

強生物技術產業推動方案」要項，結合跨部會的力量，並利用農業生物技術國家型科技計畫三期共 10 年累積的能量，推動農業生技產業化。

依據 96 年 11 月 26 日「農業生技國家型計畫指導小組」會議結論及推動方案第 4 條、實施要點（四）規定，將「農業生物技術產業化發展方案」列為「推動方案」之子方案，納入「行政院生物技術產業指導小組」架構下督導，以承接「農業生物技術國家型科技計畫」之成果及能量。（農業生物技術國家型科技計畫研發成果摘要搜尋：<http://nstpab.sinica.edu.tw/result.php>）

第三節 生技製藥國家型科技計畫

一、計畫概況

隨著全球人口的高齡化，生技製藥產業已是各國政府積極推動之希望產業，因此生技製藥國家型科技計畫（網址：<http://www.mc.ntu.edu.tw/~npbp>）因應政府的政策方向和保障國人的健康需求，推動發展此技術密集、高附加價值、知識導向以及法規密集之產業。本計畫於 96 年 1 月邁入第 3 期，計畫延續第 2 期之合作模式，並以癌症、糖尿病、心血管及神經藥物為研究主軸，致力於專利藥物之研發，並整合國內上（國科會）、中（經濟部）、下（衛生署）游之藥物研發資源及研究人才，期望促使上游研發成果落實產業界。

因此，本計畫規劃架構包括新藥探索、臨床前試驗及臨床試驗各項研發，而配合藥物之開發價值鏈，本計畫與相關部會主要之合作分工情形分述如下：

- （一）國科會：國科會主要負責上游階段之藥物探索，廣徵及主動發掘國內有關中草藥、小分子、生技藥品之研發，目標為研發在四大疾病領域具有專利之新藥，進而提升國內生技製藥領域之能量。另充分利用國內已有之研究資源，結合各大學藥效篩選平台協助進行藥效評估。而為達到研究成果能落實產業界的目的，計畫辦公室亦舉辦招商說明活動，期望業界能早期參與藥物研發的產學合作。
- （二）經濟部：藉由經濟部技術處補助之法人研發單位自行開發、技術引進或承接上中游具產業價值之技術，以加強中游研發功能與建立基礎環境建構。配合第三期生技製藥國家型計畫的四大疾病的研發主題，經濟部聚焦於癌症、糖尿病及經用藥的新藥研發為目標，其中包括具有專利之中草藥新藥及小分子新藥（New Chemical Entity, NCE），並以進入臨床試驗為目標，期加速落實研發成果至產業界。
- （三）衛生署：主要分為兩部分：1. 國家衛生研究院藥物開發研究計畫：此計畫由國衛院生物技術藥物研究組執行，配合第三期生技製藥國家型計畫四大疾病的主題，進行具新穎性及專利性之新藥研發。此外，配合國家型專題研究計畫的需求，持續協助提供抗癌與抗糖尿病化合物活性篩選服務，以協助國內之藥物開發；2. 臨床試

驗與轉譯醫學計畫：研發多年的藥物能否成功上市，通過各階段臨床試驗是重要的一環，為配合生技製藥國家型計畫之總目標，使得上中游研發成果可於人體得以驗證，因此本計畫補助中藥、西藥之新藥 床試驗相關研究，以及具有開發潛力之轉譯醫學研究。在上游成果尚未進展至臨床階段前，本計畫亦主動選擇較創新之藥物，在具規模之醫學中心進行合乎優良臨床試驗規範（Good Clinical Practice, GCP）之臨床試驗，以加速國內新藥產出。

總之，生技製藥國家型科技計畫第三期以疾病目標導向，即著重於癌症、糖尿病、心血管、神經系統之藥物研發，使二、三期計畫能夠接軌，並期望繼續整合

各部會署之人力與經費資源，以虛擬團隊之模式，推動藥物探索、臨床前試驗、臨床試驗與產業研發，以達成階段性目標，並能有成功之案例推出，開拓我國小而美之生技製藥研發模式，也帶領我國藥物研發邁向新的里程碑。（圖 3-1-3-1 與圖 3-1-3-2）

93 至 97 年度生技製藥國家型科技計畫投入經費與人力如圖 3-1-3-3。

二、重要成果

（一）癌症藥物組

根據世界衛生組織的報告，今年全球罹患癌症的人口預計將達 1,200 萬人，死亡率更將高達 700 萬人，而至 2010 年癌症更將超越心臟病成為全球頭號殺手；預計到 2020 年每年將有 1,000 萬人死於癌症。對於台灣而言，20 年來癌症一直是威脅國

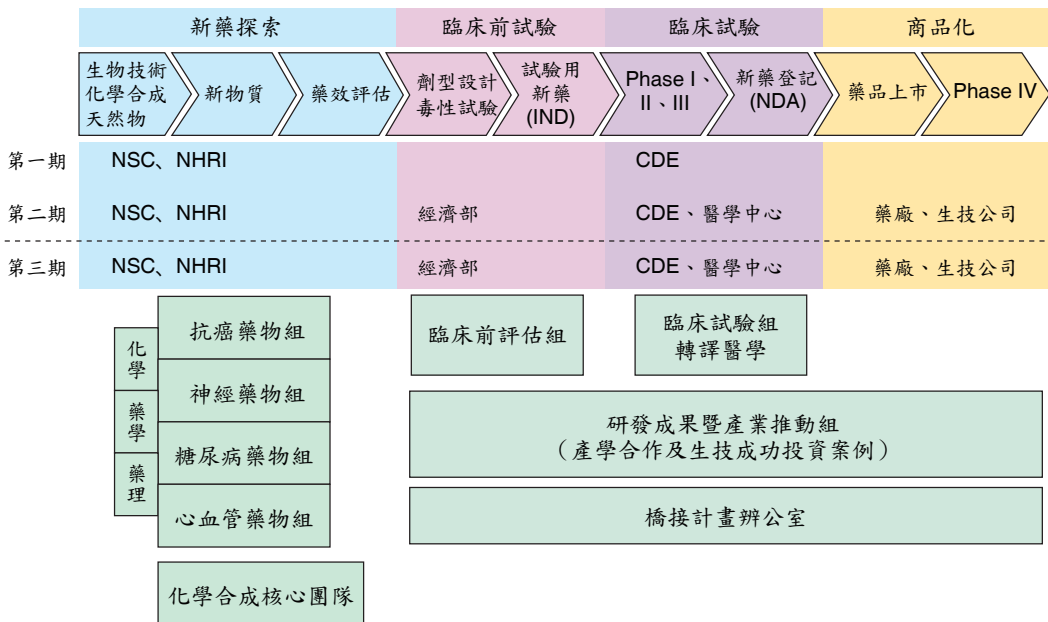


圖 3-1-3-1 生技製藥國家型科技計畫架構圖

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

第三期研發團隊及分工整合模式(2007-2010)

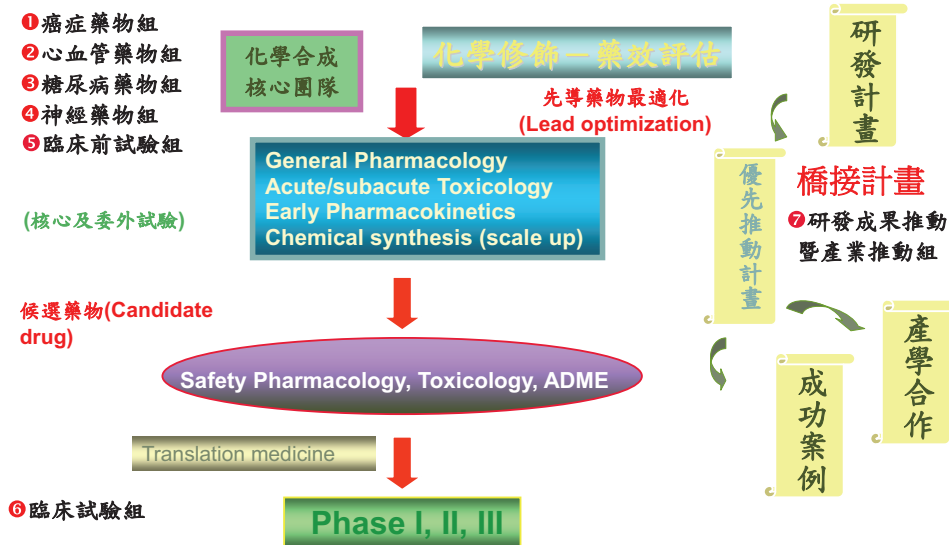


圖 3-1-3-2 生技製藥國家型科技計畫虛擬研發團隊及分工整合模式

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

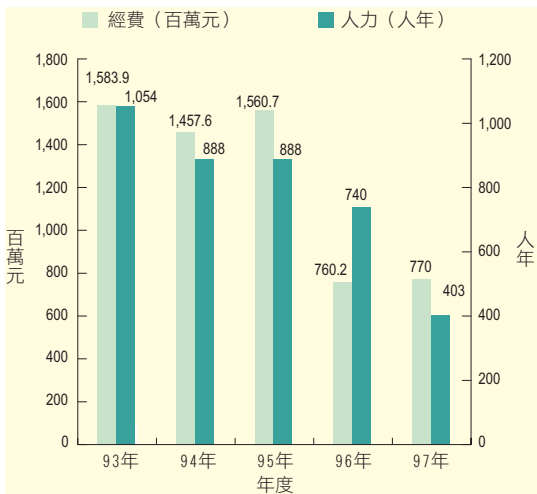


圖 3-1-3-3 生技製藥國家型科技計畫投入經費與人力

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

註：經費為預算數。

人十大死因之首。在抗癌藥物發展方面，現今抗癌藥物主要可分為 cytotoxic therapy、hormonal therapy、targeted therapy 以及 cancer support therapy 等 4 個市場；市場預

計到 2011 年癌症用藥市值將達 605 億美元，因此各大藥廠研究單位看好癌症治療市場，積極投入研發。本計畫之目標為將第 2 期計畫中開發得到的先導化合物進行結構最適化，找出具有良好體內抗癌活性、低毒性、適當藥物動力學性質之候選藥物，並進行各項臨床前試驗。

1. 新穎小分子抗癌藥研究成果

國衛院生物技術與藥物研究組在抗癌藥物的研究找到 2 類「新穎抗癌小分子化合物」。其中 DBPR104 化合物在動物實驗中發現能抑制癌細胞分裂，並造成癌細胞死亡；在子宮頸癌與胃癌的小鼠實驗結果顯示，腫瘤可縮小到原來的 16%。若將 DBPR104 與另一種化療藥「順鉑」合併使用，則具有加乘效果，並可克服一般抗癌藥物化療後所產生的抗藥性。再者，於罹

患血癌小鼠的動物實驗顯示，不用藥之小鼠 7~8 天即死亡，接受「順鉑」化療之實驗組約 12~13 天死亡，而接受 DBPR104 合併「順鉑」使用之實驗組則可存活 23~30 天，其壽命延長 1 倍。另一類 DBPR204 化合物經動物實驗證明，其口服即有抑制多種腫瘤細胞生長之功效，可讓裸鼠皮下之人類大腸直腸癌、鼻咽癌及胃癌腫瘤的生長縮小至原來的 50 % 甚至 30 % 以下；對於血癌小鼠之存活天數也可從 7 天延長至 13~15 天。此 2 種小分子抗癌化合物都可以抑制腫瘤細胞複製時的微管蛋白聚合，也可以抑制腫瘤血管增生作用，兼具毒殺腫瘤細胞與抑制成長雙重效果，並可針對血液與固體腫瘤，抑制癌細胞血管增生讓癌細胞凋亡。其特色還包括可克服一般抗癌藥物化療後所產生的抗藥性，而口服有效的 DBPR204 化合物，亦可增加未來在臨床上使用之方便性。

DBPR104 及 DBPR204 抗癌候選藥物已完成階段性臨床前試驗，申請多國專利，並於 2005 年獲准美國專利。國家衛生研究院生技藥研組與杏輝醫藥集團於 2008 年 8 月簽定「新穎小分子抗癌藥研究成果專屬技術移轉合約」，技轉 DBPR104 及 DBPR204 之研究成果，授權杏輝醫藥集團進行技轉後的新藥臨床研發工作，由杏輝醫藥集團成立「杏國生技有限公司」，積極進行後續新藥發展、製程開發與臨床實驗等，預計投入 3 億元資金，第 1 階段 5,000 萬元。預估技轉後 2 年內向美國食品暨藥物管理局 (FDA) 及中華民國衛生署申請執行人體第 1 期臨床試驗，進行候選藥物的安全性評估與藥物動力研究。

2. RD 蛋白及其衍生物在治療骨癌、骨質疏鬆症及骨關節炎之研究藥物

RD 蛋白是將蛇毒蛋白 rhodostomin 利用基因工程方式，以提高藥物專一性並去除天然毒性的 Integrin $\alpha v \beta 3$ 拮抗藥物，其能大幅降低抗凝血作用，但仍能維持對組合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 的拮抗活性。根據研究結果顯示，RD 蛋白可抑制由卵巢切除所引起的骨質流失，亦可抑制破骨細胞的形成，並有效抑制前列腺癌、乳癌及肺癌在骨骼上的生長，其作用較目前使用的藥物 alendronate 的效果強許多。目前該蛋白經過 humanization 已作成 RD-albumin，不但可以減少抗原性，還可以增加藥物作用時間。若與上市藥物相比，RD 蛋白是唯一同時具備抑制噬骨細胞活性及血管新生作用的潛力藥物，可應用於治療癌症骨轉移、眼部黃斑部病變及骨質疏鬆等疾病，而此部分的藥物市場，全球年銷售額保守估計逾 300 億元。在專利方面，RD 蛋白及其衍生物已於 2007 年 12 月申請台灣、美國與專利合作條約 (Patent Cooperation Treaty, PCT) 專利。2008 年 10 月，台灣大學與成功大學將共同研發成果「長效型抗癌生技蛋白候選藥物組合蛋白拮抗劑 (disintegrin)」授權予美國加州藥廠 Anchen Pharmaceuticals, Inc. 台灣子公司安成國際藥業，共同合作開發抗癌新藥，目標將於 5 年內進入人體臨床試驗。RD 蛋白是由國科會生技製藥國家型科技計畫補助，為國人自行研發之藥物，希望經由跨國授權合作，使台灣生技製藥技術成果立足國際市場，以創造我國蛋白藥物研發重要的里程碑。

(二) 糖尿病藥物組

由於現代人口結構老化，加上飲食生活型態日漸西化，衛生署在 94 到 97 年國民營養健康調查結果顯示，國人成年男性糖尿病明顯增加到 11.7%，大約是民國 82 到 85 年調查結果 3.7% 的 3 倍；甚至由於目前肥胖症兒童比例的提高而使得第二型糖尿病有年輕化趨勢。雖然糖尿病在疾病初期少有症狀，但長期罹患疾病後所引起的併發症相當多；綜觀歷年來國人十大死因之排名，糖尿病不但一直名列其中，前十五大死之原因之中更有 7 項都和糖尿病有直接或間接關聯。不僅如此，據估計到西元 2010 年，全球糖尿病患者將增加到 1.5 億至 2.2 億人，2025 年將增加到 3 億人之多，如此勢必造成龐大醫療資源的花費，以及家庭與社會嚴重的經濟負擔題，因此，糖尿病已成為全球公共衛生當前不容忽視的重大議題。本組計畫目標將藉由跨領域橫向整合國內有限研發資源，利用天然物、中草藥以及化學合成等三方面，同時進行新藥研發，配合藥物動力及代謝核心設施，規劃進行臨床前試驗，以期能加速抗糖尿病新藥研發至進行臨床試驗，早日找到治療糖尿病的新藥。

1. 抗糖尿病 DPP-IV 抑制劑新穎先導化合物

根據統計，國內有超過 100 萬的第二型糖尿病患者，常因胰島素細胞分泌不足，導致無法正常代謝體內糖分，導致血糖逐漸上升而使病情惡化。由於以往傳統藥物作用於胰臟、肝臟及肌肉脂肪組織，易導致低血糖、體重增加等副作用。近年研究發現，小腸中分泌 1 種 DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) 酵素，會破壞使人體增加胰島素分泌的腸泌素，而 DPP-IV

抑制劑就是能抑制此酵素作用，進而使人體胰島素分泌正常。

本研究案是生技製藥國家型計畫經費支持下所開發的本土新藥，由國衛院生技藥研組團隊整合化學、生化、藥物動力以及動物疾病模式等專家共同參與研發，利用化學合成能量，透過合理性結構設計並以自行發展之 *In vitro* 測試篩選，找出適當之先導藥物後，在多個抗糖尿病藥效之 *In vivo* 動物模式與初步 PK 測試共同驗證下，找出了最佳化產物（代號為 DBPR108），其臨床前試驗結果較已上市新藥呈現出較佳的抑制 DPP-IV 活性及高選擇性等特性；同時也是具美國與 PCT 專利保護之新穎性化合物。DBPR108 為 DPP-IV 類抑制劑安全性高且副作用低，且為病人易接受之口服劑型，若開發成功將為此市場上極具競爭力之新興藥物。本案目前由國衛院與健亞生物科技公司合作，將以 DBPR108 通過試驗中新藥 (Investigational New Drug, IND) 申請為目標，並將臨床前研究與初期臨床試驗規劃為生技成功案例投資案例內容，目前已審查通過並開始執行。目前，糖尿病治療用藥由 2000 年銷售額 81 億美元到 2006 年之 200 億美元，為一逐年成長之市場，年平均成長率約 16%。若此藥物開發成功，將創造相當之產值。

(三) 心血管藥物組

心臟病及腦血管疾病分別為台灣地區 97 年度排名第二、第三主要致死疾病，尤其是腦中風引起之病人癱瘓與冠狀動脈栓塞引起之病人猝死心肌損傷和心臟衰竭，然而目前仍無理想的藥物，可在病人急性發作時能有效控制病情之惡化。目前臨床

上雖使用血栓溶解劑疏通急性栓塞區域，但常面臨易於周邊產生不良出血副作用，甚至進一步導致出血性中風及死亡。有鑑於此，各界尚全力開發更理想的心血管新藥。本組計畫主要目標是根據過去幾年由天然物、半合成及合成化合物於心血管系統之研究成果中，挑選符合理想心血管新藥作用特性之化合物為前導藥物，針對其藥理作用、溶解度、安定性及藥物動力學等特性作化學結構修飾，並再進行動物實驗證實其功效，完成臨床前早期毒理試驗，推動完成新藥進入臨床試驗前之各項準備。

1. MA-1 抗血栓藥物研發

MA-1 化合物為菲律賓樟樹莖材中分離所得之新木質酚，具抗氧化作用，且是自由基捕捉劑，對 thromboxane synthase 和 thromboxane A2 receptor 具雙重抑制作用，故能預防缺血時的血小板凝集。此外，MA-1 具鈉離子通道抑制作用，可抑制冠狀動脈阻塞之心律不整，對腦動脈栓塞引起之腦部損傷亦具保護效益，可發展為缺血性腦中風之預防與治療藥物。此疾病之治療目前僅有 t-PA 一種藥物，但該藥必須於中風發生之黃金時間 3 小時內使用較有療效，且有出血之危險，因此 MA-1 具開發成中風保護劑之潛力。研究團隊分析顯示，MA-1 透過抗氧化、捕捉自由基、抗硝化作用、抗發炎和抗細胞凋亡等多重機制，對阻塞型中風發揮保護與治療之效用。MA-1 化合物在藥效測試中，對於局部缺血傷害感受性很高之海馬 (CA-1、CA-3 及齒狀回) 部位，都顯示出不錯的神經細胞保護能力；與未投藥的對照組相比，於

栓塞發生前投藥時，海馬部位的神經細胞死亡比例都下降了 20 至 30 %；而於栓塞發生後投藥，兩小時後海馬部位的神經細胞死亡比例也下降了 30 至 45 %；藥效測試的結果說明了 MA-1 可能同時具有預防與治療缺血性腦中風的能力。研究團隊之另一些測試分析顯示，MA-1 可以透過抗氧化、捕捉自由基、抗硝化作用、抗發炎和抗細胞凋亡等多重機制，對阻塞型中風可以發揮保護與治療之效用。本案目前正進行藥物的合成方法建立與衍生物製備，期能找到更具潛力之藥物結構。

2. NTU-C 糖尿病心血管併發症藥物研發

NTU-C 為化學合成之阿魏酸 (ferulic acid) 衍生物，具有降血糖效果。研究團隊先前實驗結果證明，如同注射胰島素之效果，在第 1 型糖尿病鼠長期腹腔投予 NTU-C 能改善心臟之冠狀動脈血流。另 NTU-C 除可發展為心血管保護用藥外，其臨床開發價值更可延伸至抗糖尿病、或糖尿病心血管併發症之預防及治療。在以 NTU-C (1mg/kg/d, QD) 口服治療 STZ 誘導之第 1 型糖尿病鼠 4 週後，冠狀動脈結紮 / 再灌流處理造成心肌壞死的情形與心臟功能皆獲改善；NTU-C 在 C2C12 小鼠骨骼肌纖維母細胞中，可以劑量及時間相關的形式增強對葡萄糖的吸收作用，亦可改善 IL-6 所抑制之胰島素調控之葡萄糖吸收作用，此作用顯示 NTU-C 可能與 AMPK (5' AMP-activated protein kinase) 之活化有關。目前已證實在飲食誘導之第 2 型糖尿病小鼠模式中，長期口服 NTU-C 可有效降低血糖、減少體重增加、改善葡萄糖利用率等效用，亦可改善其離體灌流心臟之跳動速

率，並減緩冠狀動脈流速減少之情形；綜上所述，NTU-C可作為糖尿病治療藥物，同時亦對其心血管併發症具有改善效果。未來將預備進行量產以供毒理與藥動實驗，並準備申請專利。

（四）神經藥物組

隨著醫療科技不斷的進步，全球人口的平均壽命延長，而在高齡化社會下，退化性精神疾病增加；中樞神經疾病憂鬱症、阿茲海默症、帕金森氏症、精神病、癲癇及偏頭痛等文明病隨者社會的進步罹患率越來越高，對於藥物的需求也越來越多。許多中樞神經退化疾病截至目前仍無有效的藥物可供治療，例如：腦中風、舞蹈症、阿茲海默症及帕金森氏症等，因此發展有效的治療神經退化疾病相關藥物為當務之急。除此之外，由於金融海嘯的影響，造成人類生活負荷過大、情緒無法紓解，使得許多人罹患憂慮症，所以精神疾病無疑是21世紀的流行疾病之一。因此研發有效中樞神經保護劑及精神疾病藥物，是全球各大藥廠目前的研發重心之一。本組計畫主要將第二期計畫中開發得到的先導化合物進行後續之開發，並期望納入更多相關計畫，以期開發出神經藥物相關之專利藥。

1. 漢丁頓舞蹈症藥物之研發

漢丁頓舞蹈症（Huntington disease）是一種神經退化性疾病，主要症狀是舞蹈症、失智與精神病。致病原因是Huntingtin（Htt）基因第一表現子上出現重覆且延長的CAG核酸序列。所延長之CAG核酸序列轉譯成重覆之glutamine，集結成Htt塊形，進一步對某些特定神經細胞（譬如腦

內嗎啡紋狀體）造成病變。研究團隊由先前研究成果發現中藥TE的部分純化物可以保護PC12細胞在無血清狀況下可免於凋亡現象，並可以明顯的改善R6/2基因轉殖小鼠平衡失調的情況，也減少動物紋狀體Htt塊集結及動物血中葡萄糖濃度，而使動物存活時間延長。進一步研究發現TE部分純化物中之一個活性成分-T1-11，在ST14A細胞株內可明顯的活化A2A-Receptor；且T1-11並可抑制小鼠腦內4種adenosine transporter（ENT1, ENT2, ENT3, ENT4）中之ENT1，並增加腦中adenosine的含量；而T1-11在改善老鼠運動能力（rotarod performance）、存活時間及體重減輕等疾病指標表現上，在相同投藥量下也都較原TE部分純化物來的優異。綜上所述，T1-11在藥物機制研究與藥效測試結果上，都證實其極有潛力開發成為治療漢丁頓舞蹈症之藥物。而T1-11已完成初步專利申請保護及全合成製程開發，目前正準備進行CMC量產以提供後續臨床前毒理、藥動及藥理等測試的使用，以備未來提出IND申請之所需。

（五）臨床試驗組

計畫辦公室設置臨床試驗組，臨床試驗組分為臨床試驗及轉譯醫學2個部分。在臨床試驗方面，以推動臨床試驗，本組第三期將主動選擇較創新性之藥物包括中草藥、西藥與體外診斷器材，在具規模之醫學中心進行嚴謹之臨床試驗，並針對每件臨床試驗進行監測（monitor）與稽核（audit），以加強符合嚴謹的藥品優良臨床試驗規範（Good Clinical Practice, GCP），確保臨床試驗之品質。

1. 以雙盲含控制組之臨床試驗探討銀杏製劑對退化性關節炎病人的療效—先期測試

醫療的進步和世界各國教育的提升，大大地延長了人類的壽命。伴隨此現象的重要議題則是年紀老化的人口越來越多。於是如何處理老化族群中常見的問題，譬如退化性關節炎（osteoarthritis, OA），近年來已漸漸吸引科學研究的投注。目前退化性關節炎在治療上除消炎止痛藥外，並沒有真正具有療效的藥物。

銀杏近年來被廣泛的用來治療老年癡呆症和促進末梢的血液循環，雖然藥效上仍有些許的爭議，但大體而言，對人體並沒有顯著的副作用。本計畫以銀杏用於治療退化性關節炎，共納入退化性關節炎病患 80 名（診斷以美國風濕病醫學會所訂定之診斷標準），以隨機雙盲方式分成服用銀杏製劑或安慰劑，1 天 3 次共 6 個月療程。結果發現，對於疼痛程度較輕微的退化性關節炎病人，銀杏製劑可能具有療效，在退化性關節炎的治療上多了一些希望。

因此，如銀杏製劑等等藥物，以天然草本提煉，且經歷長久時間使用後，證實其於臨床上使用較無副作用，來做為治療退化性關節炎等慢性疾病的的可能性，應是傳統中藥所能多應用及治療之範圍。如此，才能讓更多病人受惠，同時由於價錢較新一代的藥物便宜，亦可節省許多健保支出。

2. 前庭神經炎的藥物療效評估與比較

前庭神經炎是臨床上第二常見的末梢性前庭障礙疾病，它與一般末梢性前庭障

礙的病患不同之處有 3 點：（1）發病的期間較其他的眩暈症長；（2）發病後，其前庭功能恢復的情況並不樂觀，僅有少數患者可以完全恢復其正常前庭功能；（3）部分的病患會有再復發的眩暈大發作，此種情況可以持續數年之久，所以常讓病患們難以忍受。

針對前庭神經炎的治療，目前使用抗病毒藥物（Valtrex）治療，但健保並不給付此種藥物，沒有例行性的給予。本計畫為一項前瞻性、雙盲、隨機分組、控制性臨床藥物治療研究，將前庭神經炎患者分為實驗組與對照組，共收納 70 位受試者，一半患者服用 Valtrex，口服給予 14 天；另一半病患服用安慰劑。經資料整理與統計之後，二組前庭神經炎患者的藥物治療效果並無統計上的差異。本計畫可以瞭解前庭神經炎之自然病程和其前庭功能演變之自然病程，其結果證實前庭神經炎無法經由抗病毒藥物（Valtrex）的治療獲得特殊利益，因此健保局也不必為此項藥品於前庭神經炎患者給予給付，因此經由實證醫學之檢驗解決醫學上的迷思，也可以有效減少未來健保局於此項藥品之花費。

3. 蒼耳散複方濃縮中藥製劑與西藥於人體內交互作用之研究

目前國內在全民健康保險醫療下及在目前國人的就醫習慣上，民眾常以同時服用中醫及西醫的藥物作為治療疾病方式，同時也因缺乏相關的交互作用資訊，中醫與西醫的疾病診治過程中，用藥安全上常常無法兼顧，因此可能造成許多藥物不良反應或是中西藥物交互作用，造成病人用藥安全的顧慮。

本研究計畫共收納 9 人，研究蒼耳散濃縮中藥製劑與西藥於人體內之交互作用評估，以期進一步評估於體外篩選及動物試驗中具顯著交互作用濃縮製劑於人體發生交互作用的可能性，來探討臨床常使用的濃縮中藥製劑與西藥交互作用資料平台的實用性，進而提供醫藥相關人員臨床實用上對於中西藥交互作用發生風險評估之參考，以期能減少可能因中西交互作用而產生的不良反應或副作用，並適時提供醫療團隊或病人相關資訊來提升醫療品質。

試驗結果顯示，蒼耳散複方濃縮中藥製劑在連續服用臨床常用治療劑量下 7 天後，確實可增加 CYP3A (Cytochrome P450, family 3, subfamily A) 的專一性受質 midazolam 的曲線下面積及最高血中濃度，增加幅度分別為 37 % 及 52 %，但於此連續服用蒼耳散複方濃縮中藥製劑 1 週的情況下，此交互作用的影響不具臨床上的意義。然而，有鑑於國人目前服中藥的情況多數超過 1 個月或更久；甚至服用劑量更高，故此中西藥交互作用的問題於更長期使用下（如：1 個月以上）的影響，則仍待進一步的試驗確認來釐清此疑慮。

（六）轉譯醫學研究計畫

在人類基因解碼前，科學家們普遍認為這將解開所有疾病的謎團，並且是所有醫藥研發困境的根本解答。然而，在解碼後的後基因體時代，相信基因解碼僅是生物醫學研究另一個階段開端，其所帶來的大量資訊，迫使生技醫藥界必須發展出適當的方式加以分析，才能得到有意義的答案。當前的趨勢係利用電腦輔助、資料庫的建置管理及運算解析能力等處理生物資

訊，運用於藥物開發。然而生技醫藥有別於其他產業，乃在於其產品、技術將直接作用於人體，因此必須經過反覆驗證，不容許有絲毫差錯。如何將上述結果由基礎研究（基因體、蛋白質體學等）有效導入臨床研究（病患、檢體、檢驗等）等相關領域，以實證為基礎，進行轉譯比對，進而探索致病機轉與治療對策，即是轉譯醫學的研究範疇。在轉譯醫學方面，主要是因為衛生署為帶動生技製藥在床層面之研究特別規劃「生醫科技島計畫」，因此自 95 年度起，生技製藥辦公室配合其新增轉譯醫學業務，以與臨床試驗計畫互相轉介。以期為帶動新藥研發各階段銜接與整合之先期推廣，並提升國人對轉譯醫學研究之重視與投入之效益，進而誘發民間企業、學術機構與醫學中心間之互利合作，擴大研發綜效，進而突破目前生物科技發展之瓶頸。

1. 新型熱對流聚合酶連鎖反應 (CPCR) 機台之開發：應用於 B 及 C 型肝炎病毒之偵測

本計畫針對現有聚合酶連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 儀器熱傳導加熱方式，改為創新之熱對流 (heat convection) 新 PCR 系統，開發出「新型單一溫控熱對流聚合酶連鎖反應機台」，並以 B 型及 C 型肝炎病毒檢驗證該機台可行性，所開發的熱對流聚合酶連鎖反應 (Convective Polymerase Chain Reaction, CPCR) 機台之創新處在於僅需使用單一加熱器使 CPCR 在 30 分鐘內成功進行 DNA (Deoxyribonucleic Acid) 增生，比傳統 PCR 減少二分之一以上的時間，而且此開發可

用於該 PCR 的 HBV (Hepatitis B virus) 與 HCV (Hepatitis C virus) 試劑，希能用於臨床醫學檢測。(圖 3-1-3-4)



圖 3-1-3-4 本計畫自行開發之單一熱源熱對流 PCR 機台

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

在 48 孔增生下，有 60% 增生成功 (圖 3-1-3-5)，其中有超過一半增生效與傳統 PCR 機台增生相當，但仍有 40% 無

法成功在機台上 PCR 增生成功。為了探討 PCR 良 是否與加熱區域有關，將其 5 種增生結果與其加熱位置之相關圖繪出 (圖 3-1-3-6)，發現 PCR 增生成功區域分布在加熱平面的周圍，而結果為 smear 的孔數集中在加熱區域中心，故判別 PCR 成功 可能與加熱平面有關，接下來將朝此方向去探討以增加 PCR 增生成功。

本計畫之執行成果能大幅降低核酸檢測之硬體成本與等待結果之時間，有助於對一般民眾更容易接受核酸擴增技術以及負擔其費用。目前本系統已研發成功，明年開始測試臨床檢體之可實施性，若成效良好，將技術移轉給廠商，開發為醫用之檢驗平台，希望能應用於病原體之快速核酸檢驗，協助治療方針及策略的擬定。

2. 子宮頸癌生物標記之轉譯研究

癌症篩檢，是未來生物科技中具有臨床應用價值的重要領域。子宮頸癌的篩檢自 1950 年代開始使用子宮頸抹片檢查。但

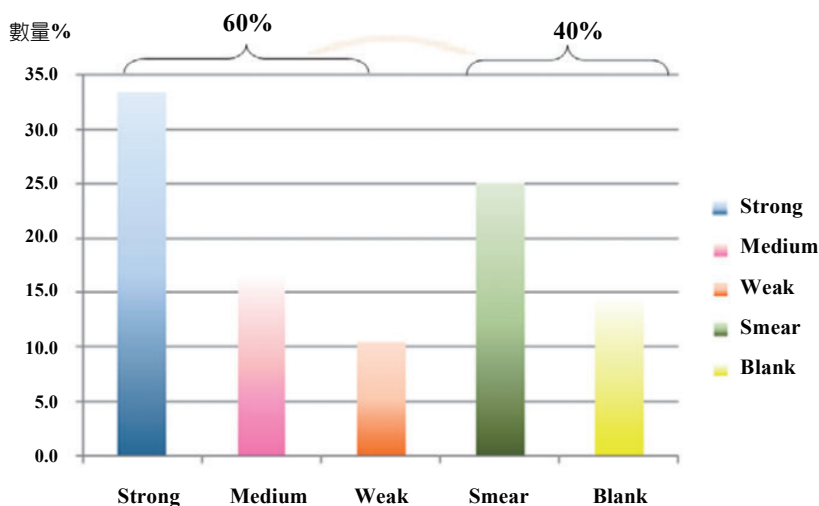


圖 3-1-3-5 自製機台 48 孔增生結果統計圖

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。



圖 3-1-3-6 自製機台 48 孔增生結果與加熱位置之相關示意圖

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

是，抹片的偽陰性過高，而且全國性篩檢計畫所需人力物力需求與品質的控管，非常耗費人力與資源，再加上許多國家的婦女因為文化上的原因，不願看婦產科醫師，以致於在子宮頸癌的篩檢上，待解決的空間仍然很大。近年來，子宮頸癌的元兇 - 人類乳突病毒 (Human Papillomavirus, HPV) - 被發現與確認，加上檢測技術的進步，現在已有利用 HPV 做為第一線子宮頸癌篩檢的生物標記。但是，HPV 是 1 種常見的病毒，在子宮頸正常的婦女中，也有 10~25% 不等的機會，可以檢測出 HPV，越年輕的女性，檢測出病毒的機會越高。因此，雖然 HPV 的檢測提升了敏感度，但是，偽陽性所產生的恐慌與過度的就醫行為，卻衍生了其他的問題。因此，尋找更好的替代生物標記，來取代或是輔助抹片或病毒的檢測，是子宮頸癌分子生物標記的發展趨勢。

近幾年來的研究發現，癌症的生成過程中，在抑癌基因的啟動序列，常常會有甲基化 (hypermethylation) 的現象，讓基因無法表現，形同阻擋癌症發生的基因永

遠的沈默，這樣沈默的 DNA，會累積在癌細胞或癌前病變的細胞中，藉由分析這些沈默的基因，就有機會用來檢測癌症。這樣的觀念，在過去十幾年來，已經獲得證實，全世界有很多的研究團隊都積極尋找可以作為篩檢或診斷工具的甲基化 DNA。本研究團隊，自 2005 起，首度嘗試利用甲基化 DNA 的生物晶片，比對子宮頸癌與正常子宮頸上皮上萬個基因的甲基化，成功的挖掘出與子宮頸癌生成有關的 6 個基因，其中有 4 個基因，從來沒有報告與任何癌症有關係，已知這些基因參與胚胎發育，這些基因用於癌症的篩檢，已申請台灣、中國、美國與馬來西亞的專利中。針對這些基因的臨床應用價值進行分析證實，檢測這些甲基化 DNA，就能精準診斷高達 99% 的子宮頸癌零期以上的病變。同時，方便女性病患檢測，也改良設計了 1 款陰道檢體自我採檢器，並已獲台灣專利，亦申請多國專利中。利用病人自我採檢陰道檢體的檢驗結果與醫師採檢的子宮頸檢體的檢驗結果，證實自我採檢與醫師採檢可達相同之準確性。

此外，這些甲基化 DNA 不只有在子宮頸癌具有篩檢的潛力，也具有作為多種癌症如卵巢癌、肝癌與大腸癌的篩檢標記的潛力。

(七) 生技製藥類國家型科技計畫研發成果產業化橋接計畫

生技製藥類國家型科技計畫研發成果產業化橋接計畫 (以下簡稱「橋接計畫」) 於 95 年底成立，經費來源為行政院科技發展基金，主要任務為智慧財產權之管理及推廣，透過技術授權及合作研發等方式，

以生技製藥類國家型計畫為案源主軸（包括生技製藥國家型計畫、基因體醫學國家型計畫、農業生技國家型計畫之中草藥新藥研發應用），96 年度起則擴大案源盤點，將北部三大醫學中心（台大醫院暨台大醫學院、台北醫學院附設醫院與萬芳醫院暨台北醫學大學、三軍總醫院暨國防醫學院）及中南部三大醫學中心（中國醫藥大學及附設醫院、成功大學醫學院及附設醫院，與高雄醫學大學及附設醫院）之研發成果納入服務範圍，主要著墨於藥物及治療技術開發、診斷及檢驗技術、研發平台等，目標在於落實學界成果產業化，扶植國內上游研發成果到產業界或轉介法人承接，期能促使學研界研發成果經產業有效運用，與業界互利共贏，加速提升我國產業技術能力、增進商業效益，進一步提升國人生活品質，強化國家競爭力。此外亦陸續協助醫藥品查驗中心與疾病管理局所支持或執行之計畫進行專利及市場分析。

「橋接計畫」計有三大分項：研發成果技術評估、專利及市場分析、技術商業化等；業務範疇涵蓋評估，分析，諮詢專利布局及撰寫，協助專利申請及答辯，諮詢商業化策略，規劃商務模式，合約草擬、諮詢、審閱、協商，推廣研發成果，無形資產鑑價，公司設置與輔導，開發國際合作契機及合作後管理等。

1. 執行重點及策略

生技產業新技術幾乎都緣起於大學等研究機構，而我國學研單位已有相當多高新技術成果產生，然就產業承接開發角度而言，仍屬風險較高選項。因此就強化產業價值鏈觀點而言，必須透過技術加值，

除配合「生技製藥類國家型科技計畫」協助技術個案補足其藥物開發價值鏈缺口（臨床前研究）外，並協助技術個案找出專利保護與市場方向，方能利於下游業者利用政府補助機制，對這些技術成果進行早期參與運用。本計畫所進行之專利與市場分析和技術商業化部分，正是基於上述補足價值鏈缺口考量所產生之執行策略。因此，本計畫所希望的便是完成國內整個產業價值鏈之補強，以達到上中下游合作促進新藥／技術開發上市的產業目標。其價值創造的階段性目標如下：

- (1) 篩選出具商業發展潛力之產品技術：此部分將可配合國家型計畫的成果說明會篩選出具商業發展潛力之產品，97 年起將主動至各醫藥相關大學技轉中心訪談、報告，尋找具有商業潛力之上游前瞻技術或產品。
- (2) 產業價值鏈之建構與串連及缺口辨識：藉由本計畫具有醫藥技術開發價值鏈中技術資訊分析、組合加值，智財產出規劃、商務及法務談判之能力，將可協助國家型計畫於計畫形成或執行時價值鏈之建構與串連及缺口辨識，如：串連醫政單位及產業，連結中下游價值鏈，另者，經由生技中心相關計畫，策進跨領域的國際合作，進行國際合作夥伴之組合。
- (3) 協助具商業潛力產品商業化及新創公司之成立：經由生技中心之運作，本計畫可協助商務合作，資金募集、及商務談判等相關事宜。97 年起，配合政府的多項與生技和新藥等多項利多政策，將努力促成國內藥廠

合組新藥開發公司、申請產學合作或成功案例，承接上游研發成果進行開發。

在專利申請策略上，本計畫主要利用美國暫時專利（provisional patent）及專利合作條約（Patent Cooperation Treaty, PCT）專利申請，使具發展價值之研究成果儘速取得其申請日及達到初步專利佈局之需要，以利後續商務之推動。

而在商務推動方面，本計畫引進企業作法，針對每一研究成果設有專案經理人（project manager）依案件之進展程度不同，進行個案主動訪視、追蹤發展進度、諮商專利及法務事宜、規劃商業化策略、媒合、協同進行商務活動與協商等，專案專責以落實研發成果商業化。

2. 執行成果

本計畫自 95 年 12 月至 97 年 12 月，在案源服務方面，已完成 30 篇案源之專利初步分析報告、16 篇案源之專利分析 / 檢索報告、33 篇案源之技術及市場初步分析報告、10 篇案源之技術及市場分析報告、3 篇案源之技術發展分析報告、協助申請 11 件美國 provisional 專利或 PCT 專利及 9 件專利諮詢服務。而在研發成果商業化方面，重大成果包括達成 5 件技術授權案（包括前述的「新穎小分子抗癌藥研究成果」技轉杏輝、「長效型抗癌生技蛋白候選藥物 $\alpha v \beta 3$ 組合蛋白拮抗劑（disintegrin）」技轉安成國際藥業），先期技轉金（upfront payment）共計有 1,250 萬元；協助 2 件生技成功案例申請（包括前述「抗糖尿病 DPP-IV 抑制劑新穎先導化合物」）、以及達成 5 件產學合作完成簽約申請等。

三、潛在影響與展望

2006 年台灣十大死因，惡性腫瘤、腦血管疾病、心血管疾病、糖尿病等，高居前四位，佔所有死亡百分比的一半以上。因近來醫療水準的進步，促使平均壽命延長，而使我國邁入高齡化社會，台灣老年人口（65 歲以上）比率近 10 年逐年攀升，在 2007 年更已經從原來的 7% 攀升到 10.21%，在亞洲主要國家中排名第 3，僅次於日本及香港。因此，慢性病（糖尿病、心血管疾病）及老化相關病症的醫療照護顯得迫切重要，快速、有效、新穎的藥物需求，已然形成新一波的研發風潮。因此，生技製藥國家型科技計畫整合台灣有限之藥物研發資源，針對威脅國人之重大疾病：癌症、糖尿病、心血管疾病及神經性疾病進行新藥開發，將所研發之候選藥物推展至臨床前及臨床試驗階段，在研發過程中，不但可以訓練碩博士研發人才，提供研究助理與博士後研究的就業機會，增進我國研發環境基磐建設，而且可以提高我國研究成就的能見度。

根據《Nature Biotechnology》報導，由於人類基因解碼後，生技藥物之市場成長預期將高達每年 24% 以上，是未來成長最快速產業之一。IMS Health 針對藥品市場所做的統計資料中亦顯示，2006 年全球專利藥品總銷售額達 6,430 億美元，較 2005 年（6,020 億美元）增加 7%。而 2006 年全球銷售前五名之處方藥分別為 Lipitor（降膽固醇藥物）、Seretide/Advair（治療氣喘）、Plavix/Iscover（抗動脈硬化藥物）、Nexium（治胃潰瘍藥物）、Norvasc（降高血壓藥物）。而依治療疾病領域分類來

看，銷售前三名分別為精神疾病用藥、心血管用藥與癌症用藥，各有 312.24、294.63 以及 289.52 億美元之銷售額。所以，本計畫亦規劃各項新藥研發計畫，兼具全球競爭性及本土性，邀集跨領域之優秀專家，協力進行藥物研發，以期產出具有創新性、前瞻性與本土性的生物科技產品，提升我國生技產業之進而分食此塊大餅。

而為能發掘並有效評估國內學界上游之研發成果，加速我國新藥之研發，生技製藥國家型科技計畫辦公室特別設立「臨床前試驗評估組」，並組成「先導藥物評估委員會」及「四大疾病藥物研發技術諮議委員會」負責審核、評估國內學界上游之研發成果，透過此機制有效評估藥物之研發價值，作為後續研發或進行最適化之參考。除成立委員會外，並委託國內外擁有該項研究且具信譽之專業機構進行一系列之一般藥理篩選試驗（pharmacological profiling tests）、毒理實驗（toxicological tests）及藥物動力學（pharmacokinetics），以協助執行臨床前委外試驗。另為全面解決微量級化合物結構問題，第三期新增核心設施計畫，並建構活性化合物資料庫及建立特殊疾病動物模式，俾利協助解決藥物開發過程中之瓶頸，以期加速藥物研發時程。

本計畫亦配合「生技類國家型科技計畫研發成果暨產業化橋接計畫」，針對上游研發成果，協助規劃專利布局與給予相關計畫智財諮詢，並協助研究計畫形成或執行時價值鏈之建構與串連及缺口辨識，期望可協助增加研發成果之產出，進而提高研發產品之價值。此外，舉辦廠商說明會並主動將上游研發成果引介給廠商，促

進廠商投資截至目前已促成多件技術授權及產學合作案件，因此間接活絡了我國相關之生技產業。

針對鄰近國家如新加坡、香港、大陸爭相建立臨床試驗中心，本國家型計畫設置臨床試驗組，以推動臨床試驗與轉譯醫學。在臨床試驗方面經由監測與稽核制度之實施，增進臨床醫師及研究人員對優良臨床試驗規範（Good Clinical Practice, GCP）之了解，達到人員訓練的目的，並能及早發現各臨床試驗執行中產生之問題，進而協助我國建立完善之臨床試驗機制，加強整體臨床試驗之品質，除了保障國人的權益及健康外，更加提升我國之競爭力。在轉譯醫學方面，則積極鼓勵相關基礎與臨床研究人員參與新藥與新療法之研究，以突破目前醫藥開發的瓶頸，並期望所執行之研究成果能早日落實至人類之臨床治療。

總之，若新藥研發成功，未來將對於民眾疾病治療提供更多、更好或更新的選擇，期能解除患者的病痛，改善病人及其家屬的生活品質，降低健保負擔，節省社會成本，造福人類。另外，藉由各項資源之整合，產官學研之合作，藥物研發環境之建構，期望能為台灣創造一個生技產業研發之成功模式。

第四節 數位典藏與數位學習國家型科技計畫

一、計畫概況

數位典藏與數位學習國家型科技計畫（Taiwan E-Learning and Digital Archives Program, TELDAP，以下稱本計畫）的前身