

MYBIOCAPITAL
美柏资本



行业研究

CAR-T 疗法全景图

2021

作者：西北、细嗅蔷薇



声明

本报告仅供美柏医健（以下简称“本公司”）客户使用，版权归本公司所有。未经授权的转载，本公司不承担任何责任。本报告资料能找到出处都尽量注明，如有遗漏请联系我们。

本报告是美柏医健团队采用桌面研究、专家沟通、市场调查等研究方法制作。本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但受调研方法及收集范围的限制，本公司不保证其准确性或完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估。本公司不对使用本报告内容产生的任何直接或间接损失承担任何责任。

目录

| | |
|--------------------------------|-----------|
| 一、全球 CAR-T 疗法开发进展 | 4 |
| a. CAR-T 疗法概述 | 4 |
| b. CAR-T 疗法治开发现状 | 5 |
| c. CAR-T 临床开发新热点 | 6 |
| 二、中国 CAR-T 领域代表公司 | 7 |
| a. 国内获批上市 CAR-T 疗法的公司 | 7 |
| b. 上市公司 | 8 |
| c. 融资后期公司 | 13 |
| d. 早期开发公司 | 21 |
| 三、国内本土公司 CAR-T 管线布局特点分析 | 31 |
| a. 临床注册品种靶点 / 适应症分布 | 31 |
| b. CAR-T 疗法亟待解决的问题 | 33 |
| 四、同种异体 CAR-T 开发进展 | 33 |
| a. 同种异体 CAR-T 概述及竞争格局 | 33 |
| b. 国内外同种异体 CAR-T 开发差异及展望 | 35 |

2017年美国FDA先后批准上市诺华和Kite的CAR-T疗法，开创了CAR-T疗法治疗癌症的先河。国内医药投资在2018年对CAR-T赛道的情热高涨，导致CAR-T标的出现估值泡沫现象。但是因为国内迟迟没有获批上市CAR-T疗法，导致CAR-T赛道从2019年进入低迷期。随着中国药监局NMPA于2021年批准上市2款CAR-T疗法，标志着中国CDE对CAR-T疗法审评、监管等程序及措施已成体系。CAR-T赛道或又重回各投资机构、药企战略并购的视野。

一、全球 CAR-T 疗法开发进展

a. CAR-T 疗法概述

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) 全称为嵌合抗原受体 T 细胞。它是一种通过人体自身免疫细胞来杀死肿瘤的免疫治疗。CAR-T 疗法的基本制备流程是：先从患者外周血中分离出 T 细胞；在体外将 T 细胞进行基因工程改造；改造后的 T 细胞扩增培养到一定数量后，回输给患者以快速识别并杀死肿瘤细胞。

CAR-T 技术发现于 1986 年，至今已有 30 多年历史。2012 年 7 岁白血病女孩埃米利的治愈，使 CAR-T 疗法引起了空前的关注。截至目前，全球共批准上市了 6 款 CAR-T 疗法产品，汇总见表 1。

表1 全球上市的CAR-T产品的详细信息



| 商品名 (通用名) | 公司 | 国际批准日期 | 靶点 | 适应症 | 疗效 | 价格 (万美元) | 中国上市 |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----------|-----------------------------|----------|------|
| Kymriah (Tisagenlecleucel) | 诺华 | 2017/8/30-US | CD19 | ALL、DLBCL | ALL-CR 60%; DLBCL-CR 40% | 47.5 | 否 |
| Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) | Kite (被Gilead收购) | 2017/10/18-US | CD19 | NHL | CR 51% | 37.3 | 是 |
| Tecartus (Brexucabtagene autoleucel) | Kite (被Gilead收购) | 2020/7/25-US | CD19 | MCL | CR 62% | 37.3 | 否 |
| Breyanzi (Lisocabtagene maraleucel) | Juno Therapeutics (被Celgene收购, 而后Celgene被BMS收购) | 2021/2/5-US | CD19 | DLBCL | CR 54% | 41.03 | 否 |
| Abecma (Idecabtagene vicleucel) | Bluebird bio; Celgene (被BMS收购) | 2021/3/26-US | BCMA | MM | CR 28% | 41.95 | 否 |
| Yescarta奕凯达 (进口) (阿基仑赛注射液) | 复星凯特 | 2017/10/18-US; 2021/6/23-CN | CD19 | LBCL | CR 58% | 120万人民币 | — |
| 倍诺达 (瑞基奥仑赛注射液) | 药明巨诺 | 2021/9/3-CN | CD19 | LBCL | CR 51.7% | — | — |

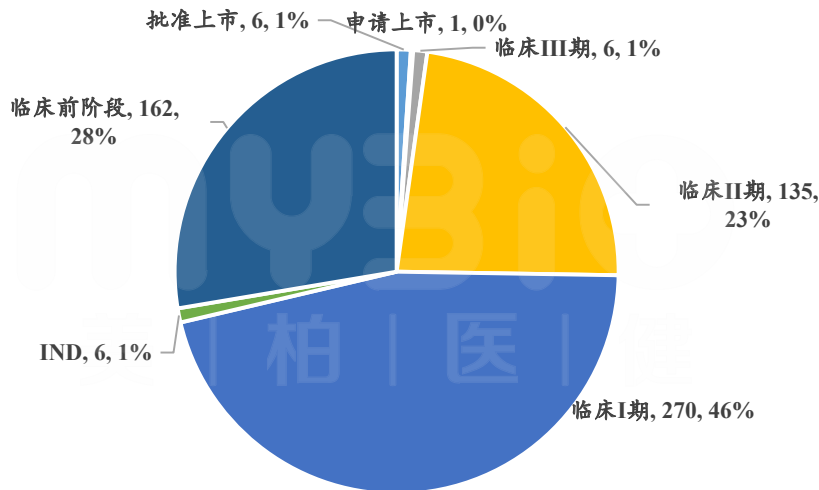
▲来源: FDA/ 公司官网等公开信息

备注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; DLBCL: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; MM: 多发性骨髓瘤; LBCL: 大 B 细胞淋巴瘤。

截至目前，全球上市的6款 CAR-T 疗法的适应症均为血液肿瘤，涉及淋巴细胞白血病和骨髓瘤等，并未涉及实体瘤。据统计，对现有疗法无效的难治性血液肿瘤患者，进行 CAR-T 治疗的有效率高达 50%–70%。

b. CAR-T 疗法开发现状

据统计，处于临床在研开发阶段的 CAR-T 产品超 400 个，全球不同开发阶段的 CAR-T 品种数量见图 1 所示。

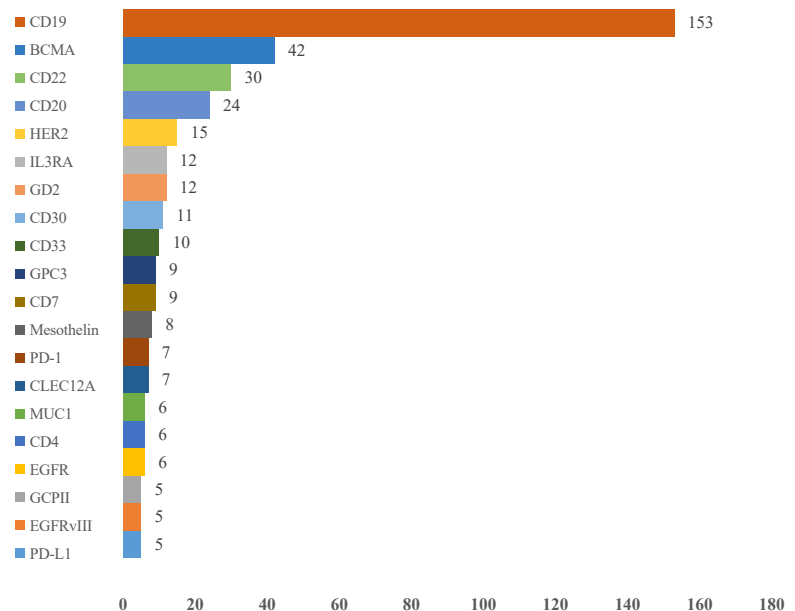


▲图 1 全球 CAR-T 疗法产品不同临床开发阶段的分布 / 个

来源：药渡数据库

备注：此统计不包括终止开发、无进展及临床阶段不明的 CAR-T 品种

目前获批上市的 CAR-T 产品，靶点涉及 CD19 和 BCMA，上市适应症均为血液肿瘤。CAR-T 疗法在实体瘤上尚未取得突破。但是不乏一些 CAR-T 开发公司专注于实体瘤靶点上的 CAR-T 疗法开发，如 Claudin18.2、GPC3 等实体瘤靶点的 CAR-T 疗法的临床研究取得了初步的进展。此外，靶向 HER2 的 CAR-T 主要用于胆道癌和胰腺癌的研究，靶向 GD2 的 CAR-T 用于治疗神经母细胞瘤的研究，靶向 IL13Rα2 的 CAR-T 主要针对高度侵袭性的胶质母细胞瘤作开发。全球临床在研的 CAR-T 产品数量的 TOP20 靶点分布见图 2 所示。



▲图 2 全球 CAR-T 开发品种 TOP20 靶点分布 / 个

来源：药渡数据库（不含终止及无进展品种）

如图 2 所示，全球 CAR-T 疗法开发品种中，CD19 作为一种已有多款疗法上市的靶点其研发数量排名第 1 位。在全球 CAR-T 领域靶点 TOP20 品种中，CD19 占比达 40%。BCMA 占比 11%，排第 2 位。两者加和占比 51%。据诺华和 Kite 年报披露，Kymriah 和 Yescarta 2020 年全球年销售额分别为：4.74 亿美元和 5.63 亿美元。两款产品获批上市 3 年后年销售额依然没有突破 10 亿美元。分析原因主要有二：CAR-T 疗法作为一种个体化疗法，生产成本高昂，导致市场定价高昂，广大患者普及度低；CAR-T 疗法目前上市获批的适应症仅作为血液肿瘤的末线治疗，更为广阔的实体瘤市场还是空白，且 CRS 安全性明显低于其他常规治疗。但是，全球药企依然对 CAR-T 疗法寄予厚望，纷纷在 CD19 和 BCMA 等成熟靶点上进行临床开发。

c. CAR-T 临床开发新热点

迄今为止，CAR-T 疗法尚未在实体瘤治疗中取得突破。众多科研院所和药企致力于开发实体瘤 CAR-T 疗法。中国 CAR-T 细胞疗法开发水平有赶超美国之势，甚至于在实体瘤领域的开发领跑全球。临床开发的实体瘤 CAR-T 疗法研究，涉及 Claudin18.2、GPC3、EGFRvIII 等热门靶点。

胃癌：Claudin18.2 CAR-T

Claudin18.2 属于紧密连接蛋白家族中的一种亚型，胃癌患者 Claudin18.2 阳性率高达 50%–60%。即使在胃癌转移灶中 Claudin18.2 同样呈现高表达，而在人体正常组织中无表达。因此，Claudin18.2 成为一款有潜力的胃癌治疗新靶标。

国内本土公司中，科济药业在全球 Claudin18.2 靶向 CAR-T 疗法开发上居领先地位。其研发的首个靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 疗法 (CT-041)，在美国获批临床，目前正在开展针对晚期胃癌的临床研究。2021 年 11 月 15 日，科济药业宣布 CT-041 疗法已被 EMA 授予优先药物 (PRIME) 资格，用于治疗胃癌 / 胃食管结合部癌。2021 年 11 月 22 日，科济药业宣布 CT-041 已获得加拿大卫生部关于临床试验申请的无异议函，这表示 CT-041 在加拿大获批进入临床试验阶段。

此外，南京凯地生物和南京传奇生物也布局开发了靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 疗法，目前均处于临床 I 期。

肝癌：GPC3 CAR-T

GPC3 在 70%–80% 的肝细胞癌患者中呈现特异性高表达。GPC3 通过影响 Wnt 和 YAP 等信号通路控制肝细胞癌细胞的增殖，进而影响肿瘤的转移。因此 GPC3 是一种潜在的肝癌治疗靶点。

科济药业研发的靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞疗法 (CT011)，其用于治疗 GPC3 阳性实体瘤的临床申请 (CXSL1700203) 于 2019 年获得国家 CDE 的默示许可。科济药业联合上海交通大学医学院附属仁济医院共同完成了 CT011 治疗晚期肝细胞癌的临床 I 期研究。这是全球首个靶向 GPC3 CAR-T 疗法治疗肝细胞癌的临床试验。结果显示，13 例 GPC3 阳性晚期肝癌患者，半年、1 年、3 年的生存率分别为：50.3%、42.0% 和 10.5%。有 2 例患者的生存时间分别达 20.5 个月和 44.2 个月。安全性方面，没有患者发生 3/4 级神经毒性反应。

上海吉凯基因开发的 GB-5011 同为一款靶向 GPC3 的 CAR-T 疗法，目前正在开展探索性临床 I/II 期研究 (NCT02715362、NCT03130712)，截至目前吉凯基因并未向 CDE 提交临床申请。除科济药业和吉凯基因外，华夏英泰、北京艺妙医疗、恒润达生、上海优卡迪、艾贝乐医药、上海医药集团和原启生物等均在开发 GPC3 靶向 CAR-T 疗法。中国本土药企有望率先实现肝癌领域 CAR-T 疗法的突破。

脑癌：EGFRvIII CAR-T

据报道，全球首个靶向 EGFRv III 的 CAR-T 临床 I 期试验，给予 10 例 MGMT 非甲基化的复发性 GBM（胶质母细胞瘤）患者静脉输注 CAR-T 细胞治疗，中位总生存期达 8 个月。

一项靶向 EGFRv III 的 CAR-T 疗法的 I/II 期临床研究（NCT01454596），入组患者为 EGFRvIII 阳性的恶性胶质瘤，计划招募 107 人；针对新诊断 GBM 患者的靶向 EGFRv III CAR-T 疗法，开展了一项 I 期临床试验（NCT02664363），计划招募 48 人。这两项试验尚未完成。

科济药业的管线中有一款靶向 EGFRvIII 的 CAR-T 产品（KJ-C2112），主要针对 GBM 作开发，目前还未开展临床试验。马力诺开发的一款靶向 EGFRvIII 的 CAR-T 产品，同样针对 GBM 作开发，但是目前临床开展情况未知。

二、中国 CAR-T 领域代表公司

a. 国内获批上市 CAR-T 疗法的公司

01 复星凯特

复星凯特成立于 2017 年 4 月，旨在以最快的速度将 Yescarta 产品技术转移至国内。Yescarta 是美国 Kite 公司于 2017 年在美国获得 FDA 批准、全球范围内上市的第 2 款 CAR-T 疗法。

复星医药通过与 Kite 成立合资公司复星凯特迅速进入 CAR-T 领域。2018 年 4 月，复星凯特递交了阿基仑赛注射液的临床申请，主要针对复发难治性大 B 细胞淋巴瘤开展临床研究。2020 年 2 月递交了上市申请。最终于 2021 年 6 月获得中国药监局 NMPA 的上市批准，用于治疗既往接受过二线及以上系统性治疗后复发难治性的大 B 细胞淋巴瘤。

产品线

复星凯特 2017 年初从美国 Kite Pharma 引进 Yescarta，获得全部技术授权，并拥有其在中国包括香港、澳门的商业化权利，该产品将被开发用于治疗两线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤，包括：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的 DLBCL。

除 Yescarta 以外，复星凯特同时在上述地区享有 Kite Pharma 后续产品授权许可的优先选择权。复星凯特 2000 平米的细胞治疗研发中心于 2019 年初建成，研发管线还包括多个 CAR-T/TCR-T 临床阶段品种和早期创新研发项目；并且与国内外肿瘤免疫治疗领域优秀研发机构合作，打造可持续的创新研发管线。

02 药明巨诺

药明巨诺是药明康德和 Juno therapeutics（属 BMS 旗下）于 2016 年 4 月成立的合资公司，主要聚焦于 CAR-T 和

TCR-T 疗法的研发和生产，开发用于血液瘤和实体瘤的细胞免疫疗法。药明巨诺的成立使药明康德强势介入 CAR-T 细胞疗法领域。

2018 年，药明巨诺完成 9000 万美元 A 轮融资，由淡马锡、红杉资本中国基金和元明资本领投，其他投资者包括元禾原点、翼朴资本、中航资本，及原有股东药明康德集团、美国 Juno 公司等。随后，药明巨诺于 2020 年 6 月获得药明康德、红杉资本、淡马锡等老股东的再次加持，完成 1 亿美元的 B 轮融资。2020 年 11 月，药明巨诺登陆港股上市，股票代码 HK:02126（市值 56.16 亿港元（2021.10.8））。

中国药监局 NMPA 于 2021 年 6 月批准上市药明巨诺研发的 CAR-T 细胞疗法瑞基奥仑赛注射液（倍诺达®），这是全球上市的第 6 款 CAR-T 产品。倍诺达® 是一款靶向 CD19 的 CAR-T 疗法，批准上市用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（r/r LBCL）。倍诺达是由药明巨诺在 Juno 公司 CAR-T 细胞工艺平台的基础上基于中国市场的需求自主研发。它也是药明巨诺管线中首款研发上市的产品。

产品线

| Product | Target | Indication | Commercial Rights | Pre-clinical | IND | Phase I | Pivotal / Phase II | Pivotal / Phase III | NDA | NMPA Classification | Partner | |
|--------------------------|-----------------------|------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------------------|---------------------|-----|---------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| Hematologic Malignancies | CD19 | 3L DLBCL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | Submitted in June 2020 and received priority review in Sep 2020 | | | | | | | Category I | AUNO Juno (Novartis) Juno (Novartis) Juno (Novartis) |
| | | 3L FL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | Registration trial | | | | | | | | |
| | | 3L MCL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | Registration trial | | | | | | | | |
| | | 2L DLBCL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | | | | | | | | | |
| | | 3L ALL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | | | | | | | | | |
| | | 3L CLL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | | | | | | | | | |
| JWCAR129 ⁴ | BCMA | r/r MM | Mainland China, Hong Kong, Macau* | IND enabling | | | | | | | Category I | AUNO Juno (Novartis) |
| Nex-G | CD19 | NHL | Mainland China, Hong Kong, Macau* | | | | | | | | Category I | AUNO Juno (Novartis) |
| Solid Tumors | JWATM203 | AFP | HCC | Mainland China, Hong Kong, Macau, Taiwan, and member countries of ASEAN | 2 | | | | | Category I | EUREKA | |
| | JWATM213 ¹ | AFP | HCC | Mainland China, Hong Kong, Macau, Taiwan, and member countries of ASEAN | | | | | | Category I | EUREKA Lyell | |
| | JWATM204 | GPC3 | HCC | Mainland China, Hong Kong, Macau, Taiwan, and member countries of ASEAN | 2 | | | | | Category I | EUREKA | |
| | JWATM214 ¹ | GPC3 | HCC | Mainland China, Hong Kong, Macau, Taiwan, and member countries of ASEAN | | | | | | Category I | EUREKA Lyell | |

▲来源：药明巨诺官网，<https://www.jwtherapeutics.com/en/r-d-and-manufacturing/pipeline/>

b. 上市公司

03 科济药业

科济药业是一家成立于 2014 年在中美两国开展业务的生物制药公司，专注于开发抗肿瘤的创新 CAR-T 细胞疗法。管线产品中，Claudin18.2 CAR-T 和 GPC3 CAR-T 的开发进度在国际上处于第一梯队。多个产品在中、美、加获得 7 项 IND 许可。

科济药业于 2021 年 6 月登陆香港联交所，股票代码 2171.HK（市值：254.45 亿港元（2021.11.16））。从创立到上市，科济药业先后经历了 A 轮（2014 年，1000 万人民币）、B 轮（2016 年，3000 万美元）、Pre-C 轮（2018 年，6000 万美元）、C 轮（2020 年，1.86 亿美元）和 C+ 轮（2021 年，1000 万美元）。

产品线



▲来源：科济药业官网，<https://www.carsgen.com/cn/pipeline/>

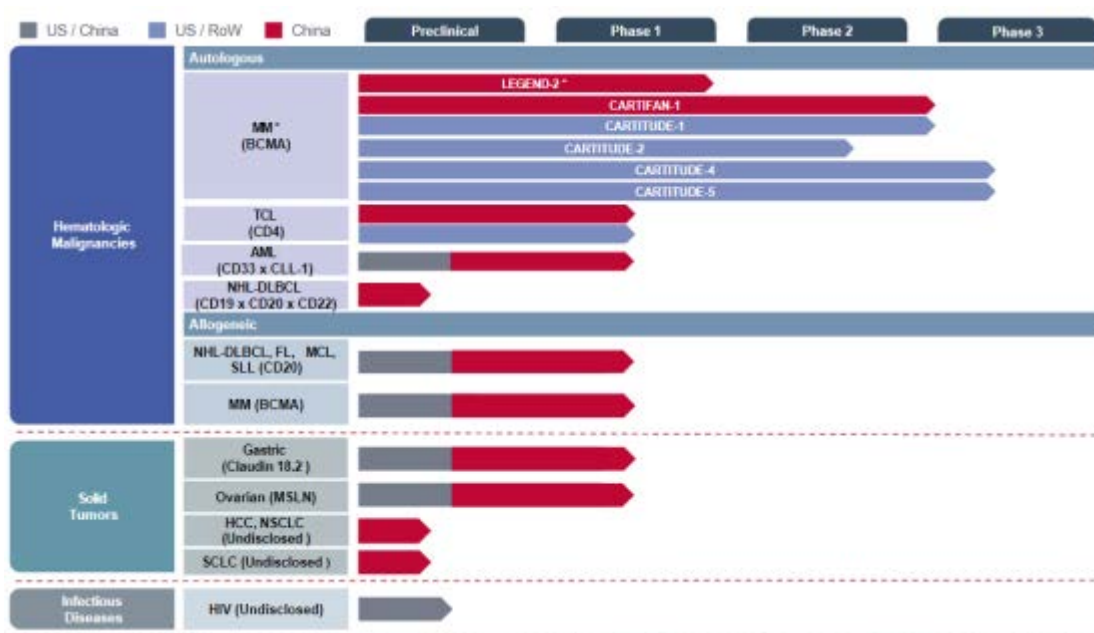
04 南京传奇生物

传奇生物 (Legend Biotech) 由金斯瑞内部孵化于 2014 年底在南京成立，由加拿大归国免疫治疗领域专家范晓虎博士担任首席科学官。传奇生物于 2020 年 6 月登陆美国纳斯达克 (股票代码: LEGN, 市值 71.07 亿美元 (2021.11.16))。

南京传奇上市前为金斯瑞 (Genscript) 全资控股子公司，之后才拆分赴美上市。金斯瑞于 2015 年底在港股上市，股票代码 01548 (市值 714.10 亿港元 (2021.11.16))。金斯瑞是一家基因合成及新药研发商，基于生物研究试剂、新药筛选、靶药优化、抗体药物研发等服务平台，为用户提供生物试剂定制、药物筛选建立和高通量筛选、抗体药物研发、模式动物服务等服务。

传奇生物则专注于针对血液肿瘤和实体瘤的 CAR-T 细胞疗法的开发，管线布局了自体 CAR-T 疗法和同种异体 CAR-T 疗法。2017 年 12 月，强生与传奇生物达成合作共同开发靶向 BCMA 的 CAR-T 疗法 LCAR-B38M，用于多发性骨髓瘤的研究。强生支付 3.5 亿美元的预付款，国内市场的销售利润分成强生和传奇占比为 3:7，国外市场则为 7:3。随后传奇生物成功实现 4 个关键里程碑事件，从强生拿到 1.1 亿美元的里程碑付款。传奇生物凭借取得的研发成果，顺利在美股上市。2021 年初，LCAR-B38M (西达基奥仑赛, cilta-cel) 疗法已经完成向美国 FDA 提交生物制品许可申请，并向 EMA 提交了上市许可申请。传奇生物即将实现其首款 CAR-T 疗法的商业化。2021 年 5 月，传奇生物获得高瓴资本 5 亿美元股权投资。

产品线



▲来源：南京传奇生物技术公司官网，<https://legendbiotech.com/pipeline#pipeline>

05 亘喜生物

亘喜生物 (Gracell) 创立于 2017 年 5 月，成立 5 个月其上海研发基地投入运营。2019 年 2 月完成 B 轮融资，淡马锡、OrbiMed、礼来亚洲基金、苏州民投和成都妙济参与投资。2020 年 10 月完成 C 轮融资，由 Wellington Management Company、OrbiMed 和 Morningside Ventures 领投，Vivo、淡马锡、礼来亚洲基金、苏州民投和成都妙济参投。2021 年 1 月，完成首次公开募股，成功在美国纳斯达克交易所上市，募集资金总额为 2.4 亿美元。股票代码 GRCL，市值 7.34 亿美元 (2021.11.16)。

2020 年 8 月，亘喜生物的苏州生产基地启用，后于 2021 年 1 月通过江苏省药品监督管理局全面审核并获得《药品生产许可证》。亘喜生物基于其开创性 FasTCAR 和 TruUCAR 技术平台，正在开发多项自体 and 同种异体的丰富临床阶段癌症治疗产品管线。截至目前，共有 2 款细胞疗法获得中国 CDE 的临床默认许可，分别是：GC007g 供者来源 (异体) CAR-T 细胞疗法和 GC019F 自体 CAR-T 疗法。

亘喜生物基于 FasTCAR 技术平台开发的一款 BCMA/CD19 双靶点自体 CAR-T 疗法 (GC012F)，其用于多发性骨髓瘤的适应症于 2021 年 11 月 19 日宣布已获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认证。据亘喜生物介绍，此款疗法可实现“次日完成生产”，目前在中国正在开展研究者发起的 I 期临床试验。亘喜生物计划于 2022 年上半年向美国 FDA 提交 IND 申请。

产品线

| | Program | Indication | Phase of Development | | | | Milestones / Anticipated Milestones |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|---------|---------|-----------------------------------------------------------------|
| | | | Preclinical | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | |
| FastCAR | GC012F BCMA/CD19 | RR MM | China IIT Ongoing* | | | | U.S. IND filing: 1H 2022** China IND filing: 1H 2022 |
| | GC019F CD19 | Adult B-ALL | China IIT Completed* | | | | China IND approved |
| | Dual-target Product Candidates | B-NHL | | | | | |
| TruCAR | GC027 CD7 | Adult T-ALL Other | China IIT* Ongoing | | | | U.S. IND filing: 2022** China IND filing: 2022 |
| Donor-derived CAR | GC007g CD19 | B-ALL | China IIT* Completed | | | | China IND approved - seamless Phase 1/2 registrational study |

* IIT (investigator-initiated trial) is optional not mandatory, and it serves as early evidence for safety and potentially efficacy for the individual programs. IND studies will build on IIT results.
** We intend to use the clinical data generated from China IITs in our IND filings to the FDA and the NMPA; however, we make no guarantee that such data will be accepted by the FDA and/or the NMPA.
RR MM, relapsed or refractory multiple myeloma; B-ALL, B cell acute lymphoblastic leukemia; B-NHL, B cell non-Hodgkin's lymphoma; T-ALL, T cell acute lymphoblastic leukemia

▲来源：巨喜生物官网，<https://www.gracellbio.com/pipeline/>

06 西比曼生物（从纳斯达克退市）

西比曼生物科技集团（Cellular Biomedicine Group）成立于 2011 年 10 月，是一家以临床研究为基础的生物制药公司，致力于开发治疗癌症的免疫细胞治疗产品和治疗退行性疾病的干细胞治疗产品。2014 年正式在美国纳斯达克挂牌上市，成为唯一在纳斯达克上市的中国细胞治疗生物科技公司。

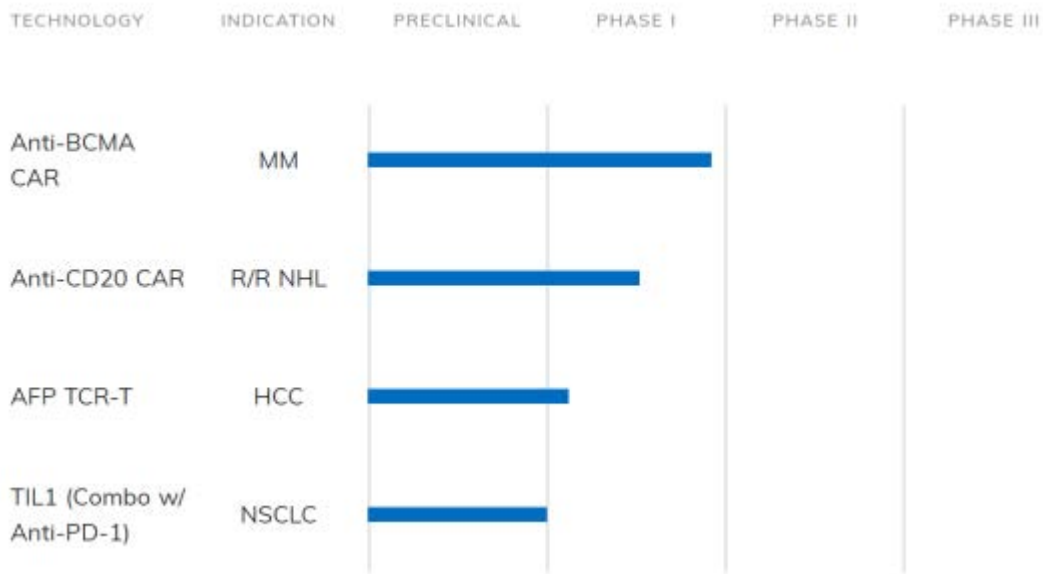
西比曼生物在中国的 GMP 车间共涵盖 12 条独立的细胞生产线，并全部依据中国和美国的 GMP 标准进行设计和管理。西比曼拥有两个主要的细胞技术平台：一是，利用嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）和基因工程改造 T 细胞受体 T 细胞（TCR-T）及肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）的泛肿瘤免疫细胞治疗平台；二是用于治疗关节和自身免疫疾病的人脂肪组织来源间充质祖细胞（haMPC）。

2018 年 9 月 27 日，诺华公司与西比曼生物科技集团宣布达成战略许可和合作协议。具体是，西比曼生物将负责在中国生产和供应 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah。诺华公司则拥有 Kymriah 营销许可的独家权利，并将主要负责中国的分销、产品注册及商业化方面的事宜。

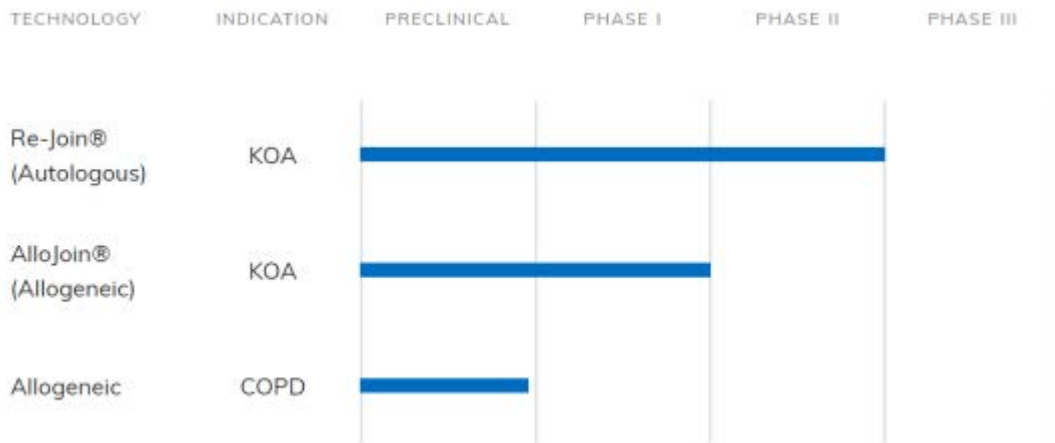
2019 年底，西比曼宣布私有化改制，并最终于 2021 年 2 月完成退市。据西比曼生物披露，选择私有化交易与估值在纳斯达克市场被低估有一定的关联，因为在估值被低估的情况下，是不利于其在一些金额比较大的项目上的资金投入。此次私有化后仍有再上市的考虑，但具体的上市地点西比曼目前暂未确定。

2021 年 9 月底，西比曼完成 1.2 亿美元 A 轮融资，此轮融资由阿斯利康中金医疗产业基金、红杉资本、云锋基金共同领投，新加坡政府投资公司（GIC）、泰福资本等老股东跟投。西比曼本轮融资将主要用于推进 C-CAR039（靶向 CD19/CD20 CAR-T 疗法）在中美的临床研究，以及加速 C-CAR088（靶向 BCMA CAR-T 疗法）针对多发性骨髓瘤的临床开发。同时，西比曼的下一步战略聚焦在下一代针对实体瘤的细胞疗法（armored CAR-T 和 TIL）、干细胞外泌体疗法等管线的开发，以及加速已进入临床 II 期后期的 AlloJoin® 异体脂肪间充质干细胞治疗膝关节关节炎的临床及商业化进程。

肿瘤免疫产品线



干细胞产品线



▲来源：西比曼官网，www.cellbiomedgroup.com

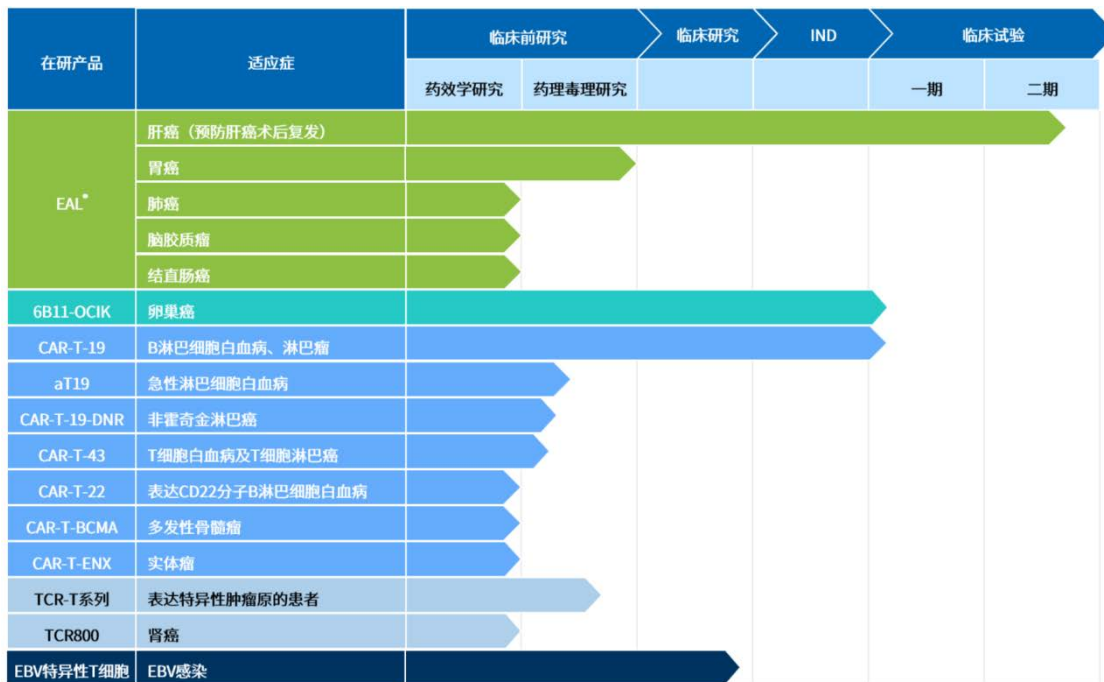
在干细胞管线上，西比曼生物科技拥有两项干细胞新药的临床默示许可，包括 CBM-ALAM.1 异体人源脂肪间充质祖细胞注射液 (AlloJoin®) 和自体人源脂肪间充质祖细胞注射液 (ReJoin®)，均用于治疗膝骨关节炎。2019 年 1 月，AlloJoin® 成为 CDE 默示许可的首个干细胞新药，并且直接进入 II 期临床试验，初步数据证明安全性和有效性。同时来源于 haMPCs 供者库的“现货”异基因产品将允许大规模生产和储存细胞，从而显著简化供应链，降低治疗成本。

07 永泰生物

永泰生物创立于 2006 年，于 2020 年 7 月在港交所上市（股票代码：HK:06978，市值 80.17 亿港元（2021.11.16））。永泰生物主要从事用于治疗癌症的细胞免疫产品的研发、制造及商业化业务。截至目前共有 12 款在研产品，包括扩增活化的淋巴细胞 (EAL)、CAR-T 细胞系列药物和 TCR-T 细胞系列药物等，适应症包括肝癌、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及实体瘤等。永泰生物研发的靶向 CD19 的 CAR-T 疗法，于 2020 年底获得中国药监局 NMPA 的临床批准，预计

2021 年展开针对 B 细胞急性淋巴细胞白血病的临床试验。EAL 于 2017 年 10 月获得中国 CDE 的临床批准，是中国首款获得 IND 批件的细胞免疫治疗产品。EAL 正在进行以预防肝癌术后复发为临床适应症的 II 期临床试验研究。

产品线



▲来源：永泰生物官网，<http://www.eaal.net/cpgx.html>

c. 融资后期公司

08 上海细胞治疗集团 D+ 轮

上海细胞治疗集团成立于 2013 年底，是在上海市科委批准建立的市级工程技术研究中心基础上建立的高科技公司。上海细胞治疗集团最开始的业务主要为精准医疗。后来经过多年的发展，成为一家以细胞治疗（目前主要是 CAR-T 产品）为核心的“细胞储存、卓越细胞药物研发及精准细胞临床转化”三位一体闭环产业链的细胞健康综合体平台型高科技公司。目前的研发驱动力主要来自 CAR-T 疗法的抗肿瘤开发。靶向 CD19 的非病毒载体的 CAR-T 疗法 BZ019 已经获得中国 CDE 的临床批准，其他多款针对血液肿瘤和实体瘤的 CAR-T 产品处于临床早期或临床前开发阶段。

上海细胞治疗集团分别在 2015 年和 2016 年完成 A 轮 (1.3 亿元人民币) 和 B 轮 (1.85 亿元人民币) 融资。2018 年底完成 9.25 亿人民币的 C 轮融资，后于 2021 年 3 月完成近 5 亿元人民币的 D 轮融资。2021 年 5 月完成 D+ 轮融资，建晟资本参投。

产品线

| 产品编号 | 产品名称 | 适应症 | Leads | | POC | IND | Phase I | Phase II | BLA |
|----------|-------------------------|---------------------------------------|-------|--------------------|-----|-----|---------|----------|-----------|
| | | | Hits | in vitro / in vivo | | | | | |
| BZ019 | 非病毒载体靶向CD19嵌合抗原受体T细胞注射液 | CD19阳性的成人复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤 | Hit | Leads | | | | | 血液及淋巴系统肿瘤 |
| BZDH1901 | 未公开 | 多发性骨髓瘤 | Hit | Leads | | | | | 血液及淋巴系统肿瘤 |
| BZDH2001 | 未公开 | 急性淋巴细胞白血病, 非霍奇金淋巴瘤 | Hit | Leads | | | | | 血液及淋巴系统肿瘤 |
| BZDS1901 | 未公开 | 胸膜间皮瘤, 胰腺癌, 肝胆管细胞癌, 卵巢癌, 结直肠癌, 肺癌等 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS1902 | 未公开 | 胸膜间皮瘤, 胰腺癌, 肝胆管细胞癌, 卵巢癌, 结直肠癌, 肺癌等 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS1903 | 未公开 | 胸膜间皮瘤, 胰腺癌, 肝胆管细胞癌, 卵巢癌, 结直肠癌, 肺癌等 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS1904 | 未公开 | 非小细胞肺癌, 乳腺癌, 脑胶质瘤, 头颈癌, 宫颈癌, 膀胱癌, 胃癌等 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS2001 | 未公开 | 肺癌, 胰腺癌, 乳腺癌, 卵巢癌 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS2002 | 未公开 | 神经母细胞瘤 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |
| BZDS2003 | 未公开 | 肝癌 | Hit | Leads | | | | | 实体肿瘤 |

▲来源：上海细胞治疗集团官网，<http://www.shcell.com/11/2.html>

09 华道生物 D 轮

华道生物成立于 2017 年 9 月，专注于血液肿瘤和实体瘤的自体 CAR-T 细胞治疗产品的开发，以及细胞免疫治疗产业全产业链自主创新。华道生物研发的 CD19 靶向 CAR-T 产品，于 2019 年 10 月获批临床。华道生物管线中的其他 CAR-T 产品均处于临床前开发阶段。

2017 年 9 月完成 A 轮融资，汉康资本、海松医疗基金和新天域资本参投。2018 年 6 月完成股权融资，百川汇达是投资方。2019 年 8 月完成 1 亿元人民币的 B 轮融资，任大龙和新开源是投资方。2020 年 12 月完成近 2 亿元人民币的 C 轮融资，华睿投资、重庆科风投、或辉投资和厚禄投资是投资方。2021 年 11 月，华道生物完成 D 轮融资，融资金额达数亿元人民币，投资机构包括湖州市中小企业创业投资有限公司、浙民投、嘉兴市实业资产投资集团有限公司。

因华道生物的官网目前无法进入，故此处未呈现其最新产品线。

10 艺妙神州 D 轮

艺妙神州成立于 2015 年，专注于开发 CAR-T 疗法抗肿瘤治疗。2016 年完成数千万元人民币的 A 轮融资。2017 年 11 月完成 5000 万元人民币的 B 轮融资。2019 年初完成 1.4 亿元人民币的 C 轮融资。2020 年 10 月，完成 1 亿元人民币的 C+ 轮。2020 年 12 月，国投创业追加 C++ 轮投资。艺妙神州已建立临床级、规模化慢病毒基因工程载体技术平台，临床级 CAR-T 细胞制备技术平台。近日，艺妙神州宣布顺利完成数亿元 D 轮战略融资，本轮融资由国寿大健康基金领投，广发乾和、水木深安、亚杰天使等机构跟投，公司现有投资人国投创业、龙门基金等持续支持。

艺妙神州开发的一款靶向 CD19 的 CAR-T 产品 IM19，国内已经获批临床。目前正在进行临床 I/II 期试验。艺妙神州就产品 IM19 已经与先声药业达成合作。血液肿瘤开发管线还布局了靶向 BCMA、CD33、CD123 等自体 CAR-T 产品。IMET02 是一款靶向 CD19 的同种异体 CAR-T 产品，针对非霍奇金淋巴瘤做开发。对于此款异体 CAR-T 产品，艺妙神州

已经与博雅辑因达成战略合作协议。艺妙神州还布局了针对实体瘤开发的多款 CAR-T 产品，主要涉及针对肝细胞癌开发的靶向 GPC3 的 IM83，针对胃癌开发的 Claudin18.2，针对胰腺癌 / 恶性胸膜间皮瘤开发的 MSLN 靶向疗法，以及针对胶质母细胞瘤的 IL13Rα2 靶向疗法。相较于血液肿瘤，艺妙神州的实体瘤管线开发进度慢，均处于临床前研究阶段。

产品线

血液瘤产品

| 产品 | 靶点 | 适应症 | 临床前研究 | 研究者发起的临床研究 | 临床I期 | 临床II期 |
|------------------------|-------|------------|-------|------------|------|-------|
| 自体产品 | | | | | | |
| IM19 (战略合作: 先声药业) | CD19 | 非霍奇金淋巴瘤 | ■ | ■ | ■ | |
| IM19 (战略合作: 先声药业) | CD19 | 急性B淋巴细胞白血病 | ■ | ■ | | |
| IM19 (战略合作: 先声药业) | CD19 | 套细胞淋巴瘤 | ■ | ■ | | |
| IM21 | BCMA | 多发性骨髓瘤 | ■ | ■ | | |
| IM73 | CD33 | 急性髓系白血病 | ■ | ■ | | |
| IM23 | CD123 | 急性髓系白血病 | ■ | ■ | | |
| 异体产品 | | | | | | |
| IMET02 (战略合作: 博雅辑因) | CD19 | 非霍奇金淋巴瘤 | ■ | | | |

实体瘤产品

| 产品 | 靶点 | 适应症 | 临床前研究 | 研究者发起的临床研究 | 临床I期 | 临床II期 |
|------|---------|---------|-------|------------|------|-------|
| IM83 | GPC3 | 肝细胞癌 | ■ | ■ | | |
| IM92 | CLN18.2 | 胃癌 | ■ | | | |
| IM81 | MSLN | 胰腺癌 | ■ | | | |
| IM81 | MSLN | 恶性胸膜间皮瘤 | ■ | | | |
| IM91 | IL13Rα2 | 胶质母细胞瘤 | ■ | | | |

▲来源: 艺妙神州官网, <http://www.immunochina.com/Home/cpjs/cpjs.html>

11 驯鹿医疗 C 轮

驯鹿医疗成立于 2017 年，是一家聚焦细胞疗法和抗体药物研发及产业化的创新生物制药公司。驯鹿医疗拥有完整的从早期发现、注册申报、临床开发到商业化生产的全流程平台能力，且拥有 5 大技术平台，分别是：全人源抗体发现平台、高通量 CAR-T 药物优选平台、通用 CAR 技术平台、生产技术平台、临床转化研究平台。驯鹿医疗从成立至今共经历 3 轮融资。

2018年3月完成A轮融资，长生生物为投资方。2020年3月完成6000万美元的B轮融资，高瓴创投为投资方。2021年9月完成1.08亿美元的C轮融资，投资方除了高瓴创投外还包括鼎晖百孚、建银国际、光大控股、基石资本、信银投资和Plaisance Capital。

驯鹿医疗与信达生物合作开发的一款靶向BCMA的自体CAR-T产品CT103A，已进入关键注册临床II/III期试验，开发适应症为多发性骨髓瘤。国际上已经有上市的靶向BCMA CAR-T疗法。驯鹿医疗管线中的自体CAR-T产品，涉及CD19/CD22双靶点、CD5、MSLN等，均处于临床早期开发阶段，其中CD19/CD22双靶向CAR-T产品CT-120国内已经获批临床。除自体CAR-T管线外，驯鹿医疗还布局了通用型CAR-T、TCR样抗体和2款抗体药物。驯鹿医疗的通用型CAR-T开发处于临床前研究阶段；抗体药物的开发也处于临床前早期开发阶段，包括一款靶向CD19的抗体和一款双特异性抗体（具体靶点并未披露）。

| 项目 | 靶点 | 适应症 | 商业权利 | 临床前研究 | II / I期临床 | 关键注册临床II/III期 | 合作伙伴 |
|------------------|-------------|------------|------------|-------|-----------|---------------|----------|
| 自体CAR-T | | | | | | | |
| CT103A | BCMA | 多发性骨髓瘤 | 全球 | [进度条] | | | Innovent |
| | | 视神经脊髓炎 | 全球 | [进度条] | | | |
| CT120 | CD19 x CD22 | B细胞非霍奇金淋巴瘤 | 全球 | [进度条] | | | |
| | | 急性B淋巴细胞白血病 | 全球 | [进度条] | | | |
| RD125 | CD5 | 外周T细胞淋巴瘤 | 全球 | [进度条] | | | |
| RD133 | MSLN | B细胞肿瘤 | 全球 | [进度条] | | | |
| 通用型 CAR-T | | | | | | | |
| RD126 | CD19 | B细胞恶性肿瘤 | 全球 | [进度条] | | | |
| | | CD5 | T/B 细胞恶性肿瘤 | 全球 | [进度条] | | |
| TCR 样抗体 | | | | | | | |
| RD128 | EBV | EBV 相关肿瘤 | 全球 | [进度条] | | | |
| 抗体 | | | | | | | |
| RD129 | CD19 | 自身免疫疾病 | 全球 | [进度条] | | | |
| Ab20004 | 双特异抗体 | 急性髓系白血病 | 全球 | [进度条] | | | |

▲来源：驯鹿医疗官网，<http://cn.iasobio.com/proline.php>

12 恒润达生 C 轮

恒润达生成立于2015年，是一家聚焦CAR-T疗法的开发商，其在北京、江苏、重庆、河南等多地构建了中心临床试验平台。2018年，恒润达生开发的3款CAR-T产品（CD19靶向、BCMA靶向和CD19/CD22双靶向）均在国内获批临床，是国内第一家同时启动三个正式注册CAR-T临床试验的公司。开发的适应症涉及白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤。此外，恒润达生率先掌握成熟的病毒稳转生产工艺并建成11,000平米CAR-T细胞GMP生产基地，满足多个产品产业化生产需求。此工艺有效缩短了病毒（CAR-T制备关键原料）生产流程，显著降低了生产成本，为细胞治疗的大规模产业化生产提供了基础。

2018年、2019年、2020年和2021年，恒润达生相继完成A轮融资、B轮（2亿元人民币）、B+轮（2亿元人民币）和C轮（数亿元人民币）。投资方包括深创投、盈科资本在内的多家机构。

CAR-T 产品线

| Project | R&D line | Indication | Drug R&D | Confirmatory trial | Registration trial |
|-----------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|
| Blood and Lymphatic System Tumor | | | | | |
| 1 | HRAIN-001 | Acute and chronic lymphocytic leukemia, Non-Hodgkin's lymphoma | | | |
| 2 | HRAIN-002 | Multiple myeloma | | | |
| 3 | HRAIN-003 | Acute lymphoblastic leukemia | | | |
| 4 | HRAIN-004 | Acute myeloid leukemia | | | |
| 5 | HRAIN-005 | Relapsed acute lymphoblastic leukemia after CAR-T treatment | | | |
| 6 | HRAIN-006 | | | | |
| 7 | HRAIN-007 | Myeloid leukemia | | | |
| 8 | HRAIN-008 | Chronic lymphocyte leukemia, Mantle cell lymphoma | | | |
| 9 | HRAIN-009 | Hodgkin's lymphoma | | | |
| 10 | HRAIN-010 | Chronic lymphocyte leukemia, Mantle cell lymphoma | | | |
| Solid Tumor | | | | | |
| 11 | HRAIN-011 | Liver cancer | | | |
| 12 | HRAIN-012 | Lung squamous cell carcinoma | | | |
| 13 | HRAIN-013 | Neuroblastoma | | | |
| 14 | HRAIN-014 | | | | |
| 15 | HRAIN-015 | Malignant glioma | | | |
| 16 | HRAIN-016 | Breast cancer | | | |
| 17 | HRAIN-017 | Mesothelioma, and ovarian cancer | | | |
| 18 | HRAIN-018 | HLA-A*0201 / NYESO1 positive tumor | | | |

▲来源：恒润达生官网，<http://www.dashengbio.com/en/show.php?id=48>

针对 CAR-NK、TCR-T、溶瘤病毒的产品线，恒润达生并未披露相关产品信息。

13 斯丹赛生物 C 轮

斯丹赛生物成立于 2009 年，主要从事前沿的 CAR-T 技术和基因编辑技术的研究和应用。总部和生产基地设在中国上海，同时在美国马里兰设有研发中心。斯丹赛于 2016 年 10 月完成 A 轮融资，投资方为鼎晖投资；后于 2018 年 4 月完成 1.8 亿元人民币的 B 轮融资，智诚资本、敦厚资本、软银中国资本、高特佳投资和火山石资本参与投资；2019 年 12 月完成 B+ 轮融资，领航新界参与投资；2021 年 9 月完成 4000 万美元的 C 轮融资，鼎晖投资和杭州敦厚参与投资。

斯丹赛生物开发的 CD19 靶向 ICT19G1 CAR-T 产品，已经获得中国 CDE 的临床申请，目前正在进行临床 I/II 期试验。ICTCAR014 产品是一款靶向 CD19 和 PD-1 的新一代“装甲”CAR-T 产品，于 2019 年 11 月份获得美国 FDA 的临床试验许可，目前正在针对 r/r NHL 开展临床研究。此外，斯丹赛布局了多款针对实体瘤开发的 CAR-T 产品，适应症涉及结直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、肝癌和胃癌等。

针对实体瘤布局的 CAR-T 产品线

| CANDIDATE | TARGET | INDICATION | PRECLINICAL | CHINA IRB TRIAL | U.S. IND | PHASE 1 |
|-----------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|----------|---------|
| GCC19CAR | GCC | Colorectal Cancer | → | | | |
| ICT-TC | TSHR | Thyroid Cancer | → | | | |
| ICT091 | MSLN | Pancreatic Cancer | → | | | |
| | | Bile Duct Cancer | → | | | |
| | | Lung Cancer | → | | | |
| ICT082 | GPC3 | Liver Cancer | → | | | |
| ICT099 | Undisclosed | Breast Cancer | → | | | |
| ICT085 | Undisclosed | Bladder Cancer | → | | | |
| ICT084 | Undisclosed | Kidney Cancer | → | | | |
| ICT088 | Undisclosed | Ovary Cancer | → | | | |
| ICT077 | Claudin18.2 | Stomach Cancer | → | | | |

▲来源：斯丹赛生物官网，<http://www.sidansai.com/>

14 合源生物 C 轮

合源生物成立于 2018 年，专注于免疫细胞治疗等创新型药物的研发和商业化。合源生物分别于 2018 年底、2019 年 7 月、2020 年 11 月、2021 年 7 月完成 A 轮（1.63 亿元人民币）、A+ 轮（亿元级人民币）、B 轮（4.5 亿元人民币）、C 轮（超 4 亿元人民币）。

合源生物拥有 CAR 技术平台、iPSCs 技术平台、基因编辑技术平台等，可驱动免疫细胞治疗领域创新药研发。这些新药包括自体及通用免疫细胞治疗产品，覆盖血液癌症、实体瘤等适应症。CNCT19 是一款靶向 CD19 的 CAR-T 产品，国内已经获批临床，目前正在中国开展治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病、复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床试验。其中，CNCT19 针对复发或难治性急性淋巴细胞白血病的申请，已被中国 CDE 纳入突破性治疗品种。管线中其他多款自体 / 异体 CAR-T 产品均处于早期开发阶段。

产品线

| 平台 | 适应症 | 产品 | 临床前研究 | 探索 临床研究 | IND | 注册临床试验 | | NDA |
|-----------|-----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| | | | | | | Phase I | Phase II | |
| 血液肿瘤 | 急性淋巴细胞白血病 (ALL) | HY001 (CNCT19) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | |
| | 急性淋巴细胞白血病 (ALL) | HY004 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) | HY001 (CNCT19) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | |
| | 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) | HY012 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) | HY003 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 多发性骨髓瘤 (MM) | HY015 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 急性髓系白血病 (AML) | HY007 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| 实体肿瘤 | 恶性肿瘤免疫等 | HY024 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 非小细胞肺癌等 | 多产品 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| 通用 与异体 | 多适应症 | 天然免疫细胞平台 | ██████████ | ██████████ | | | | |
| | 多适应症 | 基因编辑平台 | ██████████ | ██████████ | | | | |

▲来源：合源生物官网，<http://www.juventas.cn/category.php?id=8>

15 北恒生物 B 轮

北恒生物成立于 2017 年，是一家专注于通用型免疫细胞治疗产品开发及商业化的创新型生物医药公司。北恒生物于 2018 年 6 月完成数千万元人民币的天使轮融资，先声药业和东元制药是投资者；2019 年 2 月完成 1 亿元人民币的 A 轮融资，德诚资本投资；2019 年 7 月完成 A+ 轮融资，方正和生投资；2021 年 3 月完成 5.2 亿元人民币 B 轮融资，本轮融资由高瓴创投、德诚资本和八方资本共同领投，蓝驰创投、深创投跟投。

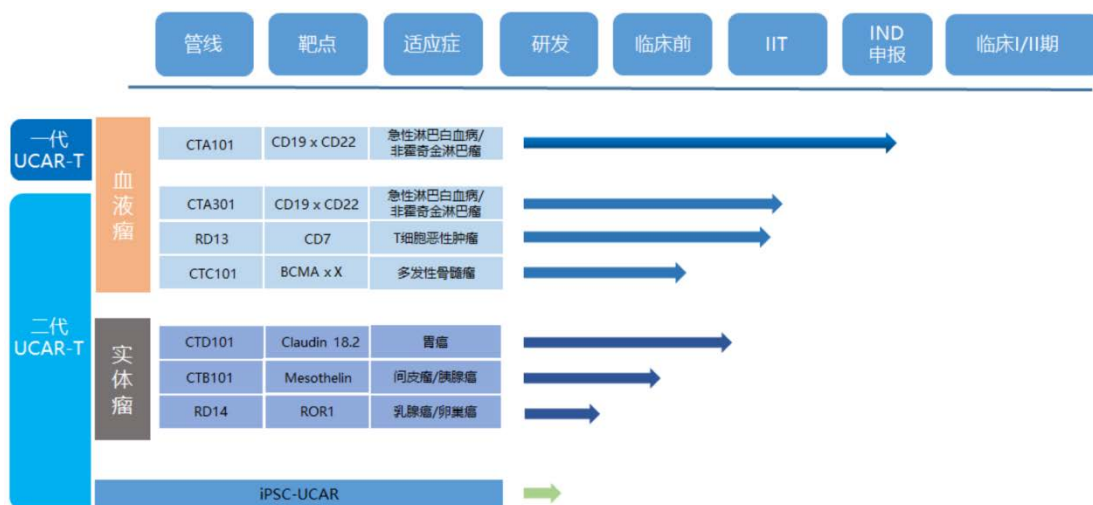
北恒生物团队师从美国科学院院士、宾夕法尼亚大学 Carl June 教授，是基于 CRISPR 技术高效通用型 CAR-T 技术核心发明人，相关成果发表于 Clinical Cancer Research, Oncotarget 等国际顶级期刊。北恒生物拥有多项肿瘤细胞免疫疗法相关发明专利，建立、优化了通用型 CAR-T 的工艺流程，技术领先国内外行业数年时间。

北恒生物与合作团队开发了一种人工设计的具有 Rnase 抗性的闭锁截短的 pre-tRNA 样 crRNA (caged truncated pre-tRNA-like crRNA, catRNA)，它可以利用 Lachnospiraceae 细菌种属的 Cpf1 (LbCpf1) 进行精确高效的基因编辑。与常规 crRNA 相比，catRNA 的特异性基因敲除和敲入分别增加了 3.2 倍和 4.3 倍。该成果展示了 catRNA 的潜力和 CRISPR/Cpf1 系统的广泛应用前景，为哺乳动物细胞中的选择性基因干扰建立了一种更简单高效的方法。北恒生物团队通过改造 CAS9 蛋白，优化出了具有更高效率的 CAS9 版本 V2，相比于野生型 CAS9 蛋白其剪切效率提高了数倍，大大增强了基因编辑技术在临床应用及疾病治疗的前景。

CRISPR/Cas9 基因编辑技术由于其强大的基因编辑能力和易操作性被全球科学家们广泛使用。然而，最新研究发现 CRISPR 能够引发 DNA 断裂损伤，激活 p53 基因，从而导致致癌风险会增加。与传统的 CRISPR 技术不同，北恒生物团队利用碱基编辑技术能够精准定位、直接编辑基因组中单个碱基，并不需要切断 DNA 或者 RNA。

北恒生物开发的抗 CD7 通用型 CAR-T 细胞治疗产品 CTD401，于 2021 年 5 月被美国 FDA 授予孤儿药资格认定，用于

治疗 T 细胞急性淋巴细胞白血病。CTD401 产品通过采集健康供者的外周血单个核细胞 (PBMC)，使用含有编码 CD7 CAR 基因的病毒进行转导，并使用 CRISPR/Cas9 技术敲除关键基因制备。



▲来源：北恒生物官网，<https://www.bioheng.com/index.php/immune/cart.html>

16 邦耀生物 B 轮

邦耀生物成立于 2013 年，依托于基因编辑、免疫学领域的强大技术实力和科研团队，致力于基因编辑与细胞治疗的研究与转化，以及基因突变引起的遗传疾病的基因治疗。邦耀生物依托自主研发中心及与高校共建的“上海基因编辑与细胞治疗研究中心”，过去 5 年已产生 118 项专利成果，有 5 个项目在 8 所知名医院开展 IIT 试验（研究者发起的临床试验），多个项目进入 IND 申报阶段。2016 年 6 月和 2018 年 6 月分别完成 A 轮和 B 轮融资，A 轮投资方为东方富海和小苗朗程，B 轮投资方为华润资本；通锐投资和歌斐资产分别于 2019 年 2 月和 2021 年 5 月参与股权融资。

邦耀生物近年来始终致力原创技术研发，现已成功搭建基因编辑技术创新平台、造血干细胞平台、非病毒 CAR-T 平台、通用型细胞平台、增强型 T 细胞平台等五大具有自主知识产权的技术平台。邦耀生物 CAR-T 管线的升级版技术平台—非病毒 CAR-T (Quikin CART®) 平台，利用 CRISPR 基因编辑技术一步实现基因敲除和 CAR 元件的定点稳定整合。目前，邦耀已实现了世界首例 PD-1 敲除非病毒定点整合 CAR-T 治疗淋巴瘤及重型 β 地中海贫血的突破性成果。邦耀生物拥有 6000 平米 GMP 中试基地及近 200 人的运营团队，有力保障创新的研究成果能够快速转化与应用。

因邦耀生物官网上并未披露其管线产品详情，故此处未呈现其产品线。

17 优卡迪 B 轮

优卡迪创立于 2015 年，是国内最早对新一代免疫细胞 / 基因治疗技术和产品研发、转化和产业化的生物高科技公司之一。2021 年 3 月底，优卡迪完成数千万元人民币的 B 轮融资，此轮融资由德观资本领投，楷正投资跟投。

2020 年 9 月 8 日，优卡迪在研产品—具有沉默白介素 6 表达功能的靶向 CD19 基因工程化自体 T 细胞注射液获得了国家药品监督管理局的默示许可，受理号：CXSL1900014。这款产品以 CD19 为靶点，同时携带 IL-6 沉默元件，是优卡迪自主研发的 CAR-T 2.0 技术系列的首个产品。与传统 CD19 靶点的 CAR-T 相比，该产品有望显著降低 CAR-T 临床应用的毒副作用。此次获批的主要适应症为难治复发性急性 B 淋巴细胞白血病，包含传统 CAR-T 药物的禁忌症：中枢神经系统

| 管线 (作用机制) | | 适应症 | 进展 | | | | |
|--------------------|-----------|-----------------|--------|--------|-------|------|--------|
| | | | 候选抗体筛选 | 候选药物筛选 | 临床前研究 | 临床研究 | 注册临床试验 |
| CAR-T (血液肿瘤) | CD30 | CD30+复发/难治性血液肿瘤 | 2020Q3 | | | | |
| | CD19-CD22 | 白血病/淋巴瘤 | 2020Q2 | | | | |
| | A1903 | AML/T-ALL | 2020Q3 | | | | |
| CAR-T (病毒感染性疾病) | A1801 | 艾滋病 | 2017Q4 | | | | |
| | A1902 | 艾滋病 | 2020Q3 | | | | |
| CAR-T (实体瘤) | A1907 | 实体瘤 | 2020Q4 | | | | |
| | A1910 | 实体瘤 | 2021Q1 | | | | |
| UCART | A1901 | 白血病/淋巴瘤 | 2021Q1 | | | | |

▲来源：波睿达生物官网，<http://www.bio-raid.com/intro/7.html>

19 百暨基因

百暨基因成立于 2015 年 7 月，是一家长期致力于开发具有自主知识产权的新一代嵌合抗原受体修饰 T 细胞产品的公司，其研发产品可用于治疗包括白血病、淋巴瘤在内的造血系统恶性肿瘤以及多种实体瘤。百暨基因成立于 2015 年，为七喜集团控股子公司、广东省精准医疗工程技术中心。

百暨基因的 CAR-T 管线，布局了血液肿瘤和实体瘤。其中血液肿瘤领域布局了通用型 CAR-T。血液肿瘤领域的 CAR-T 产品只披露了一个靶点即 CD19，其他靶点暂未披露。实体瘤主要针对肺癌、胃癌和食管癌开发，靶点暂未披露。在 2021 年 ASCO 口头报告上，百暨基因披露了 BG1805 (anti-CLL1 CAR-T) 在治疗复发 / 难治性急性髓系白血病 (r/r AML) 的 IIT 临床研究数据。初步统计 11 例 AML 患者的总体有效率 (ORR) 达到 82%，完全缓解率 (CR) 为 73%。安全性方面，患者仅发生 1-2 级 CRS，无免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)。

通用型 CAR-T 方面，百暨基因近期也取得了进展。百暨基因的 UCAR-T 主要基于 $\gamma\delta$ T 的通用型细胞平台 (UCAR- $\gamma\delta$ T) 开发。在动物试验中，通用型 CAR- $\gamma\delta$ T 细胞展现出跟自体 CAR-T 细胞相当的抗肿瘤效果，小鼠体内的肿瘤细胞被有效清除，小鼠的生存时间显著提高。与此同时，开展的早期 IIT (研究者发起的临床试验) 也表明该产品的安全性和有效性，目前该研究正处于扩大临床试验样本规模阶段。

此外，针对 iPSC 诱导的 CAR-NK 相关项目，百暨基因与科研机构 and 行业顶尖的公司处于积极合作开发中。据百暨基因预测，生产成本或将降到自体 CAR-T 的 1/100~1000。

产品线

| 广州百暨-研发产品管线 | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|------|------|------|-------|--------------|------|
| | Candidate | Indication | 分子水平 | 细胞水平 | 动物水平 | 探索性临床 | IND-Enabling | 注册临床 |
| 血液肿瘤 | BG-19/BG-19C (创新anti-CD19 CAR-T) | B-ALL, NHL, CLL | | | | | | |
| | BG-1805 (创新靶点 CAR-T) | AML | | | | | | |
| | BG-1905 (创新双靶点 CAR-T) | AML | | | | | | |
| | UBG-T/NK/γδT (universal CAR-T/NK/γδT) | ALL, NHL, AML | | | | | | |
| 实体瘤 | BG-1801 (全新靶点 CAR-T) | Solid tumors | | | | | | |
| | BG-1701 (TME创新 CAR-T) | Lung Cancer | | | | | | |
| | BG-1807 (特异性靶点 CAR-T) | Gastric and esophageal cancer | | | | | | |

▲来源：百暨基因官网，<https://www.gzbiogene.com/index.php/Product/index>

20 马力诺生物

马力诺生物成立于 2015 年 8 月，是一家专注于肿瘤免疫治疗特别是结合免疫闸门抑制及嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）技术的生物制药公司。2017 年初完成 A 轮融资，投资方为银河生物（股比 30%）。

马力诺研发的一款 CD19 靶向 CAR-T 疗法，已经获批临床并处于注册临床试验阶段。其产品线布局了多款 CAR-T 产品，涉及血液肿瘤和实体瘤。实体瘤适应症包括脑胶质瘤、肝癌等。马力诺管线产品均处于早期开发阶段。

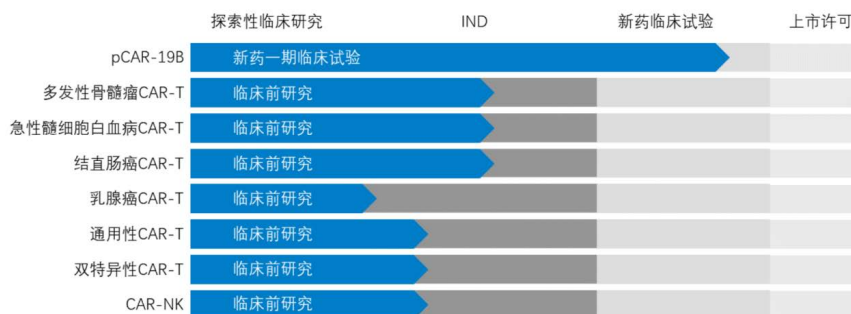
因马力诺生物的官网目前无法进入，故此处未呈现其最新产品线信息。

21 精准生物

精准生物成立于 2016 年 1 月，专注于开发新一代 CAR-T、通用型 CAR-T 和多靶点 CAR 开发，聚焦肿瘤、自身免疫疾病、代谢性和退行性疾病的诊断、治疗和预防。精准生物开发了可获得高特异性人源化单链抗体制备关键核心技术、第四 / 第五代 CAR-T 技术、以记忆样 T 细胞为主要表型的 CAR-T 细胞的制备技术等。

管线中 pCAR-19B 处于一期临床试验。针对多发性骨髓瘤、急性髓细胞白血病、结直肠癌、乳腺癌开发的多款 CAR-T 产品尚未进入临床试验阶段。通用型 CAR-T 和双特异性 CAR-T、CAR-NK 的开发处于临床前早期阶段。精准生物成立至今，共经历过 3 轮融资。智飞生物在 2016 年作为天使轮股东投资精准生物。2020 年，金弘健投资和君和资本相继股权投资精准生物。

产品线



▲来源：精准生物官网，<http://www.precision-biotech.com/rd-pipeline-2/>

22 雅科生物

雅科生物成立于 2011 年，总部位于上海市杨浦区湾谷科技园。雅科生物科技是国内 CD19 CAR-T 细胞临床研究病例最多的单位，因此，被中国研究型医院协会授牌成为 CAR-T19 细胞免疫生物治疗学学组组长单位，定期组织关于 CAR-T 细胞免疫治疗的基础研究、临床转化及产业化的学术研讨活动。

在发展国际一流的细胞免疫治疗技术方面，雅科生物科技已研发出 Boom™ 双特异 CAR-T 细胞技术，并以此平台发展出多种双特异 CAR-T 细胞治疗技术。其中 CD19/CD22 双特异 CAR-T 细胞技术已在临床研究中成功地治疗了难治复发性 B 细胞淋巴瘤。雅科生物科技最新研发出了治疗 T 细胞恶性血液肿瘤的 IntraBlock®CAR-T 细胞技术，并在临床研究上获得了国际领先的临床效果。

雅科生物科技目前已成功研发出治疗 B 细胞恶性血液肿瘤，包括急淋、慢淋及非霍奇金淋巴瘤；霍奇金淋巴瘤，多发性骨髓瘤，髓性白血病，乳腺癌，前列腺癌等 30 多个 CAR-T 细胞技术，其中近 10 项 CAR-T 细胞技术进已入了临床研究，其他 CAR-T 细胞产品也完成临床前的验证并将陆续进入临床研究。

血液肿瘤管线

| Diseases | Antigen | Stages of Development | | |
|-----------------------------------------|-----------|-----------------------|------------|----------------|
| | | Design | Evaluation | Clinical trial |
| B-ALL, CLL, NHL (急淋, 慢淋, 非霍奇金淋巴瘤) | CD19 | | | |
| | CD20 | | | |
| | CD22 | | | |
| | CD19/CD22 | | | |
| MM (多发性骨髓瘤) | CD38 | | | |
| | CD138 | | | |
| | BCMA | | | |
| AML (急性髓性白血病) | CD123 | | | |
| | LeY | | | |
| HL (霍奇金淋巴瘤) | CD30 | | | |
| T-Leukemia (T急淋) | CD7 | | | 雅科生物 |

实体瘤管线

| Diseases | Antigen | Stages of Development | | |
|---------------------------|------------|-----------------------|------------|----------------|
| | | Design | Evaluation | Clinical trial |
| Lung cancer | EphA2 | | | |
| Breast cancer | Her2/ErbB2 | | | |
| Prostate cancer | PSMA | | | |
| Glioblastoma | EGFRvIII | | | |
| Cancer with other targets | GD2 | | | |
| | Mesothelin | | | |
| | EGFR | | | |
| | CEA | | | |
| | NKG2D | | | 雅科生物 |

▲来源：雅科生物官网，<http://www.yakebiotech.net/product/1206063/>

23 贝赛尔特

贝赛尔特成立于 2017 年 10 月，是一家致力于血液病及实体瘤的免疫细胞治疗产品的研发、生产和应用的高科技公司，总部位于中关村生命科学园北大医疗产业园。2016 年 3 月，完成了一轮股权融资，投资方为安龙基金。

贝赛尔特管线产品包括自体 CAR-T 和异体 CAR-T，以及针对实体瘤的非特异性的 CAR-NK 免疫细胞治疗。血液肿瘤主要针对白血病和淋巴瘤开发；实体瘤对卵巢癌、胰腺癌、胃癌、脑胶质细胞瘤等进行开发。迄今为止，贝赛尔特并未向 CDE 提交 IND 申请，开发进度均处于早期研发阶段。2016 年，许中伟博士团队在北京开拓性地应用 HLA 半相合异体 CAR-T 方案，对复发性难治性急性淋巴细胞白血病患者进行了成功地救治，此方案被业界称为异体 CAR-T“北京方案”。

因贝赛尔特官网并未披露管线产品信息，故此处未呈现其产品线。

24 克睿基因

克睿基因成立于 2016 年，是一家专注于病毒递送系统及基因编辑系统应用开发的创新基因治疗公司，致力于通过其创新的技术扩大前沿的基因治疗领域。克睿基因专有的 VELPTM 平台可快速、系统地设计、选择和优化具有特殊功能的 AAV 载体，并显著改善体内基因的传递性能，这将使基于 AAV 的基因治疗能够用于更广泛的疾病治疗。2018 年 8 月，克睿基因完成 1700 万美元的 A 轮融资，启明创投领投，盛鼎资本和清松资本跟投。2020 年，元禾控股、聚明创投和岚湖投资先后参与克睿基因的两轮股权融资。

克睿基因核心技术平台包含新工具开发、酶组合优化、脱靶效应分析、基因编辑工具的递送、敲除敲入及点突变设计、编辑系统的 GMP 级合成等一系列技术，从而实现：编辑效率高，脱靶效应低，多靶点编辑。目前正在进行的通用型 CAR-T (UCAR-T) 项目，可实现大规模量产，目前处于临床前开发阶段。

因克睿基因官网并未披露管线产品信息，故此处未呈现其产品线。

25 森朗生物

森朗生物成立于 2016 年 1 月，位于石家庄高新区，是专注于免疫细胞治疗新技术研发与应用的高科技生物医药企业。

森朗生物已拥有自主技术开发纳米抗体 CAR-T 的羊驼养殖基地，用于 CAR-T 药物申报的病毒、质粒研发生产平台，用于临床治疗的 CAR-T 细胞生产和检测平台，以及同中国一流的血液病医院深度合作的临床转化资源。森朗生物形成了靶向 CD19 的 CAR-T、靶向 CD7 的 CAR-T、组合 (Combo) CAR-T、通用型 CAR- $\gamma\delta$ T 等多个国际领先的技术项目，适应症涵盖了急性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤等主要血液肿瘤，以及神经母细胞瘤、恶性胶质瘤、胰腺癌和三阴性乳腺癌等实体瘤。

产品线

血液肿瘤治疗产品

| 技术 | 靶点 | 针对疾病 | 临床前研发 | 临床前实验 | 临床实验 | 上市 |
|-------|-----------|-----------------------------|-------|-------|------|----|
| CAR-T | CD19 | 急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | CD22 | 急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | CD19+CD22 | 急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | CD30 | 霍奇金淋巴瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | CD123 | 急性髓细胞白血病 | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | CD7 | 非霍奇金淋巴瘤 (T 细胞型) | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | BCMA | 多发性骨髓瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | WT1 | 急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病 | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | NY-ESO-1 | 多发性骨髓瘤 | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | EBV 特异性 T | 非霍奇金淋巴瘤 (T/NK 细胞型) | ✓ | ✓ | | |

实体瘤治疗产品

| 技术 | 靶点 | 针对疾病 | 临床前研发 | 临床前实验 | 临床实验 | 上市 |
|-------|------------|-----------------------------|-------|-------|------|----|
| CAR-T | CD171 | 神经母细胞瘤、神经节细胞瘤 | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | GD2 | 神经母细胞瘤、肉瘤、非神经母细胞瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | IL-13Ra2 | 恶性胶质瘤 | ✓ | ✓ | ✓ | |
| CAR-T | Her-2 | 晚期骨肉瘤、多形性胶质母细胞瘤、HER-2 阳性肿瘤 | ✓ | ✓ | | |
| CAR-T | Mesothelin | 恶性间皮瘤、胰腺癌、卵巢肿瘤、三阴性乳腺癌、子宫内膜癌 | ✓ | ✓ | ✓ | |

▲来源：森朗生物官网，<http://www.senlangbio.com/col.jsp?id=105>

26 普珩生物

上海普珩生物技术有限公司（曾用名：上海未名旭珩生物技术有限公司）成立于 2016 年，聚焦尖端生物科技，尤其是肿瘤细胞免疫治疗领域，核心业务是和埃秀马生物公司合作推进“logic-gated” CAR-T 和 rPOC CAR-T 两大技术平台在大中华区研发和商业化。普珩生物通过建设 CAR-T 细胞治疗有关的病毒包装和细胞处理 GMP 实验室，与中国著名医院合作推进实体瘤临床研究和规模化治疗。2016 年 9 月 23 日，普珩生物完成天使轮融资，盛方资本参投；2018 年 2 月 26 日，普珩生物完成 A 轮融资，浙银资本、华腾资本和盛方资本参投。

普珩生物正在开展一项“用于评估嵌合抗原受体 (CAR) 修饰自体 T 细胞 CCT 303 在复发或难治性复发或难治性 IV 期 HER2 阳性实体肿瘤患者中安全性、耐受性和抗肿瘤活性的剂量递增和剂量扩展试验”，正在招募复发或难治性 IV 期 HER2 阳性实体肿瘤患者，涉及胃癌、乳腺癌、卵巢癌等。

因普珩生物的官网无管线产品信息，故此处未呈现其产品线。

27 茂行生物

茂行生物成立于 2017 年，是一家聚焦于脑部肿瘤的通用型 CAR-T 公司。茂行生物落户苏州 Biobay 园区，由基因编辑、免疫治疗领域知名专家和生物企业资深运营管理人士共同创立，致力于开发新型免疫治疗技术。茂行生物于 2021 年完成数千万元人民币的天使 + 轮融资，本轮融资由海邦医疗基金领投，宏沣投资跟投。

茂行生物拥有独特的通用型 CAR-T 开发平台，他们找到了一种 TCR/X 的双敲除方案，能够将机体 T 细胞排异和 NK 细胞排异综合反应降到最低。茂行生物开发的异体 CAR-T 细胞可在患者体内实现长时间存续，并有效解决该领域中的移植物抗宿主病（GVHD）与宿主抗移植物反应（HVGR）两大痛点问题。

目前，在一项研究者发起的临床试验中，3 例复发晚期胶质母细胞瘤患者在接受茂行生物的异体 CAR-T 治疗后，呈现出 100% 的客观有效率。茂行生物目前已布局多款针对脑部肿瘤的靶点管线，即将在中美两地开展注册临床。

因茂行生物的官网目前无法进入，故此处未呈现其产品线信息。

28 洛启生物

洛启生物（Novamab）成立于 2017 年 10 月，位于上海市浦东新区上海国际医学园区，致力于纳米抗体创新药物研发。洛启生物自成立以来，已建成 2500 余平方米的研发生产基地以及骆驼养殖基地。洛启生物自主创建了基于纳米抗体的五大核心技术平台：纳米抗体快速筛选平台、毕赤酵母 CMC 工艺开发平台、吸入式大分子药物研发平台、纳米抗体长效平台和纳米抗体双抗平台，各平台均具有非常独特的行业优势，能够快速筛选出具有药物活性的纳米抗体药物并快速产业化。

洛启生物基于完备的研发体系筛选出多个具有药物活性的抗体新药，申请国内外发明专利 30 余件，PCT 发明专利 5 件。目前洛启生物主要在研产品覆盖呼吸、抗感染、眼科和肿瘤等领域的热门靶点，且已与多家国内外知名企业建立战略合作伙伴关系。

洛启生物的 CAR-T 疗法管线布局的靶点涉及：BCMA、CD19、CD22、CD38、MUC-1、GPC3、EGFRvIII 和 GD2 等，适应症涉及多发性骨髓瘤、白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等血液肿瘤，以及肝癌、脑胶质瘤等实体瘤。目前这些 CAR-T 品种均处于临床前较早期开发阶段。

| Project | Target | Indication | Immunization | Library Construction | Functional Identification | Humanization | Efficacy study | Cell line | Process Development | GMP manufacturing | TOX study | IND |
|---------|----------|-----------------------------------------|--------------|----------------------|---------------------------|--------------|----------------|------------|---------------------|-------------------|------------|------------|
| LQ011 | BCMA | Multiple myeloma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ030 | CD19 | Acute Leukemia | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ031 | CD22 | Diffuse Large B Cell Lymphoma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ032 | CD38 | Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ101 | MUC-1 | Intrahepatic Cholangiocarcinoma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ102 | GPC3 | GPC3 Positive Hepatocellular Carcinoma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ103 | EGFRvIII | Glioblastoma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| LQ104 | GD2 | GD2 positive glioma | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

▲来源：洛启生物官网，<http://www.novamab.com/product#item04>

29 凯地生物

南京凯地生物科技有限公司于 2015 年 2 月创立，致力于研发治疗恶性肿瘤的新型 CAR、TCR 及抗体 1 类新药。

凯地生物合成生物学技术 CAR 研发技术平台 KD-SmCARTM 由凯地自主开发，国内外尚无类似平台报道，技术水平国内领先、世界先进。凯地生物利用 KD-SmCARTM 技术平台已成功开发 CAR-T1 类新药研发管线。依托公司先进的合成生物学技术平台—KD-SmCARTM，凯地拥有多条二代 CAR，双靶向四代 CAR 和异体通用 CAR-T 管线，均为世界先进国内领先 1 类新药。其自主开发的 CAR-T 工艺已获临床验证，靶向 CD19 的 KD-019 CAR-T 已完成多例临床回输、ORR 达 100%，无明显发热及细胞因子引起的毒副作用。

目前正在北京、南京等多中心开展 KD-025 CAR-T I 期临床试验，全球首例 KD-025 实体瘤临床成功回输，无任何毒副反应、安全有效，相关临床数据以摘要形式已提交 ASCO，同时正在推进中美 IND 申报。KD-025 CAR-T 产品临床前研究成果先后在国际肿瘤免疫治疗权威杂志发表，新型实体瘤 CAR-T 研发水平属于国际先进、国内领先水平。凯地生物已申请 CAR-T 专利 22 件，授权专利 3 件，其中中国专利 16 件、PCT 专利 6 件、全部进入公开实审，待申报专利 8 件。

凯地生物已完成 pre-A 及 A 轮融资 5000 万，正在推进 B 轮亿元融资，累计研发投入超 3000 万。目前凯地已具备完善的 CAR 研发，临床工艺生产和 POC 临床试验的完整体系。



▲来源：凯地生物官网，<http://www.cartbiomed.com/china/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=3>

30 宾德生物

宾德生物集团（BindeBio，以下简称“宾德生物”）成立于 2015 年，深圳宾德生物技术有限公司为控股公司。宾德生物得到深圳市政府的大力支持，与中科院及全国多家权威医院建立了广泛的深度合作，是以免疫细胞治疗癌症为主要业务的生物科技集团公司。宾德生物以国际上领先的 CAR-T 和 TCR-T 免疫细胞技术为基础，致力于免疫疗法的研发和上市。宾德生物已经形成完整的免疫治疗产业链，包括各临床级中间品生产公司以及临床级细胞制备生物工程公司，联合各大型医院以及肿瘤康复医院形成国际水准的肿瘤治疗与康复平台，实现肿瘤治疗与康复一体化管理。

宾德生物曾于 2018 年 9 月，向国家药监局 CDE 提交了基因工程 CD19 抗原受体修饰自体 T 细胞（静脉注射液）的临床申请（CXSL1800095）。截至目前，并未获批临床。

| 机构 | 载体 | CAR/TCR | 病种 | 患者 | 疗效 | 进度 |
|------------|-----|---------------------|--------------------|----|----|-----|
| 郑州大学第一附属医院 | 慢病毒 | Anti-CD19 CAR-T | 复发难治的急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤 | 24 | | 招募中 |
| 复旦大学附属儿科医院 | 慢病毒 | Anti-CD19 CAR-T | 复发难治的急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤 | 20 | | 招募中 |
| 复旦大学附属肿瘤医院 | 慢病毒 | Anti-NY-ESO-1 TCR-T | 肺癌、食管癌、黑色素瘤 | 9 | | 招募中 |

▲来源：宾德生物官网，信息截至 2019 年 4 月 3 日 <http://www.bindebio.com/index.php?m=Home&c=Research&a=details&id=2>

31 隆耀生物

上海隆耀生物科技有限公司成立于 2013 年，位于上海市静安区，致力于肿瘤免疫细胞技术及产品研发、产品技术转化、产品注册申报，是以研发及产品开发为主的国家高新技术企业，产品覆盖血液瘤、实体瘤等领域。中国生物科技服务（HK08037）于 2019 年 3 月底完成收购上海隆耀生物科技 67% 权益。

隆耀生物早年就已布局 CAR-T 治疗的关键技术，组建了以傅阳心教授为主的强大科学家团队。隆耀生物在 CD19/CD20 CAR-T、通用型 CAR-T、实体瘤 CAR-T/TCR-T 的全管线研发布局，针对关键技术申报了多项专利，特别是自主研发的新一代 CAR-T 技术，有效地克服实体肿瘤和转移肿瘤的免疫抑制微环境，增强 CAR-T 对治实体肿瘤的功效。

上海隆耀生物科技有限公司已于 2020 年 11 月，向中国 CDE 递交 LY007 细胞注射液注册临床申请。LY007 细胞注射液是一款 CAR-T 注射液，主要用于治疗复发难治的 CD20 阳性的 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤和转化型滤泡性淋巴瘤。该产品由隆耀生物自主研发并具有知识产权的 OX40 共刺激信号设计，实验证明该设计在保障安全性的前提下，提高了产品的功效。该产品是中国第一个获得注册临床申请受理的 CD20 靶向的 CAR-T 产品，目前已经获批临床。

据官网介绍，目前隆耀生物已经布局了 12 个肿瘤免疫细胞产品管线，现阶段的注册申报重点为两个新型 CAR-T 细胞产品（CD19 UCAR-T 和 CD20 CAR-T-OX40, First-in-class/Best-in-class）。隆耀生物通用型 UCAR-T 使用独特的 TCR 敲除技术，管线产品包括 CD19 靶向 UCAR-T、CD20 靶向 UCAR-T。

因隆耀生物官网上无管线产品详情，故此处未呈现其产品线。

32 安捷生物

安捷生物成立于 2017 年，是以生物医学产品研发、产业化为核心的高新技术企业。安捷生物致力于肿瘤生物治疗产品、肿瘤治疗性疫苗研发及产业化平台的建设。主要研发产品：基于昆虫细胞-杆状病毒表达系统（BEVS）的前列腺癌治疗性疫苗、基于慢病毒系统的 CAR-T 细胞、PD1 缺失型 CTL 细胞等。安捷生物业务包括：肿瘤生物治疗、肿瘤治疗性疫苗研发、免疫细胞储藏、基因编辑技术等。

安捷生物研发团队在病毒学、免疫学、基因工程细胞株构建、大规模哺乳动物细胞培养和大规模柱层析纯化、多肽抗原表位设计、肿瘤治疗性疫苗开发以及生物治疗产品药效学研究、慢病毒系统、基因编辑技术应用等方面积累了丰富的经验。安捷生物核心成员先后承担了国家科技部中国-加拿大疫苗国际合作项目、广东省重大科技专项项目、广州市健康医疗协同创新专项项目等科技项目。自主研发建立了性状优良的肿瘤疫苗生产用昆虫细胞基质，并获得了中国食品药品检定研究院颁发的生产用昆虫细胞全检合格报告。申请生物医学技术及疫苗相关技术专利 4 项（PCT 专利 1 项），已获得专利证书

3项。安捷生物成立以来已经与悉尼科技大学在肿瘤免疫治疗产品研发方面建立了良好的合作关系。安捷生物肺癌治疗用免疫细胞产品及前列腺癌治疗用免疫细胞治疗产品已经通过伦理审查，目前正在招募临床患者。

因安捷生物官网上无管线产品详情，故此未呈现其产品线。

33 思安医疗

思安医疗成立于2015年7月，由多位在美国/瑞士肿瘤及免疫相关药物研究领域卓有建树的科学家和在中国长期从事医药企业经营管理的专业人士共同创建，是一家专注于创新生物医药产品研发、临床应用转化的高科技公司。

思安医疗在美国圣地亚哥投资建有全资的产品研发公司，在国内与武汉协和医院共建有湖北省肿瘤疾病细胞治疗临床医学研究中心的省级医学研究及临床转化平台，同时，思安公司也是国家重点研发计划项目课题承担单位。

2016年2月，CD19 CAR-T产品在武汉协和医院完成第一例临床研究回输。2019年4月，思安医疗通用型CAR-NK、BCMA-CS1双靶项目立项。2020年11月，思安医疗自主知识产权人源化CD19抗体获得发明专利授权。2020年12月，思安医疗BCMA-CS1双靶CAR-T项目通过武汉协和医院伦理委员会批准启动临床研究。2021年4月，首例BCMA-CS1双靶CAR-T临床研究回输完成。

产品线

| 产品 | 靶点 | 适应症 | 临床前 | IIT临床研究 | 临床I期 |
|-----------------------|-----------|---------|------------|------------|------------|
| CAR-T 系列 | | | | | |
| SA101 | HUM CD19 | 白血病、淋巴瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA102 | BCMA-CS1 | 多发性骨髓瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA103 | 靶点暂保密 | 胃癌、胰腺癌 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA104 | 靶点暂保密 | 乳腺癌、卵巢癌 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| CAR-NK 系列(通用型) | | | | | |
| SA201 | HUM CD19 | 白血病、淋巴瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA202 | CD16-iPSC | 白血病、淋巴瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA203 | BCMA-CS1 | 多发性骨髓瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| TCR-T 系列 | | | | | |
| SA301 | 靶点暂保密 | 多种实体瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| SA302 | 靶点暂保密 | 多种实体瘤 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

▲来源：思安医疗官网，<http://www.sianmed.com/col.jsp?id=147>

34 武汉华大吉诺因

华大吉诺因成立于2017年，是一家致力于肿瘤免疫细胞治疗的生物科技企业。从2011年开始就致力于肿瘤基因组、生物信息技术和肿瘤免疫的研发。2017年，华大基因成为股权投资方。2019年3月完成1.2亿元人民币的A轮融资，广发信德和高林资本是投资方。2020年12月完成1亿元人民币的A+轮融资，高瓴创投、光谷创投、大象投资、知因盒子和镓镓雅南是投资方。

华大吉诺因在武汉光谷生物医药园建有符合 GMP 要求的、高规格的细胞制备中心，总面积达 1,000 余平米，拥有 9 条完全独立的细胞制剂生产线，以及专业化的细胞制剂生产、质控团队，共同为临床试验提供了坚实的保障。华大吉诺因 COO 杨乃波透露，Neo-T（靶向新生抗原自体免疫 T 细胞）注射液的 I 期临床已经于中山大学肿瘤防治中心启动，将于数周内展开病人入组，华大吉诺因的产品正式进入临床研发阶段。

因武汉华大吉诺因的官网目前无法进入，故此处未呈现产品线。

35 天津天锐生物科技有限公司

天锐生物成立于 2015 年 11 月，是一家免疫治疗技术和产品研发商，主要从事创新免疫治疗技术和产品的开发、推广和应用，并拥有抗体靶向技术和 T 细胞介导免疫治疗技术，以及 MAR、TriTE 和 MAR-T 三大创新技术平台，产品包括 MAR-T、CAR-T 以及基于 MAR 的双特异性抗体和特殊抗体融合蛋白等。

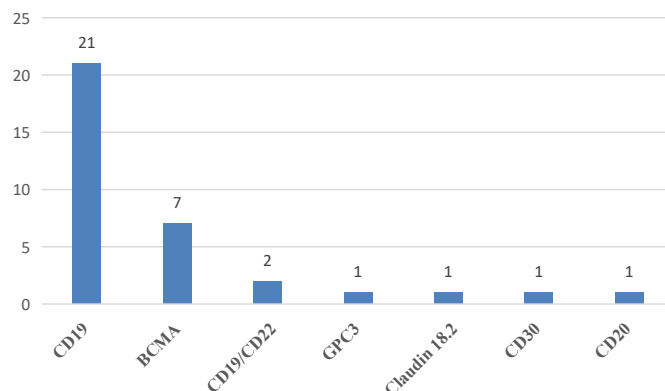
因天锐生物官网目前无法访问，故此处未呈现产品线。

综上所述，包括科济药业、南京传奇在内的 30 多家国内药企，纷纷扎根于 CAR-T 细胞疗法领域。国内 CAR-T 领域已上市的公司，包括：科济药业（港股）、亘喜生物（纳斯达克）、药明巨诺（港股）、南京传奇生物（纳斯达克）。此外，上海细胞治疗集团（D+ 轮）、艺妙神州 D 轮，恒润达生、斯丹赛生物、合源生物等 C 轮融资阶段，北恒生物、邦耀生物、优卡迪等 B 轮融资阶段，武汉华大吉诺因、武汉波睿达、百暨基因、马力诺生物等 A 轮融资阶段，均在 CAR-T/UCAR-T 领域布局了多款产品。

三、国内本土公司 CAR-T 管线布局特点分析

a. 临床注册品种靶点 / 适应症分布

国内注册临床的 CAR-T 产品出现靶点扎堆现象，CAR-T 疗法中已有上市产品的成熟靶点 CD19 和 BCMA 的开发品种占比超过 80%。其中 CD19 占比 61.8%，排第 1 位；BCMA 占比 20.6%，排第 2 位。注册临床的 CAR-T 品种中，还涉及 CD30、CD20、CD19/CD22 双靶向等产品。抗 CD20、抗 CD22 CAR-T 疗法主要针对靶向 CD19 CAR-T 抵抗的 B 细胞血液肿瘤。抗 CD30 CAR-T 主要开发用于 CD30 阳性淋巴瘤的治疗。此外，针对实体瘤开发的 Claudin 18.2、GPC3 等靶向疗法，已经有本土药企向 CDE 提交了临床注册。

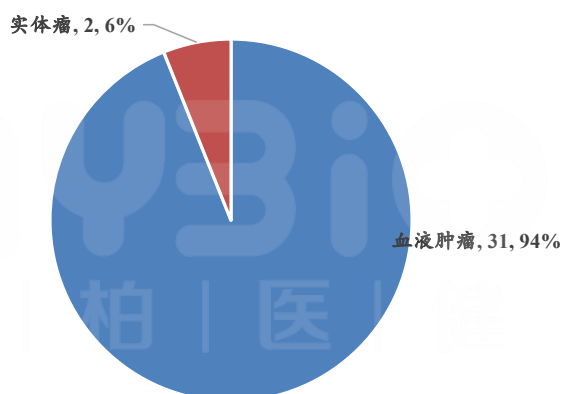


▲图 3 国内 CDE 注册临床的 CAR-T 产品靶点数量排名

来源：药渡数据库及公开信息整理

国内注册临床的 CAR-T 产品，血液肿瘤比重远超实体瘤，具体开发的 CAR-T 个数及比重见图 4。

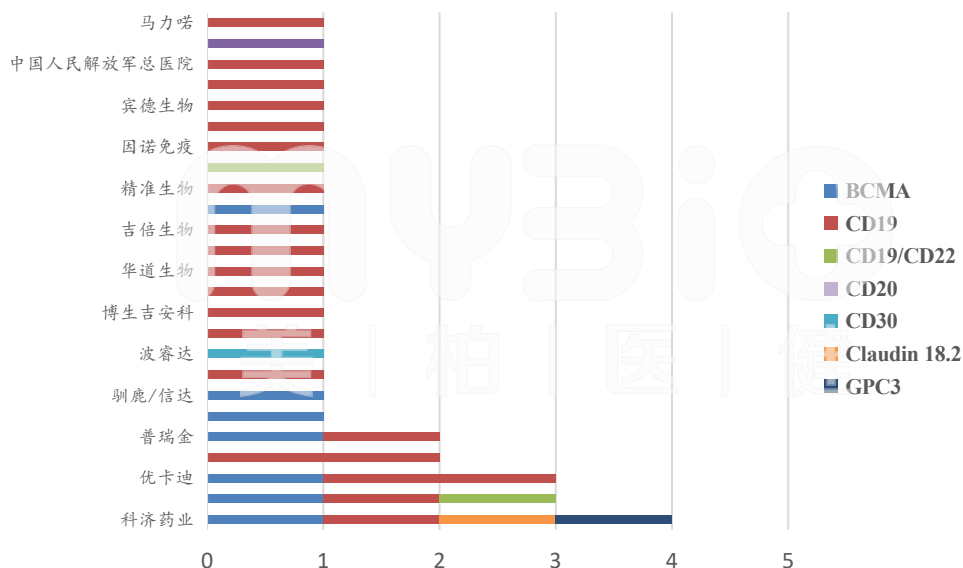
以科济为代表的药企致力于实现在胃癌、肝癌等实体瘤领域的突破。目前注册临床的靶点涉及 Claudin18.2 和 GPC3。国内 CAR-T 疗法的注册申报采用“双轨制”，除了向 CDE 提交临床申请外，还可以进行由研究者发起的临床试验。众多科研工作者及药企在探索性临床试验中，针对实体瘤进行了 CAR-T 疗法研究，靶点还涉及 MUC1（乳腺癌、胰腺癌等）、Mesothelin（胰腺癌）、EGFRvIII（脑癌）等。但是这些靶点的 CAR-T 产品尚未向 CDE 注册临床。



▲图 4 国内注册临床的 CAR-T 产品适应症分布
来源：药渡数据库及公开信息整理，截至 2021.10

按照 CDE 注册临床的 CAR-T 产品数量对药企进行排序，科济、恒润达生、优卡迪和亘喜生物排前 3 位。截至目前，科济注册临床的 CAR-T 品种达 4 个，排名第 1 位，4 款 CAR-T 分别靶向 CD19、BCMA、Claudin18.2 和 GPC3。这 4 款产品目前均已获批临床。恒润达生和优卡迪均有 3 款 CAR-T 注册临床，并列第 2 位。恒润达生的 3 款 CAR-T 产品分别靶向：CD19、BCMA 和 CD19/CD22 双靶点。目前恒润达生这 3 款产品均已获批临床。驯鹿医疗也有 1 款 CD19/CD22 双靶向 CAR-T 产品注册临床，已经获批临床。优卡迪注册临床的 CAR-T 产品包括 2 款靶向 CD19 和 1 款靶向 BCMA。两款靶向 CD19 的区别在于：一款 CAR-T 将白介素 6 分泌功能敲减，旨在降低毒副作用；另一款是敲减 PD-1 旨在增强 CAR-T 细胞的疗效。其中敲减 IL-6 靶向 CD19 的 CAR-T 品种已经获批临床。此外，优卡迪开发了一款 GPC3 靶向治疗肝癌的 CAR-T 产品，目前处于临床前研发阶段，尚未注册临床。亘喜生物目前有 2 款 CAR-T 产品注册临床，一款是靶向 CD19 的自体 CAR-T 产品 GC019F，另一款是靶向 CD19 的供体来源异基因 CAR-T 产品 GC007g，目前 2 个产品均已获批临床。

国内本土药企向 CDE 注册申报的 CAR-T 靶点数量排名详情见图 5。



▲图 5 国内注册临床的 CAR-T 产品研发公司 - 靶点个数
来源：药渡数据库及公开信息整理

b. CAR-T 疗法亟待解决的问题

(1) CAR-T 目前未能突破实体瘤

以科济为代表的国内外众多生物制药公司，致力于开发 CAR-T 疗法治疗实体瘤。但是目前为止，CAR-T 疗法均未能在实体瘤领域取得突破。

CAR-T 疗法治疗实体瘤未能取得突破的原因主要包括：肿瘤的异质性体现在不同患者对 CAR-T 细胞疗法的响应率不同；实体瘤微环境不仅包含 Treg（调节性 T 细胞）、TAM（肿瘤相关巨噬细胞）等多种具有免疫抑制能力的细胞，还会过度表达 TGFβ、IL-10、IL-4 等细胞因子，而这些细胞因子具有免疫抑制作用。这些因素构成的实体瘤微环境会显著降低 CAR-T 细胞的效力。因此如何避免实体瘤微环境中的免疫抑制，且长时间维持局部 CART 细胞的水平便是需要解决的难题。

(2) CAR-T 造价高昂，普及性低

CAR-T 疗法的生产工艺复杂，是一种高级定制的个性化疗法。这就决定了美国获批上市的 5 款 CAR-T 疗法的定价均逼近 50 亿美元。国内上市的 2 款 CAR-T 产品，定价虽然远低于国外的产品价格，但是复星凯特定价高达 120 万人民币，远超患者的支付能力。以法国公司 Cellectis、Allogene 和亘喜为代表的 Biotech 公司，致力于开发“现货型”CAR-T 产品，旨在降低生产成本能更好的惠及广大患者。

四、同种异体 CAR-T 开发进展

a. 同种异体 CAR-T 概述及竞争格局

CAR-T 疗法作为个体化疗法，不利于标准化生产，整个制备成本昂贵。此外，患者 T 细胞质量差，会影响到 CAR-T 细胞制备的成功率。通用型 CAR-T 的出现旨在解决 CAR-T 疗法的这些缺点。同种异体 CAR-T (allogeneic CAR-T)，又称通用型 CAR-T (UCAR-T) 和即用型 CAR-T (off-the-shelf CAR-T)。同种异体 CAR-T 是指细胞取自于健康供体，通过体外操作加工制备成即用型细胞回输制品。理论上 UCAR-T 可大幅降低 CAR-T 细胞生产成本。其标准化细胞采集及回输流程，有望从根本上解决 CAR-T 产品可及性问题。

现有临床结果表明，UCAR-T 开发疗效未能达到预期效果，并且 UCAR-T 在靶点开发以及适应症选择上很大程度依赖于自体 CAR-T 的成功经验。并且与 UCAR-T 相比，自体 CAR-T 细胞在体内的扩增持久性更具有优势。相较于自体 CAR-T，UCAR-T 更容易引发细胞因子风暴和神经毒性，此外，异体 T 细胞上的 HLA 表达也会迅速地引起宿主免疫细胞排斥反应。截至目前，全球 UCAR-T 疗法尚未获批上市。全球临床在研的 UCAR-T 产品见表 2 所示。

表2 UCAR-T产品临床进度

| 产品名 | 公司 | 靶点 | 同种异体技术 | 基因编辑技术 | 临床阶段 | 适应症 |
|------------|----------------------------|-------|---------------------------------|--------------|---------------|-----------------------|
| ALLO-715 | Allogene Therapeutics | BCMA | TRAC and CD52 KO | TALEN | I期; 被FDA叫停 | 多发性骨髓瘤 |
| ALLO-501 | | CD19 | TRAC and CD52 KO | TALEN | I期; 被FDA叫停 | 大B细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤 |
| ALLO-501A | | CD19 | TRAC and CD52 KO | TALEN | I/II期; 被FDA叫停 | 非霍奇金淋巴瘤 |
| UCART19 | Collectis; Servier; Pfizer | CD19 | TRAC KO with or without CD52 KO | TALEN | I期 | B细胞急性淋巴细胞白血病 |
| UCART123 | Collectis | CD123 | TRAC KO | TALEN | I期 | 急性髓细胞性白血病 |
| UCART22 | | CD22 | TRAC and CD52 KO | TALEN | I期 | B细胞急性淋巴细胞白血病 |
| UCARTCS1 | | CS1 | TRAC and CS1 KO | TALEN | I期 | 多发性骨髓瘤 |
| CYAD-101 | Celyad | NKG2D | 共表达 TCR抑制的分子肽, 融合CD3ζ | 逆转录病毒 | I期 | 结直肠癌 |
| CTX110 | CRISPR Therapeutics | CD19 | TRAC and B2M KO | CRISPR/Cas9 | I/II期 | 非霍奇金淋巴瘤 |
| CTX120 | | BCMA | TRAC and B2M KO | CRISPR/Cas9 | I期 | 多发性骨髓瘤 |
| PBCAR-0191 | Precision BioSciences | CD19 | TRAC KO; TRAC基因座位点插入CAR | ARCUS/AAV6 | I/II期 | 非霍奇金淋巴瘤; B细胞急性淋巴细胞白血病 |
| PBCAR-20A | | CD20 | TRAC KO; TRAC基因座位点插入CAR | ARCUS/AAV6 | I/II期 | 非霍奇金淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病 |
| PBCAR 269A | | BCMA | — | ARCUS/AAV6 | I/II期 | 多发性骨髓瘤 |
| GC007g | 巨喜生物 | CD19 | 供体来源 (HLA匹配); TRAC KO | CRISPR- Cas9 | I/II期 | B细胞急性淋巴细胞白血病 |
| CD7 UCAR-T | | CD7 | TRAC and CD7KO | CRISPR- Cas9 | I期 | T细胞白血病; T细胞淋巴瘤 |
| CD19-UCART | 邦耀生物 | CD19 | TRAC and MHC class I KO | CRISPR- Cas9 | II期 | 急性淋巴细胞白血病; 非霍奇金淋巴瘤 |
| BCMA-UCART | | BCMA | — | CRISPR | I期 | 多发性骨髓瘤 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|----------------|
| UCART 019 | 中国解放军总医院 | CD19 | TRAC and B2M KO | CRISPR gRNA and Cas9 mRNA (KO) | I/II期 | B细胞白血病; B细胞淋巴瘤 |
| Mesothelin CAR T cells | | Mesothelin | TRAC and PD1 KO CRISPR gRNA | CRISPR gRNA and Cas9 mRNA (KO) | I/II期 | B细胞白血病; B细胞淋巴瘤 |
| Universal dual-specificity CD19 and CD20 or CD19 and CD22 CAR T cells | | CD19 and CD22 or CD19 and CD20 | TRAC KO | CRISPR gRNA and Cas9 mRNA (KO) | I/II期 | B细胞白血病; B细胞淋巴瘤 |
| CTA101 | 北恒生物 | CD19/ CD22 | TRAC and CD52 KO | CRISPR/Cas9 | I期 | 弥漫性大B细胞淋巴瘤 |
| UCART cells | 隆耀生物 | CD19 | — | — | I期 | B细胞急性淋巴细胞白血病 |

▲来源: ClinicalTrials.gov; Nat Rev Drug Discov. (2020) 19:185–199.

备注: 此表仅呈现临床阶段的产品, 临床前及更早开发的产品暂不涉及。若有遗漏, 欢迎读者补充交流。

同种异体 CAR-T 细胞疗法需要克服的主要障碍是: 移植到患者体内的 T 细胞攻击宿主的组织, 以及宿主对外来细胞的免疫排斥反应。目前, 大多数同种异体 CAR-T 疗法利用基因编辑来敲除 T 细胞中的内源性 T 细胞受体 (TCR) 以及其他可能引发宿主免疫排斥的蛋白如 HLA 等。这一疗法虽然可以使用多种基因编辑工具, 永久性敲除引发免疫排斥反应的蛋白, 但是它也存在着潜在的安全隐患, 包括基因编辑工具的脱靶效应, 以及潜在的染色体异常风险。

近期美国 FDA 就因为染色体异常风险, 叫停 Allogene 公司所有同种异体 CAR-T 疗法的临床试验。主要原因是, Allogene 发现一名患者在接受 ALLO-501A 治疗后, 出现 1 级细胞因子释放综合征和 2 级免疫效应细胞相关神经毒性综合征, 需要接受大量类固醇治疗, 随后又出现进行性全血细胞减少症和再生障碍性贫血, 进一步骨髓活体检测发现该患者部分 ALLO-501A 细胞出现罕见的染色体异常现象。

b. 国内外同种异体 CAR-T 开发差异及展望

从国内 CAR-T 疗法的临床研究来看, 自体来源的 CAR-T 产品引发的 CRS 副反应小, 缓解率高; 而异体来源的 CAR-T 治疗, 目前只是作为自体的一种补充手段, 即只有当自体细胞采集不到足够数量或者 T 细胞质量不达标的环境下才会考虑异体。国内通用型 CAR-T 公司的异体来源, 目前主要有两种途径。一是, 使用具有血缘关系的 HLA 半相合或者同胞 HLA 全相合的异体来源, 临床上后者更有效。二是, 经过骨髓移植的患者的异体来源于供者。这两种异体来源, 均解决了自体细胞无法供应的问题, 缩短了整个治疗周期, 但是 CRS 发生率高, 尤其是 3/4 级重症 CRS 的发生率明显高于自体 CAR-T。并且, 国内的同种异体 CAR-T 开发仍然没有跳脱出个体化定制疗法, 距离“现货型”CAR-T 的概念存在着很大差距。

国外的一些 UCAR-T 公司是通过特定的基因编辑技术改造去除 T 细胞表面的 TCR、HLA 或 CD52 分子, 以解决 GvHD (移植物抗宿主病) 的问题。因此他们不需要限定亲属或同胞作为异体来源, 他们的异体来源是健康供应者。法国公司 Cellectis 的核心技术平台, 是基于 TALEN 的基因编辑技术和 PulseAgile 电穿孔技术。其通用型 CAR-T 的制备流程为: 从健康受试者获得 PBMC (外周血单个核细胞); 电转编码 TALEN 的 mRNA, 特异性破坏 T 细胞上的 TCR- α 链和 CD52 基因座, 临床患者先使用 CD52 抗体 Alemtuzumab 清除淋巴细胞, 敲除 CD52 可避免抗体对于回输 T 细胞的抑制; 通过慢病毒转导 CAR 基因, 产生 UCAR-T; 细胞扩增与冻存。但在临床试验中, Cellectis 的通用型 CAR-T 产品疗效并不理想, 由于其未敲除 HLA 分子, 因此并未解决机体对异体 CAR-T 细胞的排异反应。瑞士的 CRISPR Therapeutics 除

除了敲除 TCR 基因，还敲除了 $\beta 2$ - 微球蛋白 (B2M)，以改进异体 CAR-T 细胞疗法的疗效。其开发的通用型 CAR-T 产品 CTX110 和 CTX120，均处于临床 I/II 期。

国内通用型 CAR-T 的领先药企亘喜生物，其研发的 GC007 产品仅敲除了 TCR 基因，针对造血干细胞移植后复发的急性淋巴细胞白血病患者，通过供体 HLA 匹配来减少宿主对于回输细胞的排斥反应。亘喜生物自主研发的 TruUCAR 技术平台，为避免发生 GvHD 利用 CRISPR/Cas9 技术去破坏 T 细胞受体 α 恒定 (TRAC) 位点，以消除 TruUCAR 候选产品 TCR 复合物的表面表达；为消除潜在的“内耗”现象 (CAR-T 细胞间互相杀伤)，利用 CRISPR/Cas9 破坏了 CD7——一种 CAR-T 细胞上表达 pan T 和 NK 的标记。并且在无需使用抗 CD52 抗体联合治疗的情况下，也能在患者免疫系统中存活，从而避免使用额外深度免疫抑制药物可能给患者带来的感染风险。

UCAR-T 所面临的挑战，主要有两方面：一是能否在体内有效扩增；二是在体内的存留时间如何持久。异体 CAR-T 输给患者前，为了克服宿主免疫排斥反应，要进行清淋操作。然而，清淋方案目前只适用于血液瘤患者，实体瘤患者难以承受足够剂量清淋方案引起的毒性反应。此外，应用基因编辑技术可敲除 HLA，以此避免宿主 T 细胞对外来细胞的排斥反应。但是，HLA 的缺失会导致机体 NK 对于 UCAR-T 的识别杀伤。目前可操作的方案是在 UCAR-T 内转入 NK 细胞抑制性分子，如 HLA-E、HLA-G、siglec-7 等。

近期，Poseida Therapeutics (Nasdaq: PSTX) 宣布终止自体 CAR-T 产品 P-BCMA-101 的开发，转而开发同种异体管线 P-BCMA-ALLO1。据 Poseida 表示，同种异体 CAR-T 疗法 P-BCMA-ALLO1 在 2021 年 8 月在美国获得 IND 批准用于多发性骨髓瘤的临床开发，并且其抗肿瘤效果要优于 P-BCMA-101。Poseida 的首席执行官 Eric Ostertag 表示，CAR-T 的未来是同种异体，而不是自体。目前该公司官网上的 pipeline 仍然涉及自体 CAR-T 产品的开发，如 P-PSMA-101 针对实体瘤开发的 CAR-T 产品。

以 Cellectis 公司、CRISPR Therapeutics 等开发的 UCAR-T 产品如果能获批上市，或可真正实现标准工业化制备流程的“现货型”的 CAR-T 疗法。然而，同种异体 CAR-T 的开发存在较高的技术壁垒。截至目前，全球范围内同种异体 CAR-T 疗法的疗效和安全性，均未在临床试验中得到验证。此外，Allogene 最近发生的基因编辑技术脱靶导致的染色体异常事件，都表明距离“通用型”CAR-T 获批上市实现商业化还有很长的一段路要走。

复星凯特国内获批上市的 CAR-T 疗法缺席了近期的医保谈判，自体 CAR-T 疗法距离进入医保还有一段距离。自体 CAR-T 因其“个体定制化”复杂制备过程，以及高昂定价限制了 CAR-T 疗法的普及。因此，从技术迭代和可及性这两个角度来说，同种异体 CAR-T 疗法是未来发展的必然趋势。

参考文献

1. 杜璇. 免疫细胞治疗 CAR-T 的产业链与未来发展情景分析 [J]. 华东科技, 2018(10):54-56.
2. 朱芳明, 蔡晓晴, 崔畅, 等. 通用型嵌合抗原受体 T 细胞的研究现状及进展 [J]. 中国新药杂志, 2021,30(13):1192-1199. DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2021.13.007.
3. 张水华, 何询. 细胞免疫治疗产业化进展及相关风险因素 [J]. 生物产业技术, 2017(5):21-26. DOI:10.3969/j.issn.1674-0319.2017.05.004.
4. 李成功, 梅恒, 胡豫. 基因编辑技术在 CAR-T 治疗中的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019,26(03):338-345.
5. 方雅玲, 董宇倩, 王亚男, 等. 同种异体 CAR-T 细胞的研究进展 [J]. 肿瘤, 2021,41(5):363-370.
6. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. Nat Rev Drug Discov. (2020) 19:185-199. DOI: 10.1038/s41573-019-0051-2.

助力中国药企 对接全球项目

关于美柏资本

美柏资本是一家专注于中国医疗健康领域的跨境咨询投行，是美柏医健旗下重要的业务组成部分。美柏资本业务涵盖咨询业务（战略及管线咨询、BD咨询、其他国际化咨询）和投行业务（许可交易顾问、投融资顾问、并购交易顾问）。

咨询业务

战略及管线咨询

提供战略及产品管线规划、技术平台或项目机会可行性评估；产品价值评估、行业研究及分析，产品定价和市场准入准备，新产品上市策划等服务。

BD咨询

引进咨询：包括资产搜索、尽职调查、估值咨询、交易咨询。

出让咨询：包括合作伙伴搜索、尽职调查、估值咨询、交易咨询。

其他国际化咨询

包括海外研发中心/工厂设立考察咨询、国际化品牌PR/IR咨询、海外办公室设立咨询、国际人才引进咨询等服务。

投行业务

许可交易顾问

专业的医药博士团队，深度挖掘优质资产，我们对中国及全球医药市场有深刻的理解，卓越的谈判能力，最终为客户提供最大价值。

投融资顾问

专业的项目评估能力，丰富的投资者关系，为客户提供股权配售、投资尽调、估值模型搭建及测算等业务。

并购交易顾问

包含海外人才及项目在中国设立合资公司（joint venture），以及公司的出售、剥离或合并等。

服务客户

Foncoo 泛谷药业



葵花药业
SUNFLOWER



Eisai



扬子江药业集团

北陆药业



大博医疗®
DOUBLE MEDICAL



京新药业



康宁杰瑞
ALPHAMAB ONCOLOGY

联系我们



刘文正

mike.liu@mybiogate.com



张晓嘉

xiaojia.zhang@mybiogate.com



扫码关注美柏医健、了解全球医健资讯



扫码关注美柏资本、获取行研报告电子版

美柏医健全球办公室

旧金山、休斯顿、赫尔辛基、伦敦、波哥大、利马、北京、上海、深圳、
南京、苏州、西安

网址：<https://mybiocapital.com/>