

歐洲專利局於審查基準新增抗體揭露方式之相關規定（第 279 期 2021/9/9）

簡玉如* 專利師



抗體這種功能性蛋白最明顯的特性，是它可以和抗原結合。在實驗室中，早年常用特定抗原注射到實驗動物體內，使之產生抗體，此時在動物體內產生的抗體不會是單一種類，同一隻動物身上也可能產生多個對抗這個抗原的抗體，稱為多株抗體。之後可透過篩選來得到特異性較佳的抗體，或進一步利用融合瘤的技術，製造能夠產生單株抗體的細胞株。

在這類專利的資料中，一開始比較明確的資訊通常是抗原的設計。因此，在早期的抗體相關專利當中，說明書會比較著重抗原的說明，至於抗體的部分，有可能因為沒有做到單株抗體的階段而未加以定序。

近年來陸續有訴訟案例出現，討論抗體相關專利的說明書要揭露到什麼程度才符合專利要件。整體來說，隨著相關技術的發展，目前的抗體相關專利需要揭露更多資訊才能夠順利獲准。歐洲專利局今年在審查基準中新增第G-II 5.6章，針對抗體相關專利的揭露做出明確規範。抗體藥物是目前熱門的研發領域，歐洲也是藥物專利布局的重點區域，因此，這部份的規範必然也是日後相關專利必須考量的重點。

在此，首先簡單說明抗體的結構。人類抗體的基本單元是由兩條重鏈和兩條輕鏈構成的，每一條重鏈和輕鏈都有被稱為可變區的區段，每一個可變區各有三個被稱為 CDR（complementary determining region，互補性決定區）的重要區段。因此每個人類的抗體單元會有六個不同的 CDR 區，這是抗體當中與抗原結合的重要序列。而抗原上與之對應的區域則稱為抗原表位（epitope）。而歐洲此次專利審查基準針對抗體新增的章節，主要便是針對 CDR 區和抗原表位做出規範。

在本次新增規範中，明定抗體可用下列正面表列的方式加以定義：(1) 抗體本身的結構（胺基酸序列）；(2) 編碼抗體的核酸序列；(3) 參考目標抗原；(4) 目標抗原與進一步的功能特徵；(5) 功能及結構特徵；(6) 生產方法；(7) 抗原表位；(8) 產生抗體的融合瘤。

須注意，抗體的胺基酸序列和核酸序列被歸類為「抗體的結構特徵」，但抗體會與某抗原結合的性質，則被歸類為「抗體的功能特徵」。

以結構特徵來說，歐洲審查基準明定，抗體的結合特異性來自輕、重鏈上的 CDR 區，須至少定義其上的六個 CDR 區。若結構定義少於六個 CDR 區，須實驗證明該抗體可用較少的 CDR 區來辨識抗原表位，或具有一或多個 CDR 區不會與抗原表位結合，否則會被認定為缺少必要技術特徵。

如果要用抗原來定義抗體，則須在請求項中清楚定義抗體，如可用抗體的胺基酸序列來定義抗體。但若使用胺基酸序列來定義抗體，則該抗原的胺基酸序列不得主張序列可變性，也不可使用開放式用語，否則所請將被視為缺少新穎性。換言之，若要以胺基酸序列來定義抗原，不能以該抗原「包含 SEQ ID NO. 1」的開放式寫法來定義，而必須以該抗原「由 SEQ ID NO. 1 所組成」的封閉式寫法來定義，不得主張序列可變性。若抗原表位為連續序列，也須以封閉式寫法來定義，而若抗原表位是非連續的序列，除須明確定義特定胺基酸殘基外，須在請求項中說明決定非連續抗原表位的方法，說明書內容也必須揭露相關方法，讓所屬領域具有通常知識者得以測知是有其他抗體會與這些抗原表位結合。

另外，也可用負面表列的方式來定義抗體，如該抗體會與抗原 A 結合但不會與抗原 B 結合。

若單以功能特徵定義所請抗體（如該抗體會與 A 蛋白結合），而先前技術已有人用免

*任職台一國際智慧財產事務所專利國內部



疫及篩選的方式得出抗原 A 的抗體，則判定先前技術的抗體和所請抗體本質上具有相同的功能，所請抗體不具新穎性。因此，若單以功能特徵定義所請抗體，需仔細評估說明書內容是否足以支持所請，以及這項功能特徵是否已明確定義所請範圍。

另外，歐洲審查基準亦明定，即使所請抗體符合前述定義，仍須揭示親和力、療效、毒性、免疫原性等功效，或說明其克服生產製造上的困難等，來證明所請抗體具有進步性。例如，可用抗體之無法預期的功效來說明進步性，且須在請求項或在說明書中說明所用的測定方法。若其無法預期的功效為結合親和力，則抗體的結構特徵須包含「六個 CDR 區」和各骨架區 (framework region, Fr 區)，也就是必須明確定義整個可變區，來說明其親和力。

歐洲此次修改審查基準針對抗體相關專利做了較為詳細明確的規範，對申請人來說，在準備相關專利申請時需要進行的實驗和需要揭露的內容都會變得比較多。但從近年的專利訴訟看來，這樣的規範其實是把先前沒有明定的標準化為明確的規範，使申請人有所依循。其他國家日後是否會跟進做出規範，值得後續觀察。