國立政治大學法學院碩士在職專班

碩士學位論文

CRISPR-Cas9基因編輯技術專利之研究-以BROAD v. UC-Berkley案為例

The Study of CRISPR-Cas9 Gene Editing Technology Patent-A Case Study of BROAD v. UC-Berkley

國立政治大學 National Chengchi University

指導教授：馮震宇 博士

研究生：張博淳 撰

中華民國一〇七年七月

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

謝辭

在政大的法律學習之旅，伴隨著論文的完成畫下一個句點，首先要感謝的人是我的指導教授馮震宇老師，老師在智財法及生技產業的專業學養，提供了論文許多精闢的指導，從老師身上學習到的邏輯思維更是讓我受用一生。另外也非常感謝李素華老師及沈宗倫老師給予論文珍貴的建議，讓我在論文的修正上能有正確的方向。

這一趟旅程的開端，則要感謝在生技中心服務時的長官夏尚樸博士的提攜及推薦，使我有機會至政大公企中心修習 MMOT 課程，並因此得知政大法碩在職專班的資訊。從學校畢業後到生技中心服務的期間，了解到法律在生技產業上的重要性，因此加深了我到專班就讀的決心，非常謝謝政大能給我在出社會後繼續進修的機會，個人極為珍惜。也非常感謝法學院的老師們精彩且認真的教學，儘管須利用下班時間修習課程，但每每對於學習到新的知識總感到非常充實且從不覺得疲累，在學期間認識各行各業的先進前輩們並結交許多好友更是豐富了此趟學習之旅。

最後要感謝內人於這段期間在家庭生活上的照料以及女兒貼心的陪伴，也非常感謝我的父親、母親及弟弟給予我的支持與鼓勵，尤其是我的母親不斷地打氣，使這篇論文得以順利完成。希望未來能應用所學並在自己服務的領域上有所貢獻！

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

摘要

隨著近代分子生物學及遺傳工程技術不斷發展，科學界已逐步將基因工程提升到基因編輯技術。基因編輯技術可標靶特定 DNA 序列，並對序列進行基因的剔除及加入，實現對目標基因進行編輯的目的。在現今三大主流基因編輯技術中，CRISPR-Cas9 系統因製作簡單且精準度高，被認為是基因編輯技術中最具潛力的一種，因此學術界及產業界也積極發展相關技術及申請專利。

本論文介紹基因編輯技術，整理 CRISPR-Cas9 發展之歷程，歸納此技術與其他技術之差異及優勢，以及最新的產業應用性及市場預測。CRISPR-Cas9 專利兩大領頭羊為 Jennifer Doudna 領軍的 UC-Berkley 團隊及美國麻省理工學院張鋒領軍的 BROAD 研究所團隊。UC 於 2015 年向 USPTO 提出專利衝突程序，主張 BROAD 專利與其專利有重複之處，並應予以撤銷。PTAB 於 2017 年作出關鍵決定，認定二者專利並不存在衝突，因此張鋒團隊可保有其專利。本論文在美國專利適格性之最新判斷基準下，針對二者專利請求項進行專利適格性之分析，並討論 PTAB 對於此案新穎性及非顯而易見性之專利要件審理依據。

PTAB 的決定並不代表最終的結果，此案後續發展對於未來學術界乃至於生物技術產業界都有舉足輕重的影響。本論文建議未來應嚴謹審查生物技術專利請求項，免除因訴訟而引發之專利不確定性，延緩產業發展。在商業面上，本論文嘗試整合過去生物技術成功商業化案例關鍵要素及探討 BROAD 所創建之 CRISPR 專利聯盟授權模式，以作為此技術未來商業發展及技術推廣之方向。期待 CRISPR-Cas9 未來進入消費者市場後可提升人類生活品質並創造基因編輯技術之蓬勃發展。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

關鍵詞：基因編輯、生物技術、生技產業、CRISPR-Cas9、專利衝突、專利聯盟、商業模式

國立政治大學
National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

Abstract

With the continuous development of modern molecular biology and genetic engineering technology, the scientific community has gradually upgraded genetic engineering to gene editing technology. Gene editing technology can target specific DNA sequences, and achieve the purpose of editing target gene by eliminating and adding genes to the sequence. Among the three current major gene editing technologies, CRISPR-Cas9 system is considered to be the most promising of genetic editing technology because of its simplicity and high precision. Therefore, academics and industry are actively developing related technologies and applying patents.

This thesis introduces the development and advantages of CRISPR-Cas9 gene editing, as well as its latest industrial applicability and market forecast. The two leading organizations of CRISPR-Cas9 patent are UC-Berkley team led by Jennifer Doudna and BROAD Institute team led by Zhang Feng of the Massachusetts Institute of Technology. In 2015, UC filed an interference proceeding to USPTO, claiming that BROAD's patent has interfered with UC's patent and should be revoked. PTAB made a decision in 2017 and concluded that there is no interfernce-in-fact between two patents, so the Zhang Feng team can retain its patents. Under the latest judgment criteria of US patent eligibility, this paper analyzes the patent eligibility of the two patent claims and discusses the basis for PTAB's patentability of the novelty and non-obviousness of the case.

The decision of PTAB does not represent the final result. The subsequent development of this case will have a significant impact on the future academic

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

community and even the biotechnology industry. This paper suggests that the biotechnology patent claims should be rigorously reviewed in the future, exempting patent uncertainty caused by litigation and delaying industrial development. On the commercial side, this paper attempts to integrate the key elements of the successful commercialization of biotechnology in the past and discuss the licensing model of CRISPR patent-pool created by BROAD for reference of future business development and technology promotion of this technology. With the future entry of CRISPR-Cas9 to the consumer market, hope it will enhance the quality of human life and create a flourishing development of genetic editing technology.

Keyword: gene editing、biotechnology、biotech industry、CRISPR-Cas9、interference proceeding、patent pool、business model

國立政治大學
National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

目錄

第一章 緒論.....1

第一節 研究動機及研究目的.....1

第二節 研究方法.....3

第三節 論文章節架構.....4

第二章 基因編輯與 CRISPR-Cas9 之介紹.....6

第一節 基因與基因體.....6

第二節 基因編輯市場主流技術.....7

第一項 ZFN 鋅手指核酸內切酶.....8

第二項 TALENs 轉殖似轉錄激活因子蛋白核酸酶.....10

第三項 CRISPR-Cas9 技術介紹.....12

第三節 CRISPR 技術應用範圍及未來市場預測.....16

第一項 CRISPR-Cas9 在人類生物體的應用.....18

第二項 CRISPR-Cas9 在非人生物體的應用.....22

第三項 CRISPR-Cas9 應用市場預測.....24

第四節 CRISPR-Cas9 基因編輯我國發展現況.....27

第一項 我國生技產業營運現況.....27

第二項 CRISPR-Cas9 於我國之補助計畫及專利申請.....29

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第三章 基因之專利適格性與美國歷年關於基因專利適格性之重要判決.....33

第一節 專利適格性與其發展.....33

第二節 Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.案.....34

第三節 Diamond v. Chakrabarty 案.....35

第四節 Mayo v. Prometheus 案.....36

第五節 Molecular Pathology v. Myriad Genetics 案.....38

第六節 Ariosa Diagnostics, Inc. v. Sequenom, Inc.案.....39

第七節 CRISPR-Cas9 基因編輯技術之專利適格性.....40

第四章 BROAD v. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA 之緣起及發展.....44

第一節 CRISPR-Cas9 基因編輯專利爭戰之緣起.....44

第二節 UC 向 USPTO 提出專利衝突程序.....45

第三節 PTAB 決定之重點分析.....48

第一項 No Anticipation UC 請求項未先佔 BROAD 請求項.....49

第二項 若將 UC 視為先前技術，其未提供「顯而易見性」.....50

第三項 小結.....57

第五章 Recombinant DNA 與 PCR 成功商業化案例看 CRISPR-Cas9 之可能商業模式.....58

第一節 案例研究-Recombinant DNA 重組技術.....58

第一項 Cohen-Boyer 專利由史丹佛大學技轉辦公室一站式管理.....58

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第二項 史丹佛大學技轉辦公室對於 Cohen-Boyer 之專利授權模式....59

第三項 小結.....61

第二節 案例研究-PCR 聚合酶連鎖反應.....63

第一項 Cetus 積極發展策略夥伴關係 63

第二項 小結.....65

第三節 CRISPR 專利共享平台-MPEG LA 一站式專利聯盟授權模式.....67

第四節 CRISPR 可行之商業模式探討.....70

第一項 CRISPR-Cas9 基因編輯商業模式要素分析 72

第二項 小結.....74

第六章 結論與建議.....77

第一節 結論.....77

第二節 建議.....78

第一項 未來應嚴謹審查生物技術專利請求項要件.....78

第二項 制定先進生物技術之發展策略.....80

參考文獻.....84

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

表目錄

表 1 基因編輯技術比較表.....17

表 2 基因編輯應用領域市場預測.....25

表 3 亞太區各國 CRISPR 市場預測.....26

表 4 2016 年及 2017 年我國生技產業經營現況.....29

表 5 CRISPR-Cas9 國內科研補助計畫(年度/件數).....30

表 6 CRISPR 專利於我國申請現況.....31

表 7 UC & BROAD 系爭專利請求項比較表.....41

表 8 Cohen-Boyer 專利授權協議統計.....60

圖目錄

圖 1 zinc finger 鋅手指核酸酶複合體.....9

圖 2 TALE 蛋白的 RVD 及標定序列.....11

圖 3 CRISPR 調節細菌免疫的步驟.....16

圖 4 我國生技產業範疇架構圖.....28

圖 5 CRISPR-Cas9 標靶 DNA 切割序列.....45

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第一章 緒論

第一節　研究動機及研究目的

專利制度旨在促進人類社會實用的技術發展，為智慧財產權體系下的一環，其目的為鼓勵、保護、利用發明與創作而依專利法提供發明人一定期間內擁有其所主張權利範圍(claim)內專屬且排他之權利。專利權利範圍包括禁止他人未經專利權人之授權而使用、製造或銷售專利權所保護的發明，任何產品使用到被專利所保護的方法、機械、產品或物之組成即構成專利權之侵害。專利制度的目的，係藉由保護專利權人上述權利，藉以換取發明人公開其發明的詳細內容，以提昇科學及技術的發展。在生物科技產業日受重視的情況下，生物技術專利已成為一個新興議題，智慧財產權與生物公司興衰經常有相當的關連性，本世紀所發展出來的基因編輯技術 CRISPR-Cas9(常間回文重複序列叢集／常間回文重複序列叢集關聯蛋白；Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ CRISPR-associated proteins,，簡稱 CRISPR-Cas9)為近年最受矚目的生物技術，其相關之專利爭戰也於學術界及產業界掀起波瀾。

1919 年，匈牙利農業專家 Karl Ereky 為了突顯生物體與技術間相互為輔之意，創造了「生物技術」(Biotechnology)這個名詞，之後定義就隨著科技之演變再隨之變化。從技術面而言，傳統的生物技術可以簡單定義為「利用生物程式、生物細胞或其代謝物質來製造產品及改進人類生活素質的科學技術」。從 1950 年代 James Watson 及 Francis Crick 發表 DNA 去氧核醣核酸雙螺旋結構之重大發現後[1]，生物

[1] James D. Watson & Francis H. Crick, *Molecular Structure of Nucleic Acids; a Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*, 171 Nature 737, 737 (1953).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

技術已由傳統育種技術進化到基因體層級，接著 1973 年 Stanley Cohen 及 Herbert Boyer 發明基因重組技術(Recombinant DNA)[2]，1983 年 Kary Mullis 發明 PCR（Polymerase Chain Reaction）技術得以快速複製微量的 DNA 片段，使生物技術領域發展急劇的進步，在生技醫藥的應用上，1976 年全球第一家生技公司 Genentech 於美國南舊金山成立，兩年後，第一個利用基因重組技術開發的生技藥物人類胰島素由 Genentech 及 Eli Lily 公司共同生產出來，1982 年美國 FDA（Food and Drug Administration）核准了第一個利用遺傳工程技術所生產的人類胰島素（Human insulin）生技醫藥上市。在 1990 年啟動的人類基因體計劃旨在對人類基因體繪製物理圖譜並定序，新的定序技術也開啟了將個人基因體定序作為一種診斷工具的前景，其中指標性的一步是 2007 年完成了對 DNA 雙螺旋結構的發現者之一 James Watson 個人的基因體的定序。

隨著分子生物學(molecular biology)及遺傳工程(genetic engineer)不斷發展，科學界近幾年已開發基因編輯技術，基因編輯技術是一項幫助科學家瞭解基因功能的重要工具，其可藉由基因剔除和基因轉殖來瞭解一個基因的表達對於生物體的影響，並作為人類疾病的模式。傳統的基因編輯技術是利用一系列耗時、耗力、效率低且繁瑣的同源互換技術來建構目標載體；相對於傳統技術，使用遺傳工程改造的核酸酶讓基因編輯技術更有效率。

CRISPR-Cas9 基因編輯技術具備設計簡單、製備過程容易的特性，大幅減少了基因編輯產製的時間，因此蘊含高度之商業利益。其中掌握關鍵技術的為加州

[2] Stanley N. Cohen et al., *Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids in Vitro*, 70 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 3240, 3240-44 (1973).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

大學柏克萊分校 Jennifer Doudna 團隊及美國麻省理工學院 BROAD 研究機構所張鋒團隊。Jennifer Doudna 團隊於 2012 年發表基因編輯技術 CRISPR-Cas9 技術，並向美國專利商標局(USPTO)申請了專利；而張鋒團隊則於同年申請將 CRISPR-Cas9 技術應用在真核細胞之專利，並採取「加速審查程序」(Accelerated Examination)，在 12 個月內加速進行審查發明的可專利性，所以僅花 6 個月就取得了專利權；但因兩造在專利申請時間相近且專利範圍相似，Jennifer Doudna 團隊在 2015 年向美國專利商標局申請專利衝突程序（interference proceeding），要求撤回張鋒團隊的專利權利，美國專利商標局專利審判暨訴願委員會(Patent Trial and Appeal Board，簡稱 PTAB) 於美東時間 2017 年 2 月 15 日作出裁決[3]，指出兩造申請的專利技術內容存在差異性，並且無法確認在張鋒之前有 CRISPR-Cas9 技術用於真核細胞的研究，因此判定張鋒及其美國麻省理工學院 BROAD 研究機構所申請的 CRISPR-Cas9 基因編輯專利，與加州大學柏克萊分校 Jennifer Doudna 團隊的 CRISPR-Cas9 研發成果，事實並不存在衝突(no interference-in-fact)，因此張鋒團隊可以保有其專利。

CRISPR-Cas9 系統應用範圍廣泛且具備高度商業性，儘管目前 CRISPR-Cas9 技術上如脫靶效應(off-target)等尚待克服之問題，但技術的龐大潛力仍吸引許多學術單位及生物技術公司前仆後繼投入資源在研究開發，因此 UC 及 BROAD 於專利訴訟上之最後判決結果對於未來生物產業界將有舉足輕重的影響，專利權人與產業授權合作方式亦值得關注。

第二節　研究方法

[3] The BROAD Institute, Inc. et al. v. the Regents of the University of California, Patent Interference No. 106,048 (PTAB 2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

本文藉由美國基因編輯專利近年來最重要的判決 BROAD v. UC-Berkley 案，探討美國 PTAB 對於基因編輯請求項判斷基準，輔以國外相關論文、期刊、法規及時事發展做為參考文獻，就 CRISPR-Cas9 基因編輯專利發展做全面性的瞭解，並就歸納出的結果整理未來技術可行之商業模式及可能面臨之倫理爭議，提供未來我國發展基因編輯技術產業之建議。

第三節 論文章節架構

第一章 緒論

本章說明論文動機及目的，初步介紹 CRISPR-Cas9 的重要性，以及研究背景及論文研究採用之方法。

第二章 基因編輯與 CRISPR-Cas9 之介紹

本章介紹基因、基因體及基因編輯技術相關之定義，包含介紹基因編輯主要技術 ZFN 及 TALENs 與本文主角 CRISPR-Cas9，整理 CRISPR-Cas9 發展之歷程，歸納此技術與其他技術之差異及優勢以及最新的產業應用性及市場預測。

第三章 基因之專利適格性與美國歷年關於基因專利適格性之重要判決

介紹美國專利法對於基因專利適格性或可專利性標的主要規範，並輔以歷年來美國重要之基因專利相關判決，探討 CRISPR-Cas9 之專利適格性，引導後續 CRISPR-Cas9 判決研究之內容。

第四章 BROAD v. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA 之緣起及發展

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

探討 BROAD v. UC 二者系爭專利請求項的比較，以及 PTAB 就雙方提出之證據所進行對於新穎性及非顯而易見性的審理判斷基準。

第五章從 PCR 聚合酶連鎖反應與 Recombinant DNA 重組技術看 CRISPR-Cas9 未來之商業模式

本章探討生物技術史上二大成功案例 Recombinant DNA 以及 PCR，統整兩案成功商業化的關鍵要素，探討 BROAD 與 MPEG LA 共同創設 CRISPR-Cas9 之專利聯盟運作機制及特色，並提出商業模式建議。

第六章 結論與建議

歸納本論文並提供未來發展相關基因編輯法規面及商業面發展之建議。

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第二章 基因編輯與 CRISPR-Cas9 之介紹

第一節　基因與基因體

生物的性狀是經由遺傳單位傳遞給下一代，這個概念在 1900 年由孟德爾（Gregor Mendel）提出，1909 年約翰生（Wilhelm Johanssen）將這個遺傳單位的概念命名為「基因」(gene)。

根據美國國家衛生研究院(National Institutes of Health，簡稱 NIH)之定義，基因是生物遺傳上最基本的單位元，由去氧核醣核酸(deoxyribonucleic acid，簡稱 DNA)所組成，基因含有轉錄(transcription)及轉譯(translation)過程中指導蛋白質分子產生的指令[4]。在人類中，基因最小可從幾百個鹼基(nucleobase)[5]變化到最大超過 200 萬個鹼基，人類基因組計劃計算出人類約有 20,000 到 25,000 個基因。每個人類的基因都有兩個拷貝，分別由父親端及母親端繼承，大多數基因在所有人種中都是相同的，僅不到總數 1%的少數基因在人種之間略有不同。對偶基因(allele)是染色體內基因座的可以複製的 DNA 序列，屬於基因的等位形式，其中鹼基序列的差異很小，但微小的差異提供了每個個體具有其獨特之物理特徵。

[4] National Institutes of Health, *What is a gene, available at* https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene (last visited: Dec/14/2017).

[5] 鹼基為 DNA 儲存生物遺傳資訊的介質，由腺嘌呤(Adenine)、胸腺嘧啶(Thymine)、鳥嘌呤(Guanine)、胞嘧啶(Cytosine)四種核苷酸組成，並且嚴格遵守 A-T,G-C 的鹼基互補配對原則。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

根據NIH對於基因體(genome)之定義，基因體是一生物體的完整DNA，包含該生物DNA中的構建和維持該生物體所需的所有遺傳信息[6]。在人類中，所有具有細胞核的細胞都包含整個基因組的拷貝，全部超過30億個DNA鹼基對。基因體包括編碼DNA(coding DNA)和非編碼DNA(non-coding DNA)，基因組合攜帶之遺傳資訊可指導細胞藉由轉錄(Transcription)及轉譯(Translation)的機制來生成蛋白質，從而控制生物個體的性狀表現。一個生物體的基因體是指一套染色體中的完整的DNA序列，如生物個體體細胞中的二倍體由兩套染色體組成，其中一套DNA序列就是一個基因體。

第二節 基因編輯市場主流技術

基因編輯(gene editing)是指特異性改變目標基因(target gene)序列的技術，目前主流基因編輯技術皆是基於以下原理發展而來：「在細胞內利用外源切割複合體特異性識別並切割目的基因序列，在目的基因序列上製造斷裂端，這種斷裂端隨即會被細胞內部的DNA損傷修復系統(DNA repair system)修復，重新連接起來。在此修復過程中，當有修復範本存在時，細胞會以修復範本為標準進行修復，從而實現對基因序列的特異性改變。」1970年代，分子生物學界已成功應用限制酶(restriction enzyme)進行基因編輯技術，其方式為經由微量注射(microinjection)將人為構築之基因質體(genetic construct)轉殖到老鼠體細胞中，創造基因轉殖小鼠[7]。1980年代，基因編輯技術被應用在菸草上，成為基改作物的濫觴。隨著科

---

[6] National Institutes of Health, *What is a genome, available at* https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/genome (last visited: Dec/14/2017).

[7] Jon W. Gordon et al., *Genetic Transformation of Mouse Embryos by Microinjection of Purified DNA*, 77 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 7380, 7380-7381 (1980).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

學進展，現今主流的三種基因編輯技術分別為：鋅手指核酸內切酶(zinc finger nuclease，簡稱ZFN)、轉殖似轉錄激活因子蛋白核酸酶(transcription activator-like effector nuclease，簡稱TALENs)以及本文主角常間回文重複序列叢集/常間回文重複序列叢集關聯蛋白系統（clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated proteins，簡稱CRISPR-Cas）。

ZFN 及 TALENs 二種技術皆需要利用基因工程以合成標定特定 DNA 序列的蛋白質結構以及切割 DNA 雙股結構的核酸酶(nuclease)，藉以在 DNA 結構上製造雙股斷裂(Double-stranded break)始能活化非同源末端連接(Non-homologous end joining，簡稱 NHEJ)[8]或同源性定向修復(Homology directed repair，簡稱 HDR)[9]二種 DNA 修復機制，進而完成基因之編輯。儘管此二技術被認為是可靠的，但設計標定特定 DNA 序列蛋白質結構的難度限制了其應用。在 2012 年，CRISPR-Cas9 系統被發現標定及切割 DNA 僅需使用核酸酶和核糖核酸(Ribonucleic acid，簡稱 RNA）的方式大幅減少了基因編輯的複雜性，此系統因此成為基因編輯的熱門技術。以下就三種基因編輯方式做一介紹：

第一項 ZFN 鋅手指核酸內切酶

鋅手指核酸內切酶(zinc finger nuclease，簡稱ZFN)是一種非自然存在，人工改造的核酸內切酶(圖1)，由一個DNA結合區和一個非特異性核酸內切酶構成，

[8] 非同源性末端接合(Non-homologous end joining，簡稱 NHEJ)，為一細胞內修復 DNA 雙鏈損傷的機制。此一機制的修復蛋白可以直接將雙股裂斷的末端彼此拉近，再藉由 DNA 黏合酶（DNA ligase）將斷裂的兩股重新接合。

[9] 同源性定向修復(Homology directed repair，簡稱 HDR)，為一細胞內修復 DNA 雙鏈損傷的機制。當細胞核記憶體有與損傷 DNA 同源的 DNA 片段時始可啟動此機制。修復主要發生在細胞的 G2 期和 S 期。當細胞核內沒有相應的同源 DNA 片段時，細胞將利用 NHEJ 修復損傷。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

其中DNA結合區可與特定DNA區域作特異性結合，而非特異性核酸內切酶則帶有DNA剪切功能，兩者結合就可在DNA特定位點進行定點斷裂。

鋅手指蛋白(zinc finger protein，簡稱ZFP)是真核生物中最大轉錄因素(transcription factor)族群之一，在所有生物的生長與發育中扮演重要的調控角色，基於細胞內不同鋅手指蛋白可特異性識別DNA上3聯鹼基的特徵以及核酸酶FokI二聚化後可以切割DNA的特點。其特色在於DNA進行轉錄時，ZFP的結合區(DNA binding domain)可以辨識特定的啟動子(promoter)序列，一個ZFP能夠辨識三個鹼基，進而抑制或增加基因的表達。因此，利用ZFP與DNA之間的結合專一性，人為構築含有特定ZFP的複合體，可專一性辨識定9-12鹼基對，並於C端結合FokI內切酶(endonuclease)此複合體稱為ZFN鋅手指核酸酶。如圖1所示：當表現於生物體時，ZFPs (黃色盒狀圖)結合特定DNA序列，FokI (F1, F2 & F3)形成雙體(dimmer)活化其內切酶的活性，進而造成特定位置DNA雙股斷裂，誘發細胞自體修復產生突變。

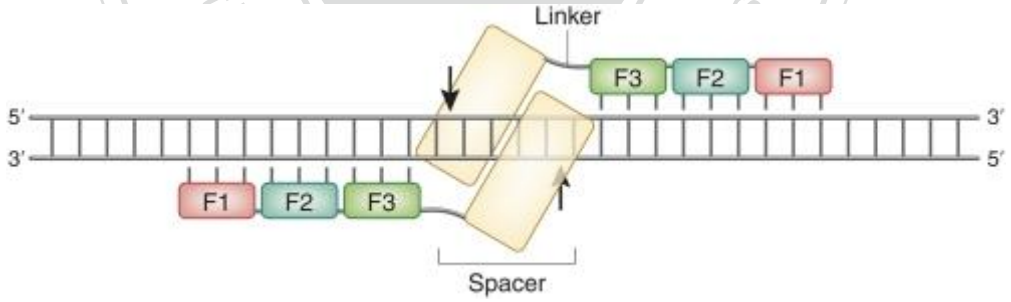


圖 1 zinc finger 鋅手指核酸酶複合體[10]

[10] Dana Carroll, *Genome Engineering with Zinc-Finger Nucleases*, 188 Genetics 773, 773-775 (2011).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

另外ZFN標靶技術，若應用於實際的科研或醫療中，需要有高度的特異性，以避免錯誤的切割(off-target)。然而事實上，DNA切割的準確性由於ZNF切割的機制而並不像人們預期的那樣強：DNA的切割需要兩個FokI切割區域的二聚化，和至少一個單元結合DNA，因為二聚化的過程是獨立於DNA切割的，異二聚體的形成，和兩種單元所形成的同源二聚體，同樣可以造成DNA的切割，並且他們有著不同的識別序列。而具有較低特異性的同源二聚體形式的ZNF會切割基因體中的假回文序列，且在某些特定條件下，單一ZNF單元結合於DNA(識別序列只有9~12bp)也會造成DNA的切割。如此，兩個不同的ZNF單元總共可能產生七種不同識別序列的內切酶，這些非特異性行為均可能帶來ZNF毒性鋅手指蛋白的數量有限，因此可以辨識DNA序列的數量也有限，其應用受到了很大的限制。

第二項 TALENs 轉殖似轉錄激活因子蛋白核酸酶

TALENs技術是近年發展起來一種對基因體進行定點編輯的新技術，在2012年被Science期刊選為年度十大科學突破。TALENs核酸酶由兩個部分組成：TALE蛋白和核酸內切酶FokI。TALE蛋白家族是一類來源於植物病原菌黃單胞桿菌(*Xanthomonas*)的分泌蛋白。1989年，Bonas等人第一次發現了該蛋白家族的成員AvrBs3[11]。TALE蛋白中的重複可變雙胺基酸殘基(repeat variant di-residues，簡稱RVD)序列決定了TALE蛋白的識別特異性，不同的RVD能夠分別對應識別A、T、G、C鹼基中的一種或多種，在應用過程中最常見的4種RVD分別為HD(His-Asp)、NG(Asn-Gly)、NI(Asn-Ile)、NN(Asn-Asn)，其中HD識別C，NG識別T，NI識別A，

[11] Bonas, Ulla et al., *Genetic and Structural Characterization of the Avirulence Gene Avrbs3 from Xanthomonas Campestris Pv. Vesicatoria*, 218 Mol. Gen. Genet. 127, 127-130 (1989).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

NN識別G或A(圖2)。與ZFNs技術相似，核酸內切酶FokI只有形成二聚體時才具有酶切活性，當FokI二聚體對DNA雙鏈進行切割時，會引發NHEJ或HR修復機制，利用該機制可以達到基因體編輯的效果。TALENs技術與ZFNs技術相比，其優勢在於TALE蛋白的RVD跟標定序列能夠一一對應，RVD與鹼基的結合力不受相鄰RVD的影響，並且比ZFNs更加容易篩選。

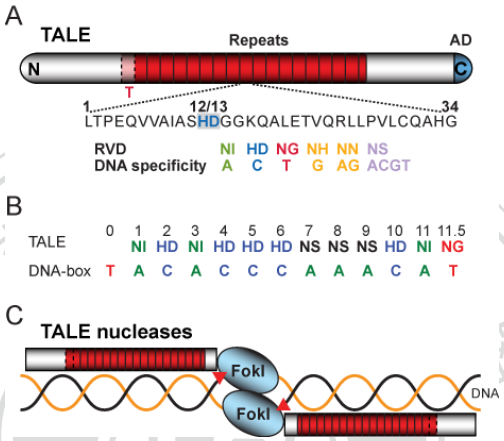


圖 2 TALE 蛋白的 RVD 及標定序列[12]

TALENs專利是由Thermo Fisher公司以及劍橋基金會共同向Martin Luther大學、明尼蘇達大學和愛荷華州立大學取得獨家專利使用權[13]，TALEN設計和生產成本相對於ZFN較低，因此學術界的分子生物學家可利用較低的預算設計出所需要的TALENs系統。但TALENs的缺點是，由於每個核苷酸辨識都需要TAL，所

[12] Jens Boch, *Generation of resistant rice by targeted genome engineering using TALENs, available at* http://www.molekulare-biowissenschaften.uni-halle.de/molekulare-biowissenschaften/projekte-forschungsschwerpunkt/2656980_2657144/jens-boch/ (last visited:Nov/28/2017).

[13] Ross Cloney, *Patent Law and Genome Engineering: A Short Guide to a Rapidly Changing Landscape*, 24 Mol. Ther. 419, 419 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

以TALENs比ZFNs更大，使得在傳遞至目標細胞時較為困難，多少也限制了相關應用。

上述 ZFN 及 TALENs 兩者都能夠編輯目標基因，但因為 ZFN 有毒性，而 TALENs 不容易導入細胞內部，以致基因編輯效率很低，科學家必須費盡心力才能成功編輯一個基因礙於技術限制，即使此二種基因編輯技術的潛在商業應用性極為高，實際上卻難以真正商業化。

第三項 CRISPR-Cas9 技術介紹

政 治

CRISPR-Cas 系統，全名為常間回文重複序列叢集/常間回文重複序列叢集關聯蛋白系統（clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated proteins），CRISPR-Cas 包含兩個部份，第一個是 CRISPR，其唯一段排列奇特的 DNA；第二個是 Cas，是一種核酸酶蛋白。此系統為目前發現存在於大多數細菌與所有的古細菌中的一種後天免疫系統，以消滅外來的質體或者噬菌體，並在自身基因組中留下外來基因片段作為「記憶」，並辨認外來的 DNA 並加以切割降解，被認為是細菌用以抵抗病毒感染的防禦機制，因為細菌若能在病毒感染的第一時間內就將其 DNA 降解，即可有效阻止病毒複製。

CRISPR 最早有關學術研究的記載要從西元 1987 年開始，日本大阪大學 Y. Ishino 等人 clone[14]並定序了大腸桿菌(*E. Coli*)中負責鹼性磷酸同工酶轉化的 iap

[14] Clone：在分子生物學裡，clone 是指複製一個基因是指從一個個體中獲取一段基因(例如：通過 PCR 聚合酶鏈式反應的方法)，然後將其插入另外一個個體(通常是通過載體)，再加以研究或利用。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

基因，其發現了在 iap 的 3’下游，有五組由 29 個核甘酸組成的高度同源序列，五組序列中間並由 32 個核甘酸固定間隔著，為一間隔序列，此為學術界對於 CRISPR 的第一個報告[15]。

CRISPR 規則性間隔重複迴文序列群的發現，起源於西班牙科學家 Francisco Mojica，1993 年 Mojica 團隊在沼澤中耐鹽性極高的古細菌 *Haloferax* 和 *Haloarcula* 等物種中觀察到重複序列，其基因體會因為生長環境鹽度不一樣，而被限制酶切出不同片段[16]。Mojica 分析這些不同的基因片段，發現一個特殊結構含有類似迴文的重複序列及間隔，和其他已知的微生物重複序列不同，Mojica 認為如此相去甚遠的微生物卻有相似的結構，在原核生物中一定有其特殊意義。到 2000 年，Mojica 的團隊已在 20 種微生物找到了重複序列[17]，並被命名為短間隔重複序列（Short Regularly Spaced Repeats，簡稱 SRSR）；2002 年，Mojica 和 Ruud Jansen 重新將此序列命名了由首字母組成的 CRISPR，以減輕用於描述科學文獻中序列的眾多首字母縮寫引起的混淆，這也是 CRISPR 命名的開端。

2002 年 Jansen 的團隊在原核生物觀察到重複序列叢集連接著 cas 基因，因此把這一段 DNA 合稱 CRISPR-Cas，Cas 蛋白帶有解旋酶和核酸酶的結構區域

Chengchi U

---

[15] Ishino, Yoshizumi et al., *Nucleotide Sequence of the Iap Gene, Responsible for Alkaline Phosphatase Isozyme Conversion in Escherichia Coli, and Identification of the Gene Product*, 169 J. Bacteriol. 5429, 5432 (1987).

[16] Francisco Mojica et al., *Transcription at Different Salinities of Haloferax Mediterranei Sequences Adjacent to Partially Modified Psti Sites*, 9 Mol. Microbiol. 613, 613-614 (1993).

[17] Francisco Mojica et al., *Biological Significance of a Family of Regularly Spaced Repeats in the Genomes of Archaea, Bacteria and Mitochondria*, 36 Mol. Microbiol. 244, 244-246 (2000).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

[18]，2005 年 C. Pourcel 發現 CRISPR 中的 spacer 來自曾攻擊細菌的病毒。2007 年，R. Barrangou 發現 CRISPR-Cas 系統是細菌抵抗病毒攻擊的一套免疫系統。當病毒攻擊細菌後，如果細菌沒死，便會把病毒遺留下來的 DNA 片段加到自己的 CRISPR 成為一段 spacer(圖 3)，所以如果一隻細菌曾遭受 10 次不同病毒攻擊，便會增加 10 個 spacer，待下一次再遭受病毒攻擊時，細菌的 CRISPR-Cas 便會比對病毒的 DNA 序列，如果和某個 spacer 一模一樣，那就表示這隻病毒曾經來犯過，Cas 核酸酶便會將這個病毒的 DNA 剪斷，使病毒失去攻擊細菌的能力[19]。

CRISPR 比對病毒 DNA 的正確機制是在 2008 年 S.J.J.Brouns 發現細菌原來是由 CRISPR 轉錄的一段特別 RNA 來比對病毒 DNA 序列，這段 RNA 稱作 crRNA(CRISPR-RNA)[20]。目前知道 CRISPR-Cas 系統可以粗略分成三大類：Type I、II、III。其中 Type I 第一型是透過 Cascade:crRNA 複合體去辨識互補的 DNA，再經由 Cas3 核酸酶進行 DNA 降解。Type III 第三型包含 Csm 或 Cmr 蛋白與 Cas6 蛋白的複合體與 pre-crRNA 結合並且加工處理 pre-crRNA 形成 crRNA，Type I、III 只需要 crRNA 就可以找到病毒 DNA，不過 Type I、III 如果要切斷病毒的 DNA，需要透過 8 種 Cas 蛋白質複雜的複合體來辨識與降解互補的 DNA 序列。而 Type II 雖需要 crRNA 和 tracrRNA 合作才能找到，但 Type II 只需要一種 Cas9

Yengchi

[18] Ruud Jansen et al., *Identification of Genes That Are Associated with DNA Repeats in Prokaryotes*, 43 Mol. Microbiol. 1565, 1565-1566 (2002).

[19] Rodolphe Barrangou et al., *Crispr Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryotes*, 315 Science 1709, 1712 (2007).

[20] Stan J. J. Brouns et al., *Small Crispr Rnas Guide Antiviral Defense in Prokaryotes*, 321 Science 960, 963 (2008).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

蛋白質結合由 crRNA 與 tracrRNA 形成的 pre-crRNA 就可以讓 RNase III 加工形成成熟的 crRNA，使得 Cas9/tracrRNA:crRNA 複合體可以去辨識與切割互補的 DNA。

Type II 是由 2011 年維也納大學 E. Charpentier 教授發現 CRISPR 除了使用 crRNA 來比對外，還需要另一段特別的 RNA(tracrRNA)來輔助尋找病毒 DNA[21]，tracrRNA 包含回文重複(與 crRNA 的互補序列)和可結合 Cas9 的區域。CRISPR 系統由兩個 RNA 組分，crRNA 和 tracr RNA 組成。兩者為 Cas9 切割活性所必需，該 RNA 複合物可與 Cas9 結合，並由 crRNA 專一性標定互補的 DNA 序列。一旦 crRNA 與 DNA 形成雙股鏈結並且 PAM 序列被結合，則 Cas9 將切割 DNA 導致雙股斷裂，從而誘導宿主 DNA 修復機制。crRNA 是標靶特定基因序列的 RNA 部分，它包含轉錄的獨特間隔 RNA 以及回文重複。tracrRNA 包含回文重複(與 crRNA 的互補序列)和可結合 Cas9 的區域。由於第二型 CRISPR 系統的簡易性與方便性，因此 Type II 的 CRISPR-Cas9 受到科學家的青睞全力發展，於 2013 年被開發並廣泛應用在各種不同物種的基因剔除研究上。

國立政治大學 National Chengchi University

[21] Elitza Deltcheva et al., *Crispr Rna Maturation by Trans-Encoded Small Rna and Host Factor Rnase III*, 471 Nature 602, 602 (2011).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

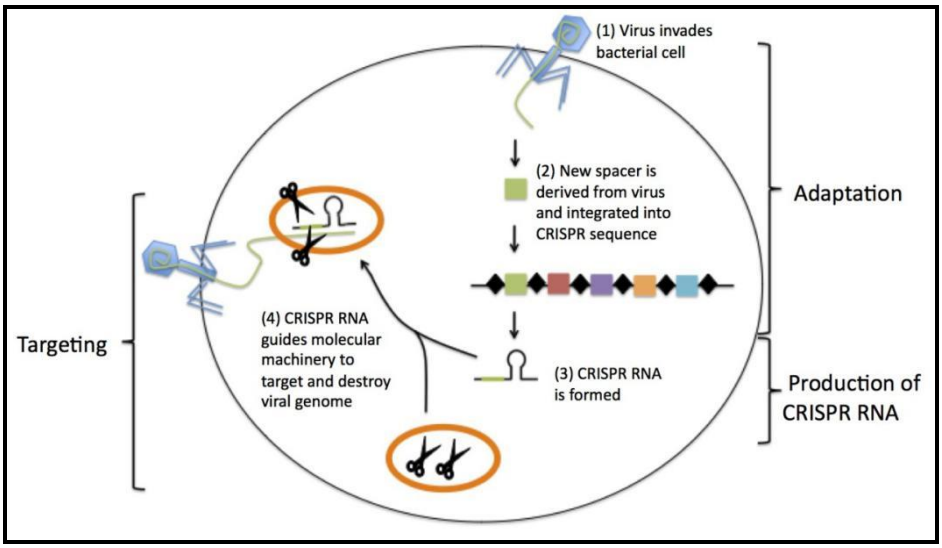


圖 3 CRISPR 調節細菌免疫的步驟[22]

第三節 CRISPR 技術應用範圍及未來市場預測

CRISPR 技術有其應用之特點，相較於其他平台技術，也有其應用優勢(表 1)：

1. 應用性廣-CRISPR-Cas9 技術應用極廣，無物種限制，基因編輯技術可在動物、植物、細菌等真核或原核生物中進行基因標靶修飾。自 2002 年已應用於人、細菌、斑馬魚、線蟲、植物、熱帶爪蟾、酵母、果蠅、猴、兔、豬、大鼠和小鼠等生物上。

2. 操作簡單- CRISPR-Cas9 載體構築簡單快速，費用低廉，靶點設計容易，幾天內即可完成構築，失敗率低。無論是 ZFN 還是 TALEN 都需要針對不同靶點改變核酸酶前面的識別序列，這些識別序列的合成或組裝耗時耗力且費用很

[22] Harvard University, *CRISPR: A game-changing genetic engineering technique, available at* http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2014/crispr-a-game-changing-genetic-engineering-technique/ (last visited:Nov/10/2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

高，但 Cas 蛋白不具特異性，只需合成一個 sgRNA 就能實現對基因的特異性修飾。因為目標特異性依賴於核糖核苷酸複合物形成而不是蛋白質/ DNA 識別，所以可以容易且廉價地設計 gRNA，以標靶基因組中幾乎任何序列。

3. 效率高- CRISPR-Cas9 系統可以通過將編碼 Cas 蛋白和 gRNA 的 RNA 直接注射到 DNA 或胚胎中來進行修飾，減少了使用傳統同源重組技術轉殖(homologous recombination)和選擇產生標靶突變小鼠所需的小鼠胚胎幹細胞的漫長而費力的過程。

4. 標靶精確性高-CRISPR-Cas9 可對目標基因多個位點同時敲除製造多重突變，且基因打靶成功率較 ZFN 或 TALENs 高，還可同時放入兩個以上的 sgRNA 來進行多個基因同時剔除的目的，通過注射多個 gRNA 可以同時在多個基因中引入突變。

表 1 基因編輯技術比較表

	ZFN	TALENs	CRISPR-Cas9
DNA recognition (辨識DNA元件)	Protein	Protein	RNA
Efficiency (基因編輯效率)	Moderate★★	High★★★	High★★★
Work mode (配對模式)	Pair ★	Pair★	Single★★
Ease of design (設計簡易度)	Moderate★★	Moderate★★	Easy★★★
Construction (系統構築難度)	Moderate★★	Difficult★	Easy★★★
Cost (費用)	High★	High★	Low★★★
Delivery (傳遞)	Moderate★★	Difficult★	Easy★★★

(本論文製作 2018/1)

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

CRISPR-Cas9 的應用範圍可從醫藥、農業到合成生物。在醫療上，其價值在於提升科學家對於基因功能的了解，因為它讓科學家可以更有效去變更人類細胞和其他生物的基因，這些生物物種可以被當作疾病模型，讓研究者有更多新方法來篩選藥物標的。CRISPR-Cas9 也可應用於「病床到實驗桌」(bed-to-bench)模式，研究者可以把心力用在定序病人的基因體，來尋找可能造成特定疾病的基因突變，再回到實驗室來測試這些突變是否真的跟疾病有關，未來期許是將 CRISPR-Cas9 發展成直接的基因藥物，用於基因治療。

第一項 CRISPR-Cas9 在人類生物體的應用

1. 治療癌症

過去治療癌症的藥物多以小分子化學藥物或大分子抗體為主，現今已由藥物層次提升至細胞層次的癌症免疫療法(Cancer Immunotherapy)，而其中最受矚目的是嵌合抗原受體重組 T 細胞療法(Chimeric Antigen Receptor T-cell immunology therapy，簡稱 CAR-T)，為了能突破 CAR-T 在實體腫瘤領域的應用，美國賓州大學(University of Pennsylvania)Carl June 教授所帶領的團隊提出 CRISPR-CAR-T 臨床試驗申請，預計將 CAR-T 融入 CRISPR-Cas9 編輯技術藉以提升 CAR-T 細胞的效率，這項臨床研究將從 18 位癌症患者體內提取出免疫系統的 T 細胞，接著研究人員將利用 CRISPR-Cas9 對 T 細胞進行基因修飾，並將基因修飾後的 T 細胞灌注回病人體內，藉修飾後的 T 細胞摧毀腫瘤細胞。此臨床試驗申請已在 2016 年由 NIH 下屬美國重組 DNA 顧問委員會(Recombinant DNA Advisory Committee，簡稱 RAC)同意，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration，

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

簡稱 FDA)也於 2018 年 5 月核准執行為期二年的臨床試驗[23]。這也是美國首次核准將 CRISPR 基因編輯技術運用在人體試驗上的計畫，為醫療界中相當重要的突破。

2. 治療病毒疾病

美國天普大學劉易斯-卡茨醫學院(Lewis Katz School of Medicine at Temple University)研究人員成功利用 CRISPR-Cas9 技術從活的動物基因組中切除 HIV-1 (human immunodeficiency virus，簡稱 HIV) DNA 中的一段序列[24]。這項研究利用重組腺相關病毒（rAAV）載體運送系統，將 CRISPR-Cas9 分子運送到轉基因大鼠和小鼠這兩種轉基因動物的血液中兩周後，分析結果證實在包括大腦、心臟、腎臟、肝臟、肺部和脾臟在內的每個組織中以及血液細胞中 HIV-1 的特定 DNA 片段都被從病毒基因組中切除。這項研究為 HIV 感染提供了極具潛力的療法，未來可能藉由 CRISPR-Cas9 基因編輯平台根除病人體內的 HIV-1 DNA，進而降低 HIV 所引起的病變。

3. 治療人類遺傳性疾病

---

[23] University of Pennsylvania, *FDA Approves CAR T Therapy for Large B-Cell Lymphoma Developed at University of Pennsylvania, available at* https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2018/may/fda-approves-car-t-therapy-for-large-b-cell-lymphoma-developed-at-university-of-pennsylvania (last visited : May/20/2018).

[24] Rafal Kaminski et al., *Excision of Hiv-1 DNA by Gene Editing: A Proof-of-Concept in Vivo Study*, 23 Gene Ther. 690, 695 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

杜克大學的研究人員利用 CRISPR-Cas9 技術成功修正了 DMD 杜氏肌營養不良症（Duchenne muscular dystrophy）病人培養細胞中的遺傳突變[25]，後研究人員更利用小鼠模型進行研究，成功恢復了小鼠機體中功能性的肌營養不良蛋白並且增加了其肌肉的強度，隨後研究者利用重組腺相關病毒（AAV）載體來運輸基因編輯系統將 CRISPR/AAV 組合注射到了小鼠的血液中讓其流到每一個肌肉組織中，結果顯示這些血液流經的肌肉組織的功能都得到了一定的修正，其中就包括心臟組織。而這也首次證明了 CRISPR 技術可以成功治療活體動物機體的遺傳性疾病，為後期開發潛在的人類遺傳疾病的治療手段帶來新的展望。

4. 解決細菌抗生素耐藥性問題

抗生素濫用的問題日益凸顯，細菌耐藥性的日益提高，使科學家開始尋找新的方法以對付諸如艱難梭菌（*Clostridium difficile*）等致命細菌帶來的感染問題。全美 2015 年共有近 50 萬人感染艱難梭菌，15000 人直接或間接死於這類感染。NIH 於 2016 年批准了由美國威斯康辛大學麥迪遜分校(University of Wisconsin Madison)食品科學家 Jan-Peter Van Pijkeren 教授所申請的計畫[26]，此計畫由 CRISPR 傳輸系統平台開發能夠攜帶特定 CRISPR 信息的噬菌體，將其感染至無毒細菌或益生菌混合物中，並將其製作成藥丸或液體的形式為病人所直接攝入，當益生菌通過人體腸道被胃酸分解時，噬菌體就能夠感染任何附近的艱難梭菌，注入特定的 CRISPR 序列促進艱難梭菌自毀。CRISPR-Cas9 抗菌藥的吸引力在於

---

[25] Mohammadsharif Tabebordbar et al., *In Vivo Gene Editing in Dystrophic Mouse Muscle and Muscle Stem Cells*, 351 Science 407, 407 (2016).

[26] National Institutes of Health, *A biotherapeutic CRISPR-delivery platform to eradicate Clostridium difficile, available at* http://grantome.com/grant/NIH/R21-AI121662-01 (last visited:Nov/28/2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

這些藥物在理論上能精確地殺死目標細菌，保護益生菌不受傷害，相比之下，廣效抗生素則在殺死病原菌的同時大量破壞人類腸道中的益生菌，基因編輯抗生素可能在不久的將來取代傳統抗生素，幫助人類解決全球抗生素耐藥問題。

5. 構建細胞疾病模型

為了闡明特殊基因錯誤如何引發疾病，科學家們需要在細胞中進行實驗來研究具體突變對細胞的影響，科學家們設計了很多種方法來模擬在實驗室培養的細胞中模擬疾病的發生過程，當科學家們盡力想讓細胞轉變成為特殊人類疾病模型時，他們就通過切割基因組中的 DNA 並且換上替代品來進行研究。

隨著 CRISPR-Cas9 系統的發現，科學家們開始利用基於該系統的基因編輯技術來開發出患者的細胞模型。洛克菲勒大學(Rockefeller University)即利用 CRISPR 基因編輯技術成功在細胞中重現了阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）疾病發生的過程[27]，利用上述技術研究人員就可以對幹細胞的基因組進行編輯使細胞包含兩種阿茲海默氏症基因中的任意一種，隨後誘導這些幹細胞轉化成為神經元細胞並且產生大量 β 澱粉樣蛋白，從而模擬阿茲海默氏症的疾病表現。這種新型技術可以幫助科學家們直接精確地將引發疾病發生的基因植入細胞中，從而獲取細胞模型來進行更為深入的研究，為後期開發人類疾病的新型療法提供了新的希望，比如治療阿爾茲海默氏症等。

6. 構建動物疾病模型

[27] Dominik Paquet et al., *Efficient Introduction of Specific Homozygous and Heterozygous Mutations Using Crispr/Cas9*, 533 Nature 125, 125-126 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

突變體小鼠模型對於科學家研究個別基因對發育、生理以及疾病發生等問題提供了極大的便利性，然而，傳統建構小鼠突變體模型是一項十分耗時耗力的工程，CRISPR-Cas9 系統對於動物體的遺傳修飾是一項革命性的突破。來自德州大學西南醫學中心再生醫學研究中心(University of Texas Southwestern Medical Center)的 Eric N. Olson 研究團隊利用腺病毒傳導 CRISPR-Cas9 針對 Myh6 基因的感染，成功得到了心肌細胞特異性 Myh6 基因剔除的小鼠[28]，構建了小鼠心臟疾病模型，該實驗動物模型的成功對於後續的組織特異性基因修飾具有重要指標性的意義。

7. 病毒診斷系統開發

美國哈佛大學維斯生物啟發工程研究所（Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering）合成生物學家 James Collins 博士領導的團隊利用 CRISPR-Cas9 開發出一種低成本試紙的快速診斷系統[29]，作為一種源自細菌免疫系統的基因編輯機制，CRISPR-Cas9 能夠被用來尋找整個基因組序列，以便發現獨特的遺傳特徵序列，利用 CRISPR-Cas9 優異的序列識別能力，該系統能夠特異性地檢測茲卡病毒（Zika virus），而且它可能很快被用來在現場篩查血液、尿液或唾液樣品。而且有朝一日可能能夠被用來定量檢測樣品中的病毒載量。

第二項 CRISPR-Cas9 在非人生物體的應用

---

[28] Kyler J. Carroll et al., *A Mouse Model for Adult Cardiac-Specific Gene Deletion with Crispr/Cas9*, 113 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 338, 338-340 (2016).

[29] Keith Pardee et al., *Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components*, 165 Cell 1255, 1266 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

1. 農作物及植物基因改良

美國農業部（United States Department of Agriculture，簡稱 USDA）在 2016 年表示未來以 CRISPR 基因編輯生產的蘑菇，將不必受到基改的管制，這也是美國政府第一個核准的 CRISPR 基因編輯物種[30]。賓州州立大學(Pennsylvania State University)的植物病理學家楊亦農教授領導的研究團隊將 CRISPR 技術應用在俗稱洋菇的雙孢蘑菇(*Agaricus bisporus*)，透過刪除蘑菇基因組內少數的鹼基對，減緩蘑菇褐化的速度，以達到抗褐化的目的。一般的轉基因作物最明顯的特徵，是具有外源生物的 DNA，許多抗蟲害農作物和抗除草劑農作物，都是通過添加細菌基因到植物中，使農作物能夠耐害蟲以及除草劑。美國農業部就是由於此次基因編輯後的作物，不含任何新引入的遺傳物質或外源 DNA 而得以放行。

美國冷泉港實驗室（Cold Spring Harbor Laboratory）的 Lippman 團隊利用 CRISPR-Cas9 基因組編輯方法調整二種流行番茄植物品種中的基因，使它們比當前的商業品種早兩個星期開花和結出成熟的果實[31]，這意味著在每個生長季節種植可得到更高的產量，且其技術應用不只侷限於番茄，還可包括很多主要的糧食作物，如玉米、大豆和小麥。

2. 控制攜帶病原的載體生物

加州大學 Irvine 分校的分子生物學家 Anthony James 利用 CRISPR-Cas9 培育了一種具有基因驅動程式(gene driver)的蚊子，這種帶有基因驅動程式的蚊子可

---

[30] Emily Waltz, *Gene-Edited Crispr Mushroom Escapes Us Regulation*, 532 Nature 293, 293 (2016).

[31] Sebastian Soyk et al., *Variation in the Flowering Gene Self Pruning 5g Promotes Day-Neutrality and Early Yield in Tomato*, 49 Nat. Genet. 162, 162 (2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

以將抗瘧疾基因傳給牠的後代，並確保幾乎所有子代都會有兩套編輯過的基因，讓此抗瘧疾基因可以在族群中快速傳播[32]。在處理威脅人類的疾病問題時，也必須考慮基改生物對自然界的影響，釋放這類基因改造蚊子到自然界有可能會造成未預料到的生態問題，美國哈佛大學（Harvard University）的 George Church 也開發了另一反基因驅動程式，可以反向消除基因編輯的方式。

第三項 CRISPR-Cas9 應用市場預測

根據 BusinessWire 的預測，全球 CRISPR 市場在 2016 年創造了 3.61 億美元的收入，預計到 2025 年將達到 59.66 億美元，在 2017-2025 年的預測期間以 36.79 %的複合年增長率(Compound Annual Growth Rate，簡稱 CAGR)增長[33]。根據 Global Market Insights Inc 則將 CRISPR 應用分為五大領域，且其市場也是逐年增加(表 2)，基因編輯應用領域市場預測其中又以遺傳性疾病為 CRISPR 市場的最大驅動因素，而 CRISPR 基因編輯工具可能的濫用、發展中國家緩慢增長和醫療預算不足以及道德問題則是市場的制約因素。

全球 CRISPR 市場覆蓋北美、歐洲和亞太地區，北美擁有最大的 CRISPR 細胞治療市場，亞太地區則是以農業和動物育種為主導的市場。CRISPR 市場的主要公司包括 Editas Medicine、Crispr Therapeutics Ag、Horizon Discovery Plc、

---

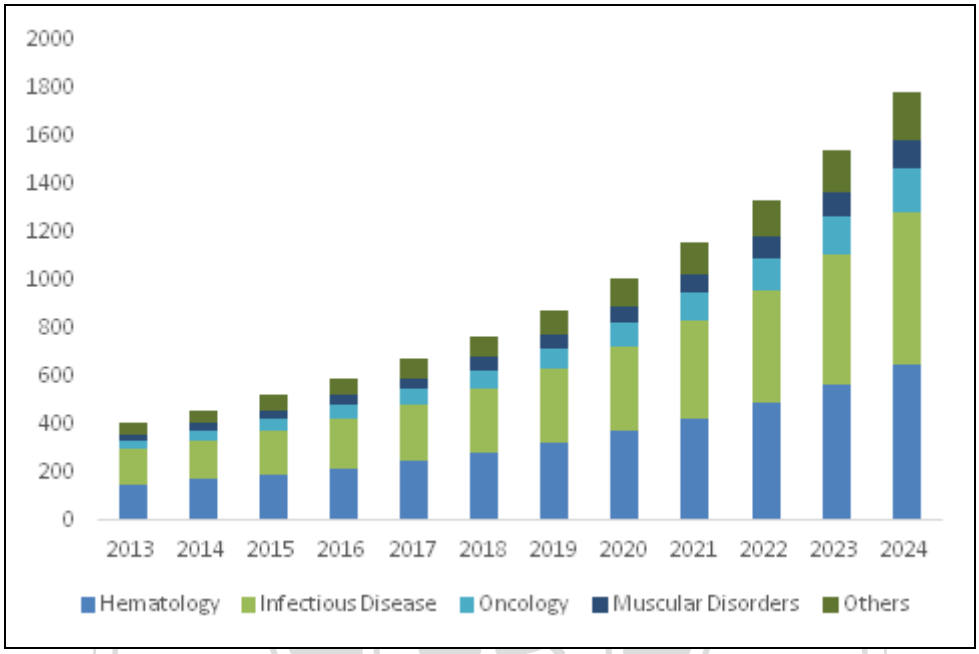
[32] Valentino M. Gantz et al., *Highly Efficient Cas9-Mediated Gene Drive for Population Modification of the Malaria Vector Mosquito Anopheles Stephensi*, 112 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 6736 (2015).

[33] BusinessWire, *Global CRISPR Market Forecast 2017-2025 - Research and Markets, available at* http://www.businesswire.com/news/home/20170426006351/en/Global-CRISPR-Market-Forecast-2017-2025---Research (last visited:Jan/23/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

Sigma-Aldrich、Genscript、Transposagen Biopharmaceuticals、Thermo Fisher Scientific、Caribou Biosciences Inc.和 Precision Biosciences 等。

表 2 基因編輯應用領域市場預測(2013 年至 2024 年，單位：百萬美元)[34]

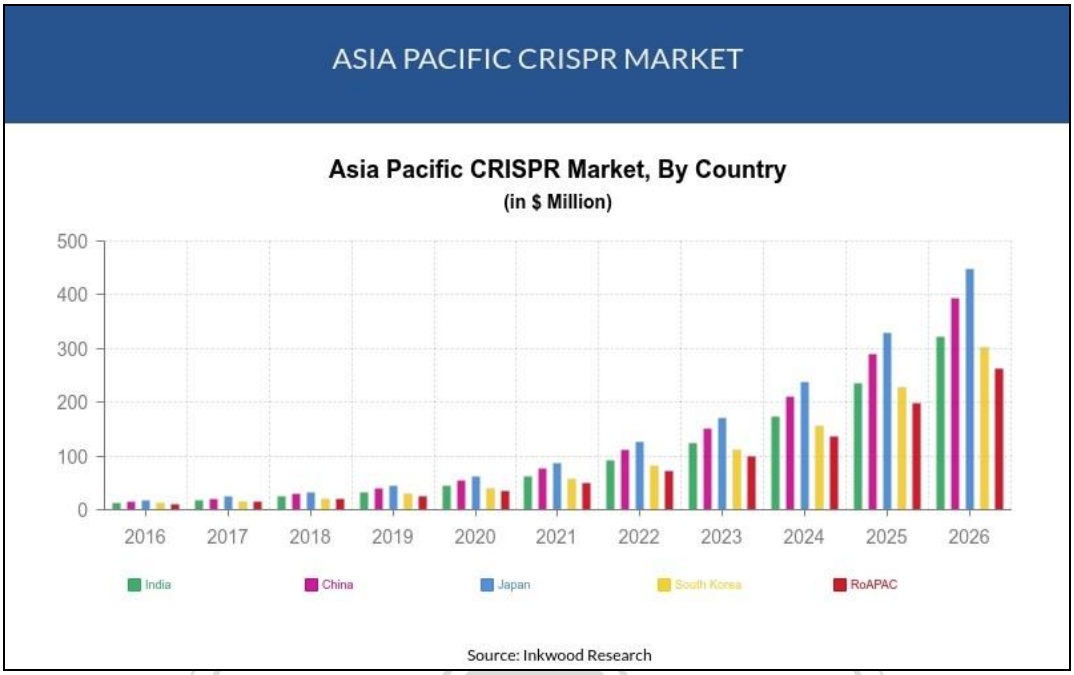


在未來的十年裡，依據 Inkwood research 對於 CRISPR 亞太地區市場的預測，市場主要在日本、中國、印度和韓國(表 3)，除了農業和動物育種領域應用外。亞太地區老年人口增加和生活方式改變等因素，使得人類慢性疾病，如糖尿病、癌症、高血壓等疾病治療的開發研究也受到重視。日本中央政府最近批准了水稻植物的基因組編輯。雖然在日本種植轉基因作物是合法的，但截至目前為止，還沒有在這裡完成轉基因作物的商業種植，這是因為人們仍然對這項技術持懷疑態度。

[34] Global Market Insights Inc., *Gene Editing Market size was valued at over USD 2.17 billion in 2015 and will grow at over 14% CAGR from 2016 to 2024, available at* https://www.gminsights.com/industry-analysis/gene-editing-market (last visited: Feb/23/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

表 3 亞太區各國 CRISPR 市場預測(2016 年至 2026 年，單位：百萬美元)[35]



CRISPR 未來市場除了終端商業產品銷售外，CRISPR-Cas9 關鍵專利權的掌握也極為重要，這也是為何 UC 與 BROAD 之間的訴訟結果如此備受重視，在 2017 年 PTAB 的判決出爐後，由 BROAD 所創辦的 Editas Medicine 股價在判決出爐一周內上漲了 30%，每股由 19 美元漲到 26 美元[36]，而 UC 所創辦的 Intellia 和 CRISPR Therapeutics 則在判決出爐後大跌。由於最後擁有關鍵專利的專利權人有相對最廣泛及有利的授權策略，因此股票價格變動與 PTAB 判決後產生的漲幅是相對合理的，PTAB 判決出爐後使 Editas 的市值從 7.65 億美元漲為 10 億美元的公司。因此 CRISPR-Cas9 一個重要的關鍵專利的價值可以說值 2.35 億美元。

---

[35] Inkwood research, *ASIA PACIFIC CRISPR MARKET FORECAST 2018-2026, available at* https://www.inkwoodresearch.com/reports/asia-pacific-crispr-market/#report-summary (last visited: Feb/23/2018).

[36] Forbes, *How Much Is a CRISPR Patent License Worth? available at* https://www.forbes.com/sites/jacobsherkow/2017/02/21/how-much-is-a-crispr-patent-license-worth/#3e573ae66b77 (last visited: Feb/23/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

未來若衡量 CRISPR-Cas9 技術的應用性，若各生技及製藥公司支付專利授權許可費用，CRISPR-Cas9 有望成為研究機構有史以來最有價值的生物技術。

第四節 CRISPR-Cas9 基因編輯我國發展現況

第一項 我國生技產業營運現況

21 世紀以來，世界各國面對知識經濟的興起與全球競爭，莫不積極增加科技資源投入及加速研發創新。我國政府也將高科技產業著重在生技及資訊產業。高科技產業之特色是以開發具有智慧財產保護且能進軍世界市場的創新產品為目標。我國政府於 1982 年將生物技術列入未來發展的重要科技項目後，陸續頒布相關推行政策，如：1995 年的「加強生物技術產業推動方案」、2009 年的「台灣生技起飛鑽石行動方案」及 2016 年「台灣生技產業起飛行動方案」等。相關政策施行措施，包含：租稅優惠、研發補助、低利貸款及上市上櫃等政策工具也持續推動。產業發展相關的支援體系則包括人才供應、法規的完備、國際接軌及諮詢輔導、資金挹注、生技育成聚落規劃及落實[37]，台灣政府在發展生技產業上可謂不遺餘力。根據行政院第二十二次科技顧問會議，我國為鼓勵生技醫藥相關產業發展，增進人民健康與社會福祉，採用較為寬廣之定義，產業範疇涵蓋製藥產業、醫療器材產業及應用生技產業三大領域(圖 4)。

[37] 經濟部生技醫藥產業發展推動小組，2017 生物技術產業簡介，參見於 https://www.biopharm.org.tw/download/2017 生物技術產業簡介.pdf (最後瀏覽日：2018 年 5 月 11 日)。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

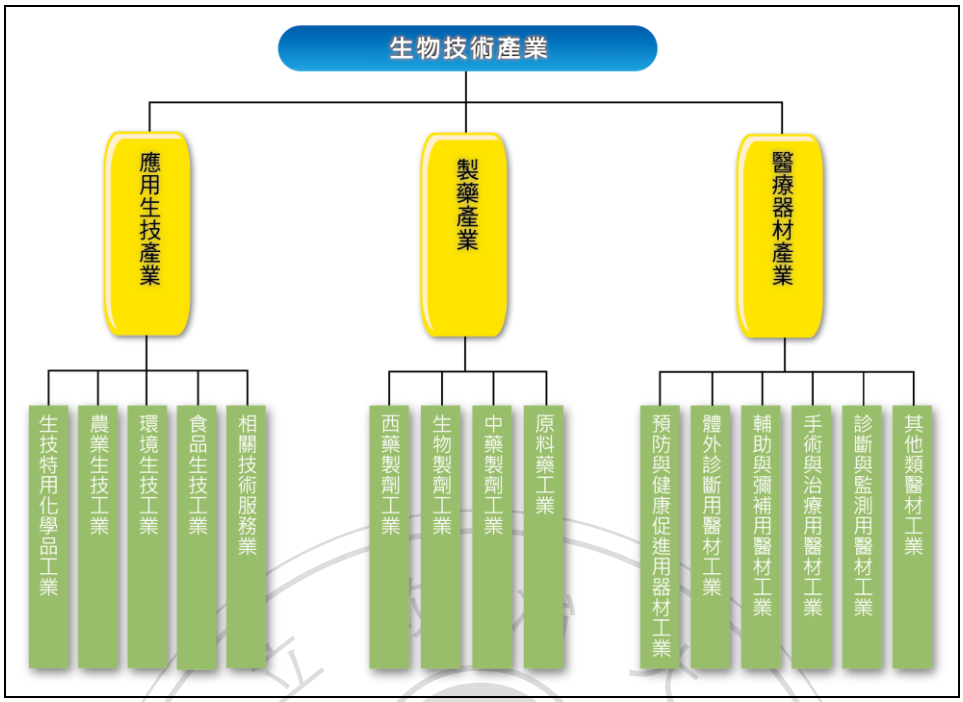


圖 4 我國生技產業範疇架構圖

（資料來源：經濟部生技醫藥產業發展推動小組，2017 生物技術產業簡介）

根據我國經濟部工業局 2017 年生技產業營業額統計(表 4)，生技產業出口值為新臺幣 1,576 億元，進口值則為 2,515 億元，凸顯出我國生技產業發展困境，即仍需仰賴進口以應付國內所需。我國政府充分展現對於生技產業的重視，然若從營業額統計，我國生技產業尚未創造出預期之經濟價值，在國際上也缺乏競爭力，故政府應持續思考如何發展台灣之模式及產品。CRISPR-Cas9 作為目前最熱門的生物平台技術，根據本論文第二章第三節關於此技術應用範圍整理，可說其在我國生技產業三大領域上都有其開發之潛力，因此本論文試圖整合資料庫檢索資料作為我國於此技術上之發展建議。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

表 4 2016 年及 2017 年我國生技產業經營現況

單位：新臺幣億元

產業別	應用生技產業		製藥產業		醫療器材產業		合計	
年份	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
營業額	940	986	795	801	1,415	1,463	3,150	3,250
廠商家數(家)	525	557	320	357	1,073	1,090	1,918	2,004
從業人員(人)	20,219	21,432	18,500	19,000	39,500	40,300	78,219	80,732
出口值	377	411	311	292	861	873	1,549	1,576
進口值	534	544	1,114	1,225	736	746	2,384	2,515
內銷：外銷	60:40	58:42	61:39	64:36	39:61	40:60	59:41	52:48
國內市場需求	1,097	1,119	1,598	1,734	1,289	1,336	3,984	4,189

(資料來源：2018 年生技產業白皮書)

第二項 CRISPR-Cas9 於我國之補助計畫及專利申請

我國目前已有多間大專院校實驗室使用 CRISPR 作為研究工具，如製作幹細胞、基因轉殖動植物、微生物基因改造及藥品開發等，於基礎研究可謂相當廣泛，並已有相關成果發表於學術性期刊或研討會報告，以「CRISPR」為關鍵字於臺灣博碩士論文知識加值系統檢索，已有超過 150 篇發表[38]。另政府機關對於 CRISPR 計畫的補助於近年來也有顯著增加之趨勢，以「CRISPR/Cas9」為關鍵字於 GRB 政府研究資訊系統檢索[39]，自 2012 年到 2018 年 7 月為止共有 140 件

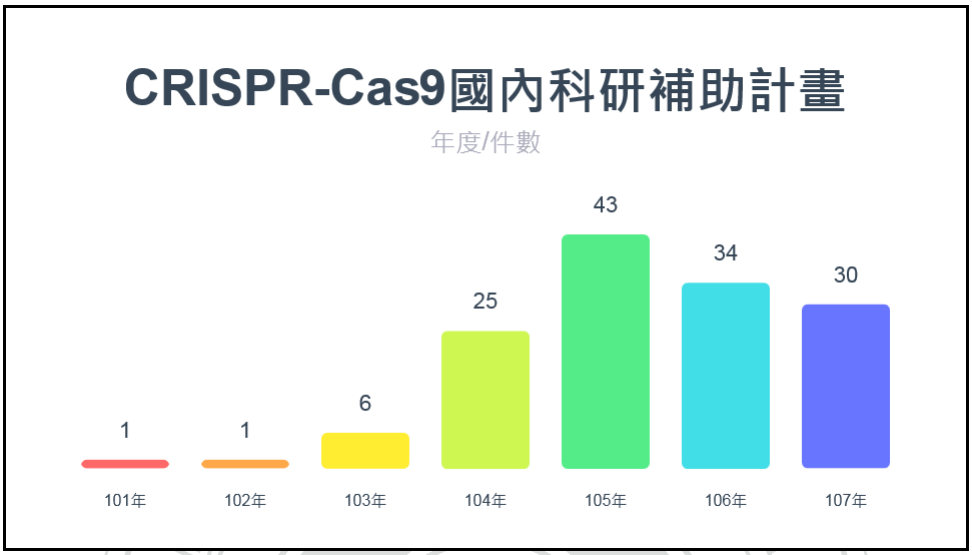
[38] 國家圖書館，臺灣博碩士論文知識加值系統，參見於 https://ndltd.ncl.edu.tw/cgi-bin/gs32/gsweb.cgi/ccd=wC67d0/webmge?webmgemode=graduate&mode=advance (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

[39] 科技部，GRB 政府研究資訊系統，參見於 https://www.grb.gov.tw/index (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

CRISPR-Cas9 研究計畫補助審核通過(表 5)，其中以科技部補助 116 件最多，領域涵蓋醫學科學、農業科學、理工應用及工程技術。

表 5 CRISPR-Cas9 國內科研補助計畫(年度/件數)



(本論文製作 2018/4)

在 CRISPR 商業應用市場上，僅有國內少數公司代理國外 CRISPR 大廠技術，提供試劑、基因編輯細胞株(cell line)或基因編輯動物模型(animal model)供國內研發機關使用，發展仍在起步階段。

在專利申請上，經中華民國專利資訊檢索系統查詢[40]，可得知 CRISPR 關鍵專利權擁有人如 BROAD 及 UC 團隊(Doudna 為英特利亞醫療公司創辦人)已利用優先權在我國申請專利，儘管案件狀態仍在實審中，但可得知二者團隊已積極為此技術在世界各國進行專利佈局(表 6)。儘管國內多家學研單位申請政府補助進行 CRISPR 研究計畫，但似未能將研發成果轉化為智慧財產權，殊為可惜，未來

[40] 經濟部智慧財產局，中華民國專利資訊檢索系統，參見於 https://twpat.tipo.gov.tw/ (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

可預見在 CRISPR 關鍵基礎專利權由他人所掌控下，國內廠商若欲應用此技術進行商品開發，仍要向國外專利權人取得授權使用。在擁有主場優勢下，廠商及政府應思考如何向國外大廠取得對我國業者最有利之「專利授權」使用，乃為最實際且具經濟效益之商業模式。

表 6 CRISPR 專利於我國申請現況

專利編號	公告/公開日	專利名稱	申請人	狀態
I608100	2017/12/11	Cas9 表達質體、大腸桿菌基因剪輯系統及其方法 CAS9 EXPRESSION PLASMID, GENE EDITING SYSTEM OF ESCHERICHIA COLI AND METHOD THEREOF	國立清華大學	初審核准
201802242	2018/01/16	CRISPR/CAS 組分之脂質奈米粒子調配物 LIPID NANOPARTICLE FORMULATIONS FOR CRISPR/CAS COMPONENTS	英特利亞醫療公司	待申請實審中
201737944	2017/11/01	使用 CRISPR-CAS9 之組織特異性基因組工程 TISSUE-SPECIFIC GENOME ENGINEERING USING CRISPR-CAS9	輝瑞大藥廠；美國加州大學董事會	待申請實審中
201716572	2017/05/16	新型ＣＲＩＳＰＲ酶以及系統 NOVEL CRISPR ENZYMES AND SYSTEMS	BROAD 股份有限公司； 麻省理工學院； 哈佛大學校董委員會	待申請實審中
201704255	2017/02/01	降低脫靶效應的 CRISPR 酶突變 CRISPR ENZYME MUTATIONS REDUCING OFF-TARGET EFFECTS	BROAD 股份有限公司； 麻省理工學院	待申請實審中
201631155	2016/09/01	用於常間回文重複序列叢集（ＣＲＩＳＰＲ）之大量平行組合性基因學 MASSIVELY PARALLEL COMBINATORIAL GENETICS FOR CRISPR	麻省理工學院	待申請實審中

(本論文製作 2018/7)

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

我國政府為鼓勵國內企業引進外國企業之關鍵專利權、商標權及特許權利等技術合作，已於所得稅法規定外國營利事業以其經經濟部智慧財產局核准有案之專利權，在其專利權有效期間內，以技術合作方式授權製造業及其相關技術服務業實施，並經經濟部智慧財產局登記，且經經濟部工業局專案核准確有實質技術引進者，其因而取得之權利金免納所得稅，在產業發展過程中，提供國外「專利」授權之課稅補助[41]。除了政策優惠外，未來在與國際大廠洽談專利授權上，政府機關協助制定有益於國際大廠的政策提高授權意願也是可行方向之一。

國立政治大學 National Chengchi University

[41]資誠聯合會計師事務所，生技產業之 IP 相關議題，參見於 https://www.pwc.tw/zh/services/legal/knowledge-center/ip-bulletin/ip-newsletter/assets/ip-feature-201306.pdf (最後瀏覽日：2018 年 3 月 15 日)。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第三章 基因之專利適格性與美國歷年關於基因專利適格性之重要判決

第一節 專利適格性與其發展

專利制度在促進實用技術發展的公益基礎立意下，鼓勵、保護、利用發明與創作而賦予專利權人排他性的權利與經濟效益，為了實現專利制度的公共利益，發行人於申請專利時應充分揭露技術內容，擴散知識以利其他研究者繼續研究與創新[42]。美國憲法授權國會制定有關專利的法令，並在憲法第1條第8款明定：「國會有權藉由保障著作人及發明人於特定期限內就其著作及發明享有排他權，以促進科學與實用技藝的發展[43]。」基於此授權，美國第一部專利法於1790年制定，並於1952年7月19日編列為美國法典第35卷(Title 35, U.S. Code)。

美國專利法第 101 條是該國專利法關於專利適格性(patent-eligible)或可專利性之客體(patentable subject matter)之主要規範[44]，依該條規定：「發明可專利性無論是誰發明或發現任何新的且有用的程序(process)、機器(machine)、製造(manufacture)、或物質的組成(composition of matter)，或任何新的且有用的改進

---

[42] 李素華，專利制度之緣起與國際發展，生物醫學，4 卷 1 期，頁 26，2011 年 3 月。

[43] United States Constitution Article 1, Section 8, Clause 8. ("Congress shall have power . . .to promote the progress of science and useful arts, by securing for limited times to authors and inventors the exclusive right to their respective writings and discoveries.")本條文包括專利與著作權部分，於文中僅提及專利部分。

[44] 35 U.S.C. §101 ("[w]hoever invents or discovers any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof, may obtain a patent therefor, subject to the conditions and requirements of this title.").

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

之道，可以因此獲得專利，受約束於此專利的條件和需要。」美國對於專利適格性給予較寬容的標準，認為：「任何在太陽下，任何人為的事物皆可為可專利客體。」；而認定不可為可專利客體的有自然法則(laws of nature)、自然現象（natural phenomena）與抽象概念（abstract ideas）。在經過一段時間被認為審查基準過於浮濫之後，處理有專利適格性問題的案例時，便改以使用「機器或轉變測試法」(machine-or-transformation test)為基準，即發明整體必須能將一物件轉換至另一種狀態或成為另一種物質。美國聯邦最高法院最新則於 2014 年 Alice v. CLS Bank[45]乙案判決中提出了一個二步驟的判斷架構，以決定申請之專利是否具專利適格性。

第二節 Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.案

根據 Funk Brothers 此案件判決敘述，Kalo 公司之專利係由研究人員 Varley Sherman Bond 將特定六種菌種組合起來[46]，這種組合不像一般菌種組合會產生相互抑制的效果，反而能促進多種不同類型的農作物生長，惟該等菌種的固氮能力本身是發明前就已知者，且農夫一般會對其農作物接種此類菌種以改良土壤中氮的含量，但農夫不會使用同一種接種物到所有的農作物，因為不同植物會使用不同的菌種，且菌種之間彼此還存在有相互抑制的問題。

1948 年美國聯邦最高法院在 Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.乙案做出判決，聯邦最高法院認為，菌種的組合並沒有產生新的或不同種類的菌種，也

[45] Alice v. CLS Bank, 2014 U.S. LEXIS 4303;82 L. Ed. 2d 296 (2014).

[46] Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co., 333 U.S. 127 (1948).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

沒有改變原本個別菌種的功效或發生新的功效，因此 Kalo 的發明僅能稱為自然法則的表明(manifestations of laws of nature)，專利所有權人完全沒有改變細菌因此判定不具專利適格性。

此案也指出美國最高法院對於自然現象的發現不予專利，並明確表示自然法則之展現，應開放給所有人而不應為任何人獨占(they are manifestations of laws of nature, free to all men and reserved exclusively to none)。

第三節 Diamond v. Chakrabarty 案

美國生物科技產業相較其他各國更為蓬勃，主要原因為國家對於生物技術研發成果，尤其是專利權授與政策部分採取了較為開放及寬鬆之政策，其中具指標性之案例即為美國聯邦最高法院於 1980 年所作之「Diamond v. Chakrabarty」案判決[47]。最高法院認為一人為且具有生命的微小有機體屬於製造物或組合物，具有專利適格性，在此案之前 USPTO 原則上並不承認生物之可專利性(patentability)，在此案例之後，生物之可專利性不僅獲得 PTO 承認，甚至承認範圍逐漸從微生物、植物延伸至動物，甚至促成 1988 年「哈佛鼠」之專利授與[48]。

Chakrabarty 案主要為微生物學者 A.M. Chakrabarty 利用基因重組技術，發明製造具有可以分解被包含原油中各種碳化氫活性之質體(plasmid)的假軍胞桿菌(pseudomonas)之方法及假軍胞桿菌本身。系爭專利為一人工改造之細菌，Chakrabarty 將四種不同的 DNA 質體送進同一隻細菌裡，使該菌具有可分解原油

[47] Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980).

[48] 馮震宇，智慧財產權發展趨勢與重要問題研究，頁 144，2011 年 1 月，2 版。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

的功能，而該種細菌由於可分解被包含原油中各種碳化氫，較之傳統使用混合微生物分解原油情形，可取得較佳之效果。

聯邦最高法院判決意旨在於可否成為專利標的，是其於法律上有意義之自然產物與人類所製造發明物之區別，而不是有生命者與無生命者之區別。此案係利用生物科技中之基因重組技術，以人工製造出屬於生命體之微生物，因其並不是一種至今未知的自然物種，而是具有獨特名字、特徵及功用，因此具專利適格性。在此案後，最高法院特別為了人造生物專利適格性設下基準：「專利請求項中提及之組合物，必須不存在於自然界中，即使此組合物與自然物有相似特徵，但只要有人為介入，並賦予該物有「顯著性」及「可區別」的不同(markedly distinctive different)，其便具有專利適格性[49]。」從專利標的的角度來看，美國最高法院在Diamond v. Chakrabarty乙案中，為可專利的標的，作成經典的註解：「在太陽底下由人所製造的任何事物均可做為專利之申請標的(everything under the sun that is made by man is patentable)。」

第四節 Mayo v. Prometheus 案

根據此案判決所敘述[50]，Prometheus Laboratories為一美國專業製藥實驗室，並發展出一種能檢測、診斷並治療腸胃病及腫瘤之產品，其取得之專利主要針對病患藥物代謝程度，提供巯基嘌呤(thiopurine)藥物之治療方法，為美國6,355,623(’623)號及6,680,302(’302)號之專利權人，於市場上提供普氏巯基嘌呤代

[49] 楊智傑，美國專利法與重要判決，頁 2，2015 年 10 月。

[50] Mayo Collaborative Servs. v. Prometheus Labs., Inc., 132 S. Ct. 1289, (2012).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

謝物測試服務(Prometheus Thiopurine Metabolites Test)，而Mayo公司原先向Prometheus購買並使用該測試法，但2004年自行開發測試法並開始對外販售。2004年6月Prometheus於加州南區聯邦地方法院對Mayo提起專利侵權訴訟，被告Mayo則主張系爭治療方法非美國專利法101條之法定適格標的。Mayo公司認為Prometheus Laboratories的專利請求項描述範圍包含了代謝程度與治療效果及/或毒性的相關性，而此相關性是屬於自然且可觀察到的現象，因此不具專利適格性。地方法院採納了Mayo公司的主張，認定該相關性屬於自然現象，因此不具專利適格性。但是聯邦巡迴上訴法院卻根據「機器或轉變測試法」認定Prometheus Laboratories 的系爭方法具有可專利性。

本案中，聯邦巡迴上訴法院認為，將特定劑量的藥提供給病患及可能使病患身體狀況轉變。然而，聯邦最高法院並不贊同聯邦巡迴上訴法院之見解，因此於2010年將該判決廢棄發回。發回後，聯邦巡迴上訴法院仍然依據專利法第101條及「機器或轉變測試法」[51]認定系爭檢測法具有可專利性。2012年聯邦最高法院撤銷了聯邦巡迴法院的判決，並認定Prometheus Laboratories之專利請求項包含巯基嘌呤劑量代謝率及治療有效性與毒性具正相關之描述過於概括，為不受專利保護的自然法則。

最高法院於判決中指出，自然法則既不受專利保護，則詳細敘述自然法則之專利請求項亦不應受到保護，否則無異於用專利權壟斷了自然法則。故專利權之賦與不應限制未來任何人對自然法則之應用，否將將對社會整體的技術創新造成

[51] Machine-or-Transformation test(M-O-T test)是美國在處理專利遭遇到發明可能不為可專利客體時，最常使用的測試方法；其為一基本準則，可以當作所有技術領域的審查基準。此測試要求，一個方法發明必須(1)由一種特定的機器(machine)所執行，這種機器實行方法必須是新穎且非輕易可以達成的(not trivial)，或是(2)將一物品(article)轉換(transform)到另一種狀態或成為另一種物質。能通過此測試便認為發明為可專利客體，但此測試並非唯一測試，有可能未能通過此測試但仍被認為是可專利客體。此測試大致提供了一個明確的審查基準。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

負面影響。

第五節 Molecular Pathology v. Myriad Genetics 案

Myriad公司於1994年與猶他大學等機構的研究人員共同研究出BRCA1的基因序列，並就其申請專利[52]。由於握有相關基因序列及運用基因序列測知基因突變及癌症風險方法等相關專利權，Myriad公司掌控了所有與BRCA1與BRCA2基因有關的研究與檢測。

Myriad公司就BRCA1及BRCA2之基因序列共取得了七件專利，在這些專利請求項中，主要包含了三種類型的單離DNA序列(isolated DNA)：(1)單離DNA序列：與自然DNA序列之長度完全相同；(2)片段單離DNA序列：由15個核苷酸(nucleotide)組成的片段序列；以及(3)互補DNA(complementary DNA，簡稱cDNA)序列：其未編碼區塊(non-coding segments)或無功能的內含子(intron)被移除，因此結構與天然DNA序列不同，而與天然DNA序列有互補功能。由於單離DNA序列在癌症診斷及檢測基因失常的過程中甚為重要，因此Myriad公司專利說明書中的請求項儘可能將單股基因序列均納入。在這些專利中，最有爭議的是5,747,282號專利的請求項1及請求項5，其中請求項1為：「一種編碼BRCA1多胜肽之單離DNA，該多勝肽具有SEQ ID NO:2所示之胺基酸序列」，而請求項5則為：「一種單離DNA具有請求項1之DNA中至少15個核苷酸」。此等爭議引發從地方法院到聯邦最高法院的訴訟，最高法院認為Myriad沒有創造或轉換任何BRCA1/2基因上所攜帶之遺傳訊息這點是無庸置疑的，其基因位置與核甘酸排列順序也屬於一種自然現象，Myriad所做僅有「發現」一重要且有用的基因而已，而這個發現並

[52] Ass’n for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 133 S.Ct. 2107 (2013).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

不會使得BRCA基因因此具有組合物之專利適格性，最後最高法院也敘述了其對cDNA的看法，他們認為cDNA並未面臨與單離DNA同樣的專利適格性問題，因其以mRNA作為範本合成時並不包括原生DNA和單離DNA中皆有的intron，而只包含目前正在表現的外顯子(exon)部分。

美國聯邦最高法院於Myriad案之判決認定，單離DNA序列不具專利適格，而cDNA序列則具專利適格，此案對於基因醫學實務上對專利適格或可專利性標的之認定標準更明確化。

第六節 Ariosa Diagnostics, Inc. v. Sequenom, Inc.案

根據此案判決敘述，Sequenom 公司擁有非侵入性產前檢測技術之發明專利，此技術自孕婦血清或血漿中提取並偵測胎兒遊離的去氧核醣核酸(cell-free fetal DNA,，簡稱 cffDNA)及其胎兒源生父系遺傳核酸，藉以檢測胎兒性狀或遺傳性疾病的方法[53]。Sequenom 於 2012 年 3 月以 US'540 專利於美國加州北區地方法院對 Ariosa、Natera 及 Verinata 等公司提出專利侵權訴訟。訴訟爭點主要為 US'540 專利是否符合§101 專利適格性及其主張之方法是否具有可專利性。

聯邦法院於判決中援引近年最高法院在 Mayo 與 Myriad 案的重要判決，以 Mayo test 進行檢視，據以認定 US'540 專利標的 cffDNA 為自然現象之範疇，不符專利適格性，且 US'540 專利使用之 PCR 等偵測技術，屬常規或已知，不具新穎性。此外聯邦法院並以 Myriad 案判決原則說明，即便 US'540 專利揭露 cffDNA 用於篩檢胎兒性狀與遺傳疾病的方法於科學或醫療領域實屬重大貢獻，仍無法滿足§101

[53] Ariosa Diagnostics, Inc. v. Sequenom, Inc., 788 F.3d 1371 (Fed. Cir. 2015).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

條件，且 US'540 權利要求之方法亦被認為有搶占自然現象疑慮。因而維持地院判決 US'540 專利無效決議，此結果一發布，造成體外檢測(In Vitro Diagnostic Devices，簡稱 IVD)相關產業極大震盪。

美國聯邦最高法院在 2016 年 6 月 27 日駁回了 Sequenom 的上訴請求，確認了聯邦巡迴上訴法院 2015 年認為 Sequenom 的 cffDNA 相關請求項不是可專利標的的見解，認定 US'540 專利使用屬常規或已知之 PCR 等偵測技術偵測屬於自然現象範疇之 cffDNA 不符專利適格性，本案同樣對 DNA 相關技術是否為專利適格標的影響甚鉅。

第七節 CRISPR-Cas9 基因編輯技術之專利適格性

美國專利法第 101 條對於專利適格性並沒有做太多限制，從條文上來看，其對可專利的事項並沒有排除任何項目，但美國最高法院在 2013 年涉及人體 DNA 之專利適格性的 Myriad 乙案中卻再次重申，法院根據長久以來的判決，自行建立了三種例外，分別是自然法則(laws of nature)、自然現象(natural phenomena)與抽象概念(abstract ideas)。美國聯邦最高法院也於 2014 年 Alice v. CLS Bank[54]乙案判決中提出了一個二步驟的判斷架構，以決定申請之專利是否具專利適格性：

第一步驟、判斷系爭請求項是否指向上述三項例外之一。

第二步驟、系爭請求項中除了上述三項例外之外，是否有其他要素。

[54] Alice v. CLS Bank, 2014 U.S. LEXIS 4303;82 L. Ed. 2d 296 (2014).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

此步驟即是尋找發明概念(inventive concept)，將每一個請求項的元件個別考量（separately）以及將元件組合後（as a ordered combination）進行考量，以判斷每一個額外的元件是否「轉化了請求項的本質」，以讓該專利在實際上比不具「專利適格性的概念本身」具有重要性地多（significantly more）[55]，使之成為具有專利適格性的申請案。

比較 UC 與 BROAD 團隊之 CRISPR-Cas9 系爭專利(表 7)，並根據美國最高法院對於專利適格性判斷架構下加以分析：首先、二者申請之專利均屬於 Type II 型 CRISPR 系統，而 Type II 型是原核生物中自然發生的現象，因此，系爭專利請求項屬於三項例外中之「自然現象」(natural phenomena)。

表 7　UC & BROAD 系爭專利請求項比較表

系爭專利	13/842,859 號[56]	61/736,527 號[57]
發明人	UC 團隊	BROAD 團隊
方法	一種切割核酸的方法，包括具有標定序列的 DNA 分子與經遺傳工程合成和/或非天然存在的 II 型聚簇定期間隔短回文重複（CRISPR）-CRISPR 相關（Cas）（CRISPR-Cas）系統。	改變至少一種基因產物表達的方法，包括引入含有並表達具有靶序列的 DNA 分子的真核細胞中。

[55] 同前註 49，頁 45。

[56] USPTO, *Methods and compositions for RNA-directed target DNA modification and for RNA-directed modulation of transcription, available at* http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=20140068797.PGNR. (last visited: Nov/11/2017).

[57] USPTO, *CRISPR-Cas systems and methods for altering expression of gene products, available at* http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/8945839 (last visited: Nov/11/2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

組合物	1. Cas9 蛋白質； 2.單分子具標定 DNA 序列能力的 RNA，其包含： i）標靶 RNA-可與標定序列雜合的 ii）活化子 RNA-可與標靶 RNA 雜交形成雙股 RNA 複合體並成為蛋白質結合片段。	1.在真核細胞中可操作性的第一調控元件，與至少一個核苷酸序列編碼 CRISPR-Cas 系統鍵結並引導 RNA 與標定序列雜合； 2. 在真核細胞中可操作的第二調節元件，連接到編碼 II 型 Cas9 蛋白質的核苷酸序列。
CRISPR-Cas 系統	Type II 第二型	Type II 第二型
作用環境	未定義	真核細胞

(本論文製作 2018/1)

判斷系爭專利屬於「自然現象」例外之後，接下來須檢查專利請求項描述的 CRISPR 系統與自然物是否存在「顯著性」及「可區別」的不同，也就是申請專利中所指的 CRISPR 系統與細菌中發現天然存在之對應物是否有結構(structure)和功能(function)上明顯不同的特徵。首先從結構上判斷：專利請求項中的 CRISPR 系統中之「標定 DNA 序列的 RNA」的結構不同於自然界中發現的結構。在天然存在的 CRISPR 系統中，「標定 DNA 序列的 RNA」是一種雙 RNA 結構，由作為靶向 RNA 的 crRNA 和作為活化劑 RNA 的 tracrRNA 所組成。在專利申請中的 CRISPR 系統中所指的「標定 DNA 序列的 RNA」則是單 RNA 結構，這種單 RNA 結構(gRNA)是 crRNA 和 tracrRNA 的融合物，儘管 crRNA 和 tracrRNA 在原核生物 CRISPR 系統中是天然存在，但此由設計者製成的「標定 DNA 序列的 RNA」在結構上與天然存在的版本是有著明顯不同可區別的特徵[58]。

[58] Deborah Ku, *The Patentability of the Crispr-Cas9 Genome Editing Tool*, 16 Chi. -Kent J. Intell. Prop. 408, 408 (2017).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

其次從功能上去判斷，自然 CRISPR 系統主要是在細菌中執行免疫系統的作用， Type II 型 CRISPR 系統將侵入病毒 DNA 的片段整合入其原始 DNA 裡，幫助細菌抵抗諸如病毒等外來入侵物。而專利系統中所指的 CRISPR 系統則是用作基因編輯工具，兩者之功能同樣有者明顯不同可區別性。因此從結構及功能性兩部分區別性考量下，可判定 UC 與 BROAD 團隊申請之 CRISPR-Cas9 的專利，在美國專利法第 101 條及美國法院的判決框架下，其二者的專利皆具專利適格性。

國立政治大學
National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第四章 BROAD v. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA 之緣起及發展

第一節 CRISPR-Cas9 基因編輯專利爭戰之緣起

CRISPR-Cas9 系統辨識精確度極高且僅需使用核酸酶和 RNA 的方式大為減少了基因編輯的複雜性，而將其帶向如今的發展則源自於加州大學柏克萊分校 Jennifer Dounda 團隊。2012 年加州大學柏克萊分校(University of California, Berkeley)Jennifer Dounda 教授所領軍的團隊率先發現將 CRISPR RNA(crRNA)及反式啟動 crRNA(tracr RNA)嵌合在一起，可形成客製化的單股引導 RNA(small-guiding RNA，簡稱 sgRNA)[59]。Cas9 切割蛋白會與導引 RNA 結合後得到辨認目標序列的能力，從而結合並切割目標 DNA，因此科學家只需要修改導引 RNA 的序列，即可改變 Cas9 的專一性，使系統可轉而切割另一不同序列的 DNA。

此系統可用於標定基因體中任何序列，只要符合兩個條件即可：第一，與基因體的其餘部分相比，序列必須是唯一的。其次，標靶序列必須緊隨著 Protospacer 相鄰基序(Protospacer Adjacent Motif，簡稱 PAM)，相鄰基序是 Cas 蛋白切割活性所必需的 3-5 個核苷酸序列(圖 5)。本文所討論的 Cas9 蛋白具有已知三核苷酸的相鄰基序(PAM-NGG)，而其他 Cas 蛋白也被鑑定出有不同的 PAM 序列。因此蛋

[59] Martin Jinek et al., *A Programmable Dual-Rna-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity*, 337 Science 816, 816 (2012).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

白質工程已被用於創建具有不同 PAM 序列的 Cas9 變體，從而擴大基因體標定的數量，此雙分子系統(Cas9 和 sgRNA)的發明大幅度減化原有 CRISPR 實驗的步驟，使基因體編輯更有效率。張鋒教授領軍的麻省理工學院(Massachusetts Institute of Technology)BROAD 團隊則是率先提出將此技術應用於真核細胞，並是第一個提出將 CRISPR-Cas9 用於人類基因療法、基轉作物以及基因工程動物的專利發明人。

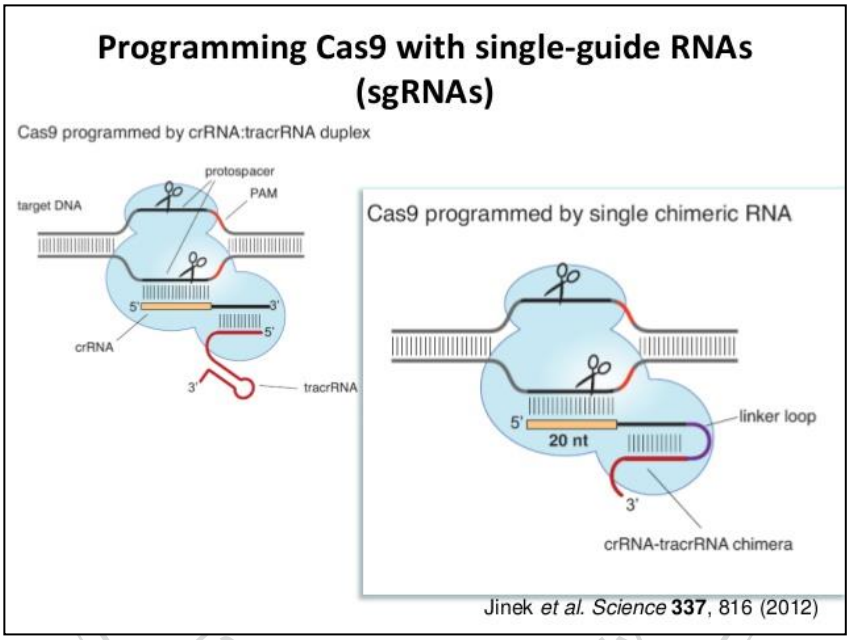


圖 5 CRISPR-Cas9 標靶 DNA 切割序列

Chengchi Univ

第二節 UC 向 USPTO 提出專利衝突程序

美國專利的申請原本是採先發明主義(first-to-invent)，在 2013 年更改為先申請主義(first-to-file system)的系統。CRISPR-Cas9 的關鍵性專利是在改制之前就提出，因此對專利權利之歸屬爭議仍採行舊制的衝突程序(interference proceeding)處理，因此司法機關會收集雙方所提供的證據，以決定哪個團隊先將 CRISPR-Cas9 應用在基因編輯上。在專利申請時程上，Jennifer Doudna 團隊於

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

2013 年 3 月 15 日在美國正式申請 CRISPR-Cas9 專利，張峰團隊的專利正式申請日則在 2013 年 10 月 15 日，因張鋒團隊使用優先審查服務(track one)[60]，因此於 2014 年 4 月便獲得了美國專利商標局核准專利。2015 年 4 月，Jennifer Doudna 任職的加州大學遂向 USPTO 主張其為專利最先發明人，並申請撤銷 BROAD 研究所關於 CRISPR-Cas9 的十項專利，因 UC 專利申請時仍在改制之前，USPTO 乃依改制前的專利衝突程序進行審查[61]。

在此案審查中，PTAB 使用了「雙向可區別性測試法」(Two-Way Test)[62]，其中「如果視為先前技術，一方當事人主張請求項申請標的已經先佔(anticipate)或提供顯而易見性(render obvious)，反之亦然[63]。」以此法進行測試時，需先判斷系爭案相較於引證案是否為顯而易見，隨後「將該引證案及系爭案互換角色」，

---

[60] 美國 2011 年 9 月 16 日正式頒布「Leahy-Smith 美國發明法案」，此案由前任美國總統歐巴馬簽署後頒布，此修法案由美國參議院司法委員會主席 Patrcik Leahy 及美國眾議院司法委員會主席 Lamar Smith 推動。美國專利局在制定專利加速審查制度，主要是要幫助企業以及減少專利申請案的積壓。此次張鋒所申請的即是在 AIA 中引進的「優先審查」(Prioritized Examination，PE)。優先審查(PE)則是由 AIA 導入的制度，主要的優點是可以在 12 個月內完成審查，而不需要負擔加速審查的申報義務。AIA 第 11 條(h)項條文定義優先審查費(Prioritized Examination Fee)，SPTO 遂在 2011 年 9 月 23 日公告推出 TrackOne 優先審查服務，申請人不用另外自行檢索製作加速審查支援檔(Accelerated Examination Support Document，AESD)，只需付出較高規費，即可請官方優先審查其申請案。

[61] 美國專利制度 2013 年前採用「先發明主義」(first-to-invention)，故當兩個以上的申請案實質上相同時，即須進入衝突程序(interference proceeding)以決定誰是發明在先之發明人，並授予其專利。

[62] Two-Way Test 為 2004 年 9 月 USPTO 制定確認專利標的是否存在衝突的方法，其提供了更為快速的方式來判定衝突是否存在。

[63] 37 C.F.R. §41.203(a) (“Interfering subject matter. An interference exists if the subject matter of a claim of one party would, if prior art, have anticipated or rendered obvious the subject matter of a claim of the opposing party and vice versa.”).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

再進行一次非顯而易見性的判斷。惟有兩次判斷之結論「均為顯而易見」，系爭案及引證案才會被認定為「在可專利性不可區別」，在這個程序中，為了得到沒有衝突的證據，BROAD 必須提出證據說明雙方的請求項至少不符合以下兩個條件中其中之一：

1）若 BROAD 的請求項相較於 UC 的請求項為先前技術，則 BROAD 的請求項並沒有先佔或是提供 UC 顯而易見性。或；

2）若 UC 的請求項相較於 BROAD 的請求項為先前技術，則 UC 的請求項並沒有先佔或是提供顯而易見性。

根據 Yorkey v. Diab 乙案判決的標準[64]，BROAD 如果要證明「事實上並不衝突」(no interference-in-fact)，對於舉證責任標準須為「證據優勢標準」(preponderance of the evidence)，若 BROAD 可提出明確的證據優勢表明其中一個條件不符合要求，則可確定不衝突的事實。BROAD 答辯主張是第二個條件未滿足，即：若將 UC 的請求項認定為先前技術，則其請求項並不會先佔或是提供 BROAD 的請求項顯而易見性[65]。

PTAB 對於 UC 提出的專利衝突程序，根據 Noelle v. Lederman[66]乙案中的判決標準，決定衝突是否發生，第一步即在比較二者的專利請求項。經本論文製作系爭專利請求項重點比較如表 7，根據比對二者專利請求項主旨皆為使用

---

[64] Yorkey v. Diab, 605 F.3d 1297, 1300 (Fed. Cir. 2010).

[65] The BROAD Institute, supra note 3, at 10.

[66] Noelle v. Lederman, 355 F.3d 1343, 1352 (Fed. Cir. 2004).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

CRISPR-Cas9 系統切割目標 DNA，且請求項組合物皆包含 Cas9 蛋白質以及具 DNA 標定序列能力的 RNA，並註明為 Type II 第二型 CRISPR-Cas 系統，然在使用環境下，UC 未明確定義系統使用之環境及條件，而 BROAD 在請求項有明確定義系統使用於真核細胞(eukaryotic cell)之環境下。根據比對後，可確認二者專利請求項有不同之處，因此可決定衝突存在。

第三節 PTAB 決定之重點分析

美國專利法對於一發明是否能取得專利權的專利實體要件，包括產業利用性(useful)、新穎性(novelty)及非顯而易見性(non-obvious)，我國內稱為專利三要件或專利三性。可專利性要件乃發明本身所具備之技術高度性與功能性，所牽涉的是發明技術的本質，其中的新穎性及非顯而易見性係分別於美國專利法第 102 條及第 103 條訂有明確規範，而實用性則欠缺成文法對其客觀標準之明確規範[67]，在此三要件中，非顯而易見性最為重要，但在實務上最不易應用，爭議也最多[68]。

根據美國專利法明定可獲准專利的申請標的(subject matter)以及明定授予專利的要件，「任何人發明或發現任何新穎而實用的方法、機器、製品、物的組合或任何上述各項之新穎而實用的改良，凡合於專利法之規定及條件者，均可獲准專利」，其中申請專利之標的，必須與已經使用或先前技術(prior art)有充分的差

[67] 尹守信，淺析美國專利法上之新穎性要件，智慧財產權月刊，第 78 期，頁 52，2005 年 6 月。

[68] 蓋就產業利用性而言，美國專利法僅要求發明在產業上有被製造或使用之可能，故此要件極易符合。至於新穎性，則要求發明不得予以公開的先前技術相同或實質相同，故在實務上得藉由謹慎的撰寫發行請求項(claim)之文句，使之與已揭示於公眾之任何單一的先前技術不同，即能符合該要件。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

異，令該發明所屬技術領域中具有通常技藝者，足以認定該差異非顯而易見，如果不同之處係屬顯而易見，則不得取得專利[69]。美國司法採用判例法則(case law)，PTAB 分別藉由過去最高法院案例的審理與判決進行 CRISPR-Cas9 專利衝突程序之審查，分別就新穎性及非顯而易見性提供了判斷的標準。

第一項 No Anticipation UC 請求項未先佔 BROAD 請求項

美國專利法第102條被視為新穎性之規定，根據Atofina v. Great Lakes Chem. Corp.乙案判決中，美國聯邦巡迴區上訴法院認為「先佔的成立需要請求項中的每個限制都可以在單個引用中找到，無論是明確的還是固有的」(Anticipation requires a showing that each limitation of a claim is found in a single reference, either expressly or inherently)[70]，在美國專利審查實務中，先佔(anticipation)概念係指缺乏新穎性(lack of novelty)，根據法院所確立的固有原則(doctrine of inherency)，審查人員於審查新穎性要件時，除考量先前技術揭露內容與申請專利之發明所主張的權利範圍在文義上(expressly)是否一致外，也要比對固有性上(inherency)是否相同。新穎性所據以比較之先前技術只能使用一件，不能使用兩件以上之組合，即一發明請求項中所界定之每一元件(element)皆已在其他單一的先前技術中揭露，則該發明即喪失新穎性。固有性係指原本即有、與生俱來之意，一物品之某一元件即使未被明確揭露於先前技術中，但若此元件屬固有者，仍不能以之而排除該先前技術之適用或阻卻新穎性之欠缺。惟「固有」之成立，必須有外部證據可清楚的證明在先前技術所漏失之元件乃必然會出現於該類事物中，且必須得到

---

[69] 尹守信，淺析美國專利法上之非顯而易知性要件，智慧財產權月刊，第 84 期，頁 133，2005 年 12 月。

[70] Atofina v. Great Lakes Chem. Corp. 441 F.3d 991, 999 (Fed. Cir. 2006).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

具有一般技藝之人的承認。

如果將 UC 的請求項視為先前技術，根據前述二者「859 專利」及「527 專利」之比較，UC 的請求項並未先佔 BROAD 的請求項。因為所有 BROAD 的請求項皆明確限制在「真核生物環境」下，UC 的請求項則沒有對真核生物環境提出限制，而 BROAD 的請求項則含有這個侷限性。二者在申請專利的範圍上，確實有其文義上的差異性存在；若比較固有性，生物界在雙域系統分類為原核生物及真核生物，整個基因結構及胞器系統截然不同，因此若由此點來判斷新穎性應更無爭議，因此 BROAD 只需提供有說服力的論據支持，若將 UC 視為先前技術，則 UC 的請求項對於 BROAD 的請求項並不具顯而易見性[71]。

第二項 若將 UC 視為先前技術，其未提供「顯而易見性」

美國專利法第103條使用「非顯而易見」(non-obvious)作為專利保護要件。該條共有(a)、(b)、(c)等三項，主要的實質規定係為(a)項，(b)項乃係有關生物科技(biotechnology)發明例外不適用(a)項之規定，(c)項則為發明人所擁有之先前技術例外不適用非顯而易見性之規定，故(b)(c)項皆為例外不適用之規定，美國專利法第103條規定[72]，若僅針對(a)項之實質規定討論，該項條文為：一項發明雖

[71] The BROAD Institute, supra note 3, at 11.

[72] 35 U.S.C. §103 (" patent for a claimed invention may not be obtained, notwithstanding that the claimed invention is not identically disclosed as set forth in section 102, if the differences between the claimed invention and the prior art are such that the claimed invention as a whole would have been obvious before the effective filing date of the claimed invention to a person having ordinary skill in the art to which the claimed invention pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.").

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

然具有第102條規定之新穎性，但如果申請專利的主題內容與現有技術之間的區別，以該主題技術領域中普通技術人員，在該發明之初看來，認為該主題內容作為一個整體發明是顯而易見，不能被授予專利。

關於非顯而易見性的判斷，美國聯邦最高法院在 1966 年 Graham v. John Deere Co. 乙案創設了審查非顯而易見性的四個判斷要素，稱為 Graham 判斷要素[73]，迄今仍為非顯而易見性判斷上的基本法律架構，PTAB 也於決定中「先前技術與系爭請求項間之差異」以及「在該技術領域中之通常技藝之水平」(the scope and content of the prior art are to be determined; differences between the prior art and the claims at issue are to be ascertained; and the level of ordinary skill in the pertinent art resolved)[74]。PTAB 在決定分析中已釐清先前技術與系爭請求項間之差異，同時在請求項分析中，UC 在通用環境中使用 CRISPR-Cas9 系統相較於 BROAD 在真核細胞環境中使用為「先前技術」[75]。因此，PTAB 於決定分析中著重於另一判斷要素，即在發明完成時在該技術領域之通常技藝之水平，發明是否為顯而易見。

PTAB 在決定中共分析了不同的支持證據協助審查進行，證據可歸納為五類，並利用下列討論分析之：

[73] Graham 判斷要素包含：1. 先前技術之範圍及內容，2. 先前技術與系爭請求項間之差異，3. 在該技術領域中之通常技藝之水平以及 4. 非顯而易見之客觀證據。

[74] Graham v. John Deere Co., 383 U.S. 1 (1966).

[75] The BROAD Institute, supra note 3, at 12.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第一類證據：發明人的同期聲明表達了對於 CRISPR-Cas9 系統在真核細胞中發揮作用的能力的存疑：

根據 United States v. U.S. Gypsum Co.乙案之判決標準，若訴訟證詞與同期聲明互相衝突時，則同期聲明將被視為較有利之證據[76]。另於 Cucuras v. Sec'y of Dep't of Health & Human Servs.乙案也明確說明[77]，審判法庭給予與口頭證詞相衝突的同期醫療記錄更大權重。藉由相關美國最高法院過往之判決可得知，PTAB 特別關注與 2012 年 UC 發表 Science 期刊時同期的聲明[78]，並將由同期之外部證據判斷在當時時空背景下，相關領域之普通技術人員是否對於在真核細胞使用 CRISPR-Cas9 系統有合理之成功期望。

BROAD 引述了 Doudna 團隊在 Science 期刊發表後撰寫的聲明[79]，儘管 Doudna 團隊在期刊中提出了此發現具有「令人興奮的可能性」，因其可作為簡單且通用的 RNA 標定系統，並用於特定位點的基因編輯。但 Doudna 在同時期 9 Catalyst Magazine 中也提到「儘管此發現取得巨大成功，但我們仍不確定 CRISPR-Cas9 可否在植物和動物細胞等真核細胞中發揮作用[80]。」相關證據顯示

---

[76] United States v. U.S. Gypsum Co., 333 U.S. 6 364, 395–96 (1948). 根據該案判決所述：”determining that oral testimony in conflict with 7 contemporaneous documentary evidence deserves little weight in a litigation 8 regarding price fixing of patented products.”

[77] Cucuras v. Sec'y of Dep't of 9 Health & Human Servs., 993 F.2d 1525, 1528 (Fed. Cir. 1993). 根據該案判決所述：”holding no error 10 by the trial court or special master when greater weight was accorded to contemporaneous medical records than to later, conflicting oral testimony.”

[78] The BROAD Institute, supra note 3, at 10.

[79] Id. at 14.

[80] Esvelt Kevin M. et al., *Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations*, Elife (2014).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

對於技術發明人 Doudna 團隊而言，若要在真核細胞中進行基因修飾亦是巨大的瓶頸，似乎難以說服其專利對於他人而言具有在真核細胞使用之顯而易見性。

第二類證據：發明所屬技術領域中具有通常技藝者的同期聲明，包括由 UC 自己的訴訟證人在同時期發表的科學文章，明確表達了 CRISPR-Cas9 系統可能存在多種因素使之在真核細胞中將不起作用。

BROAD 引述 UC 方於專利衝突程序中的證人之一 Carroll 博士在同時期期刊中對於技術應用上的看法，Carroll 博士認為 CRISPR-Cas9 並不同於 ZFN 和 TALENs，後二者均為來自天然染色質(chromatin)環境中的轉錄因子，Cas9 蛋白質則來自原核細胞，因此不能保證 Cas9 所需的 DNA-RNA 雜合體結構在真核染色質目標序列上可以同樣穩定，因該結構可能會成為核糖核酸酶 H (ribonuclease H)或 *FEN1* 酵素進行 RNA 水解作用的基質(substrate)，此兩酵素都會在 DNA 複製過程中去除 RNA 引子(primer)，只有嘗試將該系統直接應用於真核生物才可確認是否可以使用[81]，Carroll 博士於期刊中也提到科學界對於利用鹼基配對進行基因編輯已經嘗試了很多次，但修飾效率仍然令人沮喪，因其切割基因的效率低於 ZFN 或 TALENs，Carroll 博士雖認為 CRISPR 系統有機會成為新一代切割試劑，但卻以專家立場在同時期明確表達了對其是否可在真核細胞有同樣作用之質疑[82]。

PTAB 考量了同期相關的證據後，認為 Carroll 博士沒有表達出對 CRISPR-Cas9 系統可以在真核細胞中成功使用之期望。相反地，Carroll 博士指

---

[81] The BROAD Institute, supra note 3, at 17.

[82] Id. at 18.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

出 CRISPR-Cas9 與真核細胞的系統（ZFNs 和 TALENs）之間存在的差異，PTAB 認為 Carroll 博士的聲明充分說明了為什麼 CRISPR-Cas9 系統可能在真核生物中失敗的具體原因。因此，PTAB 從 Carroll 博士的陳述中得出的唯一結論是，當時發明所屬技術領域中具有通常技藝者沒有合理的期望 CRISPR 系統能夠在真核細胞發揮作用[83]。

第三類證據：其他研究人員嘗試在真核細胞中使用 CRISPR 系統的行為，表明雖然他們有動機嘗試，但他們沒有合理的成功期望。

根據 KSR 乙案判決標準[84]，當存在「有限數量的已確定，可預測的解決方案」時，解決問題的「預期」成功將使專利請求標的具顯而易見性。USPTO 也於 2007 年修訂的美國專利審查手冊(Manual of Patent Examining Procedure)，指示審查人員在審查「顯而易見性」時，應依據七項具有可操作性的規則(Obviousness Rationales)，其中一項規則是：「從有限的幾個已經被指認出來而且是可以預期的方法中加以選擇，並「明顯可嘗試」(obvious to try)，而且可以有「合理之成功期望 」(reasonable expectation of success)。」

UC 根據上述判斷準則在「合理之成功期望」提出舉證，包括該團隊在發表 Science 期刊時提到了 CRISPR-Cas9 系統將成為治療遺傳性疾病的重要工具，且許多研究團隊在 UC 期刊發表之後立即能夠在真核細胞中使用 CRISPR-Cas9 系統[85]，因此證明期刊之發表使該領域普通技術人員對於 CRISPR-Cas 系統能夠切

---

[83] Id. at 19.

[84] KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 421 (2007).

[85] Id. at 24.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

割真核生物中的 DNA 細胞有合理的成功期望[86]。。PTAB 在決定中認為 UC 僅提出在真核細胞中使用 CRISPR-Cas9 的「潛力」，但不能以此證明足以為本領域之人帶來合理的成功期望，且在真核細胞中嘗試使用 CRISPR-Cas9 的團體數量不應作為對合理期望的證據，而僅能作為有嘗試動機的證據，PTAB 認為科學家對自己實驗成功的「信念」是必然的，但不應將其認定是對成功之合理期望。

PTAB 也同意 BROAD 的答辯意見，認為即使成功的可能性非常低，但大量的回報卻也可激勵人們嘗試實驗，若僅在 KSR 乙案的判決框架下進行分析，則所有實驗都將被認定帶有對成功的合理期望而使 UC 的專利標的具顯而易見性，因此，普通技術人員是否會有合理的成功期望，需根據領域別的具體特性來確定，始得進行分析[87]。

第四類證據：科學證據證明原核細胞和真核細胞之間的物性及化性差異，足以嚴重影響將原核系統複製應用在真核細胞。

BROAD 引用了 Simons 博士的證詞，Simons 博士認為若被認定為分子生物學界的普通技術人員，應知道原核和真核生物系統之間的差異。即使已知 CRISPR-Cas9 在原核生物中可行，但原核和真核細胞包括基因表達(gene expression)、蛋白質折疊(protein folding)、細胞分化(cellular compartmentalization)、染色質結構(chromatin structure)、細胞核酸酶(cellular nucleases)、細胞內溫度(intracellular temperature)、細胞內離子濃度(intracellular ion concentrations)、細胞內 pH(intracellular pH)以及分子類型(types of molecules)等眾

---

[86] The BROAD Institute, supra note 3, at 23.

[87] Id. at 25.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

多差異，將使得 CRISPR-Cas9 在真核系統中是否能複製應用變得不可預測[88]。且真核細胞的 DNA 是由染色質緊密堆積結構的組蛋白(histones)所包覆，原核生物的 DNA 則是裸露游離狀。分子生物界的普通技術人員幾乎難以明確預測 CRISPR-Cas9 能夠從具有寬鬆 DNA 的原核細胞成功複製應用在緊密包裝的真核細胞 DNA。根據相關證據，PTAB 認定普通技術人員不會有對 CRISPR-Cas9 可以用於真核細胞合理的成功期望。

第五類證據：現有技術嘗試將原核系統應用到真核生物時，遇到的障礙和失敗的證據。

BROAD 在答辯中指出了將其他原核基因 RNA 系統移轉到真核環境卻失敗的證據。BROAD 提出了在原核和細胞外環境中(in vitro)可作用，但在真核環境中卻效果不佳的三種系統：核糖開關(riboswitches)、核酶(ribozymes)和第 II 類內含子(group II introns)[89]。

儘管 UC 認為在期刊發表之時，已有 ZFN 及 TALENs 系統的存在，因此普通技術人員有應用 CRISPR-Cas9 到真核細胞的合理成功期望。但根據 BROAD 提供的答辯，可得知 ZFN 和 TALENs 雖為細菌蛋白質，但均屬於感染植物(真核細胞)的天然系統，因此不算純粹的原核生物系統[90]。包含 CRISPR-Cas9 在內的原核系統反應有成千上萬種，PTAB 認為科學證據支持 BROAD 的論點，即普通技術人員並沒有有合理的期望此系統可複製應用在真核細胞。

---

[88] Id. at 30.

[89] Id. at 30.

[90] Id. at 40.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第三項 小結

鑑於相關顯而易見性判決的推論，UC 及 BROAD 的請求項應不存在專利衝突。PTAB 最終作出決定：「事實上並不衝突」(no interference-in-fact)，PTAB 判定在張鋒之前，沒有研究人員能夠絕對確認 CRISPR-Cas9 技術能應用於真核細胞，張鋒的發明並非簡單的擴展延伸或是改良，而是具有創新性，因此判定張鋒團隊得以保留其專利。

BROAD 及 UC 的專利訴訟在 PTAB 的決定出爐後，儘管因 UC 繼續向美國聯邦巡迴上訴法院(Federal Circuit Court)提出上訴而尚未劃下休止符[91]，但也讓此極具商業利益的技術有了初步的進展。雙方團隊都在開發 CRISPR-Cas9 技術上做出了關鍵貢獻，且二者之專利均屬於關鍵基礎的專利，除非未來判決有任何變化，否則二者之合作，相較於訴訟付出之巨大代價，實質合作在應用面應佔有更大的利基。

國立政治大學 National Chengchi University

[91] ERS Genomics, *CRISPR Therapeutics, Intellia Therapeutics, Caribou Biosciences and ERS Genomics announce appellate brief seeking reversal of U.S. Patent Board Decision on CRISPR/Cas9 gene editing, available at* http://www.ersgenomics.com/2017-11-22%20UCB%20Brief%20(Public).pdf (last visited: Jan/15/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第五章 Recombinant DNA 與 PCR 成功商業化案例看 CRISPR-Cas9 之可能商業模式

生物技術發展史上，計有 Recombinant DNA 以及 PCR 二大生物技術成功商業化的例子，其技術性質與 CRISPR-Cas9 雷同，皆為生物平台技術，而本章統整兩案商業化的關鍵要素，並參考最新 MPEG LA 營運之專利聯盟平台模式，希望提供 CRISPR-Cas9 未來可利用之商業模式建議。

第一節 案例研究-Recombinant DNA 重組技術

第一項 Cohen-Boyer 專利由史丹佛大學技轉辦公室一站式管理

1973 年美國生命科學家 Stanley N. Cohen 和 Herbert W. Boyer 發現了 DNA 重組技術，此技術係將來自不同生物的 DNA 切成數段後再與質體(plasmid)接合成為重組的 DNA，並將具有重組 DNA 片段的質體送至宿主細胞(host cell)，經由細胞分裂持續複製 DNA 片段。DNA 重組技術為分子生物領域創造了一個新的技術平台，截至目前為止已有超過 2,442 種利用重組 DNA 的產品問世以及總計超過 350 億美元的產品銷售額[92]。

Cohen 和 Boyer 作為發明人，於 1974 年向 USPTO 申請專利並於 1980 年批准核發(美國專利號 4,237,224)，其後並陸續有以此基礎專利延伸出來的應用專利

[92] Labiotech, *History of Biotech: How the "First" Biotech Patent Generated Millions*, *available at* https://labiotech.eu/making-dollars-out-of-the-recombinant-dna-biotech-patents/ (last visited: Feb/01/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

陸續核准。以 Cohen-Boyer 專利技術可延伸開發治療包括心臟病、貧血、癌症、愛滋病、糖尿病等藥物，因此應用範圍極廣，在當時生物技術專利授權皆是由個別公司與擁有專利的各大專院校分別協議，為了時任史丹佛大學技轉辦公室(Stanford Office of Technology Licensing)主任 Niels Reimers 提出將相關重組 DNA 專利採一站式管理(one-stop shop)，避免因授權行政流程繁複及可能須簽約多個機構導致授權金龐大，而延宕生技產品的開發及上市[93]。當時 Cohen-Boyer 專利便委由史丹佛大學技轉辦公室統整管理。在 17 年專利授權期間(1980 年至 1997 年)，此項技術共授權給 468 家公司，並累積了 2.41 億美元的專利授權金收入，史丹佛大學技轉辦公室對於 Cohen-Boyer 專利一站式管理證明了其成功，運營策略及目標也可作為 CRISPR-Cas9 未來商業推動的參考。

第二項 史丹佛大學技轉辦公室對於 Cohen-Boyer 之專利授權模式

1980 年 12 月 2 日 USPTO 通過 Cohen-Boyer 專利，同年 Bayh-Dole 法案也正式生效，該法案強調學術機關應充分利用獲得聯邦政府資助產生的智慧財產權並強調其商業化責任，藉以強化美國經濟增長。Cohen-Boyer 專利授權單位史丹佛大學因此被要求設計一個符合大學公共服務使命的授權計劃，並為私人產業提供足夠的激勵來投資必要的資源產品推向市場，同時為大學創造收入。

在 1980 到 1997 年 17 年的授權計劃中，史丹佛大學充分展現靈活多變的專利授權策略，共採用了五個版本的標準授權許可協議和三個特殊授權許可協議，共有 468 家公司獲得 Cohen-Boyer 技術授權(表 8)。第一版的標準授權協議採取

[93] M Sun, *A one-stop shop for gene-splicing patents. Stanford and University of California officials propose a novel way to license patents to biotechnology companies*, 219 Science1302, 1302-3 (1983).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

收取最低年度預付款的方式(minimum annual advance，簡稱 MAA)，另授權金使用費率會隨著批量產品、終端產品銷售和現有產品的製程精進所產生的成本節省而跟著調整，此版本共有 73 家公司簽署了協議。第二版標準授權協議放棄了授權激勵，而有 15 家公司簽署了協議。第三版標準授權協議則允許欲授權公司和史丹佛大學技轉辦公室以書面協定費率。第四版標準授權協議則將終端產品銷售權利金修正為 1%，批量產品修正為 3%，而不再使用變化費率。第五版則為了鼓勵小型創業公司進行授權，引入了對公司規模的考量，對於僱員少於 125 人的公司，註冊費和 MAA 費用保持不變，費用仍為 10,000 美元；僱員大於 125 人的公司，註冊費和 MAA 費用則為 50,000 美元，此版本共有 209 家生物技術公司成為授權公司。除了標準協議之外，還有三個非標準授權協議，史丹佛大學技轉辦公室因時制宜制定了不同的授權協議，以盡可能多地提高權利金的收入並將技術擴展。史丹佛大學總計在 17 年專利期間獲得了 2.54 億美元的收入，註冊年費共 2600 萬美元，佔授權總收入的 10%。產品銷售的版稅收入共 2.48 億美金，佔授權總收入的 90%，反映了重組 DNA 授權策略的商業成功。

表 8 Cohen-Boyer 專利授權協議統計[94]

版本	生效日	註冊費及最低年度預付款	最終產品權利金比率 (END PRODUCTS)	待分包裝產品權利金比率 (BULK PRODUCT)	基本遺傳產品及製程精進	簽約公司數	營業額
1	12/2/1980	USD$10,000	採漸進比率 1% (first$5M) 0.75% (next $5M)	採漸進比率 3% (first$5M) 2% (next $5M)	基礎產品的 10%;節省成本和	73 家	USD$215,663,697

94 Maryann P. Feldman et al., *Lessons from the Commercialization of the Cohen-Boyer Patents: The Stanford University Licensing Program* (2007).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

			0.5% (over$10M)	1% (over$10M)	經濟效益的 10%		
2	1/1/1982	USD$10,000	採漸進比率 1% (first$5M) 0.75% (next $5M) 0.5% (over$10M)	採漸進比率 3% (first$5M) 2% (next $5M) 1% (over$10M)		15 家	USD$14,229,566
3	8/1/1985	USD$10,000	同上，採書面協定。	同上，採書面協定。		10 家	USD$3,338,347
4	11/1/1986	USD$10,000	1%	3%		21 家	USD$5,355,889
5	9/1/1989	雇員人數大於 125 人 USD$50,000；雇員人數小於 125 人 USD$10,000	2%	6%		209 家	USD$12,120,719
6	1991 年中	無預付費	4%	6%	無	12 家	USD$2,630,195
7	1994 年尾	取消註冊費，未來預付費皆採一次性收費。	無	無	無	36 家	USD553,083
8	1996	取消註冊費 MAA 按比例分配並在執行時支付	無	無	無	6 家	USD$39,680

(本論文製作 2018/7)

第三項 小結

在 20 世紀 70 年代，大學被賦予企業化的責任，並持續尋找支持大學的商業收入來源，Cohen-Boyer 專利成功為史丹佛大學及生技產業帶來豐富的成果可歸納為二個關鍵要素：

1. 開明的授權發展目標

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

史丹佛大學技轉辦公室在初期制定 DNA 重組技術專利的授權策略上展現高度的適應性[95]，並廣泛地在各方之間進行諮詢[96]，從中得到了重組 DNA 研究應以非專屬方式進行授權的結論。因重組 DNA 是一種平台技術，任何一家公司都無法利用所有可能的應用，廣泛的非專屬授權不僅有助於專利的經濟成功，而且也造就了推動技術進步的生技公司。

史丹佛大學注重公共服務理念授權發展的目標，並提供適當的激勵措施，使基因工程技術能夠充分及時地兼顧公眾利益及商業化。在技術管理方面，要求監管機關盡可能減少生物危害的可能性，並將相關授權金收入提供學校教育和研究使用。史丹佛大學在授權策略的發展參與了開放的過程，試圖在廣泛的利益相關者中達成共識，雖然大學確實從授權計劃中獲益，但他們的行動符合大學更大更傳統的社會目標。

2. 靈活的專利授權策略

史丹佛大學技轉辦公室將 Cohen-Boyer 專利技術以靈活的授權策略置於公平公開的藥物開發領域，並展現靈活多變的專利授權策略，共採用了五個版本的標準授權許可協議和三個特殊授權許可協議，共有 468 家公司獲得 Cohen-Boyer 技術授權。此舉使大型製藥公司得以創造多種暢銷藥物(Blockbuster)，創新公司則可通過授權 Cohen-Boyer 專利並搭配自身技術(know-how)吸引資金和產業聯盟。數百家小型生物技術公司建立在重組 DNA 技術上，並已經成長為大型成功

---

[95] Sally S. Hughes, *Making Dollars out of DNA. The First Major Patent in Biotechnology and the Commercialization of Molecular Biology*, 1974-1980, 92 *Isis* 541, 541-542.(2001).

[96] 當時 NIH 為管理 Cohen-Boyer 專利的贊助機構。1976 年 NIH 院長唐納德·弗雷德里克森（Donald Fredrickson）向個人和學術機構尋求 Cohen-Boyer 專利的授權意見

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

的公司。史丹佛大學技轉辦公室 Cohen-Boyer 專利的授權模式代表了最成功的大學專利技術授權案例，CRISPR-Cas9 關鍵專利皆為學術研究團隊所擁有，未來利用專利聯盟一站式管理，以合作取代競爭，並參考 Recombinant DNA 的案例，透過公共平台的討論及靈活多變的專利授權策略，將有利於技術普及及專利推廣授權使用。

第二節 案例研究-PCR 聚合酶連鎖反應

第一項 Cetus 積極發展策略夥伴關係

聚合酶連鎖反應（Polymerase Chain Reaction，簡稱PCR）為分子生物學史上極為成功的基因組學技術，其主要原理為利用具高耐熱的DNA聚合酶（DNA polymerase）在高專一性的引子（primer）指引下，快速複製、放大特定之DNA 序列。鑑於其為重要作用分子生物學工具和它的商業成功，此技術也可作為一個成功的案例用以研究評估生物研究工具對生物醫學研究專利的影響，並作為CRISPR-Cas9案例後續發展的參考。

PCR 聚合酶反應技術由 Kary Mullis 於 1980 年代在商業公司 Cetus 擔任 DNA 合成實驗室負責人時所發展[97]，於 1985 年成功申請了 PCR 專利（美國專利編號 4,683,202 以及 4,683,195），隨後 Cetus 在商業利益為優先考量下，大量運用策略夥伴關係，對於 PCR 技術的推廣起了很大的作用。

[97] Karry Mullis, *The unusual origin of the polymerase chain reaction*, 262 Scientific American 56, 56 (1990).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

Cetus 初步合作夥伴分別為 1985 年與 Kodak 開發體外診斷技術及 1986 年 Perkin-Elmer 開發研究應用領域，與 Perkin-Elmer 共同成立了生物醫學研究診斷用儀器和試劑，Perkins-Elmer Cetus 儀器公司製造第一台 DNA 熱循環儀執行 PCR 反應以及該技術所需的試劑，與柯達與 Perkin-Elmer 的合作使 PCR 提高了市場上的能見度。Cetus 隨後於 1989 年與瑞士製藥界巨擘 Roche 成為合作夥伴[98]，Roche 擁有重組形式的白血球介素 2（Interleukin 2，簡稱 IL-2），生產 IL-2 成為 Cetus 最大的收入來源之一[99]。1991 年 12 月 11 日，Roche 以 3 億美元的價格從 Cetus 獲得 PCR 的完整權利。羅氏公司成立了一個新的子公司-羅氏分子系統公司（Roche Molecular Systems），負責處理試劑的生產和控制 PCR 授權給其他公司[100]。

在 PCR 開發初期，Cetus 考慮實施延伸許可協議(reach-through licensing agreements，簡稱 RTLAs)，要求技術使用者支付 Cetus 其利用 PCR 創造出來的發明或商業產品利潤之版稅[101]。而 Roche 在接手 PCR 技術之後即在 1992 年宣布新的 PCR 授權使用策略，新策略的目標是：1.擴大和鼓勵使用該技術；2.從他人使用技術中獲得經濟回報；3.保留智慧財產權的價值及其發布的專利。Roche 取消了 Cetus 向非營利機構收取的 15000 美元的預付費用，並將基於 PCR 的產品

---

[98] Paul Rabinow, *Making PCR: A Story of Biotechnology* (1996).

[99] Marcia Baringaga, *Biotech nightmare: does Cetus own PCR?* 251 Science 739, 739 (1991).

[100] Joan O'Hamilton, *A biotech hit and a bold way to profit from it* (1988).

[101] Shane Beck, Shane, *Do you have a license?: products licensed for PCR in research applications*, 12 The Scientist 21 (1998).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

或測試的銷售費用降低到了 9%。鼓勵授權使用該技術。這一舉措將加速 PCR 擴散到以前尚未開發的市場，使 PCR 成為基因學上標準技術。

第二項 小結

智慧財產權保護是企業財務資本化能力的關鍵，但 PCR 的成功證明嚴密的智慧財產權保護並不妨礙技術的推廣使用和盈利能力。CRISPR-Cas9 的應用範圍廣，更與 PCR 同為平台技術，本文參酌 PCR 的成功案例，可歸納出三個營運重點：

1. 大量運用策略夥伴關係

PCR 的發展早期，Cetus 允許外部公司通過授權許可和商業夥伴關係獲取技術，對技術的發展和傳播有巨大的影響。Perkin-Elmer 公司具有自動化技術的優勢，與其合作結合雙方所長，使得 PCR 得以在實驗室被廣泛使用。與 Roche 和 Kodak 的合資關係則創造了 PCR 用於檢測疾病的發現以及全新的市場。CRISPR-Cas9 的技術目前儘管專利訴訟仍在進行，但未來待塵埃若定時，二者擁有關鍵專利的團隊可與市場上龍頭的生物試劑開發公司採取合作關係藉以推廣此技術。

2. 制定市場接受度高的授權策略

PCR 的推廣在於 Roche 放鬆對專利授權的限制，廣泛的非專屬授權 PCR 使用，使市場上許多製造銷售試劑的公司推出了有競爭力的產品。而 PCR 反應的每個要素：反應本身、Taq 酶、試劑和熱循環儀都有單獨的專利，由於使用許可可經由購買授權的儀器和試劑而獲得的，除了專利使用費成本較高之外，對於個

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

體研究者沒有額外的負擔。BROAD 在其官網上列舉之授權資訊，也提出希望將 CRISPR 專利提供有意願銷售基因編輯工具和試劑的公司非專屬授權使用(We also license CRISPR IP non-exclusively to companies wishing to sell tools and reagents for genome editing)[102]，似也認同試劑銷售公司對於技術實質推廣上有其幫助。

3. 提供非營利機構理性寬容的授權使用

Cetus/Roche 對於研究人員使用許多 PCR 技術方面相對友善，從 Cetus/Roche 對 Promega[103]和 MJ Research[104]提出的專利訴訟案顯示，當侵權方是商業公司時，Cetus/Roche 公司相當迅速執行專利權，但是對於大學機構卻不願意強制執行專利權，相關考量除了起訴大學的損害賠償金低之外，此種容忍行為在當時似已成為一種行業規範，以確保研究人員可廣泛使用基因技術方面，並被證明在推廣上發揮了重要作用。雖然這種行為在工業界和學術界的關係中是常見的，過去即有幾件被視為智慧財產權持有人通過過度監管扼殺創新及開發產品的案例，如：杜邦 oncomouse、CreLox 遺傳技術和 BRCA 基因專利等案例。而 PCR 的例子證明了在保持技術價值的同時，研究人員和專利權人能夠藉由制定非正式的妥協方

[102] BROAD Institute, *Information about licensing CRISPR genome editing systems, available at* https://www.broadinstitute.org/partnerships/office-strategic-alliances-and-partnering/information-about-licensing-crispr-genome-edi (last visited:Jul/10/2018)

[103] Nature, *Promega and Roche take up battle over PCR patents,* http://www.nature.com/articles/35003722 (last visited: Jan/11/2018)

[104] Joe Fore, Jr, Ilse R Wiechers, and Robert Cook-Deegan, *The effects of business practices, licensing, and intellectual property on development and dissemination of the polymerase chain reaction: case study*, 1 J. Biomed. Discov. Collab. 7, 7 (2006).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

案，充分利用技術。BROAD 在其官網上之授權資訊也列出其將免費提供學術和非營利機構用於基因編輯的 CRISPR 工具、知識、方法和智慧財產權(We make CRISPR tools, knowledge, methods and other IP for genome-editing freely available to the academic and non-profit community)。

第三節 CRISPR 專利共享平台-MPEG LA 一站式專利聯盟授權模式

為了因應市場應用性可能受到專利訴訟及壟斷的影響，2017 年 7 月 10 日麻省理工學院 BROAD 研究所和哈佛大學共同創建非專屬授權的 CRISPR-Cas9 專利聯盟(patent pool)[105]。該平台由 MPEG LA 公司負責協調與營運[106]，MPEG LA 過去有成功經營數位影像在消費電子產業的經驗，平台運作機制為向第三方發放授權許可並收取權利金。加入 CRISPR-Cas9 平台的方式為向 MPEG LA 提交申請函(Submission Letter)，MPEG LA 會就專利提交人的專利進行審核，而平台則有 CRISPR–Cas9 Reference Model 明文規定專利提交資格[107]，規定內容如下：

[105] USPTO對於專利聯盟的定義與說明，”A patent pool is an agreement between two or more patent owners to license one or more of their patents to one another or third parties. A patent pool allows interested parties to gather all the necessary tools to practice a certain technology in one place”, Jeanne Clark et al., Patent Pools: A Solution to the Problem of Access in Biotechnology Patents? , United States Patent and Trademark Office (2000)

[106] MPEG LA, *Let MPEG LA Help Solve the CRISPR Puzzle, available at* http://www.mpegla.com/main/pid/CRISPR/default.aspx (last visited: Nov/21/2017)

[107] MPEG LA, *CRISPR-Cas9 Reference Model for MPEG LA's CRISPR-Cas9 Joint Licensing Platform, available at* http://www.mpegla.com/main/PID/CRISPR/Documents/CRISPR-Cas9%20Reference%20Model%2024%20Apr%202017.pdf (last visited: Feb/21/2018)

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

專利須為已發布的專利或公開的專利申請，而其中一項或多項專利請求項需包含：

・CRISPR-Cas9系統或其中任何元件；或者

・含有CRISPR-Cas9系統或其任何元件的物質組成；或者

・使用CRISPR-Cas9系統或其任何元件衍生的物質組成；或者

・涉及上述任一項的使用方法或製造方法。

若滿足上述條件的專利公司或機構將有資格參與創建 CRISPR-Cas9 聯合授權平台的討論。MPEG LA 也會就提交的專利邀請平台成員根據非保密信息進行評估。專利聯盟屬於廣義的技術授權型態之一，主要藉由建立產業之間的專利策略聯盟以共同累積專利談判籌碼。我國有學者認為從促進競爭的角度來分析，專利聯盟的優點有：避免利用專利獨佔市場、減少授權交易成本、分散研發風險、建立技術資交換的機制及專利權人互控機會降低[108]。

生物技術公司經常阻斷性專利(blocking patent)、互補性專利(complementary patent)或競爭性專利(competing patent)[109]而遇到妨礙其生產最終產品，MPEG LA 的 CRISPR Cas-9 聯合許可平台可為技術所有者提供機會，藉由專利聯盟平台克服專利障礙、降低交易成本並促進訊息交換，另外亦可免除因訴訟而可能引發之專利不確定性。對被授權人而言，則可一次取得產業實施所需要之專利技術，有助於非獨家許可和技術的廣泛傳播。

---

[108] 徐弘光，台灣專利聯盟（Patent Pool）的可行性探討－－以國際產業標準的營運模式為例，政大智慧財產評論，5 卷 1 期，頁 65-100，2007 年 4 月。

[109] Ken Garber, *Homestead 2000: The Genome*, SIGNALS (2000).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

創設 CRISPR-Cas9 專利聯盟平台的 BROAD 也於官網上 CRISPR 專利授權之訊息。BROAD 聲明為致力於將技術廣泛用於研究，並確保將該技術帶入最新的醫療發展，相關授權使用目標如下：

・提供學術和非營利性機構免費提供用於基因編輯的 CRISPR 工具、知識、方法和智慧財產權。自 2013 年 2 月以來，在 Addgene 平台上已與 62 個國家 2,300 多家機構共享超過 42,000 種質體和試劑，以加速對人類健康方面之研究-包括癌症、精神分裂症、糖尿病、愛滋病毒和其他傳染病。

・提供 CRISPR 專利非專屬授權給公司用於自身之商業研究。

・提供 CRISPR 專利非專屬授權給希望銷售用於基因編輯的工具和試劑的公司。

・提供專屬授權使用予人類治療目的使用，則，因為 BROAD 認為提高開發技術所需的投資水平，則專屬授權是必要的，如此才可確認研究是在安全且有效的特定細胞類型中進行精確編輯。

・BROAD、Harvard 和 MIT 也開發了一種稱為「包容性創新」(inclusive innovation) 的模式。在此模式下，BROAD，Harvard 和 MIT 會將 CRISPR 技術專屬授權給 Editas Medicine，Inc。 Editas 有權在其選擇的目標上專屬使用 CRISPR 技術在基因組藥物之開發。但是，其他公司可以向 Editas 申請授權使用在特定的目標基因，特別是：

1. 對個別基因目標感興趣的第三方單位並提供發展計劃；

2. Editas 將有一評估期來決定是否追求感興趣的基因並投入資金啟動研究計劃，並且；

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

3. 如果 Editas 未選擇在此期間內啟動的程序，則第三方單位可以向 BROAD，Harvard 和 MIT 授權專利使用於此特定基因之藥物開發研究[110]。

BROAD 包容性創新模式的目標是 Editas 可投入足夠的資金開發利用 CRISPR 基因編輯技術開發治療人類疾病藥物。BROAD 提供相關專利技術免費於學術和非營利目的使用，除非研究製造的產品日後有商業使用才需收費，從 BROAD 在授權使用領域上有其商業策略，但其同時注重公共服務理念授權發展的目標。

BROAD 此次提交 MPEG LA 包含 13 項美國專利和 10 項歐洲專利，擁有多項 CRISPR 基礎專利技術的 BROAD 研究所帶頭加入此 MPEG LA 平台具有指標性的意義，未來同樣擁有基礎專利的加州大學也能加入此平台，並持續邀請其他互補性專利加入平台，才能真正將聯盟價值最大化，實現其降低交易成本的目的。 MPEG LA 的 CRISPR Cas-9 聯合授權平台將使技術持有人有機會從此 CRISPR 技術中分享大眾市場的權利金，目前將 CRISPR 專利集結成立類似 MPEG LA 專利聯盟之授權公司來公開授權的模式仍在初步階段，未來後續 CRISPR 技術之商業模式，仍有待專利權人、業者與社會大眾共同思考。

第四節 CRISPR 可行之商業模式探討

[110] BROAD Institute, *Information about licensing CRISPR genome editing systems, available at* https://www.broadinstitute.org/partnerships/office-strategic-alliances-and-partnering/information-about-licensing-crispr-genome-edi (last visited:Jul/10/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

「商業模式」(business model)主要是闡述一個企業創造、傳遞與獲取價值的原理，此一詞最早 1957 年出現在 Bellman 等人的學術文章中[111]，然而，商業模式研究浪潮是由於千禧年網際網路的蓬勃發展，為業務拓展創造了新的機會，使商業模式迅速成為分析商業現象和變化的產業研究工具。學界也開始將以「商業模式」來陳述企業為達成願景所進行的流程、技術、產品等資源的配置及一連串的活動。儘管商業模式起源於電子商務和 IT 產業，但其概念被認為適用於全球經濟的所有產業。

將商業模式概念應用於生物技術的想法並不新鮮，2002 年 Fisken 與 Rutherford 已將生物技術公司分為四種商業模式：FIPCO 模式(The Fully Integrated Pharmaceutical Company)、產品模型(product model)、平台模式(platform model)和混合模式(hybrid model)[112]。其中，FIPCO 模型是生技產業的初始模式，如 Genentech 和 Amgen 皆是以此模式發展。在此模型中，生物技術公司可以控制整個價值鏈中的所有業務，包括基礎研究、產品開發和商業化。然而，此模式因資金負擔龐大，許多後續追隨 Genentech 和 Amgen 商業模式的公司皆無法在財務上支持。Sabatier 於 2012 年得出的結論是，推動生技產業發展的動力最關鍵的要

[111] Alexander Osterwalder, A. et al., *Clarifying Business Models: Origins, Present, and Future of the Concept.* 16 Communications of the Association for Information Systems 1, 4 (2005).

[112] Jane Fisken & Jan Rutherford, *Business models and investment trends in the biotechnology industry in Europe*, 8 J. of Comm. Biotechnology 191, 192 (2002).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

素不是引入新技術，而是引入新的商業模式[113]，其研究顯示了生物技術產業多樣化的例子。生物技術產業結構複雜、價值鏈長且在技術上具有高度活躍的特性。

第一項 CRISPR-Cas9 基因編輯商業模式要素分析

Osterwalder& Pigneur 將商業模式劃分為九大要素[114]，與其他商業模式相比，其優勢在於每個要素的分析及定義更加詳細，本項討論嘗試利用 Osterwalder 的九大要素模式分析基因編輯產業並建立 CRISPR-Cas9 可行之商業模式：

・價值主張（Value Propositions）：價值主張是能解決顧客的問題、滿足顧客的需要並通過產品和服務提供消費者需要的價值。由於生物技術的產品通常必須超過政府機構的批准，因此與現有產品相比，必須提供某種改進。以此要素分析，CRISPR-Cas9 在技術市場上相較於其他基因編輯技術有更精確的效果且能帶給實驗個體更少的副作用，此為其價值所在也非常明確。

・目標客層（Customer Segments）：目標客層須確定客戶群，並圍繞客戶群建立商業模式。CRSIPR-Cas9 應用範圍廣，其原理為平台技術，因此從小型創新公司到大型製藥公司都可能是其客戶，未來若能順利開發自有商品並建立銷售渠道，客戶群甚至可拓展至終端消費者。

---

[113] Valerie Sabatier et al., *When technological discontinuities and disruptive business models challenge dominant industry logics: insights from the drug industry,* 79 Technological Forecasting & Social Change 949, 949 (2012).

[114] Alexander Osterwalder & Yves Pigneur, *Business Model Generation: A Handbook For Visionaries, Game Changers* (2010).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

・通路結構（Channels）：通路結構包括公司與客戶的溝通和銷售，以向客戶傳達企業的價值主張。通路有目標市場及地理區域等要素，目前就 CRISPR-Cas9 的專利申請分析，可了解張鋒及 Doudna 團隊皆已在世界各國進行專利申請，可知二者之目標市場規劃為全球。未來在實際產品銷售通路上可藉由與大型生技公司合作，此類大型公司於行銷通路可能有更好的經驗，且其為一高度專業的領域，與大型公司合作可加深行銷通路之深度及廣度，以便接觸所有可能的客戶。

・顧客關係（Customer Relationships）：顧客關係在營銷中起著重要作用，建立持久客戶關係的關鍵是客戶感知產品價值，客戶感知價值描述了。根據產品和市場，客戶如何看待公司的產品與競爭對手的產品，並從產品中進行選擇，提供獨特的客戶感知價值有助於公司脫穎而出。目前張鋒及 Doudna 團隊的顧客可能為向其授權之生技公司，而在專利授權策略上，目前張鋒團隊採取更為開放的態度，未來在顧客關係上應可佔有其優勢，在技術上更應持續精進，使顧客在技術使用上更能對其產品滿意。

・收益流（Revenue Streams）：從過往的案例中，生技公司須長期投入技術或產品開發過程，若在過程中沒有收入來源，則可能無法持續經營。因此在產品通過法規正式上市前，採取開放性的授權策略，並收取權利金作為公司早期的收入來源應是可以思考的方式。授權金又可分為簽約授權金及階段授權金二種。在授權金的訂價策略上，可參考史丹佛大學技轉辦公室的模式，針對不同規模公司制定不同的授權金模式，以產生多方面的收入來源。在中期的收益流上，則可與藥廠合作共同開發藥品，並簽訂里程碑式權利金。

・關鍵資源（Key Resources）：關鍵資源是維護客戶周圍活動所需的資源，包括技術、專利、金融、或人力資源。CRISPR 的技術由 BROAD 及 UC 團隊開發出

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

來，技術及人力資源上應其為主要資源。作為技術開發人且已在全球進行專利佈局，專利也為其主要擁有之資源，未來需要的關鍵資源應為金融資源及業務開發資源。

・關鍵活動（Key Activities）：關鍵活動為企業執行商業模式中所要進行的活動，並能夠為企業帶來價值的。關鍵活動需要利用關鍵資源為客戶提供服務。在技術面可改進產品或服務。為了籌備最需要的金融資源，利用公開市場進行募資或是爭取政府補助，目前 Editas 及 Intellia 皆已在美國股票市場公開發行但若需籌備應用於藥物開發的資源，仍需持續進行募資或是爭取政府補助，在昂貴的人類藥物及療法開發過程中持續經營。

・關鍵合作夥伴（Key Partnership, KP）：公司與其他公司合作並實現商業化而形成的合作關係。生物技術公司因產業鏈長且須高度分工，更依賴網絡支持將產品商業化。成功的夥伴關係有助於以有效的方式重新分配資源和活動，參考 Cetus 於 PCR 發展的模式，Editas 及 Intellia 可與各領域的公司成立合作夥伴關係，並逐步拓展各領域之業務。

・成本結構(Cost structure)：成本結構取決於公司開發的產品而有不同的固定和可變成本。以生技公司而言，臨床研發及產品市場開發為必要支出成本且耗費甚鉅。目前 Editas 及 Intellia 皆著眼於將 CRISPR 應用於人類醫療，臨床階段的研發成本非常高。未來應積極透過與學研單位及醫學單位的合作，降低研究開發成本。

第二項 小結

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

根據 Osterwalder 九大要素商業模式分析基因編輯產業，未來建議 CRISPR 基因編輯可採取如下的模式進行初期及中長期的商業發展：初期授權技術應用收取權利金，成立策略夥伴切入法規門檻較低的產業領域 基因編輯技術應用範圍廣泛，從農業產品、診斷試劑及醫療藥品等都是 CRISPR 可應用之領域。人類治療產品的預期利益最為豐厚，Editas 及 Intellia 也將公司營運目標聚焦在此類產品開發上，然因醫藥產品需受限於試驗及上市法規的嚴格規範，因此產品開發目前仍在研究或臨床試驗階段。建議公司在開發初期可與其他公司以合作夥伴關係(co-partnership)或共同開發（co-development）的方式切入法規門檻較低的產業，例如農業產品或實驗試劑開發，藉以推廣 CRISPR 技術應用並兼顧收益來源。另外也可採取開放性的授權策略，授權其他生技公司使用 CRISPR 的技術以收取權利金，作為公司初期開發的收入來源。

生技醫藥產品具有研發時程長、投入金額大以及高風險之特點，未來 Editas 及 Intellia 可以接力開發之模式與大型藥廠合作進行藥物開發，或是與大型藥廠簽訂授權合約，以授權金模式做為公司營利來源，未來也可逐步併購其他公司以擴大公司發展領域面及規模。里程碑付款可用於研究過程中的完成步驟。如吉利德（Gilead Sciences）旗下 CAR-T 療法公司 Kite Pharma 與 Sangamo 簽暑全球合作協議，將利用 Sangamo 的基因剪輯技術開發新一代細胞療法[115]。Sangamo 已累積龐大的 ZFNs 蛋白資料庫，得以對應各種基因序列並將錯誤率降到最低。

[115] Sangamo Therapeutic, *Kite, a Gilead Company, And Sangamo Therapeutics Announce Collaboration To Develop Next-Generation Engineered Cell Therapies For The Treatment Of Cancer, available at* https://investor.sangamo.com/press-releases/detail/397/kite-a-gilead-company-and-sangamo-therapeutics-announce (last visited: Apr/16/2018).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

吉利德除支付 1.5 億美金的簽約金給 Sangamo，並談定未來產品開發成功將支付高達 30 億美元的里程授權金，此成功之案例也可作為 CRISPR 未來發展的目標。

國立政治大學
National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

第六章 結論與建議

第一節 結論

基因編輯是指特異性改變目標基因序列的技術，此技術可以破壞、取代或編輯特定基因。目前最先進的三種技術為基因編輯技術為：鋅手指核酸內切酶(ZFN)以及轉殖似轉錄激活因子蛋白核酸酶(TALENs)以及本文的主角常間回文重複序列叢集/常間回文重複序列叢集關聯蛋白系統（CRISPR-Cas），而 CRISPR-Cas 系統因相較於其他二種方式更加簡易且精確度高，因此更加受到重視。

CRISPR-Cas 系統包含兩個部份，第一個是 CRISPR，一段排列奇特的 DNA；第二個是 Cas，是一種核酸酶。此系統為目前發現存在於大多數細菌與所有的古細菌中的一種後天免疫系統，以消滅外來的質體或者噬菌體，並在自身基因組中留下外來基因片段作為「記憶」，並辨認外來的 DNA 並加以切割降解，被認為是細菌用以抵抗病毒感染的防禦機制，因為細菌若能在病毒感染的第一時間內就將其 DNA 降解，即可有效阻止病毒複製。

CRISPR-Cas9 美國專利兩大領頭羊為 Jennifer Doudna 領軍的 UC-Berkley 團隊及美國麻省理工學院張鋒領軍的 BROAD 研究所團隊，UC-Berkeley 於 2015 年控告 BROAD 研究所，並主張其為 CRISPR-Cas9 專利權人，PTAB 以顯而易見性專利要件作為判斷基準下，判定張鋒及其 BROAD 研究所申請的 CRISPR-Cas9 基因編輯專利與 Jennifer Doudna 團隊的專利並不存在衝突，因此張鋒團隊可以保有其專利。BROAD 及 UC 的專利訴訟在 PTAB 的判決出爐後，儘管因 UC 將繼續向美國聯邦巡迴上訴法院提出上訴而尚未劃下休止符，但也讓此極具商業利益的技術有了進一步的發展。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

CRISPR-Cas9 系統應用範圍廣泛且具備高度商業性，目前已知可運用於農業、食品、環境保護乃至於醫療產業公共健康等領域。除科學潛能無庸置疑外，其在商業上的潛能更是各家生技大廠重視的標的。過去生物技術成功商業化的案例有 PCR 以及 Recombinant DNA，統整二案成功商業化的關鍵要素，或可作為後續 CRISPR-Cas9 可利用之商業模式參考，MPEG LA 一站式專利聯盟的創設以及 BROAD 的加入更可能為技術的授權使用及推廣帶來極大的效益。

CRISPR-Cas9 作為一個有前景的療法，未來將有極大可能進入消費者市場，但監管機關，如美國食品和藥物管理局或 TFDA 等在批准前，仍須評估市場擴大所帶來的各種可能性，尤其在生殖細胞上預防遺傳性疾病發展的臨床應用，因為基因編輯可能藉由生殖細胞傳播給下一代的基因組，而此技術因其可改變基因於生物體上的性狀，在臨床用途上已引發倫理及法律相關的議題，未來政府及大眾需持續關注使用基因編輯技術的社會、倫理和法律意義。

第二節 建議

第一項 未來應嚴謹審查生物技術專利請求項要件

CRISPR-Cas9 的關鍵性專利是在改制之前就提出，因此對專利權利之歸屬爭議仍採行舊制的衝突程序處理。PTAB 以顯而易見性專利要件作為判斷基準下，此次 PTAB 於判決中採用專家證詞及學術著作等外部證據來輔助事實並解決請求項背後的科學知識問題，參考外部證據判定 BROAD 的請求項僅限於在真核環境中使用 CRISPR-Cas9 系統，並沒有與 UC 專利發明有所衝突，因為本領域普通技術人員不會有合理地預期 CRISPR-Cas9 系統在真核環境中成功，判定張鋒及其 BROAD 研究所申請的 CRISPR-Cas9 基因編輯專利與 Jennifer Doudna 團隊的

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

專利並不存在衝突，因此張鋒團隊可以保有其專利。美國專利之申請已在 2013 年將原本採「先發明主義」(first-to-invent)，更改為「先申請主義」(first-to-file system)系統，以申請日為基準，以減少相關發明人申請專利之爭議。

儘管 PTAB 在審理此案時參考專家證詞以及同時期之學術著作，藉以顯示發明時現有技術之情況，然專利訴訟已普遍變成一種商業競爭手段，CRISPR-Cas9 系統逐漸進化並趨於成熟，未來此技術勢必將走向商業化道路，背後附帶的高價值將使相關專利訴訟越演越烈，這也是何以 UC 與 BROAD 案受到如此矚目之原因。總的來說，UC 在最初申請專利，系爭專利請求項未明確定義使用範圍，甚至可視為專利範圍過廣，若以專利申請人立場思考，若能將專利範圍放大對其未來發展有其利多，此應為可接受之專利申請思維。然原核細胞跟真核細胞確有顯著不同之生物機制，因此在本案中，申請核准機關在最初審理專利請求項時，應積極思考專利請求項之明確性。美國最高法院也曾明示，請求項之明確性，應該以所屬領域中具有通常技藝者的角度判斷[116]。專利並非寫給律師或一般人民閱讀，而是提供給所屬領域中具有通常技藝者閱讀，並是否對所屬領域中具有通常技藝者，以合理確定性之程度，告知請求項之範圍。對於生物技術領域技術人員而言，生物技術之請求項之使用範圍有其精確之必要，這也可從此次 PTAB 於判決中採用專家證詞及學術著作等外部證據來輔助事實並解決請求項背後的科學知識問題，而後作出之決定證明生技專利使用範圍之重要性。

專利訴訟若懸而未決則可能會帶來產業停滯的可能的負面影響，獲取專利的市場若帶有不確定性，將會阻礙整體產業的發展，並且導致新興的治療方式價格

[116] Nautilus v. Biosig, 134 S. Ct. 2120 (2014).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

過高。為避免類似之訴訟爭議發生，未來建議專利核准機關在面對尖端生物技術專利申請案件之審核時，對於申請專利之專利範圍，應採取更為嚴謹之態度，不輕易授予保護範圍廣泛的專利權，讓技術開發者享有應有但並非全部之權利，始可為後來研發技術創造更加開放的體系。

另外伴隨著 CRISPR-Cas9 技術於人體臨床試驗之核准，倫理道德爭議已隨之而來，相關議題已引發公眾的關切，除了可能對研究計畫進行造成阻礙外，更可能影響立法者在生物研究倫理的政策走向[117]。有鑑於此，在各項爭議發生之前，除建立相關技術應用及臨床法規之外，政府也可行預估生物倫理議題發生的可能性並擬訂規範倫理議題的方法與措施，以及如何將倫理議題對於社會所帶來的傷害及影響降至最低。建議未來各國可參照法國之作法，法國於 2004 年制定了世界第一部針對生物倫理的成文法，該法案以包裹立法方式，全面修正散落於各法典中關於生物倫理規範之條文，並透過逐步的修法以及檢討機制，訂定符合該國核心價值的生物倫理規範。

生物倫理議題由於多元性生物研究計畫之進行逐漸受到社會團體之重視，而且可能侵害人類基本權利(生命權、隱私權、資訊獲取權)之議題，未來仍不免引起各國相關利益團體之關注及探討，因此制定相關的法規來減少爭議的產生，是對於欲提升生物科技及醫療水準之國家，都應積極處理的議題。

第二項 制定先進生物技術之發展策略

[117] Eduardo Rodriguez, *Ethical Issues in Genome Editing using Crispr/Cas9 System*, 7 J. Clin. Res. Bioeth. 266 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

各國推動生技產業依其國家所掌握的利基優勢規劃產業發展目標與方向。歐美先進國家擁有成熟的開發與審查經驗、規範明確的技術移轉機制、智財專利的高度保護、學研機構與產業的熱絡互動、資本市場的支持等因素，因此孕育數量龐大生技新創公司。目前 CRISPR-Cas9 專利訴訟雖仍在進行中，但當未來結果出爐時，必將帶動歐美先進國家基因編輯產業應用的快速發展。未來 CRISPR 專利技術商業模式：1.技術合作：由專利權人提供專利使用，並與其他生物公司合作開發和商業產品，如 Cetus 與 Perkin-Elmer 成功合作之案例。2.專利授權使用：藉由 MPEG LA 的 CRISPR Cas-9 聯合平台一站式授權予有意願開發基因編輯技術產品之公司使用，如史丹佛大學技轉辦公室之案例，其制訂個別授權策略使小型新創公司或是大型生物製藥皆有機會授權使用，並進而開發自己的產品或技術，對於專利權人而言，專利授權使用有助於技術的廣泛傳播和專利的經濟成功。對被授權人而言，則可一次取得產業實施所需要之專利技術，克服專利障礙、降低交易成本並促進訊息交換，另外亦可免除因訴訟而可能引發之專利不確定性。且因 CRISPR 是一種平台技術，廣泛的非專屬授權將擴展所有應用之可能性，並有助於專利的經濟成功及推動生技公司的技術進步。

生技產業中利潤高且生命週期長，但也因難度高，如藥物開發需經 5~10 年之研發期及人體之試驗方能進入市場，因此此類產業之發展往往需要政府之支持，並有健全的法規及基礎環境方能導引民間投入。根據國際生醫期刊 Pugatch Consilium 所發布 2017 年生醫競爭力排行榜，我國在新興市場國家中排名第三名，僅次於新加坡及以色列[118]，在此份報告中指出排行榜名列前茅的國家有若干

---

[118] Pugatch Consilium, *BCI 2017 Report and Results, available at* http://www.pugatch-consilium.com/?page_id=1589#BCI_2017 (last visited:Jul/10/2018).mullisrabinow 此份報告將成熟國家與新興市場國家的生醫產業競爭力分開來評比，成熟國家中，美國名列第

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

共同點，包含政府多年來均具體支持生醫領域創新發展、注重高品質研發及教育以及良好的產學合作。相關評比已充分印證我國政府對於生技產業的重視。但若從營業額統計，我國在生技產業之發展卻未創造出預期之經濟價值，在國際上也缺乏競爭力。我國國內生技公司多為中小型企業，尚未出現主導型的旗艦公司，整體產業仍著重於國內市場經營，然國內市場無法支持產業發展，國際市場行銷通路待強化。學研界研發案對專利智財保護不週，轉譯研發不足，國內產出之案源不足基礎研究未能充分產業化/商品化、亟待提出解決方案，突破產業發展困境。

1970 年代基因重組技術之發明，使人體重要蛋白質可經由基因重組移入細菌或其他細胞中加以培養而生產蛋白質，人類之胰島素(insulin)及生長賀爾蒙(growth hormone)皆以此技術製造提供醫療使用，美國生技產業之蓬勃發展可謂源自於此平台技術之成功，而 CRISPR-Cas9 基因編輯技術未來可能成為具備巨大應用潛力的平台技術，台灣在各項資源及發展仍輸生技大國之際，對於此先進技術之發展前期，我國政府若能做好規劃，或可在未來基因編輯相關之生技產業找到屬於我國之發展利基。

檢視我國學研單位之研發，可知 CRISPR 之相關研究已獲得政府補助且有成部分成果，學研界之研發若能成功轉化為專利智財，MPEG LA 發起的 CRISPR-Cas9 聯合授權平台若未來順利開發，或許也是國內單位可思考參與之平台。除了可使技術持有人有機會分享大眾市場的權利金，同時也可與其他開發商

一，其次是瑞士、德國、英國，唯一上榜的亞洲國家是日本，名列第六；在新興市場國家方面，去年前三名是新加坡、南韓、臺灣，今年排名有所更動，臺灣仍維持在第三名，南韓則被以色列擠下來，落居第四。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

一起享有其他重要的 CRISPR-Cas9 技術的廣泛應用。我國目前生物技術之研發實力，儘管無法主導國際專利策略聯盟之形成，但未來可藉由握有的 CRISPR-Cas9 專利加入國際聯盟平台，藉此獲得他項專利授權，並搭配我國研發實力，開發相關市場及產品。

CRISPR-Cas9基因編輯技術開始了分子生物學的革命，有效的基因編輯已經在整個生物學中得到體現，預計基因編輯系統將改寫科學家目前所使用的研究方法，對人類社會帶來極大的改變，本論文提供相關的建議希望能作為我國對前瞻性技術的參考。未來CRISPR-Cas9整體商業及技術發展，在商業及學術角力之餘，如何讓大眾受惠於此技術也是政府應關注的課題。生技產業是一重視研發及智慧財產權的產業，除了傳統所重視的人才、資金、管理及市場，生技公司如何保護、引進及推廣智慧財產權，並跟上國際發展趨勢，也是能否事半功倍並邁向成功的要訣。在可預見之未來，生技產業將不斷加速成長，在科技發展之餘，同時也應尊重生命的意義、目的及價值，生物科技產業才能邁向永續經營。

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

參考文獻

一、　中文參考資料

(一) 期刊

1. 尹守信，淺析美國專利法上之新穎性要件，智慧財產權月刊，第 78 期，頁 52-70，2005 年 6 月。

2. 尹守信，淺析美國專利法上之非顯而易知性要件，智慧財產權月刊，84 期，頁 128-146，2005 年 12 月。

3. 李素華、謝銘洋，生技醫療產業所面對新興專利課題—基因檢測、細胞治療與基因治療之專利保護與權利限制，台灣科技法律與政策論叢，4 卷 2 期，頁 49-100，2007 年 3 月。

4. 徐弘光，台灣專利聯盟（Patent Pool）的可行性探討－－以國際產業標準的營運模式為例，政大智慧財產評論，5 卷 1 期，頁 65-100，2007 年 4 月。

(二) 書籍

1. 馮震宇，智慧財產權發展趨勢與重要問題研究，2 版，2011 年 1 月。

2. 楊智傑，美國專利法與重要判決，2015 年 10 月。

二、　英文參考資料

(一) Cases

1. The BROAD Institute, Inc. et al. v. the Regents of the University of California, Patent Interference No. 106,048 (PTAB 2017).

2. Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co., 333 U.S. 127 (1948).

3. Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

4. Mayo Collaborative Servs. v. Prometheus Labs., Inc., 132 S. Ct. 1289, (2012).

5. Ass’n for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 133 S.Ct. 2107 (2013).

6. Ariosa Diagnostics, Inc. v. Sequenom, Inc., 788 F.3d, 1371 (Fed. Cir. 2015).

7. Yorkey v. Diab, 605 F.3d 1297, 1300 (Fed. Cir. 2010).

8. Noelle v. Lederman, 355 F.3d 1343, 1352 (Fed. Cir. 2004).

9. Atofina v. Great Lakes Chem. Corp. 441 F.3d 991, (Fed. Cir. 2006).

10. Graham v. John Deere Co., 383 U.S. 1 (1966).

11. United States v. U.S. Gypsum Co., 333 U.S. 6 364, 395–96 (1948).

12. Cucuras v. Sec'y of Dep't of 9 Health & Human Servs., 993 F.2d 1525, 1528 (Fed. Cir. 1993).

13. KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 421 (2007).

14. Nautilus v. Biosig, 134 S. Ct. 2120 (2014).

(二) 書籍

1. Feldman, Maryann, et al., (2007). Lessons from the Commercialization of the Cohen-Boyer Patents: The Stanford University Licensing Program, Handbook of best practices.

2. O'Hamilton, Joan (1988). A biotech hit and a bold way to profit from it. Business Week.

3. Osterwalder, Alexander & Pigneur, Yves (2010). Business Model Generation: A Handbook For Visionaries, Game Changers, And Challengers, Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.

4. Rabinow, Paul (1996). Making PCR: A Story of Biotechnology. Chicago , University of Chicago Press.

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

(三) 期刊論文

1. Baringaga, Marcia, *Biotech nightmare: does Cetus own PCR?* 251 Science 739 (1991).

2. Barrangou, Rodolphe et al., *Crispr Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryotes*, 315 Science 1709 (2007).

3. Beck, Shane, *Do you have a license?: products licensed for PCR in research applications*, 12 The Scientist 21 (1998).

4. Bonas, Ulla et al., *Genetic and Structural Characterization of the Avirulence Gene Avrbs3 from Xanthomonas Campestris Pv. Vesicatoria*, 218 Mol. Gen. Genet. 127 (1989).

5. Brouns, Stan J.J. et al., *Small Crispr Rnas Guide Antiviral Defense in Prokaryotes*, 321 Science 960 (2008).

6. Carroll, Dana, *Genome Engineering with Zinc-Finger Nucleases*, 188 Genetics 773 (2011).

7. Carroll, Dana, *A Crispr Approach to Gene Targeting*, 20 Mol. Ther. 1658 (2012).

8. Carroll, Kyler J. et al., *A Mouse Model for Adult Cardiac-Specific Gene Deletion with Crispr/Cas9*, 113 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 338 (2016).

9. Cloney, Ross, *Patent Law and Genome Engineering: A Short Guide to a Rapidly Changing Landscape*, 24 Mol. Ther. 419 (2016).

10. Cohen, Stanley N. et al., *Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids in Vitro*, 70 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 3240 (1973).

11. Deltcheva, Elitza et al., *Crispr Rna Maturation by Trans-Encoded Small Rna and Host Factor Rnase III*, 471 Nature 602 (2011).

國立政治大學 National Chengchi University

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

12. Esvelt, Kevin M. et al., *Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations*, Elife (2014).

13. Fisken, Jane & Rutherford, Jan, *Business models and investment trends in the biotechnology industry in Europe*, 8 J. of Comm. Biotechnology 191 (2002).

14. Fore, Joe et al., *The effects of business practices, licensing, and intellectual property on development and dissemination of the polymerase chain reaction: case study*, 1 J. Biomed. Discov. Collab. 1 (2006).

15. Gantz, Valentino M. et al., *Highly Efficient Cas9-Mediated Gene Drive for Population Modification of the Malaria Vector Mosquito Anopheles Stephensi*, 112 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 6736 (2015).

16. Garber, Ken, *Homestead 2000: The Genome*, SIGNALS (2000).

17. Gordon, Jon W. et al., *Genetic Transformation of Mouse Embryos by Microinjection of Purified DNA*, 77 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 7380 (1980).

18. Hughes, Sally S., *Making Dollars out of DNA. The First Major Patent in Biotechnology and the Commercialization of Molecular Biology*, 1974-1980, 92 *Isis* 541 (2001).

19. Ishino, Yoshizumi et al., *Nucleotide Sequence of the Iap Gene, Responsible for Alkaline Phosphatase Isozyme Conversion in Escherichia Coli, and Identification of the Gene Product*, 169 J. Bacteriol. 5429 (1987).

20. Jansen, Ruud et al., *Identification of Genes That Are Associated with DNA Repeats in Prokaryotes*, 43 Mol. Microbiol. 1565 (2002).

21. Jinek, Martin et al, *A Programmable Dual-Rna-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity*, 337 Science 816 (2012).

22. Kaminski, Rafal et al., *Excision of Hiv-1 DNA by Gene Editing: A Proof-of-Concept in Vivo Study*, 23 Gene Ther. 690 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

23. Ku, Deborah, *The Patentability of the Crispr-Cas9 Genome Editing Tool*, 16 Chi.-Kent J. Intell. Prop. 408 (2017).

24. Minssen, Timo et al., *Clearing a way through the CRISPR patent jungle*, Life Sciences Intellectual Property Review (2018).

25. Mojica, Francisco et al., *Transcription at Different Salinities of Haloferax Mediterranei Sequences Adjacent to Partially Modified Psti Sites*, 9 Mol. Microbiol. 613 (1993).

26. Mojica, Francisco et al., *Biological Significance of a Family of Regularly Spaced Repeats in the Genomes of Archaea, Bacteria and Mitochondria*, 36 Mol. Microbiol. 244 (2000).

27. Mullis, Karry, *The unusual origin of the polymerase chain reaction*, 262 Scientific American 56 (1990).

28. Paquet, Dominik et al., *Efficient Introduction of Specific Homozygous and Heterozygous Mutations Using Crispr/Cas9*, 533 Nature 125 (2016).

29. Pardee, Keith et al., *Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components*, 165 Cell 1255 (2016).

30. Rodriguez, Eduardo, *Ethical Issues in Genome Editing using Crispr/Cas9 System*, 7 J. Clin. Res. Bioeth. 266 (2016).

31. Soyk, Sebastian et al., *Variation in the Flowering Gene Self Pruning 5g Promotes Day-Neutrality and Early Yield in Tomato*, 49 Nat. Genet. 162 (2017).

32. Sun, M, *A one-stop shop for gene-splicing patents. Stanford and University of California officials propose a novel way to license patents to biotechnology companies*, 219 Science 1302 (1983).

33. Tabebordbar, Mohammadsharif et al., *In Vivo Gene Editing in Dystrophic Mouse Muscle and Muscle Stem Cells*, 351 Science 407 (2016).

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

34. Waltz, Emily, *Gene-Edited Crispr Mushroom Escapes Us Regulation*, 532 Nature 293 (2016).

35. Watson, James D. & Crick, Francis H., *Molecular Structure of Nucleic Acids; a Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*, 171 Nature 737 (1953).

三、 網際網路

1. BROAD Institute, *Information about licensing CRISPR genome editing systems, available at* https://www.broadinstitute.org/partnerships/office-strategic-alliances-and-partnering/information-about-licensing-crispr-genome-edi (last visited:Jul/10/2018).

2. ERS Genomics, *CRISPR Therapeutics, Intellia Therapeutics, Caribou Biosciences and ERS Genomics announce appellate brief seeking reversal of U.S. Patent Board Decision on CRISPR/Cas9 gene editing, available at* http://www.ersgenomics.com/2017-11-22%20UCB%20Brief%20(Public).pdf (last visited: Jan/15/2018).

3. Forbes, *How Much Is a CRISPR Patent License Worth? available at* https://www.forbes.com/sites/jacobsherkow/2017/02/21/how-much-is-a-crispr-patent-license-worth/#3e573ae66b77 (last visited: Feb/23/2018).

4. Global Market Insights Inc., *Gene Editing Market size was valued at over USD 2.17 billion in 2015 and will grow at over 14% CAGR from 2016 to 2024, available at* https://www.gminsights.com/industry-analysis/gene-editing-market (last visited: Feb/23/2018).

5. Harvard University, *CRISPR: A game-changing genetic engineering technique, available at* http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2014/crispr-a-game-changing-genetic-engineering-technique/ (last visited:Nov/10/2017).

6. Inkwood research, *ASIA PACIFIC CRISPR MARKET FORECAST 2018-2026, available at*

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

https://www.inkwoodresearch.com/reports/asia-pacific-crispr-market/#report-summary (last visited: Feb/23/2018).

7. Jens Boch, *Generation of resistant rice by targeted genome engineering using TALENs, available at* http://www.molekulare-biowissenschaften.uni-halle.de/molekulare-biowissenschaften/projekte-forschungsschwerpunkt/2656980_2657144/jens-boch/ (last visited:Nov/28/2017).

8. Labiotech, *History of Biotech: How the "First" Biotech Patent Generated Millions, available at* https://labiotech.eu/making-dollars-out-of-the-recombinant-dna-biotech-patents/ (last visited: Feb/01/2018).

9. National Institutes of Health, *What is a gene, available at* https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene (last visited: Dec/14/2017).

10. National Institutes of Health, *What is a genome, available at* https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/genome (last visited: Dec/14/2017).

11. National Institutes of Health, *A biotherapeutic CRISPR-delivery platform to eradicate Clostridium difficile, available at* http://grantome.com/grant/NIH/R21-AI121662-01 (last visited:Nov/28/2017).

12. Pugatch Consilium, BCI 2017 Report and Results, *available at* http://www.pugatch-consilium.com/?page_id=1589#BCI_2017 (last visited:Jul/10/2018).

13. Sangamo Therapeutic, *Kite, a Gilead Company, And Sangamo Therapeutics Announce Collaboration To Develop Next-Generation Engineered Cell Therapies For The Treatment Of Cancer, available at* https://investor.sangamo.com/press-releases/detail/397/kite-a-gilead-company-and-sangamo-therapeutics-announce (last visited: Apr/16/2018).

14. USPTO, *Methods and compositions for RNA-directed target DNA modification and for RNA-directed modulation of transcription, available at*

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10

http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=20140068797.PGNR. (last visited: Nov/11/2017).

15. USPTO, *CRISPR-Cas systems and methods for altering expression of gene products, available at* http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/8945839 (last visited: Nov/11/2017).

16. University of Pennsylvania, *FDA Approves CAR T Therapy for Large B-Cell Lymphoma Developed at University of Pennsylvania, available at* https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2018/may/fda-approves-car-t-therapy-for-large-b-cell-lymphoma-developed-at-university-of-pennsylvania (last visited : May/20/2018).

17. 科技部，GRB 政府研究資訊系統，參見於 https://www.grb.gov.tw/index (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

18. 國家圖書館，臺灣博碩士論文知識加值系統，參見於 https://ndltd.ncl.edu.tw/cgi-bin/gs32/gsweb.cgi/ccd=wC67d0/webmge?webmgemode=graduate&mode=advance (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

19. 經濟部生技醫藥產業發展推動小組，2017 生物技術產業簡介，參見於 https://www.biopharm.org.tw/download/2017 生物技術產業簡介.pdf (最後瀏覽日：2018 年 5 月 11 日)。

20. 經濟部智慧財產局，中華民國專利資訊檢索系統，參見於 https://twpat.tipo.gov.tw/ (最後瀏覽日：2018 年 4 月 28 日)。

21. 資誠聯合會計師事務所，生技產業之 IP 相關議題，參見於 https://www.pwc.tw/zh/services/legal/knowledge-center/ip-bulletin/ip-newsletter/assets/ip-feature-201306.pdf (最後瀏覽日：2018 年 3 月 15 日)。

DOI:10.6814/THE.NCCU.LLME.014.2018.F10