

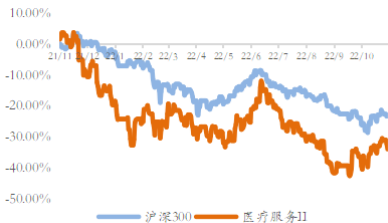
细胞基因治疗 CDMO 未来可期

相关研究:

- 1.《聚焦创新技术及具备国产替代潜力的体外诊断细分领域》
2022.03.31
- 2.《疫情影响逐渐消除，业绩回升估值已具吸引力》
2022.05.17

行业评级：增持

近十二个月行业表现



| % | 1个月 | 3个月 | 12个月 |
|------|-----|-----|------|
| 相对收益 | 0 | 5 | -11 |
| 绝对收益 | 7 | -5 | -34 |

注：相对收益与沪深300相比

分析师：蒋栋

证书编号：S0500521050001

Tel: (8621)50295368

Email: jiangdong@xcsc.com

地址：上海市浦东新区银城路88号
中国人寿金融中心10楼湘财证券研究所

核心要点:

□ 细胞基因疗法从根治愈疾病，技术先进刚需强烈

基因治疗的核心在于精准打击了疾病根源——异常DNA，是一种根本性的治疗策略。细胞基因治疗适应症以单基因遗传病（罕见病）为主，这类疾病的致病基因明确，同时缺乏有效的治疗手段，面临巨大的未满足临床需求。如同小分子药物、抗体药物引领生物医药的前两次产业变革，基因治疗连续多年被评为《Nature》年度具有重大影响的生物技术，预计将引领生物医药的第三次产业变革。截至2021年底，全球累计在研CGT临床试验超过1700项，国内也有数十项临床试验取得登记备案（按登记号计），并呈现增长趋势。

□ 政策加持资本青睐，中国细胞基因治疗有望弯道超车

基因治疗赛道最受资本青睐，据中国CGT领域融资交易情况显示，2020年度CGT领域融资总金额约为126亿美元，2016年至2020年复合年增长率达到59.3%，2020年IPO和私募基金金额显著增加。预计未来CGT领域的资本投入仍会增加，资本注入也将推动CGT产业发展。政策方面，随着国家和各省市高度重视生物医药创新发展，在“十三五”、“十四五”的规划下出台了系列产业政策，对基因治疗及其CRO/CDMO行业进行支持。国内基因治疗市场规模将快速扩大，预计到2025年将达到178.9亿元，而细胞基因治疗CDMO预计到2027年市场规模将增长至197.4亿元，2022年至2027年的预期年复合增长率将高达43.3%。中国CGT临床试验数量爆发式增长，数量仅次于美国，有望弯道超车。

□ CGT生产与小分子差异大较多依赖CDMO产业化服务

基因治疗的生物学基础和治疗机制技术具有较强的前沿性和探索性，导致药物研发存在一定差异。相比小分子和大分子制药，基因治疗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、差异化的适应症药物用量，更加依赖于CDMO服务；新药企业若自建生产线，将面临产能利用率低、设备灵活性不足等问题，且工艺的转移、验证将带来较高成本，故客观上大幅提升了CDMO业务的稳定性和持续性。CGT CDMO公司可以为CGT新药公司节省生产设备和生产团队投入，使其关注与CGT药物研发。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%。

□ 投资建议

质粒/病毒/细胞为CGT CDMO三大研发生产环节，其中核心即难点在于质粒和病毒载体开发与大规模生产。CGT CDMO全球龙头仍由国际巨头公司占据，但国内相关公司已积极布局，我们给予细胞基因治疗CDMO行业“增持”评级，建议关注积极布局质粒与病毒工艺的相关公司。

□ 风险提示

行业创投不及预期；药企研发投入下降；细胞基因治疗法规变动风险。

正文目录

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1 细胞基因疗法技术领先 | 4 |
| 1.1 细胞基因疗法介绍 | 4 |
| 1.2 技术尚处萌芽期，政策进入新时期 | 8 |
| 1.3 CAR-T 细胞治疗为例：为肿瘤治疗提供新的可能 | 10 |
| 2 细胞基因治疗开启 CDMO 新领域 | 14 |
| 2.1 细胞基因治疗 CRO/CDMO 与小分子药差异大 | 14 |
| 2.2 质粒/病毒/细胞为 CGT CDMO 三大研发生产环节 | 17 |
| 2.3 CGT 较多依赖 CDMO 产业化服务 | 21 |
| 3 产业快速发展，关注前瞻布局龙头 | 22 |
| 3.1 细胞基因治疗备受关注，产业即将爆发 | 22 |
| 3.2 全球格局清晰，国内积极布局 | 27 |
| 3.3 投资建议：关注细胞基因治疗 CDMO 先行者 | 29 |
| 4 风险提示 | 29 |

图表目录

| | |
|---|----|
| 图 1 细胞基因治疗通过调控 DNA 从而改变蛋白质的性状 | 4 |
| 图 2 基因治疗获批药物适应症（左），中国在研基因治疗药物适应症（右） | 5 |
| 图 3 细胞基因治疗技术分类 | 6 |
| 图 4 体外和体内基因治疗 | 7 |
| 图 5 细胞与基因治疗正处于萌芽期 | 8 |
| 图 6 细胞基因治疗产品上市节点 | 9 |
| 图 7 中国 CGT 相关监管发展历程 | 10 |
| 图 8 肿瘤细胞体内平衡 | 10 |
| 图 9 CAR-T 细胞治疗使得复发难治血液肿瘤成为可望治愈之症 | 12 |
| 图 10 CAR-T 细胞治疗图示 | 12 |
| 图 11 CAR-T 治疗流程 | 13 |
| 图 12 全球已获批上市 CAR-T 产品概览 | 13 |
| 图 13 CAR-T 结构不同于以往的化学小分子结构 | 14 |
| 图 14 CAR-T 技术发展 | 14 |
| 图 15 细胞基因治疗 CRO 业务内容 | 15 |
| 图 16 细胞基因治疗 CDMO 业务内容 | 16 |
| 图 17 细胞基因治疗工艺复杂、发展时间短、人才要求高 | 16 |
| 图 18 质粒/病毒/细胞为三大研发生产环节略 | 17 |
| 图 19 1989-2017 年间基因治疗临床试验中所用的载体情况 | 19 |
| 图 20 全球 CGT 临床试验病毒载体占比 | 21 |
| 图 21 CGT 及传统药物研发费用对比 | 21 |
| 图 22 细胞基因治疗药企选择 CDMO 原因分析 | 22 |
| 图 23 中国 CGT 领域融资交易情况（百万美元） | 23 |
| 图 24 2022H1 全球医药生物投融资细胞基因治疗活跃度居前 | 23 |
| 图 25 2021 年全球累计在研基因治疗临床试验超过 1700 项 | 23 |
| 图 26 各国基因治疗项目数对比 | 24 |
| 图 27 全球细胞基因治疗市场规模及预测 | 25 |
| 图 28 中国细胞基因治疗市场规模及预测 | 25 |
| 图 29 全球基因治疗 CRO 市场规模及预测 | 26 |
| 图 30 中国基因治疗 CRO 市场规模及预测 | 26 |
| 图 31 全球基因治疗 CDMO 市场规模及预测 | 26 |
| 图 32 中国基因治疗 CDMO 市场规模及预测 | 26 |
| 图 33 2020 全球基因治疗 CDMO 竞争格局（亿美元） | 28 |
| 图 34 2020 国内基因治疗 CDMO 竞争格局（亿元） | 28 |
| 图 35 国内部分 CGT CDMO 现有产能及产能扩充计划 | 28 |
| 表 1 基因治疗药物和传统药物的对比 | 7 |
| 表 2 《NATURE》评选的年度具有重大影响的生物技术 | 8 |
| 表 3 不同肿瘤治疗方法优缺点对比 | 11 |
| 表 4 不同肿瘤治疗方法优缺点对比 | 11 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 表 5 细胞基因治疗中的质粒的作用 | 18 |
| 表 6 常用于基因治疗的病毒载体对比 | 19 |
| 表 7 常用于基因治疗的病毒载体对比 | 20 |
| 表 8 细胞基因治疗全球临床阶段试验数目 | 24 |
| 表 9 国内鼓励体外诊断产业发展相关政策 | 25 |
| 表 10 部分细胞基因治疗 CDMO 公司 | 27 |

1 细胞基因疗法技术领先

1.1 细胞基因疗法介绍

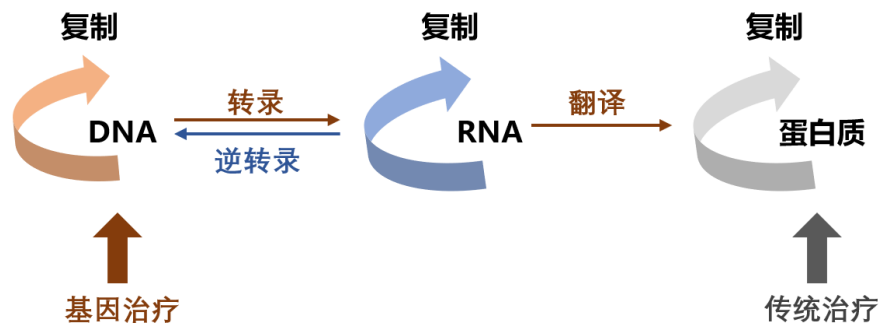
细胞和基因治疗（Cell and Gene Therapy，简称 CGT，不包括未经基因修饰的干细胞等广义的细胞疗法），是一种利用基因治疗载体将外源的治疗性基因转导至细胞，再通过外源基因的转录和翻译，改变细胞原有基因表达以治疗疾病的方法。其作用方式一般包括：①用正常基因替代致病基因；②使致病基因失活；③导入新的或经过改造的基因。

狭义上细胞治疗是指应用人自体或异体来源的细胞经体外操作后输入（或植入）人体，用于疾病治疗的过程。体外操作包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、活化、细胞（系）的建立、冻存复苏等。细胞治疗主要分为免疫细胞治疗、干细胞治疗和其它体细胞治疗。**狭义上基因治疗**是指通过基因添加，基因修正，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治疗方法。基因治疗主要可分为以病毒为载体的基因替代和非病毒载体的基因编辑。

基因治疗的优势在于在基因层面从根治愈疾病。基因治疗的核心在于精准打击了疾病根源——异常 DNA，是一种根本性的治疗策略。

“中心法则”为基因治疗手段提供理论基础。在生物体内，遗传信息沿着“DNA-RNA-蛋白质”的方向逐级传递（中心法则），蛋白质是遗传信息的表现形式，因此疾病发生时多表现为蛋白质层面的异常。根据中心法则，每一个生理过程都可以理解为特定的基因在特定的时间和空间里发生特定强度表达的结果，如果这种平衡被打破就会诱发疾病。基因治疗则是从指导蛋白质合成的根源——DNA 入手，通过调控 DNA 来改变遗传信息传递，从而改变蛋白质的性状，实现从根源上治疗疾病。

图 1 细胞基因治疗通过调控 DNA 从而改变蛋白质的性状

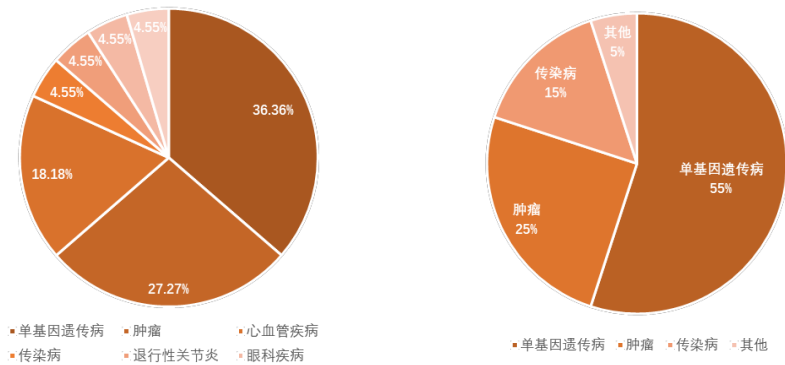


资料来源：蛋壳研究院、湘财证券研究所

基因治疗刚需强烈，适应症以单基因遗传病（罕见病）为主，这类疾病的致病基因明确，同时缺乏有效的治疗手段，面临巨大的未满足临床需求。由于疾病的发生往往涉及多基因指导的庞大的蛋白质调控网络，但基础科学对人体基因功能和致病机制的研究仍非常有限。因此，目前基因治疗的应用领域多为致病机制比较明确的疾病，包括单基因遗传病（罕见病）和恶性肿瘤等。绝大多数的罕见病由遗传基因导致，罕见病种类多达 7000 余种，总人数达 3.5 亿人，超过艾滋病与癌症的患者人数。2015 年，中国罕见病患者人数 1680 万，2020 年增至 2000 万人。然而，超过 90% 的罕见病缺乏有效的治疗手段，基因治疗面临着各类罕见病和遗传性疾病的未满足临床需求。

当前获批的基因治疗药物的适应症以单基因遗传病（36%）、恶性肿瘤（27%）、心血管疾病（18%）为主。其中，单基因遗传病包括镰刀状贫血、血友病、地中海贫血、脊髓性肌肉萎缩症等。中国在研的基因治疗药物以单基因遗传病（55%）和恶性肿瘤（25%）为主。

图 2 基因治疗获批药物适应症（左），中国在研基因治疗药物适应症（右）



资料来源：公开信息、蛋壳研究院、湘财证券研究所

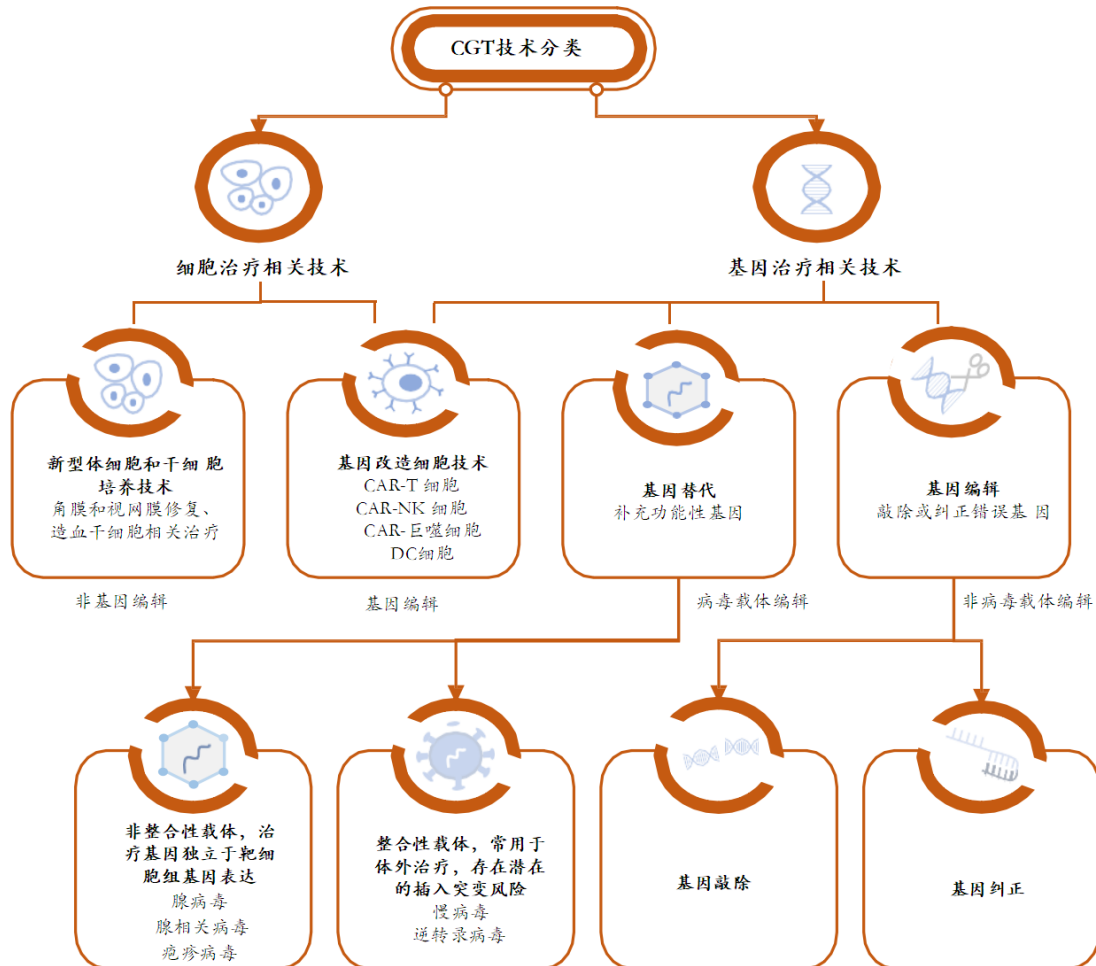
CGT 技术按相关疗法可分为细胞治疗技术和基因治疗技术。细胞治疗技术以体外治疗方式为主，通常在体外对细胞进行改造激活并扩增；基因治疗技术则以体内治疗方式为主，运用病毒或非病毒载体将目的基因递送入患者体内以治愈疾病。

细胞治疗技术又可分为非基因编辑细胞治疗方式和基因编辑细胞治疗方式。前者直接运用人体自身细胞如干细胞进行分化以修复或重建正常细胞，后者在治疗前对人体细胞进行基因修饰或编辑，修饰后的细胞具有靶向性的特点，达到治疗某种疾病的目的（如 CAR-T 疗法）。

基因治疗相关技术可分为病毒载体编辑技术和非病毒载体的编辑技术。病毒载体边缘技术依赖于病毒的易感染、易融合等特性，向患者体内输送或者直接嵌入治疗基因（如经过基因工程改造的溶瘤病毒可选择性在肿瘤组织内复制，进而杀伤肿瘤细胞，该类方法是 20 世纪初大多数基因疗法的基础）。

非病毒载体编辑具有靶向性、可控性等优势，对于单碱基的基因遗传疾病有着独特优势。

图 3 细胞基因治疗技术分类



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

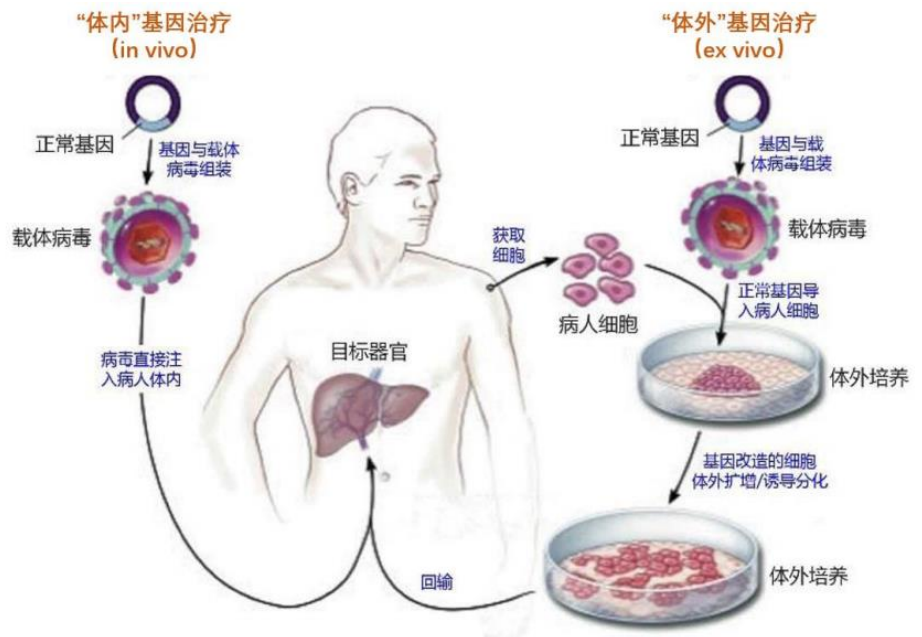
根据治疗途径，可将基因治疗划分为体内基因治疗和体外基因治疗 2 类：体内基因治疗是指将携带治疗性基因的病毒/非病毒载体直接递送到患者体内；体外基因治疗则指将患者的细胞在体外进行遗传修饰后回输。

“体内”基因治疗的操作流程相对简单，但是对递送载体的要求更高，需要载体具有组织趋向性、稳定的表达能力和较低的免疫原性。具体分为 3 个步骤：（1）利用基因工程的方法将正常基因插入到病毒载体的 DNA 上；（2）将重组后的病毒 DNA 体外包装产生具有感染能力的完整工程病毒；（3）把重组后的病毒直接注入病人体内，病毒感染病变细胞并将正常基因导入靶细胞中，实现疾病的治疗。

“体外”基因治疗，相较于“体内”途径，额外涉及患者细胞层面（多为自体造血干细胞）的体外遗传修饰，包括分离&感染&培养扩增&回输细胞

等。具体分为 6 个步骤：（1）将正常基因插入到病毒载体的 DNA 上；（2）将重组后的病毒 DNA 体外包装产生具有感染能力的完整工程病毒；（3）获取病人的体细胞，如造血干细胞等，体外培养扩增；（4）用重组后的病毒感染获取的病人细胞，病毒把正常基因导入靶细胞中；（5）对携带正常基因的重组细胞体外培养扩增；（6）将携带正常基因的重组细胞回输到病人体内，实现疾病的治疗。

图 4 体外和体内基因治疗



资料来源：Proceedings Biological Sciences，蛋壳研究院、湘财证券研究所

基因治疗的研究优势，体现在一旦解决递送方式，研发难度反而较传统药物更低。无论是在体外还是体内进行基因改造，基因治疗的三大共性步骤包括：核酸序列的设计与合成、将目标序列递送至细胞中（体内或体外）和工业化生产。其中，核酸序列的设计与合成难度较小分子靶向药和单抗药物更低，因此一旦研发出一个安全高效的递送系统，基因治疗产品的研发难度反而更低、研发成功率更高。

表 1 基因治疗药物和传统药物的对比

| | 基因治疗药物 | 小分子药物 | 抗体药物 |
|------|----------------------|----------|-------------|
| 分子量 | 中，7000-1400Da | 小，<500Da | 大，>100000Da |
| 作用层面 | DNA | 蛋白质 | 蛋白质 |
| 靶点数量 | 较多，在传统药物“不可成药：靶点潜力巨大 | 较多 | 相对较少 |
| 作用周期 | 较长，以月计 | 较短，以小时计 | 中等，以周计 |
| 作用类型 | 碱基互补配对 | 静电力吸附 | 蛋白相互作用 |

资料来源：蛋壳研究院、湘财证券研究所

1.2 技术尚处萌芽期，政策进入新时期

新一代细胞和基因疗法加速成熟。近年来，在基础生命科学和前沿生物科技进步的推动下，全球创新药行业的发展逐步达到新的临界点；以基因疗法为代表的新一代精准医疗快速兴起，发展趋势明晰，对以小分子和大分子药物为主的创新药市场起到了重要的补充、迭代和开拓作用。近年来，部分重要的基因治疗药物已纳入美国、英国、日本等多个发达国家的医保体系。

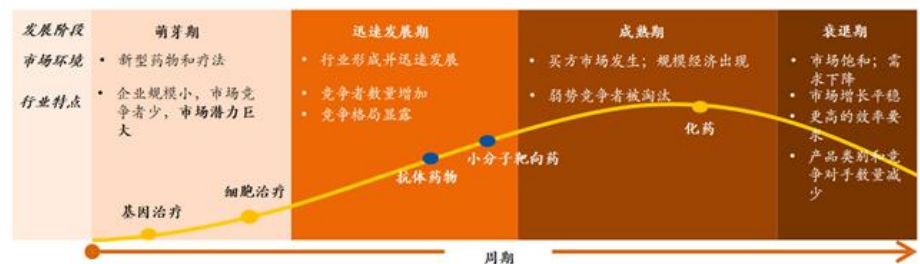
如同小分子药物、抗体药物引领生物医药的前两次产业变革，基因治疗将引领生物医药的第三次产业变革；参照 2002 年首个全人源单抗药物阿达木单抗（商品名：修美乐）上市后，全球大分子药物领域开启了 20 年的高速发展并仍保有较大增长潜力，基因治疗领域自 2017 年若干里程碑 CAR-T 产品上市后进入快速发展阶段，并有望在未来 15-20 年成为主要的创新药类别之一。

表 2 《NATURE》评选的年度具有重大影响的生物技术

| 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------|---------------|---------------------------|
| 重编码基因组 | 拓展单细胞生物学 | 用更高效的算法解码微生物组 |
| 转录组图谱绘制 | 基因编辑技术改进 | 更廉价、便携、高效的单细胞测序 |
| 促进癌症疫苗的应用 | 提高显微镜分辨率 | 长读长 RNA 测序&RNA 适配体活细胞成像技术 |
| 连接基因型和表型 | 大脑连接图谱 | 更好的冷冻电镜样本制备技术 |
| 扩展基因组序列分析 | 合成基因组的进步 | 用模型计算肿瘤的发展 |
| -- | 揭示分子结构 | 用更精准的基因表达控制方法完善基因疗法 |
| -- | 应用人工智能和深度学习算法 | 用合成生物学技术解析基因组结构与功能 |

资料来源：火石创造、《Nature》、湘财证券研究所

图 5 细胞与基因治疗正处于萌芽期

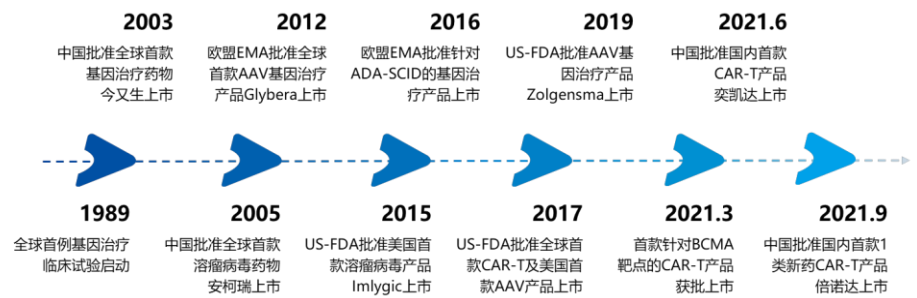


资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

基因治疗与分子生物学、基因组学、基因编辑技术等基础科学的发展关联十分密切。自 1953 年 DNA 双螺旋结构模型提出后，相关理论研究和技

取得了巨大进步，为基因的研究及应用奠定了基础。基因治疗的发展历史主要如下：1972年，Friedmann和Roblin首次提出基因治疗的概念；2003年，全球首个基因治疗药物重组人p53腺病毒注射液（商品名：今又生/Gendicine）在中国获批；2005年，由腺病毒改造而来的溶瘤病毒治疗产品安柯瑞（Oncorine）在中国获批上市，为全球第一个获批的溶瘤病毒药物；2012年，基于AAV的基因治疗药物Glybera获EMA批准上市；2015年，Amgen公司的黑色素瘤治疗药物Imlygic成为FDA和EMA批准的首款溶瘤病毒治疗产品；2017年，美国公司Spark Therapeutics的基因疗法Luxturna获批上市，成为FDA批准的首款基于AAV的基因疗法；2017年，诺华的Kymriah成为全球首个获FDA批准的CAR-T产品；2017年至今，Yescarta、Tecartus、Breyanzi、Abecma等多款药物获FDA批准上市。NMPA亦于2021年6月和9月批准中国首款CAR-T产品奕凯达®，以及中国首个1类新药CAR-T产品倍诺达®。

图6 细胞基因治疗产品上市节点



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

中国在CGT的基础研究和临床试验开展较早，首个临床试验可追溯到1991年，但当时对于CGT监管政策法规相对滞后，对于研究开发的多个环节设计的具体内容没有详细要求与规定，约束性不强，审批较宽松。2003年，中国率先批准了世界首个基因治疗产品-Gendicine，用于治疗晚头颈鳞癌。同年，国家药监局发布“人类基因治疗研究和剂型质量控制技术指导原则”，逐步开始加强基因治疗的监管。2016年经历魏则西事件之后，国家开始加强对于细胞治疗的安全性研究与临床规范管理。2018年，受全球震惊的“世界首例基因编辑婴儿事件”的影响，中国开始加强CGT及生物安全等领域的技术指导和法律法规制定，至今已基本形成了对CGT的全面监管政策。

图 7 中国 CGT 相关监管发展历程

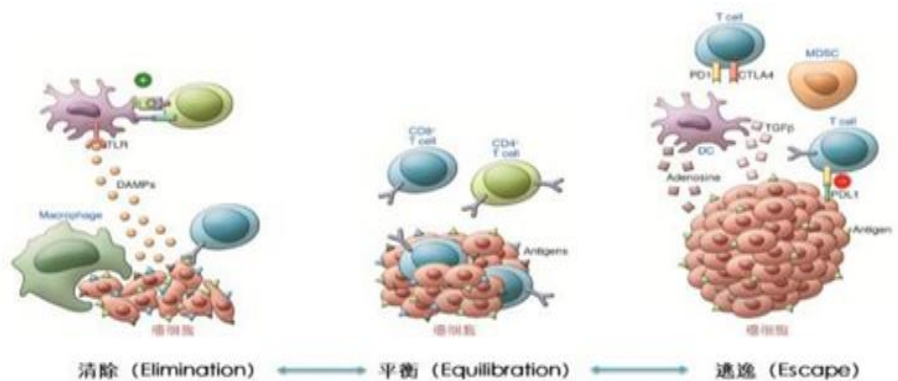


资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

1.3 CAR-T 细胞治疗为例：为肿瘤治疗提供新的可能

肿瘤是免疫逃逸的结果：肿瘤免疫逃逸作用是指肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统识别和攻击，从而得以在体内生存和增殖的现象。机体免疫系统具有免疫监视功能，当体内出现恶变细胞时，免疫系统能够识别并通过免疫机制特异地清除这些“非己”细胞，抵御肿瘤的发生发展。然而，恶变细胞在某些情况下能通过多种机制逃避机体的免疫监视，在体内迅速增殖，形成肿瘤。

图 8 肿瘤细胞体内平衡



资料来源：转化医学网、湘财证券研究所

传统的肿瘤的治疗方法包括手术、化疗、放疗、靶向治疗，这些传统的方法均有不同的局限性，只能推迟并不能阻止病情的发展。肿瘤免疫治疗就是通过重新启动并维持肿瘤-免疫循环，恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。这种疗法不仅效果好，而且还可以避免化疗造成机体损伤。

表 3 不同肿瘤治疗方法优缺点对比

| 治疗方法 | 优点 | 缺陷 | 举例 |
|---------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 手术 | 对早期肿瘤效果好 | 对癌细胞转移效果不佳，有可能会促进癌细胞转移 | 切除肿瘤组织 |
| 放疗 | 操作简单 | 毒副作用大，缺少组织特异性和选择性 | $\alpha/\beta/\gamma$ 和各类 x 射线 |
| 化疗 | 对某些血液瘤效果明显；对某些实体瘤也有疗效，治疗成本较低 | 毒副作用大，容易损伤正常细胞，易产生耐药 | 紫杉醇等 |
| 小分子靶向药物 | 毒副作用小、口服给药，成本较低 | 仅对部分患者有效，易产生耐药 | 伊马替尼等 |
| 单抗药物 | 特异性强，半衰期长 | 费用高，易产生耐药 | 赫赛汀等 |
| 造血干细胞移植 | 疗效迅速 | 供体选择困难，易产生排斥，易复发 | 骨髓移植 |
| 细胞免疫疗法 | 效果明显，产生长期疗效 | 费用高，细胞因子释放综合征，神经毒性，对实体瘤效果不佳 | CAR-T 等 |

资料来源：公开资料、湘财证券研究所

肿瘤免疫治疗可以广义地分为非特异性和肿瘤抗原特异性两大类。非特异性的手段包括非特异性免疫刺激和免疫检验点阻断；特异性的方法包括各种肿瘤疫苗和免疫细胞疗法。其中免疫细胞疗法是指向肿瘤患者输注在体外培养扩增或者启动具有抗肿瘤活性的免疫细胞，通过增强机体抗肿瘤免疫能力达到治疗肿瘤的目的。

表 4 不同肿瘤治疗方法优缺点对比

| 种类 | 原理 | 特点 | 代表药物 |
|---------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 非特异性 | 非特异性免疫刺激 刺激 T 淋巴细胞或抗原呈递细胞来加强抗原呈递过程 | 治疗时间长、毒性和治疗肿瘤范围导致应用受限 | 白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素阿尔法 (IFN α) |
| | 免疫检验点阻断 解除肿瘤细胞导致的免疫抑制 | 低毒，长效，但仅能解除已经位于肿瘤边缘的 T 淋巴细胞的束缚或加强呈递 | Opdivo (PD-1 抑制剂) |
| 肿瘤抗原特异性 | 肿瘤疫苗 带有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原，激发特异性免疫功能来公积肿瘤细胞 | 与免疫调节抗体有好的联合用药前景，但到目前还无太强治疗效果 | Sipuleucel-T |
| | 免疫细胞疗法 (免疫过继疗法) 通过向肿瘤患者输注在体外培养扩增或启动后，具有抗肿瘤活性的免疫细胞，直接杀伤或激发机体免疫反应 | 快速产生肿瘤特异性的 T 细胞；最小化自体免疫风险；活性药物单次注射等 | TIL, CAR-T, TCR-T |

资料来源：公开资料、湘财证券研究所

CAR-T 疗法开启肿瘤细胞免疫治疗新时代。过继性免疫细胞治疗共经历

了6个代次。包括淋巴因子活化杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、细胞因子诱导杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(NK)、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、树突细胞(DC)、树突细胞-细胞因子诱导杀伤细胞(DC-CIK)、CAR-T、T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)。而CAR-T技术作为过继细胞治疗的最新技术,其治疗效果好,副作用低,被广泛推崇。CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell)全称为嵌合抗原受体T细胞。它是一种通过人体自身免疫细胞来杀死肿瘤的免疫治疗。CAR-T技术发现于1986年,至今已有30多年历史。2012年7岁白血病女孩埃米利的治愈,使CAR-T疗法引起了空前的关注。截至目前,全球共批准上市了8款CAR-T疗法产品。

图9 CAR-T细胞治疗使得复发难治血液肿瘤成为可望治愈之症



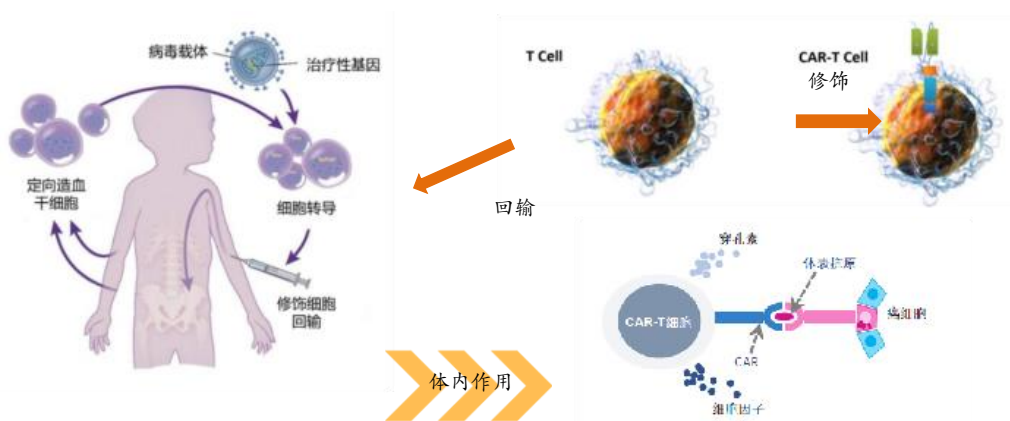
CAR-T 创造了生命奇迹!

2012年,7岁的美国女孩 Emily Whitehead 患晚期急淋,接受 CAR-T 治疗后获得新生!

资料来源:火石创造、湘财证券研究所

CAR-T 疗法是一种利用人体自身免疫细胞对抗癌症的创新性体外 CGT 疗法。该疗法利用慢病毒(LV)等作为递送载体,将治疗用基因序列转移到 T 细胞基因组,使得病人的 T 细胞能特异性识别并结合肿瘤细胞,随后通过释放穿孔素等因子杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗的目的。该疗法还可形成记忆 T 细胞,为病人提供抗肿瘤的长效机制,有效延长了病人的生存率,甚至可能达到治愈的效果。

图 10 CAR-T 细胞治疗图示



资料来源:弗若斯特沙利文、公开资料,湘财证券研究所

一个典型的 CAR-T 治疗流程，主要分为以下五个步骤：（1）分离：从癌症病人身上分离免疫 T 细胞。（2）修饰：用基因工程技术给 T 细胞加入一个能识别肿瘤细胞并且同时启动 T 细胞的嵌合抗体，也即制备 CAR-T 细胞。（3）扩增：体外培养，大量扩增 CAR-T 细胞。（4）回输：把扩增好的 CAR-T 细胞回输到病人体内。（5）监控：严密监护病人，尤其是控制前几天身体的剧烈反应。

图 11 CAR-T 治疗流程



资料来源：火石创造、湘财证券研究所

截至 2022 年 8 月，全球已有 8 款 CAR-T 产品获批上市，其中中国有 2 款；上市产品适应症均为恶性血液瘤，其中 6 款以 CD19 为靶点，2 款以 BCMA 为靶点。

图 12 全球已获批上市 CAR-T 产品概览

全球已获批上市 CAR-T 产品概览

| 产品 | KYMRIAH [®] (tisagenlecleucel) | YESCARTA [®] (axicabtagene ciloleucel) | TECARTUS [®] (brexucabtagene autoleucel) | Breyanzi [®] (lisocabtagene maraleucel) | Abecma | 奕凯达 [®] (trilinecel) | 倍诺达 [®] (liso-cel) | CARVYKTI [®] (ciltacabtagene autoleucel) |
|------------------|---|---|---|---|--|--|--|---|
| 首次获批 | 2017年10月, FDA | 2017年8月, FDA | 2020年7月, FDA | 2021年2月, FDA | 2021年3月, FDA | 2021年6月, NMPA | 2021年9月, NMPA | 2022年2月, FDA |
| 已获批国家及地区 | 美国、欧盟、澳大利亚、日本 | 美国、欧盟、澳大利亚、日本 | 美国 | 美国 | 美国 | 中国 | 中国 | 美国 |
| 靶点 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | BCMA | CD19 | CD19 | BCMA |
| 生产公司(研发公司/机构) | Novartis (University of Pennsylvania) | Gilead Sciences (Kite Pharma) | Gilead Sciences (Kite Pharma) | Bristol-Myers Squibb (Juno Therapeutics) | Bristol-Myers Squibb (Celgene) | 复星凯特 (Kite Pharma) | 药明巨诺 (Bristol-Myers Squibb) | Janssen Pharmaceutical |
| 获批适应症 | <ul style="list-style-type: none"> r/r B-ALL 儿童及青少年; r/r DLBCL 成人患者; r/r FL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r LBCL 成人患者; r/r FL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r MCL 成人患者; r/r B-ALL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r LBCL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r MM 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r LBCL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r LBCL 成人患者 | <ul style="list-style-type: none"> r/r MM 成人患者 |
| 治疗费用 | USD 475,000 | USD 373,000 | USD 373,000 | USD 410,300 | USD 419,500 | RMB 1200,000 | / | USD 465,000 |
| 全球年销售收入(单位:百万美元) | 76, 278, 474, 587 2018, 2019, 2020, 2021 | 263, 456, 563, 695 2018, 2019, 2020, 2021 | 44, 170 2020, 2021 | 87 2021 | 164 2021 | / | 5 2021 | / |
| 关键临床试验结果 | <ul style="list-style-type: none"> 总缓解率: 83% 完全缓解率: 63% | <ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率: 72% 完全缓解率: 51% | <ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率: 87% 完全缓解率: 62% | <ul style="list-style-type: none"> 总缓解率: 80% 完全缓解率: 54% | <ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率: 72% 完全缓解率: 28% | <ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率: 79% 完全缓解率: 42% | <ul style="list-style-type: none"> 客观缓解率: 78% 完全缓解率: 52% | <ul style="list-style-type: none"> 总缓解率: 98% sCR: 78% |

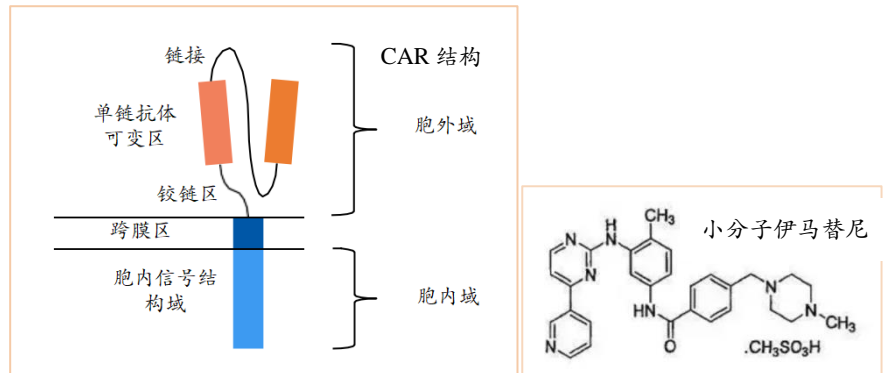
资料来源：灼知咨询、FDA Label、各公司年报、湘财证券研究所

注：Kymriah 取 r/r B-ALL 适应症的关键临床试验结果；Yescarta 取 r/r LBCL 适应症的关键临床试验结果；Tecartus 取 r/r MCL 适应症的关键临床试验结果

嵌合抗原受体 (CAR 结构) 主要由细胞外单链抗体、跨膜区和胞内信号结构域组成。嵌合抗原受体 T 细胞通过体表嵌合抗原受体来靶向捕捉癌细胞体表的抗原，结合成功后，CAR-T 细胞释放细胞因子，通过穿孔素等对癌细

胞进行靶向摧毁。

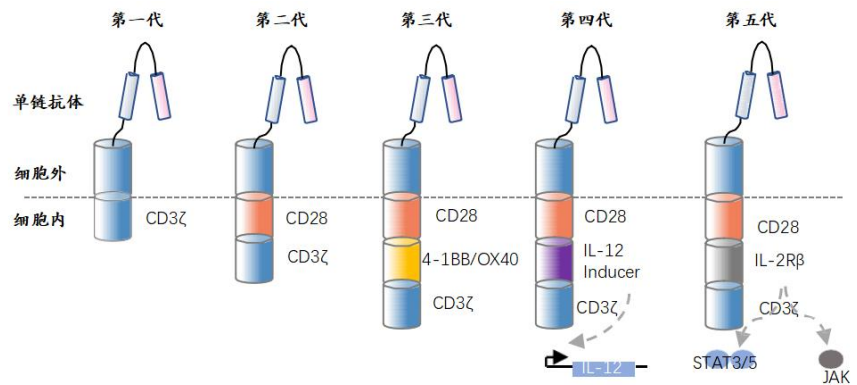
图 13 CAR-T 结构不同于以往的化学小分子结构



资料来源：弗若斯特沙利文、百度搜索、湘财证券研究所

CAR-T 细胞疗法自开创以来，已经历过五代技术更迭，第二代在第一代的基础上增加了一个共刺激体，增强了 CAR-T 细胞的存活时间和治疗效果，是许多临床期 CAR-T 产品的模板。第三代产品在第二代基础上增加了第二个共刺激体，再次增强了 CAR-T 细胞的增殖和治疗效果。第四代和第五代产品都是通过直接或间接增加对于下游基因的表达或激活以达到增强治疗效果。

图 14 CAR-T 技术发展



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

2 细胞基因治疗开启 CDMO 新领域

2.1 细胞基因治疗 CRO/CDMO 与小分子药差异大

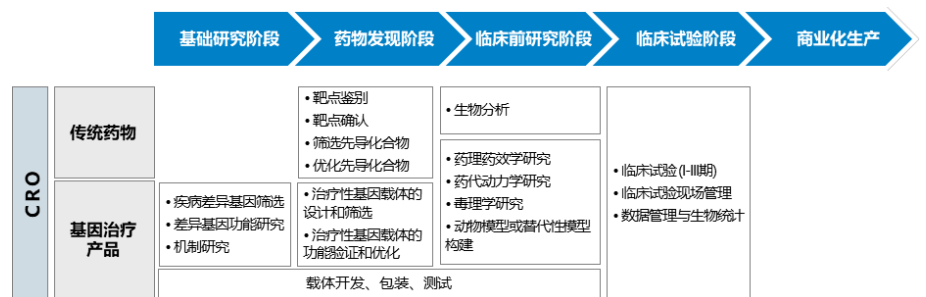
无论是在体外还是体内进行基因改造，基因治疗的三大共性步骤包括：核酸序列的设计与合成、将目标序列递送至细胞中（体内或体外）和工业化生产。基因治疗由于其复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和大规模生产、严苛的法规监管要求、有限的产业化经验、差异化的适应症药物用量，相比

传统制药更加依赖于研发和生产外包服务。

基因治疗 CRO 和 CDMO 与传统制药差异大。与传统制药相比，基因治疗的生物学基础和治疗机制技术具有较强的前沿性和探索性，导致药物研发存在一定差异，具体为：1、基因治疗的靶点发现与成药研究均以基因功能研究为基础，目的基因的转导依靠包括多种病毒、非病毒载体在内的基因治疗载体，同时基因药物的核心亦为基因治疗载体；2、基因治疗的前沿性、复杂性、治疗精准性，使得适应症的药理、药效实验的疾病模型构建难度普遍高于传统制药；3、基因治疗药物的药代动力学、药效评价、安全评价体系较新，行业成熟经验远少于传统药物。因此，针对上述方面的专业 CRO 服务随着基因治疗产业的发展，预计逐步成为刚性需求。

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、针对目的基因的模型构建；3、载体选择和构建。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，所服务客体为科研院所和新药公司的基因治疗先导研究。

图 15 细胞基因治疗 CRO 业务内容

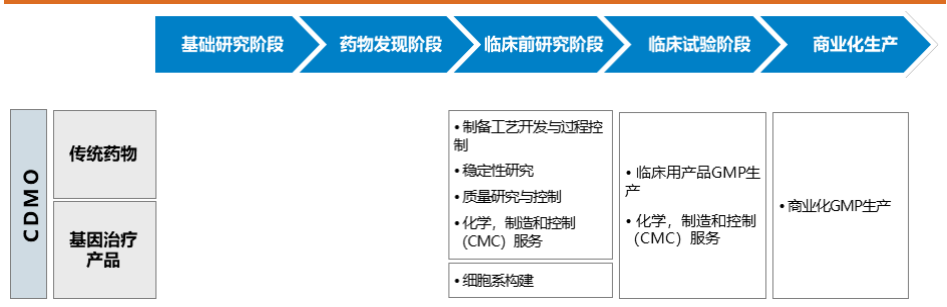


资料来源：和元生物招股说明书、湘财证券研究所

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生产服务，其中临床前研究阶段主要包括生产用材料研究、制备工艺开发与过程控制、稳定性研究、质量研究与控制等服务；临床研究阶段主要包括临床用产品 GMP 生产服务；商业化生产阶段主要包括商业化 GMP 生产服务。此外，CDMO 还提供化学，制造和控制（CMC）服务用于支持产品临床研究和上市申请。相比小分子和大分子制药，基因治疗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、差异化的适应症药物用量，更加依赖于 CDMO 服务；新药企业若自建生产线，将面临产能利用率低、设备灵活性不足等问题，且工艺的转移、验

证将带来较高成本，故客观上大幅提升了 CDMO 业务的稳定性和持续性。

图 16 细胞基因治疗 CDMO 业务内容

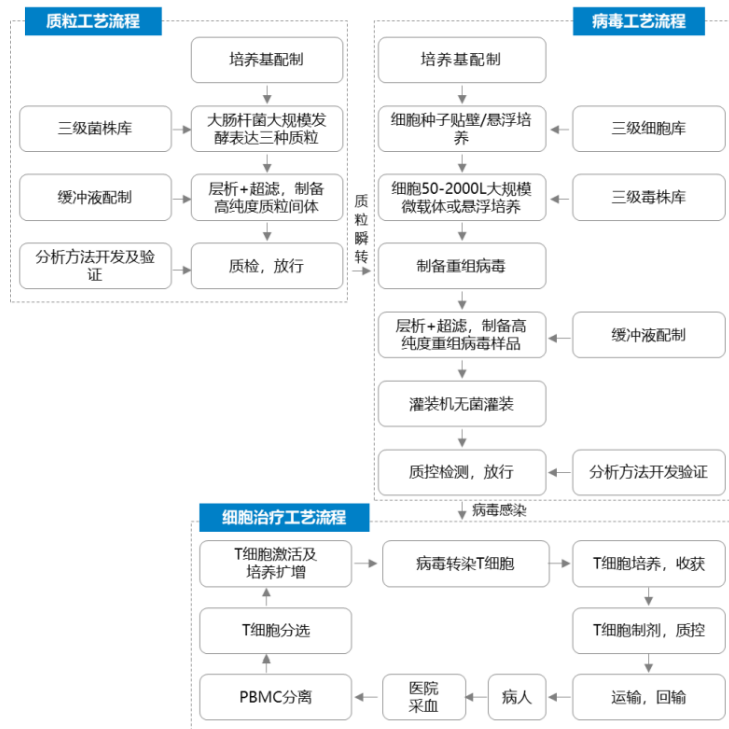


资料来源：和元生物招股说明书、湘财证券研究所

受益于行业融资规模、新药临床试验不断增加，同时细胞治疗更多依赖 CDMO，CGT CDMO 逐步兴起。细胞治疗与基因治疗的差异在于，基因治疗不需要病毒转染细胞这一工序。

以细胞治疗为例，细胞基因治疗工艺复杂：细胞治疗涉及质粒、病毒和细胞三部分生产工艺，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。**发展时间短**：2017 年 FDA 批准首个 CAR-T 产品上市，2021 年中国 NMPA 批准首个 CAR-T 产品上市，行业内缺乏产业经验。**人才要求高**：行业需要具备良好的技术、工艺背景和丰富生产管理经验的复合型人才。

图 17 细胞基因治疗工艺复杂、发展时间短、人才要求高



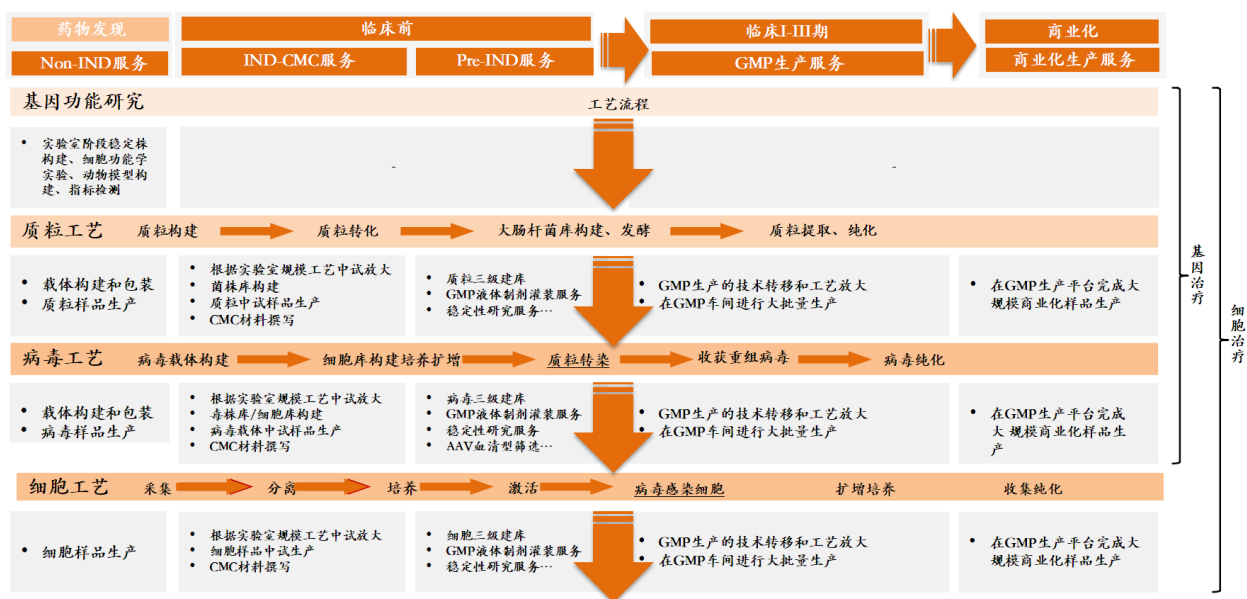
资料来源：和元生物招股说明书、湘财证券研究所

2.2 质粒/病毒/细胞为 CGT CDMO 三大研发生产环节

基因治疗药物的核心是将治疗性基因片段递送至特定细胞，而基因治疗载体决定了递送效率、靶向性、以及临床给药方式等基因治疗药物的关键属性，并最终影响药物的临床药效、安全性和商业化成本。细胞基因治疗产品生产过程复杂，涉及质粒转染和纯化、生产细胞大规模培养、质粒转染、病毒纯化等多个环节的工艺开发和质控方法开发，容错率低，对于过程控制的要求非常严苛，整体难度较大。标准的，以病毒载体为遗传物质递送系统的 CAR-T 生产应当具有三个部分，涉及较多步骤，即：**1) 质粒工艺流程**：该步骤的目的是准备符合要求的质粒，以生产转导 T 细胞的病毒载体。根据所选用病毒载体不同，质粒的生产要求也不同，如在慢病毒载体的构建中，需构建质粒共转 293T 细胞的 3 质粒或 4 质粒组装病毒系统。生产周期约为 7-10 天；**2) 病毒工艺流程**：该步骤的目的是生产病毒载体。细胞与基因治疗领域常用的病毒载体包括逆转录病毒、腺相关病毒、腺病毒、慢病毒等。病毒生产周期约为 2-3 周。**3) 细胞治疗工艺流程**：该步骤包括分离、纯化、转导、培养等，以获得 CAR-T 细胞，可分为自体 CAR-T 疗法与异体 CAR-T 疗法。生产周期约为 10-15 天。

因此，针对生产工艺及质量控制是基因治疗的核心开发内容，也是基因治疗 CDMO 企业竞争力的主要所在。**质粒和病毒的生产工艺流程最为标准化，适合细胞基因治疗企业进行外包，能显著降低企业前期投入成本，加快产品生产流程。**

图 18 质粒/病毒/细胞为三大研发生产环节略



资料来源：和元生物招股说明书、湘财证券研究所

细胞和基因疗法的核心即难点在于质粒和病毒载体开发与大规模生产：从 AAV 病毒载体生产流程可以看出，需要经过质粒构建-细胞转染-病毒包装（载体生产）-纯化-制剂化等流程，一般 AAV 转染采用三质粒系统（慢病毒一般采用四质粒系统），然后在 HEK293-T/HEK293 等细胞系中进行病毒包装。

质粒：是细胞基因治疗常用工具

质粒是具备自主复制能力的小型闭合环状 DNA 分子，能够表达所携带的遗传信息，常见于细菌与酵母中。人为构建和生产的质粒 DNA 载体，是目前基因治疗研究、药物制备的常用工具之一。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 5 细胞基因治疗中的质粒的作用

| 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 FDAGuidance to industry | DNA 疫苗、裸质粒、体内基因编辑等 |
| 基因治疗制品生产 (invitro) | 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 |
| 细胞治疗制品生产 (exvivo) | | | iPSC、Car-T 等 |

资料来源：药明生基投资者关系资料、湘财证券研究所

基因治疗的一大核心是递送方式，理想的递送方式需具备多项要素。理论上，只要将目标基因精准递送到患者的靶细胞即可起到治疗效果，但实际上，基因达到靶细胞的效率，即“递送效率”并不理想，例如眼科疾病的递送效率仅 20-40%，而脑科疾病甚至低于 10%。因此，从需求出发，理想的基因治疗载体需具备如下特征：首先能够剔除自动复制自身载体的能力，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；同时具有较低的免疫原性或致病性，不会引起炎症；具备足够的空间来递送大片段的治疗基因；从商业化角度，需具备大规模生产（稳定可纯化易制备）的工艺等优点。

病毒载体：主要基因载体工具。

目前，细胞和基因疗法药物开发主要瓶颈之一在于病毒载体工艺及大规模 GMP 生产的难度极高、工艺复杂、产能短缺和制备周期较长，这也限制了整个行业的发展。更大规模的生产病毒载体（提高产率和收率）不仅能够降低细胞和基因疗法的成本，也能加快药物放量，这是创新药企业和 CDMO 企业最关注的方向。Cell&Gene Therapy Insights 数据显示 GMP 级质粒 DNA (pDNA) 占 GMP 生产成本的很大一部分（每 g 约 10 万美元）。

目前基因治疗的递送方式可分为两大类，一类是病毒载体(生物学方法)，一类是非病毒载体(包括物理和化学法)。病毒载体具备转导效率高、具有靶向组织特异性的核心优势，但存在免疫原性较高，慢病毒随机插入基因组致癌风险等安全性问题，以及规模化放大生产的瓶颈有待突破。经人工改造失去致病能力的病毒载体是当前被广泛应用的递送方式，关键优势在于其天然转导效率高。

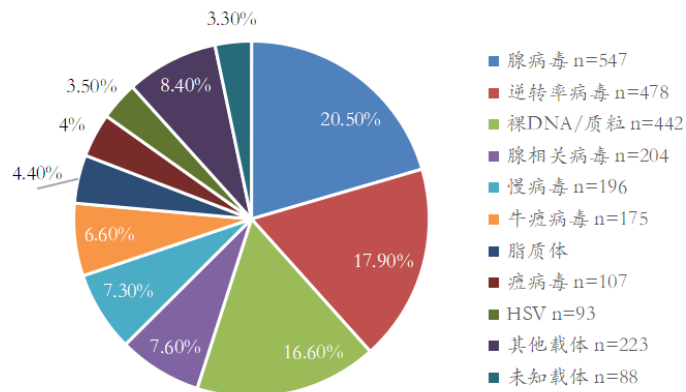
病毒因自身感染能力强十分适合作为载体向人体运送治疗基因，代表性的病毒载体包括腺相关病毒 AAV，慢病毒 LV，逆转录病毒 RV，腺病毒 AdV 等。非病毒载体免疫原性低，可搭载外源基因容量较大，且操作简单，成本低，但存在转染效果差，递送效率低，靶向性差等症结问题，代表性品种包括质粒或裸露的 DNA，脂质体 LNP，以及物理电穿孔法等。因此，目前人工改造的病毒是基因治疗中最常用的载体，据 Samantha L. Ginn 综述文章的统计，在 1989-2017 年间基因治疗的所有临床试验中，使用病毒载体的临床占总数的 67.3%。

表 6 常用于基因治疗的病毒载体对比

| 递送方式 | 优势 | 劣势 | 代表性品种 |
|-------|---------------------|----------------------|-----------|
| 病毒载体 | 递送效率高 | 免疫原性高 | 腺相关病毒 AAV |
| | 具有靶向组织特异性 | 随机插入基因组致癌的风险 (RV/LV) | 慢病毒 LV |
| | - | 成本高，生产放大难度高 | 逆转录病毒 RV |
| | - | 可搭载外源基因容量有限 (小于 8kb) | 腺病毒 AdV |
| 非病毒载体 | 操作简单，成本低 | 转染效果差，递送效率低 | 质粒或裸露 DNA |
| | 免疫原性低，安全性高 | 靶向性差 | 脂质体 LNP |
| | 可搭载外源基因容量较大 (几十 kb) | 细胞毒性 (LNP, 电穿孔法) | 电穿孔法 |

资料来源：公开信息、蛋壳研究院、湘财证券研究所

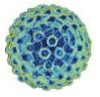
图 19 1989-2017 年间基因治疗临床试验中所用的载体情况



资料来源：Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update、湘财证券研究所

病毒载体是否整合进宿主细胞基因组，决定了药物的应用场景。从已获批上市的基因增补产品，可以发现，当前获批的三款体内基因治疗产品 Glybera、Luxturna 和 Zolgensma 均采用腺相关病毒 AAV 载体，而获批的三款体外基因治疗产品 Strimvelis、Zynteglo 和 Skysona 分别采用逆转录病毒载体 RV 和慢病毒载体 LV（第二代逆转录病毒）。这是因为，逆转录病毒载体 RV、慢病毒载体 LV 由于能整合进宿主细胞基因组这一特性，常用于体外 CGT 将目的基因导入造血干细胞或 T 细胞（细胞治疗 CAR-T）中，实现基因的长期表达；而腺相关病毒载体 AAV 和腺病毒载体 AdV 由于感染过程温和、表达长效等优势，常用于体内 CGT，避免外源基因随机插入致癌的风险。

表 7 常用于基因治疗的病毒载体对比

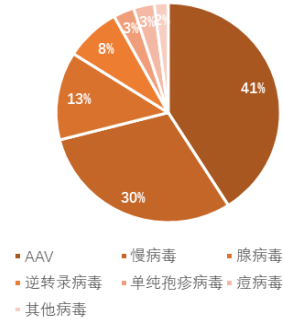
| | 腺病毒 | 腺相关病毒 | 慢病毒 | 疱疹病毒 | 逆转录病毒 |
|--------|---|---|---|---|---|
| 基因组 | 双链 DNA | 单链 DNA | 单链 RNA | 双链 DNA | 单链 RNA |
| 模式图 |  |  |  |  |  |
| 大小 | 70-90nm | 18-26nm | 80-130nm | 150-200nm | 80-130nm |
| 宿主种类 | 分裂/非分裂细胞 | 非分裂细胞为主 | 分裂/非分裂细胞 | 分裂/非分裂细胞 | 分裂细胞 |
| 货物基因容量 | 8kb | 5kb | 8kb | >30kb | 8kb |
| 宿主整合 | × | × | ✓ | × | ✓ |
| 长时间表达 | × | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 免疫原性 | 高 | 极低 | 中等 | 高 | 中等 |
| 优势 | 血清型可直接提供靶向性 | 不整合宿主基因，免疫原性低，非致病性；血清型可直接提供组织靶向性 | 长期稳定的基因表达；可感染所有细胞 | - | 长期稳定基因表达；感染细胞谱系广 |
| 劣势 | 较强的免疫原性；基因表达持续时间短 | 可搭载目的基因片段较小；缺乏持久的基因表达，目的基因可被稀释 | 病毒载体会自我复制；潜在基因毒性；基因插入突变；不具有靶向性 | - | 病毒载体自我复制；潜在基因毒性；基因插入突变；不具有靶向性；仅感染分裂细胞（神经细胞等终末分化细胞无用） |
| 临床应用举例 | Gendicine 治疗头颈鳞癌、Oncorine（安柯瑞） | 应用场景广泛，血友病、SMA 等常用病毒载体。Glybera, Luxturna, Zolgensma | LentiGlobin 治疗地中海血;Kymriah 治疗 B-ALL | Imlygic 治疗黑色素瘤 | Yescarta 治疗 B 细胞淋巴瘤 |

资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

腺相关病毒(AAV)和慢病毒(LV)是当前使用最广泛的两种病毒载体，其中 AAV 常用于基因治疗，LV 常用于细胞治疗。LV 基因组长度为 9kB，有更强的嗜性，能够感染非分裂细胞，同时在安全性上较逆转录病毒(RV)更安全；AAV 基因组长度为 4.8kB，其宿主范围极为广泛，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 20 全球 CGT 临床试验病毒载体占比



资料来源：An Analysis Of The Gene Therapy Viral Vector Landscape、蛋壳研究院、湘财证券研究所

2.3 CGT 较多依赖 CDMO 产业化服务

根据《纽约时报》的报道，基因治疗研发费用中 1/3 用于上游病毒载体的生产制备，降低病毒载体的生产成本能有效控制终端定价；随着基因治疗给药范围的扩大，对病毒载体的需求量呈指数级增长，带来终端定价的显著攀升。病毒载体的生产涉及多项工艺，步骤繁琐。病毒载体生产的上游主要包括病毒构建（转染）和细胞扩增培养，下游则包括细胞裂解、澄清、浓缩、洗滤、层析纯化、精制及除菌过滤等多项工艺。

基因治疗产品研发和生产难度大、周期长、成本高，细胞和基因疗法在发现和临床前阶段的研发费用在 9 亿美元至 11 亿美元，临床阶段的费用在 8 亿美元至 12 亿美元，显著高于传统药物的 6-7 亿美元及 6.5-7.8 亿美元，约为传统药物的 1.2-1.5 倍。细胞基因治疗的研发费用明显高于传统药物主要是由于 CGT 药物生产成本低，工艺复杂，各类活性及安全性测试复杂，而 CGT CDMO 公司可以为 CGT 新药公司节省生产设备和生产团队投入，使其关注与 CGT 药物研发。

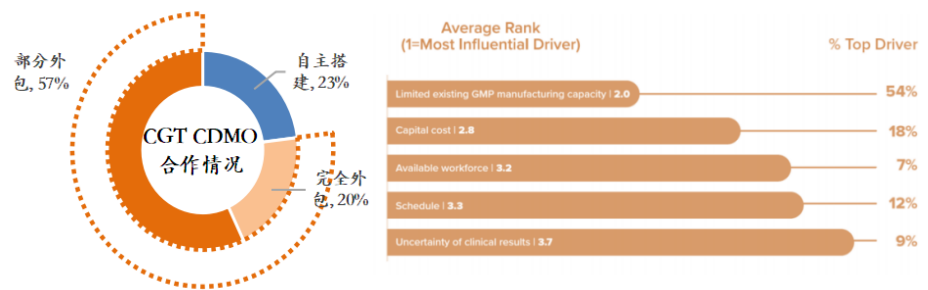
图 21 CGT 及传统药物研发费用对比

| | 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、湘财证券研究所

较多依赖 CDMO 产业化服务, 生产外包渗透率高于传统药物:根据 ARM 报告、弗若斯特沙利文分析, 截至 2020 年 12 月 31 日, 全球约 500 家基因治疗公司中, 79.1% 的基因治疗公司为初创公司; 截至 2021 年 7 月 20 日, 在中国 CDE 有基因治疗产品临床试验公示的 48 家基因治疗公司中, 75.0% 为初创公司。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%。2021 年, CRB 对 150 家基因治疗企业的调研显示, 仅 23% 的企业选择完全自主搭建产线, 绝大多数企业选择完全 (20%) 或部分 (57%) 外包给 CDMO 生产。究其原因, 药企选择 CDMO 外包的主要原因是缺少 GMP 产能 (占 54%), 另外 18% 和 12% 的企业从研发成本和研发周期角度考虑。另外, 根据 CRB 调查, 高达 81% 的公司表示未来 5 年可能发生研发技术的更换, 而 FDA 要求产品申报 IND 时必须明确生产工艺, 一旦有重大变更需重新申报, 因此 CDMO 为药企提供了多样化工艺的灵活选择, 避免了药企由于技术变更导致的生产工艺变更的转换成本。

图 22 细胞基因治疗药企选择 CDMO 原因分析



资料来源: CRB: Cell and Gene Therapy Industry Report - Final (19Oct2020)、蛋壳研究院

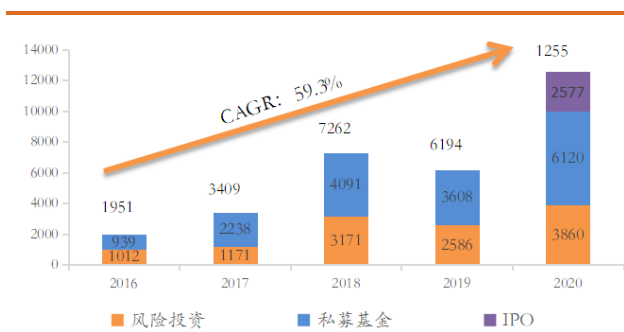
3 产业快速发展, 关注前瞻布局龙头

3.1 细胞基因治疗备受关注, 产业即将爆发

基因治疗赛道最受资本青睐。CGT 领域未来空间巨大, 有望引领第三次医药革命, 据中国 CGT 领域融资交易情况显示, 2020 年度 CGT 领域融资总金额约为 126 亿美元, 2016 年至 2020 年复合年增长率达到 59.3%。2020 年 IPO 和私募基金金额显著增加。预计未来整个医药投融资市场仍会保持较高活跃度, CGT 领域的资本投入仍会增加, 资本注入也将推动 CGT 产业发展。

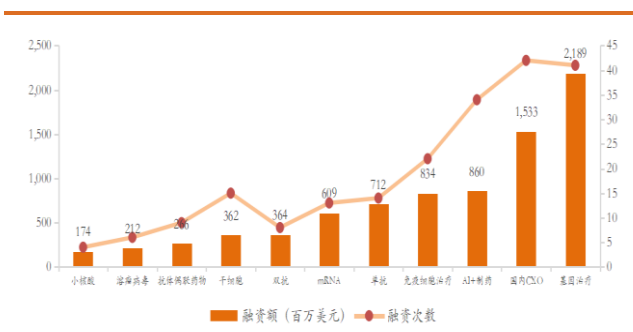
从 2022 年 H1 投融资情况看基因治疗赛道最受资本青睐, 免疫细胞治疗热度也处于第二梯队。国内基因治疗领域在上半年捷报频传, 朗信生物、弘基生物、嘉因生物和本导基因等基因治疗产品相继获批 IND, 达到新里程碑, 预期基因治疗的关注度仍将保持。

图 23 中国 CGT 领域融资交易情况 (百万美元)



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

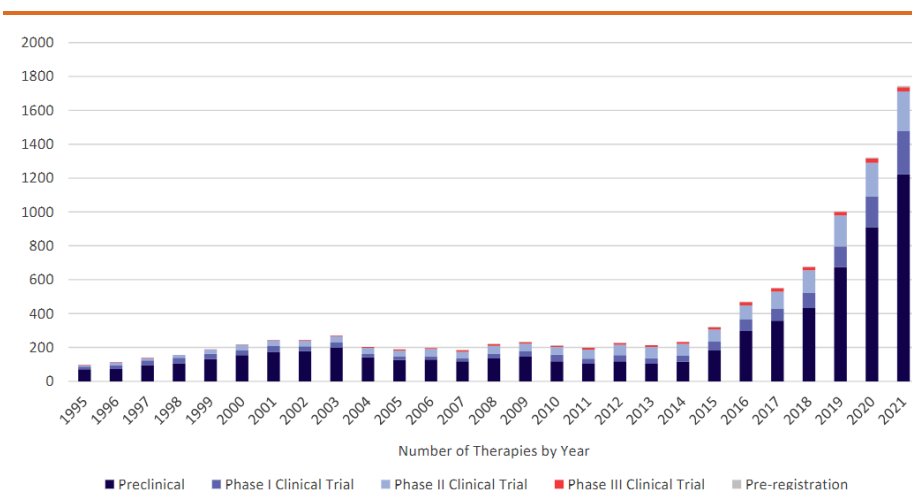
图 24 2022H1 全球医药生物投融资细胞基因治疗活跃度居前



资料来源：动脉网、湘财证券研究所

大量基因治疗药物研发进入临床。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。根据 ASGCT (American Society of Gene+Cell Therapy, 美国权威的细胞和基因治疗协会) 的数据，截至 2021 年底，全球累计在研基因治疗临床试验超过 1745 项。根据 Lonza 预测，未来 3-5 年有望看到细胞和基因疗法药物进入大规模上市期，到 2025 年全球会有 70-90 个细胞和基因疗法药物获批上市。2021 年，基因治疗领域药物开发项目数超过 1745 个，70% 属于临床前，26 个项目处于临床 III 期；据 FDA 在 2019 年的声明，预计到 2025 年，FDA 每年将会批准 10-20 个基因治疗产品，细胞基因治疗产业发展前景将长期向好。

图 25 2021 年全球累计在研基因治疗临床试验超过 1700 项



资料来源：ASGCT《Gene, Cell, & RNA Therapy Landscape》、湘财证券研究所 注：为每年 5 月统计数据

对比 2020 年数据，2021 年的临床前的细胞基因治疗项目数量增长明显由 911 项增长至 1223 项增幅达到 34.2%，高于临床阶段累计总数 32.1% 的增长幅度，显示出产业积极加速布局细胞基因治疗业务。

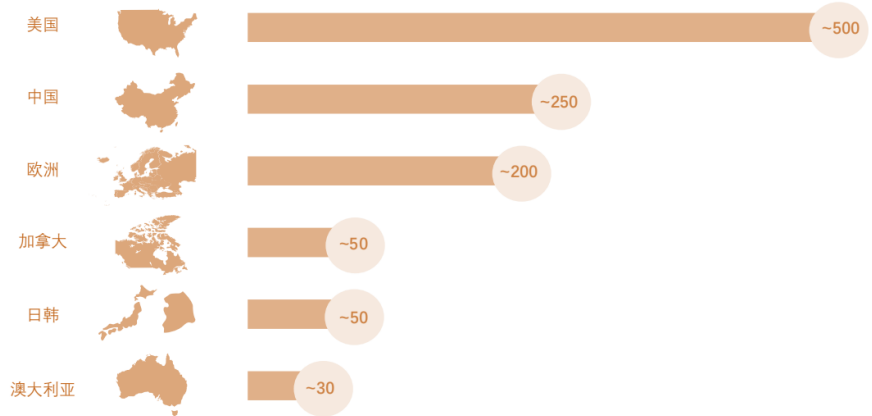
表 8 细胞基因治疗全球临床阶段试验数目

| 全球数据 | 临床项目数 | | |
|------------------|-------|-------|-------|
| | 2020 | 2021 | YoY |
| 临床前 | 911 | 1223 | 34.2% |
| 临床 I 期 | 180 | 254 | 41.1% |
| 临床 II 期 | 199 | 234 | 17.6% |
| 临床 III 期 | 24 | 26 | 8.3% |
| Pre-registration | 7 | 8 | 14.3% |
| 累计在研基因治疗临床试验 | 1,321 | 1,745 | 32.1% |
| 临床阶段总数 | 410 | 522 | 27.3% |

资料来源：ASGCT《Gene, Cell, & RNA Therapy Landscape》、湘财证券研究所 注：为每年 5 月统计数据

中国有望弯道超车：中国 CGT 临床试验数量爆发式增长，数量仅次于美国；在国家利好政策的推动下，CGT 行业将迎来快速发展阶段。据弗若斯特沙利文数据，自 2015 年开始，中国 CGT 疗法的临床试验数量增长快速。15 到 20 年间，累计开展了约 250 项 CGT 临床试验，已成为数量仅次于美国的地区，年复合增长率超过 60%，位列全球第一。目前，中国正在开展的 CGT 临床试验约 100 项，涉及大小公司约 80 家。

图 26 各国基因治疗项目数对比



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

政策支持细胞基因治疗领域发展。近年来，随着国家和各省市高度重视生物医药创新发展，在“十三五”、“十四五”的规划下出台了系列产业政策，对基因治疗及其 CRO/CDMO 行业进行支持，2016 年以来。国家级政策方面，《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》提出加强基因组学的研究应用；《“十三五”国家科技创新规划》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。

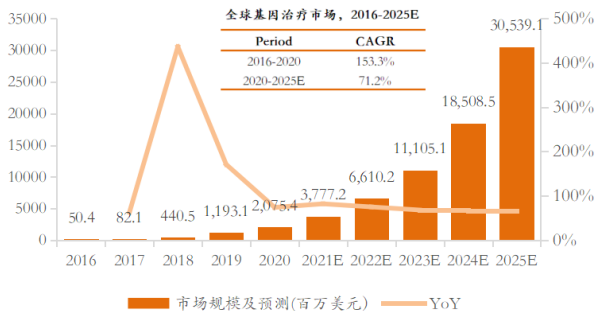
表 9 国内鼓励体外诊断产业发展相关政策

| 时间 | 政策名称 | 部门 | 核心内容 |
|--------|---|------------|---|
| 2021.3 | 《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》（“十四五”规划） | 国务院 | 将基因组学研究应用，遗传细胞和遗传育种、合成生物、生物药等技术创新列为重点发展领域。基因疗法是基因组学研究应用的核心新兴领域。 |
| 2022.1 | 《十四五医药工业发展规划》 | 全国人大常委会 | 重点开发细胞治疗和基因治疗药物等新型生物药的产业化制备技术 |
| 2021 | 《上海市先进制造业发展“十四五”规划》 | 上海市政府 | 加快免疫治疗、基因治疗、溶瘤病毒疗法等技术产品的研究和转化，加强合同委托模式（CMO/CDMO）发展 |
| 2021 | 《北京市“十四五”时期高精尖产业发展规划》 | 北京市政府 | 在细胞和基因治疗方面构筑领先优势,完善 CRO、CMO/CDMO 等平台服务体系,推动重点品种新药产业化。 |
| 2021 | 《上海市人民政府办公厅关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》 | 上海市政府 | 支持基因治疗、细胞治疗等高端生物制品；鼓励通过合同生产组织（CMO）或合同研发生产组织（CDMO）方式，委托开展研发生产活动 |
| 2019 | 《产业结构调整指导目录（2019 年本）》 | 国家发展改革委 | 将基因治疗药物和细胞治疗药物写入指导目录 |
| 2019 | 《知识产权重点支持产业目录（2018 年本）》 | 国家知识产权局 | 将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗、基因治疗划为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一 |
| 2017 | 《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》 | 国家科技部、卫健委等 | 加强干细胞和再生医学、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗等关键技术研究，加快生物治疗前沿技术的临床应用，创新治疗技术，提高临床救治水平 |
| 2017 | 《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016 年版）》 | 国家发展改革委 | 生物技术药物中提到了“针对恶性肿瘤等难治性疾病的细胞治疗产品和基因药物” |
| 2016 | 《“十三五”生物产业发展规划》 | 国家发展改革委 | 建设集细胞治疗新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、病毒载体生产工艺研发，病毒载体 GMP 生产、细胞治疗 cGMP 生产、细胞库构建等转化应用衔接平台于一体的免疫细胞治疗技术开发与制备平台 |

资料来源：和元生物招股说明书、公开资料整理、湘财证券研究所

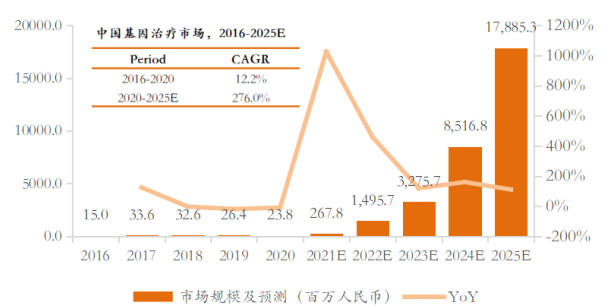
看好 CGT CDMO 行业长期空间：2015 年以来，全球基因治疗行业开始高速发展。从 2016 年到 2020 年，市场规模从 5,040 万美元增长到 20.8 亿美元，预计到 2025 年，全球基因治疗市场规模将达到近 305.4 亿美元。2016 年-2020 年，基因治疗市场规模从 1,500 万元增长到 2,380 万元，增长幅度尚不明显。但随着基因治疗近年来临床试验的大量开展、基因治疗产品的陆续预期获批上市、相关利好产业政策的支持，预计国内基因治疗市场规模将快速扩大，到 2025 年将达到 178.9 亿元。

图 27 全球细胞基因治疗市场规模及预测



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

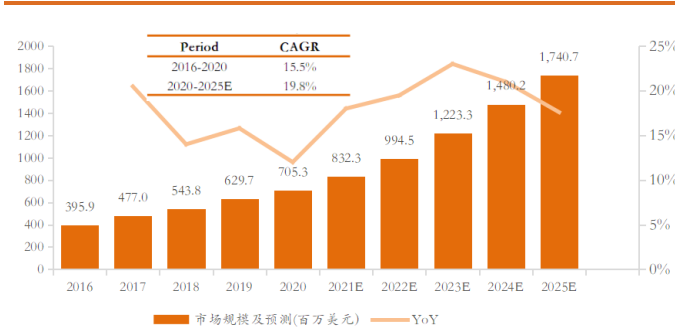
图 28 中国细胞基因治疗市场规模及预测



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

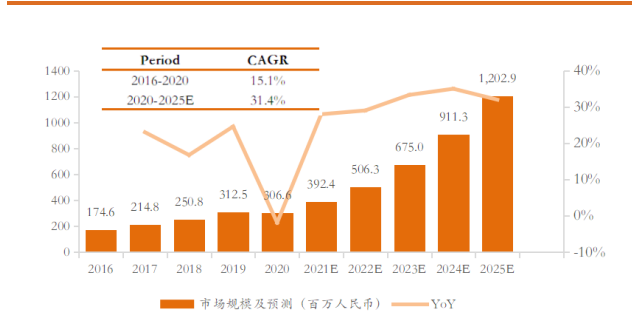
2016年至2020年，全球基因治疗CRO市场规模从4.0亿美元增长至7.1亿美元。随着基因治疗行业的快速发展，未来全球基因治疗CRO市场规模将持续稳步增长，预计于2025年增至17.4亿美元。2016年至2020年，中国基因治疗CRO市场规模从1.7亿元增长至3.1亿元，预计将于2025年增至12.0亿元。

图 29 全球基因治疗 CRO 市场规模及预测



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图 30 中国基因治疗 CRO 市场规模及预测

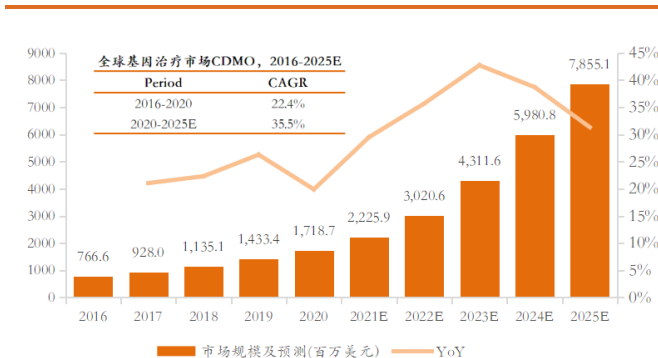


资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

专业壁垒高，病毒载体等供应缺口大铸就 CDMO 好赛道：据和元生物招股书显示：基因治疗初创新药企业在药物开发、临床申报至商业化生产过程中，由于受到工艺开发能力、GMP 生产经验、临床申报相关法规知识的限制，高度依赖专业的研发和生产外包服务。全球基因治疗 CDMO 行业处于快速发展阶段。2016年至2020年，市场规模从7.7亿美元增长到17.2亿美元，年复合增长率达22.4%；预计到2025年，全球基因治疗 CDMO 市场规模将达到78.6亿美元，2020年至2025年的年复合增长率将上升至35.5%。

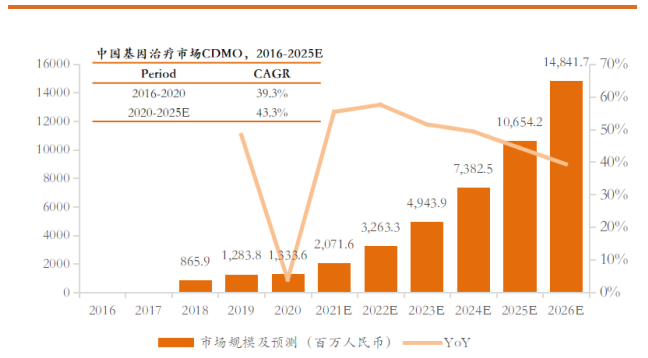
国内基因治疗 CDMO 行业经过近年的稳定增长，将迈入高速发展阶段。2018年至2022年，CDMO 市场规模从8.7亿元增长到预计32.6亿元，年复合增长率达39.3%；预计到2027年，市场规模将增长至197.4亿元，2022年至2027年的预期年复合增长率将高达43.3%。

图 31 全球基因治疗 CDMO 市场规模及预测



资料来源：Wind、国家统计局、湘财证券研究所

图 32 中国基因治疗 CDMO 市场规模及预测



资料来源：Wind、国家统计局、湘财证券研究所

3.2 全球格局清晰，国内积极布局

基因治疗 CRO/CDMO 领域的公司主要包括全球性公司包括 Lonza、Thermo Fisher、Oxford BioMedica、Catalent、Charles River、药明康德子公司无锡生基医药等，国内具有代表性的公司和元生物、金斯瑞生物科技子公司蓬勃生物、康龙化成、博腾股份子公司博腾生物等，第二梯队的赛诺生物、云舟生物等。

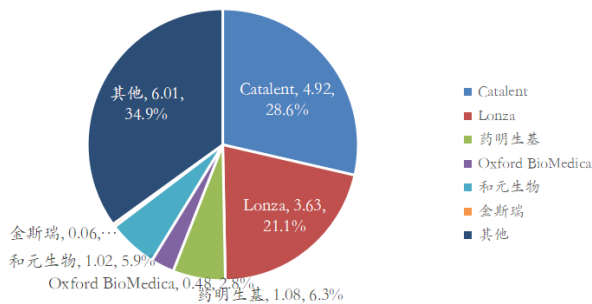
表 10 部分细胞基因治疗 CDMO 公司

| | 2020 营收 (CGT) | 成立时间 | 客户构成 | 备注 |
|------------------|-----------------------------------|------|--|--|
| Catalent | 4.92 亿美元 | 2007 | 未披露 | 提供腺相关病毒以及其他病毒载体、疫苗、溶瘤病毒和 CAR-T 免疫治疗开发和生产相关的全方位服务，具体包括：①提供从药物开发到药物灌装、制造和包装的综合解决方案；②聚焦商业化生产的工艺开发与放大；③面向临床试验且符合 GMP 规范的生产；④关于药品的生产工艺和验证方法的分析服务。 |
| Lonza | 3.63 亿美元 | 1897 | 诺华、吉利德等超过 160 个客户 | 致力于提供用于临床和长期商业生产的病毒载体和细胞基因治疗产品，具有超过 20 年的 cGMP 生产经验。Lonza 的经营项目包括针对异体和自体细胞疗法以及病毒载体生产的服务：①工艺开发和生物分析服务；②符合 cGMP 规范的生产制造；③自体 and 异体细胞疗法生产服务；④用于基因治疗的病毒载体生产；⑤流程监督与管理支持；⑥原材料采购服务。 |
| Oxford BioMedica | 0.48 亿美元 | 1995 | 诺华、BMS、阿斯利康 | 致力于在慢性病毒载体和细胞疗法的研究、开发和制造，目前已在肿瘤、眼科和中枢神经系统疾病领域建立了一整套基因和细胞治疗候选产品组合。Oxford BioMedica 作为诺华 Kymriah 慢病毒载体的供应商，与诺华在临床级病毒载体上合作深入。 |
| 无锡生基医药 | 1.08 亿美元 (含药明康德美国区业务，未单独披露无锡生基医药) | 2017 | 未披露 | 是药明康德旗下专注于细胞和基因疗法的 CDMO，致力于赋能全球客户、加速细胞和基因治疗产品研发生产进程。无锡生基提供针对肿瘤的 CAR-T、腺相关病毒类载体及质粒载体研究，目前基因治疗 CDMO 业务包含以下具体服务：①生产工艺研究，包括工艺优化、平台发展、工艺放大与工艺验证；②面向临床试验的细胞治疗和基因治疗产品的小批量生产；③细胞治疗和基因治疗产品的商业化生产；④相关测试服务。 |
| 金斯瑞生物科技 | 3.91 | 2015 | 隆耀生物、香雪生命等 | 主要从事生命科学研究与应用服务及产品提供业务，目前包括四个主要平台：①CRO 平台；②生物药品合同开发及生产组织 CDMO 平台；③工业合成产品平台；及④综合性全球细胞治疗平台。其中，CDMO 平台提供涵盖非注册临床、工艺开发、注册临床和商业化全阶段质粒病毒生产的基因细胞治疗整体解决方案。 |
| 博腾生物 | 139 (万元) | 2018 | 截至 2021 年 3 月，服务 7 家 CDMO 客户 | 立足于苏州工业园区，以上市公司-重庆博腾制药科技股份有限公司为依托，提供基因/细胞治疗工艺开发和生产一体化服务，加快药物从研发至商业化生产的转化。 |
| 和元生物 | 1.43 亿元 | 2013 | 亦诺微、复诺健、康华生物、南京吉迈等超过 20 家 CDMO 客户 | 现有中试车间近 1,000 平方米，GMP 车间近 7,000 平方米，其中质粒生产线 1 条、病毒载体生产线 3 条、CAR-T 产线 2 条、建库生产线 3 条、灌装线 1 条。 |
| 康龙化成 | 1.51 亿元 (2021 年) | 2004 | 北美客户收入占 93.37%，欧洲客户 (含英国) 的收入占 4.61%，中国客户占 1.67% | 近 70,000 平方米 GMP 生产平台；Pharmaron Biologics UK 拥有 80,000 平方英尺病毒载体生产设施 |

资料来源：和元生物招股说明书、公开资料整理、湘财证券研究所

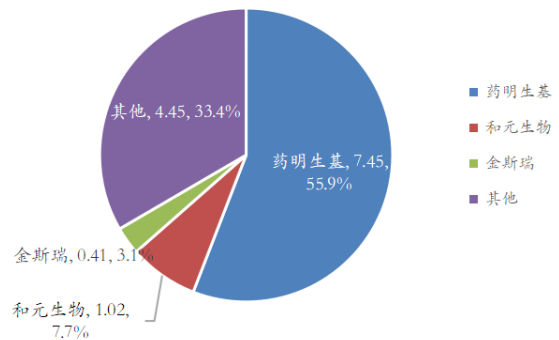
CGT CMO/CDMO 行业集中度相对较高，以 2020 年为例前四大公司市场占比接近 60%：**海外第一梯队**：包括 Catalent、Lonza。其中 Catalent 是全球最大的 CGT CMO/CDMO 市场参与者，CGT CDMO 市场占有率达到约 29%。海外头部三家企业产业链布局和能力平台搭建都较为完善，均具备临床前/临床/商业化生产能力，同时覆盖细胞基因疗法主流药物。**海外第二梯队**：包括药明康德(无锡生基医药 WuXi ATU)、Oxford Biomedica，占据约 9% 市场份额。海外第二梯队供应商在细胞基因治疗的某些环节具备高壁垒的技术能力平台，之后再过收购或加大投入逐步完成全产业链布局。国内市场方面，药明生基以 55.86% 的市占率占据半壁江山，其次为和元生物 (7.7%)、金斯瑞 (3.1%)。

图 33 2020 全球基因治疗 CDMO 竞争格局 (亿美元)



资料来源：和元生物招股书、湘财证券研究所

图 34 2020 国内基因治疗 CDMO 竞争格局 (亿元)



资料来源：和元生物招股书、湘财证券研究所

中国基因细胞治疗 CRO/CDMO 公司快速崛起，相较全球龙头，第一梯队公司业务全面，但营业收入规模差距较大产能体量有待发展。目前国内 CGT CDMO 头部公司 GMP 产能规模与国际龙头相差较大，但国内 CGT CDMO 头部公司均有大规模产能扩充计划。依托国内较强的基建能力，国内头部公司有望迅速推进产能建设，扩充体量。

图 35 国内部分 CGT CDMO 现有产能及产能扩充计划

| 公司简称 | 人员团队 | 现有产能 | 产能扩充计划 |
|------|---|--|--|
| 药明康德 | 美国：800+ 专业人员； 中国：250+ 员工 (>10% 国际背景的领域专家) | 美国：400K+ 平方英尺的端到端综合设施。30 个 GMP 生产基地，3 家制造工厂；中国：380K+ 平方英尺(中国最大的 CGT 专用 CDMO) 全规模质粒、病毒载体、细胞治疗 GMP 制造。2021 年 4 月上海临港新工厂开业。 | 到 2021 年底，中国将拥有 300-400 名员工，预计到 2022 年将拥有 700-800 名员工。在无锡总部扩大质粒生产能力(450 批次/年，到 2022 年产能翻三倍)。 |
| 博腾股份 | 基因细胞治疗 CDMO 团队 120 人 | 已经完成了一期项目的建设投资和人才团队建设，1200 平方米研发实验室、以及 4000 平方米的 GMP 生产车间已全部投入使用。 | 二期项目将落户苏州生物医药产业 (BioBAY) 桑田岛三期，总面积约 16000 平方米，进一步提高基因与细胞治疗工艺研发与商业化生产能力。 |
| 康龙化成 | 大分子和细胞与基因治疗服务的员工共计 270 人。其中，收购的 ABL 公司有 150 员工。 | 近 70,000 平方米 GMP 生产平台；Pharmaron Biologics UK 拥有 80,000 平方英尺病毒载体生产设施 | — |
| 和元生物 | 公司总人数为 373 名，其中研发人员为 79 名 | 现有中试车间近 1,000 平方米，GMP 车间近 7,000 平方米，其中质粒生产线 1 条、病毒载体生产线 3 条、CAR-T 产线 2 条、建库生产线 3 条、灌装线 1 | 在上海临港建设近 80,000 平方米的精准医疗产业基地，设计 GMP 生产线 33 条， |

| | | | |
|-----|---|---|---|
| | | 条。 | 反应器规模最大可达 2,000L。 |
| 金斯瑞 | — | 2020 年质粒及病毒 GMP 面积 4800 平方米；2021 年 GMP 质粒厂房建设面积 6400 平方米； | 2022 年 GMP 质粒及病毒产能扩张面积 6,400 平方米；2023-2024 年 GMP 质粒及病毒临床与商业生产中心 15,000 平方米；2023 年美国 GMP 质粒厂房 2,500 平方米；2024 年美国 GMP 病毒厂房面积 3,000 平方米。 |

资料来源：和元生物招股书、各公司公告、湘财证券研究所

3.3 投资建议：关注细胞基因治疗 CDMO 先行者

我们看好细胞基因治疗的外包生产研发服务（CDMO）主要基于以下几点：

1、细胞基因疗法技术先进：基因治疗的优势在于在基因层面从根治愈疾病。基因治疗的核心在于精准打击了疾病根源——异常 DNA，是一种根本性的治疗策略。如同小分子药物、抗体药物引领生物医药的前两次产业变革，基因治疗有望引领生物医药的第三次产业变革。

2、中国有望弯道超车：中国 CGT 临床试验数量爆发式增长，数量仅次于美国；在国家利好政策的推动下，CGT 行业将迎来快速发展阶段。据弗若斯特沙利文数据，自 2015 年开始，中国 CGT 疗法的临床试验数量增长快速。15 到 20 年间，累计开展了约 250 项 CGT 临床试验，已成为数量仅次于美国的地区，年复合增长率超过 60%，位列全球第一。

3、细胞基因治疗 CDMO 外包渗透率高：基因治疗由于其复杂的技术机制、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、差异化的适应症药物用量，相比传统制药更加依赖于研发和生产外包服务。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%。测算细胞基因治疗 CDMO 市场空间有望由 2020 年的 13.3 亿元增长至 2026 年的 148.4 亿元。

综上，我们看好国内细胞基因治疗 CDMO 行业发展，质粒/病毒/细胞为 CGT CDMO 三大研发生产环节，其中核心即难点在于质粒和病毒载体开发与大规模生产。CGT CDMO 全球龙头仍由国际巨头公司占据，但国内相关公司已积极布局，我们给予细胞基因治疗 CDMO 行业“增持”评级，建议关注积极布局质粒与病毒工艺的相关公司。

4 风险提示

(1) 行业创投不及预期；(2) 药企研发投入下降；(3) 细胞基因治疗法规变动风险。

分析师声明

本人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，以独立诚信、谨慎客观、勤勉尽职、公正公平准则出具本报告。本报告准确清晰地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

湘财证券投资评级体系（市场比较基准为沪深 300 指数）

- 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% 以上；
- 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。

重要声明

湘财证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。

本研究报告仅供湘财证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告由湘财证券股份有限公司研究所编写，以合法地获得尽可能可靠、准确、完整的信息为基础，但对上述信息的来源、准确性及完整性不做任何保证。湘财证券研究所将随时补充、修订或更新有关信息，但未必发布。

在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见仅供参考，并不构成所述证券买卖的出价或征价。本公司及其关联机构、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。投资者应明白并理解投资证券及投资产品的目的和当中的风险。在决定投资前，如有需要，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，我公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告版权仅为湘财证券股份有限公司所有。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发布、转发或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“湘财证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。