

農業資材技術整合運用

許竣傑博士

財團法人醫藥工業技術發展中心
Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development
Center

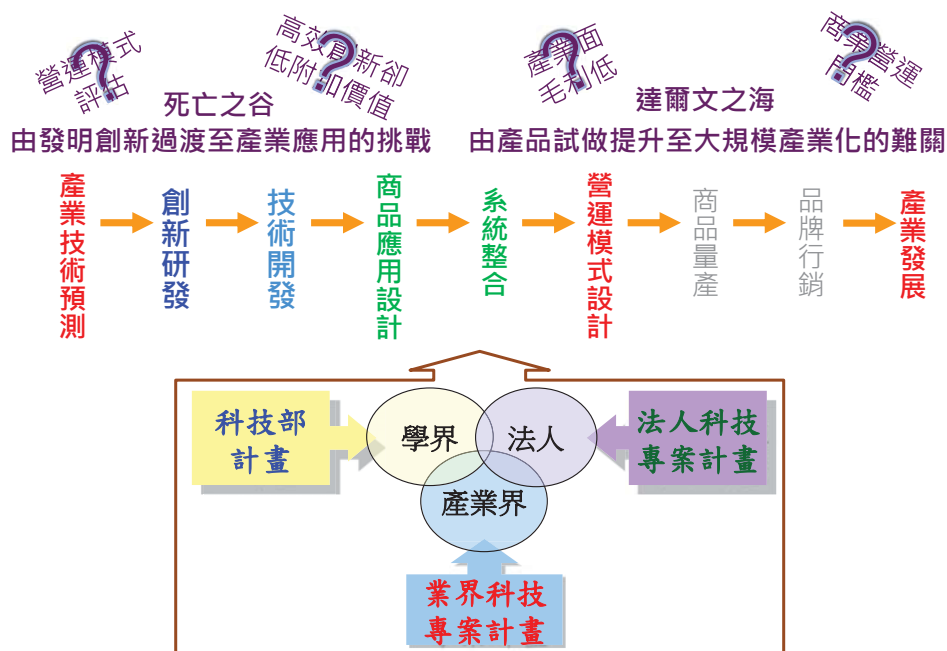


Outline

- 產業應用與發展的思路
- 天然物發展現況
- 植物新藥發展現況
- 植物新藥開發策略
- 植物新藥開發實例



產業應用與發展的思路



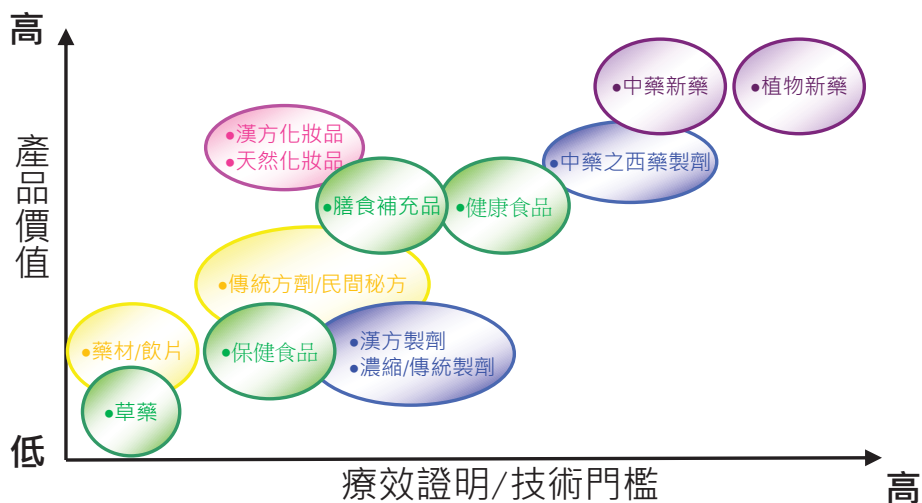
天然物發展現況(1/5)

■全球天然物產品應用範圍



天然物發展現況(2/5)

■天然物產品利基



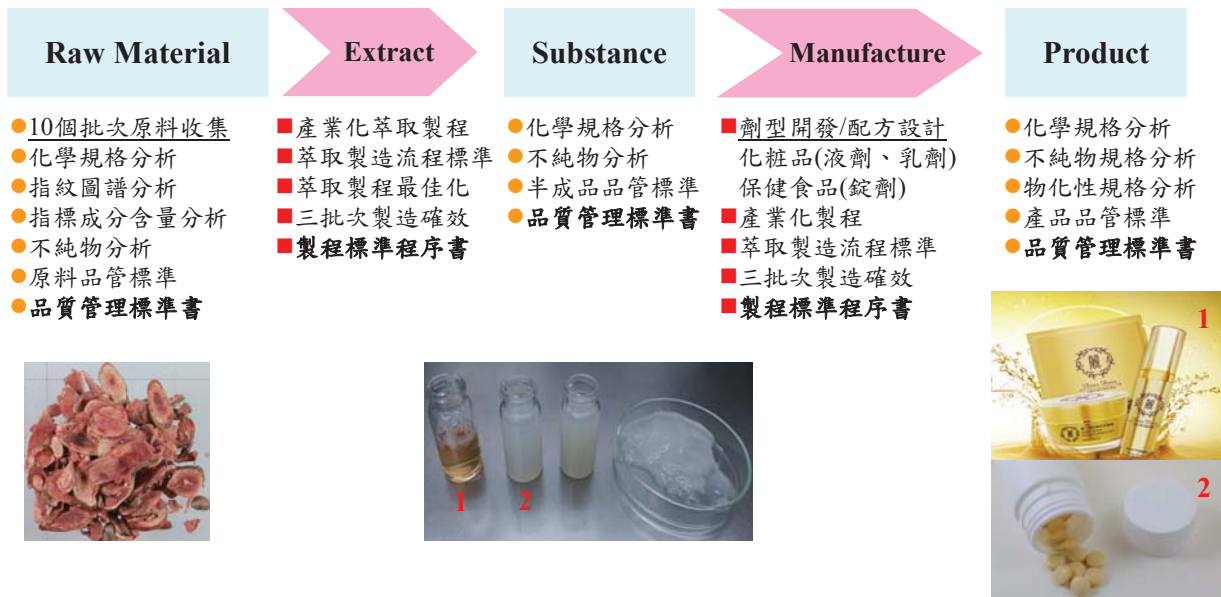
天然物發展現況(3/5)

與科技農民共創新價值-保健食品/植物新藥



天然物發展現況(4/5)

天然物產品開發流程與案例-鹿茸



天然物發展現況(5/5)

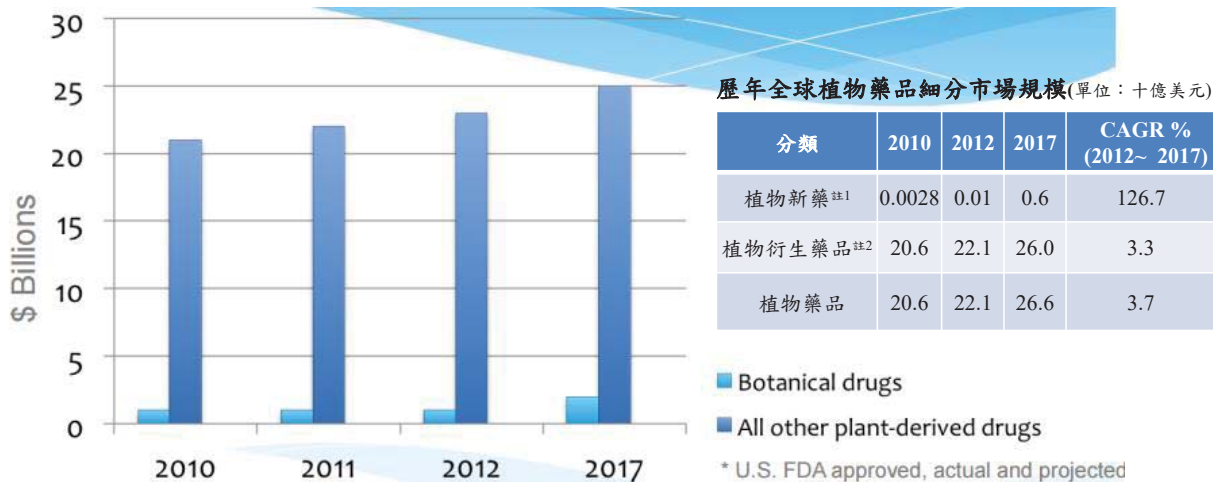
天然物產品多元化開發案例

西洋參(*Panax quinquefolium*)



植物新藥發展現況(1/9)

■全球植物新藥產業發展概況



註1：植物新藥(Botanical drugs)指美國FDA審查通過上市的藥品

註2：植物衍生藥品(plant-derived drugs)指植物來源之天然、半合成或合成之單一成分藥物，如紫杉醇、喜樹鹼等



植物新藥開發現況(2/9)

■藥物開發的比較

	植物新藥	小分子新藥	蛋白質新藥
簡介	通常為植物的萃取物(混合物)	分子量小於1000的單一化合物	分子量大於1000的多肽結構
製程	原料需符合良好農業規範(GAP)，化學提取	化學合成，多為劑型改良	生物細胞製造，製程複雜
分析確效	活性成分測定門檻高	純度易測定	純度難測定，品管技術門檻高
藥理作用	多靶點	作用機轉明確	單一靶點，特異性高
治療目標	1. 多種致病因素和機制複雜的疾病 2. 多種症狀的緩解、治療	單一症狀的治療	疫苗、免疫製劑等
給藥途徑	大多為口服與外用	口服與注射等	大多為注射
副作用	副作用低	副作用較多	副作用低
免疫反應風險	可能性低	可能性低	可能性高
保存	大多為常溫	大多為常溫	大多為低溫
價格	略高於小分子藥物	適中	貴
市場規模	全球醫藥市場<10%，成長性高	約佔全球醫藥市場70%	約佔全球醫藥市場10%，成長性高
投資報酬時程	1. 約4-6年能完成IND，10-12年能完成NDA，取得藥證需1年 2. 投資第13年開始獲利 3. 藥食同源，可同時發為健康食品	1. 約4-6年能完成IND，10-12年能完成NDA，取得藥證需1年 2. 投資第13年開始獲利	1. 約4-6年能完成IND，10-12年能完成NDA，取得藥證需1年 2. 投資第13年開始獲利



植物新藥開發現況(3/9)

■藥物開發的比較

小分子藥：Aspirin、Scanlon

(Small molecule drugs)

大分子藥：Protein、Peptide、Anti body
(Big molecule drugs) Nucleic Acid、Polysaccharides

植物新藥：Veragen、Crofelemer

(Botanicals drugs)



植物新藥發展現況(4/9)

■USFDA核准植物新藥

Trade Name (Drug Name)	Veregen® (Sinecatechins)	Fulyzaq® (Crofelemer)
Approval Date	2006/10 MediGene (德國)	2012/12 Salix Pharmaceuticals (美國)
Botanical Raw Material	<i>Camellia sinensis</i> (綠茶)	<i>Croton lechleri</i> (龍血樹)
Active Composition	綠茶多酚 (綠茶萃取物)	前花青素聚合物 (龍血樹汁液萃取物)
Indication	治療人類乳突病毒 所引起之 <u>生殖器疣</u>	緩解HIV/AIDS患者接受抗反轉錄 病毒療法時出現的 <u>腹瀉症狀</u>
Administration Route	External use(藥膏)	Oral administration(錠劑)

植物新藥發展現況(5/9)

植物新藥的法規、管理與定義

國家	法規	管理單位	定義
台灣	中藥新藥查驗登記 中藥新藥臨床試驗基準 中醫師 處方用藥	中醫藥司	A.收載於傳統典籍：新療效或新使用途徑 B.非收載於傳統典籍： 1. 收載於其他地區之國家藥典，或經其最高衛生主管機關以藥品核准上市，國內廠商擬引進製造之藥品 2.新藥材、藥材新藥用部位 3.新複方
	植物藥新藥臨床試驗基準 植物藥新藥查驗登記審查基準 西醫師 處方用藥	藥物食品管理局(TFDA)	符合藥事法「新藥」定義之植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方組合製成的藥品，但不包括植物性來源的高純度物質，或化學修飾物。
歐洲	植物藥藥物品質 (Quality of Herbal Medicinal Products)	EMEA—植物藥產品委員會 (Committee On Herbal Medicinal Products, HMPC)	草藥產品被定義為任何藥物產品，其有活性成分來自一種或多種草藥物質或一種或多種草藥製劑，或一個或多個這種草藥物質與一種或多種這樣的草藥製劑。
美國	植物性產品規範法案 (Guidance for Industry – Botanical Drug Products)	FDA—藥品評估暨研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER)	從植物萃取之混合成分（亦稱為半純化），經過科學驗證，證實具有療效，並取得主管機關核可，以做為處方或非處方藥者。植物新藥可以是單味藥，也可以是複方藥材。
中國	藥品註冊管理辦法 天然藥物新藥研究技術要求	國家食物藥品監督管理總局 (CFDA)	新藥：未曾在中國境內上市銷售或將已上市藥品改變劑型、給藥途徑或增加新適應症之藥品 中藥：依中國傳統醫藥理論指導下使用的藥物物質及其製劑 天然藥物：依現代醫藥理論指導下使用的藥物物質及其製劑

財團法人 醫藥工業技術發展中心 Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center

植物新藥發展現況(6/9)

台灣藥物的管理



- 中藥材品質提升
- 中藥製劑品質管理

植物新藥發展現況(7/9)

■台灣核准中藥新藥/植物新藥上市產品

產品名	核准年度/單位	許可類別	申請公司	適應症	主成份
壽美降脂一號	2005/CCMP	中藥新藥	彥臣生技	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症	紅麴萃取物
化療漾	2011/CCMP	中藥新藥	中天生技	改善化療所造成之疲倦感、食慾減低(OTC上市)	黃豆萃取物
血寶PG2	2010/TFDA	植物新藥	懷特生技	癌症併發且無法恢復的中重度疲憊症	黃耆萃取物
賀必容	2013/TFDA	植物新藥	中天生技	改善婦女缺鐵性貧血症狀(OTC上市)	四物方劑加鐵



植物新藥發展現況(8/9)

■植物新藥發展的利基 ?

- 人類 使用歷史 與 安全性評估 的考量
- 新製程 與 藥效試驗技術平台 加速開發
- 複雜的CMC 使專利過期後類似產品仿製不易
- 單一產品的可能性具有治療 多重適應症
- 法規、政策、用藥接受度、市場開放程度 促使植物新藥持續發展

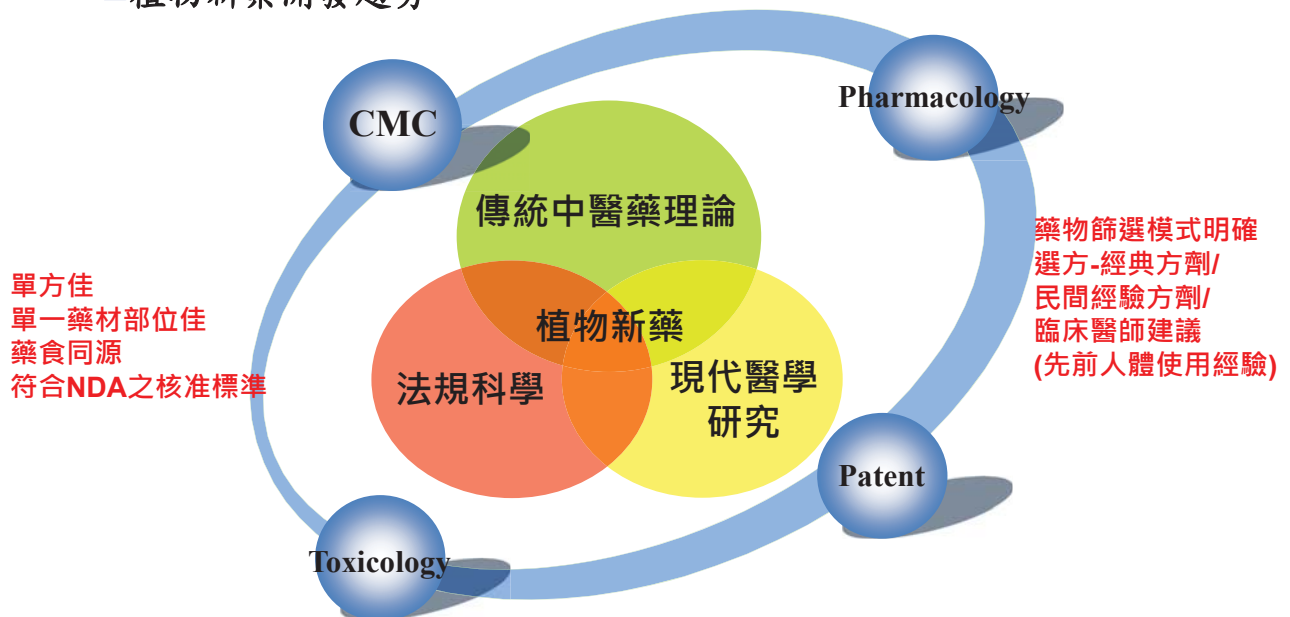
植物新藥開發現況(9/9)

■台灣已建置完整臨床前開發能量



植物新藥開發策略(1/8)

■植物新藥開發趨勢



植物新藥開發策略(2/8)

■ 疾病標的選擇(Unmet Medical Need)

- 罹患率、盛行率、患者數(收案考量)....
- 市場評估、醫療費用、社會成本....
- 目前同樣疾病藥物的臨床試驗概況

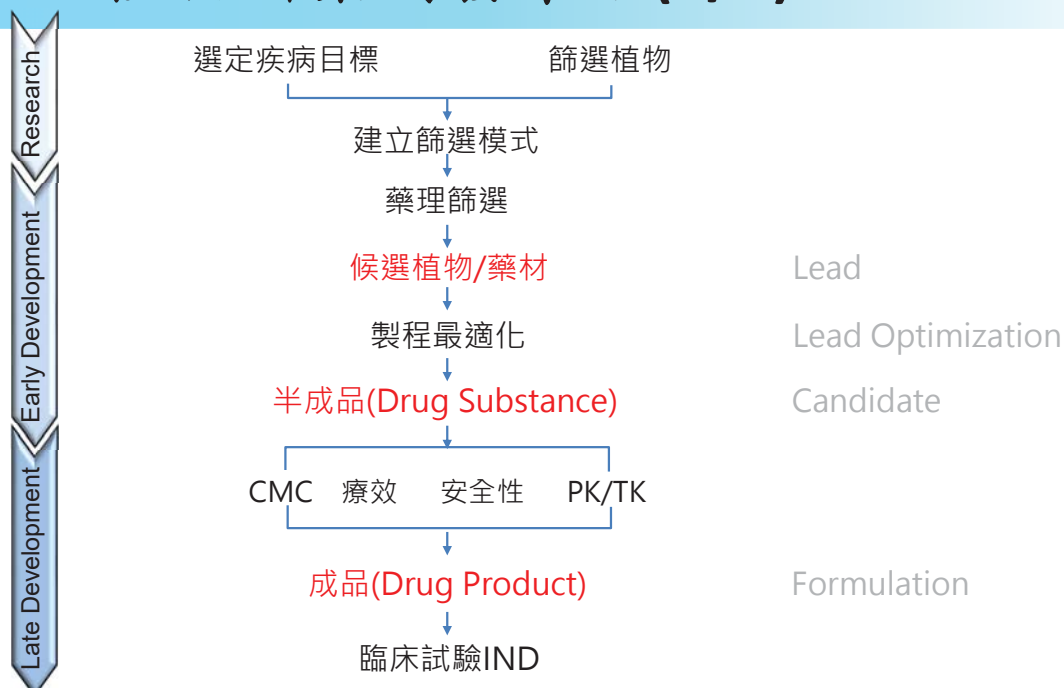
■ 藥物開發Endpoint考量

- 單獨治療 VS 合併治療 VS 輔助治療
- 治療疾病 VS 緩解症狀
- 比西藥副作用低或可降低其副作用
- 比西藥更具療效或觀察的療效指標

動物實驗設計>>臨床觀察指標



植物新藥開發策略(3/8)



植物新藥開發策略(4/8)

■ 藥材篩選原則

- 單/複方與專利性(已有研發成果與專利)
- 來源/基原品質掌控
- 安全性可以控制與多元化開發
- 以德國100種草藥處方為例：

單方(69%)

複方(31%)

- 2種植物(40%)

- 3種植物(35%)

- 4~13種植物(25%)

植物成分複雜品管不易
單方研發為主



植物新藥開發策略(5/8)

製程最適化



製程最適化目的:

- 標準化製程/植物原料一致性
分析品管規格
療效/毒性評估
PK/TK/臨床試驗基礎
- 產品技術賦予
增加專利性
產品保護性



植物新藥開發策略(6/8)

■ CMC目的

- 藥材基原確立/藥材管制
- 建立最適製程管制方法/製程確效
- 建立原料藥與產品檢驗方法與規格
- 監測汙染等造成之安全顧慮
- 確立原料藥與產品之安定性與有效架儲期

■ CMC參考規範

United States

Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) 化學、製造與管制

Europe

Chemistry, Pharmaceutical and Biological Documentation 化學、藥學及生物學文件

International Conference on Harmonization (ICH)

Quality 品質



植物新藥開發策略(7/8)

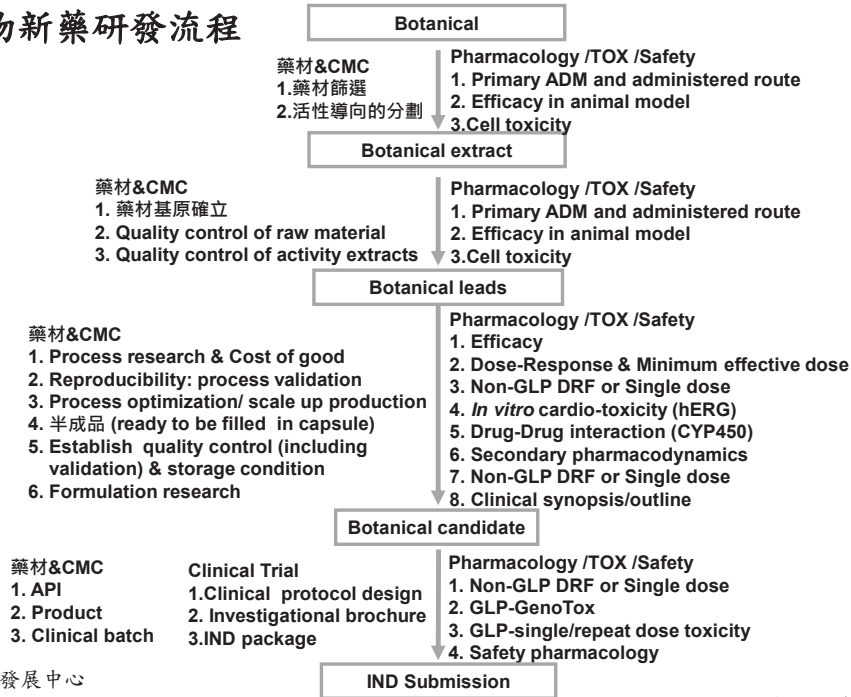
■ Veregen® 成功的CMC因素

- 相對簡單的植物
 - 基原明確 綠茶 *Camellia sinensis*
 - 使用單一部位 葉子
 - 活性成分已被確定
- 良好的藥材管控
 - 產地/農場/栽植戶明確固定
- 完整明確的CMC
 - 相對簡單的成分組成與完整活性成分(85%-95%)
- 完整的臨床試驗
 - Phase I to IV
 - Dosing-finding studies
 - PK study
 - Safe in human



植物新藥開發策略(8/8)

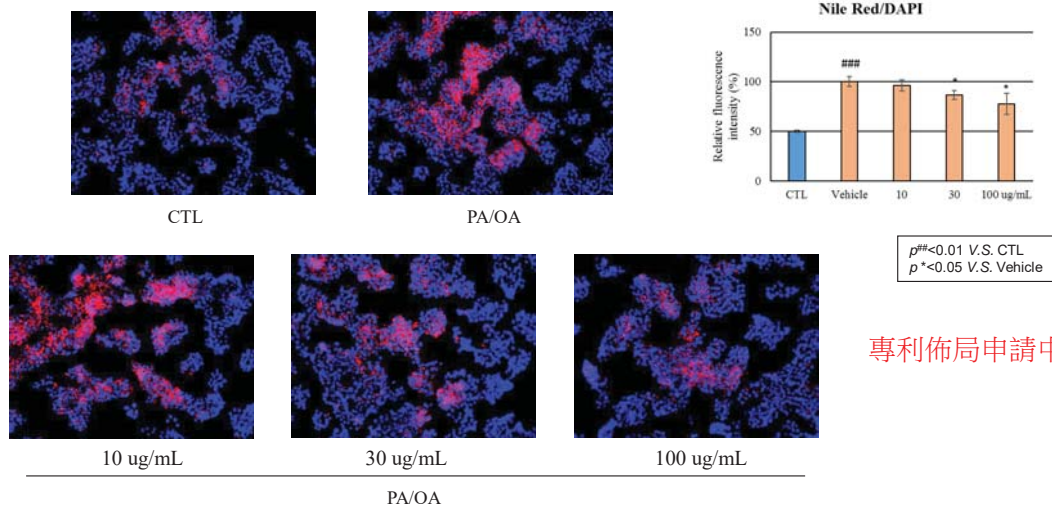
植物新藥研發流程



植物新藥開發實例(1/9)

有效減少細胞脂質堆積

藉由棕櫚酸、油酸誘導HepG2細胞株脂質生成，評估萃取物是否降低以細胞內脂質堆積之功效。



專利佈局申請中



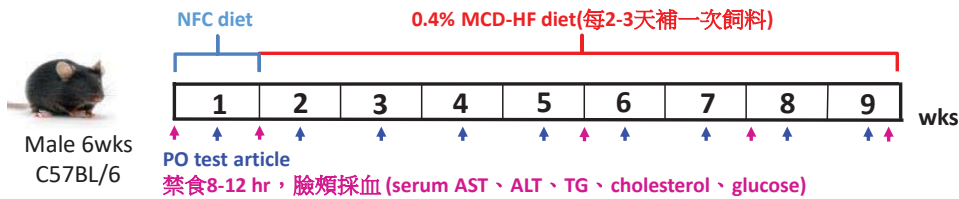
植物新藥開發實例(2/9)

非酒精性脂肪肝損傷動物模式

In house-小鼠實驗模式設計-0.4% MCD-HF diet

實驗組別：(體重20-24g, B6 小鼠-國家實驗動物中心, 適應7天後執行試驗) 每組8-9隻

- A. Sham (n=8)
- B. Vehicle (滅菌水) (n=9)
- C. 1000 mg/kg Test article(n=9)
- .
- .
- N. Silymarin 150 mg/kg (n=9)



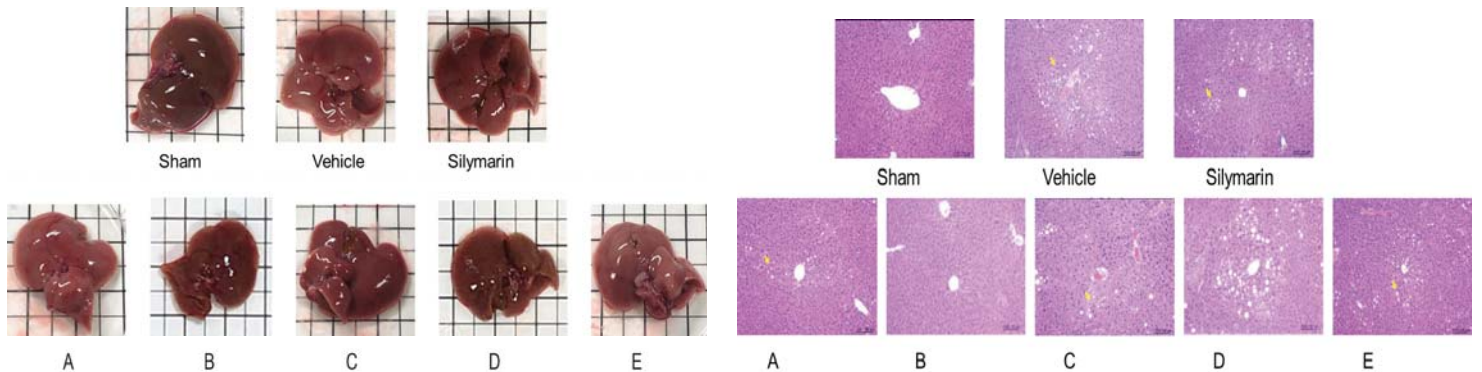
植物萃取快速篩選之動物模式:

使用高脂膽鹼缺乏飼料(choline-deficiency diet)誘導小鼠於食用八週後即產生脂肪肝症狀。(Chiba *et al.* PLoS One. 2016)



植物新藥開發實例(3/9)

非酒精性脂肪肝損傷之各組肝臟外觀



萃提取物改善脂肪肝使恢復鮮紅光滑

萃提取物降低肝臟脂肪堆積



植物新藥開發實例(4/9)

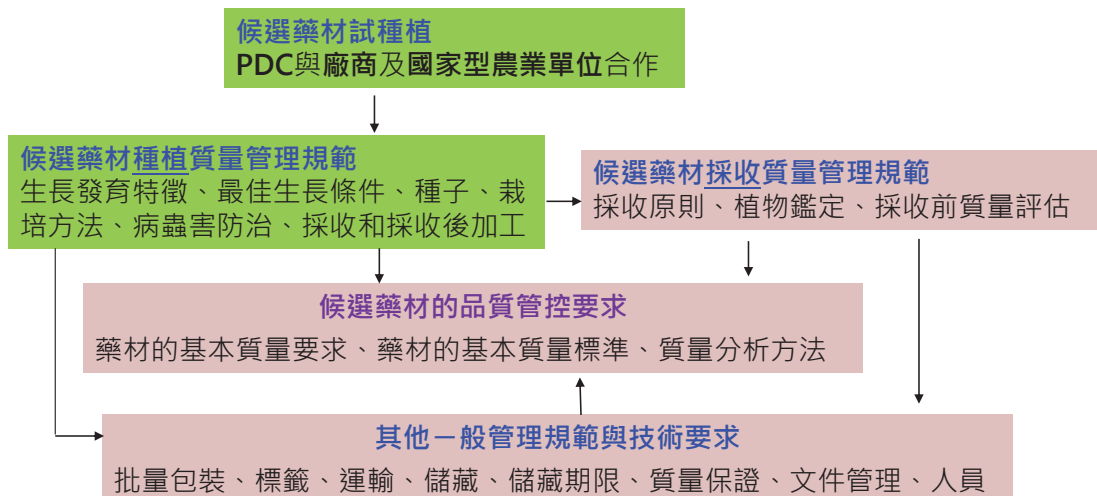
開發目標



29

植物新藥開發實例(5/9)

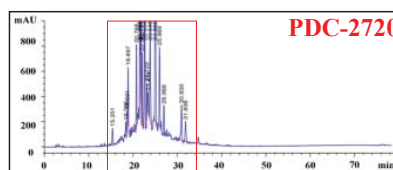
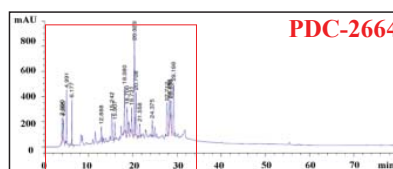
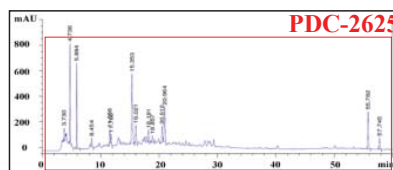
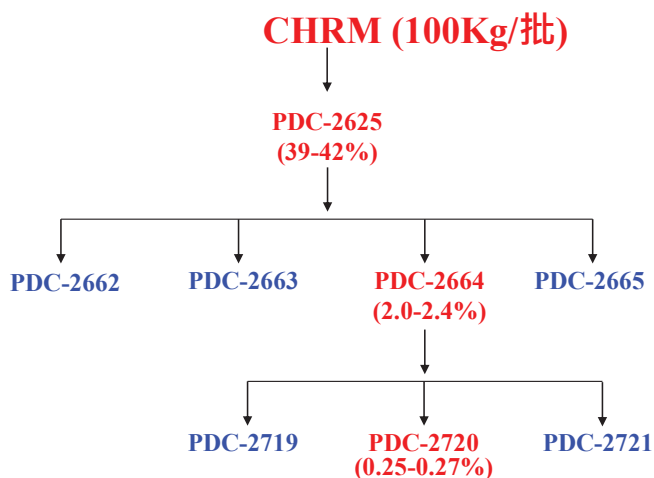
■候選藥材GACP



30

植物新藥開發實例(6/9)

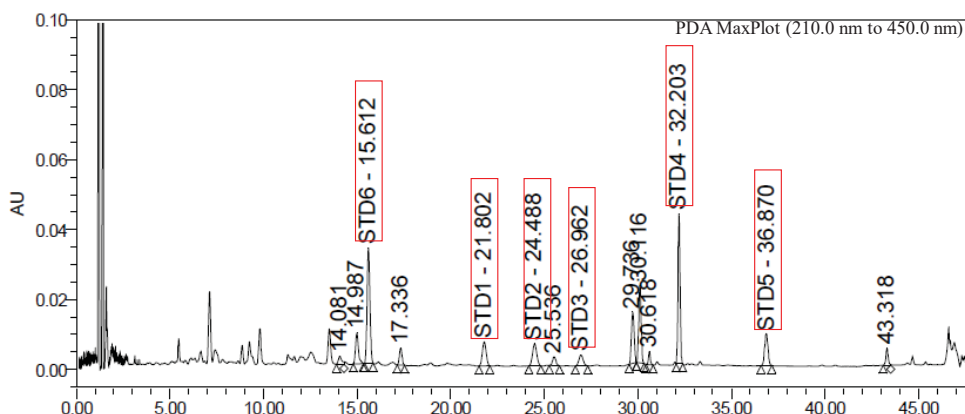
製程研究



建立製程管制標準書與製程管制命令表

植物新藥開發實例(7/9)

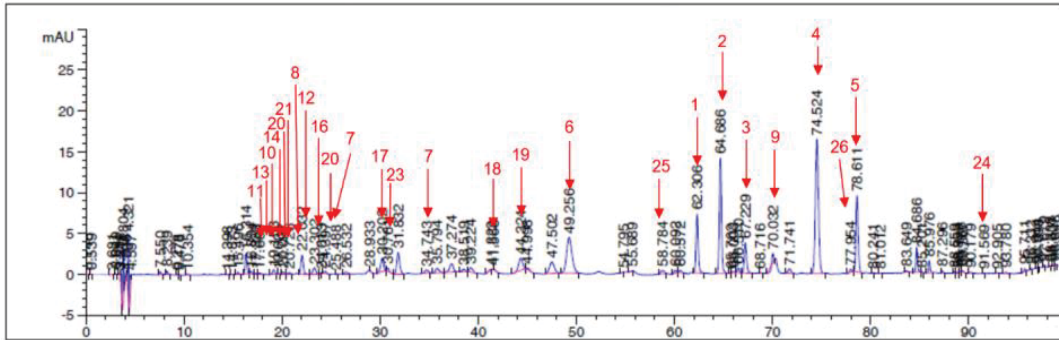
PDC-2720品管分析研究



主成分含量分析(50%以上)與化學規格建立，建立分析檢驗標準操作程序

植物新藥開發實例(8/9)

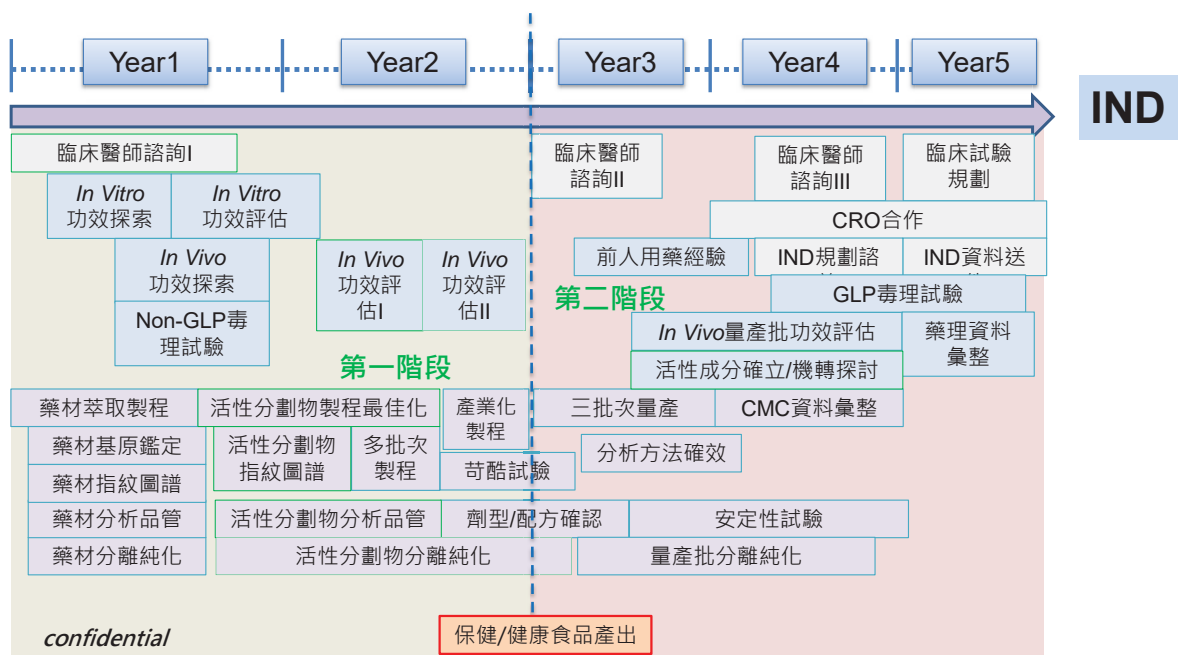
■PDC-2720植物化學研究



PDC-2720化學成分析達75%以上



植物新藥開發實例(9/9)



藥技中心天然藥物研發處

新藥研發團隊

-具備植物、小分子新藥研發能量

製程開發

- 製程最適化
- 配方開發

藥理活性

- 疾病動物模式建立
- 功能性暨安全性評估

植化分析

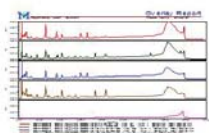
- 藥材鑑定
- 成分分析



藥技中心天然藥物研發處

GGATCATTGTGAAACCTGCATAGCAGAAG
ACCCGGAACACGTTACAATACC

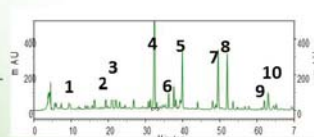
**藥材分子生物DNA鑑定
原料植物種植條件管控**



**藥材提取物
化學指紋圖譜鑑定**



活性化學成分結構鑑定



活性成分定量與品質管控



製程放大



試驗物質活性與安全性評估



藥技中心天然藥物研發處

植物新藥研發技轉授權成果

研發標的	適應症	授權業者	臨床前研發	臨床 I 期	臨床 II 期	臨床 III 期	NDA
PDC-339	抗胃潰瘍、糜爛性胃炎	信東	→				
PDC-748	止咳	懷特	→				
PDC-1421	抗憂鬱	萊特	→				
PDC-1421	(第2適應症) 抗注意力不足過動症	萊特	→				
PDC-1427	止咳	萬寶祿	→				
PDC-2532	腹瀉型腸激躁症	友華	→				

