

研究报告

(2023 年第 5 期 总第 126 期)

2023 年 05 月 25 日

CAR-T 细胞疗法行业图谱¹

资本市场与公司金融研究团队

朱雅姝 安砾

【摘要】 行业图谱研究是本团队科技成果转化研究的一项子课题，目标定位于清晰理解前沿科技成果的技术核心、科创企业的技术竞争力及科研工作者的研究进度，从而助力科技成果转化效率的提升。行业图谱研究将以系列形式展开，选取国家战略重点科技领域的商业应用场景逐一进行，时效性较强。

本报告为行业图谱的第一个系列——生物医药领域：**CAR-T 细胞疗法**。CAR-T 细胞疗法主要利用患者自身的免疫系统来攻击癌细胞，具有针对性强、治疗效果持久、副作用小等优势。CAR-T 细胞制备的核心技术涉及到质粒、病毒、细胞三部分工艺，对制备所需的场所、

¹ 感谢资本市场与公司金融研究中心的实习生付君君同学对本报告的助研工作。付君君同学是北京协和医学院 2021 级博士。

耗材、设备、人员等都有非常严格的要求。其中，CAR基因的导入是制备 CAR-T 的关键技术壁垒，所用到的病毒载体的效率与价格是 CAR-T 生产的关键限制步骤。最早进行 CAR-T 细胞治疗开发的三家公司：诺华、Kite Pharma 以及 Juno Therapeutics 已经成为全球细胞治疗领域的领跑企业。中国的传奇生物、药明巨诺、科济药业等紧随其后，也积极研发 CAR-T 产品。截至 2023 年 3 月全球已有八款治疗血液瘤的 CAR-T 产品上市，疗效显著。但关于 CAR-T 技术的革新以及适应症的拓展，仍是各国生物医学领域企业的竞争之地。进一步提高 CAR-T 产品的疗效与安全性，弥补 CAR-T 治疗实体瘤的空白，成为了相关企业布局的主要方向。在学术领域，国内研究者的科研进展也主要集中在提高 CAR-T 产品的疗效与安全性及拓宽适应症上，很多研究成果进入了自创企业或企业合作的转化模式。

目 录

一、 概览.....	1
二、 CAR-T 细胞疗法.....	3
(一) CAR-T 的概念.....	3
(二) CAR 的组成.....	4
(三) CAR-T 的发展历程.....	6
(四) CAR-T 的生产制备.....	8
(五) CAR-T 的产业链分析.....	16
三、 CAR-T 市场规模分析.....	17
(一) CAR-T 的全球市场.....	18
(二) CAR-T 的国内市场.....	21
四、 CAR-T 治疗血液瘤.....	24
(一) 全球已上市的 CAR-T 产品.....	24
(二) 国内重点企业针对血液瘤 CAR-T 的研发.....	39
五、 CAR-T 在实体瘤领域的挑战及进展.....	49
(一) CAR-T 在实体瘤领域面临的挑战.....	49
(二) CAR-T 攻克实体瘤的可行策略.....	51
(三) 国内企业实体瘤 CAR-T 的研发进展.....	56
六、 国内 CAR-T 相关技术研发学者定位.....	64
七、 专业术语解析.....	69
参考文献.....	73

图表目录

图 2-1	CAR-T 示意图.....	4
图 2-2	CAR-T 通过 CAR 结构识别肿瘤细胞.....	4
图 2-3	CAR 结构的组成	5
图 2-4	CAR 的发展历程	6
图 2-5	CAR-T 细胞治疗流程图.....	9
图 2-6	CAR-T 的产业链.....	16
图 3-1	Kymriah 和 Yescarta 全球逐年销售额.....	19
图 3-2	全球 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模	20
图 3-3	国内 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模	21
图 4-1	Kymriah 全球销售额	28
图 4-2	Yescarta 全球销售额.....	31
图 4-3	Tecartus 全球销售额.....	33
图 4-4	药明巨诺产品管线.....	40
图 4-5	传奇生物产品管线.....	41
图 4-6	科济药业产品管线.....	43
图 4-7	驯鹿医疗产品管线.....	44
图 4-8	亘喜生物产品管线.....	45
图 4-9	FasTCAR 平台的技术优势	46
图 4-10	TruUCAR 平台的技术优势	46
图 4-11	博生吉产品管线.....	47
图 4-12	优卡迪生物产品管线.....	48
图 5-1	靶向多种抗原提高 CAR-T 的特异性和安全性.....	52
图 5-2	synNotch-CAR T 提高了特异性	53
图 5-3	阻断免疫检查点信号通路提高 CAR-T 的疗效.....	54
图 5-4	共表达 IL-12 来提高 CAR-T 的疗效.....	55
图 5-5	共表达 CXCR5 提高了 CAR-T 的转运和浸润能力.....	56
图 5-6	CycloCAR 示意图.....	57
图 5-7	原启生物产品管线.....	58
图 5-8	斯丹赛产品管线.....	59
图 5-9	精准生物产品管线.....	60
图 5-10	凯地医疗产品管线.....	62
图 5-11	易慕峰产品管线.....	63

表 2-1	不同代数 CAR-T 的组成及特点.....	8
表 2-2	CAR-T 生产过程中对环境洁净度级别的要求.....	14
表 2-3	CAR-T 生产过程中对操作人员的要求.....	14
表 2-4	CAR-T 生产过程中对物料管理的要求.....	15
表 3-1	细胞治疗行业相关的文件政策.....	23
表 4-1	全球已上市 CAR-T 产品汇总.....	24
表 4-2	Kymriah 相关的临床试验数据.....	26
表 4-3	治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 CAR-T 产品比较.....	28
表 4-4	Yescarta 相关的临床试验数据.....	29
表 4-5	Tecartus 相关的临床试验数据.....	32
表 4-6	Breyanzi 相关的临床试验数据.....	33
表 4-7	Abecma 相关的临床试验数据.....	34
表 4-8	瑞基奥仑赛注射液相关的临床试验数据.....	35
表 4-9	西达基奥仑赛注射液相关的临床试验数据.....	36
表 4-10	已上市 CAR-T 产品的技术特点及技术来源.....	37
表 4-11	国内进行血液瘤 CAR-T 研发的重点企业优势总结.....	48
表 5-1	CAR-T 治疗实体瘤的理想靶点.....	51
表 5-2	国内进行实体瘤 CAR-T 研发的重点企业优势总结.....	63
表 6-1	国内 CAR-T 研发的部分学者定位.....	65

一、概览

近年，随着干细胞生物学、免疫学、分子技术、组织工程技术等科研成果的快速发展，细胞免疫治疗作为一种安全而有效的治疗手段，在临床治疗中的作用日益突出。2022年5月，中国国家发展改革委员会印发《“十四五”生物经济发展规划》，明确提出开展前沿生物技术创新，包括发展基因诊疗、干细胞治疗、免疫细胞治疗等新技术，强化产学研用协同联动，加快相关技术产品转化和临床应用，推动形成再生医学和精准医学治疗新模式。

此外，各国政府全面助力细胞疗法的发展，积极发布相关政策。以美国为例，早在2012年，美国就确定了生物经济的战略目标，发布了《国家生物经济蓝图》。2020年，美国确定了以生物制造为核心，从政策体系、技术创新、成果转化、基础设施、人才培养等方面推进生物经济战略，并发布了《美国生物经济：为灵活和竞争性的未来规划路线》。2022年9月，美国确定加速生物技术创新，启动了《国家生物技术和生物制造计划》。2023年3月，美国发布了《美国生物技术和生物制造的明确目标》，重点提到了通过生物制造方式生产细胞疗法，侧重于增加“下一代”治疗的可及性：一是提高治疗效果，在5年内，扩大用于开发基于细胞治疗的技术，使患者的细胞活性达到至少75%；二是扩大规模，在20年内扩大细胞疗法的生产规模，并将细胞疗法的生产成本降低10倍。由此可见，细胞治疗领域因其高度精准化和个性化的优势，已成为未来人类医学发展的热门方向。

正在研发的诸多细胞疗法之中，嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T) 是一种非常具有前途的细胞治疗方式。2012 年，年仅 7 岁的艾米丽急性淋巴细胞白血病二次复发，传统的治疗手段毫无作用，艾米丽命悬一线，医生已束手无策。当时的艾米丽抱着试一试的想法，参加了诺华制药的一项 CAR-T 临床试验，没有想到这款药物使得艾米丽奇迹般地痊愈。CAR-T 细胞疗法是一种新型的癌症治疗方法，它使用患者自身的免疫系统来攻击癌细胞，成功解决了传统癌症治疗方法所面临的问题，如治疗效果不佳、副作用大、易复发等问题。

2017 年来自诺华的 Kymriah、吉利德的 Yescarta 的 2 款 CAR-T 产品获批上市，标志着这一年是全球免疫细胞疗法的元年，CAR-T 的临床商业化道路就此开启。截至 2023 年 3 月全球已有八款 CAR-T 产品获批上市，惠及数以万计肿瘤患者。目前上市的 CAR-T 产品均用于治疗血液瘤。从有效性来看，客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 和完全缓解 (Complete Response, CR) 都达到了较高的水平，即使在后线治疗的患者中疗效依然十分显著。但目前，实体瘤领域的 CAR-T 产品尚处于空白。与血液瘤相比，实体瘤 CAR-T 治疗因多种复杂因素，其实际临床疗效欠佳，整体进展缓慢，但最新研究及临床试验令人对实体瘤治疗领域充满期待。

CAR-T 技术的革新以及适应症的拓展，是近年来各国生物医学领域科创企业的竞争之地。据 Clinical Trials 官网显示，截至 2023 年 2 月 7 日，全球 CAR-T 治疗临床试验登记项目数量超 800 项，中国

以 478 项位于全球首位。其中临床居前的包括传奇生物、药明巨诺、科济药业等。在创新和临床应用方面，中美处于并跑状态，但中国在原始靶点创新与商业化方面上有待提升。

本图谱是基于最新的科学文献及行业报道进行的资料梳理和汇总。通过行业画像的模式，以技术流为着重点制作行业图谱，并辅以文字报告进行概述解析。本图谱主要梳理了 CAR-T 的结构组成和发展历程，提炼了当前 CAR-T 制备的行业技术壁垒，概述了全球上市的 CAR-T 产品在血液肿瘤方面的前沿进展，探讨了 CAR-T 细胞疗法在实体瘤领域面临的挑战以及最新的研发现状。最后，总结了国内学术领域研究者的主要科研进展和成果转化现状。

二、CAR-T 细胞疗法

（一）CAR-T 的概念

CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell, 嵌合抗原受体 T 细胞) 是经过基因工程改造的能表达靶向特定抗原的嵌合受体的 T 细胞。T 细胞是人体重要的免疫细胞，具备免疫功能，它的作用相当于人体内的“战士”，能够抵御和消灭“敌人”，如感染、肿瘤、外来异物等。而 CAR-T 呢，就是将体内的 T 细胞进行分离提取，通过基因工程技术，将 T 细胞这个普通“战士”改造成“超级战士”，使其拥有“超能力”，能够通过定位导航装置 CAR 来识别肿瘤细胞上的“标签”（特定的肿瘤抗原）来识别并消灭肿瘤细胞。

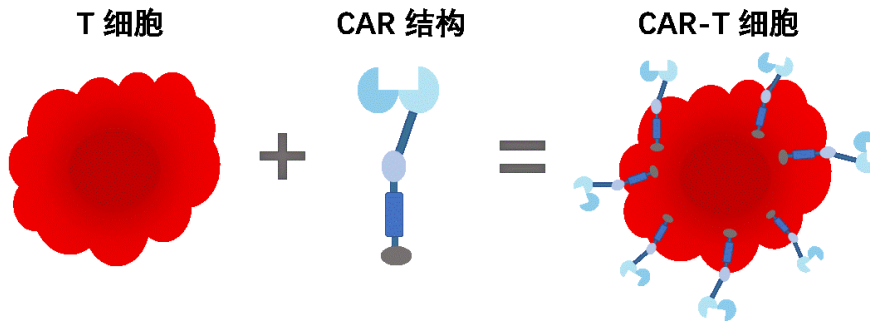


图 2-1 CAR-T 示意图

CAR-T，是 CAR 和 T 细胞的组合。CAR，即嵌合抗原受体，是能识别“肿瘤标签”的嵌合分子。正常情况下，免疫细胞识别肿瘤细胞是一个复杂的过程，而狡猾的肿瘤细胞往往利用多种方法来逃脱免疫细胞的监察识别，这个过程我们称之为“免疫逃逸”。而 CAR-T 细胞主要是通过 CAR 受体识别肿瘤细胞的，因此可以在很大程度上避免肿瘤细胞的免疫逃逸。

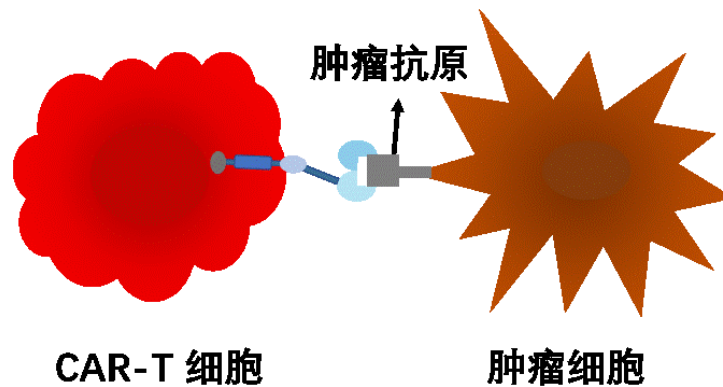


图 2-2 CAR-T 通过 CAR 结构识别肿瘤细胞

(二) CAR 的组成

从 CAR 结构相对 T 细胞的位置来看，CAR 主要由三部分组成，包括胞外结构域、跨膜结构域、以及胞内结构域。

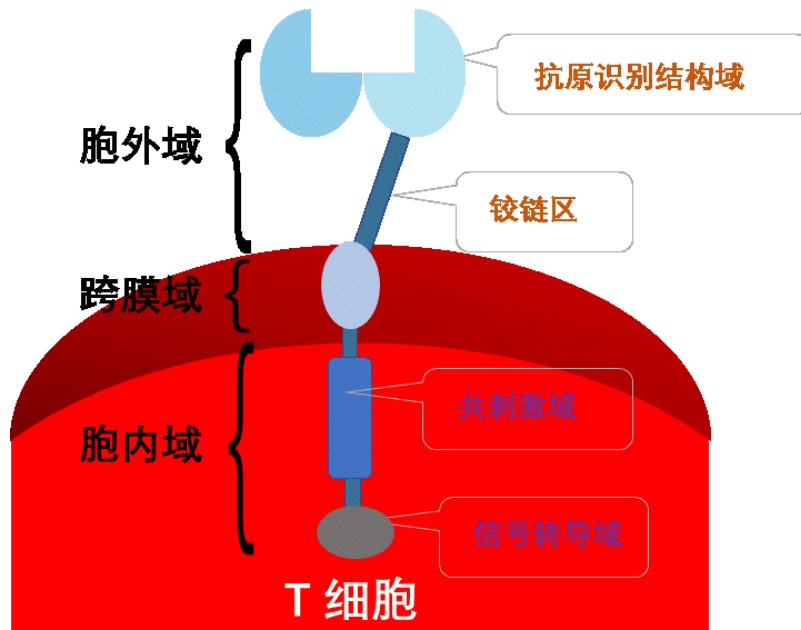


图 2-3 CAR 结构的组成

- **胞外结构域:** 指 CAR 结构伸出 T 细胞外的部分，主要由抗原识别结构域 (scFv) 和铰链区构成。抗原识别结构域是 CAR 能特异性识别“肿瘤标签”的部位，通常由单克隆抗体演变而来，既保留了对肿瘤抗原的特异性，又增强了对肿瘤的穿透力。铰链区，就像铰链一样，一端连接着抗原识别结构域，另一端连接着 CAR 的跨膜结构域，增强了抗原识别结构域在空间位置上的灵活性。
- **跨膜结构域:** 指 CAR 横跨细胞膜的部位，主要功能是把胞内部分和胞外部分连接起来，将 CAR 锚定在 T 细胞的膜上。大多数跨膜结构域来自天然蛋白，包括 CD3 ζ ，CD4，CD8 α 或 CD28。
- **胞内结构域:** 指 CAR 结构在细胞内的部分，主要功能是把抗原识别结构域受到的刺激信号传递到细胞内，促进 T 细胞的进一

步活化。由共刺激结构域和信号转导结构域组成。共刺激结构域主要功能是协同刺激 T 细胞活化，使 T 细胞能更久的维持“战斗状态”，使 T 细胞持续增殖并释放细胞因子，主要包括 CD28 受体家族（CD28）或肿瘤坏死因子受体家族（4-1BB、OX40、CD27）等。信号传导结构域主要发挥信号转导功能，通常选用 CD3 ζ 分子来激活 CAR-T 细胞。

（三）CAR-T 的发展历程

CAR-T 疗法自上世纪 80 年末由 Gross 等提出，至今已有 30 余年的发展历程。随着 CAR 胞内结构域改进，CAR-T 技术不断迭代，是目前过继性 T 细胞治疗中发展最为成熟的技术之一。

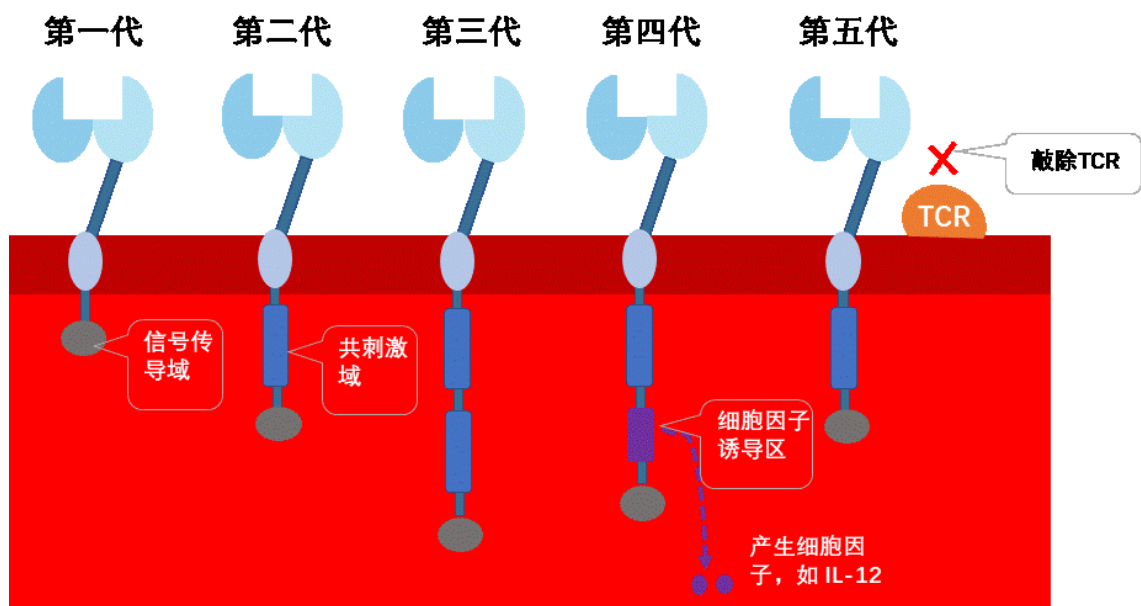


图 2-4 CAR 的发展历程

- 第一代 CAR 含有 scFv、铰链区、跨膜区及信号转导结构域。由于缺乏共刺激域，仅依赖于 CD3 ζ 介导 T 细胞激活，并不能

提供长时间的 T 细胞扩增信号和持续的抗肿瘤效应，因此临床疗效有限。

- **第二代 CAR** 是在第一代的基础上引入了一个共刺激域（CD28 或 4-1BB），用作激活 T 细胞活化的“第二信号”，这明显的改善了第一代 CAR 对 T 细胞激活不充分的缺点，从而加强 CAR-T 细胞对肿瘤细胞的杀伤毒性。研究发现 CD28 作为共刺激分子时，T 细胞杀伤作用强但持续时间短；而 4-1BB 作为共刺激分子时，持续时间长但杀伤能力有限。临床上应用最多的是第二代 CAR-T 细胞，在已上市的 CAR-T 产品中均采用第二代 CAR-T 技术。
- **第三代 CAR** 是在第二代的基础上加上了第二个共刺激域（CD28 结合 4-1BB 或 CD28 结合 OX40 作为共刺激分子最为常见），增强了 T 细胞抗肿瘤效应并延长了 CAR-T 在体内的活性时间，但同时进一步提升了细胞毒性。因此，第三代 CAR-T 的临床表现并未优于第二代 CAR-T。
- **第四代 CAR** 在第二代的基础上增加了可以表达特定的细胞因子的功能，又称通用细胞因子介导杀伤的 T 细胞（TRUCK T），可在激活 T 细胞的同时分泌相应的细胞因子，如可分泌 IL-12，吸引 NK 细胞和巨噬细胞浸润在肿瘤部位，进一步增强了抗肿瘤效应。
- **第五代 CAR-T**，又被称为通用型 CAR-T（UCAR-T），即在异体志愿者体内获取 T 细胞并敲除相关免疫原性基因后制成 CAR-T 细胞，回输患者体内。主要的优势在于不需要从患者体

内获取 T 细胞进行定制，大大节约了治疗时间和治疗成本。目前，第五代 CAR-T 的安全性仍处于早期探索阶段。

表 2-1 不同代数 CAR-T 的组成及特点

代数	组成	特点
第一代	仅依赖于 CD3 ζ 介导 T 细胞激活	体外 T 细胞激活，无常规 T 细胞杀伤毒性
第二代	在第一代的基础上引入了一个共刺激域（CD28 或 4-1BB）	体内存活时间延长，增殖能力，杀伤毒性提升，目前已上市的 CAR-T 产品中均采用第二代 CAR-T 技术
第三代	在第二代的基础上加上了第二个共刺激域（CD28 结合 4-1BB 或 CD28 结合 OX40 作为共刺激分子最为常见）	增殖能力，杀伤毒性进一步提升
第四代	在第二代的基础上增加了可以表达特定的细胞因子的功能，如 IL-12	激活时可分泌相应的细胞因子
第五代	异体志愿者体内获取 T 细胞并敲除相关免疫原性基因后制成的 CAR-T 细胞，即通用型 CAR-T（UCAR-T）	不需要从患者体内获取 T 细胞进行定制，大大节约了治疗时间和治疗成本（处于早期探索阶段）

（四）CAR-T 的生产制备

1. CAR-T 的治疗流程

自体 CAR-T 细胞的制备首先须从患者外周血中分离 T 细胞，然后把 CAR 结构导入 T 细胞中，体外进行扩增、纯化，最后检测 CAR-T 细胞的质量并回输至患者体内。此外，在制备 CAR-T 细胞的同时，患者须接受预处理化疗（即清淋），通常使用环磷酰胺或氟达拉滨等化疗药物减少机体对改造后的 CAR-T 细胞的排斥反应，以提高 CAR-T 细胞输入后的疗效。

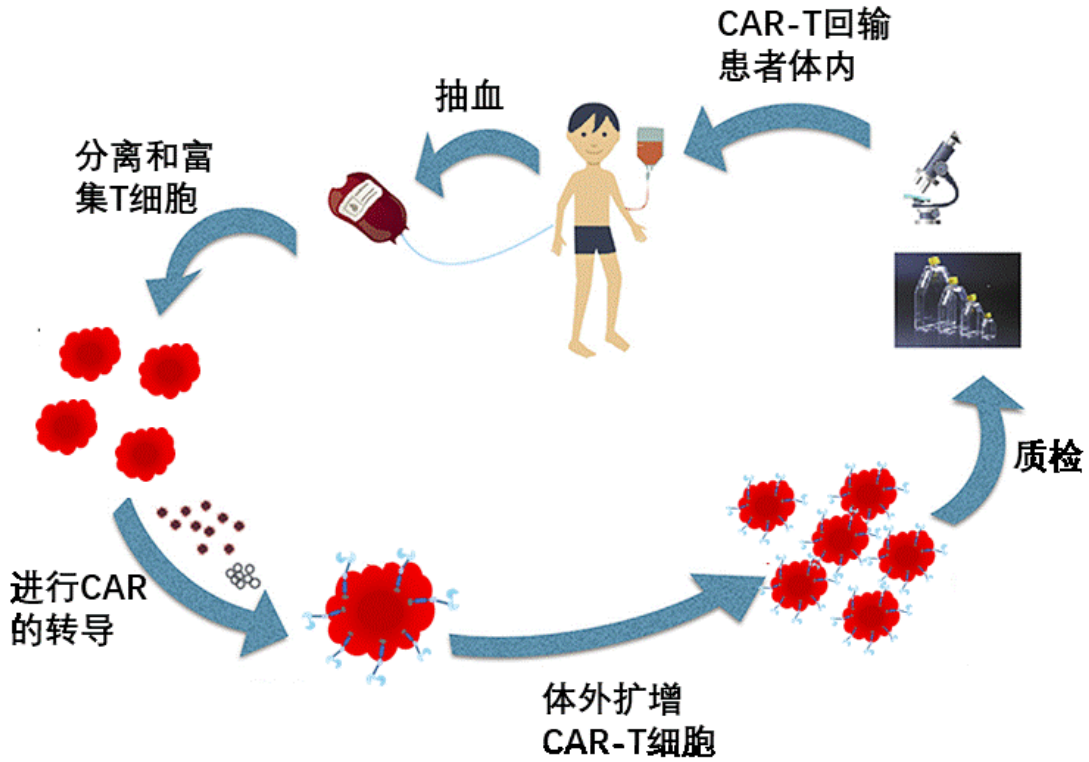


图 2-5 CAR-T 细胞治疗流程图

2. CAR-T 的生产流程以及相关硬件需求

整体说来，CAR-T 的生产总体可分为质粒、病毒和细胞产品三个部分，细分流程包括：①收集外周血单核细胞（PBMC），分离和富集 T 细胞；②活化 T 细胞；③CAR 基因的转导；④体外 CAR-T 细胞的扩增、冷冻保存及运输；⑤最终回输患者体内。在整个过程中，质量控制检测必不可少。从 CAR-T 的收集到回输，整个流程的耗时大多在 10-25 天左右。目前上市的产品中 Kymriah 制备耗时为 22 天，Yescarta 的制备时间为 17 天。

1) 收集 PBMC，分离和富集 T 细胞

在 CAR-T 治疗中，需要先从患者的外周血中提取白细胞。此过程常采用密度梯度离心法，利用白细胞重量不同于其他血液成分的

特性将其与血清、红细胞等其他血液成分分离，得到外周血单个核细胞（PBMC）。提取出的 PBMC 需要进一步纯化以分离 T 细胞。常用的 T 细胞富集方法有单抗磁珠富集法、逆流淘析法以及密度梯度离心法。单抗磁珠富集法，即利用带有抗 CD4/CD8 抗体的磁珠，将 T 细胞从大量白细胞中吸附出来，黏着在磁珠上。

此过程需要的设备有：1. 外周血采集器：包括针头、采血管、注射器、消毒棉球等，用于采集外周血。2.离心机：用于离心分离 PBMC 和 T 细胞。3.细胞计数仪：用于测定分离后的细胞数目和纯度。5.T 细胞富集柱或设备：例如磁珠或流式细胞仪等，用于富集 T 细胞。6.细胞培养箱：用于维持细胞生长和存活。7.生物安全柜：提供无菌的操作环境。所需要的关键试剂有：密度梯度离心试剂盒：用于通过密度差异将目标细胞与其他细胞分离开来。除此之外，在细胞处理过程中还需要消毒材料、移液器、吸头、试管、离心管等基本实验室设备，以及注意操作规范以确保细胞质量和安全性。

2) 活化 T 细胞

目前，可以使用 CD3/CD28 抗体偶联的超顺磁微珠，例如 Dynabeads (Gibco™)，用于体外 T 细胞的活化。此外，还可以通过在培养基中添加 OKT3（抗 CD3 抗体）和 IL-2，或者利用人工刺激的抗原提呈细胞（aAPC）来活化 T 细胞。

此过程所需要的设备包括：1.细胞培养箱：用于细胞储存和处理。2.离心机：用于分离和洗涤细胞。3. 细胞计数仪：用于测定细胞密度和确定活化细胞的数量。所需要的关键试剂有：1.活化试剂：如抗

CD3 和抗 CD28 抗体、IL-2 等，用于激活 T 细胞增殖和扩增。需要注意的是，在使用活化试剂时，还需要注意准确的剂量和时间控制，以避免影响 T 细胞的生存和功能。

3) CAR 基因的转导

将 CAR 基因导入 T 细胞是制备 CAR-T 的关键环节，这一步需要利用载体将 CAR 基因转移到 T 细胞中。理想的载体应该具有转染效率高、稳定性好，不引起机体免疫反应等特点。目前用到的载体分为病毒载体（如 γ -逆转录病毒、慢病毒载体等）和非病毒载体（转座子转染、电穿孔等技术等）。其中，病毒载体具有较高的转染效率和 T 细胞转导质量，临床应用较多，占到了所有转染方式的 95%。

慢病毒转染是目前基因转导的主要方法。慢病毒载体的生产过程需要满足 GMP 级别要求、需要进行额外的放行检测、需要昂贵的转染试剂和质粒、需要瞬时转染大量的质粒 DNA、需要进行可复制病毒的检查等，其高昂的生产成本也是 CAR-T 定价居高不下的一个主要原因。

转导 CAR 基因需要以下设备：1.电穿孔仪：用于向 T 细胞输送载体和导电介质，以促进细胞内的基因传递。2.细胞培养箱：用于维持 T 细胞的生长和存活。3.离心机：用于洗涤和收集处理后的细胞。所需要的关键试剂是，载体：用于携带 CAR 基因的病毒载体以及质粒载体。需要注意的是，对于不同类型的 T 细胞，其转导效率和细

胞存活率可能存在差异，因此需要针对具体的细胞类型和实验条件进行优化和调整。

4) 体外 CAR-T 细胞扩增、冷冻保存及运输

体外扩增 T 细胞是 CAR-T 疗法面临的关键挑战之一。因为许多患者身上只能分离少量 T 细胞，在通过基因修饰获得稳定的 CAR-T 细胞后，想要达到合适的治疗剂量，一般为十亿至百亿级别（根据患者体重和治疗周期决定），就需要充分扩增 T 细胞。目前，可以通过不同的容器包括 T 瓶、平板、培养袋、Wave 反应器、G-Rex 及 CliniMACS Prodigy 来扩增细胞。类似 CliniMACS Prodigy（美天旎，德国）这样的自动化细胞生产设备可以集细胞的制备、富集、刺激、转导、扩增、以及最终的收集和采样等功能于一体化，大大减少了人为操作，比较适合临床中 T 细胞的制备。

当 CAR-T 细胞扩增完成，细胞培养体积达到 5L 时，需将细胞进行清洗后浓缩至一定体积冻存起来，接着经过产品放行，将冷冻保存的细胞运输至目的地再解冻回输给病人。

该过程需要的设备有：1.CO₂ 细胞培养箱：用于提供适宜的气体环境以维持 T 细胞生长和存活。2.细胞计数仪：用于测定细胞密度、判断细胞状态以及确定扩增后的细胞数目。3.低温冰箱：用于储存细胞和样品等。4.液氮罐：用于液氮冷冻并长期保存细胞。5.运输盒：用于保护细胞在运输过程中不受损坏。除此之外，在 T 细胞扩增和冷冻保存过程中还需要消毒剂、干燥器、离心机等常规实验室设备

与试剂，并且需要注意正确的消毒、细胞处理和样品标识等操作规范。

5) 回输患者体内

临床常用静脉输液的方式将 CAR-T 细胞输回患者体内。为了减少肿瘤细胞的数量，避免过于严重的细胞因子风暴，在细胞回输前临床上往往会进行化疗。

将处理好的 CAR-T 细胞回输给患者需要用到的设备有：1.输液泵：用于精确控制细胞注射速度和流量。2.静脉置管器材：包括静脉针、输液管等。3.消毒材料：用于消毒手部和接口等，保证操作无菌。4.监测设备：如心电图仪、血压计、氧气饱和度监测仪等，用于实时监测患者生命体征。5.急救药品和设备：如呼吸机、肾上腺素、红细胞输入装置等，用于应急情况。在回输 CAR-T 细胞到患者体内的整个过程中，需要严格遵循操作规范，确保细胞质量和安全性，并对患者进行充分的术前准备和手术后护理。

3. CAR-T 的生产中的过程控制

FDA 规定 CAR-T 细胞临床试验样品必须经 IND（新药临床申请试验）批准在 GMP 条件下生产。根据 CAR-T 药物的研发与生产特点，CAR-T 细胞药物的研发与生产场所应至少包括质粒工艺区、病毒工艺区、细胞工艺区、质控区和仓储区，各个区域应相对独立。同时根据设备或工艺特点，配备足够的辅助性功能区。在这些区域使用的材料和设备必须尽量减少颗粒物（使用洁净室级钢、其他材

料等) 和生物或化学污染的机会。应监测周期性好氧和厌氧微生物负荷。生产操作环境的洁净度级别, 可参照表格中的示例进行选择。

表 2-2 CAR-T 生产过程中对环境洁净度级别的要求

洁净度级别	细胞治疗产品生产操作示例
B 级背景下的局部 A 级	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 处于未完全封闭状态下产品的生产操作和转移; ✓ 无法除菌过滤的溶液、培养基的配制; ✓ 病毒载体除菌过滤后的分装。
C 级背景下的 A 级送风	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 生产过程中采用注射器对处于完全密封状态下的产品、生产用溶液进行取样; ✓ 后续可除菌过滤的溶液配制; ✓ 病毒载体的接种、除菌过滤; ✓ 质粒的除菌过滤。
C 级	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 产品在培养箱中的培养; ✓ 质粒的提取、层析。
D 级	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 采用密闭管路转移产品、溶液或培养基; ✓ 采用密闭设备、管路进行的生产操作、取样; ✓ 制备质粒的工程菌在密闭罐中的发酵。

此外, CAR-T 的生产对于工作人员的要求也较为严格。

表 2-3 CAR-T 生产过程中对操作人员的要求

人员	要求
生产负责人	当具有相应的专业知识, 至少具有三年从事生物制品或细胞治疗产品生产或质量管理的实践经验。
质量负责人	应当具有相应的专业知识, 至少具有五年生物制品或细胞治疗产品生产、质量管理的实践经验, 从事过生物制品或细胞治疗产品质量保证、质量控制等相关工作。
从事细胞治疗产品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员 (包括清洁、维修人员)	应当经过接受良好的无菌程序、污染物测试、生产过程和维护所有过程相关文件方面的培训, 尤其是预防经供体材料传播疾病方面的知识, 以防止传染性疾病的病原体在物料、产品和人员之间传播以及对环境潜在的影响。

负责制造、相关工艺、包装或搬运的人员	必须在制造设施内始终穿着干净、安全和适当的衣服，并保持无菌条件（应制定人员进出的标准操作规程）。必要时，应穿戴覆盖身体、头部、面部、手和手臂的防护服，以防止产品受到污染（必须制定标准操作规程）。从事质粒和病毒载体制备和细胞治疗产品生产的人员不得穿越不同的生产区域。
--------------------	--

此外，CAR-T 产品所用的物料一般包括所使用的试剂耗材、生物活性因子以及与细胞制剂直接接触的包装材料及外包装材料等，CAR-T 的生产要求必须有可靠的物料管理体系。

表 2-4 CAR-T 生产过程中对物料管理的要求

样本及物料的供应商应有相应的资质，并提供证明文件并符合相应的 GMP 级或临床级物料质量标准，其管控制措施应参照《中华人民共和国药典》中的《生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程》实施；进口物料应符合国家相关的进口管理规定。
培养过程中对培养基、活性因子等外源蛋白应满足：所有使用的培养基、活性因子等外源蛋白应有明确的来源及批号，应有质量检定合格报告。
CAR-T 细胞体外扩增培养应尽量避免动物或人源物质，如血清等制品的使用，若必须使用，需要开展相关研究，证明使用的必要性和合理性；严禁使用疫病流行区来源和未经过安全性验证的动物血清等制品。

为确保最终产品的质量，CAR-T 的生产过程还应建立质量控制（QC）流程和程序。QC 应通过适当的检测以确保每批产品生产的所有关键工艺步骤符合标准并保持无菌，并确保使用的所有物料符合规定的标准。应当建立安全、有效处理不合格供体材料、中间产品、成品、过期留样样品的操作规程，处理应当有记录。细胞治疗

产品放行前的质量评价应当确认每批产品的信息完整、正确且可追溯，否则不得放行。

(五) CAR-T 的产业链分析

在 CAR-T 疗法的产业链中，上游为流式细胞仪等设备生产商，负责 T 细胞分选、转染等步骤的试剂，及细胞因子等原、辅料的供应。中、下游分别为 CAR-T 疗法的研发和产品生产。



(资料来源：各公司官网，用企业 logo 代替各家企业)

图 2-6 CAR-T 的产业链

- CAR-T 上游主要涉及到关键设备、试剂、原料，我国产业相对比较薄弱。多来自跨国企业，价格较高。CAR-T 细胞制备涉

及 T 细胞分离、激活等步骤，需用到血细胞分离淘洗机等多种设备、试剂及耗材。关键设备及试剂供应商多来自跨国公司，如 GE、德国美天旎 Clinic MACS Prodigy、Lonza Co-coon、赛默飞世尔等。国内的设备试剂生产商，其价格明显低于进口产品，但产品质量方面存在差距。因此国内研发企业大多选择采购进口产品，这构成了 CAR-T 细胞生产过程中近一半成本。

- **CAR-T 中游主要涉及到药企、CDMO，国内第三方外包服务使用率较低。** 主要原因为 CAR-T 为新生事物，国内缺乏有经验的外包机构；另外很多研发企业担心核心技术或制备工艺泄露。目前，国内具备相应服务能力的 CMO/CDMO，包括质粒、病毒载体、CAR-T 细胞制备，有药明康德、金斯瑞、宜明细胞等。
- **下游方面来看 CAR-T 治疗对于医院和医生有更高的要求。** CAR-T 治疗过程涉及细胞提取、细胞回输、监控不良反应等步骤。如果患者在医院接受治疗，由企业将 CAR-T 细胞运输至医院，应对医院环境、医生能力具有相应要求，以确保治疗过程顺利进行，及时处理患者可能出现的不良反应。国内开展 CAR-T 临床研究的有解放军 301 医院、第三军医大西南医院、和深圳免疫基因治疗研究院等。

三、CAR-T 市场规模分析

CAR-T 细胞疗法作为近年来全球发展最为迅速的医药细分赛道之一，2022 年市场规模接近 30 亿美元，同比增长 56%，是业界和投资者关注的焦点。CAR-T 疗法的商业赛道主要分为血液瘤和实体瘤

两部分。目前，CAR-T 细胞疗法针对血液瘤的治疗已取得了巨大的成功，全球已上市的 8 款 CAR-T 产品，其中国内上市 2 款，适应症也多集中于血液恶性肿瘤，包括急性 B 淋巴细胞白血病，B 细胞非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤等。但由于血液瘤治疗本身市场规模相对较小，市场需求也相对有限。根据 WHO 数据，2021 年全球新发癌症 1975.8 万例，其中有 90% 为新发实体瘤患者，血液瘤新发病例约 130.5 万例，占比不到 10%。因此，CAR-T 疗法正加速向实体瘤领域拓展。但实体瘤肿瘤微环境更为恶劣，CAR-T 更难侵入肿瘤组织，这也是目前 CAR-T 研发的主要攻关方向。

（一）CAR-T 的全球市场

自 2017 年 CAR-T 产品首次获批上市以来，全球 CAR-T 治疗的市场规模一直在迅速扩大。重磅产品 Kymriah 及 Yescarta 销售的快速增长已证实 CAR-T 在治疗各种血液恶性肿瘤方面的疗效和可行性，有望推动更多针对其他适应症的 CAR-T 疗法的开发，开辟新的市场机会。

Kymriah和Yescarta全球逐年销售额（单位：亿美元）

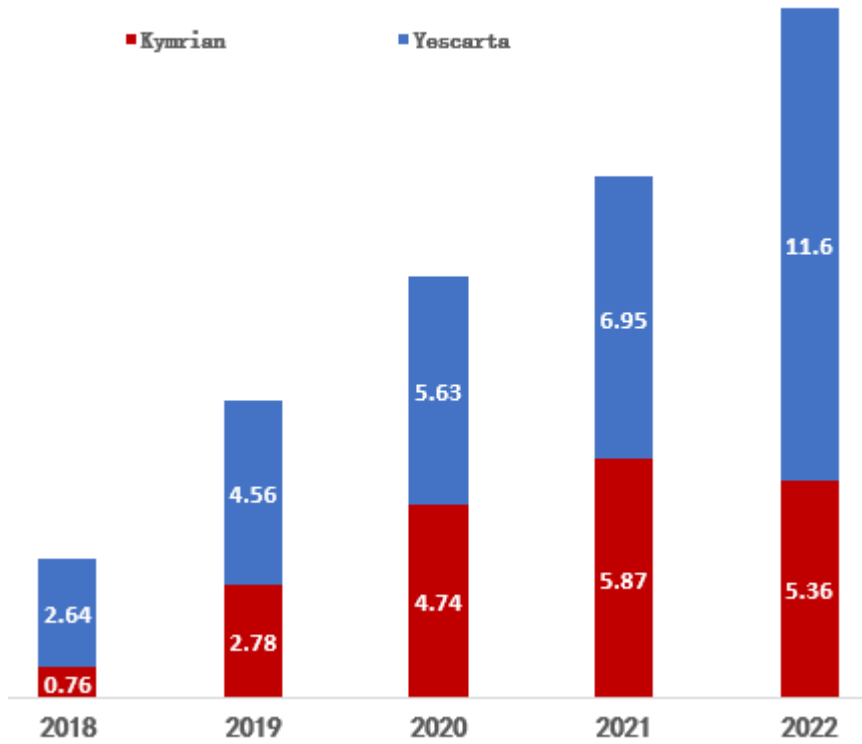
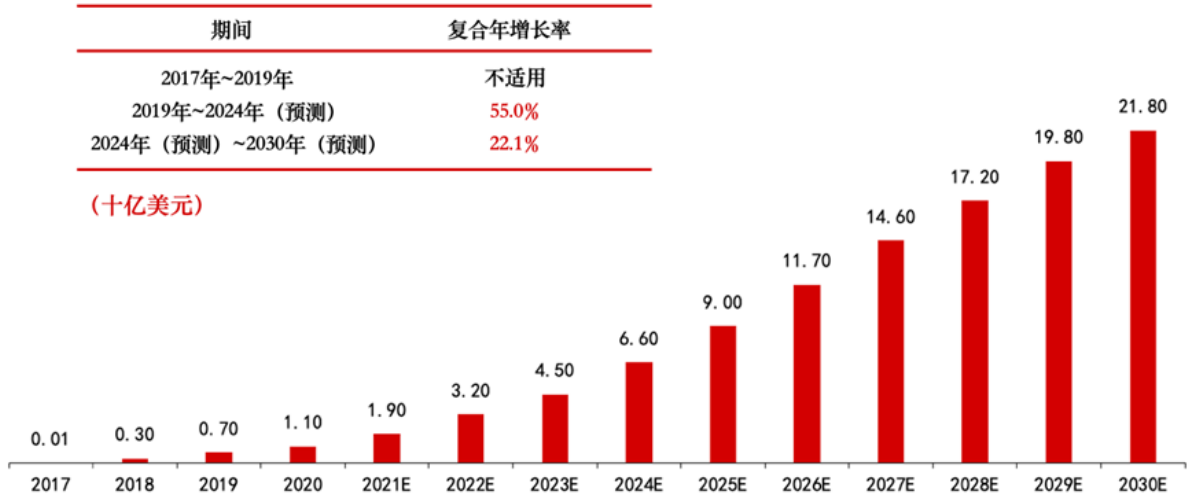


图 3-1 Kymriah 和 Yescarta 全球逐年销售额

归功于 CAR-T 治疗血液瘤展现出的优异的疗效以及支付手段的多样化提高患者的可负担性，全球 CAR-T 市场已从 2017 年的 0.1 亿美元增长到 2019 年的 7 亿美元。根据 Frost & Sullivan 预测，2024 年全球 CAR-T 市场将达到约 66 亿美元（2019 年~2024 年的复合年增长率为 55.0%）；2030 年将达至 218 亿美元（2024 年~2030 年的复合年增长率为 22.1%）。



(2017 年至 2030 年 (预测)) (资料来源: Frost & Sullivan 预测, 光大证券)

图 3-2 全球 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模

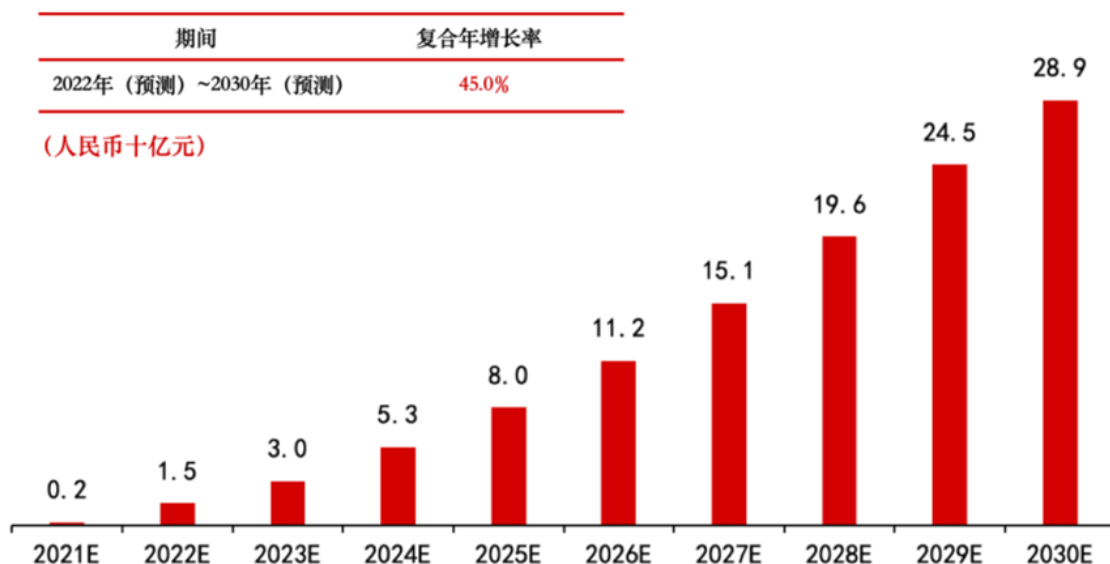
全球 CAR-T 市场的主要增长动力如下:

- **全球癌症患病率上升。**据科济生物招股说明书披露, 2019 年全球癌症患病人数约 18.5 百万人, 预计 2030 年将增长至约 24.6 百万人。全球癌症患病率呈不断上升趋势, 癌症患者人数的增加将推动全球癌症治疗市场的扩大, 其中包括全球 CAR-T 治疗市场。
- **适应症向实体瘤不断扩展。**血液瘤在所有肿瘤类型中的占比不足 10%, 实体瘤是肿瘤治疗的主战场。据科济生物招股说明书披露, 2019 年全球约 17.3 百万人患实体瘤, 预计 2030 年患实体瘤的人数将增长至约 23.0 百万人。全球实体瘤患病人数庞大, 现有治疗方案的疗效有限, 难以满足患者需求, 由此产生了巨大的需求缺口, 企业在实体瘤领域的布局将会是该行业的关键增长动力。

- **CAR-T 治疗的安全性逐步得以改善。**随着治疗方案及制造工艺的不断优化，CAR-T 疗法带来的毒性问题将得以缓解，安全性得以改善，有望使越来越多的患者接受 CAR-T 细胞治疗，驱动其市场规模进一步扩大。
- **CAR-T 的制造工艺及生产效率改善。**目前 CAR-T 细胞疗法的制造工艺复杂、成本高且效率较低。随着制造技术及工艺的愈发成熟，生产效率将进一步提高。同时，采用成本更低的自动化系统，能更好地确保细胞产品的批间一致性。

(二) CAR-T 的国内市场

截至 2023 年 3 月，我国共批准了两款 CAR-T 产品上市（阿基仑赛注射液、瑞基奥仑赛注射液）。根据 Frost & Sullivan 预测，2021 年中国 CAR-T 的市场规模约为人民币 2 亿元，2030 年将增至人民币 289 亿元，2022 年至 2030 年的复合年增长率为 45.0%。



(2021 年至 2030 年 (预测)) (资料来源: Frost & Sullivan 预测, 光大证券)

图 3-3 国内 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模

国内 CAR-T 市场的主要增长动力如下：

- **不断扩大的癌症患者人群。**受人口老龄化加剧、生活方式改变及环境污染等因素影响，我国癌症患者人数在过去几年稳步上升。根据科济生物招股说明书披露，2019 年我国约 4.4 百万人患有癌症，预计 2030 年患癌人数将增加至约 5.8 百万人。庞大的患者需求为国内 CAR-T 细胞疗法提供了一个巨大的市场机遇。
- **创新性保险覆盖模式增加了药物的可及性。**因治疗费用高昂，CAR-T 细胞疗法往往会对患者造成沉重的经济负担。为提高药物的可及性，欧美国家逐步形成了“商业保险+医疗保险”的多元支付体系，这对我国具有一定的借鉴意义。根据科济生物招股说明书披露，我国商业医疗保险的需求从 2017 年起显著上升，预计会使医疗保健开支增加以及对昂贵、创新疗法的接受度变大。目前，国内已有多款商业保险可报销 CAR-T 细胞治疗费用，如平安健康险、复星联合超越保等。
- **细胞治疗行业的监管审批政策、法规、技术指导文件不断完善。**自 2009 年起，中国医疗系统历经重大变革，颁布了多项鼓励药物创新、简化申请审批流程以及扩大医疗报销范围的政策。目前细胞治疗大多针对复发难治性肿瘤或罕见病，因此相较于传统药物，更容易被纳入突破性治疗药物审评名单。在这些有利政策和指引的指导下，细胞治疗药物可以简化研发和上市注册程序，这进一步推动国内 CAR-T 细胞疗法市场快速增长及发展。
- **具备 CAR-T 疗法使用资格的医院日益增多。**国内被选为 CAR-T 疗法临床试验研究中心的医院多数为三甲医院，在未来预期

会有更多医院能取得提供 CAR-T 疗法的资格，这将提高 CAR-T 疗法的可及性，有助于中国 CAR-T 市场的增长。

表 3-1 细胞治疗行业相关的文件政策

时间	文件政策
2009	✓ 《允许临床应用的第三类医疗技术目录》：将自体免疫细胞（T 细胞、NK 细胞）治疗技术归入第三类医疗技术目录
2015	✓ 《干细胞临床研究管理办法(试行)》：提出对干细胞治疗临床研究的申报要求和规范，干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理
2015	✓ 《国务院关于取消非行政许可审批事项的决定》：国务院取消第三类医疗技术临床应用准入的非行政许可审批，简政放权。医疗技术的行政管理从“审批制”转为“备案制”，减少了因各种繁复审批手续造成的时间与精力成本
2016	✓ 《关于取消非行政许可审批事项的决定》：因“魏则西事件”，立即暂停所有未经批准的第三类医疗技术的临床应用，明确要求所有免疫治疗技术仅可用于临床研究
2016	✓ 《“十三五”国家科技创新规划》：提出发展先进高效生物技术、开展重大疫苗、抗体研制、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学、人体微生物组解析及调控等关键技术研究
2017	✓ 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》：提出细胞基因治疗产品药学研究、非临床研究、临床研究阶段的安全、有效、质量可控的一般技术要求
2018	✓ 《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》：对如何开展 CAR-T 细胞产品的质量控制检测研究和非临床评价两个方面提出指导性意见
2021	✓ 《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》：对免疫细胞治疗产品开展临床试验时若干技术问题的建议和推荐

2021	✓ 《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》：提出了对基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价的特殊考虑和要求
2022	✓ 《免疫细胞治疗产品药物研究与评价技术指导原则（试行）》：对免疫细胞治疗产品的药学研究提出一般性技术原则和建议
2022	✓ 《嵌合抗原受体 T 细胞治疗药物临床应用技术规范（2022 版）》：进一步规范临床医生、临床药师、护师及药企在 CAR-T 临床应用中的分工与职责
2023	✓ 《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例》：在细胞采集和储存，细胞和基因产品研发，药物拓展性临床研究，上市许可和产品生产等多个方面做出详细规定。

接下来，我们将对 CAR-T 治疗血液瘤和实体瘤的两个细分赛道进行详细的分析。在 CAR-T 治疗血液瘤方面，主要从目前已上市产品的适应症、技术特点、疗效与安全性、市场销售情况，以及国内领跑企业的产品的研发进度等方面展开。在 CAR-T 治疗实体瘤方面，主要从困境挑战、技术进展，以及国内领跑企业的产品的研发进度等方面展开。

四、CAR-T 治疗血液瘤

（一）全球已上市的 CAR-T 产品

CAR-T 疗法在血液瘤领域的研究已相对成熟。截至 2023 年 3 月，全球共有 8 款 CAR-T 产品获批上市，针对的靶点主要为 CD19 以及 BCMA，适应症均为血液瘤，已经惠及了数以万计的肿瘤患者。

表 4-1 全球已上市 CAR-T 产品汇总

产品名称	公司	靶点	获批适应症	价格	上市地区	首次上市时间
Kymriah	诺华	CD19	急性淋巴性白血病、成人复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、复发/难治性滤泡性淋巴瘤	47.5 万美元/针	美国、欧盟、日本	2017.08
Yescarta	吉利德/凯特	CD19	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、一线化疗免疫疗法难治或一线化疗免疫疗法后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤成年患者	37.3 万美元/针	美国、日本	2017.10
Tecartus	吉利德/凯特	CD19	复发性/难治性套细胞淋巴瘤、复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	37.3 万美元/针	美国、欧盟	2020.07
Breyanzi	BMS	CD19	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	41.03 万美元/针	美国	2021.02
Abecma	BMS/bluebird bio	BCMA	复发难治多发性骨髓瘤	43.79 万美元/针	美国、欧盟	2021.03
阿基仑赛注射液 (Yescarta 技术引进)	复星凯特	CD19	既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成年患者	120 万人民币/针	中国	2021.06

瑞基奥仑赛注射液	药明巨诺	CD19	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤、复发或难治性滤泡淋巴瘤	129 万人民币/针	中国	2021.09
西达基奥仑赛注射液	传奇生物	BCMA	复发性或难治性多发性骨髓瘤	46.5 万美元/针	美国	2022.02

(注：截至 2023 年 3 月)

1. Kymriah：全球首款获批上市的 CAR-T 产品

Kymriah (tisagenlecleucel, CTL019) 是由诺华研发的靶向 CD19 的 CAR-T 产品，2017 年 8 月获 FDA 批准上市，用于治疗 B 细胞前体急性淋巴性白血病 (ALL)，且病情难治或出现两次及以上复发的 25 岁以下患者，成为全球首款获批上市的 CAR-T 产品。2018 年 5 月，获批用于治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者。2022 年 5 月，获批用于治疗经两线或多线全身治疗后的复发或难治性(r/r) 滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。相关临床试验数据见表 4-2：

表 4-2 Kymriah 相关的临床试验数据

(1) B 细胞前体急性淋巴性白血病 (ALL)	
✓	试验名称：ELIANA 试验
✓	研究对象：25 岁以下的 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者
✓	疗效：81% 的患者达到了 ORR；80% 的应答者在 6 个月时仍处于缓解期；60% 的患者达到 CR
✓	安全性：细胞因子释放综合征 (CRS) 的发生率为 77%，神经系统毒性 (NT) 的发生率为 40%
(2) 成人复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL)	
✓	试验名称：JULIET 试验
✓	研究对象：18 岁或以上，治疗失败的重症 B 细胞淋巴瘤患者

- ✓ 疗效： ORR 为 52%，其中 40% 为 CR；同时，在接受治疗后的第 3 个月实现 CR 的所有患者中，能够将 CR 状态维持到第 12 个月的患者比例为 80%
- ✓ 安全性：在输注 Kymriah 8 周内，发生 3/4 级 CRS 的患者比例为 22%，15% 的患者（包括发生 2 级 CRS 患者中的 3% 和发生 3 级 CRS 患者中的 50%）接受了托珠单抗来对抗 CRS

(3) 复发/难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL)

- ✓ 试验名称：ELARA 试验
- ✓ 研究对象：在先前接受过至少 2 种疗法的复发/难治性滤泡性淋巴瘤成人患者
- ✓ 疗效： ORR 为 86%，CR 为 68%
- ✓ 安全性：患者中最常见的不良反应 (>20%) 是 CRS、感染、疲劳、肌肉骨骼疼痛、头痛和腹泻

在设计上，Kymriah 是通过慢病毒载体转导的，CAR 结构包含胞外鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63）、铰链区和跨膜区均为 CD8 α 。Kymriah 属于第二代 CAR-T 细胞疗法，使用 4-1BB 作为共刺激结合域，胞内的信号转导域 CD3 ζ 。

Kymriah 治疗白血病的费用为 47.5 万美元/针，治疗淋巴瘤的费用为 37.3 万美元/针。2020 年，Kymriah 实现了 4.74 亿美元的销售额，同比增长 68%，这得益于诺华大幅提升了 Kymriah 的制备效率，并在美国、瑞士、德国、中国等地加速设厂。尽管 Kymriah 的适应症不断扩增，但 2022 年 Kymriah 的表现却差强人意。根据诺华财报，2022 年 Kymriah 营收 5.36 亿美元，同比下降 9%，成了截至 2022 年底，唯一一个营收下滑的 CAR-T 产品。可能的原因是，治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 CAR-T 产品，除了 Kymriah 以外，还有 Yescarta、Breyanzi。从疗效、安全性、以及定价方面，Kymriah 都

没有明显优势。目前，Kymriah 淋巴瘤的治疗价格为 37.3 万美元/针，Yescarta 和 Breyanzi 的价格分别为 37.3 万美元/针和 41.03 万美元/针。

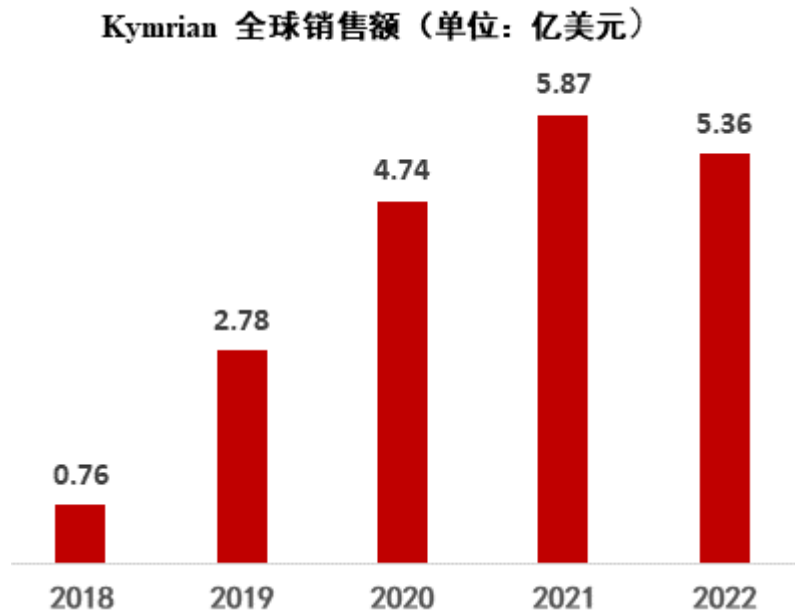


图 4-1 Kymriah 全球销售额

表 4-3 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 产品比较

产品名称	人数	客观缓解率 (ORR)	完全缓解率 (CR)	细胞因子释放综合征 (CRS)	神经毒性 (NT)	定价
Kymriah (诺华)	93	52%	40%	22%	18%	37.3 万美元/针
Yescarta (吉列德)	101	72%	51%	13%	31%	37.3 万美元/针
Breyanzi/ (BMS)	192	73%	54%	2%	12%	41.03 万美元/针

在国内，2018 年诺华和西比曼生物 (CBMG) 达成战略合作协议，西比曼生物负责在中国生产和供应 Kymriah，诺华公司为营销许可的独家持有人。西比曼生物在上海、无锡和北京都拥有符合 GMP

标准的生产基地。

2. Yescarta: 全球获批上市的第二款 CAR-T 产品

Yescarta (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19, FKC876) 是一款由吉利德/Kite Pharma 研发的靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法, 2017 年获得 FDA 批准用于既往接受二线或多线系统治疗的复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人患者的治疗; 2021 年 3 月, Yescarta 获批治疗已接受过 2 种或更多种系统治疗方案的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。2022 年 4 月, Yescarta 获批治疗一线化学免疫疗法难治或一线化学免疫疗法后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 成人患者。相关临床试验数据见表 4-4:

表 4-4 Yescarta 相关的临床试验数据

(1) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	
✓	试验名称: ZUMA-1 研究
✓	研究对象: 101 名复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者
✓	疗效: ORR 为 72%, CR 为 51%, 患者的总生存期 (OS) 超过两年, 而接受化疗的患者的生存期仅为 6 个月
✓	安全性: 13% 的患者经历了 ≥ 3 级 CRS, 31% 的患者经历了 NT
(2) 滤泡性淋巴瘤 (FL)	
✓	试验名称: ZUMA-5 研究
✓	研究对象: 146 例复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤患者
✓	疗效: ORR 为 91%, CR 为 60%
✓	安全性: 8% 的患者经历了 ≥ 3 级 CRS, 21% 的患者经历了 ≥ 3 级 NT
(3) 一线化疗免疫疗法难治或一线化疗免疫疗法后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤成年患者	
✓	试验名称: ZUMA-7 研究

- ✓ 研究内容：359 名患者随机接受 Yescarta 的单次输注或既往标准的二线治疗
- ✓ 疗效：与既往标准疗法相比，Yescarta 延长无事件生存期达 6.3 个月（8.3 个月 vs 2.0 个月），接受 Yescarta 治疗的患者两年内无疾病进展或无需其他癌症治疗的生存率是既往标准二线治疗的 2.5 倍，既往标准治疗组 55% 的患者随后在研究结束后接受了 Yescarta 的细胞治疗
- ✓ 安全性：在 168 名接受 Yescarta 治疗的可评估安全性的患者中，分别有 7% 和 25% 的患者观察到 ≥ 3 级 CRS 和 NT

在设计上，Yescarta 是通过 γ -逆转录病毒载体转导的，CAR 结构包含胞外鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63）、铰链区和跨膜区均为 CD28。Kymriah 属于第二代 CAR-T 细胞疗法，使用 CD28 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域。

定价方面，Yescarta 在美国市场的定价为 37.3 万美元/针，与 Kymriah 的 DLBCL 适应症定价相同。2022 年，Yescarta 销售额高达 11.6 亿美元，同比增长 67%，而诺华 Kymriah 的 5 亿美元销售额似乎已经达到了巅峰。显然，Yescarta 优势明显。

Yescarta 全球销售额（单位：亿美元）

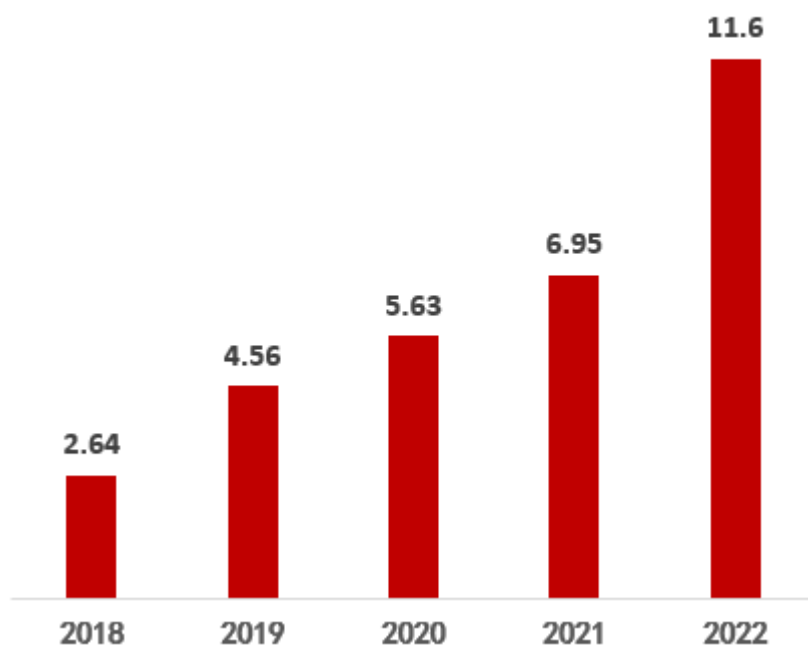


图 4-2 Yescarta 全球销售额

在国内复星凯特拥有 Yescarta 大中华区权益。2017 年 1 月，Kite Pharma 与复星医药共同设立复星凯特，以开拓 Yescarta 国内市场。2020 年 2 月，复星凯特向国家药品监督管理局（NMPA）递交 Yescarta 的上市申请，用于治疗 DLBCL。2021 年 6 月，该重磅产品阿基仑赛注射液正式获得 NMPA 批准上市，成为中国首个获批上市的 CAR-T 产品。

3. Tecartus: 首款治疗套细胞淋巴瘤的 CAR-T 产品

Tecartus (brexucabtagene autoleucel, KTE-X19) 是一款由吉利德/Kite Pharma 研发，靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品。2020 年 7 月，FDA 批准 Tecartus 用于治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）成人患者，Tecartus 成为全球首款治疗 MCL 的 CAR-T 产品。2021 年 10 月，Tecartus 获得 FDA 批准治疗复发或难治性 B 细胞急性淋巴细

胞白血病成人患者。相关临床试验数据见下表 4-5:

表 4-5 Tecartus 相关的临床试验数据

(1) 复发性/难治性套细胞淋巴瘤 (r/r MCL)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 试验名称: ZUMA-2 研究 ✓ 研究对象: 74 例 r/r MCL 患者, 这些患者对 5 种先前的治疗方案 (包括基于蒽环类药物或苯达莫司汀的化疗方案、抗 CD20 单克隆抗体药物、BTK 抑制剂 ibrutinib 或 acalabrutinib) 无效或复发 ✓ 疗效: 在可评估的 60 例患者中, 单次输注治疗的 ORR 为 87%, CR 为 62% ✓ 安全性: 在可评估的 82 例患者中, ≥3 级 CRS 的发生率为 18%, ≥3 级 NT 的发生率为 37%
(2) 复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (r/r ALL)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 试验名称: ZUMA-3 临床试验 ✓ 研究对象: 18 岁以上的复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者, 这些患者此前并未接受过贝林妥欧单抗治疗, 并在试验过程中接受氟达拉滨和环磷酰胺的预处理化疗, 同时接受单次输注 Tecartus ✓ 试验结果: 中位随访 12.3 个月时, 65%的可评估患者达到 CR/CRi; 其中, 52%的患者在 3 个月内达到 CR

在设计上, Tecartus 与 Yescarta 具有相同的 CAR 结构。但是 Tecartus 采用了新的 XLPTM 生产工艺, 在生产制备过程中, 筛选掉了 CD19+ 肿瘤细胞, 以减少 CAR-T 细胞的过早激活和耗尽, 提高生产成功率。生产时间缩短至 15 天, 成功率提高至 96%。

定价方面, Tecartus 的 MCL 适应症定价为 37.3 万美元/针, 2022 年全球销售额为 2.99 亿美元, 同比增长 70%。

Tecartus 全球销售额（单位：亿美元）

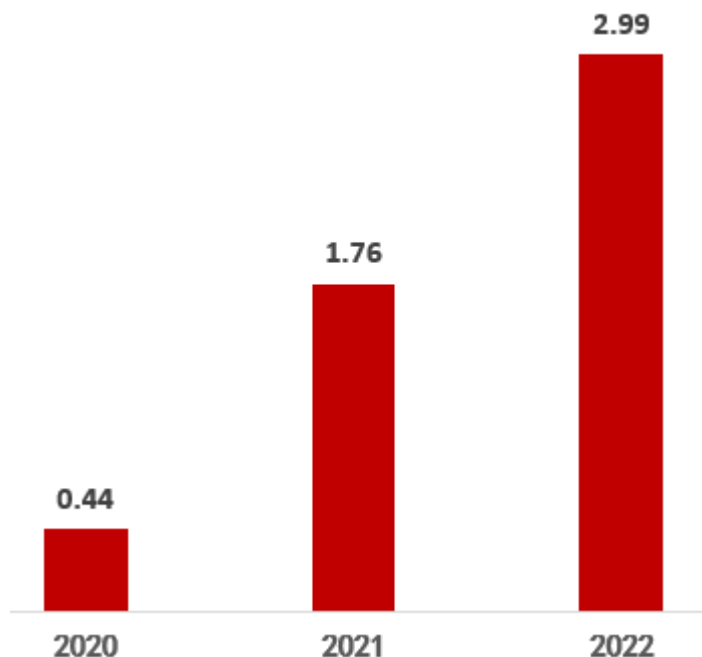


图 4-3 Tecartus 全球销售额

4. Breyanzi: 上市的 CD19 CAR-T 产品中安全性最高

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel, JCAR017) 是 BMS 研发的一款靶向 CD19 的 CAR-T 产品。2021 年 2 月，FDA 批准 Breyanzi 用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成年患者的治疗。相关临床试验数据见表 4-6:

表 4-6 Breyanzi 相关的临床试验数据

(1) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

- ✓ 试验名称: TRANSCEND NHL 001
- ✓ 研究对象: 268 例 r/r LBCL 成人患者 (包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、高级别淋巴瘤、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤、3B 级滤泡性淋巴瘤)
- ✓ 疗效: 在 256 例可评估的患者中, ORR 为 73%, CR 为 53%
- ✓ 安全性: 46% 的患者发生 CRS, 其中 4% 的患者出现 ≥ 3 级 CRS; 35% 的患者发生了 NT, 其中 12% 的患者出现了 ≥ 3 级 NT

在设计上, Breyanzi 通过慢病毒进行转导, CAR 结构包含胞外

鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63）、铰链区和跨膜区均为 CD28。Kymriah 属于第二代 CAR-T 细胞疗法，使用 4-1BB 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域。Breyanzi 定价为 41.03 万美元/针，2022 年全球销售额为 1.82 亿美元。

5. Abecma：全球首款获批上市的 BCMA CAR-T 产品

Abecma (idecabtagene vicleucel, bb2121) 是 BMS 和 Bluebird 公司联合开发的、首个获批上市的靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的 CAR-T 产品。2021 年 3 月，Abecma 获 FDA 批准用于既往接受过四种或更多种疗法（包括 3 类药物：免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、抗 CD38 抗体）的复发性/难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM) 的成人患者。Abecma 是全球第一个获批的靶向 BCMA 的 CAR-T 产品。相关临床试验数据见表 4-7：

表 4-7 Abecma 相关的临床试验数据

(1) 复发难治多发性骨髓瘤 (r/r MM)

- ✓ 试验名称：KarMMa
- ✓ 研究对象：127 例至少接受了三种前期疗法的复发难治多发性骨髓瘤患者
- ✓ 疗效：可评估疗效人群的 ORR 为 72%，CR 为 28%
- ✓ 安全性：85% 的患者发生了 CRS，其中 ≥ 3 级 CRS 的发生率为 9%。28% 的患者发生了 NT，其中 ≥ 3 级 NT 的发生率为 4%

在设计上，Abecma 通过慢病毒进行转导。CAR 结构的铰链区为 CD8，跨膜区为 CD8 α 。Abecma 属于第二代 CAR-T 细胞疗法，使用 4-1BB 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域。

Abecma 市场定价为 41.95 万美元/针，2022 年全球销售总额为 3.88 亿美元。但行业内预计 Abecma 销售峰值为 6.29 亿美元，因为

Abercma 作为治疗 MM 的 5 线疗法，适应人群十分有限。这也为传奇生物/强生的靶向 BCMA 的 CAR-T 产品（西达基奥伦赛注射液）留下较大的空间，即通过更前线的适应症抢占靶向 BCMA 的 CAR-T 市场。

6. 阿基仑赛注射液：国内首款获批上市的 CAR-T 产品

阿基仑赛注射液（商品名奕凯达，英文商品名 Yescarta，通用名简称 Axi-Cel）。由复星凯特从美国 Kite 公司引进，并获得授权在中国进行本地化生产的 Yescarta 产品，于 2021 年 6 月获 NMPA 批准上市，也是国内首款获批上市的 CAR-T 产品。根据广东省药品交易中心，阿基仑赛注射液的挂网价格为 120 万元/支。阿基仑赛用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成年患者。在中国的桥接试验中，阿基仑赛注射液的 ORR 也达到了 79.2%，显示出与 ZUMA-1 研究相似的临床有效性和安全性。

7. 瑞基奥仑赛注射液：国内获批上市的第二款 CAR-T 产品

瑞基奥仑赛注射液（商品名倍诺达，通用名简称 relma-cel，研发代号 JWCAR029）是药明巨诺在美国 Juno 公司 Breyanzi 产品的工艺平台基础上自主研发的一款靶向 CD19 的 CAR-T 产品，于 2021 年 9 月获 NMPA 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）。2022 年 10 月，被 NMPA 批准用于治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤（r/r FL）。相关临床试验数据见表 4-8：

表 4-8 瑞基奥仑赛注射液相关的临床试验数据

(1) 复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (r/r LBCL)

- ✓ 试验名称: RELIANCE 研究
- ✓ 研究对象: 58 例可评估有效性的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者
- ✓ 疗效: 截至 2021 年 12 月 22 日, 中位随访 24 个月时, ORR 为 77.6%, CR 为 53.5%
- ✓ 安全性: ≥ 3 级 CRS 发生率为 5.1%, NT 发生率为 5.1%

(2) 复发或难治性滤泡淋巴瘤 (r/r FL)

- ✓ 试验名称: RELIANCE 研究的 B 队列
- ✓ 研究对象: 28 例复发或难治性滤泡淋巴瘤患者, 他们均为接受至少二线治疗 (包括 CD20 靶向药物和蒽环类药物) 后失败的患者
- ✓ 疗效: 截止 2021 年 9 月, 在 27 例可评估疗效的患者中, ORR 为 100%, CR 为 92.6%
- ✓ 安全性: 在 28 例接受治疗的患者中, CRS 及 NT 的发生率分别为 42.9% 及 17.9%, 没有患者发生 ≥ 3 级 CRS, ≥ 3 级 NT 的发生率为 3.6%

在设计上, 瑞基奥仑赛注射液通过慢病毒进行 CAR 基因的转导。CAR 结构包含鼠源抗 CD19 单抗、CD3 ζ 信号结构域及 4-1BB 共刺激结构域, 属于第二代 CAR-T 细胞产品。根据广东省药品交易中心, 瑞基奥仑赛注射液的挂网价格为 129 万元/支。

8. 西达基奥仑赛注射液: 全球获批上市的第二款 BCMA CAR-T 产品

西达基奥仑赛 (英文商品名 CARVYKTI, 通用名简称 Ciltacel), 是传奇生物自主研发的靶向 BCMA 的 CAR-T 产品。成为全球范围内继 Abecma 之后的第二款上市的 BCMA CAR-T 产品, 用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM)。相关临床试验数据见表 4-9:

表 4-9 西达基奥仑赛注射液相关的临床试验数据

(1) 复发性或难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM)

- ✓ 2021 年 12 月，强生与传奇生物在 ASH 更新了 Ib/II 期临床研究 CARTITUDE-1 的数据，在中位随访 18 个月过程中，97 名受试者整体 ORR 达到 97.9%，其中 80.4% 的患者实现了完全缓解（sCR）（注：2022 年 2 月 28 日 FDA 更新的 sCR 数据为 78.4%）
- ✓ 安全性：中位 CRS 发生时间是 7 天，大部分程度较轻

在设计上，西达基奥仑赛由慢病毒载体转导，CAR 结构包含了两种来源的单域抗体、胞内 CD3 ζ 信号结构域及 4-1BB 共刺激结构域，属于第二代 CAR-T 细胞产品。

目前西达基奥仑赛的定价在 46.50 万美元/针，略高于 Abecma 的 41.95 万美元/针。虽然这两款 BCMA 的 CAR-T 产品没有做过头对头对照试验，但是根据两者在 FDA 上市监管书里所展示的 ORR，CR 等有效性数据来看，西达基奥仑赛的优势明显。Abecma 的 mPFS 是 8.8 个月，西达基奥仑赛注射液目前的 mPFS 和 mOS 至今未达到，预计会均超过 20 个月。

表 4-10 已上市 CAR-T 产品的技术特点及技术来源

公司	产品	靶点	技术特点	技术来源
诺华	Kymriah	CD19	通过慢病毒载体转导；CAR 结构的胞外域是鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63），铰链区和跨膜区均为 CD8 α ，胞内选择 4-1BB 为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域，属于第二代 CAR-T 细胞疗法	自研

吉利德 /Kite Pharma	Yescarta	CD19	通过 γ -逆转录病毒载体转导，CAR 结构的胞外域是鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63），铰链区和跨膜区均为 CD28，胞内选择 CD28 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域，属于第二代 CAR-T 细胞疗法	自研（由 Kite Pharma 研发，2017 年被吉利德收购）
吉利德 /Kite Pharma	Tecartus	CD19	在设计上，Tecartus 与 Yescarta 具有相同的 CAR 结构，但是 Tecartus 采用了新的 XLP™ 生产工艺，将生产时间缩短至 15 天，成功率提高至 96%	Kite Pharma 和美国国立卫生研究院（NIH）合作开发
BMS	Breyanzi	CD19	通过慢病毒载体转导，CAR 结构的胞外域是鼠源抗 CD19 单抗（鼠源 FMC63）、铰链区和跨膜区均为 CD28，胞内选择 4-1BB 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域，属于第二代 CAR-T 细胞疗法	自研
BMS / Bluebird	Abecma	BCMA	通过慢病毒载体转导，铰链区为 CD8，跨膜区为 CD8 α ，胞内使用 4-1BB 作为共刺激结合域，CD3 ζ 为信号转导域，属于第二代 CAR-T 细胞疗法	BMS 和 Bluebird Bio 合作研发
复兴凯特	阿基仑赛注射液	CD19	同 Yescarta	美国 Kite 公司 Yescarta 产品的技术引进
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	CD19	Breyanzi 的 CD4 与 CD8 T 细胞是分别生产的，然后按 1:1 比例混合；瑞	许可引进

			基奥仑赛注射液则同时生产 CD4、CD8 T 细胞	
传奇生物	西达基奥仑赛注射液	BCMA	由慢病毒载体转导，CAR 包含两种来源的单域抗体（sdAbs）、胞内 CD3 ζ 信号结构域及 4-1BB 共刺激结构域，属于二代 CAR-T 细胞产品	自主研发，和杨森合作进行全球开发和推广

（二）国内重点企业针对血液瘤 CAR-T 的研发

CAR-T 疗法因其治疗潜力大、疗效久、适应性好等优势受到越来越多的关注，不断有企业投身到 CAR-T 产品的研发中。截止 2022 年 5 月，国内已有 20 多家企业参与到 CAR-T 产品的竞争中来，其中大部分是针对 CD19 和 BCMA 这两个靶点，占比达到了 80% 左右。除了复兴凯特、药明巨诺、传奇生物已有产品上市外，研发进展较快的还有科济药业、驯鹿医疗等。

1. 药明巨诺

药明巨诺是一家专注于开发、生产及商业化细胞免疫治疗产品的创新型生物科技公司，由 JUNO Therapeutics 和药明康德于 2016 年联合创建。目前，公司已掌握了国际顶尖的细胞免疫疗法技术，并打造了与之相关的产品开发平台，涵盖血液瘤及实体瘤等疾病领域。其核心产品瑞基奥仑赛注射液作为国内第二款成功上市的细胞治疗产品，将为中国乃至全球患者带来治愈希望，并引领中国细胞免疫治疗产业蓬勃发展。

产品	靶点	适应症	商业化权利	临床前	IIT/IND	I期	关键/II/III期	新药申请	新药上市	国家药监局分类	合作伙伴
血液恶性肿瘤	JWCAR029 / 瑞基奥仑赛注射液 (reimaceel)	CD19	3L LBCL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]						
			3L FL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]						
			3L MCL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar] 注册试验						
			1L/2L LBCL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar] 注册试验						
			3L ALL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]						
JWCAR129 ²	BCMA	r/r MM	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]							
实体瘤	JWATM203	AFP	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国	[Progress bar] 4						
	JWATM213 ⁵	AFP	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国	[Progress bar]						
	JWATM204	GPC3	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国	[Progress bar] 4						
	JWATM204	GPC3	NSCLC/HAS	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国	[Progress bar]						
	JWATM214 ⁵	GPC3	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国	[Progress bar]						
其他	JWCAR029 / 自身免疫 ⁵	CD19	SLE	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]						
	Nex-G	CD19	NHL	中国内地、中国香港及中国澳门	[Progress bar]						

(图片来源：公司官网)

图 4-4 药明巨诺产品管线

药明巨诺通过“特许手段+选择性收购+公司研发”的方式，形成了自身的竞争优势。目前，公司研发管线主要聚焦血液瘤领域，除已上市的瑞基奥仑赛注射液外，另一款产品 JWCAR129 是以 BCMA 为靶点的自体 CAR-T 产品，在接受过多达十次前线治疗仍无法控制疾病的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中，已展现出高缓解率及可控的毒副作用。

2. 传奇生物

传奇生物成立于 2014 年，是从港股上市公司金斯瑞拆分而来。传奇生物是一家集肿瘤细胞免疫疗法研发、临床、生产及商业化开发于一体的跨国生物制药公司，位列全球免疫细胞疗法领域第一方阵，其产品管线涉及如血液恶性肿瘤、实体瘤、传染病和自身免疫性疾病。



(图片来源: 公司官网)

图 4-5 传奇生物产品管线

传奇生物自主研发的细胞治疗产品西达基奥仑赛已获 FDA 批准上市，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者（患者既往接受过四种或四种以上的治疗，包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体），并与强生达成西达基奥仑赛注射液的全球战略合作。传奇生物向强生授予在全球范围内共同开发和商业化西达基奥仑赛的许可，由传奇生物负责大中华区的价格批准和预订销售，由强生负责世界各地的价格批准和预订销售。

3. 复兴凯特

复星凯特为复星医药与美国 Kite 的合营企业，专注于肿瘤细胞治疗产品的研发、产业化和商业化发展。自 2017 年成立以来，复星

凯特通过从美国 Kite 引进 Yescarta 进行技术转移，并获授权在中国进行本地化生产，其产品阿基仑赛注射液于 2021 年 6 月获 NMPA 批准上市，成为中国首个获批上市的细胞治疗产品，用于治疗既往接受二线或以上系统治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者。其第二个适应症（用于治疗接受过二线或以上系统治疗后复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤），已获批临床并被纳入突破性治疗药物程序。

4. 科济药业

科济药业于 2014 年 10 月成立，是一家在中国及美国开展业务的生物制药公司，主要进行 CAR-T 细胞免疫治疗的研究，目前拥有大量在研项目。

CAR-T 细胞疗法							
候选产品 ¹	技术	靶点	适应症	临床前	I 期	II 期/III 期 ²	BLA/NDA
泽沃基奥仑赛注射液 Zevor-cel(CT053) ³	常规技术	BCMA	多发性骨髓瘤	LUMMICAR 1 (中国)			
			多发性骨髓瘤	LUMMICAR 2 (美国, 加拿大)			
			多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
CT041	常规技术	Claudin18.2	胃癌	ST-01 (中国)			
			胃癌、胰腺癌	ST-02 (美国, 加拿大)			
			胃癌、胰腺癌等	IIT (中国)			
CT011	常规技术	GPC3	肝细胞癌	(中国)			
CT0180	sFv-ε	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0181	sFv-ε	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0590	THANK-uCAR [®]	BCMA	多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
CT048	CycloCAR [®]	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	IIT (中国)			
CT071	未披露	GPRC5D	多发性骨髓瘤				
KJ-C2113	CycloCAR [®]	间皮素	实体瘤				
KJ-C2114	THANK-uCAR [®]	未披露	实体瘤				
KJ-C2320	未披露	未披露	急性髓系白血病				

(图片来源: 公司官网)

图 4-6 科济药业产品管线

CT053 是公司的核心候选产品, 以 BCMA 为靶点, 用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。2022 年 10 月, CT053 的新药上市申请获 NMPA 受理, 目前在中国已完成 IIT 实验和关键 II 期试验 (LUMMICAR STUDY 1) 的患者入组。已有临床试验数据显示 CT053 具有良好的安全性与有效性 (总体 ORR 达 92.1%, 无 ≥ 3 级 CRS 和治疗相关死亡)。

CT032 是一种靶向 CD19 的人源化自体 CAR-T 细胞候选产品, 被开发用于治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。与目前商业化的 CD19 CAR-T 产品 (使用鼠抗 CD19 单链变体片段作为靶向基团) 相比, CT032 是人源化的 CD19 CAR-T, 会降低毒性和免疫原性。2019 年 3 月, CT032 获得相关药品临床试验默示许可, 目前正在中国进行 I/II 期临床试验。

5. 驯鹿医疗

驯鹿医疗成立于 2017 年, 以开发血液肿瘤细胞类药物和抗体药物为创新的基石, 向实体瘤和自身免疫疾病拓展, 目前拥有十余个具有竞争力的创新管线产品。



(图片来源: 公司官网)

图 4-7 驯鹿医疗产品管线

CT103A 是驯鹿医疗临床进展最迅速的产品。它是一款 BCMA CAR-T 产品, 用慢病毒进行基因转导, CAR 结构包含全人源 scFv、CD8 α 铰链区和跨膜区、4-1BB 共刺激域和 CD3 ζ 激活结构域。目前, CT103A 的新药上市申请已获 NMPA 正式受理并纳入优先审评资格, 用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。一项中国的临床 I/II 期 (NCT05066646) 研究结果, 显示 CT103A 具有良好的有效性和安全性。

此外, 公司自主研发的创新候选产品 CT120 (全人源 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞注射液) 已进入临床研究阶段, 适应症分别为 CD19/CD22 阳性的复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 和复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL), 并已获得 FDA 授予“孤儿药 (ODD)”认定。

6. 亘喜生物

亘喜生物是一家致力于发现和开发突破性细胞疗法的全球临床阶段生物制药公司。利用其开创性的 FasTCAR 和 TruUCAR 技术平台，亘喜生物正在开发多项自体 and 同种异体的癌症治疗的产品管线。这些产品有望攻克传统 CAR-T 疗法的困境，包括生产时间长、产品细胞质量欠佳、治疗成本高和对实体瘤缺乏有效治疗等。



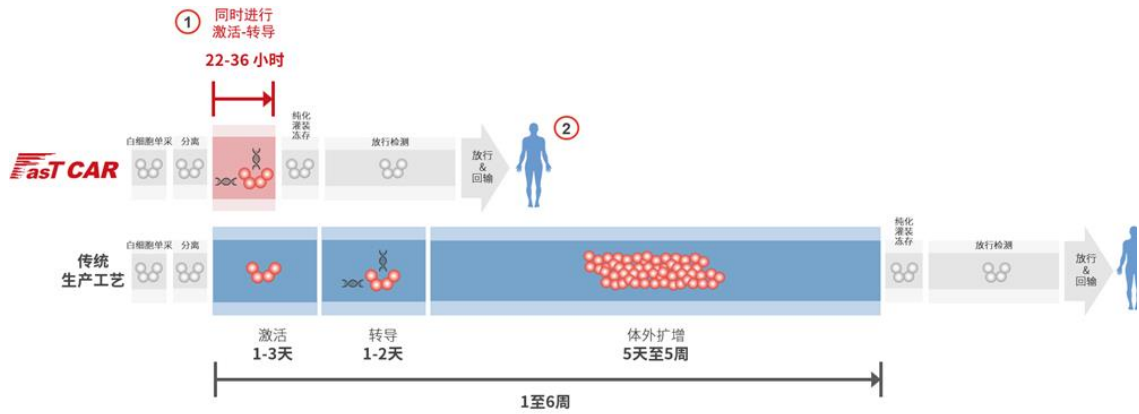
1. 若2期临床研究为注册性试验，则未必要开展3期临床试验。
 2. * IIT (研究者发起的临床试验) 为可选而非强制，可作为独立项目安全性和潜在有效性的早期证据。亘喜生物计划将中国IIT研究中的数据用于向FDA和NMPA提交IND申报；此举并不保证FDA和/或NMPA会接受这些数据。

(图片来源：公司官网)

图 4-8 亘喜生物产品管线

FasTCAR 技术平台大幅缩短 CAR-T 细胞产品制备周期。

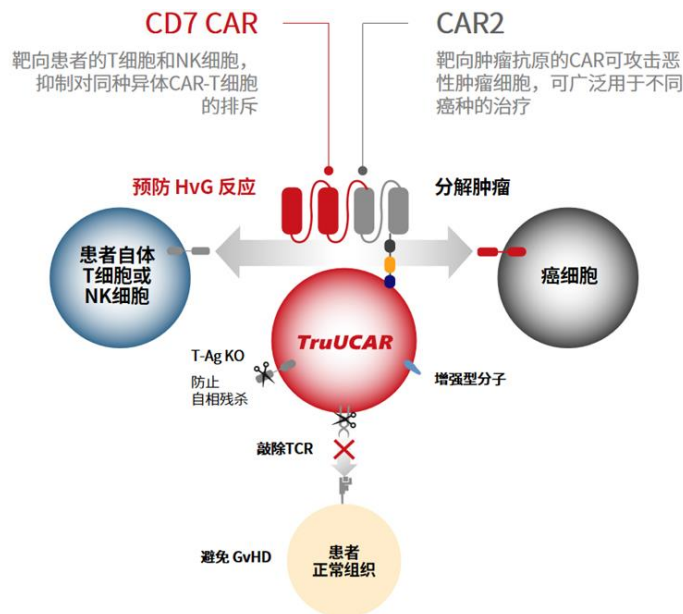
FasTCAR 平台致力于解决自体 CAR-T 细胞最具挑战性的难题，如较长的制备时间、不理想的产品质量和高昂的治疗费用。通过将三条主要的制备路径（激活、转导、扩增）合为一条，FasTCAR 将 2-6 周自体 CAR-T 的制备周期缩短至隔天生产。GC012F 是基于 FasTCAR 平台开发的一款靶向 CD19 和 BCMA 的双靶点 CAR-T 产品，适应症为多发性骨髓瘤。



(图片来源：公司官网)

图 4-9 FasTCAR 平台的技术优势

TruUCAR 是巨喜生物研发的生产异体 CAR-T 细胞产品的平台。通过敲除 TCR，TruUCAR 可诱导患者体内产生长期的免疫抑制效用，促使异体通用型 CAR-T 细胞在体内扩增并杀伤肿瘤细胞。GC027 是基于 TruUCAR 平台的一款靶向 CD7 的异体 CAR-T 候选产品，用于治疗 T 细胞急性淋巴细胞白血病，目前处于临床 I 期。



(图片来源：公司官网)

图 4-10 TruUCAR 平台的技术优势

7. 博生吉

博生吉医药科技有限公司于 2010 年 5 月成立在苏州工业园区，以突破性肿瘤细胞免疫治疗技术与产品研发为主要发展目标，致力于成为全球 CAR-T 细胞药物的领军企业。公司拥有国际一流水平的 CAR-T 细胞 GMP 制备车间、质粒与慢病毒 GMP 生产与纯化车间、P2 安全实验室以及装备先进的质量控制实验室与研发实验室，拥有完整的从质粒、慢病毒、一直到 CAR-T 细胞制备的全链条生产体系。公司专注于开发具有国际领先水平的突破性 First-in-class 和 Best-in-class CAR-T 细胞药物，已有多个细胞产品进入 POC 临床验证阶段，涵盖大部分血液肿瘤和部分实体肿瘤。

ID#	靶点	适应症	特点/优势	里程碑	研发阶段
PA3-17	CD7	复发/难治性T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	First and best-in-class potential	<ul style="list-style-type: none"> 2021.08: 中国获批IND 2021.11: 获得FDA孤儿药认定 2022.12: 获得欧盟委员会孤儿药认定 	注册临床试验
TAA06	B7-H3	神经母细胞瘤	First and best-in-class potential	<ul style="list-style-type: none"> 2022.03: 获得FDA孤儿药认定 2022.03: 获得FDA儿科罕见病认定 2022.07: 中国获批IND 	注册临床试验
UTAA06-γδT	未披露	急性髓系白血病、实体瘤	First-in-class potential	完成中试工艺和体内研究	IIT
UTAA07-γδT	未披露	复发/难治性T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	First-in-class potential	体内研究	临床前
UTAA05-γδT	未披露	急性髓系白血病	First-in-class potential	体内研究	临床前
UTAA13-γδT	未披露	外周T淋巴瘤、NKT淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤	First-in-class potential	体外研究	临床前
UTAA09/17-γδT	未披露	自身免疫病	First-in-class potential	体外研究	临床前
TAA08-mRNA	未披露	衰老相关慢性病	First-in-class potential (in vivo mRNA)	体内研究	临床前
TAA16/13-BsAb	未披露	外周T淋巴瘤、NKT淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤	Best-in-class	体外研究	临床前
LV-based GD	未披露	恶性肿瘤、慢性病	First-in-class potential	体外研究	临床前
UTCR-γδT	未披露	实体瘤	First-in-class potential	体外研究	临床前

(图片来源: 公司官网)

图 4-11 博生吉产品管线

博生吉最具代表性的是全球首款靶向 CD7，用于治疗难治复发性 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤的 CD7 CAR-T 产品。该产品已获得国家药审中心的 IND 批件，临床开发进度排名全球第一。

8. 优卡迪生物

传奇生物	完成 3 轮融资：战略融资、IPO、战略融资	✓ 与强生合作靶向 BCMA 的明星产品西达基奥仑赛
复兴凯特		✓ 从 Kite Pharma 引进 Yescarta 并获授权在中国进行本地化生产，同时在中国（含港澳台）享有 Kite Pharma 后续产品授权许可的优先选择权
科济药业	完成 7 轮融资：A 轮、B 轮、B+ 轮、Pre-C 轮、C 轮、C+ 轮、IPO	✓ 临床获批产品数量多，靶点丰富，包括全球同类首创的 CLDN18.2 CAR-T 产品，治疗 HCC 的全球同类首创的 GPC3 CAR-T 产品
驯鹿医疗	完成 6 轮融资：A 轮、B 轮、C 轮、战略融资、战略融资、C+ 轮	✓ 全人源抗体开发平台技术
亘喜生物	完成 6 轮融资：天使轮、A 轮、战略融资、B 轮、C 轮、IPO	✓ FasTCAR 和 TruUCAR 技术平台
博生吉	完成 4 轮融资：天使轮、战略融资、A 轮、B 轮	✓ 全球首款靶向 CD7，治疗难治复发性 T 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤的 CD7 CAR-T 产品
优卡迪生物	完成 4 轮融资：A 轮、B 轮、B+ 轮、C 轮	✓ 核心产品 ssCART-19 (CAR-T & IL-6)，携带 IL-6 沉默元件

（资料来源：公开数据，具体可见企查查，空白部分无公开信息披露，截止日期 2023 年 3 月）

五、CAR-T 在实体瘤领域的挑战及进展

CAR-T 疗法针对血液肿瘤疗效明显，然而其在实体肿瘤上的应用仍面临着诸多挑战。

（一）CAR-T 在实体瘤领域面临的挑战

1. 缺乏肿瘤特异性靶抗原

CAR-T 疗法的有效性主要依赖于对肿瘤相关抗原（TAA）的识别。不同于血液肿瘤常见的 CD19、BCMA 等靶点，在实体瘤中很难发现特异性的 TAA，大多数 TAA 不仅在癌细胞表面高度表达，也在正常细胞上表达，因而 CAR-T 疗法面临着攻击正常细胞的“脱靶效应”（on-target, off-tumor）困境。实体瘤细胞的抗原异质性是限制靶点选择的又一关键因素，单靶点的 CAR-T 产品难以根除同一肿瘤病灶中的所有肿瘤细胞。

2. T 细胞的转运及肿瘤浸润障碍

消除实体瘤的关键是将 CAR-T 细胞转运至肿瘤细胞表面，以便与靶抗原结合并发挥杀伤作用。但实体瘤所处的微环境极其复杂，对 CAR-T 细胞的浸润、活性及功能有不同程度的抑制。实体瘤微环境中高度异常的血管和基质结构被认为是阻碍 CAR-T 细胞浸润的关键因素。与正常组织相比，肿瘤血管常呈不规则形状并伴有不同程度塌陷，且肿瘤基质更为致密，两者共同形成的物理屏障导致 CAR-T 难以到达肿瘤部位发挥功能。

3. 抑制性的肿瘤微环境

即便 CAR-T 细胞能到达实体瘤部分，其功效也会因肿瘤免疫微环境（TME）的免疫抑制作用而大幅降低。首先，TME 中存在一些抑制因子（PGE2、TGF- β 、IL-6 和 IL-10 等），可抑制进入肿瘤内部的 CAR-T 细胞的活性。同时，TME 中的抑制性免疫细胞等，也可生成一些免疫抑制分子。此外，肿瘤细胞还能够通过上调表面抑

制受体，如程序性死亡配体-1（PD-L1）等，利用内在的负调控机制来降低 CAR-T 细胞活性，导致 TME 中的免疫耐受。最后，肿瘤细胞糖酵解使肿瘤微环境呈现缺氧、酸性和营养缺乏的状态，使得 CAR-T 细胞更加难以存活。

（二）CAR-T 攻克实体瘤的可行策略

1. 优化靶点选择

靶抗原的选择是 CAR-T 治疗实体瘤成功的基础，理想的抗原需在肿瘤细胞中高表达，而在正常细胞表面不表达或极低表达。目前，临床在研的较理想的实体瘤靶抗原主要集中在 Claudin18.2、间皮素（MSLN）、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3（GPC3）等热门靶点上。

表 5-1 CAR-T 治疗实体瘤的理想靶点

靶点	表达特点	相关临床试验数据
Claudin18.2 (CLDN18.2)	正常情况下仅低表达于胃黏膜分化上皮细胞，而在胃肠道、胰腺癌、卵巢癌等多种肿瘤细胞表面表达显著上调	靶向 Claudin18.2 的 CAR-T（科济的 CT041）产品，在消化道肿瘤患者中的 ORR 为 48.6%；在胃癌患者中的 ORR 为 57.1%；在既往接受二线以上治疗失败的胃癌患者中，ORR 达 61.1%；且整体耐受性良好且安全性可控，未发生 ≥ 3 级 CRS
间皮素 (MSLN)	在正常的胸膜、腹膜以及心包膜表面低表达，而在恶性间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌和肺癌等肿瘤中广泛表达	纪念斯隆-凯特琳癌症中心公布的一项靶向 MSLN 的 CAR-T 治疗恶性胸膜间皮瘤的临床数据显示，23 例患者 OS 达 17.7 个月，未观察到 ≥ 2 级的 CRS

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3)	在正常肝组织内几乎不表达，而在绝大多数肝癌细胞表面异常表达，是治疗肝癌的理想靶点	靶向 GPC3 的 CAR-T (原启生物的 Ori-CAR-001) 的产品治疗复发/难治性肝癌 (HCC) 的临床数据显示，在 9 例可评估的受试者中，ORR 达 44%，且安全性和耐受性良好
--------------------	--	--

2. 改造 CAR 分子

除了继续寻找和开发实体瘤特异性的肿瘤抗原，还可以通过改造 CAR-T 细胞，来提高对肿瘤抗原的特异性识别能力，减少脱靶效应的发生。有研究者开发出一种串联 CAR 分子，其胞外结合区由两个靶向不同 TAA 的 scFv 组成。改造后的串联 CAR-T 细胞仅在同时识别两种不同 TAA 时才能被激活，增加了 CAR-T 的特异性和安全性。

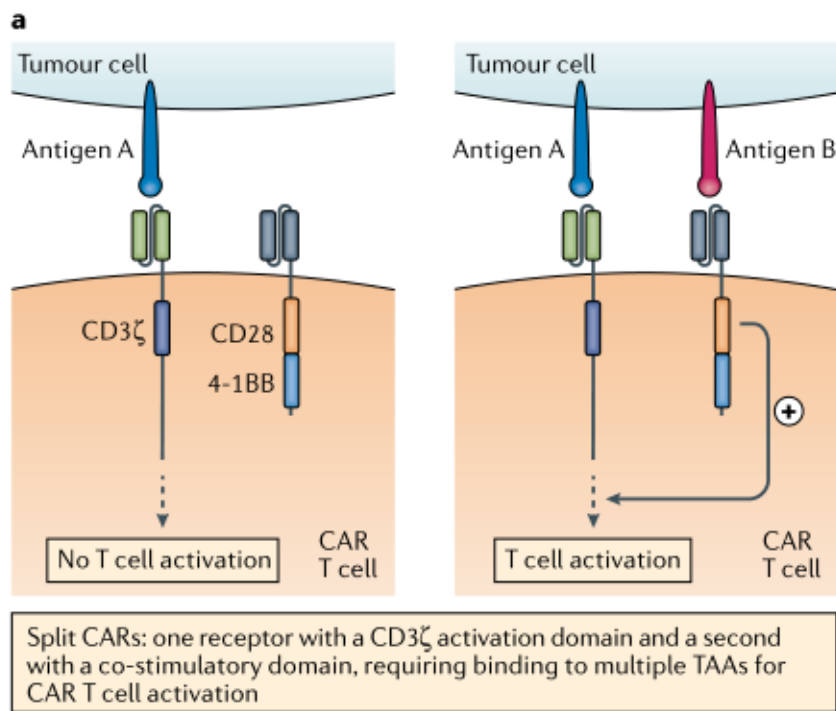


图 5-1 靶向多种抗原提高 CAR-T 的特异性和安全性

(图片来源: Nat Rev Clin Oncol. 2020;17: 147-167)

此外，美国加州大学团队还开发了一种 synNotch-CAR T。这种 CAR-T 细胞需要先识别启动抗原（synNotch 抗原），才能执行 CAR-T 的功能，从而诱导杀伤。因此不表达启动抗原的健康细胞就不会受到 CAR-T 细胞的攻击，从而减少了“脱靶效应”的发生。

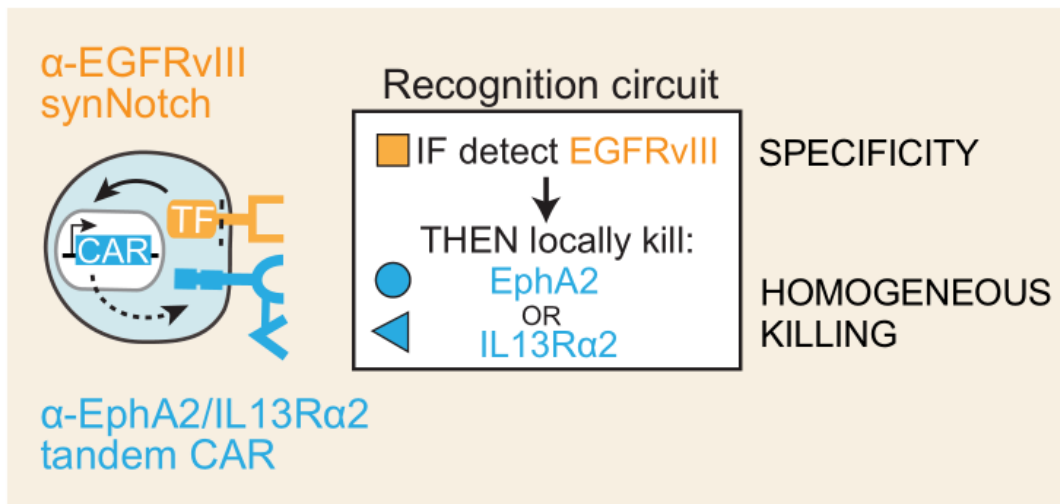


图 5-2 synNotch-CAR T 提高了特异性

（图片来源：Sci Transl Med. 2021;13）

3. 阻断免疫检查点通路来克服抑制性的 TME

肿瘤细胞上过度表达的 PD-L1 可特异性识别并结合 T 细胞的 PD-1，导致 T 细胞失去杀伤能力，该“刹车”系统，严重影响 CAR-T 细胞的疗效。因此，在 CAR-T 细胞治疗实体瘤时，同时给予免疫检查点通路抑制剂，阻断“刹车”系统，可增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性。除此之外，还可以通过 CRISPR 等基因编辑手段敲除 CAR-T 细胞的 PD-1 基因或在 CAR-T 细胞表面表达 PD-1 显性负性受体（DNR），以克服 PD-L1 对肿瘤细胞的抑制作用（PD-1 DNR 可与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合，并不会激活 PD-1/PD-L1 通路），同

样可以有效抑制 PD-1/PD-L1 通路，提高 CAR-T 细胞的细胞毒性和肿瘤清除率。

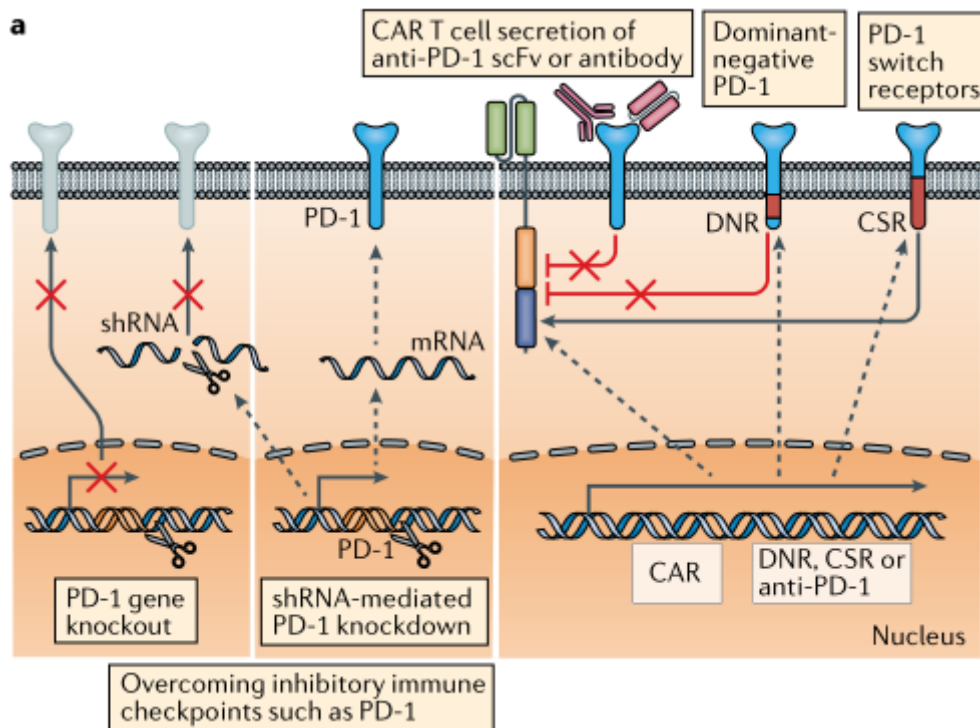


图 5-3 阻断免疫检查点信号通路提高 CAR-T 的疗效

(图片来源: Nat Rev Clin Oncol. 2020;17: 147-167)

2021 年，上海细胞治疗集团钱其军团队首次采用自分泌 PD-1 抗体的 MSLN CAR-T 产品联合阿帕替尼治疗一名晚期难治性卵巢癌患者，效果显著。

4. 共表达细胞因子增强 CAR-T 的疗效和持久性

大量研究表明，IL-12 可有效动员免疫系统，具有明显的抗肿瘤活性。因此，在把 T 细胞改造成的 CAR-T 的同时，诱导其表达 IL-12，相当于对 CAR-T 进行了进一步的“武装”。且有研究表明，相较于常规的 GPC3 CAR-T 细胞，过表达 IL-12 的 CAR-T 细胞对 GPC3

阳性肿瘤细胞具有更加显著的杀伤效果，且分泌更多的细胞因子，在荷瘤小鼠中显示出更强的抗肿瘤作用。

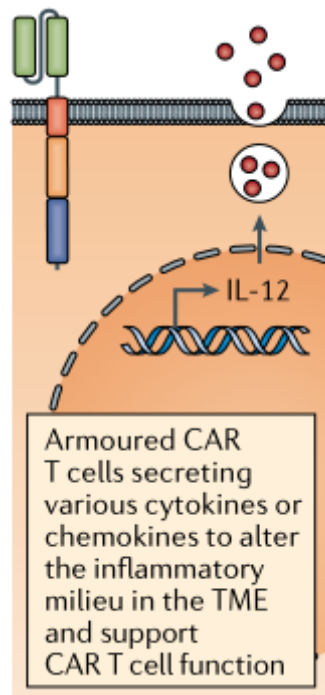


图 5-4 共表达 IL-12 来提高 CAR-T 的疗效

(图片来源: Nat Rev Clin Oncol. 2020;17: 147-167)

5. 共表达趋化因子提高 CAR-T 对实体瘤的转运及浸润

趋化因子是影响 T 细胞转运和浸润的重要分子，近年来针对趋化因子的研究给 CAR-T 攻克实体瘤带来了新希望。广州百暨基因把趋化因子受体 CXCR5 加装到靶向 EGFR 的 CAR-T 细胞表面，用于治疗非小细胞肺癌。实验结果显示，共表达 CXCR5 使得 CAR-T 细胞可以定向转运和浸润至肿瘤病灶处，对于肿瘤具有显著的清除效果。

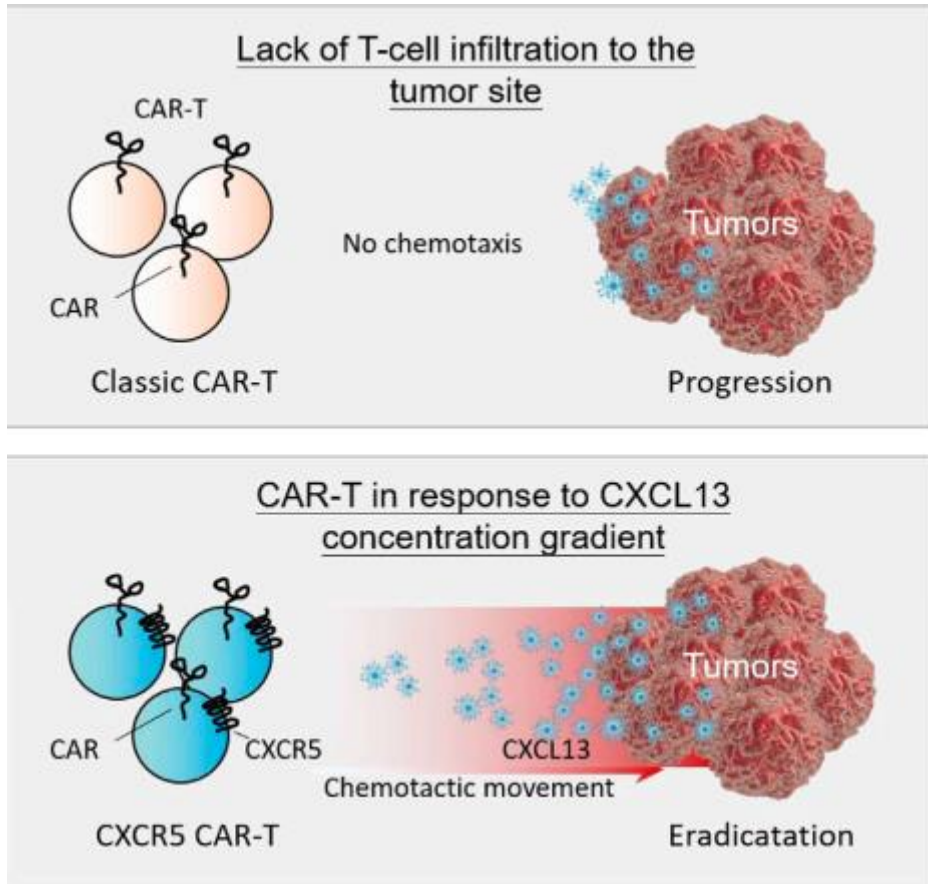


图 5-5 共表达 CXCR5 提高了 CAR-T 的转运和浸润能力

(图片来源: Mol Ther Oncolytics. 2021;22: 507-517)

(三) 国内企业实体瘤 CAR-T 的研发进展

尽管在理论层面上存在多种提升实体瘤中 CAR-T 疗效的策略，但目前还没有针对实体瘤的 CAR-T 产品获批上市。国内针对实体瘤 CAR-T 的研究进展处于全球领先的地位。

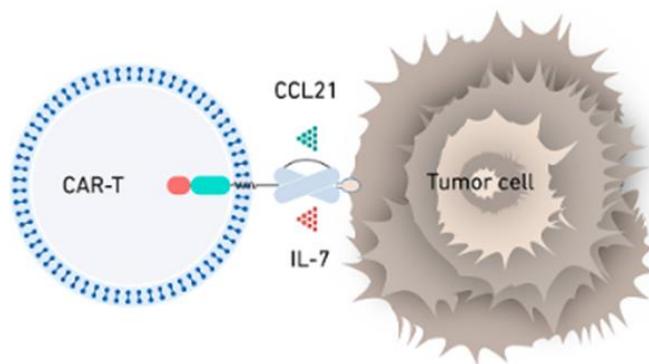
1. 科济药业

针对胃癌/食管胃结合部腺癌及胰腺癌，科济药业通过优化靶点的选择，针对 CLDN18.2 靶点，开发了全球同类首创的、靶向 CLDN18.2 蛋白的自体 CAR-T 产品 CT041。研究数据显示，CT041

在消化系统肿瘤患者中的 ORR 为 48.6%。在胃癌患者中的 ORR 为 57.1%。**CT041** 在实体瘤 CAR-T 的研究中处于全球领先地位。

针对肝细胞癌（HCC），科济药业通过优化靶点的选择，针对 GPC3 靶点，开发了第二代 CAR-T 药物 CT011。截至 2019 年 7 月，共 13 名两年内至少复发两次的 HCC 患者接受了 CT011 治疗，ORR 达 20%，治疗 3 年、1 年和 6 个月患者的总生存率分别为 10.5%、42% 和 50.3%，中位总生存期（OS）为 278 天。不良事件方面，出现一例 5 级 CRS（7.7%，1/13），无 ≥ 3 级 NT 的发生。

此外，科济药业正在积极探索通过共表达细胞因子和趋化因子来增强实体瘤疗效的策略，研发了 CycloCAR® (Cytokine and Chemokine Loaded CAR, 细胞因子和趋化因子负载的嵌合抗原受体) 技术平台。CycloCAR 可对 T 细胞进行基因改造，除了表达 CAR 结构外，还可表达两种额外的蛋白质，包括 IL-7（细胞因子）和 CCL21（趋化因子）。临床前研究表明，IL-7 可增强 CAR-T 细胞的增殖和存活，CCL21 可提高 CAR-T 细胞对实体瘤的浸润能力。



（图片来源：公司官网）

图 5-6 CycloCAR 示意图

科济药业还在努力探索 Combo-CAR，即 CAR-T 疗法与其他分子或疗法的组合，以提升 CAR-T 治疗实体瘤的疗效。公司正在探索 CT011（GPC3 CAR-T）联用索拉非尼用于肝细胞癌的疗效。研究发现，尽管 CT011 可诱导小肿瘤的退变，但对成熟的大肿瘤作用较小，联用方案增强了 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用。

此外，在对患者的预处理方案上，科济药业创新性开发出“FNC 方案”，即在传统的环磷酰胺和氟达拉滨预处理方案的基础上增加白蛋白紫杉醇，降低了机体对 CAR-T 的排斥反应，提高了 CAR-T 在肿瘤组织中的渗透性和持久性。

2. 原启生物

原启生物成立于 2015 年，聚焦全球肝癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌、非小细胞肺癌等未被满足的临床治疗需求，开发了数十个自主创新的主要靶向实体瘤的细胞药物和单/双特异性抗体管线。



（图片来源：公司官网）

图 5-7 原启生物产品管线

原启生物研发了 Ori®CAR 技术平台，旨在生产高记忆性高活力的 CAR-T 细胞。2022 年 9 月，原启生物自主开发、靶向 GPC3 治疗晚期肝癌的 CAR-T 细胞治疗药物“Ori-C101 注射液”IND 申请获批。

3. 斯丹赛

斯丹赛生物技术有限公司（ICT）是一家专注于开发用于治疗实体瘤的细胞免疫疗法的生物制药公司，其 CoupledCAR®平台技术解决了实体瘤 CAR-T 细胞难以进入到实体肿瘤内部、难以在体内扩增、以及难以对肿瘤细胞造成杀伤的难题。

适应症	临床前	IRB Trial	US IND	Phase 1
结直肠癌				
前列腺癌				
甲状腺癌				
卵巢癌				
睾丸癌、卵巢癌				
乳腺癌				
膀胱癌				
肾癌				
胰腺癌				
胆管癌				
肺癌				
肝癌				
胃癌				

（图片来源：公司官网）

图 5-8 斯丹赛产品管线

GCC19CART 是斯丹赛基于 CoupledCAR®平台技术开发的首发候选产品，该产品用于治疗复发/难治性结直肠癌患者，目前已经取

得重大临床突破。**GCC19CART** 有望成为全球第一个被批准上市的治疗结直肠癌的 **CAR-T** 产品。

4. 博生吉

2022 年 4 月，博生吉靶向 **B7-H3** 的 **CAR-T** 产品 **TAA06** 的临床申请获得了受理，用于治疗神经母细胞瘤，该产品此前已先后获得了 **FDA** 的孤儿药认定和罕见病认定。在 2022 年 **ESMO** 大会上，博生吉公布了 **TAA06** 联合放疗预处理治疗实体瘤研究成果，**TAA06** 单次静脉给药可完全清除神经母细胞瘤和胰腺癌模型中的肿瘤细胞。

5. 重庆精准生物

精准生物成立于 2016 年，公司通过自主研发已拥有细胞治疗领域核心技术，并掌握多靶点 **CAR-T**、通用型 **CAR-T**、实体瘤 **CAR-T**、高效制备 **CAR-T** 等关键技术。布局白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、肾癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等十余条产品研发管线。



(图片来源：公司官网)

图 5-9 精准生物产品管线

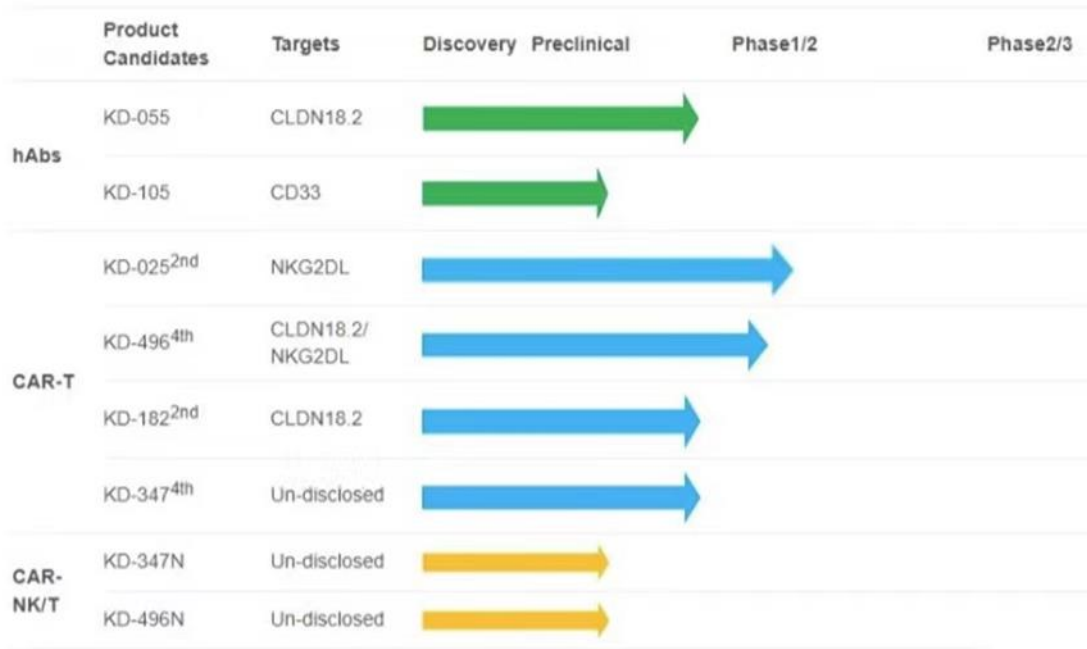
2022年12月，靶向CEA的CAR-T产品“C-13-60细胞制剂”获批临床，用于经系统性标准治疗后进展或不耐受，现已无有效治疗手段的晚期恶性实体肿瘤，成为国内首个获得临床试验许可的靶向CEA的CAR-T。

6. 上海细胞治疗集团

上海细胞治疗集团有限公司成立于2013年，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。2023年3月，上海细胞治疗集团的靶向间皮素的自分泌纳米抗体CAR-T细胞药物产品（anti-PD1 MSLN-CAR-T）获得临床试验默示许可，适应症为间皮素阳性的晚期恶性实体肿瘤，也是首款获批IND的自分泌纳米抗体CAR-T细胞药物。

7. 凯地医疗

凯地医疗是一家处于临床阶段的新药研发公司，公司致力于利用领先合成生物学技术开发实体肿瘤患者临床未满足需求的新型细胞药物。依托公司先进的合成生物学技术平台—KD-SmCAR™，凯地医疗已成功开发多条针对恶性实体肿瘤的I类细胞新药研发管线，含下一代自体及异体CAR-T等管线。



(图片来源：公司官网)

图 5-10 凯地医疗产品管线

2023 年 3 月，凯地医疗自主研发的 1 类生物制品 NKG2D CAR-T (KD-025) 细胞注射液的 IND 临床默示许可，拟用于治疗肝癌及胶质瘤等，成为国内首个获批的靶向 NKG2DL 的细胞治疗产品。

8. 易慕峰

易慕峰致力于突破实体瘤治疗，从实体瘤治疗痛点和临床获益出发，在全球范围内首次提出“化实体瘤为血液瘤”的临床策略，并在此基础上开发了 Peri Cruiser® 技术平台，同时还开发了 SNR、T-Booster 等技术平台，旨在提高 CAR-T 产品的安全性、对抗肿瘤异质性以及提高扩增和浸润肿瘤的能力。



(图片来源: 公司官网)

图 5-11 易慕峰产品管线

2023 年 3 月, 易慕峰自研产品 IMC002, 即靶向 CLDN18.2 的自体 CAR-T 产品的 IND 申请获得美国 FDA 许可, 适应症为 CLDN18.2 表达阳性的晚期消化系统恶性肿瘤, 包括但不限于晚期胃癌、食管胃结合部腺癌、晚期胰腺癌。

表 5-2 国内进行实体瘤 CAR-T 研发的重点企业优势总结

公司名称	融资历程	核心优势
科济药业	完成 7 轮融资: A 轮、B 轮、B+轮、Pre-C 轮、C 轮、C+轮、IPO	✓ 临床获批产品数量多, 靶点丰富, 包括全球同类首创 CLDN18.2 CAR-T 产品, 治疗 HCC 的全球同类首创 GPC3 CAR-T 产品
原启生物	完成 4 轮融资: Pre-A 轮、A 轮、B 轮、B+轮	✓ 开发了 Ori@CAR 技术平台, 优势在于支持低剂量给药、新颖专有的 CAR 结构、高倍率扩增记忆性 T 细胞、有效抵御 TME 的免疫抑制

斯丹赛	完成 3 轮融资：A 轮、B 轮、C 轮	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 开发了 CoupledCAR®平台技术解决了实体瘤 CAR-T 细胞难以进入到实体肿瘤内部、难以在体内扩增、以及难以对肿瘤细胞造成杀伤的难题 ✓ GCC19CART 有望成为全球第一个被批准上市的治疗结直肠癌的 CAR-T 产品
博生吉	完成 4 轮融资：天使轮、战略融资、A 轮、B 轮	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 用于治疗神经母细胞瘤的靶向 B7-H3 的 CAR-T 产品 (TAA06)
重庆精准生物		<ul style="list-style-type: none"> ✓ 国内首个获得临床试验许可的靶向 CEA 的 CAR-T
上海细胞治疗集团	完成 7 轮融资：天使轮、A 轮、B 轮、战略融资、C 轮、D 轮、战略融资	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 首款获批 IND 的自分泌纳米抗体 CAR-T 细胞药物
凯地医疗	完成 4 轮融资：天使轮、A 轮、A+轮、战略融资	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 国内首个获临床默示许可的靶向 NKG2DL 的 CAR-T 细胞治疗产品
易慕峰	完成 6 轮融资：天使轮、Pre-A 轮、A 轮、战略融资、A+轮、战略融资	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 首次提出“化实体瘤为血液瘤”的临床策略，并在此基础上开发了 Peri Cruiser® 技术平台

六、国内 CAR-T 相关技术研发学者定位

在政府的大力支持、资本流入、巨大的患者需求、独特的医疗体系、以及医生和科学家的努力等多方面的刺激，在过去几年，CAR-T 细胞疗法在中国各地的使用逐渐增多，相关的基础研究数量

也显著增加。基于中国国内院校学者的调研及文献报道，我们总结了目前国内 CAR-T 相关技术研发的部分学者定位。

表 6-1 国内 CAR-T 研发的部分学者定位

单位及姓名	技术优势	相关企业的设立	合作研发/成果转让	核心优势
上海交通大学，李宗海教授	开展了新型 CAR-T 控制安全开关、双靶点 CAR-T、新一代增强型 CAR-T 等多项研究	科济药业		为实体瘤的 CAR-T 细胞治疗提供理论基础和临床研究方案
苏州大学，杨林教授	自主研发 CD7 CAR-T	博生吉		全球首款靶向 CD7 分子、治疗难治复发性 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤的 CD7 CAR-T 产品
清华大学，林欣教授	报道了一种新型嵌合 STAR-T 细胞，在多种实体瘤模型中优于传统 CAR-T	华夏英泰		基于 STAR-T 平台开发了 YTS104 细胞注射液，目标适应症是复发/难治急性髓系白血病；2022 年 12 月获得孤儿药资格认定(ODD)
上海大学，钱其军教授	非病毒载体靶向 CD19 CAR-T	上海细胞治疗集团		经国家药审中心批准正在进行注册 I 期临床试验
	利用 CAR-T 细胞分泌 PD-1 抗体，帮助 CAR-T 细胞解除抑制			首款获批 IND 的分泌纳米抗体 CAR-T 细胞药物

<p>重庆大学， 钱程教授</p>	<p>自主研发了靶向 BCMA 、 CD123 、 CD19 和 CD20 CAR-T 治疗血液系统肿瘤； 靶向 CEA 的 CAR-T 产品，用于经系统性标准治疗后进展或不耐受，现已无有效治疗手段的晚期恶性实体肿瘤</p>	<p>重庆精准生物</p>		<p>兼具血液瘤和实体瘤双适应症的 C-4-29 细胞制剂，是国内首个针对肾细胞癌实体瘤的 CAR-T 产品，两项适应症均已获得注册临床默示许可； 国内首个获得临床试验许可的靶向 CEA 的 CAR-T</p>
<p>北京大学肿瘤医院，朱军团队</p>	<p>新型 CD19 CAR-T 疗法 CD19-BBz (86)</p>		<p>南加州大学，陈思毅教授</p>	<p>既保留了 CD19 CAR-T 的疗效，同时降低了副作用。</p>
<p>华东师范大学生命科学院刘明耀团队、浙江大学医学院附属第一医院黄河团队</p>	<p>应用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建了全新的非病毒定点整合的 CAR-T 细胞 (PD1-19bbz)，并在人体内完成 I 期临床研究</p>	<p>刘明耀教授为邦耀生物创始人</p>	<p>邦耀生物</p>	<p>全球首次利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术在 PD1 位点实现定点整合的 CAR-T 细胞产品，也是世界首例非病毒 PD1 定点整合 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的临床研究</p>
<p>浙江大学医学院附属第一医院黄河团队</p>	<p>开发了健康供者来源的、靶向 CD7 的通用型 CAR-T 细胞 (RD13-01)</p>		<p>北恒生物</p>	<p>治疗复发难治 CD7 阳性血液系统恶性肿瘤，ORR 为 82%，CR 为 64%；安全性方面，并发症可控，且程度较轻</p>

上海交通大学，杨选明团队	设计了一种具有独立共刺激信号 OX40 的新型 CAR-T 细胞	上海隆耀生物科技有限公司股东，持股比例 4.55%；	徐州医科大学附属医院曹江、上海隆耀生物科技有限公司	五名难治复发转移性 B 细胞淋巴瘤患者，接受了 20BBZ-OX40 CAR-T 细胞治疗，ORR 为 100%，其中 CR 为 40%，PR 为 60%
	发现 TCR 的 V β 亚型可以作为 T 细胞恶性肿瘤 CAR-T 治疗的新靶点，为临床靶向治疗 T 细胞肿瘤提供了安全有效的新策略		上海隆耀生物科技有限公司、徐州医科大学附属医院血液科曹江、德州大学西南医学中心傅阳心教授	在小鼠模型中验证了该方案的可行性和安全性
上海科技大学王皞鹏团队、中国科学院许琛琦团队、复旦大学附属耳鼻喉科医院吴海涛团队	设计了一种新型的“可循环 CAR (Recyclable CAR)”		恒润达生以专利独家授权许可方式从上海科技大学引进了该技术	显著提高了 CAR-T 细胞在体内的持续活性和抗肿瘤效果，为防止 CAR-T 治疗后的肿瘤复发提供了新策略
上海科技大学王皞鹏团队、复旦大学附属眼耳	阐明了 CAR-T 细胞中基底信号形成机制，并开发了基于基底信			能为 CAR 结构的设计提供评价指导和功能预测，大大加速 CAR-T 的研发效率和进程

<p>耳鼻喉科医院 吴海涛团队、中科院 许琛琦团队，以及上 海市第一人民医院宋献 民团队</p>	<p>号调控的 CAR 理性 设计平台</p>			
<p>复旦大学， 朱焕章团队</p>	<p>报道了在 NSG 小鼠肺 癌 CDX 模型中，趋 化因子受体 CCR2b 可 以促进靶向间皮素的 CAR T 细胞向肿瘤组 织的迁移，从而增强 其抗肿瘤功能</p>			<p>为提高 CAR-T 对实体 瘤的浸润能力提供了 可行的方案，相关 CAR T 治疗技术已申 请中国发明专利</p>
<p>北京大学周 德敏团队、 北京协和医 院张烜团队</p>	<p>结合光照断键和通用 的抗 FITC CAR-T 细 胞，用开关的方式精 确调控 CAR-T 细胞</p>			<p>实现了通用型 CAR-T 细胞的“开-关”型调 控模式</p>
<p>解放军总医 院，韩为东 团队</p>	<p>自主设计研发了串联 的 CD19/20 双靶点的 CAR 工程改造的 T 细 胞（CD19/20 TanCAR-T），用于 治疗复发/难治性 B 细 胞非霍奇金淋巴瘤</p>			<p>截至 2020 年 1 月，对 74 例患者的随访， ORR 为 84%，CR 为 74%；安全性方面： 10% 发生了 ≥ 3 级的 CRS，3 起治疗相关死 亡事件</p>

浙江大学， 顾臻团队	开发了一种基于“细胞仓库”的免疫细胞局部缓控释技术			在动物模型上验证了该技术能显著增强 CAR-T 细胞抗实体瘤的疗效
中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员李鹏团队、暨南大学李扬秋团队	在传统 CAR 分子内引入 DAPI 分子调动内源 NKG2D 的广谱抗原识别功能			提升 CAR-T 细胞对异质性肿瘤的靶向能力
郑州大学， 张毅团队	开创性地发明了针对多个实体肿瘤治疗的 CD276 的 CAR-T 细胞疗法		与赛德特制药有限公司签约，成果转化总金额超过 8000 万元	
中国医学科学院血液病医院，王建祥团队	研发了针对 CD19、CD33 抗原的白血病细胞的 CD19-CAR-T 及 CD33-CAR-T 技术		与中原协和以 5800 万元的价格完成了技术转让	
中山大学， 张辉教授团队	开发了有效诱导感染 HIV-1 的 CD4 T 淋巴细胞的细胞溶解的 CAR-T（VC-CAR-T）。	深圳市再生之城生物医药技术有限公司	广州市第八人民医、再生之城生物医药技术有限公司	再生之城提交了抗 HIV-1 CAR-T 注射液临床申请，并于 2020 年 7 月 30 日获受理

（资料来源：各公司网站及公开资料整理，空白部分无公开信息，截止日期 2023 年 3 月）

七、专业术语解析

客观缓解率 (Objective response rate, ORR)

是指肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例，通常指肿瘤体积缩小达到 30%并能维持 4 周以上的患者比例，即完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的比例之和。ORR 越高说明使用该治疗方法达到肿瘤缩小的患者越多。

完全缓解(Complete Response, CR)

指肿瘤完全消失超过 1 个月。

疾病控制率 (disease control rate, DCR)

是指在临床试验中，晚期或转移性癌症患者对癌症治疗有完全反应、部分反应和疾病稳定的百分比。DCR 越高，说明获益患者比例越多。

总生存期 (overall survival, OS)

从随机化分组开始，至因任何原因引起死亡的时间。OS 越长，表示患者的存活时间越长久。

外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)

是指外周血中具有单个核的细胞，包括淋巴细胞(T 细胞，B 细胞和自然杀伤细胞)和单核细胞。

肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA)

是指在肿瘤细胞或正常细胞上存在的抗原分子，包括：胚胎性蛋白、糖蛋白抗原、鳞状细胞抗原等，常用于临床肿瘤的诊断。

脱靶效应 (on-target, off-tumor)

指 CAR-T 细胞在攻击肿瘤细胞时，误伤了同样表达靶点抗原的正常组织细胞，从而引起正常组织损伤或免疫缺陷，严重时会造成患者死亡。

肿瘤异质性 (Intra-tumor heterogeneity, ITH)

指在一个肿瘤的范围內，所有肿瘤细胞和肿瘤组织都不具有单一的肿瘤特征，都具有各自相对特异的不同特征和不同的临床表现。简单的说，是指在肿瘤内部，肿瘤细胞也不完全一样，从而表达的 TAA 也不尽相同。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)

是指肿瘤细胞存在的周围微环境，包括周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎性细胞、各种信号分子和细胞外基质，肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的复杂环境。

免疫耐受 (immunologic tolerance)

是指免疫活性细胞接触抗原性物质时所表现的一种特异性的无应答状态。

细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)

也被称为细胞因子风暴，是一种因免疫细胞被激活并释放大量细胞因子而引发的严重全身炎症反应综合征，临床表现以发热和多器官功能障碍为特征。

神经毒性 (neurotoxicity, NT)

也称为 CAR-T 细胞相关性脑病综合征，发生机制尚不明确。症状可轻微（嗜睡、混乱），可严重（失语、脑病、癫痫发作、脑水肿）。严重程度因产品，而治疗措施因严重程度而异。

孤儿药认定（Orphan Drug Designation, ODD）

是 FDA 对符合条件的用于预防、治疗及诊断罕见病的药物（包括生物制品）授予的一种资格认定。获得 ODD 的药物可以享受政策上相对应的福利，如：新药物获批上市后享有 7 年市场独占权、免除 NDA/BLA 申请费、临床研究费用享受 25% 税收减免以及可能免除部分临床数据的申报要求等一系列激励政策。因此，获得孤儿药认定对于新药研发具有重要意义。

参考文献

1. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18: 71-84.
2. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017;5: 22.
3. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8: 539-551.
4. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017;4: 92-101.
5. Roddie C, O'Reilly M, Dias Alves Pinto J, Vispute K, Lowdell M. Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges. *Cytotherapy*. 2019;21: 327-340.
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378: 439-448.
7. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28: 325-332.
8. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22: 1403-1415.
9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 2531-2544.

10. Bouchkouj N, Zimmerman M, Kasamon YL, et al. FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *Oncologist*. 2022;27: 587-594.
11. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C, et al. Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2021;138: 2-2.
12. Wang ML, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 zuma-2 study. Presented at: 2019 ASH Annual Meeting, Orlando, FL, December 7-10, 2019. Abstract 754.
13. FDA approves brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-brexucabtagene-autoleucel-relapsed-or-refractory-b-cell-precursor-acute-lymphoblastic>
14. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396: 839-852.
15. FDA approves idecabtagene vicleucel for multiple myeloma. <https://bit.ly/3hjpUxz>
16. Zhu J, et al. Clinical Response of CD19 CAR-T Cells (relma-cel) in Adults with Heavily-Pre-Treated Relapsed/Refractory (r/r) Large B-Cell Lymphoma in China. ASH 2020. Abstracts 1186.
17. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17: 147-167.
18. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11: 69.

19. 党可纯,王金伟.CAR-T 细胞治疗实体瘤的挑战与应对策略[J].药学与临床研究,2022,30(06):529-535.
20. Choe JH, Watchmaker PB, Simic MS, et al. SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2021;13.
21. Hawkins ER, D'Souza RR, Klampatsa A. Armored CAR T-Cells: The Next Chapter in T-Cell Cancer Immunotherapy. *Biologics*. 2021;15: 95-105.
22. Liu Y, Liu G, Wang J, et al. Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors. *Sci Transl Med*. 2021;13.
23. Fang J, Ding N, Guo X, et al. α PD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib. *J Immunother Cancer*. 2021;9.
24. Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. *Nature*. 2022;609: 369-374.
25. Li G, Guo J, Zheng Y, et al. CXCR5 guides migration and tumor eradication of anti-EGFR chimeric antigen receptor T cells. *Mol Ther Oncolytics*. 2021;22: 507-517.

行业图谱研究项目

一、项目目标和定位

行业图谱是清华大学五道口金融学院资本市场与公司金融研究中心基于科技成果转化研究的一项子课题，聚焦于科技成果这一核心要素，从技术链视角切入展开的研究项目。科技成果的转化需要对科技成果有清晰、准确、深刻的认识和理解，能够解析科技成果所包含的学术价值、社会价值、经济价值和人文价值等，从而探索科技成果的未来应用场景，以跨越从 0 到 1 的商业性转化，通过不断理解优化实现社会产业化，并最终成为科技推动社会发展的历史进程。

然而，由于科技天然具有强大的认知壁垒，其先进性、创新性的特点，使得科技成果面临非专业人士看不懂、不敢判断的知识窘境。在成果转化的操作路径中，执行者可分类为三方：成果供给方、成果接收方及连接双方的中介服务机构。除了成果供给方之外，成果接收方和中介服务机构都面临着知识窘境。成果供给方是科技成果的发明人、创造者，对科技成果的学术价值拥有深度认知，但缺乏商业经验和分析社会需求的能力，很难独立实现成果的成功转化；成果接收方是进行成果商业化、产业化的企业，对社会需求敏感，善于进行商业价值的探索，但由于不具备深厚的科研基础，不能对科技成果进行技术层面的准确分析和判断，影响执行效率；中介服务机构虽然具备政策分析、法律服务等领域的专业能力，但同样面临看不懂技术的知识窘境，导致出现无效推介、不合理的专利布局、未来的专利纠纷等潜在危机。这一需求的断层也间接性地影响经济学称之为成果转化“死亡之谷”时期的存在。因此，如何准确认识科技成果，正确判断科技成果的技术领先度，理解科技成果所处的行业地位和产业链发展格局，对于提高科技成果转化具有极其重要的价值。

本研究以国家十四五规划为导向，重点关注与国家战略需求发展相关的重大创新领域。集中在人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等前沿领域。对基础科研方向进行应用场景的细分，将相关可转化/转化中的科技成果进行技术链条的梳理，通过专业性的技术解构和解析，形成高逻

辑性、易理解性的技术图谱；并在此基础上，对科技成果产业化应用现状进行行业研究和分析，以全球视野定位领先梯队中的科创企业和学术团队的技术实力。通过行业图谱的研究，不仅可以清晰定位高新技术企业的技术竞争力，而且能够对我国相关行业现状和未来方向有更准确的认识。既为科技成果转化提供了专业性知识体系支撑，也有助于指导城镇产业化发展布局、推动产业链融通创新、引导创业投资基金对“硬科技”的积极性及鼓励金融支持创新体系的建设。

二、研究方法

方法学上，行业图谱研究将进行学科领域分级细化，再对技术在应用场景方向上进行详细分级和解构：

（一）一级分类：从应用产业所属学科的角度，以国家十四五规划为导向，重点关注影响国家安全和全局的基础核心领域，包括人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等。

（二）二级分类：对技术对象进行分类。比如生命科学中包括疫苗、新生物材料、细胞治疗、人工智能、基因技术等技术对象，择一进行技术应用方向分析和流程解析。

1、应用方向的技术流程全景

即对某一技术对象在一个应用方向上的技术流程全景图，从研发到生产、上市的全流程。如新药的研发生产及上市的整体概况图。

2、应用方向的技术产品细分类

对技术对象在此应用方向上所形成的产品种类进行细分，并提炼属性/功能的特点。比如机器学习和深度学习算法在多肽合成、虚拟筛选、毒性预测、药物监测和释放、药效团建模、定量构效关系、药物重定位、多药理和生理活性等药物发现过程。

3、应用方向上某一细分产品的技术开发流程

从上一级分类产品中选定一个细分产品，一般是现阶段技术发展最先进的产品，针对其所应用的场景相关技术开发/生产全流程进行解析和描述。比如：新药研发中蛋白质折叠和蛋白质相互作用的人工智能预测技术，其生产流程及其中核心技术环节。

4、领先级国际科创企业及学者团队定位

将国际国内最领先的科创企业进行技术平台和产品性能的比较分析，并将其所具备的技术优势定位于上述图谱中。将国内外学者团队的领先性研究成果/转化状态进行分析，并定位于上述图谱中。比如：国际先进的自动驾驶企业如 Waymo、Cruise、Mobileye、Luminar 的优势技术平台。

三、研究报告形式

行业图谱以结构化脑图为基础形式，辅以文字报告进行解释说明。文字报告的内容框架包括：

概览：概述图谱传递的信息内容、解答的技术问题和目的。

科学背景简述：描述图谱行业背景、技术流程、关键技术平台和竞争点的细节、技术应用的例证及国内外行业发展现状，对图谱做详细内容的补充说明。

专业术语解析：针对重点专业术语进行概念解释。

参考文献。

免责声明

本报告由清华大学五道口金融学院资本市场与公司金融研究中心（以下统称“研究中心”）编写。本报告仅供研究使用，并非为提供咨询意见而编写。本报告中的信息均来源于本研究中心认为可靠的已公开资料，但研究中心及其关联机构对信息的准确性及完整性不做任何保证。本报告的版权仅为研究中心所有，如需转载，请注明本文为本研究中心的著作。

（作者：朱雅姝为清华大学五道口金融学院资本市场与公司金融研究中心高级研究专员。安砾为清华大学五道口金融学院副教授、博士生导师，清华大学五道口金融学院资本市场与公司金融研究中心副主任。）

联系人：朱雅姝

邮箱：zhuysh@pbcfsf.tsinghua.edu.cn
