

# 全球科技競爭下CAR-T產業發展策略

台灣亞太產業分析專業協進會 104 年認證資深產業分析師 寇怡衡

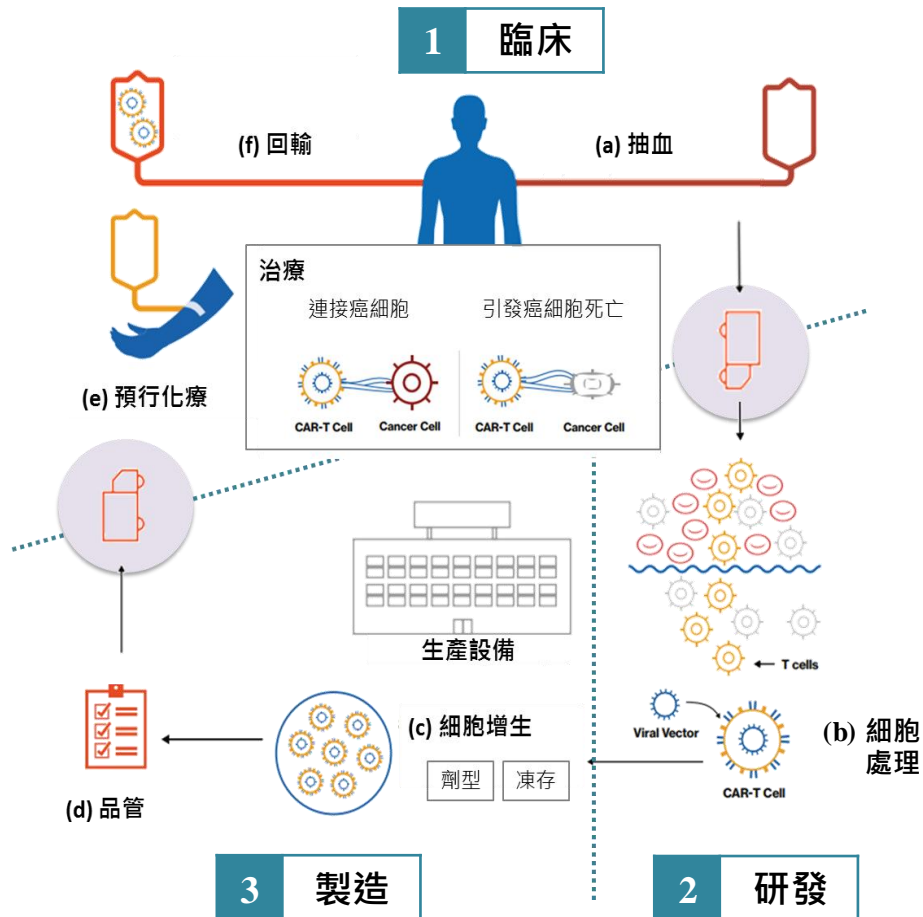
## 一、科技突破趨動癌症治療演進

癌症一直是全球備受重視的疾病，早期癌症治療使用化療藥物，如 5-Fu、Cisplatin，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 年開始發展出標靶藥物，如激酶抑制劑 Gleevec<sup>®</sup>、單株抗體 Herceptin<sup>®</sup>等藥物，其具腫瘤專一性可靶向特定標的，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 Keytruda<sup>®</sup>及 Opdivo<sup>®</sup>，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，但多數病患效果不佳，反應率平均只有 20%。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，如近年極受矚目的 CAR-T (Chimeric antigen receptor T-cell therapy) 治療產品 Kymriah<sup>®</sup>及 Yescarta<sup>®</sup>。CAR-T 因臨床效果佳，開發中產品數遠多於其他細胞治療類型，是癌症細胞治療的主流產品。CAR-T 為新興醫療技術，由專利層面了解全球布局概況。

## 二、癌症的細胞治療以 CAR-T 為主流

CAR-T 被譽為 A Living Drug，目前已有 2 項產品由美國 FDA 於 2017 年核准用於治療急性淋巴性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 及瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL)，反應率可達約 80%，提供癌症治癒的可能！反之，血癌經骨髓移植後復發的 2 年存活率僅 15%。

CAR-T 和小分子及抗體藥品不同，CAR-T 為活的細胞，需同時掌控臨床、研發、製造等三大階段 (圖 1)。目前的 CAR-T 產品都是以自體方式進行治療，臨床階段包括前端的病患抽血，以及後端的回輸治療；研發階段主要工作為細胞本身的處理，包括細胞分離及活化、細胞修飾、CAR 結構設計等；製造階段則包括細胞增生，以及相對應的品管要求。目前已上市及開發中的 CAR-T 產品，多數是以病毒感染將 CAR 基因帶入 T 細胞中表現，因此還需要質體 (帶有表現 CAR 及病毒組成份之基因)、病毒、T 細胞等三大製造平台串接。

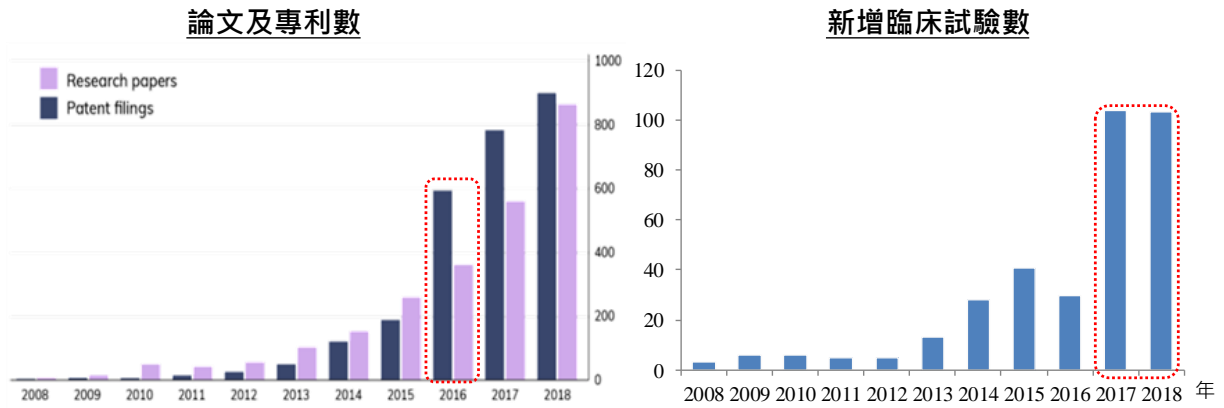


資料來源：Novartis 網站；生技中心整理

圖 1、CAR-T 治療流程圖

### 三、從專利布局觀察 CAR-T 技術生命週期，仍處於早期階段

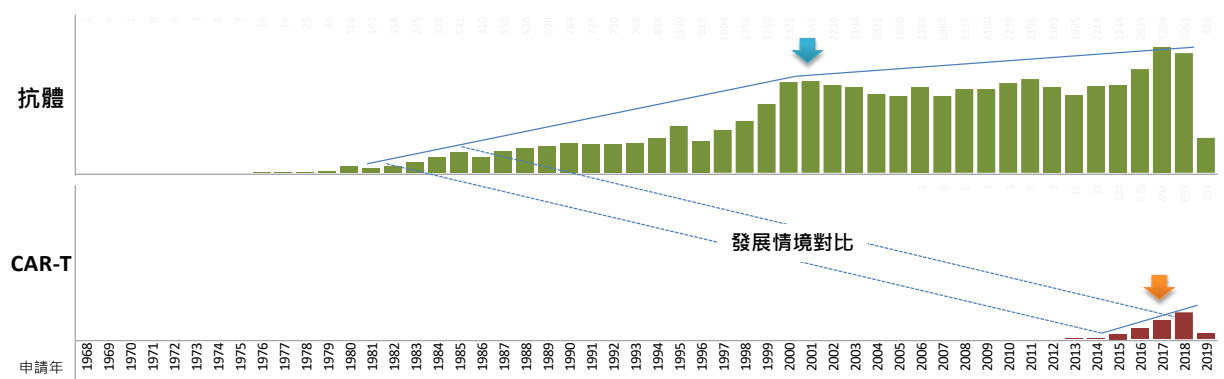
CAR-T 為新興醫療技術，適合從專利層面進行技術發展之分析。根據統計，2016 年起全球 CAR-T 相關的專利數已超越論文數，顯示 CAR-T 具商業潛力；而 2017 年起全球 CAR-T 臨床試驗數劇增，顯示各界積極投入並以產業應用為目標(圖 2)。



資料來源：TC Biopharm (2019)、Jurgens 和 Clarke (2019)、Yu 等人(2019)；  
生技中心整理

圖 2、CAR-T 相關之論文專利數及臨床試驗數

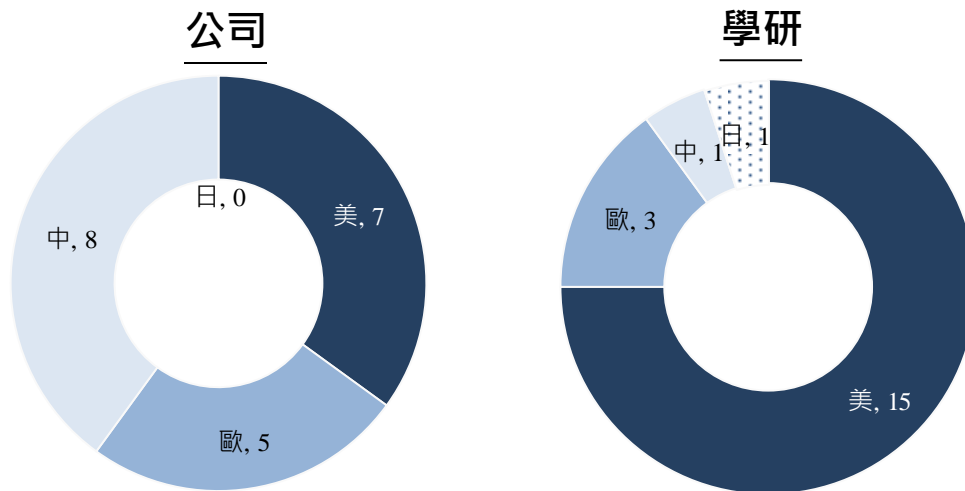
以專利趨勢預測 CAR-T 未來的發展走向（圖 3），相較於成熟的抗體領域，抗體相關的專利申請數自 2000 年起維持高量且穩定成長趨勢，至 2019 年美國 FDA 共核准了超過 90 項抗體藥物，顯示全球抗體藥物已發展成熟；我國則是從 2001 年開始由法人投入生技藥品製程開發及設備建置，國內產業於 2010 年開始較為熱絡，然而在全球抗體藥物技術發展熱潮中，我國起步已錯失第一波高峰。再觀察 CAR-T 的全球專利申請數，自 2015 年起持續成長，而至今只核准 2 項產品，顯示其技術生命週期仍在早期階段；我國於 2016 年即由法人投入研發能量建置 CAR-T 平台，並以技術模塊的方式擴充產品及應用領域。評估我國投入抗體及 CAR-T 領域的時機，若 CAR-T 未來和抗體藥物有同樣的發展模式，此刻我國布局 CAR-T 發展正好順應全球產業趨勢，為一嶄新契機。



註：長條圖表示專利數量，箭號為我國投入研發的時間  
資料來源：Derwent Innovation (2019.08)；生技中心整理

圖 3、抗體及 CAR-T 相關專利申請趨勢

分別分析全球公司及學研單位前 20 名 CAR-T 專利申請權人之國別分布(圖 4)，學研性質之專利申請權人國別以美國為主，顯示美國基礎研發能量充沛。而公司性質之專利申請權人國別分布，美國、歐洲及中國大陸差異不大，進一步分析這 3 個國別區域之專利內涵。



資料來源：Jurgens 和 Clarke (2019)；生技中心整理

圖 4、全球前 20 名 CAR-T 專利申請單位之國別分布

#### 四、美國掌握基礎研發技術、歐洲重關鍵支援產業布局

分析 CAR-T 專利申請人之國別分布，美國和中國大陸的專利申請人分別占全球的 39%和 33%，但美國的專利生產力(平均每個申請權人申請的專利數)較高，約為中國大陸的 1.6 倍；而美國臨床試驗以國際藥廠或學研單位執行為主，顯示美國產學研掌握 CAR-T 基礎技術專利，布局完整且交易及合作熱烈，國際藥廠的腳步引領全球產業發展。

全球 CAR-T 專利申請權人以 U Penn (賓州大學) 為首，其布局起步早、申請持續且數量多，全球首個核准上市的 CAR-T 產品 Kymriah 即為 Novartis 授權自 U Penn 進而開發上市；而 Novartis 的專利均和 U Penn 共同申請，展現極密切的合作關係。全球專利布局前 2 名均為歐洲廠商：瑞士 Novartis 藥廠為 CAR-T 產業的領頭羊，法國 Collectis 為異體 CAR-T 先驅。瑞士的專利申請人數雖然不到全球 3%，但專利數卻排名全球第 3，顯示其極高專利生產力。此外，英國自動生產設備廠 Miltenyi Biotec 亦榜上有名。顯示歐洲各國布局不同 CAR-T 領域，尤其周邊支援產業之關鍵技術，幾由歐洲廠商掌握。

## 五、中國大陸布局零散，尚無進軍國際市場跡象

另一個 CAR-T 熱區無疑為中國大陸。中國大陸的專利申請人占比與美國相當，但專利數只有美國的 48%，顯示專利生產力遠不及美國。中國大陸臨床試驗急速增加，但多由國內醫院和廠商合作為主，綜合來看，中國大陸廠商專利布局較零散，且多以小公司單打獨鬥的模式，難以進入國際市場。分析中國大陸專利的申請權人、申請數及布局年份等資訊。中國大陸前 6 名的專利申請權人性質以公司為主，布局年份集中於 2016~2017 年，正好為全球首項 CAR-T 產品核准上市之際，專利權人當中，只有科濟和瑪莉諾 2 家公司在 2018 年後仍有持續布局，其中又以科濟每個專利家族的專利數大於 4，顯現其專利為策略性布局，較具商業價值（表 1）。

表 1、中國大陸 CAR-T 專利布局情形

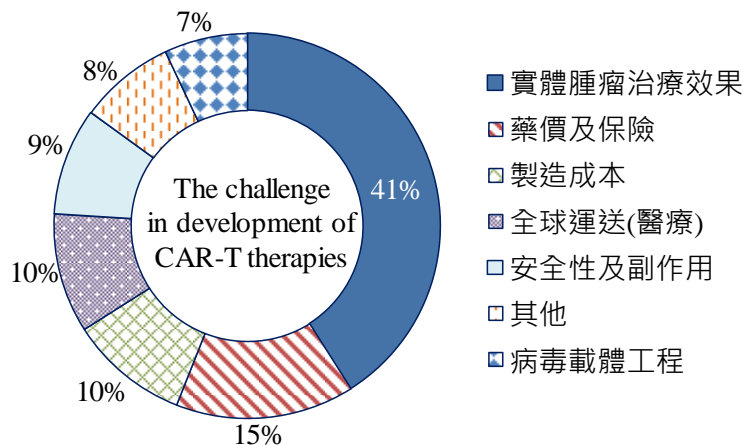
2017 年 全球排名	專利權人	專利申請數 (2019.08)		2018 年以 後申請	中國大陸 以外地區 布局
		專利家族	專利		
6	蘇州市普羅達生物科技有限公司	17	17	X	X
8	上海優卡迪生物醫藥科技有限公司	10	10	X	X
14	北京未名生物經濟集團	7	7	X	X
17	上海科濟生物醫藥有限公司	27	119	O	O
18	北京瑪莉諾生物科技有限公司	8	16	O	O
19	中國人民解放軍總醫院	5	10	X	X

資料來源：Derwent Innovation (2019.08)；生技中心整理

從專利和臨床的分析結果，顯見 CAR-T 基礎技術專利已由美國藥廠及學研單位完整布局；而歐洲開發周邊支援產業之關鍵技術，成為 CAR-T 產業的智慧輸出國。臺灣可參考歐洲的發展策略，補足細胞治療的關鍵加值技術；並善用 ICT 產業的經驗，以及優質的醫療體系，加上地點位置的優勢，與美歐合作，快速在全球細胞治療產業占有一席之地。

## 六、CAR-T 發展策略建議

2019 年在臺灣舉辦的國際生醫年會 Bio Asia-Taiwan Conference，即有講者提出目前 CAR-T 療法的挑戰（圖 5）。而從研發面可以解決的問題，包括如何提升實體腫瘤治療效果、如何提升治療安全性或減少副作用，以及如何解決全球病毒載體短缺的情形。



資料來源：Bio Asia-Taiwan Conference 2019；生技中心整理

圖 5、CAR-T 療法的挑戰

目前 CAR-T 產品在臨床應用上，最大的挑戰還是實體腫瘤的治療效果，已核准的 2 項 CAR-T 產品也都用於治療血液腫瘤。然癌症患者中約有 93% 為罹患實體腫瘤，因其異質性高及腫瘤微環境效應，是 CAR-T 治療的一大瓶頸，除了尋找實體腫瘤專一且高表現之抗原外，也可併用免疫檢查點抑制劑，解除腫瘤微環境的抑制效果，提升實體腫瘤的療效。再者，則是安全性及副作用的問題。由於 CAR-T 的臨床試驗有高比例副作用反應，例如細胞激素釋放症候群（Cytokine Release Syndrome, CRS）為 37~93%、神經毒性為 21~65%，此亦需在 CAR-T 產品上加裝安全調控裝置，以提升治療安全性。此外，目前 CAR-T 產品及其他基因治療產品均高度依賴病毒載體，2017 年全球慢病毒（Lentivirus）產值約 2 億美元，預估 2026 年將成長至 8 億美元，複合年成長率高達 15.4%。而現今全球病毒載體排程已超過 1 年，病毒短缺成為基因及細胞治療發展的最大障礙。因此，政府已投入開發穩定型病毒生產系統搭配自有病毒載體，業界亦規劃拓展病毒生產工廠，均為重要切入利基。

（本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師）

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>