加强病毒载体技术与应用研发以占领市场，打造基因治疗药物 CRO/CMO 平台以提高业绩，拓展下游应用领域的基因治疗和靶向药物研发以提升估值

核心观点

- **加强病毒载体技术与应用研发以占领市场，打造基因治疗药物 CRO/CMO 平台以提高业绩，拓展下游应用领域的基因治疗和靶向药物研发以提升估值，实现产业链多点布局。**公司以基因治疗病毒载体研发、生产与应用转化为核心业务，以提供基础科研服务和基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案为基础业务，积极向基因治疗药物研发与基因治疗药物 CMO 领域拓展，打造产业链多点布局的基因治疗服务公司。首先由于病毒载体业务面向 CAR-T 开发及其他细胞治疗等多个基因治疗药物研发领域，据 Clinical Trial 数据，目前基因药物以病毒载体为主，约占所有载体的 70%，未来病毒载体市场前景十分广阔。其次中国 CMO 市场发展前景良好，公司结合自身研发优势开拓基因治疗药物 CMO，未来业绩值得期待。公司还拓展对基因药物治疗和靶向药物研发，对比 A 股相关基因治疗的上市公司有信立泰和和安科生物，未来公司高估值可期。
- **基因治疗的应用前景广阔，病毒载体需求加大。**据 Roots Analysis 的研究信息，目前全世界约有 500 个基因候选治疗药物正在进行研发，根据相关预测，到 2020 年预计全球基因治疗市场规模将达到 450 亿美元，基因治疗市场未来市场空间巨大。随着 FDA、EMA 审批的提速，2017 年 FDA 正式批准 Kite Pharma 的 CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）、诺华突破性 CAR-T 疗法 Kymriah(tisagenlecleucel，CTL-019）上市，基因治疗中病毒载体的需求进一步加大。
- **病毒载体产业化发展，未来基因治疗药物 CMO 业务值得期待。**公司掌握着数十项病毒载体设计、生产和质控核心工艺技术，拥有包含 10000 多个人类表达基因、500 多种肿瘤及正常细胞系的基因和细胞资源库，在病毒载体设计构建和制备服务市场占有率居于国内领先水平。技术服务上公司拓展到基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，应用上从简单的基因过表达、基因干扰在体外细胞的应用，拓展到涵盖肿瘤、神经、眼科、心脏、肝脏、肺等在体方面的研究。此外，2016 年公司与全球最大的生物制药技术和设备供应商**通用电气医疗集团**开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，为基因治疗药物 CMO 奠定基础。
- **多方位开展基因治疗药物研发，提升竞争力。**在基因治疗药物开发方面，公司与中国医学科学院、武警总医院等单位达成合作协议共同进行病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发。目前公司重点推进 Obio001、Obio002 及 Obio003 三款基因治疗及靶向治疗新药研究，此外，公司还将启动针对免疫细胞治疗药物生产中的中间产品肿瘤抗原受体（CAR，cancer antigen recptor）病毒载体的研究开发。公司基因治疗药物研发项目包括：AAV-TRAIL 肿瘤基因治疗药物、Zaptuzumab 抗体基因治疗药物、Zaptuzu 耦联药物 ADC。基因治疗药物适用症包括头颈癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、白血病、胰腺癌、肿瘤个体化医疗等。
- **开展全方位战略合作，打造多元化产业平台。**国际方面，2017 年 3 月公司与**全球最大的生物制药和医疗技术服务商-通用电气医疗**系统贸易发展(上海)有限公司合作，共同打造国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间。国内方面，公司与中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学、北京大学医学院等重要生物医学研究机构保持稳固的合作关系，有效地提高了公司研发能力，增加了获取基础研究临床转化的机会。

风险提示

（1） 新药研发失败风险。公司拓展基因治疗药物的研发，进一步公司提升估值，一旦新药研发不成功，会对公司预期收益与估值产生不利影响；（2）基因治疗产业化不及预期的风险。公司加大对基因治疗药物 CRO 和 CMO 业务的布局，一旦基因治疗市场的发展不达预期，也会对公司预期收益与估值产生不利影响。

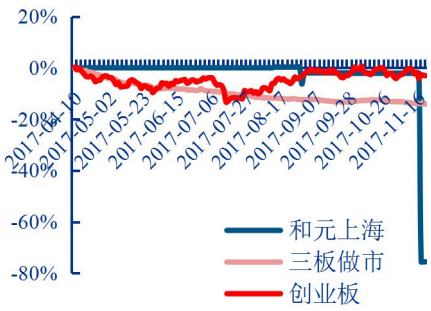
历史财务数据

指标	2015	2016	2017H1
营业收入（万元）	1,379.49	2,015.67	986.29
营业收入增长率（%）	82.79	46.12	34.13
归母净利润（万元）	-99.06	-664.36	-835.77
归母净利润增长率（%）	72.18	-570.66	-36.11
EPS（基本）（元）	-0.06	-0.35	-0.41
ROE（摊薄）（%）	-5.17	-11.06	-10.81

市场数据

当前价(2017/11/22 收盘,元)： 9.30
公司成立日期： 2013 年 03 月 05 日
新三板挂牌日期： 2016 年 12 月 16 日
新三板做市日期： 2017 年 08 月 15 日
总股本(万股)： 8868.00
流通股(万股)： 3616.16
近一年最低/最高(除权,元) 9.3/9.53
总市值(亿元)： 8.25
总资产(亿元)： 1.18
每股净资产(元)： 1.11
做市商家数： 4
做市商：招商证券，国金证券，中信证券，东北证券

市场表现



相关报告

2017/8/10 和元上海（839702.OC）调研纪要：院校合作+科研服务+产业化支持，成为国内领先的基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案提供商

报告联系人

周业辉
186-1032-4225
zhouyehui@cantujinfu.com
郭慧梓
152-1673-9284
guohuizi@cantujinfu.com

目 录

1、投资逻辑：加强病毒载体技术与应用研发以占领市场，打造基因治疗药物 CRO/CMO 平台以提高业绩，拓展下游应用领域的基因治疗和靶向药物研发以提升估值，实现产业链多点布局.....1
1.1、 公司战略规划：产业链多点布局的基因治疗服务公司.....1
1.2、 病毒载体市场前景广阔：公司核心业务.....2
1.3、 未来的高业绩、高估值可期：向基因 CMO 和基因药物研发拓展.....3
2、公司概况：发展基因治疗领域的多元化产业平台.....5
2.1、股本结构.....5
2.2、业务概况.....6
2.3、财务分析.....9
3、行业分析：对上游的纵向一体化是趋势，下游需求旺盛，质量控制与产能提升是关键.....11
3.1、基因治疗的概念及发展.....11
3.2、国内政策利好，有助于基因治疗行业发展.....13
3.2、基因治疗质量控制与产能提升倒逼产业结构分化，病毒载体需求加大.....14
4、公司核心竞争力分析：模式创新+全方位战略合作、多元化产业平台+研发能力加强.....20
4.1、模式创新：基础研究的 CRO 服务+病毒载体产业化平台+基因治疗药物研究.....20
4.2、开展全方位战略合作，打造多元化产业平台.....23
4.3、处于基因治疗技术 2.0 时代，加强原始研发能力.....24
5、风险提示.....24

图目录

图 1：公司战略规划.....1
图 2：CRISPR 发表文献的增长情况.....3
图 3：中国国家自然基金对 CRISPR 项目支持情况.....3
图 4：以基因治疗病毒载体为核心的产业链上下游.....3
图 5：全球医药 CMO 市场规模.....4
图 6：中国 CMO 市场规模.....4
图 7：公司核心业务.....7
图 8：和元上海营业收入.....10
图 9：和元上海归母净利润.....10
图 10：和元上海盈利能力.....10
图 11：和元上海业务构成.....10
图 12：基因治疗技术与程序.....11
图 13：基因疗法在研数量.....14
图 14：各国基因治疗资金投入情况.....14
图 15：基因治疗产业链分析.....15
图 16：公司战略目标图.....20
图 17：病毒载体产业化发展.....21

表目录

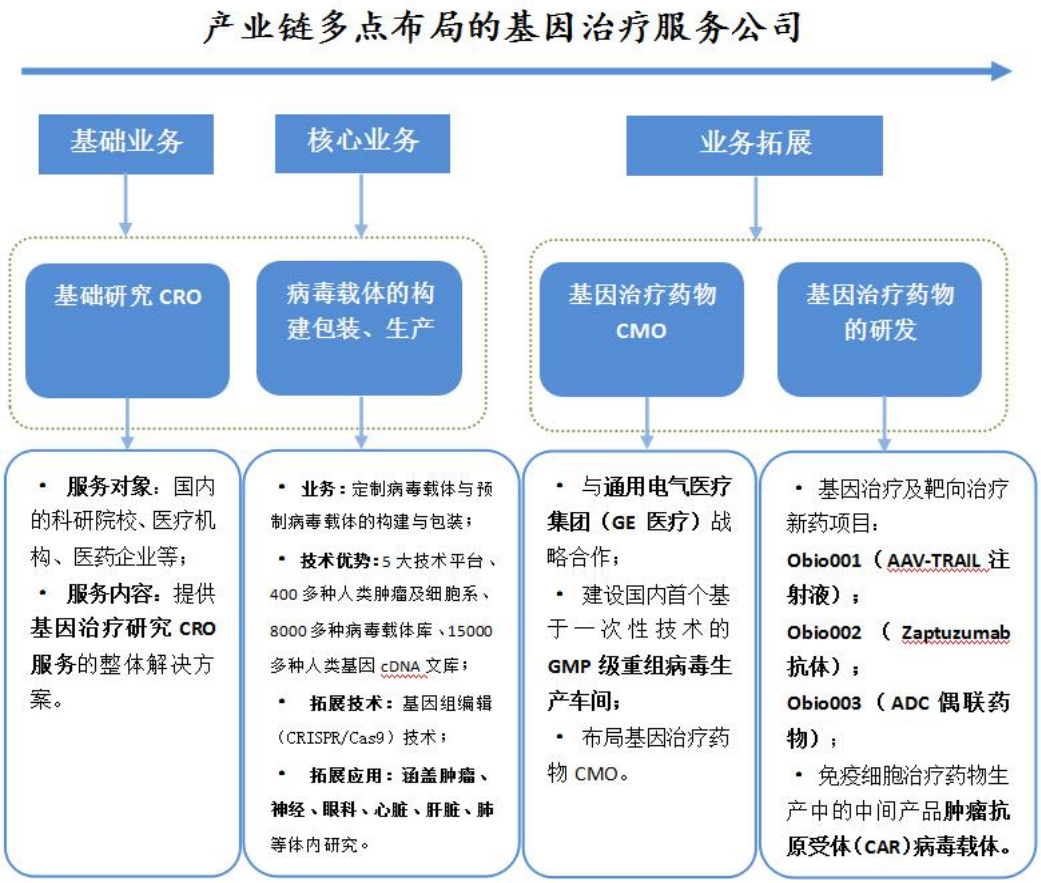
表 1 ：和元上海与 A 股基因治疗公司对比.....5
表 2 ：十大股东持股比例.....6
表 3 ：工艺研发情况.....8
表 4 ：药物研发项目简介.....9
表 5 ：部分基因治疗的相关政策.....13
表 6 ：基因治疗行业病毒载体相关公司情况.....16
表 7 ：已经获批上市的基因治疗产品.....17
表 8 ：基因治疗热门疾病领域简介.....18
表 9 ：国内外基因治疗公司研究动态.....19
表 10 ：基因治疗新药研发情况.....22
表 11 ：重组病毒 GMP 平台构成.....23

1、投资逻辑：加强病毒载体技术与应用研发以占领市场，打造基因治疗药物 CRO/CMO 平台以提高业绩，拓展下游应用领域的基因治疗和靶向药物研发以提升估值，实现产业链多点布局

1.1、公司战略规划：产业链多点布局的基因治疗服务公司

和元生物技术(上海)股份有限公司（和元上海，证券代码：839702）以基因治疗病毒载体研发、生产与应用转化为核心业务，主要是提供病毒载体工具设计和制备服务，疾病模型设计、构建和药物筛选服务；以提供基础科研服务和基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案为基础业务，积极向基因治疗和靶向药物研发与基因治疗药物 CMO 领域拓展，打造产业链多点布局的基因治疗服务公司。

图 1：公司战略规划



资料来源：灿土研究院

公司的业务核心为基因治疗载体研发、生产与应用转化，主要是提供病毒载体工具设计和制备服务，疾病模型设计、构建和药物筛选服务，包括定制病毒载体、预制病毒载体的构建与包装。公司在病毒载体领域，掌握了数十项病毒载体设计、生产和质控核心工艺技术，有 6 大技术平台、1000 多 个人类表达基因和、500 多种肿瘤及正常细胞系和 15000 多种人类基因 cDNA 文库，目前已经积累超过 2500 家合作客户，是国内领先的病毒载体设计构建和制备服务公司。同时，技术方面，公司拓展研究基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，应用方面，从简单的基因过表达、基因干扰在体外细胞的应用，拓展到涵盖肿瘤、神经、眼科、心脏、肝脏、肺等体内的研究。随着基因治疗市场的快速发展，未来公司在病毒载体领域业绩的快速提升值得期待。

公司的基础业务为基础研究服务，专注于向国内的科研院校、医疗机构、医药企业等提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案。公司与中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学、北京大学医学院等国内重要生物医学研究机构有稳定的合作，并与中国医学科学院、武警总医院、瑞金医院等共同进行病毒载体应用于疾病模型构建、免疫细胞治疗、靶向治疗药物的开发，充分利用资源合作，一方面节省成本，另一方面，为公司病毒载体、基因治疗药物的研发奠定基础。

在核心业务和基础业务的基础上，公司积极向基因治疗药物 CMO、基因治疗和靶向药物研发领域拓展，一方面打造基因治疗药物 CRO/CMO 平台以提高业绩，另一方面加强基因治疗和靶向药物研发以提升整体估值。公司与全球最大的生物制药技术和设备供应商**通用电气医疗集团（GE 医疗）**开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，布局基因治疗药物 CMO。同时，公司 2015 年末正式进入基因治疗药物开发领域，目前重点推进 Obio001、Obio002 及 Obio003 三款基因治疗及靶向治疗新药研究项目，同时启动免疫细胞治疗药物生产中的中间产品肿瘤抗原受体（CAR）病毒载体研究，基因治疗药物的研发也为为基因治疗药物 CMO 业务打下扎实的基础。

1.2、病毒载体市场前景广阔：公司核心业务

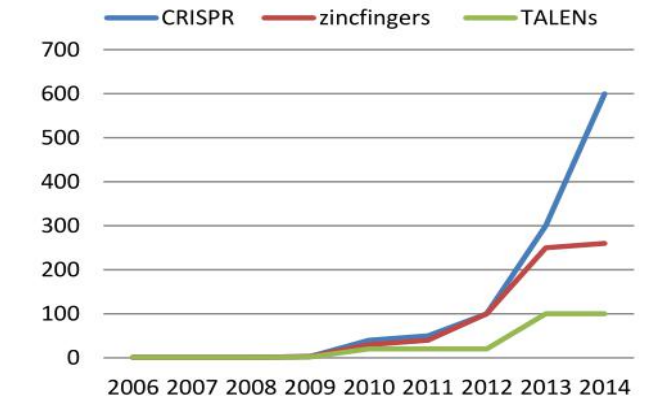
公司以病毒载体的研发、生产与应用转化为核心业务，掌握数十项病毒载体设计、生产和质控核心工艺技术，拥有 6 大技术平台、10000 多个人类表达基因、500 多种肿瘤及正常细胞系和 15000 多种人类基因 cDNA 文库，已累积 2500 多家客户，是国内领先的病毒载体设计构建和制备服务公司。未来公司继续以病毒载体业务为核心，开拓新的基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，布局肿瘤、神经、代谢、眼科、心脏、肝脏、肺等研究，结合新的基因编辑（CRISPR/Cas9）技术等，以绝对的优势占领未来高速增长的市场。

公司病毒载体业务面向基因治疗药物研发、CAR-T 开发及其他细胞治疗等多个领域。**一方面在基因治疗药物研发领域**，随着基因治疗发展的提速，病毒载体的需求不断增加，据 **Clinical Trial** 数据，目前基因药物以病毒载体为主，约占所有载体的 70%，非病毒载体的研究尚处于幼儿期。**另一方面在 CAR-T 开发领域**，2017 年 10 月和 8 月 FDA 分别批准 Kite Pharma 的 CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）上市、诺华突破性 CAR-T 疗法 Kymriah

（tisagenlecleucel，CTL-019）上市，未来 CAR-T 领域病毒载体的需求空间也将进一步提升，公司核心业务病毒载体的构建包装未来市场前景十分广阔。

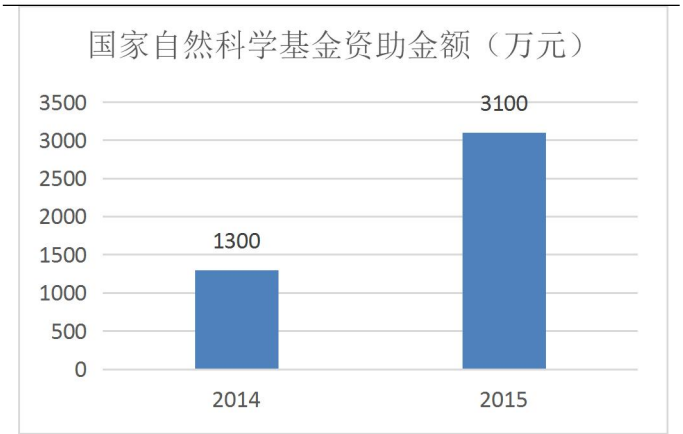
此外，未来 CRISPR 应用领域广阔，公司加强对基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术的研发，成长空间巨大。基因编辑技术自第一代锌指核酸酶 ZFNs，到第二代转录激活子样效应因子核酸酶 TALEN，现在已经发展到第三代 CRISPR-Cas9（成簇规律间隔短回文重复序列系统技术（Clustered regularly interspaced short palindromic repeats /CRISPR associatedproteins）），近年来 CRISPR/Cas9 相关的研究急剧增长，CRISPR 相关研究文献不断增加，中国国家自然科学基金对 CRISPR 项目也大力支持，2014 年资助 31 个项目共计 1300 万资助额，2015 年资助金额达 3100 万，超过 2014 年的 2 倍。公司以病毒载体业务为核心，并拓展的基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，将为公司带来巨大的成长空间。

图 2：CRISPR 发表文献的增长情况



资料来源：Nature，灿土研究院

图 3：中国国家自然基金对 CRISPR 项目支持情况

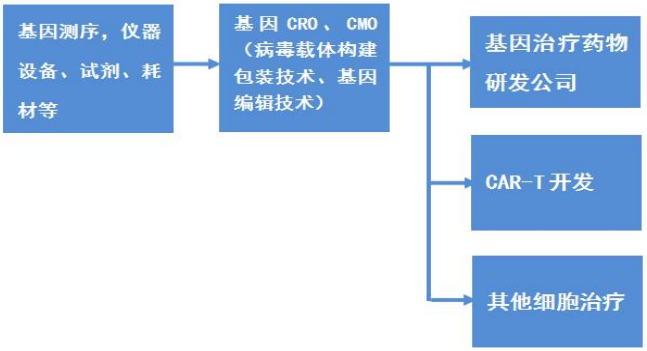


资料来源：国家自然基金委，灿土研究院

1.3、未来的高业绩、高估值可期：向基因 CMO 和基因药物研发拓展

公司未来发展思路清晰，以病毒载体业务为核心，发展基因治疗药物 CMO，并向下游拓展基因治疗药物研发，打通产业链上的多个节点，以提升公司估值与竞争力。

图 4：以基因治疗病毒载体为核心的产业链上下游



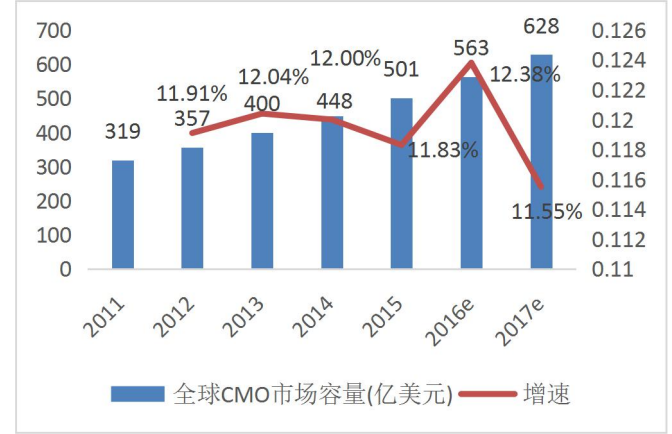
资料来源：灿土研究院

➢ **CMO 市场发展大好，基因治疗药物 CRO/CMO 平台发展后劲十足**

由于创新药研发难度加大，加上产业链分工的细化，促进了 CMO 市场的发展。据 Business Insights 数据，2017 年全球 CMO 市场规模将达到 628 亿美元，增速为 11.95%，未来将保持稳定的增长。在国际 CMO 市场良好发展背景中，加上国内多项医药政策（新版 GMP 认证、仿制药一致性评价、药物临床试验自查核查、药审加速、MAH 制度）的出台，国内 CRO、CMO 市场发展形势大好。Informa 数据显示，2012 年中国 CMO 市场规模为 22 亿美元，增速为 16%，而 2017 年市场将达到 50 亿美元的规模，2012 年到 2017 年的年复合增长率达 17.84%。受到政策影响，目前大部分国内 CMO 企业培养的是国际上的大客户，未来随着国内 CMO 市场的开放，整个国内 CMO 行业的增速将进一步提升。且围绕药物研发布局，打造 CRO-CMO 一体化，从而实现新药研发一体化服务将成为趋势。

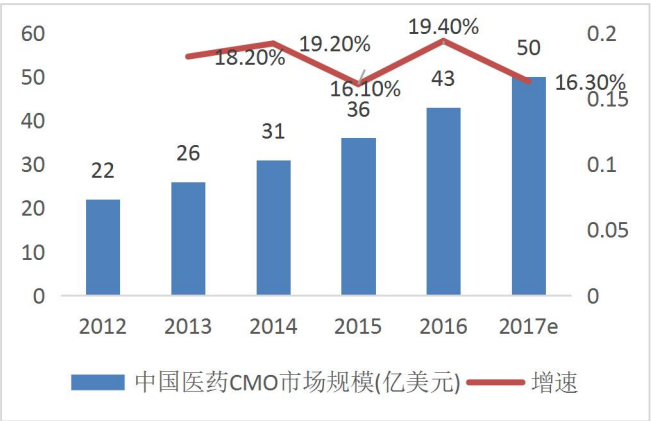
公司专注于基因治疗行业，致力发展成为国内领先辐射全球的重组病毒 CRO 服务中心和基因药物生产 CMO 基地，同时开发基因治疗药物，和 GE 医疗开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，公司一体化的战略思路符合行业发展趋势，近几年业绩的快速提升值得期待。

图 5：全球医药 CMO 市场规模



资料来源：Business Insights，灿土研究院

图 6：中国 CMO 市场规模



资料来源：Informa，合全药业公开转让说明书，灿土研究院

➢ **拓展基因治疗药物研发领域，有效提高估值**

A 股相关基因治疗的上市公司有信立泰和安科生物，信立泰主要布局心内科，并搭建了生物药研发平台，包括**重组蛋白药物、抗体药物和基因治疗药物研发平台，突破抗肿瘤领域，涉足 ADC 和 I-O**。其 2016 年的收入达 38.33 亿，归母净利润达 13.96 亿元，2016 年财报数据下的市盈率为 27.94；安科生物以重组人生长激素、重组人干扰素和活血止痛膏为主营业务，形成以生物药为主，化药、中成药为两翼的发展模式，并拓展精准医疗诊断+治疗领域，现已布局 **CAR-T、PD-1、溶瘤病毒三大肿瘤前沿疗法**，公司 2016 年收入达 8.49 亿，归母净利润达 1.97 亿，2016 年财报数据下的市盈率为 89.89。和元上海以基因治疗的病毒载体业务为核心，并向下游应用领域的基因治疗药物研发拓展，现阶段公司处于发展期，尚未盈利，PE 指标为负，不具参考性，而 A 股基因治疗药物研发、CAR-T

开发相关概念的上市公司信立泰、安科生物估值及盈利水平均较高，随着和元上海的发展，在基因治疗药物研发方面布局的深入，未来的高估值水平值得期待。

表 1：和元上海与 A 股基因治疗公司对比

公司	PE（2016 年财报匹配）	股价（元/股）	市值（亿元）	总股本（亿股）	2016 收入（亿元）	2016 归母净利润（亿元）	2017 中报收入（亿元）	2017 中报归母净利润（亿元）
信立泰 (600645.SZ)	27.94	37.30	390.16	10.46	38.33	13.96	20.35	7.30
安科生物（002294.SZ）	89.89	24.89	177.35	7.13	8.49	1.97	4.47	1.16
和元上海 (839702.OC)	-124.14	9.30	8.25	0.89	0.20	-0.07	0.10	-0.08

资料来源：东财 chioce，灿土研究院 注：股票价格采用 2017-11-22 的收盘价

2、公司概况：发展基因治疗领域的多元化产业平台

和元生物技术(上海)股份有限公司，成立于 2013 年 3 月，股份有限公司成立于 2015 年 12 月，于 2016 年 12 月成功挂牌新三板，公司实际控制人、控股股东潘讴东。公司挂牌以来已经完成三轮融资，共募集 4700 多万，第二轮融资引入中信、国金、东北和招商 4 家做市商，第三轮融资引入机构投资者浙江华睿胡庆余堂健康产业投资基金合伙企业（有限合伙）。目前，员工人数达 200 多人，博士 20 人，硕士以上学历占比约 30%。

公司作为国内领先的生物医药技术和科研服务供应商，从事**基础研究服务、基因治疗药物研发和临床级重组病毒产业化制备三大块业务。基础研究服务**是指公司专注于向国内的科研院校、医疗机构、医药企业等提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案；**基因治疗药物研发**是指公司基于几年的积累和研发，已构筑成熟的基因治疗技术研发平台，并于 2015 年末正式进入该研发领域，为基因治疗药物 CMO 业务打下扎实的基础；**临床级重组病毒产业化制备是公司的主要业务，**公司一直以基因治疗载体研发、生产与应用转化为核心，提供病毒载体工具设计和制备服务、疾病模型设计、构建和药物筛选服务。

同时，2016 年公司与全球最大的生物制药技术和设备供应商**通用电气医疗集团**开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，为进一步拓展国际重组病毒服务市场打下坚实基础。

2.1、股本结构

公司总股本 8868 万股，流通股 3616.16 万股，公司 2017 年 10 月 30 日公司新增发行 84 万股，公司总股本变为 2217 万股后，2017 年 11 月 8 日公司召开股东大会进行权益分派，以 2217 万股总股本为基数，以资本公积向全体股东每 10

股转增 30 股，分红后总股本增至 8868 万股。公司董事长兼实际控制人为潘讴东先生，直接持有本公司股份 3830 万股，并通过上海讴立投资管理中心（有限合伙）间接控制本公司股份 360 万股，直接持有及间接控制公司合计 47.25%表决权的股份。同时，公司控股股东、实际控制人潘讴东于 2017 年 7 月 11 日与股东王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、郭龙位、颜日贺重新签订了一致行动人协议，以保障公司长期稳定的发展。

表 2：十大股东持股比例

序号	股东名称	股东性质	数量（万股）	占比（%）
1	潘讴东	个人	3830.0	43.19
2	浙江华睿盛银创业投资有限公司	投资公司	684.0	7.71
3	上海讴立投资管理中心(有限合伙)	投资公司	360.0	4.06
4	任妙娣	个人	352.0	3.97
5	浙江海越资产管理有限公司	投资公司	342.0	3.86
6	孙博真	个人	342.0	3.86
7	上海张江科技创业投资有限公司	投资公司	276.0	3.11
8	王富杰	个人	273.6	3.09
9	夏清梅	个人	273.6	3.09
10	殷珊	个人	273.6	3.09
11	杨兴林	个人	273.6	3.09
12	郭龙位	个人	273.6	3.09
合计	合计		7554.0	85.21

资料来源：公司资料，灿土研究院

2.2、业务概况

公司是基因治疗领域病毒载体的开发者和生产者，加速基因治疗领域病毒载体的发展应用。主要开展**基础研究服务、基因治疗药物研发和临床级重组病毒产业化制备三个方向的业务**，具体可分为六大类：基础研究、技术支持、技术服务、工艺研发、药物开发、专业培训。其中，技术支持是目前的支柱业务，包括病毒定向遗传改造、特异性启动子构建、载体设计与构建等；技术服务是提供病毒载体包装生产 CRO、基因药物研发生产 CMO。

公司主要是为**科研院校、医疗机构、医药企业**等科研单位提供高质量的技术服务和技术支持。目前公司在全国生物医学研究发展领先的地区，包括上海、北京、广州、武汉、重庆、西安等地设立 6 个办事处，同时与中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学等国内重要生物医学研究机构保持稳固的合作关系；与中国医学科学院、武警总医院等单位达成合作协议共同进行**病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发**，并与全球知名生物医药研发企业合作，重点发展基因治疗药物生产和质控技术。

图 7：公司核心业务

资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

➢ **基础研究**

基础研究服务是指公司专注于向国内的科研院校、医疗机构、医药企业等提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案，具体包括但不限于基因编辑技术、病毒载体制备、分子机制研究、动物模型构建等研究方向。

➢ **技术支持——支柱业务**

技术支持业务是提供科研服务的病毒载体包装服务，主要客户为科研机构，科研院校，医疗机构。公司在这块业务的客户超过 2500 家，该部分业务可以给公司提供稳定的现金流和第一手的研究资料。目前公司病毒载体拓展研究基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，在应用方面从简单的基因过表达、基因干扰在**体外细胞的应用**，拓展到涵盖肿瘤、神经、代谢、眼科、心脏、肝脏、肺等体内方面的研究，目前技术支持业务具体包括以下三部分：

（1）定制病毒载体构建与包装业务

根据客户需求在慢病毒、腺病毒、腺相关病毒载体中包装目的基因或目的基因的干扰序列，进行基因过表达、RNA 干扰等基因操作，在培养的细胞或动物体内应用。

（2）预制病毒载体构建与包装业务

根据客户提供的载体编号，公司通过统一的技术平台进行细胞培养和高纯度抽提成功构建的病毒载体，最后进行病毒的包装，最后提供给客户相应的病毒载体，该来载体是公司已经能够商业化生产的病毒载体质粒。

（3）动物实验

公司开展疾病动物模型服务项目，运用于小试工艺中，并于 2017 年新增动物自发性肿瘤模型及神经药理学模型的建立。

➢ **技术服务**

指提供病毒载体包装生产 CRO、基因药物研发生产 CMO。2016 年公司与通用电气医疗集团（GE 医疗）开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 **GMP 级重组病毒生产车间**，并在基因治疗领域开展免疫治疗用病毒项目的技术转移，进行 CMO 项目合作。

➢ **工艺研发不断突破**

2016 年公司有序推动了 **AAV 中试化生产关键技术、293 细胞悬浮培养技术、层析纯化技术**等开发，并于 2016 年下半年与全球最大的生物制药技术和设备供应商通用电气医疗集团（GE 医疗）签订了合作协议，已完成一些关键技术的合作开发。

2017 年公司的技术水平不断提升。一是完成了 Ecoli 发酵工艺、质粒纯化工艺及 LV 纯化工艺开发，其中微载体悬浮培养 HEK293T 细胞工艺，采用的工艺为国际一流的质粒生产技术，纯化所得 AAV 病毒高于欧美现行质量标准；二是 293T 悬浮驯化培养工艺以及 LV 转染表达工艺正在进行中；三是已完成两个 CAR-T 客户慢病毒技术服务项目，利用本平台工艺生产的 LV 病毒具有高滴度，高纯度和高活性的优势，具有极强的市场竞争力。

表 3：工艺研发情况

时间	工艺
2016 年	开发 AAV 中试化生产关键技术； 开发 293 细胞悬浮培养技术； 开发层析纯化技术。
2016 年	与 GE 医疗合作，完成关键技术的开发。
2017 年	完成了 Ecoli 发酵工艺、质粒纯化工艺及 LV 纯化工艺开发； 293T 悬浮驯化培养工艺以及 LV 转染表达工艺正在进行中； 完成两个 CAR-T 客户慢病毒技术服务项目。

资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

➢ **基因治疗和靶向药物研发**

公司通过与院校合作的基因治疗药物研发，极大地提高了研发的效率，降低研发成本。公司与中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学、北京大学医学院等国内重要生物医学研究机构保持稳固的合作关系，与中国医学科学院、武警总医院等单位达成合作协议共同进行**病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发。**在肿瘤细胞资源供给及肿瘤基因功能研究时，主要进行稳定过表达细胞株的构建，稳定干扰细胞株构建，细胞功能学检测（细胞增殖/迁移/周期/凋亡），荧光素酶检测（包括靶基因验证及启动子活性检测）等。

2016 年正在开展 3 个 AAV 介导的靶向肿瘤治疗药物、2 个抗体及抗体偶联抗肿瘤药物以及 3 个 CAR-T 制备用病毒技术的前期开发。目前公司重点推进 Obio001、Obio002 及 Obio003 三款基因治疗及靶向治疗新药研究项目，此外，

公司还将启动针对免疫细胞治疗药物生产中的**中间产品肿瘤抗原受体（CAR，cancer antigen recptor）病毒载体的研究开发**。

Obio001、Obio002 及 Obio003 基因治疗及靶向治疗新药研究项目中，Obio001 项目下在研的药物有 **AAV-TRAIL 肿瘤基因治疗药物**，基因治疗药物适用症包括头颈癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、白血病、胰腺癌、肿瘤个体化医疗等。AAV-TRAIL 的部分应用案例：抑制人淋巴瘤肝转移癌的生长延长荷瘤小鼠寿命、AAV-TRAIL 治疗肺癌（原位移植瘤）、AAV-TRAIL 口服治疗肝癌。Obio002 项目下在研的药物有 **Zaptuzumab 抗体基因治疗药物**，Zaptuzumab 的部分应用案例：Zaptuzumab 用于治疗肝癌、Zaptuzumab 与卡铂联用治疗卵巢癌。Obio003 项目下在研的药物为 ADC 偶联药物，是首个抗体偶联药物（ADC）研发项目，特点有：一是全新抗体，拥有多个国际、国内专利；二是合成多个候选 ADC，能杀死 DR5 阳性的多种肿瘤细胞；三是药学、体内外活性、毒性等成药性研究已经完成，成药性优良。2017 年已经完成 1 批验证、3 批 IND 注册、以及临床前动物安全评价研究所需样品的生产，适应症有白血病、肝癌、肺癌等。

表 4：药物研发项目简介

名称	适应案例
AAV-TRAIL 肿瘤基因治疗药物	抑制人淋巴瘤肝转移癌的生长延长荷瘤小鼠寿命； 治疗肺癌(原位移植瘤)； 口服治疗肝癌
Zaptuzumab 抗体基因治疗药物	治疗肝癌； 与卡铂联用治疗卵巢癌
ADC 偶联药物	白血病、肝癌、肺癌等

资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

➢ **专业培训**

公司为推动基因治疗行业发展，2016 年 9 月公司与张江生物医药培训中心签约，并于 2016 年 9 月 2 日举行“张江医药技能培训实训基地”正式揭牌仪式。同时，2017 年 3 月与上海市张江生物医药职业技能培训中心联合成立了约 1400 平米的“前沿生物医药实验技能人才培养实训基地”，为高校、研究所、医院和生物医药企业输送了优秀的技能型人才近百人。

2.3、财务分析

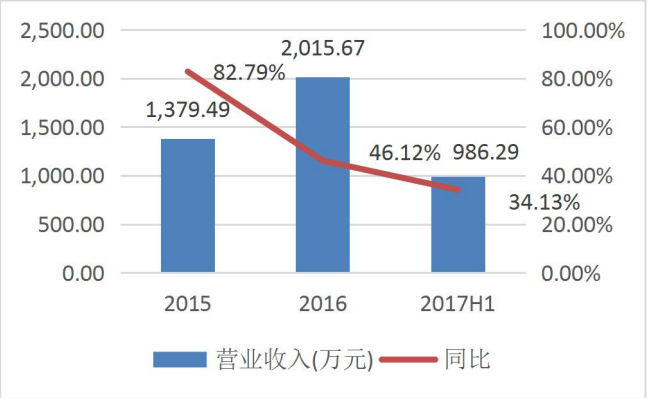
公司营业收入稳步增长，研发投入大尚未盈利。2017 年上半年公司实现营业收入 986.29 万元，同比增长 34.13%，2016 年公司实现营业收入 2015.7 万元，同比增长 46.12%；2017 年上半年公司实现净利润为-858.31 万元，归属母公司所有者利润-835.77 万元，2016 年公司实现归母净利润-664.36 万元。

主要原因是公司仍处于快速发展投入期，在研发投入、团队扩充以及平台建设等方面支出较大，导致成本和费用大幅增加。具体来看，（1）加大研发投入

力度，2017 年上半年公司研发费用支出 438.77 万元，较上年同期增长 2.3 倍，2016 年公司研发支出 501.32 万元，占同期营业收入的 24.87%，为公司后续发展提供了保障；（2）引进高端人才，扩充员工队伍。截止 2017 年 6 月 30 日员工人数达到 176 人，较上年末增加 48 人，其中新引进博士 7 人；（3）2016 年公司在研发生产综合平台及病毒载体 GMP 生产平台的建设方面，投入大量资金，同时实行股权激励政策确认股份支付 532.25 万元。

业务构成方面以病毒载体包装服务业务为主。公司积极发挥行业优势，定制病毒业务收入有所增加，主要由于服务客户数增加以及合同订单量增加所致。2017 年上半年定制病毒业务销售收入为 470.60 万元，占总收入比重为 47.71%，2016 年定制病毒业务销售收入为 999.33 万元，较上年同期增了 7.53%，占总收入比重为 49.58%。

图 8：和元上海营业收入

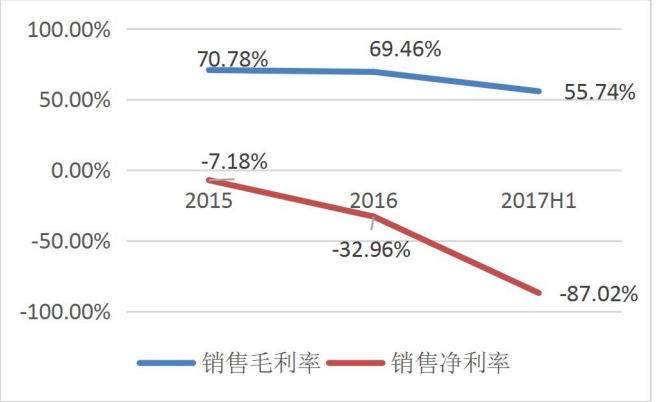


资料来源：公司年报，灿土研究院

图 9：和元上海归母净利润

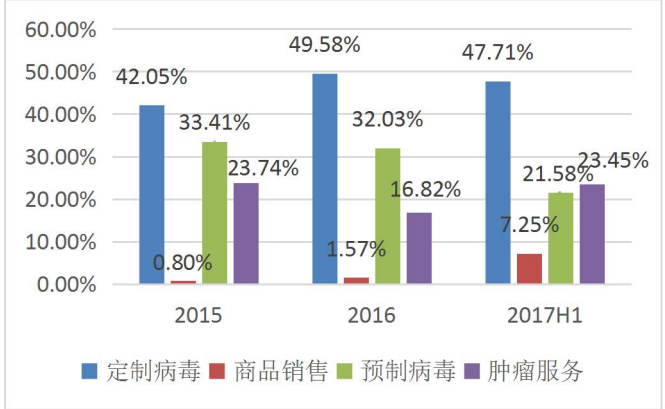
资料来源：公司年报，灿土研究院

图 10：和元上海盈利能力



资料来源：公司年报，灿土研究院

图 11：和元上海业务构成



资料来源：公司年报，灿土研究院

3、行业分析：对上游的纵向一体化是趋势，下游需求旺盛，质量控制与产能提升是关键

3.1、基因治疗的概念及发展

➢ **基因治疗与常规治疗**

基因治疗，在早期是指用正常的基因**整合人细胞基因组**以校正和置换致病基因的治疗方法。随着人们对疾病本质与分子生物学方法的不断更新，其涵义得以扩展，目前广义上讲，将某种遗传物质转移到患者体内发挥作用，以达到治疗疾病的目的，均称为基因治疗。

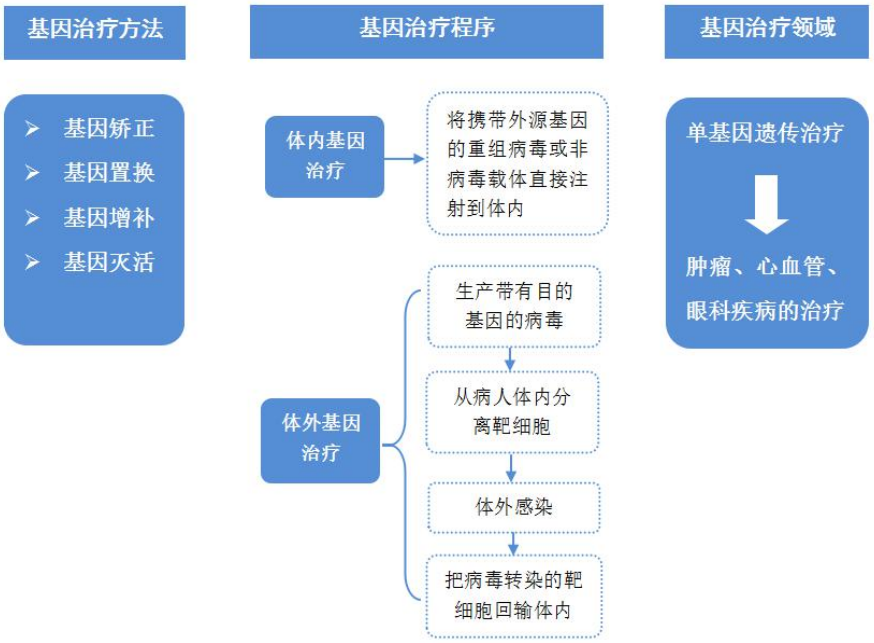
常规治疗是指由于基因异常而导致的各种疾病症状，进而针对不同的症状做出的治疗。

➢ **基因治疗采用的技术方法与基本程序**

基因治疗的方法技术基本上分为以下几种：①基因矫正，②基因置换，③基因增补，④基因灭活。

基因治疗按体内基因治疗和体外基因治疗来分，其程序是不同的。体内基因治疗是将携带外源基因的重组病毒或非病毒载体直接注射到体内；而体外基因治疗过程主要为，一是生产带有目的基因的病毒，二是从病人体内分离靶细胞，三是体外感染，四是把病毒转染的靶细胞回输病人体内。而随着基因治疗的策略与技术不断丰富，基因治疗也由最初的单基因遗传病的治疗，发展到对肿瘤、神经、心血管、眼科等疾病的治疗。

图 12：基因治疗技术与程序



资料来源：灿土研究院

➢ **基因治疗研究的发展历程**

基因治疗的发展分为三个阶段：

（1）准备期（1980-1989），1989 年以前，基因相关的研究及实验受到宗教、伦理、法律的限制与阻碍，发展受限。1989 年 FDA 同意将载体导入作为“基因标记”的临床实验，1990 年临床实验正式被批准。

（2）狂热期（1990-1995），1990 年 9 月，美国国立卫生研究院将腺苷酸脱苷酶（ADA）基因利用反转录病毒导入到人体 T 淋巴细胞，并成功治愈因 ADA 基因缺陷导致严重免疫异常的 4 岁女孩。随着首例基因治疗应用的成功，此后几年内，极大地促进了美国临床方案的获批量（有 100 多个经 FDA 批准），中国的基因治疗研究也由此阶段开始。

（3）理性期（1996 至今），基因治疗的研究与发展过程较为艰辛，特别是在美国宾夕法尼亚大学人类基因治疗中心报道首例死于基因治疗的患者后。但在全球范围内，临床研究实验及治疗的病例仍在增加，美国在基因治疗方面每年要投入 10 多亿美元，从而有第一批基因治疗药物上市，随着人类基因组计划的实施，加上新基因的发现与新技术的发展，基因治疗在不久的将来有望成为一种最理想的常规治疗手段。

➢ **基因治疗技术的突破点——必须解决的关键问题**

（1）基因的导入系统，基因表达的可控性及更多更有效的治疗基因的发现

即采用什么样的功能基因（治疗基因）运送入体内，并到达特定的靶细胞，从而在该细胞内高效表达是关键，尤其对于恶性肿瘤的治疗。目前，绝大多数的基因治疗所采用的载体是病毒载体。

（2）病毒载体的构建

即如何将病毒基因组中与致病相关的基因敲除，保留其携带基因组进入人体细胞的功能，再组装上治疗基因。该重组病毒进入人体细胞后利用人体细胞的物质进行增殖。**病毒载体**（包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒、慢病毒等）在单基因遗传病与自身免疫疾病的的基因治疗中发挥极大的作用。

病毒载体在构建时需解决的难题主要体现在以下几个方面：①设计定向整合的载体，目前已有的导入基因手段均不理想，具有低效与低导向性。②如何高效持续地表达导入基因，导入基因现有的表达量提高，其治疗效果就会提高，例如血友病。③解决对导入基因表达的实现可控调节。④靶细胞的类型及细胞移植技术。⑤获得性疾病与遗传性疾病均需要动物模型，⑥基因治疗的副作用与抗体形成问题。

总之，就基因治疗的发展来看，临床实验大部分在北美与欧洲开展，受到严格的监管，基因治疗技术整体上的发展经历了一个缓慢的过程。然而，截至 2014 年 6 月，全球正在进行的基因治疗的临床实验共 2076 例，其中已经完成 I 期安全性测试的临床实验 843 例，完成 II 期安全性+有效性测试的临床实验 95 例。同时，世界级医药公司对基因治疗的投入将加快产品上市过程，2012 年欧盟 EMA 批准 QURE 的 Glybera，并于 2015 年上市销售。以 GSK 为首的世界级药企和生物公司以及研究所进行合作，从临床三期接手，完成商业转化。**从已经在开展的临**

床实验数及基因药物审批来看，基因治疗药物的研发已经开始提速。

3.2、国内政策利好，有助于基因治疗行业发展

➢ **国内出台多项利好政策，促进基因治疗行业的发展**

生物医药行业一直是国家产业政策大力支持的行业，是国家重点鼓励发展的方向。2013 年国务院颁布《生物产业发展规划》，明确指出“努力培育生物产业延伸服务，发展健康管理、转化医学、细胞治疗、基因治疗、临床检验社会化、个体化医疗等新业态”。2015 年中国精准医学战略专家组成立，经科技部和卫计委专题讨论，于 2016 年正式发布了《科技部关于发布国家重点研发计划精准医学研究等重点专项 2016 年度项目申报指南的通知》，通知指出：“以我国常见高发、危害重大的疾病及若干流行率相对较高的罕见病为切入点，实施精准医学研究的全创新链协同攻关”、“突破新一代生命组学临床应用技术和生物医学大数据分析技术，建立创新性的大规模研发疾病预警、诊断、治疗与疗效评价的生物标志物、靶标、制剂的实验和分析技术体系”。这充分表明，**精准医学将作为医疗健康的主要战略列入我国“十三五”发展纲要，预计总投资规模 600 亿元人民币**，其中国家投入 200 亿元，医院及医药企业筹资 400 亿元。在“十三五”重点扶植精准医疗的时代背景下，核心工作围绕布局基因治疗药物开发技术及应用、提升病毒载体技术服务水平。2017 年上海卫计委发布《关于促进上海医学科技创新发展的实施意见》，明确了推动细胞及基因治疗等开发和应用。

表 5：部分基因治疗的相关政策

时间	机构	名称	内容
1998 年	国务院办公厅	《人类遗传基因资源管理暂行办法》	明确了关于人类遗传资源国际合作与出境管理的主要规定。
2013 年	国务院	《生物产业发展规划》	明确指出“努力培育生物产业延伸服务，发展健康管理、转化医学、细胞治疗、基因治疗、临床检验社会化、个体化医疗等新业态”。
2015 年 7 月	广东省政府	《广东省促进健康服务业发展行动计划（2015-2020 年）》	将重点研发干细胞治疗、肿瘤免疫治疗、基因治疗等个体化治疗领域的高端技术、新型服务、新兴业态。
2016 年	科技部和卫计委	《科技部关于发布国家重点研发计划精准医学研究等重点专项 2016 年度项目申报指南的通知》	“以我国常见高发、危害重大的疾病及若干流行率相对较高的罕见病为切入点，实施精准医学研究的全创新链协同攻关”、“突破新一代生命组学临床应用技术和生物医学大数据分析技术，建立创新性的大规模研发疾病预警、诊断、治疗与疗效评价的生物标志物、靶标、制剂的实验和分析技术体系”。
2016 年 12 月	国务院	《国务院关于印发“十三五”国家战略性新兴产业发展规划的通知》	开发新型抗体和疫苗、基因治疗、细胞治疗等生物制品和制剂，推动化学药物创新和高端制剂开发，加速特色创新中药研发，实现重大疾病防治药物原始创新。
2017 年 2 月	江苏省发改委	《江苏省“十三五”战略性新兴产业发展规划》	开展核酸药物、基因治疗药物、干细胞等细胞治疗产品的研究，着力构建生物医药产业新体系。
2017 年 3 月	上海卫计委	《关于促进上海医学科技创新发展的实施意见》	明确将推动细胞及基因治疗等开发和应用。

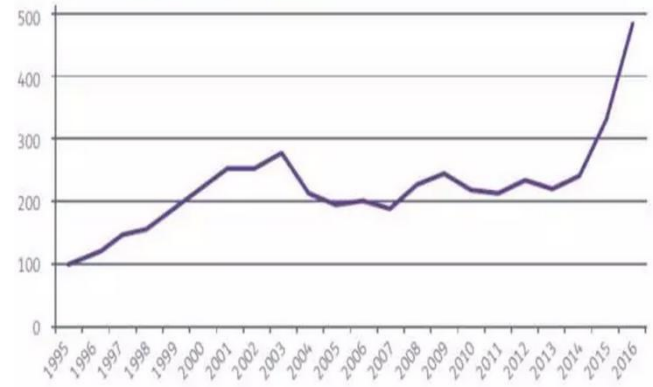
资料来源：公司资料，灿土研究院

➢ **基因治疗的应用前景广阔，发展空间巨大**

年 1 月 20 日，美国总统奥巴马宣布精准医学初步规划启动，标志着医学发展进入了新的历史时期，生物医学基础研究、药物开发和临床治疗都将集中力量并协同发展，以最终实现“个性化”治疗。基因治疗是当代生物医药技术中最有潜力的热点之一。众多的跨国制药公司和基因治疗专业公司纷纷斥巨资加大研发力度，抢占二十一世纪生命科学的制高点。

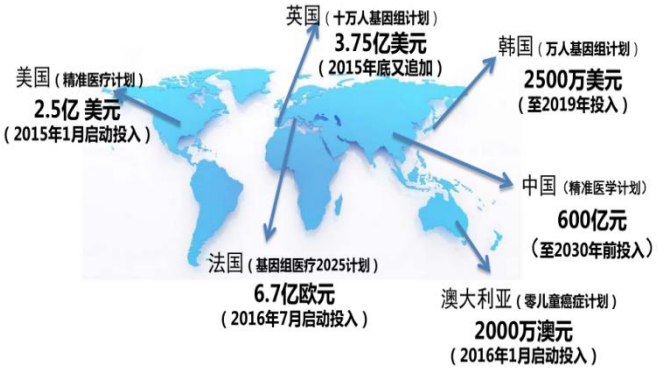
据 Roots Analysis 的研究信息，目前全世界约有 500 个基因候选治疗药物正在进行研发，其中 40%以上的基因治疗药物都是以癌症为目标，20%的基因治疗药物正在进行后期临床开发。根据相关预测，到 2020 年，预计全球基因治疗市场规模将达到 450 亿美元。据 Pharmaprojects 数据统计，2009 年至 2011 年和 2012 年至 2013 年这两个时间段的基因疗法在研数量呈收缩态势，但之后的几年在研数量出现大幅增长，2014-2015 在化合物研发数量上的增幅达 37%，2015-2016 的增幅达 47%，未来基因治疗市场的发展前景十分广阔。

图 13：基因疗法在研数量



资料来源：Pharmaprojects，灿土研究院

图 14：各国基因治疗资金投入情况



资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

➢ **基因治疗属于新兴行业，未来成长空间大**

基因治疗在全世界都属于新兴产业，大多还处于临床前的基础研究阶段，尚未形成一定规模，且由于政策法规不够完善，行业内呈现企业规模较小、研发技术参差不齐、行业集中度较低的特点。在国内整个基因治疗技术服务业，绝大多数的企业规模较小，目前还没有形成稳定且层次较为分明的市场竞争格局，并且缺乏权威、详细的行业研究数据。和元上海所处行业为基因治疗技术服务业，主要为国内基础、临床和工业客户的基因治疗药物研究提供有效的病毒载体和相关技术支持服务，具有一定的技术资源优势抢占未来快速成长的市场份额。

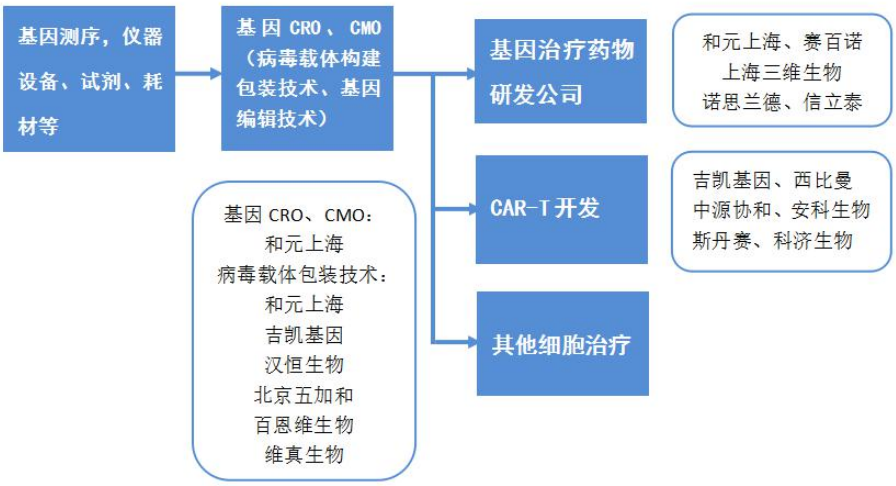
3.2、基因治疗质量控制与产能提升倒逼产业结构分化，病毒载体需求加大

➢ **产业链概况分析**

基因治疗中病毒载体的构建包装技术会运用到基金 CRO、CMO 中，处于产业链的中游，代表公司有和元上海、吉凯基因、汉恒生物、北京五加和等；其产业

链上游以基因测序、组学分析为代表的基因组学检测分析环节，以及相关的器材设备公司。同时，病毒载体的构建包装与生产的产业链下游应用领域广泛，包括基因治疗药物研发、CAR-T 开发以及其他细胞治疗等，随着基因治疗市场的发展，更多基因药物上市获批，病毒载体构建包装与生产环节未来的发展潜力巨大。

图 15：基因治疗产业链分析



资料来源：灿土研究院

基因治疗行业中病毒载体构建包装与生产这一环节的直接上游市场较为成熟，竞争格局稳定，受上游制约不大。基因治疗行业具有较高的技术门槛，对产品质量控制要求严格，作为上游为本行业内的公司提供专业仪器设备、试剂、耗材的供应商，其产品质量的高低、操作的稳定性、精确性等对本行业内的公司服务效率和服务质量具有直接的影响。但由于上游仪器设备、试剂、耗材供应市场较为成熟，且竞争格局较为稳定，行业发展受上游制约不大。随着基因治疗技术的日益成熟，基因治疗有望成为下一代主流的治疗技术，行业的内生需求将不断增长。

病毒载体构建包装与生产的下游需求的迅速扩大有利于本行业的持续发展。下游主要为科研院校、医疗机构、医药企业等基因治疗科研单位，随着下游客户的需求的扩大，行业内一批技术领先、资金实力雄厚、行业经验丰富的企业将会日提升自身的话语权以及对下游客户的议价能力，不断提升自己的行业地位和盈利能力。

➢ **临床实验对产能及载体质量的要求提高，倒逼基因治疗行业内的结构分化**

根据 clinicaltrials.gov 的临床试验数据显示，当前基因治疗相关的临床试验中约有 75%的试验项目采用病毒载体，逆转录病毒和腺病毒在早期临床中应用最广泛，如今**腺相关病毒 AAV 载体和慢病毒 LV 载体运用比较成功。**同时，随着基因治疗药物临床实验的增多，对构建的临床级别的载体需求更大，质量要求也更高，对病毒载体的纯度和滴度要求更高。载体选择标准要满足高效、低毒、靶向性强、持续表达都条件。因此，在产业化中质量控制的相关经验（强调质量

与合规是医药各子行业常态）及其所构建的载体的产能就十分重要。首先，GMP 车间成本较高；其次，细胞和培养基等运营的成本也很高，需要产业内的公司有雄厚的资金和先进的技术支持。

目前，我国行业内的公司规模较小，研究技术参差不齐，行业集中度较低，多处在基因的合成活性检测的基础研究，以及工艺开发阶段，能够提供病毒载体产业化且满足临床级的公司基本没有。**未来满足临床级且能提供病毒载体产业化的公司将有较强的竞争力。**

表 6：基因治疗行业病毒载体相关公司情况

公司	成立时间	病毒载体类型	相关技术
和元上海	2013	**腺相关病毒（AAV）、慢病毒（LV）**、新型病毒载体开发、逆转录病毒、腺病毒（AdV）	积极发展组织/细胞特异性表达技术，RNAi 技术，基因组编辑技术，细胞工程化放大培养工艺技术，大规模病毒分离纯化工艺和病毒靶向给药技术的发展，打造小试工艺、GLP 中试、GMP 产业化的重组病毒 GMP 平台
吉凯基因	2002	**慢病毒（LV)**、腺相关病毒（AAV）	RNAi 技术、基因过表达技术和慢病毒
汉恒生物	2010	**腺病毒（AdV）、慢病毒（LV)**、腺相关病毒（AAV）、逆转录病毒	自噬研究利器-LC3 双标腺病毒技术、腺病毒包装技术、慢病毒包装技术
五加和	1995	**腺病毒(AdV)**、腺相关病毒(AAV)、单纯疱疹病毒（HSV）、慢病毒载体（LV）	AAV 载体、腺病毒载体、单纯疱疹病毒载体、慢病毒载体技术服务；GMP 生产技术和工艺的研究开发及生产
百恩维生物	2010	**慢病毒（LV)**、腺病毒（AdV）、腺相关病毒（AAV）、逆转录病毒	腺病毒（AdV），慢病毒（LV)，腺相关病毒（AAV）包装技术；稳转细胞株构建；Q-PCR、Western Blot 检测服务；基因合成
维真生物	2012	**腺病毒（AdV）**、慢病毒（LV)、腺相关病毒（AAV）	腺相关病毒(AAV)、慢病毒（LV)包装技术；建立人源基因库、人源基因腺病毒库

资料来源：公开资料整理，灿土研究院

➢ **基因治疗发展提速，病毒载体需求加大**

（1）基因治疗药物审批提速，病毒载体需求加大

FDA、EMA 等监管机构对基因治疗越来越青睐，FDA 在 2017 年有重大批准突破。2017 年 10 月 18 日，FDA 正式批准 Kite Pharma 的 CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）上市；2017 年 8 月 30 日 FDA 正式批准诺华突破性 CAR-T 疗法 Kymriah（tisagenlecleucel，CTL-019）上市，且美国 FDA 下属的生物制品评价与研究中心从 2014 到 2015 年分别授予三个在研基因治疗药物“突破性疗法”资格，突破性疗法资格能帮助在研药物获得优先审评并加速批准。

在欧洲上市的药物 EMA 批准的有两个，目前在临床的较多处于二期。EMA 于 2012 年率先批准了 QURE 的基因治疗药物 Glybera 上市销售，使之成为第一个在西方国家被批准上市的基因治疗产品。2016 年 5 月 27 日，EMA 批准了葛兰素史克 GSK 和意大利的 Telethon、OSR 共同研发的基因疗法 Strimvelis 上市。

基因治疗在我国至少有 25 年的发展历史，我国已经有两个上市产品，分别是**赛百诺的今又生及上海三维生物的安珂瑞**，国内 2004 年批准今又生应用于下肢粥样硬化疾病的治疗，2012 年批准的安珂瑞是世界第一个溶瘤腺病毒药物，领先于世界，由于监管趋严尤其是对细胞疗法后又落后欧洲。

总之，基因治疗药物的审批速度在加快，尤其是 FDA、EMA 的审批速度，FDA 在 2017 年批准 2 类基因疗法上市。

表 7：已经获批上市的基因治疗产品

批准单位	时间	公司	药品名称	基本情况
美国 FDA	2017 年	Kite Pharma	CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）	治疗罹患特定类型的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，是美国 FDA 批准的首款针对特定非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 疗法，也是第二款获批的 CAR-T 疗法
美国 FDA	2017 年	诺华 Novartis	突破性 CAR-T 疗法 Kymriah（tisagenlecleucel，CTL-019）	用于治疗罹患 B 细胞前体急性淋巴性白血病（ALL），且病情难治，或出现二次及以上复发的 25 岁以下患者
美国 FDA	2015 年	Imlygic	T-VEC（携带粒细胞击落刺激因子的溶瘤孢疹病毒）	第一例（First-in-Class）溶瘤病毒 T-VEC，用于局部治疗术后复发的晚期黑色素瘤
美国 FDA	2015 年	Epeius	Rexin-G（带有 Cyclin G 靶向肿瘤及转移灶的基因治疗药物）	化疗耐受的胰腺癌等孤儿药物
菲律宾 FDA	2007 年	Epeius	Rexin-G（带有 Cyclin G 靶向肿瘤及转移灶的基因治疗药物）	世界上第一个以肿瘤为靶向的基因药物，适用于骨肉瘤癌、前列腺癌、胰腺癌
欧盟 EMA	2016 年	葛兰素史克 GSK	Strimvelis	用于治疗 ADA-SCID（腺苷脱氨酶缺陷导致的重症联合免疫缺陷），是欧盟批准的第二例用于孤儿病的基因疗法
欧盟 EMA	2012 年	UniQure	Glybera	针对脂蛋白脂酶缺乏遗传病（LPLD），第一个在西方国家被批准上市的基因治疗产品
俄罗斯药监局	2011 年	Human Stem Cell Institute	Neovasculgen（VEGF 165 基因疗法）	适用于周边动脉疾病，2012 年 9 月在俄罗斯市场推出
韩国 MFDS	2017 年	TissueGene	Invossa-K Inj（Invossa™）（退行性关节炎治疗的细胞及基因疗法）	世界上首个用于膝骨关节炎治疗的细胞及基因疗法，该疗法具有成为全球第一个改善疾病的骨关节炎（DMOAD）的潜力
中国 CFDA	2012 年	上海三维生物技术有限公司	安珂瑞 Oncorine（重组人 5 型腺病毒 H101 注射液）	针对肿瘤的，世界第一个溶瘤腺病毒药物
中国 CFDA	2004 年	深圳赛百诺基因技术有限公司	今又生 Gendicine（表达野生型 p53 的腺病毒注射液）	针对肿瘤的，世界上首个被批准上市的基因治疗药物

资料来源：公开资料整理，灿土研究院

基因治疗审批加快，诺华 CAR-T 上市成免疫疗法的又一里程碑事件。目前，我国在 CAR-T 领域紧紧跟随美国，我国的科研临床试验登记已与美国同处于前沿水平。同时，国际领军企业 Juno 和 Kite 也已开始与国内企业合作，开始布局未来中国市场的推广，未来我国精准基因医疗将引发高度关注。

同时，目前**在临床期的基因药物大多以腺相关病毒为载体。国内现阶段覆盖基因治疗的公司越来越多，国内基因治疗的发展已经由科研阶段转向临床应用阶段。病毒载体需求也不断加大，具体体现在以下 3 个方面：**

一是从临床实验的的适应症角度来看，基因治疗也从早期仅针对罕见的单基因遗传疾病，罕见病扩展到癌症、神经系统、心血管、眼科疾病等市场容量较大的治疗领域，进一步增强了我们对该项技术市场前景的看好；

二是至今全世界已有约 2000 多个基因治疗方案，广泛用于各种罕见病、遗传病、肿瘤和神经系统疾病等的临床试验研究，其中 500 余种采用腺相关病毒（AAV）作为载体；

三是根据 Clinical Trial 基因治疗药物汇总的临床信息得出，目前基因药物以病毒载体为主，约占所有载体的 70%，非病毒载体的研究尚处于幼儿期，而病毒载体中腺病毒占比最大，约占 23%。在肝脏疾病、血友病、神经系统疾病、眼科疾病、心血管疾病、血液疾病、肿瘤、罕见病等各类运用基因治疗的热门领域里，处于临床前、临床、上市等多个阶段的基因药物大多采用病毒载体，包括腺相关病毒、慢病毒、逆转录病毒，详见以下表格。

表 8：基因治疗热门疾病领域简介

治疗领域	研发公司	疾病	载体种类	研究阶段
肝脏疾病与血友病	Spark	甲，乙型血友病	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
	Voyager	乙型血友病	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
	Chiesi	乙型血友病	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
	BIOMARIN	甲型血友病	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
神经系统疾病	AveXis	脊髓性肌萎缩（spinal muscularatrophy,SMA）	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ期（孤儿药）
	Academic	帕金森综合症	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
	Abeona	圣菲利波综合症	腺相关病毒（AAV）	Ⅲ期
	UniQure	粘多糖累积症Ⅲ型)B 型	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ/Ⅱ期
	Solid	杜氏肌营养不良（DMD）	——	临床前
眼科疾病	Spark	遗传性黑蒙症	腺相关病毒（AAV）	Ⅲ期结束
	REGENXBIO	湿性老年黄斑变性	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ期
	NightstaRx	X 性连锁视网膜色素变性 XLRP	腺相关病毒（AAV）	Ⅰ期
	Editas Medicine	先天性黑朦症	腺相关病毒（AAV）	临床前
心血管疾病	BMS	充血性心力衰竭	——	临床前
血液疾病	Bluebirdbio	地中海贫血，镰状细胞贫血	慢病毒	Ⅱ/Ⅲ期
肿瘤	赛百特	头颈部肿瘤	腺相关病毒（AAV）	上市
罕见病	TissueGene	退行性关节炎	逆转录病毒	上市
	UniQure	脂蛋白酯酶缺乏症	腺相关病毒（AAV）	上市
	GSK	腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症	逆转录病毒	上市

资料来源：公开资料整理，灿土研究院

（2）国内外基因治疗公司研究不断突破，国内早期市场给病毒载体技术带来成长空间

国外方面，基因治疗相关上市公司有 NVS、BLUE、CLDN、AGTC、AAVL 和 QURE 等。

① NVS（诺华 Novartis）的 CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）2017 年 8 月被 FDA 批准上市，用于治疗罹患特定类型的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，是美国 FDA 批准的首款针对特定非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 疗法，也是第二款获批的 CAR-T 疗法。

② BLUE 是基因治疗领域的龙头公司，主要研究对象是基因治疗严重遗传病、罕见病和癌症。其针对β地中海贫血症的在研产品市场潜力大，且被 FDA 授予“突破性疗法”资格，产品有望在 3-5 年内贡献业绩；

③ CLDN 主要利用基因疗法治疗钙失调所导致的心血管疾病，在研产品 MYDICAR 获得 FDA“突破性疗法”资格；

④ AGTC 临床阶段基因治疗公司，运用基因疗法治疗罕见的眼科遗传病。公司针对 5 种不同眼科疾病进行基因疗法研发，有望成为眼科基因治疗专家；

⑤ AAVL 专注于眼科疾病的基因治疗，公司主要的在研产品是 AVA-101，用于治疗湿性眼底黄斑变性、糖尿病黄斑水肿及其后的视网膜静脉阻塞。

QURE 公司总部设在荷兰， 2012 年上市的产品 Glybera，有一个创新并且模块化的技术平台，保证安全性和有效性。利用昆虫细胞和杆状细菌研发腺相关病毒（AAV）基因疗法。与跨国药企 BMS 合作，10 亿美元合作开发基因疗法用于心血管疾病领域多达 10 个靶标。这些合作使得 UniQure 有机会专业的开展对临床疾病的研究和探索，并涉及多个复杂疾病领域。

国内方面，基因治疗相关公司有赛百特、上海三维生物和新三板公司诺思兰德（做抗体做重组类激素、质粒基因治疗药物，与韩国公司合作实现公司由研发型向生产型转变，有四大技术平台：自主研发的基因载体平台，生物大分子纯化，原核细胞培养和动物细胞培养平台）。

从政策环境来看，赛百诺的**今又生**和上海三维生物的**安珂瑞**都是相关领域全球首个获批的品种，其中今又生有国外类似产品没有拿到批文，而安珂瑞是收购的国外临床失败产品开发而成，由此可见我国政策环境要比国外宽松。从销售来看，今又生和安珂瑞都没有成为重磅产品，就现有技术及适应症判断，**国内基因治疗行业还处于早期阶段，在基因治疗领域有高运用率的病毒载体未来将有较大的市场空间。**

表 9：国内外基因治疗公司研究动态

分类	公司名称	研究动态
国外公司	NVS	CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）2017 年 8 月被 FDA 批准上市，是美国 FDA 批准的首款针对特定非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 疗法，也是第二款获批的 CAR-T 疗法。
	BLUE	是基因治疗领域的龙头公司。其针对β地中海贫血症的在研产品市场潜力大，且被 FDA 授予“突破性疗法”资格。产品有望在 3-5 年内贡献业绩。
	CLDN	专注于将基因疗法运用于晚期心衰患者。在研产品 MYDICAR 获得 FDA“突破性疗法”资格。
	AGTC	致力于运用基因疗法治疗罕见的眼科遗传病。公司针对 5 种不同眼科疾病进行基因疗法研发，有望成为眼科基因治疗专家。
	AAVL	专注于眼科疾病的基因治疗，公司主要的在研产品是 AVA-101，用于治疗湿性眼底黄斑变性、糖尿病黄斑水肿及其后的视网膜静脉阻塞。
	QURE	uniQure 公司 2012 年上市产品 Glybera，是西方国家第一个获得上市批准的基因治疗产品，于 2015 年开始贡献业绩，利用昆虫细胞和杆状细菌研发腺相关病毒（AAV）基因疗法，与跨国药企 BMS 合作，10 亿美元合作开发基因疗法用于心血管疾病领域多达 10 个靶标。
国内公司	赛百诺	其代表产品“今又生”，是相关领域全球首个获批的品种，国内 2004 年批准今又生应用于下肢粥样硬化疾病的治疗，领先于世界。
	上海三维生物	其代表产品“安珂瑞”，世界第一个溶瘤腺病毒药物，是相关领域全球首个获批的品种，是收购的国外临床失败产品开发而成。
	诺思兰德	新三板公司，做抗体做重组类激素，还有质粒基因治疗药物。借助外部资源（与韩国公司合作）实现公司

由研发型向生产型转变。其重组人肝细胞生长因子质粒注射液属于 1 类新药，目前已完成（中，美）二期。

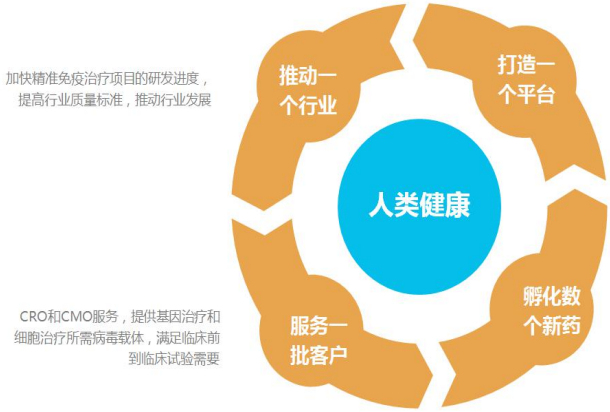
资料来源：公开资料整理，灿土研究院

4、公司核心竞争力分析：模式创新+全方位战略合作、多元化产业平台+研发能力加强

公司以基础研究服务为基础，向国内的科研院校、医疗机构、医药企业等提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案；以病毒载体的产业化制备为核心，提供定制或预制病毒载体构建与包装业务，公司利用已掌握的数十项病毒载体设计、生产和质控核心工艺技术，已拥有 10000 多个人类表达基因，500 多种肿瘤及正常细胞系的基因和细胞资源库，全力发展病毒载体的产业化，从最初的病毒包装技术服务拓展到基因组编辑（CRISPR/Cas9）技术，从简单的基因过表达、基因干扰在体外细胞的应用，拓展到涵盖肿瘤、神经、眼科、心脏、肝脏、肺等体内的研究，从而率先引领病毒载体设计构建和制备服务市场；同时，拓展基因治疗药物的研发。

此外，在基础服务、病毒载体产业化制备、基因治疗药物三大战略方向的基础上，积极与**通用电气医疗集团（GE 医疗）**开展基因治疗全方位战略合作，建设国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，布局基因治疗药物 CRO 服务和 CMO 服务，实现对整个精准医疗行业的推动。

图 16：公司战略目标图



资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

4.1、模式创新：基础研究的 CRO 服务+病毒载体产业化平台+基因治疗药物研究

➢ **全新商业模式：院校合作+科研服务+产业化支持**

公司通过“院校合作＋科研服务＋产业化支持”的商业模式，专注于向国内的科研院校、医疗机构、医药企业等提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案，在与科研机构的合作中加强成果转化。公司与**中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学、北京大学医学院**等国内重要生物医学研究机构保持稳固的

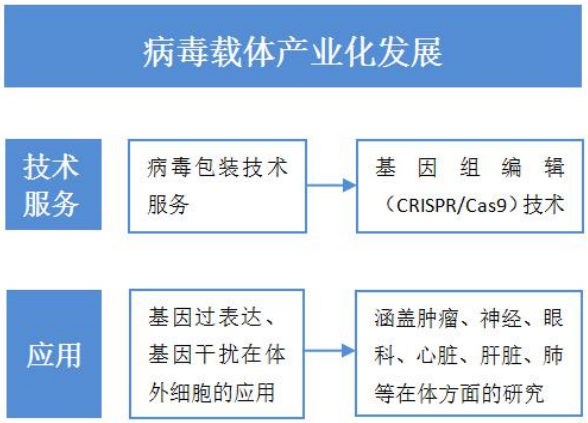
合作关系，与**中国医学科学院、武警总医院等**单位达成合作协议，共同进行病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发。

➢ **病毒载体产业化发展+基因治疗药物研发布局，未来基因治疗药物 CMO 业务值得期待**

病毒载体产业化发展方面，公司的技术研发、生产运行团队行业经验丰富，掌握着数十项病毒载体设计、生产和质控核心工艺技术，拥有包含 10000 个人类表达基因、500 多种肿瘤及正常细胞系的基因和细胞资源库。公司在病毒载体制备技术方面储备丰富，研发速度领先，技术服务上，从最初的病毒包装技术服务，拓展到**基因组编辑**（CRISPR/Cas9）技术，应用上，从简单的基因过表达、基因干扰在体外细胞的应用，拓展到涵盖肿瘤、神经、眼科、心脏、肝脏、肺等体内的研究。

未来公司在病毒载体技术方面，将分三个方面加强研发：**一是针对下游肿瘤基因药物开发**，重点布局**肿瘤靶向给药、肿瘤特异性杀伤、免疫细胞治疗载体技术**等方面的研发和应用；**二是针对下游基因缺陷引起的罕见病药物开发**，重点利用基因组编辑技术、病毒载体定向工程技术及灵长类疾病模型技术，快速开发能应用临床的基因治疗方案；**三是**积极与广大基础研究客户**合作开发新型病毒载体和疾病模型**。从而发展成为**辐射全球的病毒载体研发生产、CRO 中心及基因药物 CMO 基地。**

图 17：病毒载体产业化发展



资料来源：灿土研究院

基于几年积累和研发，公司已构筑成熟的基因治疗技术研发平台，**并于 2015 年末正式进入基因治疗药物开发领域**，明确了基础研究、基因治疗药物研发和临床级病毒产业化制备三大发展方向，2016 年公司与全球最大的生物制药技术和设备供应商**通用电气医疗集团（GE 医疗）**开展基因治疗药物生产工艺方面的合作，并已取得关键性的技术突破，合作设计了国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间，为基因治疗药物 CMO 业务打下扎实的基础。

2017 年公司主要围绕病毒载体基因治疗的 CRO 和 CMO 基地方案并实施，重点工作围绕基因治疗病毒中试 GMP 生产车间建设、质量控制体系建立，GMP 生产

车间位于张江国际医学园区，医谷 Plus 二期 8 号楼，目前正进行工程设计与装修，等 GMP 生产车间工程完工并投产，未来基因治疗药物 CMO 业务值得期待。

➢ **多方位开展基因治疗药物研发，提升竞争力**

在基因治疗药物开发方面，公司与中国医学科学院、武警总医院等单位达成合作协议共同进行病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发。目前公司重点推进 Obio001、Obio002 及 Obio003 三款基因治疗及靶向治疗新药研究。

（1）Obio001 在前期研究基础上，AAV-TRAIL 生产新工艺正在开发中，完成符合 GMP 要求的质粒发酵和纯化工艺；同时初步完成重组病毒小试和纯化工艺研究，产品达到药典质量标准，预计于 2018 年末前完成 1 批验证、3 批注册用重组病毒的生产和质量控制研究，进而进行国家 I 类新药注册并申请人体临床试验批件。

（2）Obio002 已经完成细胞库建立，正在进行稳定性研究和中试工艺开发。

（3）Obio003 完成了 12 个 ADC 分别对 58 株肿瘤细胞的敏感性筛选，获得 3 个 ADC 候选药物：Obio003-1、Obio003-2 和 Obio003-3，其中 Obio003-1 已完成药学、体内外药效、早期安全评价研究，成药性优良，正在进行中试工艺开发；

从具体研究药物来看，Obio001 项目下在研的药物有 **AAV-TRAIL 肿瘤基因治疗药物**，AAV-TRAIL 的部分应用案例：抑制人淋巴瘤肝转移癌的生长延长荷瘤小鼠寿命、AAV-TRAIL 治疗肺癌（原位移植瘤）、AAV-TRAIL 口服治疗肝癌。Obio002 项目下在研的药物有 **Zaptuzumab 抗体基因治疗药物**，Zaptuzumab 的部分应用案例：Zaptuzumab 用于治疗肝癌、Zaptuzumab 与卡铂联用治疗卵巢癌。Obio003 项目下在研的药物有偶联药物 ADC，适应症有白血病、肝癌、肺癌等。

此外，公司还将启动针对免疫细胞治疗药物生产中的**中间产品肿瘤抗原受体（CAR，cancer antigen recptor）病毒载体的研究开发**。

表 10：基因治疗新药研发情况

新药	研发进度
基因治疗及靶向治疗新药 Obio001	AAV-TRAIL 生产新工艺正在开发中，完成符合 GMP 要求的质粒发酵和纯化工艺；同时初步完成重组病毒小试和纯化工艺研究，产品达到药典质量标准，预计于 2018 年末前完成 1 批验证、3 批注册用重组病毒的生产和质量控制研究。
基因治疗及靶向治疗新药 Obio002	已经完成细胞库建立，正在进行稳定性研究和中试工艺开发。
基因治疗及靶向治疗新药 Obio003	完成了 12 个 ADC 分别对 58 株肿瘤细胞的敏感性筛选 获得 3 个 ADC 候选药物： Obio003-1、Obio003-2 和 Obio003-3，其中 Obio003-1 已完成药学、体内外药效、早期安全评价研究，成药性优良，正在进行中试工艺开发。
肿瘤抗原受体（CAR）病毒载体	启动针对免疫细胞治疗药物生产中的中间产品的研发。

资料来源：2017 公司中报，灿土研究院

4.2、开展全方位战略合作，打造多元化产业平台

➢ **开展国际战略合作，发展国际基因治疗服务**

公司发展战略将一直围绕产业化支持的临床病毒生产服务开展，在生产技术平台方面，2017 年 3 月公司与**全球最大的生物制药和医疗技术服务商-通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司签署《基因治疗战略合作协议》**，共同打造国内首个基于一次性技术的 GMP 级重组病毒生产车间。为公司进一步发展国际病毒服务市场打下基础。目前已完成两个 CAR-T 客户慢病毒技术服务项目，在基因病毒治疗的细分领域占据竞争优势。该平台项目固定资产总投资 1.1 亿元，在已完成的工艺开发及车间概念设计基础上解决了选址和供电问题，签订了核心设备的采购合同，车间设计方案已近尾声，预计 2017 年底前完成招标并启动工程。

➢ **与科研机构合作降低公司运营成本，增加公司营业收入**

公司与学术机构和研究机构采用合作的形式来赞助临床前和早期临床试验的候选基因治疗产品，使成本效益增大而且没有耗费大量资源。

公司与中科院上海生命科学院、复旦大学、第二军医大学、北京大学医学院等国内重要生物医学研究机构保持稳固的合作关系，并与中国医学科学院、武警总医院等单位达成合作协议共同进行病毒载体应用于疾病模型构建和靶向治疗肿瘤药物的开发，并与全球知名生物医药研发企业合作，重点发展基因治疗药物生产和质控技术。

➢ **战略合作下多元化平台稳步推进，未来成长值得期待**

公司与全球最大的生物制药技术和设备供应商**通用电气医疗集团（GE 医疗）**合作，整合收购 AAV 国内第一品牌“纽恩生物”，并与各类科研机构合作，构建多元化重组病毒 GMP 平台。公司重组病毒 GMP 平台包括小试工艺、GLP 中试、GMP 产业化。此外，公司上一轮募资 2100 万元用于上海浦东国际医学园区的研发综合大楼二期建设，以及 GLP 级重组病毒研发中试平台、实验动物平台和质量控制平台的完善，进一步提升公司平台水平，未来平台业务的爆发值得期待。

表 11：重组病毒 GMP 平台构成

平台构成	功能
小试工艺	1、实验室规模病毒包装；2、早期成药性研究；3、用于体外细胞实验或者动物实验。
GLP 中试	1、连续三批 GLP 中试病毒生产；2、药代，药理和安评研究；3、用于临床申报。
GMP 产业化	1、GMP 大规模生产；2、全面过程控制和药物放行管理；3、临床 I 期&II 期用药。

资料来源：公司宣传资料，灿土研究院

4.3、处于基因治疗技术 2.0 时代，加强原始研发能力

➢ **科研技术服务升级，多治疗领域布局**

公司在科研技术服务方面，将不断提升科研技术服务能力，继续进行组织特异性表达载体开发，基因组编辑技术优化和文库筛选技术开发；进一步完善服务布局，开展针对致病性基因突变的功能筛选和靶向治疗开发、疾病动物模型和细胞模型制备等服务项目。

同时，公司科研技术服务是在基础技术研发上，继续以 AAV 载体优化、基因组编辑技术优化和基因功能研究新工具开发为重点，新增动物自发性肿瘤模型建立、慢病毒载体表达框元件优化、报告基因系统病毒载体建立及分子及细胞学实验条件优化研究等课题，保持公司在此细分领域的行业竞争优势。

➢ **引入核心技术人才，加强研发实力**

目前公司员工人数达 200 多人，博士 20 人，硕士以上学历占比约 30%，研发实力雄厚。公司于 2016 年 1 月 1 日正式聘请**原中国医学科学院基础医学研究所所长郑德先教授担任公司首席科学家**，并正式进入基因治疗药物的研发领域。郑德先教授系统地主持了淋巴细胞和肿瘤细胞凋亡、基因表达调控、信号转导和肿瘤治疗研究，先后获得 8 次省、部级科技成果奖、中华医学科技奖二等奖和 1 次国务院国家教委奖励，并获得 6 项已授权国际发明专利和 4 项中国发明专利的发明人，目前，**郑德先教授主持和元上海 AAV-TRAIL 基因治疗药和肿瘤靶向治疗药的研发工作。**

2017 年公司引进核心技术人员贾国栋博士，进一步提升公司研发实力，并保证公司研发生产中试平台二期顺利进行。贾国栋博士曾任职通用电气医疗集团中国生命科学研发中心研发总监，负责或参与完成多个国际一流 Non-GMP/GMP 生产车间和基地的建设和试运行，并在细胞培养和蛋白质纯化工艺的开发、动物实验、CFDA 的临床申报及后期临床研究等生物制药研发过程管理方面有着丰富的经验，且在一次性生产工艺、工艺验证、实验设计、高通量工艺开发以及项目管理方面有着深入的研究，贾国栋博士的加入进一步加强了公司的技术管理能力。

5、风险提示

(1)新药研发失败风险。公司拓展基因治疗药物的研发，进一步公司提升估值，一旦新药研发不成功，会对公司预期收益与估值产生不利影响；**（2）基因治疗产业化不及预期的风险。**公司加大对基因治疗药物 CRO 和 CMO 业务的布局，一旦基因治疗市场的发展不达预期，也会对公司预期收益与估值产生不利影响。

灿土研究院

灿土研究院系上海灿土金融信息服务有限公司发起的独立研究品牌，以客观、中立、专业为原则，研究新三板挂牌企业。

联系方式

周业辉	联系人	186-1032-4225	zhouyehui@cantujinfu.com
郭慧梓	联系人	152-1673-9284	guohuizi@cantujinfu.com

免责声明

本研究报告（含调研纪要等）中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道取得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不能作为投资研究决策的依据，不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或暗示。在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或询价，亦不构成任何投资建议。市场有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。