

2021年 中国TCR-T疗法研究进展与应用前景探析

2021 China TCR-T Therapy Research Progress and Application Prospect

2021年の中国におけるTCR-T療法の研究の進歩と応用の見通し

概览标签：TCR-T、CAR-T、免疫细胞治疗、实体瘤

报告主要作者：余思遥

2021/03

摘要

TCR-T疗法潜在市场近千亿， 消灭癌症的希望从何而起？

细胞受体基因工程改造的T细胞疗法（TCR-T疗法）是通过向普通T细胞中转导嵌合抗原受体（融合抗原结合域及T细胞信号结构域）或者TCR α/β 二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原（Tumor Associated Antigen, TAA）的TCR的亲力和免疫细胞的战斗力，使T淋巴细胞能够重新高效的识别靶细胞，在体内发挥较强的抗肿瘤免疫效应

TCR-T疗法不仅可以像化学治疗与靶向治疗一样快速杀灭肿瘤，还可以避免疫苗和T淋巴细胞检查点疗法的延迟效应。TCR-T疗法主要运用在黑色素瘤、肝癌、卵巢癌等肿瘤治疗中

过继治疗成研究重点，对于TCR-T和CAR-T的研究最为广泛

- 非特异性免疫刺激和免疫检查点单抗都通过增强已有的免疫系统来发挥抗肿瘤作用，无法促使免疫细胞攻击肿瘤；肿瘤疫苗通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞，但是治疗效果欠佳。在其他新技术作用有限的情况下，过继性免疫效应细胞治疗以其特异性和靶向性脱颖而出，成为目前研究的重点。在多种细胞选项中，TCR-T和CAR-T因能够表达特异性受体，靶向识别特异性的肿瘤细胞，而受到广泛的关注和研究

TCR-T靶向实体瘤效果更明显

- 在实体瘤的治疗中，TCR-T取得了优于CAR-T的治疗效果。由于MHC分子能够呈现从细胞表面和细胞内蛋白中获得的肽链，TCRs与CARs相比能够靶向更多种抗原。当TCR-T与CAR-T同时对实体瘤发起攻击，大部分TCR-T得以与更多肿瘤细胞结合，药物分布更加均衡，而CAR-T通常会在肿瘤外层附着而不向内部渗透，有效率较低

并购合作促进TCR-T疗法行业资源整合

- 由于TCR-T疗法行业技术壁垒高，市场准入门槛难以跨越，部分生物医药企业选择并购与合作的形式，促进各项资源的整合，积极布局TCR-T疗法行业市场。在北美、欧洲市场，并购与合作是生物医药企业进入TCR-T疗法行业的重要方式。而对于中国市场，由于中国本土的生物医药企业整体科研水平落后于欧美发达国家和地区，因此中国本土生物医药企业青睐于采用合作的方式，布局TCR-T疗法市场

目录

CONTENTS

◆ 名词解释	08
◆ TCR-T疗法技术背景	10
• TCR-T疗法的定义	11
• TCR-T疗法基本流程	12
• TCR-T疗法与CAR-T疗法对比	13
◆ 中国TCR-T疗法行业综述	14
• 发展历程	15
• 发展现状	16
• 市场规模	17
• 行业政策	18
◆ 中国TCR-T疗法行业产业链分析	19
◆ 中国TCR-T疗法行业驱动因素	22
◆ 中国TCR-T疗法行业制约因素	24
◆ 中国TCR-T疗法行业发展趋势	27
• 步入个性化治疗	28
• 噬菌体展示技术赋能	29
• 并购合作促进资源整合	30
◆ 中国TCR-T疗法行业投资企业介绍	31
◆ 方法论	39
◆ 法律声明	40

目录 CONTENTS

◆ Terms	08
◆ Technical Background of TCR-T Therapy	10
• Definition of TCR-T Therapy	11
• Basic Process of TCR-T Therapy	12
• Comparison between TCR-T Therapy and CAR-T Therapy	13
◆ Industry Overview of TCR-T Therapy in China	14
• Development History	15
• Current Development	16
• Market Size	17
• Industry Policy	18
◆ China TCR-T Therapy Industry Value Chain Analysis	19
◆ Driving Factors of China TCR-T Therapy Industry	22
◆ Constraints of China TCR-T Therapy Industry	24
◆ Developing Trends of China TCR-T Therapy Industry	27
• Personalized Treatment	28
• Phage Display Technology	29
• M&A and Collaborations Promote Resource Integration	30
◆ Investment Recommendations of China TCR-T Therapy Industry	31
◆ Methodology	39
◆ Legal Statement	40

图表目录

List of Figures and Tables

图表1: TCR组织结构	-----	11
图表2: TCR疗法的基本步骤	-----	12
图表3: TCR-T疗法与CAR-T疗法的作用特征	-----	13
图表4: TCR-T发展历程, 1999-2018年	-----	15
图表5: 全球癌症发病和死亡人数预测, 2002-2050年	-----	16
图表6: 中国癌症发病及死亡人数, 2012、2030年预测	-----	16
图表7: 中国抗肿瘤药物治疗市场规模, 2008-2018年	-----	16
图表8: 中国TCR-T疗法行业市场规模, 2021-2025年预测	-----	17
图表9: 中国TCR-T疗法行业相关政策, 2016年至今	-----	18
图表10: 中国TCR-T疗法行业产业链	-----	20
图表11: 全球畅销药TOP10, 2020年	-----	22
图表12: TCR与CAR在实体瘤治疗中的结构对比	-----	23
图表13: TCR-T/CAR-T 细胞疗法模式图比较	-----	23
图表14: TCR-T项目是否成功的关键点	-----	25
图表15: TCR-T疗法技术难点	-----	25
图表16: 结合单细胞测序的TCR-T疗法	-----	28
图表17: 噬菌体展示技术简介	-----	29
图表18: 噬菌体展示技术在TCR-T疗法中的应用	-----	29
图表19: 天科雅产品管线	-----	32
图表20: TAEST产品管线	-----	34
图表21: 香雪精准TCR技术流程	-----	35
图表22: HATac产品管线	-----	35
图表23: 可瑞生物产品管线	-----	36

名词解释 (1/2)

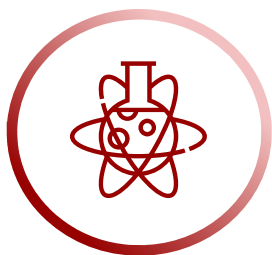
- ◆ **TCR:** T Cell Receptor, T细胞抗原受体, 所有T细胞表面的特征性标志, 以非共价键与CD3结合, 形成TCR—CD3复合物, 其主要作用是识别抗原。
- ◆ **TCR α / β 异二聚体:** TCR是由两条不同肽链构成的异二聚体, 由 α 、 β 两条肽链组成, 每条肽链又可分为可变区 (V区), 恒定区 (C区), 跨膜区和胞质区等几部分, 其特点是胞质区很短。
- ◆ **免疫细胞:** 参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞, 是人体免疫系统的重要组成部分。
- ◆ **免疫系统:** 由免疫器官、免疫细胞及免疫活性物质组成, 是人体的防御系统, 具有抵御细菌与病毒、清除人体衰老与突变细胞的作用。
- ◆ **CD3:** 又称“分化簇 3”, 是T细胞的共受体是一种蛋白质复合物, 由四个不同的链组成。
- ◆ **MHC:** Major Histocompatibility Complex, 主要组织相容性复合体, 是一组编码动物主要组织相容性抗原的基因群的统称。
- ◆ **白细胞分化抗原:** Cluster of Differentiation, 简称“CD”, 是不同谱系的白细胞在正常分化成熟的不同阶段及活化过程中, 出现或消失的细胞表面标记。
- ◆ **无进展生存期:** 肿瘤疾病患者从接受治疗开始, 到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的时间。
- ◆ **细胞因子风暴:** Cytokine Storm, 指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、MCP-1和IL-8等迅速大量产生的现象, 是引起急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的重要原因。
- ◆ **交叉反应:** 两种来源不同的抗原, 彼此之间可以有相同的抗原决定簇, 由此决定簇刺激机体产生的抗体可分别与其自身表面的相应抗原表位结合, 也可与另一种抗原的相同表位结合发生反应。
- ◆ **肿瘤微环境:** 肿瘤细胞产生、生长及转移所处的内外部环境, 由基质细胞、炎症细胞、脉管系统及细胞外基质共同组成, 具有低PH、低O₂及营养缺乏的特征, 不利于免疫细胞杀伤肿瘤细胞。
- ◆ **IL-2:** Interleukin-2, 白细胞介素-2, 免疫系统的一类细胞生长因子, 能调控免疫系统白血球的细胞活性, 促进淋巴细胞生长、增殖和分化。
- ◆ **外周血单个核细胞:** 外周血中具有单个核的细胞, 包括淋巴细胞和单核细胞。
- ◆ **单核细胞:** 又称巨噬细胞, 来源于骨髓中的造血干细胞, 能吞噬异物产生抗体, 参与机体免疫反应。
- ◆ **实体瘤:** 通过X摄片、CT扫描、B超等体格检查手段, 可以触诊的有形肿块, 包括食道癌、胃癌、肺癌、直肠癌、乳腺癌、子宫癌等。
- ◆ **血液瘤:** 源于血液系统的恶性肿瘤疾病, 包括白血病、多发性骨髓瘤及恶性淋巴瘤等。

名词解释 (2/2)

- ◆ **免疫检查点抑制剂:** Immune Checkpoint Inhibitors, 通过抑制肿瘤细胞, 激活免疫细胞, 杀伤肿瘤细胞的药物, 包括CTLA-4抑制剂与PD-1、PD-L1抑制剂等, 在黑色素瘤、肾癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤治疗中显现疗效。
- ◆ **FDA:** Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局, 由美国国会即联邦政府授权, 是美国专门从事食品与药品管理的最高执法机关, 亦是国际医疗审核权威机构。
- ◆ **CFDA:** 原国家食品药品监督管理总局, 监管食品和药品的生产、流通、消费环节。
- ◆ **IND:** Investigational New Drug, 临床研究申请, 新药在被用于人体临床实验之前, 申请者必须向FDA递交新药研究申请IND, 其主要目的是向FDA提供数据证明该药物具备用于早期临床实验的合理性与安全性。
- ◆ **过继免疫疗法:** 通过向肿瘤患者输注在体外培养扩增或激活后、具有抗肿瘤活性的免疫细胞, 直接杀伤或激发机体免疫反应的治疗方法, 代表治疗方法为CAR-T疗法和TCR-T疗法。
- ◆ **NGS检测技术:** Next-generation Sequencing, 高通量测序技术, 可一次并行对几十万到几百万条DNA分子进行序列测定等。

第一章：中国TCR-T疗法技术背景

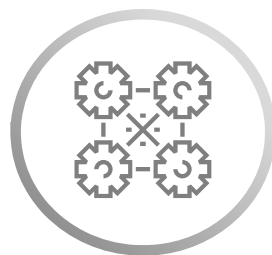
Technical Background



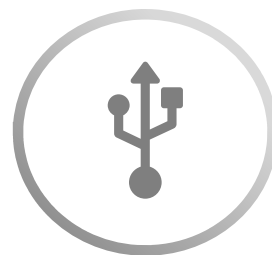
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势



企业介绍

- ❑ TCR-T疗法通过向普通T细胞中转导嵌合抗原受体或者TCR α/β 异二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原，使T淋巴细胞能够重新高效的识别靶细胞，在体内发挥较强的抗肿瘤免疫效应
- ❑ TCR-T细胞疗法不仅增加了T淋巴细胞的数量，而且提高了T淋巴细胞对于肿瘤细胞的杀伤性，肿瘤治疗效果优于传统免疫过继治疗
- ❑ 在实体瘤治疗上，CAR-T疗法存在缺陷，而TCR-T疗法则可以识别肿瘤内部抗原，更有可能冲破实体瘤坚固的防线，优势明显

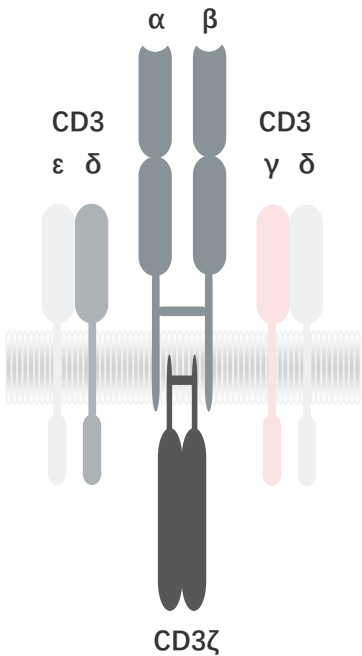
TCR-T疗法技术背景——定义

TCR-T疗法通过向普通T细胞中转导嵌合抗原受体或者TCR α/β 异二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原，使T淋巴细胞能够重新高效的识别靶细胞，在体内发挥较强的抗肿瘤免疫效应

TCR及TCR疗法的定义

TCR组织结构

描述



- ❑ **TCR:** T Cell Receptor, T细胞抗原受体，是所有T细胞表面的特征性标志，以非共价键与CD3结合，形成TCR-CD3复合物。TCR的主要作用是**识别抗原**
- ❑ **TCR-T疗法:** T Cell Receptor-Gene Engineered T Cells, TCR-T，细胞受体基因工程改造的T细胞疗法，是通过向普通T细胞中转导嵌合抗原受体（融合抗原结合域及T细胞信号结构域）或者TCR α/β 异二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原（Tumor Associated Antigen, TAA）的TCR的亲和力和免疫细胞的战斗力，使T淋巴细胞能够重新高效的识别靶细胞，在体内发挥较强的抗肿瘤免疫效应
- ❑ TCR-T疗法不仅能像化学治疗一样快速杀灭肿瘤外，还可以避免疫苗和T淋巴细胞检查点疗法的延迟效应。TCR-T疗法主要运用在**黑色素瘤、肝癌、卵巢癌**等肿瘤治疗中

过继免疫治疗疗法分类

具体方法	特点
NK疗法	自然杀伤细胞（Natural killer cell）：不依赖抗体，具有自然杀伤活性，有助于改善机体免疫环境
LAK疗法	淋巴因子激活的杀伤细胞（Lymphokine activated killer cell）：由淋巴因子诱导产生，具有广谱抗癌作用
DC疗法	树突状细胞（Dendritic cell）：抗原呈递细胞，可激活人体内的天然抗肿瘤系统
CIK疗法	细胞因子诱导的杀伤细胞（Cytokine induced killer cell）：主要为NKT细胞，非特异性免疫细胞治疗
TIL疗法	肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor infiltrating lymphocyte cell）：具有更强的肿瘤特异性，细胞活性持续较短
DC-CIK疗法	细胞因子诱导的杀伤细胞与树突状细胞混合（Dendritic cell-cytokine induced killer cell）：混合培养增强杀伤效果
CAR-T疗法	嵌合抗原受体T细胞（Chimeric antigen receptor T-cell）：无需抗原递呈，可准确定位肿瘤靶点
TCR-T疗法	T细胞受体嵌合T细胞（TCR-modified T-cell）：可识别加工递呈的抗原，应用范围广

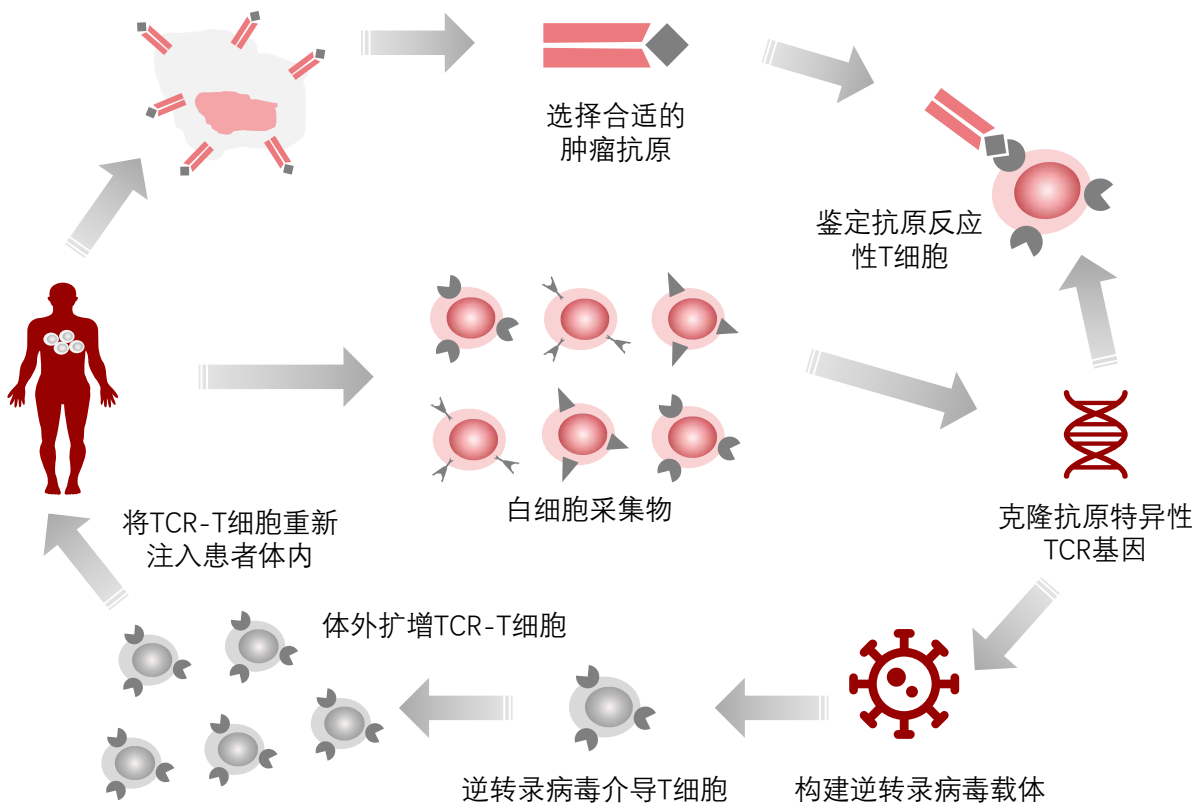
- ❑ 过继免疫细胞治疗是从肿瘤患者体内分离免疫活性细胞，在体外进行扩增和功能鉴定，然后向患者回输，从而实现直接杀伤肿瘤或激发机体的免疫应答杀伤肿瘤细胞
- ❑ **TCR-T疗法属于过继免疫细胞治疗的一种**，其他过继免疫细胞治疗包括NK、LAK、DC、CIK、TIL、CAR-T等

TCR-T疗法技术背景——基本流程

TCR-T细胞疗法不仅增加了T淋巴细胞的数量，而且提高了T淋巴细胞对于肿瘤细胞的杀伤性，肿瘤治疗效果优于传统免疫过继治疗

TCR疗法的基本流程与特点

TCR-T疗法基本步骤



TCR-T疗法特点

1. 鉴定出一种或多种肿瘤抗原作为治疗靶点
2. 获得特异识别肿瘤抗原的的TCR序列
3. 采用基因工程技术，将编码抗原特异的TCR基因序列导入患者自身T细胞中，从而获得特异识别肿瘤抗原的TCR-T细胞
4. TCR-T细胞通过体外培养进行大量扩增之后，被回输到患者体内以杀死肿瘤细胞

- ❑ **传统免疫过继治疗的缺陷：**传统的免疫过继治疗仅增加了效应细胞的数量，但对于效应细胞的特异性并没有提高，效应细胞即使能和肿瘤细胞结合，其亲和力也比较低
- ❑ **TCR-T疗法的特点：**TCR-T疗法直接改造T细胞结合肿瘤抗原的“探头”——TCR，**加强了T细胞针对肿瘤细胞的特异性识别过程，而且提高了T淋巴细胞对于肿瘤细胞的亲和力，使得原来无肿瘤识别能力的T细胞能够有效地识别并杀伤肿瘤细胞**
- ❑ 因此，TCR-T细胞疗法不仅增加了T淋巴细胞的数量，而且提高了T淋巴细胞对于肿瘤细胞的杀伤性，从而达到了较好的肿瘤治疗效果

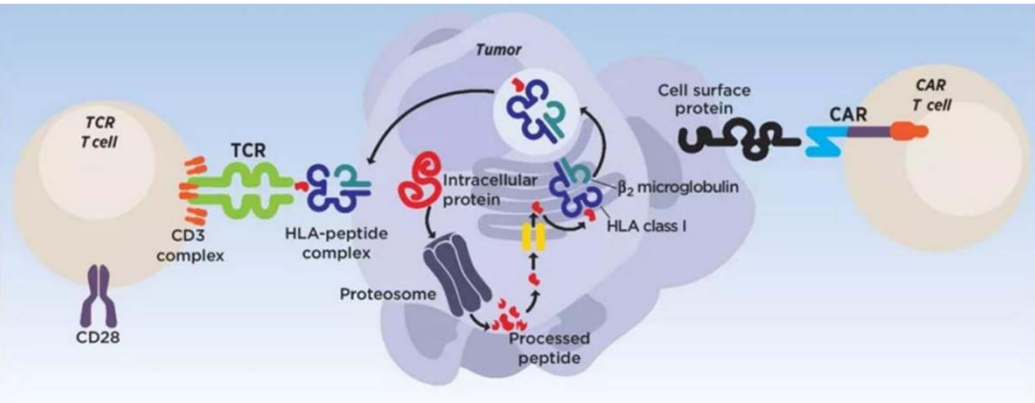
来源：CNKI，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

TCR-T疗法技术背景——TCR-T疗法与CAR-T疗法的对比

在实体瘤治疗上，CAR-T疗法存在缺陷，而TCR-T细胞则可以识别肿瘤内部抗原，更有可能冲破实体瘤坚固的防线，优势明显

TCR-T疗法与CAR-T疗法的对比

TCR-T疗法与CAR-T疗法的作用特征



TCR-T疗法与CAR-T疗法的原理与特点

免疫治疗技术	原理	特点
TCR-T	通过注射能够识别特异靶标的基因修饰T淋巴细胞，赋予免疫系统新的非自然免疫活性	识别加工呈递的抗原，能够识别胞浆内部抗原
CAR-T	通过基因工程获得携带识别肿瘤抗原特异性受体的T细胞，以非MHC限制性的方式识别和杀伤肿瘤细胞	无需抗原呈递，靶向性克服免疫逃逸，存活时间长

描述

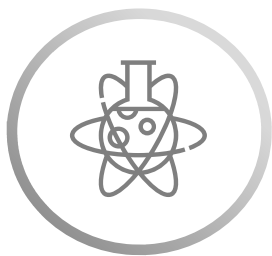
- ❑ **过继治疗成研究重点，对于TCR-T和CAR-T的研究最为广泛：**非特异性免疫刺激和免疫检查点单抗都通过增强已有的免疫系统来发挥抗肿瘤作用，无法促使免疫细胞攻击肿瘤；肿瘤疫苗通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞，但是治疗效果欠佳。在其他新技术作用有限的情况下，过继性免疫效应细胞治疗以其特异性和靶向性脱颖而出，成为目前研究的重点。在多种细胞选项中，TCR-T和CAR-T因能够表达特异性受体，靶向识别特异性的肿瘤细胞，而受到广泛的关注和研究。目前CAR-T已经有两款产品在国外获批，TCR-T也已经从最开始的基础免疫研究走进临床应用
- ❑ **CAR-T技术原理：**CAR-T技术通过基因工程技术将胞外特异性肿瘤抗原识别区、铰链、跨膜区以及胞内信号传导域四部分拼接后，通过逆转录病毒或慢病毒载体、转座子/转座酶系统或直接转染到效应细胞，使细胞能表达抗原特异性的，经体外扩增达到治疗剂量后再过继输注给患者的一种细胞免疫治疗策略
- ❑ **TCR-T疗法在实体瘤治疗方面优势明显：**CAR-T细胞只识别肿瘤表面抗原，作用方式更直接，不需要抗原呈递的过程，但是其作用机理同时也决定了CAR-T疗法更适合表面抗原暴露程度更高的血液瘤，而在实体瘤治疗上，CAR-T疗法存在缺陷，而TCR-T细胞则可以识别肿瘤内部抗原，更有可能冲破实体瘤坚固的防线。在可预见的未来，TCR-T疗法将会有更大的发展空间

来源：American Association for Cancer Research，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

第二章节：中国TCR-T疗法行业综述

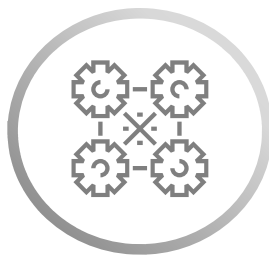
Industry Overview



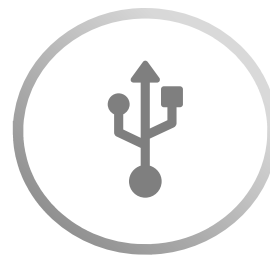
技术背景



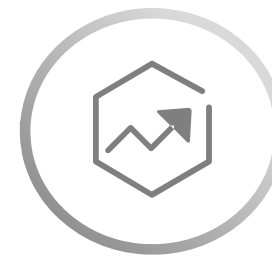
行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势



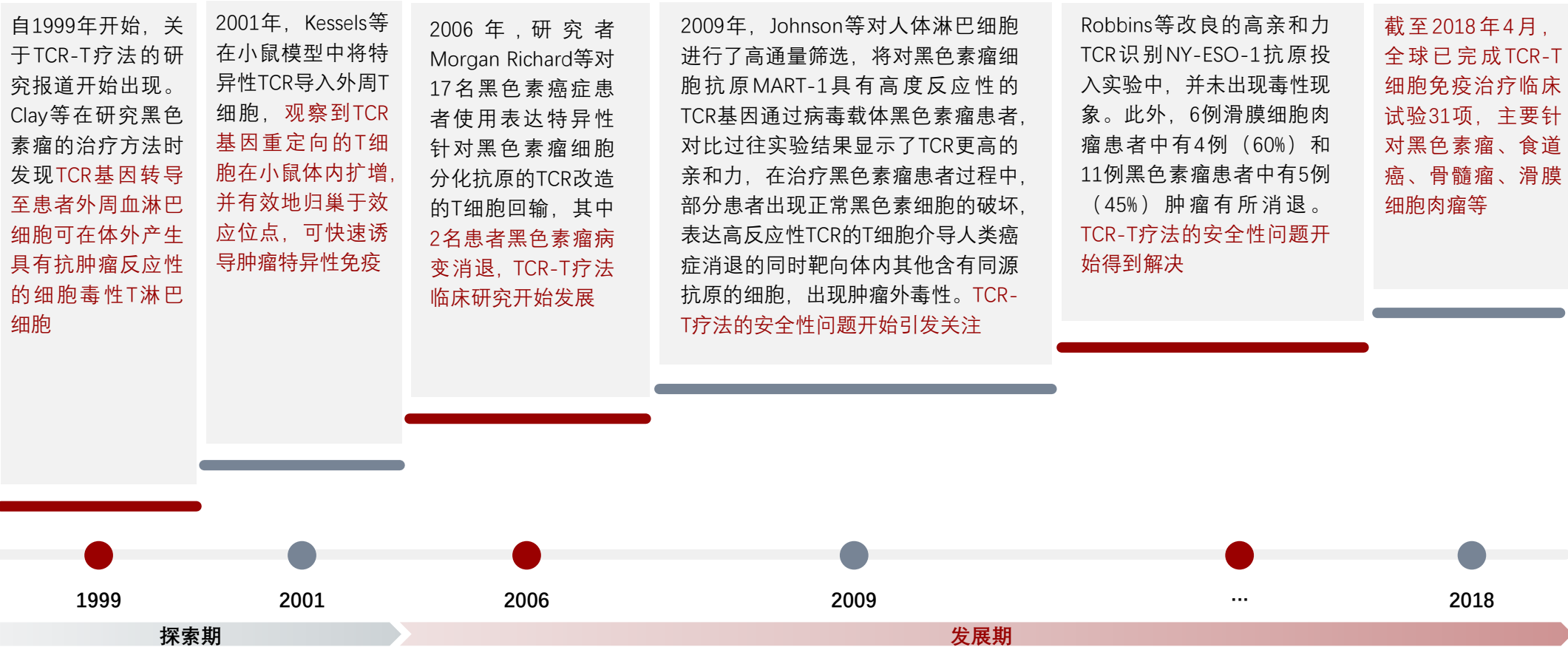
企业介绍

- 得益于国家各部委发文支持，中国免疫细胞治疗行业大力发展，TCR-T疗法技术研究和临床应用研究持续深入
- 肿瘤发病率和死亡率持续增高，抗肿瘤药物的市场也会逐年递增，随着更多肿瘤抗原靶点的开发以及细胞免疫疗法的技术改进，CAR-T和TCR-T细胞治疗将成为主流的肿瘤治疗手段
- TCR-T疗法仍处在实验室阶段，中国外尚未有相关产品上市。预计在未来两年，将有TCR-T产品在中国市场推出上市，到2025年TCR-T的市场规模将达到1,041.4亿元

中国TCR-T疗法行业综述——发展历程

随着人体免疫系统与肿瘤发生机制研究的不断深入，TCR-T行业发展经历了1999-2005年的探索期，从2006年开始进入发展期

TCR-T发展历程，1999-2018年



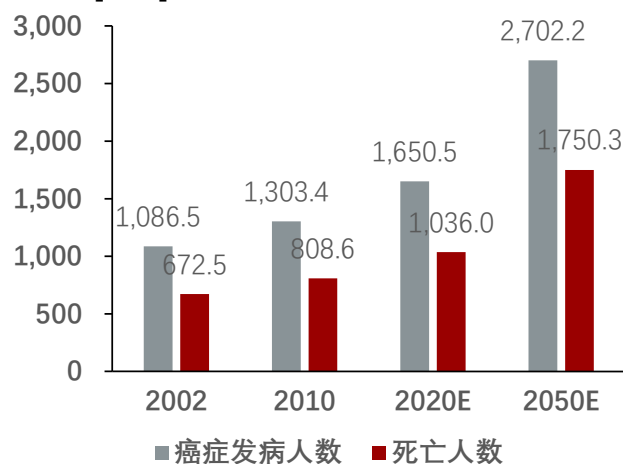
来源：CNKI，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

中国TCR-T疗法行业综述——发展现状

肿瘤发病率和死亡率持续增高，抗肿瘤药物的市场也会逐年递增，随着更多肿瘤抗原靶点的开发以及细胞疗法的技术改进，CAR-T和TCR-T细胞治疗将成为主流的肿瘤治疗手段

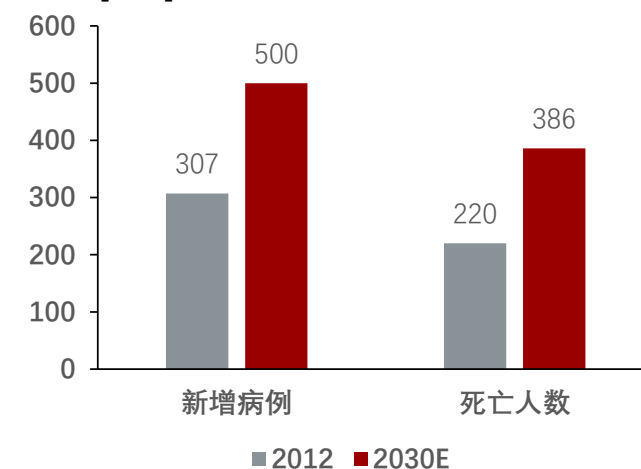
全球癌症发病和死亡人数预测，2002-2050年

单位：[万人]



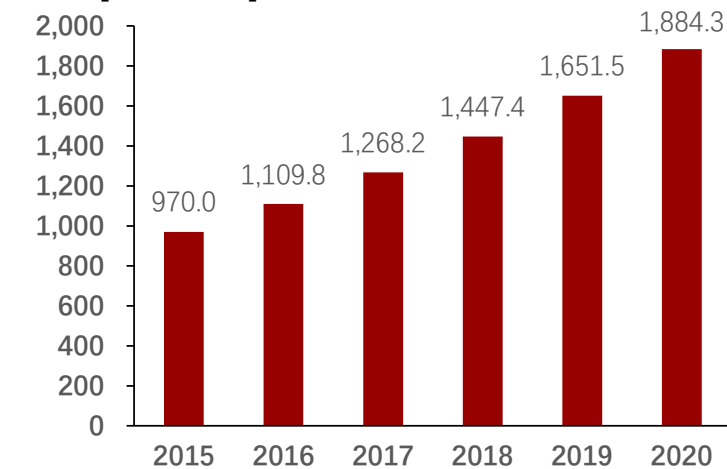
中国癌症发病及死亡人数，2012与2030年预测

单位：[万人]



中国抗肿瘤药物治疗市场规模，2016-2020年

单位：[人民币万元]



- **肿瘤作为人类疾病第一大杀手，其治疗药物占据了药物市场的最大份额。**随着肿瘤发病率和死亡率持续增高，预计后续肿瘤发病人数还会继续增加。抗肿瘤药物的市场也会逐年递增，此前进口单抗药物几乎主导了整个市场份额的分配情况。随着CAR-T和TCR-T细胞治疗技术的不断突破，未来CAR-T和TCR-T疗法也将占据肿瘤治疗市场的重要份额
- **中国开展细胞治疗的医院有主要以CIK、DC-CIK等低端技术为主。**由于普通细胞治疗靶向性差，治疗效果不明显，因此在国外已经几乎被淘汰。然而在国内，由于普通细胞治疗的临床风险较小，能部分提高患者免疫力，其作为辅助治疗也能有一定的市场空间。普通细胞治疗的费用平均每例3万元人民币，每年约有20万例患者接受相应的治疗。据此估算，普通细胞治疗市场规模大约在60亿元人民币
- **从技术的发展角度看，CIK、DC-CIK终将离开肿瘤患者的治疗选项。**随着更多肿瘤抗原靶点的开发以及细胞疗法的技术改进，CAR-T和TCR-T细胞治疗将成为主流的肿瘤治疗手段

来源：中国癌症登记年报，头豹研究院编辑整理

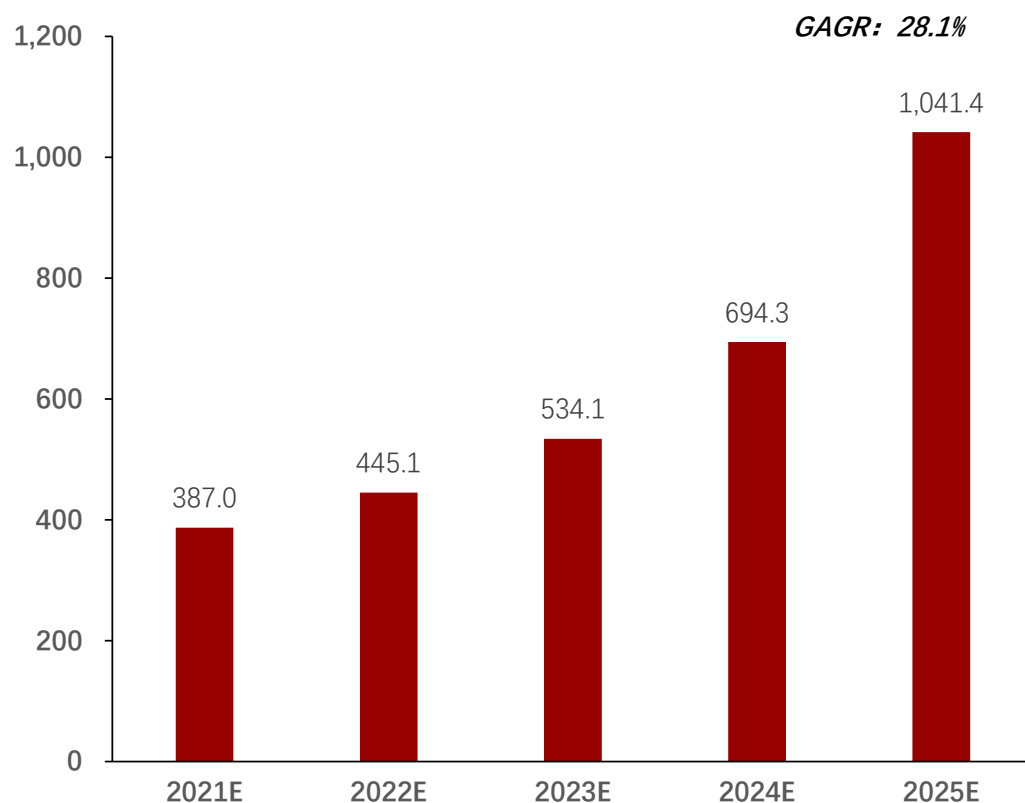
©2021 LeadLeo

中国TCR-T疗法行业综述——市场规模

TCR-T疗法仍处在实验室阶段，国内外尚未有相关产品上市。预计在未来两年，将有TCR-T产品在中国市场推出上市，预计到2025年，TCR-T的市场规模将达到1,041.4亿元

中国TCR-T疗法行业市场规模，2021-2025年预测

单位：[人民币亿元]



来源：头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo



头豹
LeadLeo

400-072-5588

描述

- TCR-T疗法仍处在实验室阶段，国内外尚未有相关产品上市。预计在未来两年，将有TCR-T产品在中国市场推出上市
- 伴随中国每年新增肿瘤患者的持续增多，TCR-T疗法需求迅速增长，预计在未来五年，TCR-T疗法的市场份额将加速增长。随着中国TCR-T疗法行业发展的不断成熟，市场规范管理将更为严格，因此此后中国TCR-T市场规模将合理化增长
- 根据中国TCR-T疗法的潜在需求预测，2021至2025年中国TCR-T疗法行业市场规模从**387.0**亿元增长至**1,041.4**亿元，年复合增长率达到**28.1%**

相关数据

- 美国年均肿瘤新发病例：168.5万例 死亡病例：59.6万例（2016年数据）
- 美国CAR-T/TCR-T（预计）治疗费用：30-50万美元/人
- 美国平均治疗过程：14天
- 中国5年内诊断为癌症且仍存活的病例数：**749万**
- 中国总体5年癌症患病率：556/10万人
- 中国TCR-T（预计）治疗费用：**30万-80万元人民币**

考虑到CAR-T和TCR-T疗法在实体肿瘤治疗上可能取得的突破，
细胞治疗在未来将打开更加巨大的市场空间

www.leadleo.com

中国TCR-T疗法行业综述——行业政策

得益于政府相关政策持续支持，中国免疫细胞治疗行业大力发展，TCR-T疗法技术研究和临床应用研究持续深入

中国TCR-T疗法行业相关政策，2016年至今

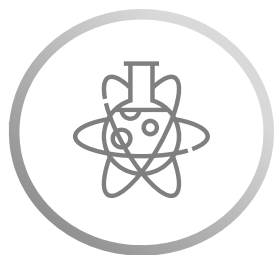
政策名称	颁布日期	颁布主体	主要内容及影响
《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	2018.1	国家知识产权局	将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗等明确列为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一，加强对相关研发技术知识产权的保护，再次推动中国TCR-T疗法行业在内的免疫细胞治疗行业的健康发展
《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》	2017.6	科技部等六部	明确要求加强干细胞和再生医学、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗等关键技术研究，加快生物治疗前沿技术的临床应用，创新治疗技术，提高临床救治水平，标志着中国相关部委对TCR-T疗法行业的支持不断加强，行业发展潜力巨大
《“十三五”生物产业发展规划》	2017.1	发改委	指出要发展干细胞和CAR-T细胞免疫疗法等生物治疗产品，及建设个体化TCR-T疗法技术应用示范中心，实现TCR-T疗法关键技术突破，建设集细胞疗法新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、病毒载体生产工艺研发、病毒载GMP生产、细胞疗法cGMP生产、细胞库构建等转化应用衔接平台于一体的TCR-T疗法技术开发与制备平台，为医疗机构提供高质量的细胞治疗产品，加快推进TCR-T疗法技术在急性B细胞白血病和淋巴瘤等恶性肿瘤、以及鼻咽癌和肝癌等中国特有和多发疾病领域的应用示范与推广
《细胞制品研究与评价技术指导原则》	2016.12	食药监局	规范细胞制品范围：细胞制品是指来源于符合伦理学要求的细胞，按照药品的管理规范，经过体外适宜的培养和操作而制成的活细胞产品 说明细胞治疗产品在治疗过程中除可诱导机体产生免疫原性反应外，还可通过作用于或调节免疫系统产生免疫毒性。对于主要通过作用于或通过调节免疫系统而起药效作用的细胞治疗产品，其细胞治疗诱导的免疫毒性尤应值得关注

来源：中国政府网站，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

第三章：中国TCR-T疗法行业产业链分析

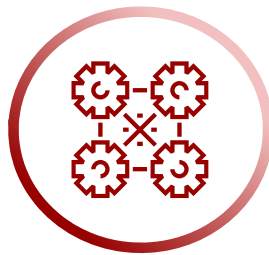
Value Chain Analysis



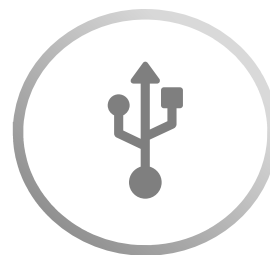
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势



企业介绍

- ❑ 中国企业TCR-T疗法研发生产上游原材料主要依赖进口
- ❑ 中游中国企业加速布局TCR-T疗法领域
- ❑ 下游临床应用主要有医疗机构自研和医疗机构与企业合作两种模式

中国TCR-T疗法行业产业链分析

中国本土企业TCR-T疗法研发生产上游原材料主要依赖进口，中游中国本土企业加速布局TCR-T疗法领域，下游临床应用主要有医疗机构自研和医疗机构与企业合作两种模式

中国TCR-T疗法行业产业链

中国TCR-T疗法行业处于快速发展时期，新兴企业不断涌入市场，并开始向全产业链方向布局，集采集、存储、科研与临床于一体的产业链已基本形成。中国TCR-T疗法行业产业链主要由三部分构成：上游市场参与者包括实验试剂供应商、医学仪器设备供应商、实验耗材供应企业；中游主体是TCR-T疗法生产企业；下游为临床应用场所。

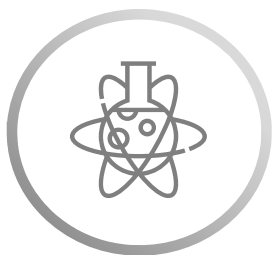


来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

第四章节：中国TCR-T疗法行业驱动因素（1/2）

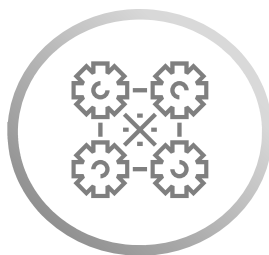
Driving Factor Analysis



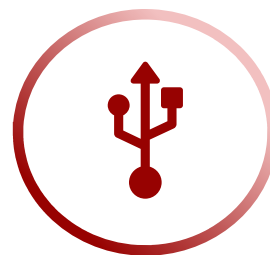
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素

中国TCR-T疗法行业驱动因素

- 需求群体不断扩大
- 技术优势推动增长



发展趋势



企业介绍

中国TCR-T疗法行业驱动因素——需求群体不断扩大

肿瘤发病率和死亡率持续增高，市场对抗肿瘤药物的需求因此逐年递增，根据2020年全球畅销药物排名，细胞免疫治疗产品单抗药物已主导市场，预计免疫细胞治疗产品市场在未来2-3年将持续扩容

全球畅销药TOP10，2020年

序号	商品名	靶点	适应症	药企	销售额/亿美元	
					2019	2020
1	Humira	TNFα	RA等	艾伯维/卫材	191.7	198.3
2	Keytruda	PD-1	癌症	默沙东	110.8	143.8
3	Revlimid		多发性骨髓瘤	百时美施贵宝	108.2	121.1
4	Imbruvica	BTK	癌症	强生/艾伯维	80.9	94.4
5	Eliquis	FXa	抗凝剂	百时美施贵宝/辉瑞	79.3	91.7
6	Stelara	IL-12、IL-23	银屑病	强生/三菱田边	63.6	79.5
7	Opdivo	PD-1	癌症	BMS/Ono	80.1	79.2
8	Eylea	VEGFR	AMD、DME	再生元/拜耳	75.4	79.1
9	Biktarvy		HIV	吉利德	47.4	72.6
10	Xarelto	FXa	抗凝药	强生/拜耳	69.3	67.5
11	Enbrel	TNFα	RA等	安进/辉瑞	69.3	63.4
12	Avastin	VEGFR	癌症	罗氏/中外	79.3	60.8
13	Prevnar		肺炎	辉瑞	58.5	58.5
14	Ibrance	CDK4/6	乳腺癌	辉瑞	49.6	53.9
15	Trulicity	GLP-1	糖尿病	礼来	41.3	50.7

来源：Bmap Pharma，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

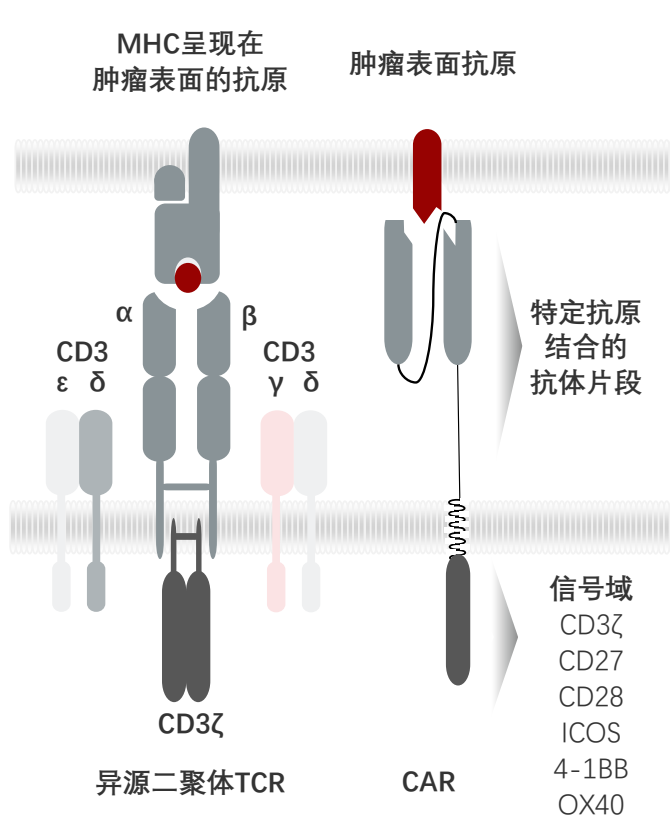
描述

- ❑ 从市场角度来看，尽管TCR-T疗法尚未有产品上市，但中国恶性肿瘤发病率的不断提升，拉动TCR-T疗法需求的持续扩张
- ❑ 根据《中国癌症登记年报2018》数据显示，中国恶性肿瘤发病率为278.07/10万，死亡率为167.89/10万；相比2017年的发病率为270.59/10万，死亡率为163.83/10万，又有所提升。目前，中国国肿瘤患者人群接近400万，预计到2023年肿瘤患者人数将超过500万人
- ❑ 随着肿瘤发病率和死亡率持续增高，市场对抗肿瘤药物的需求逐年递增。根据2020年全球药物销售排名，细胞免疫治疗产品单抗药物已主导药物市场。预计未来2-3年，免疫细胞治疗产品市场将持续扩容，在TCR-T疗法产品上市后，TCR-T疗法市场在庞大的需求群体影响下不断扩大，TCR-T疗法将占据抗肿瘤市场的重要份额

中国TCR-T疗法行业驱动因素——技术优势推动增长

TCR-T疗法具有能够识别细胞内外肿瘤特异性抗原、靶向实体瘤效果更明显、在人体内存留时间更长等优势，预计将进一步推动TCR-T疗法市场增长

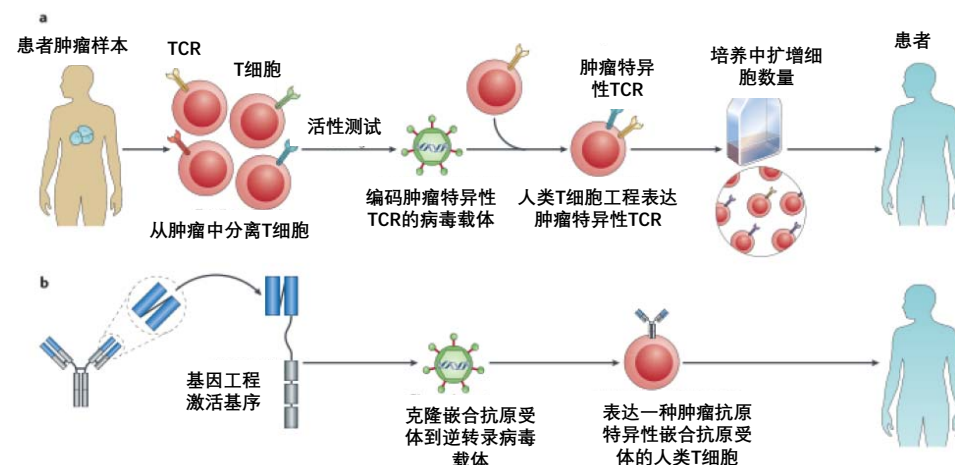
TCR与CAR在实体瘤治疗中的结构对比



TCR-T能够识别细胞内外肿瘤特异性抗原：

TCR-T不仅能识别位于细胞表面的肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原，还能识别细胞内的肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。此外，由于CAR-T转录的CAR抗体是由科学家专门设计，可能从未在人类细胞表面表达，所以其细胞因子风暴会更加猛烈，安全性更低，相比之下，TCR-T的TCR来自于患者的血液样本，其安全性更高

TCR-T/CAR-T 细胞疗法模式图比较



TCR-T靶向实体瘤效果更明显：在实体瘤的治疗中，TCR-T取得了优于CAR-T的治疗效果。由于MHC分子能够呈现从细胞表面和细胞内蛋白中获得的肽链，TCRs与CARs相比能够靶向更多种抗原。当TCR-T与CAR-T同时对实体瘤发起攻击，大部分TCR-T得以与更多肿瘤细胞结合，药物分布更加均衡，而CAR-T通常会在肿瘤外层附着而不向内部渗透，有效率较低

TCR-T细胞在人体内存留时间更长：TCR-T由于本身就在人体内自然表达，完全人源化，所以不会引起机体的免疫排斥。同时，TCR-T细胞具有免疫记忆功能，可以在体内存活较长时间。就CAR-T而言，部分人为的基因改造在客观上也会消耗缩短CAR-T存活时间，影响治疗结果

来源：头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo



头豹
LeadLeo

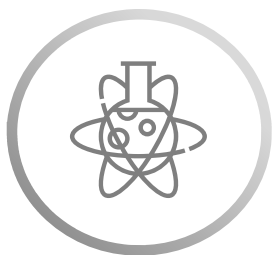
400-072-5588

www.leadleo.com

23

第四章：中国TCR-T疗法行业制约因素（2/2）

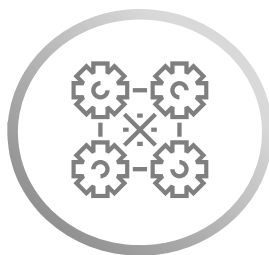
Constraint Analysis



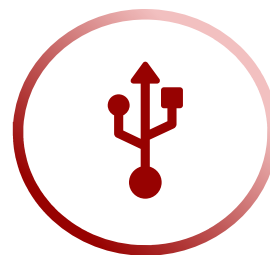
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势



企业介绍

中国TCR-T疗法行业制约因素

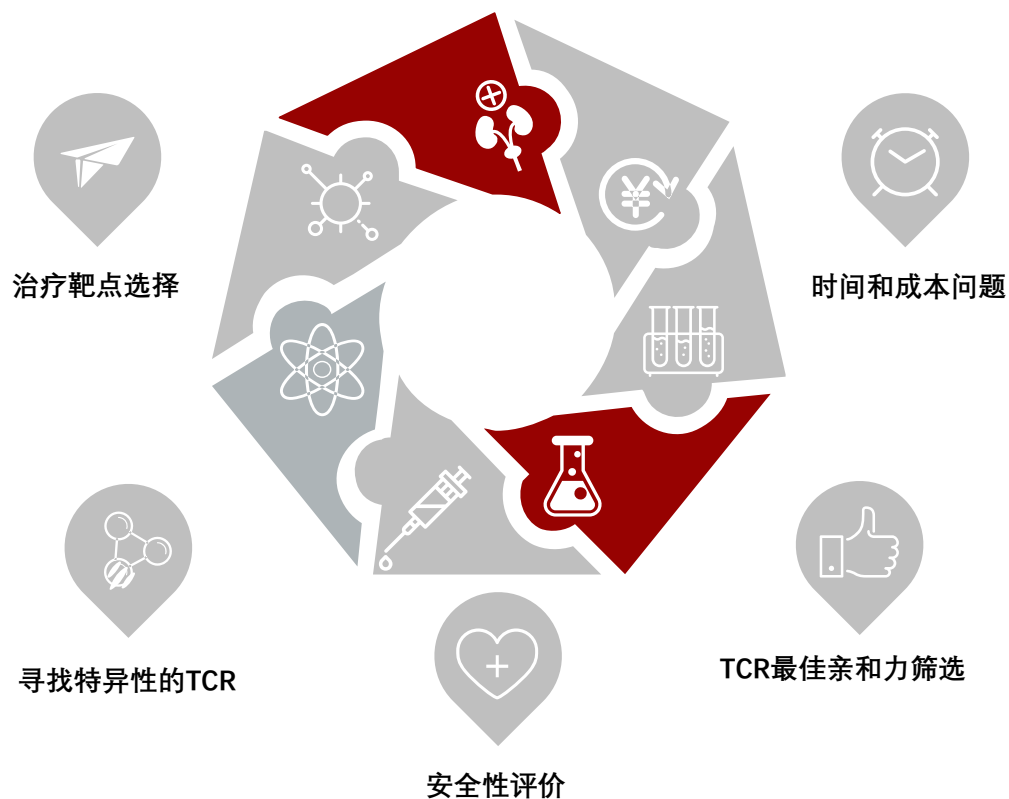
- TCR-T疗法技术难度
- TCR-T疗法靶点选择
- TCR-T疗法安全性顾虑

中国TCR-T疗法行业制约因素——TCR-T疗法技术难度

与CAR-T疗法的“更换”技术相比，TCR-T疗法的“改造”技术更精细，TCR-T疗法对T细胞的改造技术难度主要在于T细胞获取和提纯两方面

TCR-T项目是否成功的关键点

TCR-T项目五大成功关键点主要在于治疗靶点选择、寻找特异性的TCR、安全性评价、TCR最佳亲和力筛选以及时间和成本问题

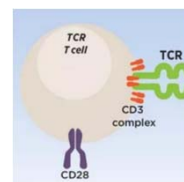


来源：头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

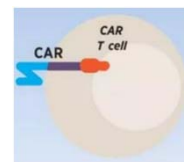
TCR-T疗法技术难点（1/3）

与CAR-T疗法的“更换”技术相比，TCR-T疗法的“改造”技术更精细，执行难度大



CAR-T

CAR-T疗法的原理是基于基因工程，经过嵌合抗原受体修饰的T细胞，可特异性地识别肿瘤相关抗原，使效应T细胞的靶向性、杀伤活性和持久性均较常规应用的免疫细胞高，并可克服肿瘤局部免疫抑制微环境并打破宿主免疫耐受状态



TCR-T

TCR-T疗法的核心在于将能够特异性与抗原结合的TCR基因转入T淋巴细胞，使其获得与表达该抗原肿瘤细胞结合并诱发T细胞杀伤肿瘤细胞的新的免疫细胞治疗模式

TCR-T疗法对T细胞的改造在T细胞获取和提纯两方面存在技术难点

- ❑ **T细胞获取难度大：**TCR-T疗法所需的T细胞从肿瘤患者体内获取，肿瘤存在大量体细胞突变，肿瘤物理环境相对复杂，增加T细胞获取难度
- ❑ **T细胞提纯难度大：**大约1%的细胞变异可产生变异型蛋白质，而变异型蛋白中仅有部分与癌症病程相关，变异型蛋白中只有一部分可以产生潜在的T细胞表位，T细胞表位数量稀少，获取难度大，成为阻碍TCR-T疗法进展的重要原因



头豹
LeadLeo

400-072-5588

www.leadleo.com

中国TCR-T疗法行业制约因素——TCR-T疗法靶点选择与安全性顾虑

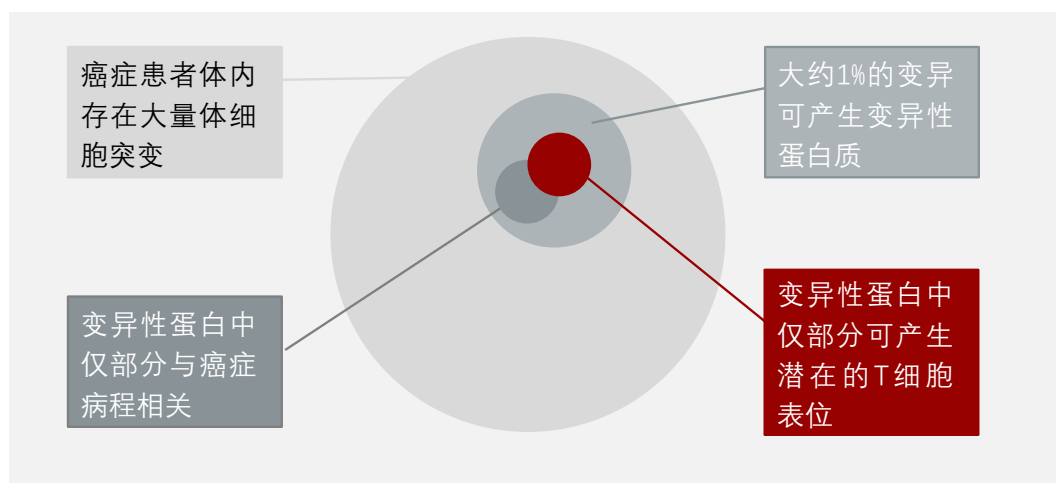
新的安全的靶点的选择，是肿瘤免疫治疗里最大的挑战；TCR-T已有多起实验失败案例，且出现明显毒副作用，存在安全性顾虑

TCR-T疗法技术难点（2/3）

选择新的安全的靶点，是肿瘤免疫治疗里最大的挑战

- ❑ 肿瘤免疫疗法的最大挑战之一，是新的安全目标抗原的鉴定发现。新的安全的靶点的选择，是癌症免疫治疗里最大的挑战，然而细胞表面抗原仅占约10%的潜在目标，胞内抗原占据90%，因此开发胞内抗原就显得非常重要
- ❑ 未来，肿瘤特异抗原的选择应局限于部分仅表达于肿瘤组织或不重要器官上的抗原，以减少因向自身抗原或同源抗原而带来的副反应

最佳治疗靶点的筛选范围



来源：头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

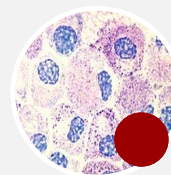
TCR-T疗法技术难点（3/3）

TCR-T已有多起实验失败案例，且出现明显毒副作用，存在安全性顾虑

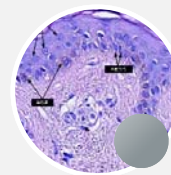
- ❑ 在临床实验中，TCR-T已有多起实验失败案例，且出现明显毒副作用，引发社会对其安全性的担忧。TCR-T 疗法存在的安全隐患，主要包括：**脱靶效应**、**炎症因子风暴**和**针对某些靶点（例如P-gp100、MART-A3）的方法存在高反应性**，可以对正常细胞和组织产生毒副作用，制约免疫细胞治疗市场对TCR-T疗法对信息

脱靶效应与炎症因子风暴

脱靶效应



脱靶效应指工程化的T细胞不能区分表达靶抗原的正常细胞和癌细胞，是由过继 T细胞对正常组织表达的抗原发生免疫反应导致的。目前，过继T细胞与正常蛋白可能发生的交叉反应无法进行预测



炎症因子风暴

炎症因子风暴是细胞因子的过度反映，是人的免疫系统针对外界的病毒和感染的诱因，甚至部分药物，机体免疫系统过度反映。过度反映造成了对机体的伤害，抗肿瘤 T细胞突然过度激活会导致炎症因子风暴



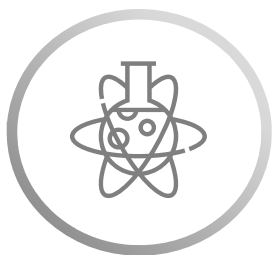
头豹
LeadLeo

400-072-5588

www.leadleo.com

第五章节：中国TCR-T疗法行业发展趋势

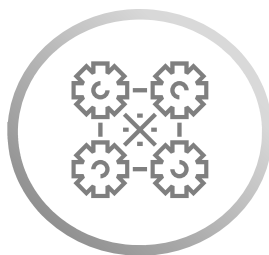
Developing Trend Analysis



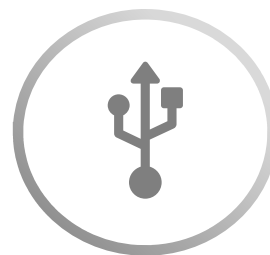
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势

- 步入个性化治疗
- 噬菌体展示技术赋能
- 并购合作促进资源整合

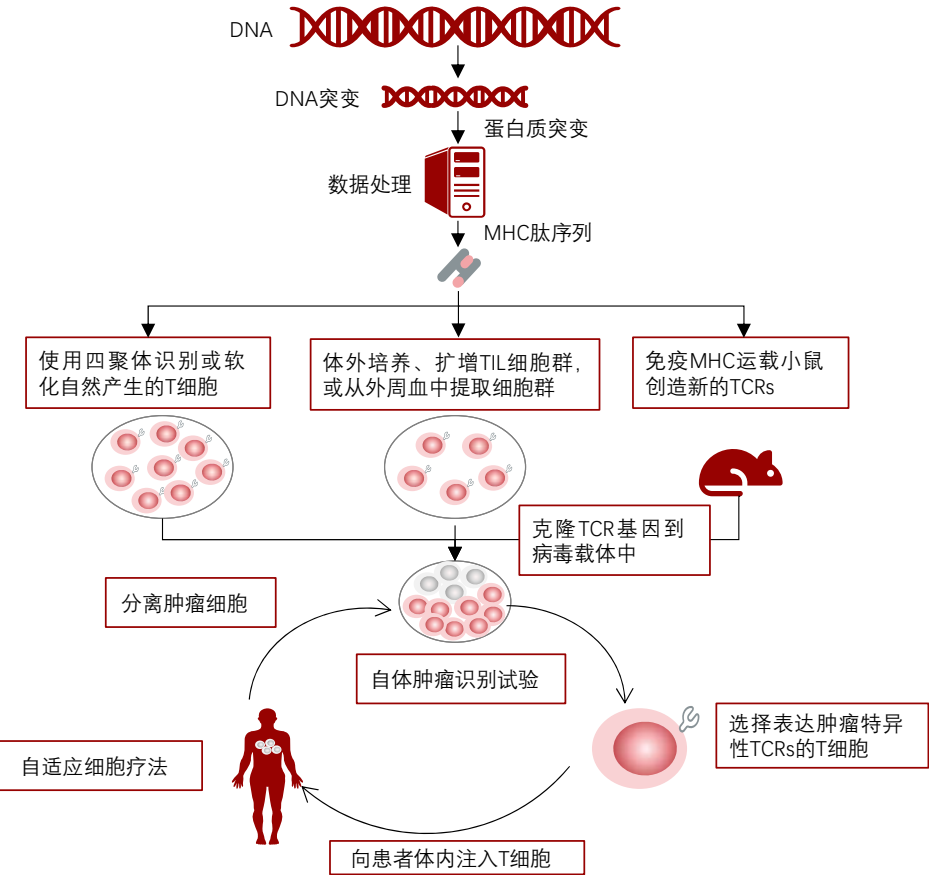


企业介绍

中国TCR-T疗法行业发展趋势——步入个性化治疗

通过结合单细胞测序技术，个性化治疗将成为TCR-T疗法的发展方向之一，可以通过单细胞测序技术，了解个体肿瘤的信息，从而进行TCR定制服务

结合单细胞测序的TCR-T疗法



来源：头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

TCR-T与单细胞测序的结合是个性化治疗的第一步

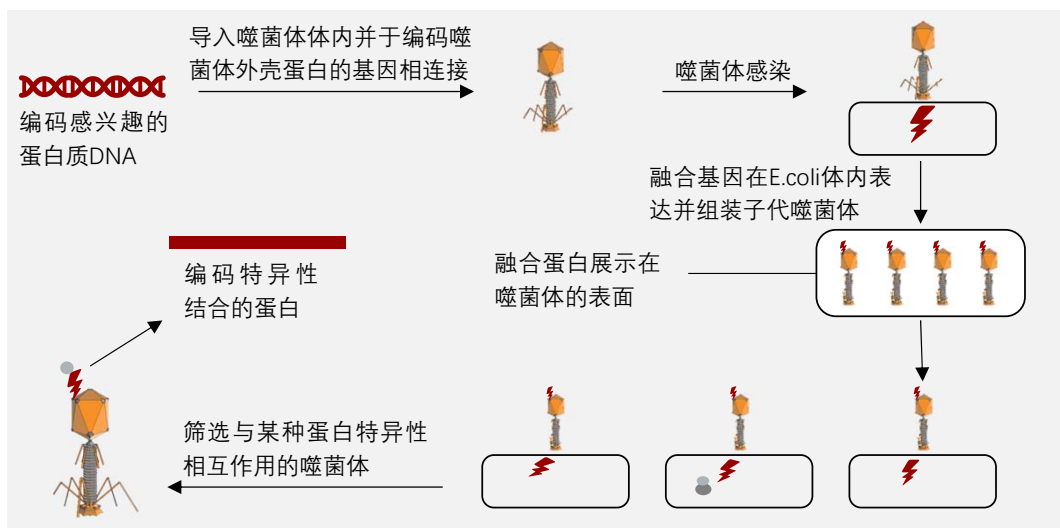
- ❑ **单细胞测序方法：**指DNA研究中涉及测序单细胞微生物相对简单的基因组，更大更复杂的人类细胞基因组，能准确定量一个单细胞核中基因拷贝数目。目前，最常见的单细胞测序的应用是在肿瘤研究上
- ❑ **单细胞测序在诊断和治疗癌症中的效益：**由于癌细胞中基因组部分被删除，或者扩增，从而引起关键基因的缺失，或者表达过量，干扰正常细胞生长，因此利用这种方法就能分析基因拷贝数目，从而诊断和治疗癌症。从疾病预后判断到病情监测，单细胞测序技术都将为肿瘤研究人员提供大量的信息
- ❑ **单细胞测序对于循环肿瘤细胞的测序优势明显：**肿瘤细胞的突变速率非常快，且肿瘤组织是一种高度异质性的组织。确定肿瘤组织中存在哪些细胞亚群（或者叫克隆）具备转移能力，哪些克隆对化疗药物是敏感的，这些信息对于临床工作都非常有帮助。尤其针对隐藏在人体循环系统里的循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cell, CTC）进行全基因组或者转录组测序最有帮助，因为这些CTC细胞就是导致肿瘤转移的元凶，有关它们的信息对于疾病的诊断、监测和治疗都至关重要
- ❑ **单细胞测序与TCR-T的结合将形成个性化治疗：**结合单细胞测序技术，未来的TCR-T疗法的发展方向或许是个体化治疗。可以通过单细胞测序技术，了解个体肿瘤的信息，从而进行TCR定制服务

中国TCR-T疗法行业发展趋势——噬菌体展示技术赋能

通过噬菌体展示技术提高TCR的亲和力，从而达到提高TCR-T疗法治疗效率的目的，是TCR-T疗法行业正在积极尝试并初步取得成果的方式

噬菌体展示技术

噬菌体展示技术是制备人源抗体、小分子抗体和其它各类抗体的另一重要平台，该技术是应用最广泛的**体外抗体筛选技术**



在对抗体库的研究中，噬菌体展示技术可对人和其他动物的B细胞抗体库进行体外建库筛选，避免免疫和细胞融合等步骤从而缩短实验周期并增加了稳定性，该技术还具有**筛选容量大、可发酵大量生产、方法简单**等优点

目前，噬菌体展示技术已开发出单链丝状噬菌体展示系统、λ噬菌体展示系统、T4噬菌体展示系统等数种噬菌体展示系统，能在**抗原表位分析、抗体筛选、抗体酶和蛋白酶抑制剂研究**等方面，提供有效帮助

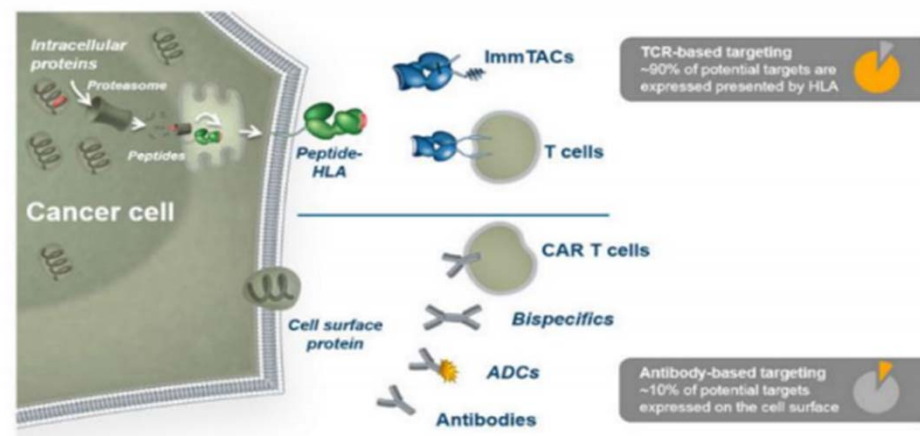
来源：CNKI，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

噬菌体展示技术在TCR-T疗法中的应用

通过噬菌体展示技术提高TCR的亲和力，提高TCR-T疗法治疗效率

- ❑ 香雪精准在全球范围内率先将噬菌体展示技术应用于T细胞受体研究，发明了TCR的定向进化技术，并开发出了全球第一个人源高亲和可溶性TCR，使TCR识别pHLA的亲性和性提高了100万倍以上
- ❑ Immunocore使用ImmTACs技术，获得高亲和力TCR。ImmTACs使用了工程改造的TCR为基础的靶向系统。TCR识别细胞内抗原，处理并递呈到细胞表面，形成peptide-HLA复合物（pHLA）。通过噬菌体展示技术可以显著提高TCR的亲和力，比抗原抗体结合的亲和还要高9倍左右



中国TCR-T疗法行业发展趋势——并购合作促进资源整合

由于TCR-T疗法行业技术壁垒高，市场准入门槛难以跨越，国际TCR-T企业选择并购与合作的形式布局TCR-T疗法行业市场，而中国本土企业由于科研水平差距，主要采用合作方式增强实力

国际TCR-T企业并购与合作情况，2020年

在国际市场，并购与合作是生物医药企业进入TCR-T疗法行业的重要方式，极大地促进各项资源的整合，积极布局TCR-T疗法行业市场

- 2017年6月，Cell Medica收购了Catapult Therapy TCR和该公司的基因修饰WT1-TCR T细胞治疗候选药物



- 2017年9月，全球制药巨头葛兰素史克宣布与Adaptimmune Therapeutics达成合作，打造全新TCR-T细胞疗法，GSK获得了后者开发的NY-ESO SPEAR T细胞疗法的独家研发和推广权



- 2018年1月22日，Celgene（后被BMS收购）以单股 87 美元，共约 90 亿美元的价格收购Juno Therapeutics，Celgene计划利用位于西雅图的Juno研发中心，以及Juno在波塞尔的制造设施，扩大其现有的免疫肿瘤转化医学卓越中心



预计TCR-T企业的并购与合作将在国际市场上延续，
将有更多大型药企通过并购等方式提升TCR-T研发实力

来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

中国TCR-T企业合作情况，2020年

由于中国本土的生物医药企业整体科研水平较欧美发达国家和地区尚有差距，本土企业青睐于采用合作的方式，布局TCR-T疗法市场

- 2016年4月，Juno Therapeutics与药明康德宣布在中国建立上海药明巨诺生物科技有限公司，双方结合Juno CAR-T与TCR技术，及药明康德研发生产平台及中国本地市场经验，联合打造中国领先的细胞疗法公司



- 2017年1月，复星医药通过旗下全资子公司成立中外合营企业，引进Kite Pharma的CAR-T治疗产品KTE-C19，以淋巴瘤为主要治疗目标



- 2018年6月，香雪精准与Athenex成立合资公司Axis，香雪精准及其关联方将拥有的针对NY-ESO-1阳性表达的TCR-T细胞治疗技术授予Axis在中国（不含港澳台地区）以外的国家和地区以独占许可的方式使用知识产权，以开发和商业化许可产品和技术



未来，预计将有更多头部生物医药企业采取并购、合资等方式，
推动资源的优化整合，布局TCR-T疗法市场



头豹
LeadLeo

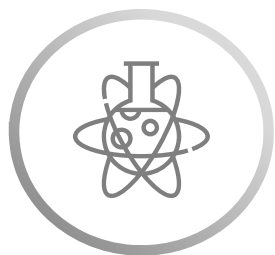
400-072-5588

www.leadleo.com

30

第六章节：中国TCR-T疗法行业投资企业介绍

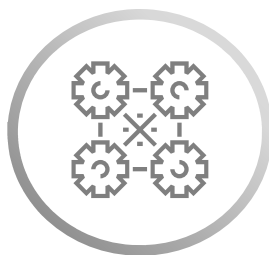
Investment Recommendations



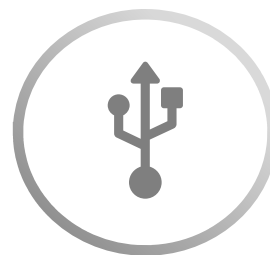
技术背景



行业综述



产业链分析



驱动与制约因素



发展趋势



企业介绍

- 天科雅
- 香雪精准
- 可瑞生物

中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——天科雅（1/2）

天科雅凭借技术平台优势，快速布局产品临床管线，目前产品临床管线丰度处于中国领先水平，预计未来将以广度优势占领市场份额

天科雅企业简介

- 企业名称：天科雅生物科技有限公司
- 总部地点：广东广州
- 成立时间：2016.08.03
- 主营业务：肿瘤免疫细胞治疗的研究与产业化

天科雅现已完成数十个产品管线临床前开发，主要适应症涵盖了晚期复发转移性宫颈癌、鼻咽癌、肺鳞癌、卵巢癌、子宫内膜癌及脑癌等多个肿瘤

天科雅技术平台

TRUST平台	人工智能高通量单细胞筛选平台，可在6周内克隆靶向TCR
CHECK-T细胞改造平台	新一代加载免疫检测点抑制分子的T细胞药物有望明显改善实体瘤治疗效果
TURBO-T细胞改造平台	创新T细胞药物加载肿瘤微环境改造因子，激发广谱抗肿瘤免疫以对抗异质性
工业化临床级的病毒转基因载体生产平台	2017年已在重庆中心完成了从产毒组构建到病毒载体生产到工程化细胞改造的全程作业；2019年、2020年分别完成美国LA和中国广州GMP中心的建设
临床免疫监控及免疫药效评估	已为包括百时施贵宝在内的多家世界知名药企的药物临床试验提供免疫监控服务

来源：天科雅，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

天科雅产品管线

系列	分子	适应症	研 发	病毒 载体	细胞 试验	动物 试验	人体 试验	IND	临床 1/2
100系列	L100	鼻咽癌							
	A100	卵巢癌、子宫内膜癌							
	E200	子宫颈癌							
200系列 CHECK-T	N200	非小细胞肺癌、黑色素瘤、肉瘤							
	L200	鼻咽癌							
	L200	NK/T细胞淋巴瘤							
	A200	卵巢癌、子宫内膜癌							
300系列 TURBO-T	L300	鼻咽癌							
	A300	卵巢癌、子宫内膜癌							
400系列	尚未揭露								



400-072-5588

www.leadleo.com

中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——天科雅（2/2）

天科雅专注于肿瘤免疫细胞治疗的研发与产业化，其TCR/CAR-T开发平台，病毒和细胞改造及生产技术平台处于国际领先地位

天科雅投资亮点

天科雅专注于肿瘤免疫细胞治疗的研发与产业化，其TCR/CAR-T开发平台，病毒和细胞改造及生产技术平台处于国际领先地位。目前，天科雅在中国广州设立总部，并建有大型GMP标准工厂。在美国洛杉矶、中国重庆设有两个小规模GMP生产基地。同时在美国洛杉矶、达勒姆和中国重庆设立研发中心

1

员工资质

目前，天科雅员工人数超过100名，其中拥有博士学位学历的员工超过40%

2

研发管线

天科雅现已完成十数个产品管线临床前开发，主要适应症涵盖了晚期复发转移性宫颈癌、鼻咽癌、肺鳞癌、卵巢癌、子宫内膜癌及脑癌等多个肿瘤

3

对外资源

公司以良好的临床数据、病毒与细胞生产工艺获得数家知名肿瘤药厂的技术授权和委托研发、生产订单，并已获得多家专业知名投资机构数亿元人民币的融资

员工背景

100+名
员工

40+名
博士以上学历员工

技术亮点

6周
确定TCR

9项
first-in-class TCR-T

52+名
接受TCR-T治疗患者

2项
best-in-class TCR-T

来源：天科雅，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

天科雅融资情况，截至2021年3月

披露日期	交易金额	融资轮次	投资方
2020-05	合计约 3,700 万 美元	战略融资	德同资本
2019-04		A+轮	分享投资 约印医疗基金 致和康道
2018-12		A轮	芳晟股权投资基金 嘉道谷投资 分享投资
2016-03		官方披露	约印医疗基金
□ 天科雅计划在2020年第四季度进行3,000万美元的B轮融资			
□ 天科雅当前与多家大型制药公司讨论合作机会			
□ 预计到2022年，当天科雅研发管道进入第2阶段的研究和取得突破性的临床成果时，企业将计划上市			
天科雅整体融资情况良好，研发情况符合预期，且具充足发展潜力			

天科雅科研支持情况

天科雅专科学创始人来自Duke、USC等高校，拥有具备竞争优势的技术实力。此外，TCR技术的鼻祖斯坦福教授已加入天科雅科学顾问会，为创新提供稳健根基



中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——香雪精准（1/2）

香雪制药于2012年开始率先开展应用TCR的肿瘤药物开发和TCR-T疗法研究，搭建了以TCR-T技术为核心的高亲和力的免疫治疗药物开发、临床治疗技术研发和转化平台

香雪精准简介

- 企业名称：广东香雪精准医疗技术有限公司
- 企业地点：广东广州
- 成立时间：2015.11.12
- 主营业务：研发用于治疗癌症、自身免疫性疾病及病毒感染性疾病的生物药，开发针对肿瘤的特异性T细胞过继免疫治疗的新方法

香雪制药于2012年开始率先开展应用TCR的肿瘤药物开发和TCR-T疗法研究，搭建了以TCR-T技术为核心的高亲和力的免疫治疗药物开发、临床治疗技术研发和转化平台，同时拥有高亲和TCR-T和T细胞活化芯两大技术

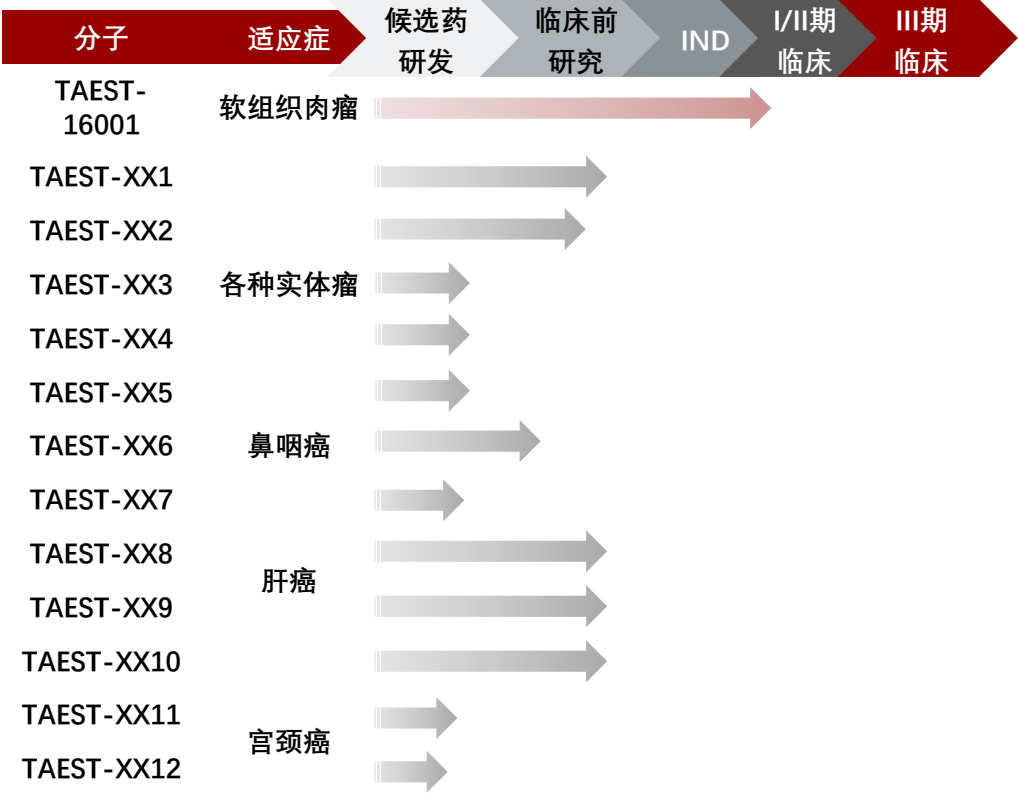
合资公司——Axis Therapeutics简介

- ❑ 与Athenex建立合资公司Axis Therapeutics：2018年6月，香雪精准与国际生物制药企业Athenex成立了合资公司Axis Therapeutics，专注于在国际地区研究、开发和商业化XLifeSc的T细胞受体T细胞。新公司通过整合双方的优势资源，建立针对肿瘤的细胞治疗全球研发和应用平台，共同推进TCR-T细胞治疗技术的研究、开发和临床应用的国际化推广
- ❑ 与PharmaEssentia合作推动台湾地区的研发：2020年10月13日，Axis宣布与PharmaEssentia Corporation进行研究工作，涉及TCR-T产品在台湾的研发。根据协议条款，Axis与PharmaEssentia应合作在台湾进行TCRT-ESO-A2治疗的初步临床研究，针对HLA-A*02:01阳性患者中NY-ESO-1阳性的实体瘤，并在台湾建立细胞产品的生产基地

来源：香雪精准，头豹研究院编辑整理

TAEST产品管线

香雪制药的高亲和TCR-T新药TAEST16001，目前正在国内开展临床 I 期研究，并已经与凯杰（苏州）签署战略合作协议共同开发伴随诊断产品



中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——香雪精准（2/2）

香雪开发了HATac技术，像HATac这样的水溶性分子被业界认为是比TCR-T更具发展前景的治疗方法，该技术借助TCR和功能分子的融合赋予T细胞杀伤肿瘤细胞的功能

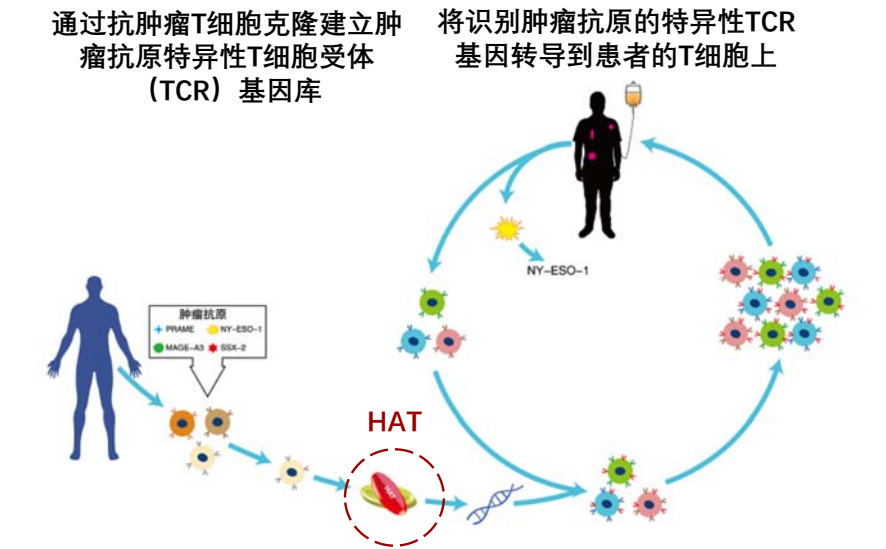
香雪精准TCR技术平台

香雪精准致力于研发经过基因修饰的T细胞，使其提升对肿瘤抗原的亲合力及稳定性，以达到更好的疗效及更小的副作用

香雪精准技术平台

靶点的鉴定技术，T细胞克隆技术，TCR优化技术，T细胞修饰技术和T细胞扩增技术等

香雪精准TCR技术流程



来源：香雪精准，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

HATac产品管线

分子	适应症	TCR 克隆	功能 验证	新药 审批	I/II期 临床	III期 临床
HATac16001	肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤滑膜肉瘤					
HATac16002						
HATac16003						
HATac16004	、肝癌、胃癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤滑膜、肠癌					
HATac16005						
HATac16006	肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌					
HATac16007						
HATac16008	鼻咽癌					

- ❑ 香雪开发了HATac技术，把高亲和性的T细胞受体做成水溶性的分子——高亲和T细胞活化芯（HATac）。HATac分子是TCR与pHLA形成的复合体。该分子一端通过识别肿瘤细胞呈递的HLA抗原来与肿瘤细胞结合，另一端通过TCR与病人体内的自身T细胞结合。肿瘤细胞可以通过这种分子被T细胞识别，进而被活化T细胞消灭
- ❑ 以HATac为代表的水溶性分子被业界认为是比TCR-T更具发展前景的治疗方法。目前，该技术已经可以系统性地将TCR的亲合力由微摩尔级提高到皮摩尔级，并借助TCR和功能分子的融合赋予T细胞杀伤肿瘤细胞的功能

中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——可瑞生物（1/2）

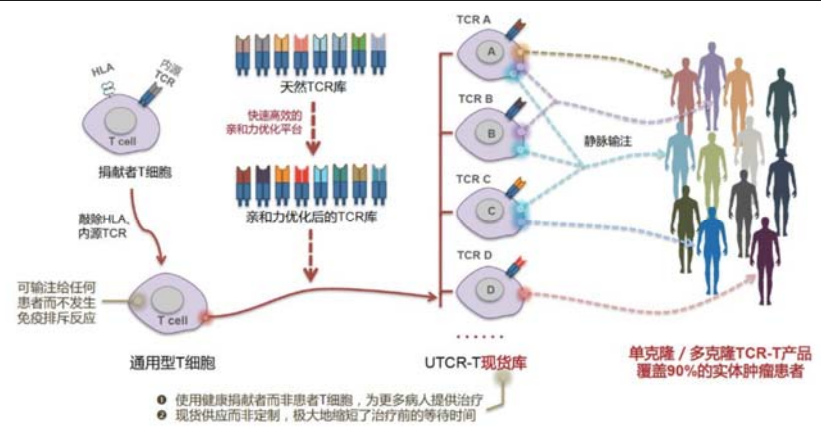
可瑞生物当前密集地推进针对多种肿瘤抗原的TCR-T的亲合力优化、临床前验证和临床试验，产品研发管线较少，且多处于临床前研究阶段，但未来发展潜力良好

可瑞生物简介

- 企业名称：北京可瑞生物科技有限公司
- 企业地点：北京市
- 成立时间：2016.03.22
- 主营业务：抗肿瘤免疫治疗技术的研发、基因编辑产品的开发和服务，以及遗传疾病基因治疗的探索

可瑞生物通过技术革新，已经建立国际领先的SMART-TCR亲合力优化平台，迅速推进实体肿瘤的TCR系列治疗产品开发，为广大肿瘤患者提供更有效的治疗选择，以一流的TCR创新靶点研发实力，跻身全球免疫治疗源头创新研究前列

可瑞生物通用TCR-T产品体系



来源：可瑞生物，头豹研究院编辑整理
©2021 LeadLeo

可瑞生物产品管线

可瑞生物密集地推进针对多种肿瘤抗原的TCR-T的亲合力优化、临床前验证和临床试验

抗原	适应症	临床前研究	非注册临床研究	I-III期临床研究
MAGE A1	多肿瘤	➡		
HPV-16 E6	宫颈癌	➡		
NY-ESO-1	多肿瘤	➡		
MAGE A4	多肿瘤	➡		
MAGE A10	多肿瘤	➡		
AFP	肝癌	➡		

可瑞生物资源优势

- ❑ 研发团队：可瑞生物团队主要成员均来自北大，多人在美国进行过博士后训练，其中有国家科技重大专项的课题负责人、北京市科技新星等优秀人才
- ❑ 项目资源：可瑞生物的团队承担过北大附属医院的多个肿瘤免疫治疗研究项目，在临床方面有着丰富的资源储备
- ❑ 产品研发：在一年内启动一到两个靶点的非注册的临床研究，在三到五年之内形成TCR-T细胞治疗的一个产品梯队，涵盖大约20个TCR产品；公司财务上，在五六年左右能够达到上市标准，并有产品能够获NDA批准上市

中国TCR-T疗法行业投资企业介绍——可瑞生物（2/2）

可瑞生物通过技术革新，构建了一套涵盖TCR的靶点发现、受体克隆等多个流程的TCR亲和力优化平台，极大地简化并改进了现有的TCR优化方案，能迅速开发多个TCR治疗产品

可瑞生物SMART-TCR亲和力优化平台

特异性肿瘤抗原筛选鉴定

大数据深度挖掘
大样本实验验证
已建立肿瘤抗原库

表位特异性TCR克隆

单细胞TCR测序
混合细胞TCR测序和组装
1项专利准备提交

TCR临床前验证

TCR慢病毒和非病毒递送平台
已建立成熟的T细胞基因编辑平台
已与IDMO合作建立PDX模型队列
2项专利准备提交

T细胞免疫表位鉴定

可覆盖抗原的所有肽序列
可鉴定所有HLA型结合的潜力
已筛选出全新T细胞表位
2项专利准备提交

TCR亲和力优化

高效的人工胸腺TCR优化系统
流程化的闭环系统，可规模化
去除识别所有非靶向表位的TCR，临床应用更安全
4项专利准备提交

TCR临床试验

丰富的免疫治疗临床试验经验
优质的临床资源



- ❑ 现有的TCR优化需经历复杂、繁琐的体外突变文库建立、噬菌体展示和亲和力优化等环节，且尚无法得到最优的治疗性TCR。可瑞生物发展出了革命性的TCR亲和力优化技术SMART-TCR，极大地简化并改进了现有的TCR优化方案，较竞争企业的研发流程大为简化
- ❑ 可瑞生物基于SMART-TCR技术迅速开发多个TCR治疗产品，将促进肿瘤免疫治疗的发展

来源：可瑞生物，头豹研究院编辑整理

©2021 LeadLeo

特别鸣谢

感谢天科雅在本次报告写作中给予的支持

天科雅



天科雅生物科技有限公司成立于2016年，是一家免疫诊断及精准医疗方案提供商，以T细胞为最终靶向，专注于肿瘤免疫治疗技术的创新性研发，以及联合治疗策略的临床验证。

<http://www.tcrcure.com/>



www.leadleo.com

方法论

- ◆ 头豹研究院布局中国市场，深入研究10大行业，54个垂直行业的市场变化，已经积累了近50万行业研究样本，完成近10,000多个独立的研究咨询项目。
- ◆ 研究院依托中国活跃的经济环境，从TCR-T、免疫细胞治疗、过继性细胞免疫治疗等领域着手，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，研究院的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ◆ 研究院融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在研究院的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ◆ 研究院密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 研究院秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。

法律声明

- ◆ 本报告著作权归头豹所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得头豹同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“头豹研究院”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，头豹可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告部分信息来源于公开资料，头豹对该等信息的准确性、完整性或可靠性不做任何保证。本文所载的资料、意见及推测仅反映头豹于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据。在不同时期，头豹可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。头豹不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，头豹对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。