

合一生技

掌握關鍵價值的新藥

富邦證券產業論壇

報告人：總經理 柯逢年

2011/12/14

合一的關鍵價值

- 糖尿病傷口癒合新藥臨床療效顯著
- 掌握「到手香」藥材供應與品質
- 掌握「到手香」主成份開發新藥專利
- 在利基上開發專利之特色植物新藥
- 「到手香」高藥用價值開發系列保健品

到手香系列新藥

- 一、 ON101 (糖尿病足部潰瘍)
- 二、 ON102 (類風濕性關節炎)
- 三、 ON128 (乾癬症)
- 四、 ON166 (牙周病)
- 五、 ON152 (癌症放療傷口潰瘍)

到手香核心新藥

ON101 (糖尿病足部潰瘍傷口癒合)

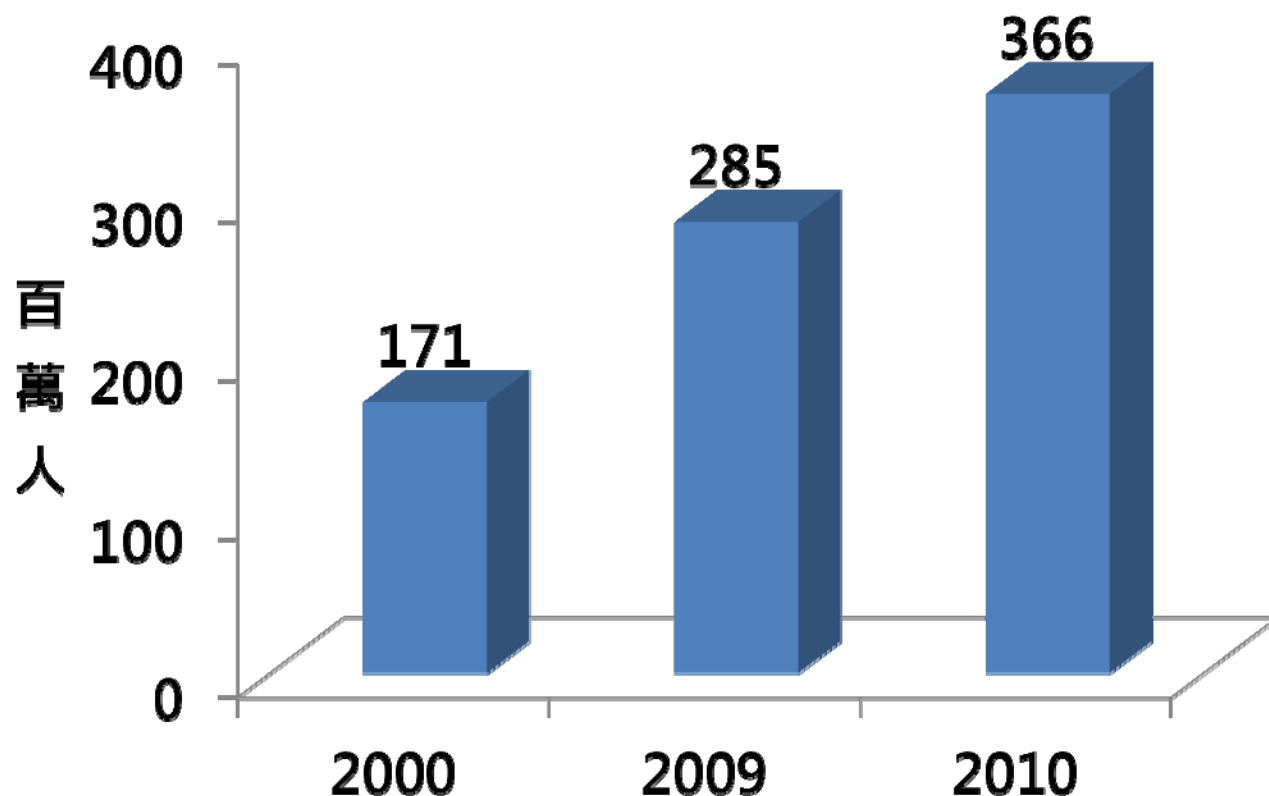
1. 建立到手香種植、萃取到產品製造的一貫化技術
2. 完成13項動物實驗證實活體療效
3. 通過美國FDA與衛生署第二期新藥臨床許可
4. 進行四項人體臨床，療效顯著
5. 核准進入新藥第三期人體臨床試驗

簡報大綱

- 糖尿病市場趨勢
- ON101糖尿病足部潰瘍新藥介紹
- ON101未來規劃及展望
- 其他新藥產品

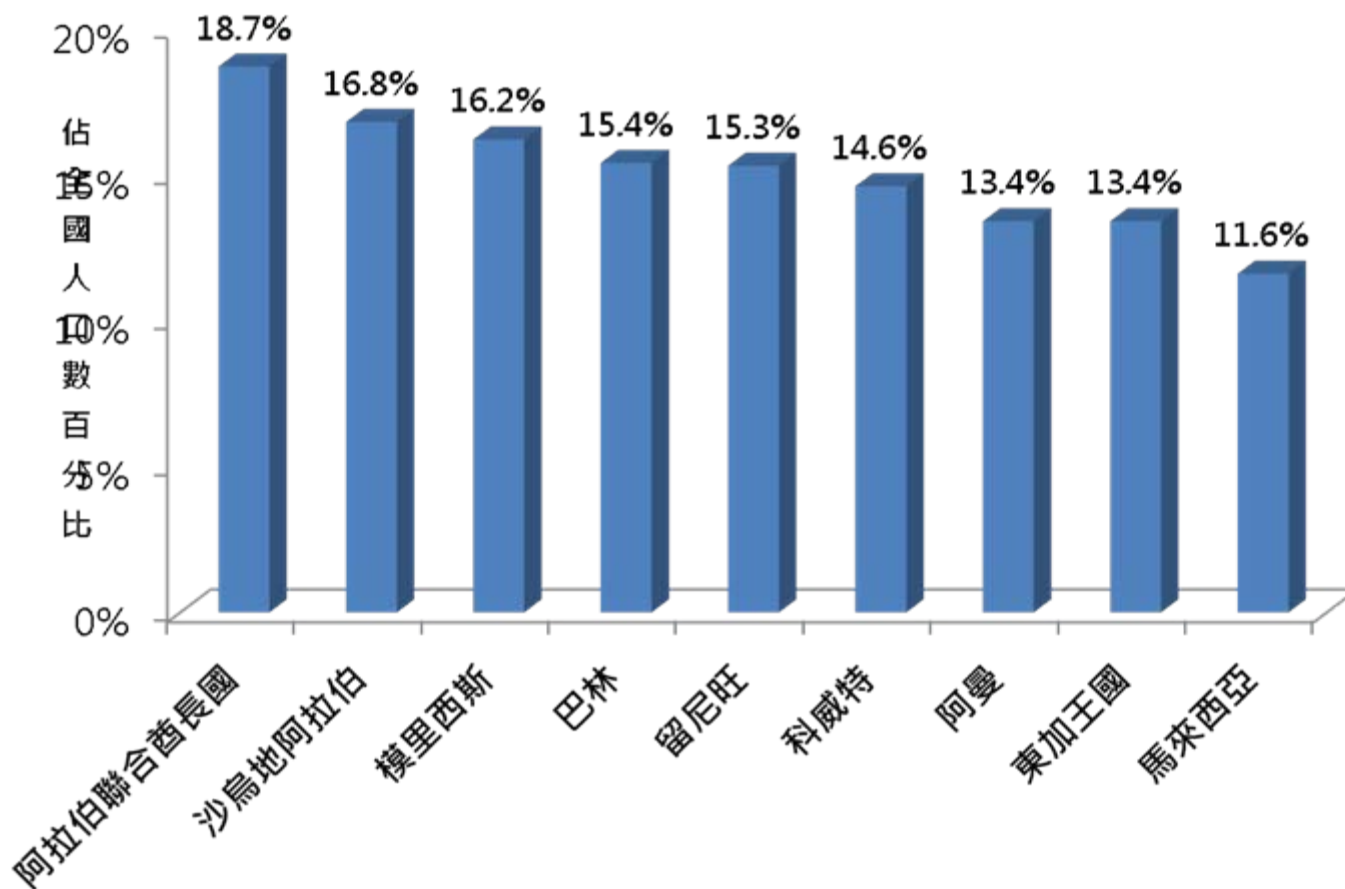
2010年全球糖尿病患高達3.66億人

臨床統計15%的糖尿病患會發生足部潰瘍



資料來源：WHO、International Diabetes Federation (IDF) 2009 與 The Lancet, Jun 2011

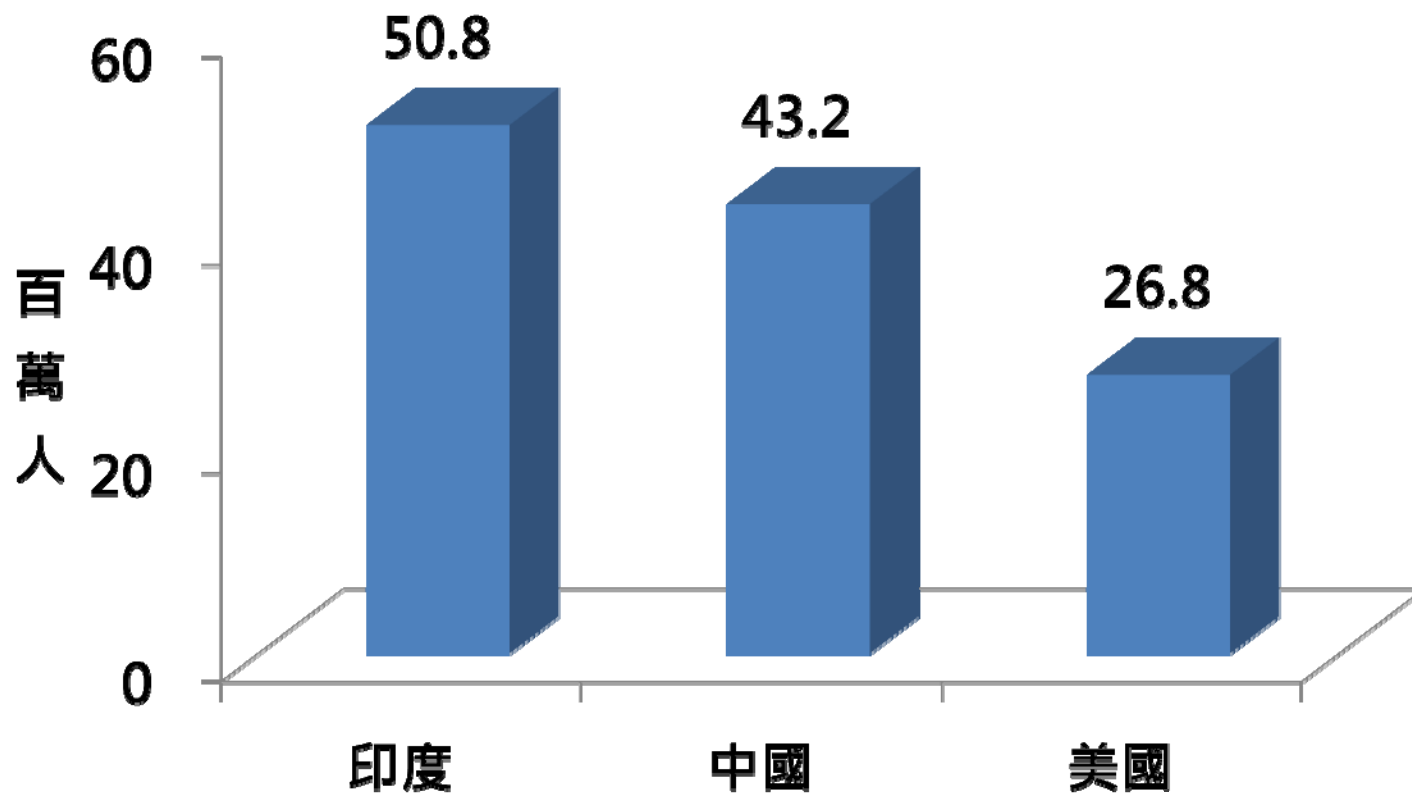
糖尿病高罹患率國家(10%以上)



資料來源：International Diabetes Federation (IDF) 2009

糖尿病人數前三名國家

(印度、中國實際數一倍以上)



資料來源：International Diabetes Federation (IDF) 2009

糖尿病慢性足部潰瘍

截肢是唯一的宿命？

■神經病變

缺乏痛覺易受傷

■血管阻塞

受傷部位難癒合

■容易感染

侵犯深部肌腱、骨骼



■截肢後3-5年內約32-61%的病人另一肢須截肢

ON101

糖尿病足部潰瘍新藥

**2011年10月31日獲得
衛生署核准進行
第三期人體臨床試驗**

ON101 藥理試驗

13項動物實驗證實療效

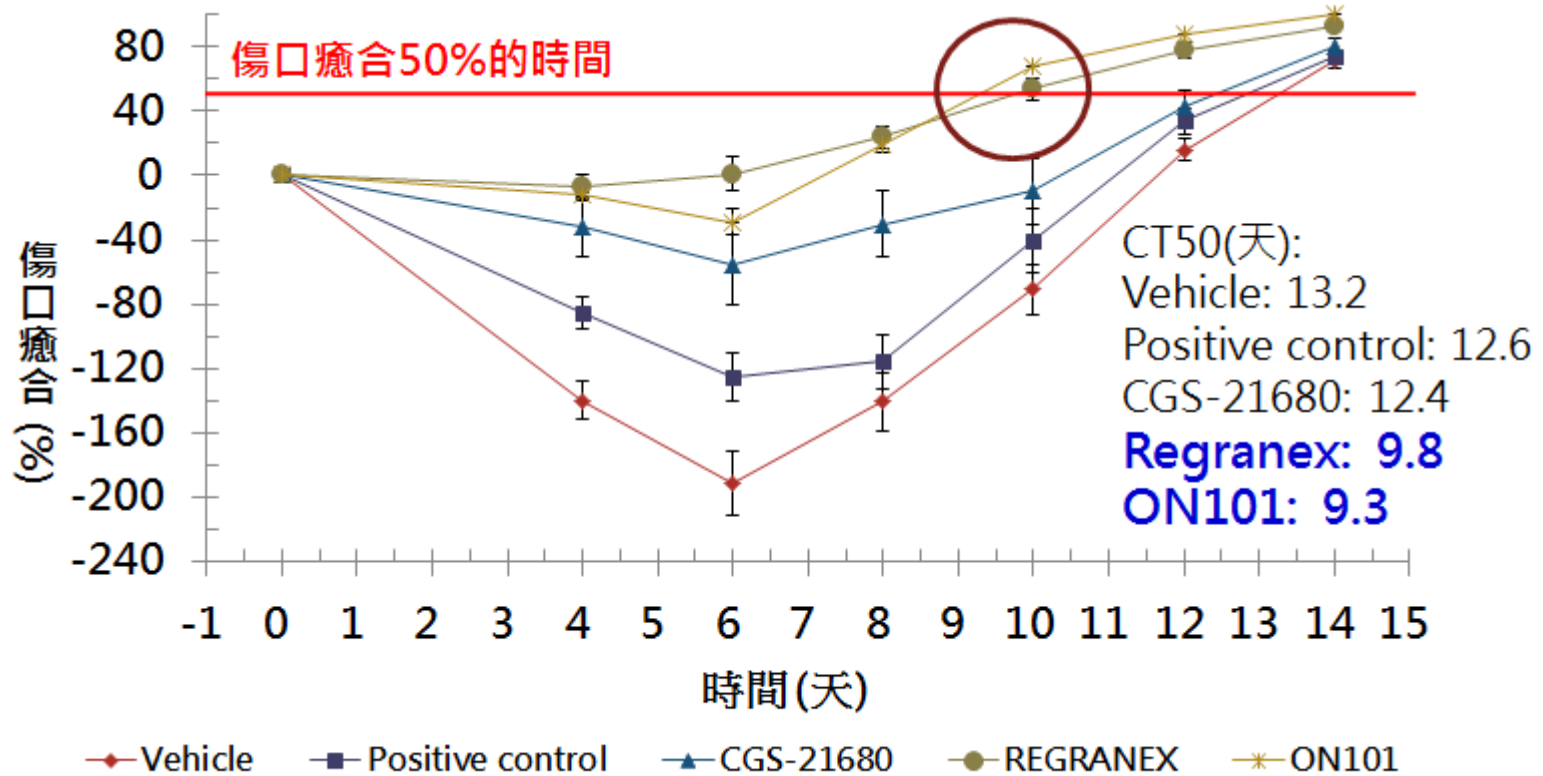
- 到手香藥材粗萃物與其餾分對糖尿病傷口癒合之效用
- 治療糖尿病傷口之到手香藥材餾分最佳劑量
- ON101與Regranex、CGS-21680等藥物於糖尿病傷口癒合療效比較
- ON101治療糖尿病傷口之有效劑量反應
- 大規模生產ON101藥物批次治療糖尿病鼠傷口癒合
- ON101治療後之糖尿病傷口組織膠原蛋白含量與病理切片研究
- ON101治療STZ誘發的糖尿病豬之傷口癒合效用

ON101促進皮膚組織修復

糖尿病鼠傷口癒合組織切片研究顯示，
ON101 具有以下促進傷口癒合之功效

- 顯著減少發炎反應
- 顯著增加表皮組織上皮化
- 顯著促進膠原蛋白生成的能力
- 顯著減少傷口肉芽組織的生成

ON101 vs Regranex



動物實驗顯示ON101療效
與生長因子藥物Regranex相當

Regranex之安全疑慮

美國 FDA 於 2008 年 6 月發佈

Regranex對癌症患者會增加五倍致死風險



U.S. Food and Drug Administration



[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#) | [FDA Centennial](#)

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
June 6, 2008

Media Inquiries:
Rita Chappelle, (301) 827-6242
Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA Announces New Labeling Changes for Regranex *Product to carry boxed warning*

The U.S. Food and Drug Administration today announced the addition of a boxed warning to the label of Regranex Gel 0.01% (becaplermin) to address the increased risk of cancer mortality in patients who use 3 or more tubes of the product. Regranex is a topical cream indicated for the treatment of leg and foot ulcers that are not healing in diabetic patients.

The WARNINGS section of the product has been updated to include a BOXED WARNING and a description of the epidemiologic data that is the basis for the revised label. These data come from a retrospective study that compared cancer incidence and cancer mortality among 1,622 patients exposed to Regranex to 2,809 otherwise similar patients who were not exposed. The results were consistent with no overall increase in cancer incidence among the patients exposed to Regranex. However, there was a five-fold increased risk of cancer mortality in the group exposed to three or more tubes of Regranex.

Regranex僅於全球17國核准上市，台灣未上市

ON101安全性試驗

- 大鼠口服急性毒性試驗
- 大鼠28天口服重複劑量（亞急性）毒性試驗
- 基因毒性試驗
- 皮膚過敏性試驗
- 皮膚刺激性試驗
- 兔子90天局部重複劑量毒性試驗

**ON101經符合GLP規範實驗室執行之
安全性試驗，證明其具有高度安全性**

兔子90天局部重複劑量毒性試驗

- 無臨床徵狀、無試驗動物死亡。
- 各組間試驗動物體重與食物消耗量並無顯著差異
- 無與試驗物質有關之眼睛檢查、尿液、血液與血清生化值毒性反應。
- 病理組織切片結果顯示，ON101在13週連續投與下，對局部傷口、皮膚與全身組織器官並未有與試驗物質有關之變化，且在停藥四週後，亦未見任何延遲性毒性現象。
- **NOAEL** (未引起任何不良反應劑量): 臨床使使用的十倍劑量下，未見任何毒性反應

ON101 的競爭優勢

項目	ON101	Regranex
藥 效	動物試驗顯示兩者藥效相當	動物試驗顯示兩者藥效相當
安全性	安全	增加五倍癌症致死率
安定性	室溫貯存	4°C貯存
方便性	可隨身攜帶	不方便攜帶
價 格	預估 USD20- 30 / 15g	USD 700 / 15g
成 本	成本低廉	生長因子屬蛋白藥物， 製造成本高

全球傷口癒合臨床中藥物

試驗藥物	臨床試驗	藥物分類	開發公司
Doxycycline	II	Chemical	Nanotherapeutics, Inc.
Atorvastatin	II	Chemical	Asker & Baerum Hospital
Soluble b-Glucan (SBG)	III	Chemical	Biotec Pharmacon ASA
Nitric oxide releasing patch	III	Chemical	Fundacion Cardiovascular de Colombia
FGF-1 141	I	Protein	Phage Biotechnology
Biochaperone PDGF-BB	I/II	Protein	Virchow Group
GAM501 (Ad5PDGF-B/Bovine Type I Collagen)	II	Protein	Tissue Repair Company
DSC127 (Angiotensin analog)	II	Peptide	US Biotest, Inc.
MEBO Wound Ointment ¹	II	Herb mixture	Skingenix, Inc.
Bellis perennis (雛菊) and Staphysagria (飛燕草) ²	II/III	Herb mixture	Shaare Zedek Medical Center

¹ 含有七個中草藥成分，品管困難，且已無專利保護

² 針對產婦剖腹產後傷口修復

ON101

糖尿病足部潰瘍新藥



台大醫院與中醫大附醫分別
進行三項ON101對糖尿病
患足部潰瘍之臨床效果評估

美國FDA**第二期**新
藥人體臨床試驗許
可(grade 1 ; 美國
FDA許可號79526)

衛生署**第二期**新藥
人體臨床試驗許可
(grade 1 ; 衛署藥
字0970303615號)

ON101二期臨床試驗

美國FDA第二期臨床試驗

- 試驗名稱： WH-1(ON101)針對慢性糖尿病患足部潰瘍之第二期、安慰劑控制之臨床評估
- 試驗目的： 評估用於治療糖尿病足潰瘍，以安慰劑為對照組，於**12週**臨床療程中對於傷口癒合的療效與安全性
- 試驗設計： 多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗

適應症： 治療慢性糖尿病足Grade I潰瘍

主要評估指標： 在12週內潰瘍完全癒合

次要評估指標： 潰瘍癒合之時間、潰瘍癒合一半之時間、潰瘍癒合之速率、潰瘍面積與試驗基準值比較、潰瘍面積之變化百分比、不良反應等安全性資訊

樣本數： 40例（WH-1組：30例；安慰劑對照組：10例）

試驗期間： 12週治療期及12週追蹤期

ON101二期臨床試驗

臨床試驗地點	6 家試驗執行場所	
	01：台北榮民總醫院 03：林口長庚紀念醫院 05：署立台中醫院	02：三軍總醫院 04：中山醫大附設醫院 06：嘉義長庚紀念醫院
預計完成試驗人數/進入隨機分組人數(Randomized)	40 / (50)	
第一位受試者進入隨機分組	2008.12	
完成受試者招募 (納入最後一位受試者)	2010.12	
完成臨床試驗收案 (完成最後一位受試者返診)	2011.06	
完成臨床試驗資料彙集	2011.06	
完成臨床試驗報告	2011.10	

ON101二期臨床試驗結果

ON101 用於慢性糖尿病潰瘍傷口，其完全癒合之療效顯著，與現有 FDA核可之標準用藥 (Regranex) 之療效相當

項目	結果
完全癒合百分比(%)...受試者30人，完全癒合15人	50.0
完全癒合所需時間 (天)	78
一半以上癒合率 (%)	83.3
癒合一半所需時間(天)	18.5
潰瘍面積的變化(cm ²)	-4.14
潰瘍面積減少的比率(%)	76.3

ON101二期臨床試驗結果

ON101 使用於糖尿病潰瘍傷口 具有高度安全性

嚴重程度	ON101 N = 30	Placebo N = 11	<i>p</i> -value
所有不良反應	18 (60.0%)	7 (63.6%)	1.0000
輕微不良反應	16 (53.3%)	4 (36.4%)	
中度不良反應	2 (6.7%)	3 (27.3%)	
嚴重不良反應	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Regranex臨床試驗結果

Regranex治療20週最佳的完全癒合比率為50%

試驗編號	試驗設計	組別	受試人數	完全癒合比率
90-22120-F 第二期 安全性/有效性	隨機雙盲；一天一次；使用 20週 ；傷口面積 1-100 cm²	Vehicle Control Regranex 30 ug/g	51 67	25% 48%
90-22120-K 第三期 安全性/有效性	隨機雙盲；一天一次；使用 20週 ；傷口面積 1-40 cm²	Vehicle Control Regranex 30 ug/g Regranex 100 ug/g	127 132 124	35% 36% 50%
PDGF-DBFT-001 第二期 有效性	第三方盲性, ；一天一次；使用 20週 ；傷口面積 1-10 cm²	Standard Care Vehicle Control Regranex 100 ug/g	68 70 34	22% 36% 44%
PDGF-DBFT-002 第三期 藥物經濟/生活品質	第三方盲性；一天一次；使用 20週 ；傷口面積 1-40 cm²	Regranex 100 ug/g Standard Care	128 122	36% 32%
90-22120-M 第二期 有效劑量	隨機、第三方盲性；一天一次；使 用28天 ；傷口面積 3-15 cm²	Vehicle Control Regranex 30 ug/g Regranex 100 ug/g Regranex 300 ug/g	21 19 19 18	5% 11% 11% 0%
PDGF-WFA-001 第一期安全性	隨機雙盲	Vehicle Control Regranex 100 ug/g	3 3	

ON101新藥開發時程

2014年申請NDA與上市

項目	ON101
適應症	糖尿病患足部潰瘍
研發進度	第二期人體臨床試驗
二期人體臨床試驗完成	2011年Q2
三期人體臨床試驗TFDA核准執行	2011年Q4
三期人體臨床試驗US FDA送件申請	2012年Q1
三期人體臨床試驗於中國、印度、馬來西亞、中東各國送件申請	2012年Q2
NDA 申請與上市	2014年

ON101世界性糖尿病新藥

• ON101潛在市場值與營業額預估

項目	印度	中國	美國	海灣五國	巴基斯坦	日本	印尼	馬來西亞
糖尿病人數 (萬人)	5,080	4,320	2,680	754	710	710	700	333
傷口潰瘍人數 (萬人)	762	648	402	113	107	107	105	50
使用病人數 (萬人)	76	65	40	11	11	11	11	5
使用量/治療 (萬條)	914	778	482	136	128	128	128	60
營業額 (美金萬元)	18,288	15,552	9,648	2,714	2,556	2,556	2,520	1,198
營業額 (台幣萬元)	548,640	466,560	289,440	81,422	76,680	76,680	75,600	35,954

ON101潛在使用病人數是以**10%**市場滲透率保守計算之；使用量是以每次療程12週，每週使用一條估算；售價是以每條(15公克)美金20元估算

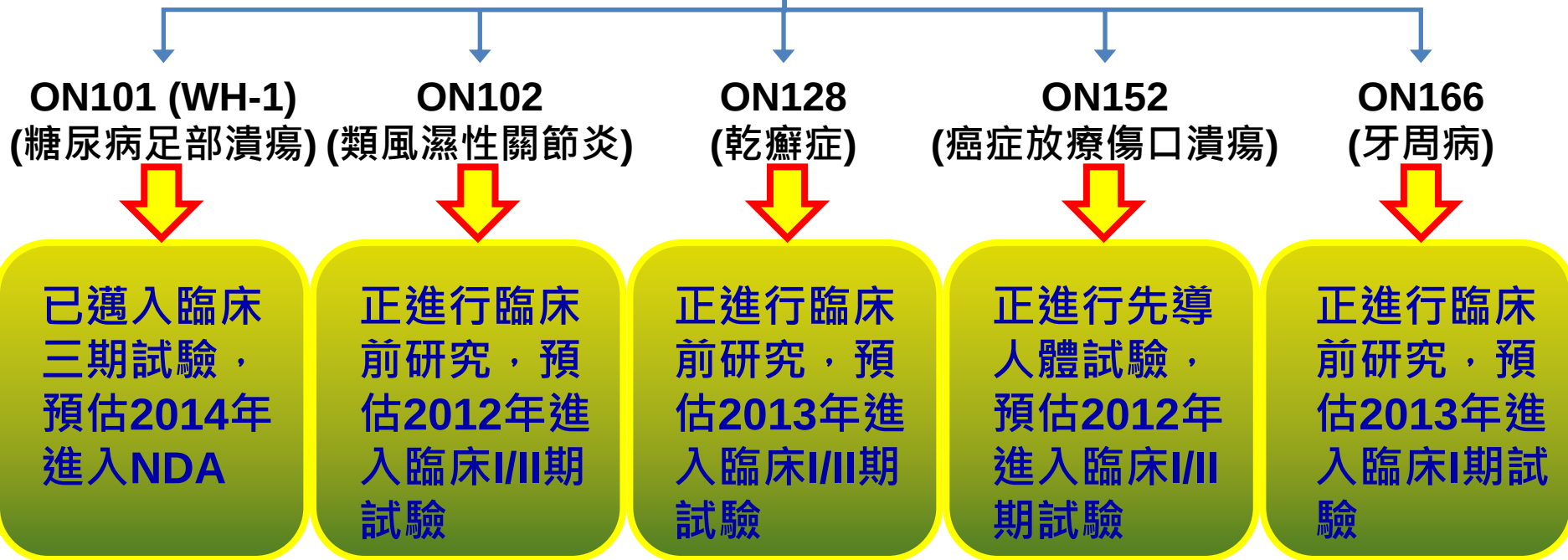
- 合一生技自行負責大中華市場的生產與行銷
- 歐洲與北美市場授權大藥廠，負責臨床三期與行銷。合一生技負責生產，收取授權金、達成金與權利金
- 海灣五國、印度與巴基斯坦、馬來西亞和/或印尼等地區市場分別授權當地藥廠，負責臨床三期與行銷。合一生技負責生產，收取授權金、達成金與權利金

ON101未來規劃與展望

- 2013年第二季完成106例期中分析，效果良好時提前提出新藥許可(NDA)申請
- 授權國際大藥廠，共同執行歐、美三期臨床試驗，儘速取得技術授權金及未來上市權利金，跨足國際新藥市場
- 藉由ECFA的簽訂，推動「兩岸臨床試驗合作交流」，將美國FDA核准的臨床試驗直接至中國執行，快速進入中國市場
- 其他國家、地區市場分別授權當地藥廠，負責臨床三期與行銷，收取技術授權金及未來上市權利金

到手香系列新藥開發

產品 (適應症)



特色植物新藥

ON301牛樟芝純化專利成份



- 分離純化自牛樟芝菌絲體之單一化合物
- 對肝癌(HepG2、Huh7、Hep3B)、非雌激素依賴型乳癌(MB-231)及肺癌(A549)具顯著抑制作用
- 已建立發酵量產製程與活性成分純化分離技術
- 已申請台灣、美國、日本、中國、歐盟等多國專利
- 牛樟芝為台灣特有種，相關研發領先全球，具護肝與肝癌治療作用，

合一牛樟芝肝癌功效

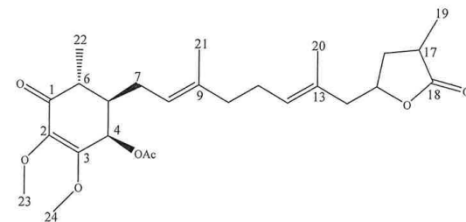
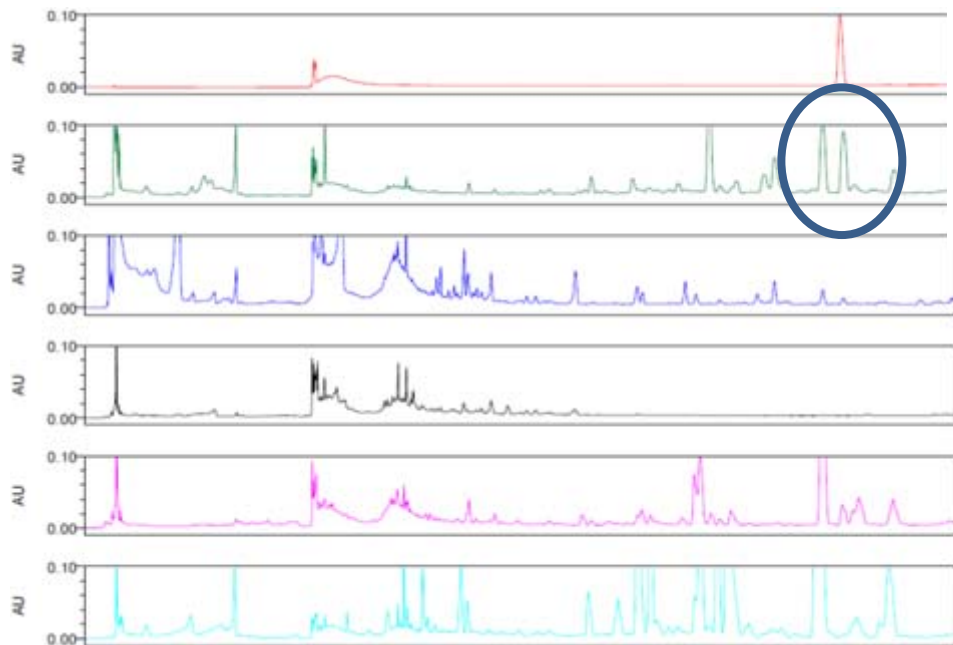
4-AAQB 抗癌
活性標準品
合一ON301

市售品 1

市售品 2

市售品 3

市售品 4



唯有合一ON301具有4-AAQB抗癌活性成份

樣品	IC ₅₀ (μM)				
	肝癌			乳癌 (MB-231)	肺癌 (A549)
	HepG2	Huh7	Hep3B		
5-FU	4.4			9	12
Doxorubicin	0.16			0.38	0.1 ₃₀
ON301	0.21	0.8	18	0.82	5.6

合一牛樟芝

顯著改善 CCl_4 誘發之肝損傷

■顯著降低

天門冬氨酸轉氨酶 (AST)、丙氨酸轉氨酶 (ALT)、
三酸甘油脂 (TG)、總膽固醇(TC)、羥基脯胺酸
(hydroxyproline)、肝中脂質過氧化

■顯著增加

抗氧化酵素過氧化氫酶 (Catalase)、超氧化物歧化酶
(SOD)、穀(谷)胱甘肽 (GSH)及谷胱甘肽過氧化物酶
(GSH-Px)的活性

■顯著改善

肝臟空泡化變性

合一牛樟芝

保肝功效顯著優於市售牛樟芝產品
每日劑量遠低於現有市售產品

AST (U/L)						
組別	劑量 (mg/kg/day)	第 0 週	第 2 週	第 4 週	第 7 週	第 9 週
正常組	—	237.8 ± 23.7 ^a	229.9 ± 28.1 ^{ab}	208.0 ± 31.8 ^a	212.3 ± 24.0 ^a	192.4 ± 11.6 ^a
低劑量組	103.3	232.0 ± 18.6 ^a	256.8 ± 18.3 ^{bc}	644.1 ± 162.6 ^b	1117.2 ± 266.8 ^d	954.9 ± 340.7 ^b
中劑量組	310.0	222.8 ± 14.5 ^a	258.1 ± 35.2 ^{bc}	584.3 ± 116.7 ^b	984.9 ± 297.6 ^d	942.1 ± 303.1 ^b
高劑量組	930.0	227.4 ± 19.4 ^a	253.4 ± 28.2 ^{ab}	581.0 ± 176.5 ^b	875.9 ± 222.1 ^d	868.8 ± 248.2 ^b
負對照組	—	234.2 ± 26.4 ^a	284.7 ± 48.9 ^c	817.8 ± 153.8 ^c	1796.8 ± 409.9 ^c	1825.4 ± 345.7 ^c
正對照組	200	240.2 ± 26.0 ^a	226.5 ± 38.1 ^a	546.2 ± 140.5 ^b	630.8 ± 265.5 ^b	952.5 ± 232.4 ^b

合一的關鍵價值

- 糖尿病傷口癒合新藥臨床療效顯著
- 掌握「藥材」供應與品質
- 掌握「藥材」主成份開發新藥專利
- 在利基上開發專利之特色植物新藥
- 「藥材」高藥用價值開發系列保健品

未來展望

- ON101糖尿病足部慢性潰瘍新藥完成三期臨床上市，並透過國際授權及合作，創造營收與價值，進而連結國際製藥大廠
- 保健產品開發上市與授權，獲取短期之收益並支持新藥研發
- 完整建構新藥產品線，以創造中、長期營收效益



合一生技 · 關懷生命