

2025 年
經濟部智慧財產局
產業專利分析與布局競賽
報告書

團隊名稱：生技最智慧

競賽主題：NKG2D-based CAR 細胞治療的產業專利分析

競賽題目：衝刺抗癌終點站—NKG2D CAR 發車！

中華民國 114 年 9 月 12 日

目錄

壹、緒論	1
貳、技術介紹與產業概況	2
一、CAR-T 細胞療法.....	2
二、國內外 CAR-T 產業概況.....	4
三、靶點介紹.....	7
四、產品開發現況.....	8
五、產品開發技術平台簡介.....	11
參、專利檢索策略與實作	16
一、分析方法流程.....	16
二、檢索策略.....	17
三、檢索資料庫.....	19
四、檢索區域.....	19
五、檢索基準日.....	19
六、關鍵字詞.....	20
七、檢索歷程.....	20
肆、專利趨勢分析	21
一、管理圖表分析.....	21
二、技術圖表分析.....	42
三、關鍵專利分析.....	46
伍、產業競爭力分析及發展策略	51
一、技術研發及專利布局策略建議.....	51
二、構型設計及產品開發策略建議.....	53
三、公司策略及風險評估策略建議.....	55
陸、結論	60

壹、緒論

NKG2D受體為一種表現於自然殺手細胞（Nature Killer cell, NK cell）與部分T細胞表面的免疫活化受體，能辨識多種壓力誘導型配體，對於腫瘤之免疫監控與清除扮演關鍵角色。近年來，隨著CAR（chimeric antigen receptor, 嵌合抗原受體）技術成熟，結合NKG2D為靶向模組的CAR細胞治療技術逐漸成為研發重點，期望藉由活化NKG2D訊號路徑來提升免疫細胞對腫瘤的辨識與殺傷效能。

本報告以產業專利布局角度切入，針對NKG2D-based CAR及CAR with DAP10兩大支線進行系統性盤點。首先綜整全球專利檢索資料庫中與技術相關之專利家族，以宏觀分析描繪申請數量趨勢和主要申請人樣貌，再以權利範圍中明確揭示NKG2D或DAP10功能結構域為篩選門檻，建立精準分析之群體，執行技術模組分類、構型元件拆解與關鍵特徵交叉比對，據此辨識高風險專利和潛在布局空間。

考量出題企業卡洛生醫於交流會議中提及新一代之多鏈（multi-chain）構型設計，為降低國內發展廠商之專利侵權風險，本報告亦剖析具multi-chain特徵之專利，評估其與公司規劃發展技術之交疊程度，可作為公司未來布局與競爭分析之依據。本報告再依出題企業布局NKG2D-based CAR的優勢、劣勢、機會及威脅，分別從技術研發與專利布局、構型設計與產品開發、公司策略與風險評估等面向，提出SWOT策略，協助公司能在確保可專利性的同時，降低自由實施的風險，最後統整對於卡洛生醫發展CAR-T療法之建議。

貳、技術介紹與產業概況

一、CAR-T 細胞療法

癌症一直是備受重視的疾病，早期癌症治療使用化療藥物，可快速毒殺腫瘤細胞，但因不具腫瘤專一性，所以有副作用高、病患生活品質欠佳等缺點。1980 年發展出標靶藥物，如激酶抑制劑、單株抗體等藥物，可靶向特定腫瘤標的，副作用較低，但易產生抗藥性。2010 年起癌症免疫治療興起，如免疫檢查點抗體，透過活化免疫系統清除腫瘤細胞，以嶄新的作用機制被視為劃時代的突破，而至 2017 年出現癌症細胞治療，利用經過基因修飾的免疫細胞治療癌症，如嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T cell) 治療產品 Kymriah® 及 Yescarta®，甚至被譽為 A Living Drug，提供癌症治療的可能！

近年來，CAR-T 療法在臨床上成為治療復發或難治性血液腫瘤的一項突破，對 B 細胞惡性腫瘤 (B cell malignancies) 及多發性骨髓瘤的效果尤其顯著，截至 2025 年 8 月全球已核准了 14 項 CAR-T 細胞治療產品 (表 1)。儘管整體治療效果顯著，但仍有一定比例的患者無法從 CAR-T 療法中受益，且許多患者會經歷嚴重的副作用，如細胞因子釋放綜合症 (cytokine release syndrome, CRS)、神經毒性 (neurotoxicity) 等。此外，亦有部分患者可能因為 CAR-T 細胞持久性不足、對 CAR-T 細胞的免疫原性、CAR-T 細胞耗竭或譜系轉換等原因，而造成疾病復發。因此，開發更具效能和安全性的 CAR-T 細胞仍有迫切需求。

表1 全球核准上市的 CAR-T 產品

產品名	開發公司／國別	最早核准年份	標靶	基因遞送方式
Kymriah	Novartis／瑞士	2017 年	CD19	病毒載體 (LV)
Yescarta	Gilead/ Kite／美國	2017 年	CD19	病毒載體 (RV)
Tecartus	Gilead/ Kite／美國	2020 年	CD19	病毒載體 (RV)
Breyanzi	BMS/ Celgene/ Juno／美國	2021 年	CD19	病毒載體 (LV)
Abecma	BMS/ 2seventy bio／美國	2021 年	BCMA	病毒載體 (LV)
Carteyva	JW Therapeutics／中國 (上海藥明巨諾)	2021 年	CD19	病毒載體 (LV)
Carvykti	J&J/ Legend Bio／美國/中國 (南京傳奇生物)	2022 年	BCMA	病毒載體 (LV)
Fucaso	Nanjing IASO Biotechnology／ 中國 (上海馴鹿生物)	2023 年	BCMA	病毒載體 (LV)
Yuanruida	Juventas Cell Therapy／中國 (天津合源生物)	2023 年	CD19	病毒載體 (LV)
NexCar19	ImmunoACT／印度	2023 年	CD19	病毒載體 (LV)
Aucatzyl	Autolus／英國	2024 年	CD19	病毒載體 (LV)

產品名	開發公司／國別	最早核准年份	標靶	基因遞送方式
Xikaize	CARsgen Therapeutics／中國 (科濟藥業)	2024 年	BCMA	病毒載體 (LV)
Qartemi	Immuneel Therapeutics／印度	2025 年	CD19	病毒載體 (LV)
Hengkailai	Shanghai Hrain Biotech／中國 (上海恒潤達生)	2025 年	CD19	病毒載體 (LV)

資料來源：GlobalData；生技中心整理 (2025.08)

CAR-T 細胞的 CAR 結構為跨膜多功能結構域 (domains) 之複合體，CAR 於細胞膜外的結構為抗原專一性的單鏈抗體區 (single-chain variable fragment, scFv)，包含重鏈 (heavy chain) 和輕鏈 (light chain)，利用跨膜結構域 (transmembrane domain) 將 CAR 結構固定於細胞上；連接抗體區與跨膜區的鉸鏈區 (hinge region) 則提供抗體區足夠的空間和靈活度來與抗原結合。CAR 胞內結構域包含不同信號轉導組合，如受體結構域 (receptor chain domain)、共刺激結構域 (co-stimulatory domain)，以及其他強化 T 細胞之功能區等。常見的受體結構域為 CD3 ζ (zeta)，是 T 細胞受器 (T-cell receptor, TCR) 信號轉導分子之一，負責提供 T 細胞活化的第一個信號，而共刺激結構域則提供第二個信號維持 T 細胞生存並促進細胞增殖，常用的共同刺激分子為 CD28、4-1BB (CD137) 與 OX40 (CD134) 等。根據 CAR 的細胞內結構域組成大致可分為四代 (表 2)。

表2 CAR 結構之演進及比較

項目	第一代	第二代	第三代	第四代
圖示	<p>A 1st generation</p>	<p>B 2nd generation</p>	<p>C 3rd generation</p>	<p>D 4th/NEXT generation</p>
結構	具 1 個 T 細胞增殖信號結構域 ¹ ，主要為 CD3 ζ 或 FcR γ	具 1 個共刺激結構域 ² 及 1 個 T 細胞增殖信號結構域	具 2 個共刺激結構域及 1 個 T 細胞增殖信號結構域	具 1~2 個共刺激結構域及 1 個調控細胞激素區如 NFAT 轉錄因子

¹ T 細胞增殖信號結構域可以為 CD3 ζ 或 FcR γ

² 共刺激結構域可以為 CD28、CD27、OX-40、CD134 及 4-1BB

項目	第一代	第二代	第三代	第四代
優點	構型設計和製備容易	延長 T 細胞生存時間	對腫瘤細胞具備更強攻擊力	可以調控腫瘤微環境並讓更多免疫細胞如巨噬細胞攻擊腫瘤細胞
缺點	T 細胞可以被活化但無法增殖	細胞毒性及副作用高	細胞毒性更高	產生程度不一的細胞因子釋放綜合症

資料來源：Front. Immunol. (2022) 13:1034707；生技中心整理

- 第一代 CAR-T 細胞模擬自然的細胞反應，胞外為辨識腫瘤細胞抗原之單鏈抗體區，而胞內僅具有單一的受體結構域（如 CD3 ζ 或 FcR γ ），由於缺少共刺激的第二個信號，即使 T 細胞可被啟動活化，但無法增殖也不具備毒殺功能。
- 第二代 CAR-T 細胞在內部結構中增加了一個額外的信號轉導結構域—共刺激結構域（如 CD28 或 4-1BB）。共刺激結構域 CD28 可促進快速的毒殺免疫反應，而使用 4-1BB 則可以維持 T 細胞存活，延長 CAR-T 細胞在患者體內的存在時間。目前已上市和大多數臨床試驗中的 CAR-T 產品都是基於這個結構。
- 第三代 CAR-T 細胞有第二個共刺激結構域，最常見的是同時使用 CD28 和 4-1BB，利用其互補的特性來增強療效，但可惜並非所有患者對這種療法都有反應。
- 第四代的新概念 CAR-T 細胞，以第二代 CAR 為基礎，於胞內增加 NFAT 轉錄因子調控細胞激素分泌，使 CAR-T 細胞分泌細胞激素如 IL-12，藉由重塑腫瘤微環境來突破惡性細胞的抗性。

二、國內外 CAR-T 產業概況

基因治療以基因修飾細胞療法及病毒載體基因治療為大宗。2017 年是基因治療發展一個重要的里程碑，美國 FDA 核准了第 1 個 AAV 載體基因治療 Luxturna[®]，以及首 2 個 CAR-T 療法 Kymriah[®]、Yescarta[®]；2023 年及 2024 年，美國 FDA 又相繼核准了第 1 個基因編輯療法 Casgevy[®]及第 1 個 TCR-T 療法 Tecelra[®]，基因治療的發展再向前邁進一步。而基因修飾細胞療法以 CAR-T 為主力，目前開發中的 CAR-T 產品占所有基因修飾細胞療法近 6 成，其次為 TCR-T、CAR-NK 共占約 2 成，其他則包括 TCR-NK、CAR-M（嵌合抗原受體巨噬細胞）、HSC 等。2024 年全球 CAR-T 療法市場規模約 46 億美元，預估 2035 年可成長至 152 億美元，2024~2035 年複合年成長率(CAGR)達 11.4%³。

³ CAR-T Cell Therapy Market, Roots Analysis, 2025

CAR-T 產業大致可分為研發、製造、臨床3大面向（圖1），研發方面主要為細胞處理步驟，如細胞分離、活化、修飾等，亦包括標的開發、CAR 結構設計、新機制探索等研究；製造方面主要是細胞擴增和品管，如細胞培養條件、生產系統、品質分析等，此外，基因遞送的病毒載體生產也是關鍵步驟之一；臨床方面，因 CAR-T 目前只有自體治療，屬高度個人化醫療，因此 CAR-T 治療前端必須在醫療院所抽血，後端再於醫療院所進行預行化療及 CAR-T 回輸治療。



註1：圖中呈現各面向之國際關鍵廠商

註2：框內標示產業關鍵事件及國內的瓶頸或缺口

資料來源：生技中心整理（2025.08）

圖1 CAR-T 療法各面向之關鍵步驟及國際指標廠商

目前國內 CAR-T 療法產業鏈已初具雛形，但仍有發展空間（圖2）。細胞收集及施作場所包括台大醫院、林口長庚、中國附醫、台北榮總、高醫附醫、花蓮慈濟等。開發中的 CAR-T 細胞療法近 10 項，投入廠商包括沛爾生醫、長聖生醫、宇越生醫、先驅生技等，開發自體或異體 CAR-T 細胞療法，已進展至臨床試驗；承寶生技、創思生技的 CAR-T 細胞療法則在美國執行臨床試驗；另有賽昂生醫、得勝醫學、卡洛生醫等，開發獨特的技術平台，或有產品在研發或臨床前試驗階段；而生技中心、工研院生醫所等法人單位，亦投入 CAR-T 相關的技術平台建置及產品開發。此外，CAR-T 的 GMP 生產有長聖、沛爾、樂迦、TBMC 等製造廠或 CDMO 公司，另有啟弘、TBMC 等公司投入病毒載體的開發製造，是 CAR-T 產業鏈重要的一環。



資料來源：新聞、各公司官網；生技中心整理（2025.08）

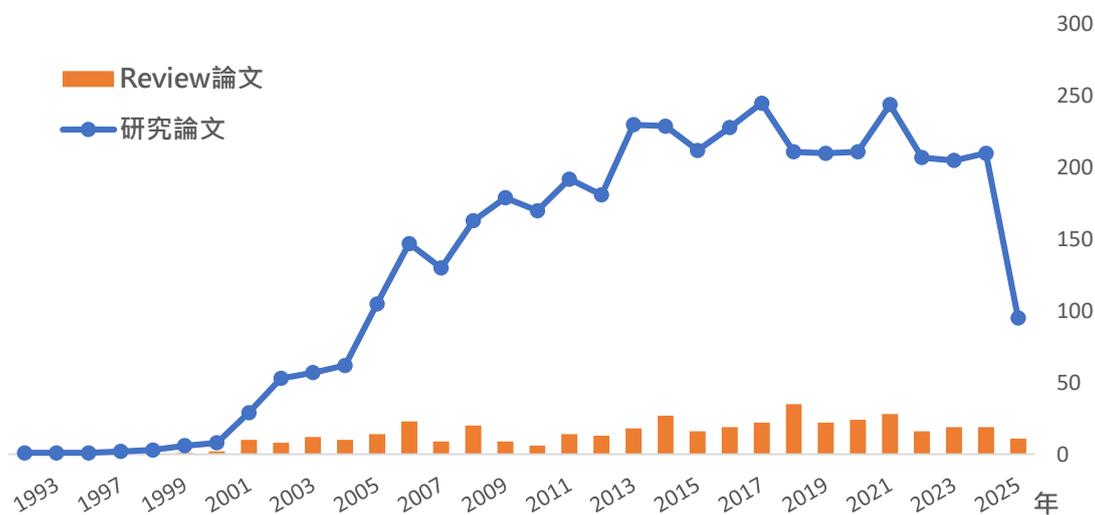
圖2 我國 T 細胞療法產業鏈概況

國內尚無自行開發上市的 CAR-T 細胞療法，目前唯一核准上市的 CAR-T 細胞療法為 Novartis 的 Kymriah[®]，於 2023 年 11 月納入健保的暫時性支付，獲許可執行 CAR-T 療法的醫院共有 7 所。但目前 Kymriah[®] 的實施方式，是在醫院完成病人細胞收集後，冷鏈運送至瑞士 Novartis 總部進行製備，再送回國內醫院進行回輸治療。因此，整個 CAR-T 的療程除了前端的技術瓶頸之外，後端的生產流程也涉及了高度的複雜性和高昂的成本；此外，CAR-T 的運輸也面臨了跨國冷鏈的挑戰。

另，觀察國內細胞療法的政策法規環境，《再生醫療法》及《再生醫療製劑條例》（俗稱「再生醫療雙法」）已於 2024 年 6 月 19 日經總統公告，將再生醫療相關規範強化至法律位階，可加快細胞及基因治療產品上市時程，滿足國人治療需求，同時也促進相關產業的發展。根據衛生福利部食品藥物管理署（TFDA）統計資料，至 2025 年 2 月我國已累計近 170 項創新細胞及基因治療產品於臨床試驗階段，其中細胞治療產品約占 65.5%，以腫瘤、神經及心血管疾病為大宗。

三、靶點介紹

NKG2D 最早在 1991 年被發現，隨後於 2005 年起進入研究高峰，每年有超過百篇的研究論文發表（圖 3），同時也開始有較多數的 review 型論文，統整 NKG2D 的發現及應用⁴。



資料來源：PubMed (2025.06)；生技最智慧團隊整理

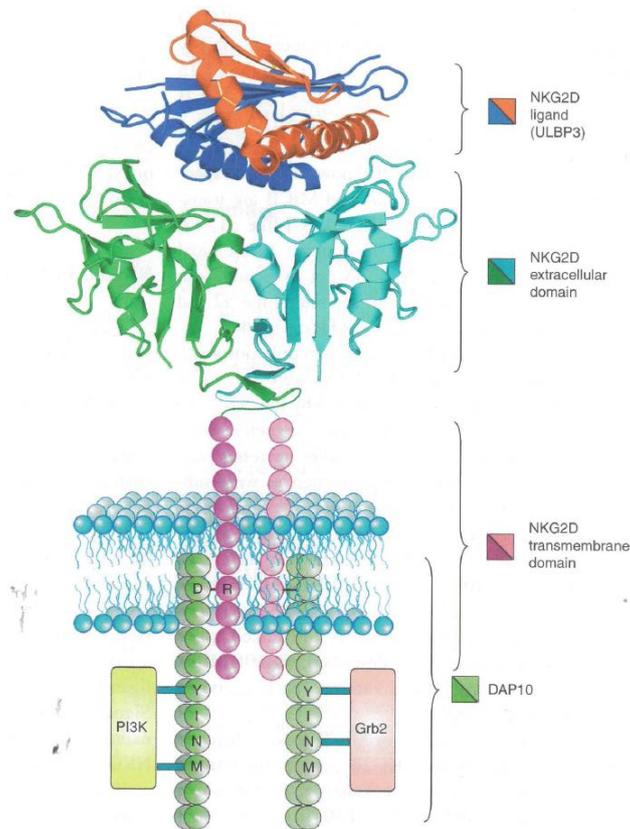
圖3 NKG2D 研究論文數

NKG2 受體家族共有 7 個成員，都屬於 Type II 跨膜蛋白，視其組成結構發展為活化型或抑制型受體。大多的 NKG2 受體家族成員功能未知，目前最被關注的是 NKG2D。人類 NKG2D 蛋白質全長共 216 個胺基酸，其中第 52-72 號胺基酸為跨膜區域⁵，蛋白質 C 端暴露於細胞外，N 端存在於細胞質（圖 4）。

NKG2D 主要表現於自然殺手 (Nature killer, NK) 細胞和部分 T 細胞 (如 CD8⁺ T、 $\gamma\delta$ T)，可辨識 MICA、MICB、ULBP 家族蛋白等多種壓力誘導性 NKG2D 配體，聚集 DAP10 蛋白二聚體形成複合體，活化下游訊息路徑，發動活化免疫細胞的細胞毒殺能力。DNA 損傷、受感染和因壓力產生變形的細胞，會大量表現 NKG2D 配體，而 NK 細胞上的 NKG2D 通過辨識異常細胞表面的 NKG2D 配體，即會啟動 NK 細胞的殺傷功能，清除受感染細胞、癌細胞或衰老細胞，是先天性免疫系統對抗感染和癌症的重要機制。

⁴ 統計至 2025 年 5 月 31 日

⁵ NCBI Reference Sequence: NP_031386.2



資料來源：Encyclopedia of Signaling Molecules: NKG2D (2012) pp1237-42

圖4 NKG2D 蛋白質結構

除了作為腫瘤細胞識別的關鍵靶點外，NKG2D 本身的不同結構域也被廣泛應用於 CAR 設計中。現有研究顯示，NKG2D 的胞外結構域常取代 scFv 作為 CAR 抗原結合元件，能直接與腫瘤表面的 NKG2D 配體結合；跨膜結構域則可用於 CAR 的結構設計以增強訊號傳導；而全長 NKG2D 則被嘗試直接與 CD3 ζ 等訊號結合，以模擬其天然的活化功能。此外，NKG2D 活化路徑的關鍵蛋白 DAP10 也可作為共刺激模組，提供類似 CD28 或 4-1BB 的輔助訊號，加強 T 細胞或 NK 細胞的存活與毒殺能力⁶。

四、產品開發現況

於商情資料庫 GlobalData 搜尋以 NKG2D 為標靶的所有已上市或開發中藥物，共計 42 項產品，其中 15 項已停止開發。27 項仍在開發中的藥物，類型包括 CAR-T 細胞療法、CAR-NK 細胞療法、抗體藥物、胜肽藥物等，進展最快至臨床 II 期試驗，表 3 依藥物類型列出目前各項 NKG2D 藥物的發展現況，15 項停止開發的藥品則列於表 4。

⁶ Front Immunol. 2025 Jun 19:16:1557644.

表3 開發中 NKG2D 藥物列表

藥物名稱	開發單位	適應症	開發階段
CAR-T 細胞療法 (共 14 項)			
LEU-011	Leucid Bio	實體腫瘤	臨床 I/IIa 期
		血液腫瘤、卵巢癌	臨床前
KD-025	Nanjing KAEDI Biotech (南京凱地生物)	大腸直腸癌、肝癌、肺癌 等實體腫瘤	臨床 I 期
		膽管癌、卵巢癌	IND
		胃癌	臨床前
KD-496	Nanjing KAEDI Biotech	胃癌、胰臟癌	臨床 I 期
QEQ-278	Novartis	食道鱗狀細胞癌、頭頸部 鱗狀細胞癌、非小細胞肺 癌 (NSCLC)、腎細胞癌	臨床 I 期
Gene Therapy to Target CD123 and NKG2D for Acute Myelocytic Leukemia	Tianjin First Central Hospital (天津市第一中心醫院)	急性骨髓性淋巴瘤 (AML)	試探性 IND
Gene Therapy to Target NKG2D, Mesothelin and HER2 for Oncology	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (鄭州大學第一附屬醫 院)	乳癌、子宮頸癌、胃癌、 肺癌、肝癌、黑色素癌、 胰臟癌等	試探性 IND
DR5 CAR-T or NKG2D CAR-T cells	Shenzhen BinDeBio (深圳賓德生物)	實體腫瘤	臨床前
Dual CAR 1	Celyad Oncology	急性淋巴性白血病 (ALL)	臨床前
Dual CAR 2	Celyad Oncology	前列腺癌	臨床前
Gene Therapy To Target Nectin4 and NKG2DL for Nasopharyngeal Cancer and Solid Tumor	Guangzhou University of Chinese Medicine Jinshazhou Hospital (廣州中醫藥大學金沙洲 醫院)	鼻咽癌	臨床前
Gene Therapy to Target NKG2D for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia	Zhejiang Cancer Hospital (浙江省腫瘤醫院)	復發/難治型 AML	臨床前
LEU-002	Leucid Bio	實體腫瘤	臨床前
NKG2D-CAR memory T cell	La Paz University Hospital Research Institute	肉瘤 (Sarcomas)	臨床前
T-01	Cheetah Cell Therapeutics (杭州優凱康)	N/A	臨床前
CAR-NK 細胞療法 (共 6 項)			
NKG2D CAR-NK		甲狀腺未分化癌、復發/	臨床 II 期

藥物名稱	開發單位	適應症	開發階段
	Zhejiang University (浙江大學)	難治 AML	
		轉移大腸直腸癌	臨床 I 期
		胰管腺癌	臨床前
NKG2D CAR-NK	Cheetah Cell Therapeutics	上皮性卵巢癌	臨床 II 期
NKG2D-CAR-NK92 Cells	Xinxiang Medical University (新鄉醫學院)	實體腫瘤	臨床 I 期
NKG2D-CAR-NK	Hubei Mingde Healthcare Biotechnology	復發/難治 AML	試探性 IND
CYTONK-301	CytoImmune Therapeutics	復發/難治型多發性骨髓瘤 (MM)	臨床前
KN-1102	Changzhou No.2 People's Hospital (常州市第二人民醫院)	復發型多發性骨髓瘤	臨床前
NKG2D 抗體藥物 (共 4 項)			
DF-1001	Bristol-Myers Squibb	大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、乳癌等	臨床 II 期
DF-2001	Bristol-Myers Squibb	復發/難治型 AML	臨床 I 期
DF-4001	Bristol-Myers Squibb	血癌	臨床前
DF-5008	Bristol-Myers Squibb	血液腫瘤	臨床前
雙特异性抗體 (共 2 項)			
Fusion Protein to target CD3E and Cells Expressing NKG2D for Oncology	Dartmouth College	癌症	臨床前
PB003G Project Three Backup Molecules	Pure Biologics	實體腫瘤	臨床前
肽類 (共 1 項)			
PBL-201	KOLON Pharma	大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌	臨床前

資料來源：GlobalData 資料庫 (2025.05)；生技最智慧團隊整理

表4 停止開發的 NKG2D 產品列表

藥物類型	藥物名稱	開發單位	適應症
CAR-T	CYAD-01	Celyad Oncology	實體腫瘤、血液腫瘤
	CYAD-02	Celyad Oncology	復發/難治型 AML
	CYAD-03	Celyad Oncology	實體腫瘤、血液腫瘤
	CYAD-101	Celyad Oncology	實體腫瘤、血液腫瘤
	CYAD-103	Celyad Oncology	實體腫瘤
	LEU-005	Leucid Bio	實體腫瘤
	LEU-006	Leucid Bio	血液腫瘤

藥物類型	藥物名稱	開發單位	適應症
	Gene Therapy to Target NKG2D for Recurrent Glioblastoma Multiforme	UWELL Biopharma (宇越生醫)	復發型膠質母細胞瘤 (GBM)
	Gene Therapy to Target NKG2D for Acute Myeloid Leukemia	AbelZeta	AML
CAR-NK	Gene Therapy to Target NKG2D for Colorectal Cancer	Hangzhou Converd (杭州康萬達)	轉移性大腸直腸癌
	NKX101	Nkarta	實體腫瘤、血液腫瘤
抗體藥物	DF-5001	Dragonfly Therapeutics	血液腫瘤
	DF-6000	Dragonfly Therapeutics	實體腫瘤
	DF-7001	Gilead Sciences	實體腫瘤
	Ingitamig	Bristol-Myers Squibb	自體免疫疾病、復發／難治型 MM

資料來源：GlobalData 資料庫 (2025.05)；生技最智慧團隊整理

五、產品開發技術平台簡介

從 NKG2D 產品開發情形，可以看出大部分公司是利用建置的技術平台，投入開發一系列產品（表 5），如 Leucid Bio 的 CAR-T、南京凱地生物的 CAR-T 或 CAR-NK、Celyad Oncology 的雙標靶 CAR-T、BMS 和 Dragonfly Therapeutics 合作開發的單株抗體等。

表5 NKG2D 產品主要開發廠商之技術平台及產品整理

公司	技術平台	產品	說明
Leucid Bio	Lateral CAR platform	LEU-011：NKG2D CAR-T LEU-004：CD19 CAR-T LEU-0xx：標靶未揭露	LEU-011 為系列產品中進展最快的
Celyad Oncology	NKR-T technology platform	CYAD-01 (NKR-2)：NKG2D CAR-T CYAD-02：NKG2D CAR-T CYAD-101：異體 NKG2D CAR-T CYAD-211：異體 BCMA CAR-T	公司早期的技術平台，CYAD-01 和 CYAD-101 皆已停止開發
	shRNA-based technology	B7-H6 Specific CAR：B7-H6 CAR-T Dual CAR 1：NKG2D/CD19 雙標靶 CAR-T Dual CAR 2：NKG2D/PSMA 雙標靶 CAR-T	新技術平台，以前期平台已驗證之標靶，建立多重特異性產品線，都在臨床前開發階段
南京凱地生物	KD-SmCAR	KD-025：NKG2D CAR-T KD-496：CLDN18.2/NKG2D 雙標靶 CAR-T KD-182：CLDN18.2 CAR-T KD-347：標靶未揭露	KD-025 和 KD-496 為公司主力產品，進展至臨床 I 期

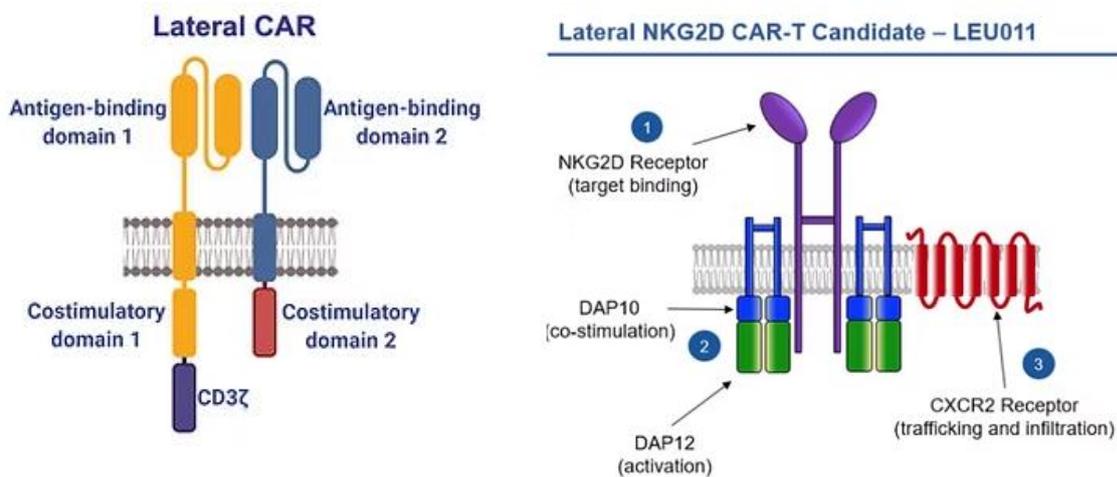
公司	技術平台	產品	說明
CytoImmune Therapeutics	CoalesceNT CAR-NK platform technology	CYTONK-301：異體 BCMA/NKG2D/GPRC5D CAR-NK	表現 CAR 及 BiKE，並分泌 IL-15，以多重機制強化效果
BMS/ Dragonfly	TriNKET technology platform	DF-2001：NKG2D、CD16、CD33 DF-1001、DF-4001、DF-5008 腫瘤 專一性標靶未揭露	三重特異性抗體，靶向 NKG2D、CD16 及腫瘤專一性抗原 (TSA)

資料來源：各公司官網、GlobalData 資料庫；生技最智慧團隊整理

針對具有自有技術平台的公司及技術簡介如下。

1. Lateral CAR platform：Leucid Bio

Leucid Bio 建立的 Lateral CAR 技術平台，是以第二代 CAR 為概念基礎，類似第三代 CAR，但有別於傳統的線性 CAR 結構，而是將 2 個共刺激結構域以橫向的方式並排，較類似訊號區域在細胞膜上的排列方式，並且可以靶向腫瘤細胞不同的靶點（圖 5）。依公司數據，本技術平台較傳統 CAR 結構有更好的安全性和功效，臨床前的研究數據顯示可增加 T 細胞效力，產生較持久的反應。LEU-011 於 2023 年底啟動臨床 I/IIa 期試驗，2025 年第 1 季啟動劑量增加臨床 I 期試驗。本平台另有產品 LEU-004，靶向 CD19 治療 B 細胞癌，正在臨床前開發階段。

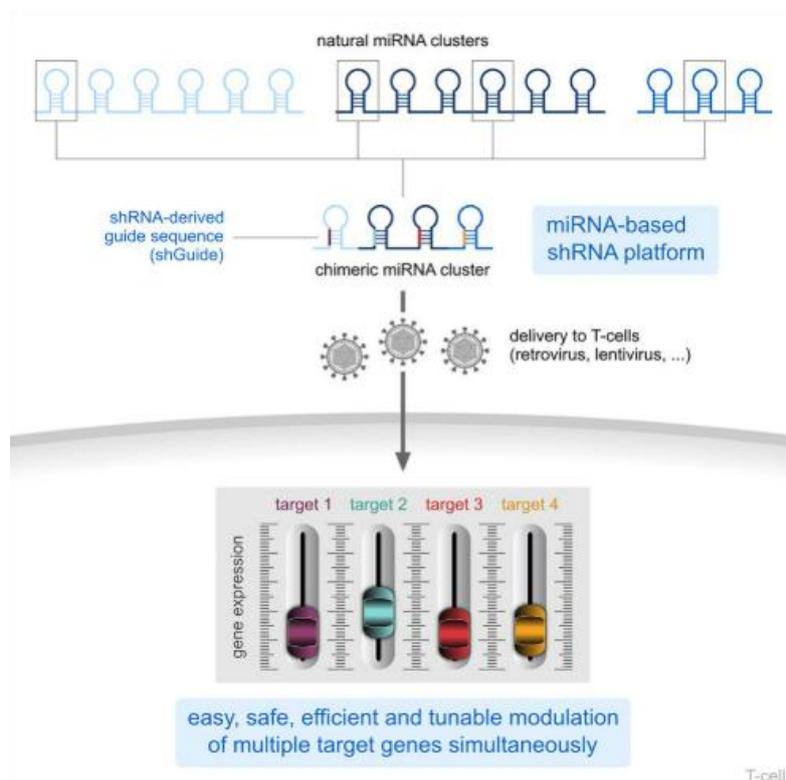


資料來源：Leucid 公司官網（2025.06）

圖5 Leucid Bio 公司 Lateral CAR platform 示意圖

2. ShRNA-based technology : Celyad Oncology

ShRNA (short hairpin RNA) 已是成熟技術，利用 RNA 干擾 (RNA interference) 降低蛋白質表現。Celyad Oncology 利用 2 項 CAR-T 候選藥物完成其 shRNA 技術概念驗證，並且進一步精進此技術平台，以重複式構型，插入多個 shRNA 以同時降低數個基因的蛋白質表現 (圖 6)。Celyad Oncology 早期開發的一系列 CAR-T 產品都已停止開發，目前產品線聚焦雙標靶 CAR-T，有 3 項產品在臨床前開發階段。

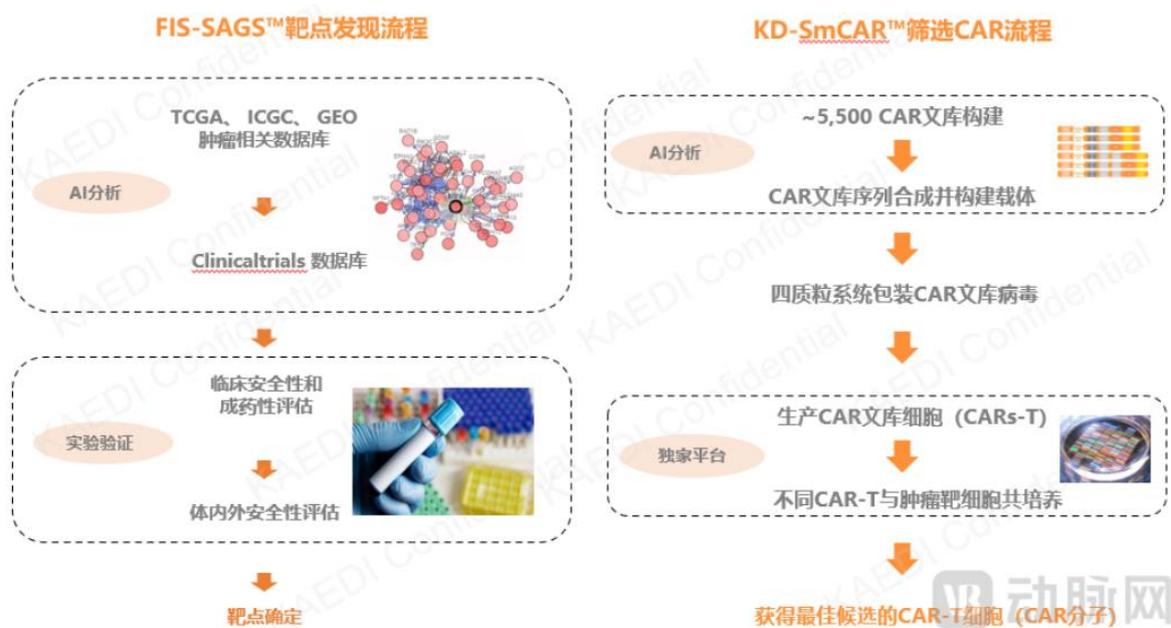


資料來源：Molecular Therapy Nucleic Acids, (2023) Volume 34, 102038.

圖6 Celyad Oncology 公司 shRNA-based technology 示意圖

3. KD-SmCAR：南京凱地生物

南京凱地生物自主研發腫瘤特異性靶點平台 FIS-SAGSTM，用於篩選具有特異性的癌症標靶，首先聚焦 NKG2D。此外，亦建構了 CAR 篩選平台 KD-SmCARTM，從約 5,500 個 CAR 的序列庫，透過 AI 分析，找出最適合的 CAR 設計 (圖 7)。基於這 2 個技術平台，南京凱地生物開發了 KD-025，是以 NKG2D 為標靶的第二代 CAR-T，針對不同適應症在不同的開發階段，目前進展最快的在臨床 I 期試驗。此外，亦開發了雙靶點的 KD-496，為第四代 CAR-T，同時靶向 NKG2D 及 Claudin 18，應用於胃癌及胰臟癌。



凯地医疗的抗癌解决方案

資料來源：動脈網

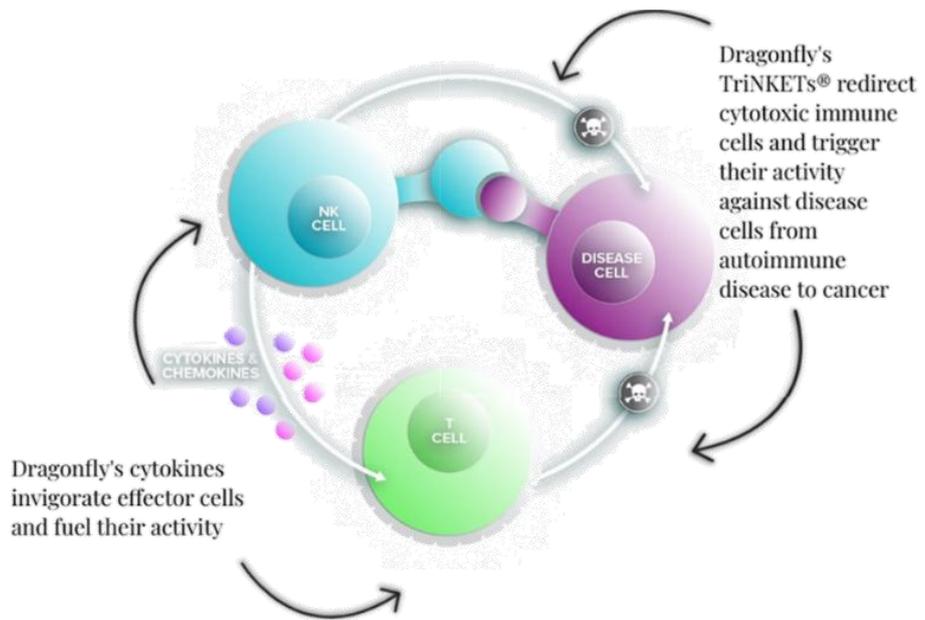
圖7 南京凱地生物 CAR-T 建構流程

4. CoalesceNT NK Platform : CytoImmune Therapeutics

2021年 CytoImmune Therapeutics 與 City of Hope 簽立全球專屬授權合約，取得 City of Hope 自臍帶血衍生 NK 細胞的專利技術，開發癌症治療 CAR-NK，合約中提及的標靶包括 PSCA、FLT3、PD-L1 等。CytoImmune Therapeutics 利用 CoalesceNT NK Platform 技術平台，經過 3 步驟產生對抗腫瘤的 NK 細胞：表現 CAR、分泌 IL-15、分泌 BiKE。以此平台開發的 CYTONK-301，可以靶向 BCMA、GPC5D 及 NKG2D，目前在臨床前開發階段。

5. TriNKET technology platform : Dragonfly Therapeutics

TriNKET 技術平台為 Dragonfly Therapeutics 所建立，公司未揭露構型，但由敘述可知 TriNKET 是一個三特异性的免疫細胞接合劑 (engager)，靶向 NKG2D、CD16 以及 1 個腫瘤專一性抗原。TriNKET 產品會定向免疫細胞，引發細胞毒殺反應，以對抗自體免疫或癌症細胞。此外，Dragonfly 也開發自有的細胞激素，具有較長的半衰期，可以降低給藥頻率，擴大治療效果 (圖 8)。

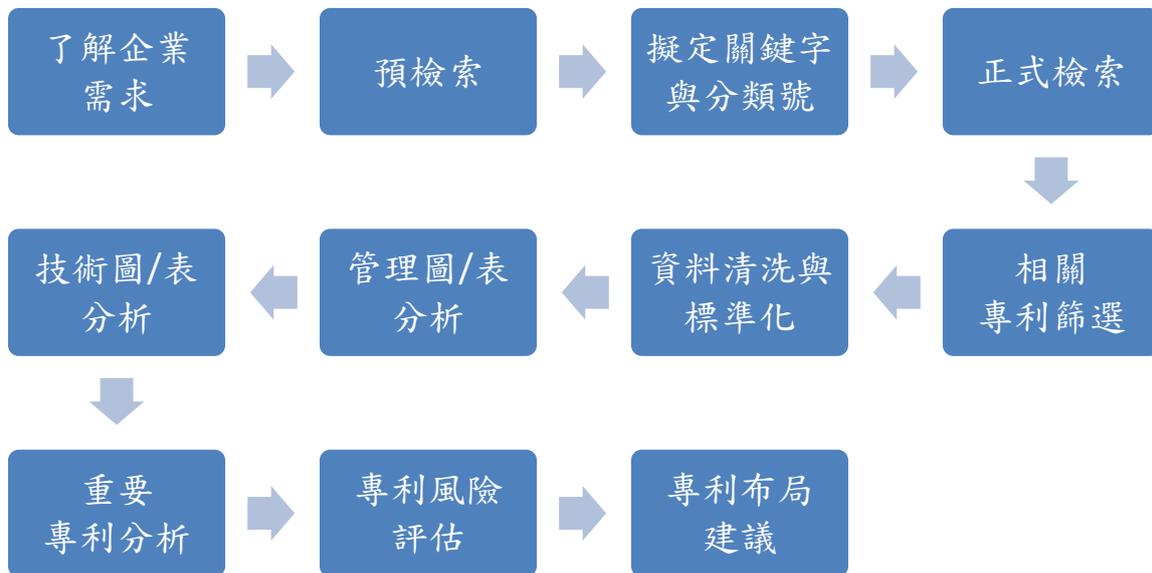


資料來源：Dragonfly Therapeutics 公司官網

圖8 Dragonfly 公司 TriNKET 技術作用示意圖

參、專利檢索策略與實作

一、分析方法流程



本次專利分析採系統性流程進行，首先透過參與出題企業之交流會議，掌握其技術開發方向與專利分析需求，作為後續分析策略設計的依據。

接續進行預檢索，初步建構技術範圍與專利相關性之判斷標準，並據以訂定正式檢索之檢索策略與篩選條件。

在正式檢索階段，依據預設策略彙整、篩選並分析主題相關之專利文獻，並進行專利家族整併與欄位標準化處理。針對篩選結果進行結構化專利數據整理，後續分析成果將透過視覺化圖表呈現，包括專利申請數量趨勢、技術生命週期、區域布局、法律狀態、申請人國別與屬性、主要申請人、專利分類分布與技術功效矩陣等面向，協助系統性掌握技術發展現況。

隨後針對與出題企業研發技術較為相關或可能具高風險潛在影響的關鍵專利進行進一步技術內涵解析與權利範圍檢視，評估其對企業技術可能產生之限制或風險。

最終依據整體分析結果提出專利布局建議與風險因應策略，協助企業未來在研發推進與國際市場布局時，強化專利可行性與保護力。

二、檢索策略

為釐清 NKG2D-based CAR 細胞治療技術領域相關專利文獻可能涵蓋的關鍵字及專利分類號，於正式檢索分析前，先根據 5 月 14 日與出題企業卡洛生醫的交流會議內容，初步了解的 NKG2D-based CAR 之技術重點與構型，以及技術核心字詞，包括「NKG2D」、「嵌合抗原受體」、「T 細胞」和「NK 細胞」，以關鍵字檢索搭配專利標題 (Title)、摘要 (Abstract) 和申請專利範圍 (Claim) 及可能相關專利分類號進行預檢索。

在預檢索結果中，本團隊發現與技術相關且可能重要之專利 WO2014117121A1，申請人為 St. Jude Children's Research Hospital (簡稱 St. Jude) 和 National University Of Singapore (國立新加坡大學，簡稱 NUS)，其美國家族案 US9511092B2 權利範圍主張一可編碼嵌合受體複合物 (Chimeric receptor complex) 的核酸，其中該嵌合受體組成包含 CD3 ζ 、NKG2D 和 DAP10，且專利說明書揭露 NKG2D 結合 DAP10 與 CD3 ζ 訊號傳導能力的受體結構，可顯著提升 NK 細胞對血癌與實體瘤的殺傷能力。另外也查找到卡洛生醫於交流會議提及的 NKG2D CAR-T 公司 Celyad Oncology 第二代產品 CYAD-02 之相關專利 US12173316B2，權利範圍主張一個或多個的工程化 T 細胞，該細胞具有可編碼 NKG2D CAR 的核酸，以及 2 個或多個可抑制 MICA 或 MICB mRNA 的 shRNA，因此判斷預檢索使用的關鍵字及分類號有助於查找到 NKG2D-based CAR 細胞治療技術領域相關專利文獻。

由於預檢索可找到多篇 NKG2D-based CAR 相關專利，正式檢索時選用關鍵字係參考預檢索使用之關鍵字；考量卡洛生醫第一或第二代 CAR 設計中，DAP10 也為重要元件之一，因此在正式檢索 (S1+S2) 中加入 DAP10 及其同義字，用於檢索 CAR with DAP10 相關專利；又本團隊期望藉由此次檢索分析結果協助卡洛生醫評估外部專利風險，故設定 NKG2D 與 DAP10 及其同義字之檢索欄位於申請專利範圍 (Claim)；此外，為了提高檢索的準確性，加入 T 細胞、NK 細胞和嵌合抗原受體等關鍵字於全文檢索，並分別於檢索式 S1 和 S2 中加入在預檢索結果中確認與本次檢索標的相關之專利分類號 IPC (檢索式 S1) 或 CPC (檢索式 S2)，其中 IPC 包括 A61K 40/31 (嵌合抗原受體 [CAR])、A61K 40/15 (自然殺手 [NK] 細胞；自然殺手 T [NKT] 細胞)、A61K 40/11 (T 細胞)、A61K 35/17 (淋巴細胞；B-細胞；T-細胞；自然殺傷細胞；干擾素活化或細胞激素活化的淋巴細胞)；CPC 包括 C12N 5/0636 (T lymphocytes)、C12N 5/0646 (Natural killers cells [NK], NKT cells)、C12N 2510/00 (Genetically modified cells)、C07K 14/7056 (Lectin superfamily, e.g. CD23, CD72)、C07K 2319/00 (Fusion polypeptide) 等。

為評估檢索式 S1 與 S2 之檢全率，本團隊參考開發中的 NKG2D 藥物 (表 3)，以及 Sophie Curio 等人發表之文獻中整理 NKG2D-based CAR 細胞治療產品進入臨床試驗

階段的公司⁷，針對較知名的 Celyad Oncology、CytoMed Therapeutics、Nkarta、UWELL Biopharma（宇越生醫）和南京凱地生物，個別檢索上述公司總專利（家族）數，公司 NKG2D-based CAR 相關專利（家族）數，以及檢索式 S1+S2 查得專利（家族）數。經統計應查得專利數（家族）為 20 件，實際查得專利數為 19 件（表 6），估算檢全率為 95%，故判斷檢索式 S1+S2 可涵蓋主要的技術開發廠商，查得專利應具代表性與足夠的分析價值，後續不另設其他檢索式，將資源聚焦於專利技術內容解析與風險評估。

表6 檢索式 S1+S2 之檢全率推估

公司名	公司專利數	NKG2D-based CAR 相關專利數	檢索式 S1+S2 查得專利數	未找得專利數 ⁸
Celyad Oncology	7	5	4	1 ⁹
CytoMed Therapeutics	0	0	0	0
Nkarta	28	6	6	0
UWELL Biopharma	1	0	0	0
南京凱地生物	21	8	8	0

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

在重要專利篩選階段，由於 NKG2D-based CAR 和 CAR with DAP10 技術領域較為複雜，技術可能涉及多種不同元件或其組合，專利申請人可能將 NKG2D 或 DAP10 作為主要或次要之技術特徵，因此，經去重處理（包含申請去重與家族去重）檢索式 S1 與 S2 查得的專利資料，本團隊係以人工判讀方式篩選出與技術相關之重要專利，篩選原則如下：

1. 專利家族成員選擇：優先挑選已核准且權利範圍較明確的專利進行分析，若專利家族僅有申請案，則參考已於任一國家智慧局審查過程中提出權利範圍修正之家族成員進行判讀。
2. 技術相關性判讀：優先以權利範圍判斷專利之技術相關性，篩選權利範圍明確界定以 NKG2D 或 DAP10 功能結構域作為主要技術特徵之專利，若權利範圍難以判斷，則進一步參考說明書內容與實施例，以確認是否涵蓋 NKG2D-based CAR 或 CAR with DAP10 之技術特徵。

檢索式 S1 和 S2 結果去重後共 2,633 件專利（家族），經人工判讀及篩選後得到技術相關重要專利 120 件（家族）。若以此嚴格篩選標準計算檢準率約 4.6%，檢準率偏低的主要原因在於本次分析目的為針對 NKG2D-based CAR 或 CAR with DAP10 技術領域

⁷ Curio S, Jonsson G, Marinović S. A summary of current NKG2D-based CAR clinical trials. *Immunother Adv.* 2021 Aug 13;1(1):ltab018. doi: 10.1093/immadv/ltab018. PMID: 34604863; PMCID: PMC8480431.

⁸ 未查得專利將加入後續分析之專利群組

⁹ WO2025056717A1 因 IPC 分類號僅有 A61K 39/00(含有抗原或抗體之醫藥製品)和 A61P 35/02(對白血球有特異性者)，CPC 分類號也未包括檢索式 S1 或 S2 設定的 C12N 5/0636、C12N 5/0646、C12N 2510/*、C07K 14/7056 或 C07K 2319/*，若後續檢索可在 CPC 檢索欄位中新增原 IPC 欄位檢索之分類號

進行專利布局現況盤點，並進一步篩選出具有代表性的重要專利，以協助出題企業以及對該領域有興趣之學研機構或廠商掌握技術發展趨勢與潛在專利風險。因此，篩選標準採嚴格技術相關性判斷，以專利權利範圍的獨立項是否明確揭露或界定 NKG2D-based CAR 或 CAR with DAP10 之技術特徵為主要依據。具體而言，在此階段僅納入權利範圍中清楚描述 NKG2D-based CAR 或 CAR with DAP10 之結構，並以包含全長 NKG2D (DAP10) 或 NKG2D (DAP10) 特定功能結構域等元件為主要技術特徵之專利，排除與 NKG2D 無直接關聯或僅於說明書中模糊提及之專利，例如在專利附屬項中僅將 NKG2D 或 DAP10 作為特定功能元件之任一選項，導致最終納入分析之專利數量有限，進而影響檢準率。

經技術相關專利篩選與檢準（全）率評估，由 S1 和 S2 檢索結果篩選出與 NKG2D-based CAR 和 CAR with DAP10 技術相關之重要專利家族共 120 件，加上檢索結果未涵蓋但在檢全率估算過程中查得之 Celyad Oncology 專利 WO2025056717A1，共計 121 件。再經進一步比對後，其中有 12 件實際為其他專利的同一家族成員，因此最終納入分析共計有 109 件專利家族。

三、檢索資料庫

依照經濟部智慧財產局 2025 年產業專利分析與布局競賽之參賽規定使用全球專利檢索系統（GPSS）。

四、檢索區域

區域設定為專利五大局（美國、歐洲、日本、韓國、中國大陸）和臺灣，並加上世界專利局 WIPO。

五、檢索基準日

基準日設定為 2025 年 5 月 14 日，查找基準日以前公開或公告的專利。

六、關鍵字詞

項次	關鍵字詞	同義字詞	關聯字詞
1	NKG2D	KLRK1; Natural Killer Group 2 member D; Natural-killer group 2, member D	NKG2DL; MICA; MICB; ULBP1; ULBP2; ULBP3; ULBP4; ULBP5; ULBP6
2	DAP10	DNAX-activating protein 10; hematopoietic cell signal transducer; HCST; KAP10; PIK3AP	
3	嵌合抗原受體	Chimeric antigen receptor; chimeric receptor; 嵌合抗原受体; 嵌合受體; CAR-T; CAR	
4	T 細胞	T cell; T-cell	NK 細胞; 自然殺手細胞

七、檢索歷程

項次	檢索式	筆數	檢準率
S0 (預檢索)	(NKG2D)@CL AND ((chimeric antigen receptor) OR (chimeric receptor) OR 嵌合受體 OR 嵌合抗原受體)@TI,AB,CL AND (T細胞 OR NK細胞 OR 自然殺手細胞 OR (T-cell*) OR (T cell*) OR (NK cell*))@TI,AB,CL AND ID=:20250514 AND (IC=C12N-005/* OR IC=C07K-014/* OR IC=A61K-040/31 OR IC=A61K-035/17)	2,675 筆 (檢索去重和家族去重後為 1,234 件)	N.D.
S1	(NKG2D OR KLRK1 OR (Natural Killer Group 2 member D) OR (Natural-killer group 2, member D) OR DAP10 OR (DNAX-activating protein 10) OR hematopoietic cell signal transducer OR HCST OR KAP10 OR PIK3AP)@CL AND ((chimeric antigen receptor) OR (chimeric receptor) OR 嵌合受體 OR 嵌合抗原受體 OR CAR-T OR CAR) AND (T細胞 OR NK細胞 OR 自然殺手細胞 OR (T-cell*) OR (T cell*) OR (NK cell*)) AND ID=:20250514 AND (IC=A61K-040/31 OR IC=A61K-040/15 OR IC=A61K-040/11 OR IC=A61K-035/17)	3,092 (檢索去重和家族去重後為 1,358 件)	約 4.6% (S1 和 S2 合併後為 2,633 件，經人工判讀篩選與技術高度相關且重要之專利共 120 件)
S2	(NKG2D OR KLRK1 OR (Natural Killer Group 2 member D) OR (Natural-killer group 2, member D) OR DAP10 OR (DNAX-activating protein 10) OR hematopoietic cell signal transducer OR HCST OR KAP10 OR PIK3AP)@CL AND ((chimeric antigen receptor) OR (chimeric receptor) OR 嵌合受體 OR 嵌合抗原受體 OR CAR-T OR CAR) AND (T細胞 OR NK細胞 OR 自然殺手細胞 OR (T-cell*) OR (T cell*) OR (NK cell*)) AND ID=:20250514 AND (CS=C12N-0005/0636 OR CS=C12N-0005/0646 OR CS=C12N-2510/* OR CS=C07K-0014/7056 OR CS=C07K-2319/*)	5,721 (檢索去重和家族去重後為 1,916 件)	

肆、專利趨勢分析

一、管理圖表分析

為能全面掌握 NKG2D-based CAR 與 CAR with DAP10 相關技術專利的布局現況，本報告的管理圖表分析分為宏觀與精準兩個層次，宏觀分析涵蓋所有檢索條件下獲得的完整專利群體（2,633 件），可反映產業整體申請趨勢與主要參與者；精準分析則聚焦於經嚴格篩選、權利範圍中明確揭露以 NKG2D 或 DAP10 為核心結構的重要專利（109 件），更能呈現技術演進的實質脈絡與潛在風險。

（一）宏觀分析

檢索式 S1 與 S2 設定條件為權利範圍（Claims）需包含 NKG2D 或 DAP10（含同義詞），且全文需涉及嵌合抗原受體（Chimeric Antigen Receptor, CAR）以及相關的 T 細胞或 NK 細胞，檢索結果共得到 2,633 件專利家族，由於此設定應能足夠確保所得到的專利家族皆以 NKG2D 或 DAP10 作為權利範圍之技術特徵，因此本章節先以此完整群體進行申請數量趨勢和主要申請人之統計分析，以勾勒 NKG2D 及 DAP10 相關技術專利的整體布局樣貌，再於下一章節聚焦於 CAR 技術領域且以 NKG2D 或 DAP10 作為核心技術特徵之重要專利進行深入分析。

1. 申請數量趨勢分析

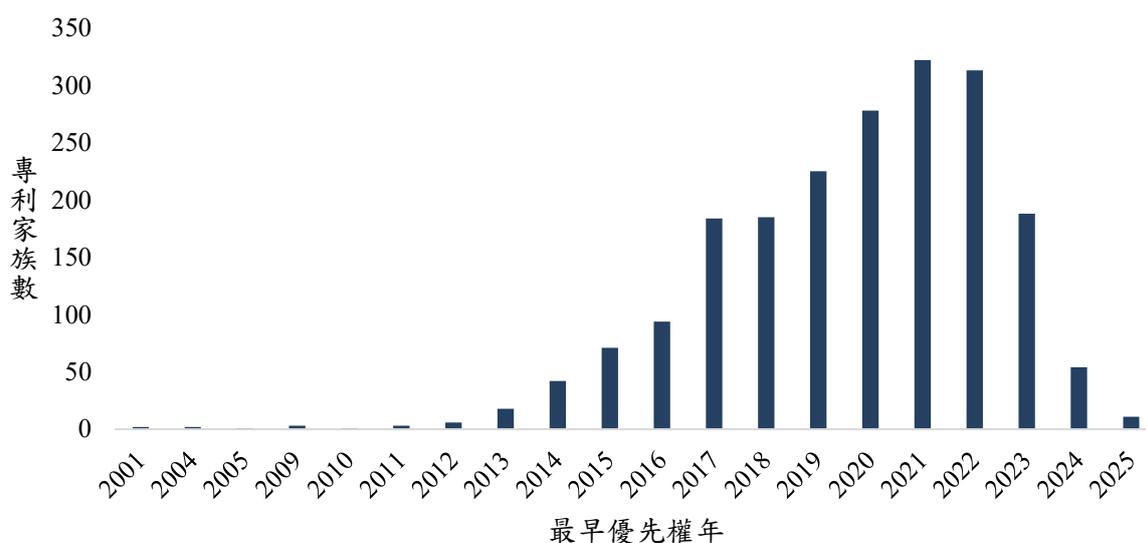
上述 2,633 件專利家族經過數據清洗、欄位名稱標準化與家族整併後，最終得到 2,002 件專利家族。依其最早優先權年度進行統計（圖 9），結果顯示 2001 至 2012 年間每年專利數量皆未超過 10 件，2013 年起申請數量開始明顯成長，2017 年突破 100 件，並於 2021 年達到 322 件的高峰。2022 年之後專利數量略有減少，可能與專利早期公開制度有關，因當年度案件尚未完全公開，數據僅供參考。

最早專利為丹麥 Dak Denmark 與挪威 Dynal Biotech 於 2002 年（最早優先權年為 2001 年）共同提出申請的 US20150329617A1，專利標的為一種載體連接的 MHC 構築體，可包含 NKG2D 等具生物活性的分子群組，主要應用於診斷系統，並非典型 CAR 技術。其說明書中提及 NKG2D 於 NK 細胞與 T 細胞上的表現，以及其與腫瘤細胞配體 MICA/MICB 的結合所引發的細胞毒殺作用，顯示早期 NKG2D 主要被視為免疫功能分子，而非 CAR 受體的結構元件。

最近的專利則是由中國百吉生物醫藥於 2025 年申請的 CN119462939B，專利核心為一具明確 CDR 序列的抗 CD147 單域抗體，以及基於該抗體構成的嵌合抗原受體，值得注意的是，其 CAR 構型的胞內共刺激結構域可選自 DAP10 等信號分子，加上近年多件專利傾向將 NKG2D 或 DAP10 設計為「模組化功能元件」，而非獨立的專利保護主體，

這可能反映出業界從早期探索 NKG2D 或 DAP10 本身的免疫活性，已轉變將其應用於 CAR 常見功能元件模組，用於提升特定抗體 CAR 構型的效能。

整體來看，專利數量的快速成長與產業背景密切相關，一方面反映 2013 年後 CAR-T 產品進入臨床實驗並於 2017 年首度上市所帶來的激勵效應，另一方面也受惠於蛋白質工程與病毒載體技術成熟，使 NKG2D 等新型受體逐步被嘗試導入 CAR 設計。2022 年後申請數量的減少，除受早期公開制度影響外，也可能顯示布局策略逐漸聚焦，研發方向從「量」轉向「質」。而早期 NKG2D 相關專利可能聚焦於 NKG2D 的免疫學功能，近年則是將 NKG2D 或其下游訊號模組（如 DAP10）納入 CAR 結構設計。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

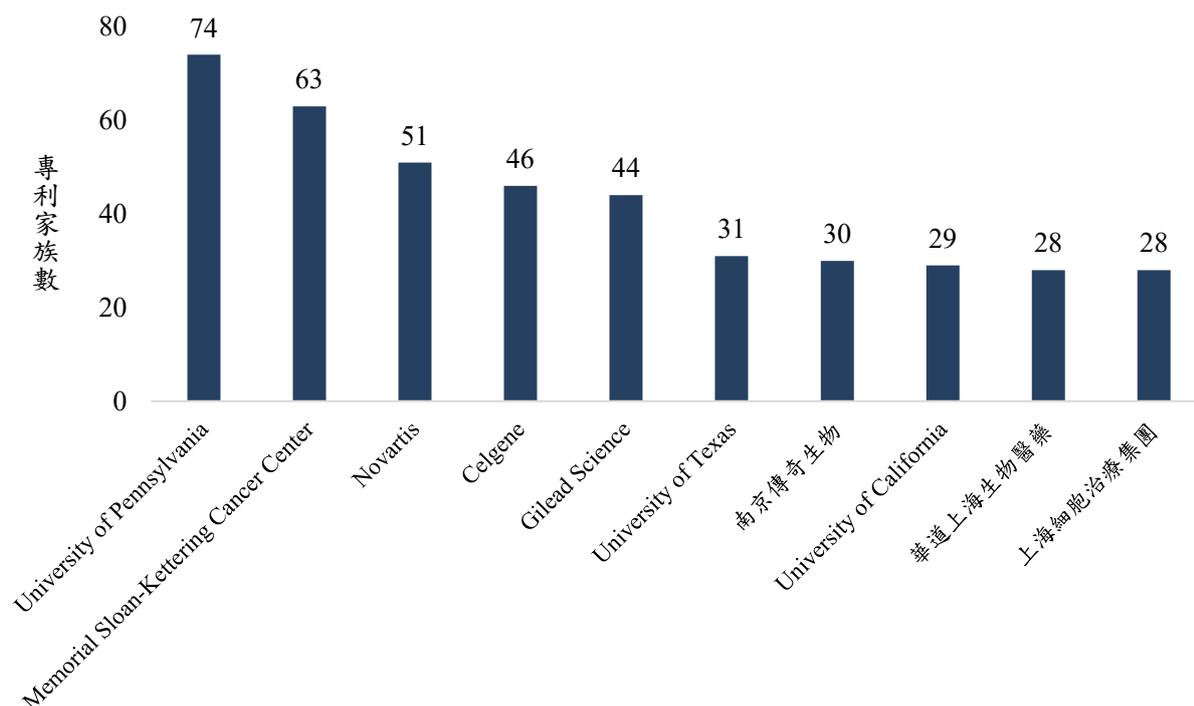
圖9 2001~2025 年專利申請數量趨勢（宏觀分析）

2. 主要申請人分析

分析 2,002 件專利家族前十大申請人(專利權人,圖 10),以 University of Pennsylvania (賓夕法尼亞大學,簡稱 UPenn)的專利家族數最多,共 74 件,其次為 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (紀念斯隆-凱特琳癌症中心,簡稱 MSKCC),共有 63 件,這兩者皆為美國 CAR-T 領域的重要研發單位,2017 年首項上市的 CAR-T 產品 Kymriah[®]即由 UPenn 的 Carl June 團隊研發並與 Novartis 合作開發,除了這兩大重要研究機構,美國的 University of Texas (德州大學)和 University of California (加州大學)亦位居前十,分別有 31 件和 29 件專利家族,凸顯美國學研單位在 CAR-T 技術的研發能量。

前十大專利申請人也包含多家已具臨床與市場成果的跨國企業,例如與 UPenn 合作開發首個上市 CA-T 產品 Kymriah[®]的 Novartis, Celgene (併購 Juno Therapeutics 後推出 Breyanzi[®], 2019 年再被 BMS 收購), Gilead (併購 Kite Pharma 後 2 項產品 Yescarta[®]、Tecartus[®]上市), 以及與 J&J 合作開發 BCMA CAR-T 產品 Carvykti[®]的南京傳奇生物。

這些公司的核心專利結構不排除引入 NKG2D 等受體或共刺激結構域，以強化其 CAR 專利保護範圍，例如 UPenn 和 Novartis 於 2014 年共同申請的專利 US10568947B2，其主要保護標的是以 CLL1 為靶點的 CAR，在專利附屬項中進一步限定胞內共刺激區域可包含 NKG2D，顯示 NKG2D 已被視為具增強效果的功能模組。值得注意的是，前十大專利申請人中除了南京傳奇生物以外，還有兩家中國公司：華道上海生物醫藥和上海細胞治療集團，各擁有 28 件專利，展現中國在 CAR-T 及 NKG2D 相關專利布局的積極投入與活躍程度。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

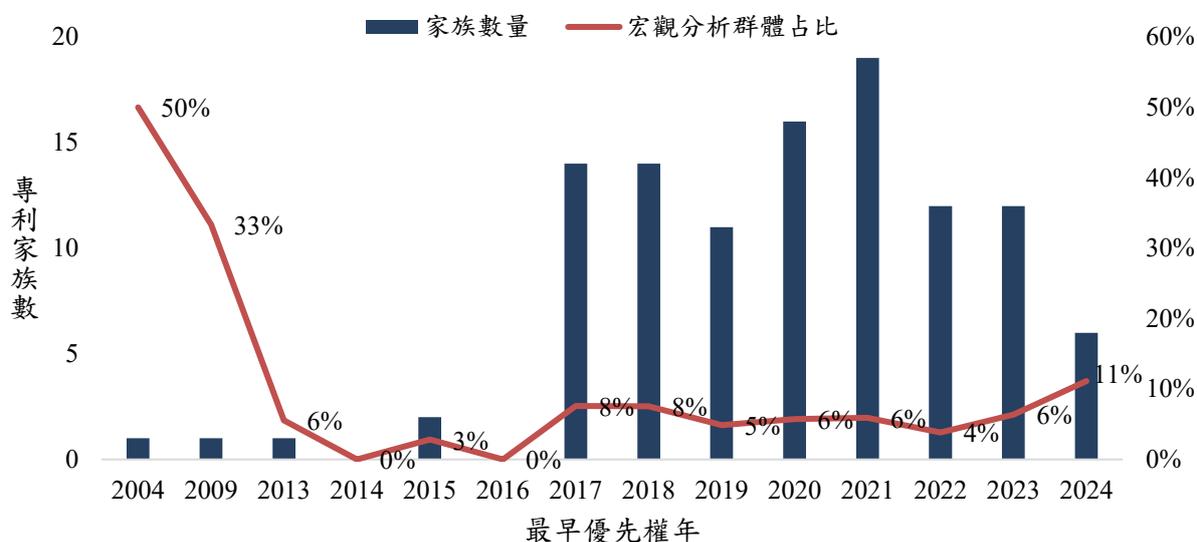
圖10 前十大專利申請人（宏觀分析）

（二）精準分析

為聚焦與 NKG2D-based CAR 技術高度相關之重要專利，本章節針對宏觀分析的 2,002 件專利家族，以人工判讀方式進行篩選，篩選標準為專利獨立項是否明確揭露或界定 NKG2D 或 DAP10 蛋白全長或其特定功能結構域主要依據，確保所納入的專利均直接涉及本研究核心技術，篩選後共得到 109 件專利家族，相較於宏觀分析的 2,002 件專利家族數量明顯縮減，顯示這些專利更能真實反映 NKG2D-based CAR 技術研發主軸與潛在專利風險，亦具備較高的分析價值。本章節針對此群體進行申請數量趨勢、技術生命週期、法律狀態、申請人屬性與專利分類號等分析，以掌握技術之實質發展脈絡，並與宏觀分析結果對照。

1. 申請數量趨勢分析

以下依照 109 件專利家族最早優先權年度統計每年申請專利家族數量（圖 11），說明該技術歷年研發與布局變化。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖 11 2004~2024 年專利申請數量趨勢（精準分析）

與 NKG2D-based CAR 直接相關的首件專利為最早優先權年 2004 年的 US10336804B2，申請人為美國 Dartmouth College，發明人為 Tong Zhang 與 Charles L Sentman，該團隊首次在 T 細胞表達鼠類 C-type lectin-like type II natural killer cell receptor (NKG2D) 與 immune signaling receptor (CD3 ζ)，可顯著提升 T 細胞對腫瘤的毒殺能力，並於 2005 年發表相關研究於《Blood》期刊¹⁰。

2009 年，Charles L Sentman 教授進一步申請專利 WO2011059836A2，提出透過剔除或降低 T 細胞內生性 TCR 表現以減少排斥反應，改良 NKG2D-based CAR 的治療潛力。

2013 年，第三件專利 US9511092B2 則是由新加坡 NUS 和美國 St. Jude 於 NK 細胞上裝載一包含 NKG2D 的嵌合受體 (chimeric receptor)，該受體連接 CD3 ζ 鏈，以及表現一外源的 DAP10，專利權人發現該設計可有效增強 NK 細胞對於腫瘤細胞的毒殺能力，且能促進細胞激素分泌，相關文獻也在同一年發表於《Cancer Research》期刊¹¹，值得注意的是專利發明人分別為 Novartis CD19 CAR-T 產品 Kymriah[®] 的發明人 Dario Campana，以及臺灣樂迦再生科技股份有限公司現任執行長暨醫療長張裕享醫師。此外，

¹⁰ Zhang T, Lemoi BA, Sentman CL. Chimeric NK-receptor-bearing T cells mediate antitumor immunotherapy. *Blood*. 2005 Sep 1;106(5):1544-51. doi: 10.1182/blood-2004-11-4365. Epub 2005 May 12. PMID: 15890688.

¹¹ Yu-Hsiang Chang, John Connolly, Noriko Shimasaki, Kousaku Mimura, Koji Kono, Dario Campana; A Chimeric Receptor with NKG2D Specificity Enhances Natural Killer Cell Activation and Killing of Tumor Cells. *Cancer Res* 15 March 2013; 73 (6): 1777-1786.

NUS 和 St. Jude 也於 2018 年將 NKG2D 嵌合受體相關專利¹²授權予美國 Nkarta 公司，Nkarta 的異體 CAR-NK 細胞產品 NKX101¹³即是採用該專利的設計。

在 2013 年以前，NKG2D 皆作為主要辨認細胞表面抗原之受體，且嵌合受體以 NKG2D 之胞外結構域為主要組成，2015 年 University of Minnesota 申請專利 US10640570B2，雖嵌合受體同樣裝載在 NK 細胞，但其設計僅使用 NKG2D 的跨膜結構域 (Transmembrane domain, TMD)，TMD 之 N 端連接抗原辨識區和絞鍊區，C 端連接信號結構域 (Signaling domain)，其中信號結構域由 2B4、4-1BB 或 DAP12 之胞內結構域與 CD3 ζ 組成，此設計提高 CAR-NK 之應用性，嵌合受體可透過裝載不同的抗原辨識區，達到專一性毒殺特定癌細胞之功效。在此時期，Celyad Oncology 在 2015 年開啟全球首項自體 NKG2D CAR-T 產品 CM-CS1 (CYAD-01)¹⁴的人體臨床試驗 (NCT02203825)，然該產品於 2020 年已停止開發¹⁵。

在 2004 至 2016 年期間，每年專利數量相對稀少，多為學研機構布局基礎構型，然而自 2017 年起，專利活動明顯增溫，首次突破 10 件家族申請，推測是因全球首 2 項 CAR-T 產品於 2017 年核准上市，且 NKG2D-based CAR 進入臨床試驗階段，吸引全球眾多企業與學研機構投入。專利數量在 2021 年達到高峰，共有 19 件專利家族申請，反映該領域研究與產業關注度皆達新高，然而 2022 至 2023 年專利數量略有下降的趨勢，後續值得持續觀察技術演進和相關產品的臨床實驗結果。另外，由於發明專利具有早期公開制度¹⁶，2023 至 2024 年資料申請的專利可能尚未完全公開，當年度的家族數量僅供參考。

專利申請數量趨勢與宏觀分析結果大致相符，NKG2D-based CAR 高度相關之重要專利同樣在 2017 年出現明顯成長，顯示專利布局熱絡度與 CAR-T 臨床發展趨勢一致。值得注意的是，在 2004 年與 2009 年，重要專利於完整群體 (2,002 件) 中的占比分別達 50% 與 33%，此一比例偏高原因為整體專利數量少，少數 NKG2D 高度相關專利即可顯著拉高比重。進入 2017 年至 2024 年間，重要專利占比維持在 4% 至 11% 之間 (圖 11)，顯示 NKG2D 在 CAR 設計中持續被申請人視為值得保護與探索的主要技術範疇。

¹² <https://www.nkartatx.com/news/061118/>

¹³ NKX101 為 Nkarta 公司第一個進入臨床試驗 (2020 年) 的異體 NK 細胞產品，但 2023 年臨床試驗數據結果顯示急性骨髓白血病和骨髓增生異常症候群患者的完全緩解率不如預期，公司於 2024 年 3 月宣布暫停開發

¹⁴ CYAD-01 為全球首個進入人體臨床試驗階段的自體 NKG2D CAR-T 產品，但根據 2018 年公開的臨床試驗數據顯示單一劑量未顯現療效，於是又調整試驗設計開展 THINK、SHRINK 和 LINE 等臨床試驗

¹⁵ <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/12/07/2140208/0/en/Celyad-Oncology-Provides-Updates-on-Allogeneic-and-Autologous-CAR-T-Programs-at-62nd-ASH-Annual-Meeting-and-Exposition.html>

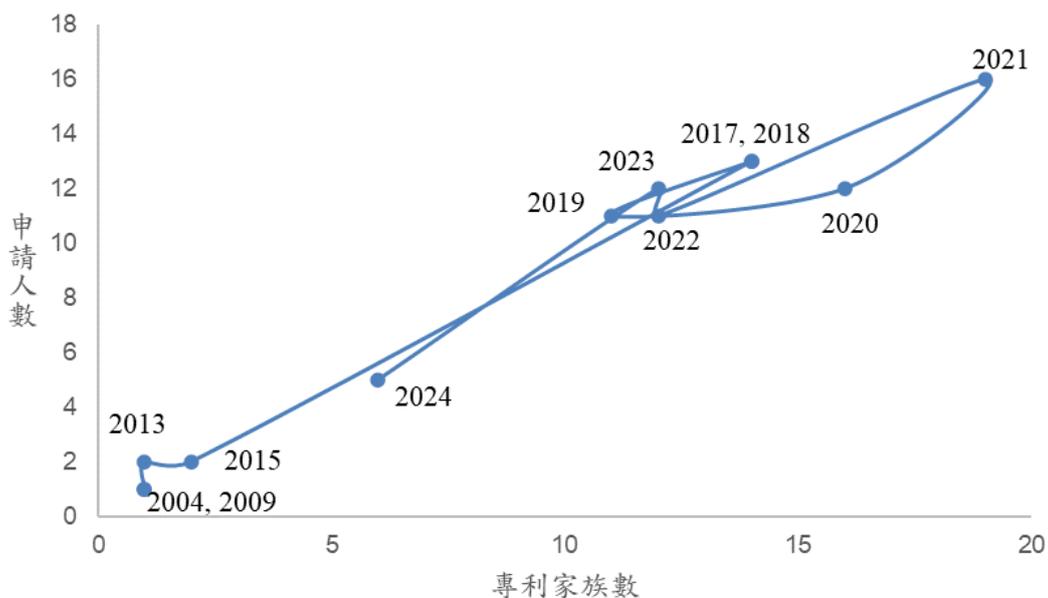
¹⁶ 為促進科技創新和持續發展，發明專利具有早期公開制度，專利在最早優先權日 (或申請日) 起 18 個月後逕行公開

2. 技術生命週期分析

為分析 NKG2D-based CAR 技術的專利發展趨勢，針對篩選出之 109 件重要專利，統計其最早優先權年度，並依照各年度的專利家族數與申請人數分析技術生命週期（圖 12）。依據各年度統計結果，可劃分為以下四個階段：

- (1) 萌芽期（2004~2015 年）：2004 年至 2015 年間，NKG2D-based CAR 的專利家族數每年僅有 1 至 2 件，專利活動稀少，且該期間內的專利申請人皆為學研單位，如 Dartmouth College、St. Jude、NUS 等，尚未觀察到產業參與，專利內容主要聚焦於 NKG2D 受體與特定訊號傳導元件的組成，說明技術處於構型探索和功效驗證階段。
- (2) 成長期（2017~2019 年）：2015 年 Celyad Oncology 開啟 NKG2D CAR-T 臨床試驗後，2017 年全球首 2 項 CAR-T 產品核准上市，2017 至 2019 年間的家族數與申請人數明顯上升，並開始出現企業投入專利申請，如 Celyad Oncology、Nkarta 等，顯示技術漸趨成熟，且可進入產業實際應用。
- (3) 高峰期（2020~2021 年）：2020 年至 2021 年間為專利數量和申請人數最多的時期，家族數分別為 16 件和 19 件，申請人數分別為 12 人和 16 人，為整體專利申請的高點，在此時期 Nkarta 已將其產品 NKX101 從臨床前推動至臨床試驗階段，然而此產品於 2024 年停止開發。
- (4) 穩定期（2022~2024 年）：2022 年起，每年專利家族數逐漸減少，2022 年、2023 年、2024 年分別為 12 件、12 件與 6 件，申請人數也略減，介於 5 至 12 人。然而 2023 至 2024 年可能還有專利未公開，專利家族和申請人數仍可能往上增加。

此分析顯示 NKG2D-based CAR 技術之專利活動量，於 2017 年後開始顯著增加，2021 年達到高峰，之後呈現下降趨勢。各階段之劃分有助於後續針對不同時期技術構型、申請人布局重點與可能風險的進一步分析。

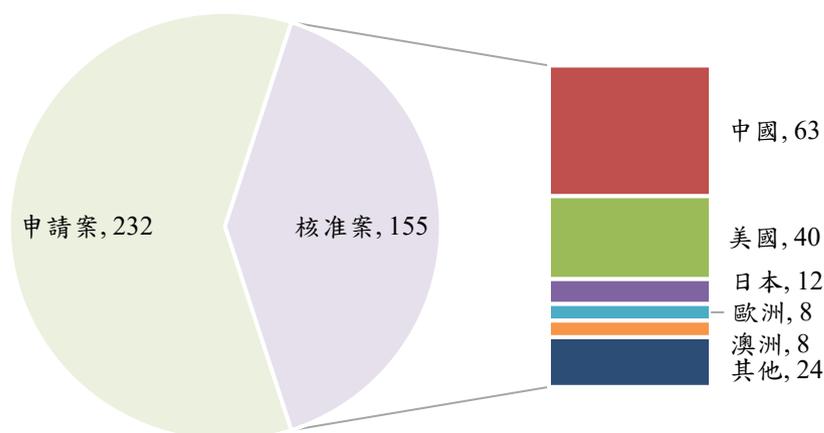


資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖12 技術生命週期

3. 法律狀態分析

為進一步瞭解各專利家族成員之法律狀態，以評估在專利風險層面需特別留意之國家，本團隊將 109 件專利家族依照申請國別展開得到 443 件專利，扣除 WO 公開案（56 件）後，針對其餘 387 件個別國家之專利進行法律狀態分析，結果顯示 232 件為申請案，155 件為核准案。為提供相關技術於實施時應優先注意之區域，針對核准案進一步以國別進行分析，發現中國為核准件數最多的國家，共計 63 件，其次為美國 40 件、日本 12 件、歐洲 8 件及澳洲 8 件，其餘國家件數皆低於 2 件（圖 13）。

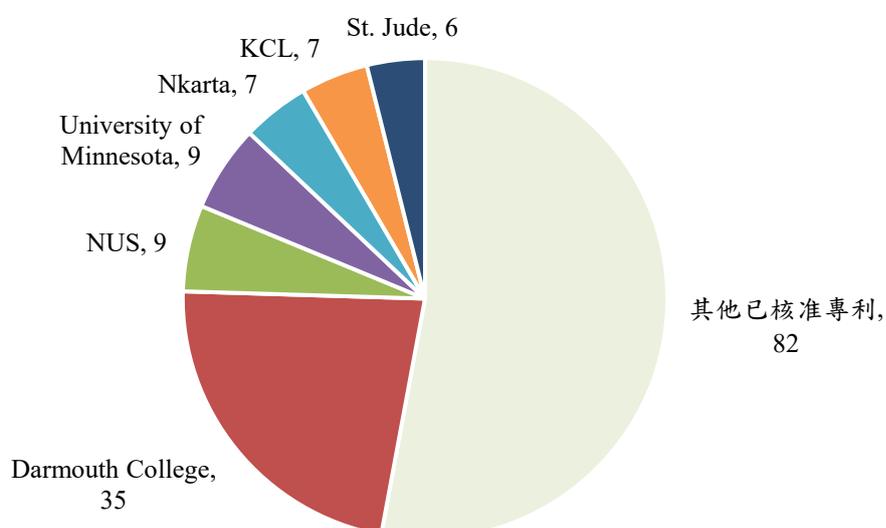


資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖13 專利法律狀態

觀察所有核准案，當中有 23 件的最早優先權年為 2009 年以前，其餘 132 件則介於 2012 年至 2024 年間，若以申請年加 20 年計算，全數已核准專利之到期年份預估為 2044 年，顯示目前大部分的核准專利仍具有長期保護力。

若觀察核准專利之專利權人，核准件數最多者為 Dartmouth College，共計 35 件，顯示其於本技術領域具先行布局優勢，並可能涵蓋核心構型與早期發明。此外，NUS 和 University of Minnesota 各有 9 件核准案，Nkarta 和 King's College London（倫敦國王學院，簡稱 KCL）各有 7 件，St. Jude 則有 6 件（圖 14），其餘申請人核准件數皆在 5 件以下。Dartmouth College 之核准件數大幅領先其他申請人，除了與其為本領域最早公開申請者有關，也歸因於其專利申請區域布局橫跨多國，尤其針對核心技術申請多國專利，進而提高核准數量。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

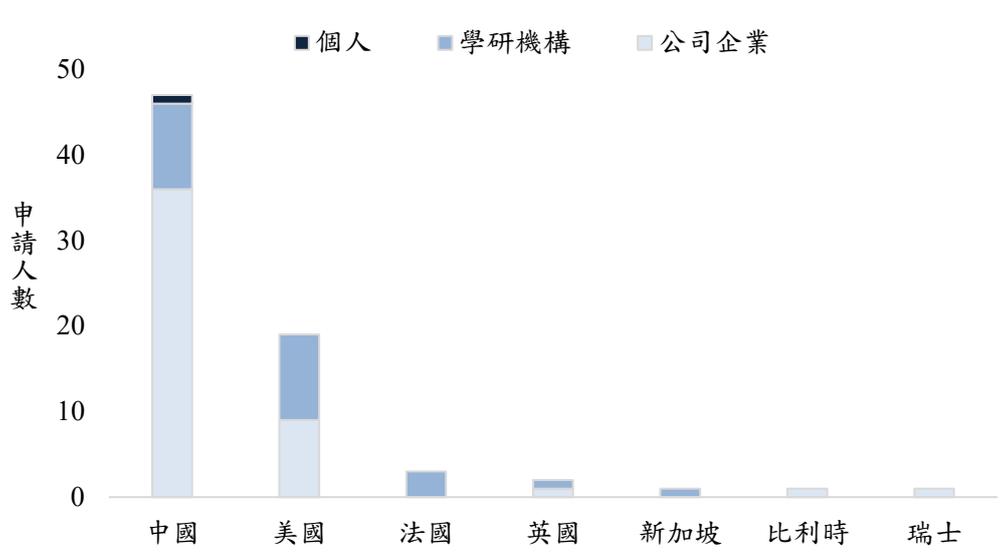
圖14 已核准專利主要專利權人

綜合上述分析結果，投入開發 NKG2D-based CAR 技術產品之廠商，應特別留意中國和美國已核准專利之權利範圍與技術構型，並優先針對核准件數較多之專利權人（如 Dartmouth College、Nkarta、KCL 等）進行細緻的技術比對與風險評估，將有助於釐清潛在專利障礙，及早規劃可自由實施策略或設計繞行方案，以降低未來進入臨床與商業化階段可能面臨的法律風險。

4. 申請人國別和屬性分析

依 109 件專利家族之申請人國別進行統計，並進一步依據申請主體分析其屬性，屬性可分為個人、學研機構（含醫院）、以及公司企業三類，藉以觀察不同技術來源的研發主體類型。中國為專利申請人數量最多的國家，共計 47 個申請單位，其中 76.6% 為公司企業（圖 15），顯示中國在 NKG2D-based CAR 領域的發展重心可能在於企業，研發

為應用導向；其次為美國，共計 19 個申請單位，來自學研機構和公司企業的申請人數量占比相近。

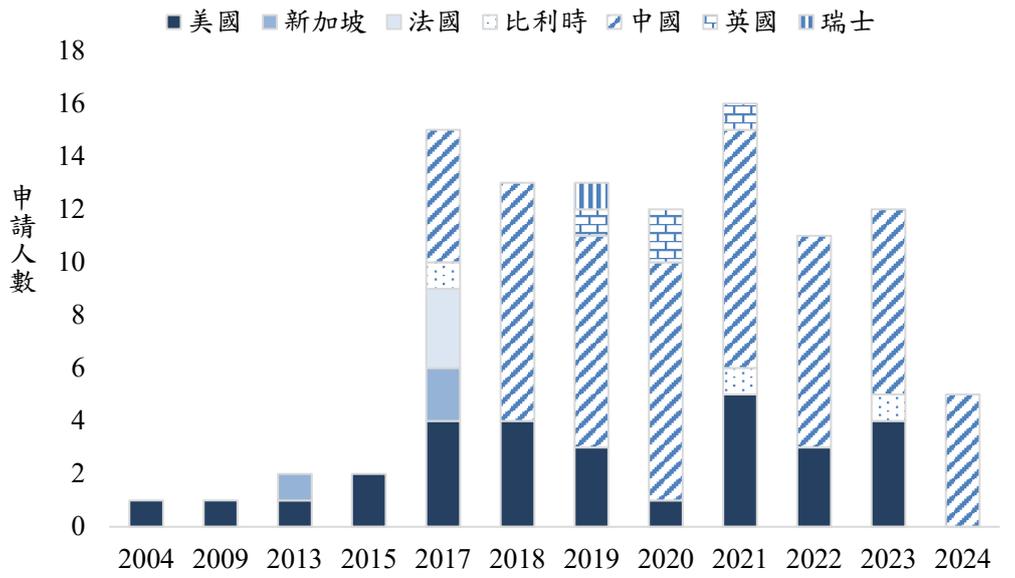


資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖15 各國申請人數量及其屬性

中國申請人之申請件數自 2017 年起快速成長，且申請人數量與家族數在 2017 年以後皆居於所有國別之首，顯示其企圖掌握核心構型模組與潛在差異化機會（圖 16）。2017 年起，隨著中國細胞治療相關政策支持與產業資金投入，如 2017 年 1 月中國政府發布《十三五》生物產業發展規劃¹⁷，以及 2017 年 12 月發布的《細胞治療產品研究與評價技術指導原則》，使得企業參與度明顯增加，當年即出現多家中國企業申請人，包括南京凱地生物、杭州優善生物、深圳體內生物、南京傳奇生物等，其申請內容多為具明確應用導向的 CAR 構型或細胞製備技術，且涵蓋 T 細胞與 NK 細胞的應用。相較之下，中國地區的學術機構雖也有所布局，如新鄉醫學院、華東師範大學、北京大學等，但占整體比例相對較低，顯示中國在該領域的專利發展主要由企業驅動，技術應用導向明確，可能與其積極推動細胞治療產業化政策與臨床轉譯策略有關。

¹⁷ <https://www.gov.cn/xinwen/2017-01/12/5159179/files/516df96cc5254eb4976d14708e14056f.pdf>



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖16 各年度專利申請人所屬國別

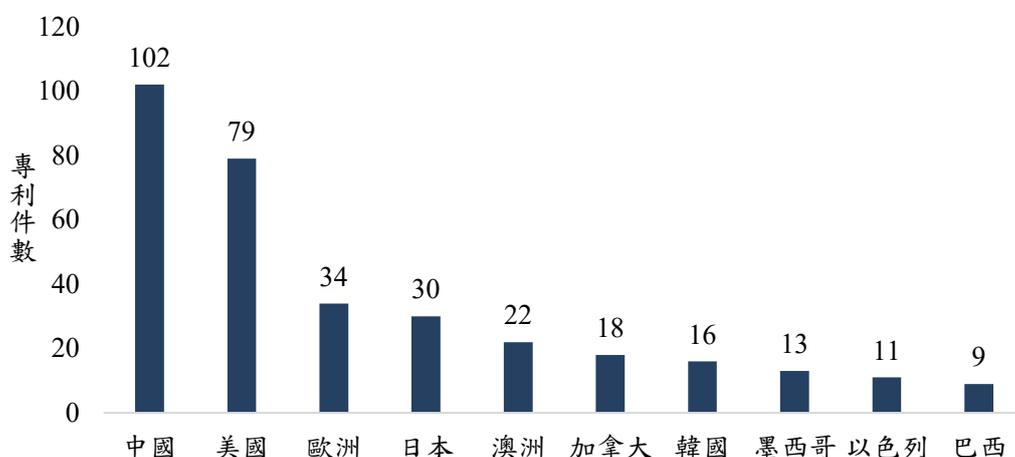
美國為申請人數第二多的國家，學研機構與公司企業占比相當（圖 15）。美國多項關鍵技術來自學研機構，NKG2D-based CAR 技術領域的早期專利布局即由美國的學術機構主導，包括 Dartmouth College、St. Jude、University of Minnesota 等單位，自 2004 年起陸續提出與 NKG2D 融合蛋白構型相關的基礎專利。這些早期技術後來大多授權予企業使用，如 St. Jude 與 NUS 共同申請的專利成為美國公司 Nkarta 的臨床技術基礎，Dartmouth College 技術授權予 OnCyte（後被 Celyad 併購），反映出學研成果對於產業化的直接貢獻。

其他國家如新加坡、法國、比利時、英國及瑞士等，專利申請人數皆不超過 3 家（圖 15），多為具代表性的學研機構或企業策略合作單位，例如新加坡 NUS 與美國 St. Jude 合作，率先在 NK 細胞主張 NKG2D-CD3 ζ 構型，法國的 Institut Curie（居禮研究所）則與 INSERM（法國國家健康與醫學研究院）及 CNRS（國家科學研究中心）合作，提出結合 DAP10 或 DAP12 與「hook-binding 控制模組」的新構型，實現 CAR 於細胞膜的時空性可控表達，並於說明書中以 RUSH 技術具體驗證其細胞毒殺能力。此類技術突破顯示儘管上述國家非主要申請量來源，但在關鍵模組設計與平台型 CAR 控制策略上具備高度技術貢獻，為 CAR 結構優化與安全性提升提供重要參考基礎。

整體而言，全球 NKG2D-based CAR 技術之專利布局呈現「美國主導早期技術研發，中國快速推動應用商品化」的雙極化趨勢。美國學研機構具備深厚基礎研究能量，而中國企業近年申請量迅速上升，申請主體多數為私部門法人，反映其在 NKG2D-based CAR 應用與技術差異化上的快速跟進與投入，可成為評估競爭強度與策略布局重點的重要觀察對象。

5. 申請區域分析

為了瞭解各專利家族成員專利於全球之主要布局區域（不限於專利六大局¹⁸），申請區域係以 109 件重要專利家族為基礎展開得到所有 INPADOC 家族成員，並經過檢索去重得到的 443 件專利進行分析。從結果可知前十大專利申請區域依序為中國 102 件、美國 79 件、歐洲 34 件、日本 30 件、澳洲 22 件、加拿大 18 件、韓國 16 件、墨西哥 13 件、以色列 11 件和巴西 9 件（圖 17），顯示中國和美國專利申請最為活躍，可能為未來主要市場或製造基地，其中中國專利占比高達 23%，主要原因為中國申請人在本次分析群體中占比最高（圖 15），且中國申請人普遍以當地國家為主要專利布局區域，觀察 102 件中國專利申請人所屬國別，當中有 79 件為中國申請人，占比 77.4%。臺灣專利數居於第 12 名，共有 6 件專利¹⁹，皆為不同申請人，分別為 Cellicure、南京傳奇生物、Novartis、Kite Pharma、University of Texas 和 Xyphos Biosciences。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖17 前十大專利申請區域

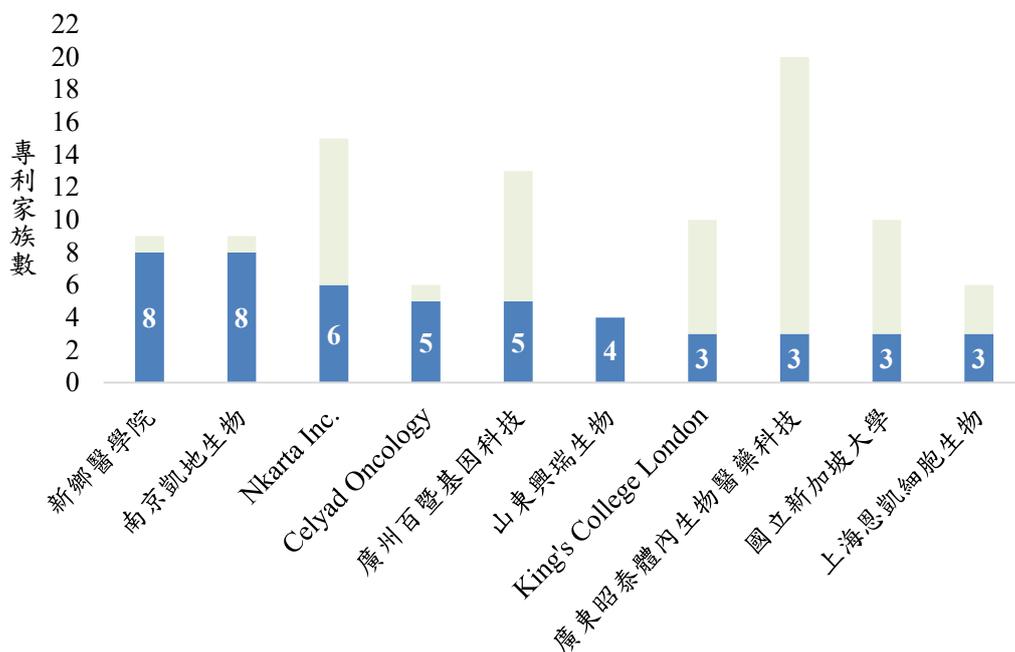
6. 主要申請人分析

以 109 件重要專利之專利家族數量分析前十大申請人（專利權人），依序為新鄉醫學院、南京凱地生物、Nkarta、廣州百暨基因科技、King's College London、山東興瑞生物、Celyad Oncology、廣東昭泰體內生物醫藥科技、國立新加坡大學和上海恩凱細胞技術（圖 18）。前十大申請人中有 3 個為學研機構，顯示 NKG2D-based CAR 技術領域在學術單位仍有足夠的研發活躍度，且此技術也具備商業化應用潛力，因已有多個企業積

¹⁸ 美國專利商標局、歐洲專利局、日本特許廳、韓國智慧財產廳、中國國家知識產權局和臺灣智慧財產局

¹⁹ TW202436341A, TW202428600A, TW202330586A, TW202300528A, TW202124445A, TW201930342A

極布局。此外十大申請人有 6 個屬於中國，顯示中國申請人在 NKG2D-based CAR 細胞治療技術布局最為活躍。



註：深色 bar 表示精準分析專利件數、淺色 bar 表示宏觀群體專利件數

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖18 前十大專利申請人（精準分析）

與宏觀分析結果相比，精準分析前十大的申請人組成有明顯差異。比較精準分析群體（109 件）前十大申請人在宏觀分析（2,002 件）中的占比，藉以觀察各申請人對於 NKG2D 或 DAP10 技術的聚焦程度，新鄉醫學院和南京凱地生物均為宏觀分析有 9 件專利，其中有 8 件屬於精準分析；Nkarta 為 15 件中有 6 件；Celyad Oncology 為 6 件中有 5 件；廣州百暨基因科技 13 件中有 5 件；山東興瑞生物 4 件中有 4 件；KCL 10 件中有 3 件；廣東昭泰體內生物醫藥科技 20 件中有 3 件；國立新加坡大學 10 件中有 3 件，上海恩凱生物 6 件中有 3 件。

結果顯示中國的主要專利申請人普遍對 NKG2D 或 DAP10 的依賴度偏高，如新鄉醫學院、南京凱地生物、山東興瑞生物、上海恩凱生物等，以其為技術核心之專利占比至少 50% 以上。而技術發展起步較早的公司 Nkarta 和 Celyad Oncology，雖然在精準分析中的專利家族數量相近（6 件和 5 件），但其在宏觀群體占比分別為 40% 和 83.3%，說明 Nkarta 同時布局更多其他 CAR 技術，而 Celyad Oncology 專利則較依賴於 NKG2D 構型。此外，KCL 和國立新加坡大學在精準分析的專利家族數量於宏觀群體占比皆為 30%，顯示二者在整體 CAR 技術和 NKG2D 領域為平均布局狀態。

另一方面，宏觀分析中的主要布局者大多是針對特定腫瘤靶點之 CAR 設計，NKG2D 或 DAP10 僅作為眾多候選結構域之一，其中僅有少數單位如 UPenn（1 件）、德州大學

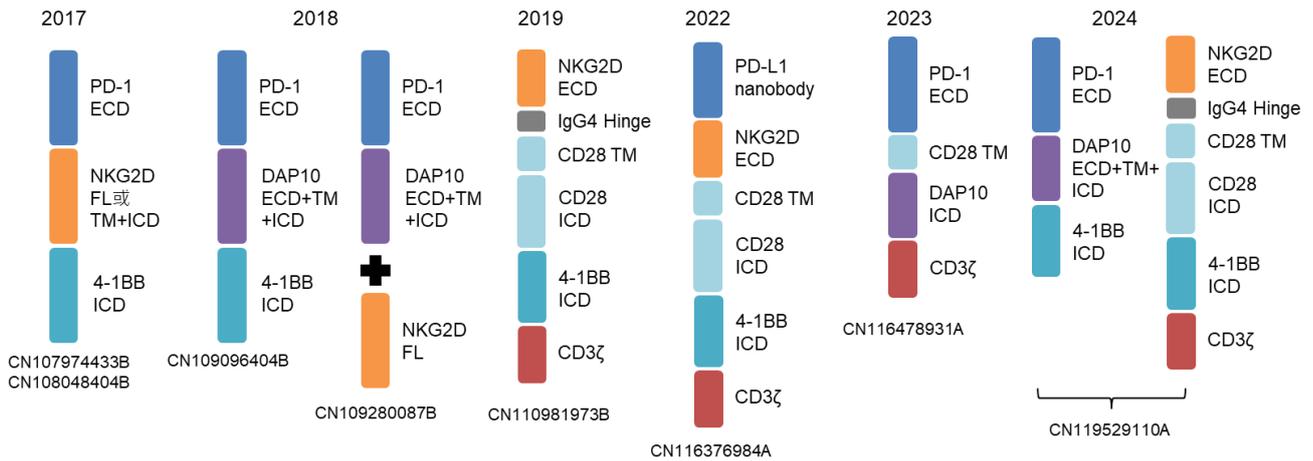
(1 件) 和南京傳奇生物 (2 件) 落入 109 件重要專利之列，係以 NKG2D 或 DAP10 作為 CAR 主要核心功能元件進行布局，例如：UPenn 專利 US20210269501A1，建構由 NKG2D 胞外結構域、CD27 共刺激結構域和 CD3 ζ 信號結構域組成的 CAR；德州大學專利 WO2023069969A1 的 CAR 設計包含 CD28 跨膜結構域、DAP10 跨膜結構域和共刺激結構域，以及 CD3 ζ 信號結構域；南京傳奇生物專利 US20240180964A1 設計雙靶點 CAR，其中 NKG2D 胞外結構域藉由 JAK-binding domain 連接至細胞激素受體的胞內結構域，另一專利 CN114656570B 則在雙靶點 CAR 中結合 NKG2D 胞外結構域與另一抗原結合結構域（如可結合 CD123 的 IL-3 結構域），並加入促使二聚化（dimerization）的功能序列。

綜合前十大申請人之背景、申請策略與地區分布觀察，說明該技術領域目前處於學研與產業交錯布局階段，新鄉醫學院、南京凱地生物、Nkarta 和 Celyad Oncology，已累積多項專利，且產品已進入臨床試驗，後續可持續關注主要申請人間的專利交疊與技術演進關係，以判斷競爭熱區與策略空間。

本次分析也進一步篩選已將產品開發推進至臨床試驗階段的專利申請人，該等申請人通常具備關鍵核心技術，所持有專利亦可能具有較高的技術或商業價值，應列為後續技術評估與風險控管重點對象。透過對其專利進行深入分析，可掌握其技術演進方向與專利布局策略，亦有助於推估未來競爭態勢與潛在合作機會。以下針對新鄉醫學院、南京凱地生物、Nkarta、Celyad Oncology 及 KCL 之專利進行進一步分析與評估。

(1) 新鄉醫學院

新鄉醫學院為 NKG2D-based CAR 專利家族數量最多的申請人之一，自 2017 年至 2024 年間持續提出相關專利申請（圖 19）。早期專利（CN107974433B、CN108048404B）描述具雙重靶向 CAR 構型為 PD-1 ECD-NKG2D-4-1BB ICD，NKG2D 部分涵蓋全長（Full length, FL）或僅包含跨膜結構域（Transmembrane domain, TM）與胞內結構域（Intracellular domain, ICD）。隨著技術演進，新鄉醫學院在原有設計基礎上進行多項變化與優化，例如：將 NKG2D 置換為 DAP10（CN109096404B），或採用多鏈設計，另表現完整 NKG2D 受體（CN109280087B）。此外，亦提出僅由 NKG2D 胞外區域構成的 CAR 設計，如 NKG2D ECD-IgG4 hinge-CD28 TM-CD28+4-1BB CD-CD3 ζ （CN110981973B）。



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖 19 新鄉醫學院 NKG2D-based CAR 構型設計演進

在配體部分，PD-1 ECD 亦可替換為 PD-L1 奈米抗體 (CN116376984A)。2023 年後，新鄉醫學院進一步主張新構型，如 PD-1 ECD-CD28 TM-DAP ICD-CD3 ζ (CN116478931A)，以及 multi-chain 設計：PD-1 ECD-DAP10 ECD+TM+ICD-4-1BB 和 NKG2D-IgG4 hinge-CD28 TM+ICD-4-1BB-CD3 ζ (CN119529110A) (圖 19)。

這些專利顯示其技術特徵隨時間推移越臻明確，值得注意的是，新鄉醫學院上述專利僅布局中國，未在其他國家提出申請，可能反映其主要市場定位於中國國內，或受限於國際專利申請成本與資源分配。然而，鑒於新鄉醫學院尚未公開臨床試驗資訊，目前尚無法得知其臨床試驗產品之構型設計。

(2) 南京凱地生物

南京凱地生物成立於 2015 年，與新鄉醫學院同為目前 NKG2D-based CAR 專利家族數量最多的申請人。南京凱地生物的專利布局展現出高度的技術演進與應用策略多樣性，涵蓋從單一靶點設計、雙靶點構型至整合功能性增強模組的完整發展路徑 (圖 20)，該公司最早公開的專利為 CN109803983B，主張的 CAR 構型包含 NKG2D、CD8 hinge、CD8 transmembrane domain (TM)、4-1BB intracellular domain (ICD) 與 CD3 ζ ，為典型針對 NKG2D 配體的單靶點設計。其後，南京凱地生物也開發同時辨識其他腫瘤抗原的雙靶點 CAR 構型，包括結合 CLTX (CN112500497A)、Claudin18.2 (CN113896801B)、CD47 (CN110330567B) 或 CD33 (CN114702596B)，並透過單鏈並聯接合的方式實現多靶性設計。

◆ 雙靶點CAR設計

CN109803983B (2017)



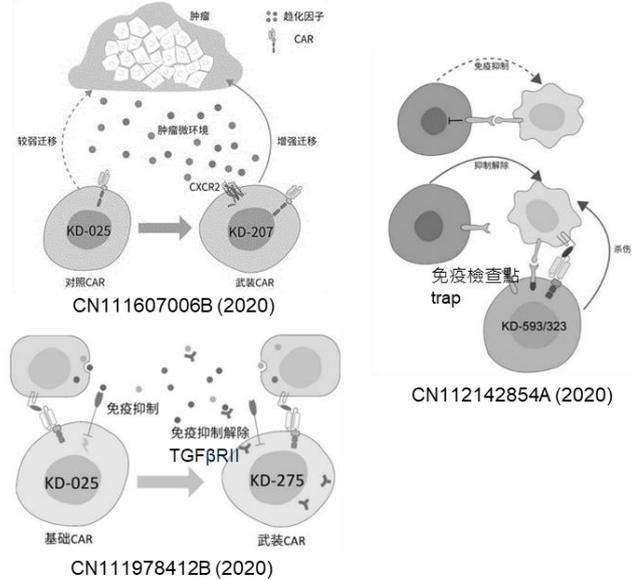
第二靶點

CD47: CN110330567B (2019)

Claudin 18.2: CN113896801B (2021)

CD33: CN114702596B (2022)

◆ 功能性模組



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

圖20 南京凱地生物 NKG2D-based CAR 布局面向

除雙靶點策略外，南京凱地生物亦積極布局功能性模組，以提升 CAR 細胞在腫瘤微環境中的效能，例如透過表現 CXCR2 來增強 CAR 細胞向腫瘤部位的遷移能力與持續性殺傷作用 (CN111607006B)；藉由表現 TGFβ 受體抑制模組，有效阻斷腫瘤微環境中的免疫抑制訊號，進而提升腫瘤細胞的毒殺效率 (CN111978412B)；或是透過額外表現 PD-1 或 TIGIT，改善免疫細胞在長期應答過程中的耗竭狀態，有助於延續抗腫瘤反應 (CN112142854A)。

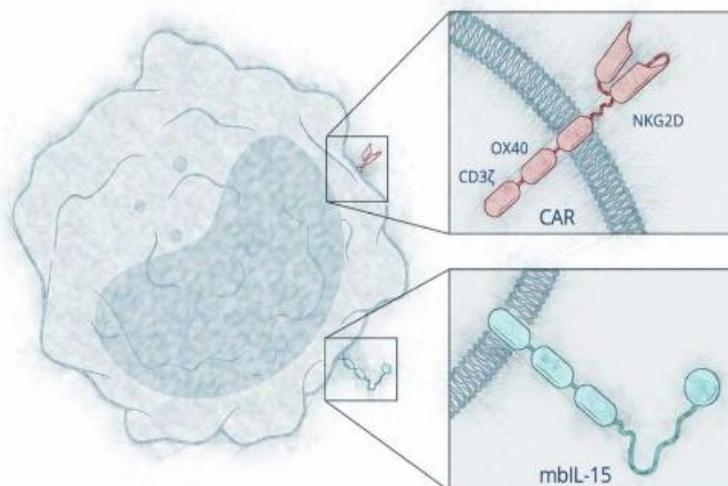
整體而言，南京凱地生物之專利布局由早期專注於單靶點設計，逐步拓展至雙靶點與功能模組整合之多元構型，不僅反映出該公司對 NKG2D 核心構型應用潛力的深入掌握，也展現其針對實體瘤臨床挑戰提出具體且系統性解方的技術策略。

(3) Nkarta

Nkarta 公司成立於 2015 年，專注開發治療癌症的 NK 細胞產品，目前共申請 6 件與 NKG2D-based CAR 技術相關之專利家族，最早申請時間為 2017 年，從各專利權利範圍可觀察其技術焦點與布局策略。

布局早期 (2017~2018 年) 以 CAR 構型設計為主，並與新加坡 NUS 共同申請，如 US11365236B2 與 US20230002471A1，主張細胞表達的嵌合受體組成包括 NKG2D 胞外結構域，搭配 CD8 絞鍊區和跨膜結構域、OX40 與 CD3ζ 為胞內訊號傳導模組，且在細胞膜表面表達 IL-15 用於增強 NK 細胞之腫瘤毒殺能力，此構型亦與後續臨床產品

NKX101 的設計特徵一致（圖 21），為 Nkarta 最早期平台核心，但因未能達成臨床試驗目標，該產品已在 2024 年 3 月面臨停滯的命運。



資料來源：Nkarta 公司資料

圖21 NKX101 產品設計

中期（2018 年）可見其策略轉向應用場景與治療方案設計，例如 US20210338727A1 主張將 NKG2D CAR-NK 細胞與抗癌藥物合併使用以治療肝癌，顯示其布局目標已涵蓋臨床應用方法，非僅構型保護，此外，在此時期 Nkarta 公司也順利取得 NUS 和 St. Jude 專利授權²⁰，讓公司可自由實施 NKG2D-CD3 ζ 構型設計。

Nkarta 近期（2021-2023 年）則聚焦於療法操作條件與劑量設計，例如 US20250073266A1 與 WO2025006631A1 主張 NKG2D CAR-NK 細胞的三次投藥週期和劑量，WO2024107891A2 則進一步將特定輔助藥物（如促進 NKG2D 配體表現之化療藥物）納入療法設計，擴大其權利範圍涵蓋層面。

綜合而言，Nkarta 專利布局呈現由「平台構型」向「治療應用策略」遞進的趨勢，對應其 NKX101 等產品從概念驗證、初期臨床至治療流程優化階段的發展，專利設計不僅聚焦於受體結構保護，亦逐步延伸至臨床使用方式與輔助療法之整體策略，展現其以產品導向為核心的布局思維。雖然 NKX101 最終的臨床試驗結果不如預期，其技術布局亦暫告段落，但從專利角度觀察，該公司所投入之各項構型設計與療法組合，對 NKG2D CAR-NK 領域仍具參考價值，尤其在早期專利中揭示 IL-15 共表現策略、CD3 ζ 與 OX40 胞內模組設計，以及後期強化療效的劑量與療程設計，皆可視為後進者規劃多鏈構型、毒殺增強機制與治療流程優化時的重要技術基礎與借鏡。Nkarta 所主張之構型與治療策

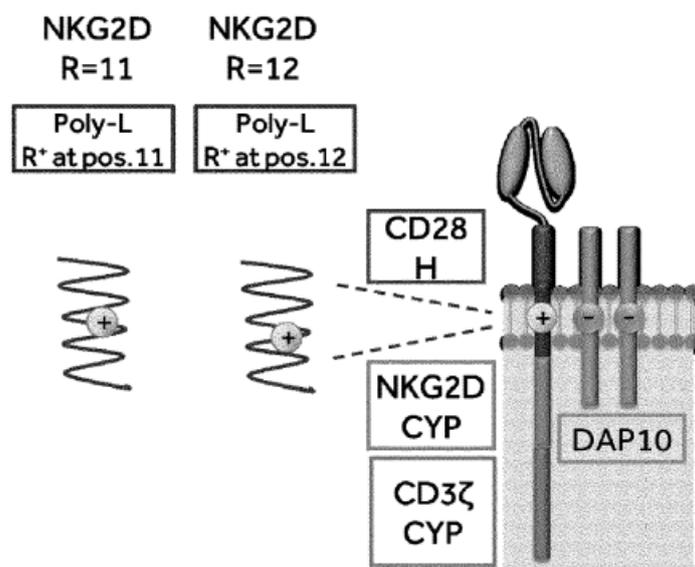
²⁰<https://www.globenewswire.com/news-release/2018/06/11/1519547/0/en/Nkarta-Therapeutics-Announces-Exclusive-License-to-Natural-Killer-Cell-Technology-From-National-University-of-Singapore-and-St-Jude-Children-s-Research-Hospital.html>

略，雖未能充分展現臨床價值，卻在專利層面為後續研發者提供了多項可沿用、修正或迴避的技術模組與設計參考。

(4) Celyad Oncology

Celyad Oncology 公司成立於 2007 年，前身為 Cardio3 Biosciences，專注於心臟疾病相關的幹細胞療法，2015 年時公司收購 Celdara Medical 旗下的 Oncyte，以此取得 NKR-T 細胞（Natural Killer Receptor based T-cell）技術平台與相關技術授權（其中部分專利來自 Dartmouth College，如 US7994298B2）。2020 年，公司轉型專注於腫瘤免疫治療，並更名為 Celyad Oncology。其 NKG2D-based CAR 相關專利布局始於 2017 年，目前共有 5 件專利家族，公司持續針對構型設計、製程控制、腫瘤抗原調控與免疫功能增強進行專利保護。

Celyad Oncology 最早期的構型專利為 US1218776B2，主張以 NKG2D 作為嵌合受體的跨膜結構域與胞內結構域，並在跨膜區域特定位點將 Lysine 替換為 Arginine，以強化分子穩定性與功能，構型設計中亦包含 DAP10 的跨膜區，以及與其連接的 DAP10 或 CD28 訊號傳導結構域（圖 22），此構型主要用於 B7-H6 CAR 設計，展現 Celyad 將自然免疫受體模組化應用於 CAR 架構的策略。



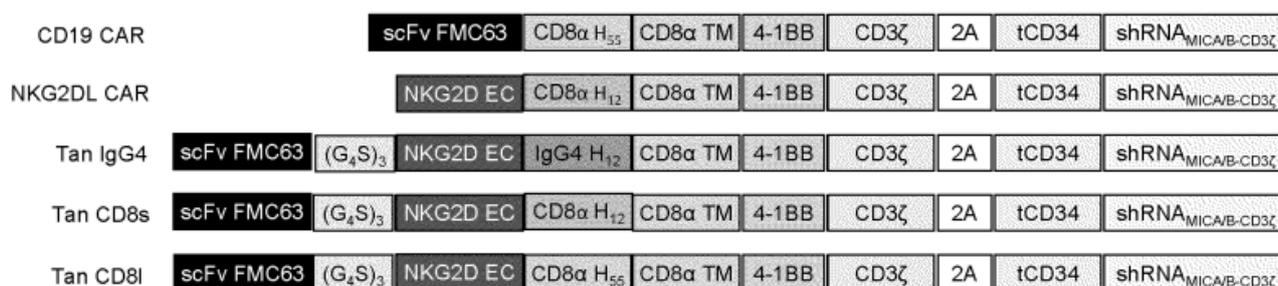
資料來源：US1218776B2

圖22 US1218776B2 專利構型設計

考量 NKG2D 為免疫細胞表現廣泛辨識配體的自然受體，其在細胞製備過程中可能導致自我辨識與殺傷。為解決此問題，Celyad Oncology 於同年申請 US11639496B2，提出相關製程保護措施，包括抑制 PI3K 訊息路徑和 NKG2D 配體（如 MICA、MICB 等）表現等技術手段，用於避免 CAR-T 或 CAR-NK 細胞於培養階段發生同類殺傷現象（fratricide），顯示其布局策略涵蓋從構型到製程的風險管理。

Celyad Oncology 亦申請專利 US12173316B2，擴展其專利主張至基因調控層面。該專利設計於 NKG2D CAR-T 細胞中同時表達 2 至 3 種 shRNA，以靜默抑制 MICA 與 MICB 基因表現。由於 MICA 與 MICB 為 NKG2D 的天然配體，而 CAR-T 細胞在活化與擴增過程中可能表現這些配體，進而被其他同批 CAR-T 細胞識別為目標並引發同類殺傷，造成細胞耗損與製程困難。Celyad Oncology 透過 shRNA 策略降低 CAR 細胞表面配體表現，以避免細胞間互相攻擊，提升製程穩定性與細胞活性，顯示其布局策略涵蓋技術構型與製程安全性的整合設計。

自 2021 年起，Celyad Oncology 將布局擴展至免疫活性增強與多靶點設計。專利 WO2023001774A1 主張於 CAR-T 細胞中額外表達 IL-18，減少腫瘤微環境的免疫抑制效果，以提升免疫細胞活性與抗腫瘤能力。2023 年申請之 WO2025056717A1，則主張於原有構型添加可辨識其他癌細胞抗原之 scFv 結構（如 anti-CD19 scFv），藉此提升 CAR-T 的靶向多樣性，避免腫瘤逃脫免疫細胞攻擊，且達到可同時攻擊多重腫瘤抗原的效果（圖 23）。



資料來源：WO2025056717A1

圖 23 WO2025056717A1 專利構型設計

整體而言，Celyad Oncology 的專利策略從早期的構型設計與製程風險控制，逐步拓展至免疫功能增強與雙重腫瘤抗原靶向，展現其針對 NKG2D-based CAR 技術所進行的系統性、多層次專利布局。未來若對應其臨床產品發展進度進行整合分析，將有助於進一步評估其技術平台的競爭優勢與專利保護完整性。

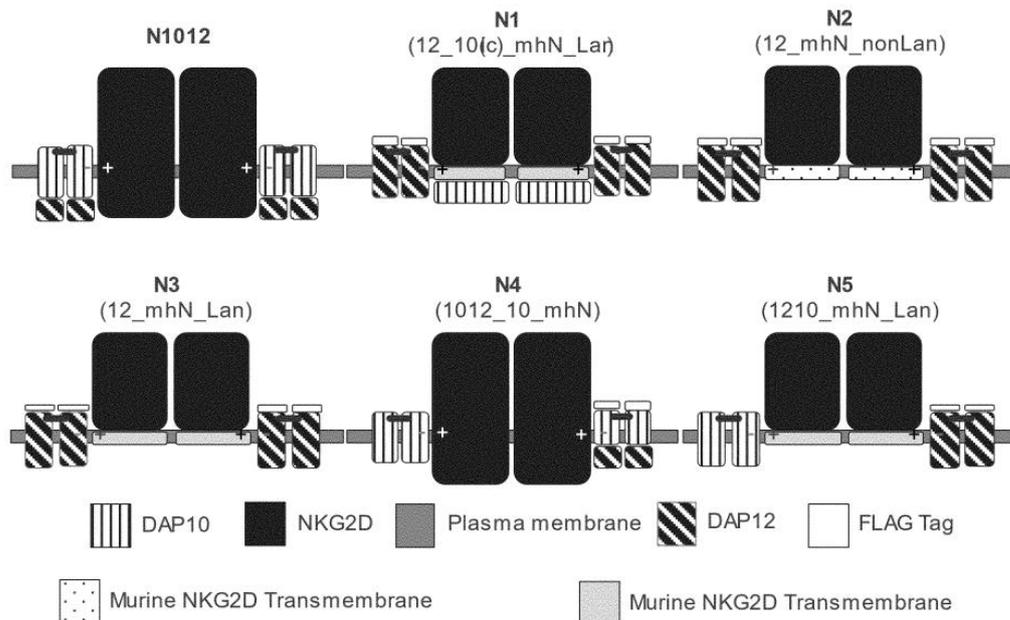
(5) King's College London (KCL)

KCL 成立於 1829 年，屬於綜合研究型大學，2014 年成立衍生公司 Leucid Bio，專注發展新一代 CAR-T 產品，進展最快的產品為 LEU-011，已進入臨床第 I/II 期試驗，LEU-011 除了表現 NKG2D，也表現 DAP10 與 DAP12 的融合蛋白，以及 CXCR2 促進細胞遷移（trafficking）與浸潤（infiltration）。

KCL 在 NKG2D-based CAR 技術領域共有 3 件專利家族，專利布局時間起於 2019 年，首件申請的專利為 WO2021058563A1，專利發明人 John Maher 和 David Marc Davies 在小鼠 NK 細胞發現一種 NKG2D 異構體可與 DAP10 和 DAP12 作用，基於此發現設計

一種由 DAP10 和 DAP12 組成的融合蛋白（N1012），該融合蛋白可藉由互補的帶電胺基酸與 NKG2D 蛋白在細胞膜產生交互作用，進而驅動 T 細胞活化，在實施例中以 N1012 與 Celyad Oncology 的 CYAD-01 相比，表現 N1012 的 T 細胞之腫瘤毒殺和細胞增殖效果更加明顯。而 John Maher 已轉任為 Leucid Bio 公司科學長，David Marc Davies 則擔任研發副總。

2020 年，John Maher 和 David Marc Davies 等人針對 NKG2D 進行改良，由 KCL 與 Leucid Bio 共同申請專利 WO2021234163A1，發展重點由 DAP10 轉換至 NKG2D，主張一由人類 NKG2D 胞外結構域與鼠類跨膜結構域組成的嵌合 NKG2D，以增強 CAR 在 T 細胞膜表現的穩定性。並以 DAP10、DAP12 為信號傳導模組組成多種構型（如 N1~N5）（圖 24），展現高度的靈活性與優異的體內外抗腫瘤活性。尤其 N5 CAR-T 細胞在多種實體腫瘤模型中達到完全清除腫瘤細胞的效果，並具免疫記憶功能，相對於 CYAD-01 等當時已進入臨床試驗的構型顯示出更佳的治疗潛力。



資料來源：WO2021234163A1

圖24 WO2021234163A1 專利測試構型 N1 至 N5

2021 年，John Maher 和 David Marc Davies 等人進一步在 N1012_CXCR2 CAR-T 細胞引入趨化因子受體 CXCR2 申請專利 WO2022200442A1，且證實該設計 CAR-T 細胞在腫瘤模型中具有更佳的趨化效率與體內分布，亦提升腫瘤清除效率。

整體而言，KCL 在 NKG2D-based CAR 相關技術布局展現出高度的創新連貫性，早期基於實驗室研究成果，開發可提升毒殺腫瘤效果的 DAP10-DAP12 嵌合體，中期著重於表現更穩定的 NKG2D 嵌合體，近期則在 DAP10-DAP12 嵌合體中引入 CXCR2 表現模組，以增強腫瘤微環境中的細胞遷移與浸潤能力，這種由受體（NKG2D）和信號模組

(DAP10) 互作機制出發，逐步優化構型穩定性與功能性，再結合腫瘤定向遷移策略的專利演進，展現其多層面提升 CAR-T 效能的設計思路。

7. 分類號分析

本報告採用 IPC 五階與 CPC 五階分類號進行統計分析，以快速掌握 NKG2D-based CAR 專利之技術焦點與可能發展趨勢。在前十大 IPC 五階分類號中（表 7），除了部分屬於檢索策略 S1 與 S2 原先設定之分類號外，多數分類為目前 CAR-T 或 CAR-NK 細胞治療製備技術常見分類，涵蓋融合蛋白設計、基因轉殖載體以及免疫細胞類別等關鍵面向。

其中 C12N 5/10 為家族數量最多之分類，代表專利多涉及外來基因材料導入未分化細胞以進行修飾，顯示 NKG2D-based CAR 相關研發使用重組技術製備修飾細胞；A61K 35/17 則對應 T 細胞、NK 細胞等淋巴系免疫細胞之應用組成，為 CAR 療法專利常見之核心分類。C12N 15/62 與 C07K 14/705 分別指出載體所攜帶之融合蛋白質序列與細胞表面受體為專利重點，而 C12N 15/867 與 15/85 則顯示多項專利採用反轉錄病毒或適用於動物細胞之表達系統進行基因導入。

值得注意的是，A61P 35/02 為抗腫瘤用途中的白血病相關分類，顯示目前 NKG2D-based CAR 技術之臨床應用多集中於血液腫瘤，特別是急性骨髓性白血病（AML）等骨髓系惡性疾病。然而根據產業發展現況，目前實際進入臨床開發的 NKG2D-based CAR 產品仍以實體腫瘤適應症為主，此差異可能源於 A61P 35/00（抗腫瘤藥）分類下僅細分為 35/02（對白血病有特異性者）與 35/04（對轉移瘤有特異性者），並無針對實體腫瘤的分類號，導致專利分類號分析結果未能完全反映實際臨床開發重心。整體而言，專利分類結果反映目前技術仍以 CAR 構型設計與基因導入製程為布局主軸，並延伸至特定適應症應用。

表7 五階 IPC 分類號數量前 10 名

IPC 分類號	分類號說明	家族數
C12N 5/10	未分化的人類、動物或植物細胞>經引入外來遺傳材料而修飾的細胞，如病毒轉化的細胞	70
A61K 35/17	來自哺乳動物之材料；包含非特定組織或細胞之組成物；包含非胚胎幹細胞之組成物；基因修飾細胞>骨髓系細胞，如粒細胞、嗜鹼性粒細胞、嗜酸性粒細胞、中性粒細胞、白細胞、單核細胞、巨噬細胞或肥大細胞；髓樣前體細胞；抗原呈遞細胞>淋巴細胞；B-細胞；T-細胞；自然殺傷細胞；干擾素活化或細胞激素活化的淋巴細胞	60
C12N 15/62	DNA 重組技術>DNA 或 RNA 片段，其修飾形成>編碼融合蛋白質之 DNA 順序	52
C12N 15/867	DNA 重組技術>使用載體引入外來遺傳材料；載體；其宿主；表達之調節>特別適用於真核細胞宿主之載體或表達系統>用於動物細胞>逆轉錄病毒載體	44

IPC 分類號	分類號說明	家族數
C07K 14/705	含有高達 20 個胺基酸之肽>來自動物；來自人類>受體；細胞表面抗原；細胞表面決定子	24
A61P 35/02	抗腫瘤藥>對白血病有特異性者	20
C12N 5/0783	未分化的人類、動物或植物細胞，如細胞系；組織；其培養或維持；其培養基>動物細胞或組織>脊椎動物細胞或組織，如人類細胞或組織由血液或免疫系統而衍生的細胞>T 細胞；NK 細胞；及其前驅細胞	17
C07K 14/725	含有高達 20 個胺基酸之肽>來自動物；來自人類>受體；細胞表面抗原；細胞表面決定子>T-細胞受體	13
C12N 7/01	病毒，如噬菌體；其組合物；其製備或純化>病毒，如噬菌體，以引入外來基因材料而予修飾者	12
C12N 15/85	DNA 重組技術>使用載體引入外來遺傳材料；載體；其宿主；表達之調節>特別適用於真核細胞宿主之載體或表達系統>用於動物細胞	10

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

CPC 五階分類號分析結果與 IPC 結果大致相同（表 8），大多為 CAR 細胞療法常見之技術分類。其中排名前兩位的 C07K 2319/03（跨膜結構域）與 2319/02（訊號肽）皆屬於融合蛋白模組，顯示專利主張中著重於 CAR 構型的功能性區段設計。這些模組亦為構型優化與差異化保護的核心技術。同為 C07K 分類的 2319/33 涉及以融合蛋白導引細胞特異性靶向，顯示部分專利進一步強調提升細胞療法靶向精準度與降低副作用的策略。

在製備方面，C12N 15/86 與 C12N 2740/15043 顯示病毒載體仍為主流轉殖工具，尤其反轉錄病毒與慢病毒系統廣泛應用於 CAR 基因導入。這些分類與臨床製程需求密切相關，也反映產業對穩定、高效表現系統之依賴。

在細胞來源方面，C12N 5/0636（T 細胞）與 C12N 5/0646（NK 細胞）同時進入前十，惟 T 細胞專利家族數量略高，與目前 CAR 療法臨床開發以 CAR-T 為主之趨勢相符。

整體而言，CPC 分類顯示 NKG2D-based CAR 技術專利布局涵蓋構型模組、載體系統與細胞來源等多面向，聚焦於實際製備與療效提升之策略布局，是目前該領域研發與申請的重心。

表8 五階 CPC 分類號數量前 10 名

CPC 分類號	分類號說明	家族數
C07K 14/7051	Receptors; Cell surface antigens; Cell surface determinants>Immunoglobulin superfamily>T-cell receptor(TCR)-CD3 complex	81
C07K 2319/03	Fusion polypeptide>containing a transmembrane segment	81
C07K 2319/33	Fusion polypeptide>fusions for targeting to specific cell types, e.g. tissue specific targeting, targeting of a bacterial subspecies	54

CPC 分類號	分類號說明	家族數
C07K 2319/02	Fusion polypeptide>containing a signal sequence	51
C12N 15/86	Viral vectors	47
C12N 5/0636	Animal cells or tissues; Human cells or tissues>Vertebrate cells>Cells from the blood or the immune system>T lymphocytes	47
C07K 14/7056	Lectin superfamily, e.g. CD23, CD72	46
C12N 5/0646	Animal cells or tissues; Human cells or tissues>Vertebrate cells>Cells from the blood or the immune system>Natural killers cells [NK], NKT cells	40
A61K 40/31	Chimeric antigen receptors	37
C12N 2740/15043	Use of virus, viral particle or viral elements as a vector>viral genome or elements thereof as genetic vector	37

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

二、技術圖表分析

為分析 NKG2D-based CAR 和 CAR with DAP10 細胞治療技術之構型變化與技術演進脈絡，本報告以 109 件重要專利進行專利主要技術特徵分類，由於專利撰寫方式差異甚大，部分權利範圍僅主張單一技術模組（如跨膜結構域或胞內訊號區段），部分則涵蓋完整 CAR 構型（如 scFv-TMD-SD），另亦有多件申請案採用較廣泛方式描述，權利範圍具高度不確定性，增加分類判讀難度，為提升分類準確性與一致性，分析策略如下：

- 以專利家族中已核准專利（Granted Patent）為優先判讀依據：優先選擇權利範圍已明確界定之核准專利作為分類樣本，作為構型歸納的主要依據。
- 輔以具市場潛力國家之關鍵申請案：若家族成員無核准案揭露，則優先參考美國和歐洲重點市場之申請案，並搭配說明書與實施例進行技術特徵模組判讀與輔助分類。
- 整合說明書與圖式輔助判讀：鑒於多數專利會於實施例揭示具體構型，分析過程中同步檢閱專利說明書內容與結構圖式，避免僅由請求項進行過度推斷或誤判。
- 技術手段係以上位用語或最大範圍進行歸類，包含：
 - A. 構型設計（如 NKG2D-based CAR、CAR with DAP10 等）
 - B. 額外表現（如介白素家族、細胞激素或其受體等）
 - C. 基因調控（如抑制 TCR、抑制 PI3K 訊息路徑等）

透過上述方法，預期可在維持分析深度與效率間取得平衡，亦有助於建立具代表性與技術趨勢指標意義的構型分析基礎。

1. 技術功效分析

技術手段功效分析（表 9）結果顯示，目前 NKG2D-based CAR 相關技術的專利布局以提升細胞毒殺與促進免疫細胞增殖為主，反映現階段產業界聚焦於強化抗腫瘤效能的研發策略。

在「構型設計」方面，單一 NKG2D-based CAR 布局數量最多，且高度集中於提高細胞毒殺功效，前十大專利申請人中皆有布局，當中以 Nkarta（4 件）、新鄉醫學院（4 件）、山東興瑞生物（4 件）的專利家族數量最多；而包含單一 DAP10 或 DAP12 模組的構型則顯示出更為多元的應用潛力，除細胞毒殺外，亦有專利涉及促進免疫細胞增殖、降低排斥反應與提高細胞存活等面向，顯示其設計思維已逐步延伸至提升治療穩定性與持久性。

特別值得注意的是，部分專利提出 NKG2D 與 DAP10 或 DAP12 元件的 multi-chain 設計概念，包括同一細胞分別表現 NKG2D-based CAR 與單一 DAP10 或 DAP12 蛋白，或分別表現 NKG2D-based CAR 與 CAR with DAP10 或 DAP12，其布局雖相對較少，但可能代表技術差異化發展的起點，值得持續關注。

在「額外表現」相關技術模組中，介白素家族蛋白（如 IL-15、IL-7、IL-21）、趨化因子受體（如 CXCR2、CXCR5）為布局重點標的，多數專利透過額外表現這些元件，以增強表現 CAR 細胞之毒殺能力與維持細胞活性，其中介白素家族蛋白以 IL-15 為最具代表性之標的，已被廣泛證實可促進 T 細胞持續活化與擴增²¹，成為申請人布局的重要元件，前十大申請人的 Nkarta、NUS、廣州百暨基因科技和上海恩凱細胞技術皆有投入，Nkarta 更是此策略應用於產品 NKX101，其他參與者包括溫州啟星生物、廣州佰芮慷生物科技及 H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute，顯示 IL-15 模組逐漸成為此領域的重要共通設計。此外，TGFβ 受體、免疫檢查點蛋白與脂質代謝相關酵素（如 CPT1a）的設計，則顯示部分研發團隊已將重點延伸至改善腫瘤免疫微環境與細胞能量代謝路徑。

「基因調控」技術方面的專利數相對較少，且主要是針對臨床上亟需解決的問題（如免疫逃脫、細胞耗竭與毒性管控）所提出的功能性增強模組，現階段的專利多呈現初步構想或局部應用，尚未形成大規模佈局，顯示該領域仍存在進一步深化與差異化設計的空間，尤其是在 NKG2D-based CAR 細胞治療中，若能結合抑制 TCR、PI3K、NKG2DL 或免疫檢查點相關蛋白的策略，將有助於提升細胞存活與毒殺效率。

²¹ Int Immunopharmacol. 2021 Feb;91:107318. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107318.

表9 專利技術功效分析

技術		功效	增加毒殺能力	免疫細胞增殖	降低排斥	避免過度免疫	維持細胞存活
構型設計	NKG2D-based CAR	50				4	
	CAR with DAP10/12	16	16			3	2
	NKG2D+CAR with DAP10/12	4	1			1	1
	NKG2D-based CAR+ DAP10/12	5					
	NKG2D-based CAR+ CAR with DAP10/12	1					
額外表現	DAP10-DAP12 fusion	2	1				
	介白素	12	5				3
	趨化因子受體	8	2				2
	TGFβR	1					
	CPT1a						1
	免疫檢查點蛋白	1					
	STAT		1				
	存活因子						1
基因調控	抑制 TCR				1		
	抑制 PI3K						1
	抑制 NKG2DL						2
	抑制免疫檢查點蛋白	2					

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

綜合上述，目前 NKG2D-based CAR 專利技術的布局雖以細胞毒殺能力與細胞增殖為核心，但在免疫排斥控制、免疫耐受與維持免疫細胞存活等面向尚未飽和，未來若能在此新興功效上提出具體機制與設計，有機會在臨床表現具有應用差異化優勢，且因相關技術前案數量較少，更有機會搶先進行專利布局。

2. Multi-chain NKG2D-based CAR 細部分析

因出題企業卡洛生醫以 multi-chain 為技術核心，為了釐清 multi-chain NKG2D-based CAR 技術相關專利研發重點與主要競爭者，本報告進一步篩選具備 multi-chain（多鏈構型）之專利案，重點聚焦於權利範圍中揭示兩段以上構型，且至少包含一 NKG2D 結構域（如 ECD 或 TM）與一 DAP10 或 DAP12 相關元件。透過權利項判讀與構型拆解，彙整出 8 件具代表性專利（表 10），可作為 multi-chain NKG2D-based CAR 技術對照分析之基礎。

分析結果顯示，目前具體揭露 multi-chain 設計之專利，申請人國別橫跨美國、歐洲與中國等地區，包括 St. Jude、Celyad Oncology、2seventy bio、新鄉醫學院、達仁生物、羿尊生物等單位。早期專利如 US9511092B2(2013 年)即提出 NKG2D-CD3 ζ 搭配 DAP10 之雙鏈設計，為本領域較早公開之 multi-chain 布局案例。近期亦有專利如 CN119529110A（2024 年）揭露更為複雜之構型，涵蓋 PD1-DAP10-CD137 鏈與 NKG2D-IgG4-CD28-4-1BB-CD3 ζ 等模組組合，反映部分申請人已將重點擴展至免疫檢查點抑制與共刺激訊號整合。

在構型設計方面，不同專利所選用之第 1 鏈（Chain 1）與第 2 鏈（Chain 2）元件呈現高度異質性，Chain 1 通常為 NKG2D 或其他抗原辨識元件結合共刺激訊號模組，Chain 2 則多涉及 DAP10/12 或其他轉導元件之搭配，顯示 multi-chain 技術尚未出現主流定型，整體仍處於多元探索階段。

整體而言，上述專利揭示目前國際主要競爭者已開始部署 NKG2D-based CAR 的多鏈設計策略，部分更強調融合不同免疫訊號通路以提升療效與調控性。對於國內廠商而言，若能強化其構型設計與既有專利之差異性，特別是在結構模組選擇與鏈間連結策略上提出具體創新，將有助於建立有效避開風險的技術定位，並創造專利差異化優勢。

表10 Multi-chain NKG2D-based CAR 相關專利

專利號 (公開號)	專利權人 (申請人)	最早優先權年	Chain 1	Chain 2
US9511092B2	NUS、St. Jude	2013	NKG2D-CD3 ζ	DAP10
US12187776B2	Celyad Oncology	2017	B7-H6(ABD)- NKG2D(TM+ICD)- CD3 ζ	DAP10 (TM+ICD)
US20210236546A1	2seventy bio	2017	NKG2D-FKBP- CD4(TM)	FRB-CD4(TM)- CD137(ICD)-CD3 ζ
CN109280087B	新鄉醫學院	2018	NKG2D(FL)	PD1(ECD)-DAP10
CN110343712B	達仁生物	2018	NKG2D-CD28(TM)- CD28(ICD)-4- 1BB(ICD)-CD3 ζ	DAP10
US20200308248A1	羿尊生物	2019	NKG2D	DAP10(12)(ICD)
CN111995688B	趙明峰、金 鑫、曹雅青	2020	NKG2D(ECD)- CD8(H)-CD8(TM)-4- 1BB(ICD)- CD3 ζ	CD123(scFv)- CD8(H)-CD28(TM)- CD28(ICD)-CD3 ζ
CN119529110A	新鄉醫學院	2024	NKG2D(ECD)- IgG4(H)-CD28(TM)-4- 1BB(ICD)- CD3 ζ	PD1-DAP10- CD137(ICD)

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

三、關鍵專利分析

本次分析目標為挑選與卡洛生醫發展之技術最為近似之專利，標記為關鍵專利並進行細部分析，根據與卡洛生醫的交流會議，卡洛生醫之 NKG2D-based CAR 採用 multi-chain 設計，其設計元件可能包括：

- Chain 1：至少包含辨認腫瘤抗原之抗體（如 scFv）或蛋白和跨膜結構域；
- Chain 2：至少包含 DAP 10 跨膜結構域、胞內結構域、共刺激結構域和信號轉導結構域；
- Chain 3：至少包含 NKG2D 胞外結構域和跨膜結構域

由於 Chain 1 屬於嵌合抗原受體常用元件之組合，主要技術特徵為結合特定靶點之抗體或蛋白，且抗體或配體會根據特定腫瘤抗原而不同，專利迴避設計較容易透過改變靶點或使用新穎抗體之手段達成。因此，關鍵專利篩選邏輯為權利範圍以 Chain 2 (DAP10 跨膜結構域、胞內結構域、共刺激結構域和信號轉導結構域)，或 Chain 3 (NKG2D 胞外結構域和跨膜結構域) 作為主要技術特徵，且權利範圍廣泛較可能影響卡洛生醫 NKG2D-based CAR 構型設計之專利。

本次分析共篩選出 6 件關鍵專利家族，建議卡洛生醫或國內有興趣之廠商在開發過程中可先行評估對於公司技術開發之影響性。

1. US7994298B2：首件提出 NKG2D-CD3 ζ fusion 設計概念的專利

專利摘要表			
專利名稱	Chimeric NK receptor and methods for treating cancer	最早優先權日	2005-05-17
		核准日期	2011-08-09
		申請人	Dartmouth College
專利家族	有效：US8252914B2(DAP10-CD3 ζ), US10336804B2, US11208454B2, US11339199B2, US20220348627A1, US11858976B2, US20240150427A1 已撤回或失效：US20090202501A1		
專利範圍 (Claim 1)	1. A nucleic acid construct for expressing a chimeric receptor comprising: a first nucleic acid sequence encoding a promoter operably linked to a second nucleic acid sequence encoding a chimeric receptor comprising a C-type lectin-like natural killer cell receptor, fused to a nucleic acid encoding an immune signaling receptor containing an immunoreceptor tyrosine-based activation motif of SEQ ID NO: 1.		
說明	此專利權利範圍主體為一表達嵌合受體的核酸分子，其包括第一核酸序列和第二核酸序列，第一核酸序列為一啟動子，第二核酸序列由 C-type lectin-like natural killer cell receptor（相當於全長 NKG2D 及其家族成員）與 immune signaling receptor 所組成，其中 immune signaling receptor 包含(Asp/Glu)-Xaa-Xaa-Tyr-Xaa-Xaa-(Ile/Leu)-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-(Xaa)-(Xaa)-Tyr-Xaa-Xaa-(Ile/Leu) (SEQ ID NO:1)（相當於 CD3 ζ ）。 由於此專利主張由全長 NKG2D 和 CD3 ζ 組成之核酸序列，專利可能對於涵蓋此特徵的 multi-chain 設計造成風險，然而該專利預估到期時間為 2028 年 5 月 11 日，且專利家族成員僅有美國專利，對於處於產品開發階段之廠商影響不大。		

2. US9511092B2：第一件提出 multi-chain NKG2D-based CAR 的專利

專利摘要表			
專利名稱	Chimeric receptor with NKG2D specificity for use in cell therapy against cancer and infectious disease	最早優先權日	2013-01-28
		核准日期	2016-12-06
		申請人	National University of Singapore, St Jude Children's Research Hospital
專利家族	有效：US10538739B2, US10774309B2, US10801012B2, US10829737B2, US10836999B2, US11873512B2, US20240191196A1 已撤回或失效：EP2948544A4, SG11201505858VA		
專利範圍 (Claim 1)	1. A polynucleotide encoding a chimeric receptor complex comprising (a) a CD3 ζ cytoplasmic domain, (b) a Natural Killer Group 2 member D (NKG2D) receptor, and (c) a DNAX-activating protein 10 (DAP10) polypeptide.		

說明	<p>此專利的權利範圍主要保護一種核酸序列，該序列能表達 CD3ζ 胞內結構域、NKG2D 受體（胞外結構域）及 DAP10 蛋白，藉由在 NK 細胞中的表現，該設計可增強細胞的毒殺能力，應用於癌症及感染性疾病的治療。此外，該專利家族成員的技術特徵僅包括由 NKG2D 受體的胞外結構域和 CD3ζ 信號結構域組成的嵌合受體，DAP10 並非其主要技術特徵，如 US10538739B2。因此，若發展中的嵌合受體設計僅包含 NKG2D 的胞外結構域與 CD3ζ 胞內結構域，且主要以 NK 細胞為產品標的，此專利可能會對該設計構成潛在風險。該專利主要布局於美國，預計將於 2034 年 1 月 28 日到期。</p>
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. US10640570B2：第一件以 NKG2D 跨膜結構域結合抗原結合區和胞內信號轉導區建構嵌合抗原受體的專利

專利摘要表			
專利名稱	Chimeric antigen receptors, compositions, and methods	最早優先權日	2015-01-29
		核准日期	2020-05-05
		申請人	University of Minnesota System
專利家族	<p>有效：CA2975384A1, EP3250587B1, EP3674315B1, JP6849600B6, CN107428843B, ES2789330T3, AU2016211438C1, ES3007649T3, CN113862292B, US12030953B2, AU2020270507B2, JP7227290B2, JP7611951B2, AU2023285795A1, US20240294664A1</p> <p>已撤回或失效：無</p> <p>未知：PT3674315T</p>		
專利範圍 (Claim 1)	<p>1. A chimeric antigen receptor molecule comprising, in an N-terminus to C-terminus orientation: an ectodomain comprising an antigen recognition region; a hinge; a transmembrane domain comprising a transmembrane region of NKG2D (cluster of differentiation 314 or CD314) in reverse orientation as compared to native NKG2D that natively has an extracellular C-terminus; and an endodomain comprising a functional signaling domain that activates a Natural Killer (NK) cell, wherein said functional signaling domain is selected from the group consisting of:</p> <p>(a) a 2B4 (cluster of differentiation 244 or CD244) intracellular domain (ICD) and a CD3ζ (CD3ζ) signaling domain;</p> <p>(b) a 41BB (cluster of differentiation 137 or CD137) ICD and a CD3ζ signaling domain;</p> <p>(c) a DAP12 (DNAX activation protein of 12 kDa) ICD and a CD3ζ signaling domain;</p> <p>(d) a 2B4 ICD, a 41BB ICD and a CD3ζ signaling domain;</p> <p>(e) a IL21R ICD and a CD3ζ signaling domain; and</p> <p>(f) a 41BB ICD, a 2B4 ICD and a CD3ζ signaling domain.</p>		
說明	<p>此專利權利範圍保護主體為嵌合抗原受體（CAR），從蛋白質序列之 N 端至 C 端分別為抗原結合區、絞鍊區、倒置的 NKG2D 跨膜結構域和可活化 NK 細胞的胞內結構域，其中胞內結構域由特定蛋白與 CD3ζ 組成，另外家族成員之歐洲專利 EP3250587B1 和中國 CN107428843B 專利權利範圍涵蓋更廣，其組成僅包括抗原結合區、倒置的 NKG2D 跨膜結構域和可活化 NK 細胞的胞內結構域。</p> <p>應用 NKG2D 跨膜結構域的 NKG2D-based CAR 產品開發者須檢視其設計組成是否落入此權利範圍，尤其是歐洲及中國專利，盡早思考因應方案，如迴避設計或避免於可能侵犯專利之國家實施技術。</p>		

4. US11090335B2：明確主張各元件組成的 NKG2D-based CAR

專利摘要表			
專利名稱	Chimeric antigen receptor targeting human NKG2DL and methods of preparing said receptor and pharmaceutical composition	最早優先權日	2018-02-06
		核准日期	2021-08-17
		申請人	南京凱地生物
專利家族	有效：CN109803983B 已撤回或失效：無		
專利範圍 (Claim 1)	1. A chimeric antigen receptor targeting human NKG2DL, wherein an amino acid sequence of the chimeric antigen receptor targeting the human NKG2DL is sequentially connected by the following amino acid sequences from an amino terminal to a carboxy terminal: an amino acid sequence of a guiding sequence shown as SEQ ID No.3, an amino acid sequence of human NKG2D shown as SEQ ID No.4, an amino acid sequence of a human CD8 hinge region shown as SEQ ID No.10, an amino acid sequence of a human CD8 transmembrane region shown as SEQ ID No.11, an amino acid sequence of a human 4-1BB intracellular domain shown as SEQ ID No.12 and an amino acid sequence of a human CD3 zeta domain shown as SEQ ID No.14.		
說明	此專利權利範圍保護主體為嵌合抗原受體，其設計由蛋白質 N 端至 C 端分別為導引序列、NKG2D、CD8 絞鍊區、CD8 跨膜結構域、4-1BB 胞內結構域和 CD3ζ 結構域，以序列明確界定各元件組成及其排列順序。 NKG2D-based CAR 產品開發在設計上須留意是否包含上述元件（序列），以及其排列順序是否相同，並進一步評估其專利風險，該專利家族已在美國與中國取得專利，預估於 2039 年到期。		

5. EP4034555B1：首件提出 DAP10-DAP12 融合蛋白的專利

專利摘要表			
專利名稱	Dap10/Dap12 fusion polypeptides	最早優先權日	2019-09-23
		核准日期	2022-08-03
		申請人	Kings College London
專利家族	有效：AU2020352574A1, BR112022005426A2, CA3155168A, CN114729027A, DK4034555T3, EP4566622A3, ES3015617T3, FI4034555T3, IL291493A, JP2022550485A, JP2025108507A, KR20220069025A, MX2022003531A, US2022332788A1 已撤回或失效：WO2021058563A1(已完成選國)		

專利範圍 (Claim 1)	<p>1. A fusion polypeptide comprising:</p> <p>(i) a DNAX-activating protein 10 (DAP10) polypeptide comprising the sequence of SEQ ID NO: 1, or a functional variant thereof, wherein the functional variant</p> <p>(a) comprises an amino acid sequence having at least 80% sequence identity to SEQ ID NO: 1, or</p> <p>(b) is a truncated version of SEQ ID NO: 1 comprising or consisting of amino acids 19-93, 19-69, 1-71, 19-71, 19-48, 49-69, 49-93, or 70-93 of SEQ ID NO: 1; and</p> <p>(ii) a DNAX-activating protein 12 (DAP12) polypeptide comprising the sequence of SEQ ID NO: 9, or a functional variant thereof, wherein the functional variant</p> <p>(a) comprises an amino acid sequence having at least 80% sequence identity to SEQ ID NO: 9, or</p> <p>(b) is a truncated version of SEQ ID NO: 9 comprising or consisting of amino acids 22-113, 62-113, 22-61 or 41-61 of SEQ ID NO: 9.</p>
說明	<p>此專利權利範圍保護主體為一由 DAP10 和 DAP12 組成的融合蛋白，其中 DAP10 和 DAP12 可選自全長序列(DAP10：SEQ ID NO: 1，DAP12：SEQ ID NO: 9)或是多種截斷序列，由於此專利範圍可廣泛涵蓋多種 DAP10 與 DAP12 序列的組合形式，具高度設計彈性。針對以 multi-chain NKG2D 為基礎之 CAR (嵌合抗原受體) 產品設計者而言，倘若於任一鏈中採用 DAP10-DAP12 融合蛋白，應審慎評估是否落入本專利保護範圍，以提前規劃潛在侵權風險之因應策略。</p>

6. US20250108069A1：以人類 DAP10 搭配共刺激結構域構成之嵌合適配體

專利摘要表			
專利名稱	Chimeric adaptor polypeptides	最早優先權日	2021-10-27
		核准日期	申請中
		申請人	Adicet Therapeutics Inc
專利家族	<p>有效：AU2022379538A1, CN118510901A, MX2024005058A, KR20240111754A, JP2024541976A, CA3236408A1, IL312395A, EP4423283A1</p> <p>已撤回或失效：無</p>		
專利範圍 (Claim 1)	<p>1. An isolated nucleic acid encoding a chimeric adaptor (CAD) polypeptide, wherein the CAD polypeptide comprises a DAP10 domain comprising a human DAP10 amino acid sequence and at least one costimulatory domain, wherein said CAD polypeptide specifically lacks an ectodomain comprising a functional extracellular receptor and/or ligand-binding domain.</p>		
說明	<p>此專利權利範圍保護主體為一嵌合適配體，申請中的權利範圍 Claim1 僅包含人類 DAP10 和任一共刺激結構域組成，且不具有胞外結構域，此外，說明書實施例建構突變 DAP10-4-1BB Costimulatory domain-CD3ζ 並轉導至 Vδ1 細胞，可提高其細胞增殖及細胞毒殺能力。</p> <p>在 multi-chain NKG2D-based CAR 產品設計上，若在單一嵌合受體中包括人類 DAP10 與共刺激結構域，須密切追蹤此專利及其家族成員之法律狀態及最終核准範圍。</p>		

伍、產業競爭力分析及發展策略

NKG2D 在生理環境中具有複雜的結構及訊息傳遞路徑，是一個具開發潛力的癌症免疫治療標靶，因此運用於藥物設計—尤其是 CAR-T 這類 living drug，可呈現更多元的產品型式。除了作為腫瘤細胞識別的關鍵靶點外，NKG2D 本身的不同結構域也被廣泛應用於 CAR 設計中，例如 NKG2D 胞外結構域作為 CAR 抗原結合元件，直接與腫瘤表面的 NKG2D 配體結合；跨膜結構域用於 CAR 的結構設計以增強訊號傳導；全長 NKG2D 直接與 CD3 ζ 等訊號結合，以模擬其天然的活化功能。此外，DAP10 可作為共刺激模組，提供類似 CD28 或 4-1BB 的輔助訊號，加強 T 細胞或 NK 細胞的存活與毒殺能力。因此，NKG2D 在免疫治療的應用並不限於「靶點」，同時也能作為 CAR 設計中的功能性模組，這也解釋在目前專利布局中，除了以 NKG2D 為腫瘤靶點的專利之外，亦存在專利以 NKG2D 結構域（如跨膜結構域）或 DAP10 作為核心技術特徵的專利，顯現此 NKG2D/DAP10 路徑在 CAR 設計中的多樣化價值，若能找到適合的作用機制，將具有龐大的臨床應用性。

本團隊分別於 5 月 14 日、8 月 6 日與出題企業卡洛生醫進行交流，以卡洛生醫所提之出題目的、專利分析需求，以及專利布局想法，配合 CAR-T 或 NKG2D-based CAR 的產業現況，整理卡洛生醫發展 NKG2D-based CAR 產品的內部優勢、劣勢，以及外部機會、威脅，再依據本報告的專利評析、產品開發現況分析結果，分別從專利、產品、營運等面向，提供卡洛生醫發展 NKG2D-based CAR 的策略建議。

一、技術研發及專利布局策略建議

根據本報告的分析結果，NKG2D 相關研究論文每年發表數量已達到穩定階段（圖 3），以專利分析技術生命週期，亦已進入蓬勃發展及廣泛布局的時期（圖 12），顯示相關研究逐漸成熟，已擴展至應用層面。現階段申請 NKG2D-based CAR 相關專利，須著重創新技術及構型設計，並且要研判上位專利及應用領域的布局情形，避免影響可專利性。此外，NKG2D 單一結構域的運用或與其他功能蛋白的組合已有許多專利申請，要取得專利布局空間必須測試更好的組合，並同步思考差異化優勢。

專利布局尚須考量布局區域，因為專利採屬地主義，公司未來的目標市場絕對是專利布局的重點區域。從 NKG2D-based CAR 的專利申請情形（圖 15、16）可以明顯看出，中國的申請人數及核准件數均居全球之冠，其次為美國。另觀察全球 CAR-T 臨床試驗的分布，於中國和美國執行的臨床試驗件數最多，分別占全球臨床試驗數的 58.5%和

34.7%²²，而全球 CAR-T 市場以北美地區為主，約占全球 CAR-T 市場的 40%，亞太則為成長最快的區域²³。這些資訊都顯示美國和中國為全球最重要的 CAR-T 市場。美國是全球最重要的藥品市場，不論技術研發或產品開發皆具有指標意義，中國近年則快速崛起，尤其在 CAR-T、次世代抗體藥品等新興領域更是全力衝刺。然而，經過細部分析，中國的 NKG2D-based CAR 專利，各申請人幾乎都只有在中國申請專利，鮮少進行全球布局，中國企業開發的 CAR-T 產品也多侷限在中國國內市場。因此，假設中國非卡洛生醫的重要布局市場，對公司之技術或產品於他國實施將不具威脅，然而由於中國申請人專利申請相對活躍，每年皆有一定數量公開，需謹慎評估是否可能影響公司技術或產品的可專利性。

卡洛生醫的核心技術 CAAR 與 ISER 為 multi-chain 設計（圖 25），與目前 NKG2D-based CAR 專利的發展趨勢相符。由 multi-chain NKG2D-based CAR 相關專利列表（表 10）可知，申請人包括較早跨入此領域的單位，以及多家近期投入的中國公司或醫研單位布局。建議優先以具有 CAR-T 產品開發及臨床試驗經驗的單位作為觀察標的，如 NUS、St. Jude、Celyad、2seventy bio 等，惟這些臨床試驗階段的產品均未使用 multi-chain 設計，例如已終止的 NKX101、CYAD-01，以及開發中的 NKX019 和已上市的 Abecma[®] 等產品，因此 multi-chain 的應用發展仍待密切觀察。

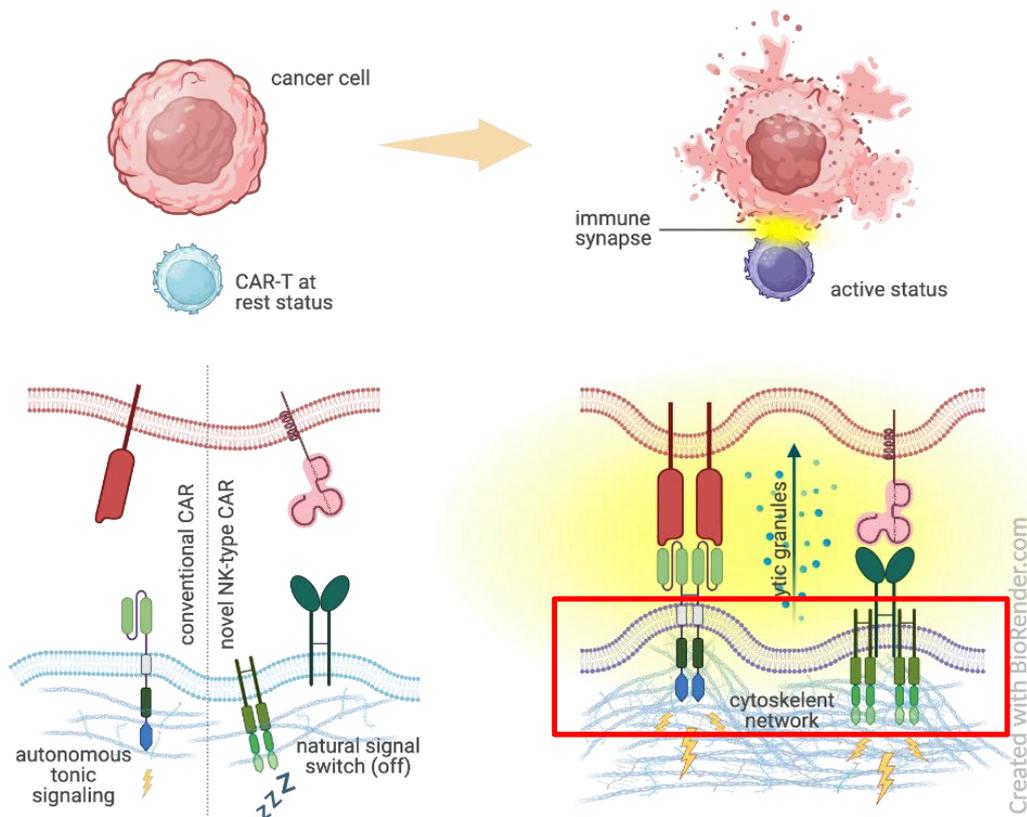
此外，multi-chain 結構複雜，較嚴謹的做法，是針對各個 single-chain 以及 multi-chain 中的每一項元件及其組合，包括 NKG2D 的細胞外和跨膜結構域，以及 DAP10 的跨膜和胞內結構域等，依功能重要排序進行專利分析，確保在專利申請階段，甚至日後的實施階段都能順利獲得完整的保護。觀察表 10 所列 multi-chain 專利，構型已越來越複雜，從原先僅以 NKG2D 作為靶向腫瘤之彈頭，加上第二抗原結合蛋白（如 PD-1、CD123）之雙靶點設計，專利權利範圍界定元件多樣，造成保護範圍更為限縮，也表示已有多個上位專利須列入評析。

根據卡洛生醫的 CAR 設計，建議先以構型平台為專利技術核心（圖 25 紅框處），並增加重要的結構域或基因修飾區域，以完整保護卡洛生醫的 CAR 核心結構。此外，卡洛生醫使用駱駝科抗體建構 CAR 結構上的腫瘤抗原結合位點，可於 CAR 結構專利布局時一併考量此一技術相關的特徵。而在細胞製程方面，目前基因遞送載體多為病毒載體，其中又以慢病毒載體占比最大，而卡洛生醫探索非病毒載體技術²⁴，此為 CAR-T 領域，甚至為基因修飾細胞療法的一大技術突破，若能完成相關技術研發，則為專利擴展的一個重點方向。

²² Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input. *Cancers* (2023) 15, 1003.

²³ CAR T-Cell Therapy Market Size and Forecast 2025 to 2034, Precedence Research

²⁴ <https://www.caarlogic.bio/tw-science/>



資料來源：卡洛生醫官網；生技最智慧團隊整理

圖25 卡洛生醫的 CAAR 與 ISER 雙受體設計

二、構型設計及產品開發策略建議

卡洛生醫以 NKG2D-based CAR 出題，經本團隊分析，NKG2D-based CAR 的相關產品皆在臨床前或臨床早期階段（表 3），並有多項針對 NKG2D 配體之 NKG2D-based CAR 細胞治療產品臨床試驗中止（表 4），包括 Nkarta 的 NKX101 與 Celyad Oncology 的 CYAD-101 等，其中 NKX101 自 2021 年起進行復發性或難治性急性骨髓性白血病（AML）與高風險骨髓增生異常症候群（MDS）之臨床一期試驗，早期結果顯示具高度完全緩解率與良好安全性，然於擴大樣本後療效不一致、無法穩定再現，最終於 2024 年終止試驗。再觀察其他開發中的 NKG2D 細胞治療產品，設計上多是包含 NKG2D 的雙標靶，或是以 NKG2D 作為基礎構型。這些現象反映現行單靶向 NKG2D 配體策略之侷限，可能受到腫瘤細胞間異質性、配體表達波動與免疫逃脫機制的影響，導致療效僅侷限於具特定特徵之患者族群。

因此，在設計 NKG2D-based CAR 產品時，應重視已失敗產品的構型與療效表現之關聯性，並參考當前專利布局策略，提出具可行性之改良方向。依專利技術功效分析結果（表 9），目前 NKG2D-based CAR 專利技術的布局在免疫排斥控制、免疫耐受與維

持免疫細胞存活等面向尚未飽和，相關技術前案數量較少，較有機會搶先布局，若能提出具體機制與設計，有機會在臨床表現具有應用差異化優勢。可考慮透過雙靶點構型設計，以 NKG2D 結合另一腫瘤高表達抗原（如 CD19、MUC1 等），提升目標辨識的特異性與穩定性；亦可藉由額外表現介白素家族蛋白（如 IL-15、IL-12）以增強細胞毒殺活性、促進 CAR-T 或 NK 細胞擴增與持續時間；或是額外表現趨化因子受體 CXCR2，提升 CAR-T 輸送至腫瘤細胞的能力。上述策略部分已於近年多件核准或申請中專利中呈現趨勢，若能進一步對專利保護期屆滿之構型提出改良創新，或針對近年提出之關鍵構型設計適當迴避方案，將有助於提升未來產品技術差異化與專利布局完整性。

申請時機方面，卡洛生醫目前仍在研發階段，待構型設計以及標的選擇具有初步成果後，建議盡早進行專利申請。但專利權的保護期限為 20 年，考量技術產品後續還要完成臨床前開發、臨床試驗後，才能真正進入市場，為使產品被專利保護的期限盡可能延長，專利申請時點就必須仔細拿捏。建議以關鍵構型已確定且具備初步功能驗證數據作為專利申請的標準，避免過早申請導致保護期浪費，或過晚申請造成已有相似技術公開而影響進步性。一般來說，技術資料足夠撰寫專利說明書時，到公開發表或申請臨床試驗之間的這段時間，應完成專利申請，並可利用美國的專利臨時案制度主張優先權，額外獲得 12 個月的緩衝時間。關鍵構型提出專利申請後，可採取「功能元件改良」或「最佳元件組合」布局策略，優化單一功能元件，或是在特定適應症上測試功效最佳之元件組成，申請衍生專利以延長專利屏障。

此外，CAR-T 具有產品即製程的特性，卡洛生醫在開發 CAR-T 產品的同時亦建立嶄新的製造流程，但由於製程很難具體界定且舉證困難，專利的保護效力相對薄弱，分類號的分析結果（表 7、8）也顯示製程不是主要的專利布局領域，建議製程相關的技術以營業秘密保護。

雖然本報告專利檢索及分析以 NKG2D-based CAR 為主，但卡洛生醫的產品線（圖 26A）並無以 NKG2D 為靶點的產品，推測其開發策略為基於共通的構型平台，再藉由更換不同的抗原受體模組（即 CAR 的 scFv 或其他配體，俗稱彈頭），以因應不同的適應症需求。此種平台設計可在核心結構基礎下，快速導入新靶點以擴張產品線。觀察公司產品線標的並對照目前已上市及臨床試驗中的 CAR-T 標的（表 1、圖 26B），當中以 BCMA 在血液腫瘤最具發展潛力，尤其在多發性骨髓瘤的治療已被證實是有效靶點。然而該領域已有多款 BCMA CAR-T 上市及多項產品進入臨床中後期，後進者必須在安全性、持續反應率或生產成本等面向展現差異化優勢才能突圍。

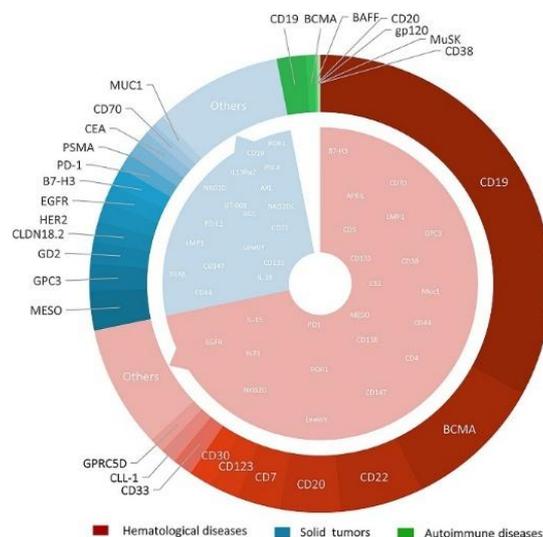
本團隊建議卡洛生醫在早期研究階段即將 BCMA CAR-T 產品設計及其相關應用納入可專利性分析範疇，不僅檢視核心結構設計與現有專利之差異，也要系統性評估不同跨膜結構域、訊號結構域或其他蛋白結構元件組成模組的可行性與專利保護潛力。同時，應建立針對 BCMA CAR-T 技術領域的專利與臨床進展監測機制，持續追蹤競爭對手的

構型創新和臨床表現，並依據市場和技術動態即時調整策略，例如結合雙靶點設計、結合腫瘤微環境調控元件，或應用改良製程以提升產品一致性與降低生產成本。另一方面，卡洛生醫產品線亦包括於實體腫瘤的應用（TSHR CAR-T 應用於甲狀腺癌），為目前 CAR-T 發展亟須克服的瓶頸，若能在技術面能有所突破，應加速專利布局及產品開發。

(A)

Indications	Exploratory	Preclinical	Phase 1
CD79a B-NHL & ALL	█		
BCMA Myeloma	█		
TSHR Thyroid cancer	█		
Immunocytokine Undisclosed	█		

(B)



資料來源：卡洛生醫官網、Front. Immunol. (2025) 16:1583116

圖26 (A) 卡洛生醫研發產品線；(B) 臨床試驗中 CAR-T 的標靶及應用領域

三、公司策略及風險評估策略建議

由於 CAR-T 等細胞治療具有高度的醫療專業，因此許多技術起源於醫研單位，多數企業也採取和學研醫界合作的模式，將技術應用於產品，再將產品推向臨床試驗。觀察 NKG2D-based CAR 專利核准件數較多的單位，例如 St. Jude 與 NUS 合作再授權予 Nkarta，Dartmouth College 合作對象 OnCyte（後被 Celyad Oncology 前身併購）是由 Celdara Medical 所分拆，Leucid Bio 是由 KCL 所衍生等。目前這些合作案的進展不一，Leucid Bio 開發的 LEU-011 為 NKG2D-based CAR 產品中進展最快的，公司雖然同時有其他產品在開發中，但許多早期的產品已停止開發。NUS 和 St. Jude 的專利是 Nkarta 的技術來源，目前 Nkarta 公司官網僅有 NKX019 一項產品，為異體 CD19 CAR-NK，進展至臨床 I 期試驗，NKG2D CAR-NK 產品 NKX101 已於 2024 年停止開發。Celyad Oncology 的前身 Cardio3 Biosciences 於 2015 年併購 OnCyte，一併取得其授權自 Dartmouth College

的專利技術 (US7994298B2)，以及候選藥物 CM-CS1，即後來進入臨床的 CYAD-01，然該產品已於 2020 年停止開發²⁵。

值得注意的是，Leucid Bio、Nkarta、Celyad Oncology 等公司，雖然早期的產品都面臨停止開發的命運，但這些較早進入此領域的企業，並沒有因為一時的失敗而退出，也顯示了這個領域仍具有發展潛力，隨著分子生物科技進步及致病機轉越來越清楚，這些企業也因應進行構型設計的改良，或是新技術平台應用，再投入新產品開發。

本團隊從核心技術及產品開發的角度分析，卡洛生醫最主要的競爭者為 Leucid Bio 和 Celyad Oncology 這 2 家公司。其中，Leucid Bio 的 NKG2D CAR-T 是目前發展最快的產品，其技術平台特點在於模擬天然免疫受體結構與訊號作用機制，將不同的胞內訊號模組（如共刺激結構域）以並聯形式分布於多條 CAR 鏈（multi-chain）結構，類似天然 NKG2D 與 DAP10 在細胞膜的側向排列，在臨床前數據顯示此設計相較於 CAR 傳統構型能顯著提升抗腫瘤效能並降低毒性反應。

依 Leucid Bio 公司官網所呈現的 CAR-T 產品 LEU-011 結構設計（圖 5），與卡洛生醫的免疫突觸增強受體（ISER）設計（圖 25）概念相似，均採用 NKG2D-DAP10 訊號活化機制，並採取 multi-chain 設計以應用於多個腫瘤靶點。不過目前卡洛生醫的產品線並未包含 NKG2D 為靶點的產品，與 Leucid Bio 在產品及應用上具有差異性。此外，觀察 Leucid Bio 的技術發展路徑（圖 27），2014 年從 KCL 衍生成立後，承接 KCL 於 NKG2D 領域的研發成果，由原研發團隊擔任公司主要研發主管，並與 KCL 共同申請專利，其專利布局自胞內訊號活化模組（DAP10/12 融合蛋白）起步，延伸至胞外受體構型（人鼠嵌合 NKG2D），再進一步強化腫瘤微環境滲入和遷移能力（CXCR2 受體導入）。在商業推進上，Leucid Bio 將專利布局與資金籌措緊密結合，取得資源後即推動主力產品 LEU-011 於 2023 年進入臨床試驗，但直至 2025 年初完成累計 2,500 萬美元的 A 輪募資後，才正式啟動首例患者收案。依公司發表的聲明，此輪募資主要目的即是確保 LEU-011 臨床試驗的順利執行。Leucid Bio 的技術、產品及商務布局可提供卡洛生醫規劃參考。

²⁵ Celyad Announces Complete Data from Discontinued CAR in Patients With AML, MDS, MM



資料來源：新聞、公司官網；生技最智慧團隊整理

圖27 Leucid Bio 公司發展路徑圖

另一家競爭公司 Celyad Oncology，其第一代 CAR-T 產品 CYAD-01 為 NKG2D CAR-T，首先提出以 NKG2D-CD3 的構型設計（對應 Dartmouth College 專利 US7994298B2），但因在臨床試驗數未能展現其療效，在 2020 年 12 月終止 CYAD-01 開發。另一個 NKG2D CAR-T 產品 CYAD-02 亦在 2022 年終止。Celyad Oncology 轉而將重心轉向異體 CAR-T 的開發，但 2 項產品 CYAD-101 和 CYAD-211 也因為臨床療效不佳或嚴重副作用，分別於 2022 年 10 月和 12 月終止開發。Celyad Oncology 之後進行組織調整，聚焦重複式構型和雙標靶 CAR-T 開發，利用新的 shRNA-based technology 專利技術平台（圖 6），投入 B7-H6 Specific CAR 及 Dual CAR 的開發（表 5），而 Celyad Oncology 所申請的 multi-chain 設計專利亦有提及 B7-H6(ABD)-NKG2D(TM+ICD)-CD3 ζ 於 Chain 1 的應用（表 10），可再持續追蹤其 B7-H6 Specific CAR 是否利用其 multi-chain 專利技術。Celyad Oncology 早期的 CAR-T 產品雖然因為結構設計問題都已停止開發，但針對 NKG2D 標的已累積許多試驗數據，利用已驗證過的標靶可快速發展多重特異性產品線。另外，Celyad Oncology 於今（2025）年 7 月完成 100 萬歐元私募融資，後續公司發展及產品開發可持續觀察。

經過與出題企業卡洛生醫討論，卡洛生醫表示 Leucid Bio 與其發展方向最相近，是公司最主要的競爭者，尤其 Leucid Bio 的專利中揭露 LEU-011 使用 DAP10/12 融合適配蛋白，相關技術細節必須進一步詳細分析。而 Celyad Oncology 的原始平台是卡洛生醫 CAR 結構原型的設計參考，但因臨床試驗結果不盡理想，顯示 Celyad Oncology 在構型設計上可能存在一些問題，再者因為 Celyad Oncology 的營運狀況不佳，對卡洛生醫的競爭性明顯降低。

基因修飾細胞治療曾經一度在癌症免疫治療領域燃起無限希望，但是針對在癌症中占比達 9 成以上的實體腫瘤，至今沒有突破性進展，加上嚴重的副作用讓上市的 CAR-T 產品加上黑框警告，各界對於 CAR-T、CAR-NK、巨噬細胞等細胞療法，逐漸表現遲疑的態度，導致國內癌症免疫細胞治療的個案數持續減少，也顯現細胞治療的困難及挑戰持續擴大。後續公司在技術及產品的發展上，除了考量 CAR-T 的優勢及風險之外，亦要注意應用面所能呈現的商業價值，現階段於細胞治療，或 CAR-T 細胞療法的投入，必須以療效及安全性為首要考量，且特別關注於實體腫瘤或無藥／難治疾病的應用效果。在公司競合策略方面，除了目前的技術合作之外，針對 Multi-chain NKG2D-based CAR 專利布局情形，可進一步檢視各鏈的組成或使用的特定元件，其中一鏈相同時，可考量為合作或授權對象，而雙鏈或多鏈都相同或組成相近時，則應列為重要競爭對象，必須密切關注其相關進展。

卡洛生醫投入 NKG2D-based CAR 的開發，雖然 NKG2D 目前並非 CAR-T 領域的熱門靶點，但卡洛生醫在技術創新方面已擺脫傳統單靶向 NKG2D 配體，朝向新穎的 multi-chain 設計，並結合 DAP10 等共刺激結構域，這些創新方案確實符合目前專利及產品開發的趨勢。卡洛生醫的領導團隊及科學顧問團隊皆擁有醫學背景和醫療專業知識，並且與台大醫院建立了穩固的合作關係，這些資源使公司在 CAR-T 領域具備獨特的優勢，未來可借鏡其他 CAR-T 或 NKG2D-based CAR 核心技術單位的發展模式，藉由產學研醫或國際合作，共創更多價值。

四、卡洛生醫 SWOT 策略

綜上分析，整理卡洛發展 NKG2D-based CAR 的 SWOT 策略如下表。

<p>內部情況</p> <p>外部環境</p>	<p>優勢 (S)</p> <p>S1：創新的 CAAR 與 ISER 雙受體設計設計</p> <p>S2：研發 RNA 為基礎的非病毒載體</p> <p>S3：開發新穎 CAR-T 製造流程</p> <p>S4：與台大醫院臨床團隊建立良好合作關係</p>	<p>劣勢 (W)</p> <p>W1：公司於 2022 年成立，尚不具營運規模</p> <p>W2：相關技術尚未進行專利布局</p> <p>W3：產品尚在早期研發階段</p>
<p>機會 (O)</p> <p>O1：全球 CAR-T 市場持續成長</p> <p>O2：尚無 CAR-T 療法可應用於治療實體腫瘤</p> <p>O3：相關技術朝向多鏈及</p>	<p>SO 策略</p> <ul style="list-style-type: none"> 以 CAAR 與 ISER 雙受體設計進行專利布局[S1O3] 以非病毒載體技術擴展專利布局範圍[S2O4] 以營業秘密保護新穎製程 	<p>WO 策略</p> <ul style="list-style-type: none"> 以核心技術於適當時機進行專利布局 [W2O3] 應用於實體腫瘤之技術突破應加速專利布

<p>多靶向發展</p> <p>O4: 新穎製程及基因遞送系統為研究熱點</p>	<p>[S3O4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 與醫院策略合作解決 CAR-T 治療前後端的臨床階段需求 [S4O1] 	<p>局[W3O2]</p>
<p><u>威脅 (T)</u></p> <p>T1: 目前進展最快的 LEU-011 至臨床一期</p> <p>T2: 多項 NKG2D-based CAR 已停止開發</p> <p>T3: 公司產品線已有數項同標靶產品上市</p> <p>T4: NKG2D 達成熟階段, 非目前熱門靶點</p>	<p><u>ST 策略</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 參考目前專利趨勢及產品開發失敗案例, 取得差異化優勢[S1T2] • 以 NKG2D-based CAR 為構型核心, 以其他標靶建立產品線[S1T4] 	<p><u>WT 策略</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 以 LEU-011 為指標產品, 進行詳細技術分析並建立差異化[W1T1] • 早期研究階段即將 BCMA CAR-T 產品設計及其應用納入專利分析[W3T3]

陸、結論

全球已有 14 項 CAR-T 細胞治療產品核准上市，顯示以基因修飾 T 細胞治療癌症的概念已獲驗證，而 CAR-NK 只發展至臨床二期階段，其應用可行性尚待驗證。目前核准上市的 CAR-T 產品，其標靶集中在 CD19 及 BCMA，適應症只有血液腫瘤，雖然各界對於 CAR-T 在實體腫瘤的治療寄予厚望，但臨床上仍有許多瓶頸待克服。也因此各界仍針對 CAR 結構和作用機轉，以及新穎的標靶進行研究。CAR 結構已演進至第 4 代，隨著分子生物科技的進步，構型的變化更加多元且呈現爆發性的進展，同時亦針對標靶特性及應用領域，發展適合的 CAR 構型，以達最佳的訊息傳遞及免疫細胞活化效果。

本報告依出題企業卡洛生醫所提主題和分析目的，首先針對 NKG2D-based CAR 及 CAR with DAP10 技術相關專利進行系統性分析（宏觀分析）。經檢索及判讀，共篩選出 109 件以 NKG2D 或 DAP 為核心技術特徵之重要專利家族進行分析（精準分析）。分析結果顯示專利活動量於 2017 年後開始顯著增加，2021 年達到高峰，之後呈現下降趨勢（圖 11、12），整體布局呈現「美國主導早期技術研發，中國快速推動應用商品化」的雙極化趨勢（圖 15）。而主要申請人之間的專利交疊與技術演進關係，可以判斷競爭熱區與策略空間，本報告也詳細解析了主要專利權人：新鄉醫學院、南京凱地生物、Nkarta、Celyad Oncology 及 KCL 之專利技術內涵（肆、一、（二）、6），藉由專利技術及產品開發的對照，可據以了解 NKG2D-based CAR 技術的可行性，並窺見技術演進背後的原因。

再進入細緻的技術功效分析（表 9），結果顯示在技術手段功效方向，NKG2D-based CAR 相關技術的專利布局以提升細胞毒殺與促進免疫細胞增殖為主，與目前相關產品的應用一致。在構型方面，單一 NKG2D-based CAR 布局數量占大多數，單一 DAP10 或 DAP12 模組的構型則增加了應用的多元性，而部分專利提出 multi-chain 設計概念，則展現了技術差異化。額外表現因子雖然聚焦於介白素家族蛋白、趨化因子受體等，但亦已延伸至改善腫瘤免疫微環境的概念。而基因調控技術已呈現與其他技術結合的跡象，由於布局的專利相對少數，或許仍有先行搶進的空間。

為更符合出題企業卡洛生醫之技術發展重點，本報告進一步篩選 multi-chain NKG2D-based CAR 相關專利並做細部分析（表 10）。目前具體揭露 multi-chain 設計的專利，第 1 鏈及第 2 鏈的元件呈現高度異質性。本團隊推測主因分子生物學成熟，加上次世代抗體，如：抗體藥物複合體（Antibody-Drug Conjugates, ADC）、雙特异性抗體（Bispecific Antibodies, BsAb）或其他型式的鏈結藥物，構型越趨複雜化，因此在 multi-chain NKG2D-based CAR 的發展上，一開始即有高度的異質性，也讓該領域技術仍處於多元探索階段，尚未出現主流定型。分析結果亦顯示目前國際主要競爭者已開始部署 NKG2D-based CAR 的多鏈設計策略，但尚未盤點到具體對應的產品，後續須依出題企

業卡洛生醫具體的產品構型，再進行更詳盡的技術比對，以釐清技術可專利性與未來專利風險。

本報告最後篩選對卡洛生醫最關鍵的 6 篇專利進行細部評析（肆、三），並且從技術研發及專利布局、構型設計及產品開發及公司策略及風險評估等面向，對卡洛生醫提出發展策略建議（伍）。綜上，基於本報告的分析建議，提供專利布局結論如下。

1. 以關鍵構型為基礎專利，再以功能元件及應用完善專利布局

專利技術內容可涵蓋產品的作用標的及單一構型元件，或是整合功能模組的新興多元構型；此外，產品應用中所涉及的細胞類型、適應症等，也是布局的重點。專利布局的建議順序可先以單一構型元件的特殊設計進行申請，再逐步拓展至完整的多鏈（multi-chain）構型組合及其應用，最終形成完整的專利組合。此外，遞送載體亦是 CAR-T 的重要步驟，若能有技術突破，亦是專利布局重點。專利申請時點建議以關鍵構型明確且具備功效為準，而考慮到 CAR-T 療法的高度個人化或在地化特性，專利布局應根據各國區域的法規和市場需求進行策略性規劃。卡洛生醫表示規劃於今（114）年底進行專利申請，現階段針對企業的技術進行完整專利分析，能有效提高專利獲准機率並降低日後的專利風險。

2. 聚焦主力產品，讓新穎構型能快速進入臨床

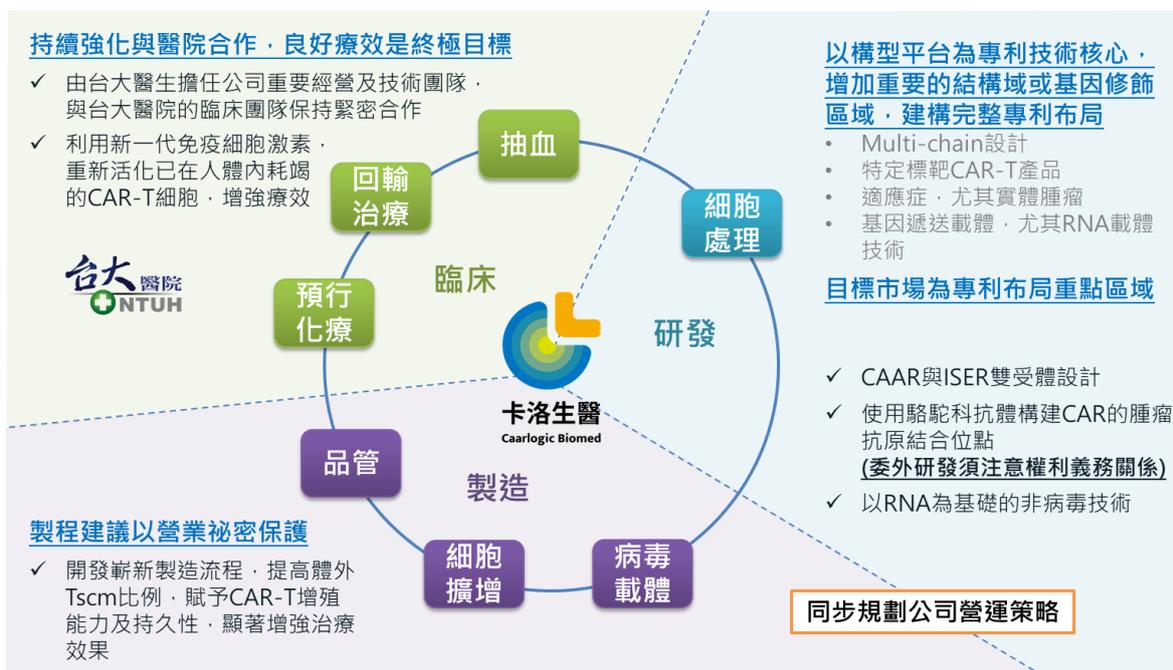
Multi-chain 構型開發符合 NKG2D-based CAR 應用的重要發展趨勢，公司應積極完成技術研發及專利布局，並盡快讓產品進入臨床驗證。正所謂「大膽假設、小心求證」，在技術發想及專利策略上可以大膽，但試驗須謹慎執行，必須集中資源發展最具潛力產品。並且建議配合專利布局，同時以技術平台及工具箱（Tool Box）概念，逐步發展完整的產品線。卡洛生醫表示目前進展最順利的產品即將完成體外試驗，預計 2026 年底申請 IND，針對主力產品的標靶須再進行進一步專利及市場分析，並且參照目前多家新興藥品開發公司，包括 Leucid Bio 的模式，務必考量公司營運資金能支持產品的開發。

3. 產品開發同步侵權風險分析

專利布局雖能確保技術之新穎性與排他性，但不代表產品可自由進入市場，是否具備可自由實施性（Freedom to Operate, FTO），才是產品商化的關鍵要素，原因在於上游或周邊的基礎專利（如 CAR 構型和訊號傳導模組）可能形成技術實施障礙，導致即使擁有新專利，產品仍需取得授權方能上市，例如開發首項 CAR-T 產品上市的 Novartis，目前雖已是 CAR-T 技術專利主要申請人之一，但 Novartis 仍在 2015 年向 Juno Therapeutics（先前已向 St. Jude 取得專屬授權）取得專利授權並支付高額權利金，該專利 US8399645B2 即為 Kymriah[®] 在 CAR 構型上的基礎專利。因此，一旦公司在產品的技術規格（標的、構型、應用）明確後，應委託具專業經驗的分析單位進行 FTO 分析，針對可能侵權之專利逐項比對構件與應用，釐清是否落入他人專利範

圍，並及早制定策略，包括請求授權、設計迴避或調整市場進入時程，以降低專利風險並保障商業價值，以降低專利風險並保障其商業價值。

總結，統整對於卡洛生醫 CAR-T 療法各面向之建議（圖 28），提供企業參考。



資料來源：本報告分析、公司官網及交流內容；生技最智慧團隊整理

圖28 卡洛生醫布局總體建議