阿替利珠单抗的专利布局及分析

赵　天[1]，李自财[2]，黄　璐[3,4,5*]

（1. 广东省生物技术研究院（广东省实验动物监测中心），广东广州 510663；2. 天启黑马信息科技（广州）有限公司，广东广州 510670；3. 武汉大学药学院，湖北武汉 430072；4. 武汉工程大学化工与制药学院，湖北武汉 430205；5. 广州市丹蓝生物科技有限公司，广东广州 510200）

摘要：阿替利珠单抗作为一种新的 PD-L1 抑制剂药物，已成为肿瘤免疫治疗研究的热点之一。文章以阿替利珠单抗为研究对象，利用专利技术分析其相关专利申请状况，并重点从其技术主题和专利布局角度对阿替利珠单抗在中国的专利申请情况进行剖析，从而为国内研究机构和企业进行该药物研发和专利布局策略提供有效的参考和建议。

关键词：阿替利珠单抗；PD-L1 抑制剂；肿瘤免疫治疗；专利技术分析；专利布局

中图分类号：TQ464.9；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1350-09

引用：赵　天，李自财，黄　璐．阿替利珠单抗的专利布局及分析[J]．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1350-1358．

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.006

Patent Layout and Analysis of Atezolizumab

ZHAO Tian[1], LI Zicai[2], HUANG Lu[3,4,5*]

(*1. Guangdong Provincial Biotechnology Research Institute (Guangdong Provincial Laboratory Animals Monitoring Center), Guangzhou 510663; 2. HIMMUC Information Technology (Guangzhou) Co., Ltd., Guangzhou 510670; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072; 4. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205; 5. Guangzhou BioBlue Technology Co., Ltd., Guangzhou 510200*)

ABSTRACT: Atezolizumab, as a new PD-L1 inhibitor drug, has become one of the hot spots in tumor immunotherapy research. This review takes atezolizumab as the research object, uses patent technology analysis to study the status of related patent applications, and focuses on the patent applications of atezolizumab in China from the perspective of its technical themes and patent layout, so as to provide some effective references and suggestions for domestic research institutions and enterprises in R&D and patent layout strategies of atezolizumab.

Key Words: atezolizumab; PD-L1 inhibitor; tumor immunotherapy; patent technology analysis; patent layout

肿瘤免疫治疗是一种利用人体自身免疫系统攻击肿瘤的方法。近年来，随着免疫学和分子生物学研究的深入，肿瘤免疫治疗已成为恶性肿瘤治疗领域的研究热点，并取得了显著进展。抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4，CTLA-4) 和抗 PD-1/PD-L1 抗体等免疫疗法成功应用于临床[1]。多项临床研究显示，PD-1 抑制剂［如帕博利珠单抗 (pembrolizumab，商品名 Keytruda)、纳武利尤单抗 (nivolumab，商品名 Opdivo)］和 PD-L1 抑制剂［如阿替利珠单抗 (atezolizumab，商品名 Tecentriq)］在治疗多种恶性肿瘤中表现出显著疗效，提高了患者的生存期和生活质量。PD-1/PD-L1 抗体药物与其他免疫疗法或传统治疗手段的联合应用也是未来肿瘤免疫治疗的重要方向[2—4]。

阿替利珠单抗于 2016 年 5 月首次被美国 FDA 批准上市，用于治疗局部晚期或转移性的尿路上

收稿日期：2024-01-26

基金项目：国家社会科学基金项目——“专利到期药物仿制上市法律保障机制研究”(18BFX168)

作者简介：赵　天 (1986—)，男，硕士，助理研究员，从事科研管理、知识产权管理以及科技成果转化工作。

通信作者：黄　璐 (1982—)，男，博士，高级工程师，硕士生导师，从事药品与医疗器械开发以及生物医药知识产权工作。

E-mail：47153437@qq.com

皮癌（urothelial carcinoma），是全球首款获批上市的 PD-L1 抑制剂[5]。随后，其治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）、乳腺癌（breast cancer）、小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）、Ⅳ期黑色素瘤（stage Ⅳ melanoma）等多个适应证的应用也相继在美国、欧盟、日本、中国等获批上市[6—10]。阿替利珠单抗目前已被美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南推荐用于晚期 NSCLC 的一线治疗，也是目前国内首个且唯一获批用于晚期 NSCLC 一线治疗的 PD-L1 抑制剂（商品名：泰圣奇）。根据科睿唯安 Cortellis 数据库的市场数据显示，阿替利珠单抗在 2022 年度的全球销售额达到 46.026 7 亿美元。

本文利用专利可视化分析手段，采取定性分析和定量分析相结合的方法对阿替利珠单抗目前已公开的相关专利进行分析、研究，并重点从其技术主题和专利布局角度对阿替利珠单抗在中国的专利申请进行剖析，为国内研究机构和相关企业进行该药物研发和专利布局策略提供有效的参考和建议。

1 全球专利概况

检索日期截至 2023 年 12 月 20 日，分别在 Cortellis 数据库中以“atezolizumab”进行全球专利检索，在 HimmPat 专利数据库以“阿替利珠单抗、阿特朱单抗、阿特珠单抗、atezolizumab、泰圣奇、阿替唑单抗、Tecentriq”为关键词在“摘要 / 标题 / 权利要求”中进行全球专利检索。综合 Cortellis 数据库的全球专利结果和 HimmPat 数据库中以“CN”开头的中国专利结果，经人工去重、去噪后，作为本次专利文献分析用数据集，合并得到的全球专利为 245 件。在获取上述相关专利数据后，通过专利信息可视化分析方法对阿替利珠单抗领域的专利现状进行梳理，通过对专利数据进行筛选、整理和加工，得到具有可视化性和利用价值的信息。

1.1 全球专利申请量分析

统计分析阿替利珠单抗已公开的 245 件全球专利申请（对同族专利进行去重），其全球专利年度申请量趋势如图 1 所示。可见，F Hoffmann-La Roche AG［霍夫曼·拉罗奇有限公司，或 F Hoffmann-La Roche Inc.（豪夫迈·罗氏有限公司），以下简称罗氏公司］作为原研申请人于 2009 年 12 月 8 日申请了第 1 件专利（即阿替利珠单抗的抗体结构）。2009—2014 年，该主题专利年申请量均小于 10 件，说明该时期还处于阿替利珠单抗的技术起步阶段，除原研申请人外还没有其他公司进行相关研发；2015—2018 年，专利申请数量快速增长，其中 2018 年的申请量达到最高峰，可见该阶段有更多相关企业开展阿替利珠单抗的研发，并且原研申请人也围绕阿替

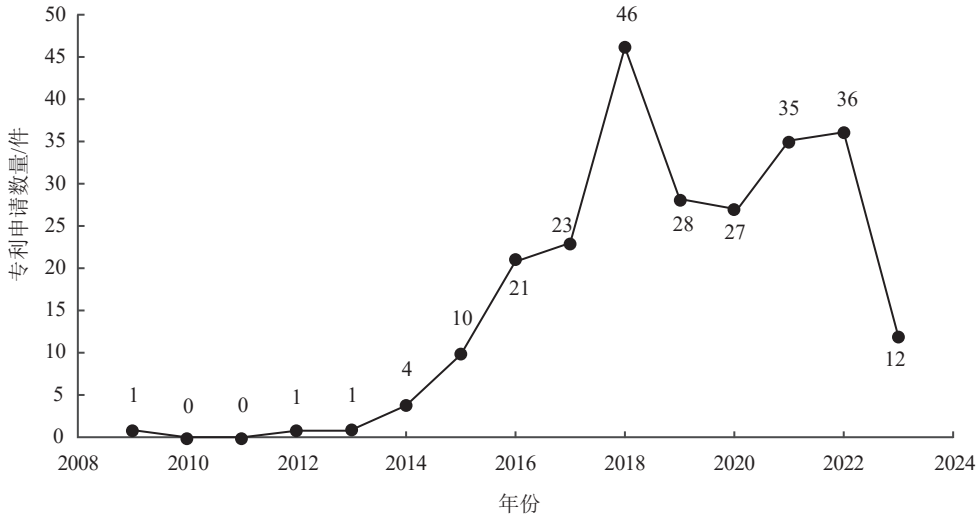


图 1 阿替利珠单抗全球专利年度申请量的趋势

Fig.1 Annual Trend of Global Patent Applications for Atezolizumab

利珠单抗的核心专利进行了专利布局；2019—2022年，阿替利珠单抗专利的申请量进入稳定期，并且维持在较高水平，2019—2022年都不低于27件。

1.2 全球专利申请人分析

对阿替利珠单抗已公开的245件全球专利申请进行主要申请人分析，其中申请量排名前10的公司及其申请量如图2所示。在这些申请人中，原研申请人罗氏公司申请共计101件专利，接近总申请量的41%。此外，Genentech Inc.（基因泰克公司，2009年3月被罗氏公司收购）拥有73项专利，接近总申请量的30%。进一步检索结果表明，基因泰克公司和罗氏公司作为共同申请人申请了46件专利，说明阿替利珠单抗的专利技术仍然高度集中于原研申请人。作为一款高销售额的药品，阿替利珠单抗引起各国医药企业的争相研发，一些知名公司已经在其外围布局了一定的相关专利，比如：美国Bristol Myers Squibb Company（百时美施贵宝公司）、日本Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha（中外制药株式会社，也是罗氏公司的子公司）、美国Eli Lilly and Company（礼来公司）等，还包括世界上历史最悠久、规模最大的私立癌症研究中心Memorial Sloan Kettering Cancer Center（纪念斯隆-凯特琳癌症中心）。进一步检索结果还表明，在上述4个申请人中，百时美施贵宝公司和礼来公司申请的所有专利均已失效，中外制药株式会社和纪念斯隆-凯特琳癌症中心分别有1件和2件专利处于有效状态。

2　中国专利概况分析

从已公开的245件阿替利珠单抗全球专利中筛选出中国专利，并排除明显不符合研究主题的专利，最终得到包括所有中国同族专利申请（包括母案申请或涉及多个分案申请的同族专利）共191件，作为本次专利文献分析用数据集。对上述191件阿替利珠单抗的中国专利，从专利申请量、申请人、技术主题、法律状态、适应证等方面进行专利的定量和定性分析。

2.1 专利申请数量分析

统计分析表明，阿替利珠单抗中国专利的年度申请趋势（图3）与全球专利相似。其中，阿替利珠单抗相关中国专利最早出现在2009年，为原研厂商罗氏公司申请的阿替利珠单抗的结构核心专利WO 2010077634A在中国的同族专利及其分案。2009—2014年，阿替利珠单抗相关的中国专利的年申请量小于10件，均为国外药企在中国申请的同族专利。从2015年开始，专利申请数量呈现明显上升趋势，并在2019年达到峰值，当年的专利申请量为38件。可能是因为2016年阿替利珠单抗在美国获批上市，各国药企纷纷加快在中国的布局专利，国内药企也加入到该药的相关研发中。

2.2 中国专利申请人分析

对上述已公开的191件中国专利申请进行主要申请人分析，其中申请量排名前10的公司及其申请

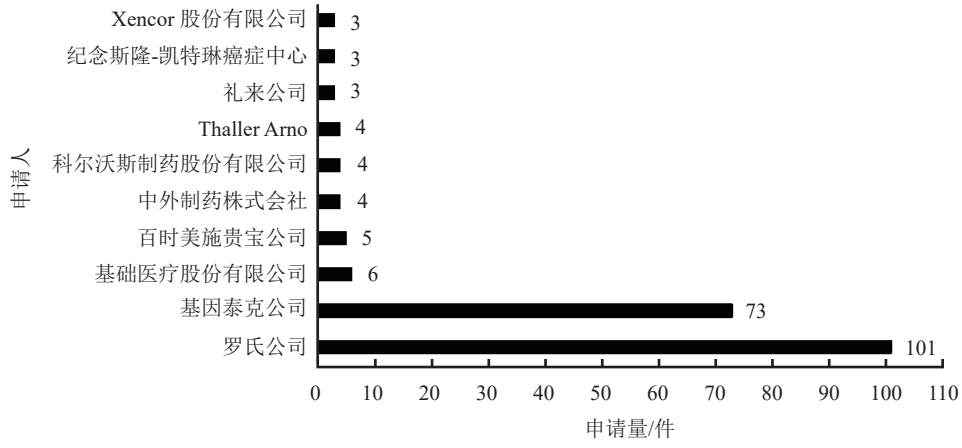


图2　阿替利珠单抗全球专利排名前10的申请人及申请量

Fig.2　Top 10 Patent Applicants and Their Application Numbers of Atezolizumab in the World

量如图 4 所示。在这些申请人中，原研厂商罗氏公司提交 76 项专利，基因泰克公司提交 18 项专利，可见罗氏公司和基因泰克公司在中国进行了充分的专利布局，占总专利量的 49.2%。统计结果同时表明，已有国内企业在该领域开展了相关布局，但国内申请人的布局较不充分，例如：北京信诺卫康科技有限公司、中国台湾浩鼎生技股份有限公司、呈诺再生医学科技（珠海横琴新区）有限公司这 3 家的专利申请均为 2 项。上述 6 项专利中，2 项处于有效状态，4 项处于审查中状态。

2.3 技术主题及法律状态分析

统计上述 191 项专利申请的法律状态，其中已授权且维持有效的专利仅 32 件（占 17%），仍处于审查中的专利申请 126 件（占 66%），已失效的专利 33 件（占 17%）。由此可见，目前约有 2/3 的阿替利珠单抗专利申请的权利状态待定。原因可能在于该领域绝大多数专利均为国外企业申请（结合图 3 可知，该领域专利申请高峰期在 2018—2020 年），进入中国审查的时间相对较晚，并且该领域的技术方案较为复杂，审查周期相对较长。因此，还需持续跟踪后续的法律状态。

将上述所有专利申请的技术内容划分为生物治疗方法、诊断、联合用药、制剂、制备工艺 / 方法、产品、药物递送装置、组合物、数字健康这 9 个发

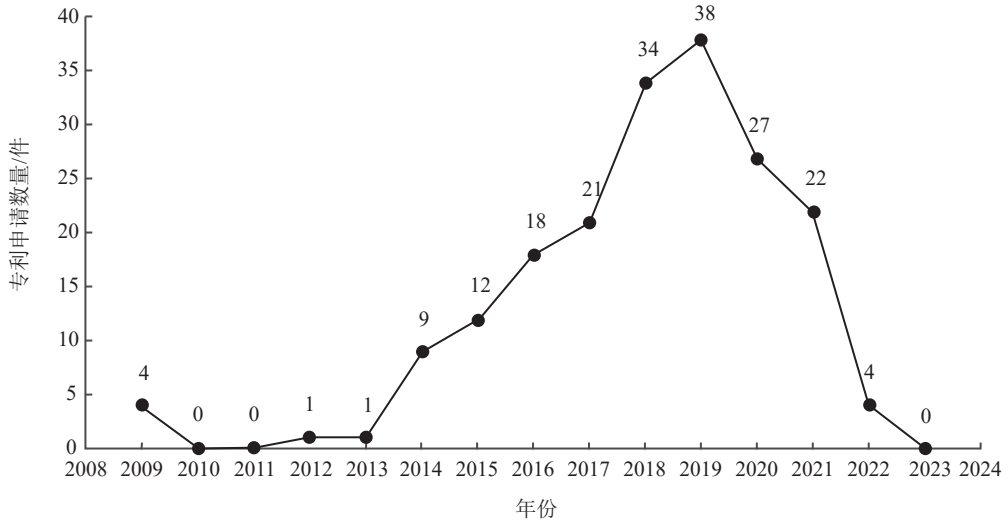


图 3 阿替利珠单抗专利在中国的年度申请量趋势

Fig.3 Annual Trend of Patent Applications for Atezolizumab in China

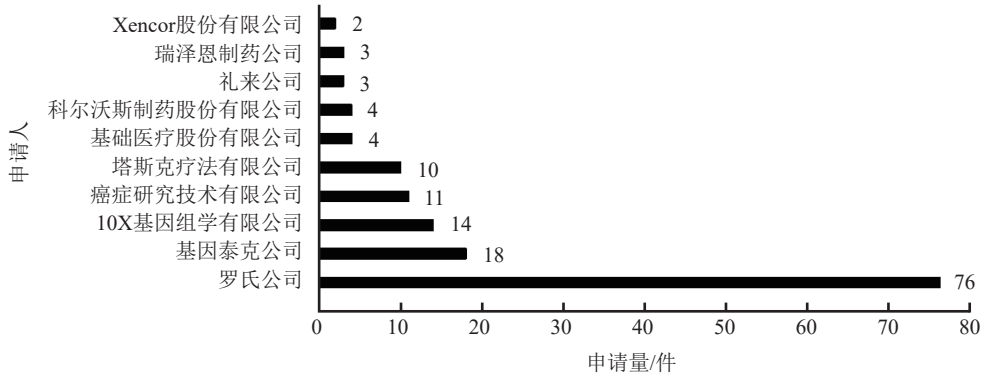


图 4 阿替利珠单抗专利在中国排名前 10 的申请人及申请量

Fig.4 Top 10 Patent Applicants and Their Application Numbers of Atezolizumab in China

明技术主题，其中产品发明技术的主题涉及抗体的氨基酸序列结构，为阿替利珠单抗核心专利。具体主题涉及的有效专利量、审查中专利量和失效专利量的统计结果如图 5 所示。可见，阿替利珠单抗相关专利的申请主要集中在联合用药（专利申请量 106 件，占总申请量的 55%）、诊断（专利申请量 64 件，占总申请量的 34%）这 2 个技术主题。其余技术主题的分布为：产品专利申请 7 件，制剂专利申请 6 件，制备工艺 / 方法专利申请 1 件，生物治疗方法专利申请 4 件、药物递送装置专利申请 1 件、组合物专利申请 1 件、数字健康方面专利申请 1 件。

2.4　国内专利分析

阿替利珠单抗是罗氏公司的重磅产品。随着开发的不断深入和相关技术的成熟，罗氏公司先是申请产品结构核心专利，后是在联合用药、诊断、制剂、药物递送装置、生物治疗方法等多个技术主题上对阿替利珠单抗进行全方位的专利保护和布局，通过设置专利障碍，达到最大限度延缓仿制药上市的目的，从而维护原研申请人的经济收益。另外，国内相关药企或研究机构也申请了一些后续专利。现从原研申请人在主要技术主题如核心产品、新用途 / 适应证、联合用药、制剂等方面开展的专利申请布局，以及非原研申请人开展的探索性布局，分别进行专利分析和解读。

2.4.1　核心产品专利

罗氏公司于 2009 年 12 月 8 日申请了阿替利珠单抗的产品结构专利 WO 2010077634A，其中国同族专利有母案 CN 200980149532.9（申请日 2009 年 12 月 8 日，授权日 2011 年 11 月 16 日）以及 3 个分案 CN 201410743500.4（授权日 2018 年 9 月 21 日）、CN 201810947420.9（已失效）、CN 202210551253.2（是 CN 201810947420.9 的分案，仍处于实质审查中）。该方面专利对具有抗 PD-L1 的抗体进行了授权保护，核心是通过限定分离抗体片段的重链和轻链可变区多肽的氨基酸序列，进一步限定阿替利珠单抗的结构；其他权利要求则是从抗体组合物，抗体对应的分离的核酸、载体、宿主细胞，制备抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段的方法，抗体制品，组合物在制备抗肿瘤药物或试剂盒中的应用等方面开展了专利保护与布局。

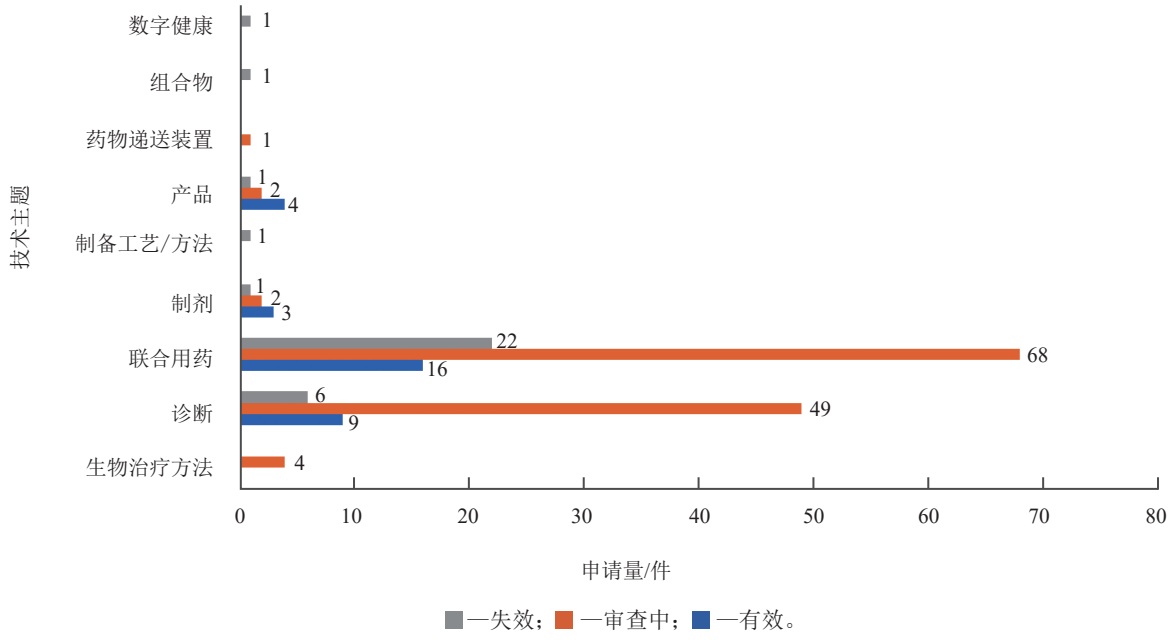


图 5　阿替利珠单抗的中国专利申请技术构成和法律状态分析

Fig.5　Analysis of the Technical Composition and Legal Status of Patent Applications of Atezolizumab in China

2.4.2 产品新用途 / 适应证专利

笔者采用人工标引，标注每件专利所对应的产品适应证，并进行统计分析，结果如图 6 所示。阿替利珠单抗的主要适应证分布于肺癌、肠癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌，包括单独治疗或与其他药物联合用药治疗的适应证。其中，涉及肺癌的专利 103 件，申请主要分布在 2017—2021 年，专利布局总量达到 75 件；涉及肠癌的专利 89 件，申请主要分布在 2017—2020 年，专利布局总量达到 56 件；涉及乳腺癌的专利 88 件，申请主要分布在 2016—2020 年，专利布局总量达到 56 件；涉及肾癌的专利 84 件，申请主要分布在 2017—2020 年，专利布局总量达到 52 件；涉及膀胱癌的专利 77 件，申请主要分布在 2016—2020 年，专利布局总量达到 56 件。目前，阿替利珠单抗已经获批用于治疗膀胱癌、肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、Ⅳ期黑色素瘤等；其他多个适应证的相关临床试验还在进行中，包括卵巢癌、肾细胞癌、胰腺癌、结直肠癌、甲状腺癌、食管癌、血液癌等。可见，该领域专利已提前布局了阿替利珠单抗多个潜在的适应证。

2.4.3 联合用药专利

罗氏公司在联合用药这一技术主题布局并且处于有效状态的专利共计 11 项，其中主要的有以下 3 项。① CN 201780004427.0（申请日 2017 年 1 月 5 日，于 2022 年 8 月 23 日获得授权）：涉及使用 PD-1 轴结合拮抗药（施用阿替利珠单抗）和抗癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）/ 抗 CD3 双特异性抗体，用于治疗 CEA 阳性恶性肿瘤的组合物和方法。② CN 201780078076.8（申请日 2017 年 12 月 18 日，于 2023 年 12 月 15 日获得授权）：涉及抗 CEA/ 抗 CD3 双特异性抗体和 4-1BB（CD137）激动药的药物组合物与阿替利珠单抗的组合使用，用于治疗 CEA 阳性恶性肿瘤或延迟 CEA 阳性恶性肿瘤进展中的用途。③ CN 201780077760.4（申请日 2017 年 12 月 20 日，于 2023 年 9 月 15 日获得授权）：涉及在 PD1/PD-L1 抑制剂治疗失败之后抗集落刺激因子 1 受体（colony-stimulating factor-1 receptor，CSF-1R）抗体（尤其是 CSF-1R 二聚化抑制剂）与阿替利珠单抗联用的组合疗法，以及相应的使用此类组合疗法的药学组合物或药物。此外，罗氏公司还布局了 23 件涉及阿替利珠单抗联合用药的相关专利，目前均处于审查中状态，可见原研申请人高度重视阿替利珠单抗在中国开展的恶性肿瘤联合用药治疗及应用。

2.4.4 制剂专利

罗氏公司专利 WO 2015048520A1 中公开了包含质量浓度为 40 ～ 125 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体阿替利珠单抗的稳定的含水药物配制剂，其中国同族申请为 CN 201480064099.X（申请日 2014 年 9 月 26 日）。该制剂专利于 2020 年 3 月 3 日获得授权。基因泰克公司专利 WO 2021118930A2 公开了包含质量浓度为 100 ～ 150 g/L 的抗 PD-L1 抗体阿替利珠单抗的液体药物制剂，其中国同族申请为 CN 202080085014.1（申请日 2020 年 12 月 7 日）。该制剂专利目前仍处于实质审查中。基因泰克公司专利 WO 2023122665A1 公开了一种液体药物制剂，包括 18 ～ 176 mg/mL 的抗 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域（T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain，TIGIT）单抗、54 ～ 137.5 mg/mL 的抗 PD-L1 单抗阿替利珠单抗，以及药学上可接受的辅料；暂未见其中国同族申请公开。

2.4.5 非原研申请人开展的专利申请与布局

从非原研申请人的角度分析，在 2016 年原研公司的阿替利珠单抗上市前，其他非原研申请人的专利申请量较小，而在该药物上市并产生大量市场收益和良好治疗效果后，非原研申请人在外围专利上也进行了一定布局。例如：10X 基因组学有限公司申请量 14 件，癌症研究技术有限公司申请量 11 件，塔斯克疗法有限公司申请量 10 件，但上述申请中仅有 2 件专利获得了授权，其他专利均处于审查中。此外，国内一些药企或研究机构在关于阿替利珠单抗的诊断、联合用药等方面开展了探索性专利布局。在所有国内申请人中，总共仅有 4 项专利获得授权，其中北京信诺卫康科技有限公司占 2 件（CN 202011352976.7 和 CN 202010846330.8，均已获得授权），均涉及新用途的技术主题。江苏大学有 1 件授权专利，涉及产品结构。北京比洋生物技术有限

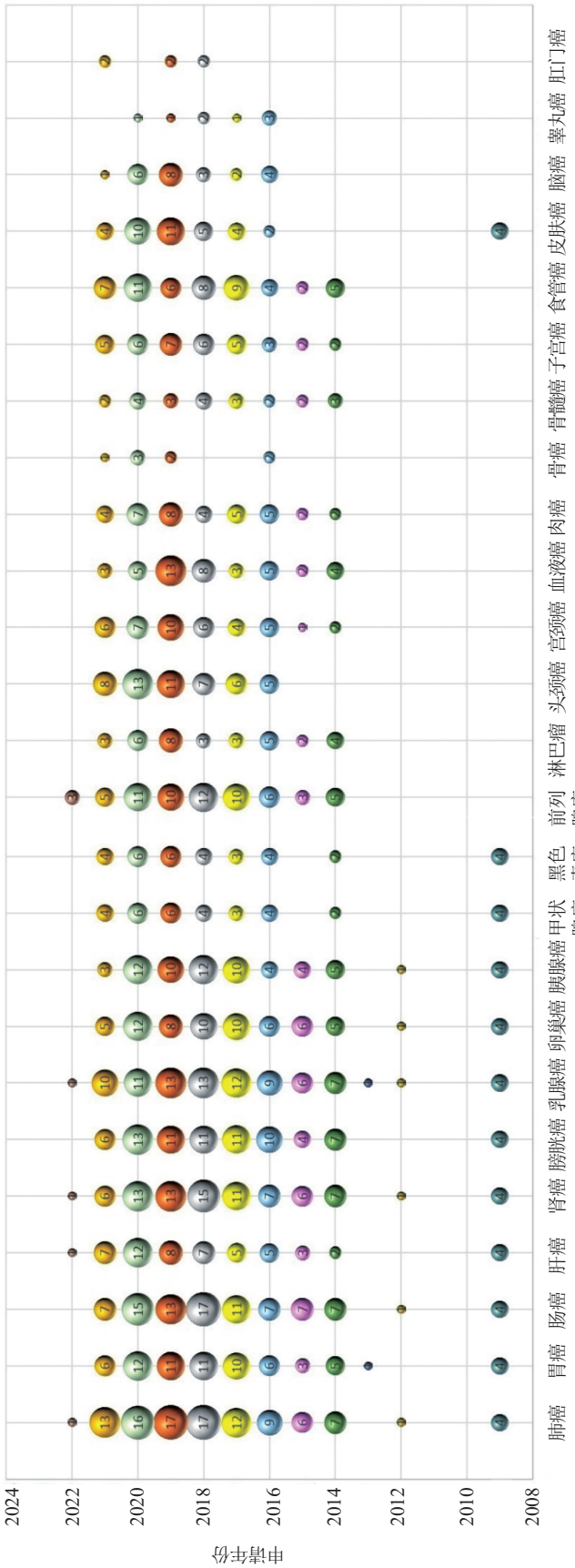


图 6　阿替利珠单抗涉及多个适应证专利的气泡图

Fig.6　Bubble Chart of Patents Involving Multiple Indications of Atezolizumab

公司具有 1 件授权专利，涉及一种包含衍生自阿替利珠单抗的抗原结合片段的融合蛋白。北京时谷医药科技公开的 CN 201910921760.9（已失效），涉及一种治疗恶性肿瘤的药物组合物，其活性成分为纳武利尤单抗和阿替利珠单抗；山东大学公开的 CN 202210982681.0（已获得授权），涉及一种阿替利珠单抗 - 单甲基奥瑞他汀（monomethyl auristatin D，MMAD）结合物；浙江大学医学院附属第一医院公开的 CN 202111627744.2（已失效），涉及新型溶瘤病毒 VG161 联合阿替利珠单抗以及贝伐单抗在制备抗肝癌药物组合物中的应用。

3 讨论

从原研申请人的角度分析，罗氏公司在中国共申请阿替利珠单抗的相关专利 76 件，其中有效专利为 19 件，占总申请量的 25%；失效专利为 15 件，占总申请量的 20%；而大部分专利处于审查中的状态，共计 42 件，占总申请量的 55%。值得注意的是，罗氏公司提交的技术主题为联合用药的专利申请达到 44 件，技术主题为诊断的专利申请达到 25 件。基因泰克公司进行的后续专利布局也主要集中在联合用药和诊断这 2 个技术主题中。然而，目前基因泰克公司申请的 18 件中国专利中仅有 1 件（CN 201780024162.0）获得授权，其权利要求保护范围涉及：用于从患有尿路上皮性膀胱癌患者中获得的肿瘤样品，测定其突变负载水平的试剂，在制备用于测定患者是否可能对阿替利珠单抗的治疗产生应答反应的试剂盒中的用途。此外，根据我国《专利法》第二十五条第三款的要求，疾病的诊断和治疗方法不能被授予专利权。因此，上述涉及诊断技术主题的专利在进入中国实质性审查时，申请人会根据申请文件保护内容进行适应性修改，成为制药用途的专利，例如修改为“瑞士型权利要求”，即“物质 A 在制备治疗疾病 B 的药物中的应用”的形式[11]。如涉及 CN 201780004427.0 的专利，在其申请公开文本 CN 108368179A 中的权利要求 1 为：“一种用于在个体中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其包括对该个体施用有效量的人 PD-1 轴结合拮抗药和抗 CEA/ 抗 CD3 抗体”。而在其授权公告文本 CN 108368179B 中则将权利要求 1 修改为“瑞士型权利要求”：“抗 CEA/ 抗 CD3 双特异性抗体在制造用于在个体中治疗 CEA 阳性癌症或延迟 CEA 阳性癌症进展的药物中的用途”。综上所述，原研药企对于阿替利珠单抗的布局是逐步进行的，并且其专利布局是全方位的，从核心产品结构，到制药用途、联合用药、诊断、制剂、制备方法等，形成了严密的专利网络布局和专利组合布局，并积极适应各个国家对专利保护客体的要求，体现出原研申请人高度重视全球市场的姿态。这也符合原研药企业进行全球专利布局的策略和现状[12—13]。但总体上，我国药企和研究机构在阿替利珠单抗方面的专利申请还比较零散，未形成布局规模，且尚未开展相关药品注册申请。

目前，阿替利珠单抗药物的核心结构专利到 2029 年 12 月 8 日期满，而且核心专利加外围专利中约 50%是罗氏公司和（或）基因泰克公司申请的，该药物的市场还处于原研药企的绝对控制下。然而，该药的国内专利申请大多还未获得授权，并且专利权利要求的获权范围目前还存在诸多不确定性，这给了国内药企一定的机遇和挑战。所以需要密切关注和跟踪这些仍处于实质审查中的专利的获权情况以及权利要求的获权范围，例如开展针对研发方案的自由实施（freedom to operate，FTO）专利分析，从而在制定研发方案和研发过程中进行规避设计和适当保护自身权利。在充分进行研发前专利分析的情况下，国内企业可从如下 3 个角度进行后续研发和专利布局。①从阿替利珠单抗结构改进或优化的角度：可以从抗体可变区和恒定区的氨基酸序列、人源化改造、抗体亲和力优化等维度进行，以期提高抗体亲和力，减少异源抗体对人类机体造成的不良免疫反应，使得抗体更适用于临床应用。②从联合用药或药物组合物的角度：可从联合免疫检查点抑制剂、联合化疗、联合靶向治疗、联合放疗和联合免疫刺激剂等药物组合的角度进行研发。③从诊断或检测方法的角度：可开发伴随诊断试剂（这些试剂可以用于检测患者体内的 PD-L1 表达水平），帮助医生确定哪些患者可能从阿替利珠单抗治疗中

获益；或探索与其他诊断技术相结合的方案，例如研究阿替利珠单抗与正电子发射型计算机断层显像（positron emission computed tomography，PET）等影像学检查方法的联合应用，以更准确地评估肿瘤对治疗的反应；或研究阿替利珠单抗在体内的分布、代谢和排泄等药代动力学特征，从而帮助优化给药方案和提高治疗效果。国内企业对于目前已授权的障碍专利，必要时可提交全部或部分专利无效申请，以清除其专利布局的障碍或缩小其专利权范围；针对目前在实质审查中的专利，可检索能破坏在审专利新颖性、创造性的现有技术，并适时向专利审查主管部门提交公众意见，以阻碍其专利获权或缩小其专利权保护范围。

最后，针对我国药企中抗体类药物基础研发能力不足的情况，可考虑通过产、学、研、医的深度融合，使企业与研究型高校和科研机构开展技术需求对接，通过技术合作或委托开发、专利权转让、专利许可、专利或技术秘密作价入股，以及进一步成立校企联合实验室等方式开展深度合作，进而促进科技成果转化，从而打破国外企业在阿替利珠单抗药物领域的垄断。

参考文献：

[1] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, **363**(8): 711-723.

[2] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, **359**(6382): 1350-1355.

[3] YI M, ZHENG X, NIU M, *et al*. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 28.

[4] GONG J, LE T Q, MASSARELLI E, *et al*. Radiation therapy and PD-1/PD-L1 blockade: the clinical development of an evolving anticancer combination [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, **6**(1): 46.

[5] FDA. Atezolizumab for urothelial carcinoma [EB/OL]. (2016-05-19) [2024-03-01]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/atezolizumab-urothelial-carcinoma.

[6] INMAN B A, LONGO T A, RAMALINGAM S, *et al*. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(8): 1886-1890.

[7] HERBST R S, GIACCONE G, DE MARINIS F, *et al*. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, **383**(14): 1328-1339.

[8] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, *et al*. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(22): 2108-2121.

[9] MITTENDORF E A, ZHANG H, BARRIOS C H, *et al*. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10257): 1090-1100.

[10] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, *et al*. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(6): 808-820.

[11] 刘　建, 黄　璐. 中国医药企业知识产权管理 [M]. 北京: 知识产权出版社, 2021.

[12] 葛　凡, 孙　建, 黄　璐. 小分子周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂药物及其专利研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 464-473.

[13] 黄　璐, 钱丽娜, 张晓瑜, 等. 医药领域的专利保护与专利布局策略 [J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(2): 139-144.