

2022年 慢病毒载体生产系统行业研究报告

2022 Lentiviral Vector Production Industry Research

概览标签：CGT、基因治疗、细胞治疗、病毒载体、慢病毒

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系头豹研究院独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经头豹研究院事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，头豹研究院保留采取法律措施，追究相关人员责任的权利。头豹研究院开展的所有商业活动均使用“头豹研究院”或“头豹”的商号、商标，头豹研究院无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表头豹研究院开展商业活动。

01

CGT技术以载体为核心，工艺开发和质控难度大

- 载体分为病毒载体和非病毒载体两大类，目前88%的在研的基因治疗药物递送系统使用病毒载体。慢病毒作为替代逆转录病毒的载体，保留了高表达效率和长表达时间的优点，还具备将其基因组整合到非分裂细胞中并进行转导，感染能力提升等优势。

02

稳定细胞系工艺生产慢病毒载体可以提升产能、降低成本

- 稳定细胞系工艺旨在将目标基因及病毒包装基因插入生产细胞系，构建可以稳定表达生产目标病毒的细胞系，当细胞系被扩增到一定数量时，无需转染就可以直接生产病毒载体。稳定细胞系工艺生产避免多质粒转染，无需使用质粒，简化生产步骤，降低生产成本，满足大量、长期的生产。

03

CGT行业火热发展，从而带动慢病毒载体生产行业的进步

- CGT产品的研发和生产，将会带来更多的慢病毒载体需求，因此，如何提高慢病毒载体的生产能力、降低慢病毒载体的生产成本成为重要内容，更高效低价的慢病毒生产系统也会受到CGT行业中企业和研究机构的更多关注。

“稳定细胞系+悬浮培养”解决慢病毒载体生产过程中的痛点——

瞬时转染是主流的转染方式，操作相对简单，可以在较短时间内生产病毒载体，但是转染过程中需要加入成本昂贵的质粒，产能有限，不适合工业化大规模生产需求。稳定细胞系表达+无血清悬浮培养工艺是解决慢病毒载体生产困境的有效方式，提升慢病毒载体产能，简化生产过程工艺，降低生产成本。

名词解释

Terms

- ◆ CGT: Cell and Gene Therapy, 细胞与基因治疗是指将外源遗传物质导入靶细胞, 以修饰或操纵基因的表达, 改变细胞的生物学特性以达到治疗效果的一种新兴治疗方式
- ◆ LNP: 脂质组成的纳米颗粒, 是一种新型的递送系统
- ◆ REV基因: REV是一个重要的调节HIV基因复制的反式激活因子
- ◆ Tat基因: 反式激活蛋白 (transactivator, 简称TAT), 又称反式激活因子
- ◆ γ 链 (γ c): γ c是I型细胞因子受体家族中的一种糖蛋白, 表达于大部分的淋巴细胞群体, 哺乳动物的此基因位于X染色体
- ◆ MART-1: T细胞识别的黑色素瘤抗原1 (MART-1) 是TCR-T临床试验中第一个靶向的肿瘤相关抗原
- ◆ TCR: T细胞抗原受体
- ◆ Wiskott-Aldrich综合征: Wiskott-Aldrich综合征是一种遗传性免疫缺陷病, 特征为抗体 (免疫球蛋白) 生成异常, T细胞 (淋巴细胞) 功能异常, 血小板计数减低和湿疹
- ◆ ELISA: 酶联免疫吸附试验是一种常用的分析生化试验, 该测定使用固相类型的酶免疫测定(EIA) 来检测配体的存在 (通常是蛋白质) 在液体样品中使用针对待测蛋白质的抗体



目录

CONTENTS

◆ 名词解释	03
◆ 慢病毒载体生产系统行业综述	08
• 载体是 CGT 技术的关键	09
• 病毒载体分类	10
• 慢病毒载体发展过程	11
• 慢病毒载体的应用	12
◆ 当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案	13
• 瞬时转染	14
• 稳定细胞系	15
• 商业化应用	16
• 生产过程	17
• 降本增效优势	18
◆ 慢病毒载体生产系统产业链	19
• 全景图	20
• 上中游：慢病毒载体生产服务商	21
• 中游：制药企业及CGT产品	22
• 中游：CGT适应症	23
• 中游：CGT临床试验情况	24
• 中游：CGT行业市场情况	25
• 下游：医院及患者	26

目录

CONTENTS

◆ 慢病毒载体生产系统行业发展环境分析	-----	27
• CGT相关政策	-----	28
• 政策影响	-----	29
• 非病毒载体技术竞争	-----	30
◆ 慢病毒载体生产系统行业发展趋势	-----	31
◆ 方法论	-----	33
◆ 法律声明	-----	34

图表目录

List of Figures and Tables

图表1: CGT技术介绍	-----	09
图表2: 载体分类	-----	09
图表3: 病毒载体分类及使用情况	-----	10
图表4: 体外细胞治疗载体使用情况	-----	10
图表5: 慢病毒载体发展过程	-----	11
图表6: 慢病毒载体的应用	-----	12
图表7: 慢病毒载体的关键临床用途	-----	12
图表8: 慢病毒包装和侵染细胞的过程	-----	12
图表9: 基于瞬时转染的生产流程和痛点	-----	14
图表10: “稳定细胞系+悬浮培养”解决慢病毒载体生产困境	-----	15
图表11: 解决方案	-----	16
图表12: 基于稳定细胞系表达的慢病毒载体生产过程	-----	17
图表13: 优化生产	-----	18
图表14: 降低成本	-----	18
图表15: 慢病毒载体生产系统产业链全景图	-----	20
图表16: 慢病毒载体生产服务商	-----	21
图表17: 近年来上市CGT治疗产品列举	-----	22
图表18: CGT适应症	-----	23
图表19: CGT适应症分布	-----	23
图表20: 在研基因治疗临床试验---按治疗领域拆分	-----	23
图表21: 全球CGT临床试验概况	-----	24
图表22: 全球及中国在研基因治疗临床试验（按临床阶段拆分）	-----	24

图表目录

List of Figures and Tables

图表23: 全球及中国基因疗法市场规模	-----	25
图表24: 全球及中国CAR-T疗法市场规模	-----	25
图表25: 中国医疗机构数量, 2016-2020	-----	26
图表26: 中国主要癌症新发和死亡数量, 2019-2020	-----	26
图表27: 各级政府持续出台产业鼓励政策	-----	28
图表28: 国家政策与细胞治疗药物技术的发展带动行业增长	-----	29
图表29: 非病毒载体的分类与特点	-----	30
图表30: 慢病毒载体技术更迭	-----	32
图表31: 慢病毒载体生产延伸业务至CRO服务	-----	32

Chapter 1

慢病毒载体生产系统行业综述

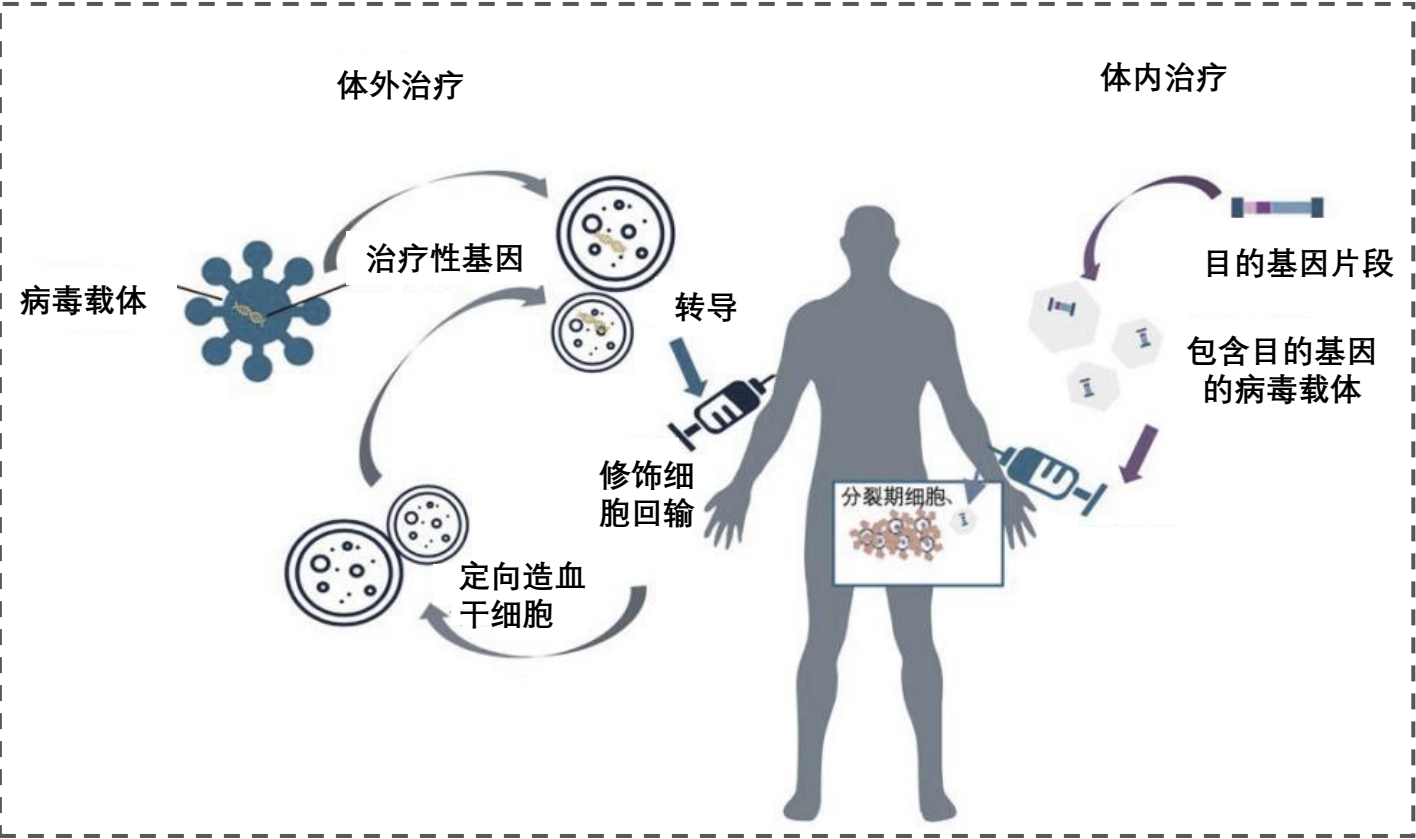
- 载体是 CGT 技术的关键
- 病毒载体分类
- 慢病毒载体发展过程
- 慢病毒载体的应用

慢病毒载体生产系统行业综述——载体是 CGT 技术的关键

细胞与基因治疗以载体为核心，工艺开发和质控难度大，载体分为病毒载体和非病毒载体两大类，目前88%的在研基因治疗药物递送系统使用病毒载体

CGT技术介绍

CGT技术按照相关疗法可以分为**细胞治疗技术**和**基因治疗技术**，细胞治疗技术以体外治疗方式为主，通常体外对细胞进行改造激活并扩增；基因治疗技术则以体内细胞治疗方式为主，运用病毒或非病毒载体将目的基因递送入患者体内以治愈疾病。



来源：弗若斯特沙利文，头豹研究院

载体分类

CGT治疗以载体为核心，工艺开发和质控难度大。载体分为病毒载体和非病毒载体两大类，目前88%的在研基因治疗药物递送系统使用病毒载体。

病毒载体

病毒载体主要有腺相关病毒、腺病毒、慢病毒、逆转录病毒、痘苗病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒等。

特点：

- 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，并且可以长期稳定表达转基因
- 具有较低的免疫原性，不会引起炎症
- 具备大规模生产的能力

非病毒载体

非病毒载体包括质粒或裸露DNA、LNP递送系统等。

问题：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。

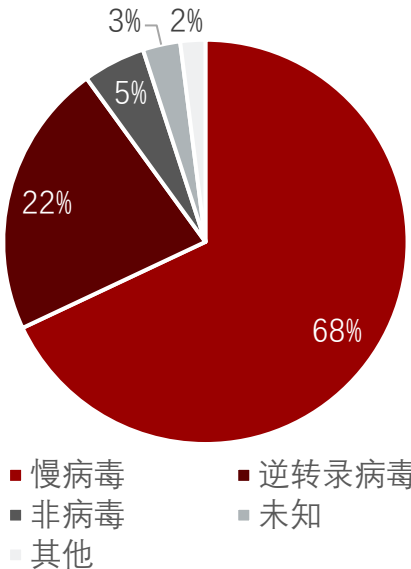
慢病毒载体生产系统行业综述——病毒载体分类

慢病毒作为替代逆转率病毒的载体，主要应用于体外基因治疗，占比达到68%，目前也在临床上进行体内基因治疗的研究

病毒载体分类及使用情况

	腺病毒载体（AD）	腺相关病毒载体（AAV）	逆转录病毒载体（RV）	慢病毒载体（LV）
描述	腺病毒是一类DNA病毒，基因组包裹在无包膜的二十面体病毒颗粒中，是临床上最早用于体内基因治疗的病毒载体之一。	腺相关病毒是目前应用最广泛的体内基因治疗病毒载体。AAV是一种非致病性的病毒，基因组长4.7kb，包裹在一个无包膜的二十面体衣壳内。	逆转录病毒是一种有包膜的球形病毒，以RNA的形式携带其遗传物质。逆转录病毒载体可以将其遗传物质（单链RNA）反向转录成双链DNA，并整合到宿主细胞的基因组中。	慢病毒是逆转录病毒的一个亚型，第一代慢病毒载体最初来自人类免疫缺陷病毒1（HIV-1），新一代慢病毒载体来自非人类慢病毒。
特点	- AD载体的基因表达是暂时的，并且不整合到宿主基因组中 - 具有很强的免疫原性	- 不将自身DNA整合到宿主基因组中 - 能够长期稳定地表达基因 - 外源片段容量小	- 需要细胞分裂才能将其DNA整合到宿主基因组中，因此只能转导分裂中的细胞 - 有将其DNA随机插入宿主染色体并导致插入突变的风险，安全性低	与逆转录病毒载体相比，降低了遗传毒性和插入突变的风险
核酸类型	dsDNA	ssDNA	RNA	RNA
靶细胞要求	分裂或者非分裂细胞	非分裂细胞为主	分裂，但是干细胞表达低	分裂或者非分裂细胞
表达丰度	高水平表达	低水平表达	高水平表达	高水平表达
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%

体外细胞治疗载体使用情况



慢病毒作为替代逆转率病毒的载体，保留了高表达效率和长表达时间的优点，还具备将其基因组整合到非分裂细胞中并进行转导，感染能力提升等优势优势，主要应用于体外基因治疗，占比达到68%，目前也在临床上进行体内基因治疗的研究。

慢病毒载体生产系统行业综述——慢病毒载体发展过程

慢病毒载体以慢病毒基因组为基础，经过基因改造，是慢病毒载体系统的主要组成部分，包含了包装、转染、稳定整合所需要的全部遗传信息，安全性不断提高

慢病毒载体发展过程

慢病毒载体以慢病毒基因组为基础，经过基因改造，是慢病毒载体系统的主要组成部分，包含了包装、转染、稳定整合所需要的全部遗传信息。慢病毒载体携带外源基因，经过病毒包装被收集和浓缩，具有感染宿主细胞或者动物模型的能力，使外源基因在细胞或活体组织中表达。

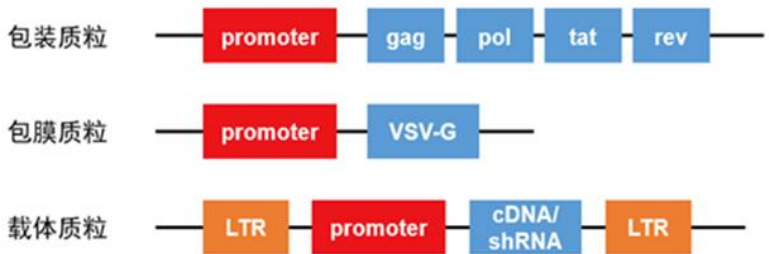
慢病毒载体来源主要有以下几种类型：HIV-1型(human immunodeficiency virus type1)载体系统，HIV-2型(human immunodeficiency virus type2)载体系统，猿类免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus,SIV) ，猫免疫缺陷病毒(felines immunodeficiency virus, FIV)等，研究最为广泛的是HIV-1 型载体系统。

两质粒系统

- 将病毒中的反式作用蛋白基因序列去除后，包装成为含有目标基因的**重组质粒**和能够反式提供病毒颗粒所需蛋白的**包装质粒**，共转染包装细胞（如293T细胞）进行包装。
- 两质粒系统为复制缺陷型载体，滴度较低且仅能感染CD4+的靶细胞，同时，存在产生野生型HIV的严重危险。

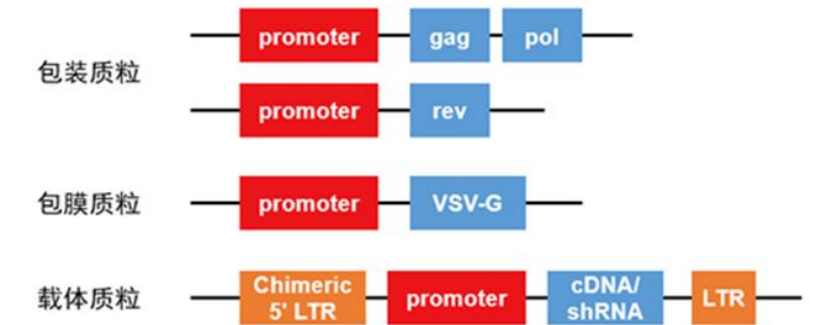
三质粒系统

- 基因组中负责包装、逆转录和整合所需要的顺式作用序列结构和编码反式作用蛋白的序列被分离后克隆到三个独立的质粒中，并去除了所有的辅助序列。
- 病毒的安全性增加，三质粒系统是目前比较常用的慢病毒包装系统。



四质粒系统

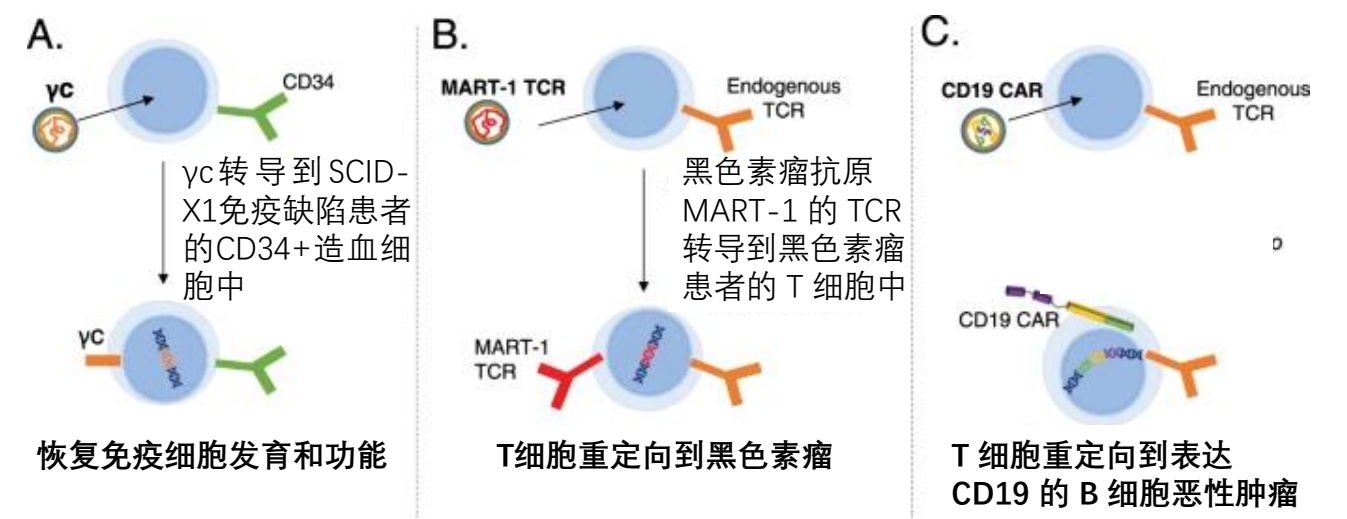
- 在三质粒系统的基础上，四质粒系统中REV基因放在一个单独的表达质粒上，Tat基因被去除，增添了与异源启动子融合的嵌合5’LTR，以启动载体质粒的表达，还有一个可以放置目的基因序列的载体。
- 四质粒系统大大降低了意外产生活性病毒的可能性，更加安全。



慢病毒载体生产系统行业综述——慢病毒载体的应用

慢病毒载体应用的主要疾病： β -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，复发性急性白血病等

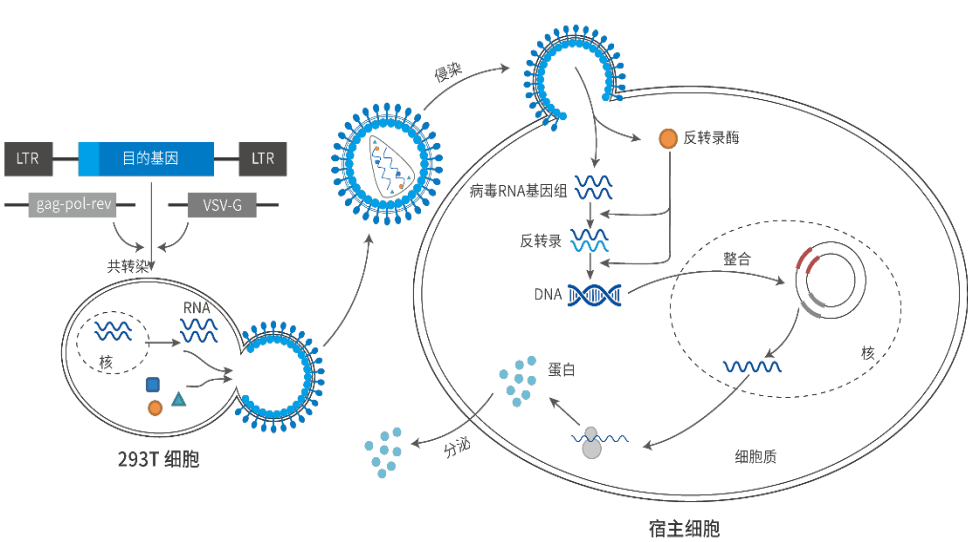
慢病毒载体的关键临床用途



慢病毒载体的关键临床用途：

- 纠正原发性免疫缺陷。使用病毒载体传递共同的 γ 链 (γ c) 可恢复 SCID-X1 患者的免疫功能。
- 肿瘤特异性 T 细胞受体 (TCR) 的递送。慢病毒载体可用于将识别黑色素瘤抗原的 MART-1 TCR 体外导入患者的 T 细胞，现在可以识别黑色素瘤细胞的修饰 T 细胞作为癌症治疗方式。
- 嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法。可以使用慢病毒载体将由三个不同域（抗原识别、共刺激信号传导和 T 细胞信号传导）设计的 CAR 引入 T 细胞，表达修饰受体的细胞识别感兴趣的抗原并利用 T 细胞的强大细胞毒活性来攻击肿瘤细胞。

慢病毒包装和侵染细胞的过程



- ❑ 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： β -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、复发性急性白血病等。

Chapter 2

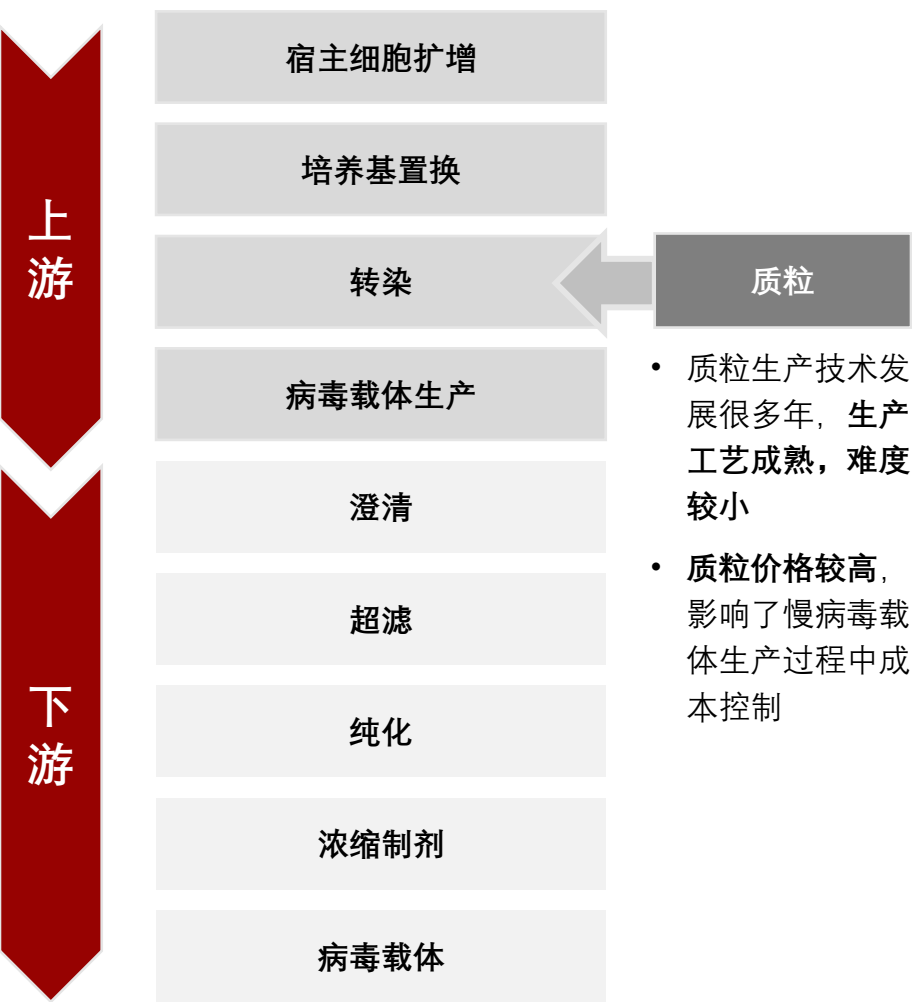
当前慢病毒载体生产系统 痛点与解决方案

- 瞬时转染
- 稳定细胞系
- 商业化应用
- 生产过程
- 降本增效优势

当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案——瞬时转染

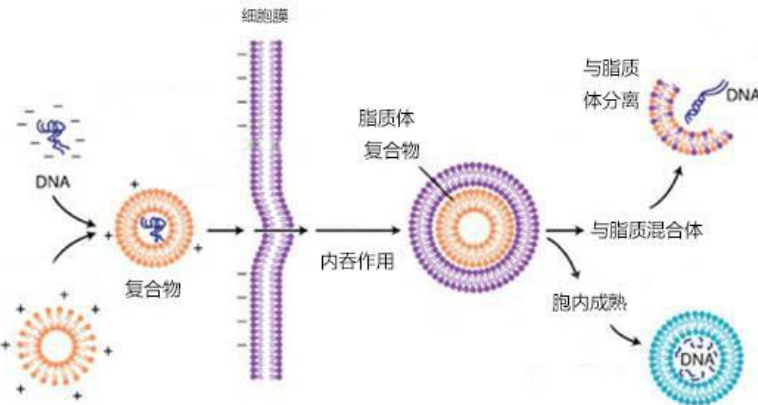
瞬时转染技术生产慢病毒载体是主流的转染方式，但是伴随着工艺复杂、产量较低、质量不稳定、工艺难以放大以及综合成本高等难以克服的缺陷

基于瞬时转染的生产流程和痛点



瞬时转染

➢ 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递送给细胞（主要指HEK293细胞），质粒外源基因在细胞内发生转录翻译，得到少量的蛋白，导入的核酸仅在细胞中存在一段有限的时间，并没有整合到基因组中，外源基因随着细胞的生长分裂逐渐丢失。



- 特点：
- 转染遗传物质停留时间有限
 - 新的分裂细胞中不含转染的遗传物质
 - 时间较短
 - 操作相对简单
 - 短期快速表达，满足蛋白的小量制备

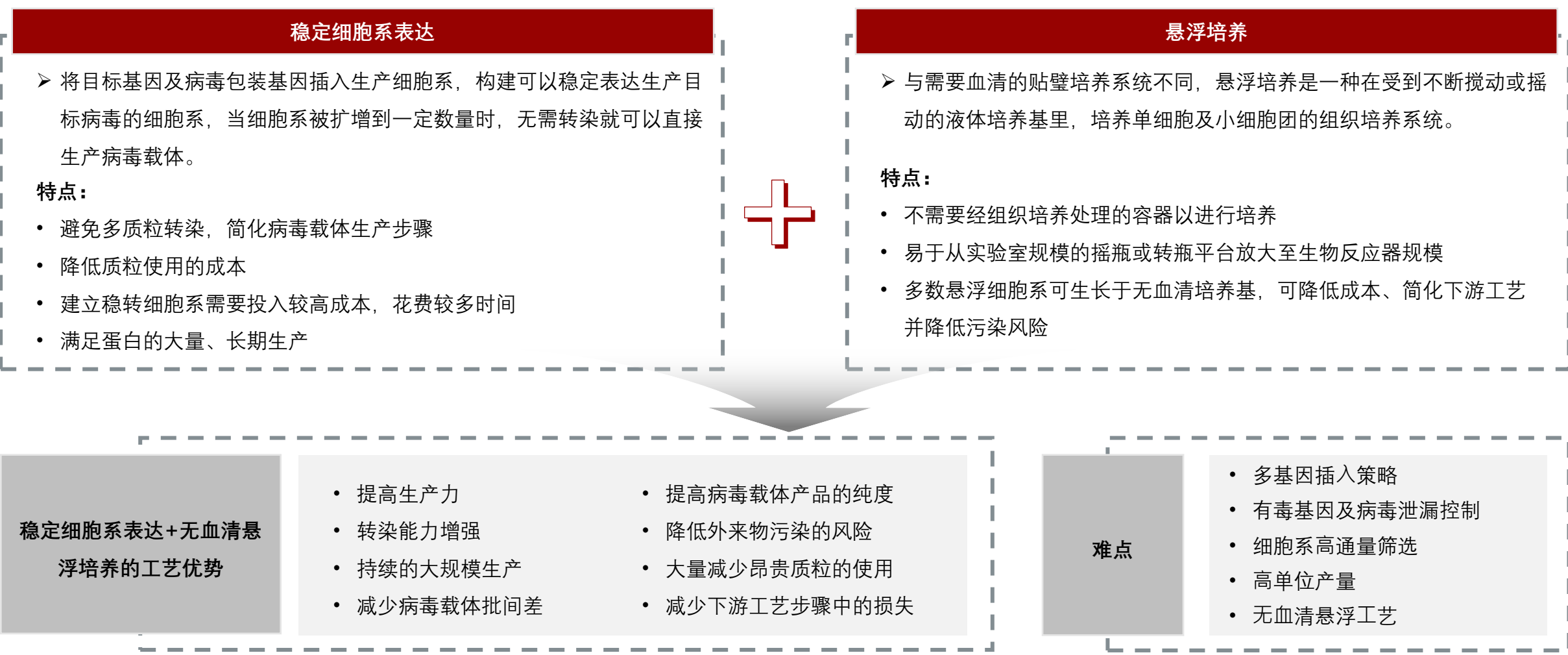
瞬时转染是主流的转染方式，操作相对简单，可以在较短时间内生产病毒载体，但是转染过程中需要加入成本昂贵的质粒，转染过程中质粒与细胞的结合具有随机性，引入了批间差的风险，瞬时转染也会由于过量的质粒和残留的转染试剂而导致污染最终产品的风险。瞬时转染是实验室技术，不适合工业化大规模生产需求。

通过瞬时转染293T细胞的方法生产慢病毒载体占据细胞治疗生产成本的20%-30%，占据基因治疗生产成本的50%以上。

当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案——稳定细胞系

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，稳定细胞株转染+无血清悬浮生产工艺是解决慢病毒载体生产困境的有效方式

“稳定细胞系+悬浮培养”解决慢病毒载体生产困境



来源：头豹研究院

当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案——商业化应用

稳定细胞系的构建以及基于该工艺的慢病毒载体生产在实际的生产平台搭建和商业化应用方面存在一定的技术门槛

解决方案

稳定细胞系的构建存在一定的技术门槛

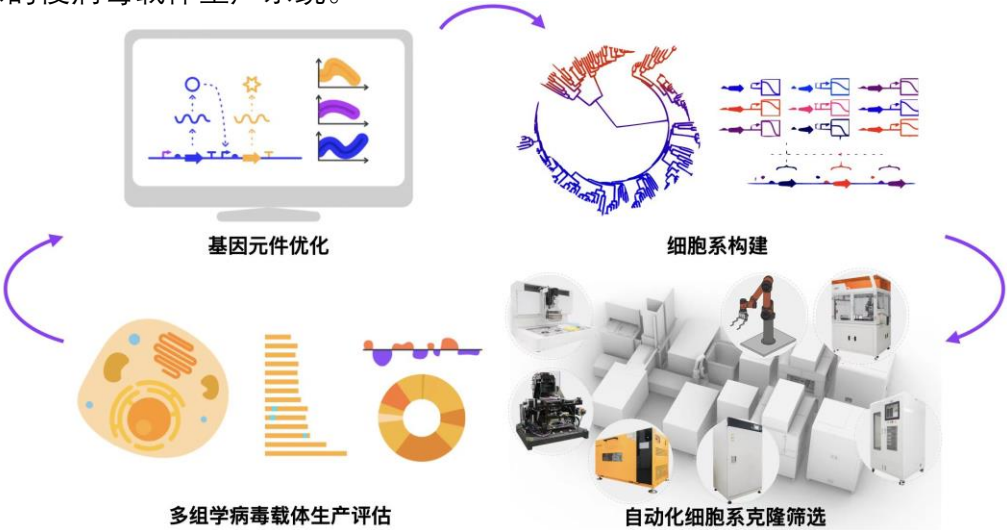
❑ 病毒载体通常是四五种蛋白协同才能包装出来一个有效的病毒颗粒，多基因的插入策略以及筛选方法较为困难

❑ 慢病毒载体的包膜基因具有一定的毒性，细胞表达的时候会导致细胞本身的凋亡，因此很难做到蛋白高表达，而稳定细胞系需要细胞系存活且传代

❑ 细胞系的高通量筛选还需要引入自动化体系，以及实现无血清的悬浮工艺

解决方案及效果（以深研生物EuLV系统为例）

深研生物EuLV系统是首个商业化无需质粒瞬时转染的慢病毒载体生产系统，深度优化了基因编辑、分子开关等分子生物学技术，设计并实现了独有的高通量细胞自动化筛选工作站，并结合了大数据分析、生物信息学等技术，研发出基于稳定细胞系的慢病毒载体生产系统。



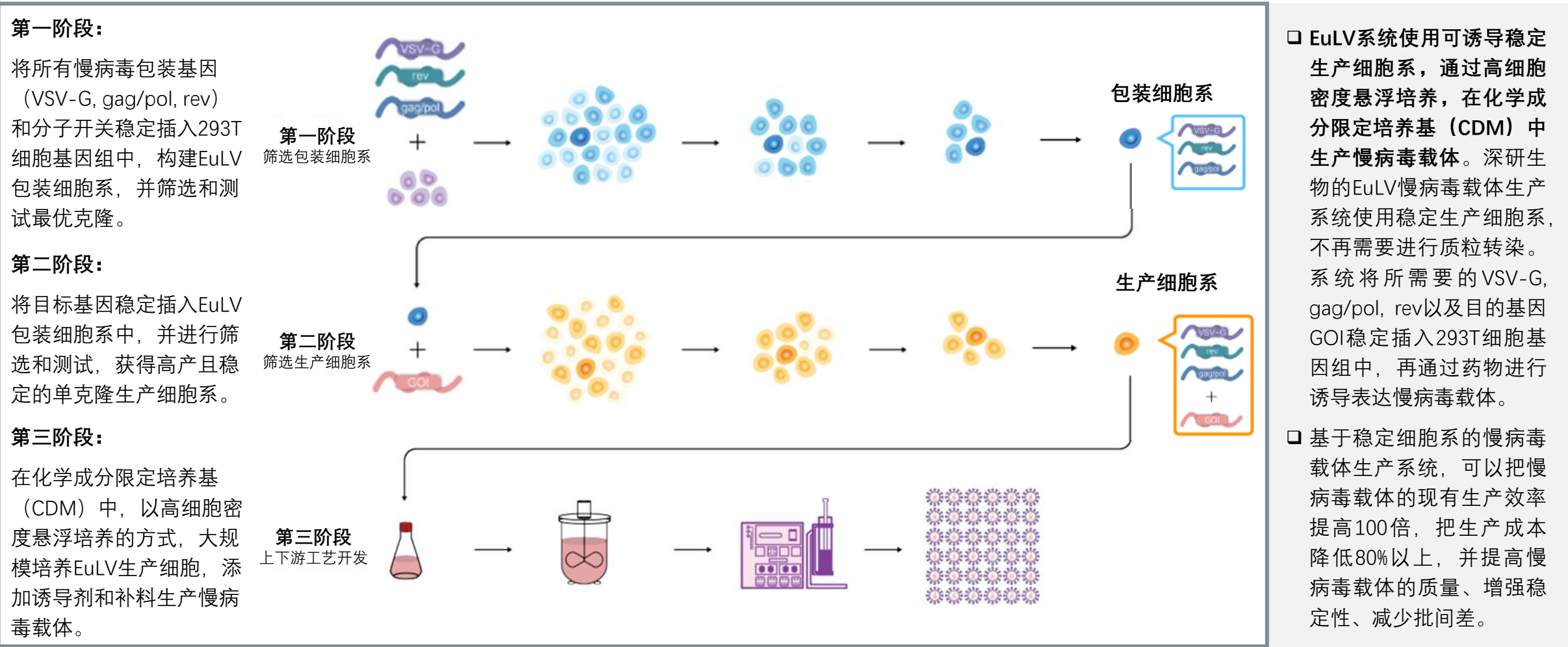
	传统质粒转染方式	深研EuLV系统
生产方式	质粒+转染试剂	稳定细胞系+诱导剂
培养方式	贴壁培养/悬浮培养	悬浮培养
化学成分限定培养基	可能需要血清	是
工艺稳定性	稳定性参差不齐	稳定
病毒一致性	低	高
病毒比活	低	高
病毒滴度 (培养基原液)	低	高
生产成本	高	显著降低

来源：深研生物，头豹研究院

当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案——生产过程

基于稳定细胞系的慢病毒载体生产系统，可以把慢病毒载体的现有生产效率提高100倍，把生产成本降低80%以上，提高慢病毒载体的质量、增强稳定性、减少批间差

基于稳定细胞系表达的慢病毒载体生产过程

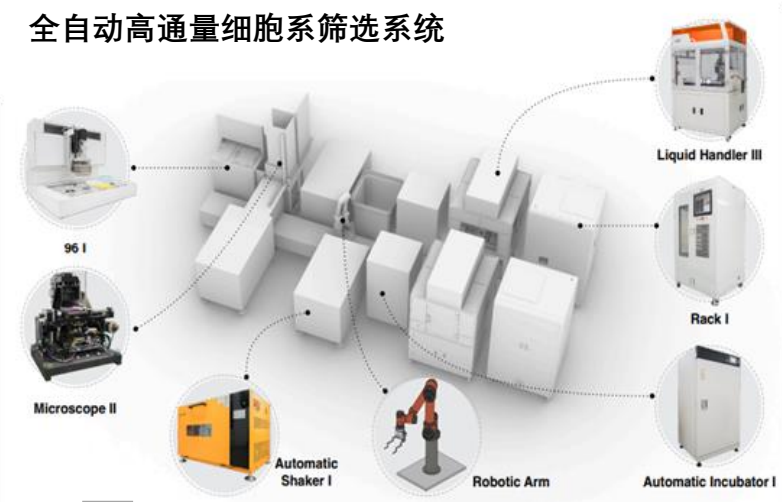


当前慢病毒载体生产系统痛点与解决方案——降本增效优势

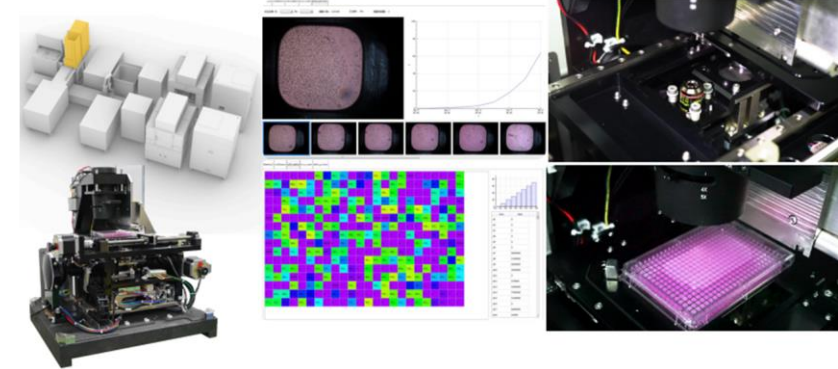
基于稳定细胞系工艺生产慢病毒载体无需质粒转染，减少生产过程，搭配自动化系统，体现了降本增效优势

优化生产

全自动高通量细胞系筛选系统



EuBioX活细胞检测系统



EuBioX 移液工作站



- EuLV在筛选生产细胞系的过程中可以优先挑选具有转导滴度高同时物理滴度低特点的单克隆细胞系，这类细胞系生产出的慢病毒载体比活高、空壳率低。
- 自动化单克隆筛选平台EuBioX可自动完成细胞培养的常规操作，例如单克隆细胞系筛选、细胞检测、病毒滴度定量、DoE物料准备。平台已经适应了384孔板至6孔板的操作，并包含非染色活细胞分析系统。平台可以记录、跟踪、分析和挑选性能最佳的单克隆细胞系，在单轮实验中，单次筛选和检测的细胞系克隆数目超过10,000个。

降低成本

生产过程	无需质粒加入
	生产步骤简化
	缩短质控流程
厂房设备	无需生产质粒厂房
	生产设备减少
人员运营	所需人力减少
	运营成本下降

来源：深研生物，头豹研究院

Chapter 3

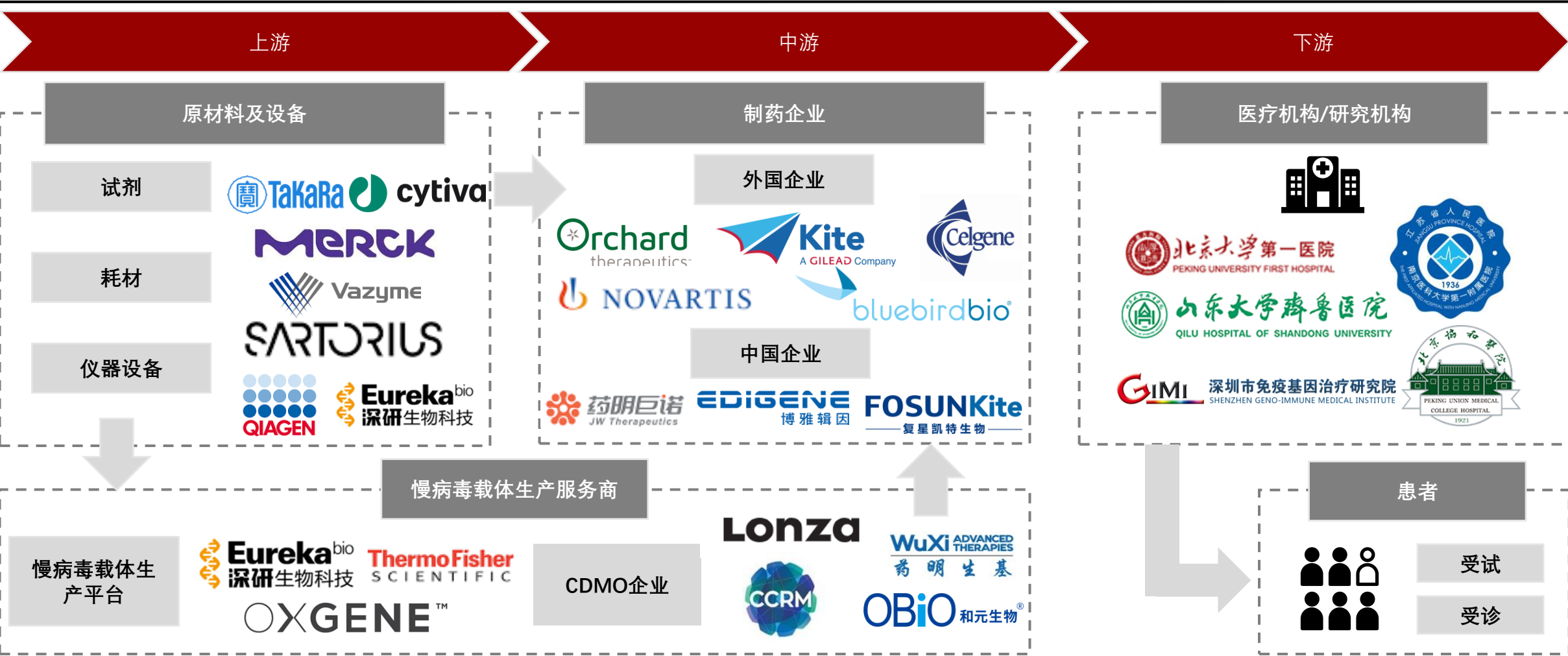
慢病毒载体生产系统产业链

- 全景图
- 上中游：慢病毒载体生产服务商
- 中游：制药企业及CGT产品
- 中游：CGT适应症
- 中游：CGT临床试验情况
- 中游：CGT行业市场情况
- 下游：医院及患者

慢病毒载体生产系统产业链——全景图

慢病毒载体生产属于产业链的上游，但是慢病毒载体生产服务商不仅包含了上游的慢病毒载体生产平台，还包含涉及到中游的CDMO企业

慢病毒载体生产系统产业链全景图



来源：各公司官网，头豹研究院

慢病毒载体生产系统产业链——上中游：慢病毒载体生产服务商

瞬时转染技术生产慢病毒载体应用较早，但是基于成本和产量的考虑，慢病毒载体生产服务也不断探索通过稳定细胞系生产慢病毒载体并商业化的方式

慢病毒载体生产服务商

logo	企业名称	成立时间	介绍	慢病毒载体生产平台	CDMO
	Lonza	1897	全球最大的专用细胞和基因疗法制造工厂，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个工艺开发项目提供病毒载体工艺开发、cGMP制造、细胞与基因监管服务、生物测定服务等内容。	- 瞬时转染 - 稳定细胞系	✓
	Thermo Fisher	1956	生物技术和医疗器械公司，在2019年3月以7亿美元收购Brammer Bio，2021收购Novasep病毒载体生产业务Henogen SA。	- 悬浮培养 - 瞬时转染	✓
	Oxford Biomedica	1995	致力于在慢性病毒载体和细胞疗法的研究、开发和制造，与诺华、Orchard Therapeutics等企业建立了许多合作伙伴关系。	- 悬浮/贴壁培养 - 稳定细胞系	✓
	Oxgene	2011	为病毒载体优化和细胞系开发提供专家设计和工程服务，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。	- 悬浮培养 - 稳定细胞系	(药明生基)
	CCRM	2011	非营利组织，支持再生医学及相关实现技术的开发，特别专注于细胞和基因疗法。	- 悬浮/贴壁培养 - 瞬时转染/稳定细胞系	
	深研生物	2014	专注于基因治疗及细胞领域中的核心技术与核心工艺的研究与开发，创新性开发了基于稳定生产细胞株大规模生产慢病毒载体系统及相关放大工艺。	- 悬浮培养 - 稳定细胞系	
	蓬勃生物（金斯瑞生物子公司）	2019	经营业务涵盖质粒、LV和AAV CDMO，是国内首个慢病毒载体CDMO供应商，建设中美两地临床试验所用的 GMP 设施及设备。	- 悬浮/贴壁培养 - 瞬时转染	✓

来源：头豹研究院

慢病毒载体生产系统产业链——中游：制药企业及CGT产品

截至2021年末，美国FDA已批准的在售的共有20款CGT产品，我国批准上市的CGT药物共4款，制药企业对于CDMO企业依赖程度高

近年来上市CGT治疗产品列举

logo	厂商	商品名	适应症	类别	上市时间	病毒载体	使用CDMO
	药明巨诺	瑞基奥伦赛注射液	二线活以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	2021（NMPA）	慢病毒	-
	复星凯特	阿基仑塞注射液	二线活以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	2021（NMPA）	逆转录病毒	-
	Celgene	Abecma	成人复发或难治性多发性骨髓瘤患者	CAR-T	2021（FDA、EMA）	慢病毒	Brammer Bio、Lonza等
	Juno	Breyanzi	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	2021（FDA）	慢病毒	Lonza病毒载体
	Bluebird	Skysona	脑性肾上腺脑白质营养不良症	基因疗法	2021（EMA）	慢病毒	Minaris
	Kite	Tecartus	成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤	CAR-T	2020（FDA、EMA）	逆转录病毒	-
	Orchard	Libmedly	异色性白细胞营养不良	自体造血干细胞	2020（EMA）	慢病毒	AGC Biologics
	诺华	Zolgensma	脊髓性肌肉萎缩症	基因疗法	2019（FDA）、2020（EMA）	腺相关病毒	Catalent
	Bluebird	Zynteglo	β-地中海贫血	自体造血干细胞	2019（EMA）	慢病毒	Minaris

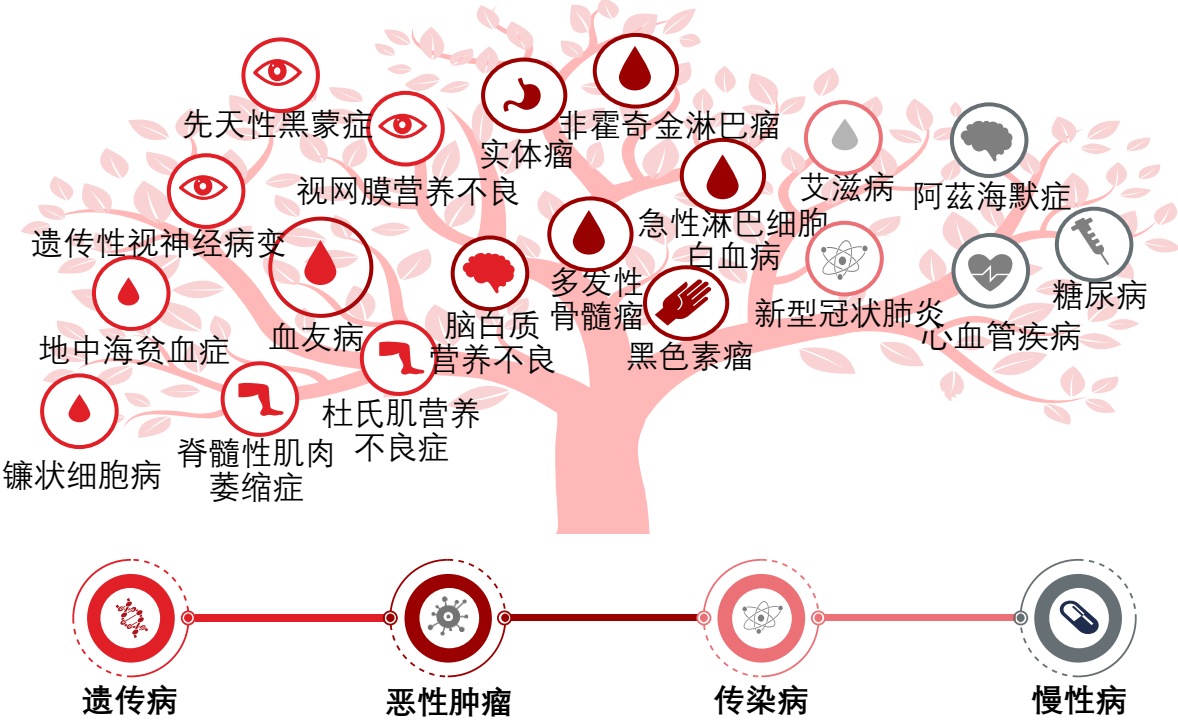
来源：头豹研究院

慢病毒载体生产系统产业链——中游：CGT适应症

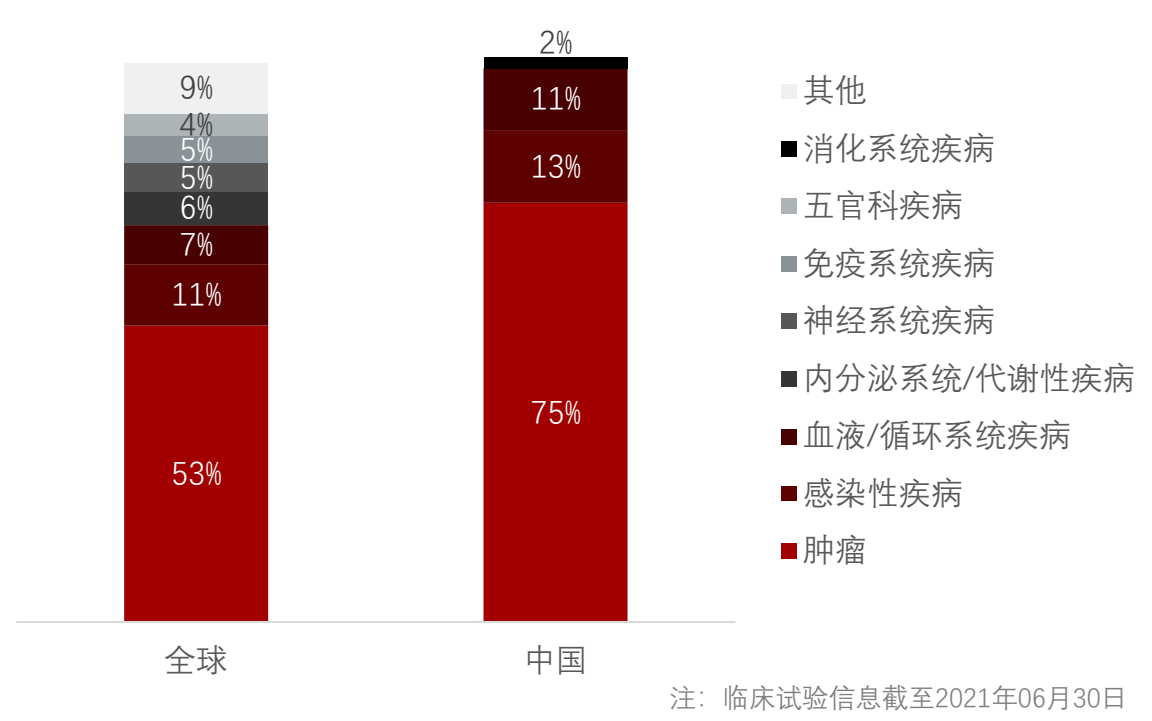
全球在研的CGT临床试验已经向多元化疾病领域发展，目前已经覆盖了恶性肿瘤，传染病及慢性病等治疗领域，中国临床试验则更侧重于肿瘤治疗，未来适应症的扩展空间大

CGT适应症

CGT适应症分布



在研基因治疗临床试验---按治疗领域拆分



- 近年来，随着技术的不断改进，基因治疗的安全性和有效性得到提升，在多种遗传性罕见病，如血友病、脑白质营养不良、杜氏肌营养不良症及先天性黑蒙症等的临床治疗中取得突破成果。此外，CGT临床试验应用领域逐渐扩大，对于糖尿病、心血管等慢性疾病以及艾滋病等传染性疾病的应用也在增加，为这类疾病的治愈带来希望CGT最初主要应用于探索针对遗传性疾病治疗，现正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的治疗。
- 全球及中国在研的基因治疗临床试验均集中在肿瘤和感染性疾病领域；全球的适应症更为广泛，中国临床试验的治疗领域存在进一步扩展的空间。

来源：Clinical Trials, CDE, 头豹研究院

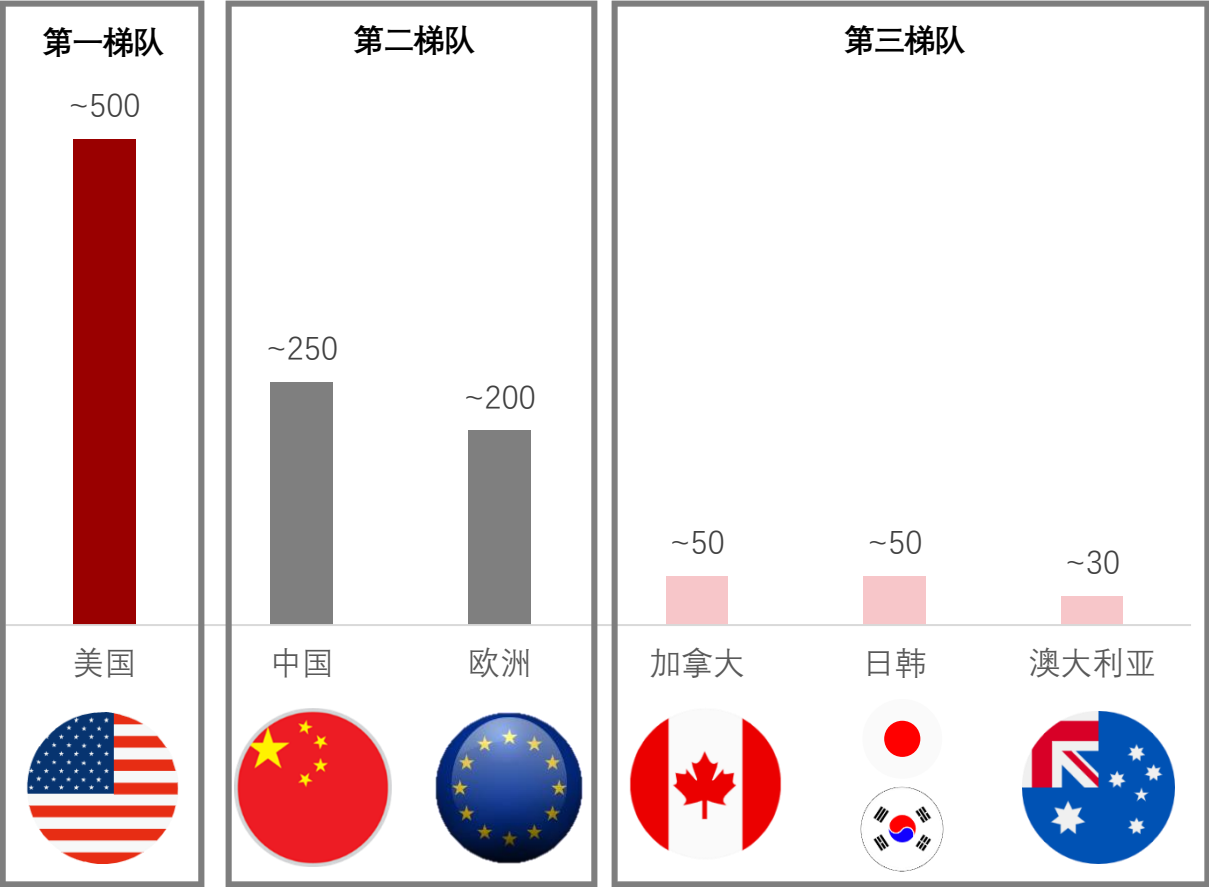
慢病毒载体生产系统产业链——中游：CGT临床试验情况

中国CGT临床试验数量近年来快速增长，预计随着研发投入逐渐增加以及创新产业整体蓬勃发展，未来中国将会有更多细胞基因治疗产品进入商业化

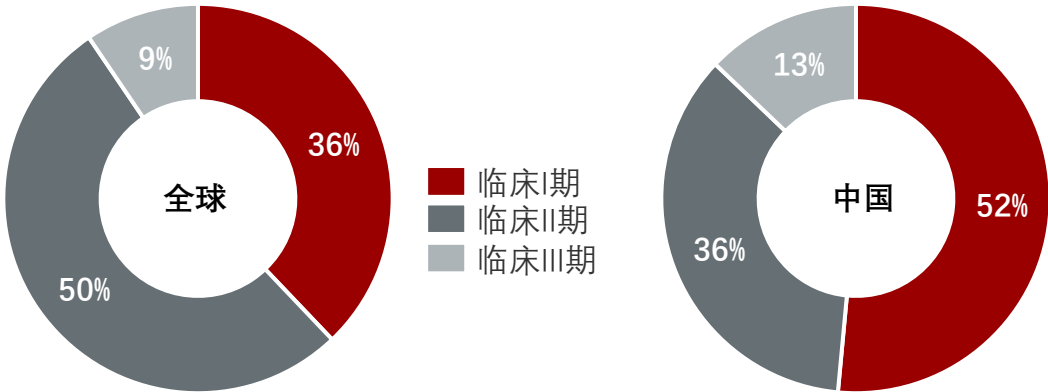
CGT临床试验情况

全球CGT临床试验概况

注：临床试验信息截至2021年11月22日



全球及中国在研基因治疗临床试验（按临床阶段拆分）



中国临床试验的治疗领域存在进一步扩展空间，未来将有更多的基因治疗获批IND进入临床阶段

- 根据美国生物技术创新组织机构（BIO）发布的2011-2020临床研发成功率数据，基因治疗临床 I 期到获批上市的概率约 10%，CAR-T 高于基因治疗，约为 17%。基因治疗临床 II 期到获批上市的概率约 19%，而 CAR-T 约为 39%。对于基因治疗和 CAR-T 临床 III 期到获批上市的概率分别为 50% 和 67%。
- 中国临床试验主要处于临床 I 期阶段，CGT 的研发尚处于早期；但临床 III 期的比例较全球高，预计在进行的临床试验中研发上市成功的比例也将会较高，未来中国 CGT 产品商业化将加速。

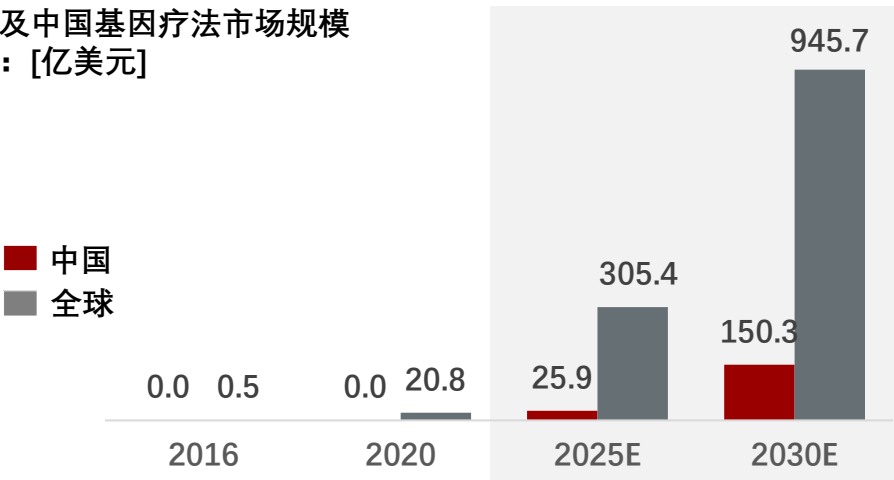
来源：Clinical Trials, CDE, 头豹研究院

慢病毒载体生产系统产业链——中游：CGT行业市场情况

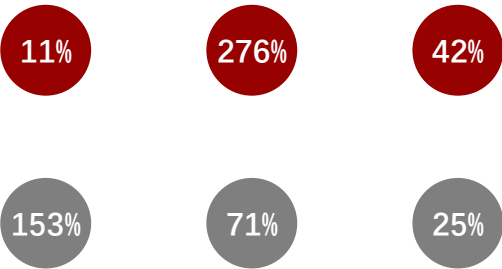
全球CGT行业市场规模自2016年飞速增长，中国CGT行业市场规模在政策利好及研发投入增长的背景下也将快速扩增，CAR-T细胞疗法市场规模持续稳定增长，市场潜力巨大

CGT行业市场情况

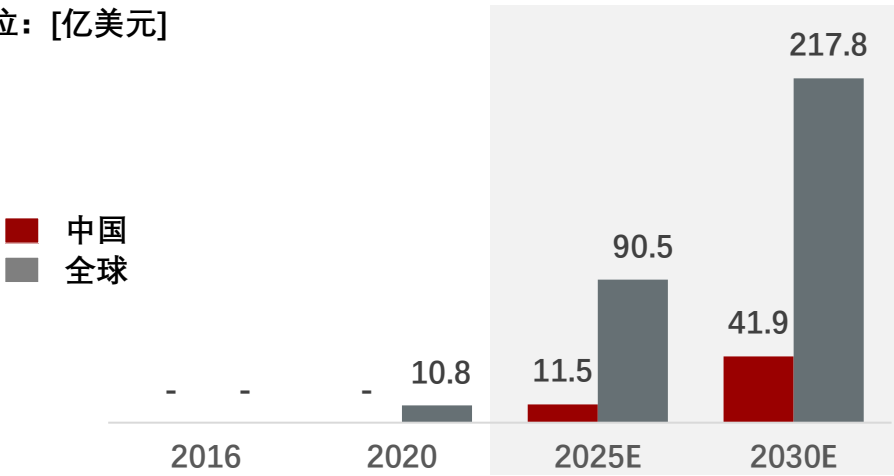
全球及中国基因疗法市场规模
单位：[亿美元]



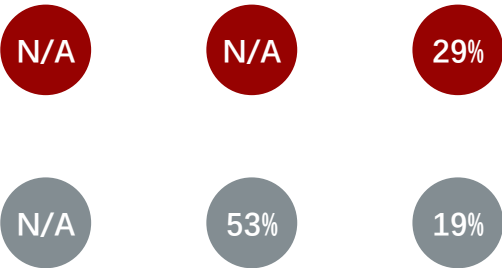
复合年均增长率
2016-2020 2020-2025E 2025E-2030E



全球及中国CAR-T疗法市场规模
单位：[亿美元]



复合年均增长率
2016-2020 2020-2025E 2025E-2030E



- 2016年至2020年，全球CGT市场从0.5亿美元增长到20.8亿美元，复合年增长率为153%。预测未来CGT市场规模仍保持快速增长趋势，预计于2025年全球整体市场规模为305.4亿美元，2020到2025年（估计）全球CGT市场复合年增长率为276%。
- 2016年至2020年，中国CGT市场从0.02亿美元增长到0.03亿美元，复合年增长率为11%。预测未来中国CGT市场规模仍保持快速增长趋势，于2025年整体市场规模为25.9亿美元。
- 2021年6月复星凯特的阿基仑赛注射液获批上市，中国迎来首款CAR-T产品。药明巨诺也于2020年向NMPA递交了其CAR-T产品的上市申请，2021年获批。虽然中国市场发展落后于全球市场，但随着CAR-T产品的上市，2021年中国CAR-T市场将开始增长。未来在癌症患者增加、政策优惠、患者负担能力提高的推动下，2025年市场预计将增长到11.5亿美元。

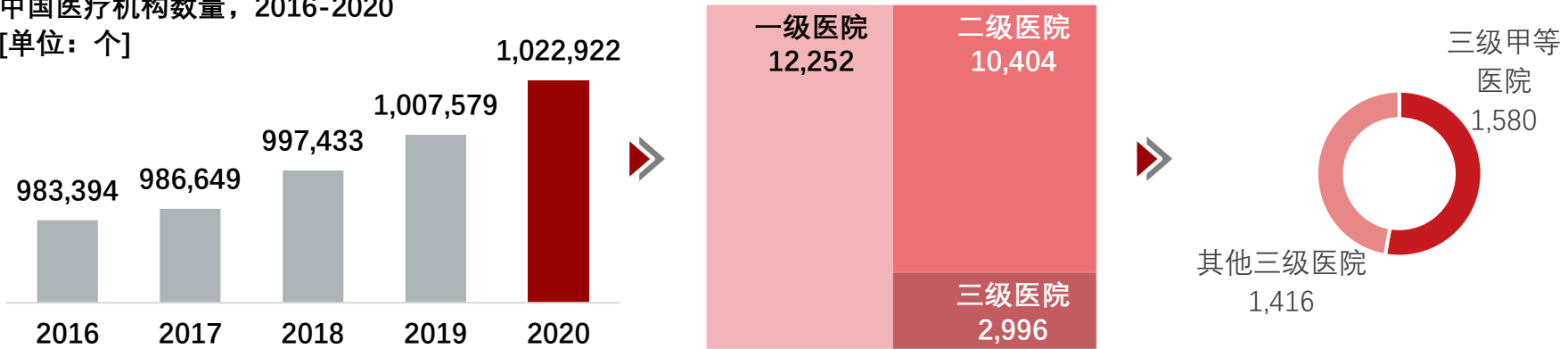
来源：头豹研究院

慢病毒载体生产系统产业链——下游：医院及患者

CGT为难治性疾病治疗提供了新选择并带来长期疗效，中国庞大的潜在患者基数对CGT需求持续增加，同时更多具备CAR-T疗法资质的医院供给将推动中国CGT市场发展

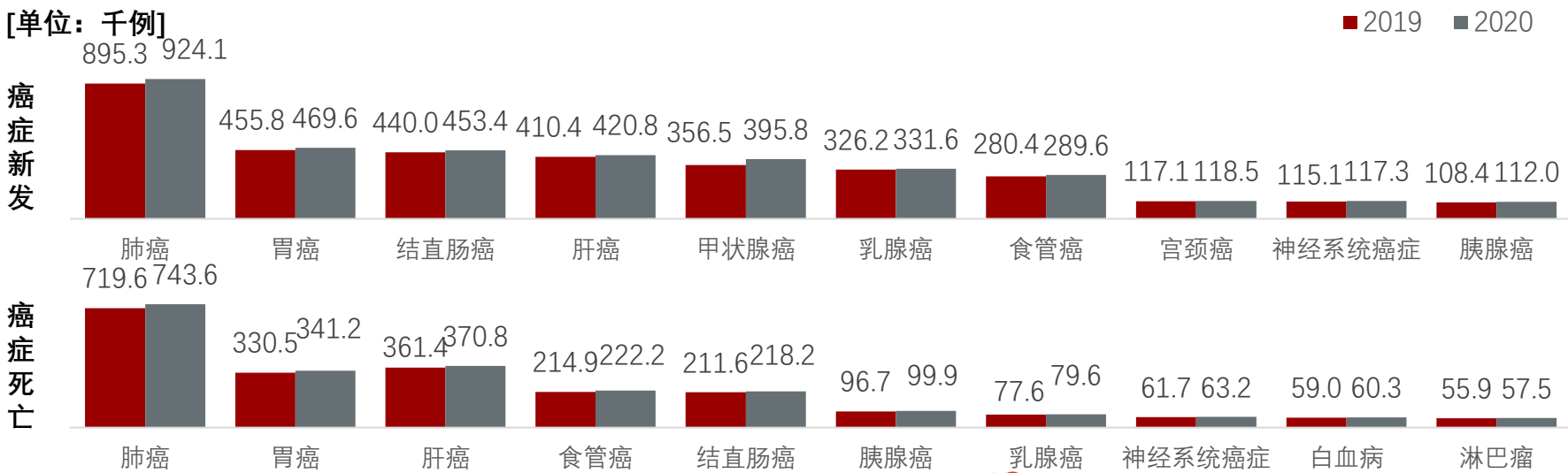
医院及患者

中国医疗机构数量，2016-2020
[单位：个]



目前中国被选为CAR-T疗法临床试验研究中心的医院大多为三甲医院。由于三甲医院拥有优秀医学研究能力、具备资质的人员及充足实验室和设备，因此更有可能获得对患者提供CAR-T疗法的资格。目前中国已拥有逾1,400间三甲医院，且预期更多医院将取得提供CAR-T疗法的资质，将有助于中国CAR-T市场的增长。

中国主要癌症新发和死亡数量，2019-2020
[单位：千例]



2020年与2019年相比，中国主要癌症新发病例和死亡病例数量皆有增长，仅肺癌和胃癌每年波及的新发和死亡病例接近250万人；

同时，中国作为人口大国，罕见病及肿瘤等患病人数众多，存在大量尚未被满足的医疗需求。罕见病患者人群巨大的市场需求以及基因治疗为这些疾病领域带去的希望，成为了基因治疗市场的重要驱动力。

来源：卫健委，头豹研究院

Chapter 4

慢病毒载体生产系统行业 发展环境分析

- CGT相关政策
- 政策影响
- 非病毒载体技术竞争

慢病毒载体生产系统行业发展环境分析——CGT相关政策

国家和各级政府持续出台产业鼓励政策，支持细胞与基因治疗行业整体的发展，加强技术平台的建设和新型药物的研发

各级政府持续出台产业鼓励政策

- 关于同意在国家干细胞工程产品产业化基地建设中国（天津）自由贸易试验区联动创新示范基地的批复》以中国医学科学院血液病医院、中源协和细胞基因工程股份公司、合源生物科技（天津）有限公司、天津和创生物技术有限公司为主体，探索开展基因与细胞治疗试点。
- 《北京市“十四五”时期国际科技创新中心建设规划》创新药方向持续加强对新型抗体药、小分子化药、细胞和基因治疗等新机制、新靶点、新结构的原创新药的研发。
- 《北京市“十四五”时期高精尖产业发展规划》搭建基因编辑平台,加快间充质干细胞、CAR-T(嵌合抗原受体T细胞治疗)、溶瘤病毒产品、非病毒载体基因治疗产品研制。
- 《江苏省“十四五”科技创新规划》重点发展新一代基因编辑、新型测序、免疫调控、新型生物学医学成像、新型抗体与疫苗等前沿技术。
- 《江苏省“十四五”制造业高质量发展规划》针对恶性肿瘤、免疫系统疾病等推进治疗性抗体、细胞免疫治疗等新靶点生物大分子创新药物研发。
- 《上海市浦东新区促进张江生物医药产业创新高地建设规定（草案）》支持符合条件的多元化投资主体开展人体细胞、基因技术研发和产业化进程。
- 《上海市建设具有全球影响力的科技创新中心“十四五”规划》生物医药领域关键核心技术攻关，细胞治疗及基因治疗。
- 《关于在中国（浙江）自由贸易试验区内开展细胞技术研究和转化应用先行先试的建议》重点争取对细胞治疗和基因治疗临床和商业化审批权限的开放，探索建立细胞与基因治疗药物申报、检测过程中的绿色通道。
- 《昆明高新区促进细胞产业集群创新发展若干政策（试行）》围绕支持细胞产业集群发展、促进细胞产业标准化建设、扶持细胞产业平台建设等七个方面出台了16条政策措施，政策要点是以昆明高新区细胞产业集群创新园为核心区和主要聚集区，着力推动细胞产业集群发展。
- 《关于广州市越秀区科技创新与战略性新兴产业发展“十四五”规划的通知》大力支持干细胞治疗、肿瘤免疫治疗、基因治疗等新技术应用。积极引导国内外基因技术、生物科技等领域龙头企业与区内大型三甲医院开展战略合作，建设综合精准医疗服务的华南精准治疗中心。
- 《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例（征求意见稿）》引导社会资金投向细胞和基因产业，推动产品研发、成果转化等重点环节的进展。鼓励金融机构为细胞和基因产业发展提供金融支持，加大信贷支持力度，降低企业融资成本。支持符合条件的细胞和基因企业挂牌上市。探索为细胞和基因企业提供知识产权质押融资、知识产权保险等知识产权金融服务。



慢病毒载体生产系统行业发展环境分析——政策影响

CGT行业的发展将带来更多的慢病毒载体需求，带动慢病毒载体生产行业的进步，如何提高慢病毒载体的生产能力、降低慢病毒载体的生产成本成为重要内容

国家政策与细胞治疗药物技术的发展带动行业增长

政策法规	时间	颁布主体	相关内容	
《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》	2022-05	国家药品监督管理局药品审评中心	目前常用的病毒载体通常进行了毒力、致病性或复制能力相关基因的删除，以确保使用的安全性。设计中，应尽可能降低与野生型病毒相关的任何致病性，并尽可能将病毒重组和回复突变的风险降到最低。病毒载体进行改构时，不应引入新的安全风险。	□ 细胞与基因治疗相关产品具有特殊性，国家出台相关的指导规范，注重质量安全，持续引导行业安全、稳定的发展。
《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022-05	国家药品监督管理局药品审评中心	病毒载体和外源基因的选择、设计应根据载体特性、作用机制、人群抗体水平、临床适应症、给药途径和给药频率（即再治疗的潜在需要）等分析和研究确定。	□ “十四五”相关国家计划中，提出发展基因治疗、细胞治疗等关键技术研究，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系，不断提高医药创新能力和临床医疗水平。
《“十四五”生物经济发展规划》	2022-05	国家发展改革委	提高临床医疗水平。发展微流控芯片、细胞制备自动化等先进技术，推动细胞和基因治疗产品等生物药发展，对开展临床应用的干细胞治疗、细胞免疫治疗、医疗新技术制定完善技术规范，科学开展临床评价。	□ 国家对于CGT产业的鼓励态度十分明确，CGT行业火热发展，从而带动慢病毒载体生产行业的进步。 CGT产品研发和生产，将会带来更多的慢病毒载体需求，因此如何提高慢病毒载体的生产能力、降低慢病毒载体的生产成本成为重要内容，更高效低价的慢病毒生产系统也会受到CGT行业中企业和研究机构的更多关注。
《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录（征求意见稿）》	2022-01	国家药监局综合司	从人员、厂房与设施、供者及供者材料管理、物料与产品、生产管理、质量管理、产品追溯系统等七个方面制定细胞治疗产品规范。首次将直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料（包括：病毒、质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白-RNA 复合体等）纳入GMP 法规适用范围。	
《“十四五”医药工业发展规划》	2021-12	工业和信息化部等部门	重点发展针对新靶点、新适应症的嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）、嵌合抗原受体 NK 细胞（CAR-NK）等免疫细胞治疗、干细胞治疗、基因治疗产品和特异性免疫球蛋白等。	
《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020-09	国家药品监督管理局药品审评中心生物制品药学部	病毒载体的疗效和安全性取决于病毒对靶细胞的感染特异性和/或目的基因在靶细胞中的特异性表达。产品开发过程中，应通过载体的选择和设计、体外生物学活性验证、非临床研究、临床试验等多个方面对载体的靶向特异性、目的基因的表达活性和表达时限进行验证。	

来源：头豹研究院

慢病毒载体生产系统行业发展环境分析——非病毒载体技术竞争

随着技术的进步，如果非病毒载体可以早于病毒载体解决外源基因递送中的难点，将带来较大的竞争力，但是从目前的研究进度来看，未来5-10年内的主流技术还是病毒载体

非病毒载体的分类与特点

	分类	机理	优势	劣势
物理方式	微注射	直接转移进细胞核	简单且充分的转染	昂贵、只能注射小量基因、只能用于大体积细胞
	电穿孔/电转	一系列电流导致细胞膜短暂破坏，基因进入细胞质	充分转染、快速	导致细胞破坏，引发细胞毒性
	细胞核转染	与电穿孔原理类似，但基因直接转移进细胞核	针对一些相对较难转染的细胞效率较高	高比例细胞死亡
	磁力转染	外接磁场吸引包裹基因的磁性载体	可控制载体释放	需要特殊设备，磁场移除后磁力试剂可能聚集
	超声/声波穿孔	超声导致低压气泡形成与破裂，破裂时形成细胞膜短暂小孔	非侵入性方法、可以在更深层器官应用	基因转移低效率，可能破坏靶细胞
化学方式	阳离子多聚物	与带负电的核酸相互作用，形成多复合物	可以表面修饰，产生一定细胞靶向性或者延长血浆清除时间	与血浆蛋白作用，减少半衰期
	高密度脂蛋白模拟系统	血浆内转运脂质，可以通过不同的细胞受体靶向不同的细胞	生物可降解，不引发免疫反应	较复杂且生产费用昂贵
	脂质体	用一层或多层脂双层包裹基因	与血浆蛋白相互作用较少	较复杂且生产费用昂贵
	外泌体	几乎所有细胞都能够分泌的40-100nm囊泡，用于细胞间物质输送	生物可降解，不引发免疫反应	同一批次的细胞生产的外泌体存在异质性

即使病毒递送十分有效，但是出于对病毒安全性的担忧，非病毒系统成为了有吸引力的替代方案。

优势：

- ❑ 使用简单
- ❑ 易于大规模生产
- ❑ 细胞毒性、免疫原性和致突变性较低

缺点：

- ❑ 递送效率低
- ❑ 转基因瞬时表达低
- ❑ 颗粒均一性、稳定性不足

基于过去十几年对于非病毒载体的研究，非病毒载体用于基因治疗的研究正呈现出逐渐上升的趋势。如果非病毒载体可以早于病毒载体解决外源基因递送中的难点，将对于病毒载体的应用带来较大的影响。但是从目前的研究进度来看，未来5-10年内的主流技术还是病毒载体。

Chapter 5

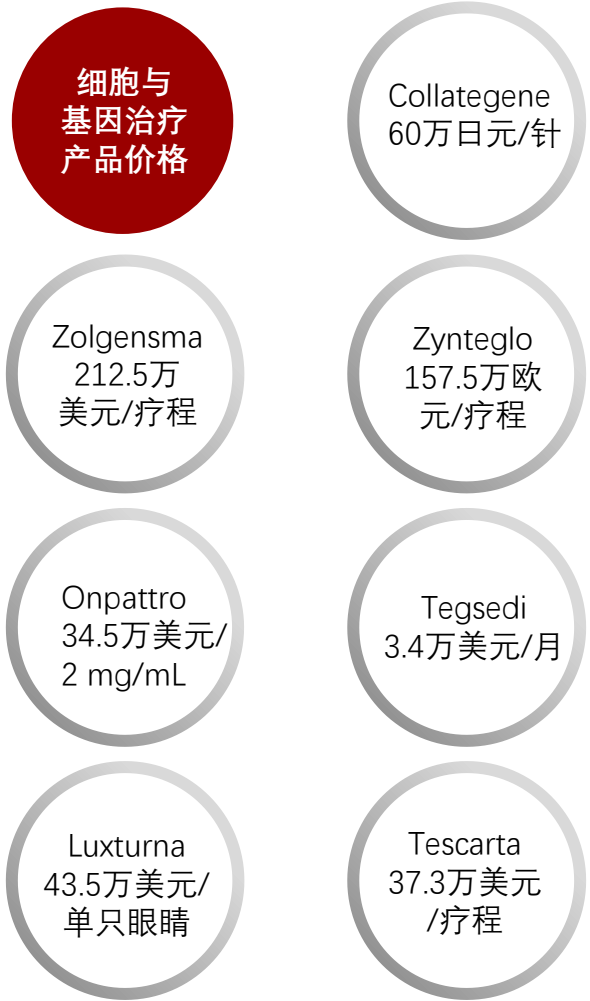
慢病毒载体生产系统行业 发展趋势

- 技术更迭
- 慢病毒载体生产延伸业务至CRO服务

慢病毒载体生产系统行业发展趋势

基于稳定细胞系和悬浮培养的慢病毒载体生产系统技术更迭使细胞治疗药物开发成本更可负担，慢病毒载体生产平台延伸业务至CRO服务，与客户形成高效稳定的细胞治疗药物研发伙伴

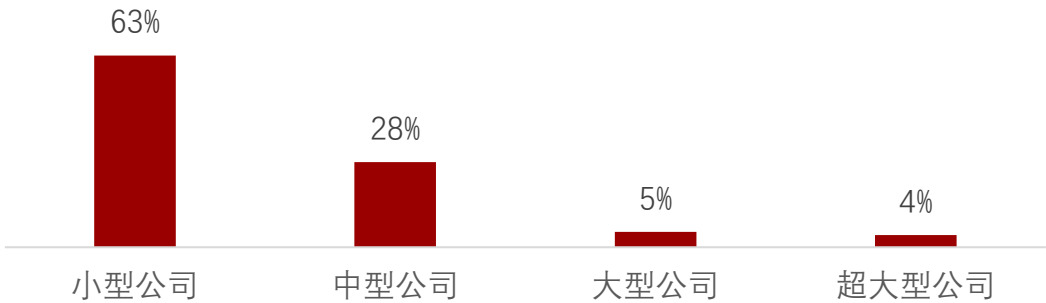
技术更迭



- ❑ 细胞与基因治疗产品给患者带来了新的治愈希望，但是产品研发与生产成本居高不下，高昂的药物价格导致患者用不起药，制药企业也难以回收研发成本，陷入恶性循环。**降低成本扩大生产是缓解这种问题的重点。**
- ❑ 基于稳定细胞系+悬浮培养的慢病毒载体生产技术一方面降低了生产中的各项成本，减少了工艺步骤，使细胞治疗药物开发成本更可负担，另一方面提升了慢病毒载体的质量，更高效、更高水平地推动细胞与基因治疗药物完成临床、上市。**慢病毒载体生产技术的进步与更迭使细胞治疗药物开发成本更可负担。**

慢病毒载体生产延伸业务至CRO服务

细胞和基因治疗研发管线（按药企规模分类）



- 在细胞与基因治疗药研发管线上，中小型的制药企业占比超过九成，高度依赖医药外包服务公司
- ❑ 企业自建生产管线将面临着巨大的资金投入和人员投入，不仅会对研发费用投入造成挤压，也会分散企业在药物研发和临床试验上的精力和人力，因此委托医药外包服务商可以节省时间成本，缩短研发周期。
- 慢病毒载体生产企业延伸业务至细胞治疗药物CRO服务，与客户形成高效稳定的细胞治疗药物研发伙伴**
- ❑ 慢病毒载体生产企业在技术和人才上有所积累，对于生产流程的优化和自动化的方案都有了一定的经验，在此基础上将业务范围扩展至细胞与基因治疗CRO服务，提供包括载体选择与优化服务、载体构建和病毒包装服务、质量检测服务、临床阶段小规模生产服务以及后期商业化生产服务，加速制药企业的产品管线研发效率，与客户携手推动细胞与基因治疗行业的发展。

方法论

- ◆ 头豹研究院布局中国市场，深入研究19大行业，持续跟踪532个垂直行业的市场变化，已沉淀超过100万行业研究价值数据元素，完成超过1万个独立的研究咨询项目。
- ◆ 头豹研究院依托中国活跃的经济环境，研究内容覆盖整个行业发展周期，伴随着行业内企业的创立，发展，扩张，到企业上市及上市后的成熟期，头豹各行业研究员积极探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业视野解读行业的沿革。
- ◆ 头豹研究院融合传统与新型的研究方法论，采用自主研发算法，结合行业交叉大数据，通过多元化调研方法，挖掘定量数据背后根因，剖析定性内容背后的逻辑，客观真实地阐述行业现状，前瞻性地预测行业未来发展趋势，在研究院的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ◆ 头豹研究院密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 头豹研究院秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，以战略发展的视角分析行业，从执行落地的层面阐述观点，为每一位读者提供有深度有价值的研究报告。

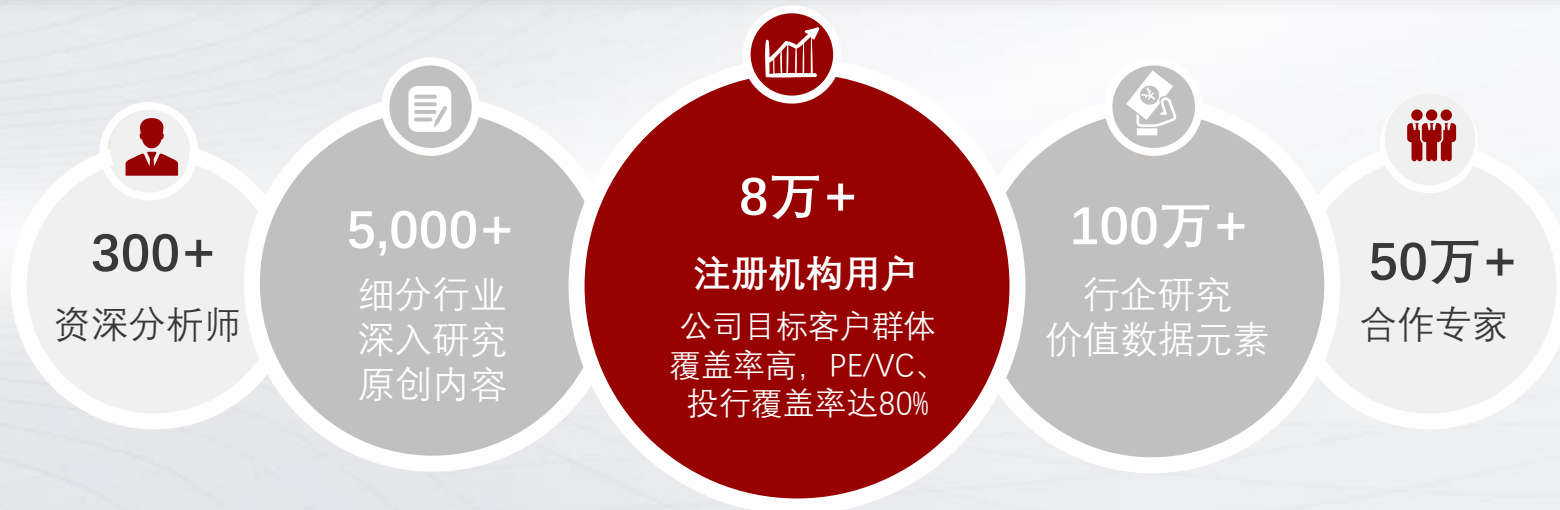
法律声明

- ◆ 本报告著作权归头豹所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得头豹同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“头豹研究院”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何证券或基金投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告或证券研究报告。在法律许可的情况下，头豹可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，头豹对该等信息的准确性、完整性或可靠性不做任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映头豹于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据。在不同时期，头豹可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告或文章。头豹均不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，头豹对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。



头豹研究院简介

- ◆ 头豹是中国领先的原创行企研究内容平台和新型企业服务提供商。围绕“协助企业加速资本价值的挖掘、提升、传播”这一核心目标，头豹打造了一系列产品及解决方案，包括：**报告/数据库服务、行企研报服务、微估值及微尽调自动化产品、财务顾问服务、PR及IR服务**，以及其他以企业为基础，利用大数据、区块链和人工智能等技术，围绕产业焦点、热点问题，基于丰富案例和海量数据，通过开放合作的增长咨询服务等
- ◆ 头豹致力于以优质商业资源共享研究平台，汇集各界智慧，推动产业健康、有序、可持续发展



备注：数据截止2022.6

四大核心服务

研究咨询服务

为企业提供定制化报告服务、管理咨询、战略调整等服务

企业价值增长服务

为处于不同发展阶段的企业，提供与之推广需求相对应的“内容+渠道投放”一站式服务

行业排名、展会宣传

行业峰会策划、奖项评选、行业白皮书等服务

园区规划、产业规划

地方产业规划，园区企业孵化服务



研报阅读渠道

◆ 头豹官网：请登录 www.leadleo.com 阅读更多研报

◆ 头豹APP/微信小程序：搜索“头豹”手机可便捷阅读研报

◆ 头豹交流群：可添加企业微信13080197867，身份认证后邀您进群

详情咨询



客服电话

400-072-5588



上海

王先生： 13611634866

李女士： 13061967127



深圳

李先生： 13080197867

李女士： 18049912451



南京

杨先生： 13120628075

唐先生： 18014813521

