



本资料为同写意论坛64期参会嘉宾提供

《中国抗体药物产业图谱》

行业研究报告

Research report of China antibody drug
industry mapping industry

Report

摘要 abstract

市场

- 2016年全球抗体药物全球市场规模超千亿，目前是生物制品占比最大和增速最快的子行业

技术

- 抗体药物历经整体水平抗体生产术、细胞工程抗体生成术，目前已步入基因工程时代，人源化、小型化、功能化、特色化是抗体药物发展新方向

产品

- 目前FDA已批准69个抗体药物，自身免疫性疾病、癌症仍是抗体主要应用领域；新靶点、新适应症的出现给抗体药物前景更多想象空间

企业

- 国内抗体涉足抗体领域企业近300家，抗体申报同质化竞争激烈

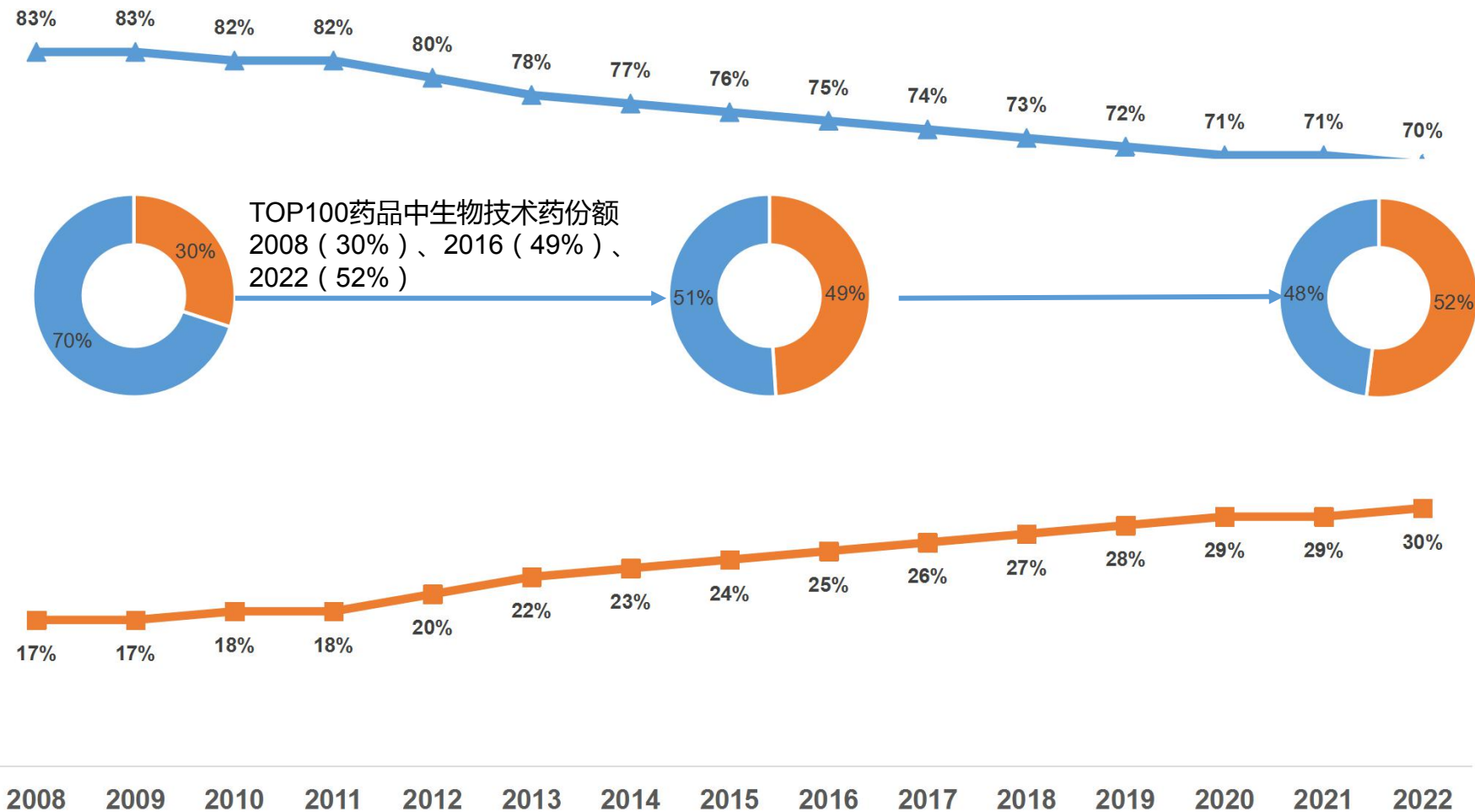
资本

- 抗体产业资本热度居高不下，近5年抗体企业披露融资笔数47次，涉及融资金额130亿，大额融资频频出现

新方向

- 新技术驱动抗体产业不断向前，抗体偶联药物、双特异性抗体药物、纳米抗体等新型抗体不断有新药上市

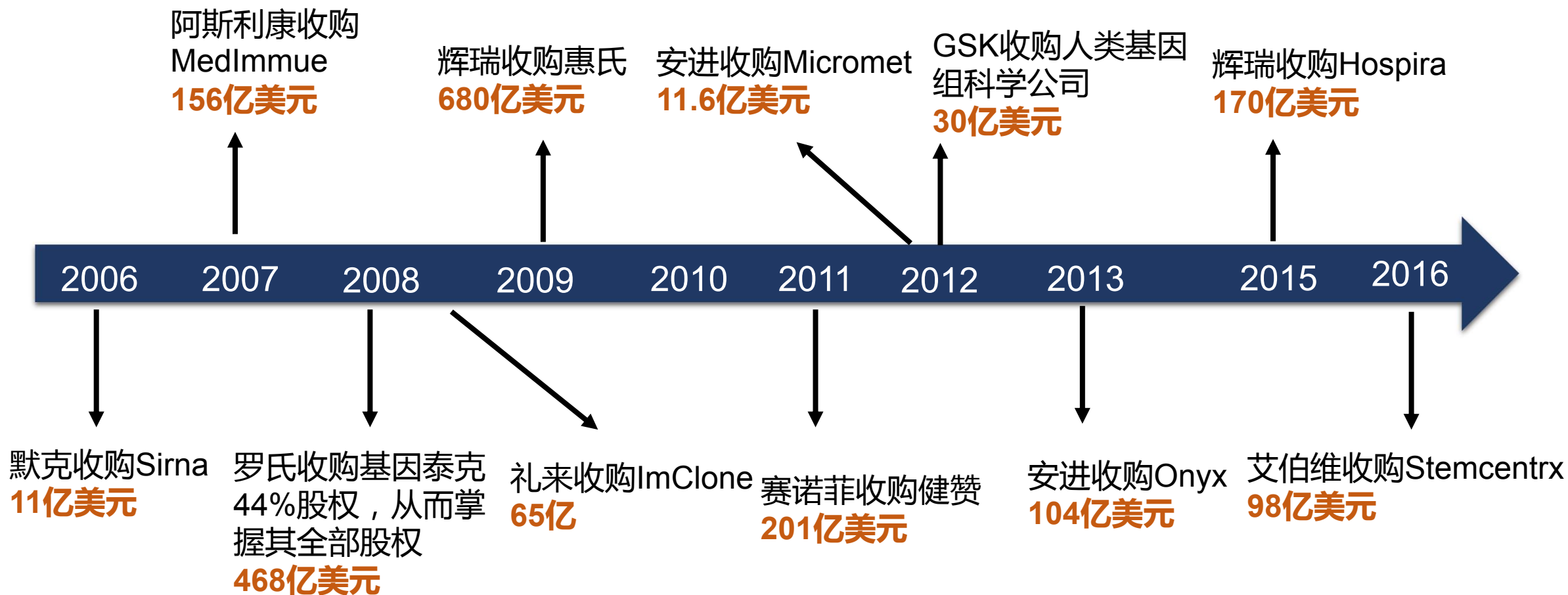
2008-2022生物技术药所占市场份额



数据来源：EP

生物技术药市场份额快速增长、尤其在TOP100产品中

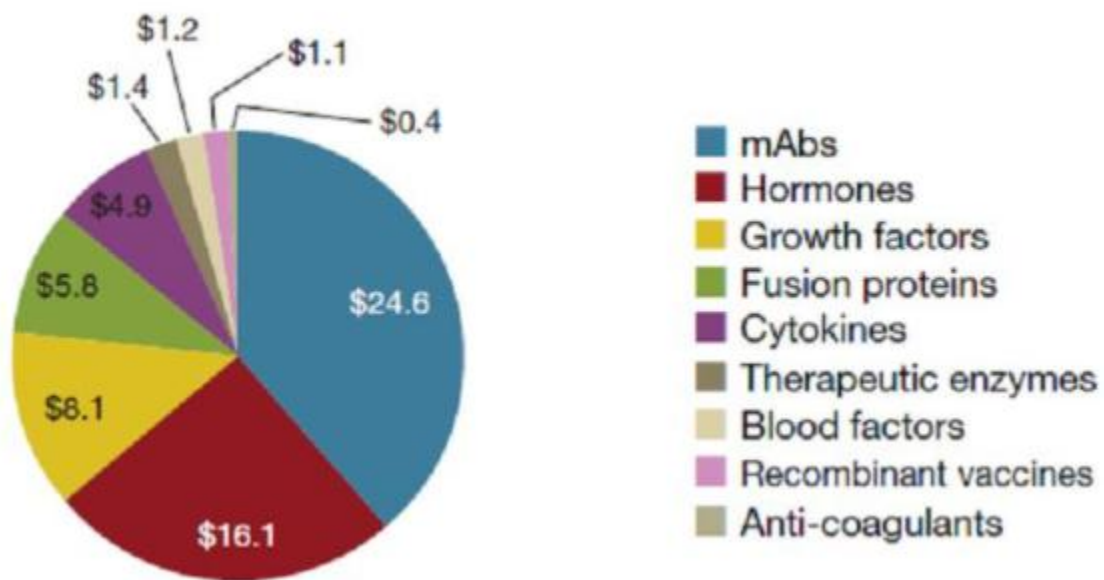
全球生物药市场规模将20012年的1690亿美元增长至2017年的2210亿美元



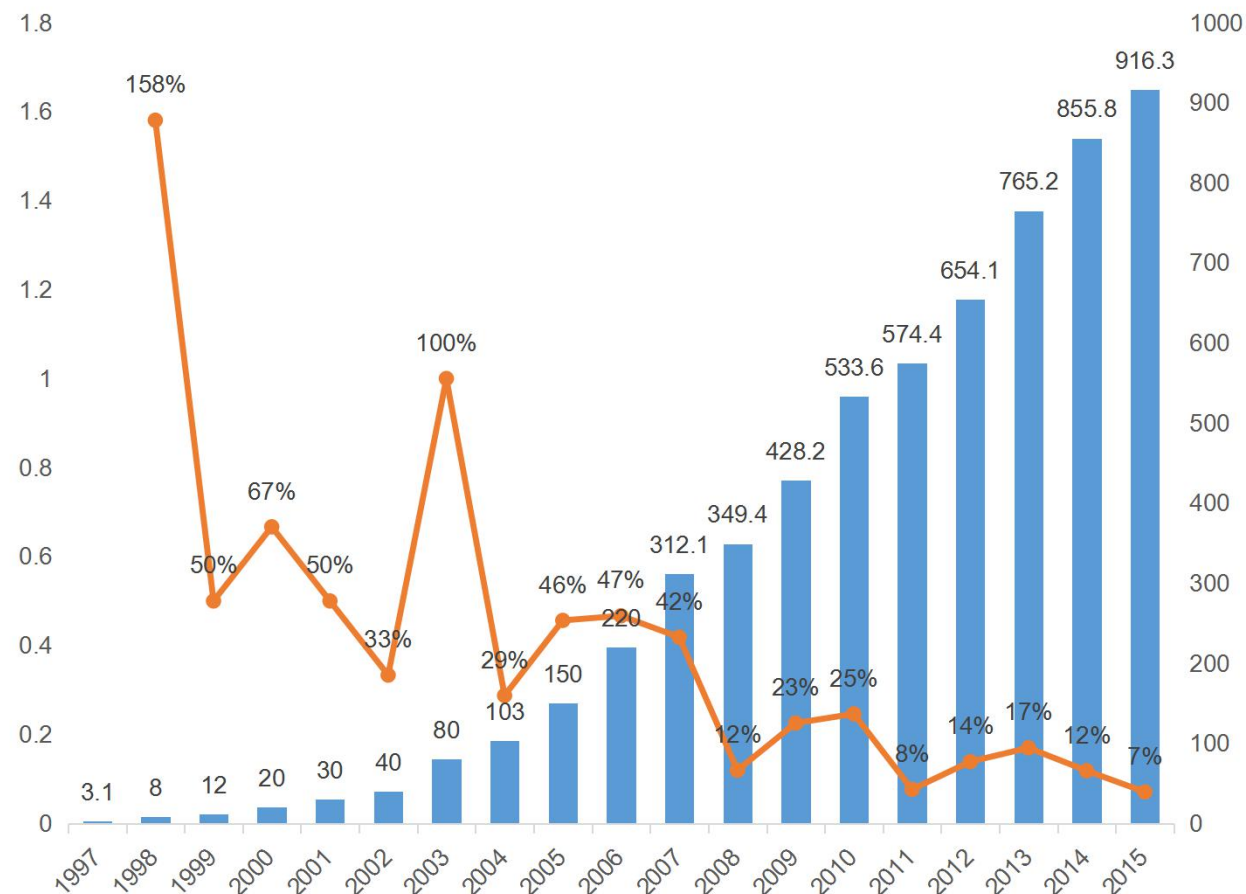
数据来源：汤森路透、火石创造

制药巨头纷纷通过收购等手段进入生物技术产业

美国生物药九大类别（10亿美元，2012）



1997-2015全球单抗药物销售总额（亿美元）及增长率



数据来源：IMS

单抗产业是生物占比最大子行业，是生物药快速增长驱动力

单抗在全球生物制品行业中的市场占比已由1997年2.5%上升到2015年的34.7%
2006年，单克隆抗体规模仅为220亿美元，2015年达916亿美元，复合增长率17%

仅10个国产单抗上市，创新单抗药物缺乏

商品名	产品名称	生产企业	批准时间
-	注射用抗人T细胞CD3鼠单抗	武汉生物制品研究所	1999
恩博克	抗人白介素-8鼠单抗乳膏	大连亚维药业有限公司	2003
利卡汀	碘[131I]美妥昔单抗注射液	成都华神生物技术有限责任公司	2006
泰欣生	尼妥珠单抗注射液	百泰生物药业有限公司	2008
益赛普	注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	上海中信国健药业股份有限公司	2006
唯美生	碘【131】肿瘤细胞核人鼠嵌合单抗注射液	上海美恩生物技术有限公司	2006
健尼哌	达利珠单抗	上海中信国健药业股份有限公司	2011
朗沐	康柏西普眼用注射液	成都康弘药业集团股份有限公司	2014
强克	注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	上海赛金生物医药有限公司	2011
安佰诺	注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	浙江海正药业股份有限公司	2015

已上市进口单抗比在美国上市时间平均滞后6年左右

商品名	产品名称	原研企业	批准进口	FDA上市
爱欧山	莫罗单抗	古巴分子免疫学中心	1999	1985
美罗华	利妥昔单抗	罗氏	2001	1997
赛尼哌	达利珠单抗	罗氏	2001	1997
赫赛汀	曲妥珠单抗	罗氏	2003	1998
舒莱	巴利昔单抗	诺华	2003	1998
类克	英夫利昔单抗	强生	2007	1998
爱必妥	西妥昔单抗	默克	2006	2004
修美乐	阿达木单抗	艾伯维	2010	2002
安维汀	贝伐珠单抗	罗氏	2010	2004
恩利	依那西普	辉瑞	2010	1998
诺适得	雷珠单抗	诺华	2011	2006
雅美罗	托珠单抗	罗氏	2013	2010

数据来源：FDA、CFDA、火石创造

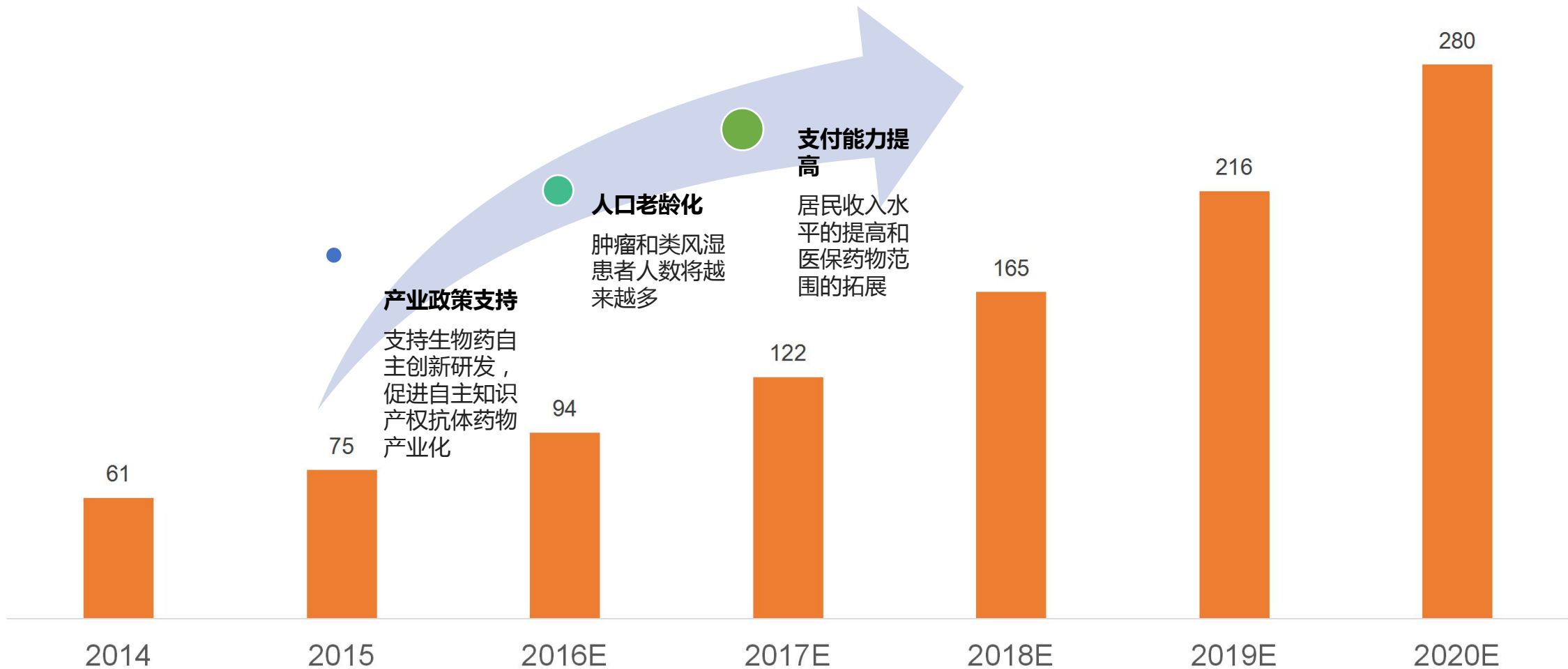
国内抗体药物起步相对较晚

近年来，抗体药物产业发展逐步被纳入国家生物医药发展战略之中

作为生物产业的重点方向之一，科技部、工信部、国务院等国家机关连续发布多个政策文件，制定抗体药物在创新、产业化及国际化等方面的发展规划，并给与创新政策等方面的支持。

时间	制定机构	政策名称	主要内容
2011.7	科技部	《国家“十二五”科学和技术发展规划》	重点突破药物创制、新型疫苗、 抗体药物 及规模化制备、疾病早期诊断等关键技术和生产工艺，建设 抗体 、疫苗、诊断试剂等新型生物医药开发及产业化基地30~40个，培育10个龙头企业。
2011.10	科技部	《医学科技发展“十二五”规划》	突破一批药物创制关键技术和生产工艺，研制30个创新药物，改造200个左右药物大品种，
2011.11	科技部	《“十二五”生物技术发展规划》	建立疫苗和 抗体 的大规模和快速反应生产新技术， 人源化抗体 构建及优化技术；针对新发、再发重大传染病和多发感染性疾病研制新疫苗和 抗体药物 ；针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等重大非感染性疾病，研制治疗性疫苗和 抗体药物 。
2012.1	工信部	《医药工业“十二五”发展规划》	跟世界生物技术发展前沿，结合国内疾病防治需要，加快发展 人源化/人源单克隆抗体药物
2012.7	国务院	《“十二五”国家战略性新兴产业发展规划》	促进自主知识产权 抗体药物 产业化；提升大规模动物细胞培养、蛋白纯化等生产新工艺技术和新型制药装备的保障能力
2012.12	国务院	《国务院关于印发生物产业发展规划的通知》	加速 治疗性抗体 等蛋白质和多肽药物的研制和产业化，促进核酸类药物发展。
2013.1	国务院	《生物产业发展十二五规划》	促进自主知识产权 抗体 药物产业化；提升大规模动物细胞培养、蛋白纯化等生产新工艺技术和新型制药装备的保障能力
2015.5	国务院	《中国制造2025》	发展针对重大疾病的化学药、中药、生物技术药物新产品，重点包括新机制和新靶点化学药、 抗体药物 、 抗体偶联药物 等
2016.3	国务院	《关于促进医药产业健康发展的指导意见》	加快 新型抗体 、蛋白及多肽等生物药研发和产业化
2016.8	国务院	《“十三五”国家科技创新规划》	围绕恶性肿瘤、心脑血管疾病等10类（种）重大疾病，加强重大疫苗及 抗体 研制工作
2017.7	科技部	《重大新药创制科技重大专项2018年度课题申报指南》	针对新型疫苗、 抗体 、重组蛋白、免疫细胞治疗产品等创新生物技术药研发及国际化发展需求，开展关键质量属性的创新性评价方法研究及关键技术标准化研究

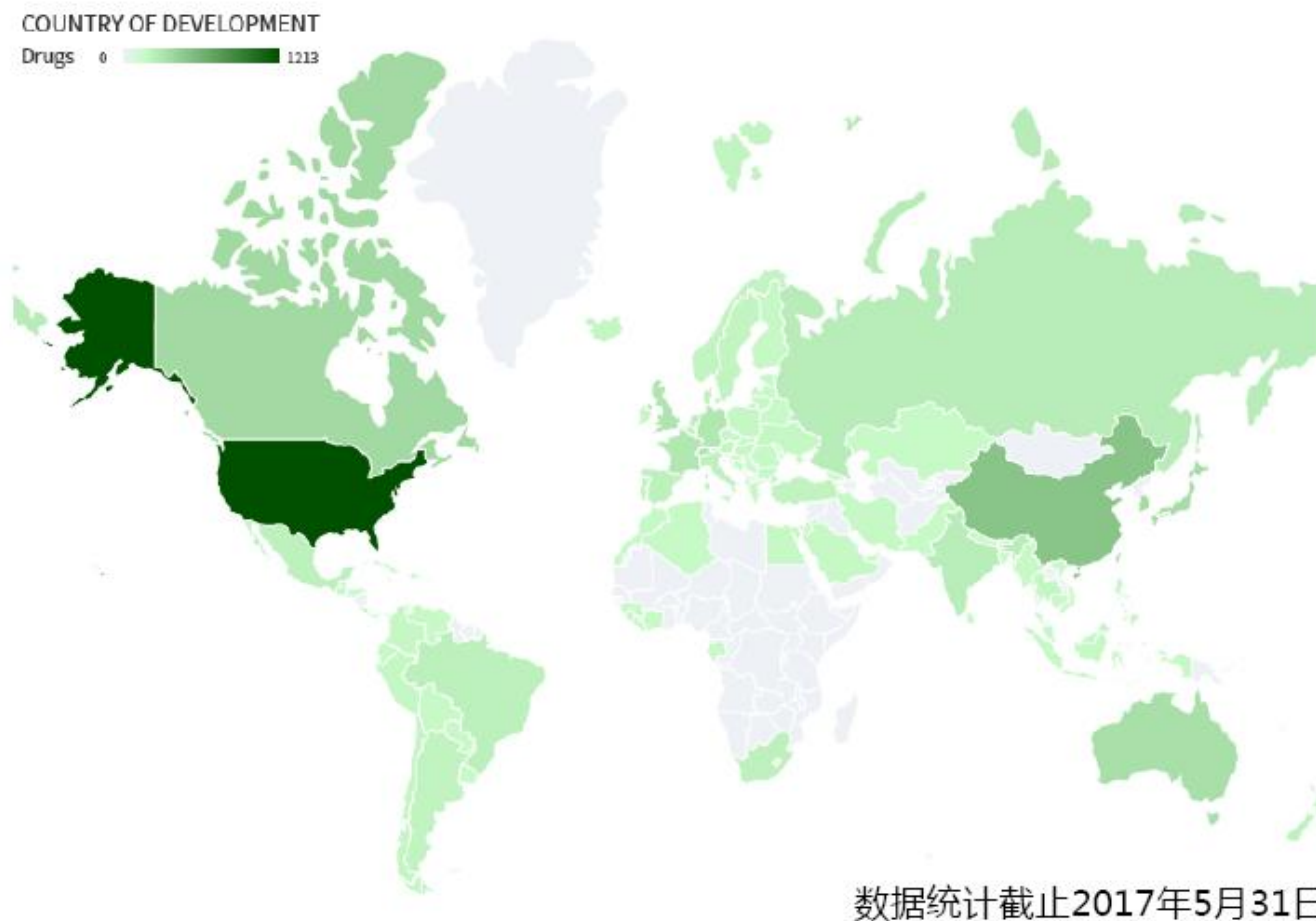
2016-2020中国单抗市场规模预测（亿元）



数据来源：中投顾问

国内抗体药物市场受政策市场驱动未来前景可期

抗体药物研发国家/地区分布



数据来源：IMS

中国共有384个抗体药物在研及上市，仅次于美国的1213个，但中国绝大多数为仿制

美国、中国、加拿大、韩国、欧洲是抗体研发TOP5地区

基因工程抗体生成技术

细胞工程抗体生成技术

整体水平抗体生成技术

基因工程抗体：
消除人体对抗体的排斥反应

鼠源单抗：
易引起人抗鼠抗体（HAMA）反应

多克隆抗体（抗血清）：
特异性不高，易发生交叉反应，临床应用不多

人源化

小型化

功能化

基因工程抗体

特点

人-鼠嵌合抗体	将鼠源单抗可变区和人抗体恒定区重构在合适的宿主细胞表达，人源化低于80%，HAMA反应比鼠源单抗明显减少
人源化抗体	鼠单抗的CDR移植到人抗体骨架，鼠源比例5-10%，保持了鼠源的抗原特异性，并最大限度降低其异源性
全人源抗体	主要通过噬菌体展示技术、转基因动物制备，不会引发人抗鼠反应；全人源化的同时保持特异性和亲和力是核心技术壁垒，
F(ab') ₂	胃蛋白酶处理，分子量小，穿透力强
Fv和单链抗体ScFv	将重链可变区VH和轻链可变区VL共价结合得到的完成抗原结合活性的最小功能片段
双体分子Diabody	一条单链抗体分子上的VH和VL与另一条相同的单链抗体分子上的VH和VL分别配对形成双价抗体分子
单域抗体	比Fv更小的亚单位结构组成的具有抗原结合活性的分子，如重链可变区
最小识别单位	抗体互补决定区CDR衍生的多肽小分子，具有亲和单抗的亲和力和选择性，无免疫原性
双/多特异性抗体	含有两种特异性抗原结合位点的人工抗体，在靶细胞和功能分子（细胞）之间架起桥梁，激发具有导向性的免疫反应
抗体融合蛋白	导向抗体与毒素、免疫粘附素、酶或细胞因袭或Fc段与功能蛋白融合等
特殊类型抗体	细胞内抗体和抗原化抗体

人源化、小型化、功能化是抗体药物的主要发展方向。

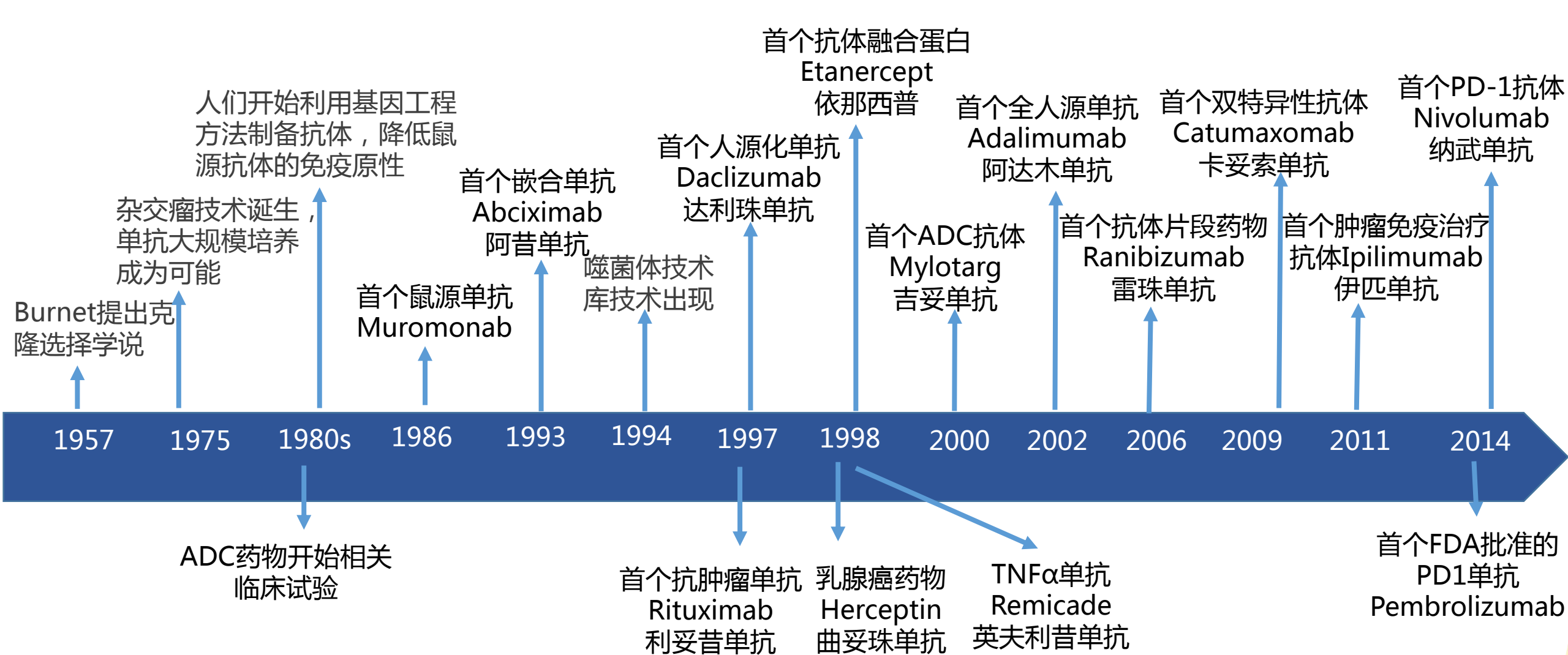
小型化的技术研究更多体现在功能化的双特异性抗体、抗体药物偶联物的制备等方面



抗体类型	鼠源单抗	嵌合抗体	人源化单抗		全人源抗体	
制备技术	杂交瘤技术	DNA重组技术	CDR移植抗体	表面重塑抗体	抗体库技术	转基因小鼠
技术内容	将骨髓瘤细胞与B淋巴细胞融合，以建立可以分泌单一性抗体的杂交瘤细胞系	将鼠源单抗V区基因分离出来并同人Ig的C区基因重组，通过质粒导入小鼠骨髓瘤细胞中，经扩大培养后采用体外培养或小鼠腹腔内接种等方法获得	将鼠抗体的互补决定区（CDR）移植到人抗体可变区框架中	将鼠单抗可变区表面暴露的骨架区氨基酸残基中与人可变区相应的氨基酸残基改为人源的。主要过程包括模型设计-肽库筛选-高变区构建-抗原性检测-Fc区筛选-抗体组6个步骤	目前比较成熟的是噬菌体抗体库技术，基本步骤包括构建大容量高质量抗体库-->将抗体库呈现在噬菌体表面-->利用目的抗原对抗体库进行高通量筛选-->阳性单克隆鉴定-->利用哺乳动物细胞表达系统制备重组抗体。	灭活小鼠Ig基因，转染人Ig基因，创造出携带人抗体重轻基因簇的转基因小鼠
效果	引发人抗鼠（HAMA）反应	有效降低HAMA反应	保持了鼠单抗的抗原特异性，并最大限度地降低其异源性，形成改型抗体，HAMA反应更低。		不会引发人抗鼠反应；全人源化的同时保持特异性和亲和力是核心技术壁垒，需进行大量的电脑模拟与试验摸索工作。	

随着单抗人源化进程不断深入，抗体库技术、转基因小鼠已成为抗体筛选重要手段

转基因小鼠全人源抗体药物筛选平台在国内仍属于稀缺资源



单克隆抗体药物的发展历程

FDA累计批准69个 治疗性抗体药物

--截至2017.8

26个
全人源单抗

24个
人源化单抗

8个
嵌合单抗

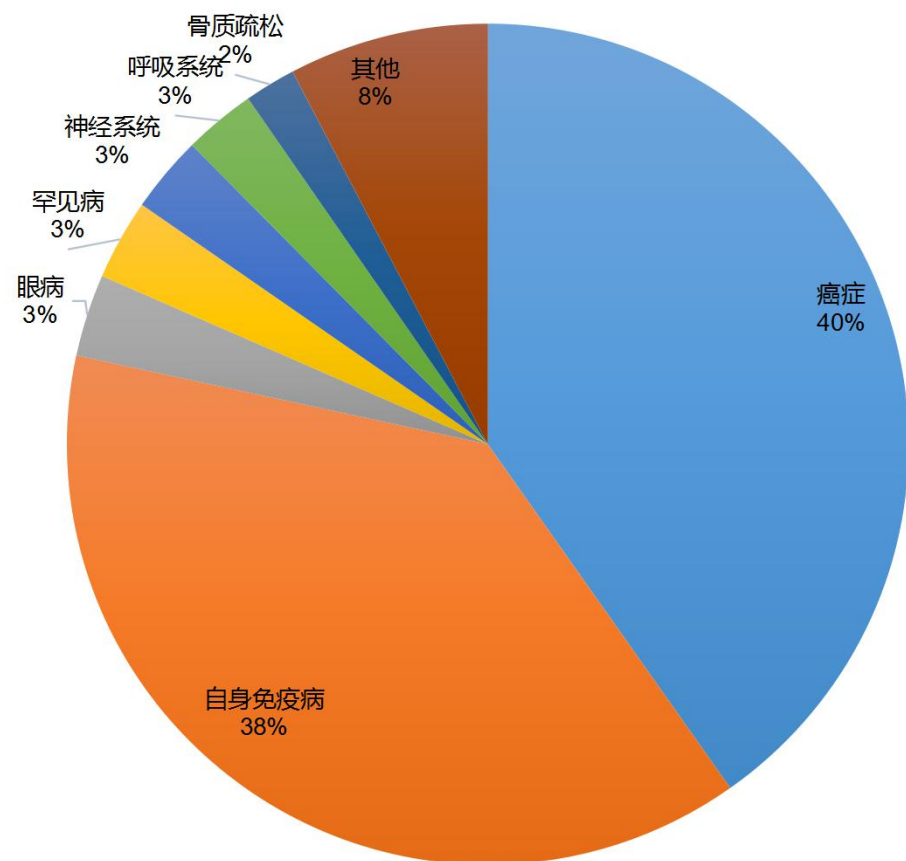
3个
鼠源单抗

4个
抗体偶联药物

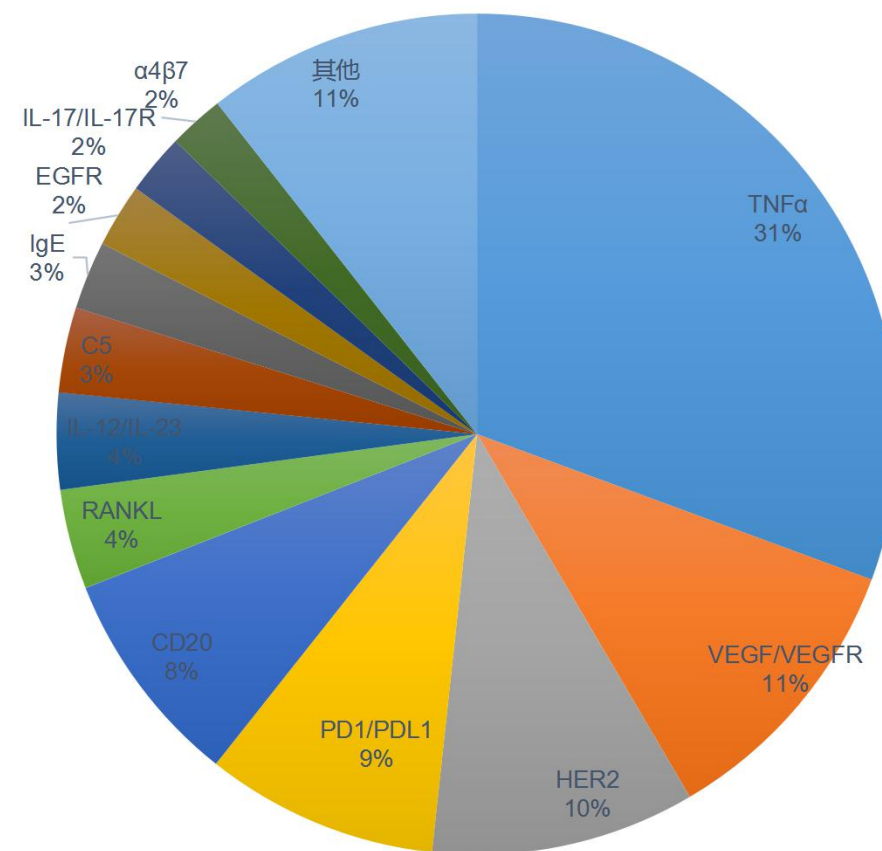
1个
双特异性抗体

3个
抗体类似物

2017H1抗体药物治疗领域格局



2017H1抗体各靶点市场格局

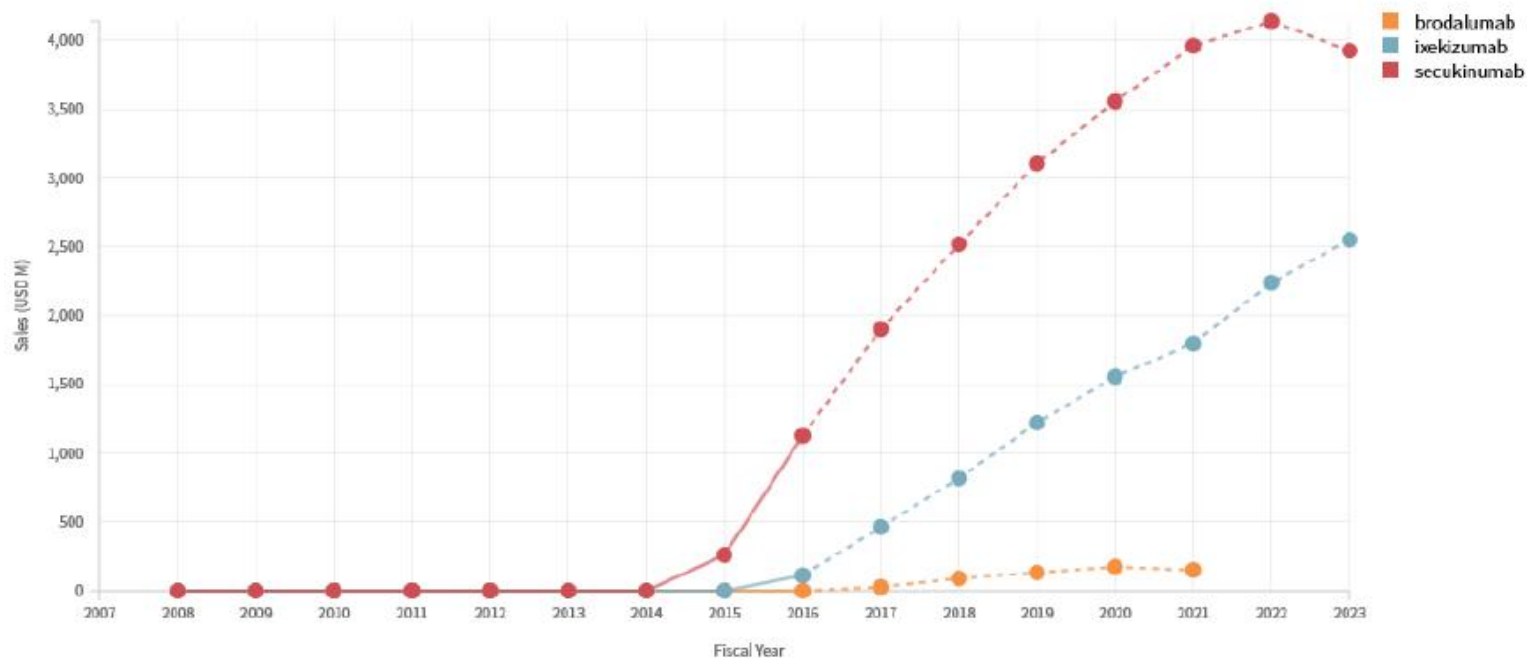


数据来源：生物制药小编

自身免疫性疾病TNFα一家独大、癌症治疗VEGF/HER2/PD1/CD20四分天下，IL-17/IL-17R、α4β7、骨质疏松、降脂、抗菌等新靶点新适应症的出现给抗体药物前景更多想象空间

IL-17已上市药物表现及未来预测

TOTAL REPORTED AND CONSENSUS FORECAST SALES



产品

上市时间

Secukinumab (诺华)

2015/1/21

Ixekizumab (礼来)

2016/3/22

Brodalumab (Amgen/AZ)

2017/2/15

数据来源：IMS,火石创造

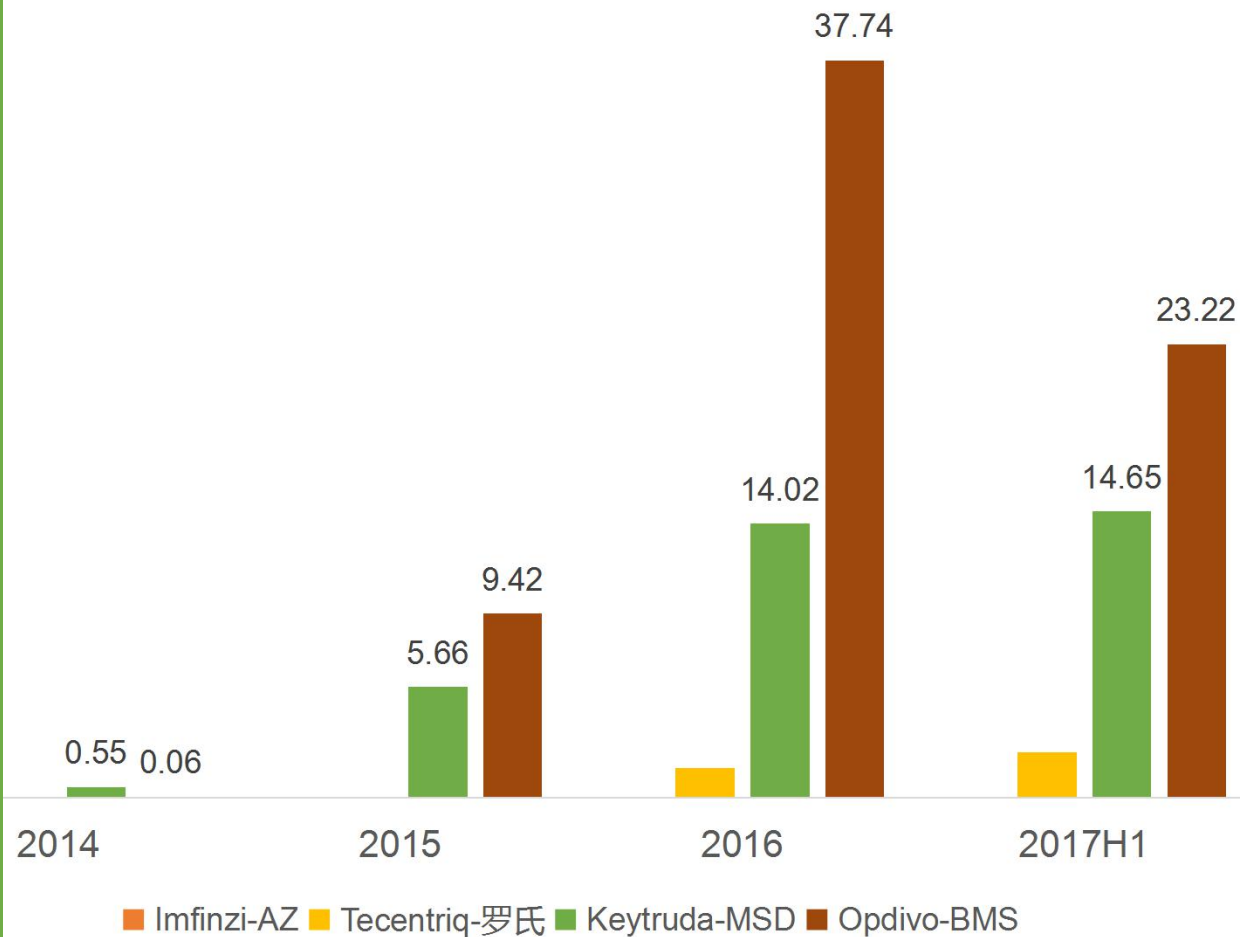
IL-17—自身免疫疾病冉冉升起的“新星”

IL-17已上市药物3个药物，诺华Secukinumab上市第二年即突破10亿美元，IMS预测其销售峰值约40亿美元。国内企业如恒瑞、康方生物已在IL-17领域布局

已上市PD1/PDL1抗体药物

商品名	公司	药品名	美国上市时间
Opdivo	BMS/小野	NIVOLUMAB	2014/12/22
Keytruda	默沙东	PEMBROLIZUMAB	2014/9/4
Tecentriq	罗氏	ATEZOLIZUMAB	2016/10/18
Bavencio	辉瑞/默沙东	AVELUMAB	2017/3/23
Imfinzi	阿斯利康	DURVALUMAB	2017/5/1

PD1/PDL1抗体销售额(亿美元)



备注：Opdivo还包括小野制药日本市场销售，此处未列出

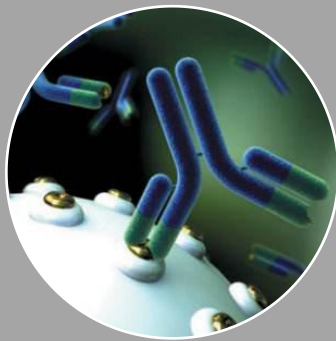
PD1/PDL1—肿瘤治疗领域的一匹“黑马”

PD1/PDL1市场增长迅速，2016年市场份额约60亿美元



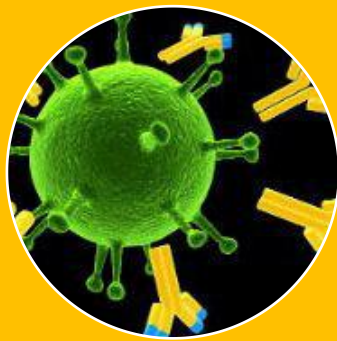
单抗

- 鼠源单抗
- 嵌合单抗
- 人源化单抗
- 全人源化单抗



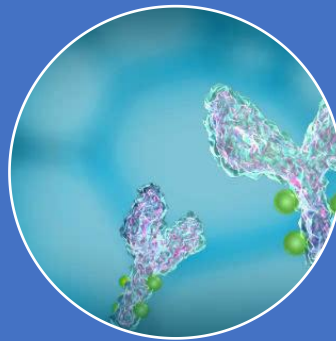
小分子抗体

- Fab (抗原结合片段)
- ScFv (单链抗体)
- VHHS (单域抗体)



抗体偶联物

- 抗体与放射性核素
- 抗体与化疗药物
- 抗体与细菌毒素



抗体融合蛋白

- 抗体片段和活性蛋白



- 双特异性抗体
- 可以同时特异结合2个不同抗原的双功能的抗体分子

治疗性抗体药物根据结构可分为单克隆抗体、抗体片段、抗体偶联物等

双特异性抗体



小分子抗体



抗体药物产业图谱

抗体融合蛋白



单克隆抗体



CRO/CMO



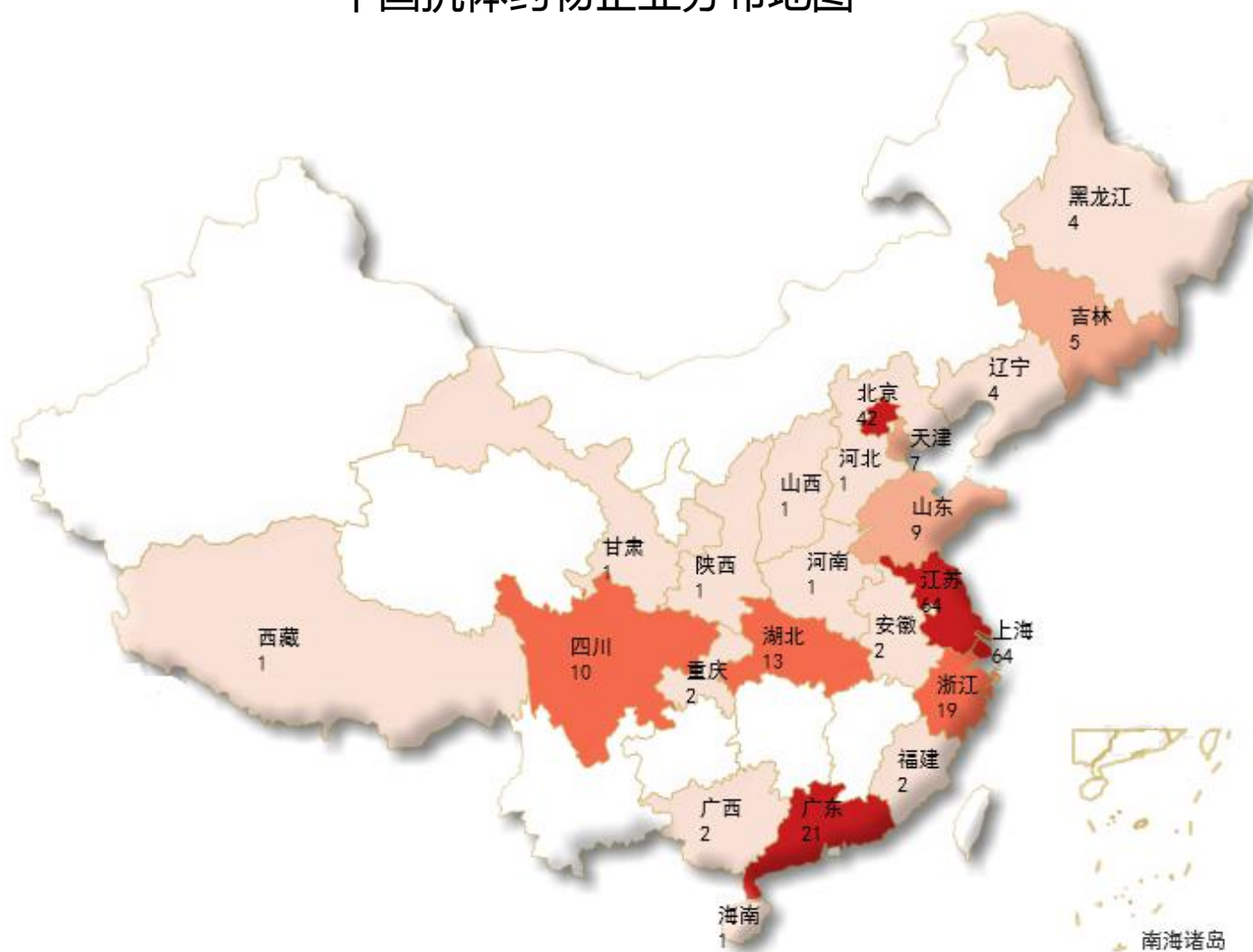
抗体偶联药物



更多公司请扫码关注



中国抗体药物企业分布地图



上海64家：复宏汉霖、上海恒瑞、张江生物、嘉和生物等

共申报55个产品

江苏64家：信达生物、康宁杰瑞、基石药业、启德医药等

共申报37个产品

北京42家：东方百泰、绿竹生物、天广实等

共申报16个产品

广东21家：丽珠、龙瑞、中山康方等

共申报26个产品

浙江19家：海正、特瑞思等

共申报16个产品

湖北13家：友芝友、武汉生物制品研究所等

共申报3个产品

四川10家：康弘、科伦博泰、海思科等

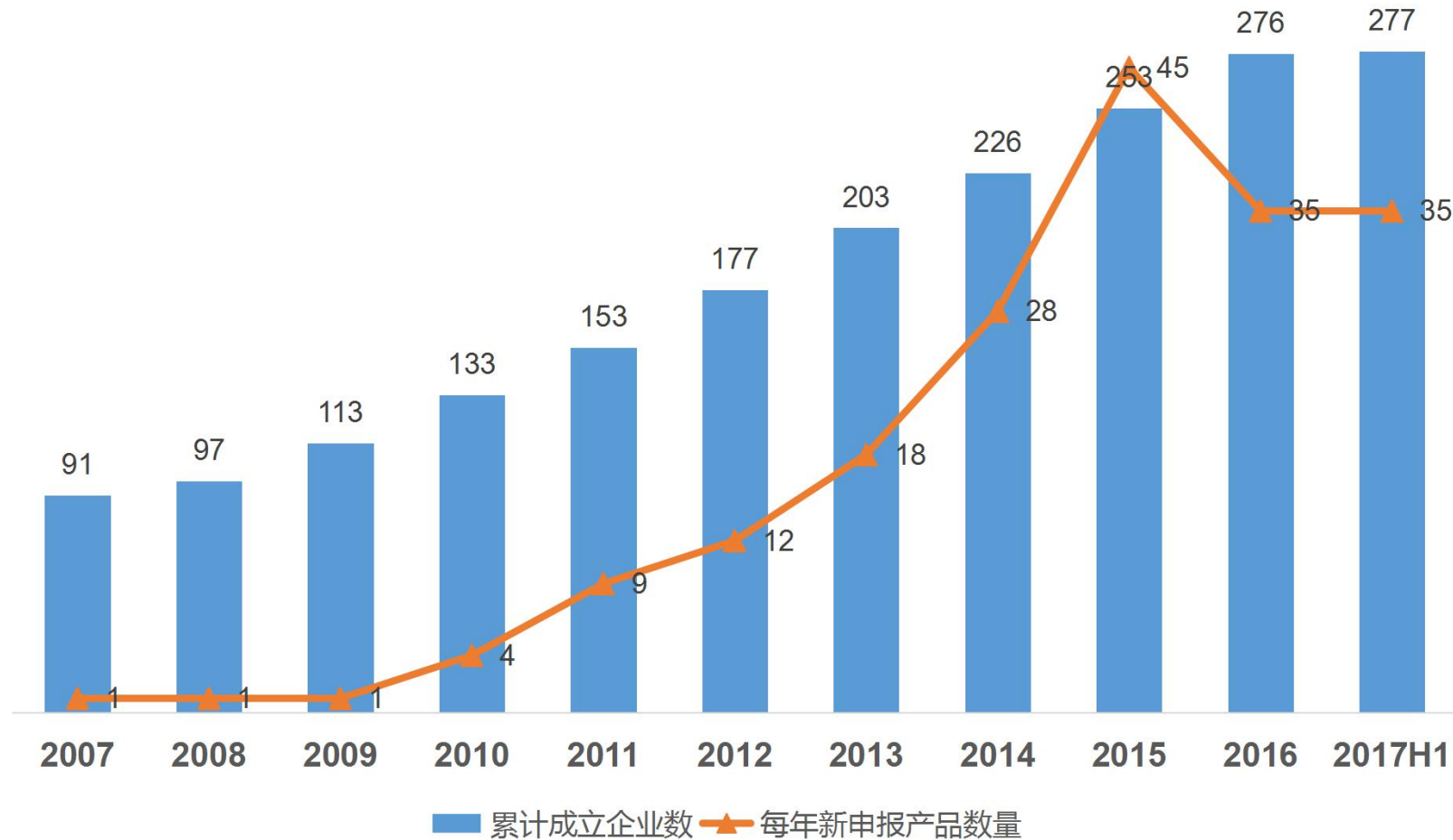
共申报8个产品

山东9家：齐鲁、荣昌生物等

共申报18个产品

中国277家抗体药物研发企业分布图

新成立抗体企业数/每年新申报抗体药物数量变化趋势



国内首个国产抗体药物

产品名称：注射用抗人T细胞CD3鼠单抗

批准文号：S19990012

适应症：肾脏移植、器官移植病人之急性排斥反应

所属企业：武汉生物制品研究所有限责任公司

批准时间：1999年

国内首个进口抗体药物

产品名称：鼠源CD3单克隆抗体

产品用途：肾脏移植、器官移植病人之急性排斥反应

所属公司：古巴分子免疫学中心

批准时间：1999年

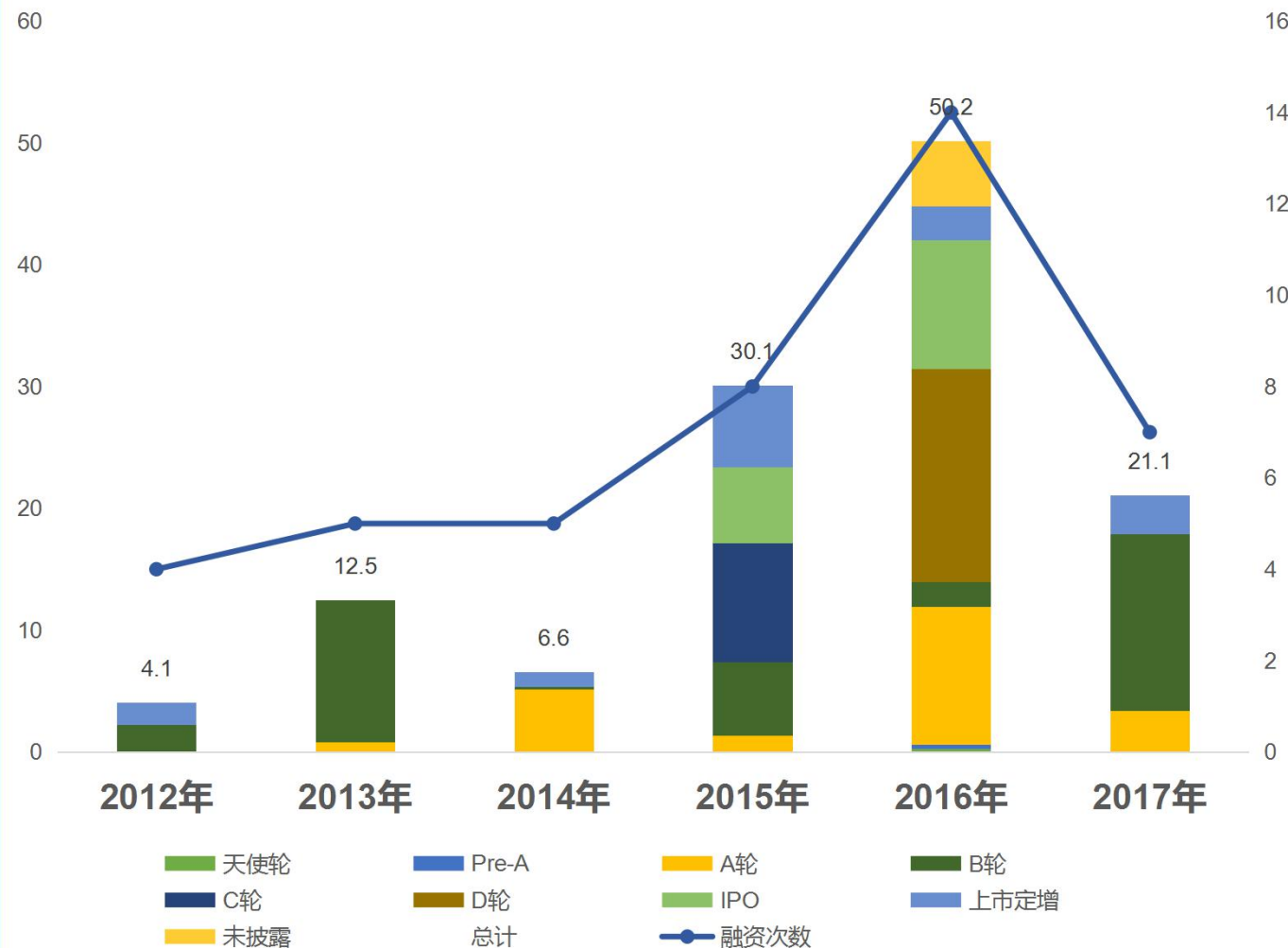
**新成立抗体企业近年来以20个/年的数量增长，目前抗体药物企业已达277家
新产品申报从2012年开始呈现指数增长**



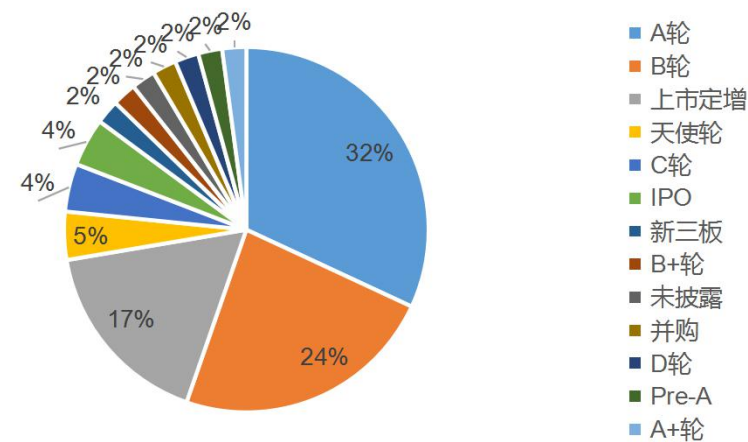
在抗体领域布局上市/新三板公司超过30家

近5年国内抗体药物企业披露投融资金额及笔数

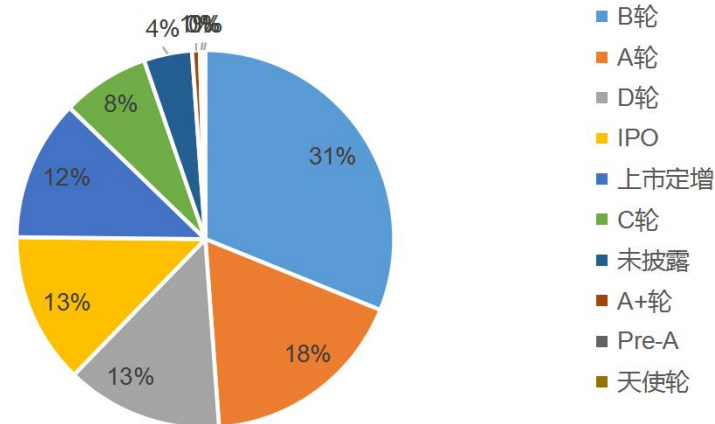
2012-2017H1抗体企业融资次数与金额分布图



2012-2017H1各轮次融资次数



2012-2017H1各轮次披露融资金额



数据来源：火石创造

近5年抗体药物企业披露融资笔数47次，涉及融资金额130亿

近5年融资热度明显升温，以A轮、B轮较多

- 百济神州
- 信达生物
- 君实生物
- 恒瑞医药
-

高瓴资本

HILLHOUSE

- 岸迈生物
- 信达生物
- 基石药业
- 启德医药
-

元禾原点



- 百济神州
- 基石药业
- 天演药业
- 北海康成
-

药明康德/
毓承资本



- 信达生物
- 三生制药
- 迈博斯
- 奕安济世
-

礼来亚洲基
金



- 康乃德
- 北海康成
- 再鼎医药
- 义翘神州
-

启明创投



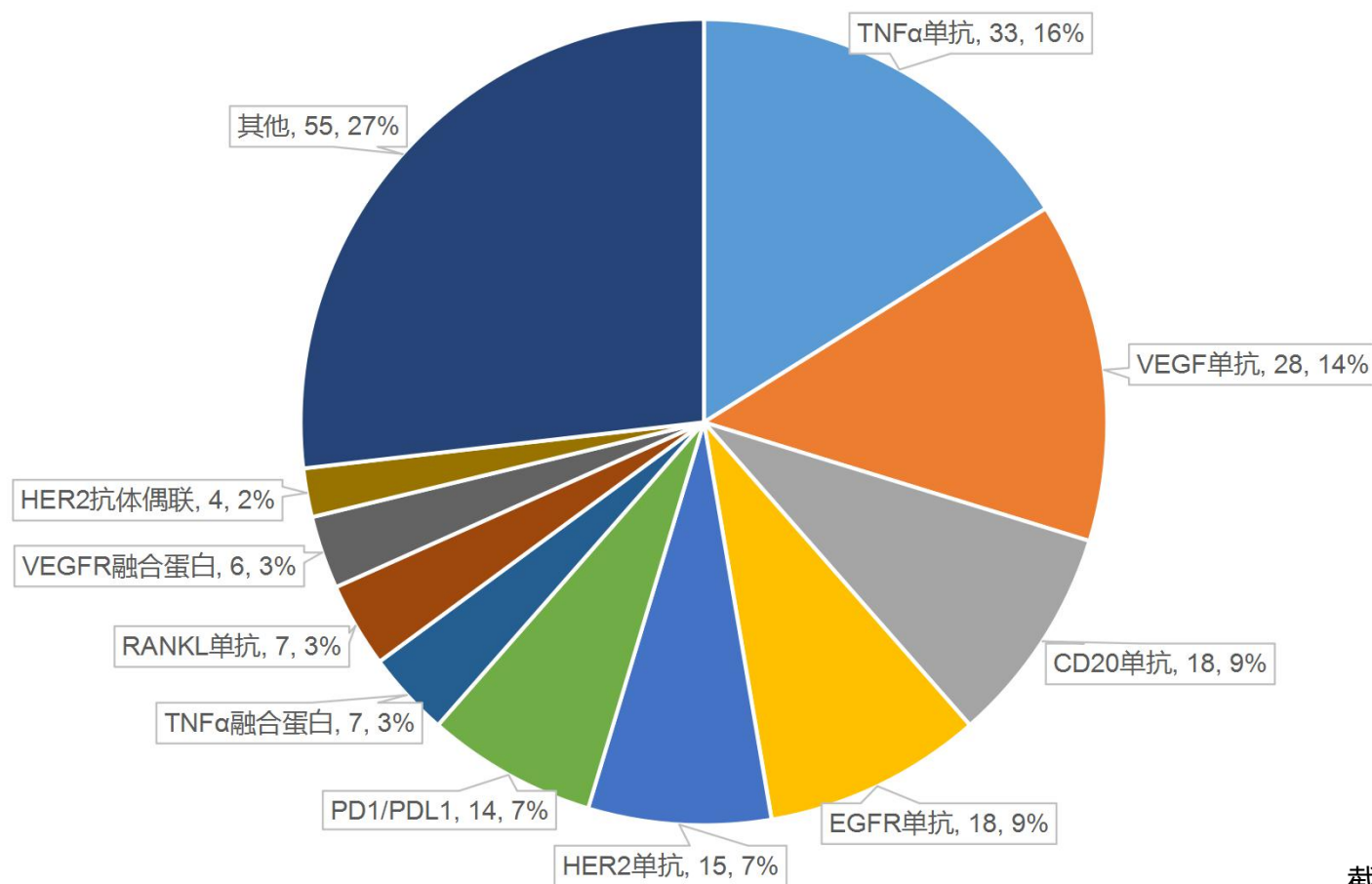
抗体治疗药物领域活跃投资机构

公司名称	轮次	融资日期	披露金额	投资方
信达生物	D轮	2016/11/29	2.6亿美元	国投创新领投,国寿大健康基金、理成资产、中国平安、泰康保险集团等新投资人及君联资本、淡马锡、高瓴资本等原有投资人共同出资
百济神州	IPO	2016/2/4	1.58亿美元	高瓴资本
天境生物	B轮	2017/3/23	1.5亿美元	天士力创投、康桥资本
基石药业	A轮	2016/7/4	1.5亿美元	元禾原点、毓承资本、博裕资本
信达生物	C轮	2015/1/22	1亿美元	礼来亚洲基金, 斯道资本, 君联资本 美国富达、Temasek淡马锡
康弘药业	IPO	2015/6/26	6.21亿元	未披露
百济神州	B轮	2015/5/12	0.966亿美元	中信产业基金, 富达股权投资基金管理（天津）有限公司, Boxer Capital, 高瓴资本、岩泉资本、T Rowe Price & Associates
喜康（武汉）生物	--	2016/12/5	0.8亿美元	赛诺菲（中国）投资有限公司
百济神州	A轮	2014/11/14	4.5亿元	高瓴资本
杭州奕安济世	B轮	2016/8/8	4亿元	淡马锡领投，礼来亚洲基金 (Lilly Asia Ventures)、ARCH Venture Partners；泰康、杭州经济技术开发区国资公司、中国银行和杭州银行跟投

近5年抗体药物公司融资金额TOP10

近年来抗体领域大额融资频发

国内抗体药物申报靶点分布情况

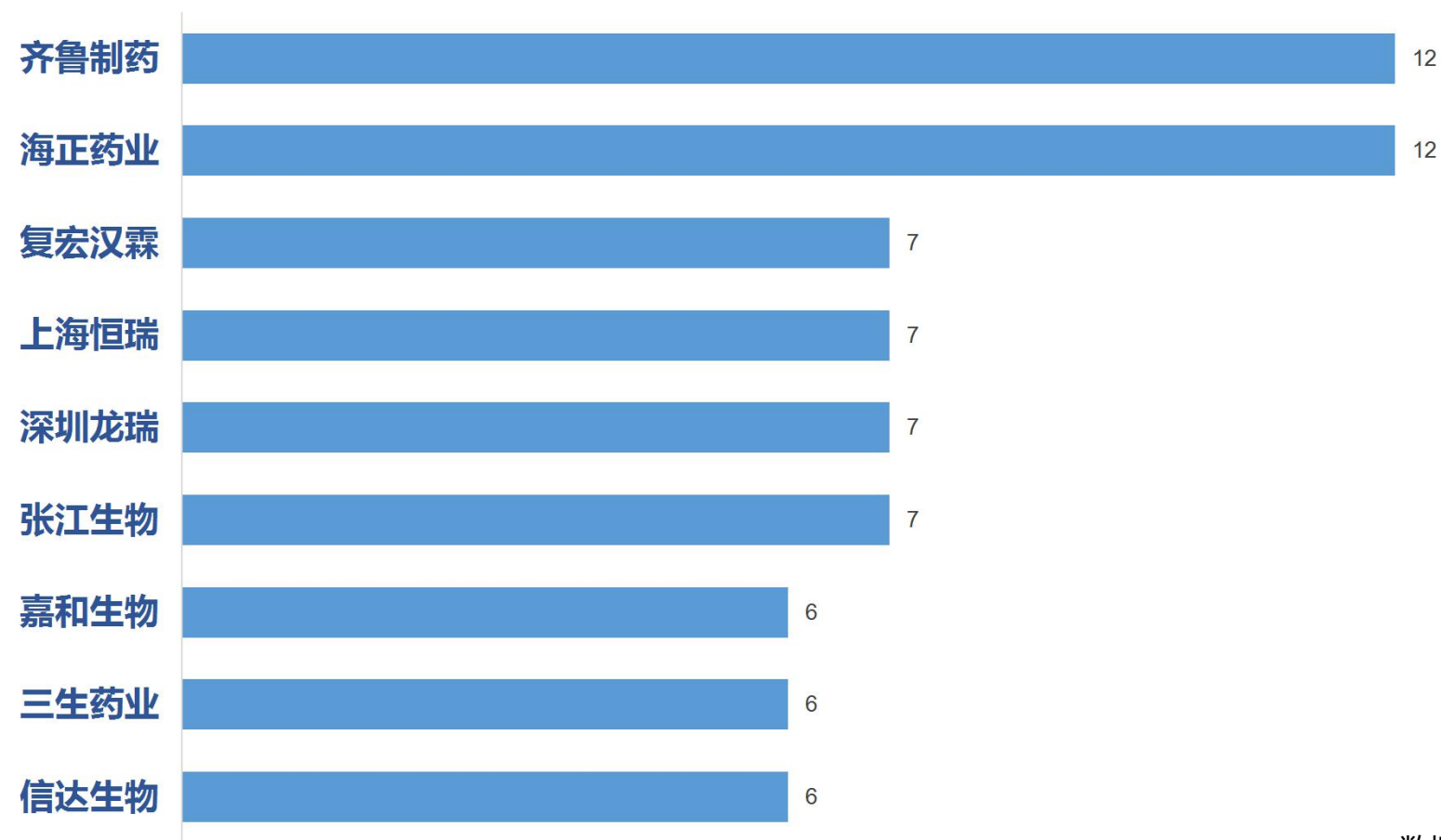


截止日期：2017年7月
数据来源：CDE、火石创造

国内抗体药物申报扎堆严重，特色化和国际化或是抗体企业未来方向

截止2017年7月，国内共有205条抗体药物申报（按品种计），热门靶点申报扎堆现象严重，TNFα单抗、VEGF单抗、CD20单抗、EGFR单抗等靶点有超过15家以上企业申报

国内申报抗体品种数大于5家的企业



数据来源：CDE、火石创造
截止日期：2017年7月

国内企业治疗性抗体申报情况

药品名称	靶点
重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	CD20
重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液	CD52
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	HER2
重组抗人表皮生长因子受体人源化单克隆抗体注射液	HER2
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物DM1	HER2抗体偶联
重组抗白介素-6受体人源化单克隆抗体注射液	IL-6
重组抗RANKL全人源单克隆抗体注射液	RANKL
注射用重组人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体	TNF α
注射用重组人鼠嵌合抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体	TNF α
重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液	TNF α
注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	TNF α 融合蛋白
重组抗埃博拉病毒单克隆抗体联合注射液 (MIL77)	埃博拉病毒

药品名称	靶点
注射用重组人血小板生成素拟肽-Fc融合蛋白	融合蛋白
注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	TNF α 融合蛋白
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-DM1	HER2抗体偶联
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	HER2
重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白注射液	VEGFR融合蛋白
重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	VEGF
重组抗VEGF人源化单克隆抗体Fab注射液	VEGF
重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	TNF α
重组抗RANKL全人单克隆抗体注射液	RANKL
重组抗HER2结构域II人源化单克隆抗体注射液	HER2
重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	EGFR
重组抗EGFR全人单克隆抗体注射液	EGFR

齐鲁制药、海正药业资本充足，以高质量生物类似药破局，产品广撒网

类似企业还有复宏汉霖、嘉和生物等



药品名称	靶点
SHR-1314注射液	IL-17A
SHR-1309注射液	HER2
注射用SHR-A1403	c-Met抗体偶联
注射用SHR-A1201	HER2抗体偶联
注射用SHR-1210	PD-1
SHR-1316注射液	PD-L1
贝伐珠单抗注射液	VEGF

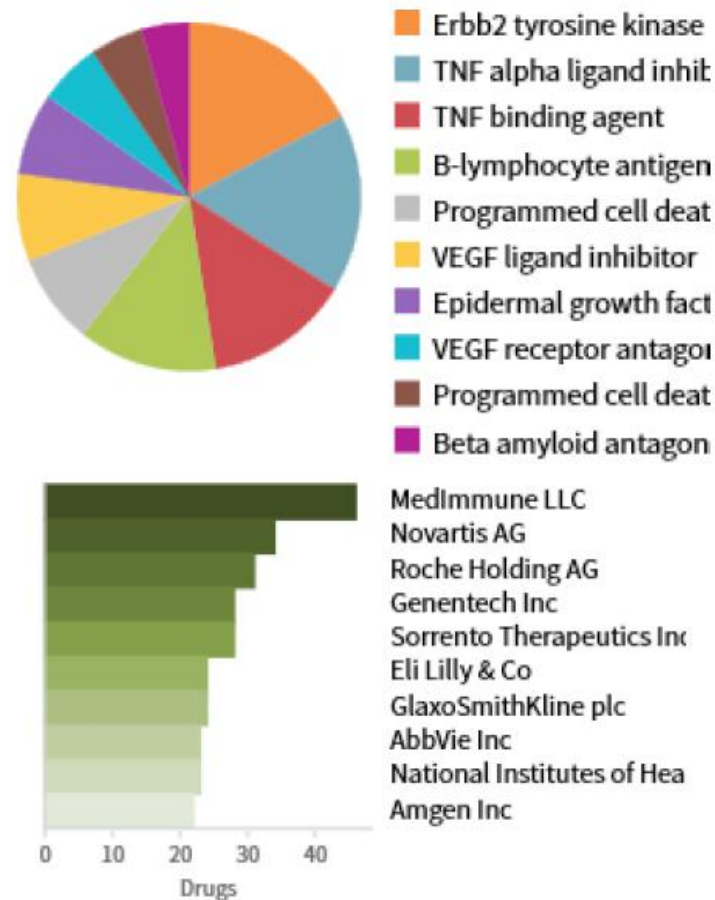


药品名称	靶点
IBI308	PD-1
重组人血管内皮生长因子受体-抗体-人补体受体1融合蛋白注射液	VEGFR/CR1融合蛋白
重组人抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	TNF α
重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	CD20
重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK-9) 单克隆抗体注射液	PCSK9
重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	VEGF

恒瑞、信达着眼国际，以自主创新打造核心竞争力

类似企业还有百济神州等

全球抗体研发热门靶点集中在EGFR、TNF、CD20及PD-1/PD-L1等



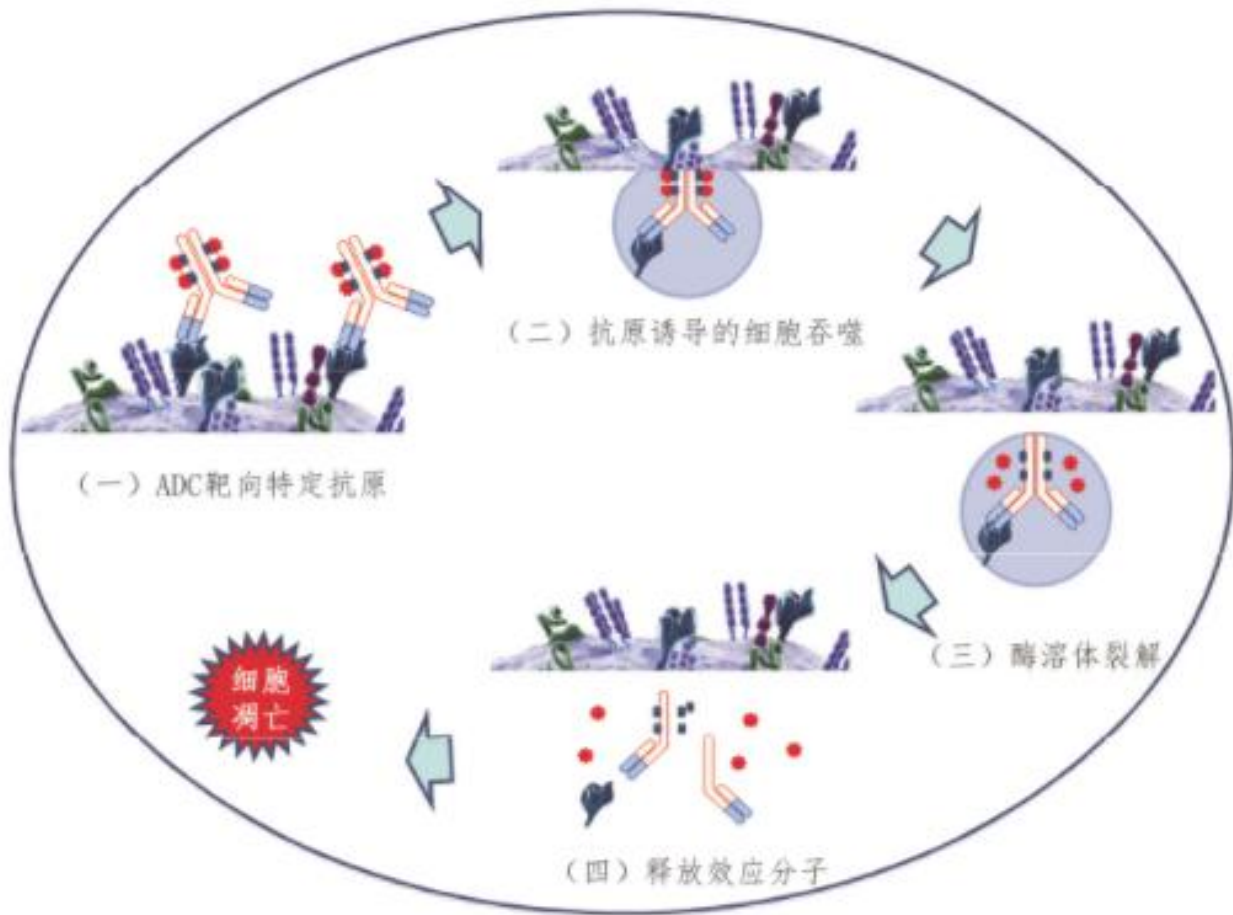
新靶点和新适应症的机会

近几年有可能上市的新靶标和新适应症

32个新靶标	CD4、CD22、Dipeptidyl-peptidase 4 (CD26)、CD45、神经节苷脂 GM3、基质金属蛋白酶9 (MMP9)、IL-1 α 、von Willebrand factor、淀粉样蛋白、Rhesus D、Factor Ixa和 Factor X、IL-5R、IL-13、IL-3R α (CD123)、IL-4R α 、IFN γ 、IFN α , b, w-R1、CCR5、成纤维细胞生长因子-23 (FGF 23)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、CGRP受体神经生长因子 (NGF)、补体因子D、硬化蛋白、TROP-2、糖蛋白NMB、间皮素、叶酸受体1、纤连蛋白、Endoglin (CD105)、血浆激肽释放酶、丝氨酸蛋白酶-2 (MASP-2)
18种新适应症	Merkel细胞癌、急性髓细胞样白血病、毛细胞白血病、恶性血管内皮细胞瘤、获得性血栓性血小板减少性紫癜、AD、Rh病、甲型血友病、遗传性血管性水肿发作、非典型溶血性尿毒症综合征、慢性阻塞性肺疾病、视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱系障碍、原发性嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生 (PHLH)、HIV感染、X连锁低磷血症、慢性或阵发性丛集性头痛和发作性偏头痛、癌症或膝关节或髋关节骨性关节炎的疼痛、地图样萎缩或萎缩性年龄相关性黄斑变性

数据来源：IMS、Antibodies to watch in 2017、火石创造整理

热门靶点大公司云集，新靶点与新适应症仍有机会



将小分子药物通过化学链接连接到单抗上，单抗作为载体将小分子药物靶向运输到目标细胞中

ADC药物的特点

降低细胞毒性，肿瘤细胞特异性高，误杀率小

非靶点细胞毒性弱，治疗效力强

免疫原性弱，不易产生抗药性

抗体偶联药物

ADC兼具单克隆抗体的高选择性、稳定性和良好的药物动力学特性，以及小分子细胞毒化学药的抗肿瘤能力

药物靶点选择

- 1, 在肿瘤中比在健康组织中有更高表达;
- 2, 在配体存在下通过内吞作用抗原被内化, 并循环回到质膜。
- 3, 肿瘤微环境中均质的抗原表达和循环中低抗原丰度。
- CD22、CD30、CD33、HER2、Mesothelin、PSMA与TROP2这几个靶点目前进度较快

重组抗体制备

- **1, 抗体的作用**
 - 有效地把偶联物输送到靶向细胞表面
 - 诱导单克隆抗体的细胞吞噬
 - 诱导抗体依赖性的细胞毒性
- **2, 抗体修饰**
 - 抗体人源化
 - 抗体去盐藻糖基化
 - 改变抗体链接linker位点类型及数目

接头和连接物

- **1, 连接物选择**
(稳定, 防止药物提前释放; 进入细胞易于裂解)
 - 二硫键 (谷胱甘肽敏感性)、胍 (低pH敏感性, Mylotarg)、多肽 (蛋白酶敏感性、硫醚、马来酰亚氨基己酰基
- **2, 链接方式 (DAR接近4为佳)**
 - 连接在lysine
 - 连接在cysteine
 - 其他: THIOMAB、ThioBridge、Fleximer

效应分子

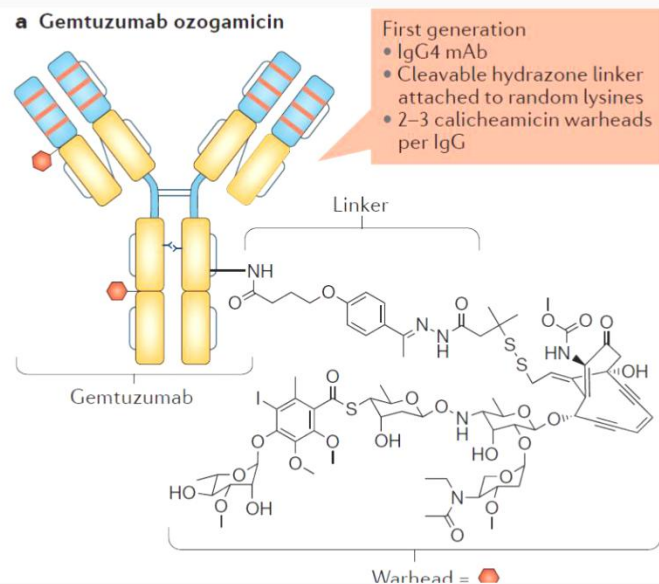
- 高效的治疗指数
- 在血液循环中稳定
- 对溶酶体的酶降解反应不敏感
- 能与接头偶联
- 常用效应分子: **微管抑制剂** (美登素衍生物、多拉司他汀); **作用于DNA** (多柔比星、倍癌霉素、卡奇霉素、PBD、吲哚酰胺衍生物)、拓扑异构酶抑制剂

抗体偶联药物三要素 “抗体+连接物+细胞毒素”

第一代

抗原特异性低，毒性载荷不够强大，接头不稳定。

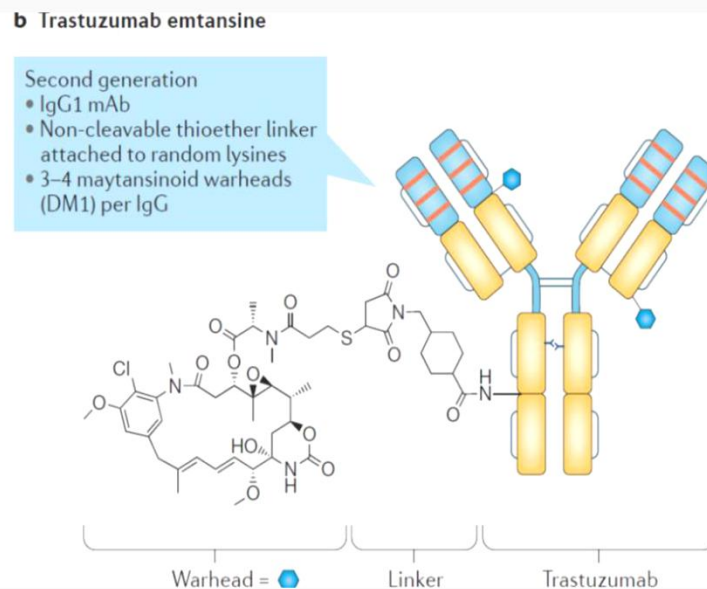
代表药物：吉妥单抗（辉瑞，2000）



第二代

比第一代接头稳定，毒性载荷更有效，但基于随机耦合策略而使其DAR（药比物抗体）有异质性，药物稳定性低，非特异性毒性增加，ADCs半衰期减少

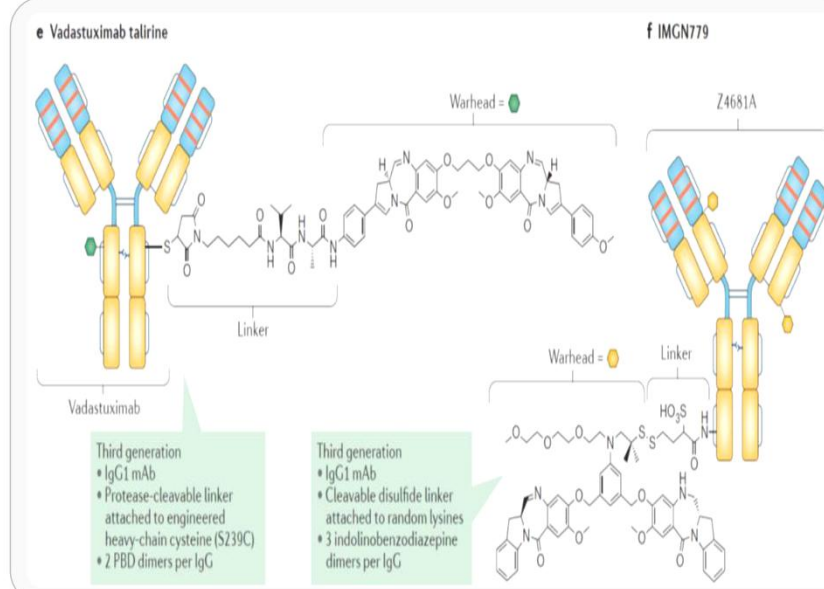
代表药物：Adcetris（Seattle Genetics，2011）
代表药物：Kadcyla（罗氏，2013）



第三代

位点特异偶联（硫桥法、引入非天然氨基酸、酶促策略），拥有均质、单一性ADC，更有效的细胞毒性载体等。

代表药物：Vadastuximab Talirine（Seattle Genetics）
代表药物：IMGN779（ImmunoGen）



基于定点偶联的第三代ADC是目前的主要开发方向

理想的抗体偶联药物包括：合适的靶点（Tumor Antigen）、高度特异性的抗体（Antibody）、理想的偶联子（Linker）、高效的细胞毒性药物（Cytotoxic Drug）。



分类	每个抗体偶联药物数目	缺点	优点
no-specific conjugation	随机， Adcetris：0~8 Kadcyla：0~6	1，得到的产品是一种每个抗体载有不同药物分子数的混合物， 2，无法实现特定位置偶联，临床评价难以得到均一数据	1，制备简单， 2，保持抗体的天然结构 3，应用范围广，适于所有抗体
site-specific conjugation	每个抗体偶联药物数目固定	1，需对抗体进行改造，对上市产品改造会对免疫原性产生不确定性影响 2，需要提前筛选适用于不同抗体的突变位点，保证不影响抗体自身功能	1，每个抗体上携带相同数目的药物分子数， 2，不改变特定位置点之外的氨基酸， 3，实现特定位置点定点偶联， 4，可以选择远离抗原结合位点区域作为偶联药物位点，降低对亲和力的影响

在一个抗体上同时偶联多种药物

在进行Site-specific修饰时，设计多种不同的偶联基团，使用一种基团来针对带有对应基团的linker进行药物偶联。

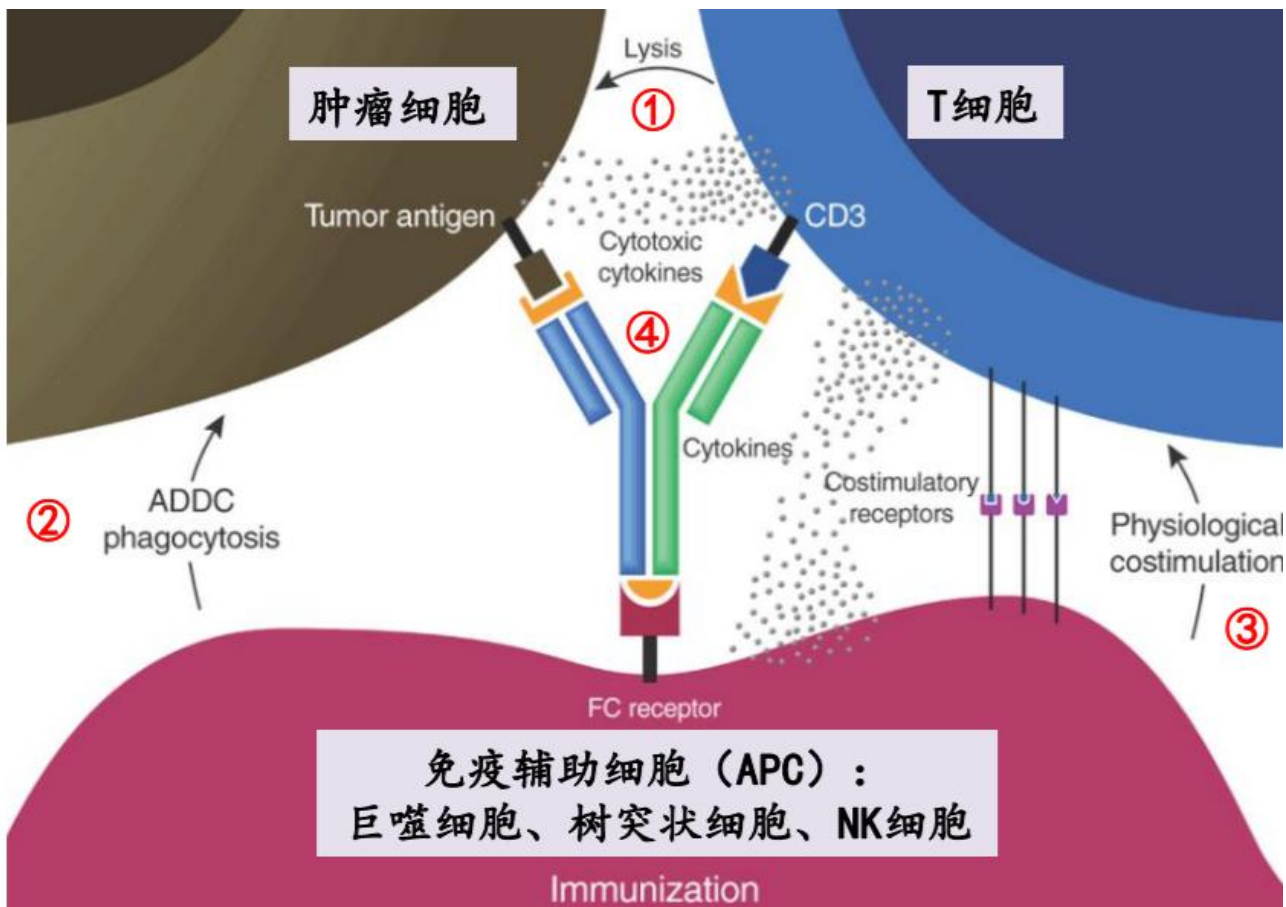
通过linker多样化改造进行多种药物的链接，实现多价偶联ADC药物

定向偶联与多价偶联ADC是ADC发展新方向

企业	产品/布局
浙江医药	与Ambrx合作，重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联注射液
烟台荣昌	国内ADC先行者，注射用重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联剂（ 临床I期 ）
齐鲁制药	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-DM1
浙江海正	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物DM1
百奥泰	注射用重组人源化抗HER2单克隆抗体-美登素偶联物（ 临床I期 ）
恒瑞医药	注射用SHR-A1201、注射用SHR-A1403
特瑞思	注射用TRS005
美雅珂	MRG003，公司核心管理团队成员来自于美国GSK, SeattleGenetic
三生制药/三生国健	2015年10月12日,三生制药与韩国生物制药公司Alteogen达成合作协议，开发ALT-P7，ALT-P7是靶向HER2的ADC
丽珠单抗	2016年4月18日，烟台迈百瑞与丽珠单抗宣布正式启动战略合作，迈百瑞将为丽珠单抗提供抗体药物偶联药物(ADC 药物)从候选药物分子筛选到新药临床试验申报(IND)全过程的研发及生产的一站式服务，
多禧生物	多禧生物由数位留美博士共同创建，致力于抗体药物偶联物的研究与开发，拥有4大类新一代毒素分子和系列定点连接体专利技术。注射用DX126-262、注射用DX138-235正在安评。
东曜药业	公司拥有治疗性单抗及抗体交联药物技术平台，抗体偶联药物（ADCs）处于早期研发阶段
昭华生物	与美国Concortis Biosystem公司合作，引入抗体-药物偶联体类药物的开发技术
上海交联药物	从事抗体偶联药物开发，主要在研产品有T-DM1和CD30-DM1，2013年，上海医药收购上海交联药物100%股权
复星医药	2015年，复星医药领投，联合厚朴投资、药明康德和光大控股收购Ambrx 2015年8月17号，复星医药就ADC项目与韩国LegoChem Biosciences(LCB)达成合作
启德医药	采用自主知识产权的国际领先技术——连接酶催化耦联技术，开展具有自主知识产权的新一代ADC药物研发
同宜医药	公司拥有自主知识产权的多靶点配体药物偶联体（LDC）技术平台
苏州迈博斯	2017年1月，与圣地哥Ambrx公司达成合作协议，双方合作在中国和世界研究和开发多种新型ADCs抗体偶联药物，用于治疗癌症

国内抗体偶联药物主要布局厂家

由于ADC药物开发技术难度高及专利问题,技术授权合作已成为行业惯例。
国内ADC领域尚无药物批准，药企一旦有推进临床试验甚至是成功上市的药物,将形成巨大的领先地位。



- 1 • 将T细胞募集到肿瘤周围，直接溶解肿瘤细胞
- 2 • 通过Fc片段介导的ADCC细胞吞噬作用，吞噬肿瘤细胞
- 3 • 发挥T细胞和抗原递呈细胞的协调刺激作用，释放多种细胞因子增强杀伤肿瘤细胞作用
- 4 • 两个抗原结合域增强抗体的特异性，降低脱靶毒性等副作用

双特异性抗体比具备更强特异性、增强细胞杀伤毒性、降低脱靶性

化学偶联法

- 先表达抗体，后使用交联剂进行化学联合
- 快速简便，易于纯化
- 容易破坏抗原结合部位结构从而影响抗体活性；交联剂本身的安全性和致癌性不确定
- 一般只应用于基础研究

杂交瘤技术

- 表达不同单克隆抗体的杂交瘤融合
- 治疗效果良好
- 有排异反应，非功能性杂质多，制备过程复杂，不利于长期大量注射
- 代表技术：Triomab
- 代表产品：Catumaxomab (Trion Pharma)

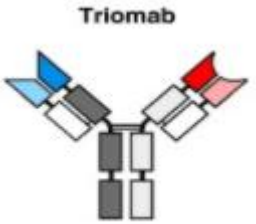
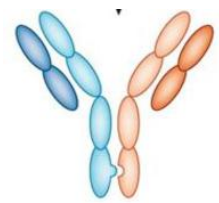
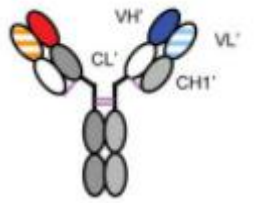
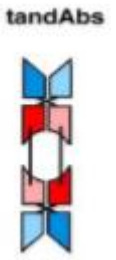
基因工程技术

- 基因工程直接设计产生抗体的基因进行表达
- 组织穿透性强，治疗效果好，使用剂量低
- 存在半衰期短的问题
- 代表技术：BiTE
- 代表产品：Blinatumomab (Amgen)

在基因工程基础上提高抗体半衰期

- 聚乙二醇化 (PEG)
- 与人血清白蛋白 (HAS) 融合
- 与Fc片段融合
- 多聚

双特异性抗体制备技术改进带来治疗效果的提升

Triomabs	Knobs-into-holes	Crossmab	BiTE	DART	bi-Nanobody	TandAbs
Trion	Genentech	Genentech	Micromet	MacroGenics	Ablynx	Affimed
						
将CD3特异性大鼠源IgG2b抗体和肿瘤靶向小鼠源IgG2a抗体进行体细胞杂交	利用基因工程技术，在其中一条重链上做一个纽（Knob），在另一条重链上做一个扣（hole），两个咬合在一起形成单抗	在“knobs-holes”结构基础上通过链交换技术，将Fab结构域中的CL与CH1互换，其他交换方式还有Fab交换、VH-VL交换	抗CD3单链抗体（scFv）与不同抗肿瘤细胞表面抗原的单链抗体通过肽段进行连接而获得	其结构是将一个抗体可变区的VH和VL序列分别与另一个抗体可变区的VL和VH序列连接形成	将2个或多个抗体分子的VH区进行连接而实现多特异性结合。	是由两分子肽链反向配对形成的同源二聚体分子

tandAB、DART、BiTE、Bi-nanobody、CrossMAB、Triomab等是目前较有潜力的双特异性抗体平台技术

已上市的双特异性抗体

- 德国Fresenius Biotech/Trion Pharma合作开发的Catumaxomab（商品名Removab）于2009年获批上市，用于治疗癌性腹水，它能与CD3、EpCAM（上皮细胞粘附分子）两个抗原结合。
- Amgen公司开发的Blinatumomab(商品名Blincyto)在2014年12月3日提前五个月获得FDA批准上市，用于治疗费氏染色体阴性的前体B细胞急性淋巴细胞白血病，或者白血病。它同时与CD3、CD19两个抗原结合。



Catumaxomab



Blinatumomab

Catumaxomab、Blinatumomab的上市证明了双特异性抗体临床应用的可行

公司	产品/布局
信达生物	与Adimab公司、礼来达成合作协议，开发包括IBI302 在内的双特异性抗体
博生吉	针对多发性骨髓瘤的CD3/CD138 BiTE
丽珠集团	2016年2月，丽珠投资300万美元认购美国 AbCyte 公司发行的3千万股A轮优先股，用于针对多种肿瘤适应症的单功能或双功能抗体和细胞治疗产品的研发。
武汉友芝友	双抗体嵌合技术
岸迈生物	FIT-Ig技术平台
康宁杰瑞	CRIB技术平台
健能隆	iTAB技术平台
天演药业	药物筛选平台“动态高精度抗体技术”
君实生物	创新型人源化 JS005双特异抗体注射剂；创新型人源化 JS003双特异抗体注射剂；
康众生物	公司研发两大类创新肿瘤细胞治疗产品，一是纳米抗体CAR-T（nanoCAR-T）产品；二是纳米抗体双特异性抗体（nanoBiTE）
苏州华飞生物	目前主要产品有三个，用于治疗癌症的新型双特异性抗体和用于治疗自身免疫性疾病和视网膜变性性疾病的重组融合蛋白，目前均在临床前开发阶段。
海正药业	2014年，Ambrx和浙江海正药业宣布基于Ambrx技术为bispecifics的研发和商业化进行合作
复宏汉霖	2015年，复星医药联合厚朴投资、药明康德和光大控股收购Ambrx
苏州康聚生物	康聚生物已经建立并完善了四大核心技术平台，包括糖基化工程技术平台、抗体偶联药物技术平台、大肠杆菌表达拟小分子抗体技术平台和创新型双特异分子药物开发技术平台

国内双特异性抗体技术目前处于早期研究阶段

单抗类似药

HLX01：重组人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液（利妥昔单抗）
HLX02：注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体（曲妥珠单抗）
HLX03：重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液（阿达木单抗）
HLX04：重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液（贝伐珠单抗）
HLX05：重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液（西妥昔单抗）
HLX11：罗氏帕妥珠单抗（Pertuzumab）生物类似药

生物改良型单抗

HLX07：以表皮生长因子受体（EGFR）为靶点的人源化单克隆抗体
已获中国大陆、美国和台湾三地临床批准，

创新型单抗

HLX06：HLX08：HLX10：HLX09：HLX20：
KTN0216：2016年11月从美国Kolltan 授权
AC101：2016年10月27日从韩国AbClon授权

抗体偶联药物

2015年，复星医药联合厚朴投资、药明康德和光大控股收购Ambrx
2015年8月17号，复星医药就ADC项目与韩国LegoChem
Biosciences(LCB)达成合作

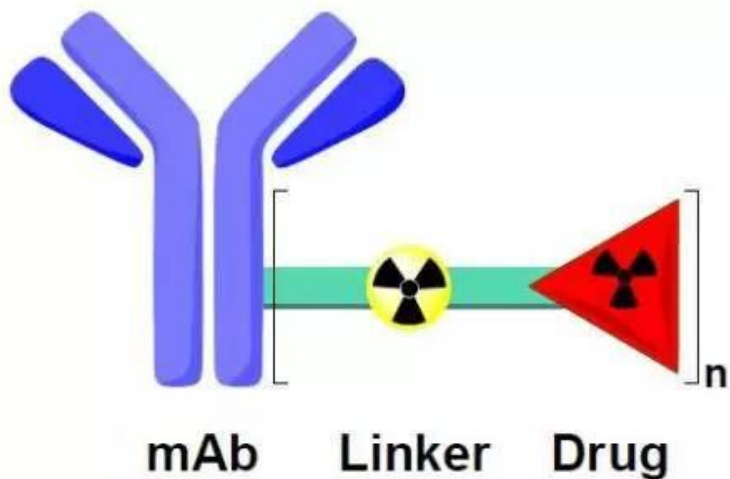
双特异性抗体

Ambrx产品线包括ADC、双特异性及多特异性抗体药物复合体、长效型治疗性蛋白
（ARX788 her2 ADC、PSMA ADC、CD70 ADC、Bi-sepcific Anti-CD3 X Folate等）

复宏汉霖：资本+技术，中国抗体药物领跑者

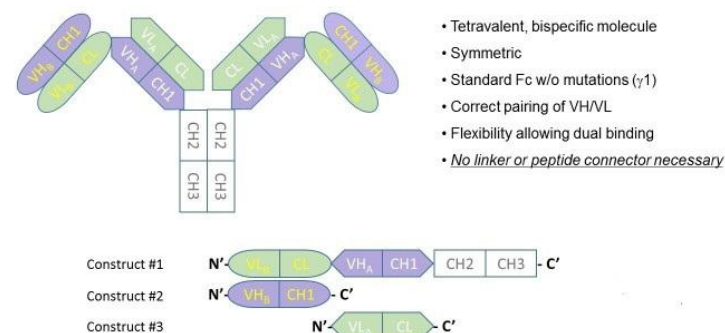


- 杭州多禧成立于2012年，致力于**ADC**抗体药物开发
- 公司核心技术团队包括5位海归博士，其中三位“千人计划专家”曾作为核心技术骨干参与了Kadcyla(T-DM1)药物的研发和临床上市的全过程
- 公司新一代ADC药物注射用DX126-262、注射用DX138-235正在安评
- 2017年5月，多禧获得5000万元A轮融资，华海领投



- 岸迈生物成立于2016年，主要业务是**双特异性抗体**研发
- 岸迈生物创始人吴辰冰博士曾任雅培制药资深科学家，上海中信国健首席科学官
- 公司自主研发的FIT-Ig技术是一项独特高效的开发双特异性抗体产品的创新平台技术
- 2016年6月，岸迈与信达达成1.2亿美元双特异抗体开发协议
- 2017年4月，岸迈生物获2500万美元A轮投资，元禾原点领投

EpimAb's New Bi-Specific Format: FIT-Ig
(Fabs-In-Tandem Ig)



科学家领衔的“小而美”抗体药物公司



研发代号	产品描述
IBI301	抗CD20注射液，用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎。
IBI302	治疗眼底病和实体瘤的双靶点单克隆抗体注射液
IBI303	抗TNF- α 单克隆抗体注射液
IBI305	抗VEGF单克隆抗体注射液，可用于治疗结直肠癌、肺癌等。
IBI306	抗PCSK9单克隆抗体注射液，可用于高血脂症。
IBI308	抗PD-1单克隆抗体注射液，可用于一系列肿瘤如肺癌、胃癌、黑色素瘤、肾癌等。
IBI310	重组人CTLA-4融合蛋白注射液

2011年10月

•A轮，500万美元，富达领投

2012年6月

•B轮，3000万美元，礼来亚洲基金领投

2015年1月

•C轮，1.15亿美元，新晋投资人包括联想君联资本、新加坡淡马锡

2015年3月

•与美国礼来达成总额超过23亿美元的合作，将PD-1抗体海外市场授权给礼来

2015年10月

•与美国礼来达成10亿美元全面合作，3个肿瘤免疫治疗双特异性抗体

2016年11月

•D轮2.6亿美元，国投创新领投，新晋投资人包括国寿大健康基金、理成资产、中国平安、泰康保险集团

写在最后

1，抗体药物研发火热，由于生物医药专利的复杂性、抗体靶点和技术的易重叠性，专利问题越来越成为新型抗体药物开发不可回避的重要议题

2，我国抗体药物开发同质化程度较高，创新程度较低，仿制药竞争激烈，目前未有相关重磅产品破局，距离抗体成熟市场的形成仍需漫长的发展和市场洗牌

3，我国抗体产业化在动物细胞大规模培养、抗体大规模纯化及药物质量分析和质量保证方面仍面临瓶颈

4，国内抗体市场相对有限，市场培育也相对缓慢，随着生物药以及生物类似物监管政策的不断明朗，国内企业以高质量生物类似物、创新性抗体开拓国际市场是未来抗体产业发展壮大必经之路

5，我国抗体领域小型创新型企业众多，合作、技术授权或被收购或将成为小型创新性企业未来选择，这其中存在着大量的资本介入机会



医健企业大数据情报系统

一站式获取业态信息，全方位支撑企业决策

前沿研发信息快速采集分析

市场舆情、竞争态势实时监控

政策、招投标、客户动态追踪



核心模块

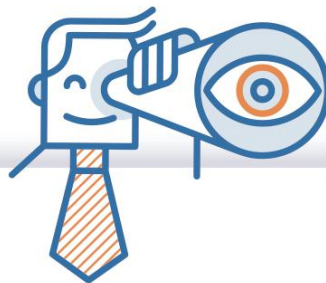
CORE MODULES



前沿情报系统

追踪最新技术动态
预测未来技术方向

...



市场情报系统

监控市场舆情、竞业公司、产品状况，
跟踪市场活动

...



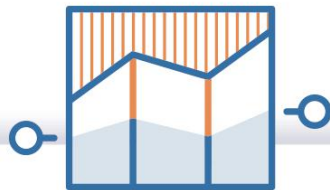
战略情报系统

分析政策、招投标信息、客户动向，
支撑战略制订调整

...

核心功能

CORE FUNCTIONS



数据集成

医健全产业链数据高效采集；
政策、客户动向、招投标、
投融资信息及时追踪

...



大数据挖掘

支持结构式检索；
结合研发周期、市场动向、
客户群多维度挖掘分析

...



人工智能

挖掘热点研发方向；
把控行业发展方向，
辅助企业制订发展战略

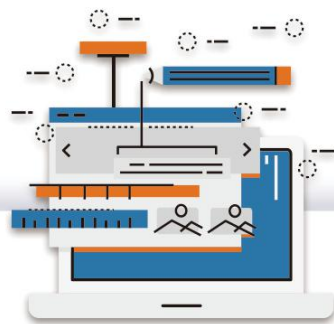
...

用大数据和人工智能 为医药工业赋能



核心服务

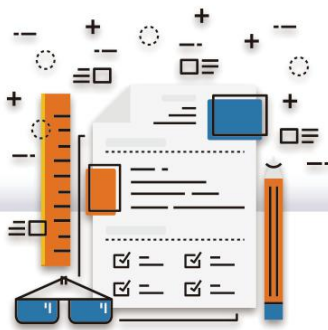
CORE SERVICES



企业情报系统

追踪技术动态，预测技术方向
监控市场舆情、竞业公司状况
支撑战略制订调整

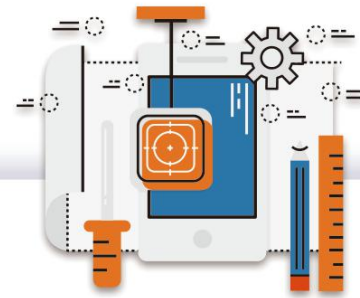
...



企业AI中心

提供数据工厂的云端部署方案
量身定制企业人工智能路线图
优化企业业务流程、产品和服务

...



药物发现系统

化合物信息的计算机表示
分子药物性分析
基于化合物数据库的虚拟药物筛选

...

技术方案

TECHNOLOGY

竞品、专利、临床、舆情
信息实时抓取
日吞吐量TB级

企业情报信息与预警
医学指南阅读
药物虚拟筛选

决策树、聚类算法
神经网络、支持向量机

数据采集

数据应用

机器学习

计算引擎

数据加工

数据分析

大规模计算，实时计算
4小时处理1TB数据

冗余、脏数据清光
数据结构化存储

业务流数据分析与可视化
机器生成报告

公司介绍：

火石创造运用人工智能和大数据技术,构建全球医健产业创新创业地图 HSMAP，成为全球首个智能医健大数据服务平台。以完善的数据和先进的算法为基础，打造医健一级市场智能投顾系统、地区大健康产业地图系统和企业大数据情报系统三大核心产品，面向用户提供云服务，帮助投资人和创业公司提升一级市场投融资效率；帮助政府全面展示地区大健康产业成果，实现精准招商；帮助产业公司实现精准研发、精准营销和战略决策。

版权说明：

图谱报告仅供个人学习使用，未经授权不得摘编或传播上述作品。已经火石创造授权使用作品的，应在授权范围内使用，并注明“来源：火石创造”。违反上述声明者，火石创造将追究其相关法律责任。

免责条款：

本图谱中行业数据及相关市场预测主要为公司分析员采用行业访谈、市场调查及火石创造HSMAP数据分析获得。由于调研方法的限制，该数据仅代表调研时行业的基本状况，仅服务于当前的调研目的，为市场和客户提供基本参考。受研究方法和数据获取资源的限制，本图谱只提供给购买报告的用户作为市场参考，本公司对该报告的数据和观点不承担法律责任。



同写意论坛是一个以新药创制和医药技术为核心，汇集全球顶级研发智慧的思想交流与价值分享平台。

“同筑技术人生路，写意中国新药魂”是同写意的初衷。

自2004年至今，从仅有几十人参与的小沙龙发展为最具影响力的大型医药论坛品牌之一，现已在全国各地举办论坛及培训活动六十余期次。同写意新药英才俱乐部更是汇聚了全球华人圈最富成果和实力的新药技术、管理与投资专家，成为新药研发人员的精神家园和中国新药思想的重要发源地之一。



火石创造
www.hsmmap.com

智能医健大数据服务平台

加速医健创新创业、人人享有健康生活



关注获得更多资讯