

## 行业研究

## 厚积薄发，搭乘新世代药物发展浪潮

## ——细胞基因治疗 CDMO 行业深度报告

## 要点

**从根治愈，细胞基因治疗（CGT）开启商业化黄金时代。**与传统小分子、大分子药物相比，CGT 药物靶向生物遗传信息传递的上游，理论上可以治疗一切因蛋白质异常引发的疾病。通过对基因进行修复治疗，其适应症范围广阔，并具有一针治愈、从根解决的特性。CGT 药物单价高、疗效好，且受益于上游审批加速、下游保险支持，正在进入商业化放量的黄金时代。据 FDA 预测，2020 至 2025 年每年将会有 10-20 个 CGT 药物获批上市。预计 2025 年全球 CGT 市场规模突破 300 亿美元（2020-25 年 CAGR=71%），中国市场达 25.9 亿美元（2020-25 年 CAGR=287%）。

**需求旺盛，CGT CDMO 蓄势待发。**快速增加的商业化产品，以及积极旺盛的研发需求，将极大地推动 CGT CDMO 发展。CGT 产品商业化，对产能的需求将从百人级提升至千人或万人级，增加药企对 CDMO 产能的依赖。此外，CGT 临床研发管线处于快速扩张周期，CDMO 可以协助研发生产。据 ARM 报告预测，截至 2026 年，全球 CGT 临床项目数将达 3500 项（包含干细胞疗法），较 2020 年翻 2 倍。受益于终端 CGT 市场的快速发展，全球 CGT CDMO 市场规模将在 2025 年达到近 100 亿美元（2020-25 年 CAGR=34.9%），中国 CGT CDMO 市场规模达 107 亿元（2020-25 年 CAGR=51.5%）。

**制造复杂，CGT 生产外包意愿强。**CGT 药物生产步骤多、难度大、成本高，生产外包率远高于小分子或大分子药物，达 65% 以上。以 CAR-T 为例，其生产涉及质粒、病毒、细胞等多个步骤，每一步均涉及复杂的生产、纯化、分析等。高技术壁垒、高生产成本，导致 CGT 产能短缺，促使药企与 CDMO 企业进行合作。CDMO 专注于生产工艺开发，优化生产流程，提高药企研发效率，降低开发成本，增加药企依赖度。我们认为 CGT 技术（如通用型 CAR-T）及生产技术（病毒悬浮培养）不断革新，将快速降低药物生产成本，推动 CGT 及 CDMO 行业迅猛发展。

**投资建议：**2021 年是中国 CGT 商业化元年，复星凯特与药明巨诺的细胞治疗产品相继获批上市，正式开启中国 CGT 药物市场。**受益于终端 CGT 行业进入成长期，国内 CGT CDMO 产业得以加速，有望于 2025 年突破百亿规模。**考虑 CGT 企业高度依赖 CDMO 的特质，资金涌入 CGT 赛道将持续利好上游 CDMO 企业。因此，我们认为 CGT CDMO 将伴随 CGT 管线的持续推进而迅速成长，看好提前布局产能并已搭建核心技术平台的 CDMO 公司，重点推荐**药明康德、康龙化成、博腾股份**，建议关注金斯瑞生物科技、和元生物。

**风险分析：**CGT 药物在国内市场接受度不及预期、CGT 相关融资热度下降、CGT CDMO 产能建设不及预期的风险。

医药生物  
增持（维持）

## 作者

分析师：林小伟

执业证书编号：S0930517110003

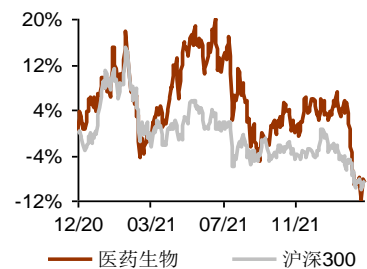
021-52523871

linxiaowei@ebsecn.com

联系人：叶思奥

yesa@ebsecn.com

## 行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

## 相关研报

CDMO：景气度无虞，竞争力提升——医药外包行业系列深度报告之四（2021-12-02）

疫情常态化之下，新冠治疗药物投资价值几何？

——创新药研究系列五之新冠治疗药物篇（2021-10-11）

“API+”：全球产业大转移，褪去周期迎成长——医药外包行业系列深度报告之三（2020-07-09）

内资药企需求高增长，助力 CRO 产业第三波浪潮——医药外包行业系列深度报告之二（2019-06-13）

中国制药产业大破大立，开启 CRO 行业黄金发展期——CRO 行业深度报告（2018-12-25）

## 重点公司盈利预测与估值表

证券代码	公司名称	股价 (元)	EPS (元)			PE (X)			投资评级
			20A	21E	22E	20A	21E	22E	
603259	药明康德	105.75	1.21	1.69	2.27	87	62	47	买入
2359.HK	药明康德	93.31	1.21	1.69	2.27	77	55	41	买入
300759	康龙化成	124.88	1.48	2.02	2.71	85	62	46	买入
300363	博腾股份	84.04	0.60	0.95	1.57	141	89	54	买入

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2022-03-01，汇率按 1 港币=0.8065 元

## 投资聚焦

细胞基因治疗发展一波三折，历经 30 年发展，随着安全性问题得到解决，以其显著疗效迅速占领市场，并将迎来密集上市收获期。CGT 药物作为革命性的新时代药物，具有靶向广、药效强、一次性治愈的特点，潜在市场空间巨大，但产能可能存在短缺。CGT CDMO 作为 CGT 药企上游，显著受益于快速发展的 CGT 市场。CGT 的高度外包属性，使 CGT CDMO 与 CGT 行业相辅相成。

我们认为，CGT CDMO 正处在指数级增长的起点，主要原因在于：1) CGT 行业成长迅速，处于医疗技术革新的风口；2) CGT 生产复杂，CDMO 公司可以提供全方位生产服务；3) Biotech 引领药物研发，高度依赖 CDMO 企业。

### 我们区别于市场的观点

1) 市场认为细胞基因治疗药物售价高，难以依靠医保报销，受众群体小，市场规模受限，CGT CDMO 天花板低。我们认为随着 CGT 技术突破及 CGT 生产工艺突破，以及国产化原材料替代，CGT 生产成本将大幅下降，尤其是病毒载体制备成本最多可以降低 80%。此外商业保险以及新的支付模式，可支持对 CGT 药物保险覆盖，提高 CGT 药物可及性。CGT 药物渗透率的进一步提升将推动其规模化生产，可以有效助力 CGT CDMO 快速发展。

2) 市场认为国内 CGT 市场尚不成熟，获批药物少、CDMO 空间较小，布局尚早。我们认为，由于 CGT 生产工艺壁垒高，客户粘性大，临床 III 期工艺确认完成后，后续更换成本高昂。现阶段与临床早期 CGT 项目达成合作的 CDMO 公司具有较高投资价值，一旦药物上市，获取商业化订单销售放量的确定性高。

### 投资观点

我们认为两大因素驱动 CGT CDMO 市场迎来拐点，有望成为新一代 CXO 黄金赛道。其一来自 CGT 市场快速增长的外在驱动，主要来源于：1) CGT 商业化提速，打开 CGT 市场，产能需求大；2) 资金涌入 CGT，临床在研项目数攀升，依赖 CDMO 支持研发。其二来自 CGT 生产高度依赖外包的内在驱动，主要来源于：1) CGT 生产壁垒高，制药企业难以独立完成；2) CGT 研发主力为 Biotech，高度依赖 CDMO 支持生产；3) CGT 生产监管严苛，CDMO 具有丰富应对经验。我们认为随着 CDMO 公司对工艺的不断优化，CGT 成本会快速下降，提高 CGT 药物可及性，进一步快速推动 CGT 药物渗透率，有利于 CGT CDMO 的快速发展。我们看好在质粒、病毒、细胞生产上具有独特技术平台的公司，重点推荐**药明康德、康龙化成、博腾生物**，建议关注金斯瑞生物科技、和元生物。

# 目录

<b>1、时代已至，细胞基因治疗药物正式起航</b> .....	<b>6</b>
1.1、CGT：编写人类遗传信息的新时代药物 .....	6
1.2、多重因素开启 CGT 商业化黄金时代.....	6
<b>2、历史重演，CGT CDMO 再现大分子 CDMO 辉煌</b> .....	<b>13</b>
2.1、外部影响：CGT 行业快速发展推动 CDMO 增长 .....	14
2.1.1、CGT 商业化产能需求大 .....	14
2.1.2、CGT 研发旺盛 .....	15
2.1.3、资金持续流入 CGT 赛道 .....	16
2.2、内部影响：CGT 研发生产高度依赖外包 .....	17
2.2.1、CGT 生产壁垒高 .....	17
2.2.2、Biotech 外包意愿强 .....	18
2.2.3、行业监管严 .....	20
<b>3、聚焦当下，分解 CGT CDMO 业务流程</b> .....	<b>21</b>
3.1、质粒：CGT 的基础工具 .....	21
3.2、病毒载体：CGT 载体的顶梁柱 .....	23
3.3、改造的免疫细胞：CGT 的先锋产品 .....	28
3.4、供应链：CGT 生产链的最后一环 .....	29
3.5、规模化生产：CGT 生产降本的必经之路 .....	29
3.5.1、突破通用型 CAR-T 疗法 .....	30
3.5.2、提高病毒生产效率 .....	30
3.5.3、自动化封闭式细胞培养： .....	31
<b>4、群雄纷争，CGT CDMO 竞争格局分析</b> .....	<b>33</b>
4.1、全球 CGT CDMO：头部企业集中度高 .....	33
4.1.1、Lonza：行业先锋，贯穿药物发展史的 CDMO 龙头 .....	35
4.1.2、Catalent：后起之秀，CGT CDMO 的并购王者 .....	36
4.1.3、Thermo Fisher：科研霸主，全产业链布局的入侵者 .....	37
4.2、中国 CGT CDMO：多家企业各显神通 .....	38
4.2.1、药明康德：中国 CRO 行业龙头，CGT CDMO 领跑者 .....	39
4.2.2、康龙化成：全方位发展 CDMO 公司，紧跟海外 CGT 研发潮流 .....	41
4.2.3、博腾股份：原料药生产商华丽转身，布局细胞基因治疗赛道 .....	42
4.2.4、金斯瑞生物科技：质粒 GMP 生产龙头，产能放量造就商业化订单 .....	44
4.2.5、和元生物：专注基因治疗，病毒载体生产专家 .....	45
<b>5、风险分析</b> .....	<b>47</b>

## 图目录

图 1: 遗传中心法则及各类药物靶向 .....	6
图 2: 细胞基因治疗过程示例 .....	7
图 3: 基因疗法管线数量 (个) .....	9
图 4: 在研 CGT 项目数对比 (2021.05 V.S2020.05) (个) .....	9
图 5: CGT 药物 2017-2024E 销售额 (亿美元) .....	10
图 6: 接受基因治疗患者人数 (人) .....	10
图 7: 中国 CGT 相关监管发展历程 .....	11
图 8: 2016-2025 年全球 CGT 市场规模 (亿美元) .....	12
图 9: 2021-2025 年中国 CGT 市场规模预测 (亿美元) .....	12
图 10: 全球生物药及 CDMO 市场规模 (十亿美元) .....	13
图 11: 全球 CGT CDMO 市场规模及预测 (亿美元) .....	14
图 12: 中国 CGT CDMO 市场规模及预测 (亿人民币) .....	14
图 13: 1988-2017 年发表基因和细胞疗法期刊文章和专利数量 (篇) .....	15
图 14: 细胞基因治疗临床管线数量 (个) .....	16
图 15: 细胞基因治疗管线数量预测 (个) .....	16
图 16: 全球细胞基因治疗投融资金额 (亿美元) .....	16
图 17: 全球细胞基因治疗领域公司数量 (个) .....	16
图 18: 细胞基因治疗 CDMO 工艺流程 (以 CAR-T 为例) .....	18
图 19: CGT 管线按药企规模分类 (百分比) .....	19
图 20: 不同规模药企对外包服务的需求 (百分比) .....	19
图 21: 企业选择 CDMO 的驱动因素 (重要程度/百分比) .....	19
图 22: CGT 企业选择的生产形式 (百分比) .....	19
图 23: 药明康德 CGT 药物开发时间线.....	20
图 24: 药物上市顺序及平均市占率 .....	20
图 25: CGT 及传统药物研发费用对比 .....	20
图 26: 细胞基因治疗外包服务 .....	21
图 27: 质粒的生产流程 .....	22
图 28: 全球病毒载体与质粒 DNA 制造市场规模 (亿美元) .....	23
图 29: 中国病毒载体与质粒制造市场规模 (百万美元) .....	23
图 30: 细胞基因治疗载体在研发管线中占比 (百分比) .....	24
图 31: 病毒载体结构示意图.....	24
图 32: 病毒生产过程.....	26
图 33: 病毒的贴壁及悬浮培养方式.....	27
图 34: CAR-T 的生产流程.....	28
图 35: CAR-T 治疗供应链.....	29
图 36: 细胞免疫疗法成本分析 (美元) .....	30
图 37: PALL iCELLis 生物反应器.....	31
图 38: 德国默天旋 CliniMACS Prodigy 全自动化细胞培养仪器优势.....	32
图 39: DC 细胞不同培养方式成本拆解 .....	32

图 40: 2020 年头部 CGT CDMO 企业销售收入及市场份额 (百万美元; 百分比) .....	33
图 41: 2021H1 年头部 CGT CDMO 项目数 .....	33
图 42: Lonza CGT 产能分布 .....	35
图 43: Lonza Cocoon®平台 .....	36
图 44: 药明康德 CGT CDMO 营业收入 .....	39
图 45: 药明康德 CGT CDMO 业务布局 .....	39
图 46: 药明康德 CGT 产能布局 .....	40
图 47: 康龙化成 CGT CDMO 布局及收入 (百万元) .....	42
图 48: 博腾股份生物 CDMO 业务 .....	43
图 49: 金斯瑞蓬勃生物 CGT CDMO 发展历程 .....	44
图 50: 金斯瑞蓬勃生物 CGT CDMO 产能规划 .....	45
图 51: 和元生物核心技术平台 .....	46

## 表目录

表 1: CGT 在售上市药物 (不涉及寡核苷酸类、干细胞疗法及其它基于细胞的疗法) .....	8
表 2: CGT 产品销售额及预测 .....	10
表 3: CGT 药物保险政策 .....	12
表 4: CGT CDMO 工厂建设和扩张计划 .....	15
表 5: 2020 年 CMC 导致的 CGT 研发延期总结 .....	21
表 6: CGT 生产中质粒的应用 .....	22
表 7: 病毒载体与质粒载体对比 .....	25
表 8: 病毒载体的分类 .....	25
表 9: 病毒构建方法 .....	26
表 10: 不同病毒培养方式总结 .....	27
表 11: DC 细胞不同培养方式对比 .....	32
表 12: 全球头部 CGT CDMO 企业布局 .....	34
表 13: Catalent CGT 领域相关并购 .....	36
表 14: 中国主要 CGT CDMO 公司业务 .....	38
表 15: 药明康德盈利预测与估值简表 .....	41
表 16: 康龙化成 CGT CDMO 子公司 .....	41
表 17: 康龙化成盈利预测与估值简表 .....	42
表 18: 博腾股份盈利预测与估值简表 .....	43

# 1、时代已至，细胞基因治疗药物正式起航

## 1.1、CGT：编写人类遗传信息的新时代药物

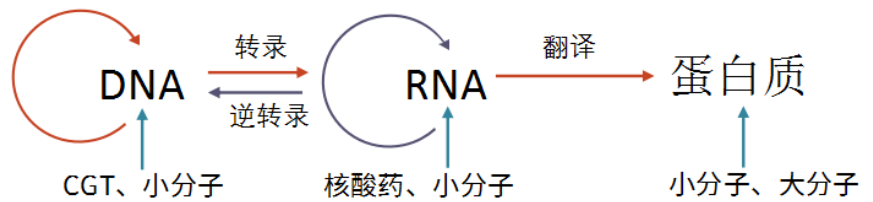
人类用药的精准度与制备难度随着基础科学研究的发展而不断提升：从成分复杂、靶向不明确的传统药物(天然提取)，发展至成分清晰、机制明确的小分子及抗体药物（体外合成），并逐步革新至靶向精准、以遗传信息及细胞作为工具的细胞基因治疗药物（活药物）。

**定义：**细胞基因治疗（Cell and Gene Therapy, CGT）分为细胞治疗和基因治疗两大部分，通过改变细胞内的遗传信息，进而改变基因表达及相应细胞性状，最终达到治愈疾病的目的。

**机理：**CGT 作用机理可分三种，包括：1) 导入正常基因替代缺陷基因；2) 导入具有治疗性的基因；3) 直接纠正编辑致病基因。

**特性：**根据遗传中心法则，CGT 针对遗传信息传递的上游，因此可从基因层面直接修复矫正致病基因，具有药效长、治愈性高、有效覆盖传统不可成药或难成药靶点的特性。目前，人类基因编码的功能性蛋白超 2 万个，现有技术可靶向成药的仅 3000 个左右，余下 80% 的蛋白靶点有望通过 CGT 靶向治疗，潜在应用空间巨大。

图 1：遗传中心法则及各类药物靶向



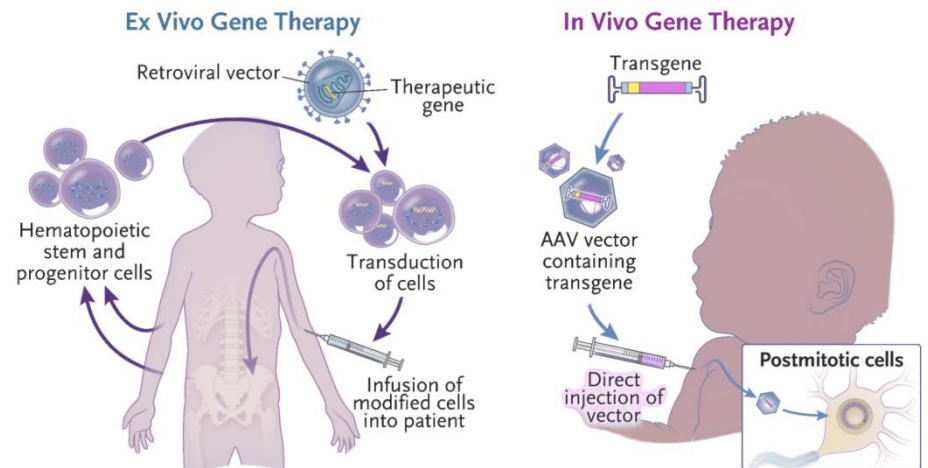
资料来源：生命科学导论，光大证券研究所

### 分类:

- **离体治疗**指在体外对细胞进行基因改造后回输至患者体内。最为人熟知的是 CAR-T 细胞免疫疗法，通过改造 T 细胞的基因，增强 T 细胞识别、杀伤肿瘤的能力，在难治复发性血液瘤中展现出了优异的疗效；
- **在体治疗**指直接在体内注入目的基因或进行基因编辑，通过表达目的基因或修复缺陷基因，治疗疾病。

其中离体治疗需要结合基因编辑及细胞回输两个流程，步骤相对繁琐；而在体治疗更偏向于狭义的基因治疗，其步骤相对简单。

图 2：细胞基因治疗过程示例



资料来源：High KA, et al. Gene Therapy. N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):455-464, 光大证券研究所

## 1.2、多重因素开启 CGT 商业化黄金时代

CGT 发展历经三十余年发展，逐步迈入商业化的黄金时期。我们认为多重因素刺激 CGT 市场快速发展：1) 技术成熟，商业化产品数量快速增加；2) 单药售价高，易产生重磅炸弹；3) 治疗效果好，患者接受意愿高，市占率有望快速提升；4) 上游审批加速，下游保险支持，提高药物可及性。

**CGT 技术日趋成熟，迎来上市产品收获期。**CGT 研究由来已久，但技术不成熟导致的安全性低、疗效差等原因，促使监管机构对相关药物审批一直抱有审慎态度。早在 1990 年美国 FDA 就批准全球首个人体基因治疗的临床试验，但直到 2017 年 FDA 才批准美国第一个细胞治疗产品 Kymriah 及第一个基因治疗产品 Luxturna 上市。

CGT 发展可分四大阶段：第一阶段为 1960-1980 年代，基于病毒对人类细胞进行基因改造的概念被初步提出并验证；第二阶段为 1980-2000 年，对病毒载体持续开发并进行人体试验，但因为受试者死亡导致 CGT 试验的停滞；第三阶段为 2000-2017 年，全球数款 CGT 产品陆续上市，但因定价高、疗效弱，患者接受意愿低，销售疲软；第四阶段为 2017 年至今，FDA 批准基于新技术具有良好治疗效果的 CGT 产品上市，此后 CGT 产品加速上市，且销售亮眼，增长强劲。

截至 2021 年 12 月，全球范围内共有 19 款 CGT 产品获批在售。根据 FDA 推测，2020 至 2025 年 CGT 药物将迎来收获期，每年将会有 10-20 个药物获批上市，至 2025 年全球范围将有 50 款以上 CGT 产品上市。快速增加的上市产品数将迅速打开 CGT 市场规模。

中国尽管早在 2000 年初就批准了 2 款 CGT 药物上市，但作为较早开发的产品销量一直不佳。2021 年中国首次上市了两款 CAR-T 产品，分别由复星凯特及药明巨诺与海外公司合作引进开发，标志了新一代 CGT 药物在我国商业化启程，中国 CGT 市场逐步与国际接轨。

表 1: CGT 在售上市药物 (不涉及寡核苷酸类、干细胞疗法及其它基于细胞的疗法)

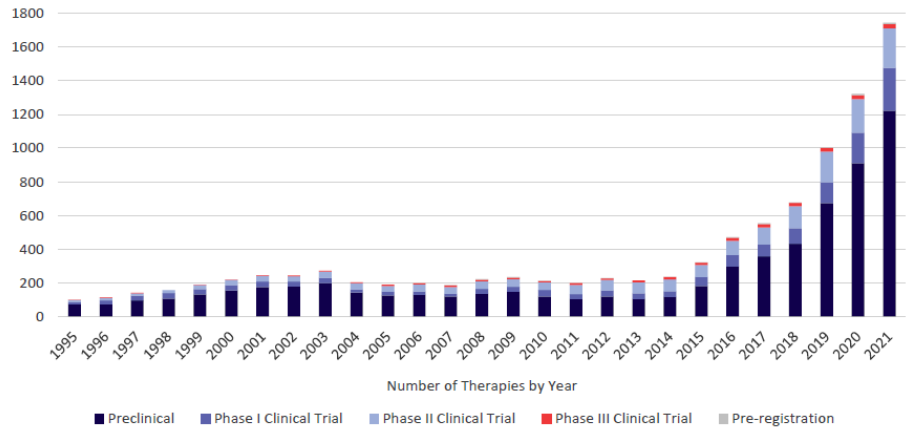
商品名	生产厂家	获批时间	适应症	获批国家及地区	疗法分类	相关病毒载体	靶点基因
Skysona	Bluebird	2021	早期脑肾上腺脑白质营养不良	欧盟	自体造血干细胞基因疗法	慢病毒	ABCD1
Relma-cel	JW	2021	成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	中国	CAR-T	慢病毒	CD19
Delytact	Daiichi Sankyo	2021	恶性胶质瘤或任何类型原发性脑癌	日本	溶瘤病毒	单纯疱疹病毒	G207 基因组
Abecma	Celgene (BMS)	2021	成人复发或难治性多发性骨髓瘤	美国、加拿大	CAR-T	慢病毒	BCMA
Breyanzi	Juno (BMS)	2021	成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	美国、日本	CAR-T	慢病毒	CD19
Libmeldy	Orchard	2020	早发型异染性脑白质营养不良	欧洲	自体 CD34+ 细胞的基因疗法	慢病毒	ARSA
Tecartus	Kite (Gilead)	2020	成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	美国、欧洲	CAR-T	逆转录病毒	CD19
Zynteglo	Bluebird	2019	β地中海贫血	欧洲	自体 CD34+ 细胞的基因疗法	慢病毒	βA-T87Q-球蛋白
Zolgensma	Novartis	2019	脊髓性肌肉萎缩症	美国、欧洲、日本、澳大利亚、加拿大、巴西、以色列、中国台湾、韩国	病毒载体疗法	腺相关病毒	SMN1
Collategene	AnGes	2019	闭塞性动脉硬化症; 血栓闭塞性脉管炎	日本	质粒药物	/	HGF
Kymriah	Novartis	2017	25 岁以下复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病; 成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	美国, 欧洲, 日本, 澳大利亚, 加拿大, 韩国	CAR-T	慢病毒	CD19
Luxturna	Spark (Pfizer)	2017	RPE65 基因突变相关的视网膜萎缩	美国, 欧洲, 澳大利亚, 加拿大	病毒载体疗法	腺相关病毒	RPE65
Yescarta	Kite (Gilead)	2017	成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	美国, 欧洲, 日本, 加拿大, 中国	CAR-T	逆转录病毒	CD19
Strimvelis	Orchard	2016	重症联合免疫缺陷症	欧洲	自体 CD34+ 细胞的基因疗法	逆转录病毒	ADA
Imlygic	Amgen	2015	不能通过手术完全切除的晚期黑色素瘤	美国、欧洲、澳大利亚	溶瘤病毒	单纯疱疹病毒	GM-CSF
Neovasculgen	Human stem cell Institute	2011	末梢血管病; 肢体缺血	俄罗斯, 乌克兰	质粒药物	/	VEGF 165
Rexin-G	Epeius	2006	实体瘤	菲律宾	病毒载体疗法	逆转录病毒	细胞周期蛋白 G1 基因
Oncorine	Sunway	2005	头颈部鳞状细胞癌; 鼻咽癌	中国	溶瘤病毒	腺病毒	E1B-55KD、E3-19KD
Gendicine	Sibiono	2004	头颈部鳞状细胞癌	中国	病毒载体疗法	腺病毒	P53

资料来源: 弗若斯特沙利文, 光大证券研究所

**早期研发项目指数级增长, CGT 增长后劲十足。**虽然现有上市 CGT 产品数量有限, 但快速增长的研发管线将支持后续 CGT 商业化强劲开展。截至 2021 年 5 月, 全球共有 1745 项基因疗法处于研发阶段, 且不同阶段的项目数仍在快速爬坡。根据麦肯锡统计, 截至 2020 年 CGT 药物占临床前管线的 15%-20%, 占临床管线的 10%左右。21 年 5 月, CGT 临床前项目数同比上升 34%, 临床 I 期项目则同比上升 41%, 从 180 个上升至 254 个, 早期项目的高速增长将提升未来 CGT 在临床管线及上市产品中比例。考虑到从临床前及临床 I 期推进至商业化需要大约 6-8 年, 我们预计 CGT 商业化的快速成长期将在 2025-2026 年左右到来。

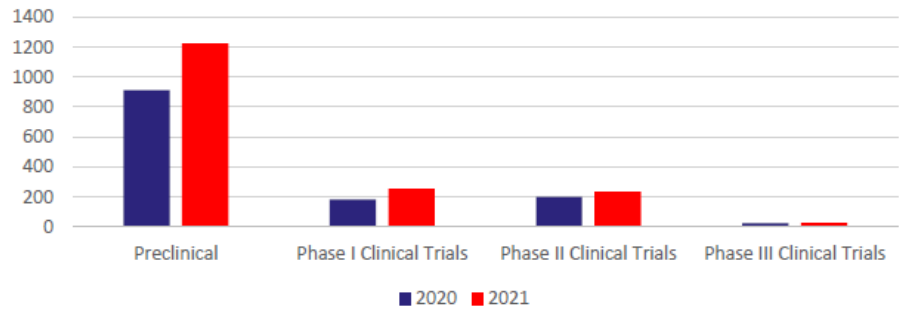


图 3：基因疗法管线数量（个）



资料来源：ASGCT 季度报告（数据截至 2021.05），光大证券研究所

图 4：在研 CGT 项目数对比（2021.05 V.S.2020.05）（个）



资料来源：ASGCT 季度报告，光大证券研究所

**CGT 单药售价高，重磅炸弹潜力大。**由于 CGT 药物研发投入大，生产成本低，治疗费用也高企不下。上市 CGT 产品中，Zolgensma 作为全球最贵药物售价达到惊人的 212.5 万美元/年，Luxturna 作为全球第三贵药物售价达 85 万美元，其他 CGT 产品则处于 30-40 万美元的售价区间。我国已上市的 CAR-T 产品定价分别是 120 万（益基利仑赛注射液）与 129 万人民币（基奥仑赛注射液），尽管低于海外同类产品，但在我国也属于昂贵之列。高单价意味着少数使用者即可推动产品销售额快速增长，商业化前景巨大。

EvaluatePharma 预测在美国上市的 7 款 CGT 药物中（未包含溶瘤病毒），3 款产品的销售额将在 2024 年突破 10 亿美元。Zolgensma 在 2019 年上市后第一年销售额就有 3.61 亿美元，2020 年增长 154.8% 至 9.2 亿美元，预计 2024 年其销售额将突破 20 亿美元。2021 年新上市的 Abecma 与 Breyanzi 也表现不俗：1) Abecma 作为第一款以 BCMA 为靶点的 CAR-T 产品，自 2021 年 3 月底获批以来，仅第二季度销售额就达到 2400 万美元，估计当年销售额将突破 1 亿美元，2022 年和 2025 年将分别增至 3.28 亿美元和 11 亿美元；2) Breyanzi 在 2021 年 2 月份获得 FDA 批准用于治疗成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤，第二季度销售额即达到 1700 万美元，预计在 2026 年将突破 10 亿美元。不断上市的高单价 CGT 产品将推动 CGT 市场快速扩张。

表 2: CGT 产品销售额及预测

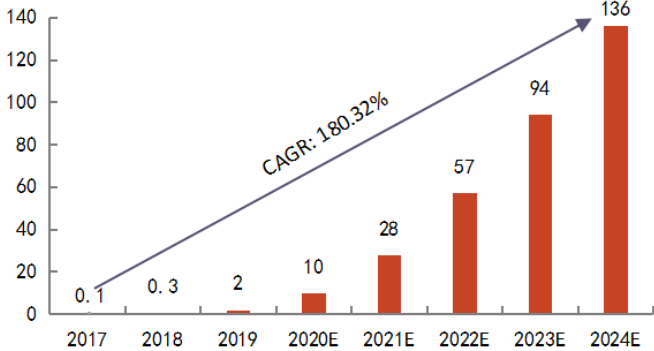
商品名	价格 (万美元/年)	销售额 (亿美元)			
		2018	2019	2020	2020 年后
Abecma	41.95	/	/	/	2025: 11
Breyanzi	41.03	/	/	/	2026: 10.96
Tecartus	37.3	/	/	0.44	/
Zolgensma	212.5	/	3.61	9.2	2024: 20.4
Kymriah	47.5	0.76	2.78	4.74	2024: 10
Luxturna	85	0.27	0.28	/	2024: 1.49
Yescarta	37.3	0.264	4.56	5.63	2022:10

资料来源: EvaluatePharma 预测, 光大证券研究所

**CGT 临床获益好, 患者治疗意愿高。** 尽管 CGT 药物价格高昂, 但以其显著的生存获益和单次治疗长期收益的优势, 在患者群体中渗透率快速提升。根据 L.E.K 统计, 2016-2020 年, 接受 CGT 的患者人数由约 3473 人增长至 13811 人。其中, 接受已获批药物的患者人数不断增长, 在 2020 年时占比达到 41%。L.E.K 预测, 在 2021-2025 年间, 接受 CGT 的患者人数每年至少增加 20%-25%, 这些数据预示着 CGT 药物的销售前景非常可观。

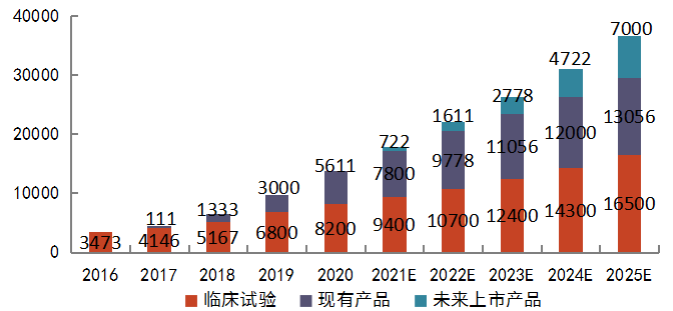
我国的两款 CAR-T 产品尽管定价高, 尚未进入医保, 但使用人数依旧快速增长。接受 CAR-T 治疗的患者均为末线患者, 在经历前线疗法无效或复发的情况下, 考虑两款产品疗效好, 对其有较高接受度。复星医药的益基利仑赛注射液与药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液分别在 2021 年 6 月份与 9 月份获批, 截至 21 年底接受两款产品治疗的人数分别达到 100 余人与 90 余人, 平均每月有 20-30 名患者分别接受治疗, 这将推动两款产品在上市一年内销售额即突破亿元大关。

图 5: CGT 药物 2017-2024E 销售额 (亿美元)



资料来源: EvaluatePharma 预测, 光大证券研究所

图 6: 不同获药途径接受基因治疗患者人数 (人)



资料来源: L.E.K 预测, 光大证券研究所

**上下游政策支持, 提高 CGT 药物可及性。** CGT 药物具有疗效好, 但价格贵的特点。为了加速 CGT 产品在患者群体中的普及度, 我国在上游监管层面与下游支付层面均对 CGT 产品商业化做出支持。

监管方面, 多部法规持续推出, 形成了对 CGT 研发的全面监管政策, 有利于高质量的 CGT 药物研发有序开展, 使患者可以享受到具有临床获益价值的 CGT 产品。而 2020 年 7 月《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》的发布进一步加速了具有重要临床价值的 CGT 药物上市速度。在新规发布 3 个月内, 5 项被纳入突破性治疗药物名单的药品中有两项是 CAR-T, 体现了具有临床价值的 CGT 药物可以缩短研发和上市注册程序, 加速 CGT 市场发展。

图 7：中国 CGT 相关监管发展历程



资料来源：弗若斯特沙利文，光大证券研究所

保险支付端，政府积极探索风险共担与多种支付模式，降低患者使用门槛。CGT 药物大多价格高昂，对患者造成沉重经济负担。根据 Statista 统计，2020 年美国按年治疗费用最贵的药物中，第一和第三位均为基因疗法，分别是诺华的 Zolegensma (2.1 百万美元) 与 Spark Therapeutics 的 Luxturna (85 万美元)。为了支持患者用药，欧美国家逐步形成了商保+医保的多元支付体系，让患者可以少付甚至不付就能获得治疗，对我国有一定借鉴意义。

以美国为例，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）针对诺华的 CAR-T 产品 Kymriah 提出了基于疗效的医保支付方式，患者只有在第一个月对治疗有应答，医保才会在月末给诺华进行补偿。吉利德则进行了商业保险的探索，保险公司可以与患者签订个性化合同，在符合条件的情况下患者可以得到全额赔付。对于 Zolegensma 这种天价药物，多家商业保险公司也有覆盖，但相应地提出更多限制条件，诸如患者年龄、疾病症状、治疗历史等方面有所要求，需满足标准方可赔付。

我国 CAR-T 产品尽管未进入医保，但已有多地政府推出惠民保，可一定程度缓解患者经济负担。部分商业保险也已可报销 CAR-T 治疗费用，且保费低廉。此外公司也与医院积极协商，考虑分期付款等方式，提高患者支付意愿。随着支付体系的进一步成熟，CGT 药物对患者经济负担将会减小，从而促进患者使用意愿，推动 CGT 商业化进一步成熟。

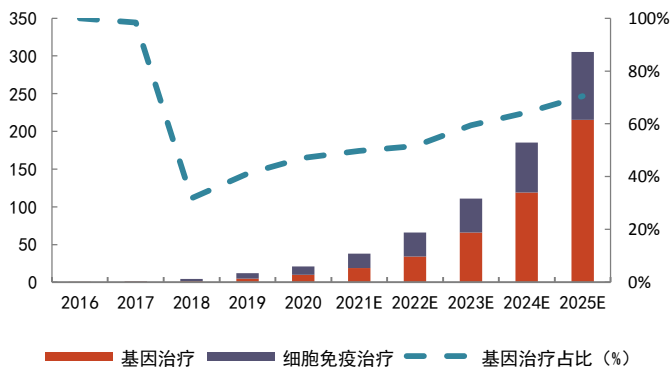
表 3: CGT 药物保险政策

国家	付款模式	治疗产品和年治疗价格	报销政策
美国	公共医保, 基于疗效的付款	Kymriah: 475,000 美元 Yescarta: 373,000 美元	CMS 向医院支付 50 万美元的 Kymriah 的相关费用, 40 万美元的 Yescarta 的相关费用; 每一给付期间患者需缴纳最高 1,340 美元的自付款
	私人商业保险, CGT 专项保单	Luxturna: 850,000 美元 Zolgensma: 2,100,000 美元	Cigna 全额覆盖 Luxturna 和 Zolgensma, 未来可能覆盖其他基因疗法; 参与者按月支付会员费, 参与基因疗法网络
意大利	公共医保, 基于疗效的分期付款	Kymriah: 300,000 欧元 (332,000 美元) Yescarta: 327,000 欧元 (362,000 美元)	AIFA 规定按疗效付款, 依据患者治疗效果分三期付款; 开始进行治疗支付第一期, 6 个月后支付第二期, 12 个月后支付第三期
英国	公共医保, 根据健康技术评估, 以及真实世界数据进行调整	Kymriah: 282,000 英镑 (349,000 美元) Yescarta: 280,451 英镑 (347,000 美元) Luxturna: 613,000 英镑 (753,000 美元)	经过成本效益评估后, 由 NHS 癌症药物基金会进行全额报销; 基与长期试验后续数据和上市后相关数据, 未来重新评估价格
日本	公共医保, 进行健康技术评估和共同付款	Kymriah: 33,500,000 日元 (309,000 美元) Zolgensma: 167,000,000 日元 (1,560,000 美元)	日本国民医保系统覆盖的最贵药品; 根据患者年龄和收入, 通常需要自付 10-30% 费用
中国	私人商业保险	益基仑赛注射液: 120 万人民币	平安健康险每年保额 200 万元; 复星联合超越保的特病医疗报销含严重恶性肿瘤院外特定药品费用报销, 累计额度 400 万元

资料来源: 德勤, 光大证券研究所, 截至 2021.09

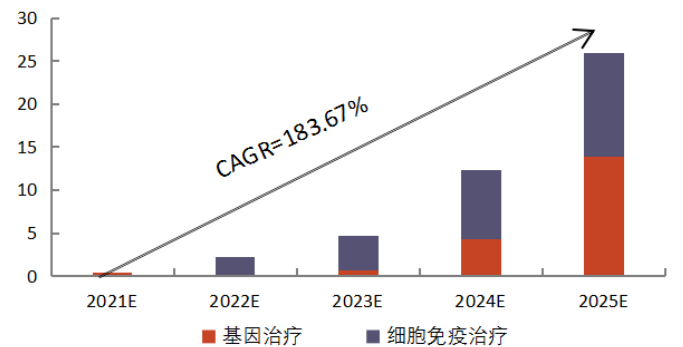
**CGT 前景巨大, 市场规模高速增长。**以上多重因素, 将促使全球及我国 CGT 市场快速增长。根据弗若斯特沙利文的统计, 2016-2020 年, 全球 CGT 市场规模从 0.5 亿美元增长至 20.8 亿美元, CAGR 达到 154%; 2025 年, 全球 CGT 市场规模预计将突破 300 亿美元, 2020-2025E 的 CAGR 将达到 71%。中国市场虽起步晚, 但后续势头强劲。2016-2020 年, 中国 CGT 市场规模从 0.02 亿美元增长至 0.03 亿美元, CAGR 为 12%。到 2025 年, 中国 CGT 市场规模预计将飞速发展至 25.9 亿美元, 2020-2025E 年的 CAGR 将达到惊人的 287%。

图 8: 2016-2025 年全球 CGT 市场规模 (亿美元)



资料来源: 弗若斯特沙利文预测, 光大证券研究所

图 9: 2021-2025 年中国 CGT 市场规模预测 (亿美元)

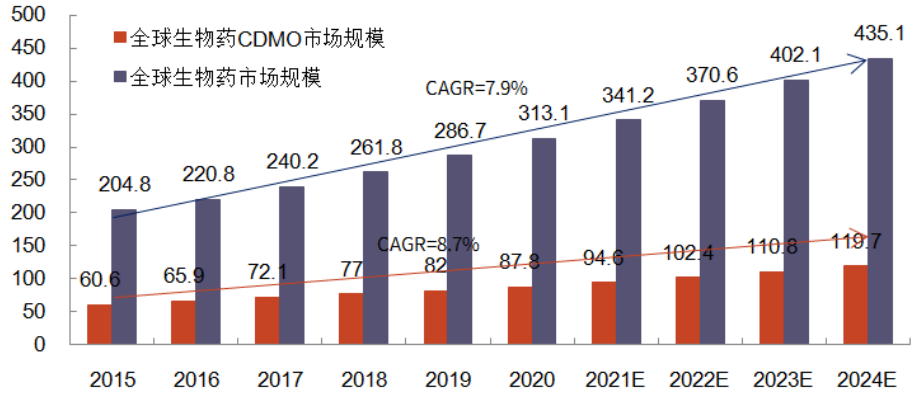


资料来源: 弗若斯特沙利文预测, 光大证券研究所

## 2、历史重演，CGT CDMO 再现大分子 CDMO 辉煌

CGT 药物市场规模的快速增长，将推动 CDMO 行业进入快车道，正如过去生物药市场需求催生了生物药 CDMO 龙头公司的快速成长一样。

图 10：全球生物药及 CDMO 市场规模（十亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文预测，光大证券研究所

生物药的快速发展，其底层驱动力来自于源源不断上市的品种，及良好疗效带来的渗透率快速提升。根据 Nature Reviews 文章统计，2000-2014 年间 FDA 每年平均批准约两款生物药上市，而此后每年平均获批数约为 8 款。同时，全球前十大畅销药物中，生物药的个数及销量均在不断提升，其中修美乐销售额更是自 2012 年起就持续占据榜首，反映市场对生物药的迫切需求。

诸多生物药 CDMO 公司也伴随着生物药市场扩大而快速成长。如三星生物和药明生物，二者营收在过去几年实现了数倍增长，从 2015 年 10-20 亿人民币级别迅速增长至 2021 年的百亿人民币规模，市值也突破 2000 亿人民币规模，较 IPO 时市值各增长近 4 倍与 7 倍。而老牌小分子 CDMO 龙头 Lonza 在转型生物药 CDMO 后，其股价也在 2014 年前后伴随生物药快速发展而迅速上涨，其 2021 年全年营收近 50% 来自于生物药 CDMO。

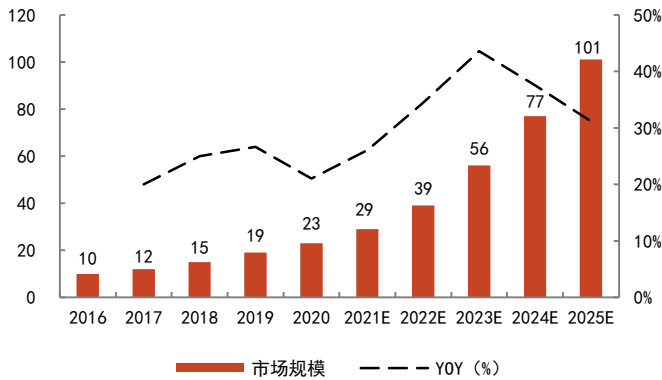
我们认为，CGT CDMO 的发展将重现生物药 CDMO 发展历程，并涌现诸如三星生物、药明生物的 CGT CDMO 明星企业。立足当下，正如生物药井喷期，CGT 药物将进入密集上市阶段，且药品以其优异效果迅速渗透患者，因此 CGT 市场的快速成熟有利于 CGT CDMO 的高速发展。我们认为 CGT CDMO 的增长主要受两方面影响：

- CGT 市场快速发展带来的外部影响，包括：1) CGT 快速商业化导致的产能不足；2) CGT 在研管线快速扩增带来的研发生产需求；3) 资金持续涌入，支撑药企与 CDMO 企业合作。
- CGT 高外包率行业特性的内部影响，包括：1) CGT 生产难度高，药企无法独立完成；2) CGT 研发以 Biotech 为主，外包意愿强；3) CGT 生产监管复杂，CDMO 具有丰富应对经验。

根据弗若斯特沙利文数据，2016-2020 年，全球 CGT CDMO 市场规模的 CAGR 为 22.3%，其中 2020 年全球市场规模约 23 亿美元；中国市场则更不成熟，2020 年市场规模仅为 13 亿人民币。但随着 CGT 管线的增长及产业的成熟，预计全球的 CGT CDMO 市场规模将在 2025 年达到 101 亿美元，2020-2025 年 CAGR 将

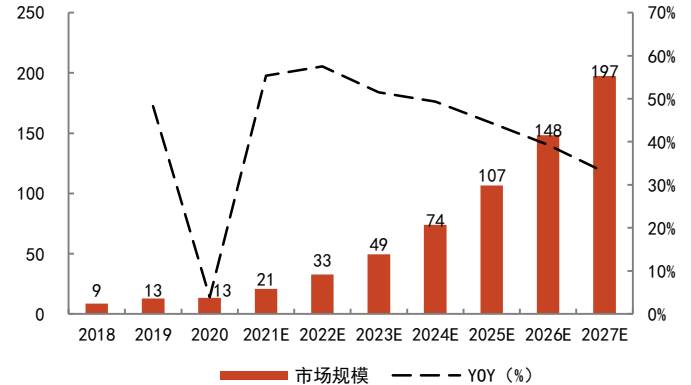
达到 34.9%。中国 CGT CDMO 市场规模则可能在全球范围内增速最快，预计到 2025 年，达到 107 亿人民币，2020-2025 年 CAGR 高达 51.5%。

图 11：全球 CGT CDMO 市场规模及预测（亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文预测，光大证券研究所

图 12：中国 CGT CDMO 市场规模及预测（亿人民币）



资料来源：弗若斯特沙利文预测，光大证券研究所

## 2.1、外部影响：CGT 行业快速发展推动 CDMO 增长

### 2.1.1、CGT 商业化产能需求大

**CGT 商业化启航，CGT 产能需求提升。**CGT 药物商业化的推进，对 CGT 产能需求冲击最大，也是直接推动 CDMO 扩充产能的一大因素。随着 CGT 药物从临床进入商业化阶段，所需供应的病患数呈几何级增长。通常 CGT 产品临床阶段供应量在几十至一百人左右，但进入商业化阶段其需求量可增加数十倍，对药企的生产能力造成压力。如 BMS 的 CAR-T 产品 Abecma 在上市四个月后即遇到产能瓶颈，诺华的 CAR-T 产品 Kymriah 则因为上市初仅在美国有生产基地，导致欧洲客户交货困难。由于 CGT 产品生产复杂、制造周期长，企业需要及时交货以满足迅速增长的需求，对 CDMO 的需求快速扩大。

世界制药原料展 2020 年度报告 (CPhI annual report 2020) 指出，未来几年欧美地区 CGT 产品上市步伐加快，产能短缺将较为严重，CGT CDMO 有望迎来快速发展。面对日益增长的需求，药企与 CDMO 企业正在加快 CGT 产能扩建的步伐，在过去几年进行了大量投资：如，诺华在 2019 年投资 5 亿美金扩建基因治疗产能；Center for Breakthrough Medicines 投资 11 亿美金，以打造全球顶尖的细胞基因治疗 CDMO 服务。CDMO 巨头 Lonza 则在休斯顿打造了全球最大的 CGT CDMO 生产基地，并于 2021 年正式获批允许 CGT 商业化生产。国内公司如药明康德、博腾股份、康龙化成、金斯瑞等公司也纷纷布局 CGT CDMO 领域，并已经产生销售收入。据 L.E.K 统计，有超过 20 家制药企业及 CDMO 公司将在 2020-2023 年间建成工厂投产使用以满足 CGT 市场的高速发展。这些现象也从侧面验证了市场对 CGT CDMO 的巨大需求。

表 4: CGT CDMO 工厂建设和扩张计划

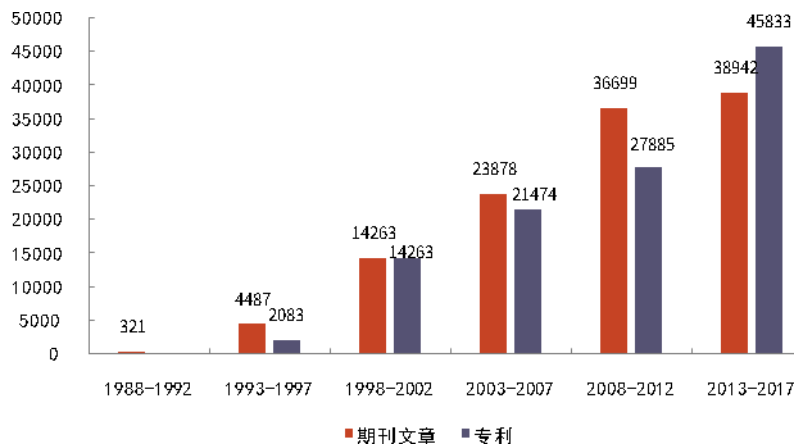
制药公司	公司类型	投资金额/百万美元	投产时间	地址	内容
ElevateBio	制药企业	150	2020Q3	美国	新建产能
Center for breakthrough medicine	CDMO	1100	2020Q4	美国	新建产能
诺华	制药企业	91	2020	诺华	产能扩张
辉瑞	制药企业	500	2020	美国	产能扩张
Sangamo	制药企业	未透露	2020	美国	新建产能
Oxford Biomedica	CDMO	未透露	2021	英国	产能扩张
Krystal Biotech	制药企业	75-100	2021Q1	美国	产能扩张
Aldevron	CDMO	未透露	2021	美国	产能扩张
Forge Biologics	CDMO&制药企业	40	2021Q2	美国	产能扩张
Regenxbio	制药企业	未透露	2021Q4	美国	新建产能
Novasep	CDMO	12	2022	比利时	产能扩张
VGXI	CDMO	未透露	2022Q1	美国	产能扩张
Viralgen	CDMO	56	2022Q3	西班牙	产能扩张
Yposkesi	CDMO	未透露	2023	法国	产能扩张
Andelyn Biosciences	CDMO	未透露	2023	美国	产能扩张
Orchard	制药企业	80-90	未透露	美国	新建产能
Neurogene	制药企业	69	未透露	美国	新建产能
BioMarin	制药企业	43	未透露	爱尔兰	产能扩张
MeiraGTx	制药企业	75	未透露	英国	新建产能
CHA Biotech	CDMO	62	未透露	美国	产能扩张

资料来源: L.E.K, 光大证券研究所, 截至 2021.06

### 2.1.2、CGT 研发旺盛

学术与产业研发需求旺盛，助力 CDMO 发展。CGT 相关研发的持续投入也支撑了对 CDMO 的巨大需求。根据美国化学协会报告，1988 年以来 CGT 领域的学术论文及专利数量均快速增长，反映学术界与工业界对 CGT 关注高、研发大。2013 年后专利数量增速超过论文数量增速，则体现 CGT 研发从学术为重转向产业应用。CGT 研发中的质粒、病毒、细胞等产品，均依赖 CDMO 公司进行供应，工业研发需求的旺盛进一步推升对 CDMO 的需求。

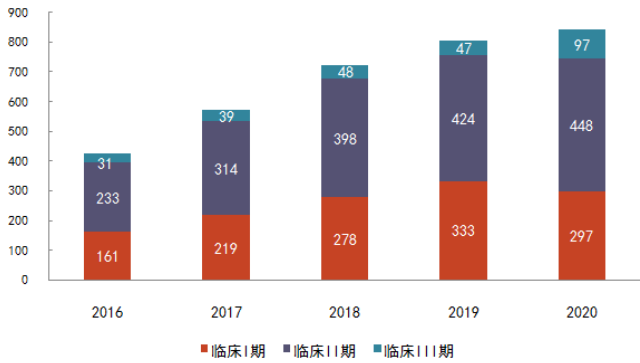
图 13: 1988-2017 年发表基因和细胞疗法期刊文章和专利数量 (篇)



资料来源: 美国化学协会, 光大证券研究所

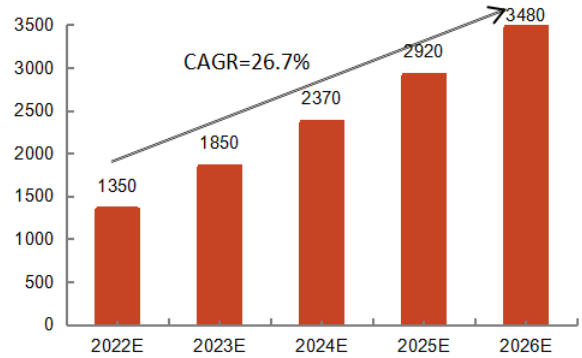
CGT 相关临床数量稳步上升也催化 CDMO 的发展。据 ARM 年报统计,2016-2020 年,全球由产业界赞助的 CGT 临床阶段管线从 425 个增长至 842 个。其中,临床 II 期占比最大,达到 50%左右。临床 III 期管线由 2016 的 31 个增长至 2020 年的 97 个,4 年增长超过 2 倍。至 2026 年,CGT 临床管线有望较 2020 年翻 2 倍,达到近 3500 个(包含干细胞疗法),其中 355 个将处于 III 期临床试验阶段。由于临床管线多,2021 年接受在研 CGT 药物人数大于接受商业化 CGT 药物人数,且该现象将持续数年,表明 CGT 临床试验对 CGT CDMO 发展也起了巨大的推动作用。

图 14: 细胞基因治疗临床管线数量 (个)



资料来源: ARM, 光大证券研究所

图 15: 细胞基因治疗管线数量预测 (个)

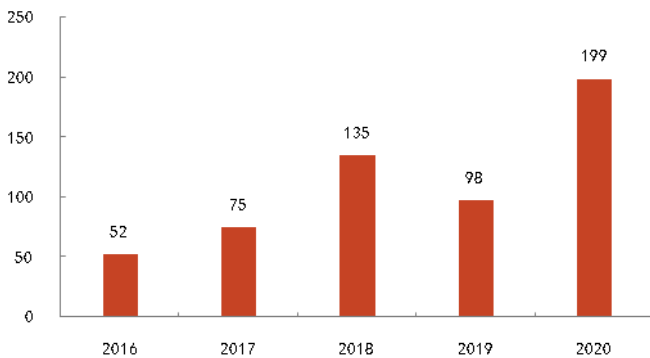


资料来源: ARM 预测, 光大证券研究所

### 2.1.3、资金持续流入 CGT 赛道

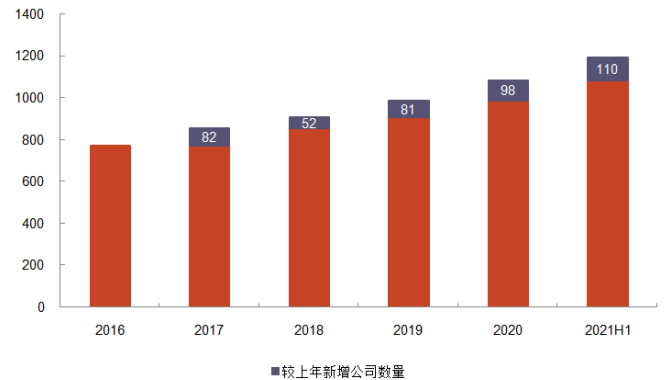
资金热捧 CGT 公司, 利好上游 CDMO。2017 年 FDA 批准三款细胞基因治疗产品, 标志 CGT 进入新时代, 也激发资本加速涌入 CGT 赛道, 推动上游 CDMO 发展。根据 ARM 年报, 在 2016 年该领域全球融资额为 52 亿美元; 到 2020 年, CGT 领域融资额强劲增长至接近 200 亿美元, 较 2016 年增长近 3 倍, 其中有 50 笔交易价值超过 1 亿美元; 2021 年, CGT 行业融资额再创新高, 仅上半年全球融资即达到 141 亿美元, 占 2020 年全年融资额的 71%。全球 CGT 公司数量稳定上升, 由 2016 年的 772 家增长至 2020 年的 1085 家。CGT 融资额和公司数量的不断增长, 表明 CDMO 客户群体扩大, 潜在订单增加。

图 16: 全球细胞基因治疗投融资金额 (亿美元)



资料来源: ARM, 光大证券研究所

图 17: 全球细胞基因治疗领域公司数量 (个)



资料来源: ARM, 光大证券研究所



## 2.2、 内部影响：CGT 研发生产高度依赖外包

**CGT CDMO 渗透率高，显著受益于 CGT 发展。**相较于小分子及大分子，CGT 药物的研发生产高度依赖外包。截至 2020 年，Pharma's Almanac 及 JP Morgan 的数据统计显示，CGT 行业的外包率在 65%以上，远高于传统生物制剂约 35% 的外包率。CRB 公司通过对近 150 家 CGT 企业调研发现，77%的企业与 CDMO 公司进行研发生产合作，仅有 23%的企业选择完全内部生产。CGT 研发生产高度依赖外包的特性，导致 CGT CDMO 市场的发展与 CGT 市场的发展高度相关。

### 2.2.1、CGT 生产壁垒高

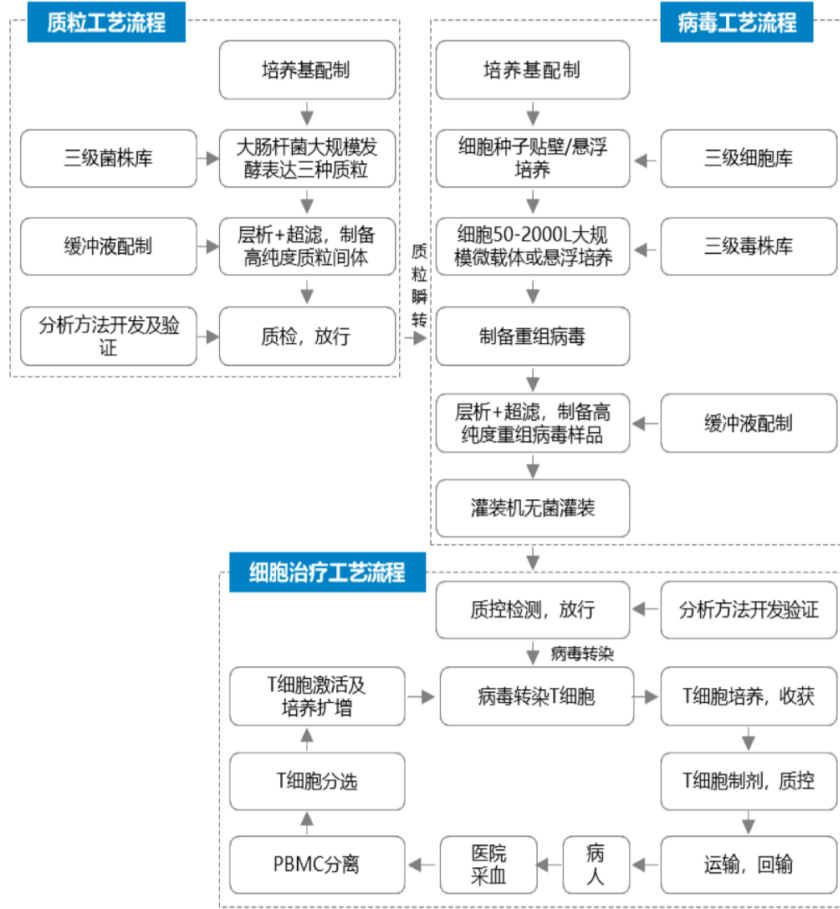
**CGT 生产复杂，药企难以独立完成。**与传统药物相比，CGT 生产涉及更多对象、纯化及测试分析，因此生产周期更长、步骤更多、成本更高，CGT 药企往往不具备全面的生产能力。

以 CAR-T 生产为例，其具体过程涉及生产**质粒、病毒、细胞**：

- 1) 质粒生产一般需要 2 周时间。作为基因的载体，在 CGT 中常作为基因表达、基因编辑工具（如 CRISPR-Cas 系列）、病毒生产的基础平台；
- 2) 病毒生产一般需要 2-3 周时间。作为 CGT 常用的基因传递工具，它既可以作为基因治疗的最终产品，直接用于在体治疗，也可以作为中间载体将目的基因递送至体外培养的细胞。
- 3) 细胞扩张培养一般需要 2 周时间。作为细胞治疗的最终产品，通常是从人体细胞分离后，经过基因改造、扩增而得到。

生产涉及的三个不同对象，其培养、纯化、测试等工艺均不尽相同，CGT 企业常缺乏完备的团队及设施完成全部步骤。首先培养对象不同，质粒生产需要培养大肠杆菌，病毒生产需要培养生产细胞，最后培养 CAR-T 细胞，各步骤的培养设备及优化条件有区别。其次缺乏有效的大规模稳定生产能力，各步骤对工艺有较高要求，尤其以病毒生产壁垒较高，面临缺乏有效转染方法及生产不稳定等问题。对于质粒与病毒的纯化步骤也种类繁多，如质粒纯化中需要去除宿主组分（细菌蛋白、DNA、RNA）、开环质粒、内毒素等，病毒纯化需去除生产细胞碎片、质粒等，同时保持病毒完整性。CDMO 公司可以为 CGT 企业提供质粒、病毒的生产及测试等工业化生产较成熟的步骤，帮助企业加快研发及生产。

图 18：细胞基因治疗 CDMO 工艺流程（以 CAR-T 为例）

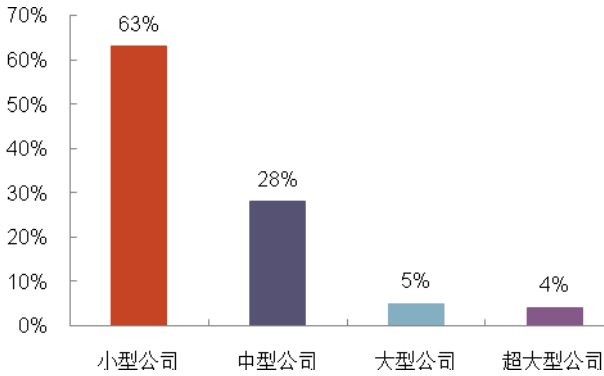


资料来源：和元生物招股说明书，光大证券研究所

### 2.2.2、Biotech 外包意愿强

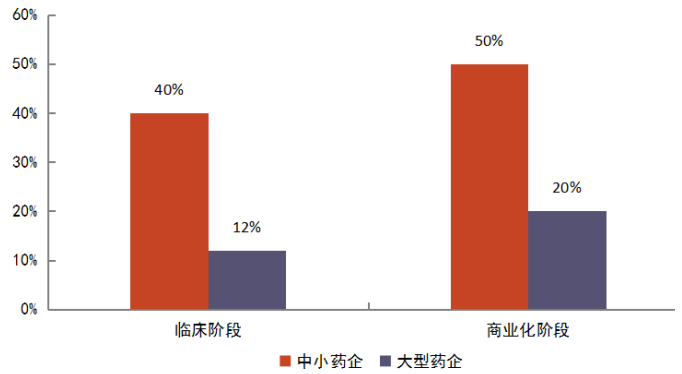
**Biotech 领军研发，多重原因利好外包。** CGT 技术前沿多样，Biotech 如雨后春笋般成立，引领 CGT 开发潮流。我们认为 CGT 行业外包率高，与 Biotech 占研发主导地位也有强相关性。根据 Roots Analysis 报告，大型及超大型公司研发管线仅占 CGT 研发药物不到 10%，超过 90%的管线由中小公司把控。而弗若斯特沙利文的数据显示，小型药企对外包服务需求远超大型药企。

图 19: CGT 管线按药企规模分类 (百分比)



资料来源: Roots Analysis, 光大证券研究所, 截至 2021.02

图 20: 不同规模药企对外包服务的需求 (百分比)



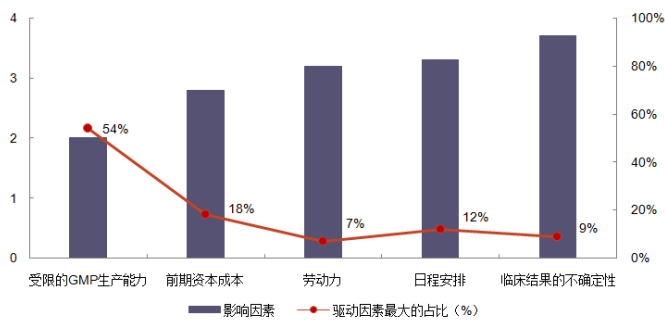
资料来源: 弗若斯特沙利文, 光大证券研究所, 截至 2020.12

我们认为, 中小企业与 CDMO 公司合作意愿强烈, 主要由三个因素导致:

- 中小企业缺乏 GMP 产能, 需要依赖 CDMO 生产。
- CDMO 工艺成熟, 可以加速药品上市速度。
- CGT 研发费用高, 降本意愿大。

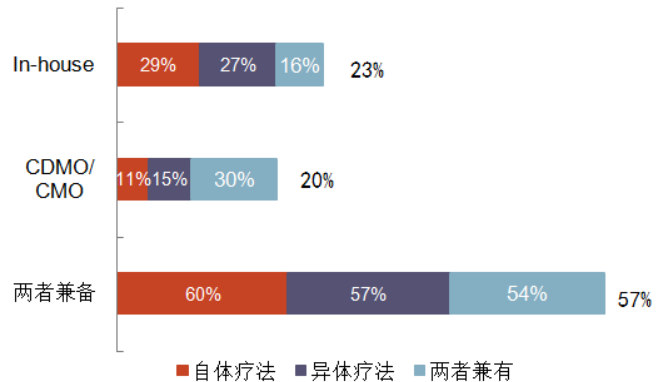
CRB 报告指出, CGT 企业与 CDMO 公司合作最重要的两大因素就是缺乏 GMP 产能及减少前期资本开支, 上述因素分别占合作驱动因素的 54% 与 18%。CGT 生产涉及质粒、病毒、细胞三类不同产品, 中小企业在规模、资金实力、工艺开发能力以及技术经验方面难以一应俱全, 通常无法完全独立自主生产, 即缺乏 GMP 生产能力。CDMO 公司可以提供完备的 GMP 生产服务, 适用从临床前到商业化生产各种规模, 因此仅有 23% 的受访 CGT 企业选择完全自主生产。

图 21: 企业选择 CDMO 的驱动因素 (重要程度/百分比)



资料来源: CRB, 光大证券研究所。代表重要程度的数字越小, 表明该因素越重要。截至 2020.10

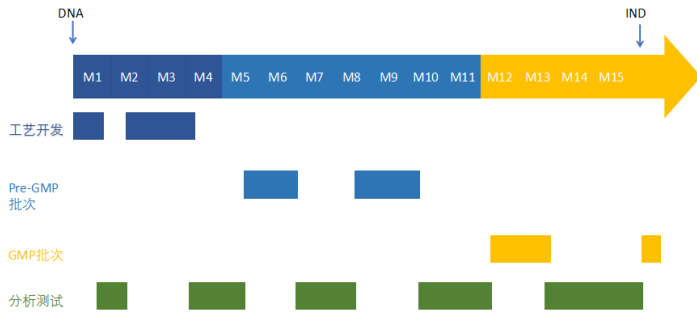
图 22: CGT 企业选择的生产形式 (百分比)



资料来源: CRB, 光大证券研究所, 截至 2020.10

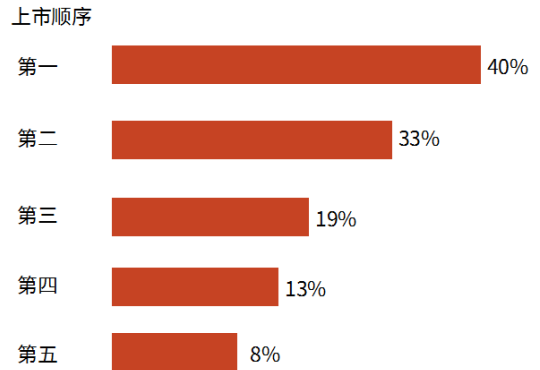
此外 CDMO 公司拥有丰富的细胞系及载体种类, 可以快速开发生产 CGT 药物方法。通过测试各类细胞系与载体, CDMO 公司可以选择最佳品系用于生产药物。CDMO 公司通过其成熟的开发平台及丰富的生产开发经验, 可以缩短药物上市时间, 如药明康德可以仅用十五个月, 帮助客户实现从 DNA 到 IND 申报。药物快速上市可以为药企取得先发优势, 快速占领市场, 因此与 CDMO 企业合作缩短药物开发时间也是 CGT 企业的一大考量。

图 23: 药明康德 CGT 药物开发时间线



资料来源: 药明康德推介材料, 光大证券研究所

图 24: 药物上市顺序及平均市占率



资料来源: Evaluate Pharma, 光大证券研究所, 1986-2012 年间统计

此外, CGT 药物研发难度大, 费用高, 与 CDMO 合作可以节约成本。根据弗若斯特沙利文的分析报告, CGT 在临床前阶段及临床阶段的研发费用约为传统药物的 1.2-1.5 倍。其主要原因在于 CGT 生药物产成本高, 各类活性及安全性测试复杂。搭建完整的团队及生产线需要成本巨大, 对于预算有限的公司, 尤其是小型 biotech 公司, 依靠 CDMO 公司进行药物生产成为一个可行方案。后者可以为 CGT 企业节省对生产设备及团队的投入, 使 CGT 公司专注于药物研发。

图 25: CGT 及传统药物研发费用对比

	发现阶段	临床前阶段	临床I期	临床II期	临床III期
传统药物	\$400-450M	\$200-250M	\$70-80M	\$180-200M	\$400-500M
CGT 药物	\$900-1100M		\$800-1200M		

资料来源: 弗若斯特沙利文, 光大证券研究所

### 2.2.3、行业监管严

**生产监管严, 需丰富应对经验。**由于 CGT 治疗需要注射活病毒或细胞进入人体, 监管机构对生产流程审查严苛。监管机构要求企业对药品生产进行全流程监管以及药物活性测试, 一定程度上限制了 CGT 药物的快速上市。FDA 前局长 Scott Gottlieb 博士表示, CGT 药物审查有大约 80% 时间用于生产和质量问题检验。不合格的生产流程会造成 CGT 药物上市申报失败, 对药企造成重大经济损失。

2020 年, FDA 正式公布了对 CGT 药物 IND 申报的 CMC 要求。同年, FDA 对四款 CGT 产品就 CMC 相关信息要求作出补充, 比如要求 Voyager 公司提供更多关于其治疗亨廷顿舞蹈病的 VY-HTT01 的 CMC 信息, 并暂停临床试验进行, 导致超过半年的进程延期。根据 Cell & Gene Therapy Insights 2021 报告, CMC 造成的 CGT 药物上市延期平均为 9 个月。

表 5：2020 年 CMC 导致的 CGT 研发延期总结

项目名	适应症	公司	缘由	推迟时间
bb2121	多发性骨髓瘤	BMS 和 Bluebird Bio	CMC 模块信息不全	半年以上
SRP-9001	DMD	Sarepta Therapeutics	要求采用一种全新的“效价测定法”	两个月
VY-HTT01	亨廷顿舞蹈病	Voyager Therapeutics	需要审核 CMC 信息	8 个月
Lifileucel	黑色素瘤	lovance Therapeutics	效价测定信息不足	1 年+
AXO-Lenti-PD	帕金森	Axovant Gene Therapies	“fill/finish”步骤存在问题	近一年

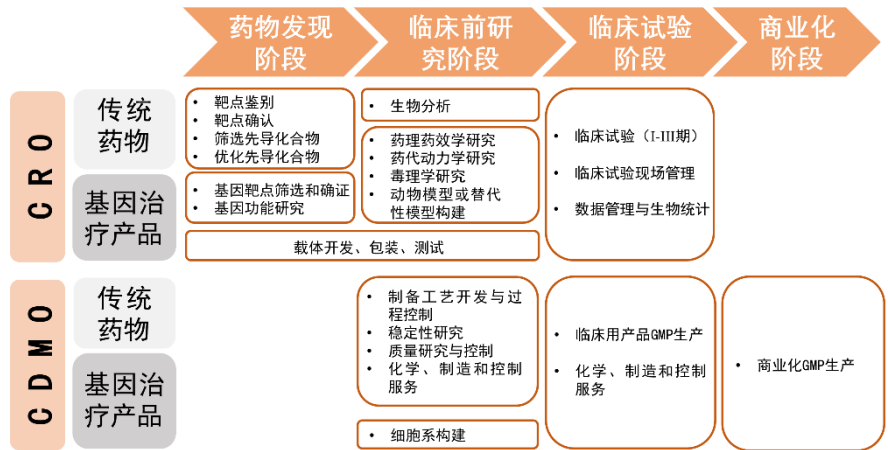
资料来源：FDA 官网，中国医疗网，各公司官网，光大证券研究所

我国在 2019 年底也推出《GMP 附录-细胞治疗产品》征求意见稿，针对操作人员、原辅料及质量控制等各生产步骤均作出详细要求，进一步提高 CGT 生产的工艺要求。CDMO 公司具有丰富的审查应对经验，及成熟的生产质控体系，可以帮助中小企业规避审查风险，防止因为生产不规范造成的上市延误。

### 3、聚焦当下，分解 CGT CDMO 业务流程

CGT CDMO 提供的服务贯穿药物开发的全流程，囊括从临床前研发至商业化生产。与传统药物相比，细胞基因治疗的外包服务更注重活体开发过程，如质粒、病毒、细胞的生产及纯化。因为开发工艺深度影响最终产品，因此细胞基因质粒产品开发有“过程即产品（process is the product）”这一说法。

图 26：细胞基因治疗外包服务



资料来源：和元生物官网，光大证券研究所

#### 3.1、质粒：CGT 的基础工具

质粒通常指独立于染色体外、可自主复制的双链环状 DNA，常见于细菌与酵母中。在现代基因工程领域，典型的质粒元件包括原核复制起点、抗性基因、多克隆酶切位点、启动子、目的基因及其标记。细菌质粒作为目前基因工程领域的基础工具，既可作为 CGT 终产品，也可作为 CGT 生产的中间载体，是绝大部分 CGT 生产过程必不可少的一环。

表 6：CGT 生产中质粒的应用

用途	定位	质量要求	例子
作为基因治疗制品直接用于人体 (in vivo)	药品活性成分	杂质含量要求极低 安全性要求同注射剂 参考 DNA 疫苗相应 FDA Guidance to industry	DNA 疫苗、裸质粒、体内基因编辑等
基因治疗制品生产 (in vitro) 细胞治疗制品生产 (ex vivo)	药品生产原料	按照药品生产原料要求 具体要求与终产品用途及生产工艺, 工艺控制相关	AAV、mRNA 疫苗等 iPSC、Car-T 等

资料来源：药明康德官网，光大证券研究所

质粒的生产可以分为四大步：（1）质粒和菌库构建；（2）细菌培养与质粒扩增；（3）质粒提取与纯化；（4）质粒的放行检测与存储；最终得到高质量、高含量、具有高转染效率的超螺旋 DNA 质粒。尽管质粒的 GMP 生产历史悠久且技术成熟，但在大规模生产上仍有相当挑战，主要的难点有保持质粒批间稳定性、获得高含量超螺旋质粒、大批量纯化过程中去除杂质等。

图 27：质粒的生产流程



资料来源：Lake pharma 官网，光大证券研究所

**质粒和菌库的构建：**主要涉及 CGT 企业在实验室阶段利用基因工程技术构建含有目标基因的质粒，然后将质粒转入细菌中，经过筛选得到含有正确质粒的菌种。

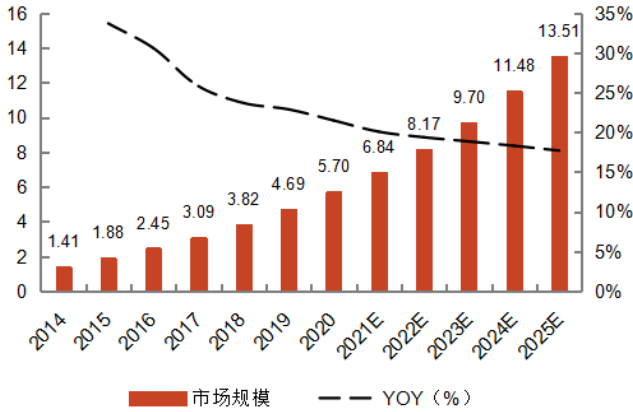
**细菌培养与质粒扩增：**将菌种复苏后在摇瓶中培养，然后放大至上百升的反应器进行培养，最终通过细菌复制出大量的质粒。该过程最大难点在于如何稳定获取大量具有高转染效率的超螺旋质粒。对此，CDMO 企业需要：（1）优化质粒元件结构，以获得稳定发酵的大肠杆菌；（2）优化细菌培养条件，包括培养基和补料配方、发酵罐温度、通气速率、搅拌速度等参数；（3）优化菌体收方式，主要有切向流过滤以及离心两种方式。

**质粒的提取及纯化：**一般包括裂解细菌、初步提取、过滤纯化等步骤。（1）菌体裂解通常采用化学与物理两种方法，目前常用化学法中的碱裂解法，对 DNA 损伤小、收获率高且适用于大多数菌株。（2）对溶液进行澄清，再采用死端过滤或离心方式即可获得含有质粒的混悬液。（3）通过进一步层析纯化去除开环或线性质粒，以及宿主细胞组分（DNA、RNA、内毒素等），获得超螺旋质粒。（4）在纯化的基础上，质粒最后还需要超滤浓缩、以及过滤除菌，以达到用于 GMP 生产的级别。

**质粒的放行检测与存储：**由于质粒会直接或间接用于人体，其质检主要包括杂质检测和质量检测，通常需要进行内毒素等杂质的检测、质粒鉴别、含量和纯度分析、构型分析。最后，通过检验的质粒将进行灌装和低温储存。

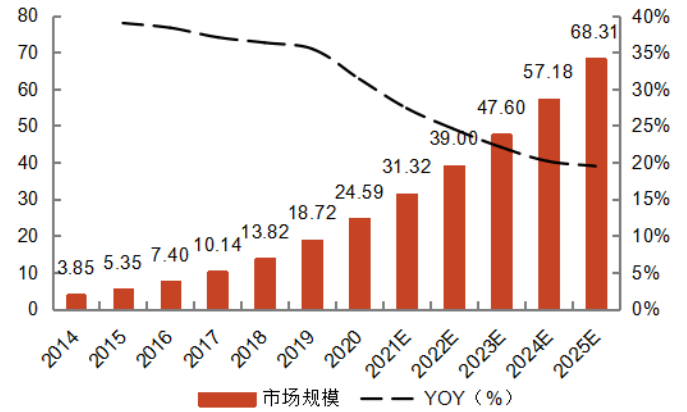
根据 QYResearch 分析，全球病毒载体以及质粒市场规模在 2025 年将达 13.5 亿美金，2021-2025 年 CAGR 为 18.5%。而中国地区病毒载体及质粒市场增速更快，2021-2025 年 CAGR 为 21.5%，到 25 年将达到 68.31 百万美元。

图 28：全球病毒载体与质粒 DNA 制造市场规模（亿美元）



资料来源：QYResearch 预测，光大证券研究所

图 29：中国病毒载体与质粒制造市场规模（百万美元）



资料来源：QYResearch 预测，光大证券研究所

新冠疫情催生了超过 500 亿美元的 mRNA 疫苗销售，加剧了质粒需求。根据全球最大 GMP 质粒生产商 Aldevron（现被丹纳赫收购）的测算，全球生产十亿剂 mRNA 疫苗就可以占掉现有质粒生产的一半产能。此外，除了灭活疫苗以外的其它新冠疫苗，如 DNA 疫苗、重组腺病毒载体疫苗等也需要质粒作为生产原料，这些产品也会增加对质粒的需求。2021 年上半年，Aldevron 为此在原有 7 万平方英尺的生产面积基础上新投入近 19 万平方英尺产能。

我们通过以下步骤推算每年 mRNA 新冠疫苗能够带来的质粒市场需求：

(1) GMP 级质粒价格大规模采购价格预计为 120 美元/mg，1mg 质粒预计能最终得到 100mg 的 mRNA，每剂疫苗含 mRNA 预计为 100 $\mu$ g，即可推算出每剂疫苗的质粒成本约 0.12 美元；

(2) 根据世卫组织数据，从新冠疫情开始截止到 2022 年 1 月初，全球 mRNA 疫苗生产接近 76 亿剂。

(3) 考虑到现有新冠疫苗对变异毒株的防护能力逐渐降低，加强针的应用和新一代疫苗的研发仍将继续，而 mRNA 疫苗的综合优势明显，预计将成为未来新冠疫苗的主流。根据辉瑞及 Moderna 指引，2021 年全球 mRNA 疫苗共生产约 40 亿剂，序贯接种为每年一针，则保守估计未来 2-3 年每年 20 亿剂 mRNA 疫苗的产量推算，带来额外的质粒需求为 2.4 亿美元。若以辉瑞及 Moderna 对 2022 年 mRNA 生产指引分别为 40 亿及 30 亿剂为基础计算，则对质粒的额外需求可达 8.4 亿美元。

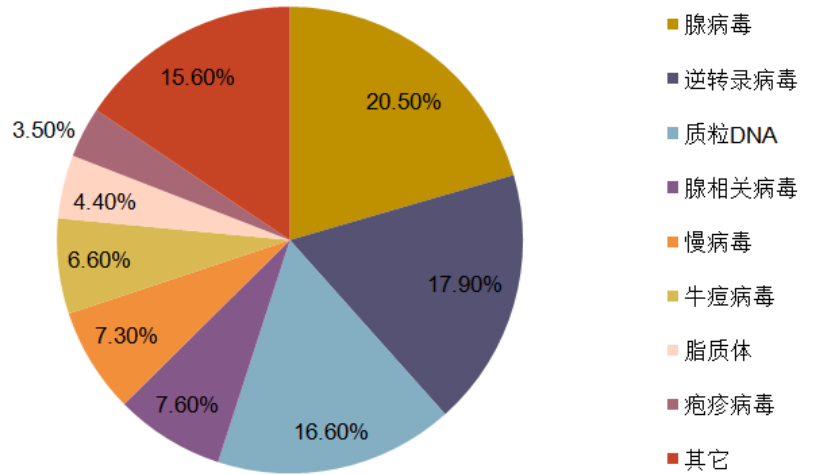
新冠疫情还催化了 mRNA 在其他领域的研发应用，如 Moderna 正在开发的 mRNA 疫苗还包括巨细胞病毒、寨卡病毒、流感病毒等病毒类疫苗，以及各类肿瘤疫苗。其中现有流感疫苗每年产量约 15 亿剂，假设其中 50% 被 mRNA 替代（接近现有新冠疫苗中 mRNA 疫苗占比），即 7.5 亿剂，也可带来近 1 亿美元的质粒需求。预计质粒的需求将随着 mRNA 在其它领域的推广而获得持续的增量。

### 3.2、病毒载体：CGT 载体的顶梁柱

病毒是细胞基因治疗中最重要也是最常用的基因载体。根据基因药物杂志文章统计，在 1989-2017 年处于研发阶段的基因细胞治疗产品中，病毒载体占比高达

63.4%。病毒既可以作为最终产品，将目标基因注入体内达到治疗效果，也可以作为中间载体，在体外将目的基因转染整合至目标细胞中，制成细胞产品后给药。

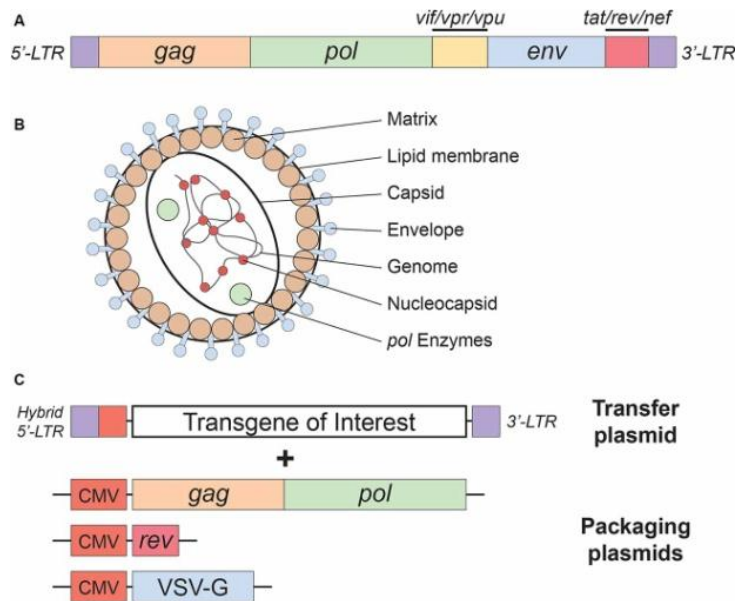
图 30：细胞基因治疗载体在研发管线中占比（百分比）



资料来源：The Journal of Gene Medicine, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide, 光大证券研究所，截至 2017 年

病毒载体通常由三部分组成：（1）蛋白衣壳和/或包膜——定义病毒载体的组织或细胞取向性和抗原识别；（2）需要传递的目的基因——在细胞中表达时可产生预期效果；（3）“调节盒”——即组合增强子/启动子/辅助元件，控制转基因作为上位体或染色体整合体的稳定或瞬时体细胞表达。

图 31：病毒载体结构示意图



资料来源：Gene-Editing Technologies Paired With Viral Vectors for Translational Research Into Neurodegenerative Diseases, 光大证券研究所

与质粒载体相比，病毒载体具有几大特点：1) 转染效率高，转染时间短；2) 可以整合目的基因至宿主基因组；3) 具有器官靶向性。因此，病毒载体是基因细胞治疗中应用最广、最成熟的载体，然而其生产成本高、难度大，是细胞基因治疗规模化推广的一大阻碍因素。



表 7：病毒载体与质粒载体对比

	质粒	病毒
容量	通常可达 30kb	通常小于 10kb
转染效率	低	高
是否整合	不能	能
器官靶向性	无	有
免疫原性	弱	强

资料来源：基因工程概论，光大证券研究所

理想的病毒载体选用应当满足高效转导和高水平的基因表达。目前 CGT 产品主要使用的病毒载体为腺相关病毒 (AAV)，腺病毒 (Ad)，慢病毒 (Lv) 以及逆转录病毒 (Rv)。其中慢病毒和腺相关病毒是最常用的病毒载体。慢病毒是逆转录病毒的一类亚种，可以将目标基因整合至宿主基因组，常用于体外细胞修饰改造。腺相关病毒则具有感染过程温和、表达长效的特点，被视为是一种高效和安全的体外及体内基因转导工具，是目前使用最广泛的体内治疗病毒载体。

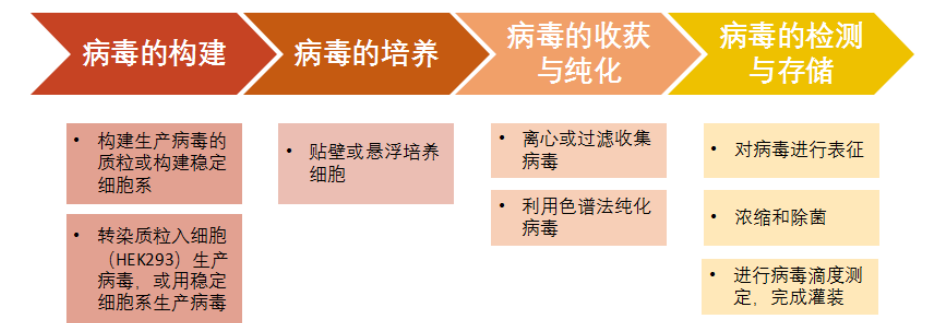
表 8：病毒载体的分类

	腺相关病毒	腺病毒	慢病毒	逆转录病毒
包膜	无	无	有	有
颗粒直径	20-26nm	~90nm	80-100nm	~100nm
外源基因容量	<4kb	<40kb	<10kb	<10kb
基因组	ssDNA	dsDNA	dsRNA	RNA
滴度范围	10 <sup>12</sup> -10 <sup>13</sup> VG/mL	10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> PFU/mL	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> TU/mL	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> TU/mL
滴度检测方法	qPCR 非整合 DNA	抗原抗体免疫染色	qPCR 整合 DNA	qPCR 整合 DNA
整合方式	定向低频整合 (rAAV 不整合)	非整合	随机高频整合	随机整合
免疫原性	低	高	低	低
安全性	高	低，系统给药可导致全身炎症反可接受的致命疾病；存在插入性低，不可接受的致命疾病；高风险，已有致死病例记录	癌发生的风险	危险的插入性癌发生
外源基因表达时间	体内 7-14 天开始表达， 高峰期 3-4 周	1-2 天开始表达， 作用时间 2 周左右	2-4 天开始表达； 长时间稳定表达	2-3 天开始表达
传染细胞类型	分裂/非分裂	分裂/非分裂	分裂/非分裂	分裂
优点	无整合宿主基因，基因毒性低；高免疫原性；血清型可直接提供长期稳定的基因表达；可感染所长期稳定的基因表达血清型可直接提供趋向性			
缺点	生产滴度低，缺乏持久的基因表有较强的免疫原性		病毒载体自我复制；潜在基因病毒载体自我复制；潜在基因毒性；仅感染分裂细胞	
代表产品	Glybera、Luxturna	Oncorine、Gendicine	Kymriah、Yescarta	Rexin-G

资料来源：和元生物官网，BIOCHEMISTRY, Human Vaccines &amp; Immunotherapeutics, 光大证券研究所

病毒载体的制备是一个复杂的过程，需要将带有编码病毒和目的基因的质粒转入工具细胞，从而生成带有目的基因的病毒载体，再通过提取、纯化、过滤得到所需的病毒载体。病毒载体的制备与抗体药制备相近，通常有如下步骤：

图 32：病毒生产过程



资料来源：默克生命科学官网，光大证券研究所

**病毒构建：**病毒在细胞内生成主要由两种方式，分别是瞬时转染与稳定细胞系表达。前者使用灵活开发时间短，后者可以降低病毒生产成本。

#### 1) 瞬时转染法

将含目标基因的病毒质粒和多个用于辅助病毒生成的质粒（包括病毒外膜蛋白基因等）同时递送给工具细胞，由工具细胞生产病毒载体。常见的三质粒系统包括包装质粒、包膜蛋白质粒和包含目标基因的质粒，共同进入细胞后表达组装成病毒。

#### 2) 稳定细胞系表达法

将目标基因及病毒包装基因插入生产细胞系（如 293T 细胞），构建可以稳定表达生产目标病毒的细胞系。通过筛选和测试挑选最优克隆系，进行放大并高密度悬浮培养。

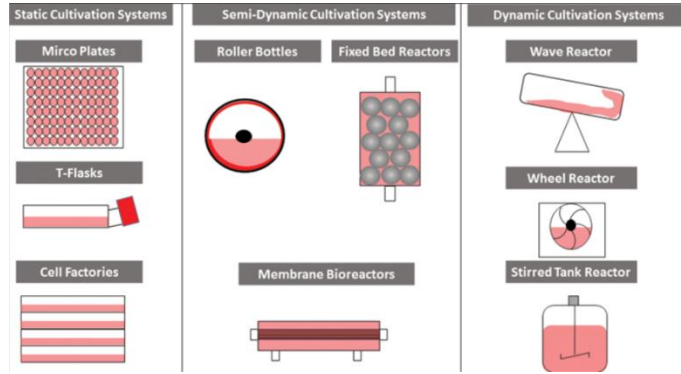
表 9：病毒构建方法

	优点	缺点
瞬时转染法	<ul style="list-style-type: none"> <li>灵活高效</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒成本高</li> <li>需要额外纯化步骤</li> <li>难以转染大规模悬浮培养细胞</li> <li>需要关注批间一致性</li> </ul>
稳定细胞系法	<ul style="list-style-type: none"> <li>无需质粒，长期使用的成本低</li> <li>可重复性高</li> <li>适合大规模悬浮培养</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>需要较长时间进行细胞系开发（约一年）</li> <li>可能产生具备复制能力的病毒</li> </ul>

资料来源：Lakepharma 官网，光大证券研究所

**病毒培养：**带有病毒的工具细胞培养主要有贴壁培养和悬浮培养，贴壁培养是传统主流方法，但悬浮培养可以实现更高密度的细胞生长，即生产病毒成本更低，正逐渐成为主流。

图 33：病毒的贴壁及悬浮培养方式



资料来源：New Insights into Cell Culture Technology，光大证券研究所

表 10：不同病毒培养方式总结

培养模式	培养装置	生产规格	优缺点
2D 贴壁培养	HYPERStack-12/36	8-120 L	①工艺成熟，但是产量较低、适应症面狭窄；②工艺放大时质粒及转染试剂用量大、成本高；③用到动物源血清物质；④场地和劳动密集
3D 贴壁培养	微载体固定床	8-120 L	细胞培养密度高、高效转染有挑战
悬浮细胞培养	生物反应器	5-200 L	线性放大、无血清培养

资料来源：药明生基推介材料，光大证券研究所

### 1) 贴壁细胞培养

贴壁细胞培养指细胞依附于固相表面进行培养生长，因此培养装置表面积大小限制了细胞扩增数量。贴壁培养常通过增加相同培养系统单元（烧瓶、滚瓶、立方体、HYPERStacks®）的数量（横向扩展）或使用连续更大的设备（纵向扩展）来实现生产规模化，但也会因此增加管理难度。

### 2) 悬浮细胞培养

与贴壁细胞相比，悬浮培养可以更方便地放大生产规模，并无需繁琐的细胞分离步骤。为了促进悬浮细胞的生长，现已开发出各种容器培养系统，包括摇瓶、培养袋、搅拌槽生物反应器、玻璃生物反应器和不锈钢生物反应器。

**病毒收获：**工具细胞所生产的成熟病毒载体会被释放到培养液中，因此，病毒载体的下游制备过程包括捕获、浓缩、纯化、表征存储。

1) 捕获收集阶段是为了去除转染过程中的外加物质、血清蛋白和质粒 DNA 等污染物，以及宿主细胞来源的成分，如生产细胞、细胞碎片等。在初步捕获阶段常采用低速离心及微滤，去除尺寸较大的杂质。

2) 在 GMP 级别的浓缩通常采用超滤及切向流过滤两种方式进行病毒浓缩。该步骤可以富集病毒，减少后续步骤进料量，进而节省成本。

3) 纯化阶段可以进一步去除特定的细胞、病毒或工艺衍生杂质(如蛋白质、DNA、残留质粒和内毒素)。目前病毒生产的纯化首选色谱法，其具有高回收率、可扩展、一致性强等特点。

4) 纯化后的病毒载体为满足 GMP 级的生产要求还需要对病毒载体进行表征和储存。通常需要在适当的缓冲液中进行浓缩和除菌过滤，并对滴度进行测定。最后，病毒载体按浓度要求完成制剂和灌装。

### 3.3、改造的免疫细胞：CGT 的先锋产品

目前常用的细胞免疫治疗有利用自体免疫细胞(自体型)和同种异体免疫细胞(通用型)两种策略；前者相对成熟，并已有上市产品，后者正处于发展中，具有显著成本优势。在细胞免疫治疗中，对免疫细胞的处理贯穿了整个生产流程。以 CAR-T 为例，其生产路线主要包括以下几个步骤。

图 34：CAR-T 的生产流程



资料来源：Cytotherapy，光大证券研究所

#### T 细胞的采集及激活

1) 从患者(自体型)或健康志愿者(通用型)的血液中分离出免疫 T 细胞。2) 活化并刺激分离得到的 T 细胞在体外增殖，便于转导。GMP 生产中，常使用带有 CD3/CD28 单抗的磁珠、或者联用单抗磁珠和白介素来激活 T 细胞。

#### T 细胞的基因修饰

##### 1) CAR 基因导入

CAR-T 制备最关键的一环是利用病毒或非病毒载体将 CAR 基因导入 T 细胞。转导后的 T 细胞可以稳定表达 CAR 结构，从而识别肿瘤细胞并进行杀伤。

##### 2) T 细胞基因编辑

目前业界还开展了对 T 细胞基因编辑的研究，以期改善 T 细胞的活性，增强疗效。对通用型 CAR-T，敲除免疫原性基因、减少排异反应是此类产品是否可以成功的关键。

#### CAR-T 细胞的扩增

经过基因改造后的 T 细胞通常需要在体外扩增到  $10^5$ - $10^7$  细胞/kg 才能达到回输剂量。传统的扩增方法主要有细胞培养瓶、培养袋、摇摆生物反应器，但工业生产正逐步转向封闭式、自动化，一体化培养平台正在涌现，如 Lonza 的 Cocoon 平台和 MiltenyiBiotec 的 CliniMACS Prodigy 平台，有效减少对人工的依赖，以及降低产品被污染的风险。

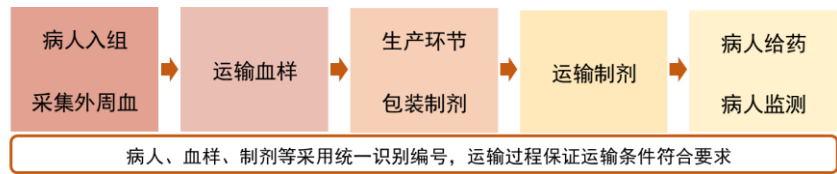
#### CAR-T 细胞的收集、存储及应用

首先需要收集和洗涤细胞，富集 CAR-T 细胞并除去杂质和干扰物等。随后，检测细胞数量或 CAR 表达量并进行制剂分装。分装后的 CAR-T 制剂需要冷冻保存和运输至医药。最后，采用静脉输液的形式临床给药，针对特定的病症，可能会辅助应用局部注射。

### 3.4、 供应链：CGT 生产链的最后一环

大多数 CGT 产品需要在-80°至-180°C 的温度下储存，否则存在降解的风险。以自体 CAR-T 产品为例，必须在极短时间内严控温度运输，并确保身份链和监管链完整。考虑 CAR-T 产品的个性化生产给药特点，一些制造商战略性地在容易运输的位置（例如，靠近机场）建造了治疗中心。由于冷链运输建设需要较长周期与较大投入，细胞基因治疗公司常会选择外包公司提供的运输服务，比如 Cryoport 作为生命科学领域领先的冷链运输公司，为诺华的 Kymriah 和 Kite 的 Yescarta 提供物流服务。我们认为细胞基因治疗的兴起也将进一步刺激医疗冷链运输产业的发展。

图 35：CAR-T 治疗供应链



资料来源：德勤，光大证券研究所

然而对于跨境生物制品运输，我国制定了《出入境特殊物品卫生检疫管理规定》，对出入境的生物制品进行了管理监督，具体指用于人类医学、生命科学相关领域的疫苗、抗毒素、诊断用试剂等生物活性制剂。对于细胞基因疗法 CDMO 行业，质粒及病毒载体均可出口，但活体细胞监管严格，相对不易跨境运输。特殊物品出入境审批所需材料多达十余项，审批流程复杂，审批时间长（约一个月），会大幅增加出口运输成本，因此国内 CGT CDMO 企业要打开海外业务，势必要在海外扩建产能。

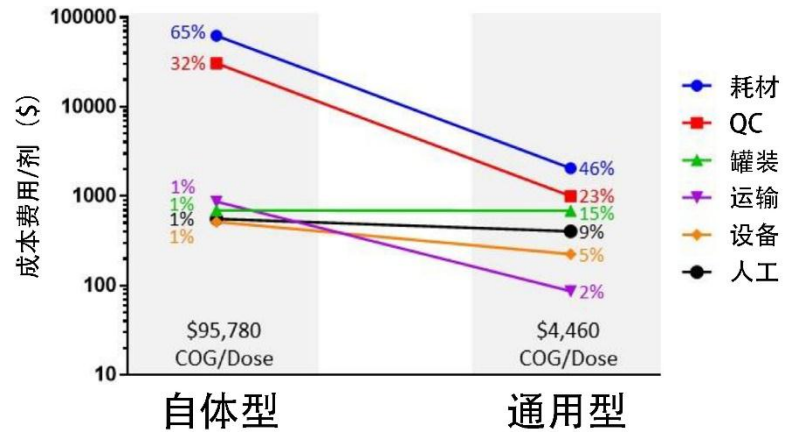
### 3.5、 规模化生产：CGT 生产降本必经之路

CGT 药物的高定价很大程度归因于高生产成本，以 CAR-T 产品为例，目前海外上市产品的销售价格介于 37-42 万美元/剂，而生产成本可高达 10 万美元/剂。我们认为 CGT 药物尽管疗效好，但需要快速降本才能迅速提高市场渗透率，进而加速 CGT 市场发展。

根据英国科学家 Harrison 等人对自体 CAR-T 生产成本拆解，主要可以将成本分为三类：

- 耗材占比 65%，包括培养液、质粒、核酶、病毒载体等；
- QC（质量控制）占比 32%，包括质粒、病毒、细胞的纯化与活性测试；
- 而灌装、运输、生产设施及员工成本分别占 1%；

图 36：细胞免疫疗法成本分析（美元）



资料来源：Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods, 光大证券研究所, 截至 2019 年

若以 CDMO 涉及的主要环节进行分拆，病毒载体的生产费用占比最高，约占总成本的 30%，即每剂约 3 万美元。多方面因素导致病毒生产成本高昂：1) 传统病毒生产采用贴壁细胞培养法，工艺放大困难，细胞培养密度低；2) 转染效率低，转染试剂价格高。如实验室级别采用的转染试剂 Lipo 2000, 1.5ml 售价 1650 元，可转染约  $10^6$ - $10^7$  个细胞。大规模生产常采用磷酸钙转染法和 PEI 转染法；3) 质粒成本高。根据 Cell & Gene Therapy Insights 的报告，质粒在 AAV 病毒生产成本占比达约 38%。

此外，T 细胞的处理费用占比也很高，约占总生产成本的 15-20%。该过程涉及的细胞筛选、激活、培养需要高昂的耗材。如抗 CD3/28 磁珠，2 毫升售价近 1 万人民币。相关的进口仪器设备也相对昂贵，如单采机（血细胞分离机）需要 200-1000 万一台，而细胞制备仪器需要 300 万一台。考虑一个病人细胞的培养周期约 14 天，则一台制备机一个月仅能供两位患者使用，周转率低进而导致生产成本高。

**规模化生产**是降低病毒载体及 T 细胞生产成本的主要思路，我们认为有三大方向值得关注：1) 突破通用型 CAR-T 技术；2) 提高病毒生产效率；3) 采用自动化封闭细胞培养。

### 3.5.1、突破通用型 CAR-T 疗法

与自体型 CAR-T 相比，通用型 CAR-T 可以从健康人分离 T 细胞并进行改造，大批量扩增后用于不同患者。该过程免除了对每位病患进行细胞采集、运输、处理、扩增、检测等步骤，且大批量采购原辅料也可以降低采购价格。根据 Harrison 的报告，通用型 CAR-T 生产成本可以降至自体型 CAR-T 的十分之一，每剂量生产成本从 10 万美元降低至 4000 美元左右。

### 3.5.2、提高病毒生产效率

降低病毒生产成本的主要思路是提高培养细胞滴度，及降低耗材使用，具体如下：

- **大表面积/体积比贴壁培养病毒生产细胞**：通过增加复杂的三维结构来提高固相表面积，进而提升细胞培养密度。与简单地横向或纵向扩展培养规模相比，该方法具有更容易监测和控制生产过程、污染风险更小、设施空间

需求小和运营成本低等优势。例如用于生产 Zolgensma（治疗脊髓性肌萎缩症药物）的 iCELLis 固定床生物反应器，利用 PET 固定床微载体，使 25L 的体积可提供高达 500 m<sup>2</sup> 表面积，培养面积与 3000 个转瓶相当，而设备占地面积仅 2m<sup>2</sup> 左右。通过优化灌注和质粒使用，iCELLis 可以使病毒生产成本降低 50%，并且操作过程也更加简单。

图 37：PALL iCELLis 生物反应器



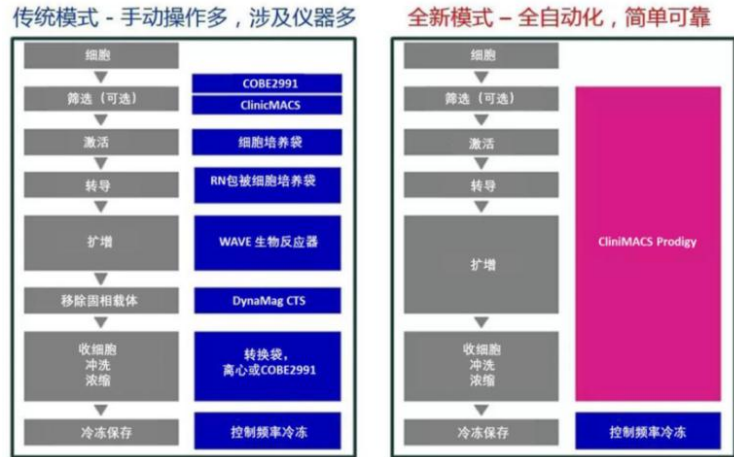
资料来源：PALL Biotech 官网，光大证券研究所

- 悬浮培养病毒生产细胞：**相较贴壁培养法，悬浮培养单位体积可以获得更高密度的细胞。贴壁培养的细胞密度可以达到 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> 个/ml，而悬浮培养的细胞密度可以达到 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> 个/ml。根据 Comisel 等研究者在 BiochemicalEngineering Journal 发表的文章，与采用瞬时转染相比，用稳定细胞系进行悬浮培养最高可降低 LV 的全周期开发成本（研发及商业化生产）近 30%，并提高利润近 13%。目前，病毒载体生产仍以瞬时转染法为主，但 Cell Culture DISH 报告显示，近年稳定细胞系使用明显增长，已占病毒载体生产的 30%左右。
- 开发稳定细胞系：**稳定细胞系可以大幅度减少质粒和转染试剂的使用，简化病毒生产的制造步骤，在需要大批量制造病毒载体时具有潜在优势。CRB Horizons 在 2021 年的细胞基因治疗报告中指出，虽然超过 80% 的调查对象仍采用瞬时转染技术生产病毒，但有 65% 的受访者表示正在开发或打算开发稳定的生产细胞系。然而假如开发稳定细胞系导致药物上市被延期（10 个月-1 年），可能使最终利润降低 17%。

### 3.5.3、自动化封闭式细胞培养：

针对细胞治疗中细胞的采集、筛选、改造、收集等环节，整个生产线的封闭式、自动化的发展也能有效降低人工成本，如 Lonza 的 Cocoon 平台和 MiltenyiBiotec 的 CliniMACS Prodigy 平台。这些平台能够在全封闭的条件下执行上述步骤，降低产品被污染的风险，免去人工介入操作。

图 38: 德国默天旋 CliniMACS Prodigy 全自动化细胞培养仪器优势



资料来源: 公司官网, 光大证券研究所

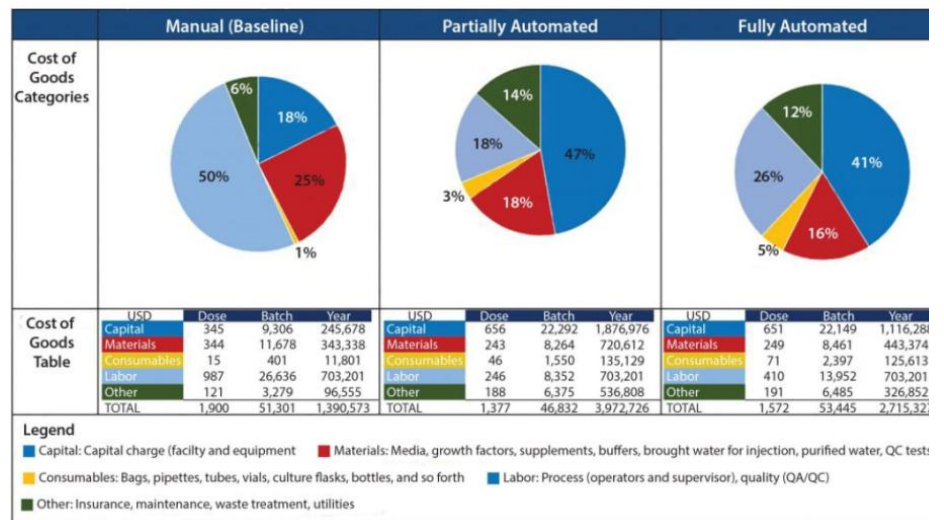
BioProcess International (BPI) 报告对 DC 细胞的手动操作、半自动操作、全自动操作培养成本进行了对比分析, 每 100 万个 DC 细胞的生产成本可以从 94 美元降低至 77 美元, 在增加操作批次的同时还降低了失败率。报告认为自动化生产受限于设备投入, 因此生产批次反而低于半自动化生产, 产能弹性更低。根据 BPI 报告中测算, 全手工生产中人工成本占比为 50%, 而半自动化生产中人工成本占比仅 18%。

表 11: DC 细胞不同培养方式对比

	全手动培养	半自动化培养	全自动化培养
生产批次	26	84	50
成功率 (%)	90	97	97
生产成本 (每 100 万个 DC 细胞/美元)	94	68	77
每剂量人工成本 (美元)	987	246	410

资料来源: BPI 报告, 光大证券研究所

图 39: DC 细胞不同培养方式成本拆解



资料来源: BPI 报告, 光大证券研究所

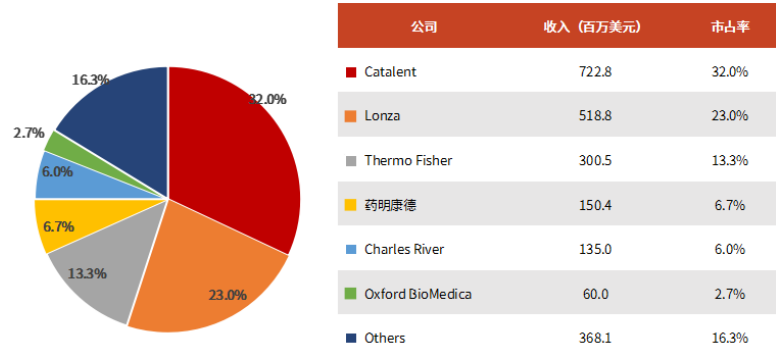


## 4、群雄纷争，CGT CDMO 竞争格局分析

### 4.1、全球 CGT CDMO：头部企业集中度高

全球范围内，欧美地区的 CGT CDMO 行业起步早，发展相对成熟。与国内企业相比，国际龙头公司具有产能充足、成熟项目多、生产经验丰富等特点。CGT CDMO 的全球市场主要参与者包括 Catalent、Lonza、Thermo Fisher、药明康德、Charles River 等。根据弗若斯特沙利文估算，2020 年 CGT CDMO 前五家企业占据近 80% 的市场份额。

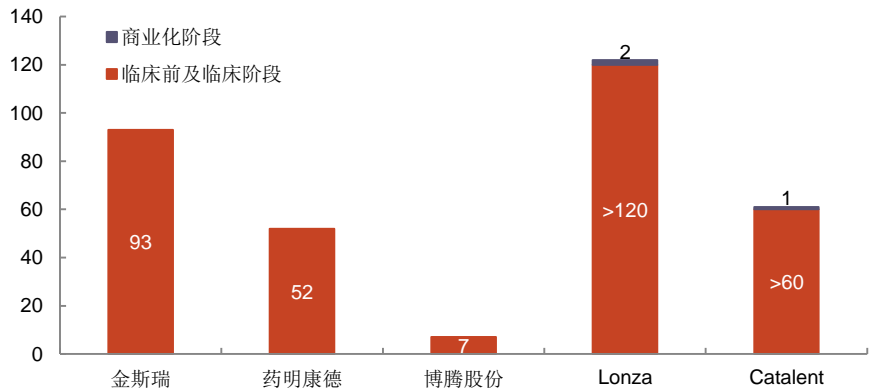
图 40：2020 年头部 CGT CDMO 企业销售收入及市场份额（百万美元；百分比）



资料来源：药明康德推介材料，光大证券研究所

截至 21H1，从披露的项目数来看，Lonza 处于领先地位，拥有 2 个商业化项目及超过 120 个处于研发阶段的项目，Catalent 也有一个商业化项目以及超过 60 个研发阶段项目。国内企业暂无商业化项目，其中金斯瑞以 45 个临床前项目、24 个 CMC 项目及 24 个临床阶段项目位处行业前列。

图 41：2021H1 年头部 CGT CDMO 项目数



资料来源：各公司财报，光大证券研究所

产能分布上，CDMO 龙头公司均进行全球布局，Lonza、Catalent、Thermo Fisher、药明康德在多个大洲都有生产基地，反映出 CGT 药物生产具有地域性。

表 12：全球头部 CGT CDMO 企业布局

公司	服务种类	生产工艺	基地	生产规模
Lonza	异体细胞治疗产品 (iPSC、NK 细胞、MSC、外泌体、CD34+造血干细胞、hPSC、β细胞、神经元、永生细胞系、组织工程产品)，自体细胞治疗产品 (CAR-T)，病毒载体 (腺相关病毒，慢病毒，5 型腺病毒) 生产及工艺开发服务	一次性大规模生产工艺、Cocoon 细胞治疗生产平台、贴壁与 2000L 悬浮培养技术进行规模化工业生产	美国 Houston 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>同种异体和自体细胞疗法 cGMP 制造；病毒载体生产</li> <li>面积：300,000 平方英尺 (27,870 平方米)</li> </ul>
			荷兰 Geleen/Maastricht 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>同种异体和自体细胞疗法 cGMP 制造</li> <li>面积：55,000 平方英尺</li> </ul>
			美国 Portsmouth 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>同种异体和自体细胞疗法 cGMP 制造</li> <li>面积：25,000 平方英尺</li> </ul>
			新加坡 Tuas 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>同种异体和自体细胞疗法临床、商业化生产</li> <li>面积：4,100 平方英尺</li> </ul>
Catalent	质粒、病毒载体 (腺相关病毒、慢病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、逆转录病毒)、细胞治疗产品 (CAR-T、TCR、NKTL、MIL)	HEK293 悬浮培养，iCELLis 固定床细胞培养工艺，200L、400L、800L 的悬浮细胞培养体积	美国马里兰大学生物研发中心	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒 DNA；病毒载体临床生产；过程和分析研发</li> <li>面积：120,000 平方英尺</li> </ul>
			BWI 商业化中心	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体商业化生产</li> <li>面积：345,000 平方英尺</li> </ul>
			美国 Montgomery 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体临床生产</li> <li>面积：54,000 平方英尺</li> <li>质粒 DNA 生产；过程和分析研发</li> <li>面积：50,000 平方英尺</li> </ul>
			比利时 Gosselies 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒 DNA；细胞疗法临床、商业化生产</li> <li>面积：130,000 平方英尺</li> </ul>
			美国 Houston 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>细胞疗法临床生产</li> <li>面积：32,000 平方英尺</li> </ul>
Thermo Fisher (收购 Brammer Bio)	质粒 DNA、病毒载体 (AAV、腺病毒、慢病毒、HSV 和逆转录病毒)、细胞疗法、供应链服务	50L-2000L 一次性生物反应器、Flatstock 及 iCELLis® 贴壁细胞培养开发平台	美国 Alachua 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体临床前开发</li> <li>面积：95,000 平方英尺</li> </ul>
			美国 Cambridge 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体临床 III 期及商业化生产</li> <li>面积：90,000 平方英尺</li> </ul>
			比利时 Gosselies 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体临床生产</li> </ul>
			比利时 Seneffe 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体临床和商业化生产</li> <li>面积：21,500 平方英尺</li> </ul>
			英国 Stevenage 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>细胞疗法</li> <li>面积：80,000 平方英尺 (2023 年投产使用)</li> </ul>
药明康德	免疫细胞治疗产品 (CAR-T、TCR-T、NK、DC 等)，体细胞治疗产品 (MSC、ESC、iPSC 等干细胞)，病毒载体 (慢病毒、逆转录病毒、腺相关病毒 (AAV)、腺病毒)，溶瘤病毒，质粒	TESSA、瞬转 XAVV 和 XLenti 平台、一体化测试平台	中国无锡工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒 DNA；病毒载体生产；细胞疗法</li> <li>面积：143,000 平方英尺</li> </ul>
			中国上海临港工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体生产；细胞疗法</li> <li>面积：231,000 平方英尺</li> </ul>
			中国上海外高桥工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>质量控制与分析</li> <li>面积：6,600 平方英尺</li> </ul>
			美国费城工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体生产；细胞疗法</li> <li>面积：427,000 平方英尺</li> </ul>
			英国 Oxgene	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒 DNA；病毒载体生产；细胞疗法 (Car-T)；Crispr</li> <li>面积：26,000 平方英尺</li> </ul>
Oxford BioMedica	病毒载体 (慢病毒、腺相关病毒、腺病毒)	无血清悬浮培养工艺，病毒包装技术 (LentiStable、SecNuc、TRiP System)，已注册商标的慢病毒生产平台 (LentiVector®)	英国牛津 Oxbox 工厂	<ul style="list-style-type: none"> <li>病毒载体生产</li> <li>面积：84,000 平方英尺 (39,000 平方英尺仍然闲置)</li> </ul>
Center for Breakthrough Medicines	质粒、病毒载体、细胞治疗 (CAR-T 细胞、TIL、TCR 和再生医学细胞产品) 生产及工艺开发、分析开发和检测服务	AAV 及慢病毒一次性生产技术	宾州医疗保健和生命科学园区	<ul style="list-style-type: none"> <li>质粒；病毒载体生产；细胞疗法</li> <li>面积：640,000 平方英尺</li> </ul>

资料来源：和元生物招股说明书，各公司官网，光大证券研究所，截至 2021.12

#### 4.1.1、Lonza：行业先锋，贯穿药物发展史的 CDMO 龙头

**历史悠长的老牌 CDMO 公司。**公司成立于 1897 年，在 1965 年进入医药化工中间体业务，并发展小分子 CDMO 业务起家，成为全球小分子 CDMO 巨头；在上世纪九十年代至 2000 年初积极布局大分子业务，目前是全球拥有最多商业化大分子 CDMO 项目数的公司；于 2015 年公司正式布局细胞基因治疗 CDMO 服务，并成为最早实现 2000L AAV 商业化生产的 CDMO 公司。公司始终紧随时代步伐，把握住每一个新型治疗方式的风口，成为制药界 CDMO 龙头公司。

2017 年，Lonza 通过收购 PharmaCell BV 奠定其细胞基因治疗生产领先地位，后者为当时仅有的两款获批细胞治疗产品提供商业化生产。至今 Lonza 累计服务超过 120 个细胞基因治疗项目，提供细胞和基因治疗的临床前、临床和商业化开发和生产端到端服务，主要包括：1) 自体 and 异体细胞疗法生产服务；2) 用于基因治疗的病毒载体生产；3) 工艺开发和生物分析服务；4) 符合 cGMP 规范的生产制造；5) 流程监督与管理支持；6) 原材料采购服务。

产能方面，Lonza 在美洲、欧洲、亚洲均有布局，其中位于休斯顿的 30 万平方英尺 CGT 生产园区是全球最大 CGT 生产基地，在 2018 年正式投产，并且现在已获得 FDA 批准进行商业化生产。厂区洁净室采用模块化设计建设，可以根据客户需求有效快速改造，以满足不同规模的生产需求，帮助药品获批上市以及商业化生产。

图 42：Lonza CGT 产能分布



资料来源：Lonza 公司官网，光大证券研究所

对于病毒载体生产，Lonza 提供 AAV、慢病毒、腺病毒载体和溶瘤病毒生产，支持贴壁和悬浮培养，最高单批次产能可达 2000L，属于行业顶尖水平。对于免疫细胞生产，Lonza 可以支持自体与异体两类细胞的开发，同时拥有优秀的科学家团队进行最前沿的研发工作。此外通过与 Vineti 及 Cryoport 等供应链管理及物流公司合作，Lonza 打造了完备的免疫细胞生产供应链，可以帮助客户及时获取高质量细胞产品。

Cocoon®平台作为 Lonza 细胞生产的核心技术，可为客户提供自动化和封闭式自体细胞治疗服务，具有有效降低生产成本，提高生产效率，减少生产安全事故的特点。其核心优势体现在：

- 端到端自动化生产，无缝集成上游和下游处理，包括细胞分离、选择、激活、转导/转染、扩增和收获，并提供实时生物反馈（温度、CO<sub>2</sub>、pH、DO）。
- 封闭系统，减少人工操作失误与降低洁净室级别要求，提高产品安全性。
- 可扩展性高，有效从临床研究阶段扩张至商业化生产。
- 可定制化服务，设置适应于不同研发或生产阶段的流程，满足客户独特生产需求。

图 43: Lonza Cocoon®平台



资料来源: Lonza 推介材料, 光大证券研究所

作为行业先锋, Lonza 在 CGT 领域起步早, 技术全, 其特色是具有商业化 GMP 病毒及细胞产品生产能力, 以及拥有独特的 CAR-T 自动化生产平台。在提供生产服务的基础上, Lonza 完善的供应链使其可以将产品直接送达病患手中, 为制药公司提供细胞采集-生产-递送的一站式服务, 彰显强大商业化能力。公司技术布局全面, 产能遍布全球, 服务链条完整, 是当之无愧具备全方位 CGT CDMO 服务能力的龙头。

#### 4.1.2、Catalent: 后起之秀, CGT CDMO 的并购王者

**CGT CDMO 的并购王者。**Catalent 公司最初为 Cardinal Health 的制药技术服务部门, 2007 年由黑石集团收购后正式成立。公司以小分子制剂业务起步, 历经小分子-大分子-CGT CDMO 三个时代, 最终定位生物药及 CGT CDMO 为当下发展主线。

在 2019 年以前, 公司主要发展重心在小分子制剂与大分子 CDMO 业务, 此后公司通过一系列并购, 实现了 CGT CDMO 领域的弯道超车: 2019 年, Catalent 以 12 亿美元收购了 Paragon Bioservices (该公司对于腺相关病毒载体生产有丰富经验), 正式进入 CGT CDMO 领域; 2020 年以 3.15 亿美元收购 MaSTherCell (该公司擅长于 CAR-T 的 CDMO), 强化了该领域布局; 2021 年, 公司收购 Delphi Genetics, 进一步扩大质粒 DNA 的生产产能。尽管 Catalent 进入 CGT CDMO 领域较晚, 但公司凭借并购快速补全能力, 成为 CGT CDMO 行业领先企业。

表 13: Catalent CGT 领域相关并购

标的	年份	功能
Paragon	2019	AAV、LV 开发及生产
Novavax 工厂	2019	病毒、质粒开发及生产
MaSTherCell Global	2020	自体、异体干细胞开发
SCTS	2020	细胞生产
Delphi Genetics	2021	质粒生产
Promethera Biosciences	2021	干细胞提前、质粒生产
RheinCell Therapeutics	2021	诱导多能干细胞生产能力

资料来源: 公司官网, 光大证券研究所

与 Lonza 相同, Catalent 具备了 CGT 产品全方位开发生产服务, 包括质粒 DNA、病毒载体、细胞质粒产品, 为临床及商业化阶段产品提供服务, 具体如下:

1) mg-10g 规模的质粒生产。

- 2) 腺相关病毒、慢病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、逆转录病毒的开发和生产。
- 3) 同种异体、自体细胞疗法临床和商业化生产。

Catalent 具有丰富的细胞与基因治疗药物开发经验，目前在美国、欧洲拥有 600,000 平方英尺的细胞基因治疗 CDMO 生产基地，累计服务超过 60 个细胞基因治疗项目。公司在比利时以及美国的生产基地均通过了 FDA 和 EMA 的认证，可以支持 CGT 产品欧美地区的商业化生产。2019 年，Catalent 与诺华建立合作关系，其 BWI 商业化中心为诺华 AveXis 基因治疗提供 AAV 商业生产，成为第一家 FDA 批准的 CGT 商业化生产 CDMO 公司。

#### 4.1.3、Thermo Fisher：科研霸主，全产业链布局的入侵者

**无边界扩张的科研服务霸主。**Thermo Fisher 作为全球实验室耗材及设备的绝对霸主，通过持续并购不断开拓业务边界。公司最早以实验室仪器设备起家，通过 70 余次并购，发展为囊括生命科学、实验室服务及产品、诊断、分析仪器四大板块的国际化公司。2021 年 Thermo Fisher 收购全球第五大 CRO 公司 PPD 后，成功打通实验室-临床-商业化生产全链条服务，全年营收达 392 亿美元，净利润 77 亿美元，较 Lonza 及 Catalent 高出一个数量级。

Thermo Fisher 在 2017 年通过 72 亿美元收购 Patheon 进入小分子及大分子 CDMO 行业，在 2019 年以 17 亿美元收购 Brammar Bio 开始布局细胞基因治疗 CDMO 服务。Brammar Bio 是一家专注于制造细胞基因治疗病毒载体的 CDMO 公司，支持了首个基因治疗临床试验。收购完成后，Thermo Fisher 具备了完善的质粒 DNA、病毒载体、细胞疗法生产以及相关供应链服务能力。发展至今，Thermo Fisher 细胞基因治疗 CDMO 业务已在美国、欧洲拥有 650,000 平方英尺工厂，超过 3500 名科学家及技术人员，其主要服务包括：

- 1) 质粒服务平台提供工艺开发、QC 和分析以及从临床到商业化 cGMP 生产服务。其中，cGMP 生产服务提供 30L-1000L 的一次性生产流程。
- 2) 病毒载体平台提供病毒载体的过程开发、工艺验证、质量分析、cGMP 生产服务，涉及病毒种类包括 AAV、腺病毒、慢病毒、逆转录病毒、疱疹病毒，支持贴壁和悬浮细胞培养开发过程。
- 3) 细胞疗法提供工艺和分析开发、cGMP 生产。
- 4) 临床供应链提供二次包装以及物流服务。Thermo Fisher 有超过 27 年的供应链服务经验，拥有全行业最大的 cGMP 设施站点，遵守全球标准操作程序 (SOP) 和维护基本行业认证来确保 GxP 合规性。

作为 CGT CDMO 新进入者，Thermo Fisher 的优势在于：1) 品牌力强，与众多机构及企业具有长久合作历史；2) 布局全面，具备耗材、设备、服务一体化能力；3) 供应链强大，具备全球生产能力及运输能力。

相较于 Lonza 及 Catalent，Thermo Fisher 的 CDMO 业务营收规模偏小，但可以与公司其他业务产生协同作用，有利于 CGT CDMO 快速发展。一方面，公司在科研服务领域深耕多年，在全球生物医药界有强大品牌影响力，可以导流科研服务客户从 CRO 向 CDMO 服务转化；另一方面，公司在耗材、设备等领域的技术储备可有力支持 CGT CDMO 业务，公司开发了封闭式一次性细胞治疗生产设备 (CTS Rotea 逆流离心系统)，并可配套供给相关耗材，包括培养基、磁珠、纯化填料、各类聚合薄膜等。与其他 CGT CDMO 相比，Thermo Fisher 具有强大的设备及耗材生产能力，可以按需提供生产解决方案，并具有强大的供应链管理能力和灵活满足客户从实验室到商业化生产的不同需求。

## 4.2、中国 CGT CDMO：多家企业各显神通

根据动脉网不完全统计，截至 2021 年，国内经营 CGT CDMO 业务的企业共 16 家。与欧美市场相比，国内 CGT CDMO 行业处于发展初期，但近年来加快成长，市场规模快速扩大，增长态势良好。国内主要从事 CGT CDMO 业务的公司包括药明康德、金斯瑞生物科技、康龙化成、博腾股份、和元生物。

表 14：中国主要 CGT CDMO 公司业务

公司	GMP 质粒生产	病毒载体生产			细胞治疗产品生产	产能分布	海外对标公司
		慢病毒	AAV	溶瘤病毒			
药明康德	√	√	√	√	√	全球	Lonza
金斯瑞生物科技	√	√	√			中国	Thermo Fisher
博腾股份		√	√		√	中国	Catalent
和元生物	√	√	√	√	√	中国	Oxford Biomedica
康龙化成	√		√			欧美	/

资料来源：各公司官网，光大证券研究所

我们从业务范畴及特色对中国 CGT CDMO 领先公司进行简要对比：

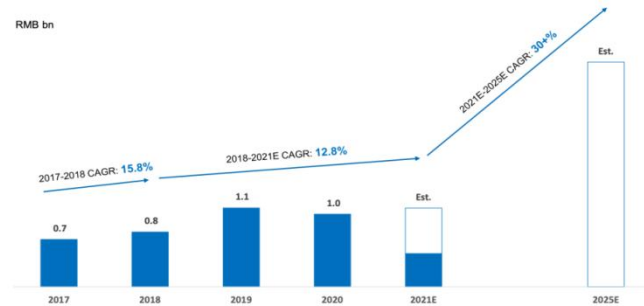
- 药明康德是我国最早全方位布局大分子 CDMO（后被拆分为药明生物独立上市）、小分子 CDMO、CGT CDMO 的企业。药明康德发展历程与 Lonza 相似，始终牢牢跟随药物发展风口，成为我国最大的 CXO 公司。公司是我国最早介入 CGT CDMO 业务的企业之一，目前 CGT 产能布局欧、美、亚三大洲，CDMO 业务覆盖质粒、病毒、免疫细胞三大类，与全球客户建立良好合作。其中欧美地区提供病毒与细胞治疗 CDMO，中国提供质粒与病毒 CDMO。
- 金斯瑞生物科技以科研服务起家，跨界进入 CGT CDMO，这一发展路径可对标 Thermo Fisher。金斯瑞生物科技最初以基因合成业务为核心，专注实验室服务，在孵化细胞治疗公司传奇生物后积累充分 CGT 药物开发经验，顺利进入 CGT CDMO 领域。由于具备上游实验室服务能力，金斯瑞生物科技积极开发 CGT 相关设备、耗材等产品，打造一体化产业链供应能力，与 Thermo Fisher 布局相近，有望成为我国科研服务-工业生产一体化龙头。由于金斯瑞生物科技具备丰富的实验室级别质粒供应经验，在完成工业级别产能扩张后，迅速成为我国 GMP 质粒龙头生产商。目前公司主要提供质粒与病毒 CDMO 服务，不涉及免疫细胞业务。
- 博腾股份起初专注于小分子 CDMO，进军 CGT CDMO 领域略晚于前二者，但公司快速扩建免疫细胞生产产能实现弯道超车，与 Catalent 发展历程相近。公司在中国布局质粒、病毒、免疫细胞 CDMO 产能，是国内少有的具备免疫细胞 CDMO 服务能力的公司。作为海外对标公司，Catalent 正是通过收购快速切入 CGT CDMO 赛道，并专长于免疫细胞 CDMO，可服务 CAR-T、TCR-T、CAR-NK 等多类细胞，而博腾股份也具备各类免疫细胞生产能力。
- 和元生物是相对年轻且专长于病毒 CDMO 的公司，海外可比公司为 Oxford BioMedic，后者是全球病毒载体 CDMO 先驱，擅长慢病毒与腺相关病毒载体生产。和元生物也具备质粒、病毒、细胞的全方位生产，但其特色是具有多种病毒载体的 CRO 工艺开发与放大生产的能力和和经验，其中溶瘤病毒的开发与生产是公司一大亮点，处于业内顶尖技术之列。公司提出“基因药，中国造”的愿景，要在上海临港打造全球最大基因药生产基地。
- 康龙化成介入 CGT CDMO 的方式与国内同行策略不同，目前公司仅在海外提供服务，可以提供质粒生产与基因药物开发。公司通过收购海外标的，获得了 CGT 分析测试与 CDMO 能力，目前专注与国际领先的基因药物（病毒类为主）开发团队进行合作，打造公司基因药物的开发能力。

#### 4.2.1、药明康德：中国 CRO 行业龙头，CGT CDMO 领跑者

**中国 CXO 领域王者。**药明康德成立于 2000 年，历经 20 余年发展，成为我国第一，全球第七的 CRO 公司。公司主营业务覆盖实验室服务、临床 CRO、小分子 CDMO 及 CGT CDMO 等，提供除了大分子 CDMO (剥离成为药明生物独立上市) 外的全方位研发外包服务。

2017 年，药明康德成立美国高端治疗事业部，开展细胞与基因疗法等治疗业务，此后服务客户数量迅速增长。截至 2021 年 H1，公司美国区为 38 个 CGT 项目提供服务，其中有 16 个项目处于 II/III 期；中国区服务 12 个临床前及临床 I 期项目。2019-2021 年受新冠疫情以及美国客户临床失败影响，公司 CGT 业务增长相对平衡，但通过布局扩大中国区 CGT CDMO 服务，2021 年后相关业务有望提速。截至 21Q3 中国区业务同比增长 187%，有效对冲美国区业务疲软，公司预计 2021 年 CGT CDMO 业务收入超过 10 亿人民币。

图 44：药明康德 CGT CDMO 营业收入



资料来源：药明康德推介材料，光大证券研究所

公司服务主要包括：1) 自体 and 异体细胞疗法生产服务；2) 用于基因治疗的病毒载体生产 (拥有最高 250L 病毒载体生产)；3) 其他技术，如 CRISPR/Cas9、溶瘤病毒、NK 和外泌体。公司在中国地区主要提供质粒及病毒 CDMO 服务，在美国地区主要提供病毒及细胞 CDMO 服务。

图 45：药明康德 CGT CDMO 业务布局

#### 药明生基全球布局：拓展雄厚的技术能力和产能



资料来源：药明康德推介材料，光大证券研究所

2021 年公司收购了欧洲的 OXGENE，进一步丰富技术平台与全球化布局，成为在欧、美、亚均有布局的全球性 CGT CDMO 公司，能有效服务全球客户。收购完成后，公司整合成立三大平台，可以全方位提供 CTDMO 服务：

- **质粒 DNA 生产平台：**独立的质粒开发实验室、质粒菌种 GMP 建库生产线和 GMP 质粒生产线，有自动化的纯化、收集、端到端的测试放行及上市资料准备，能在 5 天内提供高产量（1-10g）高质量的质粒生产服务。
- **病毒载体生产平台：**4 条独立的病毒载体 GMP 生产线（2,100m<sup>2</sup>），具有独特的生产平台。
  - XAAV 悬浮瞬转平台，能在 30 天内交付高产量（2x10<sup>10</sup>-2x10<sup>11</sup>GC/ml）高质量的 AAV 载体，从 DNA 到 IND 仅需 15 个月，已为 8 个客户提供服务。
  - XLenti 贴壁和悬浮瞬转平台，能在 20 天内交付高产量（1x10<sup>7</sup>TU/ml）高质量的慢病毒载体，是传统技术产量的 2-5 倍。
  - Tessa AAV 生产平台，比传统质粒转染方式产量平均提高约 15 倍。与传统方式相比，200L 生产规模的 Tessa 平台可以生产至少服务 10 倍病人的药剂量。Tessa 平台已经为 2 家大型制药公司、10 家 Biotech 公司以及 2 所大学提供服务。
- **细胞治疗平台：**平台工艺适用于各种来源的细胞（如外周血、脐带血、骨髓、脂肪等），业务范围包括 CAR-T，TCR-T，NK，DC 等免疫细胞治疗产品以及多种干细胞的大规模扩增及检定等。

产能方面，截至 2021 年 H1，公司在中国区有超过 380,000m<sup>2</sup>的质粒、病毒载体、细胞疗法 GMP 生产基地，分别位于无锡惠山、上海临港（2021.10 投产）、上海外高桥，拥有超过 250 名员工；美国费城工厂占地约 40 万平方英尺，提供病毒载体生产，细胞疗法 GMP 临床、商业化生产，有约 820 名员工，30 个 GMP 车间。

图 46：药明康德 CGT 产能布局



资料来源：药明康德推介材料，光大证券研究所，截至 21H1

作为中国 CXO 领军企业，药明康德在 CGT 领域起步早、技术全、客户多，先发优势明显。随着公司管线不断推进，以及中国地区业务发力，CGT CDMO 业务营收有望维持高水平增长。

**盈利预测、估值与评级：**公司 2021 年三季度化学业务与测试业务增长强劲，临床 CRO 仍处于高速扩张过程，且细胞基因治疗业务有望于今年实现正增长，中国区业务有望在未来两年快速放量，维持公司 21-23 年净利润预测为



50.07/67.22/89.53 亿元，分别同比增长 69.2%/34.2%/32.2%，对应 21-23 年 EPS 为 1.69/2.27/3.03 元。A 股对应 21-23 年 PE 为 62/47/35 倍，维持“买入”评级；H 股对应 21-23 年 PE 为 55/41/31 倍，维持“买入”评级。

**风险提示：**疫情持续风险；药企研发投入不及预期；竞争加剧。

表 15：药明康德盈利预测与估值简表

指标	2019	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入（百万元）	12,872	16,535	22,863	31,292	41,125
营业收入增长率	33.9%	28.5%	38.3%	36.9%	31.4%
净利润（百万元）	1,855	2,960	5,007	6,722	8,953
净利润增长率	-18.0%	59.6%	69.2%	34.2%	33.2%
EPS（元）	1.12	1.21	1.69	2.27	3.03
ROE（归属母公司）（摊薄）	10.7%	9.1%	13.5%	15.9%	18.2%
P/E	94	87	62	47	35
P/B	10.1	7.9	8.4	7.4	6.3
P/E（H 股）	83	77	55	41	31

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2022-03-01；汇率按 1 港币=0.8065 元计算

#### 4.2.2、康龙化成：全方位发展 CDMO 公司，紧跟海外 CGT 研发潮流

**CXO 全领域发展多面手。**康龙化成是我国唯一一家集小分子、大分子、CGT CDMO 于一体的公司，致力于为各类药物提供端到端服务。公司以小分子化合物实验室服务起家，横向扩展至大分子及 CGT 药物开发服务，纵向扩展至商业化生产，目前已完成小分子药物的一体化开发生产布局，而大分子及 CGT 相关业务正处于起步阶段。

康龙化成在 2019 年开启 CGT CDMO 业务板块建设，2020 年收购美国的 Absorption Systems 着手布局 CGT 业务，2021 年收购艾伯维旗下位于英国的 Allergan Biologics Limited (ABL)，建立细胞和基因产品的 CDMO 服务平台。

表 16：康龙化成 CGT CDMO 子公司

	业务内容	面积	人数
Absorption Systems	大分子/小分子药物、基因和细胞疗法提供分析测试服务：		
	1. 体外和体内实验室分析	~4920m <sup>2</sup>	~80 人
	2. 生物学测试		
	3. 动物测试等实验室服务		
Allergan Biologics Limited	CGT CDMO：	~9570m <sup>2</sup>	>100 人
	1. 质粒合成		
	2. 细胞系开发		
	3. 细胞库建立		
	4. 生产工艺开发及优化		
	5. 制剂工艺优化		
	6. 产品放大量生产等		

资料来源：公司官网，光大证券研究所，截至 2021.12

公司 CGT 业务可以分为实验室服务与 CDMO 两大版块：1) 实验室服务包含蛋白与细胞分析方法开发及验证，DNA 与 RNA 分析方法开发及验证，以及 CGT 产品测试与分析，可以服务 CGT 产品不同阶段的开发及分析需求；2) CDMO 服务包含质粒生产、细胞系开发、AAV 病毒载体生产等。

截至 21H1，公司大分子及细胞基因治疗 CDMO 实现收入 7170 万元，其中 CGT 业务主要服务基因治疗项目，且以海外客户为主，国内尚无产能布局。通过整合 Absorption 及 ABL，康龙化成具备了 CGT 领域实验室服务与 CDMO 生产能力，

并与海外领先项目合作，为开展国内业务奠定良好基础。

图 47：康龙化成 CGT CDMO 布局及收入（百万元）



资料来源：康龙化成推介材料，光大证券研究所

**盈利预测、估值与评级：**随着公司小分子 CDMO 产能布局完善，相关业务有望快速放量；同时大分子及 CGT 业务也在持续规划建设，落地后形成小分子-大分子-CGT 全产业链端到端服务能力，打造全方位一体化 CDMO 公司。我们维持公司 21-23 年归母净利润预测为 16.07/21.50/29.41 亿元，EPS 分别为 2.02/2.71/3.70 元，分别同比增长 37.06%/33.80%/36.79%，对应 21-23 年 PE 为 62/46/34 倍，维持“买入”评级。

**风险提示：**行业竞争加剧；公司新业务布局进度不及预期。

表 17：康龙化成盈利预测与估值简表

指标	2019	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入（百万元）	3,757	5,134	7,463	10,456	14,400
营业收入增长率	29.20%	36.64%	45.38%	40.10%	37.72%
净利润（百万元）	547	1,172	1,607	2,150	2,941
净利润增长率	61.31%	114.25%	37.06%	33.80%	36.79%
EPS（元）	0.69	1.48	2.02	2.71	3.70
ROE（归属母公司）（摊薄）	7.05%	13.22%	15.69%	17.81%	20.16%
P/E	181	85	62	46	34
P/B	13	11	10	8	7

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2022-03-01

#### 4.2.3、博腾股份：原料药生产商华丽转身，布局细胞基因治疗赛道

**跨越式发展的原料药企业。**2017 年以前博腾股份以小分子原料药生产（CMO）为主，其后加强开发能力转型小分子 CDMO。2018 博腾股份成立子公司苏州博腾生物，跨越式进军 CGT CDMO。苏州博腾生物已建成细胞治疗工艺平台与 GMP 生产车间，可以提供质粒、病毒载体及 CAR-T 等细胞疗法的工艺开发及生产服务，是我国少有可提供免疫细胞 CDMO 服务的公司。

作为传统小分子 CDMO 转型公司，博腾股份积极打造国际化团队建设 CGT CDMO 能力，引入了 Sander van Deventer 博士担任首席科学官。Deventer 博士是首个 FDA 批准上市的基因药物 Glybera 主要开发人，具备丰富的 CGT 药物开发及生产经验。目前公司已打造具有一流水平的质粒、病毒、细胞培养平台，其中基于昆虫细胞的慢病毒悬浮无血清培养工艺具有领先优势。此外公司可以提供多类免疫细胞治疗产品 CDMO 服务，包括 CAR-T、TCR-T、CAR-NK 等，着力打造自动化密闭式的细胞生产线，并成功和南京卡提医学、博生吉医药、凯地生物等合作开发细胞疗法。

图 48：博腾股份生物 CDMO 业务

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>□ 菌种库建立和检定</li> <li>□ 工艺开发和优化</li> <li>□ 研究级别质粒、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>

资料来源：博腾股份官网，光大证券研究所

公司研发及生产的 I 期工程于 2020 年 11 月正式投产，面积达 4000m<sup>2</sup>，主要服务临床前期及临床早期项目。在 2021 年苏州博腾完成 A 轮融资，获得高瓴创投国投招商在内的知名机构 4 亿元融资，用于建设 II 期商业化生产基地，其在建规模 16,000m<sup>2</sup>，预计 2022 年 7 月投入使用。本次融资将全面提高公司 GMP 质粒、病毒、细胞治疗产品产能，加速公司端到端 CGT 服务能力。截至 2021H1，公司为 7 个临床前及临床 I 期细胞基因产品提供服务，在手订单共 14 个，实现收入 626.25 万元。

尽管入场时间较晚，但博腾股份是目前中国地区 CGT CDMO 服务布局最为全面的公司，涵盖了质粒、病毒、细胞生产三块业务，尤其以细胞产品服务能力，在国内 CGT CDMO 较为稀缺。随着商业化产能落地，公司在细胞免疫治疗 CDMO 方向将保持领先地位。

**盈利预测、估值与评级：**随着公司在全球创新药产业链的参与度持续提高，运营效率不断提升，公司订单导流效应、漏斗结构有望继续强化，盈利能力有望继续提高。此外，基因和细胞治疗 CDMO 继续取得实质性进展，打开公司长期天花板。我们维持公司 21-23 年归母净利润预测为 5.15/8.53/10.64 亿元，分别同比增长 58.64%/65.83%/24.62%，现价对应 21-23 年 PE 为 89/54/43 倍，维持“买入”评级。

**风险提示：**早期 CRO 项目向后转化进度不及预期；商业化 CMO 订单波动风险；战略新业务推进速度不及预期。

表 18：博腾股份盈利预测与估值简表

指标	2019	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入 (百万元)	1,551.30	2,071.88	3,042.39	4,597.98	5,411.71
营业收入增长率	30.93%	33.56%	46.84%	51.13%	17.70%
净利润 (百万元)	185.55	324.42	514.64	853.43	1,063.57
净利润增长率	49.04%	74.84%	58.64%	65.83%	24.62%
EPS (元)	0.34	0.60	0.95	1.57	1.95
ROE (归属母公司) (摊薄)	6.05%	9.57%	13.46%	18.75%	19.69%
P/E	246	141	89	54	43
P/B	15	13	12	10	8

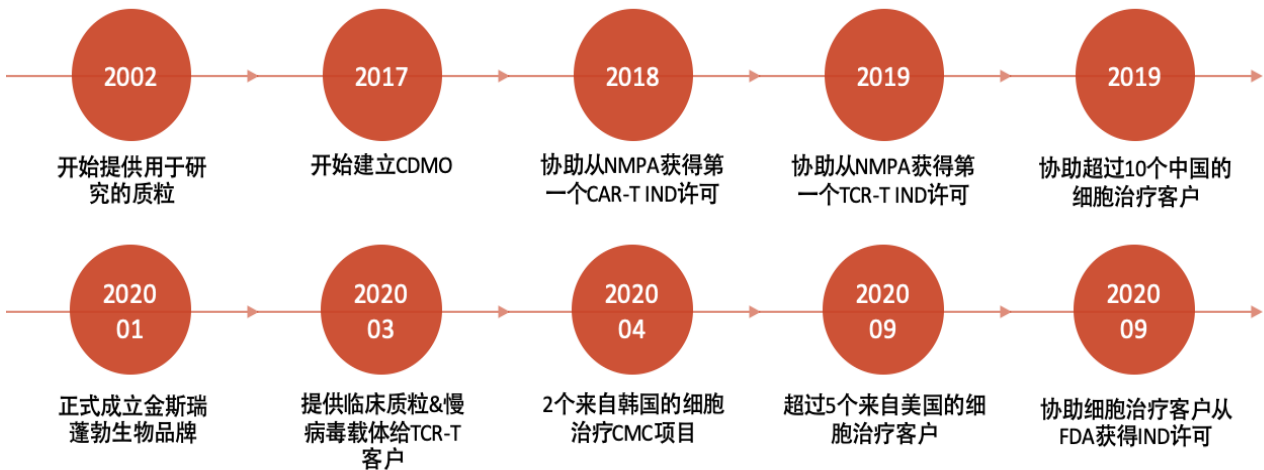
资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2022-03-01

#### 4.2.4、金斯瑞生物科技：质粒 GMP 生产龙头，产能放量造就商业化订单

**转型 CDMO 的实验室服务龙头。**金斯瑞生物科技是全球基因合成龙头，切入实验室科研服务赛道后迅速扩大业务，延伸至耗材、仪器、蛋白等业务，业务形态与 Thermo Fisher 相近。公司旗下传奇生物是全球领先的 CAR-T 企业，拥有潜在的 BCMA CAR-T best-in-class 产品，使金斯瑞生物科技积累了丰富的 CGT 产品开发生产与申报经验，具有进入 CGT CDMO 领域的先天优势。

金斯瑞生物科技于 2020 年打造金斯瑞蓬勃生物牌子公司，金斯瑞蓬勃生物主营大分子及 CGT CDMO 业务，并在 2021 年获得高瓴资本 1.5 亿美元 A 轮融资，此后迅速扩大产能，快速提升订单承接能力。公司 CGT CDMO 业务涵盖质粒、病毒（AAV 和 LV）的端到端一站式服务。由于公司提供实验室研究级质粒历史悠久，扩张至工业规模生产后依旧保持高质量，是国内 GMP 质粒生产龙头。公司累计帮助客户完成超过 50 批次 GMP 质粒生产，提供的质粒具有菌库溯源清晰、适用性强、生产工艺优秀、质粒性质稳定等优点。

图 49：金斯瑞蓬勃生物 CGT CDMO 发展历程



资料来源：金斯瑞蓬勃生物推介材料，光大证券研究所

公司质粒与病毒载体生产平台特点如下：

- **质粒生产平台**是国内唯一可以提供体外转录的线性化质粒 GMP 生产平台，优势包括：1) 菌株溯源清晰，具有 sublicense 权限，支持客户项目商业化生产；2) 生产拥有 5L-150L 发酵规模，满足不同生产需求，产量可达 600-800g/L；3) 项目经验丰富，截至 2021 年底获得 8 个 IND 临床批件（NMPA&FDA），大于 100 批次质粒生产经验，可应用于 CAR-T、TCRT、CRISPR/Cas9、基因治疗等；4) 工艺稳健，Poly A 丢失率<5%。
- **病毒载体 CDMO 服务**提供病毒载体的非注册临床研究及临床级 GMP 生产。公司拥有大于 30 批 GMP 慢病毒生产经验，拥有贴壁、悬浮两种生产工艺，其悬浮工艺相比贴壁工艺产量增加近 5 倍，成本可降低 50%。

公司目前产能充足，具备商业化生产能力。2019 年镇江质粒病毒车间正式投产，可提供 5-150L 不同规模的质粒生产，以及最高 200L 的慢病毒生产；2021 年新建 6400 m<sup>2</sup> 商业化 GMP 厂房，累计产能达 11200 m<sup>2</sup>，拥有我国最大的质粒商业化 GMP 生产车间；至 2023 年，公司规划累计质粒及病毒产能面积 3.16 万

m<sup>2</sup>，包括在美国建设 2500m<sup>2</sup> 的 GMP 质粒厂房及 3000m<sup>2</sup> GMP 病毒厂房，预计在 2023 及 2024 年投产，完成全球化布局。

2021 年公司获得我国首个 CGT CDMO 商业化订单，为艾博生物提供 mRNA 质粒的商业化供应，证明了其生产质量与商业化能力得到业内认可。2021H1，金斯瑞蓬勃生物 CGT CDMO 新增 62 个项目，收入实现 315 万美元，较上年同期增长 253%，并有望维持高速增长。

图 50：金斯瑞蓬勃生物 CGT CDMO 产能规划



资料来源：金斯瑞蓬勃生物推介材料，光大证券研究所

在 CGT 领域，金斯瑞生物科技上游布局耗材与设备，中游布局 CDMO 技术与产能，下游布局 CGT 药物，打造一体化闭环服务。2021 年公司 CGT CDMO 营收快速增长，商业化生产能力得到认可，且产能进一步扩充，有望在未来维持行业领先地位，并快速提高营收水平。

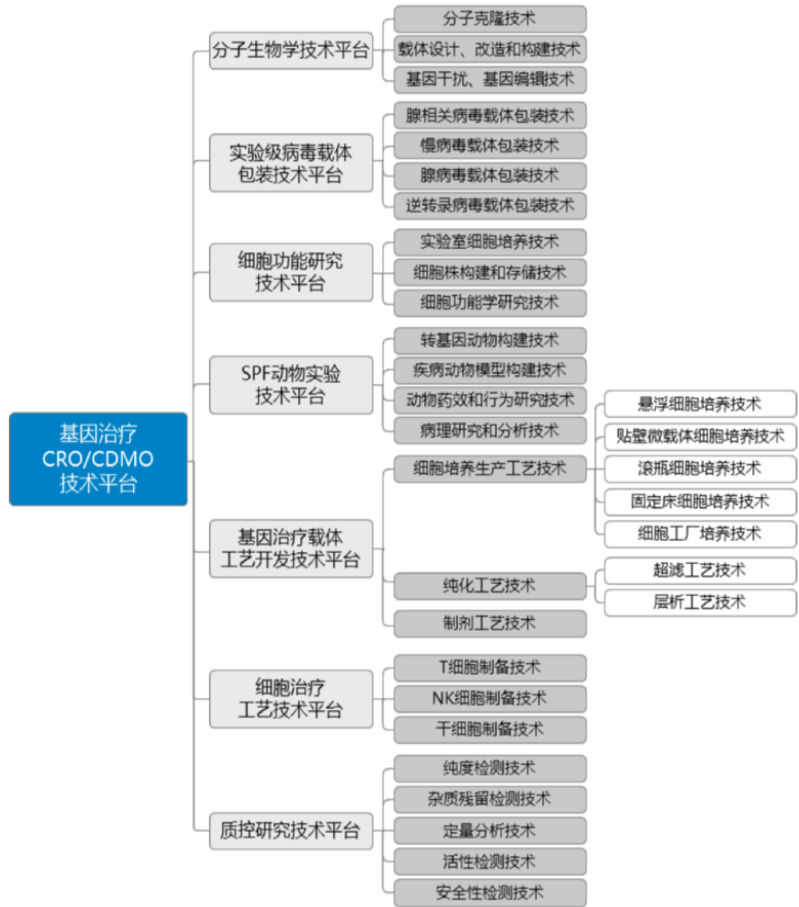
**风险提示：**中国 CGT 行业发展不及预期；公司抗体生产产能建设不及预期；传奇生物产品研发失败。

#### 4.2.5、和元生物：专注基因治疗，病毒载体生产专家

**新兴的细分赛道龙头。**和元生物成立于 2013 年，专注为重组病毒、溶瘤病毒、CAR-T 等 CGT 产品研发提供载体构建、靶点及药效研究及商业化 GMP 生产，目前 IPO 已通过注册申请，即将登录科创板。公司主要提供基因治疗 CRO 及 CDMO 服务：CRO 服务包括病毒载体研制、基因操作、细胞与动物实验、外泌体等特色服务；CDMO 服务包括基因治疗 Pre-IND/Post-IND 生产、细胞治疗 GMP 生产、溶瘤病毒 GMP 生产。

公司持续进行研发投入，2018-2020 年，研发费用占营业收入的比重分别为 45.84%、37.83%、15.40%，在病毒载体开发方面具有独特优势。科研方面，公司积累超 3 万种病毒载体库，1.5 万种人类 cDNA 表达库，500 多种人类肿瘤及正常细胞系；生产方面，公司具备五类病毒生产工艺，如 AAV、慢病毒、溶瘤病毒，以及多种细胞系 GMP 生产。公司累计合作 CDMO 项目超过 90 个，执行中 CDMO 项目超过 50 个。公司 2020 年营收 1.42 亿元，同比增长 126.45%，主营业务收入以基因治疗 CDMO 服务为主，占比由 2018 年 29.79% 上升至 2020 年 71.47%，且预计在未来仍将进一步上升。

图 51：和元生物核心技术平台



资料来源：和元生物招股说明书，光大证券研究所

公司现有约 1000m<sup>2</sup> 的基因治疗产品中试平台,约 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。为了应对快速增长的基因治疗 CDMO 市场需求,公司加快产能扩张,在上海临港建设近 80,000m<sup>2</sup> 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 2,000L。其中,I 期 11 条生产线计划于 2023 年初投产,II 期 22 条生产线计划于 2025 年初投产。

作为产业后起之秀,和元生物与其他业内同行差异化竞争,专注于基因治疗的病毒载体开发,形成基础研究-基因治疗孵化-临床/商业化生产的商业模式,打造一站式基因治疗 CDMO 服务平台。

**风险提示:** 公司产能建设不及预期;全球基因药物研发投入降低;公司商业化订单获取不及预期。

## 5、风险分析

### 新药研发相关风险

我国相较海外 CGT 药物技术及市场成熟度仍有一定差距，研发进度可能较为落后，导致商业化项目落地时间晚，从而延迟了 CGT CDMO 行业的发展成熟。此外由于 CGT 药物研发难度高，临床推进可能不及预期，无法完成商业化，对 CGT CDMO 商业化订单造成负面影响。

### 融资热度下降风险

CGT 近年融资热度持续提升，2020 年相关融资额达 199 亿美元。大量资金投入基因治疗以及下一代细胞免疫疗法（通用型 CAR-T、针对实体瘤的 CAR-T、双特异性 CAR-T 等），也催生了 CGT CDMO 业务的火热。假如可适用大规模生产的 CGT 疗法未能获得成功突破，如靶向实体瘤的 CAR-T 无法取得突破性进展，CGT 受众有限，资本无法获得足够回报进而导致融资热度下降，CGT 初创公司数量减少，可能导致 CGT CDMO 订单减少。

### CGT CDMO 产能建设不及预期

CGT 药物生产工艺复杂，生产条件严苛，CDMO 产能建设可能无法按期建成并通过审查。产能建设不及预期可能导致 CDMO 公司无法及时接单排产，延缓 CDMO 公司营收放量，对公司发展造成负面影响。

## 行业及公司评级体系

评级	说明
买入	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上
增持	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
中性	未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
减持	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
卖出	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
无评级	因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。
<b>基准指数说明：</b> A 股主板基准为沪深 300 指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。	

## 分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

## 分析师声明

本报告署名分析师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，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不与、不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

## 法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

中国光大证券国际有限公司和 Everbright Securities(UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

## 特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于 1996 年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。

## 光大证券研究所

### 上海

静安区南京西路 1266 号  
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

### 北京

西城区武定侯街 2 号  
泰康国际大厦 7 层

### 深圳

福田区深南大道 6011 号  
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

## 光大证券股份有限公司关联机构

### 香港

中国光大证券国际有限公司  
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

### 英国

Everbright Securities(UK) Company Limited  
64 Cannon Street, London, United Kingdom EC4N 6AE