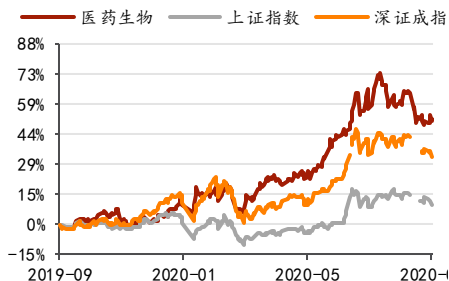


上篇-未来已来,基因治疗根基稳固

最近一年行业指数走势



联系信息

张文录

分析师

SAC 证书编号: S0160517100001

zhangwenlu@ctsec.com

华挺

联系人

huating@ctsec.com

相关报告

- 1 《大市场、低渗透率迎来持续高增长:眼科植入医疗器械专题报告》 2020-09-23
- 2 《骨科手术机器人迎来发展大时代:医疗机器人行业专题报告》 2020-09-23
- 3 《大市场、低渗透率迎来持续高增长:眼科植入医疗器械专题报告》 2020-09-23

投资要点:

● 基因治疗行业具有独特优势,将引领生物医药第三次革命

不同于传统小分子药物和抗体药物在蛋白质水平进行调控,基因治疗可在基因水平发挥作用,因此可以克服传统小分子和抗体的不足,对于致病基因清晰而蛋白质水平难以成药的靶点具有独特优势。如果把小分子药物、抗体药物称为生物医药的前两次革命,基因治疗将引领生物医药的第三次产业革命。

目前基因治疗的各个细分领域中都已有代表性产品产生,如离体细胞中的Car-T疗法,体内DNA递送的AAV、慢病毒疗法,在RNA层面上沉默基因的ASO与siRNA疗法,以及在本次新冠疫情上大放异彩的mRNA疗法,这些疗法的出现以及在商业化工程中的不断进展,加上基因治疗的良好疗效,相信其必将引领生物医药产业的下一次变革。

● 监管不断完善,为行业基业长青筑坚实基础

医药作为强监管行业,相关法律法规对于行业的发展走向起到了关键作用。业界对基因治疗领域的了解处于不断加深过程中,监管体系也在同步成长、不断规范,为行业的长期稳健发展奠定了坚实的基础。目前美国FDA和其他管理部门、企业、研究机构相互沟通,已经形成了相对较为完善和灵活的监管体系,指南的制定和更新速度快。与之对应的,我国对于基因治疗的监管经历了一波三折后正在逐步走向鼓励发展的规范化道路,目前政策支持不断加码,同时的监管理解不断深入和规范化,相信会为基因治疗行业的长期稳定发展奠定坚实的基础。

● 对标单抗药物,全球基因治疗处于腾飞拐点

参照单抗药物的发展历程,单抗药物的发展离不开不断地技术积累以及多款重磅产品的问世。基因治疗行业经历多年的曲折前行与技术积累,技术端核酸的设计和修饰逐步完善,慢病毒、AAV、LNP、Galnac等递送系统在基因疗法中应用的逐渐成熟;同时销售端,ASO药物Spinraza已经成为10亿级的重磅产品,诺华97亿美金收购的Inclisiran, Zolgensma销量持续上升,这些重磅或潜在重磅药物的出现,都预示着基因疗法正式进入行业商业化阶段。守得云开见月明,基因治疗行业正处于腾飞拐点。

● 投资建议

我们预计基因治疗行业将在未来5年内创造1203亿美金以上的市场,并且在未来30年内如生物药一样,创造万亿美金级别的市场,给予行业“增持”评级,建议重点关注国内企业,小核酸领域:苏州瑞博、海昶生物、圣诺制药、中美瑞康,病毒载体领域:和元生物、康霖生物、宜明细胞,Car-T领域:复星医药、传奇生物、药明巨诺、佐力药业、斯丹赛,TCR-T公司香雪精准。

● 风险提示: 研发进度不达预期的风险、临床失败的风险、商业化不及预期的风险

内容目录

1、 在基因层面上“大动干戈”的基因疗法	4
1.1 以 CAR-T 为首的过继性离体免疫细胞疗法	5
1.2 病毒载体为首的在体的 DNA 疗法	6
1.3 沉默是金的小核酸药物	7
1.4 在新冠疫情中大放光彩的 mRNA 药物	9
2、 法律法规不断完善，助力基因治疗腾飞	10
2.1 美国监管法规已相对完善	10
2.2 我国基因治疗监管逐步规范	12
3、 对标单抗药物，基因治疗处于腾飞拐点	13
3.1 抗体发展历史：技术革新驱动行业繁荣	13
3.2 基因疗法发展历史：曲折中迎来曙光	14
3.3 对标 Adalimumab 上市节点，我们判断基因疗法处于腾飞的拐点	17
4、 投资评级与推荐标的	18
4.1 小核酸领域	19
4.1.1 苏州瑞博	19
4.1.2 白橡树海昶生物	20
4.1.3 圣诺制药	21
4.1.4 中美瑞康	22
4.2 在体 DNA 疗法-病毒载体基因治疗	23
4.2.1 和元生物	23
4.2.2 杭州康霖生物	24
4.2.3 宜明细胞	24
4.3 Car-T 与 TCR-T 领域	25
4.3.1 复星医药 (600169.SH/2196.HK) ——复兴凯特首个报批	25
4.3.2 药明巨诺-中国细胞免疫疗法开发的先行者	26
4.3.3 传奇生物 (NASDAQ: LEGN)	26
4.3.4 佐力药业 (300181.SZ) -参股公司科济生物 Car-T 技术硕果颇丰	27
4.3.5 斯丹赛-Car-T 技术已走在行业前沿	28
4.3.6 广东香雪精准-致力于 TCR-T 疗法	29
5、 风险提示	30

图表目录

图 1：基因疗法示意图	5
图 2：基因疗法分类	5
图 3：CAR-T 疗法机制示意图	5
图 4：质粒 DNA 的构建	7
图 5：ASO 作用机制	8
图 6：RNAi 作用机制	8
图 7：mRNA 药物作用机制	9
图 8：FDA 法律法规指南框架	10
图 9：美国细胞和基因治疗相关指南	11
图 10：美国基因治疗指南文件	11
图 11：美国基因治疗监管法规	12
图 12：我国对于基因治疗的监管发展历程	12

图 13: 单抗发展历程.....	14
图 14: 基因治疗发展历程.....	15
图 15: 全球细胞及基因治疗相关论文和专利数量年度趋势.....	16
图 16: ASO 药物销售额 (单位: 百万美金).....	17
图 17: Patisiran 各季度销售额.....	17
图 18: Zolgensma 有望成为“重磅炸弹”药物.....	17
图 19: Inclisiran 临床疗效非劣于单抗.....	17
图 20: Alynlam 研发成功率高.....	18
图 21: 苏州瑞博管线情况.....	20
图 22: 白橡树海昶生物小核酸药物管线情况.....	21
图 23: 圣诺制药管线情况.....	22
图 24: 中美瑞康管线.....	23
图 25: 康霖生物管线情况.....	24
图 26: 药明巨诺管线情况.....	26
图 27: 科济生物管线介绍.....	28
图 28: 斯丹赛管线情况.....	29
图 29: 香雪精准管线介绍.....	30
表 1: 基因疗法与传统药物比较.....	4
表 1: 过继性免疫细胞疗法比较.....	6
表 2: 三种小核酸药物比较.....	7
表 3: siRNA 与 miRNA 比较.....	8
表 4: 传统疫苗、DNA 与 mRNA 疫苗三种疫苗比较.....	9
表 5: mRNA 在肿瘤领域的两种主要应用.....	9
表 6: 我国基因治疗相关法律法规.....	13
表 7: 单抗技术革新.....	14
表 8: 和元生物主要业务内容.....	23

拥抱生物医药第三次产业革命

——现在很好，基因疗法不必等来日方长

1、在基因层面上“大动干戈”的基因疗法

经过多年来的技术积累，基因治疗产业已经逐步走向成熟，如果把小分子药物、抗体药物称为生物医药的前两次革命，基因治疗将引领生物医药的第三次产业革命。不同于传统小分子药物和抗体药物在蛋白质水平进行调控，基因治疗可在基因水平发挥作用，因此可以克服传统小分子和抗体的不足，对于致病基因清晰而蛋白质水平难以成药的靶点具有独特优势。

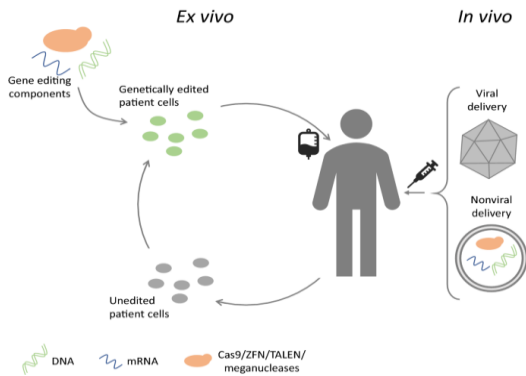
表 1: 基因疗法与传统药物比较

	小分子药物	抗体药物	核酸药物
分子量	小 <500Da	大 >100000Da	中 7000-14000Da
作用位点	胞内,胞外,膜上	胞外,膜上	胞内
靶点数量	较多	相对较少	较多,在传统药物不可成药靶点有巨大应用潜力
作用类型	静电力吸附	蛋白相互作用	碱基互补配对
特异性	弱	强	强
半衰期	较短,以小时计	中等,以周计	较长,以月计
先导分子研发难度	<ul style="list-style-type: none"> 较大 结构选择相对盲目 高通量筛选+计算辅助优化 	<ul style="list-style-type: none"> 较小 靶蛋白特异性抗原表位 噬菌体展示+高通量测活平台 	<ul style="list-style-type: none"> 较小 测序得到病变基因,据此合成治疗基因 程序设计
给药方式	首选口服	首选静脉或皮下注射	静脉注射,皮下注射,鞘内注射,玻璃体内给药 口服仍在突破中

数据来源：财通证券研究所

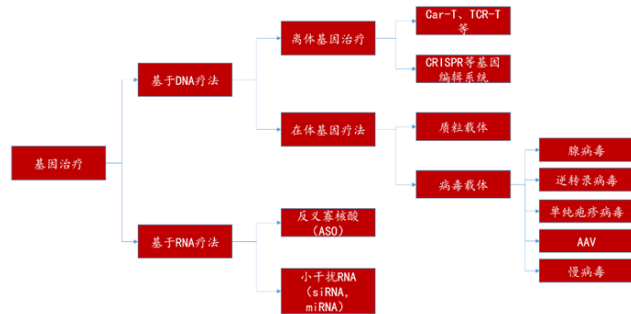
根据基因改造发生在体外还是体内可以分为离体(ex vivo)基因治疗和在体(in vivo)基因治疗。离体基因治疗通常是利用自体或同种异体的细胞在人体外进行基因修饰，再将修饰后的细胞回输入人体内，及我们通常所称的细胞治疗。其中，最负盛名的便是修饰自体 T 细胞回输治疗癌症的 CAR-T 疗法。而在体基因治疗则是利用病毒载体或非病毒载体将治疗基因递送到体内达到治疗（或预防）目的。根据治疗基因的不同，广义上可以分为 DNA 层面上的离体细胞基因疗法与在体 DNA 疗法，RNA 层面上的基于 siRNA/miRNA/ASOs 的小核酸药物和基于 mRNA 的疗法。为了简洁起见，本报告统一用基因治疗指代所有的细胞与基因治疗。

图 1：基因疗法示意图



数据来源：财通证券研究所

图 2：基因疗法分类



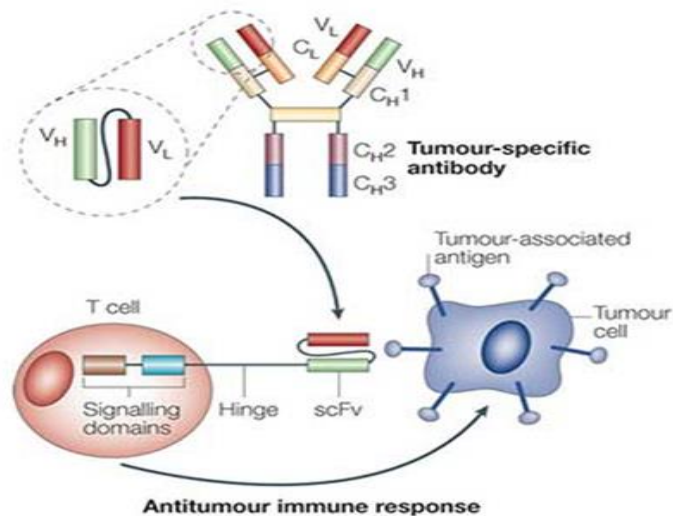
数据来源：财通证券研究所

具体来看各类基因治疗的疗法：

1.1 以 CAR-T 为首的过继性离体免疫细胞疗法

2017 年 Kymriah、Yescarta 接连被 FDA 批准上市，开启了 CAR-T 治疗元年。CAR-T 细胞开创性地将可识别 TAA（肿瘤相关抗原）的单链可变区（scFv）通过铰链区与 TCR-CD3 复合物中的 CD3 ζ 信号转导区域结合（第二代、第三代在此基础上还结合了一个或多个共刺激信号域）。因此 CAR-T 细胞可以绕过通过肿瘤表面 MHC 类分子递呈的抗原、直接识别肿瘤表面特异性抗原而被激活，从而克服了肿瘤细胞通过下调 MHC 类分子表达而造成的免疫逃逸作用。通过改造 scFv 区域，可以使 CAR-T 细胞靶向不同的 TAA，目前已上市的三款 CAR-T 产品均靶向 CD19 分子，此外，BCMA、CD22、CD30 等也是备受关注的抗原靶点。

图 3：CAR-T 疗法机制示意图



数据来源：财通证券研究所

尽管 CAR-T 疗法在血液瘤领域表现出了优秀的临床获益，但是它仍然存在许多短板，例如对于实体瘤效果不佳、生产成本高、生产速度慢、引发细胞因子风暴等。因此，对于替代或补充疗法（如 TCR-T、CAR-NK、CAR-巨噬细胞等）的研究也在如火如荼地进行中，相信过继性免疫细胞疗法在 CAR-T 之后还会持续带给我们更多惊喜。

表 2：过继性免疫细胞疗法比较

	CAR-T	CAR-NK	CAR-M	TCR-T
细胞类型	T 细胞	NK 细胞	巨噬细胞	T 细胞
改造方式	嵌合抗原受体	嵌合抗原受体	嵌合抗原受体	特异性 TCR
识别靶点	肿瘤细胞表面抗原	肿瘤细胞表面抗原	肿瘤细胞表面抗原	MHC 递呈抗原
实体瘤应用潜力	-	√	√	√
相比 CAR-T 优势	-	更安全、成本更低、速度更快	直接吞噬肿瘤细胞、激活免疫系统其他部分	可识别胞内抗原、治疗靶点更广
面临挑战	实体瘤应用难度高	体外扩增效率低	对传统病毒载体有抗性	缺乏特异性肿瘤抗原靶标 MHC 依赖
临床最快进展	已上市 3 款产品	III 期	I 期	II 期

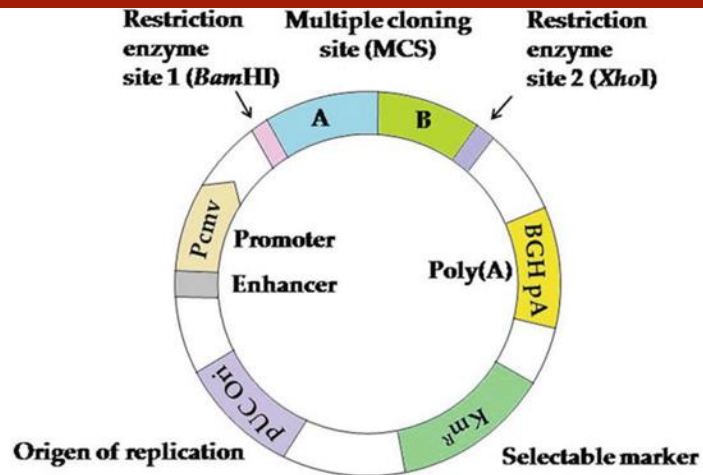
(注：同属于过继性免疫疗法的 TIL 疗法由于没有涉及到基因改造故不在本文中多加赘述)

数据来源：财通证券研究所

1.2 病毒载体为首的在体的 DNA 疗法

通过 DNA 重组技术将治疗基因重组到质粒中，并将包含治疗基因的质粒转染到病毒载体中（目前已上市三款产品使用慢病毒或 AAV 载体），纯化后的病毒悬浮液注射到患者体内后病毒感染患者细胞，在胞内表达患者自身缺失基因的功能性拷贝，并产生相应功能性蛋白，从而达到治疗目的。因此该方法只适用于致病原因是缺乏某种基因的功能性拷贝，长期安全性还有待验证。

图 4：质粒 DNA 的构建



数据来源：DOI: 10.5772/intechopen.76754，财通证券研究所

1.3 沉默是金的小核酸药物

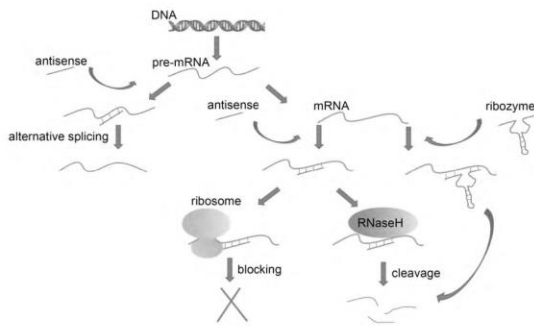
广义的小核酸药物是指长度小于 30nt 的寡核苷酸序列，主要包括：

表 3：三种小核酸药物比较

	ASO	siRNA	miRNA
结构	12-30nt 单链 DNA	16-27nt 双链 RNA	20-24nt 单链 RNA 有发卡结构
作用机制	反义 DNA 通过碱基互补配对原则与目标 mRNA 结合形成 RNA-DNA 异源双链，从而阻遏其翻译或招募 RNase H1 降解目标 mRNA	RNAi 机制	
优势	高特异性 合成方便 易在肝肾等组织富集 可以上调也可下调目标蛋白	基因沉默效率高于 ASOs 合成方便	可同时靶向多个 mRNA 靶标
局限性	与靶向序列亲和性有时不足 潜在脱靶毒性	仅能下调基因 正义链潜在脱靶效应	翻译抑制为主,降解为辅 处于开发的早期阶段

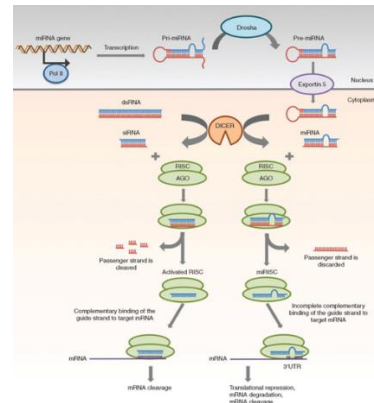
数据来源：财通证券研究所

图 5: ASO 作用机制



数据来源: 财通证券研究所

图 6: RNAi 作用机制



数据来源: 财通证券研究所

(1) 反义寡核苷酸(ASOs)

经典的 ASOs 通常是由化学合成的、长度在 12-30nt 的寡核苷酸单链。由于单链 RNA 稳定性较差, 因此 ASOs 中以反义 DNA 药物为主。反义 DNA 通过碱基互补配对原则与目标 mRNA 结合形成 RNA-DNA 异源双链, 从而阻遏其翻译或招募 RNase H1 降解目标 mRNA。

(2) miRNA 和 siRNA

miRNA 和 siRNA 均为双链 RNA(dsRNA), 主要是通过 RNAi (RNA 干扰) 机制发挥作用。RNAi 是指由 20-30nt 的 sncRNA 结合到目标 mRNA 上使其降解或者翻译受阻从而在翻译水平上抑制目标基因的表达。

具体过程为: dsRNA(double stranded RNA)或 shRNA(short hairpin RNA)在 Dicer 核酸内切酶作用下被剪切成为 21-25nt 的 siRNA 双链或 22nt 的 miRNA 双链, 随之与 AGO 蛋白结合形成 RNA 诱导沉默复合体(RISC), 正义链被释放或降解, 仅含反义链的 RISC 被激活, 通过碱基互补配对原则与目标 mRNA 结合, 将其剪切或抑制其翻译。

表 4: siRNA 与 miRNA 比较

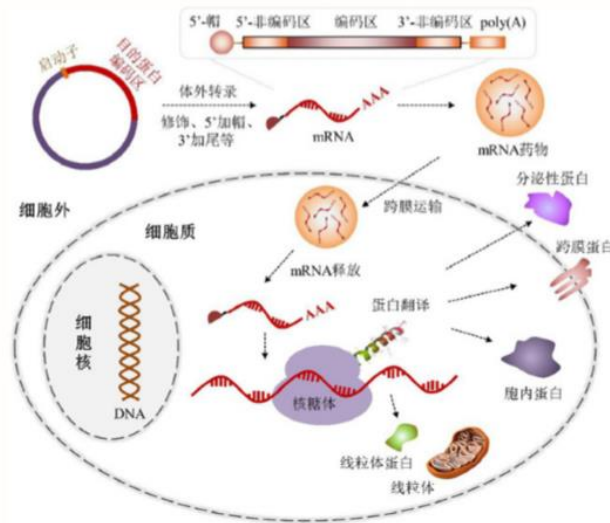
	siRNA	miRNA
结构	21-23nt dsRNA	19-25nt ssRNA 有发卡结构
前体结构	外源长 dsRNA	内源 RNA
互补形式	与靶 mRNA 完全互补	与靶 mRNA 部分互补, 通常靶向 3'UTR
靶 mRNA 数目	1	多个 可能同时靶向超过 100 个靶 mRNA
基因调控机制	靶 mRNA 剪切或阻遏靶 mRNA 翻译	

数据来源: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>, 财通证券研究所

1.4 在新冠疫情中大放光彩的 mRNA 药物

基于 mRNA 的基因疗法主要是利用化学修饰后的 mRNA 导入细胞质中，利用细胞的蛋白翻译机器翻译外源 mRNA、生成目标蛋白质。不同于小核酸药物调控目标基因的表达，外源 mRNA 对患者基因不产生影响且外源 mRNA 的蛋白质表达具有暂时性，使得 mRNA 在遗传罕见病领域应用潜力远不及小核酸药物。目前 mRNA 的应用领域主要是用于开发疫苗，包括抗感染疫苗、肿瘤疫苗等，其中进展最快的是 Moderna 和 BioNTech 公司分别开发的两款新冠疫苗，均已进入临床 III 期。

图 7: mRNA 药物作用机制



数据来源: 财通证券研究所

表 5: 传统疫苗、DNA 与 mRNA 疫苗三种疫苗比较

	传统疫苗	DNA 疫苗	mRNA 疫苗
抗原生成	数月	1 周	1 周
生产灵活性	低 对新抗原需要重新定制	高 标准 DNA 序列	高 标准 RNA 序列
生物安全	高 易被降解	中 双链 DNA 可能整合进患者基因组	高 易被降解
免疫反应	取决于个体免疫反应, 难以预测	取决于细胞核转染效率	可预测, 持久, 表达效率高, 可表达多种抗原

数据来源: 财通证券研究所

表 6: mRNA 在肿瘤领域的两种主要应用

应用	基于 mRNA 的 DC 肿瘤疫苗	基于 mRNA 的 T 细胞肿瘤免疫治疗
机制	肿瘤相关抗原(TAA)的 mRNA 进入 DC 细胞的细胞质中翻译成为相应的蛋白质, 水解成为多肽后与 DC 细胞的 MHC 类分子结合递呈至 DC 细胞表面。T 细胞识别 DC 细胞表面的 MHC-TAA 多肽后被激活, 杀死肿瘤细胞并形成记忆细胞,	传统的 CAR-T、TCR-T 是通过病毒载体制备而成, 存在基因整合风险以及制备工艺复杂, 可以通过将编码 CAR 或 TCT 的 mRNA 电转至 T 细胞中瞬时表达 CAR 或 TCT。

发挥免疫作用。

(目前该方法仅用于临床前研究)

数据来源：财通证券研究所

2、法律法规不断完善，助力基因治疗腾飞

医药作为强监管行业，相关法律法规对于行业的发展走向起到了关键作用。相较于传统医药领域，基因治疗领域技术新、更新快，业界对其的了解处于不断加深过程中，监管体系也在和基因治疗同步成长、不断规范。

2.1 美国监管法规已相对完善

放眼全球，美国形成了相对较为完善和灵活的监管体系，其特点主要有：

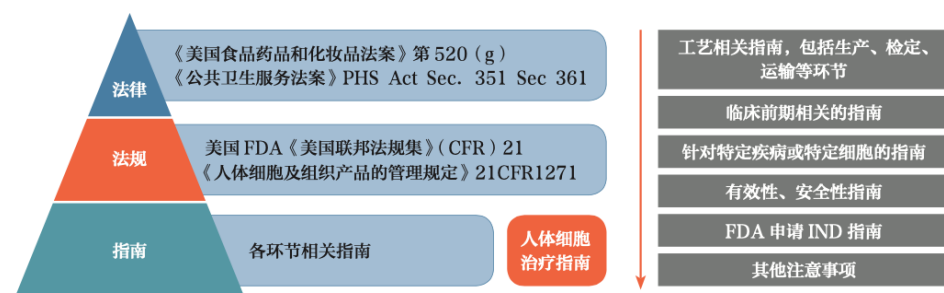
- (1) 以卫生与公共服务部(HHS)总负责、HHS 下属多个部门共同监管
- (2) 形成了以法律-法规-指南相配合的监管体系

将细胞组织分为 PHS 351 产品和 PHS 361 产品两类进行管理，基因治疗纳入药品管理法规体系。

- (3) 指南更新速度快、覆盖面广

FDA 和其他管理部门、企业、研究机构相互沟通，形成了一系列关于生物制品制备、指控和临床试验的指南规范。且指南的制定和更新速度快，能够适应基因治疗技术日新月异的发展速度。

图 8：FDA 法律法规指南框架



数据来源：财通证券研究所

图 9：美国细胞和基因治疗相关指南

总体指南					
人体细胞治疗和基因治疗指南					
工艺相关指南 包括生产、 检定、运输	临床前期 相关指南	针对特定疾病或 特定细胞的指南	有效性、安全性 指南	FDA 申请 IND 指南	其他注意 事项
1. 加工人体细胞、组织及基于细胞、组织的产品设备指南 2. 在产品制造和患者随访期间测试逆转录、病毒载体基因治疗产品是否会产有复制能力的逆转录病毒	1. 细胞和基因治疗产品的临床前研究调查评估指南 2. 细胞治疗与基因治疗产品的早期临床试验设计的考虑指南	1. 脂肪组织的人体细胞、组织及基于细胞、组织的产品 (HCT/Ps) 监管注意事项指导草案 2. 心脏病的细胞治疗指南 3. 异基因胰岛细胞产品的注意事项 4. 治疗血友病的基因治疗产品的新指南草案 5. 视网膜疾病的人类基因治疗指南 6. 罕见病的人类基因治疗指南	1. 细胞和基因治疗产品的有效性试验指南 2. FDA 3500A 的医药监督强制报告与人体细胞、组织及基于细胞、组织的产品 (HCT/Ps) 相关的不良反应	1. 关于 FDA 评审及研制机构的指南人类细胞治疗研究性新药的化学成分和审查、生产和控制 (CMC) 等方面的申请 (IND) 信息 2. 人类体基因治疗研究新药申请 (INDs) 的化学、制造和控制 (CMC) 信息	1. 人体细胞、组织及基于细胞、组织的供体鉴定 2. 人类基因治疗产品给药后的长期随访

数据来源：财通证券研究所

图 10：美国基因治疗指南文件

指南	发布时间	机构
行业指南：人体细胞治疗和基因治疗指南	1998.3	
行业指南：人体细胞、组织及细胞、组织产品捐赠者资格界定	2007.8	
FDA 评审指南：人类体细胞治疗新药申报 CMC 内容及审阅	2008.4	
行业指南：同种异体胰岛细胞产品的考虑因素	2009.9	
行业指南：针对心血管疾病的细胞疗法	2010.10	
行业指南：细胞和基因治疗疗效测试	2011.1	
行业指南：治疗型癌症疫苗的临床考虑	2011.10	FDA
行业指南：细胞和基因治疗产品的临床前评估	2013.11	
行业指南：确定基因治疗、病毒载体一秒和相关重组病毒或微生物产品环境评估的内容和必要性	2015.3	
行业指南：细胞和基因治疗早期临床试验设计的考虑	2015.6	
行业指南：基于病毒或细菌的基因治疗脱落实验的设计和析	2015.8	
行业指南：对于基因治疗中微生物载体的建议	2016.9	
行业指南：严重疾病再生药物的加速审批程序	2019.2	
关于重组 DNA 分子的研究指南	2019.04	NIH
行业指南：治疗血友病的基因治疗产品		
行业指南：治疗视网膜疾病的基因治疗产品		
行业指南：治疗罕见病的基因治疗产品		
行业指南：在产品制造和患者随访期间，逆转录病毒载体基因治疗产品具有复制能力你转病毒的测试	2020.1	FDA
行业指南：基因治疗产品给药后的长期随访		
行业指南：人类基因治疗新药申报 CMC 指导意见		
指南草案：基于孤儿药法规对基因产品相同性的解释		

数据来源：财通证券研究所

图 11：美国基因治疗监管法规

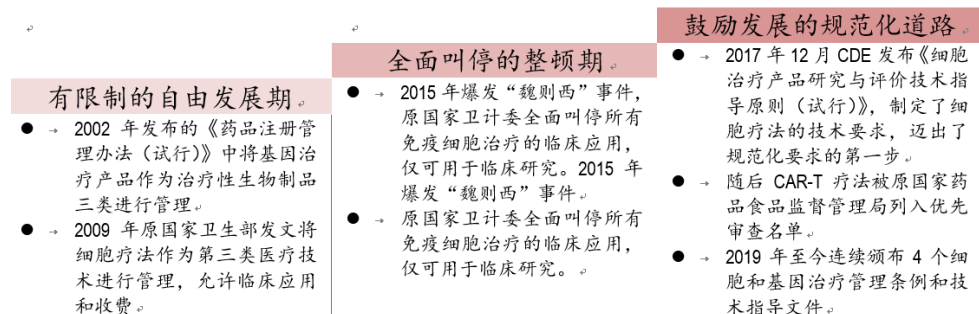
法律	特点	监管实体	备注
351PHS Act	高风险生物制品，必须有临床试验	FDA	产品若不符合21 CFR 1271.10 (a) 中列出的所有标准，则须由FDA许可，以药品方式管理
361PHS Act	低风险生物制品，无需临床试验	FDA	产品若符合21 CFR 1271.10 (a) 中列出的所有标准，则不需要经过FDA许可，受361 PHS Act调整
联邦食品、药品和化妆品法案	药品管理的基本原则和主要框架	FDA	1938年出台。主要体现立法思想，具有概括性
法规	出台时间	监管机构	主题
21 CFR A章	1980.05.30	HHS	受试者权益保护
21 CFR D章	1975.03.27	HHS	临床试验的范围和定义
21 CFR F章	2005.03.24	HHS	临床研究申请、新药上市申请、分类监管方式
21 CFR L章1271条	2001.01.19	HHS	一般生物制品标准、其他产品附加标准

数据来源：财通证券研究所

2.2 我国基因治疗监管逐步规范

行业的发展离不开规范的监管体系，我国对于基因治疗的监管经历了有限制的自由发展期、全面叫停的整顿期之后正在逐步走向鼓励发展的规范化道路：《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，制定了细胞疗法的技术要求，迈出了规范化要求的第一步；《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》明确了开展临床应用的各方职责、技术准入门槛等，监管规范化逐步加强；2019年6月至今连发两份关于基因治疗生产、质控等全流程技术指导原则，体现出基因治疗生产要求的逐渐规范化以及业界对于基因治疗的理解不断深入。此外，十三五重点提出发展基因治疗、地方政府和科研机构共同合作成立昆山小核酸产业基地等也体现出政策层面对于基因治疗的大力支持。相信政策的支持和规范化的监管将会为基因治疗的发展插上腾飞的翅膀。

图 12：我国对于基因治疗的监管发展历程



数据来源：财通证券研究所

表 7：我国基因治疗相关法律法规

法律	发布时间	制定机构	主题
药品管理法	1984.9	全国人大	加强药品监督管理
部门规章	发布时间	制定机构	主题
药品注册管理办法（试行）	2002.10	原国家药品监督管理局	保证药品的安全、有效和质量可控，规范药品注册行为
药品临床试验质量管理规范	2003.6	原国家药品监督管理局	保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠，保护受试者权益及安全
部门规范性文件	发布时间	制定机构	主题
人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	2003.3	原国家药品监督管理局	研究者申报基因治疗制品临床试验时证明研究内容和质量可控材料
人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	2003.3	原国家药品监督管理局	研究者申报细胞治疗制品临床试验时证明研究内容和质量可控材料
细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）	2017.12	国家药品审评中心	提出设计细胞治疗产品安全、有效、质量可控的一般技术要求
生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）	2019.3	国家卫健委	利用新技术进行高风险体内研究（包括基因编辑）必须获得国家卫健委的行政批准，中低风险的则应获得省级卫健委的批准
体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（征求意见稿）	2019.4	国家卫健委	计划允许临床研究证明安全有效的细胞疗法在严格的监督和备案制度下进入临床应用
人用基因治疗制品总论（草案）	2019.6	国家药典委	对基因治疗制品生产制造、产品检定、质量控制等各环节做出要求
基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）	2020.9	国家药品审评中心	对基因治疗产品的生产用材料、制备工艺与过程控制、质量研究与质量控制、稳定性研究等方面提出指导意见

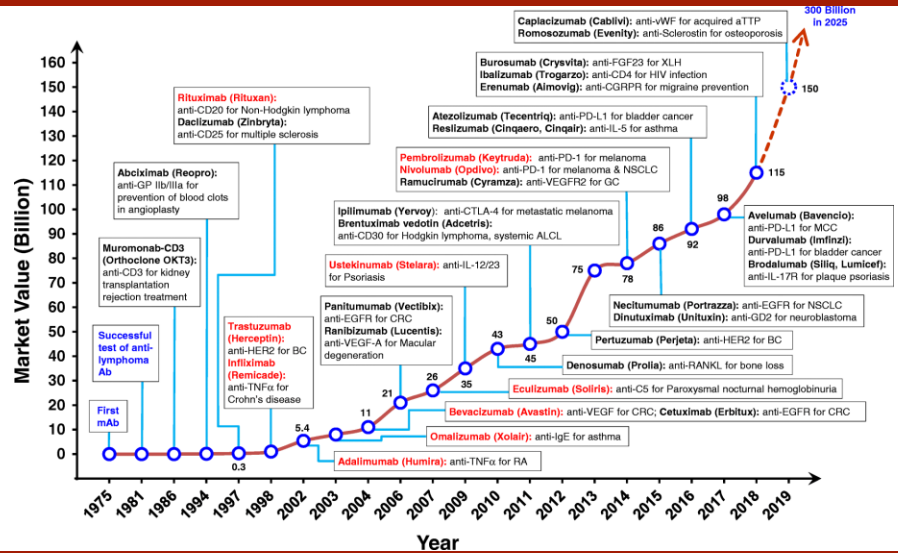
数据来源：财通证券研究所

3、对标单抗药物，基因治疗处于腾飞拐点

3.1 抗体发展历史：技术革新驱动行业繁荣

以 1975 年 Milstein 和 Kohler 发明杂交克隆技术作为起点，单抗药物至今已发展了三十五个年头，单抗生产技术经历了四次革新，全球销售额也在不断攀升，从 2002 年的 54 亿美金到 2019 年的 1150 亿美金，预计到 2025 年将会达到 3000 亿美金。

图 13: 单抗发展历程



数据来源: J Biomed Sci 27, 1 (2020), 财通证券研究所

纵观单抗药物发展历程, 不难发现每次单抗药物市值的攀升都来自于重磅产品的问世, 如 1997 年的 Rituximab、1998 年的 Trastuzumab、2002 年的 Adalimumab、2004 年的 Bevacizumab 等, 将单抗药物带入了发展的快车道, 从 1997 年到 2019 年, 全球单抗市场以 25.7% 的复合增速高速发展。而这些重磅产品的背后则是技术的不断革新, 从杂交克隆技术到重组 DNA 技术再到噬菌体展示、转基因小鼠技术, 单抗药物的人源化程度不断提升, 药效提升、免疫原性降低。

表 8: 单抗技术革新

第一代	鼠源	1975 年 Milstein 和 Kohler 发明杂交克隆技术, 经过十年发展后, 1986 年世界上第一个单抗药物 Orthoclone OKT3 (强生) 被 FDA 批准上市。然而由于其鼠源特性, Orthoclone OKT3 会诱发患者的免疫排斥作用, 药效有限甚至会引起患者死亡, 因此这一阶段单抗药物销售额并未走高。
第二代	人源化	随着 90 年代人源化抗体技术的发展, 人鼠嵌合单抗 (ximab) 和人源化单抗 (zumab) 开始登上舞台, 如 Rituximab、Trastuzumab、Bevacizumab 等。嵌合单抗人源化达到 70%、人源化单抗更是达到了 90%, 大大降低了单抗药物的免疫原性, 人源化的 Fc 段可以有效介导 ADCC 和 CDC 作用, 药效得到进一步提升。
第三代	完全人源	90 年代中期噬菌体展示和转基因小鼠技术的出现则将单抗药物带进了完全人源阶段, 100% 人源成分大大降低了免疫原性。2002 年第一个完全人源单抗 Adalimumab (修美乐) 上市, 将单抗市场带入了高速发展的新纪元。
第四代	天然全人源	抗体来自天然的人的 B 细胞, 主要技术包括人骨髓瘤细胞技术、B 细胞永生生化技术、单个 B 细胞 RTPCR、单个 B 细胞测序等。免疫原性最低, 但存在开发周期长、操作繁琐等问题还未得到成熟应用。

数据来源: 财通证券研究所

3.2 基因疗法发展历史: 曲折中迎来曙光

以 1972 年 Friedmann 和 Roblin 正式提出“gene therapy”这一概念为起点, 基因治

疗领域已经发展了近 50 个年头。尽管期间历经起伏，近年来基因治疗药物的不断涌现证实基因治疗正在不断走向成熟。回顾基因治疗的发展史，经历了以下几个发展阶段：

(1) 前两个十年：初期探索

1984 年，Cepko 团队成功设计逆转录病毒载体系统；1989 年，第一个获得授权的基因治疗在美国展开。基因治疗此时仍处于谨慎小心的探索阶段。

(2) 第三个十年：火热开展

上世纪 90 年代，基因治疗的临床试验开始火热展开。1995 年第一个基因治疗的成功临床案例更是令基因治疗风头无两。然而，1999 年美国一名患者在接受基因治疗后因腺病毒载体引发的严重免疫副反应死亡，以及随后一系列试验暴露出的严重副作用，使得基因治疗跌落神坛。

然而关于基因治疗的研究并没有停滞，1998 年 RNAi 机制的发现打开了基因治疗的另一扇大门，视线纷纷转向 siRNA 药物研发中。

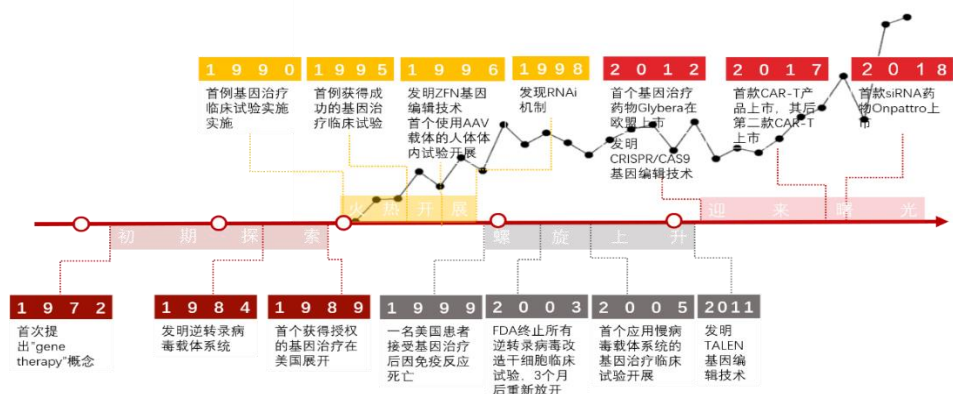
(3) 第四个十年：螺旋上升

进入 21 世纪后，siRNA 药物先后经历了资本的火热追捧和临床不顺后资本的冷遇，缺乏安全有效的递送系统成为这个阶段 siRNA 药物发展的最大掣肘。随着慢病毒、AAV、LNP、Galnac 等递送系统在基因疗法中应用的逐渐成熟，基因治疗逐渐走出困境。

(4) 第五个十年：迎来曙光

2012 年第一个基因治疗产品 Glybera 在欧盟上市，且随后三年里不断有 ASO 药物问世，基因治疗不断回温。2017 年两款 CAR-T 产品获批上市，2018 年第一个 siRNA 药物 Onpatro 的获批更是极大地提振了小核酸药物及整个基因治疗领域。

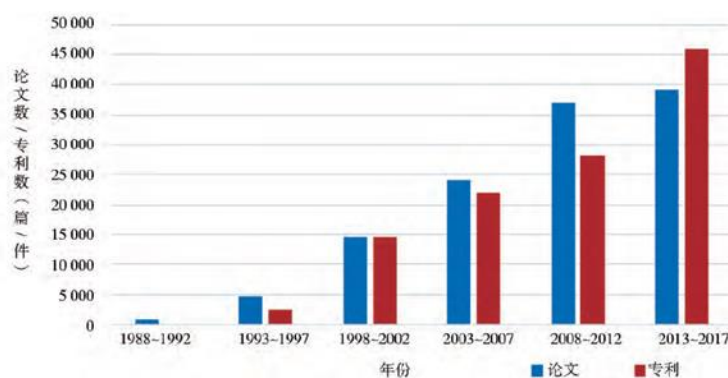
图 14：基因治疗发展历程



数据来源：财通证券研究所

基因治疗与单抗药物都属于典型的技术驱动行业，随着递送系统在基因疗法中应用的逐渐成熟，基因治疗药物转化的壁垒被逐步攻破。2013—2017年，全球基因治疗专利数量首次超越论文数量，意味着基因治疗迈入技术成果转化的发展阶段。2017年FDA批准了首个CAR-T疗法产品Kymriah，次年批准了第一个siRNA产品Onpatro，且已上市产品的65%都是2017年之后批准的，意味着基因治疗已经走到成功商业化和临床获益的爆发点。

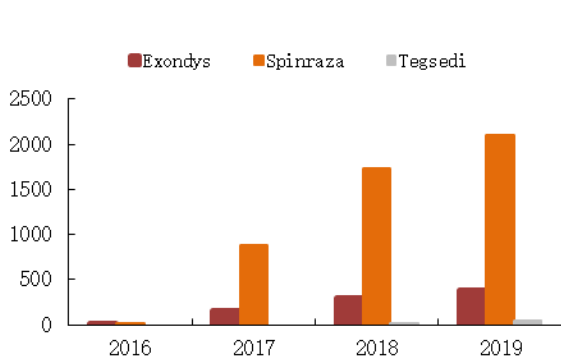
图 15：全球细胞及基因治疗相关论文和专利数量年度趋势



数据来源：CNKI，财通证券研究所

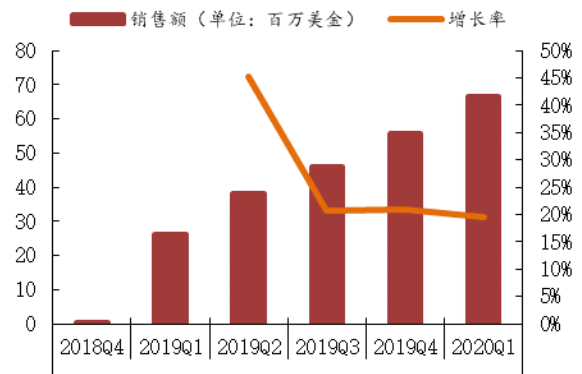
任何药物赛道进入爆发期都离不开多款重磅产品销售端的成功，基因治疗已有多款产品展现出惊人的潜力。近年来，基因治疗多款产品已经展现出或者正在展现销售上的惊人潜力，成功的代表药物是ASO药物Spinraza，用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)，截至2019年底，其累计销售额为47亿美元；另外，目前批准的两种siRNA药物Patisiran和Givosiran也都取得了极好的销售额，Patisiran在2019年上市的第一年销售额已超过1.5亿美元；AAV药物Zolgensma获批后销量也持续上升，2020年有望成为“重磅炸弹”级的产品。未上市品种中更有诺华97亿收购的寄予厚望的Inclisiran，Inclisiran是针对PCSK9的mRNA，降低低密度脂蛋白水平，在疗效上非劣于现有的两个单抗，且在注射剂型上有明显优势，每年只需要皮下注射2次，相信未来Inclisiran如能顺利获批，将改写PCSK9市场的竞争格局。这些基因治疗药物正在逐步验证基因治疗商业化的可行性，也预示着基因治疗产业即将进入爆发期。

图 16: ASO 药物销售额 (单位: 百万美金)



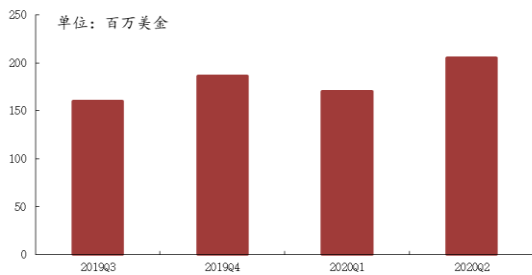
数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

图 17: Patisiran 各季度销售额



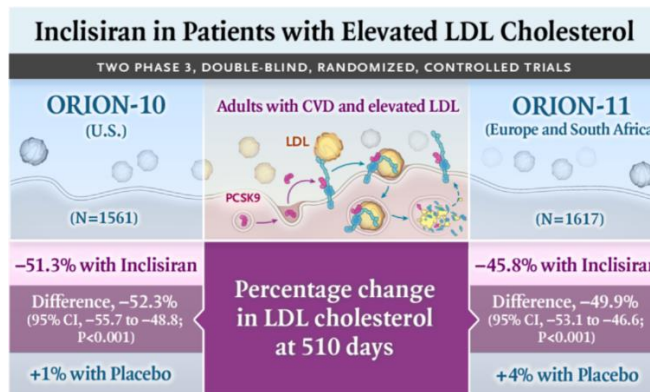
数据来源: Alnylam 年报, 财通证券研究所

图 18: Zolgensma 有望成为“重磅炸弹”药物



数据来源: 财通证券研究所

图 19: Inclisiran 临床疗效非劣于单抗



数据来源: 财通证券研究所

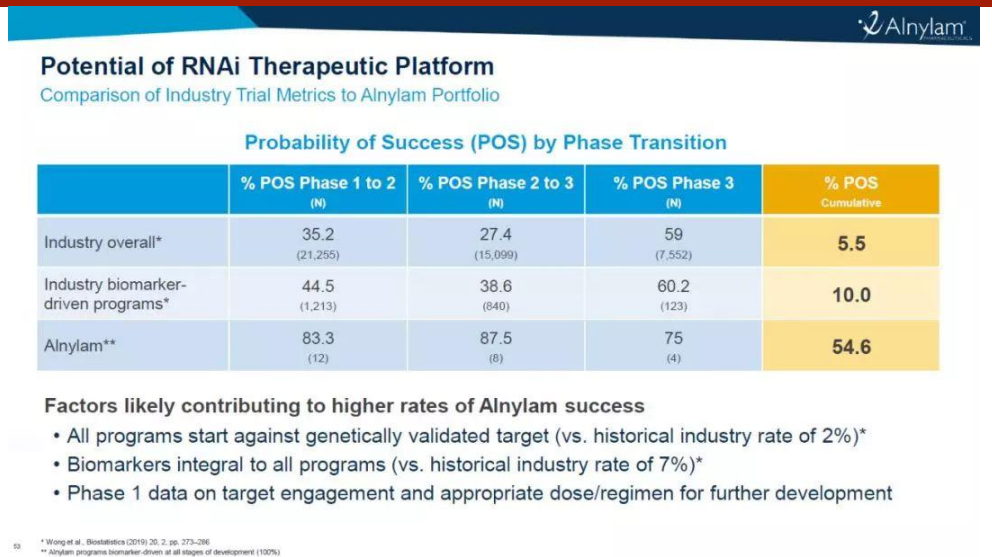
3.3 对标 Adalimumab 上市节点, 我们判断基因疗法处于腾飞的拐点

对标 2002 年第一个全人源单抗药物 Adalimumab 上市节点, 我们判断基因疗法处于腾飞的拐点。随着基因治疗适应症的不断扩展、技术和生产端不断革新带来成本的下降, 预计未来十年基因疗法将会迎来快速发展, 未来二十年将会逐渐步入成熟并成为经济增长的重要引擎。据我们的测算, 目前血液瘤和罕见病是目前基因疗法的主攻领域, 目前已获批和处于临床 III 期的基因疗法也主要集中在血液瘤和罕见病, 因此以部分血液瘤和罕见病市场为主对基因治疗未来五年内市场做一个保守估计, 我们预计未来 5 年内基因疗法将创造 1203 亿美金市场。(详见: 拥抱生物医药第三次革命(下)-立潮头, 基因治疗市场潜力无限)

我们应该意识到, 医疗行业任何的发展都需要科学的监管理念、足够的技术积累和持续的资金支持。而目前基因治疗行业作为一个已有数十年经验积累的行业, 已经具备了相对完备的监管体系, 同时中国药审改革中鼓励药物研发创新的导向

已经越来越明显，同时科创板、港股 18A 的设立这些都为基因治疗行业的资本方带来了新的退出渠道和投资动力。如果发展得当，基因治疗行业本身研发确定性极高，可以成为投资的最佳赛道，以小核酸药物为例，头部公司 Alnylam 公司的研发项目从 1 期临床进展到 3 期临床试验结果积极的成功率达到 54.6%，远远高于新药开发的行业平均值。这样惊人的成功率，除了得益于目前管线 Biology 上多年来机理研究的透彻，也说明了基因治疗本身可以绕过很多小分子与单抗成药性的难题，展现基因治疗本身研发以及投资确定性上的优势。

图 20: Alnylam 研发成功率高



数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

可以预见，基因治疗所引领的生物医药第三次革命，将给整个医药投资界、资本圈带来深刻的变革。

4、投资评级与推荐标的

基因治疗作为有别于传统小分子、单抗药物的新型治疗方式，在治疗上具有独特优势。而医药作为强监管行业，相关法律法规对于行业的发展走向起到了关键作用。相较于传统医药领域，基因治疗领域技术新、更新快，业界对其的了解处于不断加深过程中，监管体系也在和基因治疗同步成长、不断规范，为基因治疗领域的长期稳健发展奠定了坚实的基础。同时参照单抗药物的发展历程，基因治疗行业经历多年的曲折前行与技术积累，慢病毒、AAV、LNP、Galnac 等递送系统在基因疗法中应用的逐渐成熟，基因疗法正式进入行业商业化阶段。守得云开见月明，基因治疗行业正处于腾飞拐点。我们预计基因治疗行业将在未来 5 年内创造 1203 亿美金以上的市场，并且在未来 30 年内如生物药一样，创造万亿元级别的市场，给予行业“增持”评级，建议重点关注国内企业，小核酸领域：苏州瑞博、

白橡树海昶生物、凯莱英、中美瑞康，病毒载体领域：和元生物、康霖生物，Car-T 领域：复星医药、传奇生物、药明巨诺、佐力药业、斯丹赛，TCR-T 公司香雪精准。

4.1 小核酸领域

4.1.1 苏州瑞博

瑞博生物成立于 2007 年，致力于小核酸药物研究和开发。自成立以来，该公司已经建立了专注于 RNA 干扰 (RNAi) 技术平台、药物发现及其他相关方面知识的专业化研发团队，进而建立起一条丰富的小核酸药物产品管线，适应症涵盖感染、肿瘤、代谢、心脑血管和神经等多个疾病领域，包括针对乙型肝炎、高血脂症等适应症的 siRNA 疗法。目前该公司已有 3 个品种进入临床试验阶段，其中 2 个产品进入全球临床开发阶段，另有多个品种即将申报 IND。成立至今，瑞博开发出核酸制药每个环节的关键技术，如 siRNA 候选序列的设计、活性筛选、核酸化学修饰、脱靶效应及免疫刺激反应评价、核酸化学以及生物分析方法、核酸制备工艺、中间体及药品质量研究、核酸给药技术及载体制备等，形成了较为完整的小核酸制药技术链和药物研发支撑体系，建立了包括核酸单体、原料药、药物递送载体和药物产品的工业生产能力，组建了核酸制药专业的技术和管理团队。

瑞博比较吸引眼球的是其与国外核酸药物领军企业进行的跨国合作。早在 2012 年，瑞博生物就与夸克制药合作建立了合资公司 RiboQuark (昆山瑞博夸克医药科技有限公司)，并于 2014 年 1 月在中国提交了 siRNA 药物 QPI-1007 的临床试验申请，这是一项治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的国际多中心 2/3 期关键性临床试验，于 2015 年获批，已在中国首都医科大学附属北京同仁医院由王宁利教授的团队完成首例受试者给药。QPI-1007 是一种人工合成的 siRNA，旨在暂时抑制促凋亡蛋白半胱天冬酶 2 的表达。该研究是在中国进行的首个 siRNA 药物的临床试验，该受试者也成为中国首例接受小核酸药物治疗的患者。其他适应症如青光眼的研究也在开展中。

2013 年，瑞博与美国 Life Technologies Corporation 就新一代小核酸递送技术达成专利转让协议，瑞博获得该技术在中国的研发和生产的独占许可权利。Life Technologies 曾是全球最大的生物技术企业 (后被 ThermoFisher 公司收购)，也是小核酸递送技术领域的先行者，其体内、体外核酸递送试剂占到国际小核酸转染市场的 70%。这是对瑞博的核酸药物递送技术平台的一次有益补充，也为瑞博的诸多项目向临床推进提供了非常好的支撑。此外，瑞博生物通过与全球核酸制药领先企业美国 Ionis Pharmaceutical 的合作，获得了后者三个用于治疗代谢疾病和癌症的反义核酸药物品种。

瑞博生物已经申请 70 余项专利，其中 30 余项获得授权，涉及针对多种致病基因的 siRNA 及相关制剂、治疗应用、给药载体、核苷酸及寡聚核酸分子的工业化制

备方法等。

2020年4月3日，瑞博获得4.7亿元人民币的C2轮融资支持，截止此次融资，瑞博生物已获超10亿元融资支持。

图 21：苏州瑞博管线情况

适应症	发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
NAION(SR061)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
II 型糖尿病(SR062)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
前列腺癌(SR063)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
青光眼(SR061)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
乙型肝炎(SR016)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
抗脑卒中(SR060)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
淋巴瘤(SR065)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
脱发(SR064)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
高脂血症(SR044/045)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
血栓(SR059)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
肝癌(SR052)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
肝纤维化(SR040/041/042)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
类风湿关节炎(SR047)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
乳腺癌(SR036/SR056)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

数据来源：苏州瑞博官网，财通证券研究所

4.1.2 海昶生物

杭州海昶生物是核酸药物赛道的一匹黑马，由致力于创新核酸药物开发的美国白橡树医药股份和专注于脂质纳米粒开发的浙江海昶生物医药技术有限公司重组而成。自成立以来，该公司通过具有自主知识产权的 QTsomes 纳米级基因传递平台，专注在肿瘤领域建立了一条丰富的小核酸药物产品管线，作用于 AKT-1, HIF-1a, miR21 等靶点，主要针对原发性肝癌（HCC），原发性肾癌（RCC），小细胞肺癌（SCLC），及非小细胞肺癌（NSCLC）等适应症进行了多个品种的开发。目前该公司已有 1 个品种进入美国临床试验 II 期阶段，并有多品种进行 FDA 的 IND 申报阶段。

公司目前已经和全球领先的国际制药企业 DRL（印度前五）、Alvogen、Rexahn 等制药公司进行了管线合作，深度布局在肿瘤治疗及术后镇痛等领域。

值得注意的是，QTsome 是由四价（Quaternary）-三价（Tertiary）脂质共存的脂质纳米粒子（LNP），具有 pH 值敏感的特性。QTsome 通过引入带正电的脂质与在特定条件可电离的脂质的结合，利用脂质体对外环境 pH 的敏感性，以最大化药物负载并促进药物在细胞内递送。该给药系统相比于 Alnylam 的 LNP 具有肿瘤细胞靶向及胞内释放的优势，pH4 条件下胞内释放特性使其可用于基因治疗的药物制剂中（例如：反义寡核苷酸，siRNA，miR，抗 miR 和 mRNA），增加给药稳定性，并提供智能给药的效率。QTsome 已被证明在包括 HepG2 在内的多种癌症模型中可以作为药物传递的有效载体，很大程度上增强了抗癌药物的药效和安全性，并

减少毒性，并趋向于机体炎症部位和实体瘤，适合抗肿瘤药物，具备高包封率、均一性等特性，适合大规模工业化生产。

图 22：海昶生物小核酸药物管线情况

产品	商品名	作用靶点	适应症	实验室研发	临床前研究	IND 申报	一期临床	二期临床	三期临床
WGI-0201	Archexin [®]	Akt-1	肾细胞癌 (RCC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0301	Mychexin [™]	AKT-1	肝细胞癌 (HCC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0047	MyHif [™]	HIF-1	小细胞肺癌 (SCLC)	█	█	█	█	█	█
WGI-2101	MyMir [™]	Anti-miR-21	非小细胞肺癌 (NSCLC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0401	Myzomib [™]	Proteasome	M 多发性骨髓瘤 (MM)	█	█	█	█	█	█

数据来源：财通证券研究所

4.1.3 圣诺制药

圣诺制药使用独创的组氨酸-赖氨酸共聚多肽纳米颗粒导入技术 (PNP) 来保护和运送 siRNA。PNP 由分支的组氨酸赖氨酸聚合物 (HKP) 组成，通过将 siRNA 闭合包裹在多肽纳米颗粒内，保证 siRNA 不被肾脏过滤清除，然后在血液循环逐渐地被靶细胞所摄取。进入靶细胞后，组氨酸基团发生质子化并允许有效负载释放到细胞质中。

自成立以来，圣诺制药已构建了丰富的核酸干扰创新药物产品线，治疗领域覆盖多项肿瘤和纤维化疾病。其中，与广州香雪制药共同开发的领先候选药物 STP705 利用双靶标核酸抑制剂和多肽聚合物类纳米导入制剂治愈增生性疤痕的临床试验申请于 2016 年 11 月和 2017 年 4 月先后获得了美国 FDA 和中国药监局的许可。其后，STP705 治疗胆管癌 (CCA) 和非黑素瘤皮肤癌 (NMSC) 又在美国 FDA 获得了临床许可。

图 23：圣诺制药管线情况



数据来源：财通证券研究所

4.1.4 中美瑞康

中美瑞康是一家初创型新药研发企业，成立于 2016 年，公司致力于研发以“RNA 激活”技术为核心的创新型药与疾病治疗方法。RNA 激活 (RNAa) 技术是目前唯一能够实现内源性基因激活并已进入临床验证的颠覆性技术，它通过重新开启内源性基因的表达、恢复蛋白质的天然功能来治疗疾病，有望填补现有靶向治疗药物只能抑制靶基因靶蛋白表达的巨大空白。中美瑞康由 RNA 激活领域的开拓者李龙承教授在中国江苏创立，公司正在开发针对多个疾病领域的候选药物，尤其是罕见病领域，以解决高度未满足的临床需求。

“RNA 激活”(RNAactivation, 简称 RNAa)是一种新的生物学现象和基因调控机制，该机制能够利用小分子 RNA (也称小激活 RNA, saRNA) 实现对体内基因的特异性和长效激活，是生命健康领域应用前景十分广阔并已进入临床验证的前沿性和颠覆性技术，将为无数疾病包括很多目前尚缺乏治疗方法的疾病带来新的希望。

图 24：中美瑞康管线

项目	适应症	市场权益	saRNA发现	早期开发	临床前	IND申报/ I期临床
肿瘤疾病						
RAG-01A	膀胱癌	全球	█	█	█	█
RAG-01B	肝癌	全球	█	█	█	█
RAG-01C	眼科疾病	全球	█	█	█	█
RAG-02	肿瘤免疫治疗	全球	█	█	█	█
RAG-07	肝癌	全球	█	█	█	█
遗传疾病						
RAG-05 ⁰⁰	肝源性罕见病	全球	█	█	█	█
RAG-06 ⁰⁰	脊髓性肌萎缩症 (SMA)	全球	█	█	█	█
RAG-12 ⁰⁰	肝源性罕见病	全球	█	█	█	█
皮肤改变/疾病						
RAG-04	皮肤病	全球	█	█	█	█
RAG-11	皮肤改变	全球	█	█	█	█
肝脏靶点 (代谢、凝血功能障碍等)						
RAG-03	凝血功能障碍	全球	█	█	█	█
RAG-10	肝损伤	全球	█	█	█	█
RAG-15	代谢疾病	全球	█	█	█	█
其他						
RAG-09	感觉器官疾病	全球	█	█	█	█

数据来源：财通证券研究所

4.2 在体 DNA 疗法-病毒载体基因治疗

4.2.1 和元生物

和元生物成立于 2013 年 3 月，是一家专注于基因治疗领域的 CDMO 公司。公司致力于病毒载体技术在生物医学研究、细胞治疗（CAR-T）服务及基因治疗药物开发中的应用，主营业务包括基础研究 CRO 服务、生物医学临床转化到病毒生产工艺研发 CDMO 服务、临床级病毒药物生产外包 CMO 服务等全产业链业务以及孵化基于病毒载体的基因治疗药物。

公司在基因治疗细分领域深耕多年，建立了一支在病毒载体设计、制备和质控等领域经验丰富的团队，掌握包括病毒包装生产、CRISPR/Cas9、细胞微载体悬浮培养、脑部立体定位注射及裸鼠成瘤模型建立等多项核心技术，拥有近 10000M2 的中试及 GMP 级重组病毒生产平台。

公司重点解决病毒载体工业化放大生产的技术难题，将基因治疗产品从实验室走向工业生产的过程大大提速，成从一个序列到临床样品的放行最快需要 10 个月即可完成，这充分满足了基因治疗领域新药研发企业在产品质量基本要求之外对于生产速度的要求。此外，公司立足全球、打造一站式 CDMO 服务平台，承担了多个基因治疗中美双报的 CMC 部分。到目前为止，和元已经完成了 3 个项目的中美双报的 CMC 工作。

表 9：和元生物主要业务内容

主要业务内容	
技术开发	细胞培养技术
	病毒纯化技术
	高密度发酵技术

CDMO 服务	质粒工艺开发
	AAV 工艺开发
	腺病毒工艺开发
	非注册临床研究用病毒和质粒生产
	基因治疗新药临床申报整体方案
	基因治疗临床样品及商业化 GMP 生产
	其他服务

数据来源：和元生物官网，财通证券研究所

随着 2020 年基因治疗领域的持续升温，公司作为行业稀缺的专注病毒载体工业化生产 CDMO 公司，业务量持续走高。加上 2020 年扩建的 2 条病毒生产线，公司目前拥有的 4 条病毒生产线全部满负荷运行，直到 2020 年底排产仍十分紧密。

4.2.2 杭州康霖生物

康霖生物科技公司是一家总部位于中国杭州的处于临床研究阶段民营生物技术公司。公司致力于研究、开发并在未来商业化基因治疗方法，以满足一些传统药物无法解决或解决不好的疾病满足患有重大罕见病患者的需求。

基于公司已建成的卓有成效的 SF9AAV 病毒载体（采用昆虫杆状病毒系统）平台与慢病毒载体平台，公司正在开发针对艾滋病、神经退行性疾病和遗传性血液病等疾病的有效的、创新性的治疗方法。公司同时也为制药公司、生物技术公司、学术界、政府组织和生命科学初创公司提供慢病毒载体 CDMO 服务。

图 25：康霖生物管线情况



数据来源：康霖生物官网，财通证券研究所

4.2.3 宜明细胞

宜明（北京）细胞生物科技有限公司成立于 2015 年 10 月，是致力于基因和细胞治疗技术的开发和应用、能够为基因治疗药物从研发到临床应用提供全程服务的研发型生物技术公司。宜明细胞目前可向细胞及基因治疗企业提供 GMP 级别的质粒、慢病毒、腺病毒、AAV、CAR-T 等病毒载体与基因药物开发服务，并配套提供产品工艺开发方案 CRO 服务、GMP 体系平移等服务，可满足客户从早期研发、新药临床试验申报 (pre-IND) 和 III 期临床试验 (IND)、商业化生产的要求，全方位为基因治疗领域客户提供从工艺开发、小试、中试到临床样品生产的一体化 CRO 前端+CDMO 解决方案，以协助客户加速基因药物的研发、临床、上市。

表 9：宜明细胞提供服务

病毒包装	GMP 腺相关病毒 (AAV)
	GMP 质粒
	GMP 慢病毒
	GMP 腺病毒
新药研发	细菌库构建
	细胞库构建
	Car-T 制备
	工艺开发

数据来源：财通证券研究所

4.3 Car-T 与 TCR-T 领域

4.3.1 复星医药 (600169.SH/2196.HK) ——复兴凯特首个报批

复星医药业务领域覆盖医药健康全产业链，业务发展立足中国本土并积极进行全球化布局。集团在战略上也坚定地走创新、国际化道路。本集团在创新研发上持续投入，并在早期科研项目上采取多模式布局，包括与科学家成立研发型企业、与国际知名企业成立合资/合作企业等；同时还发起设立主动孵化模式的平台公司，布局基因治疗等新兴领域。在国际化拓展上，除通过在成熟市场如美国、欧洲建立子公司，培育运营能力之外，也在非洲、印度等新兴市场通过自建和并购等方式培育并形成市场及生产能力。

集团通过产品合作、市场权益许可的方式引入多项国内外先进、前沿产品/技术；与全球领先的 T 细胞免疫治疗产品研发及制造企业 Kite Pharma (Gilead Pharma 成员企业) 共同打造的免疫治疗产业平台复星凯特首个产品，目前合营公司复星凯特的益基利仑赛注射液 (拟定) 获得国家药监局药品上市注册审评受理，由于 YesCarta 为从海外引进的成熟产品，在海外有大量临床试验，在国内仅需要做桥接临床试验，整体申报流程较快。本次申报的适应症为成人复发难治性大 B 细胞淋巴瘤治疗 (包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 非特指型、原发性纵隔 B 细

胞淋巴瘤 (PMBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的 DLBCL)。

4.3.2 药明巨诺-中国细胞免疫疗法开发的先行者

药明巨诺，由两大全球医药研发公司 Juno 与药明康德于 2016 年成立，是全球领先的临床阶段细胞治疗平台公司。公司的愿景是为中国市场开发同类最佳或首创的细胞治疗手段，为中国癌症患者带来革命性的新兴治疗方式。

公司已建立了一个专注为血液癌症及实体瘤开发、制造和商业化突破性细胞免疫疗法的一体化平台。公司的主打候选产品 Relmacabtagene autoleucel 是针对复发或难治 (r/r) B 细胞淋巴瘤的抗 CD19 CAR-T 疗法，且国家药监局已于 2020 年 6 月受理审查公司将 relmacel 用作 DLBCL 三线疗法的新药申请。Relma-cel 有望成为中国首个获批的一类生物制品 CAR-T 疗法，并有望成为同类最佳 CAR-T 疗法。药明巨诺是中国细胞免疫疗法开发的先行者。

公司已于 2020 年 8 月 14 日，向港交所递交招股书，拟在香港主板上市。

图 26：药明巨诺管线情况

产品	靶点	适应症	商业化权利	临床前	IND	I期	II期/III期	III期/IV期	新药申请
JWCAR029 / Relmacabtagene Autoleucel (relma-cel)*	CD19	3L DLBCL	中國、香港及澳門						2020年6月申報並獲受理
		3L FL	中國、香港及澳門						註冊試驗
		3L MCL	中國、香港及澳門						註冊試驗
		2L DLBCL	中國、香港及澳門						
		3L ALL	中國、香港及澳門						
		3L CLL	中國、香港及澳門						
JWCAR129	BCMA	r/r MM	中國、香港及澳門		IND 申報研究				
Nex-G	CD19	NHL	中國、香港及澳門						
JWATM203	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國						
JWATM213 ¹	AFP	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國						
JWATM204	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國						
JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中國、香港、澳門、台灣及東盟成員國						

縮寫：DLBCL = 瀰漫性大B細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 套細胞淋巴瘤；ALL = 急性淋巴細胞白血病；CLL = 慢性淋巴細胞白血病；MM = 多發性骨髓瘤；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；HCC = 肝細胞癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；r/r = 復發或難治；3L = 三線；2L = 二線

* 指核心候選產品。
¹ 使用Lytic技術開發中。
² JWATM203目前由優瑞科在美國進行I/II期臨床試驗。

数据来源：药明巨诺招股书，财通证券研究所

4.3.3 传奇生物 (NASDAQ: LEGN)

南京传奇生物目前已在美国纳斯达克上市，专门为癌症患者提供细胞治疗解决方案。传奇生物与杨森国际 (Janssen-Cilag International N.V.) 联合开发 B 细胞成熟抗原 (BCMA) Car-T 疗法已分别在美国及中国顺利开展临床试验，并于 2019 年 4 月获得欧洲药品管理局 EMA 优先审评的认定。根据 2019 年 12 月美国 ASH 会议公布结果，传奇生物的靶向 BCMA Car-T 在美国进行的 Ib/II 期注册临床结果更新至中位观察 6 个月，客观缓解率达到 100%，显示疗效在同一靶点的 CAR-T 疗法中最佳、同时临床剂量只有竞争对手 Bluebird 的约 1/10。目前美国临床二期已入组完成，

同时三期研究也已启动，预计 2020 年下半年提交美国上市申报。该疗法获得美国 FDA “突破性疗法” 认证，意味着在公司提交上市申请后有望于 3-6 个月内获批。

表 10：南京传奇生物 Car-T 部分产品临床情况

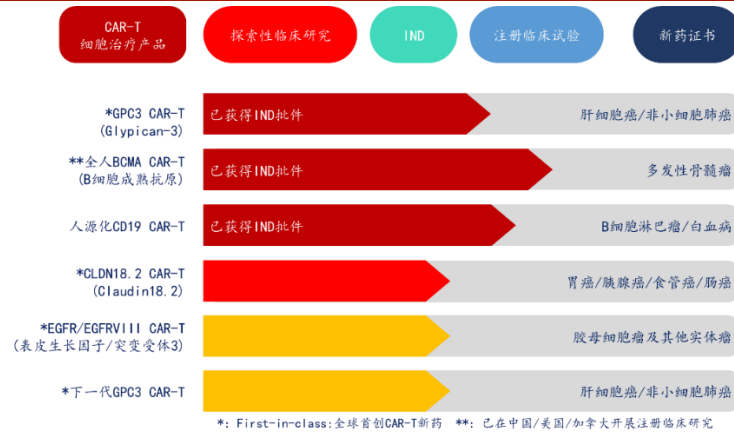
产品名	适应症	临床阶段
LCAR-B38M CAR-T	多发性骨髓瘤	Phase 2
LCAR-B39M CAR-T	复发/难治多发性骨髓瘤	Phase 1/2
CAR-T2C CAR-T	CD4+ T-cell 淋巴瘤	Phase 1
Dual Specificity CD19 and CD22 CAR-T Cell	复发/难治 B 细胞 ALL	Phase 1
	B 细胞淋巴瘤。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	Phase 1
LCAR-C182A	胃癌 胰腺导管腺癌	Early Phase 1

数据来源：财通证券研究所

4.3.4 佐力药业 (300181.SZ) - 参股公司科济生物 Car-T 技术硕果颇丰

参股公司科济生物 7.85% 的股权。科济生物医药专注开展新型肿瘤免疫治疗的探索与开发，成立于 2014 年 10 月 30 日，已开发出针对多种恶性实体肿瘤的嵌合抗原受体 (CAR-T) 细胞治疗。科济生物医药拥有一整套人源化抗体及全人抗体筛选平台。从杂交瘤平台和噬菌体文库筛选得到的抗体通过进一步的优化来提高特性，如：抗体安全性、理化性质、功能特性及效力。秉承“科学创造，济世救人”的理念，科技生物具有针对多种肿瘤靶点如 GPC3、CD19、BCMA、CLAUDIN18.2、EGFR/EGFRV8 等 11 款 CAR-T 细胞治疗产品，目前已经进入临床试验的有 5 项。2019 年，科济生物取得诸多进展：1) FDA 授予其在研 CAR-T 细胞产品 CT053 再生医学先进疗法 (RMAT) 资格，用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤；2) ASH 年会展示 CT053 治疗复发/难治多发性骨髓瘤的临床研究结果，总缓解率 (ORR) 达到 87.5% (21/24)，完全缓解 (CR/sCR) 的比例为 79.2% (19/24)。中位无进展生存期为 16.6 个月 (95% CI 10.1-18.8); 3) EMA 将公司 CAR-T 产品 CT053 纳入优先药物 PRIME 计划；4) 多发性骨髓瘤的全人 BCMA CAR-T 获 FDA 孤儿药资格认定与临床许可；5) GPC3 靶向 CAR-T 细胞用于治疗 GPC3 阳性实体瘤的 NMPA 临床试验许可。

图 27：科济生物管线介绍



数据来源：科济生物官网，财通证券研究所

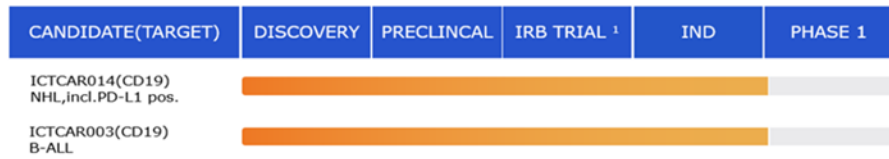
4.3.5 斯丹赛-Car-T 技术已走在行业前沿

上海斯丹赛生物技术有限公司创立于 2009 年 8 月，主要从事前沿的 CAR-T 技术和基因编辑技术的研究和应用。斯丹赛是一个全球化的细胞治疗公司，总部和生产基地设在中国上海，同时，公司在美国马里兰也设立研发中心。目前公司已经完成多轮融资，分别由软银中国、火山石、高特佳、鼎晖创投等知名投资机构投资，融资总额超过 3 亿元人民币。

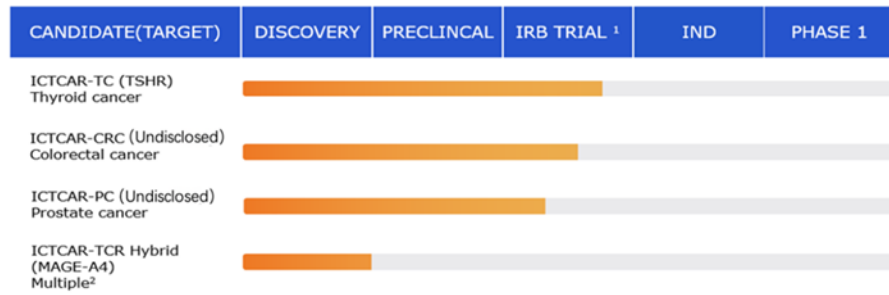
在血液瘤临床研究方面，斯丹赛的 ICTCAR003（白血病）和 ICTCAR014（淋巴瘤）产品分别已获得了中国 CDE 和美国 FDA 的药物临床批件；在实体瘤临床研究方面，公司完成了对 6 例晚期转移的甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌受试者的评估并观察到 4 例受试者达到了部分缓解，1 例接近完全缓解，客观缓解率达 83%，在全球 CAR-T 企业披露的临床研究数据中遥遥领先。目前也正在与 FDA 进行沟通，即将进行 IND 申报。公司申请了 150 余项国际专利，且超过 20 项专利已经获得了包括美国、欧盟、中国、日本等国家和地区的授权，目前在 CAR-T 细胞治疗领域中已走在行业前沿。公司计划于 2021 年在美国纳斯达克上市。

图 28：斯丹赛管线情况

Liquid Cancer



Solid Tumor



¹ Institutional Review Board approved human trial

² Multiple indications, including lung cancer, colorectal cancer, bladder cancer, etc.

数据来源：斯丹赛官网，财通证券研究所

4.3.6 广东香雪精准-致力于 TCR-T 疗法

广东香雪精准医疗技术有限公司 (XLifeSc) 成立于 2015 年，前身是香雪生命科学研究中心，是结合香雪制药发展生物医药战略要求，实施产业转型和赶超世界一流制药企业进行顶层设计部署，聚焦生物医药前沿技术，以细胞免疫治疗为切入点，与国家“千人计划”特聘专家、中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员、国家呼吸病重点实验室教授李懿博士共同创立的具有国际领先水平的前沿生物技术医药研发基地和转化平台。

XLifeSc 主要致力于研发具有我国自主知识产权的针对肿瘤的特异性 T 细胞过继免疫治疗的新方法，简称为 TCR-T 免疫治疗技术。与传统肿瘤治疗手段相比，该技术具有创新性、独特性和高效性，达到国际先进水平，为癌症治疗的临床应用带来新的突破。XLifeSc 已建立了从 TCR-T 产品研发、制备、质控、产品产业化到临床转化的全覆盖平台和产品管线，形成了“研发-孵化-中试-产业化-临床转化”全链条的生物医药产业创新体系。

图 29：香雪精准管线介绍



数据来源：香雪精准官网，财通证券研究所

5、风险提示

研发进度不达预期的风险、临床失败的风险、商业化不及预期的风险

信息披露**分析师承诺**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，并注册为证券分析师，具备专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解。本报告清晰地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15%以上；
增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5%与 15%之间；
中性：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

行业评级

增持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；
中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平-5%以下。

免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的邀请或向他人作出邀请。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前应咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。