

## 医药高端制造系列报告三

# 细胞基因治疗CDMO行业深度报告： 星火已成燎原势，CGT疗法外包布局正当时

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师：周新明

执业证书编号：S0600520090002

联系邮箱：zhouxm@dwzq.com.cn

2021年7月31日

## 投资逻辑

- **CGT (细胞基因治疗) 终端市场不断扩容, 打开外包广阔天地:** CGT终端市场持续扩容, 根据Frost & Sullivan数据, 2020年全球基因治疗市场规模达20.8亿美元, 预计到2025年全球市场规模将达到305.4亿美元, 2020-2025年CAGR为71.2%; 2020年中国基因治疗市场规模为2380万元, 到2025年将达到178.9亿元, 2020-2025年CAGR达276.0%。在药物CGT研发管线方面, 根据Nature(2021)统计截至2021年4月全球共有1358个活跃的细胞治疗临床试验, 较2020年底大幅增长43%。Big Pharma于此广泛布局, Top 20药企中已有16家自研发、收购或合作开发CGT管线。Biotech公司则引领CGT研发, 根据和元生物招股书, CGT领域融资总额由2017年的约75亿美元增长至2020年的199亿美元, 为Biotech公司研发提供充足动力。迅速扩大的市场规模衍生出较大基因治疗产品研发需求, 为CDMO企业发展提供广阔空间。
- **细胞基因治疗有望再现掘金热, 带富CDMO卖水人:** 从产业角度出发我们认为CGT产品新技术、新适应症的应用、商业化的加速兑现、以及本土产品的获批预期叠加行业在岸属性, 将带动国内相关CDMO产业的繁荣。从企业角度看, 工艺优化与成本控制是生产端的痛点, CDMO供应商有望借此提升渗透率。从投资角度看, 细胞基因治疗CDMO与大分子CDMO类似, 但其爆发性更强。据Frost & Sullivan预测, 2020年中国细胞基因治疗CDMO市场规模为13.34亿元, 至2027年市场规模有望达到197.4亿元, 2020-2027年CAGR高达47.0%, 行业布局正当时。
- **细胞基因治疗生产具有高壁垒, CDMO企业通过专业化分工实现赋能:** CGT生产可分为质粒工程、病毒工程、细胞工程三个较为独立的部分, 各自难点不一, 在质粒构建、菌库构建、递送系统设计、细胞系构建、细胞培养等环节, 药企与CDMO企业间存在技术互补。当前CGT领域技术迭代速度快, 企业前期投入较大且风险较高, 选择CDMO服务不失为明智策略。在这一过程中, 我们认为具有工艺开发经验和优势的 know-how CDMO公司竞争力凸显。
- **瞄准痛点, 成本控制是细胞基因治疗CDMO行业发展的根本驱动力:** 通过拆分各类型CGT生产流程, 我们发现总成本与自体/异体类型、所需剂量和生产规模、以及生产工艺相关。总的来说, CGT产品的生产能够体现规模效应, 企业通过CDMO供应商主要能做到的成本控制包括: 1) 病毒载体转导效率的提升, 提高CAR-T细胞收率; 2) 工艺改进减少环节失败率和研发生产耗时; 3) 外包从而减少过高的前期投入, 或通过外包追求自动化、封闭式生产; 4) 通过生产转移, 降低人工成本。而国内企业在国产设备耗材花费、以及人员开支上更优, 有望强化国内CDMO粘性与需求。

## 选股思路

- 参考Oxford BioMedica发展路径, 我们认为平台化的技术能力、尽早的商业化合作项目经验、和符合GMP规范的充裕产能是细胞基因治疗CDMO公司的主要优势。当前环境下, CGT CDMO主要发力在质粒、病毒载体等相对标准化环节, 而在细胞工程领域CDMO可以通过提供工艺开发服务、自动化设备、重要仪器和耗材、或检测服务进行渗透。我们建议从以下角度进行考察: 1) 专注质粒、病毒载体等细分领域: 重点推荐药明康德(无锡生基)、建议关注金斯瑞生物科技、博腾股份(博腾生物); 2) 一体化平台服务商: 建议关注和元生物; 3) 收购布局细胞基因治疗CDMO: 重点推荐康龙化成。
- 风险提示: 1) 技术快速迭代风险; 2) 政策及监管收严风险; 3) 上游原材料及设备提价风险。

➤ **上游主要供应商为海外垄断:**

**原材料与实验动物:** 包括蛋白、抗体、实验动物、动物模型等, 供应商包括安捷伦、赛默飞等; 实验动物包括豚鼠、金黄地鼠等, 供应商包括维通利华(Charles River)等。

**耗材与试剂:** 包括试剂与起始物料, 如培养基、缓冲液、生产用细胞等, 供应商如Gibco、Hyclone等; 还包括各类材料, 如各类微球色谱材料、细胞激活用磁微粒、一次性反应膜材料等, 供应商包括Tosoh, 赛默飞、S-A等。

**仪器与设备:** 仪器包括生物感应器、细胞培养仪器、细胞分离系统等, 主要供应商包括Cytiva、赛默飞、美天旎、泰尔茂等, 以及相应的风险监控系统和生物制药设备, 如隔离器供应商如东富龙、泰林生物等。



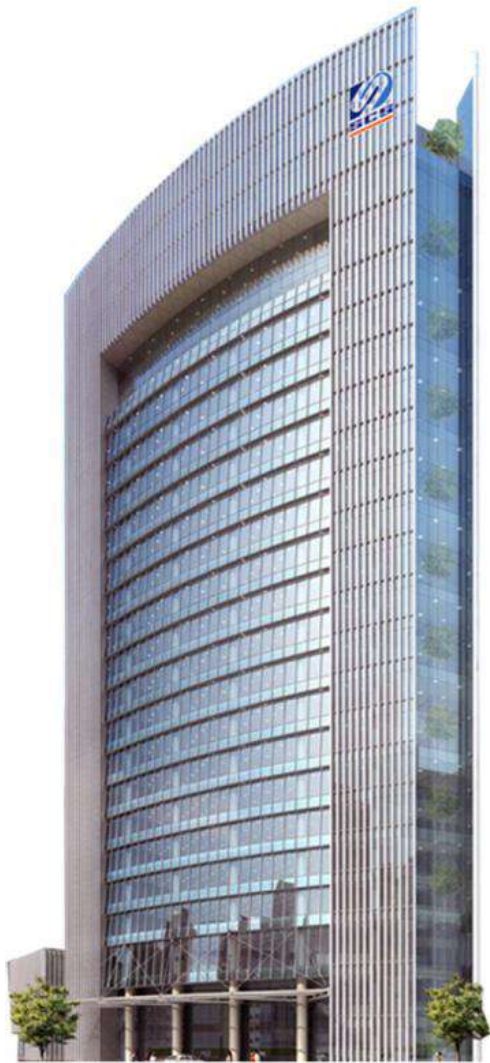
➤ **下游为各类创新药企, 终端主要为大型医疗机构:**

CDMO产业的下游主要为各类药物研发公司客户, 使用产品包括质粒、病毒载体、细胞产品等。细胞基因治疗产品的终端则是以三级医院为主的各类医疗机构。

资料来源: 和元生物招股书, 东吴证券研究所整理

打开

打开



- **一、细胞基因治疗市场持续扩容，创造外包繁荣沃土**
- **二、细胞基因治疗掘金热有望再次带富CXO卖水人**
- **三、工艺高壁垒，CDMO通过专业化分工实现赋能**
- **四、瞄准行业痛点，降低成本是驱动行业发展的主要动力**
- **五、从Oxford Biomedica看CDMO企业核心竞争优势**
- **六、投资建议**
- **七、风险提示**

## 一、细胞基因治疗市场持续扩容，创造外包繁荣沃土

# 1.1 CGT以疾病为导向，引导下一代治疗

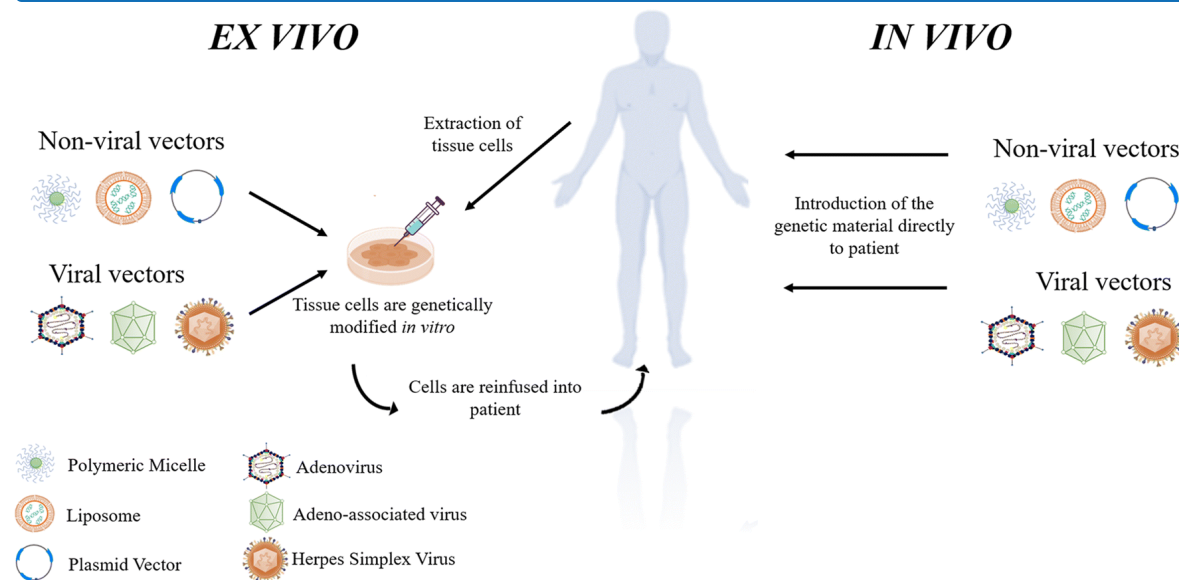
- **细胞基因治疗 (CGT) 以遗传物质为靶点，引导下一代治疗。** 细胞和基因治疗 (CGT, 在本文中不包括未经基因修饰的干细胞等广义细胞疗法) 是一种利用基因治疗载体将外源的治疗性基因转导至细胞，再通过外源基因的转录和翻译，改变细胞原有基因表达以治疗疾病的方法。从机制上看，CGT的靶点是遗传物质，作用模式包括：1) 通过基因编辑等方式，用正常基因代替致病基因，以弥补特定蛋白的功能缺陷等；2) 通过RNAi等方式，抑制致病基因的表达。3) 通过转基因等方式导入新的或经过改造的基因，使之表达目标产物。
- **CGT产品的主要形式包括基因治疗载体、溶瘤病毒产品、细胞产品 (如CAR-T、NK细胞) 等，治疗策略包括体内 (in vivo) 与体外 (ex vivo)。** 其中体外治疗借助整合型病毒载体在体外将基因导入前体细胞或干细胞的基因组，体外扩增将基因传递至子代细胞后再回输体内，典型代表是CAR-T疗法。体内治疗则借助非病毒或病毒载体将功能基因转入宿主细胞，常用的非病毒载体包括聚合物胶束、脂质体颗粒、质粒等，常用的病毒载体包括腺病毒、腺相关病毒 (AAV)、逆转录病毒、慢病毒等。

各类疗法的主要特点

a Characteristics of therapeutic modalities

Modality	Cause of disease at the protein level		Molecular target	Protein target localization			Delivery		
	Reduction or loss of function	Excessive or detrimental function		Extracellular	Plasma membrane	Intracellular	Oral	Injection	Inhaled
Small molecule	●	●	DNA → RNA → Protein	●	●	●	●	●	●
Protein replacement	○	○		○	○	○			○
Antibody		●		●	●				●
Oligonucleotide therapy	○	○		○	○	○			○
Cell and gene therapy*	●		●	●	●	●			●

体内和体外治疗过程示意图



资料来源: Nature Reviews Drug Discovery (2020), 东吴证券研究所

资料来源: 3 Biotech (2020), 东吴证券研究所

# 1.1 CGT以疾病为导向，引导下一代治疗

- 截至2021年，FDA已批准超30个CGT产品，总体可分为两类：包含遗传物质递送及基因改造的CGT产品，以及不涉及遗传物质递送的广义的细胞治疗产品。后者主要为干细胞疗法，通过把健康的干细胞移植到患者体内，以修复或替换受损的组织 and 细胞，从而达到治疗的目的，近年来带有遗传物质递送或对基因改造的CGT逐渐成为主导。**值得注意的是CGT适应症多为肿瘤与各类罕见病，其开发具有极强的疾病导向。**
- 已获FDA批准的CGT产品涉及的遗传物质递送可分为四类：**1) 寡核苷酸药物，通过ASO、siRNA等特异地与靶基因DNA或mRNA结合而抑制基因表达，实现RNA干扰；2) 基因治疗，通过病毒载体将目的基因送至患者体内实现目的基因的表达；3) CAR-T等细胞疗法，通过基因改造使T细胞等具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞的能力，然后回输患者体内；4) 溶瘤病毒，通过基因改造的具有复制能力的病毒直接对肿瘤杀伤。

### 获FDA批准的包含遗传物质递送的CGT产品(截至2021年)

### 获FDA批准的无遗传物质递送的CGT产品(截至2021年)

商品名	适应症	公司	获批时间	疗法分类	载体
ABECMA	成人复发或难治性多发性骨髓瘤	Celgene Corporation	2021	CAR-T	慢病毒
BREYANZI	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	Juno Therapeutics, Inc.	2021	CAR-T	慢病毒
casimersen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2021	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
TECARTUS	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	Kite Pharma, Inc.	2020	CAR-T	逆转录病毒
Viltepso	杜氏肌营养不良症	Nippon Shinyaku	2020	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
OXLUMO	原发性高草酸尿症1型 (PH1)	Alynlam	2020	siRNA(RNAi疗法)	siRNA
Givlaari	急性肝卟啉症 (FAP)	Alynlam	2019	siRNA(RNAi疗法)	siRNA
golodirsen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2019	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
Zolgensma	脊髓型肌萎缩	AveXis	2019	基因疗法	rAAV9-SMN1
Onpattro	淀粉样变性	Alnylam Pharmaceuticals	2018	siRNA(RNAi疗法)	Lipid complex-siRNA
Tegsedi	淀粉样变性	Ionis Pharmaceuticals and Akcea Therapeutics	2018	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
Luxturna	双等位基因 RPE65 突变相关的视网膜营养不良	Spark Therapeutics	2017	基因疗法	rAAV2-PRE65
Yescarta	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	Kite Pharma	2017	CAR-T	逆转录病毒
Kymriah	25岁以下复发或难治性B细胞前体急性淋巴性白血病以及成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	Novartis Pharmaceuticals	2017	CAR-T	慢病毒
Spinraza	脊髓型肌萎缩	Biogen	2016	反义寡核苷酸(ASO)	寡核苷酸
eteplirsen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2016	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
Imlygic	黑色素瘤	Amgen	2015	溶瘤病毒	HSV1-GM-CSF
Kynamro	纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH)	Genzyme	2013	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸
Macugen	新生血管性年龄相关性黄斑变性	Eyetech, Pfizer	2004	核酸适配体 (Aptamer)	寡核苷酸
Vitravene	巨细胞病毒性视网膜炎	Ionis Pharmaceuticals	1998	反义寡核苷酸 (ASO)	寡核苷酸

商品名	适应症	公司	获批时间	细胞类型
HPC, Cord Blood	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	MD Anderson Cord Blood Bank	2018	造血祖脐带细胞
Clevecord	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	Cleveland Cord Blood Center	2016	造血祖脐带细胞
MACI	软骨缺失	Vericel Corporation	2016	异体细胞
HPC, Cord Blood	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	Bloodworks	2016	造血祖脐带细胞
CORDCYTE	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	Life South Community Blood Centers, Inc.	2013	造血祖脐带细胞
ALLOCORD	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	2013	造血祖脐带细胞
Ducord	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	Duke University School of Medicine	2012	造血祖脐带细胞
GINTUIT	成人膜瓣手术所致创面的血管损伤	Organogenesis Incorporated	2012	异体细胞
HPC, Cord Blood	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	2012	造血祖脐带细胞
Hemacord	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	New York Blood Center, Inc	2011	造血祖脐带细胞
Laviv	成人中至重度鼻唇沟皱纹矫正	Fibrocell Technologies, Inc.	2011	自体成纤维细胞
PROVENGE	转移性去势抵抗性前列腺癌	Dendreon Corporation	2010	自体细胞免疫

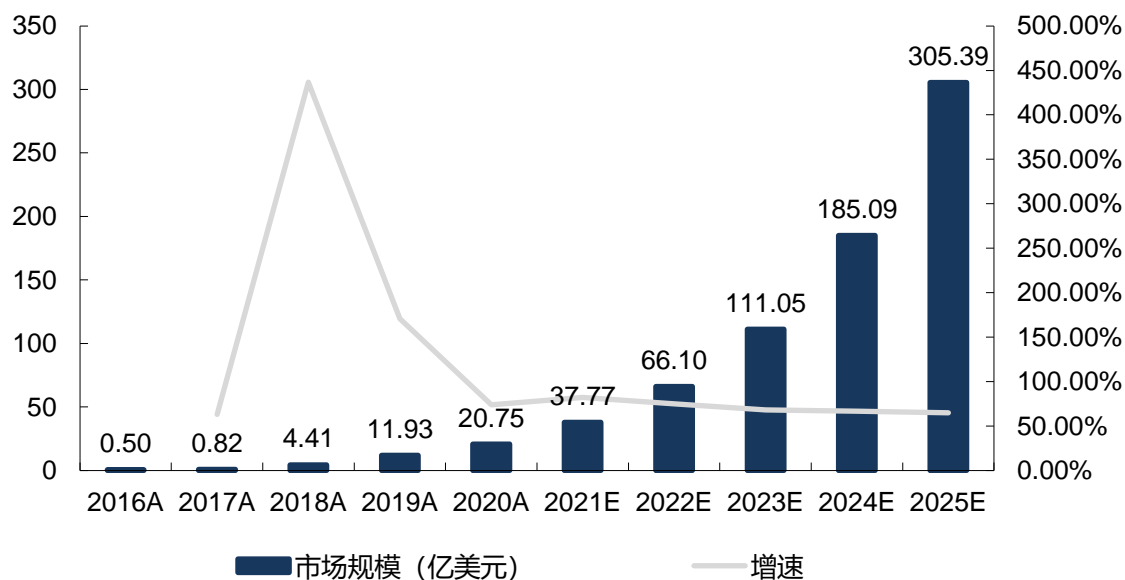
资料来源：Biotechnology Advances (2019), Frost & Sullivan, FDA, 东吴证券研究所

资料来源：Frost & Sullivan, 东吴证券研究所

## 细胞基因治疗产品在肿瘤、罕见病、各类遗传病领域展现出良好的前景，市场持续扩容

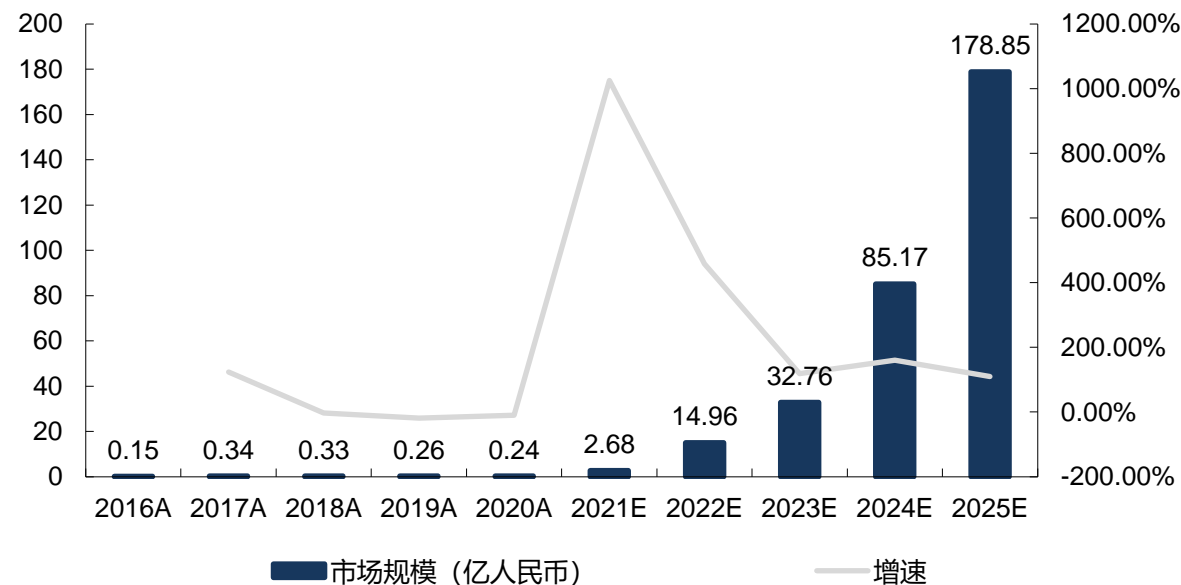
- 继小分子、抗体类药物后，细胞基因治疗有望引导下一代治疗技术的浪潮。2015年后全球基因治疗行业迎来高速发展，市场持续扩容。根据Frost & Sullivan数据与预测，2020年全球基因治疗市场规模达20.8亿美元，2016-2020年CAGR为153.3%，预计到2025年全球基因治疗市场规模将达到305.4亿美元，2020-2025年CAGR高达71.2%。
- 中国市场方面，根据Frost & Sullivan数据与预测，2020年中国基因治疗市场规模为2380万元，2016-2020年CAGR仅为12.2%。随着近年来国内CGT临床试验的大量开展、基因治疗产品的陆续获批上市及相关产业政策支持，预计中国基因治疗市场规模将迅速扩大，到2025年将达到178.9亿元，2020-2025年CAGR达276.0%。**迅速扩大的市场规模衍生出充足的基因治疗产品研发需求，为CDMO企业发展提供广阔空间。**

### 全球基因治疗市场规模及增速



资料来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

### 中国基因治疗市场规模及增速



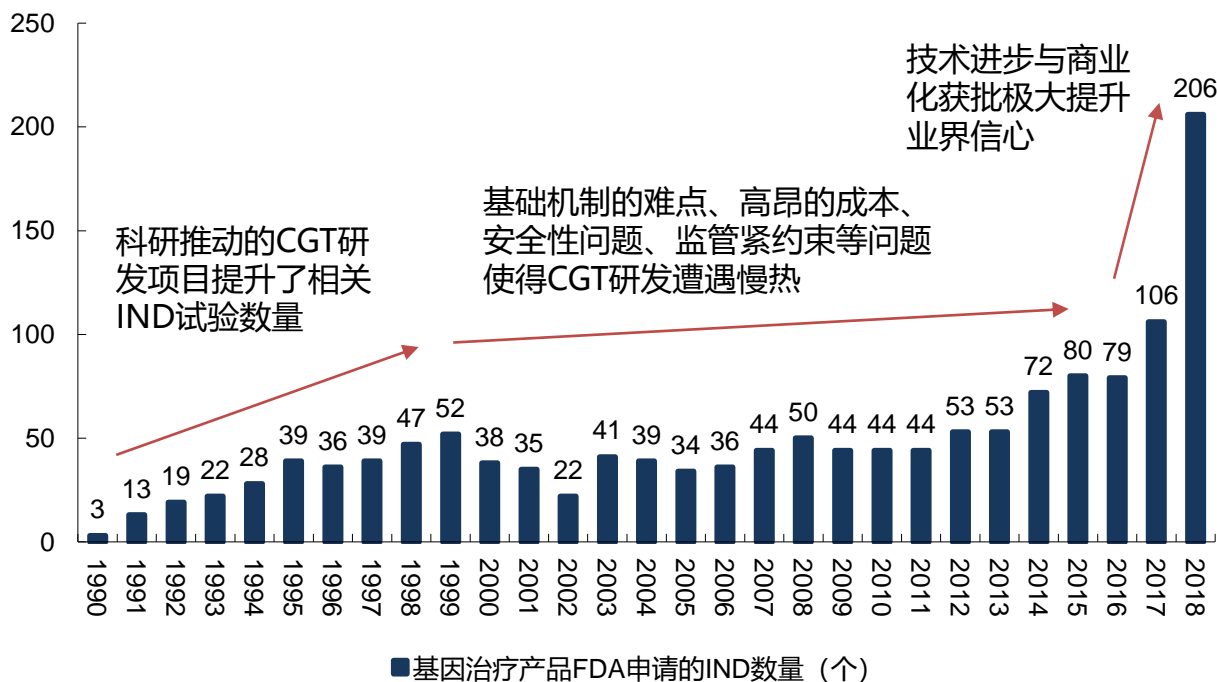
资料来源：Frost & Sullivan，东吴证券研究所



## 1.2 全球CGT在研管线占比超10%，CAR-T等基因疗法展现广阔应用价值

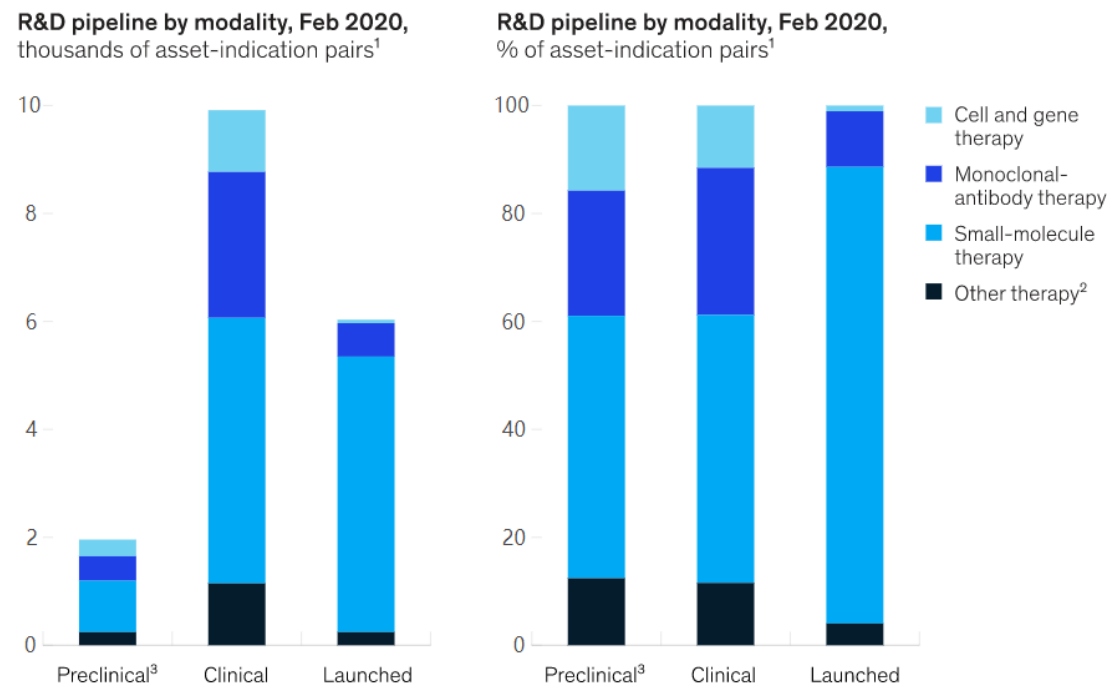
- 近年来CGT产品的商业化获批掀起全球研发热潮。** 1990年，美国NIH展开了针对罕见遗传性免疫缺陷疾病的首个临床试验，随后相关研究主要集中于寡核苷酸药物。直到2012年基于AAV病毒的Glybera才通过EMA审批成为欧美真正意义的首个基因治疗产品。2017年FDA批准Spark Therapeutics的Luxturna，以及诺华的Kymriah和Kite的Yescarta两款CAR-T产品上市，极大提升了业界对于细胞基因治疗产品的信心。加之技术进步与成本优化下，2018年FDA收到的细胞基因治疗相关IND申请达到206个，较2017年几乎翻倍，掀起了全球CGT产品研发热潮。
- 从管线研发占比看，多数CGT项目尚处于临床早期。** 根据麦肯锡数据，当前已上市的CGT产品在总药物中的数量占比不到1%，然而截至2020年2月，全球在研管线中12%为CGT，其中临床前管线中至少16%为CGT。随着临床管线的推进，我们预计未来CGT产品将呈现加速上市的态势。

### FDA收到的基因治疗产品IND申请数量近年来高速增长



资料来源：Nature Communications (2020)，东吴证券研究所

### CGT在全球研发管线中的占比仍以临床早期项目为主 (截至2020.02)



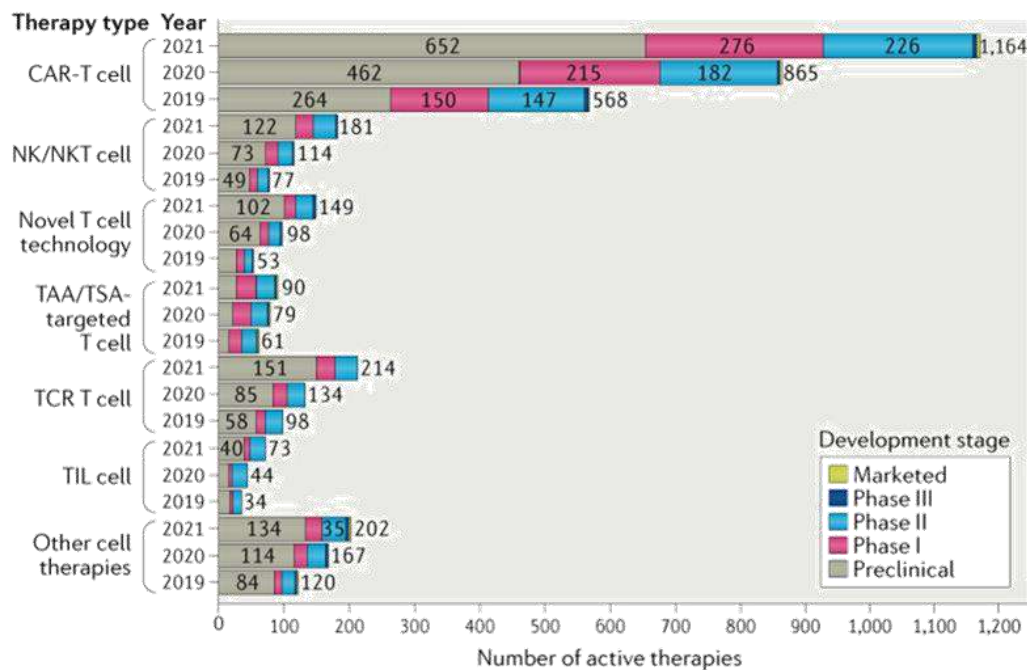
资料来源：麦肯锡咨询，东吴证券研究所

## 1.2 全球CGT在研管线占比超10%，CAR-T等基因疗法展现广阔应用价值

**细胞疗法——CAR-T占据主导地位，NK细胞疗法、TAA/TSA T细胞疗法及TCR T细胞等同样具有较大潜力，美国引领临床研究**

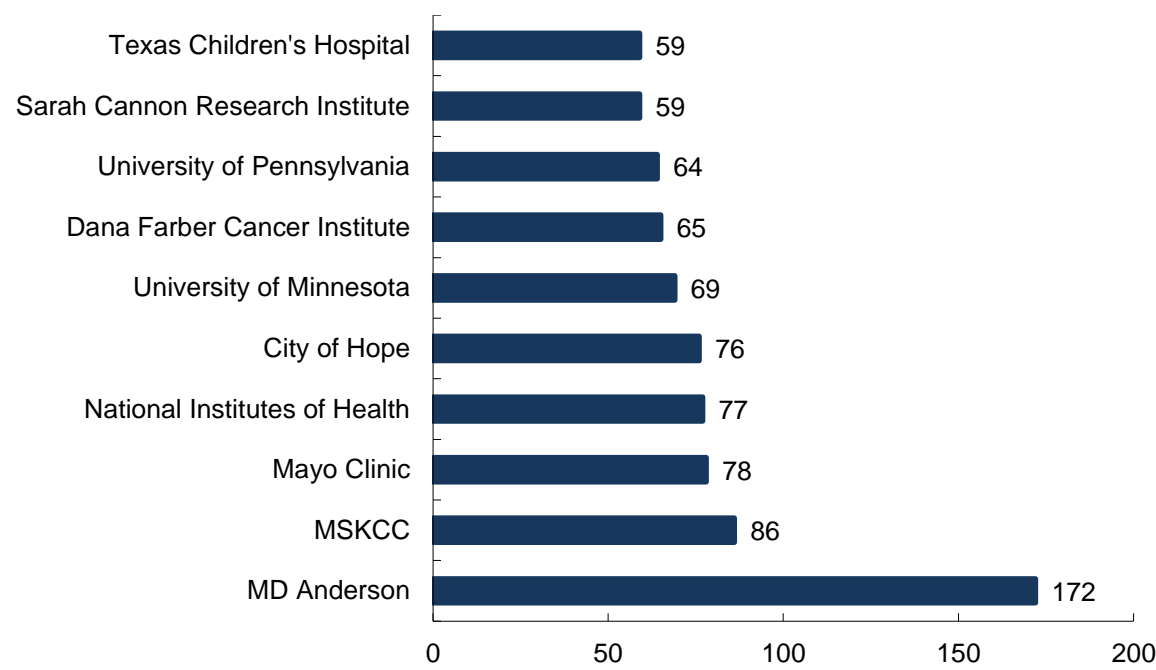
- 根据Nature Reviews数据，截至2021年4月，全球共有2073种细胞治疗方案处于在研管线，较2020年底增长38%，2020年管线数量则相对2019年增长48%。在细胞疗法新增管线中，CAR-T依然占据主导地位，2021年新增CAR-T管线299条占全部新增细胞疗法的52%，而80%的CAR-T管线尚处于临床前研究与临床I期试验。**值得注意的是，截至2021年4月，自体细胞疗法临床试验项目数是异体细胞疗法项目数的两倍。**
- 从细胞治疗临床试验看，截至2021年4月全球共有1358个活跃的细胞治疗临床试验，较2020年底增长43%，而2020年同比2019年增速为24%。超过半数的临床试验针对血液瘤，约40%针对实体瘤。机构方面，全球细胞治疗临床试验数Top 10均位于美国，显示出美国在该领域的研究能力。

细胞治疗方案在全球研发管线中的分布 (项, 截至2021.04)



资料来源: Nature Reviews (2021), 东吴证券研究所

全球细胞治疗临床试验发起数Top 10 的机构 (项, 截至2021.04)

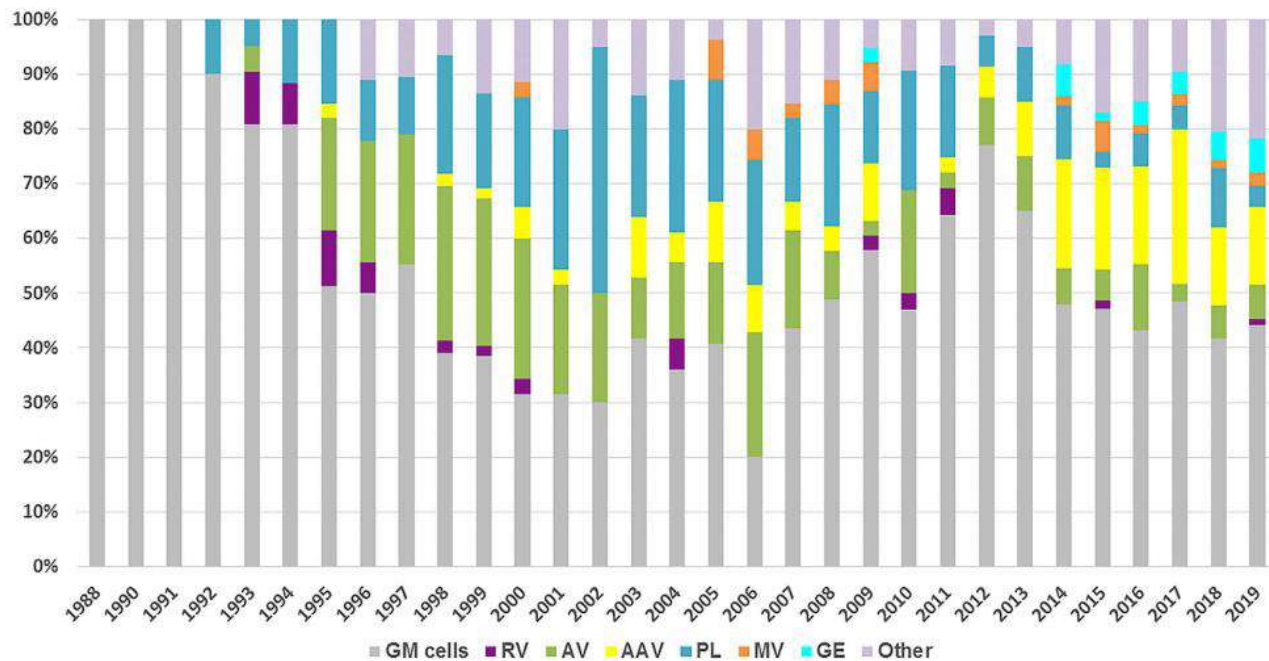


资料来源: Nature Reviews (2021), 东吴证券研究所

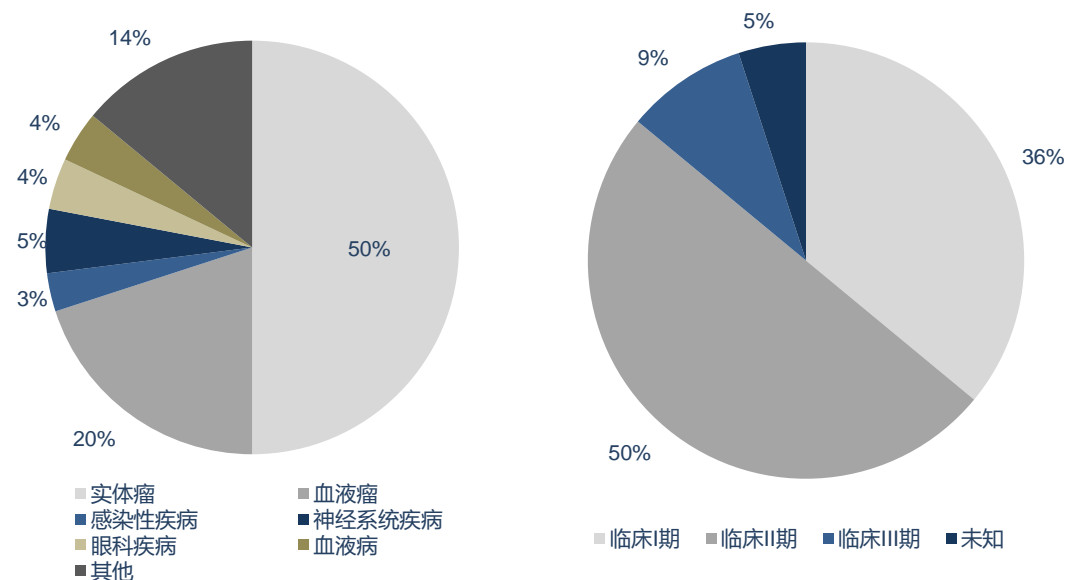
## 基因疗法——递送系统逐渐多样，肿瘤是最热研究领域

- 从1998-2019年的基因治疗IND申请产品类型看，最初的遗传物质递送主要通过质粒。随后使用腺病毒，逆转录病毒的临床试验申请数量逐渐增加。近年来，腺相关病毒、基因编辑技术，以及其他各类创新递送系统的应用占比逐渐提升，行业技术迭代在不断加速。
- 从应用领域看，基因治疗主要面向肿瘤领域和其他各类罕见病的治疗。截至2020年，正在进行的基因治疗IND中针对实体瘤的试验数量占比达50%，血液瘤占20%，基因治疗在遗传物质相关的疾病诊疗显示出较大潜力。而从IND临床阶段看，50%的全球基因治疗IND位于临床II期，一旦进入临床III期，CGT产品获批上市的概率将大大提升。

1998-2019年FDA收到的基因治疗IND申请的产品类型



全球基因治疗进行中的IND按领域与临床阶段分布 (2020)



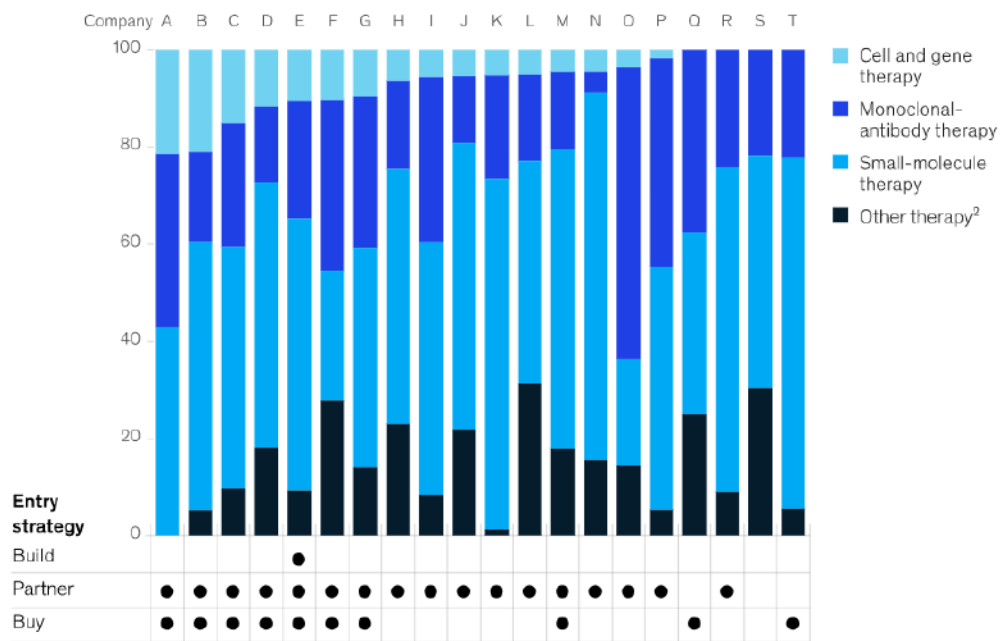
资料来源: Molecular Therapy (2020), 东吴证券研究所, 注: GM未使用基因编辑的转基因细胞; RV逆转录病毒; AV腺病毒; AAV腺相关病毒; PL质粒; MV微生物载体; GE基因编辑技术

资料来源: Molecular Therapy (2020), Frost & Sullivan, 东吴证券研究所

## Biotech引领全球CGT研发，Big Pharm普遍通过外部合作与收购战略布局

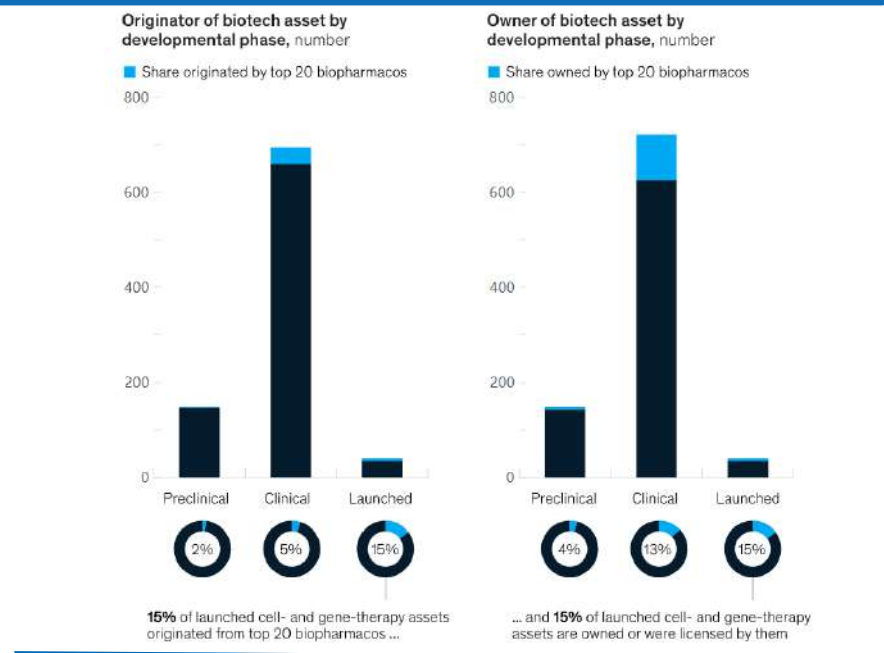
- 根据麦肯锡数据，截至2020年2月，全球前二十大药企中已有16家布局细胞基因治疗研发管线。由于CGT技术尚不成熟，研发风险较大，Big pharma在CGT领域的布局较为谨慎，主要通过外部合作的方式共同开发产品，或通过收购的方式直接进入CGT领域，自建研发团队搭建CGT技术的Big Pharma较少，仅有2家CGT资产在管线中占比超20%。但根据麦肯锡，由于CGT由特定疾病的研发驱动，较小分子药物潜在的脱靶风险更小，研发成功率更高。2008-2018年CGT产品从临床I期到上市的研发成功率为11%，高于小分子药物的8.2%。
- 根据麦肯锡数据，截止2020年2月，全球Top 20药企仅发起了2%和5%的CGT临床前与临床试验研究，但却拥有4%和5%的相应CGT资产，短期看，Biotech公司仍是引领全球CGT研发的主要力量。

全球Top 20 生物制药公司的管线构成 (截止2020.02)



资料来源：麦肯锡咨询，东吴证券研究所

细胞治疗技术在全球临床试验中的布局



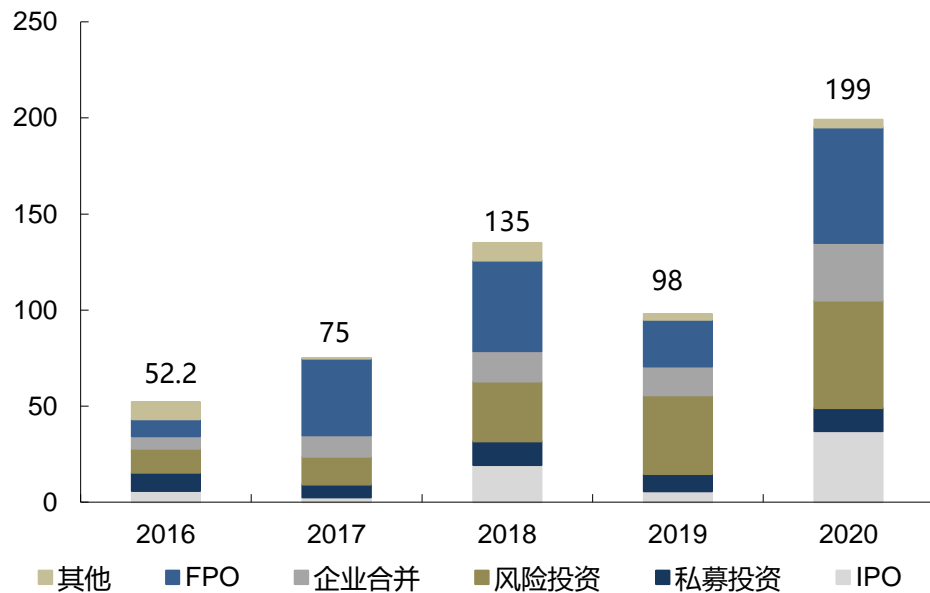
资料来源：麦肯锡咨询，东吴证券研究所

## 资金持续涌入，CGT领域的并购频繁，行业景气度高涨

- 2015年以来全球基因治疗行业加快发展，行业融资不断升温，风险投资、私募投资、IPO十分活跃。特别在2017年后，随着腺相关病毒药物Luxturna和2款CAR-T药物Kymriah和Yescarta的上市，基因治疗行业迅猛发展，融资总额由2017年的约75亿美元增长至2020年的199亿美元。
- 与此同时，CGT领域的并购规模也在迅速扩大，于2019年快速增长至1562亿美元。高热度的并购活跃度反映了行业强劲的发展动能以及加快的整合趋势。

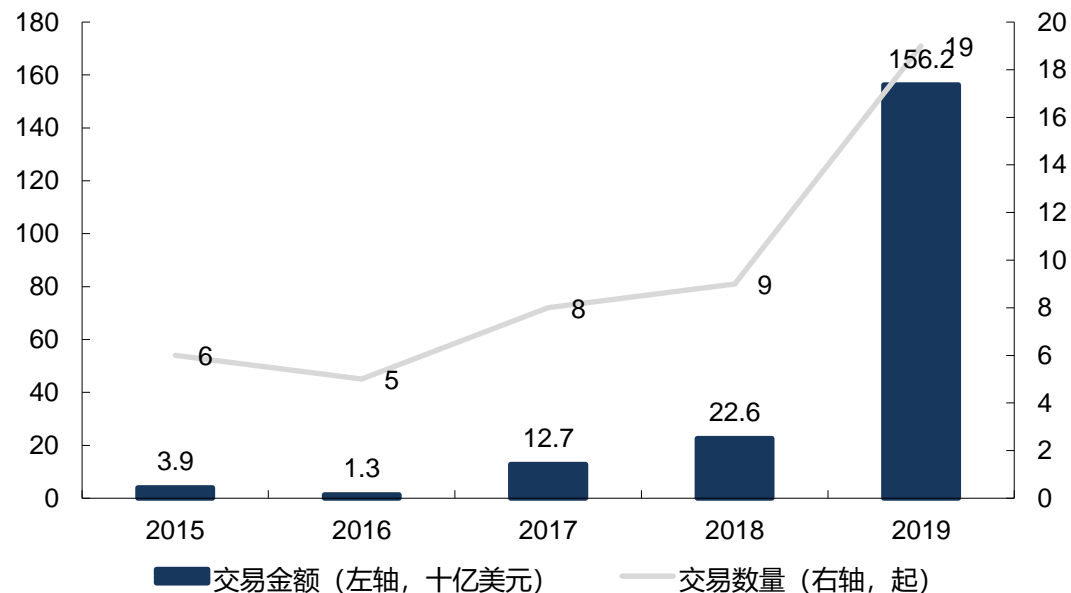
综上，我们认为CGT治疗未来发展前景明朗，终端市场规模广阔且正在迅速扩容，在全球研发管线持续扩张和Biotech融资火热的背景下，有望孕育一个广阔的外包市场，细胞基因治疗CDMO未来可期！

### 全球细胞和基因治疗行业投融资情况（亿美元）



资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

### 细胞基因治疗领域的并购交易金额与交易数量



资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

## 二、细胞基因治疗掘金热有望再次带富CXO卖水人

### 从产业角度出发，为什么细胞基因治疗CDMO即将迎来兑现期？我们认为应当关注三个边际变化

#### ➤ 变化1：新技术、新适应症，CGT疗法的应用场景在不断扩充

- CAR-T是目前最成熟的细胞疗法，在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗中展现出惊艳的治疗效果。然而CAR-T细胞输入患者体内后，不易进入到肿瘤内部，对实体瘤的杀伤效果有限，同时CAR-T靶向肿瘤相关抗原，并非肿瘤细胞特异性的，具有一定脱靶效应。TCR-T、CAR-NK、TIL疗法等近年来相继兴起，Claudin 18.2等新靶点的出现也使得CAR-T针对胃癌等实体瘤的研发出现转机，CGT疗法应用场景不断扩充。

主要免疫细胞疗法概览

	CAR-T	TCR-T	CAR-NK	TIL
<b>细胞来源</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 外周血单核细胞 (PBMC)</li> <li>➤ 自体或同种异体细胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 外周血单核细胞 (PBMC)</li> <li>➤ 自体或同种异体细胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 自体或同种异体细胞</li> <li>➤ 体内扩增</li> <li>➤ NK细胞系</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 新鲜切除的肿瘤标本或同种异体细胞</li> </ul>
<b>识别抗原</b>	表面膜蛋白	MHC提呈，胞内胞外	表面膜蛋白	无限制，表面和内部抗原
<b>靶点</b>	单靶点/双靶点	单靶点	单靶点/双靶点	多靶点
<b>适用癌症阶段</b>	各期	IV期且进展慢	各期	IV期
<b>副作用</b>	CRS, 神经毒性	CRS, 神经毒性	通常为可控的免疫副作用，如发烧	血小板减少症、发冷、贫血、高热性中性粒细胞减少
<b>T细胞体内扩增</b>	最强	弱	弱	弱
<b>制备周期</b>	15-20天	15-20天	无需等待制备时间	15-30天
<b>机制</b>	靶向肿瘤相关抗原 (TAA) 的嵌合抗原受体(CAR)经过基因工程改造，并引入至T细胞，使其可绕过MHC限制将特异性细胞毒性定向到肿瘤细胞的抗原上。CAR-T细胞经过扩增并注回患者体内以根除寄宿特定TAA的肿瘤细胞。	从患者身上采集T细胞，然后通过TCR $\alpha$ - 及 $\beta$ - 糖蛋白抗原结合结构域的生物工程对T细胞受体进行基因改造。T细胞受体的改变使得T淋巴细胞更特异地针对人类白细胞抗原系统展现的肿瘤新抗原去发育及扩增。	NK细胞为人类先天免疫系统的一部分，可通过体内扩增NK细胞的增殖及活性来攻击癌细胞。激活、过继转移NK细胞或对NK细胞进行基因改造可以增强对肿瘤细胞的杀伤功效。	收集自然存在的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，然后将T细胞活化并离体扩增，再将T细胞注入淋巴结肿大的患者体内，T细胞于患者体内寻找并消灭肿瘤。

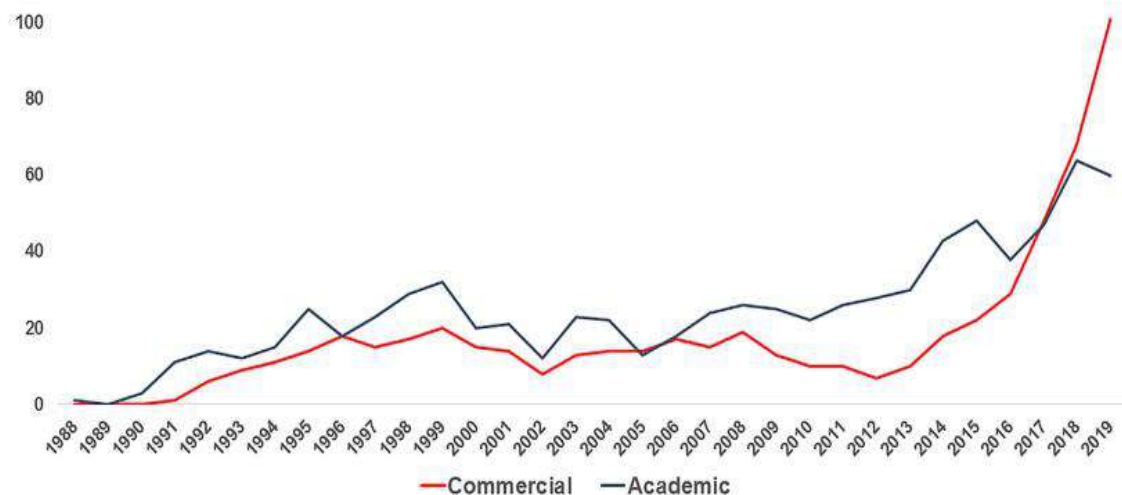
## 2.1 产业已近高速成长期，关注三个边际变化

从产业角度出发，为什么细胞基因治疗CDMO即将迎来兑现期？我们认为应当关注三个边际变化

➤ **变化2：商业化加速开启，重磅产品开始放量**

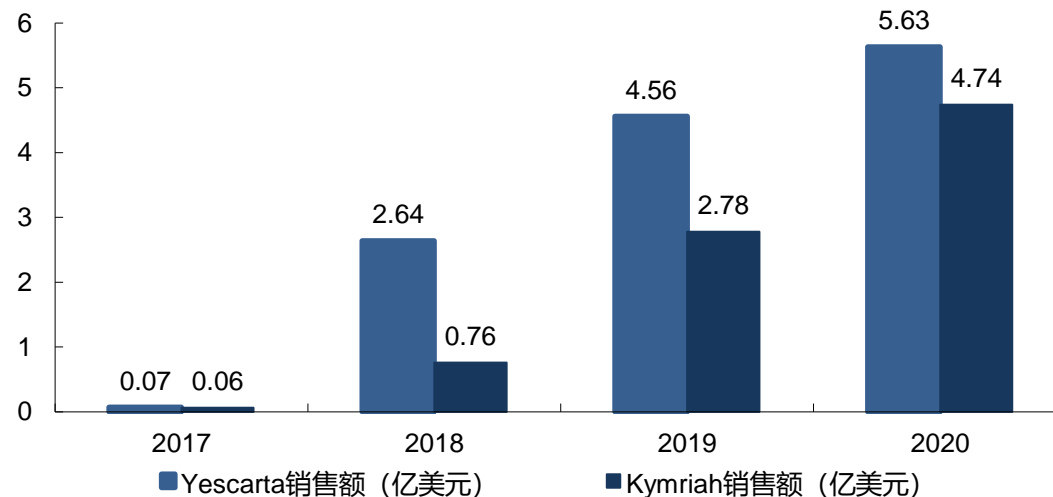
- 2017年Luxturna以及两款CAR-T产品，Kite的Yescarta和诺华的Kymriah在FDA获批开启了CGT产品商业化的加速。根据Molecular Therapy的数据，我们注意到2018年开始，细胞基因治疗领域，商业化IND的数量开始超过研究者发起的IND数量，2019年商业化IND的数量则已大幅领先。这再次印证了我们关于CGT商业化兑现开启的判断。
- 在企业销售方面，自2017年获批以来，Yescarta与Kymriah的销售额节节攀升，2020年两款产品分别实现销售额5.63亿美元与4.74亿美元，2017-2020年CAGR分别为332%与329%。高速放量使得更多CGT产品未来拥有成为重磅炸弹的潜力，也有望带动CGT研发的“掘金热”。

商业化的IND（个数）在CGT临床试验申请中逐渐成为主流



资料来源：Molecular Therapy (2020)，东吴证券研究所

Kite的Yescarta与诺华的Kymriah销售额



资料来源：Kite官网，诺华官网，东吴证券研究所



从产业角度出发，为什么细胞基因治疗CDMO即将迎来兑现期？我们认为应当关注三个边际变化

➤ **变化3：本土产品获批，在岸属性催生中国CGT领域供应缺口**

- 2021年6月22日，根据中国国家药监局最新公示，复星凯特CD19 CAR-T细胞治疗产品益基利仑赛注射液已正式获批用于治疗二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者。该产品是复星凯特从Kite Pharma引进的Yescarta，获得其在中国大陆、香港特别行政区和澳门特别行政区的技术及商业化权利，并拟于中国境内（不包括港澳台地区）进行本地化生产，是境内首个获批的CAR-T疗法产品。
- 国内CGT产品的获批预期带动了较大研发、生产需求，然而CGT产品具有较强的在岸属性。这主要是因为政府部门对细胞、基因治疗产品的严格进出口管制（疫苗除外），同时细胞在体外寿命有限，对运输条件要求也比较高。因而，我们认为上述变化叠加后，国内CGT领域短期需求与供给能力的错配将催生国内CGT合同外包产业的蓬勃发展，CDMO企业大有可为。

Yescarta的产品信息

药品名称	Yescarta
靶点	CD19
共刺激域	CD28
抗体	FMC63
表达载体	逆转录病毒
结构	第二代
给药剂量	2×10 <sup>6</sup> CAR+ 细胞/kg,最多2×10 <sup>8</sup>
生产周期	16-26天
美国上市时间	2017.10.18(Adult 3L+ DLBCL, PMBCL)
中国情况	2017年1月,复星凯特引进FKC876(益基利仑赛注射液);
	2018年8月获NMPA IND批件
	2019年9月完成了中国的注册临床试验。
	2020年2月NDA被受理, 3月CDE将其纳入优先审评;
	2021年6月18日, 其再次进入行政审批状态; 6月22日, 产品正式获批上市。

资料来源：复星凯特官网，东吴证券研究所

近年来CGT相关政策法规

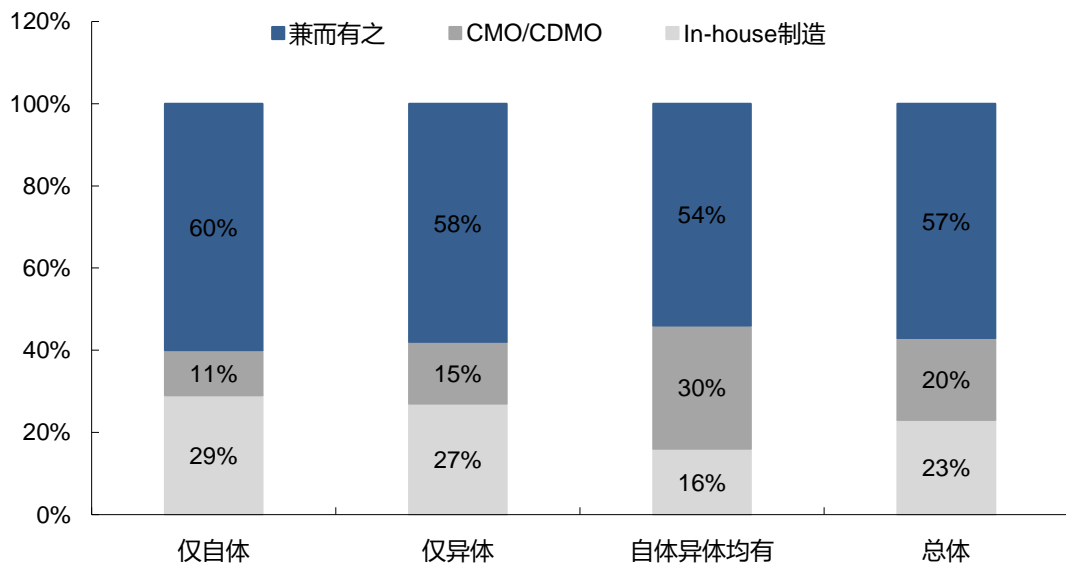
时间	部门	政策名称	主要内容
2009-06	卫生部	《自体免疫细胞（T细胞、NK细胞）治疗技术管理规范（征求意见稿）》	在医疗机构、医护人员、细胞制备技术、细胞制剂质量控制等方面规定了一系列具体的要求。
2016-12	CFDA	《细胞制品研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	免疫细胞治疗作为药品进行管理，按照药品的管理规范，包括药学研究、药理毒理研究、临床研究等阶段。
2018-06	中国食品药品检定研究院	《CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床中国食品药品检定研究考虑要点》	以CAR-T细胞产品的生产工艺及产品特性为主线，对CAR-T细胞治疗产品的适用范围、原材料和辅料的选择及质量控制等多方面进行了规定。
2020-07	国家药品监督管理局	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的细胞免疫治疗产品，旨在为该类开展临床试验的总体规划、设计、实施和试验数据分析等方面提供必要的技术指导，以减少受试者参加临床试验的风险，并规范对细胞免疫治疗产品的安全性和有效性的评价方法。
2020-09	国家药品监督管理局	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品。

资料来源：各政府部门官网文件，东吴证券研究所整理

### 从细胞基因治疗企业角度出发，是否会选择CDMO？

- CRB公司于2020年完成了一份针对150家ATMP(Advanced Therapy Medical Products, 即CGT)企业的调研报告(以下简称CRB报告), 是近期关于CGT商业化大规模制造最为详尽的调研报告。根据该报告, 我们主要解读CGT公司面临的生产挑战与微观层面CDMO企业的发展机遇。
- CRB报告显示77%的企业CGT企业与CDMO公司有合作, 其中20%选择将生产流程完全外包, 57%选择兼有CDMO供应和自主制造, 而仅有23%的企业完全自主制造。分自体疗法与异体疗法看, 异体疗法公司选择CDMO的比例高于自体(73% vs 71%), 而若该企业同时拥有自体 and 异体疗法的业务则84%的企业将选择使用CDMO服务。**由此可见, 海外CGT制造领域已拥有较高外包渗透率, 但目前企业较少选择一站式服务。国内方面由于初创企业众多, 其生产环境采用实验室条件即可满足, 但随着管线向后推进, 生产环境应当逐步转移至具有GMP资质的厂房进行。同时, 国内CDMO供应能力较海外差, 前期申报药企基本都是自主生产, CDMO市场受终端市场扩容与渗透率提升双轮驱动。**

#### 受访企业商业化生产的选择 (2020)



资料来源: CRB report (2020), 东吴证券研究所

#### 细胞疗法工艺差异受产品开发环境影响

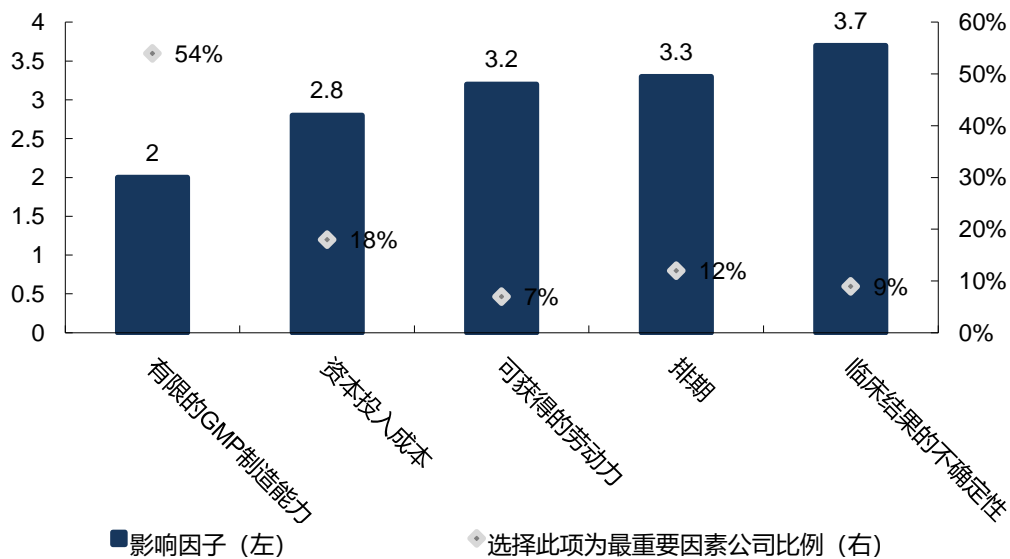
环境	部件	程序步骤	工艺	系统
实验室	组织培养皿、平板、烧瓶、小平	使用移液管转移	手动	开放式部件及工艺
临床	注射器、工艺和存储袋、转移组件	鲁尔接头、无菌对接、焊接管	手动且带有一定自动化	封闭式接头及工艺
生物制药公司	套钩袋、培养袋、滚瓶、生物反应器	MPC/MPX接头、无菌式接头、焊管机	手动且高度自动化	全封闭式系统

资料来源: CPC白皮书, 东吴证券研究所

### 从细胞基因治疗企业角度出发，为何要选择CDMO？

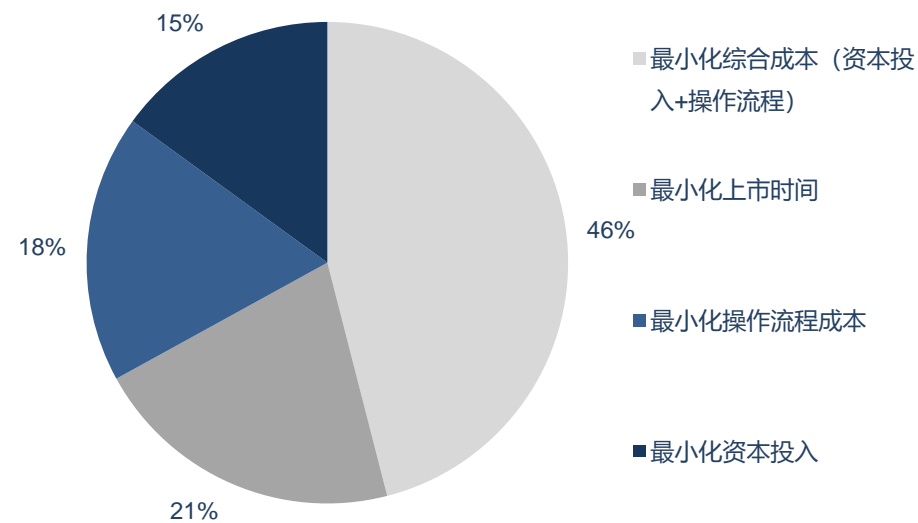
- 根据CRB报告，CGT企业选择CDMO供应商的主要原因包括有限的GMP制造能力、前期过高的资本投入、缺少符合资质的人员、产能排期限制以及所进行临床试验结果的不确定性，其中选择有限的GMP制造能力、前期过高的资本投入和产能排期限制为寻找CDMO供应商首要原因的企业占比分别为54%、18%和12%。**由此可见，生产工艺和产能需求是企业选择CDMO的重要因素。**
- 另外，根据CRB报告，企业选择改造或新建CGT设施的最主要原因最小化生产成本（资本投入成本+操作流程优化），其次是为加速产品上市。**因此我们认为CGT企业选择CDMO供应商的考量也主要处于工艺优化（不能、不够、不好生产）和缩减成本（更快、更便宜、更低风险生产）。我们将在第三、第四章详细讨论这一问题。**

#### 受访企业选择CDMO供应商的主要原因（2020）



资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所

#### 受访企业选择改造或新建设施的主要原因分布（2020）

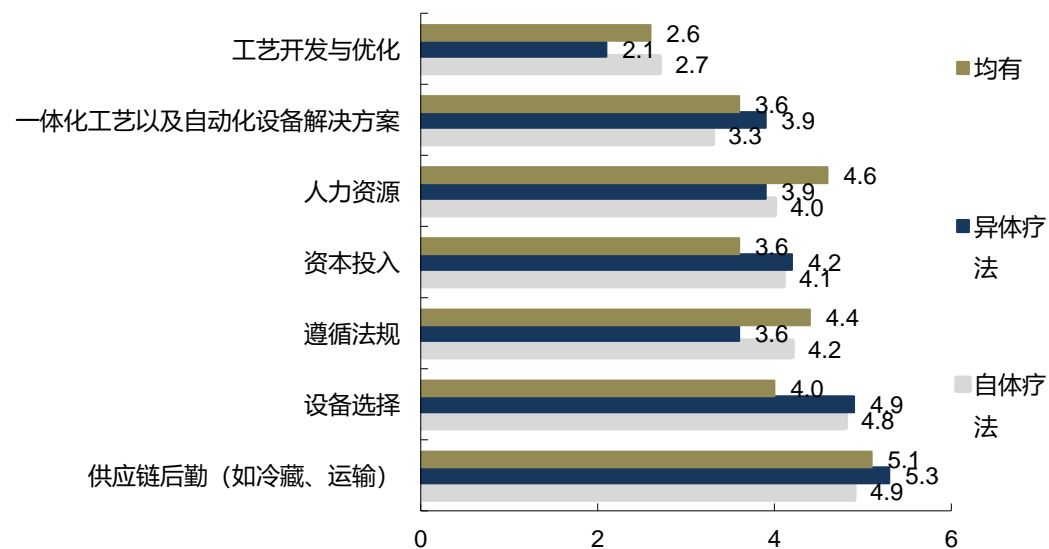


资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所

### 从细胞基因治疗企业角度出发，选择什么样的CDMO公司？

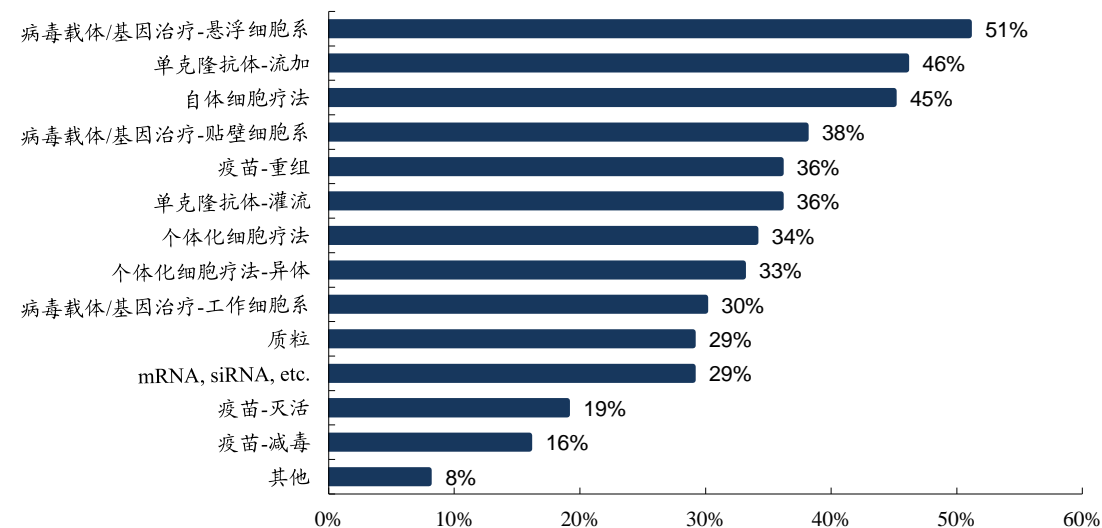
- 具体来看，根据CRB报告，CGT企业在生产中遭遇的最大挑战是工艺开发与优化，其他重大挑战还包括一体化工艺及自动化设备的使用、人力资源问题、资本投入、以及法规方面的要求（GLP、GMP等），其中异体疗法在工艺开发和法规遵循方面存在更大挑战，而自体疗法在一体化工艺与自动化设备方面较异体疗法更难实现。
- 与此同时，我们注意到CRB报告中66%的受访企业具有多技术平台布局，选择最多的技术包括用于病毒载体或基因治疗的悬浮细胞系培养技术、用于单抗生产的流加工艺技术和自体细胞疗法技术。对于Biotech尤其是初创企业，多技术平台布局有必要（尤其对于具有灵活性的生产模式，如CAR-T中的CAR蛋白，最好使用全人源的抗体库以减少免疫原性）但又十分困难。因此，我们认为CGT公司在选择CDMO供应商时将倾向工艺开发与优化实力强大，拥有优势技术平台以满足企业研发和生产多方个性化要求的公司。

受访企业生产流程中遭遇挑战的影响因子



资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所，注：影响因子范围为1(最大)-7(最小)

布局多技术平台的受访企业的平台选择



资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所，

### 从投资角度出发，细胞基因治疗CDMO是一门好生意吗？

- 细胞基因治疗合同外包服务可分为CRO与CDMO两类，CRO主要为客户提供基因功能研究、靶点发现、载体发现和改造、药效药理研究、细胞机制研究等服务；CDMO则主要为客户提供Non-IND、IND-CMC及临床I/II/III期样品的生产及相关GMP生产服务，协助新药企业开展工艺研究、质量检测、药学研究等，推动基因治疗药物的临床前生产和临床试验。**需要注意的是小核酸药物的生产主要通过合成，与病毒载体、细胞治疗产品生产有较大差异，我们在此不做讨论。我们认为在CGT领域，主要壁垒在于“D+M”端，而一体化的CDMO+CRO平台则更为难得。**
- 从当前代表性合作看，药企客户主要在技术平台、载体生产、细胞培养和生产三个领域与CDMO公司展开合作。**我们认为CGT领域CDMO公司的主要价值在于“多快好省”地完成目标产物的标准化生产，同时也能够满足客户定制化需求，帮助客户完成IND申报并实现稳定供应。**

#### 基因治疗CXO企业的主要工作模式



资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

#### 代表性细胞治疗CDMO合作协议

承包商	顾客	产品	提供服务
Oxford Biomedical	Novartis	CTL-019 (Kymriah)	Commercial lentiviral vector production
Shibuya Corp	Promethera Biosciences	N/A	Development of clinical and commercial-scale manufacturing platform
Lentigen	TxCell	CAR-T reg	Clinical lentiviral vector supply
Lonza Netherland (formerly PharmaCell)	Lion Biotechnologies	Unnamed autologous Cell therapies	Clinical and commercial manufacture
Cellular Dynamics	International Harvard Stem Cell Institute	N/A	Induced pluripotent stem cell production
Brammer Bio	Abeona Therapeutics	N/A	Clinical manufacture of candidate treatment for Sanfilippo Syndrome

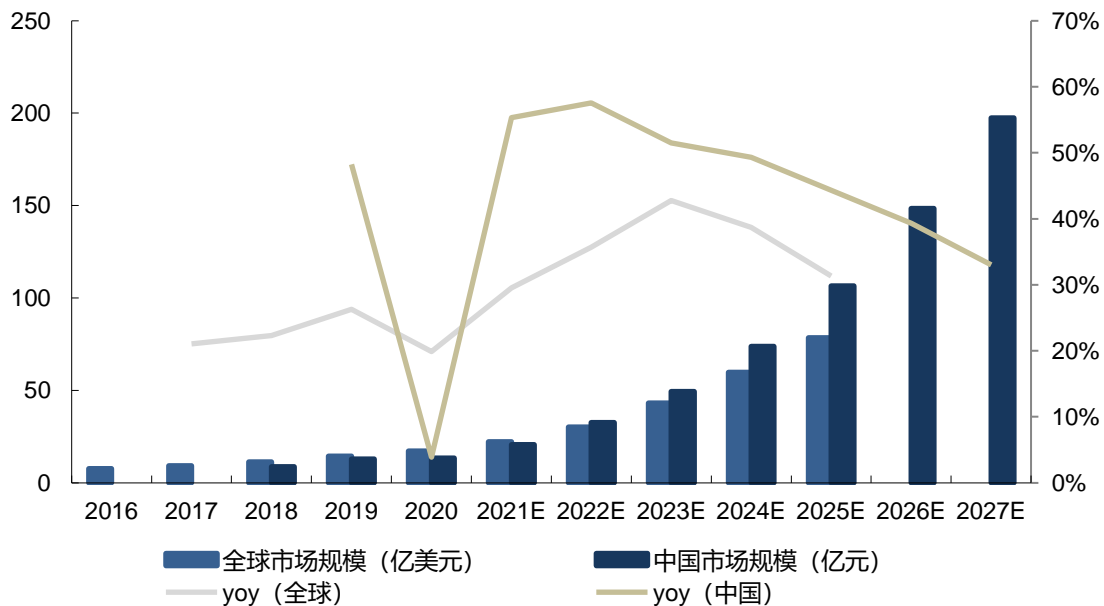
资料来源：Previous B/PO R coverage，东吴证券研究所

## 2.3 下一个黄金赛道，细胞基因治疗CDMO市场空间广阔

细胞基因治疗CDMO市场空间广阔且增速快，根据Frost & Sullivan数据与预测

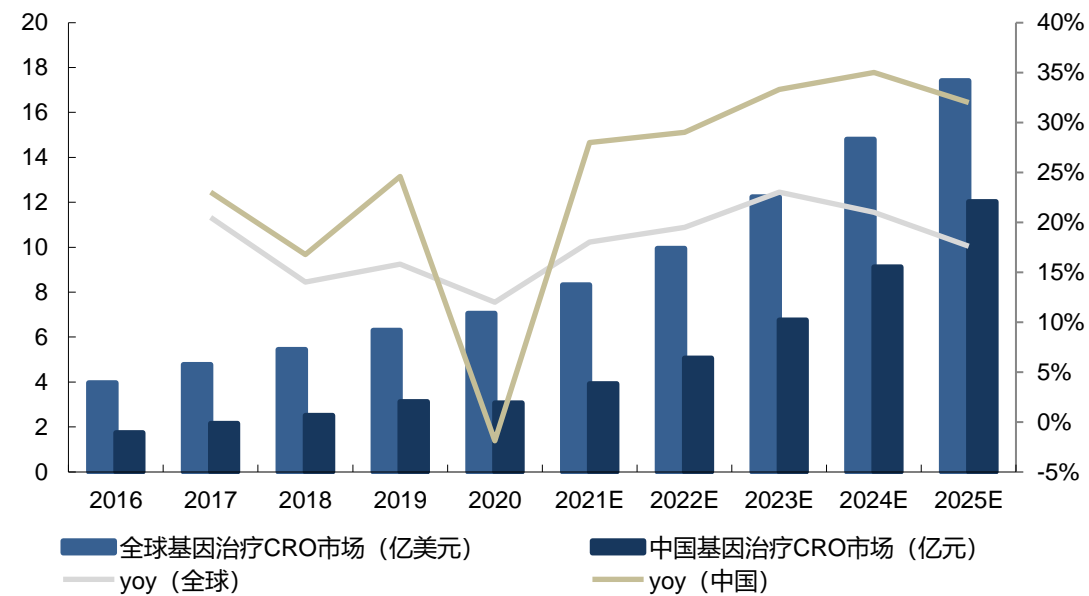
- **CDMO方面**，2020年全球基因治疗CDMO市场规模为17.19亿美元，2016-2020年CAGR为22.4%，2025年该市场规模将达到78.55亿美元，2020-2025年CAGR为35.5%。**中国市场方面**，2020年市场规模为13.34亿元，2018-2020年CAGR为24.1%，2020年后市场将迈入高速增长阶段，至2027年市场规模有望达到197.4亿元，2020-2027年CAGR高达47.0%。
- **CRO方面**，2020年全球基因治疗CRO市场规模为7.05亿美元，2016-2020年CAGR为15.5%，2025年该市场规模将达到17.41亿美元，2020-2025年CAGR为19.8%。中国市场方面，2020年中国基因治疗CRO市场规模为3.07亿元，2018-2020年CAGR为15.1%，2020年后市场同样将迈入高速增长阶段，2020-2025年CAGR达31.4%。

全球及中国细胞基因治疗CDMO市场规模及增速



资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

全球及中国基因治疗CRO市场规模及增速

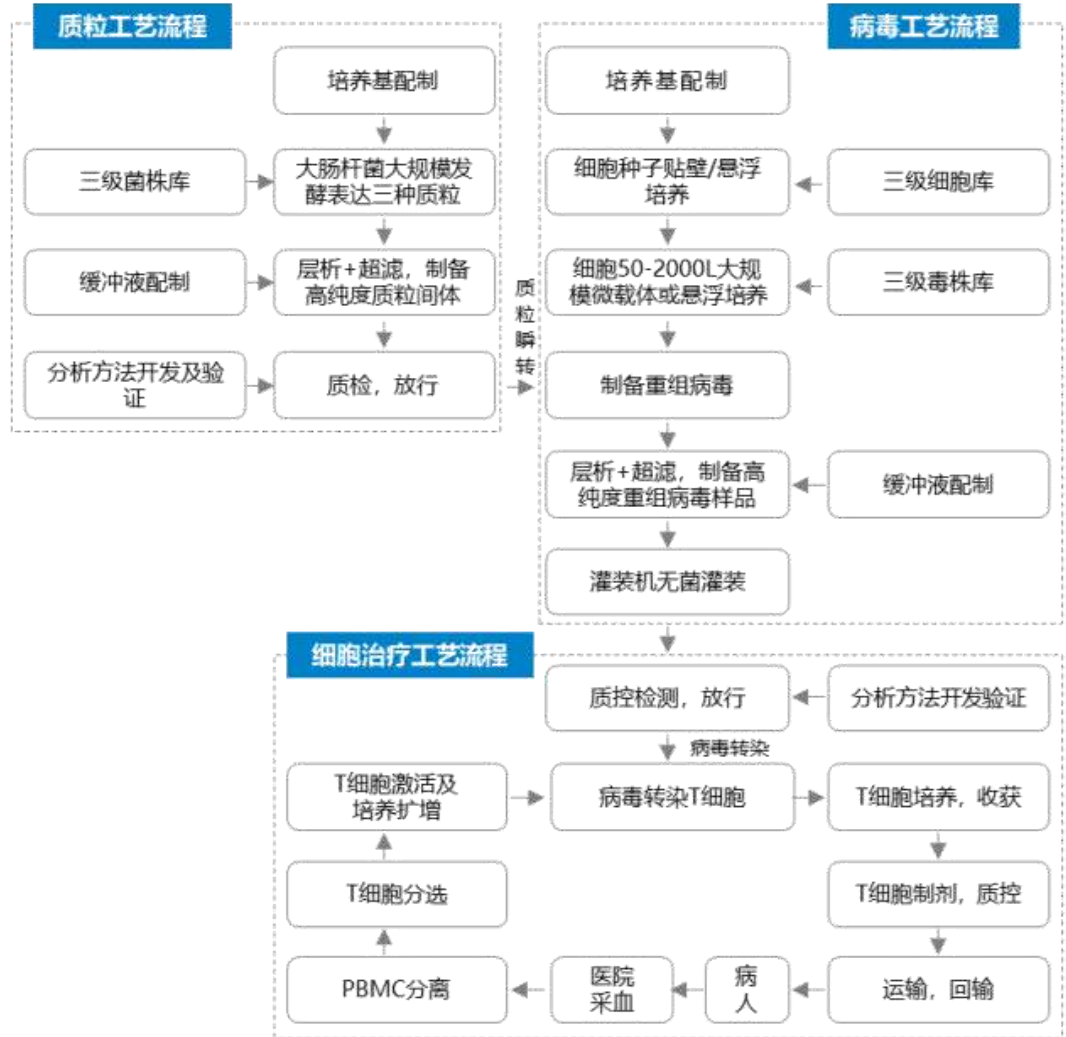


资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

### 三、工艺高壁垒，CDMO通过专业化分工实现赋能

### 3.1 细胞与基因治疗工艺流程众多，规模化与标准化较难实现

细胞与基因治疗所涉及的工艺流程



本章我们主要关注CGT产品的生产工艺，分析主要工艺难点与企业选择，并由此揭示CDMO企业的价值，我们认为CGT的工艺有两个特点：

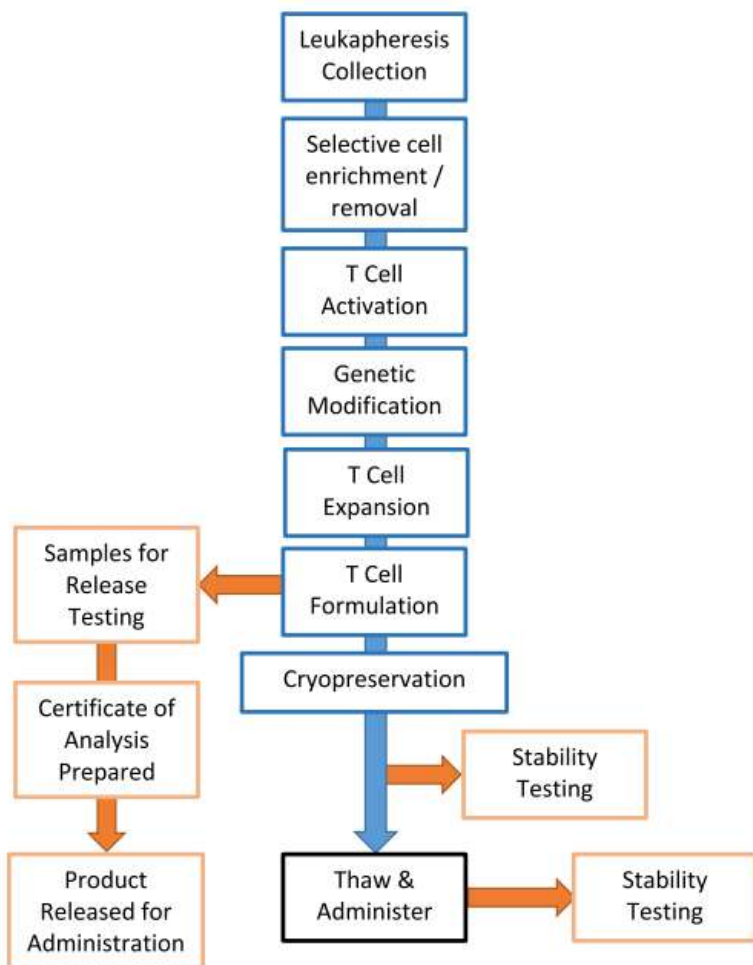
- 一方面，细胞与基因治疗涉及的生产环节众多，可拆分为质粒、病毒、细胞的生产工艺三个相对独立的环节，其中：
  - 1) 质粒工艺流程：质粒是直接转染细胞或通过共转染组装病毒载体的重要原材料。根据使用目的、所选用病毒载体的不同，质粒的生产要求也不同。如在慢病毒载体的构建中，需构建质粒共转293T细胞的3质粒或4质粒组装病毒系统。生产周期一般为7-10天；
  - 2) 病毒工艺流程：目的是生产病毒载体用以作为遗传物质递送系统。细胞与基因治疗领域常用的病毒载体包括逆转录病毒、腺相关病毒、腺病毒、慢病毒等。生产周期一般为2-3周。
  - 3) 细胞治疗工艺流程：涉及细胞的培养、激活、转导、纯化、富集等步骤，根据细胞的来源可分为自体疗法与异体疗法。生产周期一般为10-15天；
- CGT生产工艺流程中还包含质控、质检、分析方法开发与验证等步骤。而在质粒、病毒、细胞生产流程的终点还需放行检测，合格即可成为商品化的CGT产品。上述三段工艺流程中，质粒和病毒的生产相对标准化，专业化外包能够降低生产成本、加快生产流程，而细胞治疗工程则需要利用自动化设备，企业前期投入成本较大。CGT产品工艺开发、放大与GMP规范下的规模化生产铸就高行业壁垒。

资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所



## 3.1 细胞与基因治疗工艺流程众多，规模化与标准化较难实现

CAR-T生产的主要流程



另一方面，自体细胞疗法使得规模化、标准化的放大生产难以实现，企业往往需要追求灵活工艺：

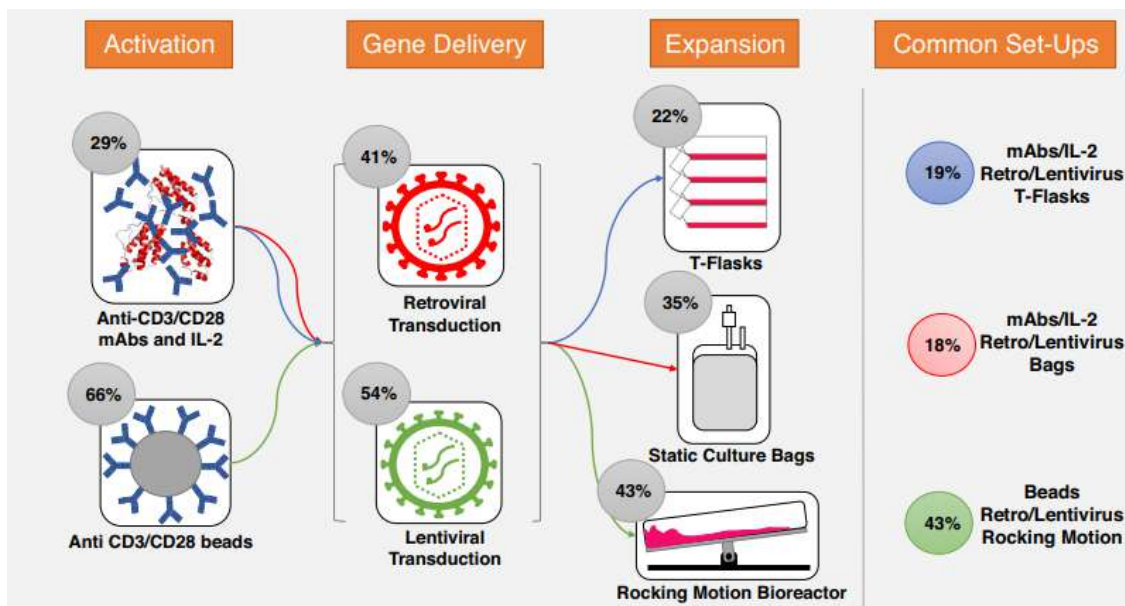
- CAR-T是目前唯一获批的基因改造细胞疗法产品，也是临床研究最热门的CGT领域。FDA批准的5款CAR-T产品中，除Kite的Yescarta与Tecartus选用逆转录病毒外，其他3款获批产品均选用慢病毒。而以诺华的CAR-T产品Kymriah为例，其生产涉及患者细胞收集、T细胞富集分选、转导、扩增、制剂、冷冻保存等流程，生产周期大概15天左右。以诺华的Kymriah为例，Kymriah脱胎于诺华和宾西法尼亚大学的合作，正是由于工艺流程较为偏向学术应用，工艺难以放大使得成本居高不下。**未来借助“现货型”或“通用型”细胞疗法将使得生产规模大幅提高，也使得标准化的生产流程更易实现。**
- **根据FDA的规定，CGT产品在申报IND时必须确定生产工艺，此后若有重大变更须申报验证。**Kite公司在首款CAR-T产品Yescarta获批后，于2020年再获批一款CAR-T产品Tecartus。Tecartus中T细胞表达的CAR蛋白与YESCARTA完全一致，靶点同为CD19，两款CAR-T所用逆转录病毒载体也完全一致，因此FDA对其审查的COI/COC标准是相同的。不同点在于Tecartus获批适应症为MCL（套细胞淋巴瘤）、Yescarta为DLBCL（弥漫大B细胞淋巴瘤），同时Tecartus在制造过程中对T细胞进行了富集（剔除CD19+细胞），从而优化工艺。**因此CGT工艺既要保持灵活性，对于企业又存在一定转换成本，寻找CDMO供应商不失为一种明智的策略。**

### 3.1 细胞与基因治疗工艺流程众多，规模化与标准化较难实现

看关键节点的选择决定工艺流程的构建，CDMO企业应当选择合适业务切入点

- 仍以CAR-T的生产为例，根据卡尔斯鲁厄理工学院的Vormittag教授及UCL的Gunn教授等人对2002-2017年以来所有公布的Car-T的生产工艺路线统计，CAR-T的生产主要在三个关键节点上具有工艺选择差异化：T细胞激活、基因递送系统和扩增培养，其中：1) T细胞活化中，29%的产品选择Anti-CD3/CD28单抗+IL-2激活，66%选择用Anti CD3/CD28单抗偶联磁珠；2) 基因递送系统中，41%选择逆转录病毒载体，54%选择慢病毒载体；3) 扩增培养中，22%选择T-flasks细胞培养瓶，35%选择静置培养袋，43%选择摇摆生物反应器，**最终工艺路线的选择与与剂量大小的不确定性相关，抗体磁珠激活+病毒转导+方瓶摆动反应器扩增的工艺是多数选择。**
- 当前，国内CGT企业几乎不会将全生产流程进行外包。因此我们认为CDMO企业应当选择合适的业务切入点，在关键节点为客户提供多样、符合规范、节省成本的生产方案选择。高壁垒与快速技术迭代趋势下，CDMO公司的技术实力与项目经验尤为重要。

诺华的CAR-T细胞生产流程（略去上游质粒与病毒载体生产）



Kite/Juno/诺华的CAR-T工艺路径选择

Kite/Gilead	Novartis		Juno	
<i>Leukapheresis</i>	<i>Leukapheresis</i>		<i>Leukapheresis</i>	
Closed system ficoll by Sepax™ 2	Thaw*			
Closed bag system (anti-CD3 Ab)	Density gradient enrichment	Anti-CD3/CD28 beads	CD4+ selection	CD8+ Tcm or CD8+ selection
Post-stimulation wash by Sepax™ 2	Anti-CD3/CD28 beads**			
Incubator/culture (serum free medium with anti CD3 Ab and rIL-2)	Vector transduction		Transduction	
Transduction in bioreactor	Static culture		Expansion	
Expansion in bags in incubator	Bioreactor culture			
Wash and cell concentration	Harvest		Formulation (1:1 CD4+CD8+)	
Formulation	Bead removal			
Cryopreservation	Formulation			
	Cryopreservation		Cryopreservation	

Italics: at clinical site; \*: The choice of pathway for T-cell enrichment is dictated by the percentage of monocots and B-lineage cells; \*\*: Optional.

### 磁珠 (beads) 是CGT领域的重要试剂，供应为外资垄断，CDMO企业有望通过规模化实现工艺和成本的优化

- 磁珠在CGT领域有着广泛的应用，可用于细胞分选、免疫识别、核酸分离、蛋白纯化等流程。而在CAR-T生产中，磁珠一方面可用于T细胞的分选，另一方面包被CD3/CD28单抗的磁珠常用于T细胞的激活，与直接使用单抗的白细胞介素相比，磁珠激活方便激活后的分离，更易操作，且激活效率更高，产品表现稳定。
- 在磁珠供应方面，市场基本为外资垄断，处于第一梯队的企业包括德国美天旎、赛默飞等。其中赛默飞的Dynabeads磁珠被广泛应用于CAR-T生产中的T细胞激活。根据赛默飞官网报价，Dynabeads FlowComp 人CD3试剂盒（用于分离CD3+ T细胞）的单盒（80ml全血或 $2 \times 10^9$  PBMC）报价达1.5万元，而用于T细胞扩增与激活的Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 2ml价格高达9414元。我们认为，在CAR-T临床或商业化生产中，磁珠是生产成本的重要组成部分，大规模生产的CDMO企业有望通过规模化降低相应成本。

#### T细胞激活方法对比

细胞活化方法	特点
CD3/CD28单抗偶联磁珠	4.5um磁珠与细胞大小匹配 去除方便，使用强电磁可有效去除 T细胞活化无需滋养层细胞 产品表现稳定，对细胞损伤小 易操作，重复率高 激活效果更强，产生的细胞因子较其他方法高10-100倍 活性抗体浪费少，T细胞耗竭更少，疗效更持久
单克隆抗体+白细胞介素	高特异性，灵敏度高 重复性差，不同试验IL-2浓度差异大 IL-2浓度过高会导致T细胞耗尽，细胞损害大

#### 中国免疫磁珠市场竞争格局



### 3.3 递送系统——技术频繁迭代，病毒载体为主要形式

**基因递送是细胞治疗中的关键挑战，技术迭代速度较快，是CDMO平台化价值的体现**

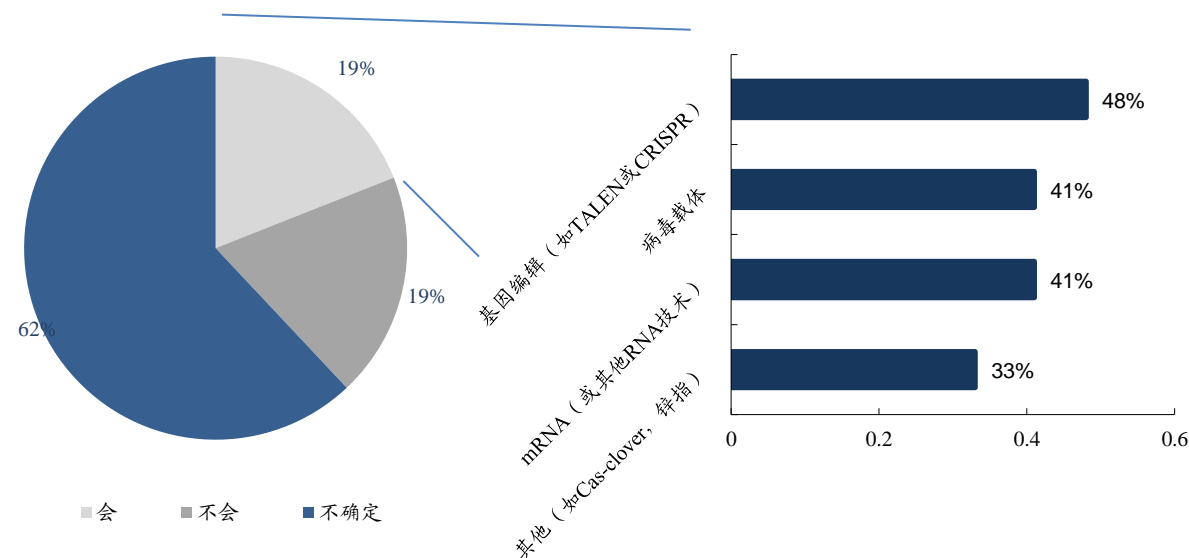
- 基因递送方法可分为三类：1) 非病毒载体+化学方法，主要利用脂质体及其类似物如阳离子多聚体、融合脂质体等递送遗传物质，主要优势为制备简单、无免疫原性、可运载不同大小，不同类型的遗传物质等；2) 非病毒载体+物理方法，主要利用电穿孔、基因枪等方法提高细胞膜通透性、或直接将遗传物质送入靶细胞；3) 病毒载体，通过病毒感染细胞实现基因的递送；**上述三类方法中病毒载体对DNA进行进一步包装，由于适用范围广、高通量、可整合的特点，最常用于细胞基因治疗（2002-2017年CAR-T临床试验中95%使用病毒载体）。**
- **我们认为对于细胞基因治疗CDMO而言，病毒载体是当下已被验证最为充分的技术路径，短期看需求量大，为CDMO创造机会，而长期随着新型递送系统如纳米脂质颗粒结合基因编辑等技术的发展，不排除技术迭代的可能，头部CDMO公司应当具有自主研发能力支撑技术平台的拓展。**

不同基因递送系统的特点

方法	优点	缺点
合成/非病毒载体/纳米颗粒	组装范围广	部分方法具有细胞毒性
	试剂与设备较为便宜	对B细胞和T细胞等转染困难
	对大多数细胞类型有效	瞬时转染难以长期稳定表达目标蛋白
	安全性高	
	制备简便	
	优化较好	
	高通量筛选	
物理方法	可组装DNA、RNA等所有类型的核酸	
	方法多样，包括电穿孔、基因枪技术、超声技术、磁感应技术等；	设备昂贵
	对原代细胞、造血细胞等难以转染	一般仅限于低通量
病毒载体	购买设备后生产成本不高	瞬时转染难以长期稳定表达目标蛋白
	可转导多种细胞类型	病毒准备耗时、成本高昂
	整合型病毒科转导后可长期稳定表达	体内免疫原性
	适合基因治疗技术转移	

资料来源：Cell Biol Toxicol (2010)，东吴证券研究所

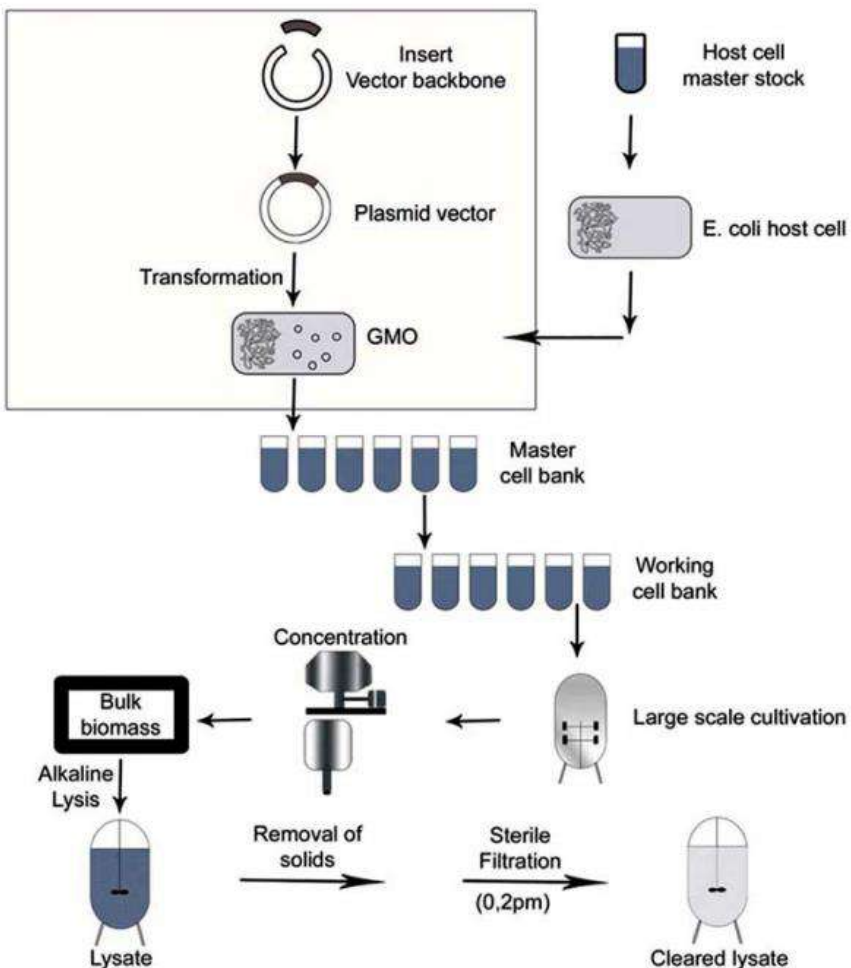
CRB报告受访企业未来确定选择替换为技术的比例及选择新技术的类型



资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所

### 3.3.1 质粒生产——相对易实现，不同用途决定不同生产要求和适用性

大规模质粒生产流程



质粒生产的QC质量控制要求

Test	Analytical Method
<b>Plasmid</b>	
Plasmid identity and integrity	Restriction digestion and agarose gel
	Sequencing (double strand)
Plasmid yield ( $\mu\text{g}_{\text{DNA}}/\text{g}_{\text{Biomass}}$ )	Quick plasmid DNA purification with subsequent spectrophotometric determination (260 nm)
Plasmid stability (segregative)	Replica plating on LB medium with and without antibiotic
<b>E. coli host</b>	
Host identity	API-20E
	16S rRNA
	RADP fingerprinting
	Riboprinting
<b>Purity</b>	
Presence of bacterial and fungal contaminants (Microbial purity)	Plating and streaking on selective media
Lytic and lysogenic Bacteriophages	Plaque test on indicator host with and without prior UV-induction
<b>Filling</b>	
Test of containers	Visual inspection
Test of volume	Gravimetric analysis
<b>Productivity and Performance</b>	
Pilot cultivation	Cultivation under final conditions ( $\leq 5$ L bioreactor)

质粒是基因工程中最基本和常用的DNA载体工具，质量要求视终产品而定，其中：

- 1) 质粒可作为基因治疗产品直接作用于人体，如DNA疫苗，裸质粒等，对杂质含量要求极低，安全性要求高。
- 2) 质粒也是病毒载体生产的原材料，或作为细胞疗法中转染细胞的原材料，如生产AAV、慢病毒的质粒，或生产iPSC等细胞产品所用质粒，此时质量控制要求按照药品原料标准。

质粒CDMO生产已较为成熟，通常临床级质粒的大规模GMP生产包括以下几个方面：

- 1) 质粒的构建和优化：质粒应当溯源明确；
- 2) 种子库构建：至少具有主种子库与工作种子库两级库，为质粒生产提供稳定菌种来源；
- 3) 发酵和收获：高密度发酵可获得质粒DNA的稳定高表达；利用离心法和切向流过滤法等收获；
- 4) 下游纯化：通过菌体裂解、澄清浓缩、层析精纯等步骤获得符合临床使用标准的质粒DNA；
- 5) 无菌灌装：开放式B+A 或封闭式 C+A

### 3.3.2 病毒载体——慢病毒与腺相关病毒应用逐渐增加

病毒载体可分为整合型与非整合型，慢病毒（整合型）与腺相关病毒（非整合型）成为应用主流

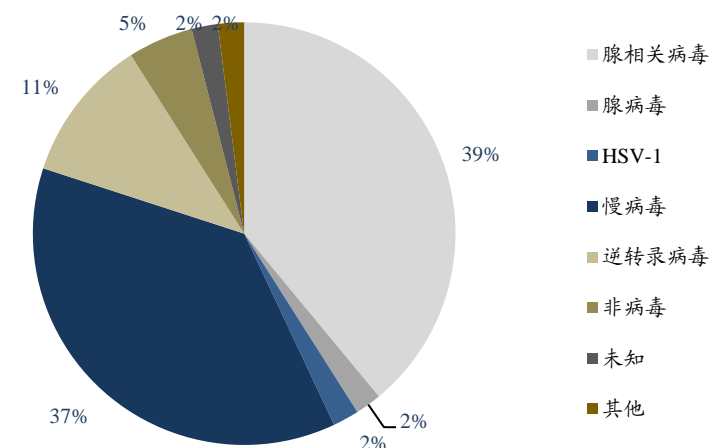
- **从载体类型看，病毒载体可分为整合型与非整合型病毒载体**，前者将治疗基因整合到宿主基因组中，实现编码转基因的长期表达；后者治疗基因在细胞核中表现为独立的染色体外元件，表达水平较高但表达时间短；**从生产方式看，病毒载体分为复制型病毒载体与非复制型病毒载体**，复制型病毒载体可将RNA逆转录为cDNA，在整合酶介导下将cDNA插入到核区，再通过宿主细胞对cDNA的转录完成新病毒的复制；非复制型病毒则需要包装系统，通过共转染的方式得到病毒组装所需的各类组件，完成病毒载体的组装。
- **整合型病毒中的慢病毒与非整合病毒中的腺相关病毒应用比例不断提高，成为当前病毒载体中的主流。**我们以2020年英国ATMP（前沿治疗药物）临床试验中的基因递送载体为例，腺相关病毒占比达39%（非整合型病毒），慢病毒占比为37%（整合型病毒），是最主流的病毒载体。主要原因为：1) 慢病毒（以HIV-1病毒为基础，也是逆转录病毒的一种）相对逆转录病毒（一般指γ-逆转录病毒）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有所进步；2) 腺相关病毒（AAV）的宿主范围极为广泛，可长时间稳定地表达目的基因，同时其免疫原性较低，因而在非整合型病毒中应用较多。

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
大小	70-90nm	18-26nm	80-130nm	150-200nm	80-130nm
嗜性	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
目的基因容量	8kb	5kb	8kb	>30kb	8kb
宿主整合	×	×	√	×	√
长时间表达	×	√	√	√	√
免疫原型	高	极低	中等	高	中等
临床应用举例	Gendicine治疗头颈鳞癌	应用场景广泛，血友病、SMA等常用病毒载体	LentiGlobin治疗地中海贫血；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：Frost & Sullivan，东吴证券研究所

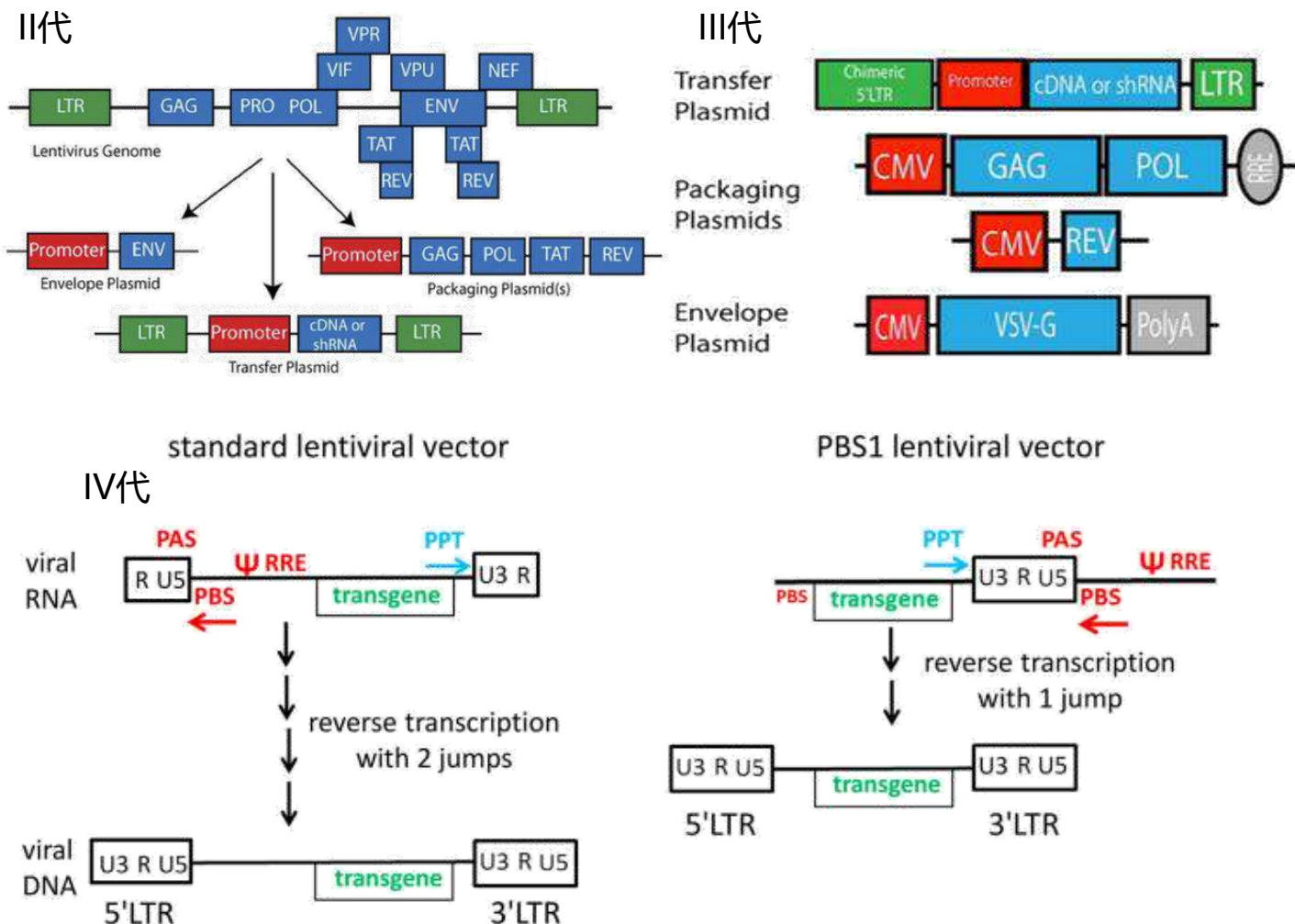
2020年ATMP临床试验中基因载体的类型



资料来源：BioPharma Reporter，东吴证券研究所

### 3.3.2 慢病毒载体(整合型代表)——稳定表达的效率 and 安全性是主要指标

#### 慢病毒包装系统的质粒设计



慢病毒生产的难点之一在于共转染质粒的设计，病毒的安全性与稳定表达能力是主要考察指标

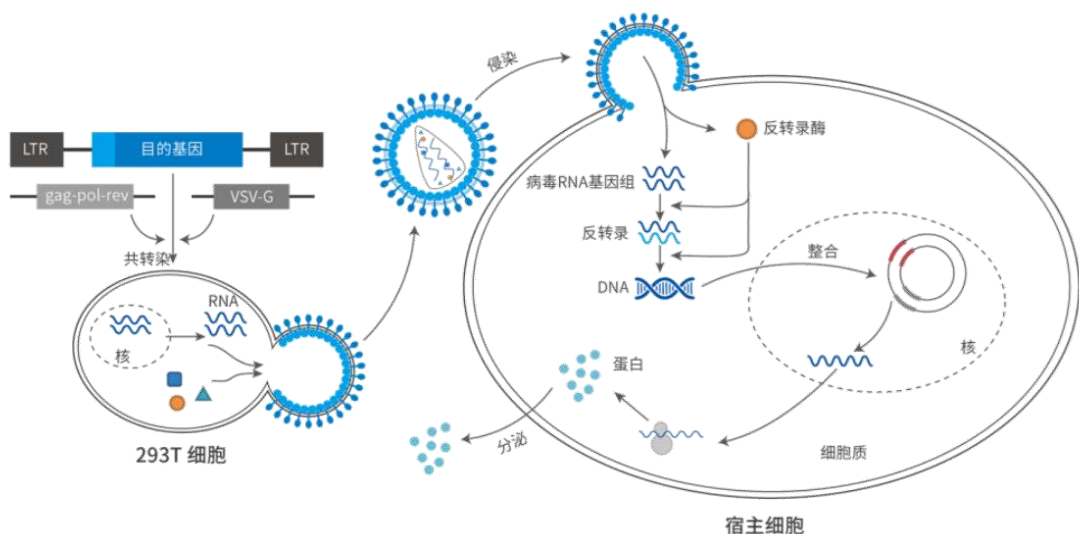
- 慢病毒载体的包装系统一般由两部分组成，即包装成分和载体成分。包装成分由HIV-1基因组去除了包装、逆转录和整合所需的顺式作用序列构建，能够反式提供产生病毒颗粒所必需的蛋白；载体成分则与包装成分互补，即含有包装、逆转录和整合所需的顺式作用序列，同时具有异源启动子控制下的多克隆位点及在此位点插入的目的基因。
- 慢病毒包装系统已演替到第四代，其安全性与稳定表达能力大大提升。慢病毒的安全性问题主要包括：1) 序列片段的随机插入导致致瘤性；2) 复制型慢病毒 (RCL) 的产生导致额外的感染性病毒颗粒。在维持慢病毒稳定表达能力的基础上，慢病毒包装系统不断改进以优化上述安全性问题，包括：1) 敲除非必需的HIV辅助蛋白 (第二代)；2) 敲除HIV tat基因 (HIV反式激活因子基因) 同时让促进HIV基因表达的Rev基因单独表达，并将包装质粒的5' LTR启动子替换为CMV等启动子，形成4质粒系统以降低RCL风险 (第三代)；3) 减少野生型HIV-1基因组的大小，并通过重新定位将HIV-1包装序列转移到患者细胞，降低剪接成靶细胞的可能从而提升安全性。(第四代)

### 3.3.2 慢病毒载体(整合型代表)——放大生产具有较高难度

慢病毒生产的难点之二在于质粒瞬转的工艺控制与GMP工艺放大的困难，主要考察指标包括纯度、滴度、及其他安全性指标

- **纯度：** 由于慢病毒生产需要3或4质粒瞬转，其工艺控制较难，生产过程易遭受未成功组装病毒的污染，而下游的纯化富集同样会对慢病毒产品造成污染。慢病毒的质量控制包括对BSA（牛血清蛋白）、HCP（宿主蛋白）、HCD（宿主DNA）、核酸酶、胰蛋白酶、质粒等残留的检测。
- **工艺放大：** 常用的慢病毒生产细胞为293T细胞系，这类细胞可以在没有贴壁载体的情况下迅速悬浮生长，适应商业化的大规模慢病毒GMP生产。但稳定的悬浮细胞的培养需要对细胞系进行驯化，需注意多次传代后的细胞株稳定性，并需要利用3D悬浮培养系统等设备完成生产。
- **其他安全性指标：** 除检测RCL外，慢病毒还需通过支原体、内毒素、无菌检查等放行检测。

#### 慢病毒的包装与侵染细胞过程



#### 供慢病毒载体大规模GMP生产的主要细胞系 (2016年)

公司/机构	细胞系/质粒系统	培养系统 (培养单元数量)	质粒数量(个)	最大生产规模 (L)	滴度 (纯化前)
Virxsys	293,HIV-1	NC	2	36-52	$2.02 \times 10^7$ TU/ml
Généthon/MolMed	293T, HIV-1	CF-10(12-24)	4	24-50	$1 - 5 \times 10^7$ IG/ml
Beckman Research Institut (City of Hope/CA)	293T,HIV-1	CF-10 (12×10=120)	4	120	$0.5 - 1 \times 10^6$ TU/ml
Oxford Biomedica/Henogen [Mitrophanous, personal communication]	293T,EIAV	CF-10(24 per run, 3 campaigns)	3	72	$0.2 - 2 \times 10^6$ TU/ml
Généthon	293T,HIV-1	STR(50/200L)	4	50/200	$5 \times 10^7$ IG/ml
St.Jude Children's Hospital	Stable 293T, tet-of,HIV-1	50-L WAVE reactor with HEK293T cells immobilized on Fibracel	Induction by removal of doxycycline	About 138 per batch	$0.5 - 1 \times 10^7$ TU/ml
University of California Davis School of Medicine	293T,HIV-1	Hollow fiber system	4	NC	$1.0 - 2.8 \times 10^8$ vg/ml

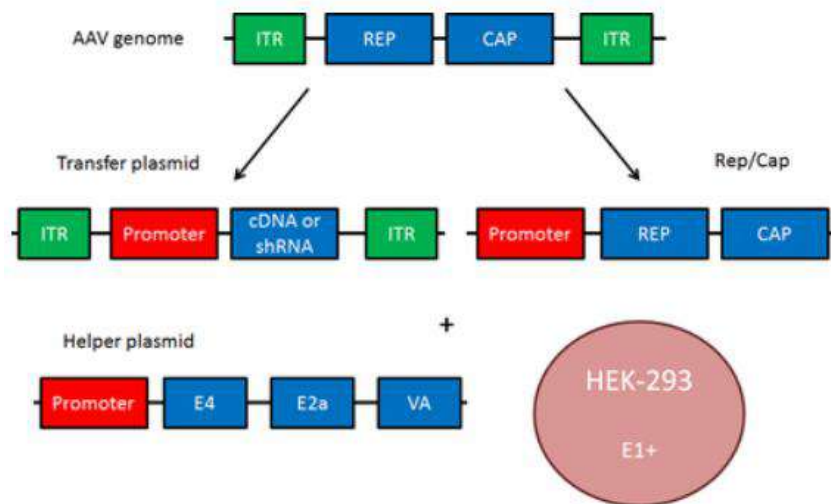
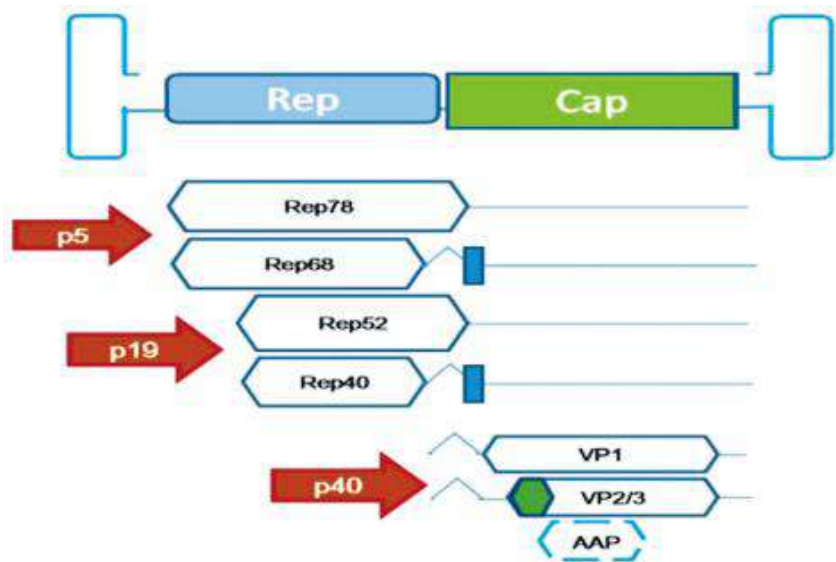


### 3.3.2 AAV载体(非整合型代表)——杆状病毒表达系统大规模GMP生产优势显著

腺相关病毒的生产方式分为三种：1) 多质粒瞬转法；2) 构建稳定细胞系；3) 杆状病毒表达系统。

- **1) 多质粒瞬转法**：目前采用较多的是三质粒共转染HEK293细胞生产工艺，HEK293细胞中含有腺病毒的E1a和E1b基因，共转染转移质粒(含目的基因和ITR序列)、结构质粒(含rep/cap基因)和辅助质粒(复制病毒基因E2A,E4,VARNA等)，48~72h后即可重组包装rAAV。该方法适用于多种血清型rAAV，发酵产率一般可达每毫升 $10^{14}$  V.G.(vector genome)，一般可满足早期临床试验rAAV用量( $<10^{15}$  V.G.)。但是，受贴壁培养方式所限，多质粒瞬转工艺较难满足商业化生产需求( $>10^{16}$  V.G.)，且质粒频繁转染会导致在传代的过程中出现野生型AAV的污染，不易纯化。
- **2) 构建稳定细胞系**：构建含有辅助基因rep/cap和目的基因的稳转HeLa细胞系，经腺病毒感染后也可包装出rAAV病毒。尤其是采用可悬浮培养的HeLa S3细胞系，稳转细胞生产法可直接放大至2000L规模。与之类似，构建含有ICP27基因的BHK细胞，经转染含有辅助基因和目的基因的复制缺陷型d27.1HSV后，也可高效表达rAAV。稳转细胞法的缺点在于细胞构建和遗传稳定性研究耗时，且生产过程中使用辅助病毒存在病毒安全性风险。

AAV 的基因组结构 (左) 与腺相关病毒包装系统的质粒设计 (右)

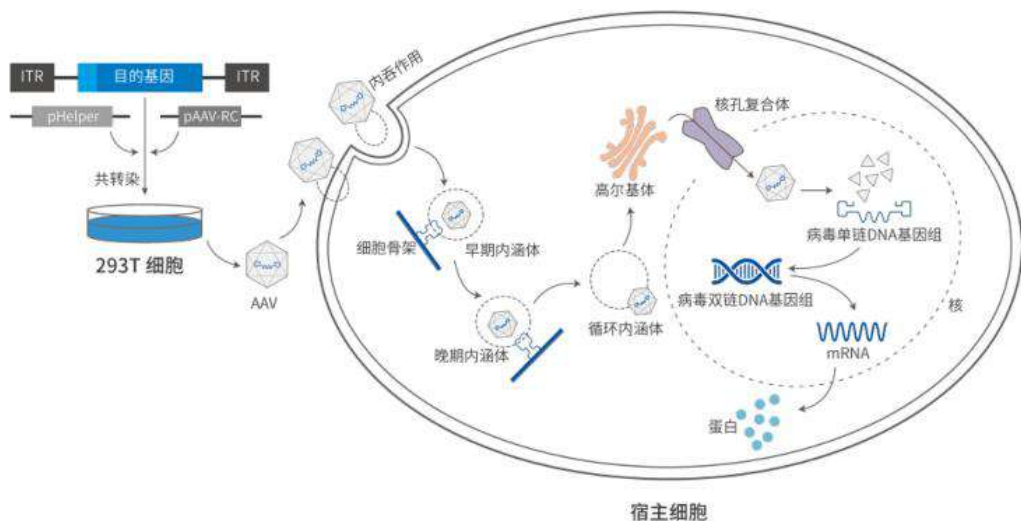


- **3) 杆状病毒表达系统**：杆状病毒具有高度种属特异性，不感染脊椎动物，能将rAAV基因和辅助功能的反式作用元件转移至SF9昆虫细胞中，且能扩大生产规模。**杆状病毒安全性好，感染效率高，生产工艺便于放大。**但质量控制中也应考虑杆状病毒及DNA相关物质残留。被EMA批准进入欧洲市场的Glybera就是用该系统生产的，常用苜蓿银纹夜蛾-杆状病毒表达系统和家蚕-杆状病毒表达系统。**由于杆状病毒系统能提高AAV载体的生产规模和滴度，目前越来越多的研发者选择该系统进行生产。**

### 3.3.2 AAV载体(非整合型代表)——杆状病毒表达系统大规模GMP生产优势显著

- **腺相关病毒生产的难点:** 1) **多质粒瞬转法**, 生产规模&滴度&质粒转染效率受限, 且较为耗时; 2) **构建稳定细胞系**, 构建辅助腺病毒、AAV生产用细胞系时,可能产生较大的细胞毒性。采用HSV-1辅助制备AAV时, HSV-1病毒具有潜在的致病性和免疫原性, 且其包膜蛋白容易受损, 后续纯化困难; 3) **杆状病毒表达系统**, 杆状病毒质粒较大, 杆状病毒大量扩增过程中AAV元件表达框的稳定性弱, 杆状病毒的基因组稳定性易受传代影响, 毒种库的生产成本较高, 杆状病毒及DNA相关物质残留等。
- **主要考察指标:** **上游考察关键工艺的开发与验证**, 如多质粒瞬时转染或加入辅助病毒等工序中,应考察关键工艺参数的控制范围及中间体验收标准,如不同载体配比、转染试剂用量、辅助病毒与生产细胞的感染复数等。**下游主要考察产品相关杂质、过程相关杂质的去除效率**。病毒包装用质粒应进行鉴别、含量、纯度、宿主细胞DNA残留、转染效率、细菌内毒素、无菌等质量控制;病毒收获液应控制外源因子(无菌、支原体等)、外源病毒、目的病毒等检测;rAAV原液与制剂放行项目一般包括外观、理化性质(pH值、渗透压)、病毒滴度(物理滴度、感染滴度)、纯度(蛋白残留、吸光度比值、宿主DNA残留、质粒DNA残留、核酸酶残留等)、效力(目的基因表达、体外活性、体内活性等)、安全性(内毒素、无菌、rcAAV等)。

腺相关病毒的包装与侵染细胞过程



基于AAV的临床产品放行检测考察项

检测	理化性质				纯度					效力			安全性			
	外观	pH	渗透压	蛋白残留	聚集度	空颗粒/中间颗粒	OD260/OD280 (核酸纯度)	宿主DNA残留	质粒DNA	HKE293/牛血清白蛋白/苯甲酸酶残留	载体滴度	传染性	体外基因表达	内毒素	无菌性	具备复制能力的AAV
方法	目视检查	电位测定法	渗透压法	SDS-PAGE/银染	动态光散射	比值vg (qPCR) /vp (ELISA) 或电镜	分光光度法	q-PCR	q-PCR	ELISA	q-PCR	感染性试验	ELISA	鲎试剂分析或家兔热原分析	无菌检查	Rep/cap qPCR连续感染

### 3.3.3 非病毒载体递送——转座子与基因编辑技术前景广阔

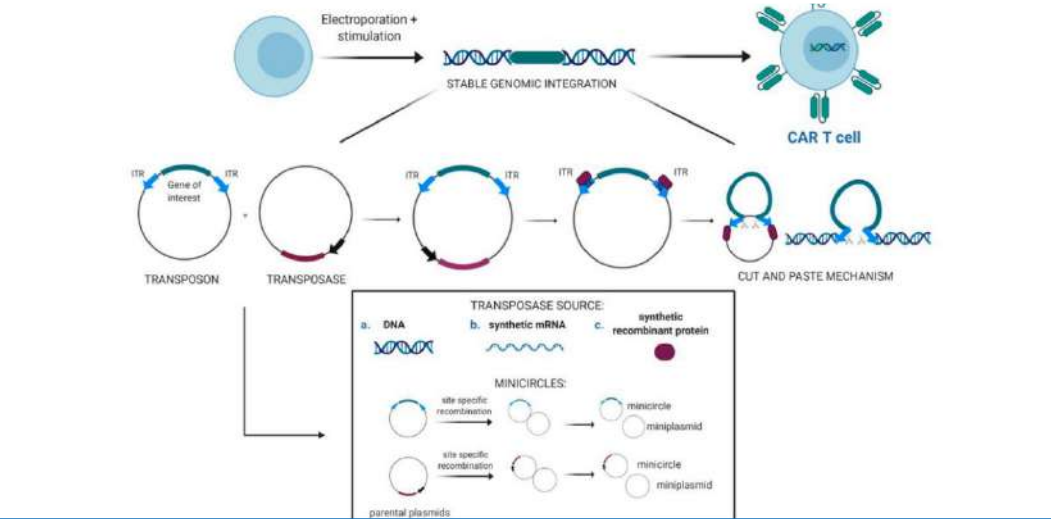
病毒载体的主要挑战在于：1) 潜在的致癌风险；2) 工艺难以放大；3) 病毒载体的容量限制；4) 较高的成本，非病毒递送系统近年来蓬勃发展，最常见的病毒载体替代品是转座子递送系统与基因编辑

- **转座子系统**：自然界中，转座子是含有转座酶基因的离散DNA片段，侧翼是含有转座酶结合位点的末端反向重复序列（TIR），转座酶结合TIR并将其粘贴到新的位点完成转座。转座子系统参考转座原理，由携带目的基因的质粒和另一个携带转座酶的质粒组成，而裸核酸通过感染传递时缺乏通过细胞膜的能力，因此必须结合非病毒载体进入细胞的相关技术。转座子整合完整的基因片段，在**安全性、成本、制备周期**上均较病毒载体更优。
- **目前已应用于基因治疗的转座子系统为Sleeping beauty(SB)和Piggy Bac(PB)**，两者转座机制相似，但PB较SB有更高的转座效率，SB相较PB更易插入到供体位置。针对较低的转基因整合率，转座子系统在快速发展和完善，如SB11和SB100X将原SB系统的转座效率提升了1-2个数量级。
- 截止2020年5月，13项应用转座子系统测临床试验中，3项应用PB，10项应用SB，仅两项研究进入临床II期。目前布局PiggyBac转座子的公司包括Poseida Therapeutics以及国内的上海细胞治疗集团等；布局睡美人转座系统的公司包括Ziopharm Oncology、Precigen、星尘生物等。

**病毒载体与转座子系统的对比**

转导方法考量因素	病毒载体 (慢病毒/逆转录病毒载体)	Sleeping beauty	PiggyBac
效率	非常高	中低	中等
制造成本	高	较低	较低
Integration profile	Biased	No documented bias	Biased
载体容量	+/-10kb	5kb 至数十kb	几百 kb
稳定性	稳定	稳定	稳定
生产支持	全封闭培养系统	半封闭	Semiclosed culture systems

**CAR-T生产中的睡美人 (SB) 转座子系统作用原理**



资料来源：Journal of Immunology Research, 东吴证券研究所

资料来源：Cells (2020), 东吴证券研究所

### 3.3.3 非病毒载体递送——转座子与基因编辑技术前景广阔

病毒载体的主要挑战在于：1) 潜在的致癌风险；2) 工艺难以放大；3) 病毒载体的容量限制；4) 较高的成本，非病毒递送系统近年来蓬勃发展，最常见的病毒载体替代品是转座子递送系统与基因编辑

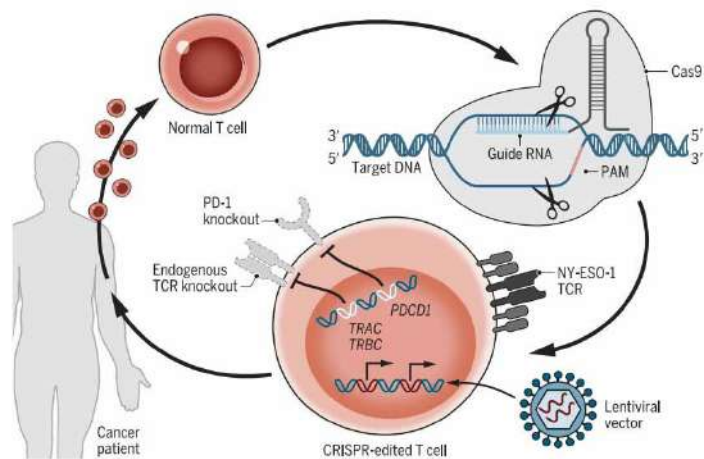
- **基因编辑**：基因编辑是新兴的对生物体基因组特定目标基因进行修饰的基因工程技术，其关键是要在基因组内特定位点创建DSB（双链DNA断裂），根据创建DSB使用的不同核酸酶，编辑系统主要包括三种：ZFN（锌指核酸酶）、TALEN（转录激活样效应因子核酸酶）和CRISPR/Cas9（成簇规律间隔短回文重复）。由于CRISPR/Cas9在编辑定位精准度、多路复用和成本等方面的优势，其已成为应用最广泛的基因编辑工具。
- **CRISPR**自上世纪90年代被发现，2012年被设计为基因编辑工具到如今产业化仅用了不到10年时间，充分体现了CGT领域技术的迭代速度。2020年3月，Editas和艾尔建宣布其CRISPR疗法AGN-151587治疗Leber先天性黑蒙患者的I/II期临床试验完成首例患者给药，吹响产业化号角；4月，四川大学华西医院卢铀教授团队在Nature上发布了世界首个CRISPR基因编辑临床试验的数据，证实基因编辑的T细胞在临床上治疗晚期肺癌等疾病是安全可行的；2021年6月，Intellia公司和再生元公布CRISPR体内基因编辑疗法NTLA-2001在I期临床中获得积极结果。至此，CRISPR技术在体外、体内CGT领域均被证明其应用价值，2020年CRISPR技术获得诺贝尔奖，更有望将其推向更广阔的空间。

CRISPR/Cas9在三种基因编辑技术中优势最强

	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas9
构成	针对单个靶点的蛋白质工程	针对单个靶点的蛋白质工程	sgRNA的20个核苷酸序列
靶点	蛋白质-DNA相互作用，预测性差	蛋白质-DNA相互作用，预测性差	DNA-RNA相互作用，高度可预测性
递送	靶点序列周围需要两个ZFN	目标序列周围需要两个TALEN	Cas9核酸酶帮助下sgRNA与靶序列的互补
多路复用	有挑战性	有挑战性	高度可行
文库构建和基因组层面的转换	技术上有挑战性	技术上有挑战性	高度可行
负担能力	资源密集且耗时	价格实惠但耗时	成本较低

资料来源：Experimental & Molecular Medicine (2016)，东吴证券研究所

CRISPR-Cas9对T细胞的改造



资料来源：Cells (2020)，东吴证券研究所

## 3.4 细胞工程——自动化、封闭式细胞处理系统有望解决细胞生产诸多痛点

- 根据CRB报告，影响企业生产工艺的最主要技术包括：自动化、封闭化的工艺，以及悬浮培养的细胞工艺。上述两项工艺主要满足了CGT生产中稳定性、纯度、低成本、可放大等需求。
- 自动化、封闭式细胞处理系统有望解决细胞生产诸多痛点，具备如下优势：

### 1) 无菌制造，提高纯度。

细胞疗法制造过程中所需的细胞处理必须在无菌条件下进行，以防止交叉污染和来自制造环境的培养物污染（支原体、真菌、污染、细菌等）。以支原体污染为例，由于支原体来源广泛（如操作人员、试剂、其它感染细胞），培养过程中很容易引入。因此任何轻微的过程变更或人为错误都可能危及生产批次中产品的质量，而封闭的自动化系统可以有效规避支原体污染。

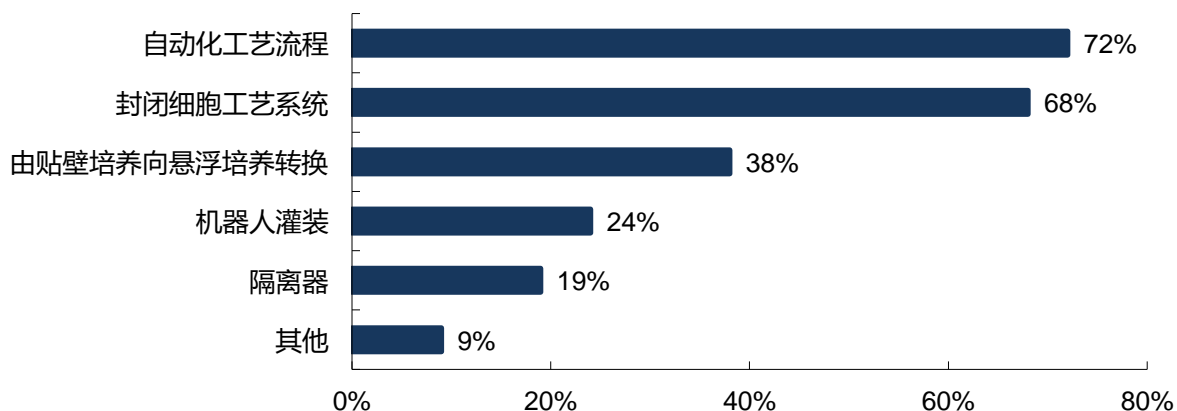
### 2) 易于扩大生产规模，便于质量控制。

目前细胞和基因治疗的生产过程很多是手工操作，费时费力，通常涉及到难以扩大规模的开放过程，并且严重依赖于操作员的经验和判断。因此，手工操作容易出现人为错误，并可能导致批次间差异增加。

### 3) 降低生产成本。

自动化生产细胞能够降低人力成本，减少人为失误和批次损失，扩大生产规模的同时带来规模效应，从而减低细胞生产成本。

### CRB报告中受访企业表示可影响生产工艺的近期可见（near-term）技术



资料来源：CRB report (2020)，东吴证券研究所

### 用于动物细胞培养的各种设备

Essential equipment	Beneficial equipment	Useful additional equipment
Incubator	Laminar Flow Hood	Low-Temperature Freezer
Sterilizer	Cell Counter	Glassware Washing Machine
Microscope	Vacuum Pump	Closed-Circuit TV
Washing-up Equipment	CO <sub>2</sub> Incubator	Colony Counter
Sterilizing & Drying Oven	Preparation & Quality Control	Cell Sizing
Water Purification	Upright Microscope	Time-Lapse
Centrifuge	Temperature Recording	Cinemicrography
Cell Freezing	Bulk Culture	Controlled-Rate Cooler
	Pipette Aids & Automatic Pipetting	Centrifugal Elutriator
		Fluorescence-Activated Cell Sorter

资料来源：Technology Networks，东吴证券研究所

### 3.4 细胞工程——自动化、封闭式细胞处理系统正向集成化、模块化方向发展

➤ 具体来看，**第一代自动化（部分自动化）系统主要解决由于人工操作而导致的缺乏一致性的问题**，其需要使用机械臂和移液机器人，通过编程模仿人类的行为，从而使细胞培养更加精确、可重复和一致。如Compact Select系统，利用培养箱、机械臂和蠕动泵来执行细胞培养的不同步骤。Cellmate则允许在不改变工艺的情况下，使滚筒瓶和T形瓶中的细胞有更大的扩增空间。近年来，众多移液和液体处理自动化系统逐渐应用，增加生产的灵活性和可拓展性，如CyBio®、RoboLector、Cello™ robot、Biomek®4000、Freedom EVO、STAR system、SimCell™等。这些系统已用于细胞培养应用、细胞系开发、细胞表征或甚至用于纳米级分析开发，然而均无法支持从头到尾的生物过程的全自动。

#### 第一代自动化细胞培养系统的优缺点

Culture system	Manufacturer	Advantages	Limitations
Freedom EVO	Tecan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- High precision</li> <li>- Allows for effective speeding up of processing</li> <li>- Offers liquid detection and notification for particles obstructing the pipetting</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requires specific consumables</li> <li>- Requires special training for its programming and utilising fully the software's capabilities</li> </ul>
STAR	Hamilton	<ul style="list-style-type: none"> <li>- High precision pipetting at small volumes</li> <li>- Modular design allowing for expansion as needs grow</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requires specific consumables</li> <li>- Handles small volumes (&lt; 5 mL) at a time</li> </ul>
Compact Select	Sartorius	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suitable for both adherent and suspension cell culture</li> <li>- Ability to process up to 90 T175 flasks and 384 well plates</li> <li>- Runs subculture, cell counting and harvesting</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requires additional pieces of equipment (e.g. centrifuge, microscope) to carry out the workflow</li> <li>- Large footprint</li> </ul>
Biomek® 4000	Beckman Coulter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Provides accuracy at handling small volumes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requires specific consumables</li> </ul>
RoboLector	M2P labs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Includes preparation of media</li> <li>- Allows for pH adjustments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumes higher than 950 µL are pipetted in 2 steps</li> </ul>
Cellmate	TAP Biosystems	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Using both flasks and roller bottles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Does not incorporate automated harvesting</li> </ul>
CyBio®	Analytik Jena	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Full assay automation including preparation of assay plates and measurements, cell seeding and incubator for further culture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Only takes microplates</li> <li>- Requires specific consumables</li> </ul>
Ambr15® and Ambr250®	Sartorius	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proven scale down models</li> <li>- High throughput</li> <li>- Ability to run multiple conditions simultaneously</li> <li>- Suitable for optimisation studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Require specific consumables</li> <li>- Limited agitation speed range</li> </ul>

➤ **第二代自动化（全封闭、全自动）系统将减少人工操作，致力于提高工艺灵活性，发展方向是集成化、模块化。**

第二代自动化系统将减少人工操作，提供了一系列操作单元的完全自动化，而不是只有一个操作单元。它们是完全封闭的集成平台，因此消除了加工过程中人与原材料或细胞产品的接触，通过消除污染和人为错误来降低生产过程的风险，并通过使洁净室的使用变得不必要来简化过程，从而将总体制造成本降至最低。这些平台是集成的、模块化的，具有灵活性，这是不断发展的细胞和基因治疗制造领域的关键。这种平台的例子包括**CliniMACS Prodigy System**、**Cocoon™**、**Quantum™**（本质上是一个中空纤维生物反应器）。以CliniMACS Prodigy System为例，其是一个商业上可用的完全集成的平台，致力于自体细胞和基因治疗的制造。该平台允许通过单元操作进行细胞活化、转导、扩增和最终收获，例如通过优化细胞表面标记进行细胞富集、离心和培养，均在一个设备中进行。然而，该平台仅适用于悬浮细胞，迄今尚未测试其分离和扩增贴壁细胞的适用性。**总体来看，全自动、封闭式的细胞处理系统是CGT领域未来的工艺发展方向。**

## 3.4 细胞工程——无血清、悬浮培养是放大生产主流，细胞的驯化是关键

- **悬浮细胞培养适合大规模生产。** 悬浮细胞培养是指在一种在受到不断搅动或摇动的液体培养基里，培养单细胞及小细胞团的组织培养系统，是非贴壁性依赖的一种培养方式。一些贴壁细胞经过驯化后也可适应此种培养方式。在液体状态下，便于细胞和培养基充分接触和交流，细胞状态可以相对保持一致。随着现代生物技术的发展，利用细胞驯化培养技术进行生物制品的生产是生物制药行业发展的必然方向。
- **常规血清培养方式存在潜在风险，无血清细胞培养技术优势明显。** 1) 可避免血清批次间的质量变动，提高细胞培养和实验结果的重复性；2) 避免血清对细胞的毒性作用和血清源性污染；3) 可提高产品的表达水平并使细胞产品易于纯化；
- **悬浮细胞的驯化是悬浮细胞培养中最为关键的技术。** 细胞悬浮驯化的实质是利用现代细胞生物学技术，在降低细胞凋亡率、提高细胞活力、延长细胞生命周期、提高产物等方面的研究，结合特定细胞的营养需求，进行培养基的优化，而筛选的生产用细胞株。贴壁细胞的无血清悬浮驯化一般包括以下三个阶段。**1) 贴壁阶段：**细胞培养时，血清添加从10%，降至3%~5%。**2) 贴壁转悬浮阶段：**细胞培养由低血清贴壁状态转为低血清悬浮状态。**3) 低血清悬浮阶段转为无血清悬浮阶段：**悬浮细胞培养更换为无血清培养基，无血清悬浮培养驯化完成。

### 细胞培养方式的比较

	贴壁细胞培养	悬浮细胞培养
适用细胞类型	适用于大多数细胞类型，包括原代细胞培养。	适用于适应悬浮培养的细胞和一些其他非粘附细胞系（例如，造血细胞系）
传代	需要定期传代，但可以在倒置显微镜下轻松目视检查	更容易传代，但需要每日进行细胞计数和存活率测定；显微镜下观察呈圆形，晃动培养液时，细胞也随着漂动；可以稀释培养物以刺激生长
分离	细胞通过酶促（例如 TrypLE™ Express、胰蛋白酶）或机械解离细胞	不需要酶促或机械解离细胞
放大	生长受限于表面积，这可能会限制产品产量	培养基中的细胞浓度限制了生长，这使得放大很容易
容器	需要组织培养处理过的容器	可以保持在未经组织培养处理的培养容器中，但需要搅动（即摇动或搅拌）以进行充分的气体交换
应用	用于细胞学、连续收获产品和许多研究应用	用于大量蛋白质生产、批量收获和许多研究应用

资料来源：赛默飞官网，东吴证券研究所

### 不同细胞培养基优缺点比较

	Classical with serum	Serum free	AOF or ADC free	CD
Advantage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Published formulations</li> <li>• Available in multiple formats</li> <li>• Universal culture system</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Performance consistency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Performance consistency</li> <li>• Can be cost-effective</li> <li>• Regulatory friendly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consistency</li> <li>• Can be cost-effective</li> <li>• Regulatory friendly</li> <li>• Protein and polypeptide free</li> <li>• High cell concentrations</li> </ul>
Disadvantage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requires serum</li> <li>• Variable performance dependent on serum lot and percent used</li> <li>• Not regulatory friendly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Origin of components</li> <li>• May contain animal-derived components</li> <li>• May not be regulatory friendly</li> <li>• May require various degrees of adaptation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• May contain recombinant proteins and peptides</li> <li>• May require various degrees of adaptation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attachment-independent cells only</li> <li>• Requires cell adaptation</li> <li>• Some companies label their products CD when they should be AOF</li> </ul>

资料来源：Best practices for media selection for mammalian cells，东吴证券研究所

### 3.5 总结：CDMO是国内CGT行业的发展趋势，但也存在一定挑战

细胞基因治疗CDMO从质粒到病毒到细胞的工作流程



总结CGT领域的工艺流程，我们认为从经济效益的角度看，专业化分工是未来行业发展的必然趋势，这主要体现在：

- 1) 复杂工艺流程下，药企与CDMO公司间技术间存在互补。质粒、病毒载体、非病毒载体、细胞工程各有难点，企业很难在全部技术领域专精。
- 2) 技术迭代速度快，真正具有技术壁垒公司能够获得极大话语权。以递送系统为例，CRISPR等新技术的出现可能迅速重塑行业格局，专注细分领域的CDMO公司承担的风险更小，也具有更多的灵活性和更快的研发速度。
- 3) 企业前期投入较大，而可变成本相对可控。厂房、人员培训、自动化设备、质量检测等是CGT企业主要的前期投入，同时GMP等认证对于初创公司的资金、团队和投入时间均是较大考验，药企在GMP生产中心设计、施工、和验收方面也可能欠缺相关经验。规模化下的CDMO公司则压力更小。

由于质粒、病毒、细胞工程相对来说较为独立，能够以完整的生产环节进行外包，具有独特技术平台优势的CDMO公司具有较大竞争力。

然而，CGT领域的研发生产外包也存在较大挑战，最重要的限制因素是药企对知识产权泄密的担心。尽管当前来看国内企业出于自身发展和对IP泄露的担心外包意愿受限，但我们认为随着CGT产品商业化的加速到来，企业间竞争格局的成型、以及异体疗法的突破，拥有工艺开发优势和经验 (know-how) 的CDMO公司势必能够获得药企的青睐。

资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所



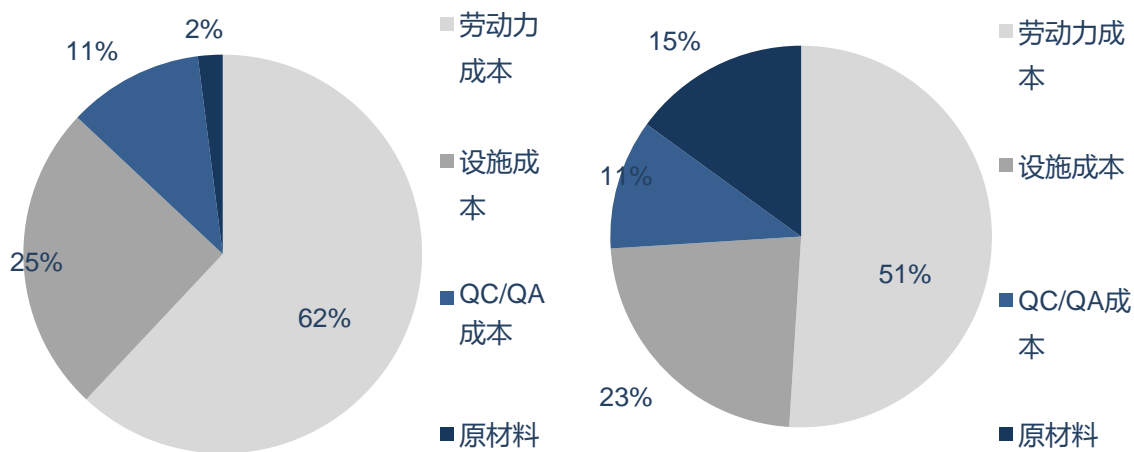
## 四、瞄准行业痛点，降低成本是驱动行业发展的主要动力

## 4.1 拆分CGT产品生产成本——明确规模与工艺的强相关性

本章我们主要关注CGT产品的生产成本，尝试对CGT产品的成本进行拆分，并阐明主要生产成本低项，探索CDMO在成本控制领域的潜力

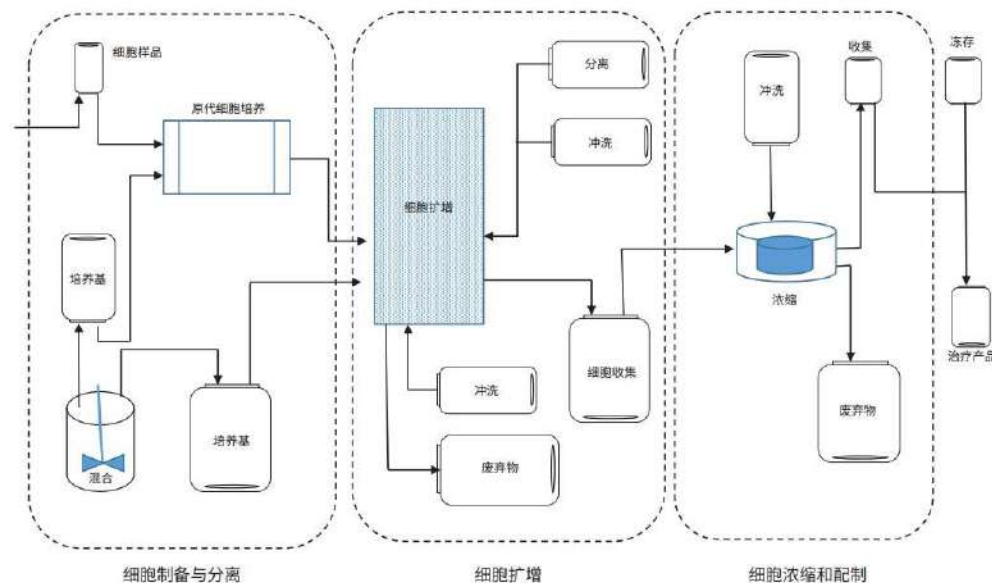
- **首先，由实验室转向GMP生产，CGT产品成本以及构成可能发生较大改变。**当生产规模较小时，人力成本和前期各类投入以及设施的成本占据总成本的比例较高，而一旦规模化生产后，这些成本会被摊薄，适用性也会改变，工业化相关的各类原材料、耗材等成本的占比则会陡然增加。
- **其次，生产成本与工艺相关，部分原有生产步骤可能通过工艺优化得到简化，从而节省总成本。**如一次性技术（SUT）在CGT制造领域具有较大应用前景，通过各类SUT接头配合一次性流体通路，可降低系统复杂性，并通过该线路设计避免清洗和杀菌步骤，降低制造成本。尽管当前已开发使用SUT的CGT工艺，但由于溶出物、析出物、供应链安全、可重复性和可扩展性等各种原因，SUT暂无法从实验室规模扩大到商业性制造。我们对类似工艺优化持乐观态度，认为未来CGT生产成本势必降低。**而针对现有产品，我们分自体疗法与异体疗法分别进行成本拆分。**

CGT领域小规模生产（左）与大规模生产（右）的成本构成示意图（2021）



资料来源：Lonza官网，东吴证券研究所

采用SUT一次性流体通路的细胞基因疗法工艺



资料来源：CPC白皮书，东吴证券研究所

## 4.2 自体疗法——以DC疫苗为例，半自动化设备策略实现最佳成本优化

自体DC细胞疗法基线流程细节与自动化实施

Unit Operation Name	Yield (%)	Duration (h)	Vol.In (L)	Vol. Out (L)	Particles In	Particles Out
1 Whole blood	100	0.0	0.200	0.200	0.0	2.0 × 10 <sup>9</sup>
2 PBMC isolation and cryopreservation: transfer and dilution	99	0.9	0.200	0.400	2.0 × 10 <sup>9</sup>	2.0 × 10 <sup>9</sup>
3 PBMC isolation and cryopreservation: addition	99	0.5	0.400	0.560	2.0 × 10 <sup>9</sup>	2.0 × 10 <sup>9</sup>
4 PBMC isolation and cryopreservation: centrifugation I	95	0.7	0.560	0.028	2.0 × 10 <sup>9</sup>	1.9 × 10 <sup>9</sup>
5 PBMC isolation and cryopreservation: resuspension I	99	0.9	0.028	0.050	1.9 × 10 <sup>9</sup>	1.8 × 10 <sup>9</sup>
6 PBMC isolation and cryopreservation: centrifugation II	95	0.6	0.050	0.003	1.8 × 10 <sup>9</sup>	1.8 × 10 <sup>9</sup>
7 PBMC isolation and cryopreservation: resuspension II	99	0.9	0.003	0.050	1.8 × 10 <sup>9</sup>	1.7 × 10 <sup>9</sup>
8 PBMC isolation and cryopreservation: centrifugation III	95	0.5	0.050	0.003	1.7 × 10 <sup>9</sup>	1.6 × 10 <sup>9</sup>
9 PBMC isolation and cryopreservation: resuspension III	99	0.9	0.003	0.050	1.6 × 10 <sup>9</sup>	1.6 × 10 <sup>9</sup>
10 PBMC isolation and cryopreservation: centrifugation IV	95	0.5	0.050	0.003	1.6 × 10 <sup>9</sup>	1.5 × 10 <sup>9</sup>
11 PBMC isolation and cryopreservation: resuspension	99	0.5	0.003	0.053	1.5 × 10 <sup>9</sup>	1.5 × 10 <sup>9</sup>
12 PBMC isolation and cryopreservation: sampling	99	0.6	0.053	0.52	1.5 × 10 <sup>9</sup>	1.5 × 10 <sup>9</sup>
13 PBMC isolation and cryopreservation: centrifugation V	95	0.5	0.052	0.003	1.5 × 10 <sup>9</sup>	1.4 × 10 <sup>9</sup>
14 PBMC isolation and cryopreservation: formulation and fill	99	1.1	0.003	0.007	1.4 × 10 <sup>9</sup>	1.4 × 10 <sup>9</sup>
15 PBMC isolation and cryopreservation: freezing	100	0.8	0.007	0.007	1.4 × 10 <sup>9</sup>	1.4 × 10 <sup>9</sup>
16 DC differentiation: vial thawing	100	10.4	0.007	0.007	1.4 × 10 <sup>9</sup>	1.4 × 10 <sup>9</sup>
17 DC differentiation: transfer I	99	0.5	0.007	0.007	1.4 × 10 <sup>9</sup>	1.4 × 10 <sup>9</sup>
18 DC differentiation: centrifugation I	95	0.5	0.007	0.000	1.4 × 10 <sup>9</sup>	1.3 × 10 <sup>9</sup>
19 DC differentiation: resuspension I	99	0.5	0.000	0.050	1.3 × 10 <sup>9</sup>	1.3 × 10 <sup>9</sup>
20 DC differentiation: centrifugation II	95	0.5	0.050	0.001	1.3 × 10 <sup>9</sup>	1.2 × 10 <sup>9</sup>
21 DC differentiation: resuspension II	99	0.9	0.001	0.050	1.2 × 10 <sup>9</sup>	1.2 × 10 <sup>9</sup>
22 DC differentiation: sampling I	99	0.9	0.050	0.050	1.2 × 10 <sup>9</sup>	1.2 × 10 <sup>9</sup>
23 DC differentiation: plating I	99	1.2	0.050	0.360	1.2 × 10 <sup>9</sup>	1.2 × 10 <sup>9</sup>
24 DC differentiation: incubation I	100	2.4	0.360	0.360	1.2 × 10 <sup>9</sup>	1.2 × 10 <sup>9</sup>
25 DC differentiation: wash I	80	1.1	0.360	0.343	1.2 × 10 <sup>8</sup>	9.6 × 10 <sup>8</sup>
26 DC differentiation: incubation II	89	48.4	0.343	0.343	9.6 × 10 <sup>8</sup>	8.6 × 10 <sup>8</sup>
27 DC differentiation: addition I	99	0.5	0.343	0.347	8.6 × 10 <sup>8</sup>	8.5 × 10 <sup>8</sup>
28 DC differentiation: incubation III	100	72.4	0.347	0.347	8.5 × 10 <sup>8</sup>	8.5 × 10 <sup>8</sup>
29 DC differentiation: harvest iDC	99	0.5	0.347	0.347	8.5 × 10 <sup>8</sup>	8.4 × 10 <sup>8</sup>
30 DC differentiation: centrifugation III	95	0.5	0.347	0.003	8.4 × 10 <sup>8</sup>	8.0 × 10 <sup>8</sup>
31 DC differentiation: resuspension III	99	0.9	0.003	0.050	8.0 × 10 <sup>8</sup>	7.9 × 10 <sup>8</sup>
32 DC differentiation: sampling II	99	0.9	0.050	0.050	7.9 × 10 <sup>8</sup>	7.8 × 10 <sup>8</sup>
33 DC differentiation: centrifugation IV	95	0.5	0.050	0.000	7.8 × 10 <sup>8</sup>	7.4 × 10 <sup>8</sup>
34 DC differentiation: plating II	99	1.2	0.000	0.020	7.4 × 10 <sup>8</sup>	7.4 × 10 <sup>8</sup>
35 DC differentiation: incubation IV	100	24.4	0.020	0.020	7.4 × 10 <sup>8</sup>	7.4 × 10 <sup>8</sup>
36 DC maturation: addition I	99	0.9	0.020	0.020	7.4 × 10 <sup>8</sup>	7.3 × 10 <sup>8</sup>
37 DC maturation: addition II	99	0.9	0.020	0.020	7.3 × 10 <sup>8</sup>	7.2 × 10 <sup>8</sup>
38 DC maturation: addition III	99	0.9	0.020	0.020	7.2 × 10 <sup>8</sup>	7.1 × 10 <sup>8</sup>
39 DC maturation: incubation I	100	24.4	0.020	0.020	7.1 × 10 <sup>8</sup>	7.1 × 10 <sup>8</sup>
40 DC maturation: harvest mDC	99	0.5	0.020	0.020	7.1 × 10 <sup>8</sup>	7.1 × 10 <sup>8</sup>
41 DC maturation: centrifugation I	95	0.5	0.020	0.000	7.1 × 10 <sup>8</sup>	6.7 × 10 <sup>8</sup>
42 DC maturation: resuspension I	99	0.9	0.000	0.50	6.7 × 10 <sup>8</sup>	6.6 × 10 <sup>8</sup>
43 DC maturation: sampling I	99	0.9	0.050	0.50	6.6 × 10 <sup>8</sup>	6.6 × 10 <sup>8</sup>
44 DC maturation: centrifugation II	95	0.5	0.050	0.000	6.6 × 10 <sup>8</sup>	6.2 × 10 <sup>8</sup>
45 DC maturation: resuspension II	99	0.9	0.000	0.014	6.2 × 10 <sup>8</sup>	6.2 × 10 <sup>8</sup>
46 DC maturation: centrifugation III	95	0.5	0.014	0.000	6.2 × 10 <sup>8</sup>	5.9 × 10 <sup>8</sup>
47 DC maturation: resuspension III	99	0.9	0.000	0.014	5.9 × 10 <sup>8</sup>	5.8 × 10 <sup>8</sup>
48 DC maturation: centrifugation IV	95	0.5	0.014	0.000	5.8 × 10 <sup>8</sup>	5.5 × 10 <sup>8</sup>
49 Final product: formulation and fill	99	1.1	0.000	0.27	5.5 × 10 <sup>8</sup>	5.5 × 10 <sup>8</sup>
50 Final product: freezing	100	0.8	0.027	0.27	5.5 × 10 <sup>8</sup>	5.5 × 10 <sup>8</sup>

Adriana Lopez等人以DC疫苗为例，对自体细胞疗法的生产成本（COG）进行了拆分，我们以该分析为基础探讨自体细胞疗法的工艺与成本构成

- 影响CGT治疗的主要因素包括：1) 医院环境中对患者的管理；2) 提取患者体内的细胞并进行扩增和活化；3) 用于细胞激活、改造的制造；4) 后勤；5) 质量控制。
- DC疫苗通过体外对DC（树突状细胞）进行激活，回输患者体内后使得抗原递呈，刺激体内的肿瘤杀伤性淋巴细胞增殖，其生产包含细胞疗法的全部重要流程，是具有代表意义的自体细胞疗法。主要步骤包括：通过白细胞分离法从单个患者采集新鲜的正常外周血，并通过密度梯度离心分离以获得外周血单个核细胞（PBMC）。对PBMC用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素-4(IL-4)诱导增殖5天，以产生未成熟的外周血DCs，随后用包含肿瘤坏死因子α(TNFα)、白介素-1b(IL-1b)和白介素-6(IL-6)的培养基使得DCs成熟。最后从肿瘤或病毒样品中引入抗原，制备负载肿瘤抗原的DC，再将DC细胞注入体内后刺激体内的肿瘤杀伤性淋巴细胞增殖。
- 该研究的基线（Baseline）情况为全手动操作，涉及50步流程，主要成本影响指标为收率（Yield）和耗时（Duration）。其中离心、洗脱和孵化的收率在模型假设中低于95%，而孵化以得到未成熟或成熟的DC细胞是最耗时的。手工设备包括离心机、水浴机、控速冷冻机、层流罩、核计数器、液氮储存器、高压釜等，自动化设备则包括隔离器、自动化系统和自动化培养箱、分装培养基等。

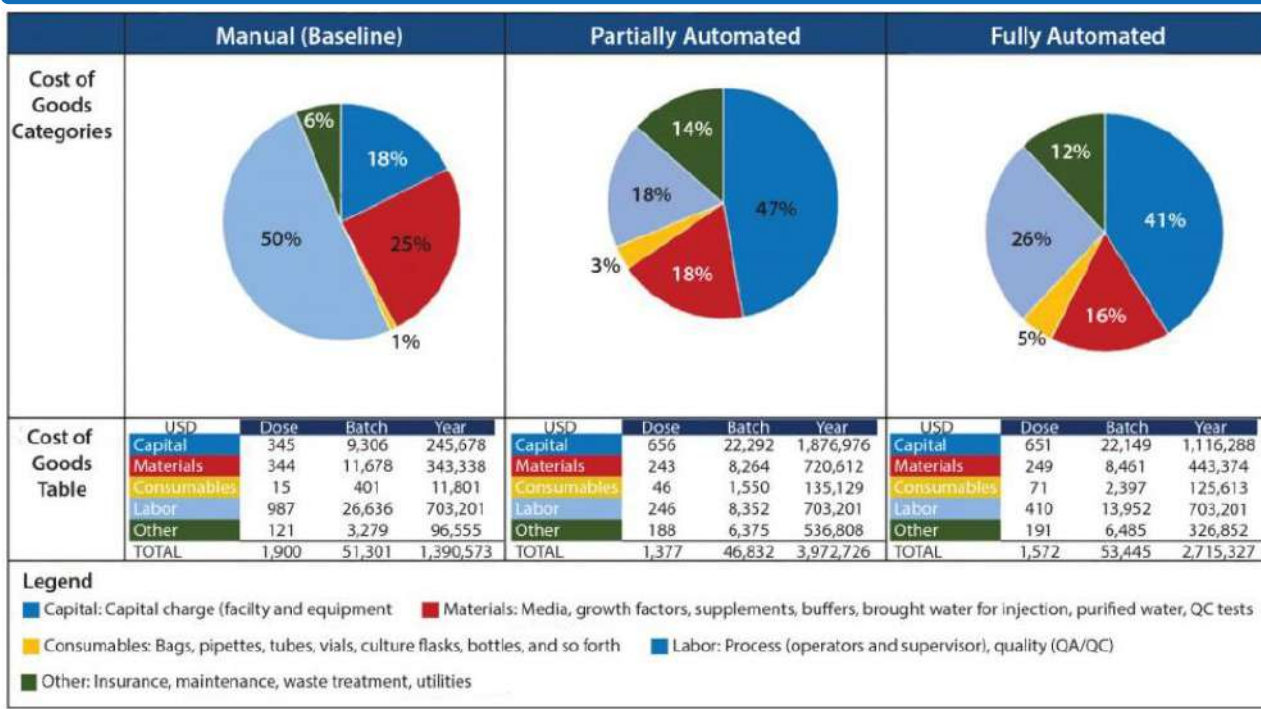
## 4.2 自体疗法——以DC疫苗为例，半自动化设备策略实现最佳成本优化

### 基于上述模型的成本拆分结果：

- **全手动**：一年最多能生产26个批次，以10%的操作失败率来计算，加上固定投入和维护成本，每100万个DC细胞的生产成本为94美元；
- **半自动化生产**：每年最多可以生产84个批次，操作失败率可以控制在3%，每100万个DC细胞的生产成本最低，仅为68美元。
- **全自动化生产**：基于设备数量的限制，每年最多可以生产50个批次，操作失败率控制在3%，100万个DC细胞的生产成本为77美元。

假设一个剂量的DC细胞数量为 $2 \times 10^7$ 个细胞，则一个剂量的细胞生产成本为：手动：1900美元、半自动：1377美元、全自动：1572美元；然而自体情况下，单个批次成本即单个患者治疗成本，因而单个患者的实际生产成本：手动：51301美元、半自动：46832美元、全自动：53445美元。全自动生产成本低于半自动主要系半自动生产每年批次数量更高，分摊了固定设备的投入。**因此，在自体细胞疗法中，封闭的自动化设备不仅可以提高安全性，降低污染，而且可以降低生产成本，自体疗法中，部分半自动化的策略最为经济。**

自体DC疫苗三种生产策略下的成本拆分



### 具体看生产成本构成：

- **全手动策略**：人工成本占50%，一个剂量的人工成本达到987美元；占第二位的原材料费，如培养基、生长因子以及缓冲溶液等，也包含QC检测试剂的费用，占比达25%，每个剂量为344美元；固定成本的折旧费将达到18%；耗材费用占比最低，仅贡献1%。
- **半自动策略**：固定成本占比达47%，每个剂量为656美元；占第二位的仍然是原材料费，占比达到18%，每个剂量为243美元；人工成本降至第三，同样占到了18%，一个剂量的人工成本降至246美元。自动化工艺的加入将提高耗材费用，占比达到3%。
- **全自动策略**：固定成本占比达到41%，每个剂量为651美元；人工成本，占比26%，一个剂量的人工成本为410美元；原材料费占比降至16%，每个剂量为249美元，同时全自动化工艺条件下耗材费用继续升高，占比达到5%。

综上，自体细胞治疗产品的主要成本来自于人工（包含QA/QC）与前期投入的固定成本，半自动化生产通过：1) 提高收率，尤其是孵化、离心、洗脱等关键环节；2) 节省生产时间以提高批次量；可以显著降低成本与生产时间。全自动由于高前期投入和设备数量限制，并不一定是降低生产升本的最优选择。

## 4.3 异体疗法——以CAR-T为例，递送系统和工艺属性是关键成本驱动因素

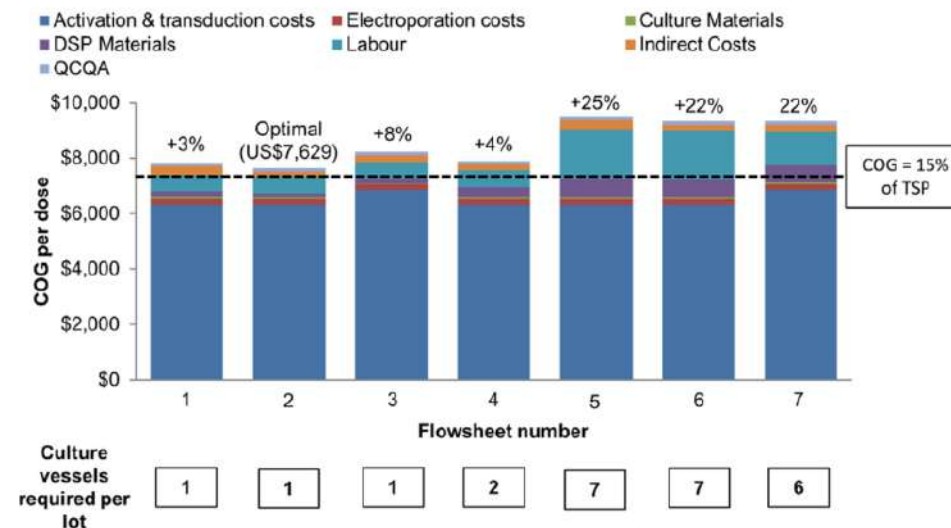
UCL的Jenkins和Farid等人对异体CAR-T的生产流程设计与成本优化做了案例分析，假设CAR-T的终端目标价格（TSP）为5万美元

- 在工艺流程上，研究使用慢病毒转导，同时异体CAR-T的生产较自体多出两步：1) 转导后需对宿主T细胞电穿孔，引入遗传物质使得宿主自身TCR基因沉默以避免GvH(移植物抗宿主反应)；2) 增加最终的富集纯化流程以获得目标浓度和纯度的CAR-T细胞。关键的工艺选择包括对细胞培养技术、富集技术和纯化技术的选择，其中INT即为自动化的集成生物工艺平台，该平台的购置成本为23.55万美元。
- 研究选用7种工艺组合对最终成本进行研究，最终结果显示使用方瓶培养细胞（5-7号工艺）使得CAR-T总生产成本上升20%以上，而最优生产工艺为摇摆生物反应器+旋压滤膜+独立免疫亲和纯化技术的组合（2号工艺），单剂量生产成本为7629美元（不包含设施折旧），占TSP的约15%。同时，生产成本中最大的组成部分为激活与转导成本，占比75%左右。

异体CAR-T主要工艺流程选择的参数及成本

细胞培养技术	容量 (L)	工作容量 (L)	最小利用率	最大细胞密度	单次使用成本 (美元)	固定设备成本 (美元)	灌注速率
摇摆生物反应器 (RMB) 10L	10	5L	10%	3.50E+07	\$765.63	\$67,500	工作容量的30-100%
平面培养瓶(CF)L-5	1.6	1.6	100%	4.00E+06	\$198.44	N/A	基于细胞数量添加培养基
透气培养器(GPV) 500	5.5	5.5	10%	4.00E+06	\$951.50	\$15,000	基于细胞数量添加培养基
集成生物工艺平台 (INT)	3.8	0.65	4%	3.50E+07	\$2,512.00	\$235,500	N/A
<b>富集技术</b>	<b>最大输入量 (L)</b>	<b>最大细胞密度</b>	<b>活细胞收率</b>	<b>单次使用成本 (美元)</b>	<b>固定设备成本 (美元)</b>		
流化床离心(FBC)	114	N/A	80%	\$1,800	\$281,000.00		
旋压滤膜(SFM)	7.2	1.6	85%	\$537	\$79,500		
集成生物工艺平台 (INT)	3.5*10 <sup>10</sup> 细胞	0.65	86%	\$3,000	\$235,500		
<b>纯化分选技术</b>	<b>最大输入量 (L)</b>	<b>活细胞收率</b>	<b>目标细胞收率</b>	<b>单次使用成本 (美元)</b>	<b>固定设备成本 (美元)</b>		
独立的磁激活细胞分选平台(MACS)	3.5*10 <sup>10</sup> 细胞	95%	80%	\$2,217	\$55,000		
基于INT的免疫纯化	3.5*10 <sup>10</sup> 细胞	95%	80%	\$3,000	\$235,500		

异体CAR-T疗法不同工艺的成本组成



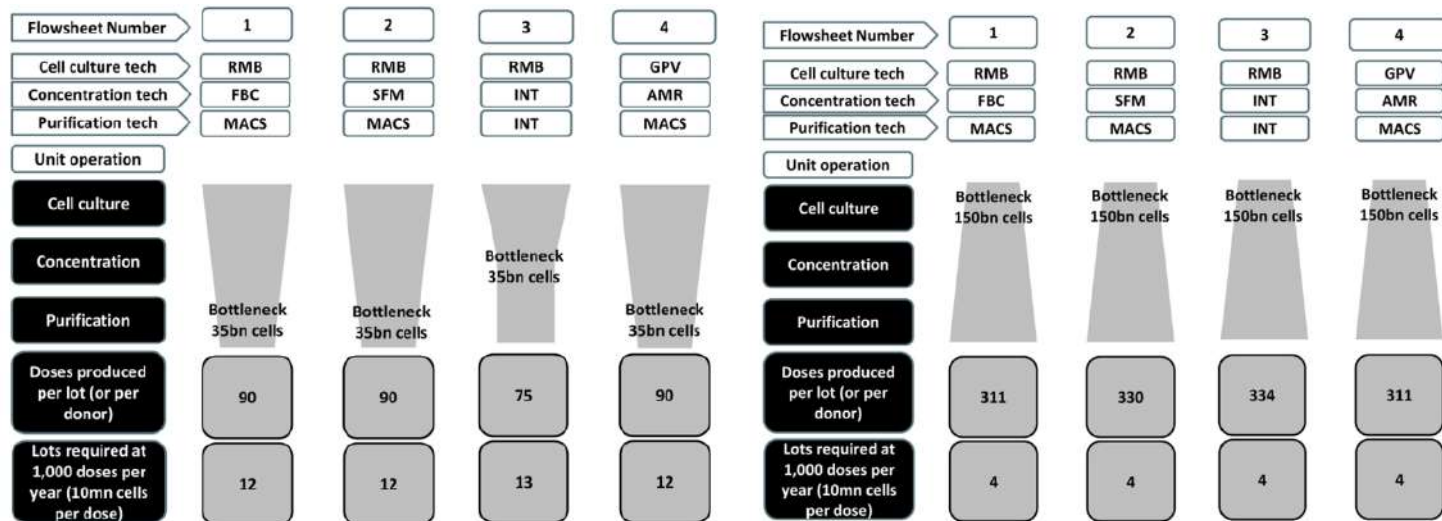
资料来源：Biochemical Engineering Journal(2018)，东吴证券研究所

资料来源：Biochemical Engineering Journal(2018)，东吴证券研究所

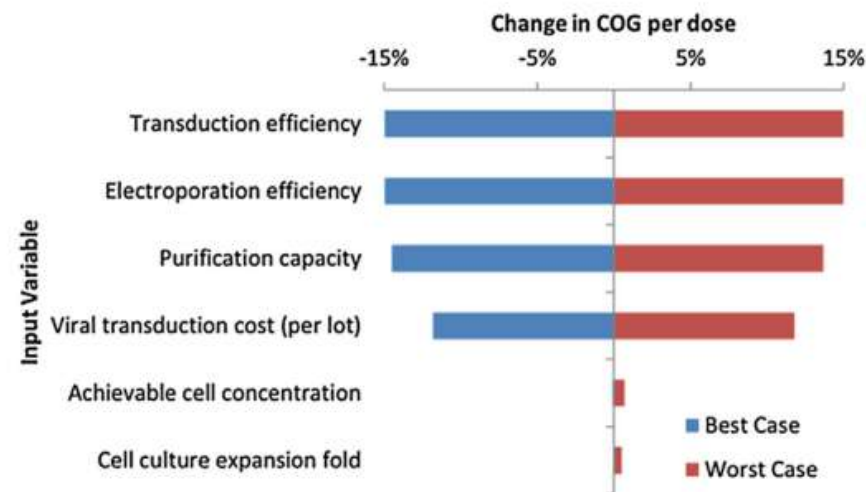
## 4.3 异体疗法——以CAR-T为例，递送系统和工艺属性是关键成本驱动因素

- **异体细胞疗法中，下游纯化占据成本较高，可并行交叉的下游处理单元（DSP）能极大提升异体CAR-T的生产瓶颈。**异体CAR-T生产的决速步在下游纯化，Jenkins等人研究中生产瓶颈约为350亿个细胞，每个批次可生产75-90个剂量的CAR-T产品，对应1000个剂量需要12个批次（至少12个供体）。而如果允许下游使用可并行的处理单元，则能极大提升异体CAR-T的生产瓶颈，每个批次可生产1500亿个细胞，每个批次可生产311-334个剂量的CAR-T产品，对应1000个剂量仅需要4个生产批次（至少4个供体）。**并行的下游工艺流程中：1）生产瓶颈不再是富集或纯化，而是细胞培养；2）使用全自动设备的工艺流程（3号工艺）获得了最大产能，每个批次可生产334个剂量的CAR-T，对应1000个剂量仅需4个批次（至少4个donor）。**然而下游纯化单元的交叉极易造成污染，需要更强的QA/QC能力。
- **对异体CAR-T生产的敏感性分析显示转导效率、电穿孔效率、纯化能力和病毒转导成本是最显著的四个因素，其中转导效率可造成30%的生产成本差异。**我们认为上述四个参数主要对应递送系统的设计和工艺属性，**高效>低价**，再次证明工艺与技术能力是企业核心竞争力。

可并行的下游工艺流程（右）极大提升异体CAR-T生产瓶颈



异体CAR-T生产成本的敏感性分析



如前所述，自动化、封闭式的生产设备是CGT生产领域未来的方向，仍以CAR-T为例

- 目前处于全球前沿的CAR-T自动化平台包括国内博雅控股旗下ThermoGenesis（收购了SynGen）的CAR-TXpress、德国美天旎的CliniMACS平台和瑞士Lonza集团与Octane Biotech合作开发的自动生物反应器Cocoon等，对细胞工程中的众多流程进行集成，大大节省了CAR-T的生产时间与成本。
- **主要设备供应商：**德国美天旎的CliniMACS Prodigy是在其MACS磁分选技术基础上开发的一款集细胞分选、离心、清洗和培养等多种功能于一体的全自动细胞处理系统。通过标准化程序自动控制的方法，配合密闭的无菌管道完成各种复杂的细胞操作，有效避免了人工操作过程中可能出现的失误和污染风险，极大地提高实验效率，保证GMP级细胞制备的可重复性。以主要用于科研的CliniMACS Prodigy TS500为例，其一次性管道套装的价格为2.8万元，其他各类耗材的价格普遍在数百元至千元的价位。

用于CAR-T生产的三款自动化设备

自动化平台	设备	对应流程
CAR-TXpress system (Boyalife)	X-LAB系统(MNC分离) (SynGen Inc.)	分离
	X-BACS system(CD3+ 细胞筛选)(SynGen Inc.)	筛选
	G-Rex(Wilson Wolf)	细胞扩增/培养
	The X-WASH system(SynGen Inc.)	成品
	BioArchive系统 (Cesca Therapeutics Inc.)	冷冻保存
CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec)	由多功能模块组成的一体化系统	
Cocoon (Lonza Group Ltd. & Octane Biotech Inc.)	多模块一体化的高通量系统	

资料来源：Biotechnology Advances (2018)，东吴证券研究所

德国美天旎的CliniMACS Prodigy全自动系统



资料来源：美天旎官网，东吴证券研究所

## 4.4 设备——自动化、封闭式的系统是未来趋势，CDMO为先行者

### CDMO企业是CGT自动化设备的先行者，为企业提供高效平台

- Lonza的Cocoon被称为GMP-in-one-box系统，由多个一体化单元组成高通量系统，可以通过可定制规模的高通量方式并行处理源细胞。
- 博雅控股的CAR-TXpress则是一条自动化、全封闭的临床级CAR-T细胞CMC生产线，可由博雅控股旗下CDMO平台IncoCell提供。CAR-Txpress通过省时、提高收率的方式降低生产成本，可将细胞分离制备时间从6-8小时缩短到2小时，将细胞回收率从50%-60%提升至80-90%，最终将CAR-T生产成本降低至纯手工的1/3-1/5。
- 我们认为当下自动化、封闭式的生产系统是CGT领域生产的趋势，CDMO公司是自动化生产的先驱，有望赋能下游客户，加速企业研发进度及协助成本控制。

### Lonza的Cocoon自动化系统



资料来源：BioPharma-Reporter，东吴证券研究所

### IncoCell (博雅控股) 的CAR-TXpress自动化系统

自动化、全封闭系统：  
大规模生产高质量、临床级CAR-T细胞

#### 1. X-LAB自动化单核细胞分离



- 无需使用Ficoll • 细胞回收率：>90%
- 细胞活性：>90%
- 每份样本容量：40-220ml
- 可同步分离4份样本 • 分离时间45min

#### 2. X-BACS细胞纯化：浮力分离法



- 无需使用磁珠分离 • 细胞回收率：>80%
- 细胞活性：>95% • 细胞纯度：>95%
- 可同步分离4份样本
- 分离时间45-60min

#### 3. 修饰&扩增

X-WASH®  
Pre-modification  
formulation

Outside genetic  
modification

X-WASH®  
Pre-modification  
formulation

Material  
expansion



#### 4. X-WASH细胞自动化清洗与制剂



- 细胞回收率：>90% • 细胞活性：>90%
- 浓缩比例：100倍 • 细胞凝团：避免产生
- 高效处理大量样本：达240ml
- 清洗时间：<30ml

#### 5. BioArchive全自动液氮存储系统



- 内置程序降温仪 • 全自动样本存取系统
- 存储方式：单存-单取
- 最小化短暂热效应(TWE)风险
- 样本数目：3600+
- BLA申报：适用于多个BLA申报

## PATIENT INFUSION

CAR-TXpress™：自动化、全封闭的临床级CAR-T细胞生产线

分离单核细胞 ➔ 分选CD3+细胞群 ➔ 基因修饰、扩增 ➔ 洗涤/制剂 ➔ 低温保存/输液

资料来源：博雅控股官网，东吴证券研究所



## 4.5 耗材：重点关注难以后期更换的耗材，CDMO公司体系相对成熟

在CGT领域，耗材也是生产成本的重要组成部分，尤其对于已申报IND进入临床后期阶段的项目，对生产稳定性的要求极高，部分耗材难以更换

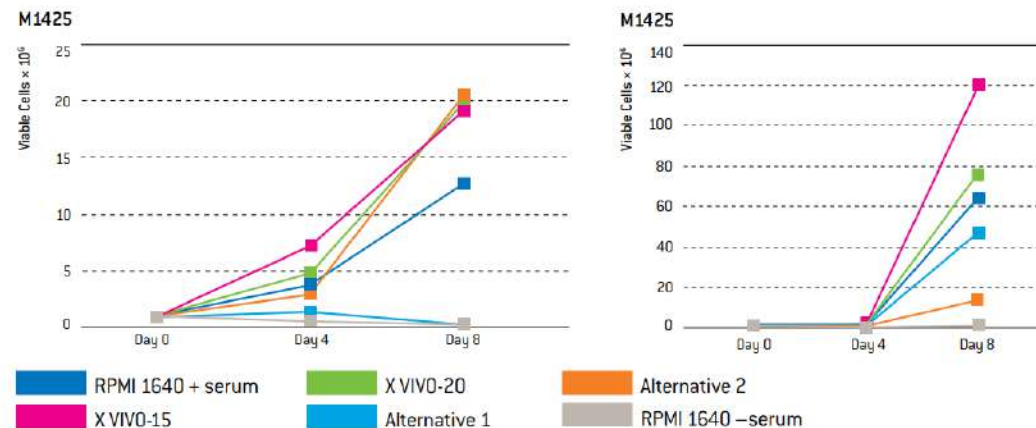
- 我们认为，生产CGT产品的耗材包括标准化的耗材和非标准化的耗材，前者如各类仪器所需管道、反应袋、色谱材料等，只要达到企业所需质量控制条件，不难在后期更换。一旦出现好的供应商，在不对工艺进行重大更改的情况下，企业有充足动力寻找更便宜的耗材来源。而对于非标准化的耗材，一旦更换可能造成工艺流程的变更，企业更换动力不大。尤其对于已经进入临床后期或商业化阶段的企业，相对于成本更追求稳定性，我们认为若企业选择CDMO，则可减少企业生产风险，控制潜在成本。
- 典型的非标准化耗材是培养基。目前用于细胞培养的培养基有四类，含血清培养基、无血清培养基、无动物来源和成分的培养基以及化学合成的培养基。全球主要的培养基供应商包括Gibco（赛默飞）、Hyclone（Cytiva，丹纳赫旗下）、Sigma-Aldrich（默克）等。而CDMO公司中，Lonza已拥有一流的培养基技术和供应能力，尤其在CGT领域，其X-VIVO 15无血清培养基专为免疫细胞培养设计，化学成分明确，不含外源生长因子等，近年来广泛应用于细胞治疗产品。总的来看，CGT需要对细胞系培养（如生产慢病毒）和对原代细胞培养（自体CAR-T），后者细胞更为敏感，也需要选用特定培养基。我们认为，专业化的CDMO公司有望进行进一步开发，并在非标准化耗材方面形成强大的客户粘性。

四种培养基的优缺点对比

	传统培养基	无血清培养基	无动物来源和成份的培养基	化学合成的培养基
优点	<ul style="list-style-type: none"> <li>成分公开</li> <li>可供多种形式使用</li> <li>通用的培养系统</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>表现一致</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>表现一致</li> <li>节省成本</li> <li>易于监管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>表现一致</li> <li>节省成本</li> <li>不含有蛋白质或肽</li> <li>高细胞聚集度</li> </ul>
缺点	<ul style="list-style-type: none"> <li>需要血清</li> <li>根据血清剂量和百分比表现不同</li> <li>难于监管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能包含动物衍生的成分</li> <li>难于监管</li> <li>需要不同程度的驯化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能含有重组蛋白和肽</li> <li>需要不同程度的驯化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>仅适合部分细胞</li> <li>需要细胞驯化</li> <li>部分公司培养基实际并非化学合成</li> </ul>

资料来源：cells(2020)，东吴证券研究所

X-VIVO培养基在开放系统(左)与封闭系统(右)中均获得了最高细胞扩增效率

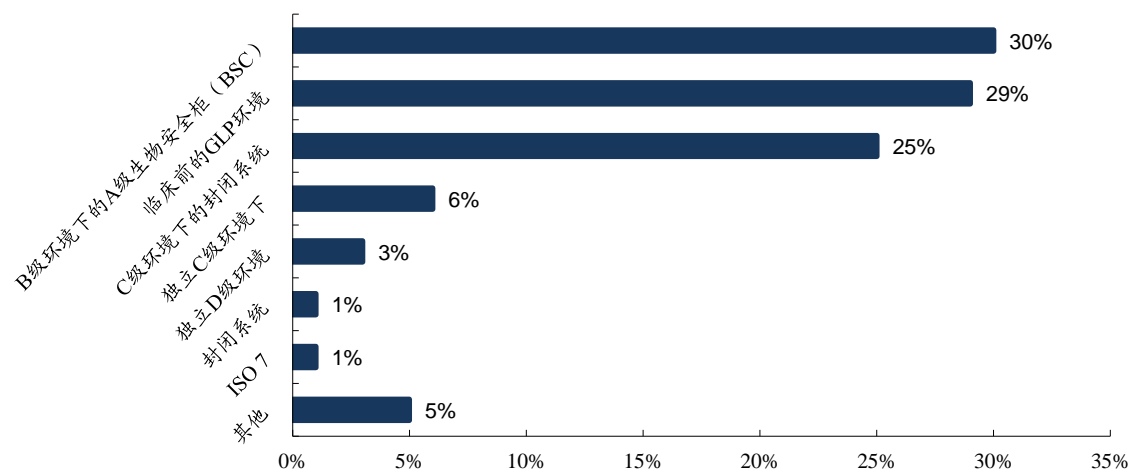


资料来源：Lonza官网，东吴证券研究所

### B+A洁净度的厂房及GLP级实验室是CGT产品研发生产主流，GLP、GMP规范构建壁垒利好合规CDMO企业

- 根据CRB报告，在研发生产中，30%的CGT公司在清洁环境中选择B级环境下的A级生物安全柜（B+A），29%的公司选择临床前的GLP环境，分别对应了M端和D端的主流厂房与实验室选择。其后，25%的公司选择C级环境下的封闭系统，6%的公司选择C级环境，占比相对较低。
- 关于GMP规范，2019年11月，NMPA食品药品审核查验中心发布《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿），是国内首部针对细胞治疗产品的GMP附录，对细胞治疗产品的生产质量控制做出明确规范。该附录中，要求“细胞治疗产品、病毒载体和质粒的生产应当分别在各自独立的生产区域进行，并配备独立的空调净化系统”，以此防止交叉污染。同时GMP规范要求阳性供体材料（常见于自体疗法，异体基本不存杂）的生产操作应在独立的专用生产区域进行，对密闭系统、隔离器和隔离贮存同样做出要求。关于GLP规范，一般要求CGT产品的研发在至少P2级的实验室中完成，对实验室环境增加洁净度、通风、温度湿度等要求。我们认为，上述规范要求增加了企业固定资产的投入，建立了CGT研发生产企业的合规壁垒，在供给紧张的情况下，复合GLP/GMP规范的CDMO企业有望承接更多订单或接受企业的产能转移。

CGT公司对研发/生产清洁环境的选择



资料来源：CRB Report (2020)，东吴证券研究所

CGT产品生产操作环境洁净度级别

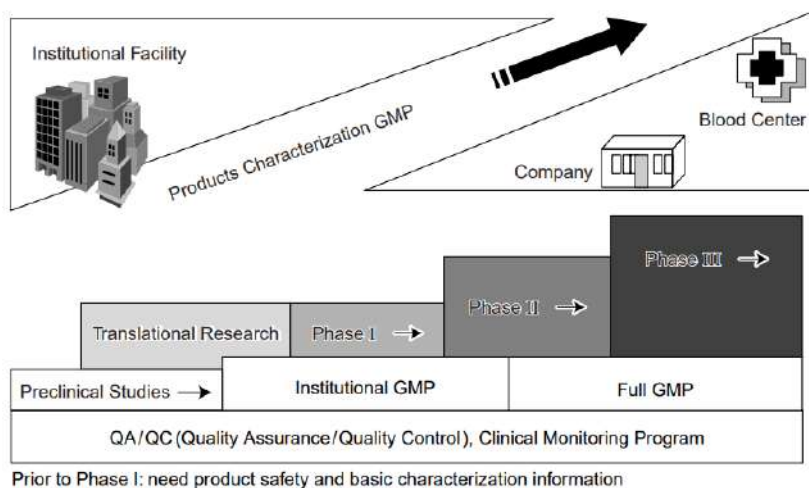
洁净度级别	细胞治疗产品生产操作示例
B级背景下的局部A级	1.处于未完全密封状态下产品的生产操作和转移； 2.无法除菌过滤的溶液、培养基的配制； 3.病毒载体除菌过滤后的分装。
C级背景下的A级送风	1.生产过程中采用注射器对处于完全密封状态下的产品、生产用溶液进行取样； 2.后续可除菌过滤的溶液配制； 3.病毒载体的接种、除菌过滤； 4.质粒的除菌过滤。
C级	1.产品在培养箱中的培养； 2.质粒的提取、层析。
D级	1.采用密闭管路转移产品、溶液或培养基； 2.采用密闭设备、管路进行的生产操作、取样； 3.制备质粒的工程菌在密闭罐中的发酵。

资料来源：《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿），东吴证券研究所

## CGT领域中，质量检测与质量控制是另一大成本来源，自体疗法及未来生产成本下降趋势带动CDMO规模化优势体现

- 由于CGT生产工艺的复杂性和非标准化，质量检测与质量控制非常必要，**对于质粒**：质量控制通常需要考虑质粒鉴别、含量、纯度、无菌、内毒素等，对于直接用于转染细胞的质粒载体，还需要考虑质粒的转染效率。**病毒**：纯化后病毒的主要质控项目包括目的基因表达、纯度、病毒物理滴度/转导滴度、无菌检查、RCR/RCL检测、工艺相关杂质等，其中复制型病毒一般通过细胞病变法（PFU、CCID<sub>50</sub>法等）测定病毒，而非复制型病毒通常采用转导能力作为病毒载体滴度；**细胞工程**：质控需要检测细胞数量及细胞存活率，完成鉴别、均一性及纯度检测，转导或转染阳性率的检测，细胞的生物效力检测，无菌检查，支原体检查，细菌内毒素检测，病毒载体的拷贝数检测，载体整合位点检测、工艺残留物质检测等。
- **CGT的质控可由企业自主完成或找相关供应商，质控检测成本与生产工艺相关，但同一批次成本基本固定，属于“刚性项”**。当总生产成本较高时，质控成本占比较低，但若总生产成本较低，质控成本占比迅速攀升，尤其在自体疗法中甚至可达总成本的1/3以上。我们认为对于处于研发期的CGT产品，生产批次较小，CDMO企业具备规模优势，有望为不具备检测能力或自体疗法公司提供优质解决方案。

### QA/QC是细胞治疗产品转化的基石



资料来源：Novel cell therapy & cell processing (2005)，东吴证券研究所

### CAR-T细胞产品的放行检查质控项

Significance	Test	Methods
Quality	Cell Viability	Trypan blue dye exclusion;
Purity/identity	%CD3+ cells	Flow cytometry
Identity	%CD3+/CAR+ cells	Flow cytometry
Potency	Cytotoxicity/Cytokine production toward target cell lines	Flow cytometry/detection of cytokines
Safety	Mycoplasma	Culture assay/PCR assay
Safety	Bacterial sterility (aerobic, anaerobic and fungal testing)	BacT/ALERT 3D
Safety/purity	Endotoxin	Different methods
Purity	Contamination of beads, cytokines, serum, etc	Different methods
Safety	Vector Copy number/cell	PCR
Safety	Transposase detection (only for transposon-based CAR T-cells)	PCR
Safety	Replication competent retroviruses/lentiviruses (RCRs/RCLs) (only for viral-based CAR T-cells)	PCR

资料来源：cells(2020)，东吴证券研究所

总结CGT生产成本，我们认为不同类型，不同应用目的，不同制造流程的CGT产品成本构成不一，具体来说：

- **1) 生产成本及构成与自体与异体疗法相关。**自体疗法人工成本较高，一剂量的成本等于一批次的成本，且每一批次的产品都需要做验证，QA/QC成本偏高，影响最终生产成本的两个重要参数是关键步骤的收率和耗时；而异体疗法尽管增加电穿孔一步，但固定成本可由较大的生产批次摊薄，其主要成本来自转导和细胞激活成本，对成本的影响：病毒载体转导效率 > 病毒载体本身的成本，下游纯化效率等关键工艺指标同样影响总生产成本，可并行的下游单元能极大提高生产瓶颈。
- **2) 生产成本及构成与所需产品剂量和生产规模相关。**当CGT产品的生产工艺固定时，部分成本项如企业GMP厂房设施投入、设备投入、人工投入等随着生产批次的增加而被逐步摊薄，同时随着生产规模增加，自动化设备更有可能被应用，但当前自动化设备的产能有限，在自体疗法中平均生产成本不一定优于半自动化生产。
- **3) 生产成本和具体工艺选择相关。**部分新型工艺设计如一次性流体通路设计能够通过减少复杂的生产环节从而缩减相关生产与检测成本，优化成本结构。

总的来说，我们认为CGT产品的生产能够体现规模效应，企业通过CDMO供应商主要能做到的成本优化包括：1) 病毒载体转导效率的提升，提高CAR-T细胞收率；2) 工艺改进减少环节失败率和研发生产耗时；3) 外包从而减少过高的前期投入，或通过外包追求自动化、封闭式生产；4) 通过生产转移，降低人工成本。

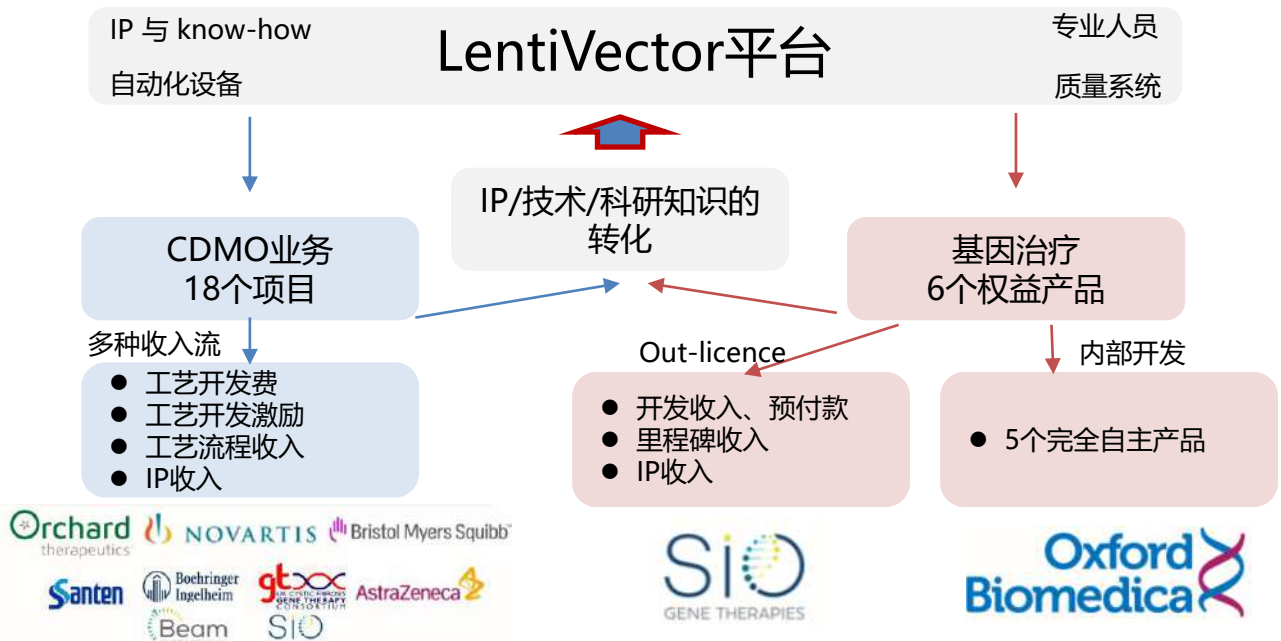
更进一步，我们认为国内CDMO在CGT成本控制上还具备其他优势，包括：1) 国产设备耗材较进口产品价格大幅降低；2) 国内人工成本较低，工程师红利依然能够体现。在当前环境下，国内前期研发企业较多。CDMO的价值除成本控制外还包括提供充足的GMP生产能力，更快的研发速度和更优质的生产工艺，一旦企业使用CDMO服务将产品推向商业化，后续很难更改，“多快好省”的CDMO服务将形成强大客户粘性。

## 五、从OXFORD BIOMEDICA看CDMO企业核心竞争优势

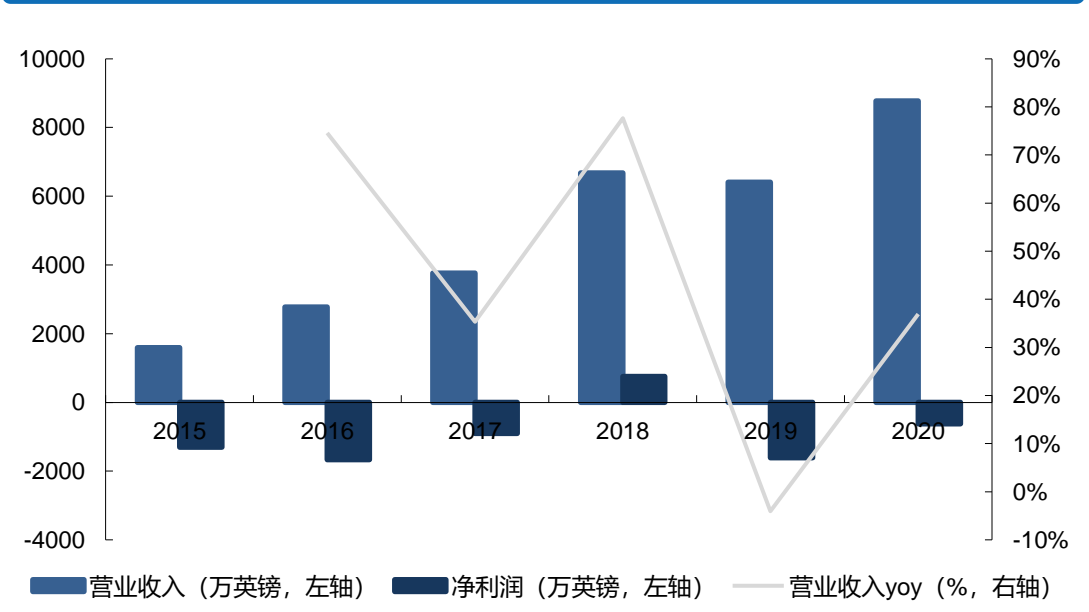
# 5.1 Oxford BioMedica——全球慢病毒生产的领头羊

- Oxfor Biomedica (OXB) 是英国一家专业的病毒载体生物技术公司，提供载体制造和开发服务，同时利用其技术平台开发专有候选药物。公司于1995年成立，2001年上市，主要业务分为三个部分：**1) 核心技术平台LentiVector**：提供慢病毒的CDMO生产，并利用该平台开发自身基因治疗产品。截止2021年5月31日，公司慢病毒CDMO服务为18个客户提供CDMO服务，包括诺华、BMS、阿斯利康等国际巨头；同时慢病毒平台已有6个权益产品，通过Licence-out或自主开发的模式进行研发；**2) 细分技术平台**：公司搭建了三个具有IP的病毒载体技术平台：TRiP系统（慢病毒、腺病毒和AAV载体制造过程中抑制转基因蛋白的表达从而提高病毒产量）、LentiStable平台（慢病毒包装技术平台）、SecNuc平台（慢病毒、腺病毒和AAV生产中清除残留DNA的技术），供客户使用；**3) 工艺开发与质量分析服务**：公司拥有无血清悬浮培养工艺技术，可为慢病毒、腺病毒和AAV的工艺开发、IND与商业化阶段的GMP放大生产提供全流程服务。同时公司可为慢病毒生产提供载体表征、QC和稳定性测试等服务，是全球少有的能提供in-house、GMP、RCL综合测试的公司。
- 业绩方面，公司2020年实现营收8773万英镑，近年来收入端快速扩大，2015-2020年营收CAGR达40.7%。

## 公司核心技术平台LentiVector的商业模式



## 2015-2020年公司营收与净利润情况



资料来源：Molecular Therapy (2017)，东吴证券研究所

## 5.2 技术平台：LentiVector——全球首个获商业化批准的慢病毒基因递送系统

OXB专有的LentiVector平台中CDMO项目所处研发管线

Kymriah®* (Novartis)	Cancer r/r ALL r/r DLBCL Oncology	Approved (US, EU, Japan)
2nd CAR-T* (Novartis)	Cancer (multiple)	Phase I
3rd CAR-T* (Novartis)	Cancer (multiple)	Pre-Clinical
4th CAR-T* (Novartis)	Cancer (multiple)	Pre-Clinical
5th CAR-T* (Novartis)	Cancer (multiple)	Pre-Clinical
6th CAR-T* (Novartis)	Cancer (multiple)	Pre-Clinical
AXO-LENTI-PD (Silo Gene Therapies)	CNS (Parkinson's disease)	Phase II
1st CAR-T/TCR-T* (Bristol Myers Squibb)	Undisclosed	Phase I
2nd CAR-T/TCR-T* (Bristol Myers Squibb)	Undisclosed	Pre-Clinical
3rd CAR-T/TCR-T* (Bristol Myers Squibb)	Undisclosed	Pre-Clinical
4th CAR-T/TCR-T* (Bristol Myers Squibb)	Undisclosed	Pre-Clinical
OTL-101* (Orchard Therapeutics)	ADA severe combined immune deficiency	Phase III
OTL-201* (Orchard Therapeutics)	MPS-IIIa sanfilippo syndrome	Phase I
Other* (Orchard Therapeutics)	Undisclosed	Pre-Clinical
CAR-T* (Beam)	Cancer (multiple)	Pre-Clinical
CFTR gene (Boehringer / CFGTC)	Cystic Fibrosis	Pre-Clinical
Ocular gene (Santen)	Inherited retinal disease (IRD)	Pre-Clinical
AZD1222** (AstraZeneca)	COVID-19	Approved (UK, EU, Japan)

- **OXB的LentiVector平台是全球首个获商业化批准的慢病毒基因递送系统**：2017年，诺华的CAR-T产品Kymriah获批后，与OXB签订价值1亿美金的3年期供应合同，由OXB向诺华提供慢病毒载体，并且OXB可获得Kymriah的销售收入分成。截止2021年5月31日，公司共有18个慢病毒载体CDMO项目，2个处于商业化阶段（除诺华的Kymriah外，还包括阿斯利康的新冠疫苗）；1个处于临床III期（Orchard的严重免疫联合缺陷病）；4个处于临床I/II期，其余项目为临床前。从公司三个典型合作看：
  - **诺华**：公司与2014年即与诺华展开慢病毒合作，2017年与诺华签订3年期Kymriah的慢病毒载体供货协议后，2019年将该协议又延长了5年（仅制造，至少7500万美金）。除Kymriah外，诺华还有5个Car-T研发管线与OXB展开合作。诺华选择OXB的主要原因是工艺开发以及慢病毒生产所需IP，因此OXB享有Kymriah的商业销售分成。
  - **Juno(BMS)**：OXB为Juno的CAR-T和TCR-T项目提供5年临床级慢病毒供应和工艺开发服务，同时提供非排他性专利并获得Juno后续产品销售分成。公司预计将获得1000万美元预付款，至多8600万美元开发与法规里程碑付款，以及至多1.31亿美金销售里程碑付款。
  - **阿斯利康**：OXB与阿斯利康签订3年腺病毒（新冠疫苗）GMP供应协议，公司获得1500万英镑预付款以及3500万英镑（1500L）潜在供应付款。
  - **归纳上述合作，我们认为OXB慢病毒平台的IP、know-how能力与开发经验、稳定的GMP供应能力是其主要竞争力。**

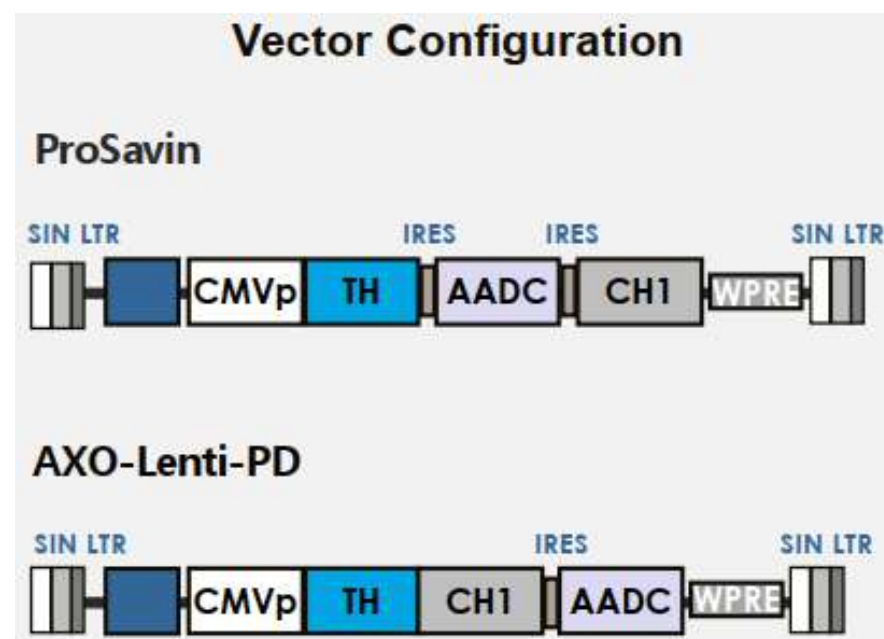
- LentiVector平台所包含的专利中，除各类生产工艺专利外，最终要的是其对病毒载体设计的核心专利。**安全性方面**，OXB的基因工程中，自灭活的慢病毒载体包含修饰的LTR序列，转基因盒只在转导细胞中具有活性。在不影响载体滴度的情况下，通过降低具有复制能力的载体，提高生物安全性，并降低插入突变的风险。OXB通过保护慢病毒的Gag/Pol包装序列密码子优化专利，消除了Gag/Pol表达的病毒限制，优化了载体生产，同时最大限度地降低生产过程中同源重组风险，进而降低RCL。
- **WPRE元件增强病毒载体滴度**：WPRE（伍德哈克肝炎病毒转录后调控元件）可提高靶细胞中的慢病毒载体产量和潜在基因表达。Oxford Biomedica 拥有涵盖突变WPRE的专利，使之在获得增强病毒滴度的同时，不表达具有致瘤性的X蛋白。因此OXB的慢病毒在质量（安全性和表达效率）、产量上均具有较强优势。

### OXB的LentiVector平台关键专利（已公开）保护

Patent Family (publication no.)	What is covered
US 7,419,829	WPRE variant – key safety feature
WO 03/064665	Rev-less vectors – key safety feature for clinical use
WO 2009/153563	Downstream processing of manufactured vector to maximise yield
WO 2015/092440	TRiP system – improved manufacturing, particularly vector titre
EP3502260; EP3633040; EP3696272; US 2019-0211358	Vector production methods – modular plasmids and stable cell lines
WO 2019/175600	Vector production methods – secreted nuclease
WO 2021/014157	Vector production methods (U1)
WO2018/167486	Anti-5T4 methods for treating/preventing haematological malignancies Anti-5T4 CARs with specific sequences

资料来源：OXB投资者演示材料，东吴证券研究所

### OXB的慢病毒载体构型



资料来源：OXB投资者演示材料，东吴证券研究所

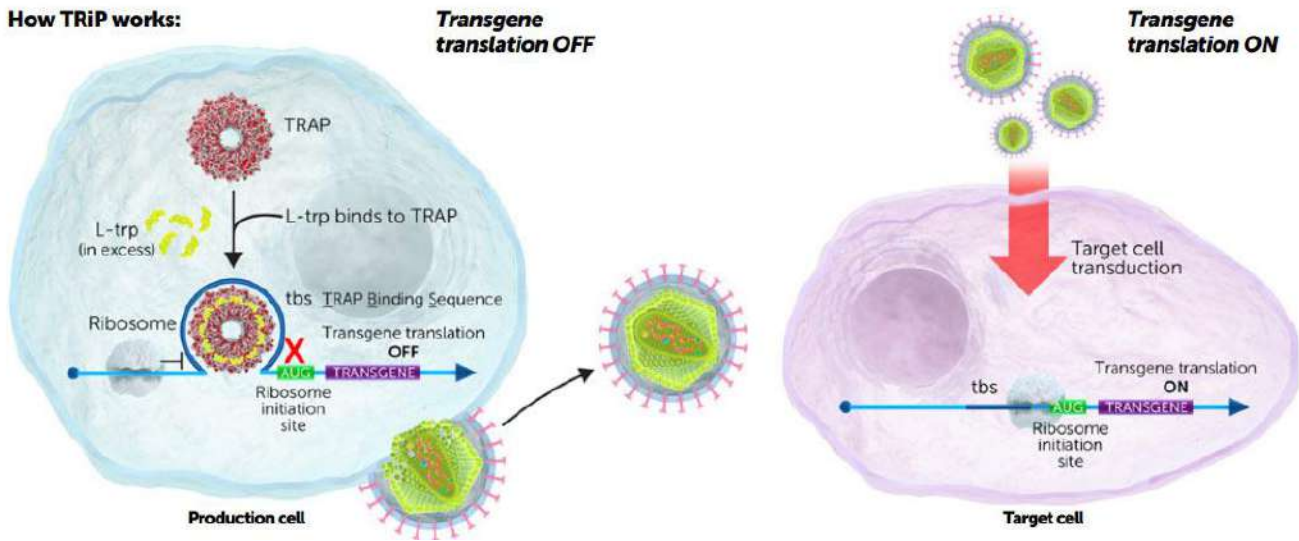


# 5.3 细分平台：TRiP系统——提高携带细胞毒性转基因的病毒载体产量

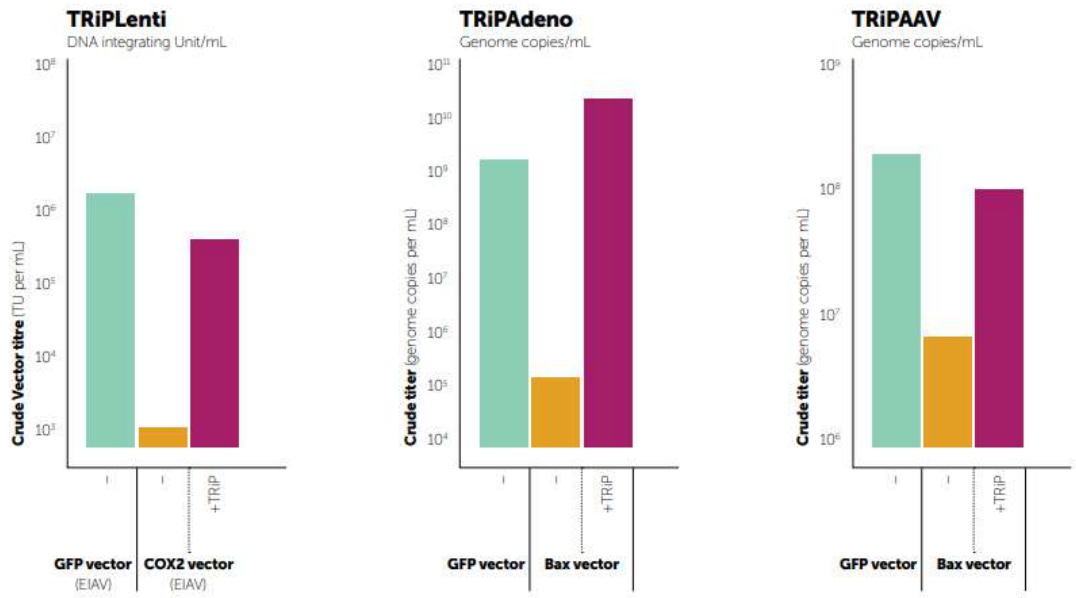
## OXB三大细分技术平台1：TRiP系统

- 生产病毒时，转基因的表达会大大降低病毒载体的产量和质量，转基因蛋白也可能会对病毒造成污染。针对此问题，OXB开发了TRiP系统，其原理是在生产细胞中转染编码细菌色氨酸 RNA 结合衰减蛋白 (TRAP) 的质粒，TRAP结合序列 (tbs) 插入载体基因组中转基因的上游。在生产细胞中，当L-色氨酸过量时，TRAP 蛋白会与 tbs 序列结合并阻止转基因mRNA的翻译，以此阻止病毒载体生产时的转基因表达。
- **TRiP系统最大限度地提高了载体的产量和颗粒纯度，同时适用于携带细胞毒性转基因的病毒载体开发，使得下游纯化更为简单。** TRiP可跨平台用于慢病毒、腺病毒和AAV病毒，在瞬转和稳转的生产细胞系中均可应用。TRiP的应用不依赖于转基因和启动子，因此其高效、广泛的特点使其成为OXB的关键生产技术之一。

### TRiP系统的工作原理



### TRiP将携带细胞毒性转基因病毒载体的生产滴度恢复到正常水平



资料来源：OXB官网，东吴证券研究所

## 5.3 细分平台：LentiStable——可实现高滴度慢病毒稳转生产的“黑科技”

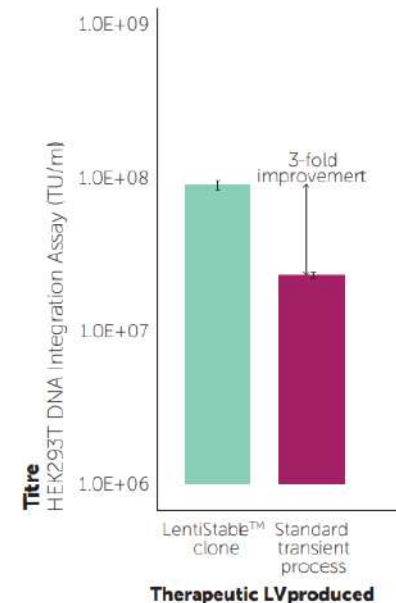
### OXB三大细分技术平台2：LentiStable平台

- 慢病毒的生产通常使用质粒DNA瞬时共转染，通常来讲48-72h后收集病毒上清，滴度介于 $1E6-1E8$  tu/mL之间。然而该工艺为临床后期试验和商业化生产的放大造成挑战，并且引入了批次差异。而OXB使用诱导系统生成了悬浮和贴壁的稳定包装和生产细胞系，可生产GMP级的“即用型”慢病毒载体。在LentiStable系统中，包装细胞系将慢病毒系统的某些成分稳定地整合到细胞基因组中（包膜（例如 VSV-G）、Gag/Pol 和 Rev），生产细胞系则整合了所有成分（包括载体基因组）。
- 开发稳定的包装细胞极具挑战性，其主要难点是慢病毒包装过程中所需基因产物的毒性，如HIV-1蛋白酶(gag-pro-pol)和VSV-G包膜糖蛋白对产生细胞均具有细胞毒性和细胞抑制作用。克服细胞毒性的方法之一是利用诱导型启动子来条件性地表达VSV-G包膜和gag-pro-pol基因（如四环素诱导表达系统），只在生产期间激活表达，以防止细胞过早死亡。而获得这类稳定生产细胞系，需要分步克隆和大量的筛选程序，开发极为耗时，而且往往病毒滴度比瞬时转染体系的更低。OXB使用的LentiStable系统是其超过15年优化工作的成果，专有的机器人系统Cassius使用最先进的自动化来筛选和分离多达3000个克隆，从而在显著缩短的时间内识别产生克隆的高滴度慢病毒载体。

### 用于慢病毒生产的稳定诱导细胞系病毒滴度不高

LV packaging cell lines	System	Envelope	Titer [T.U. mL <sup>-1</sup> ]	Tet controlled cassette
#4 HtTA-1 (HeLa)	Tet-Off	gp120/gp41	$7.3 \times 10^3$	Envelope <sup>a)</sup>
SODk1CG1 (293)	Tet-Off	VSV-G	$3.0 \times 10^6$	Packaging <sup>b)</sup> ; envelope
SODk1cSCG (293)	Tet-Off	VSV-G	$2.0 \times 10^6$	Packaging <sup>b)</sup> ; envelope; transgene
Lentikat (293G)	Tet-Off	VSV-G	$> 1.0 \times 10^6$	Packaging <sup>b)</sup> ; envelope
17B-5 (293)	Tet-Off	VSV-G	$3.5 \times 10^7$	Regulatory <sup>b)</sup>
SODk3 (293)	Tet-Off	VSV-G	$1.0 \times 10^7$	Packaging (2) <sup>b)</sup> ; envelope; transgene
REr1.35 (293T)	Ecdysone	VSV-G	$1.2 \times 10^5$	Packaging <sup>a)</sup> ; envelope
293-Rev/Gag/Pol <sub>i</sub> (293)	Ecdysone	VSV-G	$3.0 \times 10^5$	Packaging; regulatory <sup>b)</sup>
293SF-PacLV (293SF)	Tet-On/Cum.	VSV-G	$3.4 \times 10^7$	Regulatory <sup>a)</sup> ; envelope
PS5.8 and PS46.2 (293T)	Tet-On	VSV-G	$< 1.0 \times 10^6$	Packaging; envelope
GPRG-TL20-GFP (293T)	Tet-Off	VSV-G	$3.0 \times 10^7$	Regulatory <sup>a)</sup> ; envelope; transgene
650MNDhWASp1 (293T)	Tet-Off	VSV-G	$> 1.0 \times 10^7$	Regulatory <sup>a)</sup> ; envelope; transgene

### LentiStable具有比传统瞬转工艺更高的病毒滴度

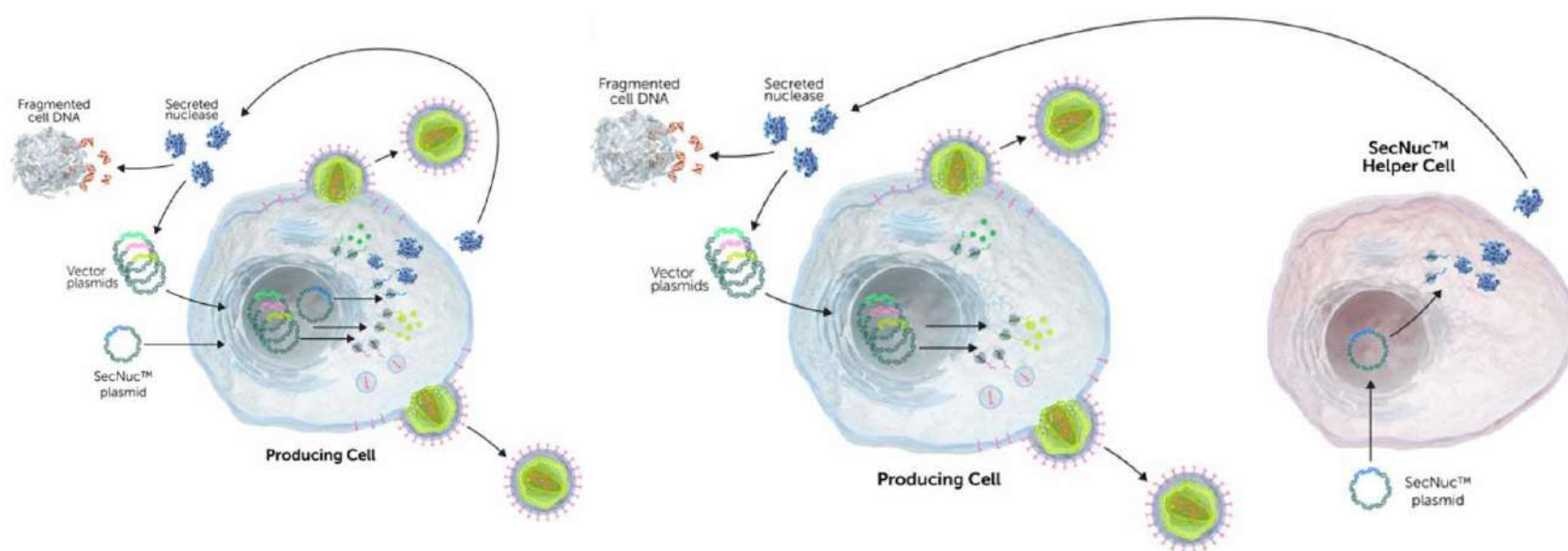


## 5.3 细分平台：SecNuc——更强的残留DNA清除能力

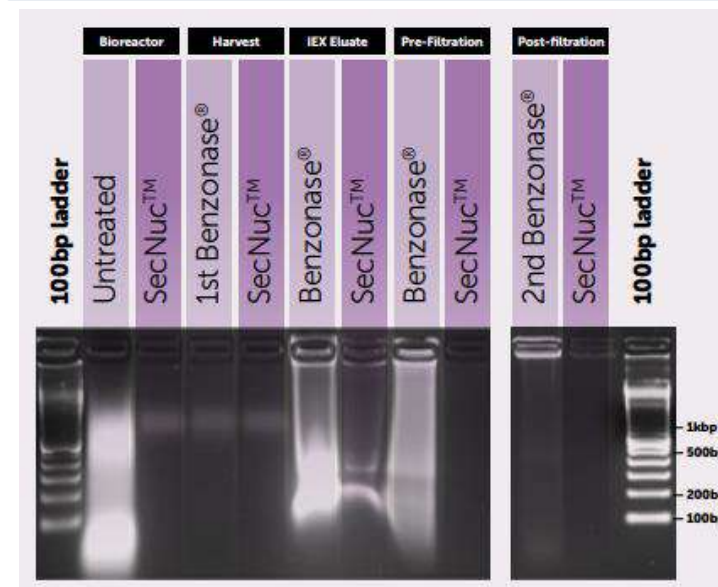
### OXB三大细分技术平台3：SecNuc平台

- 病毒载体的生产中一大问题是DNA残留，可能来自转导过程中的质粒，或病毒感染细胞后导致宿主细胞死亡所释放的DNA。当前工业生产中去除残留DNA的标准方法是使用GMP级的重组核酸酶如Benzonase，使得下游纯化前需要对收获病毒载体做进一步处理。而处理过程中将载体暴露在高温下，易导致载体活性的潜在损失，并增加不确定性风险。大规模生产时利用核酸酶处理也增加了生产成本，降低生产效率。
- OXB的Sec Nuc技术通过在病毒载体制造的联合生产中加入分泌的核酸酶来绕过核酸酶处理流程，可通过同一细胞内共表达或加入辅助细胞共培养的方式实现Sec Nuc，而且SecNuc展现出比Benzonase更强的残留DNA清除效率。**最终，SecNuc技术通过缩减纯化步骤，降低了整体制造成本，缩减了生产时间，并提高了收获病毒的质量。**而且SecNuc在广泛的pH和离子浓度下均表现出色，可跨平台用于慢病毒和AAV（已验证）的生产，对瞬转、稳转、贴壁和悬浮细胞系均可适用。

#### SecNuc：在同一细胞内共表达核酸酶和载体成分（左）或对载体生产细胞和表达核酸酶细胞共培养（右）

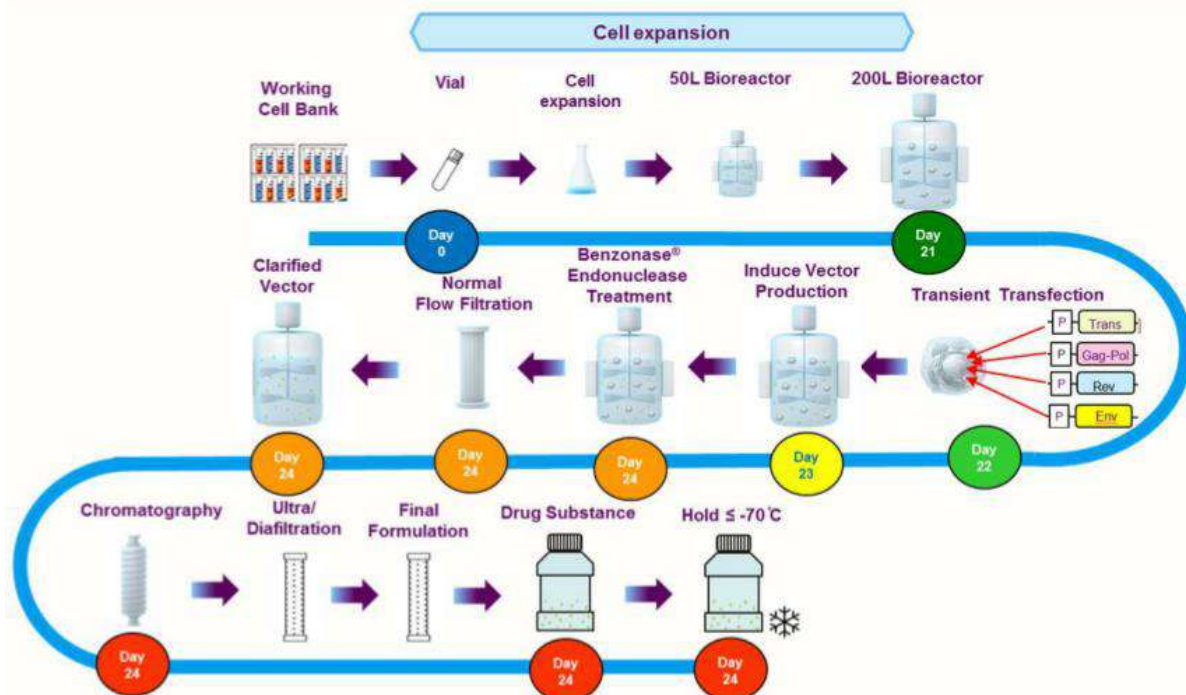


#### SecNuc残留DNA清除效率高于Benzonase



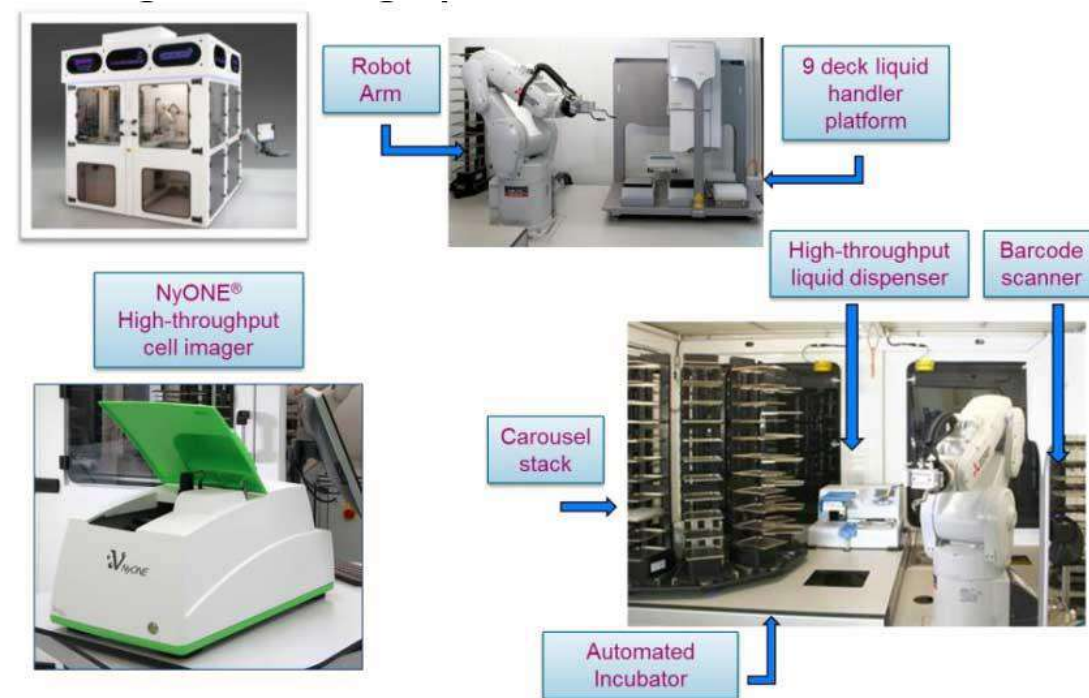
- 在生产工艺方面，OXB开发、优化和扩大从实验室到工厂再到市场的工艺流程，致力于可扩展、稳健和可重复的流程开发。在细胞培养方面，OXB开发了不含血清和动物成分的悬浮工艺，使用化学成分确定的培养基和补充剂以及一次性技术，并通过更好地理解工艺、产品特性和参数优化实现更好的工艺设计。利用该工艺，LentiVector平台可以做到200L的放大规模，而与阿斯利康的新冠疫苗项目(腺病毒)可放大至1000L。
- OXB同样也是自动化设备的推行者**，拥有自动化的细胞系筛选以及工艺开发和测试系统，LentiVector平台也集成了众多自动化设备。由此，公司大幅提高通量以缩短开发时间，并通过自动化系统提高工艺的再现性和可靠性，允许完整的数据可追溯性和持续监控，促进质量控制。

### OXB的无血清悬浮工艺示意图(200L规模)



资料来源：公司演示材料，东吴证券研究所

### OXB的高通量自动化设备



资料来源：公司投资者演示材料，东吴证券研究所

## 5.5 充裕的产能+完善的分析测试，完善CDMO平台化服务

- **在产能方面， OXB持续扩产， 目前产能较为宽裕。** 公司于Windrush拥有32000平方英尺的研发实验室； Yarnton拥有6000平方英尺的制造车间和一间配套无尘厂房； 在Harrow House拥有4000平方英尺的生产车间和两个GMP清洁厂房； 上述GMP厂房均已通过FDA和MHRA的批准。 2019年公司在Oxbox建成84000平方英尺的制造工厂， 第一阶段开发总面积为45,000平方英尺， 包括四个GMP制造区、 两个填充区以及支持区域， 如仓库、 冷链设施和QC实验室， 所有区域均于2020年获得MHRA的批准， 另有剩余的39,000平方英尺车间未来用于灵活扩展。
- **在分析检测方面， OXB提供贯穿开发和QC全流程的服务。** 公司提供全面的检测服务， 确保完整的慢病毒载体表征、 质量控制和稳定性测试， 并为监管备案准备CMC文件。 尤其是公司在复杂产品（新型CGT） 方面具有丰富的专业经验、 技术和设备， 是全球少有的能提供in-house、 GMP、 RCL综合测试的公司。

### OXB的产能规划（截至2021.05）



### OXB的检测分析项目

#### Platform assays:

- pH
- Residual sodium butyrate
- Endotoxin
- Bioburden
- Sterility
- Mycoplasma
- Micro BCA  
Total protein
- HCP ELISA
- Residual Benzonase®
- Picogreen  
Residual total DNA
- 18S  
Residual host cell DNA
- KanR  
Residual plasmid DNA
- VSV-G  
Residual plasmid DNA  
SV40  
Residual host cell DNA

#### Lentiviral specific assays:

- Vector titre
- FACS
- RNA copy number
- p24 ELISA
- RCL
- RCLCC

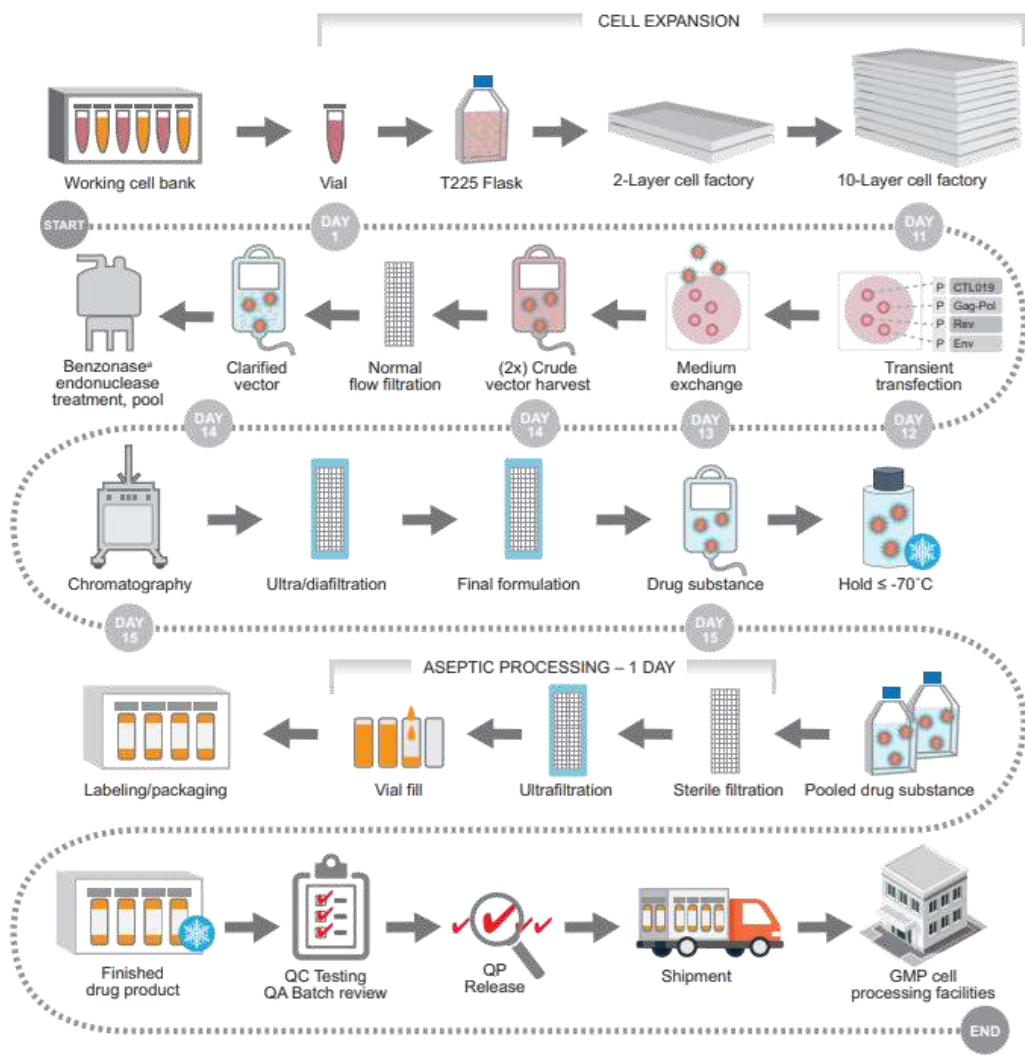
#### Product specific assays:

- Potency
- FACS

#### Product specific assays:

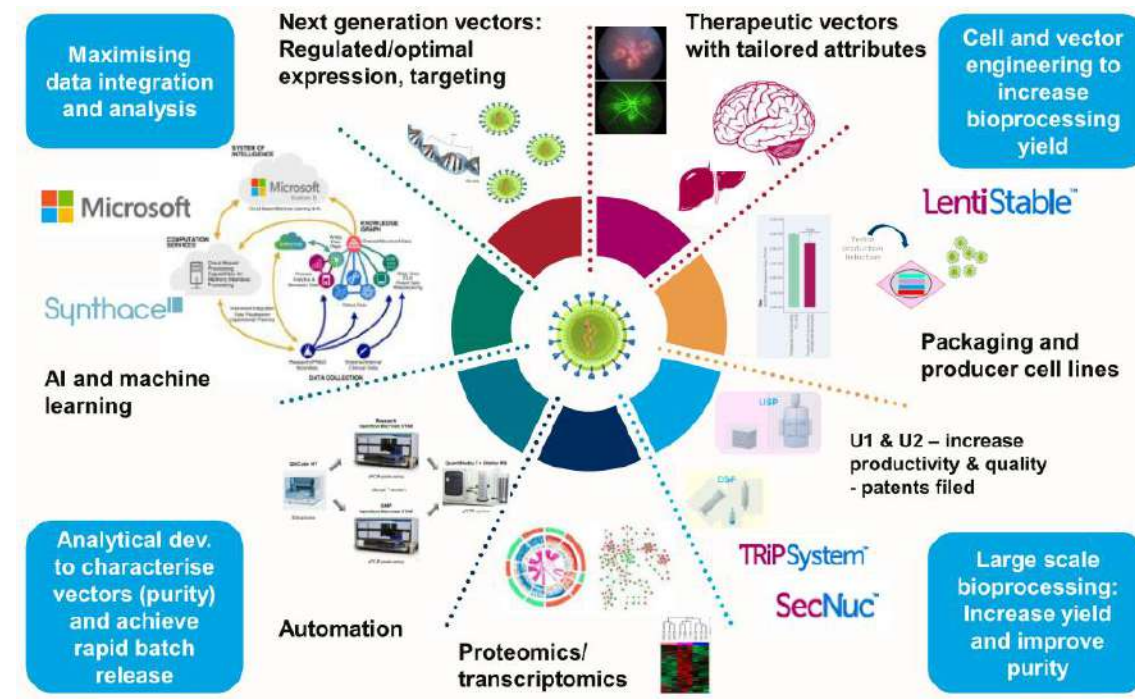
- Mass spectrometry
- Next-Generation Sequencing
- HPLC based vector quantification

## Oxford Biomedica 的慢病毒生产流程



- **总结OXB的核心竞争力, 我们认为可以归纳为以下几点:**
  - 1) 强大的技术能力:** 体现在公司在病毒包装质粒设计、高滴度的慢病毒稳转细胞系、独特的下游纯化方式, 而这些技术均有专利保护;
  - 2) 丰富的工艺开发经验:** 体现在无血清悬浮细胞培养和自动化设备的应用, 以及工艺设计中的know-how优势;
  - 3) 充裕的产能与完整的检测分析服务:** 体现在公司能够不断承接客户订单完成交付的能力。
- 更重要的, OXB的能力通过与Top客户的合作不断得到印证, 形成公司极为清晰的战略发展路径。

## Oxford Biomedica 的战略发展方向



## 六、投资建议

### 选股思路：自上而下的赛道选择+自下而上的个股选择

- CGT行业前景广阔，CDMO行业受：1)下游终端市场新技术、新适应症拓展；商业化加速、重磅产品放量；2)本土产品获批叠加商业化放量三个因素即将迎来成长加速；3)从企业角度看，选择CDMO的主要原因在于缺乏GMP产能、工艺优化改进、以及最小化生产成本。我们认为当前CGT生产中，质粒与病毒载体是基因治疗产品的主要形式，也是体外细胞治疗的重要原料，质粒CDMO和病毒CDMO短期供应缺口将造就相应产业高增的机遇。长期来看，具备技术实力、工艺开发经验、生产规模优势的 Know-how 类CDMO公司有望快速成长为行业龙头。
- 参考Oxford Biomedica的发展路径，公司较一般CDMO主要突出在：1)慢病毒载体生产的专有IP提高载体滴度与纯度，以此获得包括诺华、Juno、阿斯利康等Top药企的客户基础；2)上述商业化合作反哺公司工艺开发经验，know-how优势使得公司具备平台化能力满足客户定制化需求；3)产能充裕+具备自主分析检测能力+自动化设备加成，公司病毒载体供应能力稳定且具有质量保证。
- 我们认为当前环境下，应主要关注CGT CDMO公司的技术平台、项目合作经验和产能建设。以质粒和病毒载体为主营业务的CDMO公司已逐渐露头，应当关注其工艺优化与成本控制能力，收率、生产耗时、病毒载体滴度、纯度等指标可以作为参考。而在细胞相关工程方面，应当关注公司生产条件是否满足GMP生产规范，以及对自动化设备、重要试剂和耗材（如磁珠、培养基）的应用实施。

### 推荐标的

- 参考Oxford BioMedica发展路径，我们认为平台化的技术能力、尽早的商业化合作项目经验、和符合GMP规范的充裕产能是细胞基因治疗CDMO公司的主要优势。当前环境下，CGT CDMO主要发力在质粒、病毒载体等相对标准化环节，而在细胞工程领域CDMO可以通过提供工艺开发服务、自动化设备、重要仪器和耗材、或检测服务进行渗透。**我们建议从以下角度进行考察：**1) 专注质粒、病毒载体等细分领域：重点推荐药明康德（无锡生基）、建议关注金斯瑞生物科技、博腾股份（博腾生物）；2) 一体化平台服务商：建议关注和元生物；3) 收购布局细胞基因治疗CDMO：重点推荐康龙化成。
- 风险提示：1) 技术快速迭代风险；2) 政策及监管收严风险；3) 上游原材料及设备提价风险。



## 海内外代表性细胞基因治疗CDMO公司例举

企业	Lonza	Oxford BioMedica	Catalent	无锡生基医药	金斯瑞生物科技	博腾生物	和元生物
服务种类	<p><b>异体细胞治疗产品</b> (iPSC、NK 细胞、MSC、外泌体、CD34+造血干细胞、hPSC、β细胞、神经元、永生化细胞系、组织工程产品)，自体细胞治疗产品 (CAR-T)，<b>腺相关病毒，慢病毒，5 型腺病毒</b>的工艺开发、临床前阶段与商业化的 GMP 生产，对应的组织提取与细胞建库，以及 IND 与 BLA 申报整体方案。</p>	<p><b>慢病毒、腺相关病毒、腺病毒</b>的工艺开发、IND 与商业化阶段的 GMP 生产、与质量分析服务</p>	<p><b>腺相关病毒、慢病毒、单纯疱疹病毒、CAR-T 以及包括 TCR、NKTL、MIL 细胞</b>治疗产品的工艺开发，临床和商业化阶段的 GMP 生产、质量分析与配套的产品灌装服务</p>	<p>提供<b>质粒、慢病毒、腺相关病毒、溶瘤病毒</b>的 Non-IND、IND 及 GMP 生产服务，溶瘤病毒生产能力来自锦斯生物合作</p>	<p>以<b>质粒、慢病毒</b>的 Non-IND、IND 及 GMP 生产服务为主，以细胞治疗为主</p>	<p>提供<b>质粒、慢病毒、逆转录病毒、腺相关病毒、溶瘤病毒、细胞疗法产品</b>等</p>	<p>质粒、慢病毒、腺相关病毒、腺病毒等载体药物产品，溶瘤疱疹病毒、溶瘤腺病毒、溶瘤痘病毒等多种<b>溶瘤病毒产品</b>、CAR-T <b>细胞治疗产品</b>的 Non-IND 服务、IND-CMC 申报、临床 I-III 期 GMP 生产等</p>
工艺特点	<p>一次性大规模生产工艺、Cocoon 细胞治疗生产平台、贴壁与悬浮培养技术进行规模化工业生产</p>	<p>无血清悬浮培养工艺，具有三个专利技术的病毒生产技术平台 (LentiStable、SecNuc、TRiP System) 与一个核心慢病毒平台 LentiVector</p>	<p>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</p>	<p>全封闭，一次性的生产工艺；悬浮细胞培养工艺、微载体工艺细胞工厂工艺</p>	<p>慢病毒悬浮细胞系 powerS™293T</p>	<p>慢病毒悬浮无血清工艺；细胞工厂工艺；悬浮细胞培养工艺</p>	<p>一次性大规模生产工艺，可采用微载体、细胞工厂、滚瓶、固定床等贴壁培养体系及全悬浮细胞培养技术进行规模化工业生产</p>
生产规模	<p>超过 39,000 平方米的 GMP 生产基地，最大 250L 工艺开发规模，50L 至 2,000L 腺相关病毒载体生产规模</p>	<p>7,800 平方米的慢病毒 GMP 生产基地，在建 4,200 平方米的 GMP 生产设施与配套的 QC 实验室，在建 2,970 平方米的研发中心</p>	<p>约 37,000 平方米的基因治疗生产基地，约 2,300 平方米的工艺开发基地，共计 10 条包括灌装设备在内的 GMP 级别病毒生产线</p>	<p>无锡 GMP 生产基地 13,000 平方米</p>	<p>质粒 GMP 生产车间于 2021 年扩充至 7600 平方米，病毒车间面积 2500 平方米</p>	<p>约 5,000 平米研发生产中心，支持 GMP 工艺放大和中试生产、CAR-T 细胞扩增</p>	<p>现有中试车间近 1,000 平方米，GMP 车间近 7,000 平方米，质粒生产线 1 条、病毒载体生产线 3 条、CAR-T 生产线 2 条、建库生产线 3 条、灌装线 1 条；正在建设近 80,000 平方米产业化基地，建成后将达到 33 条 GMP 生产线。</p>

资料来源：和元生物招股书，东吴证券研究所

# 6.1 药明康德：旗下无锡生基专注CGT，收购OXGENE加强平台协同

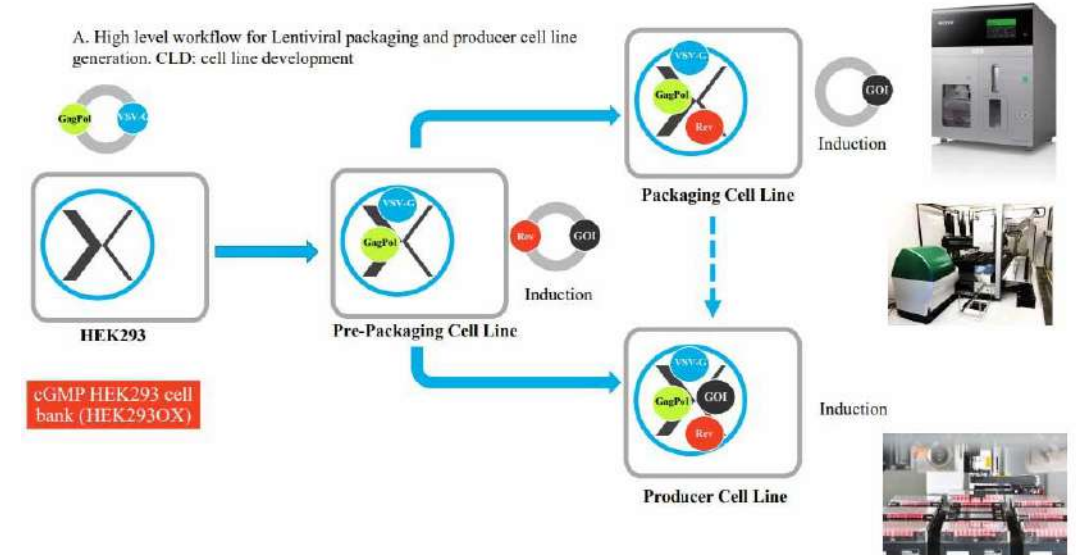
- 药明康德较早布局CGT领域，旗下无锡生基专注于细胞和基因疗法的CTDMO平台，提供覆盖全产业链的一站式服务平台，美国区实验室同样提供细胞基因治疗的CTDMO服务。截止2021年12月31日，公司共有细胞和基因治疗项目38个，其中临床I期项目22个，临床II/III期项目16个，同时公司预计2021年有 2-3 个项目，包括自体细胞疗法和异体细胞疗法产品，将进入 BLA 阶段。
- 无锡生基成立于2017年，目前拥有/在建三个研发生产服务平台，上海工艺研发基地总面积约600平方米，业务范围包括商务拓展和工艺开发；无锡基因载体和细胞产品研发生产基地（惠山）总面积13000m<sup>2</sup>，主要提供包括质粒DNA、非复制型病毒载体（慢病毒、AAV等）产品和细胞疗法产品的工艺开发和GMP生产服务；上海临港全球研发中心及商业化生产基地（在建）总面积逾21000平方米，可为进入临床后期和获批进行商业化生产的客户提供商业化CTDMO生产服务。**同时，药明康德通过收购OXGENE与无锡生基协同，完善CGT平台。**OXGENE用于AAV制造的新型TESSA技术和用于慢病毒载体制造的XLenti稳定解决方案简化了细胞和基因疗法制造，同时显著降低了成本，其专有的符合GMP的悬浮HEK293和HEK293TetR细胞系，用于扩增细胞毒性腺病毒载体，使用的TESSA载体可使AAV的产量提高40倍。

## 无锡生基主要技术平台



与OXGENE整合，进一步扩展CGT技术平台

## OXGENE的慢病毒包装与生产线

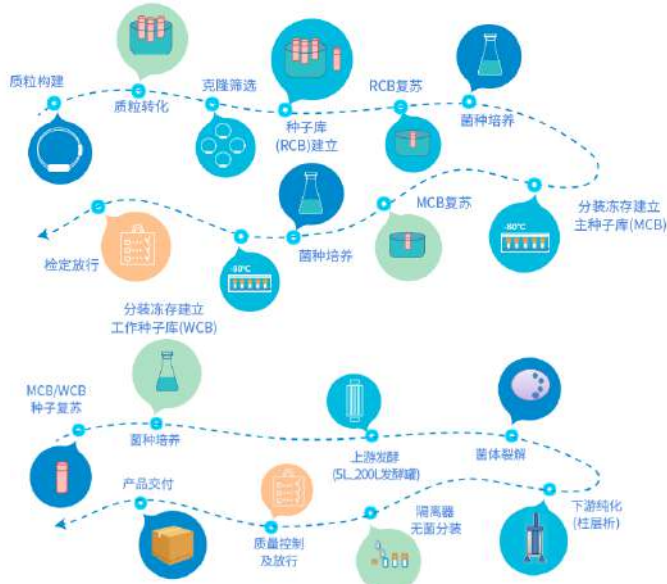


资料来源：Wind，东吴证券研究所

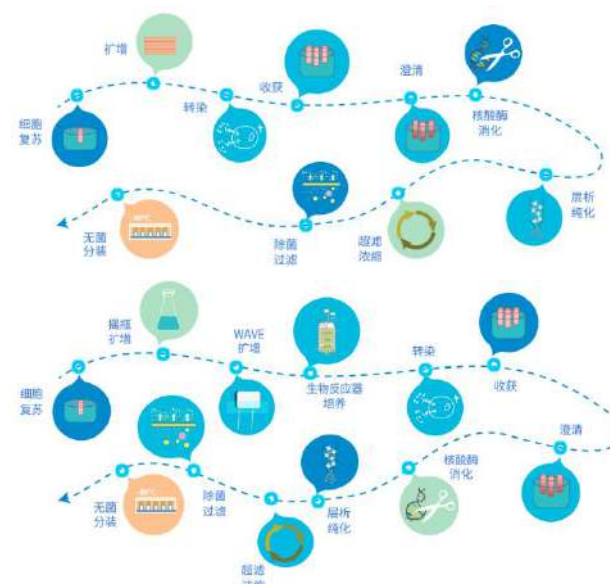
资料来源：OXGENE演示材料，东吴证券研究所

- **质粒生产：**生基医药质粒生产平台针对不同阶段客户需求，提供从质粒菌种构建、克隆筛选、菌种建库、工艺开发、非临床研究级别质粒生产到临床应用GMP级别质粒生产的全方位、一体化定制服务。生基医药建设有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，生产规模灵活可变，发酵罐规模5L~200L，提供从mg级至10g级的质粒生产服务，可满足不同的客户需求。
- **病毒载体：**对于非复制病毒，生基医药慢病毒和腺相关病毒载体CTDMO平台包括五大开放式生产技术平台，基于QbD理念以及美国、欧盟和中国cGMP要求，生基医药设计并建有4条独立的病毒载体GMP生产线（2,100平米）。生基的病毒载体生产用细胞平台采用来源清晰、授权明确的293T/293细胞及昆虫细胞（悬浮和贴壁细胞类型），稳定均一，所有细胞株均建立三级GMP细胞库系统，其悬浮工艺平台采用一次性生物反应器，生产规模50~200L，全封闭、一次性病毒载体悬浮工艺最大程度降低污染和交叉污染。在复制型病毒方面，生基主要通过与合作开展溶瘤病毒及其他可复制生产型病毒载体的CDMO服务。
- **风险提示：**订单获取不及预期，产能扩张不及预期等。

### 无锡生基质粒菌种建库（上）与GMP质粒生产流程（下）



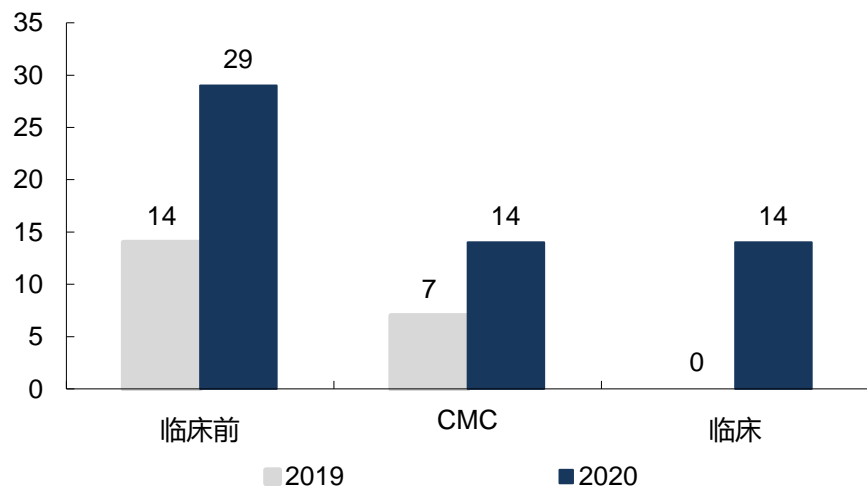
### 无锡生基贴壁工艺（上）与悬浮工艺（下）生产流程



## 6.2 金斯瑞生物科技 (1548.HK) : 旗下蓬勃生物是国内CGT CDMO领军者

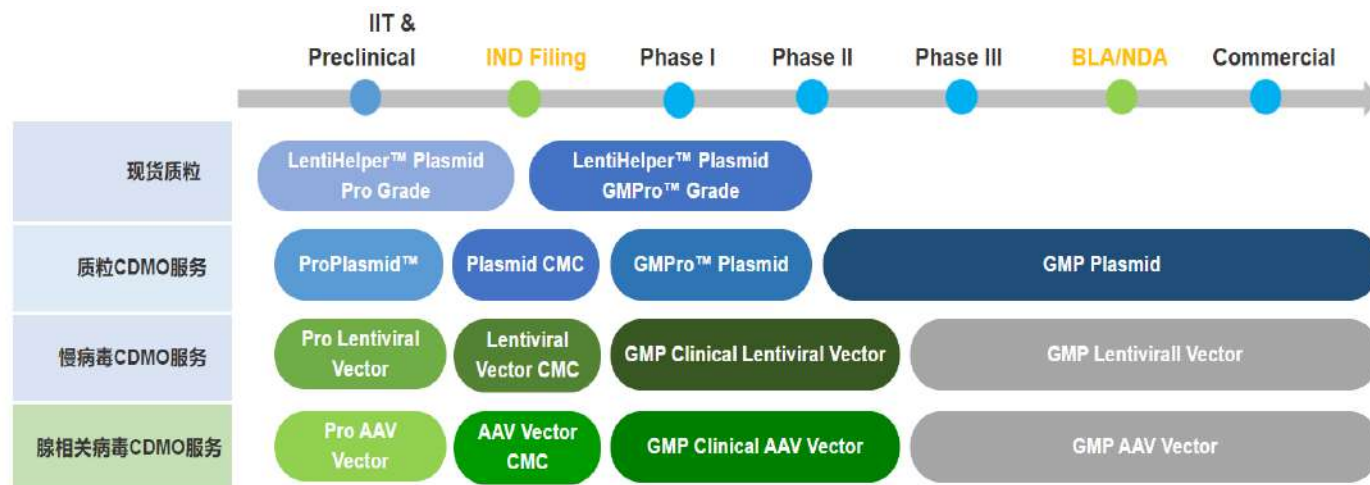
- 金斯瑞主要业务包括四个部分，即：1) 生命科学服务及产品；2) 生物药CDMO（金斯瑞蓬勃生物）；3) 工业合成生物产品（百斯杰）；4) 细胞疗法（传奇生物），其中蓬勃生物业务包括抗体药开发解决方案和基因细胞治疗整体解决方案。**2020年，金斯瑞CGT CDMO业务实现营收620万美元，同比增长148%。在项目方面，2020年CGT CDMO临床前项目数达29个，临床阶段14个，CMC项目14个，均较2019年有大幅提升。**
- 金斯瑞蓬勃生物的质粒病毒CDMO平台能够提供临床前研究，IND申报，临床试验阶段和商业化生产的质粒病毒一站式服务，帮助客户的项目快速转化。其质粒病毒平台具有丰富的生产和工艺开发经验，已为全球多个客户提供高质量的质粒病毒生产服务，并协助多个客户拿到临床批件。**在CGT领域，金斯瑞蓬勃生物是国内拥有最为丰富项目开发与供应经验的CDMO之一。**公司拥有60余项CGT CDMO项目经验：9项IND申报通过、>50项质粒&病毒CMC项目、>50项临床级质粒GMP供应、>15项临床级慢病毒供应和>10项mRNA批次供应。公司服务于全球超50家big pharma和biotech，并拥有帮助客户完成中国首个CAR-T临床批件（2018年）、首个TCR-T（2019年）、首个mRNA疫苗（2020年）的项目合作经验。
- **产能方面，公司在质粒与慢病毒两个领域处于行业领先地位：**2018年投入使用1200平米质粒车间用于临床前及早期临床样本生产，2019年投入2500平米病毒车间，2021年公司将新扩增6400平米质粒车间用于临床样本和商业化生产；2022年公司将再次新建3万平米质粒/病毒商业化生产中心，届时将拥有合计4.01万平米的全面的从IND到商业化供应的质粒和病毒CDMO生产平台。

### 金斯瑞CGT CDMO新获项目 (个)



资料来源：金斯瑞业绩演示材料，东吴证券研究所

### 金斯瑞蓬勃生物CDMO服务覆盖产品开发全周期



资料来源：金斯瑞官网，东吴证券研究所，注：临床早/后期的GMP级腺相关病毒载体及临床后期的慢病毒载体平台尚在搭建

## 6.2 金斯瑞蓬勃生物：质粒工艺开发与项目经验丰富，产能迅速扩张

- 质粒生产方面，公司提供不同应用的质粒，包括病毒载体， mRNA vaccine, DNA vaccine, DNA drug等，满足客户不同研发阶段的需求。对于慢病毒载体，公司提供用于慢病毒包装的现货型3辅助质粒以及质粒CDMO服务，3个慢病毒辅助质粒溯源清晰、无IP问题，且已取得DMF登记号，可直接应用于FDA IND申报，简化申报资料包。
- 公司质粒供应的主要优势包括：**菌库**：溯源清晰，具有 sublicense 权限，支持客户项目商业化生产；**适用性强**：>15批 mRNA 疫苗用临床 GMP 质粒生产、>5批次质粒序列中 poly A 长度 80-100bp、>10批次 poly A 长度 >100bp、poly A 长度 ~ 130bp；**生产和工艺开发**：5L-150L 发酵规模，满足不同生产需求、无动物源，无抗生素、高密度发酵，产量可达 600-800mg/L；**工艺稳健**：poly A 丢失率低于 5%，提供多批 50L 生产规模。
- 在产能方面，金斯瑞于 2018 年在镇江投产使用 1200 平米的 GMP 质粒车间（主要用于非注册临床服务、IND 申报、早期临床阶段），拥有两条独立生产线，可提供 5L-150L 不同规模的质粒生产。而 2021Q3，金斯瑞在镇江的 6400 平米的 GMP 质粒车间将为客户提供从临床商业化生产的质粒 CDMO 服务。

### 金斯瑞蓬勃生物质粒工艺特点

金斯瑞蓬勃生物质粒工艺		ProPlasmid	GMPro Plasmid	GMP Plasmid
生产环境	独立生产空间	N	Y	Y
	洁净环境	N	Y	Y
	工作细胞库	N	Y	Y
生产流程	无动物源	Y	Y	Y
	无抗生素	Y	Y	Y
	高密度发酵	Y	Y	Y
	碱裂解	Y	Y	Y
	层析纯化	Y	Y	Y
	TSE/BST 声明	N	Y	Y
	CoA 文件	Y	Y	Y
文件	生产总结报告	N	Y	Y
	设备确认	校准	IQ, OQ	DQ, IQ, OQ, PQ
质量管控	原材料放行	N	Y	Y
	偏差控制	Y, 仅记录	Y, 质量事件	Y
	变更控制	N	Y	Y
	批记录审核	N	Y	Y
		高质量	高性价比	高标准

### 金斯瑞蓬勃生物满足不同研发阶段的质粒生产服务



## 6.2 金斯瑞蓬勃生物：病毒瞄准慢病毒与腺相关病毒，拥有自主开发细胞系

在病毒载体方面，金斯瑞蓬勃生物主要瞄准慢病毒和腺相关病毒的生产，并提供相关病毒载体的临床申报整体方案，其中慢病毒平台具有一定优势

- 慢病毒方面，公司具有悬浮培养和贴壁培养两种工艺路线，其中悬浮培养中公司自主研发悬浮细胞系PowerS™-293T，拥有商业化授权，具有病毒滴度高（上清滴度可达 1E7-1E8 TU/ml）、产量稳定性好等优势，该悬浮工艺能够有效提高产量、降低生产成本，且工艺稳定，可灵活放大至200 L，T细胞转导效率高；贴壁培养工艺中，公司拥有IP溯源清晰的生产用293细胞系，并拿到CDMO服务授权，上游工艺全封闭，具有收率高、稳定性好的特点，工艺可放大至75CF10；
- 腺相关病毒方面，金斯瑞蓬勃生物AAV生产工艺采用三质粒共转染HEK 293细胞和悬浮培养工艺，为基因治疗产品开发不同阶段提供相适应的AAV工艺开发和生产服务。
- 风险提示：订单获取不及预期，新产能投放不及预期等。

### 金斯瑞蓬勃生物的慢病毒临床申报整体方案



### 金斯瑞蓬勃生物的腺相关病毒临床申报整体方案



### 博腾股份旗下博腾生物是专注细胞基因治疗的CDMO平台，2020年已实现订单“破局”

- 苏州博腾生物是博腾股份旗下细胞基因治疗CDMO平台，随着苏州腾飞创新园的研发中心和临床生产基地完成建设，工艺开发实验室、技术平台和分析中心、GMP车间投入使用，公司建立了免疫细胞治疗的工艺平台和临床1期GMP生产平台，在质粒、慢病毒、细胞治疗三个领域的工艺技术都达到了国际一流、国内领先的水平，特别是慢病毒的悬浮无血清工艺。2020年，博腾生物CDMO业务也实现了订单“破局”，共签订5个客户订单（订单金额约5,600万元），同时截止2020年末，博腾生物基因细胞治疗CDMO业务已拥有员工近100人。
- **未来，公司产能不断扩张，将拥有细胞治疗和AAV基因治疗商业化的GMP生产能力。**苏州博腾生物 I 期项目，1200m<sup>2</sup>研发实验室、4000m<sup>2</sup>GMP生产大楼，已投入使用，苏州II期16000m<sup>2</sup>项目，公司预计于2022年投入使用，增强公司的细胞基因治疗CDMO供应能力。

### 博腾股份旗下博腾生物CDMO服务

#### 基因和细胞治疗

- DNA质粒工艺开发和GMP生产
- 细胞治疗产品工艺开发，non-GMP和GMP生产
- 病毒载体工艺开发，non-GMP和GMP生产
- AAV新血清型分子进化和筛选
- 灌装（B+A级）
- 分析方法开发和确认
- 质量控制和批次放行
- 技术专用&产品生命周期管理
- IND申请资料支持

#### 分析研发与质量控制

- 理化分析方法开发与验证
- 生物活性方法开发与验证
- 结构表征
- 稳定性研究
- 生物安全性检测
- 批放行测试

博腾股份旗下博腾生物分析研发与质量控制项目

蛋白定量	UV absorption HPLC亲和色谱法
理化分析	基于HPLC/CE的纯度、聚体、碎片、电荷异质体、等电点等分析 外观、pH、渗透压等检测
蛋白质结构特征	基于高分辨质谱法的完整分子量、一级结构、翻译后修饰、糖型分析 圆二色谱分析 热稳定性分析DSC
生物活性分析	基于细胞/ELISA的活性分析 Fc功能检测 免疫细胞表型分析 细胞毒性分析
杂质分析	宿主细胞蛋白质 (HCP) 残留分析 残留DNA分析 残留RNA分析
生物安全性检测	微生物快速培养及鉴定 支原体检测 (Q-PCR) 内毒素检测 无菌检测

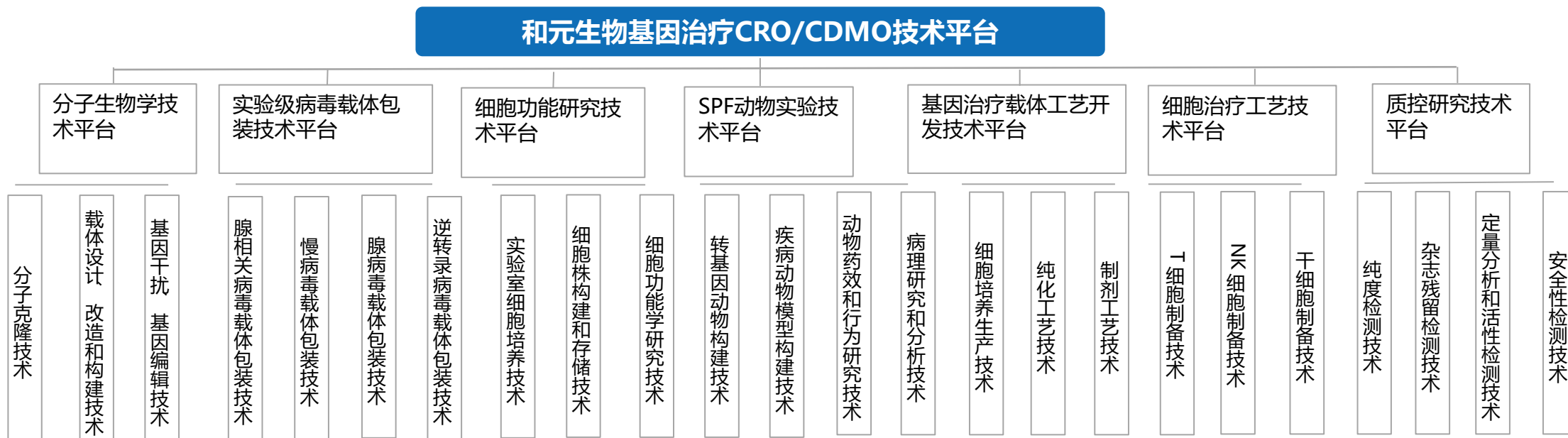
**博腾生物在慢病毒GMP悬浮无血清平台拥有一定优势，并通过对外合作实现业务不断延伸**

- 博腾生物的慢病毒的悬浮无血清工艺，具有细胞培养上清病毒载体滴度高、无动物源性成分、工艺操作简单化、纯化工艺感染滴度回收率高、生产成本降低以及易于放大等优势。博腾生物可提供从摇瓶到生物反应器规模 (2L、10L、50L、200 L) 的研究级病毒、GMP-like 病毒以及毒理批和GMP批慢病毒制备服务，从而加速基因治疗药物从临床前到商业化生产的转化。公司工艺开发实验室、GMP车间以及质量分析和控制实验室均按照BSL-2标准进行管理和运营GMP车间按照FDA、EMA 和NMPA 标准进行设计和建造，能够高效承接客户项目。
- 同时，公司通过对外合作不断进行业务延伸，为CGT CDMO业务打开空间。**2021年5月，博腾生物宣布与南京凯地生物科技有限公司达成战略合作，以端到端的基因与细胞治疗CDMO服务平台，为凯地生物新型CAR-T细胞疗法提供CMC研究开发服务，加速细胞治疗药物研发进程。根据协议，博腾生物将作为独家CDMO合作伙伴为凯地生物提供多个CAR-T项目的CMC研究开发服务，包括质粒、病毒载体和CAR-T细胞的工艺开发与生产及CMC部分的IND注册申报支持等服务。
- 风险提示：订单获取不及预期，新产能投放不及预期等。

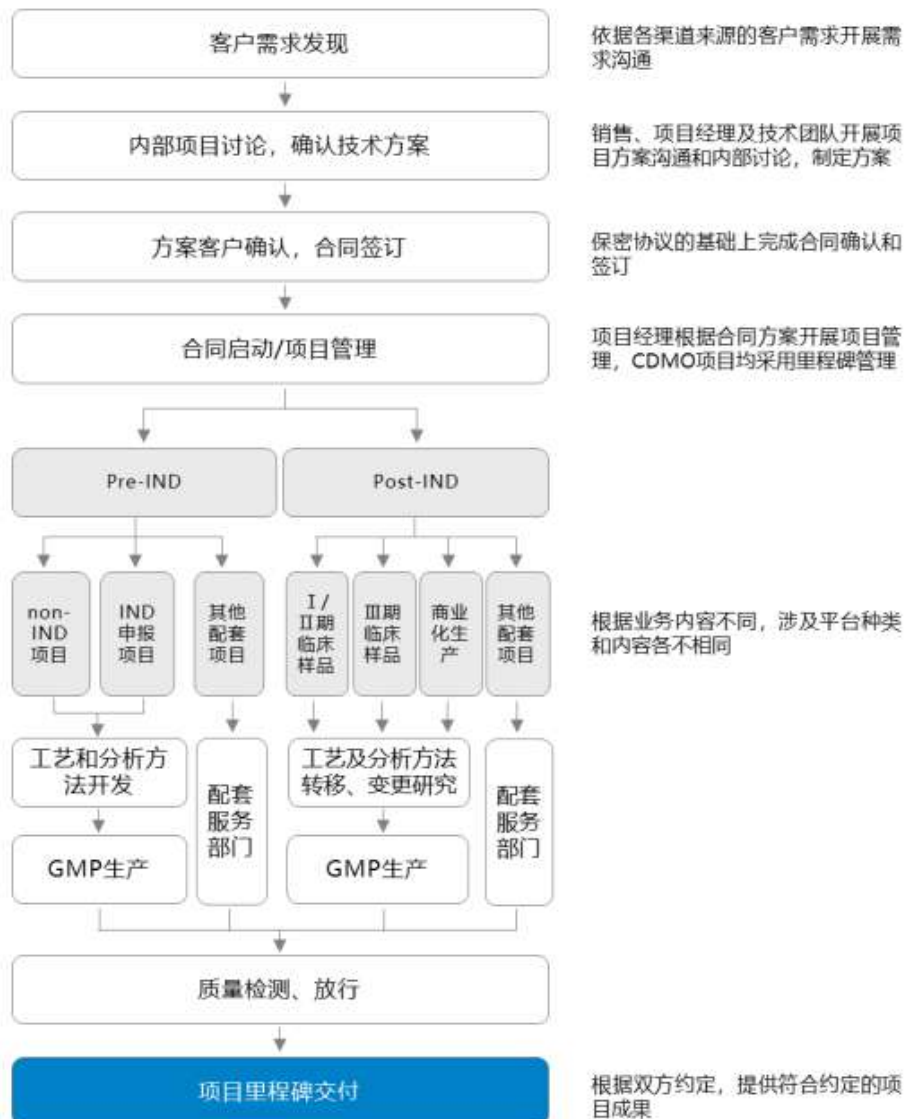


## 和元生物是国内专注于细胞基因治疗CDMO的公司

- 截至2021年5月，和元生物累计合作的 CDMO 项目超过 90 个，正在执行 CDMO 项目超过 50 个，完成超过 130 个工艺开发报告，为多种基因治疗载体、溶瘤病毒、CAR-T产品的Pre-IND、Post-IND等研发阶段提供多元化、个性化的技术服务。随着公司承接订单的不断增加，公司收入规模迅速扩大，2020年公司营收1.43亿元，同比增长126.98%，2017-2020年营收CAGR达72.5%。同时，2020年公司已实现盈利，归母净利润达9444万元。
- 公司拥有一站式基因治疗CRO/CDMO技术平台，有效赋能客户企业研发。** 公司拥有基因治疗载体开发技术和基因治疗载体生产工艺及质控技术两大核心技术集群，产生了七大技术平台，积累了超过 30,000 种病毒载体库、超过 500 种人类肿瘤及细胞系、超过 15,000 种人类基因 cDNA 文库，能够完成细胞株、菌株、病毒株的高效建库，大规模发酵及细胞培养，病毒载体转染及纯化，实现多产品的共线生产。



## 和元生物CDMO服务模式



## 和元生物细胞基因治疗CDMO业务收入快速扩大，平台化布局广泛

- 近年来和元生物营收快速扩大，拥有大规模、高灵活性 GMP 生产平台，募投项目继续增加产能：公司已拥有近 4500m<sup>2</sup> 的基因治疗载体研发生产综合平台、近7000m<sup>2</sup> 的基因治疗产品GMP生产平台，GMP产能规模已达国外同类企业水平。而未来，公司依据基因治疗 CDMO 市场需求，公司正在上海临港建设近80,000平方米的精准医疗产业基地，反应器规模最大可达2,000L，一期11条生产线计划于2023年初投产，二期22条生产线计划于 2025 年初投产。
- 风险提示：订单获取不及预期，募资情况不及预期等。

## 和元生物CGT领域CRO/CDMO收入情况

单位：万元

类别	2020 年度	2019 年度	2018 年度
<b>基因治疗 CRO</b>	<b>3,668.62</b>	<b>3,608.52</b>	<b>2,934.85</b>
基因治疗载体研制服务	2,625.57	2,641.17	2,477.33
基因功能研究服务	1,043.05	967.35	457.52
<b>基因治疗 CDMO(Pre-IND)</b>	<b>9,008.68</b>	<b>2,483.02</b>	<b>1,291.17</b>
Non-IND 服务	505.61	197.34	102.14
IND-CMC 服务	7,892.85	2,006.14	1,084.95
Pre-IND 配套服务	610.22	279.54	104.08
<b>基因治疗 CDMO(Post-IND)</b>	<b>1,162.66</b>	-	-
临床 I&II 期生产服务	1,162.66	-	-
生物制剂、试剂及其他	391.21	192.74	108.68
<b>合计</b>	<b>14,231.18</b>	<b>6,284.28</b>	<b>4,334.70</b>

### 康龙化成目前主要通过收购搭建CGT领域实力，加速测试服务及工艺开发及生产领域的布局

- 2020年，康龙化成取得AccuGen Group（主要提供细胞和基因治疗产品的研究、开发和制造服务）50%的股权。同年底，公司收购美国公司Absorption Systems（为大分子/小分子药物、基因和细胞疗法及医疗器械产品提供非临床体外和体内实验室分析、生物学测试和动物测试服务，以支持相关药物、疗法及医疗器械产品的发现、开发和审批）。通过Absorption团队在细胞和基因疗法新兴领域一流的药品评估能力，公司着手布局细胞和基因疗法服务大平台。
- 2021年初，康龙化成宣布收购位于英国利物浦的Allergan Biologics Limited（AbbVie旗下公司）。ABL基地具有在工艺研发、cGMP制造和广泛生物制剂产品的先进分析能力方面的行业领先专业知识，其在使用悬浮液的细胞和基因治疗产品开发方面可达到商业规模的系统。此次交易将与收购Absorption形成高度协同效应，构建综合CGT服务平台并提供临床前研究、产品开发和商业制造服务，建立起细胞和基因产品的CDMO服务。借助康龙化成成熟的CXO平台体系，CGT CDMO业务有望实现快速发展。
- 风险提示：订单获取不及预期，研发进度及产能建设不及预期等。

## 六、风险提示

- 1) 技术快速迭代风险：当前CGT领域技术迭代速度较快，若发生颠覆性技术则可能对当前行业竞争格局造成较大影响。
- 2) 政策及监管收严风险：若细胞基因治疗领域政策趋于严厉，可能对行业内公司经营造成一定影响。
- 3) 上游原材料及设备提价风险：细胞基因治疗行业上游设备与耗材为外资垄断，若出现上游材料提价，则将增加企业成本，对企业经营造成负面影响。

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）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。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，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

- 买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；
- 增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；
- 中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；
- 减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；
- 卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

- 增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；
- 中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；
- 减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所  
苏州工业园区星阳街5号  
邮政编码：215021  
传真：(0512) 62938527  
公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

# 东吴证券 财富家园