

DCB-105-S301

免疫療法之抗癌商機探討



寇怡衡、陳秋玲 著

委託單位：經濟部技術處

執行單位：財團法人生物技術開發中心

摘要

癌症免疫療法（cancer immunotherapy）是指利用人體免疫系統對抗癌症的治療方法。免疫療法被視為手術、化療、放療以外的新興癌症治療方法，隨著新標靶及新技術的開發，癌症的免疫治療成效已有顯著進展，甚至被認為具有治癒癌症的潛力。

1987 年，美國癌症免疫學家 James Allison 發現 CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)，扮演免疫反應煞車的角色，這類分子被稱做「免疫檢查點（immune checkpoint）」此外，1990 年早期，日本生物學家本庶佑（Tasuku Honjo）發現了另一個免疫檢查點 PD-1（programmed death 1），1999 年本庶佑的研究發現 PD-1 和抑制免疫反應有關，2000 年至 2003 年，PD-1 的配體（PD-L1 及 PD-L2）被發現，這些分子會表現於多種癌症細胞上，並且證明抗 PD-1 及抗 PD-L1 抗體可以對抗癌症。將免疫檢查點應用於癌症治療起初並未受到各大藥廠的青睞，2011 年，抗 CTLA-4 抗體被美國 FDA 核准上市，成為第一個上市的癌症免疫療法產品，各界對癌症免疫療法的興趣和信心因而大幅提升。免疫檢查點抗體之外，CAR-T 療法臨床試驗效果良好，異體療法也漸顯成效，讓 T 細胞療法亦倍受重視。2013 年，科學期刊將癌症免疫療法譽為年度最具突破性的技術，至此，癌症免疫療法已形成一股熱潮，更被各界視為癌症治療的重要趨勢。

癌症免疫療法為一治療概念，其技術層面非常廣泛，本專題探討範疇係以免疫細胞或系統為標靶之免疫療法產品，包括免疫檢查點抗體、IDO 抑制劑、T 細胞療法、癌症疫苗和溶瘤病毒等，介紹主要的免疫療法技術、作用標靶以及具潛力的應用領域，再分別從產品開發情形、主要參與廠商、重要交易案件及市場發展趨勢等面向，洞悉全球市場走向。同時整理國內免疫療法相關技術及產品的發展情形，並對照全球發展趨勢，提出國內發展癌症免疫療法產業的建議，以因應全球癌症免疫療法的開發熱潮。

本專題分為五章，第壹章為「緒論」，主要定義本研究之範疇及研究方法，第貳章「癌症免疫療法簡介」，介紹各類癌症免疫療法的技術內涵，並彙整已上市及臨床 II、III 期階段之產品，說明癌症免疫療法產品的開發現況。再分析癌症免疫療法之市場現況和趨勢，評估各類型產品之發展潛力。

第參章「全球產業動向」，先從全球癌症免疫療法相關的交易情形，分析重大交易案的趨勢與方向；再以不同時間點的廠商生態圖呈現癌症免疫療法廠商的分布變化，分析各技術領域的廠商動態；從廠商的交易及布局情形，深入探討癌症免疫療法領域之指標案例，包括龍頭廠商 BMS 的產業布局，和 IDO 抑制劑和 CAR-T 療法領域主力廠商的競合態勢。

第肆章「亞洲成為免疫療法新疆界」，簡介亞洲地區的免疫療法廠商，並特別介紹臺灣和中國大陸地區的重要廠商。再以亞洲地區癌症疫苗廠商的發展策略和中國大陸成為 CAR-T 療法新戰場等專篇，探討亞洲地區的產業亮點。

第伍章「結論與建議」綜整各技術領域公司之策略重要活動，再以價值鏈分析法，歸結各公司於藥物開發價值鏈各階段所採取的策略。最後對照臺灣及全球產業的現況，提出臺灣癌症免疫療法產業的發展建議。

全球癌症免疫療法已發展得如火如荼，國內亦不可自摒於浪潮之外，本「免疫療法之抗癌商機探討」專題，旨在整理全球癌症免疫療法發展現況及趨勢，並從技術及市場的專業角度，配合指標案例探討，分析癌症免疫療法的最新發展，以豐富的視覺化圖像呈現分析結果，並提出國內發展之建議供國內產學研各界參考。

目 錄

第壹章	緒論	1
一、	研究動機與目的	1
二、	研究方法及架構	2
(一)	定義及範疇	2
(二)	研究架構	3
第貳章	癌症免疫療法簡介	7
一、	技術簡介	7
(一)	免疫檢查點抗體	9
(二)	IDO 抑制劑	10
(三)	樹突細胞疫苗	11
(四)	自然殺手細胞疫苗	12
(五)	腫瘤浸潤淋巴球 (TIL) 療法	13
(六)	T 細胞受器 (TCR) 療法	14
(七)	嵌合抗原受器 T 細胞 (CAR-T) 療法	15
(八)	溶瘤病毒	17
二、	上市及潛力產品	18
(一)	癌症免疫療法產品開發情形	18
(二)	已上市癌症免疫療法產品	25
(三)	癌症免疫療法潛力產品	29
三、	市場現況與未來發展	32
四、	應用領域與發展趨勢	34
(一)	應用領域	34

(二) 發展趨勢	37
第參章 全球產業動向	43
一、免疫療法商業交易觀察	43
(一) 交易趨勢分析	43
(二) 重大交易案評析	44
二、各領域主要廠商分布	53
(一) 免疫檢查點抗體	56
(二) IDO 抑制劑	58
(三) T 細胞療法	58
(四) 癌症疫苗	59
三、指標案例探討	61
(一) 龍頭廠商 BMS 的全方位布局	61
(二) IDO 領域大競賽	66
(三) CAR-T 療法戰果未定	72
第肆章 亞洲成為免疫療法新疆界	79
一、亞洲癌症免疫療法廠商正在崛起	80
(一) 亞洲地區廠商（臺灣及中國大陸除外）	80
(二) 臺灣廠商概況	84
(三) 中國大陸廠商概況	88
二、亞洲癌症免疫療法新亮點	92
(一) 從癌症疫苗看免疫療法公司發展策略	92
(二) 中國大陸是下一個 CAR-T 戰場	99
第伍章 結論與建議	107
一、策略活動綜整	107

(一) 癌症免疫療法標靶藥物開發廠商	108
(二) CAR-T 療法開發廠商	112
(三) 癌症疫苗開發廠商	116
二、我國產業發展建議	119
(一) 標靶藥物廠商	119
(二) T 細胞療法廠商	122
(三) 癌症疫苗廠商	123
(四) 小分子藥物開發廠商	124
(五) 總結	126
附錄一 各公司產品線	131
附錄二 公司標誌及名稱對照	137
參考文獻	139



表目錄

表 2-1-1	癌症免疫治療方法	8
表 2-1-2	免疫療法類別	8
表 2-1-3	列舉已知之免疫檢查點	10
表 2-2-1	已上市及臨床 II、III 期之癌症免疫療法產品	20
表 2-2-2	各類癌症免疫療法產品數	23
表 2-2-3	臨床 II 期至已上市免疫檢查點抗體作用標的	24
表 2-2-4	臨床 II 期 CAR-T 產品之作用標靶	24
表 2-2-5	已上市之癌症免疫治療產品	25
表 2-2-6	臨床 III 期階段之癌症免疫療法產品	30
表 2-3-1	癌症藥品市場值及占比	32
表 2-4-1	臨床前至臨床 II 期癌症免疫療法產品之主要適應症	36
表 2-4-2	已上市癌症免疫療法產品之合併療法列舉	39
表 2-4-3	臨床階段癌症免疫療法產品之合併療法列舉	40
表 3-1-1	1992~2015 年癌症免疫療法大型交易案之公司及案件數列舉	45
表 3-1-2	癌症免疫療法大型合作交易案之各技術領域件數	46
表 3-1-3	Merck 及 Ablynx 公司之合作內容	48
表 3-3-1	Incyte 公司 INCB24360 合併療法相關之合作案	68
表 3-3-2	CAR-T 領域主要廠商比較	78
表 4-1-1	JW CreaGene 公司樹突細胞疫苗產品	82
表 4-1-2	鑫品生醫公司免疫細胞治療產品	87
表 4-2-1	鑫品生醫公司癌症疫苗相關專利	93

表 4-2-2	四家亞洲癌症疫苗開發廠商比較.....	97
表 4-2-3	中國大陸 CAR-T 臨床試驗委託者	101
表 4-2-4	中國大陸 CAR-T 領域廠商	102
表 5-1-1	免疫療法標靶藥物廠商之策略歸納	110
表 5-1-2	CAR-T 療法廠商之策略歸納	115
表 5-1-3	樹突細胞疫苗廠商之策略歸納	117
表 5-2-1	國內各產品類別廠商發展策略	126



圖目錄

圖 1-2-1	癌症主要治療產品類別之潛力分析	3
圖 1-2-2	研究架構	4
圖 1-2-3	研究流程	5
圖 2-1-1	免疫細胞表面之免疫檢查點	10
圖 2-1-2	Treg 相關之免疫抑制機制	11
圖 2-1-3	樹突細胞疫苗示意圖	12
圖 2-1-4	自然殺手細胞活化過程	13
圖 2-1-5	TIL 療法示意圖	14
圖 2-1-6	過繼 T 細胞療法比較示意圖	15
圖 2-1-7	CAR 結構之演進	16
圖 2-1-8	溶瘤病毒作用機制	17
圖 2-2-1	已上市及臨床 II、III 期之癌症免疫療法產品	18
圖 2-2-2	2010~2013 年 Provenge 銷售情形	27
圖 2-2-3	免疫檢查點抗體銷售情形	28
圖 2-2-4	美國 FDA 核准各免疫檢查點抗體之年份	29
圖 2-3-1	各類癌症免疫療法產品之市場分布	33
圖 2-4-1	癌症免疫療法已上市及臨床 III 期產品主要適應症	34
圖 3-1-1	1992~2015 年癌症免疫療法商業交易案件數及金額統計 ..	43
圖 3-1-2	1992~2015 年癌症免疫療法商業交易類型統計	44
圖 3-1-3	2004~2015 年癌症免疫療法大型合作案之技術領域	46
圖 3-1-4	Nanobody 結構示意圖	47

圖 3-1-5	ACTR 結構示意圖	49
圖 3-1-6	UCART 製備流程	51
圖 3-2-1	2014 年 12 月與 2016 年 4 月癌症免疫療法領域之廠商生態圖	54
圖 3-2-2	Lirilumab 作用機制	57
圖 3-2-3	Probody 結構及作用機制	57
圖 3-3-1	BMS 公司癌症免疫療法領域的產品鏈布局概況	66
圖 3-3-2	IDO 抑制劑領域各公司布局概況	70
圖 3-3-3	Incyte 和 NewLink 公司癌症免疫領域布局策略比較	71
圖 3-3-4	Juno 和 Novartis 之 CAR-T 專利訴訟關係圖	74
圖 3-3-5	基因編輯和 CAR-T 領域之主要參與者關係圖	76
圖 4-0-1	癌症免疫療法領域之亞洲地區廠商分布	79
圖 4-1-1	亞洲地區免疫療法領域廠商分布	81
圖 4-1-2	源一生技公司產品線	85
圖 4-1-3	藥華醫藥公司產品線	86
圖 4-1-4	宇越生醫公司產品線	88
圖 4-2-1	TIE 技術流程	92
圖 4-2-2	Tella 公司之營運模式	94
圖 4-2-3	各年度 JW CreaGene 公司之專利公開件數	95
圖 4-2-4	JW CreaGene 公司之專利地圖	96
圖 4-2-5	四家癌症疫苗開發廠商各項指標雷達圖	99
圖 4-2-6	中國大陸 CAR-T 臨床試驗之標靶分布	100
圖 4-2-7	中國大陸 CAR-T 廠商技術發展及國際化程度	104

圖 5-1-1	指標案例及分析流程	107
圖 5-1-2	免疫療法標靶藥物相關廠商之策略活動	109
圖 5-1-3	CAR-T 療法相關廠商之策略活動	112
圖 5-1-4	癌症疫苗相關廠商之策略活動	116
圖 5-2-1	國內產業發展策略綜整	128



第壹章 緒論

一、研究動機與目的

癌症免疫療法 (cancer immunotherapy) 是指利用人體免疫系統對抗癌症的治療方法。1987 年，癌症免疫學家 James Allison 發現 T 細胞表面一個新穎的分子－「殺手 T 細胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)」，扮演免疫反應煞車的角色，可以避免 T 細胞產生過強的免疫反應，這類分子被稱做「免疫檢查點 (immune checkpoint)」。Allison 的研究發現阻斷這個煞車的功能或許可以釋放免疫反應來攻擊癌症細胞。至 1996 年，Allison 在科學 (Science) 期刊發表其研究結果：抗 CTLA-4 抗體可以消除小鼠體內的腫瘤。此外，1990 年早期，日本生物學家本庶佑在即將死亡的 T 細胞表面發現了 PD-1 (programmed death 1) 分子，是另一個免疫檢查點。

然而將免疫檢查點應用於癌症治療，在當時並未受到各大藥廠的青睞，抗 CTLA-4 抗體的開發工作在 1999 年由生技廠商 Medarex 接手，11 年後，國際藥廠 Bristol-Myers Squibb 公司以超過 20 億的高價併購了 Medarex，開啟了癌症免疫療法新紀元。2011 年，抗 CTLA-4 抗體被美國 FDA 核准上市，成為第一個上市的癌症免疫療法產品，各界對癌症免疫療法的興趣和信心因而大幅提升。2013 年，科學期刊將癌症免疫療法譽為年度最具突破性的進展¹，Allison 和本庶佑也因為分別發現 CTLA-4 和 PD-1，2015 年獲得唐獎第一屆生技醫藥獎的殊榮²。至此，癌症免疫療法已形成一股熱潮，更被各界視為癌症治療的重要趨勢。

免疫療法目前被列為手術、化療、放療、標靶藥物之外的新興癌症治療方法，隨著新標靶及新技術的開發，癌症的免疫治療成效已有顯著進展，甚至被認為具有治癒癌症的潛力……

第貳章 癌症免疫療法簡介

根據美國癌症協會（American Cancer Society）的定義，免疫療法是指「利用人體免疫系統對抗癌症等疾病的治療方法（Immunotherapy is treatment that uses certain parts of a person's immune system to fight diseases such as cancer.）」，可以藉由刺激自身免疫系統攻擊癌症細胞，或是提供免疫系統蛋白質等方式執行。而美國國家衛生研究院（National Institutes of Health, NIH）國家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）則定義癌症免疫療法為「幫助人體免疫系統攻擊癌症的癌症治療方式（Immunotherapy is a type of cancer treatment that helps your immune system fight cancer.）」。

簡而言之，癌症免疫療法即是利用人體免疫系統對抗癌症的治療方法。本專題所討論之免疫療法，係指利用免疫細胞或直接作用於免疫系統之藥物或療法。本章簡介免疫療法之技術、產品發展、市場現況及應用趨勢，做為本書後續探討之基礎。

一、技術簡介

癌症免疫療法，依作用機制可以分為被動免疫及主動免疫兩種方式（表 2-1-1），被動的免疫治療是直接提供抗體或活化的 T 細胞達到毒殺腫瘤細胞的目的；而主動的免疫治療則是給予抗原（癌症疫苗）、細胞激素或免疫檢查點抑制劑（包括抗體或小分子抑制劑），活化病患本身的免疫系統對抗腫瘤細胞³。

癌症疫苗，依抗原性質或呈現方式，又可分為腫瘤抗原疫苗、腫瘤細胞疫苗、免疫細胞疫苗、Anti-idiotypic 抗體疫苗、DNA 疫苗、載體疫苗（運送 DNA、抗原等）等類別……

第參章 全球產業動向

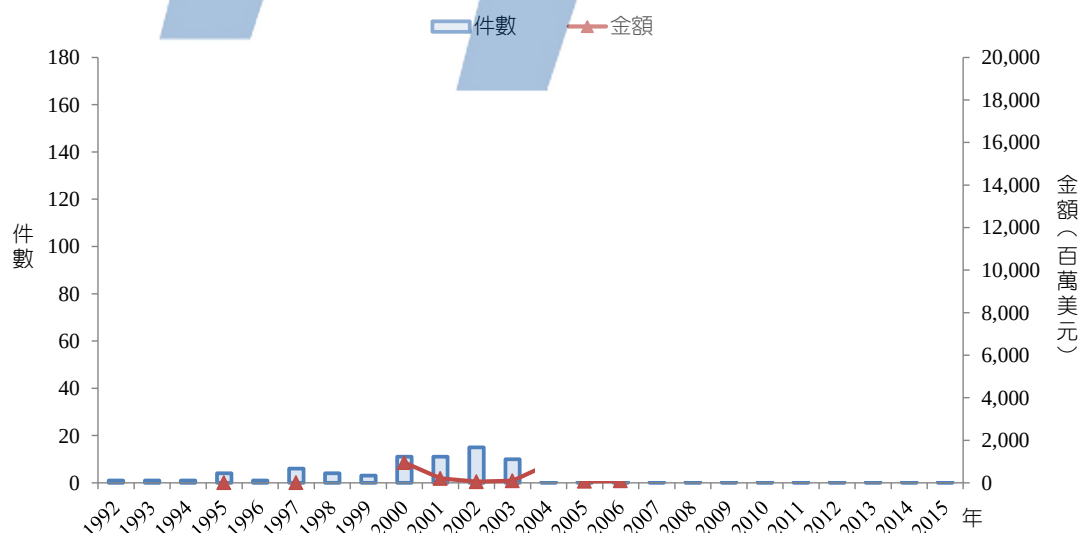
癌症免疫療法快速興起，各技術領域紛紛有專業廠商投入，國際藥廠亦透過各種合作策略快速切入這個領域。廠商之間商業交易熱絡，本章先從交易動向了解競合態勢，再從產品開發及交易頻率等角度分析各領域之主力廠商，最後以重要指標案例描述全球產業之發展。

一、免疫療法商業交易觀察

近年來由於癌症免疫療法快速興起，商業交易趨向頻繁。根據 MedTrack 資料庫統計至 2015 年 12 月止，與免疫療法有關之交易案總計有 793 件，其中與癌症相關者有 690 件。

（一）交易趨勢分析

癌症免疫療法相關的交易件數呈現逐年成長的態勢（圖 3-1-1），自 2010 年起每年有超過 40 件的交易案，2014 年及 2015 年更突破百件，顯示近年癌症免疫療法已成為交易的熱點。再統計有揭露金額的 264 件交易案，歷年交易總金額亦呈現逐漸增加的態勢。



資料來源：MedTrack（2015.12）；DCB 產資組 ITIS 計畫整理

圖 3-1-1 1992~2015 年癌症免疫療法商業交易案件數及金額統計

第肆章 亞洲成為免疫療法新疆界

近年癌症免疫療法已成全球市場趨勢，圖 4-0-1 乃由全球癌症免疫療法領域之廠商生態圖（圖 3-2-1）中，特別標示跨足此領域的亞洲地區廠商。雖然目前亞洲免疫療法產業的發展不及歐美，但因歐美市場已十分擁擠，競爭趨於激烈，許多國際藥廠轉向亞洲尋求合作夥伴，而亞洲區域廠商也可藉此朝國際化的趨勢發展。



註：完整的廠商標誌和名稱請參見附錄二
資料來源：DCB 產資組 ITIS 計畫整理（2016.04）

圖 4-0-1 癌症免疫療法領域之亞洲地區廠商分布

《免疫療法之抗癌商機探討》

全本電子檔及各章節下載點數，請參考智網公告

電話 | 02-27326517

傳真 | 02-27329133

客服信箱 | itismembers@micmail.iii.org.tw

地址 | 10669 台北市敦化南路二段 216 號 19 樓

匯款資訊 | 收款銀行：兆豐銀行南台北分行 (銀行代碼：017)

戶名：財團法人資訊工業策進會

收款帳號：39205104110018 (共 14 碼)

服務時間 | 星期一~星期五

am 09:00-12:30 pm13:30-18:00



如欲下載此本產業報告電子檔，

請至智網網站搜尋，即可扣點下載享有電子檔。

ITIS 智網：<http://www.itis.org.tw/>
