

# 藥品研發

日期：2011 年 經濟部技術處 產業技術白皮書

出處：產業篇 標題肆

主題分類：民生福祉領域 第三章

=====

## 文章內容

### 一、類新藥開發技術

#### (一) 標靶藥物研發及技術平台開發技術

##### 1. 技術研發目標

隨著人口老化和新型醫療需求浮現，製藥產業的市場需求高，成長迅速，其中又以新藥研發的價值最高、競爭也最烈。雖然國內學研界已累積相當新藥研發能量，但在產業價值鏈上仍有不足，無法將上游創新研發順利導入下游臨床研究。因此為補足製藥產業價值鏈缺口，本技術項目擬針對台灣好發疾病，以標靶肝癌(HCC, Hepatocellular Carcinoma)藥物、植入型腫瘤標的奈米微胞藥物以及細胞標定與體內追蹤奈米顯影劑(Contrast Agent)等三類型藥物為載具，整合包括藥物設計、合成、體外活性篩選、動物活性評估、藥動分析、毒性測試、新劑型(New Formulation)開發、藥物傳輸、追蹤顯影等研發能量，支援產業界研發，活絡台灣新藥研發，期能產出具商業潛力的候選藥物(Candidate Drug)。

在標靶肝癌藥物開發技術方面，因肝癌好發於亞洲，十萬人罹患肝癌之機率約 60 人，全球發生率則位居第六(60 萬人/年)，然全球治療用的標靶藥物開發卻十分有限。國外臨床試驗以標靶藥物單獨使用或結合不同標靶藥物為主，國內藥物開發部分則有瑞華與基亞公司，藉與國外公司合作，向國外技術轉移研發藥物，其中瑞華公司 ADI-PEG20 已於 2011 年 2 月取得美國食品藥物管理局(FDA, Food and Drug Administration)許可進行肝癌第三期人體臨床試驗，於 7 月起將在美國、台灣等地開始執行。基亞 PI-88 已獲得 TFDA 同意，預計於 2011 年第二季起開始收案。本技術項目擬開發標靶肝癌候選藥物，以激酶(Kinase)為開發標的，藉由已建立之化學資料庫(Chemical Libraries)、離體/活體(*in vitro* / *in vivo*)藥動與藥效篩選平台，結合學研能量，針對醫療需求，開發臨床創新的優質(Best-in-class)候選藥物，增加國內肝癌治療藥物的進程(Pipelines)，邁入國際市場。

在植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發技術部分，許多惡性腫瘤(如腦瘤與腹腔腫瘤)經手術摘除，短期內腫瘤易復發並轉移至其他部位，多數病人存活期在 2~5 年，甚至更短，臨床上尚無良好藥物可有效傳輸藥物及控制症狀。國際生技製藥在新劑型項目，仍以 Specialty Pharma 及知名大學研究

單位為主，新生醫材料奈米藥物、長效釋控藥物、主動標的性奈米藥物等多數在臨床 I、II 研究階段。目前國內相關新穎材料或奈米載體藥物仍在學研界初期階段，少部分利用奈米尺寸的高分子載體包覆疏水性藥物，以提高疏水性藥物之溶解性，發展注射針劑應用於癌症、眼疾和感染性疾病的治療，但尚未進展至臨床階段。目前研發階段或臨床研究中，藉由水膠(Hydrogel)包覆化療藥物，於植入腫瘤手術後之空腔，皆迅速分解代謝，無法長效釋放藥物，以達到控制腫瘤的效果。本技術項目擬開發具長效、可標靶之新型藥物傳輸技術，可將藥物緩慢釋放並集中於腫瘤細胞內，以提高胞內藥物有效濃度進而達到毒殺腫瘤細胞之功效，防止腫瘤復發或轉移。針對癌症治療開發安全有效、低毒性、低副作用之優質候選藥物，並與國內外公司及醫研單位合作，加速進入臨床研究階段。

磁共振影結合顯影劑在臨床運用性與醫療市場應用潛力相當大。技術發展上，如能進一步結合奈米材料科學、細胞生物學與分子生物學之各項發展，在奈米顯影劑微粒表面上修飾，促使奈米微粒只能專一性的與標的細胞結合，發展成為標靶型的細胞標識奈米微粒，將可進一步提升其影像效果，並開創出核磁共振造影(MRI, Magnetic Resonance Imaging)顯影技術更深入、更寬廣的運用層次。

目前全世界並無可標定細胞分子之 MRI 顯影劑產品。本技術項目擬以醫學顯影奈米微粒技術做為核心技術平台，開發安全有效，同時具備組織、細胞或分子專一性之醫學 MRI 顯影劑產品，以提高疾病早期診斷之正確性與安全性。此核心平台為以氧化鐵奈米微粒(IOP, Ironoxide-PEG)技術為基礎，進行表面化學改質，以結合抗體或其他蛋白質，設計與製備具有可標定 CD34 造血幹細胞表面之分子顯影劑。此外，亦將設計磁性細胞分離器材，並以上述磁性奈米微粒進行自體周邊血液 CD34 幹細胞之分離。另外將修飾氧化鐵奈米微粒表面官能基，使其易被免疫細胞吞噬，以應用於臨床診斷與追蹤免疫排斥反應、自體免疫疾病等。

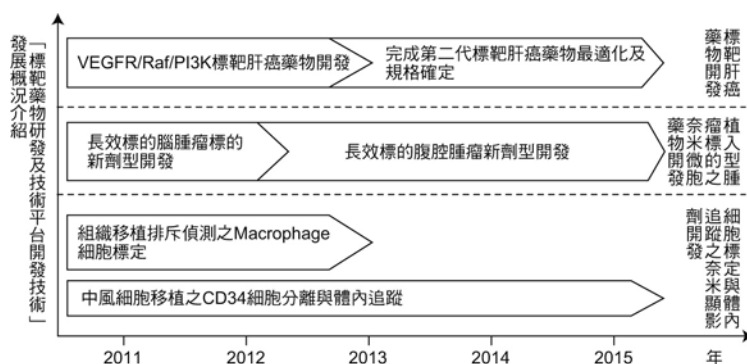
## 2.技術發展藍圖

本技術結合專利布局、標的藥物選擇，及有效率之小分子和劑型設計、藥效、藥動、毒理研發團隊，以加速所篩選之具市場潛力新藥與新劑型候選產品進入臨床前或臨床開發階段，縮短上市時程。針對標靶藥物開發，已開發優質急性骨髓性白血病之候選藥物，聚焦於腫瘤治療和藥物開發的新方向標靶藥物開發。2010 年開始投入國人業界迫切期待的肝癌藥物開發，以開發新類型(First-in-class)抗癌藥效活性優於 Nexavar® 標靶肝癌藥物為目標。2011 年本技術以具特殊標靶 VEGFR (主導血管增生效果)，Raf (控制細胞生長與分化)，PI3K (調控細胞代謝途徑)對殺死肝癌細胞具加成效果之先導藥物為基礎，進行先導藥物最優化，並用動物模式證明新一代衍生物的藥效。2012 年預計完成標靶肝癌候選藥物篩選，產出一候選化合物動物藥效優於 Nexavar®。2013~2014 年完成候選藥物最適化相關毒理及規格確定，並推動技術移轉，結合產學研能量進行臨床前藥物評估。

就植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發，2010 年起結合抗體、生物可分解性材料及新劑型等技術，發展具潛力之腫瘤標的藥物。藉由水膠及具酸鹼應答之主動型奈米微胞藥物，藉以有效控制藥物在腫瘤內釋放，以提高腫瘤治癒率，並針對腦腫瘤及彌漫性腹腔腫瘤開發長效標的新劑型候選藥物。2010 年已利用 Hyronic Acid 生物性高分子進行衍生修飾，以適當包覆抗癌藥物並具有酸鹼應答性質，目前在體外溶離試驗可得酸性溶液(pH 5.0)藥物溶離量為中性溶液(pH 7.4)之 2.8 倍，並持續改良對應

比例。在 Ligand 研發項目，經 Phage Display 篩選標的 Transferrin Receptor 之新穎抗體技術，目前可得抗原－抗體親和性達  $10^8$  nM，進一步將抗體 OKT9 接枝於微胞表面探討胞內吞噬效果，後續將著重評估此新穎抗體針對具 Transferring Receptor 之癌症如腦癌的活體實驗效果。在長效釋控水膠新劑型研究方面，已篩得抗癌藥物在大鼠腦部長效釋放達 28 天，目前仍持續改良成膠性質，以獲取較佳之藥物釋放行為。2011 年將持續研究腦腫瘤抗癌藥物新劑型之藥動、藥效關係，以及先期評估安全性範圍以篩選開發腦腫瘤候選藥物配方；同時，也持續應用腦腫瘤藥物二大項新劑型開發評估平台，應用於腹腔瀰漫性腫瘤評估。2013~2014 年除了材料、抗體、劑型藥物小批試製，並建立品管篩選文件依據，以準備新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)申請。本技術結合體外細胞，體內藥效/藥動/初步安全性，及劑型物化特性確認，以篩選具競爭力之候選藥物。

在細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發方面，2010 年工研院已經成功開發氧化鐵奈米微粒，做為肝臟顯影之 MRI 顯影劑，以此為基礎，後續將進一步發展最新 MRI 細胞與分子造影顯影劑，運用於(1)慢性中風患者細胞移植之 CD34 造血幹細胞之 MRI 追蹤顯影劑，使顯影劑具備細胞專一性(CD34 + Stem Cell)之標示，同時可以做細胞純化分離與活體追蹤，讓臨床醫師在一次步驟處理下即可完成細胞移植與術後追蹤之工作；(2)以 ITRI-IOP 標定免疫細胞，做為組織移植排斥反應之免疫細胞追蹤顯影劑。這些運用，將有助於診斷與治療後追蹤，並讓醫師在最佳的時間進行處理與投藥。2011 年，將進行組織移植免疫排斥大型豬隻動物試驗，驗證大型動物之顯影效能。2012 年預計完成篩選高細胞純度，Stem Cell Differentiation < 20%，細胞活性達 90%之器材與磁性微粒製備。突破以奈米級磁性微粒，在新型細胞分離器材磁場下將細胞標示並純化。2013~2014 年進行新型細胞分離器材前臨床動物試驗與安全性評估，最終之效能與安全性，並推動技術移轉。



資料來源：工研院生醫所、材化所整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-1-1-1 標靶藥物研發及技術平台開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

本技術建構臨床前研發能量與創新進程，跨領域整合設計與合成、藥效/藥理/藥動/毒理評估等技術，重點技術有標靶肝癌藥物開發、植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發以及細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發，治療疾病包括肝癌、腦癌/腹腔腫瘤、中風，以及心臟或腎臟組織移植之醫學顯影。並開發應用於相關疾病之藥效評估與動物藥理藥動評估技術，且利用研發團隊與平台協助廠商進行臨床前/臨床試驗，推動知識型服務/業界科專研發投資，提升國內新藥研發的國際競爭力。

標靶抗癌藥物開發技術上，本技術團隊開發之標靶治療(Targeted Therapy)急性骨髓性白血病之候選藥物，已技術移轉國內廠商，目前協助廠商進行臨床前包括 Preformulation 化學、製程、品質控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)與優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)毒理與安全藥理評估，規劃 2012 年第二季申請美國 IND，預估產業投資大於新台幣 5,000 萬元，同時這將是國人自主研發第一個進入臨床之抗癌標靶藥物。本技術建立之 Caco-II 評估技術已技術移轉國內廠商合作進行業界科專口服新劑型開發。本技術建立之 Protein Expression、Amplification 及 Purification 技術協助國內生技公司執行業界科專開發新產品，亦協助新藥公司開發抗病毒藥物新製程，加速臨床前開發腳步。

在創新劑型技術成果方面，已陸續技轉國內產業界，例如工研院技轉研腦公司之 G-technology 已取得美國 FDA 腦腫瘤孤兒藥臨床許可，2011 年下半年預計在歐洲進行臨床一期試驗，並委由台灣東洋生產臨床試驗用之主動標的新劑型抗癌藥物，這項技術帶動國內發展主動標的新劑型同時也是前臨床研究進展最迅速者，若臨床試驗順利達成預訂指標，預計產值可超過新台幣數億元。在生醫高分子材料及新劑型藥物之應用，目前信東生技及晟德公司技轉工研院微米球長效釋控精神分裂症、阿茲海默症長效釋控新劑型候選藥物，正進行臨床前之研究，準備投入新藥臨床試驗申請。SN38 高分子奈米微胞抗癌新劑型正進行技術移轉給國內廠商之作業程序。

細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發技術上，晟德公司技轉工研院氧化鐵奈米微粒醫學顯影奈米微粒技術，已經完成臨床前毒理分析動物試驗，並已經申請進行新藥臨床試驗。

總結，本技術以標靶藥物技術為基礎，開發具智慧財產權(IPR, Intellectual Property Rights)保護之原創技術與產品，技術平台可用於開發系列新藥，開拓國際合作機會，增加產業策略聯盟；而自主研發之優質候選藥物，則結合產業界或政府鼓勵措施進行臨床前包括 CMC、毒理與安全性藥理評估，將提供產業轉型及投資契機，帶動產業創新研發投資。以下將就三子技術部分分述產業預期效益。

標靶肝癌藥物開發技術部分首先將建立激酶抑制劑開發平台包括藥物設計與合成、酵素、細胞及磷酸化抑制評估、離體/活體藥效與藥動評估，所建立之平台技術，可協助業界執行臨床前或臨床試驗，促進研發投資。整體而言，每個優質候選藥物的產出將至少促進新台幣 2 億元的研發投資。

植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發，擬開發之新穎性複合式(Hybrid)藥物傳輸新技術，包括酸鹼應答型微胞材料、抗體標靶奈米載體開發以及新穎生物相容、生物可分解之水膠等。此新型藥物傳輸技術將可廣泛應用於各式腫瘤之治療藥物，例如化療藥物、蛋白質藥物或標靶藥物等，藉由長效控制藥物釋放，可降低手術後腫瘤復發率，以進一步延長病人存活期，增加生活品質。未來擬進軍國際市場並強化台灣生技製藥產業，可創造生技製藥產業新台幣數十億元的競爭價值。

由於幹細胞和組織工程技術的迅速發展與臨床應用，細胞移植治療與再生醫學已顯示出良好的發展前景，並在國際上成為生物學與醫學關注的焦點與研究的熱點。例如造血幹細胞移植，已逐漸取代骨髓移植成為臨床治療上的一項重要技術，以造血幹細胞移植治療血液疾病之運用，包括白血病、嚴重再生不良性貧血、先天性免疫不全疾病等。然而，在幹細胞治療的臨床應用上，例如幹細胞移植進入人體之後，如何能確實地掌握及追蹤幹細胞在人體內的分布與動向，正是幹細胞治療應用上相當重

要的研究主題，不僅是幹細胞治療成功與否之關鍵，也是細胞治療安全性探討之重要課題。因此，以顯影劑來標示細胞，在細胞移植入體內之後，應用 MRI 來追蹤細胞的分布、移動與位置，可讓科學家及醫師掌握細胞移植後之動向與安全性。細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發技術部分，以 MRI 醫學診斷用奈米氧化鐵為基礎，開發全新具專一性標定與感測功能之 MRI 顯影劑，應用於幹細胞分離純化與免疫細胞追蹤。產出具有標定分子與細胞的顯影劑專利技術，協助台灣廠商拓展顯影劑在臨床運用的範圍，取得在分子與細胞造影產品開發的先機，並以促成顯影劑產業技術投資金額達新台幣 2 億元以上為目標。

## (二) 新劑型與抗癌新藥技術開發

### 1. 技術研發目標

癌症位列全球死因首位，全球各國罹癌人口持續增加未見減緩，國內亦是如此，依據衛生署統計資料，2010 年國人十大死因，癌症連續 29 年占居十大死因榜首，每年有超過 4 萬人死於癌症，實為危害國人生命之嚴重疾病。目前癌症的治療分為手術、放射線、化學治療等方式，通常需要相互搭配方可延長患者生命。其中化學治療為癌症治療最後一關，但是抗癌藥物存在許多問題，如一般癌症藥物只能對 15~40% 的患者有效，且少有口服劑型，副作用又非常嚴重，所以目前癌症的治療方式尚未完善，具有許多改進的空間。另由於癌細胞突變迅速，產生之抗藥性問題仍亟待解決。截至今日，癌症的死亡率仍相當高，除了早期發現，以手術和放射治療有一定的成效外，目前臨床所使用的化學藥物治療只能減緩病情，但無法完全治癒，故開發新穎小分子及生技藥物治療癌症，仍是醫藥界未來之主要研究方向。

本技術目標為開發新穎小分子抗癌類新藥(Me-too NCE, Me too New Chemical Entity)與新劑型，目前將資源投入於應用已上市或正在進行臨床第三期試驗藥物之核心化學結構為基礎，進行藥物結構修飾與設計，以可申請專利、尋找藥動性質較佳與安全性較高之藥物為目標。本研發方向因治療標的明確、在臨床上已經證實藥效，且具有已建立之合成方法可做為參考，有利於快速切入標的化合物進行研發，加快新藥開發速度，與其他新標的藥物開發策略相較，可降低新藥開發探索的困難度，相對投入資源較少，風險性較低，研發時程亦較短。

在抗癌新藥技術開發方面，目前本技術集中於開發 mTOR 抑制劑抗癌藥物(mTOR Inhibitor Anti-cancer Drug)與 Raf 抑制劑抗癌藥物(Raf Inhibitor Anti-cancer Drug)；在 mTOR 抑制劑開發方面，Wyeth 公司開發的 Temsirolimus 及 Novartis 公司開發的 Everolimus 此兩個上市藥物，僅能抑制第一型雷帕黴素靶蛋白複合物(mTORC1)而無法抑制第二型雷帕黴素靶蛋白複合物(mTORC2)，而本技術設計開發之藥物屬可同時抑制 mTORC1 與 mTORC2，亦能抑制磷酸肌醇 3 激酶(PI3K, Phosphoinositol 3 Kinase)之激酶抑制劑(Kinase Inhibitor)，與前述兩藥物相較，具有可提高抗抗癌活性較佳之潛力與功效、改善現有藥物之缺陷(mTOR Inhibitor 上市藥物僅抑制 mTORC1 療效不佳與產生藥物抗藥性等)，進行該類藥物的開發，以增加其成功率。本技術已於 2010 年選定第二代準藥物，2011 年選定候選藥物，而在 2012 年完成 mTOR 抑制劑候選藥物之臨床試驗產品製程開發及製造，並進行候選藥物新藥臨床試驗申請。

在 Raf 抑制劑開發方面，生技中心參考已上市之 Sorafenib 與 Gefitinib 藥物結構，開發出同時抑制 B 類型大鼠內瘤蛋白相關因子(B-Raf, B-Ras Associated Factor)與表皮生長因子受體(EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)之雙效抑制劑，此一抑制譜未見於文獻發表，使藥物極具競爭力；目前本技術已突破專利並合成出一系列具有專利性的雜環類化合物，從中選定體外活性較佳衍生物，進行體內抗癌活性測試，同時評估有效藥物對各種不同激酶之抑制效果，並進行藥物之藥物動力學測試與藥物安全性評估；本技術已於 2010 年中選定 Raf 第二代準藥物。2011 年將持續進行衍生物結構修飾，期望於 2012 年順利選定候選藥物進行後續臨床前藥品吸收、分配、代謝、排泄(ADME, Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination)及毒理等相關試驗，完成臨床試驗產品製程開發及製造。

在新劑型技術開發方面，著重於產業技術研發，以促進產業升級為目標，主要研發為目前國內尚未有產品上市之新劑型產品，目前所開發三天一劑之 Ropivacaine 體內凝膠長效注射止痛製劑，主要用在手術後病患的傷口疼痛控制，以增進復原的速度。Ropivacaine 體內凝膠長效注射止痛劑型開發(Ropivacaine in-situ Gel)開發已於 2010 完成預配方研究、初步製劑配方製作，並規劃於 2011 年進行製程開發與完成實驗室試量產，預計 2012 年完成製程放大試量產，2013 年彙整 CMC 相關資料，並進行新藥臨床試驗申請。

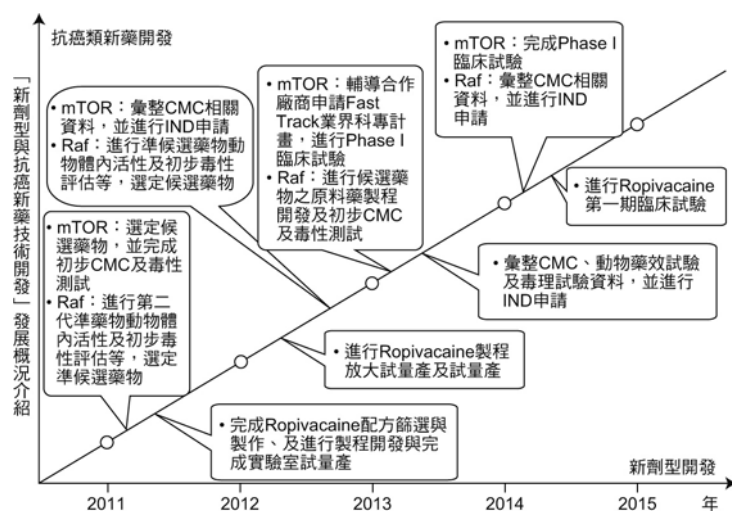
## 2.技術發展藍圖

本技術的規劃方向可分成 mTOR 抑制劑抗癌藥物開發、Raf 抑制劑抗癌藥物開發，及 Ropivacaine 體內凝膠長效注射止痛劑型三個主軸技術。在 mTOR 抑制劑抗癌藥物開發方面，目前集中大部分資源進行開發，其開發時程規劃 2009~2012 年，已合成 500 個以上衍生物，其中衍生物 MTR-0393 於攝護腺癌及肺癌動物活體腫瘤試驗模式(Xenograft Model)可明顯抑制腫瘤生長，且無明顯毒性，列為有潛力之候選藥物，本技術將繼續進行其 ADME、毒理等試驗，於 2011 年中選定候選藥物後進行後續臨床前試驗，並完成初步毒性測試、原料藥製程開發、小鼠重複劑量毒性及 ADME 等試驗；2012 年進行完成優良實驗室操作毒理試驗、藥物代謝及藥動藥效試驗及安全藥理等試驗，並彙整 CMC 相關資料進行新藥臨床試驗申請；未來待臨床試驗許可通過後，亦會協助及輔導合作廠商申請經濟部業界開發產業技術計畫之快速審查臨床試驗計畫(Fast Track)，進行臨床試驗，預計於 2013 年進行第一期臨床試驗，2014 年完成第一期臨床試驗，並申請進行第二期臨床試驗；另外，相關資料目前已申請中華民國專利，並透過專利合作條約(PCT, Patent Cooperation Treaty)申請國際專利。

在 Raf 抑制劑抗癌藥物開發方面，開發時程規劃 2009~2014 年，目前已合成 300 個以上準藥物，其中衍生物 D-raf0228，其腫瘤生長抑制率為 74%，選定為第二代準藥物，於 2011 年持續改善進行藥效最佳化、完成初步體內藥物動力學測試、體外心臟毒性評估鉀離子通道結合能力測試(hERG Binding Assay)、20 種激酶抑制活性測試，及選定 Raf 抑制劑準候選藥物(Pre-candidate)；2012 年選定候選藥物，並進行初步毒理測試及原料藥製程開發；2014 年進行完成 GLP 毒理試驗、藥物代謝及藥動藥效試驗及安全藥理等試驗，並完成 CMC 相關資料彙整，以進行新藥臨床試驗申請。

在 Ropivacaine 體內凝膠長效注射止痛劑型方面，開發時程規劃為 2010~2013 年，目前已完成

分析方法之建立、預配方研究與賦形劑篩選，執行配方研發製作與初步製劑配方建立，動物藥效評估模式建立及配方篩選與製作等試驗，確認配方產品及完成實驗室試量產；2012~2013 年將完成產品、製程開發、放大量產、動物藥效及毒理安全性等試驗，並彙整 CMC 資料及進行新藥新劑型臨床試驗申請。



資料來源：生技中心整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-1-2-1 新劑型與抗癌新藥技術開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

近年來政府資源投入，並且建立 18 家新藥臨床試驗中心與成立食品藥物管理局(TFDA)，開創生技醫藥創新技術之研究環境，鼓勵產學研投入價值創造之新藥開發，小分子藥物開發也將配合政府政策，從已上市或者已驗證化合物切入，並從不斷篩選細胞毒性化合物，轉朝向特定標靶細胞抑制劑的開發，同時選擇以 1 億美元以上的藥物產值為主，其市場性大，且可以創造產品差異性、產品競爭性相對較低，可吸引國內藥廠積極參與，預期抗癌標靶藥物開發成功，亦將提供新穎癌症治療方式；另外，強化產業化研發能量，承接上中游累積的研發成果，並鼓勵協調多家廠商共同參與，主導成立研發聯盟一同承接以降低新藥開發風險，並提高投資意願，活絡生技製藥產業的發展，將有助於擴建台灣藥品市場規模，進而推動生技新興產業，驅動下一波經濟成長，迎接邁向新經濟之路。

目前自行研發之 mTOR 抑制劑抗癌標靶新藥技術，已成功將先期專屬技術授權予生達化學、永信藥品，中化製藥及健喬信元四大藥廠，並成立研發聯盟參與共同開發。目前 mTOR 抑制劑藥物試驗結果顯示對肺癌、乳癌、攝護腺癌皆具明顯抑制癌細胞生長活性，經與台大醫學院合作更證明對人類肺腺癌腫瘤細胞亦具顯著抑制活性。本技術結合產業界、研發機構與學術界之研發能量，將可加速建立台灣生技製藥產業上中下游整合。另外，國內藥廠的投入，並將帶動整體生技製藥業廠商升級，使台灣得以成功與國際市場接軌，成為亞太生技產業重鎮。此外，產品研發初期階段即有廠商參與合作，不僅可分攤業者之研發經費及分擔風險，亦可讓業者在技術開發成熟時順利的承接，促成產品商業化。

新劑型技術開發方面，國內目前無 Ropivacaine 體內凝膠長效注射止痛劑型產品之製造技術。本

技術所開發的體內凝膠長效注射劑是以局部止痛用藥為目標，主要做為病患手術後的長效止痛劑，以減少病患對嗎啡性止痛藥的倚賴程度，進一步減緩嗎啡或其他止痛劑所造成的相關副作用。目前全球尚無此種產品上市，本技術將迴避現有專利限制，開發藥效一劑三天的新配方產品，同時建構關鍵的體內凝膠長效注射劑型平台技術。未來可應用此平台技術開發適合其他藥物的利基產品，提升國內醫藥產業在新劑型的研發能力和增強國際競爭力。

### (三) 放射藥理技術應用於新藥之開發技術

#### 1. 技術研發目標

鑑於近年來核醫分子影像技術的發展趨於完善，2008 年美國食品藥物管理局對分子影像技術應用於藥物動力學與藥理學的藥理/藥動數據，視為具決定性數據之一。2008 年美國核子醫學期刊(The Journal of Nuclear Medicine, USA)認為，除了非小細胞肺癌(NSCLC, Non-small Cell Lung Cancer)及非亨氏淋巴腫瘤(NHL, Non-Hodgkin's Lymphoma)已確認可用氟-18-FDG 葡萄糖代謝造影劑正子斷層造影(PET, Positron Emission Tomography)造影技術進行療效評估分析，另有四項臨床試驗針對其他疾病的生物標記(Biomarker)正進行確認試驗。因此本技術應用奈米型單光子放射電腦斷層造影/電腦斷層掃描造影(nanoSPECT/CT, Nano Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography)、微型單光子放射電腦斷層造影/電腦斷層掃描造影(microSPECT/CT, Micro Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography)以及微型正子斷層攝影/電腦斷層掃描造影(microPET/CT, Micro Positron Emission Tomography/Computed Tomography)等核醫造影核心設施及技術，分別開發腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸(GABA, Gama-Aminobutyric Acid)受體分子示蹤劑以及放射治療腫瘤藥物，同時應用於非侵入性核醫分子影像技術，對產業界之研發提供整合性技術服務。

在腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體分子示蹤劑方面主要為開發氟-18-FMZ 分子造影示蹤劑，配合焦慮症動物模式(Anxiety Animal Model)，建立腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體的分子影像技術；所匯合的多項腦神經分子影像分析資料庫，將提供腦中樞神經疾病治療藥物進行整合性活體造影分析技術服務，例如應用鎘-99m-TRODAT-1 多巴胺轉運體造影劑及碘-123-Epidopride 多巴胺 D2/D3 接受體造影劑進行帕金森氏症候群(Parkinson's Syndrome)相關的腦多巴胺轉運體以及接受體的造影分析服務，應用碘-123-ADAM 血清素轉運體造影劑及鎘-99m-DWAY 血清素接受體造影劑進行憂鬱症(Depression)相關的腦血清素轉運體以及接受體的造影分析服務。在 2011 年度相關技術研發的主要目標包括建立腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體造影示蹤劑之技術開發、建立中腦動脈短暫性結紮之中風疾病動物模式、建立碘-123-Epidopride 多巴胺 D2 接受體之藥品穩定性與代謝技術研究。

在放射治療腫瘤藥物方面主要為開發銻-188 放射治療腫瘤藥物，應用治療用放射性核種標幟在蛋白質並配合肝動脈栓塞(TAE or TACE, Transcatheter Hepatic Arterial Embolization or Chemoembolization)傳遞藥物技術，藥物能透過支配腫瘤的血管附著於腫瘤組織釋放，使放射線有效達到腫瘤部位，此技術應用核種為銻-188 取得方便，所用之蛋白質在體內可分解排出體外而避免長期蓄積，所具備診療優點將使肝腫瘤病患有更新的診療選擇。在 2011 年相關技術研發的主要目標包括

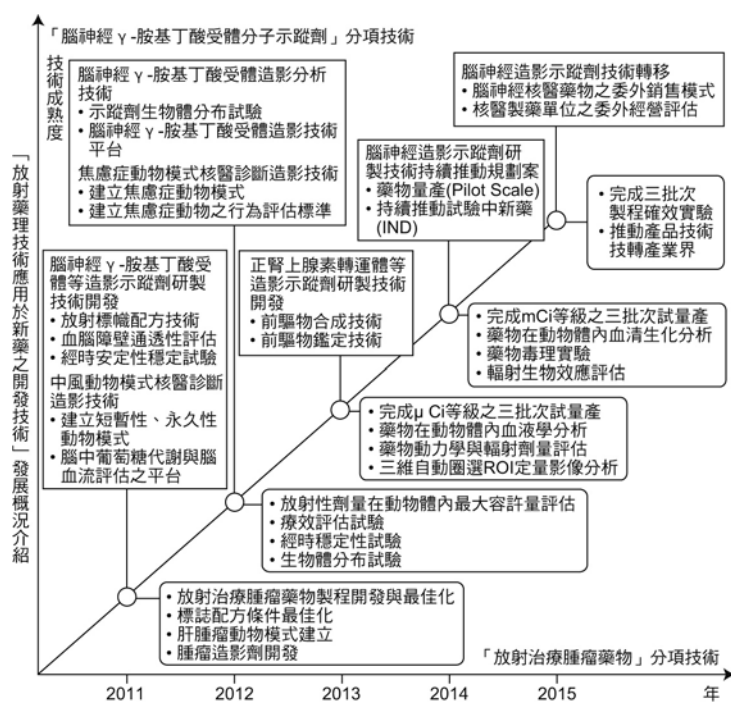


建立放射治療腫瘤藥物製程最佳化條件、建立放射治療腫瘤藥物品質管分析、完成放射性同位素標幟配方條件、完成腫瘤動物模式建立技術、完成腫瘤造影劑 microSPECT/CT 造影實驗。

## 2.技術發展藍圖

放射藥理技術應用於新藥之開發之技術發展藍圖見圖 2-4-3-1-3-1。其中腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體分子示蹤劑方面所發展的關鍵性技術，以開發氟-18-FMZ 分子造影示蹤劑，並配合焦慮症動物模式，建立腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體的分子影像分析技術；所匯合的多項腦神經分子影像分析技術，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、憂鬱症、精神分裂症(Schizophrenia)、帕金森氏症以及藥物濫用(Drug Abuse)等分子造影分析技術資料庫，將提供腦中樞神經疾病治療藥物進行整合性活體造影分析技術服務。

放射治療腫瘤藥物方面所發展的關鍵性技術，以發展放射性治療腫瘤藥物製程技術，建立放射性治療腫瘤藥物試量產以技轉予產業界。配合肝腫瘤治療動物模式(肝動脈注射)，發展藥物生物體分布技術、藥物動力學試驗、體內輻射劑量評估與療效評估試驗等藥物臨床前評估技術，並提供藥物活體造影技術服務。



資料來源：核研所整理，2011年8月。

圖 2-4-3-1-3-1 放射藥理技術應用於新藥之開發技術發展藍圖

## 3.產業效益

全球隨著社會的進步而罹患中樞神經疾病，如憂鬱症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、精神病、癲癇及偏頭痛等文明病的罹患率愈來愈高，聯合國世界衛生組織(WHO, World Health Organization)已視憂鬱症與癌症、愛滋病為新世紀三大疾病，2007 年全球有 9,300 萬人罹患憂鬱症，罹患率達 12.7%，預估到 2012 年全球罹患憂鬱症人口將達 9,800 萬人，美國則有 4,800 萬人罹患憂鬱症，罹患率達

16.2%，台灣地區憂鬱症罹患率約 7.3%，達 150 萬人。於中樞神經相關疾病之治療性藥物，包含抗憂鬱、抗精神分裂、抗癲癇、抗阿茲海默症、抗帕金森氏症及其他，其銷售金額在全球均逐年成長，例如注意力不集中/過動症之治療用藥由 2004 年的 24 億美元，在 2015 年增加至 33 億美元。

腦神經  $\gamma$ -胺基丁酸受體分子示蹤劑分項發展精神核醫診斷藥物與造影技術平台，除將有效縮短中樞神經相關疾病的治療藥物開發之時程，也符合醫院進行病患診斷與後續療效追蹤工作，現階段致力於開發中樞神經疾病相關診斷用核醫分子造影劑之研發策略也證實符合市場需求。例如碘-123-ADAM 血清素轉運體造影劑與鎝-99m-DWAY 血清素接受體造影劑、鎝-99m-TRODAT-1 多巴胺轉運體造影劑以及碘-123-Epidopride D2/D3 接受體造影劑、碘-123-IMP 類澱粉蛋白病理斑塊分子造影劑與氟-18-FDDNP 類澱粉蛋白病理斑塊分子造影劑，氟-18-FM $\beta$ -胺基丁酸受體造影劑。目前，除鎝-99m-TRODAT-1 造影劑已成功上市外，更針對海外銷售進行規劃，即將成功打入國際市場；碘-123-ADAM 造影劑成功開發自動合成盒標幟技術，並獲得中華民國與美國的技術專利，現階段已進入人體查驗登記階段；碘-123-Epidopride 造影劑更是現今公認針對多巴胺 D2/D3 接受體之最佳造影工具，具相當可信度。據醫藥市場研究公司(IMS Health Inc.)資料指出，2008 年全球腫瘤藥物市場為 481.9 億美元，成長率達 11.3%，遠高於全球藥品市場 4.4%的成長率。預估到 2012 年腫瘤藥物市場的將以年複合成長率 12~15%的速度成長，於 2012 年，全球抗腫瘤藥物市場銷售總額達到 800 億美元，此突顯出腫瘤藥物在癌症醫療上的突破與市場發展潛力。據世界衛生組織預測，2015 年全球肝癌死亡人數將上升至 75 萬人，另全球工業分析公司(Global Industry Analysts Inc.)分析報告預估到 2015 年全球肝癌藥物市場將超過 20 億美元。對於肝癌的治療，主要還是以手術切除腫瘤為首選，這是目前公認能夠治癒肝癌並且長期存活的唯一方法，然而卻有超過半數以上的病患不適合進行外科手術切除(如肝硬化病患)，必須採取其他治療方式來延長生命，如肝動脈栓塞、酒精注射(PEIT, Percutaneous Ethanol Injection)、化學治療、射頻燒灼(RFA, Radiofrequency Ablation)及體外放射治療等。在近十年，體內放射治療亦成為治療晚期肝癌或大腸直腸癌等其他轉移性肝癌的新策略。而於 2002 年及 2003 年分別通過美國 FDA 及歐盟歐洲藥物管理局(EMA, European Medicines Agency)核准之釷 90 微球體選擇性體內放射療法，其對癌細胞殺傷力強(可高達 12,000 cGy)，比一般放射治療高約一倍。微球體含有足夠的輻射劑量並分布在腫瘤附近，能有效地摧毀腫瘤並保留健康肝部組織。相較其他放射療法技術，體內放射療法能更為精確地作用於肝部腫瘤，具有更好的消滅癌症的效果，且療效持久，能更長時間地將輻射劑量釋放至癌細胞，至 2010 年全世界已有超過 1.5 萬人接受釷 90 微球體選擇性體內放射療法，配合化療可提高存活率至 17%(三年)左右。

放射治療腫瘤藥物方面，以開發肝癌治療用核醫藥物，目前正致力體內放射性治療腫瘤藥物製程技術。此開發藥物將以生物可降解材質蛋白質進行微球體製備，配合治療用核種形成「釷 188 微球體」。此抗癌藥物使用肝動脈栓塞技術可正確送至肝臟內，以附著於微球體之放射性同位素，在腫瘤內部直接給予有效的高輻射劑量照射肝腫瘤，達到良好治療效果，並同時降低對其他正常肝組織的傷害與治療所帶來的副作用。此體內放射性治療腫瘤藥物不像化療需反覆多次治療，可提高病患及其家人的生活品質；再者，該藥物具生物可降解特性，可避免藥物永久滯留於人體內所帶來的不確定風險，對患者健康多一層保障。目前，釷-90 微球體藥物因釷-90 價格高昂，單次使用的藥品費用就高達新

台幣 30~40 萬元，對患者來說是不小的負擔。而本技術開發之藥物選用成本低廉且取得方便之「鍊-188」做為治療核種，藥物開發之製程技術預計將申請美國與中華民國專利，並於未來積極推廣技轉廠商，使更多患者有能力負擔接受治療，造福肝癌患者。預估未來此新開發藥物在國內外市場分別為 0.2 億美元及 2 億美元<sup>1</sup>。

## 二、生技藥物開發技術

### (一) 蛋白質藥物與新型疫苗開發技術

#### 1. 技術研發目標

全球生技製藥結構已確立以蛋白質藥物為開發主軸，新藥開發亦為政府規劃與產業積極努力的目標。本技術的二項主軸分別為抗體藥物與新型疫苗之開發，經透過有效性驗證、製程開發、毒理試驗，和遵循現行優良藥品製造規範(cGMP, Current Good Manufacturing Practice)之 CMC，生產臨床試驗用之新抗體藥物與新型疫苗，進而完成 IND，達成臨床前開發的階段性目標。

主軸一為單株抗體藥物開發，針對具傳染性病毒和特定癌症進行新藥開發，包括治療人類單純疱疹病毒(HSV, Human Herpes Simplex Virus)、改善類風濕性關節炎之介白素 20 (IL-20, Interleukin-20) 藥物，與治療淋巴癌抗白細胞分化抗原 20 (CD20, Cluster of Differentiation Space 20)與治療淋巴癌抗白細胞分化抗原 3 (CD3, Cluster of Differentiation 3)之抗體藥物。初步篩選的抗體藥物，再經細胞活性分析與親和性分析(Kinetics Assay，例如表面電漿共振技術(SPR, Surface Plasmon Resonance))，搭配抗體人源化(Humanization)與親和性增進技術，逐步改良以取得候選藥物。HSV 分為第一型和第二型，第一型容易造成冷瘡；第二型主要則是造成生殖器疱疹，是引起目前盛行率最高的傳染性性病病毒。感染後之病毒會潛伏於神經節中，當免疫力低下則易發生大規模的暴發，常見於骨髓移植與 HIV 病毒感染患者。新生兒的垂直感染嚴重會導致腦炎、休克等全身性症狀。抗體藥物將可改善抗病毒小分子藥物在通過母體胎盤屏障時的限制，擁有較高的傳送效率。現階段單純疱疹病毒抗體藥物開發首重改善小分子藥物的復發率，藉由抗體藥物半衰期長，縮短治療的時程、提升用藥的便利性。以改善類風濕性關節炎之介白素 20 抗體藥物部分，則以與許多發炎疾病(Inflammatory Disease)有關的新穎介白素 IL-20 進行開發。經動物實驗初步證實，IL-20 能促進發炎反應與血管新生，並與粥狀動脈硬化(Atherosclerosis)、牛皮癬(Psoriasis)及類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)有關，故著重於發展類風濕性關節炎治療的新藥，篩選與建立高親和力能中和 IL-20 之人源化單株抗體，並阻斷其訊息傳導路徑以達到治療效果。目前開發成果卓越，已開發人源化抗體，進行高產量細胞株之篩選，準備進入臨床前動物藥理與毒理試驗。兩項抗體藥物目前規劃於 2013 年底前進行 IND 申請。

另一個抗體藥物的開發為利用治療淋巴癌的 CD20 與 CD3 抗體藥物來建立雙特異性單株抗體(Bispecific Antibody)之技術平台。雙特異性單株抗體因其特性可發展多元化的醫療用途，並提供較多

<sup>1</sup> 根據衛生署統計國內每年約1萬人罹患肝癌，以每劑約新台幣6萬元估計，一年有約0.2億美元市場；而國外根據美國NCI統計全球每年約有75萬人罹患肝癌，以其中約有30%病患可能會需要接受治療，再考慮同值產品的競爭效應，一年有約2億美元市場。

樣的抗體結合之親合力或專一性；除了發展出可同時抑制兩種不同抗原的新治療策略外，雙特異性單株抗體能同時結合具有免疫作用的細胞及與治療之標細胞相結合，達到利用人體自然的免疫作用-清除標的細胞之作用。目前市場上之單株抗體藥物主要以 B 淋巴細胞上的 CD20 為治療淋巴癌的標靶，但其在臨床的有效性上仍有相當大的改善空間，因為此種抗體的特色是利用誘發體內自然殺手細胞或補體系統去殺死癌細胞，若病人體內誘發自然殺手細胞或補體系統之路徑有缺失或效率不佳的情形，此種抗體對該病人的療效就很低，所以發展能結合 B 淋巴細胞上的 CD20 與 T 細胞的 CD3 的雙特異性單株抗體此類抗體能帶領人體最多的殺手 T 細胞來到具有 CD20 的淋巴癌細胞附近將癌細胞清除，此種人為改造的抗體提供了另一種更有效治療癌症的方法。雖然雙特異性抗體具有極大之應用潛力，且已有相關之平台開發上市或在臨床試驗中都已證實其非常有效，但目前這些已應用的雙特異性單株抗體技術平台仍有若干缺點，例如產量非常低、結構相當不穩定與保存時間短。針對這些開發上的困難，將進行技術方面之創新與克服，包括利用蛋白體學、免疫學和分子生物學的方法開發結構更為穩定、產量高、效果優異且能符合商品化量產標準的雙特異性單株抗體技術平台，並以取得優勢專利智財權為目標，目前新的技術平台即將建立完成，其產量已顯著改善接近目前自然形式的抗體，其仍保留優異的毒殺癌細胞效果。

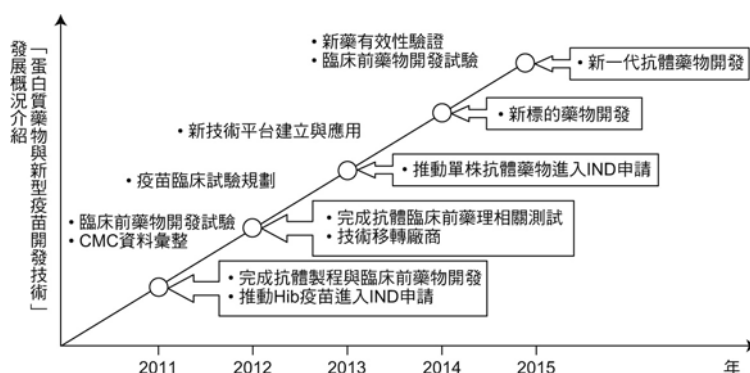
主軸二為新型疫苗開發，由於交通的發達，人與人間的接觸變的更頻繁導致傳染性疾病的散播更快，接種疫苗是最有效抑制傳染性疾病傳播與節省醫療支出最有效的方法。而本部分之新型疫苗則利用經濟部挹注開發已有專利的去毒腸毒素(LTh ( $\alpha$  K), E. coli Heat-labile Enterotoxin ( $\alpha$  K))佐劑蛋白，投入目前市場產值與需求量相當大之小兒 B 型流行性感嗜血桿菌(Hib, Haemophilus influenzae Type b)疫苗開發，取代目前常見多以破傷風毒素蛋白、白喉毒素蛋白等做為載體蛋白(Carrying Protein)之小兒接種用的細菌性疫苗，有效避免此種疫苗可能造成干擾抗原的免疫反應問題，讓小兒疫苗接種技術更為完善，同時降低生產成本。第一代 Hib 疫苗是以其莢膜上之多醣體含聚核糖-核糖醇磷酸(PRP, Polyribosyl-Ribital Phosphate)當抗原，但因其無法產生免疫的記憶反應而對幼兒效果不佳。第二代 Hib 疫苗則改以由其莢膜上的多醣體(含 PRP)接合破傷風毒素、白喉毒素或奈瑟氏菌 B 型的外膜蛋白為針劑劑型，增進對幼兒的保護效果。第二代疫苗雖已能啟動 T 細胞相關的免疫反應和對幼兒的保護性，但仍有其缺點，因其接合的破傷風毒素、白喉毒素是幼兒常規接種的疫苗，過度接種這些抗原蛋白，恐造成幼兒體內之免疫耐受性。且目前生產破傷風毒素、白喉毒素或奈瑟氏菌 B 型的外膜蛋白都是利用原來的病原菌進行生產，因其產量低所以生產成本高，然而本技術開發的 LTh ( $\alpha$  K)佐劑可以利用重組的大腸桿菌進行高密度的發酵量產，所以具產量高生產成本低之優勢。此外，本技術開發的 LTh ( $\alpha$  K)已被證實具有增強免疫的效果，較市場上沒有免疫佐劑促進效果之 Hib 蛋白接合疫苗產品更具優勢，所以開發將 B 型流行性感嗜血桿菌的莢膜多醣體(含 PRP)接合本技術所開發的去毒性大腸桿菌熱不穩定腸毒素蛋白(LTh ( $\alpha$  K))之新劑型疫苗有其市場之利基，期望藉由新劑型疫苗的開發，能增加疫苗的有效性。目前 LTh ( $\alpha$  K)佐劑蛋白接合醣類抗原的技術已提出多國專利申請，期能增加對本技術之保護。

## 2.技術發展藍圖

在抗體藥物開發之同時，已建立並熟化相關篩選與關鍵技術，進行相關專利應用，並進一步配合

動物試驗模式之建立以完成臨床前試驗工作，建立抗體發展關鍵技術與技術平台，並結合已可運作之 cGMP 蛋白質藥物先導工廠之製程開發能力，建立疾病動物模型試驗，完成抗體有效性確認，目前抗體結合抗原之能力已達候選藥物的標準，並陸續完成藥物開發評估與相關專利布局。抗 HSV 與抗 IL-20 兩項抗體藥物接下來主要開發工作為進行候選藥物之放大製程與臨床前動物相關試驗，包括製程放大開發與生產、完成高產量細胞株細胞庫 MCB 與 WCB 之建置、藥品製劑配方之製程開發與安定性測試，並建立單株抗體與人體之免疫原性(Immunogenicity)測試平台及進行相關測試和分析方法之確效、合適動物之藥物動力學試驗(包括吸收測試、組織分布、代謝、排除及生體可用性測試)，與運用合適動物進行之 Non-GLP 與優良實驗室操作之毒理試驗(包括急毒性測試、重複劑量毒性測試及動物器官毒性測試)等相關測試。預計於 2013 年底前完成抗體藥物之製程開發與臨床前試驗，並推動進入 IND 申請。雙特異性單株抗體平台技術亦有重大發展，除已完成抗 CD20 單株抗體與抗 CD3 單株抗體的人源化修改，修改後的單株抗體仍保留原來鼠源抗體的相同活性，開發中之新型式雙特異性單株抗體在產量、結構穩定和毒殺癌細胞的功能方面都有明顯的改善與突破，目前正進行專利之申請與布局，預計將以相關技術進行後續新型藥物之開發，以創新整合技術加值產品價值，開發具國際競爭力之治療用抗體產品。

而在疫苗研發部分，已陸續完成 B 型流行性感嗜血桿菌的莢膜多醣體抗原的 cGMP 生產與純化，並完成與 LTh ( $\alpha$ K)佐劑蛋白共價接合疫苗的 cGMP 生產開發與特性分析，在 2011 年底前可完成疫苗安全性與有效性試驗，並彙整 CMC 資料完成 IND 申請。此外，LTh ( $\alpha$ K)亦已應用於呼吸道過敏氣喘之預防與治療藥物開發，初步成果相當良好，並已完成多國應用專利之申請，後續將進行臨床前之動物試驗與開發，技術發展藍圖見圖 2-4-3-2-1-1。



資料來源：生技中心整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-2-1-1 蛋白質藥物與新型疫苗開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

新藥研發向來被認為是促成製藥產業效益之主要部分，而蛋白質藥物在新藥研發領域內更扮演不可或缺之角色。2010 年全球蛋白質藥物總銷售額為 1,076 億美元，其中抗體藥物之銷售額為 516 億美元，預估至 2016 年全球銷售前十大藥品中，有六項會是單株抗體藥物。本技術之執行，除補足目前小分子藥物引發之抗藥性與副作用等問題，並因應市場需求而開發新藥。此外，並將建立完善之蛋白質藥品新藥研發所需的臨床前期關鍵技術平台，以最新技術因應產業趨勢，開發多功用與有效性提

升之抗體藥物，增進其國際競爭力，並以藥物開發能順利完成至 IND 申請通過為階段目標。反觀國內廠商投入相關研發僅屬早期部分，經濟部除致力於挹注相關法人機構資源外，也規劃爭取相關廠商依產學研合作方式加入初期的合作開發，同時承接後續臨床試驗階段的開發及上市抗體藥物生產的合作，期能建立完整的蛋白質及抗體藥物開發與生產的產業價值鏈。藥物開發過程中，亦將提供國內學研業界相關技術服務與合作開發，提升蛋白質藥物與生技產業之研發能力與國際競爭力。

另外，依 Business Insights 公司所調查之資料，全球疫苗市場 2010 年之市場產值達 190 億美元，以年複合成長率 8.1% 來預估，估計至 2013 年將有 280 億美元的市場規模。根據 WHO 的統計資料顯示，全球每年的死亡人口中，約有三分之一來自傳染病，新病原體的不斷出現，以及病菌對抗生素產生的抗藥性，再加上全球化發展與便利的交通造成傳染性病源加快散播，使得傳統疫苗愈來愈不敷使用，新疫苗的研發實屬勢在必行之課題。各國健保龐大醫療支出中，有極大部分來自感染性的醫療支出，因此世界各國莫不積極於發展疫苗產業以預防傳染性疾病，故其重要性與效益不言而喻。本技術經實驗證實，以 LTh ( $\alpha$  K) 當載體蛋白其效果優異，且不會干擾 Tetanus Toxoid 或 Diphtheria Toxoid 的小兒常規接種疫苗計畫，故本技術可提升產品在市場上之競爭力。新劑型疫苗 LTh ( $\alpha$  K) 佐劑如能成功研發上市，將來亦可以應用在肺炎球菌 (Streptococcus Pneumoniae) 疫苗、奈瑟氏菌 (Neisseria Meningitidis) 疫苗和以醣類表面抗原為標靶的癌症疫苗開發，可擴展台灣在疫苗研發與製造能量至國際市場之機會。現代由於生活環境的改變，無論是歐美國家或台灣，從小孩到大人，罹患呼吸道過敏與氣喘的人愈來愈多，但目前的治療方式多以給予病患小分子的抗組織胺或類固醇的藥來減輕不適之症狀，除無法根治病源外，且長期使用此些藥物亦會引起副作用，而 LTh ( $\alpha$  K) 佐劑屬於蛋白質，以免疫調節的機制預防與治療呼吸道過敏氣喘。目前 LTh ( $\alpha$  K) 佐劑應用於呼吸道過敏氣喘之預防與治療成果良好，其使用量低且安全性高，若產品成功上市，將可以降低呼吸道過敏氣喘患者對小分子用藥之使用量，因而增加用藥的安全性與有效性，減少醫療開支，亦將能提升台灣生技醫藥產業之競爭力。故應用已申請之 LTh ( $\alpha$  K) 佐劑專利，將具市場獨占性，亦可提高台灣未來在全球 400 億美元的呼吸道過敏氣喘的藥物市場之競爭力。

## (二) 藥品最適化核心平台建置技術

### 1. 技術研發目標

藥物研究開發過程中，通過 IND 審查，代表臨床前藥物發展的階段性成功；在此之前，候選藥物必須通過各種臨床前的試驗與研究，以確保其安全與有效性，據以支持其進入臨床試驗。國內雖已有許多早期藥物研發成果，但是支持新藥發展至 IND 階段的技術平台則略顯不足。為補強臨床前藥物開發鏈上之功能平台，技術研發目標在於建立臨床前藥物開發最適化 (Lead Optimization) 平台，包括 (1) 小分子藥物代謝、藥物動力學及藥效平台；(2) 癌症動物藥理平台；(3) 抗體篩選與最適化平台；(4) 抗體藥物臨床前安全測試平台。

在臨床前小分子藥物代謝、藥物動力學及藥效平台方面，技術研發目標為評估藥物在動物活體內之藥品吸收、分配、代謝、排泄等性質，以及藥物或其代謝物在體內血中濃度的變化與毒性或藥效產生的相關性；同時，建置符合 GLP 認證之藥物代謝及動力學 (DMPK, Drug Metabolism and

Pharmacokinetics)實驗室，並提供完善的藥物代謝動力與毒物動力學(TK, Toxicokinetics)試驗與基磐設施。

在癌症動物藥理平台開發方面，國內已導入正位植入(Orthotopic Transplantation)之癌症動物模式，將癌細胞轉殖冷光基因或螢光基因後，植入其原來的生長環境，如將肺癌細胞植入胸腔或支氣管、將乳癌細胞植入乳腺後，藉由冷光或螢光腫瘤的偵測，在活體動物上觀察深層腫瘤的大小。另外，本平台開發代理生物指標(Surrogate Biomarker)，並結合活體動物的影像分析，提供生技醫藥業者更好的動物藥物動力學試驗(PK, Pharmacokinetic Studies)及藥效學(PD, Pharmacodynamics)的模型與研究，進而協助人體臨床試驗最佳的設計。

而抗體藥物開發常面臨之問題為(1)缺乏快速且有效的抗體篩選平台，以針對特定抗原迅速篩選出具有治療疾病潛力的抗體；(2)產學研所開發之抗體多為鼠源抗體，用於臨床治療病人時，常會產生嚴重的免疫排斥與副作用，迫切需要建立抗體最適化技術，以減少抗體免疫排斥或副作用。所以在抗體篩選與最適化技術平台開發方面，預計建立 Fab 抗體結合片段(Fab, Fragment Antigen-binding)形式，因 Fab 抗體與完整抗體較為相近且結構穩定，除可用於抗體篩選外，也常用於抗體最適化。而抗體最適化主要包含單株抗體的人源化及親和力改進(Affinity Maturation)，經過最適化後的抗體藥物，具備低免疫排斥與高親和性的特性，增加發展中治療性抗體的成功機率。

在抗體藥物臨床前安全測試平台方面，以建立小動物(大小鼠或其他嚙齒類動物)之免疫原性活體外檢測技術為主。蛋白質藥物屬於大分子藥，無法避免個體免疫的監測與反應，因此需要免疫原分析以確認藥物的安全。免疫原分析除藉小型動物進行免疫原性之定性與定量分析外，並可由動物活體對蛋白質藥物的反應來評估蛋白質相似藥(Biosimilar Drug)與其原廠藥的差異；而大型動物免疫原性是藥物開發所必需，其規模與經費可觀，將就可行性進行評估；同時，期望結合國內已建置之生物安全性測試實驗室(TFBS, Test Facility of Biological Safety)，達到 GLP 認證與提供優良品質之委託研究服務。

## 2.技術發展藍圖

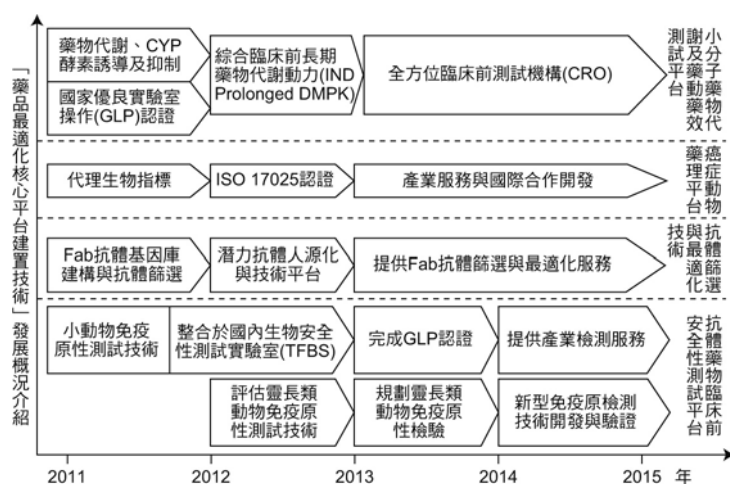
小分子藥物代謝、藥物動力學及藥效測試平台，於 2011 年建置藥物代謝、細胞色素 P450 酵素誘導及抑制技術，包括不同種動物體內 P450 酵素誘導及抑制劑量評估、大小動物尿和膽汁代謝模式、動物體內藥物代謝途徑；2012 年將建置綜合臨床前長期藥物代謝動力(Preclinical Prolonged DMPK)之技術平台，包括大小動物體內藥品間的相互作用、大小動物跨物種藥動性質量度(Allometric Scaling)、臨床試驗起始劑量評估(First-in-Men Dose)；此外，為確保試驗品質，以完成國家標準優良實驗室操作認證為目標，同時結合國內毒理與臨床前測試中心，提供全方位之臨床前委託研發服務(One-stop Shop CRO Service)。

在癌症動物藥理平台方面，2010 年已建立正位植入肺癌、乳癌及大腸癌等癌症動物模式，結合藥物動力學研究，建立最佳的 PK/PD 模型。2011 年係以不同抗癌藥物的作用，在動物模式上開發代理生物指標，用以評估該藥物未來在人體臨床試驗的結果。如分析血清中乳腺癌生長調節劑(sEGFR)濃度，可做為艾瑞莎膜衣錠(Gefitinib)標靶藥物治療肺癌之指標；分析轉形生長因子(TGF- $\alpha$ )濃度，

可做為爾必得舒注射液(Cetuximab)抗體藥的代理指標。另外配合組織病理切片，以特殊免疫染色分析技術分析標靶藥物的藥效。2012 年擬將癌症動物模式及藥理分析技術標準化，取得財團法人全國認證基金會(TAF, Taiwan Accreditation Foundation)的 ISO 17025 認證。預計將於 2013 年起將應用此癌症動物平台服務國內業界，並尋求國際藥廠合作，共同開發藥物。

在抗體篩選與最適化技術平台方面，2011 年將利用已建構之 Fab 抗體基因庫，針對單一抗原進行篩選，得到親和性與生物活性較佳的抗體，確立此篩選平台的可行性。2012 年利用 Fab 抗體最適化平台，進行具潛力抗體的人源化，減低其產生免疫排斥的可能性，同時完成此平台技術的建構。2013 年開始，可利用此技術提供國內外研究單位或廠商抗體篩選與最適化服務。

在抗體藥物臨床前安全測試平台方面，已於 2011 年開發小嚙齒動物免疫原測試技術，提高偵測準確性、靈敏度及測試效率。2012 年將此技術整合於國內生物安全性測試實驗室，提供產業免疫原性檢測服務，同時準備申請此測試項目之 GLP 認證。另外，將評估大型靈長類動物免疫原性分析的可行性。因靈長類動物模式具高規格、高投資、高風險及高收費之特質，必須進行先期評估及建立技術開發風險評估機制，規劃適合國內規模的大動物(猿或猴)免疫原測試平台，以利蛋白質藥物檢測市場之布局。2013 年藉生物安全性測試實驗室的設施與資源，取得國家 GLP 認證。2014 年規劃新型免疫原檢測技術開發，藉由生物體免疫反應解讀蛋白質藥與生物相似藥的相似度。2015 年將完成新型免疫原檢測技術之定量與定性，且具有高產出性(High Throughput)之優勢，確認準確性、再現性(Reproducibility)及靈敏度，並評估此技術之專利可行性。



資料來源：生技中心整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-2-2-1 藥品最適化核心平台建置技術發展藍圖

### 3. 產業效益

檢視現階段的產業鏈，國內從新藥探索、臨床前及臨床試驗等藥物發展所需基礎環境，到藥物生產製造所需環節已初具雛形；2009 年政府啟動「台灣生技起飛鑽石行動方案」，其中一項發展重點即為強化產業價值鏈第二棒產業化研發能量，補強臨床前藥物開發鏈之缺口，以建構國內發展生技藥品產業所需之關鍵軟硬體設施，加速藥品開發至 IND 階段；同時銜接台灣藥物探索階段能量，支援學研機構早期研發成果之相關試驗研究，以完善臨床前新藥研發鏈，提高藥物開發之成功率。



針對小分子藥物臨床前發展階段最適化平台，建立符合優良實驗室操作之小分子藥物代謝與藥動試驗實驗室，結合國內已建置之 GLP 毒理與臨床前測試中心，將藥物動力學篩選和毒理學研究整合到新藥篩選和開發階段，從先導化合物(Lead Compounds)最適化 ADME/Tox 藥品特質篩選和化合物結構改善，到候選藥物臨床前開發試驗，包含藥物動力學試驗、藥物代謝(DM, Drug Metabolism)、毒物動力學以及臨床試驗起始劑量評估等，建置全方位臨床前委託服務研發中心-臨床前測試機構(CRO, Contract Research Organization)。

在癌症動物藥理分析方面，配合標靶藥物的開發，建立代理生物指標及病理特殊染色技術，可預測藥物功效、得到更精確的藥效分析結果；進一步結合 PK/PD 的研究，更能準確提供人體臨床試驗劑量使用的預測。國內業界缺乏標準合格的認證實驗室，因此，以建立符合 TAF 的 ISO 17025 認證之癌症動物藥理實驗室為目標，提供臨床前動物藥理之服務，其試驗結果報告亦能在國際上得到多國的承認，進而縮短技術移轉及商業推廣的時間。

針對蛋白質藥研發，現今市售抗體藥物 70%以上都經過最適化的過程，因此建立完善抗體藥物篩選與最適化技術，將可以補強抗體藥物技術研發之經濟性與發展性，使許多深具發展性的抗原或抗體，皆能在台灣發展成具潛力之抗體藥物，而不需仰賴國外技術支援，或將成果轉賣至國外廠商以延續藥物開發，使國內抗體藥物產業的發展得以完備，並完成上下游技術整合及完整產業鏈；同時也能促進抗體藥物上下游產業的發展(如蛋白質製藥工廠及生物安全檢測等)，提升台灣在抗體藥物發展的國際地位。

免疫原性試驗平台另一個重要的服務對象是生物相似藥之開發業者。近年生物相似藥蓬勃發展，免疫原性試驗平台將是生物相似藥的重要判決書，因為複雜的免疫系統反應將詳細地比較生物相似藥的相似度並反應在人體的免疫反應上。因此，歐美藥政單位已將免疫原性試驗列為新藥與生物相似藥之重要測試項目。目前普遍認為免疫原性檢驗對生物相似藥的重要性高於新藥，且對生物相似藥具有決定性的地位。免疫原性試驗也將整合於符合 GLP 之生物安全性測試實驗室，並且完成 GLP 增項認證，進而補足產業市場需求。此系統建置後，將能夠提升民眾用藥安全，促進台灣新世代蛋白質藥物之發展。

### (三) 蛋白質藥物測試服務系統運作技術

#### 1. 技術研發目標

近年來台灣蛋白質藥物研發與製造產業在產官學界共同努力推動之下，已逐漸成為台灣生技產業整體發展中一項具發展潛力的領域。由於蛋白質藥物生產過程中，生物體所潛藏的微生物、病毒或宿主核酸及蛋白質等物質可能藉由藥品的使用而造成使用者健康上的進一步危害，因此相關生物安全性檢測對於確保蛋白質藥品的品質及安全有絕對的必要性。有鑑於生物安全性測試對生技藥品產業發展的重要性及急迫性，政府積極整合不同法人機構資源，共同建立生物安全性測試平台，以提升國內蛋白質藥物生物安全自主檢測能力，並遵循 GLP 品質系統之規劃與管制，提供產學研界符合國際規範要求之生物安全測試服務，從而促進蛋白質藥物產業的發展。

本平台著重在提供符合優良實驗室規範之生技藥品的生物安全性檢測服務，使其產品在申請臨床

試驗或上市許可時能獲得具公信的檢測數據，以支持產品的安全性。技術服務範圍包括生物安全性檢測及生物安全等級(BSL, Biological Safety Level)-2 等級之動物試驗。生物安全性檢測為針對細胞或微生物來源之醫藥用蛋白質所需之細胞庫(細菌庫)、病毒庫、製程及產品安全等各項管制分析，包括人類及非人類相關病毒檢測、致腫瘤性及致癌性之細胞及活體動物測試、豬病毒體外檢測、哺乳動物細胞核酸殘留檢測及大腸桿菌核酸殘留檢測、製程病毒及宿主細胞核酸(Host Cell Nucleic Acid)及蛋白質清除確效等，以降低生物體潛藏之微生物或宿主生物性成分進入製程或殘留於藥品中的風險。2011 年將完成生技藥品生物安全檢測平台的建置，進行 GLP 品質系統之改善與維護，並積極推動商業化服務。

因蛋白質藥物在進行小型實驗動物之臨床前藥物篩選、藥理功能、疫苗開發、微生物測試與 BSL-2 等級之動物試驗時，須在 BSL-2 動物房進行病毒清除測試所需之感染性試驗、外源性病毒動物感染檢測、抗體生成檢測、致腫瘤性及致癌性動物測試等各項生物安全檢測；因此，在 2011 年初時將通過 GLP 認證之 BSL-2 研發用動物房納入本平台，提供 BSL-2 等級之動物試驗服務，以減少委外動物試驗之成本，並提升生物安全檢測服務能量。本平台的目標是將所建置的生技藥品之生物安全關鍵技術商業化，建立商業服務平台，提供國內生技藥物開發業者更具時效性與競爭力的服務，進而達到擴展國際市場之目標。

## 2.技術發展藍圖

為促進台灣生技藥品產業的發展，提供產學研界於包含蛋白質藥物在內的生技醫療產品研發與生產之生物安全性測試服務，因此規劃長期的技術發展與商務推動，期能建置完整且客制化之生技藥品檢測服務平台。目前本平台已完成的技術包括細胞株鑑定、細菌庫檢測、外源性病毒污染檢測(Adventitious Virus Detection)、牛相關病毒污染檢測(Bovine Virus Test)、豬相關病毒污染檢測、反轉錄病毒污染檢測(Retrovirus Test)、致腫瘤性及致癌性試驗及分析、分枝桿菌檢測(Mycobacteria Test)、微生物污染檢測、黴漿菌污染檢測、蛋白質及核酸殘留檢測、抗體產生試驗(Antibody Production Test)、基因套組及基因穩定性分析，以及製程病毒清除確效等，見圖 2-4-3-2-3-1。



資料來源：生技中心整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-2-3-1 蛋白質藥物測試服務系統運作技術發展藍圖

本平台 2011 年執行及未來工作規劃將分為四大部分，分別為(1)生物安全性檢測服務，本平台已建立了針對細胞或微生物來源醫藥用蛋白質所需之細胞庫(細菌庫)、病毒庫、製程及產品安全各項管制分析技術，並取得 ISO、衛生署 GLP 及經濟合作發展組織(OECD, Organization for Economic Cooperation and Development)等之 GLP 符合性認證，可提供國內外廠商符合國際規範要求之生物安全測試服務，未來將利用既有經驗與平台擴增檢測技術，建立新興醫療檢測技術，將原有以生技藥品為檢測服務之範圍擴大至生技產品的領域，以便即時配合產業發展速度，提供完善的安全測試服務；(2)新興醫療技術及臨床試驗樣品檢測技術，根據國內外近年來生技產業投資動向及臨床試驗發展現況，細胞治療(Cell Therapy)、基因治療(Gene Therapy)、生醫材料及人工組織等方面為全世界生技發展中另一興起之趨勢。因此擬針對國內外人體細胞暨組織相關產品等新興醫療技術及臨床試驗樣品建立相關檢驗技術，預計於 2013 年完成人體細胞暨組織相關產品病毒檢測方法之建立與確效，2014 年完成 2~3 種蛋白質藥物臨床試驗樣品相關檢測分析方法之建立與確效；(3) GLP 品質系統之維護與運作，為維持其檢測品質，將依據優良實驗室操作規範及檢測實驗室認證規範持續進行測試服務相關之軟硬體維護、查核與改善，並持續進行在職訓練及參考物質監測，以維持精準確實之試驗平台與服務品質。此外預計於 2014 年將 CAP 或 ISO 15189 之規範納入品質系統，以符合國內外臨床試驗委託者之品質要求，延伸生技藥品檢驗中心於臨床前試驗及臨床試驗樣品檢測之服務能量；(4)商務推廣，在國內除積極拜訪國內業者，推廣本平台服務能量外，擬針對國內業者及學研單位之全套檢測或大額委託案件提供優惠方案，鼓勵國內業者信任交付，協助廠商進行產品認證或 IND 申請。國外商務拓展及布局為本平台工作重點。規劃仍先鎖定亞太地區，如新加坡、韓國、印度及中國大陸等國家，以參展或拜訪的方式增加本服務平台的知名度，篩選國外可能進行平行整合之廠商，建立平行聯盟/整合夥伴關係。

### 3.產業效益

全球生技藥品的市場於過去數年間快速發展，從 2000 年的 227 億美元，成長到 2008 年的 843 億美元(不含疫苗)，占整體醫藥市場約 10.9%(2008 年全球藥品市場為 7,730 億美元)，其市場成長率於在 2007~2008 年間達 11.7%，高於醫藥市場的平均成長率，預估生技藥品於 2014 年的市場將達 1,620 億美元。其中，蛋白質藥物從研發至上市的過程中，需要各種不同領域的專業分工及共同參與才能完成，因而形成一條由各項環節緊密相扣的蛋白質藥物產業鏈。產業鏈上游包含對致病機轉的基礎研究、流行病學研究及對治療基因的篩選；中游主要為選出適合做為治療的蛋白質候選藥物，進行生產與臨床前及臨床試驗，其中蛋白質藥物生產方面須建立生產用細胞庫及生產系統(包含生產用細胞篩選、細胞庫建置、實驗級製程設計與建置、臨床用藥級製程設計與建置)，臨床前試驗有藥理試驗及安全性評估；臨床試驗分為四期，用意為逐步證實其在人體有安全性與藥效；下游則為通過蛋白質藥物上市許可(BLA, Biological License Application)後，所需進行之商業規模製程設計與建構、行銷及上市後藥物監視試驗。目前台灣蛋白質藥物產業於各階段均已具有產學研的參與及投入，故就自行研發或生產蛋白質藥物的能力來看，台灣已在國際市場中具備一定的基礎與競爭力。

推動生技產業發展已為台灣政府重要經濟政策之一，本技術平台為國內發展生技醫藥產業重要環境建構之一環，目前已完成生技藥品生物安全檢測技術之建置，未來將陸續建立新興醫療及臨床試驗

樣品檢測技術，可將本平台檢測技術服務涵蓋抗體與生技藥品、醫療器材、疫苗及新興醫療相關產品，提供生物安全性檢測、製程不純化清除確效試驗、細胞株鑑定、粗產品及批次放行檢測、客製化之生物活性試驗、臨床樣品分析等，提供國內及國際日趨蓬勃發展之蛋白質藥物及生技醫材等之生物安全性測試服務。帶動其他生技藥物衛星產業的發展，對於生技醫藥產業環境之提升，做出正面的貢獻。

依 Frost and Sullivan 市場調查，全球生物安全性檢測 2008 年市場產值約有 2.54 億美元，仍以歐、美為主，其中亞太地區生物安全性測市場產值粗估約為新台幣 6.9 億元，預估近五年約有 10~20% 的成長。從全球蛋白質藥物研發體系的角度來看，本技術平台藉由提供符合歐美等生技產業先進國家之法規與 GLP 規範要求之服務，除可使國內蛋白質藥物生產品質技術水準獲國際認同外，並能以風險較低的檢測產業切入龐大的國際生技製藥市場。結合國內蛋白質藥物產業服務的相關能量，如 cGMP 生技藥品先導工廠、毒理測試中心及生化性質分析等，將可提供生技藥品業者由細胞庫鑑定、製程開發與產品製造、製程病毒清除確效乃至最終產品之生化特性分析及臨床前動物實驗整體服務。結合上游優異的藥物研發實力及中游臨床前試驗產業聚落，再與後續蛋白質藥物生產、臨床及藥物監視試驗等服務形成連結，配合政府發展亞洲臨床試驗中心及推動新藥研發之政策，將可向國際呈現出完整之蛋白質藥物研發價值鏈，以合理成本及高醫療品質、高生物科技水準之形象成為誘因，吸引國外持有蛋白質新藥專利之業者投資台灣，進行蛋白質藥物的研發，甚至將研發中心設於台灣。因此，本平台所建置之蛋白質藥物生物安全測試系統稱得上是創造台灣蛋白質藥品產業價值鏈的最後一塊拼圖。

#### (四) 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術

##### 1. 技術研發目標

抗體為生物在抗原性物質的刺激下所產生的一種免疫球蛋白，因為能與細菌、病毒或毒素等異源性物質結合而發揮預防、治療疾病作用而逐漸受到重視。近年來，抗體類藥物由於其具高特異性、有效性和安全性之特性，因而發展成為國際藥品市場上一大類新型診斷和治療試劑。本技術即利用抗體抗原之專一性及親和力，進行新一代抗體藥物之開發，技術核心為利用人類第 21 型膠原蛋白支架之三股螺旋特性，因其較目前傳統所採用的抗體結構 Y 字型多了一價，可更緊密結合藥物與標靶以促進療效。由於蛋白質、醣類甚至化學藥品皆可做為與單株抗體結合之抗原，因此在膠原蛋白支架的前後兩端，都具有結合能力，可與不同的標靶結合，達到雙效合一的結果。與目前廣泛被使用的免疫球蛋白抗體二價結構相比較，三價型膠原蛋白支架抗體(CSA, Collagen Scaffold Antibody)已被證明可增加抗體與標靶結合的強度達數倍至數十倍之多。

最早的抗體藥物是從小鼠的骨髓細胞與生產抗體的 B 細胞融合而形成融合瘤(Hybridoma)，再進一步從融合瘤中培養、純化所需要之抗體。但是這一類的鼠源抗體往往會讓人體對其產生排斥反應，因此逐漸發展人源化之抗體，而抗體人源化技術是把鼠源抗體的大部分轉換為人類抗體的結構，使之接近於人體自身的抗體，從而消除或降低人體免疫系統對異源性蛋白的排斥反應。目前常用結構生物學之方法找出抗體-抗原結合部位，再利用基因工程技術針對此結合部位進行人源化，但是這類技術成功率不高，且所得之人源化抗體其親和力除大幅降低外，有時還會喪失抗體與抗原之專一性。單株

抗體發展至今逾 35 年，僅 26 項產品上市，且經由專利分析發現，抗體工程之專利為少數大廠控制，因此必須開發新穎性之技術以避開大廠擁有之專利，同時解決免疫排斥問題及提高專一性及親和力，以發展新一代較優之抗體藥物。

膠原蛋白支架技術平台除了可被運用於單株抗體藥物製造外，還可與任何具生物結合作用之蛋白分子進行融合(例如配體、酵素及細胞激素)而成為新穎複合體，因此應用範圍相當廣泛。膠原蛋白支架可與蛋白藥物融合，加強藥物專一性進而減少用藥劑量且降低藥物可能引起之副作用。當膠原蛋白支架應用於分子影像時，則可融合具螢光或冷光之蛋白分子或外接具放射性之蛋白分子、奈光分子與核種。膠原蛋白支架也可應用於體外檢驗試劑，利用其多價特性，可大幅提升抗體與抗原之親和力，進而減少抗體使用量，並增加偵測靈敏度。

膠原蛋白支架為台灣自主研發之專屬(Proprietary)技術平台，已申請多國專利在案，擁有註冊商標，並發表於 Peer-review 之國際期刊。在發展技術平台初期，即先針對市售商品進行專利分析，確認其專利空間，選定具有市場競爭力、但仍具改善空間之抗體進行技術及產品開發。目前選定第一型糖尿病、類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)與惡性腫瘤(Brian Neurology and Malignant Tumor)為治療標的，依序開發候選藥物。

## 2.技術發展藍圖

利用膠原蛋白支架技術平台來設計及生產不受大廠專利限制之具自主性蛋白藥物，其開發策略為以膠原蛋白支架技術平台為依據，將臨床已驗證或市售之蛋白質藥物做為融合之對象，並將融合體之互補 DNA (cDNA, Complementary DNA)轉殖於高表現基因載體上，並將其轉染(Transfect)於哺乳類動物細胞株中。同時，建立蛋白質產量及純化步驟，以生產高產率、高純度之新穎基因重組膠原蛋白支架生物製劑。並先驗證候選藥物之抗原性、安全性、動物活體效力等，由工研院完成 IND 申請，再尋求國內外業者投入資源，合作進行臨床之開發。

在選擇何種分子融合於膠原蛋白支架上時，考量到由於膠原蛋白支架型抗體不含抗體 IgG 分子之恆定區片段(Fc, Fragment of Constant Region)，導致其在生物體血液中之半衰期較抗體 IgG 分子短。因此在分析標的藥物之作用機轉後，優先挑選治療機制與半衰期較無關之疾病(例如免疫調節相關之疾病)做為膠原蛋白支架候選產品。對於一些需要長時間維持有效劑量之疾病標靶分子，則會利用結構生物學技術與分子生物學技術，改變膠原蛋白支架複合物之結構，除達到延長半衰期之效果外，同時具有高專一性及強結合力等優勢。以下將分別說明三項候選藥物之技術發展。

第一型糖尿病為此新穎技術之第一個治療模式，利用膠原蛋白支架融合 CD3 分子，形成抗-CD3 膠原蛋白支架抗體(Anti-CD3 CSA)，初步實驗結果顯示低劑量之 Anti-CD3 CSA 即可有效控制血糖正常值，且不具細胞激素釋放症候群(Cytokine Release Syndrome)之副作用。此一優勢可與 MacroGenic 公司所發展之已進入臨床第三期之 Anti-CD3 IgG 抗體藥物 Teplizumab 競爭，並已於 2010 年利用小鼠實驗初步驗證膠原蛋白支架抗體之有效性及安全性，後續將進一步利用靈長類實驗進行驗證。同時，在蛋白質生產方面，在完成蛋白質的鑑定及活性分析後，再利用高表現株進行量產與純化，預計第一個膠原蛋白支架複合物候選產品-Cotelizumab 將於 2013 年提出 IND 申請。

繼開發第一型糖尿病治療藥物之後，為治療類風濕性關節炎第二項欲開發之候選藥物，其原理為將膠原蛋白支架與對腫瘤壞死因子(TNF  $\alpha$ )具專一性之標靶分子進行融合。由於治療類風濕性關節炎的藥物需要在生物體內保持較長之時間，以維持其功效，因此在開發此候選藥物時，將面臨如何增加其血液半衰期與避免引發免疫反應之重要問題。本候選藥物目前尚在標靶治療機制研發階段，2011年將利用改變融合體結構之策略，期望能延長其血液半衰期。若2011年能順利克服此一關鍵，則2011年下半年將進行小鼠藥效實驗，以確認其有效性及安全性，2012年則預計進行候選藥物之量產、純化及進行靈長類動物實驗。

第三個候選產品則選定惡性腫瘤之治療，利用膠原蛋白支架的前後兩端皆具結合能力，且可與不同的標靶結合之特性，開發雙特异性膠原蛋白支架抗體，藉由其三價體之特性強化T細胞與腫瘤細胞間的結合穩定性，進而有效地誘導T細胞的活化，並促進毒殺功能。此一候選藥物開發時程也將依循標靶治療之機制進行探討、蛋白質鑑定分析、動物試驗及蛋白質量產純化等程序申請IND，其間也將與國內外廠商接洽，期望能加強廠商投入意願及吸引國際大廠注目，藉此形成策略聯盟，以分擔國內廠商風險，開創新藥研發的合作模式。

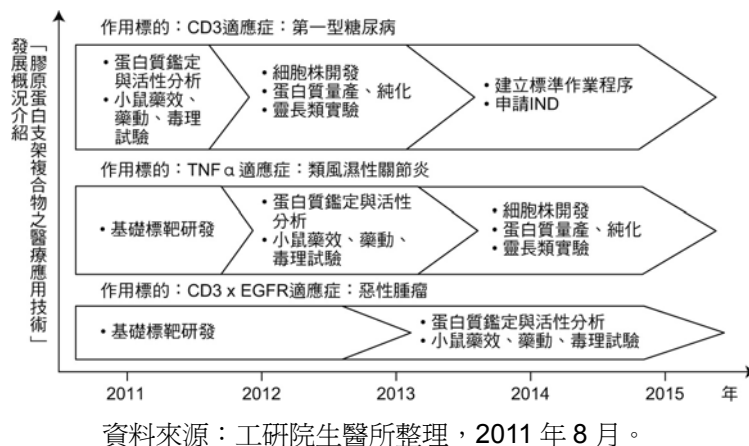


圖 2-4-3-2-4-1 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術發展藍圖

### 3. 產業效益

近年來小分子化學藥物之發展漸趨成熟，但美國食品藥物管理局之新藥獲批總數於近年來卻停滯不前；反觀新的生物製劑相關藥物獲批總數卻以每年平均 36% 的速度增長，預計到 2012 年美國 FDA 每年批准的新藥中，將有一半以上是生物製劑相關藥物，至 2025 年占比更將增至 71%。因此目前蛋白質藥物產能出現嚴重缺口，2009 年全球蛋白質藥市場規模已達 610 億美元，預計 2014 年小分子藥品中的暢銷藥物面臨專利到期的威脅，加上生技藥品於適應症上的擴充，根據 Evaluate Pharma 的分析，預估 2014 年全球前百大藥品中，生技藥品將占 50% 之多。2014 年全球前十大藥品中，生技藥品更是囊括七項，且其中前三名都是單株抗體藥物，成為藥品市場中的主力。

依據統計，治療用之抗體藥物主要應用於癌症治療，共占有所有抗體藥物之 52%，其次為自體免疫疾病治療占 36%，感染治療排名第三占 9%。由於膠原蛋白支架複合物技術平台具高度專一性、低副作用等優勢，因此其治療標的將著重於常見之慢性自體免疫疾病之治療，如第一型糖尿病、類風濕性關節炎等。其中第一型糖尿病每年發病率有逐年成長(約 3%)趨勢，而美國每年用於治療第一型糖尿

病相關製劑銷售額達 50 億美元，因此預期 Anti-CD3 膠原蛋白支架抗體可以部分取代以胰島素治療第一型糖尿病之市場。本平台亦可用於其他自體免疫疾病如系統性紅斑性狼瘡、多發性硬化症、關節炎、銀屑病關節炎、潰瘍性結腸炎和牛皮癬等之治療。抗類風濕關節炎之藥物是獲利高且成長快速的市場，其於 2005 年為 140 億美元，成長率達 25%，2010 年達 270 億美元，其中最大宗的抗體藥物包括 Johnson & Johnson 的 Remicade、Amgen 的 Enbrel 及 Abbott 的 Humira。另一方面若 TNF  $\alpha$  膠原蛋白支架拮抗劑開發成功後，預計將可達全球市場占有率的 20%。癌症除了以手術切除、放射療法外，大多以小分子藥物進行化學治療。但小分子藥物有專一性差，副作用大，腫瘤細胞產生抗藥性之缺點。根據 BCC Research 公司技術市場研究報告顯示，利用單株抗體治療癌症擁有全球市場最大的市占率，2006 年其市場總值超過 104 億美元，在未來的 2012 年(年增率 6.2%)預計也將超過 161 億美元。癌症疫苗具有最大的增長潛力，其將在 2012 年超過 54 億美元的總值(年增率 35.2%)。預期雙特異性膠原蛋白支架抗體擁有多重用途治療級抗體之架構，並可提升療效、降低使用量，因此將可與同質性產品區隔，提高其市場競爭性。

單株抗體藥物自 1986 年問世以來，截至 2010 年底，共有 29 個抗體藥物成功於美國及其他國家推動上市。由於極佳的臨床表現，加以逐步擴充至不同適應症。國內包括中天(泉盛)、東洋、中裕、神隆(美國天福)、台醫、亞諾法等多家上市櫃公司也投入單株抗體開發之領域。但是由於開發治療性抗體藥物時程長、成本高，故需要創投、行銷通路、研發等單位共同合作，因此抗體藥物的開發逐漸衍生出垂直整合分工合作的國際合作開發模式。巨大的市場潛力使單株抗體成為各國積極發展的項目，所衍生出的國際分工模式，也帶給台灣極佳的發展契機，若本技術平台能開發出具市場潛力之新穎候選蛋白藥物，將可透過技術授權來爭取與國外具經驗、規模的生技醫藥廠商之合作機會，藉此提升國內研發水準與能量，進而帶動國內生物製劑產業的發展。未來將在既有的技術平台下精益求精，並加強國際合作，期能於藥物開發社群中占有一席之地，於國際市場中共享產業化之成果。

## (五) 動物用生物製劑開發技術

### 1. 技術研發目標

寵物是供人類玩賞或做為伴侶而飼養之動物，近幾年來，受到動物權意識高漲的影響，先進國家更以伴侶動物(Companion Animal)來強調寵物與人們之間的親密關係，寵物已不單只是寵物，更是家庭的核心成員。目前台灣逐漸走向少子化、高齡化社會，頂客族與單身貴族人口比例也逐年增加，由於寵物飼養數持續成長，許多民眾將寵物視如己出，更不吝於在寵物身上花大錢，寵物經濟(Pet Economy)顯然已成為全球各地熱門的新興趨勢。

寵物生物製劑涵蓋疫苗、血清製劑及診斷試劑，三者構成寵物疾病預防、控制與治療體系的要件。不過寵物生物製劑的研究較少，並沒有吸引太多廠商投入研究開發。雖然寵物經濟的發展，數量雖比不上雞、豬等經濟動物，但考量畜主與寵物之人畜傳染的安全問題，寵物幾乎等同於人類的照護，其醫療保健的支出相當可觀，寵物生物製劑的售價亦為經濟動物的 10~100 倍。依據 Vetnosis 公司 2010 年出版的 Animal Health Service 報告，2009 年寵物醫療保健的市場產值已提升到 77.7 億美元，占全部動物保健市場的 41.7%。寵物的種類以貓犬為大宗，在台灣家犬的數目遠大於家貓的數目，所以本

技術以犬用動物生物製劑為標的物進行開發。國內生產動物用疫苗及檢測試劑之廠商都以經濟動物為標的，因此開發此技術將可填補國內於寵物領域產業之不足。目前相關寵物生技產品均為進口，由於疾病種類多，國際大廠在產品組合上亦甚為多樣，各有所重疊與差別，本技術的特點為加入考量畜主與寵物之人畜共通傳染病之議題，以人與動物共同安全做為訴求。

本技術將動物用生物製劑開發分為治療用抗血清/抗體、犬用疾病檢測試劑及犬用單/多價疫苗技術平台三部分。在抗血清/抗體方面，目前市面上的產品品質並不穩定。本技術在治療用抗血清/抗體開發部分，以去氧核糖核酸(DNA, Deoxyribo-nucleic Acid)疫苗的概念為基礎，以犬瘟熱病毒(CDV, Canine Distemper Virus)為目標，建立淋巴球與樹突細胞(DC, Dendritic Cell)轉染技術，進行無特定病原體(SPF, Specific Pathogen Free)之豬隻細胞免疫反應，以產生高價特異性抗病毒血清，可避免病毒活化污染的問題。在中和抗體力價符合台灣動物用藥品檢驗準則規範之 400 ED50 以上時，即尋求有意願合作之各大學獸醫系、教學醫院及臨床獸醫師，就其病例提供免費樣品進行個案治療與分析，討論其臨床療效；並在合乎動物保護的前提下，以未吃初乳幼犬進行攻毒的抗體治療試驗。另外，並開發抗體之純化製程，進行其安全性和功效性試驗，依據優良藥品製造規範(GMP, Good Manufacturing Practice)進行生產製程的開發，提供臨床試驗用製劑，降低可能之污染與過敏問題。最後，尋求國內具有 GMP 廠生產能力之廠商承接本技術，合作將抗體純化及病毒去活化後進行國際行銷。

在犬用疾病檢測試劑開發部分，以三種發生率最高的病毒為研究目標，如犬瘟熱病毒、犬小病毒(CPV, Canine Parvovirus)及犬傳染性肝炎病毒(ICHV, Infectious Canine Hepatitis Virus)，建立疾病檢測平台，並同步協助次單位疫苗之開發。前期的開發包含篩選表現高保留性的抗原，進行動物免疫反應以製備高專一性診斷用抗體，中期進行試劑雛型研發及最適化、品質測試及品管方法訂定、雛型系統/套組標準作業流程建立和有效性認證；後期的工作將技轉給廠商，進行量產產程開發、上市及上市後的諮詢服務。

在疫苗開發方面，目前市面上有多種犬隻疫苗，從二合一、三合一、四合一到八合一都有，依不同的特性與需求發展出各種疫苗，在減少犬隻多次注射疫苗的緊迫與畜主便利性上，越多價的疫苗越受到畜主青睞。但目前市面上病毒與細菌混合多價疫苗，其保護期並不一致，活毒疫苗功效一般在一年以上，但死毒疫苗一般只有六個月的功效，國外施打八合一疫苗時會建議六個月後再補強一劑死毒疫苗，但目前國內並無相關疫苗進口；本技術研發的單/多價次單位疫苗可任意組合，除可補強現有疫苗的漏洞外，亦可統一疫苗間之功效，達到疫苗接種之方便性。同時考量疫苗的功效，畜主與寵物之人畜共同安全之議題、價格競爭力等，以人與動物共同安全產品為訴求之特色，可與國外現有產品做區隔。

在犬用單/多價疫苗開發部分，分為犬病毒與細菌二大方面，犬病毒方面以 CDV、CPV 及 ICHV 為目標，以獲多國專利之大腸桿菌表現系統為平台，進行標的抗原之篩選與確認。細菌方面則選擇犬鉤端螺旋體(Leptospira)及支氣管敗血性博德氏菌(Bordetella bronchiseptica)為目標，使用反向疫苗學(Reverse Vaccinology)中的免疫蛋白質體學(Immunoproteomics)技術，搜尋具免疫反應之抗原，再經過其基因序列比對、選殖與表現後之產物做為次單位疫苗之測試。疫苗開發初期主要的工作為抗原的



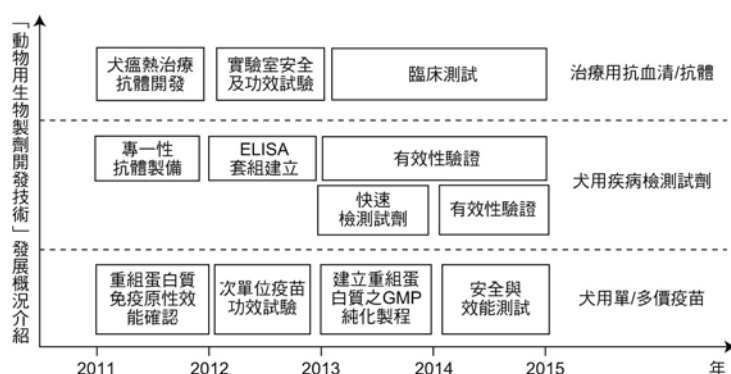
篩選及功效確認，中期的前段將進行免疫原開發、表現平台建立、佐劑及劑型開發；進而開發 GMP 先導製程，生產試驗用疫苗及進行疫苗功效測試；後期則規劃產品上市所需的安全性試驗及臨床試驗，同時尋求合作廠商加入，以進行後續產品上市開發工作。

## 2.技術發展藍圖

在治療用抗血清/抗體開發方面，以開發犬瘟熱之血清產品為目標，於 2011 年導入已建置並維持無特定病原等級之分子牧場，定期進行 SPF 豬隻畜群健康監控，以細胞轉染的方法將病毒基因殖入豬的淋巴球及樹突細胞內，誘導豬隻免疫反應，產生高價抗犬瘟熱之血清。2012 年建立抗體純化製程，進行實驗室之安全與功效試驗，2013 年則與獸醫院進行臨床試驗，做為提出上市申請之基礎。

在犬用疾病檢測試劑開發方面，則以三項病毒性疾病為開發標的，並可做犬用疫苗效果驗證之用。規劃於 2011 年產製對 CDV、ICHV 及 CPV 之蛋白質具高親和性及高專一性之檢測用抗體。2012 年以這些抗體來建立酵素免疫測定法(ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay)套組，進行其效能檢定，並可做為犬用多價疫苗開發之檢測平台。接著於 2013 年建立快速檢驗試劑，預計於 2014 年進行檢測套組效能檢定，加速商品化的行程。

在犬用單/多價疫苗開發方面，在犬病毒方面於 2011 年完成犬熱休克蛋白(Hsp, Heat Shock Protein) a1 基因選殖與表現載體構築，以做為未來開發疫苗的佐劑配方。2012 年完成三種病毒表面蛋白 Th 和 B 細胞抗原決定位(Epitopes)分析及選殖，並完成具高可溶性與高免疫性重組蛋白質之篩選。細菌研究方面，於 2011 年進行犬鉤端螺旋體三種血清型的基因體定序與分析，2011~2012 年則以免疫蛋白質體技術搜尋犬鉤端螺旋體與支氣管敗血性博德氏菌具免疫反應之抗原基因，再經過選殖與表現後做為次單位疫苗測試。2013 年結合犬病毒與細菌方面之成果，進行重組蛋白質之表現與產程開發，建立高菌密度型式發酵槽生產重組蛋白質之技術，重組蛋白質 GMP 先導製程，完成疫苗實驗室功效試驗、疫苗特性分析、建立蛋白質先導製程資料、批次分析及品質監控分析等相關資料。2014 年進行疫苗劑型開發與特性分析、疫苗各次單位成分與成品安定性試驗，並完成佐劑與疫苗安全性試驗，以進行疫苗臨床試驗。



資料來源：動科所整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-2-5-1 動物用生物製劑開發技術發展藍圖

### 3.產業效益

寵物對台灣民眾的生活愈來愈重要，人們對寵物的需求造就了寵物相關產業的蓬勃發展，除基本的食品、玩具及服裝等消費外，更向外延伸至美容保養、課程訓練、休閒育樂及往生超渡殯葬等其他相關產業，估計台灣犬隻市場的商機超過新台幣 200 億元的市值。

鑒於台灣在抗原篩選系統、蛋白質表現系統技術及治療用抗體製備平台之優勢，本技術以此三平台為基礎開發寵物用治療抗體、疾病檢測試劑及單/多價疫苗。國內雖已有動物用疫苗及檢測試劑的產業，但其產品都以經濟動物為對象，並無針對寵物用的產品。由於社會型態的變遷，寵物保健在整個動物保健的市場所占的比例逐漸增加，此時進入寵物保健市場有其利基。寵物用生物製劑開發時的法規要求與一般動物用產品相同，但開發的策略及使用的動物模式大有差異，此技術將藉由相關核心技術之開發，建立寵物生物製劑研發的模式，提供業者參與開發動物生物製劑之機會，進一步促進台灣動物保健產業的發展。

利用 SPF 豬生產抗血清可將傳統的畜牧場轉變為藥廠，大幅提升豬隻之附加價值。一頭成豬約可年產 5 公升血清，每公升可製造 50~100 劑量之抗血清，每一劑量市價為新台幣 200 元，以一頭豬的壽命為 2 年計算，每頭豬的利益可達 20 萬元。因此豬場導入 SPF 化經營及相關優良農業規範(GAP, Good Agricultural Practice)等管理措施，依然具有產業效益。並且可藉此將牧場極小化及精緻化，符合台灣農業現況與未來競爭趨勢。一個抗血清豬場約需 100 頭豬，每年約可營收新台幣 2,000 萬元，是適合台灣產業結構經營之精緻農牧業，對於面臨 ECFA 及 WTO 強大威脅的畜牧業是一大轉機。以 SPF 豬隻生產抗血清具有無生物性危害、乾淨及可持續收集之優點，較馬血清更具產業優勢。且臨床上使用馬血清預防人類破傷風或治療毒蛇咬傷時約有 30%的人會有過敏症狀，但若使用純化的抗體則會使過敏比例降至 1%。因此，本技術規劃取得血清後進一步精製純化抗體，不但可減少過敏反應，並且可提升約十倍的抗體力價。預計同時利用豬的抗體進行犬隻的過敏試驗，以確保異種血清不會引起強烈且致命的過敏反應。

本技術將建立台灣寵物生物製劑產業的基石，清楚描繪寵物生物製劑進行標的開發到臨床試驗的發展路徑圖，降低國內業者投入寵物生物製劑的研發成本及風險，引領業界投入此一研發領域，提升投資意願與信心，創造新型態之寵物生物製劑產業。全球動物疫苗產值約 47 億美元，其中小動物疫苗占總產值之 27%，約為 12 億美元左右。依據輝瑞動物保健品公司於 2010 年財報指出，檢驗試劑市場以每年 8%的速度增長，相當於整個動物保健行業增長速度的兩倍，而全球動物免疫檢測市場的年銷售額可達 7.35 億美元，除診斷疾病及早期治療外，對於售出的寵物也自動提出健康證明，可提高其市場價值。

## 三、植物新藥開發技術

### (一) 肝癌及抗發炎中草藥新藥技術

#### 1.技術研發目標

近年政府積極推動中草藥產業技術發展及產業升級轉型，應用傳統經驗及台灣擁有的中藥寶貴資

產，以國人常見之疾病-肝癌及痛風(Gout)為開發重點，建立完整現代化植物藥物開發技術平台。本項技術平台為以生物活性導引進行中草藥活性成分之萃取、分離，化合物結構鑑定，以活性化合物(對照標準品) 管控建立標準化製程，同時進行藥理評估，進而開發肝癌及痛風治療藥物。

在肝癌治療藥物開發方面，由於肝癌在全球癌症發生率中，男性排名第五，女性排名第八，且每年約有 60 萬新發現病例。目前肝癌可治癒率低於 5%，一般平均存活時間僅有 6 個月。早期肝癌可進行手術切除，但術後二年內的復發率高達 40~60%。目前臨床上最常使用之療法有肝動脈栓塞(TAE, Transarterial Embolization)、化療栓塞(TACE, Transarterial Chemoembolization)、局部酒精注射(AI, Alcohol Injection)、射頻治療(RAF, Radiofrequency Ablation)等，但療效有限且復發率又高。目前肝癌藥物治療則受限於對治療藥物反應率低之困境，因此有開發治療肝癌新藥物之迫切需求。近期的研究發現植物新成分具有抗氧化作用、抑制癌細胞生長(inhibit Tumor Cell Proliferation)、促進正常細胞分化(Induction of Normal Cell Differentiation)、抑制腫瘤基因表現、促進癌細胞凋亡(Induced Tumor Cell Apoptosis)等作用，另外也證明許多植物所分離出之化學成分衍生物如 isoflavone、kaempferol、myricetin 等可做為治療癌症之標的(Molecular Targets)。故本技術開發將發揮中草藥特點，同時利用生物科技發展新肝癌治療藥物，以達到改善肝癌患者總生存期、延緩疾病惡化、改善患者生活品質等治療目標。

在痛風治療藥物開發方面，目前臨床上只有秋水仙素(Colchicine)、類固醇及止痛藥等治標型藥物可用以控制痛風發作症狀，預防痛風急性發作則以安樂普利諾(Allopurinol)為主。2011 年介白素(IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 $\beta$ )抗體藥物在臨床試驗的結果顯示，中和抗發炎因子 IL-1 $\beta$ 的活性，有降低急性痛風發作次數及減緩發作症狀的效果。本技術以降低發炎因子為主要目標，開發中草藥小分子新藥。建立完整現代化痛風藥物活性篩選技術平台，以活性導向分離純化、確認有效成分做為品管指標。應用分子生物學基原鑑定，以期突破傳統中草藥新藥開發藥材來源不穩定與品質管控不易的瓶頸。開發出有效、可治療痛風性關節炎之中草藥萃取物並技轉予廠商，後續協助其進行藥物開發之臨床實驗。2011 年將依藥理評估、植物化學特性與材料來源等標準選出 1~2 個具有潛力進行後續開發之候選藥物，提供國內生技產業投資的新標的。

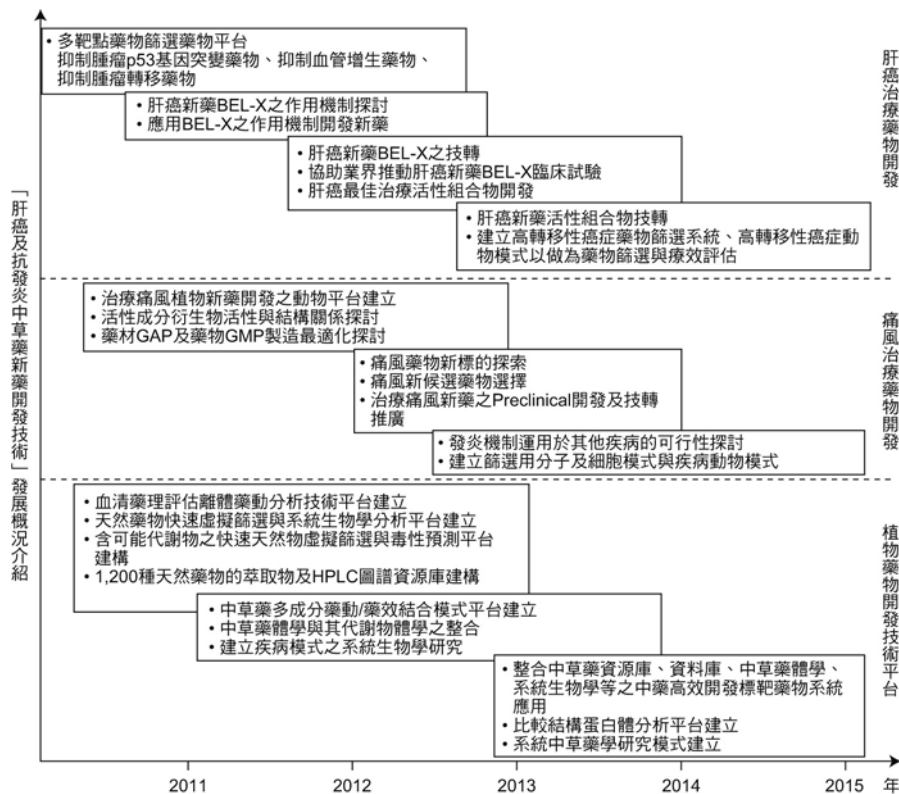
在植物藥物開發技術平台方面，主要目標在改進現有中草藥活性作用成分分析及藥物開發模式。目前使用之評估模式，常無法得知給藥後，發生之藥效為何種成分進入人體，是否因吸收或因代謝產生其他成分的影響。本技術平台，以血清藥理學評估結合中草藥多成分藥動-藥效模式(PK-PD Modeling, Pharmacokinetic- pharmacodynamic Modeling)，藉由現代化的離體(in vitro)分析技術，探討體內有效成分的動態變化，對口服給藥後不同時間點動物體內的化學成分及藥效作用進行研究，以建構藥效、藥動與時間三維(3D, three dimensional)模型，並得到複方之活體血中曝藥量與治療效用的關連性。其次，藉由系統生物學與虛擬篩選技術，以系統模式研究中藥對生物系統之交互作用，以發現中藥作用之新標靶，並據以開發新的篩選平台。本平台將相關的代謝物納入系統評估，再進行相關活性試驗，可提升預測準確率並降低研發成本，進而縮短後續藥物開發時程。

## 2.技術發展藍圖

在肝癌治療藥物開發方面，利用各種肝病動物模式，評估由工研院生醫所中草藥研發團隊所發展出之植物新藥 BEL-X 治療肝病之療效，發現此植物新藥 BEL-X 具有預防與改善肝纖維化、改善肝癌動物之肝功能與延長存活期及存活率。此外，此藥物可以減緩肝癌之癌化程度，利用基因晶片探討此藥物之作用標的，發現此藥物有一個重要標的基因，主要影響細胞粒腺體之氧化壓力產生。本技術以細胞系統確認 BEL-X 對其藥物標的基因具有抑制作用，故可以降低肝癌細胞中之氧化壓力，而減緩肝癌細胞之癌化(Tumor Progression)功能，協助業界進行 IND 申請，推動進行肝病相關之臨床試驗。另外，將發展中草藥應用於癌症藥物輔助或另類療法(Alternative Therapy)上。利用腫瘤病變機制篩選多靶點治療肝癌之組合藥物開發篩選臨床產生抗藥性 p53 突變基因之藥物、抑制血管增生，抑制腫瘤轉移等，以期能突破目前肝癌無良好治療藥物之窘境。

抗發炎新藥開發部分以痛風治療藥物開發為主，2011~2012 年完成建立痛風症狀動物評估技術平台，並分離鑑定有效成分，進行 CMC 條件及部分萃取物製程條件探討。2011 年將進一步以單離純化之天然化合物為主，輔以衍生物結構與活性探討，探討植物藥的作用機制，期能開發出以天然化合物為基礎之發炎疾病治療新藥。2011~2014 年藥物開發期間，將運用技術平台配合活性評估，加上動物療效評估及系統生物學輔助，進一步評估候選藥物對痛風尿酸排除及急性發作的痛改善的作用，同時探討可能的致病機轉及參與訊息分子；未來應用做為藥物開發新標的。2013~2015 年探討抗發炎機制的其他疾病的可運用性，解決醫療需求，如心血管及癌症等疾病之應用開發。

在植物藥物開發技術平台方面，應用化合物之作用及其與疾病的關連性，提供選擇可能有活性之材料進行活性測試；並以血清藥理學探討中草藥含藥血清的藥效與藥動。期能藉由離體藥效與活體藥動導引之技術，可快速、準確且有效地追蹤中草藥活性指標成分，以加速新藥開發。2011~2012 年持續以化學資訊學(Cheminformatics)技術建立天然物骨架化合物資料庫，並透過中草藥體學(Herbonomics)與其代謝體學(Metabolomics)之整合，進行高效先導藥物篩選與複方中草藥之血清藥理學研究，配合已建立之可能代謝物(Possible Metabolites)虛擬篩選與毒性預測平台，可早期發現毒性與藥物動力學問題。於 2012~2013 年，則擴大前述所建立之技術平台於實質應用上，平台應用包含中草藥多成分藥動/藥效結合模式平台，完成中草藥體學與其代謝物體學之整合，建立疾病模式之系統生物學研究，以及擴大天然藥物的萃取物資源庫(建構至 1,600 種以上)。2013~2015 年將整合中草藥資源庫、資料庫、中草藥體學、系統生物學等之中藥高效開發標靶藥物系統之應用。同時將建立比較結構蛋白體分析平台，並研究中醫證型與動物模式間的關係，以系統生物學研究方式應用於抗痛風藥物之開發，發現藥物治療痛風之整體機制。主要藉由所開發中藥對生物的系統性作用，以發現新的藥物作用標靶/途徑，後續將針對此新穎標靶/途徑建立新的篩選模式，並對不同疾病建立對應之藥物篩選平台並及早發現副作用，可有效降低研發費用與開發時程，並提供中藥開發的新契機，增加廠商投入意願。



資料來源：工研院生醫所整理，2011年8月。

圖 2-4-3-3-1-1 肝癌及抗發炎中草藥新藥開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

利用所建立之篩選平台進行藥物作用機制探討，以期研發出具新穎性之治療藥物。藉由免疫調節平台及細胞毒性測試，早期快速評估藥物之毒性，提升藥物研發成功機率。同時藉由活性篩選平台之導引，進行分離純化以確認活性成分，並根據活性及活性指標成分之導引開發活性明確、成分穩定之中草藥新藥。提升藥物之活性外，並將探討可能活性指標成分與活性間之關連性。建立符合既定規格之高穩定性及標準之 GMP 製程技術；最後將依據法規之要求建置完整之 CMC 技術，建立符合科學化之製程及品管，以利協助國內相關廠商申請國內外臨床試驗。

Global Data 報告分析指出，目前肝癌治療藥物之市場最主要需求不僅為高藥效與安全性，同時考慮改善病患之生活品質與增加存活率亦為新藥開發之重點。目前唯一被美國食品藥物管理局核准用於肝癌治療藥物僅有蕾莎瓦(Nexavar®)，僅可延長晚期肝癌病患約 3 個月，但此藥物對肝癌病患具有嚴重之不良反應，同時此藥物亦非常昂貴，對好發肝癌之亞洲開發中國家病患可能無法負擔。肝癌治療市場從 2001~2009 年成長 13.7%，在 2009 年為 2.35 億美元。Global Data 報告預估到 2016 年肝癌治療市場產值將達 9.21 億美元，由 2009~2016 年之年成長率達 21.5%。治療肝癌藥物具有重要之市場需求，故投入新藥研發將有其機會。

因應老年化社會來臨與飲食習慣的改變，逐年升高的患者數與發作年齡的下降，高尿酸血症患者人數已超過 1% 人口，其中約有 20% 是痛風患者，痛風成爲一個新藥開發重要疾病領域，目前治療市場產值約 9 億美元。本技術針對痛風發作開發治療藥物，開發出臨床已驗證標的小分子候選藥物，估

計帶動數億以上產業投資，未來將提供業界新藥研發標的以產出新作用新藥，亦將推廣技術所建立之穩定痛風動物模式、介白素與發炎作用酵素團(Inflammasome)體外活性評估平台，為業界藥物開發提供服務與諮詢，加速新藥開發腳步，提升投資效益與成功機會。此外將進一步探索其他適應症的治療應用，開發一個具新類型(First-in-class)潛力的藥物標的，以提供國內產業做為發展藥物商品化的新選擇。

中草藥藥效研究中，在植物藥物開發技術平台中納入血清藥理學與代謝物預測技術，能補足產學各界能量之不足。在血清藥理學評估部分，將活體藥動/藥效、離體藥效評估技術，應用於中草藥的開發，可排除口服後不吸收之中草藥成分，避免以離體藥效引導之中草藥研發策略，可能產生誤導活性成分追蹤的問題。另外，在虛擬活性評估與系統生物學部分，透過完善之技術整合能力，將中草藥體學與其代謝物體學技術與虛擬活性篩選、高速篩選系統架構、代謝物預測技術，化學結構分群技術、藥物毒性預測平台、痛風之系統生物學致病機轉，整合為一個新的系統性中藥新藥開發平台，不僅可利用此系統平台，儘早將具有毒性或是藥動性質不佳之候選藥物剔除或尋找替代來源，還可大幅縮短藥物開發時程，快速開發出相關的治療藥物，提高產業參與之意願。

## (二) 癌症與代謝異常疾病之植物新藥開發技術

### 1. 技術研發目標

癌症與代謝異常疾病的標靶治療植物新藥開發技術，係配合第三期生技製藥國家型科技計畫之策略目標，以癌症、心血管、糖尿病、感染性疾病及神經系統等五項重大疾病領域之治療藥物為主要研發項目，根據行政院衛生署資料，近幾十年來癌症一直是台灣十大死因的第一名，2010 年癌症死亡率，已達到每 10 萬人有 131.6 人死於癌症，而肺癌為前十大主要癌症順位的第一位(約占 20%)，且以台灣肺癌病人之表皮生長因子受體基因進行有系統之基因序列分析結果顯示，發現高達 55%之肺腺癌病人帶有此基因之突變，遠超過於西方人之 10%。在藥物基因體(Pharmacogenomics)學方面，國人常見癌症在藥物治療之反應也明顯不同，以肺癌為例，國人常見之不抽菸女性肺腺癌有近 50%之 EGFR 突變，且對 EGFR 拮抗劑之治療效果遠比白種人要好。因此本技術聚焦於標靶治療癌症和糖尿病之植物新藥研發。

開發植物新藥應用於標靶治療方面，選定與肺癌相關之 EGFR 訊息傳導為標靶途徑，針對非小細胞肺癌之表皮生長因子受體標靶治療為主要目標，加強在 EGFR 上突變之 T790M/L858R 或是 exon 19 的缺失為篩選主軸。由於 EGFR 在遺傳上有基因變異(如 H1975 及 HCC827 細胞株)及蛋白表達量(A549 及 H460 細胞株)的問題，因此對於一些藥物具有抗藥性(如傳統的標靶藥 Iressa)。開發標靶藥物除了提高藥效之外，亦可降低毒性，對於藥物基因體的研究也十分重要。目前標靶藥物之抗藥性問題仍是造成治療末期反應率不佳之主因，由於肺癌抗藥性為標靶受體的突變及基因上的缺失，使得小分子藥物失去作用。另外癌細胞可透過其他訊息傳導途徑去迴避因為 EGFR 受體的抑制，因此開發多靶點之標靶藥物，避免小分子藥物受體的突變並同時抑制其他途徑的訊息傳導，增加癌症治療之反應率，更由多靶點的抑制效果提高使癌症不易產生耐受性，進而增加病人的存活率。本技術乃以 EGFR 為主之訊息傳遞上開發多靶點抑制藥物，以避開小分子單一靶點單獨產生突變之可能性，以達到治療

癌症之效果。

第二型糖尿病又稱為非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM, Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus), 約 90~95%糖尿病患是屬於非胰島素依賴型糖尿病。傳統認為胰島素分泌的降低(胰臟), 肝臟葡萄糖生產的增加(肝), 以及減少外圍葡萄糖的利用(肌肉)是第二型糖尿病發生之主要原因。除胰臟、肝和肌肉之外, 其他病理性機制包括脂肪細胞(Adipocyte)之胰島素抗性(Insulin Resistance)(增加的 lipolysis)及葡萄糖耐受性失調(IGT, Impaired Glucose Tolerance), 降低增祕素(Incretin)分泌/敏感性(胃腸), 增加升糖素(Glucagon)分泌, 提升葡萄糖再吸收(腎), 以及中樞神經系統胰島素抵抗起因於神經遞質機能之失調(Neurotransmitter Dysfunction) (大腦)。第二型糖尿病的傳統治療指導方針雖然已經發展完成, 主要治療方式是以單一藥物降低血中葡萄糖以及醣化血色素(Hemoglobin A1c)為主。不過, 仍有病患最後治療仍是失敗的。因此近年來, 處理策略已經有所改變, 開始集中於多種不同機制藥物組合型式以多靶點的治療概念方式進行, 這與植物藥開發以多靶點概念相吻合。因體內組織對胰島素調控失去反應能力, 無法正常吸收及代謝葡萄糖, 亦稱胰島素抗性及葡萄糖耐受性失調。

$\alpha$ -葡萄糖苷酶( $\alpha$ -Glucosidase)廣泛分布於生物體中, 參與食物消化、醣蛋白(Glycoprotein)之生物合成以及負責腸道內分解雙醣、寡醣及多醣之生物過程。而 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑( $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor)則可延遲碳水化合物的分解。最重要的是能延緩碳水化合物分解成葡萄糖進入全身循環, 因此可改善飯後高血糖, 且不會促進體重之增加。此外, 此類藥物因無血液吸收等問題, 安全性相對較高。目前此類藥物以 Acarbose 和 Miglitol 為主, 在中國大陸及日本近年來一直為治療糖尿病的首選藥物。

另外, 近來熱門的胰高血糖素素狀-1 (GLP-1, Glucagon-Like Peptide-1)藥物, 可促進由腸黏膜 L Cell 分泌的葡萄糖濃度依賴多肽素, 並作用於胰島 $\beta$ 細胞, 促進胰島素基因轉錄、胰島素的合成和分泌。GLP-1 做為一種生長因子, 可刺激胰素分泌細胞的增殖和分化並抑制其凋亡, 增加其細胞數量而達降血糖效果。此外, GLP-1 還可作用於胰島 $\alpha$ 細胞, 抑制胰高血糖素的釋放, 亦可作用於胰島 $\delta$ 細胞, 促進生長抑素(Somatostatin)的分泌, 生長抑素又可做為旁泌激素(Paracrine), 參與抑制胰高血糖素的分泌。

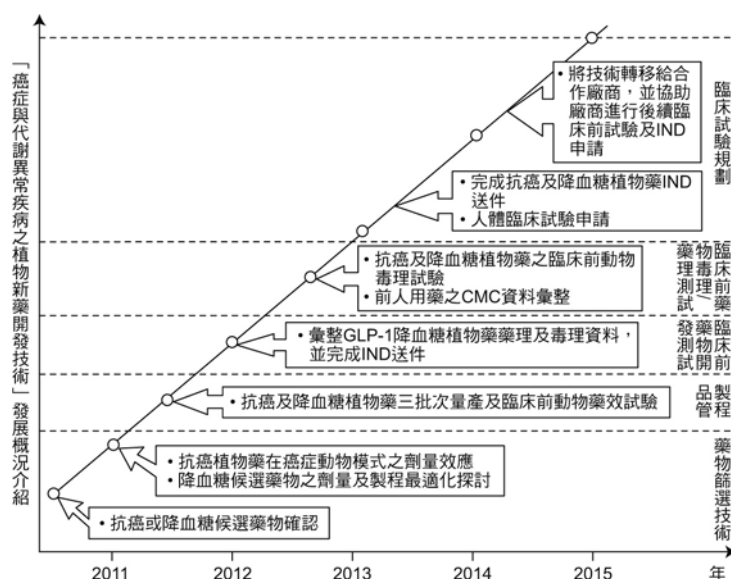
總括上述, 標靶治療藥物技術研發目標為與國內外生技藥廠或上游學研單位合作, 以植物新藥型式開發癌症與代謝異常疾病的治療藥物。藉由已建立的技術應用於植物新藥開發, 並參照國際訂定之品質、規格標準及法規規範, 利用科學化研發模式, 研發具有專利及臨床試驗價值的候選藥物。候選藥物完成臨床前試驗後, 可向藥政單位申請 IND 許可, 並尋找國內外廠商共同開發或技轉給業者完成人體臨床試驗, 進而申請新藥上市。

## 2.技術發展藍圖

現階段抗癌植物新藥開發策略採用標靶治療模式, 利用已知的標靶分子或是訊息傳導途徑開發藥物標的。將已建置的表皮生長因子(EGF, Epidermal Growth Factor)誘發或分裂素活化蛋白激酶 1(MEKK1, Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 1)誘發之轉錄激活蛋白 1(AP-1, Activating Protein 1)活性測試平台, 先以 EGF 誘發模式篩選抑制 EGF 之訊息傳導, 再以 MEKK1 誘發之訊息

傳導的抑制來確認 MEKK1/分裂素活化蛋白激酶 7(MKK7, Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 7)/氨基末端激酶(JNK, c-Jun N-terminal Kinases)途徑中的標靶分子。利用不同癌細胞株(A549, H460, H1975, HCC827)進行毒性測試，並以皮下或原位植入的癌症動物模式，驗證具有標靶作用之抗癌植物藥品，其中許多植物標靶藥物呈現具有 EGF 訊息傳導之抑制，在機制上抑制 JNK 激酶的磷酸化。於 2011 年選定候選藥物，2012~2013 年開始進行臨床前藥理及毒理測試，彙整相關 CMC 資料，預定於 2013 年底提出 IND 申請。

糖尿病植物新藥開發與應用技術發展，將以已建置之  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性測試技術平台、GLP-1 活性測試技術平台、體外藥理作用機制分析方法及多種與糖尿病相關之動物模式確效技術平台等為基石，配合製程開發，並朝治療糖尿病植物新藥開發技術發展為目標，開發具專利性、國際化之植物新藥。技術發展藍圖見圖 2-4-3-3-2-1 所示，調控 GLP-1 受體之降血糖植物新藥，預計將於 2011 年底進行 IND 申請；抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之植物新藥，於 2011 年選定候選藥物，2012~2013 年進行相關毒理測試與 CMC 資料彙整並進行 IND 申請。開發期間可促進廠商投資及策略聯盟，提升國內藥品研發技術。



資料來源：生技中心整理，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-3-2-1 癌症與代謝異常疾病之植物新藥開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

台灣臨床試驗階段之中草藥新藥類別以癌症及癌症輔助治療最多(占 26%)，其次為抗感染、骨骼關節、心腦血管等；依臨床試驗申請階段觀察，以二期最多(占 70%)，少數藥品甚至可以直接進入三期臨床。由於國內市場規模太小，使得廠商往往不敷新藥開發成本，無力負擔研發後期龐大的經費投入，許多公司在進入臨床試驗階段向美國同步申請 IND，為擴大機會尋求適當合作夥伴，並進入國際市場作準備。依 2007 年公告的生技新藥產業發展條例，至 2010 年 12 月已有 35 家公司通過生技新藥公司的資格審定，其中有 10 家公司是以植物新藥做為申請標的，顯示植物新藥在台灣新藥開發上，占有重要的角色；植物藥全球市場 2006 年約為 190 億美元，2011 年時將達 260 億美元。2011 年癌



症用藥將以 25%的比例居首。世界衛生組織的統計，全球已有 45%以上的人口用植物藥養生或治病；同時部分報告顯示，到 2011 年前植物藥全球市場每年成長至少 6.6%。

全球癌症死亡人口 2007 年為 790 萬人/年，2030 年預估 1,300 萬人/年。全球癌症治療市場產值 2008 年 477 億美元，2014 年將達 767 億美元，平均年成長率 16.1%，而 EGFR 抗癌藥物市場 2006 年已達 40~70 億美元，占全球癌症市場之二分之一至三分之一。在藥物市場的銷售，以 Novartis 2001 上市的 Gleevec®(Imatinib)在 2009 年銷售達 40 億美元，相關的標靶藥物總銷售額 73 億美元，並預估於 2014 年達到 160 億美元的銷售總額。由此可以看出標靶藥物的市場深具成長與爆發力。

全球糖尿病患者於 2000 年有 1.7 億人，2030 年預估達 3.6 億人。目前治療糖尿病藥物中， $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑以及 GLP-1 等植物藥開發，對患者的正面貢獻是安全性較佳，較不易產生副作用，病人的使用意願高。開發治療糖尿病植物新藥，按照西藥研發之市場價值，預估其對產業所創造的價值，將建立之技術，透過技術移轉、技術加值、工業服務等方式，推動技術與產品之商業化發展並落實成果最佳化應用，為產業創造極大之實質效益。開發癌症與代謝疾病植物藥，除展現台灣新藥研發之能量外，亦累積新藥開發之經驗。所開發之產品將授權廠商並協助合作廠商完成 IND 之申請及進行臨床試驗，提升植物藥產品品質達國際水準，以拓展國際市場。

### (三) 消化道植物藥研究開發技術

#### 1. 技術研發目標

消化道相關疾病為國人好發疾病領域之一，根據 ITIS 指出 2010 年全球消化道藥品市場高達 400 億美元。然而，現今臨床使用的藥物並無法完全滿足病患的醫療需求，因此開發新的消化道用藥是非常重要的工作。藉由結合中西醫理論治療，利用植物藥治療消化道不適，已是廣被接受的治療方法，更是臨床新興趨勢，於眾多消化道疾病治療藥物類別中，基於現今人們生活步調快速壓力大，本藥品開發技術選擇與情緒和壓力等神經傳導異常高度相關的腹瀉型腸激躁症( IBS-d, Irritable Bowel Syndrome-diarrhea)進行藥物開發。依據 Global Data 資料顯示，腸激躁症全球盛行率約 10~20%，美國盛行率約 15%，台灣地區的盛行率更高達 22%，且還有部分未被診斷或治療之族群，有很大的市場需求，但安全有效的藥物卻很少，值得進行新藥開發。同時，為改善癌末患者生活品質，本技術特別針對鴉片類止痛藥引起的便秘(OIC, Opioid-Induced Constipation)進行新藥開發。根據 Clemens KE 及 Klaschik E.的研究指出，接受鴉片類止痛藥治療的癌末病人約有 90%發生便秘，目前臨床安寧照護多利用通瀉劑以及軟便劑緩解便秘，但這些常用緩瀉劑對於 OIC 治療效果不佳，故開發治療 OIC 藥物實具有醫療需求。此二項消化道植物藥之開發預計於 2013 及 2014 年完成臨床前研發工作，並提出 IND 申請。神經傳導物質會藉由影響腦-腸軸(Brain-Gut Axis)而調節周邊消化道系統與中樞神經系統的作用，故本技術開發除了針對 IBS-d 與 OIC 進行藥物開發，也於 2010 年完成抗憂鬱植物藥 PDC-1421 臨床前研發工作，並建立中樞神經植物藥篩選平台，並利用建置完成之研發能量，進行後續中樞神經植物新藥研發工作之深化，並預計於 2011 年度通過臨床試驗申請以進入臨床試驗階段。

本技術開發包括消化道植物新藥臨床前研發與中樞神經植物新藥研發二大部分。在消化道植物新藥臨床前研發方面，結合中西醫理論基礎並運用現代醫藥研究方法，針對藥物/壓力等因素誘發的功能

性腸胃病，研發具市場潛力的消化道疾病治療藥物。研發內容涵蓋三大部分(1)植物藥化學製程與管制技術，包含植物藥來源品質管控與產業化植物藥製程開發，以過去累積的植物藥開發經驗，應用植物藥的基原、性狀及組織鑑別技術由藥材源頭進行管控，配合萃取物之活性研究，應用已建置之台灣中草藥網資料庫豐富內容，由單味及複方中藥著手，進行植物新藥產品開發，透過指標成分分析及化學指紋圖譜，建立植物藥化學製程與成分管制技術，形成技術門檻，以提供植物新藥最佳的智財保護，並且經由穩定的製程與分析品管技術精進植物藥產品之品質，提升台灣中草藥產業至國際水準；(2) 消化道植物藥活性評估，本研發技術涵蓋消化道疾病動物模式之建構及分子作用機轉之探討，應用已建構之植物藥臨床前研發能量，依新藥物上市申請(NDA, New Drug Application)研發模式，2010 年已完成 IBS-d 與 OIC 藥理活性篩選評估模式建立，並進行藥材篩選及活性評估以確認活性藥材，在 IBS-d 部分為利用活性分劃物 PDC-1918 為基礎，OIC 部分則以活性分劃物 PDC-2168 為基礎，分別進行植物藥的臨床前研發工作，而所研發之植物藥將成為傳統中藥以科學研究驗證療效的先驅；(3) 植物藥化學成分追蹤及研究，為有效釐清植物藥中的成分，針對篩選所得之活性植物藥，利用生物活性為基準的分劃策略(Bioactivity-Guided Fractionation Principle)，搭配已建構的消化道植物藥活性評估技術，從植物的活性粗抽出物為出發，追蹤探討具有活性的分劃層；此外，更應用液相層析串聯質譜儀(LC-MS/MS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry)及高效能液相層析-核磁共振儀(LC-NMR, Liquid Chromatography-Nuclear Magnetic Resonance)等新穎微量分析技術，進行植物藥成分鑑定，以快速有效的進行萃取物中成分之分析鑑定，加速研發腳步，開發符合國際法規之植物藥。

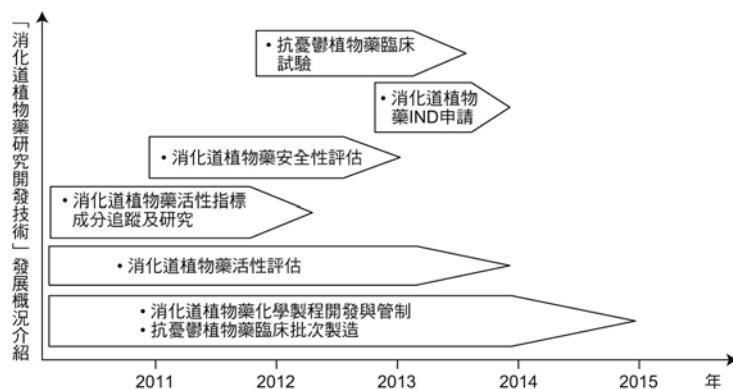
在中樞神經植物新藥研發方面，本藥品開發技術已由傳統安神類中藥開發出具有抗憂鬱潛力之植物藥 PDC-1421，研發成果顯示國內已具有完整的中樞植物藥開發經驗與能量，下一階段目標為推動中樞神經植物藥研發工作之深化。抗憂鬱植物藥 PDC-1421 由臨床前藥理、毒理的研究顯示，其為具高度選擇性之正腎上腺素轉運體抑制劑(NTI, Norepinephrine Transporter Inhibitor)，並已於動物模式中證實其具有成為抗憂鬱藥物之潛力，該團隊更引進核醫影像技術進行 PDC-1421 之有效劑量之評估，並搭配化學製程與成分管制研究，嚴格控管藥材基原與 PDC-1421 的製程及品質。此外，在技術目標方面，運用已建立之中樞神經藥物研發能量，致力於發展具有專利性之植物藥/小分子新藥，配合活性化合物之結構及活性關聯資訊(Structure-activity Relationship)，未來將可進一步開發植物藥活性指標成分，並應用於小分子藥物研發。

## 2.技術發展藍圖

針對植物藥開發技術之發展，主要工作著重於疾病動物模式的確立及植物藥組成分的鑑定，並兼顧藥物安全性評估及作用機轉的探討。在 IBS-d 的部分以腹痛及腹瀉等與臨床症狀高度相關之動物模式進行藥物篩選，並搭配分子標靶進行作用機轉探討，包括與腸道蠕動與腸道過度敏感相關的受器，並以此做為後續進行活性導向分劃之標靶；CMC 部分包括完成萃取製程開發、製程最適化、製程放大與製造標準管制條件；同時，完成候選藥物主藥效試驗(Primary Pharmacodynamic)、次藥效試驗(Secondary Pharmacology)、安全藥理試驗(Safety Pharmacology)、基因毒性(Genotoxicity)及一般毒性試驗，以確認其品質、療效與安全性。IBS-d 治療用藥預計在 2014 年底進行 IND 申請。OIC 的部分亦透過藥物引發便秘之動物模式篩選活性的藥材及萃取物。此外，安全性及毒理學研究也是此藥

物開發階段的重要工作，除了身體重要器官的安全性評估外，需針對不同作用機轉的藥物探討其可能的安全疑慮，為日後 IND 的申請做準備。在中樞神經植物藥研發部分，OIC 治療用藥預計 2013 年底完成臨床前研發。抗憂鬱中草藥 PDC-1421 已完成包含 CMC、急性與亞急性毒性試驗等臨床前研發工作，2011 年將進行臨床試驗之申請，並持續運用已建立之中樞神經用藥開發技術平台，進行中樞神經領域相關之植物新藥開發。

植物藥研究開發技術發展藍圖，將以植物藥化學製程與成分管制技術為基礎，搭配疾病動物模式與藥物分子作用機轉探討，進行藥物臨床前研發，也將深入追蹤及鑑定開發藥物之組成與活性指標成分，以釐清植物藥之藥效成分。候選藥物將完成藥物安全性評估，為 IND 申請做準備，並將與技轉廠商合作以逐步推動不同階段之臨床試驗，技術發展藍圖見圖 2-4-3-3-1。



資料來源：藥技中心，2011 年 8 月。

圖 2-4-3-3-1 消化道植物藥研究開發技術發展藍圖

### 3. 產業效益

2010 年中樞神經用藥之全球藥品市場產值為 1,108 億美元，而消化道用藥的部分亦高達 400 億美元，顯示消化道與中樞神經用藥極具市場規模。高度競爭與忙碌的社會中，影響情緒壓力等精神因素已經證實會造成消化道不適的症狀，這些精神與心理因素可能導致某些中樞或周邊的神經傳導物質分泌失調，進而造成腸激躁症，未來七年將以 6% 的年均複合成長率(CAGR, Compound Annual Growth Rate)成長，預估 2017 年全球 IBS (含 IBS-c 與 IBS-d) 市場可達 27.2 億美元。目前對於 IBS 的治療大多依腹瀉/便秘等症狀給藥進行治療。Alosetron 為目前美國 FDA 唯一核准用 IBS-d 用藥，卻有缺血性結腸炎(Ischemic Colitis)等嚴重副作用，顯見符合安全、有效且為病人易接受的 IBS-d 治療藥物具有迫切需求。本技術研發的 IBS-d 植物藥，根據其藥物作用機轉係不具 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑之特性亦無不良副作用疑慮，並能緩解 IBS-d 的腹痛與腹瀉等臨床症狀，預估開發成功後可加入現有 IBS-d 治療藥物的市場，爭取每年約 16 億美元的全球市場產值，而以台灣約 20% 的 IBS-d 族群比例估算，全台約有 500 萬人口需 IBS-d 藥物進行治療，顯見 IBS-d 的治療藥物在台灣或國際都極具產業開發價值，並滿足醫療上之需求。

由藥物所引發之便秘是臨床治療的一大挑戰，引起便秘副作用的藥物包括嗎啡類止痛藥、含鈣或

鋁的制酸劑、抗乙醯膽素劑、三環抗憂鬱藥，及一些用於高血壓的鈣離子阻斷劑(如 Verapamil<sup>2</sup>)等。2008 年美國 FDA 通過 Methylnaltrexone<sup>3</sup> (Wyeth/Pfizer) 可用來治療因使用嗎啡類止痛藥產生便秘的癌症或愛滋病病患。根據衛生署於 2011 年 6 月公布 2010 年國人十大死因，癌症蟬聯首位，癌症病患的醫療需求不容忽視，因此 Methylnaltrexone 對於需經常使用嗎啡類止痛藥物的病患而言，確實是提高治療與生活品質的一大福音。然而，Methylnaltrexone 需注射使用、藥價昂貴且台灣尚未核准，因此，OIC 為急需新藥加入之市場。2009 年 AstraZeneca 技轉 Nektar 研發的 OIC 新藥 NKTR-118 之簽約金高達 1.25 億美元，並於 2011 年 3 月展開第三期臨床試驗，顯示國際級大藥廠欲積極投入此一迫切需求新藥之市場。由中藥切入開發適合口服使用之 OIC 用藥將會是病患之一大福音。

## 參考文獻

Rahbari, Nuh N.; Mehrabi, Arianeb; Mollberg, Nathan M.; Müller, Sascha A.; Koch, Moritz; Büchler, Markus W.; Weitz, Jürgen. 2011. "Hepatocellular carcinoma-current management and perspectives for the future." *Annals of Surgery*, Vol.253, no.3:453-469.

Lee K. W., Bode A. M. And Dong Z. 2011. "Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention." *Nature review in cancer*, Vol.11, no.3, 211-218.

Charles H. Cha, M. Wasif Saif, Brett H. Yamane, Sharon M. Weber. 2010." Hepatocellular carcinoma: current management Surgical Therapy." *Current Problems in Surgery*, Vol.47, no.1:10-67.

Gerd Wunderlich, Eik Schiller, Ralf Bergmann, Hans-Jurgen Pietzsch. 2010. "Comparison of the Stability of Y-90-, Lu-177- and Ga-68- labeled Human Serum Albumin Microspheres (DOTA-HSAM)." *Nuclear Medicine and Biology*, Vol.37, 861-867.

Jenn-Tzong Chen, Kang-Wei Chang, Yean-Hung Tu, Wu-Jyh Lin. 2010. "The Autosynthetic and Solid Extraction Method Developed on [F-18]Flumazenil Radiosynthesis." *J. Label Compd. Radiopharm*, Vol.53, 412-4.

Kang-Wei Chang, Chia-Chieh Chen, Shih-Ying Lee, Lie-Hang Shen, Hsin-Ell Wang. 2010. "Development of Acute and Subacute Toxicity with the Serotonin Transporter Radiopharmaceutical, ADAM." *Drug and Chemical Toxicology*, Vol.33, 393-402.

Kang-Wei Chang, Shih-Ying Lee, Wu-Jyh Lin, Chia-Chieh Chen, Jenn-Tzong Chen, Hsin-Ell Wang. 2010. "Auto-synthesis of Fluoro-18-FDDNP on Alzheimer's Research." *J. Label Compd. Radiopharm*, Vol.53, 414-7.

Day, M. J., Horzinek, M. C., and Schultz, R. D., 2010. "WSAVA Guidelines for the vaccination of

<sup>2</sup> Verapamil：藥品名，治療高血壓。

<sup>3</sup> Methylnaltrexone：藥品名，治療癌症或愛滋病病患因使用鴉片類止痛藥產生的便秘。

Dogs and Cats". *Journal of Small Animal Practice*, Vol.51, 338-356.

Piotr Jan Wysocki. 2010. "Targeted therapy of hepatocellular cancer." *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Vol.19, no.2:265-274.

Richard S. Finn. 2010. "Development of molecularly targeted therapies in hepatocellular carcinoma: where do we go now?" *Clinical Cancer Research*, Vol.16, no.2:390-397.

Keating G.M. and Santoro A. 2009. "Sorafenib: A review of its use in advanced hepatocellular carcinoma." *ADIS drug evaluation*, Vol.69, no.2, 223-240.

Kinya Okamoto, Daniel Neureiter and Matthias Ocker. 2009. "Biomarkers for novel targeted therapies of hepatocellular carcinoma." *Histology and Histopathology*, Vol.24, no.4, 493-502.

André Schrattenholz, Vukić Soskić. 2008. "What does systems biology mean for drug development?" *Current Medicinal Chemistry*, Vol.15, no.15:1520-8.

Josep M. Llovet and Jordi Bruix. 2008. "Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma." *Hepatology*, Vol.48, no.4:1312-1327.

Moss J, Rosow CE. 2008. "Development of Peripheral Opioid Antagonists : New Insights Into Opioid Effects" *Mayo Clinic Proceedings*. Vol.83 · no.10:1116-1130.

Sandra Rebouissou, Paulette Bioulac-Sage, Jessica Zucman-Rossi. 2008. "Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma." *Journal of Hepatology*, Vol.48, no.1:163-170.

Bohdan Waszkowycz 2008. "Towards improving compound selection in structure-based virtual screening." *Drug Discovery Today*, Vol.13, no.5-6:219-26.

"Methylnaltrexone (MNTX)" *Drug Research and Development*. 2006 7(6):374-378.