

抗體相關發明之專利審查實務分析

吳珮諄*、張茜毓**、黃教威***、
陳世芹****、張維纓*****、林佳慧*****

壹、前言

貳、免疫療法相關抗體技術概要介紹

- 一、抗體概述
- 二、基因工程抗體
- 三、雙特異性抗體
- 四、抗體藥物結合物
- 五、小結

參、美國、歐洲及我國之抗體專利審查實務

- 一、概論
- 二、美國
- 三、歐洲
- 四、我國
- 五、小結

肆、抗體相關發明之國外審查實務差異及案例討論

- 一、結合新抗原或新抗原決定位之抗體
- 二、已知抗原開發不同結合特性之單株抗體
- 三、改良之單株抗體
- 四、雙特異性抗體
- 五、抗體藥物結合物
- 六、小結

伍、結論

* 作者現為經濟部智慧財產局專利助理審查官

** 作者現為經濟部智慧財產局專利助理審查官

*** 作者現為經濟部智慧財產局約聘專利審查委員

**** 作者現為經濟部智慧財產局專利助理審查官

***** 作者現為經濟部智慧財產局專利助理審查官

***** 作者現為經濟部智慧財產局專利高級審查官

本文相關論述僅為一般研究探討，不代表任職單位之意見。

摘要

近年抗體（antibody）藥物發展快速，抗體相關發明之專利申請及布局日益重要。然而，目前如美國、歐洲等對於抗體專利之審查實務上存在差異。本文將抗體相關發明依其抗原或相關抗體是否成為先前技術背景下，區分為結合新抗原或新抗原決定位之抗體、已知抗原開發不同結合特性之單株抗體、改良之單株抗體、雙特異性抗體及抗體藥物結合物（Antibody Drug Conjugates, ADC）等態樣，檢視美國、歐洲及我國抗體專利之審查標準及其差異性，並提供相關案例進行討論，進而歸納抗體發明專利審查要件及建議。

關鍵字：單株抗體、雙特異性抗體、抗體藥物結合物、審查實務分析

Monoclonal antibodies、bispecific antibodies、antibody drug conjugates
（ADC）、patent examination practice

壹、前言

依據 2018 年統計排名全球前 15 大暢銷藥物中，抗體類型藥物即占 7 種¹，可見抗體藥物的發展在治療人類疾病（特別是癌症）中扮演重要角色。抗體藥物的特色在於具有高特異性及強大的癌細胞毒殺作用，免疫治療效果佳。由於市場利益龐大，吸引全球各大藥廠投入研發，故抗體藥物相關之專利申請及布局已然成為不容忽視的議題。然而，目前如美國、歐洲等對於抗體專利之審查標準存在差異，各國針對抗體專利審查亦具有實務上的不同，有鑒於此，本文藉由檢視抗體發明相關案例，包含針對結合新抗原或抗原決定位之抗體、已知抗原開發不同結合特性之單株抗體、改良之單株抗體、雙特異性抗體及抗體藥物結合物態樣為主軸，並透過分析美國、歐洲及我國抗體專利之審查標準及其差異性，進而歸納抗體發明專利審查要件及建議，期作為我國相關領域發明人之申請專利保護策略及未來我國專利審查之參考。

貳、免疫療法相關抗體技術概要介紹

一、抗體概述

抗體又稱為免疫球蛋白（immunoglobulin），單體是一個 Y 形的分子，由四條多肽鏈組成，包括兩條重鏈以及兩條輕鏈。重鏈及輕鏈結構由可變區和恆定區組成。Y 形的臂區包含兩個可以結合抗原的位點，稱為抗原結合區（Fragment, Antigen Binding, Fab），是識別外來物的關鍵所在，抗原結合區包括重鏈及輕鏈可變區、輕鏈恆定區及重鏈第一恆定區。可變區的結構可進一步細分為 4 個框架區（Framework Region, FR）和 3 個高度變化的互補決定區（Complementarity Determining Region, CDR），其中重鏈及輕鏈可變區上的 6 個 CDRs 胺基酸序列對於抗體的抗原結合專一性和親和力有重要影響。Y 形結構的基座被稱為可結晶區域片段區（Fragment Crystallizable Region, Fc），由兩條重鏈的第二及第三恆定區組成，其作用是調節免疫細胞的活動^{2,3}。

¹ Alex Philippidis. Genetic Engineering & Biotechnology News. Vol. 39, No. 4, April 1, 2019. 16-17.

² Schroeder HW Jr et al., J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb; 125 (2 Suppl 2):S41-52.

³ Mathieu Dondelinger et al., Front Immunol. 2018 Oct 16; 9:2278.

二、基因工程抗體

由於治療性抗體在臨床治療上的運用，隨著基因工程技術發展，基因工程抗體（genetic engineering antibody）亦因應臨床治療所需不斷演進，從人類化、小型化到功能化，例如利用基因工程技術改善抗體之抗原結合特性、治療效果和藥物代謝動力學等問題⁴。

三、雙特異性抗體

雙特異性抗體顧名思義即擁有兩種特異性抗原結合位，可同時作用兩種標靶，常見形式為一結合腫瘤細胞抗原，一結合 T 細胞上功能分子，另一種形式為兩抗原結合位同時特異性結合至兩種目標抗原，雙特異性抗體作用機制主要包括引導免疫細胞毒殺（如 T 細胞或 NK 細胞）、阻斷雙標靶抗原訊息傳遞及促進蛋白形成具有功能性複合體⁵。然而，雙特異性抗體並不存在自然界，僅能透過重組或融合技術人工製備，避免抗體錯配、增加抗體結構穩定性及表現量皆是製備技術考量的重點，目前常見雙特異性抗體結構包含 BiTE、DVD-Ig、DART 等⁶。

四、抗體藥物結合物

抗體藥物結合物係單株抗體藉由合成之連接子與小分子藥物鍵結而組成，藉由抗體藥物結合物中抗體與腫瘤細胞上特定抗原結合，抗體藥物結合物經由胞吞作用（endocytosis）進入腫瘤細胞，於腫瘤細胞內釋出小分子藥物以發揮其抗癌作用，因此抗體藥物結合物能增加抗癌活性並減少對於正常細胞毒性，具有小分子藥物之高抗癌效力以及單株抗體之高選擇性、穩定性與優異藥物動力學性質⁷。

抗體藥物結合物中抗體、藥物、連接子各組成亦隨著技術進展而持續研發精進，例如小分子藥物研發目標須具有高抗癌效能、相對親水性、不易受抗藥機制 MDR1 蛋白影響等特質。另理想的連接子為於血液循環能保持穩定，但於腫瘤細胞中能快速釋出藥物，而針對連接子極性、可切斷型／不可切斷型亦具有進一步

⁴ William R. Strohl. Protein Cell. 2018 Jan;9 (1):86-120.

⁵ Kontermann RE et al., Drug Discov Today. 2015 Jul;20 (7):838-47.

⁶ Sergey E Sedykh et al., Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 195-208.

⁷ Alain Beck et al., Nature reviews Drug discovery 16.5 (2017): 315.

研究。而理想的抗體必須能辨別正常細胞與腫瘤細胞，並且使抗體藥物結合物連接至抗原後能快速且高效能地經由胞吞作用進入細胞中。

五、小結

第一代人類化 IgG1 抗體在 20 世紀 90 年代後期進入市場，由於抗體類型藥物在臨床治療上證實具有療效，使得各家藥廠競相研發新型治療性單株抗體，並利用各種工程和優化技術產生第二代或第三代抗體。雙特异性抗體及抗體藥物結合物等次世代抗體藥物亦為近年藥物熱門的開發方向，至 2019 年已有 3 款雙特异性抗體藥物被批准上市，處於臨床開發階段已超過 85 個；目前美國共有 4 項抗體藥物結合物產品經 FDA 核准，已使用於臨床試驗者超過 60 種，且尚有超過 30 種新抗體藥物結合物投入臨床試驗中。可預見抗體藥物在市場上前景頗佳，對於新藥開發提供契機。

參、美國、歐洲及我國之抗體專利審查實務

一、概論

抗體相關發明可分為結構界定之抗體、功能界定抗體、抗體藥物結合物、抗體劑型、治療方法等類型⁸。而美國、歐洲及我國於審查實務上對於抗體界定形式、進步性（或稱非顯而易見性）及書面揭露要件等亦具有些微差異，因此，以下就國外抗體專利審查相關規定及審查實務進行說明。

二、美國

美國專利商標局（USPTO）的專利審查基準（MPEP）⁹並無特定章節說明抗體之審查，因此 USPTO 對於抗體的審查仍依照一般審查方式。此外，抗體發明屬於生物技術發明，亦須符合生物寄存及序列表記載格式相關規定¹⁰。

⁸ Carla Mouta-Bellum et al., Patenting Antibodies: Obviousness Considerations, 2018.

⁹ <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/index.html>（最新版本為 2018 年 1 月，最後瀏覽日 2020/04/16）。

¹⁰ USPTO MPEP §2400.

以結構界定抗體之請求項，USPTO 審查實務上，通常要求以 6 個 CDRs，或以重鏈和輕鏈可變區之胺基酸序列，或以重鏈和輕鏈之胺基酸序列界定，對於抗體功效通常無嚴格要求；而以功能界定抗體之請求項，包含範圍較廣，然而由於此領域先前技術不斷累積，故此類功能界定抗體更易受到進步性的挑戰。再者，此類專利也可能受到說明書揭露不完全之質疑¹¹。

最近的 *Amgen v. Sanofi*¹² 案中，美國聯邦巡迴上訴法院（CAFC）認為新特徵抗原（newly characterized antigen）¹³ 測試不應用於判斷是否符合 35 U.S.C. § 112(a) 書面揭露之要件；另 CAFC 裁定，為了獲得與特定抗原結合並發揮特定功能的一類抗體的廣泛專利保護，申請人必須在所聲稱的上位概念發明中公開足夠數量的代表性抗體，或於說明書中建立抗體的功能與抗體的屬性之間存在明確的關係。

USPTO 在 2018 年 2 月 22 日發布之備忘錄¹⁴，根據 CAFC 在 *Amgen v. Sanofi* 案中之判決，確認新特徵抗原測試已不再適用，該 *Amgen v. Sanofi* 判決將在適當時候加入 MPEP 中。雖然目前對於什麼程度算是具有代表性的下位概念數量的問題還無定論，然而 USPTO 目前已提高審查抗體發明的書面揭露要件之標準。

三、歐洲

歐洲專利局（EPO）的審查基準¹⁵ 未有特定章節說明抗體專利之審查，而在 EPO 審查實務上，因為抗體其實就是一種蛋白質，所以其可專利性之要件應需符合歐洲專利公約（EPC）中有關生物技術發明相關之規定¹⁶。如同蛋白質發明，抗體之結構特徵主要在於其胺基酸組成，也有可能以功能性用語界定其特徵。此外，抗體發明亦應符合書面揭露要件¹⁷，若需要透過一特定的融合瘤來生產一單

¹¹ Xiaoxiang Deng et al., MABS, 2018, Vol. 10, No. 2, 204-209.

¹² 872 F.3d 1367 (Fed Cir 2017).

¹³ USPTO MPEP §2163 (II)(A)(3)(a) 及 2008/3/25 USPTO Written Description Training Materials, Revision 1.

¹⁴ USPTO 內部備忘錄“Clarification of Written Description Guidance For Claims Drawn to Antibodies and Status of 2008 Training Materials”，https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/amgen_22feb2018.pdf（最後瀏覽日 2020/4/16）。

¹⁵ <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/guidelines.html>（最新版本為 2019 年 11 月，最後瀏覽日 2020/4/16）。

¹⁶ Rules 26-34 EPC.

¹⁷ Art. 83 EPC.

株抗體，該融合瘤即需要寄存於專利專責機關指定的寄存機構¹⁸，若所請求的抗體係應用於醫療用途中，通常說明書中亦需要提供相應的功效予以佐證。

EPO 審查實務上¹⁹，抗體的可專利性很大程度上是依據不同的狀況而定，尋求抗體保護的請求項必須聚焦所討論的抗體對標靶（特定抗原）的特異性，以及該抗體所針對的標靶是否已在現有技術中有所描述，故抗體的標靶特徵對於一個抗體的可專利性具有關鍵性的影響。僅是辨認單一抗原的單株抗體不代表具有可專利性，若該單株抗體係以例行性試驗即可完成者，就無法符合進步性要件。單株抗體是否具進步性，常需要輔佐相關的醫療功效數據作為佐證（例如某一單株抗體確實可刺激細胞凋亡、對癌細胞具細胞毒性等）。如果某一群組之抗體，相較於可辨認相同抗原之任何已知的抗體，具有不同或更佳的專一性，即可能具有可專利性。

又因抗體可能會使標靶的細胞產生抗體依賴型細胞介導細胞毒性作用（Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity，ADCC）反應，或是調節（上調／下調）個體的免疫反應，故抗體在醫藥相關發明中還會有另一種可專利性態樣為醫藥用途的請求項，即使所請求的抗體已揭示於先前技術，但應用在不同的醫療用途²⁰亦可能具有可專利性，相關規範見於歐洲專利公約第 53 條 (c)、第 54 條 (4) 及 (5) 中。

四、我國

我國有關抗體相關之發明係屬於生物相關之發明，其審查與一般技術領域並無不同，適用專利審查基準其他章節中之一致性規定，而其他必須獨特判斷及處理之事項，則適用生物相關發明審查基準。

有關抗體相關之發明，其說明書應載明事項例示說明如生物相關發明審查基準 4.1.1.2(5)。而對於新穎之單株抗體發明，可依發明之特徵，進一步記載與習知者得以鑑定區分用的辨識特徵。

¹⁸ Rule 31 EPC.

¹⁹ Claudio Germinario et al., Nat Biotechnol. 2018 May 9;36 (5):402-405.

²⁰ 以醫藥用途界定物之方式申請。

抗體請求項之記載方式說明如該審查基準 5.1(7)，例如單株抗體可由該抗體所辨識之抗原、生產該抗體之融合瘤、交叉反應性、其重鏈與輕鏈互補決定區之胺基酸序列等予以界定。

有關抗體發明的新穎性判斷，審查基準 6.2 節 (8) 已說明若抗原是新穎的，專一結合於該抗原之單株抗體原則上具有新穎性，另於 6.2(9) 說明判斷以交叉反應性界定之單株抗體是否具有新穎性之原則。

有關抗體發明的進步性判斷，審查基準於 6.3 進步性 (3) 抗原、抗體 (b) 說明其判斷原則，即申請專利之發明為抗原的單株抗體，若抗原為已知且很清楚該抗原具有免疫原性，則該單株抗體發明原則上不具進步性。然而，若該單株抗體進一步由其他能產生技術效果之技術特徵，例如其重鏈與輕鏈可變區的胺基酸序列等限定，因此使其產生無法預期之功效，則該單株抗體發明具有進步性。

五、小結

綜合上述，對於抗體相關發明之審查方式，美國、歐洲及我國之審查基準是依照一般審查方式及生物技術相關發明之規定。然而，在審查實務上，各國對於不同界定形式及不同技術背景的抗體發明，其進步性／非顯而易見性、書面揭露要件等要求有些微差異。

肆、抗體相關發明之國外審查實務差異與案例討論

為說明抗體發明常見之請求項記載形式及比較國外審查實務之差異，以下將抗體發明依其不同技術背景區分為結合新抗原或新抗原決定位之抗體、已知抗原開發不同結合特性之單株抗體、改良之單株抗體、雙特異性抗體及抗體藥物結合物等發明態樣，探討不同發明態樣常見的請求項記載形式，以及美國、歐洲與我國審查實務上之差異，並提供實際案例比較國外之差異。

一、結合新抗原或新抗原決定位之抗體

(一) 請求項界定形式及國外審查實務差異討論

針對新抗原或新抗原決定位，或是對於習知證明難以產生抗體的分子所開發之抗體，若所請範圍係依據說明書揭露內容充分支持者時，通常可允許廣泛之保護範圍，包括以抗原結合特異性等功能性用語界定者。例如 Freeman (US7635757 B2、EP1210424 B1) 首次發現 PD-L1 抗原，該核准之抗體的權利範圍即為一種與 PD-L1 特異性結合的抗體。

然而，美國在 *Amgen v. Sanofi* 案後，對於以抗原界定之抗體請求項，推翻了先前的判斷原則。USPTO 於 2018 年 2 月 22 日發布之備忘錄，根據 CAFC 在 *Amgen v. Sanofi* 案中之判決，確認新特徵抗原測試已不再適用，對於以抗原結合特異性等功能性用語界定之抗體請求項，如說明書未揭露足具代表性的下位概念事項，將可能被認定不符書面揭露要件，而要求申請人須以結構特徵界定請求項之範圍。EPO 則是准許以結合至新抗原或新抗原決定位為特徵界定之單株抗體。我國審查實務上，原則上對於專一結合於新抗原之抗體亦允許以結合至特定抗原片段為特徵來界定所請之單株抗體，並未嚴格要求申請人須以結構特徵界定所請之抗體。

(二) 實務案例—新穎抗軸突導向因子 -1 (netrin-1) 之抗體

本案例中所請關於 netrin-1 之抗體，該案揭示 netrin-1 上一新穎的線性抗原決定位。EPO 核准以結合至特定抗原片段為特徵界定之單株抗體。USPTO 則依據 35 USC 112(a)/pre-AIA，認為說明書僅揭示一組特定 6 個 CDRs 之抗體 4C11，並無法滿足以抗原界定之上位性發明概念，要求須以結構特徵界定所請之單株抗體。

表 1 美、歐對應案之請求項比較

美國	歐洲
以 6 個 CDRs 界定	以結合至特定抗原片段為特徵界定
<p>1. A netrin-1 binding monoclonal antibody or antigen-binding fragment thereof, wherein said antibody and said antigen-binding fragment thereof comprise:</p> <p>(i) a variable heavy chain (VH) region comprising a CDR1-H polypeptide comprising SEQ ID NO: 28, a CDR2-H polypeptide comprising SEQ ID NO: 29 and a CDR3-H polypeptide comprising SEQ ID NO: 30; and</p> <p>(ii) a variable light chain (VL) region comprising a CDR1-L polypeptide comprising SEQ ID NO: 31, a CDR2-L polypeptide comprising SEQ ID NO: 32 and a CDR3-L polypeptide comprising SEQ ID NO: 9.</p>	<p>8. A netrin-1 binding monoclonal antibody which:</p> <p>(i) specifically binds to a polypeptide having the amino acid sequence SEQ ID NO: 3 or 35 or a variant polypeptide having at least 85 % of identity to SEQ ID NO: 3 or 35, or a variant polypeptide consisting of a fragment of at least 20 consecutive amino acids of SEQ ID NO: 3 ; or</p> <p>(2i) comprises a CDR1-H of sequence SEQ ID NO: 5, a CDR2-H of sequence SEQ ID NO: 6, a CDR3-H of sequence SEQ ID NO: 7, and a CDR1-L of sequence SEQ ID NO: 8, a CDR2-L of sequence YAS and a CDR3-L of sequence SEQ ID NO: 9; or</p> <p>(3i) comprises a CDR1-H of sequence SEQ ID NO: 28, a CDR2-H of sequence SEQ ID NO: 29, a CDR3-H of sequence SEQ ID NO: 30, and a CDR1-L of sequence SEQ ID NO: 31, a CDR2-L of sequence SEQ ID NO: 32 and a CDR3-L of sequence SEQ ID NO: 9, wherein the antibody has the property of binding to netrin-1 and inducing cell death or apoptosis of a tumor cell via an UNC5 receptor or DCC receptor.</p>

二、已知抗原開發不同結合特性之單株抗體

(一) 請求項界定形式及國外審查實務差異討論

針對已知抗原開發不同結合特性之抗體，申請人常會以抗原、特定結合位點、結合特性或參考抗體競爭結合等功能性用語，界定所請之抗體。由於所結合之抗原為已知，當以抗體或其抗原結合片段為申請標的時，原則上應以其結構特徵界定，以使該發明所屬技術領域中具有通常知識者（簡稱 PHOSITA）足以認定該申請標的與先前技術之區別。此外，若有特殊之功能或用途，且足以顯示其技術特徵者，得加入該功能或用途之記載予以界定。

針對利用功能性用語界定之請求項，若說明書僅揭示單一實例之（藥理）實驗數據，對於上位概念之請求項，需確認該請求項是否與說明書揭露之特定實例屬於同類或類似性質之發明，若說明書未揭露請求項所請之全部範圍，而 PHOSITA 即使參酌申請時之通常知識，仍無法延伸說明書揭露之內容至請求項所請之範圍時，即認定該功能性用語界定之請求項無法為說明書所支持。

功能性用語界定範圍與先前技術是否可區隔，端視先前技術揭示者是否提及具有相同之功能或特性，若答案為肯定，則表示所請與先前技術無法區隔，審查人員已完成第一階段之舉證責任，申請人應負舉證責任說明所請抗體與先前技術揭示者實質結構及功能上之差異。

在進步性判斷上，針對已知抗原開發不同結合特性之抗體，通常會被認定為具有合理動機以例行性實驗方式製備而得，欠缺進步性。惟若請求項經修正為以特定的 6 個 CDRs 序列予以界定时，若說明書可證實其具有非顯而易見之功效，USPTO 實務上有可能肯認該等抗體請求項具進步性；然而，EPO 對於進步性之要求較嚴格，通常不認為所請抗體僅以特定的 6 個 CDRs 序列界定的結構特徵可使與已知抗原結合的新抗體具有進步性，可能需進一步包含該抗體所欲解決的技術特徵。EPO 經常會要求與已知抗原結合的新抗體必須展現相較於先前技術之習知抗體具有無法預期的功效，方得以認定具進步性。因此，通常有必要證明所請抗體具有從現有技術中無法合理預測的功能特徵或該等特徵之組合，例如特定親和力、結合特性或下游功能效應等，方有可能克服不具進步性之核駁理由。

我國審查實務上，針對已知抗原開發新單株抗體，原則上應以結構特徵（如序列）界定，若由說明書無法得知所請之新單株抗體具有無法預期之功效，在審查意見通知時通常會被認定為具有合理動機以例行性實驗方式製備而得，欠缺進步性，待申復時提出任何足以證明該新單株抗體相較於先前技術水準具有無法預期之功效，如親和力、結合特性或下游功能效應等，仍有機會克服不具進步性之核駁理由。

(二) 實務案例—人類蛋白酶活化受體-2 (PAR-2) 之高親和性人類抗體

本案係針對習知抗原 PAR-2，開發不同結合特性之抗體，PAR-2 活性已知與數種疾病或症狀相關，因此抗 PAR-2 抗體可能用於治療及／或改善多種疾病狀況。

本案於申請時係以抗原、特定結合位點、結合特性、參考抗體競爭結合等性質或功能性用語界定所請之抗體。由於所請涵蓋範圍甚廣，USPTO 於審查過程中首先要求申請人限制／分割，再者，由於所請之發明為上位概念請求項，含多種結構變異體可能性，但說明書未揭示共同結構特徵，認定未提供足夠下位性代表事項，故不符 35 U.S.C. § 112 第 1 段說明書揭露要件。同時依據引證案²¹ 揭示內容，指摘不符 35 U.S.C. § 102(e)²² 之規定，認為申請人應負舉證責任說明所請抗體與先前技術揭示者實質結構及功能上之差異。最終申請人修正請求項，分別以所結合之抗原及性質、6 個 CDRs，以及輕／重鏈可變區之序列界定所請抗體，專利獲准公告。

本案進入 EPO 審查階段時雖一併提出修正請求項，審查官仍先要求申請人應依據國際檢索機構初步意見提供回應，並建議限制請求項範圍至實施例可支持之特定 2 株抗體。經申復後，對於仍以「與參考抗體結合相同抗原決定位」之功能性用語界定之請求項，則以範圍界定過於籠統不清，不符 EPC 84 條規定，同時無法與引證 1²³ 揭示之已知抗體區隔，不具新穎性加以核駁。經申復修正以 CDRs 界定所請抗體後，專利獲准公告。

於我國，審查意見主要為不符專利法第 26 條第 1 項及第 2 項、第 22 條第 2 項之規定，認所請抗體僅利用抗原及相互作用位點表示，可能性眾多，無法得知其他抗體是否仍具有相同結合功效及其療效，認所請未獲說明書支持；另 PHOSITA 在未經過度實驗前，無法得知其他抗體是否

²¹ US7888482B2.

²² Pre AIA.

²³ WO 2009/005726 A1.

仍具有相同結合功效及其療效，認不符合充分揭露而可據以實現之要件。此外，根據引證 1²⁴ 已揭示使用相同之 PAR-2 環 1 胜肽免疫小鼠而產生之抗體，故該領域技藝人士依據引證 1 揭示內容，仍具有合理動機以例行性實驗製備出與本項所述胺基酸位置結合之抗體，並可依據習知技術分析所製備抗體之結合位置，輕易完成所請之發明，認所請不具進步性。經申復修正後分別以所結合之抗原及性質、6 個 CDRs，以及輕／重鏈可變區之序列界定所請抗體，專利獲准公告。

本案於美、歐及我國均取得專利，惟比較核准範圍，USPTO 及我國核准之範圍包括以抗原及功能性用語界定之請求項，EPO 則認為以相互作用位點等功能性用語界定之請求範圍，致使範圍不明確；且功能性用語界定之物，必須在確認該功能非為已知物之性質時，才具新穎性，於本案並不適用。

²⁴ TW 200909447.

表 2 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國	歐洲	我國
抗原 + 功能性用語界定	抗原 +6 CDRs 界定	抗原 + 功能性用語界定
<p>1. An isolated human antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to human PAR-2 (SEQ ID NO:851), wherein the antibody or antigen-binding fragment thereof:</p> <p>(a) interacts with Ser-37, Leu-38, Ile-39, Gly-40, Val-42 and Asp-43 of human PAR-2;</p> <p>(b) does not interact with Lys-41 of human PAR-2;</p> <p>(c) blocks trypsin cleavage of human PAR-2 at the activating cleavage site located at the junction of residues Arg-36 and Ser-37 of human PAR-2;</p> <p>(d) does not block trypsin cleavage of human PAR-2 at the non-activating cleavage site located at the junction of residues Arg-31 and Ser-32; and</p> <p>(e) competes for binding to human PAR-2 with a reference antibody comprising heavy chain complimentary determining regions (HCDR1-HCDR2-HCDR3) having the amino acid sequences of SEQ ID NOs:700-702-704; and the light chain CDRs (LCDR1-LCDR2-LCDR3) having the amino acid sequences of SEQ ID NOs:708-710-712.</p>	<p>1. An isolated human antibody or antigen-binding fragment thereof that <u>specifically binds to human PAR-2 (SEQ ID NO:851) and interacts with Val-42 and Asp-43 of human PAR-2</u>, wherein the antibody or antigen-binding fragment comprises the <u>complementarity determining regions (CDRs) comprising HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-LCDR2-LCDR3 amino acid sequences selected from the group consisting of:</u></p> <p>(a) SEQ ID NOs:100-102-104 / 108-110-112; and</p> <p>(b) SEQ ID NOs:700-702-704 / 708-710-712.</p>	<p>1. 一種單離人類抗體或其抗原結合片段，其特異性地與人類 PAR-2 (SEQ ID NO : 851) 結合，其中該抗體或其抗原結合片段：</p> <p>(a) 與人類 PAR-2 之 Ser-37、Leu-38、Ile-39、Gly-40、Val-42 及 Asp-43 互相作用；</p> <p>(b) 不與人類 PAR-2 之 Lys-41 互相作用；</p> <p>(c) 在人類 PAR-2 之 Arg-36 與 Ser-37 殘基接合處的活化切割位點阻斷人類 PAR-2 之胰蛋白酶切割；</p> <p>(d) 在位於人類 PAR-2 之 Arg-31 與 Ser-32 殘基接合處的未活化切割位點並不阻斷人類 PAR-2 之胰蛋白酶切割；及</p> <p>(e) 與一參考抗體競爭結合至人類 PAR-2，該參考抗體包含具有胺基酸序列 SEQ ID NO : 700-702-704 之重鏈互補決定區 (HCDR1-HCDR2-HCDR3)，及具有胺基酸序列 SEQ ID NO : 708-710-712 之輕鏈互補決定區 (LCDR1-LCDR2-LCDR3)。</p>

三、改良之單株抗體²⁵

(一) 請求項界定形式及國外審查實務差異討論

基於習知單株抗體經基因工程產生新特徵的單株抗體，申請人除了以序列明確定義取代的位置及取代的胺基酸種類，亦常藉由限定取代的數目、或可選自眾多取代之組合，結合功能性用語來界定所請之抗體，以獲取較廣的權利範圍。

惟在 USPTO、EPO 與我國審查實務上，均認為抗體的 6 個 CDRs 序列組合與抗原抗體親和性相關，故若所請抗體之序列經取代等修飾，請求項應明確定義經取代的位置及取代的胺基酸種類。針對僅限定取代的數目或可選自眾多取代之組合界定抗體之請求項，說明書必須提供足夠代表性之實施例，否則說明書揭露不足以支持所請之廣大範圍。

USPTO、EPO 與我國對於習知抗體改良之新特徵抗體的進步性審查標準大致相同，若以能產生技術效果之技術特徵例如明確定義取代的位置及取代的胺基酸種類界定抗體，因此使其產生無法預期之功效，例如改善親和性、ADCC、降低免疫原性，則該改良抗體發明具有進步性；以限定取代的數目或可選自眾多取代之組合之方式界定抗體，由於製備抗體之突變體為習知技術，且請求項並未具體界定序列中所包含之特定特徵之點突變，並無法從請求項界定之技術特徵得知其所直接產生的技術效果為何，原則上會認定為不具進步性。

我國審查實務上，針對習知抗體之改良抗體，原則上建議應直接以抗體序列界定，或以相較於參考抗體具有的突變位置及取代類型界定。若界定方式包含未定義之取代，而僅以限定取代的數目或可選自眾多取代之組合限定（例如：一種抗體，其輕鏈或重鏈胺基酸序列包含一或多個突變選自…所組成之群組，且該抗體相較於習知抗體總共至多有 10 個胺基酸取代），此種請求項容易受到說明書揭露不足或是不具進步性的

²⁵ 例如針對習知抗體進行突變或修飾，以改變抗體之親和性、免疫原性、體內半衰期等特性。

挑戰，申請人必須在說明書揭露足夠的實施例以充分支持所請之範圍及所產生的技術效果具有無法預期之功效。

（二）實務案例一抗-VEGF 抗體

本案係針對已知抗體貝伐單抗（bevacizumab）進行改良，貝伐單抗為一種抗-VEGF 抗體，可抑制腫瘤內血管新生作用，進而抑制腫瘤生長，然而後續研究發現治療癌症患者時會導致副作用，本案藉由對貝伐單抗進行可變區突變，產生具有相較於貝伐單抗有較佳親和力及／或降低免疫原性之抗體。

本案於美、歐及我國均取得專利，各國核准之範圍略有差異。USPTO 認為原本請求項 1 包含高達 17 個取代，不符說明書揭露要件。申請人請求項 1 修改為相較於貝伐單抗具有選自特定取代，並且包含其他未定義之取代，並限縮取代數目，同時針對未明確限定之多個其餘取代提出可以據以實現之理由，但 USPTO 仍認為不符說明書揭露要件及無法據以實現。最後申請人於請求項中增加功能性用語之限定，並申復先前技術文獻已揭示貝伐單抗結晶結構，因此已提供 PHOSITA 足夠的指引可以選擇適當之取代而符合所請者之上位概念特性。該修正與申復理由被 USPTO 接受而獲准專利。惟 *Amgen v. Sanofi* 案之後對說明書揭露要求更嚴格，此種界定抗體之請求方式可能面臨挑戰。

本案經 EPO 審查時，申請人於進入審查階段前，已根據國際檢索機構初步意見中不符單一性之理由，修正發明之抗體為相較於貝伐單抗具有特定取代（CDRH1 之 N31F）。然而，EPO 在認可 N31F 取代具有進步性之情況下，仍認為其他眾多未定義的取代会造成抗體的進步性無法確定及請求項不明確，EPO 認為使用功能性用語限定抗體可以克服上述不具進步性及不明確之理由，申請人依照 EPO 之建議於請求項中增加功能性用語界定後，專利獲准公告。歐洲之分割案請求之範圍為相較於貝伐單抗具有 1 或多個選自降低免疫原性且親和力提高或未降低之取代，於申復中說明所請之取代並非引證所述及／或教示，並修正限定請求項中取代位置之編碼方式，修正後獲得 EPO 之核准。

我國原請求項 1 並無限定取代之數目，經濟部智慧財產局審查意見認為如此廣大的範圍無法為說明書所支持，且說明書不符合充分揭露而可據以實現之要件，申請人修正限定取代為選自降低免疫原性且親和力提高或未降低之特定取代，並獲得專利。

表 3 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國	歐洲	歐洲分割案	我國
相較於參考抗體具有選自 1 或多個特定取代 + 功能性用語界定	相較於參考抗體具有特定取代 (CDRH1 之 N31F 及可任選 T28P) + 其他取代 + 功能性用語界定	相較於參考抗體具有選自 1 或多個特定取代	相較於參考抗體具有選自 1 或多個特定取代
<p>1. A monoclonal antibody or a binding fragment thereof which:</p> <p>(a) specifically binds to human VEGF;</p> <p>(b) comprises a heavy chain amino acid sequence having at least 95% sequence identity to SEQ ID NO:1 and a light chain amino acid sequence having at least 95% sequence identity to SEQ ID NO:2; and</p> <p>(c) has at least one amino acid substitution or combination of amino acid substitutions selected from:</p> <p>(i) K64S in CDR-H2;</p> <p>(ii) H97E and Y98F in CDR-H3; ... and</p> <p>(xiv) N31F in CDR-H1;</p> <p>wherein the substitutions occur at positions corresponding to Kabat numbering in the heavy chain of SEQ ID NO: 1 wherein the antibody or binding fragment thereof reduced immunogenicity or increased affinity to VEGF as compared to bevacizumab or ranibizumab.</p>	<p>1. An anti-VEGF antibody, or an anti-VEGF binding fragment thereof which comprises CDRs having amino acid sequences corresponding to SEQ ID NO:3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2) and SEQ ID NO:8 (CDR-L3), wherein CDRH1 includes the substitution N31F and optionally also T28P, further optionally wherein the CDRs include one or more additional mutations or combinations of mutations selected from one or more of Tables 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-1 to 12-9 and 13, wherein the six CDRs altogether have up to 17 amino acid substitutions as compared to CDR sequences of the antibody bevacizumab, and wherein CDR-H1 in said anti-VEGF antibody does not consist of a CDR-H1 sequence set forth in Tables 12-1 to 12-9, and wherein the anti-VEGF antibody or anti-VEGF binding fragment thereof has a greater affinity to human VEGF than bevacizumab and wherein all substitution numbering is according to Kabat.</p>	<p>1. An anti-VEGF antibody or an anti-VEGF binding fragment of an antibody which comprises six CDRs that have one or more amino acid substitutions or combinations of amino acid substitutions compared to a reference anti-VEGF antibody or a reference anti-VEGF antigen binding fragment that has CDRs having amino acid sequences corresponding to SEQ ID NO:3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2) and SEQ ID NO:8 (CDR-L3), wherein said one or more amino acid substitutions or combinations of amino acid substitutions are selected from:</p> <p>(i) the CDR-H2 substitution K64S;</p> <p>...</p> <p>(viii) the CDR-H3 substitutions H97P and Y98F; and optionally the CDR-L2 substitution T51A, wherein the amino acid substitutions are numbered according to Kabat.</p>	<p>1. 一種抗 VEGF 抗體或抗體之抗 VEGF 結合片段，其包含 6 個互補決定區 (CDR)，其相較於具有對應於 SEQ ID NO:3(CDR-H1)、SEQ ID NO:4(CDR-H2)、SEQ ID NO:5(CDR-H3)、SEQ ID NO:6(CDR-L1)、SEQ ID NO:7(CDR-L2)及 SEQ ID NO:8(CDR-L3)之胺基酸序列之 CDR 的抗 VEGF 參考抗體或抗 VEGF 參考結合片段，具有一個或多個胺基酸取代或胺基酸取代之組合，其中一個或多個胺基酸取代或胺基酸取代之組合係選自：</p> <p>(i)於 CDR-H2 中之 K64S；</p> <p>(ii)於 CDR-H2 中之 K64Q；</p> <p>...</p> <p>(viii)於 CDR-H3 突變 H97P 和 Y98F；及視情況地，於 CDR-L2 中之 T51A 胺基酸取代。</p>

四、雙特異性抗體

(一) 請求項界定形式及國外審查實務差異討論

雙特異性抗體可專利性的界定形式因抗原、單株抗體及所組成之雙特異性抗體是否已知而有所差異。在我國、EPO 和 USPTO 審查實務上，若是雙特異性抗體為已知，原則上需以胺基酸序列明確界定 12 個重／輕鏈 CDRs 之結構技術特徵，以使 PHOSITA 足以認定該申請標的與先前技術之區別，惟隨抗體類型及先前技術與時俱進，EPO 和 USPTO 可能進一步認為除了完整 12 個重／輕鏈 CDRs 以外，還需包含框架區之結構特徵，即相當於要求限定至 4 個可變區的胺基酸序列。另有關該態樣之雙特異性抗體在進步性判斷上，仍取決於所請專利範圍與相關先前技術之抗體在功效上的差異，若能產生無法預期之功效才足以認定具有進步性。相對於前述案例態樣，在我國或 EPO 審查實務中，當所申請之雙特異性抗體與先前技術有顯著差異時（例如其中一抗體臂結合新抗原），倘若其中一以 6 個 CDRs 界定之抗體臂係具可專利性，另一抗體臂有可能無須界定 6 個 CDRs 而能允許較廣泛之保護範圍。綜合上述，申請人在我國、EPO 和 USPTO 提出申請雙特異性抗體發明專利時，需注意結構特徵限定之要求，對於抗體功效則需準備較完備數據來支持。

我國審查實務上，對於申請時雙特異性抗體製備已為通常知識而針對兩種已知抗原開發出的新穎雙特異性抗體，原則上應以結構特徵例如 12 個 CDRs 序列限定，若所請範圍僅以功能、結合特性或序列相似性界定，需注意是否會有不符支持要件以及說明書不符可據以實現要件之理由。有關進步性審查則與單株抗體審查基準相同，若該新穎之雙特異性抗體由能產生技術效果之技術特徵限定因而使其產生無法預期之功效，該雙特異性抗體發明會認為具有進步性。

(二) 實務案例 1 — 抗 VEGF / DLL4 雙特異性抗體

本案係針對已知抗原 VEGF、DLL4 開發雙特異性結合抗體，以抗原及特定結合序列等特性界定所請抗體。所請為一特異性結合至 VEGF 及

DLL4 之雙特異性抗體，具有增加抑制腫瘤生長及減少副作用等功效。本案於美、歐及我國均取得專利。

針對已知抗原具雙效抑制性之雙特異性抗體，經比較我國、美國及歐洲對應案所核准申請範圍原則上十分相似，惟在專利審查意見略有差異，由本案例可知，美國較著重雙特異性結合抗體是否明確以胺基酸序列界定抗體 CDRs，甚至認為以輕／重鏈可變區序列界定抗體結構是重要的，以符合明確及據以實現要件；而在歐洲及我國雖未指出界定輕／重鏈框架區胺基酸序列之必要，但仍認為須明確界定抗體 CDRs，且所界定之申請範圍需與先前技術相比具有無法預期之功效，才足以克服不具進步性要件。

表 4 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國	歐洲	我國
<ul style="list-style-type: none"> • 抗原／特性界定 • 重、輕鏈序列或 12 CDRs 界定 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗原／特性界定 • 12 CDRs 界定 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗原／特性界定 • 12 CDRs 界定
<p>1. An isolated bispecific antibody comprising:</p> <p>a) a first antigen-binding site that specifically binds human VEGF, and</p> <p>b) a second antigen-binding site that specifically binds human DLL4, wherein the first antigen-binding site comprises a heavy chain CDR1 comprising NYWMH (SEQ ID NO:17), a heavy chain CDR2 comprising DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO:18), and a heavy chain CDR3 comprising HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO:19); wherein the second antigen-binding site comprises a heavy chain CDR1 comprising TAYYIH (SEQ ID NO:13) or AYYIH (SEQ ID NO:79), a heavy chain CDR2 comprising YIANYRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:14), YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO:15), YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO:59), or YISNYRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:65), and a heavy chain CDR3 comprising RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16); and</p> <p>wherein both the first and second antigen-binding sites comprise a light chain CDR1 comprising RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), a light chain CDR2 comprising AASNQGS (SEQ ID NO:21), and a light chain CDR3 comprising QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22).</p>	<p>1. A bispecific antibody comprising:</p> <p>a) a first antigen-binding site that specifically binds human vascular endothelial growth factor (VEGF), and</p> <p>b) a second antigen-binding site that specifically binds human delta-like 4 ligand (DLL4), wherein the first antigen-binding site comprises a heavy chain CDR1 comprising NYWMH (SEQ ID NO:17), a heavy chain CDR2 comprising DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO:18), and a heavy chain CDR3 comprising HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO:19); wherein the second antigen-binding site comprises TAYYIH (SEQ ID NO:13) or AYYIH (SEQ ID NO:79), a heavy chain CDR2 comprising YIX1 X2 YX3 X4 ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), wherein X1 is serine or alanine, X2 is serine, asparagine, or glycine, X3 is asparagine or lysine, and X4 is glycine, arginine, or aspartic acid, and a heavy chain CDR3 comprising RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16); and</p> <p>wherein both the first and second antigen-binding sites comprise a light chain CDR1 comprising RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), a light chain CDR2 comprising AASNQGS (SEQ ID NO:21), and a light chain CDR3 comprising QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22).</p>	<p>1. 一種雙特异性抗體，其包含：a) 與人血管內皮生長因子(VEGF)特异性結合之第一抗原結合部位，及 b) 與人δ樣配體 4(DLL4)特异性結合之第二抗原結合部位，其中該第一抗原結合部位包含重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3' 該重鏈 CDR1 包含 NYWMH(SEQ ID NO:17)，該重鏈 CDR2 包含 DINPSNGRTSYKEKFKR(SEQ ID NO:18)且該重鏈 CDR3 包含 HYDDKYYPLMDY(SEQ ID NO:19)；其中該第二抗原結合部位包含重鏈 CDR1、重鏈 CDR2 及重鏈 CDR3，該重鏈 CDR1 包含 TAYYIH(SEQ ID NO:13)或 AYYIH(SEQ ID NO:79)，該重鏈 CDR2 包含 YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG(SEQ ID NO:80)，其中 X1 為絲胺酸或丙胺酸，X2 為絲胺酸、天冬醯胺酸或甘胺酸，X3 為天冬醯胺酸或離胺酸，及 X4 為甘胺酸、精胺酸或天冬胺酸，且該重鏈 CDR3 包含 RDYDYDVGMDY(SEQ ID NO:16)；且其中該第一及第二抗原結合部位皆包含輕鏈 CDR1、輕鏈 CDR2 及輕鏈 CDR3，該輕鏈 CDR1 包含 RASESVDNYGISFMK(SEQ ID NO:20)，該輕鏈 CDR2 包含 AASNQGS(SEQ ID NO:21)且該輕鏈 CDR3 包含 QQSKEVPWTFGG(SEQ ID NO:22)。</p>

(三) 實際案例 2 — 抗 CD3 / CD20 雙特異性抗體

本案例是針對已知抗原結合特性的抗 CD3 / CD20 雙特異性抗體之發明，該抗體可用於治療細胞增殖性病變或自體免疫性病變或延遲其進展，或在患有細胞增殖性病變或自體免疫性病變之個體中增強免疫功能。

經比較我國、EPO 與 USPTO 的審查歷程及申請專利範圍，各國審查時都有引用抗 CD3 / CD20 雙特異性抗體相關先前技術作為引證，但引證皆未揭示與所請完全相同的抗體序列，我國因審查時已限定了能產生雙特異性抗體技術效果之 12 個重／輕鏈 CDRs 且說明書有揭露該所請抗體與習知抗體之差異，而得以獲准專利；USPTO 於申請時因抗體 CDRs 序列界定為可選自眾多組合，故還發出缺乏書面揭露的支持以及請求項定義不明確之意見，最終亦核准了與我國相同的 12 個重／輕鏈 CDRs 範圍；EPO 則在進步性審查時，認為除了要界定完整 12 個 CDRs 以外還需包含框架區序列，即相當於要限定到 4 個可變區的胺基酸序列才能代表抗體之技術效果，且申請人需要提出相較於先前技術具有無法預期之功效，才會認定具有進步性。本案例顯示 EPO 審查上，對於雙特異性抗體要符合專利要件之門檻似乎比我國及 USPTO 高。

表 5 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國已核准	歐洲審查中	我國已核准
12 個 CDRs 界定	4 個可變區界定	12 個 CDRs 界定
<p>1.A bispecific antibody that binds to CD20 and CD3, wherein the bispecific antibody comprises:</p> <p>(a) an anti-CD20 arm comprising a first binding domain, the first binding domain comprising:</p> <p>a hypervariable region (HVR)-H1 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 157,an HVR-H2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 158,an HVR-H3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 159,an HVR-L1 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 160,an HVR-L2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 161, and an HVR-L3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 162; and</p> <p>(b) an anti-CD3 arm comprising a second binding domain, the second binding domain comprising:an HVR-H1 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1,an HVR-H2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2,an HVR-H3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3,an HVR-L1 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4,an HVR-L2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5, and an HVR-L3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6.</p>	<p>1.A bispecific antibody comprises an anti-CD3 arm comprising a first binding domain comprising (a) a VH domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 184 and (b) a VL domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 185, and an anti-CD20 arm comprising a second binding domain comprising (a) a VH domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 266 and (b) a VL domain comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 267.</p>	<p>1、一種抗分化叢集 3(CD3)抗體，其係雙特异性抗體，其中該雙特异性抗體包含：含有第一結合域之抗 CD3 臂，該第一結合域包含以下 6 個高變區(HVR)：</p> <p>(a)HVR-H1，其包含 SEQ ID NO：1 之胺基酸序列；(b)HVR-H2，其包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列；(c)HVR-H3，其包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含 SEQ ID NO：4 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列；及(f)HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列；及含有第二結合域之抗 CD20 臂，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：(a)HVR-H1，其包含 SEQ ID NO：157 之胺基酸序列；(b)HVR-H2，其包含 SEQ ID NO：158 之胺基酸序列；(c)HVR-H3，其包含 SEQ ID NO：159 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含 SEQ ID NO：160 之胺基酸序列；(e)HVR-L2，其包含 SEQ ID NO：161 之胺基酸序列；及(f)HVR-L3，其包含 SEQ ID NO：162 之胺基酸序列。</p>

五、抗體藥物結合物

(一) 請求項界定形式及國外審查實務差異討論

有關抗體藥物結合物之專利申請案，若抗體、藥物或連接子任一部分能被認可具有新穎性與進步性，理當能提高其取得專利之機會，惟有關組合已知藥物與已知抗體之抗體藥物結合物申請案，若能證明該抗體藥物結合物具有治療效用，所界定之範圍與先前技術有所區分，非為先前技術所能輕易完成，則由近期的案例結果來看，此類案件仍有符合進步性之空間，各國專利局對於此類抗體藥物結合物案件之抗體界定方式似採較為寬鬆之標準。現今對於抗體藥物結合物專利案進步性之考量其實尚未有一明確的指引標準，但值得注意的是，申請時之技術發展亦應為考量抗體藥物結合物案件之重要因素，就現有技術來說，組合一個高效能的小分子藥物與高靶向選擇性的抗體，並不必然能成功得到一個臨床上有效的抗體藥物結合物，如較早期之 trastuzumab maytansinoid 專利申請案於申復時即提出 PHOSITA 並無法輕易推知 trastuzumab 與 maytansinoid 鍵結為抗體藥物結合物後，仍能發揮抗癌功效之論點以取得專利；然而，隨著抗體藥物結合物技術的發展，有關抗體藥物結合物先前技術及相關引證持續增加，抗體藥物結合物案件亦可能隨著技術演進而轉向較為嚴格之進步性審查標準，故當認定所請抗體藥物結合物發明與引證無法區分或不具進步性時，則須依據申請人提供更進一步之申復說明、提供無法預期功效或限縮請求項範圍，以作為是否符合進步性之考量因素²⁶。

由近期案例觀之，USPTO、EPO 與我國對於抗體藥物結合物案件之審查標準並無太大差異，當抗體藥物結合物案件受到不具進步性質疑時，申請人可考慮藉由限縮至較窄範圍以與先前技術區分，或提供申復說明如論述所請抗體、藥物或連接子並非為申請前所習知、PHOSITA 並不具有動機調整已知抗體、藥物或連接子為所請抗體藥物結合物、PHOSITA

²⁶ Wolska-Washer et al., Drug safety 42.2 (2019): 295-314.

並不會預期所請抗體藥物結合物組合能成功或申請人可提供較佳無法預期之功效等理由，以克服不具進步性之論點²⁷。

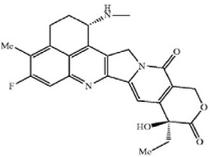
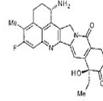
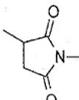
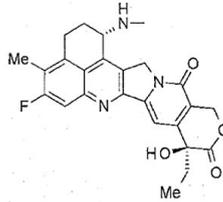
我國審查實務上，針對組合已知藥物與已知抗體之抗體藥物結合物，若能證實其具有治療功效，且依據先前技術並無法輕易完成該抗體藥物結合物組合，則在此前提下並不一定嚴格要求須以結構特徵界定所請之抗體，惟此審查原則亦須基於申請時先前技術發展而加以考量，且需注意是否會有不符支持要件以及說明書不符可據以實現要件之事由；而當認定所請抗體藥物結合物發明與引證無法區分或不具進步性時，則須依據申請人提供更進一步之申復說明、提供無法預期功效或限縮請求項範圍等，以作為是否符合進步性之考量因素。

（二）實務案例 1 — 抗 HER2 抗體藥物結合物

本案所請為利用一種拓撲異構酶 1 抑制劑 exatecan、特定連接子與抗 HER2 抗體組合之形成抗體藥物結合物。經查先前技術曾揭示所請之藥物（exatecan）結構可藉由與本案相近之連接子形成醣類結合物，惟申請前之通常知識未曾揭示 exatecan 用於抗體藥物結合物，故本案所請 exatecan、特定連接子與抗 HER2 抗體組合之抗體藥物結合物之進步性得到多國之肯定，下表可見國外核准範圍，核准範圍頗為一致，皆未特別限定抗 HER2 抗體之胺基酸序列。

²⁷ James Eaton, Paula Miller, Shana K. Cyr, *Four Ways to Show Nonobviousness of ADC Inventions*, ADCREVIEW JOURNAL OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATES, <https://www.adcreview.com/articles/four-ways-to-show-nonobviousness-of-adc-inventions/> (last visited May. 20, 2020).

表 6 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國	歐洲	我國
<p>1. An antibody-drug conjugate, wherein a linker and an antitumor compound represented by the following formula and anti-HER2 antibody are connected:</p> $\text{-(Succinimid-3-yl-N)}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C(=O)-GGFG (SEQ ID NO: 3)}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C(=O)-}(\text{NH-DX})$ <p>wherein -(Succinimid-3-yl-N)— has a structure represented by the following formula:</p>  <p>which is connected to the antibody at position 3 thereof and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1, and (NH-DX) represents a group represented by the following formula:</p>  <p>wherein the nitrogen atom of the amino group at position 1 is the connecting position.</p>	<p>1. An antibody-drug conjugate wherein an antitumor compound represented by the following formula:</p>  <p>is conjugated to an anti-HER2 antibody via a linker having a structure represented by the following formula:</p> $\text{-L}^1\text{-L}^2\text{-L}^3\text{-NH-(CH}_2\text{)}^{\text{n}^1}\text{-L}^4\text{-(CH}_2\text{)}^{\text{n}^2}\text{-C(=O)-}$ <p>via a thioether bond which is formed at a disulfide bond moiety present in the hinge part of the anti-HER2 antibody, wherein the anti-HER2 antibody is connected to the terminal L¹, the antitumor compound is connected to the carbonyl group of the -(CH₂)^{n²}-C(=O)- moiety with the nitrogen atom of the amino group at position 1 as the connecting position, wherein</p> <p>n¹ represents an integer of 0 to 6, n² represents an integer of 0 to 5, L¹ represents -(Succinimid-3-yl-N)(CH₂)^{n¹}-C(=O)-, wherein n¹ represents an integer of 2 to 8, L² represents -NH-(CH₂)^{n²}-CH₂CH₂C(=O)- or a single bond, wherein n² represents an integer of 1 to 6, L³ represents the tetrapeptide residue -GGFG-, L⁴ represents -O- or a single bond, and -(Succinimid-3-yl-N)- has a structure represented by the following formula:</p>  <p>which is connected to the anti-HER2 antibody at position 3 thereof and is connected to the methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1.</p>	<p>1. 一種抗體-藥物結合物，其係下式所示的連接物及藥物與抗 HER2 抗體結合而成：</p> $\text{-(琥珀酰亞胺-3-基-N)}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C(=O)-GGFG-NH-CH}_2-\text{O-CH}_2-\text{C(=O)-(NH-DX)}$ <p>(式中， -(琥珀酰亞胺-3-基-N)-係下式：</p>  <p>所示的構造，於其 3 位與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而結合，於 1 位之氮原子上與含其之連接物構造內的亞甲基結合， (NH-DX)係表示下式：</p>  <p>所示的 1 位之胺基之氮原子成為結合部位的基)。</p>

(三) 實務案例 2 — 抗 TROP2 抗體藥物結合物

本案申請時請求項 1 未界定抗 TROP2 抗體 CDRs 之胺基酸序列，本案與案例 1 具有相同之藥物 (exatecan) 及連接子結構，其差異僅在於抗體種類。然而有別於案例 1，本案於 USPTO、EPO 審查過程皆受到進步性之挑戰。EPO 審查意見提及：引證 1²⁸ 曾揭露 SN-38 與 hRS7 (一種抗 TROP2 抗體) 結合為抗體藥物結合物，其中 SN-38 為喜樹鹼藥物，其結構與本案所請之 exatecan 相近，引證 2²⁹ 揭示 exatecan 之抗癌功效高於 SN-38 六倍，另引證 3³⁰ 揭示 exatecan 可與 GGFG 胜肽鏈 (即本案所請之連接子形式) 結合多醣聚合體以延長抗癌功效，故依據先前技術具有合理動機於抗癌治療中將 SN-38 置換為 exatecan，而輕易完成本案所請抗體藥物結合物；另附屬項界定之抗 TROP2 抗體特定胺基酸序列並未具有無

²⁸ Thomas M. Cardillo et al., Clinical Cancer Research 17.10 (2011): 3157-3169, WO 2011/068845, US 2008/131363, US 2011/293513.

²⁹ Ikuo Mitsui et al., Japanese journal of cancer research 86.8 (1995): 776-782.

³⁰ Yusuke Ochi et al., Cancer chemotherapy and pharmacology 55.4 (2005): 323-332, WO 00/25825.

法預期之功效，不具進步性。申請人申復時將本案實施例之抗 TROP2 抗體 CDRs 胺基酸序列界定於請求項 1，並申復所請之新穎抗 TROP2 抗體 (hTINA1) 未揭示於先前技術，另本案所請之 hTINA1-exatecan ADC 抗癌功效遠高於 hRS7-SN-38，超過預期之六倍功效（依據引證 2 所記載），因此具無法預期之功效，本案於申復後獲准專利。

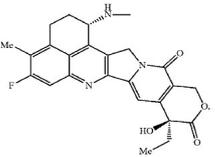
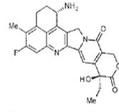
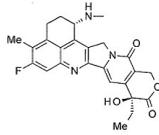
USPTO 審查意見指出引證 1³¹ 揭示 exatecan 可與 GGFG 胜肽鏈結合，引證 2³² 揭示抗體藥物結合物之連接子經由琥珀醯亞胺與胺基酸間隔基與藥物連接（即本案所請之連接子形式），引證 3³³ 揭示一種抗體藥物結合物經由藥物與抗 TROP2 抗體 (hRS7) 結合，故結合引證 1 至 3 能完成所請之抗體藥物結合物。申請人申復將本案實施例之抗 TROP2 抗體的 CDRs 胺基酸序列界定於請求項 1，並申復所請為一新穎的連接子與抗 TROP2 抗體，且先前技術無法推知該連接子斷裂後，連結部分連接子結構之藥物依然能保留其抗癌功效，最終獲准專利。我國之審查意見記載與美國案相近，以不具進步性及抗 TROP2 抗體之界定不明確等論點質疑本案之可專利性，後經申請人申復並界定抗體 6 個 CDRs 之胺基酸序列後核准專利。

³¹ US7041818.

³² US2011/0293513.

³³ US2012/0121615.

表 7 美、歐與我國對應案之請求項 1 比較

美國	歐洲	我國
<p>1. An antibody-drug conjugate, wherein a linker and an antitumor compound represented by the following formula and anti-TROP2 antibody are connected: $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$ wherein $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ has a structure represented by the following formula:</p>  <p>which is connected to the antibody at position 3 thereof and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1, and (NH-DX) represents a group represented by the following formula:</p>  <p>wherein the nitrogen atom of the amino group at position 1 is the connecting position, wherein the anti-TROP2 antibody comprises CDRH1 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23, CDRH2 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24 and CDRH3 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25 in its heavy chain variable region and CDRL1 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26, CDRL2 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27 and CDRL3 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28 in its light chain variable region.</p>	<p>1. An antibody-drug conjugate wherein an antitumor compound represented by the following formula:</p>  <p>is conjugated to an anti-TROP2 antibody by a thioether bond which is formed at a disulfide bond moiety present in a hinge part of the anti-TROP2 antibody via a linker having a structure represented by the following formula:</p> $-L^1L^2L^3NH(CH_2)n^4L^4(CH_2)m^5C(=O)-$ <p>wherein the anti-TROP2 antibody is connected to the terminal of L^1, the antitumor compound is connected to the carbonyl group of the $-(CH_2)m^5C(=O)-$ moiety with the nitrogen atom of the amino group at position 1 as the connecting position, wherein n^4 represents an integer of 0 to 6, m^5 represents an integer of 0 to 5, L^1 represents $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-(CH_2)n^3C(=O)-$, wherein n^3 represents an integer of 2 to 8, L^2 represents $-\text{NH}-(CH_2)_2-\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=O)-$ or a single bond, wherein m^4 represents an integer of 1 to 6, L^3 represents a tetrapeptide residue of $-\text{GGFG}-$, L^4 represents $-\text{O}-$ or a single bond, and $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ has a structure represented by the following formula:</p>  <p>which is connected to the anti-TROP2 antibody at position 3 thereof and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1, wherein the anti-TROP2 antibody comprises CDRH1 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23, CDRH2 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24 and CDRH3 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25 in its heavy chain variable region and CDRL1 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26, CDRL2 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27 and CDRL3 consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28 in its light chain variable region.</p>	<p>1. 一種抗體-藥物結合物 (Antibody-Drug Conjugate)，其係下式所示連接物及藥物，與抗 TROP2 抗體所結合的抗體-藥物結合物， $-(\text{琥珀酰亞胺-3-基-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$， 式中 $-(\text{琥珀酰亞胺-3-基-N})-$ 係下式所示的結構：</p>  <p>其第 3 位與抗 TROP2 抗體藉由硫醚鍵結，第 1 位之氮原子上與含此的連接物結構內之亞甲基鍵結， (NH-DX) 係表示下式</p>  <p>所示的第 1 位之胺基之氮原子成為結合部位的基； 其中抗 TROP2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈係包含序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，以及該輕鏈係包含序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、序列識別號 27 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。</p>

六、小結

綜整本篇研析之抗體案例，在抗原或其他相關抗體是否已成為先前技術的不同背景下，將抗體可能之請求方式及可專利性之判斷整理如表 8。

表 8 抗體發明之請求項界定形式及可專利性之判斷

態樣	申請專利之發明	可能的請求項 界定形式	審查建議
態樣 1 新抗原或是 對於習知證 明難以產生 抗體的分子 所開發之抗 體	當抗原為首次被發 現時（例如：新蛋 白質） • 新穎性：是。即 便以上位概念界 定 • 進步性：通常是	<ul style="list-style-type: none"> • 一種可辨認抗原 A 之 抗體。 • 一種經分離之抗體，其 可辨認抗原 A。 • 一種經分離之單株抗 體，其可辨認抗原 A， 其重鏈可變區之 CDR1 係由 SEQ ID NO:1 所 示之序列所組成、其 CDR2 係由 SEQ ID NO:2 所示之序列所 組成、其 CDR3 係由 SEQ ID NO:3 所示之序 列所組成；其輕鏈可 變區之 CDR1 由 SEQ ID NO:4 所示之序列所 組成、其 CDR2 係由 SEQ ID NO:5 所示之序 列所組成、其 CDR3 係 由 SEQ ID NO:6 所示 之序列所組成。 	<ul style="list-style-type: none"> • 對於結合新抗原 之抗體，允許以 結合至特定抗原 片段為特徵界定 之單株抗體請求 項，不一定嚴格 要求申請人須以 結構特徵界定所 請之抗體。惟隨 著抗體技術日趨 成熟，允許以此 種形式界定請求 項之案例逐漸減 少，現行實務， 原則上仍多要求 須以結構特徵界 定。

態樣	申請專利之發明	可能的請求項 界定形式	審查建議
<p>態樣 2 抗原 A 已知，且已知應具有免疫原性或可辨認該抗原 A 之多株抗體或單株抗體也已知</p>	<p>新穎之單株抗體或另一不同結合特性單株抗體</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新穎性：是 • 進步性： <ul style="list-style-type: none"> • 否。若技術特徵僅為篩選出可結合該抗原的單株抗體 • 是。若該抗體證明具有特別的技術特徵，如特異性結合至新抗原決定位或其他無法預期之功效（如親和性、ADCC、降低免疫原性等） 	<ul style="list-style-type: none"> • 一種經分離的單株抗體，其可特異性結合至 SEQ ID NO:1 所示之胜肽（為抗原 A 之 Y 結構域（domain）上之胜肽片段）。 • 一種經分離的單株抗體，其可特異性結合至抗原 A，並誘發 Z 反應，其重鏈可變區之 CDR1 係由 SEQ ID NO:1 所示之序列所組成、其 CDR2 係…其 CDR3 係…；其輕鏈可變區之 CDR1… CDR2… CDR3…。 	<ul style="list-style-type: none"> • 針對已知抗原之新單株抗體，原則上應以結構特徵界定（如 6 個 CDRs），並應於說明書記載其具有無法預期之功效。 • 針對已知抗原開發不同結合特性之單株抗體，若說明書未記載所請範圍具有無法預期之功效，通常會被認定為具有合理動機以例行性實驗方式製備而得，欠缺進步性。若申復時提出所請單株抗體具有從現有技術中無法預期的功能特徵（如親和力、結合特性或下游功能效應等），仍有可能克服不具進步性之核駁理由。

態樣	申請專利之發明	可能的請求項 界定形式	審查建議
<p>態樣 3 抗原 A 已知， 與 抗原 A 結 合之單株抗 體 Y 也已知</p>	<p>將單株抗體 Y 改良 產生另一不同特性 單株抗體 Y'</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新穎性： 是。若該單株抗 體明確界定其技 術特徵，例如單 株抗體 Y' 結構 相較於參考抗體 Y 之胺基酸取代 位置，或界定單 株抗體 Y' 之 6 個 CDRs 或 VH/VL 序列 • 進步性： • 否。相較於參 考抗體不具有 無法預期之功效，或是所界 定之抗體序列 包含眾多可能 的取代而無法 確定其功效 • 是。明確界定 抗體之修飾位 點，並具有無 法預期之功效 (如 ADCC、 親和性、降低 免疫原性、延 長體內半衰 期) 	<ul style="list-style-type: none"> • 一種經分離的單株抗 體，其可辨認抗原 A， 其包含 6 個 CDRs， 其相較於對應的 SEQ ID NO：1(CDR-H1)、 SEQ ID NO：2(CDR- H2)、SEQ ID NO： 3(CDR-H3)、SEQ ID NO：4(CDR-L1)、SEQ ID NO：5(CDR-L2) 及 SEQ ID NO：6(CDR-L3) 之抗 A 參考抗體或抗 A 參考抗體之結合片 段，具有一個或多個 胺基酸取代或胺基酸 取代之組合，該一個 或多個胺基酸取代或 胺基酸取代之組合係 選自：(i) 位於 CDR-L2 中之 K50Y；(ii) 位於 CDR-H2 中之 Y59F 和 F62Q；或 (iii) 位於 CDR-H2 之 F62S。 • 一種經分離的單株抗 體，其可辨認抗原 A， 其重鏈可變區之 CDR1 係由 SEQ ID NO:1 所 示之序列所組成、其 CDR2 係 … 其 CDR3 係 …；其輕鏈可變區 之 CDR1…CDR2… CDR3…。 • 一種經分離的單株抗 體，其可辨認抗原 A， 其重鏈可變區係由 SEQ ID NO:1 所示之序列所 組成，其輕鏈可變區係 由 SEQ ID NO:2 所示之 序列所組成。 	<ul style="list-style-type: none"> • 針對改良之單株 抗體，應以序列 界定或明確界定 其修飾 • 若界定方式包含 未定義之取代 (例如以取代的 數目，或可選自 眾多取代之組 合)，則容易受 到說明書揭露不 足或是不具進步 性的挑戰，說明 書必須充分揭露 以支持所請之範 圍及所產生的技 術效果具有無法 預期之功效。

態樣	申請專利之發明	可能的請求項 界定形式	審查建議
<p>態樣 4 抗 原 A / B 已知，抗原 A 及 抗 原 B 單 株 抗 體 已 知， 或 抗 原 A / B 之 雙 特 異 性 抗 體 也 已 知</p>	<p>抗 A / B 之新穎雙 特異性抗體</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新穎性：是 • 進步性： <ul style="list-style-type: none"> • 否。若僅以一般結合特性或結合特定 A / B 抗原決定位予以界定，且申請時雙特異性抗體之製備已為通常知識 • 是。若以能產生技術效果之技術特徵界定（例如 CDRs 序列或可變區序列）並具有無法預期之功效 	<ul style="list-style-type: none"> • 一種雙特異性抗體，其包含與抗原 A 結合之第一抗原結合部位及與抗原 B 結合之第二抗原結合部位，其中第一抗原結合部位包含 6 個 CDRs 序列為...；其中第二抗原結合部位包含 6 個 CDRs 序列為... • 一種雙特異性抗體，其包含與抗原 A 結合之第一抗原結合部位及與抗原 B 結合之第二抗原結合部位，其中第一抗原結合部位包含 VH / VL 序列...；其中第二抗原結合部位包含 VH / VL 序列... 	<ul style="list-style-type: none"> • 針對已知抗原 A / B 之新穎雙特異性抗體，原則上應以序列界定（如 12 個 CDRs），並應於說明書記載所產生的無法預期之功效。 • 倘若由說明書無法得知所請雙特異性抗體是否具有無法預期之功效，原則上會在審查意見通知函中提出不具進步性的核駁理由。

態樣	申請專利之發明	可能的請求項 界定形式	審查建議
<p>態樣 5 抗體藥物結合物，已知抗原 A 之單株抗體、藥物及連接子</p>	<p>組合一個已知藥物、已知抗體、以及一個可由先前技術推知的連接子，但所組合形成之抗體藥物結合物未知</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新穎性：是 • 進步性： <ul style="list-style-type: none"> • 否。若申請時抗體藥物結合物之製備方法已為通常知識，且該組合係依據先前技術所能輕易推知 • 是。若證實該抗體藥物結合物具有療效且非為先前技術所能輕易完成 	<ul style="list-style-type: none"> • 一種抗體藥物結合物，其由下式所示的連接子及藥物與抗原 A 抗體結合而成…。 • 一種抗體藥物結合物，其由下式所示的連接子及藥物與抗原 A 抗體結合而成…；其中抗 A 抗體包含 6 個 CDRs 序列為…。 	<ul style="list-style-type: none"> • 針對組合已知藥物與已知抗體之抗體藥物結合物，若能證實其具有治療功效，且依據先前技術並無法輕易完成該抗體藥物結合物組合，則在此前提下並不一定嚴格要求須以結構特徵界定所請之抗體，惟此審查原則亦須基於申請時先前技術發展而加以考量，且需注意是否會有不符支持要件以及說明書不符可據以實現要件之事由。 • 當認定所請抗體藥物結合物發明與引證無法區分或不具進步性時，須依據進一步申復說明、提供無法預期功效或限縮請求項範圍等，以作為是否符合進步性之考量因素。

伍、結論

承如前言所介紹，抗體藥物為生物醫藥領域產業關注之重點，由於癌症免疫療法興起，全球各大藥廠挹注大量資金投入抗體藥物開發，使抗體技術發展日新月異。對於抗體相關發明尋求妥適的專利保護，亦為保障合理研發利益的重要手段。本文已將常見抗體專利依據不同的研發階段進行態樣化，歸納綜整出主要專利要件之判斷原則如表8所載，另就專利審查及企業進行專利布局之應注意事項，提出幾點建議。

在專利審查實務上，審查時須注意不同形式之請求項的解釋，例如以抗原、特定結合位點、結合特性或參考抗體競爭結合等功能性用語界定之請求項，或是以 CDRs、輕／重鏈可變區或輕／重鏈序列等結構特徵界定之請求項；須釐清所請範圍與說明書揭露內容之對應關係，並持續精進檢索技巧。於進步性的判斷上，須務實地考量每個發明之先前技術發展及創新速度，隨著近年抗體技術快速發展，相關先前技術及引證持續增加，故審查人員於考量各案件之進步性審查標準時，亦應隨著各領域先前技術之演進而有所調整。建議可安排審查人員與產業面對面接觸，期能掌握現行產業技術發展方向、專利布局及市場布局等面向，拓展視野，避免與產業脫節，協助申請人獲得有效且妥適之專利保護，並可定期針對相關審查議題進行小組研究，以期能即時統一審查標準，提升審查細緻度，並增進審查能量。

對於申請人欲以抗體專利保障合理研發利益，在抗體發明之專利布局上，建議於研發抗體藥物時，應依據不同的研發階段，針對不同的發明核心事項進行專利保護，以提供抗體發明更周全的專利保護。而在申請專利以進行專利布局時，應特別注意各國審查實務之變革及差異，例如必要時可將美國與其他專利合作條約（PATENT COOPERATION TREATY, PCT）申請案之請求範圍進行區隔，分開申請。此外，在請求保護範圍方面，對於抗體請求項，申請時宜以不同形式、不同範圍撰寫，以滿足不同國家對於說明書揭露要件及進步性之要求。原則上對於抗體所屬之物之發明，各國多要求須以其結構特徵界定，但亦有可能允許以抗原或抗原決定位界定之功能性請求項。以不同形式撰寫請求範圍，方有較大可能取得更合理、周全並穩定的專利權保護，保障所請發明。而抗體發明之說明書揭

露內容，應儘量提供充分之實施方式及實驗數據，較能為日後申復及修正時提供可充分支持之基礎，避免針對申請後提交之補充數據，可能產生無法採認之風險。