

生物技術

日期：2010 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：生技醫藥領域 第三章

文章內容

生技技術主要發展項目為生物資源之創新加值、cGMP 微生物醱酵系統、膠原蛋白支架複合物之醫療應用。其技術研發是依據總統經濟發展政見、行政院 2006 年生技產業策略諮議委員會會議結論，以及 2008 年行政院提出六大新興產業之生技起飛方案，因此執行措施包含利用自行研發並具專利之膠原蛋白支架複合物技術平台，設計並生產具自主性研發之蛋白質藥物，以應用於自體免疫與惡性腫瘤疾病治療，進而促使台灣成為發展高品質、高附加價值的生物製劑製造產業與生醫研發重鎮。

一、生物資源之創新加值與開發應用技術

(一) 技術研發目標

近年全球生技產業持續成長，此一生技產業潮流亦伴隨著對生物資源(Biological Resource)的強烈需求，然而受到生物多樣性公約(Convention on Biological Diversity)與生物安全保障(Bio-security)概念之影響，各國對本國之生物資源保護日趨嚴格，國際間生物資源之流通受到各國設有重重限制或須付出高額權利金。因此如何合理合法與安全取得生物資源，將是未來生技產業發展的基本要求。基於上述背景，因此本技術研發目標有四點，分述如下。

首先在拓展新興生物資源、運用篩選策略，提升生物資源價值方面，積極探索本土特殊環境之生物資源，拓展所收藏新興資源的多樣性與數量，探索其應用策略，並將這些新興微生物建立成醱酵庫，運用生物科技、細胞科學與基因體訊息，建置創新之加值體系篩選平台，以進行功能驗證篩選，使提升生物資源的價值，創造生物資源價值鏈，以提供具有特色、區隔性的開發標的，提升業界的競爭力，以因應激烈的國際競爭，創造具有特色的生技產業。

其次，建立新型幹細胞，目前幹細胞技術之發展和應用，已成為細胞科技之主流，積極和持續的建立多元化的幹細胞來源和開發新型幹細胞程序，對於幹細胞之應用和潛力，具有決定性之影響。另運用特殊疾病或腫瘤的幹細胞，將是建立疾病模型重要的平台，可以發展具有國際競爭力和產業利基的珍貴資源。

再則，在應用生物保健原料與技術，提升保健產業動能部分，透過菌株分離、篩選與醱酵製程之

建立或結合微細化配方技術之探究，開發具有特定訴求的保健食品、天然保鮮劑或化妝保養品。有效協助國內業界降低對國外進口原料之依賴，開拓更廣大的市場優勢，增加產品附加價值。並整合上中下游技術與產品開發，建構完整的生產鏈，對生技應用之相關製品及產業價值提供更多元性發展，以提升保健產業動能。

最後在資源產業化服務體系，促進生物經濟發展建構產業化服務體系而言，係提供全方位之生物資源應用服務，以生物資源銀行為營運基石並整合資源、技術、智權管理，提供整合型的客製化產業服務。提供產業界從需求到服務的高效率卓越服務，以成功經驗建立推動生物資源產業應用模式，協助業界提升產品價值與擴大產業整體效益。

(二) 技術發展藍圖

根據本技術上述目標，於各年度技術發展藍圖略分為：拓展新興生物資源庫、優質生物資源服務鏈、提升生物資源價值鏈、建置生物資源產品生產鏈。

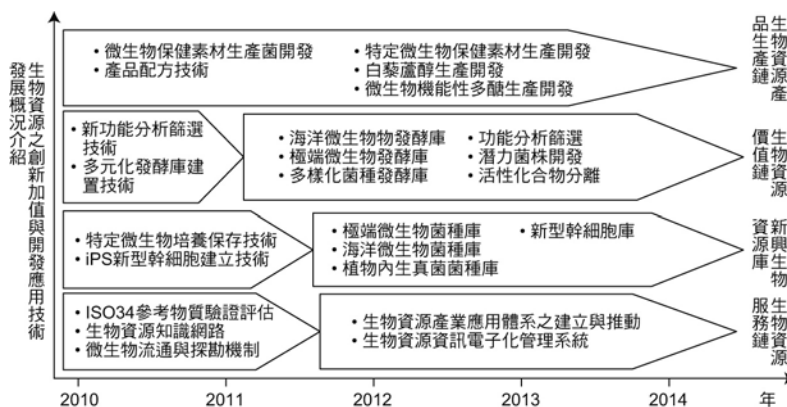
在拓展新興生物資源庫方面，由於特殊環境微生物，其分離與培養方法殊異，將以台灣特殊環境、特定類群微生物為目標，逐年分離本土特有微生物，以其中的新種、新天然物為主要探索對象。此外，與馬偕醫院、長庚醫院、國泰醫院等建立合作關係，從多樣性的羊水細胞，選擇對社會有研究價值的疾病羊水細胞，優先建立使成為誘導型多能性幹細胞(iPS Cell, Induced Pluripotent Stem Cell)。依據生物多樣性公約，生物資源有屬地主義，開發本土生物資源，以利在智慧財產權(IPR, Intellectual Property Rights)的保護上有利基。尤其中國大陸新修改之專利法，增訂依賴遺傳資源完成的發明創造，應申明該遺傳資源的直接來源和原始來源，因此生技產業在投入研發時對遺傳資源的來源要非常慎重。因此本技術在資源庫的建置上將特別注重智慧財產權的歸屬。

在優質生物資源服務鏈方面，主要以生物資源資訊的全方位服務為目標，利用電子化與知識化提升生物資源與資訊服務，除持續維持在國際標準組織(ISO, International Organization for Standardization)與財團法人全國認證基金會(TAF, Taiwan Accreditation Foundation)品質管理系統下，生物資源的系統化管理與對外服務，同時亦將建構台灣微生物入口網站，研究微生物資源流通與探勘之機制，提出改進方案，降低生物資源流通之成本，提升生物資源流通之便利性。此外，依據 ISO 指引 34 (ISO guide 34)訂定之參考物質製造者能力一般要求，配合 TAF 之參考物質生產實驗室(Reference Material Producer)認證系統，使成為生物參考物質生產實驗室，將陸續推出可做為參考物質之菌株，第一階段將以生技藥廠最普遍需求之優良藥品製造規範(GMP, Good Manufacturing Practice)菌種為目標。目前已建立之上百項生物科技相關專業服務將持續進行，並依據客戶的需求，增加專業技術服務項目，甚至量身打造專業服務，以減少產業界在特殊專業領域人才與設備的投資，例如電子顯微鏡特殊觀察、特定細胞株無血清培養基的設計等。

針對提升生物資源價值鏈的部分，基於後基因體時代來臨，細胞、生理、代謝等新研發成果大量呈現，利用這些生理代謝機制，使篩選具有生理活性物質的模式不斷推陳出新，本技術將引用這些新篩選策略，由本土特有微生物資源篩選出具體的生理活性物質。將先從嗜鹽性、耐滲透壓性與海洋微生物著手，這些特殊的本土生物資源需透過生物活性篩選平台，使能展現其價值。本技術預期將這些

生物資源建置成多樣化的發酵庫，方便產業界分別利用各自的篩選平台，從中發掘其價值。以新穎性、特殊性提升其價值，期望能源源不絕提供產業界具競爭力的研發標的。

以建置生物資源產品生產鏈而言，以保健配料為開發標的，建立微生物資源之生產機制，開發脂質載體技術，增加產品穩定性與利用性，期能對國內業者進行保健食品技術之開發有所助益。強化相關產業開發與應用新素材之能力，擴大保健食品及化妝品之應用領域，提高產品與技術附加價值。



資料來源：食品所整理，2010年7月。

圖 2-4-3-1 生物資源之創新加值與開發應用技術發展藍圖

(三) 產業效益

本技術以生物資源銀行帶動台灣生物經濟-生物資源服務鏈，包含維持生物資源銀行之微生物資源、細胞資源及基因資源，並即時更新補充各類生物資源，以持續新增保存產業用潛力生物資源。再則以生物資源鑑定技術及加值服務平台，完成多元化客製化工業服務，並以主題式數位行銷模式推廣生物資源整合應用服務。同時也建立合乎生物資源國際管理規範之安全管理機制、合理的智權約範限制及利益分享，並在國內外生技相關法令規範上提供產業界包括產品研發、製程改善、專利申請、糾紛仲裁及智慧財產權之保護等專業協助，透過專業化生物資源服務改善生物產業發展大環境。

而在整合現代科技拓展建構生物資源-新興生物資源庫方面，除建構特定疾病之 iPS 幹細胞，其使用上可免於道德爭議，同時兼具來源便利性、誘導的有效性，能夠做為此特定疾病的研究模型。可提供學術或醫藥產業，做為心血管相關疾病的研究材料，及藥物測試與篩選的平台。再則可技術探勘發掘本土特有微生物資源，將是新種新功效天然物的豐富來源，其本土性在智慧財產權的保護上更具利基。

再則，運用所收藏之本土及新興生物資源，增加發酵庫的多樣性與獨特性，運用引進及所建置的特有篩選平台，提升所保存生物資源的價值，並發掘其對應功效之化合物。進行上中下游生物資源產業垂直整合，從微生物的掌握、發酵庫的開發、功能性平台的建立、潛力菌株的發掘及新功效化合物的開發與生產，形成完整生技與新藥產業價值鏈。而以先導性化合物與新穎性保健原料開發為主要方向，經有效率的探勘生物資源，並將其中具產業價值的標的物包裝為產品，使縮短生技新藥業者進入先導性藥物所需的時間、節省研發成本，提升產業的全球競爭力。

最後透過保健配料的創新加值與應用，除可建立微生物機能性成分萃取製程及新功效評估，開發

具有特殊功效的微生物機能性素材，並應用於優質保健食品或美妝產品之開發，提升微生物之附加價值，此外也開發以微生物生產白藜蘆醇(Resveratrol)，為國內產業界提供生產白藜蘆醇新技術，將有助於業界開拓此一廣大市場。另外由於全球益生菌膳食補充品市場主要集中在亞太地區，並具有 15 億美元之商機，除了菌種的持續開發外，保健配料賦型配方研究能力也相當重要，藉由膠質載體系統技術的開發，可增進乳酸菌或其他保健配料的穩定性，協助業者切入日益成長的保健配料市場。至於此載體系統與過往開發的脂質載體系統配合，可產生多層包覆的應用，建立完整載體系統平台，強化載體系統的商業應用。進而落實生物資源產品生產鏈。

二、cGMP 微生物醱酵系統技術

(一) 技術研發目標

生技藥品的生產方式以哺乳動物細胞培養與微生物醱酵生產二者為大宗，分別約各占 59%與 32%。在動物細胞表達系統生產臨床試驗用蛋白質藥物方面，已完成相關設施建置並取得國內外現行優良藥品製造規範(cGMP, Current Good Manufacturing Practice)認證，然而在微生物表達系統生產臨床試驗用蛋白質藥物部分，國內符合 cGMP 規範的設施甚少，自有產品、規模小(尤其是純化設備)、廠房設計為疫苗需求(BSL 2 以上)，不能符合產業急迫、規模及安全的需求。

當前國內生技醫藥業者正積極投入微生物表現蛋白質藥品之研發，如：寶血純化、藥華醫藥、台灣神隆、天福生技、聯亞生技、瑞華新藥、台灣尖端、雅祥生醫、生寶與生技中心等。其中寶血純化、藥華醫藥、雅祥生醫與瑞華新藥的產品均已進入臨床測試階段，亟須能代工生產 Phase I/II 臨床試驗藥品之 cGMP 微生物醱酵設施，以加速藥物研發並降低投資風險，尤其亞洲各國競相強化生技藥品產業發展的基磐建置之際，如何儘快建置完整生技藥品產業發展的基磐設施及技術，實為提升台灣在生技藥品產業國際競爭力的重要關鍵。

基於國內業者對微生物表現蛋白質藥品開發生產的迫切需求，及承接國內學研界微生物表現蛋白質藥品之研發成果至臨床前與臨床試驗 I/II 期生產所需，cGMP 微生物醱酵系統技術之發展目標以擴充法人單位已有之以動物細胞為主的 cGMP 生技藥品先導工廠至具有微生物表現系統，提供國內、外生技廠商微生物蛋白質藥物及去氧核糖核酸(DNA, Deoxyribo-nucleic Acid)藥物臨床試驗 I/II 期用藥的生產，除哺乳動物細胞量產之外，亦補足以微生物系統生產蛋白質藥物的缺口。預期在三年的時間內(2010~2012 年)完成 100 公升系列規模之符合國際 GMP 等級的基因工程藥物微生物醱酵系統設施的建置，以滿足基因工程細胞庫、基因工程微生物醱酵胞外蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內內涵體(Inclusion Body)蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內 DNA 產品等藥品的生產需要。cGMP 微生物醱酵系統主要目標為提供以微生物醱酵生產生技藥品之服務。在人員管理及訓練上，所有編制內之管理及操作人員皆經嚴格之 cGMP 工廠操作訓練，且在動物細胞培養製程研發、微生物醱酵製程開發、品管及品保上具五年以上之實際經驗。在軟硬體設備及文件管理上，皆能符合美國食品藥物管理局(FDA, Food and Drug Administration)及國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)對 GMP 工廠之要求。

(二) 技術發展藍圖

cGMP 微生物醱酵系統技術將致力於建置符合美國 FDA 與 PIC/S GMP 法規及美國機械工程學會生物製程設備規範(ASME BPE, American Society of Mechanical Engineering Bioprocess Equipment)、國際藥物流行病學聯合會(ISPE, International Society for Pharmacoepidemiology)與 ISO 等國際規範之微生物醱酵生產臨床 I/II 期試驗蛋白用藥之 cGMP 生技藥品先導工廠及相關之研發設施與量產技術。cGMP 微生物醱酵系統建置完成後，將與既有已建置完成之哺乳動物細胞量產設施與技術能力加以整合，可大幅提升臨床 I/II 期蛋白質藥物生產系統的完整性及互補性。所擴充建置完成之設施，在蛋白質藥物表達系統上較為完整，因此可依據產業藥品種類的需求來提供臨床 I/II 期蛋白質藥物生產，未來亦可提供業界設立商業化量產工廠之技術來源及支持，除落實上游之研發成果，服務國內業者發展蛋白藥物外，並擴展業務至國際生技藥廠，吸引其來台設立研發中心或設廠，達到降低業者開發新產品的投資風險及縮短新產品的開發時程，並開創新興生技製藥科技產業之目的。圖 2-4-3-2 為 cGMP 微生物醱酵系統建置及運作計畫發展藍圖。主要的技術可分為三部分：1.國際級 cGMP 廠房工程設計/施工與品質管控技術；2.國際級 cGMP 微生物醱酵生產設備安裝/試車與驗證技術；3.cGMP 廠動物細胞與微生物表現系統整合及 GMP 生產技術。以下針對圖 2-4-3-2 中詳細的技術內容加以說明。

1.國際級 cGMP 廠房工程設計/施工與品質管控技術(2010~2012 年)

國際級 cGMP 微生物醱酵系統廠房工程設計、施工與品質管控技術，將針對微生物醱酵廠房未來應用之需求撰寫相關標件，擇定專業且具生技藥廠規劃、建造實績之廠商，根據現有空間提出 GMP 微生物醱酵系統建置之基本設計與細部設計，並負責選定廠房施工配合廠商，以執行後續廠房施工之品質管控。在設計階段主要考量包括：(1)生產製程區各潔淨室設計採行單方向進入(One-way Through)的原則規劃；(2)潔淨室等級需符合美國 FDA 與 PIC/S GMP 之規範，除了返回走道(Return Corridor)為等級 D 之外，其餘各區均在等級 C 以上；(3)各潔淨室的壓力分布規劃，氣流須由較乾淨區域吹向次級乾淨區；(4)為達到各區之間潔淨等級明顯區隔，潔淨等級及生物安全性等級不同的潔淨室之間需裝設氣閘室(Air Lock)做為緩衝，以避免交叉污染的發生。

在施工階段則須針對室內裝修、空調系統與管線配置作特殊的考量。室內裝修時地板與牆面塗料的使用需符合相關規範；在空調系統方面，單位時間換氣率需夠高以維持不同製程區潔淨室等級，且潔淨等級與生物安全性等級差異過大的潔淨室不可使用同一組空調系統，以避免交叉污染發生；在管線配置方面，與產品接觸及清潔公共設施管線需採用衛生級管線，且在安裝時需保持一定之斜率(Slope)，以達到完全排除，避免因死角存在，使得微生物滋生，且所有焊接點及焊口均需經過完整的檢查。除此之外，所有的施工與工程驗收工作均需依照預先撰寫彙整完成並經過核准的施工規範、施工規格、施工相關設備規格與工程驗收計畫書逐步加以進行。

2.國際級 cGMP 微生物醱酵生產設備安裝/試車與驗證技術(2010~2012 年)

cGMP 微生物醱酵系統未來主要產品品項包括：基因工程微生物醱酵胞外蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內內涵體蛋白質產品、基因工程微生物醱酵胞內 DNA 產品等。主要的微生物生產菌株則包括：E coli.與 Yeast (Pichia)等。針對各產品確認其相對應

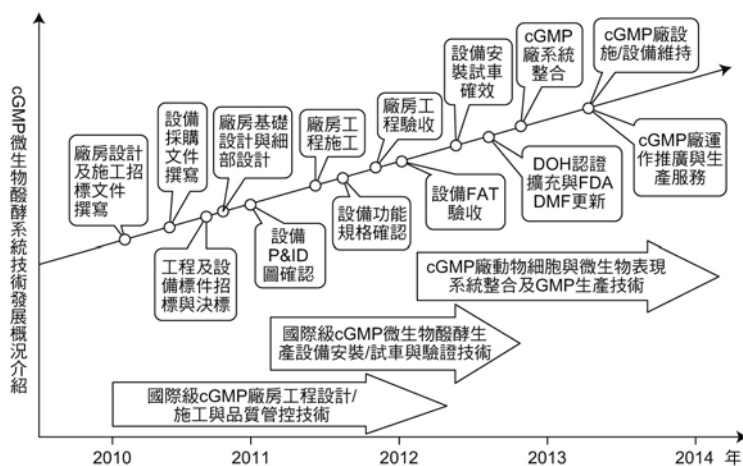
之生產流程與所需設備，再經由最終蛋白質生技藥品之產量估算各設備所需之處理量，進而確認各生產設備的規格。配合各生產流程實際需求，提出桶槽設備組(可移動式桶槽，可移動式反應槽，逆滲透水/去離子水(RO/DI, Reverse Osmosis/Deionized)水與注射用水儲槽)、醱酵設備組(20 公升與 100 公升各一套)、連續離心設備組、回收設備組(高壓破菌機，壓濾機，緩衝液配製系統與掃流過濾系統)與支援設備組(滅菌釜，玻璃設備清洗/乾燥機，可移動式現地清潔系統)等生產設備使用需求規格書，通用規格說明書與細部規格書。

所有得標廠商均須依照設備使用需求規格提出生產設備之最終功能規格(Functional Specification)與軟硬體設計規格(Hardware/Software Design Specification)，在取得認可後，方能開始進行生產設備製作。針對廠商彙整提出之生產設備出廠測試(FAT, Factory Acceptance Test)、現場測試(SAT, Site Acceptance Test)、設計驗證(Design Qualification)、安裝驗證(IQ, Installation Qualification)、操作驗證(OQ, Operational Qualification)與性能驗證(PQ, Performance Qualification)計畫書加以審核，以做為設備驗收/試車與驗證的依據。除此之外，設備廠商須配合廠房施工，提供生產設備最終之管路與儀器圖予廠房工程施工廠商。

在設備驗收階段，則須依預先建立之各項驗收計畫書，確實完成 FAT、SAT、設備 IQ、OQ 及運轉 PQ 等。另外，配合工程完工驗收之同時，各項支援系統、生產設備之標準作業程序(SOP, Standard Operating Procedure)亦須同步完成。

3.cGMP 廠動物細胞與微生物表現系統整合及 GMP 生產技術(2011~2014 年)

完成 cGMP 微生物醱酵系統廠房工程、支援系統、生產設備之 DQ、IQ、OQ 及 PQ 後，將立即進行與原動物細胞為主之生技藥品 GMP 廠公用設施(水系統/蒸氣系統)、庫房系統及品質管控系統之整合，確認相關所需之 SOPs 包括：微生物醱酵/回收/純化原物料規格與檢驗等級、Clean Utility 監控計畫、製程操作之關鍵參數及監看控制項目(IPC, In Process Control)、生產過程中間產物/最終產物品質分析標準(COA, Certificate of Analysis)、產品穩定性測試計畫與化學生產管控文件(CMC Package)等，並完成現場操作人員之技術訓練。選定一標的產品執行 cGMP 微生物醱酵系統整廠之製程確效作業，並完成三批量產，確認批次之間產品品質的穩定性，將所有文件建檔，以其通過行政院衛生署 GMP 軟體驗證並更新 FDA 藥品主檔案(Drug Master File)，進而於 2013 年進行推廣並提供學研界、法人及業界臨床用藥 cGMP 生產服務。



資料來源：生技中心整理，2010 年 7 月。

圖 2-4-3-2 cGMP 微生物醱酵系統技術發展藍圖

(三) 產業效益

藉由 cGMP 微生物醱酵系統之建置可充實台灣發展生技藥品產業所需之研發設施及量產技術平台，持續提升可生產臨床試驗 I/II 期試驗用藥之 cGMP 軟硬體設施與服務。將其與藥物篩選、生物安全性測試和藥理毒理測試加以結合，可提供廠商在蛋白質生技藥品研發之全方位服務。強化 cGMP 先導工廠之服務績效，促進蛋白藥物產業的發展及國際化，增進國內廠商在發展生技藥品專業委外生產機構(CMO, Contract Manufacturing Organization)之競爭力。

cGMP 微生物醱酵系統建置完成後每年將至少可提供微生物表現蛋白藥品 GMP 生產 20 批次，其產能足以應付當前國內業者微生物表現蛋白藥品臨床 I/II 期試驗藥品生產所須。將 cGMP 微生物醱酵系統與 cGMP 哺乳動物細胞培養先導工廠加以整合，可健全蛋白質生技藥品表現系統，配合產業需求，提供 GMP 生產所需的設施，國內生技醫藥業者將因此獲得高品質、低成本，無溝通障礙之生技藥品委託代工服務，大幅降低業者生技藥品研發所須之成本，提升業者在生技藥品研發上之國際競爭力。未來若配合蛋白質藥品研發上中下游技術包括：細胞株單位產量、產品回收率之改善，本系統甚至可做為微生物表現蛋白藥品臨床 III 期試驗商業化生產之用，如此將可更廣泛地提供國內業者臨床前至臨床試驗上之完整研發生產服務。除了服務國內業者發展蛋白藥物外，亦可提供業界設立商業化量產工廠之技術來源及支持，並擴展業務至國際生技藥廠，吸引其來台設立研發中心或設廠，達到提升台灣生技製藥產業生產力與國際競爭力之目的。

除了服務業者之外，cGMP 微生物醱酵生技藥品先導工廠建置完成後亦可承接國內學界微生物表現蛋白質藥品之研發成果，進行轉譯研究(Translational Research)，落實相關智財權，將其推展至臨床試驗 I/II 期 GMP 生產，藉由 cGMP 工廠進行一系列相關程序開發，如：微生物醱酵、菌液濃縮、破菌分離、蛋白質回收與純化等，一舉將學界研發成果推展至臨床前與臨床試驗 I/II 期生產，進行產品特性分析與穩定性測試，完成全套化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Controls)系統，從而健全國內微生物表現蛋白質藥品研發/生產之上中游縱向連結，進而提升相關經濟效益，達到國內自產生技藥品早日上市之目的。

三、膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術

(一) 技術研發目標

單株抗體為特定結構的蛋白質，因對抗原具有專一及親和力特性，最早從小鼠的骨髓細胞與生產抗體的 B 細胞融合形成融合瘤(Hybridoma)，並從中培養、純化所需要之抗體，但是此類鼠源抗體往往因為人體會對其產生排斥反應而失去治療的本意。為改善此一缺點，目前常用結構生物學之方法即是找出抗體-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(Humanization)，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了會大幅降低外，有時還會喪失抗體與抗原之專一性。經由專利分析發現，抗體工程之專利為少數大廠控制，同時從單株抗體發展至今 35 年卻只有 26 項產品上市。因此必須開發新穎性之技術以避開大廠專利，同時解決免疫排斥問題及提高專一性及親

和力，以發展新的蛋白質標靶藥物。

膠原蛋白支架為台灣自主研發之專屬(Proprietary)技術平台，已申請多國專利案、擁有註冊商標並發表於 Peer-reviewed 國際期刊。本技術是利用人類第 21 型膠原蛋白支架之三股螺旋特性，較目前傳統所採用的抗體結構 Y 字型多了一價，可緊密結合藥物與標靶以促進療效。另外，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。目前已證明較目前廣泛被使用的免疫球蛋白抗體二價結構，三價型膠原蛋白支架抗體(CSA, Collagen Scaffold Antibody)亦可堆疊至六價，增加數倍至數十倍與標靶結合的強度。

因此膠原蛋白支架技術平台除可被運用於單株抗體藥物製造，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、細胞激素)而成為新穎複合體。此複合體之應用領域包括：1.標靶治療：膠原蛋白支架可與蛋白藥物融合，包括抗體片段、內毒素、賀爾蒙、細胞激素及酵素等蛋白分子；2.分子影像：膠原蛋白支架可融合具螢光、冷光之蛋白分子或外接具放射性之蛋白分子或奈光分子與核種；3.體外檢驗試劑：膠原蛋白支架以其多價特性，可大幅提升抗體與抗原之親合力，進而減少抗體使用量並增加偵測靈敏度。

在發展本技術平台初期，即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，故以第一型糖尿病、類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)與惡性腫瘤為治療標的，依序開發候選藥物。

(二) 技術發展藍圖

由於膠原蛋白支架技術平台具有分子結構專利，為台灣自主研發之藥物開發平台，為了促使台灣可以成為發展高品質、高附加價值的生物製劑製造產業與生醫研發重鎮，將利用此技術平台設計及生產不受大廠專利限制之具自主性蛋白質藥物。開發策略為以膠原蛋白支架技術平台依據，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，建立蛋白質量產及純化步驟，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。同時先驗證候選藥物之抗原性、安全性、動物活體效力等，由工研院完成新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)申請，再尋求國內外業者投入資源合作進行臨床之開發。

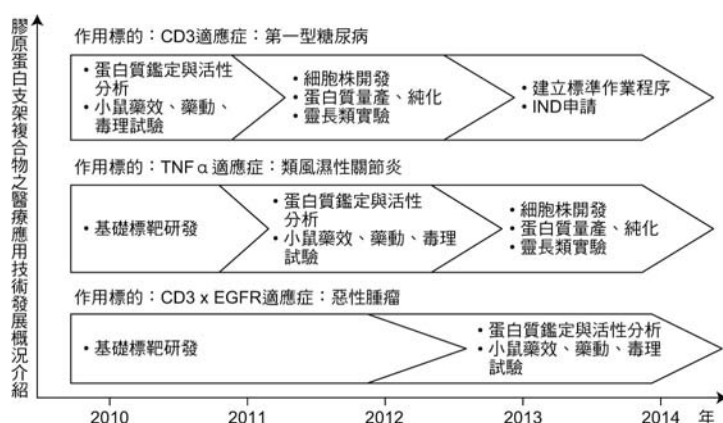
在選擇何種分子融合於膠原蛋白支架上時，並分析標的藥物之作用機轉後，優先挑選治療機制是與半衰期較無關之疾病(例如：免疫調節相關之疾病)做為膠原蛋白支架候選產品。對於一些需要長時間維持有效劑量之疾病標靶分子，則會利用結構生物學技術與分子生物學技術改變膠原蛋白支架複合物之結構，以達到延長半衰期之效果，同時具有高專一性及強結合力等優勢。以下將分別說明三項候選藥物之技術發展。

本技術選定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)副作用。2010 年利用小鼠實驗證明膠原蛋白支架抗體(CSA, Collagen Scaffold Antibody)之有效性及安全性，2011 年則進一

步利用靈長類實驗進行驗證；同時在蛋白質生產方面，2010 年先進行蛋白質的鑑定及活性分析，2011 年則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。

繼第一型糖尿病治療藥物之後，第二候選藥物為治療類風濕性關節炎，將膠原蛋白支架與跟腫瘤壞死因子(TNF α)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在生物體內需要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其是否引發免疫之重要問題，本候選藥物目前尚在標靶治療機制研發階段，預計 2011 年將利用改變融合體結構之策略，期望能延長血液半衰期，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有效性及安全性，2012 年則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治療惡性腫瘤，利用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，進而有效地誘導並促進毒殺功能。候選藥物開發時程也將循標靶治療之機制探討、蛋白質鑑定分析、動物試驗、蛋白質量產純化等程序 IND 申請，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。



資料來源：工研院生醫所整理，2010 年 7 月。

圖 2-4-3-3 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術發展藍圖

(三) 產業效益

單株抗體藥物自 1986 年問世以來，截至 2008 年底，共有 22 個抗體藥物成功的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，其市場急遽成長，由 2007 年的 270 億美元成長至 2008 年的 330 億美元。目前有 240 個抗體藥物正在進行臨床試驗，預期未來在整體藥品中的比重會愈來愈高。由於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，成為藥品市場中的主力，其中前三名都是單株抗體藥物。

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，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、類風溼性關節炎、銀屑病關節炎、系統性紅斑狼瘡、多發性硬化症、潰瘍性結腸炎和牛皮癬等，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。抗類風濕關節炎最大宗的抗體藥物包括 Johnson & Johnson 的 Remicade、Amgen 的 Enbrel 及 Abbott 的 Humira。預期 TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑開發成功後，將可達全球市場占有率 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。小分子藥物缺點分別為專一性差，副作用大，腫瘤細胞產生抗藥性。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(年增長率 6.2%)也將達到超過 161 億。癌症疫苗具有最大的增長潛力，其將在 2012 年達到超過 54 億美元的總值(年增長率 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，並具有市場競爭性。

從 1975 年發表融合瘤細胞技術開發出專一性高的單株抗體開始，治療性抗體因標的明確，開發藥物的時程較短並且成功率高，已成為成長速度最快之生技藥品，因此受到各大國際藥廠重視，成為新藥開發之主流。但是由於開發治療性抗體藥物時程長、成本高，新興生技公司往往無法有足夠的資金與經驗將一個抗體新藥，全程自行研發推上市場。因此抗體藥物的開發逐漸衍生出垂直整合分工合作的新藥開發模式，將新藥開發價值鏈切割分段由各具特色及專長的生技公司、研發服務公司、藥廠共同合作將產品研發上市，增加新藥研發的效率及研發成為商品的可能性。抗體公司擁有篩選的系統或技術平台，並以這些技術平台開發出有發展潛力的單株抗體，授權給資金較充裕的中大型生技公司，或是委外進行臨床試驗，行銷通路則透過大型製藥公司或大型生技公司已建立的行銷通路，將新產品行銷到全球，抗體產業逐漸建立國際分工的運作模式。若能開發出一、二個具市場潛力之新穎候選蛋白藥物，將可提供做為國內中下游開發鏈之整合或分工之用，並進而帶動生物製劑產業的發展。