

從科學家角度看待 利益衝突

王慧菁

副教授

國立清華大學

醫學科學系

新竹地方法院

2019年10月18日



全世界目前有2億7千萬B型肝炎病毒帶原者 (WHO 2016)

每年88萬人死於B型肝炎病毒相關疾病：肝硬化、肝癌



B型肝炎病毒帶原者數量在台灣逐年下降
270萬 (2007年) ---> 170萬 (2018年)

27萬人仍不知自己是B型肝炎病毒帶原者
肝癌機率是一般人的100倍



PROMOTING GLOBAL COLLABORATION IN HBV CURE RESEARCH

ICE-HBV aims to promote **global collaboration** in HBV cure research.

Research Projects & Promotion

Standardization of quantitative cccDNA measurements

ICE-HBV participates to the DZIF-ANRS international research project on the standardization of quantitative cccDNA measurements.

The objective of this project is to develop reliable laboratory protocols for cccDNA quantification by comparing head to head different methodologies and by exploring new strategies to improve specificity of cccDNA qPCRs. Because of the need of international expertise and cross-validation among laboratories, different research groups worldwide (both academic and from industry) are currently involved.

The Potential Impact of a Cure for Chronic Hepatitis B Infection: A Population Health and Economic Analysis in Australia

ICE-HBV sparked a collaboration between Stanford Medical School, University of Michigan and the Doherty Institute on HBV Cure modelling. You can find the first presentation from Dr Toy [here](#).

Community Scientific Literacy Workshops

分享實驗方法及步驟

HBV RESEARCH PROTOCOLS

HBV Ribonuclease H assay resolved by denaturing PAGE

This assay characterizes the products of HBV RNase H activity on a DNA:RNA heteroduplex. Products are resolved by denaturing PAGE...

[\[Read more\]](#)

06 June, 2019

HBV Ribonuclease H FRET Assay

This assay detects the activity of HBV RNaseH using fluorescence resonance energy transfer. The ribonuclease H (RNaseH) substrate ... [\[Read more\]](#)

06 June, 2019

A Southern Blot Assay for Detection of HBV cccDNA from Cell Cultures

As an essential component of HBV life cycle, the viral covalently closed circular DNA (cccDNA) is synthesized and maintained at low copy number... [\[Read more\]](#)

成立共識小組

Working Groups

SCIENTIFIC WORKING GROUPS

VIROLOGY

Convened by:

[Maura Dandri](#), Germany
[Haitao Guo](#), USA

Members:

[Alex Thompson](#), Australia
[Anna Kramvis](#), South Africa
[Dieter Glebe](#), Germany
[Dimitrios Paraskevis](#), Greece
[Fabien Zoulim](#), France
[Hung-Chih Yang](#), Taiwan
[Jianming Hu](#), USA
[Koichi Watashi](#), Japan
[Stephen Locarnini](#), Australia
[Zhenghong Yuan](#), China

[Virology Group ToRs](#)

IMMUNOLOGY

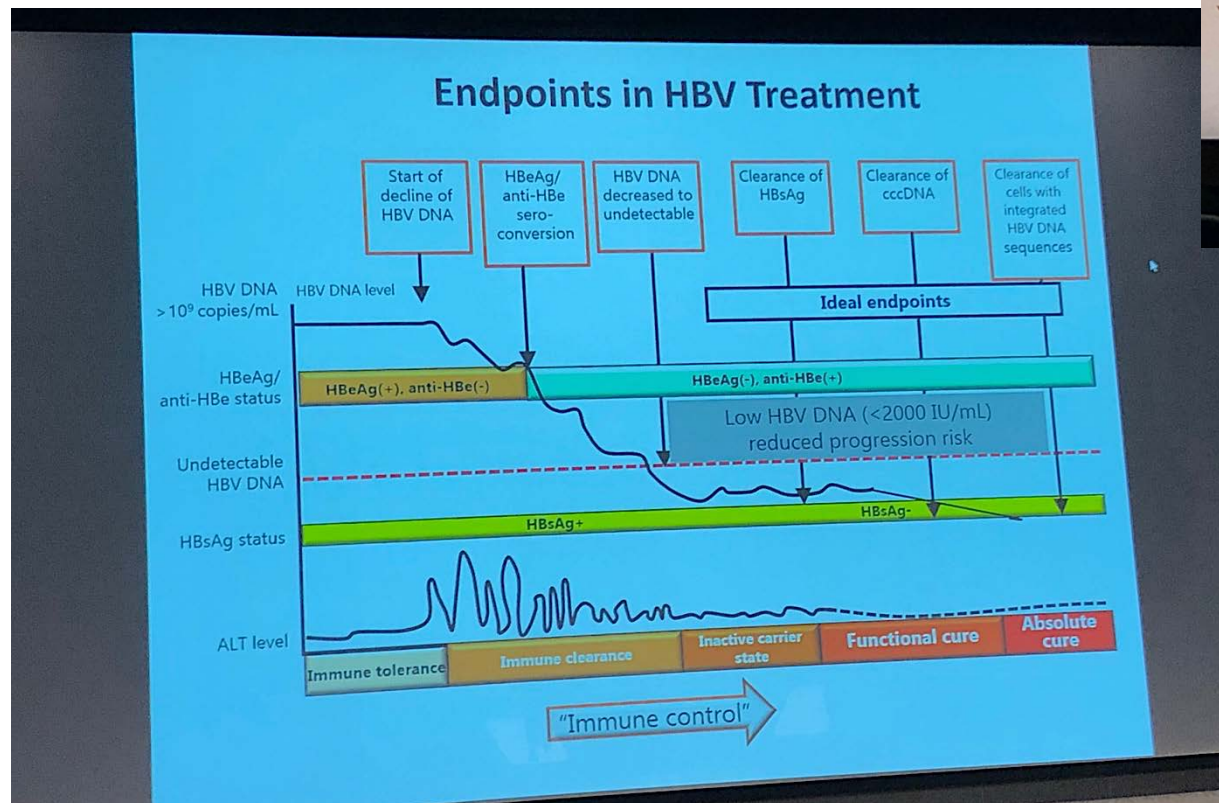
Convened by:

[Adam Gehring](#), Canada

科學進步的關鍵因素：資訊共享, 技術共通

HBV Cure Symposium Program

The HBV Cure Symposium is organized by ICE-HBV, the Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, and the ANRS.



Industry Professionals; Anuj Gaggar (**Gilead** Sciences); Oliver Lenz (**Janssen** Pharmaceutica); Mike Sofia (**Arbutus** Biopharma); Chelsea Macfarlane (**Springbank** Pharmaceuticals); Andrew Vaillant (**Replicor**); Lu Gao (**Roche** Pharma Research and Early Development).

在最後一天進行HBV療法研討會時 (05 Oct) 台上坐著所有正在開發B肝病毒藥物的藥廠代表進行討論。

但是，大部分的科學家在這一天都安排旅遊行程....並沒有與會。

Disclosure 揭露

Disclaimer 免責

科學家在研究成果在應用到政治、經濟、醫療以及商業相關之範疇時，研究自由與言論自由開始受到限制。

最新的→ 不能講，一講就等於公開

最重要的→ 當然不能講，一講大家就學會了

可能具有商業價值的→ 不能公開

可能可以申請專利的→ 不能公開

可以馬上應用的→ 更是絕對不能公開

到底什麼才能講?

在國際會議上的報告者，自發性在投影片的一開始，就先揭露自身與公司可能的關聯以及業務外兼職

Scientific Founder
SHAPE Pharmaceuticals
Acetylon Pharmaceuticals
Tensha Therapeutics
Syros Pharmaceuticals
C4 Therapeutics
Regenacy Pharmaceuticals

Licensed Technologies
Celgene
Roche
Medivir
Syros Pharmaceuticals
C4 Therapeutics
Regenacy Pharmaceuticals

Consultant
SHAPE Pharmaceuticals
Agiros Pharmaceuticals
Acetylon Pharmaceuticals
Tensha Therapeutics
Syros Pharmaceuticals

Board of Directors
As Above
American Society of Hematology
Leukemia & Lymphoma Society
QIAGEN

I am an employee, shareholder and executive of **Novartis Pharmaceuticals**.

Disclosure – James E. Bradner, M.D.

Former
Current



Our Company ▾

Our Focus ▾

Our Science ▾

Careers ▾



**James (Jay) Bradner,
M.D.**

**President of the Novartis
Institutes for BioMedical
Research (NIBR)**



Nationality: American

Year of Birth: 1972

Disclosure Information

AACR-EORTC-NIH Molecular Target 2017

Craig Crews, Ph.D.

I have the following financial relationships to disclose:

Consultant for: Arvinas, AlloThera

Grant/Research support from: Arvinas

Stockholder in: Arvinas, AlloThera

Honoraria from: Pfizer

I will not discuss off label use and/or investigational use in my presentation.



Craig Crews, PhD < Yale S...

Craig Crews 教授/耶魯大學

PROTAC技術的發明者

藥物研發巨星級科學家**José Baselga**被揪出在醫學期刊中沒有披露與大藥廠金錢關係

<http://www.genetinfo.com/investment/featured/item/19831.html>

Disclosures
Jose Baselga MD, PhD

Board of Directors:

Grail, Varian Biomedical Systems, Aura, Foghorn

Founder:

Tango

Scientific Advisory Board:

PMV, Juno Therapeutics, Apogen, Northen Biologics

Advisor:

Novartis, Genentech-Roche

José Baselga



在台灣，很少學者在公開場合演講時，會需要揭露自身可能的利益衝突

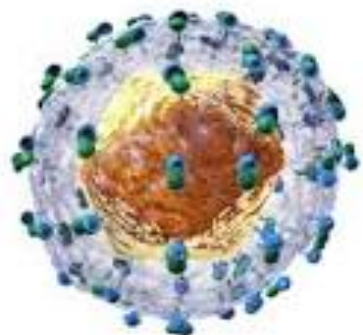
為什麼？



Marc P. Windisch

Institut Pasteur Korea, Republic of Korea · Discovery Biology / Hepatitis Research Laboratory
31.78 · PhD

本來是研究 C 肝病毒的專家，
最近轉行研究 B 肝病毒



C型肝炎病毒

市面上治療 C 型肝炎病毒有幾種特效藥，但這些特效藥並非對每一個病人都有效。所以科學家收集了治療後有效跟沒有有效的病患的基因資訊，然後找到關鍵的幾個基因位點。

有效的病人

A A G T T C
A A G T T C
A C G T T C
A A G T T C

無效的病人

A A G T A C
A A G T A C
A A G T A C
A A G T A C

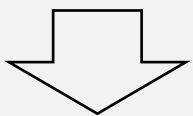


標訂出 A 基因可以預測藥物
是否對這個病人無效

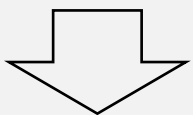
藥物基因體學

美好年代

科學家立刻向全世界發表數據



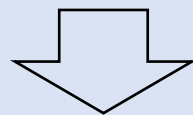
不同科學家驗證同樣數據



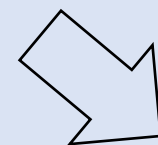
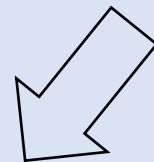
不同科學家或生技公司開發新檢驗方法
幫助醫生及病患選擇適合藥物

現在

科學家詢問研發處或相關主管單位

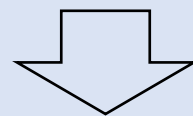


科學家申請專利(2~5年)



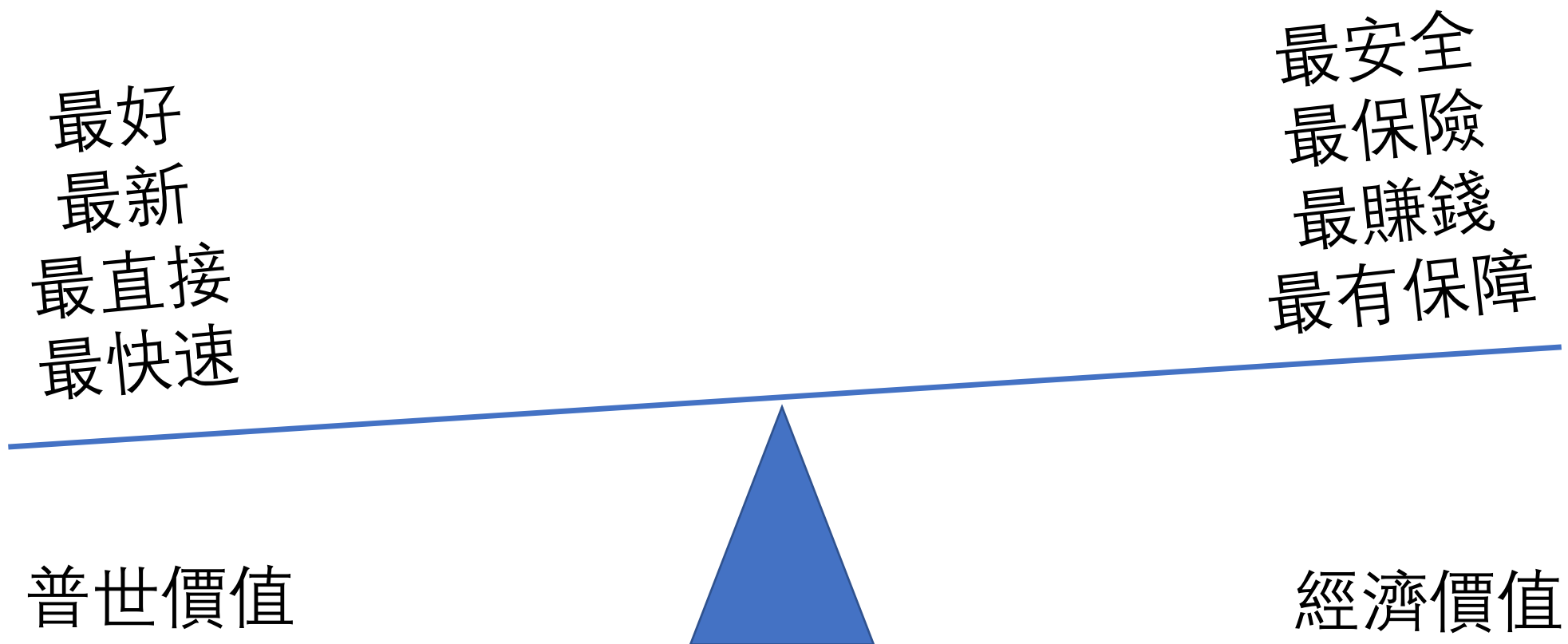
科學家被要求延
緩發表或是隱藏
重要資訊

與公司洽談技轉

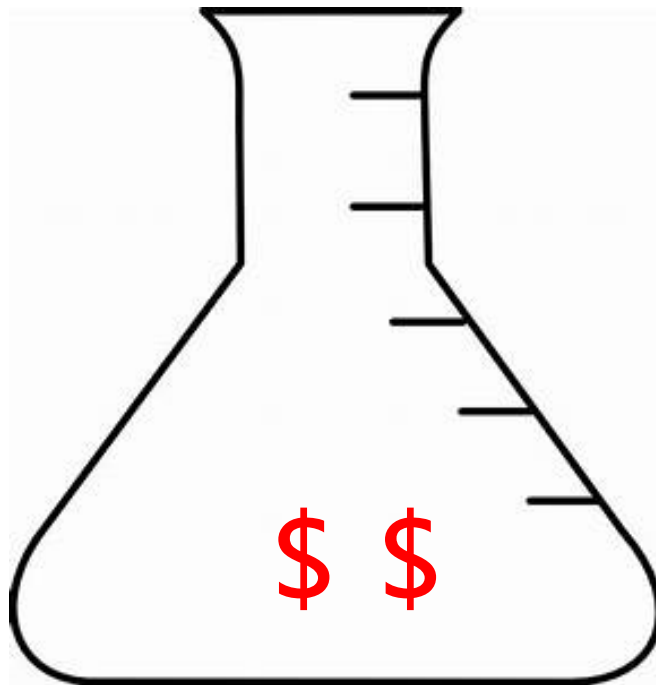


全世界只有一家公司
可繼續研究這個
關鍵基因

當科學家因為研究成果卓越，被鼓勵成為新創公司的創辦人時....



科學研究什麼時候會產生利益衝突？



科學技術基本法 第六條 第三項

前二項研究發展成果及其收入之歸屬及運用，應依公平及效益原則，參酌資本與勞務之比例及貢獻，科學技術研究發展成果之性質、運用潛力、社會公益、國家安全及對市場之影響，就其目的、要件、期限、範圍、全部或一部之比例、登記、管理、收益分配、迴避及其相關資訊之揭露、資助機關介入授權第三人實施或收歸國有及相關程序等事項之辦法，由行政院統籌規劃訂定；各主管機關並得訂定相關法規命令施行之。

公職人員利益衝突迴避法

第五條

本法所稱利益衝突，指公職人員執行職務時，得因其作為或不作為，直接或間接使本人或其關係人獲取利益者。

第四條

本法所稱利益，包括財產上利益及非財產上利益。

法律條文對於科學家而言
就跟愛因斯坦的相對論對於普通人一樣
有看, 但沒有懂

「陳垣崇事件」 2010年士林地檢署偵辦中研院生物醫學科學研究所涉嫌圖利案



基因標記 A

癲癇及痛風
藥物不良反應

基因標記 B

華法林
藥物不良反應

藥物基因體學

→ 華法林(Warfarin)是心臟內科常用的抗凝血藥，但在某些病患使用華法林反而造成異常出血，危及性命

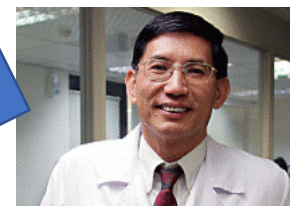
→ 中研院申請到全球的專利權，開始尋找國內廠商洽談技轉

→ 公告，洽詢，再公告 → 沒有公司投標



為了促進研究發展，增進社會、
國家、世界福祉，
你就接起來繼續做吧

ㄟ...
好吧



基因標記 A

癲癇藥物及痛風藥物
引起之不良反應

基因標記 B

華法林藥物引起之不
良反應

技轉

世基生醫公司

親友 A



親友 B

親友 C

中研究**專屬授權**，全世界只有這家公司可以製造這個試劑，以保障公司股東的權益。健保局把這個檢測列入給付對象，一人限用一次，費用近乎十個人次的醫學中心門診費用。



繼續進行後續科學研究

而且, 這個研究計畫還是世基
生醫出資的產學合作計畫



發現需要用到已經授權出去的專利技術



全世界只有世基生醫公司有這個檢測試劑



向世基生醫公司購買檢測試劑

如何迴避利益衝突?

2010年士林地檢署偵辦中研院生物醫學科學研究所涉嫌圖利案，歷經訊問多名專家證人，前院長李遠哲還寫信說明國內生技產業困境。檢察官認為前所長陳垣崇是基於「增進社會、國家、世界福祉」將專利轉移給自家公司及採購相關專利產品，並無圖利故意也無違反採購規定，最後獲不起訴處分。

為什麼陳垣崇願意成立公司繼續這個研究？
而其他人不願意？

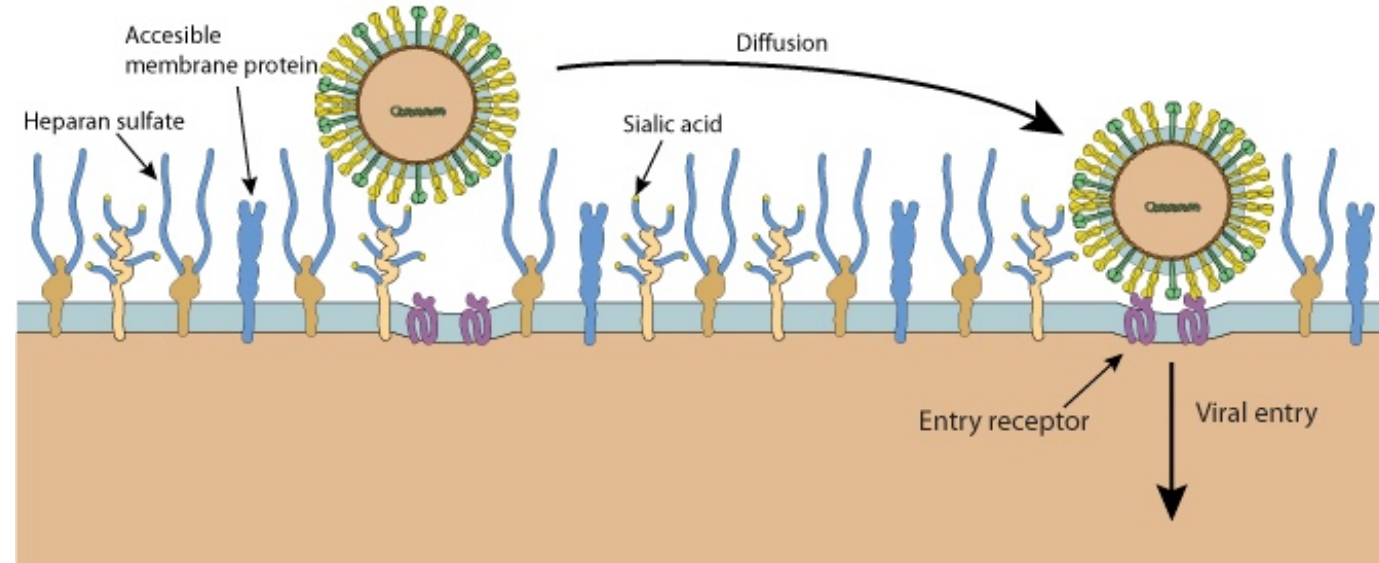
沒有對應法規範的情況下，利益衝突如何迴避？

獨家
獨門生意

「翁啟惠-浩鼎案」



Globo-H 是翁啟惠在1980年代就發現的一個會在特定癌細胞表面出現的一類醣分子。



利用傳統化學合成Globo-H
需要許多步驟，且產率低

翁啟惠發明一鍋式合成法，加
快效率及產量（美國）

翁啟惠是浩鼎母公司的創辦人之一(美國)，
浩鼎公司本就持有Globo-H相關技術，
用來發展癌症疫苗

浩鼎公司在翁啟惠院長回國服務時，持續與
中研院簽訂產學合作計畫支持相關研究

可否改良 **Allyl**-Globo-H 合成方式 減低成本？

浩鼎

潤雅

具備自行合成 **Allyl**-
Globo-H 能力



好啊，正好有實驗室學生用酵素試作，請與技轉辦公室洽談。

中研院技轉辦公室簽訂合作計畫及技轉

我們需要知道以酵素法合成的 **Allyl**-Globo-H 是否達到產業上可以量產的品質

支付400萬先取得 **Allyl**-
Globo-H 進行測試

2500萬

簽約金

6000萬

交付實驗室酵素合成的 **Allyl**-
Globo-H 給潤雅測試

實驗室合成10g **Allyl**-Globo-H
成本30萬
(本來就可無償給付的測試品)

1. 交付400萬取得酵素合成的Allyl-Globo-H (市價300萬)
(只做品質測試, 尚無法應用到臨床產品)
2. 技轉洽談中簽約金由原先的2500萬一路談到6000萬
最後交付5700萬



1. 10g 實驗室自行合成的Allyl-Globo-H (成本30萬)
2. 實驗室的酵素合成Allyl-Globo-H的**方法**

浩鼎承接技術, 也不一定能夠發展出足夠量產的方法。實際上浩鼎用在臨床試驗上的Allyl-Globo-H 仍是自行開發製備的版本

酵素法是翁院長早在美國就發明的專利, 非在中研院完成, 且在美國時就已技轉給浩鼎

只有這一部分是中研院智慧財產

爭點：

1. 本案貪污行賄的對價關係不明。
2. 這個技術，如果不賣給浩鼎，其價值何在？
3. 廠商取得技轉是否就等於取得極大利益？



翁啟惠未揭露3000張股票在女兒名下，是否違背『中央研究院利益衝突事項處理要點』？

翁啟惠院士身為國家最高學術單位的主管，
本身協助訂定科技基本法與中研院利益衝突的相關法規範，
為何還會出現這種問題？

法規範的修正，是踩在科學家的鮮血上建立的

科技基本法及相關辦法		中研院規定
制定科技基本法	1999年	無相關規定
<ol style="list-style-type: none">修正《科技基本法》，鬆綁《國有財產法》、《公務員服務法》等限制，公立研究機構的研發成果將可技轉制定《從事研究人兼職與技術作價投資事業管理辦法》，規定技術股比率不得超過股權40%等	2010年 陳垣崇 事件	<ol style="list-style-type: none">制定《中央研究院科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法》，並成立「研究發展成果管理委員會」專責技轉相關事務制定《中央研究院科技移轉利益衝突迴避處理原則》，將關係人限定在二親等內，包含父母及未成年子女
<ol style="list-style-type: none">修正《政府科學技術研究發展成果歸屬及運用辦法》明文要求執行研發的單位，都必須針對利益衝突制定「揭露管理機制」、「審議機制」等，並建立「查核機制」	2016年 翁啟惠 事件	<ol style="list-style-type: none">再次修正利衝處理原則，並制定「中央研究院利益衝突事項處理要點」，將創作人、技轉、接受贊助、院內研究員、行政人員等，一併納入須定期揭露利益的範圍將利益衝突審議相關事務從研管會中獨立出來，另成立「利益衝突管理委員會」，未來研管會僅負責揭露管理等行政事務

基礎科學進步的關鍵因素：資訊共享, 技術共通, 開放, 無私

當科學家把時間放在學習如何迴避利益衝突, 如何填報表, 如何填寫研究KPI...

大家又得到了什麼？

Stop Deportation of Hard-working Single Mother and Aussie Boy.

32K supporters

[Petition details](#) 

Stop Deportation of Hard-working Single Mother and Aussie Boy.



32,082 have signed. Let's get to 35,000!



 Sun Nguyen signed 2 hours ago

 sedigheh Khademo signed 8 hours ago

Thanks to your support this petition has a chance at winning! We only need 2,907 more signatures to reach the next goal - can you help?

 [Sidney Vo](#) started this petition to [Minister for Home Affairs Peter Dutton](#) and [1 other](#)

依據澳洲新移民法規定

B型肝炎，C型肝炎與愛滋病患者申請入境或居留時，可因健康因素未達標準而被拒絕入境或永久居留

B肝病毒感染沒有解藥，所以這位單親媽媽將在一週內被遣送回越南

新藥發展，有些人可以等，更多人是處於一個不能等的狀態…

Sydney Vo came to Australia from Vietnam in 2009 with her boy, Billy, when he was just a baby. Little Billy has grown up an Aussie through and through. He doesn't speak Vietnamese. On July 1, the government has changed immigration health rules for migrants with medical conditions and now Sydney and Billy will be deported to Vietnam.

臨床證實基因檢測預防藥害再添一樁！

Warfarin抗凝血劑異常出血可有效預防

2017/09/30 整理/編輯部

發表於 2017-09-30 作者 記者徐淨 — 暫無迴響 ↓



前中研院生醫所所長陳垣崇。

陳垣崇在2010年遍尋不到廠商，最後找親友成立世基生醫最後技轉成功的，就是這個基因檢驗技術。

引用自環球生技

<http://www.gbimonthly.com/2017/09/13390/>

2017年華盛頓大學醫學院發表在《美國醫學會雜誌》的研究指出，事前對病患做基因檢測評估，有助於降低服用抗凝血藥Warfarin的不良反應，例如異常出血。實驗結果顯示，基因檢測降低了27%不良發生率。

該研究第一作者，華盛頓大學醫學院教授Brian F. Gage表示，因服用Warfarin造成異常出血，而進入急診或加護病房的病患為數不少，但是此抗凝藥的使用率還是很高，因為效果好、可逆、便宜，所以目標讓這種藥物在使用上更安全。

Brian F. Gage教授表示，希望未來能夠大規模推動基因檢測，引導Warfarin使用。雖然基因檢測多了一些費用，但檢測成本還在下降中，而且這項檢測費用目前不到200美元，比患者一個月的抗凝血藥便宜，使用上卻能帶來更多安全。

信賴v.s.規範

謝謝大家批評與指教