發佈：2016-07-20, 週三 10:23
點擊數：11425

對於關心
時事的臺灣人，「
技術轉移」想必不是陌生的名詞，然
而它究竟是什麼，各界說法眾說
紛紜，往往令人難以掌握全貌。有
人認為技術轉移是引導臺灣產
業轉型的希望，也有人視之為學者圖利特定廠商的洪水猛獸。時至今日，技術轉移是真的對引領科技進展，有其不可或缺的必要性，亦或只是少數人士刻意吹捧的美麗泡泡？要理解技術轉移的意義與重要性，以及為何技術轉移廣泛
被認為是推動生技產
業成
長不可或缺的引擎，且讓我們從一場對抗小兒麻痹，最終結果是造福全人類的長期抗戰說起。

沙克疫苗的補給艦隊

二十世紀初至中期，小兒麻痺病毒全球肆虐[1]
，在美國也造成極為嚴重的問題。為了控制盛行的病情，大筆資金投入疫苗研發。但早年研發出來的幾支小兒麻痺疫苗，其臨床表現遠不如預期[2]。

所幸隨著知識累積，科學界掌握了許多能幫助研發疫苗的重要知識與技術。在這之中，諾貝爾獎得主恩德斯（John F. Enders）、韋勒（Thomas
Weller）和羅賓斯（FrederickRobbins
），發明以多種組織於體外大量培養小
兒麻痺病毒的技術[3-4]、
找出小兒麻痺病毒在人體內的傳遞路徑[5]
，並發現小兒麻痺病毒其實有三種不同血清型（serotypes）等三個發現[6]，最為關鍵。

早在確知小兒麻痺病毒的感染是從腸胃道傳至中樞神經系統時，科學家便有了以非神經組織，於體外大量培養小兒麻痺病毒的想法。但要實現這一想法，卻必須奠基於恩德斯、韋勒和羅賓斯的研究成果之上。此時要製造小兒麻痺疫苗，病毒來源便不再受限於猴子的中樞神經系統，而可利用體外大量培養的病毒製成減毒病毒（attenuated virus）或死病毒（killed
virus
），使疫苗生產較以往容易。在疫苗的施行上，由於科學家在血液中發現由腸胃道移動到中樞神經系統的小兒麻痺病毒，則讓科學家認為，疫苗可由靜脈注射的方式施打。但疫苗若要具備足夠的保護力，則必須同時含有三種血清型的病毒才行[7]。

Phoca PDF

以這些知識技術為基礎，曾有開發流感
疫苗經驗的沙克（JonasSalk
），成功將死病毒疫苗帶入臨床試驗，並於早期的小規模試驗中，獲得極大成功。由羅斯福總統（Franklin D. Roosevelt）成立的國家小兒麻痺基金會（National Foundation for Infantile Paralysis
），身為小兒麻痺研究的主要資助機構，決定說服主管機關，進行大規模的臨床試驗（約有一百八十萬個學童參與試驗，規模之大，歷史僅見），驗證小兒麻痺疫苗的安全性與效果[8]。

隨著臨床試驗的大規模進行，研究變得更複雜，許多困難隨之而生。其中一大問題是要能製造足夠的疫苗，不僅供應大規模臨床試驗所需，上市之後更要量產供美國與世界各國的病患使用。但學界缺乏量產的技術、設備和經驗，國家小兒麻痺基金會決定求助於產業界，他們找到禮來（Eli Lilly）和派德（Parke-Davis and
Company）藥廠，建構產線、大量生產疫苗[9]
。沙克疫苗的成功，不能
忽略這些藥廠在關鍵時刻的投入，影響甚鉅。若說沙克
的研究是對戰小兒麻痺病毒的航空母艦，那這些業界藥廠，便是讓航母戰隊能夠持續執勤的補給艦隊。

沙克疫苗的時空背景

疫苗成功以後，有人詢問沙克，是否會替自己開發的小兒麻痺疫苗申請專利，他說了著名的玩笑話：「你能為太陽申請專利嗎？」（’could you patent the
sun？’）[10]
，藉此表達不會申請專利的立場，要讓自己的發明嘉惠全人類。這段話後來常被引用，用以反對學界申請專利，或反對技術轉移（technology transfer）與產學合作；當學界與藥廠以學術研究為基礎，研發新藥獲利被認為正當性不足時，沙克當時的立場就成為反對者攻擊的立基。

沙克的態度固然值得敬佩，但沙克疫苗沒有申請專利，有其特殊時空背景。當時因為小兒麻痺的爆炸性流行與不可回復的症狀，美國可說是舉全國之力找尋對抗之道。據估計，光是沙克疫苗公開宣佈成功的那
年，就有約八千萬人捐錢給贊助
疫苗研發的國家小兒麻痺基金會[11]
，這其中有許多人，甚至是不用繳稅的低收入戶。而國家小兒麻痺基金會以及其更名後的後繼機構「出生缺陷基金會」（the March of Dimes
foundation
），將捐款大幅投入生物學研究，嘉惠了整個世代的生物學家，像加州著名的沙克研究院（Salk Institute for Biological Studies），便是在出生缺陷基金會的協助下成立[8]。

Phoca PDF

不僅如此，連許多不相關的業界，像是迪士尼和好萊屋，也都以直接或間接的方式，投入小兒麻痺疫苗的研發或推廣[12]
。這樣的情況，形成了社會認為小兒麻痺疫苗在上市前，即已付費過的共識[11]。

那個年代，尚未以法律釐清專利所有權的歸屬，而沙克疫苗接受了大量國家資源和人民捐款，並獲得私部門各種幫助，更難確認其所有權，也降低了申請專利的正當性。是在這樣的情況下，沙克決定不申請疫苗專利。也正是因為小兒麻痺疫苗的情況特殊，所以沙克那句著名的玩笑話，必須放在其時空背景之下被理解，也無法因此削弱其他疫苗或藥物申請專利的正當性。

生技產業發展的雛形 - 沙克疫苗

即使撇開社會參與的部分，沙克疫苗的成功實是奠基於其他許多研究之上，假設沒有恩德斯、韋勒和羅賓斯等人，研究出於體外大量培養小兒麻痺病毒的技術，沙克將難以取得足夠的病毒進行疫苗研究；若是沒有業界支援量產疫苗的技術，沙克在後期大規模的臨床研究中，根本不可能生產出足夠數量的疫苗，應付臨床試驗所需，更遑論最終上市。

這場學、業界傾全國之力對抗小兒麻痹的戰爭可看出，單就一方之力難以成功。而學界和業界唇齒相依的狀況，在現今生技領域更為明顯，兩者若不能積極合作，新藥上市幾乎是不可能的任務。

新藥開發的流程

在生技領域，學界與業界對彼此的依存較其他領域深；而現今生技界，又比沙克的年代更倚賴跨界合作。要了解生技界的現況及需求，我們就必須先簡要了解藥物研發的過程（圖一）。簡單來說，生物科學研究可大致分為四種：

1. 基礎研究（basic
science
）：基礎研究通常不以找尋應用價值為目的，而是為了增進對特定知識的了解。基礎研究常能發展出許多假說（hypothesis）供臨床研究測試；且大部分的藥物標的（drug
target
），也都是在基礎研究的過程中發現。了解小兒麻痺病毒是如何傳染，在體內又是如何移動的研究，即為基礎研究的一個例子[1]。

2. 臨床研究（clinical research）：臨床研究是指以病人為導向的研究，像是以病人檢體（patient

Phoca PDF

sample）來研究人類疾病的作用機轉，或像新藥的臨床測試（clinical trial）和流行病學（epidemeology）研究，都屬此類[1]。

3. 應用研究（applied science）：應用研究是為解決特定實際問題而進行的研究。禮來等公司為了供應臨床試驗的疫苗需求，而提高疫苗生產量的研發（scale up），便是一種應用研究[1]。

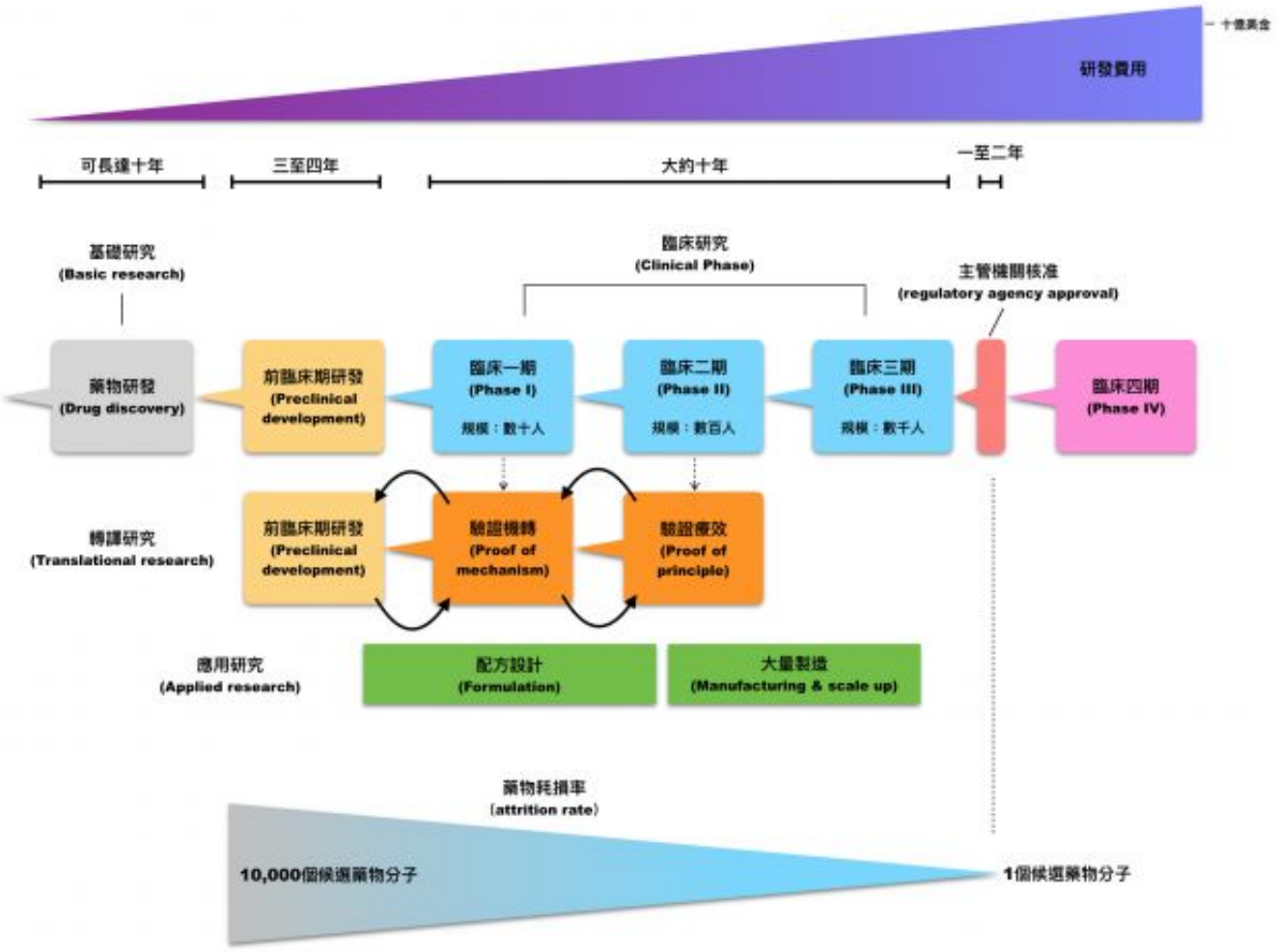
4. 轉譯研究（translational research/medicine）：轉譯研究的目的，是為了將基礎、臨床與應用研究整合起來，其涵蓋範圍由前臨床期開始，到二期臨床試驗，甚至藥物上市之後，對於效果和安全性的追蹤[1]。轉譯醫學研究（translational medicine）的出現，是為了解決研究者將藥物從實驗室帶到臨床上（from bench to bedside），成功率與效率不佳的問題。臨床試驗由一期走到三期，不管在金錢（數億至十億美金）或著時間（十年以上至二十年）上的消耗，都極為巨大

[1]，在人體上分別驗證疾病機轉（proof of mechanism）和治療效果（proof of priciple），做出能夠快速判定一個研發中的藥物是否會失敗的決定（the quick win, fast fail paradigm）[1]，這些都是轉譯醫學研究能夠幫助達成的目標。

圖一

Phoca PDF

發佈：2016-07-20, 週三 10:23
點擊數：11425



產界學界各有所長

若仔細去看上述四種研究的工作場域，大部分的基礎研究都在學術界的實驗室；而多數的後期臨床研究（特別是臨床三期）和應用研究，則在產業界。至於早期的臨床研究（一期與二期），和橫跨整個維度的轉譯研究，是學術界和產業界主要的交會點，兩者皆可能涉入轉譯研究的範疇。

這樣的精細分工與跨界合作，除
了顯示藥物研發是高度跨領域（interdisciplinary
）的過程，更反映了長年累積下來，學界與業界在各自擅長的研發領域更為專精，卻也更需要對方補足自己缺乏的專長（expertise

Phoca PDF

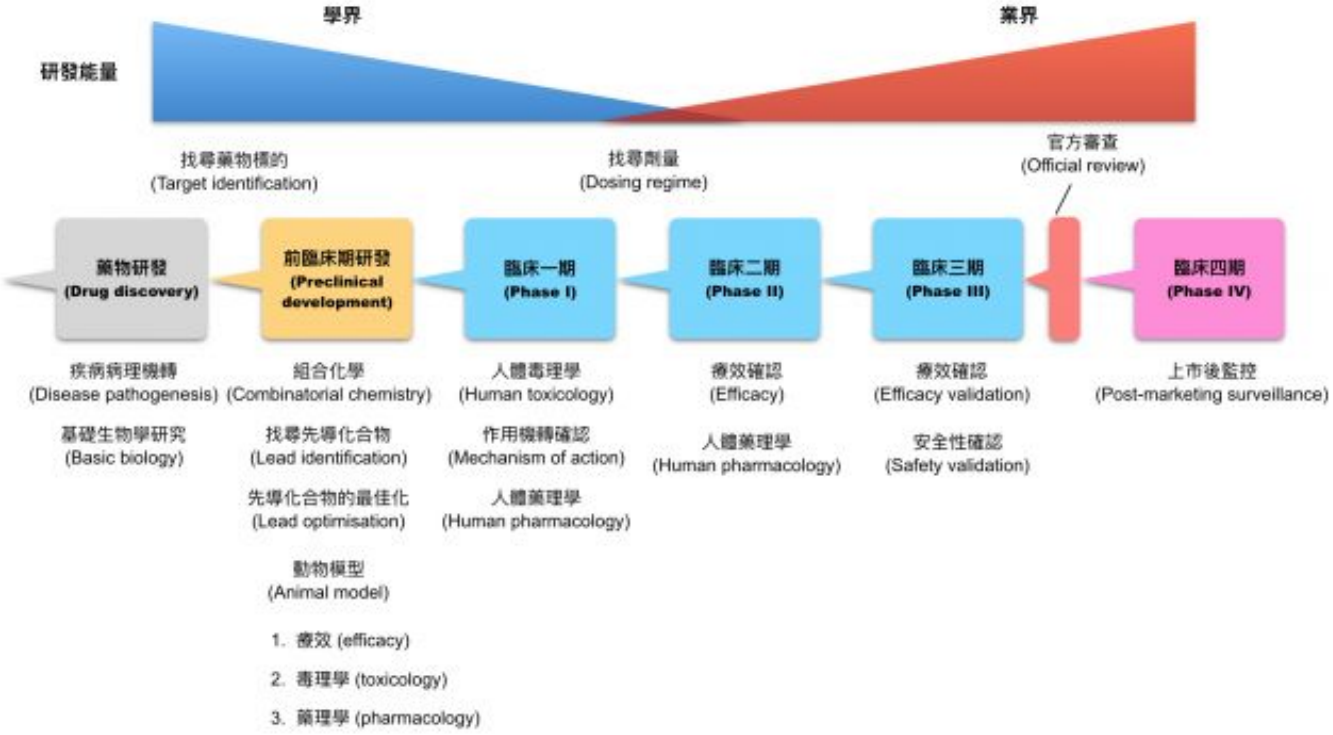
）（圖一）。學界因為容忍風險的能力較強，且有許多在單一領域耕耘十數年，對特定題目有深入了解的研究者，因此學術界對
於疾病成因的了解、對藥物標的[17]
在各種不同疾病中扮演的角色，還有在嘗試最新穎、最異想天開的想法上，具有相對優勢。反之，業界的大藥廠則較擅長以組合化學（combinatorialchemistry）[18]
製造能和藥物標的專一結合的小分子與大分子
藥物[19]
、執行跨國大規模後期臨床試驗、設計藥物配
方（formulation）[20]
，和銷售藥品。兩邊的專長若是不能結合在一起，藥物研發的效率將會大打折扣。

除了互有所長的研究專長，藥物研發高耗時、需要密集資本，且耗損率（attrition
rate
）極高的特色（圖一），也是其相較於其他產業，更需要業界和學界緊密合作的原因。比起高科技業常以二至三年為單位的產品研發週期（例如Apple的iPhone），生技業光從前臨床期算起，便動輒需要十數年[21]
，才能將新藥帶到市
場上，加上研發所需投入數以億（美元）
計的大量資金[21;22]
，以及奇高無比的損耗
率（一萬個候選藥物分子，約只有一個能夠上
市）[23]，都令生技業界幾乎不可能獨立完成新藥研發。

由於藥物在研發流程中
的耗損率，會隨著藥物往流程後端移動而逐漸
降低[23]
，因此讓較不需承擔獲利壓力的學界，替業界進行耗損率極高的初期研發，分擔業界的分險，不僅是替業界提供研發新藥誘因的手段，甚至可以說是新藥開發產業能夠勉強維繫不墜的重要理由。而學界透過替業界分擔風險，亦可以讓自己的研究和社會有所連結，增進大眾福祉，並獲得額外的研究經費。

圖二

Phoca PDF



業界投資需要回收

如前所述，不論是負責大量生產沙克疫苗的製藥公司，或是當今和學界緊緊相依的生技公司與大藥廠，都是以營利為目的的民間公司。若在經濟上沒有足夠回報，業界投資的意願極低。在沙克疫苗的例子裡，禮來等公司投入大量資金建構量產疫苗的產線，萬一沙克疫苗失敗，這幾家公司所蒙受的極大損失很可能重創營運，成敗一夕。可見研發新藥縱有人道考量，但因資金投入甚鉅，業界仍需得到經濟上的報酬，才能讓雙方的合作持續進行。

小結

學術研究的影響力不能自絕於社會之外，而其研究成果在長期目標下應能造福社會大眾，在這樣的前提下，促進新藥研發成了各國政府的具體目標。為了促進經濟成長（根據OECD的報告，科技進步和創新研發是經濟成長的原動力[24]
），以及增進民眾健康，健全的新藥研發產業有其存在必要。根據上文的解釋，讀者應可了解新藥研發需學術界和產業界積極合作。為了促進跨界合作，「技術轉移」應運而生，成為結合學界與業界兩邊截然不同、卻相輔相成專長的最重要手段。

Phoca PDF

在讀者對於生技產業的特殊性，與業界和學界緊密合作的必要性有了基本認知之後，本系列的接下來四篇文章，將會分別針對「何謂技術轉移與如何執行技轉」、「技轉中心的功能」、「技術轉移的好處」，與「如何以促進技術轉移」四個面相，做進一步的解釋。

附註：

1.From Emergence to Eradication: The Epidemiology of Poliomyelitis Deconstructed, Am J Epidemiol,(2010)

2.Salk and Sabin: poliomyelitis immunisation, J Neurol Neurosurg Psychiatry,(2004)

3.The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1954 was awarded jointly to John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller and Frederick Chapman Robbins "for their discovery of the ability of poliomyelitis viruses to grow in cultures of various types of tissue.”

4.CultivationStrain

5.One hundred years of poliovirus pathogenesis, Virology, (2006)

6.Immunologic classification of poliomyelitis viruses I-IV, Am J Hyg,(1951)

7.病毒的構造，主要分為外頭的蛋白質外殼，和被蛋白質外殼包覆的遺傳物質兩部分。同一種病毒，有時候會因為突變，使其蛋白質外殼在結構上產生些微的變化。人體的免疫系統，在面對病毒入侵時，會產生能專一（specific）結合到病毒蛋白質外殼上特定抗原的抗體，用以消滅入侵的病毒。有時突變造成的蛋白質外殼結構變化，會造成抗原結構的改變，使得同一抗體不再能夠辨認此一抗原。能被同一抗體辨認的病毒，稱之為同一血清型的病毒。由於不同血清型的病毒，需要不同抗體來辨認，因此在製作疫苗時，需要讓疫苗的保護範圍能夠涵蓋所有的血清型，才能產生足夠的抗體。以小兒麻痺疫苗為例，因其共有三個血清型，因此若死病毒疫苗只包含其中兩個血清型的死病毒，即使疫苗成功在施打者體內產生了抗體，這些抗體也只能辨認其中兩種血清型的小兒麻痺病毒，若施打者遇到第三種血清型的病毒，還是會得到小兒麻痺。

8.A history of the March of Dimes, .

9.Why Are Pharmaceutical Companies Gradually Abandoning Vaccines?, Health Aff, (2005)

10.How the United States came together to fight polio, , (2013)

Phoca PDF

11.Jonas Salk: Good at Virology, Bad at Economics

12.The March of Dimes and Polio: Lessons in Vaccine Advocacy for Health Educators, Am J Health Educ, (2012)

13.Defining Translational Research: Implications for Training, Acad Med. （2010）

14.Success in translational research: lessons from the development of bortezomib, Nat Rev Drug Discov, （2006）

15.What are Biomarkers?,CurrOpin HIV AIDS,(2010)

16.A decade of innovation in pharmaceutical R&D: the Chorus model, Nat Rev Drug Discov, （2015）

17.藥物標的（drug target）：藥物標的是生物體內的分子，其功能或在生物體內表現量的改變，將影響生物的生理功能。藉由這樣的特色，科學家將可以設計藥物，結合到這些生物體內的分子上，改變其功能，或著以其他方式，改變藥物標的在生物體內的量，藉以將受疾病影響而變得不正常的生理功能恢復正常。例如在類風濕性關節炎中（rheumatoid arthritis），腫瘤壞死因子（tumor necrosis factors, TNF）的表現量會增加，因此科學家便會以能抑制腫瘤壞死因子的藥物（TNF inhibitors），去抑制抑制腫瘤壞死因子的功能。

18.組合化學（combinatorial chemistry）：是一種合成化學使用的技術。透過組合化學，科學家可以以單一流程（single process），合成成千上萬種化合物，組成能夠用來篩選先導化合物的化合物樣品庫（compound libraries）。

19.大分子藥物與小分子藥物（protein drug and small molecule）：在藥物研發的時候，研發者會先找尋與疾病相關的藥物標的（drug target），通常都是細胞表面的受器（receptor）蛋白質、細胞內傳遞訊提的蛋白質，還有酵素（enzyme）等等。而研究者製藥的目標，便是要發展出具有足夠專一性（specificity），能夠專一結合到藥物標的的藥物，以抑制或強化該藥物標的的功能。一般來說，藥物可以分成小分子和大分子兩種，小分子藥物（small molecule

Phoca PDF

s）通常都是一些化合物，因其結構與物理化學性質，能夠專一的與藥物標的結合。大分子藥物一般則是指蛋白質藥物（protein
dru
gs），
像是抗體、胰
島素（治療第二型糖尿病）
、紅血球生成素（治療血友病）和干擾素α（治療C肝炎）等，都屬此類。

20.配方設計（formulation）：藥物除了具有生物活性的成份，還會包括具有控制其釋放、維持其安定性，和改變味道等功能，但不
具生物活性的賦形劑（excipients
）。如何依照賦形劑與活性成份的物理化學特性，將二者變成一個配方，即是配方設計。

21.Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective, Nat Rev Drug Discov, （2008）

22.Cost to Develop New Pharmaceutical Drug Now Exceeds $2.5B,
Scientific A merican, （2014）

23.Molecular imaging in drug development, Nat Rev Drug Discov, （2008）

24.Innovation and economic growth, Nathan Rosenberg, 2004, OECD

作者TACE為旅外博士生、阿伊為旅外博士、寒波為台灣碩士

Phoca PDF