

从 Kite Pharma 公司在嵌合抗原受体 T 细胞领域的专利布局 看国外药企的专利布局策略

张智贤,孙尚瑜

(国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心,苏州 215009)

[摘要] 创新药物研发企业对专利布局和专利保护有着强烈的需求。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法作为近年来肿瘤等严重疾病治疗的主流发展方向,在全球范围内得到了广泛的研究,Kite Pharma 公司作为该领域领先的制药企业,在全球范围内进行了全面的专利布局。本文通过梳理 Kite Pharma 公司在 CAR-T 领域的相关专利,深入剖析 Kite Pharma 公司专利布局与产品管线和商业发展的关系,以期能够为我国相关创新主体在该领域的产业发展路线和专利布局提供参考与启示。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞;专利布局;专利分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1495-08

Analysis the patent layout strategy of foreign pharmaceutical companies in the field of chimeric antigen receptor T cell therapy: taking Kite Pharma company as an example

ZHANG Zhi-xian, SUN Shang-yu

(Patent Examination Cooperation (Jiangsu) Center of the Patent Office, CNIPA, Suzhou 215009, China)

[Abstract] New drug discovery companies have a strong demand for patent layout and patent protection. chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, as the mainstream development direction of the treatment of serious diseases such as tumors, has been extensively studied around the world in recent years. As a leading pharmaceutical company in this field, Kite Pharma has carried out a comprehensive patent layout on a global scale. By sorting out Kite Pharma's patents in the field of CAR-T, the strategy of Kite Pharma's patent layout was analyzed from multiple dimensions. The relationship between Kite Pharma's patent layout and registered drugs as well as business development was analyzed, to provide reference and inspiration of the industrial development route and patent layout for innovative subjects in this field.

[Key words] chimeric antigen receptor T cell; patent layout; patent analysis

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 免疫疗法通过将嵌合抗原受体 (CAR) 结构在体外进行基因重组并导入患者的 T 细胞内,使其表达上述嵌合抗原受体,然后经过纯化和体外大规模扩增后,再输回患者体内行使杀灭肿瘤细胞的功能^[1]。CAR-T 疗法在包括急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的血液恶性肿瘤治疗中有显著疗

效,在实体瘤治疗领域也在快速发展,被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一^[2-4]。

随着免疫细胞治疗领域的蓬勃发展,特别是 CAR-T 治疗药物 Kymriah, Yescarta, Tecartus 等 (见表 1) 上市,免疫细胞治疗领域进入了高速发展阶段。为了进一步抢占市场,各医药巨头纷纷在免疫细胞治疗领域进行专利布局^[5-7]。目前, Kite Pharma 公司拥有 2 款上市的靶向 CD19 的 CAR-T 治疗方法, Juno Therapeutics 公司有 1 款上市的靶向 CD19 的 CAR-T 治疗方法。Juno Therapeutics 公司拥有 CAR-T 细胞治疗领域的基础专利——美国专利

[作者简介] 张智贤,男,博士研究生,主要从事生物医药领域专利审查工作。E-mail: zhangzhixian_99@126.com。

[通讯作者] 孙尚瑜,男,副研究员,主要从事生物医药领域专利审查工作。联系电话:(0512)88995430, E-mail: xylyse@126.com。

US7,446,190B2(简称190专利)。Kite Pharma公司的上市产品 Yescarta, Tecartus 中使用的核酸结构落入了190专利的保护范围, Juno Therapeutics 公司与 Kite Pharma 公司之间的专利纠纷从2015年持续至今。2021年8月26日,美国联邦巡回上诉法院对 Juno Therapeutics 公司和 Kite Pharma 公司上诉作出判决,认定 Juno Therapeutics 公司的 CAR-T 专利(190专利)无效,并推翻了此前地区法院给出的总赔偿额12亿美元的侵权判决^[8]。

表1 已上市的 CAR-T 治疗药物

药物	时间	靶点	公司
Kymriah	2017.08	CD19	Novartis 公司
Yescarta	2017.10	CD19	Kite Pharma 公司
Tecartus	2020.07	CD19	Kite Pharma 公司
Breyanzi	2021.02	CD19	Juno Therapeutics 公司
Abecma	2021.03	BCMA	Bristol-Myers Squibb/bluebird 公司
阿基仑赛	2021.06	CD19	复兴凯特公司
瑞基仑赛	2021.09	CD19	药明巨诺公司
西达基奥仑赛	2022.03	BCMA	Janssen/传奇生物公司

通过上述专利纠纷不难看出 CAR-T 治疗领域的竞争激烈及其专利布局的重要性。专利布局实质上是保护自身产品的竞争性和抢占市场的策略,是公司保持市场竞争力并遏制对手的有力保障^[9]。作为 CAR-T 治疗领域领先的制药企业, Kite Pharma 公司在 CAR-T 治疗领域进行了全面系统的专利布局。本文通过对 Kite Pharma 公司的专利布局进行分析,研究国外药企的专利布局思路,为科研人员和企业等研发主体提供研发决策依据和专利布局启示。

1 技术布局

Kite Pharma 公司在 CAR-T 治疗领域的专利主要涉及:①围绕核心专利的涉及制备、治疗等方面的专利。②针对 BCMA 和 CLL-1 等多个靶点的专利。③ CAR 分子各组成部分的修饰和改造的专利。④贯穿 CAR-T 治疗全过程的辅助治疗手段。⑤对 CAR-T 细胞进行筛选和检测的衍生技术。⑥4代 CAR-T 细胞治疗技术。这些专利涉及 CAR-T 治疗全过程的各个阶段,共同构成了 Kite Pharma 公司在 CAR-T 领域的技术布局,见图1。

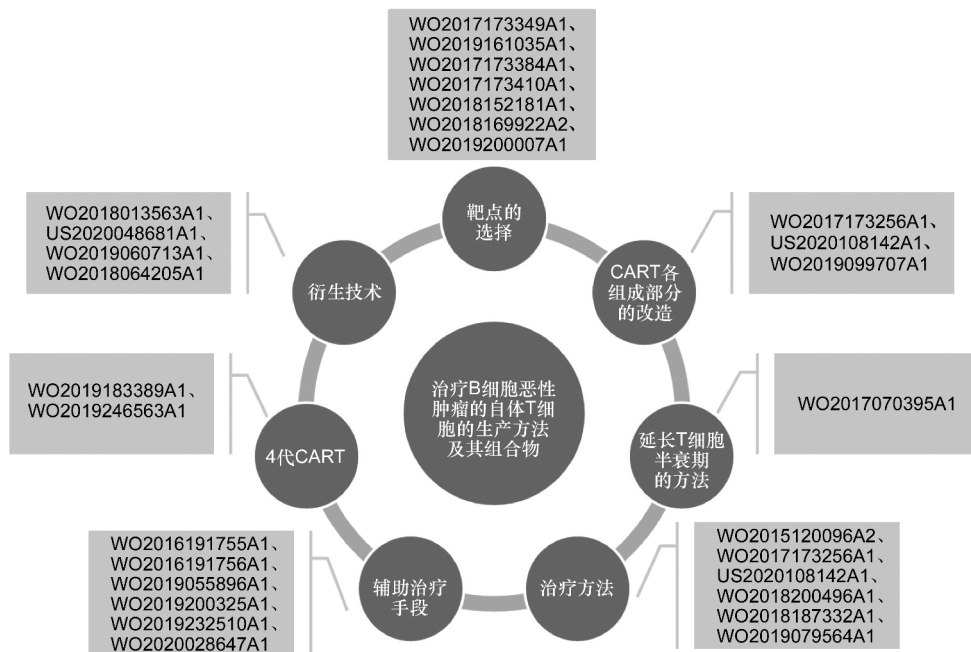


图1 Kite Pharma 公司技术分枝

1.1 核心专利保护 Kite Pharma 公司在 CD19 CAR-T 治疗方面的核心专利(WO2015120096A2)涉及 CD19 CAR-T 细胞产品及其制备方法和治疗方法。围绕着 CD19 CAR-T 细胞治疗技术, Kite Pharma 公司

还申请了5件与 CD19 CAR-T 细胞治疗技术直接相关的专利,分别涉及:鉴定对 T 细胞疗法反应良好的患者或在 T 细胞疗法之前对患者进行调理使患者对 T 细胞疗法反应良好的方法(WO2016191755A1);在

T 细胞疗法前调理患者的方法 (WO2016191756A1); 针对癌症治疗的 CAR-T 方法以及响应这些治疗而预测临床结果的方法 (WO2019232510A1); 使用包含优化的多功能 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤的方法 (WO2018187332A1); 针对 CD19 的人源化抗原结合

结构域及其使用方法 (WO2018200496A1); 一种治疗复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 涉及包含 CARs 的 CD19 指导的基因修饰的自体 T 细胞免疫疗法 (WO2019079564A1), 专利布局见图 2。

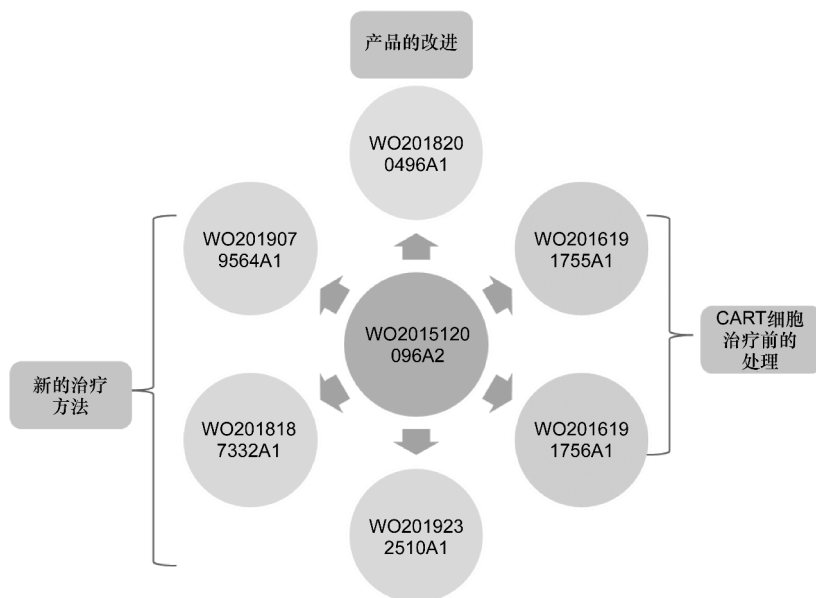


图 2 Kite Pharma 公司 CD19 CAR-T 细胞治疗专利布局

1.2 靶点选择及 CAR 分子结构改造 CAR-T 细胞治疗实质上是一种靶点依赖型治疗技术, 嵌合抗原受体靶向的肿瘤表面抗原对于 CAR 的特异性、有效性及安全性都是至关重要的, 还决定了产品后期的适应证, 对于 CAR-T 产品市场化程度起到了关键的作用。对于肿瘤免疫治疗新靶点的探索是各大医药企业研发的重点和热点。除了已经成药的 CD19 CAR-T 细胞以外, Kite Pharma 公司还对肿瘤的其他靶点进行了进一步的筛选, 并针对上述靶点进行了 CAR 分子的设计和 CAR-T 细胞的制备。具体见图 3, 涉及 BCMA (WO2017173349A1 和 WO2019161035A1), CLL-1 (WO2017173384A1), FLT3 (WO2017173410A1), CD70 (WO2018152181A1), MART-1 (WO2018169922A2), DLL3 (WO2019200007A1) 等。Kite Pharma 公司的这些专利申请既开拓了未来可能的产品种类, 又在针对这些靶点的免疫细胞治疗上进行了布局, 同时还为后续企业在相关靶点专利的申请制造了障碍。

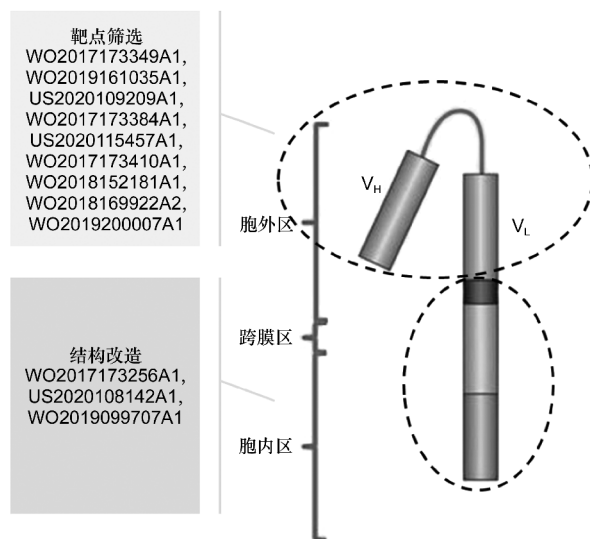


图 3 Kite Pharma 公司对 CAR 分子新靶点的选择和 CAR 分子的改造

除了筛选新的靶点和新的结合片段外, Kite Pharma 公司还积极布局 CAR 分子各组成部分的修饰和改造。具体涉及包含共刺激蛋白质的截短铰链结构域的 CAR (WO2017173256A1), 在 (i) 铰链结构

域、(ii)跨膜结构域和/或(iii)细胞内结构域中包含氨基酸修饰,其中氨基酸修饰调节 CAR-T 细胞活性的 CAR(WO2019099707A1)。

1.3 衍生技术 除了常规的 CAR-T 细胞治疗相关技术外,Kite Pharma 公司还在 CAR-T 的衍生技术方面进行了专利布局。例如:涉及特异性结合接头序列的抗原结合分子(WO2018013563A1,WO2019060713A1)和靶向抗 CD19 scFv FMC63 的抗体(WO2018064205A1)。上述专利中涉及技术方案可以对 CAR-T 细胞进行筛选和检测。通过这些专利,Kite Pharma 公司在 CAR-T 细胞的纯化、筛选和检测方面进行了专利布局。

Kite Pharma 公司还积极布局 T 细胞的处理,以增加用于 T 细胞疗法的 T 细胞体内持久性,具体涉及申请号为 WO2017070395A1 的专利。通过这一专利,Kite Pharma 公司在 CAR-T 细胞治疗的有效性和持久性方面进行了布局。

在治疗方法方面,Kite Pharma 公司主要针对的是对于 CD19 相关疾病治疗方面的布局。具体涉及治疗 B 细胞恶性肿瘤(WO2015120096A2)、治疗白血病、淋巴瘤和骨髓瘤(WO2017173256A1)、治疗 B 细胞淋巴瘤(WO2018200496A1),使用包含优化的多功能 T 细胞的 CAR-T 细胞进行治疗恶性肿瘤的方法(WO2018187332A1),治疗复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法(WO2019079564A1)。通过这些专利,Kite Pharma 公司在主要产品的应用方面建立了自己的核心专利保护圈。

目前,CAR-T 技术已经发展到了第 4 代,Kite Pharma 公司在第 4 代 CAR-T 细胞治疗领域也进行了研究并申请了专利。具体涉及细胞外白介素-2(IL-2)结构域,IL-2 受体 α 链的细胞外结构域和 IL-2 受体 α 链的跨膜结构域,与 CAR 共同转入 T 细胞中(WO2019183389A1)。包含 IL-7 受体 α 链的跨膜结构域和经修饰的 CAR-T 细胞(WO2019246563A1)。

1.4 辅助手段 Kite Pharma 公司还积极布局免疫细胞治疗的辅助手段。具体涉及鉴定对 T 细胞疗法反应良好的患者或在 T 细胞疗法之前对患者进行调理以使患者对 T 细胞疗法反应良好的方法(WO2016191755A1),为 T 细胞疗法而调理患者的方法(WO2016191756A1),用于执行具有监管链和身份链生物样品跟踪的患者特异性免疫治疗程序的方法和装置(WO2019055896A1),在治疗之前分析

来自患者的肿瘤活检以表征肿瘤微环境,并根据肿瘤微环境的特征确定 T 细胞剂量(WO2019200325A1),针对 CAR-T 癌症的治疗方法以及响应这些治疗而预测临床结果的方法(WO2019232510A1),一种制造或确定工程改造的 T 细胞群体质量的方法(WO2020028647A1)。Kite Pharma 公司通过上述专利,在免疫细胞治疗的临床阶段形成了比较完善的预测和评估体系。这些专利不涉及具体的 CAR-T 细胞药物,仅涉及在利用上述药物治疗时的辅助手段,使治疗更有效和更准确。这样,任何 CAR-T 细胞药物在临床阶段如果要用到上述技术均需要得到 Kite Pharma 公司的许可。通过这种方法,Kite Pharma 公司在无法对 CAR-T 细胞产品进行穷尽式研究并形成垄断的情况下,在免疫细胞治疗领域形成了自己的布局。

此外,Kite Pharma 公司与安进(Amgen)公司、蓝鸟(BlueBird)公司进行研究合作,并围绕着自身以及竞争对手的核心技术通过专利许可的方式获得了来自 CellGenesys、Cabaret Biotech Ltd、美国国立卫生研究院(NIH)、魏茨曼科学院以及加利福尼亚大学(UCSF)等多项专利权。Kite Pharma 公司通过这些方式围绕自身技术以及竞争对手的技术布局了重要内容,一方面降低自身侵权风险,另一方面获得可用于抗衡竞争对手专利诉讼的武器。

1.5 小结 从技术布局分析可见,Kite Pharma 公司作为 CAR-T 领域领先的制药企业,在技术方面居于领先地位,其专利布局也与技术特点和技术地位相匹配。作为 CAR-T 细胞治疗的核心,CAR-T 细胞是该疗法最重要的技术,而 CAR-T 细胞中的核心技术是 CAR 分子的改造。Kite Pharma 公司的上市产品 YesCAR-Ta 和 TeCAR-Tus 均是靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法。针对靶向 CD19 的 CAR-T 细胞,Kite Pharma 公司申请了技术方案涉及 CD19 的 CAR-T 细胞的核心专利,并围绕该核心专利进行了涉及该疗法整个过程的技术布局。然而,Kite Pharma 公司的专利在技术布局中主要针对的仍是 CD19 CAR-T 细胞。

此外,Kite Pharma 公司的专利布局也体现出核心技术和外围技术的区分。Kite Pharma 公司在核心专利中重点保护了包括 CD19 CAR-T 细胞产品及其制备方法和治疗方法,将核心技术进行了有效的保护。并且针对 CD19 CAR-T 这一核心技术,Kite Pharma 公司还进行了产品升级,并对可能的应用范

围进行了深入研究。基于上述研究,Kite Pharma 公司对于 CAR 分子改造(如人源化修饰)、CAR-T 细胞疗法中其他辅助疗法(如 T 细胞半衰期的延长或对于该疗法实施过程中的改进)、新的治疗方法等关键外围技术进行保护。对于 CAR-T 细胞产品的研究可以较好地避开现有的针对 CAR-T 细胞的专利,防止侵权的产生。而对于 CAR-T 细胞治疗过程的改进型研究则可以形成围绕 CAR-T 细胞产品的专利壁垒或者对其他 CAR-T 细胞疗法的布局设置障碍,从而形成较好的防御性布局。可见,Kite Pharma 公司通过一系列专利申请形成了核心技术和外围技术的专利网,阻止竞争者的进入。

2 地域布局

对于免疫细胞治疗领域在不同地域专利申请的

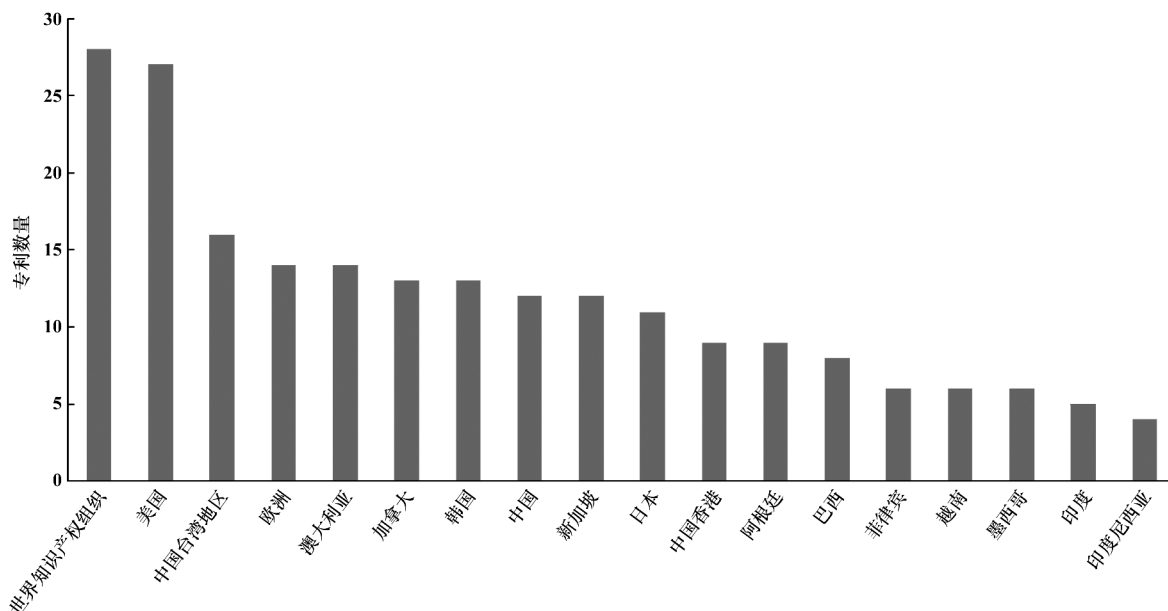


图4 Kite Pharma 公司全球各机构和地区布局

通过上述数据可以看出 Kite Pharma 公司在 CAR-T 治疗领域不同地域布局广泛,对于其可能的市场已经提前进行了布局。对于欧洲和日本,Kite Pharma 公司 2018 年之前的几乎所有专利均进入了上述国家和地区。而 2018 年 9 月 Yescarta 成为首个在欧洲获批的用于 2 种侵袭性非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 细胞疗法。同时,日本厚生劳动省(MHLW)已授予 CAR-T 细胞疗法 axicabtagene ciloleucel(即 Yescarta)治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤(HGCL)、转化滤泡性淋巴瘤(TFL)的孤儿药

策略,首先要根据需要决定申请的形式,其次,需要决定专利应该进入哪些国家和地区。除了在技术方面的布局外,Kite Pharma 公司通过专利合作条约(PCT)申请选择专利需要进入的目标国家和地区。分析其主要目标国家和地区,Kite Pharma 公司 2015—2018 年申请的专利平均进入国家和地区的数量约为 12 个,2019—2020 年申请的专利还在公开和进入阶段不具有统计意义。其中涉及了欧洲、北美洲、南美洲、亚洲和大洋洲等。Kite Pharma 公司经 PCT 途径提交的国际专利申请(WO)和向美国(US)递交的申请件数最多,其次是欧洲专利局(EP)、澳大利亚(AU)、加拿大(CA)和中国(CN)等国家/地区(见图 4)。

资格。此外,Kite Pharma 公司 2015—2016 年所有的专利和 2017 年大部分专利均已经进入中国,涉及 CAR-T 细胞药物 Yescarta 的专利大部分进入了中国。而 Kite Pharma 公司与复星医药集团在 2017 年 4 月于上海注册了合资公司复兴凯特公司。目前,复兴凯特公司引进的由 Kite Pharma 公司研发的 CAR-T 细胞产品益基利仑赛注射液正式获得了上市批准。可见,Kite Pharma 公司在 2015 年就已经开始在中国进行专利布局,是为了更好地保护其产品在中国市场的应用和销售。

对于不同地区进行布局的主要目的是保护自身

产品以及确保企业的专利竞争优势。因此,在地域布局时,相关企业不但要考虑自身产品的现有市场,还需要考虑未来市场和竞争对手的专利布局。对于自身产品的现有市场,需要对即将上市的产品进行合理并且充分的布局,对于市场成长性较好的地区,除了核心产品的专利之外还可以申请外围专利,以保护产品的市场竞争力,如欧洲、美国等国家和地区。对于未来市场,由于具有一定的不确定性,可以根据产品的技术效果和企业的发展策略,结合潜在市场的容量和潜力进行合理布局。对于市场需求量大、产品符合市场需求的地区,可以有侧重地进行全面的专利布局。在 CAR-T 细胞治疗领域需要考虑的是人口基数大、患者人数多、经济实力较强的国

家,如中国、日本等。另一方面需要考虑的是竞争对手的专利布局,因为一旦在某一地区形成了市场竞争,企业很可能会面临来自对方的专利诉讼,在这些地区,相关企业就要有针对性地进行专利布局以化解专利危机,增加处理专利纠纷时的筹码。

3 时间布局

专利申请时机的选择对企业的专利布局和获得最大的商业利益尤为重要,以 Kite Pharma 公司为例,其在 CAR-T 细胞治疗领域的专利申请情况如图 5 所示,从 2015 年开始,Kite Pharma 公司的专利申请量逐年增加,其中灰色部分代表的是对 CD19 CAR-T 的研究,可见其在这一领域的研究是延续性的。

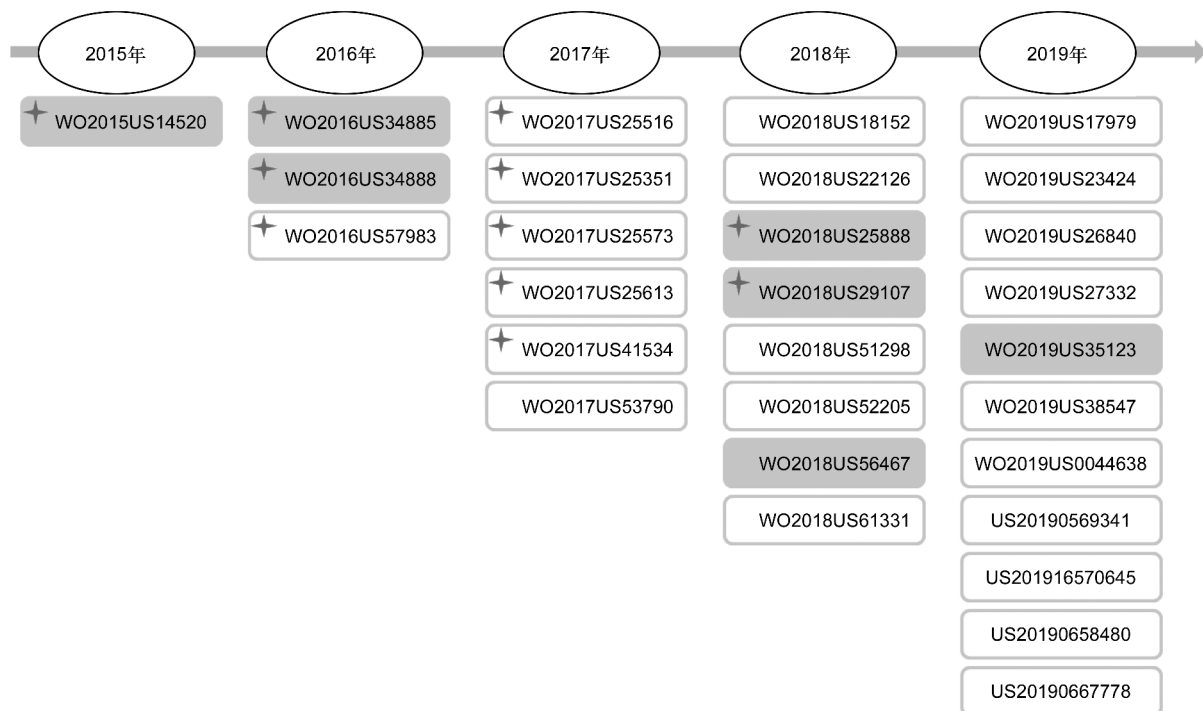


图 5 Kite Pharma 公司专利概况(星号为目前进入中国的专利)

Kite Pharma 公司产品 Yescarta 的核心专利申请日为 2015 年 2 月,在 2015 年 12 月 Kite Pharma 公司在美国血液学协会(ASH)年会上公布 CAR-T 疗法的临床数据。紧接着,在 2016 年 5 月申请了另外 2 个专利 WO2016191755A1 和 WO2016191756A1,2016 年 6 月 KTE-C19 获得优先药物资格。2016 年 12 月提交了上市申请,2017 年 10 月美国 FDA 批准 KTE-C19 上市。在上市后,Kite Pharma 公司并未停止更新技术和申请专利,于 2018 年对 KTE-C19 的疗法

进行了改进并申请了专利。在 2019 年 12 月,KTE-C19 的改进疗法 KTE-X19 申请上市,2020 年 2 月进入优先审查通道,2020 年 7 月获批上市(见图 6)。可见,Kite Pharma 公司的专利申请在每个重要的时间节点,如公布重要临床数据、上市申请等之前对核心产品进行有效的保护,并且随着药物临床试验的进展不断地围绕核心专利进行布局,从而在药物上市时形成了基于核心专利的专利群,对其产品进行了有效保护。此外,通过分析 Kite Pharma 公司相关

专利的进入国可以看出,上述专利已经在中国、美国、欧洲、日本、韩国、墨西哥等 14 个国家和地区

进行了专利布局,这些布局均于相关产品在该国上市之前进行。

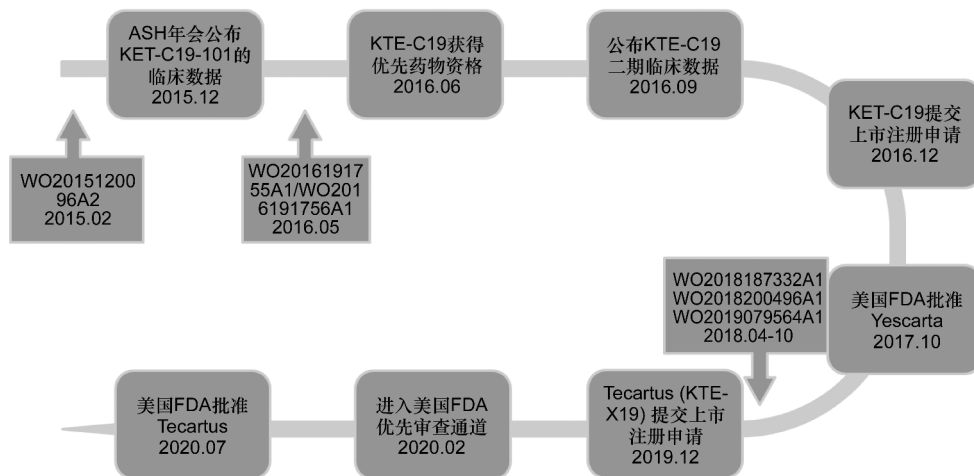


图 6 Kite Pharma 公司专利时间图

我国和世界上大多数国家一样采用先申请原则,对于可获得专利的发明尽早提交专利申请,可以获得先机并排斥后来者^[10-11]。对于采用提前申请策略的专利,需要注意对技术方案进行效果验证,而不仅仅是提出设想。也可对于目前尚不完善的技术方案进行提前申请,并在 1 年内对上述技术方案进行完善并提出新的申请,采用要求优先权的方式对已经完善的技术方案进行保护。但专利申请并不是越早越好,需要与产品管线的研发计划和进展、临床试验的进展和数据、竞争对手的研发情况、市场开发等行为的时间相配合。对于 CAR-T 细胞治疗领域的专利来说,由于目前对于该技术的研究虽然时间尚短,但技术已经趋于成熟,各国的政策均鼓励 CAR-T 细胞治疗研究的进行,从产品到临床再到审核通过时间相对较短。医药企业在申请专利时可以考虑进行适时申请的策略,即结合产品研发进度和企业融资策略,在 CAR-T 细胞治疗研究的重要时间节点进行专利申请。在产品研发年会、临床数据公布和上市之前等节点进行适时专利申请,既可以合理控制成本又可以给予投资人信心,有利于产品管线研发的进行和企业经营战略的展开。在专利审查阶段,由于我国的专利审查体系存在优先审查的机制,对于需要尽快获得审查结果的专利申请,可以通过优先审查的渠道进行快速审查,医药企业不需要过于担心审查周期过长的问题。另一方面,为了延长专利寿命,获得更长时间的专利独占权,也可

采用延迟申请的策略。但需要注意的是由于目前检测分析手段成熟,很容易通过对产品进行反向工程分析而得出包括 CAR 分子序列在内的产品技术要点,医药企业在延迟申请时需要注意采用保密措施加以有效保护。

4 总结

通过分析 Kite Pharma 公司在技术、地域和时间上的专利布局可以发现,该公司的专利布局与其整体商业策略相联系。技术布局方面,其专利布局涉及技术主题全面,各专利之间的联系紧密,在 CAR-T 治疗所涉及各个阶段均有布局,形成了覆盖 CAR-T 治疗领域全过程的专利体系,使其对相关产品进行了完整保护。地域布局方面,针对相关专利产品可能的市场进行了提前布局,目标国家和地区选择与产品可能的进入国家和地区相联系,根据专利技术特点和重要性选择进入国家和地区,为以后产品进入相关国家和地区提供了法律保障。时间布局方面,Kite Pharma 公司采用适时申请的策略,通过申请时间的控制使得在公布重要临床数据、上市申请等重要时间节点获得相应的专利申请公开或专利授权,在给予投资人和公众信心的同时又对专利进行了较好的保护并获得了较长的保护时间。

虽然进入中国的大部分 CAR-T 领域专利申请尚未获得授权,但鉴于各大药企之间目前存在的专利纠纷,中国的 CAR-T 研发机构和企业应该尽早关注 CAR-T 领域各个环节相关的重要专利,提前进行

专利布局。随着 CAR-T 细胞治疗领域的不断发展和相关产业的日益成熟,中国企业在 CAR-T 治疗方面进行专利布局时,应着眼于 CAR-T 治疗的各个阶段,对可专利主题充分挖掘、积极布局潜在市场、及时申请专利。在进行专利布局时应该具有前瞻性,在充分了解行业背景的基础上,提前对研发管线进行规划,有目的地调整研发重点,以便打破专利壁垒,抢占市场。

[参 考 文 献]

- [1] ALMASBAK H, AARVAK T, VEMURI MC. CAR- T cell therapy: a gamechanger in cancer treatment [J]. *J Immunol Res*, 2016; 1 - 10.
- [2] 林才瑶, Muhammad Kalim, 梁可莹, 等. CAR-T 疗法及其在肿瘤免疫治疗中的应用进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(3): 412 - 417.
- [3] 谢丽春, 陈运彬, 马廉. CAR-T 细胞免疫疗法治疗儿童急性淋巴细胞白血病的现状及发展趋势 [J]. *广东医学*, 2022, 43(1): 11 - 15.
- [4] 尹航, 于淮海, 付强. CAR-T 细胞过继治疗在实体瘤中的研究进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(7): 196 - 198.
- [5] 全弘扬, 贾麒. 诺华公司 CAR-T 技术专利分析 [J]. *中国科技信息*, 2019, 1(20): 18 - 19.
- [6] 贾麒, 全弘扬. 朱诺公司 CAR-T 领域专利分析 [J]. *中国科技信息*, 2019, 1(15): 22 - 24, 13.
- [7] 魏应亮. 诺华公司 CAR-T 疗法的中国专利分析 [J]. *科技风*, 2018, 1(22): 234.
- [8] IPR Daily. Gilead wins reversal of \$ 1.2B fine in CAR-T patent fight with Bristol Myers [EB/OL]. (2021 - 08 - 27) [2022 - 06 - 14]. <http://www.iprdaily.com/article/index/15792.html>.
- [9] 马忠法. 知识经济与企业知识产权管理 [M]. 2 版. 上海: 上海人民出版社, 2019.
- [10] 刘千勇, Mark GILBERT, 李怡平. 嵌合抗原受体 T 细胞产品最新研发进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(19): 1759 - 1767.
- [11] 王晶, 黄云虹, 赵晨阳, 等. 美国 CAR-T 药品上市后风险评估与减轻策略的研究及启示 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(2): 128 - 133.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022 - 09 - 22