



医药行业行业研究

买入（维持评级）
行业深度研究
证券研究报告

医药组

分析师：赵海春（执业 S1130514100001） 分析师：甘坛煊（执业 S1130525060003）

zhaohc@gjzq.com.cn

gantanhuan@gjzq.com.cn

从 IL-2 双抗，看 TAA、细胞及趋化因子的 PD-1 升级新方向

背景

创新药 BD（授权合作交易）及其首付额爆发，下一个十亿美元首付花落谁家成市场新焦点。（1）我们早在 2024 年 3 月，就在梳理了全球 20 多万项临床试验、3000 多家医药医疗上市公司、近 15 年全球重磅药大单品及其适应症与靶点演进的基础上，发表了深度报告《2024 年，创新药产业链 10 大展望》并预判了 2024 年至今的中国创新药崛起和 BD 交易大爆发。（2）最近，在三生制药创出中国创新药 BD 交易首付款 12.5 亿美元历史新高之际，我们从全球免疫与化疗等治疗手段的进化及新分子构建的创新格局中，尝试抽丝剥茧，寻找下一热点，以期给投资者与行业企业前瞻布局的参考。

基本逻辑

大势：创新升级，全球肿瘤免疫进入 PD-1（细胞程序性死亡因子 1）叠加 TAA（肿瘤相关抗原）与细胞因子的新纪元。

（1）MNC（跨国药企），一边面临自有重磅单品逼近专利悬崖，另一边是包括中国在内的全球新兴创新药资产快速涌现，授权引进，以补充管线短板，此趋势将持续。（2）全球创新药 BD 首付进入十亿美元量级时代，中国总首付占比 4 成。（3）下一个如三生制药这样的重磅 BD 会花落谁家？我们认为，会在肿瘤、慢病、CNS（中枢神经系统）这三大板块。在肿瘤免疫疗法的创新大分子领域，PD-1 加 TAA，将演进到 PD-1 加 TAA 与因子类的新纪元。

落点：从 PD-1 到 PD-1/VEGF（血管内皮生长因子）或 IL-2（白介素 2）双抗，再到 PD-1/VEGF/IL-2 三抗，增效减毒是根本。（1）单抗到双抗，康方生物 PD-1/VEGF，头对头胜出近 300 亿美元年销售额的 PD-1 单抗药王。（2）从肿瘤抗原 TAA 到 IL-2 因子类加持 PD-1 升级的新分子，信达生物 PD-1/IL-2 在 ASCO 首次发布数据，在免疫耐受肺癌与黑色素瘤以及冷肿瘤肠癌 3 项适应症中皆取得靓丽早期数据。（3）目前，各大药企对免疫大分子的探索，已经从单抗单药到联用、再到双抗多抗等多靶点分子不断推进。在新分子构建上，也从 ICI（免疫监测点抑制剂）与 TAA（肿瘤相关抗原）或 CD3 等 T 细胞受体或共刺激结构的组合，又演进到 ICI（免疫监测点抑制剂）与 IL-2 等细胞因子类或再叠加 TAA 的组合。而各类组合叠加的目的，都是使得免疫疗法新分子可以更好地增效减毒。

预判：后 PD-1 时代，细胞因子类 IO（肿瘤免疫）升级刚开序幕；IL-2 的探索，只是开始。（1）数十家药企布局 PD-1 加 IL-2 等细胞因子以及前药、遮蔽肽及空间位置遮蔽效应等结构创新的策略。根据 insight 数据库，截至 2025 年 8 月 11 日，仅 PD-1 这一个 ICI（免疫监测点抑制剂）与细胞因子类组合构建的新分子/细胞进入临床阶段的国内外企业就有信达生物、恒瑞医药、君实生物、石药集团、神州细胞等 23 家。（2）趋化因子受体，或成下一热点；中国生物制药旗下礼新医药，靶向高表达于 TME（肿瘤微环境）内 Treg 的 CCR8（C-C 趋化因子受体），创新单抗蓄势待发。除了 PD-1 等免疫检测点抑制剂与抗 TAA 的组合，我们预判，PD-1 等与白介素、TGF β （转化生长因子 β ）等细胞因子的组合发力，以及对 TME 相关因子的开发或成为肿瘤免疫治疗领域下一个重要赛道。

投资建议

综上所述，我们得出 2 个结论：（1）中国创新药正在崛起，处于创新成果兑现初期；后续独立开发成功与发生 BD 授权交易出大单品的机会依然较大。（2）肿瘤领域，继续关注 2 大方向：①看 ADC（抗体偶联药物）的多维度迭代，靶点、抗体结构与毒素组合的创新；②看免疫疗法的分子构件的组合变换与空间结构的创新，将会有 ICI、TAA、细胞因子以及 TME 相关趋化因子的崭新组合实现突破。我们看好下一重磅单品可能诞生的 TCE（T 细胞衔接器）、其他双抗/多抗、创新 ADC 等细分赛道及其临床领先企业。

建议关注：信达生物、康方生物、科伦博泰等。（更多标的详见正文）

风险提示

国际化相关的汇兑风险、国内外政策波动风险、投融资周期波动风险以及并购整合不达预期等风险。



内容目录

大势：创新升级，全球肿瘤免疫进入 PD-1 叠加 TAA 与细胞因子的新纪元	4
背景：MNC，左手重磅逼近专利悬崖，右手创新火速买齐管线	4
BD 大浪，中国崛起：全球创新药 BD 首付进入十亿美元量级时代，中国总首付占比 4 成	6
下一个“三生”在哪里？肿瘤、慢病、CNS：肿瘤免疫，步入 PD-1 加 TAA 与因子类新纪元	7
落点：从 PD-1 到 PD-1/VEGF 或 IL-2 双抗，再到 PD-1/VEGF/IL-2 三抗，增效减毒是根本	9
PD-1 到 PD-1/VEGF，头对头 300 亿美元重磅 K 药，康方生物先下一城	9
从肿瘤抗原 TAA 到 IL-2 因子类加持 PD-1 升级分子，信达生物首闯新天地	10
（1）IL-2 是什么？T 细胞扩增的首要双刃剑， $\alpha\beta\gamma$ 三受体功效各不同	10
（2）IL-2 ^o -bias 策略为什么？增效减毒，肿瘤微环境中更多激活 TST	11
（3）PD-1/IL-2 融合蛋白做了什么？免疫耐药及冷肿瘤大癌种，信达生物牛刀小试	12
在巨人的肩膀上装翅膀，PD-1/VEGF/IL-2 或 TGF β 等三抗，八仙过海各抢布局	15
预判：后 PD-1 时代，细胞因子类 IO 升级刚开序幕，IL-2 只是开始	16
细胞因子兴起，数十家药企布局 PD-1 加 IL-2、TGF β 等细胞因子及结构创新的策略	16
趋化因子受体，或成下一热点；礼新医药，靶向高表达于 TME 内 Treg 的 CCR8，创新单抗蓄势待发 ..	19
投资策略	20
肿瘤赛道 2 个方向：1、看 ADC 靶点与毒素创新，2、看免疫抗体 TAA 与细胞因子构建组合	20
赛道公司选龙头，看分子机制潜力与临床领先	20
风险提示	21



图表目录

图表 1: 过去 10 年 A 股医药 vs 全市场总市值.....	4
图表 2: 2025~2034 美国生物制剂及按专利到期年份的销售情况.....	5
图表 3: 2025~2037 年全球部分面临“专利悬崖”的重磅药.....	5
图表 4: 全球 BD 交易首付款 (1985~2025) 百万美元.....	6
图表 5: 近 10 年中国创新药交易数量与金额 (百万美元)	6
图表 6: 过去 25 年 (2000~2025) 全球创新药 BD 交易首付金额 Top 20 (百万美元)	7
图表 7: 中国 vs 全球其他国医药授权交易首付金额 (百万美元) 及其占比%.....	7
图表 8: 2024 年全球销售额 Top10 重磅药近 6 年销售额 (亿美元)、增长趋势及其适应症分布.....	8
图表 9: 2025~2024 年中国对外授权交易项目疾病领域分布.....	9
图表 10: 依沃西 (PD-1/VEGF 双抗) 作用机制 (左图) 及其全球首个优于 K 药单药的三期临床结果 (右图)	10
图表 11: IL-2 的结构及其不同剂量与不同类型 T 细胞的关系	11
图表 12: IL-2 ^{a-bias} 相比 IL-2 ^{na} 更能激活 Teff (而非 Treg) 扩增而带来更好缩瘤效果.....	12
图表 13: IL-2 ^{a-bias} (红色柱) 在 TME (肿瘤微环境) 中, 更激活 Teff; 在血液中, 较少激活 T 细胞且更激活 Treg.....	12
图表 14: 抗 PD-1 的抗肿瘤功效, 高度依赖通过自分泌 IL2-CD25 信号传导激活 PD-1 ⁺ CD25 ⁺ CD8 ⁺ TIL.....	13
图表 15: IBI363 (PD1/IL-2 ^{a-bias}) 全球首创 First in class 新一代 IO (肿瘤免疫) 疗法	14
图表 16: IBI363 在免疫耐药 NSCLC 疗效数据提示其在肺癌领域的潜力.....	14
图表 17: 近 50 年来双抗获批药物分子结构的演进.....	15
图表 18: 全球 PD-1 组合双/多靶点新分子/细胞的临床格局.....	16
图表 19: 全球布局 PD-1 加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的最新临床试验项目数.....	16
图表 20: 海外药企布局 PD-1 加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的单药临床试验情况.....	17
图表 21: 结合各类细胞因子以增强免疫疗效的各类新分子.....	17
图表 22: 中国药企布局 PD-1 加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的单药临床试验情况.....	18
图表 23: 同时加载 PD-1 和 IL-12 的溶瘤病毒.....	19
图表 24: 加载 PD-1 和 IL-2 后的溶瘤病毒缩瘤效果对照图.....	19
图表 25: 相较肿瘤微环境中, CCR8 在传统 Treg 中低表达.....	20



大势：创新升级，全球肿瘤免疫进入 PD-1 叠加 TAA 与细胞因子的新纪元

背景：MNC，左手重磅逼近专利悬崖，右手创新火速买齐管线

早在 2024 年初，我们的前瞻深度报告中就预判指出，全球跨国药企（MNC）在其支柱收入来源的重磅药纷纷面临即将到来的专利悬崖之际，并购创新资产相关公司或授权引进创新管线，是最快速有效支撑公司未来成长空间的选择。我们看到，全球创新资产的 BD（授权交易的商务合作）交易在近年来如火如荼。中国的医药板块上市公司也从 2025 年初至今，走出强劲上涨态势，缘于创新药企开始兑现创新药收入和大量重磅 BD 授权接踵而至。

图表1：过去 10 年 A 股医药 vs 全市场总市值

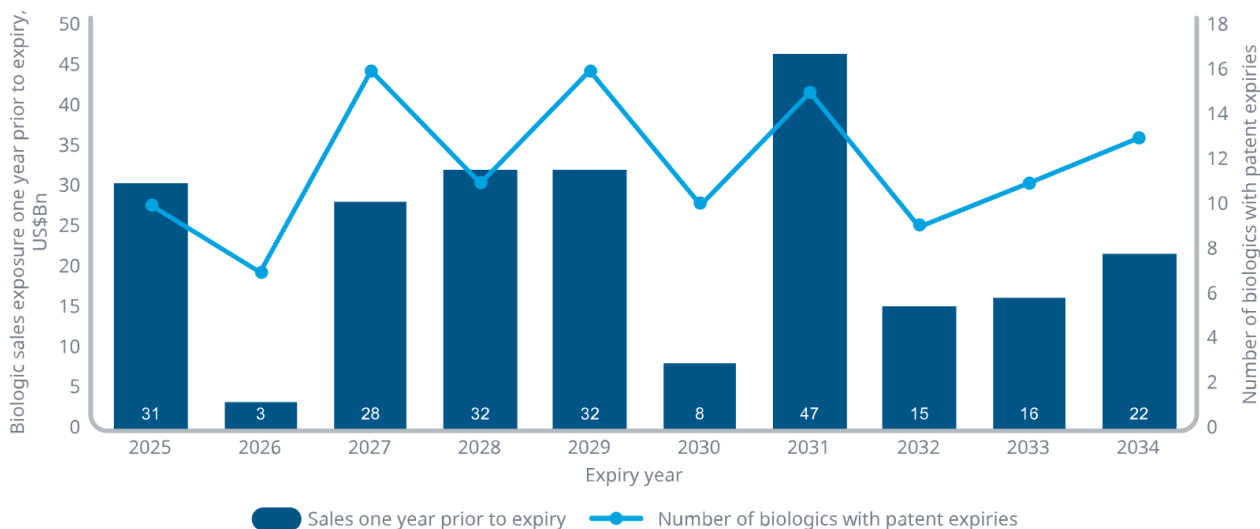


来源：Wind，国金证券研究所

- 仅从大分子生物药来看，根据 IQVIA 官网 2025 年 2 月 3 日发布，未来十年（2025-2034 年），预计将有 118 种生物制剂失去专利保护。这些生物制剂的独占权（LoE）机会损失总额将达到 2340 亿美元。未来十年，生物制剂的平均年销售额为 230 亿美元，平均每年将有 12 种生物制剂失去专利保护，而过去十年的年销售额为 90 亿美元，只有 5 种生物制剂专利到期，这突显了生物制剂专利到期速度的加快。



图表2: 2025~2034 美国生物制剂及按专利到期年份的销售情况



Source: IQVIA Strategy Consulting HCP Interviews Aug 2024, IQVIA Institute Oct 2024.

Abbreviation: NM=nuclear medicine.

Report: Assessing the Biosimilar Void in the U.S.: Achieving Sustainable Levels of Biosimilar Competition. IQVIA Institute for Human Data Science, February 2025.

来源: IQVIA 官网, 国金证券研究所

- 如果将小分子原研药物专利到期相关的销售体量考虑进来, 根据药时代 2025 年 2 月 17 日发布的数据, 未来几年将有 200 中药物专利到期, 至少 69 种年销售额超过 10 亿美元的重磅药, 累计销售额风险超 3000 亿美元。

图表3: 2025~2037 年全球部分面临“专利悬崖”的重磅药

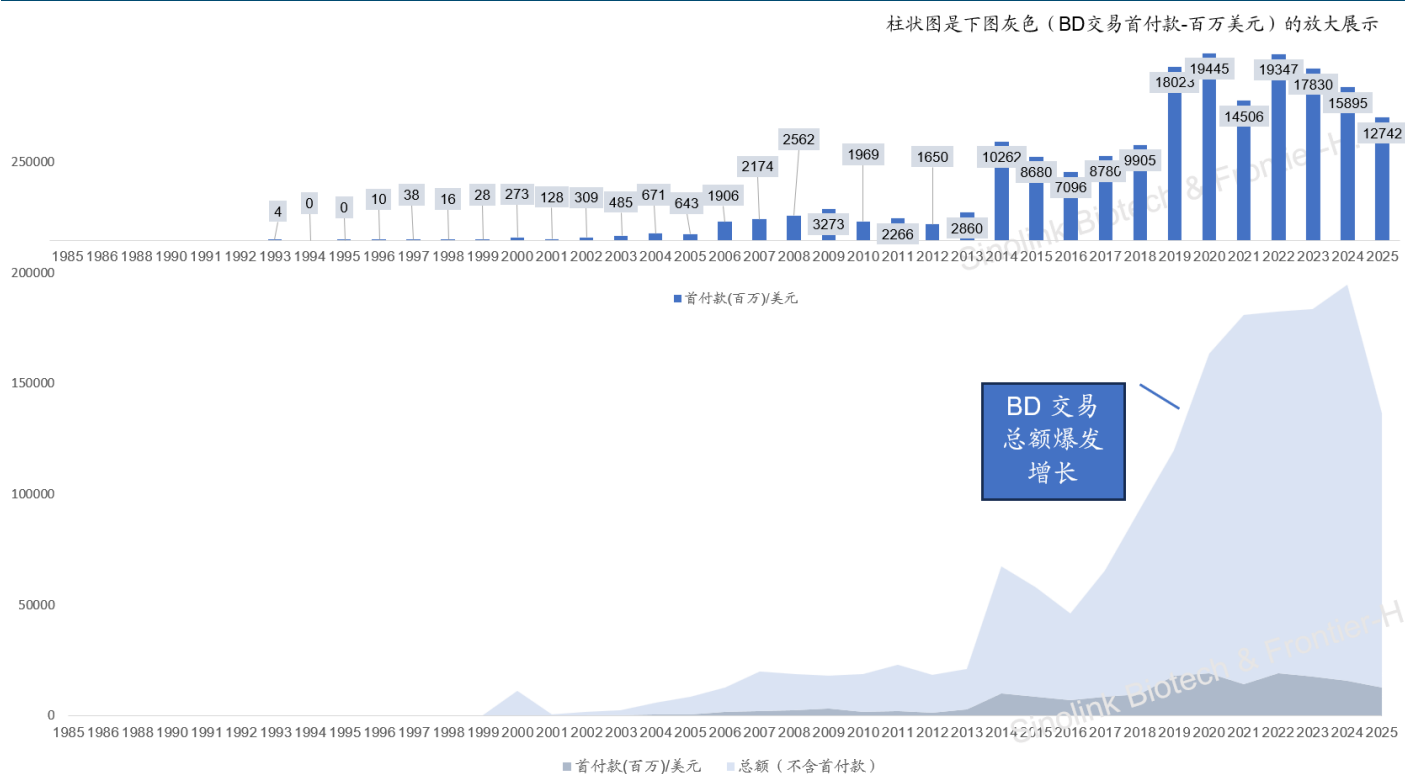


来源: 药时代官网, 国金证券研究所

- 因此, 纵观过去的 40 年, 仅在近 7 年出现了创新药 BD 授权交易的全球年首付款总额超过百亿美元量级的爆发增长态势。



图表4：全球 BD 交易首付款（1985~2025）百万美元

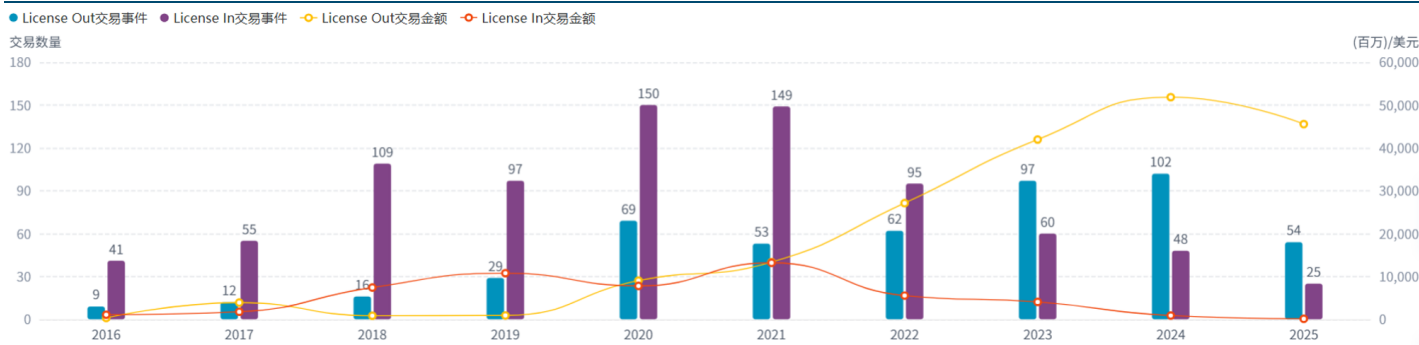


来源：医药魔方，国金证券研究所

BD 大浪，中国崛起：全球创新药 BD 首付进入十亿美元量级时代，中国总首付占比 4 成

目前，全球药价承压；一方面来自各国政府缩减医保支出压力，另一方面来自 34 个原研品牌药在专利到期后将面临诸多仿制药低价竞争的压力。面对前述困境，要继续保持高成长的方法，唯有创新；而创新管线，一方面将来自药企持续的研发投入，另一方面则会来自更多更快的并购与 BD 交易，或让高成长的子板块分拆出去以获得更好估值与融资助力。2021 年，中国创新药企对外授权卖出项目总额超越授权引进总额，标志着我国创新药实力崛起的新时代开始。

图表5：近 10 年中国创新药交易数量与金额（百万美元）

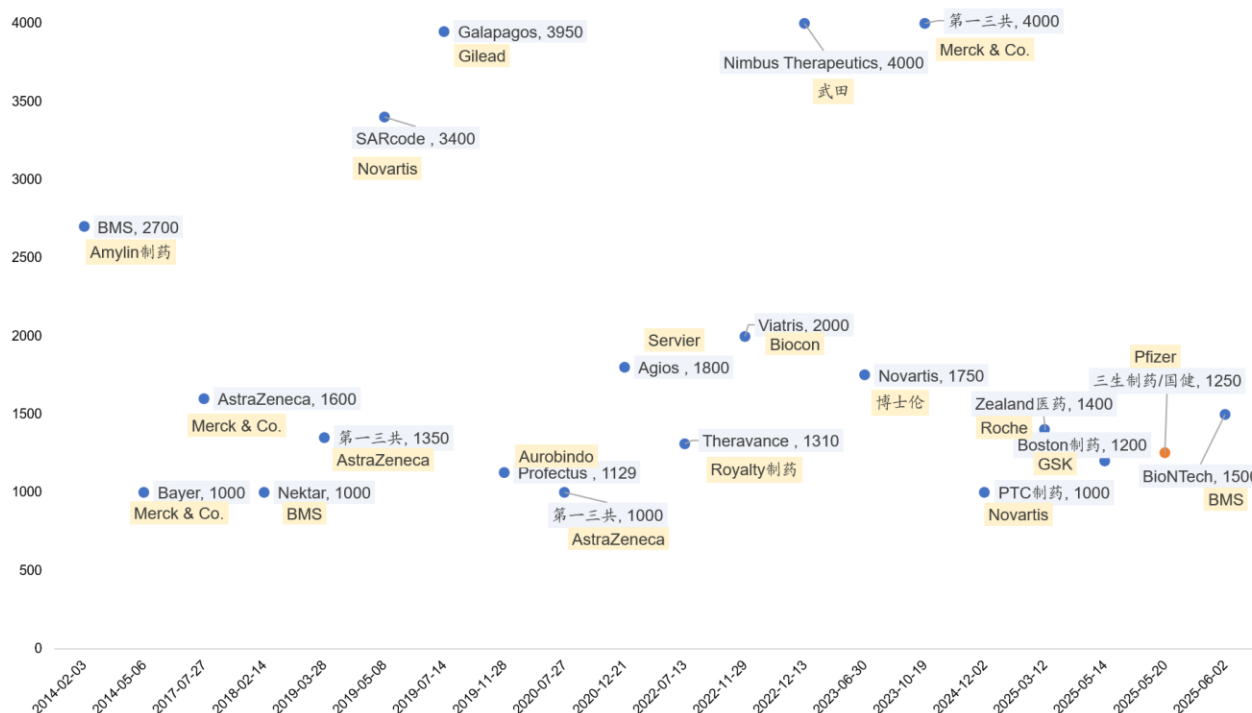


来源：医药魔方，国金证券研究所

■ 下图，是全球药企从 2000 年以来的 25 年间，首付金额最大的 20 笔创新药资产交易。我们发现，此类交易首付款金额进入 Top 20 的门槛，已经惊人地提升到了 10 亿美元。三生制药和三生国健就其 SSGJ-707 双抗在 2025 年 6 月与辉瑞发生的 BD 交易，以 12.5 亿美元首付金额，跃升其中；7 月，辉瑞又从前者引进该产品中国独家权益，再将支付 1.5 亿美元首付款及后续款项，同时将认购三生制药价值 1 亿美元的普通股股份。中国创新药资产的价值与实力，再获验证。



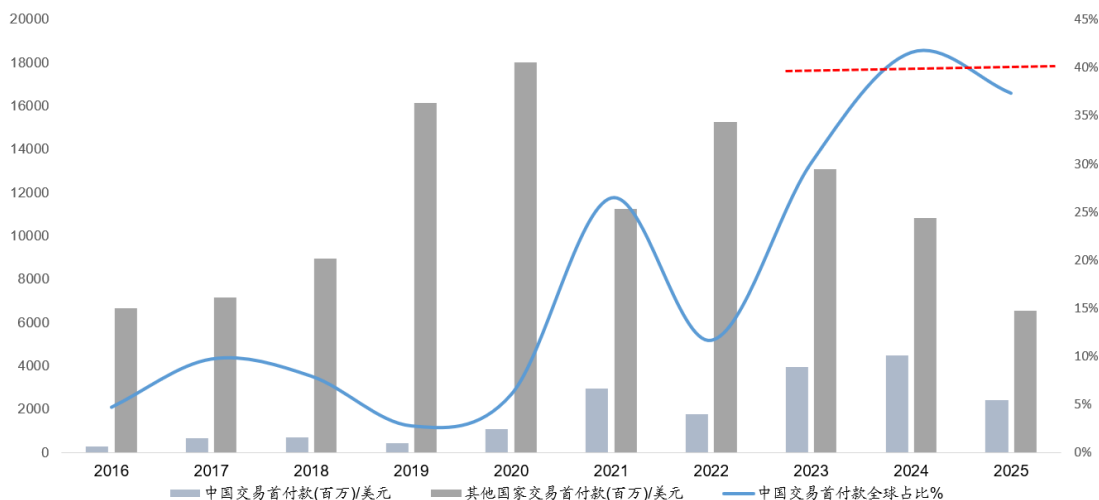
图表6: 过去 25 年 (2000~2025) 全球创新药 BD 交易首付金额 Top 20 (百万美元)



来源: 医药魔方, 国金证券研究所

■ 不仅上述三生制药和三生国健的个例, 过去 3 年间, 中国创新药企 BD 授权交易首付款总额已经占据全球总交易首付款的 40%, 我国创新药行业的整体实力得到确认。

图表7: 中国 vs 全球其他国医药授权交易首付金额 (百万美元) 及其占比%



来源: 医药魔方, 国金证券研究所

下一个“三生”在哪里？肿瘤、慢病、CNS：肿瘤免疫，步入 PD-1 加 TAA 与因子类新纪元

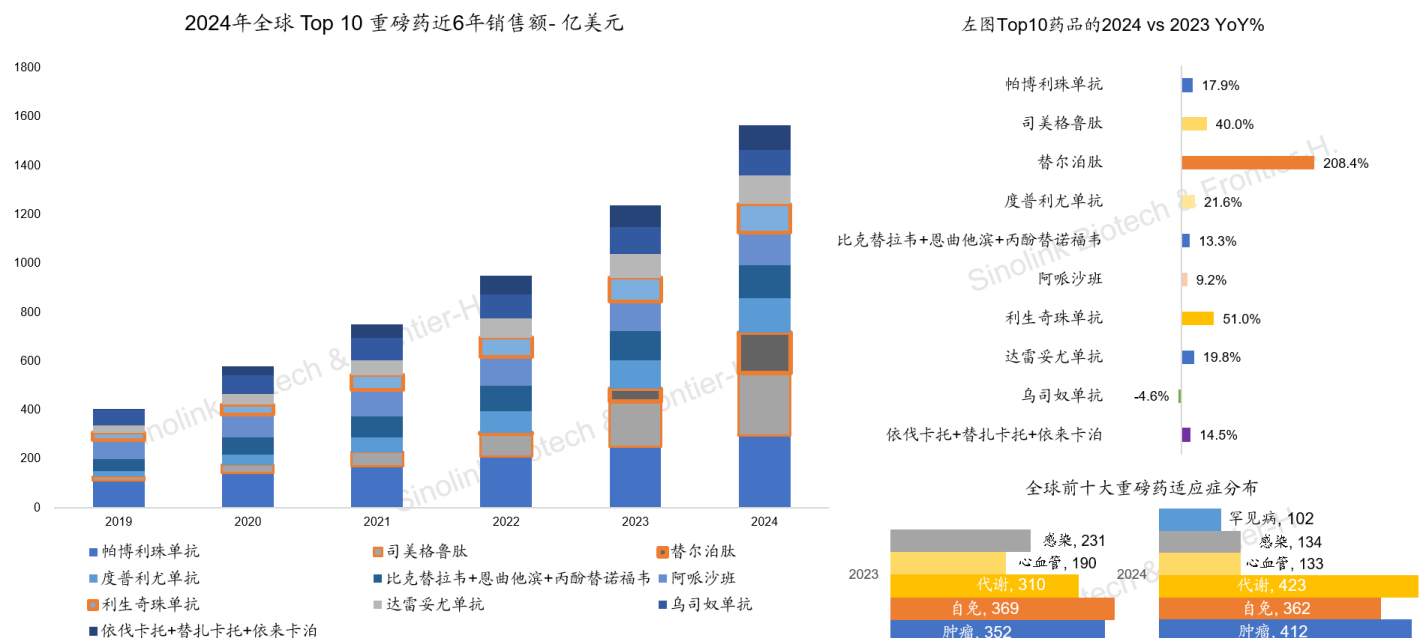
创新药 BD 成为市场焦点, 如何据此寻找优质投资标的, 成为市场关注最热点。(1) 催化不断发生。2025 年 7 月 28 日, 恒瑞医药宣布, 公司与葛兰素史克公司 (GSK) 达成合作协议, 双方将共同开发至多 12 款创新药物。此次合作将为恒瑞医药全球化进程注入强劲动能, 同时为 GSK 创造 2031 年后重大增长机遇。这些项目经严格筛选, 旨在扩充 GSK 在呼吸、自免和炎症、肿瘤等治疗领域已建立的研发管线, 且所有项目经评估均具有成为“同类最优”或“同类第一”的潜力。根据协议条款, GSK 将向恒瑞医药支付总计 5 亿美元的首付款。(2) 根据医药魔方统计, 这是 2025 年中国创新药企已经达成第 100 笔对外授权交易。随着中国创新药资产对外授权 BD 交易的爆发增长, 下一个如三生制药



这样首付额高达 12.5 亿美元的重磅 BD 会花落谁家，成为市场关注焦点。（3）我们认为，中国药企对外授权的下一个重磅交易大概率会发生在肿瘤、慢病及 CNS（中枢神经系统）领域，会落在处于全球热点细分赛道且临床进展全球领先的中国创新资产。

- 肿瘤创新持续，慢病销售爆发，CNS 下一个即将爆发的蓝海。根据 insight 数据库显示，2024 年全球重磅药年销售额前十大品种皆超百亿美元量级（如下图所示）。

图表8：2024 年全球销售额 Top10 重磅药近 6 年销售额（亿美元）、增长趋势及其适应症分布

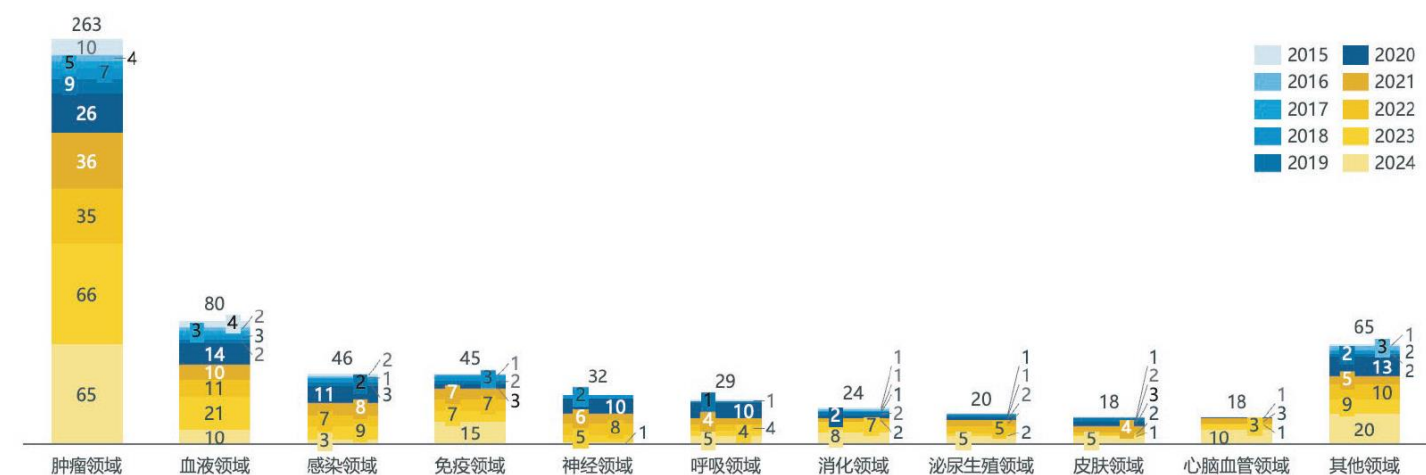


来源：insight，医药魔方，国金证券研究所

- 慢病领域，增长最快的是礼来的替尔泊肽，2024 年销售翻两倍暴增至近 165 亿美元。除了这款降糖减重的代谢领域重磅双靶点创新药之外，同样疗效的单靶点司美格鲁肽也继续获得 40% 的高增速；心脑血管代谢领域的阿哌沙班，还依然以 133 亿美元盘踞全球第六的年销售额。2024 年全球销售前十大重磅药中，慢病领域占据 59% 的销售额。
- 肿瘤领域，默克的帕博利珠单抗（K 药）在其专利到期之前，依然保持着高双位数近 18% 的年度同比增长；强生的达雷妥尤单抗则是实现了 20% 的强劲增长。从下图过去 10 年中国创新药企对外授权交易的适应症分布来看，肿瘤领域也是持续热点。
- 肿瘤领域的创新，已经从 PD-1（程序性细胞死亡因子受体 1）单抗与其他化疗或免疫药物的联用组合，进入到直接构建 PD-1 与 TAA（肿瘤相关抗原）或 PD-1 与细胞因子组合出双抗、多抗等新分子的历史新纪元。



图表9：2025~2024 年中国对外授权交易项目疾病领域分布



来源：医药魔方 NextPharma®数据库，国金证券研究所

- CNS 领域，因其药物机制不明确、血脑屏障难穿透等重重困难，导致该领域创新门槛高、全球销售爆款尚未诞生。但从全球创新药领域授权交易可以看到，跨国巨头们对该领域重金 BD 交易频发。该领域覆盖人口众多而未被满足治疗需求大，或将是下一个数百亿美元重磅药诞生的重要领域。根据医药魔方整理，近 4 年，就有从数十亿到 146 亿美元巨额的 4 项 CNS 领域创新重大资产并购发生。
 - ✚ 2021 年 3 月，大冢制药与 Sumitomo 达成协议，合作开发多个 CNS 产品，涉及精分和双相适应症，涉及总金额近 10 亿美金。
 - ✚ 2024 年 3 月，BMS（百事美施贵宝）花费 140 亿美元完成对 Karuna Therapeutics 的收购，重点开发抗精分新药 KarXT。
 - ✚ 2024 年 8 月，艾伯维宣布以 87 亿美金的对价完成对 Cerevel 的收购，囊括 emraclidine 及多个在临床开发中的资产。
 - ✚ 2025 年年初，强生斥资 146 亿美元完成对 Intra-cellular 的收购，将抗精分新药 Caplyta 收入麾下。

落点：从 PD-1 到 PD-1/VEGF 或 IL-2 双抗，再到 PD-1/VEGF/IL-2 三抗，增效减毒是根本

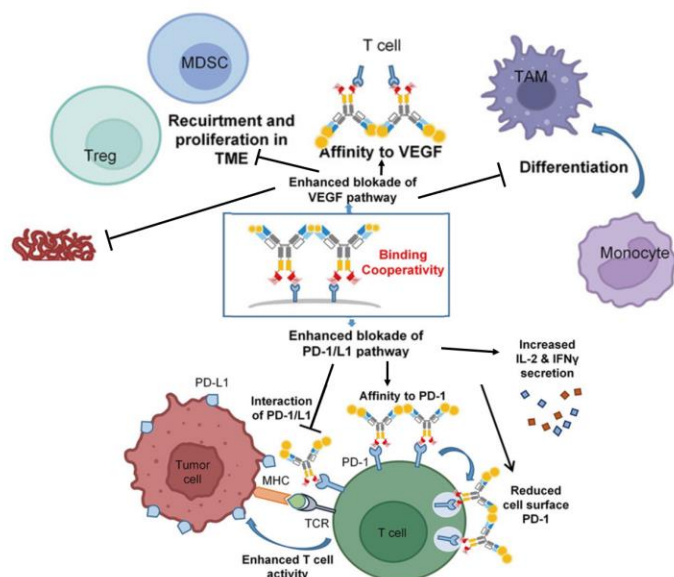
PD-1 到 PD-1/VEGF，头对头 300 亿美元重磅 K 药，康方生物先下一城

综上所述，随着全球 BD 授权合作提速创新研发竞赛，在现有药王（前述默克的 PD-1 单抗帕博利珠单抗，因其商品名 Keytruda 而俗称 K 药，2024 年销售额近 300 亿美元，位居全球年销售第一的位置）PD-1 单抗的基础上，结合已知肿瘤相关靶点抗体或细胞因子来构建 TCE（T 细胞衔接器）、其他双抗或多抗等新分子，成为近年来下一代免疫新药王争夺重地。正如第一三共在 ADC（抗体偶联药物）赛道掀开历史新篇章，康方生物，则是在双抗赛道上验证其迭代单抗 K 药获得更好疗效的、全球首个获批上市 PD-1/VEGF（血管内皮生长因子）双抗的龙头药企。

- 康方生物的依沃西，是全球首个在与 K 药头对头的临床试验中显示出患者获得更好疗效且首个获批上市的 PD-1/VEGF 双抗；此后，中国已有众多药企公开其在 PD-1/VEGF 双抗的布局及临床进展，亦有诸多相关 BD 交易发生。
 - 2025 年初，康方生物在国际期刊 iScience 上发布了该双抗优于 PD-1 单抗的作用机制。依沃西的 PD-1 和 VEGF 特异性四价结构，使其能够同时提高对 PD-1 和 VEGF 的亲合力，并增强了其功能效价和效力。①与 PD-1 单抗、VEGF 单抗以及此二者单药共同给药相比，依沃西都因其双靶而更容易与 PD-1（亲合力增强 18 倍）和 VEGF（亲合力增强 4 倍）结合。②在 VEGF 存在下，依沃西可快速内化，而无论有无 VEGF 存在，派安普利（PD-1 单抗）均表现出中度内化。VEGF 在肿瘤微环境（TME）中富集，因此依沃西相较 PD-1 单药或单药与 VEGF 单抗联用，都有更好疗效。



图表10：依沃西（PD-1/VEGF 双抗）作用机制（左图）及其全球首个优于K药单药的三期临床结果（右图）



来源：iScience, 康方生物官网, 国金证券研究所

从肿瘤抗原 TAA 到 IL-2 因子类加持 PD-1 升级分子，信达生物首闯新天地

（1）IL-2 是什么？T 细胞扩增的首要双刃剑， $\alpha\beta\gamma$ 三受体功效各不同

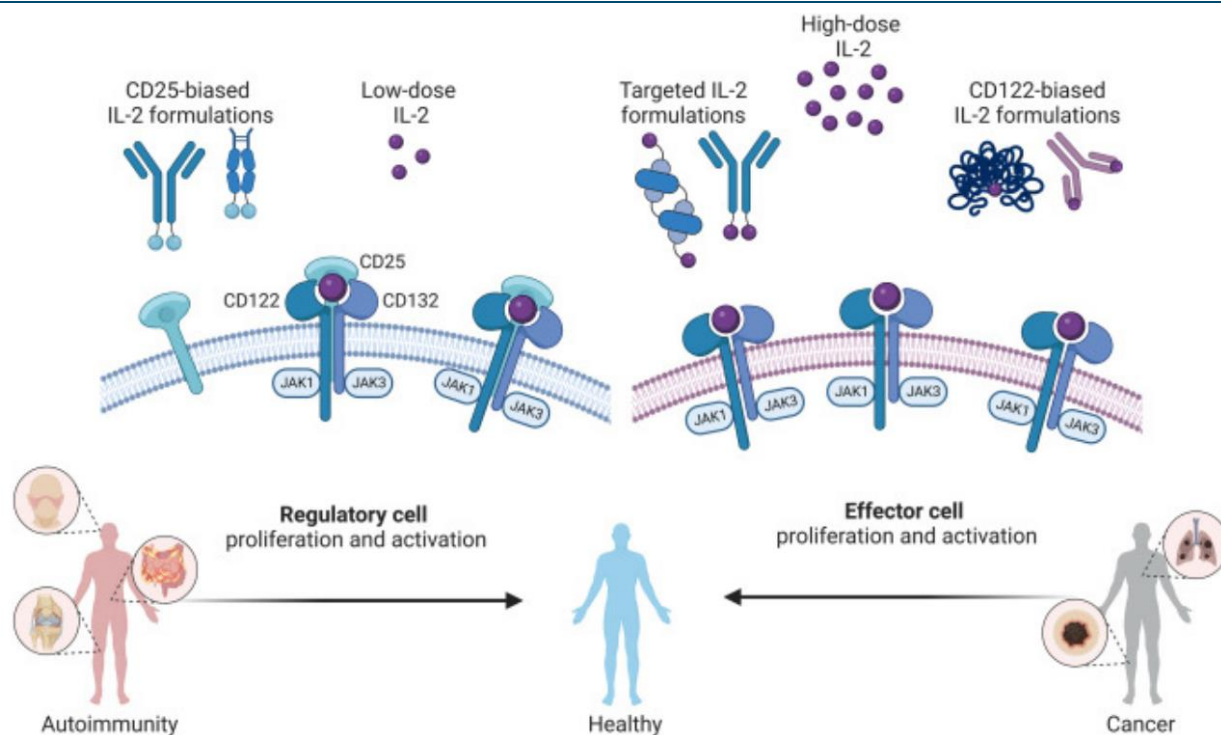
如果说，康方生物的依沃西，通过构建 PD-1 与 TAA（肿瘤相关抗原）的创新双抗分子，在全球范围，首先跃上了 IO 2.0（Immune Oncology 肿瘤免疫疗法）的新台阶；那么，信达生物的 IBI363（公司项目编号），则通过构建 PD-1 与免疫增强细胞因子 IL-2（白介素 2）的创新双特异性融合蛋白分子，从肿瘤微环境与免疫增强的路径，探索了 PD-1 plus 时代的另一个新世界。

- IL-2 是什么？（1）作用：能激活免疫效应 T 细胞，还能刺激调节性 T 细胞。（2）分子本质及其来源：这是一种分子量为 15 kDa 的细胞因子，主要由 CD4⁺（细胞分化簇 4 阳性）T 细胞、NK（自然杀伤）细胞和激活的 DC（树突状）细胞产生。对免疫系统具有多效性作用。（3）成药历史：高剂量 IL-2，是人类首个获批用于治疗癌症的免疫疗法。1976 年，IL-2 被发现为“T 细胞生长因子”。因此，IL-2 成为肿瘤免疫疗法早期的候选药物，并于 1992 和 1998 年分别被 FDA 批准用于转移性肾细胞癌和黑色素瘤。
 - 低剂量 IL-2，优先与三聚体 IL-2 受体 (IL-2R) 结合，该受体由 IL-2R α (CD25)、IL-2R β (CD122) 和共同 γ 链 (CD132) 组成，主要表达于免疫抑制性调节性 T (Treg) 细胞。三聚体 IL-2R 也被称为高亲和力 IL-2R，因为它们对 IL-2 的亲合力比二聚体 IL-2R 高约 10 到 100 倍。
 - 高剂量 IL-2，在与上述细胞上有限量的三聚体 IL-2R 达到饱和后，也会非常有效地与由 CD122 和 CD132 组成的二聚体 IL-2R 结合并刺激它们，这些二聚体 IL-2R 主要存在于静息抗原经验（记忆）效应 T 细胞 (Teff) 和自然杀伤 (NK) 细胞中（如下图图 1，IL-2 对 Teff 和 NK 细胞的刺激作用促使人们尝试使用高剂量 IL-2 治疗癌症，重组人 IL-2（阿地白介素）分别于 1992 年和 1998 年成为美国食品和药物管理局批准的第一个用于治疗转移性肾细胞癌 (RCC) 和转移性黑色素瘤的免疫疗法。
- 但是，高剂量 IL-2 对 Treg 细胞的刺激作用也会抑制针对自身抗原（包括某些肿瘤抗原）的免疫反应，而且由于血管渗漏综合征，高剂量 IL-2 会产生相当大的不良反应，这些都限制了其在癌症治疗中的疗效。
- IL-2 在体内的半衰期很短，仅为几分钟，需要频繁使用。只有 9.3% 的 RCC 肾细胞癌患者和 4.0% 的转移性黑色素瘤患者在接受高剂量 IL-2 单药治疗后达到完全缓解 (CR)。
- 高剂量 IL-2 治疗的这些缺点，促使人们开发改进的基于 IL-2 的生物制剂，以对效应免疫细胞亚群具有更高的选择性、降低毒性并延长半衰期。



- 由于免疫检查点抑制剂，包括针对 PD-1 和 CTLA-4(细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4) 等，在非免疫原性和免疫细胞浸润较弱的肿瘤中疗效有限；而 IL-2 可能使这些肿瘤具有免疫原性，由于树突状细胞的间接刺激和浸润而易于接受检查点抑制剂治疗。因此，这两者联合的策略变得有价值。

图表11: IL-2 的结构及其不同剂量与不同类型 T 细胞的关系



来源: The Lancet, 国金证券研究所

- 从上图可以看到 IL-2 的生物学特性。(1) 低剂量 IL-2 和 CD25 偏向的改良 IL-2 制剂优先刺激由 CD25、CD122 和 CD132 组成的三聚体 IL-2 受体，从而扩增调节性 T (Treg) 细胞。Treg 细胞扩增可恢复自身免疫性疾病患者的免疫平衡，包括系统性红斑狼疮和炎症性肠病 (左图)。(2) 高剂量 IL-2 或 CD122 偏向的 IL-2 制剂优先刺激由 CD122 和 CD132 组成的二聚体 IL-2 受体，该受体在效应型淋巴细胞 (例如静息抗原体验 T 细胞和自然杀伤细胞) 上表达。刺激这些效应免疫细胞可增强癌症患者的抗肿瘤反应 (右图)。(3) 另一种方法是利用靶向 IL-2 制剂 (右图) 将 IL-2 输送到肿瘤微环境或抗肿瘤效应免疫细胞。

(2) IL-2^α-bias 策略为什么？增效减毒，肿瘤微环境中更多激活 TST

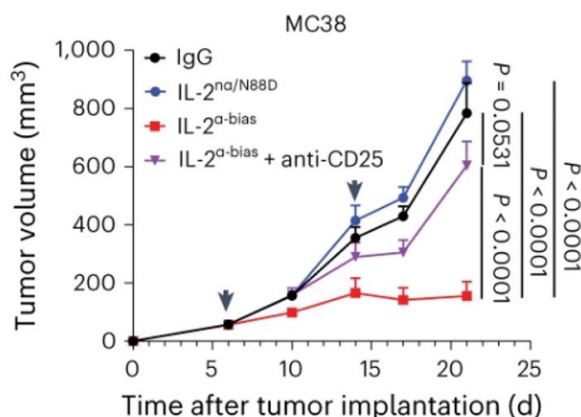
由此可见，IL-2R (白介素 2 受体) 的 3 个亚基 α 、 β 和 γ 所构成的 3 聚体与 2 聚体在不同微环境中，扩增调节性 Treg 和效应 Teff 中的效用不同。根据权威期刊 nature cancer 的研究数据显示，保留 IL-2R α (CD25) 活性的野生型 (IL-2^{wt}) 和 IL-2R $\beta\gamma$ 减弱 (IL-2^α-bias) 激动剂，均可有效扩增肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞 (TST)，并且比“非 α ”对应物 (IL-2^{na}) 表现出更好的抗肿瘤功效和安全性。从作用机制来看，TST 共表达升高的 CD25 和 PD-1，并且更容易受到 IL-2R α 强化的激动剂的刺激。此外，抗 PD-1 的抗肿瘤疗效依赖于通过自分泌 IL-2-CD25 信号传导激活 PD-1⁺CD25⁺ TST。

- 增效减毒：肿瘤微环境 (TME) 中，更高效激活效应 T 细胞。IL-2R α 偏向性激动剂可以提高肿瘤中 CD8⁺Teff 细胞相对于 Treg 细胞的比例 (即，提高效应 T 细胞占比)，从而实现更好的抗肿瘤功效。
- 增效：从小鼠实验数据可以看到，IL-2^α-bias (红色线) 相比 IL-2^{na} 有更好的缩瘤效果 (下图左侧为肿瘤体积数据)。原因是，IL-2^α-bias (红色柱) 能刺激更多效应 T 细胞的扩增，而非抗肿瘤抑制性的调节性 T 细胞 (Treg)。

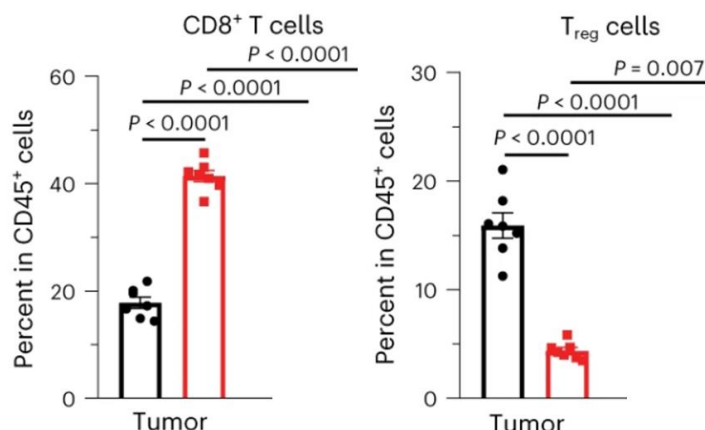


图表12: $IL-2^{na}$ 相比 $IL-2^{a-bias}$ 更能激活 $Teff$ (而非 $Treg$) 扩增而带来更好缩瘤效果

疗效结果: $IL-2^{na}$ 对比 $IL-2^{a-bias}$ (红色线) 缩瘤效果



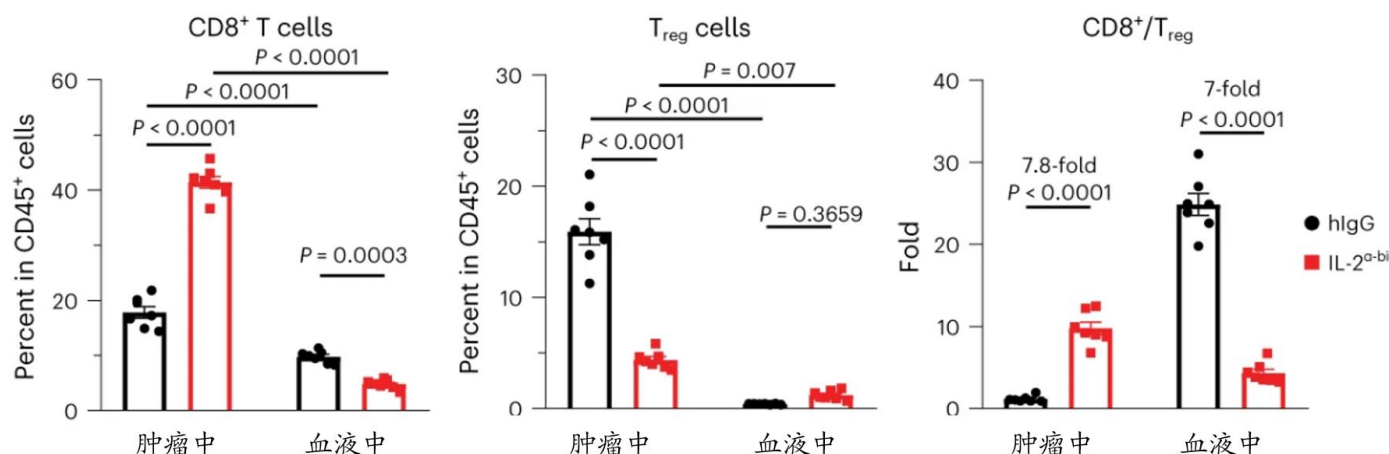
归因1: 效应T细胞相对调节T细胞占比大幅提高



来源: Nature Cancer, 国金证券研究所

- 减毒: 从下图小鼠实验数据中可以看到, $IL-2^{a-bias}$ 可以在 TME (肿瘤微环境) 中, 更多激活扩增效应 T 细胞; 在血液中, 较少激活 T 细胞且更激活调节性 T 细胞而非效应 T 细胞。这样可以较大降低其血液毒性。

图表13: $IL-2^{na}$ (红色柱) 在 TME (肿瘤微环境) 中, 更激活 $Teff$; 在血液中, 较少激活 T 细胞且更激活 $Treg$



来源: Nature Cancer, 国金证券研究所

(3) PD-1/IL-2 融合蛋白做了什么? 免疫耐药及冷肿瘤大癌种, 信达生物牛刀小试

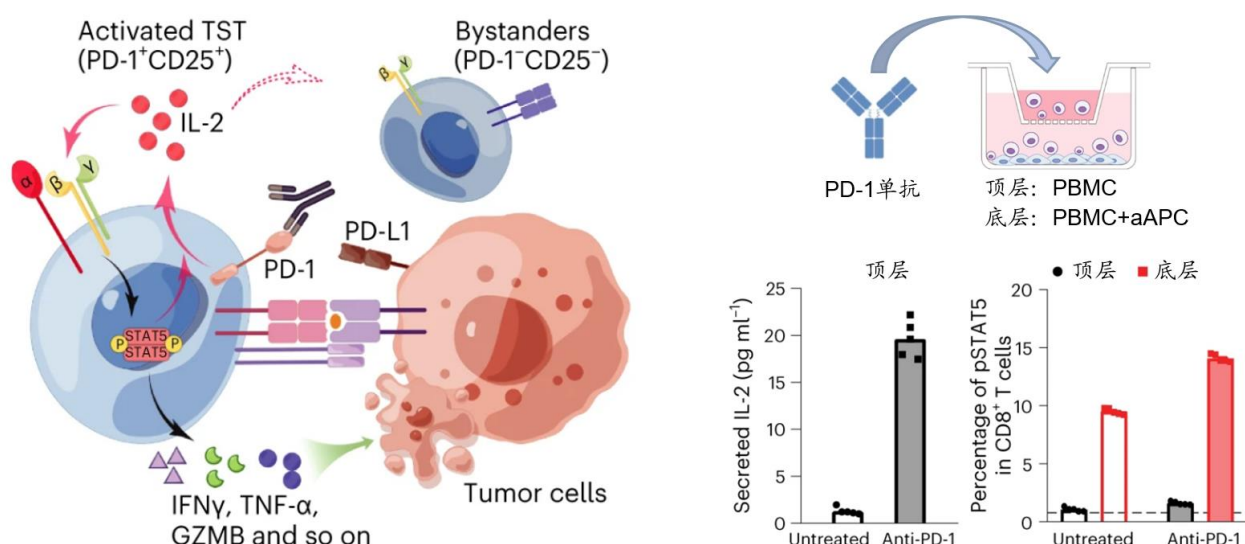
在后 PD-1 时代, 康方生物的依沃西, 是全球首个以 PD-1 加 TAA (肿瘤相关抗原) 首战靠捷的的重磅双抗; 信达生物的 IBI363, 则是潜在的全球首个以 PD-1 加细胞因子 (IL-2) 首开先河的另一类重磅双特异性融合蛋白。前者, 通过肿瘤靶向提效降毒; 后者, 则通过细胞因子类增强而实现减毒火力增强, 并通过结构优化, 实现火力提升聚集于 TME (肿瘤微环境) 而减毒。2025 年 5 月 28 日, 信达生物 IBI363 的 3 项临床数据在 ASCO (美国临床肿瘤学会年会) 发布, 可谓牛刀小试, 数据靓丽。3 类患者是: ①在标准疗法失败或不耐受的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC), ②接受过免疫疗法治疗的晚期肢端和粘膜黑色素瘤患者, ③标准化疗失败的微卫星稳定/高效错配修复 (MSS/pMMR) 结直肠癌 (CRC) 患者。

- 机制逻辑: PD-1 抗体实现抗肿瘤疗效, 是通过解除 PD-1 介导的免疫抑制。而这种免疫抑制, 也与 IL-2 在效应 T 细胞产生的抑制相关。由于在免疫抑制性 TME 中, 散在的 CD25 和 CD8 的肿瘤浸润 T 细胞 (TIL) 的数量通常少于此类表达的调节性 T 细胞 (Treg), 因此与 Treg 细胞竞争旁分泌 IL-2 可能非常困难。相反, CD25 的上调使 PD-1 单抗重新激活的 CD8⁺ TIL 能够接收自分泌 IL-2, 因为它们在空间上非常接近 (下图, 左侧图)。因此, 可以推测, CD8⁺ $Teff$ 细胞中的自分泌 IL-2-CD25 信号转导, 可能是介导 PD-1 抗体抗肿瘤功效所必需的。



- 临床前数据：自分泌 IL-2-CD25 信号介导抗 PD-1 的抗肿瘤活性的机制，在临床前试验中也获得验证（下图，右侧图）。
 - 机制（下图左）：PD-1 单抗刺激 PD-1⁺ TST 细胞分泌 IL-2，致使高亲和力受体激活自分泌 IL-2-STAT5（信号转导和转录激活因子 5）信号通路。这导致分泌细胞毒性细胞因子，例如 IFN γ （干扰素 γ ）、TNF- α （肿瘤坏死因子 α ）和 GZMB（颗粒酶 B），从而裂解肿瘤细胞。
 - 验证（下图右）：通过 transwell（多孔膜分隔）PBMC（外周血单核细胞）活化测定试验，可以评估使用或不使用抗 PD-1 治疗时的 IL-2 自分泌（底部室）和旁分泌（顶部室）信号传导的差异。
- ✚ 下图 IL-2 分泌量图显示，用和未用 PD-1 单抗，致使 IL-2 分泌量的不同，左侧矮柱（未用 PD-1）和右侧灰色柱（用 PD-1 单抗）情况下 IL-2 分泌量差异显著。
- ✚ 下图效应 T 细胞中 pSTAT5（磷酸化状态的信号转导和转录激活因子 5）表达比例图显示，外周血中和用 aAPC（人工合成的抗原提呈细胞）活化后的 CD8⁺ 效应 T 细胞亚群中，pSTAT5 的百分比差异显著。
- ✚ 这些数据强烈表明，在激活的 CD8⁺ T 细胞中，存在 CD25 促进的 IL-2 自分泌信号环路，并且这种自分泌信号可以通过 PD-1 阻断进一步增强。

图表14：抗 PD-1 的抗肿瘤功效，高度依赖通过自分泌 IL2-CD25 信号传导激活 PD-1⁺ CD25⁺ CD8⁺ TIL

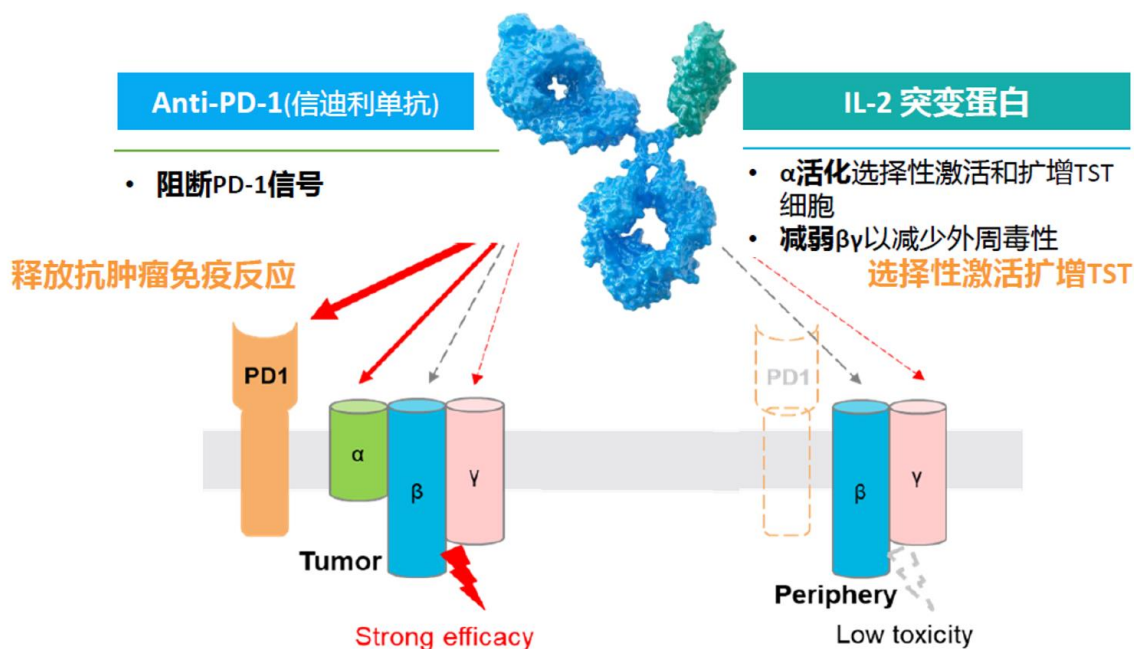


来源：Nature Cancer, 国金证券研究所

- 临床验证：2025 年 5 月 28 日，信达生物 IBI363 的 3 项临床数据在 ASCO（美国临床肿瘤学会年会）发布，这些数据验证了 PD-1/IL-2 ^{α} -bias 双特异性融合蛋白在免疫耐药及冷肿瘤中的初步疗效与安全性。
 - IBI363 为全球首创 PD-1/IL-2 ^{α} -bias 双特异性融合蛋白。该分子，能显著激活 T 细胞功能并扩增肿瘤特异性 T 细胞（TSTs）。最新临床数据显示其“双免疫激活”，展现出强劲、持久的免疫拖尾效应。



图表15: IBI363 (PD1/IL-2^α-bias) 全球首创 First in class 新一代 IO (肿瘤免疫) 疗法



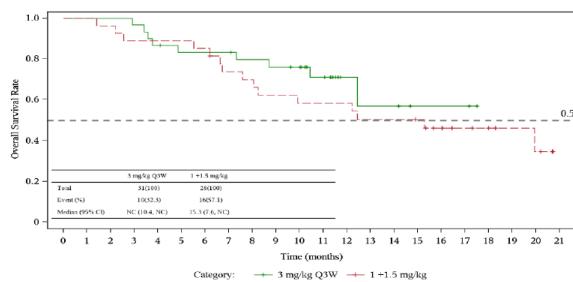
来源: 信达生物官网, 国金证券研究所

- 免疫耐药非小细胞肺癌 (鳞癌+腺癌): 显著提高的肿瘤响应率和无进展生存期, 提示免疫激活效力; 1.5mg 剂量组中位生存期 (mOS) 达 17.5 个月, 3mg 剂量组 12 个月 OS 率超 70%, 且疗效不依赖 PD-L1 表达。

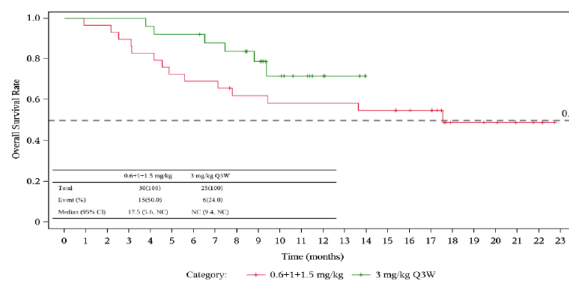
图表16: IBI363 在免疫耐药 NSCLC 疗效数据提示其在肺癌领域的潜力

鳞癌和腺癌中都观察到了积极的响应率、持久的响应和长期生存获益					
3 mg/kg Q3W	确认的ORR	中位PFS	中位OS	12个月 OS率 (95% CI)	中位随访时间
鳞癌	36.7%	9.3个月	未达到	70.9% (49.5, 84.5)	11.3个月
EGFR野生型腺癌	24.0%	5.6个月	未达到	71.6% (45.9, 86.6)	10.2个月

鳞癌患者OS



EGFR野生型腺癌患者OS



来源: 信达生物官网, 国金证券研究所

- 末线结直肠癌: 单药 mOS 为 16.1 个月; 与贝伐珠单抗联合疗法随访时间 9.4 个月发生 OS 事件仅 17.8%。
- 免疫耐药黑色素瘤亚型 (黏膜/肢端型): 确认的客观缓解率 (cORR) 达 23%, 中位缓解持续时间 (mDoR) 14 个月, 中位 OS 14.7 个月。
- IBI363 已获得 NMPA (中国药监局) 药审中心两项突破性疗法认定 (BTD)、FDA (美国食药监局) 两项快速通道资格 (FTD)。目前, IBI363 已启动头对头帕博利珠单抗治疗 IO 初治黑色素瘤的关键临床研究, 并准备陆续开出免疫经治肺鳞癌和三线 MSS 肠癌两项注册临床, 并拓展至一线瘤种治疗及其他实体瘤领域的临床 PoC (概念验证) 验证。

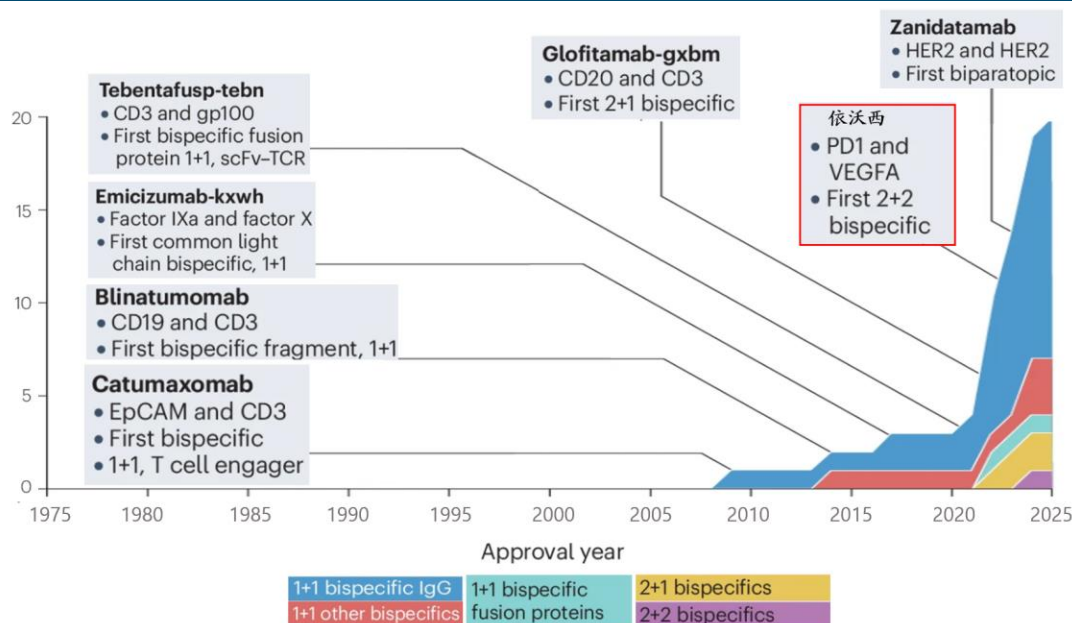


在巨人的肩膀上装翅膀，PD-1/VEGF/IL-2 或 TGF β 等三抗，八仙过海各抢布局

如果说，康方生物的 PD-1/VEGF 双抗，用清晰的头对头数据显著超越了上一代 PD-1 单抗，掀开了后 PD-1 时代的序幕；那么，信达生物等药企的 PD-1 与细胞因子类新组合分子的进入临床阶段，甚至 PD-1/VEGF/IL-2 等三抗分子的出现，则犹如在巨人的肩膀上装上翅膀，或许能给人类免疫治疗带来更大的跃升。目前，各大药企对免疫疗法的探索，已经从单抗单药到联用、再到双抗多抗等多靶点分子不断推进。在新分子构建上，也从 ICI（免疫监测点抑制剂）与 TAA（肿瘤相关抗原）或 CD3 等 T 细胞受体或共刺激结构的组合，又演进到 ICI（免疫监测点抑制剂）与 IL-2 等细胞因子类或再叠加 TAA 的组合。

- 根据 2025 年 8 月 Nature 最新关于抗体疗法的综述，自 2009 年首个双抗卡妥索获 EMA（欧洲药品管理局）批准至今，已有 20 多种双抗在全球获批；其结构设计也超过 100 种。但是迄今尚无三抗药物获批。已获批的双抗药物中，仅康方生物的依沃西和卡度尼利是 PD-1 结合肿瘤相关靶点，此外并无在 PD-1 基础上叠加其他靶点的双抗获批。中国创新药企业，在“PD-1 加”策略上的双抗及多抗开发上走在全球前沿。

图表17：近 50 年来双抗获批药物分子结构的演进



来源：Nature, 国金证券研究所

- 根据 insight 数据库的最新统计，截至 2025 年 8 月 11 日，全球正在展开的 PD-1 相关的双靶点及多靶点的新分子（TCE 及其他双/多抗或融合蛋白）或细胞（双/多特异性 CAR-T、溶瘤病毒）的单药及联用临床试验，已有 870 个。其中，展开临床数超过 10 个以上的共 8 款（下图深蓝色为双抗/双特异性融合蛋白，浅蓝色并非双抗，为两个单抗的组合药物，天蓝色是加载 PD-1 和 IL-12 的基因的溶瘤病毒），中国药企占 6 款。



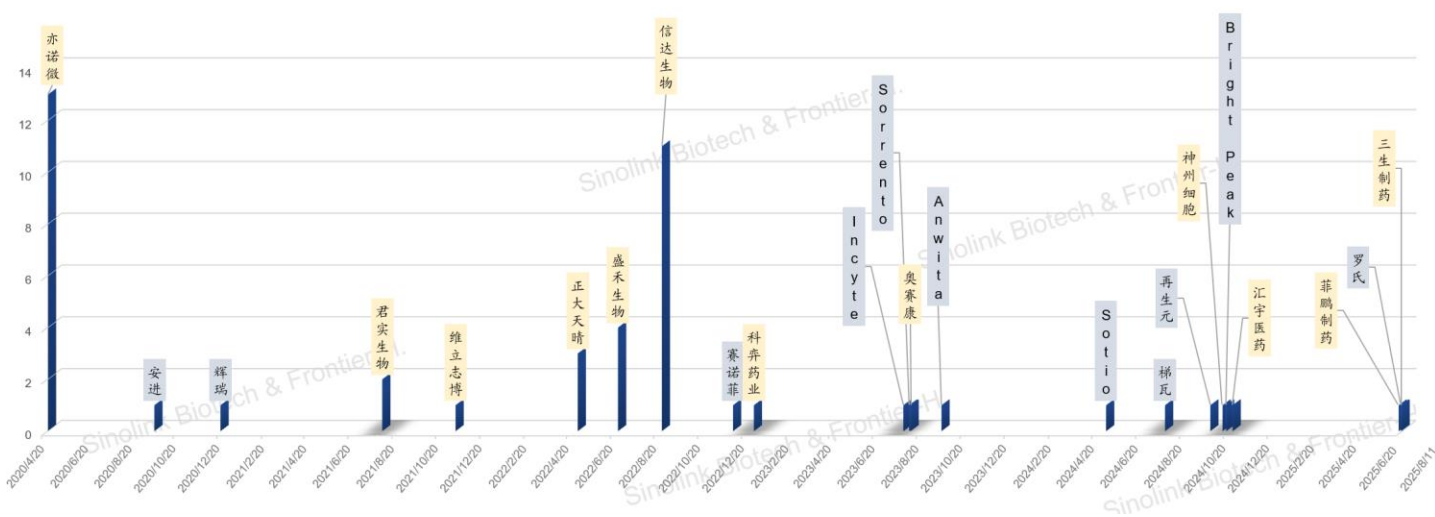
图表18：全球 PD-1 组合双/多靶点新分子/细胞的临床格局



来源：insight，国金证券研究所

- 中国药企在这一轮创新巨浪中，处于前沿，从下图的 PD-1 与细胞因子类新分子/细胞布局企业的时间（图表中对应的时间为该企业的此类新药的首个临床试验启动时间）和企业数来看，中国药企与海外龙头几乎平分秋色。

图表19：全球布局 PD-1 加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的最新临床试验项目数



预判：后 PD-1 时代，细胞因子类 IO 升级刚开序幕，IL-2 只是开始

细胞因子兴起，数十家药企布局 PD-1 加 IL-2、TGF β 等细胞因子及结构创新的策略

- 根据 insight 数据库的最新统计，截至 2025 年 8 月 11 日，仅 PD-1 这一个 ICI（免疫监测点抑制剂）与细胞因子类组合构建的新分子/细胞进入临床阶段的国内外企业就有 23 家（见下图表 20、21）。



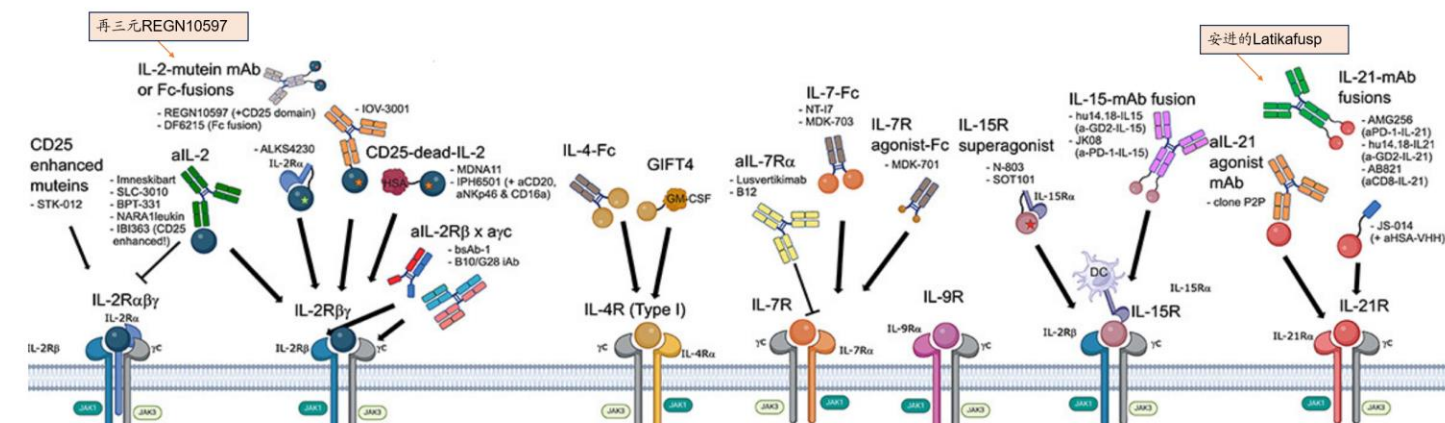
图表20：海外药企布局PD-1加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的单药临床试验情况

公司	地区	适应症	主要试验药	靶点	成分类别	中国内地最高进度境外最高进度首次登记 / 公示日期	实际试验开始日期
安进	美国,比利时,西班牙,澳大利亚	实体瘤	Latikafusp	PD-1, IL21R	抗体类融合蛋白	- I期	2020-04-27 2020/9/15
辉瑞	美国	实体瘤、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢上皮癌、尿路上皮癌/膀胱癌、头颈鳞癌	PF-07209960	PD-1, IL2/15Rβγc	抗体类融合蛋白	- I期	2020-11-16 2020/12/16
赛诺菲	美国,荷兰,西班牙,智利,以色列	肝细胞癌、胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌	SAR445877	PD-1, IL2/15Rβγc	抗体类融合蛋白	- I/II期	2022-10-18 2022/11/29
Incyte	美国,日本,丹麦,法国,意大利,西班牙,瑞士,英国	实体瘤 卵巢上皮癌	INCA33890	PD-1, TGFβR2	双特异性抗体	- I期	2023-05-01 2023/7/24
Sorrento	-	软组织肉瘤、结直肠癌肝转移、胰腺癌	Seprehvec	PD-1, TGFβR2, IL12F	溶瘤病毒	- IND	2022-05-05 2023/8/1
Anwita	澳大利亚	实体瘤、淋巴瘤、乳腺癌	AWT020	PD-1, IL2/15Rβγc	抗体类融合蛋白	I期	2023-10-23 2023/9/15
Sotio	美国,比利时,捷克,法国,西班牙	实体瘤	SOT201	PD-1, IL2/15Rβγc	抗体类融合蛋白	- I期	2023-12-08 2024/5/1
梯瓦	美国,加拿大	实体瘤	TEV-56278	PD-1, IL2R	抗体类融合蛋白	- I期	2024-06-28 2024/7/22
再生元	美国	实体瘤、透明细胞肾癌、黑色素瘤	REGN10597	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	- I/II期	2024-05-14 2024/9/23
Bright Peak	美国	实体瘤	BPT567	PD-1, IL18R	免疫刺激抗体偶联物ISAC	- NA	2025-01-13 2024/10/15
罗氏	意大利,荷兰,波兰,西班牙,澳大利亚,马来西亚	非肌层浸润性膀胱癌	Eciskafusp alfa	PD-1, IL2/15Rβγc	抗体类融合蛋白	- I/II期	2025-02-10 2025/6/15

来源：insight，国金证券研究所

- 目前全球在PD-1基础上结合细胞因子类增强的免疫新分子，多集中在IL-2、IL-12、IL-15以及TGFβ（转化生长因子）。下图列举了各种白介素类细胞因子在抗肿瘤免疫中起到增强作用的路径，例如，左下角和右下角红色方框与箭头所示，即上图再生元的REGN10597和安进的Latikafusp的免疫增强作用机制。

图表21：结合各类细胞因子以增强免疫疗效的各类新分子



来源：Tandfonline，国金证券研究所

- 值得关注是，十几家中国药企不仅布局了PD-1加各种细胞因子类的创新生物大分子，还在溶瘤病毒等细胞基因治疗领域也领先布局了细胞因子增强策略。



图表22：中国药企布局PD-1加细胞因子类的双/多抗/融合蛋白/细胞各公司的单药临床试验情况

公司	地区	适应症	主要试验药	靶点	成分类别	中国内地最高进度境外最高进度首次登记 / 公示日期		实际试验开始日期	
亦诺微	中国内地	实体瘤	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2019-12-02	2020/4/20
亦诺微	美国,澳大利亚	皮肤癌、软组织肉瘤	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2020-01-08	2020-09-17
亦诺微	美国	实体瘤	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2021-03-03	2021/8/10
亦诺微	中国内地	实体瘤	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2021-11-16	2022/3/1
亦诺微	中国内地	非肌层浸润性膀胱癌	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2024-05-21	2023/9/21
亦诺微	中国内地	结直肠癌	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2024-01-11	2023/9/21
亦诺微	中国内地	恶性胸腹水	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2024-01-11	2023/9/28
亦诺微	中国内地	实体瘤、头颈鳞癌	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2023-12-14	2024/1/11
亦诺微	中国内地	黑色素瘤	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2023-12-05	2024/1/26
亦诺微	-	结直肠癌肝转移	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2024-02-28	2024/4/2
亦诺微	美国	非肌层浸润性膀胱癌	MVR-T3011	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	I/II期	II期	2025-05-14	2025/6/9
亦诺微	美国	胶质母细胞瘤	MVR-C5252	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	批准	I期	2021-10-27	2023/3/15
亦诺微	美国	胶质瘤	MVR-C5252	PD-1, IL12R	溶瘤病毒	-	-	2023-11-06	2024/6/11
君实生物	中国内地	肿瘤	JS201	PD-1, TGFβ	双特异性融合蛋白	II期	-	2021-05-21	2021/7/29
君实生物	中国内地	非小细胞肺癌、透明细胞肾癌、直肠癌、结直肠癌、黑色素瘤	JS213	PD-1, IL2/15Rβyc	抗体类融合蛋白	I期	I期	2025-02-11	2025/2/21
石药集团	中国内地	肿瘤	JMT108	PD-1, IL15R	抗体类融合蛋白	I期	IND获批	2025-03-11	2025/4/11
恒瑞医药	中国内地	肿瘤	SHR-5495	PD-1, IL2	双特异性抗体	I期	-	2023-09-27	2023/10/25
博致生物	美国	实体瘤	PTX-912	PD-1, IL2R	抗体类融合蛋白	I期	I期	2023-12-19	2024/6/11
博致生物	中国内地	实体瘤	PTX-912	PD-1, IL2R	抗体类融合蛋白	I期	I期	2024-11-05	2024/12/3
维立志博	中国内地	实体瘤、肾细胞癌、结直肠癌、胃癌、鼻咽癌、淋巴瘤	LBL-015	PD-1, TGFβ	双特异性融合蛋白	I/II期	-	2021-09-22	2021/11/8
正大天晴	中国内地	肿瘤	TQB2868	PD-1, TGFβ	双特异性融合蛋白	II期	-	2022-01-19	2022/4/27
正大天晴	中国内地	肝细胞癌	TQB2868	PD-1, TGFβ	双特异性融合蛋白	II期	-	2023-02-27	2023/4/10
正大天晴	中国内地	宫颈癌	TQB2868	PD-1, TGFβ	双特异性融合蛋白	II期	-	2023-08-21	2023/8/1
盛禾生物	中国内地	肿瘤	IAP0971(皮下)	PD-1, IL2/15Rβyc	抗体类融合蛋白	I/II期	批准	2022-05-24	2022/6/22
盛禾生物	中国内地	非肌层浸润性膀胱癌	IAP0971(皮下)	PD-1, IL2/15Rβyc	抗体类融合蛋白	I/II期	批准	2023-12-18	2024/2/15
盛禾生物	中国内地	实体瘤、非小细胞肺癌	IAP0971(皮下)	PD-1, IL2/15Rβyc	抗体类融合蛋白	I/II期	批准	2024-01-18	2024/3/1
盛禾生物	中国内地	实体瘤、非小细胞肺癌	IAP0971	PD-1, IL2/15Rβyc	抗体类融合蛋白	I/II期	批准	2024-08-26	2024/12/31
信达生物	澳大利亚	实体瘤、淋巴瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2022-03-13	2022/8/22
信达生物	中国内地	实体瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、结直肠癌、胆道癌、宫颈癌、头颈鳞癌、卵巢上皮癌、胰腺癌、黏膜黑色素瘤、非小细胞肺癌、肢端黑色素瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2022-07-11	2022/8/31
信达生物	中国内地	黑色素瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2023-10-07	2023/10/19
信达生物	中国内地	实体瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2023-10-13	2023/12/25
信达生物	美国	实体瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2024-02-25	2024/4/8
信达生物	中国内地	肿瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2024-05-09	2024/6/15
信达生物	中国内地	腺泡状软组织肉瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2024-06-21	2024-06-24
信达生物	中国内地	胃癌	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2024-09-24	2024/10/15
信达生物	中国内地	黏膜黑色素瘤、肢端黑色素瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2025-01-22	2025/2/24
信达生物	中国内地	非小细胞肺癌、卵巢上皮癌、实体瘤	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2025-08-01	-
信达生物	中国内地	非鳞状非小细胞肺癌	IBI363	PD-1, IL2RA	双特异性融合蛋白	II期	II期	2025-07-30	-
科弈药业	中国内地	实体瘤、透明细胞肾癌、黑色素瘤、尿路上皮癌/膀胱癌	KY-0118	PD-1, IL2	双特异性融合蛋白	I期	批准	2022-12-08	2022/12/28
奥赛康	中国内地,美国	实体瘤	ASKG915	PD-1, IL15R	抗体类融合蛋白	I期	I期	2023-05-10	2023/8/3
神州细胞	中国内地	实体瘤	SCTB41	PD-1, VEGF, TGFβ	三特异性抗体	I/II期	-	2024-09-10	2024/10/10
汇宇医药	中国内地	实体瘤	HY07121	D-1, TIGIT, IL15/IL15	抗体类融合蛋白	I/II期	-	2024-10-10	2024/10/24
菲鹏制药	中国内地,美国	实体瘤	FP008	PD-1, IL10R	抗体类融合蛋白	I期	I期	2025-05-16	2025/6/12
三生制药	中国内地	实体瘤	HBT-708	PD-1, TGFβ	双特异性抗体	I期	-	2025-04-28	2025/6/16

来源：insight，国金证券研究所

- 首先，信达生物、恒瑞医药、君实生物、石药集团、致博生物、维立志博、盛禾生物、奥赛康、神州细胞、三生制药、汇宇医药、科弈药业、菲鹏制药等公司，都在各种实体瘤领域布局了临床阶段的PD-1加细胞因子组合的双抗或三抗或融合蛋白。

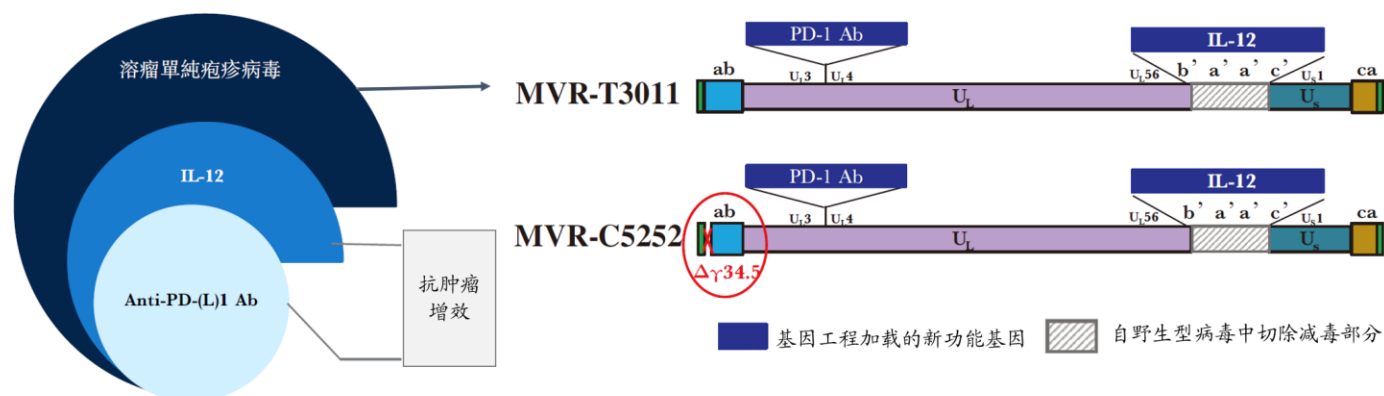


上述创新分子，不但在分子构件上添加细胞因子以增效减毒，还在分子结构上展现出前沿创新布局。例如，致博生物、奥赛康、维立志博等，在细胞因子上采用前药策略和遮蔽肽或空间位阻的遮蔽效应，这样在未进入肿瘤微环境时，可以起到很好的减毒效应。

- 此外，作为全球溶瘤病毒领先企业，亦诺微在其港股招股书披露，公司早在2019年就进入临床阶段的溶瘤病毒MVR-T3011的基因改造中，加载了PD-1和IL-12(白介素 12)的基因序列。不仅可以实现同类双抗、多抗等创新生物大分子药物能够实现的细胞因子对PD-1等抗肿瘤效应的增强，还因为加载的是基因序列，会随着溶瘤病毒的不断复制而扩增。



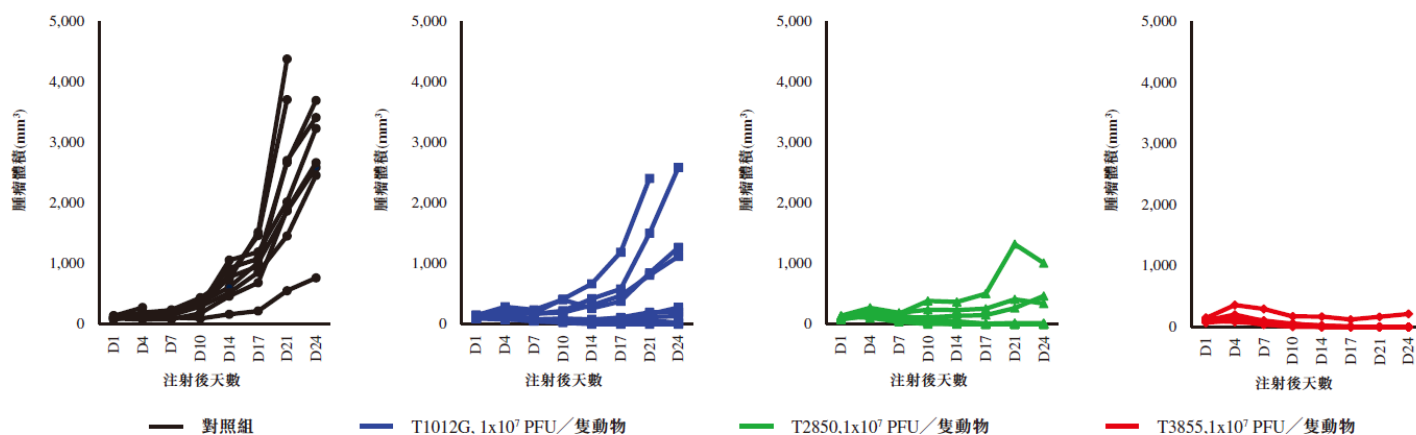
图表23：同时加载 PD-1 和 IL-12 的溶瘤病毒



来源：亦诺微招股说明书，国金证券研究所

上图，是同时加载了 PD-1 和 IL-12 的溶瘤病毒的结构设计图。下图，则展示了未给予溶瘤病毒治疗、给予未加载 PD-1 和 IL-12 的溶瘤病毒、给予只加载 PD-1 的溶瘤病毒和给予同时加载了 PD-1 和 IL-12 的溶瘤病毒（最右侧红色线条）的 4 个对照组的缩瘤效果。

图表24：加载 PD-1 和 IL-2 后的溶瘤病毒缩瘤效果对照图



来源：亦诺微招股说明书，国金证券研究所

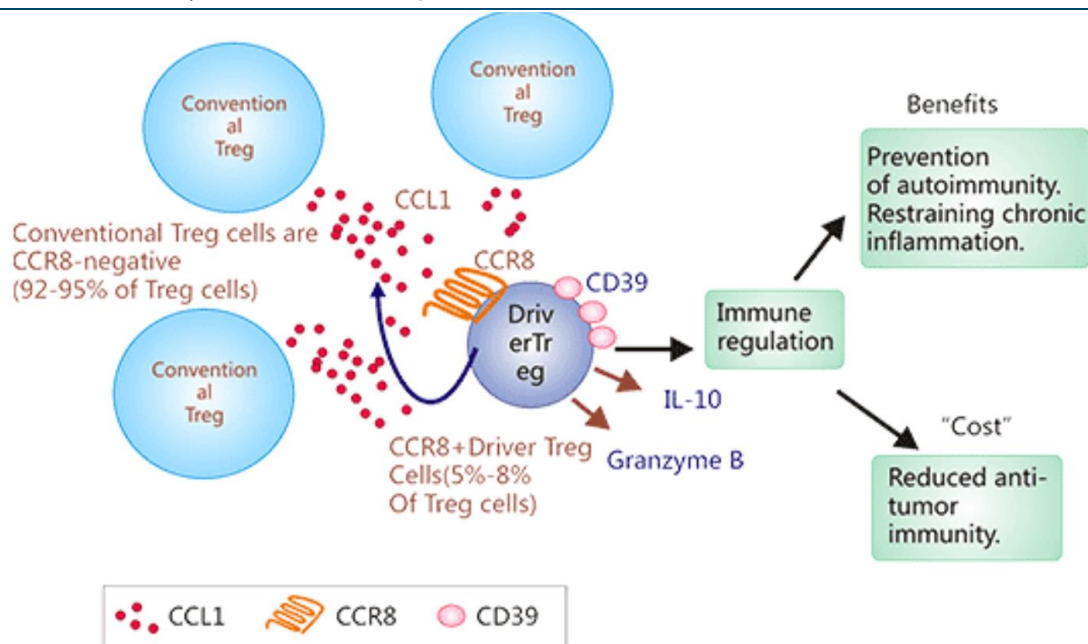
趋化因子受体，或成下一热点；礼新医药，靶向高表达于 TME 内 Treg 的 CCR8，创新单抗蓄势待发

近年来，PD-1 等第一代单抗免疫治疗手段日趋成熟，2024 年 K 药已达近 300 亿美元销售额。新一代免疫疗法的开拓，除了 PD-1 等免疫检测点抑制剂与抗 TAA（肿瘤相关抗原）的组合，或者对白介素、TGF β 等细胞因子的组合发力，对 TME（肿瘤微环境）相关因子的开发或成为肿瘤免疫治疗领域下一个重镇。

- 根据美国自然杂志诸多分析显示，肿瘤浸润性 Treg 细胞表达特别高水平的 CCR4 和 CCR8（C-C 趋化因子受体 4 和 8），这些受体已被视为选择 TME 中的免疫抑制 Treg 细胞的靶点，同时保留健康组织中的对应 Treg 细胞，以维持免疫稳态。



图表25：相较肿瘤微环境中，CCR8在传统Treg中低表达



来源：Cusabio 官网，国金证券研究所

- 2025 年 7 月 15 日，中国生物制药公告，将以 9.5 亿美元全资收购礼新医药。7 月 30 日，公司公告，礼新此前与默沙东达成授权合作的 LM-299，近期将收到 3 亿美元技术转移里程碑付款。在礼新医药在研管线中，CCR8 单抗 LM108，尤为值得关注。在 2024 年的 ASCO（美国临床肿瘤学会年会）大会上，礼新发布了 LM-108 与 PD-1 单抗联用的早期数据，显示了较强成药潜力。

投资策略

肿瘤赛道 2 个方向：1、看 ADC 靶点与毒素创新，2、看免疫抗体 TAA 与细胞因子构建组合

综上所述，我们得出 2 个结论：（1）中国创新药正在崛起，处于创新成果兑现初期；后续独立开发成功与发生 BD 授权交易出大单品的机会依然较大。（2）肿瘤领域，继续关注 2 大方向：①看 ADC 的多维度迭代，靶点、抗体结构与毒素组合的创新；②看免疫疗法的分子构件的组合变换与空间结构的创新，将会有 ICI（免疫检测点抑制剂）、TAA（肿瘤抗原）、细胞因子以及 TME 趋化因子的崭新组合实现突破。

虽然此篇报告专注于探讨免疫新分子的因子类增强方向，我们同时继续看好肿瘤赛道之外的自免、CVM（心脑血管以及代谢）等慢病以及中枢神经系统方面创新药的机会。

赛道公司选龙头，看分子机制潜力与临床领先

在当前竞争全球一体化的大环境中，我们看到，近年来海外巨头不惜重金、重大 BD 交易不断；因为只是做到更优已经不够，只有能够最快上市抢占市场先机，才能占据更好市场。因此，从这个角度而言，龙头药企拥有更多资金、人力与渠道资源，不论是研发推进、临床转化还是商业化都将是最快的选手。因此，布局上述优质龙头，也是参与医药行业步入上升周期的投资选择之一。

我们看好下一重磅单品可能诞生的双抗、多抗、创新 ADC 等细分赛道及其临床领先企业。

相关标的有信达生物、恒瑞医药、康方生物、复宏汉霖、科伦博泰、中国生物制药、百利天恒、新诺威/石药集团、三生制药等。



风险提示

汇兑风险：部分公司海外业务占比高，人民币汇率的大幅波动可能会对公司利润产生明显影响。其程度依赖于汇率本身的波动，同时也取决于公司套期保值相关工具的使用和实施。

国内外政策风险：若海外贸易摩擦导致产品出口出现障碍或海外原材料采购价格提升，将可能对部分公司业绩增长产生影响。

投融资周期波动风险：医药行业投融资水平对部分公司有较大影响，若全球医药投融资市场不够活跃，将影响部分公司的业绩表现。

并购整合不及预期的风险：部分公司进行并购扩大业务布局，如并购整合不能顺利完成，可能影响公司整体业绩表现。



行业投资评级的说明:

买入: 预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上;

增持: 预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5% - 15%;

中性: 预期未来 3-6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5% - 5%;

减持: 预期未来 3-6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明:

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级(含 C3 级)的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海
 电话: 021-80234211
 邮箱: researchsh@gjzq.com.cn
 邮编: 201204
 地址: 上海浦东新区芳甸路 1088 号
 紫竹国际大厦 5 楼

北京
 电话: 010-85950438
 邮箱: researchbj@gjzq.com.cn
 邮编: 100005
 地址: 北京市东城区建内大街 26 号
 新闻大厦 8 层南侧

深圳
 电话: 0755-86695353
 邮箱: researchsz@gjzq.com.cn
 邮编: 518000
 地址: 深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心
 18 楼 1806



【小程序】
 国金证券研究服务



【公众号】
 国金证券研究