

行政院及所屬各機關出國報告  
(出國類別：開會)

## 參加 2004 年製藥科學世界會議

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局  
出國人職稱：科長  
姓名：邱進益  
出國地點：日本  
出國期間：93 年 05 月 28 日～06 月 5 日  
報告日期：93 年 9 月 1 日

J0/c09302962

系統識別號:C09302962

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 21 含附件: 否

報告名稱:

赴日本參加[2004年製藥科學世界會議]

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

邱進益 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 科長

出國類別: 其他

出國地區: 日本

出國期間: 民國 93 年 05 月 28 日 -民國 93 年 06 月 05 日

報告日期: 民國 93 年 09 月 01 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: PSWC,FIP,SIP,G-CSF,羚羊角,紅血球增生素

內容摘要: 製藥科學世界會議 (Pharmaceutical Sciences World Congress, PSWC)，簡稱世界藥學會，係國際藥學聯盟(International Pharmaceutical Federation, FIP)繼2000年在美國舉辦之千禧年世界藥學會後之第二次大型藥學科學研討會。本次會議於二〇〇四年五月二十九日~六月三日於日本京都舉行，大會主題為：在進階治療中全球科學於藥物發展之轉譯。整個會議涵蓋七個大會演講和三十五個不同主題之研討會，除邀請2001年諾貝爾化學獎得主Ryoji Noyori博士於開幕時就“分子催化——科學與機會”發表演說外，大會也邀請105位各領域之學者專家於所定之三十五個主題中發表報告，此外，於1250篇發表之壁報中選出70篇傑出的論文給予口頭的論文發表。本局發表之論文“以PCR擴增粒腺體DNA作為中藥製劑中賽加羚羊角之鑑定”亦被選中為此70篇口頭論文之一，除了有機會與來自世界約50個國家、2000位與會學者面對面共同研討成果外，也大大的提高本局知名度，達到與國際學術交流和奠定未來合作的初基。第三次世界藥學會將於2007年於荷蘭阿姆斯特丹舉行，建議本局應繼續派員參加並發表論文，以持續吸收新知並和世界藥學先進切磋討論。本次會議結束後，順道參訪位於東京宇都宮中外製藥廠，實際了解基因工程蛋白製劑——紅血球增生素及Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)之製程和品質管制之實際操作，對於生物製劑的生產、管控和原位殺菌 (Sterilization in place, SIP)有更深入的認識。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 摘要

製藥科學世界會議 (Pharmaceutical Sciences World Congress, PSWC)，簡稱世界藥學會，係國際藥學聯盟(International Pharmaceutical Federation, FIP)繼 2000 年在美國舉辦之千禧年世界藥學會後之第二次大型藥學科學研討會。本次會議於二〇〇四年五月二十九日～六月三日於日本京都舉行，大會主題為：在進階治療中全球科學於藥物發展之轉譯。整個會議涵蓋七個大會演講和三十五個不同主題之研討會，除邀請 2001 年諾貝爾化學獎得主 Ryoji Noyori 博士於開幕時就“分子催化——科學與機會”發表演說外，大會也邀請 105 位各領域之學者專家於所定之三十五個主題中發表報告，此外，於 1250 篇發表之壁報中選出 70 篇傑出的論文給予口頭的論文發表。本局發表之論文“以 PCR 擴增粒腺體 DNA 作為中藥製劑中賽加羚羊角之鑑定”亦被選中為此 70 篇口頭論文之一，除了有機會與來自世界約 50 個國家、2000 位與會學者面對面共同研討成果外，也大大的提高本局知名度，達到與國際學術交流和奠定未來合作的初基。第三次世界藥學會將於 2007 年於荷蘭阿姆斯特丹舉行，建議本局應繼續派員參加並發表論文，以持續吸收新知並和世界藥學先進切磋討論。本次會議結束後，順道參訪位於東京宇都宮中外製藥廠，實際了解基因工程蛋白製劑——紅血球增生素及 Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)之製程和品質管制之實際操作，對於生物製劑的生產、管控和原位殺菌 (Sterilization in place, SIP)有更深入的認識。

關鍵詞：PSWC, FIP, SIP, G-CSF, 羚羊角、紅血球增生素

## 目次

摘要-----	i
目次-----	ii
一、目的-----	1
二、會議內容重點-----	2
(一)、諾貝爾化學講得主 Ryoji Noyori 博士的演講-----	2
(二)、大會演講-----	3
1. 藥學蛋白質學上利用細胞激素呈現之噬菌體庫變異株供作 藥物之開發-----	3
2. 藥物誘導肝臟疾病 2004 年之報導-----	4
3. 製藥科學之醣生物學-----	6
4. 細胞膜上轉運子(membrane transporters)之藥物基因體學-----	8
5. 纖維母細胞生長因子(Fibroblast growth factors, FGFs)與化學抵抗 性：從實驗室到病床-----	9
6. 天然毒物藥物學的馴化：轉變草毒為新的安眠藥-----	10
7. 黏膜預防接種策略之挑戰-----	11
(三)、研討會主題-----	12
1. 蛋白質學於藥物之發現及設計：分析方面-----	12
2. 新質譜分析方法於藥物發展之應用-----	13
3. 微晶片為基礎之分析系統-----	14
4. 藥物發現與開發中藥物之代謝與轉運研究-----	14
5. 藥物代謝與藥物轉運時之藥物交互作用-----	14
6. 黏膜之藥物輸送新策略：生物吸附、顆粒載體等-----	15
7. DNA 藥物：基因治療之最近發展-----	15
8. 以幹細胞作為人類疾病治療之最近發展-----	16
9. 蛋白傳遞系統之新技術-----	16
10. 動物和人類之普恩蛋白疾病-----	16
三、參訪日本中外製藥宇都宮廠-----	18
四、心得與建議-----	20

## 一、目的

在基因學和蛋白質學知識不斷的膨脹衝擊之下，製藥科學的發展面臨極大的變革，同時，在幹細胞的研究和生物組織工程的開發支援下，醫學治療的發展也隨之發生變革，這些衝擊與變革間接、直接的影響大大小小的製藥公司，也對本局藥物檢驗和技術資料審核發生極大的影響。因此，了解現階段藥物發展、未來研發趨向和分析檢驗新技術的應用均是本局同仁亟需獲取之新知。國際藥學聯盟 (International Pharmaceutical Federation, FIP) 係跨領域建立之藥學國際組織，其每四年舉辦一次的製藥科學世界會議，簡稱世界藥學會更是藥界之盛事。繼公元 2000 年在美國舉辦第一屆千禧年世界藥學會後，第二屆世界藥學會於今年五月二十九日～六月三日於日本京都舉行，大會主題為：在進階治療中全球科學於藥物發展之轉譯，充分顯示大會的主旨在研討新生物技術和知識衝擊下，全球製藥科學所將面臨的變革和轉型。本人參與此次會議除了在會中發表論文外，旨在了解目前生物製劑製藥發展新趨勢，並能順道參訪日本基因工程製劑藥廠，期能實地了解其製程管控，品管和相關滅菌之操作，以便對這些高科技產品資料之審核能有更深入的了解。

## 二、會議內容重點

本大會涵蓋七個大會演講和三十五個不同主題之研討會，除邀請 2001 年諾貝爾化學獎得主 Ryoji Noyori 博士於開幕時就“分子催化——科學與機會”發表演說外，大會也邀請 105 位各領域之學者專家於所定之三十五個主題中發表報告。此外，於 1250 篇發表之壁報中選出 70 篇傑出的論文給予口頭的論文發表。

### (一)、諾貝爾化學獎得主 Ryoji Noyori 博士的演講：

Noyori 博士目前為理研研究所總裁和名古屋大學教授，他所提出的分子催化，用以提高化學反應之原子效率(atomic efficiency)，降低 E-因子(E-factor)，藉此降低成本和減少廢物的生成。在此所謂的 E-因子，係指廢物生成量／每公斤的產物。例如：生產 cyclohexanone oxime 傳統係以 cyclohexanone 與  $(\text{NH}_3\text{OH})_2\text{SO}_4$ 、硫酸和氨反應生成，其原子經濟(atom economy)為 29%，E-因子為 2.5，新合成步驟改以 cyclohexanone 與氨和過氧化氫反應生成，其原子經濟為 75%，E-因子為 0.32。以過氧化氫取代高危險性的硫酸及  $(\text{NH}_3\text{OH})_2\text{SO}_4$ ，而反應殘留的過氧化氫則可還原成水和氧不造成任何污染，此即所謂的綠色化學，著重於使能源應用更有效率、減少或避免廢物之生成、避免有毒或危險溶劑的使用以及使用再生原料等。製藥科學本身即是有機

化學的一環，二十一世紀的製藥科學應朝綠色化學邁進，缺乏這方面的研究探討，化學製造以及製藥工業將無法持久，而分子催化在此目標扮演一個重要的角色，這是 Noyori 博士在本大會開幕時對與會之 2000 多位藥學研究製造者的提醒和勉勵。由於 Noyori 博士本身是不對稱催化(asymmetric catalysis)的專家，在其演講中舉出了許多不對稱催化有機合成的例子來說明綠色化學的開展。

## (二)、大會演講：

本次大會共安排了七個讓全體與會可同時參與之大會演講，其演講主題及內容如下：

### 1. 藥學蛋白質學上利用細胞激素呈現之噬菌體庫變異株供作藥物之開發

本演講係由神戶學院大學 Tadanori Mayumi 教授主講，主要提到後基因時代，蛋白質藥物之開發為醫藥各界所期待。然而，由於蛋白質藥物先天上在生物體內的不安定，因此常需要用較大的劑量才能達到治療效果。由於大劑量的使用，相對的也產生毒性副作用。例如：腫瘤壞死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )為一抗癌蛋白，然而其也具有多重轉移之副作用，因此在減少副作用產生上常很難選擇適當的有效治療劑量。目前對於安定蛋白質製劑有效的方法係將該蛋白離胺酸基 PEG 修飾化(polyethylene glycol modification, PEGylation)，然

而 PEGylation 結果往往會非特異性的將具生物活性之離胺酸基 PEG 修飾化，因而降低蛋白之生物活性。Tadanori Mayumi 教授等人，以腫瘤壞死因子 $\alpha$ 為研究標的，此蛋白含六個具生物活性之內部離胺酸基和八個不具活性之N端離胺酸基。他們利用噬菌體呈現(phage display)的方法篩選出生產具腫瘤壞死因子 $\alpha$ 生物活性之變異株，此變異之腫瘤壞死因子 $\alpha$ 其內部六個具生物活性之離胺酸基已被改變成其他氨基酸，而N端八個離胺酸基仍被保留，在此變異情況下，腫瘤壞死因子 $\alpha$ 仍具原先抗癌活性。之後，Tadanori Mayumi 教授等人將此變異之腫瘤壞死因子 $\alpha$ 進行 PEG 修飾化，結果顯示變異之腫瘤壞死因子 $\alpha$ 不但提高生物活性，並且具良好之生體內安定性。此以藥學蛋白質學為基礎之藥物開發方式，提供了以後蛋白質藥物新的研發模式。

## 2. 藥物誘導肝臟疾病 2004 年之報導

本演講由南加州大學 Neil Kaplowitz 教授主講，主要講述藥物或其代謝物對肝臟傷害之可能機制。大多數的合成藥物以及中草藥等都有可能引起臨床上肝炎、膽汁鬱積的徵狀。其中如 acetaminophen 其劑量與肝毒性之關係被研究得較透徹，然而，其他大多數藥物對於肝毒性之副作用仍處於不可預期當中，有時毒性的發生可能歸因於個人獨特的感受性不同之故。Kaplowitz 教授認為這些不可預測的反應部份與免疫過敏(immune hypersensitivity)有關，亦就是藥物代謝物之半



抗原化(haptenization)使然。然而，當毒性反應與免疫過敏無關時，這些不可預測的副作用就得歸因於個人特異的體質，其原因可能是受到遺傳和環境的影響。在大多數情況下，肝毒性的機制被了解的極為有限，現階段的證據顯示，藥物代謝物導致肝細胞壞死係由於粒腺體被毒化或天生免疫系統效應被致敏化所致。這裡所稱的天生免疫系統包括有：庫柏法細胞 (Kupffer cells)，天生殺手細胞 (NK cells)，天生殺手 T 細胞 (NKT cells)和其細胞媒介物如：腫瘤壞死因子(TNF)，干擾素 $\gamma$ 及 Fas 配體 (Fas Ligand, FasL)等。此外，講者對於粒腺體的被毒化提出更深入的看法，他認為藥物代謝物會透過與細胞內之蛋白質共價結合、誘導自由基連鎖反應或促使氧化性壓力(oxidative stress)產生等方式導致肝細胞毒性，其機制係藉由這些反應導致細胞內部壓力，進而直接或間接的作用到粒腺體上，活化了壓力激酵素(stress kinases)並改變了細胞內氧化還原狀態。其中氧化性壓力係肝細胞傷害過程中一個重要要件，其致傷害效應有雙重：(1). 活化壓力激酵素和其他激酵素，並使蛋白質酪胺酸基之磷酸化變為不活化，以致細胞內部信息傳遞增強。(2). 氧化還原反應使促進細胞生存之轉述因子 (transcriptional factors)無法結合到 DNA 上，細胞因而無法生存。此外，穀胱甘太(glutathione)之氧化還原也扮演一個重要的角色，若粒腺體中嚴重的穀胱甘太缺乏（被氧化），氧化性壓力將會使粒腺體失

去功能，細胞因而壞死。講者並以 Acetaminophen (APAP) 為例，說明 APAP 受細胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 轉換為 N-acetyl-p-quinoneimine (NAPQI) 後，在缺乏粒腺體穀胱甘太的情況下，大量的 NAPQI 會與肝細胞內蛋白質之 SH 基共價結合，導致肝細胞壞死。然而，若 APAP 在非毒性劑量下也造成肝臟損傷，則係導因於免疫媒介物介白素-10 (interleukin-10) 的降低，此即特異體質者因天生免疫系統遺傳的改變而導致肝毒性的一種代表性模式。

### 3. 製藥科學之醣生物學

本演講者為京都大學 Toshisuke Kawasaki 教授，首先他對目前有關醣生物學的進展作了詳細的評論，包括醣類在生物學上對於致病菌的識別、血液的凝結、精子-卵子的識別和受精、血液中賀爾蒙半衰期的調節、胚胎發育的指引以及身體內不同細胞和蛋白質之分佈指引等受醣類蛋白的影響均有精闢的解說。人類基因體定序分析的結果發現，超過 50% 的蛋白質為醣化蛋白質，並且隨著醣化圖譜的差異，蛋白質的功能亦隨之改變。由大約 1% 人類的基因負責譯碼出 (encode) 醣化酵素的事實看來，到處存在的醣類及其彼此間交互作用之重要性已不言而喻。目前被發現之醣基移轉酵素就有數百種之多，並且一些遺傳疾病也發現與醣類相關聯。因此，隨著更多基因體學和蛋白質體學領域知識的建立，新醣質體學 (glycomics) 的形成勢在必然。依葡聚

醣(glycan)與生太(peptides)鏈結的方式可將葡聚醣區分為二類：(1). 氧鏈結型葡聚醣(oxygen-linked, O-linked)，係指醣鏈結到蛋白質之絲胺酸(serine)或羥丁胺酸(threonine)上之葡聚醣。(2). 氮鏈結型葡聚醣(nitrogen-linked, N-linked)，係指醣鏈結到蛋白質之天冬醯胺酸(asparagine)上之葡聚醣。每一個醣蛋白合成過程會有八個生物糖類參與，這八個糖類分別為葡萄糖、甘露糖(mannose)、半乳糖、木糖、海藻糖(fucose)、N-乙醯葡萄糖氨(N-acetylglucosamine)、N-乙醯半乳糖氨(N-acetylgalatosamine)和唾液酸(sialic acid)。所有氮鏈結型葡聚醣均包含有由三個甘露糖和二個 N-乙醯葡萄糖氨組成之中心體和一些支鏈，支鏈僅含甘露糖之葡聚醣者稱為高甘露糖型之葡聚醣，而支鏈含半乳糖者為複合型葡聚醣。 N-乙醯半乳糖氨常發現於氧鏈結型葡聚醣之鏈結區。由於質譜分析技術的大幅進展，醣聚合物的分析已經不是難題，葡聚醣結構的微細分析亦可藉由生化方法將其自醣蛋白釋放出來，以螢光標示後，藉 HPLC 連接質譜儀來分析。此外，講者也對會與糖類結合的蛋白——凝集素(lectin)，其對內皮細胞與循環細胞彼此間之交互作用，以及對天生免疫功能的作用提出說明。同時也對 lectins 在調節細胞死亡、吸附、轉移等所有與癌症有關之作用加以闡述。也由於對癌細胞表面不完全或不正常葡聚醣的了解，使研發針對破壞癌細胞上這些葡聚醣的疫苗變為可行。此外，由於研究病原菌表

面呈現的醣與宿主之間交互作用的結果，某些藥物得以被開發應用，例如：Tamiflu 和 Relenza 兩種流行性感冒用藥，就是利用阻斷流行性感冒病毒之 neuraminidase 與宿主細胞上醣蛋白唾液酸的結合，達到病毒無法附著在宿主上及新病毒無法脫離宿主的效果。最後講者就其研究動物 lectin 之生物功用作了詳細的解說，包括 lectin 在天生免疫上的功用及 HNK-1 醣抗原決定位(epitope)對神經可塑性所扮演的角色。其研究希望能闡釋醣類在健康和疾病中所扮演之重要且複雜的角色，以便為醣類藥物之新發現鋪路。

#### **4. 細胞膜上轉運子(membrane transporters)之藥物基因體學**

本演講者為加州大學舊金山分校 Kathleen M. Giacomini 教授，其主要研究重心為探討不同個人間細胞膜上轉運子之差異與臨床藥物反應之關係。其目標有三：(1). 鑑別人種間細胞膜上轉運子之遺傳差異。(2). 決定細胞膜上轉運子氨基酸差異之細胞特性。(3). 細胞膜上轉運子之差異與臨床藥物反應之關係。其研究細胞膜上轉運子之分析所選定之人種包括有 80~100 個非洲美裔、80~100 個歐洲美裔、30~60 個亞裔和 10~50 墨西哥裔美國人。結果發現這些人種總共有二十四個細胞膜上轉運子變異型，而其中非洲美裔較其他三類人種含較多的細胞膜上轉運子變異型。氨基酸分析顯示在神經傳導因子 (neurotransmitters) 和重金屬之轉運子變異率較低，而在肝、腎和小腸

等細胞之營養及外來物轉運子之氨基酸變異率較高。然而細胞膜上轉運子之氨基酸變異雖然動力學上及特異性上有所改變，但並不影響其轉運子的功能。他們研究推論，在細胞膜上轉運子基因之譯碼區應會有許多與遺傳和功能變異有關聯的地方，至於是否細胞膜上轉運子基因譯碼區的變異會影響到臨床藥物反應則尚在研究中。

## **5. 纖維母細胞生長因子(Fibroblast growth factors, FGFs)與化學抵**

### **抗性：從實驗室到病床**

本主題演講者為美國俄亥俄州立大學 Jessie L.-S. Au 教授。腫瘤細胞對於化療的抗性以及化療對轉移性癌症疾病的有限效果一直是癌症病患治療的兩大挑戰，臨床前的研究顯示，癌細胞抵抗藥物之共同的機制在於癌細胞高度表達了藥物流出(efflux)蛋白，然而臨床試驗藉由抑制藥物流出蛋白並無法顯著增進化療之有效性，顯示其中存在有其他與臨床更相關之化學抵抗機制。Au 教授的研究目的在於鑑別一廣泛適用之癌細胞對抗癌藥物抵抗性機制，進而發展出一套作為癌症病人化學療法之新典範。臨床上他們除了以 FGFs 單株抗體直接注入人類大腸 HT29 器官移植(xenograft)腫瘤內之外，更以 suramin (一種對 FGFs 具多重效力之抑制劑) 作為前列腺 PC3 腫瘤轉移病患之全身性治療。結果發現：(1). FGFs 為導致癌細胞對抗藥物化學療法重要

因素之一。(2). 臨床上 suramin 在低劑量的治療效果遠大於高劑量。(3). FGFs 為癌細胞化療抵抗性之標的的概念，目前在 phase III 的臨床試驗中已獲肯定。Au 教授的研究提供了兩個在詮釋上及臨床上癌症研究之新的典範：(1). 其研究方式改用藥物動力學上最佳及最有效劑量方式而非傳統上之實驗及最高耐受劑量之方式。(2). 利用電腦模擬方式找出病患用藥之最佳劑量。其以科學為驅動力的探討方式將增進癌症治療效率及有效性之發展。

## 6. 天然毒物藥物學的馴化：轉變蕈毒為新的安眠藥

本演講由丹麥大學藥學系教授 Povl Krosgaard-Larsen 博士主講。由於中央 GABA<sub>A</sub> 受體系統與許許多多神經及精神疾病相關聯，因此使得 GABA<sub>A</sub> 受體之配體(ligands)常被嘗試用來作為神經及精神疾病之治療劑。目前的治療劑例如：benzodiazepines, barbiturates 及神經固醇類藥物即是作用於 GABA<sub>A</sub> 受體複合物之配體。由於缺乏 GABA<sub>A</sub> 受體複合物蛋白之結晶構造，以已知之受體配體分析所得之電腦 3D 藥效團(pharmacophore)模式，成為設計新配體之有利工具。Muscimol 為蕈類 Amanita muscaria 成份之一，其毒性在於對 GABA<sub>A</sub> 受體具有極大之親和力，此外，muscimol 為 GABA<sub>A</sub> 受體之完全協同劑(agonist)，當 GABA<sub>A</sub> 受體受高效能之協同劑活化後，會迅速的失敏(desensitize)，對 GABA<sub>A</sub> 受體導致所謂的功能性頡抗作用(functional

antagonism)，而使受體失去作用。由於這個機制減低了由 GABA 所媒介之抑制神經傳導的作用，因而造成毒性效應。因此，muscimol 不能用於治療之用，然而，Povl Krogsgaard-Larsen 教授等人利用 muscimol 結構，設計合成了 THIP 及 THOP 兩種與 muscimol 類似之雙環異構物。THIP 為 GABA<sub>A</sub> 受體之特異性協同劑，對 GABA 之吸收無任何影響，該化合物作為鎮痛催眠鎮靜劑之使用目前已進行第三階段臨床試驗。THOP 為 GABA 吸收之抑制劑，對 GABA<sub>A</sub> 受體無任何效應，由 THOP 的結構，一種稱為 nipecotic acid 之化合物為 GABA 吸收之特異性抑制劑已被合成出來，然而此 nipecotic acid 無法穿過血腦屏障，因此 nipecotic acid 之親脂性衍生物稱為 tiagabine 被合成，目前該藥物已經上市作為抗癲癇用藥。此研究結果獲得與會學者專家一致的讚賞，是一項化腐朽為神奇之製藥科學實例。

## 7. 黏膜預防接種策略之挑戰

本演講由荷蘭 Leiden 大學阿姆斯特丹藥物研究中心 H. E. Junginger 教授主講，其研究的主題在於探討甲殼素(chitosan)微粒子及其衍生物氯化三甲基甲殼素 (trimethyl chitosan chloride, TMC) 對口服及鼻腔預防接種之效應。他們以白喉類毒素(diphtheria toxoid, DT)，*Actinobacillus pleuropnomaniae* 之三種類毒素和腦膜炎球菌 C 群之結合性疫苗(conjugate vaccine against group C meningococci,

CRM-MenC)作為目標研究疫苗，探討這些疫苗以口服或鼻腔預防接種時，甲殼素微粒子及其衍生物氯化三甲基甲殼素對這些疫苗之保護及活化，使其通過腸道時免於受破壞。以小白鼠的實驗顯示，DT以口服或鼻腔之預防接種，甲殼素微粒子不論在全身或局部之免疫增強效應均遠大於磷酸鹽緩衝液。此外，當CRM-MenC以鼻腔內進行預防接種時，甲殼素微粒子及其衍生物氯化三甲基甲殼素均具有增強其免疫性的功效，然而，以口服方式並無免疫反應。進一步探討發現，當豬口服方式接種以甲殼素微粒子為載體之 *Actinobacillus pleuropnomoniae* 之三種類毒素，能保護豬免於 *A. pleuropnomoniae* 的感染，因而無內支氣管炎的產生。本研究顯示以甲殼素微粒子及其衍生物氯化三甲基甲殼素為載體，均能增強口服及鼻腔疫苗預防接種之全身性或局部性的免疫反應，因此將會是極具有希望當作黏膜預防接種疫苗之載體。

### (三)、研討會主題：

本次世界藥學會共安排了三十五個研討會主題，每一個研討會主題均包括有三位受邀請之演講者，及二位由大會評審委員自壁報論文中挑選出傑出論文之演講者。由於研討會主題演講的時間重疊，本人僅就所能參與的十個研討主題涵蓋內容作概略的陳述。

#### 1. 蛋白質學於藥物之發現及設計：分析方面



本研討會共有五位演講者，主要討論的內容涵蓋有：(1). 以結構化學蛋白質學為基礎來加速藥物之發現。(2). 磷酸蛋白質學及定量蛋白質學。(3). 以質譜光譜分析之 H/D 交換來幫助小分子之開發。(4). 磷酸化 PKR (RNA-dependent protein kinase)於 Tunicamycin 誘導之細胞死亡和阿茲海默症之角色。(5). 以 PCR 擴增粒腺體 DNA 作為中藥製劑中賽加羚羊角之鑑定。本主題主要著重於蛋白質學所應用之分析方法之研討，值得一提的是，筆者的論文：以 PCR 擴增粒腺體 DNA 作為中藥製劑中賽加羚羊角之鑑定，於本次世界要學會 1250 篇發表之壁報中被選定為口頭論文發表之 70 篇傑出的論文之一。

## 2. 新質譜分析方法於藥物發展之應用

內容有：(1). 質譜分析方法於藥物發展和治療。(2). 以 PS1/APP 老鼠模式探討阿茲海默症之胞突接合訊息傳遞改變及其氧化還原蛋白質之分析。(3). LC/MS 分析生物流體時檢體有效之清潔。(4). 以 LC/電子捕捉 APCI-MS 分析急性壓迫下老鼠神經固醇量之改變。(5). 應用毛細管電泳串聯質譜光譜分析儀於蛋白和生太(peptide)檢體之線上濃度測定。本研討會重點在於質譜分析於蛋白檢體之應用，從趨勢看來，生物製劑產品以 HPLC 或毛細管電泳串聯質譜分析儀來分析應為未來的方向，本局以後對於該類產品之品質監測應及早建立質譜分析之相關方法。

### 3. 微晶片為基礎之分析系統

涵蓋有：(1). 微米及奈米射流在臨床及製藥應用之潛力。(2). 奈米生物裝置於基因學、蛋白質學及個人化醫學之應用。(3). 實驗室型晶片於藥物發展——核酸分析時檢體製備及濃縮。(4). 生物學上所發生之情況之即時監測：以微米透析和電泳為介面之微米射流裝置。(5). 平面色層分析在代謝研究上之應用。微小化裝置利用於細胞之生物學監測分析，近來的研究屢有突破，相信更新的晶片設計產品，尤其是診斷用晶片將在不久將來成為該類產品主流。

### 4. 藥物發現與開發中藥物之代謝與轉運研究

本主題討論之內容有：(1). 藥物轉運和藥物開發之關聯。(2). 藥物發現和開發中之反應性代謝物：比較安全之藥物設計過程中代謝物之偵測、鑑別和角色。(3). 藥物開發中以機械進展方式之全身藥物動力學。(4). H1 受體拮抗劑—fexofenadine 之膽汁排泄機制。(5). 以新的插管技術觀察紅黴素在腸道上對 fexofenadine 吸收之不同影響。

### 5. 藥物代謝與藥物轉運時之藥物交互作用

本主題研討內容有：(1). 藥物代謝與藥物轉運時之藥物交互作用。(2). 以代謝為基礎之藥物與藥物的交互作用：身體內資訊之利用。(3). 以藥物與血腦屏障(Blood-brain barrier, BBB)上轉運子交互作用

之結果作為藥物於腦部傳送和腦部藥物動力學之研究。(4). 藥物轉運子與轉運子間之交互作用如何影響藥物轉運？raloxifene 轉運時磷酸化蛋白流入轉運子(p-glycoprotein-influx transporter)交互作用之探討。(5). 利用與體內腦部吸收清除相關之老鼠原位腦部灌注法測定血腦屏障滲透性。此主題目標放在藥物傳遞轉運時藥物交互作用，而BBB 上之轉運子更是許多藥物研究的重點。

## **6. 黏膜之藥物輸送新策略：生物吸附、顆粒載體等**

本主題內容涵蓋有：(1). 硫化聚合物作為新的黏膜生太(peptide)輸送之輸送劑。(2). 以嵌合(chimeric)流行性感冒 HA/SHIV 病毒類似顆粒強化黏膜免疫反應。(3). 增進生太(peptide)及磷酸化醣蛋白基質之腸內吸附。(4). 以含 bupivacaine 和 dexamethasone 之脂蛋白--醣顆粒延長局部麻醉效果。(5). 發展一套體外評估黏膜吸附之裝置。黏膜免疫會是未來疫苗發展之方向，本研討主題不論顆粒載體或是任何促進吸附之裝置均獲與會者熱烈討論。

## **7. DNA 藥物：基因治療之最近發展**

本主題涵蓋內容有：(1). 癌症基因治療之標的--轉移疾病之真正全身性標的。(2). 以細胞激素基因之傳遞來極化表皮細胞。(3). 以對準細胞循環機制之基因治療來治療心臟血管疾病。(5). 在小片段同質

取代(small-fragment homologous replacement, SFHR)中以修飾後之 DNA 片段增進基因修正效率。(5).以異質多核複合物來作 DNA 之序列選擇性之修飾。基因治療一直是熱門的研究，然而結果顯示此技術離臨床試驗尚有一段距離。

#### **8. 以幹細胞作為人類疾病治療之最近發展**

本主題演講涵蓋內容有：(1). 從不同幹細胞誘導可移植之視網膜細胞。(2). 幹細胞治療時之細胞數量放大與製造。(3). 以生長因子增強哺乳動物再生。(4). 胚胎幹細胞分化成神經先驅細胞時之轉運子表達和功能分析。(5). 絲質鷹架上人類間質幹細胞之分化對基因和蛋白 BMP2 傳遞之反應。幹細胞之治療尚存在有分化上未可知的因素，本主題討論結果對於視網膜的移植最具可行性。

#### **9. 蛋白傳遞系統之新技術**

主題內容涵蓋：(1). 以乾粉吸入方式作為高分子量藥物之黏膜傳送。(2). 以溶劑交換方法為基礎之新微封膠技術。(3). 利用葡萄聚醣製備之微顆粒於蛋白之傳送。(4). 以結腸傳送 $\beta$ -lactamases 來降低對 $\beta$ -lactams 之抗藥性。(5). 以複合水膠為基礎之口服傳送系統：在糖尿病第一型及第二型老鼠上單次及多次投與之研究。

#### **10. 動物和人類之普恩蛋白疾病**

主題內容涵蓋有：(1). 日本狂牛病的檢查及由受檢牛隻中偵測到一非典型具有抵抗蛋白分解酵素分解之普恩蛋白。(2). 人類普恩蛋白之折疊和誤折疊。(3). 普恩蛋白和免疫系統：鑑別插入位置之潛在目標區。(4). 在培養之肝細胞中 cyclosporin A 和它的衍生物—NIM811 壓制 C 型肝炎基因體之複製。(5). 血腦屏障中可被 GF120918 抑制之轉運子於 Dehydroepiandrosterone sulfate 和 mitoxantrone 流出輸送時之參與作用。

### 三、參訪日本中外製藥宇都宮廠

六月四日早上從東京上野車站搭了一個半小時的火車抵達了宇都宮，又搭了二十五分鐘的計程車終於到達了專門製造基因工程製劑之中外製藥宇都宮廠，廠方爲了表示歡迎之意，竟然在藥廠廣場旗桿上插起我國的國旗，與日本國旗和藥廠旗子迎空飄揚，這是我來日本一星期後第一次看到我國的國旗，感覺蠻新鮮的。彼此自我介紹後，廠長佐山忠義便帶著製造、品管及品保部門主管作了簡報。日本中外製藥宇都宮廠建於 1990 年，佔地 122,359 m<sup>2</sup>，目前主要產品有兩種：

1. Epogin 注射劑，其成份爲 EPO。
2. Neutrogen，在日本以外的產品名爲 Granocyte，其成份爲 GCSF(granulocyte colony stimulating factor)，

雖然只有兩種產品，但是廠長告訴我，單單 Neutrogen 一年全球 70 個國家之銷售額就達 950 億日圓。想來我國內藥廠，每家生產數十種藥品，營業額相對少得可憐，生技藥品的開發才應該是我們追求的目標。該廠另外有一產品稱爲 MRA，係單株抗體，用於風溼性關節炎治療，目前在日本正申請上市中。由於與 Roche 研究團隊的合作，目前有 21 種藥物正值開發階段。簡報之後，我就這次來訪的目的作了簡要說明，知道我來的目的並不是爲著查廠來著，廠長似乎也寬心不少。之後，製造及品管主管帶我到製造現場，由於台灣並無真正的蛋

白工程製劑製造廠，能有機會實地參訪基因工程製劑廠，心情特別的高興，也希望平常由審核資料所得的平面概念能從這裡得到實體的對應，因此從細胞培養工程之種細胞培養、生產培養、細胞分離工程到精製工程之分注、濃縮和層析純化以及容器的洗淨、滅菌、稱量和充填包裝等均一一詢問，尤其對於整個發酵設備管路多達二千多個閥之電腦管控，及發酵設備之原位滅菌(Sterilization in place)均留下深刻的印象，然而美中不足的有二：1. 現場只能由參觀走道隔著玻璃或由各角度監視器觀看，無法實地進入現場近距離的察看。2. 現場不能拍照。關於第一點若是怕污染使然我可以諒解，至於第二點我就覺得未免太過於防範我了。終究這些高科技的建造硬體如果沒有足夠的軟體知識配合，又能奈何？最後，我要求進品管實驗室了解情形，發現各項儀器使用記錄及校正均很詳實的記載，也問了現場實驗操作人員對該實驗的了解，結果令人滿意，這是一次蠻有收穫的參訪。

#### 四、心得與建議

(一)、語文的表達在國際會議上有其絕對的必要性，而語文及自信的養成取決於平時不斷的練習。本次參加世界藥學會議的論文被選為傑出論文，要求進行口頭報告，心裡實在高興。因為能有機會在國際研討會議場合演講是一項榮耀，並且當投影片展示出 Bureau of Food and Drug Analysis 時，心裡感覺以身為藥檢局一員為傲，本人相信本局的名稱無形的會烙印在與會的學者專家心中。尤其當我演講完後，加拿大學者 Gordon McKay 博士對於我的研究極感興趣，希望能應用此技術於該國麋鹿角的鑑別，因此與本人有很多的交談。此外，日本富山醫科大學木村郁子教授更是要求我的研究發表後，一定要寄一份抽印本給她，因為她希望能利用相關技術來鑑別其經營之印鑑及工藝品店之角質來源。此外，國內的學者也相繼來問 Bureau of Food and Drug Analysis 是何單位？我覺得這種國際會議場合是建立本局知名度最佳時機。因此，建議本局同仁，為追求更高的成就與理想，應多多參加 Toastmasters club 會議，以建立自信、領導和英文能力。

(二)、以 HPLC 或毛細管電泳串聯質譜儀來分析基因工程醣蛋白已經獲得相當的突破，尤其本研討會以質譜分析醣蛋白分子結構的論文真是多得不勝枚舉，本人相信，未來生物製劑之品質監測以質譜來分析其成份結構將會是趨勢，本局未來對於該類製劑應及早建立起能



力，尤其對於以後所謂的生技學名藥如 EPO, interferon 等，唯有靠 HPLC-MS 才能真正測出其醣質結構上之差異，因此，未來科技發展計畫應在這方面多多加強。

（三）、世界藥學會平均每三～四年舉辦一次，參與的國家眾多，發表的論文更跨越領域。本人覺得，在國際藥學相關領域之研討會中，世界藥學會是頗具水準的國際研討會，下一次會議將於 2007 年 4 月在荷蘭阿姆斯特丹舉行，建議本局應繼續派員參加並發表論文，以持續吸收新知並和世界藥學先進切磋討論。

（四）、本局查驗登記經常需要審核許多製程及滅菌資料，然而，許多的審查人員未曾有過藥廠的經驗，尤其在台灣更是沒有生產基因工程製劑之生技製藥廠，因此，審查時所得的印象相當平面，也難看出真正問題的癥結，如果有機會實地去參訪，對於資料之審核絕對有實質的幫助。因此，本人建議，出國參加研討會時在時間、經費許可下應同時安排參訪行程，才不至於浪費出國學習的好時機。