

第 4 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

1. 技術研發目標

標靶藥物(Target Drug)研發技術主要目標著重在小分子候選藥物(Candidate Drug)的開發，建構藥物開發關鍵技術包括標靶肝癌藥物開發技術、植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發技術、細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發技術，以應用於肝癌、腦癌/腹腔腫瘤、中風、心臟/腎臟移植之治療與術後追蹤藥物之開發，預計開發至少 3 個完成活體外(*in vitro*)/活體內(*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。

癌症的發生肇因於多項因素逐步演替的過程，由一個細胞的變化拓展至形成危害個體生命的病灶。抗癌藥物的研發已從傳統化療的全面毒殺，轉變成專一靶點的治療。但由於癌細胞具多重生存機制，因此單靶點藥物在服用一段時間後，常會因為癌細胞的轉變而失去作用或產生抗藥性。為克服上述問題，多靶點藥物治療的概念因應而生。多靶點藥物除了可同時作用在不同標靶減少癌細胞的抗藥性產生，同時可因應未來組合藥物(Drug Combination)的需求。

在標靶肝癌藥物開發技術方面，技術領先國及業界目前指標，Nexavar[®]仍是美國 FDA 目前唯一核准的晚期肝癌治療標靶藥物，但其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、基亞生技、台灣微脂體及國鼎公司進行肝癌藥物開發，如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；基亞生技公司則有 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之病人在台灣進行人體臨床試驗。其中 PI-88 亦獲得韓國、中國大陸的臨床三期試驗許可；國鼎生技公司抗癌新藥 Antroquinonol (Hocena)，經美國 FDA 核准針對肝癌病人展開人體臨床試驗。

本技術所開發標靶肝癌候選藥物，以激酶(Kinase)為開發標的，預計結合學研界能量，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。

在抗癌藥物新劑型(New Formulation)方面，腫瘤經手術切除後多數仍易復發並快速轉移，病人存活期約 2-5 年，甚至更短。國際新劑型研發利用新穎高分子或主動標的載體，例如奈米化藥物、新材料奈米微胞、主動標的腫瘤藥物、水膠(Hydrogel)新劑型、微脂粒新劑型、抗體-藥物共軛複合體接合(Antibody-Drug Conjugation)、長效製劑等陸續完成臨床二、三期驗證，顯示新穎藥物傳輸技術已具有產業發展潛力。

台灣在新穎材料或奈米載體藥物研發項目仍以學研界為主，部分已技轉給業界發展光動力抗癌劑型(全威生技)、PM-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)、主動標的腦部疾病(研腦生技)、止吐水膠劑型(瑞安)等；或者技轉在台灣執行初

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)，治療癌症或中樞神經新劑型藥物，在國際市場有高度需求。

在植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發項目，利用玻尿酸(Hyaluronic Acid)及幾丁聚糖(Chitosan)為骨架進行結構修飾，藉由形成奈米微粒及酸鹼應答驅動式水膠新型藥物傳輸性質，並結合生物性之 *in vitro* *in vivo* 研究，評估候選劑型新藥之國際競爭力。

針對特定癌症腫瘤環境，設計具有酸鹼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，此外，結合新穎抗體增加胞內吞噬作用力，提升主動標的腫瘤細胞作用，增加抑制腫瘤細胞效果。在水膠藥物載體技術是藉由製程簡易可廣泛包覆各類型藥物，達到局部給藥、長效釋放作用，減少侵入式給藥頻率。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用藥給藥方式，有效提升治療效果及改善副作用之醫療品質。

核磁共振造影(MRI, Magnetic Resonance Imaging)廣泛應用於癌症追蹤、心血管疾病診斷，因有非侵入性與軟組織間良好的對比特性，已是現代醫學不可或缺的診斷利器。造影過程搭配顯影劑，可加強組織間對比訊號強度，提升疾病早期治療的診斷依據。近年來新型MRI顯影劑的開發現況，朝向具有高度生物相容性，並結合奈米材料和各種生物分子(如抗體、酵素或是抗癌藥物)，作為生醫分子影像之奈米探針，應用於細胞追蹤(Cell Tracking)、病灶區域標定診斷(Targeted Diagnostics)及醫學影像的追蹤與治療(Image-monitored Therapy)等方面，朝向分子顯影目標前進。發展攜帶抗癌藥物的細胞標靶型的奈米微粒，可達成同時診斷及治療的目的。

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特定細胞結合，在不影響其他正常細胞下，可追蹤器官移植免疫排斥反應，自體免疫疾病(Autoimmune Diseases)與腫瘤組織等，亦可應用於腦中風之診斷。

2. 技術發展藍圖

在「標靶肝癌藥物開發」方面，2012年已篩選出新一代先導化合物 ITRI-1567 可作用於 VEGFR(主導血管增生效果)、Raf(控制細胞生長與分化)等標靶，具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並同時進行晶型鹽類等物性規格訂定，2013-2014年推動技術移轉，結合產學研各界能量進行臨床前藥物開發—預配方及化學、製程、品管控制(CMC, Chemistry, Manufacturing and Control)，2016申請美國新藥臨床試驗(IND, Investigational New Drug)。

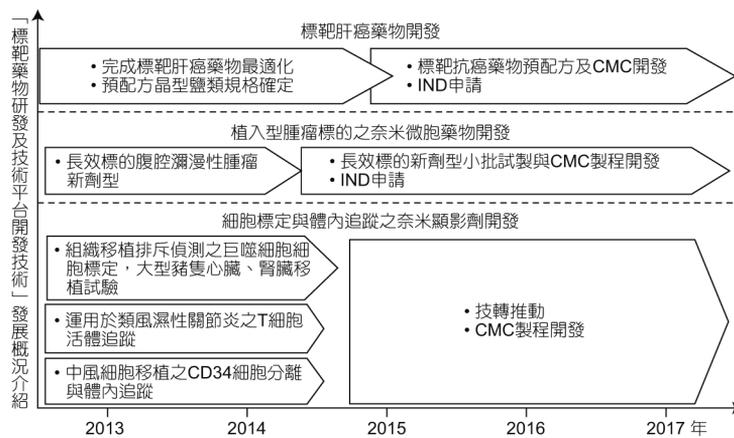
在「植入型腫瘤標的之奈米微胞藥物開發」方面，藉由酸鹼應答驅動水膠及具酸鹼應答之主動型奈米微胞藥物，均有效控制藥物在腫瘤內釋放。2012年確認高分子 HA-His 材料與 PtHC 系列配方。大鼠藥動實驗顯示，經奈米藥物化後與 Oxaliplatin 相比，可提升吸收曲線下面積(AUC, Area Under Curve) 15-20 倍。大腸癌動物藥效實驗可抑制腫瘤生長大於 60% 並且延長存活率達 67%，PtHC604 為目前最佳之第一代鉑金藥物候選配方。

在長效釋控水膠新劑型方面，完成材料物化性質等分析與規格範圍制定，水膠劑型裝載鉑金類藥物(Cisplatin)及杉醇類藥物(Paclitaxel、Docetaxel)，經 SKOV-3 人類卵巢癌細胞株(Human Ovarian Cancer Cells)細胞毒性證實可明顯抑制 50% 以上之腫瘤細胞生長，其中杉醇類藥物配方其 IC50 可優於鉑金類藥物配方 10-100 倍以上。在大鼠腹腔水膠新劑型

藥物釋放試驗，已篩選 2 個杉醇類藥物配方可達 28 天以上水膠新劑型；此外，Paclitaxel 水膠新劑型於大鼠腹腔瀰漫性腫瘤模式中相較市售品 Phyxol® 其中位存活率(Median Survival Rate)可高出 19%。2013 年進行材料與候選藥物小批試製及規格制定，以推動技術移轉。

在「細胞標定與體內追蹤之奈米顯影劑開發」方面，目前工研院已發展出奈米顯影劑(ITRI-IOP)在早期偵測大鼠心臟移植後或豬腎臟移植之排斥免疫反應已有初步成效，將進行結構修飾發展可準確標定 T 細胞(T Cell)的氧化鐵奈米微粒，藉由追蹤 T 細胞的移動、分布，了解類風溼性關節炎發展及機轉，協助藥物開發。規劃將完成 IOPC-anti-CD3 抗體接枝，並建立膠原蛋白誘發之關節炎(Collagen-induced Arthritis)動物模式進行評估。另外在造血幹細胞之純化分離與活體追蹤應用方面，則發展可吸附磁性奈米微粒之原型儀器，與可接枝 anti-CD34 抗體之奈米微粒以達在幹細胞之純化分離應用。

相關技術發展藍圖見圖 2-4-4-1-1。



資料來源：工研院生醫所、材化所整理，2013 年 9 月。

圖 2-4-4-1-1 標靶藥物研發及技術平台發展藍圖

3. 產業效益

根據工研院 IEK 資料顯示，在 2012 年的全球癌症市場價值達 1,000 億美元，預計從 2013-2018 年的年複合成長率大於 8%，顯見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，目前完成臨床前包括預配方(鹽類晶型篩選與毒理配方開發)及 CMC，正進行優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)之毒理與安全藥理評估，技轉廠商預計 2014 年 Q2 申請美國新藥臨床試驗。此外，Caco-II 評估，應用於口服新劑型開發，該品項正進行治療非小細胞肺癌及晚期胰臟癌臨床一期試驗。

在創新劑型技術加值產業效益，G-technology 已取得美國 FDA 腦腫瘤孤兒藥許可，2012 年在歐洲進行臨床 I / II a 期試驗，並委由台灣東洋製藥公司生產臨床試驗用藥物。長效釋控技術應用於精神分裂症、阿茲海默症、免疫調節(Immunomodulation)、戒斷等新藥

研發，SN38 高分子奈米微胞抗癌新劑型針對腦癌/大腸癌移轉給國內業者，正進行業界科專臨床前項目之研究，預計 2014 年執行臨床試驗。

在醫學顯影奈米微粒技術上，應用抗體設計製造與奈米磁珠接枝確效技術推動磁量生技投入體外診斷(IVD, *in vitro* Diagnostics)產品開發，預計兩年內進行國內人類臨床試驗。

總結，本技術開發具智慧財產保護之技術與產品，技術平台更應用於產業開發系列新藥；而自主研發之優質候選藥物，技轉後則結合產業界或政府鼓勵措施如業界科專計畫政策性項目等進行臨床前包括 CMC、毒理與安全性藥理評估，帶動產業創新研發。經過多年之推動與耕耘，國內製藥業者已經對新藥研發大力投入。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。

(二) 放射藥理技術應用於新藥開發

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 FDA 對分子影像技術應用於藥物動力學(Pharmacokinetics)與藥理學的藥理/藥動資料，視為具決定性數據之一。核能研究所應用所建置的奈米型單光子放射電腦斷層掃描儀/電腦斷層掃描儀(NanoSPECT/CT, Nano Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography)、微型單光子放射電腦斷層掃描儀/電腦斷層掃描儀(MicroSPECT/CT, Micro Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography)以及奈米型正子斷層掃描儀/電腦斷層掃描儀(NanoPET/CT, Nano Positron Emission Tomography/Computed Tomography)等核醫造影核心設施及技術，研發目標在建構診療用放射藥物開發技術，2013 年持續以兩個分項技術開發「腦神經- γ -胺基丁酸」(GABA, Gama-Aminobutyric Acid)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」分項，主要為開發「腦神經- γ -胺基丁酸受體造影示蹤劑技術開發」，並配合「腦中樞疾病動物模式技術建立」逐步完成腦神經- γ -胺基丁酸示蹤劑(氟-18-FMZ)並建立焦慮症動物模式(Anxiety Animal Model)進行影像分析技術；另於「腦神經造影劑前驅物藥物穩定性以及藥物降解代謝動力學」等分析研究，建立完整之原料藥鑑定方法及藥物代謝產物等資料；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(鎂-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等，將持續與醫療院所進行腦部相關疾病的臨床診斷研究。在 2013 年度相關技術研發的主要目標包括：(1)建立腦神經 γ -胺基丁酸受體示蹤劑於焦慮症動物體內生理分布技術。(2)完成腦神經 γ -胺基丁酸受體示蹤劑於焦慮症動物模式之氟-18-FMZ NanoPET/CT 造影實驗。(3)建立精神分裂症動物模式。(4)完成放射性藥物(氟-18-FMZ)代謝動力學之臨床前分析試驗。

在「放射治療腫瘤藥物技術開發」分項，主要為開發「銻-188 放射治療肝腫瘤藥物」，以人類血清白蛋白合成微球體並於其上標載銻-188 放射核種，之後利用肝動脈栓塞(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 核

種同時具有 β 及 γ 射線，所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。微球體成分為人類血清白蛋白，具高度生物相容性並可分解排出體外，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，本分項開發之藥物，同時兼具造影診斷與治療兩項重要功能，對於體內放射栓塞治療肝腫瘤藥物具有重要意義。在 2013 年相關技術研發的主要目標包括：(1)開發放射治療腫瘤藥物製程技術並建立放射治療腫瘤藥物最佳化條件。(2)建立放射治療腫瘤藥物代謝動力學(PK, Pharmacokinetics)分析研究。(3)放射治療腫瘤藥物細胞毒性試驗及毒理試驗。(4)建立放射治療腫瘤藥物療效評估技術。(5)放射治療腫瘤藥物生物體分布及劑量評估技術。

2. 技術發展藍圖

放射藥理技術應用於新藥開發之技術發展藍圖見圖 2-4-4-1-2。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，將提供產學研各界於神經精神疾病相關藥物開發研究之整合性活體造影分析技術服務。

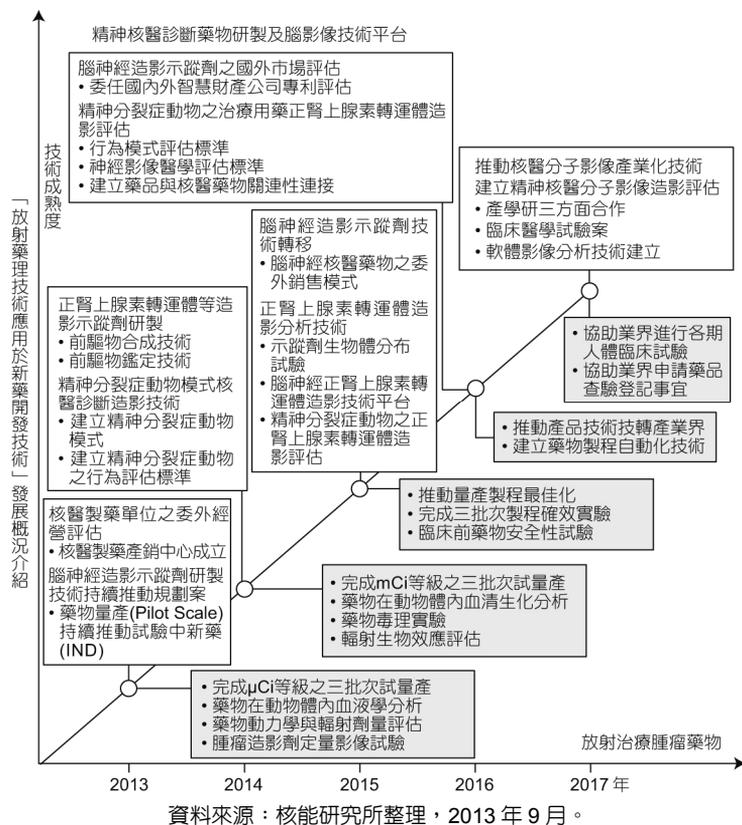


圖 2-4-4-1-2 放射藥理技術應用於新藥開發技術發展藍圖

「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為主軸並技轉產業界。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，目前可提供藥物開發所需要的臨床前試驗、藥物活體造影等技術服務。

3. 產業效益

近年來，隨著全球老年人口數量增加，醫療保健和醫學影像的服務也日趨受到重視，因 75% 的疾病發生於生命後期階段，使得 60 歲以上的老年人口成為核子醫學的主要病患族群，醫學影像的需求，逐漸成為未來主要市場。預計於 2015 年整體 SPECT 市場將成長至 33 億美元，PET 市場也將增長至 0.8 億美元。

美國 MarketsandMarkets 報告指出，2012 年美國核醫藥物市場為 32 億美元(年複合成長率 9.61%)，其中診斷部分占 28.37 億美元；預估至 2015 年，診斷部分將增加至 42.44 億美元。若以現今其他發展快速之國家比較，2012 年核醫藥物市場分別為：日本 6.62 億美元(年複合成長率 8.39%)、歐盟地區 11 億美元(年複合成長率 9.30%)、亞太地區 1.55 億美元(年複合成長率 9.49%)，由此可知，現階段核醫藥物的市場呈現正成長率，未來核能研究所將朝向亞太地區核醫藥物中心而努力。

「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，除將成為技術平台供產學研各界合作外，更與國內各醫學中心合作，進行學術用臨床試驗案。本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。例如鎂-99m-TRODAT-1 多巴胺轉運體示蹤劑，除已獲得國內藥証許可外，更進行海外市場銷售(巴西)；碘-123-ADAM 血清素轉運體示蹤劑也於 2013 年完成國內人體臨床第二階段(Phase II)；氟-18-FMZ，目前順利進行臨床前試驗中，預估所開發藥物能順利成為國內臨床醫師之核醫分子造影劑，每年相關精神疾病診斷市場約新台幣 2,000 萬元，將用以輔助醫生診斷與病人癒後的判讀使用。

根據 Business Insights 的報告預估，全球腫瘤市場在 2009-2015 年之間，將以年複合成長率 7% 持續成長。全球目前約有 2,608 件癌症新藥開發中，顯示抗癌藥品為各藥廠開發之主要目標。以肝癌而言，2001-2009 年，全球肝癌藥物市場以 27.1% 增加，預估 2009-2017 年將以年複合成長率 15.5% 成長，到 2017 年達到 12 億美元。據 WTO 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，以中國大陸為例，2011 年抗腫瘤藥物市場規模達人民幣 615 億元，比前一年度激增近 25%，而醫院用藥的排名中，抗腫瘤藥物也從 2002 年的第四位躍升至 2010 年的第二位，僅次於抗感染用藥，顯示肝癌用藥的潛在龐大市場。肝癌治療主要以手術切除腫瘤為主，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)。近十年，由於製藥技術的發展，體內放射治療亦發展為治療肝癌或大腸直腸癌等其他轉移性肝癌的新策略。2013 年初，美國 FDA 核准上市的鈾 90 微球體選擇性體內放射治療藥物分別是 MDS Nordion 公司的 Therasphere 與 Sirtex 公司的 SIR-Sphere 產品。根據千禧研究集團(Millennium Research Group, 簡稱 MRG)分析報告指出，2015 年體內放射栓塞療法(Radioembolization)市場規模預計達 1.28 億美元，顯示體內放射治療用核醫藥物的市場發展潛力。

「放射治療腫瘤藥物」開發肝癌治療用核醫藥物製程技術已獲得日本及中華民國專利。由技術開發結果顯見，「銻 188 微球體」於活體外/活體內皆有良好穩定性(穩定度大於 95%)、具有腫瘤蓄積專一性且無肺部分流現象，具有臨床應用潛力。與全球 8,370 億美元的藥品市場規模相較，台灣僅占 0.45%且成長率亦低於全球(7.0%)，因此為突破瓶頸，台灣製藥廠商更需積極開發新藥，以強化國際競爭力。目前核研所正持續進行「銻 188 微球體」臨床前藥理研究，未來將積極技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，預估所開發藥物在國內外市場將可創造的產值分別為新台幣 3,000 萬元及 2 億美元。

(三) 癌症治療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，國外的大型製藥廠以開發新藥為主，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、利基/特色藥物的出現，以及慢性疾病治療藥物的需求仍不斷上升等因素，都推升藥品市場的成長。根據 IMS Health 2011 年統計顯示，全球藥品市場之前四類用藥依序為腫瘤藥物、心血管藥物、呼吸道用藥及糖尿病藥物，顯見腫瘤藥物醫療需求空間大且成長快速。

在許多國家(包括台灣)癌症幾乎皆是名列十大死亡疾病之首，抗腫瘤新藥產品的開發成為各製藥及生技公司特別著重的研發領域。然而現階段的化學治療方式仍有其使用限制，在治療過程中藥物的副作用會對病患造成嚴重的不適症狀，因此，開發療效專一的標靶藥物愈來愈重要，除能對病因機制下藥、使藥物更有療效外，安全性亦可大大增加。本技術目標為配合政府發展生技產業之政策，積極執行癌症治療領域之整合性新藥研究，研發具專利新穎性的藥物與技術。

在過去數十年來，癌症一直是威脅人類健康的最大原因，也是造成人類死亡的最常見原因之一。其中肺癌為全球發生率最高的癌症，大部分肺癌病人仍無有效藥物可治癒，是為當前對人類的健康和生命最具威脅的惡性腫瘤之一。在肺癌病人中，非小細胞肺癌(NSCLC, Non-Small Cell Lung Carcinoma)約占所有肺腫瘤病例的 80-85%。

過去的研究中，針對 NSCLC 病患進行其基因分析，發現與許多種的基因突變，例如表皮生長因子受體(EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)、K-Ras(V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)以及 cMET 等，有許多針對這些基因突變所發展的藥物，目前也在臨床上廣為使用，但仍有大部分肺癌病人無法以現有藥物治療，以及抗藥性問題的產生。

在過去幾年，於非小細胞肺癌的病人中發現新的基因突變，約 5-8%的 NSCLC 病人檢體中可以發現有 EML4-ALK 基因重排(Rearrangement)的異生性淋巴瘤激酶(ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)異常，並且也證實，此突變在非小細胞肺癌中扮演重要的角色。雖然已有一個針對異生性淋巴瘤激酶抑制劑的標靶藥物上市，但在臨床實驗中發現仍有抗藥性的問題。本技術擬將克服治療現有藥物易產生之抗藥性問題，針對異生性淋巴瘤

激酶發展標靶肺癌藥物，預計獲得至少一個先導化合物(Hit-to-Lead)，並針對此先導化腫瘤細胞會對其細胞內代謝機制重新編程，以滿足其對生物能量和生物合成的要求。其中，最重要的重新編程涉及糖酵解途徑中的變化，稱為「Warburg 效應」。因此為了應對此變化，癌細胞可藉由提高麩醯胺酸水解酶(GA, GLS, Glutaminase)的活性來升高麩醯胺酸(Glutamate)的代謝。

人類有兩個基因編碼 GA，麩醯胺酸水解酶第一基因(GLS1, Glutaminase 1)位於第 2 號染色體上；另一個麩醯胺酸水解酶第二基因(GLS2, Glutaminase 2)位於第 12 號染色體上，各有兩個選擇性剪接 RNA 及蛋白質產物，GLS1：編碼腎型麩醯胺酸水解酶(KGA, Kidney form Glutaminase)及 C 型麩醯胺酸水解酶(GAC, Glutaminase C)；GLS2：編碼 B 型麩醯胺酸水解酶(GAB, Glutaminase B)及肝型麩醯胺酸水解酶(LGA, Liver form Glutaminase)。

過去的研究發現在許多癌細胞株(如 ZR-75-1、HepG2、MCF7、KU812F)及癌症血癌患者細胞內的 GA 蛋白質量多較正常細胞高出許多，而且同功酶KGA 和 LGA，在很多人類癌細胞會同時表達。研究數據證明 KGA 亞型在這些人類腫瘤細胞占多數的 GA 活性，而且 KGA 亞型主要作用在上調和增加細胞增殖率，而 LGA 亞型似乎是作用於細胞休息或靜態狀態。目前更有報導指出參考化合物 BPTES 對 GLS1 和 GLS2 有選擇性抑制(1,000 倍差異，IC50 各為 0.08 及 88 μ M)。

本技術以 KGA(GLS1)作為一個藥物標靶分子，尋找具專一選擇性的小分子抑制劑以發展成治療癌症之藥物。目前已由高速藥物篩選四萬多個化合物，得到五系列具抑制 GA 活性之化合物，依據其活性，循序性修飾合成活性化合物(Hit)之衍生物約 150 個，分為二系列先導化合物，2013 年度將繼續針對此二系列先導化合物之化學結構進行修飾與合成。藥物傳輸與辨識系統已應用於增加藥物的藥效與降低藥物的毒性副作用，有助於臨床疾病之治療，因此持續開發新的藥物傳輸與辨識系統，亦是藥物研發上極重要的研究領域之一。

抗癌藥物通常會分布到腫瘤組織及全身其他的位置，如毛髮黏膜細胞、造血細胞和生殖細胞，因而造成損害。抗癌藥物傳輸系統能增加腫瘤中抗癌藥物的濃度，提升抗腫瘤藥效並可減少用藥劑量，降低抗癌藥物的毒性副作用。

鋅-聯吡啶胺(Zn-DPA, Bis (Zn (II) dipicolylamine) Complex)已知能選擇性地結合至細胞漿膜上之陰性磷脂(Anionic Phospholipids)，尤其是磷脂絲胺酸(PS, Phosphatidyl Serine)，磷脂絲胺酸多位於正常健康細胞的細胞漿膜內層，卻裸露於凋亡細胞之細胞漿膜外層，因此能被鋅-聯吡啶胺結合。目前鋅-聯吡啶胺結構已成功運用在已上市的螢光探針(Fluorescent Probe)商品上，此商品能選擇性地結合至凋亡細胞之細胞漿膜上的磷脂絲胺酸，以及傳輸並累積螢光物質於動物體內腫瘤，達到偵測腫瘤組織的功能。

癌細胞生長成腫瘤組織的過程通常伴有細胞凋亡及組織壞死，腫瘤組織比正常組織有更多的 PS 裸露於細胞漿膜外。因此，可利用 Zn-DPA 能找尋 PS 的特性，將抗癌藥物運輸至腫瘤組織的位置，然後藉由體內的酶，順利釋放出抗癌藥物，如此便能增加腫瘤中抗癌藥物的濃度，提升抗腫瘤藥效。

在運輸抗癌藥物至腫瘤組織的位置前，利用本身組合物的構形與極性，阻礙血液中的酶進行代謝作用，減緩水解速率，保持連結 Zn-DPA 和抗腫瘤藥物結構的穩定性。待 Zn-DPA

找到腫瘤組織的位置後，組合物與抗腫瘤藥物之間的官能基在腫瘤組織較酸性的環境中，啓動水解反應，釋放抗癌藥物，如此便能增加腫瘤組織中的抗癌藥物濃度，提升療效。

在完成含有傳輸系統的抗癌藥物(Zn-DPA-linker + Anticancer Drug Bioconjugate)的組合物後，將對組合物進行生物數據測試，後續藉由此階段的生物數據，篩選出有潛力的組合物，進行體內人類腫瘤疾病動物模式之藥效評估。本技術將研發新穎的抗癌藥物與鋅-聯吡啶胺組合物，2013 年度預定完成數個活性化合物合成與組合物之試製並進行特性評估。

2. 技術發展藍圖

本技術為執行各項藥物研發的新藥探索(Drug Discovery)階段之各項相關工作，從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的研究、先導化合物的最佳化(Lead Optimization)研究、候選發展藥物(Development Candidate)的確定等各里程碑，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、分子結構模擬設計、大量衍生物合成，以及先導化合物最佳化(Lead Optimization)修飾等各項研發工作，透過整合性研發架構，執行相關研發工作。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。相關技術發展藍圖見圖 2-4-4-1-3。

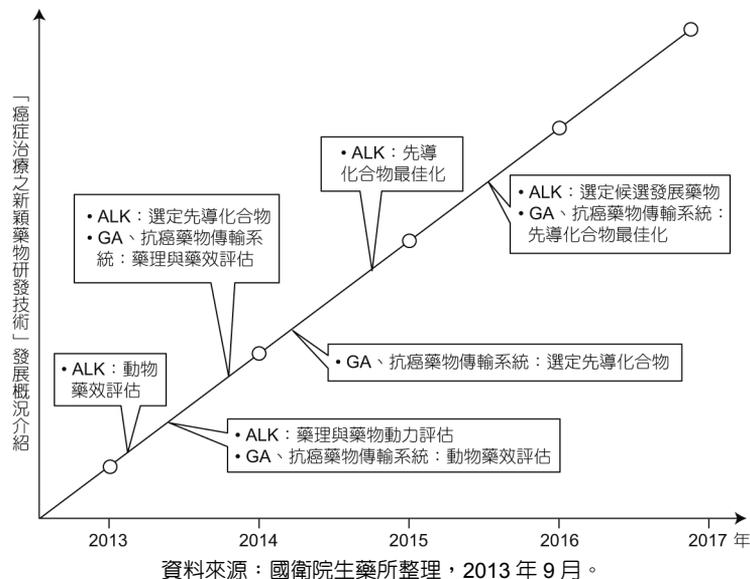


圖 2-4-4-1-3 癌症治療之新穎藥物研發技術發展藍圖

3. 產業效益

癌症是全世界的主要健康問題，全球癌症相關負擔不斷增加，主要原因是人口老齡化和不健康的生活方式，目前在許多國家癌症幾乎是名列十大死亡疾病之首，故抗癌新藥產品的開發成為各製藥及生技公司特別著重的領域。

根據 WHO 估計，2008 年全球癌症新發病例約為 1,266.3 萬人，死亡人數為 756.6 萬人，占全球死亡人數的 13%。預期到 2030 年全球癌症新發病例將增至 2,136.3 萬人，死亡



人數將增至 1,314.8 萬人。乳腺癌是女性最常見的癌症，相關死亡率也居女性癌症死亡率之首；肺癌是男性最常見的癌症，相關死亡率占男性癌症死亡率的 23%。

台灣常見的癌症則包括肺癌、肝癌、結腸直腸癌、胃癌、口腔癌、乳癌和子宮頸癌，因此發展本地與全球盛行的癌症有效藥物是台灣產官學研各界的重要任務之一。另外，就經濟效益來看，根據 IMS 資料統計，2011 年全球抗癌藥物市場為 622 億美元，占全球藥物市場 7.3%，是各類領域用藥之首位。預測至 2016 年全球癌症用藥市場將達到 830-880 億美元的規模。其中，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，未來癌症標靶治療(Targeted Therapy)將逐漸取代傳統化療，成為抗癌藥物的主流。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，提升整體產業發展。

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

隨著生技產業的發展，蛋白質藥品漸漸成為生技產業之發展主軸及重點，其研發目標著重於單株抗體藥物之開發，以產出具有市場價值且完成研發 IND 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. 抗第一型、第二型單純皰疹病毒(HSV, Human Herpes Simplex Virus)治療性單株抗體。2. 抗血纖維蛋白溶酶原接受器 ENO-1 單株抗體。3. 抗醣抗原(Globo H)單株抗體。4. 新世代抗體藥物技術開發。

第一型、第二型單純皰疹病毒(HSV-1/2, Herpes Simplex Virus type I/II)治療性單株抗體開發，目前已進入臨床前藥物安全性評估階段，包括：1. 抗體穩定生產細胞株之種源細胞庫(MCB, Master Cell Bank)鑑定，確定抗體生產細胞的基因穩定性以及無外來汙染物之存在。2. 抗體藥物在健康人類冷凍組織之交叉反應測試。3. 進行兩個物種動物體內的毒理試驗，選擇大鼠與猴子為試驗動物，進行非優良實驗室操作規範(Non-GLP)藥動(PK)試驗與優良實驗室操作(GLP, Good Laboratory Practice)毒理(TOX)試驗，確認抗體藥物在動物體內的安全劑量，以作為臨床試驗中人類起始劑量之評估(First in Human)。4. 進行抗體優良實驗室操作試生產(GLP-run)與優良藥品製造規範試生產(GMP-run)之生產開發，包括藥物原料/藥物產品特性鑑定與穩定性測試(DS/DP Characterization and Stability)，以及製程中相關病毒的清除確效(Virus Clearance)。待 2013 年各項安全性試驗結果確定後，2014 年將進行 CMC 等相關文件之撰寫，並於同年 9 月提出 IND 申請案。

抗血纖維蛋白溶酶原接受器 ENO-1 單株抗體，利用開發之抗體人源化(Humanization)技術平台，進行低免疫致成性的單株抗體開發，證明抗體有高親和性及專一性，經 28 天小鼠血清體外測試，確認抗體和臨床用之抗體 Herceptin[®]有相似的穩定度，完成證明抗體抑制 ENO-1 生化活性在生物活體外(*in vitro*)可降低非小細胞肺癌(NSCLC, Non-small Cell Lung Cancer)及胰管腺癌細胞(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma)轉移能力，將來結合高產量細胞株篩選、生產及純化技術，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及胰臟癌為主，並同時開發在乳癌、肝癌、胰管腺癌及多發性硬化症(Multiple Sclerosis)免疫疾病之應用。2013 年主要目標為完成抗人類 ENO-1 單株抗體在抑制肺癌細胞和胰管腺癌細胞轉移動物模式活體內(*in vivo*)有效性之確認，以及在動物模式中進行免疫疾病適應症評估，並建立臨床前藥理、毒理相關動物實驗分析平台，預計於 2015 年底前完成 IND 申請。

抗醣抗原 Globo H 單株抗體，利用抗醣抗原 Globo H 單株抗體對癌細胞表面 Globo H 的專一性辨認與高親和性結合力，完成以流式細胞儀分析各種不同亞型乳癌細胞株表面是否具有 Globo H 的表現，同時進一步確認抗醣抗原 Globo H 單株抗體對不同亞型乳癌細胞的辨認，與其在細胞體外對癌細胞毒殺能力的分析。完成以具有抗醣抗原 Globo H 表現的人類乳癌細胞 MCF7 建立腫瘤異體移植的小鼠動物疾病模式，並確認抗醣抗原 Globo H 單

株抗體在人類血球細胞的協助下，抗醣抗原 Globo H 單株抗體藉由抗體依賴型細胞媒介毒殺作用(ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)的作用，能有效的抑制乳癌細胞的生長，進一步完成抗醣抗原 Globo H 單株抗體用於癌症治療的概念性驗證。利用抗體基因工程完成人源化抗醣抗原 Globo H 單株抗體，與人源化抗 T 細胞的分化抗原群 3 (CD3) 單株抗體的雙特異性抗體(Bispecific Antibody)建構，並完成人源化雙特異性抗體的中國倉鼠卵巢細胞(CHO-S)生產細胞群篩選，與動物試驗用研究材料的生產及分析方法的確認。抗體的臨床應用則先鎖定乳癌與前列腺癌疾病市場。

雙特異性抗體的應用廣泛，除可同時對腫瘤細胞表面的兩種標靶進行攻擊提升治療效果外，特異性抗體也能用於標定腫瘤標靶，同時活化病患體內的 T 細胞(T Cell)、自然殺手細胞(Natural Killer Cell)或單核細胞(Monocyte)並對腫瘤細胞進行雙特異性抗體導引的專一毒殺(Bispecific Antibody Mediated Target Specific Cytotoxicity)，而此領域最重要的關鍵技術是雙特異性抗體的構型開發。理想的雙特異性抗體(Globo H-CD3)構型須符合多項條件，包括專利、適合的分子大小、穩定性高的構型、產量高、生產的蛋白結構均質性高、藥物有效性、安全性和免疫原性低等。目前雖有多種雙特異性特體構型被開發出來並進行專利申請，但都仍有各自缺點，所以在此領域仍有很大的競爭空間。據此，在經濟部技術處的輔導之下，生技中心亦已研發出有優勢和專屬專利的雙特異性抗體構型，並針對癌症治療中最具難度的硬塊腫瘤(Solid Tumor)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

抗體藥物之開發，除藥物本身之研發外，關鍵技術之建立及抗體篩選之能力也是一大重點，而這些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(*in vitro*)/活體內(*in vivo*)活性及特性測試分析平台、完成抗體最適化工程(Antibody Optimization)，同時建立動物疾病模式，以評估單株抗體有效治療劑量，接續將進行放大製程開發並完成相關專利布局，以產出具有市場價值且完成 IND 申請之蛋白質抗體新藥。

HSV-1/2 治療性單株抗體藥物自 2012 年起與業界廠商共同開發，以帶動產業界在蛋白質藥品之發展，陸續針對中國倉鼠卵巢細胞(CHO-S)、抗皰疹病毒(第一/二型)單株抗體-E317 (DCB-E317)穩定生產細胞株進行製程與培養基的最適化，2013 年標的細胞株產量已達 1.1 克每公升的產量，符合產業蛋白藥品生產的標準，因此著手進行種源細胞庫與生產細胞庫(WCB, Working Cell Bank)之建立，並接續進行細胞庫的鑑定，方可作為藥品進入臨床後之抗體藥物生產細胞庫。毒理試驗設計則針對臨床使用之皮下注射劑型，設計包括單一劑量的藥理試驗，以皮下注射為例，在實施低/中/高劑量下，偵測藥物的暴露量，判斷有無異常的生物體免疫反應之干擾；同時比較靜脈注射之暴露量，推算皮下注射之生物可利用率。針對皮下注射之劑型開發，在初步的高濃度配方試驗中，將抗體的可行性濃度提高到 150 mg/ml，後續也將由業界廠商，進行高濃度的配方開發，包括緩衝液的種類、醣類與界面活性劑之添加，期待保持抗體藥物生物活性之前提下，開發出穩定性長的藥物產品配方。

目前實驗室已建立 HSV-2 生殖道動物感染模式，在實驗室近親繁殖品系小鼠(BALB/c)母鼠進行 HSV-2 生殖道之感染，搭配血清中抗體藥物之偵測以及血液中病毒量之檢測，建立出藥動-藥效模式(PK-PD Modeling)，作為藥物開發過程中重要的生物活性評估試驗。

雙特異性抗體構型可粗略分兩大類：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 雙特異性抗體的開發歷史最久，其主要優勢是結構穩定、產量較高，然而早期產品(如 Removab[®])的缺點是有極高的免疫抗性(Immunogenicity)，不利長期使用。新一代的構型已經有顯著的改進，但其較大的分子量(≥ 150 kD)使抗體穿透硬塊腫瘤的難度高。Fragmented-IgG 結構小，對硬塊腫瘤穿透力優於 IgG-like 結構，動物實驗亦顯示治療效果較 IgG-like 佳。但早期開發的 Fragmented-IgG 結構重要缺點是分子太小(< 50 kD 易被腎臟過濾掉)、結構不穩定，以致均質性不佳且產量低等。針對此，生技中心開發出 Fragmented-IgG 的雙特異性抗體，改善過去此類構型的缺點，例如提升分子量至 70 kD 以上、產量高(接近已上市完整抗體蛋白質表現量)、高均質性(95%以上均是單體(Monomer)蛋白)、血清的穩定性高(在人類血清達 7 天以上的半衰期)。在降低免疫原性方面，生技中心的雙特異性抗體已完全由人類抗體結構域(Domain)所組成；雙特異性抗體構型是單一胜肽結構，抗體的一端可鍵結癌細胞上的標靶，另一端則鍵結 T 細胞的分化抗原群 3 (CD3)，目前已經應用於動物實驗治療硬塊腫瘤(如乳癌、肺癌、大腸癌等)。技術發展的流程分別為：1. 根據生技中心已開發的 Fragmented-IgG 雙特異性抗體構型，建構抗人類表皮生長因子受體 2(Her2)和 CD3 或抗上皮細胞黏著分子(EpCAM)和 CD3 的雙特異性抗體。2. 進行活體外(*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產量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。

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 2-4-4-2-1。

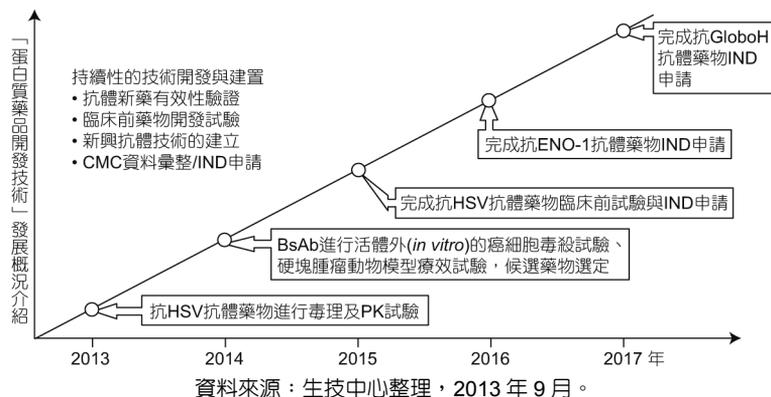


圖 2-4-4-2-1 蛋白質藥品開發技術發展藍圖

3. 產業效益

生物科技發展為社會發展之重要指標，現階段各國皆積極發展生技產業，並以政府力量扶植生技產業之成長，而在政府鼓勵下經由加強生技產業推動方案、兩兆雙星、生技鑽石起飛行動方案等培植潛力。根據財團法人生技醫療科技政策研究中心公布，台灣 2011 年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、新加坡等，台灣仍較落後，為此，台灣生技開發策略需有突破性、新穎性與前瞻性，以達成迎頭趕上並超前的目標，特別在蛋白質藥品研發中，將為抗體藥物重要的發展契機。

另在生物相似藥之單株抗體藥物部分，雖許多專利已過期，但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。台灣生技醫療雖然在蛋白藥品落後歐美等國，但生技研發與技術品質已在國際舞台逐漸嶄露頭角。在原料藥方面，有 27 家藥廠通過優良藥品製造規範 (GMP, Good Manufacturing Practice) 的原料藥廠，其中如神隆、永信等藥廠，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、基亞生技等公司，以策略聯盟、技術授權等與跨國藥廠合作，進入國際藥物研發體系。根據 2011 中華民國科學技術年鑑資料顯示，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，藥品市場約有 1-5% 的成長率，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，台灣只要能有一些突破性的新藥發展帶頭，將有機會隨之快速成長。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，藉由專利布局，帶動國內相關產業發展，協助提升台灣生技藥品研發的國際地位。

（二）膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術

1. 技術研發目標

以往在製藥與生技的領域，用於發展小分子藥物的經費遠高於生技藥物，但是獲得美國 FDA 通過的新藥中，生技藥物(以蛋白質藥物為主)卻占了一半以上，顯示發展生技藥物是相對較有效率的。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，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。單株抗體藥物由於極佳的臨床表現，加以逐步擴充至不同適應症，根據 Business Insights 在 2010 年市場報告表示，共有 29 個抗體藥物推動上市，預估其市場由 2009 年的 380 億美元急遽成長至 2015 年的 640 億美元，預期未來在整體藥品中的比重會愈來愈高。國內包括中天、東洋、中裕、神隆、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與分工合作的國際合作開發模式，龐大的市場潛力更使單株抗體成為各國積極發展的項目。

「專一性」(Specificity)與「結合強度」(Affinity)是攸關抗體藥物能否找到特定癌細胞，並將其抓緊、抑制其生長的兩大關鍵點。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，結合強度則是指藥物對該標靶的結合緊密度，抗體藥物在開發上並不容易。而膠原蛋白支架技術有別於傳統單株抗體 Y 字型結構(二價型)，是以一小段具熱穩定性高的膠原蛋白三股螺旋肽(三價型)為骨架，再組合蛋白質、醣類，甚至化學藥品成為新型抗體結構，其分子結構就像有多隻觸手的章魚，能將標靶抓得更緊，達到增加抗體與抗原之間的親和力、降低副作用、減少使用量，以及有效增強藥物治療功效的多重功能，同時膠原蛋白支架的前後兩端，都可與腫瘤細胞結合，具有針對兩種不同標靶進行結合的優勢地位。與目前廣泛使用的傳統單株抗體相較，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。

膠原蛋白支架為台灣自主研发之專屬(Proprietary)技術平台，已申請美國、澳洲、中華民國、歐盟等多國專利在案，擁有註冊商標，並於國際期刊發表論文。在發展技術平台初

期，則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。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，進而生產高產率、高純度之新穎膠原蛋白支架抗體，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。目前選定多發性硬化症(Multiple Sclerosis)、紅斑性狼瘡(SLE, Systemic Lupus Erythematosus)、類風濕性關節炎(RA, 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，進而影響藥效或是用藥頻率。而膠原蛋白支架型抗體不含抗體免疫球蛋白 G (IgG, Immunoglobulin G)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，例如以免疫調節(Immunomodulation)相關之疾病作為膠原蛋白支架候選產品。相關技術發展藍圖見圖 2-4-4-2-2。

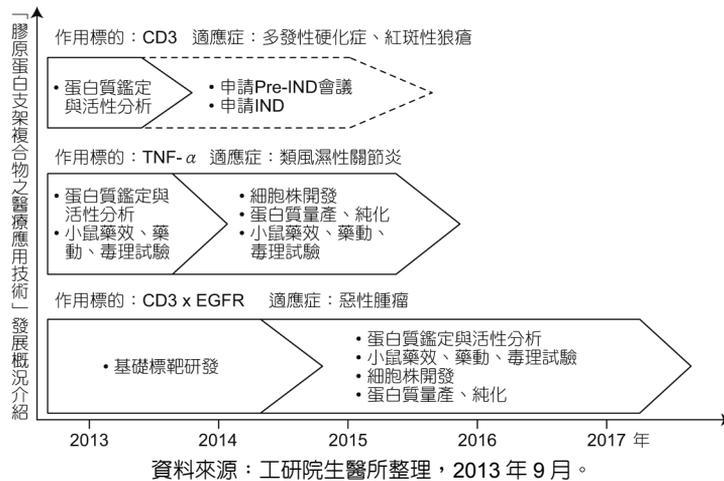


圖 2-4-4-2-2 膠原蛋白支架複合物之醫療應用技術發展藍圖

第一項候選藥物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)，適應症為多發性硬化症、紅斑性狼瘡。現已完成 Anti-CD3 膠原蛋白支架抗體最適化、穩定性試驗、劑型配方試驗、後端產程開發、前端產程開發最適化及抗體細胞株開發與種細胞庫建置等。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)。此候選藥物已於 2013 年 2 月技轉給國內廠商，後續將與廠商保持密切聯繫，期望 2014 年提出 IND。

第二項候選藥物為治療類風濕性關節炎之「腫瘤壞死因子(TNF α , Tumor Necrosis Factor Alpha)膠原蛋白支架拮抗劑」，市場上治療類風濕性關節炎的抗體藥物 Etanercept (Enbrel™)其分子結構為腫瘤壞死因子與抗體 IgG 之 Fc 區間之二價型融合體。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，因此在開發上必須

重視如何增加其血液半衰期與避免引發免疫反應。故將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性等優勢，而膠原蛋白支架與 TNF α 融合後所形成的 TNF α 膠原蛋白支架結抗劑，在小鼠血液中之半衰期約為 10 小時以上，與市售抗 TNF α 抗體藥物 Enbrel[®] 相差無幾，證明 TNF α 膠原蛋白支架在結構上進行修飾後，確實可延長在血液中的半衰期。在動物實驗方面顯示，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。此外，亦完成 TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑穩定性試驗、劑型配方試驗及醣化位置分析，將持續進行 TNF α 膠原蛋白支架拮抗劑的活性分析與在小鼠體內的藥效、藥動及毒性試驗。

第三項候選藥物為治療惡性腫瘤之「雙特異性膠原蛋白支架抗體」，目前利用單株抗體 IgG 治療腫瘤是被認為最具療效的標靶藥物，由於所使用的方式是採單一價數的雙特異性抗體片段，因此抗體與標靶分子間的結合必須足夠才能有效達到橋接兩種細胞。利用膠原蛋白支架的前後兩端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，並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結構鑑定分析、小鼠藥效、藥動、毒理試驗、蛋白質量產與純化。

3. 產業效益

近年來蛋白質生技藥品銷售額節節高升，在 27 項蛋白質生技藥品中有 15 項的年銷售額超過 20 億美元。根據 Evaluate Pharma 的分析，預估 2014 年全球前百大藥品中，蛋白質生技藥品將占 50% 之多，其中前十大藥品中，生技藥品囊括 7 項，成為藥品市場中的主力。

目前全球約有 250 萬多發性硬化症患者，多在 20-40 歲間發病，尤以 31-33 歲最為常見；美國約有 35 萬病例，而每年約有 1 萬個新增病例。紅斑性狼瘡則好發於 20-40 歲年輕女性；女性發生率為男性的六倍。據 GlobalData 的推測，全球主要國家(美、英、法、德、義大利、西班牙、日本等)的全身性紅斑性狼瘡市場，在 2010 年已達到 2.56 億美元的規模，預計之後將以 24.7% 的年複合成長率至 2018 年將達到 16 億美元的規模。本技術所開發的 Anti-CD3 膠原蛋白支架抗體已於 2013 年技轉至業界進行開發，廠商後續將進行申請 IND 的準備工作，Anti-CD3 膠原蛋白支架抗體技術可望為應用在治療紅斑性狼瘡的藥物上帶來突破性的發展。

根據 Thomson Reuters Pharma 的研究報告顯示，針對治療類風濕性關節炎的 3 種蛋白質藥物就占 2011 年前十大抗體類藥物總銷售額的一半。雖然，類風濕性關節炎的盛行率僅介於 0.5-1.0%，但因治療此類疾病的蛋白質藥物皆為治標性，且價格昂貴，因此，在整個藥品銷售市場中占有舉足輕重的地位。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，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%。

根據 Evaluate Pharma 的預估，2012 年的全球癌症用藥市場銷售額大於 1,000 億美元，2011-2018 年複合成長率高達 10% 以上，到 2016 年將會是市場排名第一的治療領域。近幾年隨著個人化醫療與標靶治療的興起，以雙特異性抗體最具潛力與最受關注，治療目標範圍也擴展至腫瘤、免疫系統、心臟與中樞神經系統。所開發的雙特異性膠原蛋白支架抗體除了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。

膠原蛋白支架複合物，由於三級結構穩定能有效提升與受體結合強度，並剔除因 IgG Fc 區間所引發之副作用。膠原蛋白支架結合臨床已驗證之醫療用蛋白所形成的融合體，將可提供一新穎之生物製劑。而此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，可應用在標靶治療、分子造影、檢測試劑開發等不同領域。本技術平台陸續開發出具市場潛力之新穎候選蛋白藥物，以降低國內廠商開發新藥之風險，增加投入研發意願，進而吸引國外廠商進行策略聯盟合作，開創市場新契機。

(三) 動物用生物製劑開發技術

1. 技術研發目標

寵物生物製劑可分為血清製劑、診斷試劑及疫苗三部分。其中血清製劑是以無特定病原(SPF, Specific Pathogen Free)之豬隻為平台，產製高中和抗體力價的抗血清製品。診斷試劑開發檢測犬瘟熱病毒(CDV, Canine Distemper Virus)、犬小病毒(CPV, Canine Parvovirus)及犬傳染性肝炎病毒(ICHV, Infectious Canine Hepatitis Virus)的酵素免疫測定法(ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay)檢測和快速檢測套組。疫苗部分則以高免疫原性胜肽表現技術平台和反向疫苗學(Reverse Vaccinology)技術，開發常見犬類傳染性疾病之疫苗，達到構成寵物疾病預防、檢測與治療的體系。

在「治療用抗體」方面，本技術以臨床上最常見的 CDV 為標的，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，或以感染病毒的細胞為抗原，進行 SPF 之豬隻細胞免疫反應，以產生高價特異性抗病毒血清。參考美國及歐盟的規範進行抗血清產製，另外依據 GMP 規範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)/F(ab')₂ 產品，用以進行安全試驗，並在合乎動物保護的前提下，以未吃初乳小狗進行攻毒及抗體治療試驗；並委託動物教學醫院進行功效臨床試驗，就其病例提供樣品進行個案治療與分析，評估其臨床療效。最後，尋求國內具有 GMP 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行銷國際。

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，如犬瘟熱病毒、犬小病毒及犬傳染性肝炎病毒，建立疾病檢測平台，同步協助次單位疫苗之開發。2011-2012 年的開發包含抗原篩選與高保留性及高免疫性的抗原之產製，進行動物免疫反應以製備高專一性診斷用抗體；2013 年起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；目標則為技轉給廠商，進行量產之產程開發、產品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。在減少犬隻注射疫苗的緊迫與畜主便利性上，通常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，其病毒與細菌保護期並不一致，國外施打八合一疫苗時會建議六個月後再補強一劑細菌性疫苗，但目前國內並無相關疫苗進口。本疫苗技術研發的單/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效期，達到疫苗接種之方便性，其安全性也高於活毒疫苗。在考量疫苗的畜主與寵物之人畜共同安全之議題、功效、價格競爭力後，再以畜主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、ICHV 為標的，採用已獲中華民國、美國、歐盟、澳洲、中國大陸等國專利之大腸桿菌高表現系統的高免疫原性胜肽表現技術平台，進行標的抗原之篩選與確認。細菌方面則選擇三種血清型之犬鉤端螺旋體 (*Leptospira*) 及支氣管敗血性博德氏菌 (*Bordetella Bronchiseptica*) 為標的，使用反向疫苗學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 (2011-2012 年) 主要進行抗原的篩選及功效確認；中期 (2013-2014 年) 則將建立高產量之表現平台、佐劑及劑型開發，並進一步開發 GMP 先導製程，進行試實驗室之疫苗安全及功效測試；後期 (2015 年) 則規劃尋求合作廠商加入，進行產品上市所需的安全試驗及臨床試驗，以及後續產品抗癌疫苗之開發。

台灣目前寵物生物製劑的經濟規模較小，無法吸引廠商投入研究開發，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。寵物數量雖比不上經濟動物，但以目前社會環境的變化，在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，其醫療照顧的支出相當可觀，寵物生物製劑的售價亦為經濟動物的 10-100 倍。依據 Vetnosis 公司 2013 年出版的 *Animal Health Market Report*，2012 年全球的動物醫療保健市場已達 225 億美元，其中寵物占全部動物保健市場的 41% (約 92 億美元)。在許多統計資料中也指出寵物市場的年增率大於經濟動物。在台灣寵物以家犬為主，目前估計台灣犬隻相關之商機就超過新台幣 200 億元。因此本技術先以犬隻為標的動物進行產品研發，搶先占有較大的市場。目前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，開發本技術將可填補寵物領域產業之不足。

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，至 2012 年止台灣動物科技研究所已完成以 SPF 之豬隻為平台，以豬的淋巴球及病毒感染之細胞，誘導豬隻免疫反應生產高價之抗犬瘟熱血清，中和力價可達一萬倍，遠高於法規要求的 400 倍。並建立抗體純化製程，將抗體精製成為免疫球蛋白 G 或過敏反應較低的 $F(ab')_2$ 產品型式，並完成實驗室之安全與功效試驗，證實異種抗體不會引起強烈的過敏反應。2013 年將委託台灣大學動物醫院進行臨床試驗，驗證產品的效能，作為提出上市申請之基礎。由於治療用抗體上市需在 GMP 工廠生產並由廠商提出上市申請，故正積極尋求技轉廠商接手後續工作，使本技術開發的產品能盡速上市。2014 年起研發能產生高中和抗體力價之胜肽免疫 SPF 之豬隻，生產治療犬小病毒之抗血清及相關產品。

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。已完成對此三項病毒具高親和性及高專一性之檢測用抗體產製，並建立酵素免疫測定法套組，進行其效能檢定。2013 年建立快速檢測試劑，預計於 2014 年進行檢測套組效能檢定。犬用檢測試劑的法規門檻較低，國內廠商承接技術的能力較高，現已與有意技轉之廠商接洽，以加速商品化的行程。

在「犬用單/多價疫苗」開發方面，在犬病毒方面已於 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，則已完成支氣管敗血性博德氏菌和犬鉤端螺旋體的基因體定序與分析，並以免疫蛋白質技術搜尋出具免疫反應之抗原基因，經過選殖與表現後作為次單位疫苗成分。2013 年為降低生產成本，將開發高菌密度型式發酵槽生產重組蛋白質之技術，進行重組蛋白質之表現與產程開發，建立重組蛋白質 GMP 先導製程、批次分析及品質監控資料，進行疫苗實驗室功效試驗、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、佐劑與疫苗安全試驗等，預計在 2014 年底完成工作。並規劃在 2015 年進行疫苗之標的動物臨床試驗。疫苗上市之法規定較多，故技術開發已列入考慮項目。為使技術平台更廣泛應用，將以高免疫原性胜肽表現技術平台進行寵物節育疫苗及抗癌疫苗開發。相關技術發展藍圖見圖 2-4-4-2-3。

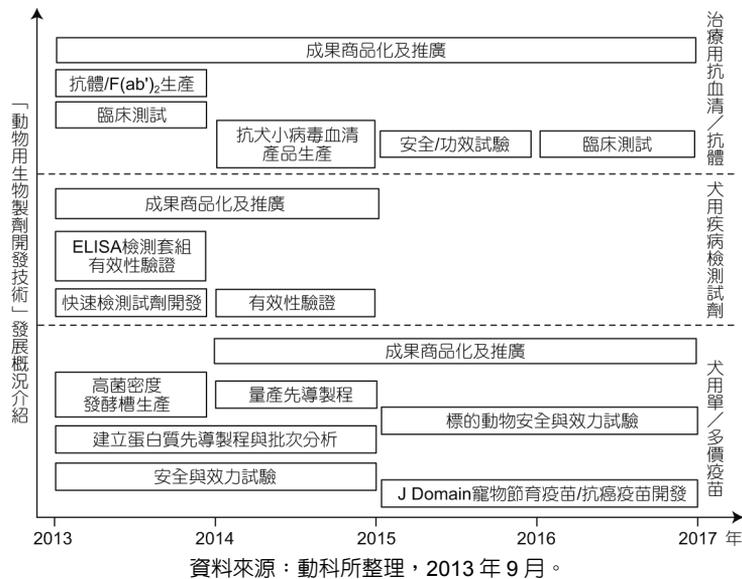


圖 2-4-4-2-3 動物用生物製劑開發技術發展藍圖

3. 產業效益

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，在整個動物醫療保健市場中，寵物所占的比例逐漸增加，此時進入寵物醫療保健市場有其利基。寵物用生物製劑開發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，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，作為開發寵物用治療抗體、疾病檢測試劑及單/多價疫苗的基礎，將結合相關技術的開發，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 之豬隻生產抗血清可將傳統的畜牧場轉變為藥廠，豬隻生產抗血清具有無生物性危害、乾淨及可持續蒐集之優點，較馬血清更具產業優勢。抗血清在臨床上已使用在對毒素及無有效藥物治療的細菌或病毒感染的治療，但使用血清治療時常出現過敏症狀，在世界的潮流已使用純化的抗體或 $F(ab')_2$ 則來取代降低過敏的機率。因此，本技術規劃取得血清後進一步精製純化為 $F(ab')_2$ 產品型式，可減少過敏反應及提升抗體力價。由於治療犬瘟熱用抗體的上市門檻較低，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。依犬瘟熱的發病率及治療用抗體的費用計算，在台灣市場價值超過新台幣 4,000 萬元，而歐美的犬隻數為台灣的 100 倍，其預估市場價值亦可等倍增加。

依據 Venture Planning Group 於 2012 年所發表的統計資料，全球 2011 年動物疾病之檢驗市場規模已達 12 億美元，診斷試劑是所有動物健康相關市場成長最多的部分，但以全球最大的動物檢測診斷廠商－美國愛德士生物科技公司(IDEXX)來看，不難發現寵物的檢測需求市場明顯高過於經濟動物的檢測需求，IDEXX 公司 2012 年的營收為 13 億美元。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，有助於提高市場價值。全球小動物疫苗產值約 12 億美元占動物疫苗總產值 27%，動物疫苗是國內廠商產品開發的重點項目，疫苗開發的技術平台對國內廠商有重大的助益。本技術針對寵物生物製劑開發，從標的產品的選擇到臨床試驗，其過程能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。另以高免疫原性胜肽表現技術平台進行抗癌疫苗開發，除應用於寵物之外，也可以此作為踏入人用抗癌疫苗產業的基石。

（四）藥品檢測技術服務平台之建置

1. 技術研發目標

在全球生技藥品穩定成長的趨勢下，占生技藥品市場之大宗的蛋白質藥品將於 2016-2020 年進入專利到期高峰，專家預測此波專利到期高峰將大力促成生技藥品委託製造機構(CMO, Contract Manufacturing Organization)的興起，進而帶動生技藥品市場的大幅成長。近年來，台灣於產官學各界共同努力推動之下，蛋白質藥品研發與製造產業已成為台灣生技產業最具發展潛力的領域。蛋白質藥物的生產，大多透過生物體或細胞完成，此類生物性製造單位所潛藏的微生物、病毒或宿主核酸及蛋白質等物質，透過藥品使用皆可能造成使用者健康上的危害。為確保蛋白質藥品的品質及安全，於生產製造過程、中間產物及成品實施生物安全性檢測(Biosafety Test)具有其不可或缺必要性。

目前全球生技製藥產業的生物安全性檢測多委託專業試驗機構執行。在台灣，多數生技製藥產業尚未具備執行完整的生物性安全性測試之能力，此部分需求多委託國外具備經驗的委託研究機構(CRO, Contract Research Organization)或委託檢驗機構(CTO, Contract Testing Organization)進行，相對大幅增加生技藥品的開發時程及成本。有鑑於生物安全性測試對生技製藥產業的必要性，由經濟部技術處整合不同法人機構的資源，共同建立生物安全性測試平台。此平台遵循 GLP 之品質系統進行規劃與建構，就實際運作面而言，目前可直接提供產學研各界符合國際規範之生物安全性測試服務，大幅降低國內生技製藥產業的開發成本並縮短時程；長遠來看，此平台使台灣的生技製藥產業鏈更形完整，對於蛋白製藥領域的發展更是一大利多。

生物安全性檢測平台對生技製藥產業提供符合 GLP 規範之各項生物安全性檢測服務。生技藥品開發的每一個環節皆充滿挑戰，如細胞株建立、培養基最適化調整、生物反應器量產、純化製程開發與分析方法建立等，每一個步驟都對最終產品的完成度及妥善率具有關鍵性的影響。透過本平台的檢測服務，生技藥品於申請 IND 或新藥物上市申請(NDA, New Drug Application)時，可提出具公信力的檢測數據，以說明並支持產品的安全性。

本平台提供之檢測項目包括：細胞庫鑑定(Cell Bank Characterization)如主要、工作及生產細胞庫(Master, Working and/or End of Production Cell Banks)、粗產品與產品批次放行試驗(Bulk and Lot Release Testing)、製程之病毒清除確效(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)。延伸之技術服務範圍包括人類及非人類相關病毒檢測、致腫瘤性與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、宿主細胞核酸(Host Cell Nucleic Acid)及蛋白質之清除確效等。於 2011 年已完成生技藥品生物安全檢測平台的建置；於 2012 年，延伸生技藥品之病毒清除確效技術，建立並完成醫療器材清潔消毒確效檢測平台，使生物安全性檢測服務的範圍自藥品擴充至醫療器材。本平台之目標始自生物安全性檢測技術之建構，完成技術建置後，進行商業推廣以成為具備專業性之商業服務機構；先期以提供台灣生技藥品開發及製造業者更具時效性與競爭力的服務為主，由台灣出發，逐年擴展國際市場，以達成「立足亞太，放眼世界」的營運目標。

2. 技術發展藍圖

本技術服務平台以提供台灣生技產業所研發及生產的生技醫療產品有關生物安全性測試的各項服務為目標，目前已建置完成的技術包括：細胞株鑑定、細菌庫檢測、外源性病毒汙染檢測(Adventitious Virus Detection)、牛相關病毒汙染檢測(Bovine Virus Test)、豬相關病毒汙染檢測(Porcine Virus Test)、反轉錄病毒汙染檢測(Retrovirus Test)、致腫瘤及致癌性試驗及分析(Tumorigenicity and Oncogenicity Test and Analysis)、分枝桿菌檢測(Mycobacteria Test)、微生物汙染檢測、黴漿菌汙染檢測、宿主蛋白質及核酸殘留檢測、抗體產生試驗、基因套組及基因穩定性分析，以及製程病毒清除確效實驗(Process Virus Clearance Validation)等；同時亦規劃長期的商務推動，以具備全套且可客製化的生技產品檢測服務能力之優勢，充分提供台灣生技產業之需求；在此同時，自服務台灣蛋白製藥產業的成果，逐步提升國際知名度，使服務範圍遍及亞太地區，期能與歐美各大國際知名的委託研究及檢驗機構並駕齊驅。以下就四大分項，簡述本平台現階段及未來之工作規劃。

在「生物安全性檢測服務」，本平台已完成建置針對生技藥品所需之細胞庫(細菌庫)、病毒庫、製程及產品安全等各項安全管制分析技術，並取得 ISO、衛生福利部 GLP 及 OECD GLP 符合性等之認證，自 2010 年起持續對國內外廠商提供符合國際規範之生物安全測試服務；未來在既有技術與經驗的支持下，將逐年擴增平台檢測技術，將原有的「生技藥品」檢測服務範圍擴大至「生技產品」的領域，以符合產業迅速發展的需求，提供更完善的安全測試服務。

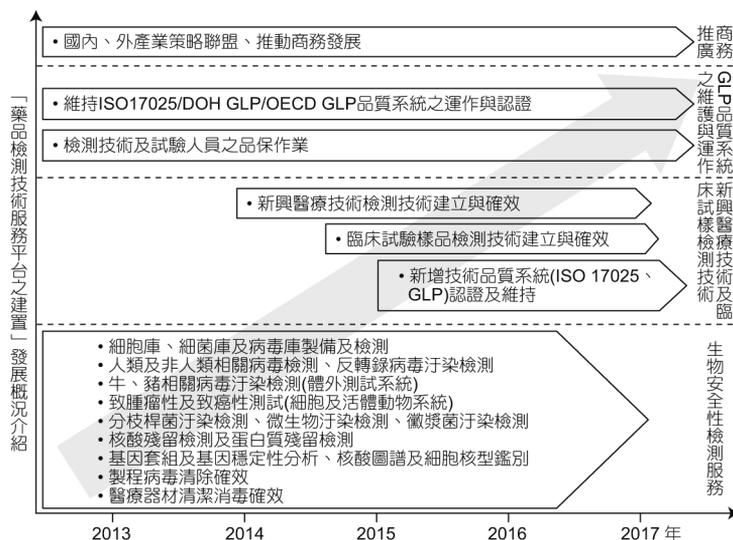
在「新興醫療技術及臨床試驗樣品檢測技術」，檢視目前全球生技產業投資動向及臨床試驗發展現況，細胞治療、基因治療、生醫材料及人工組織等已成為生技發展新趨勢，因此本平台擬針對國內外人體細胞暨組織相關產品等新興醫療技術及臨床試驗樣品建立相關

檢驗技術，預計於 2013 年完成蛋白質藥物臨床試驗樣品相關分析方法之建立及確效，及人體細胞暨組織相關產品病毒檢測方法之建立。

在「GLP 品質系統之維護與運作」，為維持本技術平台之運作及服務品質，將依據 GLP 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；同時定期實施在職訓練及參考物質監測。此外，預計於 2014 年將美國病理醫師學院(The College of American Pathologists, 簡稱 CAP)或財團法人全國認證基金會(Taiwan Accreditation Foundation, 簡稱 TAF)之 ISO15189 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。

在「商務推廣」，為積極推廣本平台之服務能量，針對國內業者及學研單位，本平台研擬並提供全套檢測或大額委託案件之優惠方案，以鼓勵國內業者信任交付；未來工作重點則為國外商務拓展及布局，規劃以亞太地區優先，包含新加坡、韓國、印度及中國大陸等國家，以參展或拜訪的方式提升本服務平台的知名度，同步尋求國外可能進行平行整合之廠商，期能建立平行聯盟或整合夥伴之關係。

技術發展藍圖見圖 2-4-4-2 。



資料來源：生技中心整理，2013 年 9 月。

圖 2-4-4-2 藥品檢測技術服務平台之建置技術發展藍圖

3. 產業效益

全球生技藥品的市場於過去數年間快速成長，根據 IMS 統計，2011 年全球生技藥品銷售額已達 1,570 億美元，占全球藥品市場約 16.4%，較 2010 年成長 187 億美元，年成長 13.5%。根據財團法人生物技術開發中心統計，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。Transparency Market Research 預估至 2015 年間，全球藥品市場的年複合成長率將略縮減為 6-9%，但其中全球生技藥品市場將占全球藥品市場約 20%，銷售額可達 1,900-2,000 億美元。目前台灣的生技製藥產業鏈於各階段均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 評估，台灣至 2016 年預估可有 32 件生技藥品進入臨床試驗，預計產值可成長至新台幣 500 億元。根據目前本平台的服務項目比重及規模推估，以每件生技藥品全項檢測費用為新台幣 3,000 萬元估計，本平台可望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，預估至 2016 年營收可達新台幣 1 億元。

推動生技產業發展為政府重要經濟政策之一。本技術平台為國內發展生技產業必須具備的重要環境，目前除了完成生技藥品生物安全檢測技術之建置，於 2012 年亦新建置完成醫療器材之清潔消毒確效檢測技術，2013 年正著手進行臨床試驗樣品檢測技術之建立，未來將陸續建立並完成新興醫療檢測技術，期能將本平台檢測技術服務範圍擴大至涵蓋抗體與生技藥品、醫療器材、疫苗及新興醫療等相關產品，提供國內外之蛋白質藥物及生物醫材等醫藥或醫療品之生物安全性測試服務，並藉此帶動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。

若從全球蛋白質藥品研發體系的角度來看，本技術平台提供符合歐美等生技產業先進國家之法規與 GLP 規範要求之檢測服務，除可協助國內蛋白質製藥產業之品質技術獲得國際認同外，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。再者，結合國內蛋白質製藥產業的相關能量，如實施現行 GMP 的生技藥品工廠及毒理測試中心等，將可提供生技製藥產業由細胞庫鑑定、製程開發、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等整體的服務。結合上游優異的藥物研發實力、中游臨床前試驗產業聚落，再與後續蛋白質藥品生產、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。如此，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，吸引國外投入蛋白質新藥物開發之業者投資台灣，進行蛋白質藥物的研發及生產，本生物安全性測試平台則以其對蛋白質藥物進行品管及安全性把關的重要角色，完成創造台灣蛋白質藥品產業價值鏈的最後一塊拼圖。

三、植物新藥開發技術

(一) 治療免疫異常相關疾病植物新藥開發技術

1. 技術研發目標

植物藥在治療慢性發炎相關疾病方面具有其療效，加上近幾年來台灣各界在免疫醫學方面的突破性研究進展，應用傳統經驗及中草藥寶貴資產，從控制免疫異常(Immune Disorders)的角度切入，進行治療癌症與自體免疫疾病(Autoimmune Diseases)植物藥新藥(Botanical New Drugs)，包括植物藥新藥與植物衍生新藥(Plant-derived New Drugs)的研究與開發，應是台灣生技醫藥學領域的產官研各界聚焦共同努力的利基點。為建立完整的現代化植物藥新藥開發技術平台及台灣自行研發新藥奠定技術基礎，在臨床前轉譯研究階段，需要建立的主要技術包括：(1)以分子生物 DNA 鑑定技術與化學指紋圖譜確定藥用植物的品種及可用性。(2)以生物活性作為導引進行中草藥活性成分之萃取、分離與化合物結構鑑定。(3)進行動物活體外(*in vitro*)/活體內(*in vivo*)的藥理與安全性初步評估。(4)使用取得的活性化合物(或對照標準品)作為管控標的建立標準化製程，選出有具有潛力的候選試驗物質，進而推動人體臨床試驗之進行，開發出具有治療效果的新藥。

全球藥物市場預估，依據治療領域分類，癌症與免疫相關疾病的治療藥物市場每年各以兩位數的百分率成長。癌症中以發炎引起的癌症(Inflammation-induced Cancers)與免疫相關疾病中的自體免疫疾病皆與免疫異常相關。用於臨床治療之化學藥品有非常多源自於植物，而目前化學新藥之開發已步入瓶頸，因此傳統用藥近年來為全球所重視，尤其是中國傳統藥。

在癌症治療新藥開發方面，目前以研究與開發治療胃癌(GC, Gastric Cancer)的植物藥新藥為重點。大多數的胃癌與發炎有密切的關係。胃癌占全球癌症死因的第二位，目前尚無有效的治療藥品。胃癌在臨床治療上以手術合併化療、放射治療為主要的治療方式。在自體免疫疾病治療新藥開發方面，目前以研究與開發全身性紅斑狼瘡(SLE, Systemic Lupus Erythematosus)的植物藥新藥為重點。SLE 為亞洲人常見的疾病，目前尚無有效的治療藥品。在臨床治療上主要用類固醇、免疫抑制劑及止痛藥等治標型藥品控制疾病發作症狀。目前有一些免疫調節(Immunomodulation)的抗體藥物，如介白素-1 β (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，然而疾病仍未能治癒。

開發藥用植物資源，進行活性評估，以及掌控含有穩定與高含量活性標的的成分的藥材供應，是植物藥新藥開發成功與否的關鍵所在。有鑑於此，在藥用植物方面，持續以先前所建立的中草藥提取物資源庫與植物品種資料庫為基礎，透過與國內外研究機構的合作互動，擴充資源庫物種與提取物的品項。在藥材資源多樣性研究方面，選定具產業栽種潛力、具經濟價值的中草藥藥材，進行資源蒐集與調查，並透過基原、化學及活性的比對分析，以發掘新資源，並以產業化的角度切入栽種產業推動。在基原掌控方面，建立藥材快速鑑定平台，可對容易混用及候選藥材快速作出判定。植物藥新藥開發成功與否的另一關鍵，在於建立試驗物質的生物活性之確效與活性指標成分之確立。有鑑於此，將建置一套系統性的分析技術平台，結合化學成分、生物活性及生物資訊等分析，快速解析植物藥新藥之活性成分群組，以解決植物藥有效成分不明確的缺點，加速新藥開發的速度。

2. 技術發展藍圖

在「癌症治療植物藥新藥開發」方面，2013 年將針對具有抑制血管新生潛力之抗肝癌藥用植物抽取物的活性分萃物，以及其活性成分進行更深入之作用機制探討及結構修飾，並探討在其它相關疾病領域之應用。在抗轉移性胃癌(Metastatic Gastric Cancer)植物藥新藥開發方面，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研究，並建立胃癌動物體外的活性評估、動物活體的療效評估及藥物血清藥理等平台技術，確立試驗物質的活性作用。於 2015-2016 年則進一步針對可能之潛力候選試驗物質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藥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，加速台灣植物藥新藥的開發。

在「自體免疫疾病治療植物藥新藥開發」方面，2013 年將建立 SLE 相關的細胞模型作為進行第一階段藥材或藥用植物活性篩選的技術平台，並建立動物自體免疫模型進行初步試驗物質的療效評估，整合學術及臨床新發現，並探討可能的新作用標的。於 2014 年建立符合新藥申請規格完整的細胞模型，進行試驗物質的活性評估及建立動物 SLE 的疾病活體模型進行試驗物質的療效評估，引進活性部分分離技術且初步探討製程，期望獲得值得開發的候選試驗物質，進行臨床驗證策略的探討，同時檢討新作用標的之可行性。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 年的新技術平台建立，開發出至少一個候選試驗物質預備進行符合 GLP 規範的安全藥理與毒理試驗。於 2016 年將完成候選試驗物質的安全性的初步評估，並完成候選試驗物質的研究中 IND 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，將已建立之血清藥理評估離體藥動分析平台與持續擴充中的天然藥物抽取物資源庫，支援治療胃癌與 SLE 植物藥新藥的開發。天然藥物的物種在 2015 年將擴充至 1,900 種以上。另外，在 2013-2016 年期間，將結合化學成分、生物活性及生物資訊等分析平台技術，建置一套活性與成分群組關聯性的分析技術平台，以系統性的手段快速解析植物藥新藥之活性成分群組。藥材資源多樣性研究方面，將以藥食同源百合與骨碎補為主軸，透過多來源蒐集資源調查，以及基原、化學與活性的比較研究，開發藥材新資源，並建構與驗證可專利的快速鑑定平台。在 2013-2014 年期間，藥材資源多樣性將以應用於老化醫學相關的何首烏為主軸，結合轉錄體學、植物生技與合成化學開發高價醫藥品，並盤點前期研究成果進行產品開發規劃與栽種產業推動。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。相關技術發展藍圖見圖 2-4-4-3-1。

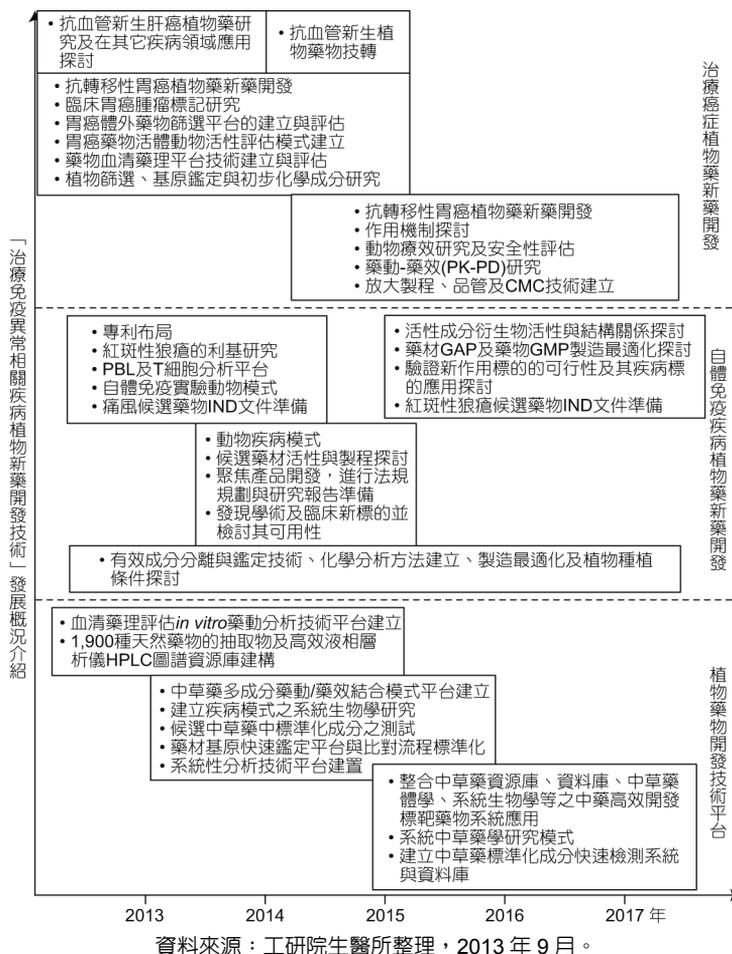


圖 2-4-4-3-1 治療免疫異常相關疾病植物新藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

根據 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，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、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。目前美國 FDA 所核准用於胃癌治療的標靶藥物有 Herceptin[®]，僅限用於治療人類表皮生長因子受體 2 (HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) 基因陽性的轉移性胃癌病患，可延長晚期病患的存活期約 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[®] 治療的癒後有別於西方病患。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藥新藥將符合癌症多靶點的治療方式，和以免疫调控治療慢性病的概念，於此同時可創造植物藥新藥於癌症治療的新契機。

因應現代生活壓力大，許多自體免疫疾病的患者逐年增加，由於診斷技術愈來愈進步，醫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 抗體市場為 140 億美元。根據 GlobalData 市場調查研究報告指出，SLE 治療藥物市場於 2018 年將達到 16 億美元，2010-2018 年之年複合成長率達 24.7%。在 SLE 以調節免疫系統為優先開發標的，是目前藥物開發之主流，未來將結合產學研各界新發現的標的，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。

目前經濟部技術處所建立與建構中的植物藥新藥開發產業技術包括：(1)篩選對肝癌、胃癌、抗發炎，與 SLE 具有治療潛力的試驗物質之動物 *in vitro/in vivo* 疾病模式。(2)探討試驗物質是否具有轉譯能力的 PK-PD 評估平台。(3)快速且具有高成功選出率的藥材虛擬篩選平台。(4)確認藥材物種的分子生物 DNA 鑑定平台。(5)鑑定具藥效的化學成分的血清藥理分析平台。(6)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。(7)製備符合 GMP 規定的試驗物質的平台。(8)藥材資源多樣性與基原快速鑑定技術平台(建構中)。(9)活性與成分群組關聯性分析技術平台。(10)中草藥標準化成分快速檢測系統與資料庫(準備建構中)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。藉由開發植物藥新藥、相關健康與保健產品(Health Products)，可提高公司的價值，成為投資臨床試驗階段研究中新藥的創投公司或大藥廠的投資標的，並帶動商機。

(二) 癌症與心血管病變之小分子與植物新藥開發

1. 技術研發目標

根據 IMS Health 資料，2011 年全球抗癌藥物市場為 622 億美元，為各類治療領域用藥之首，占全球藥品市場的 7.3%，較 2010 年成長 5.5%，高於全球藥品市場成長率；2006-2011 年抗癌藥物市場的成長率均高於全球藥品市場的成長率，且在全球藥品市場的市占率也逐年提高，預估到 2016 年抗癌藥物市場規模將達 830-880 億美元以上，突顯出抗癌藥物在治療上的創新突破與市場發展潛力。另外，隨著人口高齡化在全球各國陸續增加，癌症病人數持續增加，而現有產品無法滿足治療需求，癌症用藥研發備受矚目。

本技術研發目標主要在於開發新穎具有專利性之小分子及植物新藥開發，目前鎖定在癌症領域進行開發。目前小分子新藥研發方向集中於標靶藥物開發，鎖定在特定腫瘤細胞為治療標的，其效果較為顯著且副作用較小，相關技術目標分述如下。

mTOR 抑制劑抗癌藥物(mammalian Target of Rapamycin Inhibitor as Anti-cancer Drug)，目前上市藥品 Temsirolimus 及 Everolimus 僅可抑制第一型雷帕黴素靶蛋白複合物(mTORC1)，本技術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)，具有可提高抗癌活性較佳之潛力與功效。本技術已完成臨床前試驗及相關資料彙整，2013 年將完成 IND 申請。

Raf 抑制劑抗癌藥物(Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Inhibitor as Anti-cancer Drug)，目前有以 C 類型大鼠內瘤蛋白相關因子(C-Raf, B-Ras Associated Factor)為作用的 Sorafenib 與以 B 類型大鼠內瘤蛋白相關因子(B-Raf, B-Ras Associated Factor)為作用的

Vemurafenib 之上市藥品，本技術是規劃能選擇性同時抑制 B-Raf、B-Raf 變異 (B-RafV600E)、C-Raf 與表皮生長因子受體(EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)之激酶雙效抑制劑，使藥物極具有競爭力；以本技術平台，將於 2012 年底已選定候選藥物，2013 年進行相關臨床前試驗。

Hedgehog 抑制劑抗癌藥物(Hedgehog Inhibitor as Anti-cancer Drug)，目前已有 Vismodegib 上市藥品，本技術將改善藥物的抗藥性，開發可同時抑制 Hedgehog 與 PI3K 的藥物，應用於胰臟癌等實質固態瘤之特殊病患治療。由於已建立相關體外活性測試技術平台，2013 年將選定第一代準藥物(癌細胞抑制率達 40%)。

另外，植物新藥開發方面則為承接學研界之研發成果，進行研發具有抗癌及抗腫瘤轉移之藥物，開發具有專利、臨床試驗價值之抗癌植物新藥產品為目標。

治療肝癌復發、肝硬化藥物，目前僅有治療肝癌之標靶藥物如 Sorafenib、Sunitinib、Bevacizumab 等上市藥品，並無專門治療或預防肝硬化之藥物。本技術以減緩及預防肝纖維化、肝硬化為開發目標，2012 年完成藥效驗證及確定製程，將於 2013 年完成臨床前毒理試驗及進行藥物代謝動力學(PK, Pharmacokinetics)分析。

抗腫瘤轉移藥物是用於治療黑色素癌，目前美國 FDA 以孤兒藥方式核准藥品分別是 Aldesleukin、Ipilimumab、Peginterferon 及 Vemurafenib，本技術平台之另一研發標的為開發輔助治療黑色素癌之植物新藥，2013 年將完成藥理評估、動物藥效驗證及製程最適化。

2. 技術發展藍圖

在小分子新藥開發，以特定腫瘤細胞為治療標的進行結構修飾：1.在 mTOR 抑制劑抗癌藥物開發，2012 年完成 GLP 毒理、藥物代謝、PK-PD 試驗及安全藥理等試驗，並彙整衍生物之 CMC 相關資料將於 2013 進行 IND 申請；規劃 2014 進行第一期臨床試驗。2.在 Raf 抑制劑抗癌藥物開發，2012 年選定候選藥物 D-raf0529(腫瘤抑制率 ≅ 60%)，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、PK-PD 試驗及安全藥理等試驗，並完成 CMC 相關資料彙整，以進行 IND 申請。3.在 Hedgehog 抑制劑抗癌藥物開發，2013 年已建立活體外(*in vitro*)活性測試技術，將繼續進行衍生物結構修飾並選定第一代準藥物，2014 年選定第二代準藥物，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藥效測試，選定候選藥物。

在植物新藥開發，具有顯著抗癌藥效之植物萃取物，作為評估活性組合藥物藥效的基礎：1.在治療肝癌復發、肝硬化藥物，2012 年已完成體內、外藥效驗證及製程確定，2013 年將完成臨床前毒理試驗及進行 PK 分析，2014 年彙整 CMC 資料，完成 IND 申請。2.抗腫瘤轉移藥物(2013-2016 年)，2013 年將完成藥理評估、動物藥效驗證及製程最適化，2014 年進行與現有化療藥物協同之藥理評估及安定性試驗，2015 年進行批次量產及毒理試驗，2016 年完成臨床前毒理試驗及彙整 CMC 資料，完成 IND 申請。

癌症與心血管病變之小分子與植物新藥技術發展藍圖，見圖 2-4-4-3-2。



圖 2-4-4-3-2 癌症與心血管病變之小分子與植物新藥開發技術發展藍圖

3. 產業效益

根據行政院衛生福利部統計處資料顯示，惡性腫瘤已連續 31 年登上台灣十大死因，2012 年占國人死亡人數的 28.4%，共計 43,665 人，較 30 年前增加了 2.1 倍；預估每 10 萬人約有 187.6 人死亡，死亡率較前一年微增 2.5%，由於現有產品無法滿足治療的需求，帶動醫療需求提升，醫療支出成長，所以癌症用藥研發備受矚目，也進而推升藥廠研發癌症新藥的動力，台灣腫瘤藥物市場居台灣藥物市場第二大，成長率大幅領先各類用藥；近年來上市的抗癌新藥以標靶藥物居多，主要是因為標靶藥物以反作用機制，鎖定在特定腫瘤細胞為治療標的，成為抗癌藥物市場上最大也是成長最快的類別，在抗腫瘤藥物中，其銷售額市占率達 49.4%，涵蓋將近一半的市場。

全球肝硬化市場在 2010 年達到 15.6 億美元，預估將以年複合成長率約 3.8% 成長，2017 年將達到 20.3 億美元，其中以亞洲為最主要市場。根據 Business Wire 預估，全球黑色素瘤藥物市場，2008 年為 3.38 億美元，未來將有 14% 的年複合成長率，至 2015 年時可達 8 億美元，其中又以美國為最主要的市場。

近年各國政府開始重視醫療支出成長，紛紛提出免費或治療藥物等措施，也為醫藥相關生技領域創造潛在商機，而政府也將資源投入，鼓勵產學研各界投入價值創造之新藥開發，小分子新藥開發配合政府政策，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。目前研發的 mTOR 抑制劑為標靶抗癌新藥技術，透過經濟部技術處輔導，結合法人單位(如生技中心)、學術界(如台大)及業界(如生達、永信、中化、健喬信元)之研發能量，將於 2014 年完成美國及台灣 IND

申請，待申請通過後也將投入進行臨床試驗，帶動國內藥廠的投入，活絡整個生技產業。未來小分子新藥開發(Raf、Hedgehog)技術也將循此模式，透過政府計畫性的支持，結合產業界、研發機構與學術界之研發能量，在國內自行新藥研發至完成 IND 申請。可加速建立台灣生技製藥產業上中下游整合，以及累積開發新藥方面的技術和經驗，並將帶動整體生技製藥業廠商升級，鼓勵業者順利的承接上游技術，促成產品商業化。

而植物新藥開發藉由已建立的應用技術，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。其中治療肝癌復發、肝硬化藥物將於 2014 年提出 IND 申請，而抗腫瘤轉移藥物也將循此模式進行開發，除展現台灣新藥研發能量外，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）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

政府為增進人民健康及生活品質，已將生技醫藥產業發展列為政策發展重點項目之一，且其首要目標之一乃是優先針對未能滿足醫療需求(Unmet Medical Needs)、具有臨床治療利基(Therapeutic Niches)的適應症進行植物新藥開發。本研究即針對此政策目標配合藥技中心研究能量，以建置技術平台開發植物新藥。

藥技中心在消化道與中樞神經藥物方面具堅強的研發能量，並且依據神經傳導物質會藉由影響腦-腸軸(Brain-Gut Axis)，調節周邊消化道系統與中樞神經系統的最新學理，建置「系統性植物新藥研發平台技術」，並利用此平台針對包括腸激躁症(IBS, Irritable Bowel Syndrome)、鴉片類藥物引起的便秘(OIC, Opioid-Induced Constipation)與注意力不足過動症(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder)等適應症，進行植物新藥開發。這三個適應症的臨床需求與開發利基說明如下：1. IBS 之全球盛行率達 10-20%，為臨床最常見的功能性胃腸病之一，台灣地區的盛行率更高達 22%。雖然不致威脅患者的生命，但足以影響患者的日常生活、工作品質。2. 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，而目前臨床安寧照護多利用標準瀉劑(Standard Laxatives)緩解，治療效果有限。3. ADHD 學齡期孩童的盛行率約 5-10%，成人約 4.1%，估計約 80% 患者未就診，可用藥物少且有副作用疑慮，開發 ADHD 藥物有其必要性。

對植物新藥發展而言，利用植物新藥具有非單一成分、多靶點作用的特點，提供雞尾酒療法之系統性治療概念(Systemic Therapy)，以降低單一成分藥物副作用為導向，利於進行致病原因不明疾病的治療。且該平台導向結合中西醫理論基礎，運用現代醫藥科學研究方法，並參考已成功通過新藥上市的 Veregen[®]與 Fulyzaq[®]的研發模式，進行符合美國 FDA 規格的植物新藥研發，促進整體產業技術提升。

2. 技術發展藍圖

新藥產品是經由各開發階段逐步發展成獲准上市之藥品，每一階段都有其關鍵技術為產品增加價值，包括選題、藥材篩選、製程研究、臨床前研究與經 IND 申請後進入臨床試驗等不同階段的研究發展，技術發展藍圖見圖 2-4-4-3-3。

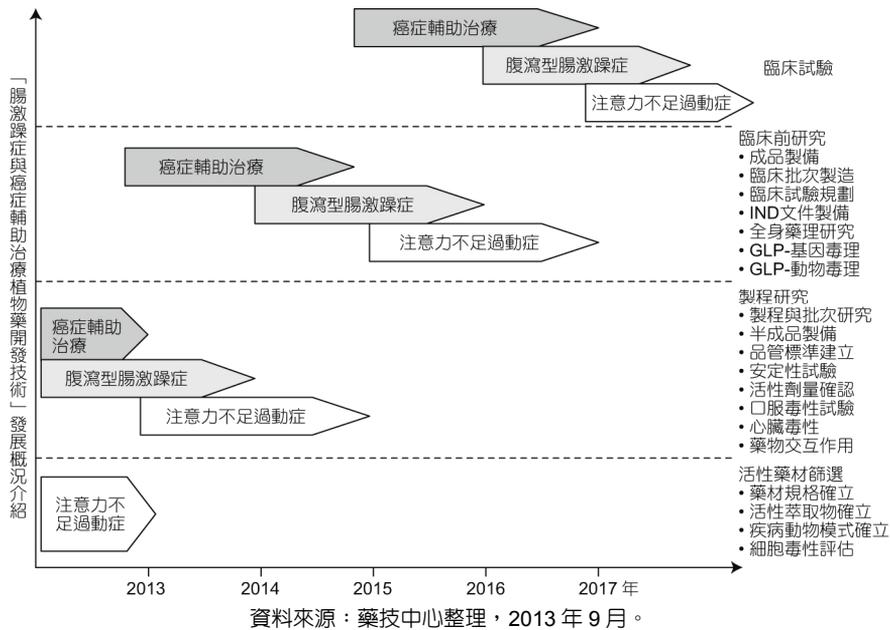


圖 2-4-4-3-3 腸激躁症與癌症輔助治療植物藥開發技術發展藍圖

癌症輔助治療植物藥開發方面，2013 年將以活性分劃物 PDC-2168 為基礎，進行治療 OIC 植物新藥的臨床前研究工作。CMC 的發展技術重點為開發 PDC-2168 產業化製造的製程，以確保實驗室製程能與產業製程接軌。藥理活性篩選技術是利用 Loperamide 引發便秘 (Loperamide-induced Constipation) 的疾病動物模式完成療效驗證，並結合鴉片相關的分子標靶進行作用機轉探討。也搭配基因毒性及動物毒理試驗完成安全性試驗。此外，將進行活性來源與活性化合物研究，落實活性依據的品質管控。亦規劃利用所取得的活性化合物進行藥物動力學 (Pharmacokinetics) 與藥物效力學 (Pharmacodynamics) 研究，釐清劑量-活性關係與吸收、分布、代謝、排除 (ADME, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion)，以增加下階段臨床前藥理、臨床前毒理、臨床試驗等實驗設計的完整性。

腸激躁症治療用藥物開發方面，以活性分劃物 PDC-2363 為基礎，進行腹瀉型腸激躁症 (IBS-d, Irritable Bowel Syndrome-diarrhea) 植物新藥的先導研究最適化 (Lead Optimization) 技術開發。目前 IBS 致病原因尚不清楚，研究指出可能與中樞神經、臟器感受性、腸道蠕動有關，無法以單一模式進行藥物篩選，藥技中心呼應 IBS 臨床主要表徵 (臟器過度敏感及排便異常)，成功建置神經腸胃學與蠕動平台 (Neurogastroenterology and Motility Platform)，使能有效進行藥理活性驗證。並且運用「系統性植物新藥研發平台技術」完成藥材管控、品管分析、產業化製程開發、PDC-2363 活性成分鑑定與規劃，以此作為品管依據及先導藥物初期研究，大幅提高取得植物 NDA 的成功機會。

注意力不足過動症植物藥開發方面，則利用大鼠腦部微透析 (Microdialysis) 實驗進行開發藥材篩選，以藥效為主導開發不同的製程，初步確認 PDC-2396 的療效性。藥材管控上已完成藥材基原鑑定並建立使用藥材的規格。製程上也完成多批次製備，確立製程一致性；PDC-2396 經動物實驗顯示能有效提升大鼠腦內神經傳導物質表現量，並改善動物過動行為。

表現。此外，藥物安全性研究的實驗結果顯示，PDC-2396 無明顯細胞毒殺作用。後續將進行先導藥物初期研究，取得具有 ADHD 開發潛力的先導藥物。

3. 產業效益

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 (Lotronex[®]，台灣未上市)，曾因缺血性結腸炎(Ischemic Colitis)導致致死案例的嚴重副作用被強制下市，但又因無其他藥物可供臨床治療選擇而被核准有條件上市，且該藥物病患性別族群受限(限用於女性病患)，台灣未上市，是強烈的未能滿足醫療需求。根據 2011 年 Global Data 的報告指出，預測 IBS 將以年平均成長率 11.7% 成長，2018 年將達市值 16 億美元。而 Prometheus 財報指出，全球目前市面上 IBS-d 用藥 Alosetron (Lotronex[®]) 2011 年市值 3,480 萬美元，在 Newport Global 的資料顯示 2012 年更高達 4,980 萬美元，市值逐年以 40% 的速度增長。根據 Astellas 財報顯示，IBS-d 另一個用藥 Ramosetron (Irribow[®]，台灣未上市) 2010 年市值 2,046 萬美元，2011 年高達 2,558 萬美元，市值也是逐年以 25% 的速度增長。美國 FDA 更於 2012 年 5 月公布「腸激躁症治療藥物的臨床評估指導」(Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome-Clinical Evaluation of Products for Treatment)，再度強調腸激躁症治療用藥開發的重要性與急迫性。本技術研發的 IBS-d 植物藥，其藥物作用機轉新穎，無嚴重副作用，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 22% 的腸激躁症族群比例估算，顯見腸激躁症治療藥物在台灣或國際都極具高度開發價值。

根據衛生福利部公布 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 (Relistor[®]，台灣未上市) 藥品可用來治療癌症或愛滋病病患 OIC 的症狀，2011 年 Progenics/Salix 公司嘗試向美國 FDA 申請擴展 Methylnaltrexone (Relistor[®]) 非癌症慢性病患者族群上。此外，由於 Methylnaltrexone 必需注射使用，2010 年 Progenics 公司推動口服劑型的 Methylnaltrexone (Relistor[®]) 治療 OIC 臨床試驗。其它公司如 AstraZeneca 於 2009 年技轉 Nektar 公司研發的口服 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。2013 年美國 FDA 核准 Lubiprostone (Amitiza[®]，台灣未上市) 為一口服的氯離子通道開放劑，利用增加腸道水分泌來治療非癌症患者鴉片類引起的便秘，顯示國際級大藥廠積極投入此一迫切需求新藥之市場，依 Salix 公司估計單就美國市場，口服治療 OIC 藥物的潛力市場達 10 億美元。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 除了可進行研發成果包裝與推廣，並徵求廠商參共同進行臨床前藥理、毒理研究與 IND 申請，也可進行活性來源與機轉釐清，有助於其他治療 OIC 口服新藥的研發。

ADHD 臨床治療藥物在 2011 年市場值約 40 億美元，較 2010 年成長約 17%，常用的中樞神經興奮劑如 Methylphenidate，目前於臨床上有短效型-利他能(Ritalin[®])與長效型-專思達(Concerta[®])可以選擇，常見的副作用為食慾不振、體重減輕、胃痛、頭痛、失眠、生長抑制等，且在台灣為管制藥物，另一類非中樞神經興奮劑如思銳(Strattera[®])，則較無藥物濫用的風險，但有血壓升高、心跳加快等副作用，美國 FDA 特別要求須在仿單上加註使用該藥物可能會增加自殺傾向的警語。因此，發展副作用較低、安全性高且療效佳的 ADHD 治療藥物是相當重要的藥物開發課題。

ADHD 病人以孩童為主，若有好的治療用藥，可大幅降低家庭管教衝突及在校學習力低落的情形，一般 ADHD 患者在青春期之後，過動症狀會有改善，但不專心跟衝動的症狀可能會帶來對人際關係的影響，或是社會不適應的問題。使用藥物治療除了能控制 ADHD 症狀，也可以減少孩童長大之後的相關併發症或是人格行為異常的機率。

藥技中心所建立的「系統性植物新藥研發平台技術」，包括藥材源頭管理、製程分析品管、產業化製程開發、神經腸胃學與蠕動平台、神經傳遞物質平台(Neurotransmitter Platform)、藥物安全性測試、活性成分分離純化與活性成分導向製程開發等技術。由潛力藥材開始，進行組織鏡檢與高效能液相層析儀(HPLC, High Performance Liquid Chromatography)化學指紋圖譜分析方法開發，完整建立其藥材的化學品管資料，接著利用藥理、毒理活性平台為背景，開發活性分劃物由實驗室階段、試量產階段至量產階段，建立每個階段半成品完整的品質管制資料，讓產品未來可達到 GMP 規範、藥品優良製造確效作業基準(cGMP, Current Good Manufacturing Practice)甚至是國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S)之藥品優良製造指引(PIC/S GMP)的水平。亦利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)新穎分析及結構鑑定技術，建立臨床前活性分劃物較為完整的化學成分資料。未來藥技中心會以穩定性高及業界能有效利用的製程、具有生物體活性及智財保護性的新植物藥產品，取代療效不彰及副作用大的現有藥物。此技術的建立也可提供產學界在相關疾病領域探討上的多樣性選擇，有助於連結產學研各界的合作，進行新藥臨床前研究，期許台灣能自主開發創新性傳統中藥(iTCM, innovative Traditional Chinese Medicine)，擦亮台灣製造(MIT, Made in Taiwan)招牌，完成中藥傳統產業加值及特色化。