

# 细胞基因治疗CDMO行业报告

## ——未来已来，关注病毒载体外包生产

太平洋医药盛丽华团队

首席分析师：盛丽华 执业证书编号：S1190520070003

研究员：陈灿 S1190520110001

报告撰写时间：2022年2月16日

## ■ 细胞与基因疗法发展如火如荼，临床开发热情高涨

CGT能够克服传统小分子和抗体药物在蛋白质水平进行调控的局限性，可在分子层面通过基因表达、沉默或者体外改造的手段来实现疗法升级或罕见病的治疗。随着基因编辑、载体改造等技术逐步成熟与相关产品上市，领域内投融资迅速升温，大量在研药物进入临床，根据ASGCT数据截至2021年10月已有1890项CGT在研项目（从临床前到注册前，2015年仅不到400项），其中近30%处于临床阶段，适应症涵盖癌症（以CAR-T、TCR-T为主）、罕见病和AD、帕金森症（以基因疗法为主），预期2030年前后上市药物数有望超100个（以20%临床成功率计算）。

## ■ CGT生产外包意愿强，CDMO巨头有望分享广阔市场

由于复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和大规模生产、严苛的法规监管要求、有限的产业化经验，使得CGT产品相比传统制药更加依赖CDMO，其外包渗透率超过65%，远超传统生物制剂的35%。而考虑到作为核心的病毒载体的生产涉及十分复杂的工艺，难度极高，且制备周期较长，预期未来CGT的外包率仍将维持高位。根据药明康德投资者交流数据，预计2025年全球CGT CDMO市场规模将达到101亿美元（五年复合35%）、国内市场达到17亿美元（五年复合51%）。由于CXO巨头如Lonza、药明康德等产能相对较大，GMP标准完善，预计未来CDMO市场快速发展红利将由各大巨头分享。

## ■ 病毒载体生产壁垒高、步骤复杂，AAV载体存在较大供需缺口

病毒载体是目前CGT主要递送手段，主流包括AAV（多用于基因治疗）和LV（多用于细胞疗法），其表达生产是CGT药物生产核心。病毒载体生产上游（USP）主要包括转染和培养，转染目前主流仍以多质粒共转染的瞬转工艺为主，培养上可采用贴壁（工艺成熟、滴度高）或悬浮（驯化HEK293细胞或采用SF9昆虫细胞后，可采用大体积反应器）的方式。考虑到产能扩充，远期预计稳转悬浮培养将成为主流（降低成本、扩大规模）。下游（DSP）步骤较生物药复杂，其收率通常仅15-30%。根据生产模型测算，预计AAV载体供需缺口将主要体现在商业化产品（部分适应症剂量大）；LV载体供应则可以满足商业化需求（患者数较少、剂量较小），大量在研CAR-T类项目或将影响企业产能的释放。

## ■ 相关企业。药明康德（并购OXGENE获得TESSA技术）、金斯瑞生物科技（质粒业务领先）、博腾股份（团队履历优异、发展迅速）、和元生物（溶瘤病毒业务优势）、康龙化成（收购Absorption、Allergan Biologics切入）。

## ■ 风险提示：订单获取不及预期；新技术研发不及预期；业务拓展不及预期。

# 目录

1

细胞与基因疗法潜力巨大，有望迎来爆发式增长

2

病毒载体生产供需分析

3

相关公司

# 1. 细胞与基因疗法潜力巨大，有望迎来爆发式增长

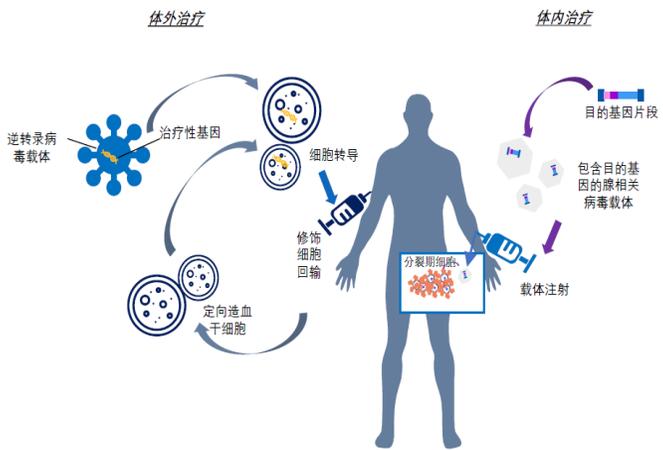
- ◆ 细胞与基因疗法初露峥嵘，研发热情高涨
- ◆ 研发生产壁垒高企，CGT CXO成为产业链关键环节



# 基因&细胞治疗（CGT）：改变细胞原有基因表达以治疗疾病的方法

- **基因治疗**是指将外基因治疗是指通过基因添加、基因修饰、基因沉默等方式修饰个体基因的表达或修复异常基因达到治愈疾病目的的疗法。**细胞治疗**是指采用生物工程的方法获取具有特定功能的细胞并通过体外扩增、特殊培养等处理后使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞等功能从而达到治疗某种疾病的目的。
- 根据治疗途径CGT可分为体内基因治疗和体外基因治疗。其中**体内基因治疗**是指将携带治疗性基因的病毒或非病毒载体直接递送到患者体内；**体外基因治疗**则指将患者的细胞在体外进行遗传修饰后回输。
- CGT药物主要包括：1、携带特定基因的基因治疗载体（如病毒）产品；2、基因修饰的人类细胞（如CAR-T、CAR-NK）产品；3、经过或未经基因修饰的、具有特定功能的溶瘤病毒产品。CGT最初主要应用于遗传性疾病治疗，逐步广泛应用于恶性肿瘤、感染性疾病、心血管疾病以及自身免疫性疾病。

图表：基因治疗途径示意图



图表：基因治疗产品的分类

产品分类	说明	全球范围内已获批的药品数量
基因治疗载体产品	通过基因治疗载体向患者特定组织的细胞递送治疗性基因，用于治疗性蛋白的表达或调控。该产品依赖于基因治疗载体的递送	2
细胞产品	借助整合型病毒载体（如慢病毒载体）在体外条件下将基因导入前体细胞或干细胞基因组，伴随细胞分裂将基因传递至子代细胞，再将细胞回输至体内细胞产品主要包括T细胞、NK细胞、干细胞等类别	8
溶瘤病毒产品	基于对具有肿瘤杀伤力的溶瘤病毒改造所得，原理为利用其对肿瘤细胞的特异性识别，以及感染肿瘤细胞后引起的免疫激活过程，对肿瘤细胞进行靶向杀伤	1

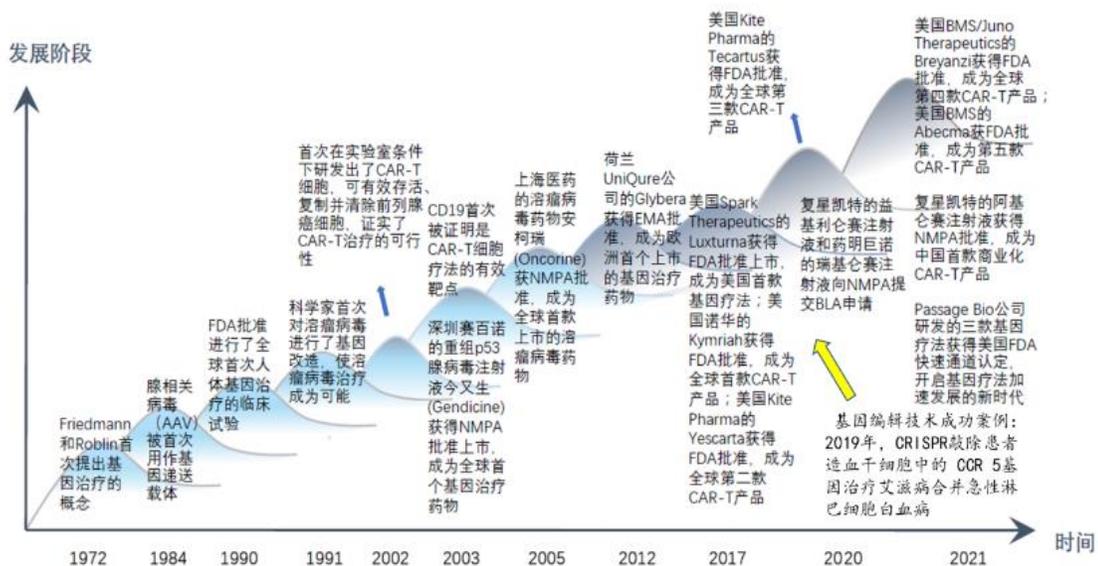
资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

# 基因编辑技术的创新和病毒载体的优化升级是推动行业发展的重要原因

- 此前受到第一代基因编辑技术ZFN专利垄断的限制，整个基因编辑行业的发展停滞了多年，随着新一代基因编辑技术（TALEN和CRISPR）的出现，行业的发展速度得到大幅提升。CRISPR的技术的开发使得基因编辑变得简单、高效、便宜，契合了市场的需求。此外病毒载体在制备工艺上的进步使得载体纯度和效力得到大幅提升，目前的病毒载体具备复制可控性、低细胞毒性、基因片段大小可调节性、癌变风险低等特性。
- CGT产业链上游主要是设备、试剂以及细胞株和模式动物等供应商，包括Thermo Fisher、Sartorius等龙头企业；下游研发端则主要是初创型研发企业，如Bluebird、Uniqure等企业具有自研技术平台和专利，开发目的基因以及载体等；生产端除部分研发企业自建产能外，CDMO如Lonza、Catalent和药明康德等企业构成产能的主要部分。

图表：全球CGT技术发展史



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

图表：CGT产业上下游相关公司



资料来源：医麦客，太平洋证券研究院整理

- 截至目前FDA和EMA共批准4款针对遗传性罕见病的在售CGT药物，而在恶性肿瘤领域内的产品以CAR-T为主。截至2021年4月，美国FDA已批准的在售CGT药物有8个，其中5个CAR-T，2个病毒载体疗法，1个溶瘤病毒疗法。欧洲药品管理局已批准的在售基因治疗药物有9个，其中3个是CAR-T 疗法。截至2021年7月，我国批准上市的CGT药物：上海三维的重组人5型腺病毒注射液（安科瑞）、深圳赛百诺的重组人p53基因腺病毒颗粒（今又生）、复星凯特的CD19 CAR-T产品（基利仑赛注射液）和药明巨诺的CD19 CAR-T产品（瑞基奥仑赛注射液）。

图表：FDA已批准的在售基因治疗制品

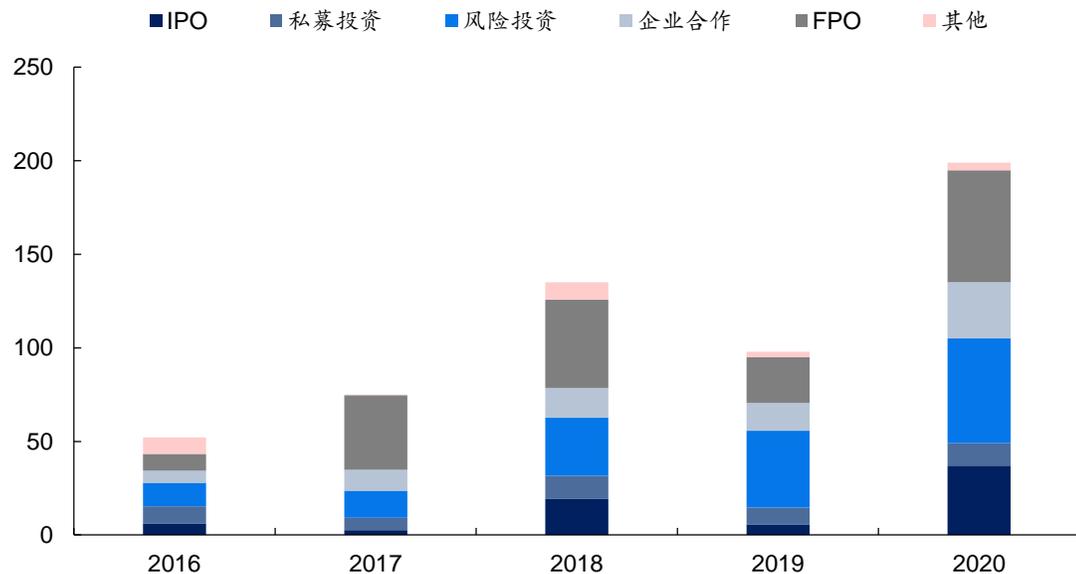
通用名	商品名	厂商	上市时间	适应症	类别	病毒载体	2020年销售额 (亿美元)	生产
Idecabtagene Vicleucel	Abecma	Celgene	2021 (FDA、EMA)	成人复发或难治性多发性骨髓瘤患者	CAR-T	慢病毒	-	自产
Lisocabtagene Maraleucel	Breyanzi	Juno	2021 (FDA)	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	慢病毒	-	自产
Elivaldogene Autotemcel	Skysona	Bluebird	2021 (EMA)	脑性肾上腺脑白质营养不良症	基因疗法	慢病毒		Minaris
Brexucabtagene Autoleucel	Tecartus	Kite	2020 (FDA、EMA)	成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤	CAR-T	逆转录病毒	0.44	自产
Autologous CD34+ cell enriched population that contains HSPC	Libmedly	Orchard	2020 (EMA)	异色性白细胞营养不良	自体造血干细胞	慢病毒		
Onasemnogene Apeparvovec-xioi	Zolgensma	诺华	2019 (FDA)、2020 (EMA)	脊髓性肌肉萎缩症	基因疗法	腺相关病毒	9	Catalent
Betibeglogene autotemcel	Zynteglo	Bluebird	2019 (EMA)	β-地中海贫血	自体造血干细胞	慢病毒		Minaris
Tisagenlecleucel	Kymriah	诺华	2017 (FDA)、2018 (EMA)	难治或复发性B淋巴细胞白血病、DLBCL	CAR-T	慢病毒	4.74	Oxford
Voretigene Neparvovec-rzyl	Luxturna	Spark	2017 (FDA)、2019 (EMA)	RPE65基因突变相关的视网膜萎缩	基因疗法	腺相关病毒	-	自产
Axicabtagene Ciloleucel	Yescarta	Kite	2017 (FDA)、2018 (EMA)	复发或难治性成人大B细胞淋巴瘤	CAR-T	逆转录病毒	5.63	自产
Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells	Strimvelis	GSK	2016 (EMA)	由于腺苷脱氨酶缺乏症 (ADA-SCID) 而导致的严重联合免疫缺陷	自体造血干细胞	逆转录病毒		
Talimogene Laherparepvec	Imlygic	安进	2015 (FDA、EMA)	不能通过手术完全切除的晚期黑色素瘤	溶瘤病毒	单纯疱疹病毒	-	

资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

## CGT有望引领全球新一代疗法发展

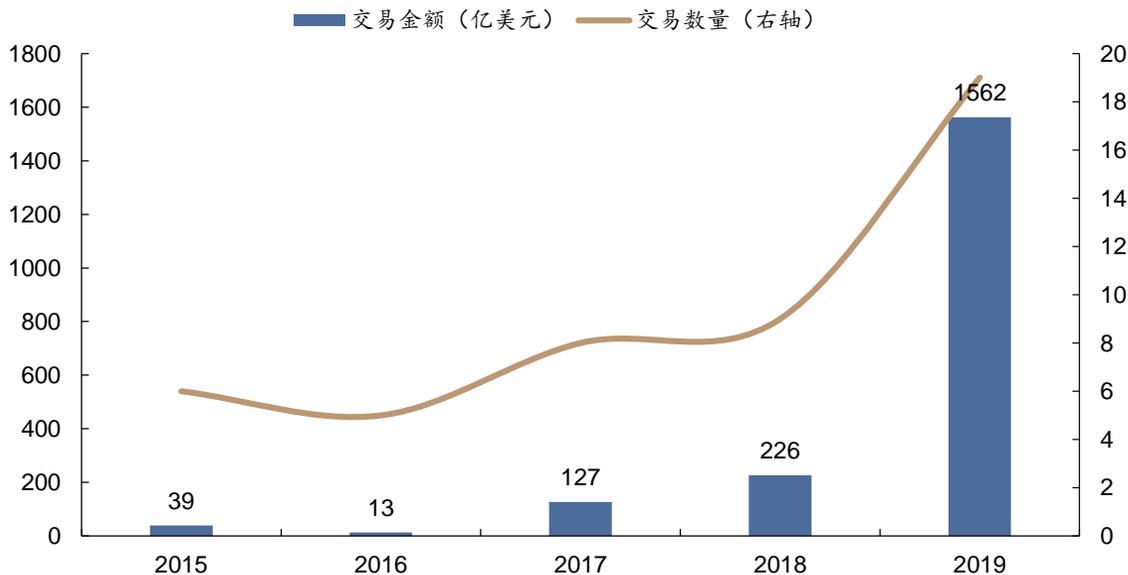
- CGT能够克服传统小分子和大分子抗体药物在蛋白质水平进行调控的局限性，可在分子层面通过基因表达、沉默或者体外改造的手段来实现现有疗法升级（如CAR-T治疗急性淋巴细胞白血病）或“无药可医”疾病的治疗（如对于罕见病的治疗庞大需求），从原理上来说CGT属于新一代疗法。
- 随着技术的逐渐成熟，前期Kite、诺华等先行企业布局的CAR-T、基因治疗药物取得优异的临床效果，并于2017年起相继获批上市，展示出庞大的市场潜力和示范效应，也使得行业融资不断升温，风险投资、私募投资、IPO十分活跃。在技术、资本和政策的驱动下，全球基因治疗行业快速升温，大量基因治疗药物研发进入临床阶段，并自2015年起呈现爆发式增长。

图表：细胞和基因治疗行业投融资情况（亿美元）



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

图表：细胞和基因治疗领域交易情况

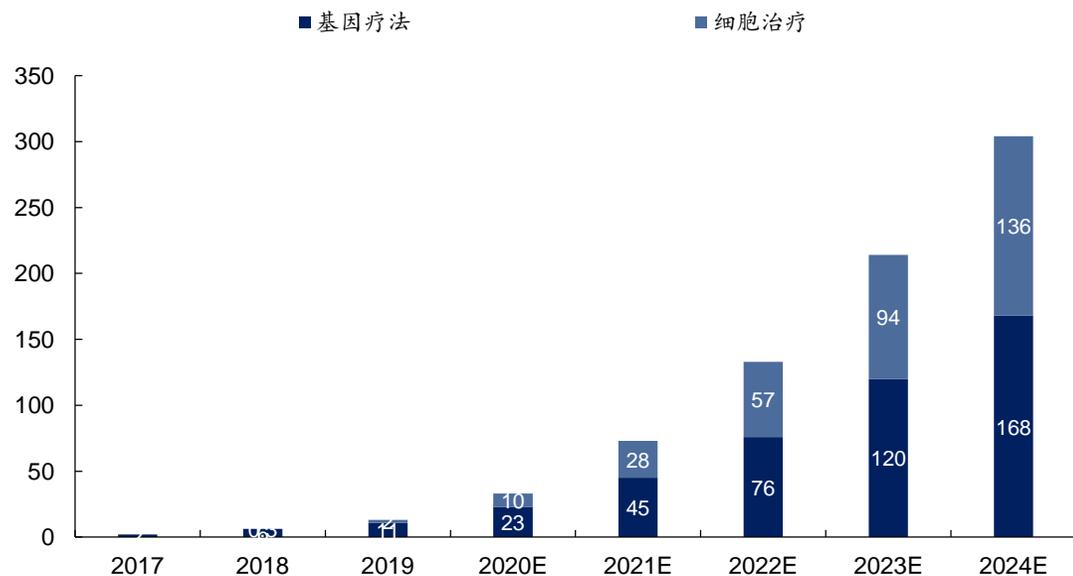


资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

# 全球CGT药物市场规模

■ 从2016年到2020年，全球CGT药物市场规模从5,040万美元增长到20.8亿美元，根据Frost&Sullivan预测，预计到2025年将达到305.4亿美元。

图表：基因和细胞疗法药物市场规模预测（亿美元）



资料来源：Evaluate Pharma，太平洋证券研究院整理

图表：2024年全球预测销售额TOP10药物（百万美元）

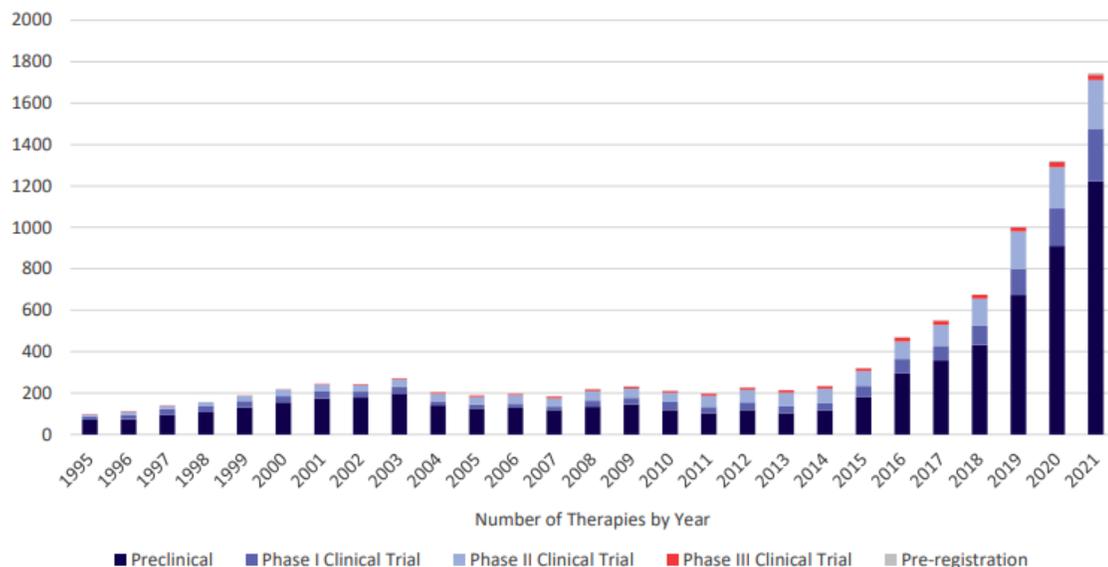
产品	公司	类别	2019E	2024E
Lentiglobin	Bluebird Bio	β-珠蛋白基因治疗	24	1,758
AAVrh74.MHCK7.Micro-Dystrophin	Sarepta Therapeutics	微肌养蛋白基因治疗	-	1,659
SGT-001	Solid Biosciences	微肌养蛋白基因治疗	-	1,589
Zolgensma	Novartis	生存运动神经元 (SMN) 基因治疗	156	1,565
Valoctocogene roxaparvovec	Biomarin Pharmaceutical	VIII因子AAV基因治疗	-	1,210
AMT-061	Uniqure	IX因子基因治疗	-	741
SPK-8011	Spark Therapeutics	VII因子I基因治疗	-	458
Ad-RTS-hIL-12	Ziopharm Oncology	IL-12基因治疗	-	378
HMI-102	Homology Medicines	肝脏基因治疗	-	362
NSR-REP1	Nightstar Therapeutics	编码 REP1 基因治疗的腺相关病毒载体	-	358
其他			213	5289
合计			393	15,368

资料来源：Evaluate Pharma，太平洋证券研究院整理

# CGT产品临床布局——全球

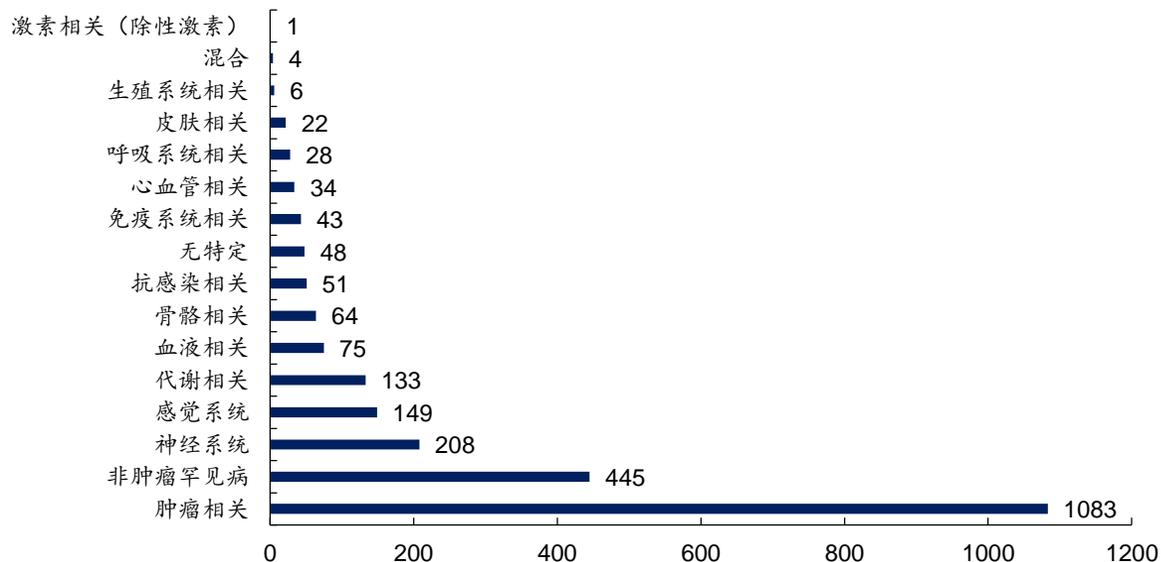
- 现有的临床治疗布局主要还是集中在肿瘤领域，而针对系统疾病等领域也有所布局：根据ASGCT数据统计，截至2021年10月，已有1890项CGT在研项目（从临床前到注册前），其中约72%（1353项）处于临床前阶段、14%（264项）处于临床临床I期、13%（239项）处于临床临床II期、2%（29项）处于临床临床III期、5项处于即将注册阶段。
- 按CGT在研项目所属适应症（存在交叉），全球超过50%在研项目针对肿瘤，罕见病（包括肿瘤类，约占49%）相关项目次之，其他（不属于肿瘤或罕见病）项目则有356项。

图表：CGT在研项目数（截至2021年中）



资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

图表：CGT在研项目按适应症分类（有交叉）

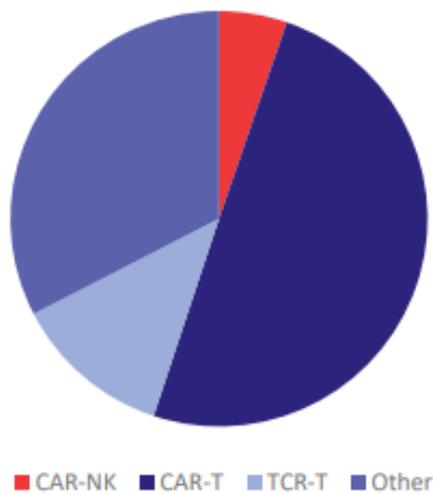


资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

# CGT产品临床布局——全球

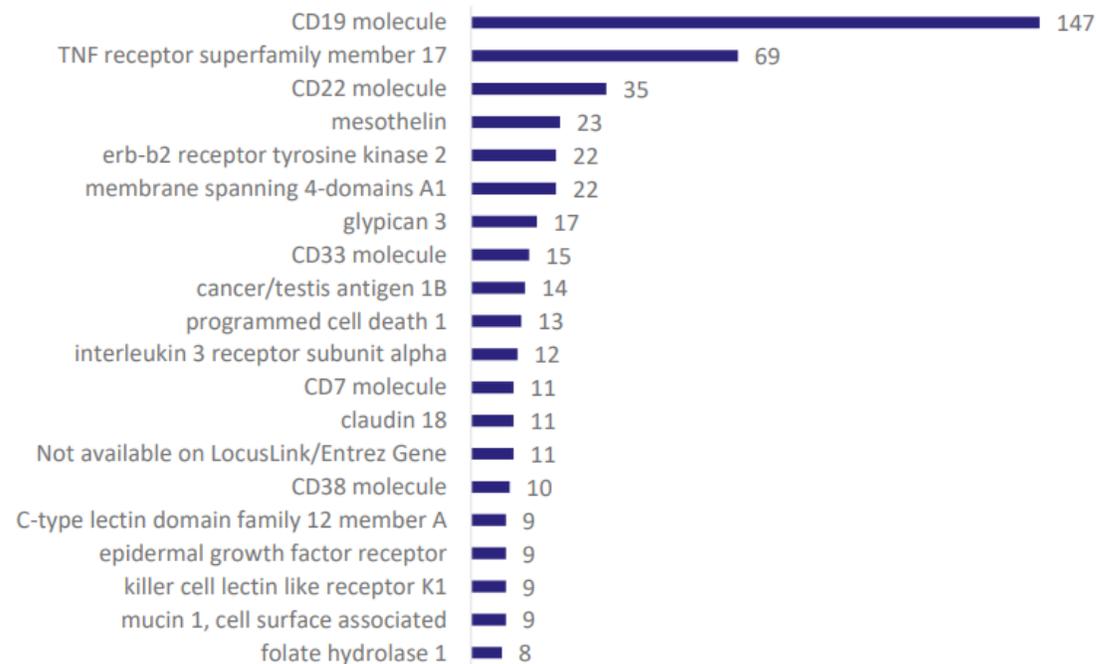
- 全球在研CGT项目中约68%为基因修饰细胞疗法，其中CAR-T疗法占比达到49%、TCR-T占比12%；98%的CAR-T疗法适应症为肿瘤。
- 从肿瘤适应症相关靶点来看，CD19和BCMA为CAR-T疗法常见靶点，因此是针对肿瘤在研项目最多的两大靶点。

图表：细胞疗法在研项目按类别划分



资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

图表：细胞疗法在研项目对应靶点

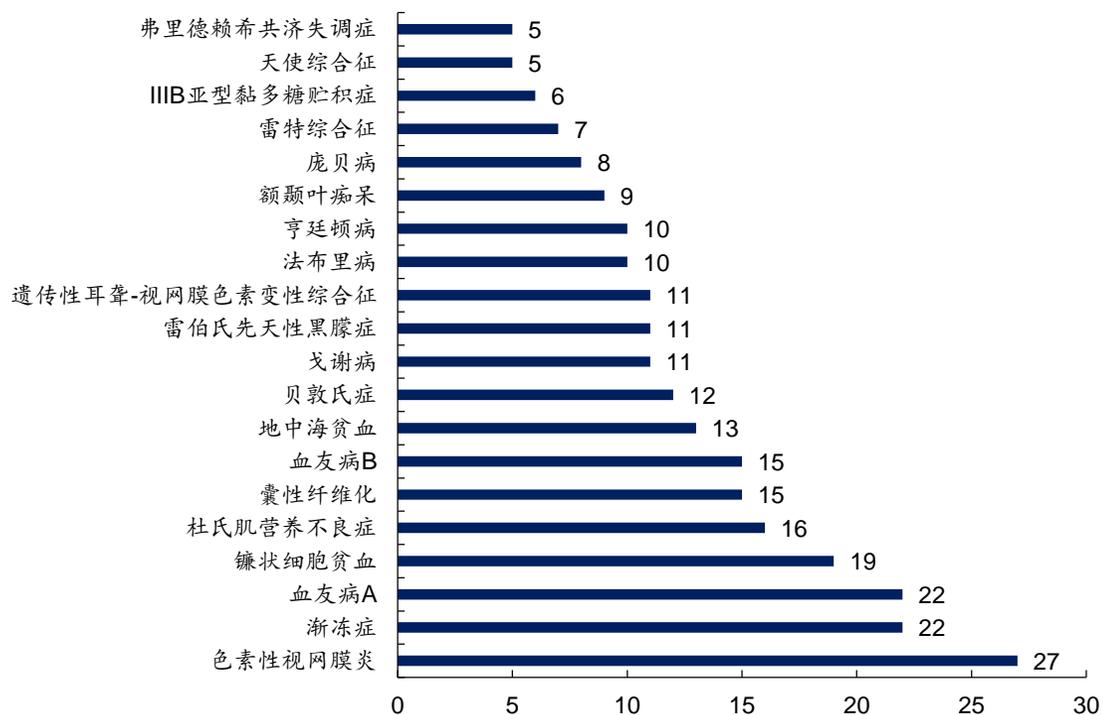


资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

# CGT产品临床布局——全球

- 罕见病适应症中，有445项针对非肿瘤适应症，其中项目数较多的主要是色素性视网膜炎（27项）、肌萎缩性（脊髓）侧索硬化（22项）、A型血友病（22项）、镰状细胞贫血（19项）和杜氏进行性肌营养不良（16项）。
- 非肿瘤罕见病主要是以AAV载体为主的基因治疗。

图表：CGT在研非肿瘤罕见病适应症分类



资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

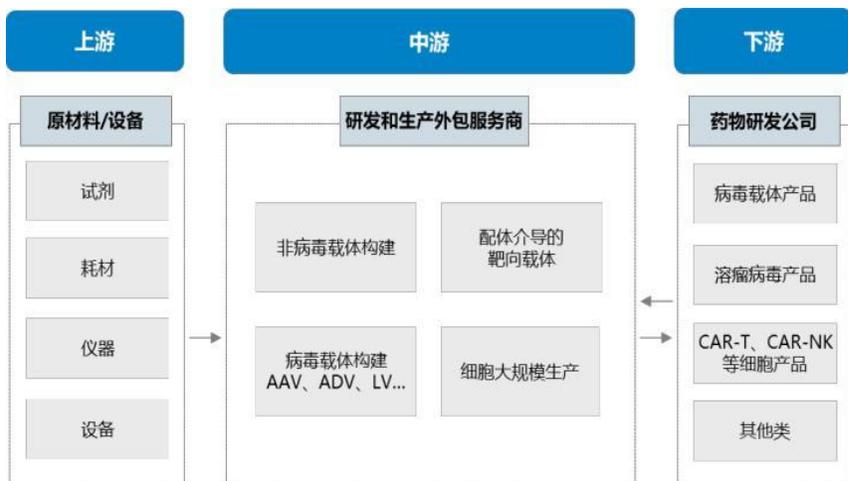
图表：CGT在研非肿瘤罕见病适应症临床后期项目

	II期	III期	注册前	获批
色素性视网膜炎		<ul style="list-style-type: none"> <li>AAV-RPGR (AAV2/5-hRKp.RPGR), MeiraGTx和强生合作开发, 美国III期</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Voretigene Neparvovec, Spark开发, 美国、欧盟等获批上市</li> </ul>
渐冻症		<ul style="list-style-type: none"> <li>Donaperminogene Seltoplasmid (VM202), Helixmith和Reyon Pharmaceuticals合作开发, 美国II期</li> </ul>		
血友病A		<ul style="list-style-type: none"> <li>Giroctogene Fitelparvovec (PF-07055480), Pfizer与Sangamo合作开发, 日韩、台湾、土耳其和美国III期</li> <li>SPK-8011 (SPK-FVIII AAV), Spark开发, 美国III期</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roctavian (Valoctogene Roxaparvovec), Biomarin开发, 欧盟和英国NDA</li> </ul>	
镰状细胞贫血		<ul style="list-style-type: none"> <li>Betibeglogene Autotemcel (bb1111), Bluebird开发, 美国III期</li> </ul>		
杜氏肌营养不良症		<ul style="list-style-type: none"> <li>Fordadistrogene Movaparvovec (PF-06939926), 辉瑞开发, 美国和英国III期</li> <li>Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001), Sarepta开发, 美国III期</li> </ul>		

资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

- 基因治疗研发和生产外包商产业链上游主要为设备、仪器、试剂耗材供应商，下游主要为基因治疗新药研发公司。和传统药物CRO相比，基因治疗CRO除同样提供药理药效学研究、药代动力学研究、毒理学研究和临床研究阶段的相关服务外，还包括：1、目的基因的筛选、确认与功能研究；2、针对目的基因的动物模型构建；3、载体选择和构建。基因治疗CDMO提供临床前研究阶段、临床研究阶段、商业化生产阶段的相关工艺开发和生产服务。
- 目前基因治疗上市药物还较少，成熟开发经验不多，且鉴于基因治疗的特点，其临床转化与生命科学基础研究关联紧密，需深入解析基因功能，故基因治疗CRO服务现阶段多集中于临床前及更早期研究阶段，所服务客体主要为科研院所和新药公司的基因治疗先导研究。

图表：基因治疗产业链



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

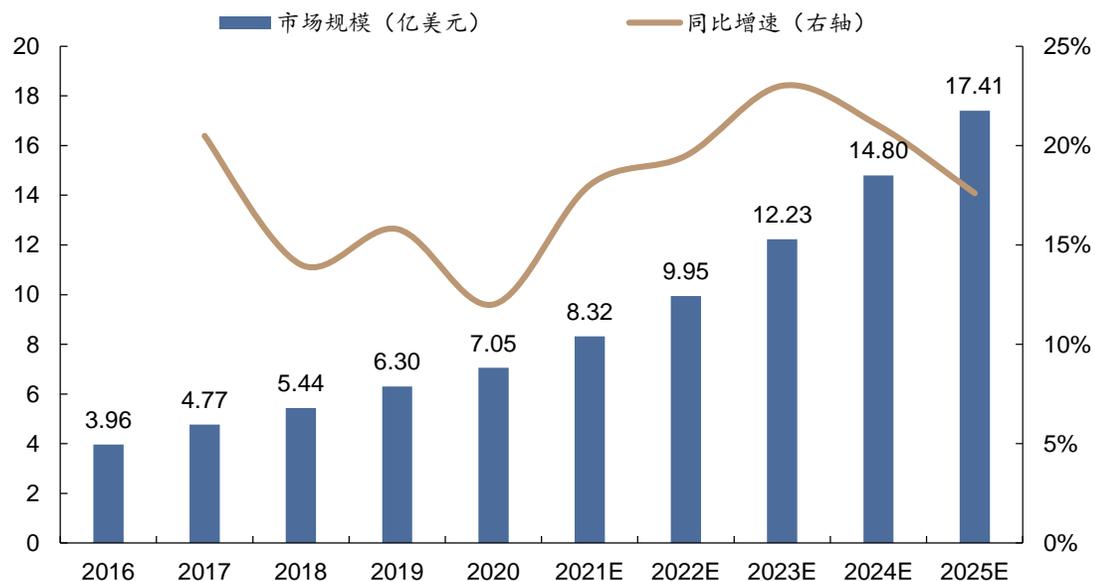
图表：基因治疗CRO（上）和CDMO（下）服务内容



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

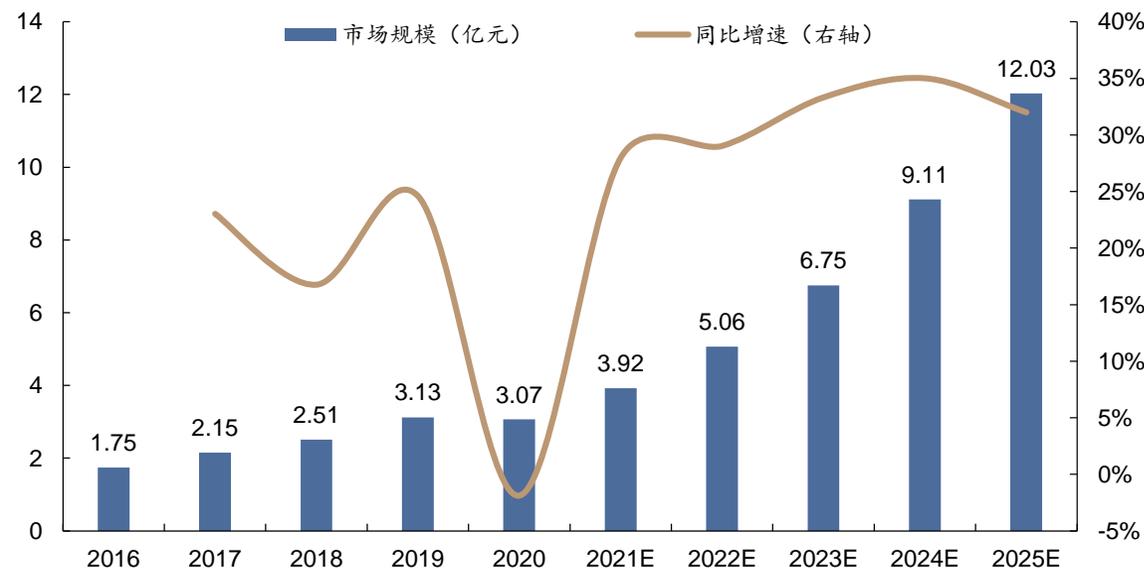
- 基于基因治疗行业发展环境不同，国内外的基因治疗 CDMO公司的发展程度也不同。总体来说欧美发达地区的基因治疗CDMO行业发展相对更为成熟，市场规模更大，行业格局更为成型；国内的基因治疗CDMO行业处于发展初期。
- 根据和元生物招股说明书，2016年至2020年，全球基因治疗CRO市场规模从4.0亿美元增长至7.1亿美元。随着基因治疗行业的快速发展，未来全球基因治疗CRO市场规模将持续稳步增长，预计于2025年增至17.4亿美元。2016年至2020年，中国基因治疗CRO市场规模从1.7亿元增长至3.1亿元，预计将于2025年增至12.0亿元。

### 图表：全球基因治疗CRO市场规模预测



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

### 图表：中国基因治疗CRO市场规模预测

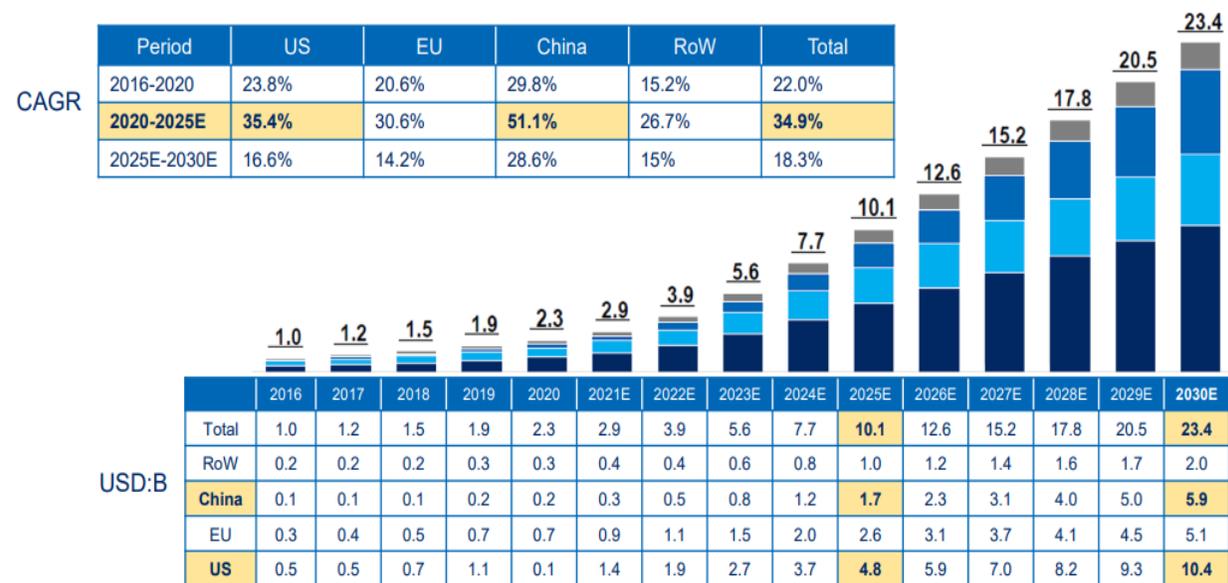


资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

# CGT CDMO行业规模

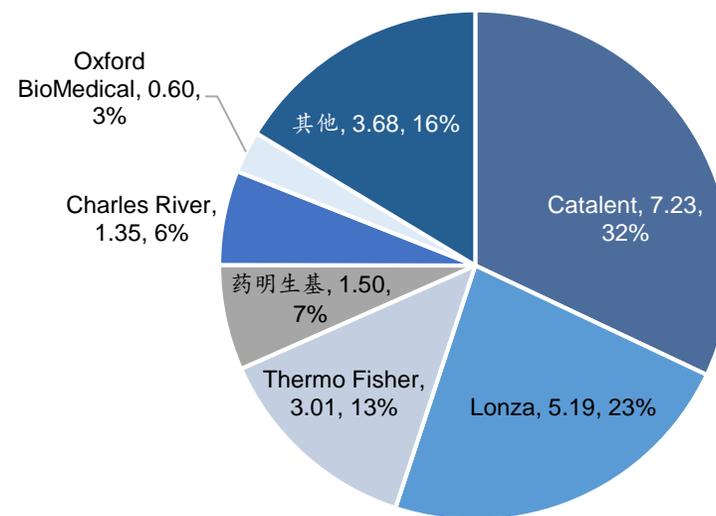
- 全球基因治疗CDMO行业处于快速发展阶段。根据药明康德投资者资料，2016年至2020年其市场规模从10亿美元增长到23亿美元，年复合增长率达22%；预计到2025年，全球基因治疗CDMO市场规模将达到101亿美元，2020年至2025年的年复合增长率将上升至35%。市场份额方面，目前外包业务相对集中于全球巨头如Catalent、Lonza、Thermo Fisher和药明康德等，主要是由于巨头产能相对较大，GMP标准完善；Catalent20年CGT CDMO业务收入7.2亿美元，市场份额32%居首，其次为Lonza的5.2亿美元占比23%。
- 国内基因治疗CDMO行业经过近年的稳定增长，将迈入高速发展阶段。根据药明康德投资者交流资料，预计国内CDMO市场规模有望在2025年达到17亿美元，20-25年复合增长率达51%、25-30年仍可保持近30%复合增速。

图表：全球基因治疗CDMO市场规模预测



资料来源：药明康德公开资料，太平洋证券研究院整理

图表：2020年全球基因治疗CDMO市场份额（亿美元）



资料来源：药明康德公开资料，太平洋证券研究院整理

# CGT CDMO行业国内竞争格局

- 目前在国内CGT行业主要经营CDMO业务的企业包括16家。从这些企业的成长路径和发展史来看主要是1) 传统CXO向CGT CDMO领域的延申；2) 早期的CGT企业向CDMO转型布局；3) 学术界、产业界人才携技术、资源与团队打造。对国内目前CGT CDMO的主要业务情况、进行整理，可以看出“产能设施扩建”是目前应对行业难题即病毒载体的产能的主要解决手段，也是融资的主要目的。各家企业均可提供“一体化服务”：业务覆盖到GMP级质粒、腺病毒、慢病毒、AAV、溶瘤病毒、CAR-T等临床级载体和细胞制剂的开发制备，全面满足客户的早期研发、临床和大规模商业化生产的需求”，同时各企业依然有优势业务，如和元生物的溶瘤病毒业务，宜明的AAV病毒载体生产。

图表：国内细胞与基因治疗CDMO企业业务涵盖与产能建设

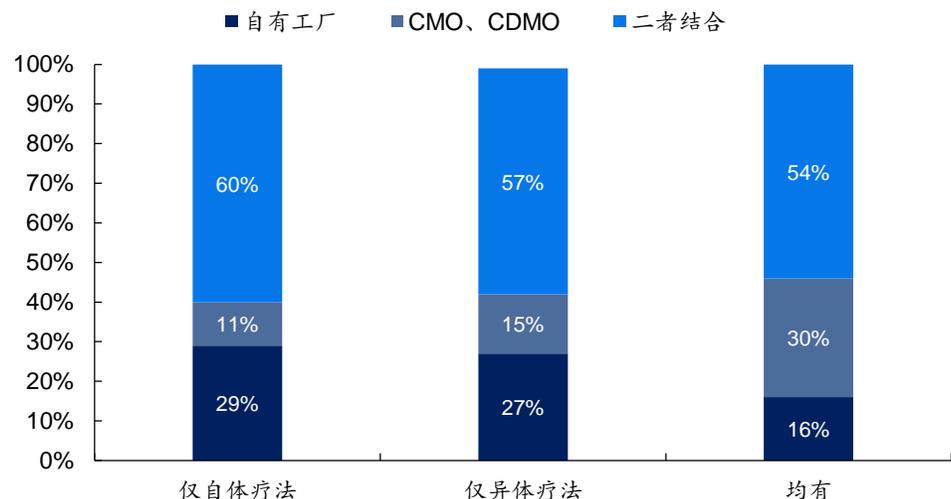
公司	目前核心工艺平台及生产规模
五加和基因	在北京拥有7000多m <sup>2</sup> 实验场地，包括3100m <sup>2</sup> 的GMP级中试生产车间以及配套的药品质检实验室和研发实验室,可按照GMP要求生产满足基因药物pre-IND和1/11期临床试验的病毒载体
普瑞金生物	拥有全球唯一融合细胞药物与纳米抗体药物的生物药研发平台；分别在北京和深圳建有研发、生产用的细胞与基因工程平台、动物实验平台、病毒和细胞大规模制备平台、纳米抗体筛选平台和小试、中试工艺平台等，车间总面积约3500m <sup>2</sup>
和元生物	拥有包括贴壁细胞工厂、贴壁微载体生产，基于固定床反应器的细胞培养，基于滚瓶的细胞培养以及多种细胞的悬浮细胞培养工艺；近4500m <sup>2</sup> 的基因治疗载体研发生产综合平台、近7000m <sup>2</sup> 的基因治疗产品GMP生产平台
派真生物	已在广州建成“一次性技术”的占地为1500m <sup>2</sup> 的cGMP AAV生产基地，C+A洁净标准
云舟生物	目前投入使用的GMP生产设施有将近1700m <sup>2</sup> ；所有设施均遵循美、日、欧盟、中国以及PIC/S的GMP法规和指南进行设计及建设。可满足临床一期/二期/三期乃至商品化生产的需求
宜明细胞	已建成的济南基地GMP厂房面积达2600m <sup>2</sup> ，C+A洁净标准，全封闭A级隔离器生产、灌装;按照法规要求建有独立质粒生产平台、病毒包装平台、细胞培养平台、细胞库平台等，并拥有涵盖生化、微生物、化学的质量检测平台;质粒载体发酵规模可达200L;悬浮细胞培养最大规模为500L，慢病毒产能>1E12IU; AAV产能>1E16VP
源兴基因	符合GMP要求的厂房9000m <sup>2</sup> ，满足病毒载体药物从毒种建库到细胞培养、病毒扩增、纯化、质检、分装全流程的药学研究工作，满足IND和BLA申报要求，承担药物临床试验样品的生产和上市产品的生产
碧博生物	拥有全球规模最大——单罐3万升哺乳动物细胞生物药生产技术，碧博临港一期全技术-体化平台涵盖哺乳动物细胞培养（2000L一次性）、微生物发酵（2000L不锈钢）、基因治疗（BSL2, 500/2000L）以及制剂灌装（冻干、水针、预充针）生产线，总产能超过1.5万升
赛诺生	全球首个也是全球唯-的最大规模GMP腺病毒基因制药生产线，拥有设施齐全的GMP配套车间6500m <sup>2</sup> ，质量检测场地700m <sup>2</sup>
药明生基	AAV和LV贴壁：采用细胞工厂，生产规模28L~65L; AAV和LV悬浮工艺:采用一次性生物反应器，生产规模50~ 200L;美国费城约20000m <sup>2</sup> 、中国无锡约13000m <sup>2</sup> 的实验室和生产基地
澳斯康生物	拥有多条符合cGMP生产要求的生产线，配备多台50L、200L、500L及2,000L一次性生物反应器，能为海内外生物大分子药物研发和生产企业提供多个项目连续批次的临床申报样品生产服务；目前投产10,000m <sup>2</sup> cGMP厂房，具备2,000L批次培养及50L灌流培养生产能力
博腾生物	目前可提供DNA质粒工艺开发和GMP生产;细胞治疗产品工艺开发，non-GMP和GMP生产;病毒载体工艺开发，non-GMP和GMP生产; AAV新血清型分子进化和筛选等服务;约5,000m <sup>2</sup> 研发中心，支持GMP工艺放大和中试生产（50L规模）
君厚生物	万级洁净车间；临床级逆病毒载体GMP工业化生产平台
百因诺生物	在江苏建有2万升总细胞培养体积的CDMO生产基地，年产固体培养基320吨、液体培养基50万升
康龙化成	国内目前未有现成生产设施；国内所收购公司Allergan Biologics Limited拥有150多名员工，在英国利物浦配备了先进的cGMP生物药生产设施
金斯瑞蓬勃生物	镇江质粒病毒商业化生产中心占地面积为200亩；GMP车间5,000m <sup>2</sup> ；1200m <sup>2</sup> 慢病毒：提供5L-150L不同规模的质粒生产，满足研发、小试、中试等各个阶段生产需求;慢病毒临床级GMP生产：符合GMP法规，适用于早期临床试验阶段，拥有成熟的慢病毒贴壁工艺和悬浮工艺;腺相关病毒临床申报整体方案；悬浮培养工艺，满足临床申报要求

资料来源：各公司官网和公告，太平洋证券研究院整理

# CDMO的优势和外包的驱动因素

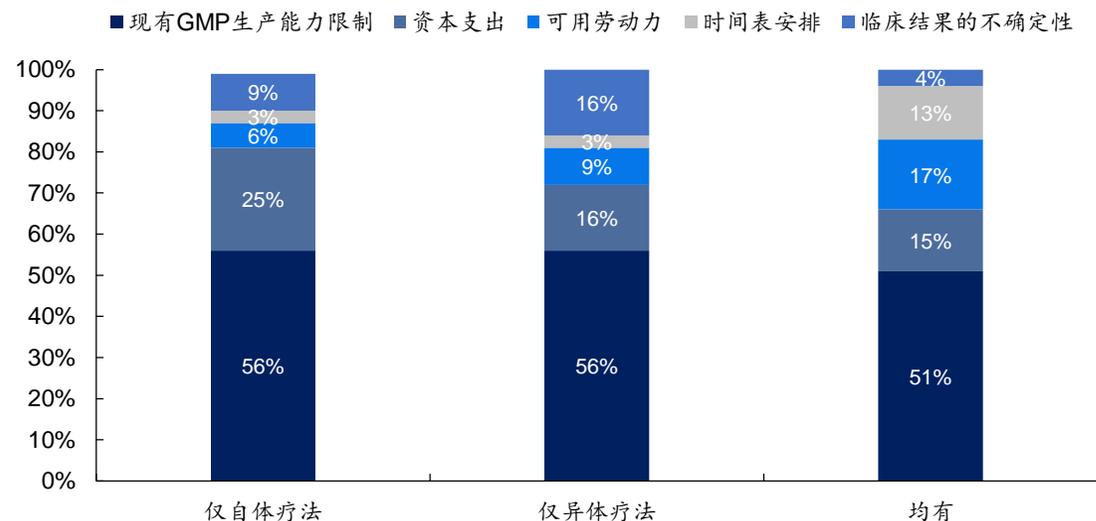
- 复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和大规模生产、严苛的法规监管要求、有限的产业化经验，使得CGT产品相比传统制药更加依赖CDMO。据J.P.Morgan统计，基因治疗外包渗透率超过65%，远超传统生物制剂的35%。
- 基因治疗行业的高外包率有利基因治疗CDMO企业的快速发展。CRB公司于2020年完成了一份针对150家ATMP（Advanced Therapy Medical Products，即基因治疗企业）企业调查的结果显示，无论是做自体疗法（autologous，利用自身采血进行CAR-T疗法对自身回输）抑或是异体疗法（allogeneic，可泛指基因治疗疗法）以及两者兼有的企业，选择完全自主搭建产线的一共占23%，而77%的企业选择完全或部分交给CDMO企业来帮助完成产品的生产，尤其是针对两者兼有的企业而言，这一比率达到84%，自体、异体疗法分别为71%、72%。
- 根据调查结果，企业对于外包业务的驱动力主要有以下因素（按影响大小从高到低）：1、现存的GMP产能的严重不足；2、资金成本压力；3、相关专业的人才和劳动力的缺乏。

图表：CGT疗法研发企业对于业务外包CDMO意愿调查



资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

图表：CGT疗法研发企业选择CDMO的驱动因素

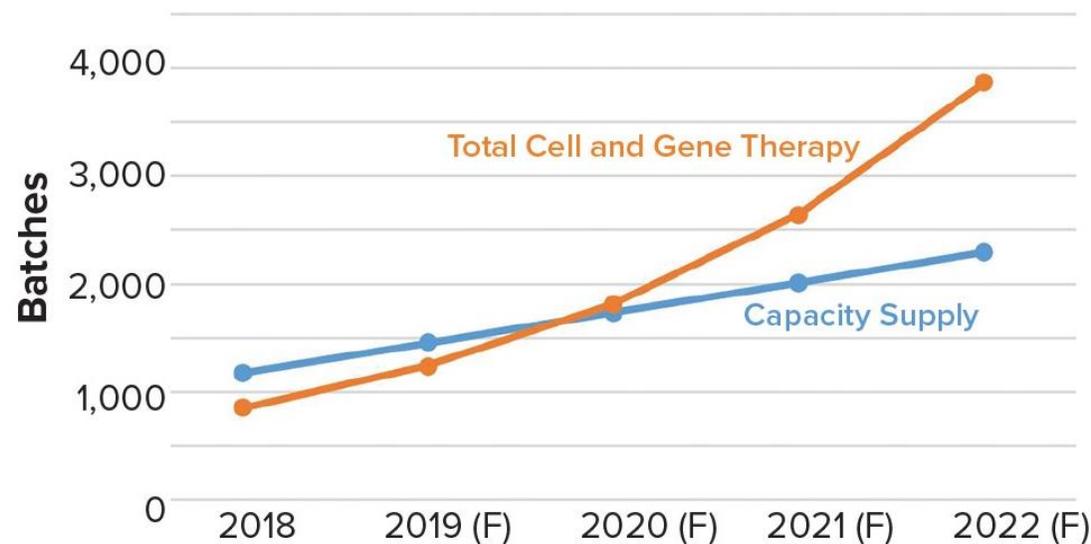
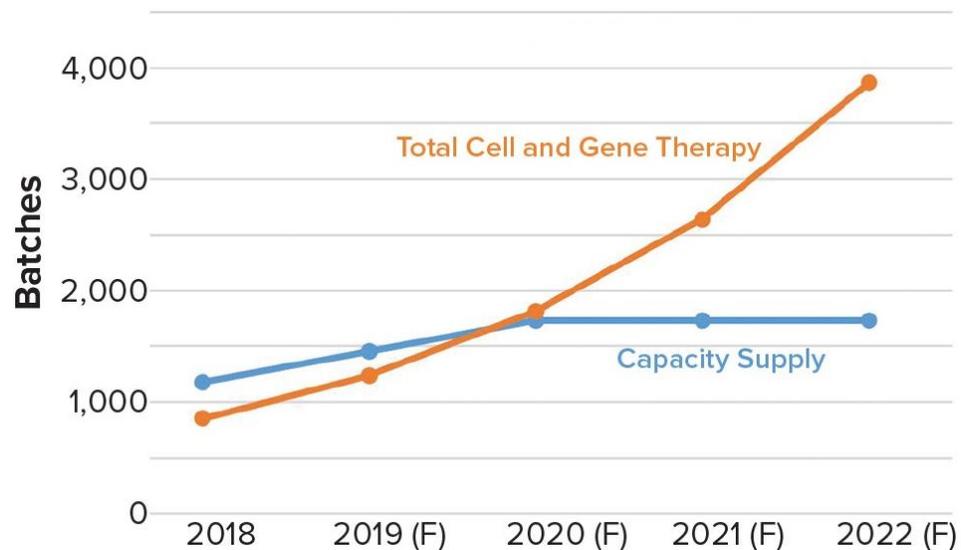


资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

## 选择CDMO外包的必要性——产能的缺口问题短时间内无法满足

- 根据发表于Biopress International的一篇文章：分析腺相关病毒和慢病毒/逆转录病毒载体，并考虑了载体产品产量的范围、潜在批次大小、对疾病/产品类型的载体需求、靶器官、试验数量和患者登记。结果表明，到2020年第一季度，病毒载体需求将超过CDMO的生产能力。所以，当下游的研发公司极有可能会面对本身无法满足的产能需求时，则需要将生产的任务外包给CDMO。

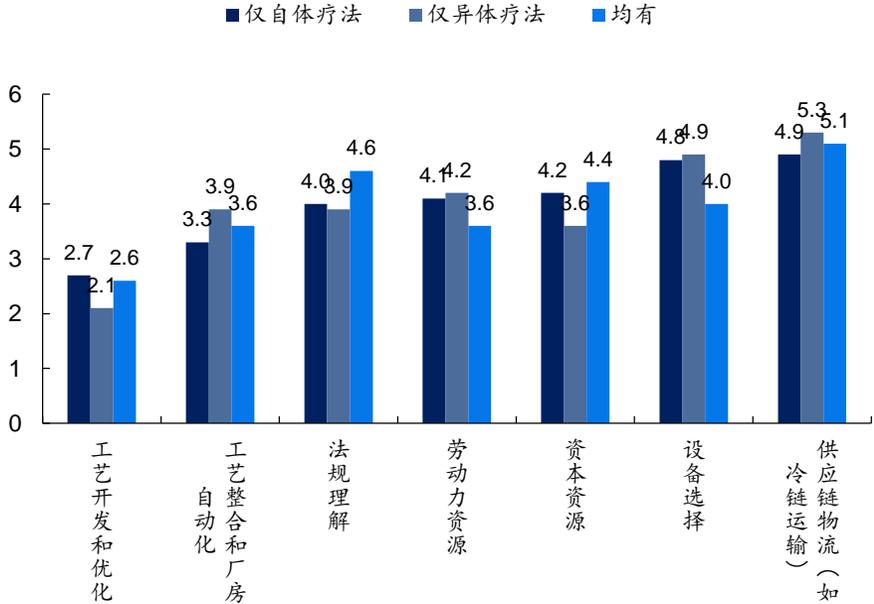
图表：Biopress病毒载体产能模型预测（左图为产能不再增加情形、右图产能为产能保持稳定增速情形）



# 选择CDMO外包的必要性——降低成本的考虑

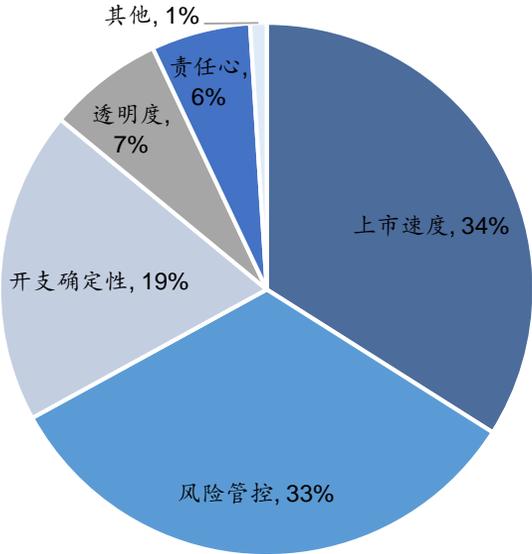
- 如果企业为了增大产能而选择自己搭建的话会面临的巨大的资金压力——大规模的GMP生产平台及配套的纯化、检测等设备；基因治疗载体的研制开发和生产技术。建造平台会在短期内给企业带来巨大的资金压力，而后续对于技术的研发不仅会产生额外的费用同时也会分散企业在药物研发和临床试验上的精力和人力。
- 人才与工艺经验——外包给CDMO节省时间成本，缩短研发周期：基因治疗药物的工艺开发难度大，控制复杂，具备良好技术、工艺背景和丰富生产管理经验的复合型人才已经成为行业的稀缺人才。同时，根据CRB的报告，我们可以看出基因治疗的企业非常看重流程的优化与集成流程和设备自动化解决方案两个方面。无论是人才的培养还是流程的优化和自动化的方案解决经验都是企业自身需要花费较高的时间成本来完成。相对成熟的CDMO企业往往在建立初期已经摸索并对这些问题有着较好的解决方案。根据CRB的调查统计，34%的企业都认为快速上市是首要因素。尤其是对初创企业而言，时间成本的节省是其后续发展的不可忽略的重要因素。

图表：CGT研发企业在商业化生产方面的挑战（最难=1）



资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

图表：CGT研发企业认为项目成功的驱动因素

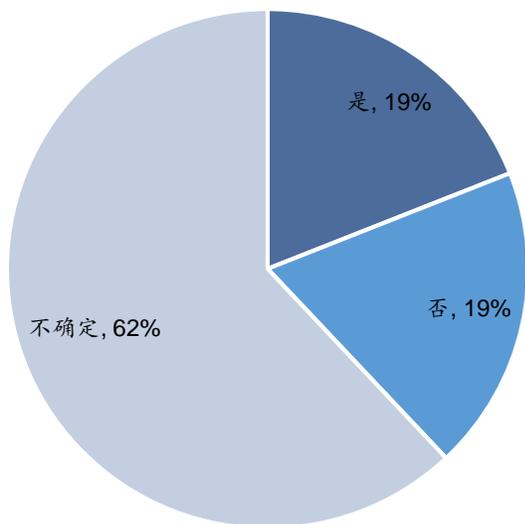


资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

## 选择CDMO外包的必要性——降低成本的考虑

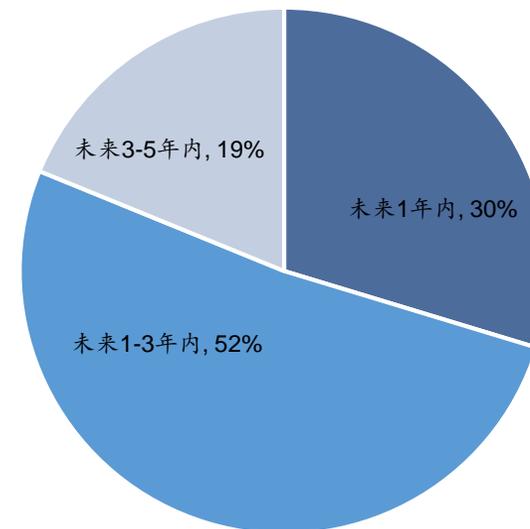
- **CDMO提供多样化的工艺选择及优化服务：**根据调查，大部分的基因治疗公司对于是否保持现有产品技术有着很强的不确定性，只有19%的公司选择不会更换。而在剩下的81%的公司中，全部表示会在5年时间内发生技术的更换。根据FDA的规定，基因治疗产品在申报IND时就必须确定生产工艺，此后若有重大变更须申报验证。因此基因治疗工艺要保持灵活性，而企业存在一定的转换成本，所以选择CDMO公司可以规避公司本身更换的风险。
- **质检成本对于初创小规模企业或高达1/3：**我们认为对于处于研发期的CGT产品，生产批次较小，CDMO企业具备规模优势。针对目前行业内大多数为初创企业，外包给CDMO企业无疑是个理想的选择。

图表：CGT研发企业近期更换基因编辑技术意愿



资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

图表：CGT研发企业产品技术更换时间调查



资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

# 基因治疗CDMO占据天时和地利

- **天时：**基因治疗需求迅猛增长，短时间内产能无法跟上；目前初创企业较多，在研发成本和时间成本的因素下，选择CDMO是明智的；而大药企可以将精力集中在药物的研发和临床试验上，而无需浪费更多的时间来建立符合cGMP的生产设备和其它资源。
- **地利：**基因治疗行业的固有属性：生产工艺具有高度多样性和复杂性，需要数年才能构建相关的专业知识体系；生产平台的搭建需要大量的资金和时间投入；后续工艺的选择与质检对小规模初创企业不友好。通过将部分关键试剂/非核心辅料产品外包，药企可以将精力集中在药物的研发和临床试验上，而无需浪费更多的时间来建立符合GMP标准的相关生产设备和其它资源。
- 以推出全球首款CAR-T产品的跨国大药企Novartis为例,Novartis与CDMO企业Oxford BioMedica公司签订了数年的合同，为其已上市基因疗法产品Kymriah提供制造过程中所需要的病毒载体。包括像联合推出Yescarta、Tecartus等CAR-T产品的Kite/Gilead也签订了CDMO外包服务协议。如前所述，CGT行业面临来自于除了肿瘤外的罕见病和慢性病的极大需求，而CGT本身的全新治疗理念是这一行业可以持续发展的重要原因，受益于CGT本身的发展，我们认为CGT CDMO也具备着持续发展的动力。

图表：近五年大型药企在CGT领域的并购布局



资料来源：Cowen and Company, 太平洋证券研究院整理

## 2. 行业面临的瓶颈——病毒载体产能

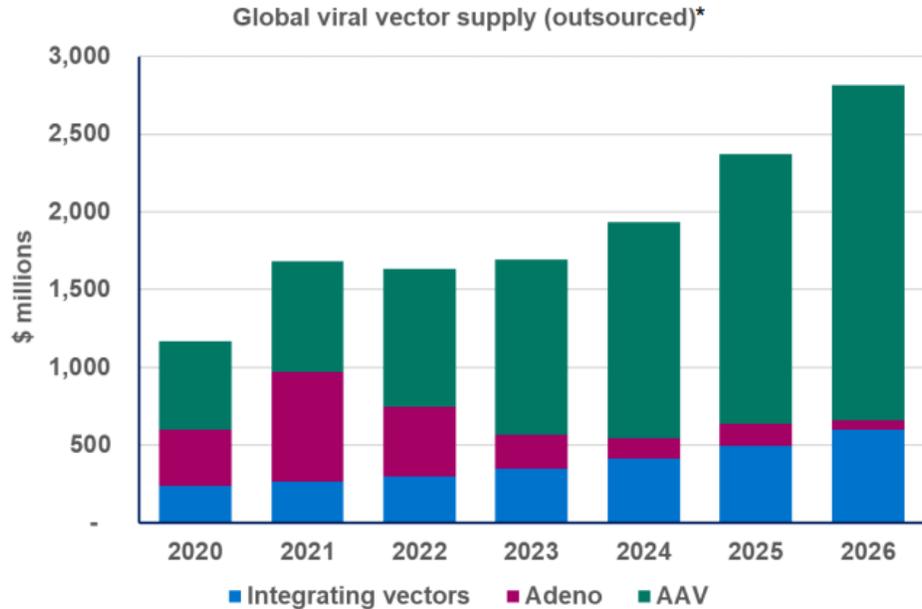
- ◆ 病毒载体的生产是潜在“卡脖子”障碍
- ◆ 病毒载体的供需计算



# 病毒载体简介

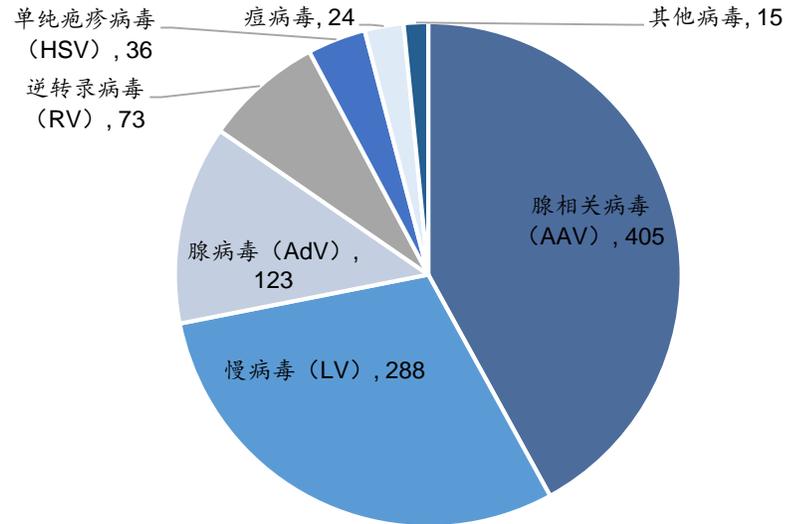
- 针对基因治疗的递送，目前有两种解决思路：机械和物理递送以及基于载体的基因递送。非病毒载体递送主要是考虑到病毒载体安全性、治疗性DNA容量以及成本等问题，目前非病毒载体包括质粒或裸露DNA（非病毒）、LNP递送系统等，但体内转染效果差以及毒性过大严重制约了非病毒载体的临床转化。病毒载体则包括常用的腺相关病毒AAV、慢病毒LV和逆转录病毒RV等载体。优质的病毒载体应具备有足够的空间来递送大片段的治疗基因；具有高转导效率，能感染分裂和非分裂的细胞；能靶向特定的细胞，且可以长期稳定表达转基因；具有较低的免疫原性的或致病性，不会引起炎症；具备大规模生产的能力等优点。
- 人工改造的病毒是目前基因治疗中最常用的载体。病毒载体优化升级则贯穿了整个基因治疗的发展史，感染效率更高、安全性更好的病毒载体的使用也是近年基因治疗取得成功的关键动因。根据ASGCT数据，89%在研CGT项目采用病毒载体作为递送系统，AAV和LV是最为常见的载体类型，分别常用于基因治疗和CAR-T等产品。

图表：全球病毒载体市场规模预测



资料来源：Oxford Biomedica，太平洋证券研究院整理

图表：在研CGT项目采用的病毒载体类型



资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

# 病毒载体的优缺点

- 目前常用的四种病毒载体各有优缺点，适用于不同场景。AAV和LV分别是基因和细胞治疗的新一代载体，相比前代的ADV和RV具有免疫原性弱、能够穿透核膜的优势。
- AAV和LV对比：LV有更强的嗜性，能够感染非分裂细胞，同时在安全性上较RV更安全；AAV的宿主范围极为广泛，长时程基因表达，治疗效果持久，同时其免疫原性极低，肝毒性低，但包装容量小、感染到表达的时间比较长。

图表：不同病毒载体对比

	腺病毒载体	腺相关病毒载体	逆转录病毒载体	慢病毒载体
核酸类型	dsDNA	ssDNA	RNA	RNA
克隆容量	<5.5kb	<2.8kb	<3kb	<4kb
靶细胞要求	分裂或非分裂细胞	分裂或非分裂细胞	分裂细胞，但干细胞表达低	分裂或非分裂细胞
表达丰度及速度	高水平表达，细胞水平36h可达到高峰，在体水平约72h达到高峰	低水平表达，细胞水平需要7天左右，动物水平需要表达2周	高水平表达，细胞水平72h表达	高水平表达，细胞水平72h达到稳定，在体水平约表达较差，约需要96h表达
基因整合	定向低频整合	不整合	随机整合并稳定遗传	随机整合并稳定遗传
表达持续时间	3周	稳定表达6个月以上	稳定表达，有被沉默风险	稳定表达
免疫原性	强	弱	一般	一般
转导效率	100%	70%	-	70%
滴度	10 <sup>11</sup> PFU/ml	10 <sup>12</sup> vg/ml	10 <sup>7</sup> TU/ml	10 <sup>8</sup> TU/ml

资料来源：互联网资料，太平洋证券研究院整理

图表：病毒载体递送的缺点

风险	描述
插入突变的风险	RV、LV存在插入突变的风险。相关研究表明，整合目标位点的选择不是随机的，病毒载体优先靶向某些区域，产生原癌基因的顺式激活或抑癌基因的抑制，以及内源性基因与病毒蛋白相互作用的反激活
效率下降风险	非整合性的AAV载体递送的外源基因可能随着细胞的分裂而稀释，会使得治疗效果发生下降
免疫原性和增强炎症的风险	病毒DNA更容易被细胞RNA-DNA传感系统识别；细胞核和胞质蛋白可以结合“非自身”DNA或RNA，触发细胞的先天免疫，从而导致病毒DNA的表现遗传沉默，诱导细胞死亡，激活适应性免疫
高成本	病毒生产所需的高成本阻碍了额外病毒载体系统的临床应用

资料来源：互联网资料，太平洋证券研究院整理

# 腺相关病毒AAV简介

- 早期基因治疗曾尝试腺病毒载体，但因为免疫原性过强和导入的环状DNA可能在细胞分裂中丢失而被AAV取代。AAV是一种无包膜单链DNA病毒，属于细小病毒家族。AAV作为最早通过欧盟FDA认证的基因治疗载体，因其具有宿主范围广、非致病性、低免疫原性、长期稳定表达外源基因、良好的扩散性能和物理性质稳定等优点，已被广泛地应用于基础研究和临床试验中。
- 通常情况下AAV不能独立复制，只有在辅助病毒（如腺病毒，单纯疱疹病毒，痘苗病毒）存在时才能进行复制。目前的主流看法是rAAV的基因组中不包含有Rep基因，所以rAAV的基因组DNA几乎不能够整合到AAVS1位点，在感染细胞后rAAV基因组会加工成一个双链DNA环形episome（头尾相连形成环状），能长期存在非分裂细胞中而不被细胞系统当作外源DNA降解，因此可以在哺乳动物器官或组织中长期保留，但不会随着基因组复制而复制。
- 目前已发现AAV有12种亚型及120多种变型，并逐步用于基因药物研发。rAAV携带的蛋白衣壳与野生型AAV几乎完全相同，然而衣壳内的基因组中编码病毒蛋白的部分被删除，取而代之的是治疗性转基因（transgene）。AAV基因组中唯一被保留的部分是ITRs，它起到指导基因组的复制和病毒载体组装的作用。将编码病毒蛋白删除，一方面可以最大化重组AAV携带转基因的容量，另一方面可以减小病毒载体的免疫原性和细胞毒性。

图表：野生型与重组型AAV



资料来源：互联网资料，太平洋证券研究院整理

图表：不同血清型AAV对细胞组织器官的亲嗜性

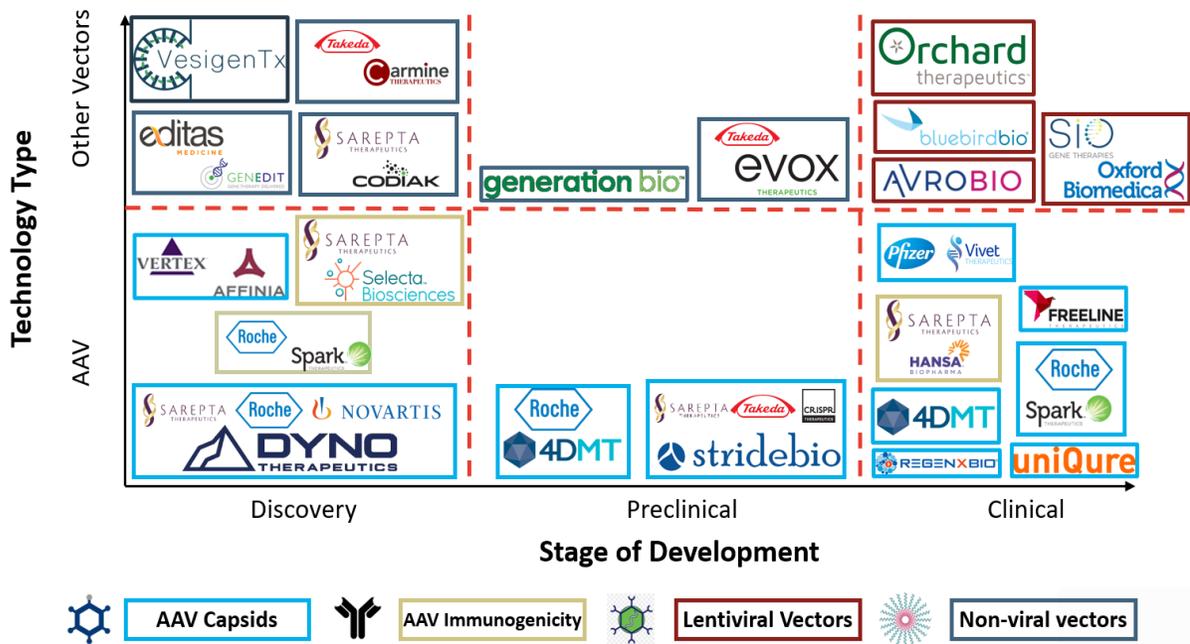
亚型	组织亲嗜性
AAV1	肌肉、心脏、骨骼肌（包括心肌）、神经组织
AAV2	中枢神经、肌肉、肝脏、脑组织、眼
AAV3	肌肉、肝脏、肺、眼
AAV4	中枢神经、肌肉、眼、脑
AAV5	肺、眼、中枢神经、关节滑膜、胰腺
AAV6	肺、心脏
AAV7	肌肉、肝脏
AAV8	肝脏、眼、中枢神经、肌肉
AAV9	心脏、肌肉、肺（肺泡）、肝脏、中枢神经
AAV-DJ	广谱性感染各种细胞，可做细胞实验

资料来源：互联网资料，太平洋证券研究院整理

# AAV病毒载体临床概览

- 不同血清型的AAV载体因为衣壳蛋白的不同，对不同组织和细胞的转染效率存在差异。通过选择合适的血清型的AAV载体，还能实现对不同组织器官的精准递送。
- 对AAV载体的优化技术主要聚焦于衣壳和免疫原性，由uniQure、Freeline、Vivet、Spark和REGENXBIO等公司开发的第一代和第二代AAV衣壳已经显示出商业化的初步前景。如AAV9是由REGENXBIO的NAV技术开发的，自2015年以来已经有超过5次的对外授权（包括Zolgensma），由于其转导神经元的能力，最终有可能成为基因治疗领域中使用最广泛的衣壳。行业发展的重点已转向第三代AAV衣壳方法。Dyno（CapsidMap平台）、4DMT（治疗性载体进化平台）和StrideBio（结构启发的AAV载体工程，STRIVE平台）都已参与下一代AAV衣壳平台相关靶点的合作。

图表：病毒载体技术开发企业分类



资料来源：Cell and Gene, 太平洋证券研究院整理

图表：AAV载体特性和专利

		第一代					第二代			
亚型		AAV1	AAV2	AAV3	AAV4	AAV5	AAV6	AAV7	AAV8	AAV9
专利权		过期	过期	过期	过期	过期 (2019年 UniQure)	过期	REGENXBIO		
专利过期时间								US2026 EU2022	US2022 EU2022	US2026 EU2024
主要受体		N连接唾液酸	HSPG	HSPG	O连接唾液酸	N连接唾液酸	N连接唾液酸	未知	未知	N连接半乳糖
代表企业		Biogen 罗氏 Spark MeiraGTx			UniQure		武田 Audentes Biogen Ultragenyx		Abeona 诺华 Rocket 礼来 Prevail	

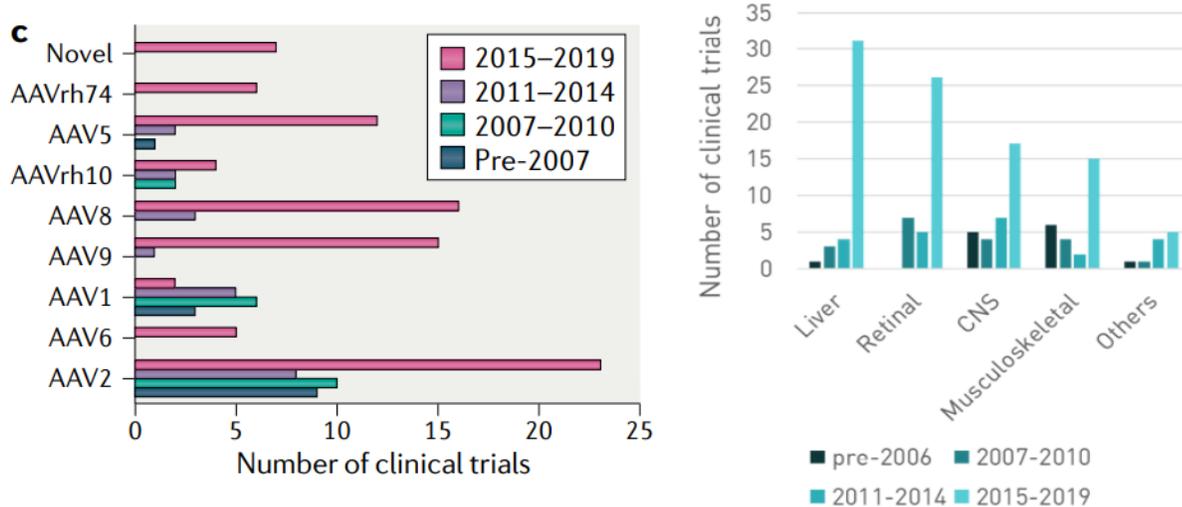
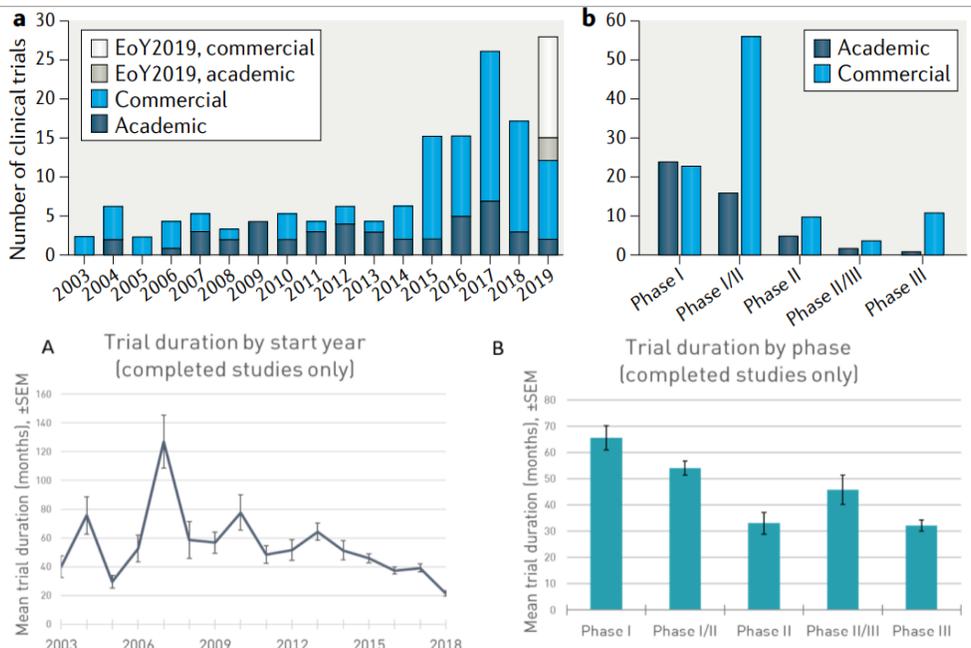
资料来源：Nature, 太平洋证券研究院整理

# 腺相关病毒AAV临床概览

- 全球开展的rAAV相关的临床试验数量总体上呈现指数递增趋势，2003-2019年中合计登记149项临床试验。每年启动的试验数量从2010年的5项增加到2017年的26项。大多数初步完成的研究都是以安全性和有效性为终点的1/2期研究。临床时间方面，已完成临床试验的耗时随年份推移有缩短趋势，表明AAV技术和临床方案设计的逐渐成熟以及AAV相关监管的完善。按临床阶段划分来看，临床前期耗时更长，主要是安全性探索等环节在前期相对重要，II、III期临床则相对耗时更少。
- 全球临床采用的AAV载体的亚型也在增加，由单一的rAAV2扩展到了rAAV1、rAAV5、rAAV8、rAAV9型，其中以rAAV1、rAAV2、rAAV8型相关的临床试验居多，治疗的疾病范围扩展到艾滋病、癌症、视网膜疾病、肌营养不良症、心力衰竭、神经系统疾病以及其他一些基因缺陷疾病。根据Nature数据，AAV2血清型使用最多，并且具有最安全和有效的证据，有40多项已完成的试验使用了AAV2。自2015年以来，使用AAV8和AAV9衣壳递送至中枢神经系统（CNS）的药物的试验数量有所增加。

图表：全球AAV载体临床试验数量和研究的平均持续时间

图表：全球AAV载体临床试验按血清型和适应症分类



资料来源：Nature，太平洋证券研究院整理

资料来源：Nature，太平洋证券研究院整理

# 病毒载体生产表达

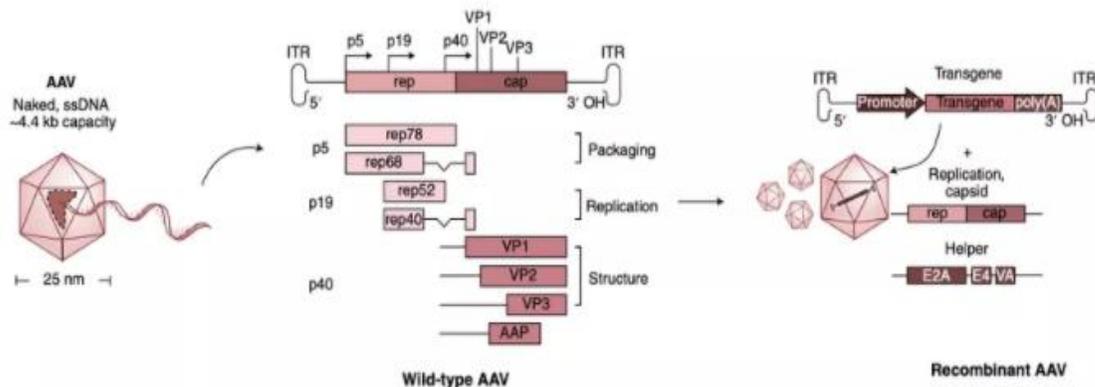
- **CGT药物生产核心是病毒载体的表达生产，通常病毒载体的生产涉及上游的载体表达和下游的分离纯化。**载体的生产涉及十分复杂的工艺，难度极高，且制备周期较长，这直接导致了全球范围内的病毒载体GMP产能接近瓶颈。同时也是阻碍整个基因治疗行业发展的主要障碍。基因治疗载体工艺的开发、放大和GMP生产涉及复杂的生产体系和严格的质量控制体系，例如菌株库、细胞库、毒株库建库工艺，大规模大肠杆菌发酵工艺，细胞培养工艺，病毒收获和纯化工艺、无菌工艺，制剂灌装等重要工艺。
- **病毒载体的生产通常需要从病毒载体结构入手：**以AAV载体为例，AAV的基因组包括上下游两个开放读码框架，位于分别由145个核苷酸组成的2个反向末端重复序列（ITR）之间。基因组中有3个启动子（P5、P19和P40）和2个开放阅读框、REP和CAP。REP编码4个重叠的多功能蛋白，即REP78、REP68、REP52和REP40，其中REP78与REP68参与AAV的复制与整合，REP52和REP40具有解螺旋酶和ATP酶活性，与REP78、REP68共同参与单链基因组的复制；CAP编码的VP1、VP2、VP3是装配成完整病毒所需要的衣壳蛋白，它们在AAV病毒整合、复制和装配中起重要作用。

图表：病毒载体的生产工艺流程



资料来源：网络资料整理，太平洋证券研究院整理

图表：AAV载体结构



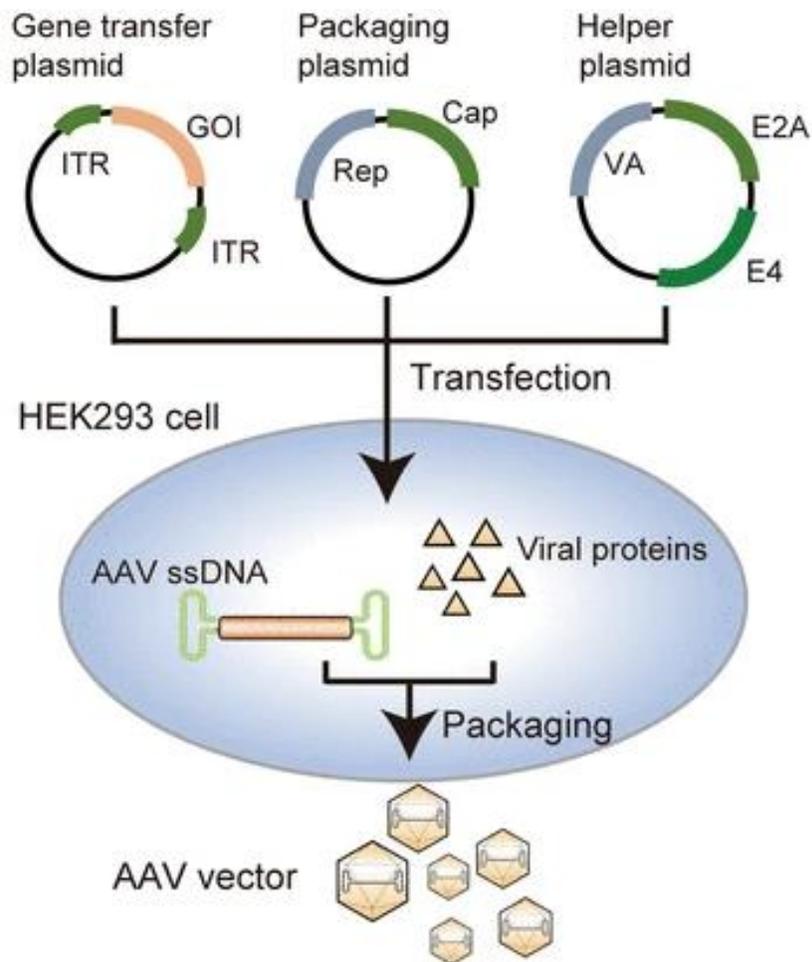
资料来源：网络资料整理，太平洋证券研究院整理

## AAV载体生产表达——三质粒共转染和Sf9昆虫细胞表达

- **经典三质粒共转染：**首先构建并纯化获得三个细菌质粒VEC,CAP和REP，其中VEC携带插入的基因，CAP和REP为构建AAV组成部分。再共转染到含有腺病毒E1a/b元件的HEK293细胞，细胞内组装成为rAAV。目前三质粒共转染是使用最广泛的rAAV生产方式。
- **BEVs载体感染Sf9昆虫细胞：**使用两种重组杆状病毒来感染Sf9细胞，第一个携带目的基因和AAV ITRs，第二个杆状病毒载体（BEV）协助Rep和Cap的合成。由于感染昆虫细胞的病毒一般不会感染哺乳动物细胞，且无血清培养基不包含血清中的动物来源杂质，杆状病毒-Sf9生产体系的安全系数较高。另外杆状病毒可以辅助AAV的复制，所以此方案也不需要腺病毒（Ad）等辅助病毒的参与。
- **三质粒共转染优缺点：**优点是只需要构建含目的序列的rAAV质粒和普通的转染过程，快速、简便、病毒空壳率相对低；缺点是目前较多是基于贴壁细胞基础上的生产，细胞扩大化生产会有较大困难，需要制备大量高质量的载体质粒，rAAV的产量在很大程度上取决于转染的效率。
- **Sf9昆虫细胞优缺点：**由于昆虫细胞更小，可以高密度悬浮培养，AAV生产效率更高。缺点是需要纯化相关病毒颗粒，需要对培养过程进行微调（如杆状病毒基因组在高病毒浓度下会变得不稳定，而rep基因的缺失会导致基因治疗载体的生产停止）。
- 除上述两种表达方法外，还可以建立起含有rAAV的Rep/Cap基因或ITR基因组的稳定细胞株（常用Hela细胞），再用辅助病毒来感染生产出rAAV。此方法的优点是所用细胞可选能作悬浮培养的工业化生产细胞株，适合临床规模生产。缺点是稳定细胞株的建立与鉴定需要很长时间；细胞株需要注意多次传代后的稳定性；后续纯化过程中要注意完全失活辅助病毒。

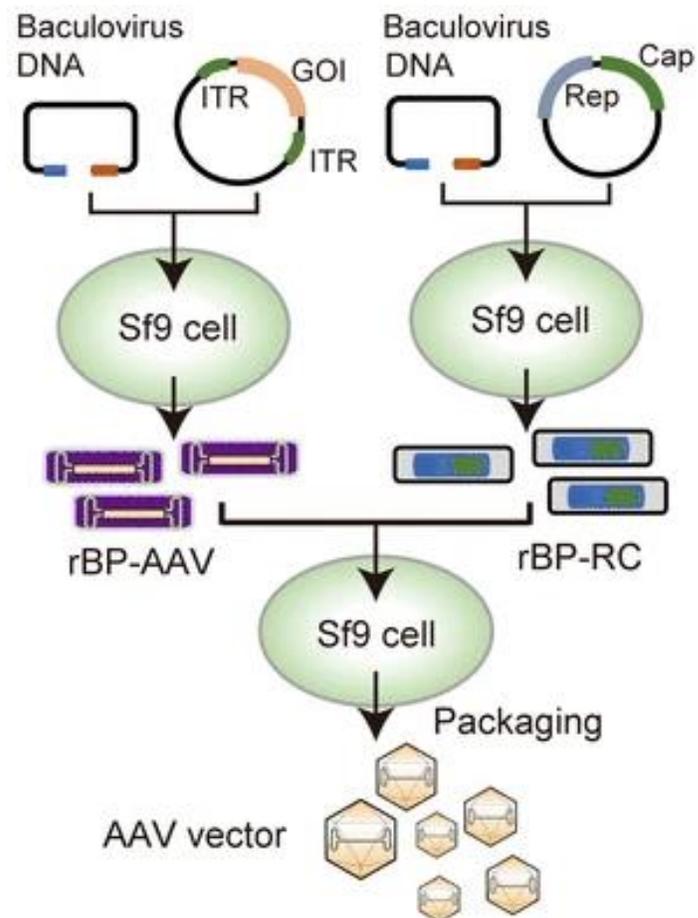
# AAV载体生产表达——三质粒共转染和Sf9昆虫细胞表达

图表：三质粒共转染生产AAV载体



资料来源：Progress in Hematology, 太平洋证券研究院整理

图表：BEVs载体感染Sf9昆虫细胞生产AAV载体

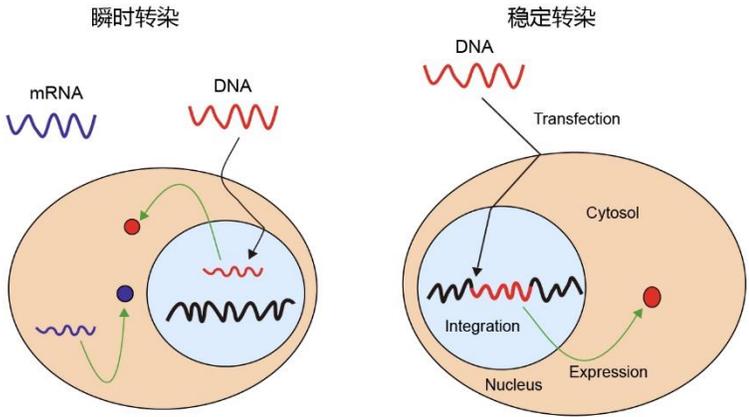


资料来源：Progress in Hematology, 太平洋证券研究院整理

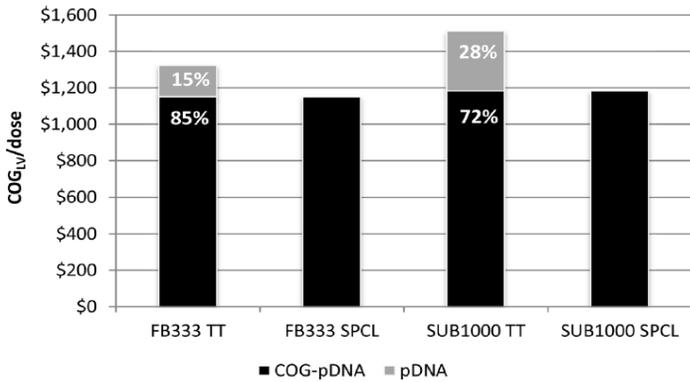
# 病毒载体转染——瞬时转染和稳定转染

- **瞬转：**瞬时转染涉及将遗传物质插入细胞中，而不需要将遗传物质整合到宿主细胞基因组中，转染的遗传物质在细胞内停留的时间有限，并且不会转移至其他新的分裂细胞中。采用该工艺生产的病毒载体在转染后较短时间内就可以从细胞中收获。该过程在操作上相对简单和直接。瞬时转染是一种非常灵活和高效的病毒载体生产方法，它可以缩短开发时间并加速上市时间。但是需要昂贵的GMP级质粒用于转染步骤，以及用于清除辅助质粒、细胞DNA和转染试剂的其他纯化步骤。
- **稳转：**经过基因修饰，通过诱导型启动子表达辅助基因、包装基因以及目标基因，用于生产病毒载体。稳转细胞系可以通过避免多质粒转染步骤简化病毒载体生产步骤，通过避免使用昂贵的cGMP质粒降低成本，通过生成历史清晰的细胞系最大程度地降低管控要求。缺点：前期需要投入较高的成本和花费较长的时间来建立稳转细胞系。
- **相较于瞬时转染生产，稳定的病毒生产才是基因治疗的最佳选择。**pDNA成本的减少是稳转的最大优势：稳转细胞系通过前期的基因修饰改变了细胞系的宿主基因组，使目的基因可以持续表达，进而就可以直接减少pDNA（质粒）的使用，从而使整个COG减少15-30%。其余潜在的优势：稳转细胞系可以达到更高的细胞密度和病毒载体滴度，该工艺最终会实现更高的生产效率并具备可扩展性。

图表：稳转和瞬转原理差异



图表：慢病毒稳转和瞬转质粒成本差异



FB333为经过优化参数后的FB处理方式  
 $2 \times 10^9$ TU/剂、年产5000剂条件下

资料来源：德泰生物，太平洋证券研究院整理

资料来源：Pubmed，太平洋证券研究院整理

# 病毒载体细胞扩增放大培养——贴壁培养和悬浮培养

- 贴壁培养：**通常使用需要血清（FBS）的贴壁HEK293T细胞系来培养，这导致在GMP条件下，昂贵且难以执行的大规模生产工艺，因为需要大量消耗性物料，如T型瓶、动物血清，同时需要大量的实验室人工以及时间消耗。大部分瞬时转染载体的生产如采用三质粒共转染常规HEK293细胞系使用贴壁性细胞系，其中所选细胞类型需要有利于它们附着、生长和生产病毒载体的表面。
- 悬浮培养：**一种在受到不断搅动或摇动的液体培养基里，培养单细胞及小细胞团的组织培养系统，是非贴壁依赖性细胞的一种培养方式。某些贴壁依赖性细胞经过适应和驯化也可用此方法培养。稳定转染通常是适应悬浮的细胞系，不需要基质附着、生长和生产病毒载体。

图表：贴壁培养和悬浮培养的优缺点

	优点	缺点
贴壁培养	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、工艺开发和优化时间比悬浮细胞系统更具优势，可以相对较快地进行，并且细胞工厂贴壁细胞过程的适应时间相对较短；</li> <li>2、细胞紧密黏附于固相表面，可直接倾去旧培养液，清洗后直接加入新培养液，容易更换培养液；</li> <li>3、因细胞固着于载体表面，不需过滤系统，容易采用灌注方式培养，从而达到提高细胞密度的目的</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、难以执行的大规模生产工艺；</li> <li>2、培养设施占地面积大，设备投资大；</li> <li>3、通常需使用动物血清培养基，下游纯化相对步骤较多</li> </ol>
悬浮培养	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、其生长取决于培养基中的细胞浓度，易于从实验室规模的摇瓶或转瓶平台放大至生物反应器规模，不需要细胞附着和解离；</li> <li>2、不需要经组织培养处理的容器以进行培养，仅需要搅拌即可保证充分的气体置换；</li> <li>3、多数悬浮细胞系可生长于无血清培养基，这可降低成本、简化下游工艺并降低污染风险</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、使贴壁细胞系统适应悬浮细胞系统耗时长（8-18个月）；</li> <li>2、悬浮培养需生物反应器必须以高浓度接种；</li> <li>3、发展时间较短，其培养表达效率低于贴壁培养；</li> <li>4、生物反应器中混合效率会随着规模的增加而降低，必须以非线性方式增加搅拌和气体流速（氧气喷射，导致出现大的分散气泡），更大的搅动意味着更高的剪切应力和更大的局部氧化应激风险，这会损坏转染所需的质粒 DNA 和质粒 DNA 转染剂复合物；</li> </ol>

# 病毒载体细胞扩增放大培养——贴壁培养和悬浮培养

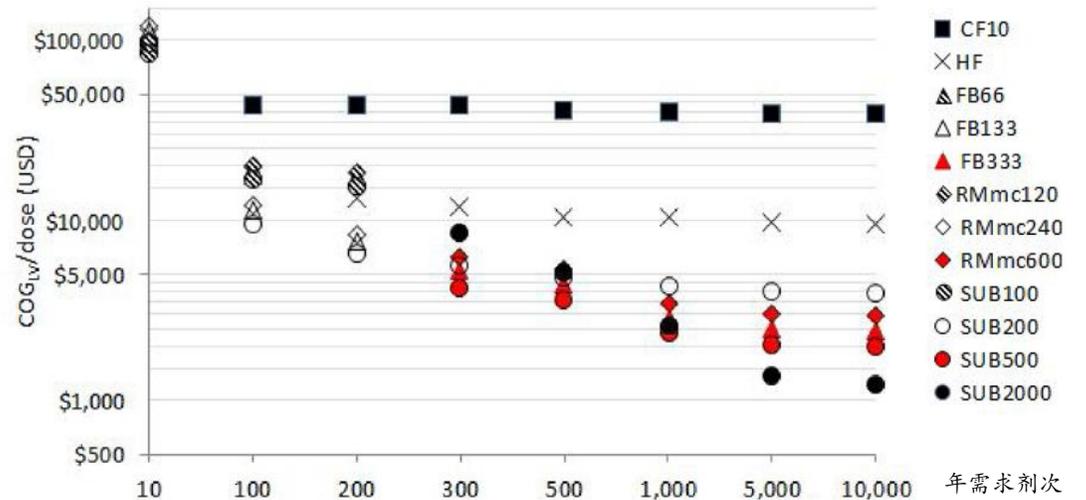
- 悬浮培养设备可进行更容易的规模放大：目前贴壁细胞培养是LV生产研究的主流，对于贴壁细胞培养目前所常用用的生物反应器：CF10（10层细胞工厂），HF（中空纤维生物反应器如Quantum），FB（固定床反应器如iCELLis）和RMmc（微载体生物反应器如Fibra-Cel）等，其最大的障碍是可放大性，而对于使用悬浮细胞培养的SUB（一次性搅拌罐生物反应器）放大性不是问题。
- 悬浮培养有效减少来了上下游处理的过程中的成本：更容易传代；不需要酶或机械解离；其不需要经组织培养处理的容器以进行培养，仅需要搅拌即可保证充分的气体置换；大多数悬浮细胞系可生长于无血清培养基，这可降低成本、简化下游工艺并降低污染风险。根据COG测算，利用悬浮反应器的单位成本明显较低，且随着需求量的增加，会明显减少。

图表：贴壁与悬浮培养下细胞密度差异

培养方式	培养设备	收获体积 (L/单元)	细胞密度
贴壁 (括号内为表面积, m <sup>2</sup> )	CF10 (0.6)	2	
	HF (2)	5.33	5 × 10 <sup>4</sup> 个细胞/cm <sup>2</sup>
	FB (66)、FB (133)、FB (333)	100、200、500	2 × 10 <sup>5</sup> 个细胞/cm <sup>2</sup>
	RMmc (60)、RMmc (120)、RMmc (240)、RMmc (600)	50、100、200、500	
悬浮 (括号内为体积, L)	SUB (50)、SUB (100)、SUB (200)、SUB (500)、SUB (1000)	50、100、200、500、1000	3.18 × 10 <sup>5</sup> 个细胞/ml
	SUB (50)	2000	1.27 × 10 <sup>6</sup> 个细胞/ml

资料来源: Pubmed, 太平洋证券研究院整理

图表：贴壁与悬浮培养LV的CoG测算



资料来源: Pubmed, 太平洋证券研究院整理

## 病毒载体细胞培养设备

- **细胞工厂（Cell Factory, CF）等：**单元式贴壁培养系统，包括CF、滚瓶、HyperFlask和HyperStack等，放大生产通常为增加培养单元的数量（横向放大），优势是工艺成熟、操作灵活，适合早期小批量生产研究；缺点是放大规模时空间占用高、固定资产和人力成本高。CFs可提供面积 $2.5\text{m}^2$ /单位，比滚瓶大 $0.17\text{m}^2$ 。滚瓶常用于疫苗生产，规模扩大较CF容易，但气体交换的限制可能降低病毒滴度；HyperFlask和HyperStack具有用于气体交换的膜，面积约 $2.5\text{m}^2$ /单位，在在介质/表面积体积方面优于CF。
- **固定床生物反应器（Fixed Bioreactor, FBR）：**一次性生物反应器由于具备易于纵向放大（增加反应器体积）、更容易监控和控制过程、减少记录保存、减少单元操作、降低污染风险、减少设施空间和降低运营成本等优势，目前已被广泛用于抗体药物的大规模生产。固定床生物反应器为针对贴壁细胞培养特制，填充医药用级PET材质的3D微载体片，为细胞的粘附提供了支撑，其控制器配备灌注功能，并兼具自动控制的搅拌，温度，pH和溶解氧的功能，使得生物反应器能够自动化控制细胞培养、并实时准确地监测生产参数，这是常规的细胞工厂及转瓶所不具备的优势。
- **搅拌式生物反应器（STR）：**适用于悬浮培养细胞系，很容易地实现从mL到6000L或更大的规模，空间利用率高，如Allegro STR生物反应器采用立方体设计，即使在2000L的规模下，安装高度也小于3m；此外STR生物反应器从小规模可线性放大。

# 病毒载体细胞培养设备

图表：细胞工厂、iCELLis Nano 和 iCELLis 500+ 生物反应器



资料来源：Thermo Fisher、Pall, 太平洋证券研究院整理

图表：iCELLis Nano 和 500+ 生物反应器的可扩展性选项

iCELLis Nano相当于					iCELLis 500相当于			
床高 (压缩比例)	表面积 (m <sup>2</sup> )	850cm <sup>2</sup> 滚瓶	10层细胞工厂	HyperStack 36	表面积 (m <sup>2</sup> )	850cm <sup>2</sup> 滚瓶	10层细胞工厂	HyperStack 36
2cm (C1.0)	0.53	6.2	0.8	0.3	66	776	104	37
2cm (C1.5)	0.80	9.4	1.3	0.4	100	1176	157	56
4cm (C1.0)	1.06	12.4	1.7	0.6	133	1565	209	74
4cm (C1.5)	1.60	18.8	2.5	0.9	200	2353	314	111
10cm (C1.0)	2.65	31.8	4.3	1.5	333	3918	524	185
10cm (C1.5)	4.00	47.1	6.3	2.2	500	5882	786	278

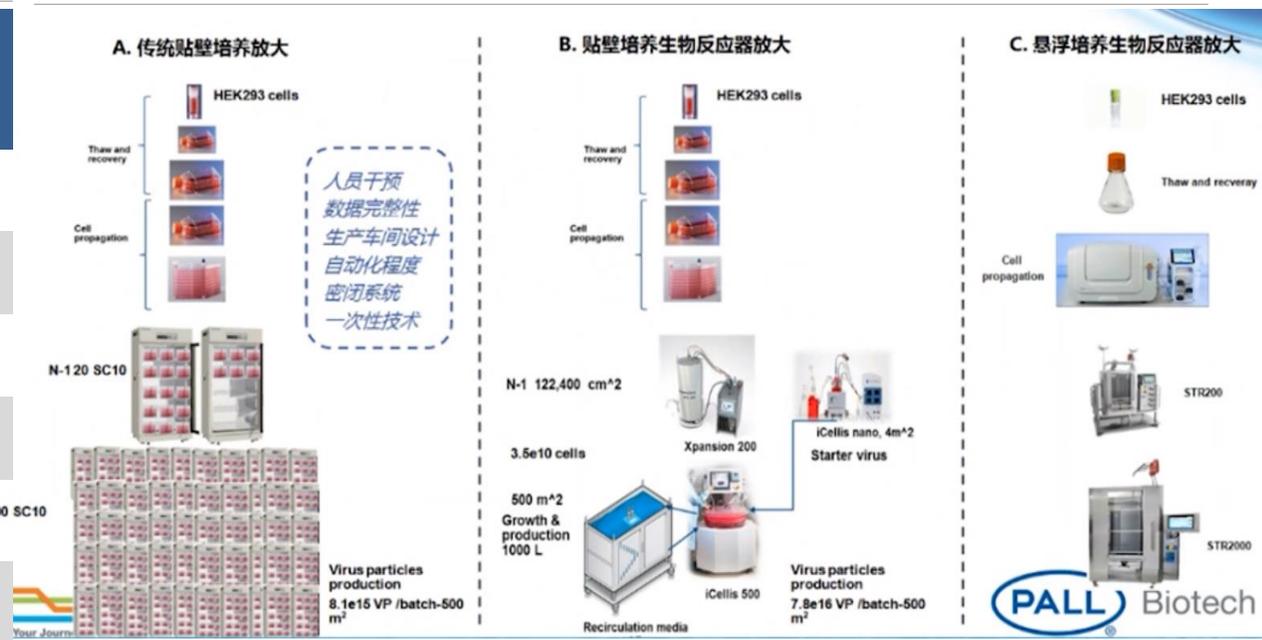
资料来源：Pall, 太平洋证券研究院整理

图表：Allegro STR 搅拌式生物反应器系列50L-2000L



资料来源：Pall, 太平洋证券研究院整理

图表：三类规模化培养病毒载体的方式



资料来源：Pall, 太平洋证券研究院整理

# 病毒载体细胞扩增放大培养——贴壁培养和悬浮培养

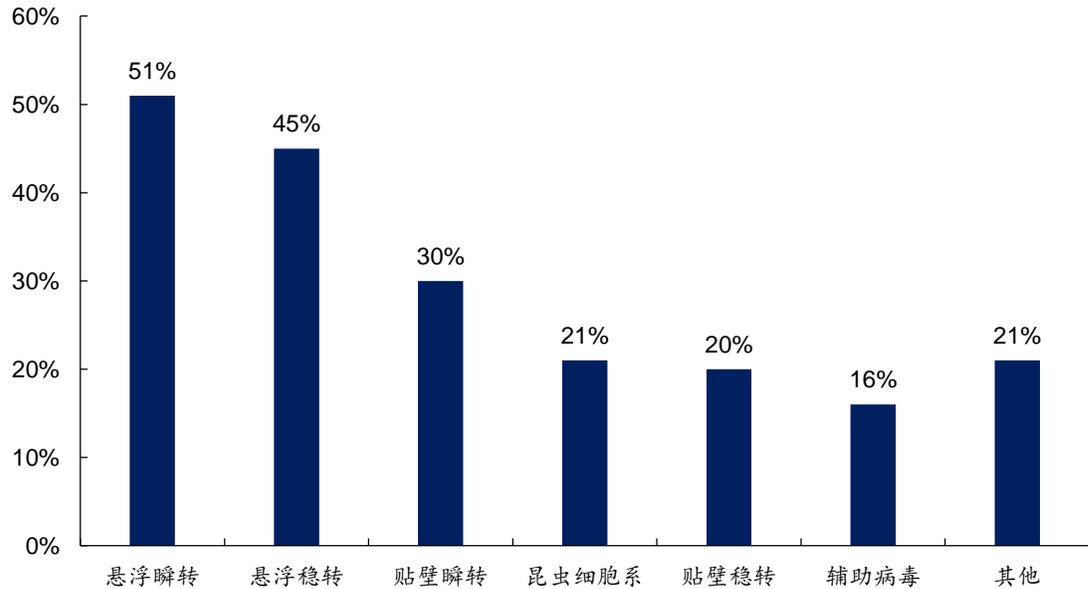
- 悬浮细胞培养的趋势处于加速阶段。目前大约70%的开发产品都使用贴壁细胞，包括 FDA 批准两种的基因疗法。转向采用悬浮细胞，需要开展持续性的开发工作，尽管目前没有获批使用杆状病毒载体的产品，但其发展也有了显著的增长。（基因疗法中病毒载体上游生产工艺考虑因素）

图表：贴壁培养和悬浮培养的对比

	贴壁培养	悬浮培养
上市速度	++++	+
生产放大能力	++	++++
生产效率（每剂成本）	+++	++
细胞无菌取样	+	++++
上游工艺操作（灌注/CMC）	++++	+
血清依赖（培养阶段）	++	++++
生产经验	+	+++
CDMO产能扩充	+	++++
反应器特性（细胞分布、气体交换、混合等）	+	++++
转染简便性	+++	++
种子培养	+	++++
收获	++++	++
纯化	+++	++

资料来源：互联网资料整理，太平洋证券研究院整理

图表：CRB关于病毒载体采用细胞培养方式意愿的调研

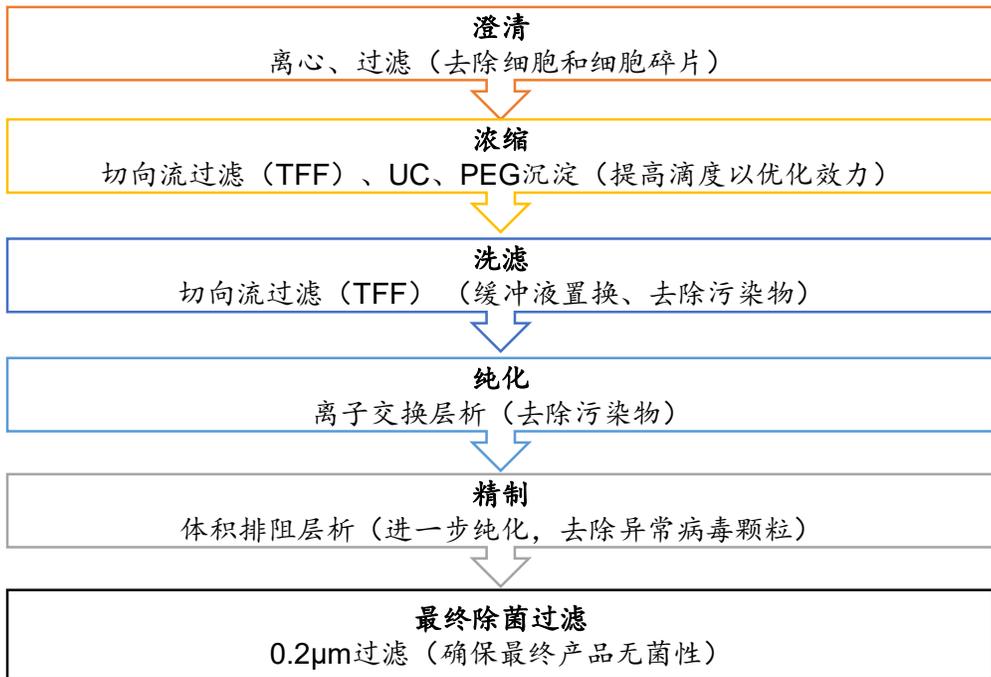


资料来源：CRB，太平洋证券研究院整理

# 病毒载体培养下游工艺 (DSP)

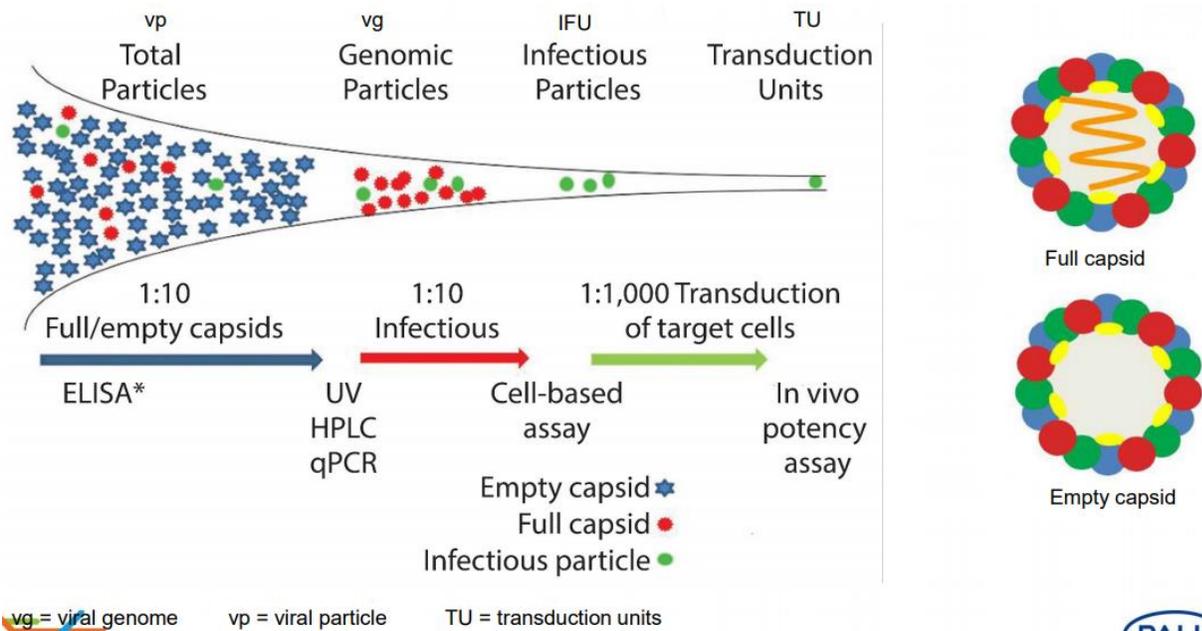
- 在得到USP粗液之后，需通过一系列下游工艺如澄清、浓缩和纯化等步骤得到最终的产品，DSP通常独立于USP。DSP最核心的步骤是层析纯化，直接关系产品质量。它的难点在于1) 病毒的体积大，层析纯化过程中的可接触面积较小，影响和配基的结合；2) 精纯过程中对于杂质去除的考量：上样量；样品中杂质成分（HSP、核酸酶、降解后的DNA）的大小。而且根据对应的病毒大小需要在多种层析方式中灵活选择。目前病毒载体DSP整体收率基本在20-30%。
- DSP难点主要在于1) 对大体积的USP药液进行浓缩（根据合理给药体积，通常需要将200L-500L体积生物反应器操作获得的料液需浓缩到100-200mL）；2) USP中的空壳病毒（空壳率也是指征USP好坏的一个重要参数），完整和空衣壳物理上高度相似，主要不同在于浮力密度，很难通过标准的下游工艺来区分。

图表：病毒载体下游工艺



资料来源：互联网资料整理，太平洋证券研究院整理

图表：病毒载体滴度定义

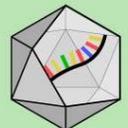
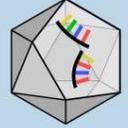
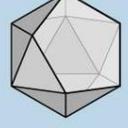


资料来源：Pall，太平洋证券研究院整理

# 病毒载体培养下游工艺 (DSP) —— 空壳检测的难度

- 由于给药剂量是基于病毒基因数目，空衣壳的存在1) 增加了总体的病毒载量，使达到治疗效果需要加大剂量，这可能会增加副作用，特别对于靶向大脑、脊髓等体积较小的组织；2) 衣壳蛋白本身可以引发先天免疫反应，可能带来不必要的免疫原性风险。
- 完整衣壳和空衣壳之间的电荷差异非常微妙，离子交换色谱法也只能富集完整衣壳，而不能真正将两者分离；超速离心法则可以有效分离空衣壳，但是因其缺乏稳定的可扩展性，无法进行生产工艺的变更，不利于后期载体的大规模纯化。此外部分完整衣壳还可能包含截短的目的基因、宿主细胞DNA、质粒DNA和其他遗传物质，这些衣壳亚种的分离难度也较大。目前缺乏高通量的、敏感准确的分析工具，很难鉴定空衣壳、部分完整衣壳和完整衣壳的产品表征。需要高通量且敏感的分析工具来检测不同批次的完整衣壳/空衣壳/部分完整衣壳的差异，以便控制影响生产工艺的相关参数。目前精度较高的方法是应用分析型超速离心技术 (AUC)，AUC可以表征AAV病毒颗粒的特性，精准测定AAV病毒载体空壳率。

图表：rAAV生产过程中产生的主要衣壳类型

Infectious virion		<b>Infectious titer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titer of functional virions in a cell-based infectious assay</li> <li>• Non-standardized</li> <li>• <math>10^7 - 10^{14}</math> infectious units <math>\cdot</math> mL<sup>-1</sup></li> </ul>
Full capsid		<b>Genome titer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titer of endonuclease-resistant, i.e. encapsidated, viral genomes</li> <li>• Used for dosing of drug product</li> <li>• <math>10^{10} - 10^{14}</math> vector genomes <math>\cdot</math> mL<sup>-1</sup></li> </ul>
Partially-filled capsid		
Empty capsid		<b>Capsid titer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titer of assembled and intact capsids, regardless of content</li> <li>• Represents total product load</li> <li>• <math>10^{11} - 10^{14}</math> capsids <math>\cdot</math> mL<sup>-1</sup></li> </ul>

资料来源：Molecular Therapy, 太平洋证券研究院整理

图表：病毒空衣壳存在可能导致的问题

	完整颗粒	部分包装颗粒	空壳颗粒	聚集体
产生原因	正确基因包装	部分病毒或宿主细胞基因包装	无基因包装	低稳定性和基质溶解性
占有颗粒比重	收获：<30% 纯化：>70%	收获：<10% 纯化：<1%	收获：>70% 纯化：<30%	小聚体：<2% 大聚体：<1ppm
对疗效的影响	目标基因正常转导		免疫原性风险增加、转导效率变差	

资料来源：Molecular Therapy, 太平洋证券研究院整理

# AAV载体培养流程

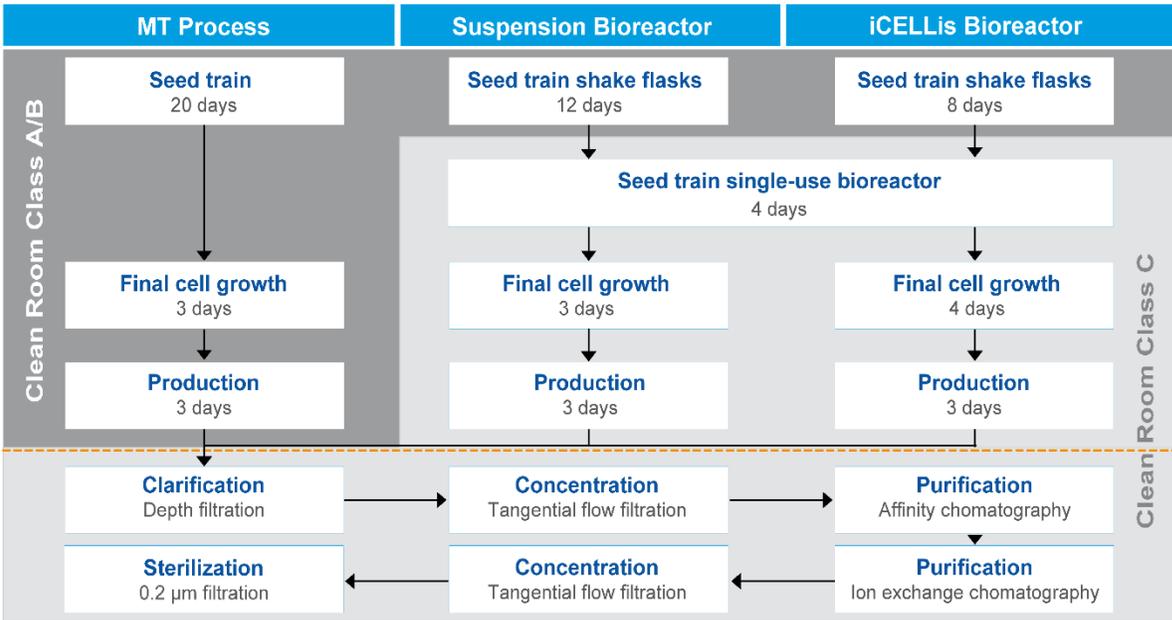
- AAV载体的培养需要在洁净室中完成，上游的耗时主要集中在种子培育、细胞生长以及制备环节。根据文献，细胞工厂工艺上游全流程需要26天，均处于A/B级洁净室；悬浮培养工艺则需要22天，其中摇瓶种子培育的12天需要在A/B级洁净室；iCELLLi贴壁反应器则可进一步缩短至19天，其中摇瓶种子培育的8天需要在A/B级洁净室。
- 考虑细胞培养时长在6-7天，因此年生产批次理论上最大可达50批次左右，但考虑到批次间清洗更换材料、设备负荷以及周转风险等，通常建议一年生产10-20批。

图表：AAV载体培养及下游富集纯化流程



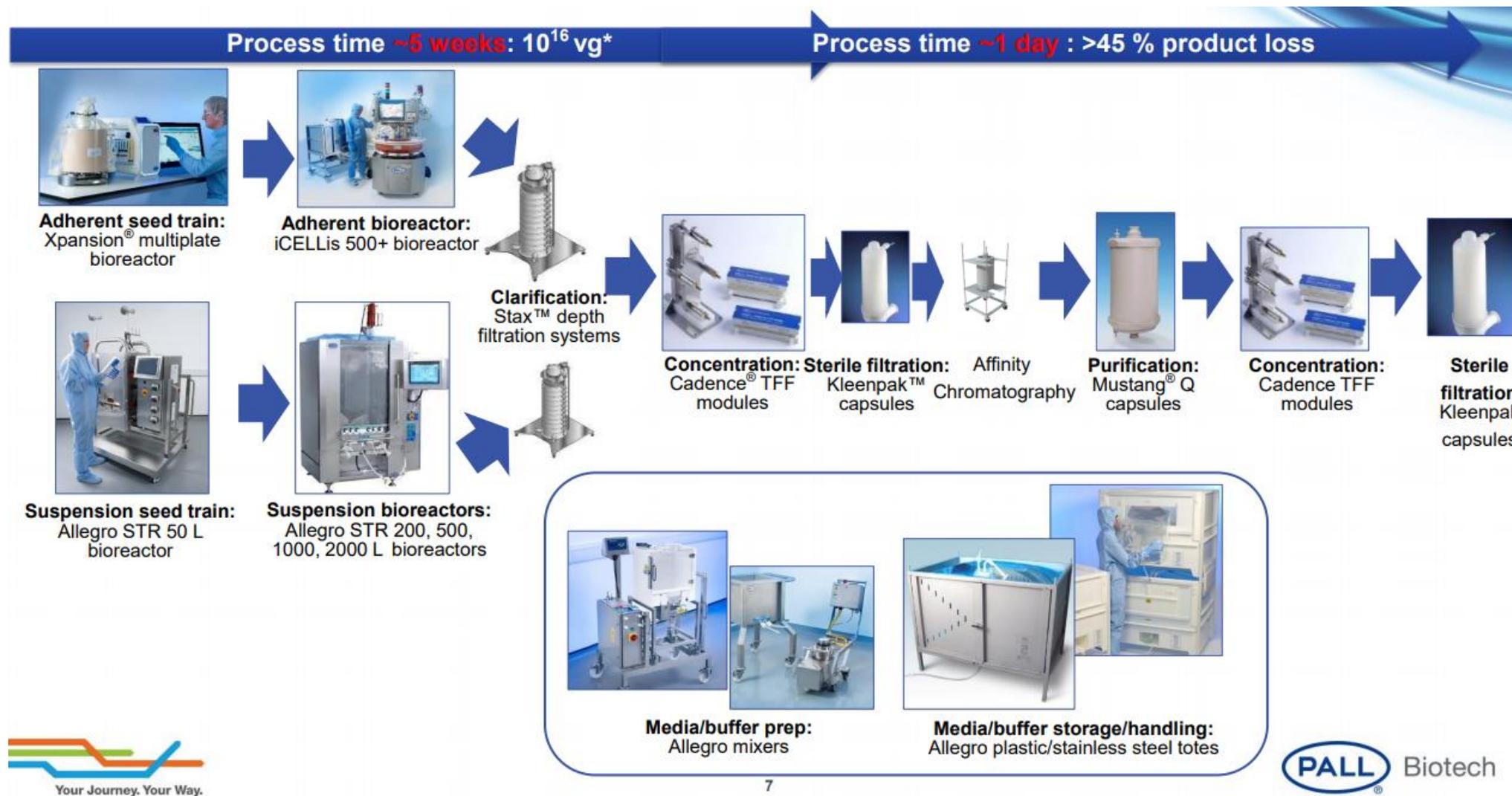
资料来源：Pall，太平洋证券研究院整理

图表：不同工艺生产AAV载体的流程时间表



资料来源：Cell & Gene Therapy Insights，太平洋证券研究院整理

图表：AAV载体生产流程



# AAV载体培养产量分析

- 不同工艺以及不同AAV血清型对应不同的USP产率，根据文献数据，大多数USP可获得 $1 \times 10^4$ - $5 \times 10^5$ vg/cell的载体滴度，结合细胞培养密度，对应粗收获液中的单位体积滴度在 $1 \times 10^{13}$ - $2 \times 10^{14}$ vg/L之间。
- 病毒载体滴度受多种因素影响，除生产工艺区别外，还有细胞系差别、培养体积等影响细胞密度，转染试剂差别影响转染效率。根据文献数据，目前各类工艺的USP得到的产率数量级在 $10^{13}$ - $10^{14}$ vg/L。如派真生物单次贴壁发酵（体积1L、5L、25L、50L、200L，均为单个反应器），以AAV9（以中高产血清型为例），根据官网数据其1L产量约 $1 \times 10^{14}$ vg，50L约 $1 \times 10^{16}$ vg，100L约 $2 \times 10^{16}$ vg。

图表：不同工艺下AAV载体滴度

类别	工艺	产率 (vg/个细胞)	空壳率
辅助病毒	HSV感染BHK细胞	$7.0 \times 10^4$ - $1.0 \times 10^5$	低
	腺病毒感染Hela S3细胞	$5.0 \times 10^4$	低
杆状病毒	杆状病毒感染SF-9昆虫细胞	$5.0 \times 10^5$ (AAV3)	中等
无辅助质粒体系	贴壁 HEK293/293T	$5.0 \times 10^4$ (AAV6) $3.5 \times 10^5$ (AAV9)	相对高
	悬浮 HEK293	$9.0 \times 10^4$ (AAV4) $2.1 \times 10^5$ (AAV2、AAV9)	

资料来源：Vigene，太平洋证券研究院整理

图表：不同工艺下AAV载体生产成本和产率

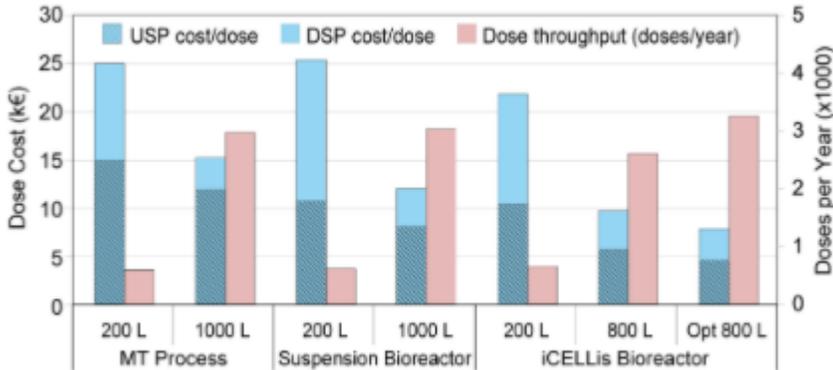
	MT (细胞工厂)	悬浮生物反应器	iCELLis生物反应器	优化iCELLis生物反应器
种子培养	MT10	摇瓶和一次性 (SU) 搅拌生物反应器		
生产方式	MT10 (500美元/MT10)	SU搅拌生物反应器	iCELLis500生物反应器	iCELLis500生物反应器
培养基	种子: 10%血清 (50美元/L); 产品: 2%血清 (30美元/L)	无血清培养基 (90美元/L)	无血清培养基 (90美元/L)	无血清培养基 (90美元/L)
临床量	200升	200升	200升 (133m <sup>2</sup> )	200升 (133m <sup>2</sup> )
制造量	1000升 (1升/MT10)	1000升	800升 (333m <sup>2</sup> )	800升 (333m <sup>2</sup> )
转染细胞密度	160,000cell/cm <sup>2</sup>	$1 \times 10^6$ cell/ml	160,000cell/cm <sup>2</sup>	200,000cell/cm <sup>2</sup>
pDNA/细胞 ( $\mu$ g/ $10^6$ 细胞)	1.5 (100,000美元/g)	1.5 (100,000美元/g)	1 (100,000美元/g)	0.8 (100,000美元/g)
USP中的rAAV滴度	$2 \times 10^{13}$ vg/L ( $2 \times 10^4$ vg/cell)	$2 \times 10^{13}$ vg/L ( $2 \times 10^4$ vg/cell)	$2.5 \times 10^{13}$ vg/L ( $2 \times 10^4$ vg/cell)	$3.125 \times 10^{13}$ vg/L ( $2 \times 10^4$ vg/cell)
DSP	DSP得率为30%，亲和捕获：结合能力 $5 \times 10^{12}$ vg/mL (填料价格：25,000美元/L)			
质量控制成本	15,000美元/批次			

资料来源：Cell & Gene Therapy Insights，太平洋证券研究院整理

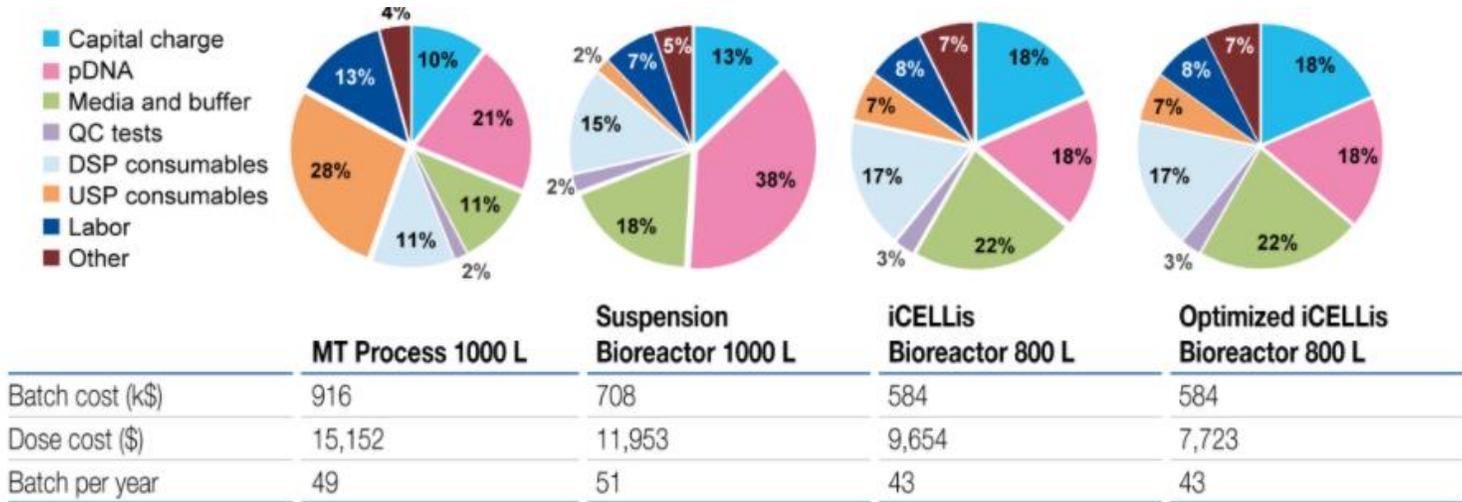
# AAV载体培养成本分析

- AAV载体培养成本除固定资产投入（如设备、洁净室等）和人力成本外，主要来自于上下游的物料消耗。其中上游主要是原材料成本如质粒、培养基、转染试剂；下游主要是色谱填料、质控成本等。
- 成本构成除常规资本支出如洁净室建设（7000美元/平米）等费用外，GMP级别质粒成为成本的主要构成项，文献列出价格达到10万美元/g，在贴壁培养方式中占成本比重为20%左右，在悬浮培养中则达到38%；此外无血清培养基价格（90美元/L）高于普通培养基（10%为50美元/L、2%为20美元/L）；对于下游QC则为15000美元/批次。总体而言，根据文献一系列假设，采用10层细胞工厂扩大至1000L规模每剂成本在15000美元左右，采用1000L悬浮培养生物反应器则显著下降至12000美元左右，而采用固定床生物反应器则降至10000美元以下。

图表：不同工艺年产出（剂）和上下游成本



图表：理想条件模型测算AAV载体成本拆分



资料来源：Cell & Gene Therapy Insights, 太平洋证券研究院整理

资料来源：Cell & Gene Therapy Insights, 太平洋证券研究院整理

## AAV载体需求分析——商业化需求

- 根据前文分析，AAV载体基因疗法针对不同治疗部位（如脑部、肝脏等）可采用不同亚型，对应患者用药剂量也有所区别。目前临床阶段项目主要针对眼科（如色素性视网膜炎等）、血液疾病（如血友病A/B）、肌肉系统（如SMA）以及神经系统（如AD、帕金森病）等，参考在研药物剂量设定，可得到各类适应症的大体剂量范围。
- 若将AAV载体基因疗法的需求扩大到罕见病，全球已知的罕见病有6000-8000种，合并后的总体人数约为2.5-4.5亿人。
- 需求端假设适应症分为罕见病和流行病，不同给药部位对应不同剂量，局部递送剂量假设为 $1 \times 10^{12}$ vg/人、系统递送剂量假设为 $1 \times 10^{15}$ vg/人；假设各给药方式下罕见病和流行病每年接受治疗的患者人数分别为1000人和10万人，对应AAV载体年需求最高可达到 $10^{20}$ 量级。

图表：在研AAV载体基因疗法主要适应症患者数及剂量

适应症	全球患者数 (万人)	剂量vg/人	代表药物
色素性视网膜炎 (RP)	200	$1.5 \times 10^{11}$ /眼	Luxturna
血友病A/B	80	$1 \sim 5 \times 10^{15}$	Valrox
渐冻症 (ALS)	31.2	$5 \times 10^{14}$	Zolgensma (SMA)
DMD	25	$1 \sim 10 \times 10^{15}$	PF-06939926
帕金森病	~500	$1 \sim 5 \times 10^{12}$	
阿尔兹海默症	~4000		

资料来源：互联网资料整理，太平洋证券研究院整理

图表：不同疾病种类和给药方式对应载体需求量

疾病种类	每年患者数 (人)	给药方式	剂量vg/人	年需求量
罕见病	1000	局部递送 如眼部	$10^{12}$	$10^{15}$
罕见病	1000	系统递送	$10^{15}$	$10^{18}$
流行病	100000	局部递送 如脑部	$10^{12}$	$10^{17}$
流行病	100000	系统递送	$10^{15}$	$10^{20}$

资料来源：互联网资料整理，太平洋证券研究院整理

# AAV载体商业化供需分析

- **供给端假设：**悬浮培养上游工艺的滴度为 $2 \times 10^{13}$ vg/L（单个反应器体积2000L）、贴壁培养滴度为 $4 \times 10^{13}$ vg/L（单个反应器体积1000L），下游工艺收率30%，年生产量20批；对应不同患者剂量，反应器每年供应的剂次差别较大，剂量为 $1 \times 10^{15}$ vg/人对应的年可供应剂次仅240人，若要满足血友病、渐冻症等患者人数相对较多适应症的需求，预计产能缺口较大。
- 与单抗药物生产（5000L流加工艺）相比，其年生产剂次超24000人，约是针对系统递送的基因治疗产品生产能力的100倍。

图表：AAV载体基因疗法目前生产能力与单抗药物对比

USP工艺	USP滴度	DSP收率	年批次	患者年剂量	年生产剂次
悬浮培养 (2000L)	$2 \times 10^{13}$ vg/L	30%	20	$1 \times 10^{12}$ vg/人	240000
				$1 \times 10^{15}$ vg/人	240
贴壁培养 (1000L)	$4 \times 10^{13}$ vg/L	30%	20	$1 \times 10^{12}$ vg/人	240000
				$1 \times 10^{15}$ vg/人	240
单抗生产 (5000L)	5g/L	50%	30	15mg/Kg (60Kg、q3w)	24509

资料来源：互联网资料整理，太平洋证券研究院整理

图表：BioMarin对BMN270的供需分析

	需求剂量	患者数
<b>BNM270治疗A型血友病</b>	$6 \times 10^{13}$ vg/kg（对应75Kg患者，即 $4.5 \times 10^{15}$ vg/人）	25000（商业化阶段）
	AAV产量	所需生产体积
病毒载体需求	$1 \times 10^{14}$ vg/L	每个患者45L，25000人对应1125L
	运行体积	生产所需时间
反应器	10000L/月	112个月

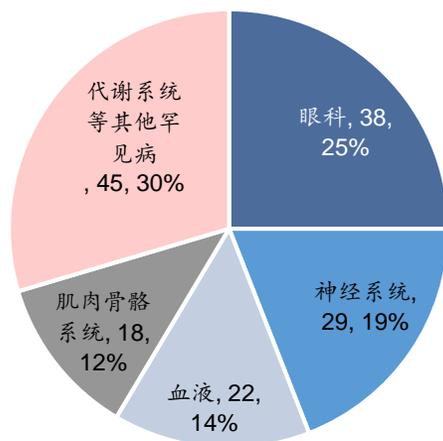
资料来源：Biomarin，太平洋证券研究院整理

# AAV载体临床研究需求分析

- AAV载体临床分布假设：假设22-26年CGT领域临床项目数增速为25%、27-31年增速为20%，按21年522项临床为基数计算得到31年临床项目为3964项。结合前文，假设采用病毒载体递送占比90%、AAV载体占病毒载体合计比例为42%，对应AAV载体相关临床项目数约1500项。
- 根据Nature Research统计登记临床信息，目前152项登记AAV载体基因疗法临床试验中，眼科适应症占比为25%、神经系统占19%、血液疾病占14%、肌肉系统占12%、代谢系统和其他罕见病占比30%。假设I/II/III期项目数比例为10: 5: 2，对应患者入组数分别为10/15/50人。

图表：CGT在研项目分布及AAV载体临床适应症分布

全球项目数	2020	2021
临床前	911	1223
I期	180	254
II期	199	234
III期	24	26
NDA	7	8
合计	1321	1745
临床合计	410	522



资料来源：ASGCT，太平洋证券研究院整理

图表：2031年AAV载体基因疗法临床对病毒载体的需求

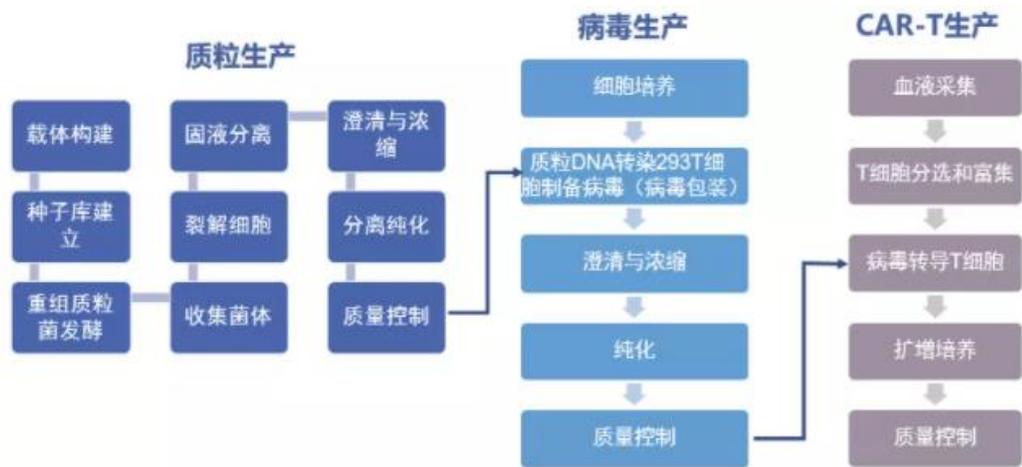
适应症	剂量vg/人	I期项目数 (10人/项)	II期项目数 (15人/项)	III期项目数 (50人/项)	病毒载体合计	需要反应器 (2000L悬浮、1000L贴壁) 数量
眼科	$1.7 \times 10^{12}$	221	110	44	$1.03 \times 10^{16}$	0.04
中枢神经	$3.5 \times 10^{12}$	168	84	34	$1.62 \times 10^{16}$	0.07
血液系统	$1.9 \times 10^{15}$	128	64	26	$6.67 \times 10^{18}$	27.80
肌肉系统	$3.9 \times 10^{15}$	104	52	21	$1.12 \times 10^{19}$	46.69
新陈代谢等其他罕见病	$5 \times 10^{13}$	261	131	52	$3.59 \times 10^{17}$	1.50
合计		882	441	176	$1.83 \times 10^{19}$	76.10

资料来源：Bioprocess，太平洋证券研究院整理

## LV载体简介

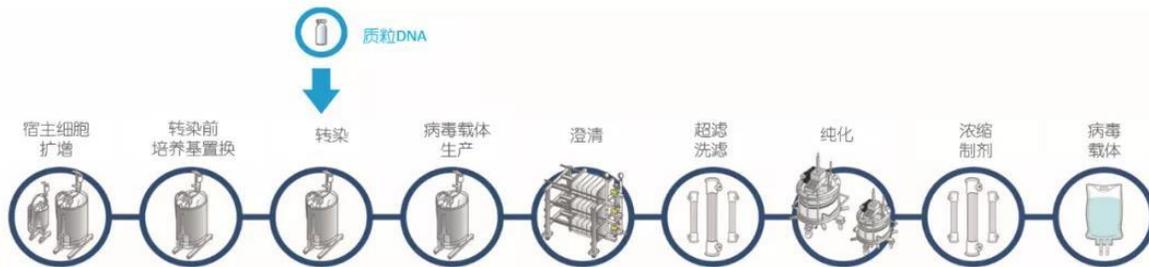
- 生产CAR-T细胞疗法的主要步骤包括最初分离和富集T细胞、T细胞活化、CAR基因转移、体外CAR-T细胞扩增，以及最后的末端工艺和冷冻保存。目前有多种方法用于T细胞修饰，包括病毒载体转导（如RV、LV等）及非病毒载体转染（转座子转染、电穿孔等技术等），大多数研发项目采用病毒载体转导，整个制造周期一般需要2-4周。
- 慢病毒本质上是逆转录病毒中的一类，一般潜伏期较长。RV和LV都会半随机地在宿主细胞基因组中整合，从而具有因插入突变和调控失调的风险；LV作为替代RV的载体，保留了其高表达效率和长表达时间的优点，同时还具备感染能力提升巨大，可穿透核膜，能整合进非分裂细胞的优势。
- 同AAV载体类似，LV的扩大化生产同样既可以通过扩展方法（增加生产单元），也可以通过采用悬浮培养系统实现，后者比贴壁细胞更容易放大；转染方式同样分为瞬时转染和稳定转染，相较于瞬时转染生产，稳定的慢病毒生产才是基因治疗的最佳选择。

图表：CAR-T的生产工艺流程



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

图表：LV的生产过程

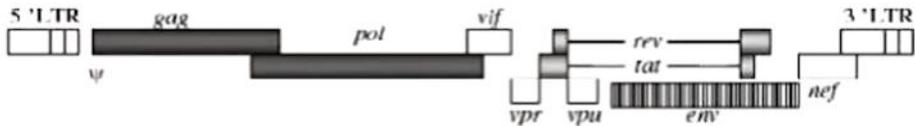


资料来源：ogy，太平洋证券研究院整理

# LV载体生产表达——四质粒共转染

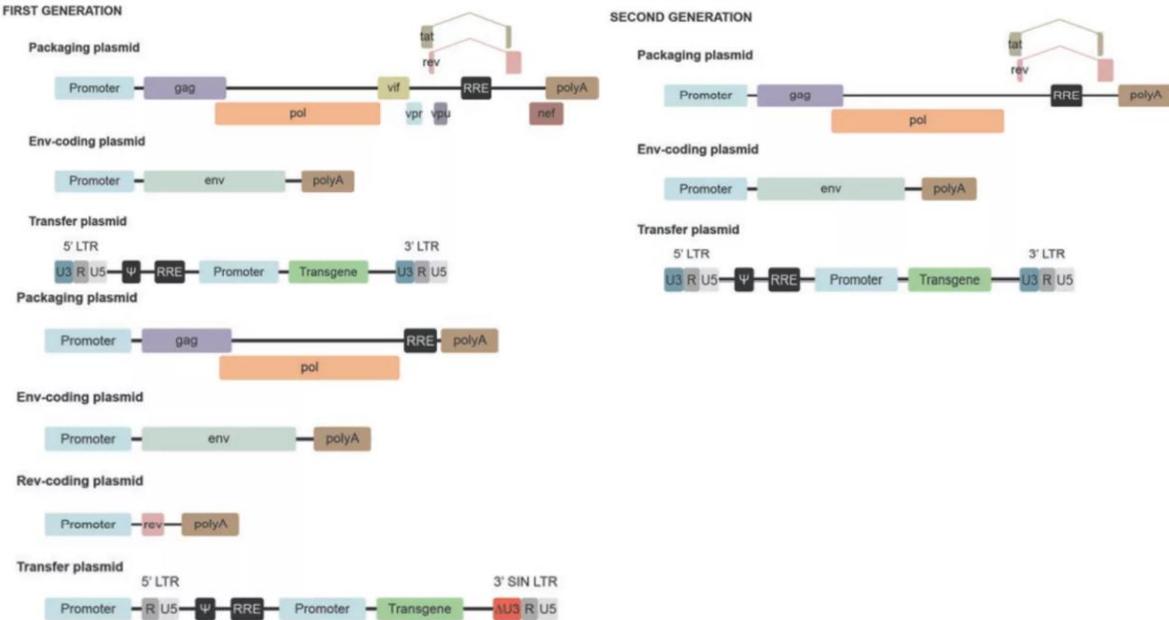
- LV的构建基于野生型HIV-1病毒（双链RNA病毒）。为了避免有复制能力病毒（RCV）的产生，在构建HIV-1型病毒载体时一般将HIV-1基因组分装于几个质粒载体中，再共转染细胞，然后获得只有一次感染能力而无复制能力的HIV-1载体颗粒。到目前为止，慢病毒载体的设计经历第一代到第三代的变迁，充分降低了同源重组产生有复制能力病毒的可能。最新的载体与野生型 HIV-1序列相似性低至4.8%。
- 第一代慢病毒载体含有慢病毒辅助基因vif、vpr、vpu和nef以及调控基因tat 和rev。其中，Vif、vpr、vpu 和nef为慢病毒在体内复制提供了生存/适应性优势，但对于慢病毒在体外的增殖不是必需的；tat和rev是病毒复制所必需的。第二代慢病毒载体去除了包装非必须的基因（vif、vpr、vpu和nef），只保留了包装中最重要的调控基因tat和rev。此外，3’LTR包含U3缺失，可以消除病毒基因组复制的启动子活性，并在不影响病毒粒子滴度或转基因表达的情况下自灭活载体。第三代慢病毒载体去除了tat基因，而且将rev基因放在一个单独的表达质粒上，这样就形成了四个质粒的系统，即pGag/Pol、pVSV-G、pRev，此外，还有一个可以放置目的基因序列的载体。

图表：HIV-1病毒基因组结构



gag ----群抗原基因，编码核心蛋白基质蛋白、衣壳蛋白、核衣壳蛋白等  
 pol ----多聚酶基因，编码病毒复制所需的酶，如反转录酶、整合酶、蛋白酶  
 env ----包膜蛋白基因，编码包膜蛋白gp120 及gp41，决定病毒感染宿主的靶向性  
 tat ----基因反式激活因子，参与HIV-1基因RNA转录的控制  
 rev ---- 病毒蛋白表达调节因子，能增加gag和env基因对结构蛋白的表达  
 vif ----病毒感染因子，其作用是在一些细胞因子的协下促进HIV-1在细胞内复  
 Vpr ----R蛋白能使HIV在巨噬细胞中增殖  
 vpu ----U蛋白，能促进HIV从细胞膜上释放  
 nef ----负因子，具有抑制HIV-1增殖作用  
 LTR ----两端长末端重复序列，内含复制所需的顺式作用元件，如包装信号元件ψ。

图表：第一、二和三代LV载体

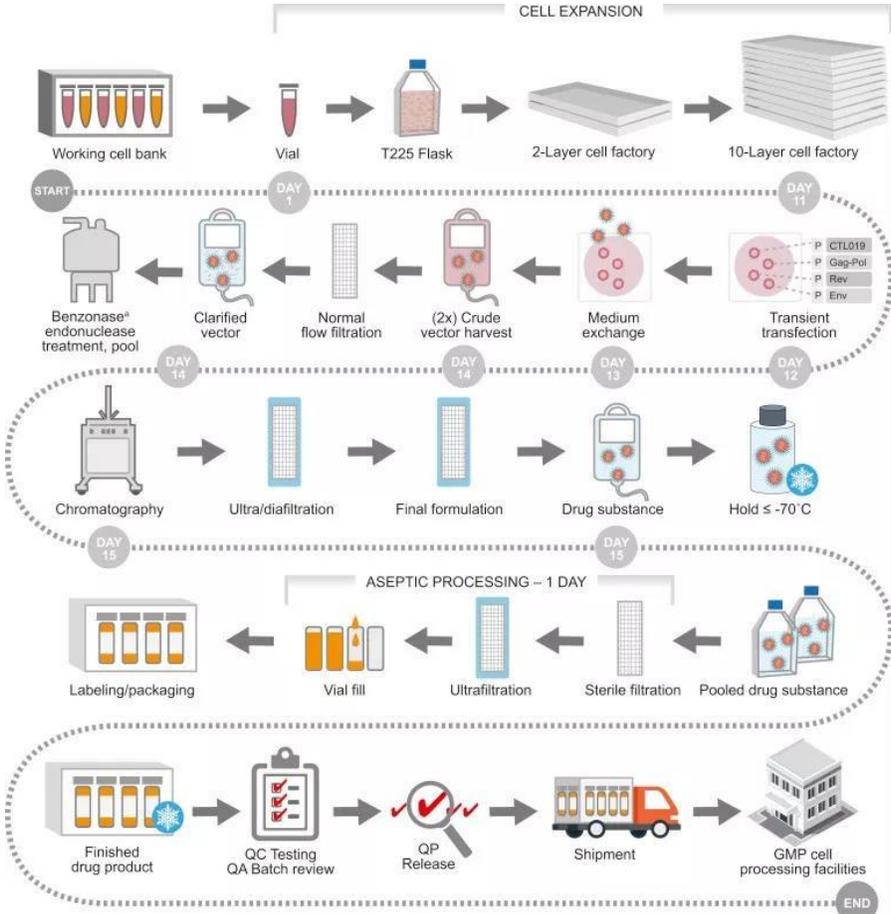


资料来源：Springer，太平洋证券研究院整理

资料来源：Springer，太平洋证券研究院整理

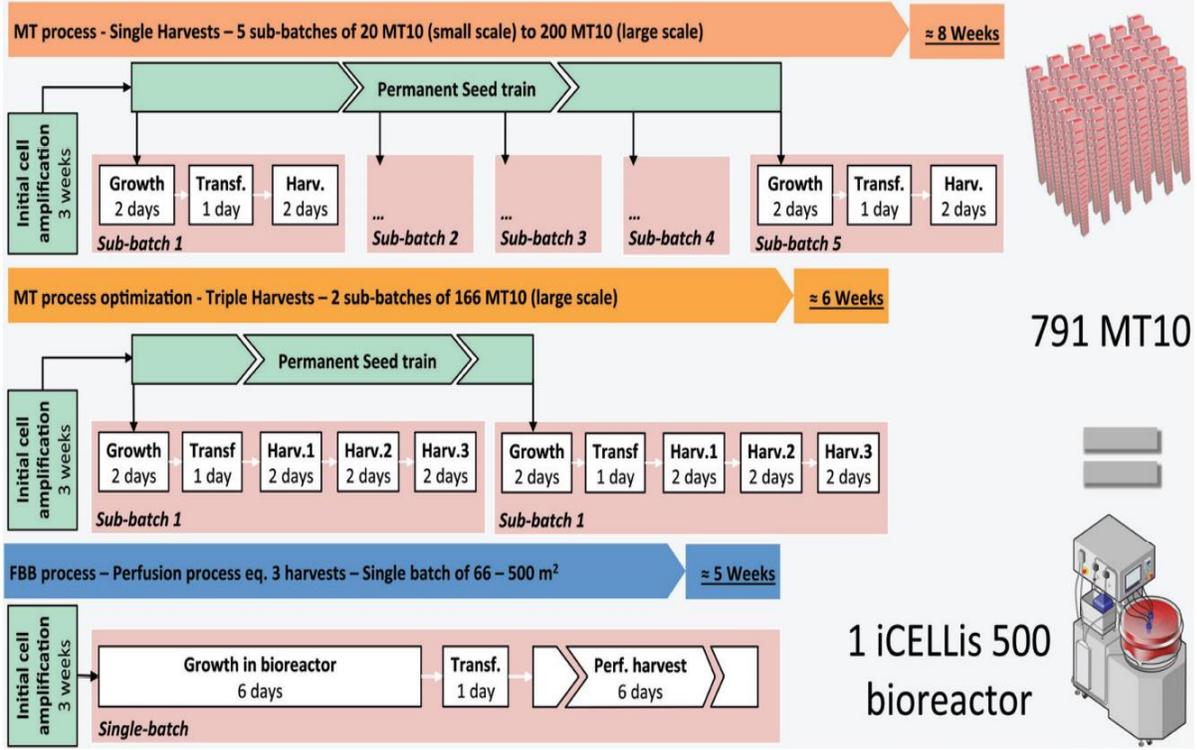
# 附图——LV载体培养流程

图表：LV载体生产过程



资料来源：CELL，太平洋证券研究院整理

图表：LV载体细胞工厂和固定床生物反应器生产流程



资料来源：Pall，太平洋证券研究院整理

## 慢病毒的生产过程：LV大规模生产的未来是稳定生产细胞系的悬浮培养

- 慢病毒的大规模下游处理的方式：基于膜（过滤/澄清，利用切向流过滤进行浓缩/渗滤）和色谱（离子交换色谱、亲和色谱、体积排阻色谱）的技术。这些不同的过程步骤的组合是可变的。一般DSP主要包括三个阶段：1) 从粗制或澄清细胞培养物中初步纯化捕获目标载体，并消除主要污染物；2) 中间纯化处于捕获和精纯阶段之间，主要去除特定的杂质（蛋白质、DNA 和内毒素）；3) 最后是精纯，旨在去除痕量污染物和杂质，以适合制剂的形式产出活性产品。

图表：LV下游工艺主要流程

工艺目的	技术
去除细胞和碎片	0.45μm正面过滤、离心过滤
色谱捕获	阴离子交换色谱（Mustang Q或DEAE Sepharose）、肝素亲和层析色谱
精纯	体积排阻色谱
浓缩和缓冲液置换	切向流过滤、超速离心法
DNA灭除	核酸酶
灭菌	0.2μm过滤

资料来源：Pubmed，太平洋证券研究院整理

图表：LV载体大规模下游工艺结果

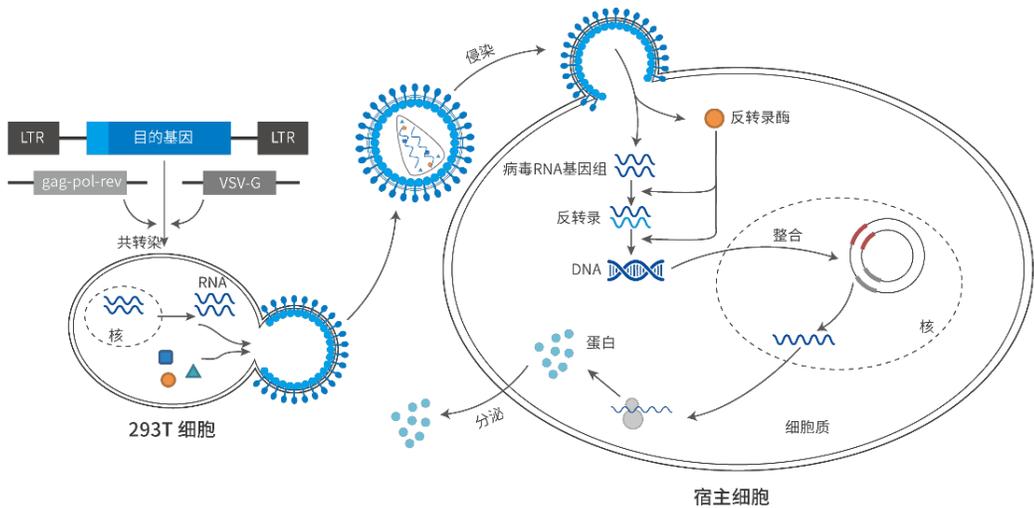
企业/研究机构	浓缩系数	总收率 (%)	最终滴度
Beckman研究所	150-200（使用超速离心）	40	2.6~3.8×10 <sup>8</sup> TU/ml
Virxsys	20	30	2.17×10 <sup>8</sup> TU/ml
Genethon/MolMed	50/100	20	1~2×10 <sup>9</sup> IG/ml
Oxford Biomedica/Henogen	2000（使用连续两个切向流过滤）	30-40	0.1~2×10 <sup>9</sup> TU/ml
圣裘德儿童医院	65-80	29-33	4.5~7.2×10 <sup>8</sup> TU/ml

资料来源：Pubmed，太平洋证券研究院整理

# 慢病毒载体的作用原理

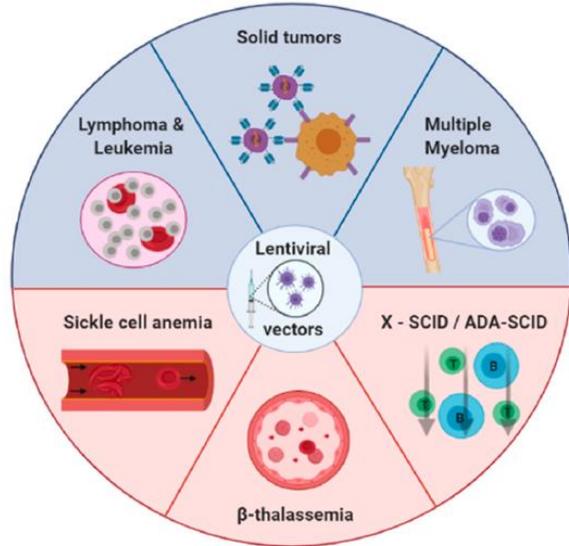
- 感染过程：慢病毒基因组进入细胞后，在细胞浆中反转录为DNA，形成DNA整合前复合体，进入细胞核后，DNA整合到细胞基因组中。整合后的DNA转录成mRNA，回到细胞浆中，表达目的蛋白或产生小RNA。慢病毒介导的基因表达或小RNA干扰作用持续且稳定，并随细胞基因组的分裂而分裂。
- 应用的主要疾病： $\beta$ -地中海贫血、镰状细胞贫血、Wiskott-Aldrich综合征、多发性骨髓瘤、实体瘤、COVID-19。

图表：LV包装和感染细胞的过程



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

图表：使用LV载体进行临床试验次数最多的主要疾病



资料来源：pharmaceutics，太平洋证券研究院整理

# LV载体培养成本分析

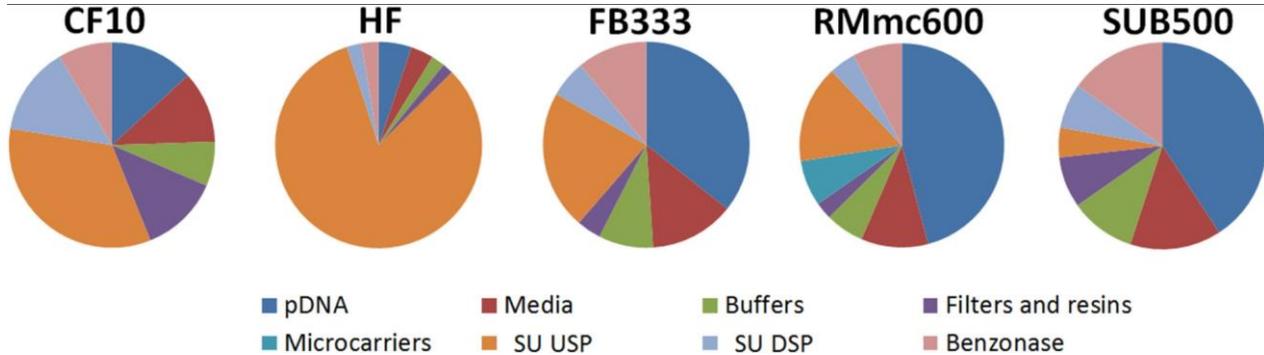
- 原材料成本拆分：**在 CF10和HF的情况下，USP一次性组件成本占主导地位（CF10的情况下为34%，HF的情况下为82%），而pDNA在可扩展的反应器中的成本占比最高（FB333、RMmc600 和SUB500分别为41%、46%和36%）。此外在生产1000剂/年时，反应器生产下pDNA成本对每剂COG的占比为13-19%，而当生产10,000剂量/年时，这一占比提升到15-28%。减少质粒成本消耗通常需要采用无质粒的稳定生产细胞。FB333和RMmc600生产的第二大成本占比是一次性USP组件（占比22%）以及培养基（FB333为13%，RMmc600为11%）。

图表：LV载体生产各项成本价格

成本类别	成本项目	价格
原材料	培养基（10%血清）	32.1欧元/L
	无血清培养基	60.6欧元/L
	细胞工厂转染试剂（磷酸钙沉淀法）	133.5欧元/MT（212欧元/m <sup>2</sup> ）
	iCELLis固定床生物反应器转染试剂（PEI试剂）	300欧元/m <sup>2</sup>
	质粒（包括在转染混合物中）	50000欧元/g
	核酸酶	12000欧元/5MU
	重组胰蛋白酶（细胞传代和细胞质控测试）	198欧元/L
质控测试	每20批细胞工厂	6000欧元
	每个iCELLis固定床生物反应器	9000欧元
设备（估算）	10层细胞工厂半封闭套件	242欧元
	500LiCELLis固定床生物反应器	25000欧元
年劳动力	操作员	70000欧元
	监督员/QA/QC	85000欧元

资料来源：Pall，太平洋证券研究院整理

图表：剂量为2×10<sup>9</sup>TU的LV载体原材料成本（1000剂/年）



注：CF10为10层细胞工厂；HF为中空纤维生物反应器；FB333为表面积333m<sup>2</sup>的固定床生物反应器；RMmc600为表面积600m<sup>2</sup>的微载体生物反应器；SUB500为体积500L的悬浮生物反应器

资料来源：pharmaceutics，太平洋证券研究院整理

# 慢病毒载体的生产规模测算

- 慢病毒载体LV上游生产滴度：根据细胞培养技术选择和工艺阶段的要求，设备每年最多可运行330天，允许每年关闭两次。批次/年的最大数量为30个。根据文献记载，此前大规模GMP生产LV载体的纯化前滴度在 $10^6$ - $10^{17}$ TU/ml。

图表：不同设备下LV载体上游每批滴度

参数	CF10	HF	FB	RMmc	SUB悬浮
每单元表面积 (m <sup>2</sup> )	0.636	2.10	66-333	24-600	-
每单位工作体积 (L)	1	0.18	70	5、10、25、100、250	50、100、200、500、1000、2000
收获批次	2	-	-	2	1
每批最大单元数	36	36	1	1	1
质粒需求 (μg/每百万个细胞)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
上游每批病毒滴度 (TU)	$2.37 \times 10^{11}$	$2.33 \times 10^{11}$	$7.26 \times 10^{10}$ ~ $7.7 \times 10^{11}$	$7.26 \times 10^{10}$ ~ $7.7 \times 10^{11}$	$7.26 \times 10^{10}$ ~ $3.39 \times 10^{12}$

资料来源：Biochemical Engineering Journal, 太平洋证券研究院整理

图表：大规模GMP生产LV载体的案例

企业/机构	细胞系	培养系统	质粒数	最大生产规模 (L)	纯化前滴度
Virxsys	293, HIV-1	未知	2	36-52	$2.02 \times 10^7$ TU/ml
Genethon/MolMed	293T, HIV-1	CF10 (12-24)	4	24-50	$1.5 \times 10^7$ IG/ml
Beckman研究所	293T, HIV-1	CF10 (12×10=120)	4	120	$0.5-1 \times 10^6$ TU/ml
Oxford Biomedica/Henogen	293T, EIAV	CF10 (每次24个, 3次)	3	72	$0.2-2 \times 10^6$ TU/ml
Genethon	293T, HIV-1	STR (50/200L)	4	50/200	$5 \times 10^7$ TU/ml
圣裘德儿童医院	稳转 293T,tet-off HIV-1	50-I WAVE微载体反应器	通过去除强力霉素诱导	每批约138	$0.5-1 \times 10^7$ TU/ml
加州大学戴维斯分校医学院	293T, HIV-1	中空纤维系统	4	未知	$1.0-2.8 \times 10^8$ vg/ml

资料来源：pharmaceutics, 太平洋证券研究院整理

# LV载体对应的疾病需求量

- 考虑潜在适应症对病毒载体的总需求，根据文献测算LV载体总需求约为 $5 \times 10^{13}$ TU/年。
- 假设上游滴度为行业平均水平 $1 \times 10^7$ TU/ml，下游收率20%，若以每年20批计算，1个2000L悬浮生物反应器即可满足目前现有的需求，而2000L悬浮生物反应器相对少见，目前普遍使用以固定床生物反应器为主，假设收率水平为 $5 \times 10^{10}$ TU/批，仍假设DSP收率为20%、每年生产20批，计算每年约需要250台的固定床生物反应器。长期来看若以假设的患者渗透率计算，我们认为LV未来产能大概率可满足商业化需求。

图表：对应适应症对LV载体需求量测算

类别	靶标	适应症	企业	LV 剂量范围 (TU)	模型假设剂量	预估年治疗患者数	年需求 (TU)
离体	T细胞	DLBCL (CAR T)	Novartis				
		ALL (CAR T)	Novartis				
		实体瘤 (CAR T)	Tmunity Therapeutics	$2 \times 10^9$ (预估)	$2 \times 10^9$	2500	$5 \times 10^{12}$
		ALL (TCR-T)	Fred Hutchinson Cancer Research Center				
		Solid tumor (TCR)	Adaptimmune				
	CD34+细胞	$\beta$ -地中海贫血	bluebird bio	$10^{10}$ - $5 \times 10^{11}$			
		镰状细胞病	bluebird bio		$2 \times 10^{10}$	1500 (罕见病总)	$3 \times 10^{13}$
		Wiskott Aldric综合征	Orchard therapeutics	$10^{10}$ - $10^{11}$			
		X-SCID	St. Jude Children's Research Hospital	$10^9$ - $10^{10}$			
体内	肺组织	囊性纤维化	Imperial College London	$10^8$ to $>10^{11}$	$5 \times 10^9$	3500	$1.75 \times 10^{13}$
		亚瑟综合症	Sanofi	$1$ - $5 \times 10^6$	$3 \times 10^6$	并入罕见病	
	眼组织	新生血管性年龄相关性黄斑变性	Oxford Biomedica	$8 \times 10^5$	$8 \times 10^5$	10000	$8 \times 10^9$
		Stargardt黄斑变性	Sanofi	$10^6$	$10^6$	并入罕见病	
	脑组织	帕金森病	Oxford Biomedica	$2 \times 10^7$ - $10^8$	$6 \times 10^7$	1000 (1%)	$6 \times 10^{10}$

资料来源：PubMed，太平洋证券研究院整理

### 3. 相关公司



- Catalent是全球CGT CDMO龙头企业，在基因治疗和细胞治疗领域均有丰富的项目开发经验，病毒载体和质粒等生产基地分布于欧洲比利时和美国马里兰州，开发能力涵盖悬浮、贴壁生产以及不同表达系统。
- 公司CGT生产和技术平台主要依靠并购取得，自2019年起公司相继并入Paragon、MaSTherCell和Promethera Biosciences等企业，迅速扩大病毒载体和质粒的生产能力，并在2020年6月成为首个FDA批准基因治疗商业化的CDMO企业（诺华Zolgensma）。

### 图表：Catalent生产基地分布

基地	位置	基地特点
基因治疗病毒载体临床中心	巴尔的摩生物园	~12万平方英尺，8个cGMP套件，I/II期临床，传统AAV、LV和杆状病毒，工艺和分析开发
	美国盖瑟斯堡	~5.4万平方英尺，3个cGMP套件，I/II期临床，溶瘤病毒、活病毒和疫苗，工艺开发
基因治疗病毒载体商业生产	巴尔的摩华盛顿国际机场	~34.5万平方英尺，15个cGMP套件，EMA/FDA批准，PPQ/III期临床和商业化，质控和中央服务实验室
质粒制造设施	美国Rockville	~5万平方英尺，4个cGMP套件，临床和商业化，工艺和分析开发
	比利时Gosselies	~4.9万平方英尺，5个cGMP套件，临床和商业化，工艺和分析开发
细胞治疗欧洲中心	比利时Gosselies (临床制造)	~6.7万平方英尺，12个cGMP洁净室，4个工艺开发实验室，EMA/FDA批准，内部质控，自体 and 异体工艺放大，B级存储，氮存储，封装服务
	比利时Gosselies (商业制造)	~6万平方英尺，专用商业化车间，新一代封装制剂服务，QC测试实验室
	德国杜塞尔多夫 (iPSC 临床设施)	~0.75万平方英尺，GMP认证，S1实验室和设备，QC实验室，高安全性低温存储
	德克萨斯州休斯顿 (临床制造工厂)	~3.2万平方英尺，8个cGMP洁净室，3个开发实验室，EMA/FDA标准，内部质控，自体 and 异体工艺放大，B级存储，氮存储，封装服务

资料来源：Catalent，太平洋证券研究院整理

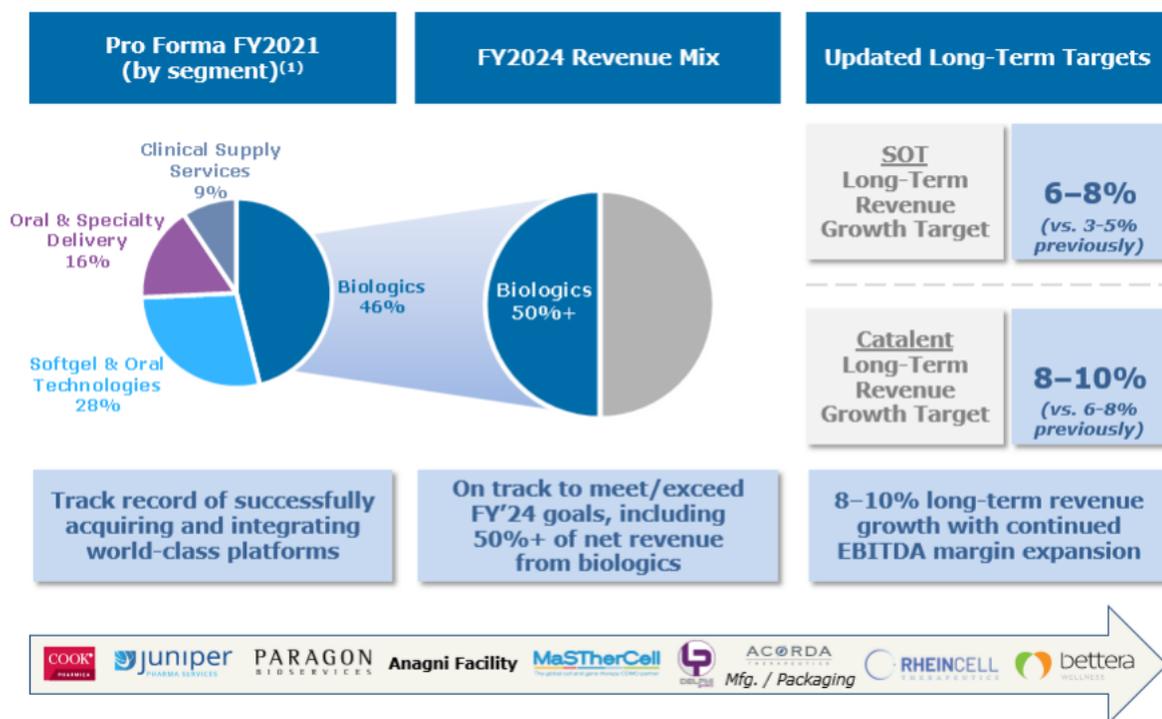
### 图表：Catalent在CGT领域的并购

时间/金额	并购公司	并入时公司介绍
2019.4.15 (12亿美元)	Paragon BioServices	领先的基因治疗病毒载体开发和制造公司，彼时有超过70个rAAV候选产品处于后期开发阶段；制造中心位于巴尔的摩华盛顿国际机场
2020.2.3 (3.15亿美元)	MaSTherCell	专注于技术的细胞和基因治疗开发和制造，位于比利时Gosselies的开发设施提供自体 and 同种异体临床细胞治疗制造
2020.11.16 (0.14亿美元)	Skeletal Cell Therapy	设施位于比利时Gosselies，毗邻Catalent细胞治疗基地
2021.2.23	Delphi Genetics	约1.7万平方英尺质粒制造设施，位于比利时Gosselies，毗邻Catalent细胞治疗基地；专有的STABY技术，一种用于质粒和蛋白质生产的无抗生素选择系统
2021.5.6	Hepatic Cell Therapy	3.24万平方英尺细胞疗法工厂位于比利时Gosselies，配备提供高达500升规模的质粒制造
2021.6.24	RheinCell Therapeutics	开发制造GMP级人类诱导多能干细胞 (iPSC)，位于德国杜塞尔多夫

资料来源：公司官网，太平洋证券研究院整理

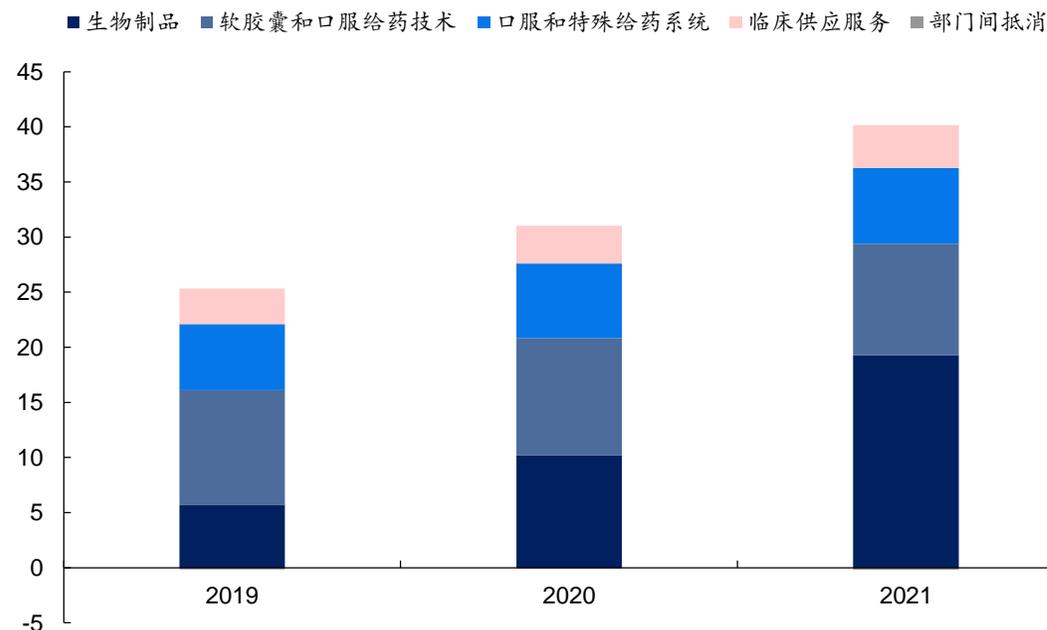
- Catalent起源于Cardinal制药技术和服 务部门，2007年被黑石集团收购后更名Catalent。早期通过收购切入递送、临床服务和蛋白质工程等领域，2014年盈利上市 后业务聚焦四大板块，并逐步将重心转向生物制品，自此实现快速发展；近年来公司通过一系列收购进军技术最杂最难、潜力巨大的基因与细胞治疗领域，通过技术、工厂、临床供应设施的配套打造跻身基因疗法龙头，带动公司生物制品业务飞速增长，2021财 年已成为最大的业务板块。
- 2021财年 公司实现营收39.98亿美元，其中生物制品板块收入19.28亿美元，占比达到48.22%。公司期望总收入长期增速达到8-10%，生物制品板块长期增速达到10-15%，占比超过50%。

图表：Catalent业务展望



资料来源：Catalent，太平洋证券研究院整理

图表：Catalent近年分部业绩（亿美元）



资料来源：Catalent，太平洋证券研究院整理

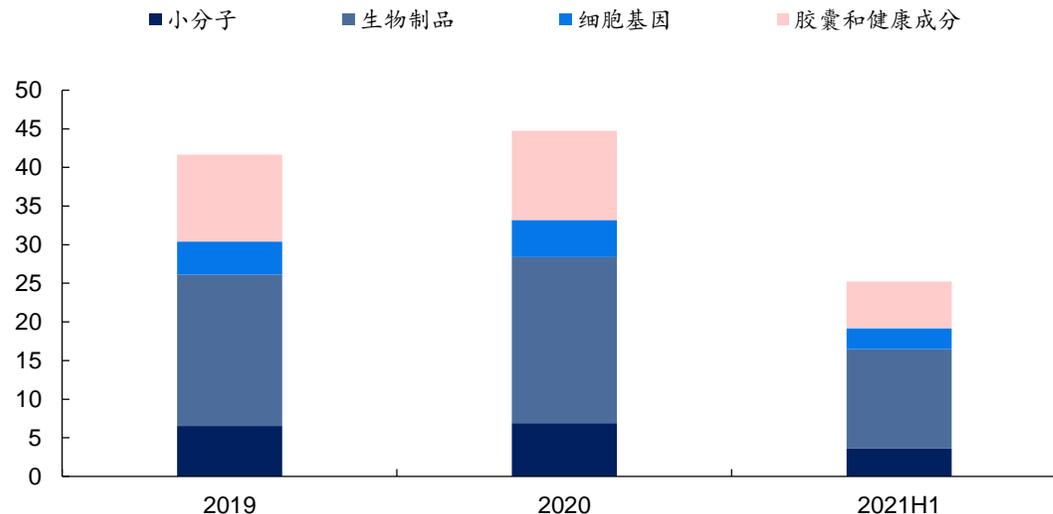
- Lonza是全球大分子CDMO巨头，也是全球最大的专用细胞和基因疗法制造工厂（德克萨斯州休斯顿的30万平方英尺CGT设施）。公司拥有20多年的CGT GMP专业知识、全球合作全球超过200个客户、>120个工艺开发项目。
- 公司cGMP提供从50L到2000L的基于悬浮工艺以及各种规模的贴壁工艺、已将多个基因治疗项目的规模扩大到2000L、已生产了90多个AAV CGMP临床批次；公司也是第一个生产2000升AAV的CMO。
- Lonza自1897年成立起即专注于CDMO业务，90年代初通过并购CellTech Biologics拓展到哺乳动物细胞培养和单克隆抗体领域，并与Genentech等生物药公司合作积累丰富经验，迅速成长为生物药CDMO的龙头。2018年公司在休斯顿建设30万平方英尺CGT基地，CGT CDMO业务成为公司重点发展方向，预期未来增速维持在20%以上；2021年公司剥离非医药业务，聚焦四大板块。

图表：Lonza CGT CDMO业务生产基地分布



资料来源：Lonza，太平洋证券研究院整理

图表：Lonza医药相关业务拆分（亿瑞士法郎）

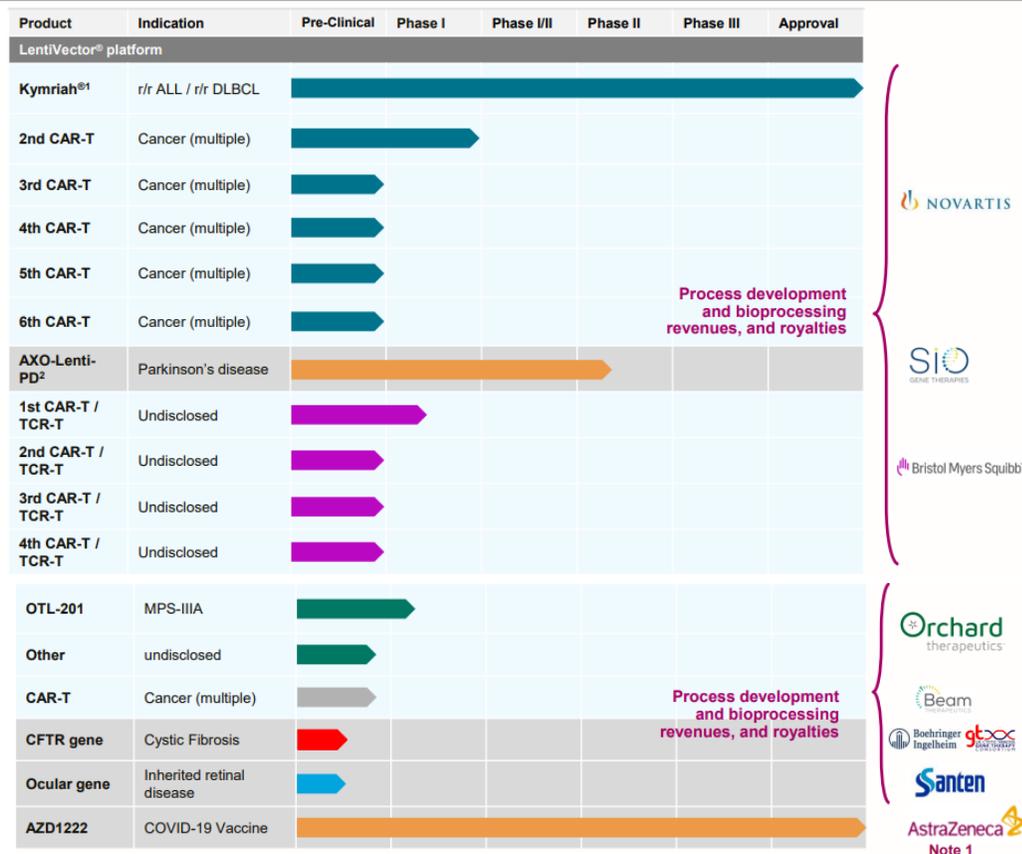


资料来源：Lonza，太平洋证券研究院整理

- 公司在2019年3月以7亿美元收购Brammer Bio，其在美国马萨诸塞州和佛罗里达州拥有近600名员工，1.4亿美元收入；此后公司扩张了Brammer Bio位于佛罗里达州Alachua的基地；并在马萨诸塞州Lexington新建一个病毒载体工厂。2020年5月公司计划支出1.8亿美元在马萨诸塞州Plainville再建一个病毒载体商业化生产基地。
- 公司在2021年1月以约7.25亿欧元收购Novasep病毒载体生产业务Henogen SA。Novasep的病毒载体生产业务在比利时的Seneffe和Gosselies有2个生产基地、3个工厂，拥有7,000平方米最先进的临床和商业生产空间。Henogen成立于20年前，拥有400名在广泛的病毒载体领域拥有丰富运营和技术专长的员工，预计2020年的收入为8000万欧元（约合9500万美元）。

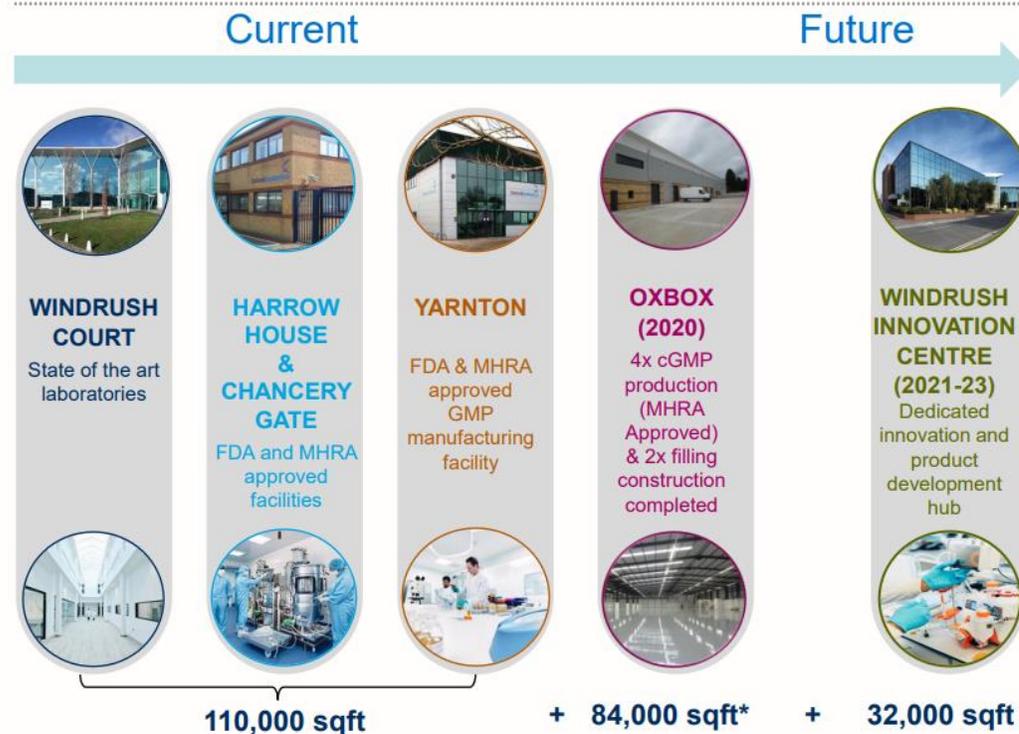
- Oxford Biomedica 依托于行业领先的慢病毒载体递送系统 LentiVector 平台，与诺华、Juno Therapeutics/BMS、SIO Gene Therapies、Orchard Therapeutics、Santen、Beam Therapeutics、BI、英国囊性纤维化基因治疗联盟和 Imperial Innovations 建立了许多合作伙伴关系。与诺华合作的 Kymriah 是首个获得 FDA 批准的慢病毒载体疗法。
- 生产方面，公司 8.4 万平方英尺制造工厂 Oxbox 于 2019 年建成，配备 4 个 cGMP 车间和 2 个填充制剂车间。

图表：公司病毒载体业务



图表：公司生产基地布局及未来规划

## Building the future – capacity expansion to 226,000 sqft

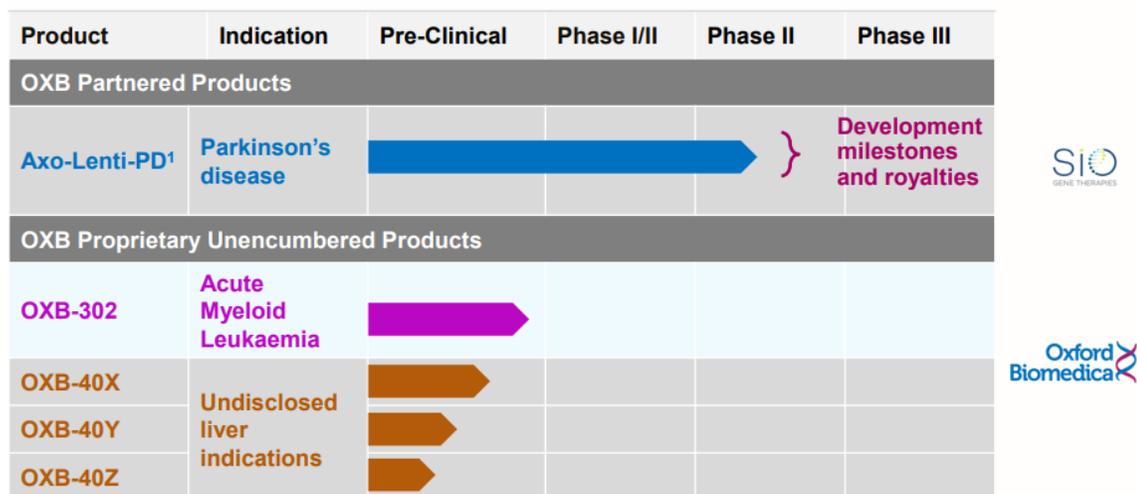


资料来源：Oxford Biomedica, 太平洋证券研究院整理

资料来源：Oxford Biomedica, 太平洋证券研究院整理

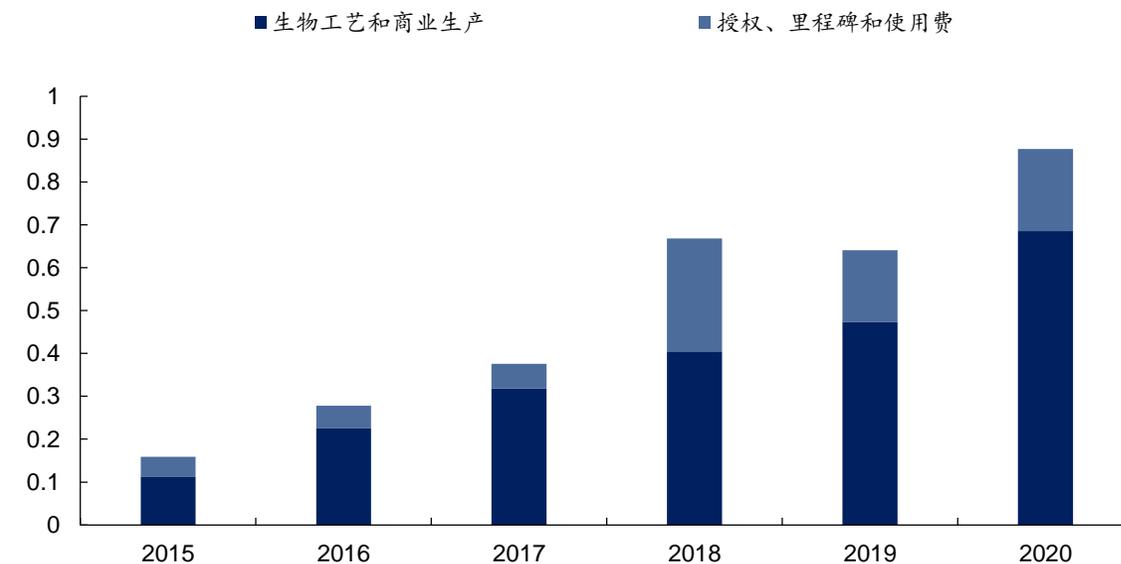
- 公司除慢病毒CDMO业务外，还自研创新药，通过对外授权产生业务收入。与Sio合作的帕金森症基因药物目前处于临床II期。
- 2020年公司收入0.88亿英镑，其中CDMO业务0.69亿英镑、对外授权、里程碑等收入为0.19亿英镑。

图表：公司在研产品布局



资料来源：Oxford Biomedica，太平洋证券研究院整理

图表：公司历年收入拆分（亿英镑）



资料来源：Oxford Biomedica，太平洋证券研究院整理

- 药明生基成立于2017年9月，是专注于CGT领域，集研发、生产、测试和产品报批于一体的CTDMO平台，提供质粒、基因载体及细胞治疗产品从研发到商业化的全方位服务。公司在无锡和上海建有产品研发和GMP生产基地，美国费城扩建的13000m<sup>2</sup>基地已于21年底投产，同时收购英国OXGENE布局AAV相关研发生产技术。
- 公司CTDMO业务除常规CDMO外，还包括生物安全性检测等测试业务。目前中美英三地拥有测试业务基地4个、工艺开发基地8个、生产基地6个。

图表：药明生基全球布局



资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

图表：药明生基生产基地简介

国际标准的cGMP生产设施，为全球客户提供端到端，一站式细胞和基因治疗产品的高质量生产服务

- 现有美国和中国生产基地
- 提供质粒、病毒载体到细胞治疗制剂的定制生产服务
- 先进的生产设施，设计符合美国、欧盟和中国法规要求
- 灵活的产能布局，满足不同临床阶段到商业化规模的生产
- 共享统一的质量体系，符合中国、US 和 EU全球标准



**美国生产基地**

- 宾夕法尼亚州费城，37000+平方米
- 3个独立的厂房，总计30个GMP车间
- LI1: 细胞和基因治疗临床生产基地
- LI2: 细胞治疗和病毒载体商业化生产基地
- CC3: 自体 and 异体细胞治疗商业化生产基地
- 800+高技能的专业人员，具有丰富的项目经验

**中国生产基地**

- 无锡惠山 + 上海临港，35000+ 平方米
- 质粒: 4条生产线，5-300L规模，3天/批，300批/年
- 病毒载体: 6条生产线，兼容贴壁和悬浮工艺，50-500L规模
- 细胞治疗产品: 2条生产线，全封闭一次性工艺，100批/年
- 规划: 2022年新建2000L规模商业化生产线满足更多客户需求
- 280+高技能的专业人员，> 10% 具有国际背景的领域专家

资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

- 药明生基业务范围涵盖病毒载体研究开发以及质粒、病毒载体和细胞疗法临床和商业化GMP生产，其中病毒载体涉及AAV和LV载体贴壁、悬浮等各项工艺。依托于母公司药明康德的客户资源和一体化优势，公司在CGT外包端到端业务方面竞争力突出。
- 项目储备方面，截至21年底药明生基在中美拥有53个临床前和临床I期项目、8个临床II期项目以及11个临床III期项目，4个项目处于即将NDA阶段，此外公司还拥有超过300项测试项目。公司项目储备处于全球领先梯队。得益于庞大的在手项目储备，公司CGT业务收入位居国内CXO企业之首。21年前三季度实现收入7.4亿元（-5.2%，主要是美国区部分客户上市申请延迟递交），中国区收入增速达到187%；21年全年收入10.26亿元（-2.79%），中国区业务增长同比增长约87%。

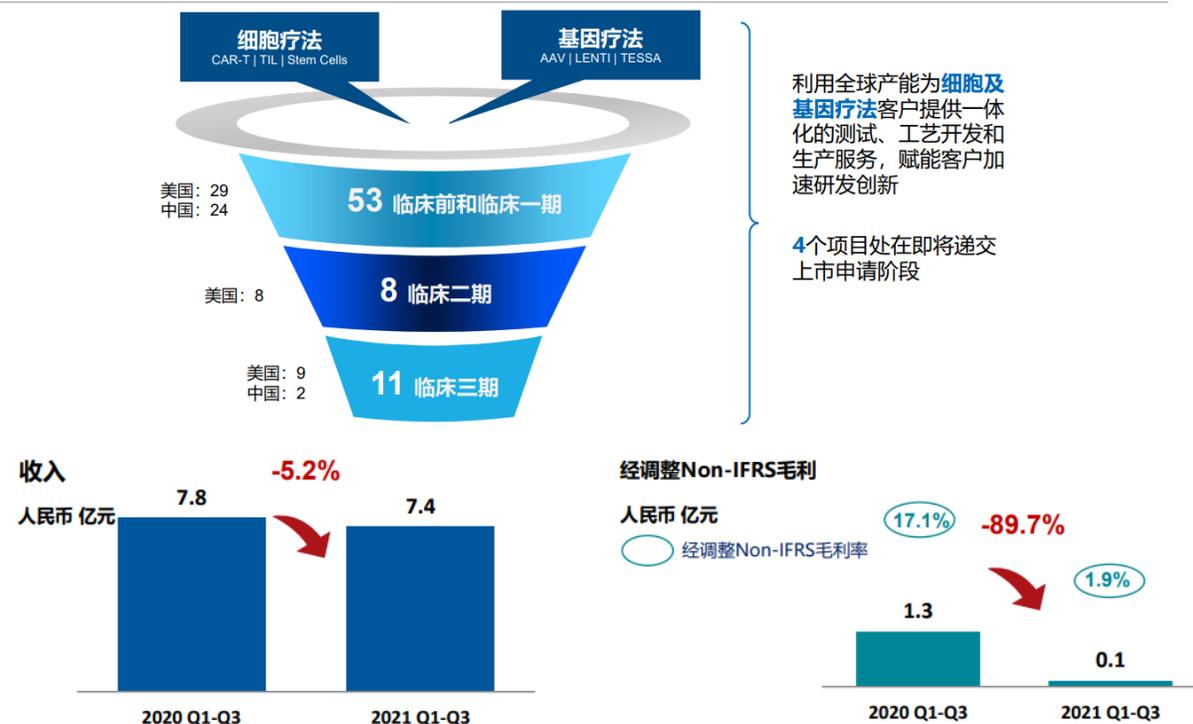
图表：药明生基现有项目数量

整合、开放式、全方位的细胞和基因治疗技术平台，为全球客户提供高效率、成本可控的全套工艺开发服务

OXGENE	质粒 DNA	病毒载体	细胞治疗
病毒载体开发和工艺优化	研究级	XLenti 瞬转贴壁/悬浮技术	CAR-T自体 & 异体
细胞系开发和工艺优化	临床 GMP	XAAV 瞬转贴壁/悬浮技术	TIL / MIL
创新生产技术开发	商业化 GMP	XLenti 稳定细胞系悬浮技术	干细胞 & 组织工程
		TESSA AAV/可放大悬浮技术	
英国	英国 & 中国	美国 & 中国	美国 & 中国

- 提供产品设计、工艺开发/优化、工艺放大技术转移，支持商业化生产的工艺表征/验证及稳定性研究等服务
- 应用质量源于设计（QbD）理念和ICH指导原则指导开发，具有清晰可追溯的数据记录，满足全球申报要求
- 平台技术和标准化开发流程提高了可预测性和稳定性，简化了供应链和运营，实现高效、高质量交付客户项目

图表：药明生基生产基地布局

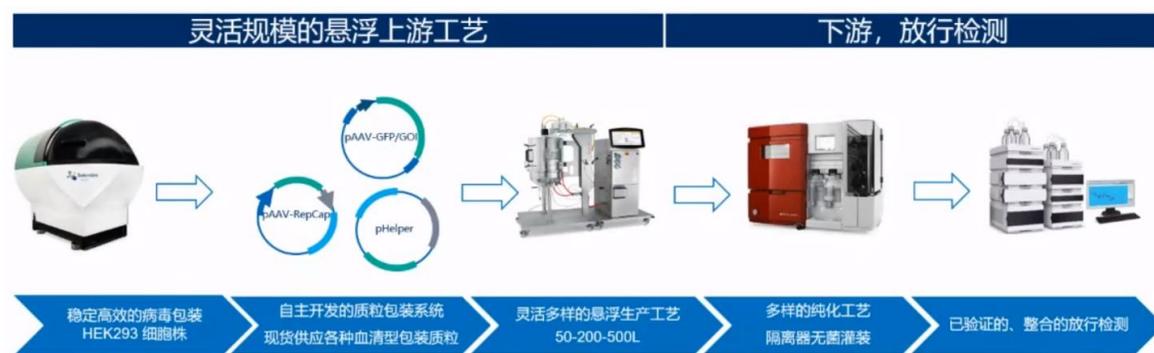


资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

- AAV载体业务方面，公司开发出XAAV HEK293悬浮细胞系，细胞活率高、一致性好，相较于原始HEK293，效能提升2-3倍。得益于稳定高效的细胞株，公司上游包装病毒工艺可达到 $2 \times 10^{10}$ - $2 \times 10^{11}$ GC/ml滴度，生产规模灵活，悬浮培养可采用Scale out放大模式，从DNA到IND仅用15个月。
- LV载体业务方面，公司采用具有专利技术的Xlenti包装系统，显著提升慢病毒的包装滴度；同时优化质粒骨架，降低HIV/VSV同源性，提高安全性和包装能力。包装病毒上游生产滴度方面，贴壁和悬浮均可达 $1 \times 10^7$ TU/ml，规模灵活。

图表：药明生基AAV载体业务



- 现货供应不同级别OXGENE AAV不同血清型高效病毒包装质粒和稳定高效悬浮细胞系，有效缩短客户项目研发周期
- 稳定高效包装病毒的上游工艺( $2 \times 10^{10}$ - $2 \times 10^{11}$  GC/ml)，生产规模灵活，50~200L~500L /批，从复苏到制剂灌装周期30天
- 可采用Scale out放大模式，最高效率获得大量AAV产品，加快客户研发进程

资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

图表：药明生基LV载体业务

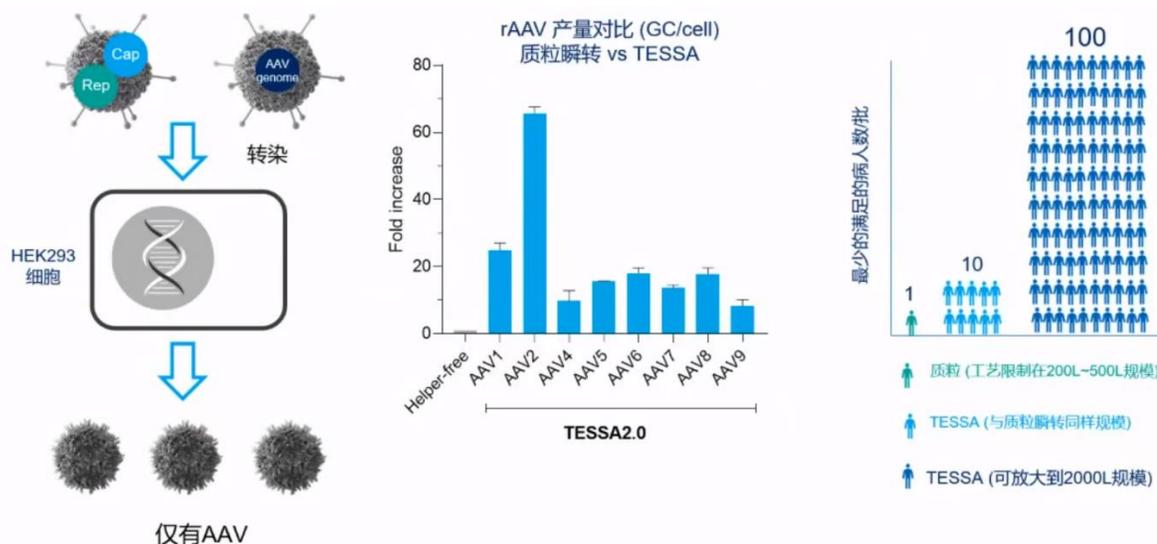


- 现货供应不同级别OXGENE 的高效病毒包装质粒和稳定高效细胞系，有效缩短客户项目研发周期
- 高效包装病毒的贴壁上游工艺( $1 \times 10^7$  TU/ml)，规模灵活，~48 Hyperstack-36/批
- 高效包装病毒的悬浮上游工艺( $1 \times 10^7$  TU/ml)，规模灵活，50~200L /批，从复苏到灌装周期20天。

资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

- 公司收购OXGENE获取独创AAV载体生产TESSA技术。TESSA技术利用腺病毒生命周期中Tet阻遏物结合位点的负反馈机制，通过去除强力霉素可生产出无腺病毒蛋白结构的腺病毒（TESSA载体），这类腺病毒安全无污染，无需继续单独下游纯化。采用TESSA载体+目的基因质粒或者两种TESSA载体即可生产出最初的AAV种子储备，种子与更多的TESSA载体一起共同感染HEK293细胞，即可实现量产。
- TESSA技术主要优势是产率更高、成本更低。根据官网数据，与无辅助三质粒共转染工艺相比，使用两个TESSA载体生产AAV2可使病毒数量增加约40倍。另外，TESSA技术为无质粒系统，无转染试剂，成本相对更低。

图表：药明生基TESSA技术



资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

图表：药明生基TESSA技术优势

- 具有可放大性
  - 2000L腺病毒工艺成熟稳定
  - 无转染试剂，转染条件一致，不依赖细胞密度，工艺稳定，批间一致性好
- 具有成本优势
  - 无质粒系统，每批节省3-5gGMP质粒
  - 不同血清型的测试结果表明TESSA有效提升了AAV产量和质量
- 安全性好
  - 有效控制腺病毒的量在基线水平
  - 敲除E1/E3成为复制缺陷型载体，生物安全等级1级
  - 同时Dox开关也有效控制载体的复制
  - TESSA传代研究显稳定

资料来源：公司公开资料，太平洋证券研究院整理

早期使用者

2

5

3

2 大药厂    5 生物技术    3 学术

---

早期使用者的反馈

“AAV 滴度高 1 个 Log” – 大药厂

“显著的优于对照组” – 大药厂

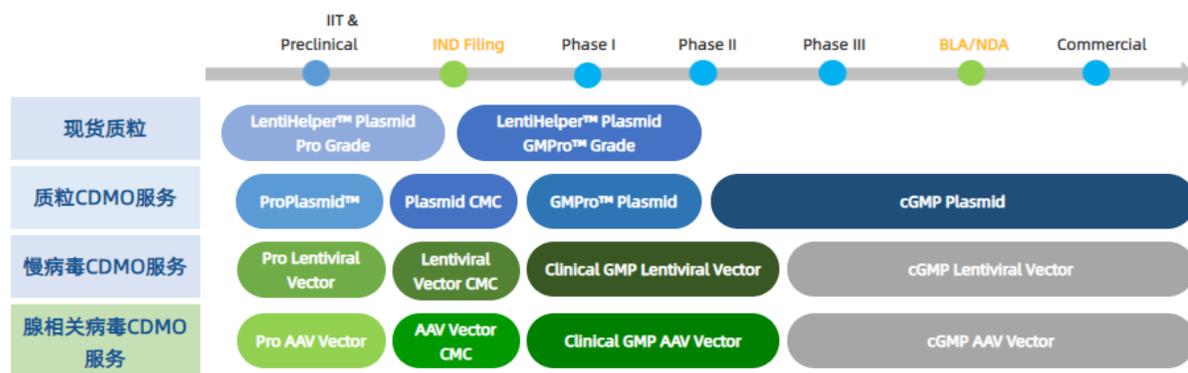
“在同一实验室中，该技术的所有表现均比无三质粒转染系统辅助要好得多，使我们产量增加了 26-180 倍” – Rockefeller University

“TESSA™ 使我们能更快、更便宜的测试新结构，我们乐意继续使用它” – 知名大学



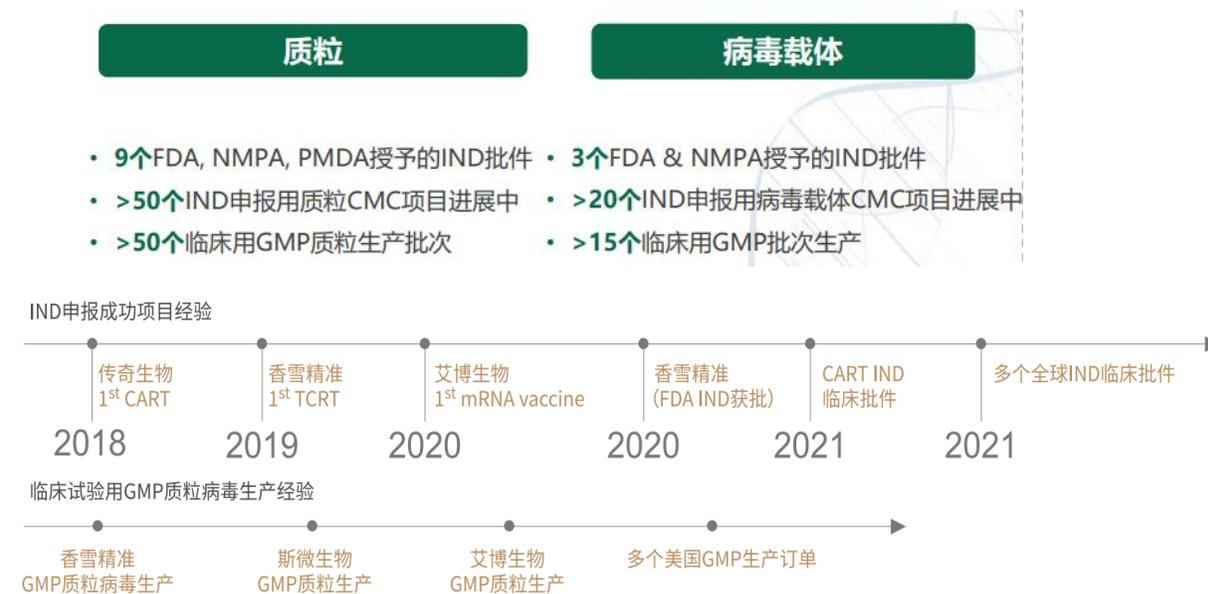
- 金斯瑞生物CGT CDMO相关业务主要依靠子公司蓬勃生物经营。蓬勃生物业务涵盖质粒、LV和AAV CDMO，是国内最大的质粒CDMO企业，可提供从临床前到临床试验、商业化阶段产品供应。蓬勃生物是国内首个慢病毒载体CDMO供应商，是国内领先的AAV供应商。
- 根据公司资料，截止2021H1，公司质粒业务中9个项目获得FDA、NMPA和PMDA的IND批件，目前有超过50个IND-CMC、超过50个临床GMP生产项目；为国内首个TCR-T IND项目（香雪制药）供应质粒、为斯微和艾博mRNA疫苗研发供应质粒。
- 病毒载体业务方面，公司现有3个项目获得FDA&NMPA的IND批件、超过2个IND-CMC和超过15个临床用GMP生产项目。

图表：公司CGT业务布局



资料来源：金斯瑞生物公告，太平洋证券研究院整理

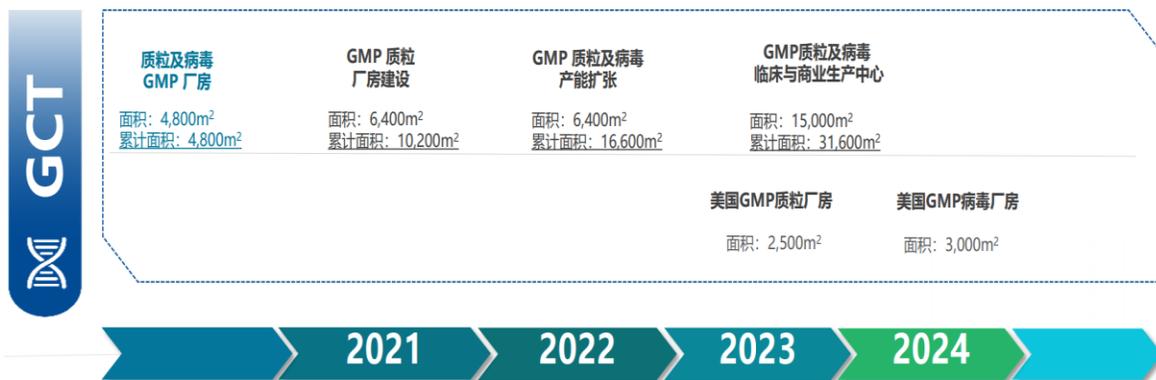
图表：CGT业务项目经验（截止2021H1）



资料来源：金斯瑞生物公告，太平洋证券研究院整理

- 生产能力方面，2019年12月镇江质粒病毒车间投产，按照GMP规范建立，具有临床I/II期样本生产能力，总面积约4800m<sup>2</sup>，质粒车间和病毒车间分别拥有4条生产线，能够同时进行20多个项目的工艺开发。2022年1月蓬勃生物镇江新车间——34000 m<sup>2</sup>质粒病毒商业化GMP车间正式奠基，包括质粒楼和病毒载体楼，涵盖质粒GMP生产车间、病毒GMP生产车间、质粒MSAT实验室和病毒MSAT实验室等。整个质粒病毒GMP车间将基于FDA，EMA和NMPA的cGMP要求设计和建设。质粒GMP生产车间包括4条生产线，一期上游线生产规模为2条10L-50L产能，1条50L-300L产能，二期将规划建设第四条生产线，预计1000-2000L。病毒GMP生产车间包括6条上游生产线和3条下游生产线，以及2条灌装线，生产规模采用从50L到2000L的一次性工艺，届时病毒载体总生产规模将达到5000L，年产能将超过200批，业务也将覆盖从临床前研究到商业化生产的全流程。
- 2020年GCT CDMO营收620万美元（+148%）、21H1收入258万美元（+253%）。截至21H1，蓬勃生物拥有45个临床前阶段项目，24个CMC项目和24个临床阶段项目，成功助力客户获得4个IND批件。

图表：公司CGT业务布局



资料来源：金斯瑞生物公告，太平洋证券研究院整理

图表：CGT业务近年项目数和收入

	2019	2020	2020H1	2021H1
临床前项目数	14	29	20	45
CMC项目数	7	14	5	24
临床项目数		14	6	24
IND批件数			1	4
收入（百万美元）	2.5	6.2	0.73	2.58
同比增速		148%		253%

资料来源：金斯瑞生物公告，太平洋证券研究院整理

- 公司成立于2018年，立足于苏州工业园区。基地建筑面积约5000平方米，其中，GMP工艺放大和中试生产车间以及CAR-T细胞扩增实验室按照cGMP、FDA、EU-GMP和NMPA标准设计和建造。
- 21年上半年，博腾生物获得9个新项目订单，涉及金额约5,466万元。2021年5月凯地生物达成战略合作，公司将作为独家CDMO合作伙伴为凯地生物提供多个CAR-T项目的CMC研究开发服务，包括质粒、病毒载体和CAR-T细胞的工艺开发与生产及CMC部分的IND注册申报支持等服务。截至报告期末，苏州博腾累计在手订单客户12家，在手订单项目14个。现有基因细胞治疗CDMO团队120人。
- 21年上半年，博腾生物引入A轮融资，融资总额4亿元，计划用于二期项目的商业化生产基地建设和运营支出，加快基因治疗业务AAV工艺开发及GMP生产能力的建设，全面提高GMP质粒、病毒和细胞治疗等产品的产能。公司还持续推进AAV团队、昆虫细胞AAV工艺平台、50L工艺放大等能力建设。

图表：博腾生物业务布局

生物CDMO服务		
质粒CDMO平台	病毒载体CDMO平台	细胞治疗CDMO平台
<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 质粒构建</li> <li>□ 菌种建立和检定</li> <li>□ 工艺开发和优化</li> <li>□ 研究级质粒、GMP-like质粒制备和GMP级质粒生产</li> <li>□ 分析方法开发和验证</li> <li>□ QC检测及放行</li> <li>□ 稳定性研究</li> <li>□ IND申报相关资料支持</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 慢病毒，腺病毒，腺相关病毒</li> <li>□ 细胞库建立和检定</li> <li>□ 工艺开发和优化</li> <li>□ 研究级病毒，GMP-like病毒制备和GMP病毒生产</li> <li>□ 分析方法开发和验证</li> <li>□ QC检测及放行</li> <li>□ 稳定性研究</li> <li>□ IND申报相关资料支持</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Car-T, TCR-T, Car-NK, DC, iPSCs等</li> <li>□ 工艺开发和优化</li> <li>□ 研究者发起临床样品制备</li> <li>□ GMP标准细胞治疗产品生产</li> <li>□ 分析方法开发和验证</li> <li>□ QC检测及放行</li> <li>□ 稳定性研究</li> <li>□ BSL-2</li> <li>□ IND申报相关资料支持</li> </ul>

图表：博腾生物市场基地和在手订单情况

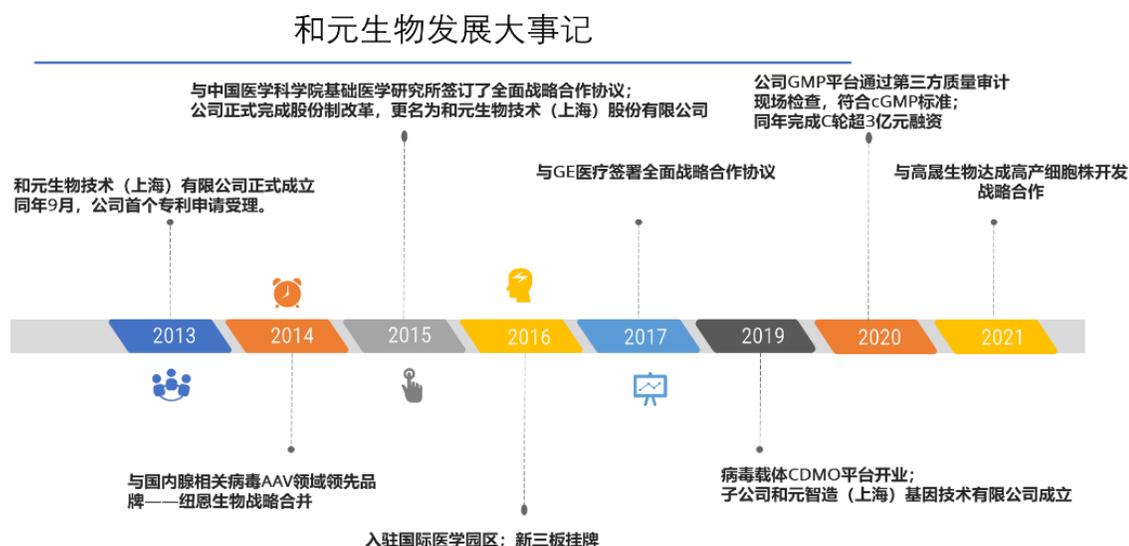


资料来源：博腾股份年报，太平洋证券研究院整理

资料来源：博腾股份年报，太平洋证券研究院整理

- 公司在基因治疗领域持续布局，于2017年完成基因治疗产品工艺开发技术平台的搭建并投入运营，2018年启动公司首个新药临床申报CDMO服务项目，2019年建成并投入使用基于“一次性工艺”技术的、大规模、高灵活性基因治疗GMP生产平台。目前公司业务覆盖CRO和CDMO，涵盖质粒、AAV、LV载体以及溶瘤病毒等领域，提供从IIT、IND前后、临床以及商业化阶段产品生产全产业链服务。
- 公司已拥有近4500m<sup>2</sup>的基因治疗载体研发生产综合平台、近7000m<sup>2</sup>的基因治疗产品GMP生产平台，包括质粒生产线1条、病毒载体生产线3条、CAR-T细胞生产线2条、建库生产线3条、灌装线1条。2020年公司在上海自由贸易试验区临港新片区启动建设77,000平方米的精准医疗产业基地，设计GMP生产线33条，反应器规模最大可达2000L。

图表：公司发展历程



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

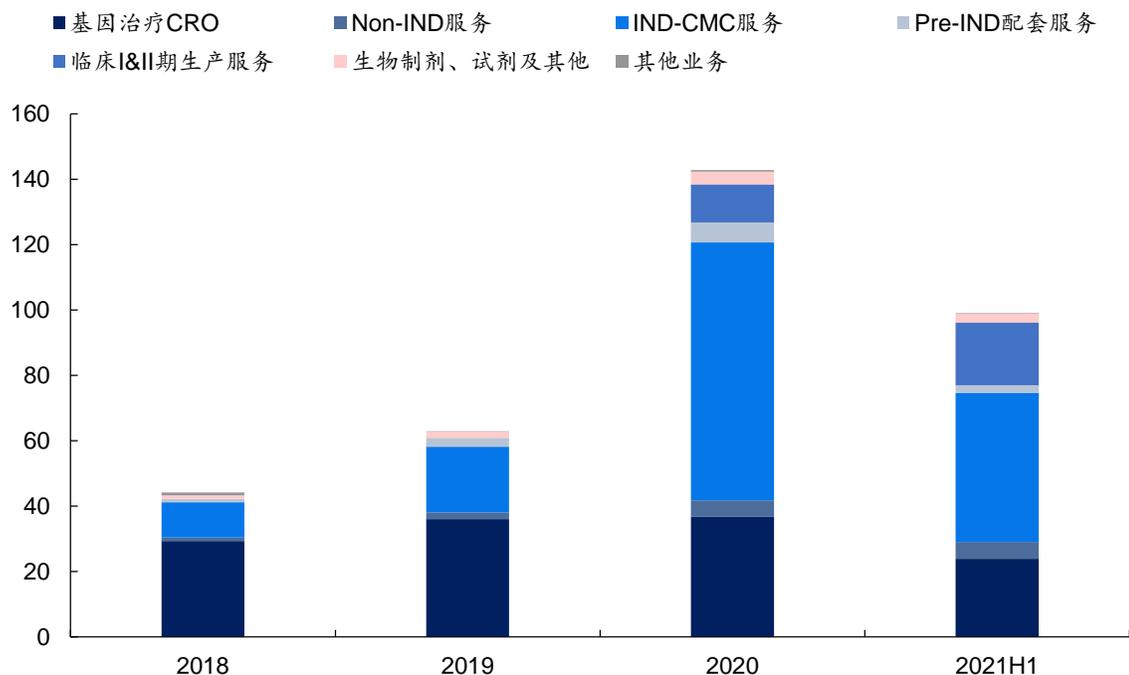
图表：公司CGT业务布局

业务类别	服务类型	具体服务	说明
基因治疗	载体研制服务	质粒构建、病毒包装等服务	提供实验室阶段的基因治疗载体包装服务，包括质粒构建、腺相关病毒包装、慢病毒包装、腺病毒包装、其他载体构建等服务
	基因功能研究服务	细胞实验服务、动物实验服务、检测服务及其他服务等	提供实验室阶段稳定株构建、细胞功能学实验、动物模型构建、指标检测等服务，以及外泌体、CRISPR/Cas9文库、非编码RNA等其他特色服务
CRO	Non-IND服务		在中试车间完成质粒、病毒及细胞治疗产品制备，用于非注册临床研究服务
	IND-CMC服务		根据实验室规模工艺进行中试放大，并在GMP车间完成用新药临床申报的中试样品生产，可提供撰写CMC材料服务
	Pre-IND配套服务		质粒、细胞或毒株三级建库服务、制剂灌装服务、稳定性研究服务、AAV血清型筛选服务等临床前研究配套服务
	临床I&II期生产服务		GMP生产的技术转移和工艺放大，并在GMP车间完成临床I/II期样品生产服务
基因治疗 CDMO	临床III期生产服务		在GMP车间完成临床III期样品生产服务
	商业化生产服务		在GMP车间完成大规模商业化样品生产服务
	Post-IND配套服务		技术转移咨询、工艺表征、制剂灌装等临床及商业化生产配套服务
生物制剂	生物制剂	质粒、病毒等现货生物制剂	质粒、病毒等现货生物制剂
	试剂及其他	转染试剂、细胞功能检测试剂盒等	自行研发的用于开展基因功能研究、病毒助感染、质粒转染等实验的试剂及检测类试剂盒产品

资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

- **收入以CDMO为主，IND-CMC服务占比持续提升：**公司在稳健经营的CRO业务（科研类客户为主）基础上积极拓展CDMO业务（深圳亦诺微、复诺健、康华生物、江苏万戎等新药研发企业为主），并快速转换为以CDMO业务为主要收入增长引擎和战略发展重点，收入占比由18年29.79%上升至20年71.47%。以IND申报为节点，公司提供的CDMO服务分为Pre-IND（IND前）和Post-IND（IND后）两阶段，其中IND-CMC服务收入快速增长，2021H1收入达到4555万元。
- **公司CDMO优势为工艺难度更高的溶瘤病毒业务，在手合同覆盖的基因药物类别以溶瘤病毒为主，其次主要为AAV和细胞治疗的CDMO项目。**2020年5月公司帮助客户的溶瘤病毒项目成功获得美国临床试验批件，并提供样品用于客户在中国、美国、澳大利亚的临床试验研究。

图表：公司收入拆分（百万元）



资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理

图表：公司在手项目情况和IND-CMC服务经营数据

截止2021/08	在手项目数量 (个)	在手未执行合同金额 (万元)		
溶瘤病毒	22	22,060.58		
AAV基因治疗	6	3,023.56		
细胞治疗	14	5,481.00		
其他	-	694.50		
小计	42	31,259.64		

IND-CMC服务	2018	2019	2020	2021H1
收入 (百万元)	10.85	20.06	78.93	45.55
成本 (百万元)	8.57	21.62	34.76	30.12
毛利率	21.02%	-7.77%	55.97%	33.89%
完成项目数	1.27	2.04	6.22	3.48
执行项目数量	3	5	19	18
项目平均创收 (万元/个)	854.29	983.40	1268.95	1309.04
项目平均成本 (万元/个)	674.68	1059.85	558.78	865.45

资料来源：和元生物招股说明书，太平洋证券研究院整理



## 风险提示

- 项目研发进度不及预期；
- 产能扩张进度不及预期；
- 临床数据不及预期；
- 订单获取进展不及预期。

## 行业评级

**看好** 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

**看淡** 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

## 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

**持有** 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%

### 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号D座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com



## 销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	孟超	13581759033	mengchao@tpyzq.com
华北销售	韦珂嘉	13701050353	weikj@tpyzq.com
华北销售	刘莹	15152283256	liuyinga@tpyzq.com
华北销售	董英杰	15232179795	dongyj@tpyzq.com
华东销售总监	陈辉弥	13564966111	chenhm@tpyzq.com
华东销售副总监	梁金萍	15999569845	liangjp@tpyzq.com
华东销售副总监	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
华东销售总助	杨晶	18616086730	yangjinga@tpyzq.com
华东销售	王玉琪	17321189545	wangyq@tpyzq.com
华东销售	慈晓聪	18621268712	cixc@tpyzq.com
华东销售	郭瑜	18758280661	guoyu@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华南销售总监	张茜萍	13923766888	zhangqp@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafll@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	张靖雯	18589058561	zhangjingwen@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com
华南销售	李艳文	13728975701	liyw@tpyzq.com

## 太平洋证券研究院

中国北京100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号D座

电话：（8610）88321761/88321717

传真：（8610）88321566



### 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号13480000

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。