



中国专利审查实践中单克隆抗体的新颖性和创造性的审查标准

精选文章

2020年11月21日美国食品和药物管理局(FDA)批准了“抗体鸡尾酒”疗法的药物紧急使用授权，即将特异性针对新冠病毒抗原SARS-CoV-2 spike protein的两种单克隆抗体药物casirivimab和imdevimab联用，用于治疗新冠轻症、中症感染者。11月初，FDA已经紧急批准了单抗药物bamlanivimab，用于治疗新冠肺炎轻症、中症感染者。近些年抗体药物的研发热潮高涨，不断掀起热点技术，例如抗体药物偶合物、双特异性抗体、免疫抑制性抗体。抗体获得专利保护无疑是抗体药物商业化的重中之重。随着中国专利审查对于补充数据要求的放宽，新颖性和创造性将是单克隆抗体能否获得授权的最重要考核指标。本文结合2021年1月15日即将生效的专利审查指南修订版，基于单克隆抗体的几种撰写方式，分别阐述抗体的新颖性和创造性的评价标准。

单克隆抗体权利要求的撰写方式，通常有以下几种：

1. 用杂交瘤细胞定义抗体；
2. 用抗原、表位和/或功能/性能参数定义抗体；
3. 用抗体结构即序列定义抗体。

一、新颖性

1. 规定

如果现有技术的抗原与发明涉及的抗原具有相同的表位，即推定已知抗原的单克隆抗体能与发明涉及的抗原结合。在这种情况下，该单克隆抗体的发明不具有新颖性，除非申请人能够根据申请文件和/或现有技术证明，权利要求的抗体与现有技术的抗体的确不同（审查指南第二部分第十章9.4.1）。

2. 案例：复审决定号112980，签发日：2016.8.10
决定要点：如果发明涉及的抗原A与现有技术中已知抗原A'具有相同的蛋白质氨基酸序列，根据现有技术记载无法将该针对抗原A和抗原A'的两种抗体相区分，即推定该针对已知抗原A'的抗体能够与发明涉及的抗原A结合，此时针对抗原A的抗体的发明不具备新颖性。

涉案专利申请的权利要求1的一个技术方案为“仅与完整的降钙素原1至116 (SBQ ID NO：1) 选择性结合的抗体，……。”

合议组的观点：对比文件1公开了能选择性结合完整的前降钙素1-116的单克隆抗体或多克隆抗体。对比文件1已经明确指出第一单克隆抗体所结合的前降钙素是一种由116个氨基酸组成的肽，而且根据现有技术尚未有反例证实该116个氨基

酸残基组成的肽与本申请中SEQ ID NO:1所示的氨基酸残基序列之间存在差异，而且根据本说明书第14-15页中有关抗体制备的记载本领域技术人员也无法将权利要求1所述的选择性结合抗体与对比文件1所述的第一单克隆抗体区分开来，因此，权利要求1请求保护仅与完整的降钙素原1至116(SEQ ID NO: 1)选择性结合的抗体已被对比文件1所公开。故权利要求1不具备新颖性，不符合专利法第22条第2款的规定。

二、 创造性

(一) 杂交瘤细胞定义的单克隆抗体或者抗原、表位和/或功能/性能参数定义的单克隆抗体

1. 规定

如果抗原是已知的，并且很清楚该抗原具有免疫原性，那么该抗原的单克隆抗体的发明不具有创造性。但是，如果该发明进一步由其他特征等限定，并因此使其产生了预料不到的效果，则该单克隆抗体的发明具有创造性。（审查指南第二部分第十章9.4.2.1（5））

2. 案例：复审决定第123037号，签发日：2017.4.28

决定要点：如果抗原是已知的，并且很清楚该抗原具有免疫原性（例如由该抗原的多克隆抗体是已知的），且该抗原的单克隆抗体没有产生预料不到的效果，那么该抗原的单克隆抗体的发明不具有创造性。

涉案专利申请的权利要求1：

“人源化抗体，该抗体具有包含单克隆抗体1D5的VL CDR1和VH CDR1、VL CDR2和VH CDR2、VL CDR3和VH CDR3的氨基酸序列，或者保持所述单克隆抗体1D5的结合特异性并与所述单克隆抗体1D5特异性结合相同表位的氨基酸序列，所述单克隆抗体是由美国典型培养物保藏中心保藏的登录号为PTA-5958的杂交瘤所产生，并且所述单克隆抗体与天然的人FcγRIIB的细胞外域特异性结合，所述结合的亲和力大于所述抗体与天然的人类FcγRIIA的细胞外区域结合的亲和力。”

对比文件1公开了两种鼠源单克隆抗体2B6和3H7，其能够特异性结合天然的人FcγRIIB的细胞

外结构域，且结合的亲和力大于所述抗体与天然的人FcγRIIA的细胞外结构域的亲和力，其中2B6由杂交瘤PTA-4591分泌；3H7由杂交瘤PTA-4592分泌。对比文件1还提到所述单克隆抗体可以是人源化的。

合议组的观点：权利要求1与对比文件1的区别技术特征为权利要求1具体限定了一种特定的人源化抗FcγRIIB抗体。解决的技术问题是，提供另一种与天然的人FcγRIIB的细胞外结构域特异性结合的亲和力大于与天然的人类FcγRIIA的细胞外结构域结合的亲和力的人源化抗体。针对该区别技术特征，对比文件1已经公开了针对鼠源单克隆抗体2B6和3H7的人源化抗FcγRIIB抗体，天然的人FcγRIIB细胞外结构域抗原对于本领域是已知的，且很清楚该抗原具有免疫原性。并且，对比文件1公开的单克隆抗体与权利要求1的人源化抗体具有相同的结合特性，即抗体与天然的人FcγRIIB的细胞外结构域特异性结合的亲和力大于所述抗体与天然的人类FcγRIIA的细胞外结构域结合的亲和力。可见权利要求1的人源化抗体相对于对比文件1所述抗体没有取得预料不到的技术效果。在对比文件1公开的在分泌鼠源抗FcγRIIB单克隆抗体2B6和3H7的杂交瘤基础上，依据抗体领域常规的杂交瘤制备技术以及对比文件1公开的通过供体CDR移植获得人源化抗体的方法，本领域技术人员容易制备不同的、具有相同或相似结合特性的分泌抗FcγRIIB单克隆抗体的杂交瘤，并同时将所述抗体人源化。本申请涉及的分泌单克隆抗体1D5的杂交瘤仅是从众多分泌抗FcγRIIB单克隆抗体的杂交瘤中的一种常规选择，且涉及单克隆抗体1D5的人源化抗体也没有取得预料不到的技术效果。综上所述，权利要求1不具备突出的实质性特点和显著的进步，不具备创造性，不符合专利法第22条第3款的规定。

(二) 抗体结构（序列）限定的单克隆抗体

1. 规定：

对于用序列定义的抗体权利要求，一般采用“三步法”来判断是否显而易见。如果通过“三步法”可以判断出单克隆抗体的结构对本领域技术人员来说是非显而易见的，则该单克隆抗体具有创造性，此时不要求该单克隆抗体一定具有预料不到

的技术效果。（指导意见2019年）

如果抗原是已知的，采用结构特征表征的该抗原的单克隆抗体与已知单克隆抗体在决定功能和用途的关键序列上明显不同，且现有技术没有给出获得上述序列的单克隆抗体的技术启示，且该单克隆抗体能够产生有益的技术效果，则该单克隆抗体的发明具有创造性。（审查指南修订版，第二部分第十章，第9.4.2.1（6），2021.1.15起实施）

2. 案例：复审决定号236715，签发日2020.12.1

决定要点：如果权利要求请求保护具有特定结构和效果的抗体或结合片段，现有技术没有给予本领域技术人员获得该特定结构的技术启示，那么权利要求要求保护的抗体或结合片段就是非显而易见的，具有突出的实质性特点，权利要求具备创造性。

涉案专利申请的权利要求1：用作药物的抗肾上腺髓质素抗体或结合肾上腺髓质素的抗ADM抗体片段或结合肾上腺髓质素的抗ADM非Ig蛋白骨架，其中所述抗体或片段或骨架结合肾上腺髓质素的N端部分的第1-21位氨基酸：YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC，其中所述抗体或片段或骨架是单一特异性的，并且其中所述抗体或片段或骨架结合含有肾上腺髓质素N-末端第1位氨基酸的表位，其中重链包含以下序列：SEQ ID NO:1所示CDR1；SEQ ID NO:2所示CDR2；SEQ ID NO:3所示CDR3且轻链包含以下序列：SEQ ID NO:4所示CDR1；SEQ ID NO:5所示CDR2；SEQ ID NO:6所示CDR3。

合议组的观点：权利要求1与对比文件1公开的内容相比，区别特征在于：权利要求1限定的抗体结合位点是ADM的1-21位氨基酸，还限定了抗体是单特异性的和结合N末端第1位的氨基酸表位，所述抗体或片段或骨架是单一特异性的，所述抗体/片段/骨架用作药物，并具体限定了重链包含的CDR1-3和轻链包含的CDR4-6的氨基酸序列；而对比文件1公开的结合片段为N末端氨基酸1-12，且获得的抗体不是单一特异性抗体，也没有公开该获得的抗体用作药物。根据本申请说明书的记载，基于上述区别特征本申请实现的技术效果，

确定本申请实际解决的技术问题是提供一种含有特定结构和具有有效ADM抑制活性的用于药物制备的单特异性抗ADM抗体。首先，虽然本领域公知，ADM可以改善心脏功能以及肝脏、脾脏、肾脏和小肠中的血液供应，应用ADM抗体制备药物在现有技术中已有广泛的报道，例如ADM的单克隆抗体moab-g6能抵消ADM对胰岛素分泌的抑制，但本领域技术人员同样知晓，抗体的筛选过程具有随机性，即使结合对比文件1和公知常识/公知技术也不能预期是否能筛选得到具有特定要求，例如可药用有效的针对ADM的N末端1-21单克隆抗体。对比文件1及现有技术均没有启示具有权利要求1限定的SEQ ID NO:1-3所示序列的CDR1-3，和SEQ ID NO:4-6所示序列的CDR4-6的抗体或其结合片段，且其抑制ADM的效果是特定的（如本申请要求的不完全抑制，这种特定的抑制效果在治疗中能够产生有益的效果），因此本领域技术人员基于对比文件1不能预期获得具有说明书所述效果且CDR可变区明显差异的其他抗体，也就没有动机采用常规抗体制备技术进行尝试，因此，相对于对比文件1和公知常识的结合，权利要求1要求保护的技术方案是非显而易见的，权利要求1具有突出的实质性特点，符合专利法第22条第3款有关创造性的规定。

随着蛋白质测序技术的飞速发展，使得越来越多的单克隆抗体权利要求可采用诸如CDR序列的方式来定义抗体。2021年1月15日起即将生效的审查指南修订版，将更新序列定义的单克隆抗体的创造性评价规则。中国审查标准的更新使得生物技术公司更加明确地了解治疗性单克隆抗体的审查原则，从而更有针对性地撰写高质量的申请文件以提高授权可能性。