

2025年 經濟部智慧財產局 產業專利分析與布局競賽

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 25 日

團隊介紹

出題企業

卡洛生物醫藥股份有限公司



Caarlogic Biomed

團隊名稱

生技最智慧

團隊成員

財團法人生物技術開發中心

李偉孝 研究員

寇怡衡 主任

張欣涵 副研究員

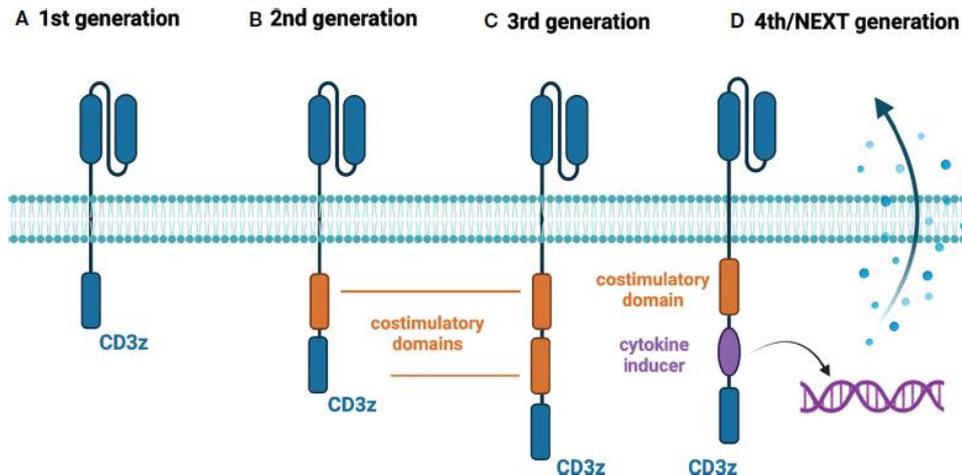
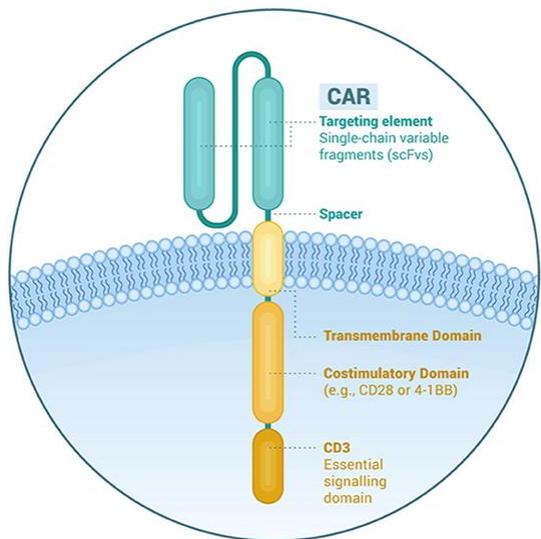


生物技術開發中心
Development Center for Biotechnology

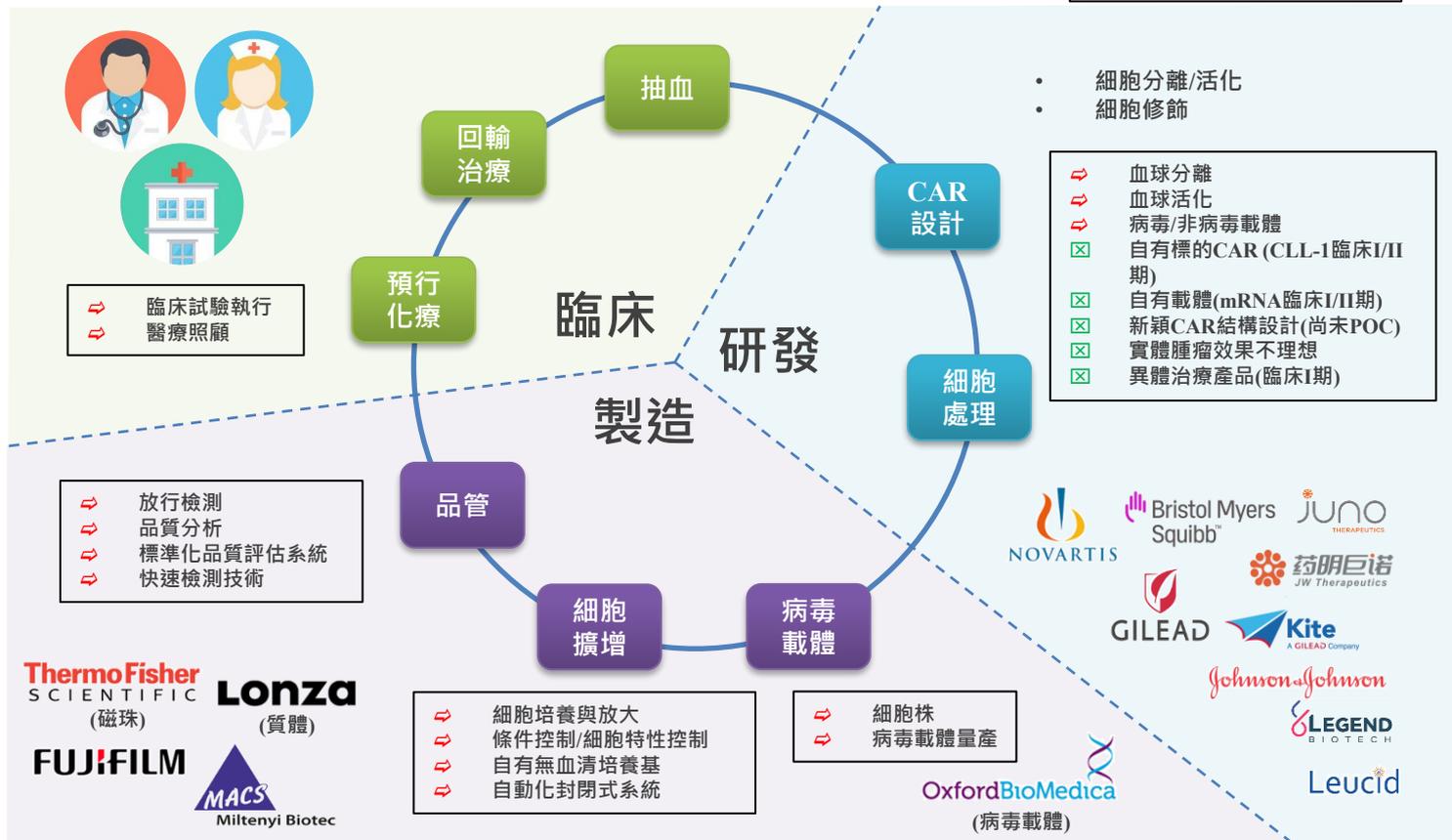
技術介紹與產業概況

CAR-T細胞療法現況

- **CAR-T** (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy) 是新一代免疫細胞療法，專攻**血液腫瘤治療**
- 透過改造患者T細胞，使其結合腫瘤抗原，藉此辨識並消滅腫瘤細胞
- 標靶集中、作用精準，被譽為「**A Living Drug**」
- 截至2025年8月 - 全球已核准 **14項 CAR-T 細胞治療產品**
- 整體治療效果顯著，但仍有許多未完全解決的問題
 - ▶ 較嚴重的副作用
 - ▶ 疾病復發問題



CAR-T療法產業鏈及國際指標廠商



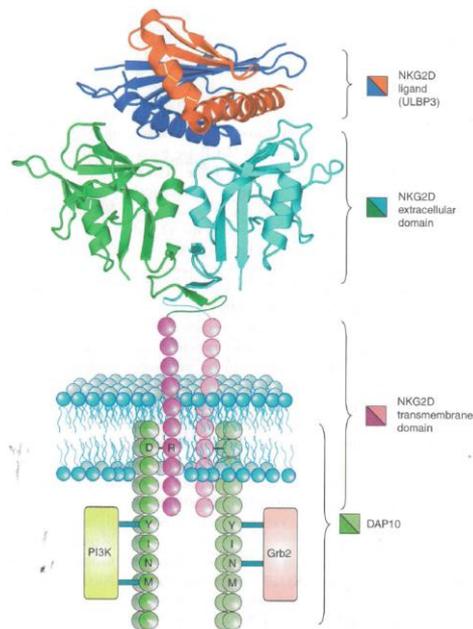
註1：圖中呈現各面向之國際關鍵廠商

註2：框內標示產業關鍵事件及國內的瓶頸或缺口

國內CAR-T療法產業鏈概況



靶點介紹 | NKG2D



人類NKG2D蛋白質結構

腫瘤細胞識別靶點

- ▶ NKG2D主要表現於**自然殺手細胞(NK)**和部分T細胞(如CD8⁺ T、 $\gamma\delta$ T)
- ▶ 可辨識MICA、MICB、ULBP家族蛋白等壓力誘導性配體，**聚集DAP10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

應用於CAR設計

- ▶ 胞外結構域：取代scFv，直接辨識腫瘤細胞上的NKG2D配體
- ▶ 跨膜結構域：增強CAR的訊號傳導效率
- ▶ 全長NKG2D：結合CD3 ζ 等訊號元件，模擬天然活化途徑
- ▶ DAP10共刺激模組：提升T細胞/NK細胞的存活與毒殺能力

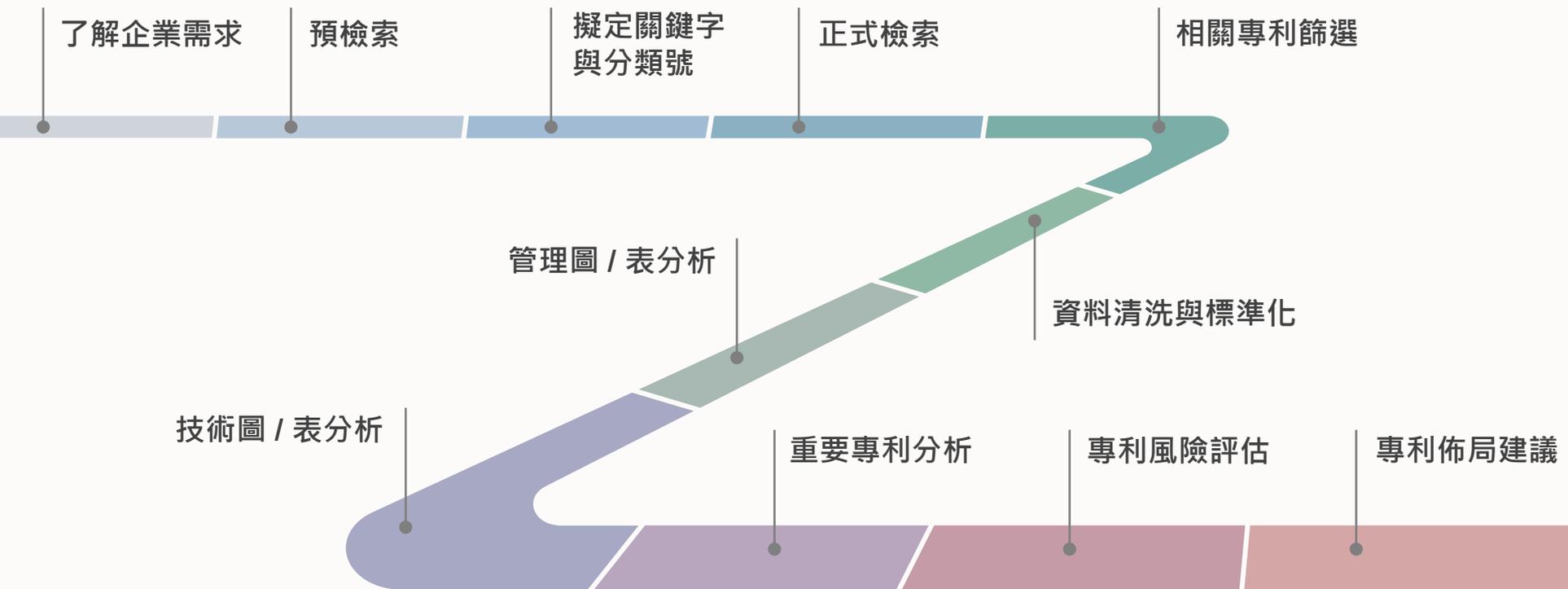


開發中NKG2D藥物：

14項 CAR-T 細胞療法、6項 CAR-NK 療法、4項 單株抗體藥物、2項 雙特異性抗體藥物、1項 胜肽類藥物

專利檢索策略與實作

分析方法流程



專利檢索策略

檢索資料庫

全球專利檢索系統 (GPSS)

檢索區域

專利五大局 (美國、歐洲、日本、韓國、中國大陸) 和臺灣，加上世界專利局WIPO

檢索基準日

2025 年 5 月 14 日

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

專利檢索歷程

項次	檢索式	檢索筆數
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 (去重後1,234件)
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 筆 (去重後1,358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 筆 (去重後1,916件)

檢全率 / 檢準率推估

檢全率

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
Celyad Oncology	7	5	4	1
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

⇒ 檢全率 **95%**

S1 + S2 可涵蓋主要的
技術開發廠商

檢準率

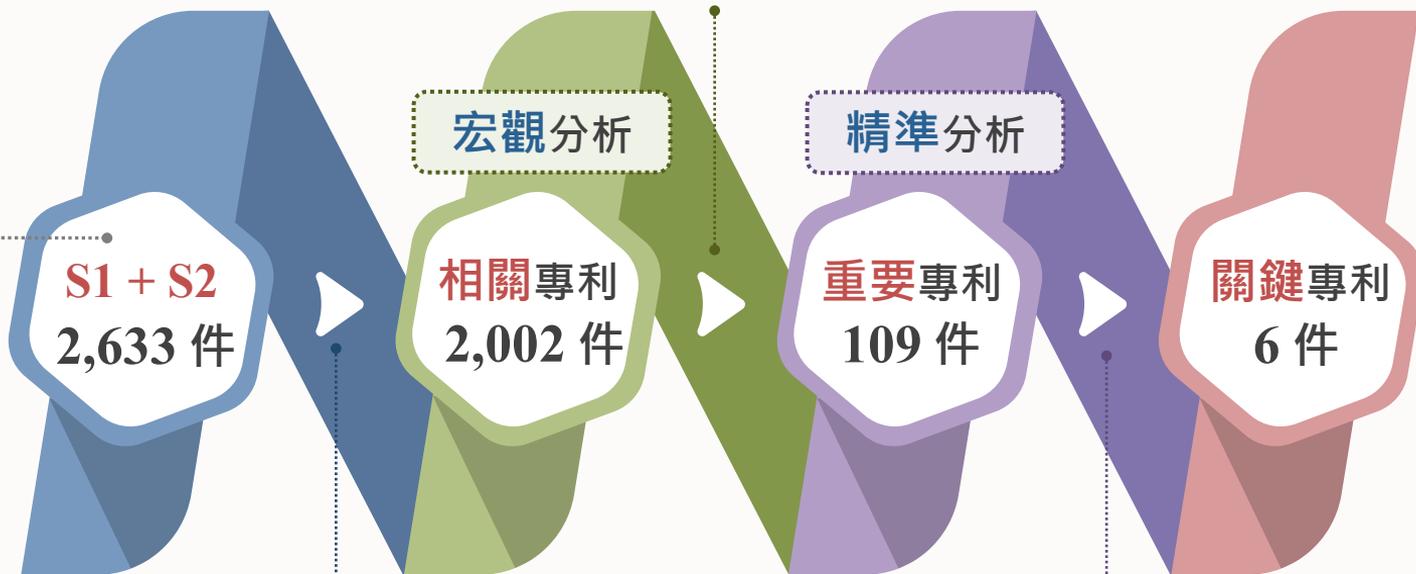
■ S1 和 S2 合併後為 **2,633** 件，經人工判讀篩選與 **技術高度相關且重要** 之專利共 **120** 件

⇒ 檢準率約 **4.6%**

專利篩選與分析策略

- 權利範圍包含NKG2D或DAP10
- 全文須涉及CAR相關的T細胞或NK細胞

- 以人工判讀方式
- 篩選專利獨立項明確界定NKG2D或DAP10蛋白全長或其特定功能結構域



- 經數據清洗、欄位名稱標準化與家族整併

- 權利範圍以Chain 2或Chain 3作為主要技術特徵
- 權利範圍廣泛，較可能影響卡洛構型設計

專利趨勢分析

專利申請數量趨勢分析

專利家族數 (精準分析)

專利家族數 (宏觀分析)

▶ **2017年**起專利活動明顯增溫

- 全球首2項CAR-T核准上市
- NKG2D-based CAR進入臨床試驗階段

Dartmouth

▶ **2005年**

Charles L Sentman教授發表
NKG2D嵌合受體(CAR)



▶ **2015年**

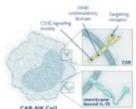
Celyad Oncology

Celyad Oncology開啟全球首項自體NKG2D-based CAR-T (CYAD-01)進行人體試驗



▶ **2020年** **nkarta**

Nkarta異體NKG2D-based CAR-NK(NKX101)進行人體試驗



▶ **2004年首件專利申請**

美國Dartmouth College申請，首次於T細胞表達鼠類NKG2D與CD3ζ，顯著提升腫瘤毒殺能力

▶ **2013年第三件專利申請**

新加坡NUS和美國St. Jude申請，於NK細胞裝載含NKG2D的CAR，結合CD3ζ和共表達DAP10，增強毒殺能力



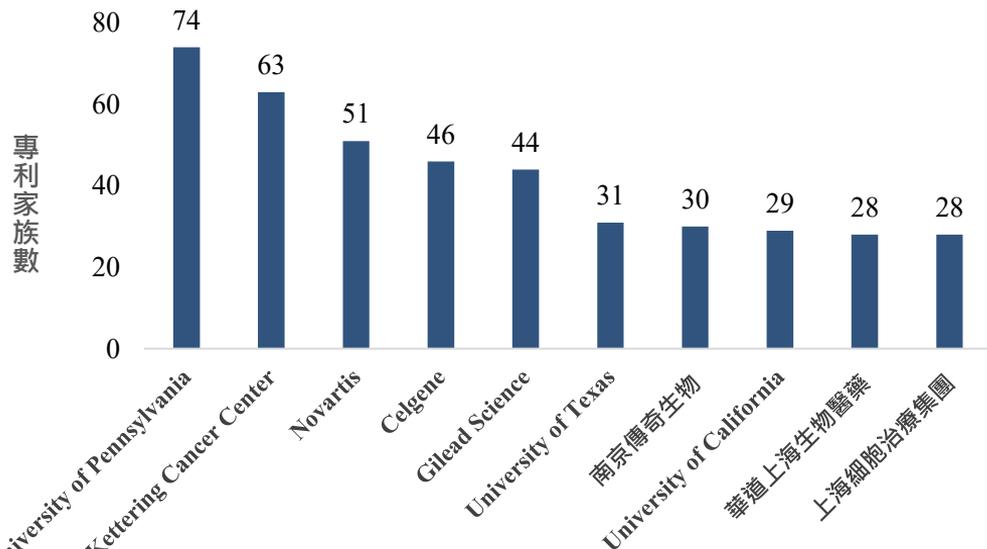
CYAD-01臨床療效不佳
Celyad於2020年停止開發

NKX-101於2024年停止開發

前十大專利申請人 (宏觀分析 | 共2,002件)

Note

布局者多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，非主要技術特徵



美國 學研單位於CAR-T技術具高度研發能量

- UPenn、MSKCC：美國CAR-T領域的重要研發單位
- 德州大學、加州大學

已具臨床與市場成果 的跨國企業

- Novartis x UPenn ⇨ 首個上市CAR-T產品Kymriah®
- Celgene ⇨ Breyanzi®
- Gilead ⇨ Yescarta®、Tecartus®
- 南京傳奇生物 x J&J ⇨ Carvykti®

中國 亦積極投入CAR-T及NKG2D相關專利布局

- 南京傳奇生物
- 華道上海生物醫藥、上海細胞治療集團

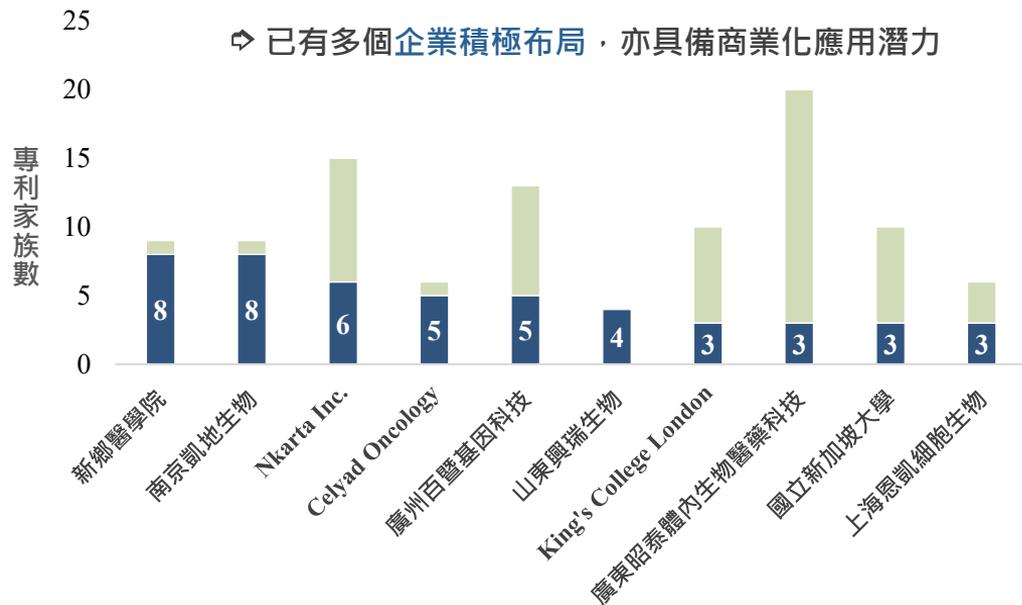
前十大專利申請人及比較 (精準分析 | 共109件)

精準分析 以人工判讀方式，篩選專利獨立項明確揭露或界定 **NKG2D或DAP10** 蛋白全長 或其 **特定功能結構域**

⇨ 精準分析前十大申請人組成與宏觀分析結果有**明顯差異**

⇨ **3個學研機構**，NKG2D-based CAR技術領域在學術單位仍有足夠的研發活躍度

⇨ 已有多個**企業積極布局**，亦具備商業化應用潛力



■ 技術起步較早、且產品推進臨床之公司

▶ 精準分析專利家族數量相近，但**布局策略不同**

▶ **Nkarta (40%)**：同時布局更多其他CAR技術

▶ **Celyad Oncology (83.3%)**：較依賴NKG2D構型

■ 學研單位 (30%)

▶ **KCL、NUS**：CAR技術和NKG2D領域平均布局

■ 中國 (多為50%以上)

▶ 前十大專利申請人中**數量最多**之國家

▶ 對NKG2D或DAP10的**依賴度**偏高

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

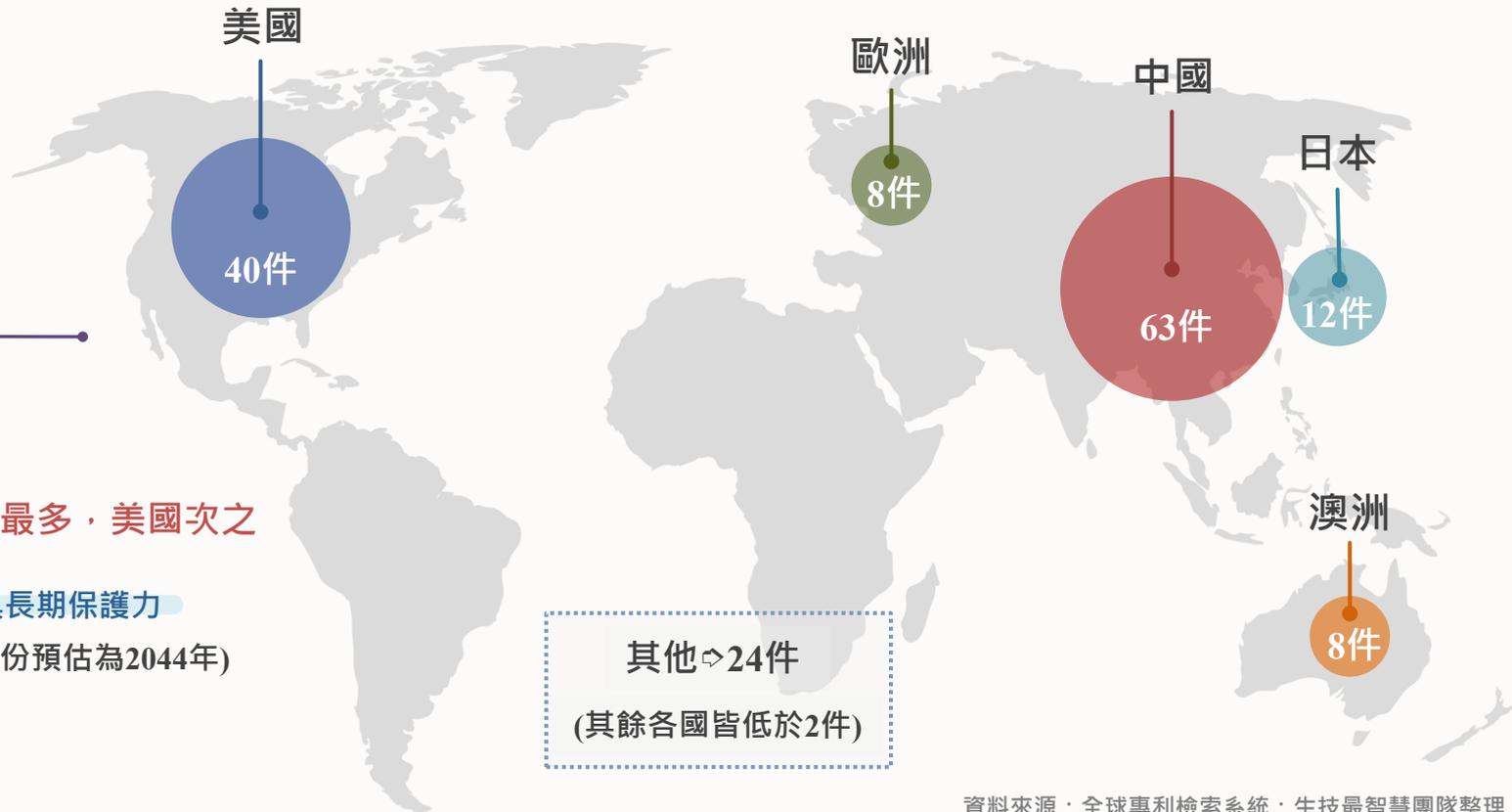
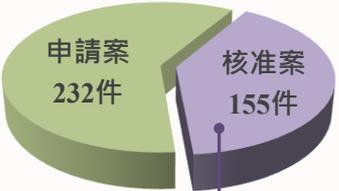
資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

技術生命週期分析 (精準分析 | 共109件)



專利法律狀態分析 (精準分析 | 109件家族展開)

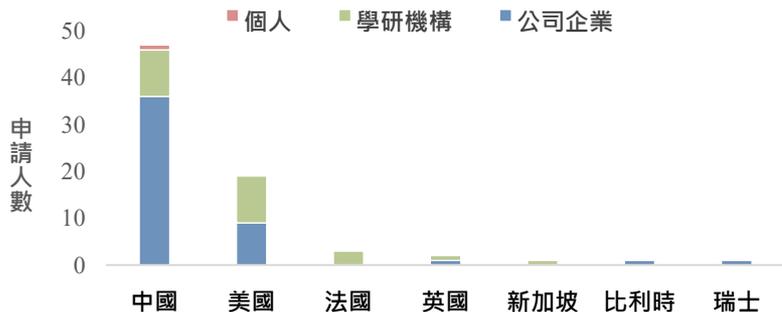
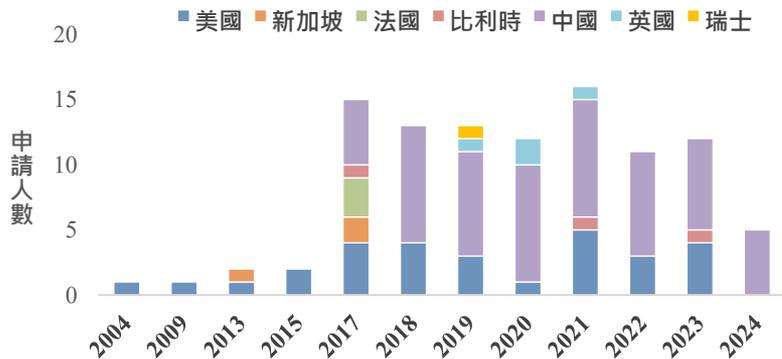
387件個別國家專利



- ▶ 核准件數國別以**中國最多**，**美國次之**
- ▶ 大部分核准專利 **仍具長期保護力**
(全數核准專利到期年份預估為2044年)

其他 ⇨ 24件
(其餘各國皆低於2件)

申請人國別和屬性分析 (精準分析 | 共109件)



資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理



中國

專利申請人數量為首
47個申請單位，76%為公司企業

- 2017年起，隨著細胞治療相關政策支持與產業資金投入，**企業參與明顯增加**，申請件數自2017年起快速成長
- 學術機構雖也有所布局，但占整體比例相對較低



美國

專利申請人數量次之
19個申請單位，學研機構與公司企業相當

- 早期專利布局由美國的學術機構主導，自2004年起陸續提出與NKG2D融合蛋白構型相關之基礎專利
- 早期技術後來大多**授權企業使用**，反映學研成果產業化之貢獻

美國主導早期技術研發，中國快速推動應用商品化

重要專利申請人分析

篩選重點對象 |
後續技術評估與風險控管

- 已將產品開發推進至**臨床試驗階段**
- ▶ 申請人具備**關鍵核心技術**
- ▶ 所持有專利可能具**較高技術或商業價值**

篩選 **5家** 重要專利申請人

1

新鄉醫學院 | 中國



2

南京凱地生物 | 中國

凱地生物
KAEDI®

3

Nkarta | 美國

nkarta
THERAPEUTICS

4

Celyad Oncology | 比利時



5

King's College London | 英國



Leucid



申請人分析 - 新鄉醫學院 | 中國

NKG2D-based CAR專利家族數量最多(8件)的申請人之一



早期
2017

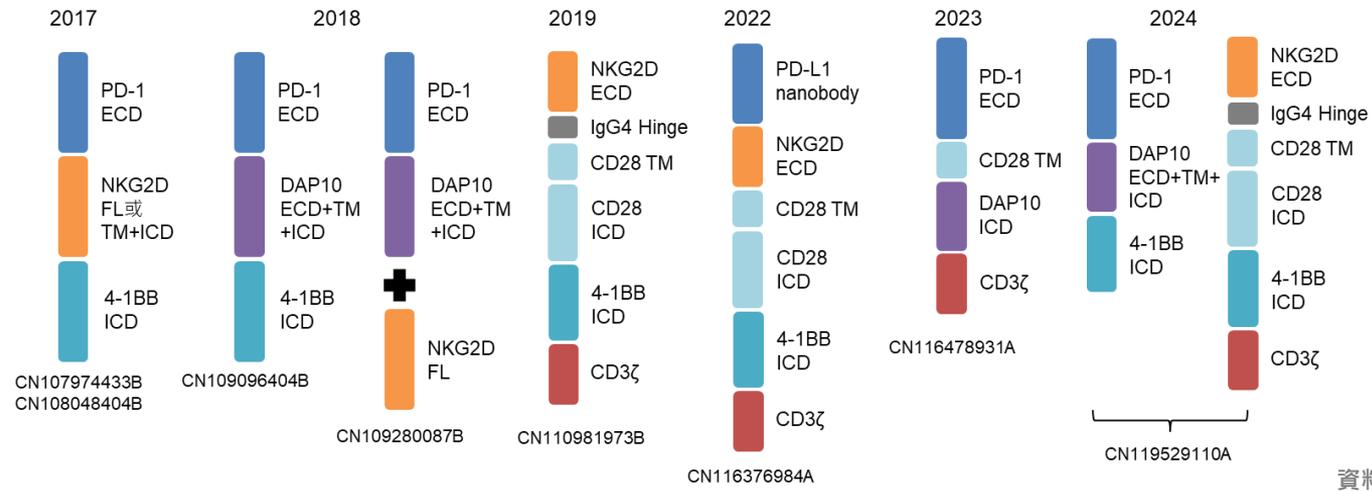
- ▶ 以雙重靶向CAR構型為主
- ▶ NKG2D部分採用全長或僅包含跨膜結構域與胞內結構域

中期
2018-23

- ▶ 受體設計多樣化 (NKG2D胞外區域應用與導入第二胞內信號結構域)
- ▶ 配體替換策略 (PD-1改為PD-L1奈米抗體)

近期
2024

- ▶ 布局延伸至新構型設計
- ▶ 提出multi-chain設計



▶ 技術特徵隨時間推移越臻明確

▶ 新鄉醫學院專利僅布局中國，顯示其市場聚焦國內，或受限於國際申請成本與資源

資料來源：全球專利檢索系統；生技最智慧團隊整理

申請人分析 - 南京凱地生物 | 中國

2015年成立，NKG2D-based CAR專利家族數量最多(8件)的申請人之一

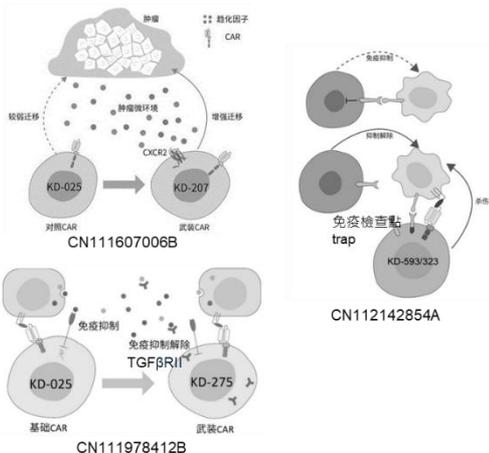
◆ 雙靶點CAR設計



第二靶點

CD47: CN110330567B
Claudin 18.2: CN113896801B
CD33: CN114702596B

◆ 功能性模組



早期
2017

- ▶ 以NKG2D單靶點CAR為核心
- ▶ 採用典型結構域組合，聚焦於基礎構型設計

中期
2019-20

- ▶ 積極布局功能性模組，提升CAR細胞在腫瘤微環境中的效能 (提升CAR遷移能力與持續殺傷力、毒殺效率、延續抗腫瘤反應等)
- ▶ 如表現CXCR2、TGFβ受體、免疫檢查點

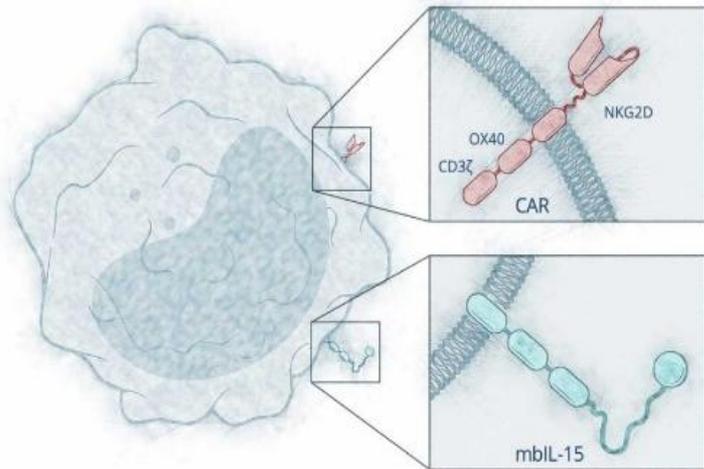
近期
2021-22

- ▶ 專注於雙靶點CAR構型，同時辨識多種腫瘤抗原NKG2D
- ▶ 透過單鏈並聯接合實現多靶性設計

- ▶ 專利布局展現高度的技術演進與應用策略多樣性
- ▶ 早期專注於單靶點設計，並逐步拓展至雙靶點與功能模組整合之多元構型

申請人分析 - Nkarta | 美國

2015年成立，相關專利布局始於2017年，目前共有6件專利家族



NKX101產品設計

早期
2017

- ▶ CAR構型設計為主，與新加坡NUS共同申請
- ▶ 主張之構型與後續臨床產品NKX101的設計特徵一致
(然因未達臨床試驗目標，NKX101已於2024年3月終止開發)

中期
2018

- ▶ 策略轉向應用場景與治療方案設計
- ▶ NKG2D CAR-NK細胞與抗癌藥物合併治療肝癌，布局目標涵蓋臨床應用
- ▶ 取得NUS和St. Jude專利授權

近期
2021-23

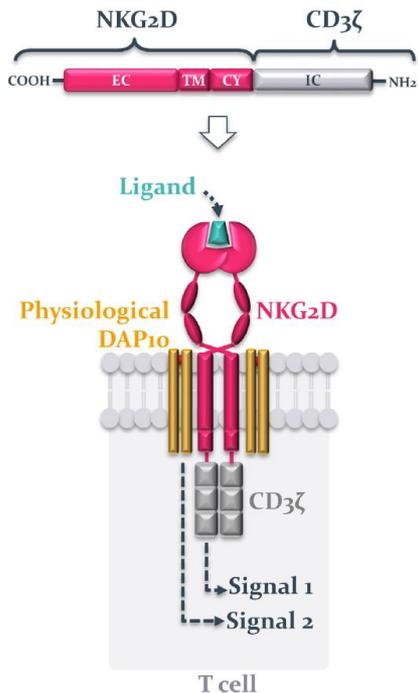
- ▶ 聚焦療法操作條件與劑量設計
- ▶ 主張投藥週期、劑量及與輔助併用藥物，擴大權利範圍

- ▶ 由「平台構型」向「治療應用策略」遞進，以產品導向為核心
- ▶ 在專利層面提供後進者多項技術模組與設計參考

申請人分析 - Celyad Oncology | 比利時



2007年成立，相關專利布局始於2017年，目前共有5件專利家族



CYAD-01產品結構

2015年透過公司收購，取得NKR-T技術平台與相關技術授權 (其中部分專利來自Dartmouth College)

早期
2017

- ▶ 布局策略涵蓋構型到製程的風險管理
- ▶ 將自然免疫受體模組化應用於CAR設計，強化分子穩定性與功能
- ▶ 提出製程保護措施，表現shRNA提升製程穩定性與細胞活性，避免同類殺傷

中期
2021

- ▶ 布局擴展至增強免疫活性之手段
- ▶ 額外表達IL-18，減少腫瘤微環境的免疫抑制效果

近期
2023

- ▶ CAR增加可辨認其他癌細胞靶點之抗體，開發多靶點設計
- ▶ 提升CAR-T對多重腫瘤抗原的靶向能力，降低腫瘤免疫逃脫風險

- ▶ 從早期的構型設計與製程風險控制，拓展至免疫功能增強與多抗原靶向
- ▶ 對NKG2D-based CAR技術進行系統性、多層次專利布局

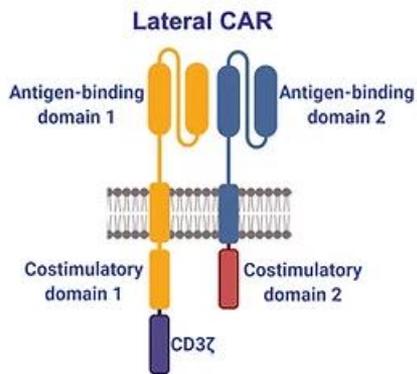
申請人分析 - King's College London (KCL) | 英國



1829年成立，2014年成立衍生公司Leucid Bio

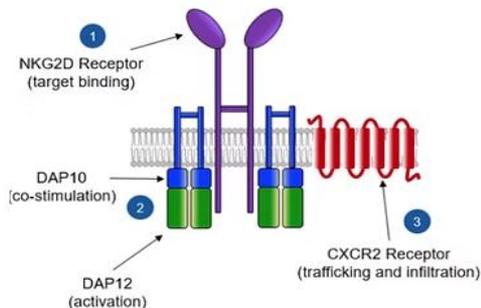
相關專利布局始於2019年，目前共有3件專利家族

Leucid



Leucid Bio公司Lateral CAR platform示意圖

Lateral NKG2D CAR-T Candidate - LEU011



早期
2019

- ▶ 設計由DAP10和DAP12組成的融合蛋白，提升腫瘤毒殺力與CAR-T增殖能力

中期
2020

- ▶ KCL與Leucid Bio共同申請，發展重點轉換至NKG2D，增強CAR在T細胞膜表現的穩定性
- ▶ 以DAP10、DAP12為信號傳導模組組成多種構型

近期
2021

- ▶ 引入趨化因子受體CXCR2，提升CAR-T趨化效率與體內分布，並提升腫瘤清除效率

- ▶ 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，並結合腫瘤定向遷移策略

五階IPC前十大分類號分析

IPC分類號	家族數	類別	
C12N 5/10	70	細胞修飾	外源基因導入
A61K 35/17	60	免疫細胞	T細胞 / NK細胞等淋巴免疫細胞
C12N 15/62	52	細胞修飾	融合蛋白DNA
C12N 15/867	44	載體	逆轉錄病毒(RV)
C07K 14/705	24	基因工程	嵌合抗原受體(CAR)
A61P 35/02	20	疾病應用	白血病
C12N 5/0783	17	免疫細胞	T細胞
C07K 14/725	13	基因工程	T細胞受體(TCR)
C12N 7/01	12	載體	病毒改造
C12N 15/85	10	載體	真核表達系統

- 多屬 **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、免疫細胞類別等



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

五階CPC前十大分類號分析

CPC分類號	家族數	類別	
C07K 14/7051	81	基因工程	TCR-CD3複合體
C07K 2319/03	81	細胞修飾	融合蛋白(跨膜結構域)
C07K 2319/33	54	細胞修飾	融合蛋白(細胞特異性靶向)
C07K 2319/02	51	細胞修飾	融合蛋白(訊號肽)
C12N 15/86	47	載體	病毒載體
C12N 5/0636	47	免疫細胞	T細胞
C07K 14/7056	46	受體標的	Lectin 超家族(如CD23、CD72)
C12N 5/0646	40	免疫細胞	NK細胞
A61K 40/31	37	基因工程	嵌合抗原受體(CAR)
C12N 2740/15043	37	載體	病毒基因組/元素載體

- 與IPC結果相似，多屬 **CAR 細胞療法**常見技術分類
- 技術專利布局涵蓋構型模組、載體系統與細胞來源等面向



聚焦實際製備、療效提升與精準靶向等策略布局，為目前該領域研發與申請重心

技術功效分析

- 以專利家族中 **已核准專利** 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
若無核准案，則以美歐申請案為主，並參考說明書與實施例進行技術特徵判讀與分類

- 整合 **說明書與圖式** 輔助判讀
因多數專利於實施例揭示構型，分析時同步檢閱說明書與圖式，避免僅依請求項而誤判



- 技術手段以 **上位用語** 或 **最大範圍** 進行歸類
 - ▶ 構型設計 (NKG2D-based CAR、CAR with DAP10等)
 - ▶ 額外表現 (介白素家族、細胞激素或其受體等)
 - ▶ 基因調控 (抑制TCR、抑制PI3K訊息路徑等)

專利技術功效矩陣分析

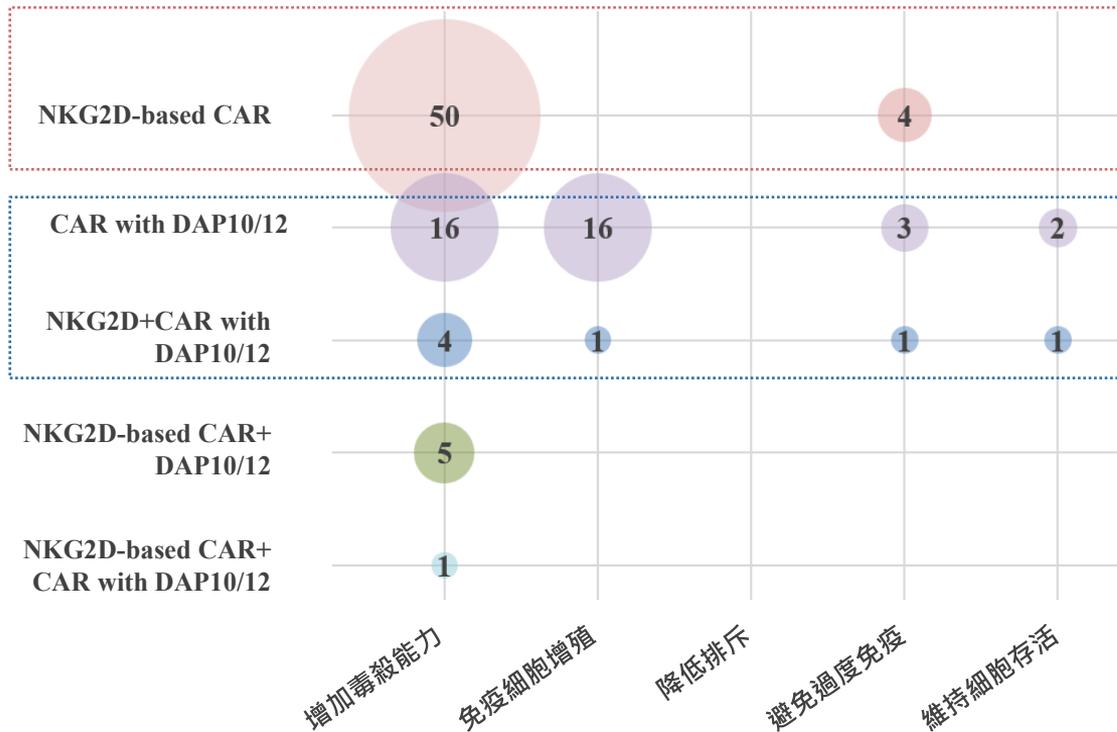
依三大技術面向進行細部分析

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			
基因調控	存活因子					1
	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

專利技術功效矩陣 | 構型設計

自單一NKG2D CAR到多模組與multi-chain，延伸至多功能與穩定性



■ 單一NKG2D-based CAR布局數量

最多，且高度集中於 **細胞毒殺** 功效

■ 包含 **單一DAP10** 或 **DAP12** 模組 的

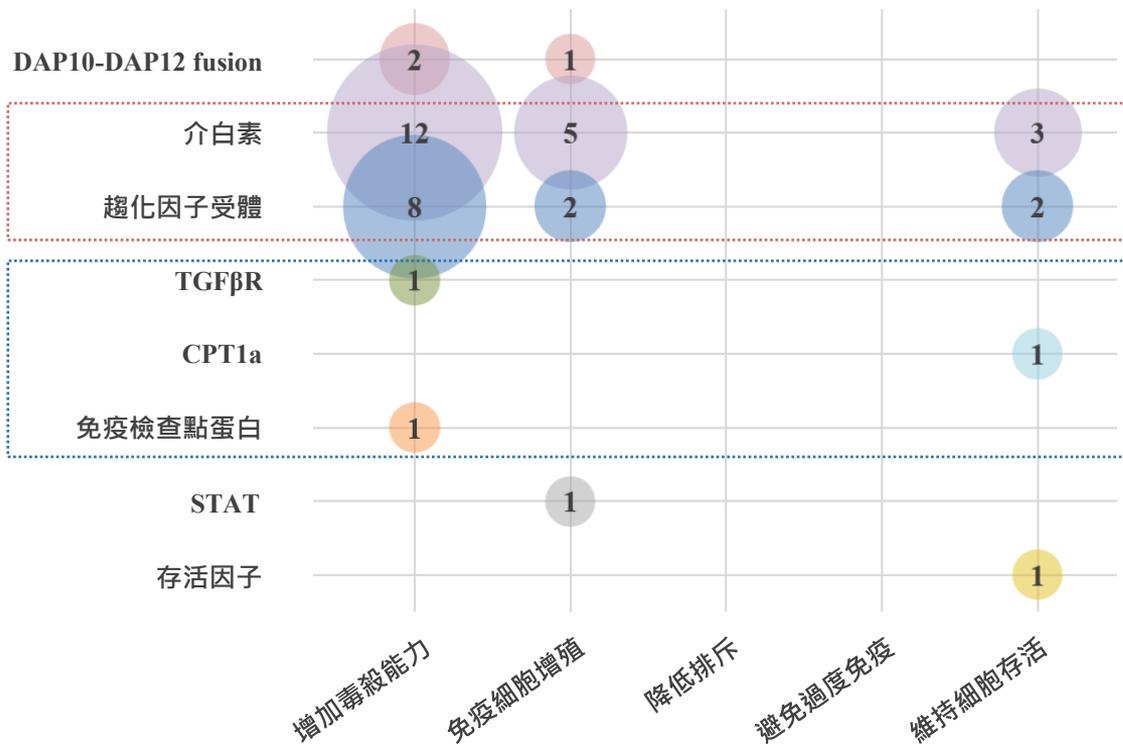
構型則顯示出更為多元的應用潛力

■ NKG2D與DAP10或DAP12元件的

multi-chain 設計，布局雖相對較少，
但可能代表技術差異化發展的起點

專利技術功效矩陣 | 額外表現

聚焦增強細胞毒殺活性，延伸至優化腫瘤免疫微環境與代謝



■ 介白素家族蛋白、趨化因子受體

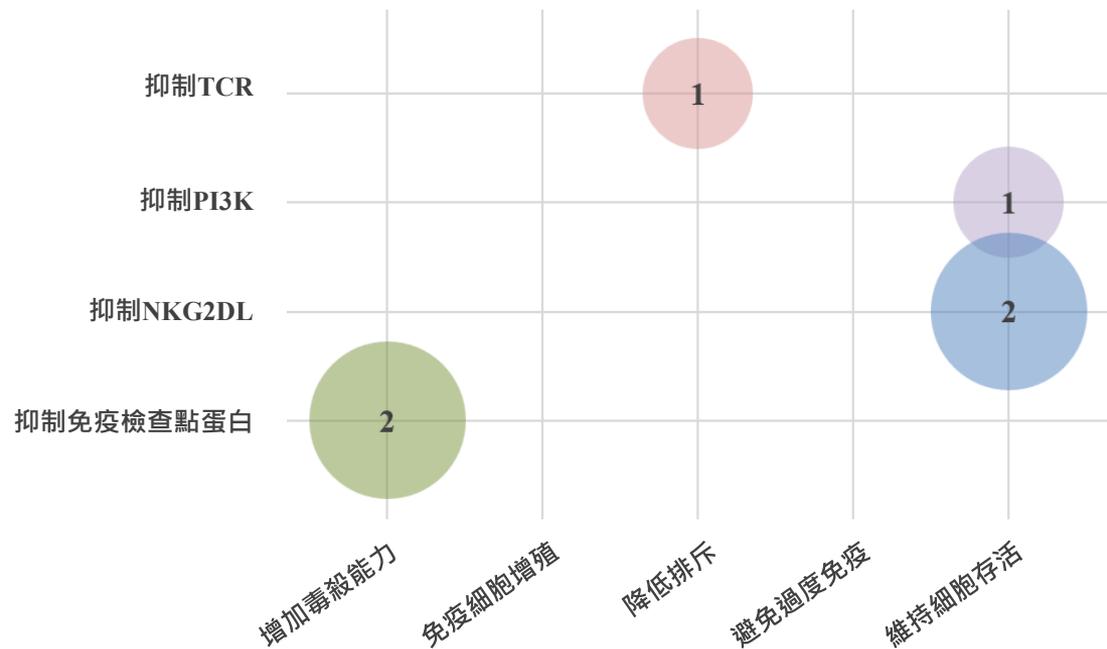
分別以IL-15、CXCR2為布局重點標的，增強表現CAR細胞之毒殺能力與維持細胞活性

■ TGFβ受體、免疫檢查點蛋白與

脂質代謝相關酵素 (如CPT1a) 設計，顯示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

專利技術功效矩陣 | 基因調控

針對聚焦臨床急需問題之功能性增強，布局仍有限



- 針對臨床上極需解決的問題 (免疫逃脫、細胞耗竭與毒性管控) 所提出之功能性模組
- 現階段專利多呈現初步構想或局部應用，顯示該領域仍可進一步深化與差異化設計
- NKG2D-based CAR細胞治療中，若結合 **抑制TCR、PI3K、NKG2DL 或免疫檢查點相關蛋白** 等策略，有助於提升細胞存活與毒殺效率

Multi-chain NKG2D-based CAR專利分析



Caerlogic Biomed

卡洛生醫以 **multi-chain** 為技術核心

為釐清 **multi-chain NKG2D-based CAR** 技術相關專利研發重點與主要競爭者

⇨ 進一步篩選具備 **multi-chain (多鏈構型)** 之專利案

篩選

8 項 代表性專利

▶ 權利範圍中主張 **兩段以上構型**

▶ 至少包含一 **NKG2D結構域**

(如ECD或TM)

和/或一 **DAP10 or DAP12** 相關元件

專利號 (公開號)	專利權人 (申請人)	申請人國別	最早優先權年
US9511092B2	NUS、St. Jude	新加坡、美國	2013
US12187776B2	Celyad Oncology	比利時	2017
US20210236546A1	2seventy bio	美國	2017
CN109280087B	新鄉醫學院	中國	2018
CN110343712B	達仁生物	中國	2018
US20200308248A1	羿尊生物	中國	2019
CN111995688B	趙明峰、金鑫、曹雅青	中國	2020
CN119529110A	新鄉醫學院	中國	2024

Multi-chain NKG2D-based CAR專利分析



高度異質性

構型設計

不同專利所選用之 **Chain 1** 與 **Chain 2** 元件呈高度異質性，顯示multi-chain技術尚未出現主流定型

■ Chain 1：

抗原辨識元件或融合共刺激訊號模組

■ Chain 2：

DAP10/12、NKG2D或其他轉導元件之搭配

策略建議

- ▶ 融合不同免疫訊號通路，提升療效與調控性
- ▶ 強化 **構型設計** 與 **既有專利差異性**，聚焦結構模組選擇與鏈間連結之創新

專利號 (公開號)	Chain 1	Chain 2
US9511092B2	NKG2D-CD3ζ	DAP10
US12187776B2	B7-H6(ABD)- NKG2D(TM+ICD)-CD3ζ	DAP10 (TM+ICD)
US20210236546A1	NKG2D-FKBP-CD4(TM)	FRB-CD4(TM)- CD137(ICD)-CD3ζ
CN109280087B	NKG2D(FL)	PD1(ECD)-DAP10
CN110343712B	NKG2D-CD28(TM)- CD28(ICD)-4-1BB(ICD)- CD3ζ	DAP10
US20200308248A1	NKG2D	DAP10(12)(ICD)
CN111995688B	NKG2D(ECD)-CD8(H)- CD8(TM)-4-1BB(ICD)- CD3ζ	CD123(scFv)-CD8(H)- CD28(TM)- CD28(ICD)-CD3ζ
CN119529110A	NKG2D(ECD)-IgG4(H)- CD28(TM)-4-1BB(ICD)- CD3ζ	PD1-DAP10- CD137(ICD)

重點擴展至 免疫檢查點抑制與共刺激訊號整合

關鍵專利篩選與分析

■ 卡洛生醫之 NKG2D-based CAR 採用 **multi-chain** 設計

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

篩選 **6 件** 關鍵專利家族

建議先行評估技術影響性

■ 主要技術特徵

▶ Chain 2

(DAP10跨膜結構域、胞內結構域、共刺激結構域、信號轉導結構域)

▶ Chain 3

(NKG2D胞外結構域和跨膜結構域)

■ 權利範圍廣泛 較可能影響卡洛生醫 NKG2D-based CAR 構型設計

關鍵專利 1 | US7994298B2

首件提出NKG2D-CD3 ζ fusion設計概念的專利

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
專利布局地區	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 主要布局：美國，目前部分專利仍有效，涵蓋核心構型與後續改良 ▶ 其他：曾有美國早期公開案，現已撤回或失效 		
專利簡介	<p>保護主體 表達嵌合受體的核酸分子，包括第一核酸序列和第二核酸序列</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 第一核酸序列：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 (相當於CD3ζ)所組成 		
風險評估分析	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 專利主張由全長NKG2D和CD3ζ組成之核酸序列，可能對multi-chain設計造成風險 ▶ 該專利預估 2028年5月11日到期，且專利家族成員僅有美國，對產品開發階段廠商影響相對有限 		

關鍵專利 2 | US9511092B2

第一件提出multi-chain NKG2D-based CAR的專利

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
專利布局地區	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 主要布局：美國，目前有多件專利有效，涵蓋核心構型與延伸技術 ▶ 其他地區：曾布局歐洲與新加坡，現已撤回或失效 		
專利簡介	<p>保護主體 核酸序列</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 可表達 NKG2D+ CD3ζ胞內域 + DAP10 ▶ 藉由於NK表現，增強細胞的毒殺能力，應用於癌症及感染性疾病的治療 ▶ 該專利主要布局美國，預計於 2034 年 1 月 28 日到期 		
風險評估分析	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 家族成員技術特徵僅涵蓋 NKG2D + CD3ζ胞內域，DAP10並非其主要技術特徵 ▶ 若後續設計僅包含NKG2D與CD3ζ胞內結構域，可能涉及潛在侵權風險 		

關鍵專利 3 | US10640570B2

第一件僅以NKG2D跨膜結構域建構嵌合抗原受體的專利

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
專利布局地區	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 主要布局：布局全球，涵蓋美國、歐洲、中國、日本、加拿大、澳洲、西班牙等地，目前均有效 ▶ 其他地區：葡萄牙案狀態尚未確認 		
專利簡介	<p>保護主體 嵌合抗原受體 (CAR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 抗原結合區、絞鍊區、倒置的NKG2D跨膜結構域、可活化NK細胞的胞內結構域(由特定蛋白與CD3ζ組成) ▶ 歐洲和中國權利範圍較廣，組成僅含抗原結合區 + 倒置NKG2D跨膜結構域 + 可活化NK胞內結構域 		
風險評估分析	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 因歐洲與中國專利範圍較廣，NKG2D-based CAR產品開發須檢視設計組成是否落入此權利範圍 ▶ 建議及早因應，如迴避設計或避免於專利風險較高之國家實施 		

關鍵專利 4 | US11090335B2

明確主張各元件組成的NKG2D-based CAR的專利

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
專利布局地區	▶ 主要布局： 美國和中國 ，目前專利持續有效		
專利簡介	<p>保護主體 嵌合抗原受體 (CAR)</p> <p>▶ 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</p> <p>▶ 該專利家族已在美國與中國取得專利，預估於 2039 年到期</p>		
風險評估分析	▶ NKG2D-based CAR產品開發須檢視其設計組成是否 包含上述元件 、以及 排序是否相同 ，並評估專利風險		

關鍵專利 5 | EP4034555B1

首件提出DAP10-DAP12融合蛋白的專利

專利名稱	Dap10/Dap12 fusion polypeptides	最早優先權日	2019-09-23
		核准日	2022-08-03
		申請人	Kings College London
專利布局地區	▶ 主要布局：布局 全球 ，涵蓋美國、歐洲、中國、日本、韓國、加拿大、澳洲、以色列、墨西哥、巴西等國家		
專利簡介	<p>保護主體 DAP10與DAP12組成之融合蛋白</p> <p>▶ DAP10和DAP12可選自全長序列或多種截斷序列</p> <p>▶ 專利範圍廣泛涵蓋多種DAP10與DAP12序列的組合形式，具高度設計彈性</p>		
風險評估分析	▶ 對multi-chain NKG2D CAR設計，若任一鏈使用 DAP10-DAP12 融合蛋白 ，可能落入其專利範圍，建議審慎評估並提前規劃對策		

關鍵專利 6 | US20250108069A1

以人類DAP10搭配共刺激結構域構成之嵌合適配體

專利名稱	Chimeric adaptor polypeptides	最早優先權日	2021-10-27
		核准日	申請中
		申請人	Adicet Therapeutics Inc
專利布局地區	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 主要布局：布局全球，涵蓋歐洲、中國、日本、韓國、加拿大、澳洲、以色列、墨西哥等地，目前均有效 		
專利簡介	<p>保護主體 嵌合適配體</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Claim1：僅包含人類DAP10與任一共刺激結構域，不含胞外結構域 ▶ 實施例：構建突變DAP10-4-1BB-CD3ζ，並轉導至Vδ1細胞，增強其細胞增殖與毒殺能力 		
風險評估分析	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 對multi-chain NKG2D-based CAR產品設計，於單一嵌合受體內包含DAP10與共刺激結構域，可能落入其專利範圍，須持續追蹤專利法律狀態與核准範圍 		

產業競爭力分析及發展策略

技術研發及專利布局策略 (1/2)

專利布局區域

- 專利採屬地主義，公司未來的目標市場將是專利布局的重點區域
- 美國 和 中國 為全球最主要的CAR-T市場
- 中國NKG2D-CAR專利多限於本地，產品亦以國內市場為主
若非卡洛生醫的核心布局區域，則實施威脅性有限，但仍需評估可專利性

專利技術布局

- NKG2D-based CAR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，較有機會搶先布局

1 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

2 額外表現介白素

表現IL-15、IL-12等細胞激素)，增強細胞毒殺活性、促進CAR-T或NK細胞擴增與持續時間

3 表現趨化因子受體

表現CXCR2提升CAR-T輸送至腫瘤細胞的能力

技術研發及專利布局策略 (2/2)

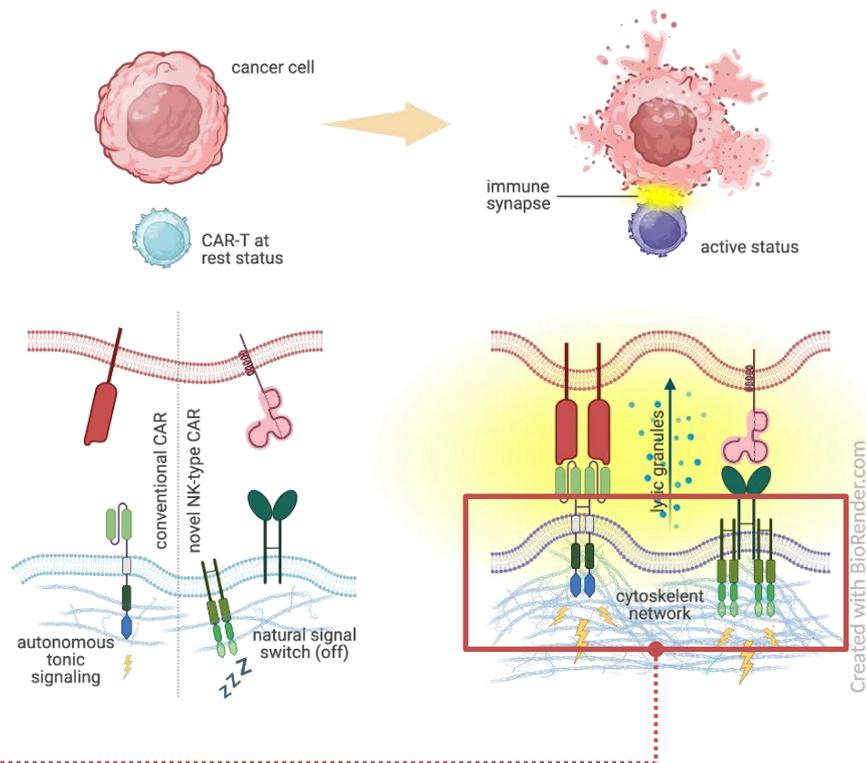
- 建議優先以具**CAR-T**產品開發及臨床試驗單位為觀察標的，並密切觀察**multi-chain**之應用發展



- **Multi-chain**設計方面，建議針對各個**single-chain**以及**multi-chain**中的每一項元件及其組合，依功能重要排序進行專利分析

- 建議以 **構型平台** 為專利技術核心，並增加重要的結構域或基因修飾區域
- 細胞製程方面，探索**非病毒載體技術**有望成為**CAR-T**技術突破與專利重點

卡洛生醫的CAAR與ISER雙受體設計



構型設計及產品開發策略

專利申請時機

- 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
 - ▶ 技術資料足夠撰寫專利說明書、至公開發表或申請臨床試驗間，應完成專利申請
 - ▶ 利用**美國專利臨時案制度**主張優先權，額外獲得12個月緩衝時間
 - ▶ 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，申請衍生專利以延長專利屏障
- **製程相關技術建議以營業祕密保護**



產品開發方向

卡洛生醫開發策略為基於共通的**構型平台**，可快速導入新靶點以擴張產品線

- **BCMA在血液腫瘤最具發展潛力**，然競爭激烈
 - ▶ 建議早期研究階段即將 **BCMA CAR-T**產品設計及其相關應用 納入可專利性分析範疇
 - ▶ 建立BCMA CAR-T專利與臨床進展監測機制
- 卡洛生醫產品線涵蓋**實體腫瘤** (如TSHR CAR-T應用於治療甲狀腺癌)
 - ▶ 若技術突破，將有助加速專利布局與產品開發



公司策略及風險評估策略 (1/2)

- ▶ 多數企業採取學研醫界合作模式：技術 → 產品 → 臨床試驗
- ▶ 許多早期產品雖已停止開發，但市場潛力仍大，企業進行構型設計改良、新技術平台應用，再投入新產品開發

主要競爭者

Leucid Bio (競爭性較高)



- Leucid Bio為最接近之主要競爭者
 - 其CAR-T產品LEU-011結構設計與與卡洛的ISER設計概念相似，但目前卡洛產品線未包含NKG2D為靶點之產品，在產品與應用上具差異性
 - 專利布局同時進行公司募資，推動臨床試驗實施
- ⇨ 其技術、產品及商務布局可提供卡洛生醫規劃參考

Celyad Oncology (競爭性較低)



- NKG2D CAR-T產品(CYAD-01/02) 及異體CAR-T產品 (CYAD-101/211) 皆因療效不佳或副作用終止
 - 現利用 **shRNA-based technology** 專利技術平台，投入B7-H6 specific CAR及Dual CAR的開發
- ⇨ 其**multi-chain**專利涵蓋B7-H6相關構型，建議持續追蹤其B7-H6 specific CAR是否應用該專利技術

公司策略及風險評估策略 (2/2)



技術與產品發展方面

- 細胞治療或CAR-T細胞療法方面，須首要考量 **療效及安全性**
- 特別關注 **實體腫瘤或無藥 / 難治疾病** 的應用效果



公司競合策略方面

- 針對Multi-chain NKG2D-based CAR專利布局情形，進一步檢視各鏈的組成或使用的特定元件
 - ▶ 一鏈相同：考量為合作或授權對象
 - ▶ 雙鏈 / 多鏈相同：列為重要競爭對象，密切關注其進展
- 及早規劃 **募資與策略合作**，避免臨床推進延遲
- 善用醫學背景團隊、與台大醫院合作關係等優勢，借鏡其他核心技術單位，加強產學研醫或國際合作

結論

SWOT策略分析

內部情況

外部環境

Strengths

- S1：創新的CAAR與ISER雙受體設計
- S2：研發RNA為基礎的非病毒載體
- S3：開發新穎CAR-T製造流程
- S4：與台大醫院臨床團隊具良好合作關係

Weaknesses

- W1：公司於2022年成立，尚不具營運規模
- W2：相關技術尚未進行專利布局
- W3：產品尚在早期研發階段

Opportunities

- O1：全球CAR-T市場持續成長
- O2：尚無CAR-T療法應用於治療實體腫瘤
- O3：相關技術朝向多鏈及多靶向發展
- O4：新穎製程及基因遞送系統為研究熱點

SO 策略

- ▶ 以CAAR與ISER雙受體設計進行專利布局
- ▶ 以非病毒載體技術擴展專利布局範圍
- ▶ 以營業秘密保護新穎製程
- ▶ 與醫院策略合作解決CAR-T治療前後端的臨床階段需求

WO 策略

- ▶ 以核心技術於適當時機進行專利布局
- ▶ 應用於實體腫瘤之技術突破應加速專利布局

Threats

- T1：目前進展最快的LEU-011至臨床一期
- T2：多項NKG2D-based CAR已停止開發
- T3：公司產品線已有數項同標靶產品上市
- T4：NKG2D達成熟階段，非現熱門靶點

ST 策略

- ▶ 參考目前專利趨勢及產品開發失敗案例，取得差異化優勢
- ▶ 以NKG2D-based CAR為構型核心，以其他標靶建立產品線

WT 策略

- ▶ 以LEU-011為指標產品，進行詳細技術分析並建立差異化
- ▶ 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

專利布局策略建議綜整

1

以 **關鍵構型** 為核心，再以功能元件及應用完善專利布局

- 先申請單一構型元件的特殊設計，再拓展至多鏈 (multi-chain) 構型組合及應用
- 遞送載體之技術突破亦為專利布局重點
- 申請時點以關鍵構型具功效為準，並依各國法規和市場需求進行策略性規劃

2

聚焦 **主力產品**，加速新穎構型進入臨床驗證

- Multi-chain構型符合NKG2D-CAR趨勢，應加速研發與專利布局，推進臨床驗證
- 集中資源發展主力產品，並以技術平台與工具箱 (Tool Box) 概念拓展產品線
- 參照Leucid Bio模式，兼顧專利布局、市場分析及資金配置

3

產品開發同步 **侵權風險分析**

- 產品技術規格明確後，應委託專業單位進行FTO分析，比對構件、應用與專利範圍
- 制定請求授權、設計迴避或調整上市時程等策略，降低專利風險並保障商業價值



卡洛生醫布局總體建議

持續強化與醫院合作，良好療效是終極目標

- ✓ 由台大醫生擔任公司重要經營及技術團隊，與台大醫院的臨床團隊保持緊密合作
- ✓ 利用新一代免疫細胞激素，重新活化已在人體內耗竭的CAR-T細胞，增強療效



製程建議以營業祕密保護

- ✓ 開發嶄新製造流程，提高體外Tscm比例，賦予CAR-T增殖能力及持久性，顯著增強治療效果

以構型平台為專利技術核心，增加重要的結構域或基因修飾區域，建構完整專利布局

- Multi-chain設計
- 特定標靶CAR-T產品
- 適應症，尤其實體腫瘤
- 基因遞送載體，尤其RNA載體技術

目標市場為專利布局重點區域

- ✓ CAAR與ISER雙受體設計
- ✓ 使用駱駝科抗體構建CAR的腫瘤抗原結合位點 (委外研發須注意權利義務關係)
- ✓ 以RNA為基礎的非病毒技術

同步規劃公司營運策略

謝謝聆聽 敬請指教