

資 73.6 億元。其中期刊論文，來自包括中央研究院(2008)、清華大學(2008-2009)、成功大學(2009)以及中山大學(2009)等研究單位的研究團隊，即多達 7 篇的學術卓越研究論文被刊載於 SCI 高影響係數 (Impact Factor, IF) 的國際期刊封面。在推動國際合作方面，也積極參與國際標準組織 ISO-TC 229 會議，參與相關標準訂訂活動，98 年度亦完成以亞洲奈米論壇 (ANF) 代表成為國際電工協會 IEC-TC113 第三工作小組的聯盟會員 (D-liaison member)。此外，計畫辦公室也積極與國外相關機構輪流辦理各型國際會議，如台灣-美國空軍奈米科技研討會、海峽兩岸三地科學與技術研討會、首屆「International Winter School: Beyond Moore's Law」、亞洲奈米論壇高峰會 (ANFoS) 以及首屆亞洲奈米科技營 (ANC09)。98 年規劃參展日本「Nano Tech 2009」國際奈米展更獲頒「Nano Tech Award 2009」10 個獎項中的「特別賞 (Special Award)」，為獲獎的唯一外國單位，充份展現台灣在推動奈米科技發展上所累積的能量與發展潛力。未來十年內，奈米將會是我國經濟成長最重要技術動力來源。同時在我國奈米科技蓬勃發展下，我們的生活環境與品質將因奈米科技而更便利，達到奈米科技生活化應用的遠景。預期因奈米國家型計畫的執行，國內在奈米電子、奈米光電、儲存技術、機械產業、檢測服務業、奈米構裝、傳統產業、纖維產業、顯示器、能源產業、生醫產業等相關產業，由於廠商先期參與計畫、或技術移轉、或政府輔導技術等，至 2012 年將直接衍生出 1,300 億元產值，至 2015 年將達 3,200 億元產值。

## 第四節 生技製藥國家型科技計畫

### 一、計畫概況

政府一向重視生技的發展，最近推動的六大新興產業中就有 3 項與生技有直接相關 (即醫療、生技及精緻農業)。過去，生技產業的發展瓶頸，主要在法規窒礙難行，近來已有相當突破。行政及立法部門近年來陸續通過「生技新藥產業發展條例」、「生技新藥相關政府研究機構及研究人員認定原則」及「台灣生技起飛鑽石行動方案」，對強化產業研發能量與資金的投入、技術移轉與產學合作、建構與國際銜接的醫藥法規等個環節，皆有鼓舞作用。此外，成立生技創投基金、推動整合型育成機制，以及設立食品藥物管理局等重要制度面進展，亦發揮關鍵作用，有利於生技產業的生根，並帶動周邊產業的發展。

為了配合政府整體的規劃，生技製藥國家型科技計畫所設定之總目標，即在整合國內各部會有限的藥物研發資源，致力於小分子新藥、中草藥、生技藥品之專利藥物開發，並透過上、中、下游之合作與分工，以期在有限的資源及經費下，促使研發成果能落實產業界。

第 3 期生技製藥國家型科技計畫 (<http://npbp.m-w.com.tw/tw/index.php>) 是延續第 2 期模式，並以五大疾病研究組群 (癌症、糖尿病、心血管疾病、神經性疾病、及感染性疾病) 為主軸，整合國內各部會 (國科會、經濟部、衛生署) 有關藥物研發資源，促使上游研發成果能落實產業界。規劃架構依藥物研發鏈分為新藥探索、臨床

前試驗及臨床試驗各項研發，參與的研發單位包括：國家衛生研究院、各大專院校與其研究機構、經濟部支助的研發機構（生物技術開發中心、工研院生醫中心、醫藥工業技術發展中心）、醫學中心、藥廠及生技公司等學、研、產各界以推動計畫之進行。（圖 3-1-4-1）

**（一）國科會部分**

國科會主要支援上游研發，以「專題研究計畫」方式補助各大專院校及研究機構進行藥物探索研究。透過本計畫第 2 期所設立之「生物活性篩選服務」－由學者自行建立之各種重要疾病之藥效評估技術平台，經篩選一萬多個化合物或天然物成分後已得到為數不少之先導性藥物。本計畫另提供臨床前委外試驗服務，如一般藥理試驗、藥物動力學試驗、毒理試驗、化合物製備等，則協助先導化合物確認作用機制及效果、評估開發風險、判斷GO/NOT

GO等。為延續第 2 期之成果，本計畫自第 3 期起以五大疾病領域為主軸，作虛擬團隊之整合性研發，並結合化學團隊進行最適化。之後藉由「生技製藥類國家型科技計畫研發成果產業化橋接計畫」尋求可由產業承接之研發成果，並協助進行研發之產品與技術之智財權與市場分析，以期上游成果能產業化（此計畫經費由國科會及經濟部共同補助並由台大醫學院及財團法人生物技術開發中心共同執行）。

**（二）經濟部部分**

經濟部配合整體國家型計畫規劃，第 2 期法人科專之目標著重於加強中游研發功能與建立製藥方面之基礎環境建構，承接、開發或技引具產業應用價值之技術，投入重點包括：中草藥／新藥開發、生技藥品與小分子藥品研發等，並配合產學研合作及技術移轉，將學研界之研發成果加速產業化；在業界科專方面，配合計畫規

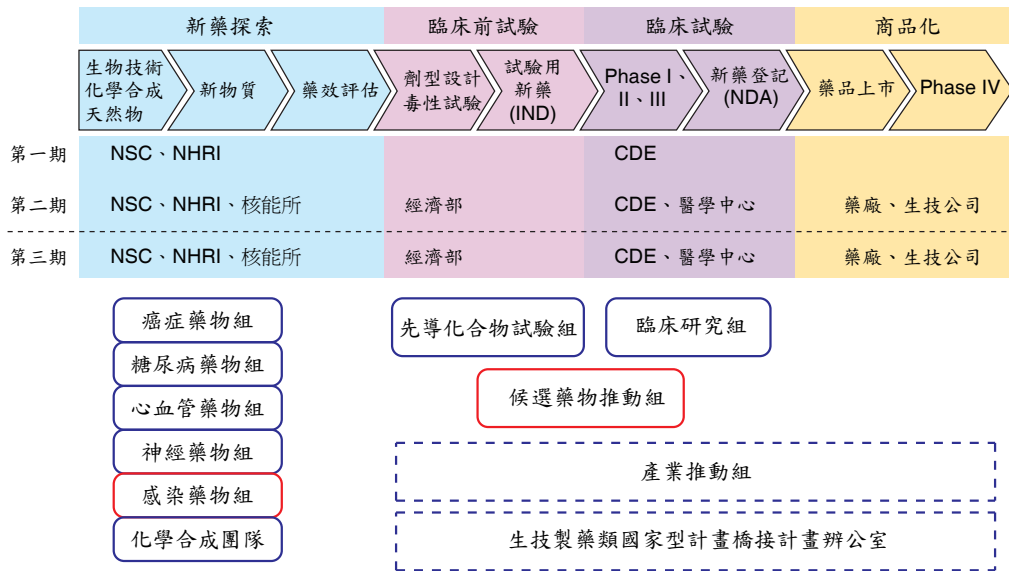


圖 3-1-4-1 生技製藥國家型科技計畫架構圖

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

劃主題，鼓勵業者投入研發，以政府科技專案補助帶動業者投資，建立業者研發能量及具國際競爭力的研發環境。而為了配合第3期生技製藥國家型計畫之策略目標，以5項重大疾病領域之治療藥物為主要研發項目，經濟部聚焦於癌症、糖尿病及神經用藥的新成分新藥（New Chemical Entity, NCE）研發，並以研發具有專利之新藥進入臨床試驗為目標，期加速落實研發成果至產業界。

### （三）衛生署部分

主要分為「國家衛生研究院」及「臨床研究組」兩大部分；「國家衛生研究院」部分主要藉由生技藥研組之整合性新藥研發團隊，著重於癌症、糖尿病等新陳代謝疾病、心血管疾病等之新藥研發，將所研發之候選藥物推展至臨床前及臨床試驗階段，發展相關前瞻性技術，推動國內整體新藥發展。此外，國衛院同時持續擔任第3期國家型計畫核心設施之一，提供抗癌與抗糖尿病化合物活性篩選服務，與國內相關單位共同進行研究。「臨床研究組」部分，包括臨床試驗及轉譯醫學研究計畫，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、西藥之新藥臨床試驗相關研究，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。

94至98年度生技製藥國家型科技計畫投入經費與人力如圖3-1-4-2。

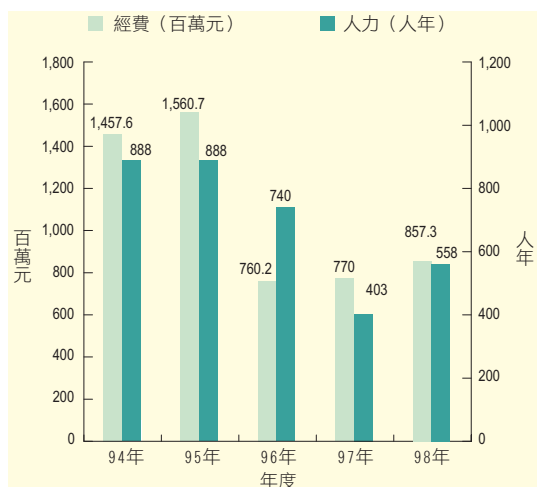


圖 3-1-4-2 生技製藥國家型科技計畫投入經費與人力

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。

## 二、重要成果

### （一）癌症藥物組

根據世界衛生組織的報告，每年全球新增的癌症患者超過1,000萬人。94年，全球死亡人數約5,800萬人，其中約有760萬人是死於癌症。據估計，在104年時，全球將有900萬人死於癌症，到129年時則會增加到1,140萬人。在台灣自71年起，癌症已連續21年蟬連十大死因之首，最令人擔憂的是癌症罹患率已由71年時的15,000人，至89年的56,000人，呈現幾乎4倍的成長率，而96年死亡25,819人，顯示台灣癌症發生人數與死亡人數年年攀升。在抗癌藥物發展方面，現今抗癌藥物主要可分為細胞毒殺治療（cytotoxic therapy）、賀爾蒙治療（hormonal therapy）、標靶治療（targeted therapy）以及癌症支持治療（cancer support therapy）等4個市場；而許多作用機轉及作用標的陸續被發現，以全球主要的具有抗癌活性治療藥物市場（美

國)來看,在95年全球癌症藥物銷售額為48,663百萬美元,比94年為41,287百萬美元,其成長率為17.9%(包含所有癌症治療藥物),且98年全球癌症藥物市場銷售額達到528億美元,預估到105年將可達728億美元,佔所有治療藥物類別中的第1位。因此癌症治療市場是各大藥廠之兵家必爭之地,除了積極投入研發外,亦在全球尋求具潛力之案源。本計畫之目標為持續將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. 磺胺類抗癌化合物之臨床前研究計畫

本計畫由台北醫學大學劉景平副教授研發。包括兩個部分:

#### (1) 組織蛋白去乙酰酶抑制劑 (Histone Deacetylase Inhibitor, HDACi)

主要是運用組織蛋白去乙酰酶當做標靶,用來治療癌症,且目前已有成功的例子,例如小分子組織蛋白去乙酰酶抑制劑化合物 Zolinza (SAHA)。此計畫分析及歸納目前正在臨床試驗的小分子組織蛋白去乙酰酶抑制劑結構化合物後,設計並製備出新穎骨架的組織蛋白去乙酰酶抑制劑,目前已申請美國臨時專利 (provisional patent)。先導化合物 MPT0E014、MPT0E028 和 SAHA 同屬於 pan-histone deacetylase inhibitors,會促進組織蛋白和微小管蛋白乙酰化。實驗結果發現, MPT0E014 與 028 在抑制各種血癌細胞 (K562、HL60、NB4、kasumi-1、U937 及 MV4-11) 和前列腺癌細胞 (PC-3) 生長活性方面,比 SAHA 來得強,是 nM 範圍的

化合物,同時對正常的骨髓細胞具低的毒性。

在人類前列腺癌 (PC-3) xenograft 的老鼠動物實驗中, MPT0E014 和 028 以 IV 給藥 100 mg/kg qd, 發現具有造成腫瘤生長延遲; 腫瘤生長延遲率 (Tumor Growth Delay, TGD) 分別為 59% 和 54%。另在血癌 (HL60) 模式之免疫不全 (Severely Combined Immunodeficient, SCID) 鼠評估 MPT0B028 活性 (oral, 200 mg/kg), 發現 MPT0B028 比 SAHA 更具抗癌活性。在肝癌 Hep3B 動物模式中口服給藥 100 mg/kg, 亦明顯地抑制腫瘤生長。

#### (2) 血管裂解劑 (Vascular Disrupting Agents, VDA)

血管裂解劑運用於抗癌,目前有許多小分子化合物正在人體臨床試驗中,例如 combretastatin A-4P、AVE-8062、ABT-751 等,而此計畫根據 ABT-751 的結構,設計出一系列新穎的 7-aryl-indoline (indole)-1-sulfonamides 和 7-aryl-(6-azaindole)-1-sulfonamides 骨架化合物,已申請美國 provisional 專利,目前正在申請專利合作條約 (PCT) 專利。這一系列結構化合物,許多具明顯抑制癌細胞株活性其 IC<sub>50</sub> 約 20~120 nM (包含: 口腔癌、各種具抗藥性的癌細胞株、肺癌、結腸癌、胃癌),明顯抑制微小管束聚集活性 (Inhibition of tubulin polymerization) 且作用於 colchicine-binding site。其中先導化合物 MPT0B098 在進一步機轉研究中,發現具明顯抗血管新生活性 (antiangiogenesis activity), 在血管裂解活性方面 (vascular disrupting activity) 比 ABT-751 更具效果。在人類肺癌 H460 和具抗藥性口腔癌 KB-vin10 的老鼠動物試

驗，IP 投與 MPT0B098 25 mg/kg 和 50 mg/kg 每天 1 次連續 5 天，發現可抑制腫瘤生長。

## 2. 標的胜肽結合微脂體於癌症治療之研究

此計畫由中央研究院吳漢忠副研究員、陳鈴津研究員及台灣大學林欽塘教授共同研發，研究團隊利用噬菌體顯現法（phage display）之技術平台尋找出新穎標的胜肽（targeting-peptide），能與特定癌細胞及腫瘤新生血管專一性結合。研究團隊以標的胜肽成功發展出新穎抗癌藥物傳輸系統，能將藥物導向腫瘤組織；將標的胜肽與帶有抗癌藥物的微脂體連結，明顯提高胜肽在活體內的穩定性。此具有標的功能的奈米微脂體（targeting liposome）被證明能攜帶大量的抗癌藥物專一性進入癌組織，將抗癌藥物大量累積在癌組織，有效殺死癌細胞，並減低藥物的副作用等特性。

目前團隊已找到肝癌細胞的標的胜肽，其在活體外及活體內，具有與肝癌細胞專一性結合的能力。同時，此一噬菌體表現之標的胜肽與其合成之標的胜肽具有與肝癌病人檢體專一性結合的能力。當此一標的胜肽與微脂體包裹化學治療藥物連結後，可應用於引導抗癌藥物至異體移植的肝癌細胞，有效地殺死肝癌細胞。因此，該標的胜肽亦可被應用於作為開發肝癌檢驗試劑，同時對於未來在臨床肝癌病患的治療方面也具有極大的潛力。

此一系列創新的研究成果已陸續申請包括：鼻咽癌、乳癌、肝癌、肺癌，以及兩種腫瘤血管的專利，且部分已獲得美國及台灣專利權。其中 3 項專利已於 98 年 3 月授權國外生技公司，準備進行前臨床試驗。另一項乳癌標的胜肽也於 98 年 11 月

授權台灣東洋公司。

## （二）糖尿病藥物組

依據 98 年「國民營養健康狀況變遷調查」的最新研究結果顯示，隨著人口老化和生活型態及飲食方式改變，估計台灣糖尿病患者人口已達百萬之譜，國內糖尿病盛行率達 9.2%，相當於每 10 人就有 1 人罹病；其中又以 65 歲以上男性最嚴重，幾乎每 4 人就有 1 人罹患糖尿病。而衛生署最新統計指出，糖尿病在 97 年的十大死因排名位居第 5。更名列全球死因的第 4 位，預估 114 年將增加到 3 億人。

國內每年與糖尿病相關之醫療支出高達 150 億元，若將治療併發症之費用一併計算則有 350 億元之多。因此無論從疾病本身、健保支出及藥品市場來看，研發糖尿病治療藥物為刻不容緩的工作。

基本上糖尿病可分成兩種，第 1 種為第一型糖尿病（Type I Diabetes），或稱之為胰島素依賴性糖尿病（Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, IDDM）；主因無法製造胰島素，因此需要注射胰島素來控制血糖濃度。第 2 種為第二型糖尿病（Type II Diabetes），或稱之為非胰島素依賴性糖尿病（Non-Insulin-dependent diabetes Mellitus），病患者體內仍然可以製造胰島素，但胰島素的量不足以有效控制血糖濃度。

由於目前在臨床上使用的治療藥物，雖可不同程度地降低患者的血糖，但卻不能顯著降低心血管病等糖尿病併發症的發生，因此急切需要開發出更新一代的口服降低血糖藥物。

### 1. 抗血糖藥物 NTUSLR-A/B 之開發

此計畫由台灣大學醫學院藥理學科暨研究所蘇銘嘉教授及李水盛教授共同研發，糖尿病患者的主要問題在於胰島素刺激骨骼肌的肝醣合成較低於一般正常人，使飯後血糖無法被肌肉所吸收，而導致高血糖。所以提升肌肉的肝醣合成速率可以有效幫助血糖控制。

「抗血糖藥物 NTUSLR-A/B 之開發」一案，是以開發 NTU-SLR 系列化合物為主，其中 NTU-SLR-A、NTU-SLR-B 對 streptozotocin 誘導之糖尿病鼠（第一型糖尿病模式）及對食物誘導之第二型糖尿病小鼠有降血糖功效，第二型降血糖機制與其促進 insulin 釋放有關。NTU-SLR-B 對第二型及第二型糖尿病小鼠能有效促進骨骼肌肝醣合成。將 NTU-SLR-B (5 mg/kg) 與 insulin (0.5IU/kg) 比較後發現，在相同條件下進行腹腔注射，每天注射 2 次連續 1 週，能有效使糖尿病鼠肝臟 PEPCK 表現減少，因而具抑制肝臟醣質新生作用，且 NTU-SLR-B 單一劑量口服 300 mg/kg 對小鼠無明顯毒性。本計畫結果顯示 NTUSLR-A/B 有開發為新藥的潛力。

#### （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 2、第 3 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。97 年全球心血管藥物市場為 1,150 億美元，較 96 年微幅成長 3%，主要是因為 99 至 102 年間心血管藥物中有 309 億美元的品牌藥專利

即將到期，預期學名藥的使用率將愈來愈高。目前全球心血管藥物市場中，Lipitor、Plavix 與 Diovan 分別在降血脂、抗血栓與降血壓藥物市場取得領導產品之地位。預期在 99~101 年之前，市場地位將可望維持，在這些暢銷藥物的專利到期後，藥物市場逐漸成為學名藥的天下。

依我國各年齡別之心血管疾病死亡人數及死亡率來看，心臟疾病、腦血管疾病及高血壓性疾病隨著年齡層的增加而呈現陡升趨勢。目前我國 65 歲以上的人口比例超過 10%，已屬高齡化社會（聯合國衛生組織訂定之高齡化社會指標為老年人口總數達全國人口數 7% 以上），因此，隨著老年人口的持續增加，心血管疾病問題也將備受重視。我國健保局統計之歷年藥費申報資料中，97 年心血管藥品市場之前十大成分的申報藥費合計為 145 億元，約占心血管藥品申報藥費總額之 55%，前二十大成分之比率則提升至 74%（為 194.5 億元）。前二十大單方成分中，高血壓、高血脂及血栓之治療用藥分別占 13 項（合計為 133.1 億元）、6 項（合計為 48.2 億元）及 1 項（13.4 億元），顯見高血壓為心血管藥品市場之主要治療領域。

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. 抗血栓、抗血管新生藥物 5185 衍生物之研發

計畫由台灣大學醫學院藥理學科暨研究所黃德富教授研發，5185 系列化合物作用之專一性在於血栓素 A<sub>2</sub> (Thromboxane A<sub>2</sub> TXA<sub>2</sub>) 接受器，近期文獻顯示作用於血栓素 A<sub>2</sub> 接受器之拮抗劑不僅有抗血小板凝集作用外，長期服用對血管內皮細胞和平滑肌有細胞保護作用，目前已進行評估它在 ApoE 缺乏老鼠引發之動脈粥狀硬化進展之拮抗作用。並同時比較它與 Aspirin 在預防粥狀動脈硬化之療效，同時評估其可能之全身性之副作用。結果顯示：以含有膽固醇飼料餵食之 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠經過 12 週之餵食 Aspirin (30 mg/kg) 或 5185 (50 mg/kg) 後，它們之體重和心臟重量皆與對照組類同，Aspirin 組會提高肝臟傷害指數 GOT 及 GPT，引起胃部出血性潰瘍 (gastric ulcerogenic lesion)，且會引起斷尾出血時間 (tail bleeding time) 之顯著拉長，相對地 5185 皆未有上述不良副作用。且對於冠狀動脈主動脈弓管所產生之損傷之保護作用亦顯著優於 Aspirin。

另在細胞層次試管試驗方面，5185 可抑制 U46619 引發之 THP-1 細胞附於 HUVEC 之反應，並可抑制 LPS 在 RAW cell 引發之細胞激素 (cytokine) 釋放 (如 TNF $\alpha$ , IL-6)；在血管新生方面，5185 可以濃度相關方式來抑制血管內皮生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 引發之內皮細胞增生，移行和管狀形成之作用。活

體上，5185 抑制血管內皮生長因子在體內血管新生的實驗 (matrigel-plug) 模式之血管新生作用，在探討 5185 對大鼠動脈平滑肌細胞之增生和移行皆有劑量相關性之抑制作用，初步活體試驗對頸動脈損傷模型中具有抑制術後再狹窄過程中內膜之形成。

### (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，疾病型態也以中老年疾病及慢性病為主。加上經濟與生活壓力增加，容易產生心理層面的精神健康問題包括：憂鬱、焦慮及失眠等疾病。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、阿茲海默症及巴金森氏症等，因此發展有效的治療神經退化疾病相關藥物為當務之急。

在 96 年全球有 9,300 萬人罹患憂鬱症，罹患率達 12.7%，預估到 101 年全球罹患憂鬱症人口將達 9,800 萬人，美國則有 4,800 萬人罹患憂鬱症，罹患率達 16.2%，因為影響著人類的身心健康，憂鬱症已經被聯合國世界衛生組織視為新世紀三大疾病，與癌症、愛滋病齊名。而根據統計台灣地區憂鬱症罹患率約 7.3%，預估約 150 萬人罹患憂鬱症。全球阿茲海默症的罹患率預估達 1,429 萬人，台灣近十年的流行率約 1.7%~2.7%。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。

依據 Business Insights Ltd. 統計，96 年全球處方藥市場中樞神經藥物銷售額達 1,108 億美元，占全球藥品市場 10.5%，在各類用藥中排行第 4。中樞神經用藥指治療中樞神經相關疾病的藥物，含抗憂鬱用

藥、抗精神分裂用藥、抗癲癇用藥、抗阿茲海默症用藥、抗偏頭痛用藥、抗帕金森氏症用藥及其他等，及其用藥市場近年來受到產品副作用及學名藥進入市場競爭的影響市場成長趨緩，也因未來潛力新藥上市為市場帶來新商機。在98年經美國FDA核准上市的藥物中，有2個藥物用以治療精神分裂症（Fanapt、Saphris），其中Saphris屬於舌下含片（新劑型藥物），用於緊急治療急性精神分裂症之一線用藥。

本組計畫主要持續將開發所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. 神經保護劑與治療神經病變性疼痛藥物的開發

計畫由台灣大學醫學院藥理學科暨研究所劉宏輝教授研發。在臨床治療神經病變性疼痛的症狀時，可運用之藥物選擇包括抗憂鬱藥物、類鴉片止痛劑及局部麻醉劑等，醫師在治療時會針對病患之個別病因及臨床症狀採用適合藥物或併用不同藥物，但是時至目前為止，仍缺乏治療效果完整與低副作用的用藥，藥物治療的結果僅能紓緩部分神經病變性疼痛的症狀，並有諸如失眠、運動失調、水腫或腸胃不適等副作用，且其中大部分並未針對神經病變性疼痛進行人體的臨床驗證。因此此計畫選定神經保護劑與治療神經病變性疼痛的藥物為標的，期望能找出有效治療藥物。

本研究發展抑制Lipoxygenase (LOX) 活性為標的之神經保護劑，經由動物實驗篩選 1300061 之衍生物後，目前發現有抑制 15-LOX 效果佳，且不影響鉀離子通道

(HERG channel) 以及 AMP 活化激酶 (AMPK)，具更專一性的化合物MJ-118。而在藥物作用機轉研究方面，發現LOX在中樞與周邊神經系統皆有大量表現；以顱腔內 (i.c.v.) 方式投予 LOX 下游產物 HETEs，發現 12-HETE 與 15-HETE 會加重中風動物模型 (Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO) 手術的大鼠神經損傷的程度，間接證明中風或腦部創傷時，LOX 活性上升，可能會造成嚴重的神經損傷。近年來認為 15-LOX 下游產物，與周邊神經產生痛覺的機制有關，因此將LOX抑制劑運用在神經病變性疼痛動物模式的治療，初步發現其效果優良。在動物實驗方面，以注射 MPTP 之小鼠巴金森式症模式來測試已知的 LOX inhibitor NDGA (non-specific LOX inhibitor) 與 MK-886 (5-LOX inhibitor)，皆能有效改善 MPTP 所造成的多巴胺神經的死亡與神經膠細胞增生。而 15-LOX KO mice 在痛覺感知上差異，初步發現 15-LOX KO mice 在閃尾測試與加熱板測試皆較野生型 (wild type) 不敏感。在小鼠巴金森氏症模式實驗中，測試最新的藥物 MJ-118，再以體視學分析顯微系統計數多巴胺神經元死亡的數目，藉此評估治療效果，顯示 MJ-118 具良好保護效果。

## (五) 產學合作組

### 1. 磁性標記免疫檢測試劑最佳化研究

本計畫由師範大學光電所洪恒娥教授與磁量生技公司合作。磁減量生化檢測乃是利用分散在水中之披覆有生物探針的磁性奈米粒子與待測生物分子結合後，形成磁性粒子叢集 (magnetic cluster)，或造成磁性粒子變大變重。再藉由量測因這些磁



粒子叢集或大磁粒子的形成而改變試劑磁性大小，以探知待測生物分子濃度的新穎檢測方式。透過磁性試劑的優化，使磁減量檢測（Immunomagnetic Reduction, IMR）檢測能更趨於成熟，更具市場競爭力。本計畫目的以C-反應蛋白（C-Reactive Protein, CRP）為檢測例子探討磁減量生化檢測於臨床檢驗之特性，並找出最佳化檢測試劑配方；團隊目前已完成磁性試劑製程條件最佳化，包含粒子濃度、試劑體積、粒徑與酸鹼值之測試。本計畫之執行也已促成公司增資 1,000 萬元，並進入包括美國食品暨藥物管理局（FDA）、歐盟（CE）認證、與台灣食品藥物管理局（TFDA）等上市審查程序申請。

## 2. 甲基化基因標記作為子宮頸癌檢測方法之驗證

本案研發團隊為國防醫學院副教授兼主治醫師賴鴻政博士與日祥醫事管理顧問股份有限公司共同合作開發，目的在於將先前研究已開發的甲基化DNA進一步推向臨床檢測的用途。癌症分子標記為生技製藥領域蓬勃發展之課題，許多研究機構與生技製藥公司皆積極投入開發分子標記於篩檢、治療之應用，以控制癌症對社會成本及經濟效益之損害。在子宮頸癌篩檢方面，臨床現以檢測人類乳突病毒（Human Papillomavirus, HPV）為依據，但其偽陽性達 10~25%，且受檢者越年輕，發生率越高；而偽陽性結果造成醫療資源費與過度恐慌等社會問題。因此，子宮頸癌篩檢之發展趨勢為尋求高專一性與靈敏度之生物標記，以取代或輔助現行之抹片或病毒檢測；再者可改善採檢方便性之工具亦可

望提高篩檢率，以防治子宮頸癌。研發成果分述如下：

- （1）癌症篩檢診斷之生物標記：透過癌症生成過程中基因序列發生甲基化（hypermethylation）來分析癌細胞或癌前病變細胞的DNA以檢測癌症。研發團隊成功篩得與子宮頸癌生成有關的6個基因，更首度發現其中4個基因與癌症之關連性，現已知與胚胎發育相關。經實驗證實，運用本案生物標記組合檢測甲基化DNA，能精準診斷99%的子宮頸癌零期以上的病變。
- （2）陰道檢體自我採檢器：研發團隊改良設計1款陰道檢體自我採檢裝置；試驗證實，病人以該裝置自我採檢的陰道檢體與醫師採檢的子宮頸檢體相較，其檢驗結果的一致性幾近100%。

透過本計畫之子宮頸癌篩檢方法及裝置，可望大幅提高檢測結果之專一性與靈敏度，並兼顧篩檢過程的可親性與隱私性，提高篩檢率，達到防治之目的。

## （六）臨床研究組

### 1. 利用數位化屈光計監測管灌病患的胃排空功能

此臨床試驗計畫主要由三軍總醫院張維國醫師所執行。腸道營養可以改善病患營養狀況，保護腸道的正常功能；許多重症病患無法忍受鼻胃管餵食造成之不適，包括噁心、嘔吐、腹脹，亦常有吸入性肺炎之危險，而重症病患常有胃排空延遲的情況，臨床上廣泛利用鼻胃管回抽，測量胃液殘留量，作為監測胃排空重要指標。

然而，鼻胃管回抽測量胃液殘留量，作為胃排空延遲指標並不可靠。

利用屈光計 (refractometer) (圖 3-1-4-3) 光線折射原理，可有效檢測胃液中食物濃度、胃殘留量、及胃中食物體積，作為胃排空之監測指標，以增進灌食病患的營養條件，並減少胃食道的逆流。這種方法具有迅速、簡單、無侵入性等優點，且無幅射傷害之疑慮，適用於長期臥病，並接受鼻胃管灌食以維持生命的患者，能掌握患者餵食安全監測及營養概況參數。



圖 3-1-4-3 數位化屈光計

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

透過屈光計檢測胃排空機能的新概念，已獲澳洲、新加坡、加拿大的發明專利。屈光計檢測胃排空的方法於 93 年獲「台灣靜脈暨腸道營養學會年度最佳論文獎」；94 年獲美國靜脈暨腸道營養學會作為期刊封面，97 年獲美國靜脈暨腸道營養學會邀請專題特別演講。此發明專利，在 93 年引起美國 Kansas 市的 ACM 醫療技術公司的矚目，已正式授權予美國 ACM Medical Technologies Inc., 進行商業產品開發，而該公司亦於 95 年起與工研院醫療器

材科技中心合作，共同開發新世代雷射光學模組與拋棄式胃液檢測片，並向美國與專利合作條約 (PCT) 提出新的專利申請，更進一步強化全體專利佈局，並完成醫療專用屈光計的原型機開發，提供醫學中心進行臨床測試。

## 2. 原發型自發性氣胸病患接受空氣抽除後，追加 Minocycline 肋膜沾粘之療效：第 3 期多中心隨機臨床試驗

此臨床試驗計畫主由台大醫院李元麒醫師所執行，原發型自發性氣胸通常發生於瘦、高、無肺臟疾病之年輕男性。根據健保資料庫，台灣每年約有兩千多名病患至醫院求診。在絕大多數原發型自發性氣胸的病患，引起氣胸的原因是肺臟，尤其在上肺葉的肺尖部 (apex)，出現一個或數個氣泡 (blebs) 或大氣泡 (bullae)。氣泡破裂後，空氣就會進入肋膜腔而引起氣胸。

原發型自發性氣胸病患第 1 次氣胸發作後，約有 23~50% 的病患會復發。國外文獻已有報告，自發性氣胸病患以 tetracycline 施以肋膜沾粘術可減低氣胸復發之機率，但 tetracycline 目前已經停止生產，且此類藥物對原發型自發性氣胸病患之效果從未有人評估。本研究探討第 1 次發作之原發型自發性氣胸病患接受空氣抽除後，在胸腔鏡氣泡切除及壁層肋膜摩擦術後，追加 minocycline 肋膜沾粘之療效，是否可以減少氣胸發作之機率。

結果發現比起對照組病患 (只接受空氣抽除，沒有 minocycline 肋膜沾粘)，minocycline 肋膜沾粘不會增加住院比例及時間，沒有明顯副作用，且有減少氣胸復

發之趨勢。第 1 次發作之原發型自發性氣胸病患接受空氣抽除後，追加 minocycline 肋膜沾粘為一安全、方便之治療，並有減少日後氣胸復發機率之趨勢，同時不會影響長期肺功能。

### 3. 比較肉毒桿菌毒素 (botulinum A toxin) 在膀胱黏膜下及肌肉內及膀胱三角區注射治療膀胱過動症的臨床療效

此臨床試驗計畫主由花蓮慈濟醫院郭漢崇醫師所執行，膀胱過動症主要是因為膀胱逼尿肌功能不良導致，會造成頻尿、急尿及尿急失禁，嚴重影響生活品質。大部分的膀胱過動症可由抗膽鹼藥物控制，但仍有部分對於傳統的抗膽鹼藥物治療無效，可能的原因係膀胱黏膜下無髓鞘 C 傳入神經纖維上許多感覺受器增生所造成，或是因為其他神經傳遞物質所表現增加所導致傳入神經被激發而導致逼尿肌活性過強。使用肉毒桿菌毒素 A 直接注射於逼尿肌內，可以有效的降低逼尿肌活性強，雖然病人的逼尿肌收縮力會因此而減少，病人在治療後可以得到較不頻尿及尿不失禁的良好結果。試驗主持人曾經使用 200 單

位肉毒桿菌毒素 A 進行膀胱表皮下注射治療，結果發現在治療後病人的膀胱容量增加 2 倍，但是殘尿量卻增加 8 倍，而且膀胱的排空效能，在注射後有明顯的減低。

本研究為隨機、單盲、平行以及有效控制之臨床試驗。評估及比較膀胱表皮下、逼尿肌內、及膀胱底部（包括三角區）注射肉毒桿菌毒素 A（圖 3-1-4-4）對於治療不明原因逼尿肌活性過強且對抗膽鹼藥物無效病人的療效及安全性。具有尿路動力學證明逼尿肌活性過強並且經抗膽鹼藥物無效的病人，被收納並隨機分派至逼尿肌、膀胱表皮下或是膀胱底部注射 100 單位肉毒桿菌毒素 A。進行治療 3 個月後與治療前療效之比較以及長期成功率的評估。

結果顯示膀胱內肉毒桿菌毒素 A 注射對於抗膽鹼藥物治療效果不佳的膀胱過動症是一個有效的治療，大約 72% 膀胱過動症的病人對於這種療效治療有顯著的效果。不論注射部位在何處都可以達到類似的療效，但亦會發生包括殘尿、暫時性尿滯留、以及尿路感染副作用的情形。所

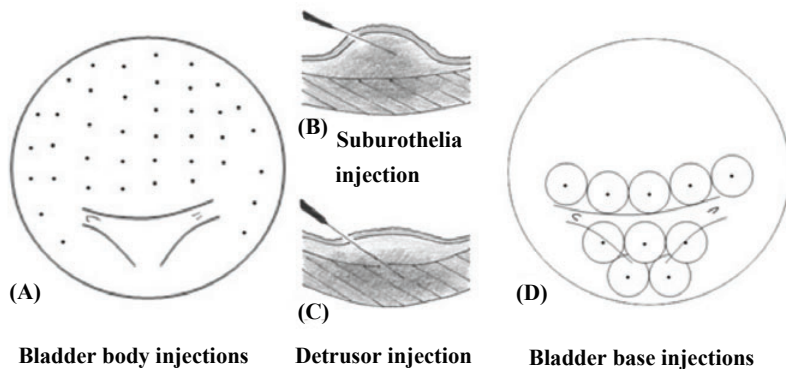


圖 3-1-4-4 膀胱內注射肉毒桿菌素部位

資料來源：生技製藥國家型科技計畫辦公室。

以，在治療前應該仔細選擇病人，並且小心調整劑量或是注射的部位，以減少發生副作用的危險。

### （七）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，一般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。基因解碼的完成，對於基因標的及藥物作用標的的篩選有很大的助益，有別於過去用藥講究一體適用的藥學原則，未來的藥物開發的走向將針對特殊的族群而設計，在暢銷藥品之產品線日益萎縮的情況下，利基產品將成爲明日之星。

轉譯研究是實驗室和臨床研究的橋樑，將研究新意念和發現相互傳遞。此舉亦帶來了多方面的躍進，例如遺傳分子學（molecular genetics），調節蛋白質（regulatory proteins）和細胞信號（cellular signaling）之研發均可應用於新的診斷技術、目標治療和預防策略上；有助醫生及科學家在持續性研究中扮演極關鍵的角色，確保研究資訊和新療法，能自由地相互傳遞於實驗室和臨床病人之間。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。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，以實證爲基礎，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。轉譯研究方法的明顯好處，是令病人可接受最新研究成果和治療方法，從而使臨床用藥加快，使腫瘤專家迅速得知藥物的療效，減低治療期間引致的副作用。

美國食品藥物管理局自 93 年就提出「關鍵途徑」（critical path），目標是爲了確保將探索藥物轉化爲產品的成功機會，鼓勵各界以合作研究方式以改善藥物研發的可預期性與研發效率，開啓了轉譯醫學發展的起點。而國家衛生研究院也以「發展藍圖」（roadmap），定出三大發展轉譯醫學的主軸，並由國家研究資源中心（NCRR）設立了臨床及轉譯科學研究獎勵計畫（Clinical and Translational Science Awards program, CTAs program），計畫將獎助經費由 95 年的 4,150 萬美元提升到 101 年的 5 億美元，作爲全力發展轉譯醫學的經費來源以取代傳統臨床試驗，並吸引人才投入。另外，在 2009 年 3 月 26 日宣布啓動「台灣生技起飛鑽石行動方案」，主要內容包括建置並強化研究機構藥品轉譯研究及醫材雛型品開發平台，協助學術研發成果推進至臨床試驗階段等，在在顯示其重要性及市場價值所在。

另外在衛生署爲帶動生技製藥在臨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。以期爲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. 建立腫瘤治療的療效及其毒性的預測平台

此計畫主由中央研究院分子生物研究所黃昭蓮研究員所研發，多醣類、糖苷脂類及醣蛋白之相關抗原，已普遍被認為是感染性疾病與癌症明顯且具臨床意義的抗原。由於粘蛋白相關腫瘤表面抗原 Tn 和 STn 在許多上皮細胞癌症，例如：乳癌、前列腺癌、卵巢癌等之癌細胞表面大量表現，故以 Tn 與 STn 作為腫瘤標記，追蹤癌症治療之療效，並以此建立腫瘤治療療效的預測平台。

本計畫所研發之強效抗原載體，誘導出專一性及親和性高之抗 Tn 與抗 STn 抗體，使用抗 Tn 多株抗體偵測 26 個不同階段之前列腺癌樣本，發現其與正常組織相比，癌化組織確有 Tn 的大量表現。且在前列腺癌基因轉殖鼠 (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate, TRAMP) 老鼠免疫抗 Tn 疫苗的實驗中發現，施打 anti-Tn 疫苗的老鼠，腫瘤生成較未施打疫苗之控制組 (untreated group) 延緩，且存活率較控制組為長且無腫瘤轉移之現象。

為建立 Tn 與乳癌病程的關係，計畫主持人進一步對 50 個不同病程之乳癌樣本做免疫組織染色分析。利用所得之高特異性與親和性之抗 Tn 抗體進行乳癌免疫組織切片，與正常組織相比，發現癌化組織的確有 Tn 的大量表現，且與癌症惡化程度成正相關。同時，將 50 例乳癌病理切片以抗 Tn 抗體進行免疫染色分析，其與癌症惡化程度成正相關 ( $p < 0.001$ )，且反應病人存活率，初步評估，Tn 可做為乳癌診斷與治療評估之標的。希望藉由實驗的成功，

在觀念上證明 Tn 與 STn 可作為癌症診斷之標的，並進一步運用抗 Tn 疫苗於人類癌症之治療。

### 2. 胃腸間質瘤之整合性抗藥性篩檢平台研發與應用

此計畫主由國家衛生研究院陳立宗醫師所研發，癌症一直是人類近半世紀來最大的公敵，全球每 4 個人就有 1 人死於它的魔掌，卻始終找不到完全抑制或治癒的方法。直到科學家發現癌症基因的存在，使得癌症的神秘面紗逐漸被解開，為癌症病患帶來希望，隱含著無限龐大的商機，被世界各先進國家視為當今最大的金礦。

根據我國醫療統計，89 年全民健保局花在癌症的治療費用高達 184.48 億元，比 1 年的科學園區平均投資總額更高。胃腸道間質瘤 (GIST) 之病患雖然不多，但 Gleevec 自健保局核准用於治療 GIST 及慢性白血病後，國內之銷售金額已由 91 年之 2,950 萬元增加至 94 年之近 7 億元。從商業角度來看，將不斷消極性的支付在癌症的治療費用，轉化成支持有效能的藥品開發，及生物檢驗標記研發以用來縮短病患療程上，進而所產生的商業價值，應具有更積極性之意義。

本技術一旦研發純熟，不僅可用於對 Gleevec 抗藥性有直接關係的繼發性基因變異，將來更可廣泛運用在各個不同抗藥機制上，運用此法製作一篩檢平台以供使用。本研究設置完成以 Luminex® Bead-based sandwich immunoassay 技術來建立快速篩檢系統，以大量偵測各種 c-kit 酪氨酸激酶抑制劑對 c-kit 突變基因之蛋白質活磷酸化的影響。以此篩檢平台及快速篩檢系統測試

現有或新合成之化合物抑制各類型 c-kit 磷酸化之效能，以開發可能具有療效之新藥。

### 三、潛在影響與展望

97 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）比率近十年逐年攀升，在 96 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。此外，由於人口老化的趨勢，人類對健康的維護逐漸由疾病的治療擴展到預防醫學及個人化醫療這個趨勢將使全球健康產業 5 年後達到 4~5 兆美元的市場規模。其中，生技製藥產業（包括藥物、醫療器材及保健食品）即占了一半，而亞洲將占全球生技製藥業的 30 %。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。

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，並促

進研發成產業化之目標，生技製藥國家型科技計畫辦公室持續運用「臨床前試驗評估組」、「產業推動組」、及「生技類國家型科技計畫研發成果暨產業化橋接計畫」的機制，進行評估國內學界上游之研發成果，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。98 年因金融海嘯之因素，雖影響廠商技術授權之意願，但在產學合作案件則有所增加，顯示我國之生技產業已有相當之基礎及實力。

針對鄰近國家如新加坡、香港、大陸爭相建立臨床試驗中心，本國家型計畫運用臨床研究組，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 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，期望能為台灣開創一個生技產業研發之成功模式。