

第 3 章 生技藥品

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

本技術研發目標在開發具國際競爭力之原創候選藥物(Candidate Drug)，建構標靶肝癌藥物開發技術、植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物技術、細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑技術，開發包括肝癌、腦癌/腹腔腫瘤、及中風、心臟/腎臟移植之治療與術後追蹤藥物，同時建立藥效與動物藥理藥動毒性測試等評估技術平台，全程將開發至少三個完成離體/活體(*in vitro/in vivo*)之藥動-藥效模式(PK-PD Modeling, Pharmacokinetic-pharmacodynamic Modeling)及急性毒理之候選藥物。

在標靶肝癌藥物開發技術方面，Nexavar[®] 是美國食品藥物管理局(FDA, Food and Drug Administration)目前為止唯一核准的晚期肝癌治療標靶藥物(Target Drug)，但延長患者存活期限平均僅約三個月；而針對早期肝癌術後治療或預防術後復發的標靶藥物也僅有 Nexavar[®] 進入臨床三期試驗階段。國內藥物開發部分則有瑞華、基亞公司、台灣微脂體及國鼎公司進行肝癌藥物開發，台灣微脂體公司進行有局部晚期肝癌病患併用 Lipotecan[®] 與放射治療的臨床試驗 I/IIa，瑞華公司 ADI-PEG20 已於 2011 年於美國、台灣等地進行肝癌第三期人體臨床試驗。基亞公司有 PI-88 針對術後肝癌病患及 OBP-301 針對無法手術切除之肝腫瘤病人在台灣進行人體臨床試驗。其中 PI-88 亦獲得韓國、中國大陸臨床三期試驗許可，國鼎生技公司抗癌新藥 Antroquinonol (Hocena)，經美國 FDA 核准進入人體臨床，針對肝癌病人展開人體臨床試驗。因此本技術開發標靶肝癌候選藥物，以激酶(Kinase)為開發標的，預計結合上游學研界能量，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。

許多惡性腫瘤(如腦瘤與腹腔腫瘤)經手術切除，短期內腫瘤仍易復發並快速轉移，多數病人存活期約 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。國際新劑型研發，仍以中小型生技公司及知名大學研究單位為主，大藥廠多在概念性(Proof of Concept)臨床一期或二期技轉產品或者合併中小型生技公司。分析上述新藥項目，奈米藥物、新賦型劑奈米微胞、水膠(Hydrogel)劑型、微脂粒劑型、抗體-藥物接合(Antibody-Drug Conjugation)、長效製劑等陸續完成臨床二、三期驗證，顯示新穎劑型增加藥物使用範圍，降低毒副作用、發展潛力高。反觀國內相關新穎材料或奈米載體藥物研發能力仍以學研界為主，少部分已技轉給業界發展光動力抗癌劑型(全葳生技)、SN38 奈米微胞抗癌新藥(景德)、中樞神經長效給藥劑型(信東、晟德)、止吐水膠劑型(瑞安)等；或者技轉在台執行初期臨床研究，臨床三期與國際合作技轉(智擎之喜樹鹼微脂體)，治療癌症新劑型藥物，在國內市場有高度需求。

在植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發技術方面，針對癌症腫瘤組織及溶酶體(Lysosome)的弱酸環境，設計具有 pH 應答之高分子奈米微胞材料，進行標的腫瘤藥

物傳輸技術開發，同時藉由結合新穎抗體胞內吞嚥作用力加強，提升主動標的癌症腫瘤細胞作用，進而延長控制腫瘤細胞效果。另外，開發 pH 驅動式水膠藥物載體技術，藉由簡易製程可廣泛包覆各類型藥物，達到局部給藥、長效釋放作用，減少頻率性侵入式給藥。上述具功能性新穎藥物傳輸載體，可改良目前使用不便利之癌症藥物，有效提升治療效果及改善副作用之醫療品質。新穎材料則利用玻尿酸(Hyaluronic Acid)及幾丁聚糖(Chitosan)為骨架進行結構修飾，藉由奈米微粒及驅動式水膠性質開發探討以評估候選劑型之特性，並結合生物性之離體/活體研究，有效率地篩選較佳之抑制腦腫瘤候選藥物。

核磁共振影像掃描儀(MRI, Magnetic Resonance Imaging)是目前醫療診斷的重要工具之一，可提供高解析度的影像，具有非侵入性與良好的軟組織對比特性，普遍應用於臨床檢查上。近年來新型 MRI 顯影劑可結合奈米材料與各種生物分子，如抗體、酵素等，作為生醫分子影像之奈米探針，能更專一性地與標的細胞結合，更敏銳得應用於細胞追蹤(Cell Tracking)、病灶區域標定診斷(Targeted Diagnostic)及醫學影像的追蹤與治療(Image-monitored Therapy)等方面，以發展成為細胞標靶型的奈米微粒，進一步提升其影像效果，朝向分子顯影目標前進。

目前全世界並無可標定細胞分子之 MRI 顯影劑產品，本技術項目以工研院所開發之氧化鐵奈米微粒(IOP, Iron Oxide-PEG)為基礎，經化學修飾表面官能基後，接上抗體使之更易與免疫細胞結合，用於臨床診斷、追蹤器官移植免疫排斥反應與自體免疫疾病等，讓醫師及科學家能獲得更精確的醫學判斷。接枝不同抗體之 IOP 亦可用於標定幹細胞並搭配磁性細胞分離器材，可作為幹細胞之純化與分離，應用於腦中風之治療。

2. 技術發展藍圖

針對標靶藥物開發，2011 年本技術已篩選出新一代先導化合物 ITRI-2695，具 PI3K、Raf 標靶有口服抑制腫瘤效果。2013 年預計完成標靶肝癌候選藥物評估，產出具有競爭性候選化合物。2013~2014 年推動技術移轉，結合產學研能量進行臨床前(預配方及化學、製程、品管控制)藥物開發，預計 2016 年申請新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)。

在植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發方面，2010 年起結合可內噬作用之抗體、玻尿酸或幾丁聚糖為基質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。藉由酸鹼驅動水膠及具酸鹼應答之主動型奈米微胞藥物，兩項技術有效控制藥物在腫瘤內釋放。2011 年已進行 Doxorubicin[®]、DACHPt[®] 抗癌藥物，Doxorubicin[®] 配方試製，在體外溶離試驗可得酸性溶液(pH5.0)藥物溶離量為中性溶液(pH7.4)之 2.8 倍。DACHPt[®] 藥物在體外溶離無明顯酸性釋放，但具有氯相關(Chloride Dependent)影響。經噬菌體展現(Phage Display)篩選標的運鐵蛋白受體(Transferrin Receptor)及表皮生長因子受體(EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)之新穎抗體技術，新穎抗體之結合能力均略低於 OKT9 及 Vectibix[®] 為骨架之 Fab-1C，鍵結於微胞表面可提高胞內藥物 2~3 倍，細胞毒殺率可提升十倍。在長效釋控水膠新劑型研究方面，Paclitaxel[®] 及 Docetaxel[®] 抗癌藥物在大鼠腦部長效釋放達 28 天，可良好抑制初期腫瘤生長。2012 年正評估應用於腹腔瀰漫性腫瘤生長情形。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 IND 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，預計 2016 年申請 IND。

在細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發方面，2010 年工研院已經成功將所開發之氧化鐵奈米微粒，應用於肝臟顯影之 MRI 顯影劑，並完成大鼠之心臟及腎臟移植之免疫排斥反應試驗。以此為基礎，進一步發展新型之 MRI 細胞與分子顯影劑，並運用於：(1)慢性中風患者之自體血液造血幹細胞之純化分離與活體追蹤；(2)以奈米微粒標定免疫細胞，作為組織移植排斥反應之免疫細胞追蹤顯影劑。這些運用，將有助於臨床診斷與治療後之追蹤，並讓醫師在最佳的時間進行處理與投藥。在 2011 年，進行組織移植免疫排斥大型豬隻動物之初步試驗，驗證大型動物之顯影效能，並比較 IOP 與其他市售顯影劑在心臟移植試驗之優點。同時進行以氧化鐵奈米微粒對 CD34 幹細胞的標定並從一般血液的初步分離。預計 2012 年完成能篩選高幹細胞純度與其存活率達 90%之器材與磁性微粒製備。同時進行大型豬隻心臟、腎臟移植試驗之流程與分析，未來將更進一步完成臨床應用標的之細胞顯影劑產品效能與確認。2013~2014 年進行新型細胞分離器材在前臨床動物試驗之效能與安全性評估，並推動技術移轉。組織移植免疫排斥部分則以完成大型豬隻動物之心臟與腎臟移植與免疫排斥反應追蹤試驗，並推動技術移轉。同時進行以氧化鐵奈米微粒連接抗體以標定 T-cell，並運用在類風濕性關節炎之小鼠動物模式之 T 細胞活體追蹤。相關技術標示見圖 2-4-3-1-1。

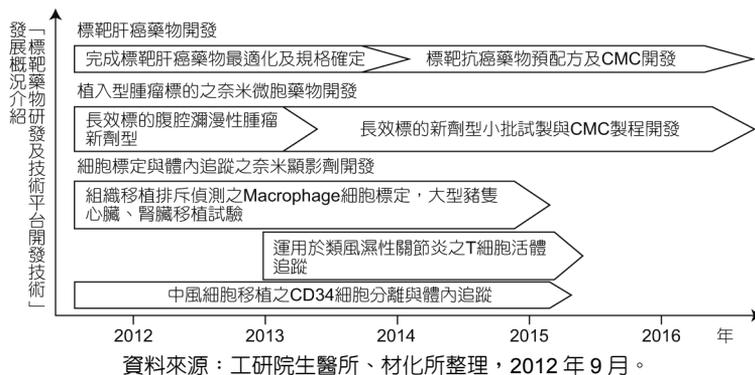


圖 2-4-3-1-1 標靶藥物研發及技術平台開發技術發展藍圖

3. 產業效益

在 2010 年的全球癌症市場價值達 540 億美元，比 2009 年的 513 億美元成長 5.1%，預計從 2010~2016 年的年複合成長率為 6.9%，2016 年市場值可達 810 億美元。抗腫瘤藥物仍為製藥和生技公司產品開發的主要重點。

標靶抗癌藥物開發技術上，Flt-3 標靶候選藥物 ITRI-260，目前技轉廠商，工研院協助廠商已完成臨床前包括預配方(鹽類晶型篩選與毒理配方開發)，進行化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)製程及優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)毒理與安全藥理評估，廠商預計 2012 年第四季申請美國 IND。本技術建立之 Caco-II 評估技術協助國內廠商進行業界科專口服新劑型開

發，該品項已完成美國 IND 申請，並已規劃進行臨床一期試驗。

在創新劑型技術加值產業效益，G-technology 已取得美國 FDA 腦腫瘤孤兒藥臨床許可，2012 年在歐洲進行臨床 I/II 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。長效釋控技術應用於精神分裂症、阿茲海默症、免疫調節新劑型候選新藥正進行臨床前研發，SN38 高分子奈米微胞抗癌新劑型針對腦癌特別有效，此技術已移轉給國內業者，正進行臨床前之研究，準備投入新藥臨床試驗申請。

細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發技術上，本技術已將開發之 MRI 造影劑技術成果 IOP 移轉給國內業者，工研院協助廠商已完成臨床前包括 CMC 製程及 GLP 毒理與安全藥理評估，並完成 IND 申請，準備進入臨床一期試驗。

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化學、製程、品管控制、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。

標靶肝癌藥物開發子技術開發抗肝癌藥物產品，除了提升國內廠商的研發技術能力，所建立之技術平台亦可協助業界執行臨床前或臨床試驗，加速研發進程。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(臨床前及臨床 I/IIa 所需的研發投資約在 2 億元)。

植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發，利用新穎性複合式(Hybrid)藥物傳輸新技術，結合功能性微胞材料、抗體標靶奈米載體以及 pH 驅動式水膠等，可廣泛應用於各式腫瘤之治療藥物，藉由主動標的及長效釋控藥物，可提升治療效果，增加生活品質，提升國際市場競爭力，強化台灣生技製藥產業，預計可創造新台幣數十億元的產值(預估臨床 II 期新藥市場價值約在 1~10 億美元)。

以奈米氧化鐵表面修飾與鍵結技術為核心技術平台，開發具有特定細胞或分子專一性之顯影劑產品，除了提升國內廠商的研發能量，所開發藉以評估顯影劑之生物相容性、安全性、生物活性與醫學影像檢測技術，皆可作為相關產品的品保與品管(Quality Assurance, Quality Control)驗證系統，使其提早進入臨床階段，縮短商品化時程。應用 MRI 來追蹤細胞分布、移動與位置，可讓科學家及醫師更精確掌握細胞移植後之動向與安全性，減輕侵入性診斷對病人所造成的傷害和痛苦，降低照護之社會成本。

(二) 放射藥理技術應用於新藥之開發技術

1. 技術研發目標

本技術研發目標在建構診療用放射藥物開發技術，分別開發「腦神經- γ -胺基丁酸受體造影劑」以及「銻-188 放射治療腫瘤藥物」。

在「精神核醫診斷藥物研製及腦影像技術平台建立」，主要為開發「腦神經- γ -胺基丁酸(GABA, Gama-Aminobutyric Acid)受體造影示蹤劑技術」，並配合腦中樞疾病動物模式技術建立，期許完成腦神經- γ -胺基丁酸示蹤劑(氟-18-FMZ)並於建立之焦

慮症動物模式(Anxiety Animal Model)完成體內外之影像分析技術；另於「腦神經造影劑前驅物藥物穩定性及降解動力學研究」將建立完整之原料藥鑑定方法代謝、產物等資料；在人體臨床研究上為因應腦神經疾病多涵蓋複雜神經傳導系統的變化，持續推動過去核研所研發成功之藥物如多巴胺轉運體造影劑(鎘-99m-TRODAT-1)及血清素轉運體造影劑(碘-123-ADAM)等，針對不同腦神經疾病提供更具整合性的神經傳導系統影像；專利運用，如血清素轉運體及異樣蛋白造影劑進行相關的腦部研究。在 2012 年度相關技術研發的主要目標包括：(1)建立- γ -丁酸受體造影示蹤劑動物體外生理分布技術；(2)建立焦慮症動物模式；(3)建立中風動物模式之腦血流評估影像技術平台；(4)腦神經造影劑(氟-18-FMZ)前驅物藥物穩定性及降解動力學研究；(5)腦神經造影劑(Epidopride)於大鼠藥物代謝動力學分析技術研究。

在「放射治療腫瘤藥物」主要為開發「銻-188 放射治療腫瘤藥物」，本技術以人類血清白蛋白合成微球體，並於微球體上標幟治療用核種，利用肝動脈栓塞(TAE or TACE, Transcatheter Hepatic Arterial Embolization or Chemoembolization)技術傳遞藥物，使放射線能有效達到腫瘤部位並同時阻斷血流供應，以達體內放射治療效果。銻-188 標幟之微球體於低劑量可用於造影診斷，於高劑量可用於腫瘤治療。其所用之人類血清白蛋白可分解排出體外，以避免長期蓄積在體內的缺點。目前在放射製藥業，並無同時作為造影診斷與治療的藥物，本開發之藥物，為兼具造影診斷與治療的腫瘤藥物，尤其對於體內放射栓塞治療腫瘤藥物具有重大意義。在 2012 年相關技術研發的主要目標包括：(1)完成放射治療腫瘤藥物放射性劑量最大容許量；(2)完成放射治療腫瘤藥物療效評估技術；(3)完成放射治療腫瘤藥物安定性試驗；(4)完成放射治療腫瘤藥物細胞毒性試驗；(5)完成放射治療腫瘤藥物生物體分布試驗。

2. 技術發展藍圖

放射藥理技術應用於新藥之開發技術發展藍圖見圖 2-4-3-1-2。在「精神核醫診斷藥物研製及腦影像技術平台建立」所發展的關鍵性技術，以開發腦神經- γ -胺基丁酸受體(氟-18-FMZ)分子造影示蹤劑為主軸，並延伸配合焦慮症動物模式之建立，以建立氟-18-FMZ 於焦慮症動物中之分析；另將所匯合的多項腦神經分子影像分析技術，包括多巴胺系統、血清素系統、正腎上腺素系統、類澱粉蛋白病理斑塊分子造影劑等分子造影分析技術資料庫，將提供學研界於腦中樞神經疾病相關性研究之整合性活體造影分析技術服務。

「放射治療腫瘤藥物」所發展的關鍵性技術，為發展體內放射性治療腫瘤藥物製程技術以技轉產業界，配合肝腫瘤治療動物模式(肝動脈注射)，發展藥物動力學技術、體內輻射劑量評估、療效評估試驗、藥物血清生化分析技術、藥物毒理實驗與輻射生物效應評估等藥物臨床前評估技術，並提供藥物活體造影技術服務。

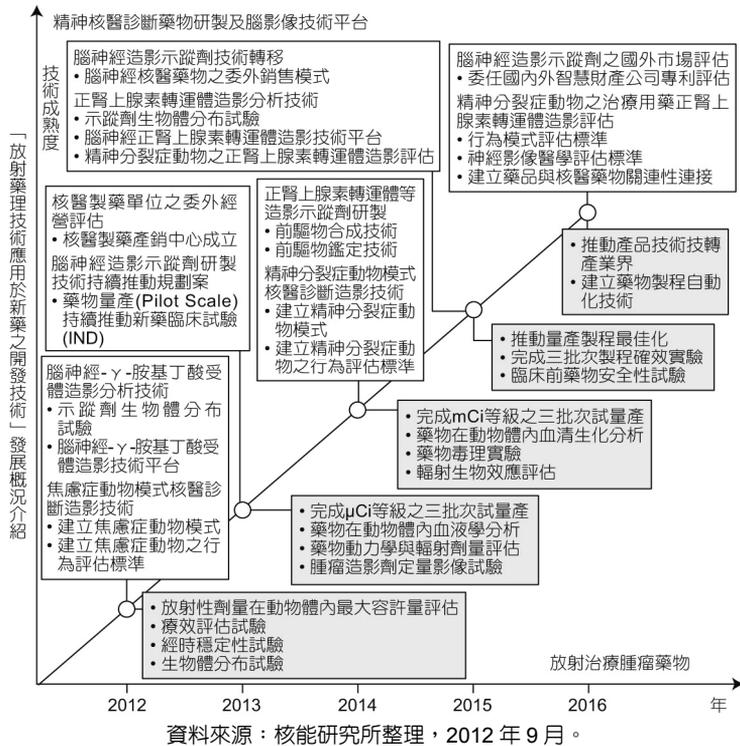


圖 2-4-3-1-2 放射藥理技術應用於新藥之開發技術發展藍圖

3. 產業效益

隨著社會的高齡化，全世界目前大約有 3,000 多萬名病患，受中樞神經疾病所困擾，也使得相關的用藥市場日益成長。目前，世界中樞神經系統(CNS, Central Nervous System)治療劑市場總值大約有 440 億美元，約占全球醫藥市場的 15%。世界衛生組織(WHO, World Health Organization)更預測，到 2020 年，CNS 藥物約占全球醫藥市場總量的 14%。

國外 Visiongain 公司預測，全球相關核醫的市場值於 2022 年將達到 45 億美元。2011 年全球的核醫學成像系統市場價值為 15 億美元，以放射性藥物治療和正子斷層造影(PET, Positron Emission Tomography)、單光子放射電腦斷層造影(SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography)顯像之全球市場價值為 32 億美元估算，預計到 2015 年則可達到 47 億美元，其年複合成長率達 8.1%。

「精神核醫診斷藥物研製及腦影像技術平台建立」發展腦中樞診斷用核醫藥物之開發，除於醫療院所中，可發展為病徵初期之診斷用核醫藥物，進而達到早期診斷與治療外，尚可針對現行之治療性藥物進行長時間追蹤而達到療效評估之工作，可有效縮短治療藥物開發之時程。歷年來所開發之腦中樞神經疾病診斷用核醫示蹤劑之研發策略也證實符合市場需求。例如針對帕金森氏症患者利用多巴胺轉運體示蹤劑(鎔-99m-TRODAT-1)，已成功於國內上市外，海外市場也成功銷售巴西、智利等多所國家。針對憂鬱症患者之血清素轉運體示蹤劑(碘-123-ADAM)於國內進行臨床試驗外，國外市場也委託財團法人磐安智慧財產教育基金會協助委辦銷售等事宜。現今研發重

點，除針對國人易罹患之腦中樞神經性疾提供早期核醫診斷外，積極行銷海外及本土製藥產業化，將更符合市場趨勢。

根據醫藥市場研究公司(IMS Health Inc.)資料指出，全球抗腫瘤藥物市場銷售額於 2016 年將可超過 800 億美元。據 WHO 預估，2015 年全球肝癌死亡人數將上升至 75 萬人，全球近九成肝癌發生於亞洲，顯示肝癌用藥的潛在龐大市場，根據全球商業資料庫(GlobalData)報告預估，全球肝癌藥物市場於 2017 年將達到 12 億美元。而對於肝癌的治療，主要還是以手術切除腫瘤為首選，然而卻有近七成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，因此近十年，體內放射治療亦成為治療肝癌或大腸直腸癌等其他轉移性肝癌的新策略。美國 FDA 於 1999 年及 2002 年先後核准兩個釷 90 微球體選擇性體內放射治療藥物上市，分別是 Therasphere (MDS Nordion 公司產品)與 SIR-Sphere (Sirtex 公司產品)。根據千禧研究集團(MRG, Millennium Research Group)分析報告預估，體內放射栓塞療法(Radioembolization)市場於 2015 年將成長至 1.28 億美元，顯示體內放射治療用核醫藥物在癌症醫療上的市場具有發展潛力。

「放射治療腫瘤藥物」開發肝癌治療用核醫藥物製程技術已申請中華民國專利。由技術開發結果顯示，「銻 188 微球體」於體內外皆有良好穩定性(穩定度大於 95%)、具有腫瘤蓄積專一性且無肺部分流現象，亦具有臨床應用潛力。目前正持續進行「銻 188 微球體」臨床前藥理研究，未來將積極轉廠商並協助藥物臨床試驗推動，以加速提升國內生技製藥業的國際競爭力，並造福肝癌患者。預估此藥物未來在國內外市場產值約為新台幣 2,300 萬元及 1.8 億美元。

(三) 癌症之小分子新藥開發技術

1. 技術研發目標

隨著高齡化、人口增加與生活型態的改變，致使癌症發生人數不斷上升，據世界衛生組織(WTO)統計，癌症為全球主要死亡因素之一，2008 年新增癌症人數為 1,266.3 萬人；死亡人數為 756.5 萬人，占全球死亡人數的 13%，預估 2030 年新增癌症人數為 2,136.3 萬人，其中年齡大於 65 歲(含)以上的罹癌人口占 54.3%；死亡人數為 1,314.8 萬人。對於即將邁入高齡化社會的台灣，癌症患者的增加，將面臨龐大的醫療支出。由於台灣製藥產業規模較小，目前國內大部分藥廠無法投入大量資金於抗癌新藥開發，雖然政府也致力於生技製藥產業的推動，然而相較於美、日等國的經費預算仍相對偏低。因此，在癌症新藥開發策略上，選擇明確的治療標的、在臨床上已經證實藥效，且具有已建立的合成方法作為參考，有利於快速切入標的化合物進行研發，加快新藥開發速度，降低新藥開發探索的困難度及風險，應可為台灣癌症新藥開發創造成功上市。

在標靶藥物(Target Drug)開發最早是 2001 年美國 FDA 通過的 Gleevec 藥物，用於治療白血病，另外，並於 2006 年核准 Vorinostat (Zolinza[®])藥品上市，用於治療皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL, Cutaneous T-cell Lymphoma)，這一連串的開發成功的案例，開啓標靶藥物的蓬勃發展；為順應上述癌症新藥開發策略，掌握進入臨床第三期試驗或已上市藥物之核心化學結構，開發療效高且副作用低之抗癌小分子新藥，並以減少

毒性為目標；另考量肺癌、黑色素瘤與胰臟癌之發生與 mTOR、Raf、Hedgehog 不正常表現具高相關性，而且肺癌、黑色素瘤與胰臟癌都是高需求疾病的新藥標的，所以目前將研發方向集中於開發 mTOR 抑制劑抗癌藥物(mTOR Inhibitor Anti-cancer Drug)、Raf 抑制劑抗癌藥物(Raf Inhibitor Anti-cancer Drug)及 Hedgehog Pathway 抑制劑抗癌藥物(Hedgehog Inhibitor Anti-cancer Drug)。

在 mTOR 抑制劑開發方面，設計開發之藥物可同時抑制雷帕黴素靶蛋白複合物(mTORC1 與 mTORC2)，及磷酸肌醇 3 激酶(PI3K, Phosphoinositol 3 Kinase)之激酶抑制劑(Kinase Inhibitor)，具有可提高抗癌活性較佳之潛力與功效、改善現有藥物如 Wyeht 公司的 Temsirolimus 及 Novartis 公司的 Everolimus 之上市藥品僅能抑制 mTORC1 之缺陷。本技術已於 2010 年選定候選藥物(Candidate Drug)為 MTR-0393，規劃在 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(IND, Investigational New Drug)申請。

在 Raf 抑制劑開發方面，規劃將開發出同時抑制 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，市場上雖然已有 Bayer 公司以 C 類型大鼠內瘤蛋白相關因子(C-Raf, B-Ras Associated Factor)為作用的 Sorafenib 與 Roche 公司以 B-Raf 為作用的 Vemurafenib 之上市藥品，但本技術所規劃開發之雙效抑制劑，此一抑制作用未見於文獻發表，使藥物極具競爭力；本技術已選定第二代準藥物，規劃將於 2012 年底選定候選藥物，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 Hedgehog Pathway 抑制劑開發方面，開發將改善藥物的抗藥性，配合細胞毒性測試，可同時抑制 Hedgehog 與 PI3K 的藥物，篩選優於目前 Roche 公司的 Vismodegib 上市藥品，並探討藥物的安定性與溶解度。藉由結構為基礎的虛擬篩選(Structure-based Virtual Ligand Screening)方法，篩選新一代 Hedgehog 抑制劑，進行藥物設計與合成。本技術規劃於 2013 年選定第一代準藥物，2015 年選定候選藥物，進行後續臨床前試驗。

2. 技術發展藍圖

癌症之小分子新藥開發技術依 mTOR 抑制劑、Raf 抑制劑及 Hedgehog Pathway 抑制劑之開發時程，見圖 2-4-3-1-3。

在 mTOR 抑制劑抗癌藥物開發方面，目前選定候選藥物 MTR-0393 於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，預計 2012 年將完成優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)毒理試驗、藥物代謝、藥動藥效試驗及安全藥理等試驗，並彙整衍生物之化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)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。

在 Raf 抑制劑抗癌藥物開發方面，目前新衍生物 D-raf0237 具有較佳之針對 B-Raf 激酶之抑制活性與體外(*in vitro*)抗癌活性，且有效抑制裸鼠皮下 A375 黑色素腫瘤細

胞(Melanoma Cells)生長，其腫瘤生長抑制率為 50%，將於 2012 年底選定 Raf 抑制劑候選藥物，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 Hedgehog Pathway 抑制劑抗癌藥物開發方面，本技術將設計能抑制已產生抗藥性且亦能抑制 PI3K 的藥物，針對胰臟癌等實質固態瘤之特殊病患治療；規劃 2012 年建立生物活性篩選方法，並產生新型抑制劑先導藥物，2013 年將進行衍生物結構修飾並選定第一代準藥物，2014 年將選定第二代準藥物，2015 年將完成初步體內藥物動力學與藥物代謝測試，進行初步安全藥理與體內(*in vivo*)藥效測試，選定候選藥物。

上述癌症之小分子新藥開發技術已規劃各年度執行進度，並將與經濟部其他科專平台建置計畫或與台大等學研單位等合作，以完成抗癌新藥之臨床前評估相關試驗，其中 mTOR 研發，已委託進行體內外 ADME 及 GLP 安全藥理等試驗，並申請生技醫藥國家型計畫資源中心進行 GLP 毒理試驗，未來 Raf 及 Hedgehog 等抗癌藥物的開發也會依循相關模式，於國內完成臨床前評估，顯示國內有開發小分子新藥方面的技術和經驗，可自行研發新藥至 IND 的階段。

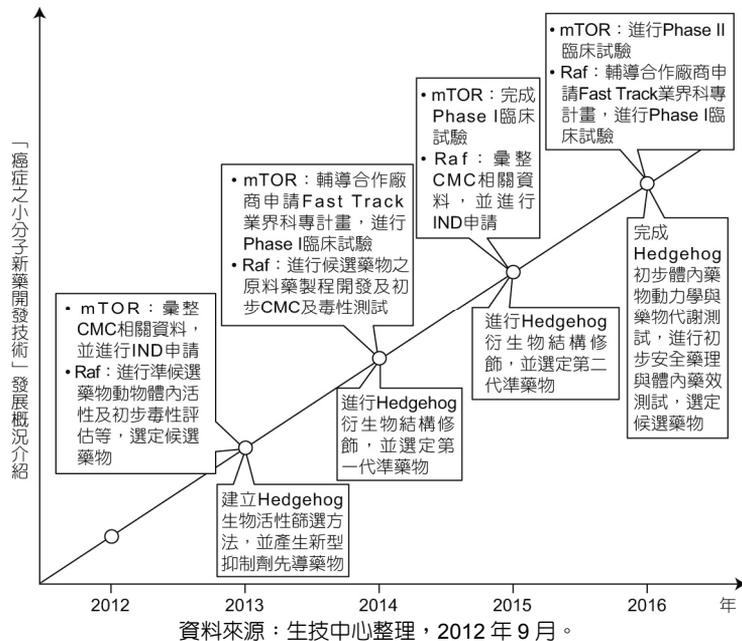


圖 2-4-3-1-3 癌症之小分子新藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

依據寰宇藥品資料管理股份有限公司資料庫(IMS)的資料，2010 年全球癌症藥物市場為 559.7 億美元，居全球各類治療領域用藥之首，占全球藥品市場的 6.5%，較前年成長 6.7%，高於全球藥品市場成長率的 4.1%。然而截至今日，癌症的死亡率仍相當高，除了以手術和放射治療外，目前以開發標靶抗癌藥物為抗癌藥物市場中最大且成長最快的類別。

目前生技中心已自行研發 mTOR 抑制劑為標靶抗癌新藥技術，鎖定在特定腫瘤細胞為治療標的，可降低對身體內正常細胞所產生的毒性，減少副作用，進而提升療效。目前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。該中心並與台大醫院合作，以所提供肺癌細胞株進行檢測，其對肺癌有抑制活性，由於肺癌是國人十大死因之第一位，致病機制與治療效果與白種人不同，國內肺癌之特徵為不抽菸女生肺腺癌與 EGFR 基因出現突變之病患，將配合合作廠商並與台大、成大等國內教學醫院合作，朝向亞洲人較特殊之 EGFR-TKI Resistant 肺癌與後期實質固態瘤(Advanced Solid Tumors)之治療進行開發。相關研發成果已進行申請中華民國及專利合作條約(PCT, Patent Cooperation Treaty)之專利保護。

mTOR 抑制劑抗癌藥物已成功授權國內生達、永信、中化，以及健喬信元此四家藥廠，由生達主導成立研發聯盟共同投入臨床及上市開發，研發聯盟共同承接可以結合各家廠商原有的藥品市場評估及商業的經驗，未來 mTOR 的產品生產可以垂直整合，提高技轉商業化成功率，以爭取最大的收益。未來除可以促成國內四家藥廠投入上億元研發費用，其產品上市後，預計可以創造數十億元新台幣的產值。

考量台灣製藥產業現況，開發類新藥(Me-too NCE, Me too New Chemical Entity)可望爭取一線商機，並針對國際癌症醫藥市場需求，如肺癌、乳癌、攝護腺癌等進行研究，建立特有研究方向，以求開發出具有高藥效、低作用且可量產之抗癌藥物，在社會影響方面，為癌症病人之治療提出另一種更好的選擇，在經濟影響方面，可吸引國內生技藥廠投入，活絡生技產業。

(四) 癌症與新陳代謝疾病之新穎藥物研發技術

1. 技術研發目標

生技製藥是一種知識創新、高風險以及技術密集之專業知識導向型產業，其產品附加價值高、回收期長、獲利率高，在歐美地區成為獲利最高的工業之一。自 1999 年以來，全球製藥產業持續呈現穩定的成長，對於已上市藥物的新用途、發展利基特色藥物、以及慢性疾病治療藥物的需求不斷上升。目前全球藥品市場之前四類用藥為腫瘤治療藥物、血脂調節藥物、呼吸道用藥及糖尿病藥物，其中腫瘤藥物成長尤為快速，在許多國家(包括台灣)癌症皆名列十大死亡疾病之首，因此抗腫瘤新藥產品的開發仍為各製藥及生技公司特別著重的領域。過去十年來，傳統化療藥物已逐漸被標靶藥物(Target Drug)取代，主要是因為標靶藥物作用於特定癌細胞，可針對病因機制對症下藥，使藥物更有療效，同時減少對正常細胞的傷害，副作用較小，病人安全性大大增加。心血管疾病亦為威脅人類健康的重要疾病之一，且已成為全球衛生保健和衛生資源的沉重負擔。目前我國已成為高齡化社會，隨著老年人口的增加，心血管疾病成為一重要健康問題，治療心血管疾病的藥品將占有重要市場的地位。本技術目標為配合政府發展生技產業之政策，積極執行癌症與新陳代謝(含糖尿病及心血管疾病)等特定領域之整合性新藥研究，研發具專利新穎性的藥物與技術。

癌症是近代造成人類死亡的常見疾病之一，肺癌更是全球發生率最高的癌症，為當前對人類的健康和生命最具威脅的惡性腫瘤。其中非小細胞肺癌(NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer)約占有肺腫瘤病例的 80~85%，現今已確定

EML4-ALK 基因重排(Rearranged)的異生性淋巴瘤激酶(ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)在約 5~8%的非小細胞肺癌中扮演重要的角色。目前雖然已有數個標靶藥物上市，但由於仍有肺癌病人無法以現有藥物治療，以及抗藥性問題，因此治療肺癌的新藥發展潛力大。在異生性淋巴瘤激酶抑制劑(Kinase Inhibitor)之研發方面，本技術於 2012 年將克服肺癌藥物易產生抗藥性之問題，發展新穎的 ALK 抑制劑之標靶肺癌藥物，預定獲得先導化合物(Lead)，並針對此先導化合物進行修飾與合成系列化合物。

由於腫瘤細胞會重新編排程式利用其細胞內代謝機制，進而以麩醯胺酸水解酶(GA, GLS, Glutaminase)來提供其生長所需的營養，所以研發 GA 抑制劑來降低腫瘤細胞內麩醯胺酸(Glutamate)與 α -酮戊二酸(α -Ketoglutarate)含量，阻斷其營養供給來源而抑制其生長與轉化達到抗癌效果，為可行之藥物研發。在 Oncotarget 研究報導有些癌細胞的 GA 蛋白質量雖無明顯變化但活性比一般細胞高；另在許多癌細胞株及血癌患者細胞內的 GA 蛋白質量多且較正常細胞高。腎型麩醯胺酸水解酶(KGA, Kidney form Glutaminase)與肝型麩醯胺酸水解酶(LGA, Liver form Glutaminase)在很多人類癌細胞中會同時表達，且以 KGA 亞型(屬 GLS1 麩醯胺酸水解酶第一基因)在人類腫瘤細胞占多數 GA 活性，主要作用於增加細胞增殖率；而 LGA 亞型(屬 GLS2 麩醯胺酸水解酶第二基因)則作用於細胞休息或靜態狀態。本技術以 KGA 作為分子標的，預定於 2012 年完成 GA 酵素表達純化與相關之生物生化分析平台之建立，以進行後續之高速藥物篩選，找到具專一選擇性的小分子抑制劑，發展治療癌症之藥物。

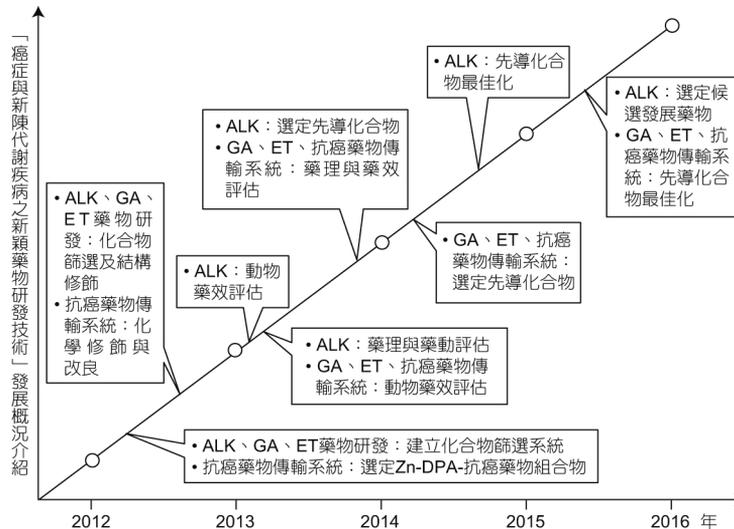
藥物傳輸系統之應用可增加藥物的藥效與降低藥物毒性副作用，因此一直是抗癌藥物研發上極重要的研究領域之一。鋅-聯吡啶胺 Bis (Zn (II) dipicolylamine) Complex 已知能選擇性地與細胞膜上之陰性磷脂(Anionic Phospholipids)結合，尤其是磷脂絲胺酸(Phosphatidyl Serine)。癌細胞生長成腫瘤組織的過程通常伴有比正常組織更多的凋亡細胞，當細胞凋亡時，磷脂絲胺酸便會裸露於細胞膜的外層，提供了鋅-聯吡啶胺與其鍵結的機會。若將鋅-聯吡啶胺與抗癌藥物結合在一起，鋅-聯吡啶胺將可擔任抗癌藥物的傳輸系統，引導抗癌藥物集中在腫瘤組織周圍，提升抗腫瘤藥效，並可減少用藥劑量，降低副作用；目前鋅-聯吡啶胺已成功運用於已上市的螢光探針(Fluorescent Probe)，此探針係將螢光物質傳輸至腫瘤組織，達到偵測腫瘤的功能。本技術預定於 2012 年研發具新穎性、已上市抗癌藥物與鋅-聯吡啶胺組合物，完成數個已上市抗癌藥物之原料藥合成與組合物之試製，進行初期之組合物特性評估，以找到具發展潛力、毒性低且於血液中穩定度佳之組合物。

肺動脈高血壓(PAH, Pulmonary Arterial Hypertension)是一種肺循環的疾病，在臨床症狀上，通常出現呼吸急促、肺功能容量降低，最終造成右心室衰竭及病人死亡。病人在疾病確診後，若未施予藥物，其平均壽命約 2.8 年。目前，已有 5 種類型的藥物用來治療肺動脈高血壓，內皮素(ET, Endothelin)受體拮抗劑為其中一種。以內皮素-1 (ET-1, Endothelin-1)為主的內皮素肽是一群強力的血管收縮劑，其主要透過內皮素 A 型受體(ET_A, Endothelin Type A Receptor)與內皮素 B 型受體(ET_B, Endothelin Type B Receptor)傳遞訊息，這兩個受體的作用模式不同，且常有拮抗效果，藉此可維持血管反應與血壓的平衡。目前已有 3 個上市藥，為全可利(Tracleer[®], Bosentan)、肺博舒(Volibris[®], Ambrisentan)和 Thelin[®] (Sitaxentan)，並經由抑制內皮素受體作為治療肺動脈高血壓之用，其中，Thelin[®] 由於嚴重肝毒性問題，已於 2010 年下市，而

現存兩個藥物則伴隨肝毒性、心悸、貧血、腹痛、耳鼻喉炎和四肢水腫等副作用。本技術 2012 年預定經由高速藥物篩選技術獲得具活性化合物(Hit)，並進行衍生物結構修飾，以期能初步找到具發展之活性化合物，研發出藥效好且副作用低的內皮素受體拮抗劑。

2. 技術發展藍圖

本技術為規劃各項藥物研發於新藥探索(Drug Discovery)階段之各項工作，包括分子標的至活性化合物(Target-to-Hit)的探索、活性化合物至先導化合物(Hit-to-Lead)的研究、先導化合物最佳化(Lead Optimization)研究、候選發展藥物(Development Candidate)的確定等，所運用的核心技術包括生物活性測試、高速活性化合物篩選、分子標的蛋白質基因複製與表現、分子標的蛋白之組合蛋白質試量產與純化、新穎小分子化合物合成、分子結構模擬(Computer Modeling)設計、大量衍生物合成、以及先導化合物最佳化修飾等，透過整合性之計規劃與管理，執行相關新藥研發工作。此外本技術亦將針對所獲得的新穎小分子先導化合物或候選發展藥物進行動物藥效研究、藥物動力與代謝研究，並視需要進行預配方及先期毒性研究等，據以評估後續的發展性。相關技術標示見圖 2-4-3-1-4。



資料來源：國衛院生藥所整理，2012 年 9 月。

圖 2-4-3-1-4 癌症與新陳代謝疾病之新穎藥物研發技術發展藍圖

3. 產業效益

癌症是全世界的主要健康問題，美國癌症協會統計資料顯示，2008 年全球癌症新發病例約為 1,270 萬，其中已開發國家占 560 萬，發展中國家占 710 萬。2008 年癌症死亡例數為 760 萬，其中已開發國家占 280 萬，發展中國家占 480 萬，預期 2030 年全球癌症新發病例將增至 2,140 萬，死亡例數將增至 1,320 萬。台灣常見的癌症包括肺癌、肝癌、結腸直腸癌等，因此發展台灣與全球流行的癌症有效藥物亦是政府和研究者的重要任務之一。據 IMS 資料統計，2009 年全球抗癌藥物市場為 524 億元，成長率為 9%，占全球藥物市場 7%，預測至 2013 年全球癌症用藥市場將達到 692.3

億美元的規模。由於抗癌標靶藥物的醫療效果成效顯著，可降低副作用，不論是全球前 200 名暢銷藥品或是台灣前十大熱門藥物，標靶藥物銷售量呈現快速成長，將逐漸取代傳統化療，成為抗癌藥物的主流。根據財團法人國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心的資料顯示，標靶藥物於 2008 年全球市場總值為 250 億美元，預估至 2015 年將增加 1 倍，達到 510 億美元。因此，進行抗癌標靶藥物研發將能為國內生技製藥產業帶來龐大的商機，提升產業整體發展品質。

肺動脈高血壓是一種涵蓋心臟、肺臟及血管系統病變之漸進式且致命性的疾病，初期診斷相當不容易，然而後期病程的進展卻是非常快速，因此死亡率相當高，目前尚未有完全治癒的治療方法，但可以藥物控制病情。內皮素受體拮抗劑是用來治療肺動脈高血壓的藥物，在市場評估上，以全可利為例，在 2010 年的銷售額約 19.8 億美元。此外，目前的研究認為內皮素受體拮抗劑應有治療糖尿病伴隨的慢性腎臟病之可能性，相關的臨床試驗目前正持續進行中。據 BCC Research 指出，美國慢性腎病於 2009 年的新藥市場與治療之花費將近 265 億美元，預估至 2014 年將增加為 317 億美元。未來若將內皮素受體拮抗劑應用在治療慢性腎臟病，將能為國內生技製藥產業帶來龐大的商機。

現階段國衛院研發之抗癌與抗糖尿病藥物與國內廠商經由技轉或產學合作，已分別於國內兩家醫院進行人體第一期臨床試驗，足見國內新藥研發能力已趨成熟。國衛院尚有抗 C 型肝炎、抗新陳代謝與抗癌標靶藥物等研發成果即將陸續進入臨床前試驗階段。2010 年國內生技產業總營業額為新台幣 2,286 億元，與 2009 年的 2,105 億元相比，成長了 9%，其中製藥產業占 725 億元，新興生技產業占 633 億元，民間生技投資金額達到 301.17 億元。隨著全球經濟逐步復甦，政府持續推動「生技起飛鑽石行動方案」等各項措施，期望能持續帶動市場商機，吸引國內外廠商大幅增加對生技產業的投資。

二、生技藥物開發技術

(一) 蛋白質藥品開發技術

1. 技術研發目標

蛋白質藥品開發技術主要目標著重於單株抗體藥物之開發，以產出具市場價值且完成研發新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)之抗體新藥為階段目標，並建立藥物開發核心關鍵技術與經驗，提高抗體研發效率，透過技術移轉將產品轉移至業界，促成相關投資並提升其研發生技藥品之能力，提升台灣生技產業之發展能量。目前進行的抗體新藥開發包括：(1)抗人類介白素 20 (IL-20, Interleukin-20)單株抗體；(2)抗第一型、第二型單純皰疹病毒(HSV-1/2, Herpes Simplex Virus type I/II)治療性單株抗體；(3)抗血纖維蛋白溶酶原接受器 ENO-1 單株抗體；(4)抗醣抗原(Globo H)單株抗體。

抗人類 IL-20 單株抗體-開發新標的 IL-20 之抗體藥物-已先後完成抗體最適化工程(Antibody Optimization)，包括抗體人源化(Antibody Humanization)工程、抗體親和力(Affinity)與中和(Neutralization)能力改進等，完成抗 IL-20 準抗體藥物的篩選。在臨床

治療應用方面，亦已建立風濕性關節炎與動脈硬化動物模式，並完成動物體內有效性與專一性之確認。目前已陸續進行製程開發、生產與臨床前動物藥理毒理相關試驗，預計於 2013 年 6 月完成 IND 申請。

抗第一型、第二型單純疱疹病毒治療性單株抗體-利用成人單鏈抗體基因庫，篩選對單純疱疹病毒第一型(HSV-1)與第二型(HSV-2)皆具高親和性之抗體。完成抗原決定位(Epitope Mapping)之鑑定，瞭解作用機制，預測鍵結抗原之關鍵胺基酸(Hot Spots)，進行抗體親和力增進(Affinity Maturation)最適化工程，與抗體-抗原結構模擬(Computer Modeling)，藉以提高抗體中和病毒之能力，並降低對人體的免疫抗性(Immunogenicity)。完成抗 HSV 全長單株抗體高表現量穩定細胞株之篩選，建立單純疱疹病毒感染之動物模式，以利進行抗 HSV 抗體藥物之藥物動力學實驗，與毒理相關動物實驗。同時也進行抗體藥品製劑配方之製程與抗體安定性測試，使得研發之抗體藥品能推展至人體臨床試驗階段。本技術已於 2012 年完成與廠商進行共同開發之合約簽訂，由廠商進行後續製程開發與放大生產，並完成臨床前藥理、毒理相關動物實驗，預計於 2014 年底完成 IND 申請。

抗血纖維蛋白溶酶原接受器 ENO-1 單株抗體-完整證明抗體抑制 ENO-1 生化活性在生物體內(*in vivo*)可降低肺癌細胞轉移，利用開發之抗體親和力增進及人源化技術平台，開發高親和性抗 ENO-1 抗體及低免疫致成性的單株抗體，結合高產量細胞株篩選及生產技術，進行抗體毒理、安全性測試及藥理評估。所研發之抗體先期以治療肺癌為主，並同時開發在乳癌、肝癌及胰管腺癌之應用，以減少癌症的轉移機率，提高癌症病人的存活力。2012 年主要目標為完成抗人類 ENO-1 單株抗體在抑制肺癌細胞轉移動物模式內有效性之確認，並在動物模式中進行適應症評估。

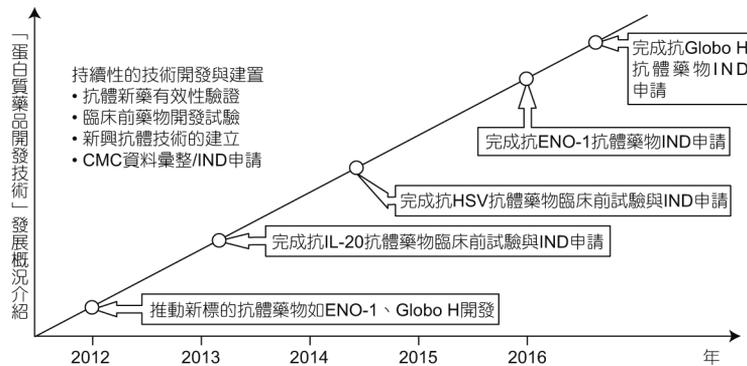
抗醣抗原單株抗體-利用抗體基因工程完成抗醣抗原鼠源單株抗體的人源化與最適化工程，建立抗體的最佳純化分離條件、安定性分析、癌細胞毒殺能力分析，完成生產細胞群前端製程開發與生產，並進行藥物動力學的測試與分析，研發在不同腫瘤動物模式的治療應用，完成臨床前抗藥物開發。同時結合生技中心自行開發具專利優勢之雙特異性單株抗體平台，篩選出人源化抗 Globo H 的雙特異性抗體(Globo H-CD3)，比較此種新的抗體藥物是否比 Globo H 單株抗體在毒殺癌細胞能更有效。抗體的臨床應用則先鎖定乳癌與前列腺癌疾病市場。

2. 技術發展藍圖

在抗體藥物開發之同時，建立並熟化抗體篩選與關鍵技術，包括單株抗體篩選、穩定表現細胞株篩選、抗原對抗體之親和力分析測試平台、建構活體外及活體內活性及特性測試分析平台、完成抗體最適化工程，同時建立動物疾病模式，以評估單株抗體有效治療劑量。後續則持續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, Master Cell Bank)與生產細胞庫(WCB, Working Cell Bank)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抗性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)。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。

新興抗體技術的同步建立亦是抗體新藥開發之重要基礎，重點關鍵技術包括與基礎及臨床機構合作，建立獨特且具臨床開發價值的疾病抗體基因庫，進而篩選具競爭力之候選抗體、雙特異性抗體、醣類標靶抗體與醣修飾抗體之開發、單鏈抗體胜肽基因庫核醣體表現技術、專一性與自動化高效率之噬菌體篩選平台之建立等。在抗體篩選與藥物開發上，將成為台灣產官學研界之首要合作對象。

依目前抗體開發成熟度，訂出各抗體藥品 IND 申請之技術發展藍圖，見圖 2-4-3-2-1。



資料來源：生技中心整理，2012 年 9 月。

圖 2-4-3-2-1 蛋白質藥品開發技術發展藍圖

3. 產業效益

生物科技發展突飛猛進，對民生與社會經濟影響重大，各國亦積極落實研發科技於產業實際發展，扶植生技產業之成長。惟生技產業發展以研發為重點主軸，雖投資風險相對於傳統產業與製造業高，然成功產品之高投資報酬率，與生技產業建立和擴大對全體經濟之帶動影響，產品開發市場亦以全球為主，故關鍵技術與研發實力之建立，將是攸關產業發展與競爭力之重點。

蛋白質藥物之產品附加價值高、市場潛力大，對經濟發展有重大效益。由於研發投入比例高，再加上產品技術性及進入障礙高，帶動之相關產業亦多，因此可藉由投資進行研發與生產、充分利用具國際生技產業經營經驗的專業人才等方式，創造產業價值。其中單株抗體藥物又因專一性高，更為蛋白質藥物開發之主要趨勢，亦是近年來製藥產業中成長最為快速的藥物。2011 年全球單株抗體藥物之銷售額為 447 億美元，並以年複合成長率(CAGR, Compound Annual Growth Rate) 5.3%推算，預計 2016 年時可達到 577 億美元，預估將達約占全球藥品市場銷售額的 11%。目前在前十大藥品銷售排名中，單株抗體藥物就囊括了其中五項，包括 Remicade[®]、Humira[®]、Avastin[®]、Rituxan[®]與 Herceptin[®]，更推估未來還會持續增加。以開發趨勢而言，全球超過 100 家企業，有 300 種以上的單株抗體藥物處於臨床開發階段，而在臨床前開發初期階段的研發產品數量更為可觀。

本項技術針對新藥研發建立臨床前期關鍵技術平台，使藥物開發能順利完成至 IND 階段，同時規劃爭取國內廠商於初期以產學研合作方式共同合作開發，或是以技

術移轉授權方式，承接後續臨床試驗階段的開發及上市藥品生產合作。因此針對尚未有理想藥物，或產品競爭改善空間大之疾病市場，經過審慎評估或已經初步動物實驗證實效用之標的物，進行新抗體藥物之開發，期能進入臨床試驗，以提供給國內業者在蛋白質藥物開發方面的經驗與能力，提升產業的藥物開發能量，並建立完整的藥物開發產業價值鏈，協助藥政法規與產業接軌。所建立的抗體藥物開發之篩選與分析技術平台，則提供相關技術服務及技轉給國內發展抗體藥物之廠商，節省廠商的開發時程與成本，同時促成廠商在臨床前期研發與生產的投入，對於提升國內蛋白質藥物產業的競爭力，將有極大的助益。預估 2016 年台灣生技藥品產值將達新台幣 500 億元。本技術平台之建置與發展，將在未來五年內主導 5 件抗體藥品進入臨床試驗階段，並協助廠商開發並推入臨床試驗，帶動國內上市之蛋白質藥物相關產品約 12 件。同時促成新興生技公司、委外生產服務機構(CMO, Contract Manufacture Organization)、臨床前測試機構(CRO, Contract Research Organization)公司之成立與發展。

(二) 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術

1. 技術研發目標

隨著醫學研究發展，面對愈來愈複雜的疾病，小分子化學合成藥物發展技術面臨瓶頸，繼而帶動生物技術的發展，因此技術門檻較高的蛋白質藥漸成為製藥界主流。近年來，更逐漸發展人源化(Humanized)之抗體，而人源化抗體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。一般傳統的小分子藥物治療如同「轟炸機的炸彈」，範圍以內的區域都會遭殃，正常細胞也會受到波及。由於單株抗體可以在人體內辨識出特定抗原，針對目標進行「導彈」攻擊，因此在治療癌症或免疫性疾病時，可藉由殺死特定細胞並減少對其他細胞的傷害來降低副作用。

抗體藥物治療時兩大關鍵為專一性(Specificity)與結合強度(Affinity)，此攸關藥物能否找到特定癌細胞，並將其抓緊、抑制其生長。專一性是指藥物對癌細胞表面過度表現標靶辨認的準確度，而結合強度則是指藥物對該標靶的結合緊密度。本技術利用人類第 21 型膠原蛋白所研發的膠原蛋白支架，其構造為三股螺旋體的形狀(三價型)，較目前採用的抗體結構 Y 字體(二價型)還多了一隻手(價數，Arm)，抓力更強，不容易與癌細胞脫落，讓藥效可以充分發揮。另外，這款膠原蛋白支架的前後兩端，都可與癌細胞結合，同時具有針對兩種不同標靶進行結合的優勢地位。與目前廣泛被使用的 Y 字型抗體二價結構相較，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。

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，也可與任何具生物結合作用之蛋白分子進行融合(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。膠原蛋白支架與蛋白藥物融合，可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、奈米分子與核種。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，已申請美國、澳洲、

台灣、歐盟等多國專利在案，擁有註冊商標，並發表論文於國際期刊。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。目前選定多發性硬化症(Multiple Sclerosis)、類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)與惡性腫瘤(Malignant Tumor)為治療標的，依序開發候選藥物。

2. 技術發展藍圖

由於膠原蛋白支架平台之應用性相當廣泛，第一項開發策略為選擇將此支架與目前臨床使用或經臨床驗證之蛋白質藥物進行融合，同時進行生產高產率、高純度之新穎基因重組膠原蛋白支架生物製劑，期望能利用此技術開發出在藥效或副作用上優於市售抗體藥物之生物製劑。該選擇什麼樣的分子與本技術平台進行融合，也是一個重要的關鍵，抗體分子的恆定區片段(Fc, Fragment of Constant Region)會決定此抗體在血液中的半衰期，進而影響到療效或是用藥頻率。膠原蛋白支架型抗體不含抗體 IgG 分子之恆定區片段，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(如免疫調節相關之疾病)作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。

多發性硬化症為此新穎技術之第一個治療模式，候選藥物之結構為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)。目前已完成抗體細胞株開發與種細胞庫建置、建立純度可達 99.2%之純化步驟、建立生物活性分析方法學確認其活性優於同源 IgG 分子、完成體外(*in vitro*)安全性評估確認不具免疫性、不會刺激 T 細胞活化、不會造成血小板活化或凝集之發生、不會誘發產生發炎反應細胞激素(Pro-inflammatory Cytokine)。建立抗體藥物量產標準作業流程，在非藥物良好作業規範環境下(non-GMP)可生產純化得到 2 gm 之蛋白質。在小鼠單一與重複劑量毒理實驗中，確認藥物之安全性，同時也證實低劑量即能達藥物療效且無細胞素風暴(Cytokine Storm)副作用。在小鼠動物模式進行對多發性硬化症有效性之評估，結果顯示連續 5 天投予 anti-CD3 膠原蛋白支架抗體藥物治療之小鼠，其病徵程度(以分數評量)明顯較未投藥或投予市售藥(IFN- β)輕微，證明 anti-CD3 膠原蛋白支架抗體藥物具治療效果，且較現有之市售藥物顯著有效。在黑猩猩劑量提升試驗安全性實驗中顯示，低劑量(0.1~1.0 mg/Kg)給藥，黑猩猩並無不良反應，證明藥物之安全性及具藥效(Primary PD)。預計第一個膠原蛋白支架複合物候選產品將於 2013 年提出新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)。

治療類風濕性關節炎之藥物為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 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，必須重視如何增加其血液半衰期與避免引發免疫反應。在半衰期方面，利用 TNF α 膠原蛋白支架融合蛋白與市售抗 TNF α 抗體藥物-恩博(Enbrel[®])進行一個同步試驗比較，結果顯示，TNF α 膠原蛋白支架融合蛋白在小鼠血液中之半衰期約為 10 小時

以上，與 Enbrel[®] 相差無幾，證明 TNF α 膠原蛋白支架在結構上進行修飾後，確實可以延長在血液中的半衰期。在動物實驗方面，則是利用關節炎小鼠進行評估，並與 Enbrel[®] 做一個同步試驗比較，結果顯示，TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑明顯抑制小鼠發病的病徵，且治療效果顯著性地比 Enbrel[®] 組佳(P < 0.05)。因此可以確定 TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑具療效，而且療效比 Enbrel[®] 佳。未來將持續進行 TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑的藥效、藥動及毒性試驗。

惡性腫瘤之治療藥物為第三個開發之候選藥物，利用膠原蛋白支架的前後兩端具結合能力，且可與不同的標靶結合之特性，開發雙特異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。目前尚在標靶治療(Targeted Therapy)機制研發階段，已完成細胞株及純化步驟之建立，在小鼠療效實驗中則顯示候選藥物對於腫瘤治療、預防腫瘤產生皆有效果，後續此一候選藥物也將依循標靶治療之機制進行蛋白質鑑定分析、動物試驗及蛋白質量產純化等程序申請 IND，也將與國內外廠商接洽，期能強化國內廠商投入意願、吸引國際大廠關注，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。相關技術標示見圖 2-4-3-2-2。

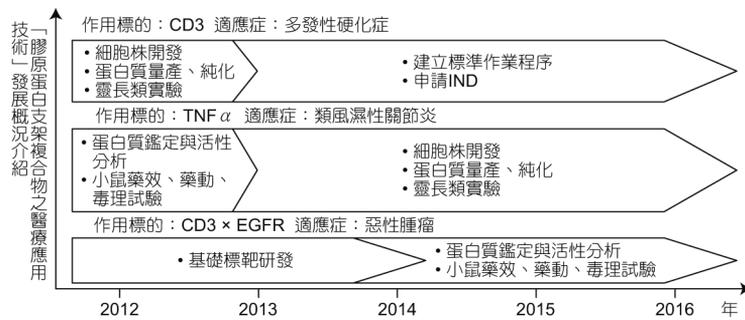


圖 2-4-3-2-2 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術發展藍圖

3. 產業效益

面對人口高齡化、腫瘤及自體免疫疾病的醫療需求及新興市場的崛起，為單株抗體藥物帶來很龐大商機。根據 Evaluate Pharma 的分析預估，2014 年全球前百大藥品中，生技藥品將超過半數，且其中前十大藥品中前三名都是單株抗體藥物，成為藥品市場中的主力。

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，如多發性硬化症。全球約有 250 萬多發性硬化症的患者，美國則約有 35 萬病例，而每年約有 1 萬個新增病例，依據 2011 年 Visiongain 的報告中預測，緩和及多發性硬化症用治療藥物於 2015 年將達到 158 億美元之規模。未來 anti-CD3 膠原蛋白支架抗體藥物上市後，將提供醫生與患者用藥新選擇。

抗類風濕關節炎之藥物是獲利高且成長快速的市場，根據 Infiniti Research Limited 公司在 2012 年 3 月出版的市場報告指出，全球類風濕性關節炎藥物市場於

2011~2015 年期間預計將有 12.1%的成長。2015 年類風濕性關節炎全球藥物市場將達 270 億美元，其中最大宗的抗體藥物包括 Johnson & Johnson 的 Remicade[®]、Amgen 的 Enbrel[®]、Abbott 的 Humira[®]。另一方面若 TNF α 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、副作用大及腫瘤細胞產生抗藥性之缺點。全球癌症市場用藥 2008 年規模約 483 億美元，2013 年預估增至 807 億美元，年複合成長率為 19%，成長主要來自生物製劑，而生物製劑又以單株抗體為大宗。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。

(三) 動物用生物製劑開發技術

1. 技術研發目標

台灣社會結構已逐漸走向少子化、高齡化，且晚婚及不婚人口比例也持續上升，對於寵物需求亦逐年增加。寵物是供人類玩賞或作為伴侶而飼養之動物，近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，甚至被視為家庭的核心成員。由於寵物飼養數量持續成長，許多民衆將寵物視如己出，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。

寵物生物製劑可分為疫苗、血清製劑及診斷試劑三部分，是構成寵物疾病預防、控制與治療體系的要件。寵物生物製劑的經濟規模較小，並沒有吸引太多廠商投入研究開發，但隨著寵物經濟的發展，其數量雖比不上雞、豬等經濟動物，但考量畜主與寵物的親密程度、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 2012 年出版的 Animal Health Service 報告，2011 年全球的動物醫療保健市場約 200 億美元，寵物醫療保健的市場值已提升到 80 億美元，占全部動物保健市場的 40.0%。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，因此本技術將以犬用動物生物製劑為標的物進行研發。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，開發此技術將可填補寵物領域產業之不足。目前國內相關的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，本技術的特點為考量畜主與寵物之人畜共通傳染病之議題，以保障人與動物共同安全作為最大訴求。

本技術將動物用生物製劑開發分為治療用抗體、犬用疾病檢測試劑及犬用單/多價疫苗技術平台三部分。

在治療用抗體方面，本技術以臨床上最常見的犬瘟熱病毒(CDV, Canine Distemper Virus)為目標，輔以去氧核糖核酸(DNA, Deoxyribo-nucleic Acid)疫苗概念為基礎，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。另外依據優良藥品製造規範(GMP, Good Manufacturing Practice)進行抗體之精製純化製程開發，將所得免疫球蛋白 G (IgG, Immunoglobulin G)產品，提供作為進行安全和

功效臨床試驗。在中和抗體力價到達台灣「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，就其病例提供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，以未吃初乳小狗進行攻毒的抗體治療試驗。最後，尋求國內具有優良藥品製造規範廠生產能力之廠商承接本技術，合作將抗體精製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，以三種發生率與致死率最高的病毒為研究目標，如 CDV、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，同步協助次單位疫苗之開發。前期的開發包含選殖與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；中期進行雛型產品研發及最適化、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；後期的工作則將技轉給廠商，進行量產之產程開發、產品登記上市及顧客諮詢服務。

在犬用單/多價疫苗開發部分，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，更有廠商推出十合一的產品，依不同的特性與需求發展出各種疫苗，在減少犬隻注射疫苗的緊迫與畜主便利性上，愈多價的疫苗愈受到畜主青睞。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，一般活毒疫苗的功效在一年以上，但死毒疫苗只有六個月的功效，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，亦可統一不同疫苗間之功效，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。本技術之開發主要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，已獲台灣、美國、歐盟、澳洲、中國大陸等國專利之大腸桿菌高表現系統為平台，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，再經過基因序列比對、選殖與表現後之產物作為次單位疫苗之測試。在疫苗開發初期主要進行抗原的篩選及功效確認；中期則將進行免疫原開發、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

在治療用抗體開發方面，以開發犬瘟熱之血清產品為目標，2012 年預定將進行以 SPF 豬，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，誘導豬隻免疫反應生產高價抗犬瘟熱之血清，建立抗體純化製程，並將抗體精製成為 IgG 或過敏反應較低的 F(ab')₂ 產品型式，並進行實驗室之安全與功效試驗。2013 年則與台灣大學動物醫院進行臨床試驗，作為提出上市申請之基礎，並進行成果商品化與推廣。

在犬用疾病檢測試劑開發方面，則以 CDV、ICHV 及 CPV 三項病毒性疾病為開發標的，且可作為犬用疫苗功效驗證之用。2012 年將產製對此三項病毒具高親和性及高專一性之檢測用單株抗體，並建立酵素免疫測定法(ELISA, Enzyme-linked

Immunosorbent Assay)套組，進行其效能檢定，以作為犬用多價疫苗開發之檢測平台。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 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。在犬細菌研究方面，2012 年則將進行支氣管敗血性博德氏菌的基因體定序與分析，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作為次單位疫苗測試。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之資料、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試驗，以進行疫苗臨床試驗。相關技術發展藍圖見圖 2-4-3-2-3。

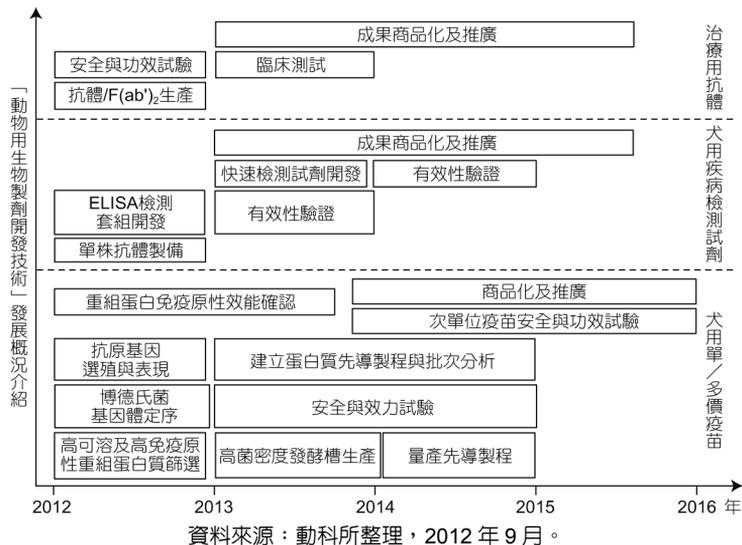


圖 2-4-3-2-3 動物用生物製劑開發技術發展藍圖

3. 產業效益

寵物對台灣民衆的生活愈來愈重要，與寵物相關產業也日益蓬勃發展，除飼料、玩具及服裝等基本的消費外，更向外延伸至美容清潔保養、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就超過新台幣 200 億元。

藉由抗原篩選、蛋白質表現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。再者社會型態的變遷，在整個動物保健市場中，寵物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雖與一般動物用產品相同，但開發的策略及使用的動物模式則有所差異，此技術將透過相關核心技術之開發，建立寵物生物製劑研發的模式，提供業者參與動物生物製劑之開發機會，進一步促進台灣動

物生技產業的發展。

利用 SPF 豬生產抗血清可將傳統的畜牧場轉變為藥廠，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為 IgG 或 F(ab')₂ 產品型式，可減少過敏反應及提升抗體力價。同時利用豬的抗體進行犬隻的過敏試驗，證實異種血清不會引起強烈且致命的過敏反應。由於此技術之上市門檻較低，預估 2 年內可輔導技轉廠商進行產品查驗登記獲得許可證後，於國內上市。

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 12 億美元)。依據 Kalorama Information 公司於 2012 年所發表的統計資料，2011 年動物疾病之檢驗市場已達 15 億美元的規模，動物疾病之檢驗除可診斷疾病及早期治療外，對於售出的寵物也提供健康證明，有助於提高其市場價值。本技術之建立將可作為台灣寵物生物製劑產業之基石，針對寵物生物製劑進行標的開發到臨床試驗，期能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。

(四) 藥品檢測技術服務平台之建置

1. 技術研發目標

生物科技產業被公認為繼電子產業後的下一個明星產業，其中生技研發及製藥業可獲得的超高報酬，更是其他產業所不能及。自 1982 年第一個生技藥品-基因重組人類胰島素(Humulin)問世後，現今已有超過 160 種生技藥品上市，且可預見生物科技將持續進步，上市的生技藥品數目必然會不斷地增加。有鑒於產業發展之成功於否，首重產業聚落與供應鏈之建構是否完整，近年來台灣生技藥品研發與製造產業在產官學界共同努力推動之下，已逐漸形成產業聚落，而其產業供應鏈的建構也在經濟部推動之下逐步完成。

藥物研究開發過程中，候選藥物(Candidate Drug)必須通過各種臨床前的試驗，確保其安全與有效性，以支持進入臨床試驗(Clinical Trial)。蛋白質藥物在生產過程中，常經由生物體發酵生產或直接取自於生物體，因此生物體所潛藏的致病性微生物、病毒或宿主細胞核酸(Host Cell Nucleic Acid)及蛋白質等可能在藥品生產過程中直接或間接的導入終端藥品中，導致藥物在使用時造成健康上的危害，因此各國藥品審查機關在生技藥品查驗上，皆訂定相當嚴格的生物安全性檢測(Biosafety Test)規範，要求自生物體或其生產的生技藥品來源皆充分進行汙染源檢測及分析。

本平台共分為「生技產品檢測服務平台」及「藥品最適化核心平台」兩部分，其中生技產品檢測服務平台乃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，提供符合優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)之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。本平台服務範圍包括生產細胞庫鑑定(Cell Bank Characterization)之生物安全性檢測、粗產品與產品批次放行試驗(Bulk and Lot Release Testing)、製程病毒清除確效(Virus Clearance Validation)、

生物檢測方法開發及確效(Bioassay Development and Validation)、臨床樣品分析檢測(Clinical Sample Analysis)。

藥品最適化核心平台包括：(1)小分子藥物代謝、藥物動力學(DMPK, Drug Metabolism and Pharmacokinetics)及藥效(PD, Pharmacodynamics)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等，旨在補強臨床前期生技醫藥發展之核心能量，建置可加速藥品成功開發至新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)申請之功能平台，以縮短新藥研發時程及降低投資風險。

本平台的目標是將所建置的藥品檢測技術建立為一商業服務平台，提供國內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

關於生技產品檢測服務平台分為四大部分，分別為：(1)生物安全性檢測服務，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，提供國內外廠商符合 GLP 及國際規範要求之生物安全測試服務，並利用既有的團隊與經驗，擴增檢測技術，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，近年來細胞治療(Cell Therapy)、基因治療(Gene Therapy)、生醫材料及人工組織等為全世界生技醫療中另一興起之趨勢，因此擬針對國內外人體細胞暨組織相關產品等新興醫療及臨床試驗樣品建立檢驗技術，預計於 2013 年完成人體細胞暨組織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，將依據優良實驗室操作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；(4)商務推廣，除積極拜訪國內業者以推廣平台服務能量外，將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，規劃仍先鎖定新加坡、韓國、印度及中國大陸等亞太地區國家，以參展或拜訪的方式拓展本平台的知名度，並篩選國外可能進行平行整合之業者，建立聯盟/整合夥伴關係。

藥品最適化核心平台共分為四項平台技術，包含：(1)小分子藥物代謝、藥物動力學及藥效測試，2012 年將建置綜合臨床前長期藥物代謝動力(IND prolonged DMPK)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、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之目標，並將結合國內毒理與臨床前測試中心，提供全方位臨床前委託研發服務；(2)癌症動物藥理平台，2012 年擬將癌症動物模式及藥理分析技術標準化，取得 ISO 17025 認證，2013 年起將應用此癌症動物平台服務國內，並尋求國際藥廠合作，共同開發藥物；(3)抗體篩選與最適化技術平台，2012 年利用抗體結合片段(Fab, Fragment Antigen-Binding)之抗體最適化技術，進行具潛力抗體人源化(Humanization)，以降低抗體免疫排斥的可能性，同時完成此技術的建構；2013 年利用此技術提供抗體篩選與最適化服務；(4)抗體藥物臨床前安全測試平台，開發小嚙齒

動物免疫原(Immunogenicity)測試技術，以提高偵測準確性、靈敏度及測試效率，2012年取得本技術平台之 GLP 認證，以提供免疫原性(Immunogenicity)檢測服務。此外，將評估大型靈長類動物免疫原性分析的可行性，規劃適合的靈長類動物(猿或猴)免疫原測試平台；2013 年建立新型免疫原檢測技術開發，藉由生物體免疫反應分析蛋白質藥物與生物相似藥(Biosimilar Drug)的相似度，相關技術發展藍圖見圖 2-4-3-2-4。

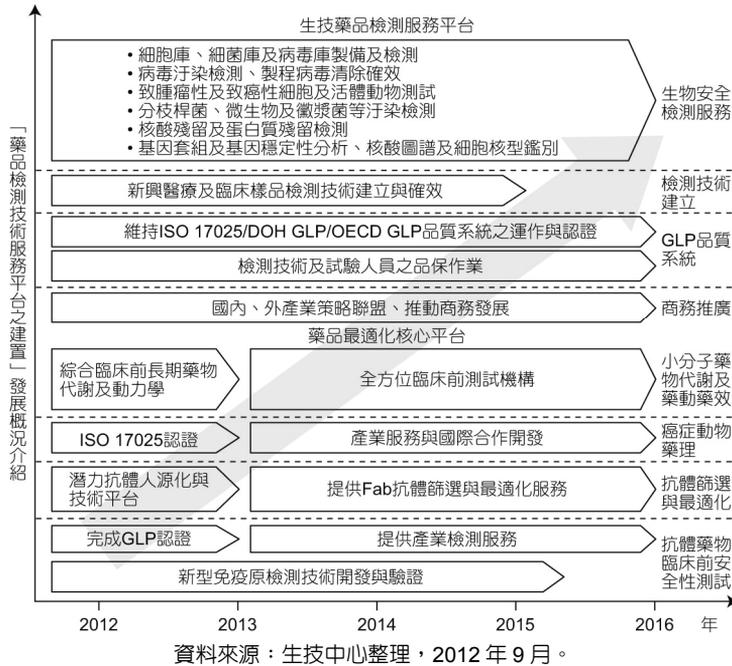


圖 2-4-3-2-4 藥品檢測技術服務平台之建置技術發展藍圖

3. 產業效益

過去數年間全球生技藥品的市場快速成長，根據 IMS 統計，2011 年全球生技藥品銷售額達 1,570 億美元，占全球藥品市場約 16.4%，較前一年成長 187 億美元，年成長 13.5%。而根據財團法人生物技術開發中心預估，2006~2010 年間，全球藥品銷售額的年複合成長率為 11.7%，高於醫藥市場的平均成長率，預估至 2015 年，全球生技藥品銷售額可達 1,900~2,000 億美元，將占全球藥品市場約 20%，2011~2015 年間的年複合成長率為 6~9%。目前台灣蛋白質藥物產業鏈於各階段均已具有產學研各界的參與及投入，就自行研發或生產蛋白質藥物的能力而言，台灣已在國際市場中具備一定的基礎與競爭力。依據生技中心 ITIS 預估，2012 年台灣生技藥品進入臨床件數將達 19 件，未來五年預估將達 32 件，預計產值將由 2012 年新台幣 12 億元成長至 2016 年新台幣 500 億元，本平台希望能取得國內生技藥品開發之臨床前生物安全性檢測及臨床試驗樣品分析之委託服務，預估營收至 2016 年約為新台幣 1 億元。

生技產品檢測服務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，包含細胞庫鑑定之生物安全性檢測、粗產品及產品批次放行檢測、製程不純物清除確效試驗、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物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。

藥品最適化核心平台針對小分子藥物臨床前發展階段，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，結合國內業者之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，從先導化合物最適化藥品吸收、分配、代謝、排泄(ADME, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion)/毒性(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，建置全方位臨床前測試機構(CRO, Contract Research Organization)；癌症動物藥理分析方面，配合國內標靶藥物(Target Drug)的開發，建立代理生物指標及病理特殊染色技術，並建立符合 ISO 17025 認證之癌症動物藥理實驗室，提供臨床前動物藥理服務。目前 70% 以上的抗體藥物都經過最適化過程，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，使國內抗體藥物產業的發展得以完備，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。近年來生物相似藥蓬勃發展，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，免疫原性檢驗對生物相似藥的重要性高於新藥，本抗體藥物臨床前安全測試將取得 GLP 認證，以便提供產業免疫原性檢測服務，補足產業市場需求，促進台灣新世代蛋白質藥物之發展。

(五) 新世代抗體藥物開發技術

1. 技術研發目標

單株抗體藥物在醫療市場已占有一席之地，高達 10 種單株抗體藥物年銷售額已超越過 10 億美元，湯姆森路透社(Thomson Reuters)進而評估在 2014 年時，銷售量最高的 5 種藥物，有 3 種將會是抗體藥物。雖然市場分析顯示抗體藥物的市場與開發尚未飽和，未來也將主導蛋白質藥物的市場，但單株抗體藥物仍有許多改善的空間，尤其針對治療腫瘤的標靶抗體藥物，目前仍存在多種問題，包括對腫瘤只能單一標靶、生產成本高、毒殺癌細胞效果有限等，為了突破這些問題點，目前有多項抗體工程技術被提出並進行開發中，其中一項是雙特異性抗體(Bispecific Antibody)。雙特異性抗體的應用除了可同時針對腫瘤細胞上的兩種標靶進行攻擊，期使治療效果能獲得改善，或雙特異性抗體的一端可針對腫瘤標靶，另一端可用於拉近病患體內的 T 細胞、自然殺手細胞(Nature Killer Cell)或單核細胞(Monocyte)能對腫瘤細胞進行更有效的毒殺。近年因為雙特異性抗體針對腫瘤復發病患的臨床測試部分已露出曙光，根據 Nature Review/Drug Discovery 的文獻報導，2009~2011 年雙特異性抗體的相關技術和專利授權已經高達 75 億美元，而此領域最重要的關鍵技術是雙特異性抗體的構型開發，好的構型須符合多項條件，包括有專屬的專利、分子大小適合、構型穩定性高、產量高、蛋白結構均質性高、有效性、安全性和免疫原性低等，然而雙特異性抗體屬人為修改而非自然演化出來的抗體，要符合上述條件相當困難，目前雖有多種雙特異性特體構型被開發出來，但仍有其缺點，所以在此領域有很大的競爭空間。據此，在經濟部技術處的輔導之下，財團法人生物技術開發中心亦已研發出具有優勢和專屬專

利的雙特異性抗體構型，針對癌症治療中最具難度的硬塊腫瘤(Solid Tumour)如乳癌、肺癌、大腸癌等開發更有效的標靶抗體藥物。

2. 技術發展藍圖

雙特異性抗體構型可分為兩大類，類免疫球蛋白雙特異性抗體(IgG-like)或不完全免疫球蛋白結構組合型(Fragmented-IgG)。IgG-like 可粗分為對稱(Symmetric)型與不對稱(Asymmetric)型結構，此類的開發歷史最久，優勢是結構穩定性高、產量高，但缺點是早期的開發產品(如 Removab)有極高的免疫原性(Immunogenicity)，不利長期使用，雖然新一代的構型有顯著的改進，但其體積較大(≥ 150 kD)使得抗體要穿透硬塊腫瘤的難度高。Fragmented-IgG 結構較小效果較佳，對付硬塊腫瘤會有較好的穿透性，但此結構在早期開發的構型中其主要缺點就是分子太小(<50 kD 易被腎臟過濾掉)、結構不穩定和產量低等。針對生技中心已開發的雙特異性抗體構型亦屬 Fragmented-IgG 結構，但已改善之前此類構型的缺點，例如分子大小約 60~70 kD、產量高(接近已上市完整抗體蛋白質表現量)、95%以上均是單體(Monomer)蛋白、延長在血清的穩定性(在人的血清有達 7 天以上的半衰期)，在降低免疫原性方面，其結構均由人類抗體結構域(Domain)組成。此開發的構型應用於治療硬塊腫瘤(如乳癌、肺癌、大腸癌等)，抗體的一端將鍵結癌細胞上的標靶，例如人類表皮成長因子二(Her2/neu 或 Her2)、表皮細胞附著分子(EpCAM)等，抗體的另一端則鍵結 T 細胞的分化抗原群 3 (CD3)。Her2 和 EpCAM 是多數硬塊腫瘤癌細胞表面過度表現的腫瘤標記(marker)，建構的雙特異性抗體可將身體占多數的 T 毒殺細胞帶到硬塊腫瘤癌細胞旁進行對癌細胞的有效毒殺。技術發展的時程分別為：(1)根據生技中心已開發的 Fragmented-IgG 雙特異性抗體構型，建構抗 Her2 和 CD3 或抗 EpCAM 和 CD3 的雙特異性抗體；(2)進行體外(*in vitro*)的癌細胞毒殺試驗、硬塊腫瘤動物模型療效試驗；(3)選定最適合的治療腫瘤適應症、最佳候選雙特異性抗體；(4)篩選生產細胞株進行量產開發和後續的臨床前動物安全性試驗、臨床一期試驗規劃與申請。相關技術標示見圖 2-4-3-2-5。

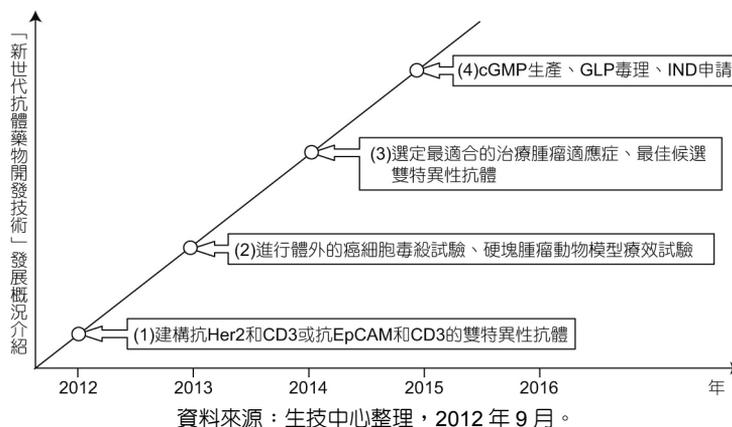


圖 2-4-3-2-5 新世代抗體藥物開發技術發展藍圖

3. 產業效益

生醫產業在政府鼓勵下經由加強生物技術產業推動方案、兩兆雙星、生技鑽石起飛行動方案等培植潛力，據財團法人生技醫療政策研究中心公布，2011 年台灣相關總產值為新台幣 2,100 億元，約 7% 成長，較諸亞太周邊國家如韓國、印度及新加坡等，台灣仍落後。為此，台灣生技開發策略需有突破性、新穎性與前瞻性，以達成迎頭趕上和超前的目標，其中蛋白質藥的研發，特別是炙手可熱的抗體藥亦是發展機會之一。

蛋白質藥物已成為未來生技製藥的主軸，湯姆森路透社(Thomson Reuters)在 2011 年 4 月的資料顯示，2010 年 10 件銷售額最高的處方藥品中，5 件是蛋白質藥，其中單株抗體藥又占 4 件，預估 2014 年時蛋白質藥將占據前 5 名中的 4 位，其中有 3 件是單株抗體藥，因此國際上許多藥廠莫不紛紛投入抗體藥物的開發。近年來國內生技產業藉由發展相關技術，例如生物相似藥物或開發新單株抗體，展現進入此生技市場的企圖心，但即便是專利過期的生物相似藥的單株抗體藥物，由於其生產技術門檻高，目前台灣中小型藥廠或生技公司仍難以進入，加上在相關專利和技術起步較晚，因此在新抗體藥物的開發進度較慢。台灣生技醫療縱然在蛋白藥落後歐美，但生技研發與技術品質已在國際舞台逐漸嶄露頭角，例如在原料藥方面，有 27 家藥廠通過 GMP 規範的原料藥廠，其中如台灣神隆、永信、永光、永日等藥廠，已接受國際藥廠委託生產，其技術及品質獲國際高度肯定。新藥研發方面，陸續有台醫生技、太景生技、台灣微脂體、基亞生技、寶齡富錦等公司，以策略聯盟、技術授權等與跨國藥廠合作，融入國際藥物研發體系。中華民國科學技術年鑑的資料顯示，2009 年全球藥品市場約為 8,083 億美元，估計 2020 年全球製藥市場可達到 2 兆美元。歐美藥品市場消費統計顯示藥品市場的成長率約 1~5%，而亞洲市場由於中國大陸、印度等新興市場的經濟崛起，帶動醫藥品消費支出快速上升，成為全球藥品市場成長速度最快的地區，成長率高達 15%，成為全球藥廠競相搶食的市場，台灣只要能幾樣突破性的新藥發展帶頭將有機會跟著快速成長。展望生技中心在新世代雙特異性抗體的開發，預期將以火車頭的動能，藉由專利的布局，帶動國內相關產業的獨立發展，協助提升台灣生技藥品研發的國際地位。

此外就經濟效益而言，生技產業雖有高風險的特質，但有利基與專利保護的產品也具極高的回收效益，例如 Micromet 公司臨床實驗中的雙特異性 T 細胞連接物(BiTEs)雙特異性抗體在針對淋巴癌復發的病人可以達到完全治癒，使用劑量是目前傳統抗體的千分之一到百分之一，由於效果顯著且副作用低，雖然還在臨床試驗中即以 11.6 億美元授與美國安進公司(Amgen)。生技中心的雙特異性抗體具有優異的生化特質媲美 BiTEs，而在產量則遠優於 BiTEs，目前正進行專利申請，因此有機會在較短期程內對台灣產業達成正面的貢獻。

未來的醫療預期將需要更多、更有效且便宜的癌症治療選擇，然而目前多數藥品仍依賴歐美等國的研發。雖然基因或環境往往影響疾病的發生率，使得某些地區性常見疾病如華人肝炎引發的癌症，容易因市場考量而被國際藥廠忽視，未來亦可以針對華人特殊的癌症，進行雙特異性抗體構型應用開發，有機會降低研發的時間與經費成本，進而提升國內醫療自主與品質。

三、植物新藥開發技術

(一) 肝癌及抗發炎中草藥新藥開發技術

1. 技術研發目標

植物新藥是小分子新藥與蛋白質新藥之外的新藥研發重點。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草藥寶貴資產，以華人好發的癌症及發炎疾病作為植物新藥開發的標的疾病領域，建立完整的現代化植物藥物開發技術平台，為台灣自行研發藥物奠定技術基礎。本項技術平台以分子生物去氧核糖核酸(DNA, Deoxyribo-nucleic Acid)鑑定技術與化學指紋圖譜確定藥用植物的品種及可用性，以生物活性作為導引，進行中草藥內活性成分之萃取、分離與化合物結構鑑定，且用取得的活性化合物(或對照標準品)為管控標的建立標準化製程，同時進行動物離體/活體(*in vitro/in vivo*)的藥理與安全性評估，選出可進行人體臨床試驗的候選藥物，進而進行人體臨床試驗，以開發出治療癌症及發炎疾病的新藥物。

在癌症治療藥物開發方面，於肝癌(Hepatocellular Carcinoma)之外，未來也將針對占全球癌症死因的第 2 位的胃癌(Gastric Cancer)，進行植物新藥開發。肝癌占全球癌症死因的第 3 位，全球罹患率在男性排名為第 5 位，在女性排名為第 7 位，每年約有 75 萬新發現病例，主要發生的地區在亞洲。目前肝癌可治癒率低於 5%，一般平均存活時間僅約 6 個月。胃癌主要發生地區也在亞洲，罹患率在男性排名為第 3 位，在女性排名為第 5 位，每年約有 100 萬人的新病例。大多數的胃癌患者確診後，多屬於末期，且癌細胞多已轉移，經治癒後的情況並不佳，相較於其他癌症，肝癌及胃癌的治癒率並不高，開發此類癌症治療新藥物有其迫切之需求。中草藥的特點在於其複雜的成分中可能含有防止癌細胞脫逃人體免疫細胞辨識的活性成分，因此利用現代化的生物科學技術，經過驗證的腫瘤標記及與腫瘤細胞脫逃有關的免疫細胞為導引，作為開發出以中草藥為基礎的植物新藥，並具延長癌患者總生存期、延緩疾病惡化、改善患者生活品質等治療效果。

在發炎相關疾病治療藥物開發方面，於痛風(Gout)之外，未來也將針對尚無滿意療效且為 4 個全球新藥研發資源投入成長率最高的疾病領域之一的自體免疫疾病，例如全身性紅斑狼瘡(SLE, Systemic Lupus Erythematosus)，進行植物新藥開發。全身性紅斑狼瘡為亞洲人常見的疾病，自體免疫疾病發病率約 2%，在臨床治療上只有類固醇、免疫抑制劑及止痛藥等治標型藥物可用以控制疾病發作症狀。目前有一些免疫調節(Immunomodulation)的抗體藥物，如介白素(IL-1 β , Interleukin-1 β)抗體、腫瘤壞死因子(TNF- α , Tumor Necrosis Factor Alpha)抗體、與 B-細胞活化因子(BAFF, B-cell Activating Factor)抗體等，可以緩解疾病症狀，然而並未有治癒的希望。有鑒於中草藥對免疫系統有顯著的調節作用，因此開發出以中草藥為基礎的植物新藥，應具有能調整患者免疫系統而達到治本的療效，成為治療自體免疫疾病的新藥物。

近年來台灣學界與醫界在免疫醫學基礎研究與臨床研究上有突破性的新發現與進展，其研究結果將有助於開發「可透過調節免疫機制的方式」治療的疾病之創新藥物。上述標的疾病治療植物新藥的開發工作內容，包括與臨床醫師密切合作進行臨床腫瘤標記研究，利用經過驗證過的腫瘤標記建立在動物離體評估藥物活性的平台、在

動物活體內評估藥物療效的平台、在動物活體內評估藥物代謝變化的血清藥理平台，針對有活性的中草藥材進行植物基原的鑑定與初步的化學成分體研究，自藥材中將活性物質分離純化出來並進行其化學結構的確定，同時進行人體臨床試驗以證明其安全性與療效。

在植物藥物開發技術平台方面，針對上述標的疾病治療具有潛力的化合物，除持續進行血清藥理學研究以及建立天然物骨架化合物資料庫之外，未來將透過中草藥體學(Herbonomics)與其代謝體學(Metabolomics)、虛擬活性篩選、與毒性預測等技術平台的整合，進行高效先導藥物的篩選。在資源庫方面，將以先前所建立的中草藥抽取物資源庫與植物品種資料庫為基礎，透過與國內、國外研究機構的合作關係，持續擴展資源庫內物種種類。在藥材虛擬篩選技術平台方面，將針對對於上述標的疾病治療具有潛力的化合物，先將已建立之植物品種資料庫分析系統進行物種蒐集之優先排序(以台灣特有及有藥效的品種為優先)，再針對已建立之天然分子資料庫為基礎進行活性成分衍生物的活性與結構關係探討，建立相關的化合物種類與植物品種間的連結關係，進而找到最具治療潛力的活性化合物與含量最符合經濟效益的植物品種。於確認活性化合物與植物品種(即標準化)後，便可據此於第一時間開發最有效的抽取製程與分析方法，製造足夠數量的試驗物質以提供進行動物活體藥物療效評估試驗、動物活體安全性試驗等轉譯研究，以進入人體臨床試驗研究為最終目的。

2. 技術發展藍圖

在癌症治療藥物開發方面，於 2012 年將針對具有預防與改善肝纖維化(Liver Fibrosis)動物疾病模型之肝纖維化程度、改善肝癌動物疾病模型之肝功能與延長其存活期及存活率的候選藥物 BEL-X，進行技術移轉，並協助業者進行後續之臨床實驗。另將針對具抑制血管新生(Anti-angiogenesis)潛力之候選植物新藥，進行完整之細胞、動物療效、動物毒理、血清藥理學及作用機制探討研究，於 2013 年完成相關化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)技術資料建立與技轉準備。在抗轉移性胃癌植物新藥開發方面，規劃於 2013~2014 年完成臨床胃癌腫瘤標記研究、植物藥材的篩選、基原鑑定與初步化學成分體研究，並建立胃癌動物體外的藥物活性評估、活體動物體內的藥物療效評估、以及藥物血清藥理等平台技術，以進行藥物活性評析。於 2015~2016 年則進一步針對可能之潛力候選藥物進行完整之機制探討、動物療效研究及藥物安全性等研究，並建立製程與品管技術。所建立之胃癌新藥篩選技術平台，將可協助業界進行其胃癌治療新藥開發之活性及早期之毒性評估，而所建立之完整植物新藥開發平台包括植物藥材分子生物 DNA 基原鑑定，活性成分純化分離、鑑定，製程與品管技術可提供業界參考使用，加速台灣植物新藥的開發。

在發炎相關疾病治療藥物開發方面，於 2012 年將進行痛風候選植物藥物新劑型開發與活性關連性探討並申請專利、完成藥物動力學、藥物安定性研究及安全性初步探討，並完成進入臨床試驗階段後的價值評估。同時，將進行自體免疫疾病的既有能量盤點，聚焦全身性紅斑狼瘡的研究分析。2013 年將建立全身性紅斑狼瘡相關的生化和細胞模型進行藥物活性評估的技術平台，以及動物活體模型進行初步藥物療效的評估技術、整合學術及臨床新發現、並探討新作用標的。於 2014 年將以通過臨床試

驗申請為規格，建立完整的細胞模型進行藥物活性評估及動物活體模型進行藥物療效評估的技術，驗證新作用標的的可行性，並進行臨床驗證的策略探討。於 2015 年將應用已建立之有效成分分離與鑑定、化學分析方法開發與確效、製程開發、以及植物種植條件探討等技術平台，配合 2012~2014 年的新技術平台產出開發出至少兩個候選藥物預備進行優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)安全藥理與毒理試驗。於 2016 年將完成候選藥物的安全性的初步評估，並完成提出候選藥物新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)申請所需要的相關技術文件與研究報告。

在植物藥物開發技術平台方面，於 2012 年將針對對於上述標的疾病治療具有潛力的化合物，持續進行血清藥理學研究，並持續以化學資訊學(Cheminformatics)技術建立天然物骨架化合物資料庫，同時透過中草藥體學與其代謝體學之整合，進行高效先導藥物篩選與複方中草藥之血清藥理學研究，再以已建立之可能代謝物(Possible Metabolites)虛擬篩選平台與毒性預測平台，預測與評估候選藥物在毒性與藥物動力學方面是否具有潛在的問題。在系統生物學平台開發的同時，亦將擴大前述所建立之技術平台，包含中草藥多成分之藥動-藥效模式(PK-PD Modeling, Pharmacokinetic-pharmacodynamic Modeling)評估平台，以及中草藥體學與其代謝物體學之整合平台，並利用來進行活性成分衍生物的活性與結構關係的探討。之後，再利用系統生物學研究平台來探討候選藥物可能的新作用標的及其可能疾病標的的應用。在 2012~2014 年期間，在資源庫方面，將透過與國內、國外研究機構的合作關係，持續擴展資源庫內物種種類，使資源庫內物種種類增加至 1,600 種以上。於 2013~2016 年期間，將建構「中草藥標準化成分快速檢測系統與資料庫」，並進行植物抽取物的活性評估試驗做確認，再針對已建立之天然分子資料庫為基礎，進行活性成分化合物及其衍生物的活性與結構關係探討，進而找出最具治療潛力的活性化合物。技術發展藍圖見圖 2-4-3-3-1。

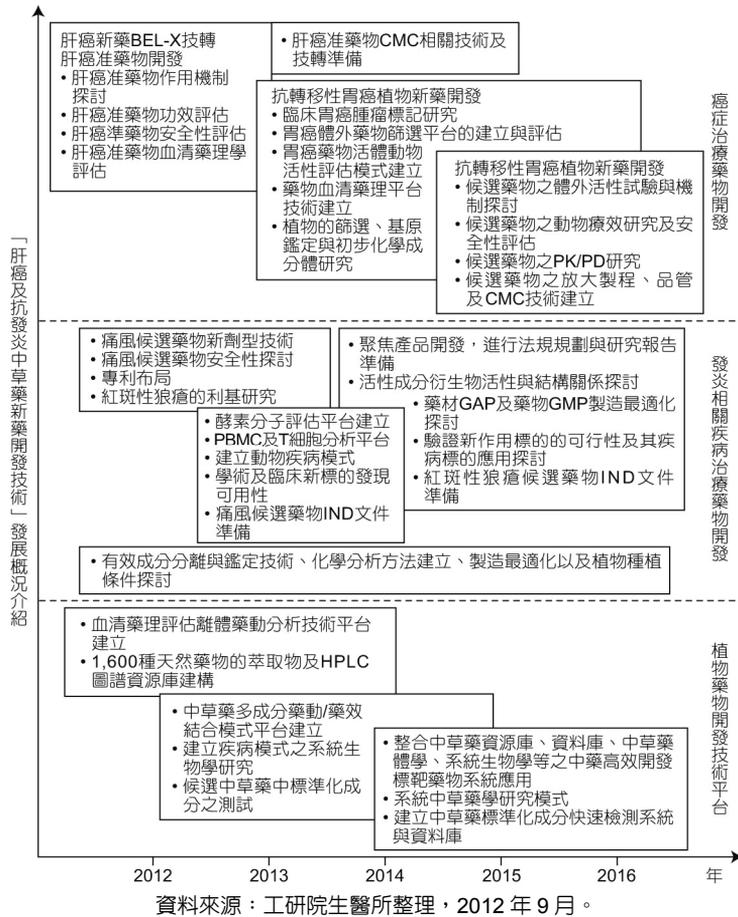


圖 2-4-3-3-1 肝癌及抗發炎中草藥新藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

根據全球商業資料庫(Global Data)市場調查研究報告指出，肝癌治療藥物之主要需求不僅限於高藥效與安全性，還包括改善病患之生活品質與增加存活率，於 2016 年肝癌治療市場產值將達 9.21 億美元，由 2009~2016 年之年複合成長率達 21.5%。目前唯一被美國 FDA 核准用於肝癌治療藥物的蕾莎瓦(Nexavar[®])，僅可延長末期肝癌病患的存活期約 3 個月，且此藥物對肝癌病患患有嚴重之不良反應。

GlobalData 市場調查研究報告指出，全球胃癌藥物市場估計於 2016 年將達 14 億美元，其中以日本及中國大陸為前兩大市場。Decision Resources 市場調查研究報告亦預估到 2019 年胃癌治療市場產值將達 15 億美元，由 2010~2020 年之年複合成長率達 75%，於 2025 年之前可以使用藥物治療且無法以手術切除之轉移性胃癌(Metastatic Gastric Cancer)病患將增加 9%。目前胃癌治療上的兩大困難點為早期診斷不易以及轉移機率高。現階段的化學療法合併標靶治療已證實可延長病人的生命，但仍有副作用大、治療有效時間短、以及病人反應率低的缺點。目前 FDA 所核准用於胃癌治療的標靶藥物有 Herceptin[®]，但僅限用於治療 HER2 陽性的轉移性胃癌病患，可延長晚期胃癌病患的存活期約 16 個月。而東西方病患所表現 HER2 基因之比

率及病理表徵之差異性，使得東方患者以 Herceptin® 治療的預後有別於西方病患。為因應目前國際對癌症採取雞尾酒療法及慢性病治療的概念，以中草藥來源開發植物新藥將符合癌症多靶點的治療方式，以免疫調控治療慢性病的概念，於此同時可創造植物新藥於癌症治療的新契機。

現代生活壓力大，許多的自體免疫疾病的患者逐年增加，在診斷技術愈來愈改善的情形下，醫界與學界已歸納其病因均包含免疫系統的紊亂、環境因子及遺傳因子等。目前雖已有近十個抗體藥物可用來治療中度與重度自體免疫疾病，但仍有一半以上的病患未能解除痛苦。自體免疫疾病用藥時間通常長達數十年，在 2011 年僅 TNF- α 抗體市場已高達 140 億美元。GlobalData 市場調查研究報告指出，全身性紅斑性狼瘡治療藥物市場於 2018 年將達到 16 億美元，由 2010~2018 年之年複合成長率達 24.7%。痛風候選藥物以抑制 IL-1 β 活性為作用機制，提供產業新領域治療標的，有助提升產業開發新藥的價值。在全身性紅斑狼瘡以調節免疫系統為優先開發標的，是目前藥物開發之主流，未來將結合產學研界新發現的標的，期望開發出以新作用機制的一個產品，增加產品商業化之價值及產業承接之意願。

肝癌、胃癌與全身性紅斑狼瘡皆為華人好發的疾病，且其治療藥物具有重要之市場需求，故投入其治療新藥的研發有其意義與必要性。目前經濟部技術處所建立的植物新藥開發產業技術包括篩選對肝癌、胃癌、抗發炎與 SLE 具有治療潛力的試驗物質的動物離體及活體疾病模式、探討試驗物質是否具有轉譯能力的藥效與藥動評估平台、快速且具有高成功選出率的藥材虛擬篩選平台、確認藥材物種的分子生物 DNA 鑑定平台、鑑定具藥效的化學成分之化學分離純化與分析平台、將製備合格試驗物質的製程從實驗室規模放大至試驗工廠規模的平台、與製備符合 GMP 規定的試驗物質的平台等。此技術平台可提供國內生技醫藥產業業者使用，可加快業者擴充標的疾病治療產品、產品線的速度。藉以開發植物新藥與相關健康與保健產品，一方面可朝高知識密集的生技醫藥產業發展，提升公司的競爭力，一方面可以提高公司的價值，成為投資臨床試驗階段研究中草藥的創投公司或大藥廠的投資標的，並帶動商機。

此外，透過技術整合，將過去所建構的中草藥知識與資源平台以及相關的技術平台，包括中草藥抽取物資源庫與資料庫、中草藥化學成分資料庫、結構搜尋比對平台、與藥材多樣性分析平台等技術進行應用推動。經濟部技術處以此為基礎與中國大陸相關分析實驗室合作，擬挑選具有潛力的標的化合物，針對不同品項的藥材，結合生物資訊與化學分析技術，建立中草藥標準化成分快速檢測系統與資料庫。所開發的檢測系統與資料庫可對中藥成分進行標準化的分析與比對，於拓展相關系統與標準資料庫之應用性之後，可對其他中草藥成分進行標準化的分析與比對。運用此檢測系統與資料庫將可提高中草藥產品品質的穩定性，有助於開啓台灣中草藥產業的商機，並可帶動周邊產業(試劑、設備、生物資訊)的發展。預計以此整合技術開發出來的中草藥植物新藥與相關產品，未來不僅可成為台灣與中國大陸首例，而台灣亦將成為國際中草藥植物新藥與相關產品開發的領先者。

(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，以癌症、心血管及糖尿病等重大疾病領域之治療藥物為主要研發項目。根據世界衛生組織(WHO, World Health Organization)統計，每年由於慢性肝病、肝硬化及肝癌所造成的死亡人數高達 100 萬人。根據行政院衛生署的資料統計，台灣每年約有 12,000 人死於慢性肝病、肝硬化及肝癌。另根據 2009 年美國腎臟資料系統(USRDS, US Renal Data System)報告顯示，台灣地區末期腎臟疾病的發生率和盛行率由世界第 2 竄升至世界第 1，且罹患末期腎臟疾病人數已占台灣總人口約 0.15%。行政院衛生署統計，2009 年台灣因慢性腎臟疾病(CKD, Chronic Kidney Disease)而導致死亡位居死亡主要原因的第 10 位，透析治療和相關照護的費用超過台灣健保局年度健保預算約 7.2%，末期腎臟疾病的醫療支出已成為社會的沉重負擔。若能早期給予藥物治療腎絲球腎炎，可保留病人的腎功能及減少腎衰竭的機率，相對亦能降低透析費用的支出。全球肝癌主要集中於亞太地區，亞太地區每年新增人數幾乎為全球其他地區總合之 4~5 倍，根據統計自 2003~2011 年國人因肝癌而死亡的人數始終維持在 7,000~7,800 人，亦為其他地區總合之 4~5 倍，表示亞太地區對於相關治療藥物之需求迫切與利基。因此本技術聚焦於治療肝癌復發、肝硬化和腎炎之植物新藥研發。

植物新藥開發策略將藉由已建立的應用技術，並參照國際訂定之品質、規格標準及法規規範，利用科學化模式研發具有專利及臨床試驗價值的候選藥物(Candidate Drug)。候選藥物完成臨床前試驗後，可進行新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)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

現階段治療肝癌復發、肝硬化藥物研發策略是將具有顯著抗癌藥效之植物萃取物，進行體外(*in vitro*)驗證其活性組合藥物之體外藥效及建立以二乙基亞硝胺(DEN, N,N-diethylnitrosamine)誘發纖維化導致癌症之動物模式並驗證其動物模式藥效，作為評估活性組合藥物藥效的基礎。並依據基因疾病連結性圖譜(C-MAPs, Gene Connectivity Maps)技術的活性資訊為導向進行量產製程開發、建立相關化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)資料及進行毒理試驗後，彙整資料申請 IND。將於 2012 年完成藥效驗證及確定製程，並於 2013 年完成臨床前毒理試驗及進行 IND 藥理文件準備，彙整 CMC 資料，預定於 2014 年底完成 IND 申請。

治療腎炎(腎絲球腎炎)藥物開發方面，乃以原開發之紅斑性狼瘡(DCB-SLE1)為基礎，經統計分析其二期臨床試驗數據，對於急性腎炎具有保護作用。並完成加速狼瘡腎炎(ASLN, An Accelerated and Severe Lupus Nephritis)保護動物試驗，顯示對於尿蛋白、腎功能及血尿明顯的改善作用，並已申請美國專利，再加上建立與利用三種腎炎動物模式局部性腎絲球硬化症(FSGS, Focal Segmental Glomerulosclerosis)、IgA 腎炎 /A 型免疫球蛋白腎病變(IgAN, IgA Nephropathy)和脂多糖(LPS, lipopolysaccharide)誘導加速型狼瘡腎炎之技術平台，進行藥效確認，完成 CMC，預計於 2012 年底申請 IND。技術發展藍圖見圖 2-4-3-3-2。

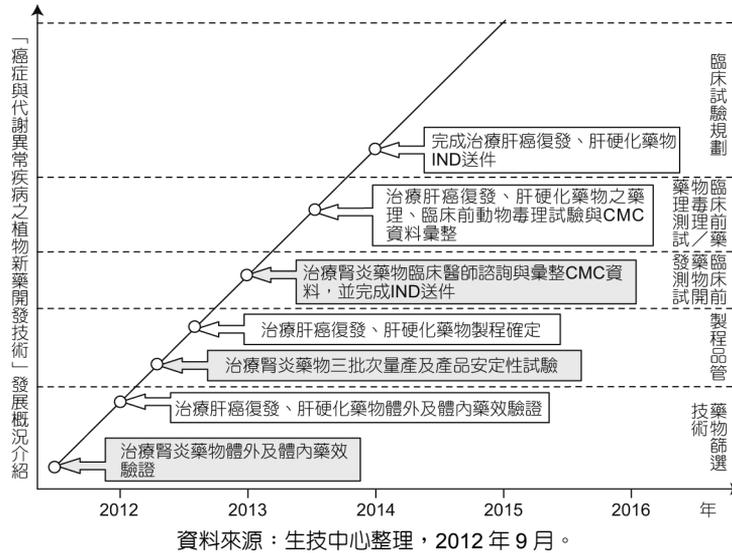


圖 2-4-3-3-2 癌症與代謝異常疾病之植物新藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

國內的植物新藥開發方面，目前僅有彥臣生技之「壽美降脂一號」、懷特生技之「懷特血寶注射劑」與中天生技之「化療漾內服液」取得藥品許可證，其他生技公司皆處於臨床前研發階段。由於國內市場規模太小，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亦同步向美國申請IND，為擴大機會尋求適當合作夥伴，進入國際市場預作準備。根據 BCC Research 資料顯示，2008 年全球植物藥市場約為 195 億美元，估計至 2013 年達 329 億美元，年複合成長率約為 11%，而隨著消費升級和民衆保健意識提高，依世界貿易組織(WTO, World Trade Organization)指出全球已有 45%以上的人口用植物藥養生或治病，根據 2011 年 Global Industry Analysts 資料，2011 年全球中草藥保健市場估計為 696.8 億美元，較前一年成長 7%，而預測至 2015 年全球整體市場約達 930 億美元。

全球肝硬化市場在 2010 年達到 15.6 億美元，預估年複合成長率約 3.8%，2017 年將達到 20.3 億美元。而依據 Global Data 資料顯示，2001~2009 年全球肝癌藥物市場以 27.1%增加，達到 3.8 億美元，預估 2009~2017 年全球肝癌藥物市場將以年複合成長率約 15.5%成長，2017 年將達到 12 億美元。目前肝癌藥物的研發進展有限，只有一項 Nexavar[®] 藥物上市，並無其他有效的肝癌治療藥物，加上目前尚未有抗纖維化之藥物上市，所以在肝癌或肝纖維化之治療藥物市場的競爭狀況並不明顯，更突顯本技術治療肝癌復發、肝硬化藥物開發之潛力和市場需求。

目前市面上尚無以中草藥或植物藥對原發性腎絲球腎炎相關之治療藥物。就全球之原發性腎絲球腎炎治療藥物市場而言，2010 年約為 2.58 億美元，年複合成長率約為 5.7%，依此預估至 2017 年全球之原發性腎絲球腎炎治療藥物市場將成長為 3.82 億美元。由行政院衛生署統計資料顯示，腎炎、腎症候群及腎性病變為 2010 年國人十大死因之第 10 位，每年新增透析病患成長率約為 6%，導致台灣透析病患將突破 6 萬人，消耗健保預算新台幣 300 多億元。台灣地區末期腎臟疾病的發生率和盛行率為

世界第一，在世界各國中，末期腎臟疾病的醫療支出已成為社會的沉重負擔。根據台灣腎臟科醫學會於 2011 年發表之慢性腎臟病防治手冊中透析登錄資料顯示，透析病患之原發病因以糖尿病(43.2%)居首，其次為慢性腎絲球腎炎(25.1%)與高血壓(8.3%)，近年來雖然因糖尿病患者數目增加，使得糖尿病逐漸取代腎絲球腎炎成為慢性腎臟疾病之主要原因，治療腎絲球腎炎的藥物，仍極具有市場價值。

(三) 腸激躁症與癌症輔助治療植物藥開發技術

1. 技術研發目標

台灣幅員狹小且資源有限，為增進人民福祉而發展生技醫藥產業時，若能研發尚未達滿意的醫療需求(Unmet Medical Needs)適應症的植物新藥，不啻是為可行的目標。首先，現今生活步調快速、工作壓力大，腸激躁症(IRS, Irritable Bowel Syndrome)是臨床最常見的功能性胃腸病之一，雖然不致威脅患者的生命，但也足以影響人們的日常生活、工作品質。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%，提高 IRS 患者的生活品質有很大的市場需求，但安全有效的藥物卻很少。此外在癌症輔助治療方面，癌末病人利用鴉片類藥物止痛約有 90%會產生便秘，目前臨床安寧照護多利用標準瀉劑(Standard Laxatives)緩解便秘，標準瀉劑治療鴉片類止痛藥引起的便秘(OIC, Opioid-Induced Constipation)的效果有限，超過一半的病人醫療需求未獲滿足。Relistor® (Methylnaltrexone)是周邊鴉片受體拮抗劑，是目前唯一臨床使用治療 OIC 的藥物，藥價高且使用途徑受限(皮下注射劑)，目前台灣並未引進，因此 OIC 病人多採用非專用藥物，甚至必須利用護理照護的物理方式來處理，此為亟待解決的醫療問題。再者，近來研究顯示神經傳導物質會藉由影響腦-腸軸(Brain-Gut Axis)而調節周邊消化系統與中樞神經系統(CNS, Central Nervous System)的作用，研究趨勢試圖把胃腸道本身與 CNS，通過腦-腸軸相聯繫整合起來，因此本技術所建置的植物新藥技術平台可應用於消化道與中樞神經藥物的臨床前研發，除了針對 IRS 與 OIC 進行藥物開發，也同步進行注意力不足過動症(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder)植物藥開發。注意力不足過動症學齡期孩童的盛行率約 5~10%，成人約 4.4%，估計約 80%患者未就診，可用藥物很少且有副作用疑慮，開發 ADHD 藥物具有其必要性。

植物新藥臨床前開發技術乃結合中西醫理論基礎，並運用現代醫藥方法進行研發，技術面涵蓋三部分：(1)植物藥化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)技術-應用植物藥的基原鑑別技術由藥材源頭進行管控，並藉由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；(2)植物藥活性評估-利用疾病動物模式之建構及分子作用機轉之探討，建構特定適應症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，完成藥理活性篩選評估技術建立；(3)植物藥化學成分追蹤及研究-針對篩選所得之活性植物藥，利用活性導向分劃策略(Bioactivity-Guided Fractionation Principle)，搭配植物藥活性評估技術，追蹤探討植物藥之活性成分。

當前國家將生物技術領域列為政策發展方向之一，醫藥開發被視為該領域之發展重點。而植物新藥發展趨勢，以未達滿意的醫療需求或以降低單一成分藥物副作用為導向，並扎根於臨床前開發技術，整合業界能量進行新藥臨床前研究，期許台灣能自主開發植物新藥產品。

2. 技術發展藍圖

新藥產品是經由各階段之逐步開發成獲准上市之藥品，每一階段都有其技術為產品增加價值，且每一階段可由不同專業的機構負責開發，然國內製藥業普遍缺乏新藥開發的技術。近年來各國開始投入植物藥研究，並制定植物藥相關法規，因此政府投入大量的資源推動國內植物新藥研發。其策略由研究單位建構技術平台，將學界初步成果進行植物新藥臨床前研發，再經由技術移轉至業界，申請新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)進行植物新藥臨床研究。植物新藥技術研發進程包括選題、藥材篩選、製程研究、臨床前研究、臨床試驗與新藥上市，其中臨床試驗之前各階段所需的對應技術需具備有效性、安全性與品質一致性，發展藍圖見圖 2-4-3-3-3。

癌症輔助治療植物藥開發部分，以活性分劃物 PDC-2168 為基礎，進行治療 OIC 植物新藥的製程研究與臨床前研究工作。其中進行 OIC 之藥理活性篩選技術，是利用 Loperamide 引發便秘(Loperamide Induced Constipation)的動物模式，並結合鴉片相關的分子標靶進行作用機轉探討。其安全性及毒理學的研究，除了身體重要器官的安全性評估外，也需針對其作用機轉探討可能造成的安全疑慮，為日後 IND 的申請做準備。預計 2014 年底完成臨床前研發。

腸激躁症治療用藥物開發部分，以活性分劃物 PDC-1918 為基礎，進行治療腹瀉型腸激躁症(IBS-d, Irritable Bowel Syndrome-diarrhea)植物新藥的製程研究與臨床前研究工作。其藥理活性篩選評估模式，為搭配臟器過度敏感及腹瀉等與臨床症狀高度相關之疾病動物模式進行療效篩選，並結合神經腸胃學與蠕動(Neurogastroenterology and Motility)相關的分子標靶進行作用機轉探討，2012 年以此基礎開始製程研究。之後將進行候選植物藥的主藥效試驗(Primary Pharmacodynamics)、次藥效試驗(Secondary Pharmacology)、安全藥理試驗(Safety Pharmacology)、基因毒性(Genotoxicity)及細胞毒性試驗，以確認其品質、療效與安全性。IBS-d 治療用藥預計 2014 年進入臨床前開發階段，2015 年底完成臨床前研究。

注意力不足過動症植物藥開發部分，已完成藥材基原及初期規格建立，亦已完成後續藥理毒理的規劃，包括 SHR 運動能力測試(Spontaneously Hypertensive Rats Locomotor Activity Test)、單一劑量毒性試驗、基因毒性試驗等臨床前研發工作，2012 年起開始進行活性分劃物的製程設計、半成品分析及活性評估。

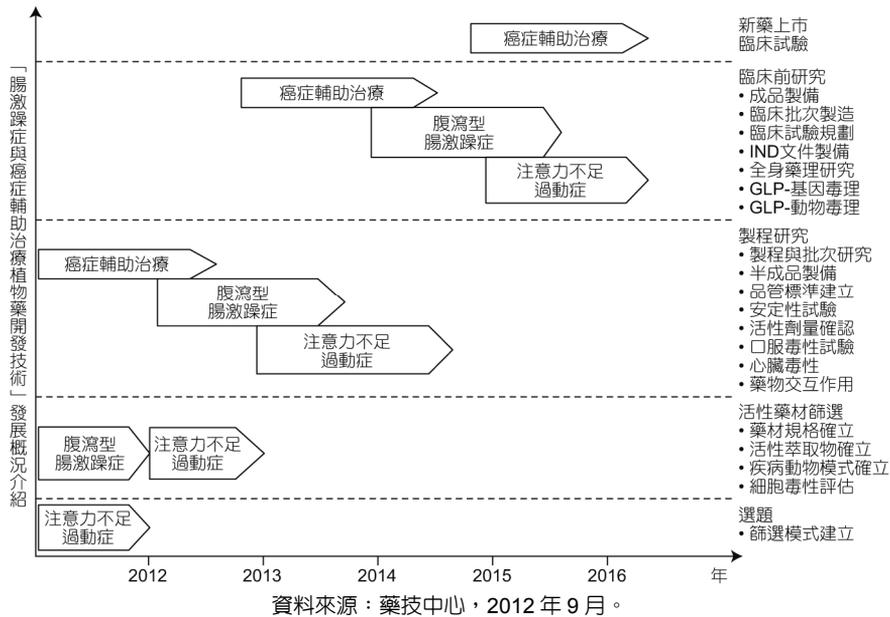


圖 2-4-3-3 腸激躁症與癌症輔助治療植物藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

高度競爭與忙碌的社會中，未來治療 IBS 藥物市場將以年複合成長率 6% 成長，預估 2017 年全球 IBS 市場可達 27.2 億美元。目前 IBS 的臨床治療多依腹瀉/便秘等症狀給藥，美國 FDA 唯一核准的 IBS-d 用藥為 Alosetron，是一個第三型血清素受體拮抗劑(5-HT₃ Receptor Antagonist)，但有缺血性結腸炎(Ischemic Colitis)等嚴重副作用，易有安全性的疑慮。本技術研發的 IBS-d 植物藥，其藥物作用機轉不具第三型血清素受體拮抗劑之特性，無不良副作用，且能緩解 IBS-d 的腹痛與腹瀉等臨床症狀，預估開發成功後可進入全球每年約 16 億美元的藥物市場，而台灣若以約 20% 的 IBS-d 族群比例估算，顯見 IBS-d 的治療藥物在台灣或國際都極具產業開發價值。

根據衛生署公布 2011 年國人十大死因，癌症蟬聯首位，若病患疼痛受到良好的控制且無便秘之副作用，將可以增加癌症末期病人最後的生命品質並維護其人性尊嚴。2008 年美國 FDA 通過 Methylnaltrexone (Wyeth/Pfizer) 可用來治療癌症或愛滋病病患 OIC 的症狀，由於 Methylnaltrexone 必需注射使用，2010 年 Progenics 公司開始口服 Methylnaltrexone 治療 OIC 臨床試驗。另外 2009 年 AstraZeneca 技轉 Nektar 研發的口服 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，顯示國際級大藥廠積極投入此一迫切需求新藥之市場。而台灣治療 OIC 的植物新藥研發技術，其候選植物藥 PDC-2168，已證明動物口服藥理具有活性且製程可產業化，並完成初期毒理研究，也向台灣、美國與中國大陸申請專利。因此 PDC-2168 未來將進行研發成果包裝與推廣，並徵求廠商參與前期合作，共同進行臨床前藥毒理研究與 IND 申請。

治療 ADHD 藥物在 2010 年市場總值約為 36 億美元，其中短效型-利他能(Ritalin[®]) 與長效型-專思達(Concerta[®])，常見體重減輕、食慾降低、失眠、噁心等副作用，而

較新的藥物為非中樞神經興奮劑 Atomoxetine (Strattera®)常見副作用為噁心、嗜睡、食慾降低等，且對於孩童或青少年的研究中，顯示會有增加自殺想法的風險性。因此，尋求副作用較低、安全性高且療效佳的藥物以提供用藥選擇實為重要課題。就社會成本而言，注意力不足過動症病人以小孩為主，若有好的治療用藥，可大幅降低家庭管教衝突、避免兒童在校學習力低落、減少差異行為所衍生的社會問題。