



台灣浩鼎生技 共同擬訂會議簡報

103年2月20日



簡報大綱



柯文謙 教授

困難梭狀桿菌感染現況

- 國際及台灣流行病學分析
- 難治病例



許友恭 博士

鼎腹欣DIFICID國際開發經驗

- DIFICID的發現
- 臨床開發的困難
- 順利取得歐美台藥證





台灣困難梭狀桿菌感染臨床診斷及治療專家

高雄醫學大學 醫學系畢業
感染症臨床研究經驗逾二十年
學術著作 >250篇

擔任以下學術期刊編輯：
微生物免疫及感染症雜誌 (JMII) 執行編輯
感染管制雜誌編輯

柯文謙 教授

成大醫院 感染科主任
成大醫學院 醫學系教授

目前其他職務：
成大醫院臨床試驗中心主任
成大醫院感染管制中心副主任
行政院衛生署傳染病防治醫療網南區副指揮官



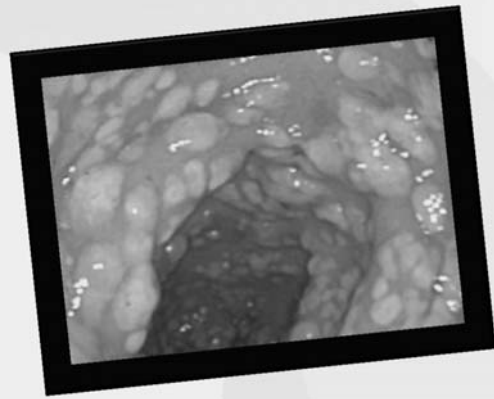
世界及台灣困難梭狀桿菌感染現狀



困難梭狀桿菌感染

疾病資訊

- 格蘭氏陰性厭氧產孢菌
- 困難梭菌增生會在體內產生毒素，症狀包含腹瀉、偽膜性結腸炎、毒性巨腸症、敗血症，甚至死亡
- 好發於接受抗生素治療病人及免疫低下病人族群(如65歲以上老年人、癌症化療病人)等



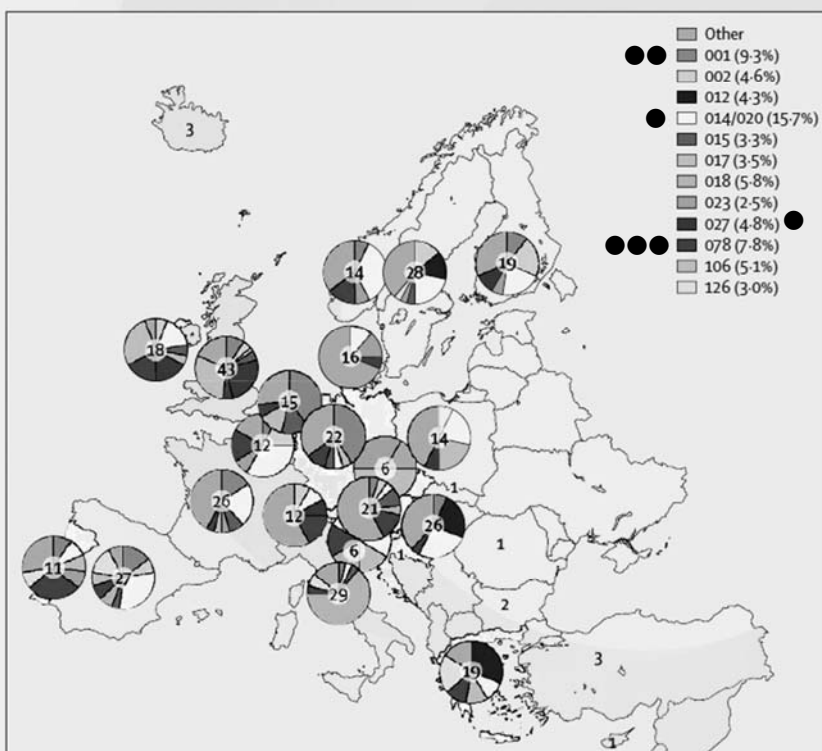
醫療需求

- 近十年來歐美日等地發生大規模流行。美國十年來約有220萬例困難梭菌相關腹瀉住院病例，死亡率高達7%¹
- 困難梭菌是腸胃道炎症相關死亡的主要原因²



1 Daniel et al, ICAAC (2013); 2 Hall AJ, et al. Clin Infect Dis (2012)

34個歐洲國家 389株困難梭狀桿菌 PCR ribotype 分布: 2008年11月



研究結果

• 困難梭狀桿菌感染加權平均發生率: 41/100,000 病人-日/ 醫院

• 65歲以上、PCR-ribotype 018或056型感染，與伴隨併發症的疾病結果顯著相關

Lancet 2011;377:63-73



西班牙醫院低估困難梭狀桿菌感染

研究方法

全國在同一天，收集所有未成型糞便檢體，不論採檢原因，於參與研究的系列實驗室做困難梭狀桿菌培養

樣本

從118個實驗室(比例上占西班牙人口75.4%)，共730位病人(2歲以上)，採集807個檢體

結果

- 院內困難梭狀桿菌感染估計: 2.4 例/1,000 住院病人 或 38/100,000 病人-日
- 2/3 病例未被診斷，或遭到誤診，其主因為不敏銳的診斷測試(19.0%) 或缺乏臨床懷疑及採檢(47.6%; 多為年輕人或非住院病人)

對任何未成型糞便檢體做微生物診斷時
都應同時做困難梭狀桿菌毒素測試



Clin Microbiol Infect 2012 ;18:E204-13

台灣住院病人困難梭狀桿菌感染發生率 臺大醫院^{1,3}/成大醫院²/衛福部南醫⁴

科別	病例數	病例%	病例/100,000 病人日 (NTUH ¹ / NCKUH ² / NTUH ³ /DOH ⁴)
ICU	23	22.1	110.6 / 790
腫瘤科	29	33.7	66.7 / 42
感染科	10	11.6	105.0 / 18
腎臟科	8	9.3	59.4
腸胃科	6	7.0	25.1
其他	10	11.6	12.0
合計	6/86/100/14		101.2/42.6/45/42.4 (3.4 /29.0 cases per 1,000 discharges)

*新加坡一大型教學醫院於2003年統計數據為**53.8** 病例/100,000 病人日
- Pathology 2007;39:438-42

台灣困難梭狀桿菌感染發生率不亞於其他國家



J Microbiol Immunol Infect 2006;39(3):242-8¹; 2010;43:119-25²; 2012;45:287-95³
PLoS One 2013 ;8(7):e69577⁴

台灣南部醫學中心的困難梭狀桿菌感染情形

樣本

2007年一月至2008年三月，共86例困難梭狀桿菌感染

治療

- 83 (96.5%)位病人以metronidazole開始治療
 - 3名病人因病程自限，故無治療
 - 共31 (36.4%)例持續腹瀉 (≥ 7 天)，尤常見於血液透析病人
 - 9 (10.5%)例病人接受口服萬古黴素vancomycin 替代治療

結果

- 7 (8.1%) 位病人復發
- 30日死亡率: 23.3%
- 治療後，3位病人糞便檢體發現抗萬古黴素腸球菌 (VRE) 增生



J Microbiol Immunol Infect 2010;43:119-25

廠商來文說明
Unpublished Data
數據尚未發表
為保護研究成果
暫不公開

廠商來文說明
Unpublished Data
數據尚未發表
為保護研究成果
暫不公開



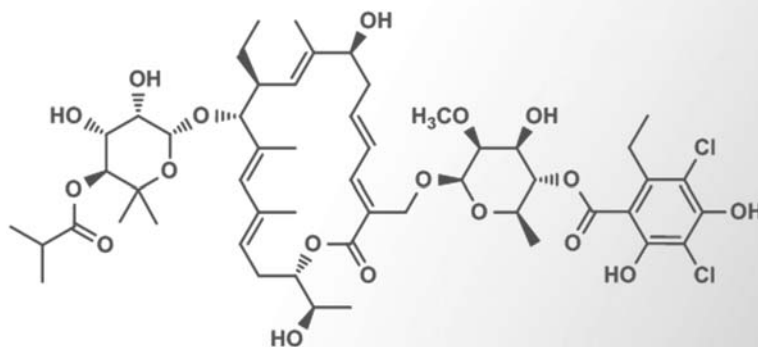
許友恭 博士
台灣浩鼎副董事長

國立成功大學化學系學士
國立台灣大學化學系碩士
美國匹茲堡大學有機化學博士
麻省理工學院(MIT)博士後研究

從事藥物研發逾30年，曾先後服務於：
阿斯特捷利康 AstraZeneca
亞培 Abbott Laboratories
Cubist Pharmaceuticals
Optimer Pharmaceuticals

擁有50件以上共同發明專利，發表30篇
以上著作。

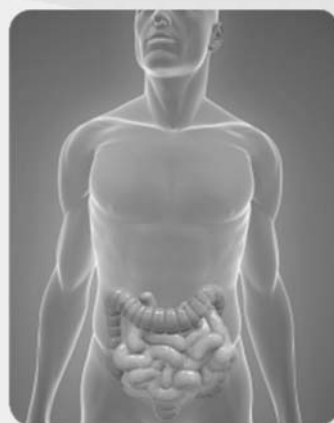
DIFICID 的發現 (1970-1988)



- 亞培大藥廠的天然物篩選計畫
- DIFICID被發現具有對困難梭狀桿菌 (*C. difficile*)的專一、強效、持久的殺菌特性
- 由於市場不大，亞培終止計畫
- Optimer 與亞培交涉，獲得自由使用權

OBI
PHARMA

DIFICID - 困難梭菌相關腹瀉最佳療法



創新機轉

殺菌作用強
集中分佈在患處

專一殺菌
不影響腸胃菌叢

無交互抗性
VRE 大幅降低

OBI
PHARMA

臨床迫切需求 DIFICID獲快速核准

- 歐美近年來多次爆發困難梭菌感染大規模流行
- DIFICID獲選為FDA快速處理案件
 - 唯一獲選的抗微生物感染藥物
- 臨床試驗結果發表於世界頂尖期刊
 - 新英格蘭醫學期刊 New England Journal of Medicine
 - 刺絡針Lancet Infectious Disease
- FDA藥物諮詢委員會無異議全數通過DIFICID
- 獲美國醫療保險和補助服務中心(CMS) 新科技補助藥品費之最高額 & 歐洲多國衛生保險單位給付



將國際新藥開發經驗回饋台灣

1998

台灣人在美創辦Optimer Pharmaceuticals

2002

Optimer來台成立子公司台灣浩鼎，計劃在台灣進行DIFICID 臨床試驗

- 臨床一二期試驗 - 由於當時環境不成熟無法進行
- ✓ 台灣流行病學研究
- ✓ 藥品製程開發(發酵、菌株培養) - 祥德
- ✓ 臨床一、二期藥物生產 - 中化
- 臨床三期藥物生產 - 因資金籌措困難不得不犧牲生產權

2012

台灣領先亞太各國，與歐洲及加拿大同步申請藥證

2014

DIFICID 獲得健保給付，嘉惠台灣病人



DIFICID/DIFICLIR 於世界各地之價格

國家	每錠價格	每療程價格	台幣價格
美國	4,981	USD 3360	99,624
英國	3,138	GBP 1350	62,761
荷蘭	3,107	EUR 1620	62,143
捷克	2,927	EUR 1526	58,537
西班牙	2,877	EUR 1500	57,540
法國	-	自由定價	-
德國	-	G-BA核准	-
瑞典	2877	EUR 1500	57,540
奧地利	2877	EUR 1500	57,540
丹麥	2881	EUR 1502	57,617
匈牙利	2877	EUR 1500	57,540
冰島	3706	EUR 1932	74,112
挪威	2944	EUR 1535	58,883
葡萄牙	3099	EUR 1616	61,990
斯洛維尼亞	2921	EUR 1523	58,422

資料來源：

匯率—健保署公告「102年7月~9月收文案件匯率參考值」

包裝規格—2 Blister packs (10 tablets/pack) 或 1 Bottle (20 tablets/bottle)

各國藥價—美國 Red Book, 英國 NHS, 荷蘭 National Pharmacy Pricelist, 捷克 State Institute for Drug Control, 西班牙 Pharmacist Official College General Council, 法國 ASMR, 德國 Federal Joint Committee (G-BA), Optimer Pharma.

