

FROST & SULLIVAN

沙利文

基因药物 行业现状与发展趋势蓝皮书

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

基因药物治疗是通过将外源性基因导入靶细胞，置换或校正缺陷和异常基因的表达，从而改变细胞的生物学特征，达到治疗疾病的目的。随着基因相关技术快速发展，基因药物在遗传、非遗传疾病领域的应用价值快速凸显并受到资本市场的持续青睐，2023年截至12月8日已有6款基因治疗产品获批上市，基因治疗迎来快速发展阶段。

沙利文谨此发布《基因药物行业现状与发展趋势蓝皮书》，旨在对基因药物领域进行深入分析，从技术发展、应用领域、上市产品、研发情况、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，挖掘行业发展巨大潜力，分析市场发展背后的驱动因素。

■ 基因药物发展迅速，产品不断涌现

自21世纪初第一款基因药物获批以来，短短20年时间内，已有12款基因药物获批，尤其是近五年来，获批上市的基因药物数量显著增长。基因治疗相关技术快速发展，AAV载体产品快速涌现，国内多家基因药物领域公司已布局CRISPR、单碱基编辑（BE）、先导编辑（PE）等基因编辑技术，已有体内基因编辑疗法进入临床试验，未来有望上市更多成熟、安全、有效的基因药物。

■ 基因药物有治愈疾病潜力，解决众多未满足的临床需求

目前，仍有众多的疾病治疗效果不理想：众多罕见病尚无有效治疗药物，糖尿病、高血压需终生服药，肿瘤治疗后复发率高。随着越来越多疾病的基因机制被破解，从“根源”治疗疾病已成为现实。基因药物通过对致病基因进行干预，恢复正常基因表达水平，实现“一次治疗，终生治愈”，成为解决众多疾病未满足的临床需求的重要途径，将给更多的患者带来希望。

■ 基因药物应用前景广阔

基因药物在多种疾病领域受到重视，数款罕见病基因药物获批上市，在肿瘤、传染病、慢性病、再生医学等领域的价值也逐渐凸显，在研管线数量持续增加。我国拥有庞大的慢性病、肿瘤患者群体，罕见病患者群体对创新疗法需求迫切，推动基因药物发展。目前，基因药物在研管线集中于罕见病领域，占比约30%。随着基因药物相关技术的进一步发展和成熟，基因药物不断拓展应用疾病领域，基因治疗地位日益重要。

目录

第一章 基因药物行业概览

• 基因治疗简介	6
• 基因药物简介	7
• 基因药物的发展历程	8
• 基因药物的应用领域	9

第二章 基因药物制备的相关技术

• 基因药物治疗流程及主要技术	11
• 基因编辑技术	12
• 基因编辑技术在体外细胞疗法中的应用	14
• 获批上市的体外基因修饰细胞治疗产品概览	15
• 体外基因修饰细胞产品案例——地中海贫血症	16
• 基因药物递送系统	17
• 基因药物研发核心要素	18
• 基因药物领域的新技术	19

第三章 基因药物领域监管机制

• 美国基因药物监管现状	21
• 欧盟基因药物监管现状	23
• 日本基因药物监管现状	24
• 中国基因药物监管现状	25

第四章 基因药物领域研发现状与市场潜力

• 全球获批的基因药物概览	28
• 全球获批的基因药物情况分析	29
• 全球基因药物在研管线分析	30
• 中国基因药物在研管线分析	32
• 基因药物在罕见病领域应用——先天性黑蒙症	33
• 基因药物在罕见病领域应用——脊髓性肌肉萎缩	34
• 基因药物在肿瘤领域的应用——膀胱癌	35
• 基因药物在血液病领域的应用——血友病B	36
• 基因药物在眼科领域的应用——结晶样视网膜色素变性	37
• 基因药物在退行性病领域的应用——亨廷顿舞蹈症	38

目录

- 基因药物在传染性疾病领域的应用——艾滋病 39
- 基因药物市场驱动力分析 40
- 基因药物领域未来发展趋势 41

第五章 基因药物领域公司资本市场表现

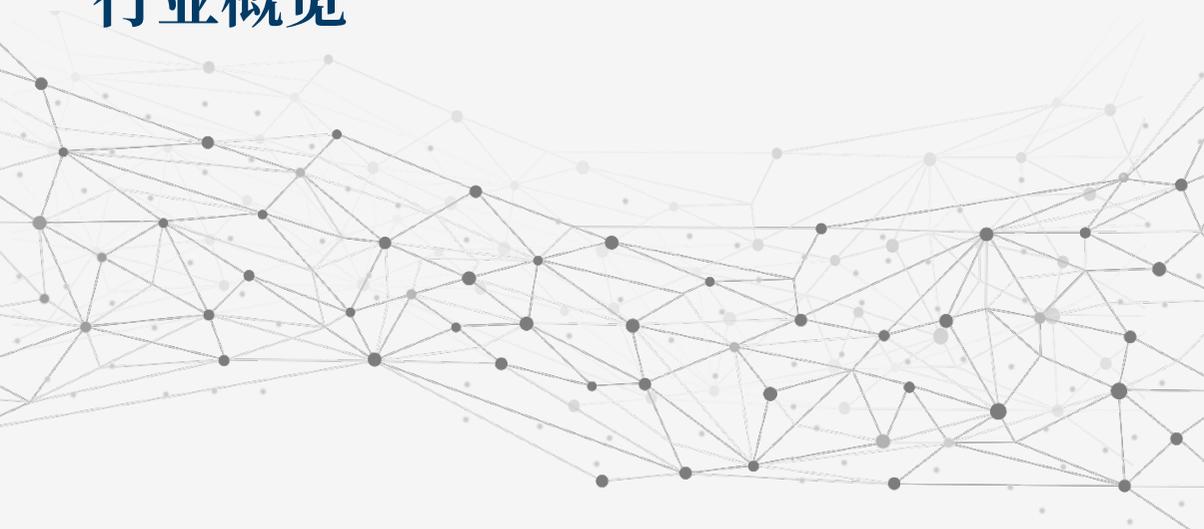
- 基因药物领域公司融资情况分析——海外 43
- 基因药物领域公司融资情况分析——中国 44
- 基因药物领域合作开发情况 46
- 基因药物领域收并购事件分析 47

第六章 基因药物领域部分公司介绍

- 基因药物产品研发公司——本导基因 49
- 基因药物产品研发公司——康霖生物 51
- 基因药物产品研发公司——神曦生物 53
- 基因药物产品研发公司——天泽云泰 55
- 基因药物产品研发公司——中因科技 57
- 基因药物产品研发公司——ASC Therapeutics 59
- 基因药物产品研发公司——博雅辑因 59
- 基因药物产品研发公司——鼎新基因 60
- 基因药物产品研发公司——方拓生物 60
- 基因药物产品研发公司——分子智力 61
- 基因药物产品研发公司——锦篮基因 61
- 基因药物产品研发公司——科金生物 62
- 基因药物产品研发公司——凌意生物 62
- 基因药物产品研发公司——纽福斯 63
- 基因药物产品研发公司——锐正基因 63
- 基因药物产品研发公司——信念医药 64
- 基因药物产品研发公司——尧唐生物 64
- 基因药物产品研发公司——正序生物 65
- 基因药物产品研发公司——至善唯新 65

- 法律声明 66
- 联系我们 67

第一章 基因药物 行业概览



基因治疗简介

■ 基因治疗概念

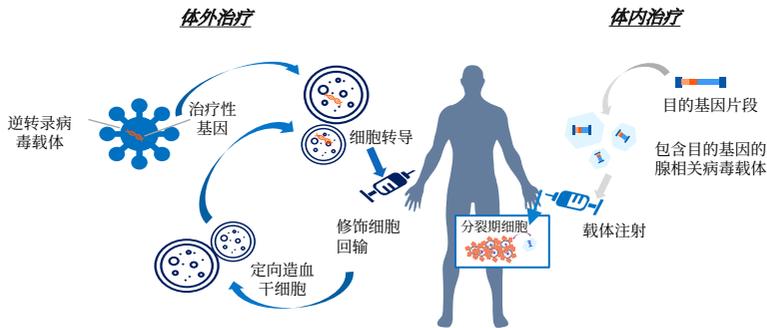
基因治疗 (Gene Therapy) 指通过修改或控制基因的表达, 或改变活细胞的生物学特征来达到治疗疾病的目的, 涉及遗传物质转录、翻译, 或通过特异性地改变人体基因序列的产品, 如基因药物、基因修饰细胞、溶瘤病毒等。

■ 按治疗途径

根据治疗途径的差异, 基因治疗可分为体内基因治疗 (in vivo) 和体外基因治疗 (ex vivo)。

- **体内基因治疗:** 是指将携带治疗性基因的病毒或非病毒载体直接递送到患者体内, 获批药物如2019年经FDA批准的Zolgensma, 是一种治疗脊髓性肌肉萎缩症的基于腺相关病毒载体的体内基因疗法。
- **体外基因治疗:** 则指将患者的细胞在体外进行遗传修饰后回输, 获批药物如2017年FDA批准的Kymriah, 是一种用于治疗难治或复发性B细胞前体急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 的基于慢病毒载体的体外基因疗法。

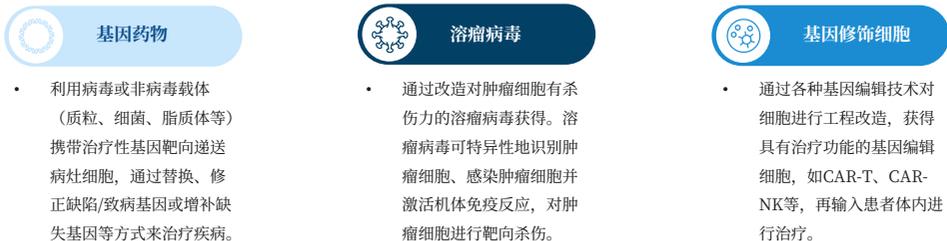
图: 体外、体内基因治疗过程示例



■ 按药物类型

基因治疗按药物类型的不同, 可以分为基因药物、溶瘤病毒和基因修饰细胞。

图: 基因治疗药物类型概览



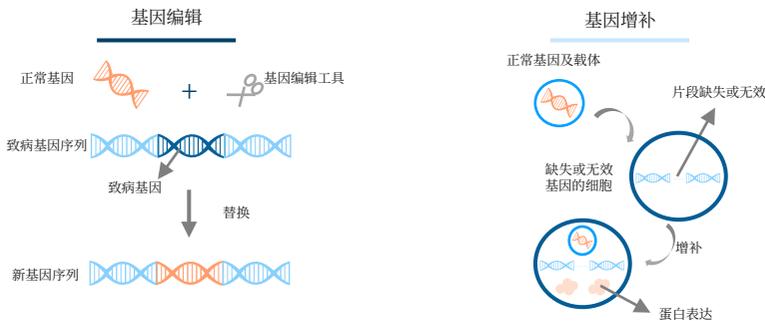
资料来源: 公开资料, 沙利文分析

基因药物简介

■ 基因药物的定义

基因药物是指利用介导载体将正常或具有治疗性的外源基因转导至靶细胞中，置换或校正致病基因的一种方法。目的基因或与靶细胞染色体整合，或不整合位于染色体外，但均能在细胞中转录和翻译，改变细胞原有基因表达情况，起到治疗疾病的目的。

图：基因药物的主要治疗机制



■ 基因药物的治疗优势

相较于传统药物通过调节蛋白质功能来治疗疾病，且会受到靶点成药性限制，基因药物可通过导入缺失基因、修改突变序列、使致病基因沉默等形式进行调节，从基因层面来治疗疾病、不受靶点限制，药物开发模式更加灵活。理论上，由于基因药物可消除致病基因的影响，仅需使用一次即可治愈，加之其灵活的开发模式，应用前景广阔。

图：基因药物的治疗优势



资料来源：FDA，公开资料，沙利文分析

基因药物的发展历程

■ 基因药物的发展历程



资料来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

基因药物的应用领域

■ 基因药物的应用领域

自首款基因药物问世至今的近20年里，全世界范围内获批上市的基因药物已有12款。基因工程和药物递送技术的快速发展加速基因药物研发，应用领域除遗传病外还覆盖到了恶性肿瘤、慢性病和传染病等领域。

图：基因药物的应用领域概览



■ 基因药物产品案例介绍



- Adstiladrin治疗恶性肿瘤：**由Ferring Pharmaceuticals开发的Adstiladrin于2022年在美国获批用于治疗卡介苗无响应的晚期高级非肌层浸润型膀胱癌（NMIBC），伴有原位癌（CIS），伴或不伴乳头状肿瘤。Adstiladrin的III期试验结果显示，51%患者在治疗3个月后获得CR，46%患者在12个月后仍保持无高级别复发。



- Zolgensma治疗罕见病：**由诺华研发的Zolgensma于2019年被FDA批准治疗2岁以下脊髓性肌萎缩（SMA）患儿。通过携带正常SMN1基因的AAV9感染患儿脊髓运动神经元并将SMN1导入，补充神经元中SMN蛋白的表达。2023年3月诺华公布最新长期随访LT-001结果，其疗效长达7.5年；而在SMA症状出现之前100%患儿都达到先前所实现的运动里程碑。2022年该药销售额高达14亿美元。



- Collatogene治疗慢性病：**由AnGes研发的Collatogene于2019年被日本厚生劳动省批准治疗闭塞性动脉硬化症和血栓闭塞性脉管炎，为日本首个批准上市的基因疗法。Collatogene通过将编码肝脏生长因子（HGF）的环状DNA注射入病灶周围的组织中并插入体细胞基因组，进而表达促进血管新生的HGF蛋白，从而促进堵塞狭窄的血管生成旁路。



- EBT-101疗传染性疾病：**由Excision BioTerapeutics和美国坦普尔大学联合开发的EBT-101基于碱基编辑技术，由AAV将CRISPR-Cas9和两种gRNA靶向HIV基因组，对宿主整合逆转录病毒的DNA进行两次切割，切除HIV基因组，减少病毒逃逸和繁殖，具有治愈HIV的潜力。EBT-101的类似物EBT-001在感染猴免疫缺陷病毒（SIV）的恒河猴上成功验证，目前EBT-101已启动I/II期临床试验。

资料来源：公开资料，沙利文分析

第二章

基因药物

制备的相关技术



基因药物治疗流程及主要技术

■ 基因药物治疗主要流程

基因药物的治疗流程主要包括目标基因制备、递送系统构建、细胞转染、目标基因表达及检测四个阶段。目的基因制备包括目标疾病基因层面机制研究、确认治疗基因、制备治疗基因等；递送系统构建涉及载体选择、目标基因与载体结合等；细胞转染指通过递送系统或物理方法将目标基因导入靶细胞；目标基因表达及检测指检测靶细胞中目标基因蛋白表达、治疗效果检测等。

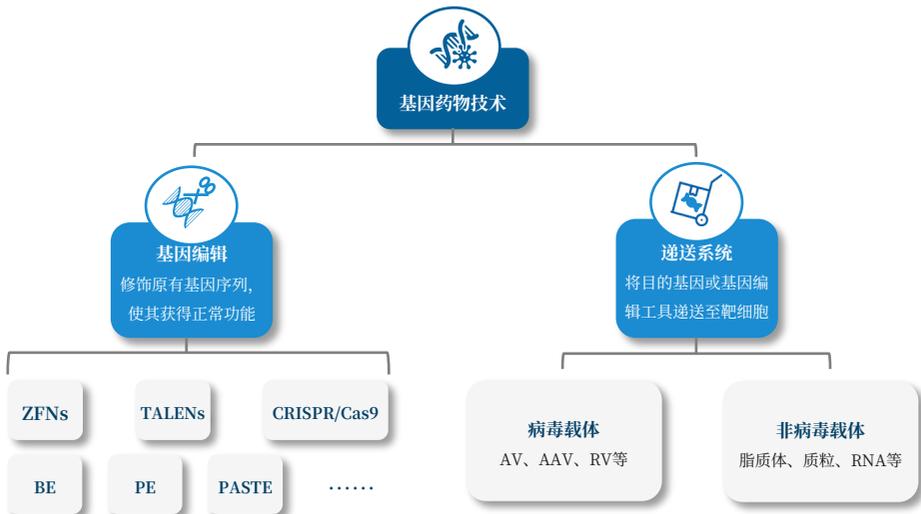
图：基因药物治疗的主要流程



■ 基因药物的主要技术

基因药物运用病毒或非病毒载体将目的基因递送入患者体内，达到治疗疾病的目的。基因药物相关技术主要包括基因编辑技术（如CRISPR/Cas9）和递送系统技术（病毒载体、非病毒载体），基因编辑技术可编辑基因序列，起到替换、沉默或增补基因的作用；递送系统可携带治疗性基因或基因编辑工具并将其导入靶细胞。

图：基因药物的主要技术



资料来源：公开资料，沙利文分析

基因编辑技术（一）

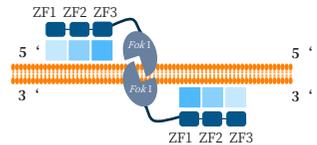
■ 基因编辑技术

基因编辑技术是以改变特定基因序列为目的，实现定点突变、插入或删除的技术。20世纪末以来，人类持续对基因编辑技术进行探索，从最早的同源重组技术（HR），到人工介导的锌指核酸酶技术（ZFNs）、类转录激活因子效应核酸酶技术（TALENs）、规律成簇的间隔短回文重复相关蛋白技术（CRISPR/Cas9）、单碱基编辑（BE）技术、先导编辑（PE）技术，基因编辑技术快速发展，编辑效率、精准性大大提升，有效推动了基因药物领域的发展。

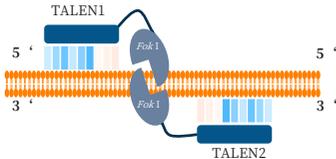
■ 锌指核酸酶（ZFNs）基因编辑技术

Zinc finger nucleases (ZFNs, 锌指核酸酶) 技术是第一代DNA核酸酶编辑技术，由天然DNA转录因子衍生而来，其功能实现基于特异性识别DNA的锌指蛋白（ZFP）和Fok I内切酶的核酸酶结构域组成。每个锌指蛋白可识别3个碱基序列，研究者可通过锌指蛋白的排列组合进行不同靶向指定编辑。通常使用的锌指蛋白筛选手段是噬菌体展示，以达到高通量筛选目的。从2001年开始，ZFNs开始被陆续用于不同物种的基因编辑。但由于技术研发成本较高、专利垄断严重，造成技术平台发展缓慢，直接导致应用和普及的滞后。特别是在第二、三代基因编辑技术被开发出来之后，锌指蛋白的研究和临床使用频率大为减少。

图：ZFNs基因编辑技术



图：TALENs基因编辑技术



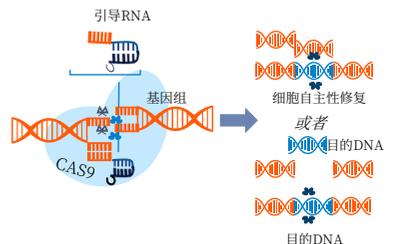
■ TALENs基因编辑技术

Transcription activator like effector nucleases (TALENs, 类转录激活因子效应核酸酶) 是与ZFNs结构类似但更加灵活和高效的第二代靶向编辑技术，核心蛋白由AvrBs3蛋白衍生而来。与ZFNs不同的是，该技术使用两个氨基酸组合来识别单个碱基序列，从而大大减少了ZFNs容易脱靶的问题。得益于其低脱靶率，TALENs技术常被细胞治疗平台用于体外细胞碱基的编辑，特别是在嵌合抗原受体T细胞治疗平台开发中。然而依旧高昂的研发费用限制了该技术的大规模应用。

■ CRISPR/Cas9基因编辑技术

CRISPR/Cas技术基于原核生物抵御外来病毒及质粒DNA的一种适应性免疫系统开发的第三代基因编辑技术。通过人工设计的sgRNA (guide RNA) 识别目的基因组序列，引导Cas蛋白酶有效切割DNA双链，最终达到对基因组DNA进行修饰的目的。其中Cas9蛋白和Cpf1蛋白是最常用的蛋白酶。作为当今最广泛使用的基因编辑技术，CRISPR/Cas平台较ZFNs和TALENs具有低价格、高灵活性、多靶向等优势，促使从科研到临床的快速转化。目前，CRISPR/Cas技术广泛应用于体外分子诊断、基因标记、单碱基编辑等领域。2023年11月，全球首款CRISPR基因编辑造血干细胞药物Casgevy在英国获批有条件上市许可，适应症为镰刀型细胞贫血病伴复发性血管闭塞危象、输血依赖型β地中海贫血。

图：CRISPR/Cas9基因编辑技术



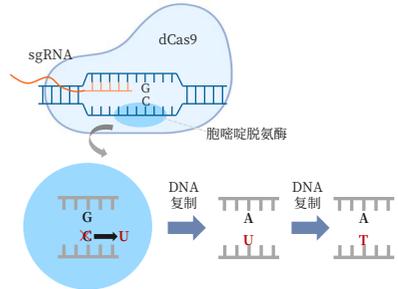
资料来源：公开资料，沙利文分析

基因编辑技术（二）

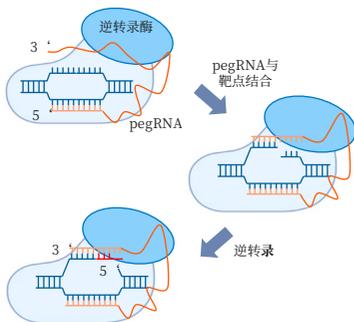
■ 单碱基编辑（BE）技术

Base editor (BE, 单碱基) 技术是基于CRISPR/Cas技术的一种新型基因编辑技术, 分为胞嘧啶碱基编辑器 (CBE) 和腺嘌呤碱基编辑器 (ABE)。以CBE为例, 该系统由失活的dCas9 (deactivated Cas9) 或有单链切割活性的nCas9 (nickase Cas9) 和胞嘧啶脱氨酶构成, 在sgRNA引导下靶向目标DNA并形成R-loop复合体; Cas9蛋白使DNA局部解链, 胞嘧啶脱氨酶可结合未与sgRNA配对的ssDNA (移位单链RNA) 并将其一定区域的胞嘧啶 (C) 脱氨变成尿嘧啶 (U), 继而通过DNA修复或者复制机制使尿嘧啶 (U) 被胸腺嘧啶 (T) 替换, 最终实现完成C到T、G到A的单碱基精准编辑。单碱基编辑技术可在不引起DNA双链断裂的情况下修复单碱基突变。

图：单碱基编辑（BE）技术



图：先导编辑（PE）技术



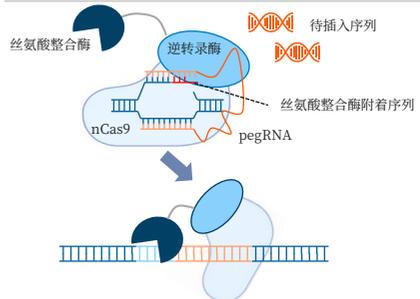
■ 先导编辑（PE）技术

Prime editing (PE, 先导编辑) 技术以CRISPR/Cas9为基础, 还使用一种工程化的引导RNA (pegRNA), 用于模板化所需的编辑序列。其原理为PE-pegRNA复合物结合到与pegRNA间隔区互补的基因组靶点上并形成R-loop; PE切开ssDNA, 释放的一个3'的DNA末端与pegRNA延伸杂交, 引发pegRNA模板区逆转录; 引物延伸靶DNA链进行DNA聚合, 然后生成3'DNA flap, 包含下游基因组序列的编辑和同源物; 3' flap通过flap相互转换置换基因组DNA的相邻链; 切除置换的5' flap后连接剩余的缺口, 形成一个异源双链, 其中一条基因组链包含编辑序列; DNA修复或复制将编辑序列复制到互补链, 并使PE永久存在。PE技术除了可对单个碱基进行修改之外, 还实现微小插入 (small insertion) 和微小缺失 (small deletion)。

■ PASTE技术

PASTE (Programmable Addition via Site-specific Targeting Elements) 以PE技术为基础, 在丝氨酸整合酶作用下实现在细胞中插入大片段DNA序列。其原理为Cas9在gRNA引导下切割特定基因组位点, 融合的逆转录酶将丝氨酸整合酶所需的附着位点序列整合进切割位点, 借此可将丝氨酸整合酶所需的附着位点插入基因组中的任何位置, 而且这种插入不引起DNA双链断裂, 此时, 整合酶就可以与附着位点结合, 将大片段DNA序列插入。PASTE技术能够安全、有效地替换突变基因, 可定点插入长达36,000个碱基的DNA长片段。

图：PASTE技术



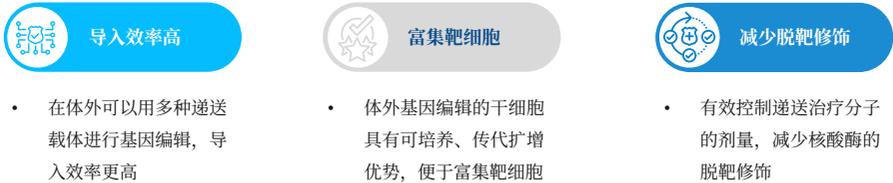
资料来源：公开资料，沙利文分析

基因编辑技术在体外细胞疗法中的应用

■ 基因编辑细胞疗法

基因编辑细胞疗法是指采集患者或健康供体的T细胞、NK细胞、造血干细胞等靶细胞，用CRISPR等基因编辑技术对靶细胞进行工程化改造，再将改造后的工程细胞移植到患者体内，达到治疗疾病的目的。在这种治疗模式下，可以利用多种基因递送载体来对靶细胞进行操作，相较于体内基因疗法具有更高的导入效率；体外基因编辑的干细胞具有可培养和传代扩增的优势，可进一步富集所需的目标细胞，提高治疗效率；可以控制所递送的治疗分子的剂量，减少核酸酶的脱靶修饰。

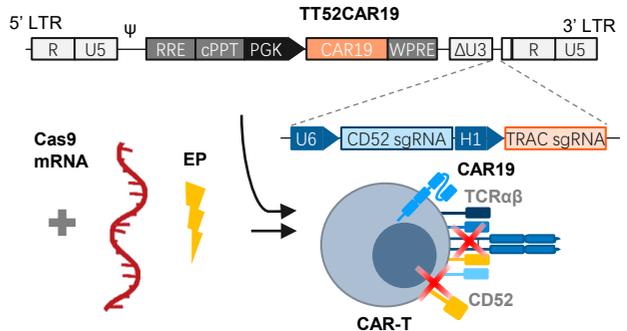
图：基因编辑细胞疗法的优势



■ 基因编辑CAR-T细胞

目前，CAR-T免疫细胞疗法在血液瘤治疗上获得显著成绩，适应症不断扩展，并由末线向前线拓展。但由于实体瘤中没有作为靶点的表面蛋白，使得CAR-T疗法在实体瘤中的应用较缓。利用CRISPR-Cas9基因编辑技术对T细胞进行基因工程化改造，可以使T细胞识别患者肿瘤中特有的突变蛋白，实现对实体瘤的个性化、特异性治疗。同时，借助基因编辑技术，可以对TCR和β2M两个基因座进行基因消除，消除异体CAR-T细胞可能带来的移植排斥和GvHD风险，生产“通用型”CAR-T细胞。

图：基因编辑CAR-T细胞



■ 基因编辑造血干细胞

造血干细胞治疗已在临床应用广泛，但异体来源造血干细胞存在组织相容性抗原特异供者稀缺等问题，阻碍了更多病人接受造血干细胞治疗。随着基因编辑技术发展，通过对患者或供体造血干细胞进行基因工程改造，修饰后的造血干细胞可在患者体内进一步分化为具有治疗作用的靶细胞，实现治疗疾病的目的。基因编辑造血干细胞赛道发展迅速，2023年11月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）批准了全球首款、由CRISPR Therapeutics和Vertex Pharmaceuticals联合开发的CRISPR/Cas9基因编辑疗法Casgevy上市，用于治疗12岁及以上镰状细胞病（SCD）伴复发性血管闭塞危象（VOCs）患者、无法获得人类白细胞抗原（HLA）匹配造血干细胞移植治疗的输血依赖型β-地中海贫血（TDT）患者。Casgevy的治疗机制为通过电穿孔技术，向健康供体的CD34+造血干细胞和祖细胞特异靶向导入BCL11A增强子的CRISPR/Cas9基因编辑系统，抑制BCL11A转录因子，重新激活γ-珠蛋白表达，发挥治疗作用。

资料来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

获批上市的体外细胞治疗产品概览

■ 获批上市的基因修饰细胞产品

截至2023年12月8日，已有16款基因修饰细胞产品获批上市，包括10款基因修饰免疫细胞产品、6款基因修饰造血干细胞产品，治疗领域覆盖血液瘤、地中海贫血、脑白质营养不良等疾病。

图：获批上市的基因修饰细胞产品

	产品名称	研发企业	首次获批时间	获批国家/地区	递送方式	获批适应症
体外基因修饰造血干细胞	Lyfgenia	Bluebird	2023	美国	慢病毒	镰刀型细胞贫血病
	Casgevy	Vertex Pharmaceuticals & CRISPR Therapeutics	2023	英国、美国	电转导入	镰刀型细胞贫血病、输血依赖性β-地中海贫血
	Skysona	Bluebird	2021	欧盟*、美国	慢病毒	早期肾上腺脑白质营养不良
	Libmeldy	Orchard Therapeutics	2020	欧盟、英国	慢病毒	异染性脑白质营养不良
	Zynteglo	Bluebird	2019	欧盟*、美国	慢病毒	输血依赖性β-地中海贫血
	Strimvelis	GSK	2016	欧盟、英国	逆转录病毒	腺苷脱氨酶缺乏的重症联合免疫缺陷症
体外基因修饰免疫细胞	源瑞达	合源生物	2023	中国内地	慢病毒	B细胞急性淋巴细胞白血病
	福可苏	驯鹿生物&信达生物	2023	中国内地	慢病毒	多发性骨髓瘤
	Carvykti	传奇生物&强生	2022	美国、欧盟、英国、日本、韩国、瑞士等	慢病毒	多发性骨髓瘤
	Abecma	Bluebird & BMS	2021	欧盟、美国、加拿大、英国、日本等	慢病毒	多发性骨髓瘤
	倍诺达	药明巨诺	2021	中国内地	慢病毒	复发或难治性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤
	奕凯达**	复星凯特	2021	中国内地	逆转录病毒	复发或难治性大B细胞淋巴瘤（二线及以上）
	Breyanzi	BMS/Celgene	2021	美国、日本、欧盟、瑞士、英国、加拿大	慢病毒	弥漫性大B细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤
	Tecartus	吉利德/Kite	2020	美国、欧盟、英国、加拿大、澳大利亚	慢病毒	套细胞淋巴瘤，急性淋巴细胞白血病
	Kymriah	诺华制药	2017	美国、欧盟、英国、日本、澳大利亚、加拿大、韩国、瑞士、中国台湾、中国香港等	慢病毒	急性淋巴细胞白血病，弥漫性大B细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤
	Yescarta	吉利德/Kite	2017	美国、欧盟、英国、日本、加拿大、澳大利亚	逆转录病毒	弥漫性大B细胞淋巴瘤，非霍奇金淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤
Zalmoxis***	MolMed	2016	欧盟	逆转录病毒	造血干细胞移植后患者免疫系统的辅助治疗	

*: 已在标注地区退市，但后续在其它国家/地区上市

**：奕凯达为复星凯特引进吉利德/Kite的Yescarta

***：该产品已退市

资料来源：ASCGT，公开信息，沙利文分析

体外基因修饰细胞产品案例——地中海贫血症

■ 地中海贫血简介

地中海贫血症 (Thalassemia) 是一种罕见隐性遗传性疾病, 因常发于地中海周围居民继而得名, 全球约有2.8亿患者, 其中约3,000万在我国, 多发于我国南部沿海地区。地中海贫血症发病原因为血红蛋白基因亚型出现缺陷或缺失, 造成血红蛋白无法携带氧气、人体出现不同程度的贫血, 甚至造成更严重的并发症包括骨骼疾病、脾脏肿大、黄疸以及儿童成长迟缓。根据基因缺陷的不同地中海贫血症可分为两类, 第一类患者缺失完整 α 亚型血红蛋白, 故而称作 α 亚地中海贫血症。第二类患者缺失完整 β 亚型血红蛋白, 故而称作 β 亚地中海贫血症。其中最常见的是输血依赖 β 型地中海贫血症。

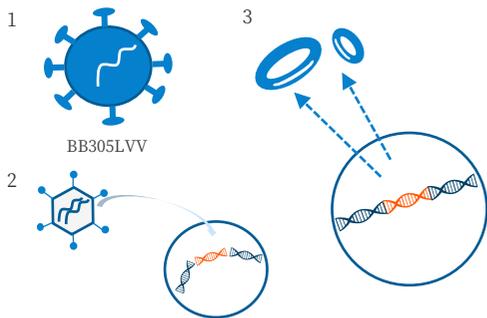


患病率~37/100,000

■ 地中海贫血的诊疗和未被满足的临床需求

地中海贫血症的诊断方法包括红细胞检测和家族病史的问询。地中海贫血症目前没有治愈方法, 对于中度和重度患者, 医生推荐的传统治疗方法包括长期的规律输血和铁螯合剂配合维持治疗以抑制红血球生成、抑制肠道铁吸收和纠正贫血。该类疗法的弊端体现在患者长期经济负担过重和输血过程中存在的感染风险。脾脏肿大的重症患者一般考虑切除手术, 有条件的患者可寻求造血干细胞移植, 但是异源配型率低一直是移植的难点。此外FDA在2019年批准了新基的Luspatercept针对输血依赖 β -地中海贫血症 (transfusion dependent β -thalassemia, TDT) 患者的治疗, 该疗法基于可调节促进血红细胞的成熟, 但是具体机制尚不清晰, 长期功效还待研究。

图: Zynteglo体外基因治疗输血依赖型 β -地中海贫血症 (TDT)



■ TDT基因疗法: Zynteglo

Zynteglo由Bluebird开发, 在体外利用慢病毒 (LV) 载体递送 β A-T87Q-血红蛋白基因至自体造血干细胞, 基因工程化改造后的造血干细胞表达完整 β -血红蛋白功能提升, 携氧率增加, 达到治疗贫血的目的。长期随访试验LTF-303截至2021年3月已纳入51名患者, 在末次随访数据显示所有患者均实现32.2个月输血不依赖, 生活质量得到极大提升。Zynteglo于2019年获得EMA批准在欧洲上市, 成为第一款针对TDT的基因药物 (2021年撤市), 2022年获美国FDA批准上市, 适应症是输血依赖 β -地中海贫血症, 单价为180万美金。

■ 中国地中海贫血在研基因药物

我国尚无获批上市的地中海贫血基因治疗药物产品, 康霖生物、本导基因等企业已布局该领域, 加速产品开发。康霖生物的KL003细胞注射液针对输血依赖型 β -地中海贫血, 通过LV将 β -globin基因递送至自体造血干细胞后回输, 在患者体内可分化出能表达正常功能的 β -globin红细胞, 该产品目前IND已获CDE受理, 目前测算生产成本大幅降低。本导基因采用LV载体将优化的HBB基因表达序列转导自体CD34+造血干细胞, 用于治疗输血依赖型 β -地中海贫血, 其IIT试验在两位 β 0/ β 0重症地贫患者身上验证安全有效, 目前IND获CDE受理。

资料来源: 文献检索, 公开资料, 沙利文分析

基因药物递送系统

■ 基因递送系统概念

基因递送系统是指可装载目的基因序列或调节基因表达的工具（如CRISPR/Cas9基因编辑工具）送入靶细胞的系统。目前，用于体内基因编辑治疗的递送系统主要包括病毒载体递送、脂质纳米颗粒递送和病毒样颗粒递送。

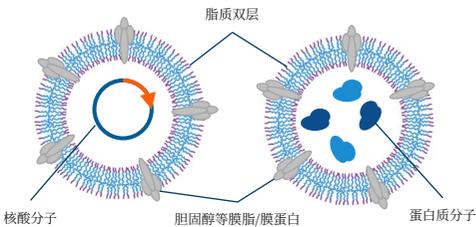
病毒载体递送

病毒在感染宿主细胞后会将自己的遗传物质导入宿主细胞中，这些基因序列会在宿主细胞中进行蛋白质表达。基于该原理，通过改造天然病毒将目标基因置入病毒基因序列中，便可利用病毒向靶细胞传递目标基因。常见的病毒载体包括逆转录病毒（Retrovirus）、慢病毒（Lentivirus）、腺病毒（Adenovirus）、腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAVs）、单纯疱疹病毒（Herpes simplex virus, HSV）等，其中AAVs因其较低的免疫原性和成熟的生产工艺，是近年来热门的病毒载体。

图：三种病毒载体递送方式

	AAVs	慢病毒	腺病毒
包膜	无	有	无
大小	~25nm	~90nm	~100nm
基因组	~5kb, ssDNA	~10kb, ssRNA	8kb~36kb, dsDNA
使用挑战	<ul style="list-style-type: none"> • 装载能力有限 • 长期表达或脱靶 • 对自然血清免疫 • 仍有基因组整合风险 	<ul style="list-style-type: none"> • 基因组整合 • 长期表达或脱靶 • 体内编辑能力有限 	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫原性 • 长期表达或脱靶

图：脂质纳米颗粒递送



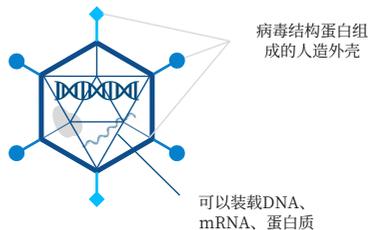
脂质纳米颗粒

脂质纳米颗粒（LNP）通常由阳离子或可电离脂质、辅助脂质、聚乙二醇-脂质、胆固醇四种成分构成，主要用于递送核酸物质，包括siRNAs和治疗性mRNAs。LNP通过内吞作用进入细胞，在内体酸化后破坏内体膜分泌出包裹的核酸物质。由于LNP经注射进入人体后会在肝脏中积累，所以最常用于将核酸物质递送至肝脏，通过局部（内耳、视网膜）注射可实现LNP非肝脏递送。

病毒样颗粒

病毒样颗粒（VLP）是由携带分子货物的病毒蛋白构成的小型结构，但不包含病毒的遗传物质，也不会引起感染，较病毒更加安全。VLP可装载mRNA、功能蛋白和核糖核蛋白（RNPs）。在装载mRNA时，VLP的病毒衣壳蛋白通过特定分子机制识别mRNA并将其整合到病毒颗粒中；在装载功能蛋白或RNP时，需将目标蛋白与病毒结构蛋白融合，在衣壳白组装时便可将目标蛋白导向病毒颗粒。

图：病毒样颗粒递送



资料来源：文献检索，沙利文分析

基因药物研发核心要素

1 递送系统安全性

采用病毒载体将外源性基因序列递送至靶细胞，可能会引起严重的免疫反应，或因整合到宿主基因组而引发错误，导致肿瘤等疾病产生；脂质纳米颗粒易在肝脏积累，产生肝毒性；病毒样颗粒的外源蛋白也可能引起严重免疫反应。

2 基因编辑安全性

基因编辑过程中，可能出现因为脱靶而导致错误编辑的情况，如CRISPR/Cas9基因编辑时可能出现碱基不匹配但Cas9蛋白仍进行工作的情况，导致脱靶效应。

3 基因表达调控

将外源性基因序列成功导入靶细胞并不意味着即可治疗疾病，还需要调控外源性基因序列的表达水平，过低的表达水平不能产生治疗效果，而过高的表达水平可能会增加脱靶效应。

4 精准靶向病灶

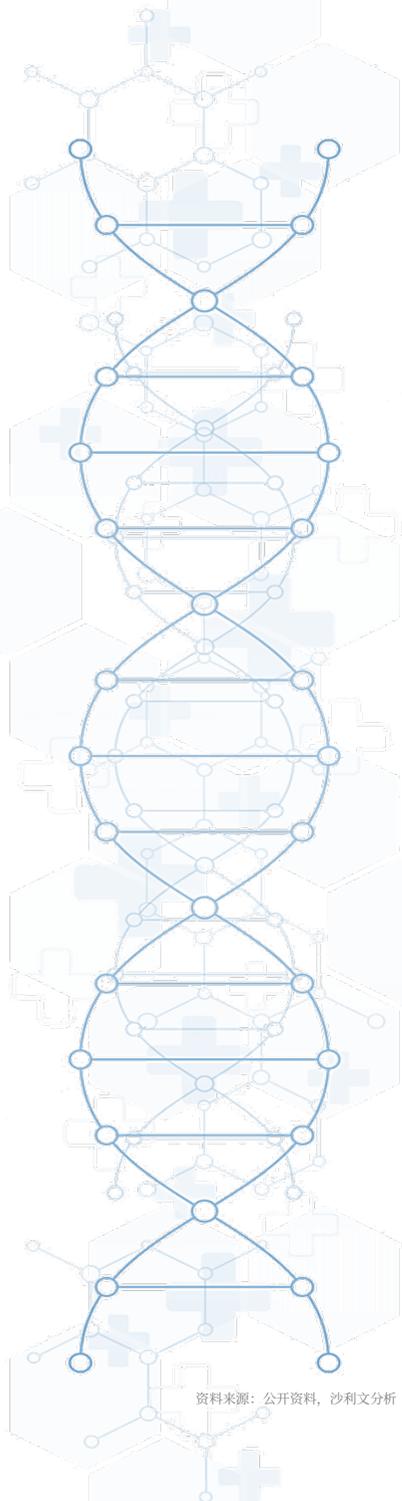
基因药物可通过静脉注射、局部注射等方式进入患者体内，但由于递送系统的特性，可能会出现肝脏、脾脏等非靶器官积累的情况，影响靶器官药物浓度。

5 规模化生产

目前病毒载体是基因药物的首选技术，但其存在生产工艺复杂、批次间稳定性、工艺规模化放大生产等挑战；质粒DNA规模化生产存在工程菌稳定性、目的质粒丢失、质粒难以进入层析介质空隙等问题。

6 产品质量控制

基因药物生产过程中涉及包括原辅料、病毒载体、质粒载体、细胞基质、基因药物等的制备质控、稳定性质控等环节。



资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域的技术进展例举



Sniper2L核酸酶

韩国延世大学的Hyongbum Henry Kim等人于2023年3月在《Nature Cell Biology》上报道了一种同时兼具高保真性、高活性的SpCas9变体Sniper2L。Spcas9介导的基因组编辑存在脱靶效应、在靶标位点的编辑效率较低等问题，其应用受到限制。虽然已开发出一些高保真的变体，如leSpCas9、Cas9-HF1、HypaCas9等，但经大规模的靶标测试发现这些变体在减少脱靶的同时也导致了靶标位点编辑效率的降低。而Sniper2L是一种在不牺牲编辑活性而获得高保真性的Cas9突变体，为基于CRISPR-Cas9的疗法提供了更安全高效的“升级”。



PVC递送系统

麻省理工学院的张峰团队于2023年3月在《Nature》杂志上发表最新研究成果，其团队成功破译了发光杆菌毒力盒（Photorhabdus virulence cassette, PVC）系统特异性识别细胞的机制，将其改造为可靶向特定人和小鼠细胞的PVC，并成功将spCas9、锌指脱氨酶（ZFD）以及细胞毒素等不同的效应元件装载入PVC中，实现了在小鼠体内的靶向递送。PVC系统的诞生首次实现了特异性向细胞内直接递送蛋白质，直接绕过了递送蛋白质基因序列随后面临的诸多技术问题，为基因药物带来了全新策略。



MinsePIE评估先导编辑效率

英国Wellcome Sanger研究院和爱沙尼亚塔尔图大学的研究人员基于机器学习的算法开发出了一种名为MinsePIE的新工具，并于2023年2月将研究成果发表在《Nature Biotechnology》上。先导编辑（Prime editing）是目前最先进的基因编辑系统之一，可以在不断裂靶细胞的DNA双链的情况下，定点插入长片段DNA序列，但目前仍不清楚哪些因素决定了先导编辑系统的编辑效率。而MinsePIE可以评估先导编辑系统中插入序列的长度和组成、细胞系、目标位点以及先导编辑器的不同版本如何影响插入效率，或将成为助力基因编辑疗法研发的强大工具。



T4-AAV递送载体

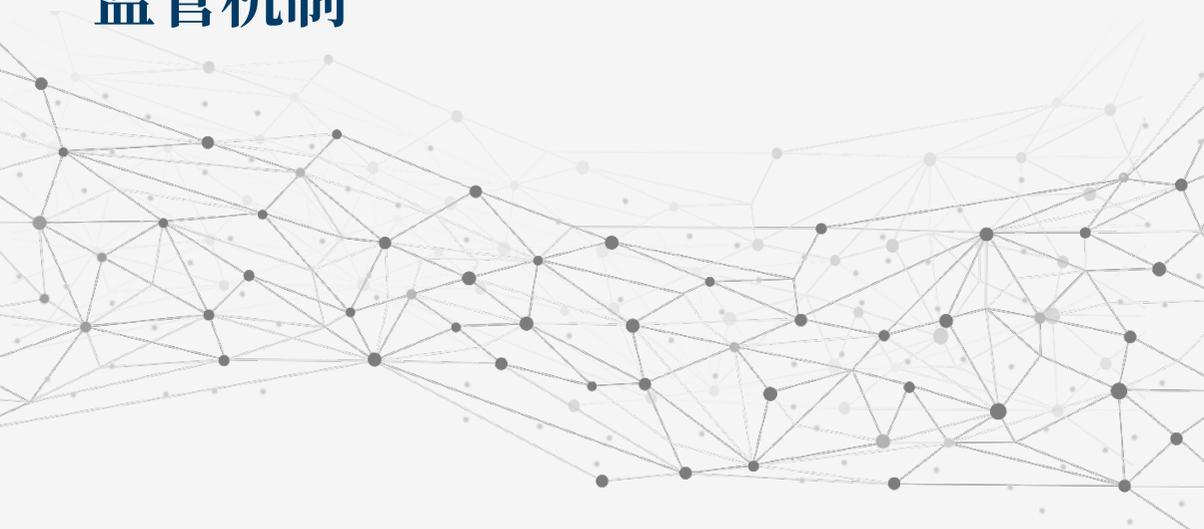
美国天主教大学的研究团队于2023年5月在《Nature Communications》杂志上报道了一种基于T4噬菌体开发的人工病毒载体（T4-AVV）并成功实现Cas9的包装和体外功能验证。现有AAV的极限运载能力为4.9kb，难以应对CRISPR、BE等基因编辑原件4-6kb的长度，而使用更大运载能力的LNP或将基因编辑原件分拆由多个AAV递送均会降低部分特异性和递送效率。T4-AAV运载能力约为迄今最大容量载体病毒的20倍，可高效、快速地递送基因；不仅可以递送超长链DNA，还可同时搭载多种其它分子，一次性对细胞进行多项修复和改造。该技术在未来有望降低体内基因编辑递送的技术门槛，对于新型疗法开发有重要意义。

资料来源：文献检索，沙利文分析

第三章

基因药物领域

监管机制

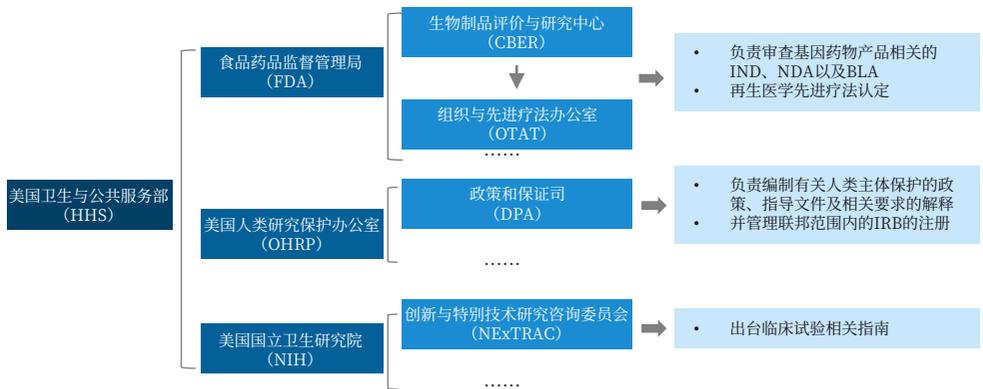


美国基因药物监管现状

■ 美国基因药物监管体系

美国卫生与公共服务部（United States Department of Health and Human Services, HHS）下属食品药品监督管理局（FDA）、美国人类研究保护办公室（Office for Human Research Protections, OHRP）、美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）共同负责美国基因药物监管工作。其中，FDA下设生物制品评价与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）及其子部门组织与先进疗法办公室（Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT）负责对基因药物产品的IND、NDA、BLA审查。

图：美国基因药物产品监管体系



■ 美国基因药物监管制度

美国对于基因药物产品的监管已建立了法律、法规、管理制度与指南的三级制度体系。在法律层面，主要法律依据为《美国食品、药品和化妆品法案》（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act）及《公共卫生服务法案》（Public Health Service Act, PHS Act）第351条和361条；在法规层面，主要法规为《美国联邦法规》（Code of Federal Regulations）第21章A、C、D、F、L分章，其中第L分章中的第1271部分是专门对人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品（Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products, HCT/P）的监管。

《公共卫生服务法案》将人体细胞和组织分为低风险产品和高风险产品两类管理：

- **低风险生物制品：**符合21 CFR 1271.10 (a) [1]列出的所有标准，受PHS Act 361条的监管，低风险生物制品不需要向FDA提交新药申请和上市前评估，只需在FDA进行产品登记。
- **高风险生物制品：**不符合21 CFR 1271.10 (a) 列出的所有标准的产品，受PHS Act 351条的监管，应严格按照药品管理要求向FDA提交新药申请IND和生物制品许可申请（Biologic License Application, BLA）

资料来源：FDA，文献检索，公开资料，沙利文分析

美国基因药物监管政策

图：美国基因药物监管制度例举

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
人类基因治疗产品给药后的长期随访 Long Term Follow-Up after Administration of Human Gene Therapy Products	2006	FDA	加强了上市后对患者进行的长期健康随访，提供有关设计长期随访（LFTU）观察性研究的建议，以便收集基因治疗产品给药后延迟不良事件的数据
人类基因疗法新药申请的化学、制造和控制信息 Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigation New Drug Application (INDs)	2008	FDA	提供关于基因治疗产品的安全性、均一性、质量、纯度和有效性等支持信息的建议，适用于人类基因治疗产品，以及含有人类基因治疗产品或装置的组合
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
细胞和基因治疗产品早期临床试验涉及的考量 Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products	2015	FDA	指南提供了OCTGT目前对主要目的为初步评估试验物安全性、耐受性或可行性的临床试验提出的建议
基因治疗、载体疫苗和相关重组病毒微生物产品环境评估需求和内容确定行业指南 Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectors Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products	2015	FDA	提供了为IND、BLA（生物制品许可申请）或BLA补充提交EA（环境评估）时要考虑的内容并提供了EA提交的内容和格式的信息
用于基因疗法的微生物载体的建议 Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy	2016	FDA	针对用于基因疗法早期临床研究的微生物载体，提供关于产品生产及表征、临床前研究及临床研究的建议
21世纪治愈法案 21 st century cures bill	2016	FDA	对再生医学先进疗法（RMAT）引入加快审批程序，对治疗危急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，可认定RMAT资格并加速审批
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
在产品制造和患者随访期间，测试逆转录病毒载体基因治疗产品具有复制能力的逆转录病毒 Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up	2020	FDA	建议对复制型逆转录病毒（RCR）进行测试，以排除基于载体的人类基因治疗产品中RCR的存在。该指南提供了有关基于逆转录病毒载体的基因治疗产品的生产过程中以及对患者进行后续随访期间进行RCR测试的建议，包括测试的材料、数量和方法
根据孤儿药法规解释基因治疗产品的相同性 Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations	2021	FDA	指南提供孤儿药法规下确定人类基因治疗产品相同性的想法，以实现孤儿药指定和孤儿药独占性
结合人类基因组编辑的人类基因治疗产品 Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing	2022	FDA	向开发涉及人类体细胞基因组编辑的人类基因治疗产品的研究团队给出了IND申请的建议，包括产品的设计、制造、测试、临床前安全评估和临床试验设计
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
制造变化与人类细胞和基因治疗产品的可比性行业指南草案 Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products Draft Guidance for Industry	2023	FDA	为基因治疗产品的IND的申办者和BLA的申请人提供关于产品可比性和临床试验和已获许可的基因治疗产品生产变更管理的建议。提供基于生命周期方法管理和报告基因治疗产品的生产变更，以及可比性研究，以评估生产变更对产品质量的影响

资料来源：FDA，沙利文分析

欧盟基因药物监管现状

■ 欧盟基因药物监管情况

欧洲药品管理局（EMA）的先进疗法委员会（CAT）负责基因药物临床试验审批、上市申请、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。通过审评的产品由人用药品委员会做出最后建议，最终推荐EMA批准后授予认证证书并由EMA继续检测药品的安全性和有效性。

图：欧盟基因药物产品监管制度例举

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测试提供指导，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	将基因治疗产品纳入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
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
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
ICH S12基因治疗产品的非临床生物分布考虑指南 ICH S12 Guideline on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products	2023	EMA	为基因治疗（GT）产品开发中的非临床生物分布（BD）研究提供统一的建议。为非临床双相障碍评估的总体设计提供了建议。还提供了解释和应用BD数据以支持非临床开发计划和临床试验设计的考虑

资料来源：公开资料，沙利文分析

日本基因药物监管现状

■ 日本基因药物监管情况

日本将基因治疗、细胞治疗、组织工程产品从药品、医疗器械的再生医学产品中独立出来单独监管，重新修订了《药事法》，并于2013-2014年连续出台了《再生医学促进法》和《再生医学安全法》，作为基因药物产品发展的法律依据。日本再生医疗领域的主要国家监管部委包括厚生劳动省、经济产业省、文部科学省、医药品医疗器械综合机构。四个机关单位在研究推动、设计开发、许可认定、品质评价、程序审查等具体事务上各有侧重和分工协作，另外日本标准协会（Japanese Standards Association, JSA）负责安全性评价等行业标准制定。

■ 日本“双轨制”监管制度

日本对基因药物实行“双轨制”管理，仅是在诊所或医院等机构内部实施的基因治疗，以及研究者发起的临床试验属于《再生医疗安全确保法》的管辖范畴，由厚生劳动省（Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW）管理并备案。以产品上市为目的的基因药物或如果有第三方企业等介入的基因操作、加工制备、生产销售等，则由药品医疗器械管理局（Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA）管理按照修订后的《药事法》管理。

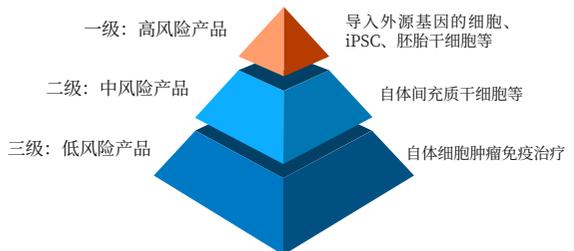
图：日本基因药物的“双轨制”监管体系



■ 细胞和基因治疗产品三级风险申报制度

依据《再生医学安全法》，日本细胞和基因治疗产品按照三级风险进行申报，一级高风险产品指未在人体使用过，如导入外源基因的自体或异体细胞、iPSC细胞、胚胎干细胞等；二级中风险产品指已经在人体使用过，如自体间充质干细胞等；三级低风险产品指自体细胞肿瘤免疫治疗等。

图：三级风险申报



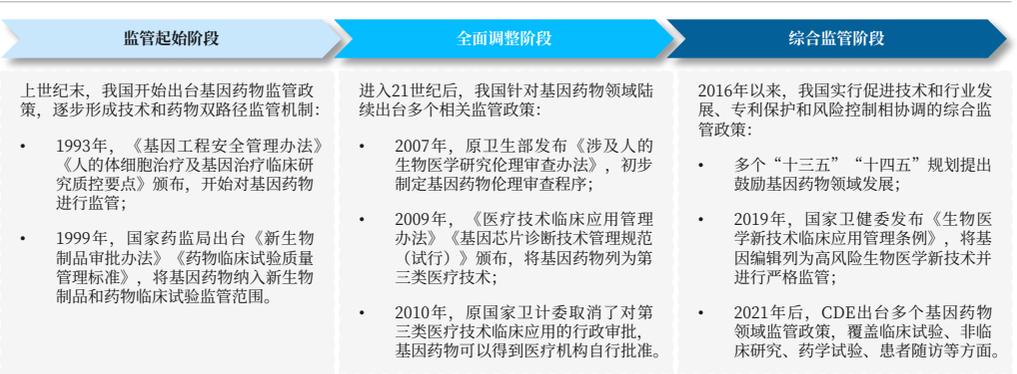
资料来源：文献检索，沙利文分析

中国基因药物监管现状

■ 中国基因药物监管发展概览

中国在基因药物领域的基础研究和临床试验开展较早，首个临床试验可追溯到1991年（B型血友病患者展开的基因药物治疗临床试验），但当时对基因药物的监管政策法规相对滞后，对于研究开发的多个环节设计的具体内容没有详细要求与规定，约束性不强。2003年，国家药监局发布“人类基因治疗研究和剂型质量控制技术指导原则”，逐步开始加强基因药物的监管。2018年，中国开始加强对基因药物及生物安全等领域的技术指导和法律法规制定。近年来相继发布《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则（试行）》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》等文件，持续优化我国基因药物监管体系。

图：我国基因药物监管发展历程



■ 中国基因药物监管体系

与日本监管机制类似，我国对基因药物的监管也实行“双轨制”，由国家药品监督管理局（NMPA）和国家卫生健康委员会共同管理，NMPA主要负责基因药物的安全性、有效性审查和临床试验审批；国家卫健委负责监管由研究者发起的临床试验（IIT）和批准后的临床应用环节。

图：我国基因药物监管体系



资料来源：公开资料，沙利文分析

中国基因药物相关监管政策

图：中国基因药物监管制度例举

	相关内容	政策及发布时间	发布机构
利好政策	重点发展针对新靶点、新适应症的嵌合抗原受体T 细胞 (CAR-T)、嵌合抗原受体NK 细胞 (CAR-NK) 等免疫细胞治疗、干细胞治疗、基因治疗产品和特异性免疫球蛋白等。	《“十四五”医药工业发展规划》(2021)	科技部、发改委等9部门
	围绕加快创新药上市审批、强化上市后监管, 建设药品监管科学研究基地, 建设基因治疗产品等质量及安全性评价技术平台。	《“十四五”生物经济发展规划》(2021)	发改委
	将基因编辑技术定义为前瞻谋划未来产业, 明确在基因编辑领域组织实施未来产业孵化与加速计划。	《“十四五”规划和2035年远景目标纲要》(2021)	国务院
	提出在基因编辑等重点领域培育一批具有国际竞争力的企业。	《长三角G60科创走廊建设方案》(2021)	科技部、发改委等6部门
	鼓励企业进行基因治疗等技术研究, 允许依法依规开展新型生物治疗业务。	《国务院关于印发6个新设自由贸易试验区总体方案通知》(2019)	国务院
	明确加强基因治疗的原创性研究; 明确突破新型基因治疗载体等关键临床转化技术的目标。	《“十三五”生物技术创新专项规划》(2017)	科技部
	提出开发针对重大遗传性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤的基因治疗新技术; 提出推进相关配套平台的建设和推进研究转化。	《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》(2016)	国务院
	提出重点发展基因治疗药物、干细胞和免疫细胞等治疗产品。	《医药工业发展规划指南》(2016)	科技部
	提出加快推进基因编辑技术等生命科学前沿关键技术的突破, 提升原创水平。	《“十三五”国家科技创新规划》(2016)	国务院
	明确提出加强发展基因治疗、细胞治疗等新技术与装备。	《生物产业发展规划》(2013)	国务院
监管政策	干细胞治疗和基因治疗被明确列为依托优势企业建设完善医学产学研紧密结合的新药研发平台的重点方向。	《“十二五”国家战略性新兴产业发展规划》(2012)	国务院
	支持免疫治疗、基因治疗、干细胞治疗等新技术产业化, 发展新型抗体药物、核酸药物、基因治疗药物等生物医药。	《医学科技发展“十二五”规划》(2011)	科技部等10部门
	为细胞和基因治疗产品临床研发过程中沟通交流的资料准备和临床研发要素考虑等提供建议。	《细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则(征求意见稿)》(2023)	CDE
	对体内基因治疗产品提出科学性建议和一般性技术要求。	《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》(2022)	CDE
	为质粒DNA、RNA、基因改造病毒、细菌或细胞以及基于基因编辑技术等基因治疗产品开展长期随访临床研究提供技术指导。	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》(2021)	CDE
	提出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。	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》(2021)	CDE
	为基因治疗产品研发提供建议, 以帮助设计合适的非临床研究计划, 并作为非临床评价的参考, 以支持开展相应的临床试验。	《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则(试行)》(2021)	CDE
	对基因转导与修饰系统的药学研究提出一般性技术要求。	《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则》(2020)	CDE
	提出基因治疗产品的一般性技术要求以及监管机构监管和评价基因治疗产品的参考。	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》(2020)	CDE
	对基因治疗制品生产和质控的通用性技术要求, 包括制造、特性分析、标准品/参照品/对照品、制品检定、贮存、有效期和标签等内容。	《人用基因治疗制品总论》(2019)	国家药典委员会
将基因编辑列为高风险生物医学新技术, 明确临床研究由国务院卫生主管部门管理; 明确开展临床应用的各方职责和技术准入门槛等。	《生物医学新技术临床应用管理条例》(2019)	国家卫健委	

资料来源: 国务院, 科技部, 卫健委, 药典委, CDE, 沙利文分析

第四章

基因药物领域

研发现状与市场潜力



全球获批的基因药物概览

■ 全球已获批的基因药物概览

截至2023年11月，全球有12款基因药物获批上市。治疗领域覆盖肿瘤、血液系统疾病、神经系统疾病、眼科、骨骼肌肉系统等。

图：全球获批的基因药物

产品名称	研发企业	首次获批时间	获批国家/地区	递送系统	获批适应症
Elevidys	Sarepta Therapeutics & 罗氏	2023	美国	AAV	杜氏肌营养不良
Vyjuvek	Krystal Biotech	2023	美国	HSV	营养不良型大疱性表皮松解症
Upstaza	PTC Therapeutics	2022	欧盟、英国	AAV	芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症
Hemgenix	uniQure	2022	美国、欧盟、英国	AAV	血友病B
Roctavian	BioMarin	2022	欧盟、英国、美国	AAV	血友病A
Adstiladrin	Ferring Pharmaceuticals	2022	美国	腺病毒	非肌层浸润性膀胱癌
Zolgensma	诺华	2019	美国、欧盟、英国、日本、澳大利亚、加拿大、巴西、以色列、中国台湾、中国香港、韩国等	AAV	脊髓性肌萎缩症
Collategene	AnGes	2019	日本	质粒	严重肢体缺血
Luxturna	Spark Therapeutics	2017	美国、欧盟、英国、澳大利亚、加拿大、韩国、日本、中国台湾	AAV	Leber先天性黑蒙2型
Glybera*	uniQure	2012	欧盟	AAV	脂蛋白脂肪酶缺乏症
Neovasculgen	Human Stem Cells Institute	2011	俄罗斯、乌克兰	质粒	外周血管疾病，肢体缺血
Rexin-G	Epeius	2006	菲律宾	逆转录病毒	实体瘤

*: 该产品已于2017年撤市

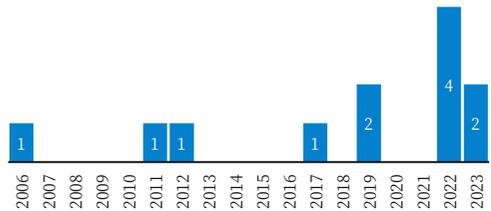
资料来源：ASCGT，公开信息，沙利文分析

全球获批的基因药物情况分析

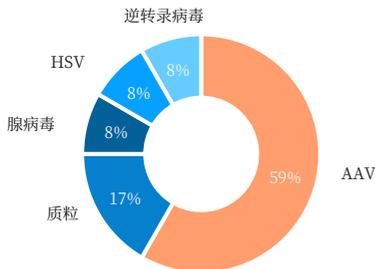
■ 获批基因药物分析——按时间

基因药物获批数量持续增长。2006年，菲律宾批准 Rixin-G 用于治疗重度肢体缺血等周围血管动脉病；2012年，欧盟批准首款基因药物 Glybera，适应症为脂蛋白脂肪酶缺乏症。2019年及后，基因药物获批数量增加，2022 年有 4 款基因药物获批，仅 2023 年截至 11 月已有 2 款基因药物获批上市。随着基因药物相关技术的发展，未来基因药物有望迎来更多产品上市。

图：基因药物获批时间情况



图：全球获批的基因药物载体类型



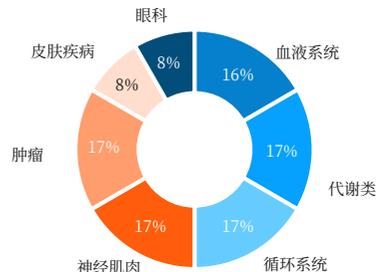
■ 获批基因药物分析——按载体类型

已获批基因药物使用的递送载体包括 AAV、质粒、腺病毒、HSV、逆转录病毒。其中，AAV 被使用得最多，占比为 59%，是因为该病毒的免疫原性较低，各类亚型具有不同的组织亲和力，且生产工艺成熟。

■ 获批基因药物分析——按治疗领域

全球获批的基因药物主要涉及血液系统、代谢类、循环系统、神经肌肉系统及肿瘤，各有 2 款产品获批上市；皮肤疾病、眼科、免疫系统领域各有 1 款产品获批。

图：全球获批的基因药物治疗领域



注：获批产品数据截至 2023 年 10 月 31 日

资料来源：ASCGT，沙利文分析

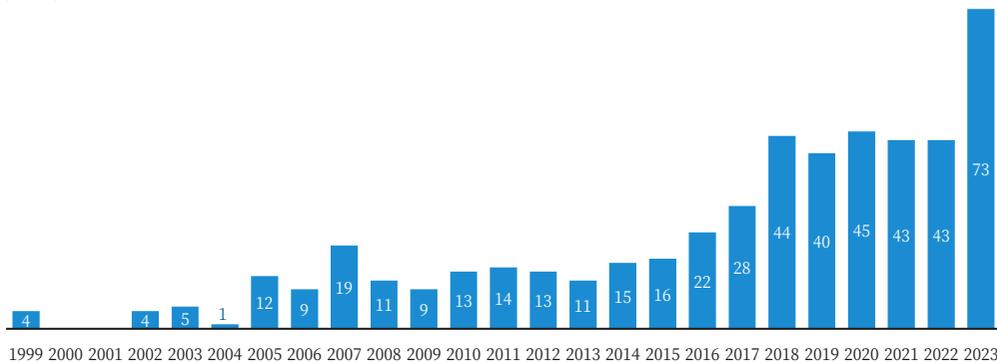
全球基因药物在研管线分析（一）

■ 基因药物注册临床试验概况

根据ClinicalTrials临床试验数据库的检索结果，截至2023年10月31日，按注册临床编码统计，有近500个基因药物临床试验注册。2005年前，每年注册的基因药物临床试验数量在个位数；2005~2017年，每年注册的临床试验数量呈增长趋势，数量从十余个增长至近30个；2018年起，基因药物赛道热度持续提升，每年有超40个临床试验注册，并于2023年超过70个。

图：全球基因药物临床试验注册情况——按年份分析

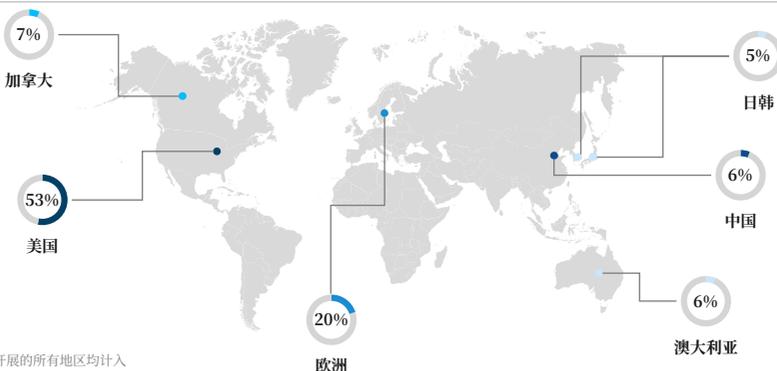
单位：个



■ 全球基因药物在研管线梳理——按试验地区/国家分类

根据ClinicalTrials临床试验数据库的检索结果，基因药物临床试验地区主要集中在美国、欧洲、加拿大、中国内地、澳大利亚和日韩等国家或地区。美国开展的基因药物临床试验数量最多，截至2023年10月31日，按注册号统计，美国基因药物临床试验为354个，欧洲紧跟其后为136个，中国内地的临床试验41个。

图：主要国家/地区基因药物临床试验情况



注：多中心临床试验开展的所有地区均计入

资料来源：ClinicalTrials, 沙利文分析

全球基因药物在研管线分析（二）

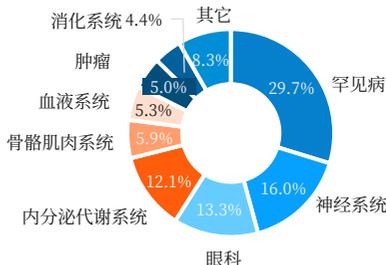
■ 在研基因药物情况分析

根据ClinicalTrials数据，截至2023年10月31日，按在研药物数量统计，全球有近300个基因药物产品管线正在研发中。

■ 全球基因药物在研管线分析——按疾病领域

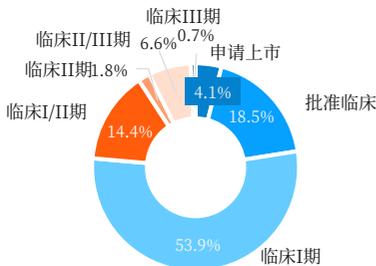
截至2023年10月31日，全球在研基因药物按治疗领域主要为罕见病，占比29.7%；神经系统、眼科、内分泌领域布局管线较多，占比分别为16.0%、13.3%和12.1%；骨骼肌肉系统、血液系统、肿瘤、消化系统也有多条在研管线。

图：全球在研基因药物管线分析——按疾病领域



注：若某款药物涉及多个疾病领域，则均纳入统计

■ 全球在研基因药物管线分析——按临床分期



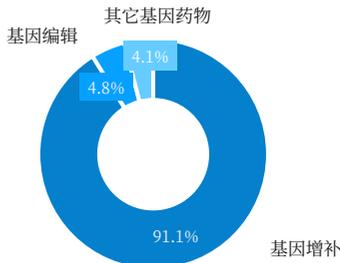
■ 全球基因药物在研管线分析——按临床分期

截至2023年10月31日，全球在研基因治疗药物临床试验绝大多数处于早期研发阶段，批准临床、I期、I/II期临床合计占比约86.8%；进入II/III期、III期临床的管线期临床分别为6.6%和0.7%；有数款产品顺利完成临床试验，处于上市申请阶段。

■ 全球基因药物在研管线分析——按药物类型

截至2023年10月31日，全球在研基因治疗药物包括基因增补药物、基因编辑药物、其它基因药物三类，其中基因增补类型药物在研管线最多，占比高达91.1%，基因编辑、其它基因药物占比分别为4.8%、4.1%。

图：全球在研基因药物管线分析——按药物类型



资料来源：ClinicalTrials, 沙利文分析

中国基因药物在研管线分析

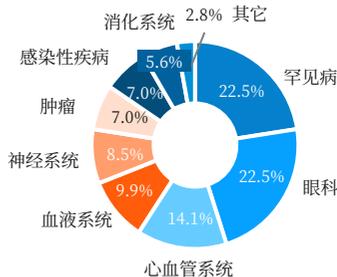
■ 在研基因药物情况分析

根据CDE数据，截至2023年10月31日，按在注册号统计，中国内地有40余个基因药物管线。

■ 中国基因药物在研管线分析——按疾病领域

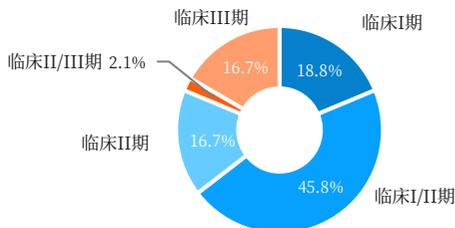
CDE数据显示，中国内地在研基因药物以罕见病和眼科为主，赛道火热，占比均为22.5%；此外，心血管系统、血液系统、神经系统、肿瘤、感染性疾病、消化系统也有数款药物在研。

图：中国在研基因药物管线分析——按疾病领域



注：若某款药物属于多个疾病领域，则均纳入统计

图：中国在研基因药物管线分析——按临床分期



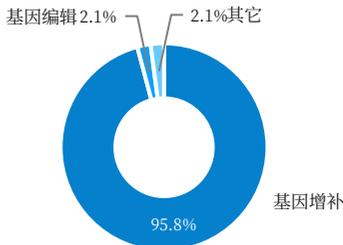
■ 中国基因药物在研管线分析——按临床分期

根据CDE数据，截至2023年10月31日，中国在研基因治疗药物主要集中在早期临床阶段，临床试验绝大多数为I期、I/II期，合计占比为64.6%，少数管线进入III期临床、II/III期临床。

■ 中国基因药物在研管线分析——按技术路线

截至2023年10月31日，CDE注册临床试验绝大多数基因药物技术路线为基因增补，基因编辑仅1款产品获批注册临床。

图：中国在研基因药物管线分析——按技术路线



资料来源：CDE，沙利文分析

基因药物在罕见病领域的应用——先天性黑蒙症

■ 先天性黑蒙简介

先天性黑蒙症 (Leber Congenital Amaurosis, LCA) 是一类遗传性视网膜疾病的统称, 主要为常染色体隐性遗传, 全球发生率约为2~3人每10万新生儿, 为新生儿失明的最为常见的诱因, 占遗传性视网膜疾病的5%以上, 在全球范围内占盲校儿童盲原因的20%。大多数LCA患者在婴儿期或儿童期就开始出现严重的视力障碍, 直至彻底失明。LCA的病理是因影响视网膜功能的重要基因突变引起的功能丧失, 根据变异的染色体号码和具体受影响基因的位置LCA分类多达18个, 其中最为常见的是LCA2型和10型, 分别由一号染色体上RPE65和12号染色体上的CEP290基因突变引起表达错误。



新生儿发病率~2/100,000

■ 先天性黑蒙的诊疗和未被满足的临床需求

LCA的诊断通常通过基因检测, 但是由于分类的多样性、研究的不足和患者招募的困难, 该类疾病一直没有传统的疗法, 属于长期被疏忽的一类疾病。现有的唯一疗法为Spark Therapeutics公司研发、2017年在美国上市的Luxturna (已被罗氏收购), 该疗法是全球第一个由腺相关病毒 (AAV) 搭载的针对视网膜类疾病的基因疗法。但是由于该产品只针对有RPE65突变的2型LCA, 还不能解决大多数LCA患者无药可用的困境, 针对其它类型LCA的基因疗法有望突破。

图: Luxturna体内基因治疗先天性黑蒙症机制

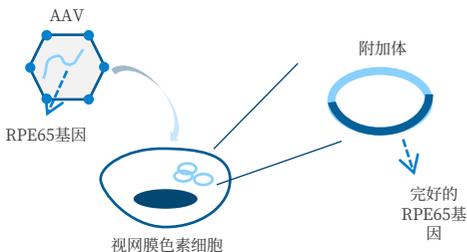
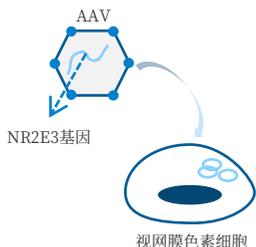


图: OCU-400体内基因治疗先天性黑蒙症机制



■ 先天性黑蒙症2型基因药物: Luxturna

Luxturna单眼价格达到了约43万美金, 是通过向视网膜RPE细胞直接注射使用重组DNA技术修饰过的AAV以实现治疗目的。嵌有完好RPE65基因的附加体在细胞中表达完整RPE65蛋白, 使视网膜能够恢复正常的功能。长期跟踪实验发现, 通过AAV递送的RPE65表达在一年之后会逐渐减弱, 通常推荐每一个季度进行一次注射, 高昂的价格和较高使用频率导致该药物销量欠佳。

■ 先天性黑蒙症10型基因药物: OCU-400

OCU-400是由Ocugen开发的一款处于临床I/II试验期的利用AAV载体治疗色素性视网膜炎和LCA10型的基因药物。OCU400将细胞核激素受体 (NHR) 基因NR2E3的功能拷贝整合到AAV载体中并递送至视网膜靶细胞。作为一种有效的功能调节基因, NR2E3在视网膜内的表达有助于重置视网膜稳态、稳定细胞并潜在地挽救光感受器变性。临床试验结果显示OCU400具有良好的安全性, 并通过多亮度运动测试 (MLMT) 和最佳矫正视力评估 (BCVA) 改善了患者的视力。OCU400先后被FDA和EMA授予孤儿药称号。

资料来源: 文献检索, 公司官网, 公开资料, 沙利文分析

基因药物在罕见病领域应用——脊髓性肌肉萎缩

■ 脊髓性肌肉萎缩简介

脊髓性肌萎缩症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）是一种罕见遗传性疾病，在活产新生儿中的发病率约1/10,000，是导致婴儿死亡的常见遗传疾病。SMA发病原因为位于5号染色体长臂的运动神经元存活基因1（SMN1）出现缺陷或缺失，最为常见的是位于7号外显子的缺陷，该缺陷影响剪接体组合和信使RNA的翻译，从而导致神经元细胞凋零。根据症状出现的时间差异，SMA可分为4类：一类患者在出生时或出生数天内出现明显肌无力和呼吸衰竭，95%的该类患者在1岁前死亡，超60%的患者属于第一类；第二类患者在出生后3-15月内出现肌无力，大多患者早年死亡，幸存患者大多伴有严重的肌无力和脊柱弯曲；第三类患者在出生后15-19月出现病症，肌无力通常由下肢发展至上肢，患者寿命取决于呼吸问题的严重程度；第四类患者症状首次出现一般在30岁以后，病情发展缓慢，对患者的行动与寿命影响较小。

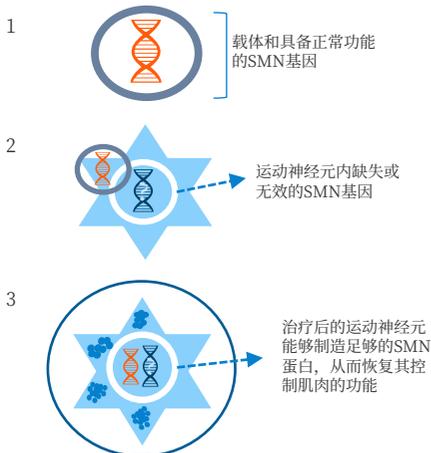


新生儿发病率~1/10,000

■ 脊髓性肌肉萎缩的诊疗和未被满足的临床需求

脊髓性肌萎缩症的诊断方法包括对患者行动能力的评价、家族病史的问询、肌电图和血液检查。SMA目前没有治愈方法，医生一般采取对症支持治疗，以达到延长患者寿命、提升患者生活质量的目的。传统治疗方法对于患者的帮助有限，患者的治疗给家庭造成了巨大的经济和时间负担。其它治疗产品包括渤健和伊奥尼斯的Nusinersen和罗氏的Risdiplam都是通过改变SMN2基因信使RNA剪接规律，间接增加完好SMN1蛋白的数量。该类产品的弊端体现在其高昂的价格、高感染风险和长期给药频率，单次可治愈的基因药物有望带来新的突破。

图：Zolgensma体内基因治疗SMA机制



■ 脊髓性肌肉萎缩基因药物：Zolgensma

Zolgensma是由诺华旗下的AveXis开发的针对SMA的基因药物，于2019年获得FDA批准上市，成为第一款针对SMA的基因药物，适应症是2岁以下SMA患者。目前该产品已在欧洲、日本、澳大利亚、巴西、加拿大等地区上市，单价为210万美金，上市首年销售额达3.61亿美元，2022年销售额达到13.7亿美元。

■ Zolgensma治疗原理以及疗效

Zolgensma利用AAV载体递送SMN1基因至脊髓运动神经元，从而提升具有完整功能的SMN蛋白表达量，进而治愈疾病的全新体内基因疗法。患者只需通过一次静脉注射，即可实现长期稳定治疗效果，一次性治愈遗传病。Zolgensma的出现为患儿与其家庭带来了从延缓病情到治愈疾病的希望。根据START临床试验数据，接受Zolgensma治疗的患者达到了该疾病自然史中前所未有的里程碑式运动目标，包括坐、说话和（部分患者）行走等，且给药后近四年内疗效未减弱。

资料来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

基因药物在肿瘤领域的应用——膀胱癌

■ 膀胱癌简介

膀胱癌 (Bladder) 是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤，主要症状表现为血尿，根据肿瘤是否浸润肌层可分为非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 及肌层浸润性膀胱癌 (MIBC)，其中 NMIBC 约占 75%。膀胱癌的病因分为内外因素，外因包括吸烟和长期接触工业化学产品等，内因主要是基因异常，相关癌基因包括 HER-2、HRAS、BCL-2、FGFR3、C-myc、MDM2、MSH2 等；另一种分子机制是编码调节细胞生长、DNA 修复或凋亡的蛋白抑制基因失活，使 DNA 受损的细胞不发生凋亡，导致细胞生长失控，如 P53、RB、P21 等抑癌基因的 17、13 及 9 号染色体的缺失或杂合性丢失。膀胱癌发病率位居恶性肿瘤的第 9 位，男性恶性肿瘤的第 7 位 (9.5/10 万，死亡率居恶性肿瘤的第 13 位，男性死亡率为 (3.2/10 万)。2021 年，IARC 数据显示全球新增膀胱癌患者约 58.8 万例，NCCR 数据显示我国新发膀胱癌患者约有 8.7 万人。



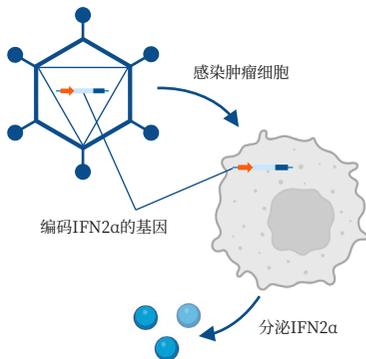
男性发病率~9.5/100,000

男性死亡率~3.2/100,000

■ 膀胱癌的诊疗和未被满足的临床需求

膀胱癌的诊断依据患者病史、症状及体征，结合实验室检查、影像学检查、尿细胞学及尿肿瘤标记物检查、膀胱镜检查进行临床诊断，其中膀胱镜下活检病理学检查是诊断膀胱癌的金标准。由于 NMIBC 及 MIBC 发生发展的分子机制不同，根据基因分析的多种膀胱癌分子分型初步应用于临床。NMIBC 的标准治疗手段首选诊断性经尿道膀胱肿瘤切除术 (TURBt)，其它治疗方法包括膀胱灌注治疗 (丝裂霉素、吉西他滨、吡柔比星当)、卡介苗 (BCG) 灌注免疫治疗、部分或全部切除膀胱等；MIBC 治疗包括化疗、免疫治疗、手术治疗、放疗等。但是，NMIBC 电切术后，残余的肿瘤容易导致复发，有研究显示首次 TURBt 后肿瘤残留率为 4%~78%，5 年内复发率为 24%~84%，亟待新的有效治疗方法。

图：Adstiladrin 治疗非浸润性膀胱癌的机制



■ 非浸润性膀胱癌基因药物：Adstiladrin

Adstiladrin 是由 Ferring Pharmaceuticals 开发的一种用于治疗高风险非肌层浸润性膀胱癌，于 2022 年获 FDA 批准上市，成为第一款针对膀胱癌的基因药物，定价 350 万美元。

■ Adstiladrin 治疗原理及疗效

Adstiladrin 使用腺病毒作为递送载体，含编码干扰素 α -2b 的基因片段，每三个月通过膀胱注射给药，持续 12 个月。载体进入膀胱壁细胞后，释放干扰素 α -2b 基因，细胞的内部基因/DNA 机制“拾取”基因并翻译其 DNA 序列，分泌大量干扰素 α -2b 蛋白 (一种人体天然抗癌蛋白) 发挥作用。Adstiladrin 的 III 期临床试验结果显示经过 3 个月 1 次 Adstiladrin 治疗后，有 51% (50/98) 患者实现了完全缓解 (CR)；在达到初始 CR 的患者中，有 46% (23/50) 在 12 个月时继续保持无高级别复发状态。

资料来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

基因药物在血液病领域的应用——血友病B

■ 血友病B简介

血友病B (Hemophilia B) 是一种X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, 由凝血因子 IX (FIX) 功能不全或缺乏引起。所有血友病患者中, 血友病B占15%~20%。血友病患者临床表现为关节、肌肉和深部组织出血, 也可有胃肠道、泌尿道、中枢神经系统出血以及拔牙后出血不止等。若反复出血, 不及时治疗可导致关节畸形和(或)假肿瘤形成, 严重者可危及生命。外伤或手术后延迟性出血是本病的特点。根据患者凝血因子活性水平可将血友病分为轻型、中间型和重型。轻型患者一般很少出血, 重型患者自幼可有自发性出血(可发生于身体的任何部位), 中间型患者介于两者之间。《中国血友病诊治报告2023》数据显示, 中国血友病患病率在(2.73-3.09)/10万。中国国家血友病登记系统数据显示, 2007-2021年, 血友病B登记患者达3,782例。

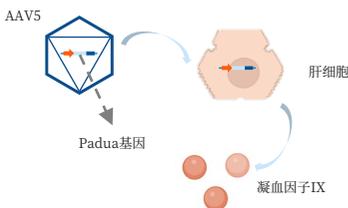


中国血友病发病率~2.73-3.09/10万

■ 血友病的诊疗和未被满足的临床需求

血友病B诊断需结合需要结合临床表现、家族史、实验室检查完成。血友病B实验室检查包括血小板技术、凝血酶元时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原定量等。确诊血友病B依赖于FIX活性 (FIX : C), 血友病B患者FIX : C减低或缺乏。目前血友病B治疗仍以替代治疗为主, 首选药物为FIX制剂或病毒灭活的血源性凝血酶原复合物 (aPCC), FIX制剂每日使用一次, 并徐根据患者的体重、出血部位及严重程度、手术方式峰制定个性化治疗方案。血友病B患者需要反复静脉输注, 难以保持稳定的凝血因子水平, 对于伴抑制物的患者无法有效进行预防治疗, 亟待更便捷、疗效更稳定的新治疗手段。

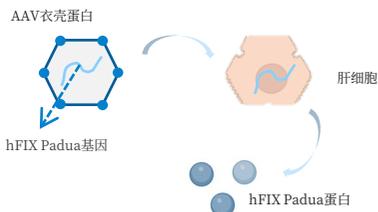
图: Hemgenix体内治疗血友病B的机制



■ 血友病B基因药物上市产品: Hemgenix

Hemgenix由uniQure公司研发, 是一种治疗血友病B的一次性基因药物。该药采用静脉输注方式给药, 通过AAV5载体递送凝血因子IX的Padua基因变体, 可在肝细胞中表达和分泌凝血因子IX, 提升血液中IX因子水平, 达到限制出血发生的目的。HOPE-B研究结果显示, 接受Hemgenix治疗6个月、18个月后凝血因子IX活性较基线分别增加36.2百分点、34.3个百分点, 患者平均每年减少248,825IU凝血因子IX用量。该药于2022年在美国获批上市, 是全球第一款血友病B基因药物, 该药定价350万美元。

图: VGB-R04体内治疗血友病B的机制



■ 血友病B基因药物在研药物: VGB-R04

天泽云泰在研血友病B基因治疗药物VGB-R04通过AAV衣壳蛋白将表达盒转导至肝脏细胞核中, VGB-R04表达盒以游离DNA形式存在, 在肝脏细胞中可表达凝血因子IX高活性天然变体 (hFIX Padua) 蛋白, 分泌入血的hFIX Padua蛋白可替代先天性凝血因子IX, 纠正凝血障碍。目前, 该药正在开展临床I/II期研究, 并获FDA孤儿药认定。

资料来源: 文献检索, 公司官网, 公开资料, 沙利文分析

基因药物在眼科领域的应用——结晶样视网膜色素变性

■ 结晶样视网膜色素变性

结晶样视网膜色素变性 (Bietti crystalline corneoretinal dystrophy, BCD) 是一种伴常染色体隐性遗传的进展性视网膜变性疾病, 其中CYP4V2基因是BCD的主要致病基因。CYP4V2蛋白属于P450酶家族, 在视网膜色素上皮细胞 (RPE) 中高度表达, 具有脂肪酸羟化酶活性, 与脂肪代谢相关。BCD典型改变为微小、淡黄色、闪光结晶样物质沉积于视网膜, 伴有视网膜色素上皮和脉络膜萎缩, 部分患者出现角膜缘浅层结晶沉积。BCD患者多在20-40岁发病, 临床表现为进行性视力下降, 或夜盲, 或两者兼有; 患者视觉早期正常, 晚期可出现红绿色盲或全色盲。BCD约占常染色体隐性遗传视网膜色素变性的10%, 该病在全球均有发生, 患病率约为1/67,000, 但好发于亚洲地区, 尤以中国和日本居多, 中国人群中携带与该病相关的突变基因的概率约为5%。

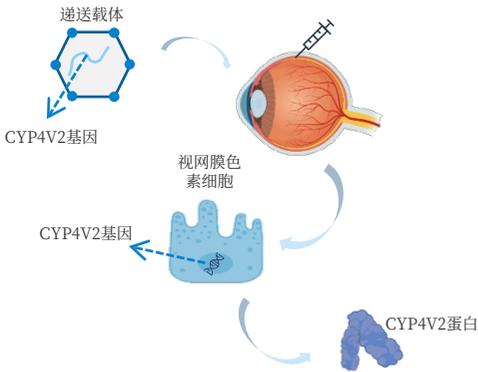


中国BCD致病基因携带率~5%

■ 结晶样视网膜色素变性的诊疗和未被满足的临床需求

结晶样视网膜变性的临床诊断通过记录患者病史、家族史、近亲史, 并对先证者及患病家属进行最佳矫正视力、裂隙灯显微镜查眼前节、眼底照相、光学相干层析成像、视网膜电图等眼科检查, 根据患者眼底表现进行诊断。同时, 可以对患者性CYP4V2基因检测。目前, 尚无针对性BCD治疗方法, 临床上多参考典型视网膜色素变性 (RP) 给予BCD患者血管扩张剂、维生素及中药治疗等支持疗法, 亟待针对性疗法。

图：体内基因治疗结晶样视网膜色素变性机制



■ 结晶样视网膜色素变性基因疗法

BCD基因药物治疗可以通过AAV等递送载体向视网膜色素细胞递送野生型基因片段替代突变基因片段, 并表达正常功能的CYP4V2蛋白改善表型, 发挥治疗作用。

■ 结晶样视网膜色素变性在研基因药物

中国科技针对BCD的在研基因治疗药物ZVS101e为基因替代疗法, 使用rAAV病毒将正常CYP4V2基因拷贝递送至患者视网膜细胞中, 补充正常CYP4V2基因表达量, 恢复视网膜细胞功能。前期开展的IIT试验显示该药具有良好的安全性、稳定性和显著治疗效果, 首例受试者随访已超过2年, 视力改善持久稳定, 生活自理能力明显提高。该药于2021年获得FDA孤儿药认证, 2022年获中、美两地IND许可, 2023年已完成I/II期临床试验所有受试者入组给药。

天泽云泰在研产品VGR-R01采用基因替代原理, 通过AAV衣壳蛋白将VGR-R01基因表达盒递送至RPE细胞核, 表达功能性蛋白, 纠正BCD患者视网膜内的脂肪酸代谢障碍。目前在中国进行I/II期临床试验, 现有临床数据显示VGR-R01安全性与耐受性良好, 无相关不良事件发生, 初步有效性数据显示各剂量组均能迅速逆转或控制疾病进展, 提高矫正视力或昏暗环境下功能性视觉。

资料来源：文献检索，公司官网，公开资料，沙利文分析

基因药物在慢性病领域的应用——亨廷顿舞蹈症

■ 亨廷顿舞蹈症简介

亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 是一种罕见的常染色体显性遗传病，是由于亨廷顿蛋白基因 (Htt) 突变，引起编码谷氨酸的CAG重复序列拷贝数异常增多，表达的蛋白含有多聚谷氨酰胺残基，累积在神经元内导致大脑纹状体严重萎缩导致功能性缺失，引起运动和认知功能障碍。HD多在中年起病，呈现进行性恶化，患者最初出现偶尔不自觉地抽搐或痉挛，后发展为明显的不由自主运动（舞蹈病或手足徐动症）、神经退化，通常在发病后20年后死亡。亨廷顿舞蹈病患病率为2.7/100,000，亚洲患病率在0.4/100,000。

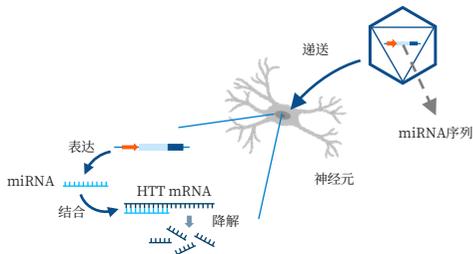


患病率~2.7/100,000

■ 亨廷顿舞蹈症的诊疗和未被满足的临床需求

亨廷顿舞蹈症的诊断方法包括临床评估、基因检测和神经影像学检查等，诊断依靠典型症状、体征，阳性家族史，确诊需基因检测CAG重复数。亨廷顿舞蹈症的现有治疗药物包括多巴胺受体阻滞剂、中枢多巴胺耗竭剂及抗精神病类药物。其中，丁苯那嗪可减少舞蹈样症状，但同时也存在抑郁、抑郁恶化、自杀、嗜睡等副作用；氘丁苯那嗪也可用于治疗舞蹈样症状，毒副作用减少但仍存在。亨廷顿舞蹈症尚缺乏安全性高、可根治的药物。

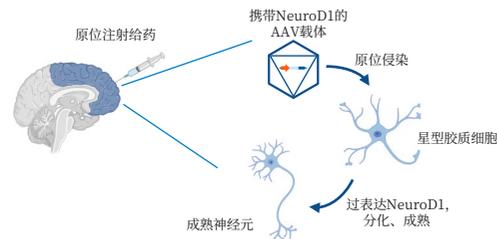
图：AMT-130治疗亨廷顿舞蹈症机制



■ 亨廷顿舞蹈症基因疗法在研产品：AMT-130

AMT-130是由uniQure开发的一种通过脑部手术给药的一次性亨廷顿舞蹈症基因疗法。AMT-130由AAV5和一段miRNA构成，进入大脑后可使亨廷顿基因沉默，抑制HTT产生。其I/II期临床试验结果显示低剂量的AMT-130副作用有限，但高剂量组出现严重神经问题，因此于2022年8月暂停试验；在增加对剂量组受试对象一些监测后，uniQure继续进行高剂量组试验。

图：NeuroD1治疗亨廷顿舞蹈症机制



■ 亨廷顿舞蹈症基因药物在研产品：NeuroD1

NeuExcell开发一种基于神经转录因子NeuroD1的基因疗法，可将脑内星形胶质细胞直接重编程为功能性的新神经元，挽救纹状体的萎缩，达到治疗亨廷顿舞蹈症的目的。该管线已与Spark Therapeutics达成合作研究，不久将进入IND申报。

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物在传染性疾病领域的应用——艾滋病

■ 艾滋病简介

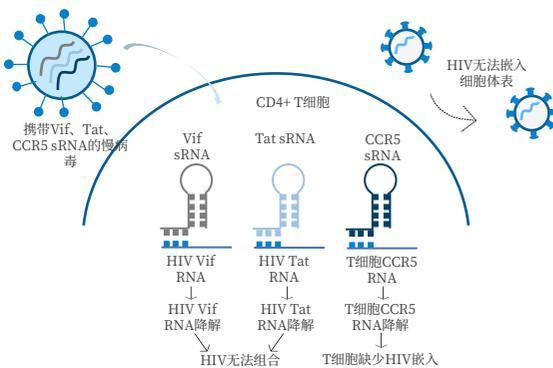
艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征（AIDS），是由一种由人体免疫缺陷病毒（HIV）引起的恶性传染病，据WHO数据显示2021年全球约有3,840万艾滋病患者，其中超三分之二病例位于非洲大陆，当年约65万人死于艾滋病病毒相关原因，150万人感染艾滋病病毒。据中国疾病预防控制中心数据，2021年中国新增艾滋病患者60,154例，死亡19,623例，位居法定乙类传染病报告死亡数首位。艾滋病的主要传播途径包括性传播、母婴传播及血液传播。HIV是慢性逆转录病毒家族的一员，可感染CD4+T细胞、巨噬细胞和树突状细胞，致病原理是其对CD4+T细胞的攻击导致患者免疫力下降。艾滋病潜伏期可达10至20年，患者前期没有明显症状，潜伏期过后继而患上严重的并发症，常见的并发症包括肺炎、疱疹、恶性肿瘤，患者大多因全身感染衰竭而死。



■ 艾滋病的诊疗和未被满足的临床需求

艾滋病主要诊断方法为HIV抗体检测，常见的辅助检测包括机体免疫功能检测。艾滋病没有治愈方法，国际通行的维持治疗方法是抗逆转录病毒药物组合治疗。WHO推荐的主要治疗药物包括度鲁特韦、依法韦伦、达芦那韦和利托那韦。除了药物治疗外，患者通常会被要求改变生活习惯包括增加维生素摄入、加强运动。艾滋病存在未满足的临床需求：长期大剂量服用抗逆转录药物带来的副作用，最常见的副作用包括失眠、头疼、肝酶增多；由于HIV高频突变的特性，部分患者在用药一段时间后会产生产抗药性，导致病情恶化；从经济的角度上来讲，长期服药带来的负担可能会迫使一些患者停止用药，导致病情反复；现阶段大部分药物不适合幼儿和孕妇，体现出部分患者治疗药物的缺乏。

图：AGT103-T治疗艾滋病的原理



■ 艾滋病基因治疗在研产品：AGT103-T

AGT103-T由美国生物技术公司American Gene Technologies (AGT) 研发，通过使用携带Vif、Tat、CCR5的小RNA (sRNA) 慢病毒对患者自体CD4+T细胞进行基因编辑，编辑后的T细胞表达这些sRNA，并和对应的RNA结合，利用细胞本身的剪切酶将RNA降解。其中，Vif是HIV抗人体抗病毒酶的酶，Tat是HIV转录因子，这两个RNA的降解将导致HIV无法复制；CCR5是CD4+T细胞体膜蛋白，也是HIV嵌入T细胞的重要助手，CCR5的缺失会导致HIV无法进入T细胞。基于上述机制，编辑后的CD4+T细胞可有效免疫HIV，其I临床试验数据显示AGT103-T无不良反应，具有治愈艾滋病的潜力。

资料来源：WHO，中国疾控，公开资料，沙利文分析

基因药物市场驱动力分析

■ 未满足的临床需求

中国作为人口大国，罕见病、慢性病、肿瘤等患病人数众多，存在大量未满足的临床需求。以血友病为例，中国第11届血友病年会（2018）预计中国有10万名血友病患者。临床主要采用凝血因子替代疗法，但该疗法无法彻底治愈血友病，需要终生用药，且存在病毒感染、并发血栓等诸多副作用，患者经济负担严重。基因药物可通过将外源正常编码凝血因子的基因导入患者体内，并表达治疗水平的凝血因子，有望彻底治愈血友病。现已有两款A型血友病、1款B型血友病基因药物获批。由此可见，罕见病患者人群带来巨大市场需求，基因药物将为这些疾病领域带去新的治疗希望。

■ 技术发展

载体递送系统的创新和利用基因编辑工具来优化现有基因药物疗法是基因药物市场的一大驱动力。基因药物的创新和其递送系统的技术创新密不可分。拥有更高递送效率、更有组织特异性、更低的免疫原性的AAV载体技术逐步成熟，截至2023年6月30日，已有8款基于AAV载体的基因药物获批上市。更安全、更高效的脂质纳米颗粒、病毒样颗粒等新兴递送系统快速发展，相应研发合作交易不断出现，将会有力推动基因药物领域的发展。

■ 政策支持

此前，基因药物疗法的发展一度因为对其安全性的质疑而受挫，但从国家政策层面来看，经过十余年的鼓励与规范化政策指导，我国基因药物领域已进入规范化发展阶段。2021年国务院发布的《“十四五”规划和2035年远景目标纲要》将基因编辑技术定义为前瞻谋划未来产业，明确在基因编辑领域组织实施未来产业孵化与加速计划。2018年，国家卫健委发布《第一批罕见病目录》以加强罕见病诊疗与管理，促进了基因药物市场。

■ 资本涌入

目前，细胞和基因治疗公司受到资本市场青睐，私募融资、IPO、并购、合作等多种交易形式蓬勃发展，频频出现重磅交易。如2020年信念医药完成1亿美元B轮融资；2021年博雅辑因完成4亿人民币B+轮融资；2022年正序生物完成3亿人民币A轮融资，康霖生物完成Pre-A轮融资；2023年纽福斯完成近7亿人民币C+轮融资，本导基因完成超2亿人民币B轮融资，天泽云泰、中因科技、神曦生物也获资本加持。

■ CXO推动

CXO行业快速发展，可以为基因药物的研发提供从质粒、病毒、细胞产品从工艺开发到临床生产，质量管理、安全性评价等服务，可显著降低企业研发成本，缩短研发时间，提高研发成功率。我国CDMO行业迅速崛起，2021年CGT CDMO市场规模达18亿人民币，占比全球市场比重逐年增长。2017年中国CDMO市场规模为13.2亿人民币，仅占全球CDMO市场总规模的5.0%，到2021年已增长至47.3亿人民币，占比扩大至11.6%，预计于2025年之后将占据全球市场超过五分之一的份额。

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域未来发展趋势

1 治疗领域扩增

- 目前，基因药物主要针对罕见病治疗，随着研究深入，未来的疗法将逐渐向其它疾病扩展适应症。例如，基因治疗公司Genprex正在进行一项糖尿病基因治疗药物研发，将对胰腺细胞进行重新编程，以恢复其补充胰岛素的功能，从而治疗1型和2型糖尿病；本导基因正在开展一项针对复发性1型单纯疱疹病毒行基质型角膜炎的基因编辑药物临床II期研究，神曦生物正在进行针对脑卒中的原位神经再生基因疗法研究。

2 载体安全多样化

- 作为基因药物开发中的关键技术，递送系统将向着高效、安全、低免疫原性的方向发展。目前，应用最广的载体为AAV、慢病毒载体等。随着递送系统技术发展的深入，病毒载体可以获得进一步的优化和改造，不断提高导入效率以及安全稳定性。此外，非病毒载体例如裸露DNA、脂质纳米颗粒、病毒样颗粒等因具有成本低、制备简单、便于大规模生产、安全性高、外源基因长度不受限制等优点也将成为创新研发领域。

3 CGT CDMO快速发展

- 基因药物的发展将催生更多的CGT CDMO企业。基因药物的研发需面对海量的基因数据，使用高质量的递送载体，进行严格的质量把控和安全性评价，小规模临床阶段生产，以及后期商业化等挑战。这些需求将推动CGT CDMO行业快速发展，AI、大数据等数智化技术将在CGT CDMO行业中被广泛应用，CGT CDMO行业将迎来发展新阶段。

4 支付模式多元化

- 基因药物对于罕见病的治疗效果促进了基因药物商业化进展。以治疗SMA的Zolgensma为例，尽管其价格高昂，但在2019年获批后成为了SMA的重磅疗法，美国商业保险机构Cigna对其全额药价覆盖，2022年销售额达到13.7亿美元。面临高昂价格的争议，基因药物研发企业积极与各国政府及医保体系进行基于价值的多元化支付模式探索。这些支付模式的探索为基因药物商业化逐步铺平道路，预计未来对于基因药物多元化的创新支付模式将惠及更多患者。

5 研发成本降低

- 现已有数款基因药物取得临床成功，未来有着巨大的市场潜力，将持续成为热点研发方向。研发人员在进一步优化技术与临床疗效的同时，也在降低研发及治疗的成本。未来病毒载体优化及规模化生产等相关技术的逐渐成熟将带来成本的下降，基因药物将扩展应用到更多患者治疗中。

资料来源：公开资料，沙利文分析

第五章

基因药物领域

公司资本市场表现



基因药物领域公司融资情况分析——海外

图：近五年海外基因药物领域融资案例

公司名称	2019	2020	2021	2022	2023	最新轮次投情况
Synthego		D轮		E轮		融资2亿美元，由Perceptive Advisors领投，RA Capital Management、SoftBank Vision Fund 2等资本跟投
ElevateBio		B轮	C轮		D轮	融资4.01亿美元，由Matrix Capital Management领投，Woodline Partners、Vertex Ventures、Surveyor Capital等16家资本跟投
Tessera Therapeutics		A轮	B轮	C轮		获3亿美元融资，投资方为T. Rowe Price, SoftBank Vision Fund, SALT Fund等12家资本
Kriya Therapeutics		A轮	B轮	C轮	C轮	完成累计4.3亿美元融资，由Patient Square Capital领投
Ring Therapeutics			B轮		C轮	融资8,650万美元，投资者包括Alexandria Venture Investments; Altitude Life Science Ventures; CJ Investment等
Metagenomi			A+轮	B轮	B+轮	融资1亿美元，投资方为Symbiosis LLC, Novo Holdings, Catalio Capital Management等
Xcell Bioscience				B轮		融资2,750万美元，由Casdin Capital领投，Viking Global Investors, LabCorp, Formic Ventures, Dynamk Capital跟投
SalioGen Therapeutics			A轮	B轮		融资1.15亿美元，由GordonMD Global Investments和EPIQ Capital Group领投，T. Rowe Price, Retinal Degeneration Fund, Fidelity Management and Research Company等6家资本
SparingVision		A轮		B轮		获7,500万欧元融资，由Jeito Capital与University of Pittsburgh Medical Center Enterprise共同领投，Ysios Capital, 4Bio, Bpifrance和RD Fund跟投
Chroma Medicine		种子轮	A轮		B轮	完成1.35亿美元融资，由Google Ventures领投，Wellington Management, Sofinnova Partners, Omega Funds等15家资本跟投
Aera Therapeutics					B轮 A轮	获得1.93亿美元融资，由Lux Capital, Google Ventures, ARCH Venture Partners三家投资
Code Biotherapeutics			种子轮	A轮		获7,500万美元融资，由Northpond Ventures领投，NEA、武田风投、Hatteras Venture等机构跟投
Apertura Gene Therapy				A轮		完成6,700万美元A轮融资，由Deerfield Management Company独家投资

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域公司融资情况分析——中国（一）

图：近五年中国基因药物领域融资案例（截至2023.11）

公司名称	2019	2020	2021	2022	2023	最新轮次投情况
本导基因	战略融资	Pre-A轮 天使轮	A轮		B轮	完成超2亿人民币B轮融资，投资方为龙磐投资、鹏来资本、通德资本、山蓝资本、春合股权
天泽云泰		天使轮	A+轮 A轮		B轮	获B轮融资，由招商健康、国鑫、上海科创、约印资本、IDG、高瓴创投投资
中因科技		Pre-A轮		A轮	A+轮	完成A+轮融资，金额未披露，由昆仑资本领投、金浦投资等共同参与
康霖生物			Pre-A轮	Pre-A轮		Pre-A轮融资获得秘银资本、海汇投资加持，融资金额未披露
神曦生物			Pre-A轮		Pre-A+轮	完成超亿人民币Pre-A+轮融资，投资者包括张科领弋、济民可信、海西新药、领军创投、苏信宜和、汇聚新星、中科创创和鸿石资本
纽福斯		A轮	C轮 B轮		C+轮	完成近7亿人民币C+轮融资，由招银国际资本、光谷金控、武汉高科、湖北科技投资集团、广州金控、国投招商、天堂硅谷、长江产业基金加持
博雅辑因	Pre-B++轮 Pre-B+轮	B轮	B+轮			B+轮融资由正心谷资本领投，博远资本、夏尔巴投资等跟投，融资金额为4亿人民币
信念医药		B轮 A轮				完成1亿美元B轮融资，投资方为启明创投、经纬创投、夏尔巴投资、晨岭资本、礼来亚洲基金、千骥资本
锦蓝基因		战略融资	天使轮	A轮	Pre-B+轮 Pre-B轮	Pre-B+轮融资金额为数千万人民币，由国科嘉和加持
至善唯新			A轮		A+轮	完成超2亿人民币A+轮融资，投资方为国投创业、磐霖资本、安信乾宏、正心谷资本
鼎新基因			Pre-A轮 天使轮			完成过亿元人民币Pre-A轮融资，投资方为贞吉资本、瑞华控股、正心谷资本，领承创投、仁金投资、新太格资产、易方达资产管理，光大瑞华
锐正基因			种子轮			完成数千万美元种子轮融资，投资方为君联资本

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域公司融资情况分析——中国（二）

图：近五年中国基因药物领域融资案例（截至2023.11）

公司名称	2019	2020	2021	2022	2023	最新轮次投情况
辉大基因	A轮		B轮	C轮		完成数亿人民币C轮融资，投资方为夏尔巴投资、辰德资本、昆仑资本
嘉因生物	A轮	B轮	B++轮 B+轮			获数千万美元B++轮融资，由高瓴资本领投，CPE（中信产业基金）、淡马锡、清池、齐峰资本、博远资本跟投
克睿基因		Pre-B+轮 A+轮		B轮		完成6,000万美元B轮融资，投资方为尚城投资、元禾控股、启明创投、BOCG蓝海资本
诺洁贝		天使轮	A轮		B轮	获近4,000万美元B轮融资，由中鑫创新投资，领军创投，德同资本，广大汇通，苇渡资本，上海生物医药基金，北极光创投加持
瑞风生物		A轮 天使轮	A+轮		Pre-B轮	完成数亿人民币Pre-B轮融资，投资方为越秀产业基金、厦门树投、广州基金、港粤资本、国聚投资、光大控股、雅惠投资、博远资本、元因创投
尧唐生物				A轮 天使轮	A+轮	获超亿人民币A+轮融资，由德诚资本领投，广州产投、华方资本跟投
正序生物		天使轮	A轮			A轮融资近3亿人民币，投资方为礼来亚洲基金、博裕资本、联新资本、万物资本、红杉中国种子基金、泰福资本
新芽基因		天使轮	Pre-A轮		A轮	完成数千万美元A轮融资，投资方为元禾控股、红杉中国、阿斯利康中金医疗创投基金、BV百度风投
益杰立科				Pre-A轮 天使轮	A轮	获3,200万美元A轮融资，由由启明创投和奥博资本共同领投、原有投资方晨兴创投参与
引正基因				Pre-A轮 天使轮		完成P数千万美元Pre-A轮融资，投资方为启明创投、方圆资本
纽欧申医药				Pre-A轮		完成由龙馨资本牵头的约2,000万美元Pre-A轮融资
微光基因			种子轮	天使轮		获得近亿人民币天使轮融资，投资机构为杏泽资本

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域合作开发情况

■ 基因药物领域合作开发案例

跨国巨头医药企业通过与基因药物研发公司合作开发管线，吸收标的公司的先进技术和经验，布局基因药物产业，加速管线研发进度。

图：近年基因药物领域合作开发案例

时间	合作双方	合作投入	交易内容
2023.09	 Otsuka 	15亿美元	大家制药株式会社 (Otsuka) 与 Shape Therapeutics 达成合作，共同开发用于眼科疾病的玻璃体内递送 AAV。
2023.07	 ALEXION AstellasZenecca Fibre Ulexisto 	10亿美元	阿斯利康旗下罕见病公司 Alexion 与 辉瑞签署临床前基因治疗计划和支持技术组合的最终购买和许可协议，总价高达 10 亿美元，外加分级销售特许权使用费。
2023.07	 Lilly 	11.9亿美元	礼来及其子公司 Prevail Therapeutics 与 Sangamo Therapeutics 就 AAV 衣壳体内/体外研究达成协议。
2023.06	 Lilly 	5.25亿美元	建立全球合作，推进 Verve 公司针对脂蛋白 (a) 的体内基因编辑项目，用于治疗动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)。
2023.05	 Lilly 	15.75亿美元	礼来子公司 Prevail Therapeutics 与 Scribe Therapeutics 达成合作，共同开发针对特定神经和神经肌肉疾病的体内 CRISPR 疗法。
2023.03	 abbvie 	6.65亿美元	艾伯维与 Capsida Biotherapeutics 扩大战略合作，推进眼科疾病领域三个的基因疗法项目。
2023.01	 Lilly 	7.4亿美元	礼来子公司 Prevail Therapeutics 与 Capsida Biotherapeutics 达成多年战略合作，开发针对已知会导致中枢神经系统 (CNS) 严重疾病的特定靶点的最佳 IV 给药基因疗法。
2023.01	 SELECTA Biosciences 	3.5亿美元	Selecta Biosciences 与 Astellas 签署了 IdeXork (Xork) 的独家授权和开发协议，合作开发针对庞贝病 AAV 疗法。
2023.01	 neurocrine BIO PHARMACEUTICALS 	43.75亿美元	Neurocrine 与 Voyager 达成新的战略合作，推动 Voyager 针对帕金森病和其它 GBA1 介导的疾病的临床前静脉注射 GBA1 基因治疗计划。
2022.09	 sanofi 	10.25亿美元	赛诺菲将与 Scribe 公司合作开发基于 CRISPR 基因编辑的 NK 细胞疗法来对抗癌症。
2022.07	 Roche 	超10亿美元	罗氏与 Avista 达成合作开发用于眼部疾病的新型腺相关病毒 (AAV) 基因治疗载体协议。
2022.03	 NOVARTIS 	17.5亿美元	诺华与 Voyager 合作内容包括包括了 3 个中枢神经系统 (CNS) 靶标的 AAV 衣壳使用授权，以及一年内对其它 2 个 CNS 靶标的 AAV 衣壳的选择权。
2022.02	 Takeda 	20亿美元	武田与 Code Bio 合作使用 3DNA 平台设计和开发针对肝脏的罕见病项目的靶向基因疗法。

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物领域收并购事件分析

■ 基因药物领域收并购情况

众多药企如诺华、礼来、拜耳等通过收购管线或直接收购公司的方式健全基因药物布局或获取成熟基因药物，加速业务扩张。

图：主要基因药物领域收购案例

时间	收购方	被收购方	收购金额	交易内容
2023	 SYNCONA	 FREELINE	2,440万美元	Freeline Therapeutics被其大股东Syncona收购。
2023	 REGENERON	 Decibel THERAPEUTICS	1.09亿美元	再生元收购Decibel Therapeutics，获得其AAV基因疗法DB-OTO等管线。
2023	 SARTORIUS	 Polyplus+	24亿欧元	赛多利斯子公司Sartorius Stedim Biotech收购Polyplus，扩大了其在基因疗法领域的产品组合。
2022	 AstraZeneca	 LogicBio THERAPEUTICS	6,800万美元	阿斯利康子公司Alexion Pharmaceuticals收购LogicBio Therapeutics，获得基因编辑技术平台GeneRide和基因递送技术平台sAAVy。
2022	 Lilly	 AKOUCS	4.87亿美元	礼来获得Akouos的控股权，获得针对内耳疾病和听力丧失的AAV疗法及其它5个管线。
2021	 NOVARTIS	 GYROSCOPE VISION FOR LIFE	15亿美元	诺华收购Gyroscope Therapeutics，扩张诺华在眼科基因治疗领域管线布局。
2020	 Lilly	 Prevail THERAPEUTICS	10.4亿美元	礼来与Prevail Therapeutics达成收购协议，获得针对帕金森病的AAV疗法为代表的临床阶段和临床前神经科学资产组合。
2020	 NOVARTIS	 vedere	2.8亿美元	诺华收购Vedere Bio，获得针对遗传性视网膜营养不良的AAV疗法管线及相关研发平台。
2020	 BAYER	 askbio	40亿美元	拜耳收购Asklepios BioPharmaceutical，获得其基因治疗平台的全部权利。

资料来源：公开资料，沙利文分析

第六章

基因药物领域

部分公司介绍

注：展示顺序按公司名称首字母排列，排名不分先后

基因药物研发公司——本导基因

■ 公司简介

本导基因成立于2018年，公司专注于开发基因创新药物，以“研发更好的基因治疗递送技术，治疗更多无药可治的重大疾病”为使命，建立国际领先的创新递送技术平台BD-VLP和BDlenti，致力于“成为国内领先、国际一流的高新生物制药企业，打造全球多领域药物研发平台”。公司已在抗病毒、亨廷顿舞蹈症、青光眼、地贫/镰贫、体内DC疫苗等领域布局了核心基因治疗研发管线。



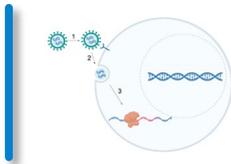
■ 发展历程



■ 核心技术

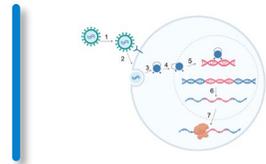
本导基因建立RNA导入BD-VLP和DNA导入BDlenti两大创新递送平台。BD-VLP技术通过领先的类病毒体mRNA递送技术实现了CRISPR等基因编辑工具安全、高效的递送，这种递送技术可以确保基因编辑酶在体内瞬时表达（72小时内降解），降低基因编辑脱靶概率，提高基因编辑药物的安全性。基于VLP开发了DC细胞靶向性mRNA疫苗技术，简化了DC疫苗生产工艺，提高了mRNA疫苗免疫激活能力。BDlenti技术为本导基因先进的慢病毒载体递送技术，有效提高了病毒产量及造血干细胞的感染效率；加入独特优化策略，可降低基因整合突变的风险；让治疗性基因在患者体内长期表达，不会因为基因沉默而失效。

BD-VLP



- 全球首个进入临床的VLP递送技术，国内首个体内基因编辑IND；
- 与Editas、Intellia并列为全球前三开展体内基因编辑治疗临床研究的Biotech；
- 综合病毒与非病毒的优点，安全、高效；
- 应用领域包括体内基因编辑、体内DC疫苗等。

BDlenti



- 下一代LVV：绝缘子保护设计，降低整合突变风险；
- 临床研究已验证BDlenti技术的有效性和安全性；
- 同类技术国外已较成熟，国内布局较少；
- 应用领域包括罕见病（地贫、渐冻症等）、常见病（黄斑变性、帕金森等）、实体瘤治疗。

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——本导基因

■ 研发管线

在BD-VLP和BDlenti两大核心递送技术平台支持下，本导基因在病毒性疾病、眼科疾病、神经系统、血液疾病、实体瘤等领域布局多条核心研发管线。其中，基于BD-VLP平台的单纯疱疹病毒性角膜炎（HSK）在研基因药物管线BD111进展最快，已完成3例IIT人体临床，是全球进展最快的VLP体内基因编辑技术，世界第二例体内基因编辑治疗临床研究，目前已获得FDA/CDE双批件，正在开展I期临床研究；基于BDlenti平台的慢病毒修饰干细胞治疗地中海贫血基因药物BD211已获IND受理。



递送平台	平台特色	适应症	临床前研究	IIT	IND	临床I期
BD-VLP (RNA导入)	体内基因编辑	单纯疱疹病毒性角膜炎-BD111	中美双报, 获FDA/CDE双批件			
		亨廷顿舞蹈症-BD112				
		青光眼-BD113	中美双报			
		HPV感染-BD114	中美双报			
	DC靶向mRNA疫苗	HSV生殖器疱疹				
		肿瘤疫苗				
BDlenti (基因导入)	慢病毒+造血干细胞	地中海贫血-BD211	IND受理			
		渐冻症				
		实体瘤	中美双报			
	体内基因导入	湿性老年性黄斑变性-BD311				
		干性黄斑变性				
		帕金森病				

■ 核心优势

技术平台

- BD-VLP类病毒载体全球领先，较AAV、LVP等递送平台兼具体内递送效率和安全性；
- BDlenti下一代慢病毒载体采用独特优化策略，可降低基因整合突变的风险，使治疗基因长期表达，国际先进、国内领先；
- 顶尖期刊Nature Biotechnology、Nature Biomedical Engineering(2x)背书。

临床资源

- 获2项IND批件，1项IND受理，3项管线完成IIT临床研究，2项新管线即将开展全球First-in-Human IIT验证；
- BD111体内基因编辑疗法获CDE、FDA双批件，为国内首个、国际前三开展体内基因编辑临床试验；
- BD211地贫基因治疗IND批件受理，为国内临床进展最快的LVV基因疗法。

专业团队

- 经验丰富、熟悉国情、兼具国际视野的新药研发团队；
- 顶尖院士指导，卓越的工业界、临床以及企业运营战略顾问资源；
- 成立本导基因-交大基因治疗联合研发中心，具有持续性管线输出能力。

市场潜力

- 平台型技术，可用于眼、耳、造血系统、神经系统、预防型和治疗型疫苗等领域；
- 管线差异化，主打罕见病，市场空间大，管线包括全球First-in-Class。

资料来源：公司官网，沙利文分析

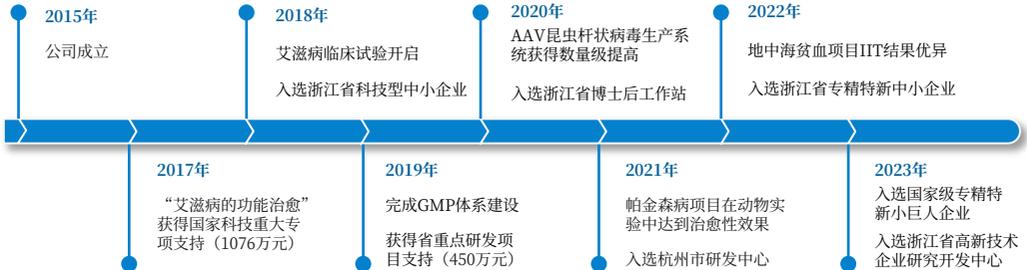
基因药物研发公司——康霖生物

■ 公司简介

康霖生物是一家由海归精英团队创办，以做首创药物（First-in-Class）和同类最优（Best-in-Class）创新基因药物为目标的国家级专精特新小巨人企业。公司专注于基因治疗创新药的研发和商业化，目前已经建立了腺相关病毒（AAV）载体、慢病毒（LV）载体和造血干细胞（iHSC）三大创新技术平台，并且已在地中海贫血症、帕金森病、艾滋病和血友病等多个管线上取得了领先于国际同行的进展。凭借着独特的创新能力和专业化水平，公司先后获得了国家级高新技术企业、浙江省博士后工作站、浙江省级研发中心、杭州市独角兽企业等多项荣誉及称号。



■ 发展历程



■ 核心技术平台

康霖生物打造了腺相关病毒（AAV）载体、慢病毒（LV）载体和造血干细胞（iHSC）三大创新技术平台，解决了基因药物大规模生产的问题，并且生产成本大幅度降低，整体生产工艺水平国际领先。



AAV技术平台

- 以自有的全球知识产权为框架，积累多个上下游工艺开发专利技术，同时精通HEK293和昆虫（Sf9）杆状病毒这两种AAV药物生产系统。



LV技术平台

- 开发的成熟LV载体生产工艺，兼具放大能力和优秀的质量指标，可以解决LV载体商业化阶段放量生产难题。



造血干细胞平台

- 通过造血干细胞慢病毒转导工艺优化，降低病毒用量数倍，可大幅降低工艺成本，改造后的造血干细胞仍维持良好干性，回输后的植入时间较同类产品缩短。

双病毒+iHSC平台 技术全球领先

- ✓ **高产量**：能满足大规模商业化生产需求
- ✓ **高效率**：产毒效率和转导效率高
- ✓ **高纯度**：单位病毒生产滴度高
- ✓ **低成本**：生产成本大幅度降低

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——康霖生物

■ 研发管线

康霖生物重点布局严重影响人类健康的疾病领域，已开发出多条具有自主知识产权的创新基因治疗药物研发管线，其中公司研发的治疗地中海贫血症的KL003产品已完成15例研究者发起的临床试验（IIT），并且IND申请已于2023年10月获中国药品监督管理局药品评审中心受理，帕金森病和艾滋病等管线也在开展IIT临床试验并将陆续进入IND申报阶段。



产品名称	适应症	药物发现	专利申报	临床前研究	IIT&IND申报	临床研究
KL003	地中海贫血	[Progress bar showing advanced stages]				
KL002	帕金森病	[Progress bar showing early stages]				
KL004	艾滋病	[Progress bar showing early stages]				
KL001	血友病	[Progress bar showing early stages]				

■ 核心产品-KL003产品

康霖生物研发的针对地中海贫血症的KL003产品目前已在天津血研所等医院开展了15例研究者发起的临床试验（IIT），患者均已经被成功治愈并且不再需要输血，植入时间大幅度缩短，可显著降低患者感染和出血的风险，减少住院时间和住院成本。

公司	研发阶段	植入时间中位数	
		中性粒细胞	血小板
康霖生物	IIT	13天 (8-16)	14天 (10-33)
蓝鸟生物	已上市	26天 (16-39, <18岁) 21天 (13-27, ≥18岁)	50天 (20-94, <18岁) 43天 (21-58, ≥18岁)
Vertex/CRISPR	已上市	29天 (12-56)	44天 (20-200)



KL003产品亮点

- **治愈率、安全性高，植入时间短：**患者均已成功治愈，iHSC技术解决国际性难题，维持造血干细胞干性，脱离输血的时间和植入时间相比国际同类产品更短；
- **成本更低，可及性更高：**生产成本相比国际同类产品降低几十倍，具备全球竞争潜力。

■ 核心团队



创始人/董事长 吴昊泉 博士

教育背景

复旦大学遗传学博士，UCLA和哈佛大学博士后

职业经历

曾担任美国希望之城贝克曼研究所教授、德州理工助理教授及副教授

曾以负责人（PI）身份获得6项美国NIH基金、1项美国NSF基金、1项国家重大专项、1项浙江省重点研发计划

浙江省海外高层次人才、杭州市521计划人才

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——神曦生物

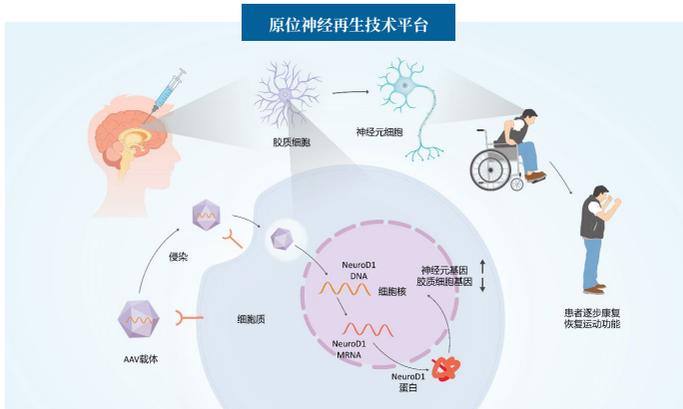
■ 公司简介

神曦生物（NeuExcell）是一家全球领先的创新型生物科技公司，致力于运用原位神经再生技术治疗神经损伤和退行性疾病。NeuExcell创始人陈功教授是国际著名的再生医学专家，管理团队来自多个国际大药企的高管，有丰富的研发和管理运营经验。NeuExcell团队以“再生神经，造福人类”为使命，开发了应用广泛的原位神经再生技术平台，可用于治疗脑中风、阿尔兹海默症、帕金森病、脑胶质瘤、视网膜疾病、渐冻症等多种疾病，为难治性神经疾病的治疗开辟了新途径。目前，公司拥有200余项国际专利申请，获批55项国际授权。



■ 核心技术

NeuExcell的核心技术基于陈功教授团队开创性地利用内源性胶质细胞原位直接转化为功能性神经元的研​​究，建立了用途广泛的原位神经再生技术平台。该平台利用安全高效的递送载体如AAV，在不同脑区内通过表达NeuroD1等神经转录因子，将胶质细胞里的胶质基因下调，同时开启神经相关基因，从而将胶质细胞原位直接转化为可长期存活的功能性神经元，重构神经环路，修复神经功能。



目前，该平台技术已经在一系列临床前动物模型，包括啮齿类动物和非人类灵长类动物的脑卒中、阿尔兹海默症、脑胶质瘤等疾病模型上，显示出卓越的神经再生与功能改善的良好效果。在灵长类大动物上的毒理试验也显示出良好的安全性，为进一步临床试验铺平了道路。原位神经再生技术可用于治疗多种罕见和常见的神经疾病，且具有安全性好、再生效率高、特异性强、以及大规模量产的优势。

效率 转化率高达80%以上	安全性 局部注射更安全	特异性 正确的神经元种类、位置和时间	应用广泛 不限于遗传缺陷疾病，需求巨大	经济有效 可扩大生产规模
------------------	----------------	-----------------------	------------------------	-----------------

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——神曦生物

■ 研发管线

NeuExcell专注于中枢神经系统领域，其产品管线涵盖了主要的神经损伤和神经退行性疾病，胶质瘤（GBM）、脑卒中、阿尔茨海默症（AD）等领跑管线即将进入临床试验针对渐冻症（ALS）、眼科、亨廷顿舞蹈症（HD）、创伤性颅脑损伤（TBI）、帕金森病（PD）等疾病管线研发稳步推进。



候选药物	适应症	药物发现	候选药物优化	IND-Enabling	FIH研究
NXL-004	GBM	[Progress bar]			
NXL-001	脑卒中	[Progress bar]			
NXL-001	AD	[Progress bar]			
TBD	ALS、眼科、HD、TBI、PD等	[Progress bar]			

■ 研发实力

脑胶质瘤

创始人团队开创性地利用神经转录因子实现了胶质瘤细胞向神经元的转分化，不仅可以抑制肿瘤细胞的分裂增殖，还有望修复由于肿瘤导致的大脑功能损伤。在前期发表论文的基础上，公司团队进一步设计开发出高效感染胶质瘤细胞的临床载体。通过一系列胶质瘤模型的实验，充分验证了药物的有效性，并进一步探究了其作用机制。此外，通过非人灵长类动物的毒理研究，初步证实了药物具有良好的安全性。2023年Q4该药已获FDA孤儿药资格认定，目前正在进行临床级别载体药物生产，提交IIT临床研究申请，预计2024年初将正式开展临床研究。

脑卒中

将NeuroD1 AAV注射至脑卒中病灶，把病灶中的应激性星型胶质细胞原位转化为功能性新神经元，在小鼠和灵长类动物恒河猴脑卒中模型上，实现了很好的神经再生与修复。再生的神经元表现出强劲的动作电位和突触反应，显示新神经元已成功整合到了大脑环路之中，运动功能也随之恢复。正在进行临床批次载体生产，即将开展IIT临床研究。

阿尔茨海默症

创始人团队在AD转基因小鼠模型和非人灵长类AD模型上实现了大量原位神经再生和组织修复，并且显著改善AD模型动物的认知功能。正在进行IIT临床试验的各项准备工作。

■ 核心优势

技术壁垒

NeuExcell的核心技术平台来源于创始人陈功教授数十年在神经再生领域的科学研究，具有极高的知识和技术壁垒。



专利布局

NeuExcell布局国际专利，完善的专利保护进一步增加了其它企业进入细分赛道的难度。

201 项申报
55 项获批
长保护期至 2043

专业团队

NeuExcell创始人国际著名神经再生医学研究专家陈功教授，并有一批来自国际知名制药公司的高管。



资料来源：公司官网，沙利文分析

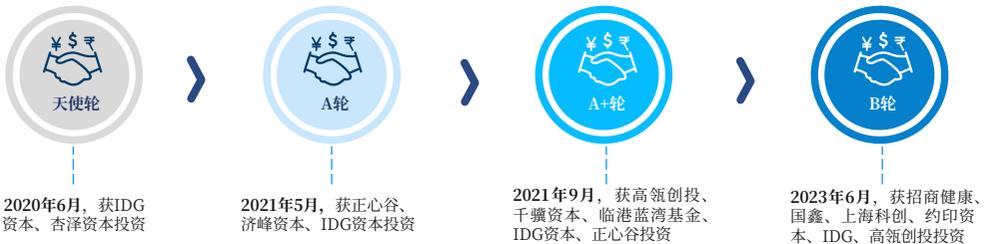
基因药物研发公司——天泽云泰

■ 公司简介

天泽云泰成立于2020年，致力于将前沿的基因治疗技术，转化为临床可及的治疗方法，以造福更多患者。天泽云泰建立了一支由业内顶尖学术专家和经验丰富的研发人员组成的团队，实现药物开发从概念提出到产品上市全环节覆盖。公司建立ViVec® AAV载体筛选平台、ViLNP®脂质纳米粒技术平台、ViCas®CRISPR基因编辑技术平台和ViHiYi® AAV高产技术平台等一系列具有自主知识产权的核心技术平台，专注于开发创新性基因疗法，为中国乃至全世界遗传性疾病、神经退行性疾病患者提供解决方案。



■ 融资历程



■ 核心技术

天泽云泰搭建了ViVec® AAV载体筛选平台、ViLNP®脂质纳米粒技术平台、ViCas®CRISPR基因编辑技术平台、ViHiYi® AAV高产技术平台四大核心技术平台，为基因药物的研发奠定坚实基础。

ViVec® AAV载体筛选平台

- 采用非人灵长类动物（NHP），通过定向进化（directed evolution）和理性设计（rational design）原理，建立并筛选天文量级AAV文库；
- 不断获得具有独特的组织趋向性，及更高递送效率的具有自主知识产权的AAV血清型，帮助基因治疗技术在不同疾病治疗领域中实现突破，其中肝靶向和CNS靶向的AAV新血清型均已递交专利。

ViLNP® 脂质纳米粒技术平台

- 基于脂质纳米粒（LNP）的非病毒递送系统，可实现基因编辑器瞬时表达，从而特异性敲除致病基因、或将功能基因插入验证过的安全位点、或两者兼有；
- 已获得一系列自主知识产权的可离子化阳离子脂质分子（CIL），并递交专利，具有极其优异的肝脏靶向递送效率和生物可降解性。

ViCas® CRISPR基因编辑技术平台

- 天泽云泰科学创始人李伟教授实验室最先发表了CRISPR/Cas12b，是继Cas9、Cas12a之后的第三类高效的哺乳动物基因组编辑工具；
- 拥有自主知识产权的多场景ViCas® CRISPR编辑系统，包括VG-Cas12i^{Max}、VG-Cas12i^{HR}、VG-Cas12b^{Max}，多样化PAM序列、高活性以及高保真。

ViHiYi® AAV高产技术平台

- 通过一系列的筛选，构建了具有自主知识产权的无血清高密度悬浮ViHiYi® 293工程细胞、以及ViHiYi®-RC质粒和ViHiYi®-helper辅助质粒系统；
- 具有业界一线水平的AAV高产能力，同时可获得高实心率、超低错包率等极佳质量属性的AAV，降低安全性风险。

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——天泽云泰

■ 研发管线

天泽云泰致力于将前沿的基因治疗技术转化为治疗代谢及血液病、中枢神经系统疾病、眼科及视网膜疾病等的创新疗法。公司布局基因替代疗法和基因编辑疗法。其中，基于基因替代疗法的VGR-R01进展最快。VGR-R01是针对结晶样视网膜变性的基因治疗产品，该适应症是一种严重的致盲性视网膜退化疾病，是亚洲人群最高发的RP疾病，目前尚无治疗手段。VGR-R01是全球首个完成I/II期注册临床入组的针对该适应症的产品，现有临床数据显示患者的安全性和耐受性良好，有望成为全球First-in-class；VGB-R04以血友病B为适应症，已获得FDA孤儿药认定，正在开展临床I/II期研究；针对I型戊二酸血症的VGM-R02b也已启动临床试验并获FDA孤儿药、RPDD认定；另外，儿童罕见病适应症的VGN-R08b（戈谢适应症）以及VGN-R09b（AADC缺乏症适应症）也正在开展研究者发起的临床研究。



疗法类型	适应症	早期研发	药物优化	IND/IIT	临床试验
基因替代疗法	血友病B——VGB-R04	████████████████████			
	结晶样视网膜色素变——VGR-R01	██			
	I型戊二酸血症——VGM-R02b	██			
	戈谢/帕金森——VGN-R08	██			
	AADC缺乏症/帕金森——VGN-R09	██			
基因编辑疗法	VGR-E01	████████████████████			
	VGB-E06	████████████████████			
	VGB-Ex01	██			

■ 核心优势

专业团队

- 良好学术背景和工业界经验的专家；
- 拥有临床医学、药学、生物学领域博士或硕士学位及丰富经验的学科骨干。

专利布局

- 拥有自主知识产权的、不同靶向的AAV全新血清型载体专利；
- 拥有自主知识产权新型可离子脂质家族专利；
- 领先的自主知识产权的CRISPR基因编辑工具和技术专利。

研发及生产产能

- 建造了2,500平方米的研发运营中心；
- 拥有超过5,000平方米中试及GMP商业化生产车间。

资料来源：公司官网，沙利文分析

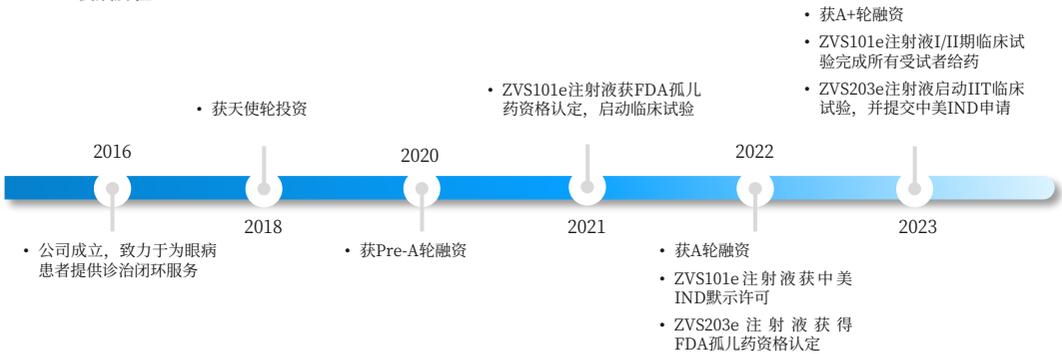
基因药物研发公司——中国科技

■ 公司简介

中国科技成立于2016年，是一家专业从事遗传眼病基因治疗药物开发和临床基因诊断的国家高新技术企业，是国内率先布局于该领域的企业之一。中国科技致力于引领基因技术创新，消除遗传眼病，为遗传性眼病患者提供精准诊断和治疗“一站式”服务。中国科技通过临床基因诊断平台建立遗传眼病数据库及专病队列，总结出中国患者中的基因突变频谱，和突变热点，为后续基因治疗药物研发提供治疗靶点；在此基础上开发具有自主知识产权的药物，包括基因替代治疗和基因编辑治疗，力争实现“从零到一”的突破。建立有靶标筛选、基础研究、动物实验验证、干细胞验证、AAV病毒研发和生产、临床试验运营和药物注册申报等完整的药物开发体系。中国科技诊断平台拥有当前国内唯一一家获得“CAP（美国病理学家协会）质量体系”认证的眼科专业医学检验实验室，通过转化应用前沿生命科学技术，充分赋能眼科疾病的治疗和防控。

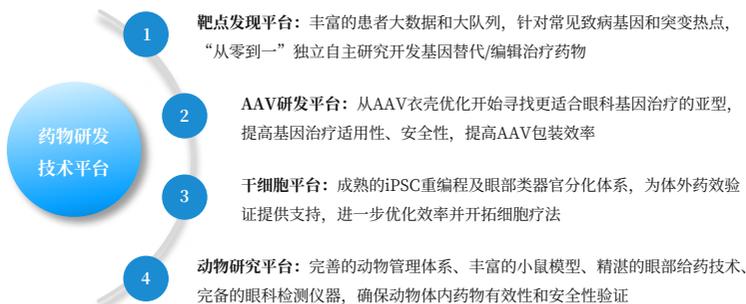


■ 发展历程



■ 技术平台

中国科技专注于眼病基因治疗药物研发，针对中国患者中常见的致病基因和突变热点，根据每个基因的发病机制，分别研究设计不同的药物开发策略，包括基因替代或编辑治疗，进行独立自主原始创新药研发；从AAV的靶向性、安全性、递送效率、可规模生产等多个维度进行载体优化、评估和应用决策；致力于为遗传性眼病患者带来治愈希望。



资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——中因科技

■ 研发管线

中因科技在基因诊断基础上，总结出中国遗传眼病患者中常见致病基因和突变热点，进行具有自主知识产权的基因治疗药物研发，包括基因替代治疗或基因编辑治疗，目前在研管线共7项。其中ZVS101e注射液（CYP4V2基因替代治疗）经历10余年研发，于2021.6首次开展探索性临床试验，是国际范围内针对BCD的FIH临床试验，结果显示药物具有良好的安全性和显著有效性；该产品于2021.8获得美国FDA孤儿药资格授权，于2022.12.6和2022.12.30分别获得中美IND批件，并于2023.8完成I/II期临床试验所有受试者给药，是国际范围内CYP4V2基因治疗领域推进最快的产品。ZVS203e注射液（RHO基因编辑治疗）于2022.6-7获得美国FDA两项孤儿药资格授权，2022.11获得北京大学第三医院临床重点项目支持开展IIT临床研究，2023.9完成第一例受试者给药，是国内外RHO-adRP基因编辑治疗领域的FIH临床试验，患者已完成1个月随访，与基线相比治疗眼的视功能和生活质量显著改善，该产品于2023.11提交中美IND申请。



平台	适应症	药物代码	药物发现	临床前研究	IIT	IND	I/II期临床
基因替代疗法	BCD	ZVS101e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	adRP	ZVS105e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	STGD	ZVS106e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	RP	ZVS300e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
基因编辑疗法	adRP	ZVS203e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	xlRP	ZVS204e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Usher综合征	ZVS207e	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

■ 检测平台

依托多年眼科疾病临床研究积累、雄厚的科研创新实力和精心打造的CAP质量管理体系，中因科技基因诊断平台为眼科疾病患者提供快速、准确、可靠、专业的医学检测，为基因治疗药物研发提供多元化检测与分析服务。

- **遗传眼病基因检测：**全面精准诊断遗传眼病致病性变异，赋能眼科疾病治疗与防控、优生优育，以及眼科药物临床试验
- **药物研发大数据服务：**基于检测平台临床病例数据库实现中国人群基因组数据综合分析，为靶点选择和基因治疗方案制定提供决策依据，加速药物开发，降低研发风险

- **AAV质量检测服务：**先进的AAV分析和测定平台，为AAV生产工艺开发提供全面分析测定方案，如基因组滴度、AAV纯度、质粒残留、AAV基因组测序等
- **临床试验检测服务：**为基因药物临床试验提供一体化样本检测分析服务，涵盖患者入组基因检测、药代动力学、免疫原性评价等，从多模式样品测试到数据分析，满足药物开发需求

■ 核心优势



专注眼科疾病

遗传性眼病患者众多，且无药可用，具有巨大的未被满足的临床需求。



诊断治疗一体化

诊断平台积累数据，为药物开发提供靶点，基因诊断与药物研发互成犄角。



药物研发全周期

专注新药开发-AAV病毒生产-临床试验运营管理和注册申报，具备药物全生命周期开发能力和经验。



“从零到一”的创新

专注基因药物研发10余年，研发具有自主知识产权药物，实现“从零到一”的突破。

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——ASCTx、博雅辑因

■ 公司简介

ASC Therapeutics (ASCTx) 是从Applied StemCell* 分拆后成立的一家独立的、专注于开发基因与细胞治疗药物的生物制药公司。ASCTx致力于优化CRISPR/Cas和自主开发TARGATT 技术, 其中TARGATT 为大片段基因插入技术。在两种基因编辑技术支撑下, ASCTx可实现对大多数基因的精准编辑或替换。同时, 公司积极推进AAV基因替代治疗的优化和开发, 以提高基因疗法的治疗效果及安全性。目前, ASCTx核心管线主要集中于血液系统疾病, 针对血友病A适应症ASCTx开发了基因疗法ASC-618和基因编辑疗法ASC-518两条管线。ASC-618为第二代血友病A基因替代疗法, 整合肝脏特异性启动子与密码子优化的FVIII生物工程变体, 可使FVIII生物合成与分泌量显著提升; 该药已获得FDA授予的快速通道及孤儿药资格认证和EMA孤儿药资格, 目前正在开展I/IIa期临床试验。



基因疗法

• ASC-618

使用肝细胞作为蛋白质生物工厂, 通过基因工程改造的FVIII变体显著提高FVIII蛋白的分泌效率, 可以有效降低AAV治疗剂量及生产成本。高效的FVIII分泌也可以降低细胞应激和诱导未折叠蛋白反应的可能性, 从而延长疗效的持久性

体内基因编辑

• ASC-518

直接对基因组DNA中的安全位点进行编辑, 插入治疗基因序列。能克服传统AAV基因治疗存在的病毒载体随细胞分裂丢失导致治疗失效的局限, 可永久保留在患者体内并发挥作用

■ 公司简介

博雅辑因是一家专注基因编辑技术转化、处于临床阶段的生物医药企业, 致力于为血液疾病、肿瘤、眼科、神经肌肉病、中枢神经系统等疾病领域患者带来变革型疗法。公司基于在基因编辑、高通量基因组编辑筛选和生物信息等领域的前沿科技创新实力, 推进国际领先的体外和体内基因编辑疗法开发。公司已经建立了包括体外疗法造血干细胞平台、体外疗法通用型CAR-T平台、体内疗法RNA碱基编辑平台在内的多个治疗平台, 拥有研究、临床开发、生产、注册等方面的资深专业团队。



造血干细胞平台

研发通过基因编辑自体造血干细胞, 针对β地中海贫血病和其它贫血病的创新疗法。



通用型CAR-T平台

基于有望同时解决异体CAR-T免疫排斥, 并能提升细胞功能的全新基因编辑靶点, 研发针对癌症的通用型CAR-T疗法。



RNA碱基编辑平台

基于RNA单碱基编辑技术LEAPER, 研发针对眼科、神经肌肉病、中枢神经系统疾病等的创新疗法, 已在数个非人灵长类 (NHP) 模型上实现POC。

资料来源: 公司官网, 沙利文分析

基因药物研发公司——鼎新基因、方拓生物

■ 公司简介

鼎新基因成立于2020年，以人类遗传学和转化医学驱动，选择成药性高的基因精准递送技术，开发基因治疗新药，满足未被满足的临床需求。拥有AAV病毒载体、非病毒载体等核心递送技术平台，布局眼科、耳科、代谢疾病等领域，致力于开发相关罕见病及常见病的创新基因治疗药物。公司针对临床痛点，设计合适的基因递送工具和治疗策略来推进基因药物管线。已经在眼底病、先天性耳聋领域建立了成熟的AAV基因治疗研发和技术体系。其中，针对先天性耳聋的双载体基因疗法RRG-003是全球首个进入临床阶段（2022年12月）的耳科基因治疗药物，治疗湿性年龄相关性黄斑病变的基因疗法RRG001于2023年11月获CDE的IND临床默示许可。鼎新基因基于非病毒载体药物递送系统开发了Non-virus RNA基因治疗平台，并建立了以siRNA药物开发为主的核酸药物研发和技术体系。公司启用近千平方的基因治疗研发中心，建立了AAV设计与优化、高效稳定质粒制备、腺相关病毒AAV悬浮培养与纯化、核酸药物开发与核酸修饰、非病毒递送技术开发等研发团队和专业平台。



布局有价值的管线

- 眼科多维度技术突破
- 全球首例耳聋基因治疗
- 罕见病与慢病协同布局



突破工艺制造瓶颈

- 居于风险管理整体解决方案
- 上下游有效衔接，产量与质量平衡
- 长远布局稳定，连续生产工艺



代谢稳态管理

- 以成熟靶点夯实小核酸药物关键技术路线
- 早期引入战略合作
- 布局前沿靶点



哑铃开发模式

- 成熟靶点和前沿靶点平衡布局
- 自主研发为主，全球合作视野
- 与KOL深度合作，加速转化
- 适应性设计，少走弯路

■ 公司简介

方拓生物创立于2019年，汇聚中美两地具有丰富创新基因药物研发、生产、注册、临床研究管理经验的专业人员，聚焦罕见病及慢性疾病领域，致力于研发和生产高质量的、患者可支付的重组腺相关病毒（rAAV）载体基因治疗产品，以满足全球遗传病和慢性病患者远未被满足的临床治疗需求。公司开发了载体设计和工程化平台、AAV衣壳筛选和改造平台、体内外药效模型开发平台、AAV生产工艺和质量分析平台，并在眼科、血液病、代谢性疾病、心血管及神经系统疾病领域开辟了数条管线，其中FT-001以遗传性视网膜病为适应症，临床I期结果显示疗效优异，目前已启动II临床试验，此外公司还有四个临床适应症同处于临床I/II期阶段。方拓生物建成4,000平方米GMP生产基地，为临床试验及未来商业化rAAV生产提供有力保障。



在研管线

聚焦罕见病与慢性病领域，5个临床适应症同期开展I/II期临床研究



团队实力

汇聚中美两地专业人员，覆盖研发、生产、注册、临床研究管理等领域，队经验丰富、实力雄厚



生产基地

建立4,000m²符合GMP生产基地，满足临床试验及商业化生产需求

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——分子智力、锦篮基因

■ 公司简介

分子智力是一家专注于AI基因编辑的基因治疗产品研发公司。公司核心团队由世界一流基因编辑专家、国内外知名药企高管与临床专家等组成，在药品研发、企业运营及战略管理等方面经验丰富。分子智力与之江实验室战略合作，融合CRISPR技术和人工智能优势，基于之江实验室AI开源平台和云平台打造了CRISPR复合物智能设计云平台、智能核酸检测平台与智慧基因编辑免疫细胞平台。公司开展大量创新性研究，建立CRISPR基因编辑体系并顺利完成多种基因编辑动物实验，拥有多项CRISPR/Cas9相关核心技术。分子智力加速推进产品研发，首条产品管线目前已经完成IIT等临床前研究工作。



集人工智能与CRISPR基因编辑优势，创新打造CRISPR复合物智能设计云平台



与国内顶尖研发机构之江实验室合作共同筹建“AI生命科学研究中心”



开展多种基因编辑动物实验，拥有CRISPR/Cas9相关多项专利，首条管线已经完成IIT等临床前研究工作

■ 公司简介

锦篮基因是一家以重组腺相关病毒载体（rAAV）递送技术介导的基因药物开发为核心业务的国家高新技术企业。公司以推动中国罕见病基因药物从基础走向临床和市场为使命，专注于遗传性神经肌肉疾病、遗传代谢疾病、溶酶体疾病以及眼科疾病等领域基因药物开发。锦篮基因搭建了完备的基因药物研发技术平台及体系，包括AAV载体基因药物设计技术平台、新型AAV外壳研究技术平台、基因表达调控评价技术平台、AAV载体制备技术研究平台、AAV载体质量研究技术平台等核心技术能力平台体系。公司开发了基于昆虫细胞杆状病毒系统的AAV载体基因药物产业化工艺路线，为开发基因药物提供了符合GMP要求的制品生产保障。锦篮基因已有多项在研管线进入临床试验，其中GC101注射液是国内唯一采用AAV鞘内给药策略治疗脊髓性肌萎缩症的基因治疗药物，GC301注射液系国际首个AAV递送治疗婴儿型庞贝病的基因治疗药物，GC304注射液系国际上唯一AAV递送的长效降脂基因药物。



资料来源：公司官网，公开资料，沙利文分析

基因药物研发公司——科金生物、凌意生物

■ 公司简介

科金生物是一家实现大片段基因精准替换临床应用的基因治疗公司。科金生物自主专利的CRISPR3.0精准基因替换技术平台可以完整替换变异基因来治愈疾病，除安全性、有效性的优势外，该技术能够真正实现细胞形态功能上的修复，是基因治疗的理想工具。

科金生物的技术平台已经拥有成熟的CMC技术，公司管线丰富、应用广泛，其中针对丙酮酸激酶缺乏症（PKD）管线已进入国内IIT临床试验阶段，取得了欧美孤儿药资格认证，顺利通过EMA pre-IND，将于2024年开展全球临床I期。该技术平台解决了目前基因治疗面临的安全性以及有效性等问题，将推动世界基因治疗发展。



自主专利CRISPR 3.0技术平台

- 既可精准高效地、完整的替换变异基因，也可定点插入基因
- 享有全球权益保障，打破专利技术壁垒

安全高效的基因替换

- 定点插入极大地提高基因治疗安全性和稳定性
- 替换基因，有效性达到野生型级别，真正恢复细胞形态功能，有望补充基因增补技术的局限性



应用广泛

- 单基因突变导致的疾病均可应用，覆盖近5,000种罕见病，癌症等
- 目前在研管线覆盖血液病、皮肤病、肝病及癌症等领域

市场潜力巨大

- 科金管线差异化明显，竞争少，市场巨大
- 平台技术应用广泛，愿与多方合作，共同开发新产品，实现共赢

■ 公司简介

凌意生物是一家致力于源头创新的基因疗法领军公司。公司聚焦代谢类、神经类、眼科等遗传性罕见病，建立了全球领先的罕见病动物模型制备与验证平台，配套生物标记物分析及NHP大动物评价平台和罕见病药理药效平台，可解决罕见病药物开发缺乏有效动物模型的痛点。同时，凌意生物建立了AAV载体开发平台与生产平台，可提高AAV感染效率、组织靶向特异性与载荷量，并实现AAV生产增效降本，为基因药物临床前研发奠定重要基础。公司打造了一支在基因疗法与遗传性罕见病领域拥有国际一流发现、开发及产业化能力的团队，基于完善的罕见病模型平台、AAV基因治疗技术平台和生产平台搭建了多条全球领先的基因疗法先研发管线，其中自主研发的治疗I型和III型戈谢病的LY-M001 IND申请已获CDE受理，此前该药已获FDA孤儿药资格认定。



凌意生物
LINGYI MED

罕见病动物模型平台

- 围绕研究方向构建了一系列拥有自主知识产权的罕见病小鼠和大鼠模型，同步建立生物标记物分析及NHP大动物评价体系
- 罕见病药理药效平台

体外药物
筛选平台

小动物药
效平台

NHP药
效/毒理

AAV载体开发平台

- 建立LY-Capsid开发平台、LY-Promoter开发平台和LY-Vector筛选平台
- 致力于研发新型AAV载体以提高AAV的感染效率与基因携带容量、改善组织靶向特异性等

AAV生产平台

- 从质粒载体、细胞株筛选、低空壳率纯化工艺和新型制剂工艺开发等角度出发，全流程优化AAV生产，极大地降低了AAV载体生产成本

资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——纽福斯、锐正基因

■ 公司简介

纽福斯是中国体内基因治疗行业领导者。公司致力于以AAV为载体的基因治疗药物研发及产业化，为全球眼科及其它疾病患者探索和开发新疗法。公司搭建起完整的眼科疾病基因治疗研发平台，建立丰富的产品管线，包含针对视神经损伤疾病、血管性视网膜病变等多种眼科疾病的10余个在研项目。公司首个候选药物NFS-01旨在治疗莱伯氏遗传性视神经病变（LHON），瞄准G11778A（ND4）位点突变，目前在中国已完成III期临床试验患者入组、美国I/II期临床已完成第一组患者入组，另外该药已获美国FDA孤儿药认证。同时，纽福斯也开发了针对G3460A（ND1）位点突变LHON疾病的NFS-02、针对常染色体显性神经萎缩（ADOA）的NFS-05等药物。



成熟的AAV载体平台

- AAV2载体平台适用于眼科神经系统
- 高转染实现小剂量注射安全有效（通过启动子、非编码序列改造等）
- 线粒体异位表达技术实现线粒体基因突变疾病的基因修复

高成功率、低风险的靶点/适应症

- 研发团队数十年聚焦眼科领域
- 对眼科疾病和生物学技术具有深入理解
- 选择最适合基因治疗的靶点/适应症
- 研发源于临床，临床与研发密切结合

高效安全的门诊玻璃体内注射

- 玻璃体内注射安全性高
- 治疗操作过程不超过30分钟
- 专用制剂提高药物在玻璃体微环境中表达
- 临床应用采用专有方法降低眼内免疫原性

■ 公司简介

锐正基因成立于2021年，专注于全球领先的非病毒载体基因编辑技术和产品的开发与商业化。公司致力于新一代安全、高效、靶向性优异的基因编辑和递送技术，为人类遗传疾病开创新型治疗技术与药物研发。锐正基因以具备生物药全周期成功经验的团队为基础，建立了中美唯一的产业级端到端体内基因编辑技术平台，是中国首个将非病毒载体体内基因编辑药物推进到人体临床试验的创新药研发公司。在研产品ART001注射液适应症为转甲状腺素蛋白淀粉样变，是中国首个进入人体临床试验的基于非病毒载体的体内基因编辑药物，所有患者用药后表现出乐观的安全性，用药2周后出现TTR蛋白水平显著下降，治疗效果明显。



1 中美唯一的产业级端到端体内基因编辑技术平台



2 中国首个将非病毒载体体内基因编辑药物推进到人体临床试验



3 具备生物药全周期成功经验的团队



资料来源：公司官网，沙利文分析

基因药物研发公司——信念医药、尧唐生物

■ 公司简介

信念医药集团公司，简称信念医药，是一家集基因治疗产品研发、生产和临床应用为一体的高科技企业。公司致力于通过安全高效的病毒载体技术为衰老相关疾病、肿瘤、单基因遗传病等重大恶性疾病提供更加有效的创新性基因疗法。信念医药研发了数百种载体关键技术，包括HEK293细胞悬浮无血清培养工艺和全层析规模化纯化工艺，并建立了基因治疗药物商业化生产平台。公司在靶向不同组织的AAV新型衣壳、高效的转基因表达盒设计、先进的临床级载体制造工艺等领域进行了全面布局。产品管线广泛覆盖罕见病及常见病，治疗领域包括血友病、帕金森病、关节炎、神经肌肉病等多种重大、未被满足临床需求的疾病。其中，预防B型血友病成年男性患者出血的BBM-H901注射液，其III期注册性临床试验的受试者给药已于2023年4月顺利完成，另有多个产品管线已经进入临床研究阶段或IND申报阶段。



<p>产品 研发</p> <p>信念医药具备业内领先的AAV载体技术平台，拥有全球化知识产权组合，涵盖多种基因治疗衣壳和表达盒。</p>	<p>产品 管线</p> <p>信念医药建立丰富研发管线，披露管线12条，治疗领域覆盖血友病、帕金森病、关节炎、HPV相关肿瘤、溶酶体贮积症等。多个产品管线已进入临床研究或IND申报阶段。自主研发生产的BBM-H901注射液是中国第一个获批注册临床试验的B型血友病基因疗法。</p>	<p>生产 平台</p> <p>信念医药凭借多年AAV科学和工程专业知识积累，建立HEK293细胞悬浮无血清培养和全层析规模化纯化等工艺。闵行研发制造中心成功完成验证，实现200L到500L AAV标准化批量生产。建成上海临港生产基地，可满足商业化生产需求，最大单批培养规模可实现2,000L，现已成功完成首个III期临床样品生产。</p>
--	---	--

■ 公司简介

尧唐生物 (Yo!Tech Therapeutics) 是一家以创新为驱动的高科技生物技术公司。公司专注于体内基因编辑技术，并通过mRNA-LNP递送系统开发新一代体内基因编辑药物，旨在为患者提供创新型基因治疗方案，满足全球未被满足的医疗需求。尧唐生物依托多个技术创新平台，成功发掘和进化了新一代基因编辑器Yo!Cas和碱基编辑器Yo!BE，获得具有自主知识产权的新型脂质纳米颗粒 (LNP)，可实现更高效体内递送。公司产品管线覆盖心血管病、代谢疾病、传染性感染及更多常见慢性疾病和遗传性疾病的治疗，并对靶向适应症实现“一次给药、终身治愈”的治疗效果。尧唐生物已建立上海研发总部和南京GMP生产基地，开发了完善的mRNA-LNP药物生产工艺及分析检测平台，并成功实现LNP大规模生产。首条基于LNP递送的体内基因编辑药物管线YOLT-201，以转甲状腺素蛋白淀粉样变 (ATTR) 为适应症，已于2023年完成临床试验申报并获CDE受理，有望开启中国首个基于mRNA-LNP递送的体内基因编辑药物的注册临床试验。尧唐生物三大技术平台：Cas酶、碱基编辑器及LNP，均拥有自主知识产权和核心专利保护，确保专利在全球范围的自由实施。



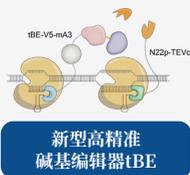
<ul style="list-style-type: none">重点发展新一代碱基编辑工具，选择多样基因编辑策略，可全面实施基因删除、替换、插入等多种功能通过高通量分子进化平台，快速迭代基因编辑工具，提高编辑效率及安全性	<p>碱基编辑平台 + mRNA-LNP 体内递送系统</p>	<ul style="list-style-type: none">适合基因编辑工具的瞬时表达，可实现高效基因编辑，同时有效减少脱靶风险开发全新LNP建库筛选系统，完善肝脏靶向LNP系统，探索对其他组织和器官的递送系统开发
---	---------------------------------	--

资料来源：公开资料，沙利文分析

基因药物研发公司——正序生物、至善唯新

■ 公司简介

正序生物是一家专注于新型基因编辑技术的生物医药科技公司。公司致力于利用世界先进的碱基编辑体系，为罹患严重疾病的人们开发突破性精准疗法，造福人类健康。正序生物基于以**变形形式碱基编辑器tBE (transformer Base Editor)**为代表的自主IP碱基编辑系统搭建了针对多治疗领域的新药发现平台。公司开发的多种精准疗法已在动物疾病模型中实现了疾病治疗靶点上的高效编辑和未检出脱靶的安全性。正序生物针对遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病等疾病领域布局近10条管线，其中体外基因编辑疗法CS-101为利用tBE技术针对 β -血红蛋白病开发的创新基因编辑疗法，可更为精准、安全、有效地激活 γ -珠蛋白表达，有望实现“一次治疗，终身治愈”的效果。该原研管线的临床效果将于2024年初得到验证。



- 消除普通碱基编辑器存在的全基因组以及全转录组的脱靶突变，保持在靶向位点处的高编辑效率
- 仅在靶向位点时“解锁”编辑功能，非靶向位点时编辑功能失效，实现高效无脱靶精准编辑
- 多元件组合方法更完美地契合AAV、mRNA/LNP等多种体内递送方式的需求，提高体内碱基编辑效率
- 同时实现多个靶点的精准高效编辑

■ 公司简介

至善唯新是一家专注于rAAV基因药物研发与生产的国内基因治疗领军企业。公司在高效基因表达盒设计、载体生产优化等方面拥有多项全球领先的专利与技术，建立了包括启动子、治疗基因、衣壳筛选优化平台在内完的多个基因药物研发技术平台，完成rAAV基因治疗原创新药开发、生产平台和临床转化全产业链布局。至善唯新基因药物在研管线涵盖血液系统、中枢神经系统、代谢系统等多个疾病领域，其中血友病B体内基因治疗产品ZS801已于2022年获批临床试验、血友病A治疗产品ZS802余2023年获批临床试验，法布雷病治疗产品ZS805已申报IND，为国内首个治疗法布雷病的rAAV基因药物。



自主知识产权的rAAV
基因药物管线

公司布局血液系统、中枢神经系统、代谢系统等疾病领域，多条血液系统在研管线陆续进入注册临床/ITT临床试验，治疗效果显著，随访安全性良好，临床意义重大。

高效、专业、经验丰富的
团队

公司储备了优秀科学家和企业家人才，核心研发团队在基因治疗药物设计、临床前研究、CMC开发、GMP生产、注册申报、临床试验和运营管理等方面经验丰富。

全球领先的新型痘-腺
病毒rAAV生产系统

公司建立了全球领先的新型痘-腺病毒rAAV生产系统，克服rAAV规模化生产瓶颈，可显著降低生产成本和治疗费用，提高基因治疗的可负担性。

资料来源：公开资料，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。

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

知识中心 Knowledge Center

弗若斯特沙利文大中华区生命科学事业部知识中心

 电话: +86 21 3209 6800 x 8863

 手机: +86 189 1793 5734

 邮箱: hcknowledgecenter@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文

