湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

创新技术细胞基因治疗CDMO未来可期

—细胞基因治疗CDMO行业研究

联系人：蒋栋
证书编号：S0500521050001
Tel：021-50295368
Email：jiangdong@xcsc.com

2022年11月

核心观点

1、细胞基因（CGT）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。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。

2、政策加持资本青睐，中国细胞基因（CGT）治疗有望弯道超车：基因治疗赛道最受资本青睐，预计未来CGT领域的资本投入仍会增加，将推动CGT产业发展。政策方面，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。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，预计国内基因治疗CDMO市场规模将快速扩大。

3、CGT产品生产与小分子差异大，较多依赖CDMO产业化服务：基因治疗由于复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和严苛的法规监管要求等，更加依赖于CDMO服务；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35%的渗透率。

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，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。

湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

目　录

一、细胞基因疗法技术领先

二、细胞基因治疗开启CDMO新领域

三、产业快速发展，关注前瞻布局龙头

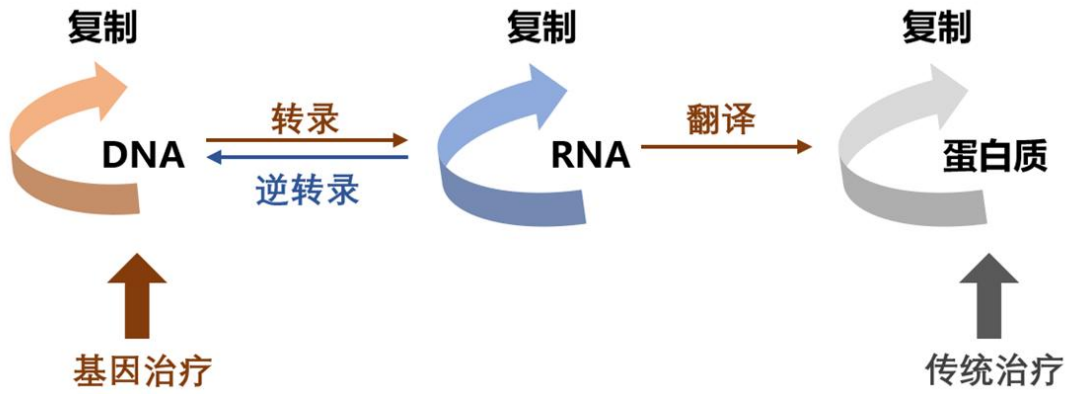
四、风险提示

一、细胞基因疗法技术领先

1.1 细胞基因疗法介绍

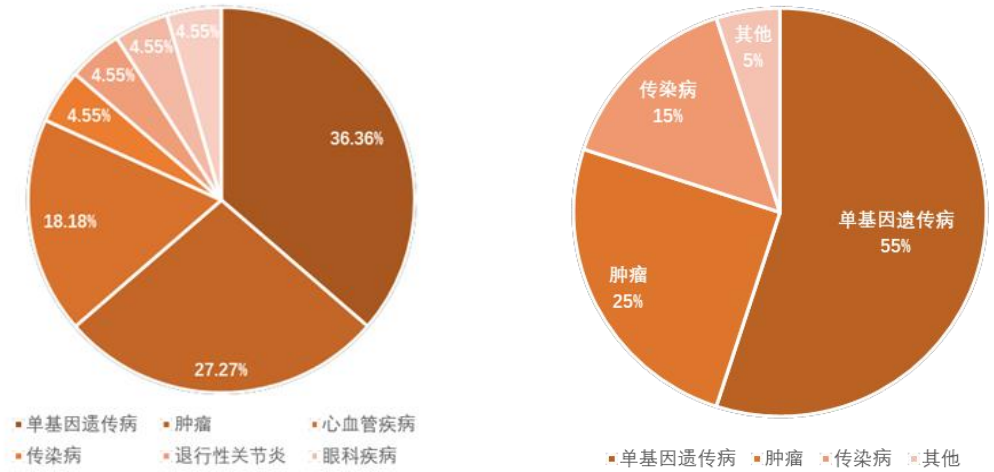
- **细胞和基因治疗**（Cell and Gene Therapy，简称CGT，不包括未经基因修饰的干细胞等广义的细胞疗法），是一种利用基因治疗载体将外源的治疗性基因转导至细胞，再通过外源基因的转录和翻译，改变细胞原有基因表达以治疗疾病的方法。
- 基因治疗则是从指导蛋白质合成的根源——DNA入手，通过调控DNA来改变遗传信息传递，从而改变蛋白质的性状，实现从根源上治疗疾病。
- 基因治疗刚需强烈，适应症以单基因遗传病（罕见病）为主，这类疾病的致病基因明确，同时缺乏有效的治疗手段，面临巨大的未满足临床需求。当前获批的基因治疗药物的适应症以单基因遗传病（36%）、恶性肿瘤（27%）、心血管疾病（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

图2、基因治疗获批药物适应症（左图），中国在研基因治疗药物适应症（右图）



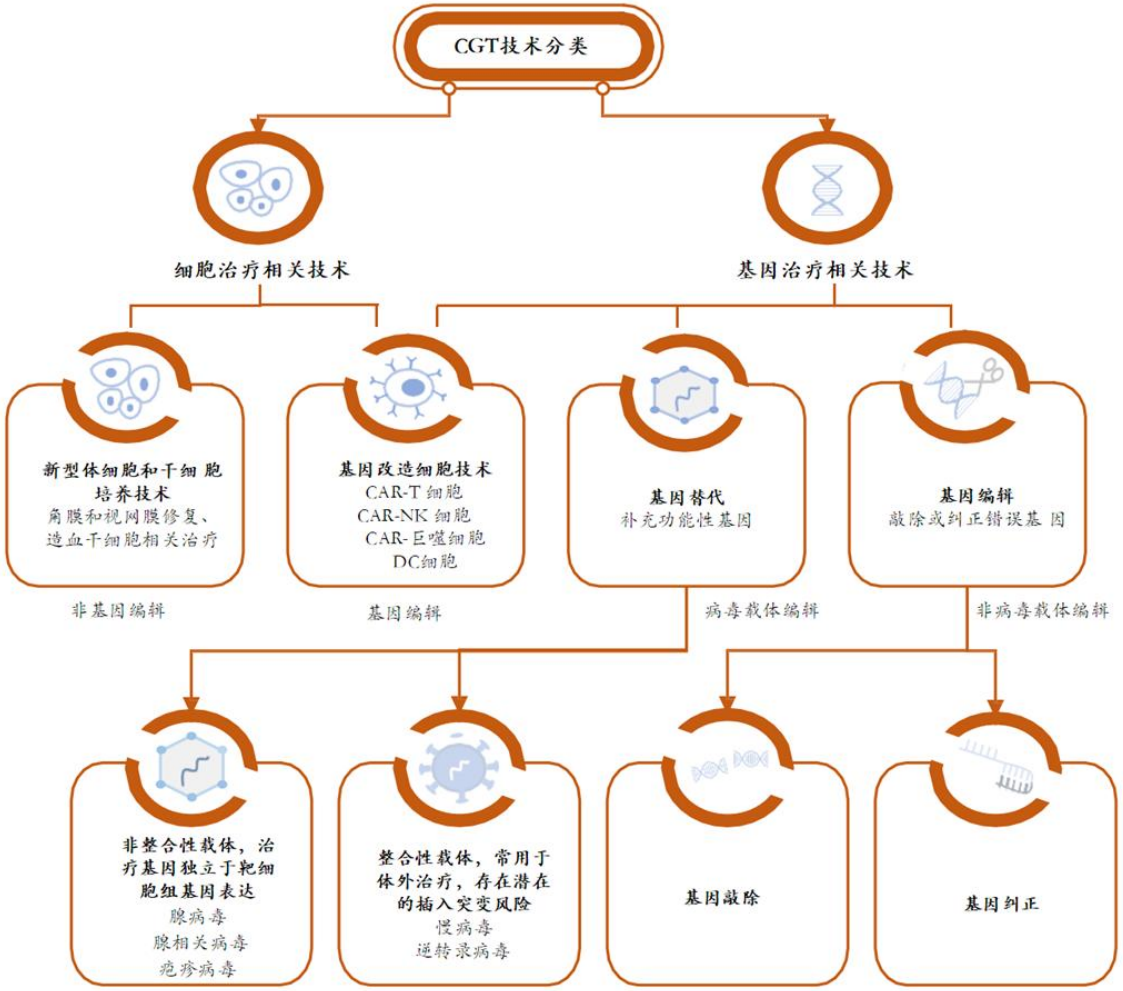
资料来源：公开信息、蛋壳研究院、湘财证券研究所

1.1 细胞基因疗法介绍

细胞基因治疗（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（CGT）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、基因治疗和细胞治疗的定义界定



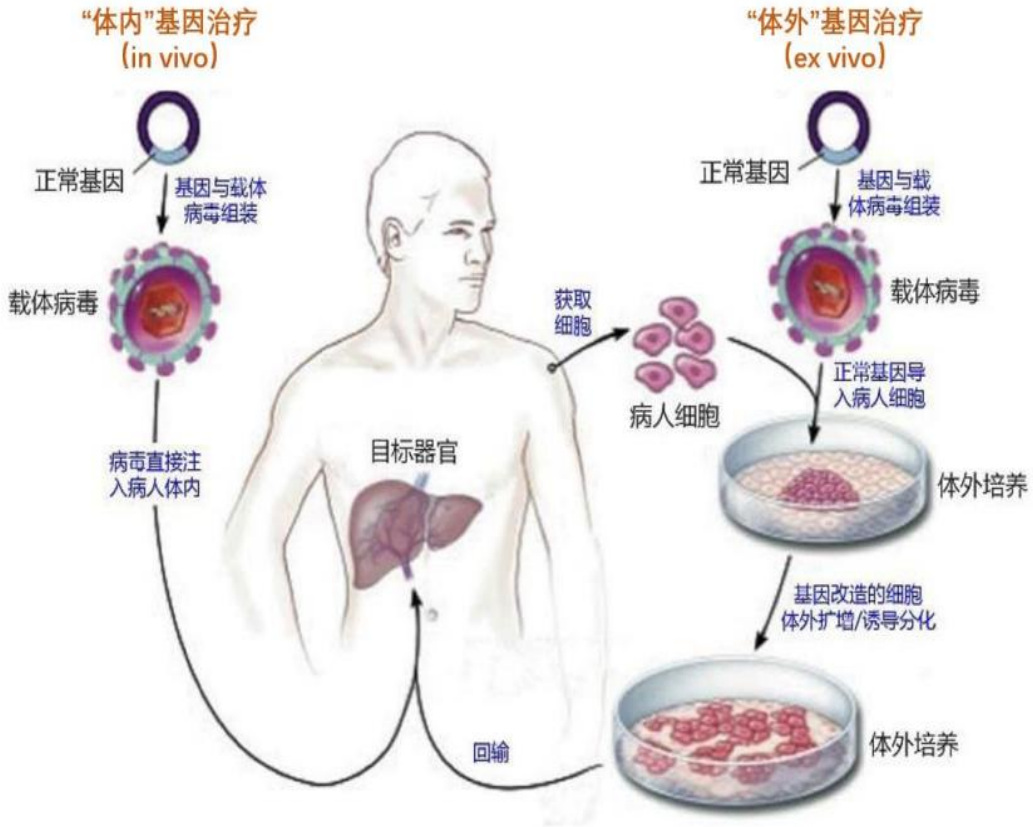
资料来源：弗若斯特沙利文，湘财证券研究所

1.1 细胞基因疗法介绍

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两类：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

1.2 技术尚处萌芽期，商业化元年值得关注

- **基因治疗药物靶点潜力大，作用周期长：**基因治疗的研发优势，体现在一旦解决递送方式，研发难度反而较传统药物更低。
- **细胞基因治疗处于萌芽期：**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，基因治疗目前正处于技术的萌芽期有望引领生物医药的第三次产业变革。细胞基因相关技术连续三年被《Nature》评为具有重大影响的生物技术。

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

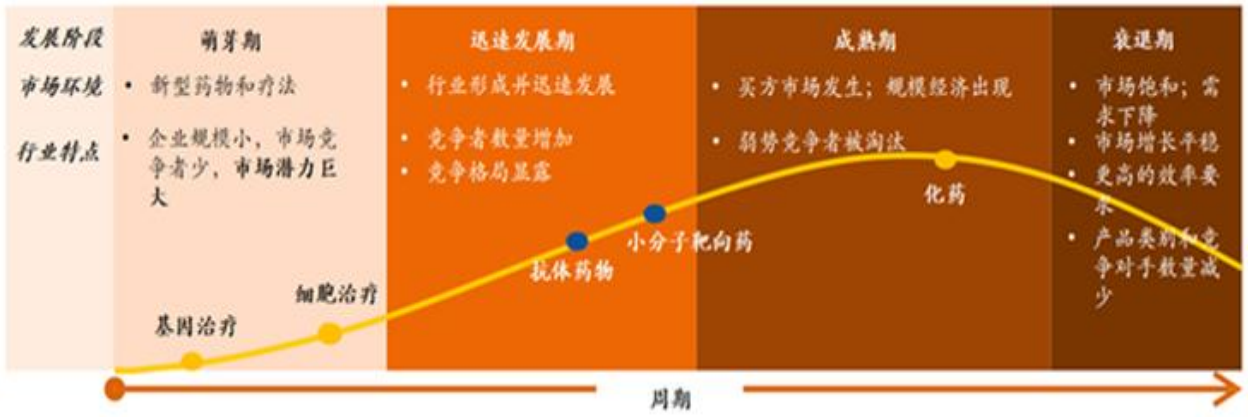
资料来源：蛋壳研究院、湘财证券研究所

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

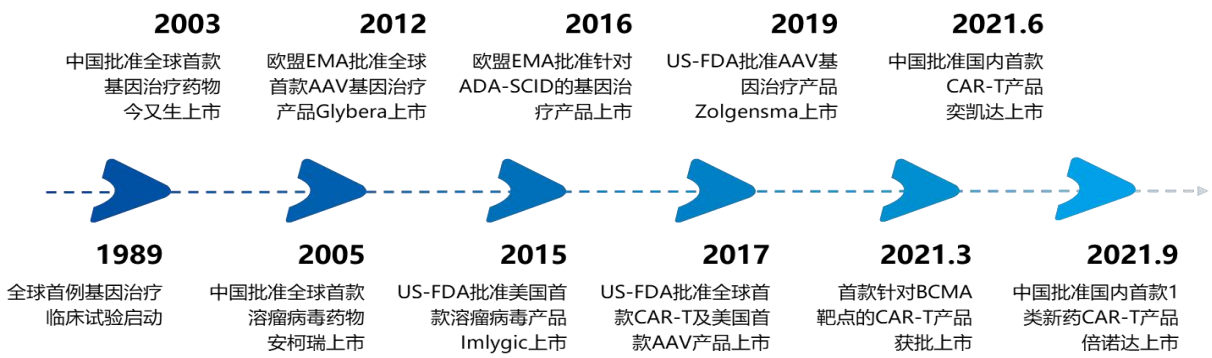


资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

1.2 技术尚处萌芽期，政策进入新时期

- **代表产品CAR-T疗法推动行业进入新时期：**自1953年DNA双螺旋结构模型提出后，相关理论研究和技术取得了巨大进步，为基因治疗的研究及应用奠定了基础。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®。
- **监管进入规范发展阶段：**中国早期对于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。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 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

图7、中国CGT相关监管发展历程

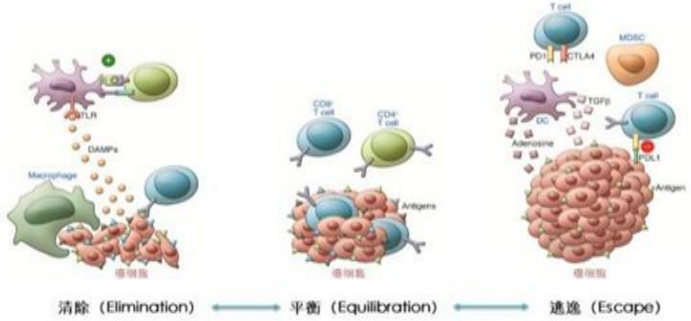


资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

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。

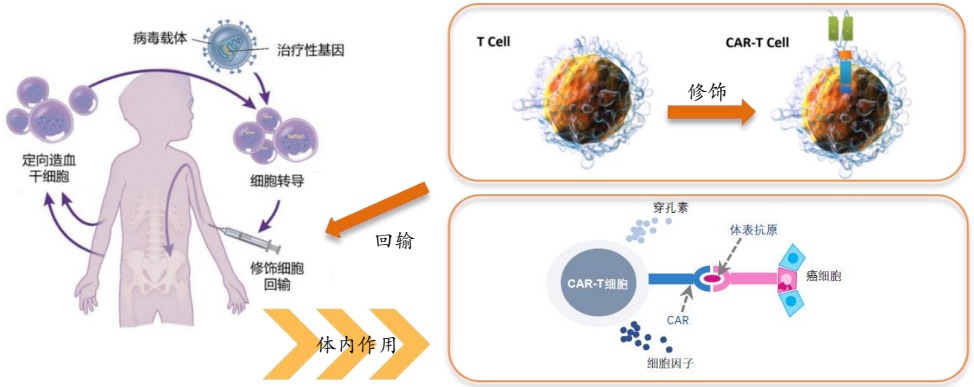
图8、肿瘤细胞体内平衡



资料来源：转化医学网、湘财证券研究所

- **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。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。

图 9、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

表3、肿瘤治疗方式比较

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	α/β/γ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

1.3 CAR-T细胞治疗为例：为肿瘤治疗提供新的可能

- **CAR-T疗法开启肿瘤细胞免疫治疗新时代：**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10、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：美迪西招股说明书、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

- **典型的CAR-T治疗主要分为五大步骤：**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

1.3 CAR-T细胞治疗为例：为肿瘤治疗提供新的可能

- 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。

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（阿基仑赛注射液）	倍诺达	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	• r/r B-ALL儿童及青少年； • r/r DLBCL成人患者； • r/r FL成人患者	• r/r LBCL成人患者； • r/r FL 成人患者	• r/r MCL 成人患者； • r/r B-ALL成人患者	• r/r LBCL成人患者	• r/r MM 成人患者	• r/r LBCL成人患者	• r/r LBCL成人患者	• 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 (2018)、278 (2019)、474 (2020)、587 (2021)	263 (2018)、456 (2019)、563 (2020)、695 (2021)	44 (2020)、170 (2021)	87 (2021)	164 (2021)	/	5 (2021)	/
关键临床试验结果	83%（总缓解率）、63%（完全缓解率）	72%（客观缓解率）、51%（完全缓解率）	87%（客观缓解率）、62%（完全缓解率）	80%（总缓解率）、54%（完全缓解率）	72%（客观缓解率）、28%（完全缓解率）	79%（客观缓解率）、42%（完全缓解率）	78%（客观缓解率）、52%（完全缓解率）	98%（总缓解率）、78%（sCR）

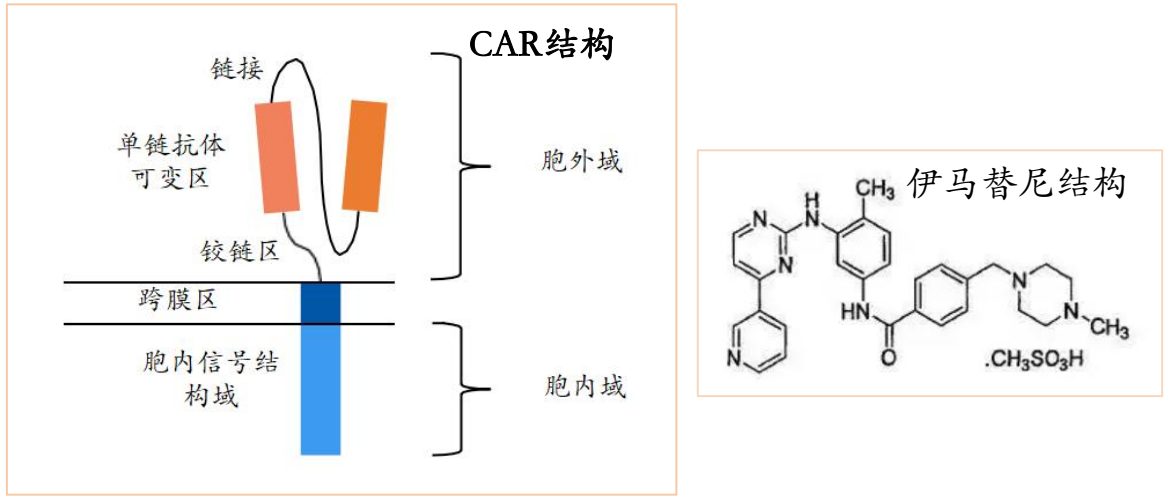
资料来源：灼知咨询、FDA Label、各公司年报、湘财证券研究所

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

1.3 CAR-T细胞治疗为例：为肿瘤治疗提供新的可能

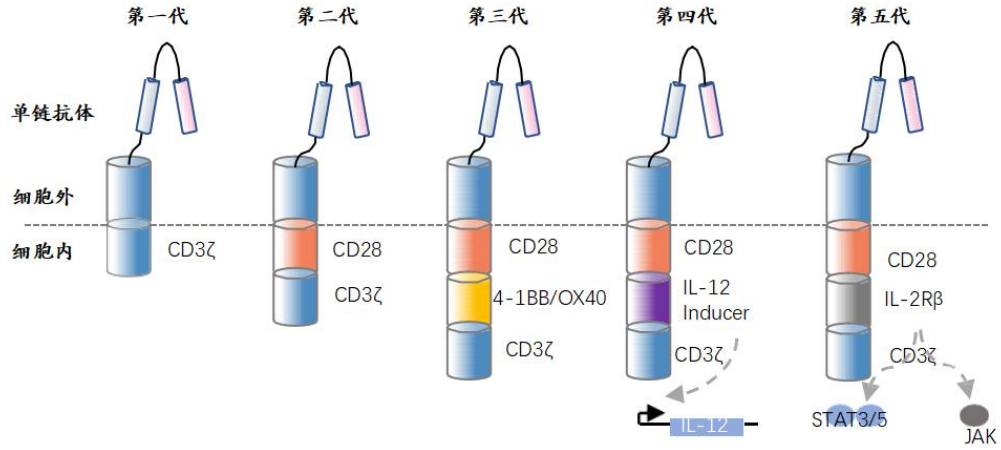
- **嵌合抗原受体主要由细胞外单链抗体、跨膜区和胞内信号结构域组成。**嵌合抗原受体T细胞通过体表嵌合抗原受体来靶向捕捉癌细胞体表的抗原，结合成功后，CAR-T 细胞释放细胞因子，通过穿孔素等对癌细胞进行靶向摧毁。
- CAR-T细胞疗法自开创以来，已经历过五代技术更迭，第二代在第一代的基础上增加了一个共刺激体，增强了CAR-T细胞的存活时间和治疗效果，是许多临床期CAR-T产品的模板。第三代产品在第二代基础上增加了第二个共刺激体，再次增强了CAR-T细胞的增殖和治疗效果。第四代和第五代产品都是通过直接或间接增加对于下游基因的表达或激活以达到增强治疗效果。

图 12、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

图 13、CAR结构经历五代发展，核心变化在胞内信号结构域



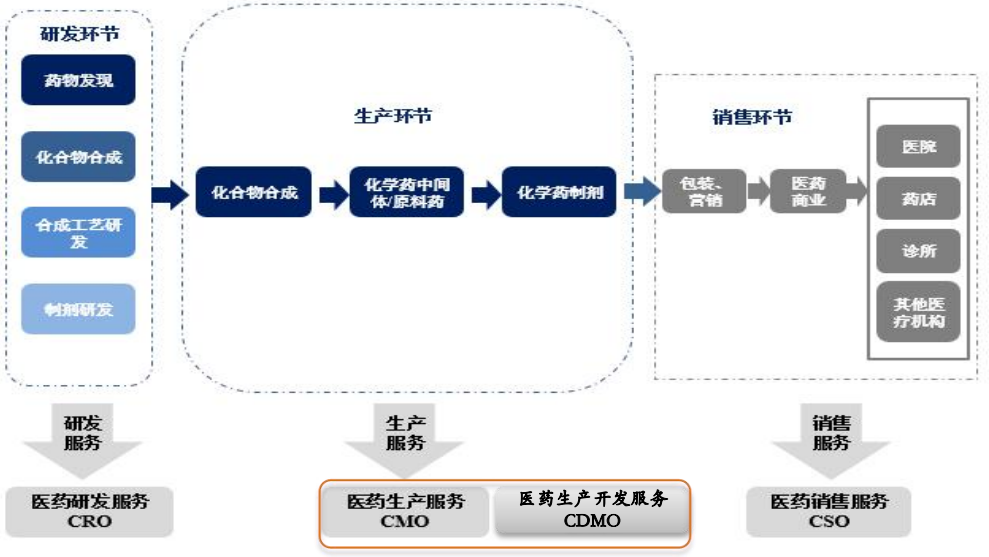
资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

二、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

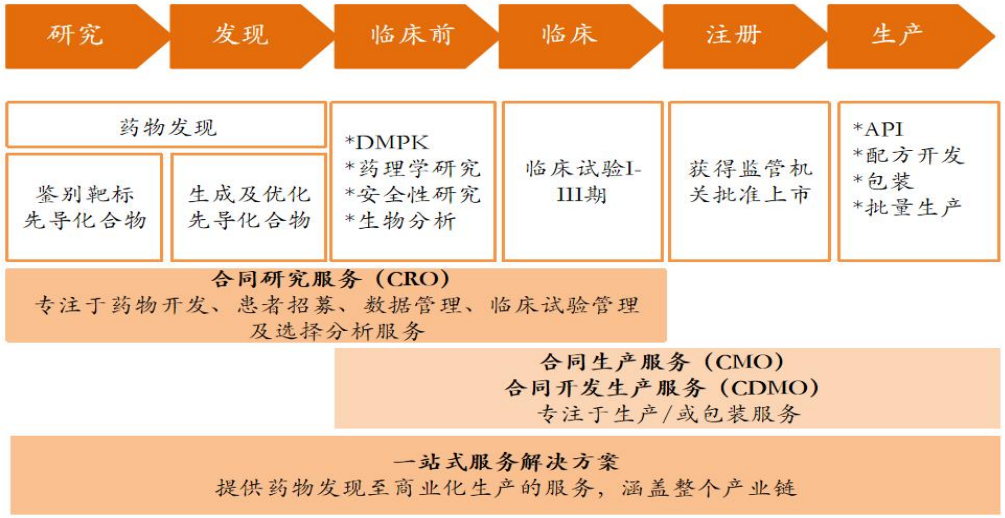
- CRO（contract research organization）——**即合同研发组织**，20世纪80年代初起源于美国，它是通过合同形式为制药企业、医疗机构、中小医药医疗器械研发企业、甚至各种政府基金等机构在基础医学和临床医学研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性的科学机构；CMO（contract manufacture organization）——**即合同生产组织**，主要是接受制药公司的委托，提供产品生产时所需要的工艺开发、配方开发、临床试验用药、化学或生物合成的原料药生产、中间体制造、制剂生产（如粉剂、针剂）以及包装等服务；CDMO（contract development and manufacture organization）——**即合同研发生产组织**，与CMO公司相比，CDMO公司多了研发环节，其不仅承担委托生产的职能，同时提供创新药生产时所需要的工艺流程研发及优化、配方开发及试生产服务。

图14、CXO为医药研发、生产、销售等各环节的服务商



资料来源：美迪西招股说明书、湘财证券研究所

图15、国内主要CRO/CDMO公司业务分布



资料来源：美迪西招股说明书、湘财证券研究所

2.1 细胞基因治疗CRO/CDMO与小分子药差异大

- **细胞基因治疗CRO：**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16、基因治疗CRO



资料来源：和元生物招股书、湘财证券研究所

2.1 细胞基因治疗CRO/CDMO与小分子药差异大

- **基因治疗CDMO 提供临床前研究阶段、临床研究阶段、商业化生产阶段的相关工艺开发和生产服务。**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级样品的GMP 生产服务；商业化生产阶段主要包括大规模GMP 生产服务。此外，CDMO 还提供CMC 材料撰写服务。

图17、基因治疗CDMO



资料来源：和元生物招股书、湘财证券研究所

2.1 细胞基因治疗CRO/CDMO与小分子药差异大

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

- **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：**行业需要具备良好技术、工艺背景和丰富生产管理经验的复合型人才。
- **较多依赖CDMO产业化服务：**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。基因治疗外包渗透率超过65%，远超传统生物制剂的35%。

图18、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

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。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。

- **质粒：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4、细胞基因治疗中质粒的作用

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

2.2 质粒/病毒/细胞为CGT CDMO三大研发生产环节

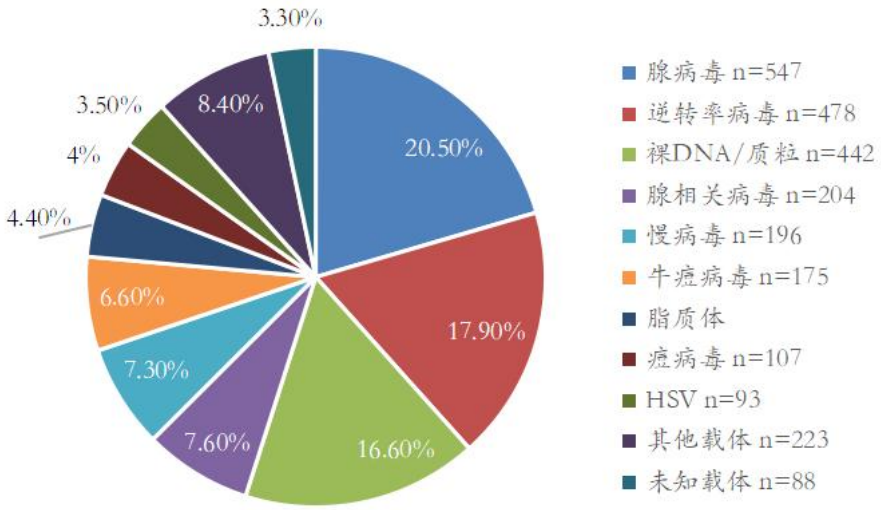
- **病毒载体：主要基因载体工具。**目前基因治疗的递送方式可分为两大类，一类是病毒载体（生物学方法），一类是非病毒载体（包括物理和化学法）。病毒载体具备转导效率高、具有靶向组织特异性的核心优势，但存在免疫原性较高，慢病毒随机插入基因组致癌风险等安全性问题，以及规模化放大生产的瓶颈有待突破。经人工改造失去致病能力的病毒载体是当前被广泛应用的递送方式，关键优势在于其天然转导效率高。
- 目前人工改造的病毒是基因治疗中最常用的载体，据Samantha L. Ginn 综述文章的统计，在1989-2017年间基因治疗的所有临床试验中，使用病毒载体的临床占总数的67.3%。

表5、细胞基因治疗中病毒的作用

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

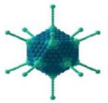
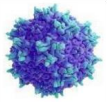
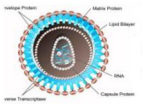


资料来源：Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update、湘财证券研究所

2.2 质粒/病毒/细胞为CGT CDMO三大研发生产环节

- **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）。
- 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6、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，目的基因可能被稀释	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

2.3 CGT 较多依赖CDMO产业化服务

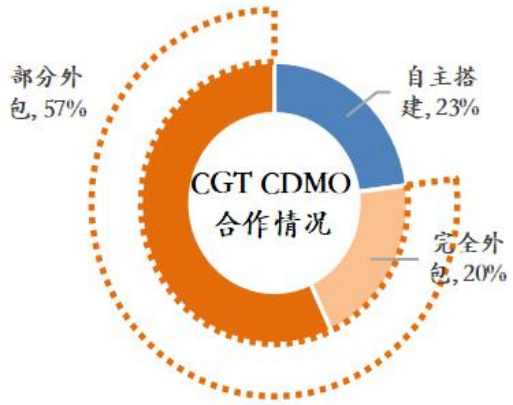
- **细胞基因治疗的研发费用明显高于传统药物。**细胞和基因疗法在发现和临床前阶段的研发费用在9亿美元至11亿美元，临床阶段的费用在8亿美元至12亿美元，显著高于传统药物的6-7亿美元及6.5-7.8亿美元，约为传统药物的1.2-1.5倍。CGT药物生产成本高，工艺复杂，各类活性及安全性测试复杂，而CGT CDMO公司可以为CGT新药公司节省生产设备和生产团队投入，使其关注与CGT药物研发。
- **较多依赖CDMO产业化服务，生产外包渗透率高于传统药物：**根据ARM报告、弗若斯特沙利文分析，截至2020年12月31日，全球约500家基因治疗公司中，79.1%的基因治疗公司为初创公司；据J.P.Morgan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。

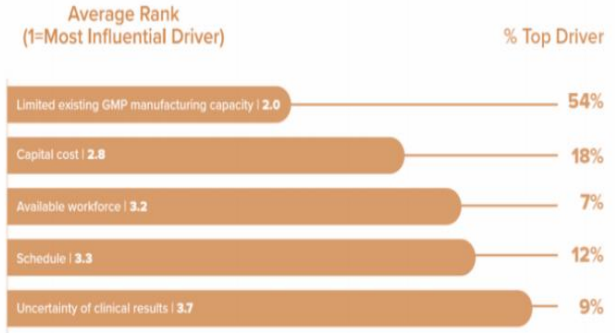
图20、CGT 及传统药物研发费用对比

	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

图21、细胞基因治疗中的质粒的作用





资料来源：CRB：Cell and Gene Therapy Industry Report - Final (19Oct2020)，湘财证券研究所

三、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%。
- 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22、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23、2022H1全球医药生物投融资细胞基因治疗活跃度居前

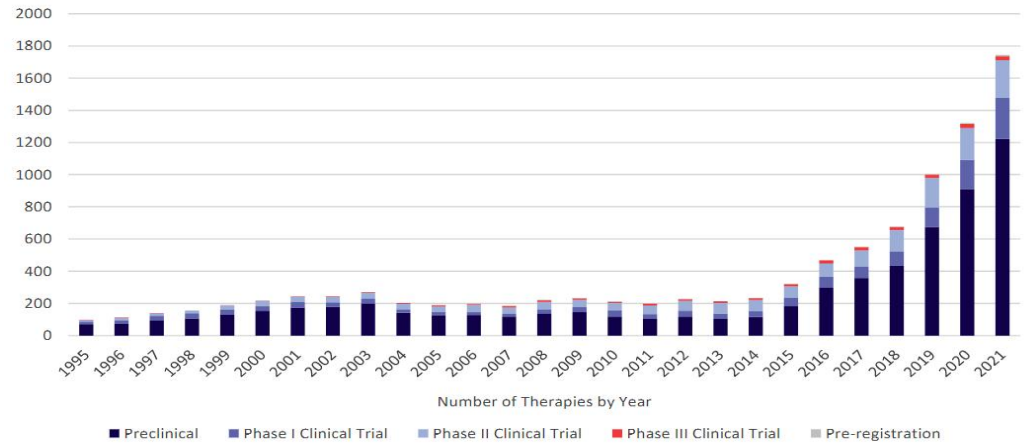


资料来源：动脉网、、湘财证券研究所

3.1 细胞基因治疗备受关注，产业即将爆发

- **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（AmericanSociety 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。
- 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。
- **基因治疗产业发展前景将长期向好。**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。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。

图24、2021年全球累计在研基因治疗临床试验超过 1700 项



资料来源：和元生物招股书、ASGCT《Gene, Cell,& RNA Therapy Landscape》，湘财证券研究所　统计数据包含注册和非注册临床试验。

表7、细胞基因治疗全球临床阶段试验数目

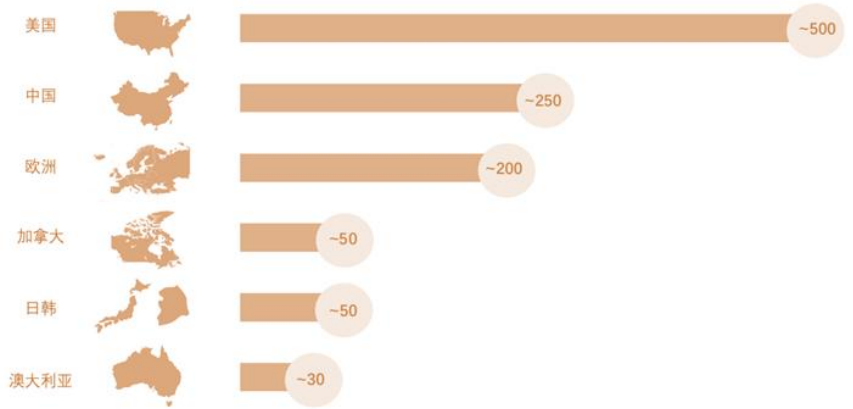
全球数据	临床项目数		
	2020	2021	YoY
临床前	911	1223	34.2%
临床 I 期	180	254	41.1%
临床 II 期	199	234	17.6%
临床 III 期	24	26	8.3%
Pre-registration	7	8	14.3%
累计在研基因治疗临床试验	1,321	1,745	32.1%
临床阶段总数	410	522	27.3%

资料来源：和元生物招股书、ASGCT《Gene, Cell,& RNA Therapy Landscape》，湘财证券研究所　统计数据包含注册和非注册临床试验。

3.1 细胞基因治疗备受关注，产业即将爆发

- **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；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。
- **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。

图25、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

表8、国内鼓励体外诊断产业发展相关政策

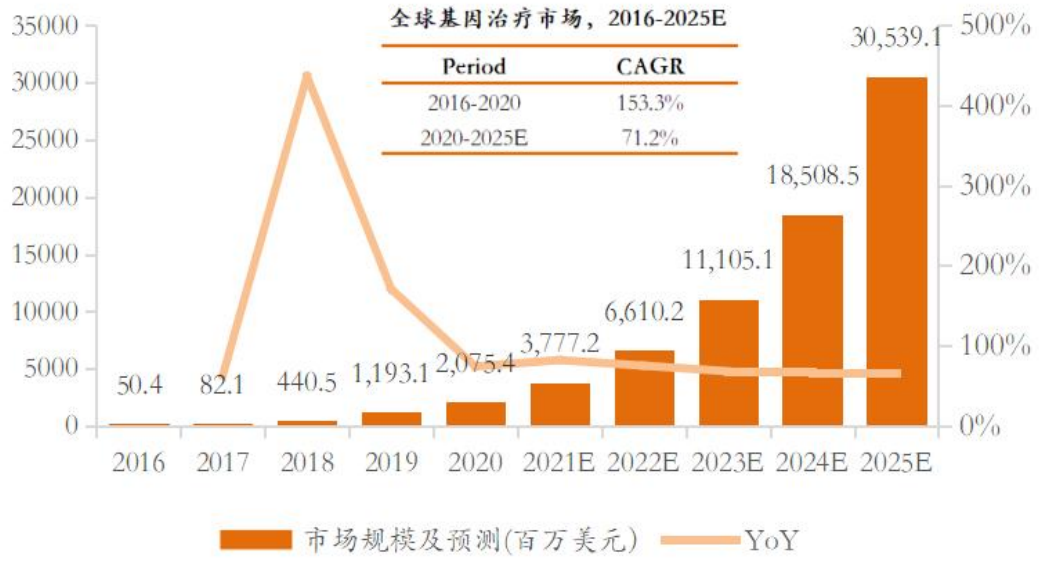
时间	政策名称	部门	核心内容
2021.3	《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》（“十四五”规划）	国务院	将基因组学研究应用，遗传细胞和遗传育种、合成生物、生物药等技术创新列为重点发展领域。基因疗法是基因组学研究应用的核心新兴领域。
2022.1	《十四五医药工业发展规划》	全国人大常委会	，重点开发细胞治疗和基因治疗药物等新型生物药的产业化制备技术
2021	《上海市先进制造业发展“十四五”规划》	上海市政府	加快免疫治疗、基因治疗、溶瘤病毒疗法等技术产品的研究和转化，加强合同委托模式（CMO/CDMO）发展
2021	《北京市“十四五”时期高精尖产业发展规划》	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

3.1 细胞基因治疗备受关注，产业即将爆发

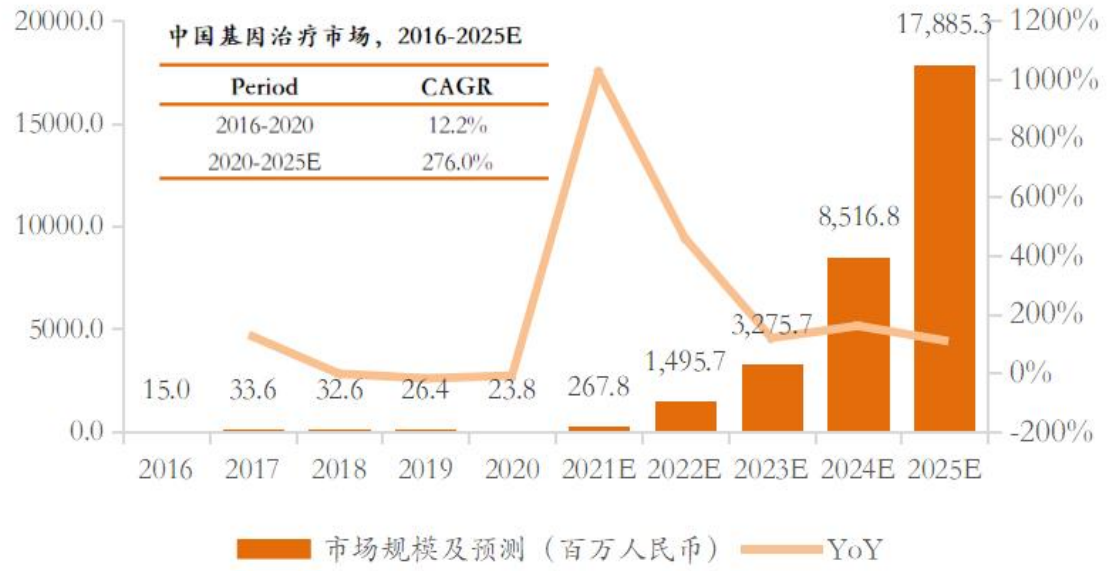
- 2015年以来，全球基因治疗行业开始高速发展。从2016年到2020年，市场规模从5,040万美元增长到20.8亿美元，预计到2025年，全球基因治疗市场规模将达到近305.4亿美元。
- 2016年-2020年，中国基因治疗市场规模从1,500万元增长到2,380万元，增长幅度尚不明显。但随着基因治疗近年来临床试验的大量开展、基因治疗产品的陆续预期获批上市、相关利好产业政策的支持，预计国内基因治疗市场规模将快速扩大，到2025年将达到178.9亿元。

图26、全球基因治疗市场规模，2016-2025E



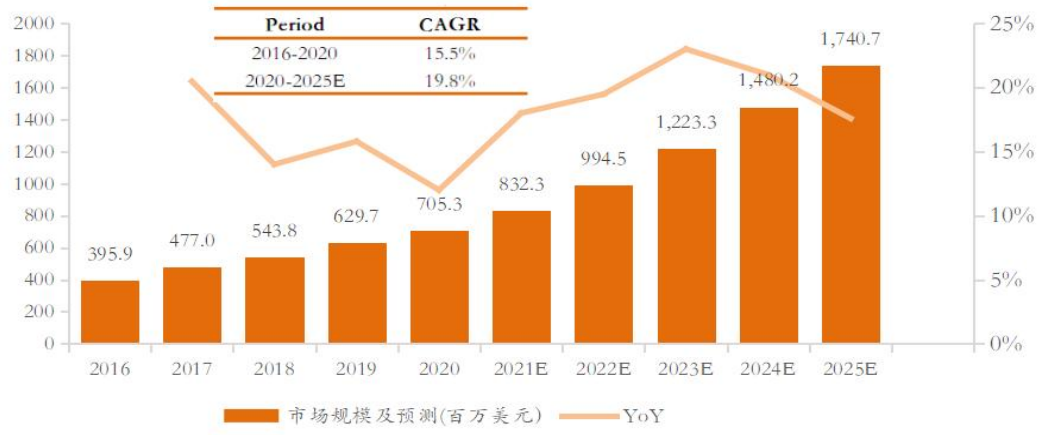
资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图27、中国基因治疗市场规模，2016-2025E



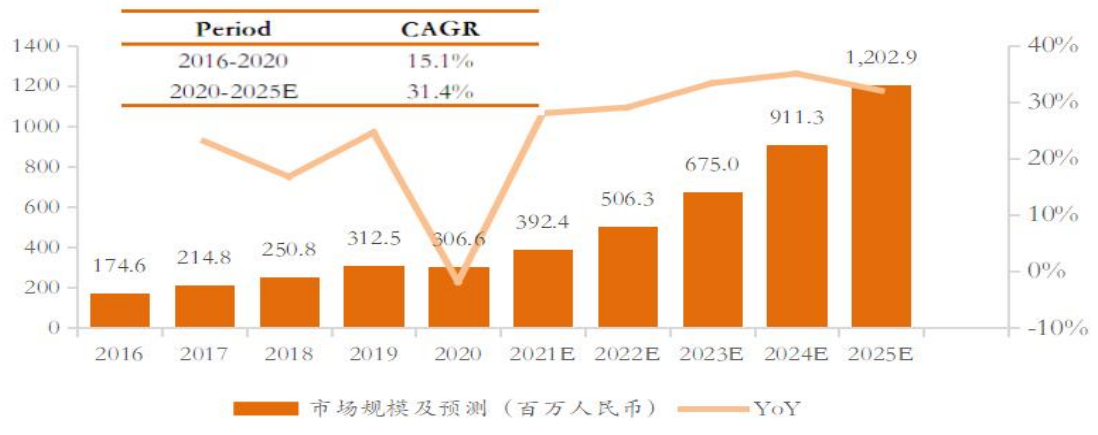
资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图28、全球基因治疗CRO 市场，2016-2025E



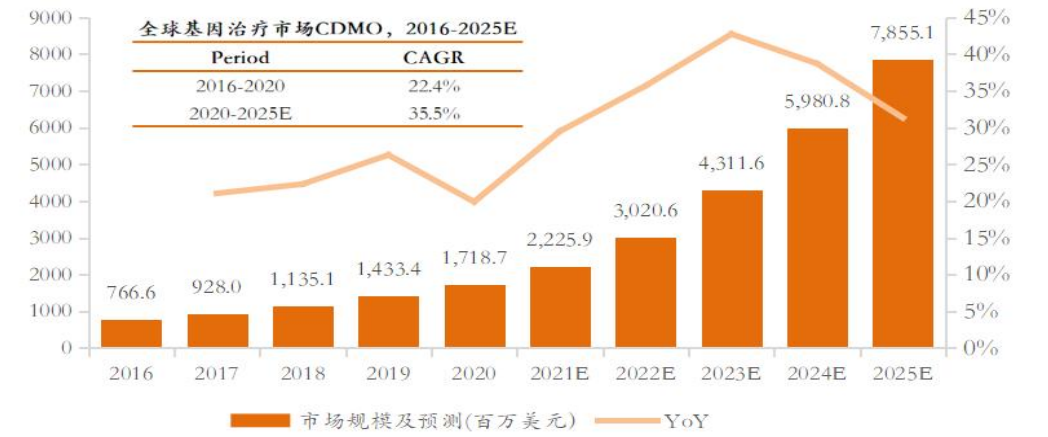
资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图29、中国基因治疗CRO 市场，2016-2025E



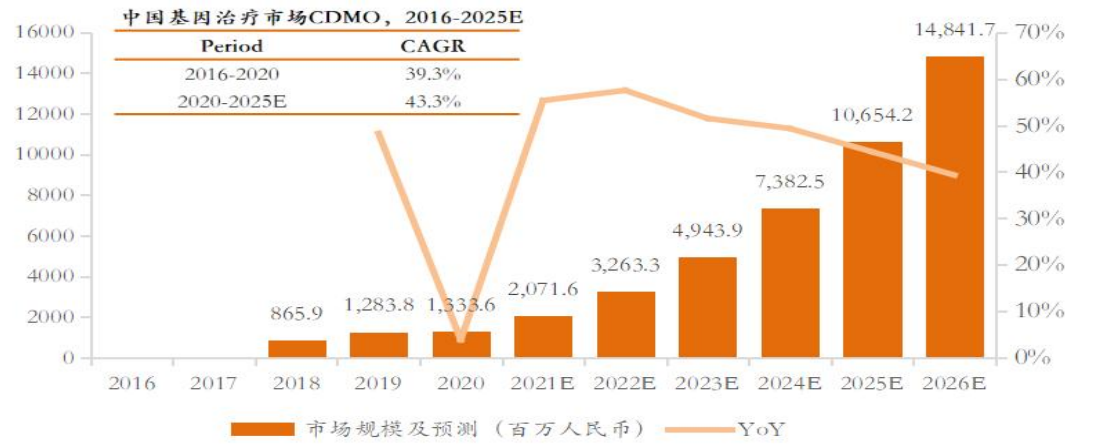
资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图30、全球基因治疗CDMO市场，2016-2025E



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

图31、中国基因治疗CDMO市场，2016-2025E



资料来源：弗若斯特沙利文、湘财证券研究所

3.2 全球格局清晰，国内积极布局

目前国内参与细胞基因治疗CDMO的公司主要有和元生物、金斯瑞生物科技、药明康德、博腾股份、康龙化成等。

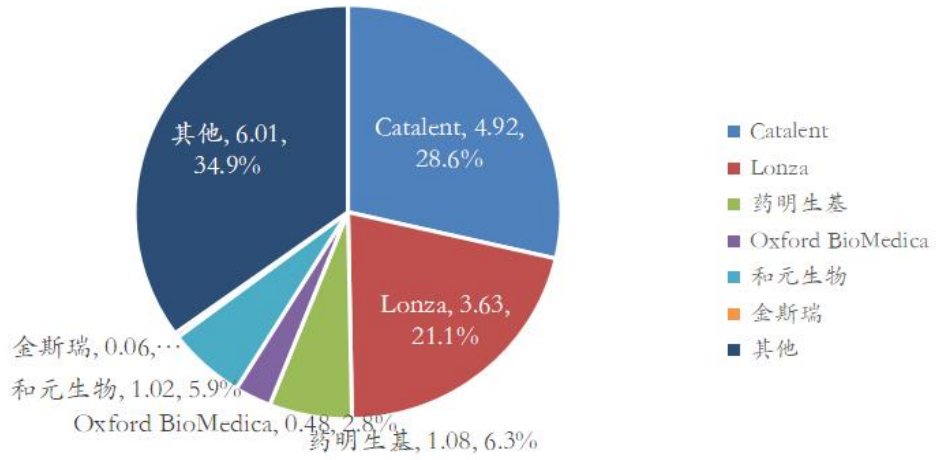
	2020 营收	成立时间	客户构成	备注
Catalent	4.92 亿美元	2007	未披露	提供腺相关病毒以及其他病毒载体、疫苗、溶瘤病毒和 CAR-T 免疫治疗开发和生产相关的全方位服务，具体包括：①提供从药物开发到药物灌装、制造和包装的综合解决方案；②聚焦商业化生产的工艺开发与放大；③面向临床试验且符合 GMP 规范的生产；④关于药品的生产工艺和验证方法的分析服务。
Lonza	3.63 亿美元	1897	诺华、吉利德等超过 160 个客户	致力于提供用于临床和长期商业生产的病毒载体和细胞基因治疗产品，具有超过 20 年的 cGMP 生产经验。Lonza 的经营项目包括针对异体和自体细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自体和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 CTDMO，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

3.2 全球格局清晰，国内积极布局

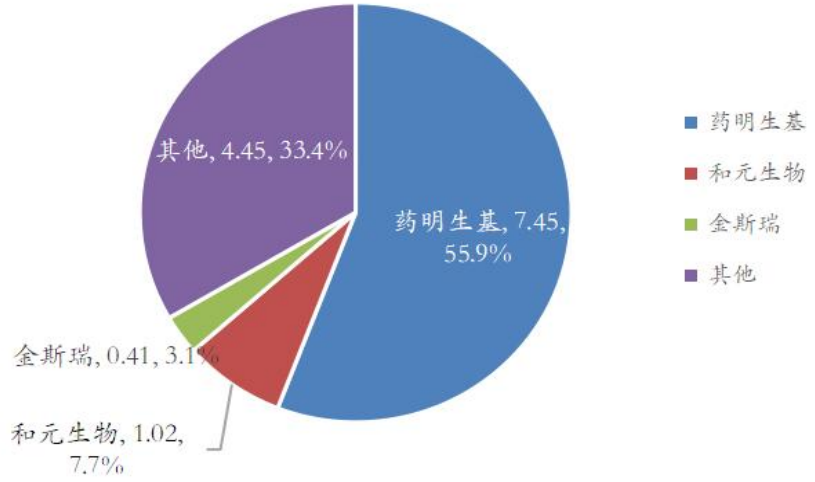
- CGT CMO/CDMO行业集中度相对较高，以2020年为例前四大公司市场占比接近60%：**海外第一梯队：**包括Catalent、Lonza。其中Catalent是全球最大的CGT CMO/CDMO市场参与者，CGT CDMO市场占有率达到约29%。海外头部三家企业产业链布局和能力平台搭建都较为完善，均具备临床前/临床/商业化生产能力，同时覆盖细胞基因疗法主流药物。**海外第二梯队：**包括药明康德(无锡生基医药WuXi ATU)、Oxford Biomedica，占据约9%市场份额。海外第二梯队供应商在细胞基因治疗的某些环节具备高壁垒的技术能力平台，之后再过收购或加大投入逐步完成全产业链布局。**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 32、2020全球基因治疗CDMO竞争格局（亿美元）



资料来源：美迪西招股说明书、湘财证券研究所

图 33、2020全球基因治疗CDMO竞争格局（亿元）



资料来源：美迪西招股说明书、湘财证券研究所

3.2 全球格局清晰，国内积极布局

中国基因细胞治疗 CRO/CDMO 公司快速崛起，相较全球龙头，第一梯队公司公司业务全面，但产能体量有待发展：

- 国内头部CGT CDMO公司已经快速崛起，相较全球龙头业务布局已经相对全面，普遍具有多种载体生产工艺，并建立了一定的质控体系。
- GMP生产生产能力不足： 当前国内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。

表9、国内第一梯队公司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 CTDMO)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 条。	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，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：各公司公告、湘财证券研究所

3.3 投资建议：关注细胞基因治疗先行者

综上，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：

- **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。
- **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。
- **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。

我们看好国内细胞基因治疗CDMO行业发展，建议关注前瞻布局细胞基因治疗的相关CDMO公司。

四、风险提示

4 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。

感谢聆听！

湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

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。

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。