
2019 年中国新生抗原疗法行业概览

分析师：黄婉霓

2019 年 11 月

概览标签：免疫细胞治疗、过继性细胞免疫治疗、个体化疫苗、精准治疗

概览摘要：随着基因组测序的广泛应用和新生抗原预测技术的发展，基于新生抗原的免疫治疗成为新的研究热点。过去五年的研究表明新生抗原在肿瘤免疫治疗中起着关键作用，新生抗原的识别筛选和鉴定加速了肿瘤患者个体化免疫治疗的发展，终将使更多患者受益。预计 2025 年，中国首款新生抗原疗法产品上市，单个疗程平均价格将在 60-80 万人民币，第一年中国市场约有 10,000 名病患使用新生抗原疗法，市场规模预计从 60 亿元人民币起步。未来，新生抗原疗法将在个性化免疫治疗，或联合免疫检查点抑制剂治疗领域不断发展，并逐步成为重点肿瘤治疗方式。

- **新生抗原疫苗是未来主要药物产品**

新生抗原肿瘤疫苗成药时间相对较短，耗费成本相对较低，治疗稳定性相对较高，预计疫苗将早于新生抗原疗法进入临床实验并完药物上市周期。因此新生抗原疫苗为本概览关注重点。新生抗原疫苗的剂型主要分为三类：DNA/mRNA 疫苗、多肽疫苗、DC 疫苗。

- **新生抗原疗法对肿瘤预后预测作用明显**

新生抗原疗法对肿瘤预后预测作用不断在多个方面在多种试验中得到验证：（1）肿瘤对免疫检查点抑制治疗的反应与新生抗原的数目和免疫原性相关，免疫检查点抑制治疗前进行基因测序能够评估治疗的效果；（2）新生抗原还影响肿瘤患者对免疫检查点抑制治疗的耐药性的产生；（3）对一些恶性肿瘤的分析也发现，新生抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关。新生抗原疗法对肿瘤预后预测作用明显，推动行业对新生抗原疗法的关注与研究。

- **联合免疫检查点抑制剂治疗是未来趋势**

相比单独使用免疫检查点抑制剂，新生抗原疫苗与免疫检查点抑制剂的联用，可延长控制肿瘤的目的。新生抗原疫苗有助于将癌症患者的特异性抗原暴露给免疫系统，从而产生更大的临床益处，是未来新生抗原疫苗发展的重要方向。目前，在黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌 3 种不同的肿瘤类型中的治疗中，与历史单一免疫检查点抑制剂相比，新生抗原疫苗联合 PD-1 已证实可显著延长无进展生存期。

企业推荐：

- 裕策生物
- 纽安津生物
- 格源致善

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系头豹研究院独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经头豹研究院事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，头豹研究院保留采取法律措施，追究相关人员责任的权利。头豹研究院开展的所有商业活动均使用“头豹研究院”或“头豹”的商号、商标，头豹研究院无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表头豹研究院开展商业活动

目录

1	方法论.....	5
1.1	研究方法.....	5
1.2	名词解释.....	6
2	中国新生抗原疗法行业市场综述.....	9
2.1	新生抗原疗法的定义和流程.....	9
2.1.1	新生抗原的定义.....	9
2.1.2	新生抗原治疗基本流程.....	10
2.1.3	新生抗原疫苗.....	11
2.2	中国新生抗原疗法行业市场规模.....	14
2.3	中国新生抗原疗法行业产业链分析.....	15
2.3.1	上游分析.....	16
2.3.2	中游分析.....	17
2.3.3	下游分析.....	18
3	中国新生抗原疗法行业驱动因素分析.....	18
3.1	需求群体的不断扩大.....	18
3.2	对肿瘤预后预测作用明显.....	19
4	中国新生抗原疗法行业制约因素分析.....	21
4.1	新生抗原疗法预测准确性较低.....	21
4.2	新生抗原测序的方法和流程有待优化.....	22
4.3	新生抗原疫苗开发周期过长.....	22
5	中国新生抗原疗法行业相关政策分析.....	23

6	中国新生抗原疗法行业发展趋势分析	24
6.1	联合免疫检查点抑制剂	24
6.2	机器学习赋能预测筛选抗原.....	25
7	中国新生抗原疗法行业市场竞争格局分析	26
7.1	中国新生抗原疗法行业竞争格局概述	26
7.1.1	裕策生物.....	27
7.1.2	纽安津生物	29
7.1.3	格源致善.....	30

图表目录

图 2-1 共有新生抗原与独有新生抗原对比.....	9
图 2-2 新生抗原疗法基本流程.....	10
图 2-3 新生抗原疫苗制备流程.....	12
图 2-4 新生抗原疫苗制备流程.....	13
图 2-5 新生抗原多肽疫苗作用流程	13
图 2-6 新生抗原 DC 疫苗作用流程	14
图 2-7 新生抗原疫苗不同剂型比对	14
图 2-8 中国新生抗原疗法行业产业链	16
图 3-1 中国恶性肿瘤发病率及死亡率，2017-2018 年	19
图 4-1 使用生物信息学分析算法预测新生抗原筛选的企业.....	21
图 5-1 中国新生抗原疗法行业政策，2017 - 2018 年	24

1 方法论

1.1 研究方法

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，从癌症早筛、精准治疗、基因检测等领域着手，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。
- ✓ 头豹研究院本次研究于 2019 年 11 月完成。

1.2 名词解释

- **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。
- **DC 细胞**：树突状细胞，是由加拿大学者 Steinman 于 1973 年发现的，是功能最强的抗原提呈细胞，因其成熟时伸出许多树突样或伪足样突起而得名。
- **免疫原性**：能引起免疫应答的性能，即抗原能刺激特定的免疫细胞，使免疫细胞活化、增殖、分化，最终产生免疫效应物质抗体和致敏淋巴细胞的特性。
- **HLA**：Human Leukocyte Antigen，人类白细胞抗原，是人类的主要组织相容性复合体（MHC）的表达产物，该系统是目前所知人体最复杂的多态系统。
- **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。
- **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这段时间。
- **中位随访**：用于量化研究对象的随访时长，可说明所收集之生存资料的“成熟”情况，亦可供评价是否已观察到足够的结局事件。
- **无进展生存期**：Progression-Free Survival，由随机至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。
- **IL-2**：Interleukin-2，免疫系统中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。
- **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。
- **黑色素瘤**：有恶性变化的色素斑痣，是由交界痣或混合痣性质的痣发展而来。
- **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。
- **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，新药临床研究申请，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 疗法和新生抗原疗法。
- **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。
- **CD3**：分化簇 3，T 细胞的共受体是一种蛋白质复合物，它由四个不同的链组成，CD3 是其中之一。在哺乳动物中，该复合物含有一个 CD3 γ 链，CD3 δ 链，和 2 CD3 ϵ 链。这些链具有被称为一个分子副 T 细胞受体（TCR）和 ζ -链以产生激活信号的 T 淋巴细胞。该 TCR， ζ 链和 CD3 分子一起构成的 T 细胞受体复合物。
- **CD8**：一种白细胞分化抗原，为部分 T 细胞表面所具有的一种糖蛋白，用以辅助 T 细胞受体（TCR）识别抗原并参与 T 细胞活化信号的转导，又称为 TCR 的共受体。

2 中国新生抗原疗法行业市场综述

2.1 新生抗原疗法的定义和流程

2.1.1 新生抗原的定义

新生抗原 (Neoantigen) 是由肿瘤细胞突变基因编码的新生抗原，是一种由基因点突变、删除突变、基因融合等产生，且与正常细胞表达的蛋白不一样的新的异常蛋白。此类蛋白经过酶解之后形成的多肽片段，作为抗原经过 DC 细胞递呈给 T 细胞，促使 T 细胞变为特异性地识别新生抗原的成熟活化 T 细胞，并使这些活化的 T 细胞增殖。利用新生抗原的免疫活性，可根据肿瘤细胞突变的情况设计合成新生抗原药物，达到治疗的效果。

新生抗原总体上可分为两类：共有新生抗原和独有新生抗原。

(1) 共有的新生抗原：患某些癌症的不同患者间共同存在的突变抗原，而在正常基因组中并不存在。免疫原性高的共有新生抗原有可能筛选用作广谱的治疗性癌症疫苗，用于有相同突变基因的患者。

(2) 独有化新生抗原：大多数新生抗原都是独特的突变抗原，在患者与患者之间、肿瘤与肿瘤之间完全不同。因此，独有新生抗原制备药物只能特异性地、一对一地针对每个个体患者或肿瘤。此类治疗方式也称个性化治疗。相同类型肿瘤的基因突变的广泛差异性构成癌症个体化免疫治疗必要性的重要基础（见图 2-1）。

图 2-1 共有新生抗原与独有新生抗原对比



- 患某些癌症的不同患者间共同存在的突变抗原



- 患者与患者之间、肿瘤与肿瘤之间独特的突变抗原

来源：头豹研究院编辑整理

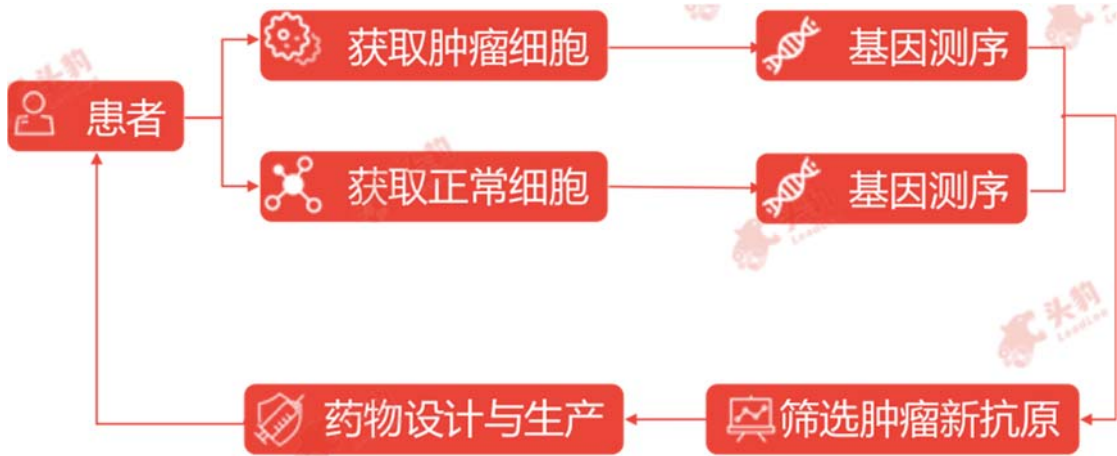
2.1.2 新生抗原治疗基本流程

新生抗原疗法的操作流程，可大致分为以下五个步骤：

- (1) 从患者体内获取正常细胞以及肿瘤细胞，获取两种细胞当中的 DNA；
- (2) 对正常细胞和肿瘤细胞进行全外显子测序，并进行比对；
- (3) 分析肿瘤细胞的体细胞突变，计算与 HLA 结合的突变新生抗原；
- (4) 利用计算机分析或实验验证筛选最有可能成为新生抗原的基因序列；
- (5) 突变基因最终以两类药物被设计呈现，如新生抗原疫苗、新生抗原细胞疗法，再

回输注射给肿瘤患者，达到治疗的目的（见图 2-2）。

图 2-2 新生抗原疗法基本流程



来源：头豹研究院编辑整理

在确定新生抗原序列后，目前主要通过两种方式来激活机体的免疫反应：（1）肿瘤疫苗；（2）基于新生抗原的细胞疗法。相对于新生抗原细胞疗法，新生抗原肿瘤疫苗成药时间相对较短，耗费成本相对较低，治疗稳定性相对较高，预计疫苗将早于新生抗原疗法进入临床实验并完药物上市周期。因此新生抗原疫苗为本概览关注重点。

2.1.3 新生抗原疫苗

2.1.3.1 新生抗原疫苗制备流程

个体化新生抗原癌症疫苗的制备过程已经逐渐系统化。其基本程序主要分 3 个阶段：收集患者的癌症组织和正常组织标本、新生抗原鉴定以及疫苗制备。

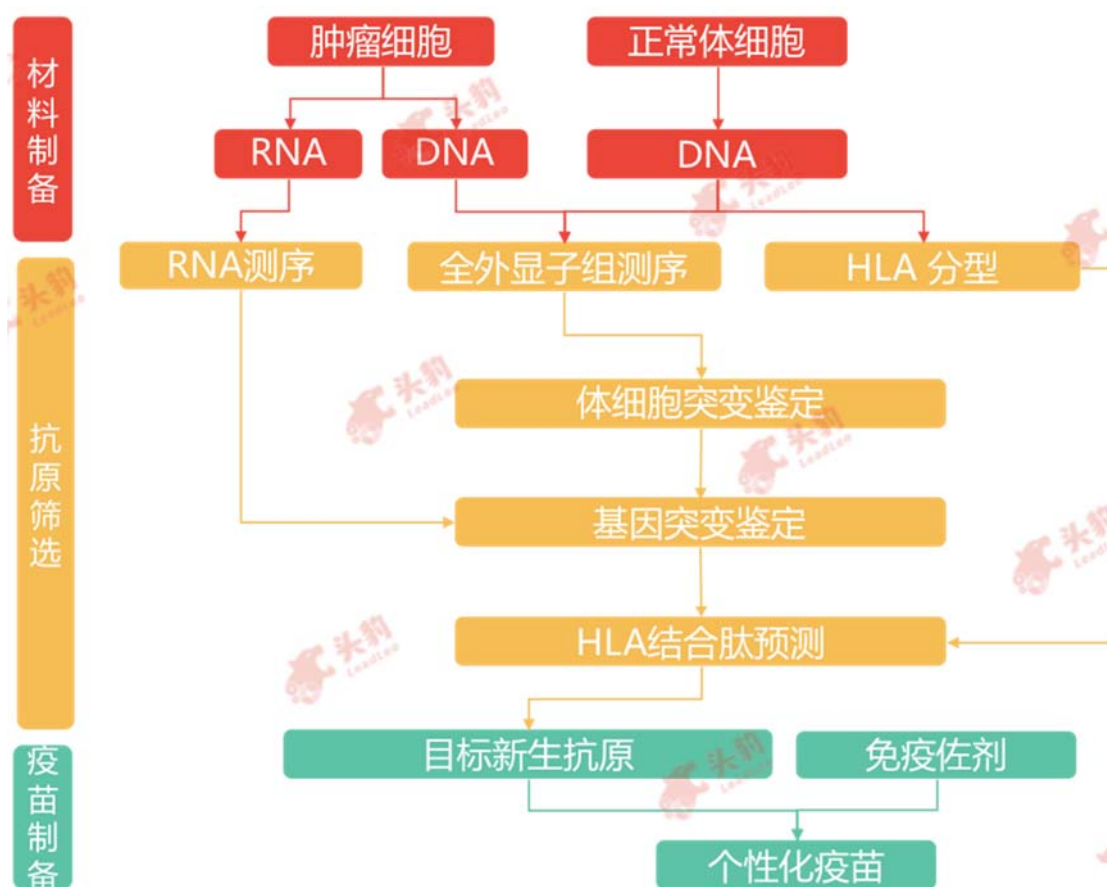
(1) 收集患者癌症组织和正常组织标本：收集患者癌症组织和正常组织标本作为新生抗原鉴定和疫苗制备的基础原材料。

(2) 新生抗原鉴定：①采用全外显子测序对比癌症和正常组织的基因序列，获得癌组织突变基因数据。；②cDNA 芯片或 RNA 序列 (RNA-seq) 检测，依照基因表达水平选择合适的突变新生抗原；③采用生物信息学或人工智能算法，预测候选抗原与 HLA 的黏附

亲和力，据此进一步将候选抗原排序并最终决定选用哪些新生抗原。

(3) 疫苗制备和临床应用：癌症疫苗的制备有多种形式，如 DNA/mRNA、合成的长链多肽、体外抗原冲击的树枝状细胞等。将新生抗原疫苗有效递送至次级淋巴器官（如淋巴结），由抗原提呈细胞捕获并呈递给 CD8+ 或 CD4+T 细胞等免疫效应细胞，最终产生有效的抗肿瘤免疫反应（见图 2-3）。

图 2-3 新生抗原疫苗制备流程



来源：头豹研究院编辑整理

2.1.3.2 新生抗原疫苗分类

新生抗原疫苗的剂型主要分为三类：DNA/mRNA 疫苗、多肽疫苗、DC 疫苗。

(1) 新生抗原 DNA/mRNA 疫苗：DNA 疫苗通过载体，将新生抗原编码 DNA 转入

肿瘤细胞，使其大量表达新生抗原，从而激活细胞免疫。mRNA 疫苗则将 RNA 直接导入肿瘤细胞，激活细胞免疫（见图 2-4）。

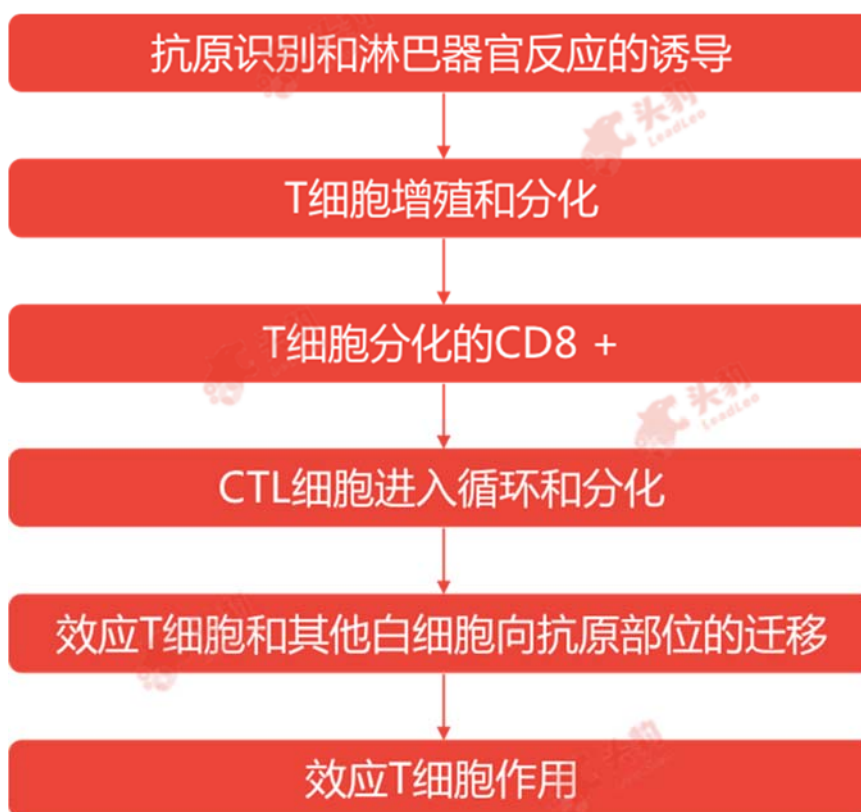
图 2-4 新生抗原疫苗制备流程



来源：头豹研究院编辑整理

(2) 新生抗原多肽疫苗：多肽疫苗需要配合免疫佐剂使用，保证疫苗的正常工 作，并可同时调用两种类型的 T 细胞引发免疫反应。多肽疫苗是临床试验中最常用的疫苗，其具体流程如下图（见图 2-5）。

图 2-5 新生抗原多肽疫苗作用流程



来源：头豹研究院编辑整理

(3) **新生抗原 DC 疫苗**: 将新生抗原与 DC 细胞共培养, 然后输入体内, 激活 CD8+T 细胞, 具体流程如图 (见图 2-6)。

图 2-6 新生抗原 DC 疫苗作用流程



来源: 头豹研究院编辑整理

不同疫苗剂型的优势和技术难点不同, 具体如下 (见图 2-7) :

图 2-7 新生抗原疫苗不同剂型比对

疫苗剂型	优势	劣势
mRNA疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可无细胞生产 通过TLR7、TLR8、TLR3信号通路的固有佐剂功能 临床活性已证实 可向DC高效输送 	<ul style="list-style-type: none"> 不使用适当剂型保护会产生快速细胞外降解 TLR7导致的佐剂活性有患者间差异
DNA疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可无细胞生产 TLR9产生的固有佐剂功能 成本较低, 可直接生产 可编码任意表位 	<ul style="list-style-type: none"> 有产生插入突变的潜在风险 成功转染需要入核, 限制疫苗输送到DC中的效率
合成多肽疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可无细胞生产 可自动化合成 长多肽临床活动已证实 与多种剂型兼容, 利于输送 短时活性, 可完全降解 	<ul style="list-style-type: none"> 缺少大料序列的临床籍生产 个体多肽的理化性质具有高可变性, 给生产带来困难 在细胞外降解产生无关的免疫反应
DC疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 强大的免疫刺激活性 DC疫苗临床效力已验证 	<ul style="list-style-type: none"> 花费较高, 需要过继性细胞疗法

来源: 头豹研究院编辑整理

2.2 中国新生抗原疗法行业市场规模

新生抗原疗法仍处在实验室阶段, 国内外尚未有相关产品上市。根据具有十余年生物科

技行业从业经验的医院专家预计，新生抗原疗法药物至少需 3 年完成临床试验，2 年时间完成审核，总计需 5 年时间完成药物上市流程。2023 年，欧美发达国家将率先推出新生抗原产品，由于监管体系、技术水平差异，中国本土新生抗原产品将在 2025 年推出上市。伴随中国每年新增肿瘤患者的持续增多，新生抗原疗法需求迅速增长，但同时，随着中国免疫治疗行业发展的不断成熟，市场规范管理将更为严格，预计中国新生抗原市场规模将在上市后合理化增长。

根据中国新生抗原疗法的潜在需求预测，预计 2025 年中国新生抗原疗法药物上市后，单个疗程平均价格将在 60-80 万人民币，第一年中国市场约有 10,000 名病患使用新生抗原疗法，市场规模预计从 60 亿元人民币起步。

2.3 中国新生抗原疗法行业产业链分析

中国新生抗原疗法行业处于发展早期，新兴企业不断涌入市场，并开始向全产业链方向布局，各个环节相互支撑，集采集、存储、科研与临床于一体的产业链已基本形成。中国新生抗原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；中游主体是新生抗原疗法生产企业以及提供临床试验场所的各级医疗机构；各级医疗机构也是未来新生抗原疗法行业的下游主要场所，在新生抗原疗法上市后，为肿瘤患者提疾病治疗（见图 2-8）。

图 2-8 中国新生抗原疗法行业产业链



来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

2.3.1 上游分析

新生抗原疗法行业上游市场参与者为实验试剂、医学仪器设备及实验耗材供应商，具体表现为：

(1) 实验试剂：实验试剂是新生抗原疗法的基础原材料，代表产品包括血清试剂、抗体试剂、蛋白试剂、细胞因子、病毒载体等。由于新生抗原疗法研究对实验试剂消耗量大，因此，单个新生抗原疗法项目中，实验试剂成本占比 40%以上。60%以上的中国新生抗原疗法研发企业倾向于采购纯度高、质量稳定的外资品牌产品，代表品牌如安捷伦、赛默飞等；中国本土实验试剂品牌包括中源协和、冠昊生物、安科生物等。中国本土实验试剂企业近年来不断提升产品质量，预计未来在原材料市场的占有率将不断扩张；

(2) 医学仪器设备：新生抗原疗法中应用的设备与仪器包括生物感应器、细胞分离机、二代测序仪等，相关设备 80%以上依赖进口，主要供货商包括通用电气、贝克曼、赛默飞

等国际品牌。进口仪器设备在折旧和摊销计算后，大约占单个项目成本比约 30%。随着中国二代测序机器行业的不断发展，未来中国新生抗原实验室可能选择价格较实惠的国产二代测序仪器，届时，医学仪器设备占单个项目成本比重将降至 25%；

(3) 实验耗材：新生抗原疗法研发使用的实验耗材包括实验磁珠、PCR 耗材、离心管等。80%以上的中国新生抗原疗法研发企业倾向于采购来自美国、德国地区的进口实验耗材。尽管进口耗材相较于本土产品价格高出 20%，但是其性能稳定，能够免去实验过程中因耗材质量问题带来实验成果存疑等问题。实验耗材占单个项目成本比约 30%。

2.3.2 中游分析

新生抗原疗法行业中游为免疫疗法研发企业及其合作的各级医疗结构，由免疫疗法研发企业提供核心技术，由各级医疗机构提供临床试验场所和病患资源，以此进行新生抗原疗法的研究和开发。由于中国新生抗原疗法研究起步较晚，相关企业技术研发整体处于实验研究阶段。

从全球范围内看，根据美国临床试验数据库（ClinicalTrials）统计，欧美率先开展新生抗原疫苗的研发，合计共有 65 项临床研究，中国紧跟其后，共 13 项临床研究。国际上大约有 34 家业务涉及新生抗原疗法领域的公司，而且不断有新公司崭露头角。

中国新生抗原疗法企业起步相对较晚，在技术开展初期，行业主要由资本实力较为充实的生物科技企业领头开展新生抗原疗法研发，如华大基因旗下的中国首家新生抗原疗法药物研发企业华大吉诺因，平均累计融资金额 1-2 亿元人民币。此外，近 3 年，中国一批初创企业，则以基因测序环节为切入口，开展新生抗原预测。此类初创企业 70%处于天使轮阶段，融资额约为 1,000-3,000 万元人民币，代表企业包括纽安津生物、裕策生物和格源致善。

从临床应用模式来看，各级医疗机构承担部分中游新生抗原疗法生产的角色，为新生抗原疗法企业提供临床实验场所、病患资源等。行业内主要以医疗机构与从事新生抗原疗法研发的企业合作的模式为主，由企业提供治疗技术与服务支持，医疗机构提供临床应用平台、负责治疗实施，如福建医科大学与格源致善合作，纽安津与浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科合作等，共同开展新生抗原疗法的临床研究。

2.3.3 下游分析

新生抗原疗法行业的下游主体是肿瘤患者，应用场所为各级医疗机构。

从商业化情况看，新生抗原疗法目前仍处于实验室阶段，中国尚没有获批上市的新生抗原疗法药物。但国家药品监督管理局于 2019 年 9 月开始受理由武汉华大吉诺因生物科技有限公司和深圳吉诺因生物科技有限公司共同提交的国内首个新生抗原细胞治疗药物临床试验申请（受理号：CXSL1900109），标志着中国新生抗原疗法药物稳步发展。预计 5 年后，中国首款新生抗原疗法药物上市，售价预计在 80-100 万元人民币。届时，新生抗原疗法将作为恶性肿瘤治疗的方式之一，由生物科技企业配合医生治疗方案，以各级医疗机构为主要场所进行。

3 中国新生抗原疗法行业驱动因素分析

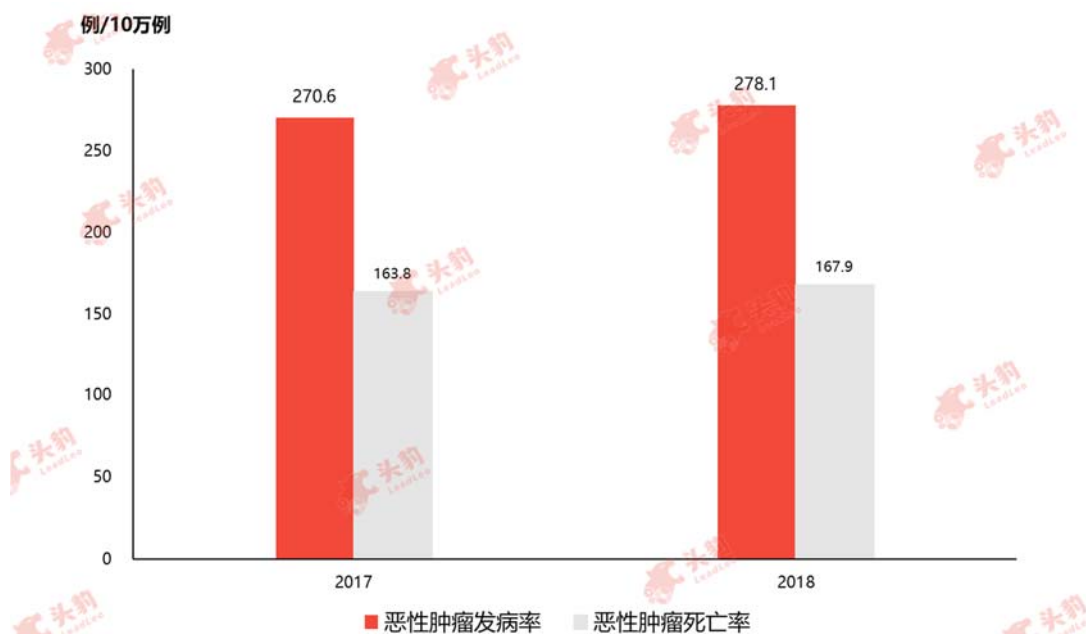
3.1 需求群体的不断扩大

从市场角度分析，尽管新生抗原疗法尚未有产品上市，但中国恶性肿瘤发病率的不断将提升拉动新生抗原疗法需求持续扩张。

根据《中国癌症登记年报 2018》数据，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 270.59/10 万的发病率和 163.83/10 万的死亡率有所提升。目前，中国肿瘤患者人群接近 400 万，预计 2023 年肿瘤患者人数将超过 500 万（见图 3-1）。

图 3-1 中国恶性肿瘤发病率及死亡率，2017-2018 年



来源：《中国癌症登记年报 2018》，头豹研究院编辑整理

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。新生抗原疫苗在试验过程中对治疗肿瘤的效果明显，未来有望成为缓解日益增长的肿瘤发病率和死亡率的重要药物，备受免疫治疗领域专家关注，研发速度持续提升。

3.2 对肿瘤预后预测作用明显

新生抗原疗法对肿瘤预后预测作用明显，主要可以体现在以下三个方面：

(1) 肿瘤对免疫检查点抑制治疗的反应与新生抗原的数目和免疫原性相关，免疫检查点抑制治疗前进行基因测序能够评估治疗的效果。例如：2013 年，Van 对一位对抗-CTLA4 Ipilimumab 单抗疗法有良好反应的IV期黑色素瘤患者进行外显子测序和 T 细胞反应分析，发现了体内出现了靶向针对两个新生抗原的 T 细胞；2016 年，McGranahan 等对接受 PD-

1 抑制剂 Pembrolizum 单抗治疗的进展期非小细胞肺癌患者进行了外显子测序，发现新生抗原数量越多且瘤内异质性越少的患者对免疫检查点抑制治疗敏感性更高，并且总生存时间显著延长。这两例试验都显示了新生抗原在免疫检查点抑制剂进行免疫治疗的效果及预后预测方面的作用。

(2) 新生抗原还影响肿瘤患者对免疫检查点抑制治疗的耐药性的产生。例如：2017 年，Anagnostou 等对接受抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体治疗后产生耐药性的非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞进行全外显子测序，发现出现耐药性的肿瘤丢失了一部分新生抗原并产生了新的突变，这些丢失的新生抗原与剩余的新生抗原相比，有更强的 MHC 结合力。

(3) 对一些恶性肿瘤的分析也发现，新生抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关。例如：Balachandran 等通过对胰腺癌肿瘤细胞进行外显子测序、MHC 结合力、TCR 测序及 T 细胞亚群分析发现，新生抗原数目、新生抗原与 MHC 的结合力以及 CD3+、CD8+ 型 T 细胞的个体生存期显著延长；Choudhury 等在肌层浸润性膀胱癌患者中发现，表达更高的新生抗原数目和更低的 TCR β 多样性的患者可以获得更长的无复发生存期；Matsushita 等则在肾脏透明细胞癌患者中发现，同时表达更高的新生抗原数目和 HLA 分子的患者有更好的临床预后；Strickland 等也在高级别浆液性卵巢癌的患者中发现有更高新生抗原负荷的患者总生存率更高。以上皆证明新生抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关。

新生抗原疗法对肿瘤预后预测作用不断在多个方面在多种试验中被验证，新生抗原疗法的重要性日益引发医学界的关注，此外，也推动了医学界加大对新生抗原疗法的开发与研究力度。

4 中国新生抗原疗法行业制约因素分析

4.1 新生抗原疗法预测准确性较低

新生抗原预测准确性低，导致新生抗原疗法进展缓慢，成为制约新生抗原发展中亟需攻破的难点。导致肿瘤牺牲抗原预测准确性低的原因，主要包括两大方面：

(1) 新生抗原数量稀少：根据具有十余年生物科技行业从业经验的医院专家，在一个肿瘤样本中，通常会发现 10-1,000 个非同义基因突变，由此可产生 100-10,000 种不同的新生抗原，而其中，通常只有 7-10 个，能被表达在肿瘤细胞表面，结合 MHC-II 类分子，激活 CD4+T 细胞，或是能被 MHC-I 类分子递呈来激活 CD8+T 细胞，成为用于设计疗法和药物的新生抗原。新生抗原数量稀少，而确定具备上述特征的新生抗原，则是当前新生抗原行业亟待解决的技术难题，制约新生抗原疗法发展进程。

(2) 预测新生抗原的筛选方法有待提升：目前新生抗原疗法企业主要采用两种预测方式进行新生抗原的筛选，以生物信息学分析算法最为先进（见下图 4-1）。但目前预测新生抗原的算法还存在诸多困难，例如：①只能部分预测 MHC I 类抗原，无法预测 MHC II 类抗原；②其库容量不足，仅有部分 MHC 等位基因的亲和力数据。以上问题都导致了通过算法预测新生抗原难以达到较高的准确性。

图 4-1 使用生物信息学分析算法预测新生抗原筛选的企业



4.2 新生抗原测序的方法和流程有待优化

目前试验中普遍使用的新生抗原的测序流程主要两种：EpiToolKit 和 Epi-Seq。由于 EpiToolKit 和 Epi-Seq 仍存在一定缺陷，目前实验室仍无法成功筛选出高质量的新生抗原，成为阻碍新生抗原疗法发展的重要原因。

EpiToolKit 的缺陷包括以下三个方面：

(1) EpiToolKit 仅仅从细胞突变情考虑筛选新生抗原，缺少从测序数据的深度、覆盖度以及数据质量等方面考虑突变的质量情况，导致所获得的新生抗原的质量难以判断；

(2) EpiToolKit 缺少考虑表达丰度和考虑新生抗原的表达情况，容易造成预测假阳性，无法筛选高质量新生抗原；

(3) 高质量的新生抗原一般突变肽的亲合力比正常肽的亲合力高，EpiToolKit 缺少考虑突变肽和正常肽的比较，容易造成高质量新生抗原筛选的假阳性现象。

Epi-Seq 由于仅根据肿瘤的表达数据出发预测肿瘤特异性抗原，容易造成假阳性，原因在于：（1）受 RNA 编辑的影响，容易造成假阳性；（2）RNA 测序是由 cDNA 反转录后再进行测序，这一过程容易产生假阳性问题。

因此，缺乏直接从测序比对结果出发、从多个角度筛选高质量新生抗原的方法和流程，阻碍新生抗原疗法发展。

4.3 新生抗原疫苗开发周期过长

新生抗原疫苗开发周期过长，成为阻碍疫苗未来工业化生产的重要因素。根据生物科技行业专家，常规案例基因测序需要约 1 个月，生物信息分析耗时一周，多肽合成耗时 1 周；拿到成品后续进行体外实验、小鼠实验和人体实验，整体耗时至少 3 个月。

开发周期长容易导致的问题包括：（1）研发成本增加：通用型疫苗和个性化疫苗都存在研发难度大、开发周期长的问题，通常一例平均时长的临床研究的耗费成本约在 30 万元人民币，开发周期长意味着需要更多的资金投入，研发成本增加，实验室资金压力成为制约新生抗原疗法研发的原因；（2）患者无法参与实验：参与试验或治疗的患者 60% 以上的生存期少于十个月，开发周期长容易导致部分患者在获取实验治疗前身体已丧失对抗癌症的机体功能。以个体化 CAR-T 疗法为例，其平均生产周期仅在 2-4 周左右，但有超过 30% 的患者最终没有接受治疗，新生抗原疗法的开发周期超约 18 周，预计将有更多患者因药物开发周期过长无法接受最终治疗。

5 中国新生抗原疗法行业相关政策分析

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，新生抗原疗法技术研究和临床应用研究持续深入。

2017 年 1 月，发改委发布《“十三五”生物产业发展规划》，指出要发展干细胞和 CAR-T 细胞免疫疗法等生物治疗产品，及建设个体化新生抗原疗法技术应用示范中心，实现新生抗原疗法关键技术突破，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新生抗原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，加快推进新生抗原疗法技术在急性 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。中国新生抗原疗法行业在此时仍处于技术累积阶段，“十三五”规划的出台为中国本土新生抗原疗法企业带来发展动力，利好行业发展。

2017 年 6 月，国家科技部、原国家卫生计生委、体育总局、原国家食品药品监管总局、

国家中医药管理局、中央军委后勤保障部等六部委联合印发《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》。规划中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新生抗原疗法行业的支持不断加强，行业发展潜力巨大。

2018年1月，国家知识产权局发布《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》。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，再次推动中国新生抗原疗法行业在内的免疫细胞治疗行业的健康发展。

图 5-1 中国新生抗原疗法行业政策，2017 - 2018 年

政策名词	发布机构	发布时间	主要内容
《嵌合抗原受体修饰T细胞(CAR-T细胞)制剂制备质量管理规范》	中国医药生物技术协会	2018-09	• 适应中国CAR-T细胞治疗产业发展需要，加强CAR-T细胞制剂制备质量管理，促进行业自律
《知识产权重点支持产业目录(2018年本)》	国家知识产权局	2018-01	• 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
《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》	原国家食品药品监督管理总局	2017-12	• 按药品进行研发、注册申报的人体来源的细胞产品，可根据拟申请产品的具体特性自行拟定临床研究分期和研究设计，一般按研究进度可分为早期临床实验阶段和确证性临床实验阶段两部分
《“十三五”健康产业科技创新专项规划》	科技部发展改革委、 国家工业和信息化部、 原国家卫生计生委、 原国家食品药品监管总局	2017-06	• 明确将干细胞与再生医学、肿瘤免疫细胞治疗、CAR-T细胞治疗等新型诊疗服务列为发展的重点任务，规划中还明确要求加快干细胞与再生医学的临床应用
《“十三五”生物产业发展规划》	国家发展改革委、 国家科技部、 国家工业和信息化部	2017-01	• 培育符合国际规范的基因治疗、细胞治疗和免疫治疗等专业化服务平台，加快发展细胞治疗和免疫治疗等多个热门领域，从而推动个体化免疫细胞治疗的标准化和规范化

来源：头豹研究院编辑整理

6 中国新生抗原疗法行业发展趋势分析

6.1 联合免疫检查点抑制剂

相比单独使用免疫检查点抑制剂，新生抗原疫苗与免疫检查点抑制剂的联用，可延长控制肿瘤扩散的时间，且有助于将癌症患者的特异性抗原暴露给免疫系统，从而产生更大的临

床益处，是未来肿瘤治疗的重要发展方向。

目前，已有三项针对不同肿瘤类型的试验验证，与历史单一免疫检查点抑制剂相比，新生抗原疫苗联合 PD-1 显著延长无进展生存期：

(1) 黑色素瘤：在 34 例转移性黑色素瘤患者中，无进展生存期中位数为 13.4 个月，比历史单一免疫检查点抑制剂使用后的无进展生存期相比，延长了 6-10 个月；

(2) 非小细胞肺癌：在 27 例转移性非小细胞肺癌患者中，无进展生存期中位数为 5.6 个月，比历史单一免疫检查点抑制剂使用后的无进展生存期相比，延长 1-2 个月；

(3) 膀胱癌：在 21 例转移性膀胱癌患者中，无进展生存期中位数为 5.6 个月，比历史单一免疫检查点抑制剂使用后的无进展生存期相比，延长 2-3 个月。

图 6-1 新生抗原疫苗联合免疫检查点抑制剂治疗效果对比

特点	中位跟进时间 (月)	中位无进展生存期 (月)	客观影响率
转移性黑色素瘤 (N = 34)	13.4	未达到 (12个月PFS=56%)	47%
转移性非小细胞肺癌 (N = 27)	12.0	5.6	22%
转移性膀胱癌 (N = 21)	14.7	5.6	24%

来源：头豹研究院编辑整理

6.2 机器学习赋能预测筛选抗原

肿瘤特异性抗原筛选难度大，通过机器学习算法，预测特定肿瘤特异性抗原产生免疫反应的能力，提高预测和筛选抗原的效率和准确性，是未来缩短新生抗原疗法开发周期，推动新生抗原疗法发展的重要方向。

目前，同济大学已率先开发基于高通量测序数据进行新生抗原排序筛选的计算方法 pTuneos，用于从高通量测序数据中有效的预测新生抗原并对其真实免疫原性进行评估和排序。该计算框架包含四个步骤：（1）数据预处理。首先对外显子组测序数据和转录组测序

数据进行质控并比对基因组，随后计算得到的基因突变谱，基因表达谱，HLA 分型；（2）候选新生抗原鉴定。基于基因突变谱，基因表达谱，HLA 分型计算得到未经筛选的候选新生抗原列表；（3）基于体外实验新生抗原免疫活性数据训练特定机器学习模型并处理数据不平衡性，该模型可以初步筛选可被 MHC 复合物递呈和 T 细胞表面受体识别的新生抗原；（4）新生抗原排序优化。进一步基于新生抗原产生、递呈和识别过程中的全面特征构建一种新生抗原免疫原性排序优化函数，该打分函数可以对于第三步所筛选的新生抗原列表进行优化，用于评估新生抗原在肿瘤中的真实免疫原性。

该计算框架在筛选新生抗原得到了有效性确认，未来，推动机器学习在筛选新生抗原上的使用和完善，将是缩短新生抗原疗法研发周期、实现新生抗原疗法工业化进程的重要方向。

图 6-2 同济大学 pTuneos 计算框架



来源：同济大学官网，头豹研究院编辑整理

7 中国新生抗原疗法行业市场竞争格局分析

7.1 中国新生抗原疗法行业竞争格局概述

新生抗原疗法行业作为技术密集型、人才导向型行业，产品及技术的自主创新需要大量的资金及人力资本投入，风险极大，缺乏技术基础和资金支撑的企业难以在日益激烈的市场竞争中立足。

整体而言，全球新生抗原疗法行业仍然处于实验研究阶段，尚未有产品上市。根据美国临床试验数据库（ClinicalTrials），欧美企业领头新生抗原疫苗的研发，合计 65 项临床研

究, 中国企业紧跟其后, 共 13 项临床研究。新生抗原疗法的前三适应症分别为黑色素瘤 (占整体病例数的 12%)、乳腺癌 (占整体病例数的 9%) 及肺癌 (占整体病例数的 9%)。国际上大约有 34 家业务涉及新生抗原疗法领域的公司, 而且不断有新公司崭露头角。

不同国家的新生抗原疗法企业发展方向及研发进展存在差异。美国企业基本已经开展临床 I 期试验, 融资额达到 2,500 万 - 1 亿美元之间, 在行业发展早期, 美国企业倾向于打通新生抗原预测和制药 (多肽疫苗及细胞免疫治疗) 的全产业链。欧洲企业以德国企业为主, 基本已经开展临床一期试验, 融资额在亿元级别。其它欧洲国家企业尚在发展早期, 融资额为 2,000 万美元左右, 主要依托于制药 (多肽疫苗及 mRNA 疫苗) 优势发展。

中国企业起步相对较晚, 最初由资本实力较为充实的生物科技企业领头开展新生抗原疗法研发, 如华大基因旗下的中国首家新生抗原疗法药物研发企业华大吉诺因, 累计融资金额 1-2 亿元人民币。此外, 近 3 年, 中国一批初创企业, 则以基因测序环节为切入口, 开展新生抗原预测。此类初创企业 70% 处于天使轮阶段, 融资额约为 1,000-3,000 万元人民币, 代表企业包括纽安津生物、裕策生物和格源致善。整体来看, 无论是融资额、技术特点、技术优势, 还是对于产业链的打通程度, 中国新声抗原疗法企业较于国外企业有一定的差距, 此外, 资本的犹豫也造成了行业发展速度的缓慢。

7.1.1 裕策生物

(1) 公司概况

深圳裕策生物科技有限公司 (以下简称“裕策生物”) 成立于 2015 年 6 月, 是一家肿瘤精准免疫治疗为核心的基因检测和大数据分析公司, 公司专注于肿瘤基因组技术的研究和转化应用, 基于二代测序和生物信息分析技术, 为免疫治疗机构和药企提供精准治疗靶点, 为临床医生和患者提供精准诊断服务。裕策生物分别在 2018 年 3 月和 12 月完成 A 轮和 B

轮融资。

图 7-1 裕策生物融资历史

融资时间	融资轮次	融资金额	投资方
2018-12	B轮	数亿元	• IDG资本
2018-03	A轮	未透露	• 普华资本、奇迹之光基金、普华锐银股

来源：公司官网、头豹研究院编辑整理

(2) 新生抗原疗法研究进展

裕策生物 YuceOne 产品是以新生抗原为核心的基因 Panel。YuceOne Panel 包含 757 个高频产生新生抗原的基因，仅用全外显子组 3% 的大小来表征肿瘤免疫多个步骤的关键基因区域，对新生抗原抗原的检出率高达 20%（上一代产品仅 7%）。YuceOne 为全面的临床肿瘤精准用药检测、免疫诊断生物标志物开发提供了经济、高效的工具。

(3) 竞争优势

自主研发新生抗原预测技术：裕策生物已开发出一套新生抗原预测技术 TrueNeon，可高效预测肿瘤的新生抗原序列、评估肿瘤突变的数量，且考虑了从突变到抗原合成及呈递到癌细胞表面的过程。

“天梯计划”：裕策生物发起首个专为肿瘤免疫治疗而发起的基因组合作计划，旨在利用基因检测和大数据分析，调动免疫系统抗击癌症能力，加速癌症治疗研究。目前，积累了 4,000 多例免疫治疗临床数据，涉及 12 种中国高发癌种，8 种在中国上市或开展临床试验的 PD-1/PD-L1 抗体药物，与 100 余家三甲医院建立了合作关系，和十多家药企开展伴随诊断、新型疗法的联合开发。华大基因、香雪制药、聚道科技、桐树生物、艾吉泰康、源正细胞等在内的数十家机构都签约该计划，为“天梯计划”的执行提供支持。

7.1.2 纽安津生物

(1) 公司概况

杭州纽安津生物科技有限公司（以下简称“纽安津生物”）成立于2016年5月，是一家专注于新生抗原预测和肿瘤精准免疫治疗，为患者提供个性化肿瘤免疫治疗、肿瘤精准用药指导和检测等服务的企业。

(2) 新生抗原疗法研究进展

纽安津生物的个性化肿瘤疫苗“iNeo-VacTM 产品”已完成研发，进入临床试验阶段，产品制备过程中涉及的多项技术已申请专利。该新生抗原疫苗产品现与浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科联合开展临床研究。

iNeo-VacTM 个性化肿瘤免疫疗法有机整合了药学、基因组学、生物信息学和免疫学等多学科技术，为每位肿瘤患者探寻其自身特有治疗靶点，并提供个体化的免疫治疗方案。这种利用自身免疫系统治疗肿瘤的方法，既可用于治疗晚期肿瘤，同时又可预防肿瘤手术切除以后的复发转移。

图 7-2 iNeo-VacTM 基于新生抗原个性化肿瘤免疫新疗法的四大特点

特点	具体信息
个性化	• 针对每位患者，通过高通量测序和生物信息分析筛选其特有的、可被递呈到细胞表面的肿瘤突变，即新生抗原，从而为每位患者定制多肽疫苗，实现个性化精准治疗
高特异性	• 新生抗原是肿瘤细胞特有的，因此通过新生抗原诱导的免疫应答只针对肿瘤细胞，而不会杀伤正常体细胞，具有高度特异性
低毒	• 目前开展的一些临床试验已证实通过皮下注射多肽疫苗安全性高，引发的毒副反应症状轻、可预期、可控制
费用高	• 目前开展的肿瘤个性化抗原多肽的合成费用高，平均一个患者需要合成20条左右的抗原多肽，每条抗原肽的合成成本约3万元左右，平均每个患者约需要花费60万元。再加上其它相关的基因外显子检测和分析，抗原肽合成，临床观察及随访等费用，平均一个患者的花费接近1百万人民币

来源：公司官网、头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

生物信息学分析平台：纽安津拥有领先的人工智能算法和大数据平台——一站式新生抗原生物信息学分析平台，其新生抗原检出率比目前主流软件提高 2.53 倍；准确率提升 13.7%；智能设计疫苗序列的合成成功率达到 90%。

7.1.3 格源致善

(1) 公司简介

格源致善生物科技有限公司（以下简称“格源致善”）成立于 2018 年 5 月，是一家以个性化肿瘤疫苗研究和应用为核心技术的生物医学科研公司。2018 年 12 月，格源致善完成千万元天使轮融资，投资方为合力投资。

(2) 新生抗原疗法研究进展

围绕肿瘤的个性化疫苗治疗，格源致善开发了两个系统。

TumorNeo™ 新生抗原优选平台：通过神经网络算法同时检测多种突变产生的变异肽段，基于肿瘤突变产生的变异肽段预测以上变异肽段与 MHC I 和 MHC II 的亲合力，再结合中国人群新生抗原数据库预测和筛选出高质量新生抗原序列。

TumorVac™ 新生抗原体外高效评测平台：由 T 细胞体外诱导体系、人源化 PDX 小鼠评测体系和细胞单 MHC 亲合力评测体系三套系统构成，以确保新生抗原的安全性和有效性。

(3) 竞争优势

研究进展领先：格源致善和上海、浙江、福建等多家三甲医院的联合临床研究均已正式启动，已通过针对肺癌、肝癌、胆管癌等多个癌种的临床伦理批件，正开展临床试验研究，并完成数十位患者入组，正开展个性化肿瘤疫苗回输治疗的患者有 10 个。

数据分析和人工智能赋能：格源致善拥有数据分析和人工智能方面的专业人才，在筛选

新生抗原过程中, 通过神经网络算法同时检测多种突变产生的变异肽段, 基于肿瘤突变产生的变异肽段预测以上变异肽段与 MHC I 和 MHC II 的亲合力, 再结合中国人群新生抗原数据库预测和筛选出高质量新生抗原序列, 整体效率领先于其他企业。