

FROST & SULLIVAN

沙利文

合作伙伴

TAAS LABS
谈思生物

诱导多能干细胞 (iPSC) 产业现状 与未来发展蓝皮书

www.frostchina.com

版权所有

© 2023 弗若斯特沙利文咨询 (中国)



扫码了解详情

摘要

自2006年山中伸弥课题组首次使用逆转录病毒载体将4个转录因子导入小鼠成纤维细胞中，将其重编程为具有人胚干细胞特性的多能性细胞，即诱导多能干细胞（Induced Pluripotent Stem Cells, iPSC），使iPSC研究迈入新纪元。随着多年来技术不断发展，iPSC在科研及细胞治疗等医学领域的应用价值逐渐突显，成为资本青睐的新兴赛道。

沙利文谨此发布《诱导多能干细胞（iPSC）产业现状与未来发展蓝皮书》。本研究报告旨在对iPSC领域进行深入分析，从技术发展、应用领域、开发现状、临床进展、患者需求、资本热度、行业格局等多维度进行全面阐述，追踪行业和技术发展脉络，挖掘行业发展潜力，分析市场发展背后的驱动因素。

■ iPSC技术发展迅速

在短短不足20年的时间里，iPSC技术快速发展，吸引了全球众多公司部署该领域，多款基于iPSC技术的细胞治疗产品进入临床试验阶段。目前，iPSC重编程技术日趋成熟，并与CRISPR基因编辑、人工智能等新技术快速融合发展，有力推动了iPSC的产业化进程。虽然，目前iPSC细胞治疗产品仍存在分化潜能不足、具有成瘤性风险等问题，但随着对iPSC领域深入研究，工艺流程趋于完善，iPSC产业转化将加速。

■ iPSC可解决众多未满足的临床需求

作为人口大国，中国拥有庞大的心血管及肿瘤患者人群，加之诸如帕金森病、年龄相关性黄斑变性、I型糖尿病等非肿瘤性疾病尚无治愈方法，存在大量未被满足的临床需求，亟待新兴治疗思路。以CAR-T为代表的细胞免疫疗法在肿瘤治疗领域已表现出优异的治疗效果，实现商业化，为细胞治疗的发展奠定了重要基础。iPSC可衍生为各种成体细胞及组织的潜能使其可以应用于多个疾病领域，有望解决众多复杂难治性疾病的临床需求。

■ iPSC具有广阔的市场前景

iPSC具有多向分化和强大自我复制的潜能，适用于大规模培养，批次间特性相对稳定；iPSC可以来源于患者身体，故可减小免疫排斥问题，并避免了伦理问题。基于iPSC的特点，其在疾病研究、药物筛选、细胞治疗等领域具有巨大价值。近年来，iPSC技术受到了资本市场的青睐，多家iPSC研发企业获得了多项融资支持，大型MNC企业也积极布局iPSC治疗领域，iPSC未来大有可为。

目录

第一章 iPSC概览		
• iPSC的定义及优势	-----	06
• iPSC的发展历程	-----	07
• iPSC的潜在应用领域	-----	08
第二章 iPSC制备流程及相关技术		
• iPSC的制备	-----	10
• iPSC制备的关键因素	-----	11
• iPSC转录因子的筛选及分析	-----	12
• iPSC重编程方法	-----	13
• iPSC重编程方法比较	-----	16
• iPSC技术瓶颈分析	-----	17
• 新技术在iPSC的应用	-----	18
第三章 iPSC的监管机制		
• 美国干细胞监管现状	-----	20
• 欧盟细胞疗法监管体系	-----	21
• 日本干细胞监管现状	-----	22
• 中国细胞监管发展历程	-----	23
第四章 iPSC研发现状与市场潜力		
• 全球与中国iPSC在研情况分析	-----	26
• iPSC在研管线	-----	28
• iPSC在肿瘤治疗领域应用	-----	29
• iPSC在眼科治疗领域应用	-----	30
• iPSC在神经系统治疗领域应用	-----	31
• iPSC在心血管治疗领域应用	-----	32
• iPSC在免疫系统治疗领域应用	-----	33

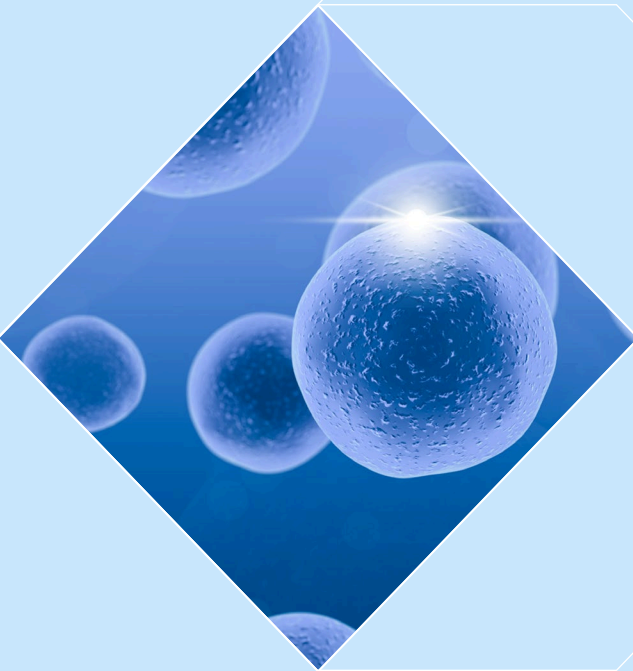
目录

• iPSC市场驱动力分析	-----	34
• iPSC未来发展趋势分析	-----	35
第五章 iPSC公司资本市场表现		
• iPSC细胞治疗公司融资情况分析——海外	-----	37
• iPSC细胞治疗公司融资情况分析——中国	-----	39
• 企业iPSC合作开发情况	-----	41
• iPSC细胞治疗领域收并购事件分析	-----	42
第六章 iPSC领域公司介绍		
• 艾尔普再生医学	-----	44
• 艾凯生物	-----	46
• 士泽生物	-----	48
• 星奕昂生物	-----	50
• 血霁生物	-----	52
• 泽辉生物	-----	54
• 中源协和	-----	56
• 昂朴生物	-----	58
• 霍德生物	-----	60
• 启函生物	-----	60
• 睿健医药	-----	61
• 瑞臻再生医学	-----	61
• 赛元生物	-----	62
• 中盛溯源	-----	62
• 法律声明	-----	63
• 联系我们	-----	64

-
-
-
-
-
-

第一章

iPSC概览

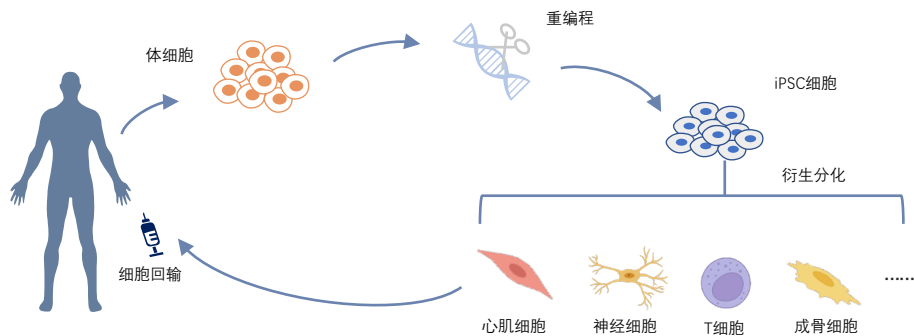


iPSC的定义及优势

iPSC的定义

诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSC）是指通过人工对体细胞进行重编程，逆分化培养出的一类具有类似人胚干细胞特征的多能干细胞。iPSC具有多向分化和强大自我复制潜能，在一定条件下可以分化成多种功能细胞，且可以在体外培养获得数百万甚至数十亿的临床相关表型细胞，如心肌细胞、神经元细胞、胰岛细胞等，在临床治疗、药物研发、医疗美容等多个领域具有广阔的应用前景。

图 1：iPSC治疗示意图



iPSC的优势

iPSC与人胚干细胞类似，可以在体外无限复制，适用于大规模培养；iPSC可根据需求诱导分化成需要的细胞株，批次间特性相对稳定，可避免临床疗效不一致情况的发生；iPSC可以来源于患者自身，故可减小免疫排斥问题；由于iPSC的细胞来源是成体细胞，避免了伦理问题。

图 2：iPSC的优势



资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC的发展历程

■ 发展历程

- 2006

首次报道诱导产生iPSC: 日本京都大学山中伸弥教授团队在Cell杂志上率先报道成功诱导小鼠成纤维细胞为多能干细胞。山中伸弥教授团队通过将Oct3/4、Sox2、c-Myc和Klf4四种转录因子借助病毒载体引入小鼠成纤维细胞, 在人胚干细胞培养条件下, 发现可诱导其转化为一种具有干细胞特征的新细胞, 即诱导多能干细胞 (iPSC)。
- 2008

去掉c-Myc转录因子仍可诱导iPSC: 转录因子c-Myc 是一种原癌基因, 诱导产生的iPSC具有肿瘤分化倾向。Nakagawa 等人证实去掉 c-Myc 因子, 只用Oct4, Sox2 和 Klf4这3个转录因子也可成功诱导 iPSC。
- 2013

首例iPSC治疗试验成功实施: 日本RIKEN发育生物学中心的Masayo Takahashi教授团队将iPSC定向诱导为视网膜色素上皮细胞, 成功治疗了一名年龄相关性黄斑变性患者, 成为历史上第一个将iPSC移植到人体中的细胞治疗。
- 2016

首个同种异体iPSC衍生细胞产品获批临床试验: Cynata Therapeutics公司获准开展同种异体iPSC衍生的间充质干细胞 (MSC) 产品 CYP-001治疗类固醇抗性急性移植物抗宿主病 (GVHD) 的首个临床试验。
- 2017

iPSC诱导技术持续发展:
 - Kim 等发现机械牵张刺激成功使体细胞重编程为 iPSC。
 - 美国国立人类基因组研究所证实 iPSC的多数突变来自亲代成纤维细胞中罕见遗传突变, 细胞重编程过程不会增加遗传突变发生的概率。
 - 北京大学与美国 Salk 生物医学研究所首次构建出潜能扩展的多能干细胞, 获得的细胞同时具有胚内和胚外组织发育潜能。
 - Scripps 研究所开发出一种利用抗体诱导成体细胞重编程为多能干细胞的新方法, 避免了转录因子引入的潜在风险。
- 2018

iPSC技术在血液系统、神经系统等领域的IIT研究陆续开展:
 - 京都大学Eto Koji教授获批使用患者来源的iPSC衍生的血小板进行输注治疗再生障碍性贫血患者。
 - 美国的科学家Kwang-Soo Kim团队将iPSC定向诱导为多巴胺能神经元并成功移植到脑部治疗帕金森病, 显著改善了其运动症状。
 - 京都大学医院的神经外科医生Takayuki Kikuchi在帕金森病患者中, 成功移植同种异体iPSC衍生的多巴胺前体细胞。
- 2019

iPSC产业化技术加速储备:
 - Gandhi 等人发现人纤维蛋白原在 iPSC二维和三维分化上可将效率提高 37%。
 - Gagliano 等人使用微流体技术成功地使数百个细胞同时重编程, 与传统标准多孔培养相比, 可使原料成本降低约100 倍。
- 2020

Nature报告iPSC治疗心衰案例: Nature全球独家报道南京鼓楼医院联合艾尔普再生医学完成的世界首个iPSC技术治疗心力衰竭临床一周年随访案例。
- 2021

首个iPSC-CAR-T细胞疗法的首例患者给药完成: Fate Therapeutics在研产品FT-819完成首例患者给药。FT-819是由iPSC衍生的、靶向CD19+恶性肿瘤的嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法。
- 2022

人源iPSC突变图谱绘制完成: 剑桥大学Serena Nik-Zainal研究团队在Nature Genetics杂志发表文章, 利用大样本测序数据较为全面地绘制了人源iPSC的突变图谱。
- 2023

iPSC治疗晚期心衰临床试验顺利开展: Heartseed与诺和诺德宣布心衰iPSC新药HS-001的I/II期临床试验完成首例晚期心衰患者给药。

资料来源: 公开资料, 沙利文分析

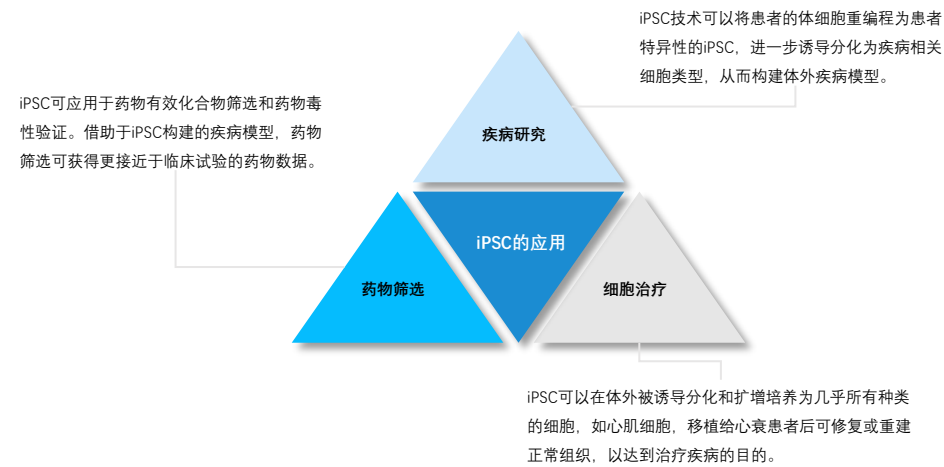
iPSC的潜在应用领域

将体细胞重编程为具有人胚干细胞特性的诱导多能干细胞（iPSC），在科研及治疗等领域均有重大意义

■ iPSC的应用

iPSC作为一种新兴技术，目前产业化应用尚处于早期发展阶段，但iPSC在临床上已有多种应用尝试，涉及的应用领域主要包括疾病研究、药物筛选、细胞治疗等。

图 3：iPSC的应用领域



■ iPSC开辟了多能干细胞研究及治疗的新领域

iPSC技术的出现推动了多能干细胞治疗研发领域的发展。iPSC的细胞来源为人类体细胞，取材方便且避免伦理问题。同时，iPSC可使用患者体细胞诱导产生，在后续的移植治疗中发生免疫排斥的几率大幅减小，安全性更高。全球已有多款iPSC细胞治疗产品处于临床研究阶段，最快研发阶段为临床III期，iPSC逐步成为细胞治疗领域的重要临床研发方向。

■ iPSC技术的出现促进再生医学蓬勃发展

iPSC携带了人类全套基因，具有分化为各种人体细胞的潜能，在相关诱导技术培养条件成熟后，iPSC可根据需求分化为相应的细胞、类器官、器官等，可为再生医学相关活动开展提供重要的材料来源。目前，全球多个基于iPSC的再生医学临床试验正在进展中，如应用iPSC技术生成角膜细胞组织来治疗角膜缘干细胞缺乏症、诱导生成神经祖细胞治疗脊髓损伤等。iPSC相关新技术、新专利层出不穷，iPSC将成为再生医学领域的重要组成部分。

资料来源：公开资料，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第二章

iPSC制备流程 及相关技术



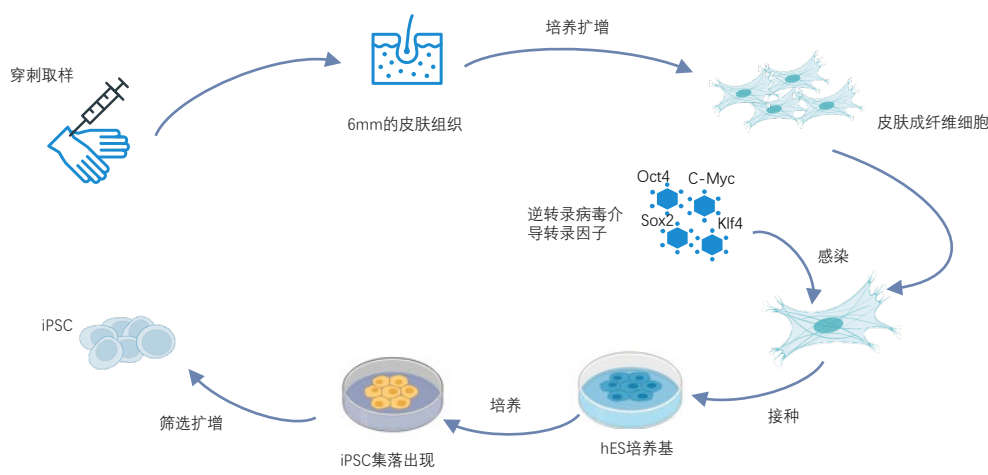
iPSC的制备

经过长期发展，重编程方法优化不断取得突破，使iPSC逐渐从实验室走向病床旁，逐实现转化医学的顺利过渡

iPSC制备简介

制备iPSC主要涉及体细胞分离与培养→介导载体的构建→诱导因子的导入及细胞培养→iPSC的筛选及鉴定四个主要步骤。

图 4：由皮肤成纤维细胞制备iPSC过程



体细胞重编程过程

人体体细胞重编程为iPSC大约需要2周时间，具体过程可以分为早期、过渡期和晚期三个阶段。早期阶段即基因激活阶段，由“first-wave”基因驱动，涉及外源性转录因子导入体细胞、基因表达启动、重编程或凋亡程序激活。过渡阶段会激活分化相关基因的表达，同时促进糖酵解，但只有小部分细胞会激活晚期阶段的标志基因从而启动晚期阶段。晚期阶段被激活的基因被称为“second-wave”基因，Sox2、Klf4和Oct4（SKO）驱动，其中Sox2的激活会引发一系列细胞信号反应，最终使体细胞重编程为iPSC。

图 5：体细胞重编程阶段概览



资料来源：文献检索，沙利文分析

iPSC制备的关键因素

■ iPSC制备关键因素

iPSC的制备受多种因素影响，其中体细胞的选择、介导因子和介导载体的选择及优化、iPSC细胞培养、iPSC筛选鉴定、重编程效率等均为影响制备的关键因素。

1 体细胞选择应考虑后续治疗或研究需求

理论上，携带人类全套基因组信息的细胞均可作为制备iPSC的原料细胞，材料来源十分广阔。但在实际应用中，不同组织器官来源或不同发育程度的细胞诱导产生的iPSC在效率 and 安全性上具有较大的差别，应根据后续研究或治疗的需求应选择适合的iPSC原料细胞。目前，iPSC领域多选择便于获取的细胞，如血细胞、皮肤成纤维细胞、尿液细胞等，作为原料细胞。

2 诱导iPSC的介导因子需选择和优化

最初，山中伸弥教授团队用Oct4、Sox2、c-Myc和Klf4成功诱导小鼠成纤维细胞恢复多能性状态，但c-Myc是一种原癌基因，具有潜在成瘤风险。Nakagawa等人尝试去掉c-Myc 因子，只用Oct4、Sox2和Klf4这3个转录因子进行iPSC诱导并获得成功，证实了c-Myc不是iPSC逆转化必需的因子，同年Kim等人仅用Oct4、Klf4成功地使神经干细胞实现逆转。随着对iPSC研究的持续深入，Tert、Nanog、Lin28、SV40 large T-antigen等更多基因被发现可以用于iPSC的诱导，可供iPSC诱导选择的转录因子库持续丰富。

3 重编程载体选择多样

大分子外源物质进入细胞通常需借助物理或生物学方法，其中病毒介导是一种十分有效的生物学手段，其他介导载体还包括质粒、转座子、RNA、蛋白等。现有的重编程方法根据外源基因是否整合进宿主细胞和是否由病毒作为载体可分为四种：整合病毒载体转移系统、整合非病毒载体转移系统、非整合病毒载体转移系统以及非整合非病毒载体转移系统。

4 iPSC细胞培养需根据研究目的选择

人源iPSC通常在饲养细胞中产生和维持，但用于临床的iPSC需要无饲养层（Ff）和无异源（Xf）培养条件。常见的Ff-Xf体系iPSC培养方法包括TeSR1、E8、StemFit、rLN511E8联合StemFit等。在培养过程中，可根据需要加入相应的小分子物质以促进重编程。

5 在适宜时间对iPSC进行筛选和鉴定

iPSC的多能性通过基因表达、畸胎瘤形成和注入囊胚后嵌合体的产生来评估。鉴定方法包括流式细胞仪、碱性磷酸酶染色、细胞增殖测定、多能性标志物表达检测、干细胞相关基因检测、细胞染色体核型分析、动物实验等。

6 小分子化合物可提高重编程效率

作用于表观遗传学的小分子可以通过修饰DNA甲基化[5-aza-cytidine和RG108]、组蛋白乙酰化[丁酸钠和trichostatin A]或组蛋白甲基化[Neplanocin A]来提高重编程效率。此外，对小化学物质的筛选发现了能够促进或取代重编程基因的化合物。例如，8-br-cAMPcAMP依赖的蛋白激酶激活剂，可促进人成纤维细胞重编程。转化生长因子(TGF)- β 1型受体抑制剂ALK5可以通过激活Nanog表达来促进iPSC重编程而不是Sox2。

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC转录因子的筛选及分析

随着研究发展，更多的转录因子被发现，保证诱导效率 and 安全性成为转录因子选择的核心

■ OSKM转录因子

在OSKM中，Oct3/4、Sox2和Klf4是维持干细胞多能性基因的正向调节因子，同时它们还抑制促进分化基因的表达。第四个因子c-Myc已被证明对于重编程是不必要的，但它的加入可显著提高重编程效率。在重编程过程中，c-Myc转录因子会对细胞增殖产生影响，但并不影响多能性。c-Myc转录因子在激活多能调节因子前发挥作用，作用机制为通过下调细胞识别基因并促进细胞代谢转化为一种多能干细胞。

■ Oct3/4、Sox2、NANOG和LIN28组合

NANOG和LIN28的组合与Oct3/4、Sox2也可共同完成诱导过程。Oct4、Sox2 和 NANOG 位于干细胞自我更新和自身多能性的维持网络调控的中心环节，它们组成一个转录调控复合体，通过前馈系统和自身调节网络来实现对大量靶基因及其自身编码基因的转录调控。

■ 其他转录因子

随着对iPSC重编程的深入研究，更多的转录因子被发现，iPSC的重编程得到不断优化。GLIS1、cyclin D1和TP53可替代c-Myc作用，解决c-Myc存在潜在成瘤性问题；NR5A2可替代Oct3/4的作用，提高重编程效率；SALL4与Sox2共同作用可调节Oct3/4转录活性，从而显著提重编程高效率。此外，miRNA或控制miRNA合成的基因[miR-302，miR-372和Lin28]和表观基因组修饰因子[Suv39h，Wrd5和Jhdm1a]也能有效地进行重编程。

图 6：部分其他转录因子概览

转录因子	机制	作用
GLIS1	抑制体细胞基因表达，促进糖酵解基因表达	可替代c-Myc，提高效率，降低成瘤性
cyclin D1	调控细胞周期蛋白依赖性激酶CDKs	可替代c-Myc，降低成瘤性
TP53	调控细胞周期的启动	可替代c-Myc
NR5A2	促进染色质开放，作为先锋转录因子启动合子基因组激活	可替代Oct3/4，提高效率
SALL4	与Sox2共同结合于Oct3/4的启动子区域，调控其转录活性	显著提高效率
miR-302	调控细胞周期调节因子CDKN1A和RBL2、TGF-β信号负调控因子Lefty1/2、多能性因子Oct4和Sox2，帮助维持多能性	提高效率
miR-372	调节细胞周期	提高效率
Suv39h	表观基因组修饰因子	提高效率
Wrd5	表观基因组修饰因子	提高效率
Jhdm1a	表观基因组修饰因子	提高效率

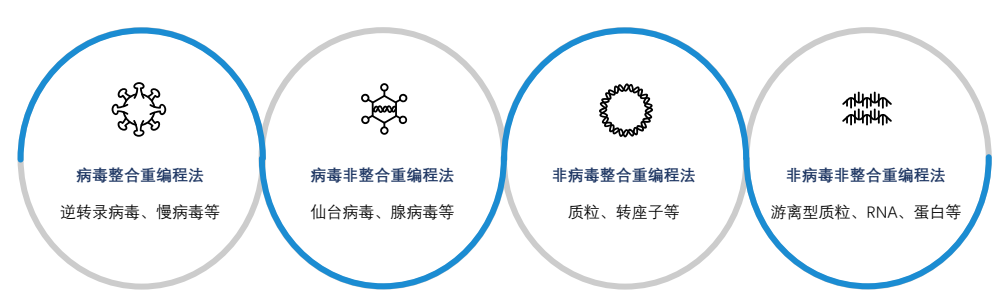
资料来源：文献检索，沙利文分析

iPSC重编程方法（一）

iPSC重编程方法

目前，iPSC重编程方法根据是否将转录因子整合到细胞基因中，可分为整合重编程技术（慢病毒、逆转录病毒等）和非整合重编程技术（游离型载体、仙台病毒、mRNA、miRNA、蛋白质、其他小分子等）。不同重编程技术因使用的技术路线不同，在重编程效率、材料制备、递送过程及安全性等方面各具特点。

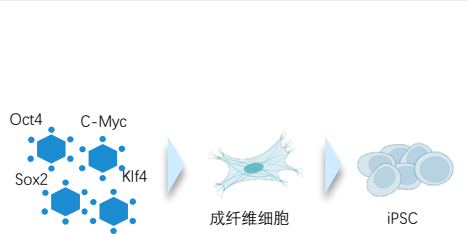
图 7：iPSC重编程方法分类



逆转录病毒与慢病毒介导的整合基因组重编程法

由逆转录病毒等为载体的重编程方法因将转录因子稳定整合进宿主基因中，有利于转录因子高表达和持续表达，iPSC诱导成功率更高。尽管该方法对细胞重编程相关科学研究具有重要作用，但是，因为存在重编程后转基因被重新激活的风险，该方法不适用于细胞移植等临床治疗活动。

图 8：逆转录病毒或慢病毒转导OSKM因子重编程iPSC细胞



逆转录病毒（Retrovirus，RV）

一种RNA病毒，可感染分裂期细胞。逆转录病毒在吸附到细胞表面后，该载体将转录因子引入受感染的细胞，并将其整合到宿主基因中。山中伸弥教授首次成功诱导iPSC使用的载体为逆转录病毒，该团队将Klf4、Oct3/4、Sox2、c-Myc这四种转录因子通过逆转录病毒整合至小鼠成纤维细胞，令其重编程，诱导成iPSC细胞。

慢病毒（Lentivirus）

逆转录病毒家族的一种，可以感染非分裂期的细胞。在诱导iPSC中使用慢病毒载体，可以利用分裂细胞和非分裂细胞，以实现提高重编程效率的目的，同时变异性减少。

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC重编程方法（二）

■ 非病毒介导的整合基因组重编程法

以质粒、转座子为代表的一类由DNA介导的基因重编程方法也需要将介导载体与宿主基因组进行结合才能进行iPSC诱导，是一类常用的基因重编程方法。

质粒（Plasmid）

是一类不能在染色体外进行自主复制的遗传单位，需要整合到宿主染色体上才能进行复制。整合型质粒具有易制备的优势，但存在诱导iPSC效率较低下且将外源性遗传信息整合进宿主染色体等问题。

转座子（Transposon）

是一类能在基因组上移动位置的DNA序列，可诱导iPSC的转座子包括PiggyBac转座子、Sleeping Beauty转座子等，其中PiggyBac转座子是一种常用的方法。PiggyBac转座子具有安全性高、操作方便、载体容量大、基因整合率高、精确切离等特点。PiggyBac转座子可携带目标转录因子，在催化酶转座酶的作用下整合到宿主基因中，通过“剪贴-粘贴”机制移动，在完成iPSC诱导后，可利用转座子PiggyBac编码的转座酶将外源基因准确切除，不留痕迹，使诱导多能干细胞临床应用的风险大大减小。

■ 病毒介导的非整合基因重编程法

由于整合型基因重编程法存诱导生成的iPSC存在转基因重激活的风险，非整合重编程方法应运而生。非整合型重编程法的介导载体因在细胞核外复制，有效避免了转录因子的潜在成瘤性，提高了安全性。

仙台病毒（Sendai virus）

一种有包膜的单链RNA分子，通过附着在多种细胞表面均存在的唾液酸来感染细胞，适用于多种类型的细胞。仙台病毒在细胞质中复制，外源基因不会被整合入宿主细胞基因中。同时，通过对仙台病毒进行删除F基因并引入温度敏感性突变进行修饰，可阻止基因传递并减少重编程载体的传播，包含在细胞质中的病毒载体最终会被稀释掉，从而留下无印迹的iPSC。

腺病毒（Adenovirus）

一种无包膜、有衣壳的双链DNA分子，是经典的非整合型载体。由腺病毒介导的转录因子可以在宿主细胞能瞬时表达，诱导细胞产生多潜能性，获得无病毒整合的iPSC。但是，由腺病毒介导的基因重编程效率低，产生的iPSC不能达到与临床应用相适应水平。

图 9：质粒介导的OSKM因子重编程iPSC细胞

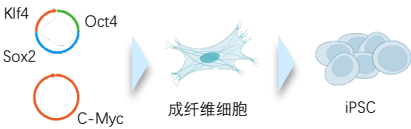
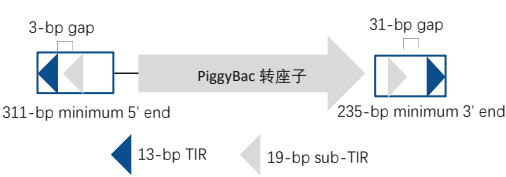


图 10：PiggyBac转座子



资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC重编程方法（三）

■ 非病毒介导的非整合基因重编程法

由游离型质粒、RNA、重组蛋白及化学小分子为代表的非病毒介导的非整合基因重编程法也是诱导iPSC产生的重要技术手段。

1 游离型质粒



是染色体外的环形DNA分子，可用于引入和表达外源遗传物质，来自EB病毒的游离型质粒是一种常用的诱导iPSC的方法。该游离型质粒含有EBNA-1和OriP两种DNA序列，感染细胞后表达EBNA-1蛋白，然后识别OriP序列以诱导质粒的游离扩增。OriP和EBNA-1可确保在每次细胞分裂期间重编程载体的复制和保留，从而驱动重编程基因的高表达并允许单次转染后的iPSC衍生。但由于游离型质粒是DNA分子，因而仍具有整合到宿主染色体中的可能性。

2 RNA



直接导入RNA的方法也可以诱导多能干细胞。由被修饰过的核苷酸合成的RNA拥有编码重编程的因子，实践发现通过反复将这些被修饰过的RNA转入人成纤维细胞和外周血细胞，可成功诱导iPSC。RNA介导的重编程方法被认为较DNA介导的方法具有更低的致突变风险。

3 重组蛋白



重组蛋白转录因子与细胞穿透肽融合以促进它们在细胞中的转导。2008年，Huangfu等人发现在逆转化过程中，组蛋白乙酰化后可使细胞染色体松散，从而易于与外源性转录因子结合，提高了细胞的转录活性，最终实现提高细胞重编程效率。基于该发现，研究团队通过联合使用Oct4、Sox2和组蛋白去乙酰化酶抑制剂，成功将人成纤维细胞逆转为iPSC。目前已发现的组蛋白去乙酰化酶抑制剂的小分子化合物包括丙戊酸（valproic acid, VPA）、苯丁酸钠（sodium phenylbutyrate, SPB）、曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)和丁酸盐（Butyrate）。

4 化学小分子



随着对iPSC重编程技术研究的深入，有科学家发现将体细胞暴露于化学小分子环境亦可使体细胞重编程为iPSC。2022年，Jingyang Guan等人在《Nature》发表文章发现去除CHIR99021、616452、TTNPB可显著降低LIN28A活性，JNKIN8是使体细胞处于可塑状态的关键小分子，进而发现小分子具有化学协同作用，可操纵内源性细胞通路和表现遗传靶点，有效地将人类体细胞从紧密锁定的分化状态中解放出来。使用化学小分子对体细胞进行重编程具有简单、可控性高等优势。

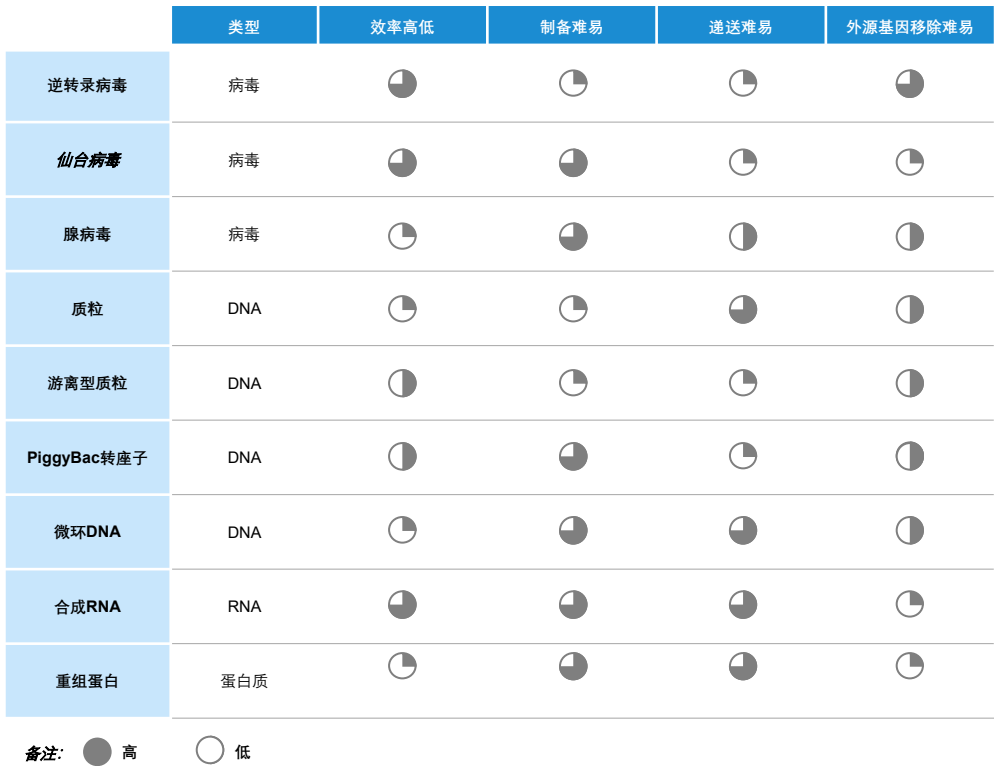
资料来源：文献检索，沙利文分析

iPSC重编程方法分析比较

iPSC重编程方法的比较

iPSC重编程方法众多，不同方法在重编程效率、技术难度、基因组整合等方面具有差异。临床应用中应根据iPSC的目的，基于不同技术的效率和安全性选择适宜的重编程方法。

图 11：不同iPSC重编程方法的对比分析



资料来源：文献检索，沙利文分析

iPSC技术瓶颈分析

iPSC应用场景快速发展，但保证安全、优化效率等方面仍存在瓶颈亟待突破

■ 分化效率

不同于普通细胞产品的简单扩增或活化，iPSC向各类人体终端细胞的分化具有较高的技术壁垒，其对生产工艺和质量控制要求更为严格。为保障iPSC有效分化为目标细胞，需要充分把握发育生物学、目标细胞生物学特点、起始细胞质量等众多环节。运用计算机算法，可以推导iPSC从当下的转录组学和表观组学状态转变到目标细胞的状态，后续加以实验室验证，可有效改善和提高iPSC的分化效率，最终建立起GMP细胞库，为iPSC的应用提供稳定细胞供应。

■ 成瘤性

iPSC的多能性能够使其分化成不同类型的人体细胞，但细胞移植后若继续过度增殖，则可能导致肿瘤形成，例如分化细胞中错误复制、转录因子在iPSC中依然保持活性、其它iPSC培养过程中基因突变等。当前丰富的遗传稳定性检测手段（如WGS、WES等）虽然为质量评价提供便利，但检测到的遗传变异所代表的生物学意义尚不清楚，生物学表征仍远落后于检出能力。ISSCR正致力于制定一套hPSC细胞系标准，包括遗传稳定性评价标准，有望在一定程度上提高本领域评价方法的严谨性和检测稳健性。

■ 免疫原性

免疫排斥是细胞治疗的关键，这也是iPSC从实验室到临床核心壁垒之一。目前，受制备成本和临床紧迫性的限制，在iPSC的应用项目中多使用异体细胞，免疫原性问题不可忽视。建立iPSC干细胞库是一种有效解决该方法。人体白细胞抗原（HLA）的特异性是免疫排斥产生的主要原因，但人群种存在一类“超级供体”，其HLA基因5位点是高频单倍体纯合子，基于这些供体制备的细胞可覆盖高数量的受体人群。目前，多个国家及地区已建立了iPSC超级供体库，我国也在2018年制备完成首例由“超级供体”诱导的多能干细胞株。此外，由HLA单倍体匹配技术发展而来的HLA隐藏技术也是解决该问题的一种免疫抑制方法。HLA隐藏技术可通过删除通用组件B2M基因并引入HLA-E和B2M等基因编辑，制备适用于所有受体人群的通用细胞系。

■ 异质性

iPSC在培养后不同细胞系之间的形态、生长曲线、基因表达和分化等方面会有差异，出现异质性。异质性是限制iPSC从实验室到放大生产的核心阻碍，需要建立适当的质控方法。部分科研人员尝试利用生长因子与化学抑制剂组合等方式将iPSC的“启动”状态转变为“初始”状态，但技术目前仍不成熟，获得的初始iPSC可能发生过快增殖、染色体异常、印记丢失等问题。iPSC的异质性问题有待科学技术进一步发展后解决。

违规iPSC治疗成瘤事件

2022年，《Stem Cells and Development》杂志刊登一篇病例报告，云南省肿瘤医院接诊了一例在其他医疗机构接受iPSC衍生细胞治疗后出现不成熟畸胎瘤的患者。该名患者为治疗糖尿病，在左上臂三角肌接种了iPSC来源的胰岛β细胞注射液，两个月后注射区出现一个肿块并伴腋窝淋巴结肿大。患者在云南省肿瘤医院影像学检查结果显示：

- 影像学：较典型的未成熟畸胎瘤，该肿瘤具有生长速度快、局部淋巴结转移的特点；
- 组织病理学：该肿瘤可见未成熟的内胚层、中胚层和外胚层，由骨、软骨、血管和腺样组织组成，细胞异型性较典型畸胎瘤更多；
- 免疫荧光法检测：OCT4和SOX2染色为阳性，胰岛素染色为阴性；
- 基因测序：存在较多错义突变，但没有观察到异常的基因重排、缺陷或拷贝数的改变。

该违规iPSC治疗致瘤案例警示，应加强对iPSC临床应用的规范指导和监管，通过建立有效的定向分化方法、iPSC筛选检测方法，严格遵循质量管理标准，可降低成瘤风险。

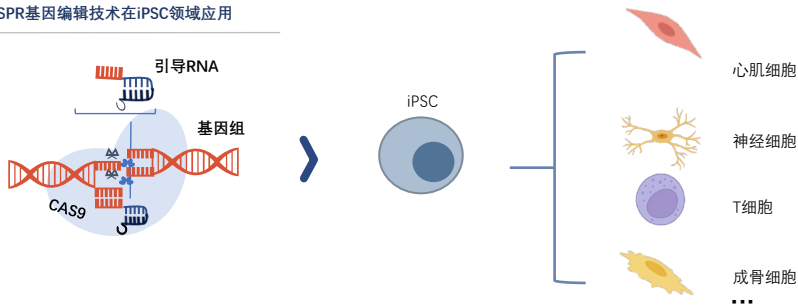
资料来源：公开资料，沙利文分析

新技术在iPSC的应用

■ CRISPR等基因编辑技术为同种异体的“现货”iPSC提供了有利途径

CRISPR技术是一种基因编辑技术，在20世纪90年代被发现，并于2012年开始逐步应用于人类生物学、农业和微生物学等领域。该技术可将目标基因序列替换为所需的供体序列，实现基因敲除或敲入基因组的目标。2019年，加州大学旧金山分校与NIH联合在《Neuron》杂志发表了“CRISPR Interference-Based Platform for Multimodal Genetic Screens in Human iPSC-Derived Neurons”文章，首次成功将CRISPR筛选技术与干细胞衍生细胞类型结合，系统性地改变由人类iPSC衍生的神经元的基因活性。CRISPR已成为iPSC研究的重要工具，有效提升了iPSC相关基因编辑技术，在iPSC衍生的缺失I类HLA血小板、营养不良性大疱性表皮松懈症、肢带性肌营养不良症2A型等领域探索应用，推动了信号通路、药物发现、药物反应、肿瘤研究、细胞治疗等研究的发展。

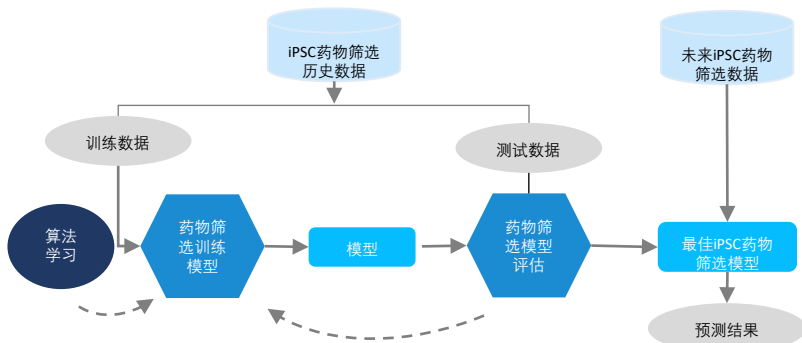
图 12：CRISPR基因编辑技术在iPSC领域应用



■ 机器学习和人工智能加速iPSC在药物筛选中的应用

由iPSC构建的疾病模型可以最大程度模拟药物在人体中的表现，对药物筛选具有重要意义。应用iPSC进行药物筛选时，由于备选药物数量多、鉴定方法复杂等原因，筛选过程会产生海量数据，提高对这些数据的分析效率是推动iPSC在药物筛选领域应用及发展的重要途径。机器学习是一种通过算法解析数据、基于大数据学习、对事件进行判断和预测的技术。机器学习在药物研发领域已有众多探索和应用，包括靶标识别、生物标志物鉴定、数字病理学数据分析、小分子设计和优化等。将机器学习与iPSC结合进行药物筛选，将显著提高筛选效率，将为新药的研发开辟一条高效路径。

图 13：机器学习在iPSC药物筛选模型中的应用



资料来源：公开资料，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第三章

iPSC的 监管机制



美国干细胞监管现状

■ 美国FDA加强对干细胞产品的监管

美国FDA下属生物制品评价与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）新设治疗产品办公室（office of Therapeutic Products, OTP）优化对干细胞治疗产品审评审批速度，形成法律、法规、管理制度与指南组成的相对完善的监管体系。

表1：美国干细胞相关监管政策

政策名称	发布时间	发布主体	主要内容
人体细胞治疗和基因治疗的考量 Points to Consider (PTC) in Human Somatic Cell and Gene Therapy	1991	FDA	首次提出使用细胞和基因治疗应思考和注意的方向
人体细胞治疗和基因治疗指南 Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	1998	FDA	更新并替换了1991年的PTC，旨在为制造商提供有关生产、质量控制测试、基因治疗用重组载体和临床前试验管理方面的最新监管信息
NIH人类干细胞研究指南	2009	NIH	为NIH资助的干细胞研究提供政策依据
细胞和基因治疗产品效能测试指导原则 Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	2011	FDA	此指南为细胞和基因治疗产品的制造商等提供有关效能测试的建议，以支持IND或BLA申请
细胞与基因治疗产品临床前评估指导原则 Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	2013	FDA	规定了细胞治疗与基因治疗产品都适用的临床前研究需要考虑的问题，包括临床前研究目标、对临床前研究设计的总体建议、试验动物物种选择等
21世纪治愈法案 21 st century cures bill	2016	FDA	针对再生医学先进疗法（RMAT）引入加快审批程序，对于治疗危重病的再生医学疗法，若初步临床证据提示可解决未满足的临床需求，可获RMAT资格认定并加速审批
归属“公共卫生服务法”第361条和21 CFR第1271部分监管的人类细胞、组织以及基于细胞和组织产品的偏差报告 Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271; Guidance for Industry	2017	FDA	该报告调查和报告了HCT/P偏差，为生产非生殖人类细胞、组织、细胞和组织产品（HCT/PS）的机构提供指导。这些产品仅受《公共卫生服务法》（PHS法）第361条和《联邦法规》（CFR）第1271部分第21篇的规定监管，以及符合21 CFR 1271.350 (b) 要求的建议和相关示例。
人类细胞、组织以及基于细胞和组织的产品最小操作和同源使用监管考虑 Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	2017	FDA	向人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的制造商、医疗保健提供者以及FDA的工作人员提供的监管注意事项
针对严重疾病再生医学疗法快速审评计划 Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions	2019	FDA	加速再生医学疗法在严重疾病治疗领域研发的建议，明确了再生医学先进疗法含义及加速审批的信息
在早期临床试验中研究同时研发多个版本细胞或基因治疗产品 Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial	2022	FDA	为在单一疾病的早期临床试验中研究同时开展多种版本的细胞或基因治疗产品研发的申办者提供IND申请、新信息提交、不良事件报告等指导

资料来源：FDA，沙利文分析

欧盟干细胞监管现状

■ 欧盟将干细胞产品纳入前沿药物（advanced therapy medicinal products, ATMPs）进行管理

欧洲药品管理局（EMA）的先进疗法委员会（CAT）负责干细胞产品临床试验审批、上市申请、治疗产品分类和认证等，其主要的法律法规依据为医药产品法（Medicinal products 2001/83/EC）及ATMP医疗产品法规（Regulation(EC) No 1394/2007），按集中审评程序审批。

表2：欧盟干细胞相关监管政策

政策名称	发布时间	发布主体	主要内容
慢病毒载体的开发和生产 Development and manufacture of lentiviral vectors	2005	EMA	描述了慢病毒载体(LV) 质量要求，适用于体外或体内的慢病毒
基因转移载体的无性生殖传递的非临床测试 Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors	2006	EMA	为涉及基因转移载体的药物临床研发所需的无性生殖传递非临床试验提供指导，如复制能力不强的载体、转基因病毒或直接给予人类的所谓裸核酸
前沿药物法规 Regulation (EC) No 1394/2007	2007	EMA	将基因治疗产品、体细胞治疗产品和组织工程产品定义为先进技术治疗医学产品，按照药物申报，由先进技术治疗医学委员会审批，审批时间1~2年
人类细胞药物产品指南 Human cell-based medicinal products	2008	EMA	对细胞疗法产品的开发、制造和质控以及非临床和临床研发，涉及体细胞治疗药品和组织工程产品
关于安全性和有效性后续行动的指导原则-前沿药物的风险管理 Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products	2008	EMA	对前沿药物的药物警戒、风险管理规划、安全性和有效性等方面，以及使用此类产品治疗的患者随访进行指导
前沿药物的临床试验质量管理规范(GCP) Guidelines on Good Clinical Practice (GCP) specific for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)	2009	EMA	细化了ATMP的临床试验设计、非临床研究、研究用 ATMP 的质量、临床试验的安全实施、细胞制备和给药、用药的可追溯性、留样、受试者的保护、安全性报告和监查等
干细胞治疗产品 Stem cell-based medicinal products	2011	EMA	对所有涉及干细胞的药品申请上市许可进行指导
基于细胞的免疫治疗药物用于治疗癌症的效力测试指南（更新版） Potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer	2016	EMA	基于3Rs方法实践，对2007年版进行部分微小更新，为基于细胞的免疫治疗产品的效力测定的开发和验证相关的具体要求提供进一步的指导
优先药物（PRIME）的快速审批方案	2016	EMA	获准进入PRIME计划的实验性药物，将在临床试验及医药开发方面获得EMA大力支持，加速真正创新药物的开发的审批
前沿药物的生产质量管理规范(GMP) Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)	2017	EMA	在原有GMP框架下，针对ATMP进行调整，阐述了这类药品涉及的新的、复杂的生产情况，主张采取基于风险的方法进行生产和检验，允许生产商根据风险级别，在工艺和控制系统方面保留一定灵活性
前沿药物临床试验中质量、非临床和临床要求指南 Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials	2019	EMA	对前沿药物的探索性和确认性临床试验申请的结构和数据要求提供了指导
含有转基因细胞的药品质量、非临床和临床指南（更新版） Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	2020	EMA	提供了涵盖转基因细胞治疗药物相关的质量、非临床和临床以及药物警戒和环境风险评估的建议

日本干细胞监管现状

■ 日本对干细胞产品进行医疗技术和新药“双轨制”监管

2013年至2014年，日本先后出台了《再生医学促进法》和《再生医学安全法》，作为干细胞产品发展的法律依据，并且重新修订了《药物、医疗器械与其他产品法》，将干细胞产品相关的新药和医疗技术分类注册，分别由药品监督管理部门（医药医疗器械综合机构）和卫生健康监督管理部门（厚生劳动省）监管，加快了该国再生医学产品的临床研究和上市审批速度。

图14：日本再生医学“双轨制”监管体系



■ 干细胞新药由日本医药医疗器械综合机构(PMDA)监管

由企业开发、以取得上市销售许可为目的的干细胞新药，须经 PMDA 审查，按照《药物、医疗器械与其他产品法》进行注册试验和上市审批。该法案将细胞医疗产品、离体基因医疗产品和体内基因医疗产品新定义为“再生医学产品”，规定再生医学产品在原有药物审批程序基础上经临床研究证实安全性及有效性后，可条件性限制性准入。经过小规模临床试验提示安全且可能有效的产品，可提出“有条件/期限上市许可”申请，9 个月内由 PMDA 做出审批决定；获得许可的产品，可进行市场化运作收集治疗病例信息，在7年内验证其安全性和有效性后，可申请最终上市。

■ 干细胞医疗技术由厚生劳动省监管

在医疗机构执行的临床研究和应用，被认定为医疗技术，由厚生劳动省按照《再生医学安全法》进行监管。《再生医学安全法》适用于使用细胞医疗产品进行注册试验以外的临床研究，按细胞来源、细胞处理方式、适用范围等将风险等级划为三级。该法案将诱导多能干细胞的时候划分为Ⅰ类（高风险）临床研究，自体细胞用于与施用细胞相似的器官（同源使用）归类为Ⅲ类（低风险），自体细胞用于其他目的用途分类为Ⅱ类（中风险），均需向厚生劳动省提交研究或治疗计划，由厚生劳动省开展风险审查和备案；Ⅰ类临床研究和应用，需额外通过再生医学认证委员会和厚生劳动省为期90天的审查。

资料来源：公开资料，沙利文分析

中国干细胞监管现状

中国对于细胞治疗的监管早期滞后，在经历了规范化发展后已基本形成全面监管

■ 中国细胞治疗监管历程介绍

中国在细胞治疗方面的基础研究和临床试验开展较早，临床研究可追溯到上世纪90年代，但当时细胞治疗相关的监管政策与法规相对滞后，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。2015年，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，出台了从药物研发到临床应用的系列监管政策，包括《干细胞临床试验研究基地管理办法（试行）》、《干细胞临床研究管理办法（试行）》、《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》等，反映出国家层面重视干细胞治疗技术发展，通过提升对干细胞产品的监管力度来促进行业良性发展。

图15：中国干细胞治疗相关监管发展历程



资料来源：国家卫健委，NMPA，沙利文分析

中国干细胞监管现状

表3：中国干细胞相关监管政策

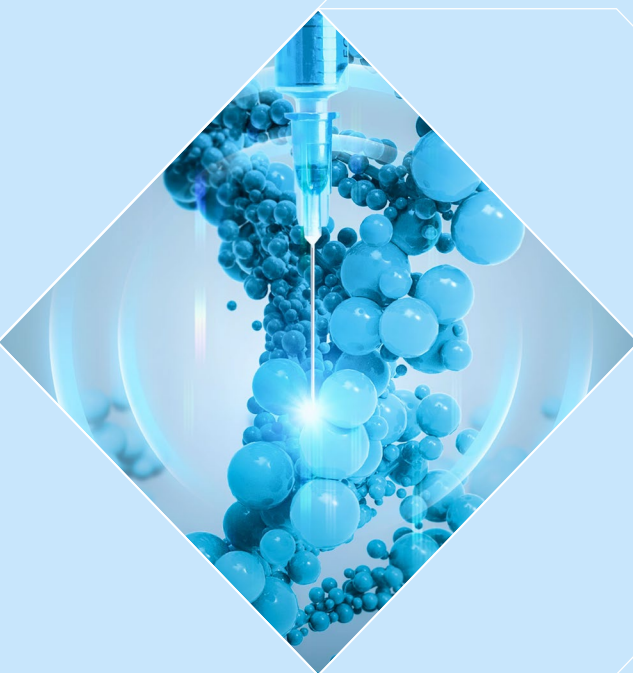
政策名称	发布时间	发布主体	主要内容
《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	2003	食药监局	要求每个方案的整个操作过程和最终制品必须制定并严格执行标准操作程序，以确保体细胞治疗的安全、有效
《干细胞临床研究管理办法（试行）》	2015	卫计委、NMPA	提出了对于干细胞治疗临床研究的申报要求和规范，干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理
《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》	2015	卫计委、NMPA	提出了干细胞制剂质量控制要求以及临床前研究评价方法
《“健康中国2030”规划纲要》	2016	国务院	“干细胞与再生医学”作为重大科技项目被列入规划纲要
《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》	2017	食药监局	规范和指导这类产品按照药品管理规范进行研究、开发与评价，制定本指导原则
《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》	2017	发改委	支持细胞治疗产品等领域的生物产业发展
《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	2018	国家知识产权局	将干细胞与再生医学、免疫治疗、基因治疗、细胞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
《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）》	2019	卫健委	实行“双备案”制度，即干细胞临床研究机构备案必须和干细胞临床研究项目备案一起申报
《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE	提出对于人源性干细胞治疗临床试验设计、临床试验后研究以及药品注册审评评价要点的指导，支持IIT临床研究成果用于药品评价
《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2021	CDE	进一步规范和指导干细胞产品的药学研发和申报，促进干细胞产业发展
《干细胞制剂放行检验规范（试行）》	2021	国家干细胞转化资源库	规范了干细胞制剂的质量控制，减少基于干细胞临床研究的补不良事件，保障患者安全
《干细胞临床研究信息管理规范（试行）》	2021	国家干细胞转化资源库	可促进干细胞临床研究信息化管理和信息管理流程规范化，提高临床研究质量
《基因修饰细胞治疗产品非临床研究及评价技术指导原则（试行）（征求意见稿）》	2021	CDE	为规范和指导基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价，在《细胞制品研究与评价技术指导原则》基础上，提出了对基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价的特殊考虑和要求
《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022	NMPA	对免疫细胞治疗产品的细胞药品研发规律、上市要求、风险评估、采用工艺、检测、质量标准和风险放行等多个维度进行了规范要求和指导
《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022	CDE	细化基因修饰系统药学研究的技术要求，针对体外用基因修饰系统提出申报上市阶段的简易性技术要求

资料来源：国务院，发改委，卫健委，NMPA，CDE，国家知识产权局，国家干细胞转化资源库，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第四章

iPSC研发现状 与市场潜力



全球与中国iPSC在研情况分析（一）

■ 布局iPSC研管公司概况

全球已有多家公司拥有iPSC产品管线，但多数产品均处于临床前研究阶段。其中，Cynata Therapeutics的CYP-004是全球首先进入临床III期的iPSC衍生产品，其另有一款CYP-001产品已进入II期临床。中国企业艾尔普再生医学有产品进入临床I/II期，Heartseed产品进入临床I/II期，Fate Therapeutics和BlueRock Therapeutics均有产品进入临床I期。

图16：全球部署iPSC管线公司概况



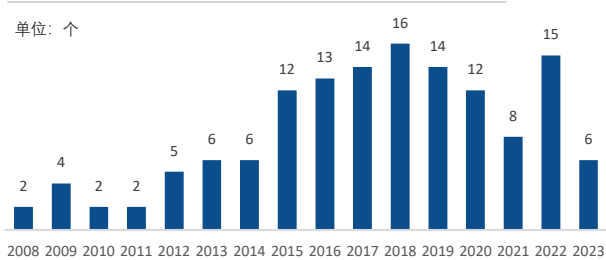
资料来源：clinical trials、CDE、公开资料、沙利文分析；截至时间：2023年2月底

全球与中国iPSC在研情况分析（二）

iPSC注册临床试验概况

根据Clinical Trials临床试验数据库的检索结果，截至2023年3月底，有关iPSC的临床试验有137项（按注册号）。自2015年开始，iPSC相关临床试验数量有显著提升，于2018年达到峰值并有所回落，到2022年临床试验数量再度增长，为15个。2023年以来，已有6个iPSC相关临床试验注册。

图17：全球iPSC相关临床试验



iPSC在研管线概况

据不完全统计，截至2023年3月底，全球iPSC在研管线开展临床试验或获得临床试验默示许可的有11项，其中临床Ⅲ期1项，临床Ⅱ期1项，临床Ⅰ/Ⅱ期3项，临床Ⅰ期4项，获临床试验默示许可2项。适应症涉及关节炎、移植抗宿主病、心力衰竭、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、呼吸衰竭、帕金森病、卒中等疾病。

图18：全球进入临床阶段的iPSC治疗产品

产品名称	衍生种类	研发企业	适应症	临床阶段	试验地区
CYP-004	i-MSC	Cynata Therapeutics	骨关节炎	临床Ⅲ期	澳大利亚
CYP-001	i-MSC	Cynata Therapeutics	移植抗宿主病	临床Ⅱ期	澳大利亚、英国、
CYP-001	i-MSC	Cynata Therapeutics	急性呼吸窘迫综合征	临床Ⅰ/Ⅱ期	澳大利亚
HiCM-188	心肌细胞	艾尔普再生医学	心力衰竭	临床Ⅰ/Ⅱ期	中国
HS-001	心肌细胞	诺和诺德&Heartseed	心力衰竭	临床Ⅰ/Ⅱ期	日本、丹麦
FT-576	CAR-iNK	Fate Therapeutics	多发性骨髓瘤	临床Ⅰ期	美国
FT-819	CAR-iT	Fate Therapeutics	B细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病/B细胞急性淋巴细胞白血病	临床Ⅰ期	美国
BRT-DA01	多巴胺能神经前体细胞	BlueRock Therapeutics	帕金森病	临床Ⅰ期	美国、加拿大
CNTY-101	iNK	Century Therapeutics	CD19阳性的B细胞淋巴瘤	临床Ⅰ期	美国
ALF-201	内皮祖细胞	呈诺医学	大动脉粥样硬化性急性缺血性卒中	临床试验默示许可	-
NCR100	i-MSC	中盛溯源	膝骨关节炎	临床试验默示许可	-

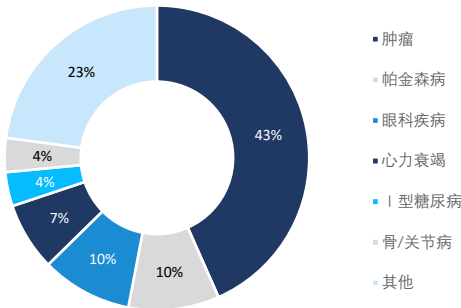
资料来源：clinical trials、CDE、公开资料，沙利文分析

iPSC在研管线

iPSC在研管线——按适应症拆分

根据公开数据，全球及中国在研iPSC治疗产品主要集中在肿瘤、帕金森病、眼科疾病、心力衰竭、I型糖尿病、骨/关节病疾病等，其中骨/关节科疾病、心力衰竭、移植物抗宿主病、血液瘤、帕金森病已进入临床试验阶段。未来，随着研究的不断深入，覆盖的适应症将持续扩大。

图19：全球iPSC在研产品按适应症拆分

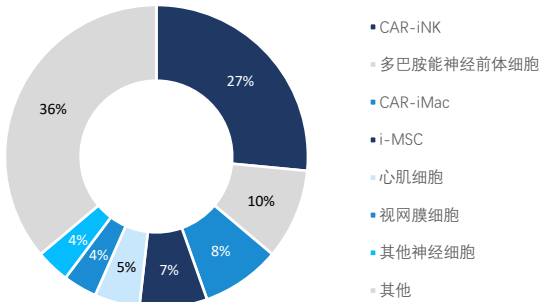


注：数据涵盖临床前及临床试验的iPSC产品，时间截至2023年2月

iPSC在研管线——按衍生种类拆分

根据公开数据，全球及中国在研iPSC治疗产品衍生种类主要包括CAR-iNK、多巴胺能神经前体细胞、CAR-iMac、i-MSC、心肌细胞、其他神经细胞、CAR-iT、胰岛细胞等。其中，CAR-iNK衍生最多的细胞类型，占27%。进入临床阶段的iPSC衍生细胞种类包括i-MSC、心肌细胞、CAR-iNK、CAR-iT、多巴胺能神经前体细胞。

图20：全球iPSC在研产品按衍生种类拆分



注：数据涵盖临床前及临床试验的iPSC产品，时间截至2023年2月

资料来源：clinical trials, CDE, 公开资料, 沙利文分析

iPSC在肿瘤治疗领域——血液瘤

■ 血液瘤简介

血液瘤主要包括非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）和多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）。IARC数据显示，2021年全球分别新增约 55.6万和18.1万患者，死亡人数分别为26万和12万。非霍奇金淋巴瘤包括多种淋巴瘤，其中最为普遍的是弥漫大B细胞淋巴瘤和滤泡型淋巴瘤。NCCR数据显示，我国非霍奇金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤2021年新增患者分别约9.5万和2.2万，且呈快速增长的趋势。通常年龄、免疫缺陷、病毒感染是主要危险因素。

■ 血液瘤的诊疗现状

血液瘤的诊断通常依靠骨髓检查和影像检查。大部分患者会选择化疗、靶向药、免疫药物治疗，条件合适的患者会选择骨髓移植。当前疗法的主要缺陷体现在总反应率低、复发率高、副作用大、治疗周期长、价格昂贵。由于关键药物的缺失、辅助疗法的不足、早期诊断率的低下，我国血液瘤5年存活率较低，非霍奇金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤的5年存活率分别约为37%和25%，远低于美国同期适应症存活率。iPSC技术的出现为血液瘤的细胞治疗提供了更稳定细胞来源并有望降低成本，展示出巨大的市场潜力。

图21：2021年NHL和MM发病人数

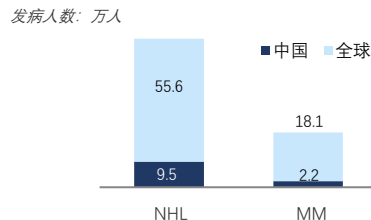
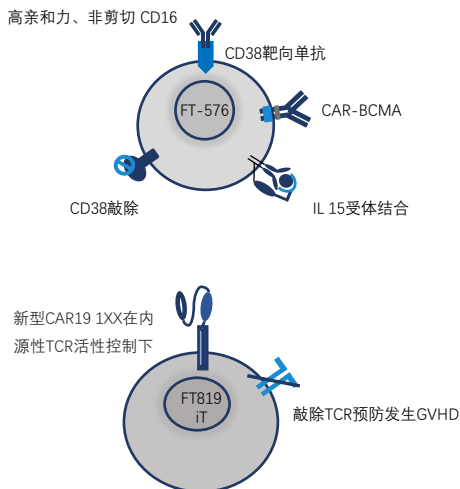


图22：FT-576和FT-819



■ iPSC治疗血液瘤在研产品

目前，进入临床研究阶段的iPSC血液瘤治疗产品的主要是Fate Therapeutics的FT-576和FT-819。

FT-576目前处于临床I期阶段，为iPSC衍生的CAR-iNK细胞产品，用于治疗多发性骨髓瘤。FT-576有四个功能修饰区：BCMA-CAR、工程化CD16 Fc受体、IL-15RF和CD38敲除。这四个特性可以使多抗原靶向骨髓瘤细胞，增强ADCC效应，增强细胞持久性和防止抗CD38单克隆抗体诱导的自体细胞杀伤。

FT-819处于临床研究I期，为iPSC衍生的CAR-iT细胞产品，适应症包括B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病。该产品将靶向CD19的新型1XX CAR插入TRAC位点，并编辑以消除TCR表达。临床前体内研究数据显示FT-819可以持久地控制肿瘤病延长生存期；弥漫性淋巴细胞白血病异种移植模型中，FT819比原代CAR19 T细胞更有效地清除肿瘤和控制白血病，在给药后第35天，骨髓评估显示FT-819持续存在并可继续清除肿瘤。

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC在眼科治疗领域——年龄相关性黄斑变性

■ 年龄相关性黄斑变性简介

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种视网膜黄斑区结构衰老性的疾病，负责具体视觉的视网膜中心遭受损害，会导致出现深色斑点、阴影或中心视力扭曲，疾病进展后会导致中央视力逐渐下降，最终致盲。AMD分为湿性和干性两种，其风险因素包含年龄、家族病史、吸烟、心血管疾病、Omega-3脂肪酸缺乏等。据WHO于2019年发布的《World report on vision》数据显示，全球AMD患病人数为1.96亿，其中5.3%的患者是中度或重度远视障碍或失明。据浙江大学学报（医学版）发布的《中国眼病疾病负担现状及三十年变化趋势》中的分析结果显示，2019年中国因患AMD而导致的DALY 大约为10.0万。

■ 年龄相关性黄斑变性的诊疗现状

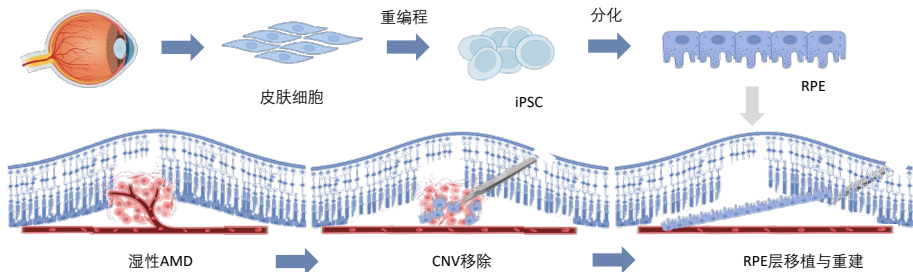
AMD的诊断通常采用检眼镜来检查眼睛，即可发现视网膜的损伤。荧光血管造影、光学相干断层扫描是帮助诊断湿性AMD的手段。AMD目前尚无特殊有效的治疗方法，多采用膳食补充剂、激光疗法、低视力助视器等方法治疗延缓病情进展或对症治疗。对于湿性年龄相关黄斑变性多采用眼内注射雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普、贝伐珠单抗等抗血管内皮生长因子药物，减少新生血管的生长和水肿。临床对于治疗年龄相关性黄斑病变的要求较高。

■ iPSC治疗年龄相关性黄斑变性在研产品

2014年，日本RIKEN发育生物学中心Masayo Takahashi教授团队将患者自体来源的iPSC分化的视网膜色素上皮细胞成功植入77岁高龄女性患者右眼中，完成iPSC的首例临床试验，试验结果显示，iPSC分化的RPE可以有效遏制病变导致的视力下降。2017年，该机构完成了首例异体iPSC衍生的视网膜色素上皮细胞移植临床试验。

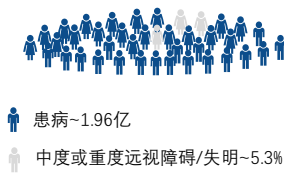
此外，Eyestem Research、TreeFrog Therapeutics、Healios K.K.等公司已布局运用iPSC治疗年龄相关性黄斑变性管线，多项IIT研究也正在开展中，iPSC有望在未来成为年龄相关性黄斑变性的有效治疗手段。

图24：iPSC分化的RPE治疗年龄相关性黄斑病变



资料来源：公开资料，沙利文分析

图23：2019年全球AMD患病情况



iPSC在神经系统治疗领域——帕金森病

■ 帕金森病简介

帕金森病（Parkinson's disease, PD）是一种缓慢进展的以大脑黑质中多巴胺能神经元丧失和突触核蛋白沉积为主要特征的神经系统退行性疾病，多发于老年群体，并会随着年龄增长而逐渐加重，严重影响患者生存质量。GBD数据显示，2019年全球有851万人患有帕金森病，中国有285万患者，新发人数全球为108万，中国为30万。帕金森病起病隐匿，首发症状为静止性震颤，并可出现肌强直、运动徐缓等症状，进展后可出现步态、姿势不稳、睡眠障碍等症状，晚期病人可出现痴呆症状。常染色体突变是帕金森病的一大病因，10%的患者存在帕金森病家族史。

■ 帕金森病的诊疗现状

帕金森病的诊断主要依靠运动症状的临床评估，如瞬目减少、面部表情缺乏、姿势反射受损、特征性异常步态。帕金森病的治疗药物包括卡比多巴/左旋多巴、金刚烷胺、多巴胺能激动剂、COMT抑制剂等，并可辅以运动及功能锻炼。对于药物治疗不理想或出现不耐受的不良反应，可考虑手术治疗。但是，目前帕金森病的治疗药物不能实现治愈，也不能阻止病情进展。

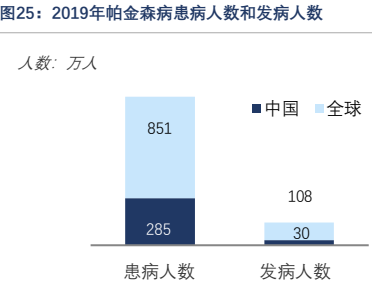
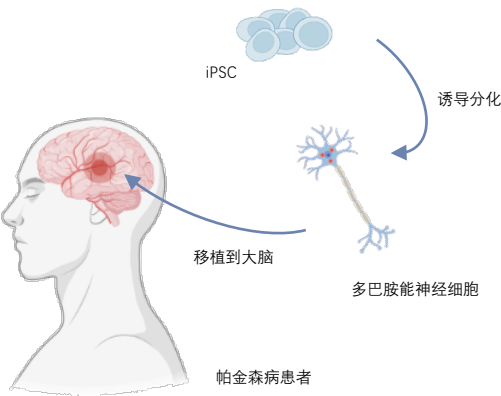


图26：iPSC分化的多巴胺能神经元治疗帕金森病



■ 帕金森病iPSC治疗在研产品

BlueRock Therapeutics旗下治疗帕金森病的在研iPSC产品BRT-DA01已进入临床I期。BlueRock Therapeutics使用cell+gene平台，将iPSC诱导为多巴胺能神经元。诱导生成的多巴胺能神经元拥有重建神经网络的潜力，以实现恢复运动功能、提高生活质量的目的。该临床试验于2022年5月已完成受试者招募，BRT-DA01将通过手术被移植到患者大脑基底节的壳核部位，术后患者将服用免疫抑制药物并接受2年随访。

此外，士泽生物、艾凯生物、Aspen Neuroscience、睿健医药、跃赛生物和瑞臻再生医学等公司也布局了帕金森病的iPSC研究管线。

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC在心血管治疗领域——心力衰竭

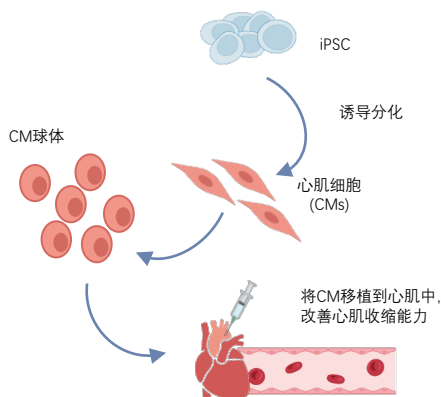
■ 心力衰竭简介

心力衰竭 (heart failure, HF) 简称心衰, 是各种原因导致的心脏结构和 (或) 功能异常, 使心室的收缩和 (或) 舒张功能发生障碍而导致的一组综合征。心力衰竭分为左室衰竭和右室衰竭, 左室衰竭会引起气短和乏力, 右室衰竭将导致周围组织和腹部积液, 左、右室可单独受累或同时受累, 主要表现为呼吸困难、疲乏和液体滞留。心脏和全身的原因均可引起心力衰竭, 如冠心病、高血压、心脏结构异常、节律异常、高代谢需求等, 原发性心肌损害和异常是心衰的最主要病因。同时, 感染、心肌缺血和劳累是心力衰竭发作的三大诱因。《European Journal of Preventive Cardiology》杂志的一项研究显示, 全球心力衰竭患者人数从1990年的3,350万快速上升到2017年的6,430万。一项发表在《Eur J Heart Fail》杂志的研究测算指出, 我国≥35岁的心力衰竭患者人数已达到1,370万。未来, 随着我国人口老龄化程度的加深, 心力衰竭患者人数将持续增加。

■ 心力衰竭的诊疗现状

心力衰竭的诊断和评估依赖于病史、体格检查、实验室检查、心脏影像学检查和功能检查。通过病史、体格检查、心电图、胸片可初步判断有无心衰, 进一步利用利钠肽检测和超声心动图可明确诊断。心衰确诊后还需要明确病因和诱因, 并评估病情严重程度及预后、是否存在并发症及合并症。心衰的治疗方法包括病因治疗、药物、器械、心脏移植、饮食限钠、体重管理等, 首要目标是诊断与治疗引起心衰的原发病因。心衰的治疗药物包括利尿剂、硝酸盐、ACE抑制剂、β受体阻断剂、醛固酮拮抗剂、地高辛等; 辅助器械治疗方法包括心脏再同步化治疗 (CRT)、心脏转复除颤器 (ICD) 等; 手术治疗方法包括心脏移植等。目前, 规范化的药物治疗可以改善心力衰竭的临床症状, 但无法真正改善心脏功能, 心血管死亡发生率居高不下, 一项对国内1,440例心衰住院患者的随访 (中位随访时间近2年) 显示发现, 19.7%的患者死亡, 猝死者有43例。接受ICD是预防各种心脏病患者发生心脏性猝死的最可靠方法, 有研究显示2013年5月~2015年11月全国20家大型三甲医院开始ICD置入手术440例。对于终末期心衰患者, 心脏移植是唯一有效的治疗方法, 但心脏移植受供体和手术难度限制, 不能大规模开展, 同时一项研究显示, 在中国, 近20%的患者接受心脏移植后存活时间不足三年。临床上迫切需要新的治疗手段, iPSC再生医学的出现为心衰治疗提供了新的方向。

图27: iPSC分化的心肌细胞治疗心力衰竭



■ 心力衰竭iPSC治疗在研产品

HiCM-188是艾尔普再生医学研发的一种“现货型”细胞治疗产品, 适应症为严重慢性缺血性心力衰竭。2019年, 艾尔普再生医学启动全球首例基于iPSC技术心衰临床研究项目; 2021年, 艾尔普再生医学开展的人iPSC来源再生心肌细胞项目完成国家卫健委细胞治疗临床研究备案, 现已完成全部20例受试者的入组, 这也是目前唯一获得国家卫健委临床研究备案的iPSC技术项目。2023年1月, HiCM-188产品IND申请获NMPA临床试验默示许可, 目前正在开展I/IIa期临床试验。

HS-001是诺和诺德与Heartseed联合开发的同种异体iPSC衍生的心肌细胞产品, 心肌内注射给药, 适应症为心力衰竭, 包括扩张性心肌病、陈旧性心肌梗死和扩张期肥厚型心肌病, 正在进行I/II期临床试验。该临床实验是一项多中心、开放标签、两组剂量递增的临床实验, 将对10名具有重症心力衰竭合并潜在缺血性心脏病的患者进行HS-001移植, 并于26周后评估HS-001的安全性和有效性。2023年2月10日, 第一位患者成功注射HS-001药物。

资料来源: 公开资料, 沙利文分析

iPSC在免疫系统治疗领域——移植物抗宿主病

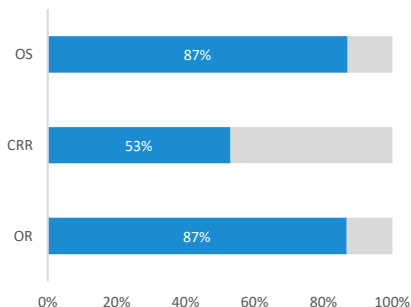
■ 移植物抗宿主病简介

移植物抗宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）是异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）的主要并发症，受者在重建免疫过程中，供者淋巴细胞攻击受者脏器产生的临床病例综合征，是移植后的主要并发症之一，发生率为30%~70%。分为急性GVHD、慢性GVHD、兼具急性慢性GVHD特征的重叠综合征。急性GVHD 通常在移植后100天内发病，或者在移植100天之后出现持续性、复发性或者迟发症状，受累靶器官包括皮肤、肝脏和消化道。慢性GVHD与自身免疫性疾病类似，可能会在急性疾病后（进行性）出现，并在急性疾病（无症状或间断性）消退一段时间后开始出现，或者再次出现，临床表现多变，可累及全身任何一个或多个器官，最常累及器官为皮肤、毛发、指甲、口腔、肝脏、眼睛、胃肠道、生殖器、关节筋膜或骨关节。

■ 移植物抗宿主病的诊疗和未被满足的临床需求

移植物抗宿主病的诊断主要依赖临床征象，但需排除感染、药物毒性、第二肿瘤等其他病因，必要时进行组织活检明确诊断。美国国家卫生研究院（NIH）共识将cGVHD的临床征象分为诊断性和区分性，患者在allo-HSCT后出现至少1项cGVHD的诊断性征象，或至少1项cGVHD的区分性征象伴有同一或其他器官支持cGVHD的辅助检查（组织病理、实验室检查及肺功能实验等）阳性，可诊断为cGVHD。GVHD治疗目的在于阻止过度活跃的供体免疫应答并重新训练免疫系统，轻症cGVHD患者可观察或进行局部治疗，中、重度患者考虑全身治疗。一线治疗主要为糖皮质激素联合或不联合钙调磷酸酶抑制剂（泼尼松±环孢素A/他克莫司），二线治疗可使用甲氨蝶呤、芦可替尼、伊布替尼、西罗莫司、利妥昔单抗、伊马替尼、间充质干细胞等。但是，类固醇激素和免疫抑制剂本身具有副作用，还会影响新的免疫系统建立。

图28：CYP-001的Ⅰ期临床试验结果



■ 移植物抗宿主病iPSC治疗在研产品

2016年，Cynata Therapeutics启动了世界上第一个用于治疗移植物抗宿主病（aGVHD）同种异体基因iPSC产品CYP-001的临床试验，并于2018年完成。Ⅰ期临床试验结果显示，治疗后100天的OR为86.7%，完全缓解率（complete response rate, CRR）为53%，总体生存率（overall survival, OS）为87%，没有出现治疗相关的严重不良反应事件或安全问题，经验证了该产品的安全性和有效性。2022年5月26日，Cynata Therapeutics宣布旗下在研iPSC衍生MSC产品CYP-001获FDA批准用于急性移植物抗宿主病（aGVHD）患者的Ⅱ期临床治疗。该临床试验将在美国、澳大利亚等地招募60名高风险aGVHD患者，试验组患者将在第1天、第4天接受CYP-001和皮质类固醇治疗，对照组接受安慰剂和皮质类固醇治疗，CYP-001的注射量为 2×10^6 Cymerus MSCs/kg体重（最多2亿个细胞），将于治疗后28天通过评估总体反应率（overall response rate, ORR）来评价疗效。

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC市场驱动力分析



未满足的临床需求

作为人口大国，中国拥有庞大的心血管病患者与肿瘤患者人群，加之诸如帕金森病、年龄相关性黄斑变性、I型糖尿病等非肿瘤性疾病尚无治愈方法，存在大量未被满足的临床需求，亟待新兴治疗思路。以CAR-T为代表的细胞免疫疗法在肿瘤治疗领域已表现出优异的治疗效果，为细胞治疗方法的推广奠定了重要基础。iPSC可衍生为各种成体细胞的潜能，使其可以应用于多个临床领域，与庞大的市场需求相契合，将促使iPSC快速发展。



新兴技术的发展

随着基因工程技术的发展，iPSC的重编程方法已经得到了快速发展，重编程的效率、技术难度、制备难易、外源基因消除等方面得到不断提升和完善，iPSC的制备已经产业化，提供iPSC服务的CDMO公司营运而生。但是，iPSC衍生为目标细胞、组织或器官，应用在科学研究、临床应用等方面仍有进步空间，需要进一步提高iPSC的分化效率和安全性。CRISPR基因编辑技术已探索在iPSC衍生细胞中使用，对iPSC的发展和应用将起到重要推进作用。



政策鼓励与推动

iPSC细胞治疗作为一种新兴的治疗手段，目前还处于临床探索阶段。国内曾有因违规开展iPSC细胞治疗而成瘤的事件发生，规范细胞治疗刻不容缓。但是，从国家层面上看，我国对于干细胞治疗持积极态度，自2015年出台《干细胞临床研究管理办法（试行）》开始严格规范细胞治疗产品研发生产，近年来国家对于细胞治疗出台一系列监管法规及政策，明晰申报路径和临床试验要求，引导行业良性发展，加速iPSC产品的临床应用和商业化。



资本市场的青睐

iPSC细胞治疗公司受到了资本市场的高度关注，重磅交易不断涌现。2021年，Shoreline Biosciences从Ally Bridge Group、BVF Partners等获得1.4亿美元B轮融资，用于支持iPSC衍生的iNK和iMac疗法发展。2022年，Aspen Neuroscience获Revelation Partners、LYFE Capital、Google Ventures等青睐，获得1.475亿美元B轮融资，保证了旗下帕金森病在研产品ANPD001的研发。国内多家iPSC企业也获得资本市场支持，艾尔普再生医学已进行C轮融资，霍德生物、赛元生物进行了B轮融资。

资料来源：沙利文分析

iPSC未来发展趋势分析

■ 应用领域持续扩展

目前，iPSC在疾病模型和药物筛选方面已有相对成熟的应用，如神经系统的阿尔兹海默疾病模型、帕金森症疾病模型，心血管系统的心肌肥厚疾病模型等都已建立，并对这些疾病的机制研究和药物筛选起到了重要推动作用。同时，iPSC在临床治疗方面也取得了一定进展，Cynata Therapeutics治疗骨关节炎的产品CYP-004已进入III期临床，移植抗宿主病、心力衰竭、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、帕金森病、缺血性卒中等也有临床试验正在开展，未来随着研究的不断深入，临床治疗适应症将不断扩展，并逐步向干细胞结合组织工程、类器官、器官移植等新领域进军。

■ “通用型”细胞疗法或成可能

现有干细胞治疗方法不管是使用患者自体细胞还是健康供体细胞，都面临成本高、制备耗时等不足，使细胞治疗方法的推广应用遭遇瓶颈。iPSC具有的分化为各种细胞的潜能，多家细胞公司积极探索利用基因编辑技术建立iPSC通用型细胞库。若iPSC通用型细胞库建成，可以克服自体干细胞治疗的繁琐步骤以及干细胞储存的高额成本，同时降低治疗费用以及免疫排斥反应，优化干细胞大规模应用的生产和服务成本。

■ iPSC安全性与持久性改善

目前，iPSC来源的产品在成瘤性、稳定性方面还存在一些问题。但随着iPSC细胞治疗产品的GMP质控监管标准的逐步建立，iPSC治疗产品临床前评估方法的完善，以及在临床试验中的安全性验证，iPSC来源细胞治疗产品的安全性将得到保证；通过加入相关合成组件对iPSC来源产品进行改造，可以提高其持久性，从而进一步推动iPSC产品的临床转化。

■ iPSC工业化加速

iPSC技术现阶段存在重编程后iPSC分化潜能不足，出现表观遗传记忆和异常、iPSC细胞系之间存在异质性等难点，影响了其工业化进程。目前，已有iPSC研发公司针对该问题进行探索，通过深入研究细胞命运调控机制和开发更优化的体细胞重编程方法，来提高iPSC的性能。随着监管部门、工业界和科学界通力协作，未来iPSC的瓶颈问题将被逐一攻破，iPSC的工业化将快速推进。

资料来源：沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第五章

iPSC公司资本 市场表现



iPSC细胞治疗公司融资情况分析——海外

iPSC作为高壁垒、高增长潜力的新兴赛道，近年来受到资本市场青睐，资本注入将不断加速该iPSC技术创新

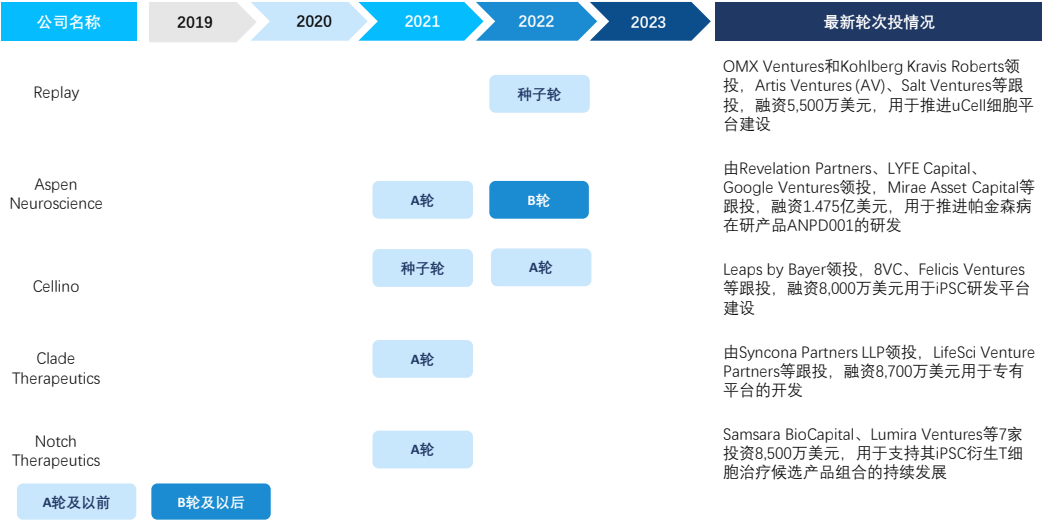
图29：海外iPSC研发公司融资情况



资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC细胞治疗公司融资情况分析——海外

图30：海外iPSC研发公司融资情况（续前图）



资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC细胞治疗公司融资情况分析——中国

图31：中国iPSC研发公司融资情况



资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC细胞治疗公司融资情况分析——中国

图32：中国iPSC研发公司融资情况（续前图）



资料来源：公开资料，沙利文分析

企业iPSC合作开发情况

iPSC合作开发情况

BMS、Janssen、Allogene等通过合作研发的方式布局iPSC赛道，加码创新疗法，加入高速增长的市场竞争中。

图 33：iPSC合作企业概览

时间	合作企业	合作投入	合作交易描述
2022.02	 博雅辑因  星奕昂生物科技	未披露	博雅辑因与星奕昂合作开发加速iPSC-NK领域的创新免疫细胞疗法研发。星奕昂将基于研究成果在限定领域开发细胞治疗产品，并根据其所开发产品的临床进展向博雅辑因支付临床开发里程碑付款以及产品上市后商业化的销售分成
2022.01	 Bristol Myers Squibb  CENTURY THERAPEUTICS	1.5亿 美元	BMS向Century Therapeutics就iPSC衍生的iNK和或iT产品治疗血液瘤和实体瘤，Century Therapeutics将获得1亿美元预付款和5,000万美元的股权投资
2021.08	 Jacobio  HebeCell	2,500万 美元	加科思药业战略投资HebeCell，开发基于iPSC的自然杀伤细胞疗法（iPSC-NK）
2021.06	 百济神州 Beigene  SHORELINE Biosciences	4,500万美元 (预付款)	百济神州与Shoreline达成全球独家战略合作，针对4个治疗靶点中开发细胞疗法，百济神州将牵头全球临床开发，Shoreline负责临床生产。百济神州将拥有有全球商业化权利，同时Shoreline有权保留至多2个靶点在美国和加拿大的商业化权利
2021.06	 GILEAD  SHORELINE Biosciences	23亿 美元	吉利德与Shoreline建立战略合作伙伴关系，吉利德将借助Shoreline在iPSC分化和基因重编程方面的经验，推进血液瘤的细胞疗法的开发和商业化
2021.06	 novo nordisk  Heartseed	5.98亿 美元	诺和诺德与Heartseed达成一项关于心力衰竭的HS-001干细胞治疗发的全球许可合作协议，诺和诺德将获得除日本以外全球范围内HS-001开发、制造和商业化的独家权利
2021.06	 Neurophth 纽福斯  霍德生物 HOPSTEM BIOTECH	未披露	纽福斯和霍德生物达成战略合作，共同开发基于iPSC的眼科疾病细胞治疗
2021.02	 celectis  Cytovia Therapeutics	7.6亿 美元	Cellectis与Cytovia Therapeutics达成战略合作，开发基于TALEN®基因编辑的iPSC NK和CAR-NK细胞
2020.12	 evotec  CUREXSYS PURE TO CURE	820万 欧元	Evotec和Sartorius与Curexsys建立合作伙伴关系，开发基于iPSC的外泌体治疗方法
2020.04	 Janssen  Fate THERAPEUTICS	31亿 美元	强生旗下杨森（Janssen）与Fate Therapeutics合作开发基于iPSC的CAR-NK和CAR-T细胞治疗产品，用于血液瘤和实体瘤治疗
2019.11	 Allogene  Notch THERAPEUTICS	1,00万 美元 (预付款)	共同研发针对3种血液肿瘤的iPSC来源的AlloCAR疗法

资料来源：公开资料，沙利文分析

iPSC细胞治疗领域收并购事件分析

iPSC领域收并购情况

大型药企如VYANT、拜尔等通过收购或并购的方式布局新兴iPSC技术或获取成熟iPSC产品，以加快自身业务扩张的速度。

图 34：iPSC领域收并购概览



资料来源：公开资料，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第六章

iPSC领域 公司介绍



06

iPSC相关企业——艾尔普再生医学

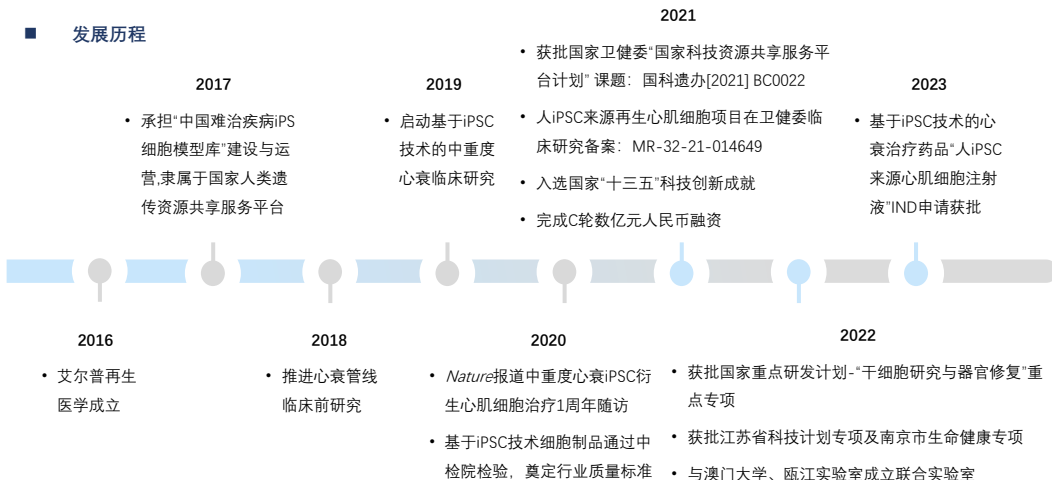
■ 公司简介

艾尔普再生医学创立于2016年，是一家全球领先的老齡化难治疾病再生医学创新疗法开发公司。作为中国难治疾病iPS细胞模型库建设者，公司已打造三大多体系智能化平台Help Cell-foundry。为让人类健康地活到120岁，公司正围绕心血管系统等老齡化难治疾病持续打造安全有效、质量可控、患者可负担的创新治疗产品。



艾尔普再生医学
HELP THERAPEUTICS

■ 发展历程



■ 科创高地

作为中国难治疾病iPS细胞模型库建设者，艾尔普再生医学已打造三大多体系智能化平台Help Cell-foundry，单产线年产量达到7万人量级，为细胞量产和细胞质量提供了有力保障，同时极大降低了成本，让细胞治疗产品能够惠及更多人群。此外，艾尔普再生医学还参与两项国家重点研发计划“干细胞”专项，打造我国科技创新高地。值得关注的是，2020年5月，*Nature*杂志对艾尔普再生医学联合南京鼓楼医院完成的世界首个基于iPSC技术治疗心力衰竭成功的一周年临床随访案例进行了全球独家报道，在国际干细胞领域及医学界引起广泛关注。



具备CRISPR、化学诱导、无动物源性等多元化体系的全球新一代基于智能计算驱动的iPSC重编程技术平台



结合半监督学习等机器学习方法的智慧型细胞质检平台



全自动化大规模工业级细胞智造平台，成功入选2021年国家“十三五”科技创新成就展，细胞量产与质量保障于世界前列

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——艾尔普再生医学

核心竞争力

艾尔普再生医学作为国内利用iPSC技术开发细胞疗法的第一梯队，坚持在iPSC管线布局上持续深耕，并且全力推动临床研究，让更多的患者成为细胞治疗产业的受益者。



- 细胞治疗先发优势：多项“首个”**

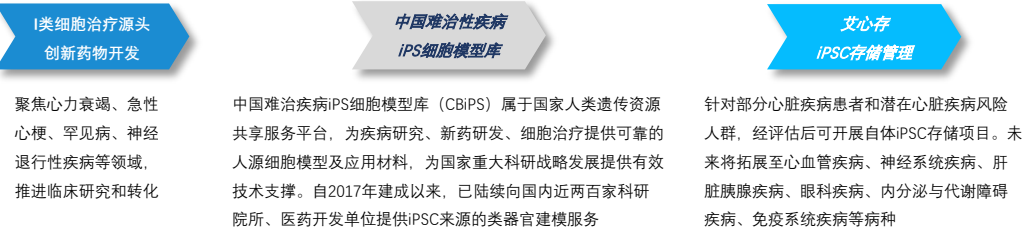
 - 全球首例iPSC技术心衰治疗临床研究
 - 国内首个基于iPSC技术的心血管细胞治疗产品IND获批
 - 国内首个卫健委临床研究备案
 - 国内首个国家中检院iPSC细胞制品检定批复
- 临床优势：基于干细胞技术的临床研究进展**

 - 中美临床合作资源布局
 - 目前iPSC技术全球临床入组人数最多

成本优势：细胞治疗产业化可持续性发展，提升可负担性/可及性

 - 自动化平台已启用，降低人力成本85%
 - 开发低免疫原性“现货型”细胞治疗产品

业务板块



核心管线

领域	实验室	代号	全球权益	概念验证	临床前	IND/Phase I	Phase II	Phase III/NDA
心血管系统	心脏再生疗法研究中心	HiCM-188	√					
		HiCM-288	√					
		HiCM-388	√					
		HiCM-488	√					
眼科	眼科疾病联合研究实验室	HiO-630	√					
运动系统	运动系统修复实验室	HNN-910	√					

2023年
 2024年

核心产品

艾尔普再生医学自主研发细胞治疗药品“人iPSC来源心肌细胞注射液”（HiCM-188）以中重度心衰为主要适应证，面对心脏移植供体资源严重不足且无有效药物治疗情况，积极开发通用型iPSC来源心肌细胞产品。艾尔普再生医学还积极推进iPSC来源心肌细胞治疗药品的中美新药临床试验（IND）双报，HiCM-188的IND申请已获得国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）批准。此外，公司还于2021年完成国家卫健委基于iPSC技术的细胞治疗临床研究备案，目前已与南京鼓楼医院围绕中重度心衰治疗开展临床研究，现已完成20例受试者的临床入组。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——艾凯生物

■ 公司简介

艾凯生物成立于2021年，是一家领先的生物科技公司，以诱导多能干细胞（iPSC）为起点，致力于应用iPSC、基因编辑、干细胞分化等前沿技术赋能细胞治疗。公司秉承“以患者为核心，以临床需求为导向”的发展理念，致力于革新肿瘤免疫治疗与再生医学治疗，为患者提供通用、有效、可负担的细胞治疗药品。



■ 融资历程

艾凯生物持续获得资本市场的关注和认可，在不到一年的时间里完成了三轮融资，融资金额近4亿元：成立次月（2021年4月）完成种子轮融资，2021年9月完成近亿元A轮融资，2022年3月完成近3亿元的A+轮融资。



■ 技术平台

艾凯生物基于创始团队在体细胞重编程领域和人类胚胎发育领域对细胞命运调控相关的表观遗传学动态变化的研究，建立了独特的超能干细胞平台，即利用重编程中的细胞命运调控手段消除了体细胞来源的表观记忆以及重编程过程导致的表观异常，获得了表观组学更接近人类胚胎干细胞（ESC）的超能干细胞iCam-iPSC。其更稳定的基因组状态、更高的单细胞获取率及分化效率是后续开发优质、均一的通用型细胞治疗产品的重要基础。公司的iCam-智能工程平台能够提升基因编辑的准确性和编辑效率，继而全方位提升免疫细胞的靶向性、杀伤力、安全性。iCam-算法指导的扩增和分化平台能够显著提升iPSC分化到目的细胞的效率和功能性。

iCam-iPSC超能干细胞平台

艾凯生物核心团队以3篇Nature和1篇Nature Methods的重大创新成果为理论基石，以对细胞命运调控的深刻理解赋能技术革新，修复iPSC重编程中的表观遗传异常，获得更接近ESC状态的超能干细胞iCam-iPSC，安全性和全能性全面升级。

iCam-智能工程平台

艾凯基因修饰平台以rationale-based技术改造提升基因编辑的准确性，以系统性思维逻辑提升编辑效率，全方位提升免疫细胞的靶向性、杀伤力、安全性。

iCam-算法指导的扩增和分化平台

以计算机生物学算法相结合、单细胞多组学分析为基础的扩增和分化方案指导，显著提高iPSC分化得到肿瘤免疫细胞（自然杀伤细胞、T细胞、巨噬细胞等）和再生医学相关细胞（间充质干细胞、多巴胺能神经元细胞、胰岛细胞等）的效率和功能性。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——艾凯生物

■ 核心管线

艾凯生物聚焦iPSC底层技术创新，以尖端科技赋能产品革新，以未满足的临床需求为责任使然，让新一代通用型细胞疗法引领肿瘤免疫治疗与再生医学新趋势。公司进展最快的通用型NK细胞疗法有望在今年底或明年初进入临床研究阶段。



疾病领域	产品名称	适应症	早期发现	临床前	IND-enabling	临床
肿瘤	ICA01	实体瘤				
	ICA01T	B细胞恶性肿瘤				
	ICA2001	多发性骨髓瘤				
	ICA3001	多癌种				
慢性退行性疾病	ICA03	骨关节炎				
	ICA06	眼科				
	ICA07	帕金森症				

■ 研发与生产基地

艾凯生物立足国际化，积极整合海内外创新资源：在中国拥有上海转化临床中心、杭州艾凯研究院、苏州生产基地，在澳大利亚墨尔本拥有创新研发中心。其中，艾凯生物苏州GMP级生产基地于2023年3月正式投入运营，配备了国际领先的干细胞级转化医学研发和生产设备，助推产品管线的研发及商业化进程。



■ 团队优势

艾凯生物将科技创新和成果转化作为公司可持续发展的基石。创始团队在iPSC、干细胞分化和细胞工程化等领域拥有深厚的技术积累，形成了独立和完整的知识产权体系。创始人团队通过体细胞重编程技术构建了全球首例人类胚胎样结构iBlastoids，研究成果发表于《Nature》杂志，并入选《Science》2021年度十大科学突破榜单。同时，艾凯生物已形成一支具有国际化水平的药品开发团队，团队核心成员均来自海内外知名医药公司或科研机构。

资料来源：公司官网，沙利文分析

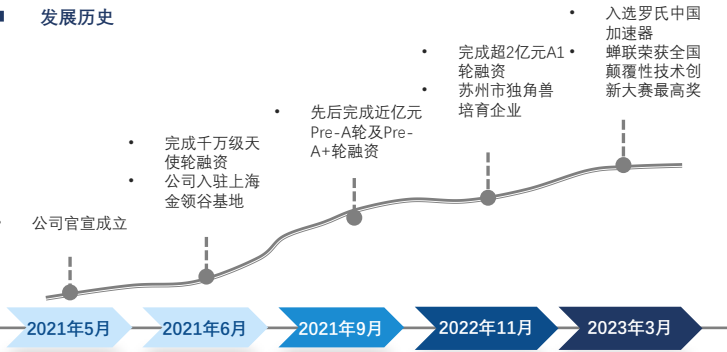
iPSC相关企业——士泽生物

■ 公司简介

士泽生物由李翔博士归国后全职创立，公司致力于为以帕金森病为代表的尚无实质临床解决方案的重大疾病提供规模化、低成本的干细胞治疗方案。“以国士无双的干细胞创新药物，福泽千万受苦难的病患家庭”是李翔博士创立士泽生物的长期愿景。



■ 发展历史

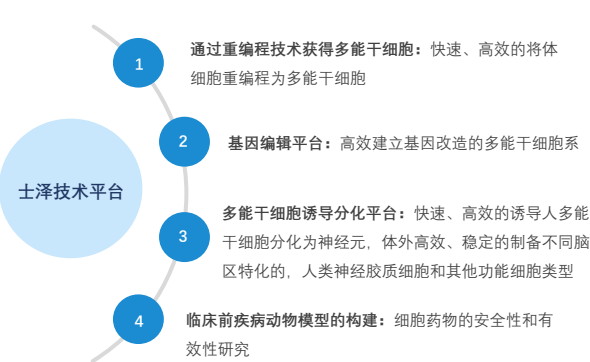


士泽生物投资机构阵容

■ 全职专业团队

士泽在创始人李翔博士的全面带领下，组建了逾百人的全职专业团队，其中博士/博士后20人，士泽生物核心团队成员来自北京大学、清华大学、复旦大学、上海交通大学、同济大学、中国科学院及美国威斯康星大学、霍普金斯大学、加州大学等海内外著名高校或细胞治疗业界知名公司，团队拥有国际及产业界最前沿的干细胞治疗技术和转化经验。

■ 核心技术平台



核心产品管线

- 士泽生物建设和布局了自研关键技术专利体系
- 基于士泽生物自研的新一代分化工艺，诱导培养体系及成份相对传统诱导方法显著简化，能够显著缩短诱导时间和降低生产成本，能够诱导制备高纯度的亚型特化多巴胺神经前体神经细胞产品，相关质量标准达国际先进水平，并在多种临床前动物模型上进行了评估和验证，成药性优异，并布局了关键平台型技术专利，核心管线预计2024年进入临床阶段。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——士泽生物

■ 产品管线

士泽生物的新药研发管线主要包括iPS衍生亚型特化的神经细胞及其他细胞类型，适应症涵盖神经退行性疾病（帕金森病）、视网膜病变以及肿瘤疾病。目前公司首条核心管线，即人iPS来源多巴胺能神经前体细胞产品正快速推进中，该产品的目标适应症为帕金森病。士泽生物iPS衍生细胞创新药管线处于临床前研究阶段，核心管线预计2024年进入临床阶段。



产品编号	在研药物	细胞来源	适应症	R&D	CMC	临床前	IND
XS_001	人多能干细胞来源多巴胺能神经前体细胞	多能干细胞	帕金森病				
XS_003	人多能干细胞来源的特定神经细胞类型	多能干细胞	视网膜病变				
XS_004	人多能干细胞来源的特定细胞类型	多能干细胞	肿瘤疾病				
XS_005	人多能干细胞来源的特定细胞类型	多能干细胞	未公开				
XS_006	人多能干细胞来源的特定细胞类型	多能干细胞	未公开				

■ 硬件平台

士泽生物自主设计和建设完成了1,800m²的研发中心（2021年）及数千平方米的GMP中试车间及质控中心（2022年）。



■ 研发合作

士泽生物通过采取建立以企业为主体、与多家知名高校、机构及三甲医院开展相关技术及前期临床开发合作；锚定临床产品开发与应用，积极开展临床前细胞治疗研究与临床探索；基于临床应用为目标，共同申请国家重大技术攻关项目与注册性临床研究，为企业发展提供强有力的技术资源保障。



开展临床前细胞治疗研究

提供以临床需求为导向的临床级神经细胞，支持开展临床前疾病动物模型细胞治疗实验；基于获取的基础数据，进临床试验等工作



蝉联全国颠覆性技术创新大赛总决赛最高奖

蝉联两届最高奖，士泽生物荣获2022年全国颠覆性技术创新大赛总决赛优胜奖（全国2,800多个参赛项目，共74个优胜奖）

入选罗氏中国加速器（Roche Accelerator）

士泽生物加入罗氏中国加速器，在罗氏中国加速器提供的全球专业顾问团队及配套科学资源的支持下，加速推动士泽生物iPS衍生细胞药治疗重大神经系统疾病的创新药研发



荣获荣誉

2022年江苏省潜在独角兽及苏州市独角兽培育企业、2022年中国创新创业大赛全国总决赛50强、2022年Venture50新芽榜及医疗健康双榜、智银创新药“未来独角兽30”排行榜等荣誉

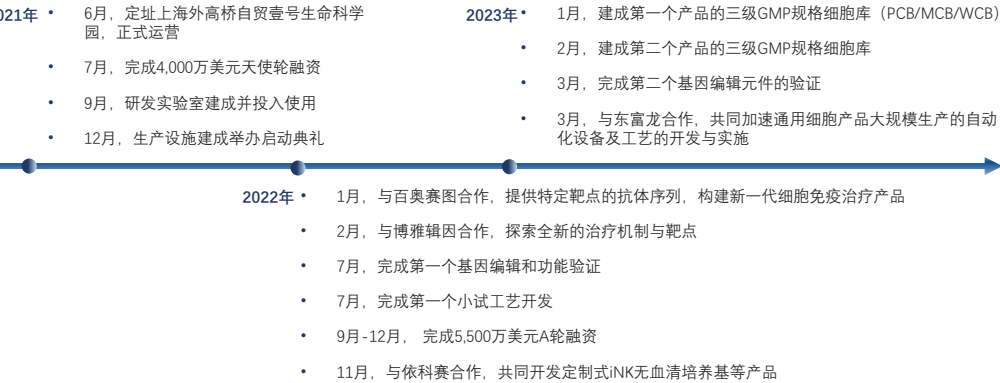


资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——星奕昂生物

■ 公司简介

星奕昂（上海）生物科技有限公司于2021年6月在上海自贸区生命科学产业园成立，由细胞治疗行业丰富产业化经验的管理团队领衔，专注于iPSC-CAR-NK免疫细胞药物的研发和产业化，以自主创新和与全球领先公司机构先进技术和产品合作引进相结合，目标直指通用现货型、可量产、可治疗实体瘤的免疫细胞创新药物的开发和产业化。



■ 融资概况



■ 业务布局

星奕昂生物核心团队借助自体CAR-T产品成功上市经验，针对自体细胞产品的弱点，通过iPSC衍生的CAR-NK技术开发通用型量产可治疗实体瘤的新一代免疫细胞产品。

创新一

用基因编辑技术对iPSC细胞基因组中的多个特定信号通路进行敲除，或插入表达具有特定功能的基因元件，用于克服实体瘤治疗中除靶点以外的其它瓶颈（如克服抑制性免疫微环境、增强iNK细胞的肿瘤浸润能力等），达到杀伤肿瘤组织并调节免疫技能的作用。同时，选择合适的肿瘤靶点，将编码CAR分子的基因元件定点插入iPSC基因组中，分化得到的iPSC-CAR-NK就可以拥有针对特定肿瘤的杀伤能力。

创新二

开发iPSC在3D生物反应器中悬浮灌流的GMP连续NK分化和扩增的生产工艺，无血清，无肿瘤细胞来源的滋养细胞，达到高产量、高纯度、高稳定性和高安全性的同质化CAR-NK，验证其在学习治疗实体瘤方面的临床安全性和有效性，填补国内外空白。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——星奕昂生物

■ 技术平台

星奕昂生物重视源头创新，打造了高效率、高产出的模块化产品开发技术平台，高效推动产品开发。



模块化技术平台和产品开发策略



■ 工艺体系优势

- 不需要使用基质细胞或滋养细胞，避免引入外源生物活性物质，更有利于产品的质量控制在，减少相应的风险；
- 使用封闭化/自动化设备以降低人为出错率和设施运营成本；
- iPSC到NK细胞的分化/扩增工艺在100%封闭条件下进行，使用生物反应器结合3D状态的拟胚体进行细胞的分化和扩增；
- 能够保证获得高纯度、高产量、低杂质的终产品，极大地降低了生产成本。

■ 产业基地

星奕昂生物拥有集研发和生产一体化的中心，坐落于上海市贸易号生命科学产业园，占地面积近6,000㎡，主要包括1,000㎡的研发实验室，2,500㎡的GMP工艺开发，生产洁净区和QC实验室，1,600㎡的办公区以及其它辅助区，满足公司产品管线从研发到商业生产一体化的需求。



■ 核心团队

星奕昂生物核心管理团队在细胞治疗领域具有丰富的研发和产业化经验。部分管理团队人员曾就职于复星凯特公司，作为核心成员主导复星凯特完成了“奕凯达”在中国的技术转移、设施建设、临床试验与药监审评，最终实现在国内商业化获批。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——血霁生物

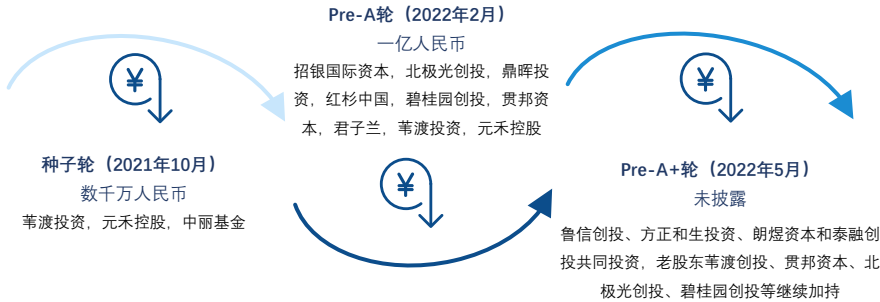
■ 公司简介

血霁生物是由海归专家创立的干细胞生物技术公司，致力于通过干细胞定向再生造血世系细胞，以用于各类疾病的细胞治疗以及开展相关药物研发。基于全球领先的干细胞定向诱导分化体系，血霁生物以体外产生的血小板为先导产品，解决癌症、肝病、急危重症、血液疾病等疾病中急缺的血小板需求，以及开发各类血小板异常、癌症等相关疾病的创新药物。



■ 融资历程

血霁生物自成立以来，深受资本的青睐。从种子轮一路走来，血霁生物以清晰的定位、鲜明的特色、稳健的业务、务实的团队一直吸引着投资机构的眼光。公司成立首年里，已经完成3轮资本融资。



■ 核心技术平台



资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——血霁生物

■ 产品管线

血霁生物是中国第一家、也是继日本和美国之后的全球第三家血小板体外再生的公司。公司最优先的管线是血小板的体外再生，致力于为中国带来不依赖献血的“第二次输血革命”。血霁生物拥有深厚的iPSC重编程技术、基因编辑技术和分化技术的功底，已经成功递交了iPSCs建系、干细胞分化成NK、巨噬细胞等各造血系细胞的专利，为未来血霁的发展提供无限的可能。



方向	产品	项目	起始细胞	适应症	概念验证	配方优化	临床前
细胞治疗	hPLTs-01	A型血小板	造血干细胞	血小板减少			
	hPLTs-02	B型血小板	造血干细胞	血小板减少			
	hPLTs-03	AB型血小板	造血干细胞	血小板减少			
	hPLTs-04	O型血小板	造血干细胞	血小板减少			
	iPLTs-01	A型血小板	iPSCs	血小板减少			
	iPLTs-02	B型血小板	iPSCs	血小板减少			
	iPLTs-03	AB型血小板	iPSCs	血小板减少			
	iPLTs-04	O型血小板	iPSCs	血小板减少			
药物递送	dPLTs-01	O型血小板	iPSCs	癌症			
	dPLTs-02	O型血小板	iPSCs	癌症			
精准定制	hPLTs-05	HLA血小板	造血干细胞	需HLA配型			
通用型血小板	iPLTs-05	-	iPSCs	血小板减少			

■ 产能情况

血霁生物以苏州和上海为核心，辐射长三角城市群，积极布局血小板管线的研发和商业化进程。目前公司研发产地3,200m²，即将开始的A轮融资后将着力增加3,800m²左右空间，以满足研发、GMP生产、BD等多方面的需求。血霁生物将加快打造有凝聚力和行动力的团队，继续丰富内部各部门功能。



3,200m²研发场地



博士学位员工占比20%，
硕士及以上占比60%



申请专利15项

资料来源：公司官网，沙利文分析

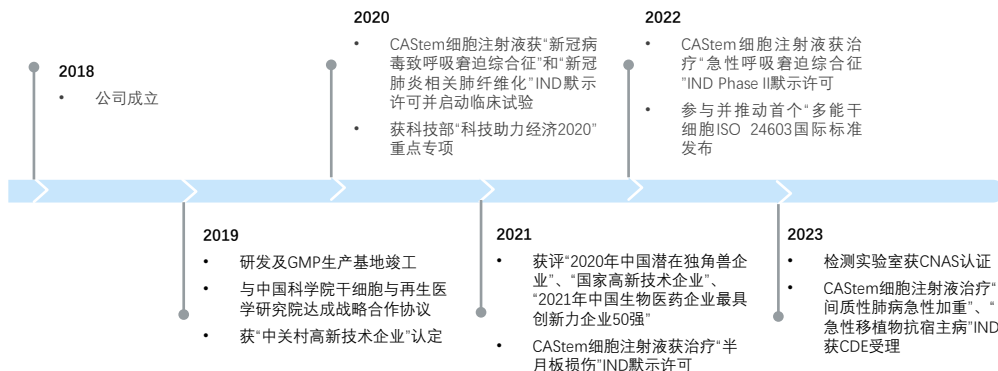
iPSC相关企业——泽辉生物

■ 公司简介

北京泽辉辰星生物科技有限公司（Beijing Zephyrm Biotechnology Co., Ltd）成立于2018年，是国内领先的专注于多能干细胞（ESC和iPSC）药物研发与生产生物制药企业。泽辉生物具备完善的创新药全链条研发经验和研发团队、获批多项适应临床批件、斩获数项企业荣誉和资质认定，秉承“未来之诺、生命之托、引领产业、贡献社会”的信念，聚焦临床价值，致力于解决传统生物药和化学药无法解决的临床需求。



■ 发展历程



■ 生产基地

泽辉生物在北京中关村科技园昌平园东区拥有2,400m²的研发及生产基地，具有500m²的“B+A”洁净车间、CNAS认证的QC实验室，建立了国际一流水准的GMP干细胞药物生产厂房，配备了完备的细胞培养和检测设施，可制备满足cGMP要求的临床试验用药，已有多批次临床样品用于局部和系统给药临床试验，完全能够满足现阶段为国内患者提供安全、可靠和高质量干细胞药物的需求。

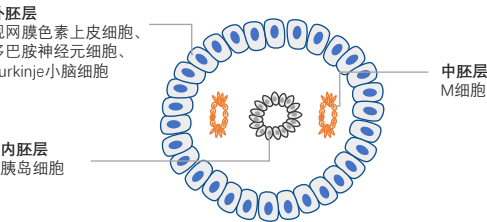


资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——泽辉生物

业务布局

泽辉生物布局ESC与iPSC两个多能干细胞细分领域，拥有多项独特的从PSC（多能干细胞）分化成不同功能细胞的核心技术，覆盖外胚层细胞（视网膜色素上皮细胞、多巴胺神经元细胞、Purkinje小脑细胞）、中胚层细胞（M细胞）和内胚层细胞（胰岛细胞）。目前，公司有多款干细胞治疗产品处于研发阶段，适应症覆盖呼吸、免疫、骨关节、生殖、眼科、神经系统等领域。



核心产品

瞄准多能干细胞这个细分领域，泽辉生物研发的M细胞产品（CAStem细胞注射液）已获CDE批准开展4个适应症的临床试验，分别为：新冠病毒致呼吸窘迫综合征、新冠肺炎相关肺纤维化、半月板损伤和全因急性呼吸窘迫综合征，“间质性肺病急性加重”和“急性移植排斥宿主病”两项新适应症正处于IND审评中，另外M细胞在卵巢早衰等生殖系统疾病方面的临床应用研究正在进行中。

在研药物	细胞来源	适应症	临床前	IND申报	临床I期	临床II期
CAStem细胞注射液	多能干细胞	新冠病毒致呼吸窘迫综合征				
		新冠肺炎相关肺纤维化				
		半月板损伤				
		全因急性呼吸窘迫综合征				
		间质性肺病急性加重				
		急性移植排斥宿主病				
		卵巢早衰				

团队实力

泽辉生物核心技术团队是由一支在干细胞和药物研发、生产以及企业管理领域富有经验的专家组成。其核心技术团队成员拥有良好的教育和工作背景，具备博士学位或博士生导师资格、有海外留学和工作的经历、有在大型跨国制药或生命科学企业中担任高级管理岗位的从业经验，在行业内拥有良好的口碑和信誉。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——中源协和

■ 公司简介

中源协和细胞基因工程股份有限公司以“精准医疗”为核心愿景，围绕“精准预防”、“精准诊断”和“精准治疗”三大细分领域，主营业务覆盖细胞检测制备及存储，体外诊断原料、体外诊断试剂和器械的研产销，生物基因、蛋白、抗体等科研试剂产品，基因检测服务，干细胞、免疫细胞临床应用的研发等“精准医疗”产业链。公司拥有先进的细胞技术和全国性细胞资源存储网络，是国家重要的细胞技术产品研发及转化基地之一。



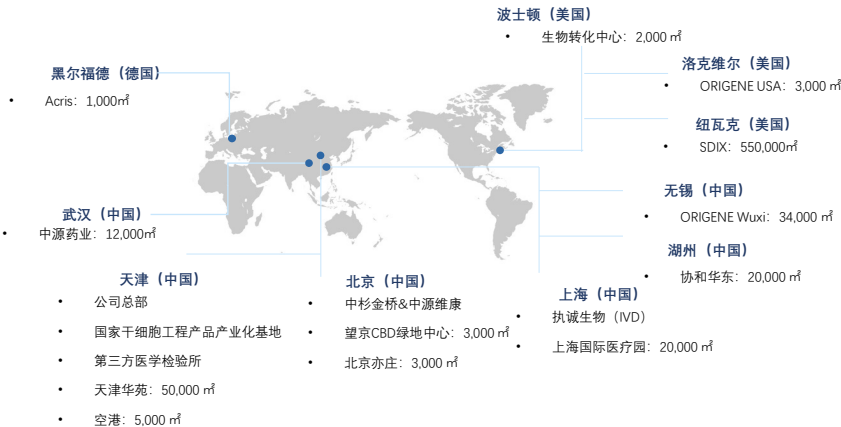
2,300+员工



50+中心\子公司



> 15亿元



■ 发展历程



资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——中源协和

■ 业务体系

中源协和已在全国 20 个省市建立细胞资源库，开展脐带血造血干细胞、脐带间充质干细胞、胎盘亚全能干细胞、脂肪干细胞及免疫细胞的检测、制备与存储服务，构建了全国性细胞资源存储网络。中源协和提供全龄化的基因检测服务，进军体外诊断领域，打造“分子诊断+生化诊断+病理诊断”的全品类诊断产品。



1 生命银行-精准预防：中国最早开展脐血脐带等“生命资源”储存的企业，累计存储用户超过40万



2 体外诊断-精准诊断：最早开展基因检测企业之一，后并入IVD领域的领先者上海执诚和ORIGENE，实现全产业链布局



3 细胞治疗-精准治疗：最早开展细胞药物申报，推进多项细胞应用技术研发及推广，是细胞技术临床转化的行业推动者



■ 研发管线

产品	临床前研究	备案临床研究	I期	II期	III期	上市	备注
重型\危重型COVID-19			国家重点研发计划项目				已备案、IND-enabling
失代偿期肝硬化DLC			国家重点研发计划项目				IND已获批
特发性肺纤维化IPF							IND已获批
VUM02 (人期 待源间 充质干 细胞)	CDK3/4期慢性肾衰竭						已备案
	ARDS						IND已受理
	慢加急性肝衰竭ACLF						IND已受理
	aGvHD						IND-enabling
	糖尿病周围神经病						已备案
	神经性疼痛						已备案
	类风湿性关节炎等						IND-enabling
VUM03注射液（克罗恩病）							
VIM01注射液（膝关节炎）							
人牙髓间充质干细胞注射液（牙周病）							
赫基仑赛注射液（成人ALL）							突破性疗法认定
赫基仑赛注射液（B-NHL）							

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——昂朴生物

■ 公司简介

昂朴生物是一家以基因检测技术与iPSC技术为核心能力的高新技术企业，公司专注于遗传病的基因诊断、临床研究与转化。公司拥有第三方医学实验室（CNAS/CAP质量体系），同时提供iPSC建系与分化服务。基于基因检测平台，可为临床提供包括神经系统遗传病，遗传性眼病，内分泌代谢遗传病，心血管遗传病等在内的超过2,500种细分遗传性疾病诊断服务，在遗传病基因检测与转化研究方面积累了大量经验；同时可为企业提供基因检测与疗效评价服务，包括编辑效率、脱靶效率检测服务，递送载体质量控制检测，基因组稳定性检测，细胞质检等相关服务。iPSC方面，可提供iPS细胞建系服务、不同细胞类型的iPS细胞分化服务、疾病建模、机制研究与药物筛选服务。



■ 公司愿景

昂朴生物将围绕遗传病，为病人提供精准的临床基因检测服务，帮助病人明确诊断；携手医生共同对疾病深入研究，加深对疾病的认识和了解；基于昂朴积累的大量临床有价值数据和研究数据，结合疾病模型，推动遗传病治疗手段的研发和应用，为中国大健康事业贡献力量。

■ 服务内容



■ iPSC建系服务

昂朴生物拥有先进的iPSC培养及建系工艺，可通过多种人体组织样本达到建立iPSC系的目的。诱导周期短，细胞质量高，交付标准优于行业内《人诱导多能干细胞团体标准》。具有丰富的iPSC建系经验，结合基因全序检测，满足不同层级的建系要求。



资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——昂朴生物

■ iPSC分化模型

昂朴生物可提供iPSC 2D分化模型、3D分化模型的定制服务，涵盖各类细胞和类器官。



2D分化模型

- 昂朴生物提供定制化iPSC定向分化服务，掌握了稳定高效的iPSC-皮层神经元、iPSC-多巴胺能神经元、iPSC-运动神经元、iPSC-胆碱能神经元、iPSC-GABA神经元、iPSC-视网膜色素上皮细胞、iPSC-心肌细胞等细胞定向分化技术。



3D分化模型

- 昂朴生物可通过iPSC定向分化类器官，目前可分化的类器官包括类脑体、类心脏、血管类器官、视网膜类器官等。

■ 疾病模型构建

运动神经元分化模型

适用疾病：肌萎缩侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症、遗传性痉挛性截瘫、多灶性运动神经病、脊髓球肌萎缩/肯尼迪病、平山病、脊髓灰质炎、副肿瘤运动神经元病、核黄素转运蛋白缺乏症、腓骨肌萎缩症、多灶性运动神经病、肯尼迪病、良性局灶性肌萎缩症、肌张力障碍

心肌分化模型

适用疾病：肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制性心肌病、双室性心律失常性心肌病、心肌内纤维化、心内膜炎、左心室心肌致密化不全、特发性肺动脉高压、转甲甲状腺蛋白淀粉样变心肌病、杜氏肌营养不良、左心发育不良综合征、长QT综合征

RPE分化模型

适用疾病：年龄相关性黄斑变性、卵黄样黄斑变性、视网膜色素变性、Leber先天性黑蒙症

■ 技术优势

在iPSC建系方面，昂朴生物目前制备的iPS细胞能够满足国内外行业质检要求，制备技术先进，成本低，周期短，并且可根据需求个性化定制建系方案和质检内容。在iPSC分化方面，昂朴积累了大量的各类细胞分化经验，可提供稳定可靠的分化产品，满足研究及转化方面的各类需求。

■ 团队优势

昂朴生物拥有一支高学历高水平的技术团队，硕士博士占比超过一半，80%以上的研发技术人员毕业于约翰霍普金斯大学、加州大学伯克利分校、香港中文大学、复旦大学、中国科学院等国内外名牌大学，在分子遗传学、iPSC建系和分化方面拥有丰富的技术和经验。

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——霍德生物、启函生物

■ 公司简介

浙江霍德生物工程有限公司于2017年1月成立，是一家全球创新、专注于开发iPSC衍生通用型细胞治疗产品的生物技术公司。霍德生物在iPSC重编程、多能干细胞神经分化及多种细胞工程方面具有领先的全球专利及创新技术优势，建立了iPSC细胞产品CMC平台，全悬浮自动生产工艺和多种创新分析方法。霍德生物已建立可用于境内外授权及生产的GMP iPSC细胞株，并拥有多款（包括神经细胞、眼科细胞、胰岛细胞等）在研产品，其中首个人前脑神经前体细胞hNPC01是目前国际开发速度最快的同类iPSC细胞产品，可针对脑卒中、颅脑损伤后遗症等未被满足的临床需求。



■ 公司简介

启函生物于2017年成立于中国杭州，是一家将高通量基因编辑技术应用于细胞治疗和器官移植领域的生物科技公司。启函生物希望利用其高通量的基因编辑技术和对免疫移植知识的深刻理解开发出免疫兼容的同种异体细胞和异种器官疗法，为世界上千千万万的病人及家属带来希望。

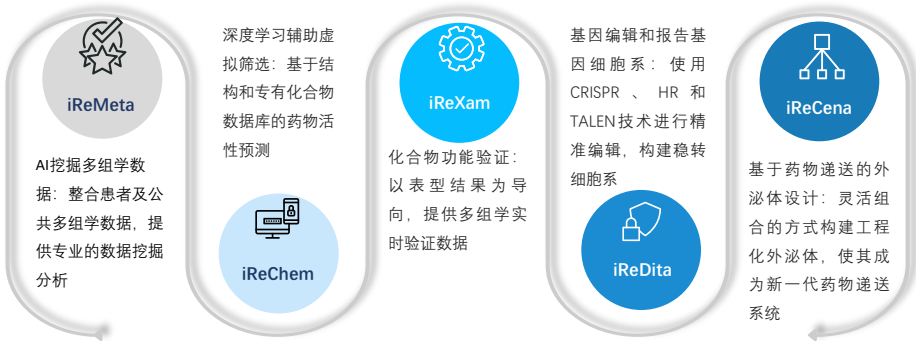


资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——睿健医药、瑞臻再生医学

■ 公司简介

睿健医药作为聚焦新一代化学诱导细胞疗法的创新平台型Biotech，将“AI+化学诱导”应用于细胞功能的精细改造，少数种类的化学小分子组合就能完成工业量级细胞的高效转化。通过多平台模块化灵活融合的方式，睿健医药打造出以核心数据平台为中心的多药物形式、多管线、多驱动的创新研发模式，其中最为核心的是“化合物-蛋白靶点-组织发育-疾病治疗”的多维度整合数据库，对于揭示人类发育图谱的关键分子与靶点，明确疾病治疗机理具有重要意义。



■ 公司简介

广州瑞臻再生医学科技有限公司致力于开发治疗肿瘤和神经系统疾病的诱导多潜能干细胞iPSC衍生的通用现货细胞疗法产品。公司已建立包括iPSC重编程及建库，免疫细胞和神经细胞分化制备，以及基因修饰构建工程化iPS细胞株的技术，覆盖iPSC细胞疗法的全流程。目前，瑞臻医学治疗帕金森症的iDA001管线产品在食蟹猴PD模型上显示突出的治疗效果，PD临床量表评分在移植后一个月改善至正常猴水平。瑞臻自主研发了该产品核心的多巴胺前体细胞分化制备技术，为国内首家获得相关专利授权。在规模化量产，异体治疗，挑战实体瘤治疗的工程化自然杀伤细胞（Engineered iNK）管线开发中，瑞臻医学聚焦于iNK的高纯度分化制备以及多模块的功能增强基因修饰改造iPSC。目前，公司已建立iNK高纯度分化技术，并且完成国内首例工程化iNK的动物实验，ADCC-enhanced iNK显示出强大的肿瘤清除及抑制复发的效果。基于公司已有技术，瑞臻医学还为客户提供从科研级到临床级的iPS细胞株，iPSC来源的多种神经细胞以及外泌体生产相关的干细胞。



临床管线	适应症	Discovery	临床前	IND
RiNK001 (+ADCC Ab)	实体瘤/血液肿瘤		IIT	2025
RiDA001	帕金森病		IIT	2024
RiEXO001	PD & 脑卒中			

资料来源：公司官网，沙利文分析

iPSC相关企业——赛元生物、中盛溯源

■ 公司简介

赛元生物科技（杭州）有限公司成立于2018年，致力于将iPSC进行CAR工程化改造，并分化为CAR-iMac等天然免疫细胞的研发及临床转化。公司结合单细胞测序、基因调控网络等工具，从发育生物学角度改变iPSC分化过程，提高分化效率，并采用CRISPR基因编辑及合成生物学等技术获得iPSC来源的工程化改造免疫细胞，多项核心专利已获得国际国内授权。赛元生物利用巨噬细胞易进入实体肿瘤微环境并易存活的特点，全力开发主要针对各类复发/难治的实体瘤的CAR-iMac产品。公司与多家医院合作，即将入组首例CAR-M细胞治疗的临床病人，并尽快完成IND注册批件的申报。



iPSC重编程及定向分化平台

- 各种来源细胞的重编程能力
- 单克隆iPSC细胞筛选与鉴定
- iPSC向巨噬、NK细胞高效定向分化，细胞表型正确



iPSC-CRISPR基因编辑平台

- 筛选促进iPSC定向分化能力的靶点
- 编辑增强细胞扩增/杀伤能力的靶点
- 编辑降低免疫原性开发通用型细胞的靶点



iPSC基因修饰及单克隆筛选平台

- 工程化CAR分子高表达的iPSC细胞株
- 单克隆CAR-iPSC细胞的筛选与鉴定
- 工程化改造实现巨噬细胞维持M1状态
- 工程化改造增强向肿瘤部位迁移能力



完整的生产/质量控制平台

- 完整的DNA质粒生产平台
- 完全自主的慢病毒/腺病毒生产平台
- PBMC-CAR-Mac细胞生产平台
- iPS-CAR-Mac、iPS-CAR-NK细胞生产平台
- Quality Assurance/Quality Control

■ 公司简介

中盛溯源生物科技有限公司于2016年成立，专注hiPSC技术研发与临床转化，致力成为干细胞药物的领导品牌。中盛溯源建立了临床级多能干细胞库、中国超级供体多能干细胞库，掌握了干细胞药物的核心上游资源。目前，公司已成功搭建hiPSC来源的多个功能细胞药物研发平台，按照国家药品监管要求，通过GMP级生产，扎实、稳步推进细胞药物的申报工作，为肿瘤治疗、自身免疫性疾病、神经退行性疾病等疾病提供创新的、更有效的治疗方案。



- 成功制备存储30个超级供体多能干细胞株，可覆盖约20%全国人口，并建立了临床级hiPSC制备的标准化方案和质控标准



中国人群超级供体
iPSC细胞库



iPSC分化为间充质干
细胞的临床应用

- 具备从iPSC规模化生产中脑DA神经元的技术，并已完成药学工艺研究，正在开展非人灵长类帕金森动物模型实验



iPSC分化为多巴胺神经
元治疗帕金森症



iPSC分化为免疫
细胞治疗肿瘤

- 依托成熟顶尖的iPSC技术，已经制备出高度均一、特性稳定、质量可控的iMSC，将开展多个适应症临床研究，弥补国内iPSC来源细胞药物的空白

- 建成人类免疫细胞研发和生产平台，自主研发产品CAR-T、异体NK、iCAR-T、和iNK细胞产品正全面验证肿瘤细胞杀伤能力和安全性

资料来源：公司官网，沙利文分析

法律声明

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

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理



• 电话: +86 5407 5780 x 8608



• 手机: +86 159 2139 6033



• 邮箱: fred.mao@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文



<http://www.frostchina.com>



上海市静安区南京西路1717号会德丰国际广场2504





FROST & SULLIVAN

沙利文