藥學專題演講課程心得報告(一)

Developing two new therapeutical Strategies for Alzheimer disease

博士班林敬婷

(一)內容大要

首先，講者對於阿茲海默症進行簡短的介紹：阿茲海默症是老人失智症中的一種，其為一種漸進性的神經退化性疾病，通常和年齡的老化有一定程度的關係。目前此疾病在全球老年化的社會中成為一個重要的健康問題，在台灣，大於 65 歲的人口中，有 2 至 4 成的發病人口。然而，此疾病至今仍無治療的方法，僅有症狀治療的藥物而已。

阿茲海默症的患者腦內會出現 amyloid plaque 的不正常堆積，因此目前有許多藥物發展方向都著重在有關 amyloid 的研究。Amyloid plaque 是由 β form 之 amyloid β peptide（簡稱為 Aβ）堆積而成，而 Aβ 主要分為 Aβ40 和 Aβ42，是由 amyloid precursor protein（簡稱為 APP）切割而來。針對 amyloid 假說下，目前發展出兩大治療策略：(1）減少 Aβ 的產生；(2）增加 Aβ 的清除。減少 Aβ 的產生可經由增加 α-secretase 之活性（α-secretase 為將 APP 轉為 soluble domain（sAPPα）之酵素），或是減少 β-secretase 之活性，以及調節 γ-secretase 之活性（β-secretase 及 γ-secretase 為將 APP 切割為 Aβ 之酵素）三方面達成。增加 Aβ 的清除則是可經由增加 Aβ 的內生性代謝酵素（endopeptidase）活性而增加 Aβ 之分解作用。

再進入講者本身研究前，有關研究 Aβ amyloid 的基本背景知識講者也先向我們解釋一番：Aβ40 及 42 的結構分別在 2002 及 2005 年解出，他們都是具有 cross-β 結構的一段胺基酸序列。目前常常被使用來研究 Aβ 的工具包括 UV（Congo red binding）、螢光（thioflavin T binding）、CD、FTIR、X-ray、EM 及 AFM。

接著進入講者的研究內容 : 第一部分為在 Aβ40 進行點突變實驗，他們最後發現 V24P 的突變結果造成明顯的 Aβ 本身性質上的改變。V24P 的 Aβ 在不同濃度下會有不同的結構產生且彼此之間的結構是可以轉換的。在一般濃度下仍呈現 random coil 的狀態；而在高濃度下，雖有 β-like 的聚集結構產生，但此聚集結構為不規則且不穩定的。在細胞毒殺實驗下，V24P 顯示除了細胞毒性大大下降外，和其他 Aβ 共同投與時，還可減少其毒殺效果，表示 V24P 可能具有拯救 Aβ 之毒殺效果。他們近一步進行縮小 V24P 的 Aβ 的實驗，最後發現 V24P（10-40）仍能保持減少毒殺細胞的效果，因此

這成為他們未來進行更多活性測試的標的。

第二部分為講者研究團隊對於內生性代謝酵素的研究，他們研究的重點為 Neprilysin（簡稱為 NEP）。Neprilysin 被重視的原因為－研究顯示，腦內 NEP 的活性下降，常和老化及阿茲海默症的前期發生有著時間上的關係，而 NEP 含量和 Aβ 的堆積數量也呈反向的關係。除此之外，NEP 被大量發現在腦內神經突觸前端，具有分解 oligomeric Aβ 的功能，而在 NEP knockout 動物上發現有大量 Aβ 堆積產生。這種種的發現使得講者的研究團隊決定要好好的更深入研究 NEP。

而首先要做的事就是建立一個靈敏的 NEP 活性測試系統。他們自行合成了一段 Aβ（1-7）序列，並接上螢光 reporter (Alexa-350) 和 quencher (Dabcyl) 用以測試 NEP 活性。NEP 活性越高，則可切斷 Aβ（1-7）越多，則產生的螢光越強。此系統具有高度零敏性和特異性。目前講者實驗室已將此方法結合高速藥物篩選系統，用以篩選可增加 NEP 活性之化合物或天然萃取物。

（二）感想

這次演講的講者很清楚得介紹了有關研究 Aβ 的許多知識，讓我獲益良多。同時對於她能活用她所知的知識與技術，靈活的運用在她想研究的題目中，也是值得我們學習的地方。在演講的主題之外，講者也和我們分享了關於她的“人生哲理”，她讓我見識到一位不只是在研究領域上非常出色的學者，同時也是一位可以非常有同理心和豐富的生活的一位女性，我想她的經驗是非常值得讓我們思考，如何在學術和生活取得平衡的一個範例。

（三）參考文獻：

1. *Lancet Neurol.* (2010) **9**, 702–16

2. *J. Mol. Biol.* (2009) **385**, 1257–1265

3. *J. Neu. Meth.* (2010) **190** 57–62

（本節課 100 年 11 月 21 日**演講者為中央研究院生物化學研究所陳佩燁博士，感謝陳博士撥冗修訂本文**）

藥學專題演講課程心得報告(二)

中草藥於抗憂鬱神經製劑之開發實例

博士班高于涵

摘要：

陳博士首先介紹藥技中心的研發能量，以從中草藥中開發中樞神經用藥及消化道用藥為主軸，針對新藥研發法規與植物藥開發策略進行演講，也分享了抗憂鬱植物藥 PDC-1421 的研發過程與成功技轉經驗。

植物藥因為有人體長期使用的安全資料，在有足夠的安全性依據前提下，可望能省略臨床試驗 phase I 的過程，直接進入 Phase II，因此，開發標的之選擇非常重要，在植物藥開發的藥材選擇主要以藥食同源或較無爭議的植物來源為首選，可以減少後來臨床試驗上所面臨的風險，大幅提高成功申請新藥上市的機會。

新藥研發具有 high risk 與 heavily regulated process 的特質，有鑑於此，FDA 在 2004 年 6 月公布「Guidance for Industry Botanical Drug Products」，國內也公告許多中藥新藥或植物藥新藥相關基準來因應植物藥產業的興起。FDA 在 2006 年核准一項植物性處方藥品 Veregen®，其有 85% 以上的成分是被清楚的定性及定量的，另有 LipoCol Forte 及血寶 PG2(黃耆萃取物) 則為國內核准的新藥申請案。然而，植物藥的特色與挑戰來自於藥材來源的生物多樣性與藥品組成的複雜多元性，相較於化學藥品，植物藥在化學製造與管制 (Chemistry, manufacturing and control, CMC) 的管控是更複雜且具挑戰的，也需以基原鑑定為植物藥的重要出發點。

在 IND package 中除了臨床試驗的相關資料，臨床前研發部分則包括了⑴化學製造與管制 (CMC)：進行藥物品質的管控，⑵臨床前藥理學：進行藥物活性鑑定，主要為 primary and secondary pharmacodynamics (PD) 及 safety pharmacology (尤其對於 CNS/CV/respiratory system 為必須觀察部分，ICH M3(R2) 有特別說明)，⑶臨床前毒理學：為藥物安全性之評估，包含基因毒性、單一劑量、重複劑量等毒性評估試驗。在 rodent 及 non-rodent 得到的資訊可供未來執行臨床試驗可能發生的副作用的參考，也可作為 first in human (FIH) 的 dose/regiment 選定依據。近來有許多藥品因心血管疑慮下市或暫停販售，若能在臨床前研發或 IND 階段即早發現缺失，fail early, fail cheap，將可大幅降低藥物開發成本。另外，植物藥的 IND 申請可以提供先前人體使用經驗的文獻及臨床資料，希望能藉

由足夠的安全性依據省略第一期臨床試驗，加速臨床試驗推動。

植物藥的開發首重選題，陳博士以選擇西藥治療效果差、副作用大、價格昂貴，若合併中西藥的治療效果好的方向為主要策略，再來是選方，主以藥食同源的藥材為核心，搭配明確的藥物篩選模式 (有指標性的 animal disease model)，輔以 IP 佈局，過程符合 FDA 標準。基於上述理由，藥技中心選擇抗憂鬱植物藥進行開發。憂鬱症的流病學顯示預測到 2020 年時，憂鬱症將僅次於心血管疾病，為影響人類生活功能的第二大疾病。抗憂鬱藥物佔中樞神經用藥的第二大市場，僅次精神病用藥，2009 年全球約有 203 億美金用藥花費，且化學藥品治療需服藥八周才會有療效反應，資料顯示只有 33% 的人可獲用藥控制，伴隨著目前用藥的副作用大 (尤其是造成自殺傾向)，在在顯示有著讓植物藥的發展利基。

技轉產品 PDC-1421 的發展過程，藥技中心選取了多種傳統的安神定志中藥，以疾病動物模式進行活性篩選，選擇遠志 (從藥食同源、基本用藥資料、來源等性質評估) 做進一步的研究，半成熟產品 PDC-606(研發代號) 在 28 天 multiple dose 失敗了 (實驗動物嘔吐死亡)，而後修改製程去除毒性來源得到 PDC-949(研發代號)，順利通過毒性試驗，再經簡化及產業化製程開發，最後取得 PDC-1421(研發代號) 半成品。過程中有做活性篩選評估 (Dose-dependent inhibition of tetrabenazine-induced hypothermia)，並探討其作用機制，試驗不同的 receptors 及 targets，結果顯示 PDC-1421 為一 selective norepinephrine transporter inhibitor。並完成完整的 CMC、Pharmacology、toxicology、IP 資料，為一成功技轉且成熟之產品。

心得：

一般來說，開發新藥所需時程約為 12-16 年，且 10,000 個候選活性成分也許只有 1 個可以成功上市，因此這期間所需投資之花費不容小覷，這也是為什麼國內藥廠無法負擔的，所以目前還是以階段性的藥物開發為主，但是植物藥的開發卻給一般藥廠一個新的契機，而且在法規上有許多誘因，不論在目前較為模糊的規範地帶，或是因為有過去在人體使用上累積的豐富文獻，可望縮短研發時程，在在都是引導植物藥開發的利基，但是植物藥有其產地來源多樣性的複雜，因此在部分應該是未來在產品品質管制上的重點，陳博士也提到目前都是進口大陸藥材，然而即使有簽定協議，不同年份來的藥材還是有差別，這也提高了植物藥開發的門檻，必須將來源或種植變異性降至最低，才有可能維持藥品療效的一致性，也才不會都停留在保健食品之門檻，無法進入處方用藥的領域。

從 FDA 第一個核准的植物性處方藥品 Veregen® 中可看出，FDA 還是希望藥物內容的活性成分須被鑑定出來，雖無明文規定，若內容物的成分是已知或是大部分可掌握，相信也會縮短許多審核過程，加速上市速度。因此藥技中心研發團隊選定其中最具潛力的單味中藥材為出發點，而不是以複方為主，這樣也可增加藥廠購買的意願。然而在 PDC-1421 中用以定量的成分並不為其活性指標

成分，真正的活性成分目前還在定量中，這部分應該還是會有疑慮，Preclinical 當中陳博士更以 PD 代替 PK 來說明活性藥效，而用可定量的成分來完整 CMC 資料。有別於保健食品的多種未知，此產品的藥理作用機制明確、單一藥材較易確定品質、CMC 資料較為完善，相信還是一個有潛力的產品。

另外，陳博士提及這個產品還是建議從 phase I 出發，因為其製備方式與古法不同，且中樞神經用藥需更嚴謹評估藥物安全性，而且從 Veregen® 成功上市的因素，不外乎有確定的活性成分、來源簡單、產地控制、CMC 部分明確、更重要的是從 FDA 釋放的產品臨床試驗資料中，有著完整的臨床實驗設計，所以雖然植物藥有著長久食用安全的文獻資料，可以及早進入人體試驗，甚至 SKIP 掉 phase I 的可能性，還是不能忽略許多臨床前試驗的研究，畢竟後續的臨床試驗若是 FAIL 掉任何一段，都是一筆龐大的資金人員浪費。

陳博士特別強調臨床前研究的重要性，因為若早點失敗，可避免後來的龐大損失，植物藥對於我們相對於西方人是熟悉的許多，這領域的發展是可以更謹慎且有優勢的，希望早日看到台灣出發的產品上市世界。

（本節課 100 年 11 月 28 日**演講者為財團法人醫藥工業技術發展中心陳瑞青副研究員，感謝陳博士撥冗修訂本文**）

100學年度孫雲燾教授紀念獎學金得獎學生名單

年級	學生姓名
大學部二年級	劉子瑋、魏 筠
大學部四年級	陳鳴翰、施珍珍
研究所碩士班	王韋婷

註：本系故名譽教授孫雲燾博士畢生致力於藥學教育工作，任教本系達 30 年，其義女杜莉女士為延續孫教授志業，特將承繼之遺產新台幣伍佰萬元捐贈國立台灣大學醫學院，設置「孫雲燾教授紀念獎學金」基金。申請對象為本系大學部及研究所二年級以上在學學生，每名新台幣貳萬元整。詳見藥學系網頁。