

上海市细胞治疗（**CAR-T**）产业
专利导航分析报告
（简化版）

上海市生物医药行业协会
2023年11月

目录

一、细胞治疗专利导航概论	6
1.1 项目需求分析	6
1.1.1 立项背景	6
1.1.2 技术背景	7
1.1.2.1 细胞治疗简介	7
1.1.2.2 细胞治疗分类	7
1.1.2.3 国内外细胞治疗研究现状及市场现状	7
1.2 信息采集	9
1.2.1 技术分解	9
1.2.2 专利信息采集范围及策略	10
1.2.3 查全率和查准率	11
1.2.4 相关约定及说明	12
1.3 数据处理	14
1.3.1 数据处理过程	14
1.3.2 数据处理方法	14
1.4 专利导航分析	15
1.4.1 专利导航分析模型	15
1.4.2 专利导航分析方法与过程	15
1.5 结论和建议	16
二、细胞治疗产业现状	17
2.1 全球细胞治疗产业现状	17
2.1.1 基本情况	17
2.1.1.1 发展史	17
2.1.1.2 市场规模	19
2.1.2 发展现状与趋势	20
2.1.2.1 上市情况	20
2.1.2.2 临床情况	29
2.1.2.3 产业情况	31
2.1.2.4 技术情况	31
2.1.3 行业发展需求	35
2.1.3.1 各国优势、政策、规定	35
2.1.3.2 各国细胞治疗监管规定	36
2.2 中国细胞治疗产业现状	38
2.2.1 基本情况	38
2.2.2 发展现状与趋势	38
2.2.2.1 上市情况	38
2.2.2.2 临床情况	40
2.2.2.3 产业情况	44
2.2.2.4 在研情况	44
2.2.2.5 上下游产业链（研发、CRO/CDMO、原料设备）	45
2.2.3 行业发展需求	46
2.2.3.1 中国优势、政策、规定	46

2.2.3.2 2022 年国内细胞治疗产业相关政策和法规汇总	47
2.2.3.3 中国细胞治疗监管	50
2.3 上海细胞治疗产业现状	52
2.3.1 基本情况	52
2.3.2 发展现状与趋势	53
2.3.2.1 上市情况	53
2.3.2.2 临床情况	53
2.3.2.3 投融资情况	55
2.3.2.4 上下游产业链主要企业	57
2.3.3 上海政策、规定（各区）	59
三、细胞治疗核心技术专利分析	65
3.1 核心技术发展方向	65
3.1.1 全球总体趋势分析	65
3.1.2 全球技术构成分析	71
3.1.3 上海 CAR-T 专利申请总体趋势	81
3.1.4 上海 CAR-T 申请人技术构成分析	83
3.2 重点专利分析	87
3.2.1 重点专利筛选衡量指标	87
3.2.2 重点专利识别及筛选	87
3.2.3 专利价值评估及高价值专利识别和筛选	91
3.2.4 专利许可转让、质押及诉讼	93
3.2.5 重点专利分析	104
四、细胞治疗重点企业专利分析	117
4.1 国内外重点企业专利综合分析	117
4.1.1 国内外主要申请人排名	117
4.1.2 CAR-T 领域新进入申请人分析和领域地图	119
4.1.3 CAR-T 领域主要申请人合作申请分析	120
4.1.4 国内外主要发明人排名	123
4.2 重点企业分析（节删）	124
五、上海细胞治疗产业发展定位分析	125
5.1 上海细胞治疗产业的目标和定位	125
5.1.1 目标	125
5.1.2 定位	125
5.1.2.1 国内领跑	126
5.1.2.2 全球同步	127
5.1.2.3 颠覆性创新	128
5.2.上海细胞治疗产业的优势	129
5.2.1 科技创新策源能力强	129
5.2.1.1 高校/科研机构优势	129
5.2.1.2 企业优势	129
5.2.1.3 人才优势	130
5.2.2 临床研究和转化水平高	131
5.2.3 产业发展能级高	132
5.2.4 政策供给力度大	133

5.3 上海细胞治疗产业的发展原则和方向	134
5.3.1 发展原则	134
5.3.2 发展方向	134
六、上海细胞治疗产业发展路径分析	136
6.1 政府政策层面	136
6.2 产业规划与优化层面	136
6.2.1 优化产业空间布局	137
6.2.2 提升产业创新能级	137
6.2.3 促进产业全链条发展	137
6.2.4 加强产业服务能力建设	137
6.3 技术与产品开发层面	137
6.3.1 靶向创新	138
6.3.2 功能增强	138
6.3.3 精准调控	138
6.3.4 通用型 CAR-T 细胞研发	138
6.3.5 建立新型制备平台	139
6.4 企业层面	139
6.4.1 培育壮大细胞治疗龙头企业和创新型企业	139
6.4.2 强化对企业的金融支持	140
6.4.3 加强企业产品上市审批支持和服务	140
6.4.4 加快企业产品推广应用	140
6.5 人才层面	140
6.6 专利布局路径	141
6.6.1 专利布局基础分析	141
6.6.2 专利布局方向指引	142
6.6.3 专利布局策划	143
6.7 专利运营路径	144
6.7.1 专利资产分类	144
6.7.2 专利资产评级及管理方案	144
6.7.3 专利资本运营方案	147
6.7.4 企业专利系统化管理	149
七、上海细胞治疗风险评估和海外预警	151
7.1 风险评估	151
7.1.1 评估	151
7.1.2 对策	153
7.1.3 专利侵权的应对以及建议	154
7.1.3.1 自主研发规避设计	154
7.1.3.2 专利许可、收购	155
7.1.3.3 专利挑战	156
7.2 海外预警	157
7.2.1 可能有风险的海外预警专利	157
7.2.1 主要国家专利法规及对策	161
7.2.1.1 美日欧中专利保护期延长和药品专利链接	161
7.2.1.2 其他海外重要专利法规及对策	162

八、细胞治疗专利导航项目成果应用	165
8.1 成果应用原则	165
8.2 完善相关发展规划	165
8.3 保障相关资源投入	165
九、附录	166
9.1 附录 1-上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022—2024 年）	166
9.2 附录 2-CAR-T 全部上海申请(专利权)人专利数量统计表	172
9.3 附录 3-CAR-T 上海企业申请(专利权)人专利数量统计表	176
9.4 附录 4-CAR-T 上海科研院所以及个人申请（专利权）人专利数量统计表	179
9.5 附录 5-CAR-T 上海专利申请（专利权）发明人申请专利数量统计表	181
9.6 附录 6-CAR-T 前 50 位上海申请人引用分析统计表	195
9.7 附录 7-CAR-T 前 50 位上海申请（专利权）人 IPC 技术分布统计表	197

一、细胞治疗专利导航概论

1.1 项目需求分析

1.1.1 立项背景

生物医药产业是知识密集、技术含量高、多学科综合度高且渗透率强的战略性新兴产业，是上海重点发展的三大先导产业之一，是建设健康中国和保障民生福祉的重要支撑。

细胞治疗技术是近年来国际医学前沿重点发展领域，它给一些人类疑难疾病的治疗提供了新的希望。目前，上海已形成全国最具创新活力的细胞治疗产业集聚区，在产业基础、集聚效应、医疗资源、监管经验等方面优势显著。2019年6月，上海市科委批准在浦东建立了上海张江细胞产业园；同时将细胞治疗列入上海市科技“十四五”及中长期规划的重点任务。

通过实施上海市细胞治疗产业专利导航工作，有助于上海市聚焦细胞治疗集中发力、渐序推进，加强细胞治疗核心关键共性技术的研发，开展全产业链培育和全链条监管的集成创新，力争在药品、医疗技术和研究者发起的临床研究等方面率先突破，推动新型个体化生物治疗产品标准化、规范化应用，打造细胞治疗产业集群。

专利导航以专利信息资源利用和专利分析为基础，把专利运用嵌入产业技术创新、产品创新、组织创新和商业模式创新之中，是引导和支撑产业科学发展的一项探索性工作。实施上海市细胞治疗产业专利导航项目，具有如下几方面的意义：

- (1) 推动细胞治疗产业专利信息分析与上海市细胞治疗产业运行决策的深度融合；
- (2) 促进细胞治疗产业专利创造与上海市细胞治疗产业创新能力的高度匹配；
- (3) 实现细胞治疗产业专利布局对上海市细胞治疗产业竞争地位的有力保障；
- (4) 细胞治疗产业专利价值的实现是对上海市细胞治疗产业运行效益有效支撑，从而推动细胞治疗产业的专利协同运用。

通过细胞治疗产业专利导航工作，可主动为细胞治疗企业和研发机构提供政策和技术指导服务，知识产权的创造、保护、运用的指引服务，通过主动对接、提前介入、专业指导、全程服务，促进细胞治疗产品更多、更快、更高质量上市，同时加强对药物临床试验机构的监管，推动上海市细胞治疗产业的发展 and 壮大。

1.1.2 技术背景

1.1.2.1 细胞治疗简介

细胞治疗技术已成为近年来最引人注目的领域之一，细胞疗法在癌症、血液病、心血管病、糖尿病、阿尔茨海默病等方面展示了良好的治疗前景，尤其在肿瘤免疫领域发挥了重要作用，成为研发数量最多的疗法之一。随着 CAR-T、NK 疗法、干细胞疗法等技术的不断改进以及细胞生产、存储能力的扩充，全球细胞疗法市场容量持续增长。

细胞治疗（也叫细胞疗法，Cell Therapy）一般是指将正常的或某些具有特定功能的细胞采用生物工程方法获取和（或）通过体外扩增、特殊培养等处理后，使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效，然后将这些细胞移植或输入到患者体内，新输入的细胞可以替代受损细胞或者具有更强的免疫杀伤功能，从而达到治疗或缓解疾病的目的。

1.1.2.2 细胞治疗分类

按细胞类型，细胞治疗可分为干细胞治疗和免疫细胞治疗。其中，干细胞治疗是通过干细胞移植来替代、修复患者损失的细胞，恢复细胞组织功能，从而治疗疾病。免疫细胞治疗是通过采集人体自身免疫细胞，经过体外培养，使其数量急剧扩增，靶向性杀伤功能增强，然后再回输到患者体内，通过杀灭血液及组织中的病原体、癌细胞和突变细胞而治疗疾病。

按照免疫细胞分类，包含淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）、肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）、嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）、细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）、树突状细胞（DC）、自然杀伤细胞（NK）等。按照干细胞分类，包含造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞、脂肪干细胞、诱导多能干细胞等。

按照细胞来源，细胞治疗可以分为自体细胞治疗（来自于患者自身细胞）和异体细胞治疗（来自第三方供体，又称同种异体，通用型细胞治疗）。

过继性细胞转移是当前最热的一类细胞疗法，主要是 CAR-T（嵌合抗体受体 T 细胞）和 TCR-T（T 细胞受体）细胞治疗，其中 CAR-T 细胞治疗尤其火热。

1.1.2.3 国内外细胞治疗研究现状及市场现状

在全球范围内，以细胞治疗/细胞疗法进行检索，共获得 3,392 条药物结果。其中占据比例最高的是临床前的相关研究，其次是临床 1 期，再次是非在研阶段的细胞疗法研究（参见图 1-1）。

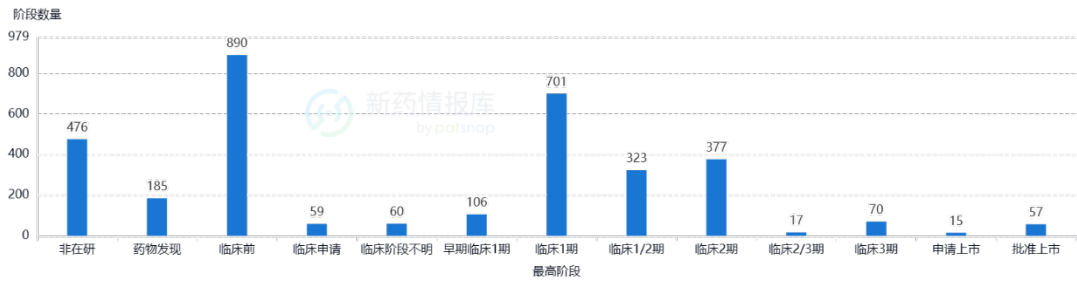


图 1-1 全球细胞疗法药物研发维度分析图

以国家为对象，对全球细胞疗法进行统计，美国细胞疗法的研发数量占据第一位，中国紧随其后，位居第二，远远领先于处在第 3-5 位的韩国、日本和英国（参见图 1-2）。这表明，我国在细胞疗法的研发上，在全球仅次于美国，处于领先地位。

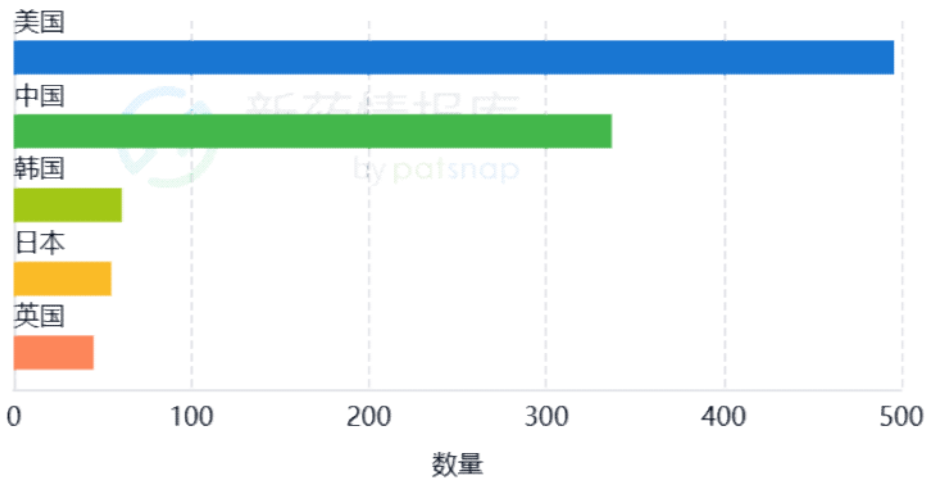


图 1-2 全球细胞疗法药物国家维度分析图

1.2 信息采集

1.2.1 技术分解

首先是细胞治疗，特别是 CAR-T 产业信息收集与调研阶段，搜集包括市场环境、竞争环境和产业政策环境等相关资料，从产业链、技术链掌握全球、中国以及上海的细胞治疗，特别是 CAR-T 产业发展情况，为全面厘清产业发展现状和方向提供基础。其次是数据检索与处理阶段，以前期调研成果为基础，根据技术特点和产业习惯，兼顾专利文献分类制定技术分解表，以专利数据为中心，建立包括采集阶段获取的各类产业数据在内的多维度数据关联。最后是基于检索分析，给出相关产业建议阶段，综合专利数据和产业数据，构建细胞治疗企业发展方向分析，在摸清细胞治疗产业发展情况、技术储备情况和主要在研企业情况的基础上，提出适合上海细胞治疗企业的技术发展建议、专利布局、海外风险防控等建议。

明确技术范畴和技术边界是开展专利信息分析的基础，为从海量专利技术文献中相对精确匹配到目标问题提供技术支撑，是构建产业专利数据库并开展相关分析的重要条件。项目组经过资料收集、企业调研、专家交流等多种形式了解领域技术和产业状况，并通过在专利检索系统中初步检索后，根据技术特点和产业习惯，兼顾专利文献分类制定了技术分解表（表 1-1）。

表 1-1 CAR-T 技术分解表

主题	一级技术分支	二级技术分支	三级技术分支	四级技术分支
CAR-T	适应症	血液癌	白血病	
			淋巴瘤	
			骨髓瘤	
		实体瘤		
	靶点	CD19		
		BCMA		
		CD22		
		CD20		
		GPC3		
	结构	单价 CAR	共刺激因子(第 2、3 代 CAR)	CD28
				4-1BB

			细胞因子(第4代 CAR)	IL-7	
				IL-12	
				IL-15	
				IL-18	
			其它信号通路的细胞内结构域(第5代 CAR)	IL-2R β	
	类型	自体 CAR	通用 CAR	基因编辑	ZFN
					TALEN
					CRISPR/Cas9
		双价或多价 CAR			

1.2.2 专利信息采集范围及策略

本报告采用的专利文献数据主要来自智慧芽以及 incoPat 和官方专利数据库等，通过初步检索、扩展检索和补充检索等，以保证数据检索的全面性。经过检索和清理，得到全球、中国及上海申请文献数量。检索截止日期为 2023 年 3 月 31 日。鉴于专利文献存在延迟公开的属性，部分申请日在检索终止日之前 18 个月内的发明专利申请因未公开而未被检索到。

收录的中国专利的起始时间为 1985 年 9 月 10 日，收录的美国发明申请的起始时间为 1931 年 8 月 18 日，收录的日本发明授权的起始时间为 1928 年 10 月 26 日，收录的韩国发明授权的起始时间为 1948 年 6 月 20 日。

专利分析过程中的检索方式一般有以下两个原则：

分—总原则：是指根据易于检索的原则，针对分解表中的末级分支进行检索，然后将检索结果逐层汇总，得到各个上级分支的文献量。采用该方式的优点是检索过程即对所有的分支进行了标引。

总—分原则：在分-总原则不适用的情况下（例如：各个末级分支很难用检索式进行区分，但其上一级分支却能够通过检索式获取准确的文献），可以采用总-分原则，即先对上级分支进行检索，然后通过人工标引的方式获取下一级技术分支上的文献量。

在本项目执行过程中，为了保证各个分支数据的准确性，采用了总分式的检索策略：首先针对细胞治疗，特别是 CAR-T 专利进行整体检索，然后对检索结

果进行逐级标引，得到各下级分支的文献量。在将检索到的文献通过筛选的方式去除噪音的同时进行各级数据的标引，从而保证了数据的查全和查准。具体的检索方法采用结构化检索，即将各检索要素形成不同的模块，通过各模块间的“与”或“或”运算得到检索结果。检索要素包括 IPC 分类号、CPC 分类号、关键词、申请人等。

报告采用的中文关键词主要有：嵌合抗原受体、嵌合抗原受体 T 细胞、嵌合抗原受体 T 细胞疗法、细胞治疗、细胞疗法、T 细胞受体嵌合 T 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞等。

报告采用的英文关键词主要有：CAR-T、Chimeric Antigen Receptor、CAR T-Cell、CAR T Cell、Chimeric Antigen Receptor T-Cell、Chimeric Antigen Receptor T Cell、cell therapy、TCR-T、TIL、CAR-NK、DC-NK、LAK、CIK 等。

报告使用的申请人主要有：宾夕法尼亚大学理事会、诺华公司、波赛伊达治疗学股份有限公司、南京传奇生物科技有限公司、重庆精准生物技术有限公司、南京北恒生物科技有限公司、深圳宾德生物技术有限公司、复星凯特生物技术有限公司、凯特制药公司、上海药明巨诺生物技术有限公司、巨诺治疗学股份有限公司、上海恒润达生生物科技股份有限公司、亘喜生物科技(上海)有限公司、上海优卡迪生物医药科技有限公司、上海细胞治疗集团有限公司、科济生物医药(上海)有限公司、上海邦耀生物技术有限公司、上海优替济生生物医药有限公司、上海赛比曼生物技术有限公司等。

数据的标引则采用人工和机器相结合的方式，首先通过机器方式获得整体数据，然后对获得的专利进行人工标引，形成标引的数据。

1.2.3 查全率和查准率

计算检索式的查全率和查准率：

查全率 $r = \text{num}(P \cap S) / \text{num}(P)$ ，其中 $P \cap S$ 表示 P 与 S 的交集， $\text{num}()$ 表示集合中元素的数量。

查准率 $p = \text{num}(S') / \text{num}(S)$ ，其中设 S 为待评估专利文献集合中的抽样样本， S' 为 S 中与分析主题相关的专利文献。

对于标引后的数据，需要验证查全率和查准率，以表明本次检索的检索式是否完备、技术分解是否准确。

以 CAR-T 领域重要申请人诺华公司的相关 CAR-T 专利数据，用于计算查全率和查准率。以申请人/专利权人诺华公司结合 CAR-T 关键词和相关分类号，获得检索数据，再进行人工筛选去噪，共计获得 82 组简单同族。将该结果与本项目检索式求合，共获得 75 组简单同族。以本项目检索式限定申请人/专利权人是

诺华公司,共获得 79 组简单同族。计算本项目查全率为 95.46%,查准率为 96.34%。综上,本导航报告检索式的查全率和查准率能够符合本次分析项目的要求。

此外,由于本次检索式涉及的很是宽泛,针对的是 CAR-T 技术的全领域,因此总的结果数超 2 万件专利/申请(近 5000 项简单专利家族),近乎涵盖了所有 CAR-T 领域的专利,查全率可靠。

1.2.4 相关约定及说明

■ 同族专利

同族专利是指同一项发明创造在多个国家申请专利而产生的一组内容相同或基本相同的专利文献。从技术角度看,属于同一个专利族的多个专利申请可视为同一项技术。本报告中,针对技术分析时同族专利视为一项技术或一组同族专利;而针对国家或地区进行地域分布分析时,同族专利按照国家或地区拆分成多件专利,专利按件进行统计。

■ 数据完整性的说明

各个国家的专利申请之日与公开或者授权公布之日都存在一个时间差。

就中国专利而言,发明专利申请通常自申请日(有优先权的自优先权日)起 18 个月(要求提前公开的除外)才会公开;实用新型专利只有授权后才能被公告,其公告日取决于审查周期的长短。

PCT 专利申请可能自申请日起 30 个月甚至更长时间之后才进入某个国家阶段,从而导致与之相对应的国家公布时间晚。

其他国家和地区也存在公开或公布日的滞后于申请日的一段时间的情况。

因此会导致检索日之前的两年内检索到的专利数据量急剧变少的情况(实际申请的专利数量并非如此,只是检索不到而已)。

检索到的专利文献仅限于在该检索截止日之前的专利申请已经公开或者已经授权公布的专利文献。

■ 专利所属国家或地区

本报告中,专利所属的国家或地区是以专利申请的首次申请优先权国别来确定的,没有优先权的专利申请以该项申请的最早申请国别确定。

■ 法律状态有效

本报告中,“有效”专利是指到检索截止日为止,专利权处于有效状态的专利申请。

■ 欧盟定义

本报告中，“EP”和“欧洲专利局”表示向欧洲专利局提出的专利申请，“欧盟”表示包括各个成员国的欧盟整体。

■ 申请人的国别以及名称

本报告中，专利申请国家在图表和表格均采用缩写简称（英文），具体对应如下：CN 中国；US 美国；DE 德国；GB 英国；JP 日本；FR 法国；EP 欧洲。

本报告中对于一些申请人的表述进行约定，一是由于中文翻译的原因，统计后的申请人表述在不同的中国专利申请中会有所差异；二是为了方便申请人的统计，将该公司的多个子公司或收购公司的专利申请进行合并；三是为了便于统计图表和表格的标注，将专利申请人的公司名称进行简化和统一。

■ 术语简介

1.专利申请量：指专利受理机构受理申请专利的数量，包括发明专利申请量、实用新型专利申请量和外观设计专利申请量。

2.专利在审量：专利受理机构受理申请人提交的专利申请后，专利进入审查阶段，该阶段专利称为在审专利。

3.专利授权量：指报告期内由专利行政部门授予专利权的件数，包括发明专利授权量、实用新型专利授权量和外观设计专利授权量。

4.专利有效量：与专利的真实法律状态相关，专利授权后专利权人每年缴纳专利费用维持技术处于法律保护状态，直至专利权人停止缴纳专利维护费用，或到期失效。

5.协同创新：专利协同创新是指两个或两个以上企业、高校和科研机构申请人共同合作，完成一项专利技术的研发创新，并申请专利。一般而言，一个技术上协同创新（共同申请）的数量和占比越大，该技术的技术壁垒可能越强，受重视程度也越高，通常是产业发展的重要技术方向。

6.专利运营：指企业为获得市场竞争优势，运营专利制度提供的专利保护手段及专利信息，谋求获取最佳经济效益的总体性谋划，包括转让、许可和质押。

7.技术原创实力：专利技术来源国家或地区专利申请量情况，本报告中专利技术来源指首次申请国家或地区，是指该项专利技术申请人所属国家或地区，通常根据优先权号中的国别信息确定。

8.目标市场分布：专利目标国家或地区专利申请量情况，本报告中专利目标市场指专利布局地，是指该项专利申请获得专利权的目标国家或地区，通常根据公开号中的国别信息确定。

9.专利技术生命周期：指专利技术发展的不同阶段，专利申请量与专利申请人数量的一般性的周期性规律，包括萌芽期、发展期、成熟期、衰退期、复苏期五个阶段。

1.3 数据处理

根据本细胞治疗（CAR-T）产业专利导航的需求分析，将采集到的专利信息和非专利信息按照特定的格式进行数据整理，通过清洗、筛选、标引等方式，对检索到的原始数据进行规范化处理，产生内容完整、形式规范的数据信息。

1.3.1 数据处理过程

细胞治疗（CAR-T）产业数据处理的步骤/过程与方法包括：

1) 数据去噪、去重：去除细胞治疗（CAR-T）产业原始数据中的噪声数据和重复数据；

2) 数据项规范化：对数据项的格式和/或内容进行规范化加工处理，使处理后的数据符合后续分析要求；

3) 3) 数据标引：根据本专利导航分析目标，增加新的标识，以满足深度分析的目的，对规范后的专利数据增加技术分支、技术功效等标识。

1.3.2 数据处理方法

数据处理主要包括去噪、去重和标引等。

本导航项目采用的数据去噪方法包括采用精确的关键词、准确的分类号等信息；使用同在算符、邻近算符、频率算符；使用转库技巧以有效利用各数据库的特点；使用语义检索的相关度排序；采用聚焦、高亮等显示方式进行快速筛选等。

由于专利具有地域性，在专利检索当中一般都需要在各个国家、组织和地区进行检索，以保证其数据覆盖的全面性，但是由于同族专利等的存在，会导致检索结果中出现重复数据，所以需要去重。去重须建立在每条数据记录有其唯一标识码的基础上，本导航项目首先分析了数据重复的种类，然后提出一种生成标识码的方法，在此基础上按需求进行去重。

本导航项目区别性采用了常用的数据标引方法如下：

人工标引方法，标引人员结合自身经验和对专利内容的理解，分析专利文献内容后进行标引的方法。人工标引可以深度挖掘出专利文献中的技术信息和商业价值，对专利分析、专利布局工作的效果有着直接影响。

自动标引方法，借助计算机实现数据批量处理，自动完成专利快速标引的方法，这种标引方式适用于宏观层面上的统计分析，但对复杂的技术特征无法精确划分和定位，尤其是新技术和新名词组合而成的技术特征。

人机结合标引方法，项目人员在计算机人工智能和大数据处理功能上结合人自身的专业经验判断，进行专利标引的方法。此本项目主要采取这种标引方法，极大的提高标引的效率和准确性。

1.4 专利导航分析

专利导航分析，是指基于前面规范的数据信息，挖掘数据关联关系，建立针对需求的专利导航分析模型，采用适当的分析方法，得出分析结论的过程。

1.4.1 专利导航分析模型

在本专利导航工作中，紧扣产业分析和专利分析两条主线，将专利信息与产业现状、发展趋势、政策环境、市场竞争等信息深度融合，明晰产业发展方向，找准上海细胞治疗产业定位，指出优化产业创新资源配置的具体路径，为了更加全面深入准确地反映产业的发展现状和未来发展趋势，本专利导航项目借鉴了波特五力模型、SWOT 分析法、PEST 分析法等产业分析主流模型与方法，实现与主流产业分析模型的有机融合应用，达到全面、客观、准确反映产业发展实际，最终形成的导航报告，使得分析结果和结论建议更加贴合运用实际。

建立多种知识产权数据、上市产品数据、研发管线数据、资本融资数据等多维数据的关联分析模型，开展上海区域创新发展指标数据统计和质量综合评价，通过对区域的产业、专利、企业、人才状况进行分析和对比，提供区域专利质量、企业优势、人才储备、产业分布等方面的对标与分析，定位区域产业的发展特点和优势及不足，针对性描绘上海细胞治疗创新质量画像，应用于各市、区政府、产业园区等决策者进行区域规划、产业规划、资源配置优化等工作场景。

1.4.2 专利导航分析方法与过程

本专利导航分析方法采用定量分析与定性分析两种，其中，定量分析通过专利文献的外表特征来进行统计分析，也就是通过专利文献上所固有的项目如申请日期、申请人、分类类别、申请国家等来识别有关文献，然后将这些专利文献按有关指标如专利数量、同族专利数量、专利引文数量等来进行统计分析，并从技术和经济的角度对有关统计数据的变化进行解释，以取得动态发展趋势方面的情

报；定性分析也称技术分析，是以专利说明书、权利要求、图纸等技术内容或专利的“质”来识别专利，并按技术特征来归并有关专利并使其有序化，用来获得技术动向、企业动向、特定权利状况等方面的情报。

在进行专利分析时，将定量分析与定性分析结合起来使用，也就是将外表特征及内容特征结合起来进行分析，从而达到较好的分析效果。

本专利导航分析的步骤和方法为围绕细胞治疗（CAR-T）专利导航项目的需求分析，结合 CAR-T 数据特点，挖掘数据关联关系；基于关联关系，建立专利导航分析模型；选择支撑专利导航分析模型的适当分析指标，对数据进行定量、定性分析、采用可视化方式呈现；根据分析结果，进行综合分析和系统解读，得出分析结论。

1.5 结论和建议

经过细胞治疗（CAR-T）产业专利导航项目需求分析、信息采集、数据处理、专利导航分析，最终获得全球、中国及上海细胞治疗（CAR-T）产业发展方向分析结论，内容包括细胞治疗（CAR-T）产业发展趋势、产业结构、细胞治疗（CAR-T）产品开发及上市、重点企业、重点技术、研究方向、技术发展趋势等。

获得上海细胞治疗（CAR-T）产业发展定位分析结论和建议，内容包括上海细胞治疗（CAR-T）产业的上市产品、研发管线、产业优势、产业定位、产业结构、主要企业、专利布局、人才储备、专利侵权风险及海外预警等。

获得上海细胞治疗（CAR-T）产业发展路径分析结论和建议，内容包括上海的细胞治疗（CAR-T）产业结构优化目标、上海细胞治疗（CAR-T）企业（高校、科研机构）培育及引进方向、上海细胞治疗（CAR-T）产业人才培养和引进方向路径、上海细胞治疗（CAR-T）产业专利布局及运营路径等。

结论与建议的具体内容，请阅读相应的章节（即第二至第九章），这些分析及结论和建议可以量化，可操作性强。

二、细胞治疗产业现状

2.1 全球细胞治疗产业现状

2.1.1 基本情况

生物医药产业的发展，从基础研究到转化研究，最终形成能够在临床上用于治疗病人的产品，都不是一蹴而就的。细胞治疗也是一样，可以看到，无论是最早的干细胞治疗，还是现在做的比较多的 CAR-T 免疫细胞治疗，都是在很多前人的积累或发现的基础上慢慢摸索推进而发展到现在这个阶段的。

从美国 Donnall Thomas 医生开展最早的骨髓移植并于 1990 年拿到诺贝尔奖开始，这些原创性的发现就不断出现。同时，从整个技术的发现到最后做成一个产品，也经历了很长的过程。比如第一代的 CAR-T 技术在 1989 年就实现了，但是真正成功的应用到临床，是在 2012 年宾夕法尼亚大学的 Carl June 实验室和 Stephan Grupp 医生一起治疗白血病女孩 Emily。迄今 Emily 仍然处于持续的完全缓解状态，生活和健康人完全一样。所以细胞治疗为什么让大家觉得是继小分子、大分子以后，可能的下一代治疗技术或方式，主要是因为它能够继前面两种治疗方式之后，给目前无法治疗的一些疾病患者带来革命性的治疗效果。从产业层面来看，从 2017 年第一个 CAR-T 产品上市以及部分干细胞产品的上市，到现在已经有七款 CAR-T 的产品上市了。

2.1.1.1 发展史

细胞疗法最早可追溯到 17 世纪，但纵观其发展历程，实际上人们从 20 世纪中期骨髓移植的成功才开始真正地去理解和研究这项技术。因此，这里我们将细胞治疗的发展历程分为以下几个阶段，而目前的细胞治疗行业处于发展初期。

■ 启蒙期（19 世纪中期以前）

细胞疗法的产生其实源于输血这一医疗手段。1667 年，法国 Jean Baptiste Denis 医生为一位被水蛭多次叮咬流血的患者移植了羊血。也许是因为注射的羊血体积较少，患者奇迹般克服了免疫排斥反应存活下来，是第一个有完整记载的人体血液移植案例。但实际上，在细胞学说确定之前，人们对血液中的细胞成分还没有基本的认知，因此也还没有形成细胞治疗的概念。

■ 孕育期（19 世纪中期~20 世纪中期）

在 1850 年细胞学说建立后的近一个世纪时间里，人们逐渐开始认识细胞及

其功能。瑞士医生 Paul Niehans 可谓是细胞疗法发展史中的代表人物之一，1931年他将牛甲状腺组织细胞溶液注射到一个因甲状腺功能低下而手足抽搐的病人，病人症状得到了好转。此后他还进行过多种异种器官细胞的人体注射，尽管没有任何证据表明这种做法有效，但细胞治疗的概念开始被人们所接受。

■ 起步期（20 世纪中期~20 世纪末）

在这段时期里，最有代表性的是 1956 年美国华盛顿大学 Donnal Thomas 医生完成世界上第一例骨髓移植手术，并随后发表论文详细阐释了骨髓移植过程、骨髓中干细胞的造血原理和对造血功能障碍患者的治疗作用，成为造血干细胞移植术的奠基人。这也是目前为止从原理到实操最为成熟和常见的细胞疗法。

此外，随着人们对免疫系统了解程度的加深，免疫细胞治疗也开始有了雏形，美国的 Steven A. Rosenberg 教授就是这方面的先驱，他发现的肿瘤浸润 T 淋巴细胞（TIL）对肿瘤的杀伤作用奠定了当前 CAR-T 细胞疗法的理论基础。

■ 发展期（20 世纪末至今）

世界上首个获批上市的细胞治疗产品是 1997 年美国 Vericel 公司的自体软骨细胞治疗膝关节软骨缺损的“Carticel”，自此之后全球各地区陆续批准了多项细胞治疗产品，包括皮肤细胞、干细胞等。

大多数细胞治疗产品是出于损伤组织功能修复目的，少量产品延伸至肿瘤治疗，并逐渐从自体细胞发展到异体细胞，从自然细胞发展到基因编辑细胞，2017 年 CAR-T 的成功上市就引发了全球范围内新一轮免疫细胞治疗研发狂潮。



图 2-1 细胞治疗行业发展阶段图

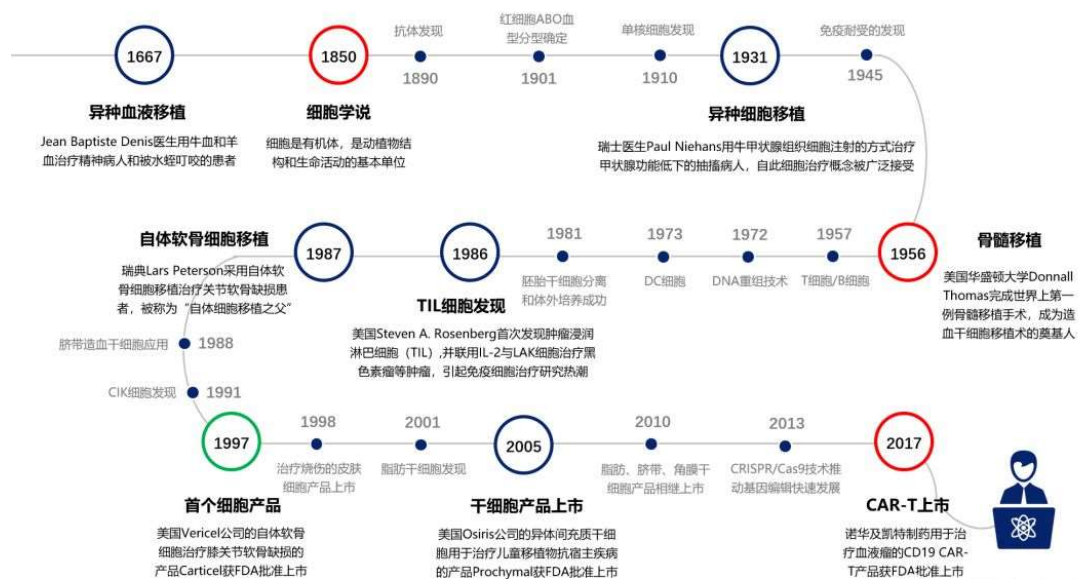


图 2-2 细胞疗法发展史中的标志性事件图

对于 CAR-T 疗法，研究方面主要有 1989 年 CAR-T 细胞初步开发，1993 年开发了第一代 CAR，2002 年开发了第二代 CAR，2003 年建立了以 CD19 为靶标的第三代 CAR，2011 年开发了第四代 CAR，2017 年全球首款 CAR-T 产品上市，2021 年中国首款商业化 CAR-T 产品上市等。



图 2-3 CAR-T 疗法发展史中的标志性事件图

2.1.1.2 市场规模

对于基因与细胞治疗（Gene and Cell Therapy, GCT）产业，迄今全球 CGT 行业飞速增长，市场规模不断扩大。据 Frost&Sullivan 数据显示，2016 年至 2020 年全球 CGT 市场从 0.5 亿美元增长到 20.8 亿美元，复合年增长率为 153%，预计于 2025 年全球整体市场规模为 305.4 亿美元，2020 到 2025 年预计全球 CGT 市场复合年增长率为 71%（参见图 2-4）。

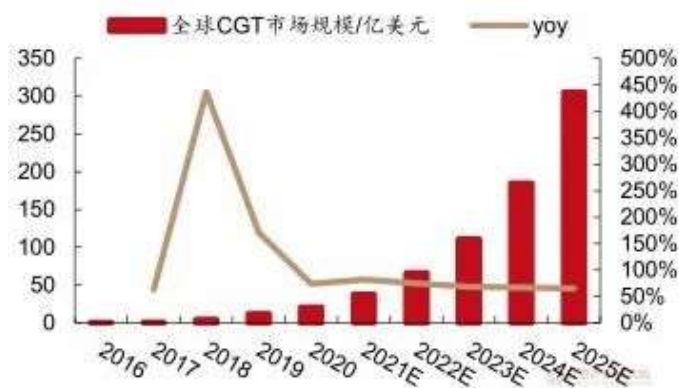


图 2-4 2016-2025 年全球 CGT 规模及净利润 yoy (单位: 亿美元)

中国 CGT 行业市场规模在政策利好及研发投入增长的背景下也将快速扩增。据 Frost&Sullivan 数据显示，2016 年至 2020 年，中国 CGT 市场从 0.15 亿元增长到 0.24 亿元，复合年增长率为 12%。预测未来中国 CGT 市场规模仍保持快速增长趋势，于 2025 年整体市场规模为 178.85 亿元，2020 到 2025 年国内 CGT 市场复合年增长率为 276% (参见图 2-5)。



图 2-5 2016-2025 年国内 CGT 规模及净利润 yoy (单位: 亿元)

2.1.2 发展现状与趋势

2.1.2.1 上市情况

以“细胞疗法”作为药物类型，最高研发状态为“批准上市”，进行检索，共计获得 58 条药物结果，即迄今有 58 款细胞疗法药物批准上市，按照药物名称、针对靶点、主要在研适应症、原研/在研机构、获批国家/地区进行分类统计，具体如下表 2-1。

表 2-1 已上市细胞疗法药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	获批国家/地
----	----	---------	---------	--------

				区
HCEC-1	RHOK	大疱性角膜病变 角膜水肿 角膜疾病	Kyoto Prefectural University of Medicine	日本
Tabelecleucel	EBV 蛋白	移植后淋巴增生性疾病 爱泼斯坦-巴尔病毒感染 造血干细胞移植 (HSCT)	Atara Biotherapeutics, Inc. Pierre Fabre SA	欧盟
Ciltacabtagene autoleucel 西达基奥仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤 复发性多发性骨髓瘤	Janssen Biotech, Inc. 南京传奇生物科技有限公司	美国 欧盟 日本 冰岛 列支敦士登 挪威
Tebentafusp	CD3;GP100	葡萄膜黑色素瘤 黑色素瘤	Immunocore Ltd.	美国 欧盟 英国 加拿大 澳大利亚
Human (autologous) oral mucosa-derived epithelial cell sheet using a human amniotic membrane substrate	-	边缘干细胞缺乏症	Hirosaki Lifescience Innovation, Inc.	日本
Allogeneic processed Thymus Tissue	-	胸腺发育不全	Enzyvant Therapeutics GmbH	美国
Relmacabtagene autoleucel 瑞基奥仑赛	CD19	滤泡性淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤	上海药明巨诺生物科技有 限公司	中国
Elivaldogene Autotemcel (Bluebird Bio)	ABCD1	肾上腺脑白质营养不良	bluebird bio, Inc.	美国 冰岛 列支敦士登 挪威
Allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat(Stratatech)	-	烧伤	Stratatech Corp.	美国
Human (autologous) oral mucosa-derived epithelial cell sheet(Japan Tissue Engineering)	-	边缘干细胞缺乏症	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	日本

Lisocabtagene maraleucel 利基迈仑赛	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Fred Hutchinson Cancer Research Center	美国 欧盟 日本
Atidarsagene Autotemcel	ASA	异染性脑白质病变	GSK Plc	欧盟 英国 德国 法国 冰岛 意大利 列支敦士登 挪威
Mesenchymal stem cell therapies (Stempeutics) 间充质干细胞疗法 (Stempeutics)	-	骨关节炎 糖尿病足 直肠癌	Stempeutics Research Pvt. L	印度
Brexucabtagene Autoleucel 布瑞基奥仑赛	CD19	急性淋巴细胞白血病 复发性套细胞淋巴瘤 难治性套细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc.	美国 欧盟 冰岛 列支敦士登 挪威
Idecabtagene Vicleucel 艾基维仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤 复发性多发性骨髓瘤	bluebird bio, Inc.	美国 欧盟 日本 加拿大 瑞士
Human (autologous) corneal limbus-derived corneal epithelial cell sheet(Japan Tissue Engineering)	-	角膜疾病	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	日本
Autologous dendritic cell immunotherapy (APAC Biotech)	-	卵巢上皮癌 前列腺癌 结直肠癌	APAC Biotech Pvt Ltd.	印度
Betibeglogene autotemcel	β -globin	β 地中海贫血 镰状细胞血症	bluebird bio, Inc.	美国 欧盟 英国
Autologous bone marrow derived mes	-	脊髓损伤	Nipro Corp.	日本
HPC, Cord Blood (MD Anderson)	-	免疫系统疾病	MD Anderson Cord Blood Bank	美国
Darvadstrocel	-		Cellerix SA	欧盟

(TiGenix)		肛痿 直肠痿		日本 英国 加拿大 瑞士 德国 爱尔兰 以色列 冰岛 列支敦士登 挪威 波兰
Axicabtagene ciloleucel 阿基仑赛	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc.	美国 中国 欧盟 日本 加拿大 冰岛 列支敦士登 挪威
Tisagenlecleucel	CD19	滤泡性淋巴瘤 前体 B 细胞成淋巴细胞 白血病淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Novartis Pharma AG	美国 欧盟 日本 英国 加拿大 澳大利亚 冰岛 列支敦士登 挪威 新加坡 瑞士
Tonogenchoncel-L	TGF-β1	骨关节炎	Kolon TissueGene, Inc.	韩国
Human (autologous) epide	-	大疱性表皮松解 营养不良性大疱性表皮 松解 烧伤	Japan Tissue Engineering Co., L	日本
HPC, Cord Blood (Cleveland)	-	免疫系统疾病	The Abraham J. & Phyllis Katz	美国
Muscle-derived autologous stem cell therapy	-	心脏衰竭	U.S. Stem Cell, Inc.	韩国
Autologous CD34+ cell transduced with retroviral vector that encodes for the human	ADA	重症联合型免疫缺陷 腺苷脱氨酶缺乏	Ospedale San Raffaele Srl	欧盟 英国 冰岛 列支敦士登

adenosine deaminase (ADA) cDNA sequence				挪威
HPC, Cord Blood	-	免疫系统疾病	Bloodworks Northwest	美国
Autologous skeletal myoblast derived cell sheet	-	心脏衰竭	Terumo Corp.	日本
Autologous corneal epithelial stem cell therapy	-	边缘干细胞缺乏症	CHIESI Farmaceutici SpA Holostem Terapie Avanzate	欧盟 英国 爱尔兰 冰岛 意大利 列支敦士登 挪威
Lenzestromocel (CORESTEM)	-	肌萎缩侧索硬化	CORESTEMCHEMON, Inc.	韩国
HPC, Cord Blood (LifeSouth)	-	免疫系统疾病	LifeSouth Community Blood Ce	美国
HPC, Cord Blood(SSM Cardinal)	-	免疫系统疾病	SSM Cardinal Glennon Childre	美国
HPC, Cord Blood(Duke University)	-	免疫系统疾病	Duke University School	美国
Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells	-	肿瘤	上海佳富医疗仪器有限公司	中国
Human (autologous) cartilage-derived tissue	-	骨软骨炎	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	日本
HPC, Cord Blood (Clinimmune Labs)	-	造血干细胞移植 (HSCT)	Clinimmune Labs	美国
Mesenchymal stem cell therapy for CAR-Tilage repair	-	骨关节炎	MEDIPOST Co., Ltd.	韩国
Remestemcel-L (Mesoblast)	-	移植物抗宿主病 类固醇难治性移植物抗宿主病 大疱性表皮松解	Osiris Therapeutics, Inc.	日本 加拿大 新西兰
Allogeneic cultured keratinocytes and fibroblasts in	-	牙龈疾病	Organogenesis, Inc.	美国
Autologous adipose-derived mesenchymal stem cell	-	痿	Anterogen Co., Ltd.	韩国

Cellgram-ED	-	心肌梗塞 肝硬化 脑卒中	Pharmicell Co., Ltd.	韩国
Azficel-T (Fibrocell Science)	-	细胞替代	Fibrocell Science, Inc.	美国
Azficel-T (Fibrocell Technologies)	-	鼻唇沟皱纹	Fibrocell Technologies, Inc.	美国
Minimally manipulated autologous adipose tissue-	-	细胞替代	Anterogen Co., Ltd.	韩国
Leukocyte cell therapy (Leap Therapeutics)	-	糖尿病足 创伤和损伤	Macrocare Ltd.	以色列
Autologous chondrocytes (ProChon Biotech)	-	膝盖受伤	ProChon Biotech Ltd.	希腊
Amniotic cell therapy (NuCel)	-	骨病 椎间盘退化	NuCel	美国
Adipose stem cell therapy (Anterogen)	-	直肠瘻 皮下脂肪疾病 瘢痕	Anterogen Co., Ltd.	韩国
LC autologous blood origin T lymphocyte	-	肝细胞癌	GC Cell Corp.	韩国
CreaVax-RCC (JW CreaGene)	-	肾细胞癌	JW CreaGene, Inc.	韩国
Allogeneic Keratinocytes(Tego Science, Inc.)	-	烧伤 糖尿病足溃疡	Tego Science, Inc.	韩国
Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccine(Genoa Biote)	-	黑色素瘤 肾细胞癌	Genoa Biotecnologia SA	巴西
Autologous cultured chondrocytes (Sewon Cellontech)	-	膝盖受伤 软骨疾病 骨坏死	SEWON E&C Co., Ltd.	韩国
Autologous cultured chondrocytes (Vericel)	Collagen	软骨骨折 膝盖受伤 骨坏死	Verigen AG	美国 澳大利亚
Autologous cultured chondrocytes (Co.don AG)	-	膝盖受伤 背痛	co.don AG	欧盟 奥地利 比利时 瑞士 德国

					西班牙 希腊 冰岛 意大利 列支敦士登 挪威
Autologous chondrocyte implant (Vericel)	cultured implant	-	膝盖受伤	Genzyme Corp.	美国

对全球已批准上市的细胞疗法的研发热门靶点进行分析，排名前十的靶点如下图 2-6，最热门的仍然是血液癌靶点 CD19，目前已上市的 CAR-T 产品绝大部分是针对该靶点。其次是 BCMA，TGF- β 1 靶点位居第三。

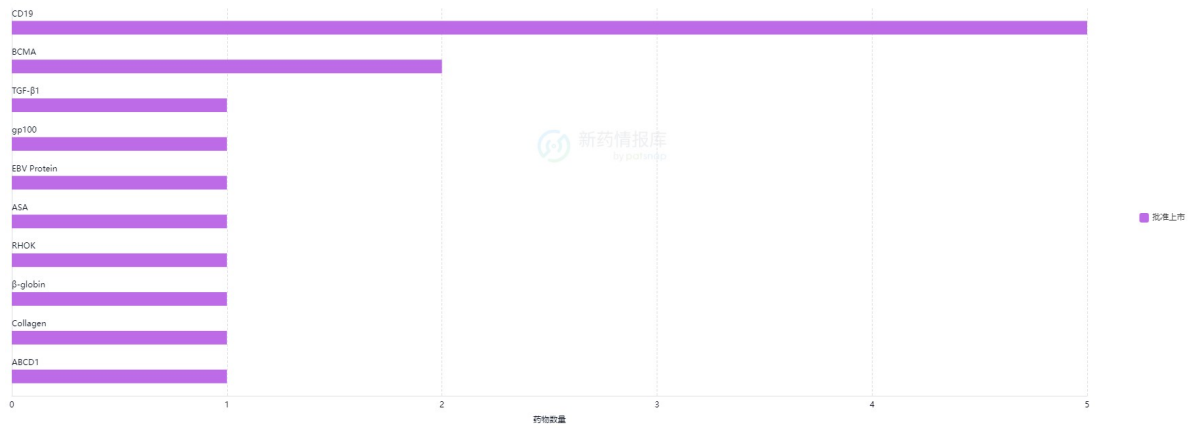


图 2-6 全球已批准上市的细胞疗法的排名前十位靶点

对全球已批准上市的细胞疗法的适应症进行分析，排名第一的是膝盖受伤/损伤（例如骨关节炎），该适应症主要涉及的是干细胞移植，并不涉及 CAR-T。排名第二的适应症为免疫系统疾病。排名第三的适应症与 CAR-T 相关，为前体 B 细胞淋巴细胞白血病淋巴瘤。

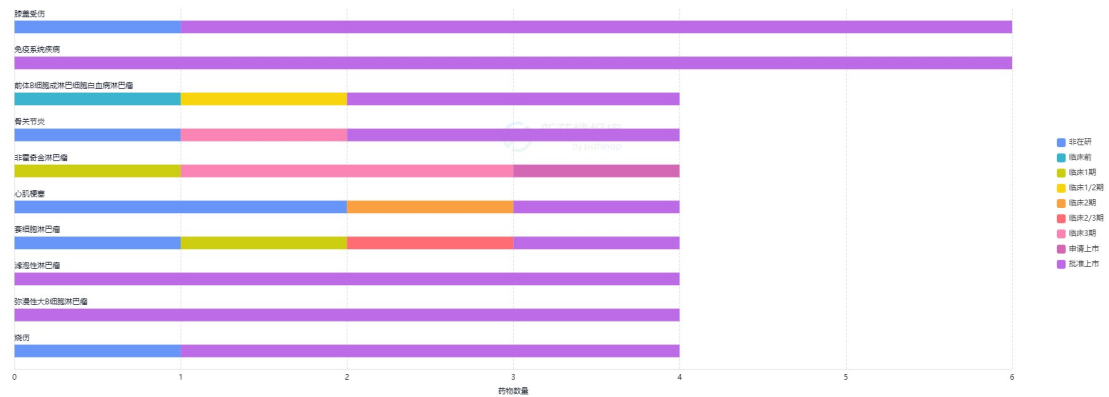


图 2-7 全球已批准上市的细胞疗法的排名前十位适应症

对于细胞疗法中的 CAR-T 疗法，检索其已批准上市情况，结果显示全球共有 7 款上市 CAR-T 药物，包括药物、靶点、在研适应症、原研/在研机构、获批国家/地区、特殊审评、治疗领域，具体内容如下表 2-2。

表 2-2 已上市 CAR-T 药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	获批国家/地区	特殊审评	治疗领域
Ciltacabtagene autoleucel 西达基奥仑赛 (商品名 CARVYKTI)	BCMA	多发性骨髓瘤； 复发性多发性骨髓瘤	Janssen, Inc. 南京传奇生物科技有限公司	美国 欧盟 日本 冰岛 列支敦士登 挪威	优先审评 (美国)、突破性疗法 (美国)、孤儿药 (美国)、孤儿药 (欧盟)、优先审评 (中国)、突破性疗法 (中国)等	肿瘤； 免疫系统疾病； 心血管疾病
Relmacabtagene autoleucel 瑞基奥仑赛 (商品名倍诺达)	CD19	滤泡性淋巴瘤； 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；B 细胞淋巴瘤	上海药明巨诺生物科技有限公司；苏州药明巨诺生物科技有限公司	中国	优先审评 (中国)、突破性疗法 (中国)、特殊审批 (中国)	肿瘤； 免疫系统疾病； 血液及淋巴系统疾病
Lisocabtagene maraleucel 利基迈仑赛 (商品名 Breyanzi)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Fred Hutchinson Cancer Research Center；中美上海施贵宝制药有限公司； Celgene Corp.； Juno Therapeutics, Inc.	美国 欧盟 日本	优先审评 (美国)、孤儿药 (美国)、孤儿药 (欧盟)	肿瘤； 免疫系统疾病； 血液及淋巴系统疾病
Brexucabtagene Autoleucel 布瑞基奥仑赛 (商品名 Tecartus)	CD19	急性淋巴细胞白血病 复发性套细胞淋巴瘤 难治性套细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc.； 复星凯特生物科技有限公司	美国 欧盟 冰岛 列支敦士登 挪威	优先审评 (美国)、突破性疗法 (美国)、加速批准 (美国)等	肿瘤； 免疫系统疾病； 血液及淋巴系统疾病
Idecabtagene Vicleucel 艾基维仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤 复发性多发性骨髓瘤	bluebird bio, Inc.； Bristol Myers Squibb	美国 欧盟 日本	优先审评 (美国)、突破性疗法 (美国)、孤	肿瘤； 免疫系统疾病；

(商品名 Abecma)			Co.;	加拿大 瑞士	儿药 (美国) 等	血液及淋 巴系统疾 病
Axicabtagene ciloleucel 阿基仑赛 (商品名 Yescarta/奕凯 达)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞 淋巴瘤	Kite Pharma, Inc.; Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 上海复星 医药(集团)股 份有限公司	美国 中国 欧盟 日本 加拿大 冰岛 列支敦士登 挪威	孤儿药 (美 国)、孤儿药 (欧盟)、优先 审评 (中国)、 突破性疗法 (中国)	肿瘤; 免疫系统 疾病; 血液及淋 巴系统疾 病
Tisagenlecleucel (商品名 Kymriah)	CD19	滤泡性淋巴瘤 前体 B 细胞成淋 巴细胞白血病淋 巴瘤 弥漫性大 B 细胞 淋巴瘤	Novartis Pharma AG;	美国 欧盟 日本 英国 加拿大 澳大利亚 冰岛 列支敦士登 挪威 新加坡 瑞士	优先审评 (美 国)、孤儿药 (美国)、孤儿 药 (欧盟)、优 先药物 (PRIME) (欧盟)、再生 医学先进疗 法 (美国)	肿瘤; 免疫系统 疾病; 血液及淋 巴系统疾 病

对全球已批准上市的 CAR-T 药品的研发机构进行分析,排名第一的是 Gilead Sciences, Inc., 即吉利德科学公司, 其收购了凯特制药公司, 旗下有 Tecartus、Yescarta 两款 CAR-T 药品。排名第二的是 Bristol Myers Squibb Co., 即 BMS, 百时美施贵宝公司, 其通过收购 Celgene 公司, 进而纳入了巨诺公司, 旗下有 Breyanzi、Abecma 两款 CAR-T 药品。排名第三的是 Novartis AG, 即诺华公司, 其与宾夕法尼亚大学合作, 旗下有 Kymriah 一款 CAR-T 药品。

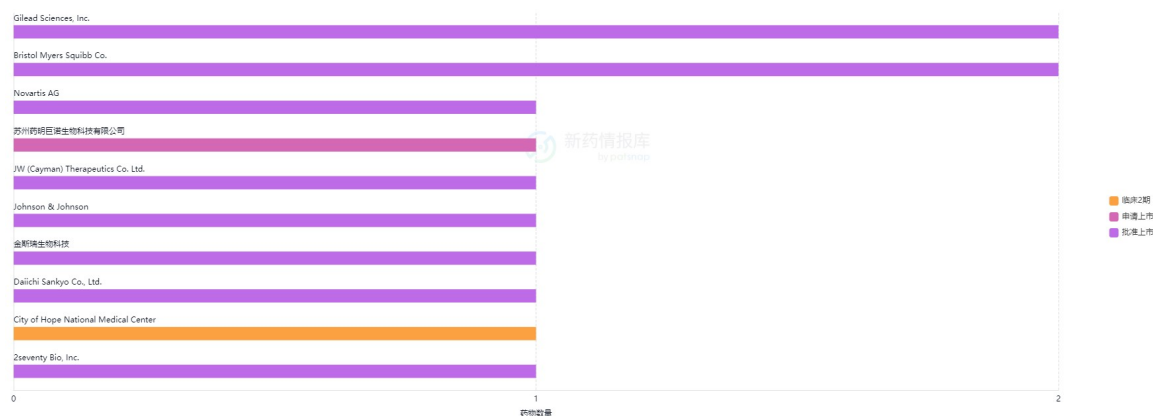


图 2-8 全球已批准上市的 CAR-T 的排名前十位机构

对全球 CAR-T 药品研发机构类型进行分析，如下图 2-9，其中公司类型机构占 91.55%，仅有少量政府、非盈利组织、教育机构。可见，可能带来的巨大经济利益，是公司占据研发 CAR-T 绝对主力的主要原因。

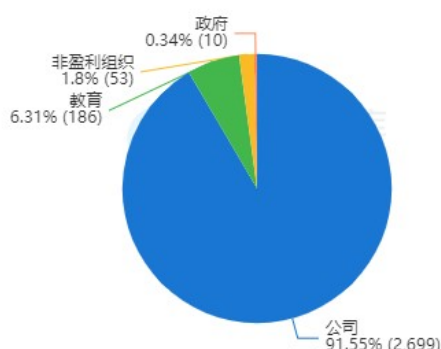


图 2-9 全球 CAR-T 药品研发机构类型

2.1.2.2 临床情况

对全球 CAR-T 领域的临床研发情况进行分析，以药物类型: "CAR-T" AND 最高研发状态: ("早期临床 1 期" OR "临床 1 期" OR "临床 1/2 期" OR "临床 2 期" OR "临床 2/3 期" OR "临床 3 期")进行检索，检索共计获得 595 条药物结果。

对全球 CAR-T 临床研发的药物维度分析，绝大部分处于临床 1 期，共计有 356 条，其次是临床 2 期或临床 1/2 期，临床 3 期的 CAR-T 药品较少。



图 2-10 全球 CAR-T 临床研发的药物维度

对全球 CAR-T 临床研发的靶点分析，CD19 靶点除了是上市 CAR-T 产品研发的热点，也是临床研究的热门靶点。BCMA 靶点位居第二，CD22、CD20、GPC3 也是临床研发较多的靶点。

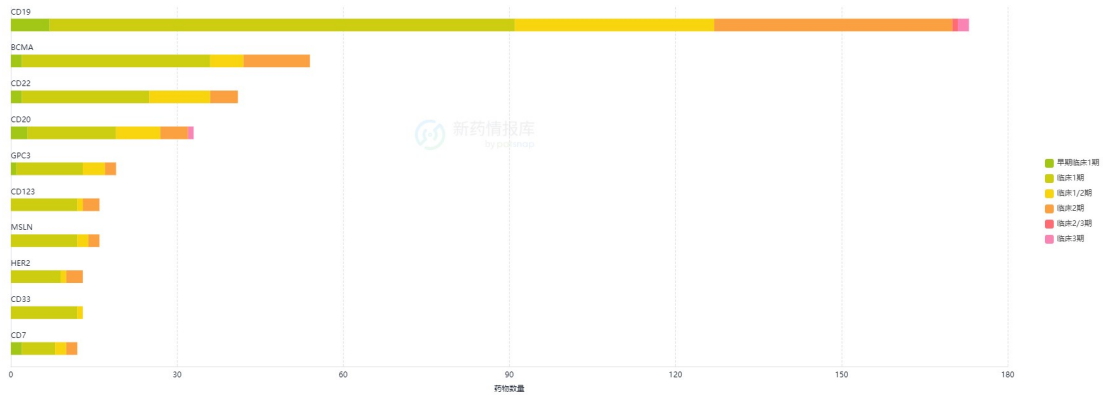


图 2-11 全球 CAR-T 临床研发的排名前十位靶点

对全球 CAR-T 临床研发机构的热点分析，其中不仅涉及吉利德、诺华等国际药企，也有国内的医院机构和企业。比如苏州大学附属医院有 7 项在研的临床 1 期、2 期 CAR-T 药品，南京医科大学第三附属医院有 6 项在研的临床 1 期 CAR-T 药品。此外，上海的企业，上海优卡迪生物医药公司分别有 5 项、8 项、3 项、1 项在研的临床 1 期、1/2 期、2 期、3 期 CAR-T 药品。

	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期	临床2期	临床2/3期	临床3期	临床4期
总计		238	675	325	152	6	25	5
Johnson & Johnson			1	1	4		3	2
Gilead Sciences, Inc.		1	11	5	13		5	1
JW (Kayman) Ther...							1	1
苏州药研目 赛金物料...								1
Novartis AG		1	6		17		7	
Bristol Myers Squ...			13	7	13		3	
苏州大学的 曹一 总...		1	7	11	7		1	
上海优卡迪生物医药			5	8	3		1	
南京医科大学第三附...			6	2	1		1	

图 2-11 全球 CAR-T 临床研发机构热点分析

对全球 CAR-T 临床适应症的热点分析，针对多发性骨髓瘤适应症，有 62 项、22 项在研的临床 1 期、2 期 CAR-T 药品。针对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤有 33 项、19 项在研的临床 1 期、2 期 CAR-T 药品。针对非霍奇金淋巴瘤有 48 项、20 项、16 项、4 项在研的临床 1 期、1/2 期、2 期、3 期 CAR-T 药品。

	临床阶段不明	早期临床1期	临床1期	临床1/2期	临床2期	临床2/3期	临床3期	临床4期
总计		238	675	325	152	6	25	5
多发性骨髓瘤		22	62	36	22		5	2
大B细胞淋巴瘤			5	6	6		1	2
弥漫性大B细胞淋巴瘤		4	33	20	19		3	1
滤泡性淋巴瘤		1	20	18	11		1	1
套细胞淋巴瘤		4	5	7	5		3	1
高级别B细胞淋巴瘤		1	6	4	6			1
原发性纵膈大B细胞...			4	5	4		1	1
非霍奇金淋巴瘤		11	48	20	16		4	
B细胞淋巴瘤		16	64	38	15		2	

图 2-12 全球 CAR-T 临床适应症热点分析

2.1.2.3 产业情况

近些年，细胞治疗方向处在高速发展的阶段，尤其在肿瘤领域获得不同于传统药物的临床疗效。全球及中国细胞治疗领域的发展势头得到了见证。2021年，2款 CAR-T 细胞疗法在国内获批，中国正式进入 CAR-T 细胞治疗商业化元年。据沙利文预计，新细胞疗法的上市将会催生近百亿美元市场。美国市场由商业医保支付体系支撑，将贡献超过一半的全球市场份额，而中国市场也因收入水平增长和商业保险的起步逐渐增加销售额，2025年沙利文预计 CAR-T 全球市场可达90亿美元。

2.1.2.4 技术情况

嵌合抗原受体（CAR）是一种细胞表面受体蛋白，它赋予了免疫细胞靶向特定抗原蛋白的能力。从结构上看 CAR 是由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域三个功能结构域组成。胞外结构域由负责识别并特异性结合抗原的单克隆抗体的单链可变片段（scFv）及铰链区（Hinge）构成。胞内结构域由共刺激结构域和信号转导结构域构成。

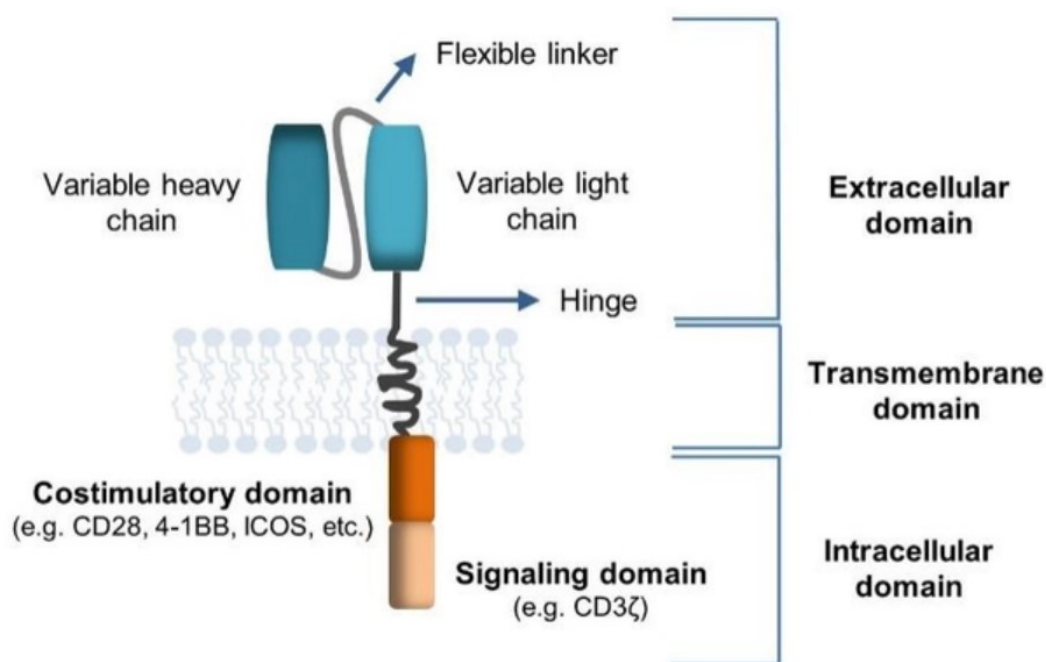


图 2-13 CAR 结构示意图

与传统的 T 细胞免疫过程相比，CAR-T 的独特之处在于能够识别肿瘤抗原无需主要组织相容性复合体（MHC）限制并通过共刺激分子信号增强 T 细胞免疫的杀伤性，从而克服由于肿瘤细胞下调 MHC 表达或抑制共刺激分子分泌而造成的免疫逃逸。

CAR-T 也称嵌合抗原受体 T 细胞。从结构上看，CAR-T 目前发展到了第五代：第一代 CAR-T 依赖 CD3 ζ 来介导 T 细胞的激活，这类 CAR-T 由于缺乏胞内共刺激信号，并不能提供长时间的 T 细胞扩增信号，因此临床疗效有限；第二代和第三代 CAR-T 主要为了提高 T 细胞的增殖活性并进一步延长其存活时间，设计时在胞内信号转导区增加 CD28、4-1BB 或 ICOS 等一个或两个共刺激分子；第四代 CAR-T 主要目的是克服肿瘤免疫微环境的抑制，引入了促炎症细胞因子（IL-12、IL-15、IL-18 等）和共刺激配体；第五代 CAR-T 在第二代的基础上添加了激活其它信号通路的共刺激结构域，比如 IL2-2R β 胞内结合 SAAT3/5 的结构域等。目前，大多数公司产品主要以第二代 CAR-T 技术为基础，在此之上进行探索开发。

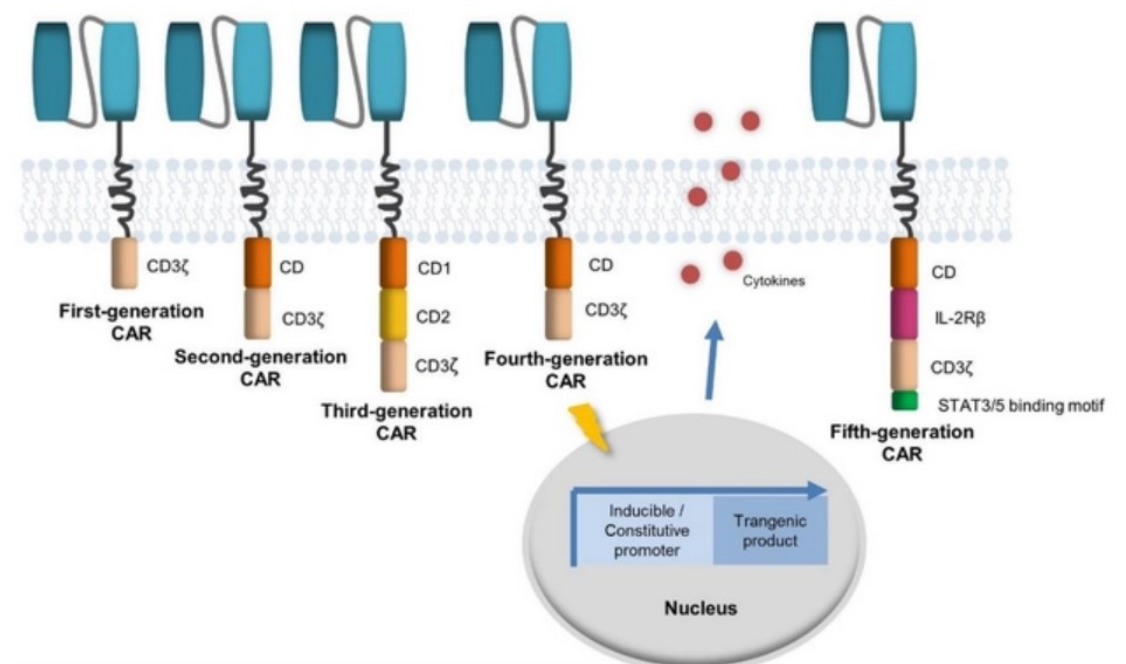


图 2-14 第一代到第五代 CAR-T 细胞结构

CAR-T 细胞治疗目前在血液瘤的治疗中取得了不错的效果，但 CAR-T 在实体瘤中的疗效很有限，部分原因与其回输到患者体内后会经历一种叫“耗竭（功能障碍）”的过程有关。CAR-T 细胞耗竭主要体现为持续抗原刺激、CAR 结构的共刺激域或抑制性受体的持续性表达等。2021 年底有研究报道，CAR-T 耗竭过程的关键分子机制与 SOX4 和 1D3 等抑制性分子有关，抑制这些分子的表达可以一定程度上增强 CAR-T 的治疗效果。此外，CAR-T 细胞治疗目前也面临其他困境，如全身或者脱靶毒副作用，主要包括细胞因子释放综合症（CRS）、神经毒性和 CAR-T 细胞相关脑病综合症等。CAR-T 治疗在实体瘤中的治疗目前还未成功，另外一个可能的原因就是肿瘤免疫微环境（TME）的抑制性，肿瘤微环境中浸润的免疫抑制性细胞如 MDSCs、调节性 T 细胞（Tregs）、肿瘤相关巨噬细胞（TAM）等会影响 CAR-T 的治疗效果。从 CAR-T 本身来看，其制备过程

相对耗时并且费用昂贵，也成为了患者可以接受 CAR-T 细胞疗法的一个重大挑战。

目前对于 CAR-T 细胞治疗面临的一些问题也有了一定的应对策略。通过在 CAR 结构中增加一些内在的“开关”来增强其在体内的调节，可以进一步减轻 CAR-T 细胞治疗产生的全身毒性作用。例如引入一些自杀基因如单纯疱疹病毒胸苷激酶（HSV-TK）到 CAR-T 结构中，如果 CAR-T 细胞治疗后出现毒性，可以在转染 HSV-TK 的细胞中应用特性小分子，通过激活 HSV-TK 最终引发细胞凋亡及快速终止 CAR-T 细胞治疗。另外，为了缓解 CAR-T 细胞治疗的脱靶毒性，可对 CAR-T 细胞进行改造，在 T 细胞上同时串联或并联相同或者不同的 CAR，进一步加强 CAR 对抗原蛋白的识别，减小脱靶的可能。此外，除了常规自体 CAR-T 细胞，通用型 CAR-T 细胞的研发也有了一定的进展，旨在改善 CAR-T 细胞的生产失效，降低价格，增加 CAR-T 细胞的临床效果等。

目前获批上市的 CAR-T 均为自体 CAR-T，其临床应用还存在一定的局限性。首先，因其个体化且复杂的制备过程导致其造价昂贵，限制了在人群中的推广使用。而且 CAR-T 细胞制备需要经历一系列复杂的工艺，任何一个过程的失误都会导致 CAR-T 制备的失败。其次，CAR-T 细胞制备通常耗时较长，这很可能导致患者病情快速进展而错失适合 CAR-T 细胞治疗的时机。再次，部分患者自身 T 细胞不满足制备 CAR-T 细胞的条件。另外，如果在白血病患者单采的外周血单个核细胞中混入白血病细胞，且也接受了 CAR 修饰，回输到患者体内后将造成白血病细胞的靶点隐匿及对 CAR-T 细胞的免疫逃避，后果不堪设想。

基于以上自体 CAR-T 细胞的缺陷，科学家们提出了通用型 CAR-T (UCART) 细胞的概念。通用型 CAR-T 细胞，也称为“现货型”CAR-T 细胞，是指从健康供者体内获取 T 细胞并通过基因工程技术制备成 CAR-T 细胞，其具有的优势能很好地弥补自体 CAR-T 细胞疗法的不足，两者对比可见下图 2-15。

	自体 CAR-T 细胞疗法	通用型 CAR-T 细胞疗法
相同点		
杀伤机制		不依赖于 MHC
基因编辑以避免“自相残杀”		需要时可以操作
生产流程	分离的 T 淋巴细胞通过病毒载体转导特异性 CAR，在扩增之后输注到患者体内	
不同点		
细胞来源	患者自身	健康供者
患者免疫系统激活	难	相对来说更容易
生产线	定制	批量生产
基因编辑以避免 GVHD 和排斥	不需要	需要
花费	高	低
立即可获得性	否	是
应用于 T 细胞恶性肿瘤领域	受限	有希望
主要风险	CRS, CRES	CRS, CRES, GVHD
缺点	患者 T 细胞的数量和质量不可选	扩增能力低和体内持久性差
备注: CAR: 嵌合抗原受体;		
CRES: CAR-T 细胞相关性脑病综合征;		
GVHD: 移植物抗宿主病。		

图 2-15 自体 CAR-T 与通用型 CAR-T 细胞疗法异同点比较

通用型 CAR-T 细胞 (UCART) 的起源和设计, UCART 的概念来源于异体 CAR-T, 与后者供受者的“一对一”的情况不同, UCAR-T 细胞治疗是健康人与患者“一对多”的关系。要实现这一点, 需要逾越两大障碍: 异体 CAR-T 对受体或宿主的攻击 (GVHD) 以及受体或宿主对 CAR-T 细胞的免疫排斥 (HvGR)。

要解决上述两大问题, 需要在加入 CAR 的基础上, 通过基因编辑或非基因编辑手段进一步改造健康供者来源的 T 细胞, 比如敲除或破坏 T 细胞受体 (TCR) 的表达避免 GVHD 发生以及其他靶点改造避免 HvGR, 使其能在患者体内存活并有效识别和杀伤肿瘤细胞。

通过前期的开发, 目前全球已有数种 UCART 产品处于临床研究阶段。UCART19 是由法国 Cellectis 公司研发的一款靶向 CD19 的通用型 CAR-T 细胞产品。该产品首次应用于一例复发难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 婴儿的同情治疗获得了良好的效果, 患儿获得了 CR 且 5 年未复发。除血液肿瘤领域外, 通用型 CAR-T 疗法在实体瘤领域的开发也在摸索中, 如靶向 TAG-72 的 UCART 被用于治疗卵巢癌; 靶向 NKG2DL 的 UCART 被用于治疗复发/难治性结直肠癌、乳腺癌等。同时, 国内关于 UCART 的临床研究无论是 IIT 还是注册研究亦如火如荼, 南京北恒生物科技有限公司研发的 CTA101 “现货型”异体来源的双靶点 (CD19 和 CD22) CAR-T 细胞注射液产品, 其新药临床试验申请已于 2021 年 12 月获 CDE 受理。上海亘喜生物基于 TruUCAR 平台开发的同种异体双

靶点 CD19/CD7 的 CART 细胞疗法 GC502 正在开展评估其对 B 系肿瘤疗效的 I 期临床研究。

通用型 CAR-T 细胞疗法面临的挑战，安全性方面的挑战：GVHD 曾经是通用型 CAR-T 细胞治疗面临的主要挑战，但随着敲除 CAR-T 细胞上 TCR 表达的基因或非基因技术越来越成熟，GVHD 不再是一个主要令人担心的问题。然而基因编辑技术还是有增加插入突变和破坏功能基因的可能。另一种细胞改造方法为非基因编辑，可能会避免上述基因编辑的脱靶效应。

另外，为了避免 UCART 细胞遭遇宿主免疫细胞的攻击和排斥，在输注 UCART 细胞之前往往需要比自体 CART 更强烈的清淋方案，亦或因为要维持 UCART 在体内的存续而反复输注 UCART 细胞，从而需要反复清淋，导致严重骨髓抑制，会大大增加出血和感染风险。因此，快速诊断、标准化抗感染预防以及支持性治疗显得尤为重要。

有效性方面的挑战，通用型 CAR-T 细胞技术面临的第二个挑战为如何延长其在患者体内的持久性。Tisagenlecleucel 的 II 期临床试验显示其中位持续时间为 168（20-617）天。然而，UCART19 的 I 期临床试验显示仅有三名 UCART19 的受试者在输注 42 天之后依旧能检测到 CAR-T 细胞（其中一名在 120 天时能检测到）。除了输注多个疗程的“现货型”CAR-T 细胞以维持足够数量的 CAR-T 细胞来杀伤肿瘤细胞以外，研究者也通过基因编辑降低宿主免疫反应或减弱。

UCAR-T 细胞的免疫原性。自体 CART 细胞治疗已愈发成熟，疗效明确，但却具有很多天然缺陷，为了克服这些缺陷而生的 UCART 细胞治疗无疑将成为细胞治疗的未来之路。

此外，随着对肿瘤免疫研究的深入和技术突破，更多细胞疗法在临床应用中涌现。除了万众瞩目的明星产品 CAR-T，TCR-T、CAR-NK、TIL 等细胞疗法也逐渐获得更多关注，例如 TCR-T 通过特异性 MHC 分子可识别肿瘤细胞内、细胞表面及肿瘤细胞突变后产生的新抗原，在实体瘤方面更具优势；CAR-NK 相较于 CAR-T 几乎不会引起 GVHD 和细胞因子释放综合症（cytokine release syndrome, CRS），具备更多肿瘤杀伤途径，异体细胞来源广泛。虽然新型细胞疗法仍然面临一些挑战，随着技术成熟和政策推动创新产品的临床试验开发与成果转化，未来将发挥潜在优势，一定程度上增加患者治疗选择的多样性。

2.1.3 行业发展需求

2.1.3.1 各国优势、政策、规定

目前，全球很多发达国家均将细胞疗法作为医药领域重点支持和发展的方向。

■ 美国

FDA 依据《公共卫生服务法》（PHS Act）进行风险分级管理，如低风险的自体来源、最小化处理和同源使用的产品纳入 PHS361 范畴，否则视为高风险并纳入 PHS351 范畴。

由于能被大众认同为高风险产品，免疫细胞和基因治疗产品的监管就很顺利。而干细胞却存在分歧，很多业者坚持其属于低风险产品，使得 FDA 近年来不断采取诉讼执法。

■ 欧洲

药品监督管理局（EMA）将新兴技术的医学治疗产品归类为一种特殊药品，即先进治疗医学产品（ATMP），同时实行双轨制监管：集中化评审和不上市的「医院豁免」产品。后者虽然大幅提高了审批效率，但也带来了医疗欺诈、不公平竞争等弊端。因为同样要让一种细胞产品进入临床，药企和医院所耗费的成本与收益不相匹配。

■ 日本

为应对老龄化危机，将再生医学确立为国家战略。细胞治疗通过双法双轨管理：不上市产品依据《再生医学安全法》（RmAct）按风险分级管理，由日本厚生劳动省监管；上市产品依据《药品和医疗器械法》（PmDAct）开展临床试验，由日本药品与医疗器械管理局监管。更加激进的是，PmDAct 将产品的有效性评价从上市前推迟到上市后。只要小规模研究提示安全且可能有效，产品就能获得“有条件限时上市许可”，甚至还可纳入日本医保。如此大力扶持的效果，需要时间来验证。

2.1.3.2 各国细胞治疗监管规定

国际上细胞治疗技术是按照药品管理，必须严格进行一、二、三期临床试验。国际上多个发达国家和地区已经颁布了干细胞应用的相关法规。美国 FDA 颁布了用于全面管理 HCT/P(HumanCellandTissuebasedProducts)生产过程的指导规范，即 cGTP(currentGoodTissueProducts)。欧盟、日本和台湾地区也颁布了相应的法规。

■ 美国

美国将细胞治疗归为生物制品范畴，由美国 FDA 的生物制品评估研究中心（CBER）统一负责审批监管，细胞治疗监管体系由上位法律、法规、管理制度与指南三部分构成，将细胞治疗按照风险大小进行评估制定不同规范来调整。

层次	文件名称	核心内容
法律	《美国食品、药品和化妆品法案》	<ul style="list-style-type: none"> 将基因治疗纳入药品管理法规框架中。 将人体细胞和组织分为低风险产品和高风险产品两大类进行管理； (1)低风险的产品不采用药品的监管模式，只需要在 FDA 对其细胞产品机构和产品进行登记； (2)高风险细胞治疗及基因治疗产品被视为生物药类产品，除需进行机构和产品登记外，还需遵循药品管理要求，向 FDA 提交新药申请和生物制品许可申请[5]。
	《公共卫生服务法案》	
法规	《人体细胞及组织产品的管理规定》	将人体细胞组织分为(1) PHS 351 产品与(2)PHS 361 产品两大类管理，PHS 351 产品属于 HCT/PS 分类监管的产品，包括骨、韧带、皮肤、硬脑膜、心脏瓣膜、角膜、外周血干细胞(PBSCs)、脐带血来源前体细胞、经过改造的自体软骨细胞、人工合成基质上的表皮细胞、精子或其他生殖组织[6]。
管理制度与指南	《人体细胞治疗和基因治疗指南》	为制造商提供有关生产，质量控制测试、基因治疗用重组载体和临床前试验管理方面的最新监管信息[7]。
	《中止使用逆转录病毒改造血液干细胞基因的临床试验》	将所有使用逆转录病毒载体及针对免疫缺陷的基因治疗临床试验暂停，要求所有类似试验不能再纳入新的临床病例[8]。
	《细胞和基因治疗产品的临床前研究调查评估指南》	对细胞和基因治疗产品临床前研究需要考虑的问题进行明确规定。
	《对人类细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的监管注意事项》	<ul style="list-style-type: none"> 界定 21 CFR 1271.3(1)中最小操作和 21 CFR 12713(c)中同源使用的概念，帮助利益相关者理解其适用 21 CFR 1271.10(a)(1)和(2)的 HCT/PS 监管标准[9]。 如没有信息表明细胞加工符合最小操作的定义，FDA 认为 HCT/PS 的加工“超过最小操作”，仅根据 PHS 法案第 361 条和 21 CFR Part 1271 不能获得监管资格[10]。

图 2-16 美国细胞治疗监管规定内容

■ 欧盟

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA) 将基于基因、组织或细胞的人类用药定义为前沿药物(advanced therapy medicinal products, ATMPs)。

发布日期	文件名称
2008 年 5 月	人类细胞药物产品指南
2008 年 11 月	关于安全性和有效性后续行动的指导原则-前沿药物的风险管理
2009 年 10 月	基于异种细胞的药物产品指南
2009 年 12 月	前沿药物的临床试验质量管理规范(GCP)
2010 年 1 月	欧盟人用和兽用药物 GMP: 附件 13 实验性药物
2012 年 6 月	欧盟人用和兽用药物 GMP: 附件 2 生物活性物质和人用药品的生产
2013 年 2 月	根据指令 2001/83/EC 附录 I 第 IV 部分适用于前沿药物的基于风险的方法指南
2015 年 10 月	欧盟人用和兽用药物 GMP: 附件 16 合格人员的批准和批放行
2016 年 7 月	基于细胞的免疫治疗药物用于治疗癌症的效力测试指南
2017 年 1 月	前沿药物的药物非临床研究质量管理规范(GLP)
2017 年 7 月	开发非基本操纵的基于细胞的前沿药物: 通过应用基于风险的方法引入的灵活性
2017 年 11 月	前沿药物的生产质量管理规范(GMP)
2017 年 12 月	根据欧盟(EC) 第 1394/2007 号条例第 8 条评估前沿药物的程序性建议

图 2-17 EMA 对 ATMPs 的监管

分类	名称
法律	医药产品法 Medicinal products 2001/83/EC
	医疗器械法 Medical devices 93/42/EEC
法规	《先进技术治疗医学产品法规》 Regulation (EC) No 1394/2007
	医院豁免条款 Article 28 of Regulation (EC) 1394/2007
指南规范	2004/23/EC《人类组织和细胞捐赠、获取、检测、处理、保存、储藏和配送的质量安全标准》
	Directive 2006/17/EC《人体组织细胞的捐赠、采集与检测技术规范》
	Directive 2006/86/EC《人体细胞组织可溯源技术标准、副作用警告与处理、保藏、配送的技术要求》
	Directive 2015/565, 为 2006/86/EC 的修订, 增加了细胞组织与细胞的编码技术要求
	Directive 2015/566, 植入人体组织与细胞质量与安全的等效性标准流程
	癌症细胞免疫治疗药物产品的有效性监测指南 2007
	软骨修复的软骨细胞产品意见书 2009
	异种基因细胞治疗产品指南 2009
	干细胞医药产品意见书 2010
	先进治疗产品安全性与有效性的监测评估指南
基因修饰类细胞产品指南	

图 2-18 欧盟细胞治疗产品主要监管法律法规与指南规范

■ 日本

日本政府正在实行举国战略，相继修订并出台了一系列有关再生医学的新法规，如下图 2-19，建立更加高效的通道将促进细胞技术转化到临床应用，以保证日本在再生医学领域的研究治疗优势。日本将细胞治疗、基因治疗、组织工程作为独立于药物、医疗器械的再生医学产品单独监管，并在 2013 年进行了再生医学产品的审批改革。

分类	名称
法律	药物、医疗器械与其他产品法（原药事法），2014 年医疗法
法规	再生医学促进法，2013 年 再生医学安全法，2014 年
指南规范	《干细胞临床研究指南》 《人体自体细胞/组织产品质量控制与安全指南》 《细胞组织操作原则》，-MHLW Notice No.266

图 2-19 日本细胞治疗产品主要监管法律法规与指南规范

2.2 中国细胞治疗产业现状

2.2.1 基本情况

中国细胞治疗发展时间虽短，但在研发能力上却并不输于发达国家，CAR-T 药品研发能力仅次于美国。随着技术成熟和政策体系的完善，细胞治疗产业前景广阔，将助力我国生物医药产业进入新时代。

自 2003 年来我国不断推出细胞治疗相关政策法规，逐步构建全面的监管体系，2010 年后细胞治疗开始受到各大药企及研发机构的青睐。2016 年后政府不断规范技术指导原则并加强对细胞治疗行业发展的支持，细胞治疗发展迅速，临床试验数量大幅增加。2021 年，复星凯特的阿基仑赛注射液和药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液相继获批，中国迎来两款商业化 CAR-T 产品，生物技术公司争相布局细胞治疗产业，干细胞治疗、TCR-T 等临床研发也不断取得进展，细胞治疗即将迎来广阔前景。

2.2.2 发展现状与趋势

2.2.2.1 上市情况

迄今，中国共有两款已上市 CAR-T 药物，包括药物、靶点、在研适应症、原研/在研机构、获批国家/地区、特殊审评、治疗领域，具体内容如下表 2-3。

表 2-3 中国已上市 CAR-T 药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	获批国家/地区	特殊审评	治疗领域
Relmacabtagene autoleucel 瑞基奥仑赛 (商品名倍诺达)	CD19	滤泡性淋巴瘤；弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；B 细胞淋巴瘤	上海药明巨诺生物科技有限公司；苏州药明巨诺生物科技有限公司	中国	优先审评 (中国)、突破性疗法 (中国)、特殊审批 (中国)	肿瘤；免疫系统疾病；血液及淋巴系统疾病
Axicabtagene ciloleucel 阿基仑赛 (商品名 Yescarta/ 奕凯达)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc. ; Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 上海复星医药(集团)股份有限公司	美国 中国 欧盟 日本 加拿大 冰岛 列支敦士登 挪威	孤儿药 (美国)、孤儿药 (欧盟)、优先审评 (中国)、突破性疗法 (中国)	肿瘤；免疫系统疾病；血液及淋巴系统疾病

2021 年 6 月中国首款细胞治疗产品，复兴凯特的抗人 CD19 自体 CAR-T (FKC876) 获国家药监局上市批准，用于治疗成人复发难治性大 B 细胞淋巴瘤。这意味着我国细胞疗法商业化竞争将拉开帷幕，国内细胞治疗产业发展将迎来井喷时代。获批的 CAR-T 细胞产品名为阿基仑赛注射液 (FKC876)，早在 2017 年，阿基仑赛注射液就获得 FDA 批准上市 (商品名: Yescarta)，用于治疗接收过两线或系统性治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤。

2021 年 9 月，国内第二款上市细胞治疗产品，药明巨诺的瑞基奥仑赛 (商品名倍诺达) 注射液正式获批上市，用于治疗经过二线或以上全身性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤。瑞基奥仑赛 (relma-cel) 是建立在 Breyanzi 的基础上，由药明巨诺自主开发的靶向 CD19 CAR-T 产品。其中，Breyanzi 是一款靶向 CD19 的 CAR-T 疗法，包含 4-1BB 共刺激域，4-1BB 信号可增强 Breyanzi 的扩增和持久性。今年 2 月，FDA 批准 Breyanzi 用于治疗经过两次或两次以上系统治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成年患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (包括惰性淋巴瘤引起的 DLBCL)、高级别 B-细胞淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤和 3B 级滤泡性淋巴瘤。此外，该药在日本还被批准用于治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (R/R FL)，并在欧盟被授予治疗 R/R DLBCL 的优先药物 (PRIME) 资格。

对提交了上市申请、但尚未获批的中国 CAR-T 药物进行统计，共计 4 件，具体如下表 2-4。

表 2-4 提交上市申请、但尚未获批的中国 CAR-T 药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	已获批国家/地区
----	----	---------	---------	----------

Ciltacabtagene autoleucl 西达基奥仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤 复发性多发性骨髓瘤	Janssen, Inc. 南京传奇生物科技有限公司	美国 欧盟 日本 冰岛 列支敦士登 挪威
Equecabtagene Autoleucl 伊基仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤肿瘤水通道蛋白4抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病 POEMS 综合征	南京驯鹿生物技术股份有限公司 信达生物制药（苏州）有限公司	--
Inaticabtagene Autoleucl 赫基仑赛	CD19	复发性 B 型急性淋巴细胞白血病 难治性 B 型急性淋巴细胞白血病 急性淋巴细胞白血病	合源生物科技（天津）有限公司 中国医学科学院血液病医院	-
Zevorcabtagene autoleucl 泽沃基奥仑赛	BCMA	多发性骨髓瘤	科济生物医药（上海）有限公司	-

2.2.2.2 临床情况

分析中国细胞疗法的临床情况，以“药物类型: "细胞疗法" AND 最高研发状态: ("临床 3 期" OR "临床 2/3 期" OR "临床 2 期" OR "临床 1/2 期" OR "临床 1 期" OR "早期临床 1 期") AND 国家/地区: "中国"”进行检索，共计有 551 条结果。

对中国细胞疗法临床研发的药物维度分析，绝大部分处于临床 1 期，共计有 288 条，其次是临床 2 期或临床 1/2 期，临床 3 期、2/3 期的细胞疗法药品较少。



图 2-20 中国细胞疗法临床研发的药物维度

对中国细胞疗法临床研发的机构分析，排名第一的是浙江大学，第二是深圳市免疫基因治疗研究院，排名第三至十位的均为企业，包括重庆精准生物技术有限公司、上海雅科生物技术有限公司、博生吉医药科技（苏州）有限公司等等。

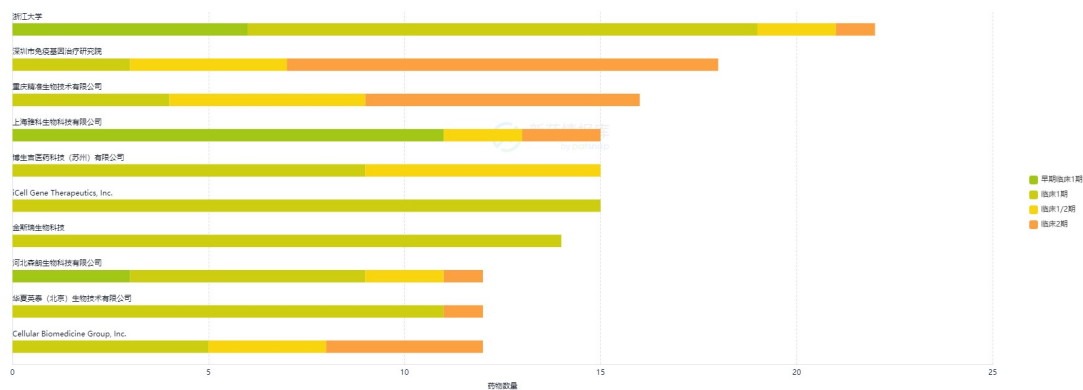


图 2-21 中国细胞疗法临床研发的排名前十的机构

截止 2022 年，在 ClinicalTrials.gov 上注册的 CAR-T 细胞临床试验大部分是在中国开展的，已有 25 个国家启动了 CAR-T 细胞的临床试验，但大部分研究集中在北半球。在 2010 年到 2014 年，超过 50% 的 CAR-T 疗法新发现是在美国单独开发或合作开发的，到了 2021 年，这一数字降到三分之一，主要原因是中国研发的 CAR-T 疗法急剧增加。

在中国的“药物临床试验登记与信息公示平台”进行查询，在中国正在进行 CAR-T 疗法临床试验登记的共有 25 项，包含登记号、试验状态、药物名称、适应症、试验题目，具体信息如表 2-5。

表 2-5 中国进行 CAR-T 疗法临床试验药物情况

临床试验查询结果列表					
序号	登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验题目
1	CTR20230238	进行中； 尚未招募	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发、难治性多发性骨髓瘤	CART-BCMA 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的 II 期临床研究
2	CTR20223262	进行中； 招募中	抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	儿童和青少年 CD19 阳性的复发或难治性急性 B 细胞型淋巴瘤白血病	CNCT19 细胞注射液治疗儿童和青少年 CD19 阳性的复发或难治性急性 B 细胞型淋巴瘤白血病的多中心、开放、单臂、Ib/II 期临床试验
3	CTR20223113	进行中； 尚未招募	靶向 GPC3 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	晚期肝细胞癌	一项在 GPC3 阳性晚期肝细胞癌（HCC）受试者中评估 Ori-C101 的安全性、药代动力学和初步疗效的 Ib/II 期开放性、多中心临床研究
4	CTR20222827	进行中；	抗 CD19/CD20 嵌	复发或难治性	嵌合抗原受体 T 细胞注射

		招募中	合抗原受体自体 T 细胞注射液	大 B 细胞淋巴瘤	液 (C-CAR039) 治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
5	CTR20221579	进行中; 尚未招募	瑞基奥仑赛注射液	复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	瑞基奥仑赛对比标准二线方案治疗复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤成年患者: 一项随机对照、多中心、开放性、III 期研究
6	CTR20221467	进行中; 招募中	CBM.BCMA 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM)	嵌合抗原受体 T 细胞 (C-CAR088) 治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的安全性和有效性研究
7	CTR20220682	进行中; 招募中	IM19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液 (IM19CAR-T 细胞注射液)	复发或难治性 CD19 阳性急性 B 淋巴细胞白血病	CAR-T 细胞治疗复发或难治 CD19 阳性急性 B 淋巴细胞白血病的 I/II 期临床研究
8	CTR20220171	进行中; 招募中	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	这是一项在中国进行的 I 期开放、单臂研究, 旨在评价 JWCAR029 治疗复发或难治性 (r/r) B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 的儿童及年轻成人受试者的安全性、耐受性、PK、确定 II 期推荐剂量 (RP2D) 和 / 或最大耐受剂量 (MTD)。
9	CTR20213332	进行中; 招募中	IM19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发或难治性套细胞淋巴瘤患者	CAR-T 细胞治疗复发或难治套细胞淋巴瘤患者的 I/II 期临床研究
10	CTR20213081	主动终止	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	复发难治性慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴瘤	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞) 治疗复发难治性慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴瘤患者的 I 期开放性单臂单中心研究
11	CTR20210591	进行中; 招募中	抗 CD19 单链抗体嵌合抗原受体 T 细胞注射液	25 岁 (含) 以下 CD19 阳性复发/难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病	抗 CD19 单链抗体嵌合抗原受体 T 细胞注射液治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病 I 期临床研究
12	CTR20202493	进行中; 招募中	抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发或难治性急性淋巴细胞白血病 (ALL)	CNCT19 细胞注射液治疗 CD19 阳性的复发或难治性急性淋巴细胞白血病的

					II 期临床试验
13	CTR20202394	进行中; 招募中	靶向 CD30 嵌合抗原受体基因修饰的自体 T 细胞注射液	1. 霍奇金淋巴瘤 2. 间变大细胞淋巴瘤 3. CD30+ 复发/难治性血液肿瘤患者	NA
14	CTR20202358	进行中; 招募中	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	复发难治性套细胞淋巴瘤	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞) 治疗复发难治性套细胞淋巴瘤的研究
15	CTR20201986	进行中; 招募中	抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发或难治性非霍奇金淋巴瘤	CNCT19 细胞注射液治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的 II 期临床试验
16	CTR20201885	进行中; 招募完成	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体 T 细胞注射液	复发、难治性多发性骨髓瘤	CART-BCMA 在 BCMA 阳性的复发/难治多发性骨髓瘤患者 I 期临床研究
17	CTR20200754	进行中; 招募中	IM19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液 (IM19CAR-T 细胞注射液)	复发或难治 CD19 阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤	CAR-T 细胞治疗复发或难治非霍奇金淋巴瘤的 I/II 期临床研究
18	CTR20200376	进行中; 招募完成	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	治疗原发耐药弥漫大 B 细胞淋巴瘤	JWCAR029 治疗原发耐药弥漫大 B 细胞淋巴瘤
19	CTR20192705	进行中; 招募完成	CNCT19 细胞注射液	CD19 阳性的复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤	CNCT19 细胞注射液治疗非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床试验
20	CTR20192701	进行中; 招募完成	抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	CD19 阳性的复发或难治性急性淋巴细胞白血病	CNCT19 细胞注射液治疗急性淋巴细胞白血病的 I 期临床试验
21	CTR20192510	进行中; 招募中	全人源 BCMA 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	复发难治性多发性骨髓瘤	全人源 BCMA CART 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的 I/II 期临床研究
22	CTR20191703	进行中; 招募中	非病毒载体靶向 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	CD19 阳性的成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	BZ019 治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究
23	CTR20190470	进行中; 招募中	抗 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的自	复发性或难治性 B 细胞淋巴	MBC19 治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的单中心 I 期

			体 T 淋巴细胞注射液	瘤	临床研究
24	CTR20182325	进行中； 招募完成	JWCAR029（CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞）	复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	JWCAR029 治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 I/II 期开放研究
25	CTR20181782	进行中； 招募中	JWCAR029（CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞）	复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	JWCAR029 治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 I 期研究

2.2.2.3 产业情况

据弗罗斯特沙利文数据，我国细胞治疗市场空间将由 2021 年的 13 亿元增长至 2030 年的 584 亿元，年均增速高达 53%。其中 CAR-T 细胞疗法市场空间将由 2021 年的 2-3 亿元增长至 2030 年的 287 亿元；其他细胞治疗市场空间将由 2021 年的 10 亿元增长至 2030 年的 297 亿元。

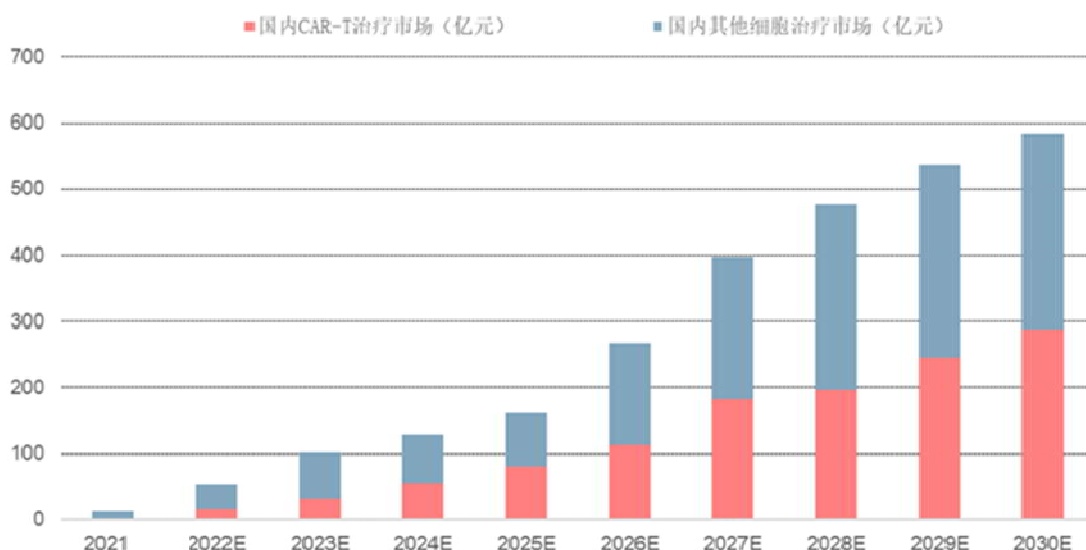


图 2-22 中国细胞疗法市场空间

2.2.2.4 在研情况

分析中国细胞疗法的在研情况，以“药物类型: "细胞疗法" AND 最高研发状态: ("药物发现" OR "临床前" OR "临床申请") AND 国家/地区: "中国"”进行检索，共计有 404 条结果。对中国细胞疗法在研药物维度分析，绝大部分处于临床前研究 275 件，其次是药物发现阶段 75 件，随后是临床申请阶段 44 件。

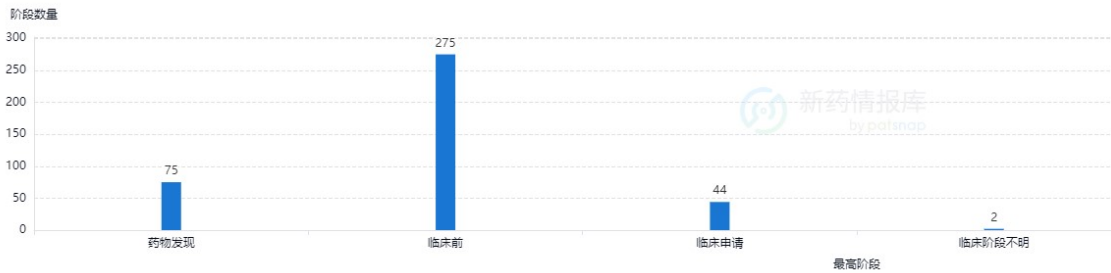


图 2-23 中国细胞疗法在研的药物维度

2.2.2.5 上下游产业链（研发、CRO/CDMO、原料设备）

整个细胞治疗产业链大体上分上游（细胞存储和设备试剂耗材）、中游（技术研发和新药的转化）、下游（CDMO 和应用）。随着细胞治疗研究的持续深化以及细胞治疗产品的不断商业化推广，越来越多的制药企业、医疗卫生单位、高校和科研单位进入到细胞治疗领域，带动细胞治疗市场规模不断扩大，伴随细胞治疗领域风起云涌的产业链市场规模也不断加速扩容。

■ 产业链上游

上游的细胞存储是中国目前整个细胞产业链里面发展最成熟、也是市场竞争最激烈的领域，设备、耗材和试剂是未来潜在增长的关键。同时，随着国家产业政策支持、配套标准的出台以及资本市场的入局，国内细胞治疗药品的获批上市速度加快，整个市场呈现出巨大的潜力，这也给国内细胞治疗装备行业提供了巨大的发展空间。医疗领域的“十四五”规划，明确指出推动临床科研成果转化，加快解决一批药品、医疗设备、疫苗、医学数据等领域“卡脖子”问题，提升国家重点实验室等重大医学科研平台设施和装备水平。政策利好有助于细胞治疗国产设备项目突破，引导市场转向，从研发环节到生产环节加速实现进口替代。

■ 产业链中游

中游领域，细胞治疗技术被各国列为重点支持领域。美国、欧盟、日本、韩国等国家和地区的药品监督管理部门相继出台了一系列法案，大力支持细胞治疗技术向临床新药应用的加速转化，以早日惠及患者。美国和欧盟主要根据药物监督思路进行管理，并依据细胞产品的风险分类设定其未来的上市通道。同时，美国专门出台了再生医学先进疗法通道（Regenerative Medicine Advanced Therapy Destination），加速干细胞治疗产品等上市。目前，日本采用的是“双轨制”监督管理策略，低风险的诊疗技术由厚生劳动省批准，中风险或高风险的项目则由日本药品监督管理局按照药品监督管理方案进行审批。

全球共有超过 1000 家企业涉足细胞治疗领域，其中绝大多数分布在北美洲，中国也涌现了一批新兴细胞治疗公司，其增长速度快于全球。与此同时，国际资

本市场对细胞治疗领域的未来发展持续看好，不断加大资金投入。随着全球各国政策的鼓励及基因编辑等创新技术的迭代创新，细胞治疗产品研发已进入快速发展阶段，许多细胞治疗产品已获得批准。

■ 产业链下游

下游领域，受益于政策利好、行业融资规模、新药临床试验不断增加，细胞治疗 CDMO、CGT CDMO 逐步兴起。细胞产品相比传统大分子、小分子药物，需要构建细胞库、病毒载体选择及优化，细胞规模化放大培养，对质量检测、批间稳定性、制剂及运输、用药都有严格要求。其中，上游生物工艺解决方案是细胞治疗 CDMO 行业一大壁垒，包括上游细胞分离、改造及扩增等生物工艺均存在技术难点。由于规模化生产难度大、工艺优化技术壁垒高等研发挑战，企业对于研发生产外包意愿强烈。细胞治疗技术快速发展、市场持续扩容，高成本促使海外 biotech 生产外包意愿强烈，推动 CDMO 需求高速增长，细胞治疗 CDMO 迎来快速发展的机遇。

细胞治疗行业是近年来全球生物医药市场中增长最快的领域之一，随着人们对于细胞治疗技术和免疫细胞研究认识的不断深入，全球细胞治疗产业链快速发展，未来市场前景广阔。随着细胞治疗产业化发展，合同生产组织(Contract Manufacturing Organization, CMO)的需求预计也将迅速增长。传统的 CMO 企业(以海外成熟 CMO 企业为代表)基本上是沿着“技术转移+定制生产”的经营模式。而近些年来，一些海外大型 CMO 及新兴市场快速成长的 CMO 企业为了增强客户粘性、培养长期战略合作关系等目的，从药物开发临床早期阶段就参与其中，形成“定制研发+定制生产”的合同定制研发生产(contract development and manufacturing organization,CDMO)模式，依托自身积累的强大技术创新能力为客户进行临床阶段和商业化阶段的药物工艺开发和生产，并能不断进行工艺优化，持续降低成本。与传统 CMO 业务模式相比，CDMO 业务技术创新、项目管理等综合壁垒更高，符合产业未来发展趋势。

2.2.3 行业发展需求

2.2.3.1 中国优势、政策、规定

2021 年以来，我国多个省/市发布了相关文件支持细胞治疗产业良性发展和促进细胞治疗技术研发的国际合作及引进等，可以预见，未来细胞治疗领域的外资准入条件、发展监管将呈现出放宽趋势，具体见下图 2-24。

省/市	时间	文件	主要内容
北京市	2021.07	《北京市加快医药健康协同创新行动计划(2021-2023年)》	持续推进 细胞与基因治疗 、高端药物制剂、医疗器械检测验证等第三方专业技术服务平台建设。
上海市	2021.12	《上海市浦东新区促进张江生物医药产业创新高地建设规定(草案)》	上海市、浦东新区人民政府应当将促进人体细胞和基因产业发展纳入生物医药产业发展协调促进机制，在风险可控的前提下， 支持符合条件的多元化投资主体开展人体细胞、基因技术研发和产业化进程。
江苏省	2021.09	《江苏省“十四五”科技创新规划》	重点发展新一代基因编辑、新型测序、免疫调控、新型生物医学成像、新型抗体与疫苗等前沿技术。重点发展细胞治疗产品等。
天津市	2021.11	《关于同意在国家干细胞工程产品产业化基地建设中国(天津)自由贸易试验区联动创新示范基地的批复》	以中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)、中源协和细胞基因工程股份公司、合源生物科技(天津)有限公司、天津和创生物技术有限公司为主体， 探索开展基因与细胞治疗试点，试点期为自批复之日起3年。
广州市	2021.12	《关于广州市越秀区科技创新与战略性新兴产业发展“十四五”规划的通知》	大力支持干细胞治疗、肿瘤免疫治疗、基因治疗等新技术应用。 积极引导国内外基因技术、生物科技等领域龙头企业与区内大型三甲医院开展战略合作，建设综合精准医疗服务的华南精准治疗中心。
深圳市	2021.11	《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例(征求意见稿)》	引导社会资金投向 细胞和基因产业 ，推动产品研发、成果转化等重点环节的进展。鼓励金融机构 为细胞和基因产业发展提供金融支持 ，加大信贷支持力度等。支持符合条件的 细胞和基因企业挂牌上市 。探索 为细胞和基因企业提供知识产权质押融资、知识产权保险等知识产权金融服务。

图 2-24 我国各省/市细胞治疗产业的相关文件

2.2.3.2 2022 年国内细胞治疗产业相关政策和法规汇总

■ 国家层面

1.2022 年 1 月 6 日

国家药品监督管理局发布《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录》(征求意见稿)。

2.2022 年 3 月

中办、国办印发《关于加强科技伦理治理的意见》，这是我国首个国家层面的科技伦理治理指导性文件，也是继国家科技伦理委员会成立之后，我国科技伦理治理的又一标志性事件，基因编辑、异种器官移植、人工智能等技术研发将得到进一步规范。

3.2022 年 4 月 20 日

国家卫健委发布《异基因造血干细胞移植技术临床应用管理规范、临床应用质量控制指标(2022年版)》。

4.2022 年 5 月

国家发展改革委印发了《“十四五”生物经济发展规划》，这也是我国生物经济领域的首个顶层设计。规划指出：围绕加快创新药上市审批、强化上市后监管，建设药品监管科学研究基地，建设抗体药物、融合蛋白药物、生物仿制药、干细胞和细胞免疫治疗产品、基因治疗产品、外泌体治疗产品、中药等质量及安全性评价技术平台。提高临床医疗水平。发展微流控芯片、细胞制备自动化等先进技术，推动抗体药物、重组蛋白、多肽、细胞和基因治疗产品等生物药发展，鼓励推进慢性病、肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病和罕见病的原创药物研发。

5.2022 年 5 月 9 日

国家药监局综合司发布关于公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》意见（以下简称征求意见稿）。其中，在罕见病方面，征求意见稿提出，罕见病新药在不断供情况下拥有不超 7 年的市场独占权。

6.2022 年 6 月 1 日

CDE 发布三篇细胞与基因治疗指导原则。分别为：《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》和《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》。

7.2022 年 10 月

CDE 发布：关于公开征求《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知。

8.2022 年 10 月 31 日

国家药监局核查中心正式发布《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》。

■ 地方层面

1. 北京 2022 年 8 月 5 日

为加快推动北京市更高水平对外开放，进一步提升自由贸易试验区投资便利化水平，北京市“两区”办牵头制定了《中国(北京)自由贸易试验区投资自由便利专项提升方案》并予以印发。指出：探索干细胞、基因诊断及治疗技术开发与应用开放发展新模式，实施关键核心技术攻关、临床转化能力提升等重大工程，加快打造世界级产业集群。研究制定干细胞制剂质量复核检验的专业细胞检验机构/实验室的相关资质认定标准，支持引进和建设具备细胞治疗产品检定专业能力的第三方药物检验机构/实验室，出具的检验报告可用于干细胞治疗临床研究。对自贸试验区注册企业在我国境内完成 I-III 期临床试验并获得上市许可的创新药，试点探索在指定医疗机构“随批随进”，不再额外设置市场准入要求。

2. 北京 2022 年 8 月 5 日

北京市科委、中关村管委会 2022 年 8 月 5 日起面向北京市医药健康领域创新主体公开征集创新药课题，最高 400 万每项。征集范围包括细胞与基因治疗、化学小分子药和生物大分子药、疫苗、中药四个方向。

3. 天津 2022 年 10 月

天津滨海高新区于 2022 年 10 月发布《天津滨海高新区关于促进细胞和基因治疗产业高质量发展的鼓励办法》。

4. 天津 2022 年 12 月

2022 年 12 月，《中国（天津）自由贸易试验区联动创新示范基地（基因与细胞治疗）建设实施方案》正式发布，其目标为：打造规范安全、创新驱动、应

用引领、优势互补的基因和细胞治疗示范基地。

5. 深圳 2022 年 1 月 24 日

国家发展改革委、商务部发布《关于深圳建设中国特色社会主义先行示范区放宽市场准入若干特别措施的意见》（以下简称“意见”）。意见作为市场准入领域的制度设计，是对《市场准入负面清单（2020 年版）》中限制措施的进一步放宽。意见主要分为 6 个部分，从技术应用和产业发展领域、金融投资领域、医药健康领域、教育文化领域、交通运输领域和其他重大领域入手，试点放宽准入限制进而优化准入环境。提出：提升深圳人类遗传资源审批服务能力，探索设立人类遗传资源审批管理平台，支持干细胞治疗、免疫治疗、基因治疗等新型医疗产品、技术研发，优化临床实验中涉及国际合作的人类遗传资源活动审批程序，对出入境的人体组织、血液等科研样本、实验室试剂实施风险分类分级管理，在保证生物安全的前提下，对低风险特殊物品给予通关便利并在使用、流向及用后销毁等环节做好档案登记。

6. 深圳 2022 年 6 月 6 日

深圳出台《关于发展壮大战略性新兴产业集群和培育发展未来产业的意见》重要政策文件，培育发展壮大“20+8”产业集群，即发展以先进制造业为主体的 20 个战略性新兴产业集群，前瞻布局 8 大未来产业，稳住制造业基本盘，增强实体经济发展后劲，加快建设具有全球影响力的科技和产业创新高地。到 2025 年，深圳战略性新兴产业增加值将超过 1.5 万亿元，成为推动经济社会高质量发展的主引擎。根据《意见》，重点培育发展 8 大未来产业，培育新动能，提升新势能，包括合成生物、区块链、细胞与基因、空天技术、脑科学与类脑智能、深地深海、可见光通信与光计算、量子信息。

7. 深圳 2022 年 7 月 26 日

深圳市发改委密集印发三个文件，重点支持医药生物、医疗器械和大健康产业，政策有效期 5 年。其中，对新靶点化学药、抗体药物、基因药物、细胞产品、微生物治疗、细菌治疗、多肽药物、噬菌体药物及酶工程等“卡脖子”核心技术攻关和重大产业项目，按照项目总投资 40%分阶段给予资助，最高不超过 3 亿元。同时，深圳市还出台了重点支持大健康产业的政策，领域包括：精准医疗、康复养老、精准营养、医疗美容、化妆品等健康服务业，以及为其提供支撑的医疗美容设备、康复养老设备、新型营养保健品以及高端化妆品等健康制造业。

8. 湖南 2022 年 7 月 15 日

湖南省药品监督管理局、湖南省卫生健康委员会、湖南省科学技术厅发布关于加强细胞治疗产品临床研究管理的通知（湘药监发〔2022〕19 号），为的是进一步规范湖南省细胞治疗产品临床研究管理，推动湖南省生物技术创新发展，管控细胞产品临床研究风险。

9. 浙江 2022 年 6 月

浙江省政府办公厅印发《关于促进生物医药产业高质量发展行动方案（2022—2024年）的通知》。《行动方案》提出，到2024年，浙江力争培育形成2个千亿级、3个500亿级生物医药产业集群，生物医药产业总产值达到4500亿元左右，打造全国生物医药产业制造中心。

此外，《行动方案》指出：重点领域，推进生物药突破性发展。发挥杭州创新策源带动作用，支持杭州、温州等地发展抗体药物、核酸药物、重组蛋白药物等创新药，支持杭州、宁波、湖州、嘉兴等地加快布局发展新冠病毒疫苗等新型疫苗和紧缺生物制品。依托中国（浙江）自由贸易试验区，探索开展免疫细胞、干细胞和基因治疗等生物医药前沿领域临床研究。

10. 四川 2022年6月30日

四川省药品监督管理局印发《关于进一步促进医药产业创新发展的若干措施（试行）》（以下简称《措施》），为深化改革创新、增强发展动能、加快建设医药产业强省提供政策支撑。《措施》指出：鼓励药品研发创新。鼓励企业自主研发和建设生产设施，支持采用合同研发生产组织（CDMO）、合同生产组织（CMO）等方式，开展抗体药物和基因治疗、细胞治疗等创新药物以及临床急需药物研发、生产。在疫苗管理厅际联席会议框架下，探索建立重大创新疫苗评审工作机制。

2.2.3.3 中国细胞治疗监管

在中国，监管部门陆续出台的细胞治疗相关政策制度，也逐渐构建起了中国特有的细胞治疗领域监管体系。

中国细胞治疗监管体系概述，经梳理，中国的细胞治疗监管分为医疗技术和药品两个路径，大致经过了三个阶段，分别是1993年至2015年，监管较为宽松；2016年，严格调整阶段；2017至今的全面规范阶段，具体内容如下：

（一）1993年-2015年较为宽松阶段

年份	政策名称	核心内容
2009年	《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	仅卫生部门核准登记的三级甲等医院或省级及以上专科医院可以开展自体免疫细胞治疗技术。
2009年	《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》	将自体免疫细胞(T细胞、NK细胞)治疗技术列为第三类医疗技术目录。
2015年	《干细胞临床研究管理办法(试行)》	明确由开展干细胞临床研究的医疗机构作为责任主体,应对临床研究项目进行立项申报和登记备案。 规定干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理。
	《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》	指明干细胞制剂质量控制要求及临床前研究评价方法。
	《国家卫生计生委关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》	由“ 审批制 ”改为“ 备案制 ”,进一步放开对干细胞及免疫细胞治疗临床研究的技术审查。
	《卫生计生委关于开展干细胞临床研究机构备案工作的通知》	

图 2-25 1993 年-2015 年我国细胞治疗产业的相关监管政策

(二) 2016 年严格调整阶段

2016 年以前,我国已认识到细胞治疗的广阔前景,各项政策以强调细胞治疗的重要为主,监管总体宽松,细胞治疗企业处于自由发展的状态,大量开展临床研究项目,也出现了不少细胞治疗乱象,随后,国家调整了相应的监管尺度。

时间	政策名称	核心内容
2016年1月	《2016年卫生计生工作要点》	提出开展干细胞临床应用专项监督检查。
2016年5月	《国家卫生计生委召开规范医疗机构科室管理和医疗技术管理工作电视电话会议》	<u>所有免疫细胞治疗技术仅可用于临床研究,不可应用于临床治疗。</u>

图 2-26 2016 年我国细胞治疗产业的相关监管政策

(三) 2017 年后全面规范阶段

国家各部委和地方政府于 2017 年开始出台相应文件,大力推动细胞治疗技术研究及应用,规范和引导整个细胞治疗产业的向前发展。

年份	政策名称	核心内容
宏观管控		
2017年	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》	明确细胞治疗产品的药物属性 ，规定细胞治疗产品应符合药品质量管理的一般要求，临床用样品的生产全过程应符合 GMP 的基本原则和相关要求，即按照药品进行管理。
干细胞领域		
2017年	《国家卫生计生委办公厅、食品药品监管总局办公厅关于加强干细胞临床研究备案与监管工作的通知》	干细胞临床研究机构应进行备案，备案的研究机构还需对干细胞临床研究项目进行备案，干细胞临床研究项目应在已备案机构实施。
2021年	《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》	明确人源性的成体干细胞、人胚干细胞和诱导性多能干细胞扩增、诱导分化，或成熟体细胞转(分)化获得的干细胞及衍生细胞按照 NMPA 的监管进行药物申报。
免疫细胞治疗领域		
2018年	《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》	生产原料 ：自体细胞筛查应参照医疗管理的相关规定，进行 HIV-1/2、HBV、HCV、梅毒等感染项筛查。 生产工艺 ：CAR-T 细胞产品生产和环境、生产过程应严格符合 GMP 规范。
2019年	《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)》	责任主体 ：明确了医疗机构作为责任主体。 备案管理 ：对体细胞临床研究进行备案管理。 禁止向受试者收取费用 ：允许临床研究证明安全有效的体细胞治疗项目经过备案在相关医疗机构进入临床应用，由申请备案的医疗机构向当地省级价格主管部门提出收费申请，但临床研究阶段不得向受试者收取任何研究相关费用。
2020年	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》	明确规定该指导原则不包括溶瘤病毒类产品和 CAR-T 细胞、TCR-T 细胞等离体基因修饰细胞治疗类产品，但细胞部分可参考该指导原则。
2020年	《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则(意见征求意见稿)》	按照药品注册的基因修饰后细胞治疗产品，其生产时使用的基因转导与修饰系统作为关键材料，需接受 NMPA 的监管。研发和申报遵循本指导原则、《药品管理法》、《药品注册管理办法》等。
2021年	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》	对在国内注册上市为目的，按照《药品管理法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品开展临床试验进行技术指导。
2021年	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(征求意见稿)》	对随访对象、随访时间等进行细致规定，并明确在获得上市批准后，应建立产品和使用者的可追溯系统。
2021年	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究评价技术指导原则(试行)(征求意见稿)》	对于 CAR 或 TCR 修饰的免疫细胞，应尽可能采用多种方法评估其靶点相关毒性和脱靶毒性风险，如采用合适的动物模型或体外方法、计算机预测等。
数据跨境和投资相关		
2019年	《人类遗传资源管理条例》	审批 ： (1)利用我国人类遗传资源开展国际合作科学研究； (2)需将我国人类遗传资源材料运送、邮寄、携带出境。 备案 ： (1)将人类遗传资源信息向外国组织、个人及其设立或者实际控制的机构提供或者开放使用； (2)利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验(不涉及人类遗传资源材料出境的)。
2022年	《外商投资准入特别管理措施(负面清单)(2021年版)》	禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术的开发和应用。

图 2-27 2017 年后我国细胞治疗产业的相关监管政策

2.3 上海细胞治疗产业现状

2.3.1 基本情况

据上海市生物医药行业协会细胞与基因治疗专业委员会统计，目前全国有 100 多家细胞治疗企业，约四成在上海。上海是 CAR-T 细胞治疗最为集聚的地区之一。CAR-T 细胞治疗这一全新技术正在突破传统手术和药物治疗的局限，为癌症等重大难治性疾病提供全新的治疗思路和途径。近 10 年来，全球在研的细胞治疗产品呈爆发式增长，大量产品进入临床研究阶段。2024 年，上海细胞治疗产业规模拟达 100 亿元，发力国际前沿细胞治疗赛道。

2.3.2 发展现状与趋势

2.3.2.1 上市情况

中国两款已上市 CAR-T 药物均来自于上海企业，科济医药的“泽沃基奥仑赛”在中国提交了上市申请，具体信息如表 2-6。

表 2-6 上海企业上市或提交上市申请的 CAR-T 药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	获批国家/地区	特殊审评	治疗领域
Relmacabtagene autoleucel 瑞基奥仑赛 (商品名倍诺达)	CD19	滤泡性淋巴瘤； 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；B 细胞淋巴瘤	上海药明巨诺 生物科技有限公司；苏州药明巨诺 生物科技有限公司	中国	优先审评 (中国)、突破性 疗法 (中 国)、特殊审 批 (中国)	肿瘤； 免疫系统 疾病； 血液及淋 巴系统疾 病
Axicabtagene ciloleucel 阿基仑赛 (商品名 Yescarta/奕凯 达)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞 淋巴瘤	Kite Pharma, Inc. ; Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 上海复星 医药(集团)股 份有限公司	美国 中国 欧盟 日本 加拿大 冰岛 列支敦士登 挪威	孤儿药 (美 国)、孤儿药 (欧盟)、优先 审评 (中 国)、突破性 疗法 (中国)	肿瘤； 免疫系统 疾病； 血液及淋 巴系统疾 病
Zevorcabtagene autoleucel 泽沃基奥仑 赛	BCMA	多发性骨髓瘤	科济生物医药 (上海)有限公 司	-		肿瘤； 血液及淋 巴系统疾 病

2.3.2.2 临床情况

在中国的“药物临床试验登记与信息公示平台”进行查询，上海企业在中国正在进行 CAR-T 疗法临床试验登记的共有 10 项(占中国全部临床试验的 10/25)，包含登记号、试验状态、药物名称、适应症、试验题目，具体信息如表 2-7。

表 2-7 上海企业在中国进行 CAR-T 疗法临床试验药物情况

临床试验查询结果列表						
序号	登记号	试验状态	药物名称	企业名称	适应症	试验题目

1	CTR20223113	进行中; 尚未招募	靶向 GPC3 嵌合抗原受 体自体 T 细 胞注射液	原启生物 科技 (上 海)有限责 任公司	晚期肝 细胞癌	一项在 GPC3 阳性晚期肝 细胞癌 (HCC) 受试者中 评估 Ori-C101 的安全性、 药代动力学和初步疗效的 Ib/II期开放性、多中心临床 研究
2	CTR20222827	进行中; 招募中	抗 CD19/CD20 嵌合抗原受 体自体 T 细 胞注射液	上海赛比 曼生物科 技有限公 司	复发或 难治性 大 B 细 胞淋巴 瘤	嵌合抗原受体 T 细胞注射 液 (C-CAR039) 治疗复发 或难治性大 B 细胞淋巴瘤
3	CTR20221579	进行中; 尚未招募	瑞基奥仑赛 注射液	上海药明 巨诺生物 科技有限 公司	复发或 难治性 侵袭性 B 细胞 非霍奇 金淋巴 瘤	瑞基奥仑赛对比标准二线 方案治疗复发或难治性侵 袭性 B 细胞非霍奇金淋巴 瘤成年患者: 一项随机对 照、多中心、开放性、III 期研究
4	CTR20221467	进行中; 招募中	CBM.BCMA 嵌合抗原受 体 T 细胞注 射液	上海赛比 曼生物科 技有限公 司 / 西比 曼生物科 技 (上海) 有限公司	复发或 难治性 多发性 骨髓瘤 (r/r MM)	嵌合抗原受体 T 细胞 (C-CAR088) 治疗复发或 难治性多发性骨髓瘤患者 的安全性和有效性研究
5	CTR20220171	进行中; 招募中	JWCAR029 (CD19 靶 向嵌合抗原 受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发或 难治性 B 细胞 急性淋 巴细胞 白血病	这是一项在中国进行的 I 期开放、单臂研究, 旨在 评价 JWCAR029 治疗复发 或难治性 (r/r) B 细胞急性 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 的儿童及年轻人受试者 的安全性、耐受性、PK、 确定 II 期推荐剂量 (RP2D) 和 / 或最大耐受剂量 (MTD)。
6	CTR20213081	主动终止	JWCAR029 (CD19 靶 向嵌合抗原 受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发难 治性慢 性淋巴 细胞白 血病或 小细胞 淋巴瘤	JWCAR029 (CD19 靶向嵌 合抗原受体 T 细胞) 治疗 复发难治性慢性淋巴细胞 白血病或小细胞淋巴瘤患 者的 I 期开放性单臂单中心 研究
7	CTR20202358	进行中;	JWCAR029	上海明聚	复发难	JWCAR029 (CD19 靶向嵌

		招募中	(CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	生物科技有限公司	治性套细胞淋巴瘤	合抗原受体 T 细胞) 治疗复发难治性套细胞淋巴瘤的研究
8	CTR20200376	进行中; 招募完成	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚生物科技有限公司	治疗原发耐药弥漫大 B 细胞淋巴瘤	JWCAR029 治疗原发耐药弥漫大 B 细胞淋巴瘤
9	CTR20191703	进行中; 招募中	非病毒载体靶向 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	上海细胞治疗集团有限公司	CD19 阳性的成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	BZ019 治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究
10	CTR20182325	进行中; 招募完成	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚生物科技有限公司	复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	JWCAR029 治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 I/II 期开放研究

2.3.2.3 投融资情况

2022 年上海 17 家细胞治疗企业获超 20 亿融资，根据张通社 Link 数据库显示，2022 年一共有 17 家上海细胞治疗企业获得超 20 亿元融资。这种融资情况对于仍处于“资本寒冬”的当下，无疑更显弥足珍贵，这也从侧面印证资本市场对上海细胞治疗产业的关注与看好。

序号	公司简称	融资时间	融资轮次	融资金额	投资方
1	君赛生物	1/15	A++轮	未披露	开发区金控、元禾原点、元生创投、朗姿韩亚、华医资本
2	柏全生物	1/19	天使轮	数千万元	上海生物医药基金、中骏资本
3	雅耀生物	1/26	战略融资	2000万元	德润资本
4	上海细胞集团	2/8	战略融资	未披露	上海右泽企业、玺阳资本
5	毕诺济生物	2/9	天使轮	超亿元	药明康德、辰德资本、高低资本
		8/15	天使+轮	超亿元	漠策资本、生命园创投、智诚资本
6	跃赛生物	3/14	Pre-A轮	2亿元	鼎晖投资、复星医药、泰福资本、昆仑资本、嘉尔巴投资、高瓴资本、国方资本、光大瑞华
7	益元恒达	6/13	Pre-A轮	未披露	上海生物医药基金
8	恩凯赛药	7/1	A轮	超亿元	华盖资本、中科院创投、乾道基金、呈益资本、天狼星资本、乔贵资本
9	中博瑞康	7/15	A+轮	数千万元	高科新投
10	原启生物	8/1	B轮	超1.2亿美元	泉创资本、启明创投、健壹资本、博圣资本、上海科创基金、苏州基金、建发新兴投资
11	微知卓生物	8/4	C轮	未披露	龙睿投资
12	优卡迪	8/26	C轮	数千万元	凯利泰、隽腾投资、上信资产、贯邦资本、民生证券、厚土恒生资本
13	星奕昂生物	9/2	A轮	5000万美元	辰德资本、雅惠投资、宽途资本、IDG资本、嘉尔巴投资、礼来亚洲基金
14	觅投克生物	9/8	天使轮	约千万元	峰瑞资本
15	赛立维生物	9/16	战略融资	未披露	宣兴杰直
16	安民生物	9/26	A轮	未披露	昱辰投资
17	邦耀生物	11/14	B轮	超2亿元	上海自贸区基金、天士力资本、歌斐资产、贝达生物医药产业基金、东方富海

图 2-28 2022 年上海 17 家细胞治疗企业融资情况（来源于张通社）

从上述融资数据来看，除去战略融资外，这 11 起融资处于早期的天使轮和 A 轮阶段，B 轮和 C 轮仅有 4 起。由此可以看出，上海细胞治疗产业是一片新兴领域，仍然处于较早期阶段，未来有着很大的发展潜力。从融资区域看，17 家企业中 11 家位于浦东新区，其中 9 家位于张江高科技园区。从此能够看出，张江具备着细胞与治疗产业的集聚优势，它将成为上海乃至全国细胞治疗产业的领先区位。从细分赛道来看，专注于免疫细胞治疗的企业占据多数，其中包括专注于实体瘤 TIL 治疗研发的君赛生物、专注于 NK 治疗的恩凯赛药、拥有多款 CAR-T 在研药物的原启生物。除此之外，一些企业专注于干细胞治疗如跃赛生物和赛立维生物。从融资金额来看，18 起融资事件中有 8 起超过亿元。比如原启生物获得了 1.2 亿美元的 B 轮融资，领投方包括泉创资本、启明创投和健壹资本等。原启生物是率先针对肝癌、卵巢癌等实体瘤而研发 CAR-T 产品的公司，并且相关产品已处于临床中后期。另外，它还率先布局 TIL 领域，解决多项瓶颈问题，并有多条 TIL 管线在研。

在干细胞和免疫细胞方面都有产品处于研发或临床阶段的邦耀生物获得了上海自贸区基金、天士力资本等的超 2 亿元 B 轮融资；专注基于 iPSC 衍生的

CAR-NK 技术开发通用型量产化免疫细胞产品的星奕昂生物科技获得了 5000 万美元的 A 轮融资，投资方包括辰德资本、雅惠投资、IDG 资本等等。

2.3.2.4 上下游产业链主要企业

据上海市生物医药行业协会细胞与基因治疗专业委员会统计，目前全国有一百多家细胞治疗企业，约四成在上海，上海是 CAR-T 细胞治疗最为集聚的地区之一。例如，上海金山湾区生物医药港将打造成为国内一流的细胞治疗产品商业化生产地。比如，上海的金山区已集聚科济制药、恒润达生、鑫湾生物、南方模式、倍锦生物等细胞治疗产业上下游的领军企业，逐步形成了以细胞治疗为核心的特色产业集群。

以下简单介绍上海主要的 CAR-T 研发企业：

复星凯特（Fosun Kite Biotechnology），技术和资本的强强联手，为复星医药和全球 CAR-T 领导厂商 Kite 共同设立的合营公司。其 CAR-T 产品益基利仑赛注射液已在中国上市，是中国首款获批上市的 CAR-T 细胞治疗产品。依托复星医药高度协同的产品线和在国内强大的渗透能力，有望助力新产品迅速打开市场。公司已在上海张江成功启用首个 CAR-T 产业化生产基地。

药明巨诺（JW Therapeutics），依托药明康德与 Juno 制药公司，引进 Juno 成熟技术平台，以临床需求为导向进行二次开发，为中国市场量身定制 CAR-T 产品。公司的针对 CD19 靶点的瑞基奥仑赛（Relmacabtagene autoleucel，商品名倍诺达）注射液在中国已获批上市，是第二款在中国上市的 CAR-T 细胞治疗产品。

原启生物（Oricell Therapeutics），成立于 2015 年，自主创新构建了基于肿瘤细胞免疫治疗的 Ori®Ab、Ori®CAR 等多个专利技术平台，并从抗体的筛选和优化、肿瘤免疫微环境改善、T 细胞高效浸润与持久杀伤能力等方面着手突破了治疗实体肿瘤的疗效瓶颈。公司开发的首个靶向 GPC-3 的 CAR-T 产品的探索性临床研究数据积极，亮相 2021 年 ASCO 年会，于 2022 年 9 月获得了 NMPA 的 IND 临床试验批件。

星奕昂（Neukio Biotherapeutics），于 2021 年 6 月成立，是一家专注于新一代免疫细胞产品的开发和产业化的创新型生物医药公司。公司管理团队借助在自体 CAR-T 领域丰富的研发和产业化经验，确立了基于 iPSC-CAR-NK 底层技术路径的管线开发战略，以自主研发和与全球领先的技术合作相结合，开发源头创新的通用现货型，可量产，可治疗实体瘤的新一代免疫细胞药物，致力于为全球肿瘤患者提供有临床价值的治疗手段。

科济药业（Carsgen Therapeutics），成立于 2014 年上海，2021 年 6 月港股

上市(2171.HK),致力于 CAR-T 疗法研发。其管线的自体 Claudin18.2(CLDN18.2) CAR-T (CT041) 是全球实体瘤 CAR-T 疗法进展较快且早期临床结果出色的产品,也给 CAR-T 应用于实体瘤带来了新的希望。针对肝癌的 CT011 是全球首个获得临床试验批件的 GPC3 CAR-T; 针对多发性骨髓瘤的 BCMA CAR-T 泽沃基奥仑赛注射液 (CT053) 新药上市申请已获国家药监局受理,并纳入优先审评。

亘喜生物 (Gracell Biotechnologies), 2021 年 1 月纳斯达克上市 (GRCL.O)。亘喜是推出快速制备 CAR-T 疗法 FasTCAR 平台,将自体 CAR-T 细胞生产时间从行业标准的 2 到 6 周显著缩短到次日生产完毕,对末线疾病恶化迅速的患者提供了更佳选择。FasTCAR 产品 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T GC012F 针对多发性骨髓瘤,在早期临床显示出了具有竞争力的疗效和安全性。

西比曼生物科技 (Cellular Biomedicine Group), 首个在 NASDAQ 上市的中国细胞治疗生物科技公司。与诺华制药达成战略许可和合作协议,在中国生产和供应 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah。企业自身也在布局多条 CAR-T 管线以及 TIL 细胞疗法等。在中国的 GMP 车间涵盖 12 条独立的细胞生产线, GMP 生产设施总面积占地 6500 平方米。

优卡迪生物医药科技 (Unicar-Therapy), 2015 年在上海成立,拥有 siRNA 调控的 SMART 技术平台和优化抗体的 MADDS 技术平台。应用二代以及三代 CAR-T 技术,同时还在 T 细胞上设计了抑制 PD-1 和 PD-L1 的结构元件和示踪清除标记。与泰尔茂比司特 (Terumo BCT) 第二次的深度合作,旨在为 CAR-T 细胞疗法带来自动化方案,提升 CAR-T 细胞疗法的效率和质量。

华道生物 (HuaDao CAR-Tcell), 聚焦细胞培养、运输和运营管理系统构建。具备 CAR-T 产业化全流程全产业链国产化能力,自主研发的相关 CAR-T 细胞生产、转运、仓储设备走向量产,极大压缩 CAR-T 细胞生产成本。构建细胞治疗技术转化平台,助力 CAR-T 疗法“普惠”更多患者。

斯丹赛生物 (Innovative Cellular Therapeutics), 2009 年在上海成立,自主研发 CoupledCAR 技术平台治疗实体瘤。GCC19CART 治疗 r/r 结直肠癌已获 FDA IND, 2022 年开展临床 I 期。积极布局实体瘤领域 CAR-T 治疗。

吉凯基因 (Genechem), 科研服务起家,与中国 90% 的研究型医院有长期稳定的科研合作关系,在引进科研机构最新研究成果及后续产品上市后的渠道推广方面拥有天然优势。同时布局血液瘤和实体瘤。在研疗法 CD19-CART 已完成将近 30 例血液瘤临床试验,CR 大于 90%,未出现死亡、感染以及三级以上 CRS。

此外,业内知名的上海细胞治疗企业还包括上海细胞治疗集团、上海恒润达生生物科技有限公司、上海邦耀生物科技有限公司等公司。

2.3.3 上海政策、规定（各区）

瞄准国际前沿“赛道”，上海市科学技术委员会、上海市经济和信息化委员会、上海市卫生健康委员会三部门联合发布《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案(2022-2024年)》(以下简称《行动方案》)。到2024年，上海细胞治疗产业规模计划达到100亿元(人民币，下同)。《行动方案》加强了对上海市企业创新产品上市支持，对在上海市注册的企业、获得上市许可并在上海市转化的细胞治疗产品，给予最高3000万元的资金支持，每个单位每年累计支持额度不超过1亿元。整体上，《行动方案》提出包括4个方面13项重点任务：一是增强科技创新策源能力，包括强化基础研究前瞻布局、加强关键技术攻关、加快核心装备与材料研发3项任务；二是提升临床研究和转化水平，包括加强临床研究布局、建立临床研究和转化平台、深化产医融合发展3项任务；三是提升产业发展能级，包括优化产业空间布局、提升企业创新能级、促进产业全链条发展、加强行业服务能力建设4项任务；四是强化政策支持，包括加强产品上市审批支持和服务、推动研发用物品及特殊物品通关便利化、优化伦理审查和人类遗传资源审批服务3项任务。

■ 上海市政策

1. 2022年6月2日

上海市人民政府办公厅正式印发《上海市关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》（沪府办发〔2022〕9号）。该实施意见作为指导“十四五”期间药品安全监管工作的纲领性文件，提出了包含法规标准、审评审批、检查执法、技术支撑、风险防控、数字治理、监管队伍、重大战略服务和社会共治等9方面能力建设在内的22项重点任务和5方面组织保障内容，为上海药品监管能力提档升级作出全面规划和系统部署。

2. 上海 2022年7月

全国团体信息平台发布了由上海市食品药品检验研究院、上海药监局上海药品审评核查中心和上海医药行业协会等共同起草的《细胞和基因治疗产品快速无菌检查法的验证技术要求》（T/SHPPA012—2022）团体标准，2022年07月28日起实施。

3. 2022年8月18日

上海发布《上海市自体嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》，明确细胞治疗药品生产经营活动的监管要求，督促上海市细胞治疗药品持有人和生产企业落实主体责任，提高质量管理能力，确保细胞治疗药品安全、有效、可及，推进本市生物医药产业规范有序发展，弥补了国内自体CAR-T

细胞药品监督管理要求领域的空白，推动上海细胞治疗产业合规化发展。

4. 2022 年 10 月

临床实验室自建检测方法（Laboratory Developed Test, LDT）模式，即实验室研发诊断试剂，系指尚未获得产品注册，仅在实验室内部研发、验证和使用的体外诊断项目。LDT 是以分子、基因、蛋白组学技术为基础，为部分高端技术从实验室走向临床应用提供了可能。在精准医疗的大趋势下，加快推进 LDT 项目服务于临床是大势所趋。精准医疗的重要前提即精准诊断，想实现个体化治疗必然离不开个体化诊断，采用新技术、新方法为临床提供精准信息已成为医学检验发展趋势。随着转化医学和个体化医学逐步成为现代精准医学的动力，LDT 的兴起一定程度上适应了精准医学检测的发展。

为此，2022 年 10 月，市卫健委发布了《上海市深化医改领导小组办公室关于开展上海市公立医院高质量发展试点工作的通知》，会同有关部门遴选确定 40 家改革意识强、创新劲头足、学科基础扎实、提升空间大的公立医疗机构为本市公立医院高质量发展试点单位，鼓励开展 LDT 实验室自建方法学技术，积极推进 LDT 试点。

5. 上海 2022 年 10 月

上海市人民政府印发了关于《上海打造未来产业创新高地发展壮大未来产业集群行动方案》（以下简称《方案》）的通知，《方案》指出：打造未来健康产业集群，突破加速载体递送、基因编辑等技术，鼓励攻关临床级病毒载体、规模细胞培养工艺等关键技术。加快细胞治疗、基因治疗、溶瘤病毒等相关技术产品的研发转化。支持关键原材料、重要设备耗材等研发创新与产业化应用。

6. 上海 2022 年 11 月 10 日

11 月 10 日，上海公布了《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022-2024 年）》（下称“行动方案”），提出包括 4 个方面 13 项重点任务。

行动方案提出，到 2024 年，上海细胞治疗科技创新策源能力显著增强，临床研究和转化应用明显加速，创新资源要素高效配置，产业能级大幅提升，产业规模达到 100 亿元。建设市级及以上细胞治疗创新基地和平台 20 家。上海细胞治疗产业加快占据全球产业链中高端，创新产品上市申请量 3 个以上。与传统化学药物相比，细胞治疗产品具有技术迭代快、创新潜力大、临床依赖度高、产品个性化定制化等特点，已成为各主要发达国家竞相布局的“新赛道”。上海是全国最具创新活力的细胞治疗产业集聚区之一。

上海市科学技术委员会二级巡视员、生物技术和医药处处长曹宏明对第一财经在内的媒体介绍行动方案时说，4 个方面内容包括增强科技创新策源能力、提升临床研究和转化水平、提升产业发展能级、强化政策支持。

7.2022 年 11 月 14 日

上海市产医融合创新基地举行了授牌仪式，上海交通大学医学院附属瑞金医院和复旦大学附属中山医院成为首批基地，加速临床赋能产业和创新成果转化。上海大力推进产医深度融合发展和生物医药领域数字化转型，重点要提升创新策源能力、加强创新产品研发支持、加快创新产品应用推广等。《上海市促进医疗卫生机构科技成果转化操作细则（试行）》对医疗卫生机构落实科技成果转化政策、高效开展科技成果转化，提出操作指引。依托申康中心着力推进临床研究的生物医药医企联动信息平台建设，市级医院医企协同研究创新平台（HI-CLIP）全年新增 14 个企业 25 个项目，累计涉及 21 家市级医院共 79 个项目中心，市级医院对接率 100%；依托伦理联盟，多中心项目伦理协作审查时间较传统模式提升 28%；进一步拓展系统功能，完成 HI-CLIP 2.0 版本平台设计方案，在医院端和企业端基础上，新开发了移动端、患者端，进一步发挥上海高水平医院的集聚优势，实现临床研究多中心伦理审查线上协作，全面提升临床研究项目实施效率与质量。

8.上海 2022 年 11 月 15 日

“2022 上海国际生物医药产业周——张江生命科学国际创新峰会”主论坛上，《浦东新区细胞和基因治疗产业发展行动方案（2023-2025）》《浦东新区产医融合促进生物医药高质量发展的若干举措》等政策相继发布，着力布局新赛道，强化产医融合。

9. 上海 2022 年 11 月

上海市人民政府办公厅印发了《上海市加快打造全球生物医药研发经济和产业化高地的若干政策措施》。《若干政策措施》提出到 2025 年，上海全球生物医药研发经济和产业化高地发展格局初步形成，研发经济总体规模达到 1000 亿元以上，培育或引进 100 个以上创新药和医疗器械重磅产品，培育 50 家以上具备生物医药研发、销售、结算等复合功能的创新型总部。其中，在提升研发创新能力方面，政策明确：上海将加强原始创新能力布局。发挥好上海光源、蛋白质等国家重大科技基础设施和临港实验室等战略科技力量作用，进一步提升生物医药研发服务能力。瞄准合成生物学、基因编辑、干细胞与再生医学、细胞治疗与基因治疗、人工智能辅助药物设计等重点领域，布局若干市级科技重大专项和战略性新兴产业重大项目。

10. 上海 2022 年 12 月 1 日

上海市生物医药行业协会正式发布《细胞培养用无血清培养基标准》及《人体细胞及组织培养用无血清培养基标准》两部团体标准。

这两部团体标准由谭文松教授牵头并联合华东理工大学、上海倍谱基生物科技有限公司共同起草完成，经上海市生物医药行业协会组织协调，上海市药监局、

上海市多家培养基研发生产企业和生物制药企业共同参与研讨和制定，参与单位全面涵盖了无血清培养基从研发、生产、应用到政府监管的各个环节。

上述两部无血清培养基标准均为首次制定的团体标准，填补了国内生物医药产业链关键原材料无血清培养基标准的空白，具有科学性、示范性和广泛的适用性。

团体标准内容参考了美国 FDA 对无血清培养基的分类指南、中国药典关于生物制品生产用原材料及辅料质量控制的要求和细胞治疗产品研究与评价技术指导原则中关于原材料控制的部分内容。起草组在大量调研基础上结合自身数十年的工作基础，并充分考虑无血清培养基的国内外现状和未来发展需要，对无血清培养基研发生产企业的原料控制、产品质量评价与控制等多个环节提出了规范性要求，为我国生物制药企业审计和验证无血清培养基这个关键原材料提供了明确的评价标准和依据，也为我国药监部门对无血清培养基生产及质量的评价和管理提供了参考依据，对于推动生物医药行业的健康可持续发展并提高行业国际竞争力意义重大。

■ 浦东新区

推动生物医药高质量发展，浦东细胞和基因治疗产业定下目标，到 2025 年产业规模达到 100 亿元以上。

建设世界级生物医药产业集群的道路上，浦东再次跑出“加速度”，向前推进“临床研究一公里”，向后推进“药品入院最后一公里”。2022 年 11 月 15 日，“2022 上海国际生物医药产业周——张江生命科学国际创新峰会”主论坛上，《浦东新区细胞和基因治疗产业发展行动方案（2023-2025）》《浦东新区产医融合促进生物医药高质量发展的若干举措》等政策相继发布，着力布局新赛道，强化产医融合。

浦东新区在全国率先布局细胞和基因产业，现已培育产业链上下游企业 80 多家，处于临床试验阶段项目全国占比 1/3，国内引领地位初步奠定。

《浦东新区促进细胞和基因治疗产业发展行动方案（2023-2025）》现场发布。在生物医药“新赛道”上，浦东也定下了目标：致力打造比肩国际的细胞和基因产业地标，为建设世界级生物医药产业集群提供更加有力的战略支撑。到 2025 年，新增创新产品 4-5 个，其中 1-2 个进入国际主流市场；培养基等关键材料基本实现国产化；若干专用科学仪器和关键设备工艺取得突破；产业规模达到 100 亿元以上。新增全产业链上市企业 5 家以上。

■ 金山区

全国细胞治疗企业约四成在上海，金山正打造“前院后工厂”产医深度融合范

式。据悉，在市政府发布的细胞治疗产业三年行动方案中，上海金山湾区生物医药港将打造国内一流的细胞治疗产品商业化生产地。目前，金山区已经集聚科济制药、恒润达生、鑫湾生物、凯莱英、南方模式、倍锦生物等细胞治疗产业上下游的领军企业，逐步形成了以细胞治疗为核心的特色产业集群，初步成为上海医药科技前沿学科产业化的“加速营”。

以临床价值为导向，上海金山正积极打造细胞治疗“产医合作”新范式。科济药业和金山医院的此次合作，旨在推动企业研发需求与医疗机构临床资源的有效对接，帮助技术创新成果尽快用于临床验证。

比如，科济药业在上海金山建立了中国首个获得药品生产许可证的 CAR-T 细胞商业化生产基地，在美国北卡罗来纳州建立了支持临床试验和早期商业化的生产设施。

■ 宝山区

从“中国新”到“全球新”，上海宝山加速打造世界级生物医药产业集群。生物医药发展的迅猛起势，不仅促进了顶尖实力的凝聚，更是激发了产业间创新突破的动力。宝山锚定生物医药产业领域优质赛道，正努力通过放大集聚效应、助力研究创新、加固产业底板，努力将其打造成为“北转型”发展的重要引擎。在“2021 中国新技术药物企业创新力 TOP30 排行榜”中，宝山企业占据 4 席。艾博生物的新冠疫苗成为中国首款在国际获批临床使用的 mRNA 疫苗；蓝鹊生物 mRNA 新冠疫苗启动国内临床二期；博沃生物牵头的项目进入国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项；药物牧场基于活体小鼠乙肝模型上发现了全球首创靶点，基于该靶点开发的激动剂获得了美国专利局的授权。

目前，北上海医药产业园区已吸引了上药康希诺、汉氏联合、艾博生物、宝济药业、药物牧场、朝晖药业、景峰制药、博沃生物、优卡迪、蓝鹊生物、美迪西、乐土科技等一批知名生物医药企业投资入驻；国盛产投宝山药谷、天瑞金 MAX 科技园、金桥北郊产业园等一批新的专业载体又将释放 32 万平方米的“专业化生物医药园中园”，产业集聚效应明显。两年里，北上海生物医药产业园从产业链、创新链发力，瞄牢各细分赛道，构建生态，加速成势。

当下宝山以生物医药产业特点，在项目集聚和招引的过程中，牢牢把握住专业化和精准化。组建生物医药招商专班，覆盖生物医药、金融投资、工程建设、环保规划等专业领域，靶向聚焦企业个性化需求、精准发力破解痛点堵点。比如，在药物研发与生产领域，复星、上药等龙头企业加大布局，上药康希诺的吸入式新冠疫苗率先上市，宝济药业、药物牧场等重量级“新势力”企业稳健发展；mRNA 和 CAR-T 领域，头部企业艾博、蓝鹊、汉氏、优卡迪相继落地扎根。

专业化招商“锻新板”，平台化赋能“拉长板”。从源头创新到落地生产、从原材料供应到第三方服务、从单打独斗到产业集群，宝山将继续着力搭建多元化平

台、集聚产业链关键要素，为落地企业提供诸如药物筛选、药学研究、制剂研究、中试放大等专业服务。从布局一批公共平台，探索打造实验动物模型研发公共平台、高端药物研发仪器公共平台，落地长三角高端医疗器械产业发展促进会、长三角高端医疗器械创新研究与检测中心。与复旦大学、上海大学、上海理工大学等高校合作打造创新孵化平台，初步构建起创新生态体系。建立创新药、医疗器械“企业库”和“医院库”两个库，将企业需求分门别类，精准对接合适医院，高效匹配临床资源。

2022年9月，宝山区推出了《宝山区加快生物医药与生命健康产业高质量发展若干政策》十个方面43条新政，以给予生物医药企业全生命周期最优惠的政策支持，推动宝山生物医药产业高质量发展、全力奋进“北转型”的战略定位。

三、细胞治疗核心技术专利分析

专利是生物医药创新主体寻求技术保护的必备途径，专利文献除了包含技术方案本身的技术信息，还会在著录项目中包含如申请人、发明人、国家等具有法律和经济价值的信息，专利信息的公开为评估某个领域的技术发展提供技术与产业信息分析的基础数据，专利数据的分析能够有效地揭示特定领域的技术进展、技术研发热度和企业竞争实力。与传统的小分子药物及抗体药物相比，细胞治疗（特别是 CAR-T 技术的保护更复杂）保护范围更大、力度更强。本章从核心技术专利角度进行分析，挖掘 CAR-T 技术领域的技术创新动态、竞争信息和发展趋势等。

3.1 核心技术发展方向

3.1.1 全球总体趋势分析

截至 2023 年 3 月底，全球已公开的 CAR-T 领域专利申请达到 21018 件（4960 组简单同族），其中中国专利申请 2986 件（920 组简单同族），中国专利申请占比 14.2%。虽然“嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）”的概念在 1989 年由以色列科学家 Zelig Eshhar 首次提出，但是最早 CAR-T 专利却在 2005 年才公开，美国首次公开专利申请 WO2005044996（优先权日 2003-11-05，公开日 2005-05-19），申请人 St. Jude Children's Research Hospital, Inc.（圣朱德儿童研究医院），技术主题涉及具有 4-1bb 刺激信号域的嵌合受体。这件专利出现以后，至 2012 年前，CAR-T 细胞治疗技术均处于技术摸索阶段，专利申请数量较少，年专利申请数量不足 30 件。在此阶段，中国在该领域至 2011 年有 CAR-T 相关申请，涉及申请人 Baylor College of Medicine（贝勒医学院）申请的“使 T 细胞重定向针对 CD70 阳性恶性肿瘤的嵌合 CD27 受体”（CN108424462A，申请日 2011-10-27，公开日 2018-08-21）。在 2015 年之后，CAR-T 相关专利申请迎来爆发性增长，2020 年的年申请量达到 843 件，表明全球在 CAR-T 领域有大量的研发投入，并取得较多的成果，这与整个 CAR-T 领域的研发、临床实验、上市热潮相符。

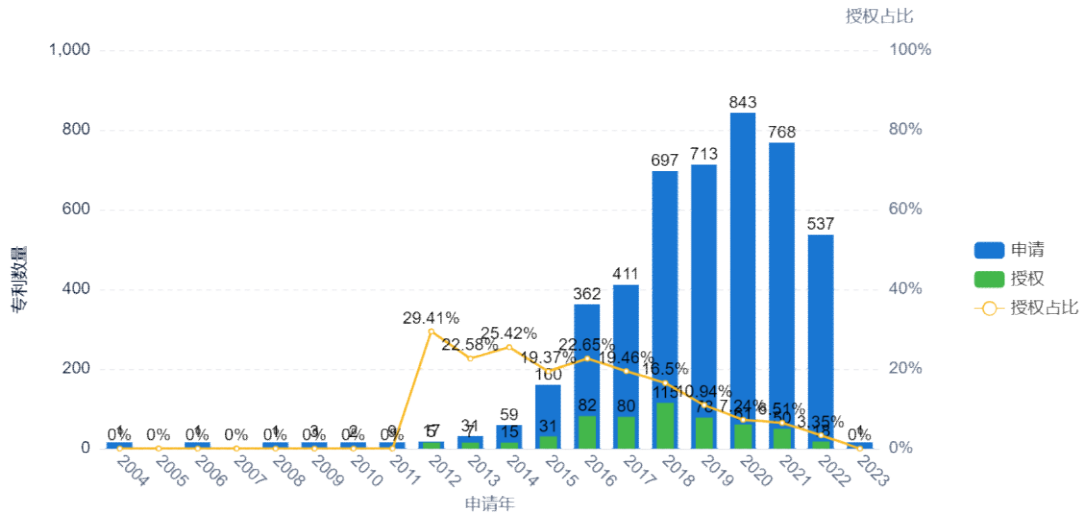


图 3-1 全球 CAR-T 专利申请、授权趋势图

在中国，未检索到 2010 年之前关于 CAR-T 细胞疗法的专利申请量，其原因可能在于 CAR-T 的市场应用前景尚不明确，且我国医药领域尚未关注该热点的研发方向。2011 年之后虽然国内创新主体关于 CAR-T 领域的专利申请逐渐增多，但是专利申请的动机仍然不足；直至 2015 年，我国创新主体在 CAR-T 领域的专利申请仍然相对较少。2015 年之后，CAR-T 领域的专利申请量开始呈快速上升的趋势。专利的申请趋势增长，表明我国创新主体在 CAR-T 领域的研发进入了蓬勃的发展期。

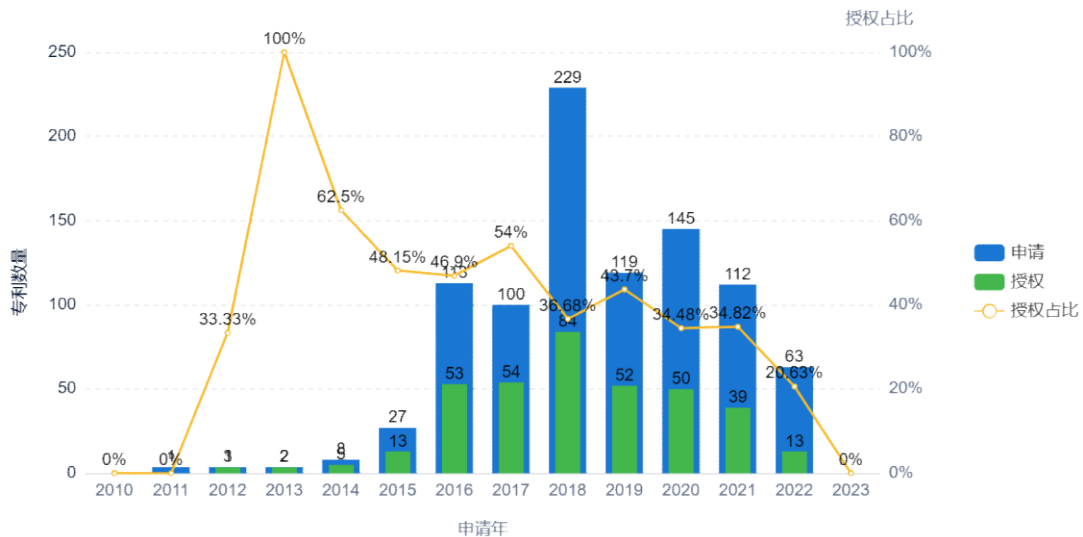


图 3-2 中国 CAR-T 专利申请、授权趋势图

从法律状态分析，通过专利有效/失效/审查中等状态的占比分析，帮助衡量该技术领域的专利活跃程度。全球 CAR-T 专利申请领域，PCT 指定期满占比 44.93%，PCT 指定期内占比 13.17%，表明全球 CAR-T 领域 PCT 申请比例较高。

中国的 CAR-T 专利申请,有效占比 39.26%,审中占比 36.88%,失效仅占比 23.86%,反映中国企业近期创新活力越高。



图 3-3 全球（左）和中国（右）CAR-T 专利申请简单法律状态

从技术来源国/地区排名分析,分析技术主要来源于哪些国家/地区,帮助了解该国家/地区的 CAR-T 技术创新能力和活跃程度。也可以侧面反应出持有该技术的主要公司分布在哪些国家/地区。美国在 CAR-T 专利申请技术来源国占有绝对优势,67.33%的技术均来自于美国。中国占据第二位,全球有 15.83%的技术来源于中国。

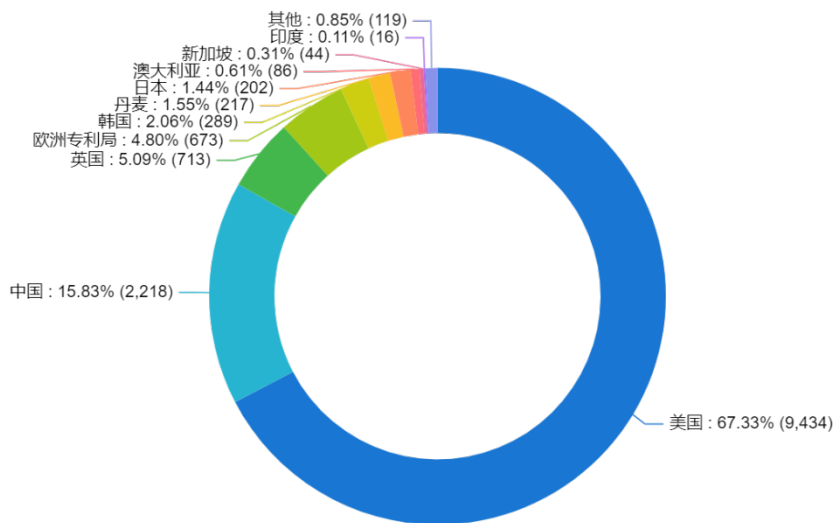


图 3-4 全球 CAR-T 专利申请技术来源国/地区排名

从目标市场国/地区趋势分析,分析主要目标市场国家/地区的申请趋势,帮助了解在 CAR-T 技术领域随时间变化的地域布局情况。从总体趋势上看,美国同样是全球排名第一的目标市场国,WIPO(世界知识产权组织)排名第 2,中国位居第 3。

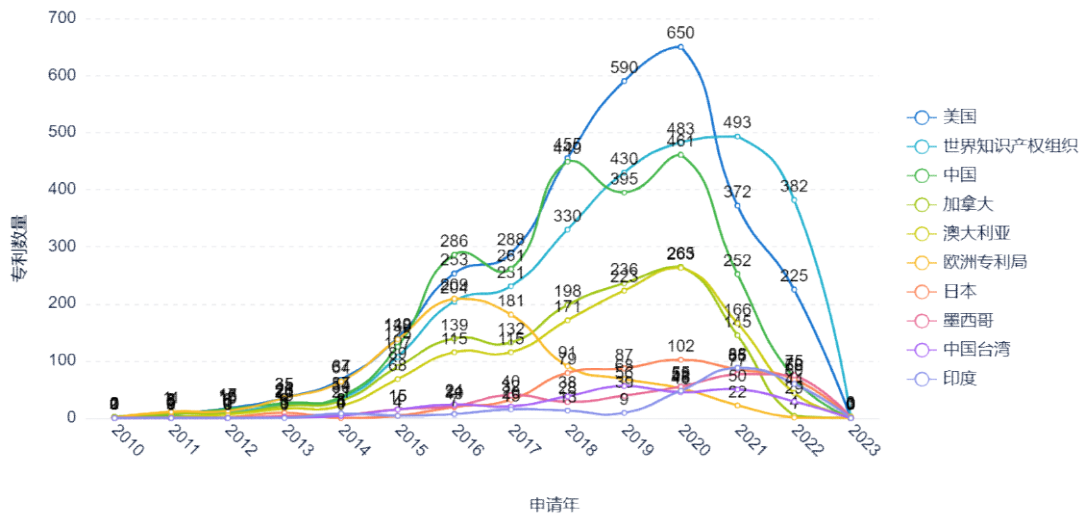


图 3-5 全球 CAR-T 专利申请目标市场国/地区趋势分析

中、美、欧、日、韩五大局的专利流向分析，展现出 CAR-T 技术在五大局的技术发源情况和市场布局情况。可了解 CAR-T 技术主要被美国、中国的申请人所持有，即技术来源国，而这些专利持有者除了将该技术布局在所属国，还布局到了哪些目标市场。美国除了布局本土以外，中国是美国的第二目标市场。中国除了布局本土以外，同样美国是中国的第二目标市场。对于欧洲、日本、韩国其本土并非布局首位，而是美国作为其第一目标市场。

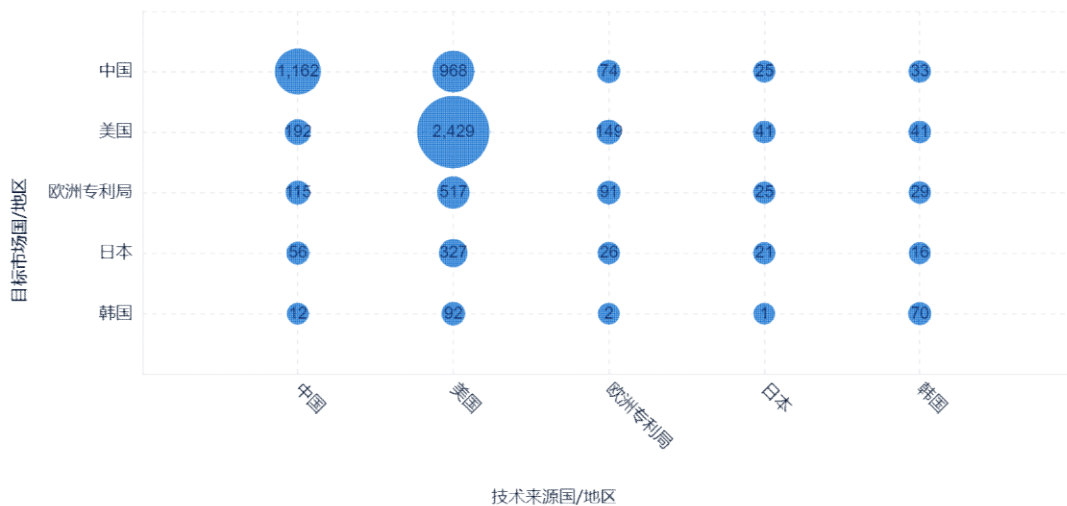


图 3-6 全球 CAR-T 专利申请五局流向图

中国各省申请排名分析，通过分析中国各省市专利数量，了解各省市的技术创新能力和活跃程度。上海、广东、江苏分别占据第 1-3 名。

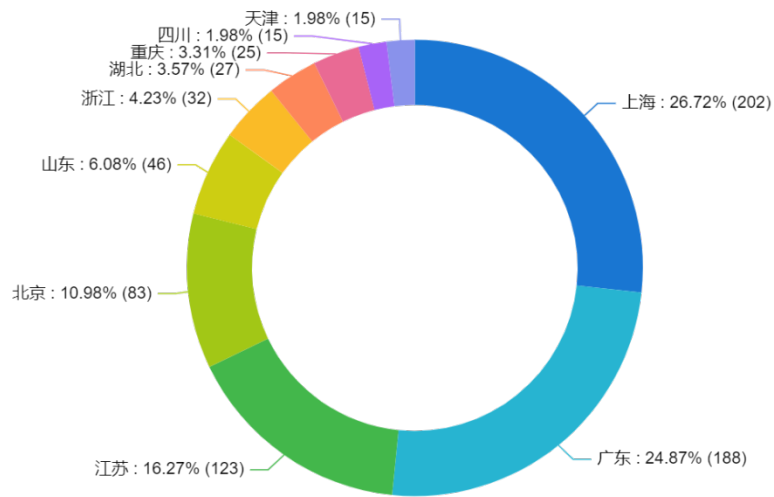


图 3-7 CAR-T 专利申请中国各省申请排名

技术生命周期分析，利用专利申请量与专利申请人数量随时间的推移而变化来帮助分析当前技术领域生命周期所处阶段。通过其可以帮助评估技术发展的阶段，用来判断是否需要进入当前技术领域。全球 CAR-T 的技术生命周期图表明，其处于发展期，适合进入。

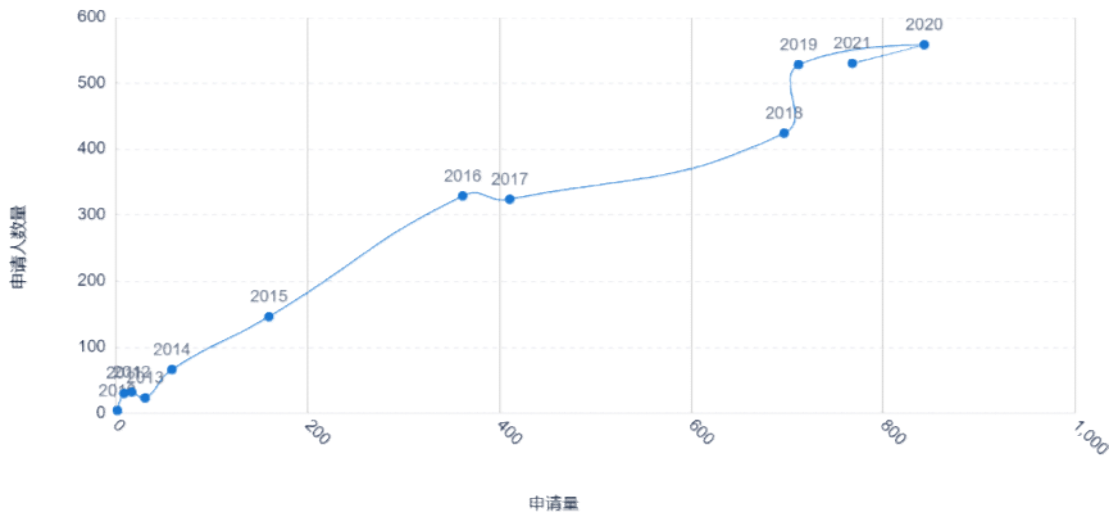


图 3-8 全球 CAR-T 专利申请技术生命周期分析图

重要技术分支地域分布分析，分析各技术分支在主要国家的分布情况。CAR-T 技术可以在全球范围，特别是中国和美国市场被商业化。

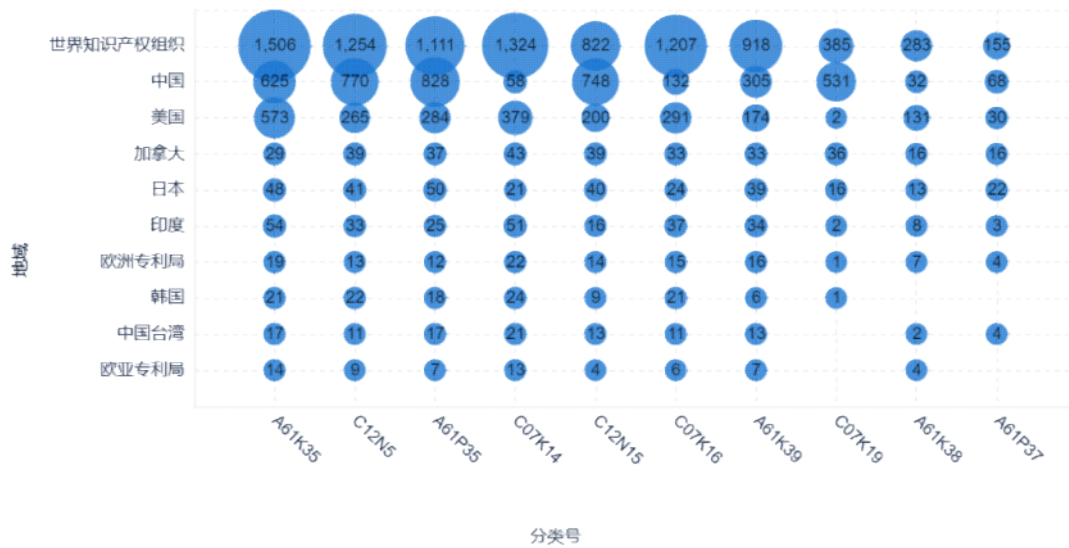


图 3-9 全球 CAR-T 专利申请重要技术分支地域分布图

创新词云分析，通过创新词云可以了解 CAR-T 技术领域内最热门的技术主题词，提取了该技术领域中最近 5,000 条专利中最常见的关键词，嵌合抗原受体、组合物、特异性、免疫细胞等是最新重点研发的主题。



图 3-10 全球 CAR-T 专利申请创新词云

旭日图分析，通过对热门技术词的层级拆分，旭日图内层关键词是从最近 5,000 条专利中提取，外层的关键词是内层关键词的进一步分解。CAR-T 技术领域内更详细的技术焦点如下图，比如 CAR 的靶点进一步分解为热门靶点 CD19、BCMA；免疫细胞进一步分解为 T 细胞、NK 细胞、B 细胞等细胞类型。



图 3-11 全球 CAR-T 专利申请旭日图

3.1.2 全球技术构成分析

技术构成分析，分析 CAR-T 技术领域主要技术分支的占比情况。可以帮助了解各技术分支的创新热度，以及当前技术布局的空白点可能是潜在机会。A61K35（含有其有不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品）、C12N5（未分化的人类、动物或植物细胞，如细胞系；组织；它们的培养或维持；其培养基）、A61P35（抗肿瘤药）是主要的技术分支。



图 3-12 全球 CAR-T 专利申请技术构成

■ CAR-T 适应症技术构成分析

适应症技术构成分析，分为血液癌和实体瘤两个类型，血液癌还是占主导地位，但实体瘤在 2018 年之后，相对血液癌比例在上升，这与现在实体瘤的研发热点相符。

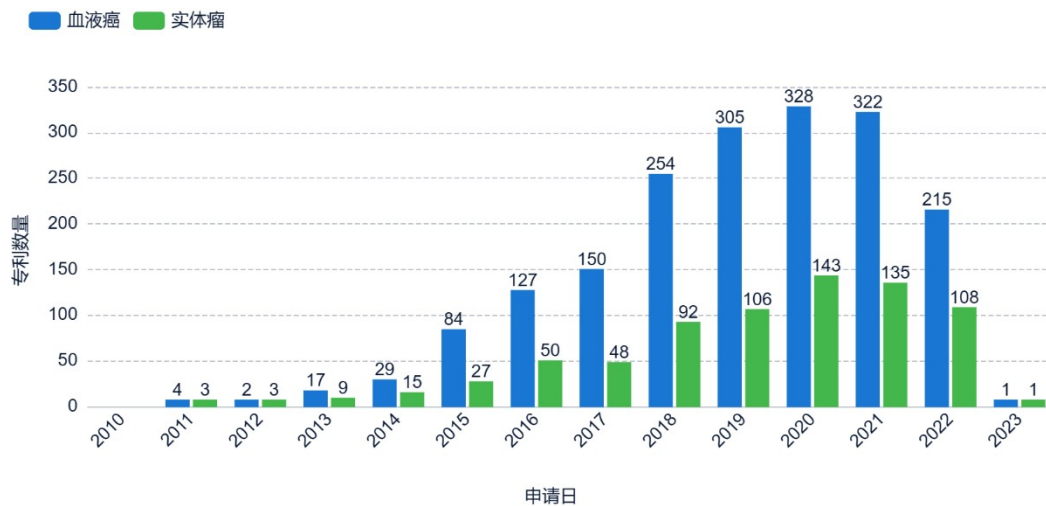


图 3-13 全球 CAR-T 专利申请适应症技术构成

将血液癌再细分为白血病、淋巴瘤、骨髓瘤三类，白血病占比最高。

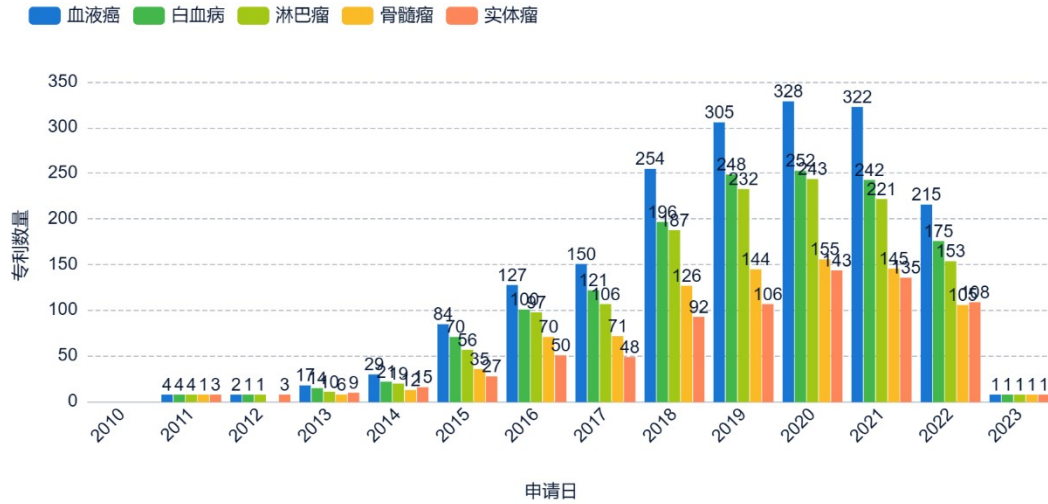


图 3-14 全球 CAR-T 专利申请适应症血液癌细分技术构成

对主要申请人的 CAR-T 适应症布局进行标引分析，宾夕法尼亚大学、加利福尼亚大学、诺华公司、巨诺公司、纪念斯隆凯特琳癌症中心，在血液癌的白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，以及在实体瘤方面的有大量专利申请布局。

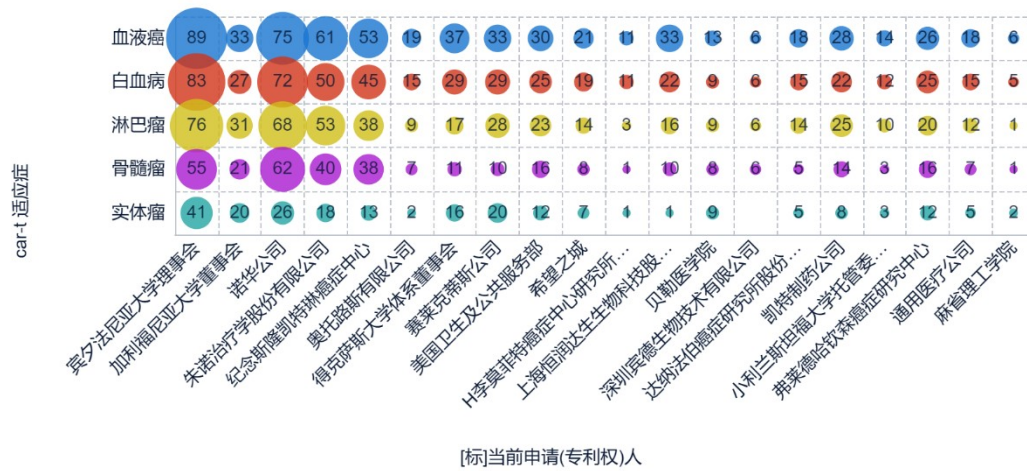


图 3-15 全球 CAR-T 专利申请主要申请人/适应症技术构成

分析主要转让人的 CAR-T 适应症布局，在转让方面，主要申请人的实体瘤相关专利转让超过了血液癌。

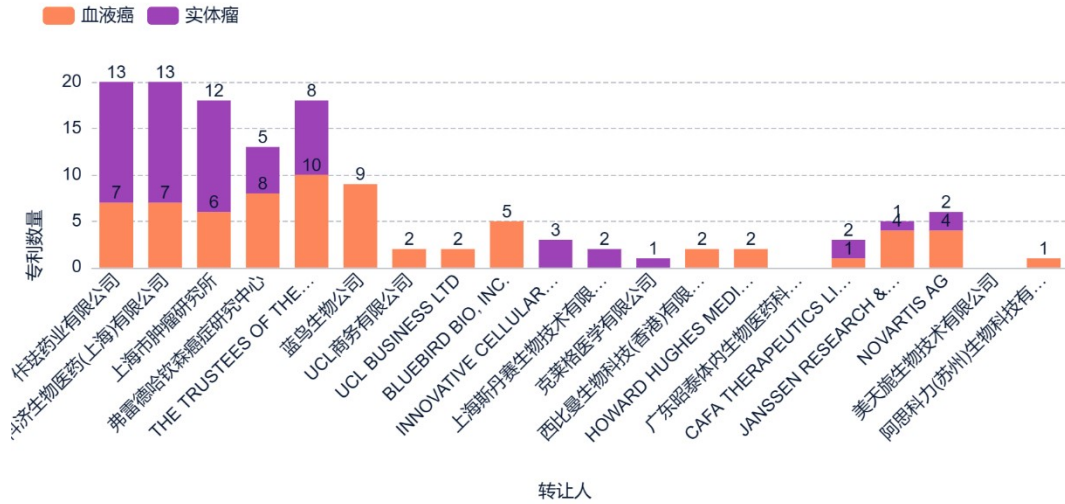


图 3-16 全球 CAR-T 专利申请主要转让人/适应症技术构成

分析 CAR-T 适应症布局在 IPC 主分类号，主要在 A61K15/17，涉及淋巴细胞；B 细胞；T 细胞；自然杀伤细胞等。其次是 C07K16/28 涉及抗受体，细胞表面抗原或细胞表面决定因子。第三是 C07K19/00，涉及杂合肽。

car-t 适应症	A61K35/17	C07K16/28	C07K19/00	C12N5/0783	C12N5/10	C07K14/705	A61K39/00	C07K14/725	C07K16/30	C12N15/062	C12N15/087	A61K39/395	A61P35/00	A61K48/00	C07K14/47	C12N15/113	A61K38/17	C12N15/085	A61K35/12	C12N15/10
血液癌	335	244	171	110	89	106	100	68	44	57	24	35	33	11	9	16	12	13	15	11
白血病	257	180	125	89	64	85	88	61	31	44	16	29	27	8	9	15	11	8	13	9
淋巴瘤	253	177	103	81	65	81	80	46	23	35	12	25	26	8	9	13	8	10	9	11
骨髓瘤	169	114	54	55	30	60	52	36	18	24	6	24	18	8	5	10	10	2	7	6
实体瘤	151	46	61	65	52	37	38	25	29	8	10	7	17	7	6	6	3	4	9	1

图 3-17 全球 CAR-T 专利申请主要分类号/适应症技术构成

■ CAR-T 靶点技术构成分析

CAR-T 靶点分析，CD19 占主导地位，CD22、CD20、BCMA 每年申请量类似，GPC3 比例稍低。

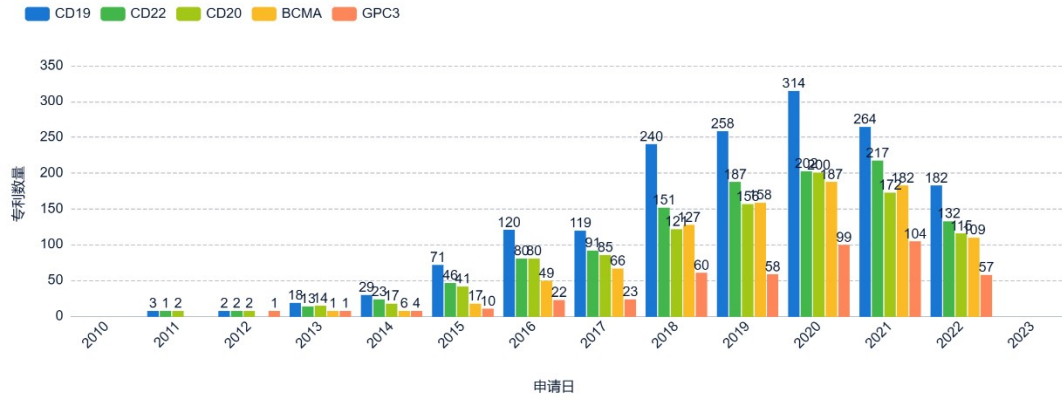


图 3-18 全球 CAR-T 专利申请年/靶点技术构成

对主要靶点在中国各个省市排名，上海占据第一位，广东、江苏分别位居第 2、3 位，北京位于第 4 位。

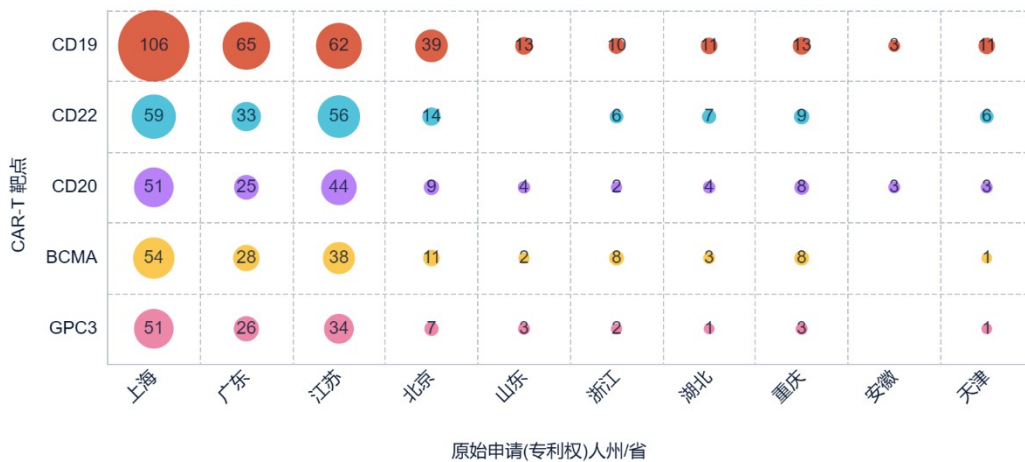


图 3-19 CAR-T 专利申请中国各省市/靶点技术构成

对主要企业申请人的靶标布局分析，诺华和巨诺公司的主要开发靶标仍然是 CD19，两家中国企业，上海恒润达生物科技有限公司 CD19 靶标有 20 件专利布局，CD22、CD20、BCMA、GPC3 分别为 4 件，1 件，9 件，4 件。深圳宾德生物技术在 CD19、CD22、CD20、BCMA 靶点分别布局专利申请 10 件、10 件、7 件、8 件，GPC3 靶点无布局。

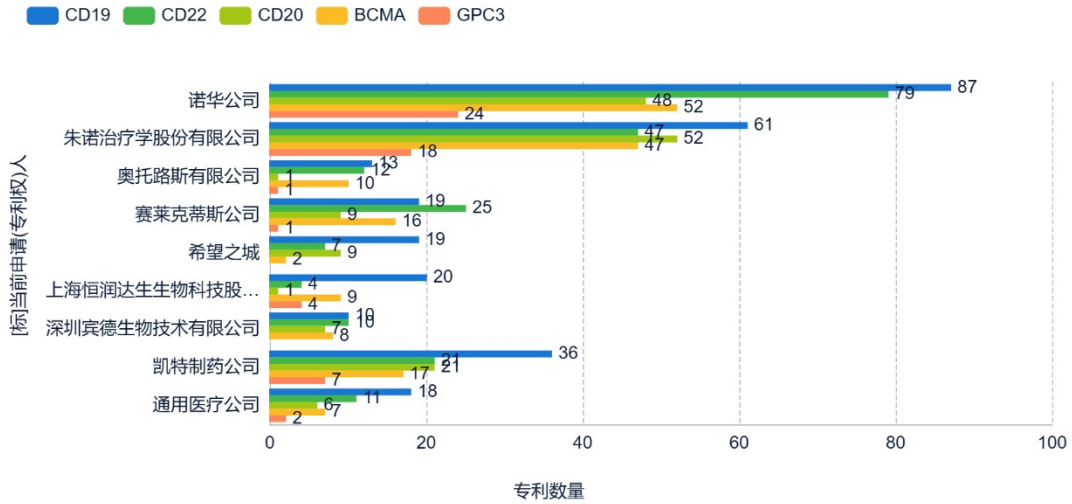


图 3-20 全球 CAR-T 专利申请靶点/主要申请人技术构成

对主要靶点的转让情况进行分析，其中国内有 5 家申请人位列其中，上海市肿瘤医院位居第 2 位，其中 GPC3 靶点转让最多，为 14 件。上海斯丹赛公司在 CD19、CD22、CD20、BCMA、GPC3 靶点分别有 4、3、3、2、3 件专利转让。

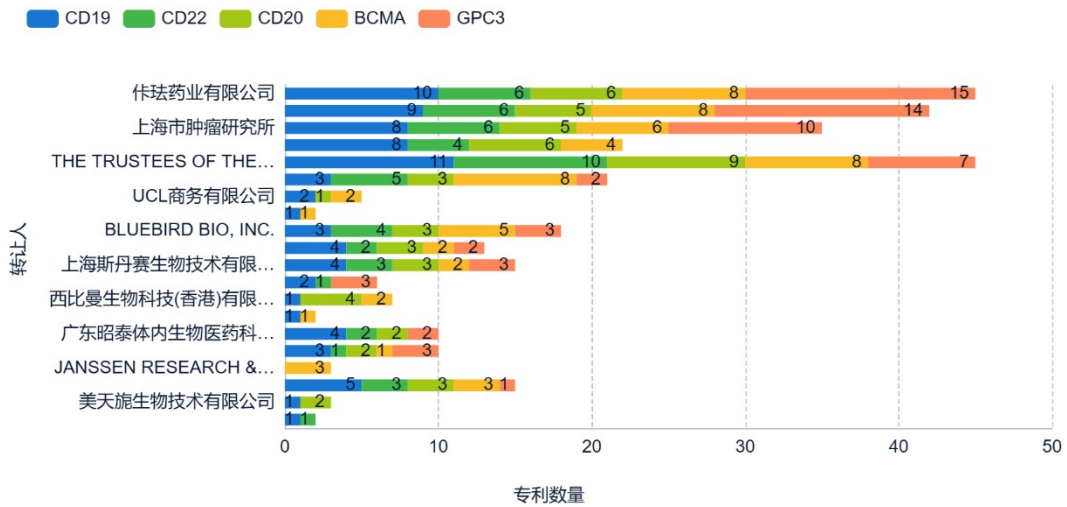


图 3-21 全球 CAR-T 专利申请靶点/主要申请人技术构成

■ CAR-T 结构技术构成分析

从申请年、申请人、标引的 CAR 类型的三个维度来分析，可见，对于 CAR-T 领域的重要申请人，其布局的主要方向还是单价 CAR，各申请年份申请量相对比较均匀。但是双价或多价 CAR 申请量也不低，且申请年份一般在 2014 年之后。

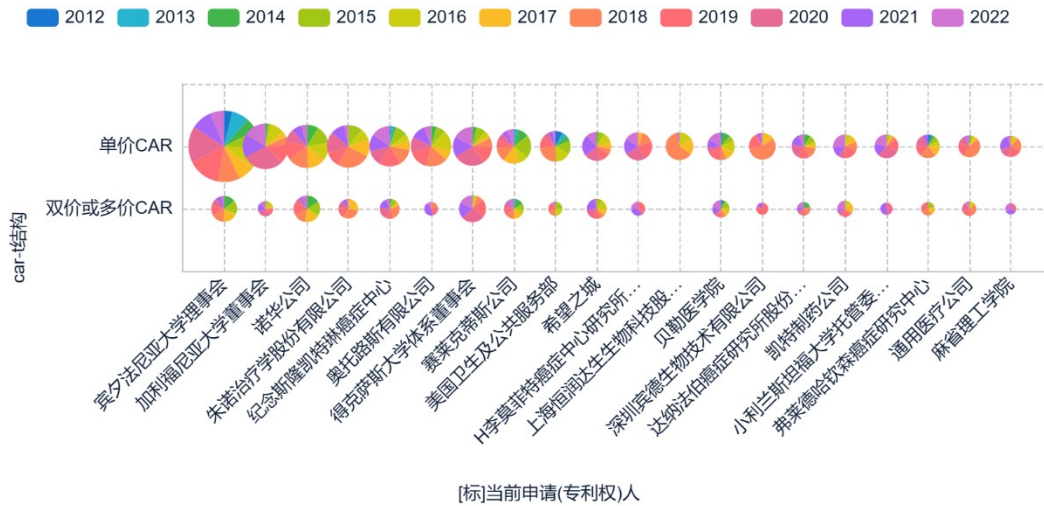


图 3-22 全球 CAR-T 专利申请主要申请人/结构/申请年技术构成

同样，对国内主要省、申请年以及标引的 CAR 类型进行分析，国内各省在双价或多价 CAR 布局的比例还是偏低的，是日后的研发重点。

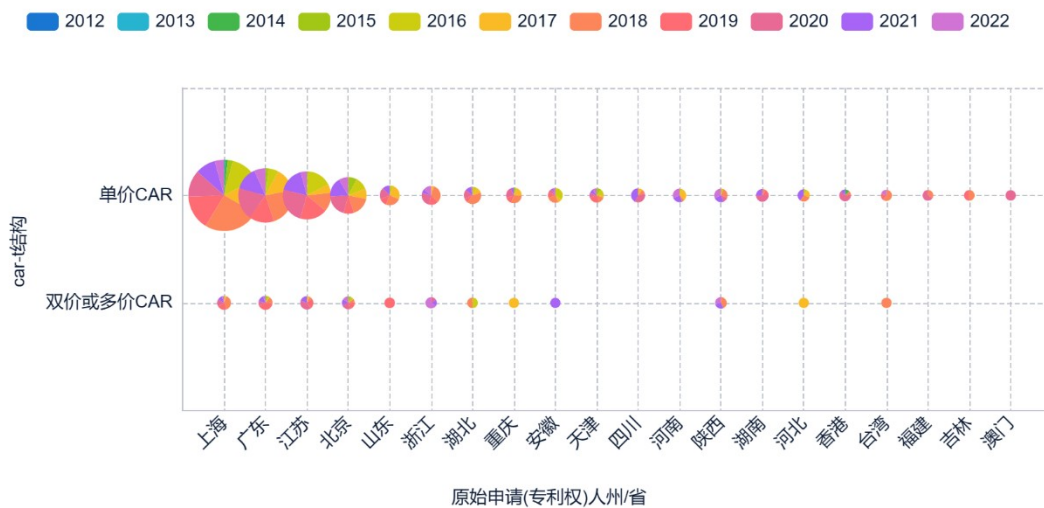


图 3-23 CAR-T 专利申请中国各省市/结构/申请年技术构成

对单价 CAR 再进一步拆分标引，共刺激因子(代表第 2、3 代 CAR)，细胞因子(代表第 4 代 CAR)，其它信号通路的细胞内结构域(第 5 代 CAR)。对于单价 CAR，中国的申请量占据第一，高于美国。第 2、3 代 CAR 在各国的 CAR 申请中还是占主导地位。



图 3-24 全球 CAR-T 专利申请各国/结构拆分技术构成

对现在热门的第 5 代 CAR 进一步标引分析，包含其它信号通路的细胞内结构域的 CAR，以及进一步包含 IL-2R β 。中国涉及包含其它信号通路的细胞内结构域的 CAR 申请为 481 件，其中涉及包含 IL-2R β 的 CAR 申请为 71 件。

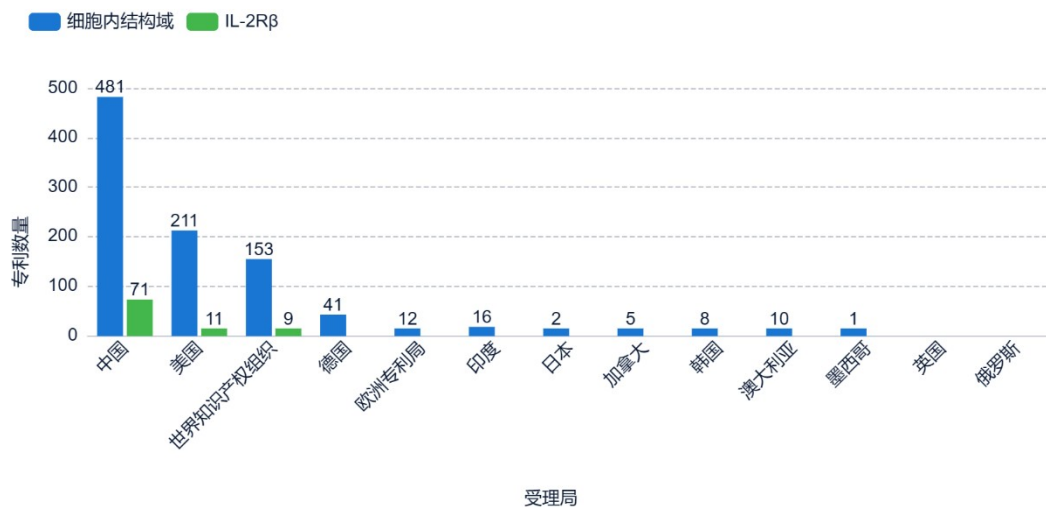


图 3-25 全球 CAR-T 专利申请各国/细胞内结构域 (IL-2R β) 技术构成

■ CAR-T 类型技术构成分析

CAR-T 根据 T 细胞来源不同，可以分为自体 CAR-T 和通用型 CAR-T。自体 CAR-T 细胞的制备首先须从患者外周血中取出 T 细胞，进行体外扩增、纯化，检测 CAR-T 细胞的质量并灌输至患者体内。此外，在制备 CAR-T 细胞的同时，患者须接受预处理化疗（即清淋），通常使用环磷酰胺或氟达拉滨等化疗药物减少机体对改造后的 CAR-T 细胞的排斥反应，以提高 CAR-T 细胞注入后的疗效。目前，获批上市的 CAR-T 疗法均为自体 CAR-T 疗法，这意味着医生需要从患者体内获取 T 细胞，在体外通过基因工程在 T 细胞表面表达针对癌症抗原的嵌合抗原受体（CAR），然后将增殖后的细胞输回患者体内。自体 CAR-T 的优势在于，由于自体 CAR-T 细胞是从患者自身采集的，避免了许多问题，例如患者自

身免疫系统的排斥反应、道德伦理问题等，同时多项研究中表明自体 CAR-T 细胞的有效性较高。自体 CAR-T 的局限性在于，由于自体 CAR-T 细胞是采集患者自身的细胞，需要单人单次，现做现用，一个是耗时长久，一般 CAR-T 制备时间为 2-3 周，通常肿瘤患者的病情变化大，有可能会来不及制备。另外一点是，自体细胞产品的“个性化”途径，意味着每一个批次都是不同的，即可能同一个人的同一种 CAR-T 产品都是不同批次，这代表了成百上千的产品批次，繁重的工作量，大量的生产设备，这也是成本不低的原因。同时，有些患者因为身体健康水平，前期治疗等多种原因，无法提供足够的 T 细胞，导致他们不能从这一突破性技术中获益。

通用型 CAR-T 细胞是使用同种异体来源或是从 iPSC 来源的 T 细胞制备而成的 CAR-T 细胞，又被称为“现货”（off-the-shelf）和同种异体。通常情况下，是从健康的捐赠者体内收集 T 细胞或直接使用干细胞来源的 T 细胞，然后经过基因工程敲除/不敲除引起免疫排斥的基因以及装载 CAR。通用 CAR-T 细胞疗法的使用可能提供简化工程细胞制造，甚至可允许创建“现货”产品，促进更快速和更便宜的治疗。实现“现货”概念的 CAR-T 细胞，理论上可以如同“药品”一般，随时可供使用，无需等待。

对 CAR-T 专利申请进行自体 CAR 和通用 CAR 进行标引，并且对通用 CAR 获得的手段，标引“基因编辑”，在按照基因编辑的方式，标引三类，分别是 ZFN（锌指核酸酶）、TALEN（类转录激活因子效应物核酸酶）、CRISPR/Cas9。

将上述标引的 CAR-T 类型按照申请年进行分析，自体 CAR 申请量还是要远高于通用 CAR，尤其在 2016 年-202 年申请量较大。在基因标记的类型中，CRISPR/Cas9 逐年增加，且占比最高，这与该技术的先进性直接相关。

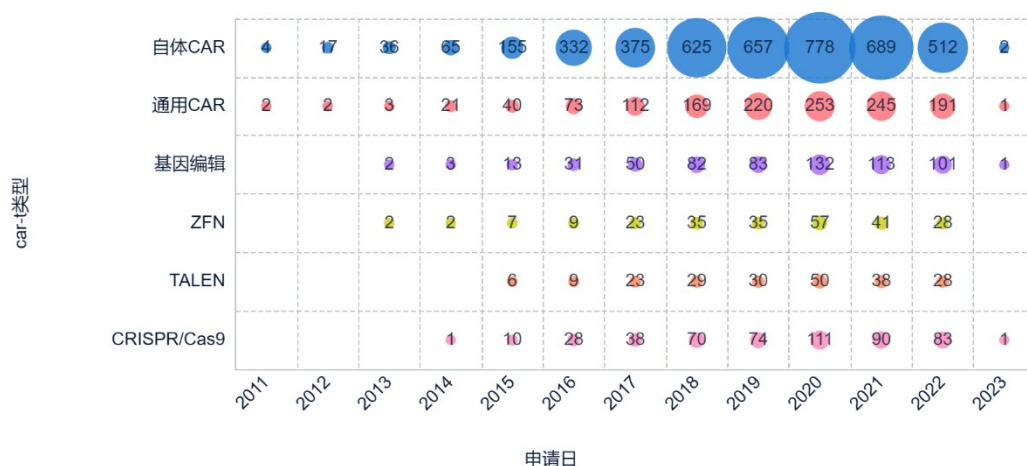


图 3-26 全球 CAR-T 专利申请年/类型技术构成

对不同类型 CAR-T 的专利转让人进行分析，包含了国内的科研院所和企业，

上海市肿瘤研究所位居第二为转让人, 包含 12 件自体 CAR-T 专利技术和 8 件通用 CAR-T 专利技术。此外, 上海斯丹赛、西比曼、广州昭泰、美天旖生物技术, 共计四家国内企业位列其中, 主要转让的专利技术涉及自体 CAR-T。

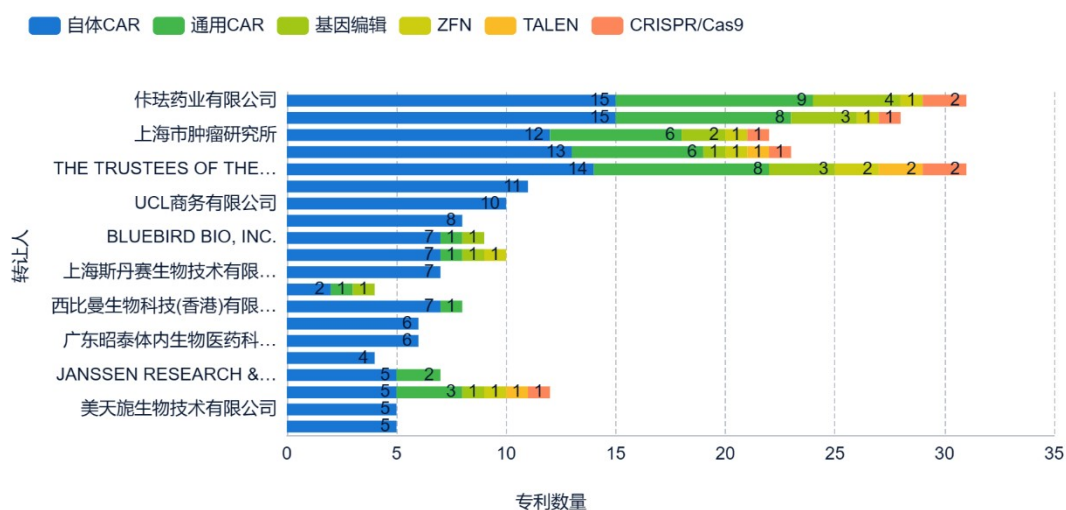


图 3-27 全球 CAR-T 专利申请转让人/类型技术构成

对不同类型 CAR-T 的专利价值进行分析, 300000 美元以下的 CAR-T 的专利占多数, 自体 CAR-T 的数量和总体价值还是要高于更新的通用 CAR-T 专利技术。在 3000001-20000000 美元的高价值专利中, 自体 CAR 为 111 件, 通用 CAR 为 26 件, 其中采用基因编辑的通用 CAR 为 12 件, 在基因编辑类型中, ZFN 占 5 件, TALEN 占 3 件、CRISPR/Cas9 占 8 件。

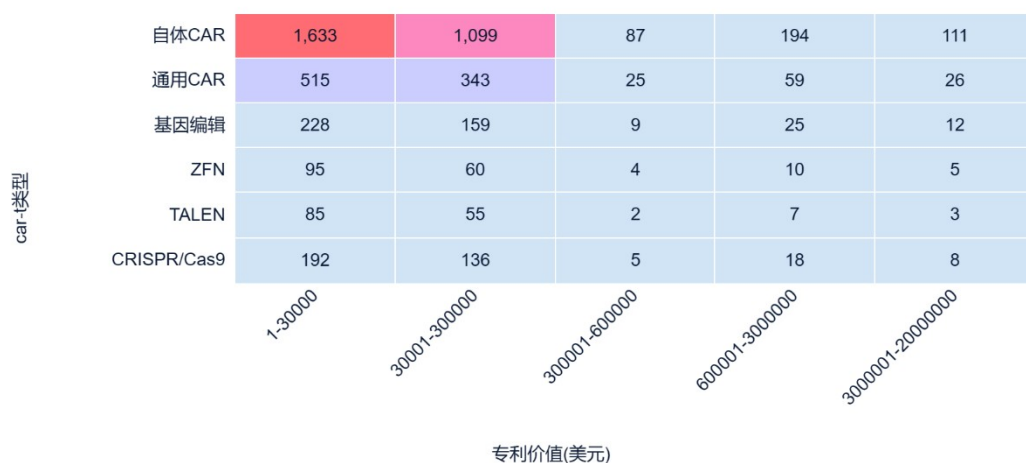


图 3-28 全球 CAR-T 专利申请价值/类型技术构成

对不同类型 CAR-T 的专利维持年限进行分析, 维持 5-7 年的专利占比最多, 这与 CAR-T 技术发展较晚有关, 维持 10 年以上的专利较少。

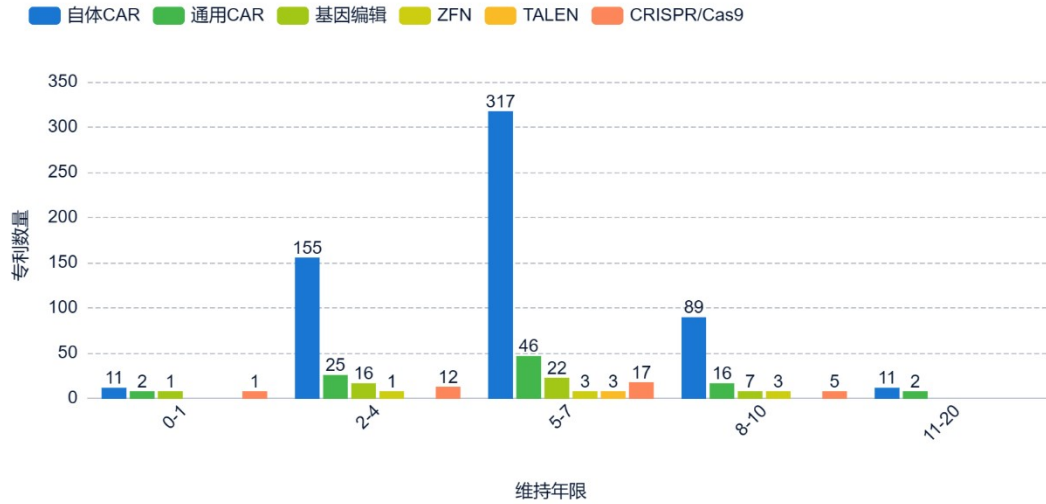
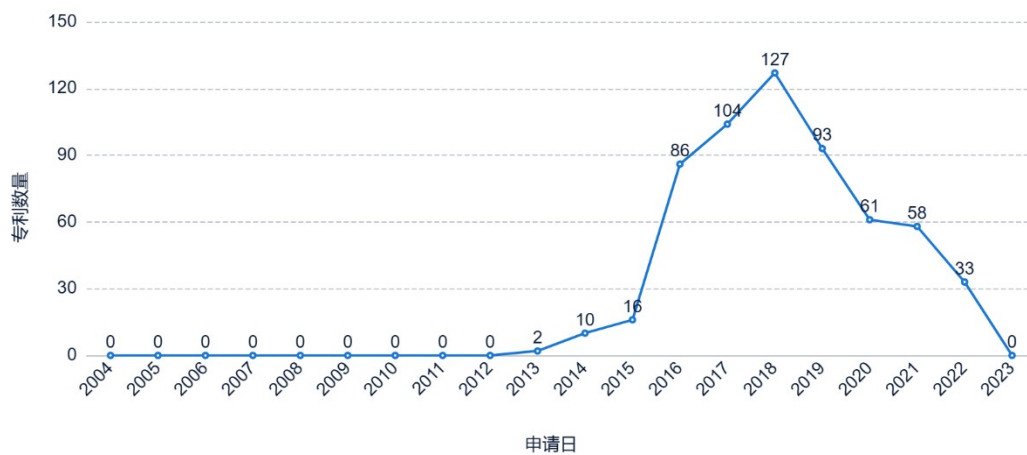


图 3-29 全球 CAR-T 专利维持年限/类型技术构成

3.1.3 上海 CAR-T 专利申请总体趋势

对申请人所在地为上海的 CAR-T 专利申请进行检索，共计 591 条，未合并同族专利。上海的 CAR-T 专利申请开始于 2013 年，2016 年之后开始爆发性增长，2018 年达到峰值，单年申请量达到 127 件，之后申请量有所下降。对上海 CAR-T 专利申请的 legal status 进行分析，有效专利申请占比最高，达 51.19%，这表明上海 CAR-T 专利质量较高。审中占比 19.84%，还有部分处于 PCT 指定期内或期满以及失效状态。



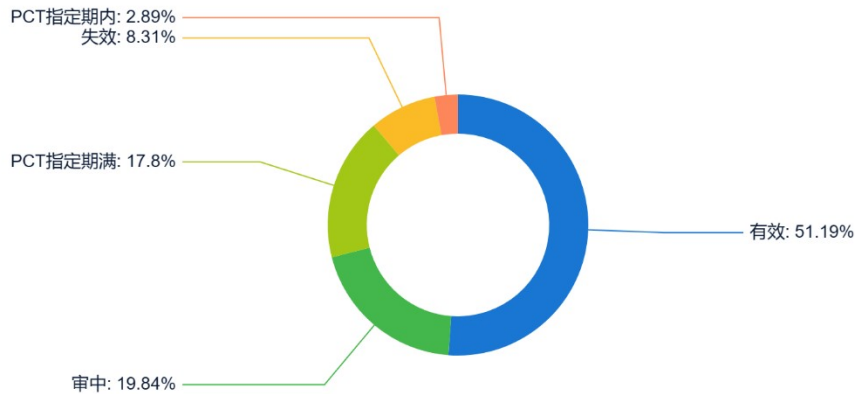


图 3-30 上海 CAR-T 专利申请趋势以及简单法律状态

对上海 CAR-T 专利申请的申请人进行分析，排名第一为上海优卡迪生物医药科技有限公司，共有 74 件，上海恒润达生生物科技股份有限公司排名第二，为 67 件，但如果进行简单同族合并，按照同族专利排名，则上海恒润达生生物科技股份有限公司排名第一。科济生物医药(上海)有限公司、亘喜生物科技(上海)有限公司、上海细胞治疗集团有限公司依次以 47、43、40 件 CAR-T 专利申请排名第 3、4、5 位。此外，排名第 6-20 位的上海 CAR-T 专利申请申请人及其专利申请数量如下。

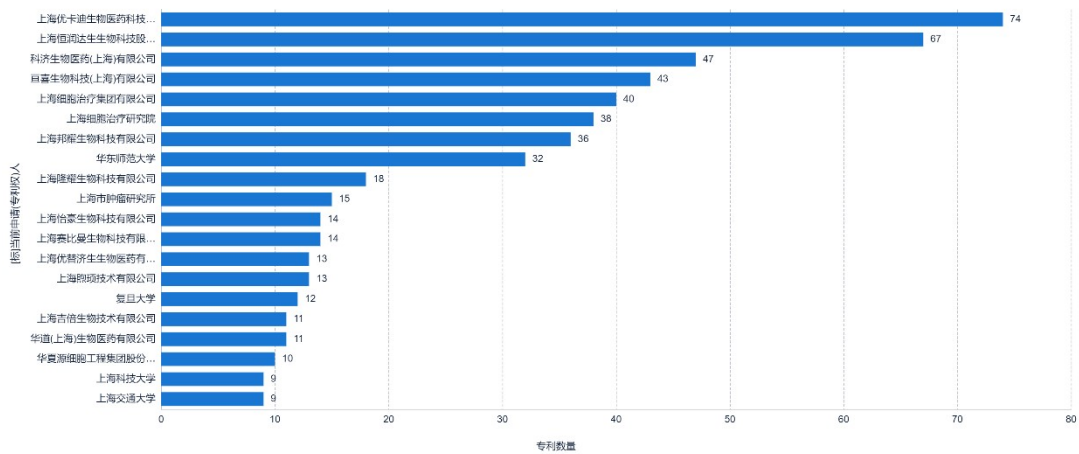


图 3-31 上海 CAR-T 专利申请申请人排名

对上海 CAR-T 专利申请的发明人进行分析，排在第一位是来自上海恒润达生生物科技股份有限公司的金涛，其参与 54 件 CAR-T 专利申请的发明。来自上海优卡迪生物医药科技有限公司的俞磊、祁伟位于第 2、3 位，其分别作为 49、48 件专利申请的发明人。王海鹰、史子啸、何凤、黄飞位于发明人的第 4-7 位，均来自于上海恒润达生生物科技股份有限公司。排名第 8、9 位的发明人康立清、

余宙来自于上海优卡迪生物医药科技有限公司。第 10 位发明人刘明耀来自于上海邦耀生物科技有限公司，第 11 位的发明人曹卫来自于亘喜生物科技(上海)有限公司。

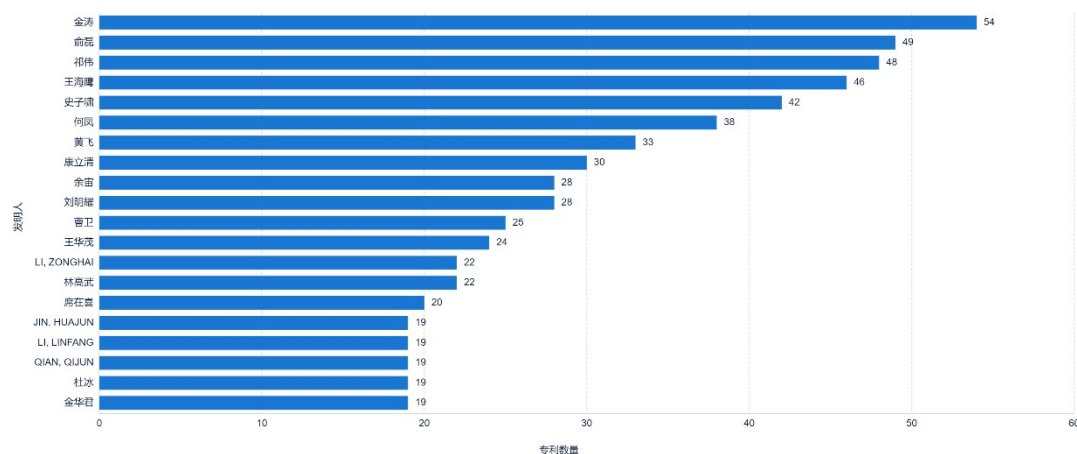


图 3-32 上海 CAR-T 专利申请发明人排名

对上海 CAR-T 专利申请的 CPC 分类排名进行分析，其排名第一的 CPC 分类号是 C07K14/7051，涉及 T 细胞受体(TcR)-CD3 复合物，涵盖 290 件上海 CAR-T 专利申请；第二位 CPC 分类号是 A61K35/17，涉及胸腺依赖性细胞(淋巴细胞);B 细胞;T 细胞;自然杀伤细胞;干扰素激活或细胞因子激活的胸腺依赖性细胞，涵盖 286 件上海 CAR-T 专利申请；第三位是 A61P35/00，涉及抗肿瘤药，涵盖 272 件上海 CAR-T 专利申请。



图 3-33 上海 CAR-T 专利申请 CPC 分类排名

3.1.4 上海 CAR-T 申请人技术构成分析

对上海的重要 CAR-T 企业、科研院所的专利申请技术构成进行分析，包括对 CAR-T 适应症、结构、类型以及针对靶点进行标引，统计分析。申请人包括上海恒润达生生物科技股份有限公司、亘喜生物科技(上海)有限公司、上海优卡

迪生物医药科技有限公司、上海细胞治疗集团有限公司、科济生物医药(上海)有限公司、上海邦耀生物科技有限公司、上海优替济生生物医药有限公司、上海赛比曼生物科技有限公司、上海细胞治疗研究院、华东师范大学。

首先，从靶点角度进行分析，标引 CAR-T 研发热门靶点 CD19、BCMA、CD22、CD20、GPC3。针对 CD19 靶点，上海恒润达生生物科技股份有限公司研发的数量最多，有 20 件专利申请布局，其次是亘喜生物科技(上海)有限公司，有 12 件申请。对于 CD22 靶点，华东师范大学排名第 1，有 10 件申请，位于第 2、3 位的亘喜生物科技(上海)有限公司、上海邦耀生物科技有限公司分别布局有 9、8 件。针对 BCMA 靶点，上海恒润达生生物科技股份有限公司申请 8 件，亘喜生物科技(上海)有限公司申请 7 件，上海邦耀生物科技有限公司和华东师范大学均申请 6 件，有的公司并未在该靶点布局。针对 GPC3 靶点，是科济生物医药(上海)有限公司的研发重点，布局 8 件，亘喜生物科技(上海)有限公司也布局 8 件。对于 CD20 靶点，各个申请人均有布局，在 1-8 件的申请量。

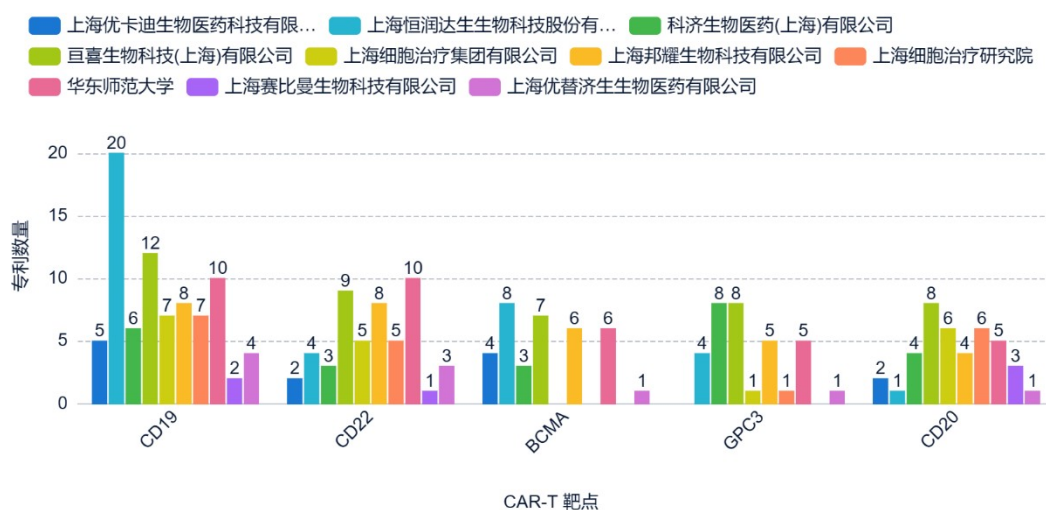


图 3-34 上海 CAR-T 专利申请主要申请人/靶点技术构成

其次，CAR-T 从结构角度进行分析，从单价 CAR、双价或多价 CAR 两个角度进行标引，大部分公司的布局还是单价 CAR，仅有亘喜生物科技(上海)有限公司、科济生物医药(上海)有限公司、上海赛比曼生物科技有限公司分别布局有 6、2、1 件申请。对于 CAR 的具体组成元件，标引共刺激因子(涉及 CD28、4-1BB)、细胞因子(第 4 代 CAR，涉及 IL-7、IL-12、IL-15、IL-18)、其它信号通路的细胞内结构域(第 5 代 CAR，涉及 IL-2R β)。上海恒润达生生物科技股份有限公司在包含各个元件的 CAR 布局量最高。各个申请人在涉及细胞因子、其它信号通路的细胞内结构域 CAR 的布局量要低于共刺激因子。科济生物医药(上海)有限公司在涉及细胞因子 CAR 有 8 件申请，上海细胞治疗集团有限公司和上海细胞治

疗研究院在涉及其它信号通路的细胞内结构域 CAR 有 17 件申请。

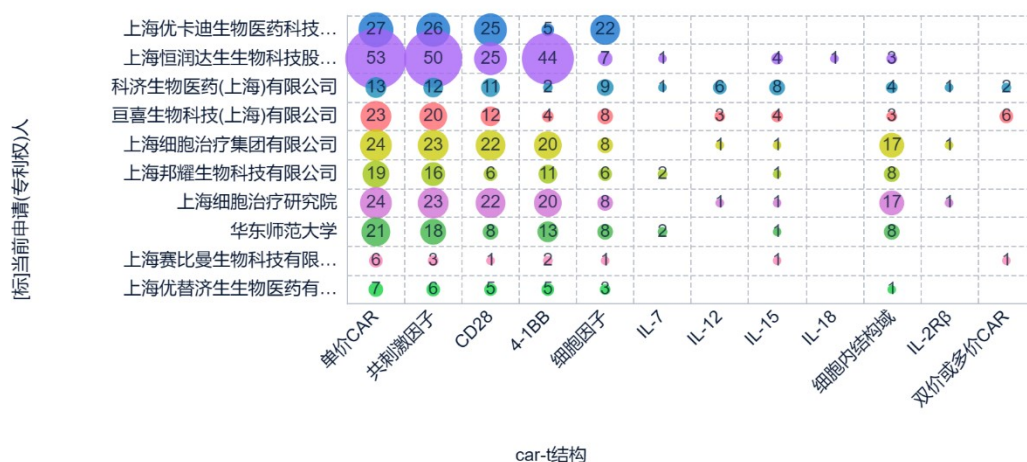


图 3-35 上海 CAR-T 专利申请主要申请人/结构技术构成

其次，CAR-T 从适应症角度进行标引分析，各公司布局重点还是血液癌，各申请人的总和有 80 多件申请，在实体瘤上布局总和不到 20 件。其中科济生物医药(上海)有限公司在实体瘤布局最多，为 4 件。上海恒润达生生物科技股份有限公司在血液癌布局最多，为 32 件。血液癌进一步标引白血病、淋巴瘤、骨髓瘤。淋巴瘤布局总和最多，其中上海恒润达生生物科技股份有限公司 16 件，上海细胞治疗研究院 10 件，上海细胞治疗集团有限公司 10 件。

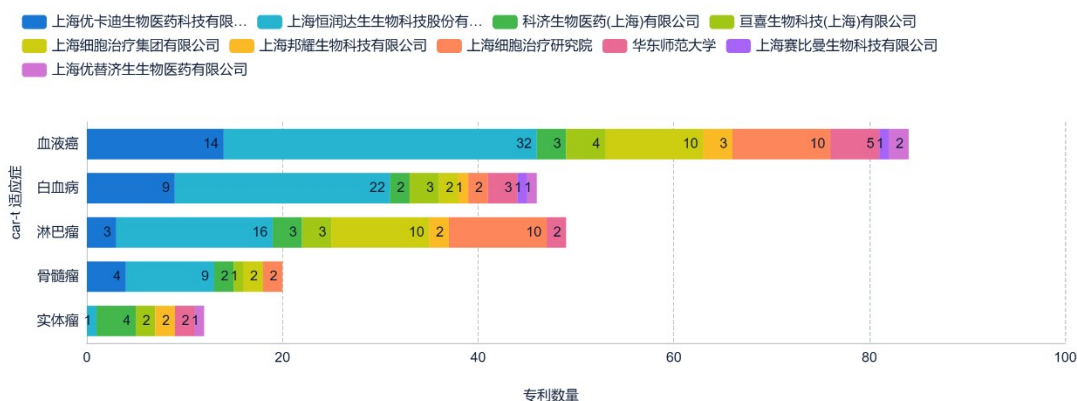


图 3-36 上海 CAR-T 专利申请主要申请人/适应症技术构成

最后，从 CAR-T 类型进行分析，首先按照自体 CAR 和通用 CAR 进行标引，在上海各个申请人中自体 CAR 还是占布局的主流，显著高于通用 CAR。对于自体 CAR，上海优卡迪生物医药科技有限公司、上海恒润达生生物科技股份有限公司申请量占前，分别为 27 件，25 件。对于通用 CAR，巨喜生物科技(上海)有限公司布局最多，为 7 件，其中两件涉及基因编辑 CRISPR/Cas9。基因编辑采用

ZFN 和 TALEN 手段的各有 4 件申请。

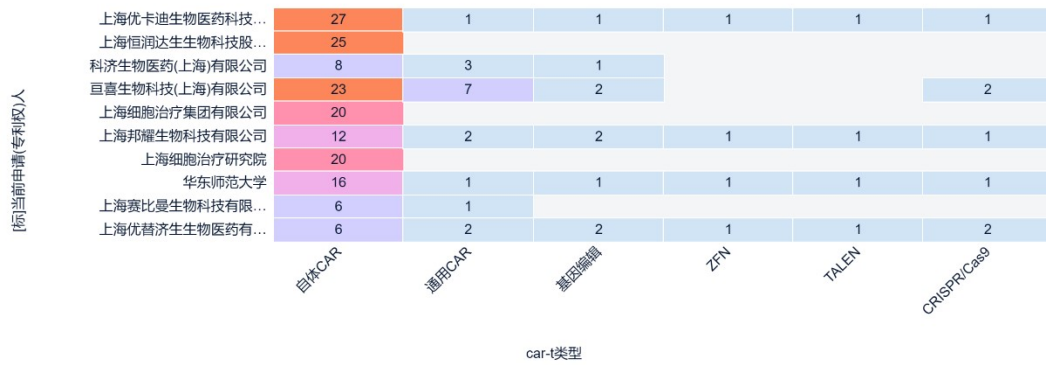


图 3-37 上海 CAR-T 专利申请主要申请人/类型技术构成

3.2 重点专利分析

3.2.1 重点专利筛选衡量指标

从以下 7 个指标对进行重点专利筛选：

- **被引用次数：**识别哪些专利已广泛应用并且有很多人借鉴这些技术，这些专利更具影响力并代表着公司的核心创新技术。
- **专利家族规模：**确定全球范围内规模最大的专利家族，并且识别出众多地区中最为成功的发明专利并在全球范围内采取保护措施。
- **与技术最相关的基础专利：**与 CAR-T 技术发展极其相关，比如涉及第一代到第五代 CAR 的专利申请、通用性 CAR-T 等。
- **权利要求数量：**识别出权利要求数量最多的专利，其技术的涉及范围更广。大量的权利要求项是为了保护多项技术，相应起草交底书的工作量也会很大。
- **诉讼：**确定产生专利诉讼的专利。诉讼案件可能涉及大量的准备工作，不可预知的诉讼结果以及外包法律咨询，因此可能会产生非常昂贵的诉讼费用。涉及诉讼案件的专利可能代表公司最有价值的技术，所以公司愿意投入更多的时间和金钱来争取专利权的所属。
- **价值评估：**运用智慧芽独有的专利价值评估功能对专利进行价值评估。智慧芽价值评估模型价对专利评价的重要技术指标（如申请人、技术、法律、市场覆盖及市场吸引力等技术指标）进行综合分析及运算，最后得出综合评估结果，筛选出市场价值较高的专利。
- **许可转让：**确定有许可转让登记的专利，涉及许可转让的专利对于专利权人而言，可以许可转让的方式具体体现专利的市场价值及市场应用前景，具有许可转让的专利从市场应用层面上具有较高价值。

3.2.2 重点专利识别及筛选

通过以上筛选指标，对 CAR-T 相关专利申请进行筛选，全球共检索筛选出近 800 项简单专利家族，以下筛选出示例性重点 20 件专利/申请，详见表 3-1。

表 3-1 CAR-T 相关重点 20 件专利/申请

专利公开（公告）号	被引用次数（次）	标题	公开（公告）日	【标】当前申请（专利权）人
WO2013123061A1	783	Bispecific chimeric antigen receptors and therapeutic uses	2013-08-22	西雅图儿童医院(DBA

		thereof		西雅图儿童研究所)
WO2012129514A1	627	Method and compositions for cellular immunotherapy	2012-09-27	弗莱德哈钦森癌症研究中心 ,RIDDELL STANLEY R,HUDECEK MICHAEL
WO2014055668A1	513	Compositions and methods for immunotherapy	2014-04-10	纪念斯隆凯特琳癌症中心
WO2013126726A1	508	Double transgenic t cells comprising a car and a TCR and their methods of use	2013-08-29	宾夕法尼亚大学理事会
WO2013126712A1	392	Compositions and methods for generating a persisting population of t cells useful for the treatment of cancer	2013-08-29	宾夕法尼亚大学理事会
WO2014127261A1	386	Chimeric antigen receptor and methods of use thereof	2014-08-21	加利福尼亚大学董事会
WO2013154760A1	369	Chimeric antigen receptors targeting b-cell maturation antigen	2013-10-17	美国政府
WO2012138475A1	341	Anti-epidermal growth factor receptor variant iii chimeric antigen receptors and use of same for the treatment of cancer	2012-10-11	美国政府 ,MORGAN RICHARD A,ROSENBERG STEVEN A
WO2014153270A1	303	Treatment of cancer using humanized Anti-cd19 chimeric antigen receptor	2014-09-25	诺华公司,宾夕法尼亚大学理事会 ,BROGDON JENNIFER,JUNE CARL H,LOEW ANDREAS,MAUS MARCELA,SCHOLLER JOHN
WO2014055657A1	261	Use of a trans-signaling approach in chimeric antigen receptors	2014-04-10	宾夕法尼亚大学理事会
专利公开(公告)号	专利家族规模	标题	公开(公告)日	[标]当前申请(专利权)人
JP2022184989A	135	特定の組成を有する遺伝子により改変された T 細胞製剤	2022-12-13	西雅图儿童医院 (DBA 西雅图儿童研究所)
CN103492406B	99	嵌合抗原受体-修饰的 T 细胞治疗癌症的用途	2022-07-26	宾夕法尼亚大学理事会
AU2021200453B2	72	Chimeric antigen receptors targeting BCMA and methods of use thereof	2023-03-30	传奇生物科技爱尔兰有限公司

US20230051989A1	68	Chimeric antigen receptor and methods of use thereof	2023-02-16	加利福尼亚大学董事会
US11382965B2	63	BCMA chimeric antigen receptors	2022-07-12	2SEVENTY BIO INC
TWI792123B	62	嵌合受體和使用彼之方法	2023-02-11	凯特制药公司,安进公司
US20230050416A1	61	Chimeric antigen receptors targeting b-cell maturation antigen	2023-02-16	美国卫生及公共服务部
EP3858378A1	60	Cell	2021-08-04	奥托路斯有限公司
MOJ005791C	56	用於分選 / 清除工程化的免疫細胞的 mAb 驅動的嵌合抗原受體系統。	2022-03-16	赛莱克蒂斯公司,異基因治療有限公司
US11603539B2	56	Methods for engineering allogeneic and immunosuppressive resistant T cell for immunotherapy	2023-03-14	赛莱克蒂斯公司
专利公开 (公告) 号	与技术最相关的基础专利	标题	公开 (公告) 日	[标]当前申请(专利权)人
WO2005044996A3	4-1bb	具有 4-1bb 刺激信号域的嵌合受体	2005-09-09	圣朱德儿童研究医院
WO2007059298A1	治疗癌症	嵌合免疫受体可用于治疗人类癌症	2007-05-24	希望之城
WO2009091826A3	CD19	与人 cd19 特异性嵌合抗原受体 (h-car) 相关的组合物和方法	2009-11-19	得克萨斯大学体系董事会
WO2013123061A1	双 CAR	双特异性嵌合抗原受体及其治疗用途	2013-08-22	西雅图儿童医院
WO2019076149A1	通用型 CAR	通用型 CAR-T 细胞及其制备方法和应用	2019-04-25	重庆精准生物技术有限公司

专利公开(公告)号	权利要求数量	标题	公开(公告)日	[标]当前申请(专利权)人
WO2022072990A1	539	Cytotoxic and costimulatory chimeric antigen receptors	2022-04-07	贝勒医学院
TW201834668A	510	用於 CAR T 細胞療法之組合物及方法	2018-10-01	恩多塞特公司,普渡研究基金会
CA3063747C	449	Compositions and methods for tumor vaccination and immunotherapy involving her antigens	2023-01-03	依圖比克斯公司
WO2017049266A3	411	Methods for autocatalytic genome editing and neutralizing autocatalytic genome editing and compositions thereof	2017-05-11	加利福尼亚大学董事会
CA2998894A1	411	Methods for autocatalytic genome editing and neutralizing autocatalytic genome editing and compositions thereof	2017-03-23	加利福尼亚大学董事会
EP3350315A2	411	Methods for autocatalytic genome editing and neutralizing autocatalytic genome editing and compositions thereof	2018-07-25	加利福尼亚大学董事会
US20190276540A1	405	Compositions and methods for ter reprogramming using fusion proteins	2019-09-12	T 细胞受体治疗公司
US20150110760A1	402	Nkp30 receptor targeted therapeutics	2015-04-23	达特茅斯学院
CA3007473A1	392	Dual controls for therapeutic cell activation or elimination	2017-06-22	贝里坤制药股份有限公司
WO2017106185A8	392	Dual controls for therapeutic cell activation or elimination	2018-06-21	贝里坤制药股份有限公司
专利公开(公告)	诉讼	标题	公开(公	[标]当前申请(专利权)人

号			告)日	
US10660916B2	1	CD123-specific chimeric antigen receptor redirected T cells and methods of their use	2019-01-01	希望之城
US9657105B2	1	CD123-specific chimeric antigen receptor redirected T cells and methods of their use	2019-01-01	希望之城
US10676717B2	1	Costimulatory chimeric antigen receptor T cells targeting IL13R α 2	2019-01-01	希望之城
US9914909B2	1	Costimulatory chimeric antigen receptor T cells targeting IL13R α 2	2019-01-01	希望之城

3.2.3 专利价值评估及高价值专利识别和筛选

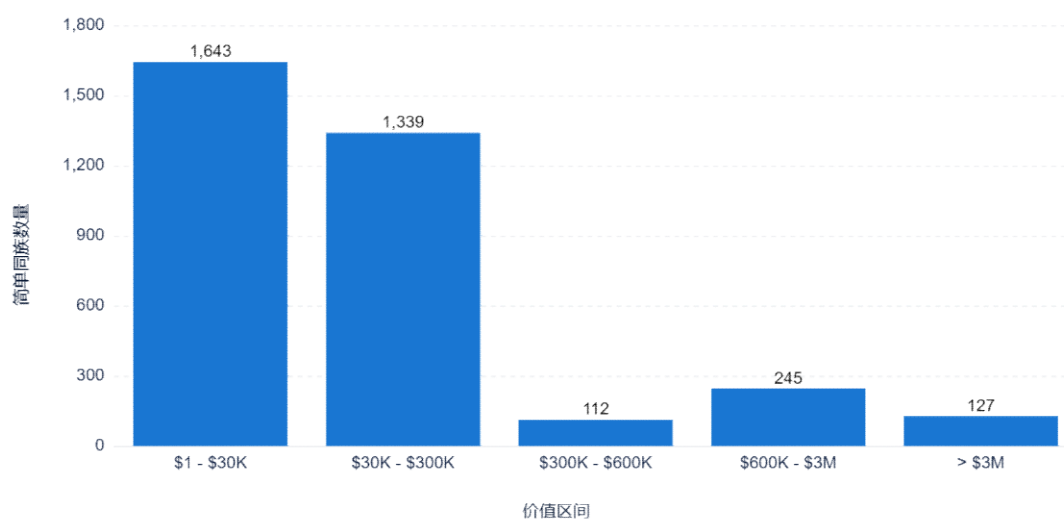


图 3-38 全球 CAR-T 细胞治疗领域专利价值分布

CAR-T 细胞治疗领域共涉及 3,466 项简单专利族，总价值 1,258,635,600 (美元)，其中价值在\$0-\$30K、\$30K - \$300K (美元)之间的专利数目最多，且\$600K - \$3M (美元)简单专利族 245 项，大于 3M (美元)的简单专利同族也有 127 项，反应 CAR-T 细胞治疗的总体价值较高。下表 3-2 为 CAR-T 细胞治疗领域的高价值专利清单：

表 3-2 全球 CAR-T 细胞治疗领域的高价值专利清单

专利	标题	[标]当前 申请(专利权人)	简单 同族	技术 宽度	价值(美元)	优先权 日	申请日	过 期 年	状 态
MOJ005791C	用於分選 / 清除工程化的免疫細胞的 mAb 驅動的嵌合抗原受體系統。	赛莱克蒂斯公司, 異基因治療有限公司	56	0	\$11,150,000	2015/01/26	2022/02/10	2036	有效
EP3858378A1	Cell	奥托路斯有限公司	60	4	\$10,540,000	2014/11/21	2014/11/21	-	审中
CA2942459C	Claudin-6-specific immunoreceptors and t cell epitopes	拜恩科技細胞 AMP 基因治療有限公司, 约翰·古腾堡大学美因兹医学大学转化肿瘤学公司, 加尼梅德药物公司	41	10	\$9,990,000	2014/10/24	2015/03/30	2035	有效
US11603539B2	Methods for engineering allogeneic and immunosuppressive resistant T cell for immunotherapy	赛莱克蒂斯公司	56	9	\$9,620,000	2012/09/04	2013/05/13	2033	有效
CN103492406B	嵌合抗原受体-修饰的 T 细胞治疗癌症的用途	宾夕法尼亚大学理事会	99	1	\$8,880,000	2011/06/29	2011/12/09	2031	有效
US11382965B2	BCMA chimeric antigen receptors	2SEVENTY BIO INC	63	5	\$8,810,000	2015/08/03	2020/10/23	2035	有效

专利	标题	[标]当前 申请(专利权人)	简单 同族	技术 宽度	价值(美元)	优先权 日	申请日	过期 年	状态
CA2878928C	Toxicity management for Anti-tumor activity of cars	宾夕法尼亚大学理事会,费城儿童医院	42	1	\$8,800,000	2013/03/14	2013/07/12	2033	有效
MX399822B	RECEPTOR QUIMERIC DE ANTIGENO ANTI-CD19 HUMANIZADO	宾夕法尼亚大学理事会,诺华公司	47	5	\$8,700,000	2013/06/24	2015/09/15	2034	有效
AU2019261783 C1	MND promoter chimeric antigen receptors	2SEVENTY BIO INC	54	5	\$8,680,000	2014/04/25	2019/11/08	2035	有效
JP2022184989A	特定の組成を有する遺伝子により改変された T 細胞製剤	西雅图儿童医院 (DBA 西雅图儿童医院研究所)	135	5	\$8,650,000	2014/12/11	2022/09/22	-	审中

3.2.4 专利许可转让、质押及诉讼

■ 许可

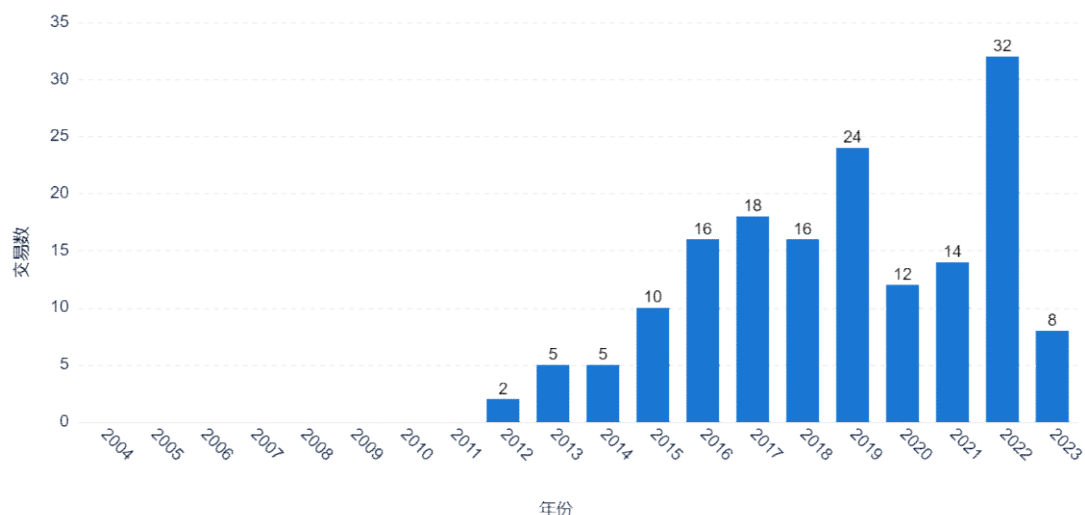


图 3-39 全球 CAR-T 专利许可时间线

主要全球 CAR-T 专利许可分析，许可的专利共有 234 条，25 组简单同族，具体信息如下表 3-3。

表 3-3 全球 CAR-T 专利许可列表

公开(公告)号	标题	申请日	许可类型	许可人	被许可人
US9422351B2	Isolated B7-H4 specific compositions and methods of use thereof	2012-11-05		1.UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	1.THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE ARMY
US20160017286A1	Ikaros inhibition to augment adoptive t cell transfer	2014-03-06		1.UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA 2.UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT 2.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH-DIRECTOR DEITR
WO2014179759A1	Cs1-specific chimeric antigen receptor engineered	2014-05-02	1.Exclusive	1.Ohio State Innovation Foundation	1.Collectis SA

	immune effector cells				
US10538572B2	T cell immunotherapy specific for WT-1	2015-07-30		1.FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER 2.FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT 2.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
CN106222201B	一种制备 CAR-T 细胞的方法以及制得的 CAR-T 细胞及其应用	2016-08-27	1.- 2.排他许可	1.北京艺妙神州医药科技有限公司 2.北京艺妙神州医药科技有限公司	1.上海先博生物科技有限公司 2.上海先博生物科技有限公司
US10722537B2	Activation of resident memory T cells for cancer immunotherapy	2016-11-07		1.UNIVERSITY OF MINNESOTA	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2023000091 2A1	Genetic, developmental and micro-environmental programs in idh-mutant gliomas, compositions of matter and methods of use thereof	2017-01-25		1.BROAD INSTITUTE, INC.	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2019014482 5A1	Methods of Treating Cancer and Infectious Diseases Using	2017-04-05		1.EMORY UNIVERSITY	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF

	Cell Based Therapies				HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2019024743 5A1	Neoantigens as targets for immunotherapy	2017-06-23		1.JOHN HOPKINS UNIVERSITY	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2020030629 9A9	Methods and Systems for T Cell Expansion	2017-10-20		1.GEORGIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY	1.NATIONAL SCIENCE FOUNDATION
US2019032878 7A1	T cells expressing a chimeric antigen receptor	2018-01-10		1.MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2018020029 9A1	Polyclonal gamma delta t cells for immunotherapy	2018-01-16		1.UNIVERSITY OF TX MD ANDERSON CAN CTR	1.THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE ARMY
US2018022325 6A1	Modified t cells and their uses in treating cancer	2018-02-09		1.UNIVERSITY OF ROCHESTER	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
EP3580330B1	Method for generating t cells progenitors	2018-02-12		-	-
US2020006111 7A1	Protective Chimeric	2018-05-04		1.UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS	1.NATIONAL INSTITUTES OF

	Antigen Receptor Stem Cell Gene Therapy for Viral Infection			ANGELES	HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US11559504B2	Ceramide nanoliposomes, compositions and methods of using for immunotherapy	2018-06-01		1.PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
CN109526945A	冻存液及用于人体回输的 CAR-T 细胞冻存制剂	2019-01-16	1.普通许可	1.深圳咖获生物科技有限公司,深圳普瑞金生物药业有限公司	1.上海先博生物科技有限公司
US2021007942 5A1	Method for enhancing the suppressive properties of treg cells	2019-04-17		1.UCL BUSINESS LTD.	1.QUELL THERAPEUTICS LIMITED
US2021022869 9A1	Compositions and methods for targeted immunotherapy	2019-06-04		1.DANA-FARBER CANCER INST	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
US2020002300 7A1	Compositions and methods targeting complement component 3 for inhibiting tumor growth	2019-06-14		1.BROAD INSTITUTE INC	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
CN112210007B	一种 CD19 抗原高亲和力的抗体以及包含其 CD19 单链抗体区的嵌合抗原	2019-07-11	1.独占许可	1.清华大学	1.华夏英泰（北京）生物技术有限公司

	受体				
US2021029271 1A1	Methods and compositions for adoptive t cell therapy incorporating induced notch signaling	2019-08-28		1.FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER	1.NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), U.S. DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS), U.S. GOVERNMENT
CN113980137A	一种包含 CD3ε 胞内碱性氨基酸富集区基序的嵌合抗原受体及其用途	2020-07-27	1.独占许可	1.中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	1.星尘生物科技（上海）有限公司
CN113980136A	一种包含具有 Y/F 突变的 CD3ε胞内区的嵌合抗原受体及其用途	2020-07-27	1.独占许可	1.中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	1.星尘生物科技（上海）有限公司
US2022013568 8A1	Fusion protein for use in the treatment of hvg disease	2021-09-29		1.MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER 2.TECHNISCHE UNIVERSITÄT BRAUNSCHWEIG	1.QUELL THERAPEUTICS LIMITED

■ 质押

主要全球 CAR-T 专利质押分析，质押的专利共有 83 条，13 组简单同族，具体信息如下表 3-4。

表 3-4 全球 CAR-T 专利质押列表

公开(公告)号	标题	申请日	质押人	质权人
US10071118B2	Compositions and methods for treating peritoneal cancers	2016-07-14	1.JPMORGAN CHASE BANK, N.A. 2.PROSPECT CHARTERCARE, LLC 3.PROSPECT CHARTERCARE RWMC, LLC 4.PROSPECT CHARTERCARE, LLC 5.PROSPECT CHARTERCARE	1.PROSPECT CHARTERCARE, LLC 2.PROSPECT CHARTER CARE RWMC, LLC 3.JPMORGAN CHASE BANK, N.A. 4.JPMORGAN CHASE BANK, N.A.

			RWMC, LLC	
CN107868791B	一种加强型 Slit2 CAR-T 和 CAR-NK 细胞制备方法和应用	2016-09-26	1.阿思科力(苏州)生物科技有限公司	1.浙商银行股份有限公司苏州分行
CN108047333B	以 CD33 为靶点的特异性抗体、CAR-NK 细胞及其制备和应用	2018-01-15	1.阿思科力(苏州)生物科技有限公司	1.浙商银行股份有限公司苏州分行
CN108047332B	以 CD19 为靶点的特异性抗体、CAR-NK 细胞及其制备和应用	2018-01-15	1.浙江阿思科力生物科技有限公司	1.宁波鄞州农村商业银行股份有限公司吉林支行
CN109293773B	靶向 CD38 蛋白的抗体、嵌合抗原受体和药物	2018-09-25	1.上海邦耀生物科技有限公司 2.上海邦耀生物科技有限公司	1.上海农村商业银行股份有限公司闵行支行 2.上海农村商业银行股份有限公司闵行支行
US11078295B2	Use of semaphorin-4D inhibitory molecules with an immune modulating therapy to inhibit tumor growth and metastases	2019-04-23	1.VACCINEX, INC. 2.VACCINEX, INC.	1.3I, L.P. 2.3I, L.P.
US20220111065A1	Molecular adjuvant	2019-05-22	1.ADC THERAPEUTICS SA	1.OWL ROCK OPPORTUNISTIC MASTER FUND I, L.P.
US20200055946A1	Ox40-binding polypeptides and uses thereof	2019-08-12	1.INHIBRX, INC.	1.OXFORD FINANCE LLC
US20210380679A1	Dll3 single domain antibodies and therapeutic compositions thereof	2019-10-09	1.INHIBRX, INC.	1.OXFORD FINANCE LLC
US20200254021A1	Chimeric Antigen Receptor	2020-02-20	1.AUTOLUS LIMITED	1.BXLS V - AUTOBAHN L.P.
US20220315638A1	Cd123 targeted immunotherapies	2020-05-07	1.INHIBRX, INC.	1.OXFORD FINANCE LLC
US11419902B2	Compositions comprising	2020-09-04	1.4D PHARMA PLC 2.4D PHARMA	1.OXFORD FINANCE LUXEMBOURG S.A

	bacterial strains		RESEARCH LIMITED 3.4D PHARMA CORK LIMITED 4.4D PHARMA DELAWARE INC.	R.L.
US20210070830A1	Gene regulation via conditional nuclear localization of gene modulating polypeptides	2020-09-18	1.OXFORD FINANCE LLC 2.REFUGE BIOTECHNOLOGIES, INC. 3.REFUGE BIOTECHNOLOGIES, INC.	1.REFUGE BIOTECHNOLOGIES, INC. 2.SCC VENTURE VI HOLDCO, LTD. 3.OXFORD FINANCE LLC

■ 诉讼

著名的 CAR-T 领域专利诉讼案件，Juno Therapeutics VS Kite Pharma，其诉讼案有三件诉讼，案号分别是 2:17-cv-07639，2:17-cv-06496 及 2020-1758，涉诉产品为 Chimeric antigen receptor (CAR)。本系列案的涉案专利为 US7446190B2(公告号)。

案号：2:17-cv-06496

原告：Juno Therapeutics (美国巨诺医疗公司)*，Memorial Sloan Kettering Cancer Center (纪念斯隆凯特琳癌症中心)，Sloan Kettering Institute for Cancer Research (斯隆凯特琳癌症研究所)

被告：Kite Pharma, Inc.

法院：加利福尼亚中央地方法院

申请日期：2017-09-01

结束日期：2017-11-27

涉诉产品：KTE-C19 product - chimeric antigen receptor products

法律状态：双方和解

案号：2:17-cv-07639

原告：美国巨诺医疗公司 (Juno Therapeutics)，纪念斯隆凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)，斯隆凯特琳癌症研究所 (Sloan Kettering Institute for Cancer Research)

被告：Kite Pharma, Inc.

法院：加利福尼亚中央地方法院

申请日期：2017-10-18

结束日期：2020-04-08

涉诉产品：Chimeric antigen receptor (CAR)

法律状态：原告胜诉

案号：2020-1758

原告：Juno Therapeutics（美国巨诺医疗公司），Memorial Sloan Kettering Cancer Center（纪念斯隆凯特琳癌症中心），Sloan Kettering Institute for Cancer Research（斯隆凯特琳癌症研究所）

被告：Kite Pharma, Inc.

法院：联邦巡回上诉法院

申请日期：2020-05-01

涉诉产品：Chimeric antigen receptor (CAR)

法律状态：推翻先前的判决，被告胜诉，裁定吉利德 Yescarta 不需要向百时美施贵宝支付因涉嫌侵犯 CAR-T 专利产生的 12 亿美元赔偿金。

此系列侵权案涉及的核心产品和技术是吉利德旗下 Kite Pharma（以下简称 Kite）部门的 Yescarta 和 BMS 旗下 Juno Therapeutics 部门靶向 CD19 的 CAR-T 技术。吉利德于 2017 年斥资 120 亿美元收购 Kite 公司以获得其 CAR-T 疗法 Yescarta，同年，该重磅疗法获得 FDA 批准上市。新基于 2018 年收购 Juno，此后又被 BMS 收购。

本案的涉案专利为美国 7,446,190 号专利（US7446190B2，简称“190 专利”，发明名称“Nucleic Acids Encoding Chimeric T Cell Receptors”，优先权日 2002-05-27），该专利涉及用于编码具有嵌合抗原受体（CARs）、共刺激结构域和使其能够靶向 CD19 的其他成分的 T 细胞的方法。CD19 是一种蛋白质，在某些血液癌中，尤其是在急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤中，广泛表达于这类肿瘤细胞表面。目前已获批上市的两款 CAR-T 疗法均靶向 CD19 抗原，Yescarta 用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），诺华的 Kymriah 用于 DLBCL 和急性淋巴细胞白血病。而 Juno 自身的主要候选产品是 lisocabtagene maraleucel 目前也已申请上市，用于治疗复发/难治大 B 细胞淋巴瘤。

本次侵权案的缘起为 2007 年，Kite 与一位名为“Brentjens Renier”的科学合作者（以下简称 A）向“190 专利发明人之一”的“Sadelain Michel”博士（以下简称 B）请教了一些问题。基于 A 作为美国国立癌症研究所（NCI）研究员的地位，B 向 A 介绍了 2002 年一篇关于该专利的期刊文章，因此 Juno 认为 Kite 间接性的获取了 190 专利，并用于实践。2013 年，Juno 从斯隆·凯特林和纪念斯隆凯特琳癌症中心（MSKCC）获得“190 专利”的独家授权许可。借此，Juno 认为 Kite 侵犯了其 190 专利的专属权。

2015 年 8 月，Kite 向美国专利商标局的多方专利复审程序（IPR）举发 190

专利无效。但 2016 年被专利诉讼及上诉委员会判决为有效。随后，Kite 与美国国家癌症研究所的研究人员合作开发自己的 CAR-T 结构，当时的开发名称为 KTE-C19。2017 年 9 月，Juno 初次对 Kite 提起诉讼，称其“已复制并正在商业化”Juno 与纪念斯隆·凯特琳癌症中心科学家共同发明并申请专利的靶向 CD19 的 CAR-T 技术。但随后一个月，Yescarta 就获批上市了。

根据此次美国地方法官 Philip Gutierrez 对 Kite 的“非侵权和无效反诉”作出的裁决，侵权赔偿总额从先前的 7.52 亿美元扩大到 12 亿美元，包括 5.85 亿美元的预付款，基于截至 2019 年 12 月 Yescarta 销售额的 1.93 亿美元特许权使用费，3280 万美元的判决前利息和超过 3.89 亿美元的“增强损害赔偿金”。同时，根据吉利德支付的时间长短，BMS 还将获得判决后利息。

不过，吉利德仍然简称自己是“独立研发”，随后向美国联邦巡回法院提起了上诉。这次，结局出现了反转。2021 年 8 月，美国联邦上诉法院推翻先前的判决，裁定吉利德 Yescarta 不需要向百时美施贵宝支付因涉嫌侵犯 CAR-T 专利产生的 12 亿美元赔偿金，完全逆转了此前地方法院的判决。此次，美国联邦巡回上诉法院的 3 名法官小组认定，证据并不支持陪审团的调查结果，百时美施贵宝专利中包含的专利信息不够具体，因缺乏书面描述而无效，不能认定吉利德侵犯了百时美施贵宝 Yescarta 的专利权。新裁决意味着吉利德获得胜利。对此，百时美施贵宝公司发言人则在一封电子邮件声明中表示，“不同意”上诉法院的裁决。此后，百时美施贵宝公司于 2022 年 6 月上诉至美国最高法院要求重新审理。在向最高法院提交的请愿书中，百时美施贵宝 Juno 公司和纪念斯隆-凯特琳癌症中心则驳斥了这一理由，认为联邦巡回法院的决定将会造成专利法出现“复杂的、司法意义上人为制定的要求”，专利发明人应有权‘要求保护专利中涉及的全部范围’，包括单个组件的所包含的“已知和未知”的全部变体。请愿书中写道，联邦巡回法院的做法违反了简单的法律规定，此举还会导致大量专利因未能满足法规中所谓的明确披露标准，而被迫失效。时隔数月，2022 年 11 月，此案迎来了美国最高法院的判决。美国最高法院未受理百时美施贵宝的上诉，下级法院对吉利德有利的判决结果将被维持。

涉案专利 US7446190B2 的具体信息

(1) 基本信息

标题原文	Nucleic acids encoding chimeric T cell receptors
标题翻译	编码嵌合 T 细胞受体的核酸
申请日	2003-05-28
授权公告日	2008-11-04

[标]原始申请（专利权）人	索隆基特林癌症研究协会
[标]当前申请（专利权）人	索隆基特林癌症研究协会
简单同族专利数量	3
法律状态	无效

(2) 技术内容

【摘要】 Chimeric T cell receptors (TCR) are provided that combine, in a single chimeric species, the intracellular domain of CD3 ζ -chain, a signaling region from a costimulatory protein such as CD28, and a binding element that specifically interacts with a selected target. When expressed, for example in T-lymphocytes from the individual to be treated for a condition associated with the selected target, a T cell immune response is stimulated in the individual to the target cells. The chimeric TCR's are able to provide both the activation and the co-stimulation signals from a single molecule to more effectively direct T-lymphocyte cytotoxicity against the selected target and T-lymphocyte proliferation.

【权利要求 1-5】

1. A nucleic acid polymer encoding a chimeric T cell receptor, said chimeric T cell receptor comprising
 - (a) a zeta chain portion comprising the intracellular domain of human CD3 ζ chain,
 - (b) a costimulatory signaling region, and
 - (c) a binding element that specifically interacts with a selected target, wherein the costimulatory signaling region comprises the amino acid sequence encoded by SEQ ID NO:6.
2. The nucleic acid polymer of claim 1, wherein the binding element is an antibody.
3. The nucleic acid polymer of claim 2, wherein the antibody is a single chain antibody.
4. The nucleic acid polymer of claim 3, wherein the single chain antibody binds to prostate specific membrane antigen.
5. The nucleic acid polymer of claim 3, wherein the single chain antibody binds to CD19.

此外，全球 CAR-T 领域其他重要的的诉讼专利如表 3-5。

表 3-5 全球 CAR-T 专利诉讼列表

专利	诉讼	标题	最近立案时间	[标]当前申请(专利权)人
----	----	----	--------	---------------

专利	诉讼	标题	最近立案时间	[标]当前申请(专利权)人
US10660916B2	1	CD123-specific chimeric antigen receptor redirected T cells and methods of their use	2019-01-01	希望之城
US9657105B2	1	CD123-specific chimeric antigen receptor redirected T cells and methods of their use	2019-01-01	希望之城
US10676717B2	1	Costimulatory chimeric antigen receptor T cells targeting IL13R α 2	2019-01-01	希望之城
US9914909B2	1	Costimulatory chimeric antigen receptor T cells targeting IL13R α 2	2019-01-01	希望之城

3.2.5 重点专利分析

■ 与 CAR-T 技术相关的基础专利

筛选与 CAR-T 技术发展极其相关的专利，比如包含 4-1bb 共刺激域的二代 CAR、CAR 治疗癌症的用途、CD 19 靶点 CAR、通用型 CAR-T 等，具体专利信息见下表 3-6。

表 3-6 与 CAR-T 技术最相关的基础专利列表

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2005044996	2004-11-05	ST JUDE CHILDREN&APOL S,S RESEARCH HOSPITAL	具有 4-1bb 刺激信号域的嵌合受体 【原文】 Chimeric receptors with 4-1bb stimulatory signaling domain	第二代 CAR，包含 4-1bb 共刺激域
<p>摘要</p> <p>The present invention relates to a chimeric receptor capable of signaling both a primary and a co-stimulatory pathway, thus allowing activation of the co-stimulatory pathway without binding to the natural ligand. The cytoplasmic domain of the receptor contains a portion of the 4-1BB signaling domain. Embodiments of the invention relate to polynucleotides that encode the receptor, vectors and host cells encoding a chimeric receptor, particularly including T cells and natural killer (NK) cells and methods of use. Also included is a method for obtaining an enriched population of NK cells from a mixed population of NK cells and T cells.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. A chimeric receptor comprising an extracellular ligand binding domain, a transmembrane domain, and a</p>				

cytoplasmic domain, wherein said cytoplasmic domain comprises the signaling domain of 4- 1 BB .				
公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2007059298	2006-11-16	CITY OF HOPE	嵌合免疫受体可用于治疗人类癌症 【原文】 Chimeric immunoreceptor useful in treating human cancers	CAR 治疗癌症用途
<p>摘要</p> <p>The present invention relates to chimeric transmembrane immunoreceptors, named "zetakines," comprised of an extracellular domain comprising a soluble receptor ligand linked to a support region capable of tethering the extracellular domain to a cell surface, a transmembrane region and an intracellular signalling domain. Zetakines, when expressed on the surface of T lymphocytes, direct T cell activity to those specific cells expressing a receptor for which the soluble receptor ligand is specific. Zetamine chimeric immunoreceptors represent a novel extension of antibody-based immunoreceptors for redirecting the antigen specificity of T cells, with application to treatment of a variety of cancers, particularly via the autocrine/paracrine cytokine systems utilized by human malignancy. In a preferred embodiment is a glioma-specific immunoreceptor comprising the extracellular targeting domain of the IL-13Ra2-specific IL- 13 mutant IL- 13 (E 13Y) linked to the Fc region of IgG, the transmembrane domain of human CD4, and the human CD3 zeta chain.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. A chimeric immunoreceptor encoded by a nucleic acid sequence comprising SEQ ID NO: 15.</p>				
公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2008121420	2008-03-31	MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER	共刺激配体在过继转移的 t 淋巴细胞上的组成型表达 【原文】 Constitutive expression of costimulatory ligands on adoptively transferred t lymphocytes	包含 CAR 与 costimulatory ligands 的免疫细胞
<p>摘要</p> <p>The present invention provides immunoresponsive cells, including T cells, cytotoxic T cells, regulatory T cells, and Natural Killer (NK) cells, expressing at least one of an antigen- recognizing receptor and a co-stimulatory ligand and methods of use therefore for the treatment of neoplasia and other pathologies where an increase in an antigen-specific immune response is desired.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. An immunoresponsive cell comprising a receptor that binds an antigen and an exogenous co-stimulatory ligand.</p>				
公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2009091826	2009-01-14	THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM	与人 cd19 特异性嵌合抗原受体 (h-car) 相关的组合物和方法 【原文】 Compositions and	CD 19 靶点 CAR

			methods related to a human cd19-specific chimeric antigen receptor (h-car)	
<p>摘要</p> <p>Embodiments of the invention include compositions and methods related to a human CD19-specific chimeric T cell receptor polypeptide comprising an intracellular signaling domain, a transmembrane domain and an extracellular domain, the extracellular domain comprising a human CD 19 binding region.</p> <p>权利要求 1</p> <p>I. An isolated human CD19-specific chimeric antigen receptor polypeptide (hCD19CAR) comprising an intracellular activation domain, a transmembrane domain and a heterologous extracellular human CD 19 binding domain.</p>				
公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2011056894	2010-11-03	JENSEN, MICHAEL C.	<p>用于转导 T 细胞选择的截短表皮生长因子受体 (EGFRt)</p> <p>【原文】</p> <p>TRUNCATED EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFRt) FOR TRANSDUCED T CELL SELECTION</p>	安全开关的 CAR-T 细胞, 采用的技术手段将截短的表皮生长因子受体 (EGFRt) 结合到 CAR-T 细胞
<p>摘要</p> <p>A non-immunogenic selection epitope may be generated by removing certain amino acid sequences of the protein. For example, a gene encoding a truncated human epidermal growth factor receptor polypeptide (EGFRt) that lacks the membrane distal EGF-binding domain and the cytoplasmic signaling tail, but retains an extracellular epitope recognized by an anti-EGFR antibody is provided. Cells may be genetically modified to express EGFRt and then purified without the immunoactivity that would accompany the use of full-length EGFR immunoactivity. Through flow cytometric analysis, EGFRt was successfully utilized as an in vivo tracking marker for genetically modified human T cell engraftment in mice. Furthermore, EGFRt was demonstrated to have cellular depletion potential through cetuximab mediated antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) pathways. Thus, EGFRt may be used as a non-immunogenic selection tool, tracking marker, a depletion tool or a suicide gene for genetically modified cells having therapeutic potential.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. A gene encoding a modified endogenous cell-surface molecule, which molecule comprises an extracellular epitope recognized by a known antibody or functional fragment thereof; but which molecule lacks a signaling or trafficking domain, rendering the endogenous cell-surface molecule inert.</p>				
公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2012129514	2012-03-23	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER	<p>用于细胞免疫治疗的方法和组合物</p> <p>【原文】</p> <p>Method and compositions for cellular immunotherapy</p>	包含具有嵌合抗原受体的 CD8+T 细胞的过继性细胞免疫治疗
<p>摘要</p> <p>The present invention provides methods and compositions to confer and/or augment immune responses</p>				

mediated by cellular immunotherapy, such as by adoptively transferring genetically modified tumor specific CD8+ T cells in the presence of tumor-specific, subset specific genetically modified CD4+ T cells, wherein the CD4+ T cells confer and/or augment a CD8+ T cells ability to sustain anti-tumor reactivity and increase and/or maximize tumor-specific proliferation of the tumor-specific CD8+ T cells of interest. Pharmaceutical formulations produced by the method, and methods of using the same, are also described.

权利要求 1

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2012079000	2011-06-29	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	使用嵌合抗原受体修饰的 t 细胞治疗癌症 【原文】 Use of chimeric antigen receptor-modified t cells to treat cancer	包含特定序列 CD3 zeta 的基于 CD19 靶点的 CAR

摘要

The present invention provides compositions and methods for treating cancer in a human. The invention includes relates to administering a genetically modified T cell to express a CAR wherein the CAR comprises an antigen binding domain, a transmembrane domain, a costimulatory signaling region, and a CD3 zeta signaling domain.

权利要求 1

1. An isolated nucleic acid sequence encoding a chimeric antigen receptor (CAR), wherein the CAR comprises an antigen binding domain, a transmembrane domain, a costimulatory signaling region, and a CD3 zeta signaling domain, wherein the CD3 zeta signaling domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2013123061	2013-02-13	SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL D/B/A SEATTLE CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE	双特异性嵌合抗原受体及其治疗用途 【原文】 Bispecific chimeric antigen receptors and therapeutic uses thereof	双特异性 CAR

摘要

The invention is directed to a bispecific chimeric antigen receptor, comprising: (a) at least two antigen-specific targeting regions; (b) an extracellular spacer domain; (c) a transmembrane domain; (d) at least one co-stimulatory domain; and (e) an intracellular signaling domain, wherein each antigen-specific targeting region comprises an antigen-specific single chain Fv (scFv) fragment, and binds a different antigen, and wherein the bispecific chimeric antigen receptor is co-expressed with a therapeutic control. The invention also provides methods and uses of the bispecific chimeric antigen receptors.

权利要求 1

1. A bispecific chimeric antigen receptor, comprising:
a. at least two antigen-specific targeting regions;
b. an extracellular spacer domain;
c. a transmembrane domain;
d. at least one co-stimulatory domain; and
e. an intracellular signaling domain,
wherein each antigen-specific targeting region comprises an antigen-specific single chain Fv (scFv) fragment, and binds a different antigen, and

wherein the bispecific chimeric antigen receptor is co-expressed with a therapeutic control.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2017025038	2015-11-02	南京传奇生物科技有限公司	基于单域抗体的嵌合抗原受体及其使用方法 【原文】 Chimeric antigen receptors based on single-domain antibodies and methods of use thereof	基于单域抗体的 CAR

摘要

The present application provides single-domain antibodies, and chimeric antigen receptors comprising one or more antigen binding domains each comprising a single-domain antibody. Further provided are engineered immune effector cells (such as T cells) comprising the chimeric antigen receptors. Pharmaceutical compositions, kits and methods of treating cancer are also provided.

权利要求 1

- 1.A chimeric antigen receptor (CAR) comprising a polypeptide comprising:
- (a) an extracellular antigen binding domain comprising a first single-domain antibody (sdAb) specifically binding to a first antigen and a second single-domain antibody (sdAb) specifically binding to a second antigen;
 - (b) a transmembrane domain; and
 - (c) an intracellular signaling domain.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2017172981	2017-03-29	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA	靶向癌症的嵌合抗原受体 【原文】 Chimeric antigen targeting receptors cancer	包含 ITAM 的 CAR 以及 K13-vFLIP 等信号蛋白的免疫细胞，用于提高通用性和降低 CRS 等

摘要

Provided herein is a composition comprising, a cell, comprising nucleic acids encoding a chimeric antigen receptor (CAR) and one or more of signaling proteins selected from K13-vFLIP, MC159-vFLIP, cFLIP-L, cFLIP-p22, HTLV1-Tax and HTLV2-Tax, wherein the CAR comprises an a) extracellular antigen specific domain, b) a transmembrane domain and c) an intracellular signaling domain comprising an immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM); wherein c) is located at the C-terminus of the chimeric receptor. In some embodiments, the CAR further comprises one or more co-stimulatory domains. Also provided herein are methods for treating diseases using the compositions described herein.

权利要求 1

1. A cell comprising nucleic acids encoding a chimeric antigen receptor (CAR) and K13- vFLIP signaling protein, wherein the CAR comprises an a) extracellular antigen specific domain, b) a transmembrane domain and c) an intracellular signaling domain comprising an immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM); wherein c) is located at the C-terminus of the chimeric receptor.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2018115887	2017-12-21	UCL BUSINESS PLC	治疗细胞 【原文】 Therapeutic cells	CRISPR 改良的通用 CAR-T

摘要

The invention relates to therapeutic cells, and methods employed in their production.

权利要求 1、26

1. A method for delivering CRISPR guide sequences and a CRISPR guided DNA modification enzyme to a cell, comprising:

(a) introducing one or more CRISPR guide sequences to said cell using a vector that comprises a 3' long terminal repeat region (LTR) comprising one or more promoter sequences operably linked to the sequence encoding said CRISPR guide sequence(s); and

(b) separately delivering the CRISPR guided DNA modification enzyme to said cell of (a) by introducing into it a nucleic acid or protein sequence encoding said CRISPR guided DNA modification enzyme.

26. A T cell that comprises a nucleic acid sequence encoding a CAR and has disrupted TCR and/or MHC class 1 expression.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2019076149	2018-09-02	重庆精准生物技术 有限公司	通用型 CAR-T 细胞及其制备方法和应用 【原文】 Universal car-t cell, preparation method therefor and application thereof	通用型 CAR-T

摘要

提供了一种通用型 CAR-T 细胞及其制备方法和应用。所述通用型 CAR-T 细胞中经过多基因敲除同时抑制了 T 细胞抗原受体(TCR)和主要组织相容性复合体(MHCI,MHCII)在 T 细胞中的功能。编码所述 TCR 的基因包括 TRAC 和/或 TRBC。编码所述主要组织相容性复合体的基因包括 HLA-A、B2MH 和 CIITA。所述通用型 CAR-T 细胞能够靶向特异的肿瘤相关标志并且细胞表面 TCR 和 MHC 功能失活，可以降低同种异体细胞治疗引起的免疫排斥反应并且清除病人体内的肿瘤细胞，且在使用中不受病人自身病情或治疗方式影响。

权利要求 1

1.通用型 CAR-T 细胞，其特征在于，所述通用型 CAR-T 细胞中经过多基因敲除同时抑制了 T 细胞抗原受体(TCR)和主要组织相容性复合体(MHCI,MHCII)在 T 细胞中的功能；编码所述 TCR 的基因包括 TRAC 和/或 TRBC；编码所述主要组织相容性复合体的基因包括 HLA-A，B2MH 和 CIITA。

■ 与上市 CAR-T 产品有关的专利

(1) Kymriah

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2014153270	2014-03-15	NOVARTIS AG 等	使用人源化抗 CD19 嵌合抗原受体治疗癌症 【原文】 Treatment of cancer using humanized Anti-cd19 chimeric antigen receptor	Kymriah

摘要

The disclosure provides compositions and methods for treating diseases associated with expression of CD19. The disclosure also relates to chimeric antigen receptor (CAR) specific to CD19, vectors encoding the same, and recombinant T cells comprising the CD19 CAR. The disclosure also includes methods of administering a genetically modified T cell expressing a CAR that comprises a CD19 binding domain.

权利要求 1

1. An isolated nucleic acid molecule encoding a chimeric antigen receptor (CAR), wherein the CAR comprises an antibody or antibody fragment which includes a humanized anti-CD 19 binding domain, a transmembrane domain, and an intracellular signaling domain comprising a stimulatory domain, and wherein said anti-CD 19 binding domain comprises one or more of light chain complementary determining region 1 (LC CDR1), light chain complementary determining region 2 (LC CDR2), and light chain complementary determining region 3 (LC CDR3) of any anti-CD19 light chain binding domain amino acid sequence listed in Table 3, and one or more of heavy chain complementary determining region 1 (HC CDR1), heavy chain complementary determining region 2 (HC CDR2), and heavy chain complementary determining region 3 (HC CDR3) of any anti-CD 19 heavy chain binding domain amino acid sequence listed in Table 3.

(2) CARVYKTI

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2017025038	2016-08-10	南京传奇生物科技有限公司	基于单域抗体的嵌合抗原受体及其使用方法 【原文】 Chimeric antigen receptors based on single-domain antibodies and methods of use thereof	CARVYKTI

摘要

The present application provides single-domain antibodies, and chimeric antigen receptors comprising one or more antigen binding domains each comprising a single-domain antibody. Further provided are engineered immune effector cells (such as T cells) comprising the chimeric antigen receptors. Pharmaceutical compositions, kits and methods of treating cancer are also provided.

权利要求 1

1. A chimeric antigen receptor (CAR) comprising a polypeptide comprising:
(a) an extracellular antigen binding domain comprising a first single-domain antibody (sdAb) specifically binding to a first antigen and a second single-domain antibody (sdAb) specifically binding to a second antigen;
(b) a transmembrane domain; and
(c) an intracellular signaling domain.

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2018028647	2017-08-10	傳奇生物科技美國公司 南京传奇生物科技有限公司 传奇生物科技爱尔兰有限公司	靶向 bcma 的嵌合抗原受体及其使用方法 【原文】 Chimeric antigen receptors targeting bcma and methods of	CARVYKTI

			use thereof	
<p>摘要</p> <p>Provided are single-domain antibodies targeting BCMA, and chimeric antigen receptors (such as monovalent CAR, and multivalent CAR including bi-epitope CAR) comprising one or more anti-BCMA single-domain antibodies. Further provided are engineered immune effector cells (such as T cells) comprising the chimeric antigen receptors. Pharmaceutical compositions, kits and methods of treating cancer are also provided.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. A multivalent chimeric antigen receptor (CAR) comprising a polypeptide comprising:</p> <p>(a) an extracellular antigen binding domain comprising at least two BCMA binding moieties;</p> <p>(b) a transmembrane domain; and</p> <p>(c) an intracellular signaling domain.</p>				

(3) Abecma

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2017177137	2017-04-07	BLUEBIRD BIO, INC	嵌合抗原受体 t 细胞组合物 【原文】 Chimeric antigen receptor t cell compositions	Abecma
<p>摘要</p> <p>The invention provides improved compositions for adoptive immune effector cell therapies for treatment, prevention, or amelioration of numerous conditions including, but not limited to cancer, infectious disease, autoimmune disease, inflammatory disease, and immunodeficiency.</p> <p>权利要求 1</p> <p>1. A chimeric antigen receptor (CAR) T cell, comprising, one or more modified T cell receptor alpha (TCRa) alleles, wherein the CAR T cell secretes an increased amount of proinflammatory cytokines when bound to a target antigen compared to a CAR T cell bound to the target antigen that lacks one or more modified TCRa alleles.</p>				

(4) Yescarta

公开号	申请日	申请人	发明名称	技术主题
WO2020123691	2019-12-11	KITE PHARMA, INC	嵌合抗原受体和 car-t 细胞及其使用方法 【原文】 Chimeric antigen receptors and car-t cells and methods of use	Yescarta
<p>摘要</p> <p>Provided is a chimeric antigen receptor (CAR) or a T cell receptor (TCR) comprising one or more of the antigen binding motifs disclosed herein. Aspects of the disclosure relate to a polynucleotide encoding a chimeric antigen receptor (CAR) or a T cell receptor (TCR) comprising one or more of the antigen</p>				

binding motifs. Provided are antibodies and antigen binding systems that comprise a binding motif that binds CD20 and optionally a binding motif that binds CD 19, and methods of producing and using the same. Antibodies and antigen binding systems of the present disclosure comprise CARs that comprise an anti-CD20 binding motif and an anti-CD 19 binding motif. Provided are compositions, such as antibodies and CARs that are or comprise an anti-CD20/anti-CD19 antigen binding system of the present disclosure, and cell therapies comprising the same, are useful, e.g., in the treatment of cancer.

权利要求 1

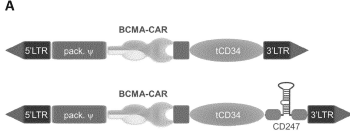
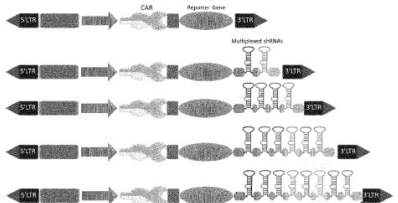
1. An antigen binding system, antibody, or antigen binding fragment thereof comprising an anti-CD20 binding motif, wherein the anti-CD20 binding motif comprising sequences of three heavy chain complementarity determining regions (HCDRs) of any one of the heavy chain variable region (HCVR) selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 1, 23, 45, 67, 89, 111, 133, 155, 177, and 199, and sequences of three light chain CDRs (LCDRs) of the light chain variable region (LCVR) selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 12, 34, 56, 78, 100, 122, 144, 166, 188, and 210.


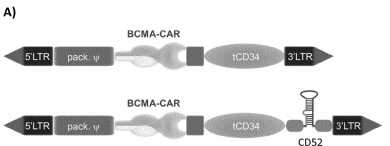
■ 热门技术分支重点专利示例

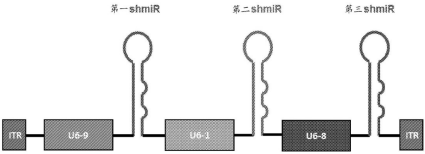
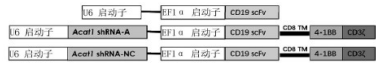
以现阶段研发热门的通用型 CAR-T，特别是采用 shRNA、RNAi 技术手段，用于 allogeneic CAR-T（通用型）相关专利如下表 3-7。

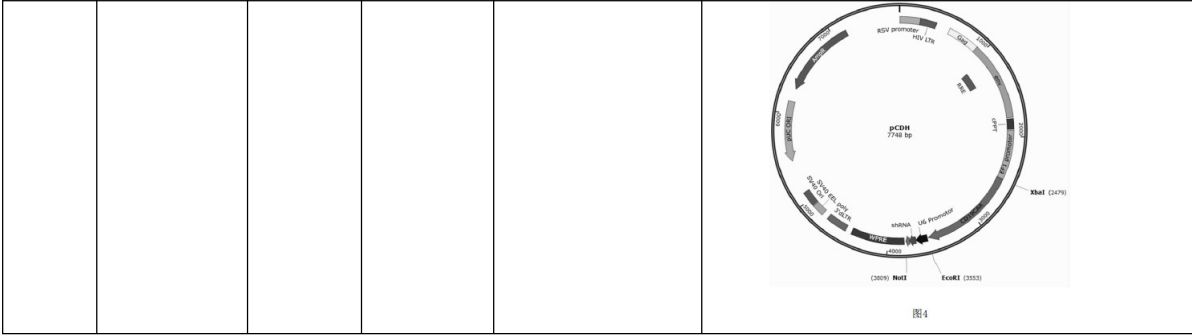
表 3-7 shRNA、RNAi 用于 allogeneic CAR-T 专利列表

序号	公开号	公开日	申请人	发明名称	专利内容相关内容
1	WO2018064602A1	20180405	贝勒医学-E	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR THERAPY WITH REDUCED CYTOTOXICITY FOR VIRAL DISEASE	In particular examples, one can harvest allogeneic T cells from healthy, random donors and transduce the cells with one or a mixture of 2 or 3 CARs harboring different scFv sequences for global coverage of HBV serotypes. In specific embodiments, the cells harbor a construct that comprises an shRNA for cytopathic reduction as desired, such as against the perforin or granzyme B proteins, which would abrogate canonical T cell mediated cytotoxicity. shRNA 用于减少细胞病变，消除典型 T 细胞介导的细胞毒性。针对穿孔素或颗粒酶 B 蛋白质
2	WO2018067992A1	20180412	NOVARTIS AG; THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS FOR THE TREATMENT OF CANCER	the allogeneic cell can be a cell which does not express or expresses at low levels an inhibitory molecule, e.g. by any method described herein. For example, the cell can be a cell that does not express or expresses at low levels an inhibitory molecule, e.g., that can decrease the ability of a CAR-expressing cell to mount an immune effector response. Inhibition of an inhibitory molecule, e.g., by inhibition at the DNA, RNA or protein level, can optimize a CAR-expressing cell performance. In embodiments, an inhibitory nucleic acid, e.g., an inhibitory nucleic acid, e.g., a dsRNA, e.g.,

					<p>an siRNA or shRNA</p> <p>同种异体细胞可以是例如通过本文所述的任何方法不表达或低水平表达抑制分子的细胞。例如，细胞可以是不表达或低水平表达抑制分子的细胞，例如，抑制分子可以降低表达 CAR 的细胞产生免疫效应器反应的能力。抑制分子的抑制，例如通过 DNA、RNA 或蛋白质水平的抑制，可以优化表达 CAR 的细胞性能。在实施例中，抑制性核酸，例如抑制性核酸，例如 dsRNA，例如 siRNA 或 shRNA</p>
3	WO2020221873A1	20201105	CELYAD S A	CAR T-CELLS TARGETING BCMA AND USES THEREOF	<p>BCMA CAR expression vector. LTR: Long terminal repeat; pack. Y: psi packaging signal; tCD34: truncated CD 34, a marker protein; CD247: shRNA against CD247. The upper design is for autologous use, the lower design for allogeneic use, where the shRNA against CD247 inhibits TCR signaling. B: BCMA CAR protein lay-out. Anti-BCMA scFv: BCMA binding moiety; CD8 H+TM: hinge + transmembrane part of the molecule derived from CD8; CD28/4-1BB: costimulatory domains used; CD3z: CD3 zeta signaling domain.</p> <p>针对 CD247 的 shRNA 抑制 TCR 信号核酸分子和载体可以含有抗 CD3Z 的 shRNA。这对于同种异体应用是特别预期的。</p> 
4	WO2020221939A1	20201105	CELYAD	CELLS WITH MULTIPLEXED INHIBITORY RNA	<p>the design of CAR expression vector (e.g. CD19, BCMA, B7H3, B7H6, NKG2D, HER2, HER3, GPC3) without (top) or with (below) an integrated miRNA scaffold, allowing for the co expression of a CAR and multiple shRNAs (e.g. 2, 4, 6, 8,...) from the same vector. LTR: Long terminal repeat; promoter (e.g. EFla, PGK, SFFV, CAG, ...); a marker protein (e.g. truncated CD34, CD19); multiplexed shRNAs。</p> 
5	WO201911	2019061	CELYAD	REDUCING	we engineered a single retroviral vector

	0667A1	3	S A	FRATRICIDE OF IMMUNE CELLS EXPRESSING NKG2D-BASED RECEPTORS	<p>encoding the NKG2D CAR and coexpressing the candidate shRNA. We assessed the levels of fratricide in T cells engineered with NKG2D based CAR or T cells co-expressing a shRNA, by means of cell expansion (Figure 12). Engineering of a single retroviral vector encoding the NKG2D CAR and shRNA generated T cells that had much reduced in vitro fratricide (Figure 12), compared to cells without the shRNA and enhanced the rate of expansion of NKG2D CAR T cells approaching that of control T cells</p> <p>Car-T 细胞容易相互攻击和破坏,这种现象被称为异体胞溶(<i>fratricide</i>)。</p> <p>编码 NKG2D CAR 和 shRNA 的单个逆转录病毒载体的工程化产生的 T 细胞与不含 shRNA 的细胞相比, 体外自残率大大降低</p>
6	WO2019110693A1	20190613	CELYAD S A	COMPOSITIONS AND METHODS FOR IMPROVING PERSISTENCE OF CELLS FOR ADOPTIVE TRANSFER	<p>Design of a single CAR + shRNA vector. A single retroviral vector encoding the NKG2D CAR and coexpressing the candidate shRNAs identified in Example 1 was engineered, the design is shown in Figure 3. As the NKG2D CAR confers NK receptor binding specificity to T cells, these cells can mimic the effect of NK clearance (i.e. T cell killing by NK cells). shRNAs 抑制 NKG2D 配体, 使免疫细胞对 NK 细胞清除不太敏感</p> <p>由于 NKG2D CAR 赋予 T 细胞 NK 受体结合特异性, 这些细胞可以模拟 NK 清除的效果 (即 NK 细胞杀死 T 细胞)。</p>  <p>Figure 3</p>
7	WO2020254528A1	20201224	CELYAD ONCOLOGY S A	CD52-DEFICIENT T CELLS FOR ADOPTIVE CELL THERAPY	<p>Illustration of the CAR expression vector (e.g. BCMA CAR) without (top) or with (bottom) an integrated miRNA scaffold, allowing for the co-expression of a CAR and a shRNA. LTR: Long terminal repeat; pack. Y: psi packaging signal; tCD34: truncated CD34, a marker protein; CD52: shRNA against CD52.</p> <p>证明了来自同一病毒载体的基于 miRNA 的 shRNA 和 CAR 的共表达不会影响 CAR 本身的活性或表达。</p> <p>RNAi 诱导的下调足以防止由抗 CD52 抗体诱导的补体介导的细胞毒性。</p>  <p>A)</p>

8	CN1100234 98A	2019071 6	贝尼泰克 生物制药 有限公司	用于产生具有非 功能性 T 细胞受 体(TCR)的 T 细 胞的试剂、包含 其的组合物及其 用途	<p>DNA 指导的 RNA 干扰(ddRNAi)构建体, 其包含一种或多种具有编码短发夹微 RNA(shmiR)的 DNA 序列的核酸, 其中所述 shmiR 或每种 shmiR 包含: 长度为至少 17 个核苷酸的效应子序列;</p> <p>效应子互补序列; 茎环序列; 和</p> <p>初级微 RNA(pri-miRNA)骨架;</p> <p>每种 shmiR 的效应子序列靶向不同 TCR 复合物亚基的 mRNA 转录物, 靶向 TCR 复合物的多个亚基以进行 RNAi。包含上述构建体的 T 细胞, 其中所述 T 细胞不表达功能性 TCR, 还表达嵌合抗原受体(CAR)。</p> 
9	CN1093215 87A	2019021 2	华东师范 大学; 上海邦耀 生物科技 有限公司	一种 ACAT1 基 因干扰的嵌合抗 原受体 T 细胞	<p>提供一种 ACAT1 基因干扰的嵌合抗原受体 T 细胞。图 4 显示了 pLL3.7-CAR19、pLL3.7-shRNA-A-CAR19、pLL3.7-shRNA-NC-CAR19 三种质粒的结构示意图。</p>  <p>图4</p>
10	CN1061034 75A	2016110 9	塞勒克提 斯公司	产生同种异体移 植相容的 T 细胞 的方法	<p>提供了一种制备工程化的 T 细胞、优选获自供体的同种异体 T 细胞的方法, 包括以下步骤:</p> <p>a)提供 T 细胞, 优选获自供体的同种异体 T 细胞; 和</p> <p>b)抑制β2-微球蛋白(B2M)和/或 II 类主要组织相容性复合体反式激活子(CIITA)在所述 T 细胞中的表达。</p> <p>抑制 B2M、CIITA 基因的抑制性核酸是干扰性 RNA(RNAi)分子。RNAi 分子包括微 RNA(miRNA)、小干扰性 RNA(siRNA)和短发夹 RNA(shRNA)。</p>
11	CN1089136 93A	2018113 0	安徽古一 生物科技 有限公司	敲减人 TRAC/TRBC 基 因的 siRNA、慢 病毒载体、 CAR-T 细胞构建 方法及应用	<p>一种敲减人 TRAC/TRBC 基因的 siRNA、慢病毒载体、CAR-T 细胞构建方法及应用。图 4 为 pCDH-CD19 CAR-U6-shRNA-polyA 载体图</p>



四、细胞治疗重点企业专利分析

随着 CAR-T 细胞治疗技术热度上升，越来越多的企业开始进入该领域，市场竞争愈发激烈，专利布局作为市场竞争的有力武器，各公司对 CAR-T 细胞治疗技术专利布局更加重视，近年来 CAR-T 细胞治疗技术专利申请呈现爆发式增长。本章通过分析全球 CAR-T 领域重点企业的专利申请信息，进而探究世界领先的创新主体在 CAR-T 领域的专利布局态势。

4.1 国内外重点企业专利综合分析

4.1.1 国内外主要申请人排名

对全球的 CAR-T 领域十大申请人进行分析，技术领域内哪些公司拥有的专利总量最多，可以帮助企业了解 CAR-T 技术领域内的主要公司和竞争威胁。其中，宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）是当之无愧的第一名，专利家族数量达到 154 个，宾夕法尼亚大学在 CAR-T 细胞治疗领域具有丰富的经验，开发了很多具有突破性成果的 CAR-T 关键技术和基本原理。比如宾夕法尼亚大学率先在晚期白血病患者中开始使用 CAR T 细胞疗法，这种方法可重新训练患者自身的免疫细胞以攻击癌症。2022 年，宾夕法尼亚大学的研究者报道了一项新的研究，通过 CAR-T 修复受损纤维化的心肌细胞，使心脏恢复正常功能。2023 年 3 月 15 日，宾夕法尼亚大学团队开发了一种帮助 T 细胞攻击 实体瘤的新方法，通过 CRISPR-Cas9 敲除两种 T 细胞炎症调节因子 Regnase-1 和 Roquin-1，可将 T 细胞扩增水平增加至少 10 倍，从而增强抗肿瘤免疫活性和持久性。加利福尼亚大学董事会、纪念斯隆凯特琳癌症中心、得克萨斯大学体系董事会也是 CAR-T 领域重要的科研机构，申请量分别是 104、91、86 件简单同族。对于企业申请人，巨诺公司和诺华公司名列前茅，二者均有 CAR-T 疗法获批上市。巨诺公司开发了 Lisocabtagene maraleucel（利基迈仑赛，商品名 Breyanzi），诺华公司开发了 Tisagenlecleucel（商品名 Kymriah）。中国申请人有上海恒润达生生物科技股份有限公司位列第十名。

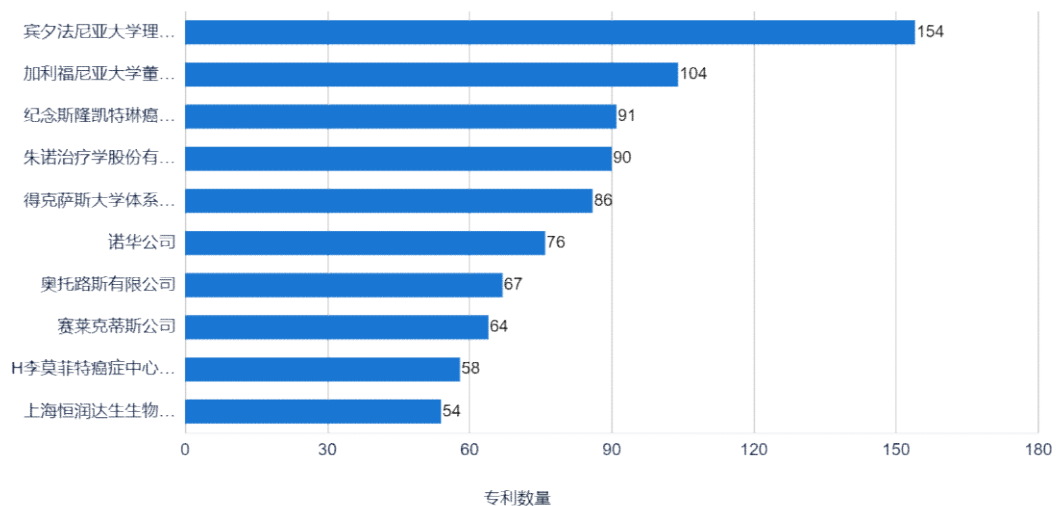


图 4-1 全球 CAR-T 专利申请申请人排名

对 CAR-T 领域十大中国申请人进行分析，上海有上海恒润达生生物科技股份有限公司、上海优卡迪生物医药科技有限公司、亘喜生物科技(上海)有限公司，共计三家企业入围。深圳宾德生物技术有限公司位列第二。业内知名的南京传奇位居第 8 名。有一家科研院所入围，是排名第 10 的华东师范大学。说明国内创新主体已经将 CAR-T 作为重要的技术发展或者研发方向。医药研发具有周期长、投入高和风险大等特点，而且高度依赖知识产权，只有通过知识产权保护（特别是专利保护）才能使得生物医药创新主体获得市场独占权、保持竞争优势。

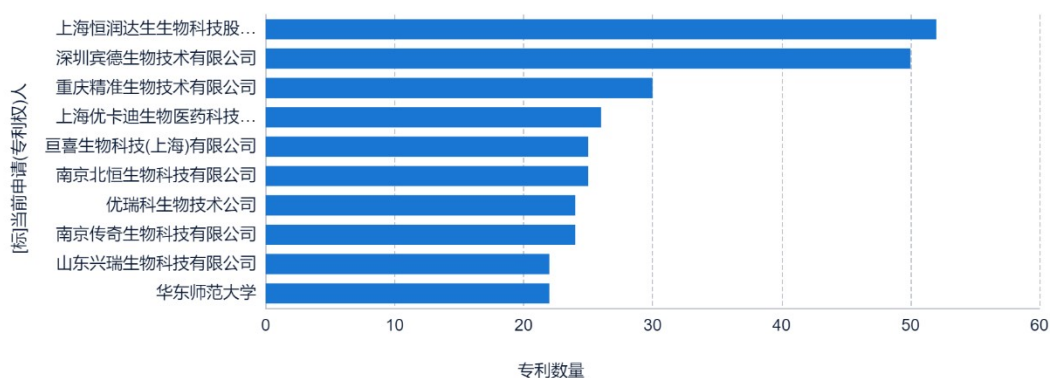


图 4-2 中国 CAR-T 专利申请申请人排名

表 4-1 中国 CAR-T 专利申请申请人排名及其专利数量

[标]当前申请(专利权)人	专利数量
上海恒润达生生物科技股份有限公司	54
深圳宾德生物技术有限公司	50

重庆精准生物技术有限公司	30
上海优卡迪生物医药科技有限公司	26
亘喜生物科技(上海)有限公司	25
南京北恒生物科技有限公司	25
优瑞科生物技术公司	24
南京传奇生物科技有限公司	24
山东兴瑞生物科技有限公司	22
华东师范大学	22

4.1.2 CAR-T 领域新进入申请人分析和领域地图

分析仅在过去 5 年内才提交专利申请的申请人，作为 CAR-T 技术领域的新进入者，其表明了在该领域的新型竞争。与此同时，这些新兴公司可以被视为潜在的收购或合作机会。新进入者包括上海优替济生生物公司，以及苏州克睿基因生物科技公司。上海优替济生生物公司成立于 2019 年，公司计划研发抗通用型新抗原细胞疗法，研发抗 KRAS 突变 TCR 疗法，自体细胞及异体 T 细胞疗法，在 CART 和 TCRT 的平台上，研发下一代安全，有效，通用化，低成本 T 细胞肿瘤免疫治疗技术；结合 RNA 电转技术，CRISPR 技术和高通测序技术，研发新一代广谱，高效的 T 细胞免疫治疗技术，其在 2021 年申请 4 件，2022 年申请 8 件 CAR-T 相关专利申请。苏州克睿基因生物科技股份有限公司，成立于 2016 年，致力于难治愈肿瘤及人类复杂遗传疾病及其他疑难疾病的新型治疗技术及药物的研究与开发，其在 2019 年申请 2 件，2020 年申请 4 件 CAR-T 相关专利申请。

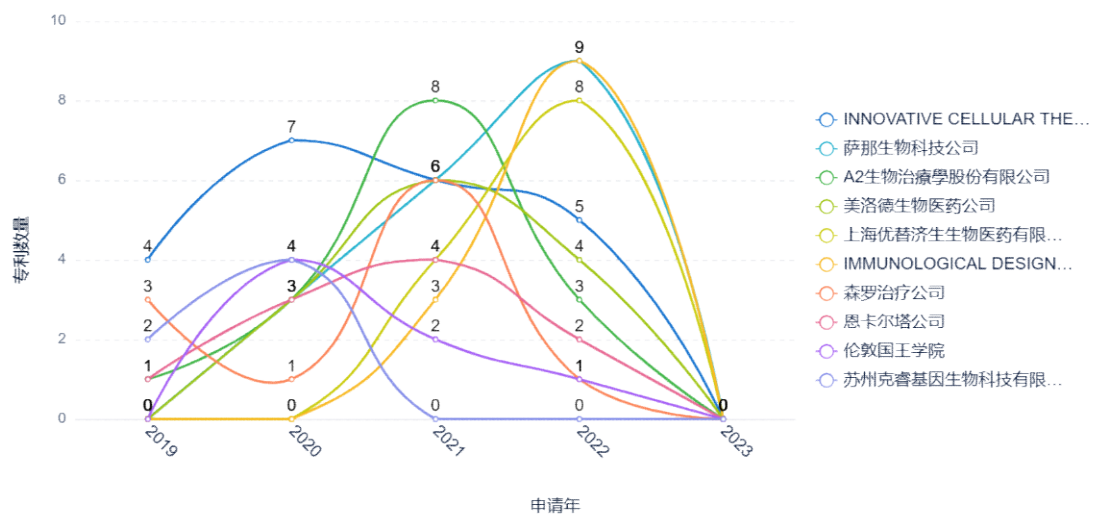


图 4-3 CAR-T 领域新进入申请人

对 CAR-T 领域主要公司的领域地图进行分析，领域地图显示了 CAR-T 领域内专利关键词。有助于了解该技术领域内主要公司，比如宾夕法尼亚大学、巨诺公司等相关的技术概念，借此区分不同公司的技术焦点。各个公司最聚焦于嵌合抗原受体，其次是组合物、特异性，以及 T 细胞、免疫疗法，以及 CAR 的结构元件，如单链抗体（主要是巨诺公司）、跨膜结构域、结合结构域等。



图 4-4 CAR-T 领域主要公司的领域地图

4.1.3 CAR-T 领域主要申请人合作申请分析

对 CAR-T 领域主要申请人的合作申请进行分析，分析申请人的合作关系。可了解哪些申请人更愿意通过合作来进行发明，帮助寻找潜在的技术合作伙伴。通过对专利申请人的分析还能看出公司与科研单位在开发 CAR-T 细胞疗法时的合作关系和可能的研发授权协议。

首先，对诺华公司的合作申请关系进行分析，例如诺华公司与宾夕法尼亚大学具有非常强的合作关系，诺华递交的 86 个专利家族与宾夕法尼亚大学相关。此外，诺华、宾夕法尼亚大学与 CAR-T 领域重要的发明人 JUNE CARL H，三者具有紧密的合作。

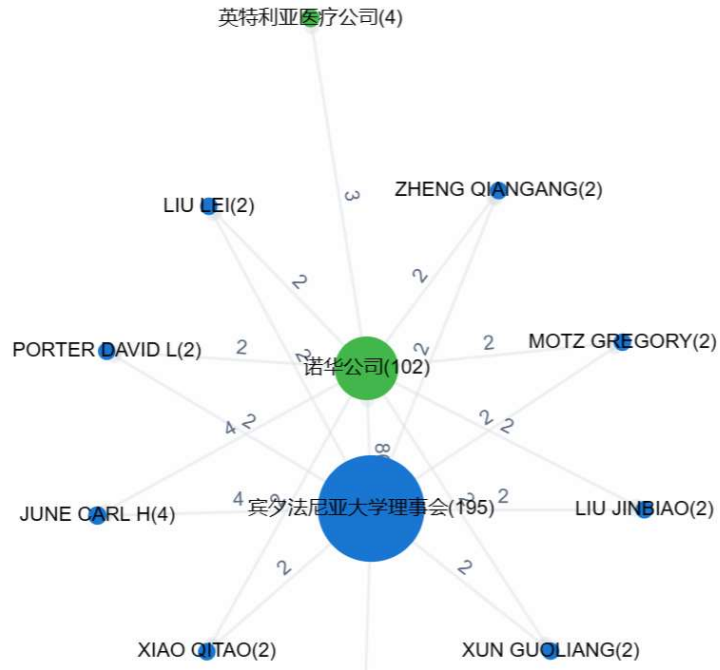


图 4-5 诺华公司合作申请关系网

其次，另一项紧密研发合作来自纪念斯隆凯特琳癌症中心，其与优瑞科生物技术公司（Eureka Therapeutics）共同递交了 9 项专利申请。纪念斯隆凯特琳癌症中心还与米伦纽姆医药公司（共同合作 5 件）、索隆基特林癌症研究协会（共同合作 9 件）等多家企业和科研院所有合作。

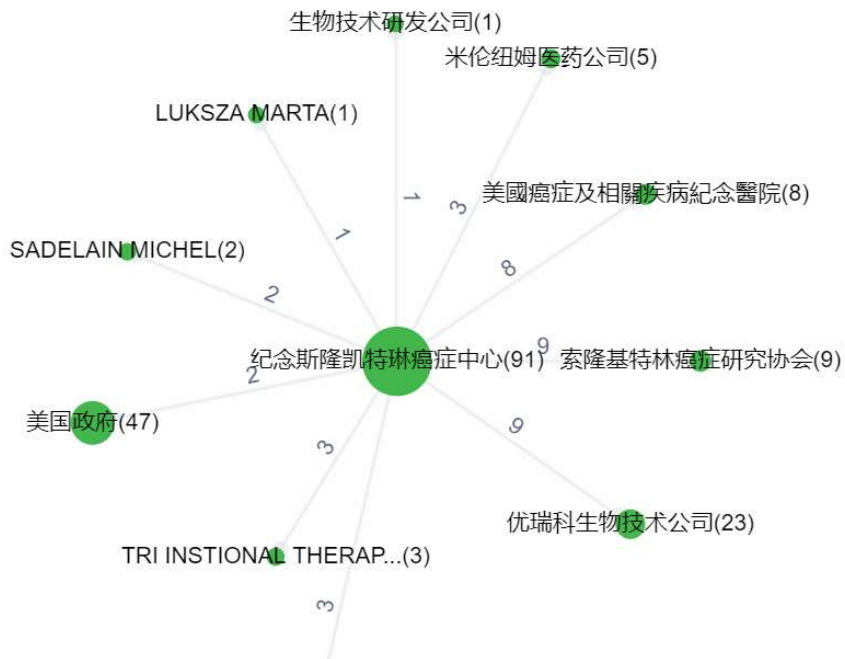


图 4-6 纪念斯隆凯特琳癌症中心合作申请关系网

再次，对巨诺公司的合作申请进行分析，其与爱迪塔斯医药公司（共同合作 3 件）、细胞基因公司（共同合作 2 件）、百时美施贵宝公司（共同合作 1 件）、约翰霍普金斯大学（共同合作 1 件）、弗莱德哈钦森癌症研究中心（共同合作 2 件）等有紧密的合作关系。

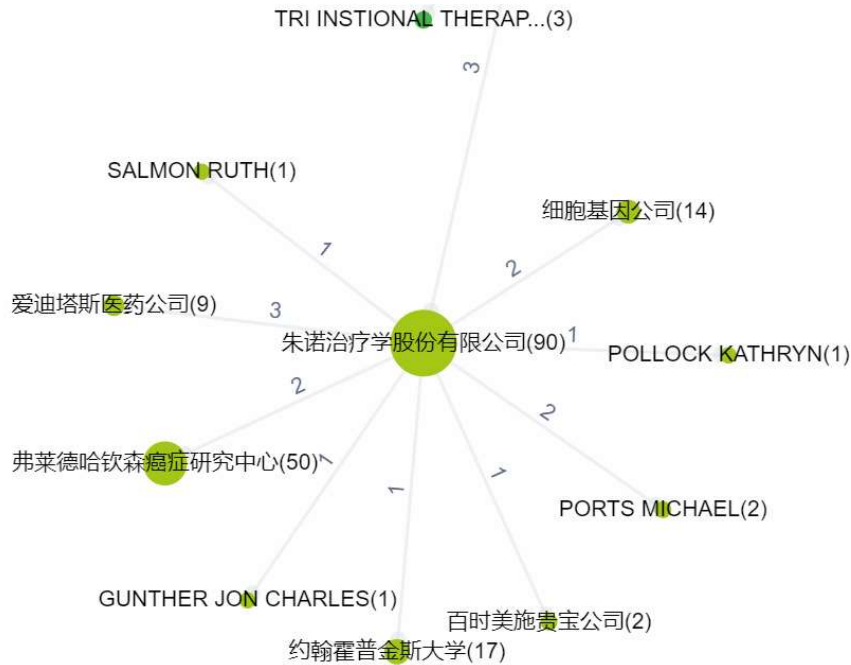


图 4-7 巨诺公司合作申请关系网

最后，对加利福尼亚大学的合作申请进行分析，其与 CAR-T 领域重要的公司希望之城有紧密的合作关系（共同合作 3 件），与其他美国大学如普林斯顿大学、华盛顿大学、波士顿大学等也有合作关系。

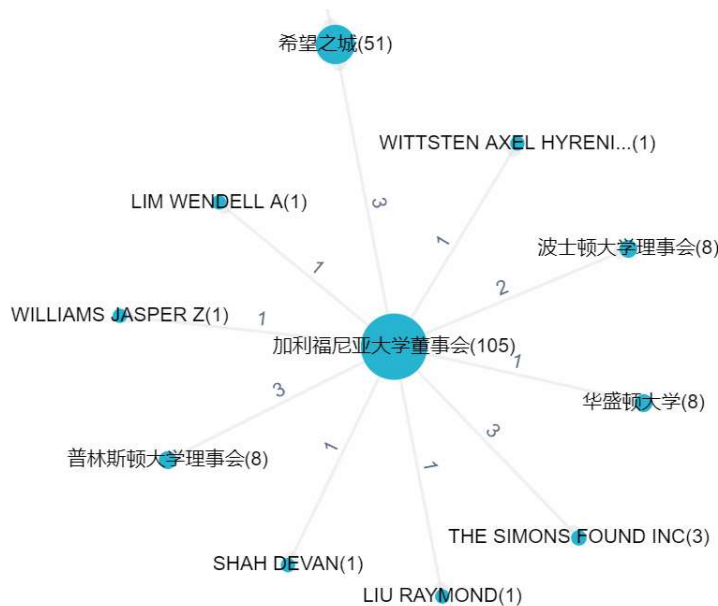


图 4-8 加利福尼亚大学合作申请关系网

4.1.4 国内外主要发明人排名

对国内外的主要发明人进行分析，JUNE CARL H (Carl June) 排名第一，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院终身教授 Carl June 是当之无愧的“CAR-T 先驱”，2011 年，Carl June 团队用 CAR-T 疗法成功治愈了一名急性白血病复发的小女孩 Emily Whitehouse，直到如今，Emily 已无癌生存十年，都没有复发迹象，堪称医学界奇迹。首次取得 CAR-T 临床上的突破性成功后，Carl June 教授和宾大医学院通过将这一技术授权给制药巨头诺华，于 2017 年实现了世界上首个 CAR-T 新药 Kymriah 上市获批，翻开了细胞免疫治疗发展史最为波澜壮阔的一页。上海恒润达生物科技股份有限公司的发明人金涛排名第 7，其参与了 37 项专利家族的发明创造。

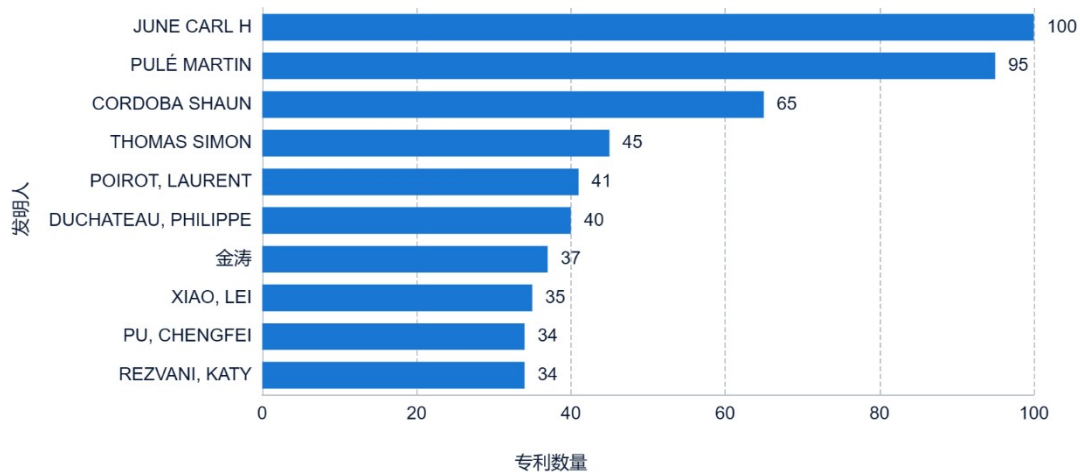


图 4-9 全球 CAR-T 专利申请发明人排名

4.2 重点企业分析（节删）

五、上海细胞治疗产业发展定位分析

5.1 上海细胞治疗产业的目标和定位

5.1.1 目标

根《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案(2022—2024年)》,到2024年,上海细胞治疗科技创新策源能力显著增强,临床研究和转化应用明显加速,创新资源要素高效配置,产业能级大幅提升。创新人才汇集,各类科研机构、临床研究及服务平台等竞相崛起,科技领军企业集聚,建成科技支撑引领作用突出、创新链和产业链深度融合的细胞治疗创新策源地和产业新高地。

《行动方案》指出了上海细胞治疗产业的具体目标:到2024年产业规模达到100亿元;建设市级及以上细胞治疗创新基地和平台(重点实验室、技术创新中心等)20家,打造一批研发与制备公共服务平台,新增临床试验批件和备案创新申报项目20个以上;创新产品上市申请量3个以上,培育5个以上各具特色的市级细胞治疗产业集聚区,引进培育50家龙头企业和创新型企业,集聚50名产业高端人才和100名产业英才。

5.1.2 定位

上海市经济信息化委生物医药产业处有关领导指出:“希望在本行动方案的引导下,市区各部门的配合下,我们科技界医学界和产业界共同努力下,上海细胞治疗产业得以强劲发展,迈上新台阶,力争在十四五末将上海打造成为细胞治疗产业核心地。”上海细胞治疗产业的定位就是成为全国、乃至全球细胞治疗产业的核心地。

对申请人所在地为上海的CAR-T专利申请进行检索,共计591条,未合并同族专利。上海的CAR-T专利申请开始于2013年,2016年之后开始爆发性增长,2018年达到峰值,单年申请量达到127件,之后申请量有所下降,但是通过分析,专利申请的质量提高,这也与国家知识产权局提出的专利高质量发展理念相符,不追求数量,追求质量。对上海CAR-T专利申请的 legal 状态进行分析,有效专利申请占比最高,达51.19%,这表明上海CAR-T专利质量较高。审中占比19.84%,还有部分处于PCT指定期内或期满以及失效状态。

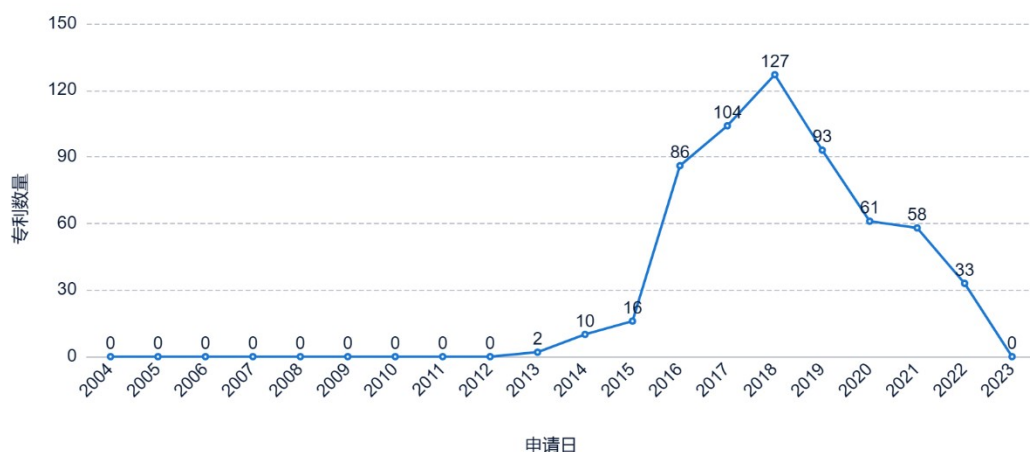


图 5-1 上海 CAR-T 专利申请趋势

据不完全统计，2022 年，共有 17 家上海细胞治疗企业获得超 20 亿元融资，投资人用真金白银表达了对这一未来产业的看好。从人才聚合到产业集聚，从技术创新到资本加持，从政策扶持到监管完善，上海细胞治疗产业正迈入快速发展阶段。上海在细胞治疗领域的地位从国内领跑、做到全球首创、再到颠覆性创新。

5.1.2.1 国内领跑

中国两款获批 CAR-T 产品均出自上海！

2021 年复星凯特的奕凯达上市后，在瑞金医院实现了我国 CAR-T 产品治疗“零的突破”：患者陈女士在接受治疗 2 个月后，症状完全得到了缓解，体内癌细胞暂时清零。同年 10 月，药明巨诺的同类型产品获批，两家企业均出自上海，参见下表：

表 5-1 上海已上市 CAR-T 药物情况

药物	靶点	主要在研适应症	原研/在研机构	获批国家/地区	特殊审评	治疗领域
Relmacabtagene autoleucel 瑞基奥仑赛 (商品名倍诺达)	CD19	滤泡性淋巴瘤；弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；B 细胞淋巴瘤	上海药明巨诺生物科技有限公司；苏州药明巨诺生物科技有限公司	中国	优先审评(中国)、突破性疗法(中国)、特殊审评(中国)	肿瘤；免疫系统疾病；血液及淋巴系统疾病
Axicabtagene ciloleucel 阿基仑赛 (商品名 Yescarta/ 奕凯)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc. ; Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 上海复星医药(集团)股	美国 中国 欧盟 日本 加拿大	孤儿药(美国)、孤儿药(欧盟)、优先审评(中国)、突破性	肿瘤；免疫系统疾病；血液及淋巴系统疾

达)			份有限公司	冰岛 列支敦士登 挪威	疗法 (中国)	病
----	--	--	-------	-------------------	---------	---

据复星凯特执行总裁黄海透露，奕凯达在生产流程、制作工艺、原料辅料上与国际标准持平。

5.1.2.2 全球同步

全新策略治疗实体瘤，多家处于“临门一脚”关键期！

血液瘤是目前细胞治疗效果最好的应用领域，同时也是最拥挤的赛道。据2021年《中国细胞与基因治疗产业发展白皮书》统计，全球实体瘤患者数量比血液瘤高两个数量级，谁能攻克实体瘤，谁就能把细胞治疗产业推向一个新高度。然而，要攻克“抱团”状态的实体瘤，其难度也呈指数级上升。上海多家企业正处于治疗实体瘤“临门一脚”的关键期！。

例如，2020年9月在张江启动运营的易慕峰生物科技是一家聚焦实体肿瘤治疗的新型细胞治疗药物研发企业，他们在全中国范围内首次提出“化实体瘤为血液瘤”的临床治疗策略。据公司相关负责人介绍，公司的一款针对晚期消化道恶性肿瘤的细胞治疗产品正在开展IIT临床研究，初步证明安全有效。此外，公司还有9个管线产品正在同步推进中。通过专利导航工作，检索到该公司的专利，其中包括治疗实体瘤的专利。

表 5-2 易慕峰生物 CAR-T 专利布局情况

公开(公告)号	标题	申请日	当前申请(专利权)人	摘要	第一权利要求	法律状态/事件
WO2023284700A1	一种新型嵌合受体组合、重组载体、细胞及其应用	2022-07-12	苏州易慕峰生物科技有限公司	一种新型嵌合受体组合、重组载体、细胞及其应用。该新型嵌合受体组	-	PCT未进入指定国(指定期内)
CN114949190A	抗原递呈细胞及CAR-T细胞联合在抗肿瘤中的应用	2022-04-29	苏州易慕峰生物科技有限公司	本发明涉及生物医药技术领域，具体而言，涉及抗原递呈细胞及CAR-T细	1.抗原递呈细胞及CAR-T细胞在联合制备用于治疗肿瘤的物中应用，其中	实质审查
CN114574479A	一种高通量组装嵌合抗原受体的方法及其应用	2022-02-23	苏州易慕峰生物科技有限公司	本发明提供了一种高通量组装嵌合抗原受体的方法及其应用。该方法通过	1.一种高通量组装嵌合抗原受体的方法，其特征在于，通过对CAR分子不	实质审查
WO2022048314A1	针对循环肿瘤细胞的免疫杀伤细胞在实体瘤治疗中的应用	2021-07-13	上海易慕峰生物科技有限公司	一种针对循环肿瘤细胞的免疫杀伤细胞在实体瘤治疗中的应用，包括将免	1.一种针对循环肿瘤细胞的免疫杀伤细胞在实体瘤治疗中的应用，其特征	PCT进入指定国(指定期满)
CN113527491B	人源化抗体、嵌合抗原受体、核酸、载体、细胞及应用	2021-07-13	苏州易慕峰生物科技有限公司	本发明提供了一种特异性结合EpCAM的人源化抗体，包括重链可变区和轻	1.一种人源化抗体，其特征在于，包括重链可变区和轻链可变区；	授权
CN113637087A	一种提高细胞免疫疗法安全性的嵌合受体和细胞	2021-07-09	上海易慕峰生物科技有限公司	本发明提供了一种提高细胞免疫疗法安全性的嵌合受体和细胞。该嵌合受	1.一种提高细胞免疫疗法安全性的嵌合受体，其特征在于，包含T细胞内	实质审查

作为另一家上海细胞治疗的代表，原启生物首席科学官何晓文透露，“我国细胞药物研发优势明显，基本与世界同步”，该公司一款治疗肝癌的细胞药物近期通过了CDE（国家食品药品监督管理局药品审评中心）审评，一期临床数据喜人——疾病控制率达80%，反应率达60%至70%，而传统单药反应率只有10%，联合用药也不到30%。

通过专利分析，我们发现，原启生物的CAR-T研发聚焦了不同的热门研究靶点，具体靶点和专利布局数量如下图，包括CLDN18.2靶点3件，GPC3靶点2件，GPRC5D靶点2件，MSLN靶点2件等。

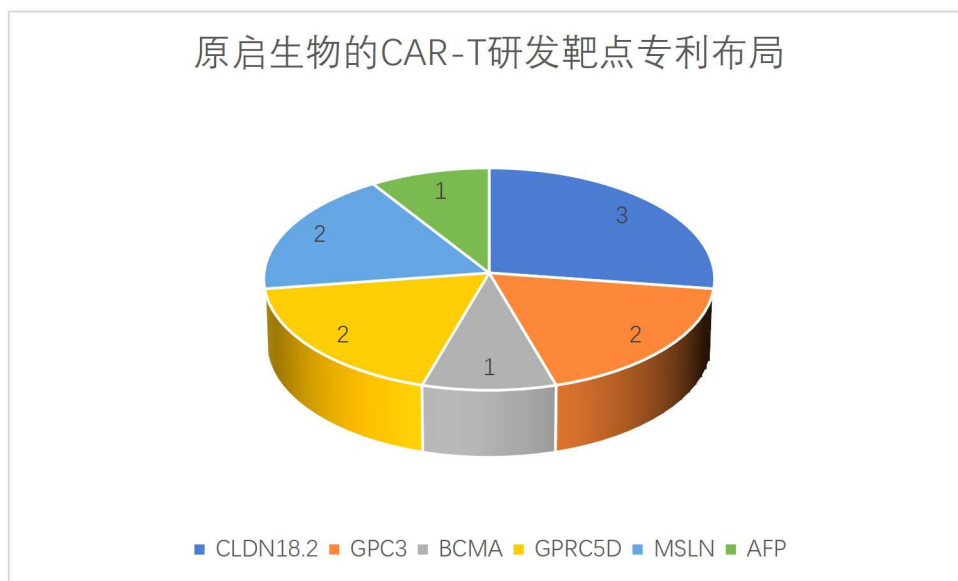


图 5-2 原启生物的 CAR-T 研发靶点专利布局

“如果把细胞治疗药物比作鱼，那么抗体库就是池塘，只有池塘够大才能钓到大鱼。”何晓文说，为此原启在抗体序列、CAR 结构、降低成本等方面做了许多探索，目前已建成全国最大的抗体库，存储的抗体序列数量达 10^{11} 次方。

5.1.2.3 颠覆性创新

颠覆性创新，瞄准广谱细胞治疗药物规模化生产！

上海的细胞治疗技术也在不断攀登全球细胞治疗技术的鼎峰，不断进行全球细胞治疗颠覆性创新。

例如，国内细胞治疗元老级人物王立群博士创立了星奕昂（上海）生物科技有限公司，他的个人事业从 CAR-T 切换至 CAR-NK 赛道。

和需要培训才能战斗的免疫 T 细胞相比，NK 细胞是人体免疫系统中天然的第一道防线，它像是“巡逻队”，自身装备了许多“传感器”，一旦发现非自我细胞就能立即发起攻击。因此，NK 细胞是广谱的，这使得它有可能实现个性化的细胞治疗药物通用化，达到药物的规模化生产，这在细胞治疗领域是个颠覆性创新。

目前星奕昂公司正朝着两个方向攻坚：一是用 iPSC（诱导多功能干细胞）-CAR-NK 技术开发通用型、量产化、可治疗实体瘤的新一代免疫细胞产品；二是降低细胞产品的生产成本，为全球肿瘤患者提供安全有效的治疗药物。

事实上，瞄准 NK 赛道的不止星奕昂一家。2020 年 3 月，由中国工程院院士田志刚带领核心团队组建的上海恩凯细胞技术有限公司落户张江。田志刚是全球最早提出同种异体 NK 细胞临床应用价值的科学家，近 10 年他发表的 NK 细胞相关 SCI 论文数量全球居首。据悉，公司将对 NK 细胞进行定量、可控、智能化操作，为肿瘤和其他疾病患者带来治愈新希望。

5.2.上海细胞治疗产业的优势

通过对上海市细胞治疗产业深入调研以及专利导航分析，可以看出，上海在细胞治疗领域具有显著的优势，下面几个方面既是上海的优势，也是上海未来要不断提高和提升的任务所在。

5.2.1 科技创新策源能力强

在增强科技创新策源能力方面，上海将前瞻布局免疫新靶点发现等基础前沿和学科交叉领域研究，加强与中医药等学科创新融合，推动建设一批细胞治疗重点实验室和技术创新中心，积极谋划布局市级科技重大专项。强化高通量靶点筛选、体外基因修饰系统、新型载体递送技术、高质量源头细胞制备、细胞产品溯源等关键技术攻关。

5.2.1.1 高校/科研机构优势

上海有众多细胞治疗研究领域方面的高校、科研机构和医院，下图为上海的高校和科研机构及医院在细胞治疗（CAR-T）方面申请的专利（只显示专利数量5件及以上的机构，完整的表格参见附录4），这些都是技术含量非常高的专利，处于全球领先水平，由此体现出上海具有很高的科技创新策源能力。

表 5-3 部分上海高校/科研机构 CAR-T 专利数量统计表

【标】当前申请(专利权)人	专利数量
上海细胞治疗研究院	38
华东师范大学	32
上海市肿瘤研究所	15
复旦大学	12
上海科技大学	9
上海交通大学	9
中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	6
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院	5

5.2.1.2 企业优势

与上海高校与科研机构相对应的，上海细胞治疗企业界也是上海细胞治疗科技创新策源地，通过专利导航发现，上海的细胞治疗（CAR-T）专利数量在全国处于领先地位，不仅仅数量多，而且质量高。下图为上海细胞治疗企业 CAR-T

专利数量表（专利数量 18 件以上的企业，完整的表格参见附录 3）。

表 5-4 部分上海企业 CAR-T 专利数量统计表

【标】当前申请(专利权)人	专利数量
上海恒润达生物科技股份有限公司	74
上海优卡迪生物医药科技有限公司	67
科济生物医药(上海)有限公司	47
亘喜生物科技(上海)有限公司	43
上海细胞治疗集团有限公司	40
上海邦耀生物科技有限公司	36
上海隆耀生物科技有限公司	18

5.2.1.3 人才优势

上海细胞治疗专利数量上的优势同时反映出上海细胞治疗技术和产业上的巨大的人才优势，上海的细胞治疗人才既有享誉世界的资深科学家和企业家、又有在企业和高校关键岗位任职的中青年骨干人才、还有离开象牙塔不久或从海外学成归来不久的青年才俊，形成上海细胞治疗领域梯队式人才构架，预示着上海细胞治疗产业的辉煌未来。下图为 CAR-T 专利申请数量排名靠前的人才统计表（专利数量 20 件及以上，完整的表格参见附录 5）。

表 5-5 部分上海发明人 CAR-T 专利数量统计表

发明人	专利数量
金涛	54
俞磊	49
祁伟	48
王海鹰	46
史子啸	42
何凤	38
黄飞	33
康立清	30
余宙	28
刘明耀	28
曹卫	25
王华茂	24
LI, ZONGHAI	22
林高武	22
席在喜	20

5.2.2 临床研究和转化水平高

在增强科技创新策源能力方面，上海探索开展首次应用于人体的细胞治疗临床试验，鼓励开展研究者发起的临床研究，依托市级医院医企协同研究创新平台，推动企业研发需求与医疗机构临床资源的有效对接，鼓励探索“前院后工厂”等细胞治疗产业发展新模式，促进产医深度融合。同时提升国家干细胞转化资源库、中国科学院细胞资源库等平台的细胞制备、存储、检测和研发服务能力，推动建设相关细胞资源库，为细胞治疗产业各创新主体提供稳定、高质量的细胞来源及技术服务。

除了已经上市的两款 CAR-T 产品外，在中国的“药物临床试验登记与信息公示平台”进行查询，在上海企业在中国正在进行 CAR-T 疗法临床试验登记的共有 10 项（占中国全部临床试验的 10/25），包含登记号、试验状态、药物名称、适应症、试验题目，具体信息如下表。

表 5-6 上海企业在中国正在进行 CAR-T 疗法临床试验登记统计表

临床试验查询结果列表						
序号	登记号	试验状态	药物名称	企业名称	适应症	试验题目
1	CTR20223113	进行中； 尚未招募	靶向 GPC3 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	原启生物科技（上海）有限责任公司	晚期肝癌	一项在 GPC3 阳性晚期肝癌（HCC）受试者中评估 Ori-C101 的安全性、药代动力学和初步疗效的 Ib/II 期开放性、多中心临床研究
2	CTR20222827	进行中； 招募中	抗 CD19/CD20 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	上海赛比曼生物科技有限公司	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	嵌合抗原受体 T 细胞注射液（C-CAR039）治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
3	CTR20221579	进行中； 尚未招募	瑞基奥仑赛注射液	上海药明巨诺生物科技有限公司	复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	瑞基奥仑赛对比标准二线方案治疗复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤成年患者：一项随机对照、多中心、开放性、III 期研究
4	CTR20221467	进行中； 招募中	CBM.BCMA 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	上海赛比曼生物科技有限公司 / 西比曼生物科技（上海）有限公司	复发或难治性多发性骨髓瘤（ r/r MM）	嵌合抗原受体 T 细胞（C-CAR088）治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的安全性和有效性研究

5	CTR20220171	进行中; 招募中	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发或 难治性 B 细胞 急性淋 巴细胞 白血病	这是一项在中国进行的 I 期开放、单臂研究,旨在评价 JWCAR029 治疗复发或难治性 (r/r) B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 的儿童及年轻成人受试者的安全性、耐受性、PK、确定 II 期推荐剂量 (RP2D) 和 / 或最大耐受剂量 (MTD)。
6	CTR20213081	主动终止	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发难 治性慢 性淋巴 细胞白 血病或 小细胞 淋巴瘤	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞) 治疗复发难治性慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴瘤患者的 I 期开放性单臂单中心研究
7	CTR20202358	进行中; 招募中	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发难 治性套 细胞淋 巴瘤	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞) 治疗复发难治性套细胞淋巴瘤的研究
8	CTR20200376	进行中; 招募完成	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	治疗原 发耐药 弥漫大 B 细胞 淋巴瘤	JWCAR029 治疗原发耐药弥漫大 B 细胞淋巴瘤
9	CTR20191703	进行中; 招募中	非病毒载体 靶向 CD19 嵌合抗原受 体 T 细胞注 射液	上海细胞 治疗集团 有限公司	CD19 阳 性的成 人复发 或难治 性大 B 细胞淋 巴瘤	BZ019 治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究
10	CTR20182325	进行中; 招募完成	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	上海明聚 生物科技 有限公司	复发难 治性 B 细胞非 霍奇金 淋巴瘤	JWCAR029 治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 I/II 期开放研究

5.2.3 产业发展能级高

在提升产业发展能级方面,上海实施“固链、强链、补链、延链”工程,推动细胞治疗产业链上下游协同发展,加快高端生物试剂、生物原料、病毒载体、培

养系统、检测设备、生产设备等关键装备和材料的国产化。

目前，上海已建有若干细胞治疗产业园区，《行动方案》提出“一核多点”发展目标：依托浦东张江细胞和基因治疗产业园，建设细胞治疗科技创新与产业发展核心区；依托浦东外高桥自贸壹号生命科技产业园，打造细胞治疗生命健康产业示范地；依托临港新片区生命蓝湾，打造具有国际竞争力的细胞治疗研发制造地；依托金山湾区生物医药港，打造国内一流的细胞治疗产品商业化生产地；推进嘉定南翔、宝山北上海、徐汇关港、闵行浦江、奉贤美谷等细胞治疗产业基地协同发展，打造世界级细胞治疗产业集群。



5.2.4 政策供给力度大

在强化政策供给方面，上海围绕人遗审批、临床试验和上市审批、设备与原材料进口、企业融资等方面的堵点和难点，将加强本市企业创新产品上市支持，对在本市注册的企业、获得上市许可并在本市转化的细胞治疗产品，给予最高3000万元的资金支持，每个单位每年累计支持额度不超过1亿元。支持细胞治疗相关企业购买生物医药产品责任保险，对符合条件的主体保费给予50%的财政补贴，单个保单补贴不超过50万元。

为加快产品推广应用，上海将积极推荐已上市细胞治疗创新产品进入国家医保药品目录和“沪惠保”等惠民型商业医疗保险，鼓励细胞治疗相关研究机构、医疗机构及企业投保人体临床试验相关的责任保险产品。

为全面助推细胞治疗产业发展，上海还将加强创新人才引进，发挥“海聚英

才”品牌影响力，实施细胞治疗行业高端技术人才评定项目，大力引进高端人才。加大启明星、学科带头人等科技人才计划对细胞治疗相关人才的支持力度，实施细胞治疗“产业菁英”等人才培养专项行动，培养创新创业领军人才和青年人才。

5.3 上海细胞治疗产业的发展原则和方向

5.3.1 发展原则

坚持创新策源！

上海瞄准全球细胞治疗领域科技前沿，聚焦免疫细胞、干细胞等重点领域和关键环节，加强基础研究和应用基础研究，加快突破细胞治疗关键核心技术，提升上海在全球细胞治疗领域的科技创新策源能力。

坚持双链融合！

上海疏通基础研究、应用研究和产业化双向链接快车道，推进技术、人才、资本等要素加速集聚，促进产业链上下游深度协作，强化产医融合，推动研究成果转化与应用，形成细胞治疗创新链和产业链深度融合发展新格局。

坚持赋能产业！

上海聚焦细胞治疗产业发展需求，进一步统筹全市优势科研力量、临床和产业资源，优化产业空间布局，营造良好创新创业环境，强化产品上市与推广、特殊货物通关、伦理审查和人遗审批等政策支持，推动质量标准体系建设，加快提升细胞治疗产业发展能级和水平。

坚持开放合作！

上海以全球视野谋发展，以共赢思维促合作，搭建各类合作交流平台，促进国内外创新资源汇聚流动，推动更多上海优质细胞治疗企业与产品“走出去”，积极融入国内国际双循环格局，打造立足上海、面向全国、辐射全球的细胞治疗重要创新节点城市。

5.3.2 发展方向

本专利导航报告对上海 CAR-T 专利前 50 位申请人专利引用情况进行了分析统计（参见下表 5-7，完整表格参见附录 6），该统计表体现出上海细胞治疗单位的技术借鉴、参考的方向和来源以及发展轨迹。

表 5-7 部分上海 CAR-T 专利申请人引用情况统计表

【标】发明申请(专利权)人	马伊亚德大学	西安法政大学理事会	华盛顿大学	CANON RE BIOSCI	AKKISO CORP	FELTE LSON JERMAN S	TATLOR CORP	GRON BLIC Y R	RESNE GIBB ARCHD Y R	上海优卡迪生物医药科技有限公司	优卡迪公司	ROSEN REIMS STEINBA	香港科技大学基金会	威爾遜研究基金会	康士安公司	利安福公司	BLUES TRON WICHA	ANDERSON FRENCH	上海细胞治疗集团有限公司	北京泰德生物研究中心
上海恒润达生物科技股份有限公司	62	13	62	62	62	62	62	62	62	0	13	0	0	0	0	0	0	13	8	
上海优卡迪生物医药科技有限公司	0	20	0	0	0	0	0	0	0	45	14	0	0	0	0	0	0	0	7	
科济生物医药(上海)有限公司	0	14	0	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	0	0	0	3	
巨喜生物科技(上海)有限公司	21	17	21	21	20	20	20	20	20	3	8	21	21	21	21	21	21	4	12	
上海细胞治疗集团有限公司	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	28	6	
上海细胞治疗研究院	10	0	10	10	10	10	10	10	10	6	1	11	10	10	10	10	10	0	2	
上海邦耀生物科技有限公司	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	27	5	
华东师范大学	10	0	10	10	10	10	10	10	10	6	1	11	10	10	10	10	10	0	2	
上海隆耀生物科技有限公司	1	18	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2	2	0	0	0	0	0	0	
上海市肿瘤研究所	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
上海怡豪生物科技有限公司	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	4	
上海赛比曼生物科技有限公司	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	

本专利导航报告也对上海 CAR-T 专利前 50 位申请(专利权)人 IPC 技术分布进行了分析统计(参见下表 5-8, 完整表格参见附录 7), 该统计表体现出上海细胞治疗相关单位 CAR-T 专利布局的热点技术分支, 展示出他们目前的研究布局和工作成果。

表 5-8 部分上海 CAR-T 专利申请人 IPC 技术分布统计表

【标】发明申请(专利权)人	A61P33/00 [2006.01]	G12N5/10 杂交抗原受体介导的免疫反应 [2006.01]	A61K35/12 细胞、组织、自然杀伤细胞、干细胞、造血干细胞或造血干细胞衍生的细胞 [2006.01]	G07K19/00 含有肽(蛋白或氨基酸)的免疫原 [2006.01]	G12N22/04 核酸 [2006.01]	G12N15/06 核酸 [2006.01]	C12N15/07 核酸 [2006.01]	C12N15/08 核酸 [2006.01]	A61K39/00 含有肽或氨基酸的免疫原 [2006.01]	A61P35/02 对白细胞介素的拮抗剂 [2006.01]	G07K12/01 抗体 [2006.01]	A61K39/295 抗体(免疫原) [2006.01]	A61K39/296 抗体(免疫原) [2006.01]	A61K45/00 含有引入到抗体中的肽 [2006.01]	G12N7/01 核苷酸 [2006.01]	G07K16/00 抗体 [2006.01]	G12N5/07B 核酸 [2016.01]	G12N15/03 核酸 [2006.01]	G12N15/04 核酸 [2006.01]	G01N33/04 用于测定 [2006.01]	G12N15/06 核酸 [2006.01]	G12N15/08 核酸 [2006.01]	G12N15/13 核酸 [2016.01]
上海恒润达生物科技股份有限公司	64	57	57	66	60	60	5	6	23	1	5	2	24	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
上海优卡迪生物医药科技有限公司	50	43	63	19	34	64	3	3	15	1	4	12	0	1	3	1	1	0	16	10			
科济生物医药(上海)有限公司	41	34	24	20	19	11	16	3	2	12	16	7	10	10	5	13	3	9	0	0			
巨喜生物科技(上海)有限公司	36	30	25	15	15	6	8	1	9	15	2	5	0	5	2	2	2	0	0	0			
上海细胞治疗集团有限公司	36	35	28	15	14	0	15	0	3	8	11	4	0	1	3	9	9	0	0	0			
上海细胞治疗研究院	35	30	24	22	25	18	11	7	3	11	5	1	1	0	1	0	1	2	0	7			
上海邦耀生物科技有限公司	34	53	26	14	12	0	13	0	2	7	9	2	0	1	3	7	9	0	0	0			
华东师范大学	29	24	15	16	21	17	7	10	4	5	3	1	1	1	0	0	1	0	0	6			
上海隆耀生物科技有限公司	17	10	10	14	3	8	1	1	0	1	3	6	1	2	1	0	0	0	0	0			
上海市肿瘤研究所	13	10	11	4	4	1	4	0	1	2	3	0	1	1	2	3	2	0	0	0			
上海赛比曼生物科技有限公司	15	14	11	13	12	2	4	3	2	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0			

通过上述两个表以及第三章中的《上海 CAR-T 专利申请主要申请人/靶点技术构成表》、《上海 CAR-T 专利申请主要申请人/结构技术构成表》、《上海 CAR-T 专利申请主要申请人/适应症技术构成》以及《上海 CAR-T 专利申请主要申请人/类型技术构成》, 上海市细胞治疗产业或企业的发展方向应该瞄准 CAR-T 研发热门靶点 CD19、BCMA、CD22、CD20、GPC3 等, 同时也要避免过分集中聚集在单一靶点上; 多开发双价或多价 CAR, 不局限于单价 CAR; 重点攻关实体瘤治疗上遇到的难题; 下功夫开发通用型 CAR。

六、上海细胞治疗产业发展路径分析

6.1 政府政策层面

从本导航报告的第二章第 2.3 节可以看到，近年来，特别是从 2022 以来，上海市政府相关部门（包括各级政府）密集发布了一些列关于细胞治疗的相关政策，重点支持上海的细胞治疗产业的发展。

尤其是，上海市科委、市经信委、市卫健委于 2022 年 11 月 14 日联合印发《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022—2024 年）》（以下简称《行动方案》），旨在瞄准全球细胞治疗领域科技前沿，聚焦免疫细胞、干细胞等重点领域，加快建设具有国际影响力的生物医药产业创新高地，形成细胞治疗创新链和产业链深度融合发展新格局。

《行动方案》设立的目标包括：到 2024 年，上海细胞治疗科技创新策源能力显著增强，临床研究和转化应用明显加速，创新资源要素高效配置，产业规模达到 100 亿元；产业能级大幅提升，创新产品上市申请量 3 个以上；培育 5 个以上各具特色的市级细胞治疗产业集聚区；引进培育 50 家龙头企业和创新型企业，集聚 50 名产业高端人才和 100 名产业英才。

上海是全国最具创新活力的细胞治疗产业集聚区之一，免疫细胞和干细胞治疗在全国具有一定优势。为进一步将自主创新先发优势加速转化为产业优势，推动细胞治疗产业高质量发展，根据市政府统一部署，市科委、市经信委、市卫健委三部门联合制定了《行动方案》。

《行动方案》提出 4 个方面 13 项重点任务：一是增强科技创新策源能力，包括强化基础研究前瞻布局、加强关键技术攻关、加快核心装备与材料研发 3 项任务；二是提升临床研究和转化水平，包括加强临床研究布局、建立临床研究和转化平台、深化产医融合发展 3 项任务；三是提升产业发展能级，包括优化产业空间布局、提升企业创新能级、促进产业全链条发展、加强行业服务能力建设 4 项任务；四是强化政策支持，包括加强产品上市审批支持和服务、推动研发用物品及特殊物品通关便利化、优化伦理审查和人类遗传资源审批服务 3 项任务。

相比其他省市，上海的细胞治疗研究水平和产品上市处于全国第一的水平，其政策的支持力度也是全国最强的，在此基础上，上海应积极探索和发布更加细化的细胞治疗产业政策，以在资金、人才、技术、创新、吸引企业等方面进一步释放产业能量。

6.2 产业规划与优化层面

从前面章节看到，上海的细胞治疗产业基础良好，在全国处于龙头位置。尽

管如此，从在产业规划方面，要进一步进行产业优化，提升产业发展能级。

6.2.1 优化产业空间布局

打造“一核多点”的细胞治疗产业特色集聚区。依托浦东张江细胞和基因治疗产业园，建设细胞治疗科技创新与产业发展核心区；依托浦东外高桥自贸壹号生命科技产业园，打造细胞治疗生命健康产业示范地；依托临港新片区生命蓝湾，打造具有国际竞争力的细胞治疗研发制造地；依托金山湾区生物医药港，打造国内一流的细胞治疗产品商业化生产地；推进嘉定南翔、宝山北上海、徐汇关港、闵行浦江、奉贤美谷等细胞治疗产业基地协同发展，打造世界级细胞治疗产业集群。

6.2.2 提升产业创新能级

优化细胞治疗资源要素配置，加快技术创新中心、制造业创新中心、产业创新中心等创新基地建设。大力培育和支持细胞治疗领域高新技术企业，积极吸引国内外细胞治疗产业链头部企业、优质企业和研发机构来沪发展。鼓励本市细胞治疗企业与国际领先机构、企业合作，推进细胞治疗创新和产业国际化。支持细胞治疗企业布局和引进国际专利，鼓励创新型企业做大做强“拳头产品”。

6.2.3 促进产业全链条发展

推动细胞治疗产业链上下游协同发展，实施“固链、强链、补链、延链”工程，加快高端生物试剂、生物原料、病毒载体、培养系统、检测设备、生产设备等关键装备和材料的国产化。提升细胞治疗领域 CRO、CDMO、细胞检测等研发服务能力，加快免疫细胞、干细胞等创新产品上市进程；搭建产品供应链体系与相关流通商贸平台，保障药品供应和群众用药安全。

6.2.4 加强产业服务能力建设

组建上海细胞治疗产业联盟等行业组织，促进交流合作，为企业和创业者提供专业指导，打造细胞治疗论坛和峰会品牌，营造浓厚创新创业氛围。组建细胞治疗相关标准化专委会，推动样本采集、生产制备、产品质量检测等细胞治疗标准制定，并积极推广使用。

6.3 技术与产品开发层面

上海细胞治疗技术与产品的开发策略可包括自主研发策略、合作研发策略和

技术引进策略等。基于上文各章节对全球、中国、上海的 CAR-T 专利布局和重点企业等分析，我们建议上海 CAR-T 企业首选采取自主研发策略。并从以下几个方面考虑：

6.3.1 靶向创新

如前述对全球 CAR-T 申请靶点的标引分析，CD19 靶点已经成为布局过于拥挤的赛道。上海 CAR-T 企业可以考虑避开过于热门的靶点，比如科济生物侧重于相对布局较少的 GPC3 靶点。或者考虑双靶点、多靶点 CAR，例如 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗 ALL 和 B-NHL、BCMA/CD38 双靶点 CAR-T 细胞治疗 MM、CLL1/CD33 双靶点 CAR-T 细胞治疗 AML 等。在实体肿瘤领域，比如 GPC3 靶点治疗肝细胞肝癌、Claudin18.2 靶点治疗胃癌、B7H3 靶点治疗间变性脑膜瘤、EphA2 靶点治疗复发性胶质母细胞瘤。非肿瘤疾病领域，CD19/BCMA 双靶点治疗系统性红斑狼疮（SLE）、HIV-1 gp120 靶点治疗艾滋病等等的 CAR-T 细胞疗法也可作为考虑的开发方向。

6.3.2 功能增强

提高 CAR-T 细胞疗效的方法之一是加强其功能。通过上述导航重点专利分析可知，通过优化 CAR 结构、阻断免疫检查点受体（PD-1 等）、或通过其他生化修饰增加 CAR-T 细胞抗肿瘤特性、药物联合 CAR-T（如吉西他滨等）、鸡尾酒 CAR-T 细胞治疗（CD19 联合 CD22、BCMA 联合 CD19）等多种手段，不断增强 CAR-T 细胞功能，并抵抗 CAR-T 细胞耗竭使其持续发挥抗肿瘤作用。

6.3.3 精准调控

可通过对 CAR 结构的概念，在 CAR-T 细胞中引入“开/关”元件，精确调节其生物学功能，及时避免细胞因子释放综合征（CRS）、神经毒性综合征（ICANS）、移植物抗宿主病（GVHD）等毒副反应的发生。严重副作用仍是 CAR-T 细胞疗法临床广泛应用的主要障碍，精准调控设计是可作为上海细胞治疗企业 CAR-T 细胞设计重要的方向之一。

6.3.4 通用型 CAR-T 细胞研发

通用型 CAR-T（UCAR-T）细胞具有健康供者来源、制备成功率高、适用性范围广等特点，通用型 CAR-T 细胞在治疗 B-ALL 和 T-ALL 中疗效显著，且 CRS、ICANS、GVHD 等毒副反应低。但是，仍存在一些局限性，其中 GVHD 是阻碍临床应用的主要挑战之一。因此，安全性更高的通用型 CAR-T 可作为上海细胞

治疗企业 CAR-T 细胞设计重要的方向之一。

6.3.5 建立新型制备平台

传统 CAR-T 细胞，制备主要依赖慢病毒体系，随机整合的 CAR 插入位点具有一定的生产工艺风险。已有专利公开采用非病毒体系、定点 CAR 插入技术制备的 CAR-T 细胞治疗 B-NHL，取得较好疗效。该方向也可作为研发产品开发重点。

CAR-T 细胞疗法仍需要诸多努力提高的方向，靶点优化、精准调控、功能增强、合成生物学和通用型 CAR-T 细胞治疗设计方面仍存在挑战。此外，实体瘤会阻碍 CAR-T 细胞治疗的广泛应用，而不良反应(包括 CRS、ICANS 和 GVHD)的机制和复发风险也需要进一步探优化，这些均可作为上海细胞治疗企业在进行产品开发的立足点。通过基因编辑和合成生物学等技术的精准调控，中国，特别是上海，正在开发高效的通用型 CAR-T 细胞治疗等细胞免疫疗法方面取得进展。

6.4 企业层面

从第四章重点企业分析可见，上海有众多优秀的细胞治疗企业，例如上海复星凯特生物科技有限公司、上海药明巨诺生物科技有限公司、上海恒润达生物科技股份有限公司、亘喜生物科技(上海)有限公司、原启生物科技(上海)有限责任公司、上海易慕峰生物科技有限公司、上海优卡迪生物医药科技有限公司、星奕昂(上海)生物科技有限公司、科济生物医药(上海)有限公司、上海邦耀生物科技有限公司、上海优替济生生物医药有限公司等。这些公司有的已经有上市的 CAR-T 产品，有的专利数量多和质量高，有的研发管线进展较快。

这些公司有一些在外省市设有公司，如何留住这些企业，如何使得这些企业将上海作为未来上市的主体，如何挖掘和培育这些企业，需要在服务和政策上提供支持。同样的，这些服务和政策也有助于上海根据本导航对全球和全国细胞治疗企业的分析，去挖掘和引进优秀的或有潜力的细胞治疗企业。

6.4.1 培育壮大细胞治疗龙头企业和创新型企业

支持本市龙头企业加强资本运作和模式创新，强化研发引领与制造支撑，推进全球化发展。鼓励本市生物医药企业通过自主创新、收购并购等方式发展壮大。加强招商引资，吸引国内外优质企业在沪设立各类总部、研发中心、生产基地等。鼓励市级生物医药特色园区所在区出台促进龙头企业发展的特色政策。

6.4.2 强化对企业的金融支持

发挥上海生物医药产业股权投资基金等政府投资基金引导作用，加大对初创期、成长期细胞治疗企业的支持力度。加大对细胞治疗企业的信贷投放力度，鼓励在沪银行推出更多金融服务产品，支持“新药贷”等应用于细胞治疗领域。深化“浦江之光”行动，推动细胞治疗相关企业在科创板等境内外资本市场上市，给予扶持和奖励。强化券商等金融机构对优质细胞治疗企业的上市服务。鼓励引导社会资本向细胞治疗领域汇聚投入，支持并购重组，加快产业升级，做大做强创新型企业。

6.4.3 加强企业产品上市审批支持和服务

加强本市企业创新产品上市支持，对在本市注册的企业、获得上市许可并在本市转化的细胞治疗产品，给予资金支持。支持细胞治疗相关企业购买生物医药产品责任保险。按照“提前介入、主动服务”原则，推动本市重点细胞治疗在研创新产品成为国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心优先沟通交流的重点品种，为产品审评审批提供事前事中指导和服务，加快细胞治疗产品上市进程。编制政策汇编，帮助相关主体快速准确了解细胞治疗相关审评审批、管理、服务事项和优惠政策。

6.4.4 加快企业产品推广应用

积极推荐已上市细胞治疗创新产品进入国家医保药品目录和“沪惠保”等惠民型商业医疗保险。发挥多层次商业医疗保险作用，推动本市企业、商业保险公司及医疗机构等共同合作探索分期付款、按疗效付费等创新支付模式。鼓励细胞治疗相关研究机构、医疗机构及企业投保人体临床试验相关的责任保险产品。同等条件下鼓励医院优先使用本市研发生产的细胞治疗产品。对正在开展临床试验、用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的细胞治疗药物，经医学观察可能获益，并且符合伦理原则的，经审查和知情同意后可在开展临床试验的机构用于其他病情相同的患者。

6.5 人才层面

从前面第5章中论述的上海细胞治疗人才优势看到，上海聚集着以金涛、俞磊、祁伟、王海鹰、史子啸、何凤、黄飞、康立清为代表的优秀技术人才、创新人才，人才的数量和质量在全国处于领先地位。

然而，我们也应该看到诸如江苏（苏州）、广东（深圳、广州）、北京、天

津等地也是人才辈出，出台了诱人的吸引人才的政策。要保持领先地位，一方面可以根据本导航报告的发明人排名，挖掘和留住那些发明创造能力强，申请专利多的人才；另一方面要积极的、有的放矢的从国外或外省市引进细胞治疗领域的优秀人才，这就需要吸引人才的创新创业的氛围以及相关政策。

要进一步发挥“海聚英才”品牌影响力，实施细胞治疗行业高端技术人才评定项目，大力引进高端人才。积极推荐细胞治疗领域重点单位纳入人才引进重点机构名单，支持符合条件的具有细胞治疗相关工作经历的海外人才按照留学回国人员落户政策申办落户。对具有细胞治疗相关海外工作经历的人才可参照留学回国人员申办落户。对高端人才子女入学、居留签证等方面给予政策保障与支持。

要加大启明星、学科带头人等科技人才计划对细胞治疗相关人才的支持力度，实施细胞治疗“产业菁英”等人才培养专项行动，培养创新创业领军人才和青年人才。创新人才培养模式，建设细胞治疗教育实训基地，打造细胞治疗临床人才培养基地，推进校企合作、医企合作，培养复合型专业人才。

6.6 专利布局路径

6.6.1 专利布局基础分析

CAR-T 药物类专利的专利权生效从授权之日开始计算，保护期限一般为 20 年，直至专利权期限届满或终止。待上市以后，实际的保护期限往往只剩下 10 年左右。为了弥补审批及临床数据收集延误时间给创新药公司带来的损失，美国《药品价格竞争和专利期修正案》(Hatch-Waxman Act)规定可以将专利药专利保护期延长 5 年；欧盟专利法有一种相似的制度“补充保护证书”(Supplementary Protection Certificate, SPC)，该延长的保护期从其专利保护期届满之日起开始计算，通过向各成员国知识产权局单独申请该证书可以获得最高 5 年的保护期；日本专利补偿期限起算于专利登记日、临床试验开始日中较后的日期，终止于获得行政许可之日，总补偿期限不得超过 5 年；2018 年 4 月 12 日，中国宣布“对创新化学药设置最高 6 年的数据保护期，保护期内不批准同品种上市；对在中国与境外同步申请上市的创新药给予最长 5 年的专利保护期限补偿”。

基于 CAR-T 药物专利的特点，针对创新药的专利保护策略主要包括两个大方面。除了申请核心专利限制仿制药开发者，原研公司还会进行外围专利申请，例如组合物专利、合成方法专利、新的制药用途专利、新的制备方法专利、新的检测方法专利，一方面，通过外围专利申请给仿制药厂家设置技术屏障，另一方面，防止对手开发出新技术进行专利申请限制自己，所以，核心专利在布局中起到攻击的作用，外围专利的主要作用则是防守。

此外，还需要合理利用优先权制度、选择发明以及药品审批程序等规划专利

申请，辅以专利诉讼以有效遏制竞争对手，构建完善的专利组合以实现对产品种的全面保护。

专利布局是指企业综合产业、市场、技术和法律等因素，对专利进行有机结合，涵盖了企业利害相关的时间、地域、技术和产品等维度，构建严密高效的专利保护网，最终形成对企业有利格局的专利组合。作为专利布局的成果，企业的专利组合应该具备一定的数量规模，保护层级分明、功效齐备，从而获得在特定领域的专利竞争优势。

通过对全球、中国以及上海三个维度的 CAR-T 产业专利导航分析，较为全面地掌握了该领域专利的分布情况和关键技术的专利布局特点，结合企业的技术研发现状及未来研发规划，挖掘潜在专利布局方向，完善原有专利技术布局，制定企业 CAR-T 专利布局的整体规划。

6.6.2 专利布局方向指引

专利布局是指企业综合产业、市场和法律等因素，对专利进行有机结合，涵盖了相关时间、地域、技术和产品等维度，构建的对企业有利的专利保护网。专利布局强调通过合理的设计和规划，构建系统化的、有组织的、有竞争力的专利组合，是支撑和服务于商业竞争需求和商业竞争布局的专利部署。

专利布局策略具有相对独立性以及整体上的非独立性，其是企业知识产权策略和经营策略的一部分，它的规划和实施与企业其他策略往往是相互包含、相互交错的关系，良好的专利布局还要与企业经营的其他目标综合运用才能取得最佳效果，必须以支撑公司业务发展为导向，这是首要原则。

在专利布局的规划阶段，需要做到以终为始，即根据专利布局的目的来规划不同的专利布局策略，常见的专利布局的目的包括保护市场、保护核心技术和产品、破除市场壁垒、牵制竞争对手等等，不同的目的决定了企业专利布局不同的工作方向和工作思路。如布局目的是为了保护市场，则要做到产品未动，专利先行，产品走到哪，专利布到哪；如布局目的是为了保护核心技术和产品，则应该将涉及到的核心技术和专利进行更充分的研究和挖掘，尽可能找出所有可能的方案，包括各种替代方案、优化方案甚至劣化方案，并注意对可利用的前沿技术的结合，并向专利向产品的上下游和邻近领域进行延伸，形成纵深有度、包围严密的保护。

在专利布局策略的制定过程中，通常会涉及四个主要的主体：专利管理部门、公司管理层、市场部门和技术研发部门，以及法务部、人力资源部、采购部、销售部等其他部门。其中专利管理部门在整个专利布局过程中起到重要的主导和推动作用，专利管理部门需要就企业发展目标和发展计划、企业在行业中的位置、市场现状、技术发展情况和更新周期、行业专利壁垒、竞争局势、技术和产品特

点等诸多因素进行外部调查和分析，对内与多个部门进行交流和沟通，结合企业自身的发展目标、布局需求以及技术、人员、资金等资源状况，提出与公司的经营发展充分融合的专利布局策略，并在公司内部各个部门的协调下共同推进实施，使得专利布局系统地为企业发展助力。

根据前面分析的全球、中国、上海 CAR-T 专利布局情况以及主要申请人的布局策略，进一步结合自身企业的专利布局现状，可指定适合企业自身发展的专利布局优化路径。可以重点从自身现有市场和潜在市场两方面进行。

6.6.3 专利布局策划

对于专利布局策划，首先考虑相关潜在市场，应该从 CAR-T 产品将要进入和销售的地域中特别关注市场容量和增长潜力大、市场需求与企业的技术和产品特征相符合的地域，参考 CAR-T 全球龙头企业诺华、巨诺公司等，美国、欧洲、日本是专利的重点布局市场，而如果想避开直接竞争和已有专利壁垒，使用平价药品敲开新兴市场，则可以选择仅有少量专利布局的区域作为重点公关，做好提前规划，产品未动，专利先行，在产品销售前将专利提前进行布局，构筑好基础的防护网。

同时，在某个地域布局的专利至少要与该地区的销售产品密切相关，用不同时间、类型和技术角度的专利对产品形成立体的、全方位的保护。从布局方式上来说，PCT 和巴黎公约各具特点，可以根据需求自由选择，下表列出了两种布局方式在不同方面的特点。PCT 相对于巴黎公约进入国外的好处主要包括进入国家阶段时间长，利于申请人充分决策、一表多国办理方便、进入国家阶段前提供报告可供参考、缴费手续简便等等，但其费用相对高。当申请人仅需向一个国家或者少数几个国家申请专利时，利用巴黎公约可能更合适。

表 6-1 PCT 国际申请与巴黎公约比较情况

	PCT 国际申请	巴黎公约
专利保护内容	发明、实用新型专利	发明、实用新型、外观设计专利
专利保护方式	专利合作多国缔约	专利申请优先权
申请效力范围	宽，所有 PCT 成员国	单一或者少数几个国家
申请办理国家阶段提交绝限	长，首次提交专利申请之后的 30 个月内办理即可	短，首次提交专利申请之日后，外观设计为 6 个月内、发明或实用新型为 12 个月内
申请方式	一表多国，方便省力	一表一国，分别申请
缴费方式	只需向受理局缴纳国际阶段费用，国家阶段再分别缴纳	向所有要求获得专利保护国家的专利局缴纳专利申请费用
申请风险	小，评估时间长，可以对人、物和财力进行	较大，评估时间短，一旦判断失误或未得到

	PCT 国际申请	巴黎公约
	合适配置	授权，成本损失较大
申请文件要求	申请材料可用母语	申请材料需用指定语言
审查方式	提供国际检索报告和书面意见参考，评估后决定是否进入国家	国家正常程序
授权所需时间	时间长，可控性强	时间相对短
授权难易程度	国际阶段通过后、国家阶段较易	严格，国家正常程序
费用及优惠	额外付费，有政府补助；某些国家对 PCT 国家阶段申请的费用比普通申请要低	正常费用，有政府补助

结合技术方向分析，比如，通用型 CAR-T 是技术的前沿，目前已有部分创新主体进行了相关专利的布局，且专利维持有效，比如 Poseida 公司尤其走在前面。一方面，上海 CAR-T 企业应对此类已有的风险专利进行重点研究，并对相关创新主体研发和临床动向进行跟踪，以避免可能的知识产权冲突；另一方面，上海 CAR-T 企业可根据实际情况结合多种技术维护手段，采用专利保护和技术秘密结合的方式，对自身研发和产品制造过程进行保护。

6.7 专利运营路径

6.7.1 专利资产分类

从技术领域、产品应用等角度，将企业已申请专利简单的分成一级核心专利、二级一般专利、三级低价值专利。一级核心专利是指那些能够代表企业核心竞争力、保护公司市场份额的专利；二级一般专利是指非核心专利，但是也有价值的资产。

6.7.2 专利资产评级及管理方案

专利资产一般指的是专利权、专利申请权以及与之相关的资产。在专利资产管理工作中，专利分级是很重要的一方面。

企业专利的分级管理是一个长期目标。在企业的专利管理层次分明、等级清晰的情况下，管理者制定针对性的申请、维护、运营等策略就更为容易，比如，对于核心基础专利，需要进行高质量撰写、布局海外时重点考虑以及后期进行重点维护，如发生许可则可要求收取较高的许可费；对于一般专利，可能大部分属于改良技术，对其需要进行积极维护，并可考虑在竞争对手间进行交叉许可；对

于企业自身并不使用或者面临淘汰的专利技术,可考虑放入专利池择机打包出售给技术追随者或适时放弃。

从风险管理角度看,专利的分级管理也能够让管理者准确识别技术的市场前景和专利的经济价值,避免企业把不该许可和转让的技术授予他人,或者把具有较高价值的专利以不合理的低价进行处理;在专利收储时,避免高价买入低质低值专利,给企业带来损失;在企业面临专利风险时,能大幅提高反应速度,避免措手不及陷入被动,甚至作出漂亮的还击。

全球 CAR-T 相关技术专利体量较大、企业竞争对手相对较多,且相关产品已陆续上市。提取建立好良好的专利管理能力和适宜的专利分级管理体系,扎实的企业专利管理工作会为企业跟踪当前研发前沿进度、规避风险状况发挥极大的作用。良好的分级管理体系可以很大程度上提升工作效率,节约管理成本。

关于专利分级体系,不同的企业在管理实践中有不同的标准和权重,设立的分级指标包括发明创新的程度、技术的市场应用价值、技术与主营产品的相关程度等等,以下列出一些较为重要的分级考核指标,供上海 CAR-T 企业参考:

(1) 权利稳定性

专利权是否经历过无效、结果如何、专利在审查过程中是否受到关于新颖性和创造性的质疑、所引用的对比文件强度如何、同族审查情况如何;

(2) 权利要求覆盖性

专利是否覆盖到产品、该产品是否主流、该产品的厂商是自己还是竞争对手、是否主要竞争对手;

(3) 侵权证据易获取性

侵权证据是否可直接获取、特征是否需要推测或反向工程、是否需要借助第三方途径、第三方途径的可靠性;

(4) 可规避性

专利是否行业标准、是解决技术问题的唯一方案、优化方案、相近方案或劣化方案;

(5) 实施依赖性

实施是否依赖于其他专利技术、本专利是否作为后续申请的基础;

(6) 市场价值

专利对应的市场价值较高、一般、较低;

除此之外,还有行业趋势、市场规模、技术成熟度、专利许可情况、多国申请、政策适应性等多个指标,企业可根据自身情况合理选用。

下表为专利分级评价表,参照该表可根据不同指标给一项技术进行逐项评级,累加或根据一定的权重得到最终分值,从而对该专利技术进行评价和分级,供上海 CAR-T 企业参考。

表 6-2 专利分级评价表

评审维度	级别	评级标准
权利稳定性	5	经历过法院或专利局无效程序的专利，该专利的专利权在法院或专利局的无效审理后获得维持。
	4	专利在尝试布局的所有国家授权过程中均未经过新颖性与创造性的挑战，或所引用对比文件明显为非强对比文件，且该专利无其他不可克服的可用以无效专利的瑕疵。
	3	该专利同族审查过程中出现强对比文件，后通过修改克服新颖性与创造性挑战，但所出现强对比文件在该专利审查过程中已被考虑，且该专利无其他不可克服的可用以无效专利的瑕疵。
	2	该专利同族审查过程中出现强对比文件，部分已授权，且无被驳回案件，但对该专利授权范围有影响，该专利无其他不可克服的可用以无效专利的瑕疵。
	1	该专利同族有被专利局用新颖性或创造性驳回的情况（复审后授权的不计入），影响该专利稳定性，或其他过程中出现具有争议性的强对比文件。
	0	与现有技术无明显区别，或其他过程中发现该专利具有不可克服的、可用以无效专利的瑕疵，或发现强对比文件且被确认影响该专利稳定性。
	说明	对于实用新型和外观专利，由于其在审查阶段并未经过创新性挑战，因此需要先进行稳定性检索，根据检索结果参考上述评分标准打分。
权利要求覆盖性	3	专利覆盖到主流厂商或自身的主流产品
	2	专利没有覆盖主流厂商或自身的主流产品，但覆盖到主流厂商或自身的非主流产品
	1	专利仅覆盖到非主流厂商的产品
	0	专利没有覆盖到任何厂商的产品
侵权证据易获取性	5	侵权证据容易获取，直接从侵权产品外观、展现的功能、宣传材料或用户手册即可判断
	4	侵权证据容易获取，通过简单拆解、推测或反向过程获得
	3	侵权证据获取难度一般，需要通过较多努力才能获得
	2	侵权证据难以获得，必须通过复杂的反向工程
	1	基本不可能获得侵权证据，或无法通过合法手段获得侵权证据
可规避性	5	专利是解决技术问题的唯一，不可能被规避绕开
	4	专利有很小可能性被规避绕开，或者规避代价极大，导致性能严重下降

评审维度	级别	评级标准
	3	专利有可能被规避，但专利方案是较优方案
	2	专利是几个可选的方案之一，有其他替代方案
	1	专利本身是几个可选方案中较劣的方案
实施依赖性	3	基础专利，具有很强的独立性，可不依赖于其他专利而单独实施，被引用次数较多。
	2	基础专利，具有很强的独立性，可不依赖于其他专利而单独实施，被引用次数较少或没有。
	1	从属专利，在其他专利的基础上加以改进形成，其实施受制于其他专利，被引用次数较多。
	0	从属专利，在其他专利的基础上加以改进形成，其实施受制于其他专利，被引用次数较少或没有。
市场价值	5	属于重要技术，市场规模很大（50亿人民币以上）/生命周期长（10年以上）、竞争对手已经或即将使用。
	4	属于重要技术，市场规模较大（10-50亿人民币）/生命周期长（8年以上）、竞争对手有较大可能使用。
	3	属于较重要技术，市场规模中等（1-10亿人民币）、生命周期较长（5年以上）、竞争对手有可能使用。
	2	属于一般性技术，市场规模较小（1千万-1亿人民币）、竞争对手使用可能性小。
	1	属于不重要技术，市场规模很小（1千万以下）或无、竞争对手不可能使用。

6.7.3 专利资本运营方案

专利运营指以实现知识产权经济价值为直接目的的、促成知识产权流通和利用的商业活动行为。具体模式包括专利许可、专利转让、融资、产业化、作价入股、专利池集成运作、专利标准化等，涵盖知识产权价值评估和交易经纪,以及基于特定专利运用目标的专利分析服务。

2015年被称为中国专利运营元年，这一年，国家出台了多项政策支持知识产权行业发展，同时出台了《科技成果转化法》，为我国海量的专利技术运营提供了催化剂。国内专利运营起步晚，专利运营在理论和实践层面远没有国外成熟，所以还是要借鉴国外专利运营机构的运营模式。

2000 年成立的美国高智发明公司是目前全球最大的专业从事发明创造与投资的公司，主要在 IT 业、生物医疗、材料科学等领域开展专利运营工作。高智公司的专利运营模式如下图所示，下设三类基金分别针对公司内部研发申请专利、外部收购专利及与外界合作共建专利库，然后通过专利转让、许可、诉讼等形式进行运营从而产生收益。

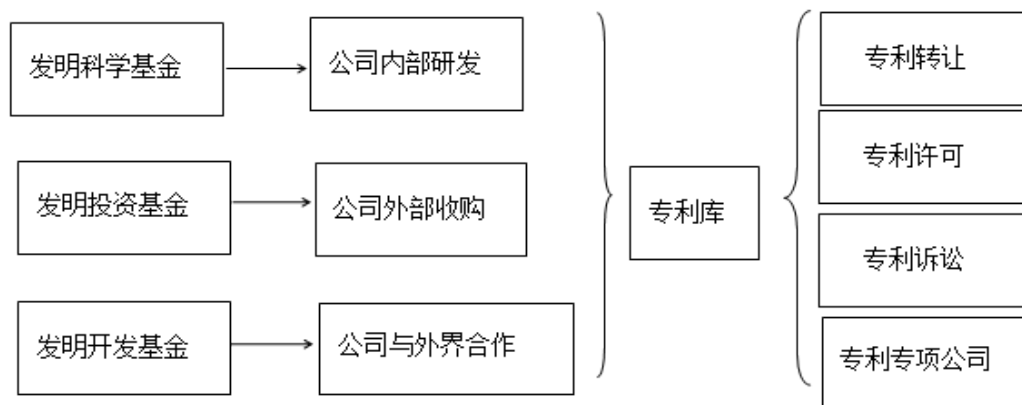


图 5-1 国外知名专利运营机构高智运营模式

由于国内的专利运营也处于初步阶段，虽然在政策引导下催生了一批专利运营基金和专利运营公司。但是这些基金针对的领域较窄、大都集中于 IT、生物医药或移动通信领域，且集中地域较少。因此，上海可加大在 CAR-T 专利运营方面的相关机构。

(1) 设立技术转移办公室和专利运营专项基金

可以在公司内设立技术转移办公室和专利运营专项基金，建设技术转移办公室为科技成果转移转化提供专业服务，不仅能使研究人员把精力集中于科研，也提高了成果转化效率，避免投资风险。更重要的是，技术转移办公室作为桥梁，打通了科技与经济结合的通道，为我国实施整体自主创新战略提供了“跨越式”发展的战略途径。

学习国外高智公司的模式设立专利运营专项基金，主要目的是服务于公司内部研发及专利转化工作。覆盖专利申请的全流程，从最初研究方向的确立进行初步检索，避免重复研发，提高研发效率，降低研发成本；到申请专利时的查新工作，提高专利授权率；专利授权后的转移转化工作或者专利许可质押等运营行为。

(2) 组建专利联盟，加强内外合作

利用上海 CAR-T 细胞产业的集中优势，结合专利联盟建设。专利联盟的组建可以鼓励企业间关联技术的交叉许可，降低企业的研发成本和研发风险，优先利用已有知识产权成果，实现互利共赢，促进整体发展。同时，通过引导专利联盟中的企业参与协同创新，针对专利布局重点领域及市场竞争热点产品构建专利

池，既可以促进成员间技术交流，也可以通过专利许可获取收益，保障专利池持续运行。

（3）加强与外部专利运营服务机构的合作

引导外部专业化专利运营服务机构与企业有效对接。遴选外部优秀专利运营服务机构，通过与本地企业开展专利导航、专利托管等方式开展专利挖掘、专利交易、投资融资等专业化运营服务。

6.7.4 企业专利系统化管理

建立合理、切实的企业知识产权制度是提升企业科技创新能力、提高企业核心竞争力的关键。合理、切实的企业知识产权制度应具备最基本的创新意识提升和人才机制形成功能。通过知识产权制度的建立引导企业在创新领域中进行合理选择，在创新方向上进行有效指引，在创新项目上进行深度优化；同时，知识产权制度的建立应当与人才培养形成良性互动，通过知识产权制度的制定促进研发梯队的建设，反过来，在人才培养的过程中，对知识产权制度进行实时修订，促使知识产权制度的健全和完善。

一般而言，完善的知识产权制度包括创新激励机制、创新动力机制、利益平衡机制、技术扩散机制等。创新激励机制是活化人才创新意识、鼓励员工贡献智慧的重要保证，在制定过程中应当加大内部宣传力度，形成相应规章制度，积极落实相应奖励政策；创新动力机制是企业长期保持创新活力、形成创新核心力量的重要保障，在制定过程中应当明确人才培养规划、拓宽人才培养和引进途径；利益平衡机制是企业控制创新成本、提高创新效率的重要考量，在制定过程中根据项目进度合理制定资金、人才配给计划，明确研发、初试、量产的周期计划，形成监控机制；技术扩散机制是企业扩大生产能力、寻求外部合作的重要手段，在制定过程中根据市场状况，适时规划技术转让、专利许可和受让等商业活动。

就上海 CAR-T 企业而言，应积极按照企业知识产权管理规范的要求有序开展相关工作，重视知识产权创新，重视人才培养，以有形的形式固化创新成果，服务企业的可持续化发展。同时，还需要强化企业各个环节对专利信息的利用，通过制定建立相关的产品/技术数据库并维护运行，支撑企业的创新研发。企业的创新激励机制应侧重于对核心创新人才的奖励，形成榜样式人物，对创新人才培养形成带动作用；创新动力机制应侧重于对核心创新团队的培养，防止因人才流失造成的创新乏力；利益平衡机制应侧重于提高创新效率，以加速创新为目前主要考量因素，适当控制创新成本；技术扩散机制侧重于固化创新成果，关注重点技术的成果专利布局、技术秘密形成等。

以下管理方式供上海 CAR-T 企业参考：

（1）通过专利的分类评级可以适当放弃低价值专利、节省成本

当 CAR-T 企业申请了相关专利后，需要定期通过公司有效专利的评级列表的分析和评价。对于一些无需进行保护的专利可以选择性地放弃，节约成本重点维护高价值专利。

（2）防止因缴费失误造成专利失效为企业带来巨大损失

由于各专利的申请日不一，所以在专利缴费过程中容易出现忘缴费、缴错费、重复缴费等多种问题，如果因为上述问题导致专利失效，尤其是核心专利的失效会给企业带来巨大的损失和影响。专利管理人员需要监控所有专利的缴费时间，定期更新专利缴费状态，以防止因缴费失误造成的专利失效为企业带来巨大损失。

（3）建立专题专利数据库

在本导航报告检索的 CAR-T 专利申请基础上，结合自己公司的研发重点和特色，在数据中筛选，形成专题数据库。专题数据库具有专业领域专利信息集中全面、信息挖掘程度高、检索方便、符合科研人员习惯等优点，有利于科技人员学习、借鉴他人的专利发明，并且可以监控最新申请的专利情况，提高科技创新的起点和层次。

（4）加强技术交底书撰写能力及专利申请文件的撰写审核工作

技术方案是整个专利工作链的基础，技术方案理解包括理解技术问题、发明方案、有益效果。发明方案由技术特征关联组合而来，因而需要重点抓住技术特征以及技术特征之间的关联关系，帮助发明人共同完成技术交底书。

专利工程师审核专利代理事务所撰写的专利申请文件，把关专利质量，确定合理的保护范围，防止保护范围过窄竞争对手较容易地绕过专利，以致无法有效维权等情况的发生。根据企业实际情况，对企业专利资产管理提出具体方案。

七、上海细胞治疗风险评估和海外预警

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）作为一种新兴的抗肿瘤过继细胞疗法，颠覆性改变未来肿瘤的治疗方式，已经成为当今医疗研发热点。2017 年首款 CAR-T 疗法上市以来，标志着细胞治疗时代的到来，但是与此相对，其专利壁垒有较高，需对专利风险有所评估和应对。本章通过对 CAR-T 进行相关风险评估和海外预警，以供上海细胞治疗企业借鉴。

7.1 风险评估

专利权是一种排他性的垄断权利，其权利的持有人可以在专利有效期内禁止他人未经许可而实施其专利技术。专利侵权诉讼是专利权人行使其法定权利的主要方式，也是经营型企业之间竞争市场份额的一个战场；尤其是在市场需求不旺的环境下，专利诉讼可以给企业提供直接排挤竞争对手的手段。因此国内企业越来越意识到专利的重要性，探索适合企业自身发展的知识产权发展战略，并且有针对性的在重视自身技术创新的同时，加强侵权风险的评估与破解、规避的机制。

依据侵权判定原则评估是否存在侵权或潜在侵权的可能性，并给出具体侵权结论。侵权结论分为高风险等级、中等风险等级、低风险等级和无风险等级。高风险等级是指目标技术方案与相关专利的权利要求全部必要技术特征相同，适用于全面覆盖原则，目标技术方案落入相关专利的权利要求保护范围。中等风险等级是指目标技术方案与相关专利的权利要求相比，存在字母意义上的区别，但该区别在技术上被认定为等同技术特征，适用于等同原则，这种情况下，构成中等风险等级的侵权。低风险等级是指目标技术方案与相关专利的权利要求相比，少一个以上的区别技术特征，这种情况下，目标技术方案的侵权风险较低。无风险等级是指目标技术方案与相关专利的权利要求相比，存在一个以上的区别技术特征，并且该区别技术特征为实质性差别，这种情况下，不存在侵权风险。

7.1.1 评估

对是否侵权，要从以下几个法律依据方面考虑和评估：

（一）专利法

专利法第 11 条 发明和实用新型专利权被授予后，除本法另有规定的以外，任何单位或者个人未经专利权人许可，都不得实施其专利，即不得为生产经营目的制造、使用、许诺销售、销售、进口其专利产品，或者使用其专利方法以及使用、许诺销售、销售、进口依照该专利方法直接获得的产品。

专利法第 64 条：发明或者实用新型专利权的保护范围以权利要求的内容为准，说明书及其附图可以用于解释权利要求的内容。

专利法第 67 条：在专利侵权纠纷中，被控侵权人有证据证明其实施的技术或者设计属于现有技术或者现有设计的，不构成侵犯专利权。

专利法第 69 条 有下列情形之一的，不视为侵犯专利权：

(1) 专利产品或者依照专利方法直接获得的产品，由专利权人或者经其许可的单位、个人售出后，使用、许诺销售、销售、进口该产品的；

(2) 在专利申请日前已经制造相同产品、使用相同方法或者已经作好制造、使用的必要准备，并且仅在原有范围内继续制造、使用的；

(3) 临时通过中国领陆、领水、领空的外国运输工具，依照其所属国同中国签订的协议或者共同参加的国际条约，或者依照互惠原则，为运输工具自身需要而在其装置和设备中使用有关专利的；

(4) 专为科学研究和实验而使用有关专利的；

(5) 为提供行政审批所需要的信息，制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的，以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械的。

(二) 最高人民法院司法解释

1. 全面覆盖原则

最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释【法释(2009) 21 号，以下简称“2009 专利侵权司法解释”】第 7 条：被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比，缺少权利要求记载的一个以上的技术特征，或者有一个以上技术特征不相同也不等同的，人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围。

被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比，缺少权利要求记载的一个以上的技术特征，或者有一个以上技术特征不相同也不等同的，人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围。

2. 等同原则

最高人民法院关于审理专利纠纷案件适用法律问题的若干规定【2020 年修正，以下简称“2020 年专利侵权司法解释”】第 13 条：与权利要求记载的技术特征相等同的特征，是指以基本相同的手段，实现基本相同的功能，达到基本相同的效果，并且所属领域的技术人员在被诉侵权行为发生时通过阅读说明书、附图和权利要求书，无需经过创造性劳动就能够联想到的特征。

3. 禁止反悔原则

(1) 2009 专利侵权司法解释第 6 条

专利申请人、专利权人在专利授权或者无效宣告程序中，通过对权利要求、说明书的修改或者意见陈述而放弃的技术方案，权利人在侵犯专利权纠纷案件中又将其纳入专利权保护范围的，人民法院不予支持。

(2) 2020 专利侵权司法解释第 13 条

权利人证明专利申请人、专利权人在专利授权确权程序中对权利要求书、说明书及附图的限缩性修改或者陈述被明确否定的，人民法院应当认定该修改或者陈述未导致技术方案的放弃。

4. 捐献原则

2009 专利侵权司法解释第 5 条：对于仅在说明书或者附图中描述而在权利要求中未记载的技术方案，权利人在侵犯专利权纠纷案件中将其纳入专利权保护范围的，人民法院不予支持。

7.1.2 对策

在前述的 Juno 诉讼案中，高昂的赔偿金额体现了 CAR-T 专利的价值。这意味着 CAR-T 开发公司迫切需要积极主动制定、建立和实施专业的专利布局和组合战略。

对于学术机构和初创公司来说，如何构建有价值的知识产权布局和组合，对产品技术领域进行详细的专利背景知识分析至关重要。不论是专利诉讼还是布局和组合策略，都需要有经验丰富和高素质的专利律师，帮助企业在融资和合作方面进行尽职的调查，来对可能的挑战做好准备。

在 CAR-T 细胞疗法开发早期，就应对产品进行全面 FTO 分析，以识别和规避侵权的风险。此外，考虑到不同国家或区域的专利标准不同，制定全球专利组合战略也至关重要。强大的全球专利组合战略可以为企业进行多国合作、建立跨境伙伴关系奠定坚实基础。

CAR-T 细胞疗法的复杂性，对专利保护提出了独特挑战。为公司 CAR-T 平台量身定制独特的专利战略，必须将技术知识和复杂的知识产权策略相结合。CAR-T 疗法可以从组合物、制备方法、治疗方法和医学用途等类别作为专利保护，每一类别都具有 CAR-T 技术的独特特征。

组合物的专利可以保护 CAR-T 细胞及其组分，比如 CAR 蛋白、扩增的 CAR-T 细胞群、CAR 编码多核苷酸和载体结构等。构建专利策略可以依据新靶点、各种结合特异性的组合、新的胞外结构域和修饰，以及对 CAR 蛋白的其他工程功能域进行优化和修饰，包括跨膜结构域和胞内结构域（例如共刺激结构域）。上述 Juno 诉讼中的组合物权利要求就指向 CAR 编码的多核苷酸。

对于涵盖 CAR-T 细胞的权利要求，在执行层面会面临一些挑战。CAR-T 细胞，尤其是自体 CAR-T 细胞，是为每个患者单独体外扩增的，并在扩增后不久一次性注入患者体内，这给证明潜在侵权细胞产品符合权利要求的每个要素带来了困难。因此，权利要求书的撰写策略要经过深思熟虑的设计，充分考虑 CAR-T 疗法的独特性，体现发明的创造性。

CAR-T 发明专利的另一种权利要求是制备工艺。尽管自体 CAR-T 细胞疗法

（包括 KYMRIAH®和 YESCARTA®）在血液肿瘤领域已取得了巨大的临床成就，例如 B 细胞恶性肿瘤。但由于每位患者都需要定制制备方法，无法扩大生产规模，并且质量难以控制。同种异体 CAR-T 细胞疗法应运而生，成为了 CAR-T 细胞治疗的新兴领域。与自体 CAR-T 细胞相比，同种异体 CAR-T 细胞来自于健康捐赠者，既能立即获得、缩短时间，又可以实现工业化生产，具有潜在标准化的优势。同种异体 CAR-T 细胞平台的发明，除组合物特征之外，还可在制备方法以及 TALEN、CRISPR 或其他基因编辑技术方法进行开发（详情参见前述 CAR-T 类型标引分析）。

制备工艺的权利要求在实施时也存在一定的难度，因为这类权利要求保护的是 CAR-T 细胞的制备过程，而不是细胞本身。CAR-T 的制备过程以及相应的专利权利要求涉及多个步骤，每个步骤有可能由不同的操作机构，专利权人在寻求证明侵权时会面临各种挑战。此外，竞争对手还会通过对制备方法稍作调整来规避侵权责任。因此，专利申请人需要考虑制备方法的方方面面，分析其每个工艺步骤，确定最佳策略来起草出既能赋予关键工艺点足够的专利性，又使竞争对手难以设计规避的专利要求书。此外，使用商业秘密来保护制造技术或其他专有技术也可以带来优势。员工的流动性和合作的需要也增加了适当的商业秘密培训和程序的需求。

治疗方法和医疗用途的专利要求也是 CAR-T 细胞疗法全面组合专利的重要组成部分。虽然国内对于治疗方法特征，给药剂量等较难认可创造性，但是再美国却未必不可行。因此，各国对这种权利要求的审查要求差别很大，仅依靠这种专利要求来保护 CAR-T 疗法是不够的，专利申请人可能还需要精通各个国家专利保护法律和规定的专业律师团队。

另外，作为专利周期管理策略的重要环节，CAR-T 治疗公司应该及时规划在各个国家申请专利期限延长。

7.1.3 专利侵权的应对以及建议

对于高侵权风险专利，从自主研发规避设计、专利许可合作、专利挑战等角度阐述如何进行专利侵权。

7.1.3.1 自主研发规避设计

公司开发新技术，形成比较成型的技术方案之后，需要通过侵权 FTO 检索，判断是否侵犯已有专利权。根据侵权判定的规则，全面覆盖、等同原则、禁止反悔，首先判断技术方案是否落入权利要求保护范围，并根据权利要求的情况进行

部分特征的修改便于规避权利要求的范围。此外，即便技术方案不同，也需要关注如上等同侵权、间接侵权、例如共同侵权、引诱侵权等情形。

规避设计是风险防范的一种常用做法。规避设计是指企业将技术方案避开竞争对手核心专利的法律保护范围，即为了避免侵害当前仍然有效的某一专利的权利要求保护范围，从而做出创新发明设计。

针对发明专利，需要解构独立权利要求的技术特征，制定规避方案。如果可以从专利的思路，协助研发人员找到规避设计的方法，对于企业降低侵权风险无疑是有很大帮助的。但是规避设计也有其局限性，譬如有些产品很难找到规避的方法，或者找到的规避方案会大大提高成本，影响企业竞争力，又或者产品已经投入了大规模生产和销售，规避设计已经来不及了。针对这些情况，需要考虑如下专利许可、收购或者专利挑战等方法。

7.1.3.2 专利许可、收购

专利许可与收购也是防范专利风险的方法。申请人遇到了风险很高的专利，还可以与专利权人协商，通过收购或专利许可，获得专利的使用权。以避免被投诉、起诉后处于被动境地。

对于专利许可的类型，包括以下三种，企业可以根据实际情况选择适合的许可方式。

- 1) 独占使用许可：独占使用许可是指被许可人在一定的时间和地域限制范围内，对许可人(专利权人)的专利技术享有独占使用权，并且被许可人是该专利技术的唯一使用人，许可人(专利权人)和任何第三方都不得在相同的时间和地域范围内实施专利。这种独占使用许可合同，因为许可人(专利权人)不实施专利，对专利产品的市场是否受到侵害并不关心，因此，一般要规定被许可人有直接起诉制止专利侵权行为的权利，包括许可人(专利权人)和任何第三方的侵权行为。
- 2) 排他(非独占)使用许：排他(非独占)许可方式，规定许可人(专利权人)与被许可人分享专利技术的使用权，许可人(专利权人)不得再允许第三者实施其专利。许可人(专利权人)与被许可人共同占有市场，通过专利技术的实施，获得经济利益。这种排他(非独占)许可合同，一般要规定许可人(专利权人)要有及时制止专利侵权行为的义务，如果许可人(专利权人)不及时制止专利侵权行为，则允许被许可人有制止专利侵权行为的权利。
- 3) 普通使用许可：普通实施许可

是许可方(专利权人)可以将专利技术多次许可他人使用的许可贸易方式。这种许可方式,许可方(专利权人)除了允许被许可人实施其专利外,还可以允许第三方使用其专利,许可方(专利权人)自己仍然保留其专利的使用权。这种许可合同被许可方一般没有直接起诉制止专利侵权行为的权利,但可以要求许可人(专利权人)要有及时制止专利侵权行为的义务,如果许可人(专利权人)不履行义务及时制止专利侵权行为,则被许可人有终止合同的权利。这种许可方式的好处是有利于专利技术的推广应用,但如果许可人(专利权人)只考虑收取专利实施许可费用,没有限制地签订这种实施许可合同,会导致专利产品的生产过剩,影响被许可人的利益。

7.1.3.3 专利挑战

如果开发的新技术无法规避有效专利,并且也不适合去谈专利合作的情形(合作价格不合适、合作方不愿意出售等),则可以考虑专利挑战,即专利的无效程序。

专利无效分析,就是结合专利的权利要求,检索能够破坏其新颖性、创造性的专利或非专利类文献(当然,也可以尝试寻找专利的瑕疵,譬如针对美国专利申请,如果该专利信息披露中有不正当行为,也可以提出来)。如果可以成功无效掉高风险专利,就可以最大程度地规避风险。不过专利无效能否成功,取决于能否检索到有力的现有资料,这并非易事,要结合实际专利情况判断。

中国专利法第四十五条规定,自国务院专利行政部门公告授予专利权之日起,任何单位或者个人认为该专利权的授予不符合本法有关规定的,可以请求专利复审委员会宣告该专利权无效。目标专利由于有效期较长,等待过期不利于产品商业化,如果开发技术已落入保护范围,则可以对专利进行稳定性分析,判断无效的可能性,结合时间、费用成本,综合判断是否去无效专利。无效专利的主要理由为新颖性、创造性,以稻草人身份提起无效以及委托律师事务所可避免直接冲突,由于专利无效程序时间较长,建议提前进行知识产权策略制定。

7.2 海外预警

7.2.1 可能有风险的海外预警专利

在全球范围内进行检索，示例性地对权利要求保护范围较大的授权海外专利及其同族进行预警，以供国内 CAR-T 企业，特别是上海 CAR-T 企业进行比对评估，以防范可能的风险。

(1) US8399645B2

基本信息

标题原文	Chimeric receptors with 4-1BB stimulatory signaling domain
标题翻译	具有 4-1BB 刺激信号域的嵌合受体
申请日	2004-11-04
到期时间	2024-11-04
[标]当前申请（专利权）人	圣朱德儿童研究医院
简单同族专利数量	10
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1. A polynucleotide encoding a chimeric receptor comprising:(a) an extracellular ligand-binding domain comprising an anti-CD19 single chain variable fragment (scFv) domain; (b) a transmembrane domain; and (c) a cytoplasmic domain comprising a 4-1BB signaling domain and a CD3 ζ signaling domain.

分析：独立权利要求 1 要求保护编码嵌合受体的多核苷酸 包括: (a) 包含抗 CD19 单链可变片段 (scFv) 结构域的胞外配体结合结构域; (b) 跨膜结构域; (c) 胞质结构域,包括 4-1BB 信号结构域和 CD3 ζ 信号结构域。

由此可知,权利要求 1 的 CAR 仅通过胞外结合 CD19 的靶点和 4-1BB、CD3 ζ 元件等限定,并没有限定具体序列,即目前大部分针对 CD19 靶点的 CAR 均落入其保护范围内。然而该专利在 2024 年 11 月即将到期,国内开发针对 CD19 靶点的 CAR 的企业可等到该专利到期后,再考虑美国海外市场上市。

(2) US9499629B2

基本信息

标题原文	Use of chimeric antigen receptor-modified T-cells to treat cancer
标题翻译	使用嵌合抗原受体修饰的 T 细胞治疗癌症
申请日	2011-12-09

到期时间	2032-07-21 (PTA 总调整:225 天)
[标]当前申请 (专利权) 人	宾夕法尼亚大学理事会
简单同族专利数量	99
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1. A method for stimulating a T cell-mediated immune response to a target cell population or tissue in a human, the method comprising administering to the human an effective amount of a cell genetically modified to express a CAR wherein the CAR comprises a CD19 antigen binding domain, a transmembrane domain, a costimulatory signaling region comprising 4-1BB, and a CD3 zeta signaling domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24, wherein the CD19 antigen binding domain specifically recognizes CD19 in the target cell population or tissue, wherein the cell is from a human having cancer.

分析：独立权利要求 1 要求保护一种用于刺激 T 细胞介导的对人体靶细胞群或组织的免疫反应的方法,该方法包括：向人施用有效量的经基因修饰以表达 CAR 的细胞,其中 CAR 包含 CD19 抗原结合结构域、跨膜结构域、包含 4-1BB 的共刺激信号传导区域和包含氨基酸序列的 CD3 zeta 信号传导结构域 SEQ ID NO:24 的序列,其中 CD19 抗原结合结构域特异性识别靶细胞群或组织中的 CD19,其中所述细胞来自患有癌症的人。

由此可知,权利要求 1 的 CAR 涉及采用 CAR-T 细胞治疗癌症,如果采用该专利的 SEQ ID NO:24 的 CD3 zeta 信号传导结构域,以及 4-1BB 和针对 CD19 靶点,则极有可能落入该专利的保护范围。

(3) US9540445B2

基本信息

标题原文	Compositions and methods for treatment of cancer
标题翻译	用于治疗癌症的组合物和方法
申请日	2011-12-09
到期时间	2031-12-09
[标]当前申请 (专利权) 人	宾夕法尼亚大学理事会
简单同族专利数量	99
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1. A pharmaceutical composition comprising an anti-tumor effective amount of a population of human T cells, wherein the T cells comprise a nucleic acid sequence encoding a chimeric antigen receptor (CAR), wherein the CAR comprises a CD19

antigen binding domain comprising, from the amino to the carboxy terminus, a light chain variable region and a heavy chain variable region of SEQ ID NO:20, wherein the CAR further comprises a transmembrane domain, a 4-1BB costimulatory signaling region, and a CD3 zeta signaling domain, wherein the T cells are from a human having cancer.

分析：独立权利要求 1 要求保护药物组合物，包括：抗肿瘤有效量的人类 T 细胞群,其中 T 细胞包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,其中 CAR 包含 CD19 抗原结合结构域,其包含从氨基端到羧基端、SEQ ID NO:20 的轻链可变区和重链可变区,其中 CAR 进一步包含跨膜结构域、4-1BB 共刺激信号区和 CD3 zeta 信号区,其中 T 细胞来自人类患有癌症。

由此可见，该美国专利限定了 SEQ ID NO:20 的 CD19 抗原结合结构域，因此该专利相对是比较好规避的，即采用与其不同序列的 CD19 scFv。该美国专利在中国也获得了授权。该美国专利正在进行 IPR 的无效程序，需持续关注该专利的无效结果。

(4) US9765342B2

基本信息

标题原文	Chimeric antigen receptors targeting B-cell maturation antigen
标题翻译	靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体
申请日	2013-03-15
到期时间	2034-01-06 (PTA 总调整:297 天)
[标]当前申请(专利权)人	美国卫生及公共服务部
简单同族专利数量	61
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1. A chimeric antigen receptor (CAR) comprising an antigen recognition moiety and a T-cell activation moiety, wherein the T-cell activation moiety comprises a transmembrane domain, wherein the antigen recognition moiety is directed against B-cell Maturation Antigen (BCMA).

分析：独立权利要求 1 要求保护嵌合抗原受体 (CAR)，包括：抗原识别部分和 T 细胞活化部分,其中 T 细胞活化部分包含跨膜结构域,其中抗原识别部分针对 B 细胞成熟抗原(BCMA)。

由此可见，该专利涵盖了较大的保护范围，其并没有限定具体序列，只要针对 BCMA 靶点的 CAR，绝大部分都落入其保护范围内。需要提醒国内特别是上海开发针对 BCMA 靶点的 CAR-T 企业，及时预警该专利的风险。该专利家族仅在美国授权，在其他国家没有侵权风险。该美国专利经过 IPR 的无效程序，权利

要求保持有效。

(5) EP3514172B1

基本信息

标题原文	Claudin-6-specific immunoreceptors and t cell epitopes
标题翻译	claudin-6 特异性免疫受体和 t 细胞表位
申请日	2015-03-30
到期时间	2035-03-30
[标]当前申请(专利权)人	拜恩科技细胞 AMP 基因治疗有限公司; 约翰·古腾堡大学美因兹医学大学转化肿瘤学公司 加尼梅德药物公司
简单同族专利数量	41
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1. A T cell for use in therapy, where in the T cell expresses an artificial T cell receptor which binds specifically to claudin-6 (CLDN6), wherein binding of said artificial T cell receptor to CLDN6 expressed on cancer cells results in proliferation and activation of the T cell, wherein the artificial T cell receptor comprises a binding domain for CLDN6, a transmembrane domain and a T cell signaling domain, wherein the T cell signaling domain comprises the endodomain of CD3-zeta, optionally in combination with CD28.

分析：独立权利要求 1 要求保护用于治疗 T 细胞，其中，T 细胞表达与 claudin-6 (CLDN6) 特异性结合的人工 T 细胞受体，其中所述人工 T 细胞受体与癌细胞上表达的 CLDN6 的结合导致 T 细胞的增殖和活化，其中人工 T 细胞受体包含 CLDN6 的结合结构域、跨膜结构域和 T 细胞信号结构域，其中 T 细胞信号结构域包含 CD3-zeta 的内结构域，任选地与 CD28 组合。

由此可见，该专利涵盖了较大的保护范围，其并没有限定具体序列，针对 CLDN6 靶点以及包含 CD3-zeta 的 CAR-T，绝大部分都落入其保护范围内。需要提醒国内特别是上海开发针对 CLDN6 靶点的 CAR-T 企业，及时预警该专利的风险。

(6) CN107249602B

基本信息

标题原文	靶向血液恶性肿瘤之嵌合抗原受体 (CAR)、其组合物及使用方法
申请日	2016-02-26
到期时间	2036-02-26

[标]当前申请（专利权）人	生物细胞基因治疗有限公司
简单同族专利数量	23
法律状态	授权有效

【主要权利要求】

1.一种经改造之细胞，包括经改造之嵌合抗原受体多核苷酸，该多核苷酸编码嵌合抗原受体多肽，所述嵌合抗原受体多肽包括：讯息肽、抗原识别域、铰链区、跨膜区、至少一个共刺激区和传讯域；并且其中所述抗原识别域选自 CD2、CD3、CD5 和 CD7 抗原识别域组成的组，其中所述经改造之细胞是包含 CD2、CD3、CD5 或 CD7 抗原识别域的 T 细胞或包含 CD2 或 CD7 抗原识别结构域的 NK 细胞，其中当所述经改造细胞包含作为抗原识别域靶向的内源性细胞表面抗原时，所述细胞通过基因工程将编码细胞表面抗原的基因敲除或不活化。

分析：该专利的权利要求覆盖了较大的范围，其并没有限定 CAR 元件的具体序列。如果 CAR-T 靶点针对 CD2、CD3、CD5 或 CD7，且其采用了该权利要求限定的基因敲除或不活化，则落入其保护范围内的概率较高。该中国专利的美国、欧洲同族也获得了授权，有类似的保护范围，需要提醒国内特别是上海开发针对 CD2、CD3、CD5 或 CD7 靶点的 CAR-T 企业，及时预警该专利的风险。

7.2.1 主要国家专利法规及对策

7.2.1.1 美日欧中专利保护期延长和药品专利链接

考虑到专利审查和药物审批对原研药专利保护期限的影响，中国、美国、欧洲、日本等国家和地区都存在药物相关的专利保护期延长的机制。通过适当给予原研药延长的专利保护期，一方面维护原研药前期研发的高昂成本投入，另一方面起到鼓励药物创新研究的作用。

■ 美国

1984 年美国所通过的《药品价格竞争与专利期恢复法》明确规定了药品专利期的延长。一般考虑到药物临床研究时间以及新药上市审批所需的时间，专利期的延长不超过 5 年，药物获批上市后的最长专利保护期不超过 14 年。

■ 日本

1987 年，日本专利法首次提出药品专利保护期延长制度。其延长也是最长不得超过 5 年。

■ 欧洲

1992 年欧盟议会所颁布的《补充保护证书》规定了其药品专利保护期延长制度。其延长的有效期不超过 5 年，且药品上市批准后剩余的基本专利保护期与补偿期之和不超过 15 年。

■ 中国

中共中央办公厅、国务院办公厅在 2017 年 10 月 8 日发布《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，意见中指出：“开展药品专利期限补偿制度试点。选择部分新药开展试点，对因临床试验和审评审批延误上市的时间，给予适当专利期限补偿。”

2020 年 1 月 15 日，中美双方签署《中华人民共和国政府和美利坚合众国政府经济贸易协议》中，中美双方也对药品专利保护期延长作出了相关协定：“一、双方应规定延长专利有效期以补偿专利授权或药品上市审批过程中的不合理延迟。二、（一）中国在专利权人的请求下，应延长专利的有效期，以补偿在专利授权过程中并非由申请人引起的不合理延迟。”，以及“中国可限制这种调整至最多不超过 5 年，且自在中国上市批准日起专利总有效期不超过 14 年”。

2020 年底，中国专利法第四次修改，增加了关于药品专利保护期延长的相关规定：“为补偿新药上市审评审批占用的时间，对在中国获得上市许可的新药相关发明专利，国务院专利行政部门应专利权人的请求给予专利权期限补偿。补偿期限不超过五年，新药批准上市后总有效专利权期限不超过十四年”，修改后的专利法于 2021 年 6 月 1 日起实施。

药品专利保护期延长可以延长企业对于有自主知识产权的专利药物的保护时间，以及鼓励企业进行创新药物研发，但是对于开发抗体生物类似药的企业而言，原研药专利保护期的延长在未来可能影响相应抗体生物类似药的市场化转化速度。

7.2.1.2 其他海外重要专利法规及对策

以美国为例，其专利法第 112 条（pre-AIA112 第一段/AIA 112(a)）规定，说明书应当包含对发明以及制造和使用该发明的方式和过程的书面描述（written description），这种书面描述应当完整、清楚、简明和准确，以使所属领域或最接近的技术领域的任何技术人员能够（enable）制造和使用该发明，并且说明书应当阐述发明人认为实施其发明的最佳方式。

美国联邦巡回上诉法院（CAFC）在 *Ariad v. Lilly* 中明确，§112(a) 设定了书面描述和能够实施两个不同的要求。不论是在评价书面描述时还是在评价能够实施时，都应以权利要求的范围为标准。是否能够实施（enablement）需要借助 *In re Wands* 中设定的 8 个因素来评价是否需要过度实验，而书面描述的要求的核心

在于显示发明人对所要求保护的发明的占有（possession）。

美国市场是创新药企全球专利布局的必选之地，近年来 CAFC 的一系列判例对生物医药专利的保护范围和撰写方式产生深远影响，其中两个影响重大的判例是关于 PCSK9 单抗的 Amgen v. Sanofi 案和关于 CD19 CAR-T 的 Juno v. Kite 案。其中，PCSK9 单抗案件，2021 年，美国联邦巡回上诉法院依据美国专利法的要求，即专利说明书必须充分描述如何制造和如何使用该发明，确保本领域技术人员必须能够根据专利说明书中的描述足以制造和使用，重新给出判决，认定安进专利要求的范围过大，因为满足专利要求范围的抗体数量可能有数百万。且安进并未给出足够的结构细节。安进随后向最高法院提起诉讼。现在最高法院接受了其诉讼请求，同意重新审理该案。至少在现阶段，对于非结构限定的针对靶点的 PCSK9 单抗还是存在美国专利法第 112 条所述的缺陷的。而对于 CD19 CAR-T 的 Juno v. Kite 案，百时美施贵宝专利 US7446190B2 中包含的专利信息不够具体，因缺乏书面描述而无效，不能认定吉利德侵犯了百时美施贵宝 Yescarta 的专利权。

司法判决是专利布局对策调整的参考和主要依据，它一方面遵循法律和在先判例，一方面又兼顾科技与时代的发展，在公众与专利权人之间寻找利益平衡。在美国全面收缩功能性特征的概括作用的环境下，原创药企无疑面临更不利的局面，专利制度是否还能为其营造愿意持续高投入的法律环境，是否还有利于其获得市场独占性，需要原创药企积极思考并采取对应行动。

上海细胞治疗企业立足全球市场的战略，酌情考虑是否采用功能性描述的权利要求之外，可以从以下几个方面来进行专利布局作为对策。

第一，挑出核心单独保护。

将发明核心与非发明点分离，单独保护核心。以 US7446190 专利为例，虽然其后续被无效掉，但其撰写思路仍值得借鉴。其发明核心在于 CAR 骨架中加入共刺激因子 CD28。将权利要求撰写成包括 CD28 共刺激因子的 CAR，而不涉及其余 CAR 组分，或可避免针对非发明点组分的功能性限定。

第二，罗列尽可能多的有价值实施例。

在功能性特征可能比较困难的情况下，退而求其次，以马库什要素形式罗列可能的具体实例。以 CAR-T 适应症专利申请为例，将说明书中具体验证的细胞学或动物学药效结果，上位概括成血液癌或实体瘤，再将血液癌拆解为白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等等，类似这种层级的保护。

第三，撰写用途或方法权利要求。

一般认知是产品权利要求的作用或保护范围要大于方法权利要求，但这种思维在药品专利中需要再考虑。以目前美国目前仍有效得靶点专利 PD-1 单抗专利为例，其权利要求在欧洲是制药用途型权利要求，在美国是治疗方法权利要求，均仅以靶点 PD-1 来限定其范围。

用途或方法权利要求的实质是操作程序，其具有确定性，不像以功能性限定的产品权利要求那样对保护内容的不可获知。以 US7446190 专利为例，撰写成 CD28 共刺激因子在制备 CAR-T 中的应用或类似权利要求，可能既避开功能性描述又不失强大的保护范围。

八、细胞治疗专利导航项目成果应用

8.1 成果应用原则

充分应用 CAR-T 产业专利导航项目，全面优化企业专利布局，提升企业专利运营效益和竞争力，要把握以下三个原则：

（1）融合性。专利运营涉及企业市场竞争策略、技术与产品开发、投资并购等方方面面，专利分析成果应当融合嵌入企业生产经营活动，服从保障于企业的市场目标，避免脱节。

（2）系统性。专利运营涉及的环节多、链条长，不同环节的着力点和切入点不同，在运用专利分析成果过程中，企业各项决策应当互为支撑、形成体系、发挥合力。

（3）可操作性。基于专利导航分析形成的专利运营总体方案或分项计划，要目标明确、分步有序、匹配资源，确保可实施、可落地。

8.2 完善相关发展规划

建议各 CAR-T 企业在把握上述原则的基础上，根据企业的管理制度与决策流程，由高层管理者统筹，视需要组织知识产权、研发、规划、产品和投资等部门共同参与，深入理解专利导航分析成果，以成果完善企业相关发展规划。

（1）战略规划。CAR-T 领域全球化竞争激烈，激烈的竞争加速了药企的研发进程，那么寻找差异化的核心技术产品成为各药企提升竞争力的重要策略。企业需要编织一个合理、有效的专利保护网，并利用一切方法延续专利保护期。在 CAR-T 企业发展现状分析的基础上，结合本专利导航分析结果，从企业的发展方向、竞争策略、并购重组等方面，完善 CAR-T 研发、专利布局、侵权风险方法的战略规划。

（2）产品规划。与企业现有产品、研发管线、销售等计划深度对接，在专利导航分析基础上，规避 CAR-T 产品上市专利风险，明确重点发展的新产品，不断优化产品结构，推动基于产品的技术集成和专利集成。

（3）技术规划。与企业技术研发部门共同研究，充分运用专利导航分析成果，找准技术研发重点、优化技术创新路线、提高技术创新效率。

8.3 保障相关资源投入

围绕实施专利导航分析确定的专利运营方案及企业相关发展规划，配套投入相关人力、财务资源，完善知识产权管理流程与制度，加强管理能力和外部服务力量支撑，提供与相关发展规划和运营方案相匹配的资源保障。

九、附录

9.1 附录 1-上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022—2024 年）

上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022—2024 年）

为进一步促进上海细胞治疗科技创新与产业发展，加快建设具有国际影响力的生物医药产业创新高地，全力打造世界级生物医药产业集群，根据《上海市建设具有全球影响力的科技创新中心“十四五”规划》《上海市战略性新兴产业和先导产业发展“十四五”规划》《关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》，制定本行动方案。

一、指导思想

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，立足新发展阶段，完整、准确、全面贯彻新发展理念，服务构建新发展格局，坚持“四个面向”，针对细胞治疗创新链和产业链深度融合、技术迭代快、临床依赖度高、产品个性化定制化等发展规律和特征，以打造细胞治疗创新策源地和产业增长极为主线，着力强化原始创新、临床转化与产业创新能力，构建与上海产业发展特色相匹配、与国际标准相衔接的政策体系，加快形成促进细胞治疗领域科技创新新范式 and 产业发展新模式，有力推动上海细胞治疗产业高质量发展。

二、基本原则

——坚持创新策源。瞄准全球细胞治疗领域科技前沿，聚焦免疫细胞、干细胞等重点领域和关键环节，加强基础研究和应用基础研究，加快突破细胞治疗关键核心技术，提升上海在全球细胞治疗领域的科技创新策源能力。

——坚持双链融合。疏通基础研究、应用研究和产业化双向链接快车道，推进技术、人才、资本等要素加速集聚，促进产业链上下游深度协作，强化产医融合，推动研究成果转化与应用，形成细胞治疗创新链和产业链深度融合发展新格局。

——坚持赋能产业。聚焦细胞治疗产业发展需求，进一步统筹全市优势科研力量、临床和产业资源，优化产业空间布局，营造良好创新创业环境，强化产品

上市与推广、特殊货物通关、伦理审查和人遗审批等政策支持，推动质量标准体系建设，加快提升细胞治疗产业发展能级和水平。

——坚持开放合作。以全球视野谋发展，以共赢思维促合作，搭建各类合作交流平台，促进国内外创新资源汇聚流动，推动更多上海优质细胞治疗企业与产品“走出去”，积极融入国内国际双循环格局，打造立足上海、面向全国、辐射全球的细胞治疗重要创新节点城市。

三、主要目标

到 2024 年，上海细胞治疗科技创新策源能力显著增强，临床研究和转化应用明显加速，创新资源要素高效配置，产业能级大幅提升，产业规模达到 100 亿元。创新人才汇集，各类科研机构、临床研究及服务平台等竞相崛起，科技领军企业集聚，建成科技支撑引领作用突出、创新链和产业链深度融合的细胞治疗创新策源地和产业新高地。

——创新和临床转化能力显著增强。探索发现若干细胞治疗新机制、新靶点、新方法，突破一批制约产业发展的关键技术、核心装备及材料。构建衔接紧密、转化顺畅、协同高效的临床研究体系，建设市级及以上细胞治疗创新基地和平台（重点实验室、技术创新中心等）20 家，打造一批研发与制备公共服务平台，新增临床试验批件和备案创新申报项目 20 个以上。

——产业能级大幅提升。上海细胞治疗产业加快占据全球产业链中高端，创新产品上市申请量 3 个以上。发挥上海生物医药产业创新高地集聚优势，培育 5 个以上各具特色的市级细胞治疗产业集聚区，提升产业承载能力。引进培育 50 家龙头企业和创新型企业，集聚 50 名产业高端人才和 100 名产业英才。

四、重点任务

（一）增强科技创新策源能力

1. 强化基础研究前瞻布局

前瞻布局免疫新靶点发现、干细胞命运调控、新型工程化细胞疗法等基础前沿和学科交叉领域研究，促进基础研究与应用基础研究融通发展，加强与中医药等学科创新融合，推动建设一批细胞治疗重点实验室和技术创新中心，积极谋划

布局市级科技重大专项。（市科委、市发展改革委、市卫生健康委、市经济信息化委、市教委）

2. 加强关键技术攻关

强化高通量靶点筛选、体外基因修饰系统、新型载体递送技术、高质量源头细胞制备、细胞产品溯源等关键技术攻关，推动人工智能、单细胞技术等前沿技术应用，加速细胞治疗产品相关工程化技术及生产工艺的创新与产业化。（市科委、市经济信息化委、市发展改革委、市药品监管局、市卫生健康委）

3. 加快核心装备与材料研发

开展自动化封闭式细胞处理设备、过程分析技术系统等仪器装备及功能鉴定试剂、细胞培养基、病毒纯化层析填料等试剂和耗材研发攻关与应用，实现细胞治疗生产核心装备与材料自主可控。（市科委、市经济信息化委、市发展改革委、市药品监管局、市卫生健康委）

（二）提高临床研究和转化水平

4. 加强临床研究布局

完善医疗机构引导和激励机制，集聚各类创新资源，依托相关医院在细胞治疗领域建设若干临床医学研究中心，构建细胞治疗临床研究基地网络体系。探索开展首次应用于人体的细胞治疗临床试验（First-in-human），鼓励开展研究者发起的临床研究（IIT），重点推动针对肿瘤、免疫系统疾病、神经系统疾病、运动系统疾病的细胞治疗产品研发和技术攻关，推进细胞治疗产品临床应用，提升细胞治疗临床研究能力和诊疗水平。（市卫生健康委、市科委、市经济信息化委、市发展改革委、市药品监管局、申康医院发展中心）

5. 建立临床研究和转化平台

提升国家干细胞转化资源库、中国科学院细胞资源库等平台的细胞制备、存储、检测和研发服务能力，推动建设相关细胞资源库，为细胞治疗产业各创新主体提供稳定、高质量的细胞来源及技术服务。对标国际标准，优化提升细胞制剂研发与制备服务平台和第三方检测服务平台功能，构建市级细胞治疗临床研究公共服务平台，为企业与医疗机构提供按需制备的研究级和临床级细胞制品，及产

品质量追溯等服务。（市科委、市卫生健康委、市发展改革委、市药品监管局、申康医院发展中心、市财政局）

6. 深化产医融合发展

依托市级医院医企协同研究创新平台（HI-CLIP），推动企业研发需求与医疗机构临床资源的有效对接。支持细胞治疗企业与国家干细胞临床研究备案机构、产医融合示范基地等合作，联合开展细胞治疗新技术新疗法临床研究。健全收益共享机制，促进企业承接和转化医疗卫生机构科技成果。支持细胞治疗创新产品和服务认定为高新技术成果转化项目。鼓励探索“前院后工厂”等细胞治疗产业发展新模式，促进产医深度融合。（市经济信息化委、市卫生健康委、市发展改革委、市科委、市药品监管局、申康医院发展中心）

（三）提升产业发展能级

7. 优化产业空间布局

打造“一核多点”的细胞治疗产业特色集聚区。依托浦东张江细胞和基因治疗产业园，建设细胞治疗科技创新与产业发展核心区；依托浦东外高桥自贸壹号生命科技产业园，打造细胞治疗生命健康产业示范地；依托临港新片区生命蓝湾，打造具有国际竞争力的细胞治疗研发制造地；依托金山湾区生物医药港，打造国内一流的细胞治疗产品商业化生产地；推进嘉定南翔、宝山北上海、徐汇关港、闵行浦江、奉贤美谷等细胞治疗产业基地协同发展，打造世界级细胞治疗产业集群。（市经济信息化委、市科委、上海科创办、相关区政府）

8. 提升企业创新能级

优化细胞治疗资源要素配置，加快技术创新中心、制造业创新中心、产业创新中心等创新基地建设。大力培育和支持细胞治疗领域高新技术企业，积极吸引国内外细胞治疗产业链头部企业、优质企业和研发机构来沪发展。鼓励本市细胞治疗企业与国际领先机构、企业合作，推进细胞治疗创新和产业国际化。支持细胞治疗企业布局和引进国际专利，鼓励创新型企业做大做强“拳头产品”。（市经济信息化委、市科委、市发展改革委、上海科创办、相关区政府）

9. 促进产业全链条发展

推动细胞治疗产业链上下游协同发展，实施“固链、强链、补链、延链”工程，加快高端生物试剂、生物原料、病毒载体、培养系统、检测设备、生产设备等关键装备和材料的国产化。提升细胞治疗领域 CRO、CDMO、细胞检测等研发服务能力，加快免疫细胞、干细胞等创新产品上市进程；搭建产品供应链体系与相关流通商贸平台，保障药品供应和群众用药安全。（市经济信息化委、市科委、上海科创办）

10. 加强行业服务能力建设

组建上海细胞治疗产业联盟等行业组织，促进交流合作，为企业和创业者提供专业指导，打造细胞治疗论坛和峰会品牌，营造浓厚创新创业氛围。组建细胞治疗相关标准化专委会，推动样本采集、生产制备、产品质量检测等细胞治疗标准制定，并积极推广使用。（市经济信息化委、市科委、市卫生健康委、市市场监管局、市药品监管局、市知识产权局）

（四）强化政策支持

11. 加强产品上市审批支持和服务

加强本市企业创新产品上市支持，对在本市注册的企业、获得上市许可并在本市转化的细胞治疗产品，给予最高 3000 万元的资金支持，每个单位每年累计支持额度不超过 1 亿元。支持细胞治疗相关企业购买生物医药产品责任保险，对符合条件的主体保费给予 50% 的财政补贴，单个保单的补贴不超过 50 万元。按照“提前介入、主动服务”原则，推动本市重点细胞治疗在研创新产品成为国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心优先沟通交流的重点品种，为产品审评审批提供事前事中指导和服务，加快细胞治疗产品上市进程。编制政策汇编，帮助相关主体快速准确了解细胞治疗相关审评审批、管理、服务事项和优惠政策。（市药品监管局、市经济信息化委、市财政局、市科委、市卫生健康委、市地方金融监管局、上海银保监局）

12. 推动研发用物品及特殊物品通关便利化

推动研发用物品进口试点工作，建立细胞治疗特殊物品进出境联合监管机制，优化高风险治疗特殊物品进出境管理程序。针对 X 光检查可能损害血液细胞活性等情况，研究优化查验措施。（市经济信息化委、市商务委、上海海关、市发展改革委、市科委、市生态环境局、市交通委、市卫生健康委、市药品监管局、上海科创办、民航华东管理局）

13. 优化伦理审查和人类遗传资源审批服务

探索推动医院间伦理互认，提高伦理审查效率和质量，保护受试者安全、健康和权益。定期开展业务培训，提高细胞治疗相关企业人类遗传资源专员队伍能力，加强人类遗传资源申报咨询服务工作，提升服务质量。（市卫生健康委、市科委、市经济信息化委、浦东新区、申康医院发展中心）

五、保障措施

（一）加快产品推广应用

积极推荐已上市细胞治疗创新产品进入国家医保药品目录和“沪惠保”等惠民型商业医疗保险。发挥多层次商业医疗保险作用，推动本市企业、商业保险公司及医疗机构等共同合作探索分期付款、按疗效付费等创新支付模式。鼓励细胞治疗相关研究机构、医疗机构及企业投保人体临床试验相关的责任保险产品。同等条件下鼓励医院优先使用本市研发生产的细胞治疗产品。对正在开展临床试验、用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的细胞治疗药物，经医学观察可能获益，并且符合伦理原则的，经审查和知情同意后可在开展临床试验的机构用于其他病情相同的患者。（市经济信息化委、市医疗保障局、市地方金融监管局、上海银保监局、市药品监管局、市科委、市卫生健康委）

（二）加强创新人才引进

发挥“海聚英才”品牌影响力，实施细胞治疗行业高端技术人才评定项目，大力引进高端人才。积极推荐细胞治疗领域重点单位纳入人才引进重点机构名单，支持符合条件的具有细胞治疗相关工作经历的海外人才按照留学回国人员落户政策申办落户。对具有细胞治疗相关海外工作经历的人才可参照留学回国人员申办落户。对高端人才子女入学、居留签证等方面给予政策保障与支持。加大启明星、学科带头人等科技人才计划对细胞治疗相关人才的支持力度，实施细胞治疗“产业菁英”等人才培养专项行动，培养创新创业领军人才和青年人才。创新人才培养模式，建设细胞治疗教育实训基地，打造细胞治疗临床人才培养基地，推进校企合作、医企合作，培养复合型专业人才。（市人力资源社会保障局、市经济信息化委、市科委、市卫生健康委、市教委、相关区政府）

（三）强化金融支持

发挥上海生物医药产业股权投资基金等政府投资基金引导作用，加大对初创期、成长期细胞治疗企业的支持力度。加大对细胞治疗企业的信贷投放力度，鼓励在沪银行推出更多金融服务产品，支持“新药贷”等应用于细胞治疗领域。深化“浦江之光”行动，推动细胞治疗相关企业在科创板等境内外资本市场上市，给予扶持和奖励。强化券商等金融机构对优质细胞治疗企业的上市服务。鼓励引导社会资本向细胞治疗领域汇聚投入，支持并购重组，加快产业升级，做大做强创新型企业。（市发展改革委、市国资委、市经济信息化委、市科委、上海科创办、市地方金融监管局、上海银保监局、上海证监局、相关区政府）

9.2 附录 2-CAR-T 全部上海申请(专利权)人专利数量统计表

[标]当前申请(专利权)人	专利数量
上海恒润达生生物科技股份有限公司	74
上海优卡迪生物医药科技有限公司	67
科济生物医药(上海)有限公司	47
亘喜生物科技(上海)有限公司	43
上海细胞治疗集团有限公司	40
上海细胞治疗研究院	38
上海邦耀生物科技有限公司	36
华东师范大学	32
上海隆耀生物科技有限公司	18
上海市肿瘤研究所	15
上海怡豪生物科技有限公司	14
上海赛比曼生物科技有限公司	14
上海优替济生生物医药有限公司	13
上海煦瓊技术有限公司	13

复旦大学	12
上海吉倍生物技术有限公司	11
华道(上海)生物医药有限公司	11
华夏源细胞工程集团股份有限公司	10
上海科技大学	9
上海交通大学	9
上海兴瑞一达生物科技有限公司	9
上海斯丹赛生物技术有限公司	9
上海科棋药业科技有限公司	7
原启生物科技(上海)有限责任公司	6
中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	6
泮潮医药科技(上海)有限公司	6
西比曼生物科技(上海)有限公司	6
上海莱馥医疗科技有限公司	6
上海鑫湾生物技术有限公司	6
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院	5
上海雅科生物技术有限公司	4
上海交通大学医学院附属瑞金医院	4
亘利生物科技(上海)有限公司	4
上海恒润达生生物制药有限公司	4
上海驯鹿生物技术有限公司	4
上海健信生物医药科技有限公司	4

恺兴生命科技(上海)有限公司	4
英普乐孚生物技术(上海)有限公司	3
上海药明生物技术有限公司	3
上海生博生物医药科技有限公司	3
上海先博生物科技有限公司	3
普众发现医药科技(上海)有限公司	3
复星凯特生物科技有限公司	3
上海尚泰生物技术有限公司	3
上海揽微赛尔生物科技有限公司	2
中国人民解放军第二军医大学	2
上海美丽人生医疗科技有限公司	2
上海诗健生物科技有限公司	2
中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	2
上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心	2
上海宇研生物技术有限公司	2
LI ZONGHAI	2
上海科济制药有限公司	2
上海益杰生物技术有限公司	2
上海生物制品研究所有限责任公司	2
上海星华生物医药科技有限公司	2
上海医药集团股份有限公司	2
上海荣瑞医药科技有限公司	2

上海吉凯基因医学科技股份有限公司	1
上海怀越生物科技有限公司	1
李萍	1
复旦大学附属中山医院	1
蔡子琪	1
上海富劭生物技术有限公司	1
中国人民解放军第四军医大学	1
中国人民解放军海军军医大学	1
梁爱斌	1
上海沙砾生物科技有限公司	1
陈彩琴	1
唐晓晨	1
吉优诺(上海)基因科技有限公司	1
张文君	1
上海帝鹤思医疗科技有限公司	1
朱益辉	1
上海卡智生物技术有限公司	1
上海瑞开投资管理有限公司	1
刘劼	1
樊克兴	1
汪俊帮	1
孙毅	1

9.3 附录 3-CAR-T 上海企业申请(专利权)人专利数量统计表

[标]当前申请(专利权)人	专利数量
上海恒润达生生物科技股份有限公司	74
上海优卡迪生物医药科技有限公司	67
科济生物医药(上海)有限公司	47
亘喜生物科技(上海)有限公司	43
上海细胞治疗集团有限公司	40
上海邦耀生物科技有限公司	36
上海隆耀生物科技有限公司	18
上海怡豪生物科技有限公司	14
上海赛比曼生物科技有限公司	14
上海优替济生生物医药有限公司	13
上海煦瓊技术有限公司	13
上海吉倍生物技术有限公司	11
华道(上海)生物医药有限公司	11
华夏源细胞工程集团股份有限公司	10
上海兴瑞一达生物科技有限公司	9
上海斯丹赛生物技术有限公司	9
上海科棋药业科技有限公司	7
原启生物科技(上海)有限责任公司	6

沅潮医药科技(上海)有限公司	6
西比曼生物科技(上海)有限公司	6
上海莱馥医疗科技有限公司	6
上海鑫湾生物科技有限公司	6
上海雅科生物科技有限公司	4
巨利生物科技(上海)有限公司	4
上海恒润达生生物制药有限公司	4
上海驯鹿生物技术有限公司	4
上海健信生物医药科技有限公司	4
恺兴生命科技(上海)有限公司	4
英普乐孚生物技术(上海)有限公司	3
上海药明生物技术有限公司	3
上海生博生物医药科技有限公司	3
上海先博生物科技有限公司	3
普众发现医药科技(上海)有限公司	3
复星凯特生物科技有限公司	3
上海尚泰生物技术有限公司	3
上海揽微赛尔生物科技有限公司	2
上海美丽人生医疗科技有限公司	2
上海诗健生物科技有限公司	2
上海宇研生物技术有限公司	2
上海科济制药有限公司	2

上海益杰生物技术有限公司	2
上海生物制品研究所有限责任公司	2
上海星华生物医药科技有限公司	2
上海医药集团股份有限公司	2
上海荣瑞医药科技有限公司	2
上海吉凯基因医学科技股份有限公司	1
上海怀越生物科技有限公司	1
上海富励生物技术有限公司	1
上海沙砾生物科技有限公司	1
吉优诺(上海)基因科技有限公司	1
上海帝鹤思医疗科技有限公司	1
上海卡智生物技术有限公司	1
上海瑞开投资管理有限公司	1

9.4 附录 4-CAR-T 上海科研院所以及个人申请（专利权）人 专利数量统计表

[标]当前申请(专利权)人	专利数量
上海细胞治疗研究院	38
华东师范大学	32
上海市肿瘤研究所	15
复旦大学	12
上海科技大学	9
上海交通大学	9
中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	6
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院	5
上海交通大学医学院附属瑞金医院	4
中国人民解放军第二军医大学	2
中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	2
上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心	2
LI ZONGHAI	2
中国人民解放军第四军医大学	1
中国人民解放军海军军医大学	1
复旦大学附属中山医院	1
李萍	1
蔡子琪	1
梁爱斌	1

陈彩琴	1
唐晓晨	1
张文君	1
朱益辉	1
刘劼	1
樊克兴	1
汪俊帮	1
孙毅	1

9.5 附录 5-CAR-T 上海专利申请（专利权）发明人申请专利数量统计表

发明人	专利数量
金涛	54
俞磊	49
祁伟	48
王海鹰	46
史子啸	42
何凤	38
黄飞	33
康立清	30
余宙	28
刘明耀	28
曹卫	25
王华茂	24
LI, ZONGHAI	22
林高武	22
席在喜	20
JIN, HUAJUN	19
LI, LINFANG	19
QIAN, QIJUN	19
杜冰	19

金华君	19
蒲程飞	19
WANG, HUAMAO	17
刘丽萍	17
肖磊	17
刘雅容	16
宋波	16
田晓丽	16
钱其军	16
何佳平	15
吴昭	14
赵阳兵	14
KANG, LIQING	13
QI, WEI	13
WANG, CHAO	13
YU, LEI	13
杨选明	13
江文正	13
马安云	13
YU, ZHOU	12
张坤	12
李林芳	12

JIANG, DUQING	11
余学军	11
姚意弘	11
姚昕	11
狄升蒙	11
黄家琪	11
傅阳心	10
刘明录	10
刘晓军	10
晁瑞华	10
李宗海	10
沈连军	10
王立新	10
CAO, WEI	9
JIANG, HUA	9
SHEN, LIANJUN	9
何聪	9
叶圣勤	9
孙赫	9
曹志远	9
朱特贵	9
汪鑫	9

袁纪军	9
CUI, LIANZHEN	8
HE, ZHOU	8
万磊	8
何周	8
刘敏	8
刘芳	8
强邦明	8
朱琳	8
王超	8
韩国英	8
魏雨恬	8
LIN, GAOWU	7
SONG, BO	7
WANG, PENG	7
刘根桃	7
叶真龙	7
吴力军	7
吴国祥	7
吴红平	7
张云	7
张娜	7

曹跃琼	7
李延峰	7
李范林	7
牟男	7
蔡秀梅	7
马泽龙	7
LIU, LIPING	6
LIU, XIANGZHEN	6
V·戈卢鲍夫斯卡亚	6
YANG, XUANMING	6
刘小红	6
孙亚如	6
张丽	6
张会会	6
张传鹏	6
张晓燕	6
徐建青	6
朱焕章	6
朱蔚	6
李志远	6
李文荣	6
杨圣	6

欧黄思	6
王亮	6
王庆霞	6
王欣欣	6
王鹏	6
聂紫	6
茅健	6
董坚	6
郝瑞栋	6
金海锋	6
韩庆梅	6
DU, BING	5
HE, JIAPING	5
LIU, MINGYAO	5
MA, ANYUN	5
SHI, HUAN	5
XI, ZAIXI	5
ZHANG, HUA	5
刘祥箴	5
吴诗佳	5
崔连振	5
张华	5
杨春辉	5

江芷青	5
王瑶	5
石欢	5
石磊	5
胥阶英	5
邹雪梅	5
韩为东	5
HUANG, JIAQI	4
WU, HONGPING	4
YAO, XIN	4
YAO, YIHONG	4
YE, ZHENLONG	4
YOU, SHUMEI	4
ZHU, SHIGUI	4
付小兵	4
何星	4
何晓文	4
侯莉	4
傅文燕	4
冯建海	4
凌有国	4
卢永灿	4

吴孟超	4
周华	4
廖启彬	4
张大挺	4
张永亮	4
张红梅	4
易桥勇	4
李启靖	4
李彦涛	4
李民	4
杨焕凤	4
毕茂	4
盛涵樱	4
红丽	4
胡适	4
蔡松柏	4
许琛琦	4
赵红霞	4
邱士真	4
郭昊	4
韩庆旺	4
顾莉萍	4

高慧萍	4
黄晨	4
CAI, XIUMEI	3
CHEN, SIYE	3
FU, YANGXIN	3
GAO, HUIPING	3
GUO, HAO	3
HE, XIAOWEN	3
LI, FANLIN	3
LI, HUIJIAO	3
LI, YANFENG	3
LIAO, ZHAOHUI	3
WEI, YUTIAN	3
XU, HUIMIN	3
XU, JIANQING	3
XU, JIEYING	3
YANG, CHUNHUI	3
YANG, HUANFENG	3
YUAN, JIJUN	3
ZHANG, JIQIN	3
ZHANG, LI	3
ZHANG, XIAOYAN	3
ZHU, LIN	3
代汉仁	3

侯冰	3
傅 陽心	3
冯金涛	3
刘佳建	3
刘平磊	3
刘洁颖	3
刘艳芳	3
刘达春	3
叶 聖勤	3
吴小江	3
吴微	3
周春燕	3
周秋萍	3
姜正涛	3
孙静	3
孟逊	3
张宇	3
张晓卿	3
张继帅	3
张鸿声	3
彭涛	3
施中东	3

曹雪涛	3
朱学锜	3
朱寅玉	3
朱庚振	3
李文涛	3
李晨蔚	3
李竞	3
林南静	3
楊 選明	3
殷宏翔	3
毛丽	3
江鹏斐	3
王晓慧	3
王杰	3
王崒鹏	3
王聪	3
石志敏	3
翟杨杨	3
胡广	3
蒋华	3
郭猛	3
韩泽广	3

马玲	3
高尧鑫	3
魏平	3
黄慧	3
龚剑	3
DONG, QI	2
DU, LIANG	2
FU, WENYAN	2
HE, XING	2
HU, SHI	2
HUANG, FEI	2
HUANG, JINGWEI	2
JIANG, PENGFEI	2
LI, HE	2
LI, WENTAO	2
LI, ZHIYUAN	2
LIAO, QIBIN	2
LING, WEN	2
LING, YOUGUO	2
LIU, XIAOHONG	2
LUO, HONG	2
MO, SHIFU	2
M·刘易斯	2

QIU, SHIZHEN	2
SHEN, QINGSHAN	2
SHI, BIZHI	2
SHI, ZHIMIN	2
TANG, XI	2
TIAN, YUE	2
WANG, HAOPENG	2
WANG, QINGXIA	2
WANG, XIN	2
WANG, YI	2
WU, WEI	2
WU, XIUQI	2
XU, CHENQI	2
XU, WEI	2
YANG, LINLIN	2
YANG, YUE	2
YE, SHENGQIN	2
YIN, WENJIE	2
ZHANG, HONGYAN	2
ZHANG, HUIHUI	2
ZHANG, NA	2
ZHANG, YONGLIANG	2
ZHAO, HONGXIA	2

ZHOU, QIUPING	2
ZHU, WEI	2
ZHU, YINYU	2
丁国善	2
丁相卿	2
井洋洋	2
何江川	2
储以微	2
冯冬歌	2
凌文	2

上海驯鹿生物技术有限 公司	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海健信生物医药科技 有限公司	2	0	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	2	2	2	0	0
恺兴生命科技(上海)有 限公司	3	0	3	3	3	3	3	3	3	1	0	3	3	3	3	3	3	0	0
英普乐孚生物技术(上海) 有限公司	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海药明生物技术有限 公司	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海生博生物医药科技 有限公司	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
上海先博生物科技有限 公司	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
普众发现医药科技(上海) 有限公司	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	0	0	0
复星凯特生物科技有限 公司	3	0	3	3	3	3	3	3	3	0	0	3	3	3	3	3	3	0	0
上海尚泰生物技术有限 公司	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海揽微赛尔生物科技 有限公司	3	1	3	3	3	3	3	3	3	0	1	3	3	3	3	3	3	0	0
中国人民解放军第二军 医大学	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上海美丽人生医疗科技 有限公司	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
上海诗健生物科技有限 公司	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
中国人民解放军海军军 医大学第一附属医院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海交通大学医学院附 属上海儿童医学中心	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

上海交通大学	8	6	8	6	4	3	1	0	1	2	1	0	1	0	2	1	3	0	0	0
上海兴瑞一达生物科技有限公司	6	7	4	2	5	0	0	4	0	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
上海斯丹赛生物技术有限公司	7	6	8	3	2	3	2	2	2	5	1	1	0	1	2	2	0	0	0	0
上海科棋药业科技有限公司	7	5	6	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
原启生物科技(上海)有限责任公司	7	7	6	7	7	5	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	5	5	5	4	1	5	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
泮潮医药科技(上海)有限公司	3	6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
西比曼生物科技(上海)有限公司	4	6	6	6	6	6	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
上海莱蘼医疗科技有限公司	6	6	0	6	6	6	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
上海鑫湾生物科技有限公司	6	2	6	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院	5	5	5	2	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0
上海雅科生物科技有限公司	3	5	5	5	5	5	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
上海交通大学医学院附属瑞金医院	0	4	0	0	4	4	4	3	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
巨利生物科技(上海)有限公司	1	1	3	2	3	4	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
上海恒润达生物制药有限公司	4	2	2	4	4	0	4	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海驯鹿生物技术有限公司	4	4	4	4	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
上海健信生物医药科技有限公司	0	3	2	0	2	2	0	0	2	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
恺兴生命科技(上海)有限公司	4	2	2	0	2	2	0	2	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
英普乐孚生物技术(上海)有限公司	4	4	0	3	3	3	1	1	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0
上海药明生物技术有限公司	1	3	3	3	3	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海生博生物医药科技有限公司	3	3	3	3	3	0	3	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0
上海先博生物科技有限公司	3	0	3	0	1	3	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	0	0	0
普众发现医药科技(上海)有限公司	3	3	3	3	3	0	1	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
复星凯特生物科技有限公司	1	1	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
上海尚泰生物技术有限公司	3	3	0	2	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海揽微赛尔生物科技有限公司	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中国人民解放军第二军医大学	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海美丽人生医疗科技有限公司	2	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上海诗健生物科技有限公司	2	2	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	1	2	2	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0