年美國上市新藥數量統計圖	16
圖 2-3-3	2005～2014 年美國 NDA 新藥件數變化	17
圖 2-3-4	2001～2011 年美國 NDA 新藥各類別占比	17
圖 3-1-1	2005～2014 年美國 FDA 核准之新適應症新藥	24
圖 3-3-1	2012～2013 年 Korlym [®] 每季銷售額	31
圖 3-3-2	2005～2013 年 CellCept [®] 銷售額	34
圖 3-3-3	COSS TM 平台作用方式示意圖	36
圖 3-3-4	Biovista 公司內部產品線	38
圖 4-1-1	美國 FDA 核准 505(b2)新劑型、新配方及新製程件數	49
圖 4-2-1	新劑型延長產品市場生命週期	52
圖 4-3-1	Exelon [®] 及 Exelon [®] patch 的銷售額	57
圖 4-3-2	pegfilgrastim 的 N-PEGylation 結構組成	58
圖 4-3-3	Neupogen [®] 及 Neulasta [®] 的銷售比較	60
圖 5-1-1	2005～2014 年美國 FDA 核准之新組合新藥	67
圖 5-2-1	2011～2019 年 Nuedexta [®] 銷售額	74
圖 5-2-2	Avodart [®] 、Flomax [®] 及 Jalyn [®] 銷售額	78
圖 5-2-3	2000～2019 年 drospirenone/ethinyl estradiol 銷售額	84

圖 5-2-4	Contrave [®] 銷售額預估	89
圖 5-2-5	美國上市減肥藥全球市場趨勢	90
圖 6-2-1	Diacerein 結構式	93
圖 6-2-2	AC-201 於各適應症之作用機制	94
圖 6-2-3	naltrexone 結構式	97
圖 6-2-4	Vivitrol 全球銷售額	98
圖 6-2-5	2007~2013 年 Bokey [®] 的銷售額	102
圖 6-2-6	Lipo-Dox [®] 產品結構圖	104
圖 6-2-7	Lipo-Dox [®] 及 Adrib [®] 的銷售額比較	105
圖 6-2-8	Oxybutynin 結構式	106
圖 6-2-9	Clonidine 結構式	107
圖 6-2-10	臺灣在藥物再定位之應用成熟度	109

第壹章 緒論

一、研究動機與目的

新藥開發是整個生技醫藥產業的重要環節，亦是推動生技醫藥產業持續成長的重要創新力量，然而新藥開發具高風險、高報酬之特性，一個新藥的研發成功上市需經過漫長且投入龐大的藥動、藥效分析、動物實驗及臨床試驗等過程，一般新藥開發必需經過長達十年以上的開發時程，且需面對高失敗率。

藥物再定位（Drug Reposition）（以下內文將以藥物再定位稱之）以及老藥新用之模式具開發時程較短與投資風險較低之優點，甚至有機會超越原本藥物價值，創造更高報酬率，如威而剛（Viagra）原本投入 25 億美元的研發經費開發為心血管用藥，在臨床試驗結果不如預期，後以治療陽痿起死為生，並自 1998～2012 年間為 Pfizer 創造超過 48 億美元的亮眼銷售額。

目前約有 4,500 種疾病的致病原因被了解，但只有約 250 種有有效治療的方法，顯示這其中仍有很大的藥物開發空間，然而創新藥物研發越趨困難。因此可以看見醫藥大國－美國積極投入藥物再定位計畫，試圖從舊藥物尋找新的藥物開發機會，如美國國家衛生研究院（NIH）投資 2,000 萬美元與 Pfizer、AstraZeneca

第貳章 藥物再定位之動因及趨勢

一、藥物再定位概述

現有藥物的新適應症為最典型的藥物再定位，可能是在現有研發中藥物尋找新適應症，或是從上市藥物中篩選出新療效，為藥物再定位策略中風險較高、報酬也較高的類別。

新劑型策略通常指研發新的配方、新的劑型及新的使用途徑，可多元應用如控制釋放、延遲釋放、擴充釋放、及時釋放、持續釋放、目標釋放等應用；使用途徑包括口服、吸入、注射、經皮、經黏膜等技術，可增加產品使用便利性，增加療效，減少副作用，為增加產品附加價值的常用策略。

新組合之定義是由兩種或兩種以上活性成分組成，以增加藥物之療效及安全性或病人服藥之順從性。複方藥物可減少服藥量及服藥次數，增加病人服藥的順服性。缺點是醫生無法調整劑量，藥價未必更便宜。

Geographic Repositioning 目前並無一定論，但是有別於上述之技術面的藥物開發，而是以市場、商業、法規策略為主.....

第參章 藥物再定位之新適應症策略

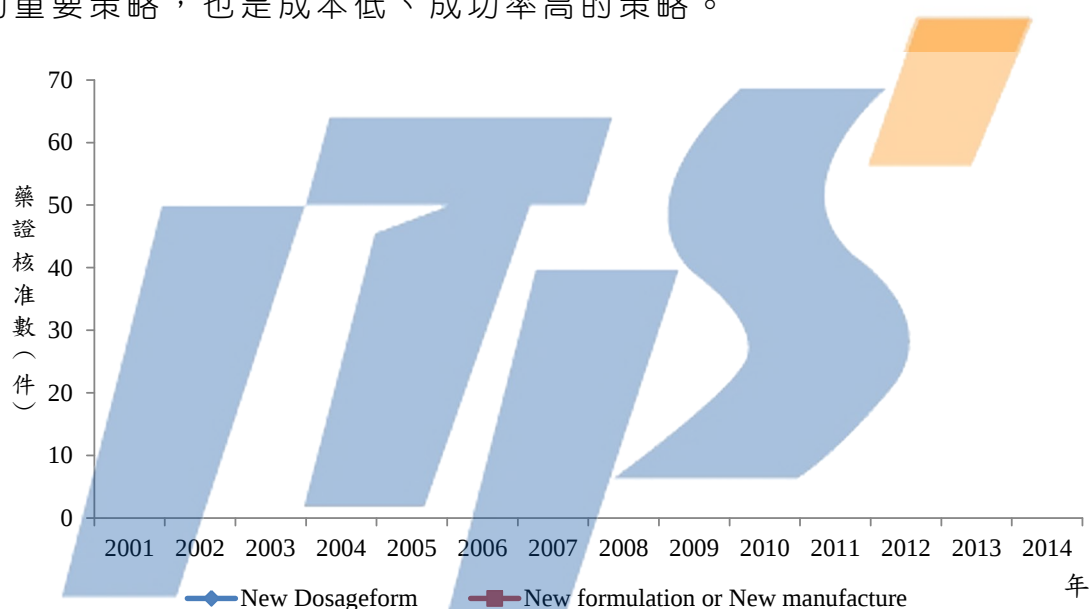
一、策略運用現況

現有藥物的新應用是最典型的藥物再定位，可能是為現有的藥物尋找新適應症，或為一適應症從現有藥物中篩選出有療效之藥物，是各種藥物再定位策略中風險最高、報酬也最高的。除了在臨床試驗過程中意外發現新的適應症外，許多公司與單位建立系統性篩選方式幫助藥物再定位進行。現有的系統性篩選方式並沒有一定的標準，有些選擇以高效（high-throughput）方法篩選上千種化合物，有些則偏好只針對少部分品質穩定的化合物進行篩選。通常找到現有藥物的新適應症可申請用途（method of use, MOU）專利，但若此藥物原來的組合物（composition of matter, COM）專利非開發新適應症者所擁有且仍有效，則必須與原專利擁有者合作或授權，或等待該專利到期再上市。即便原本的物質專利到期，也可能需面對藥品仿單標示外使用（off-label use）與學名藥的競爭。除了考量專利之外，許多公司更選擇具有特殊市場保護的藥物，如孤兒藥、小兒用藥，以取得額外的獨家銷售保護……

第肆章 藥物再定位之新劑型策略

一、策略運用現況

新劑新藥的開發需時約 10～15 年，費用高達 15 億美元，成功率僅萬分之一，而新劑型開發需時約 5～8 年，費用金 1,000～5,000 萬美元，成功率高風險低，且能增加產品附加價值，增加療效，減少副作用，增加使用方便性，研發風險比新藥低，很多新劑型產品主成分已知，安全性疑慮較低，研發投入時間較短，為較低風險藥物開發的重要策略，也是成本低、成功率高的策略。



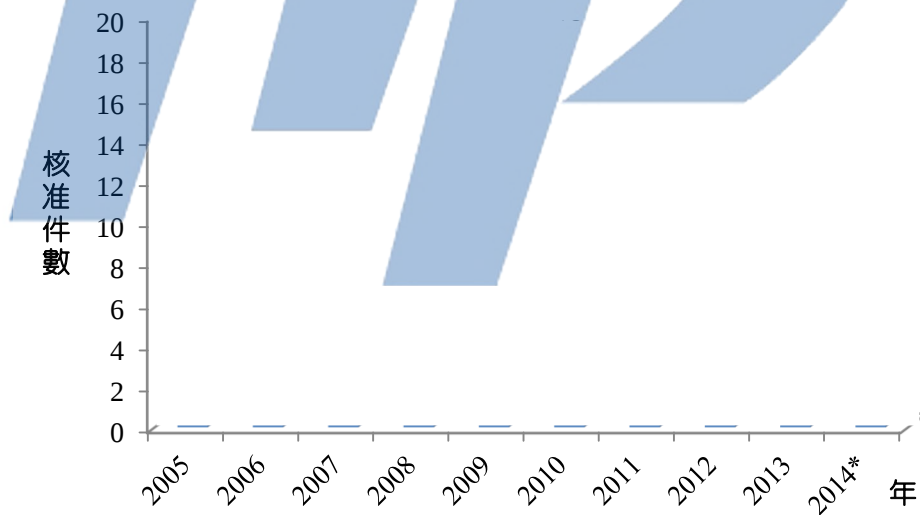
資料來源：FDA；DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 4-1-1 美國 FDA 核准 505(b2)新劑型、新配方及新製程件數

第伍章 藥物再定位之組合藥物策略

一、策略運用現況

藥物再定位的新組合藥物策略，是結合兩種或兩種以上的現有藥物，以增強對原有適應症之效果，或拓展新的適應症，藉以與其他產品做區隔。新組合藥物可申請組合物專利，但專利的保護力較弱，通常必需限縮各成份劑量及其比例，較難避免個別藥物合併使用的情形。若同時開發新的適應症，可以合併或另行申請用途專利，但藥品仿單標示外使用仍是一大挑戰。2005 年至 2014 年 9 月，美國 FDA 核准之新適應症新藥共有 145 件，2010 年達到近 10 年來的高峰，共核准 18 件，2011 年開始件數稍有下滑，但每年仍維持 6 件以上的核准數量（圖 5-1-1）。



註：2014 年統計至 9 月底止

資料來源：FDA；DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 5-1-1 2005～2014 年美國 FDA 核准之新組合新藥

第陸章 臺灣發展藥物再定位之機會及建議

一、國外案例關鍵因子歸結

歸結上述各藥物再定位策略之案例的發展關鍵因子如表 6-1-1。

表 6-1-1 國外案例關鍵因子歸結表

再定位策略／案例	KSF			可能面臨的挑戰
	平台技術	智慧財產權	商業策略	
新適應症／ Corcept Therapeutics 公司的 Korlym [®]		• 初期自學校技轉相關技術之智財權 • 自行進行專利布局	• 孤兒藥策略 • 典型的藥物再定位篩選方式	
新適應症／ Aspreva 公司的 CellCept [®]	• 具有全球獨特的狼瘡相關疾病臨床研究能力		• 孤兒藥策略 • 開發慢性疾病用藥	
新適應症／ Biovista Inc. 的 COSS TM 平台	• 具有獨特的臨床資料庫 COSSTM平台		• 先以平台服務創造營收後再開發自有產品	
新適應症／ Somaxon Pharmaceuticals 的 Silenor [®]				
長效貼劑／ Exelon patch				
長效針劑／ Neulasta				
吸入新劑型／ Exubera				
組合藥物／		• 自其他公司技	• 選擇已長期並	

《Drug reposition 成功關鍵因素及 我國廠商發展機會》

全本電子檔及各章節下載點數，請參考智網公告

電話 | 02-27326517

傳真 | 02-27329133

客服信箱 | itismembers@micmail.iii.org.tw

地址 | 10669 台北市敦化南路二段 216 號 19 樓

劃撥資訊 | 帳號：01677112

戶名：財團法人資訊工業策進會

匯款資訊 | 收款銀行：華南銀行—和平分行

(銀行代碼：008)

戶名：財團法人資訊工業策進會

收款帳號：98365050990013 (共 14 碼)

服務時間 | 星期一~星期五

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



如欲下載此本產業報告電子檔，

請至智網網站搜尋，即可扣點下載享有電子檔。

ITIS 智網：<http://www.itis.org.tw/>