

# 從印度B型肝炎疫苗看台灣的生物科技

印度能，為什麼我們不能

賴昭正

前清大化學系教授、系主任、所長；合創科學月刊

在「胰島素與生技產業誕生的故事」（註一），筆者詳細闡釋了1976年初，一位即將失業的麻省理工學院校友羅博·史瓦生（Robert A. Swanson）如何看到剛在象牙塔內萌芽的生物科技充滿了商機，說服了加州大學舊金山分校的生化教授薄耶兒（H. Boyer），合組了世界第一家基因工程公司——基因泰克（Genentech），在短短兩年內透過基因重組（DNA recombinant）技術，製造出了人類胰島素來取代由動物胰臟萃取之動物胰島素，造福了全世界幾近4億的糖尿病患者，率先敲響了到2015年已達1330億美元的生物科技產業革命之鐘！

除了西歐及北美洲外，B型肝炎是一直是個嚴重的世界性衛生健康問題，深深威脅到所有衛生工作者的健康。據世界衛生組織2016年7月估計，全世界慢性肝炎的帶原者（可傳染給他人）約有2.4億人，每年死於B型肝炎併發症（包括肝硬化及肝癌）的人數超過68萬！因此有效地防治一直是世界衛生組織的一個重要課題，並訂每年的7月28日為世界肝炎日（World Hepatitis Day），以提高人們對肝炎的認識與了解。

台灣事實上是屬於極高度的B型肝炎感染區（約有20%的成人帶原者），因此在美國食品和藥物管理局於1981年批准了以血清中萃取出來之B型肝炎表面抗原為（第一代）B型肝炎疫苗後，台北榮民總醫院的羅光瑞醫師團隊即不惜以高價進口疫苗，進行預防實驗。此疫苗也像胰島素一樣是一種蛋白質，因此不是可「借鏡」基因泰克的發展，透過基因重組來製造嗎？不幸的是：這榮耀竟然還是被美國及印度拿去！在這裡，就讓我們來看看這段不幸的歷史，但願我們能從中記取教訓，希望歷史不再重演！

## B型肝炎疫苗的演進

雖然早在1947年，加拿大馬克科藍（F. MacCallum）醫師就懷疑肝炎是病毒（virus）所造成；但遲至1970年英國病毒學家達內（D. Dane）才在實驗室中分離出肝炎病毒。肝炎病毒的表面是一層脂質（lipid），包圍著另一層用來保護中心遺傳物質DNA之蛋白質：像一般病毒一樣，它必須找到宿主才能複製。脂層內含有用來與宿主細胞結合或入侵的蛋白質。1965年，美國遺傳學家布倫伯格（B. S. Blumberg）醫生在澳洲進行研究時，於當地土著的血液中發現一種新的抗原（antigen）；1968年布倫斯（A. Prince）證明此一抗原正是B型肝炎病毒的脂質內的蛋白質，因此稱之為B型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen，縮寫為HBsAg）。布倫伯格因在B型肝炎病毒上的研究貢獻而分享了1976年諾貝爾醫學獎。

默克（Merck）藥廠之希爾曼（M. Hilleman）認為如果將 HBsAg 蛋白打入人體，我們的防禦系統應該會產生抗體（antibody）來破壞它；因此以後一旦肝炎病毒入侵，我們的身體應「早有準備」：留在體內之B型肝炎表面抗體（HBsAb）會立即圍攻來消滅它。因此希爾曼從1970年代期末便開始從B型肝炎患者身上抽血，經去活性及淨化等步驟萃取出B型肝炎表面抗原，打入高肝炎病患率之同性戀者身上。那時醫學上尚不知人類免疫缺乏病毒（HIV），因此當愛滋病（AIDS）開始盛行時，醫學界曾一度懷疑是希爾曼疫苗不清潔所致。後來許多分析均顯示希爾曼的步驟應已殺光血液中的所有病毒，因此美國食品和藥物管理局於1981年批准了以血清中萃取出來之B型肝炎表面抗原為B型肝炎疫苗。

但是用病人血中抽出之疫苗總是讓人心裡毛毛地，因此當可以使用無毒性之細菌來製造蛋白的生物製藥技術出現後，科學家們很自然地想到下一步應走的方向。在默克藥廠之經濟支持下，美國華盛頓大學之歐爾（B. Hall）、嚴默耳（G. Ammerer），與加州大學舊金山分校之盧特耳（W. Rutter——我們在「胰島素與生技產業誕生的故事」中曾見過面）、米丁（A. Median）、及華連瑞拉（P. Valenzuela）開始研究將B型肝炎表面抗原基因接連到酵母菌基因上，然後讓它在培養皿（及發酵槽）裡大量複製，同時產生大量B型肝炎表面抗原蛋白：他們成功地於1981年發展出第一個透過基因重組製造出來之（第二代）B型肝炎疫苗。為了能繼續執行與默克的合約來進一步改進此疫苗及發展其它藥物，盧特耳、華連瑞拉、及加州大學柏克萊分校的偏赫特（E. Penhoet）於同年合創了「開隆」（Chiron）公司；4年後（1986年）終於獲美國食品和藥物管理局批准上市！美國的默克藥廠及比利時史的克美占公司（SmithKline Biologicals）分別在各該國取得製造及銷售的權利。

## 印度的基因泰克——先夏生技

1992年43歲的雷帝（K. I. Varaprasad Reddy）在世界衛生組織的會議中，了解到了印度B型肝炎的嚴重性（約有4%的成人為B型肝炎帶原者）；因進口疫苗遠遠超過一般人所能負擔，因此他覺得解救之道是在印度本土利用基因重組來生產便宜的疫苗。可是當他與西方先進國家洽談「技術轉移」時，他所得到的答案基本上是：印度買不起這種高科技疫苗的，印度不須要疫苗；即使你買得起此技術，你的科學家根本不會懂得基因重組技術的，.....。儘管自己只是位電機工程學士及商業管理碩士，雷帝認為他可以將生物科技的研發交給有經驗的科學家團隊，因此決定接受自製的挑戰。

不過，資金呢？雷帝跑遍了印度所有的大銀行，均因光有熱情是不夠的，而到處遭閉門羹；因此他只有靠出售父親的資產及親朋好友的投資，才湊足了120萬美金的頭期款，算是解決了資金的問題。那科學家呢？雷帝接觸了上百的海外印度專家學者，才勉強說服了兩人答應加入。蘇得喜（M. K. Sudhir）回憶說：「如果你問我是否會再走此一條路，我想我將猶豫。但在當時，那是一股使命感的熱情：因為在印度從未有此類產品。」。印度第一家基因重組的生物技術公司「先夏生技」（Shantha Biotechnics）就這樣在沒什麼資源、但有大量的期望下，於1993年正式於南部塔連加那省（Telangana）的首府海得拉堡（Hyderabad）誕生。



COPYRIGHT – Shantha Biotechnics Private Limited.

雷帝的熱情與信心得到許多贊賞，因此其碩士學位之母校歐斯曼亞大學（Osmania University）免費提供實驗室（但後來為避開校內政治而遷出）。到了1995年，更大的問題出現了：當初的創業金即將用盡，「先夏生技」面臨破產之命運！幸好阿拉伯半島東南沿海的一個小國家阿曼蘇丹的外交部長（H. E. Yusuf Bin Alawi Abdullah），也因感於雷帝的熱情與信心，以及也想提供國人可付擔得起之疫苗，以「先夏生技」公司50%的股權，即時地投入120萬美金。這一即時雨不但讓「先夏生技」可以搬入海得拉堡之「細胞與分子生物中心」的一嶄新建築內，也提供了足夠的資金讓它成功地於1997年發展出印度的第一個「土產」基因重組產品！

或許是因為要避開西方專利的關係，「先夏生技」所用來表達B型肝炎表面蛋白的酵母菌並非一般用於發麵或釀酒之發麵酵母（*Saccharomyces cerevisiae*），而是常被拿來做為實驗用的華赤酵母（*Pichia pastoris*）。「先夏生技」後來謂其成功是因此一幸運的選擇：因為此酵母產率高及容易純化，使得他們在1997年時，能以每劑一美金的價格出售——僅為國外進口之1/50而已！也因其價格低廉，「名嘴」估計當年的銷售額大約應只有美金10萬左右，但實際銷售額卻高達美金160萬！今日印度已是全世界最大的B型肝炎疫苗製造國。此一成功証明了印度也有高度生物科技的研發能力，像美國基因泰克公司一樣：「先夏生技」啟動了整個印度生物科技產業的發展，它的發祥地——海得拉堡——也「物以類聚」地成為印度最大的生物科技園區。

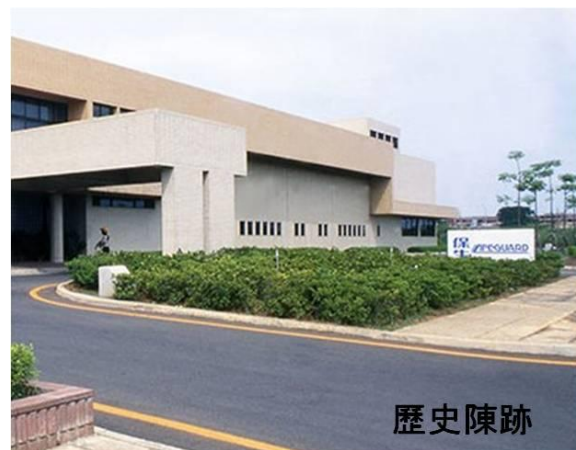
2000年，美國摩根斯坦利（Morgan Stanley）國際金融服務公司及一印度銀行投入1000萬美金擴展其製造設施。世界衛生組織於2002年預審通過其B型肝炎疫苗的品質，美國大藥廠輝瑞（Pfizer）也深信其品質而決定以自己的品牌在印度行銷！到2009年時，「先夏生技」的B型肝炎疫苗在全世界發展中國家的銷售量已高達一億兩千萬劑；不僅如此，它在其間又推出了10種其它生物科技產品，與聯合國兒童基金會簽署了提供五功能疫苗的三億四千萬美金合約！它的成就顯然是舉世有目共睹的，因此法國跨國大藥廠賽諾菲（Sanofi）於2009年7月27日決定以美金7億8400萬收購其80%的控股權（2013年100%）！

## 台灣的生物科技起步

行政院就在美國生物科技產業剛起步不久的1982年修訂1979年五月之「科學技術發展方案」，增列生物技術、光電科技、食品科技、及肝炎防治等四項，成為八大重點科技計畫。那時美國的生物技術剛起步不久，我們不是正好可以趕上了時代，研發以生物技術來製造第二代的B型肝炎疫苗、來取代美國食品和藥物管理局剛在1981年批准的第一代B型肝炎疫苗嗎？這事實上不正是胰島素發展之歷史借鏡嗎？但「可惜」的是，我們還是決定取捷徑，以「技術轉移」來發展重點科技：於1984年成立「財團法人生物技術開發

中心」，與國科會負責兩項很實際的任務（1）即刻進口國外大藥廠的第一代血清B型肝炎疫苗，給新生兒和學童預防接種，並在國內設立一疫苗工廠製造；（2）和國外大藥廠洽談未來透過基因重組製出之第二代B型肝炎疫苗的技術轉移優惠條件——在第二代遺傳工程B型肝炎疫苗尚未上市前，我們已先制定「依靠別國」的計劃!!! 生技中心隨後與行政院開發基金管理委員會、交通銀行、及中央投資公司共同投資成立一家技轉疫苗工廠：「保生製藥公司」！這就是我們80年代的台灣生技發展計劃。

1984年保生製藥公司與法國巴斯德廠（Aventis Pasteur——現在賽諾菲藥廠之疫苗部）簽定技術轉移在台自製（第一代）B型肝炎疫苗；巴斯德並同意在產製完成（1986年）之前，以每劑四美金之低於市價優先供應我國，因此全球第一個國家型的B型肝炎預防注射計畫在1984年7月開始全面實施——以1981年台北榮民總醫院的羅光瑞醫師團隊所推動之新生兒肝炎疫苗接種為藍本。肝炎防治可以說是八大重點科技計畫中最成功的計畫；台灣衛生福利部疾病管理署2016年7月30日新聞報導謂：台灣6歲以下兒童的B型肝炎帶原率已由1984年的10.5%降到0.8%——低於世界衛生組織的1%標準！



歷史陳跡

取自：潘冀聯合建築師事務所

1992年11月，衛生署為了「安全」而接納民意代表的意見，改由美國進口之基因重組工程疫苗。保生製藥公司不久後也取得技術，開始自己生產第二代疫苗；但3年後，卻被「技術轉移費」和「低價進口貨逼迫壓低售價」兩方夾殺，最後不堪市場壓力和輿論影響（註二），而於1995年5月關廠。為台灣剛起步的生物科技產業劃下了一個重創的句點！

## 結論

從時間的觀點來看，台灣的生物科技與肝炎防治重點科技計畫之提出，只是晚了美國（全世界）第二代B型肝炎疫苗上市之時間一年而已；但我們有全國的經濟與人才做後盾，怎麼竟然連試一下自行研發都不敢呢？反觀印度：在國外大廠均認為他們連個接受「技術轉移」之能力都沒有的情況下，竟能在4年內自行發展出第二代B型肝炎疫苗，建立了一個世界級的生物科技製藥公司！而我們最後連個想依賴別人之「技術轉移」都無法實現，能不悲嗎？能不反省嗎？筆者很想說或許是我們缺乏人才；但每思及2015年諾貝爾醫學獎得主屠呦呦的一生遭遇，筆者總覺得中國人的問題可能比此更深遠：缺乏自信（註三）、崇洋（註四）、不患寡而患不均（做官的決策容易，人人有獎，但培養不出名星教授）、政治介入、官大學問大（註五）、官商勾結、先撈一筆再說、... 等心態？

除了第二代B型肝炎疫苗外，印度的「先夏生技」公司也自行研發了幾乎上百的上市生技藥物，而國內從事生技藥品、疫苗、及生物相似性藥品開發之20餘家公司呢？除了五年前的「宇昌案」及去年的「浩鼎案」鬧得滿城風雨外，好像尚交不出什麼值得國人驕

傲的成績單。看來我們的「生物科技」還是有負當初李國鼎規化時的願望，不但未能及時趕上剛起步不久之「先進國家列車」，可說連第二班列車也未搭上！

## 致謝

筆者謹在此謝謝國家衛生研究院生技與藥物研究所副所長謝興邦博士不斷地提供台灣政、學、經、及生物醫學重大消息，聊解異國遊子思鄉之渴。事實上本文之寫作動機就是有感於謝興邦博士所寄來之陳皓嫻文章（註二）。

\*\*\*\*\* 註 \*\*\*\*\*

- （註一）賴昭正：「胰島素與生技產業誕生的故事」：[（上）發現能治療糖尿病的胰島素](#)（泛科學，02/15/2017；<http://pansci.asia/archives/114712>）及[（下）人造胰島素開啟生技產業](#)（泛科學，02/24/2017；<http://pansci.asia/archives/114929>）
- （註二）陳皓嫻：「[台灣為何發展生技？這要從30年前李國鼎的眼淚說起...](#)」（元氣網，12/25/2016；<https://health.udn.com/health/story/10561/2182462>）。
- （註三）不管做什麼，一定都會有對手的。如「胰島素與生技產業誕生的故事」中所述，基因泰克初創時讓他們寢食難安的兩大對手是也在做同樣研究的哈佛大學及加州大學舊金山分校——兩個基因工程萌芽的聖地。1978年夏天，聽說吉伯特即將宣佈成功地分離出人類胰島素基因時，史瓦生又差點被送進醫院——幸好因污染的關係，事實上吉伯特所分離出來的只是他們用來做實驗的青蛙胰島素基因。
- （註四）外來的和尚才會唸經：賴昭正文「為何台積電不能」，科學月刊，2014年10月號。
- （註五）2003年，19歲史丹佛大學棄學生創立之 Theranos，宣稱只用一滴血就可做許多分析與測驗。曾紅極一時，董事會裡曾大都是政界名人，創辦人於2015年被福布斯（Forbes）雜誌列為美國最富有的白手起家女士；但突然問題一大堆，2016年其估計財產由2015年的45億元驟降至零。顯然官大不一定學問大。