

開發診斷與藥物新科技

# 實現精準醫療 提升生醫競爭力

生技醫藥所蘊含的前景與潛力，可說是受到各主要國家及相關業者的關注。為促進生醫產業的發展和競爭力，數年來我國也推動了多項國家型發展方案與計畫，例如生技起飛鑽石行動方案、生技產業起飛行動方案，乃至於目前規劃中的臺灣生物經濟發展方案等，都是希望持續提升生醫產業的能量，並將成果推向國際、造福生命健康。

撰文／魏茂國 攝影／黃鼎翔

近來相當熱門的「精準醫療」(Precision Medicine)，是當前全球生醫界積極投入的方向，被視為提升醫療成效的一大關鍵。日前工研院與小分子藥物開發產業聯盟、診斷照護醫材聯盟共同舉辦「精準醫療(藥物+診斷)的現況與趨勢」研討會，探討當前國內外精準醫療的發展狀況和契機，特別是如何結合更精確的診斷與更有效的藥物，以實現精準醫療的目的。

## 精準醫療已成趨勢

2015年初，美國總統歐巴馬於國情咨文演說中，

提到要推動「精準醫療計畫」(Precision Medicine Initiative)，收集疾病患者的基因進行分析，並結合新藥開發，為不同病患找出最適合的治療方法。2016年初，歐巴馬更再度表示要讓美國成為永遠治癒癌症的國家。這不僅是基於精準醫療的發展趨勢，也呼應了當前以癌症為主要目標的精準醫療，希望能夠更有效地克服疾病威脅。

從歐巴馬的談話中，不難看出精準醫療已成為生醫業界的重心，也將改變傳統醫療的模式與效果。而且從近年來個人化醫療到標靶治療等發展，其實都是屬於精準



精準醫療就是要在對的時間、給對的病人對的藥。

臺大校長  
楊泮池



利用分子診斷結合強效藥物，除了可透過基因檢測確定哪些藥物更有效，還可在治療過程中持續監測，以確定藥物是否仍然有效，做為劑量調整或換藥依據。

工研院生醫所副所長  
**蔡秀娟**

醫療的概念，也就是說，精準醫療早已推動多年，許多學校、研究機構、藥廠等也都投入相當多的資源與人力，並創造不少成果。以美國前總統卡特（Jimmy Carter）罹患的黑色素瘤，就透過可強化免疫系統的治癌新藥，使得擴散至腦部的癌細胞病變大幅改善。

但是，卡特所採用的免疫療法，也並非能對所有相同病症的患者帶來同樣的治療效果，因為每個人的遺傳基因、細胞病變等情況都不一樣，對藥物的反應也不盡相同，因此更需要藉由精準醫療的落實，針對個人進行更清晰的診斷，並且搭配更合適的藥物，也就是「伴同式診斷」（Companion Diagnostics），才是能夠讓個別病患得到最好治療的處理方式。

國內肺癌權威、臺灣大學校長楊泮池就提到，精準醫療就是要在對的時間、給對的病人對的藥（right treatment, for the right person, at the right time）；這和過去希望能開發一種藥物，適用所有相同病症患者的觀念完全不同。而能夠達到精準醫療的主因，當然就是科技的進步：包括新世代的基因定序（DNA sequencing），或是利用癌症患者身上的細胞來進行動物試驗和幹細胞培育，以及透過「液態切片」（Liquid Biopsy）技術分析體液中的生物標記，還有巨量資料的分析平臺等。

楊泮池以目前已成為「國病」的肺癌為例，不僅在發病早期經常沒有症狀，當腫瘤過小時也不易發現，因此

許多肺癌患者都是到了晚期才確診，也使得治療效果不佳、存活率下降。而且就造成肺癌的原因，除了大家熟知的吸菸外，其實更多的是非抽菸而引起的肺癌，包括遺傳基因、環境、食物等影響；以臺灣女性肺癌患者中，就有約 93% 是非吸菸者。

因此早期診斷對肺癌來說就更為重要，例如在研究中就發現不同人種之間，肺部細胞的病變也會有不同狀況，像亞洲人種就是以 EGFR（表皮生長因子受體）的病變為主；或是在不抽菸的肺癌患者中，也發現若是因粒線體突變所造成，很可能具有母系遺傳的傾向。這就突顯出如果可以透過更精準的早期診斷找出病因，例如基因檢測與分析，就可施以更針對性、更有效的藥物來治療。

也因為精準醫療可展現更高的醫療效果，臺灣已投入相當多的發展資源和經費，像是臺灣臨床試驗合作聯盟（Taiwan Clinical Trial Center; TCTC），就整合許多醫師與醫學中心，並收集運用病患的資料，以及執行各種臨床試驗。而臺灣主導全球臨床試驗，用於治療非小細胞肺癌（NSCLC）的口服標靶藥物 Afatinib（妥復克），更是首先於 2013 年由衛生福利部食品藥物管理署核准上市，比美國及歐盟都還要早。

楊泮池還指出，包括臺大醫院等醫學中心的統計資料，以往在使用基因檢測、標靶治療等方式前，肺癌

的五年存活率約為 15% 至 16%，但近年來平均都穩定在 32% 左右，顯示早期診斷與精準醫療的重要。工研院生醫與醫材研究所副所長蔡秀娟則以數個結合精準診斷與標靶用藥為例，說明為何結合生物標幟（biomarker insights）與診斷－標靶藥協同開發（drug-diagnostics co-development）得以讓原先束手無策的疾病有了臨床證明有效的治療。新世代伴同式診斷利用分子診斷結合強效藥物，除了可透過基因檢測確定哪些藥物更有效，還可在治療過程中持續監測，以確定所使用的藥物是否仍然有效，做為劑量調整或換藥依據。

### 伴同式診斷成為主流

蔡秀娟指出，開創自動化臨床分子診斷先河的愛滋病毒毒檢測量測，就是相當成功的伴同式診斷，對當時重要新藥開發的臨床試驗有很大助益，而藉由創新個人化診斷與強效藥物的運用，讓一度是絕症的疾病有了大轉機，不只顯著減少因愛滋病而死亡的病例，更使得愛滋病從過去的殺手級疾病轉變為慢性疾病，讓病患更能像一般人過著正常生活。因此蔡秀娟也提到，過去很多診斷治療方式在精準醫療的帶動下，已經產生了改變；不過以在個人化醫療應用最廣的癌症為例，標靶藥物的抗藥性逐漸蔚為新的臨床挑戰，精準醫療的發展也由第一線的診療，擴大到各式抗藥基因的診斷治療。

重要的是，精準醫療還需要考量每位病患能夠承擔的風險與偏好，不能單純地就檢測結果一概而論，或是採用相同的治療方法；這當中就要從各種不同的生物標記、病患分類、劑量測定、治療監測、預後症狀等，在診斷與治療過程中持續評估，才能實現個人化的醫療及更好的治療效果。美國 FDA 曾指出，個人化醫療的複雜性，就在於要能夠從許多標靶治療方式中取得最佳平衡；而為了達到治療或藥物的安全及有效，經由伴同式診斷所提供的資訊就是不可或缺的。

因而為了更有效地促進伴同式診斷，並讓精準醫療能夠受惠更多病患，近年來美國 FDA 也提出許多改變或建議：像是診斷設備與藥物協同開發監管進程的概念性文件（Concept Paper），就是要讓相關機構與業者在伴同式診斷的開發過程中參考依循。不過實際上在診斷設備及

藥物的開發過程中，仍會遇到各種不同的狀況，很難都以相同的模式來進行，也是許多藥廠或研究機構的挑戰。

意即在伴同式診斷的概念下，診斷設備與藥物二者間就必須要相輔相成，尤其當診斷測試已成為藥物開發過程的一部分時，製藥公司是無法自行開發完成標靶治療的藥物，診斷設備公司在藥物標靶選擇、臨床試驗設計、病患最終能夠接受的特定藥物選擇等方面都扮演重要角色，雙方就必須要能夠互相合作。像是羅氏（Roche）、亞培（Abbott）、諾華（Novartis）等集團旗下，都設有自己的製藥公司與診斷醫療器材公司，以更有效地推動診斷及藥物的整合開發。

隨著精準醫療的發展和需求，伴同式診斷的合作開發測試已從 2008 年的八項，增加為 2014 年的 90 項以上；同時根據 Kalorama Information 的預估，伴同式診斷的市場成長也相當快速，估計到了 2018 年將超過 35 億美元，顯見商機相當龐大。但在這商機的背後，蔡秀娟提到資訊分析的價值，也就是為增加對疾病或是基因的了解，除了要有更多醫師與研究人員的投入，相關資訊的整合與利用也更為重要。

像以美國國家衛生研究院（National Institutes of Health; NIH）就設置了 GTR（Genetic Testing Registry，基因檢測登記）的平臺，以供自願提交基因測試資訊之用，或是收集生理數據和生物樣本以建立資料庫；而當這類有用的資料愈多，經分析而產生的價值就愈高。不過當基因的資訊與應用愈多時，醫療機構在進行診療時，包括要做哪些測試、如何解讀結果、如何與病患討論等操作面，就成為另一項挑戰。好比只對腫瘤進行基因定序與檢測可能不夠，還需要與正常的 DNA 比對，以提高辨別細胞突變的準確性與治療的有效性，減少誤導治療的狀況。蔡秀娟也由過去參與跨國分析大量臨床資訊的經驗，介紹了美國剛剛啟動的巨量臨床資訊收集方案，包括美國國家衛生研究院的「NIH Precision Medicine Initiative（PMI）Cohort Program」，將召集超過 30 萬人的志願受測者，以及以雲端平臺建構讓從事基因研究的 Genomic Community 提供資訊的「Precision FDA」。

另外，為因應醫療診斷的變革，美國 FDA 做出的改變還包括提出不少指引文件（Guidance）。例如許多生技



雖然 ADC 技術的概念很簡單，但要真正將抗體與藥物結合、並達到藥效的挑戰難度卻不小。

工研院生醫所專案副組長  
呂瑞梅

產品或新藥的開發時程都很長，很多時間都花在臨床試驗工作上，這對愈罕見的疾病就更不利，不容易累積足夠的臨床試驗病患與案例。因此美國 FDA 就表示，當具有一定的病患人數後，就可以獲准審核上市，但在上市後仍需要持續收集資料，以監控診斷產品或藥物的使用狀況。

### 新興技術開發前仆後繼

在全球各地可以說是如雨後春筍般地發展精準醫療的同時，臺灣也不落人後地積極投入各種相關研發，例如現在最熱門的議題之一，就是抗體藥物共軛（Antibody Drug Conjugates; ADC）技術，目前全球已有約 30 家公司投入研發，進行臨床試驗中的 ADC 藥物也有 50 多項。ADC 技術就是將高針對性、高目標性的抗體，結合高毒性、高藥效的藥物，讓這樣具有標靶特性的藥物可以達到更良好的治療效果。

以癌症為例，一般化學治療所使用的藥物因毒性過強，而且沒有針對性，因此有很高的副作用和安全問題，但透過 ADC 技術就能夠有效解決。工研院生醫所專案副組長呂瑞梅表示，雖然 ADC 技術的概念很簡單，就像是導彈般運用抗體將藥物送到指定地點；但是要真正將抗體與藥物結合、並達到藥效的挑戰難度卻不小。這當中包括了整

個藥物的設計與穩定性、抗體與藥物的選擇，以及 ADC 藥物在身體內的循環時間、能否有效被目標細胞吸收並只和抗原結合，還有藥物的劑量與制放方式等等，也都是國際上對於 ADC 技術仍在持續研發克服的地方。

而目前工研院、生技中心與核能所也正共同研發 ADC 技術，例如嘗試運用不同的抗體、藥物、連結器（linker）、合成方式等，希望為不同癌症等疾病開發出更精準有效的藥物。以美國 FDA 在 2014 年所核准的 41 項新藥中，就有 30 個小分子藥物，其中更有八個是治療癌症的新藥；而和 ADC 技術相近的小分子藥物組合物（Small Molecule Drug Conjugate; SMDC）技術，也同樣是利用傳輸系統與高針對性、高專一性的特質，將藥物送至目標細胞進行作用。

像是國家衛生研究院生技與藥物研究所，就研發出以葉酸（Folate）為受體的 SMDC 藥物。國衛院助研究員鄒倫指出，雖然在辨識度、製程、合成方式等方面，ADC 與 SMDC 之間各有優勢，但二者的目標都是要能夠在有限的空間中攜帶藥物，並在對的時間與地點釋放藥物；而目前國際上在 SMDC 技術的發展雖方興未艾，但相對競爭者也比較少，因此也希望能持續突破，藉由早期切入研發來提升我國在新藥領域的競爭力，也為病患提供更好的治療藥物。■