

康龙及药明海外收购基因治疗 CDMO 点评

——春江水暖鸭先知，基因和细胞治疗 CDMO 拐点临近

今年 3 月初，药明康德、康龙化成分别收购 OXGENE 和艾伯维下的生物药生产基地 ABL，加大基因和细胞治疗 CDMO 业务布局。以往，基因和细胞治疗受限于行业政策、技术成熟度、生产成本、人才储备等，行业整体发展较慢。近年来，随着监管法规不断完善、国外多个药品上市/国内研发项目增加及海外相关产品研发经验丰富人才回国，国内该行业发展逐渐步入正轨。基因和细胞治疗 CDMO 行业率先迎来发展契机。【注：本文暂不讨论干细胞等产品和基因编辑。】

表 1：国内基因和细胞治疗 CDMO 企业

公司名称	成立时间	载体平台	公司名称	成立时间	载体平台
药明生基	2017	AAV 等	金斯瑞	2009	质粒、腺病毒等
康龙化成	2020（进入基因治疗）	AAV 等	和元生物	2013	质粒、AAV、慢病毒、腺病毒及溶瘤病毒
苏州博腾	2018	质粒、AAV 等	派真生物	2014	AAV 等
五加和	2005	AAV、慢病毒、腺病毒、质粒等	宜明生物	2015	质粒、慢病毒、AAV 等
赛诺生	2016	腺病毒等	吉凯基因	2017	质粒、慢病毒等

资料来源：公开资料整理，招商银行研究院整理
 （注：企业为不完全统计数据，排名部分先后）

一、基因和细胞治疗 CDMO 定义及服务范围

基因和细胞治疗依靠安全、有效的递送系统，将目的基因或细胞送到人体内并发挥作用。这里讲的基因和细胞治疗指通过改造细胞或者纠正/补偿异常基因缺陷，以达到治疗疾病目的的治疗方法。基因或细胞改造都需要构建安全有效的递送系统即载体，将目标基因或细胞运送至体内产生治疗效果。细胞治疗代表产品包括用于治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病的 CAR-T 细胞疗法 Kymriah。基因治疗代表产品包括用于治疗 RPE65 基因突变所致失明的基因治疗药物 Luxturna 等。

基因和细胞治疗 CDMO 为药企提供菌种库构建、载体优化、工艺

开发等外包服务。基因和细胞治疗过程包括：①目标基因序列设计与合成；②通过递送系统将目标序列递送至细胞中（体内或体外）；③商业化放大生产。其中，CDMO 提供服务包括：菌种库建设、载体开发、载体工艺优化、质量控制；小试、中试及符合 GMP 标准产品商业化放大生产等。

二、基因和细胞治疗法规逐步完善

以往，基因和细胞治疗作为药品还是医疗技术审批，边界不明晰。随着海外法规体系不断完善，国内监管体系也已经初步形成。

国外已搭建较完善的审批监管体系。关于政策落地和操作的明确，业界也在呼吁回归药品的本质、统一标准要求、更多产业方面的支持。FDA 在这方面可能成为有益的借鉴，其近年来频繁推出相关政策与指南，如 2018 年发布了六项指南，包括加速批准、长期随访的具体考量与针对不同疾病领域的临床指导文件；2019 年初，其官网上又发布了《关于安全有效发展推进细胞和基因治疗开发的政策声明》，提出了加速审批和小机构联合临床试验的一系列新政策。

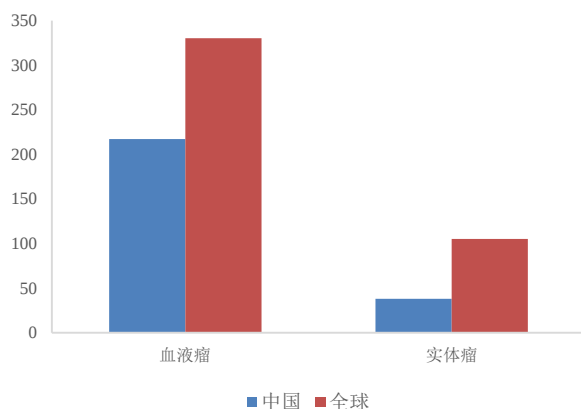
国内基因/细胞治疗监管体系已初见。2018 年之前细胞治疗作为药物还是医疗技术监管边界不清晰，2018 年初纳入药物标准监管，标志事件为传奇生物产品受理。2020 年以来，CDE 依次发布了 3 项与基因/细胞治疗相关的征求意见稿和 2 项试行指导原则，标志着我国基因/细胞治疗监管体系已经初步形成。

三、基因和细胞治疗市场确定性增强

2019 年全球已推出 27 个 CGT 产品，约 990 家公司从事产品商业化研发。2020 年国内受理 31 个细胞治疗产品，今年国内有望实现首个细胞治疗产品上市，包括复星医药旗下复星凯特和药明康德旗下药明巨诺的两个 CAR-T 药物。

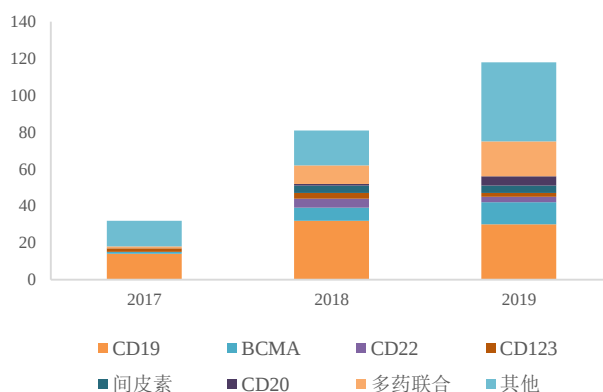
以 CAR-T 疗法为例，自 2017 年，FDA 已经批准了 4 个以 CD19 为靶点的 CAR-T 疗法。其中，2020 年 Kymriah 和 Yescarta 的全球销售额分别达到 4.74 亿美元和 5.63 亿美元，2018-2020 年复合增长率分别达到 84.1%和 28.7%。而得益于国内“双规制”体系，即让顶尖医院开展研究者独立发起的临床试验，并以技术形式出售 CAR-T 治疗，国内 CAR-T 疗法进行的如火如荼，占全球研究的 40%左右，临床试验数量也在逐年快速增长。

图 2：全球 CAR-T 活跃研究



资料来源：BCG 咨询，招商银行研究院

图 3：中国每年申报 CAR-T 临床实验情况



资料来源：BCG 咨询，招商银行研究院

四、基因和细胞治疗载体平台及生产工艺逐步成熟

基因和细胞治疗技术面临的两大挑战，主要在于安全有效的递送平台和生产工艺放大实现商业化生产。

基因和细胞治疗可应用的载体种类逐渐增加，载体研发生产能力

不断提升。基因和细胞治疗主要采用病毒和非病毒两种载体。其中，非病毒载体主要是质粒和脂质体等，以这类载体研发的药物占比不到 40%。大部分基因和细胞治疗项目采用病毒载体，包括 AAV（腺病毒相关病毒）、慢病毒、腺病毒、逆转录病毒等 10 余种。各类载体各有优劣，适用的疾病种类也有较大差异，其中最常用的包括质粒、AAV、慢病毒和腺病毒。工艺方面，如何提升载体生产滴度及稳定性、降低空壳率等，是提升载体研发生产能力的重点。

表 2：不同类型载体优劣势及代表产品

载体分类	载体名称	优势	劣势	代表产品
非病毒载体	质粒	生产简单，成本低，全性高，外源基因长度不受限制	转染效率低，外源基因导入后表达时间短，靶向性差	Neovasculogen
	脂质体			
	纳米载体			
病毒载体	逆转录病毒	转染率高，随机插入整合到宿主细胞持续稳定表达	毒性高，不能感染非分裂细胞，存在插入诱变致癌风险	Rexin-G、索元 Toca 511（临床阶段）
	慢病毒	可感染分裂细胞和非分裂细胞	容量小，毒性相对高，只能体外转染	Kymriah 等
	AAV	安全性好，可感染分裂和非分裂细胞，免疫源性低，外源基因体内表达时间长	技术难度大，生产成本较高	Glybera、Luxturna 等
	腺病毒	可感染分裂细胞和非分裂细胞，不与宿主细胞基因组整合	靶向性差，在缺乏其相应受体的细胞中感染效率低，基因表达时间短，免疫原性强	Oncorine、Gendicine 等
	其它	牛痘病毒载体、麻疹病毒载体、痘病毒载体、单纯性疱疹病毒载体、流感病毒载体等		

资料来源：公开资料整理，招商银行研究院整理

基因和细胞治疗伴随下游产品临床推进，单批发酵生产规模已提升至 2000L。工艺放大一直是生物药 CDMO 面临的一大难题，在小规模向商业化工艺放大过程中，培养条件变化带来的扩增效率变化、病毒聚集造成的过滤后滴度降低等都会对生产成本、药物效果等造成较大影响。近年来，国内部分企业已将培养体系逐步由 3L、10L、50L 提升至 200L，基本可以满足药物临床 I-II 期实验的用量。国外龙沙等 CDMO 企业已拥有较成熟的 2000L 发酵体系，国内部分企业也在搭建 2000L 培养体系，以满足药物商业化阶段的需求。

总结来讲，基因和细胞治疗 CDMO 目前在政策、技术、下游市场等支撑下，迎来行业拐点。产能饱和情况看，据访谈，2024 年国内基因治疗药物市场保守估计不低于 20 亿元。目前全国所有基因治疗产能加起来，支撑的药物市场也不超过 10 亿元，仍有较大产能扩张需求。

而目前国内软硬件达到要求的企业还不多，竞争格局相对也比较健康，后续建议持续关注细分赛道优质企业的跨境并购、产能扩张等资金需求。

（张璐瑶，吴凡）