



國立政治大學法律科際整合研究所

碩士學位論文

Myriad案後基因檢測產業之問題與挑戰

Problems and Challenges of Genetic Testing

Industry after Myriad Case

指導教授：馮震宇 博士

研究生：王蕙媗 撰

中華民國一〇五年一月



國立政治大學法律科際整合研究所

碩士論文學位口試

論文題目：Myriad 案後基因檢測產業之問題與挑戰

指導教授：馮震宇教授

研究生：王薏媗

口試地點：綜合院館北棟十四樓法學院第三研討室

考試委員：

馮震宇

李惠寧

沈宗偉

中華民國一〇五年一月二十九日

## 謝辭

由北醫獲得藥理研究所碩士學位之後，抱著不斷充實自己的心情又挑戰了法律領域的碩士學位。這個碩士學位的求學過程陪伴著我經歷了人生最重要的幾個歷程，從在馬偕得到了第一份工作、去美國喬治城大學工作、結婚，到有了艾樺這個可愛的女兒，身分升格為媽媽。過程中，幾度在工作與家庭的負擔的加重下想要放棄，幸好，老公謝政穎給我不斷的鼓勵與支持，讓我也能夠繼續完成學位。

從一個純然的自然科學人走入社會科學領域，學習的脈絡與邏輯有了很大的改變。自然科學尋求未知領域的答案，是非對錯明確，而社會科學則是眾人尋求共識的過程，沒有絕對的是非對錯。學習過程中，伴隨著人生生命歷程的影響，也讓我更加圓融成熟。政大提供了非常好的環境，讓我也能學到各個面向的專業知識，指導教授馮震宇教授思路敏捷、邏輯清晰，有幸能得到馮老師的指導，以及沈宗倫老師提供建議，讓本篇論文更加完整，對我來說，更重要的是這些知識在我未來的人生上提供了非常大的助益。而在工作上的老師，開發工銀的吳冠賢協理讓我有幸進入開發工銀並接觸創投及產業研究工作，也細心教導我會計以及投資分析的能力，讓我非常感激，這些知識也應用在這篇論文當中。最後能趕在修業年限之前完成論文，也必須要感激威帆、同仁們以及開發的環境。

念了兩個完全不同領域的碩士，有時想想真的是為什麼要這樣找自己麻煩，但只願在有限的人生當中，多努力充實自己，不負父親與母親對我的照顧與

期待，今年也希望妹妹蕙晴能順利獲得建築系的學士學位。這篇論文在工作以及照顧一歲半女兒的空檔中完成，雖然盡力，但自知道仍然有進步的空間，若讀者發現有錯誤缺漏，可將意見寄至yihsuanwang818@gmail.com。



## 摘要

基因攜帶人類遺傳資訊，基因檢測於現今醫藥發展趨於個人化醫療的走向極具發展性，開發用於體外診斷試劑、藥物伴隨檢測等，準醫療計畫宣布後更使其成為醫療生技產業中的重點開發項目。然Myriad案卻一反美國專利商標局數十年給予基因專利的態度，認為分離和純化後的基因为天然產物，而不符合專利適格。

在1852年，最高法院在*Le Roy v. Tatham*案中勾勒出天然產物不符合專利適格的雛形，由於自然的力量、抽象的概念及自然的產物不符合專利適格的原因除了是因為沒有人可以獨佔自然的力量，也因其會阻礙未來進步與發明。Myriad案中論述的過程當中，各級法院分別由分離及純化後的基因的分子特性以及分子化學結構的途徑來剖析基因是否落入自然產物的範圍而不符合專利適格。最終，美國最高法院由分子特性的角度出發，認為Myriad並沒有創造或更變任何BRCA1或BRCA2基因之遺傳資訊，而應獲得專利保護；相對的cDNA則因其係為mRNA逆轉錄而成的，仍可以獲得專利。然最高法院的論述卻忽略cDNA在特性上同樣攜帶遺傳資訊。然自然法則之外，最高法院的判決可能更加是因為為了要讓患者獲得第二檢測意見政策因素而做出傾向限縮基因專利的判斷。

在Myriad案後，從前以專利保護作為重要商業手段的基因檢測產業預計將會許多產業的變化。未來，低成本的基因檢測將使產業帶來轉變，更有利於精準醫療的發展。而廠商以檢測後的結果進行大數據分析為營利來源、改採取營業秘密方式保護等，應為可採納的因應方式。

## 目錄

<b>第一章 緒論 .....</b>	<b>1</b>
<b>第一節 研究動機與研究目的 .....</b>	<b>1</b>
<b>第二節 研究範圍與研究方法 .....</b>	<b>1</b>
<b>第一項 研究範圍 .....</b>	<b>1</b>
<b>第二項 研究方法 .....</b>	<b>2</b>
<b>第三節 本文架構以及各章說明 .....</b>	<b>2</b>
<b>第二章 基因與基因檢測產業介紹 .....</b>	<b>5</b>
<b>第一節 去氧核糖核酸與基因 .....</b>	<b>5</b>
<b>第二節 互補DNA 介紹 .....</b>	<b>8</b>
<b>第三節 基因檢測之商業應用-體外診斷醫療器材 .....</b>	<b>10</b>
<b>第一項 體外診斷醫療器材市場介紹 .....</b>	<b>12</b>
<b>第二項 基因檢測產品開發流程、檢測步驟以及主要應用 .....</b>	<b>15</b>
<b>第四節 藥物使用與基因檢測 .....</b>	<b>18</b>

第五節 小結 .....	21
<b>第三章 基因專利制度發展.....</b>	<b>22</b>
第一節 專利適格性之探討 .....	26
第一項 聯邦最高法院歷年關於專利適格性之重要判決 .....	30
第二節 自然產物法則 .....	35
第三節 影響生物科技專利重要判決: Diamond v. Chakrabarty案.....	37
第一項 Diamond v. Chakrabarty案簡介.....	37
第二項 Diamond v. Chakrabarty案之主要論述.....	38
第四節 小結 .....	42
<b>第四章 基因專利適格之重要判決: Myriad案 .....</b>	<b>43</b>
第一節 背景介紹 .....	43
第二節 訴訟歷程 .....	51
第一項紐約地方法院論述 .....	53
第二項 聯邦巡迴上訴法院的判決 .....	58

第三項 最高法院的判決解讀 .....	65
第三節 小結 .....	67
<b>第五章 基因專利之政策走向與策略意涵 .....</b>	<b>69</b>
第一節 餘波盪漾的後續發展 .....	69
第二節 部分基因不含Intron，美國最高法院以Intron作為判斷標準恐怕後續 仍會遇到挑戰 .....	74
第三節 USPTO對於核酸相關技術的專利審查方針 .....	76
第四節 自然產物法則-顯著區別法之論述 .....	81
第五節 基因專利之政策考量 .....	85
第六節 小結 .....	89
<b>第六章 基因檢測產業後續的變化與挑戰 .....</b>	<b>89</b>
第一節 Myriad後續之營運狀況 .....	89
第二節 基因經過基因工程方式存在之專利性 .....	95
第三節 低成本DNA序列檢測將使產業帶來轉變 .....	97

第一項 全基因定序取代單一基因檢測 .....	97
第二項 DNA序列檢測價格的下跌帶動個人化醫療發.....	98
展 .....	99
第四節 產業鏈中上游檢測平台開發將更快速 .....	100
第五節 國內基因檢測廠商之現況與因應 .....	101
<b>第七章 結論與建議.....</b>	<b>108</b>
第一節 結論 .....	108
第二節 建議 .....	110
第一項 專利係生技廠商保護其產品之重要手段，不應朝向限縮 .....	110
第二項 基因專利權人面對專利無效之管理對策 .....	114
<b>參考文獻 .....</b>	<b>118</b>
一、中文參考資料 .....	118
(一)期刊 .....	118
(二)書籍 .....	119

(三) 網路資源 .....	120
(四) 論文 .....	120
二、英文參考資料 .....	121
(一) Cases .....	121
(二) 期刊 .....	122
(三) 網路資源 .....	124
(四) 書籍 .....	125



## 圖目錄

圖2-1 轉錄及轉譯過程.....	5
圖2-2 DNA以及Histone結構.....	7
圖2-3 互補DNA及原生DNA結構差異.....	9
圖2-4 體外診斷醫療器材市場規模.....	13
圖5-1 USPTO審查指引判斷專利適格性流程.....	76
圖6-1 近年全基因定序費用及圖譜掃描人數.....	95
表2-1醫療器材產業市場規模與成長率.....	13
表2-2 FDA已核准之伴隨診斷.....	18
表4-1 Myriad公司與相關發展沿革簡表.....	47
表4-2 Myriad Case Claims-in-suit.....	52
表6-1 Myriad之近年簡明損益表.....	87
表6-2 FDA公告可用來檢測人類疾病之基因檢測.....	89

表6-3 臺灣近年醫療器材產業年度產值.....99

表6-4 臺灣主要基因檢測試劑廠商.....100

表6-5 臺灣主要醫療檢測廠商世基之產品線.....102



# 第一章 緒論

## 第一節 研究動機與研究目的

Myriad案在美國專利法有關自然法則上建立了重大原則，美國自從1980 年代開始承認相關基因專利以來，並不特別區分分離及純化後的基因(isolated gene)與互補DNA(cDNA)之不同，都承認其具有專利適格性。但在Myriad 案美國最高法院2013 年之判決，改變了上述觀念並認為分離及純化後的基因與cDNA之專利適格性不同。此重大變革，進而使基因檢測產業的上下游及廠商的商業模式有了變化。而值得關注的是當時大眾皆認為，分離及純化後的基因被最高法院認定不符合專利適格的判決非常不利於Myriad公司，然而敗訴的Myriad公司營運狀況卻不如大家所想的一落千丈，Myriad案在2013年6月13日宣判，然Myriad在被宣告專利無效後的一年之營收達7.78億美元，即該公司在敗訴後營收仍較去年成長26.92%，該公司如何保持營運的成長，值得深入探討。而最高法院以是否含有內引子(intron)作為區隔分離及純化後的基因及互補DNA之間專利適格的論述是否合適，並因應未來科技產業的進步，也值得深入討論。最後，本文將探究Myriad案之對於區隔分離及純化後的基因及互補DNA之專利適格將對於未來基因檢測產業發展的可能產生的變化進行歸納與統整，並對相關廠商面臨的挑戰提供可因應的布局建議。

## 第二節 研究範圍與研究方法

### 第一項 研究範圍

本論文先介紹基因及相關名詞的定義，並探究基因檢測產業的產品開發、檢測流

程，以及基因專利制度的發展，主要專注於基因專利適格性及自然產物法則的發展過程。之後，探究近期之最重要的判決Myriad案，觀察其訴訟歷程的脈絡並解讀及論述，探討基因專利的政策走向以及策略意涵。接著探討該案後基因檢測產業的變化與挑戰。最後，對於基因檢測廠商對於可以施行的因應措施以及我國政府可以採取的補助方案提供建議。

## 第二項 研究方法

本論文擬採文獻探討法以美國基因專利近年來最重要的判決The Association for Molecular Pathology et al. v. USPTO and Myriad Genetics, INC為主軸，藉由探索國內外之碩博士論文、期刊、學者書籍著作等資料做為參考文獻，以觀察人體基因適格性的爭議進而歸納成文。同時，以美國之立法例為研究對象，蒐集國外相關判決或判例，介紹相關立法背景以及相關法令。最後，綜合比較學說以及見解，作為本論文提出建議之依據，以期作為往後處理相關爭議之參考依據。除了文獻以外，進一步探討此判決對產業之影響以及各主要公司發展之概況。

## 第三節 本文架構以及各章說明

本文由基因由基因的組成與研究開始，衍生至基因研究所申請的專利保護以及專利布局現況，接著介紹近來基因專利研究中最重要的訴訟案The Association for Molecular Pathology et al. v. USPTO and Myriad Genetics, INC以及最新的美國最高法院判決最後提供國內外基因專利有可能受到挑戰的原因以及專利權人面對手上持有的專利如有面對專利無效情況之建議以及後續對於生技產業產生之影

響預測。

## 第一章 緒論

本章主要在說明本論文之研究動機與目的，以及研究範圍和所使用之方法。並藉由本論文之初架構導引後續各章節之內容。

## 第二章 基因與去氧核醣核酸介紹

專利為科技與法律結合而生之制度，為完整探討專利及判決之內容，需先了解其核心科技技術之所在。因此本章就基因以及去氧核醣核酸進行介紹。

## 第三章 基因之商業應用-體外診斷醫療器材開發

由於基因以及去氧核醣核酸之商業應用主要用於體外診斷醫療器材之開發，因此本章介紹相關之醫療器材開發以及應用。

## 第四章 基因專利制度發展

本章介紹美國專利制度之發展歷程，以及相關重要判決。主要就專利適格性以及自然產物法則進行探討。

## 第五章 The Association for Molecular Pathology et al. v. USPTO and Myriad Genetics, INC

本章以The Association for Molecular Pathology et al. v. USPTO and Myriad Genetics, INC一案為主軸，就案件背景進行說明，並就兩造爭點以及地方法院、聯邦上訴巡迴法院以及最高法院之判決結果以及判決理由進行說明。

### 第六章 基因專利之走向與策略

本章就Myriad一案判決後對於產業以及該公司之影響進行探討。內容包含最高法院未解之爭議以及後續USPTO呼應最高法院判決而新頒佈之審查指南內容，而在產業界以及廠商面則探討因應方式。

### 第七章 基因檢測之產業演變預測

在基因專利制度走向開放之後，整體產業將會有重大走向的改變。本章就後續產業走向進行預測。

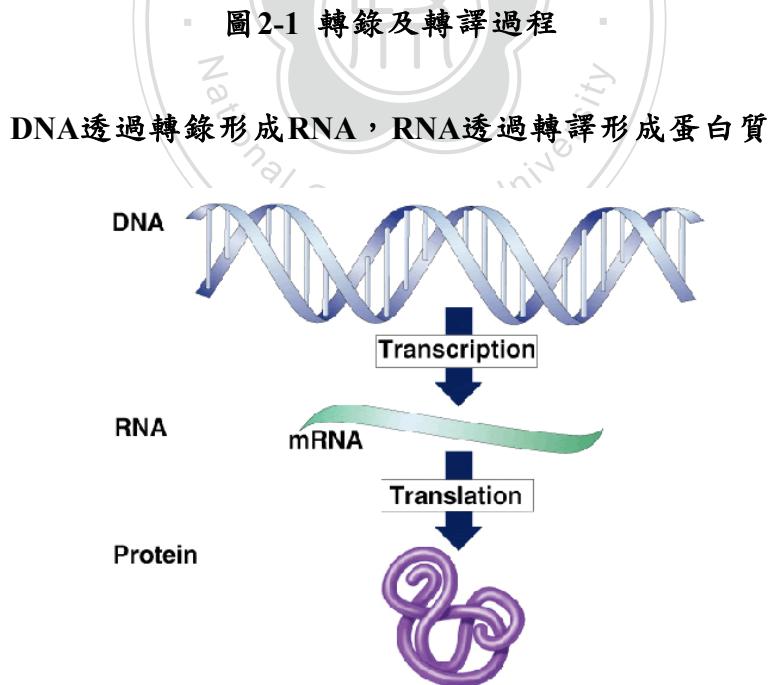
### 第八章 結論與建議

本章綜合各章論述，整合本篇論文研究結果並提供對於廠商以及相關修法之建議。

## 第二章 基因與基因檢測產業介紹

### 第一節 去氧核糖核酸與基因

去氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA)之特性為儲存遺傳訊息，當細胞需要一分為二時，DNA會進行複製，讓下一代的細胞存有相同的DNA。當細胞需要表現某種特定蛋白質(Protein)時，DNA會進行轉錄作用(Transcription)，對照其所攜帶的遺傳資訊產生核糖核酸(Ribonucleic acid, RNA)，而RNA再透過轉譯作用(Translation)產生蛋白質。



資料來源: thenakedscientists<sup>1</sup>; 本論文整理(2015/11)

在結構上，DNA是藉由四種不同種類的去氧核糖核酸連結而成的長鏈狀分子，原核生物的DNA飄散於細胞質當中，而真核生物的DNA則存在於細胞核當中。DNA藉由四種不同的核苷酸排列順序來攜帶遺傳資訊，包含腺嘌呤(adenine, A)、鳥糞嘌呤(guanine, G)、胸腺嘧啶(thymine, T)及胞嘧啶(cytosine, C)。如果以嘧啶和嘧啶配對，會因為兩者的體積太小和距離太遠，無法有效形成穩定的氫鍵。另一方面，如果以嘌呤和嘌呤配對，則會因為兩者的體積太大，空間上過於擁擠狹小，而完全沒有機會形成氫鍵。兩股間最完美的配對必須是腺嘌呤(A)與胸腺嘧啶(T)形成兩個氫鍵(通常以  $A = T$  表示)，鳥糞嘌呤(G)與胞嘧啶(C)間形成 3 個氫鍵( $C \equiv G$ )。也就是說，這個方式可以達到最適當的空間排列及最穩定的鍵結。

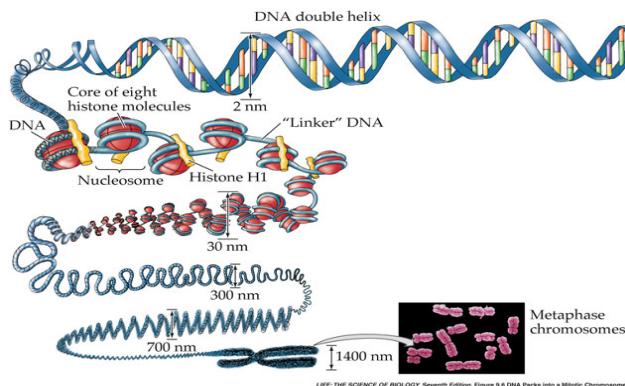
氫鍵、疏水性作用與鹼基扁平堆疊的力量，造就DNA 雙螺旋結構的穩定性，使其具有保存遺傳資訊的能力。除此之外DNA構造以雙螺旋的形式纏繞，把 A、T、C、G 等 4 個鹼基保護在分子骨架內側，使它們降低受到外力破壞而引起突變的機率。然而，這些保護裝置並非無懈可擊，因為 DNA 兩股的磷酸根帶有比較強的負電荷，容易使兩股間產生斥力，造成雙螺旋結構瓦解，使得 DNA 變性。因此在細胞環境下，DNA會纏繞在組蛋白(Histone)上，由精胺酸、離胺酸等鹼性胺基酸構成的組蛋白，能中和 DNA 磷酸根的負電荷而降低其不安定的因素。由於精胺酸與離胺酸的 pKa 值分別是 12 與 10，在 pH 約為 7 的生理條

---

<sup>1</sup> <http://www.thenakedscientists.com/> (Last visited on 2015/12/15)

件下帶正電荷，使得組蛋白與 DNA 有更大的結合力，進而纏繞成染色體。因此在正常生理狀況下，人類的去氧核糖核酸為了保持結構穩定，纏繞在組蛋白上，而構成染色體存在於細胞核當中。

圖 2-2 DNA 以及 Histone 結構



資料來源: biology<sup>2</sup>; 本論文整理(2015/11)

除此之外，去氧核糖核酸亦包含intron(插入序列)以及exon(表現序列)。插入序列 (Intron)或廢棄的DNA (junk DNA)存在於真核生物及病毒之遺傳基因中的去氧核糖核酸序列之中，其不會透過轉譯轉錄作用產生mRNA以及最終產物蛋白質。而表現序列(exon)則透過轉錄作用對應形成mRNA並透過轉譯產生蛋白質等最終產物。插入序列的存在可能是為了保持結構穩定或是幫助轉譯作用，而不產生最終產物蛋白質。因此若由蛋白質回推對應之DNA序列，將不會包含插入序列 (Intron)之結構。

<sup>2</sup> <http://biology.gsu.edu> (Last visited on 2015/12/15)

而基因依照人類基因命名規則(Guidelines for Human Gene Nomenclature)定義為「一個可以構成特性形態或功能的DNA片段。在缺少證明其功能的情況下，也可定義為具有相同轉錄或同源特點的基因序列<sup>3</sup>」。簡而言之，基因係為構成某一特定功能片段之DNA。

## 第二節 互補DNA 介紹

互補DNA (complementary DNA，縮寫cDNA) 是一種利用逆轉錄酶，以RNA (通常是mRNA) 為模板作成的複製品。由於pre-mRNA 在形成mRNA 前，該股裡的所有內含子會在剪切過程中被剪除，只留下帶有遺傳訊息，並且會在接下來的轉譯過程中形成蛋白質的外顯子，因此mRNA不含有intron的序列，因此對應其逆轉錄而產生的互補DNA在結構上也不會含有intron之序列。

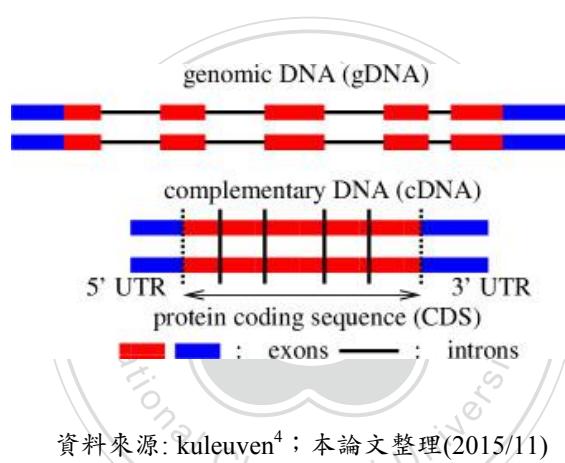
因此，在結構上，原始的DNA(genomic DNA, gDNA)具有exons及introns的結構；而使用mRNA進行逆轉錄而產生的互補DNA(cDNA)則僅有exons，而不具有introns。然在功能上，兩者皆具有可產生蛋白質功能之exons。因cDNA 用於生物科技實驗上的目的即為保存當下正在表現的基因，因此序列中不會有不表現性狀的內含子，以及被抑制且沒有表現的外顯子部分，而非該DNA 所包含的全數遺傳訊息<sup>12</sup>，故cDNA 和DNA 在物理性質、生物表現上仍有所差異。但有一點值得注意的是，若反轉錄的目標mRNA 內極少或並無內含子，則有可能cDNA 之

---

<sup>3</sup> “A gene is defined as: “a DNA segment that contributes to phenotype/function. In the absence of demonstrated function a gene may be characterized by sequence, transcription or homology.” Hester M. Wain, Elspeth A. Bruford, Ruth C. Lovering, Michael J. Lush, Mathew W. Wright, and Sue Povey, *Guidelines for Human Gene Nomenclature*, 79 GENOMICS. 464-70 (2002).

序列會與原生RNA相同。

圖 2-3互補DNA及原生DNA結構差異



由於後續Myriad案中，對於基因、去氧核糖核酸及互補DNA的結構上有多諸多論述，故先介紹了三者結構上以及功能上的異同。而基因檢測的流程則以目前主流的PCR方式切入，介紹目前臨床上主要的基因檢測方式，以利釐清基因專利限縮與方向改變後對於產業界的影響。

<sup>4</sup> <http://itf.fys.kuleuven.be/~enrico/Research/cDNA.html> (Last visited on 2015/12/15)

### 第三節 基因檢測之商業應用-體外診斷醫療器材

體外診斷醫療器材(In Vitro Diagnostic Devices, IVD)是指用於疾病或其他狀況之診斷用之試劑、儀器與系統，有別於一般泛指的醫療器材(medical device)，主要是指不直接接觸人體，利用取自人體的血液、尿液、其他體液或組織切片等，進行人體外試驗或分析的醫療器材。

產品包括下列項目：

一、檢驗儀器設備：用於醫院檢驗部門或檢驗中心，是利用不同的偵測儀器，根據標識物質或訊號來進行檢驗判定，因此此類儀器設備仍需要搭配相關檢驗試劑才得以完成檢測，主要分為四大類，資料如下，另外基於偵測儀器搭配不同型式的檢驗試劑，又可將檢驗儀器設備分為適用於開放式系統或封閉式系統之產品。

1. 臨床化學分析設備：包含生化/化學分析、血氣分析、電泳分析、層析尿液分析。
2. 微生物分析設備：包含細菌分析、病毒分析與其他病原分析。
3. 蛋白質/免疫分析設備：包含放射性免疫分析、非放射性免疫分析(含螢光免疫分析)與蛋白質分析。
4. 血庫/血液分析設備：包含血色素分析、血球計數、流式細胞分析、凝血功能分析、血型分類、組織切片與血庫篩檢。

由於檢驗儀器設備以封閉式系統為主，也造成體外診斷產業集中在跨國大廠手上，市佔高達70%以上，包括Abbott、Roche、Bayer、Becton Dickinson及Johnson & Johnson等。而在台灣市場則因內需有限，因此台灣相關廠商都是以外銷市場為主。

二、檢驗試劑/紙：用於體外，以尿液、糞便、血液、唾液或其他體液為樣本，用以檢測人體各項健康指標或生理狀態的試紙或試藥工具，包括快速檢驗試劑、檢驗試紙、儀器偵測式檢驗試劑、分子檢驗。

三、其他週邊處理儀器設備：定義為正式進行體外檢驗前，仍需進行人體組織的採集或處理，專門用於進行上述前置作業，而不直接使用於檢驗步驟的儀器設備，包括離心機、清洗機、樣品製備儀器等。

體外診斷醫療器材從研發，製造，運輸，使用都依其分級受到不同程度的法律規範。舉例而言，在研發階段可能需要執行臨床前試驗，以證明其安全性與功效；在製造階段，則有優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)設廠標準；最後，產品要在目的市場上市之前需要申請各國衛生主管機關的許可證，舉例而言，若產品要在台灣上市需要向衛生福利部食品藥物管理署申請醫療器材許可證。

醫療器材依照風險的高低作分級以方便各國醫療監督機關管理。目前台灣醫療器材依照美國食品藥物管理局的規範依照風險程度分為三個等級，第一等級為低風險性，第二等級具有中度風險，第三等級則有高度風險性。舉例而言，一般口罩、棉花棒等屬於第一級醫療器材；第二等級醫療器材屬於中度風險，包括日戴型或

日拋型隱形眼鏡、血糖機、血壓計、體溫計、耳溫槍、衛生棉條、保險套、低週波治療儀等；第三級為高風險醫療器材，包含規劃植入性、置入人體內的，包括矽膠乳房植入物、冠狀動脈血管支架、心律調節器等。IVD的結果足以影響重大醫療決策，通常為屬於第二級以上。若要在台灣取得醫療器材許可證，第一等級的體外診斷醫療器材只需要廠商自我宣告並臨櫃辦理簽署切結書即可，第二、三等級的體外診斷醫療器材則需要通過第二等級及第三等級體外診斷醫療器材查驗登記審查。第二等級及第三等級IVD在臨床試驗中需要測試的項目包含靈敏度(Sensitivity)，特異性(Specificity)，準確性(Accuracy)，精密度/再現性(Precision/Reproducibility)。另外必須參考干擾性研究(Interference study)，追溯性(Traceability)，安定性(Stability)以及閾值的確認(Cut-off Value)。依照台灣食品藥物管理署的統計，第二等級醫療器材查驗登記通常需要140天，第三等級的醫療器材查驗登記則需要200天。在中國由於人口較多，收案較快，臨床試驗平均可降至6個月的時間，然而中國食品藥物管理局審查時間較長，需要14個月的時間；而台灣臨床試驗平均需14個月的時間，而查驗登記時間平均為6個月。整體而言，在中國與台灣進行臨床試驗與查驗登記總共需要20個月的時間。

## 第一項 體外診斷醫療器材市場介紹

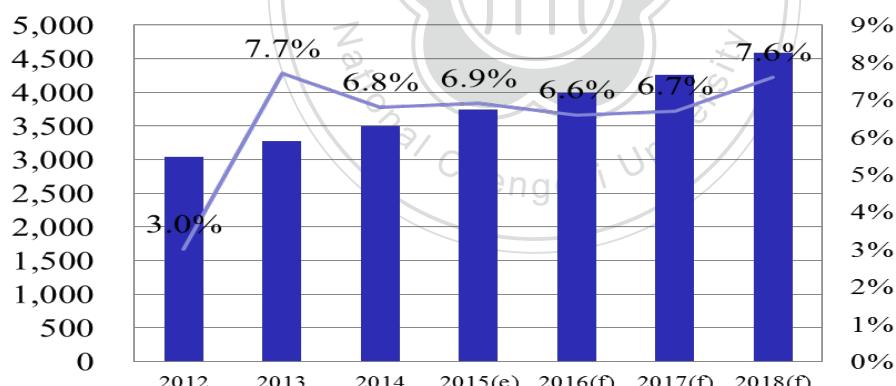
2012年以前受到歐債危機影響以及美國景氣復甦遲緩，各國政府謹慎評估醫療支出的合理性，並透過撙節保險給付之政策來減少財政支出，故2012年全球醫療器材銷售年成長率僅3.0%，金額為3,046億美元。2013年以來全球經濟逐漸好轉，已開發國家中高齡人口占比較高的美國以及歐盟中經濟體質較好的國家如德國及法國在醫療器材需求上有不錯的表現。新興市場如中國、巴西、俄羅斯、東協

及墨西哥等陸續提出改善醫療基礎設施的相關政策，提升整體醫療器材的採購需求，由高度成長的經濟帶動醫療器材的商機。目前醫療器材產業市場集中仍集中於五大已開發且老年人口數較高的國家，美國、日本、法國、德國與中國占比合計達65.5%，其中美國為最主要市場，占比達39%。其中美國以及中國市場受到老年人口數增加以及經濟成長帶動，占比持續增加當中。

**表2-1 醫療器材產業市場規模與成長率**

### 醫材產業成長迅速，超越製藥產業

全球醫材市場規模/年成長率，單位：億美元/百分比

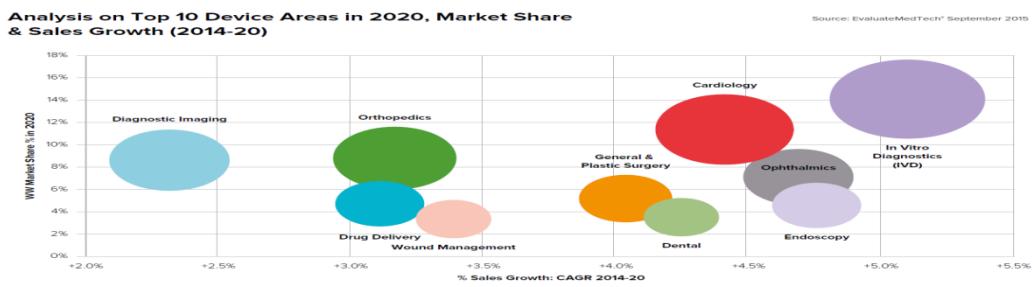


資料來源: BMI (2014/05)；本論文整理(2015/11)

根據EvaluateMedTech預測，體外診斷試劑將會是醫療器材產業中成長最快速，同時佔整體醫療器材產業規模最大的子產業。隨著個人化醫療趨勢成長，EvaluateMedTech預估至2020年，全球醫療器材規模將可達4,775億美元之規模，

2014-2020年之年成長率為4.1%。而體外診斷試劑產業預估在2020年可達到673億美元之市場規模，佔整體醫療器材產業之14.1%，2014~2020年之CAGR為5.1%。

圖 2-4 體外診斷醫療器材市場規模



資料來源: EvaluateMedTech (2015/09)；本論文整理(2015/10)

由全球市場觀察，體外診斷市場由大廠壟斷，臨床化學及免疫學領域前五大廠市佔高達85.8%：體外診斷醫療器材市場以應用面可區分為臨床化學及免疫學(35.8%)、分子檢測(9.5%)、血糖監測(20.5%)、定點照護(11.8%)等。根據F&S以及IEK的資料，在各體外診斷的分類中以臨床化學及免疫學的應用市場最大。全球領導廠商方面，臨床化學與免疫學體外診斷市場以Siemens Healthcare、Roche Diagnostics、Abbott Diagnostics、J&J、Beckman Coulure為前五大公司，共佔市場85.8%。全球分子檢測IVD市場規模約為47億美元，以Roche Diagnostics、Qiagen、Gen-Probe、Abbott Diagnostics為前四大公司，Roche市佔率大幅領先其他公司，達近三成，前四大公司共佔市場60.8%。

在中國市場當中，成長最快速的同樣為分子診斷項醫療器材，主要廠商方面羅氏佔比第一，然佔比已下降至15.8%。而亞培、西門子佔比已下降至7.8%及4.8%。相對的，中國國內大廠達安、科華、復星、益善等佔比分別為12.5%、9.0%、5.4%

及5.1%。國際大廠在中國製造的趨勢下已經不具有優勢，而中國國內具有較領先技術之廠商未來之發展性較佳。而台灣體外診斷醫療器材市場年複合成長率為6.1%，廠商多生產第一、二等級醫療器材：台灣體外診斷醫材2011年的市場較2010年成長5.7%，預計自2010年至2017年的年複合成長率達6.1%，預估2017年的年成長率達6.4%，台灣2020年的體外診斷醫療器材市場預估可達4.55億美元。檢視國內醫材產業分布狀況，生產第三級醫療器材僅占全部業者7%，第二等級醫材49%，第一等級44%。

## 第二項 基因檢測產品開發流程、檢測步驟以及主要應用

體外診斷醫療器材主要為分子檢測，其標的主要為基因以及蛋白質表現。其中，基因檢測為本論文探討重點。

人類的基因在每個人類個體當中都有些許的不同，而那些導致疾病的不同基因序列稱之為基因突變(mutations)，而當基因體外診斷測試則是將原始的DNA序列經由分離以及純化之後，和正常的基因序列進行比對。基因診斷(genetic diagnostics)為體外診斷市場中的一部分，係以檢測個人基因序列為工具，找出人體內帶有的基因型，針對個人所帶基因而予以治療或改變生活習慣。藉由以提早將病患帶入疾病治療過程當中，除了可以大提高病患的治療效果，也可以為生技產業以及製藥業帶來龐大的商機。其次則為「用藥基因檢測」，而用藥檢測又可依照檢測需求分為排除副作用的基因檢測以及選擇治療藥物所用的檢測。

基因檢測產品的開發流程，從研究基因與疾病的相關聯開始。藉由統計病患與正常人基因序列的變化，找出與疾病關聯性較高的基因。過程當中，累積大量的病患資料並建立資料庫為能否快速找到對應基因的關鍵。而建立資料庫的過程當中，由於DNA存在於細胞核之中，若要找出對應的基因，需要先進行分離以及純化之過程，使其成為分離及純化後的基因(單離DNA，或稱為isolated DNA)。

基因檢測方式目前仍以PCR (polymerase chain reaction)為主，技術成熟穩定。PCR 技術在1986年申請到美國專利至今已成為檢測主流<sup>5</sup>，除了定性之外，也有半定量的功能。後來進階的Real-Time PCR(RT-PCR)更可以藉由螢光反應偵測每一次循環所產生的核酸量，因此，RT-PCR除了定性之外也可以達到精準的絕對定量的功能。定量功能在於人類乳突病毒(Human Papillomavirus, HPV )，C型肝炎(Hepatitis C virus, HCV)，以及B型肝炎(Hepatitis B virus, HBV)的治療中扮演關鍵角色，定量功能可以檢測病人體內的病毒量，得知病毒量可以鑑定病人的感染狀態，評估藥物療效，並預測治療的成功率。

PCR 技術原理完全仿照自然界DNA 合成的步驟，只是加以自動化而原理為進行三個步驟的循環: DNA 分開(denaturation)、引子煉合及引子延伸作用。而引子的

---

<sup>5</sup>根據BCC研究報導，在2014年，全球分子診斷市場已達217億美元，而以2015-2020年之年複合成長率12.5%估算，至2015年市場規模為252億美元，至2020年市場規模可望達到452億美元。而以PCR為檢測方式的市場於2014年市場規模為101億美元，2015-2020年之年複合成長率若以11.1%估算，至2015年市場規模為115億美元，至2020年市場規模可望達到196億美元，目前，PCR方式仍為分子檢測的主流。基因檢測若以應用方式區分，可區分為(1)藥物使用之伴隨診斷；(2)遺傳基因之檢測；(3)微生物殘留檢測。

型態則為cDNA，檢測人員藉由檢驗廠商所提供之或自行合成的引子，進行檢測。合成cDNA引子之技術並不困難，現在多數廠商甚至大學或研究機構的實驗室均有能力合成cDNA引子，惟差異僅在於後續檢測之效率。而檢測的過程，如下，首先由病患取得的檢體-雙股DNA 可利用高溫加熱而將之分開，若是溫度降低，二股DNA 便有機會再結合在一起。接著使用引子的煉合：通常PCR 技術所用的引子均為一對寡核甘酸小片段，每一個引子各自與一股DNA 互補。引子乃是利用DNA 合成儀合成的，其序列是互補於欲進行放大之DNA 片段二端的序列。當進行煉合時，藉著溫度的降低，二個引子各自互補性地結合至其單股的DNA 模板上。結果造成其3'端相對於3'端。由於所加入之引子濃度均很高，故有利於引子與DNA 之間的煉合，而使得DNA-DNA再結合回去的機會大大降低。第三個步驟為引子延伸作用，即藉著DNA聚合酶進行合成。由引子處，開始由5'往3'方向，將dNTP 依照模板上的序列，以其互補的核甘酸，逐一接上去，如此就形成了一條新的雙股DNA 。

DNA比對的過程當中，需要用到的引子即為cDNA結構。美國自從1980 年代開始承認DNA 專利以來，並不特別區分單離DNA 與cDNA 之不同，都承認其具有專利適格性。之後，影響到歐盟發展。在歐盟「生物技術發明法律保護指令」(directive on the legal protection of biotechnologicalinventions, 98/44/EC) 第5 條第2 項規定：「從人體單離出來或者透過科技過程所製造出來的元素，包括一基因序列或部分序列，可以構成受專利保護的發明，即便此元素的結構與自然元素的結構一致 」。而歐洲專利公約施行規則 ( Implementing Regulation to the Convention on the Grant of European Patents ) 之R23 ( e ) ( 2 ) 也為一模一樣的規定，認為單離DNA 和cDNA 均具有專利適格性。但在後面對美國Myriad 案之

介紹，尤其美國最高法院2013 年之判決，改變了上述觀念，認為單離DNA 與cDNA 之專利適格性不同。

#### 第四節 藥物使用與基因檢測

體外診斷醫材的臨床除了應用於診斷方面，也用於幫助選擇病人適用的治療方式、評估用藥效果和用藥後監控。搭配用藥的檢測產品一般稱為伴隨診斷(Companion diagnostics)。舉例而言，具有KRAS基因突變的患者對於默克藥廠之大腸癌標靶藥物爾必得舒無效，因此臨床上使用爾必得舒之前，必會檢測KRAS基因。由於對於用藥具有重大影響，並不是所有用檢測KRAS基因的方式都被美國食品藥物管理局核可當作用爾必得舒的伴隨診斷。而BRAF基因突變患者可使用葛蘭素史克黑色素皮膚癌標靶藥物Tafinlar/Mekinist，然而當藥物上市時就已搭配bioMerieux的THxID<sup>TM</sup> BRAF kit作為伴隨診斷；而EGFR突變的患者可以使用肺癌治療藥得舒緩(羅氏)，伴隨診斷多使用羅氏的EGFR基因突變檢驗套組。由於檢測結果直接影響藥廠的藥物銷售，因此檢測方式對於藥廠來說非常重要，多半藥物之伴隨檢測皆是由藥廠主導。多半藥廠會開發與治療藥物搭配的伴同性診斷試劑，而對於初期沒有搭配伴同性診斷試劑的標靶治療藥物，藥廠也會發揮影響力影響檢測方式。因此對於其他的醫材廠商而言，想要切入伴隨診斷具有相當高的難度。

表2-2 FDA已核准之伴隨診斷<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> FDA已核准之伴隨診斷體外診斷試劑，

藥物名稱	NDA/BLA	伴隨診斷名稱	PMA	檢測設備製造商
imatinib mesylate	<u>NDA</u> <u>21-335</u>	KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)	H140006	ARUP Laboratories, Inc.
imatinib mesylate	<u>NDA</u> <u>21-335</u>	PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Disease (MDS/MPD)	H140005	ARUP Laboratories, Inc.
Tagrisso® (osimertinib)	<u>NDA</u> <u>208065</u>	cobas® EGFR Mutation Test v2	<u>P120019S007</u>	Roche Molecular Systems, Inc.
KEYTRUDA® (pembrolizumab )	<u>BLA</u> <u>125514/s-5</u>	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	<u>P150013</u>	Dako, North America, Inc.
Iressa (gefitinib)	<u>NDA</u> <u>206995</u>	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit	<u>P120022S001</u>	Qiagen Manchester, Ltd.
Xalkori (crizotinib)	<u>NDA</u> <u>202570</u>	VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay	<u>P140025</u>	Ventana Medical Systems, Inc.
Erbitux (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	<u>BLA</u> <u>125084;BL</u> <u>A 125147</u>	The cobas® KRAS Mutation Test	<u>P140023</u>	Roche Molecular Systems, Inc.
Lynparza™ (olaparib)	<u>NDA</u> <u>206162</u>	BRACAnalysis CDx™	<u>P140020</u>	Myriad Genetic Laboratories, Inc.
Erbitux (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	<u>BLA</u> <u>125084;BL</u> <u>A 125147</u>	therascreen KRAS RGQ PCR Kit	<u>P110030</u> <u>P110027</u>	Qiagen Manchester, Ltd.
Erbitux (cetuximab); Vectibix (panitumumab)	<u>BLA</u> <u>125084;</u> <u>BLA</u> <u>125147</u>	DAKO EGFR PharmDx Kit	<u>P030044S001-S00</u> 2	Dako North America, Inc.
Exjade (deferasirox)	<u>NDA</u> <u>021882</u>	Ferriscan	<u>K124065</u>	Resonance Health Analysis

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm> (Last visited on 2015/12/28)

				Services Pty Ltd
Gleevec/Glivec (imatinib mesylate)	NDA 021335; NDA 021588	DAKO C-KIT PharmDx	P040011S001-S002	Dako North America, Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INFORM HER-2/NEU	P940004S001	Ventana Medical Systems, Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit	P980024S001-S012	Abbott Molecular Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	PATHWAY ANTI-HER-2/NEU (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	P990081S001-S028	Ventana Medical Systems, Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INSITE HER-2/NEU KIT	P040030	Biogenex Laboratories, Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	P050040S001-S003	Life Technologies, Inc.
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	Bond Oracle Her2 IHC System	P090015S001	Leica Biosystems
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	HER2 CISH PharmDx Kit	P100024S001-S005	Dako Denmark A/S
Herceptin (trastuzumab)	BLA 103792	INFORM HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail	P100027S001-S017	Ventana Medical Systems, Inc.
Herceptin (trastuzumab); Perjeta (pertuzumab); Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	BLA 103792; BLA 125409	HERCEPTEST	P980018S001-S018	Dako Denmark A/S
Herceptin (trastuzumab); Perjeta (pertuzumab); Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	BLA 103792; BLA 125409	HER2 FISH PharmDx Kit	P040005S001-S010	Dako Denmark A/S
Mekinist (trametenib); Tafinlar (dabrafenib)	NDA 204114;	THxID™ BRAF Kit	P120014	bioMérieux Inc.
Tarceva (erlotinib)	NDA 021743	cobas EGFR Mutation Test	P120019S001-S004	Roche Molecular Systems, Inc.

Xalkori (crizotinib)	NDA 202570	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	P110012S001-S00 3	Abbott Molecular Inc.
Zelboraf (vemurafenib)	NDA 202429	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	P110020S001-S01 0	Roche Molecular Systems, Inc.

資料來源: FDA；本論文整理(2016/01)

## 第五節 小結

去氧核醣核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA)之特性為儲存遺傳訊息，而在結構上，DNA是藉由四種不同種類的去氧核醣核酸連結而成的長鏈狀分子，為了維持其結構的穩定性，其藉由氫鍵、疏水性作用與鹼基扁平堆疊的力量保持其雙股結構。然而因為 DNA 兩股的磷酸根帶有比較強的負電荷，容易使兩股間產生斥力，造成雙螺旋結構瓦解，使得 DNA 變性。因此在細胞環境下，DNA會纏繞在組蛋白(Histone)上，由精胺酸、離胺酸等鹼性胺基酸構成的組蛋白，能中和 DNA 磷酸根的負電荷而降低其不安定的因素。由於精胺酸與離胺酸的 pKa 值分別是 12 與 10，在 pH 約為 7 的生理條件下帶正電荷，使得組蛋白與 DNA 有更大的結合力，進而纏繞成染色體。

基因檢測的商業應用，主要係以開發體外診斷醫療器材為主。而在開發成為體外診斷醫療器材的過程當中，DNA需要移除組蛋白的結構，並放大單一基因序列，使其成為分離並純化後的基因。因此，分離及純化後的基因這樣的概念在於研究的早期階段以及體外診斷試劑的開發階段，扮演比較重要的腳色。而產品開發成功後，檢測過程所需要使用的引子，則是cDNA結構。美國自從1980 年代開始承認DNA 專利以來，並不特別區分單離DNA 與cDNA 之不同，都承認其具有專利適格性。之後，影響到歐盟發展。在歐盟「生物技術發明法律保護指令」

( directive on the legal protection of biotechnological inventions, 98/44/EC ) 第 5 條第 2 項規定：「從人體單離出來或者透過科技過程所製造出來的元素，包括一基因序列或部分序列，可以構成受專利保護的發明，即使此元素的結構與自然元素的結構一致。」而歐洲專利公約施行規則 ( Implementing Regulation to the Convention on the Grant of European Patents ) 之 R23 ( e ) ( 2 ) 也為一模一樣的規定，認為單離 DNA 和 cDNA 均具有專利適格性。但在後面對美國 Myriad 案之介紹，尤其美國最高法院 2013 年之判決，改變了上述觀念，認為單離 DNA 與 cDNA 之專利適格性不同。

人類的基因在每個人類個體當中都有些許的不同，而那些導致疾病的不同基因序列稱之為基因突變 (mutations) ，而當基因體外診斷測試則是將原始的 DNA 序列經由分離以及純化之後，和正常的基因序列進行比對。基因診斷 (genetic diagnostics) 為體外診斷市場中的一部分，係以檢測個人基因序列為工具，找出人體內帶有的基因型，針對個人所帶基因而予以治療或改變生活習慣。基因檢測方式目前仍以 PCR (polymerase chain reaction) 為主，技術成熟穩定。在檢測過程當中，需要用到的引子即為 cDNA 結構，因此， cDNA 能否以專利保護，對於基因檢測廠商而言極為重要。

### 第三章 基因專利制度發展

為了給予鼓勵創新並創造經濟價值，美國立法者給予國會憲法等級的權力制訂專

利法，藉由給予發明人暫時性且獨佔性的經濟權利來獎勵發明人。當國會在試圖描述專利法下專利適格性之規定時，立法者選用了膨脹的語言來創造了廣泛的專利適格規定<sup>7</sup>。藉由使用廣泛的專利適格性之規定，使專利法能夠隨著人類文明與創造同時進步，而不限制對於當時立法時人類科技無法預知的發明。在1790年，當國會在草擬專利法時，將人類基因申請專利是當時的國會立法者沒有辦法想像的。然而，隨著時代進步，科學家和生物醫學工程現在已經能夠分離，純化，測定基因排列的序列並且將其應用在各種極具利用價值的使用上。在過去的25年之間，純化的基因以及基因序列被認定為符合專利適格性而為美國專利商標局所接受。然而，允許基因專利並沒有真正的法源依據，美國最高法院對於基因是否符合專利適格性也不曾做出判斷。

儘管如此，藉由廣泛的專利適格性的規定，許多的生物科技產業以及醫學性的發明皆獲得了專利保護，並為公司以及股東帶來可觀的財富。儘管這樣的結果符合當初專利法立法者的初衷：藉由讓發明人擁有獨佔性的利益進而鼓勵發明。然而這種獨佔性的權利，尤其在生物醫學產業，產生了有許多的爭論。由於生物醫學產業和其他產業最大的不同就是增加了公益性質、倫理<sup>8</sup>等政策性(Policy)討論，由於這些生物醫學產品在某些情況為人類生存所必需且專利法所帶來的獨佔性權利將導致公共衛生以及公共保險的支出大幅增加。將分離的人類基因申請專利，

---

<sup>7</sup> 35 U.S.C. § 101 (2013)

<sup>8</sup> 陳叔倬，人類學與國內研究倫理審查制度發展，人類學視界，第六期；斯蒂克斯，我的基因，你的專利，科學人，第49期。

在生物科技產業中又受到更多的爭論，主要有兩項爭議<sup>9</sup>：

1. 人體基因是自然界原本存在的物質，即使發現基因與特定疾病罹患機率的關聯性，也只是像找到物理、化學定理一般的自然法則，是後續發明的基礎，其專利權會使後續的研究受到阻礙，妨礙了醫藥的進步。
2. 人體基因的專利權會使基因診斷等阻礙臨床應用受到限制，阻礙民眾的健康權利。

除此之外，有關特定族群之基因研究以及專利則又有將族群汙名化的批評<sup>10</sup>，然此類爭論係針對族群基因研究之倫理爭議，與本文所討論的基因可否專利化較為不同，故不納入討論。

研究工具是科學家實驗發現過程中必須使用之工具，尤其是分離後的基因是後續基因治療、基因藥理學、基因診斷技術及其他有關基因之研發的基礎，若研究工具已授與專利，專利權人是否提供他人利用，對該技術之後續研發將有極大的影響<sup>11</sup>。然而，另一方面，學者也擔心免除了專利法的獎勵，科學家是否會停止發

---

<sup>9</sup> 李崇僖，再探基因專利問題：美國經驗省思，月旦法學雜誌，224期，2014年1月

<sup>10</sup> 陳叔倬，試管中的原住民，醫望雜誌，23期，頁45-47，1998年。

<sup>11</sup> 陳昭華，基因有關研究工具授予專利之探討：以基因專利之審查為中心，國立臺灣大學法學論叢，39卷1期，2010年3月。

明<sup>12</sup>，另外一個爭論點為給予專利的獎勵是否促使科學家們在獲得專利之前不積極把研究成果公開<sup>13</sup>。

BRCA1/2基因專利適格案由公益團體聯合美國分子病理醫學會以及各大醫學會於美國紐約南區地方法院提出，並尋求法院宣示性的判決來宣告Myriad的BRCA1/2基因專利不符合專利適格而應無效(invalid)。準確地來說，控方認為分離後的DNA(isolated DNA)並不符合專利法下專利適格的規定。美國最高法院曾針對專利法的專利適格做出解釋且排除了自然產物(products of nature)為專利適格的標的。儘管沒有經過人類科技改變的人類DNA分子毫無疑問的是自然產物，經過分離後的DNA(isolated DNA)從前被大多數的法院以及美國專利商標局(Patent and Trademark Office, PTO)認為是不同顏色的馬(a horse of a different color)，因為他經由人類的影響而轉變為不存在於自然界的型態(altered by man into a form that does not exist in nature)<sup>14</sup>。

控方認為這樣的解釋是對於專利法的關於專利適格的誤解，而Myriad的主張則是將分離的基因序列申請專利符合美國最高法院的判決<sup>15</sup>，也符合許多地方法院以

---

<sup>12</sup> Ass'n for Molecular Pathology, 702 F. Supp. 2d at 210-11.

<sup>13</sup> See id. at 206-10.

<sup>14</sup> See id. at 185.

<sup>15</sup> See id. at 220-21 (citing J.E.M. Ag Supply, Inc. v. Pioneer Hi-Bred Int'l, Inc., 534 U.S. 124 (2001))

及巡迴法院的判決<sup>16</sup>，並且符合美國專利商標局使用中專利審查準則<sup>17</sup>。

本案為第一個討論分離及純化後的基因是否符合專利適格的案子，在近二十年核准的上千個其他基因專利以及專利所有權人都將面臨前所未有的巨大的挑戰並對基因檢測產業產生重大影響。

## 第一節 專利適格性之探討

一個發明要在美國取得專利，除了必須符合新穎性、非顯而易知性及可用性之外，還必須符合專利適格性。其中，新穎性、非顯而易知性規定於美國專利法的第102條以及103條。而美國專利法的101條則就可用性以及專利適格性進行了規定。為了鼓勵科學進步和實用技術因此給予發明人特定的期間享有排他的權利來獎勵他們的發明，因此美國憲法給予國會權力制訂法律來獎勵發明人，而國會則制訂了專利法來達到這個目標，因此申請專利保護讓發明人擁有20年的排他權<sup>18</sup>。根據專利法第101條，國會定義可以申請專利保護的發明為「任何革新和實用性的程序、機構、製程、物質成分或任何革新和實用的改良。」<sup>19</sup>觀察法條內容，我們能從文字上觀察到國會給予了專利適格性非常廣泛的規定，然而相對的，這樣

---

<sup>16</sup> See id. at 224-27 (citing Merck & Co. v. Olin Mathieson Chem. Corp., 253 F.2d 156 (4th Cir. 1958); In re Bergstrom, 427 F.2d 1394 (C.C.P.A. 1970); Parke-Davis & Co. v. H.K. Mulford Co., 189 F. 95 (S.D.N.Y. 1911) aff'd in part, rev'd in part, 196 F. 496 (2nd Cir. 1912)).

<sup>17</sup> Id. at 220 (citing Utility Examination Guidelines, 66 Fed. Reg. 1092, 1092-99 (Jan. 5, 2001)).

<sup>18</sup> Id. § 154(a)(2).

<sup>19</sup> Id. § 101. “any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof.”

的法條內容在使用上是相當模糊不清的，雖然此模糊地帶乃是讓法律能在科技快速進步的途中仍能有所適用，故後續就幾項重要判例及說明，試圖勾勒符合專利適格之標的。

### 一、方法(Process)

能產生具體結果的一系列動作、過程或步驟。依照美國專利法第100條(b)項對方法之定義，包含對於已知方法、機械、製成品、物之組成或材料的新用途<sup>20</sup>。過去聯邦巡迴上訴法院在判斷方法專利時係採取「機器或轉化檢測」(machine-or-transformation test)。指該方法(1)結合到特定的機器或裝置(it is tied to a particular machine or apparatus)，或(2)將特定的物品轉化為不同的狀態或事物(it transforms a particular article into a different state or thing)<sup>21</sup>。但此一方法在2010年於美國最高法院之Bilski v. Kappos案所推翻，法院認為，判斷一方法是否符合方法專利，機器或轉化檢測並非唯一方法。

對於醫療的診斷方法，法院則在Mayo案中(Mayo Collaborative Services v. Prometheus, Inc.)<sup>22</sup> 有較明確的指引。Prometheus Laboratories發展出一種可以

---

<sup>20</sup> 35 U.S.C. 100(b) The term “process” means process, art or method, and includes a new use of a known process, machine, manufacture, composition of matter, or material.

<sup>21</sup> Bilski v. Kappos, 561 U.S. 593 (2010)

<sup>22</sup> Mayo v. Prometheus, 566 U.S. 10-1150 (2012)

幫助醫師檢測、診斷並治療腸胃疾病的方法。該方法係觀測病患使用藥物(thiopurine)之後代謝藥物的速度不同，提供醫師藥物的治療方法。而Mayo則以較高的劑量以及代謝速率向市場提供類似的檢測方法。Mayo認為Prometheus Laboratories的專利請求象描述範圍包含了代謝程度與治療效果/毒性的相關性，而此相關性屬於自然發生且可觀察到的現象，因此不符合專利適格性。

系爭專利的請求項包含：(1)管理步驟，指導醫師管理對病人使用藥物；(2)判斷步驟，告訴醫師如何測量病人血液中代謝物的程度；(3)決定步驟，描述代謝物的濃度區間，若高於此一標準，就有傷害的副作用，若低於此一標準，則劑量可能無效，提供醫師診斷方法是否要提高或降低藥物劑量。

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，因此不具有專利適格性。但是在聯邦上訴法院階段，該法院根據「機器或轉化檢測」認定Prometheus Laboratories, Inc的方法具有可專利性。上訴法院認為，將特定劑量的藥物投予病患體內會使病患身體的狀況產生改變。惟最高法院並不贊同上訴法院的見解，於2010年將該判決廢棄發回，並要求巡迴上訴法院參考Bilski案所表明的見解。發回後，聯邦巡迴上訴法院依舊以專利法第101條及「機器或轉化檢測」認定係爭專利具有專利適格。

2012年，聯邦最高法院認定Prometheus Laboratories之專利請求項為自然法則，不符合專利適格。判決指出，方法須有擁有額外的特徵，提供實用性的保證，使其為自然法則的實際運用，而非用壟斷該自然法則。而Prometheus Laboratories的專

利僅為複述一個自然法則，不足以成為一個方法專利<sup>23</sup>。

Mayo案的重要性在於最高法院明確的宣示了其對於自然法則與專利適格性的政策立場，該判決中指出，因為自然法則是所有科學研究及技術進步的基礎，故專利權之賦予不應限制未來任何人對於自然法則的應用，否則相對社會整體的技術創新造成負面影響<sup>24</sup>。最高法院認為，本案若容許Prometheus Laboratories取得專利權，將會不當限制未來之診斷方法與科學研究之進步。

## 二、器械(Machine)

指能執行某種功能以特定效果或功能之裝置，或者各類機械力及機械裝置的組合。而在電腦相關發明中，以手段功能用語所撰寫的裝置類型請求向，也被視為屬於器械之範疇<sup>25</sup>。

## 三、製造物(Manufacture)

除機械及組成物外，利用原料經手工或機械所製成的物品均屬之。但可專利的製造物，尚須具備非自然產物、有確定結構、具備新而特殊之型態、品質或屬性<sup>26</sup>。

---

<sup>23</sup> Id. at 1291

<sup>24</sup> Id. at 1293, 1302.

<sup>25</sup> *Corning v. Burden*, 68 U.S. 267 (1853)

<sup>26</sup> 吳振群，人體基因序列的專利適格性—從美國Myriad案再省思，國立政治大學碩士論文，頁

#### 四、物之組合(Composition of matter)

指兩個或兩個以上的元素或成分所結合而成之聚合物、混合物或整體物，各成分能協力產生單一效果，而異於各成分原有之特性，其特殊組合方式也具有可專利性<sup>27</sup>。

### 第一項 聯邦最高法院歷年關於專利適格性之重要判決

美國專利法第101條規定四種法定專利適格類型，申請之專利技術必須落入方法、機械、製造物或物之組成之任一類型，使具有專利適格性。過去美國對於專利適格性之判斷標準一直以來採取較為寬鬆的標準，然而在過去的重要判決中，美國最高法院建立了專利適格性的例外，主要包含自然法則(laws of nature)、自然產物(products of nature)、自然現象(phenomena of nature)、物理現象(physical phenomena)、心智過程(mental process)及抽象概念(abstract ideas)，後續介紹勾勒其原則之重要判決。

#### 一、Funk Brothers Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.

某些豆科植物的根部具有根瘤菌的寄生，藉由固氮作用可將空氣中的氮氣轉化成為養分。生物界已知的根瘤菌菌種有很多，然而將不同種類的菌種混合後通常會

---

39，2013年

<sup>27</sup> 同前註，頁40。

產生抑制效果，不利於豆科植物生長。本案之專利權人Kalo Inoculant Co.由研究人員Varley Sherman Bond 將特定六種菌種組合起來，這種組合不像一般菌種組合產生相互抑制的效果，反而促進豆類生長，此外，單一菌種通常只能促進單一類型農作物的生長，而前述Bond 所研發的菌種組合卻能促進多種不同類型的農作物生長<sup>28</sup>。

然而，聯邦最高法院卻認為，菌種的組合並沒有產生新的或不同種類的菌種，也沒有改變原本個別菌種的功效或發生新的功效，因此Kalo 的發現充其量僅為自然法則的表明(manifestations of laws of nature) 或發現，並不具專利適格。法院認為，不同品種的根瘤菌有不會互相抑制生長的特性，但該特性係其與生俱來的特質，如同萬有引力、能量不滅定律等，屬於自然現象、自然法則。雖然Kalo依據這個現象所製造出的產品解決了農民長久以來的不方便，也未相關產業帶來了商業利益，符合專利法所需要的新穎性(new)以及實用性(useful)的要求，但仍然不符合專利適格。

聯邦最高法院在Funk Brothers 案判決中發展出就專利適格認定影響深遠的重要法律見解，該院在之後的重要判決中，均引用Funk Brothers案判決中的相關論述。

## 二、Parker v. Flook

本案涉及的專利是一種利用數學公式，在石油提煉成碳氫化合物的觸媒反應過程

---

<sup>28</sup> Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co., 333 U.S. 127, 130 (1948)

中控制參數，以調整警報值的方法<sup>29</sup>。該方法在觸媒反應過程中，當製程參數(如壓力、溫度等)超過預定警報值時，產生警報效果。該警報值並非固定，而是藉由參數的歷史記錄為函數進行周期性的調整，此調整係藉由電腦以數學方程式計算完成。

因此，本發明為一個可以計算並更新警報上限數字的電腦程式。整個程序包含三個步驟，第一個步驟是測量所有變數(如溫度、壓力及流動率等)之數值，第二個步驟是用數學演算法計算警報值的數值，最後一個步驟則是調整警報器所設的標準值。

美國聯邦最高法院認為，本案發明與先前技術之唯一差異，係於本係爭方法的第二步驟，但在先前在Benson案中已明確表示發現新穎且實用的數學公式非可專利之標的<sup>30</sup>。美國聯邦最高法院認為，該程式的新穎性在於計算更新的警報臨界值的數學公式，其程式屬於一種計算的方法，判斷該請求項是否具備可專利性時，應先將請求項中的數學演繹法或數學公式排除後，再檢驗其仍可為法定專利標的。法院也進一步說明，本案發明非為專利適格標的，並非其含有自然法則或是數學演算法，而是其唯一的新穎性元件(the only component found novel)並非美國專利法第101條所列舉的範疇<sup>31</sup>。

---

<sup>29</sup> Parker v. Flook, 437 U.S. 584, 586-87 (1978).

<sup>30</sup> *Id.* at 594.

<sup>31</sup> *Id.* at 585-594.

該案之重要性為法院認為一個改良後的計算方法應用於特定目的，若僅是唯一的新穎性特徵，無法使整體符合專利適格，即為point of novelty判斷，對後續電子計算與電腦相關發行有重大影響<sup>32</sup>。

### 三、Diamond v. Diehr

本案涉及之發明係橡膠產品製造過程中，控制壓模機內溫度與時間，並將數據傳遞至電腦，以決定何時將壓模機開啟之方法，其步驟為(1)反覆測量壓模機中的溫度，(2)將測量所得之數據輸入電腦並依據阿瑞尼亞斯方程式計算橡膠硬化時間，(3)若計算所得的時間等於實際時間，則開啟壓模機。

與前述Parkerv. Flook 案不同的是，本專利範圍之數學算式與請求項所列各步驟緊密結合。

聯邦最高法院因此認定系爭發明具專利適格性，因為請求項所描述的專利範圍並非針對數學算式，而是針對一種生產過程。此外，聯邦最高法院亦於判決中指出，專利適格之判斷應就整體申請專利範圍判斷，縱使系爭發明涉及數學公式、電腦程式或自然法則，亦不應立即否定其專利適格。自本案以後，電腦程式只要與方法或裝置結合，而非單純之數學演算法或數學公式，即具有專利適格性<sup>33</sup>。

---

<sup>32</sup> 陳忠偉，美國程序類專利適格性判斷之實證研究 - 以美國聯邦最高法院Bilski判決為中心，國立交通大學，頁17-18，2010年

<sup>33</sup> Diamond v. Diehr, 450 U.S. 175, 177-79 (1981).

Diehr案中，法院捨棄了Flook案的point of novelty判斷準則，而採整體(as a whole)進行審查，就其是否有讓一物件轉變及變化成另一狀態的物來做判斷。同時指出，利用數學公式或演繹法與特定目的所設計的裝置或機器結合時，仍有可能成為符合專利適格的專利標的。

#### 四、Bilski v. Kappos

本案涉及的專利是一個將大宗市場產品提供者與消費者之交易條件、消費者及其他市場參與者之風險等列入考量因素之避險商業方法。包含以下步驟：(1)在供應商與消費者之間進行交易，其中該消費者依歷史平均值以固定價格購買該商品，該固定價格係對應於該消費者之風險地位；(2)確認該商品具有與該消費者相反地位的市場參與者；(3)在該供應商與該市場參與者間以一種第二固定價格進行交易，使該市場參與者與該消費者的交易風險抵銷。使用者可用該方法管理因價格上漲或下跌之商業經營風險，中間者則可以價格差異作為獲利來源。

專利商標局認為申請人之系爭專利申請案僅係運用抽象法則解決數學問題，故不應准許其專利申請；聯邦巡迴上訴法院審理後，維持專利商標局之決定<sup>34</sup>；聯邦最高法院最終亦認定該方法為一抽象觀念，因此不具專利適格<sup>35</sup>。

本案之重點為，最高法院並對聯邦巡迴上訴法院所採的「機器或轉變測試法」

---

<sup>34</sup> *In re Bilski*, 545 F. 3d, 949. (Fed. Cir. 2008)

<sup>35</sup> *Bilski v. Kappos*, 130 S. Ct. 3218 (2010)

(machine-or-transformation test) 表明立場，依據該測試法，若系爭方法係連結到特定機器上或使物質轉變成不同狀態，則具有可專利性。但最高法院則認為，「機器或轉變測試法」雖然對於專利適格性的認定提供了有用且重要的線索，但是該測試法並非認定專利適格性的唯一標準<sup>36</sup>。而此見解，對醫療診斷方法之專利，也產生重要影響。

## 第二節 自然產物法則

雖不符合專利適格性之標的有許多，惟自然產物法則於本論文欲探討之Myriad案具有高度相關性，故特就自然產物法則進行探討。

由於對於專利適格性之規定模糊，我們只能藉由法院的判決來試圖描繪出專利適格性的樣態，根據法院的判決，屬於公眾的某些事物不應該給予特定人排他的權利。在1852年，最高法院在*Le Roy v. Tatham*<sup>37</sup>案中勾勒出這樣的原則，並且明確指出自然的力量(powers of nature)不能申請專利<sup>38</sup>，因為沒有人可以獨佔自然的力量(no one can claim in either of them an exclusive right)，法院更進一步闡釋這個

---

<sup>36</sup> *Id.* at 3227.

<sup>37</sup> *Le Roy v. Tatham*, 55 U.S. (14 How.) 156, 175 (1852).

<sup>38</sup> *Id.* The Court used two examples to illustrate its position on powers of nature, stating:

Nor can an exclusive right exist to a new power, should one be discovered in addition to those already known. Through the agency of machinery a new steam power may be said to have been generated. But no one can appropriate this power exclusively to himself, under the patent laws. The same may be said of electricity, and of any other power in nature, which is alike open to all, and may be applied to useful purposes by the use of machinery.

原則，因為自然力量本身不能申請專利因為這樣如此會阻礙未來進步與發明<sup>39</sup>。

同樣的，法院也拒絕給予抽象的概念(abstract ideas)以及自然的產物(products of nature)專利，但是對於應用(apply)概念的程序以及機械，還有將自然產物轉換成為革新且具有實用性的發現則是可以申請專利<sup>40</sup>。

之後，法院進一步在*O'Reilly v. Morse*<sup>41</sup>一案中進一步闡釋專利適格性的規定。

儘管法院認為當初國會所設立的廣泛性的專利法適格性之法律規定不應該被法院所限縮，因此，儘管法院再次重申自然的產物不能夠申請專利保護，但是構成改良的過程仍然是可以申請專利保護<sup>42</sup>。

自然產物(Product of nature)法則是由美國最高法院依照專利法的立法政策考量而建構出的原則，禁止將自然產生的物質(substances)，現象(phenomena)以及過

---

<sup>39</sup> Le Roy, 55 U.S. (14 How.) at 175

<sup>40</sup>Id. at 175-76. The Court stated:

In all such cases, the processes used to extract, modify, and concentrate natural agencies, constitute the invention. The elements of the power exist; the invention is not in discovering them, but in applying them to useful objects. Whether the machinery used be novel, or consist of a new combination of parts known, the right of the inventor is secured against all who use the same mechanical power, or one that shall be substantially the same.

A patent is not good for an effect, or the result of a certain process, as that would prohibit all other persons from making the same thing by any means whatsoever. This, by creating monopolies, would discourage arts and manufactures, against the avowed policy of the patent laws.

<sup>41</sup> O'Reilly v. Morse, 56 U.S. 62 (1853)

<sup>42</sup> Id. at 130. 法院認為"surely [courts] have no right, even if [they] had the disposition, to curtail or narrow its liberal policy by astute or fanciful construction."

程(processes)申請專利。

儘管原本專利法中關於專利適格性的規定廣泛地讓各種創新皆可得到專利的保護，然而藉由衡量專利法的立法理由和政策考量，最高法院創造了這個專利適格中的例外，即自然產物法則，自然產物不符合專利適格。然而，在創造這樣的法則之後，最高法院又面臨接下來的難題，何謂自然產物？最高法院藉由一連串的判決勾勒出自然產物法則的樣貌，在其中*Diamond v. Chakrabarty*<sup>43</sup>一案是關於自然產物法則最重要的判決之一。

### 第三節 影響生物科技專利重要判決：**Diamond v. Chakrabarty**案

#### 第一項 **Diamond v. Chakrabarty**案簡介

在Diamond v. Chakrabarty案中，最高法院做了一項突破性的決定，讓人造的微生物符合專利適格。1972年，美國奇異公司工程師查克拉巴蒂（Ananda M. Chakrabarty）為假單胞菌屬（*Pseudomonas*）的一種菌株申請專利，這種細菌比生物復育專家原先使用的多種菌株，更能有效清除水面浮油。這樣的細菌並不存在於自然界之中，而是由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。而查克拉巴蒂並不是透過基因工程「創造」這株菌。事實上，能重組DNA的剪接技術是在他提出申請的那年才發明的。查克拉巴蒂用的是較傳統的方法，誘導菌株接受其他菌種的質體（plasmid，環狀的DNA），來改造菌株。此

---

<sup>43</sup> Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980)

類的細菌不存在於自然界，而是由人類利用基因工程方式所產生的。Chakrabarty 於1972年6月7日，正式向PTO提出發明專利之申請。然而PTO的審查官拒絕了他的申請，理由是「細菌是生物」，因此基於自然產物法則而不符合專利適格。

## 第二項 Diamond v. Chakrabarty案之主要論述

在最高法院對於*Diamond v. Chakrabarty*一案作出決定前，生物(living things)在大多數的地方法院以及巡迴法院，甚至專利商標局都被認為是不符合專利適格，因為生物被認為是自然的產物<sup>44</sup>。而自然產物則以*Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.*<sup>45</sup>一案對於自然產物的理論認為「若發明為自然法則的表現，其為人類所共有，不能讓個人擁有排他的權利」<sup>46</sup>。

在開始進入專利法的討論之前，最高先分析了專利法的立法目的，最高法院引用*Kewanee Oil Co. v. Bicron Corp.*一案中的論述：「國會進行專利法的立法理由是希望導入人造的新的產品以及新的方法進入經濟中，並促進就業率以及增進人類生

---

<sup>44</sup> *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303, 306-09 (1980) (the Supreme Court "granted certiorari to determine whether a live, human-made" bacterium constituted patentable subject matter after the PTO commissioner appealed the Court of Customs and Patent Appeals' decision to allow the issue of a patent on a living thing).

<sup>45</sup> *Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co.* 333 U.S. 127, 130 (1948)

<sup>46</sup> discoveries that are "manifestations of laws of nature, free to all men, reserved exclusively to none" are patent ineligible.

As the Court later stated in *Diamond v. Chakrabarty*, this non-patentable matter includes "a new mineral discovered in the earth or a new plant found in the wild . . . . Likewise, Einstein could not patent his celebrated law that E=mc<sup>2</sup>; nor could Newton have patented the law of gravity." *Chakrabarty*, 447 U.S. at 309.

活品質，以此方式有效的促進社會正面的作用。」([t]he authority of Congress is exercised in the hope that [t]he productive effort thereby fostered will have a positive effect on society through the introduction of new products and processes of manufacture into the economy, and the emanations by way of increased employment and better lives.)<sup>47</sup>

在闡述完專利法的立法理由後，最高法院藉專注於專利法第101條之規定<sup>48</sup>，討論微有機物(microorganism) 是否能構成物之組合(composition of matter)或製造物(manufacture)。

有關於製造物(manufacture)之定義，最高法院引用其*American Fruit Growers, Inc. v. Brogdex Co.*<sup>49</sup>一案對於製造物之定義：「製造物定義為以技術為了使用目的，藉由給予其新的形態(forms)，特質(qualities)，性質(properties)或組成方式(combinations)所製造的產品。<sup>50</sup>」另外，最高法院引用*Shell Development Co. v.*

---

<sup>47</sup> 77 U.S. 303 (1980) at 307 (quoting *Kewanee Oil Co. v. Bicron Corp.*, 416 U.S. 470, 480 (1974)). It is relevant to note that the Court began its analysis by articulating the purpose of patents--providing incentives for innovation. Rather than beginning the discussion with an interpretation of the statute, the Court chose to highlight the legislative intent of patents.

<sup>48</sup> 35 U.S.C. 101 Inventions patentable. Whoever 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.

<sup>49</sup> *American Fruit Growers, inc. V. Brogdex Co.*, 283 U.S. at 11, 51 S.Ct. 328.

<sup>50</sup> *Chakrabarty*, 447 U.S. at 308 (quoting *American Fruit Growers*, 238 U.S. at 11). The Court applied the dictionary definition to the term "manufacture." Define "manufacture" as "the production of articles for use . . . by giving to these materials new forms, qualities, properties, or combinations, whether by handlabor or by machinery."

*Watson*<sup>51</sup>一案中對於物之組成的定義。物之組成之定義為組合物：無論以化學合成或機械組合，或者是氣體、流體、粉末或固體的組合結果之所有兩種以上的物質之組合及合成物<sup>52</sup>。另外，「分子」屬於原子的排列，亦為組合物的一種<sup>53</sup>。

在確認細胞由分子組成，因為組合物之一種後，唯一的問題在於本案的假單胞菌屬細菌是否擁有了新的形態(forms)，特質(qualities)，性質(properties)或組成方式(combinations)?

在經過一番激辯之後，法院認為Dr. Chakrabarty之發展了一種與自然界所能找到任何的菌種擁有顯著不同的特性的細菌。與*Funk Bros.* 案中只是將自然產物進行了稍為的手工改造不同。然而，法院並未花費很長的篇幅解釋為何Dr. Chakrabarty的細菌和自然界的細菌擁有顯著不同的特性。

經過口頭聽證及審理後，美國聯邦最高法院認為本案Chakrabarty所發明的假單胞菌屬細菌，是美國專利法第101條中所稱之「製造物 (manufacture)」或「物質組成 (composition of matter)」，因此屬於其所規定的可專利標的，理由有三：

---

<sup>51</sup> Shell Development Co. v. Watson, 149 F. Supp. 279, 280 (D.D.C. 1957).

<sup>52</sup> Chakrabarty, 447 U.S. at 308 (quoting Shell Development Co., 149 F. Supp. at 280 (citing 1 ANTHONY DELLER, WALKER ON PATENTS § 14, at 55 (1st ed. 1937))). (“all compositions of two or more substances and . . . all composite articles, whether they be the results of chemical union, or of mechanical mixture, or whether they be gases, fluids, powders or solids. It is important to note that the Court applied the broad definition used by the United States District Court for the District of Columbia rather than forming its own definition. The Court could have looked to other common uses that were less expansive instead of choosing to incorporate such a sweeping definition. This indicates the Court's willingness to broaden the scope of patentable subject matter. See id.”)

<sup>53</sup> Schering Corporation v. Gilbert, 153 F.2d 428 (2d Cir. 1946).

首先，國會在制定本條（美國專利法第101條）時，刻意選擇在條文中的「製造物（manufacture）」或「物質組成（composition of matter）」之前加入「任何」的修飾語，即表示其有意使專利法涵蓋的範圍盡量擴大。儘管自然法則（law of nature）、物理現象（physical phenomenon）與抽象概念（abstract idea）都不能給予專利，Chakrabarty所申請的標的並非是自然現象，而是非自然產生的製造物或物質組成，是一項人類創造力的產物而具有明顯的名稱、特性與用途。

第二，1930年的美國植物專利法案與1970年的植物多樣性保護法案，分別保護經由無性生殖方式以及有性生殖方式所產出的植物，但將細菌排除于保護範圍之外。此一排除，並非代表國會認為活體生物並非是美國專利法第101條所規定的「製造物」或「物質組成」。

第三，即使當國會通過美國專利法第101條時，無法預見基因科技可以進展如此快速，但是此種事實並非足以證明國會有意的將微生物排除於美國專利法第101條的保護範圍之外。如果要討論基因科技所帶來的潛在危害，應該在國會或是行政機關中進行，而非由司法單位加以解決。最後，最高法院最後以5:4一票之差，核准了查克拉巴蒂的專利，大大的擴張了美國專利法第101條下所涵蓋的可專利標的的範圍。然而，最高法院在當時並無解釋為何Chakrabarty所發明的假單胞菌屬細菌和自然界所存在的細菌有明顯的不同。而此案所造成專利法的擴大直到2010年的Bilski案及2013年的Myriad案之後，美國專利法第101條下所涵蓋的可專利標的的範圍才又有稍微調整。

## 第四節 小結

為了給予鼓勵創新並創造經濟價值，美國立法者給予國會憲法等級的權力制訂專利法，藉由給予發明人暫時性且獨佔性的經濟權利來獎勵發明人。當國會在試圖描述專利法下專利適格性之規定時，立法者選用了膨脹的語言來創造了廣泛的專利適格規定。藉由使用廣泛的專利適格性之規定，使專利法能夠隨著人類文明與創造同時進步，而不限制對於當時立法時人類科技無法預知的發明。然基因專利一直以來有多項爭議，包含阻礙未來產業的進步，阻礙病患知的權利等，而基因專利在發展的脈絡當中，有幾項重要的判決可供參考，並建構了「顯著不同」的判斷依據。後續Chakrabarty案則是發展脈絡中最主要的一案，並大大的擴張了生物技術以及生物技術產品的專利範圍。

Chakrabarty案中，法院認為Chakrabarty之發展了一種與自然界所能找到任何的菌種擁有截然不同的特性的細菌。然而，法院並未花費很長的篇幅解釋為何Dr. Chakrabarty的細菌和自然界的細菌擁有顯著不同的特性。儘管如此，此案所造成專利法的擴大直到2010年的Bilski案及2013年的Myriad案之後，美國專利法第101條下所涵蓋的可專利標的的範圍才又有稍微調整。



## 第四章 基因專利適格之重要判決：Myriad案

### 第一節 背景介紹

BRCA1和BRCA2可抑制惡性腫瘤的發生和發展，故名「腫瘤抑制基因」。當這類基因發生突變時，細胞便失去對DNA損傷的修復能力，導致婦女罹患乳腺癌及卵巢癌。換句話說，正常BRCA基因具有抑癌作用，而突變BRCA基因顯示促癌效果。BRCA1和BRCA2都大量表現於乳房組織，卵巢等賀爾蒙組織。研究人員在幾年前已經完整的描繪出兩者的結構。 BRCA1基因是一個大型的核酸蛋白位

於第十七號染色體上。大約七百個突變已經被認為與乳房與卵巢癌有關。另外BRCA2位在13號染色體上，目前也有八百個突變已經被研究報導，大部份和遺傳性的早期發作乳癌有關。由於相對其他基因突變與癌症的相關性，BRCA1和BRCA2的相關性極高，因次被研究人員及醫療人院認為是用來篩檢與女性有關的遺傳性癌症疾病很有效的工具。

乳癌是美國最常發生的癌症之一，也是英國造成女性死亡率最高的癌症，另外卵巢癌也是歐美國家常見的癌症。關於乳癌的研究開始於1980年代，在1991年，美國國防部(United States Department of Defense)開始提供經費供乳癌研究之用，其經費一路由1990年的九千萬美金成長到2008年的二十億美金。乳癌相關基因的研究在研究經費提升以及基因研究方式已有基礎的背景下展開，在1990年，由加州大學柏克萊分校的Mary-Claire King博士在著名的「科學」期刊發表了一篇論文指出一組位於17號染色體上的基因序列和乳癌的發生具有強烈的相關性<sup>54</sup>。經過一些波折後，這個研究也申請了專利並移轉給一家名為OncorMed的美國公司<sup>55</sup>。在那之後，來自各國的各研究團隊紛紛集中火力投入研究競速當中。另外一組由猶他大學基因流行病學中心(University of Utah's Centre for Genetic Epidemiology)的Marc Skolnick博士領軍的科學家們也開始著手於基因的序列定續研究。猶他州鹽湖城為摩門教之城<sup>56</sup>，由於教會的力量以及教義的限制，摩門教徒只能與摩門

---

<sup>54</sup> Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990 Dec 21;250(4988):1684-9.

<sup>55</sup> Marshall E. The battle over BRCA1 goes to court; BRCA2 may be next. Science. 1997 Dec 12;278(5345):1874.

<sup>56</sup> 鹽湖城是1847年由楊百翰率領一批耶穌基督後期聖徒教會（摩門教）的信徒在此拓荒所建成

教徒結婚，在加入美國聯邦之前甚至有允許一夫多妻制的規定。由於長期不與外界交流，摩門教徒的基因有極大的相似性，是基因研究的最好資源<sup>57</sup>。Skolnick博士從1970年便著手開始收集摩門教徒(Mormon families)的家族族譜與基因資料，仰賴於這龐大的摩門教徒基因資料庫，Skolnick博士的團隊得以從研究競速中勝出<sup>58</sup>。

在1991年，Myriad藉由禮來公司(Eli Lilly and Co.) 的大部分資助以及美國國家衛生研究院(NIH)給予猶他州立大學的五百萬美金的研究資金成立。之後在1993，Myriad提出了高達一千萬美金的私募基金股票，禮來提供了一百萬美元的資助，另外提供超過三年，一百八十萬美金的研究基金，條件是優先技術移轉根據BRCA研究產生的診斷試劑及治療藥物。在那時Myriad並沒有任何專利，然而專利是吸引資金投入的主要因素。因此研究指出除了優先移轉專利之外，Myriad允許禮來藉由Skolnick博士的權利自由存取摩門教徒的基因資料庫來做為交換條件<sup>59</sup>。

Myriad團隊與六位美國國家衛生研究院的研究人員在1994年10月7日將其對於

---

的一座城市。此後，該教會的總會一直位於鹽湖城。目前超過半數的當地人士為該教會教徒。

<sup>57</sup> 不與外界交流而讓基因相似性高的族群如特殊宗教信仰者或是原住民族群等可以讓研究人員快速找到基因與病理狀況的相關性，因此為研究人員從事基因找尋研究的主要目標。

<sup>58</sup> Williams-Jones B. History of a gene patent: tracing the development and application of commercial BRCA testing. Health Law J 2002;10:123–146.

<sup>59</sup> Gold ER and Carbone J. Myriad Genetics: In the eye of the policy storm. Genet Med. 2010 Apr;12(4 Suppl):S39-70.

BRCA1研究的成果發表於科學期刊<sup>60</sup>，然而搶在那之前，Myriad在8月12日將其研究結果，包含基因序列和變異的部分都申請了專利。申請人除了Myriad外，還有猶他州立大學以及經過向Myriad強烈抗議後得以加入的美國衛生服務部(United States Department of Human Health and Services)，然而儘管專利權人加入了美國衛生服務部，這個專利仍是專屬授權給Myriad公司使用。緊接著Myriad又申請了US 5,693,47323號專利，包含了BRCA1基因上 47個突變位置。之後Myriad又申請了五項專利<sup>61</sup>，包含BRCA1基因序列以及診斷測試的方法。在1995年6月7日，Myriad申請了兩項專利，包含了整段的BRCA1基因序列，偵查BRCA1突變的方法等，這兩個的專利分別在1998年1月20日以及1998年5月5日獲得。這兩個專利被認為是讓Myriad完全掌控BRCA1基因的關鍵專利。之後，在經過一番爭訟後，Myriad也納入了之前Dr. King移轉給OncorMed的專利<sup>62</sup>。

另外，在1995年12月21日Myriad在美國以及歐洲申請了BRCA2基因的專利，隔天，由英國的Stratton團隊在自然期刊發表了BRCA2基因序列的研究<sup>63</sup>。儘管發表

---

<sup>60</sup> Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.

<sup>61</sup> US 5,709,999; US 5,747,282; US 5,710,001; US 5,753,441; and US 6,162,89723

<sup>62</sup> 同前註3。 Myriad filed suit against Oncormed Inc. in 1997 and again in 1998, Myriad Genetics v. Oncormed, Nos. 2:97-cv-922, 2:98-cv-35 (D. Utah), and the University of Pennsylvania in 1998, Myriad Genetics v. Univ. of Pa., No. 2:98-cv-829 (D. Utah). Both lawsuits were later dismissed without prejudice after each defendant agreed to discontinue all allegedly infringing activity.

<sup>63</sup> Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92.

的序列的末端被發現有些錯誤，但是科學界普遍認為第一個完成BRCA2定序的團隊是Stratton而非Myriad。

不論如何，Myriad最後擁有了分離及純化後的BRCA1/2 DNA的專利(isolated DNA)，分離基因序列的方法專利，以及比對測試基因是否發生突變的方法專利。這些專利在專利權期間給予Myriad獨佔性的權利。Myriad被認為是全球第一個專攻基因檢測的公司，產品主要為檢測各種癌症相關基因，包含標的包含預測乳癌以及卵巢癌發生的BRCA1 以及 BRCA2 基因；主要和黑色素細胞癌發生相關的p16細胞週期調控基因；和許多癌症發生皆有相關性的PTEN腫瘤抑制基因，以及與前列腺癌發生相關的TMPRSS2基因，一共有八項不同的基因檢測產品。但是，第一個研發出來的基因檢測產品，用來檢測BRCA1 以及 BRCA2 基因表現的BRACAnalysis®，才是公司的核心產品<sup>64</sup>。

目前全世界的BRCA1 and/or BRCA2都被Myriad掌握。自1997年起針對於BRCA1 以及 BRCA2基因， Myriad進行全球佈局，陸續在美國、加拿大、歐洲專利局、澳洲、紐西蘭、日本<sup>65</sup>申請專利。而該專利也在其他國家引發諸多爭議。

Myriad在歐洲專利局(European Patent Office, EPO)所核准的專利包括主要內容為方法(method)發明的699,754號專利(method for diagnosing a predisposition for

---

<sup>64</sup> Myriad website: <http://www.Myriad.com> (Last visited on 2016/01/15)

<sup>65</sup> 日本特許廳所允許的三件BRCA專利為3241736號專利，3455228號專利，及3399539號專利。分別為BRCA1及BRCA2的基因專利，以及BRCA1的診斷方法專利。

breast and ovarian cancer)，以物品(gene)發明為主的705,902號專利(17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene)和705,903號專利(in vivo mutation and polymorphism in the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene)。然而 Myriad在歐洲持續受到公民團體的抗議。

由於EPC公約第53條c項規定人類或動物之手術治療及診斷方法不予專利，因此在EPO核准第699,754號專利後，諸多歐洲研究機構及公民團體都認為其方法專利為醫療行為，不應給予專利。雙方在EPO的異議部門及技術上訴委員會歷經7年攻防，Myriad也耗費的大量的資源，直到2008年11月17日EPO才接受修正後的專利申請書，且維持檢測方法的專利有效性<sup>66</sup>。然而原先的請求項若包含獨立項及附屬項，原本具有25個請求項，然而經過修改及刪減後，目前僅剩7個請求項。比較前後申請專利範圍之內容，刪除了可能構成「醫療人員判別結果」或「以獲得疾病診斷結果為直接目的」的文字<sup>67</sup>。

在美國一個完整的BRAC1/2基因篩檢收費為3,120 美元，相當於93,600台幣(若以一元美金相當三十元台幣換算，下同)而檢測單一的點突變則花費460元美金，相當於13,800台幣。而在歐洲完整的BRAC1/2基因檢測則花費1,500歐元<sup>68</sup>。在取得相關專利之後，Myriad由基因分子診斷的收入增長了47%，至326.5百萬美元，

<sup>66</sup> 李森堙，BRCA1基因專利引爆基因檢測市場爭議，生技醫材報導，115期，2009年2月20日。

<sup>67</sup> 李素華，從BRCA1看專利制度對基因檢測發明之專利保護，收於基因體醫學研發創新與智慧財產權，頁173-74 (2010)

<sup>68</sup> <http://www.nature.com/news/2008/081202/full/456556a.html> (Last visited on 2013/10/9)

而這些收入中主要來自於BRACAnalysis，也就是BRAC1/2基因篩檢服務，而這也讓在2009年間Myriad的股價也有爆發性的成長<sup>69</sup>。

在用有BRCA的檢測下，Myriad的市值高達830億美元，每年僅基因檢測產品一項的收益就超過4.5億美元。2012年公司雇有約1200名員工，營收達4.96億美元。

表4-1 Myriad公司與相關發展沿革簡表

時間	事項
1980年代	美國專利與商標局就開始給人類基因授予專利
1991年	伯克利加州大學的瑪麗-克勒爾·金博士首先發現BRCA1基因與乳腺癌之間的致病相關性
1994-1995年	Myriad向各國遞交了BRCA基因專利申請。
1996年	Myriad推出BRACAnalysis試劑盒。
1997-1998年	BRCA基因陸續獲得各國專利授權，有效期20年。
1998-1999年	Myriad向其他實驗機構發出警告：不得從事非法的BRCA檢測

資料來源: Myriad；本論文整理(2016/01)

美國知名女星安潔莉娜裘莉(ANGELINA JOLIE)在2013年5月投書紐約時報披露自己接受預防性雙乳切除術。文中提到自己身為BRAC1基因攜帶者，在看到自己的母親因為罹患乳癌，在十年的抗癌治療之後仍在56歲時死亡之後，決心進行預防性的乳房切除術。文中更提到，此預防性的切除手術可以將罹患乳癌的機率由87%降至5%，而後續，其又摘除了卵巢及相關組織。其於2013年投書紐約時報之後，讓Myriad檢測更加受到世人的重視。然而相對的，其與其醫療團隊僅受一次基因檢測就做出如此重要的醫療決策，恐怕也是後續讓Myriad敗訴的原因。

<sup>69</sup> <http://www.google.com/finance?q=NASDAQ%3AMYGN> (Last visited on 2011/11/24)

2010年3月29日，美國紐約州聯邦南區地方法院法官Robert W. Sweet作出簡易判決，法官認為被告公司Myriad (Myriad Genetics & Laboratories Inc.)關於其所分離出的BRCA1/2基因其相關的七項專利，並不具有美國專利法第101條的專利適格性（eligibility），宣告系爭專利無效。該判決結果引發各界譁然，因為這是美國歷史上第一個被法院宣告無效的基因專利。在30日的那斯達克(NASDAQ stock market)盤前交易Myriad的股價(MYGN)瞬間跌了9.2%，由前一天的24.9美元跌至22.6美元。事實上，Myriad長時間以來一直因為所擁有的BRCA1/2基因專利被各國的公民團體提起訴訟，在2008年時，Myriad在歐洲贏得了類似的BRCA專利訴訟案件，但是此訴訟歷時七年，也讓Myriad耗費大量訴訟成本<sup>70</sup>。

本案開始於2009年5月12日，分子病理醫學會、美國公民自由聯盟 (ACLU)及各個重要的醫學學會、病人等，對Myriad、美國專利商標局提起訴訟，控告其BRCA1及BRCA2基因相關7項專利權對將自然產物申請專利保護，研究造成阻礙，限制婦女的醫療選擇，其專利不符合專利法以及憲法是無效的。本判決打破了美國一直以來授予人類基因專利的慣例，也為生物科技產業帶來深遠的影響。

<sup>70</sup> Myriad在歐洲專利局(European Patent Office, EPO)所核准的專利包括主要內容為方法(method)發明的699,754號專利(method for diagnosing a predisposition for breast and ovarian cancer)，以物品(gene)發明為主的705,902號專利(17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene)和705,903號專利(in vivo mutation and polymorphism in the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene)。然而Myriad在歐洲也持續受到公民團體的抗議。由於EPC公約第53條c項規定人類或動物之手術治療及診斷方法不予以專利，因此在EPO核准第699,754號專利後，諸多歐洲研究機構及公民團體都認為其方法專利為醫療行為，不應給予專利。雙方在EPO的異議部門及技術上訴委員會歷經7年攻防，Myriad也耗費了大量的資源，直到2008年11月17日EPO才接受修正後的專利申請書，且維持檢測方法的專利有效性。然而原先的請求項若包含獨立項及附屬項，原本具有25個請求項，然而經過修改及刪減後，目前僅剩7個請求項。比較前後申請專利範圍之內容，刪除了可能構成「醫療人員判別結果」或「以獲得疾病診斷結果為直接目的」的文字。

## 第二節 訴訟歷程

在2009年5月12日，美國公民聯盟（American Civil Liberties Union, ACLU）和公共專利基金會(Public Patent Foundation)對美國專利及商標局，以及擁有BRCA1和 BRCA2 基因專利的Myriad Genetic公司和猶他大學研究基金會(University of Utah Research Foundation)提起訴訟。訴訟內容是主張這項基因專利限制人民就醫的權力因而違反美國憲法第一修正案(First Amendment)，以及，因為分離及純化後的基因为自然產物(products of nature)不應給予專利而違反專利法。因此，本基因專利應屬無效<sup>71</sup>。聲援本案而共同身為控方(Co-plaintiffs)的還有多個醫療機構，臨床醫師，學術領域研究員，癌症痊癒後的病患以及病患聲援者。此外，在學術界一直擁有崇高地位的美國分子病理協會也站出來成為控方代表。控方一共擁有15,000位的基因研究科學家，病理學家以及研究專家們。

本案歷經長時間的辯論以及困難的法院審理過程，直到2010年的3月29日，美國紐約聯邦法院法官判決這些保護BRCA1和 BRCA的專利無效(Invalid)，並取消其7項專利內的15項專利主張。這是有史以來第一個被美國法院宣告無效的基因專利。

Myriad基因公司當然提起了上訴。2011年4月，本案Myriad基因公司經由美國聯邦上訴法院到了聯邦巡迴法院。2011年7月29日，聯邦上訴法院認定基因工程創造的重組DNA可以專利化，支援Myriad的BRCA專利主體，但駁回涉及DNA序列

---

<sup>71</sup> Association for Molecular Pathology, et al. v. USPTO, et al., 702 F. Supp. 2d 181 (S.D.N.Y. 2010)

比較等常用方法的5項專利。也就是說上訴法院做出了傾向了Myriad基因公司的判決，認為這家公司仍可以持有特定基因的幾項專利。

2012年3月26日，最高法院將該案發回聯邦上訴法院重審。美國最高法院指示上訴法院了重新審理本案。2012年8月，上訴法院作出了一項分歧的決定（二比一），8月16日，聯邦上訴法院決定維持原判，但3位法官對於“特定DNA分子”可否申請專利各執一詞，兩個認為可以，另一個認為不可以。但仍是做出了有利於Myriad基因公司和基因可專利的判決。然而，這次上訴法院判決了那些用來比對基因序列的專利無效<sup>72</sup>。一個月之後，原告再一次的請求美國最高法院再一次審理這個挑戰Myriad基因公司所擁有的專利案。

在2012年11月，美國最高法院接受審理本案<sup>73</sup>。

2013年6月13日，最高法院做出終審判決：分離的DNA不能申請專利！理由是Myriad沒有創造任何東西。雖然它發現了一個重要且有用的基因，但將這個基因與其周圍的遺傳物質分割開來並非發明行為。像癌基因這類分離的DNA序列，儘管已從組織中被分離出來，但依然是自然產物，因而不得授予專利。

---

<sup>72</sup> Association for Molecular Pathology v. U.S. Patent and Trademark Office, 653 F.3d 1329 (Fed. Cir. 2011).

<sup>73</sup> Association for Molecular Pathology, et al., v. Myriad Genetics, Inc., et al., 132 S. Ct. 1794(2012).

## 第一項 紐約地方法院論述

在2009年5月12日，美國公民聯盟（American Civil Liberties Union, ACLU）和公共專利基金會(Public Patent Foundation)對美國專利及商標局，以及擁有BRCA1和 BRCA2 基因專利的Myriad Genetic公司和猶他大學研究基金會(University of Utah Research Foundation)提起訴訟。訴訟內容是主張這項人類基因專利限制人民的權力因而違反美國憲法第一<sup>74</sup>及第十四<sup>75</sup>修正案，以及，因為人類基因为自然產物(products of nature)不應給予專利而違反專利法第101條<sup>76</sup>以及憲法<sup>77</sup>之規定。因此，本基因專利應屬無效。

表4-2 Myriad Case Claims-in-suit

Claims-in-suit		
Patent	Claims	Contents

<sup>74</sup> Congress shall make no law respecting an establishment of religion, or prohibiting the free exercise thereof; or abridging the freedom of speech, or of the press; or the right of the people peaceably to assemble, and to petition the Government for a redress of grievances. 中文翻譯為：國會不得制定有關下列事項的法律：確立一種宗教或禁止信教自由；剝奪言論自由或出版自由；或剝奪人民和平集會及向政府要求伸冤的權利。引用自美國在台協會網站：<http://www.ait.org.tw/zh/the-bill-of-rights.html>。最後流覽日：2013/9/30

<sup>75</sup> The Fourteenth Amendment (Amendment XIV) to the United States Constitution was adopted on July 9, 1868, as one of the Reconstruction Amendments. The amendment addresses citizenship rights and equal protection of the laws, and was proposed in response to issues related to former slaves following the American Civil War.

<sup>76</sup> 35 USC § 101 - Inventions patentable. Whoever 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.

<sup>77</sup> Article I, Section 8, Clause 8 of the United States Constitution. 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.

Nunber		
U. S. Patent 5,767,282	Claims 1, 2, 5, 6, 7, and 20	保護標的為分離的DNA的組成物專利。名稱為「17Q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」(17Q聯乳腺癌和卵巢癌可偵測基因)，發明人為Skolnick等多位，申請號為08/483,554，獲准日為1998年5月5日。共有20個專利項，其中6個為獨立項。而第20項請求項則為依照腫瘤細胞生長速度篩選適合藥物的方法專利。
U. S. Patent 5,837,492	Claims 1, 6, and 7	保護標的為分離的DNA的組成物專利。名稱為「Chromosome 13-linked breast cancer susceptibility gene」(13號染色體鏈接的乳腺癌可偵測基因)，發明人為Tavtigian等多位，申請號為08/639,501，獲准日為1998年11月17日。共有30個專利項，其中3個為獨立項。
U. S. Patent 5,693,473	Claim 1	保護標的為分離的DNA的組成物專利。名稱為「Linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」請求項1為一個分離的DNA包含修改後的BRCA1 DNA <sup>78</sup> 。
U. S. Patent 5,709,999	Claim 1	標的為比較和分析BRCA1 DNA序列的方法專利。比較名稱為「Linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」(和乳腺癌和卵巢癌有關可偵測的基因)，發明人為Shattuck-Eidens等多位，申請號為08/483,553，獲准日為1998年1月20日。共有35個專利項，其中1個為獨立項。
U. S. Patent 5,710,001	Claim 1	標的為比較BRCA1 DNA序列的方法專利。名稱為「17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」。
U. S. Patent 5,753,441	Claim 1	標的為比較病人檢體中分離出的mRNA 逆轉錄cDNA後和BRCA1基因序列比較的方法專利。名稱為「170-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」
U. S. Patent 6,033,857	Claims 1 and 2	保護標的為比較突變BRCA2核苷酸序列的方法專利。名稱為「Chromosome 13-linked breast cancer susceptibility gene」(13號染色體鏈接的乳腺癌易感基因)，發明人為Tavtigian等多位，申請號為09/044,946，獲准日為2000年3月7日。共有8個專利項，其中4個為獨立項。

資料來源：本論文整理(2014)

<sup>78</sup> . An isolated DNA comprising an altered BRCA1 DNA having at least one of the alterations set forth in Tables 12A, 14, 18 or 19 with the proviso that the alteration is not a deletion of four nucleotides corresponding to base numbers 4184-4187 in SEQ. ID. NO:1.

聲援本案而共同身為控方(Co-plaintiffs)的還有多個醫療機構，臨床醫師，學術領域研究員，癌症痊癒後的病患以及病患聲援者。此外，在學術界一直擁有崇高地位的美國分子病理協會也站出來成為控方代表。

分子病理學會第一個主張是：人類基因是自然的產物，來自於自然法則和/或自然現象。因此人類基因專利在智慧財產條款及專利法當中都是無效的。本案的基因專利，包含專利序列所內含的訊息，皆為自然的產物。因此，分子病理學會指控Myriad Genetics公司只是單純的標示出這些基因所在的位置和描述這些序列原先就自然存在的訊息。

本案反方Myriad公司的聲明為他們將自然法則應用於一個革新且實用的方法是值得專利保護的。Myriad的專利請求項為分離(isolated)及純化(purify)的基因，意指由自然狀態分離，並進行純化，使其與其他原先的結合分子分離。儘管基因與其自然發生的自然現象並不是法律中的專利標的，然而純化基因並不同於基因存在於自然界中。基於：

(1)自然界中基因並不會發生被分離的情況。

(2)自然界中基因並不會發生純化的狀態。

這次在美國聯邦地方法院史威特法官認為本案的專利請求項可以依照特性分為組成物專利(composition claims)和方法、過程專利(method, or process claims)。15個專利請求項中因此分為9個組成物專利以及6個方法、過程專利。6個方法、過程專利中，有5個是比較以及分析方法(comparing and analyzing)，另外1項則為篩

選(screening)的方法專利。這些方法專利史威特法官認為可經由機械或轉換測試法(Machine-or-Transformation Test)來判斷是否符合專利適格性，但是其中最大的爭議在於9個組成物專利，這些從生物體分離之DNA是否為專利保護之標的，亦即該分離後的基因在本質上和自然界所發現的基因在於化學本質是相同或相異的？

針對分離和純化的DNA是否和自然界所存在的DNA是否本質上有所不同，且認為天然產物要能夠轉變為可以申請專利的物品必須和原本的天然物有顯著的差異性(patentable subject matter must be “markedly different” from a product of nature)。史威特法官再援引1931年*American Fruit Growers, inc. v. Brogdex Co.*案中最高法院所揭示的已去除果皮及經防腐硼砂處理過的果實仍為天然產物<sup>79</sup>。意即及使自然界中沒有以此形式呈現的果實樣態，而過程中的確有處理，人為勞力以及操縱的過程，然而仍無法使果實轉變為可以由專利保護的物品，除非過程中讓果實有了新的或可以區別的形式、品質或特性(process a new or distinctive form, quality or property)。

儘管Myriad堅持所申請的基因專利為「分離和純化」形式的DNA，並且大量援引*Parke-Davis*<sup>80</sup>案的法院見解，史威特法官仍駁回 Myriad Genetics申請的BRCA1相關的兩項人類基因專利。史威特法官認為，他推翻兩項專利權，因為DNA以分離型態存在，並不改變其存在體內的基本特性或攜帶的訊息。他對只

---

<sup>79</sup> *American Fruit Growers, inc. V. Brogdex Co.*, 283 U.S. at 11, 51 S.Ct. 328.

<sup>80</sup> *Parke Davis & Co. v. H.K. Mulford Co.*, 189 F. 95 (S.D.N.Y.1911).

要以分離DNA形式申請DNA序列專利權就可接納的這類主張，提出反駁。史威特法官表示，他的裁決與最高法院已作出的判決一致。最高法院認為將自然產物純化，並不代表可申請專利。他指出，該公司因為「無疑是珍貴的科學成就」而值得被稱許，但不該獲得專利權，原因是分離的DNA並未和人體的DNA本質或編碼有明顯的不同。

本次關於15個專利請求項，針對9個物品專利請求項史威特法官認為由於分離後的DNA必須和自然界的DNA的特徵有顯著的不同 (markedly different characteristics) 才能獲得專利適格性。其主要論述為，本次DNA的獨特特徵(unique characteristics) 攜帶生物遺傳因子(physical embodiment of information)在於分離中的DNA以及自然界的DNA中都有出現，因此他得出結論說這9個有關分離後的DNA專利因為自然產物不能申請專利(directed to unpatentable products of nature)，不符合專利法的101條專利適格，因而專利無效。

另外6個方法專利請求項，則是因為無法通過machine or transformation test而被史威特法官宣告無效。史威特法官認為5個比較或分析DNA序列來辨認BRCA突變的方法專利由於他們只是單純的抽象心理過程(directed only to...abstract mental processes)不符合專利法的第101條而應為無效。另外針對辨認可能具有治療效果的藥物的另外一項篩選方法專利，史威特法官認為Myriad試圖要將基本科學原則納入專利保護(seeks to patent a basic scientific principle)，因此認為其不符合專利法第101條而應屬無效。

本案歷經長時間的辯論以及困難的法院審理過程，直到2010年的3月29日，美國

紐約聯邦法院史威特法官判決這些保護BRCA1和 BRCA2的專利無效(Invalid)，並取消其多項專利主張<sup>81</sup>。這是有史以來第一個被美國法院宣告無效的基因專利。

## 第二項 聯邦巡迴上訴法院的判決

2011年4月，本案由Myriad基因公司經由美國聯邦上訴法院到了聯邦巡迴法院(CAFC)。儘管聯邦法院在2011年7月29日已經做出了決定，2012年3月26日，最高法院將該案發回聯邦上訴法院重審。美國最高法院指示上訴法院依照*Mayo Collaborative Services v. Prometheus, Inc.*<sup>82</sup>一案的判決重新審理本案。

2012年8月16日，聯邦上訴法院作出了一項分歧的決定但仍做出了判決，對於5項關於比較及分析的DNA序列等常用的方法專利請求權維持地方法院的判決，仍舊是宣告無效。

而關於涵蓋最重要的'282號專利的篩選的方法專利請求項('282號專利第20號請求項)則是被推翻原判決，判決專利有效。

最重要的，對於九項認定基因工程創造的重組DNA物品專利請求項，巡迴法院則是推翻了地方法院的判決，判決基因可以專利化，支援Myriad的BRCA專利主

---

<sup>81</sup> The District Court, Sweet, J., held that:(1) patents for isolated DNA containing breast cancer susceptibility genes were invalid, and(2) patents for methods of analyzing gene sequences were invalid. Ordered accordingly. 5,693,473, 5,709,999, 5,710,001, 5,747,282, 5,753,441, 5,837,492, 6,033,857. Invalid.

<sup>82</sup> Mayo Collaborative Services v. Prometheus, Inc., 566 U.S. \_\_\_, 132 S. Ct. 1289 (2012).

體。

判決書的主筆法官Lourie法官和Moore法官贊同分離的DNA符合專利法中的專利適格，因此判決專利有效，但是Bryson法官也提出了不同意見書。但儘管如此，就判決結果而言上訴法院做出了傾向了Myriad基因公司的判決，認為這家公司仍可以持有特定基因的分離DNA的組成物專利<sup>83</sup>。

排除方法專利的部分，本案聚焦在專利法第101條下，美國分子病理醫學會以及各大醫學會組成的反方是挑戰 Myriad 關於「分離的」DNA分子之物之組合請求項，以及關於「分析」或「比對」DNA序列之方法請求項。

在辯論過程中，Myriad辯稱其被挑戰的分離DNA請求項在第101條下，係屬專利適格的物之組合。遵循地方法院的脈絡，Myriad強調即分離的DNA分子是具有專利適格，因為所請求則是「非天然的物之組合」而具有「獨特的名詞、性質、和用途」。

依據Myriad，自然界並沒有分離DNA存在，另外分離後的DNA在性質上也不同於自然的DNA，能以引子及探針診斷癌症。Myriad 更稱，每一物之組合在某程度是以天然的物質組成，若使基因專利基於自然產物法則而排除專利適格將會造成一種例外，且此種例外會與法院的先例、專利局的發明審查規則、以及國會擬定專利法的目的皆不相符。

---

<sup>83</sup> Ass'n for Molecular Pathology v. United States Patent & Trademark Office, 653 F.3d 1329, 1334 (Fed. Cir. 2011).

美國分子病理醫學會以及各大醫學會組成的反方辯論則是分離的DNA分子之請求項無法符合第101條，因為如此之請求項是針對自然現象及天然產物。依據分子病理醫學會，最高法院之先例是確立天然產物，即使從其自然的形態，曾經有過極度實用性的改造，仍然不具專利適格。一個物之組合必須有一個獨特名詞、性質、和用途，使其能與自然產物「明顯地不同」，才能具備專利適格。

在本案中，分子病理醫學會認為因為分離的DNA含有與自然的DNA相同的核甘酸序列，兩者並沒有「明顯不同」之特徵。況且依據分子病理醫學會表示，分離的DNA之請求項是有搶占(preempt)的效應，即會排除所有擬應用BRCA基因的研究人員以及醫療組織。

主筆的Lourie法官，相較於地方法院的史威特法官由DNA分子的特性，即「生物遺傳資訊」是否同時存在於分離後的DNA以及自然界的DNA，也就是說由特性(characteristics)來區分標的物是否和自然界所存在的是否有顯著的不同；Lourie法官從則判決書的一開始背景介紹時就著重於染色體，DNA序列的「分子組成與構成」。

主筆的Lourie法官在判決書中寫道，天然產物與人造的發明，在第101條下，是在於所請求的物之組合相較於天然之產物的變更。即最高法院的先例曾畫了一條線，就劃分沒有發生於自然界的物之組合的組成或更變，但具有天然產物相似的特性，以及由於人類的介入而產生「明顯不同」或具有「獨特」特徵的物之組合。應用如此的判斷基準於本案的分離DNA，被挑戰的請求項是可專利的標的物，因為該些請求項是針對與自然分子明顯不同的分子，即不同的化學特性及不同本

質的分子。

Myriad 所請求的分離DNA是具有獨特的化學形式，即獨特的化學分子，不同於人體內的DNA（亦即自然的DNA）。存於人體內的自然DNA是以46個大型、連續DNA分子之一。每一個DNA分子本身為大型結構的染色體的一主要部分。在每一個染色體內，DNA分子被包裹於組蛋白之周圍，形成一種名為「染色質」之結構，再被包裹成染色體。

分離的DNA反而為自然DNA分子的游離部分，通常為單一基因。分離的DNA經切割（即切割分子骨架上之共價鍵）或合成以含有自然DNA分子的一部分；例如自然BRCA1基因是處於第17號染色體上，一個涵蓋約八千萬核甘酸的分子。自然BRCA2基因是處於第13號染色體上，一個涵蓋約一億一千四百萬核甘酸的分子。相形之下，分離的且含有內插子的BRCA1及BRCA2分別僅涵蓋約八萬核甘酸。且若去除內插子，BRCA2序列會縮成僅一萬零兩百個核甘酸左右，而BRCA1序列會縮成僅五千五百個核甘酸左右。更且，‘282專利的第5及6請求項是針對分離的DNA之可涵蓋BRCA序列的僅十五個核甘酸。因此，分離的狀態的BRCA1及BRCA2與其存於體內之形式不一樣；即藉由人的介入來切割或合成自然的染色體DNA序列的一部分會造成與自然DNA不同的分離DNA的獨特化學性質。

分離的DNA並非純化的DNA。純化是讓同樣的物質從不純變成純。分離的DNA雖然必須從細胞中染色體的環境中分離，但也是經化學操作來產生一個與存於體內的DNA絕然不同的分子，即並非藉由分離而被純化。在本案中，請求的分離

DNA並沒有於一個待純化的混合物中自然存在，而必須從其他基因物的化學組合，以化學切割。換言之，天然的分離DNA是以共價鍵形式與其他物質結合。因此，經切割之分離的DNA分子並非自然物的純化品，而是一個不同的化學物。其實，由於可以藉由化學合成而直接產生分離的DNA，此種DNA根本不需要被純化。

分子病理醫學會聲稱所請求的分離DNA因為仍保與自然DNA一樣的核甘酸序列，其因此並沒有「明顯不同」的特徵。但是此立場並不是看分離DNA是否與自然DNA明顯不同，而只是在針對一個相似點，即分離的及自然的DNA之核甘酸序列所涵蓋的資訊。以採取此出發點，地方法庭則在貶抑分離的DNA分子的專利適格，因為其基因功能是在傳遞資訊。其實，DNA分子的獨立物之組合獨特性質是斷定其專利適格，而非其生理用途或益處。化學物的使用可能會牽涉其非顯而易知適格，或涵蓋使用的方法請求項，但是分離的DNA的專利適格，僅由於與其包含且含有相同與較複合結構的自然物之資訊特徵，不應被否定。系爭分離的DNA分子與其包含的自然物體不同，而兩者所涵蓋的資訊與該事實無關。當然生物學家可能會將分子以其用途而視之，但基因其實是帶有化學本質之物質，而就專利而言，最好是以其結構而非其用途描述。

基於上述理由，巡迴上訴法院就推翻了地方法庭的即決審判，即推翻了藉分離的DNA不符合專利法適格的判決，故而Myriad的系爭請求項的有效性被肯定，甚至於僅從人體抽出基因都符合專利適格。因此2012年8月，上訴法院作出了一項分歧的決定，聯邦上訴法院決定維持原判，但3位法官對於「特定DNA分子」可否申請專利各執一詞，兩個認為可以，另一個認為不可以。但仍是做出了有利於

Myriad基因公司和基因可專利的判決。

主筆的Lourie法官，相較於地方法院的史威特法官由DNA分子的特性，即生物遺傳資訊是否同時存在於分離後的DNA以及自然界的DNA，也就是說由特性(characteristics)來區分標的物是否和自然界所存在的是否有顯著的不同；Lourie法官從判決書的一開始背景介紹時就著重於染色體，DNA序列的分子(molecules)組成與構成。在判決主文中，他在DNA後一律接上分子，強調其結構性，因此在判決書中他認為分離的DNA和自然界存在的DNA具有「顯著的不同」(markedly different ... from molecules that exist in nature)，因為在細胞中的DNA分子(DNA molecules)會和其他DNA分子以共價鍵結(covalently bonded)結合，因此，Myriad分離出的分離後的DNA並不是單存由自然物質中純化出的物質，而是一個獨特的化學實體。Lourie法官更強調，這和長久以來專利局的態度相符。據估計，在過去29年內，專利局已頒發多達2645件分離DNA之專利，而到2005年，已經核准了40000件與非自然形態DNA相關的專利，即人類基因中的20%成分。在2001年，專利暨商標局曾發布「發明的審查指導」，而該指導手冊仍維持專利局對於分離DNA為專利適格的立場，而國會並沒有表示專利局的立場是與第101條不符。如果今天要從此判定DNA發明不能夠獲得專利，這個決定應該要來自國會而非法院<sup>84</sup>。

Moore法官贊同主筆法官Lourie法官對於分離後的DNA可以符合專利適格性的看

---

<sup>84</sup>陳歆，人類基因的專利權，科技產業資訊室(2013)

法<sup>85</sup>，但她進一步闡釋另外一種分離後的DNA的型態，cDNA，也就是互補型的DNA專利適格性的問題。由於'282號專利第2和第7個請求項，以及'492號專利的第7個請求項為保護cDNA的組成物專利。她反駁地方法院認為其落入自然法則(laws-of-nature)而不符合專利適格性，原因很單純因為cDNA序列不存在於自然界中(cDNA sequences do not exist in nature)。儘管她也提出Myriad的專利請求項同時涵蓋的短和長的DNA片段，並不公平。另外她提出長久以來專利局就一直允許分離型的DNA(isolated DNA)可以申請專利保護，並說這是生物科技產業長久以來遵循的例外(settled expectations of the biotechnology industry)，而最高法院也尊重這樣的例外並且做出結論表示長的DNA片段也符合專利法第101條的規定而有專利適格性<sup>86</sup>。

Bryson則是部分贊同部分反對<sup>87</sup>，他對於關於基因片段的請求項抱持著不一樣的看法，他對於主審法官切斷共價鍵就可以把自然物轉換為人造產物的理論不以為然，因為他們在結構以及功能上就是相同的(the same, structurally and functionally, in both the native gene and the isolated . . . gene)其次，他對於基因本質受到專利保護會使其他衍生出的應用受到限制感到憂心(broad claims to genetic material present a significant obstacle to the next generation of innovation in genetic

---

<sup>85</sup> Moore, J., concurring in part and concurring in the judgment

<sup>86</sup> PATENT LAW — PATENTABLE SUBJECT MATTER — FEDERAL CIRCUIT INVALIDATES DIAGNOSTIC METHOD CLAIMS AS DRAWN TO “ABSTRACT MENTAL PROCESSES.” — Association for Molecular Pathology v. U.S. Patent & Trademark Office, 653 F.3d 1329 (Fed. Cir. 2011). HARVARD LAW REVIEW. Vol. 125:658

<sup>87</sup> Bryson, J., concurring in part and dissenting in part

medicine — multiplex tests and whole-genome sequencing)；最後，針對專利局長久以來皆認為基因符合專利適格性而核准基因專利的習慣，他表示法院不應該遵循這樣的規則，因為專利局根本就不應該具有制定規則的權力(the PTO lacks substantive rulemaking authority as to issues such as patentability)。一個月之後，分子病理醫學會再一次的請求美國最高法院再一次審理這個挑戰Myriad基因公司所擁有的專利案。

### 第三項 最高法院的判決解讀

2013年6月13日美國最高法院作出最終判決<sup>88</sup>，也結束了這場持續多年法律訴訟的紛爭。該判決判定基因作為一種「天然產物」不能獲得專利。最高法院根據專利法第101條規定，推翻了過去的判決而做出此決定，即分離出來的基因組DNA，應該為非專利申請標的(un-patentable Subject Matter)；但互補DNA(cDNA) (在基因工程中所運用的人工合成DNA)可獲得專利。雖然Myriad Genetics公司宣稱對分離出來的BRCA基因及cDNA應擁有專利，但該判決基本上宣佈了該公司對BRCA1和BRCA2基因擁有的專利無效。

由於判決的主要考量點均在聯邦巡迴上訴法院提到，以下可以專注於最高法院判決中的基本專利法問題和判決對社會的主要影響。先法理而言，最高法院面對的主要議題是，分離的基因是不符專利適格的「天然產物」，或是具備專利適格之「人造發明物」。

---

<sup>88</sup> Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 569 U.S. \_\_, 133 S. Ct. 2107, 106 USPQ2d 1972 (2013)

最高法院認為，Myriad所發現的僅是基因BRCA1和BRCA2的位置和序列，而如此的發現並無專利適格，因為是一種天然存在的DNA片段，故而係屬天然之產物，而無從僅由於被分離而成為具有專利適格。Myriad並沒有創造或更變任何BRCA1或BRCA2基因之資訊。即使其突破性，甚至輝煌之發現，並不足以符合專利適格的要件。兩個基因中的突變會實質地增加患癌症的機率，而知道該些基因的位置就會讓Myriad研發成若干偵查到該突變的測試方法。Myriad，基於其專利權就以專利侵權訴訟，積極地阻擋了他的競爭對手來基於其發現而執行偵查和測試的服務。如此，Myriad就鞏固了其獨家提供BRCA測試的位置。

但是，即使僅分離基因確實不足以取得專利適格，最高法院卻強調，基因經由技術的處理所創造的非天然發明可以取得專利權，即具補償性的DNA (cDNA)為例。而發明人另外可以基於基因分離的方法而取得專利權，

判決主筆湯馬士大法官主要辯論則是「Myriad 並沒有製造出一個新的基因，雖然確實找到一個重要且有用的基因，仍然只不過是發現一個天然的基因的作用，則從其包圍的其他基因而分離該基因並非一個發明的過程動作」，故而判決Myriad的專利無效。2013年6月13日，最高法院大法官克萊倫斯・湯瑪斯做出終審判決：分離及純化的基因不能申請專利，理由是「Myriad沒有創造任何東西。準確地說，它發現了一個重要且有用的基因，但將這個基因與其周圍的遺傳物質分割開來並非發明行為」。像癌基因這類DNA序列，儘管已從組織中被「分離」出來，但依然是「自然產物」，因而不得授予專利。

判決一發佈，幾家診所已經宣佈他們會提供乳癌偵查測試的服務，而學者則對法

院的決定表示讚許<sup>89</sup>。而Myriad法務長則強調，該公司仍然持有二十四件相關專利，而絕多數仍然有效<sup>90</sup>。事實上，就算不被宣告無料，BRCA基因專利於2015年本就會到期，該公司預計推出一個新的25針對乳癌以及其他癌症的基因分析和測試服務。

由於超越四千個以上的人類基因已經取得專利權，等於所有人類基因的近20%是受專利保護，故而本案對未來基因科學產業的影響不容小覷。且按照這次專利訴訟判決的論述，自然產物法則放寬認定的趨勢下，凡結構仍和自然存在之狀態相同者皆不得申請專利，後續胰島素、細胞受體、華法林（口服抗凝血素）、酶類、細菌、微生物及其他生物製品的專利恐會也有所爭論。

### 第三節 小結

於1948年，美國最高法院法官法蘭克福曾指出：「引入自然產物(the work of nature)或是自然規律(the laws of nature)這樣的方式只是混淆問題。這些概念模糊易變、模稜兩可。任何事物都可以歸結為自然產物，所有可授予專利的化合物無一不體現自然法則。若從這樣的觀念或術語出發，幾乎可以論證全部專利都不應受予專利權。」

---

<sup>89</sup>哈佛大學和麻省理工學院附屬的基因研究所(Broad Institute)的所長艾瑞克 藍德則指出，「最高法院的判決極正確，因為判決對病人、科學、和生物技術產業均有利」

<sup>90</sup>不過，原告公司以及幾家測試實驗室皆指出，被撤銷的專利其實是妨礙他們競爭的主要專利。

按照這次專利訴訟判決的論述，凡特性仍和自然存在之狀態相同者皆不得申請專利，後續胰島素、細胞受體、華法林、酶類、細菌、微生物及其他生物製品的專利恐會也有所爭論，使生技相關產品的專利權走向限縮，和USPTO一直以來的政策做出相反的走向，後續將對於生技產業相關的廠商相產生重大的影響。

然也有學者指出既已賦予基因研究專利之保護，便不宜因噎廢食，於現今因政策性考量，而否准其專利。重點在於賦予專利權後，如何兼顧專利權人之權益以及公共利益，即此處之公共衛生。強制授權與實驗免責不啻為可行之因應措施。以我國專利法第87條(強制授權)暨第59條第1項第2款(實驗免責)，適足以因應 Myriad 案所衍生之爭議。美國專利法之適用，強制授權部分除賴司法判決，確切的作法當為，由聯邦國會以立法增訂如WTO/TRIPs協定第31條明定強制授權之規範一如我國專利法第87條第2項第1款，俾使患者得以合理價格接受BRCA 1/2基因檢測。實驗免責部分亦需由聯邦國會制定如我國專利法第59條第1項第2款之規定，方得由其他醫療機構或研究機構之從事BRCA 1/2之研究<sup>91</sup>。

---

<sup>91</sup>陳文吟，由Myriad案探討因應基因專利之合理措施，專利師，13期，2013年4月。

## 第五章 基因專利之政策走向與策略意涵

### 第一節 餘波盪漾的後續發展

儘管在Myriad案宣告了基因專利無效，最高法院並沒有明確指出Myriad的哪些專利請求項不符合美國專利法第101條所規定的專利適格。最高法院指出，與人體表現方式完全相同的DNA是不可專利的，即使經過分離以及純化的步驟亦然。然而，如果是移除了內插子(intron)的基因是可以獲得專利的，意即以mRNA逆轉錄而成的cDNA仍可以獲得專利。

Myriad所受到挑戰的專利涵蓋各種型態的DNA專利，包含單引子(single primers)，引子組合(sets of primers)，包含引子和其他指示物的套件(kits that include primers and instructions)，這些請求項是否符合專利適格性，僅能觀看其是否為cDNA或基因DNA並依靠最高法院的決定加以解釋<sup>92</sup>。

在最高法院作出判決一個月後，2013年7月，Myriad利用其他沒有被挑戰的其他專利項聯合猶他州州立大學等，在猶他州的美國猶他州地方法院(Utah District

<sup>92</sup> 在2014年3月，USPTO針對自然法則(Laws of Nature)、自然現象(Nature Phenomena)以及自然產物(Product of Nature)公布了最新的專利指引(Guidance For Determining Subject Matter Eligibility Of Claims Reciting Or Involving Laws of Nature, Natural Phenomena, & Natural Products)。除了Myriad案之外，其亦參考了三項最高法院的判決包含Mayo案、Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc., 566 U.S. \_\_, 132 S. Ct. 1289, 101 USPQ2d 1961 (2012) Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980) 、Funk Brothers Seed Co. v. Kalo Inoculant Co., 333 U.S. 127, 131 (1948)

Court)共同向其他基因檢測的8家競爭對手提起專利侵權訴訟案，指稱上述被告公司所生產、銷售、使用的產品侵害其多項專利。

被控告的Gene By Gene Ltd.在最高法院宣佈Myriad Genetics判決的同一天，即透過分公司Dnata traits向外宣稱，只要995美元，就可提供BRCA1和BRCA2基因測試，包括臨床診斷和BRCA1和BRCA2基因的檢測及分析等等服務<sup>93</sup>。其餘被告包含Ambry Genetics<sup>94</sup>、Counsyl<sup>95</sup>、GeneDx、Invitae、LabCorp、Pathway Genomics以及Quest Laboratories。

本案的原告包括了：

- University of Utah Research Foundation(猶他大學研究基金會大學)，其為美國猶他大學所設立的學術性質的非營利組織；
- Trustees of the University of Pennsylvania(賓夕法尼亞大學理事會)，其為賓夕法尼亞大學所設立的非營利組織；

---

<sup>93</sup> 倪君凱，基因專利爭議再起，非營利組織與Myriad Genetics聯合控告Gene By Gene，科技產業資訊室，2013年7月

<sup>94</sup> University of Utah Research Foundation, et al., v. Ambry Genetics Corporation, United States District for the District of Utah, Case No. 2:13-cv-00640-RJS.

<sup>95</sup> Counsyl Inc. v. The University of Utah Research Foundation, et al., case number 2:14-cv-00150

- HSC Research and Development Limited Partnership (HSC研究和發展有限公司)，其為註冊於加拿大安大略省的有限合夥公司(limited partnership)；
- Endorecherche Inc.註冊於加拿大魁北克省的有限公司；Myriad Genetics & LaboratoriesInc. (Myriad)，其為註冊於美國德拉瓦州的有限公司；

而其訴訟有關之專利主要有以下九件：

- 美國第5,654,155號專利，名稱為「Consensus sequence of the human BRCA1 gene」(共有序列的人體BRCA1基因)，發明人為Murphy等多位，申請號為08/598,591，獲准日為1997年8月5日。共有4個專利項，其中3個為獨立項。本件專利原本的專利權人為ONCORMED, INC.，目前已移轉至Myriad Genetics。
- 美國第6,033,857號專利，名稱為「Chromosome 13-linked breast cancer susceptibility gene」(13號染色體鏈接的乳腺癌易感基因)，發明人為Tavtigian等多位，申請號為09/044,946，獲准日為2000年3月7日。共有8個專利項，其中4個為獨立項。本件專利原本的專利權人為Myriad Genetics，目前已移轉至猶他大學研究基金會大學。
- 美國第5,753,441號專利，名稱為「170-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」(170聯乳腺癌和卵巢癌易感基因)，發明人為Skolnick等多位，申請號為08/488,011，獲准日為1998年5月19日。共有37個專利項，其中4個為獨立項。本件專利的專利權人為猶他大學研究基金會大學。

- 美國第5,709,999號專利，名稱為「Linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」(聯結的乳腺癌和卵巢癌易感基因)，發明人為Shattuck-Eidens等多位，申請號為08/483,553，獲准日為1998年1月20日。共有35個專利項，其中1個為獨立項。本件專利原本的專利權人為SHATTUCK-EIDENS, DONNA M.，目前已移轉至猶他大學研究基金會大學。
- 美國第6,951,721號專利，名稱為「Method for determining the haplotype of a human BRCA1 gene」(用於確定一人體單倍型BRCA1基因的方法)，發明人為Murphy，申請號為09/923,327，獲准日為2005年10月4日。共有19個專利項，其中4個為獨立項。本件專利原本的專利權人為GENE LOGIC ACQUISITION CORP.，目前已移轉至Myriad Genetics。
- 美國第7,250,497號專利，名稱為「Large deletions in human BRCA1 gene and use thereof」(人體BRCA1基因的大型變異及其使用)，發明人為Scholl等多位，申請號為10/457,839，獲准日為7日31月2007。共有20個專利項，其中1個為獨立項。本件專利原本的專利權人為SCHOLL, THOMAS、HENDRICKSON, BRANT C.、WARD, BENJAMINPRUSS, DMITRY，目前已移轉至Myriad Genetics。
- 美國第5,750,400號專利，名稱為「Coding sequences of the human BRCA1 gene」(編碼序列的人體BRCA1基因)，發明人為Murphy等多位，申請號為08/798,691，獲准日為1998年5月12日。共有8個專利項，其中5個為獨立項。本件專利原本的專利權人為ONCORMED, INC.，目前已移轉至Myriad Genetics。
- 美國第5,837,492號專利，名稱為「Chromosome 13-linked breast cancer

susceptibility gene」(13號染色體鏈接的乳腺癌易感基因)，發明人為Tavtigian等多位，申請號為08/639,501，獲准日為1998年11月17日。共有30個專利項，其中3個為獨立項。本件專利原本的專利權人為Myriad Genetics，目前已移轉至猶他大學研究基金會大學。

- 美國第5,747,282號專利，名稱為「17Q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene」(17Q聯乳腺癌和卵巢癌易感基因)，發明人為Skolnick等多位，申請號為08/483,554，獲准日為1998年5月5日。共有20個專利項，其中6個為獨立項。本件專利的專利權人為猶他大學研究基金會大學。

Myriad在2013年7月，向美國猶他州聯邦地院起訴控告Ambry所提供的乳癌易感基因檢測服務侵害其多項專利權利，並向法院聲請假處分來禁止Ambry在市場上提供服務。而後Myriad亦起訴控告其他公司侵權。由於最高法院並沒有明確指出哪一項專利被宣告無效，九項專利中，其中僅有一項專利是曾納入最高法院的討論範圍中，Myriad展現其在BRCA1/2基因上廣泛且全面性的布局及掌控性，及使被最高法院宣告了他的單純基因序列的專利無效，他仍有其他的專利佈局。Myriad以上述九件專利主張被告所提供的BRCA1和BRCA2基因測試，包括臨床診斷和BRCA1和BRCA2基因的檢測及分析等等基因測試服務，控告侵害其專利。

2014年3月10日，美國猶他州聯邦地院法官裁定駁回Myriad等原告之假處分聲請。Myriad提起上訴，而美國聯邦巡迴上訴法院在2014年12月17日做出判決，認定Myriad的5,753,441、5,747,282和5,837,492號專利因涵蓋天然產物是以不符合專利適格性。

前述判決，讓Myriad透過行使專利權利來維持其市場獨占地位的作為再度受挫。

後續，而Myriad與Ambry間爭訟已於2015年2月底以兩造和解收場。然而在後續狀況發展不利於Myriad的狀況下，其於2015年初陸續與被告和解<sup>96</sup>，也為整個專利訴訟事件逐漸畫上句點。而Myriad所擁有之專利，從2014年8月起已開始陸續到期，其市場地位亦將受到影響。而以專利保護市場的方式恐怕已不適用於基因檢測廠商，進而，開啟了後續不同的商業思維。

## 第二節 部分基因不含Intron，美國最高法院以Intron作為判斷標準恐怕後續仍會遇到挑戰

如同本文第二章介紹，Intron的存在於目前科學理解最重要的功能是為了穩定DNA序列的結構穩定，因此，若基因序列的結構夠穩定的話，不需要Intron的基因序列是存在的。最高法院本次以是否含有Intron作為判斷基因序列是否為天然產物的標準，然而，目前已知有人類基因是不含有Intron，在這樣的基因上，最高法院的標準將無所適從。凝血酶調節素(Thrombomodulin)是一種表現於血管內皮細胞膜表面的糖蛋白，其主要功能是參與血液抗凝集反應。凝血酶調節素除分布於內皮細胞外，於其它組織細胞如：胎盤融合滋胚層、單核球、嗜中性白血球、上皮細胞、平滑肌細胞、角質細胞、黏液束細胞、腦脊膜細胞及腫瘤細胞也都有TM的表現。在老鼠胚胎發育中，凝血酶調節素的分布在胚胎外的胎盤細胞、心

---

<sup>96</sup> 2015年2月，Ambry Genetics公告其與Myriad達到和解。

血管發育系統、上皮細胞、軟骨以及腦的部分區域<sup>97</sup>，其分佈如此廣泛，顯示其功能恐怕相當重要，然而該蛋白所對應之基因是不含有Intron的。該蛋白之基因序列於1987年被發現，並發表於美國國家科學院院刊(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS)，題目為Human thrombomodulin gene is intron depleted: nucleic acid sequences of the cDNA and gene predict protein structure and suggest sites of regulatory control<sup>98</sup>。而在人體的粒線體當中，也含有基因。研究指出，在人體的粒線體的37個基因皆不含有Intron<sup>99</sup>。細胞質內的胞器-粒線體，是體內化學反應製造ATP能量的來源，含有它們自己獨特的基因體。發生在粒線體基因的突變，是造成數種遺傳疾病的原因<sup>100</sup>，並且總是以母系遺傳的方式，在不含有Intron的基因存在的狀況下，本次最高法院所建立的判斷標準恐怕將來仍會遇到挑戰。

<sup>97</sup> 吳怡慧，凝血 調節素結構區之製備與功能分析，國立成功大學碩士論文，2003年。

<sup>98</sup> Jackman RW, Beeler DL, Fritze L, Soff G, Rosenberg RD. Human thrombomodulin gene is intron depleted: nucleic acid sequences of the cDNA and gene predict protein structure and suggest sites of regulatory control. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Sep;84(18):6425-9.

<sup>99</sup> Tom Strachan and Andrew Read, Human Molecular Genetics (4th Edition, 2010).

<sup>100</sup> 衛生福利部國民健康署公布跟粒線體基因有關的遺傳性疾病包含遺傳性Leber氏視神經病變(LHON)、粒線體腦症合併乳酸血症及類中風發作(MELAS)等，  
[http://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=CasebPaper&action=paper1\\_show&sn=17](http://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=CasebPaper&action=paper1_show&sn=17)(Last visited on 2016/02/24)

### 第三節 USPTO對於核酸相關技術的專利審查方針

1790年美國第一部專利法規開始施行，當時尚未有任何審查機制，申請人單純將其發明書面化後呈交專利局，至1836年版本加入正式審查要求，由具備相當專業的人員擔任審查工作，而建立此套制度沿用至今。美國專利商標局（USPTO）則從1980 年代起，開始核發與基因有關之專利。其在2001 年公布的「實用性檢查指引」(Utility Examination Guidelines) 中，認為人類單離DNA 或純化DNA 分子，均可賦予專利，且對這些DNA 分子的應用，符合其他專利要件時，也可賦予專利<sup>101</sup>。過去美國最高法院，從沒有機會討論人體基因之專利適格性問題。但過去下級法院，大多承認帶有人體基因的單離DNA 分子，具有專利適格性。而相關案例所探討的，則是在具有專利適格性後，是否具備其他專利要件<sup>102</sup>。

於Myriad案之判決結果大幅改變了USPTO關於核酸相關技術的審查方針，因此USPTO在最高法院對於Myriad案判決出來後的當天即發出一份備忘錄<sup>103</sup>，以提供專利審查部門作為初步審查的指引，其重點如下：

---

<sup>101</sup> United States Patent and Trademark Office Utility Examination Guidelines, 66 Fed. Reg. 1092, 1093 (Jan. 5, 2001).

<sup>102</sup> Eileen M. Kane, Patenting Genes and Genetic Methods: What's at Stake?, 6 J. BUS. & TECH. L. 1, 8(2010).

<sup>103</sup> "Supreme Court Decision in Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.", from Andrew H. Hirshfeld, Deputy Commissoner For Patent Examination Policy

1. 審查人員現今應對僅含有無論是否經分離的自然存在之核酸或其片段的產物請求項，以不符合美國專利法第101條非專利適格標的來核駁。
2. 請求項若明確的限定於非自然存在之核酸如cDNA或自然存在的核苷酸序列已被改變之核酸(例如人造之變異序列)，則仍為專利適格標的。
3. 其他請求項包括涉及自然存在之核酸的方法請求項可能會出現專利適格性之爭議，應該依據現有的審查基準-MPEP2106章節(專利標的適格性)<sup>104</sup>來進行審查。

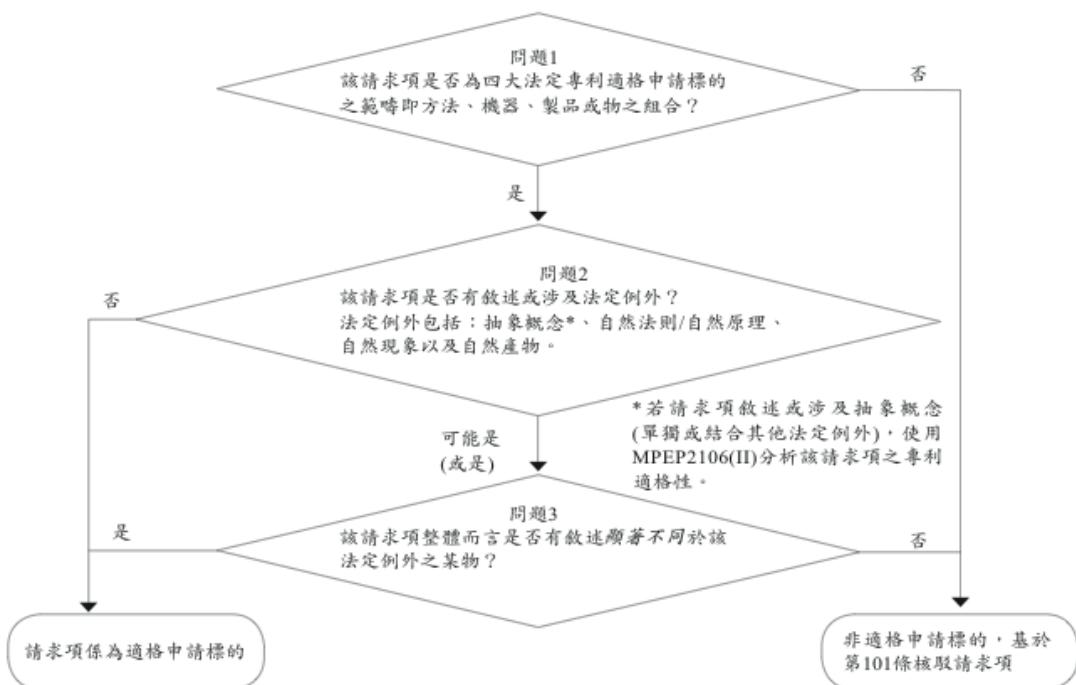
USPTO基於Myriad案以及Mayo案，在2014年3月4日再次發出一份公告<sup>105</sup>:「判斷敘述或涉及自然法則、自然現象及自然產物之請求項之申請標的適格性審查指引」(Guidance For Determining Subject Matter Eligibility Of Claims Reciting Or Involving Laws of Nature, Natural Phenomena, & Natural Products)，並取代前述之備忘錄，以協助審查委員判斷請求項是否與自然存在者有顯著的不同(significant difference)而為適格標的，抑或是請求項係請求自然存在之某物，就像Myriad案的請求項一樣非為適格標的。

---

<sup>104</sup> Manual of Patent Examining Procedure (MPEP) 2106 Patent Subject Matter Eligibility, latest revision August 2012, <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2106.html> (Last visited on 2016/01/15)

<sup>105</sup> 2014 Procedure For Subject Matter Eligibility Analysis Of Claims Reciting Or Involving Laws Of Nature/Natural Principles, Natural Phenomena, And/Or Natural Products", from Andrew H. Hirshfeld, Deputy Commissioner For Patent Examination Policy, [http://www.uspto.gov/patents/law/exam/myriad-mayo\\_guidance.pdf](http://www.uspto.gov/patents/law/exam/myriad-mayo_guidance.pdf) (Last visited on 2016/01/15)

圖 5-1 USPTO 審查指引判斷專利適格性流程



資料來源：施雅儀，從美國Myriad案探討經分離DNA之專利適格性；本論文整理(2016)

該審查指引在判斷申請標的適格性之流程中提出3個問題：

問題1：該申請專利之發明是否為四大法定專利適格申請標之範疇即方法、機

器、製品或物之組合?如果答案是否定的,請求項應以美國專利法第101 條予以核駁;若答案是肯定的則繼續進行問題2。

問題2: 該請求項是否有敘述或涉及一個以上之法定例外(judicial exceptions)? 如果答案是否定的,該請求項即為專利適格標的,即完成分析;若答案是肯定的、不確定的或有任何疑慮,則繼續進行問題3。特別是如果所請之申請標的是但不限於得自於自然來源之化合物(如抗生素、脂肪、油脂、石油衍生物、樹脂、毒素等)、食物(如水果、穀物、肉類與蔬菜)、自然存在之金屬與金屬化合物、礦物質、自然材料(如岩石、沙、土壤)、核酸、有機體(如細菌、植物與多細胞動物)、蛋白質與胜肽以及其他從自然發現之物質,必須在問題3之下進行分析以判斷其是否為自然產物。

問題3: 該請求項整體而言是否有敘述顯著不同(significantly different)於該法定例外之某物?若請求項敘述抽象概念,應僅依現有的審查基準- MPEP2106章節41進行審查即可,除此之外,應使用因子以分析請求項是否「顯著不同」於法定例外。

該審查指引對於如何分析「顯著不同」列舉出12個因子,偏向於專利適格性之因子(顯著不同)以及不利於專利適格性之因子(非顯著不同)各有6個,若相關因子之整體偏向於專利適格性,則該請求項可為適格申請標的,反之,若相關因子之整體不利於專利適格性,則該請求項應被核駁。並非每一個因子皆與每一個請求項相關,故每一次之分析並不需要考量所有因子。以僅僅針對核酸之請求項為例,只需分析以下因子a)與g):

a)產物請求項敘述似乎為自然產物之某物，但經分析後判斷為非自然存在且在結構上顯著不同於自然存在產物。

g)產物請求項敘述似乎為自然產物之某物，且在結構上並非顯著不同於自然存在產物。

分離核酸雖改變了其結構(藉由切斷化學鍵)，但該改變並未在經分離核酸與其自然存在對應物之間創造出結構上之顯著不同，故不符合因子a)但符合因子g)，相關因子之整體不利於專利適格性，因此問題3的答案是否定的，該請求項應被駁回。

該審查指引並舉了8個例子說明如何分析請求項整體而言是否敘述顯著不同於自然存在者之某物，其中較具指標意義者，例如實例B例示從自然來源純化而得之化合物，由於其在結構上並未異於自然存在者，故非為專利適格標的。實例 E 則例示用於進行DNA合成之引子對(具有序列識別號:1之第一引子與具有序列識別號:2之第二引子)，亦因其核酸序列並未改變，故在結構上被視為並非顯著不同於自然存在者，且該引子對之功能與其自然對應物DNA亦相同，即皆可與其互補核酸序列雜交，因此所請之引子對在結構與功能並未顯著不同於自然存在者，故非為專利適格標的<sup>106</sup>。

---

<sup>106</sup> 施雅儀，從美國Myriad案探討經分離DNA之專利適格性，智慧財產權月刊，189期，2014年9月。

## 第四節 自然產物法則-顯著區別法之論述

於1948年，美國最高法院法官法蘭克福曾指出：「引入自然產物(the work of nature)或是自然規律(the laws of nature)這樣的方式只是混淆問題。這些概念模糊易變、模稜兩可。任何事物都可以歸結為自然產物，所有可授予專利的化合物無一不體現自然法則。若從這樣的概念或術語出發，幾乎可以論證全部專利都不應受予專利權。」

自然產物(Product of nature)法則是由美國最高法院依照專利法的立法政策考量而建構出的原則，禁止將自然產生的物質(substances)，現象(phenomena)以及過程(processes)申請專利。

1948年的Funk Bros Seed Co. v. Kalo Inoculant Co一案中，美國最高法院則首次就微生物是否可獲得專利保護審理，並確定了凡是自然規律與自然現象就不能取得專利的基本原理，首先發現此未知自然原理原則之人，不能以專利方式獨佔。此案確立的自然產物不能符合專利適格<sup>107</sup>。儘管原本專利法中關於專利適格性的規定廣泛地讓各種創新皆可得到專利的保護，然而藉由衡量專利法的立法理由和政策考量，最高法院創造了這個專利適格中的例外，即自然產物法則，自然產物不符合專利適格。由於自然產生的物質、現象與過程為全體人類所共有不應藉由專利的方式將其給排他權利。

---

<sup>107</sup> 生物專利保護的問題：從Charkabarty到基因專利，收錄於馮震宇，智慧財產權發展趨勢與重要問題研究，元照出版社。

除了自然產物本身的矛盾，其在區分「發現」和「發明」的發展下，由於又受到其他專利授予條件之影響，使其在法律標準上具有不統一之特性<sup>108</sup>。雖專利法於1952年之修法時進行了103條之新增，希望藉由負面表列的非顯而易知性規定能提高自然產物準則見解上的分歧，然而仍然未能明確導引一條明確的規則。

Myriad一案中，最高法院利用強調cDNA與天然DNA在化學結構上的不同，據此認定cDNA為發明並具備專利適格性。然而在單離DNA方面，最高法院卻又不以化學結構的角度進行論述，而以單離DNA帶有的遺傳訊息與天然的基因完全一致，無顯著不同故不具專利資格。然而，若以化學結構來看，cDNA與單離DNA於化學結構上均與自然DNA不同；若以功能看來，cDNA與單離DNA均攜帶遺傳訊息。

由於是否具有「顯著不同」的分析角度並沒有限制。於本案中，最高法院時而以化學(結構)的角度進行論述，時而以所攜帶之遺傳訊息(功能)進行比較，是以自然產物的判斷方式仍具有討論空間。

有學者指出，分離DNA並非自然產物，BRCA基因極其實用性主要係歸因於其分子特性，而非生物之遺傳訊息的載體。將基因自染色體分離之後，以轉換具有不同結構與特性的化學物質。分離DNA的實用性及在於其分子結構，而非其DNA

---

<sup>108</sup> 綜觀專利法實踐，區分“發現”與“發明”的法律標準可概括為以下三種典型的形式：「實用性檢驗法」、「擬創造性檢驗法」、「顯著區別檢驗法」。何懷文，「發明」與「發現」的重新界分，智慧財產權，9期，2013年12月

序列。分離DNA的結構與人體內的基因具有極大差異，是以具有專利適格性<sup>109</sup>。

亦有提出除了以化學結構之外，亦須考量分子特性(包含功能)差異作為是否受與基因專利之指標。

本文認為，自然產物與人為產物之區別應建立於化學結構上的差異，而非功能或性質上的不同。亦即所申請的標的物若與自然產物於化學結構上有所區別，即屬於人為發明。由於化學結構具有其絕對性，較不受到人為主觀或是感受與解釋影響。

以本案而言，最高法院採用Diamond v. Chakrabarty一案中以功能作為是否具有顯著不同的方式作為判斷，而未就化學結構上的改變，導致與專利商標局舊有的想法做出完全不同的見解，既為仰賴人為判斷便不夠客觀，唯有仰賴科學上的結構鑑別始可達到客觀一致性的標準。

然而，就本案結果看來，最高法院在自然與發明之間所畫出的界線依舊不明。究竟需要多少程度的改變才可以將自然產物轉變成人為發明？就DNA而言，有可能進行的人為改變除了輕微的鹼基對改變，至鹼基對的剷除，甚至到與其他基因片段的重組。怎麼樣的改變可以使其轉變成人為發明，仍然尚未明確。由於由專利適格出發來判斷基因專利性仍具有難度，有學者指出認為不應從專利申請之適格審查，而應從專利制度的本質，考量進步性及產業利用性的角度加以審視，

---

<sup>109</sup> Guyan Liang, Molecules or Carriers of Biological Information: A Chemist's Perspective on the Patentability of Isolated Genes, 22 ALB. L.J. SCI. & TECH. 133 (2012)

以合理限制專利權的範圍，避免不成熟的知識過度切割基礎知識，造成反共有財的障礙。可從合作性價值建構專利新思維，其主管機關立法也要避免濫用，共同保障專利權人及公眾利益之制度<sup>110</sup>。

而我國學者由另一角度切入，非由專利標的的方向出發，而由在過程當中參與多少人為處理過程作為區別發明與發現的概念。

我國學者謝銘洋教授指出，基因技術方法在其過程中人為力量之介入扮演重要腳色，是以基因技術之方法非屬生物方法，仍然具有可專利性<sup>111</sup>。而學者李素華亦認為，基因雖早已存在於自然界，但未經分離定序，仍因技術限制而無法利用，將其從人體分離及了解其功能後，即有進一步應用之可能性，此等產物系人為干預而產生，非科學原理、知識或自然法則，應具備專利適格性<sup>112</sup>。

而在歐洲與澳洲，Myriad案亦有引起爭議<sup>113</sup>。有趣的是，澳洲的高等法院不同意本次美國最高法院的見解，而澳洲最高法院則是同意最高法院的見解。

---

<sup>110</sup> 沈宗原，基因的可專利性適格—從Myriad案談起，萬國法律，181期，2012年2月

<sup>111</sup> 謝銘洋，智慧財產學法，2011年，頁136

<sup>112</sup> 李素華，基因研究成果之專利保護及權力範圍-從美歐新進個案談基因專利權對公共衛生之影響，2011科技發展與法律規範雙年刊，2012年

<sup>113</sup> Cancer Voice Austl. V. Myriad Genetics, Inc. 2013 FCA 65 (Austl.).

## 第五節 基因專利之政策考量

2011年9月16日，美國總統簽署了國會通過的美國發明法(Leahy-Smith America Invents Act, AIA)<sup>114</sup>，該法第27 條要求美國專利商標局就以下四個面向對國會提出研究報告：(1) 缺乏獨立的第二檢測意見對病患照護與創新的影響；(2) 關於基因診斷檢測第二意見對專利權人之影響；(3) 現有專屬授權及基因檢測專利對醫療實施之影響；以及(4) 成本與保險給付範圍對接觸及提供基因診斷檢測之影響。而專利商標局也已經就此等議題召開一系列公聽會，並提出研究報告<sup>115</sup>。

2010年4月，負責向美國衛生福利部提供專業諮詢與建議的遺傳學、健康與社會諮詢委員會提出一份報告名為「基因專利、授權實務以及其對於病患利用基因檢測之影響(Gene Patents and Licensing Practices and Their Impact on Patient Access to Genetic Tests)」<sup>116</sup>，其中陳指基因檢測相關權利及當前的授權實務態樣，或會限制病患利用基因檢測服務之機會<sup>117</sup>，以及後續檢測技術之研發<sup>118</sup>。我國亦有學

---

<sup>114</sup> Leahy-Smith America Invents Act of 2011, PUBLIC LAW 112–29, 125 Stat. 284 (2011)

<sup>115</sup> U.S. Patent & Trademark Office, AIA Studies and Reports—Genetic Testing, [http://www.uspto.gov/aia\\_implementation/aia\\_studies\\_reports.jsp#heading-3](http://www.uspto.gov/aia_implementation/aia_studies_reports.jsp#heading-3) (Last visited on 2015/12/1)

<sup>116</sup> Gene Patents and Licensing Practices and Their Impact on Patient Access to Genetic Tests, [http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/SACGHS\\_patents\\_report\\_2010.pdf](http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/SACGHS_patents_report_2010.pdf) (Last visited on 2015/12/1)

<sup>117</sup> 該份報告指出，如果獲得專利排他權利保護或取得專利權人專屬授權的基因檢測服務提供者，其所提供服務未被納入特定保險之給付項目時，其價格或會讓病患無法負擔。而排他權利也會讓其他實驗室無法提供給病患第二意見的確認性基因檢測服務。

者指出，基因檢測相關專利恐造成醫療費用大增，不利於疾病預防與治療等問題<sup>119</sup>。

然而在另一方面，也有論者指出如果過度專注於基因專利問題的見解，會忽略在市場上享有排他權利以及商業化應用為誘使製藥產業發展新技術的誘因，平衡兩者的權益以及立法才是最佳做法<sup>120</sup>。對這些論者而言，基因專利對於相關產業的發展助益不可被偏廢，其存在有其必要性。

因此學者認為，基因專利在公共政策上該被正面或負面評價，或者端賴論者從何種面向切入，正因如此，使其難有共識形成而爭議不斷<sup>121</sup>。

由病患權益角度觀察，學者認為，Myriad 公司利用其專利權，讓女性病患在接受Myriad 公司檢測後，無法再到其他機構再次檢測而取得第二意見，此確實讓病患受到精確檢測與完整治療之權益受到影響。申言之，藉由專利權的執行，

---

<sup>118</sup> 該報告指出，個別單離DNA片段之專利，或已形成專利叢(patent thicket)，讓多項檢測試劑(multiplex test)、全基因定序(whole-genome sequencing)等技術發展受到限制。

<sup>119</sup> 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，基因體醫學研發創新與智慧財產權，頁130，2010年。

<sup>120</sup> Jacob D. Moore, The Forgotten victim in Human Gene Patenting Debate: Pharmaceutical Companies, 63 Fla. L. Rev. 1277, 1305-1306 (2011).

<sup>121</sup> 李森堙，從美國單離DNA專利標的適格性爭議談專利政策的價值選擇，科技法律透析，頁28，2012年3月

Myriad 公司明顯妨害病患了解其身體中的重要資訊，與基於該等資訊做出適當之醫療決策的權利，對病患權益影響不可謂不大<sup>122</sup>。

Myriad公司之商業策略較為特殊，其拒絕向外授權予其他想要進行產品開發，或是研究之團體。Myriad曾寄信給賓州大學基因診斷實驗室，要求賓州大學實驗室僅能提供服務給特定德系猶太後裔，而不能提供其他族群檢測服務。由於授權條件過於嚴苛，最後導致賓州大學實驗室無法與其合作。最後，美國僅有Myriad公司自己提供BRCA1/2基因檢測服務<sup>123</sup>。

而聯邦最高法院在2012 年將Myriad案發回聯邦巡迴上訴法院時，曾要求後者須考量前者所作之Mayo 案判決，Mayo 案判決之推論過程與Myriad案確有相當關聯及適用意涵。在Mayo 案中，法院認為胞嘧啶濃度代謝率及治療有效性與毒性具正相關之描述不具專利適格，蓋若容許該等專利將會對未來醫療方法之發展產生負面影響，同樣的，在Myriad案中，若承認其專利，則亦會對未來的基因研究、基因檢測發展及病患利用檢測技術的機會產生負面影響<sup>124</sup>。

本文認為，基因檢測對醫療決策具有重大影響力，而後續之醫療措施對於病患之

---

<sup>122</sup> 李治安，由AMP v. Myriad Genetics, Inc. 案談基因專利之適格性，智慧財產評論，頁31，2014年12月

<sup>123</sup> Miri Yoon, Gene Patenting Debate: Meaning of Myriad Case, 9 J. Marshall Rev. Intell. Prop. L. 953 (2010)

<sup>124</sup> 李治安，*Supra* note 105, at 頁32

權利以及人生有重大影響。以知名女星安潔莉娜裘莉為例，其於2013年接受BRCA1/2檢測後得到正面結果而選擇摘除乳腺組織，爾後於2015年摘除了卵巢以及輸卵管<sup>125</sup>。然所有的科學檢測皆具能有誤差產生<sup>126</sup>，故以專利限縮病患由不同檢測法獲得醫療資訊，會使專業醫療人員判斷錯誤的風險提升。

就取得基因檢測第二意見的重要性早已被廣泛認識<sup>127</sup>，亦有學者提出可藉由援引或擴張專利耗盡法理的方式，使病患可以主張在第一次檢測時已付出對價，因此病患可以要求其他機構以相同方式檢測<sup>128</sup>，或是以公序良俗、強制授權或試驗免

---

<sup>125</sup> Angelina Jolie Pitt: Diary of a Surgery, New York Times,  
[http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?smid=fb-nytimes&smtyp=cur&bicmp=AD&bicmlukp=WT.mc\\_id&bicmst=1409232722000&bicmet=141977352200&r=0](http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?smid=fb-nytimes&smtyp=cur&bicmp=AD&bicmlukp=WT.mc_id&bicmst=1409232722000&bicmet=1419773522000&r=0) (Last visited on 2015/12/2)

<sup>126</sup> 新光病理學科認為：「將同一個血液檢體分裝在兩支試管，並且在同一台檢測儀器做膽固醇的定量測定，有時並不一定能夠得到完全一樣的檢查數據，可能會出現有數個mg/dl的差異；因此，更何況是利用不同廠牌的機器來做檢測，其誤差可能更明顯。」新光吳火獅紀念醫院病理學科，<http://www.skh.org.tw/blood/test.html> (最後瀏覽日：2015年12月2日)

<sup>127</sup> 2010 年美國衛生及公共服務部(Department of Health and Public Service) 已針對基因專利法對基因相關檢測與診斷之發展恐造成阻礙提出修法建議，讓以照護病患為目的而從事基因檢測或診斷之相關行為，均能免除專利侵害責任。See generally, DEP'T OF HEALTH & HUMAN SERVS., REP. OF THE SEC'Y ADVISORY COMM. ONGENETICS, HEALTH & SOC'Y, GENE PATENTS AND LICENSING PRACTICES AND THEIR IMPACT ONPATIENT ACCESS TO GENETIC TESTS 94 (2010) (discussing how gene patents have limited patient access to genetic testing).

<sup>128</sup> Arti Rai, Diagnostic Patents at the Supreme Court, 18 MARQ. INTELL. PROP. L. REV. 1, 3 (2014).

責的方式來平衡病患權益保障<sup>129</sup>。然本文認為機制涉及不同的規範要件，仍需要做規範的要件與免責範圍作更細緻的討論。

## 第六節 小結

Myriad案對於在法源上掀起軒然大波，然而有趣的是失去專利保護，並未對於Myriad的營收產生嚴重影響。歸納原因，本文認為除了cDNA仍可獲得專利保護之外，FDA僅認可Myriad所開發之檢測作為卵巢癌的基因診斷檢測，應也是主要原因。而Myriad案之判決結果大幅改變了USPTO關於核酸相關技術的審查方針，也是後續相關廠商因注意的風向。

# 第六章 基因檢測產業後續的變化與挑戰

## 第一節 Myriad後續之營運狀況

當手上握有的專利被法院宣告無效，敗訴的Myriad公司營運狀況卻不如大家所想的一落千丈，Myriad案在2013年6月13日宣判，然觀察其後續營運狀況，卻未顯

---

<sup>129</sup> 同前註82

露出明顯差異。由於該公司之財報截止日為每年的6月30日，因此就其2014年之營運狀況可以看出Myriad在被宣告專利無效後的一年之營運成果。然而Myriad在2012、2013、2014年營收分別達4.96、6.13、7.78億美元，營收成長率為23.36%、23.62%、26.92%，亦即該公司在失去BRCA單離DNA專利後營收仍較去年成長26.92%。

**表6-1 Myriad之近年簡明損益表**

單位：佰萬美元

	FY 2014 2014-06-30	FY 2013 2013-06-30	FY 2012 2012-06-30	FY 2011 2011-06-30	FY 2010 2010-06-30
總營收	778.2	613.2	496.0	402.1	362.6
營收成長率	26.92	23.62	23.36	10.87	11.06
毛利	669.0	533.5	431.3	355.4	318.4
毛利率	85.97	87.02	86.96	88.38	87.79
營業淨利	274.4	228.0	180.3	157.8	135.1
營利率	35.27	37.18	36.35	39.24	37.25
淨利	176.2	147.1	112.2	100.7	152.3
獲利率	22.64	24.00	22.61	25.05	42.00
基本每股盈餘	2.33	1.82	1.33	1.12	1.58

資料來源: Bloomberg (2015/03)；本論文整理(2015)

該公司在失去基因專利後仍能保持營運成長動力的主要關鍵在於：(1) cDNA仍可取得專利保護。(2)Myriad之BRCAnalysis仍為唯一獲得FDA公告可用來檢測卵巢癌的基因檢測試劑。除了專利保護之外，衛生主管機關所設立的審查以及獨佔權也是廠商所能相對取得市場獨佔權的方式。

由於cDNA為現行主流檢測方式PCR檢測過程中的關鍵物質，因此cDNA若仍可獲得專利保護，則對於基因檢測試劑開發商而言，仍可藉由cDNA專利保護而保有相關的利潤。目前的檢測方式中，希望被檢測的基因所對應的cDNA被作為引

子，被加入檢體中後藉由放大而獲得需要檢測的序列。因此，若cDNA仍可藉由專利保護，提供cDNA作為引子並銷售該基因檢測的公司仍會獲得獨家的權力。其他競爭廠商雖然可以開發同樣的檢測項目，但需要合成另一種不同序列的cDNA作為引子。不同的引子雖然序列上略有差異，但同樣可以用來檢測所對應的基因，然Myriad擁有多年的檢測數據，所開發的cDNA檢測效果應該較佳。因此，檢測結果累積而成的大數據恐怕才是後續基因檢測廠商的競爭關鍵。

保障Myriad營運的除了cDNA仍是可以獲得專利保障之外，FDA法規上的保障，亦是可以觀察的重點。探究其原因，主要係因Myriad檢測已有多年的數據累積，使其所開發之cDNA 所檢測之功效較其他廠商佳，因此目前僅其獲得FDA認可，也相對保護其營收獲利維持。檢視FDA所公告之可用於檢測人類疾病之基因檢測，截至2015年12月底，可用於檢測人類卵巢癌的檢測仍僅有Myriad所開發之BRACAnalysis CDx，並無其他廠商成為FDA公告之檢測品項。根據FDA的資料，目前被核准用於乳癌檢測的基因檢測有7項，包含Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay、MammaPrint、INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail、HER2 CISH pharmDxTM Kit、GeneSearch Breast Lymph、Node (BLN) Test Kit、Dako TOP2A FISH PharmDx Kit、DakoCytomation Her2 FISH pharmDx™ Kit等。其中，針對HER2基因進行檢測的一共有三項，INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail、HER2 CISH pharmDxTM Kit及DakoCytomation Her2 FISH pharmDx™ Kit。然而，可用於檢測卵巢癌的卻僅有Myriad所開發的BRACAnalysis CDx。FDA的公告對於醫療從業人員具有重要意義，也讓Myriad在失去專利後仍能保持營運的增長。

表6-2 FDA公告可用來檢測人類疾病之基因檢測<sup>130</sup>

Disease	Trade Name	Manufacturer	FDA Submission number
Acute Myeloid Leukemia	Vysis D7S486/CEP 7 FISH Probe Kit	Abbott Molecular Inc.	K131508
	Vysis EGR1 FISH Probe Kit	Abbott Molecular Inc.	K123951,K091960
B-cell chronic lymphocytic leukemia	Vysis CLL FISH Probe Kit	Vysis	K100015
	CEP 12 SpectrumOrange Direct Labeled Chromosome Enumeration DNA Probe	Vysis	K962873
Bladder Cancer	Vysis UroVysion Bladder Cancer Recurrence Kit	Vysis	K033982,K013785,K011031
Breast Cancer	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay	Nanostring Technologies	K130010
	MammaPrint	Agendia BV	K101454,K081092,K080252,K070675,K062694
	INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Ventana Medical Systems, Inc.	P100027
	HER2 CISH pharmDxTM Kit	Dako Denmark A/S	P100024
	GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Test Kit	Veridex, LLC.	P060017S001-S004
	Dako TOP2A FISH PharmDx Kit	Dako Denmark A/S	P050045S001-S004
	DakoCytomation Her2 FISH pharmDx™ Kit	DakoCytomation Denmark A/S	P040005
Colorectal Cancer	Cologuard	Exact Sciences Corporation	P130017
Cystic Fibrosis	Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay	Illumina, Inc	K132750
	Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis 139-Variant Assay	Illumina, Inc	K124006
	eSensor CF Genotyping Test	Osmetech Molecular Diagnostics	K090901
	xTAG Cystic Fibrosis 60 Kit v2	Luminex Molecular Diagnostics Inc.	K083845
	xTAG Cystic Fibrosis 39 Kit v2	Luminex Molecular Diagnostics Inc.	K083846

<sup>130</sup> List of Human Genetic Tests, FDA,

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm> (Last visited on 2015/12/28)

	Verigene CFTR and Verigene CFTR PolyT Nucleic Acid Tests	Nanosphere, Inc	K083294
	InPlex CF Molecular Test	Third Wave Technology, Inc.	K063787
	Cystic Fibrosis Genotyping Assay	Celera Diagnostics	K062028
	Tag-It Cystic Fibrosis Kit	Tm Bioscience Corporation	K060627,K043011
	eSensor Cystic Fibrosis Carrier Detection System	Clinical Micro Sensors, Inc.	K060543,K051435
Drug metabolizing enzymes	xTAG CYP2D6 Kit v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	K130189,K093420
	Spartan RX CYP2C19 Test System	Spartan Bioscience, Inc.	K123891
	Verigene CYP2C 19 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	K120466
	INFINITI CYP2C19 Assay	AutoGenomics, Inc.	K101683
	Invader UGT1A1 Molecular Assay	Third Wave Technologies Inc.	K051824
	Roche AmpliChip CYP450 microarray	Roche Molecular Systems, Inc.	K043576,K042259
	eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	GenMark Diagnostics	K110786
	eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	TrimGen Corporation	K073071
	eSensor Warfarin Sensitivity Test and XT-8 Instrument	Osmetech Molecular Diagnostics	K073720
	Gentrис Rapid Genotyping Assay - CYP2C9 & VKORCI	ParagonDx, LLC	K071867
Coagulation Factors	INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	AutoGenomics, Inc.	K073014
	Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nanosphere, Inc.	K070804
	Invader Factor V	Hologic, Inc.	K100980
	Invader Factor II	Hologic, Inc.	K100943
	Illumina VeraCode Genotyping Test for Factor V and Factor II	Illumina, Inc.	K093129
	eSensor Thrombophilia Risk Test, eSensor FII-FV Genotyping Test, eSensor FII Genotyping Test, eSensor FV Genotyping Test, eSensor MTHFR Genotyping Test	Osmetech Molecular Diagnostics	K093974
	Xpert HemosIL FII & FV	Cepheid	K082118
	Verigene F5 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	K070597
	Verigene F2 Nucleic Acid Test		
	Verigene MTHFR Nucleic Acid Test	Autogenomics, Inc.	K060564
	INFINITI System	Roche Diagnostics Corporation	K033612
	Factor II (Prothrombin) G20210A Kit	Roche Diagnostics Corporation	K033607
	Factor V leiden Kit	Roche Diagnostics Corporation	

	Invader MTHFR 677	Hologic, Inc.	K100987
	Invader MTHFR 1298	Hologic, Inc.	K100496
Chromosome abnormalities	Affymetrix CytoScan Dx Assay	Affymetrix, Inc.	K130313
	AneuVysion	Vysis	K010288,K972200
	CEP 8 SpectrumOrange DNA Probe Kit	Vysis	K953591
	CEP X SpectrumOrange/ Y SpectrumGreen DNA Probe Kit	Vysis	K954214
Heart Transplant	AlloMap Molecular Expression Testing	xDx	K073482
Ovarian Cancer	<b>BRACAnalysis CDx</b>	<b>Myriad Genetic Laboratories, Inc.</b>	<b>P140020</b>
Prostate Cancer	NADiA ProsVue	Iris Molecular Diagnostics	K101185
	PROGENSA PCA3 Assay	Gen-Probe, Inc.	P100033
Tissue of Origin	Pathwork Tissue of Origin Test Kit – FFPE	Pathwork Diagnostics Inc.	K120489,K092967
	Pathwork Tissue of Origin Test	Pathwork Diagnostics Inc.	K080896

資料來源: FDA；本文整理(2016)

US FDA於2014年12月19日公告阿斯特捷利康之Lynparza獲得核准用於治療和BRCA(Breast Cancer)基因缺損有關之女性卵巢癌<sup>131</sup>，並且公告Myriad的BRCA檢測試劑作為伴隨診斷。Lynparza是poly ADP-ribose polymerase (PARP) 抑制劑，和以往的癌症用藥不同的是，其用途將可用於有極大可能性會發展成為卵巢癌之有BRCA基因缺損的女性。也就是說，當知道其有可能罹患癌症之前就可預先治療。因此Lynparza是個人化醫療，基因治療等領域的重大里程碑。Lynparza上市，預計可以為帶有BRCA基因突變的女性解決心頭大患，除此之外，其也帶動製藥產業往預防性醫療邁進一大步，而阿斯特捷利康則預測Lynparza在銷售的巔峰時期可以達到每年20億美元的銷售額，而Myriad的BRCA伴隨檢測預計也可隨著

---

<sup>131</sup> 卵巢癌是女性常見癌症之一，美國國家癌症協會統計2014年美國有21,980位女性將被診斷具有卵巢癌，其中有14,270位因此死亡。

Lynparza的銷售為公司帶來穩定的營收。

## 第二節 基因經過基因工程方式存在之專利性

根據本次最高法院的判決，我們可以發現儘管最高法院否定分離及純化的基因符合專利適格性，但仍然允許人工合成的互補DNA（cDNA）申請專利。cDNA的由mRNA逆轉錄而得，僅有外顯子。

因此我們可以有此進一步解讀，DNA專利如果直接反映基因序列而沒有任何的改變。前述重點在於基因專利是否單純落入自然現象和自然產物的不可專利性，本段則針對系爭之基因序列以外的基因專利情況作探討。

單純對已存在的DNA或基因申請專利保護，是不被接受的，因其屬於自然現象的範疇，又自然界產物（單純或混合）不可由特定的個人取得其排他性。但隨著近年生物技術的快速發展，對於生物、微生物的基因重組、DNA基因片段的大量研究，生物技術發明的專利申請是否侷限於自然產物判斷法則中常用的「具生命力」或「不具生命力」的狹隘觀點擴大為分析具體個案中請求保護的客體究竟是一種人造物或者是自然產生的物質（naturally occurring articles）。若是人類根據本身創造智慧所獲得的產物（product of human ingenuity），而具有獨特（distinct）的名稱、性質或用途，則已非單純的自然產物，便可引用美國專利法第101條的「製造物」之觀念，給予專利保護。

自查克拉巴蒂案之後，美國最高法院認為改變基因所得之生物，符合專利法所列的「物品」或「製造物」，為可受專利保護的標的，故原則上遺傳工程之產物如

DNA分子、質體、病毒、細菌、高等生物細胞及高等生物體均得成為專利法之保護客體，而美國專利商標局在專利實務上的專利授予標的，便由原本的微生物擴大到植物，而1988「哈佛鼠」的專利授予，更實際代表了1987年4月12日專利商標局所頒布就凡以非自然方式所產生的非人類多細胞生物體（non-naturally occurring non-human multicellular living organisms）皆得為專利法101條之專利客體。動物權力保護團體曾為此案，向法院對美國專利商標局提出訴訟，主張美國專利商標局無權決定基因改造動物為可專利標的，但該案因其他原因無法成立，所以法院對於基因改造動物是否可為專利標的仍不明確<sup>132</sup>。

而美國就生物做為客體的專利法演進一般認為有四個階段：「不予保護期」、「萌芽期」、「進展期」、「整合期」，整合期多受國際合作影響，為解決各國對於此方面審查實務見解不一，積極整合國際性的法制，提升業者研發投資的意願。

由此可見，相對於其他各國對於基因為客體的專利的嚴格規定<sup>133</sup>（雖逐漸放寬），美國採取對於人類以外的動植物品種的可專利性之完全開放，算是相當廣泛地認可基因專利的範圍，以歐洲做比較，針對基因轉殖生物，歐洲專利局本認為選殖特定DNA序列之基因轉殖植物符合本條規定的動植物品種的概念，不予專利保護，但動植物細胞由於無法滿足動植物或動植物品種的定義，視為廣義的微生物，

---

<sup>132</sup> 判院判定該動物權力保護團體非利害關係人(has no standing)，因此不得提起訴訟。孫寶成，「簡介美國專利法101條」，智慧財產權月刊，57期，2003年9月

<sup>133</sup> 陳英鈴，人類胚胎幹細胞專利與胚胎保護——一部98/44/EC指令各自表述，科技法學評論，3卷1期，2006年3月

故予以專利保護。此類動植物可專利性的不確定情形，一直到1998年5月12日，歐洲議會通過決議通過對於生物技術提供保護的Directive No. 98/4432之後，才得到了初步的解決，而這項指令，指出天然多細胞動植物及轉殖基因動植物本身皆可為專利標的。但並非完全開放，而是有條件的開放。

### 第三節 低成本DNA序列檢測將使產業帶來轉變

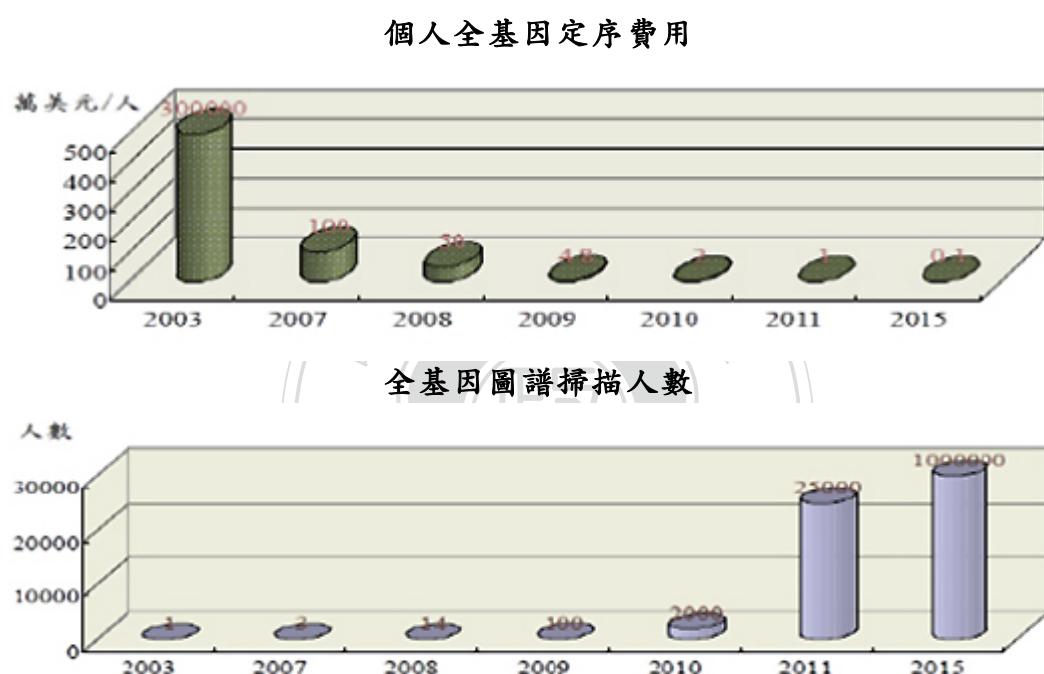
#### 第一項 全基因定序取代單一基因檢測

由於基因檢測方式的進步以及專利權的走向趨於寬鬆，預估全基因檢測的服務將為蓬勃發展。相較於單一基因的檢測，全基因序列的檢測一人一輩子僅需進行一次，就可以得知自己的全部基因圖譜。而在基金檢測價格的大幅下降趨勢下，預估至2015年接受全基因定序服務的人數將可以達到100萬人，相較於2003年的1人，12年間有大幅度之成長。而進行全基因定序的費用，也由30億美元下降至1000美元。而廠商若仍專注開發單一基因檢測產品，恐怕在全基因定序已蓬勃發展的趨勢下並不樂觀，因為全基因定序可以得知所有的基因表現。

在科技進步帶動下，為人類DNA定序價格由1990年代至今由10億美元將快速崩跌至1,000美元以下。而在專利保護趨向寬鬆下，預計DNA定序檢測將趨向廉價且快速的檢測。除了帶動個人化醫療的發展之外，更可以切入科學研究以及農業科技的應用當中。目前DNA序列儀器廠商亦如火如荼的進行研發當中，英國廠商Oxford Nanopore使用美國衛生研究院所開發之奈米孔定序法開發世界最小的DNA定序儀器MinIon，目前已經廣泛應用於科學研究領域。

而未來的龐大發展性也帶動廠商間的整併，DNA檢測產品領導廠商之一Applied Biosystems 在 2008 年被 Invitrogen 併購，重整後的公司並重新命名為 Life Technologies。而 Life Technologies 被 Thermo Fisher Scientific 以 136 億美元收購。而醫療大廠羅氏則以 3.5 億美元買下了 DNA 定序廠商 Genia。

圖 6-1 近年全基因定序費用及圖譜掃描人數



資料來源：基龍米克斯<sup>134</sup>；本論文整理(2015/11)

## 第二項 DNA序列檢測價格的下跌帶動個人化醫療發

---

<sup>134</sup>基龍米克斯官方網站，[http://www.genomics.com.tw/tw/group\\_introduction.php](http://www.genomics.com.tw/tw/group_introduction.php) (最後瀏覽日：2015 年 11 月 24 日)

## 展

檢測人類一共30億個鹼基對之價格由1990年代之10億美元，至2007年之1千萬美元，到如今專家預測在兩年內價格將降至1,000美元以下，由趨勢可以看到DNA序列的檢測價格在科技進步下呈現快速崩跌的現象，可以預期快速而便宜的基因序列檢測將成為未來之趨勢。廉價的DNA序列檢測最大的受患者為醫療產業，由於針對病患基因序列不同而有所差異之個人化醫療正在起步階段且與DNA序列檢測密不可分，因此DNA序列檢測價格的下跌將會進一步帶動個人化醫療之發展。除了醫學領域之外，DNA序列的檢測亦可應用於研究領域，例如為以滅絕之生物化石進行基因解碼；亦或農業領域，如協助農業人員進行農作物的改良。

美國總統歐巴馬在2015年1月20日之國情咨文演講，提出精準醫療計劃(precision Medicine initiative)，期待美國能引領一個醫學新時代，透過推動利用個人化基因資訊的疾病治療，在人類史上再次締造突破醫學發展的地位。接著，在1月30日就提出推動個體化及精準醫學(Personalized and Precision Medicine , PPM )計畫的執行方向，要募集100萬人的基因資料，藉由研究不同族群、年齡層的個人化基因資訊，進而解決各種疾病。

隨後，美國醫學研究所新任主席Victor Dzau於著名期刊Lancet提出他們的看法，他們認為在未來50年，精準醫療計劃將為美國醫療領域創造數千億美元的價值，他們是以仿真模型對6種疾病風險進行評估，包括癌症、糖尿病、心臟病、高血壓、肺病和中風。通過電腦運算，研究人員認為若能減少50%的心臟疾病的發病率，就會在50年中創造6070億美元的健康效益。針對每一位患者的個體特徵制定

PPM醫學療法，依據患者對特殊疾病的易感性來進行開發及設計，未來還能遠距離對患者進行治療，也可鑑別那些個體特可能會罹患的疾病，另外還可發展基因療法。未來，美國政府將投入2.15億美元來推動此計劃，可預期的基因檢測將會在醫療中扮演相當角色。但此計劃要成功落實必需將ICT資訊產業結合製藥、生技、基因檢測及醫療機構(醫院)才能完成。

#### 第四節 產業鏈中上游檢測平台開發將更快速

在單離DNA不符合專利適格的前提下，基因檢測產業鏈中的上游檢測平台廠商研發新產品的速度將大幅增加。基於DNA序列檢測為未來廣泛的應用性，目前已有多家廠商投入DNA序列檢測平台之研發。Eve Biomedical，一家位於加州之廠商目前正打算進行藉由手機照相晶片平台，開發利用光來解碼DNA序列的技術，期待將DNA序列檢測的價格壓低至100美元以下。但目前由美國衛生研究院研發之新技術奈米孔定序法(Nanopore Sequencing)為目前看來最有發展性的新技術。目前已有多家廠商將此技術商品化，其中設立於英國的Oxford Nanopore自2005年成立至今已自投資人募得1.45億英鎊的資金，其所開發之產品MinIon為目前世界上最小的DNA序列檢測產品。儘管MinIon目前尚未在市面上販售，然已經廣泛應用於科學研究領域。而上一代的DNA檢測產品領導廠商Applied Biosystems在2008年被Invitrogen併購，重整後的公司並重新命名為Life Technologies。2013年Life Technologies被Thermo Fisher Scientific以136億美元收購。

Illumina為體外診斷試劑開發廠商，藉由其新一代的DNA序列檢測平台次世代定

序技術，為醫療器材廠商中成長最快速的公司，近一年股價成長123.39%。過去羅氏曾對其提出了收購邀約，然Illumina仍然拒絕了羅氏67億美元的出價。基於看好DNA序列檢測未來於廣大醫療診斷的應用發展，羅氏仍是積極收購競爭對手，上個月以3.5億美元買下了DNA定序廠商Genia。由於目前廠商競爭激烈，因此在專利布局較完整的廠商擁有較多的成功機會。根據Marks & Clerk公司之研究，Illumina和Life Technologies於專利佈局上大大領先其他廠商，在過去十年間分別擁有了80和70項專利，具有較高的競爭優勢<sup>135</sup>。

日前Illumina宣布和跨國藥廠包含賽諾菲(Sanofi)、阿斯特捷利康(AstraZeneca)與嬌生(Johnson & Johnson)共同開發基因檢測產品，未來將應用於臨床試驗與當作用藥選擇的伴隨診斷(companion diagnostics)。由於次世代定序技術較傳統的PCR技術可以快速的完成全基因的定序，雖然仍欠缺的定量的功能，然而卻可以快速且低成本的輸出基因序列。

## 第五節 國內基因檢測廠商之現況與因應

生技醫療為我國重點產業之一，惟主要仍仰賴政府政策扶植以及政府機關協助<sup>136</sup>。

---

<sup>135</sup>於2014年MIT所評選的全球最聰明公司中，Illumina獲得了第一名的寶座。而在2015年的MIT評選中則獲得了第三名，其亦看好Illumina在後續可能成為基因定序的主要平台。

<sup>136</sup>其中主要政策機構為BTC(行政院生技產業策略諮詢委員會)會議、經濟部技術處以及經濟部工業局。三者之中，BTC會議扮演最主要腳色，行政院2008年依據BTC會議結論，推動「臺灣生技起飛鑽石行動方案」，為我國生技產業發展建立良好基礎，促成產值倍增。接續在2012年BTC會議，精進推出「臺灣生技產業起飛行動方案」，促進台灣開發創新藥品成功也帶動我國生技市

醫療器材發展方面，相較於藥品開發，國內廠商一直呈現穩定且持續發展的狀況。受惠於銀髮商機蓬勃發展，去年全球醫療器材市場規模已達3,280億美元。儘管在全球市場中，醫療器材之市場佔整體健康照護產業占比仍低，然而因為醫療器材之產品研發時間較短且台灣已有強大的電子產業做後盾，相較於新藥開發之高風險以及不確定性，較適合鼓勵台灣廠商投入。

表6-3 臺灣近年醫療器材產業年度產值

年度	2011	2012	2013	年成長
診斷與監測類醫材	10,710	10,512	10,102	-3.9%
手術與治療類醫材	15,465	16,758	17,669	5.4%
輔助與彌補類醫材	13,815	17,351	19,398	11.8%
體外診斷類醫材	13,187	14,729	16,534	12.3%
其他類醫材	15,023	16,699	17,715	6.1%
醫療器材產業合計	68,200	76,049	81,418	7.1%

資料來源：工研院IEK；本論文整理(2015)

而國內基因檢測產業目前資源仍集中於大廠，台灣廠商僅能於醫學臨床之外進行食品、農業、畜產等之檢測，或是以大廠提供之技術平台進行檢測接單服務。整體而言，投入分子診斷以及基因檢測的廠商發展狀況遠不如投入藥物相關領域的廠商。

---

場的蓬勃發展。在2014年底的BTC會議中，針對藥品產業發展，承襲台灣先前投入新藥開發的脈絡，將往上游推升至臨床試驗產業。推測由於台灣投入新藥開發多年，多項產品面臨向外授權不易與市場考驗，而日前爆發之基亞事件也讓政府對於政策發展上有諸多考量，因此對於藥品產業之發展將由新藥產業往上游發展，目標打造台灣成為亞太臨床試驗中心。惟2015年隨著我國主要新藥公司產品解盲在即，政府及民間對於新藥開發廠商又有了更多關注。

國內較著名的基因檢測廠商包含世基生醫、晶宇生技、普生、基米以及賽亞基因，其中，晶宇生技目前已經轉向以生化原料產品生產為主；賽亞基因則在產品開發多年而太過無成效後轉向下游收購檢驗所，以收醫院檢體進行檢測服務為主要營運方式。而基米則是我國最早引進NGS技術的廠商，以替大專院校以及研究機構合成所需要的引子為營運模式。普生則是以製造檢驗製劑為主要業務，研發部分則著墨較少。廠商當中，世基生醫(世基生醫股份有限公司)與本論文內所探討的Myriad營運方式較為接近，其取得我國中央研究院全球專屬授權基因檢測相關專利，進而開發為新的基因檢測試劑。故後續以其為主要目標，進行案例探討。

**表6-4 臺灣主要基因檢測試劑廠商**

廠商 名稱	主要基因 檢測技術 類型	廠商簡介
世基 生醫	RT-PCR	世基生醫創立於2005年，取得中央研究院全球專屬授權華法林(Warfarin)和其他藥物(如Carbamazepine, Allopurinol等)不良副作用基因檢測的相關專利，進一步開發成檢測產品或診斷工具，並陸續獲得全球各國(包括中國、歐、美、紐澳、印度、日本、東南亞等)完整技術專利證明。
晶宇 生技	Luminex	晶宇生技原以開發食品、啤酒、農業、畜產檢測晶片及晶片ODM設計代工為主，然而因檢測晶片部門營運狀況不佳，目前生化原料營收占比逐漸增加至71.38%，生物晶片目前營收比重降為13.69%。
普生	RT-PCR	普生股份有限公司成立於1984年，以製造及研發診斷檢測試劑為主要業務，運用的技術包含RIA、ELISA、Point-of-Care、RT-PCR等。
基米	NGS	基米使用次世代定序技術(NGS)提供定序服務、引子合成等服務。

賽亞 基因	NGS	賽亞基因科技公司成立於2001年3月，以人類基因組為研發重點，致力於疾病與單一核甘酸多型性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)的關聯研究，並從事藥物基因組學的(Pharmacogenomics)研究與臨床應用開發。目前藉由併購擁有NGS的夥伴，以求承接學術標案、國家型研究案，另進行垂直整合，藉由併購檢驗所，垂直整合營運業務。2014年仰賴業外收入始於虧損13年之後首次由虧轉盈。
----------	-----	---

資料來源：各公司；本論文整理

世基生醫創立於2005年，由中央研究院院士陳垣崇創辦。藉由中央研究院全球專屬授權華法林(Warfarin)和其他藥物(如Carbamazepine, Allopurinol等)的副作用基因檢測之相關專利，進一步開發成檢測產品或診斷工具，並陸續獲得全球各國(包括中國、歐、美、紐澳、印度、日本、東南亞等)完整技術專利證明。世基生醫在美國加州及台灣均設有公司，並且在台灣設有研發中心以及GMP /ISO分子檢測製造認證工廠。

目前世基開發有四項檢測，其中三項係針對藥物使用後的重要副作用進行檢測，一項為遺傳性疾病之檢測。Carbamazepine為一種用於治療癲癇的藥物，然研究發現，多數亞裔患者在服用之後會出現嚴重的副作用史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)及毒性表皮壞死鬆懈症(Toxic Epidermol Necrolysis, TEN)，衛生署於中華民國96年9月19日公告(衛署藥字第0960329455號公告)含carbamazepine成分藥品仿單應加刊下述注意事項：「從回溯性研究報告得知，臺灣病患使用 carbamazepine 引起史帝文氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)之嚴重藥物不良反應與具HLA-B\*1502基因型在統計學上有高度相關性(Odds Ratio為1357，95% C.I.為193-8838)，研究結果顯示帶有 HLA-B\*1502 基因的病人服用 Carbamazepine 發生 SJS/TEN 的風險較未帶有

HLA-B\*1502基因的病人至少高出193倍，而臺灣約有5%的人帶有HLA-B\*1502基因，因此應小心使用本藥品」。因此在國內，醫師處方Carbamazepine宜先進行基因檢測<sup>137</sup>。

**表6-5 臺灣主要醫療檢測廠商世基之產品線**

產品名	檢測項目	介紹
世基1502試劑	HLA-B*1502	HLA-B*1502基因被發現對於亞裔血統者(Asian descent) Carbamazepine(卡馬西平)藥物而引起的具有高致死性的史帝芬強症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)及毒性表皮壞死鬆懈症(Toxic Epidermol Necrolysis, TEN)有強烈的關聯性。因此，衛生署公告建議在開立處方前宜先進行HLA-B*1502基因檢測，以提升病人用藥安全。
世基5801試劑	HLA-B*5801	HLA-B*5801基因被發現對於Allopurinol (安樂普利諾)藥物而引起SCAR(Severe Cutaneous Adverse Reaction: 嚴重的皮膚不良反應，具有高致死性的史帝芬強症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)及毒性表皮壞死鬆懈症(Toxic Epidermol Necrolysis, TEN)有強烈的關聯性。因此，研究報告建議在開立處方前宜先進行HLA-B*5801基因檢測，以提升病人用藥安全。
世基5701試劑	HLA-B*5701	HLA-B*5701基因被發現對於Abacavir (ABC)藥物而引起過敏反應(Hypersensitivity reaction, HSR)有密切的關聯性，Abacavir (阿巴卡韋, ABC)是一種治療愛滋病非常有效的藥物，然而臨床發現有5-8%的患者在開始治療後對藥物產生不良反應。HLA-B*5701位於第六對染色體上，屬於人類白血球抗原，此基因檢測可鑑別出服用Abacavir後可能產生嚴重不良反應的高風險病患。

<sup>137</sup> 2011年08月02日健保局公布Carbamazepine藥品之給付規定，包含新病患、舊病患及日劑藥費申報相關規定。對於從未使用過carbamazepine成份藥品的「新病患」，醫師在處方前應檢查病患IC健保卡是否已註記曾檢測帶有HLA-B 1502基因，檢測結果為陽性者，不得開立carbamazepine成分藥品之處方；並應先詢問病患是否對該藥品有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先進行HLA-B 1502基因檢測。對於已使用過該成分藥品的「舊病患」，若患者已經服用4個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀(如分散的斑點或斑丘疹症狀)等類似Steven-Johnson症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病患注意上述症狀之發生。若醫師為病患處方使用carbamazepine成分藥品是以日劑藥費申報者，應依規定詳實申報處方明細。

世基B27試劑	HLA-B*27	HLA-B*27基因與僵直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)，以及結膜—尿道—黏膜綜合徵(Reiter r's-syndrome, RS 萊特氏症候群)等疾病有強烈相關。HLA-B*27的不同亞型的地理分佈，與HLA-B*2705是常見於白種人和美洲印第安人，HLA-B*2704和2706在亞洲人和HLA-B*2702的地中海人群。以往採用血清學技術檢測HLA-B27表現型，現在採用Real-Time PCR技術進行HLA-B27基因檢定。
---------	----------	---

資料來源：該公司；本論文整理(2016/01)

雖世基之產品於醫療上具有重要意義，且主管機關建議醫師須進行檢測，世基也進行了專利佈局<sup>138</sup>，然該公司營運狀況仍不理想。世基目前資本額約為2.5億元，因營運狀況不佳，每年需要進行募資一次以因應營運所需。惟觀察其過往增資狀況，世基均無法達到募資目標，每次募集到的金額多為六成左右。探究其原因，目前各大醫院檢驗部多有進行相關檢測<sup>139</sup>，然部分醫院卻以自行合成引子的方式進行檢測，而未向世基購買或是中研院授權。

<sup>138</sup> 於中華民國專利檢索系統以世基生物醫學股份有限公司進行檢索，共有五項專利，分別為(1) I335937，一種判定患者是否帶有HLA-B\*1502或HLA-B\*5801對偶基因之方法、試劑組及判定患者是否帶有HLA-B\*4601之試劑組、一種評估患者是否具有針對藥物發展出不良藥物反應風險之方法，以及一種決定化合物是否成為誘導帶有不良藥物反應關連HLA對偶基因的患者，發生不良藥物反應之藥物候選物的決定方法；(2) I334886，利用遺傳變異以預測抗凝血劑華法林之敏感性；(3) I287580，不良藥物反應危險性評估；(4) 200844238，一種判定患者是否帶有HLA-B\*1502或HLA-B\*5801對偶基因之方法、試劑組及判定患者是否帶有HLA-B\*4601之試劑組、一種評估患者是否具有針對藥物發展出不良藥物反應風險之方法，以及一種決定化合物是否成為誘導帶有不良藥物反應關連HLA對偶基因的患者，發生不良藥物反應之藥物候選物的決定方法；(5) 200808976，抗凝血劑WARFARIN(華法林)之劑量預測方法及套組。

<sup>139</sup> 義大醫院HLA-B 5801基因檢測：<http://www2.edah.org.tw/cp/item/06HLAB5801.htm>；彰化基督教醫院HLA-B 5801基因檢測：[http://www2.cch.org.tw/labsearch/Lab\\_Detail.aspx?CODE=FOT5801](http://www2.cch.org.tw/labsearch/Lab_Detail.aspx?CODE=FOT5801)

由於國內基因檢測多由醫院自身進行，世基雖具有中研院專屬授權的權利，卻受限於資金規模無法負擔高額訴訟費用以及醫院端為客戶身分等原因而無進行法律訴訟手段。而在中國市場方面，由於中國對於專利審核較寬鬆，竟有和世基相同之產品獲得中國專利商標局的專利授予。由於國內市場及中國市場的狀況不佳，使公司營運蒙上塵埃。

2015年12月，在鑽石生技創投的促成下，臺灣興櫃廠商基龍米克斯宣布以股權交換方式併購世基生醫，換股比例以基米1股換世基5.9012股，基米最少將取得世基66.67%股權，最高可達99.5%，預計於2015年12月18日前完成整併程序，2016年1月15日前完成股權交換。此次基龍米克斯以基米1股換世基5.9012股，以基龍米克斯2015年12月14日收盤價26.50元計算，世基每股價格為4.49元，近乎為該公司之每股淨值。然後續整合效應能否實踐，恐怕不能過於樂觀。由於世基舊有產品乃建立於PCR技術之上，由於目前基因檢測方式多轉向為NGS，該公司恐仍需要進行產品的大規模轉換。而如何讓醫院採購所開發的檢驗試劑，世基和基龍米克斯都尚無較為成功的經驗，後續該如何整合仍未看到有效策略。

就此個案可以觀察，雖然國內對於基因專利仍是相對保持開放，然由於國內醫療體系運作特殊、廠商無法負擔高額訴訟費用等原因，產生就算廠商已經獲得了專利保護，也無法保障其市場獨佔的權利的結果。世基之創辦人為中研院陳桓崇院士，其技術於產業內堪稱領先，然卻因專利保護無法落實，使得該公司營運狀況不佳，我國其他相關廠商多也面臨類似狀況。在目前美國專利制度明確區分了「分離及純化後的基因」及「互補DNA」的狀況下，廠商應朝向互補DNA的方向積極佈局，而在專利保護的方式趨向減弱的狀況下，研發檢測平台的大廠預計可以

受惠，然而對於研發單一檢測的小廠，其恐怕需要尋求其他方式建立公司利基。

參考Myriad的營運策略，檢測後的資料累積，進而形成大數據分析，是基因檢測廠商可以轉型的方向。

## 第七章 結論與建議

### 第一節 結論

去氧核醣核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA)之特性為儲存遺傳訊息，而在結構上，DNA是藉由四種不同種類的去氧核醣核酸連結而成的長鏈狀分子，為了維持其結構的穩定性，其藉由氫鍵、疏水性作用與鹼基扁平堆疊的力量保持其雙股結構。然而因為 DNA 兩股的磷酸根帶有比較強的負電荷，容易使兩股間產生斥力，造成雙螺旋結構瓦解，使得 DNA 變性。因此在細胞環境下，DNA會纏繞在組蛋白(Histone)上，由精胺酸、離胺酸等鹼性胺基酸構成的組蛋白，能中和 DNA 磷酸根的負電荷而降低其不安定的因素。由於精胺酸與離胺酸的  $pK_a$  值分別是 12 與 10，在 pH 約為 7 的生理條件下帶正電荷，使得組蛋白與 DNA 有更大的結合力，進而纏繞成染色體。

基因檢測的商業應用，主要係以開發體外診斷醫療器材為主。而在開發成為體外診斷醫療器材的過程當中，DNA需要移除組蛋白的結構，並放大單一基因序列，使其成為分離並純化後的基因。因此，分離及純化後的基因這樣的概念在於研究的早期階段以及體外診斷試劑的開發階段，扮演比較重要的腳色。而產品開發成功後，檢測過程所需要使用的引子，則是cDNA結構。美國自從1980 年代開始承認DNA 專利以來，並不特別區分單離DNA 與cDNA 之不同，都承認其具有專利適格性。但在後面對美國Myriad 案之介紹，尤其美國最高法院2013 年之判決，改變了上述觀念，認為單離DNA 與cDNA 之專利適格性不同。

人類的基因在每個人類個體當中都有些許的不同，而那些導致疾病的不同基因序列稱之為基因突變(mutations)，而當基因體外診斷測試則是將原始的DNA序列經由分離以及純化之後，和正常的基因序列進行比對。基因檢測(genetic testing)為體外診斷市場中的一部分，係以檢測個人基因序列為工具，找出人體內帶有的基因型，針對個人所帶基因而予以治療或改變生活習慣。基因檢測方式目前仍以PCR (polymerase chain reaction)為主，技術成熟穩定。在檢測過程當中，需要用到的引子即為cDNA結構。因此，cDNA能否以專利保護，對於基因檢測廠商而言極為重要。

Myriad案是美國專利法中自然法則原則的重要判例，最高法院認為「Myriad沒有創造任何東西。準確地說，它發現了一個重要且有用的基因，但將這個基因與其周圍的遺傳物質分割開來並非發明行為。」而這樣的論述對於後續胰島素、細胞受體、華法林、酶類、細菌、微生物及其他生物製品的專利恐會產生爭論，使生技相關產品的專利權走向限縮。然而有趣的是，許多學者以及本文皆認為法院的

判決參雜了政策選擇的考量，最高法院在考量了當前的授權實務態樣、病患獲得第二意見機會以及醫療費用的公共衛生政策下，做出了利用是否含有Intron來區別「分離及純化的基因」及「cDNA」的判斷。讓「分離及純化的基因」無法獲得專利保護，以促進基因檢測產業的研發；另外讓「cDNA」仍可以專利保護，不讓現有的基因檢測廠商受到太大的衝擊，也讓病患獲得可以的到第二意見的機會。然而，如同本文中所述，由於某些基因中不含有Intron的存在，因此未來最高法院恐怕仍會遇到同樣問題的挑戰。

但不論如何，基因專利是走向相對限縮的狀態，對於這樣的發展，預計後續低成本的基因檢測將進一步帶動個人化醫療的發展。而新技術平台開發廠商如次世代定序廠商將會快速發展。但專利制度為政府給予廠商研發的獎勵方法，走向限縮，會抑制廠商投入研發之意願。國內基因檢測廠商方面，由於仍處於發展初期，在專利保護走向限縮的狀況下，實在相當不利於其發展。除了應積極朝向以明確符合專利適格cDNA進行布局之外、累積檢測結果並建立大數據、轉以營業秘密保護等措施之外，也需要提高其行銷能力以建立公司利基。

## 第二節 建議

### 第一項 專利係生技廠商保護其產品之重要手段，不應朝向限縮

根據STPI之研究，近 10 年來醫療器材產業的專利呈現逐漸增加的趨勢，顯示醫療器材產業之技術發展呈現越來越熱烈，醫療器材產業確實為目前主流技術發展

的領域之一，值得各國政府持續擬訂相應政策帶動技術的推展。針對醫療器材產業的子領域發展，也觀察到「醫療診斷」、「可植入人體裝置及支架」、「將介質輸入人體之器械」及「放射療及超音波療」為目前醫療器材產業專利件數發展最多的技術範疇，占整體技術發展的 80%<sup>140</sup>。顯示專利保護仍為生技廠商發展以及商業策略上面的重要手段，而醫療診斷也是醫療器材發展的重點領域。

而我國的基因專利方面，目前單離DNA仍符合我國專利適格性。學者謝銘洋認為，單純發現人類之元素，包括基因序列或部分序列，尚無法取得專利，但若該人體之元素或基因序列係被從人體分出來，或經由生物技術所製造出來者，則具有可專利性，但專利申請時，須說明其產業利用性<sup>141</sup>。此外，學者鄭中人亦認為單離DNA可申請專利<sup>142</sup>。其中，所謂「人類元素或基因序列被人體分離出來」，就是美國法院所謂的單離DNA，而所謂「由生物技術所製造出來者」，則是美國法院所謂的cDNA。我們不難發現，歐洲和過去的美國一樣，均承認單離DNA與cDNA具有專利適格性。

若是參考國內的官方意見，智財局的專利審查實務基礎指出，對於自然形態存在之物，例如野生植物或天然礦物，即使該物並非先前已知者，單純發現該物的行

---

<sup>140</sup> 知識產業發展願景研究-以醫療器材產業為例，財團法人國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心，2015年5月

<sup>141</sup> 謝銘洋，智慧財產學法，元照，2008年，頁133。

<sup>142</sup> 鄭中人，專利法規釋義，考用，2009年。

為並非利用自然法則之技術思想之創作；惟若首次由自然界分離所得之物，其結構、形態或其他物理化學性質與已知者不同，且能被明確界定者，則該物本身及分離方法均符合發明之定義。例如發現自然界中存在之某基因或微生物，經由特殊分離步驟獲得該基因或微生物時，則該基因或微生物本身均符合發明之定義。因此，智慧財產局明確指出人體基因序列之單離DNA與cDNA，符合發明之定義，而具有專利適格性<sup>143</sup>。若比較美國最高法院之判決，可推翻美國專利商標局之見解，相較而言，我國智慧財產局之專利審查基準，也只是主管機關所頒佈的行政命令，法院不受其限制。但目前為止，我國智慧財產法院，尚未有機會對此問題做成判決。然而，國內醫療體系運作複雜，即使取得專利，也不能保障公司享有獨占的權利。

Myriad Generics一案讓美國基因專利適格與否再度掀起不確定性，目前各國政府在核准基因專利上都有漸趨嚴格的趨勢。基因專利由當初只要做「純化」、「分離」即可稱為是人類科技之產物，現在單純的基因序列已經難以獲得專利權。Myriad一案顯現了美國基因專利沿革之下，之前特定階段所被接受的專利類型可能逐漸遭受淘汰的狀況，注意相關的法律規範及專利佈局。

依我國專利法第24條規定各項不予發明專利之規定，基本上都與基因專利有些關聯：

---

<sup>143</sup> 楊智傑，人體基因序列與診斷方法之專利適格性－以美國AMP v. USPTO & Myriad Genetics案為中心，生物產業科技管理叢刊，4(2)，2013。

一、動、植物及生產動、植物之主要生物學方法。但微生物學之生產方法，不在此限。

二、人體或動物疾病之診斷、治療或外科手術方法。

三、妨害公共秩序、善良風俗或衛生者。

第一項，專利法依TRIPs於專利方面的規定而修法後基本上與歐盟規定類似，唯本國於植物新品種於種苗法提供保護。在「微生物」方面而言，本國亦不將其歸類於動、植物範疇內，所以，有關微生物新品種及其育成方法，亦得予發明專利。但其實本國對非人類的動植物品種，已和美國一樣採完全開放的態度，視為可專利的標的。

第二項，為參考歐洲專利公約第五十二條第四項的規定，唯本國並未如歐盟法條明文規定不具產業利用性，但其意義並不外乎是指此類發明不具產業利用性或牽涉公益之保護，不宜授予專利使其獨佔。

第三項，同歐洲專利公約第五十三條第一項，亦考慮公序良俗之違背作為不授予專利的考量。而衛生方面，自然與維護人類健康為由，違反者理當應拒絕發予專利，此點與日本專利法第三十二條相同。

本次在Myriad案中，導致最終敗訴的原因，恐怕是因為其藉由獨家的檢測，壟斷了病患與醫療人員獲得第二意見的檢測結果，導致法院在政策選擇上做出了偏向病患權益的判斷。就我國專利法觀察，與24條第三項的法理較為接近。

產品價格與病患權益的拉鋸，恐怕也是生技產業的原罪之一，於本論文寫作中，亦發生美國總統候選人希拉蕊認為藥價過高<sup>144</sup>對於生技公司較為負面的新聞，皆是由對於社會的保健衛生的角度為出發點。然而藥品之研發曠日廢時，若是病患人數較為少，勢必需要較高的藥品價格彌補開發公司長久以來之投入，若單純由最終的成果來看，恐怕欠缺周全的考量並使得廠商對於研發投入趨向保守，如此發展應非病患之福。然國內相關廠商的發展，由於小廠欠缺資本規模，無法以大廠的行銷方式進行銷售，多策略以專利保護方式進行市場銷售。然在美國政策導向民眾重複檢測的權利、國內又具有特殊的產業特性的大前提下，以專利保護而進行獨家銷售的策略恐不宜繼續施行。

## 第二項 基因專利權人面對專利無效之管理對策

基因專利之無效會引起投資動機之消失，因此損害整體生物科技領域的活性。在美國，生物科技產業創造750萬人以上之雇用，而且在46個州裡大約650家企業屬於基因診斷之領域，其影響範疇甚廣。

基因專利的無效，首先會衝擊到的當然是與該基因相關的所有操作活動，權利金部分必蒙受損失，另外，可能會激起美國公民自由聯盟運用類似的方法對於其他公司或是本公司的其他基因專利提起公益訴訟，公司應該儘快設法因應。

---

<sup>144</sup> 希拉蕊推文打擊哄抬藥價，

<http://money.udn.com/money/story/5599/1204337-%E5%B8%8C%E6%8B%89%E8%95%8A%E6%8E%A8%E6%96%87-%E6%89%93%E6%93%8A%E5%93%84%E6%8A%AC%E8%97%A5%E5%83%B9> (最後瀏覽日期: 2015年12月9日)

### (一)重新審視現有專利內容

增加與功能的連結而非單純序列的保護，考量使用重新核發(Re-issue)的方式提升專利強度。

### (二)使用專利組合保護

使用組合的好處在於可減低倚賴單一專利的情況，分散風險，即使將來專利局把人類基因專利無效化，對操作基因方法還有繼續許可的可能性，因此沒有那麼大的影響。關於BRCA檢測，本案件的專利權者已設立專利組合管理(Patent Portfolio)，而且已有市面的足夠競爭力，因此無效判決對它產業之影響比較小。除了序列以外，目前多數國家皆已接受微生物作為專利標的，可以考慮將基因轉殖的微生物合併申請，加強保護。此外，以專利權以外的法律或者營業秘密來保護發明也有效。

### (三)訴求不同系統-增加品種權合併保護

基因專利最主要的應用多與疾病相關，除了檢測方法上的應用之外，通常學術上最多使用在於輔助疾病的藥物試驗研究，又醫療產業多數檢驗或實驗皆須透過實驗生物進行，增加在動植物品種上的佈局，讓公司在基因專利無效的時候可以有另外的選擇，使用動植物等品種權進行保護，雖然相較原本的基因專利保護範圍相對限縮，但仍然可以達到一定的保護效果，舉例來說，全球最大的實驗動物供應廠商Charles River就專門以供應實驗動物聞名，其營收每年也可達到十一億美金之譜，可見此部分市場仍隱藏極大商機，而且擁有品種權的國家數量較淮許

動植物專利的國家為多，尤其是歐洲對於基因專利的保護多採取「目的限制保護」(purpose-bound protection)，相對其他標的如化學物質的「絕對保護」，條件本來就較嚴苛，相較之下使用品種權，尤其是在植物的部分可以保護的範圍不受基因是否「正在表現」的限制，範圍相對寬鬆許多。

#### (四) 使用營業秘密進行保護

專利權與營業秘密向來被認為是性質相衝突的兩種智慧財產權，專利權人須將發明於說明書中明確且充分揭露，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，能瞭解其內容，並可據以實現（專利法第26條）；而營業秘密法所保護之資訊則須為非一般涉及該類資訊之人所知者（營業秘密法第2條第1款），且所有人已採取合理之保密措施者（營業秘密法第2條第3款）。專利法保護已公開揭露之資訊，而營業秘密法則保護未公開之祕密資訊，因此，一般企業就同一發明，僅能就專利或營業秘密擇一保護。但是，本案中另一值得觀察的是，Myriad 公司在聯邦最高法院判決後，已逐步調整其智慧財產權策略，將過去的智慧財產權佈局重點，部分由專利權移轉到營業秘密。Myriad 公司所提供之基因檢測服務，除仰賴相關專利保護外，尚有累積多年的基因變異(gene variant) 資料庫，該公司在被指控相關發明不具專利適格性後，決定停止對國家人類基因研究所(National Human Genome Research Institute) 的乳癌資訊中心(Breast Cancer Information Core)的突變資料庫提供未明確的變異(variants of uncertain significance, VUS) 資料，並以營業秘密保護其累積未公開的資料庫，由於Myriad 已累積了超過百萬次的基因檢測資料，因此該公司利用其資料庫將可提供最精準的檢測結果評估。換言之，其他競爭者及檢測服務提供者雖然可以合成cDNA，但因為無法使用之

資料庫，並利用資料庫中基因型與表現型(genotypephenotype)相關性之數據，因此其檢測與解讀基因變異之準確性預估較Myriad公司所提供之差，故數據的累積和大數據分析，也將會成為基因檢測廠商的營業利基。



# 參考文獻

## 一、中文參考資料

### (一)期刊

1. 陳叔倬，人類學與國內研究倫理審查制度發展。人類學視界，第六期
2. 斯蒂克斯，我的基因，你的專利，科學人，第49期，2006年3月
3. 沈宗原，基因的可專利性適格—從Myriad案談起，萬國法律，181期，2012年2月
4. 李崇僖，再探基因專利問題：美國經驗省思，月旦法學雜誌，224期，2014年1月
5. 李森煙，BRCA1基因專利引爆基因檢測市場爭議，生技醫材報導，115期，2009年2月20日
6. 何懷文，「發明」與「發現」的重新界分，智慧財產權，9期，2013年12月
7. 施雅儀，從美國Myriad案探討經分離DNA之專利適格性，智慧財產權月刊，189期，民國103年9月
8. 陳文吟，由Myriad案探討因應基因專利之合理措施，專利師，13期，2013年4月
9. 陳英鈴，人類胚胎幹細胞專利與胚胎保護——一部98/44/EC指令各自表述，科技法學評論，3卷1期，2006年3月
10. 陳昭華；鍾鏡湖；張乃文；林芬瑜；鄭耀誠，基因有關研究工具授予專利之探討：以基因專利之審查為中心，國立臺灣大學法學論叢，39卷1期，2010年3月。
11. 孫寶成，「簡介美國專利法101條」，智慧財產權月刊，57期，2003年9月

12. 李森堙，從美國單離DNA專利標的適格性爭議談專利政策的價值選擇，科技法律透析，2012年3月
13. 李治安，由AMP v. Myriad Genetics, Inc. 案談基因專利之適格性，智慧財產評論，2014年12月
14. 李素華，基因研究成果之專利保護及權力範圍-從美歐新進個案談基因專利權對公共衛生之影響，2011科技發展與法律規範雙年刊，2012年
15. 楊智傑，人體基因序列與診斷方法之專利適格性—以美國AMP v. USPTO & Myriad Genetics案為中心，生物產業科技管理叢刊，2013年
16. 財團法人國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心，知識產業發展願景研究-以醫療器材產業為例，2015年
17. 陳歆，人類基因的專利權，科技產業資訊室，2013年7月
18. 倪君凱，基因專利爭議再起，非營利組織與Myriad Genetics聯合控告Gene By Gene，科技產業資訊室，2013年7月
19. 陳叔倬，試管中的原住民，醫望雜誌，23期，1998年

## (二)書籍

1. 馮震宇，智慧財產權發展趨勢與重要問題研究，生物專利保護的問題，政大法學院財經法研究中心叢書，元照出版有限公司。
2. 李素華，從BRCA1省思專利制度對基因檢測發明之專利保護，收於基因體醫學研發創新與智慧財產權，2010
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，基因體醫學研發創新與智慧財產權，2010年。
4. 陳文吟，生物科技與專利法，三民書局，初版，2011年。
5. 謝銘洋，智慧財產權法，元照，2012年9月。

6. 謝銘洋，智慧財產學法，元照，2008年。
7. 鄭中人，專利法規釋義，考用，2009年。

### (三) 網路資源

1. 基龍米克斯官方網站，[http://www.genomics.com.tw/tw/group\\_introduction.php](http://www.genomics.com.tw/tw/group_introduction.php)  
(最後瀏覽日：2015年11月24日)
2. 新光吳火獅紀念醫院病理學科，<http://www.skh.org.tw/blood/test.html> (最後瀏覽日：2015年12月2日)
3. 希拉蕊推文打擊哄抬藥價，  
<http://money.udn.com/money/story/5599/1204337-%E5%B8%8C%E6%8B%89%E8%95%8A%E6%8E%A8%E6%96%87-%E6%89%93%E6%93%8A%E5%93%84%E6%8A%AC%E8%97%A5%E5%83%B9> (最後瀏覽日：2015年12月9日)
4. 衛生福利部國民健康署，粒線體基因有關的遺傳性疾病  
[http://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=CasebPaper&action=paper1\\_show&sn=17](http://gene.hpa.gov.tw/index.php?mo=CasebPaper&action=paper1_show&sn=17)  
(最後瀏覽日：2016年2月24日)

### (四) 論文

1. 吳振群，人體基因序列的專利適格性—從美國Myriad案再省思，國立政治大學碩士論文，2013年
2. 陳忠偉，美國程序類專利適格性判斷之實證研究 - 以美國聯邦最高法院 Bilski判決為中心，國立交通大學碩士論文，2010年
3. 吳怡慧，凝血酶調節素結構區之製備與功能分析，國立成功大學碩士論文，2003年

## 二、英文參考資料

### (一)Cases

1. Association for Molecular Pathology, et al. v. USPTO, et al., 702 F. Supp. 2d 181 (S.D.N.Y. 2010)
2. American Fruit Growers, inc. V. Brogdex Co., 283 U.S. at 11, 51 S.Ct. 328.
3. Parke Davis & Co. v. H.K. Mulford Co., 189 F. 95 (S.D.N.Y. 1911).
4. Ass'n for Molecular Pathology v. United States Patent & Trademark Office, 653 F.3d 1329, 1334 (Fed. Cir. 2011).
5. Mayo Collaborative Services v. Prometheus, Inc., 566 U.S. \_\_\_, 132 S. Ct. 1289 (2012).
6. J.E.M. Ag Supply, Inc. v. Pioneer Hi-Bred Int'l, Inc., 534 U.S. 124 (2001)
7. Merck & Co. v. Olin Mathieson Chem. Corp., 253 F.2d 156 (4th Cir. 1958)
8. In re Bergstrom, 427 F.2d 1394 (C.C.P.A. 1970)
9. Parke-Davis & Co. v. H.K. Mulford Co., 189 F. 95 (S.D.N.Y. 1911) aff'd in part, rev'd in part, 196 F. 496 (2nd Cir. 1912)
10. Le Roy v. Tatham, 55 U.S. (14 How.) 156 (1852).
11. O'Reilly v. Morse, 56 U.S. (15 How.) 62 (1853).
12. Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980)
13. Funk Bros. Seed Co. v. Kalo Inoculant Co., 333 U.S. 127, 130 (1948)
14. Kewanee Oil Co. v. Bicron Corp., 416 U.S. 470 (1974)
15. Shell Development Co. v. Watson, 149 F. Supp. 279, 280 (D.D.C. 1957).
16. Schering Corporation v. Gilbert, 153 F.2d 428 (2d Cir. 1946).
17. Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 569 U.S. \_\_\_, 133 S. Ct. 2107, 106 USPQ2d 1972 (2013)
18. Bilski v. Kappos, 130 S. Ct. 3218 (2010)
19. Corning v. Burden, 68 U.S. 267 (1853)
20. Parker v. Flook, 437 U.S. 584 (1978)
21. Diamond v. Diehr, 450 U.S. 175 (1981)

22. Cancer Voice Austl. V. Myriad Genetics, Inc. 2013 FCA 65 (Austl.)

## (二)期刊

1. Arti Rai, Diagnostic Patents at the Supreme Court, 18 MARQ. INTELL. PROP. L. REV. 1, 3 (2014)
2. DEP'T OF HEALTH & HUMAN SERVS., REP. OF THE SEC'Y ADVISORY COMM. ONGENETICS, HEALTH & SOC'Y, GENE PATENTS AND LICENSING PRACTICES AND THEIR IMPACT ONPATIENT ACCESS TO GENETIC TESTS 94 (2010)
3. Eileen M. Kane, Patenting Genes and Genetic Methods: What's at Stake?, 6 J. BUS. & TECH. L. 1, 8(2010).
4. Gold ER and Carbone J. Myriad Genetics: In the eye of the policy storm. Genet Med. Apr;12(4 Suppl) (2010)
5. Gregory D Graff, Guyan Liang, Molecules or Carriers of Biological Information: A Chemist's Perspective on the Patentability of Isolated Genes, 22 ALB. L.J. SCI. & TECH. 133 (2012)
6. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. Dec 21;250(4988) (1990)
7. Hester M. Wain, Elspeth A. Bruford, Ruth C. Lovering, Michael J. Lush, Mathew W. Wright, and Sue Povey, Guidelines for Human Gene Nomenclature, 79 Genomics. (2002)
8. International Human Genome Sequencing Consortium, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome, 409 NATURE 860 (2001).
9. Jacob D. Moore, The Forgotten victim in Human Gene Patenting Debate: Pharmaceutical Companies, 63 Fla. L. Rev. 1277 (2011)
10. JAMES F. GUSELLA et al., A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 306 (1983)
11. Jackman RW, Beeler DL, Fritze L, Soff G, Rosenberg RD. Human

- thrombomodulin gene is intron depleted: nucleic acid sequences of the cDNA and gene predict protein structure and suggest sites of regulatory control. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep; 84(18):6425-9. (1987)
12. Jensen K, Murray F. Intellectual property. Enhanced: intellectual property landscape of the human genome. Science 310(5746) (2005)
  13. Marshall E. The battle over BRCA1 goes to court; BRCA2 may be next. Science. Dec 12;278(5345):1874 (1997)
  14. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. Oct 7;266(5182) (1994)
  15. Miri Yoon, Gene Patenting Debate: Meaning of Myriad Case, 9 J. Marshall Rev. Intell. Prop. L. 953 (2010)
  16. National Human Genome Research Institute, International Consortium Completes Human Genome Project (Apr. 14, 2003), <http://www.genome.gov/11006929>; J. Craig Venter et al., The Sequence of the Human Genome, 291 SCIENCE 1304 (2001)
  17. PATENT LAW — PATENTABLE SUBJECT MATTER — FEDERAL CIRCUIT INVALIDATES DIAGNOSTIC METHOD CLAIMS AS DRAWN TO “ABSTRACT MENTAL PROCESSES.” — Association for Molecular Pathology v. U.S. Patent & Trademark Office, 653 F.3d 1329 (Fed. Cir. 2011). HARVARD LAW REVIEW. Vol. 125:658
  18. United States Patent and Trademark Office Utility Examination Guidelines, 66 Fed. Reg. 1092, 1093 (2001)
  19. Victor J Dzau et.al, Aligning incentives to fulfil the promise of Personalised medicine. Lancet 385(9982), p.2118-2119, May 6, 2015  
Doi:10.1016/S0140-6736(15)60722-X (2015)
  20. Williams-Jones B. History of a gene patent: tracing the development and application of commercial BRCA testing. Health Law J 10 (2002)
  21. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N,

Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. Dec 21-28; 378(6559) (1995)

### (三)網路資源

1. Myriad website: <http://www.Myriad.com> (Last visited on 2016/01/15)
2. <http://www.nature.com/news/2008/081202/full/456556a.html> (Last visited on 2013/10/9)
3. <http://www.google.com/finance?q=NASDAQ%3AMYGN> (Last visited on 2011/11/24)
4. Manual of Patent Examining Procedure (MPEP) 2106 Patent Subject Matter Eligibility, <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2106.html> (Last visited on 2016/01/15)
5. 2014 Procedure For Subject Matter Eligibility Analysis Of Claims Reciting Or Involving Laws Of Nature/Natural Principles, Natural Phenomena, And/Or Natural Products", from Andrew H. Hirshfeld, Deputy Commissoner For Patent Examination Policy, [http://www.uspto.gov/patents/law/exam/myriad-mayo\\_guidance.pdf](http://www.uspto.gov/patents/law/exam/myriad-mayo_guidance.pdf) (Last visited on 2016/01/15)
6. <http://biology.gsu.edu/> (Last visited on 2015/12/15)
7. <http://www.thenakedscientists.com/> (Last visited on 2015/12/15)
8. 互補DNA與原生DNA之結構差異，  
<http://itf.fys.kuleuven.be/~enrico/Research/cDNA.html> (Last visited on 2015/12/15)
9. U.S. Patent & Trademark Office, AIA Studies and Reports—Genetic Testing, [http://www.uspto.gov/aia\\_implementation/aia\\_studies\\_reports.jsp#heading-3](http://www.uspto.gov/aia_implementation/aia_studies_reports.jsp#heading-3) (Last visited on 2015/12/1)
10. Gene Patents and Licensing Practices and Their Impact on Patient Access to Genetic Tests,  
[http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/SACGHS\\_patents\\_report\\_2010.pdf](http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/SACGHS_patents_report_2010.pdf) (Last

visited on 2015/12/1)

11. Angelina Jolie Pitt, Diary of a Surgery, New York Times,  
[http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?smid=fb-nytimes&smtyp=cur&bicmp=AD&bicmlukp=WT.mc\\_id&bicmst=1409232722000&bicmet=1419773522000&\\_r=0](http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?smid=fb-nytimes&smtyp=cur&bicmp=AD&bicmlukp=WT.mc_id&bicmst=1409232722000&bicmet=1419773522000&_r=0) (Last visited on 2015/12/2)
12. FDA 已核准之伴隨診斷體外診斷試劑，  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm> (Last visited on 2015/12/28)
13. List of Human Genetic Tests, FDA,  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm> (Last visited on 2015/12/28)

#### (四)書籍

1. Tom Strachan and Andrew Read, *Human Molecular Genetics* (4th Edition, 2010).