

2013

植物新藥研發策略研討會

Strategy symposium on research and development of botanical drug products

Rx

時間：2013年4月26日(五)

地點：臺大醫院國際會議中心301演講廳
(台北市中正區徐州路2號)



主辦單位：教育部資訊及科技教育司

承辦單位：國立臺灣大學藥學系

國立臺灣大學醫學檢驗暨生物技術學系

中國醫藥大學轉譯醫學新藥及中草藥教學資源中心

協辦單位：臺大藥學系60週年系慶籌備委員會

活動網址：<http://rx.mc.ntu.edu.tw/botanicaldrug2013/>



植 物 新 藥 研 發 策 略 研 討 會

Strategy symposium on research and development of botanical drug products

日期：102 年 4 月 26 日(星期五)

地點：臺大醫院國際會議中心 301 演講廳
(台北市中正區徐州路 2 號)

09:30-10:00	報到	
10:00-10:20	開幕、致詞	
10:20-11:10	演講人	題目
	李連滋 資深特聘研究員 工研院生技與醫藥研究所	中草藥市場發展現況與商機分析
11:10-12:00	李水盛 教 授 國立臺灣大學藥學系	植物新藥之品質管控-組成化合物 之分析與鑑定
12:00-13:30	午餐	
13:30-14:20	徐鳳麟 教 授 臺北醫學大學生藥學研究所	植物降血糖新藥研發策略之探討
14:20-15:10	吳永昌 院 長 中國醫藥大學藥學院	中草藥研發契機
15:10-15:30	Coffee Break	
15:30-16:20	柯逢年 總經理 合一生科技股份有限公司	由法規及市場角度探討植物新藥 研發策略
16:20-17:10	黃中洋 總經理 懷特生技新藥股份有限公司	植物新藥與中藥新藥查驗登記成 功經驗分享
17:10-17:30	綜合討論	

用餐路線圖

(臺大醫院國際會議中心←→臺大醫院東址大樓美食區)



- 中午用餐時間為 12:00~13:30，用餐時請記得攜帶餐券至臺大醫院東址大樓美食區用餐。
- 從會場走至台大醫院東址大樓後可選擇樓梯或搭乘電梯至美食區。

「新藥及中草藥產業」計畫摘要

執行單位：臺大醫學院藥學系、醫學檢驗暨生物技術學系

本年度為教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」第四年，本夥伴學校將以我國特有之**中草藥及新藥之轉譯醫學研究**為主軸，與本校藥學系、醫學檢驗暨生物技術學系及基因體學暨蛋白質體學研究所教師合作開設以「**藥物開發及動物試驗**」為主題之相關課程，內容包括三門講授課程「**智財權及新藥研發(I)**」、「**智財權及新藥研發(II)**」和「**疾病動物模式與新藥開發**」，搭配三門實驗課程「**藥效測定及生資軟體應用實驗**」、「**臨床前藥物篩選與評估實驗**」和「**疾病動物模式與新藥開發實驗**」，以及五門實習課程「**藥物臨床前試驗實習**」、「**藥品研發臨床前試驗實習**」、「**藥物篩選疾病動物模式實習**」、「**臨床前藥物評估與開發實習**」和「**中藥研發臨床前試驗實習**」。此外我們會配合資源中心所開設兩門遠距教學課程「**智慧財產權講座-IV**」和「**臨床試驗規範與研究倫理：新藥臨床試驗**」。

講授課程「**智財權及新藥研發(I)**」及「**智財權及新藥研發(II)**」將邀集許多產業界及學界先進，從多面向切入，來詳細講授新藥研發所應具備專利佈局及智財權等知識，並介紹實際範例及訴訟案例，以誘發學員興趣，讓學員對於基礎原理及實際運用層面，有更深的了解；並邀請產業界菁英講授藥物研發成功案例，並從中帶入臨床前試驗、臨床試驗及上市後監測於藥物研發的重要性，讓學員對**藥物研發產業價值鏈**中，各階段研發人員的角色，有一個整合性的認識。講授課程「**疾病動物模式與新藥開發**」將講授基因改造及誘發性小鼠疾病模式、斑馬魚模式，與其在新藥標的開發、確認及新藥篩檢上之應用。再以生產小鼠疾病模式之高通量反遺傳學方法等學理為基礎，搭配國外生技製藥公司之成功經驗案例探討這些模式推廣至產業界應用的可能性，讓學員了解如何將學研界的研發，透過產業的認證與加值，達到產品商業化的遠景。此外我們會配合資源中心開設兩門遠距教學課程，「**智慧財產權講座-IV**」將透過講述中草藥創新開發為藥物之成果保護策略為重視智慧財產權，包括專利、商標、著作權，作為開發新藥之動力。本課程由五個模組組成授課內容，讓學員依序學習，從案例解析，建立國際觀的智慧財產權概念；「**臨床試驗規範與研究倫理：新藥臨床試驗**」將透過講述臨床試驗法規、設計、執行、監測與管理等臨床試驗重要概念。從新藥開發到產品化上市，必須歷經一連串的過程，包括臨床前試驗和臨床試驗。

實驗課程「**藥效測定及生資軟體應用實驗**」及「**臨床前藥物篩選與評估實驗**」主要在介紹中草藥的開發過程當中，常用之中草藥的多種活性測試，並學習研究中常需用到之生物資訊軟體、細胞週期、特定蛋白標定及建立篩選藥物的細胞平台或蛋白質表現系統等實驗。學習內容涵蓋臨床前藥物活性篩選、臨床前藥物活性試驗、安全性與毒性以及評估藥物對於基因表現與細胞功能之影響；希望使學員對於臨床前藥物活

性研究之方法及其應用有一個整合性地瞭解，並藉由實際操作的寶貴經驗，應用在學員所參與的各項臨床業務或研究之中。「**疾病動物模式與新藥開發實驗**」則主要以近年來受到熱烈討論的 RNA 干擾技術作為新藥之應用為例，以小鼠基因轉殖技術提供其原理在活體小鼠胚胎之印證，讓學員思考、了解其效用。並藉由小鼠活體內基因表現及表徵分析、基因型與表現型的關聯性建立，讓學員體會在新藥物標的尋找、驗證過程中所需之相關基本技術，以及其應用於新藥開發的基本邏輯。在這一年度的課程中，我們也將沿用 101 學年度所加入的**大腸直腸癌小鼠模式**，搭配**腸道幹細胞綠螢光蛋白基因標幟小鼠**來讓學員們觀察近年來十分熱門的腫瘤幹細胞，並討論其未來在新藥中草藥開發上之可能應用。

五門實習課程「**藥物臨床前試驗實習**」、「**藥品研發臨床前試驗實習**」、「**藥物篩選疾病動物模式實習**」、「**臨床前藥物評估與開發實習**」和「**中藥研發臨床前試驗實習**」將分別送學員至**昌達生化科技股份有限公司**、**財團法人醫藥工業技術發展中心**、**基因轉殖動物核心實驗室**、**台灣東洋癌症轉譯研究中心**合作及**勝昌製藥廠股份有限公司**進行為期一至二週產業實習課程。藉由實際至新藥及中草藥產業研發臨床前動物試驗之生技產業或相關單位實習，學員可以學習中草藥產品研發技術、活性篩選評估技術、及療效及毒性評估技術、藥物篩選用疾病動物模式開發、草藥劑型技術、中草藥萃取製程技術、中草藥分析技術、藥材鑑別技術、中草藥 GMP、中藥臨床試驗等，並從中了解國內生技產業的實際狀況及了解藥物研發產業價值鏈中每一個環節所扮演的角色。希望藉此加強學研界、產業界、及法人單位的實質互動及合作，建立其橫向分工及垂直整合的多向合作網絡關係，達到轉換國內研發動能至提昇國內生技產業水準之最終目標。所有講授及實驗、實習課程均編撰了授課講義，使學員上課清楚了解內容，且於課程結束後做為繼續學習及實際應用之參考。本年度之課程，將由國內教學研究單位、藥物研發財團法人、及產業界專家及研發人員共同參與規劃及課程教學。各課程也將列入本校「**中草藥學程**」及「**分子醫藥學程**」課程選單中，及提出專業學分申請。

本計畫希望藉由**藥物開發及動物試驗領域的教學與實作**，替國家培育、儲備發展相關生技製藥產業的人才，期許學員們在演講課程中對於當前藥物開發之創新策略及小鼠疾病動物模式與新藥開發的最新發展有全面性的初步認識，在實驗課程中則藉由接觸實作上的技術層面，進而印證學理上的學習，並應用於新藥開發的驗證過程。此外，我們也希望促成學員們至產業界實習的機會，拉近學校教學與業界實作的距離，加速研發成果進入臨床前及初期臨床試驗，以逐步達成政府推動產業升級的最終任務。

李連滋 博士

E-mail: lens@itri.org.tw

現任

工研院資深特聘研究

Rotam Global agrSciences Limitd. Director

中華無菌製劑協會 (PDA Taiwan chapter) 理事長

藥品品質協會 理事

學歷

日本岐阜藥科大學藥學博士

日本岐阜藥科大學藥學碩士

台北醫學院藥學士

經歷

工研院生醫所 中草藥計畫總主持人

工研院生醫所 正研究員兼副所長

工研院生醫所 正研究員兼組長

工研院生醫工程中心 正研究員兼組長

工研院化工所 正研究員兼組長

藥華醫藥 董事長

主要社會、學術兼職及獲獎情況

1. 第二屆中華民國國家發明獎『特用化學品綠色生產技術』(1993)
2. 全國反毒有功團體獎『先驅化學品流向追蹤與管理』(2011)
3. 經濟部技術處科專成果優良計畫獎『醫藥化學品製程技術發展五年計劃』(1995)
4. 經濟部大型計畫優良獎『類新藥開發五年計劃』(1999)
5. 工研院年度發明獎『Pharmaceutical composition of 4 herb extracts and method for its manufacture.,EP1498130 (A1)2005-01-19,EP1498130 (B1)2007-03-21』(2007)

學術期刊

1. Liu SH, Lee LT, Hu NY, Huang KK, Shih YC, Iinuma M, Li JM, Chou TY, Wang WH, Chen TS. Effects of alpha-mangostin on the expression of anti-inflammatory genes in U937 cells, Chin Med., 7, 19 (2013)

2. Liu SH and Lee LT. Efficient differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells, *Experimental Diabetes Research.*, 201295. doi:10.1155/2012/201295 (2012)
3. ANISOMELES INDICA AND ITS ACTIVE PRINCIPLES MODULATE IL-1BETA, *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):644.
4. Development and validation of molecular markers for characterization of *Boehmeria nivea* var. *nivea* and *Boehmeria nivea* var. *tenacissima*. *Chinese Medicine* 2010, 5:40.
5. Ellagitannins from *Terminalia calamansanai* induced apoptosis in HL-60 cells. *Toxicology in Vitro* 23 (2009) 603–609.
6. Melanogenesis Inhibition by Gallotannins from Chinese Galls in B16 Mouse Melanoma Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 32(8) 1447—1452 (2009)
7. Sennoside B inhibits PDGF receptor signaling and cell proliferation induced by 2 PDGF-BB in human osteosarcoma cells. *Life Sciences* (2009) 84(25-26):915-22.
8. Effects of 6-Gingerol, an Antioxidant from Ginger, on Inducing Apoptosis in Human Leukemic HL-60 Cells. *in vivo* 17: (6):641-5 (2003))
9. A queous two-phase extraction as an effective tool for isolation of geniposide from gardenia fruit. *Journal of Chromatography A*, 977 (2002) 239–246.
10. 麵包酵母菌催化 ethyl 4-chloro acetoacetate 不齊還原反應之最適化研究 *Taiwaness Journal of Agricultural Chemistry and Food Science* (December,2000)38(6);540-548
11. Studies on the components of boehmeria sp.II Studies on the Componets of the Roots of *Boehmeria frutescens*. *YAKUGAKU ZASSHI* 94(1) 150-152 (1974)
12. Studies on the components of boehmeria sp.I Studies on the Components of the Roots of *Boehmeria plantaifolia*. *YAKUGAKU ZASSHI* 93(12) 1682-1684 (1973)

專利獲得

37 件國內外專利

中草藥市場發展現況與商機分析

李連滋

工業技術研究院生技與醫藥研究所

摘要：

2011 年全球中草藥及保健品市場估計約為 620 億美元,較前一年成長近 7%，歐洲為最大市場約占 45%、其次為亞太地區(19%)與日本(16%)北美地區約為 11%。預測至 2015 年全球整體植物藥市場約達 931.5 億美元。代表性草本植物則包括:銀杏(Ginkgo Biloba)、人參(Ginseng)、大蒜(Garlic)、貫葉連翹(St. John's Wort)、紫錐花(Echinacea)等。

2013 年全球植物來源藥物市場預估成長為 329 億美元，年成長率約為 11%。其中植物藥新藥成長為 24 億美元，植物來源藥的市場成長將以亞洲和西歐為主要的區域。WHO 的調查在亞洲及非洲某些國家有 80%以上人民使用草藥作為初級衛生保健，而歐洲植物藥市場是世界最大的植物藥市場之一。

目前歐洲植物藥市場規模約為 70 億美元，平均年增長率為 6%。而歐洲市場最大的市場仍然屬於老牌的市場-德國，法國緊隨其後為歐洲的第二大市場，市場總值 55 億，年增長率為 12-16%，74.6%的人口用過植物藥。日本市場總值 1800 億日元，處方藥市場規模恒定，增長緩慢，近年來 OTC 市場增長迅速，72%的醫師正在使用漢方藥。

中國大陸為全球中藥材主要生產國生產基地，中藥約 600 家、藥材 360 億、飲片 464 億、中成藥 1806 億、保健食品 1000 億。2011 年末行業總資產達 516.35 億元，同比增長 40.59%；規模以上中藥飲片加工業企業實現主營業務收入達 853.7 億元，同比增長 56.11%；實現利潤總額達 64.4 億元，同比增長 65.34%。

重要國際公司的年度行銷額(美元)Indena SPA (Italy) 33.6 億、Tsumura & Co. (Japan), 9.09 億、Dr Willmar Schwabe GmbH & Co (Germany) 8.05 億、American Oriental Bioengineering Inc. (USA) 3.2 億、Bionorica SE (Germany) 2.11 億、GW Pharmaceuticals Ltd. (UK) 1985 萬、Phytopharm Plc. (UK) 45.3 萬。

估計在 1981~2002 年間，全球上市的 1000 多種藥物中有 55%來自天然產物或其衍生物，甚至有 6%直接使用天然產物原型。近年來世界銷售額前 25 位的藥物中，大約有三分之一以上是天然產物或母體（先導化合物）來源於天然產物。在 2011 年時約為 260 億美元，年成長率維持 6.6%。

一般而言：1.中草藥在全球應用地區已達 45% (WHO 資料)。2.新興市場以年平均成長率 10%擴增，2011 年達全球市場 17%。3.植物藥依科學方法證實療效是國際新潮流。4.天然藥物適合發展的趨勢（慢性病患者人口逐年增加，自我照護(Self-Care)意識抬頭、補充與替代(CAM)醫學的興起）

展望未來：新產品原料市場、保健食品市場、植物新藥、天然提取物市場有更多發展與需求。老年化社會慢性病藥物保健品成長機會大。創新產品有待投入資源開發。天然藥物全球市場看好。



Name : Shoei-Sheng Lee, 李水盛

Position : Professor

Affiliation : School of Pharmacy, NTU

E-mail : shoeilee@ntu.edu.tw

EDUCATION AND POSITIONS HELD:

Education

- 1986.01 –1987.07 Postdoctoral fellow, Dept. Chemistry, Columbia University, U S A.
1981.09 –1985.12 Ph. D. , Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, The Ohio State University.
1977.09 –1981.06 M.Sc., Institute of Pharmaceutical Sciences, National Taiwan University.
1973.09 –1977.06 B.Sc. , School of Pharmacy, College of medicine, National Taiwan University.

HONORS:

- 1991-1994 Outstanding Research Award, National Science Council (NSC)
1998-1999 Excellence Research Award, NSC
2002.8 Outstanding Technology Transfer Award, NSC, R.O.C.
2004.5 The Jack Beal Postbaccalaureate Award (College of Pharmacy, The Ohio State University)

RESEARCH INTERESTS:

- Development and application of new methodology in both isolation and structural elucidation of natural products
- Preparation, Semi-synthesis, and Modification of bio-active natural compounds
- Serum Pharmaceuticals of Chinese herbal medicine and metabolites' characterization

SPECIAL TECHNIQUE OR FACILITIES:

- High Performance chromatograph-Solid Phase Extraction-Nuclear Magnetic Resonance hyphenated instrument (HPLC-SPE-NMR)
- HPLC-HRESIMS (high resolution ESI MS)/ CD/ Centrifugal partition chromatograph

SELECTED PUBLICATIONS:

1. "Metabolism of dicentrine: Identification of the phase I and phase II metabolites in miniature pig urine", *Drug Metabolism & Disposition* **38**, 1714–1722 (2010).
2. "Characterization of Anti-AChE Constituents from *Annona glabra* Assisted by HPLC Micro-fractionation" *J. Nat. Prod.* **73**, 1632–1635 (2010).
3. "Comprehensive Study of Alkaloids from *Crinum asiaticum* var. *sinicum* Assisted by

HPLC-DAD-SPE-NMR”, *J. Nat. Prod.* **74**, 411–419 (2011).

4. “Metabolism of (2S)-Pterosin A: Identification of the Phase I and Phase II Metabolites in Rat Urine”, *Drug Metabolism & Disposition* **40**, 1566–74 (2012).
5. “Semisynthesis and Myocardial Activity of Thaliporphine N-Homologues” *J. Nat. Prod.* **76**, 405–412 (2013).

TECHNOLOGY TRANSFER:

Three Technology transfer cases to pharmaceutical company have been accomplished since 2000.

1. Preparation of Thaliporphine related derivatives and their application in cardiovascular diseases: Applied to Acute Myocardial Infarction
2. Aporphines and secoaporphines in prevention and treatment of diabetes: Applied to both types I and II DM .
3. Steroid glycosides in prevention and treatment of cancers: Applied to hepatoma.

植物新藥之品質管控-組成化合物之分析與鑑定

李水盛

國立臺灣大學藥學系

摘要：

植物新藥的開發，向為世界各國努力的方向，尤其是東方國家。拜中醫藥廣為世界接受之賜，單方與複方中藥成為植物新藥之重要來源，其粗抽提物或部分純化物係產業界發展為產品之主流，尤其是去蕪存菁之後者，不管屬於何者，隨著科技之進步，品質管控愈形嚴格，尤其是組成化合物之分析與鑑定。

由於組成分之複雜性，欲一一釐清，除相當繁瑣外，難度亦相當高。發展高效率的成分分析及結構鑑定技術，遂為本領域努力的目標。高效液相層析（HPLC）為目前最常用之高解析分析方法，核磁共振（NMR）為細部結構解析最常用之技術。在引進固相抽提裝置（Solid phase extraction）解決 NMR 之靈敏度問題後，HPLC-SPE-NMR 已儼然成為微量混合物（毫克級）之分析利器，搭配 HPLC-HRMS（高解析質譜），可解決上述植物新藥開發之成分分析瓶頸。

在本研討會中，將舉例說明如何運用 HPLC-SPE-NMR/ LC-HRMS 於植物新藥之品質管控及徹底鑑定活性化合物之代謝物，也從而驗證本技術在植物新藥開發及微量活性成分研究中所扮演的重要角色。

徐鳳麟 博士
Feng-Lin Hsu

E-mail: hsu0320@tmu.edu.tw

學歷

- 日本 國立九州大學藥學博士 (1982-1985)
- 日本 國立九州大學藥學碩士 (1980-1982)
- 台灣 台北醫學院藥學士 (1977)

經歷

- 台北醫學大學藥學院教授 (1993/08/01-迄今)
- 台北醫學大學藥學研究所所長 (2000/08/01-2010/07/31)
- 台北醫學大學附設醫院藥劑部主任 (1993/08/01-2003/10/31)
- 台北醫學大學藥學系副教授 (1985/05/01-1993/07/31)

研究領域

1. 天然藥物化學之探索：鞣質(tannin)、多酚性化合物 (polyphenolic)等極性化合物之分離及其化學結構之探討；生物活性成分之探索。
2. 中草藥之研發：降血壓、抗癌、抗肝炎、免疫調節、降血糖及代謝症候群藥物之研究開發。台灣產植物資源之開發與應用。
3. 健康食品、香妝品之研發：抗氧化、新陳代謝調整及美白產品之探索。

生物科技管理

1.學術領域

- 台灣藥學會理事、中華天然藥物學會理事
- 臨床藥學會、化學會永久會員
- 考試院公務人員高等考試暨普通考試命題委員、考試院公務人員特等考試典試委員
- 財團法人高等教育評鑑中心基金會大學校院系所評鑑委員會評鑑委員
- 教育部顧問室「尖端生物技術科技人才培育計畫」審查委員 (2003-迄今)

2.產業領域

- 經濟部工業局「審核係屬科技事業暨產品或技術開發成功且具市場性意見書評估委員會」專案委員 2005/01-迄今
- 經濟部技術審查委員會審查委員 2008/01-迄今
- 經濟部技術處鼓勵中小企業開發新技術推動計畫 (SBIR) 生技製藥領域技術審查委員 2005/01-迄今 (兼領域召集委員 2005/01-2006/12；總召集委員

-2007 年度)

- 經濟部工業局促進產業研究發展計畫 (CITD) 民生醫藥類組技術審查委員 2004/01-迄今 (兼類組召集委員 2004/01-2005/12)
- 臺北市產業發展自治條例獎勵補助計畫-審議委員會委員 2011/07-迄今
- 臺北市 SBIR 生物醫藥組技術審查主審委員 2010/07-迄今

3.科技領域

- 國科會政府科技計畫綱要計畫書審查群專家
- 國科會藥學、農化及食品領域專題研究計畫及產學合作計畫複審委員
- 農業生物技術國家型科技計畫複審委員
- 農委會科技計畫審查委員
- 行政院衛生署中醫藥委員會科技計畫審查委員
- 財團法人中小企業信用保證基金審議委員
- 經濟部工業局促進產業研究發展貸款計畫技術審查委員會委員
- 「生技製藥國家型計畫(NRPB)-疾病動物分析模式服務平台計畫 I (AM4)之使用者」委員會委員
- 「財團法人國家衛生研究院科專評鑑」技術組審查委員

4.公務領域

- 財政部諮詢學者專家 2009/03-2012/02
- 行政院衛生署植物藥新藥諮議委員 2008/01/01-迄今
- 行政院衛生署藥品諮議委員會專家
- 行政院衛生署藥物審議委員會委員 2003/01/01-2003/12/31
- 中央健康保險局藥事小組委員 2001/05/01-2003/04/30
- 行政院衛生署採購評選委員會委員

5.社服領域

- 財團法人中華工商研究院教授級研究員 2003/04-迄今
- 財團法人製藥工業技術發展中心技術諮詢顧問 2001/07/01-2002/06/30
- 財團法人製藥工業技術發展中心中草藥推動小組諮詢顧問 1998/09/01-1999/12/31
- 國立中國醫藥研究所國家藥園顧問 2002/06/01-2004/05/31
- 財團法人北藥文教基金會發起人、秘書長、顧問
- 台北醫學院總校友會理事
- 台北醫學大學藥學系校友會理事、顧問
- 台灣藥學雜誌 副主編輯委員
- 台灣臨床藥學雜誌 編輯委員

植物降血糖新藥研發策略之探討

徐鳳麟

臺北醫學大學生藥學研究所

摘要：

近年人口高齡化導致代謝症候群之提升及糖尿病流行趨勢，根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 的預估，到 2025 年全球罹患糖尿病人口將高達三億八千萬人。另外，依據 WHO 之統計分析報告，預估全球至 2030 年時，印度地區的糖尿病患將達七千九百餘萬人，位居全球第一，第二則是中國大陸，由此可知，新興國家對於糖尿病用藥的需求也成上升的態勢，說明其藥品市場對全球有一定的影響度。相對於糖尿病，肥胖的盛行也跟糖尿病的成長成正相關。目前全球已有超過 10 億人口過胖還有 3 兆人口被視為肥胖 (BMI > 25)。近年有很多的證據顯示肥胖與胰島素抵抗的相關性。胰島素抵抗為第二型糖尿病重要的一項特徵，此外這現象也是代謝症候群或老年癡呆的一個重要的病理現象。由於肥胖，糖尿病，還有代謝症候群的重疊關係甚高，至少就糖尿病而言肥胖似乎是造成該病的成因之一，所以抗肥胖藥物的研究除了可以治療肥胖之外也值得注意其在糖尿病治療上的潛力及效果。因此，植物降血糖新藥研發策略必須有下列考量因素，包括：標的物之探索、目標市場、全球市場規模與趨勢、潛在市場分析、競爭力分析、產品之 SWOT 分析、技術優勢之評估、發展計畫與里程碑之設計、經營策略及研發終點目標。本報告以植物來源之降血糖化合物 nstpbp168 及其衍生物之探討為主軸，陳述其研發過程，特別是於 Lead optimization、Target of action、General Pharmacology、Acute/ subacute Toxicology、Early Pharmacokinetics、Chemical Synthesis (scale-up)、safety Pharmacology (Toxicology)、ADME 等研發階段，所遭遇之困難。

主要參考文獻：

1. Use of Pterosin Compounds for Treating Diabetes, US-2010-0190732-A1、WO 2010/085811。蕨素化合物用於治療糖尿病及肥胖之用途，TW 201039836。
2. Lee YP, Hsu FL, Kang JJ, Chen CK, Lee SS. Metabolism of (2S)-Pterosin A: Identification of the Phase I and Phase II Metabolites in Rat Urine. Drug Metab Dispos. 2012;40 (8):1566-74.
3. Hsu FL, Huang CF, Chen YW, Yen YP, Wu CT, Uang BJ, Yang RS, Liu SH. Antidiabetic Effects of Pterosin A, a Small-Molecular-Weight Natural Product, on Diabetic Mouse Models. Diabetes. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print] PMID: 23069626.

吳永昌 博士
Yang-Chang Wu

E-mail: yachwu@mail.cmu.edu.tw



現職

中國醫藥大學中醫學系講座教授
中國醫藥大學副校長

學歷及經歷

學歷

日本名城大學、美國北卡羅萊納大學博士後研究(1986/09-1987/10)
高雄醫學大學基礎醫學博士(1982/09-1986/06)
高雄醫學大學基礎醫學碩士(1979/09-1982/06)
高雄醫學大學藥學系(1971/09-1975/06)

經歷

中國醫藥大學中醫學系講座教授/副校長(2012/02-迄今)
中國醫藥大學中西醫結合研究所講座教授/副校長(2010/08-2012/01)
高雄醫學大學天然藥物研究所合聘教授(2011/02-迄今)
高雄醫學大學天然藥物研究所講座教授(2009/08-2010/07)
國立中山大學生物醫學研究所合聘教授(2008/08-迄今)
中華天然藥物學會理事長(2008/01-2010/12)
經濟部工業局及技術處技術審查委員會委員(2008/01-2009/12)
高雄醫學大學研究發展處研發長(2006/08- 2009/07)
國家科學委員會生物處藥學暨中醫藥學門召集人(2002/01- 2004/12)
行政院衛生署中醫藥委員會委員(1996/11-2010/10)
高雄醫學大學天然藥物研究所教授(1992/08- 2009/07)
高雄醫學大學天然藥物研究所教授/所長(1992/08- 2006/07)
高雄醫學大學藥學系所教授(1990/08-1992/07)

研究興趣及專長

(1).中草藥新藥開發 (2).天然藥物學 (3).藥物化學 (4).中醫藥學

榮譽/學術榮譽

財團法人永信李天德醫藥基金會「第五屆永信李天德卓越醫藥科技獎」(2010)
國家科學委員會「傑出研究獎」(2009)
高雄醫學大學學術類傑出校友 (2008)
財團法人王民寧先生紀念基金會「第十七屆王民寧醫藥研究傑出貢獻獎」(2007)

高雄醫學大學研究傑出教師獎 (2001-2009)

天主教輔仁高級中學 傑出校友 (2002)

中華民國第一屆傑出中藥神農獎 奉獻獎 (2001)

教育部服務二等獎章 (1999)

教育部優良教師獎 (1992)

國科會優等研究獎 (1992, 1993)

國科會甲種獎 (1986-91, 1994-2000)

- ◆ Planta Medica, Marine Drugs 等六國際期刊編輯委員及 J. of Medicinal Chemistry 等十餘國際期刊審稿委員
- ◆ 1983 迄今，發表國際期刊論文 390 餘篇。另抗癌藥物 WYC-01 與 WYC-02 獲得台灣及美國各二項專利、中草藥相關研發成果申請歐、美、日等國三十餘項專利

Opportunities for Developing Chinese Herbal Medicine

中草藥研發契機

Yang-Chang Wu

吳永昌

中國醫藥大學藥學系

Abstract

Chinese Herbal Medicine (CHM) is a famous traditional medicine and has clinical knowledge accumulated from traditional experience, with a large population uses herbs as illness treatment, complementary and alternative medicine (CAM), and dietary supplement. According to 2011 Global Industry Analyst data, the global herbal medicine market is approximately 69 billion and will be reached to 93 billion in 2015. However, the variation and multiple “active ingredients” in botanical products led to the difficulty of botanical drug NDA approved. Hence, how to ensure therapeutic consistency will be an important issue for further botanic drug development. Until now, only one product, Veregen, purified from green tea had been approved by FDA guidance. Notably, in recent year, several botanic drugs including “壽美降脂一號”, “懷特血寶注射劑”, and “化療漾內服液” had been successfully approved by the TFDA and Department of Health in Taiwan, providing the opportunities for developing the new botanical drugs. On the other hand, from new drug development viewpoint, more than a half of new chemical entities (NCE) were derived from the sources of natural products, indicating the value of CHM in new drug discovery. Our teamwork devoted to develop Formosan herbal medicine from bench to clinic. So far, we have identified a promising active compound protoapigenones (WYC-02) derived from *Thelypteris torresiana*, and have modified a series of derivatives such as WYC-0209 for new drug development granted by NRPB program. Additionally, in an effort to develop a folk remedy, we also research and develop *Antrodia cinnamomea* as the lead for further botanical drugs. Taken together, an overview of current botanical drug development and recent studies regarding CHM and CAM will be introduced in the symposium.

柯逢年 博士

E-mail: fnko@onenessbio.com.tw

最高學歷

台大醫學院藥理學博士

現職

合一生技股份有限公司 總經理/研發長

主要經歷

中天生物科技股份有限公司 副研發長

財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組 組長

財團法人醫藥工業技術發展中心 組長/副處長/處長

台大醫學院藥理學科 講師/副教授

其他經歷

中央標準局專利委員; GMP 審議委員會委員;衛生署藥物審議委員會委員; 經濟部技術處鼓勵中小企業開發新技術推動計畫(SBIR)技術審查、法人科專、學界科專、業界科專、南港生技育成中心進駐審查、學界協助中小企業科技關懷計畫診斷計畫審查委員;工業局主導性新產品審查委員;財團法人醫藥品查驗中心指導顧問;生技製藥國家型計畫橋接計畫智財權、先導藥物評估委員會、產學合作計畫委員;工業總會產業策略委員

專長

藥理學；心血管藥理學；中藥藥理學；新藥 CMC；中草藥新藥開發；法規科學

專長

專利 50 件；商標 2 件；台灣 IND 5 件；FDA IND 2 件

由法規及市場角度探討植物新藥研發策略

柯逢年

合一生科技股份有限公司

摘要：

美國 FDA 於 2000 年 8 月公告植物新藥的法規草案「The Draft Guidance for the Industry : Botanical Drug Product」後，隨即引起國內外的植物新藥研發風潮，此一植物新藥法規於 2004 年 6 月正式公告並更名為「Guidance for Industry Botanical Drug Products」。隨後，FDA 於 2006 核准了第一個植物新藥 Veragen，至今為止，FDA 共核准兩個植物新藥(另一個植物新藥為 Fulyzaq，2012 年底核准)，而我國亦核准了一個植物新藥與兩個中藥新藥。綜觀上述核准的植物新藥可以發現，其上市並未替廠商帶來顯著商機或利益。因此，從事植物新藥的研發除了考慮如何符合法規的要求外，產品的未來性與市場性更是需要深思熟慮的重點。本課程將以具體的植物新藥開發為例子，說明如何結合技術與市場並滿足法規規範，透過現代化的研究，將植物藥材開發成能被當今醫學所接受的利基性藥物。

從藥物發展的歷史來看，縱使生物製劑被認為是未來藥物的主流，然而迄今為止，植物素材仍在藥物應用上佔據重要的一席之地。本課程首先將簡短介紹植物在新藥研發中的重要性，並指出植物新藥研發的利基與相關的重要法規。緊接著將由風險及利益的角度，就成本、法規、適應症、智財保護、行銷能力、授權機會等多方位的角度，說明如何訂定植物新藥研發的策略。最後再根據法規規範、法規單位可能關切的重點與要求，以既有的經驗闡述如何應用技術克服法規障壁，達到進入臨床試驗並取得上市許可的目標。事實上，新藥研發並無一體適用的完美策略，前車之鑑亦只能供作參考，如何訂定策略，端視公司的目標及定位而彈性調整才能產生最大效益。

黃中洋 博士

E-mail: cyhuang@phytohealth.com.tw

現職

懷特生技新藥股份有限公司總經理兼研發長

學歷

中國蘭州大學生命科學研究院生物物理學博士

美國凱西西儲大學企管研究院碩士，主修醫學企管

美國北俄亥俄州大學藥學院學士

台灣大學醫學院藥學系學士

經歷

美國 Cunningham Drugs 藥師

美國 DDM 藥品公司副總裁

美國 IPS 藥品公司總經理兼美國 Ohio 州多家養老院顧問藥師

中國自由基生命科學進展副主編

彥臣生技藥品股份有限公司董事長兼研發總監

國際抗衰老醫學會與美國抗衰老醫學會專家委員

台灣自由基研究學會監事

著作

1. 鄭榮梁，魏耀揮，趙崇義，黃中洋，陳建村主編：《自由基生物醫學》，藝軒出版社，台灣，2013 年
2. 黃中洋：簡介血液中膽固醇以外的心血管疾病危險因子：藥學雜誌，2010 年
3. 黃中洋，鄭榮梁主編：《健康年輕就是這麼簡單》藝軒出版社，台灣，2008 年
4. 鄭榮梁，黃中洋主編：《自由基生物學》高等教育出版社，北京，2007 年
5. 鄭榮梁，黃中洋主編：《自由基醫學與農業基礎》，高教出版—Springer 聯合出版社，北京，2000 年。
6. 鄭榮梁，黃中洋：活性氧也許是端粒酶的調控者，自由基與衰老(中華抗衰老醫藥學)第 7 章 82-113。張洪迫，余文新主編。科學出版，北京，1999 年。
7. 黃中洋：《新一生營養規劃》，藝軒出版社，台灣，1999 年
8. 林仁混，黃中洋等：生化與生物技術辭彙，藝軒出版社，台灣，1998 年
9. 黃中洋：《一生營養規劃》，藝軒出版社，台灣，1997 年。
10. 黃中洋：自由基與自由基排除劑，藥學雜誌，1996 年。
11. 黃中洋：SOD 的臨床療效，台灣醫界，1992 年 2 月

12. 黃中洋：《大學分析化學》翻譯本，1973 年。

研究論文(代表性著作)

1. **Huang, Chung-Yang**; Chi, Li-Ling; Huang,Wei-Jan; Chen, Yue-Wen; Chen, Wei-Jung; Kuo, Yu-Cheng; Yuan, Cheng Mike: The Growth Stimulating Effect on Queen Bee Larvae of Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012 Jun 20;60(24):6139-49.
2. Yang YC, Chen CN, Wu CI, Huang WJ, Kuo TY, ...**Huang CY**: NBM-T-L-OS01, Semisynthesized from Osthole, Is a Novel Inhibitor of Histone Deacetylase and Enhances Learning and Memory in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013, 2013:514908.
3. Huang WJ, Wu CL, Lin CW, Chi LL, Chen PY, Chiu CJ, **Huang CY**, Chen CN: Marchantin A, a cyclic bis(bibenzyl ether), isolated from the liverwort *Marchantia emarginata* subsp. *tosana* induces apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Lett*. 2010 May 1;291(1):108-19.
4. Popova M, Chen CN, Chen PY, **Huang CY**, Bankova V: A validated spectrophotometric method for quantification of prenylated flavanones in pacific propolis from Taiwan. *Phytochem Anal*. 2010 Mar;21(2):186-91.
5. Yimin Shi, Wengfeng Wang, **CY Huang**, Zongjian Jia, Side Yao, Rongliang Zheng: Fast repair of oxidative DNA damage by phenylpropanoid glycosides and their analogues. *Mutagenesis* 2008 Jan;23(1):19-266.

專利

1. 日本 特許第 3710365 號
2. 美國 7585892
3. 中國 I 0097522.9
4. 台灣 I 302833
5. 台灣 I 340017
6. 美國 11/855416
7. 日本 特許第 4625419 號
8. 韓國 10-1129093

植物新藥與中藥新藥在台查驗登記成功經驗分享

黃中洋

懷特生技新藥股份有限公司

Abstract

Getting a drug approved by a regulatory agency has never been an easy task. In spite of the increased demand for herbal medicines in the past decade, few such products received approval. For instance, only two botanical drugs have been approved by USFDA since its publication of Guidance for Industry: Botanical Drug Products in 2004. Taiwan is no better. While Taiwan's Department of Health published Guidance for Registering New Traditional Chinese Medicines in 1998 and Guidance on Clinical Trials for Plant Extract (Draft) in 2000, so far only three products received free sales certificate.

LipoCol Forte[®] was the first new traditional Chinese medicine approved by DOH. I was personally involved in the whole registration process from IND to NDA. While being the current president of PhytoHealth, the company that received the first Botanical New Drug approval, I'm also familiar with its registration process for the product by the name of PG2[®] Injection. Both products were approved as prescription drugs. There is a general perception that it is easier to register a natural product than pharmaceutical, my experience would tell you to the contrary. The registration process encountered various difficulties. They'll be addressed and discussed.

After seeing the difficulties of meeting registration guidance such that few products were approved, one may ask whether the current guidance adapted mostly from that for pharmaceuticals by various regulatory agencies is proper for the natural products with inherent complex features. This topic warrants further discussion.

102 年度教育部顧問室
「轉譯醫學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域
暑期開課資訊

夥伴學校：

國立臺灣大學

中國醫藥大學

國立中山大學

國立東華大學

國立陽明大學

國立臺灣師範大學

長庚大學

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

國立臺灣大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
	2	臨床試驗規範與研究倫理(二):新藥臨床試驗	1	18	8/4、8/10、8/11 (六、日) 10:10-17:00
講授課程	1	智財權及新藥研發(I)	1	18	7/20-7/21 (六、日) 08:30-17:50
	2	智財權及新藥研發(II)	1	18	7/27-7/28 (六、日) 08:30-17:50
	3	疾病動物模式與新藥開發	1	17	8/10-8/11 (六、日) 08:30-17:50
實驗課程	1	藥效測定及生物資訊軟體之應用	1	35	7/29-8/2 (一~五) 11:00-18:00
	2	臨床前藥物篩選與評估實驗	1	40	8/5-8/9 (一~五) 09:00-18:00
	3	疾病動物模式與新藥開發實驗	1	41	8/12-8/16 (一~五) 09:00-18:00
產業界實習課程	1	藥物臨床前試驗實習	2	80	8/12-8/23 (一~五) 09:00-18:00
		藥物產品研發臨床前試驗實習	2	80	8/19-8/30 (一~五) 09:00-18:00
		藥物篩選疾病動物模式實習	2	80	8/19-8/30 (一~五) 09:00-18:00
		臨床前藥物評估與開發	2	80	8/6-8/17 (一~五) 09:00-18:00
		藥品研發臨床前試驗實習	1	40	8/19-8/23 (一~五) 09:00-18:00

聯絡人：高藪嫻 (02-33665800)

課程網站：<http://nbsc.cbt.ntu.edu.tw/2012/courselist.php>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

中國醫藥大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
	2	臨床試驗規範與研究倫理 (二): 新藥臨床試驗	1	18	8/4、8/10、8/11(六、日) 10:10-17:00
講授課程	1	前膽生物藥學與新藥及中草藥-IV	2	36	7/1-7/11 (一~五) 8:10-12:00
	2	系統生物學之藥物與相關產品開發-IV	2	36	7/15-7/25 (一~五) 8:10-12:00
實驗課程	1	前膽生物藥學與新藥及中草藥實驗-IV	1	40	7/1-7/11 (一~五) 13:10-17:00(或 19:00)
	2	系統生物學之藥物與相關產品開發實驗-IV	1	36	7/15-7/25 (一~五) 13:10-17:00
	3	血管再阻塞動物模式應用於中草藥功效評估實驗	1	36	7/29-8/2 (一~五) 13:10-17:00
產業界實習課程	1	產業實習 (三)	1	40	8/19-8/23 (一~五) 08:00-17:00

聯絡人：李佩珊 (04-22053366#5205)

課程網站：<http://ndtcm.cmu.edu.tw/>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

國立中山大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	臨床試驗規範與研究倫理(二):新藥臨床試驗(遠距視訊課程)	1	18	8/4、8/10、8/11(六、日) 10:10-17:00
講授課程	1	疾病藥物治療學	2	36	7/1-7/20(一~五) 09:00-12:00
	2	臨床前生技醫藥研發模式	2	39	7/22-8/10(一~五) 09:00-12:00
實驗課程	1	血管新生藥物開發實驗技術	1	54	7/1-7/20(一~五) 13:00-18:00
	2	臨床前藥物活性測試實驗	1	54	7/22-8/10(一~五) 13:00-18:00
產業界實習課程	1	生技藥物產業實習	2	80	8月(一~五) 08:00-17:00

聯絡人：陳穎茂 (07-5252000#5022)

課程網站：<https://sites.google.com/a/ccrc.nsysu.edu.tw/>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

國立東華大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV (遠距視訊課程)	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
	2	臨床試驗規範與研究倫理 (二): 新藥臨床試驗(遠距視訊課程)	1	18	8/4、8/10、8/11(六、日) 10:10-17:00
講授課程	1	疾病模式與保健生物技術	2	36	7/8-7/12 (一~五) 08:30-17:30
	2	新藥篩選及修飾	2	36	7/15-7/19 (一~五) 08:30-17:30
實驗課程	1	新藥於細胞生理活性之功能性評估 (上課地點:屏東校區)	1	40	7/29-8/2 (一~五) 08:30-17:30
	2	新藥於動物生理活性之功能性評估 (上課地點:校本部)	1	40	7/22-7/26 (一~五) 08:30-17:30
產業界實習課程	1	產業實習	1	40	8/13-8/27 (一~五) 09:10-16:30

聯絡人：史閔元 (03-8633649)

課程網站：<http://tma.ndhu.edu.tw>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

國立陽明大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV (遠距視訊課程)	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
	2	科技管理導論(二)－智財、技轉與倫理	2	36	07/01-07/26(一、三、五) 09:00-12:00
講授課程	1	新藥開發實例	1	18	6/22、6/29 (六) 9:00-17:40
	2	臨床前安全測試與品質管制系統	2	36	7/01-7/11(一~五) 13:20-17:20
	3	新藥臨床試驗	1	20	7/12、7/26 (五) 09:00-17:40
實驗課程	1	中草藥品管分析	1	36	7/15-7/25 (一~五) 13:20-17:20
	2	臨床前藥物活性試驗、安全性與毒性評估	1	36	7/29-8/8 (一~五) 13:20-17:20
產業界實習課程	1	產業實習	1	40	8/1-8/31 (一~五) 08:00-17:00

聯絡人：陳宜靖 (02-28267000#5898)

課程網站：<http://gpp.ym.edu.tw/ndhm>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

國立臺灣師範大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV (遠距視訊課程)	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
講授課程	1	藥物開發生物技術	1	18	7/6-7/7 (六、日) 08:30-18:30
	2	轉譯醫學之研究與產品開發	1	18	7/13-7/14 (六、日) 08:30-18:30
	3	藥物應用與機轉	2	36	8/17-8/18、8/24~8/25 (六、日) 08:30-18:30
實驗課程	1	斑馬魚與細胞模式的藥效檢測	1	40	7/8-7/12 (一~五) 09:00-18:00
	2	細胞與動物模式之藥物動力學分析	1	40	7/15-7/19 (一~五) 09:00-18:00
	3	布洛芬之分析與綠色合成	1	40	8/19-8/23 (一~五) 09:00-18:00
產業界實習課程	1	新藥及中草藥產業實習	2	80	7 至 8 月 (一~日) 09:00-18:00

聯絡人：余忠翰 (02-77346291)

課程網站：<http://web.ntnu.edu.tw/~chunghan/chinesehe>

教育部「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」
新藥及中草藥產業領域-102 年度暑期課程

長庚大學

課程類別	項次	課程名稱	學分	上課時數	開課日期及時間
跨領域高階課程	1	智慧財產權講座-IV (遠距視訊課程)	2	36	8/5-8/12 (一~五) 09:10-16:30
	2	臨床試驗規範與研究倫理 (二): 新藥臨床試驗(遠距視訊課程)	1	18	8/4、8/10、8/11(六、日) 10:10-17:00
	3	生物科技之產業化	1	18	7/5、7/12、7/19、7/26(五) 13:00-17:00
講授課程	1	中草藥分離技術及藥效篩選	2	36	7/20、7/21、7/27、7/28 (六、日) 08:10-18:00
	2	藥物開發生物技術	2	36	7/6-7/7、7/13-7/14(六、日) 08:10-18:00
	3	體學時代的生物技術與生物標誌	1	18	8/12-8/16 (一~五) 08:10-17:00
	4	生技產品研發與管理	2	36	7/1-7/5 (一~五) 08:10-17:00
實驗課程	1	中草藥成份及活性分析技術	1	36	7/29-8/2 (一~五) 08:10-17:00
	2	體學時代的藥物研發	1	36	7/15-7/19 (一~五) 08:10-17:00
產業界實習課程	1	藥物研發實習	1	40	8/19-8/23 (一~五) 09:00-17:00

聯絡人：馮瑜勳 (03-2118800#5372)

課程網站：<http://memo.cgu.edu.tw/project/>