

# 基因编辑与基因治疗，疾病治疗的新蓝海

## ——精准医疗系列深度报告（二）

✍️ : 执业证书编号: S0860510120006  
☎️ : 021-80108133  
✉️ : jiangfan@stocke.com.cn

### 行业评级

医药生物

看好

### 报告导读

在国内外政策和资金的大力支持下，以 CRISPR 基因编辑技术为首的基因治疗技术快速发展，世界级制药企业不断布局基因编辑与基因治疗领域，临床结果可喜。我们认为 2016 年会是基因治疗快速发展的时期，值得投资者积极关注。

### 相关报告

1 《投资 CAR-T 与 TCR-T 细胞治疗，挖掘千亿市场“驱动因素”》2016.04.18

### 投资要点

#### □ 看好国内外政策和资金支持

2015 年底，白宫再次发布《美国创新新战略》，报告中明确把包括基因治疗在内的精准医疗作为美国在医疗领域的未来发展战略。中国包括基因治疗在内的精准医疗计划将在 2016 年启动。在全世界看好精准医疗的大背景下，市场对基因治疗相关公司充满了信心。

#### □ 看好新技术促进基因治疗发展

以 CRISPR 基因编辑技术为首的相关基因治疗技术快速发展，使得基因治疗更加安全，适应症范围由最初用于单基因遗传性疾病的治疗扩大到 6000 多种疾病。随着对普通疾病治疗的推进，基因治疗技术将日益成熟并实现巨大盈利。世界级医药公司已经布局基因治疗，将会大大推动临床三期项目的商业化。相信不久后会迎来基因治疗产品上市的爆发期。

#### □ 看好 A 股上市公司在基因治疗领域布局

基因治疗公司在美国股市上的表现抢眼：基因治疗龙头企业 Bluebirdbio 上市一年半，股价涨幅高达十倍；CRISPR 发明者张峰创办的 Editas Medicine 公司，上市首月涨幅超过 130%。

国内涉及基因编辑和基因治疗的公司主要包括：安科生物、香雪制药、姚记扑克、劲嘉股份、东富龙、中源协和、银河生物、澳洋科技等。建议关注上市公司在基因治疗上的布局，包括合作、投资和独立研究，以及公司的临床进展。

报告撰写人：杨云

数据支持人：蒋凡

## 正文目录

<b>1. 研究不断突破，基因治疗时代即将到来</b>	<b>6</b>
1.1. 癌症的基因治疗	11
1.2. 心血管疾病的基因治疗	18
1.3. 遗传病的基因治疗	21
1.4. 神经变性疾病基因治疗	24
1.5. 类风湿关节炎的基因治疗	27
1.6. 基因治疗失明	27
1.7. 慢性疼痛的基因治疗	29
1.8. X-连锁性肾上腺脑白质营养不良的基因治疗	30
1.9. 基因治疗艾滋病	31
1.10. 耳聋的基因治疗	32
1.11. 基因治疗抗衰老	33
1.12. 糖尿病的基因治疗	33
<b>2. 基因治疗成功的基石——基因编辑技术的突飞猛进</b>	<b>34</b>
2.1. 基因治疗载体：安全和高效是关键	错误！未定义书签。
2.2. 基因编辑技术的发展：激动人心的 CRISPR	36
2.2.1. 第一代基因编辑技术：锌指核酸酶 ZFNs	38
2.2.2. 第二代基因编辑技术：转录激活子样效应因子核酸酶 TALEN	38
2.2.3. 第三代基因编辑技术：CRISPR-Cas9	39
2.2.4. CRISPR/Cas——应用前景广阔	40
2.2.5. CRISPR 和细胞治疗（CAR-T）的结合：最先进的肿瘤治疗技术	42
2.2.6. 中国 CRISPR 研究处于世界先进水平	43
2.2.7. NgAgo-gDNA 基因编辑技术：完胜 CRISPR-Cas9	44
2.3. 基因治疗待解决问题	44
2.3.1. 靶向性低	44
2.3.2. 基因治疗的安全性	45
2.3.3. 基因治疗的适当表达	45
<b>3. 各国政策和监管措施</b>	<b>45</b>
3.1. 美国：政策支持，严格监管	45
3.2. 中国：政策积极，规定过于简单	47
3.3. 欧洲及其他	48
3.4. 基因治疗价格：研发成本高+罕见病稀少的患者人数——“百万一针”	49
<b>4. 基因治疗相关公司股市表现</b>	<b>51</b>
4.1. Blubirdbio 一年半的时间涨幅高达十倍	51

4.2. Uniqure 罕见病实验数据良好，股价暴涨 20%.....	51
4.3. UniQure 基因治疗 B 型血友病试验结果积极致股价暴涨 22% .....	52
4.4. AGTC 公司 2015 年 7 月 2 日股票上涨 17% .....	52
4.5. EDIT 公司上市首月，涨幅超过 130% .....	53
<b>5. 基因治疗及基因编辑相关公司 .....</b>	<b>53</b>
5.1. Bluebird Bio: 治疗领域的龙头公司 .....	54
5.2. Uniqure ( QURE ): 产品 Glybera 已上市 .....	55
5.3. Celladon ( CLDN ): 将基因疗法运用于晚期心衰患者 .....	56
5.4. Applied Genetic Technologies Corp ( AGTC ): 治疗罕见的眼科遗传病 .....	56
5.5. Avalanche Biotchnologies ( AAVL ): 针对湿性眼底黄斑病变及其预防 .....	57
5.6. 最早 IPO 的 CRISPR 公司——Editas Medicine .....	58
5.7. CRISPR Therapeutics .....	58
5.8. Intellia Therapeutics .....	58
5.9. 世界级药企加快对因治疗布局: 合作、投资、购买和独立研发 .....	59
5.9.1. 葛兰素史克: Stimvelis 在欧洲上市 .....	59
意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院 ( San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy ) 在《Science》杂志上发表文章，公布了他们对于 ADA-SCID 的治疗结果，并证明没有致癌性。 .....	59
葛兰素史克公司与意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院 ( San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy ) 开展合作，获得了基因药物 Stimvelis 的许可。 .....	59
5.9.2. 拜耳: 购买 Dimension Therapeutics 公司治疗血友病的基因疗法项目 .....	60
5.9.3. 辉瑞: 自主开发+合作 .....	60
5.10. 国内企业和研究团队 .....	62
<b>6. 主要观点 .....</b>	<b>65</b>

## 图表目录

图 1: 全球基因治疗 1996-2016 年 SCI 文献历年趋势图 .....	6
图 2: 全球基因治疗 1996-2016 年专利历年趋势图 .....	7
表 1: 全球基因治疗专利主要申请机构 .....	7
图 3: 全球基因治疗 1989-2012 年临床研究数量 .....	8
图 4: 全球基因治疗临床研究地域分布 .....	8
图 5: 临床基因治疗试验适应症分析 .....	9
图 6: 全球基因治疗临床试验基因类型 .....	9
图 7: 截止 2012 年全球基因治疗临床试验进展 .....	10
图 8: 基因治疗分类 .....	10
图 9: 基因治疗过程 .....	11
图 10: 基因治疗历史大事件 .....	11

表 2: RNA 干扰在肿瘤上的部分临床研究	12
图 11: 世界上第一个癌症基因治疗药物——“今又生”	13
表 3: 免疫基因治疗肿瘤的部分临床研究	13
表 4: 自杀基因治疗肿瘤的部分临床研究	14
图 12: 基因疗法治愈耐药性白血病	14
表 5: 肿瘤耐药相关靶点和作用机制	15
图 13: 溶瘤病毒特异性杀死肿瘤细胞	16
图 14: 获批上市的溶瘤病毒制剂 Imlygic	16
表 6: 正在进行临床实验的溶瘤病毒	17
表 7: 溶瘤病毒治疗肿瘤的部分临床研究	17
表 8: 基因治疗动脉粥样硬化部分临床研究	18
图 15: 基因治疗心衰靶点	19
表 9: 基因治疗心力衰竭的部分临床研究	19
表 10: 血管新生治疗缺血性心脏病的部分临床研究	20
图 16: 基因治疗心律失常	20
表 11: 基因治疗 $\beta$ 型地中海贫血的部分临床研究	21
图 17: 通过基因治疗的 6 位血友病患者凝血因子 IX 升高	22
表 12: 基因治疗血友病的部分临床研究	23
表 13: 基因治疗杜氏肌营养不良的部分临床研究	24
图 18: ProSavin 治疗帕金森病	25
表 14: 基因治疗帕金森氏病的部分临床研究	25
图 19: 基因治疗阿尔茨海默病临床 I 期结果	26
表 15: 基因治疗阿尔茨海默症的部分临床研究	26
表 16: 基因治疗类风湿关节炎的部分临床研究	27
图 20: 首位通过基因治疗复明的先天性黑蒙症患者科里·哈斯	28
图 21: 基因治疗的失明患者 Corey Haas	28
图 22: 基因治疗“无脉络膜症”	29
表 17: 基因治疗失明的部分临床研究	29
表 18: 基因治疗缓解疼痛的部分临床研究	30
图 23: 基因治疗肾上腺脑白质营养不良	30
表 19: 基因治疗肾上腺脑白质营养不良的部分临床研究	30
图 24: 基于 CCR5 的基因治疗艾滋病	31
表 20: 基因治疗 HIV 的部分临床研究	31
图 25: 遗传性耳聋有望通过基因治疗治愈	32
图 26: 通过基因治疗“逆转”衰老的 Elizabeth Parrish	33
图 27: 糖尿病大鼠进行基因治疗后的血糖含量明显降低	33
图 28: 基因治疗载体分类	错误! 未定义书签。
图 29: 不同载体基因治疗图示	35
图 30: 基因治疗临床试验使用载体比例	35
表 21: 基因治疗临床载体对比	36
图 31: 自然状态下的同源重组	37
图 32: 核酸干扰 (RNAi) 技术	37
图 33: 锌指核酸酶技术原理	38
图 34: TALEN 技术原理	38

图 35: 小女孩 Layla 的白血病通过 TALENs 技术治愈 .....	39
图 36: CRISPR- Cas9 编辑 DNA 结构示意图 .....	39
表 22: 三种基因编辑技术比较 .....	40
图 37: CRISPR/Cas9 体外和体内两种应用形式 .....	40
图 38: CRISPR-Cas 和基因编辑发展过程 .....	41
图 39: CRISPR-Cas 的应用 .....	41
图 40: CRISPR-Cas9 技术在未来的应用 .....	42
图 41: 幸运女孩 Emily Whitehead .....	42
表 23: 基因编辑相关合作 .....	43
图 42: CRISPR/Cas9 系统突变的基因工程猴 .....	43
图 43: 韩春雨 (中) 及其合作者沈啸 (左)、高峰 (右) .....	44
表 24: 基因治疗靶向转导载体 .....	44
表 25: 基因治疗靶向转录载体 .....	45
表 26: 美国基因治疗相关政策法规或指南文件 .....	46
表 27: 中国基因治疗相关政策法规或指南文件 .....	47
表 28: 德国基因治疗相关政策法规或指南文件 .....	48
表 29: 日本基因治疗相关政策法规或指南文件 .....	48
表 30: 澳大利亚基因治疗相关政策法规或指南文件 .....	49
图 44: Glybera——西方世界首例基因疗法 .....	49
图 45: 基因治疗发展趋势 .....	50
表:31: 基因治疗药物价格 .....	51
图 46: Blubirdbio 一年半的时间涨幅高达十倍 .....	51
图 47: Uniqure 罕见病实验数据良好, 股价暴涨 20% .....	52
图 48: UniQure 基因治疗 B 型血友病试验结果积极致股价暴涨 .....	52
图 49: AGTC 公司 2015 年 7 月 2 日股票上涨 17% .....	52
图 50: EDIT 公司上市一个月, 涨幅超过 130% .....	53
图 51: Bluebird Bio 在研项目进展 .....	54
表 32: Bluebird Bio 部分临床研究 .....	54
图 52: UniQure 在研项目进展 .....	55
表 33: Celladon 部分临床研究 .....	56
图 53: AGTC 在研项目进展 .....	57
表 34: AGTC 部分临床研究 .....	57
表 35: AAVL 部分临床研究 .....	58
表 36: 葛兰素史克与意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院的合作过程 .....	59
表 37: 葛兰素史克在基因治疗的布局 .....	60
表 38: 拜耳在基因治疗的布局 .....	60
表 39: 辉瑞在基因治疗的布局 .....	60
表 40: 世界级药企在基因治疗的布局 .....	61
表 41: 国内基因治疗相关信息汇总 .....	62
表 41: 已经获批的基因治疗产品 .....	63
表 42: 部分临床三期基因治疗产品 .....	64

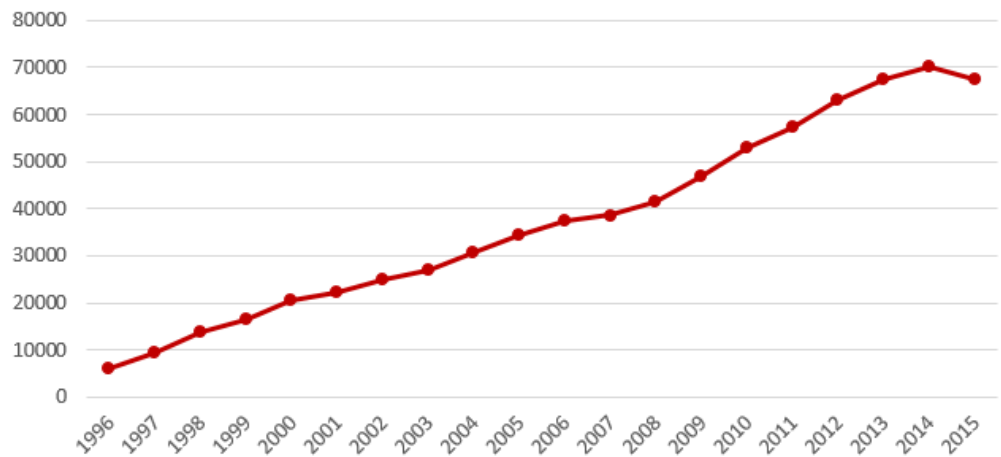
## 1. 研究不断突破，基因治疗时代即将到来

**基因治疗 (gene therapy):** 指用 (正常或野生型) 基因导入人体的细胞, 使其发挥生物学效应, 从而达到治疗疾病目的的技术方法。基因治疗是随着 20 世纪七八十年代 DNA 重组技术、基因克隆技术等成熟而发展起来的最具革命性的医疗技术之一, 它是以改变人的遗传物质为基础的生物医学治疗手段, 在重大疾病的治疗方面显示出了独特的优势。

经过近 30 年的发展, 基因治疗已经由最初用于单基因遗传性疾病的治疗扩大到 6000 多种疾病, 如艾滋病、乙肝、癌症、镰刀贫血症、血友病、黏多糖贮积症 III 型、遗传性精神病、感染性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和代谢性疾病等。基因治疗技术的突破使得基因治疗入选 *Science* 杂志 2009 年度十大突破之一, 并发表了专栏文章 “A Comeback for Gene Therapy”。

图 1: 全球基因治疗 1996-2016 年 SCI 文献历年趋势图

通过对 SCI 数据库的文献计量研究发现, 近 20 年来, 相关研究呈现持续上升趋势, 说明此领域的研究关注度持续上升, 研究热点问题较多。



资料来源: 德温特、浙商证券研究所

图 2：全球基因治疗 1996-2016 年专利历年趋势图

截止 2016 年 5 月，全球共有关于基因治疗的专利 42213 件。基因治疗专利从 1998-1999 年的 1730 件开始，快速增加。在 2003-2004 年，一年申请专利 9615 件。随后开始降低，并保持稳定。主要原因是 20 世纪 90 年代后期高科技泡沫。



资料来源：德温特、浙商证券研究所

在世界范围内，基因治疗专利申请量排名前 10 位的专利申请人中，有 6 个是美国的研究机构和公司，占有绝对优势。排名第 7 的是上海 Bode 基因开发有限公司，拥有 399 件专利，是我国唯一进入前十的机构。但是其专利大部分是 2002 年以前申请的，当时正处于基因开发热潮中，后续基本没有专利跟进。

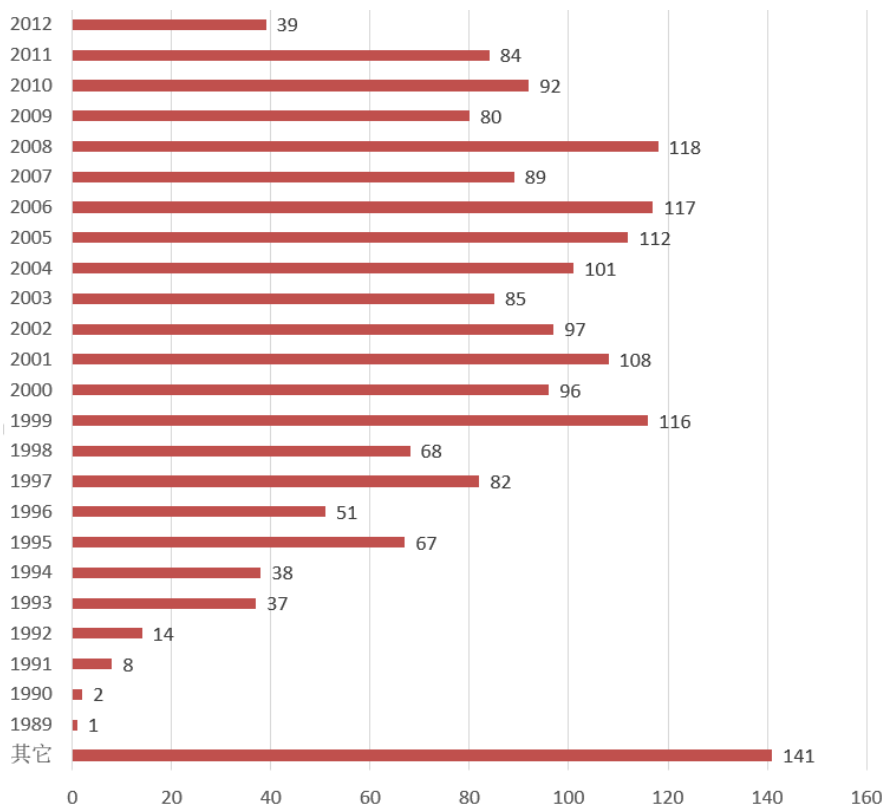
表 1：全球基因治疗专利主要申请机构

序号	公司名称	国家	相关专利申请数/件	所占百分比
1	GENENTECH INC	美国	1954	4.629 %
2	HUMAN GENOME SCI INC	美国	671	1.590 %
3	UNIV CALIFORNIA	美国	606	1.436 %
4	MILLENNIUM PHARM INC	日本	570	1.350 %
5	PIONEER HI-BRED INT INC	英国	525	1.244 %
6	US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICES	美国	493	1.168 %
7	BODE GENE DEV CO LTD SHANGHAI	中国	399	0.945 %
8	ISIS PHARM INC	美国	386	0.914 %
9	BAYER HEALTHCARE AG	德国	382	0.905 %
10	MONSANTO TECHNOLOGY LLC	美国	380	0.900 %

资料来源：德温特、浙商证券研究所

图 3：全球基因治疗 1989-2012 年临床研究数量

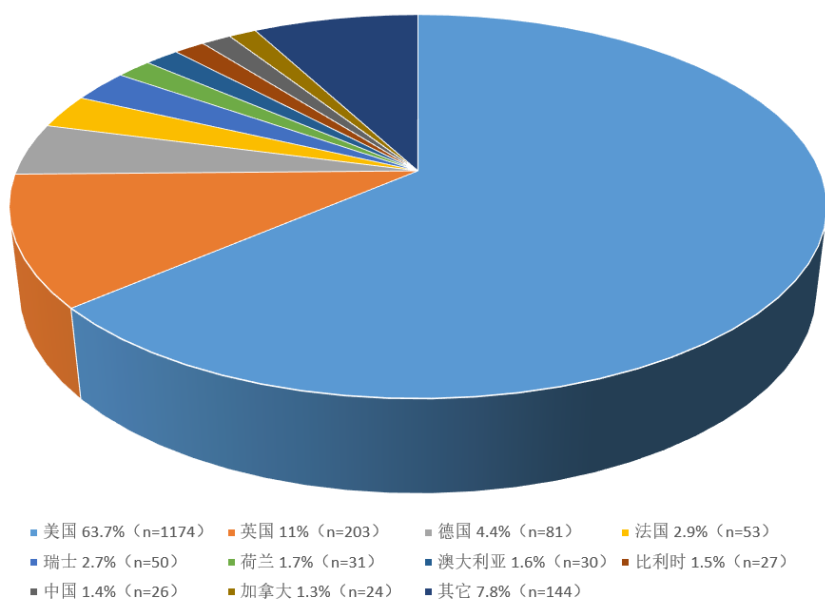
截止 2012 年 6 月，全球 31 个国家，共计 1843 项基因治疗的临床实验已经获批。2005 年、2006 年和 2008 年是基因治疗表现强劲的年份。由于滞后性，2012 年数据存在误差。



资料来源：J Gene Med、浙商证券研究所

图 4：全球基因治疗临床研究地域分布

全球 31 个国家中，美国临床研究数量为 1147 件，占全部总数的 63.7%，占有绝对优势。我国只有 26 项，占 1.4%。

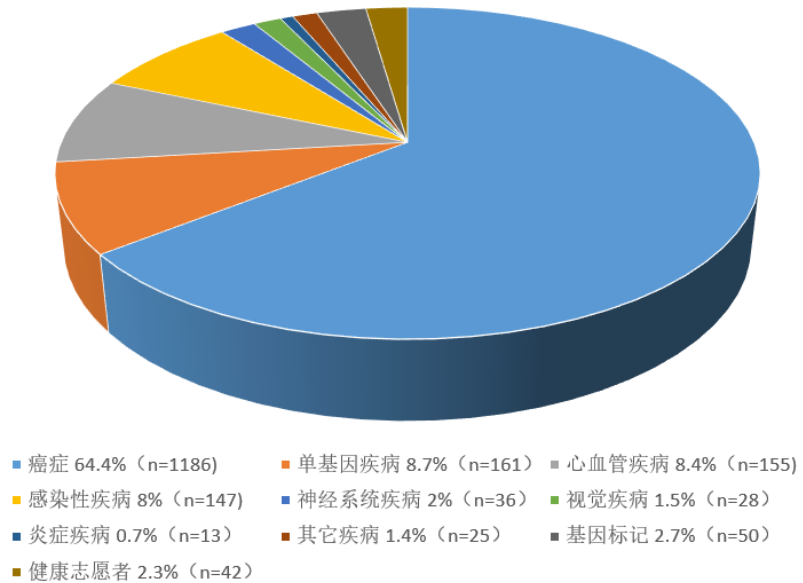


资料来源：J Gene Med、浙商证券研究所



图 5：临床基因治疗试验适应症分析

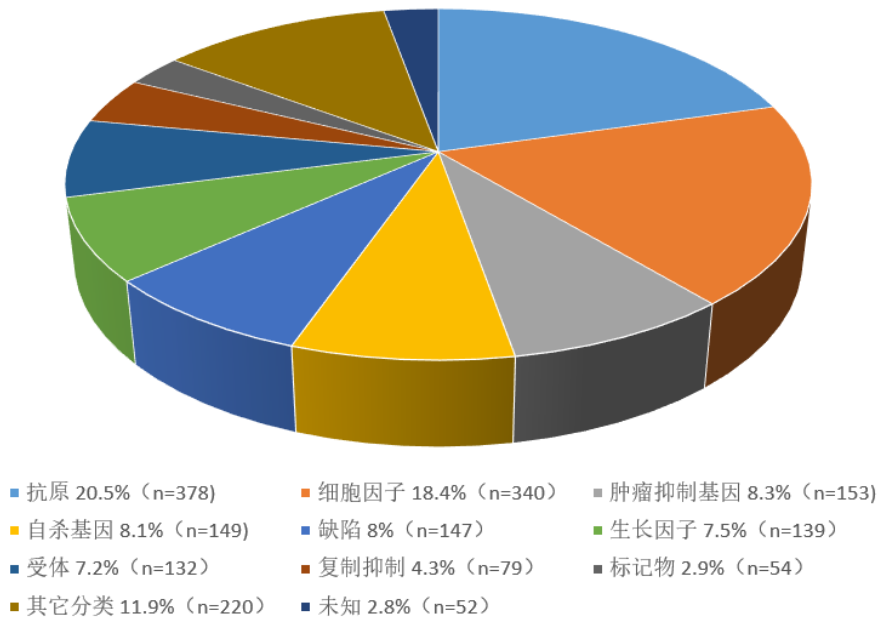
适应症分析：在所有的临床研究项目中，恶性肿瘤占据了首位，占总数的 64.4%。



资料来源：J Gene Med、浙商证券研究所

图 6：全球基因治疗临床试验基因类型

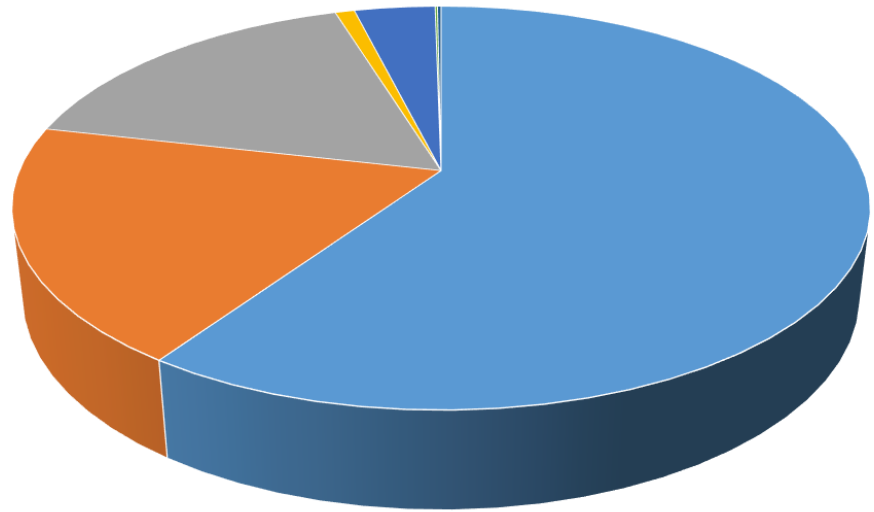
在全球基因治疗的实验中，基因类型使用最多的是：抗原、细胞因子、肿瘤抑制基因和自杀酶，这四项占了 55.3%，这些主要是用于癌症的治疗。生长因子占据了 7.5%，主要被用于治疗心血管疾病。



资料来源：J Gene Med、浙商证券研究所

图 7：截止 2012 年全球基因治疗临床试验进展

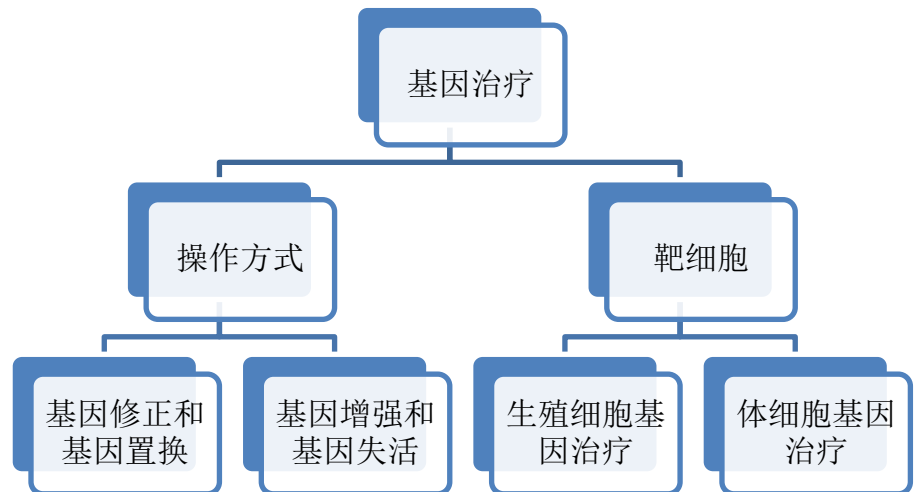
在全球基因治疗的实验中，截至 2013 年底，近 2 000 项基因疗法试验中，有大约 5% 到达了 III 期临床阶段。



■ Phase I 59.6% (n=1098) ■ Phase I/II 19% (n=350) ■ Phase II 16.7% (n=307) ■ Phase II/III 0.9% (n=16)  
■ Phase III 3.6% (n=67) ■ Phase IV 0.1% (n=2) ■ 其它 0.2% (n=3)

资料来源：J Gene Med、浙商证券研究所

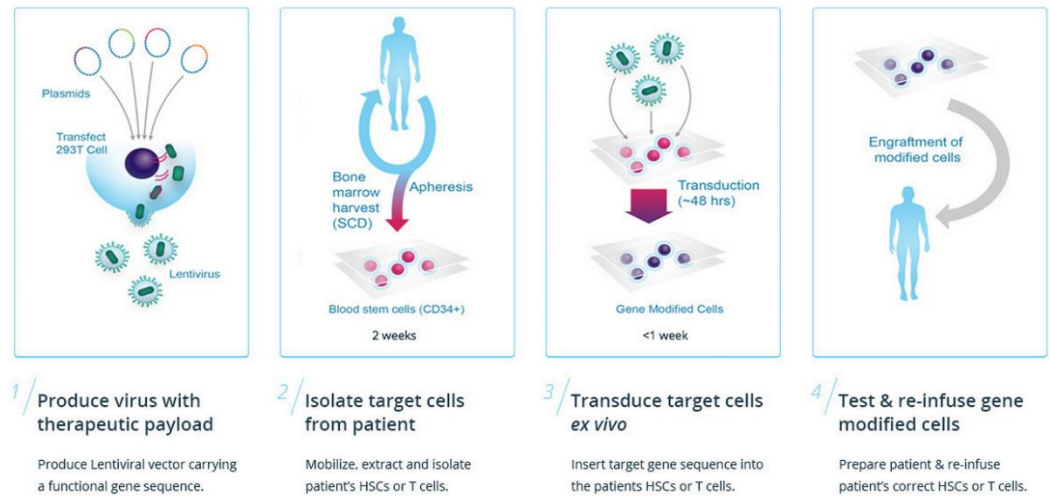
图 8：基因治疗分类



资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

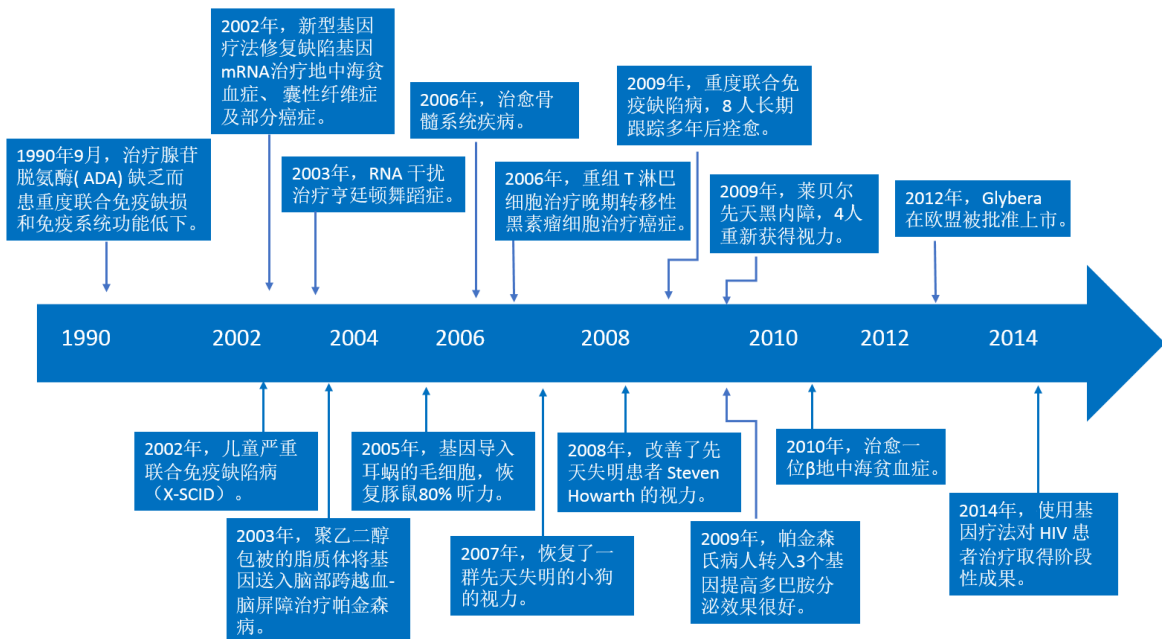
图 9：基因治疗过程

治疗过程：1、生产带有目的基因的病毒；2、从病人体内分离靶细胞；3、体外转染；4、把病毒转染的靶细胞回输病人体内。



资料来源：Bluebirdbio、浙商证券研究所

图 10：基因治疗历史大事件



资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 1.1. 癌症的基因治疗

肿瘤作为人类健康的第一大杀手，患病比例高，患者人数众多。肿瘤的治疗方法包括：手术、化疗、放疗以及新兴的生物治疗。基因治疗也作为一种新兴生物治疗手段，成为研究热点。目前世界上基因治疗方案用于临床实验，其中用于癌症的占63%。肿瘤的基因治疗主要包括：基因沉默治疗、抑癌基因治疗、免疫基因治疗、自杀基因疗法、抑制肿瘤血管生成基因治疗、肿瘤多药耐药基因治疗、抗端粒酶疗法和多基因联合疗法等。

**基因沉默治疗:** RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 是指在进化过程中高度保守的、由双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 诱发的、同源 mRNA 高效特异性降解的现象。研究表明, 一些重要的信号通路和基因在肿瘤的发生发展中起关键作用。因此, 应用 RNAi 技术降低这些信号通路里的关键分子及一些重要的癌基因的表达水平, 是一种非常有效的策略。RNAi 可以特异性地抑制癌细胞内致癌基因表达, 而不影响正常细胞的基因表达。其中小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 可以产生多基因沉默的效果, 从发现到现在短短十几年时间内, 很多学者、生物公司和制药公司已经开始广泛利用 siRNA 治疗肿瘤。

2008 年美国 Calando Pharmaceuticals 公司申请的治疗实体肿瘤的 siRNA 药物 CALAA-01 被 FDA 批准进入临床一期实验, 是首例 siRNA 药物治疗癌症的临床试验。2009 年 7 月德国 Silence Therapeutics 公司开展的靶向实体瘤的 RNA 干扰的临床一期试验结果显示: 24 名患者经过 Atu027 药物多次治疗后, 9 名患者病情稳定, 6 名有较好的疗效, 其余患者正在接受治疗。

**表 2: RNA 干扰在肿瘤上的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
CALAA-01 (Calando Pharmaceuticals 公司)	实体瘤	Phase 1	NCT00689065	终止
Atu027 (Silence Therapeutics 公司)	胰腺导管癌	Phase 1 Phase 2	NCT01808638	完成
Atu027 (Silence Therapeutics 公司)	晚期实体瘤	Phase 1	NCT00938574	完成
TKM-080301 (Arbutus Biopharma Corporation 公司)	肾上腺皮质癌	Phase 1 Phase 2	NCT01262235	完成
TKM-080301 (Arbutus Biopharma Corporation 公司)	肝癌	Phase 1 Phase 2	NCT02191878	2016 年 4 月
TKM 080301	结直肠癌、胰腺癌肝转移、胃癌肝转移、乳腺癌肝转移、卵巢癌肝转移	Phase 1	NCT01437007	完成

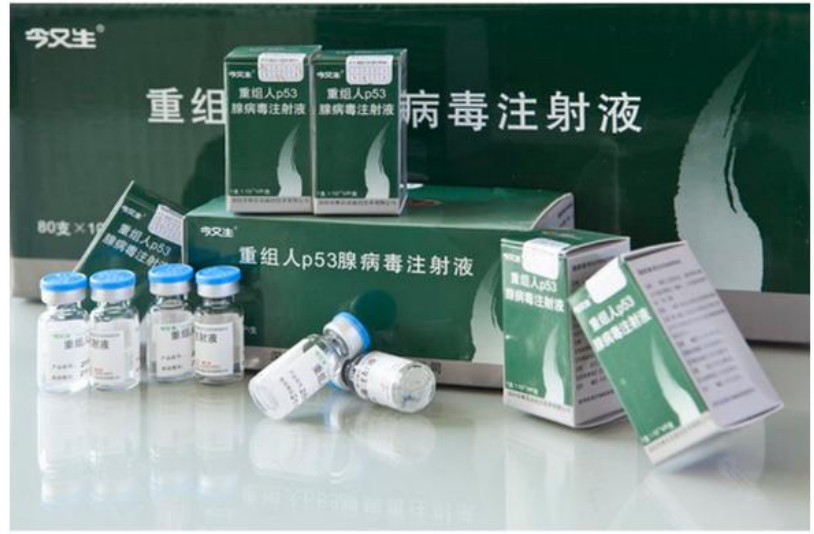
资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**抑癌基因治疗:** 抑癌基因 (tumor suppress gene) 也称为抗癌基因, 在被激活的情况下它们具有抑制细胞增殖的作用, 但在一定情况下被抑制或丢失后可减弱甚至消除抑癌作用。目前已分离克隆出 20 余种抑癌基因, 例如 p53 基因。

研究人员将江苏省肿瘤医院介入科晚期肝癌患者 48 例, 分为治疗组 30 例, 一般化疗组 (对照组) 18 例。皮下埋植药盒系统, 根据造影表现决定灌注药物的靶动脉。治疗组在靶动脉注入 p53 基因 1012 VP, 加羟基喜树碱 20mg, 每周 1 次, 连用 3 周为 1 疗程。对照组给予羟基喜树碱 20mg 靶动脉灌注。观察两组病人治疗前后生存时间、生存质量及肿瘤血清指标甲胎蛋白等。结果显示: 1 个月后, 生存率为 (治疗组/对照组) 96.6%/94.4%; 3 个月后, 生存率为 (治疗组/对照组) 83.3%/55.6%; 6 个月后, 生存率为 50.0%/11.1%; 9 个月后, 生存率为 23.3%/0%; 12 个月后, 生存率为 6.67%/0%。说明了基因治疗的有效性。

图 11：世界上第一个癌症基因治疗药物——“今又生”

国产的重组人 p53 腺病毒本身具有一定的治疗效果，而且结合手术、化疗和放疗，有更显著的疗效。国产的重组人 p53 腺病毒注射液（商品名“今又生”）已经在我国上市，是世界上第一个癌症基因治疗药物。



资料来源：赛百诺、浙商证券研究所

**免疫基因治疗肿瘤：**最常用的肿瘤免疫基因治疗是将细胞因子导入体细胞，制造利于提高抗肿瘤免疫应答的微环境，从而达到肿瘤治疗的作用。

表 3：免疫基因治疗肿瘤的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
IL-2 基因治疗	头颈部癌	Phase 2	NCT00006033	完成
IL-2 基因插入神经母细胞瘤	神经母细胞瘤	Phase 1	NCT00002748	完成
CD40 配体和 IL-2 基因治疗	白血病	Phase 1	NCT00058799	完成
IL-2 基因治疗	成神经细胞瘤	Phase 1 Phase 2	NCT00703222	2024 年 3 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**自杀基因治疗肿瘤：**自杀基因 (suicide gene)，是指将某些病毒或细菌的基因导入靶细胞中，其表达的酶可催化无毒的药物前体转变为细胞毒物质，从而导致携带该基因的受体细胞被杀死，此类基因称为自杀基因。自杀基因治疗系统的种类很多，主要包括单纯疱疹病毒胸苷激酶/丙氧鸟苷 (HSV-tk/GCV) 系统、胞嘧啶脱氨酶/5-氟胞嘧啶 (CD/5-FC) 系统、带状疱疹病毒胸腺嘧啶激酶/阿糖甲氧基嘌呤 (VZV2tk/Ara2M) 系统、硝基还原酶/CB1954 (NTR/CB1954) 系统、ICE 基因等。

Tocagen 公司的 Toca 511 和 Toca FC 联合疗法获 FDA 孤儿药地位授权，用于治疗恶性胶质瘤。在该联合疗法中，Toca 511 是一种逆转录病毒复制载体，可将胞嘧啶脱氨酶 (CD) 的基因选择性地递送入癌细胞。在 Toca511 遍布肿瘤后，可表达 CD 基因的癌细胞就能将氟胞嘧啶 (5-FC) 转化成抗癌药物 5-氟尿嘧啶 (5-FU)，进而介导肿瘤细胞程序性死亡，并增强机体对肿瘤的免疫应答。Toca 511 和 Toca FC 联合疗法于 2015 年开展 II 期和 III 期临床试验，根据临床中期报告显示，经联合治疗后，恶性胶质瘤患者中期存活率达到 13.8 个月，优于 7 个月的中期存活率历史基准点，表现出较好的临床疗效。

表 4：自杀基因治疗肿瘤的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
HSV-TK 腺病毒基因治疗	原发性脑瘤	Phase 1	NCT00002824	完成
HSV-TK 基因治疗	恶性血液肿瘤	Phase 1 Phase 2	NCT00423124	完成
5-FC 基因治疗	神经胶质瘤、成人胶质母细胞瘤	—	NCT01172964	完成
Toca 511 (Tocagen 公司)	复发性脑瘤	Phase 1	NCT01985256	2016 年 7 月
Toca 511 和 Toca FC 联合(Tocagen 公司)	转移性结直肠癌、转移性肾细胞癌、转移性黑色素瘤、脑转移	Phase 1	NCT02576665	2016 年 11 月
Toca 511 和 Toca FC (Tocagen 公司)	胶质母细胞瘤、间变型星形细胞瘤	Phase 2 Phase 3	NCT02414165	2017 年 11 月
Toca 511 和 Toca FC (Tocagen 公司)	新诊断的神经胶质瘤 (HGG)	Phase 1	NCT02598011	2022 年 11 月
Toca 511 (Tocagen 公司)	胶质母细胞瘤、间变型星形细胞瘤、星形细胞瘤	Phase 1	NCT01470794	2016 年 7 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**肿瘤耐药基因治疗：**化疗是目前临床上治疗恶性肿瘤的最重要手段之一，然而由于肿瘤细胞常常会对化疗药物产生耐药而导致患者对治疗不再敏感，最终导致化疗失败甚至疾病复发。根据肿瘤细胞的耐药特点，耐药可分为原药耐药 (PDR) 和多药耐药 (MDR) 两大类。原药耐药 (PDR) 是指对一种抗肿瘤药物产生抗药性后，对非同类型药物仍敏感；多药耐药性 (multiple drug resistance, MDR) 是指一些癌细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性，同时对其他非同类药物也产生抗药性，是造成肿瘤化学药物治疗 (化疗) 失败的主要原因。

图 12：基因疗法治愈耐药性白血病

2015 年，英国研究者采用基因疗法，成功治愈了一个患有耐药性白血病的一岁女孩。Layla 患有急性淋巴细胞白血病中较有侵略性的一种，进行了数轮化疗，随后又进行了骨髓移植治疗，但均无效。Layla 被注入一小瓶 1ml Ucart19 的基因改造细胞，得到了治疗结果。



资料来源：环球科学、浙商证券研究所

**表 5：肿瘤耐药相关靶点和作用机制**

名称	机制
氢叶酸还原酶（DHFR）和 DNA 损伤修复相关酶	化疗药致使 DNA 损伤，DNA 修复能力的增强可以增加其对化疗药的耐药程度。
P-糖蛋白	P-糖蛋白一旦与抗肿瘤药物结合，通过 ATP 提供能量，就可将药物从细胞内泵出细胞外，使药物在细胞内浓度不断下降，并使其细胞毒作用减弱直至散失，出现耐药现象。
谷胱甘肽 S-转移酶（GSTs）	GSTs 是一种广泛分布的二聚酶，它可以单独或与谷胱甘肽一起参与许多环境毒素的代谢、解毒。正常情况下可作为一种保护机制使细胞免受损害，而肿瘤细胞可以通过调节 GSH 水平、增加 GST 活性等加速化学药物的代谢。
拓扑异构酶 II	DNA 复制时必需的酶，在数量和功能上的改变可能是产生细胞耐药的机制。
蛋白激酶 C（PKC）	PKC 有 12 种类型，各亚型具有不同的组织表达和特定的细胞定位，其中 PKC $\alpha$ 和 PKC $\theta$ 与肿瘤多药耐药的的关系最为密切。
多药耐药相关蛋白 MRP	MRP 能介导药物中的谷胱甘肽硫共轭物、葡萄糖醛酸甙共轭物和硫酸盐共轭物排出细胞。
肺耐药蛋白（LRP）	在 1 株无 p-gp 表达的对多种药物耐药的的非小细胞肺癌细胞系 SW-1573 中最先发现的与多药耐药有关的蛋白称 LRP。
乳腺癌耐药蛋白（BCRP）	BCRP 为半转运蛋白，推测可能本身或与其它转运分子形成二聚体或多聚体而发挥作用。
p53、bcl-2 和 c-myc	p53、bcl-2 和 c-myc 发生缺失、突变等导致表达异常（突变型）时，对凋亡过程调控异常，可抑制化疗药物诱导的凋亡，导致耐药，同时也可特异性激活 MRP-1/P-gp，产生 MDR。
FBW7	FBW7 与肿瘤药物耐受之间具有联系，对肿瘤细胞中的多种蛋白均具有破坏效应。

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

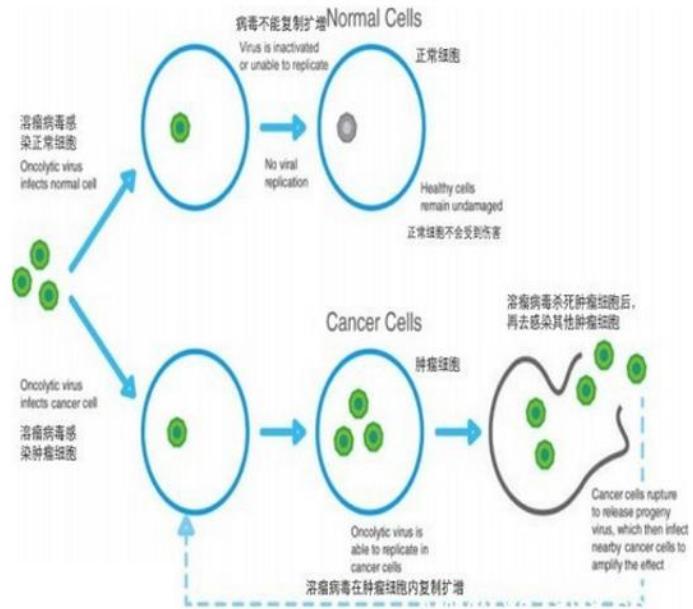
**溶瘤病毒的肿瘤治疗：**人们发现利用病毒可以治疗肿瘤，发现了许多病毒具有天然的溶瘤特性，如流感病毒、单纯疱疹病毒、西尼罗河脑炎病毒、新城疫病毒和痘苗病毒等。由于野生型和弱毒株病毒的致病性很难人为控制，所以无法将这些病毒应用于癌症的临床治疗。随着病毒学和遗传学的发展，各种病毒基因的功能和作用机制日益清楚，并且随着基因工程等技术的进步，人们已经能够对病毒基因进行各种定向操作和改造，从而定向地改变和控制病毒的行为和功能。1991 年首次对单纯疱疹病毒 1 型（herpes simplex virus type 1, HSV-1）进行基因改造，使其胸苷激酶（Thymidine kinase, TK）基因失活，建立了能抑制癌细胞并具自主复制活性的溶瘤病毒株。之后，利用溶瘤病毒治疗癌症的策略和研究得到飞速地发展。继 HSV-1 后，腺病毒和牛痘病毒等重组基因病毒进一步被开发；另外，野生型病毒或自然变异的弱毒病毒株基因改造的研究也取得了很好的效果。

2005 年 11 月，一个由腺病毒改造而来的溶瘤病毒 H101 经过中国国家食品药品监督管理局（SFDA）审批，开始投入临床用于治疗难治性晚期鼻咽癌，这也是世界上第一个由官方批准的溶瘤病毒药物。2015 年 10 月，美国食品药品监督管理局（FDA）发文称，批准安进（Amgen）的溶瘤病毒疗法（oncolytic virus therapy）用于治疗在皮肤和淋巴结，没能通过手术完全清除的黑色素瘤。该药物名字叫 Imlygic（talimogene laherparepvec; T-VEC），是经过基因改造的单纯疱疹病毒 1（herpes simplex virus-1）。16.3% 的接受 Imlygic 治疗的患者肿瘤体积在 6 个月内会持续缩小，而对照组只有 2.1%。另外两个溶瘤病毒在三期临床分别是治疗膀胱癌的 CG0070 和治疗头颈部癌症的 Reolysin。

2016年5月，杜克大学开发的利用基因工程改造过的脊髓灰质炎病毒治疗恶性胶质瘤的疗法获得了FDA的突破性疗法认证。一期临床结果显示：针对恶性胶质瘤，在招募的22名恶性胶质瘤患者中有11人死亡，另外11人被观察到肿瘤出现萎缩，其中三人甚至被观察到肿瘤消失，达到了显著的治疗效果。

图 13：溶瘤病毒特异性杀死肿瘤细胞

溶瘤病毒可以特异性的杀死肿瘤细胞。病毒感染细胞具有特异性，这是由病毒表面蛋白质和宿主细胞表面受体相互作用产生的，只能够识别肿瘤细胞，可以最大程度的降低误伤正常细胞。而且，溶瘤病毒还被加上了肿瘤细胞特意的启动子，这使得即使病毒感染了正常细胞，也不能复制扩增，不会导致宿主细胞死亡。



资料来源：悦送网、浙商证券研究所

图 14：获批上市的溶瘤病毒制剂 Imlygic

获批上市的溶瘤病毒制剂 Imlygic，是对天然单纯疱疹病毒进行基因工程改造后的病毒，这种病毒叫“T-VEC”（Talimogene laherparepvec）。进行治疗时，在黑色素瘤病灶周围进行局部注射，病毒感染黑色素瘤，在细胞内复制并导致宿主细胞破裂死亡，同时还可以表达粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。



资料来源：果壳网、浙商证券研究所



**表 6：正在进行临床实验的溶瘤病毒**

病毒名称	适应症
腺病毒 (oncolytic adenovirus)	头颈部的鳞状细胞癌、前列腺癌
单纯疱疹病毒-1 (herpes simplex virus-1, HSV-1)	多形性胶质母细胞瘤
牛痘病毒 (Vaccinia virus)	肝癌
新城疫病毒 (newcastle disease virus, NDV)	膀胱癌、头颈部的鳞状细胞癌、卵巢癌
麻疹病毒 (Measles virus)	卵巢癌、神经胶质瘤、骨髓瘤
呼肠孤病毒 (reovirus)	复发性浆细胞骨髓瘤、复发性输卵管癌、腹膜癌
塞内加谷病毒 Seneca Valley Virus (NTX-010)	难治/复发实体瘤 (神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤)

资料来源：Nature reviews microbiology、公开资料整理、浙商证券研究所

**表 7：溶瘤病毒治疗肿瘤的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
Seneca Valley virus-001	肾上腺皮质癌、胃肠道类癌症、肾癌、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肉瘤	Phase 1	NCT01048892	结果已公布
Seneca Valley virus-001	肺癌	Phase 2	NCT01017601	结果未公布
Seneca Valley Virus (biological agent 公司)	神经内分泌相关的良性肿瘤	Phase 1	NCT00314925	已完成
Wild-type Reovirus	复发性输卵管癌、腹膜癌	Phase 1	NCT00602277	已完成
REOLYSIN (Reovirus Serotype 3 Dearing) (Oncolytics Biotech 公司)	头颈部癌、鳞状细胞	Phase 3	NCT01166542	完成
TBI-1401 (HSV-1) (Takara Bio 公司)	实体瘤	Phase 1	NCT02428036	2016 年 10 月
Herpes Simplex Virus NV1020 (MediGene 公司)	结直肠癌、肝癌	Phase 1 Phase 2	NCT00149396	完成

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

相比较其他领域尚处于临床一期和二期的项目，肿瘤领域将成为近期有望上市较多产品的治疗领域。乳腺癌、子宫颈癌、直肠癌、肺癌、黑色素瘤、神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾脏细胞癌等多种肿瘤领域最有希望有产品上市。特别是黑色素瘤、头颈部癌和前列腺癌，被认为最有希望在美国上市。

**患病人群分析：**全世界范围内，肿瘤患者数量在不断增加。最新的《世界癌症报告》显示，2012 年全世界有 1400 万新癌症病例，癌症死亡人数 820 万。到 2025 年前，全球每年新增癌症病例数将高达 1930 万例。美国预计 2016 年肿

瘤新发病例 168.5 万例，死亡病例 59.6 万例。我国预计 2015 年有新发恶性肿瘤病例数 429.2 万，281.4 万癌症死亡病例。

**市场分析：**IMS 数据显示，2014 年全球抗肿瘤药物市场规模为 1000 亿美元，2020 年将增至 1500 亿美元。具有靶向性、特效性和低毒性等特点的抗肿瘤单克隆抗体药占 34%，达到 238 亿美元。使用单抗药物的价格和基因治疗价格类似。其中治疗乳腺癌著名单抗药物“赫赛汀”，该药物是治疗乳腺癌的重磅产品，2013 年的全球销售额达 68.39 亿美元，2014 年销售额达 62.7 亿美元。如果基因治疗在癌症上的疗效显著，能替代单抗药物，其市场预期在 238 亿美元。

## 1.2. 心血管疾病的基因治疗

心血管疾病是世界范围内导致死亡的主要原因，与遗传相关的心血管病包括：家族性高胆固醇血症、早发心肌梗死、扩张型及肥厚型心肌病、长 QT 综合征 (LQTS) 和马方氏综合征等。最初作为单基因遗传病治疗策略的基因疗法，逐渐被发现可广泛应用于获得性多基因疾病，包括外周血管疾病、缺血性心脏病、心律失常和心力衰竭 (心衰)。作为继肿瘤之后第二大基因治疗临床研究对象，心血管疾病基因疗法已呈现出巨大潜力。

目前 GTI、Targetechnology (TTx)、TKT 和 iVageen 等公司都在研究心血管疾病的基因疗法。他们的做法是将编码低密度脂蛋白 (LDL) 受体的基因导入患者体内以降低血中胆固醇水平从而降低血管中产生血栓堵塞血管的可能性。

**动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)：**是冠心病、脑梗死、外周血管病的主要原因。脂质代谢障碍为动脉粥样硬化的病变基础，其特点是受累动脉病变从内膜开始，一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成，进而纤维组织增生及钙质沉着，并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化，导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样，因此称为动脉粥样硬化。

治疗动脉粥样硬化的靶点主要是低密度脂蛋白 (LDL) 和载脂蛋白 (apolipoprotein, apo)。LDL-R 基因突变的病人，血浆 LDL 增高。临床试验中，逆转录病毒介导的 LDL-R 基因治疗的病人，血浆 LDL 胆固醇降低了近 30%。apoB100 是极低密度脂蛋白 (VLDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 的载脂蛋白之一。临床二期试验中，通过反义 DNA 技术，使得 LDL 降低了 40%。

**表 8：基因治疗动脉粥样硬化部分临床研究**

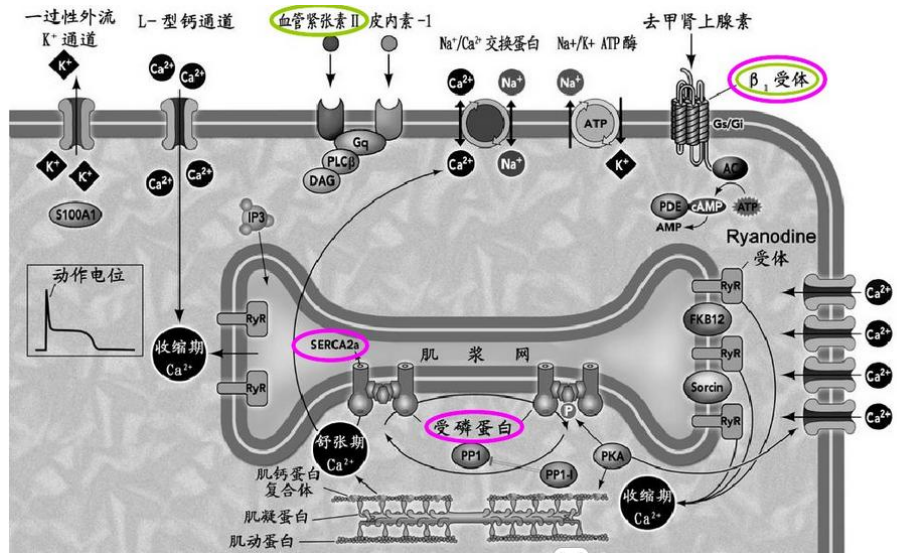
药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
LDL-R 基因治疗	家族性高胆固醇血症	Phase 1	NCT00004809	完成
Ad2/HIF-1 $\alpha$ /VP16 基因治疗 (Sanofi 公司)	动脉粥样硬化	Phase 2	NCT00117650	完成
LDL-R 基因治疗	纯合子家族性高胆固醇血症	Phase 1 Phase 2	NCT02651675	2018 年 1 月
XRP0038 (NV1FGF) (Sanofi 公司)	动脉闭塞性疾病	Phase 2	NCT00368797	完成

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**心力衰竭 (heart failure, HF)：**是指由于心脏的收缩功能和 (或) 舒张功能发生障碍，不能将静脉回心血量充分排出心脏，导致静脉系统血液淤积，动脉系统血液灌注不足，从而引起心脏循环障碍症候群，此种障碍症候群集中表现为肺淤血、腔静脉淤血，已经发展成为发病率和死亡率最高的疾病之一。常用的药物例如  $\beta$ -肾上腺素受体拮抗剂能够增加生存率，但是效果还是不够理想。

图 15：基因治疗心衰靶点

基因治疗心衰常用的靶点包括：血管紧张素 II、β-肾上腺素受体、受磷蛋白、SERCA2a 和 miR-195。



资料来源：心血管研究所、浙商证券研究所

表 9：基因治疗心力衰竭的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
AAV1/SERCA2a	慢性心脏衰竭	Phase 2	NCT00534703	完成
AAV1-CMV-Serca2a (Celladon 公司)	充血性心力衰竭、缺血性心脏衰竭	Phase 2	NCT01966887	完成
MYDICAR® (Celladon 公司)	心力衰竭、扩张型心肌病	Phase 1 Phase 2	NCT00454818	完成
AAV1/SERCA2a (MYDICAR) (Celladon 公司)	缺血性心脏病	Phase 2	NCT01643330	完成
MYDICAR® (Celladon 公司)	缺血性心脏病	Phase 1 Phase 2	NCT02346422	完成

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 的血管新生疗法：**缺血性心脏病包括粥样硬化病变引起的冠状动脉梗阻或狭窄。血管内皮生长因子 (VEGF) 是最有效的促血管生长因子，可以改善缺血心肌的供血供氧，提高心脏功能，达到治疗 IHD 的目的。除了 VEGF 以外，成纤维细胞生长因子 (FGF) 和转录因子 E2F 也都是促进血管生成的合适靶点。

临床试验证明：针对 6 名慢性心肌缺血患者，心内膜下注入编码 phVEGF-2 的裸质粒，使得心绞痛发作减轻，1 年后平均缺血面积减少。同样针对 60 例稳定性心绞痛患者中冠脉内注射 Ad-FGF-4，显著提高了患者的运动能力，减少了心绞痛发作。

表 10：血管新生治疗缺血性心脏病的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
VEGF-A165	局部缺血性心脏病	Phase 1 Phase 2	NCT00135850	完成
VEGF-D gene transfer	心绞痛、心肌梗死	Phase 1	NCT01002430	2016 年 12 月
pVGL1 (VEGF2)	心绞痛	Phase 2	NCT00090714	—
VEGF-A165/bFGF	冠状动脉疾病	Phase 2	NCT00620217	完成
XRP0038 (NV1FGF) (Sanofi 公司)	严重的外周动脉闭塞性疾病	Phase 2	NCT00798005	完成
XRP0038/NV1FGF (Sanofi 公司)	外周血管疾病	Phase 3	NCT00566657	完成
DVC1-0101 (Iberica 公司)	外周动脉疾病	Phase 2	NCT02276937	2016 年 10 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

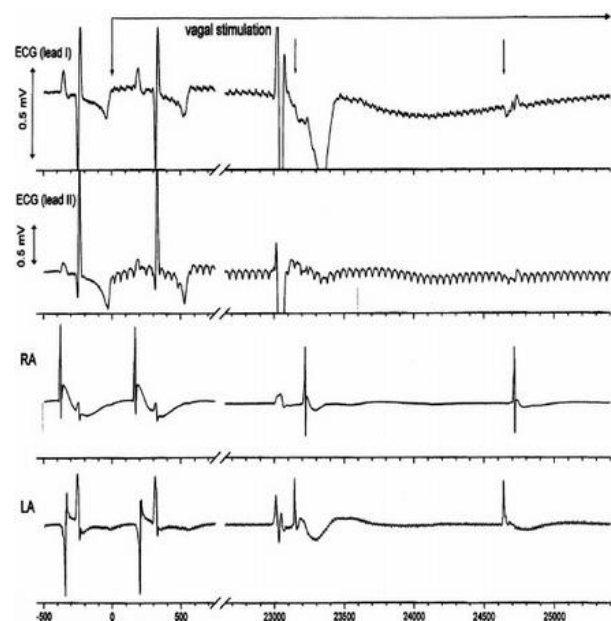
**高血压的基因治疗：**高血压是当今世界上流行最广泛的疾病，被人们称之为“无声杀手”。据调查，目前全国高血压患者已经超过 1 亿人，并有继续增长趋势。未经控制的高血压会导致心肌梗死、心力衰竭、脑卒中和外周血管疾病等。现在用于控制高血压的所有药物，由于作用时间短、副作用多和顺应性差等问题，不能很好的控制血压，基因治疗已成为高血压病治疗的新途径，并有较好的前景。

目前，基因治疗高血压的主要方法有：增强舒血管基因，即将正常舒血管基因 DNA 序列导入细胞，使舒张基因过表达，相关的靶点为 AT2R；抑制缩血管基因，即通过反义 DNA 序列或 RNAi 技术，抑制血管收缩基因的表达，相关靶点为 AGT、ACE、AT1R、 $\beta$ 1AR、C-foc。

**心律失常：**目前心律失常的分子遗传学研究主要集中于单基因遗传性疾病。已知的可以引起心肌细胞离子通道的功能异常而导致心律失常的基因主要有钾通道基因 KCNQ1、KCNE1、HEGR、KCNE2 和 KCNJ2，钠通道基因 SCN5A，钙释放通道基因 RYR2、锚蛋白 B 基因 (Ankyrin B) 和起搏电流通道基因 HCN4。

图 16：基因治疗心律失常

将含有 HCN2 基因的腺病毒注入全的左心房 (LA)，4 天后进行的电生理标测发现：当刺激迷走神经又发出窦房结停搏后，左心房的注射部位出现了自发性的左方节律。



资料来源：Circulation、浙商证券研究所

**患病人群分析:** 全球每年约有 1700 万人死于心血管疾病, 700 万人死于冠心病, 其市场甚至比癌症还要广阔, 仅在美国每年患病人数就高达 100 万人次以上。中国每年心脏性猝死人数达到 54.4 万。

**市场分析:** 治疗冠心病主要有药物治疗、手术及支架介入三种方式。如果按照冠心病每年死亡 700 万人, 治疗比例 1%, 治疗费用 20 万美元技术, 每年销售额为 140 亿美元。

### 1.3. 遗传病的基因治疗

遗传病包括单基因遗传病和多基因遗传病两类。单基因遗传病是遗传病中的主要类型, 是指一对等位基因或一对同源染色体上单个基因发生变异产生的遗传病, 主要分为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

全世界已知的单基因遗传病有 6600 多种, 如多囊肾、白化病、色盲、多指、并指、珠蛋白生成障碍性贫血、苯丙酮尿症、先天性软骨发育不全、多发性家族性结肠息肉、假性肥大型肌营养不良、地中海贫血、血友病 A、脊髓小脑共济失调、假性肥大型肌营养不良等, 而且近年来受生态环境恶化等因素的影响, 单基因遗传病的种类逐年增多。由于遗传病不仅严重影响患者的身心健康, 给社会和家庭带来很大负担, 而且治疗十分困难。基因治疗是目前研究单基因病的治疗的一个重要方向。

**β 型地中海贫血症 (Beta-Thalassemia):** 是指 β 链的合成受部分或完全抑制的一组血红蛋白病。患儿出生时无症状, 多于婴儿期发病, 出生后 3~6 个月内发病者占 50%, 偶有新生儿期发病者。发病年龄愈早, 病情愈重。严重的慢性进行性贫血, 需依靠输血维持生命, 3~4 周输血 1 次, 随年龄增长日益明显。

2007 年, 18 岁的男性 β 型地中海贫血症患者开始接受基因疗法, 这名患者从 3 岁开始输血, 严重时每个月都要输血。基因疗法试验中, 先利用患者自身的骨髓造血干细胞培养出包括红细胞在内的血液细胞, 然后使用病毒作载体, 将无缺陷的基因引入这些细胞中, 再用化学手段去除多余细胞, 只留下基因缺陷得到修正的红细胞, 最后将这些红细胞移植回患者体内。结果显示: 患者自身生成正常红细胞的能力逐渐上升, 在接受治疗一年后就不再需要输血了。现在该患者虽然仍有轻微贫血症状, 但迄今一直不需要输血, 这说明基因疗法取得了初步成功。

2014 年, 两名地中海贫血症患者参加了蓝鸟生物公司 (Bluebird Bio) 针对该罕见血液病的基因治疗试验, 在接受治疗的 12 天之后, 能够停止输血治疗。

**表 11: 基因治疗 β 型地中海贫血症的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
基因治疗 (bluebird bio 公司)	β-地中海贫血	Phase 1 Phase 2	NCT02453477	2019 年 8 月
基因治疗 (bluebird bio 公司)	镰刀型红细胞贫血症、β-地中海贫血	Phase 2 Phase 3	NCT02633943	2031 年 3 月
LentiGlobin BB305 (bluebird bio 公司)	镰刀型红细胞贫血症、β-地中海贫血	Phase 1 Phase 2	NCT02151526	2017 年 12 月
LentiGlobin® BB305 (bluebird bio 公司)	β-地中海贫血	Phase 1 Phase 2	NCT01745120	2018 年 3 月

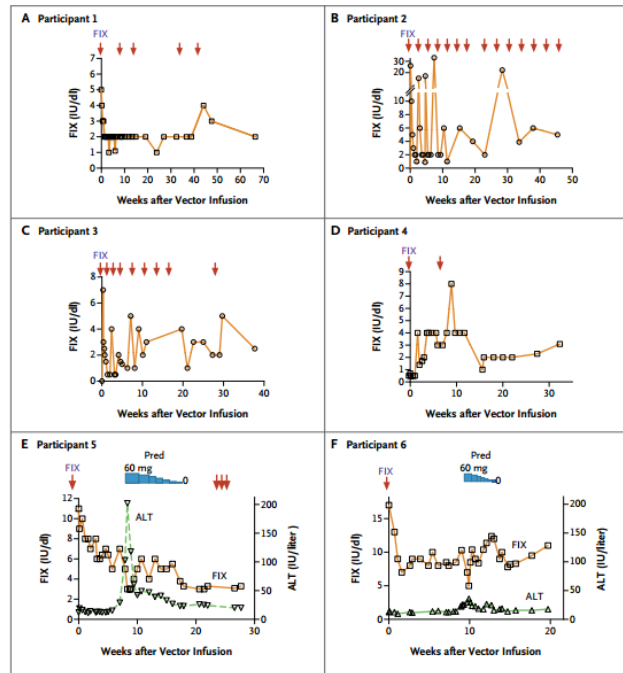
资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**血友病:** 血友病依其缺乏凝血因子种类之不同, 可分为甲型血友病、乙型血友病和丙型血友病。甲型血友病和乙型血友病均属于性连锁隐性遗传性疾病, 而丙型血友病 (遗传性 XI 缺乏症) 则为常染色体隐性遗传性疾病。在我国多数为甲型血友病为主。

血友病 A: 是由于凝血因子八 (即VIII) 缺乏引起, 是临床上最常见的血友病, 约占血友病人数的 80%-85%。部分重症患者是由于明确的“第 1-22 号外显子的染色体倒位”所引起, 患者缺失凝血因子 VIII。乙型血友病: 是由于患者基因缺陷, 不能合成第九凝血因子引起, 造成患者不具备正常的凝血功能。目前对这种疾病的治疗方法是定期注射第九凝血因子。通过使用 8 型腺相关病毒作为载体, 可以将正确的相关基因运载进入人体细胞内, 细胞在获得正确的基因后就可以合成第九凝血因子。

图 17: 通过基因治疗的 6 位血友病患者凝血因子 IX 升高

基因治疗对乙型血友病效果明显: 6 名患者按照治疗顺序被分为低、中、高剂量组, 给予药物治疗。低剂量组的两名患者, 其血浆 FIX 水平为正常的 2%, 中剂量组的 FIX 水平为正常的 3%, 高剂量组的一名患者 FIX 水平达正常的 7%。最后接受治疗的一名患者在 8 周的治疗中, 其血清 FIX 水平达到了正常的 8% 至 12%, 并没有使用常规 FIX 预防, 且该患者仍参与马拉松训练。



资料来源: New England Journal of Medicine、浙商证券研究所

**表 12：基因治疗血友病的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
Adeno-Associated Viral with Human Factor IX	血友病 B	Phase 1	NCT00979238	2017 年 12 月
AAV2-hFIX16 (Spark Therapeutics 公司)	血友病 B	Phase 1	NCT00515710	2019 年 8 月
SPK-9001 (Spark Therapeutics 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT02484092	2018 年 9 月
Adeno-Associated Viral with Human Factor IX (Avigen 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT00076557	终止
BMN 270 (BioMarin Pharmaceutical 公司)	严重的血友病 A	Phase 1 Phase 2	NCT02576795	2021 年 6 月
AskBio009 (Baxalta 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT01687608	2019 年 11 月
AAVrh10FIX (Dimension Therapeutics 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT02618915	2017 年 9 月
AAV8-hFIX19 (Spark Therapeutics 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT01620801	2019 年 10 月
AAV5-hFIX (UniQure Biopharma B.V. 公司)	血友病 B	Phase 1 Phase 2	NCT02396342	2020 年 12 月
SB-FIX (Sangamo Biosciences 公司)	血友病 B	Phase 1	NCT02695160	2019 年 1 月
Ataluren (PTC124) (Genzyme 公司)	血友病 A 血友病 B	Phase 2	NCT00947193	——

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群分析：**按照血友病的发病率为 5~10/10 万估算，预计目前我国的血友病患者人数达 10 万左右，全球大约 100 万人。全世界每十万人中有一人受到  $\beta$ -地中海贫血症的影响，大约 7 万人。全世界有数以百万计的人遭受镰刀型贫血的困扰。

**市场分析：**如果按照 200 万患者，治疗比例 1%，治疗费用 20 万美元计算，每年销售额为 40 亿美元。

**杜氏肌营养不良 (DMD)：**属于 X 染色体连锁隐性遗传病，是男性常见的遗传性疾病。DMD 发病年龄偏小，在男患者中症状重、病死率高，患者常常以肌肉的进行性萎缩无力并伴有腓肠肌假性肥大作为特征，多在 3-5 岁发病，病程进展快，大多在 20 岁左右死于心、肺衰竭。临床上唯一有效的治疗手段是糖皮质激素类固醇药物，类固醇有严重的副作用，不能长期服用。根据一项最新的报告，几乎 42% 或以上的超过 10 岁的 DMD 患者，都未接受过皮质类固醇治疗，或因类固醇的严重副作用而停止治疗。

主要的基因治疗方向有四种：

1、病毒导入剪裁后的 Dystrophin 基因：I 期临床试验中，对 6 名 DMD 患儿行一侧肢体超声引导下肌肉注射，观察 24 个月，主要验证安全性，结果未发现严重不良反应；

2、外显子跳跃 (Exon Skipping), 针对外显子 51 跳跃已有两种生物制剂 PRO051 和 AVI-4658 进入临床试验阶段。PRO051 临床试验对 4 名 DMD 患者进行胫前肌局部注射 PRO051 治疗, 28 天后肌肉活检发现跳过外显子 51 的部分 Dystrophin 在所有病人均有表达, 所治疗肌肉的 dystrophin 含量约占正常肌肉的 17%-35%, 整个治疗过程中无明显不良反应。AVI-4658 临床试验中, 7 名适合外显子 51 跳跃治疗的患者进行了一侧趾短伸肌 (Extensor Digitorum Brevis) 局部注射治疗, 对侧趾短伸肌注射生理盐水对照, 3-4 周后行肌活检, 治疗侧肌肉 dystrophin 蛋白含量约占正常人的 26.4%, 对照侧则为 17%, 结果具有统计学意义 ( $p=0.002$ ), 治疗过程中安全性良好;

3、克服无义突变, 跳过异常中止子, 在 DMD 患者中进行的 IIa 期临床试验已经完成, 共对 38 名 5-17 岁患儿分为高、中、低三个剂量组, 给予 28 天口服 PTC124 治疗, 无明显不良反应, 部分病人在复查的肌肉活检标本中见到 Dystrophin 表达增多, 肌酶明显下降, 但未观察到肌肉力量变化;

4、上调代偿蛋白。Utrophin 可代偿 Dystrophin 的功能, 明显延缓肌营养不良病程的进展。上调的具体手段多种多样: 直接导入完整或经剪裁的 Utrophin; 病毒载体导入经剪裁的 Utrophin; 激活 Utrophin 的转录; 在转录后稳定其 mRNA, 增加蛋白翻译等。

**表 13: 基因治疗杜氏肌营养不良的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
rAAVrh74.MCK.micro-Dystrophin	杜氏肌营养不良	Phase 1	NCT02376816	2017 年 6 月
rAAV1.CMV.huFollistatin344	肌肉萎缩	Phase 1	NCT01519349	2017 年 7 月
rAAVrh74.MCK.GALGT2	杜氏肌营养不良	Phase 1	NCT02704325	2018 年 7 月
rAAV2.5-CMV-minidystrophin (d3990)	杜氏肌营养不良	Phase 1	NCT00428935	完成
AVI-4658 (PMO)	杜氏肌营养不良	Phase 1 Phase 2	NCT00159250	完成

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群分析:** 据统计, 全球大约每 3600 个男孩中就有一人患有这种疾病。全球每年增长约 8296 万人, 其中患杜氏肌营养不良的男孩大约为 1.2 万人。

**市场分析:** 如果按照 1.2 万患者, 治疗比例 1%, 治疗费用 20 万美元计算, 每年销售额为 2400 千万美元。

## 1.4. 神经变性疾病的基因治疗

**帕金森氏病 (AD):** 帕金森病是一种常见于中老年的神经变性疾病, 由于帕金森病患者的脑中病变的部位范围小, 易于局部移植治疗, 因此帕金森病一直是神经系统疾病中进行基因治疗研究的热门病种。在美国, 以腺相关病毒为载体、以谷氨酸脱羧酶为靶标、以立体定向局部脑注射为移植途径的基因治疗帕金森病患者的试验正在进行当中。

基因治疗帕金森症的靶点选择: 1、多种参与 DA 代谢的酶, 包括酪氨酸羟化酶 (TH)、GTP 环化水解酶 (GTPcHI)、6-四氢蝶呤 (BH4) 和左旋芳香氨基酸脱羧酶 (AADC); 2、各种神经生长因子, 主要包括胶质源性神经生长因子 (GDNF) 和脑源性神经生长因子; 3、基因转导阻断凋亡的发生过程。

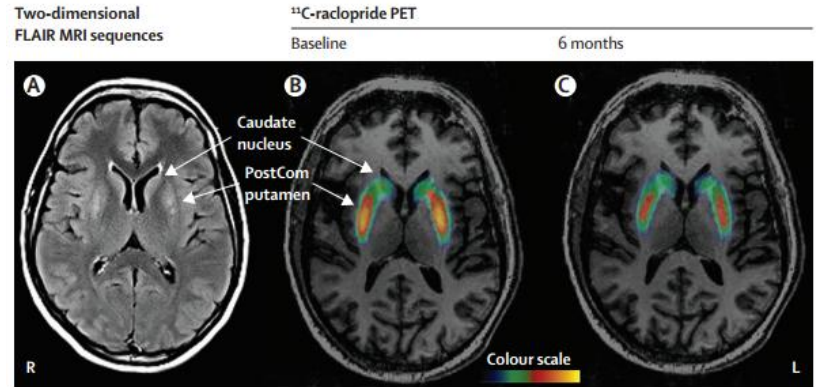
基因治疗帕金森氏病效果显著: 将谷氨酸脱羧酶 (GAD) 基因导入, 2003 年进入 I 期临床实验, 这是世界上第一个进入临床试验阶段的帕金森病基因治疗方案。2007 年公布 I 期临床结果: 在实施基因治疗后的 3 个月, 患者的治疗侧 (研究选择一侧治疗, 而另一侧做对比) 出现了明显好转, 疗效一直持续 12 个月。

目前, 多家公司已近在研发帕金森氏病的基因治疗药物。例如 CERE-120。CERE-120 是由腺相关病毒 (AAV) 作为表达载体, 表达 neurturin (NTN) 基因, 能够修复损伤和濒临死亡的多巴胺分泌型神经元。



图 18: ProSavin 治疗帕金森病

ProSavin 是在纹状体内注射慢病毒为载体的基因，以增加注射部位多巴胺的分泌。在临床 phase 1/2 期试验结果显示：对于进展性帕金森病患者使用 ProSavin 治疗安全并有很好的耐受，所有患者的症状均有改善。



资料来源: Science Direct、浙商证券研究所

表 14: 基因治疗帕金森氏病的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
ProSavin	帕金森氏病	Phase 1 Phase 2	NCT01856439	2021 年 5 月
ProSavin	帕金森氏病	Phase 1 Phase 2	NCT00627588	已完成
CERE-120 (Ceregene 公司)	帕金森氏病	Phase 1 Phase 2	NCT00985517	未知
CERE-120 (Ceregene 公司)	帕金森氏病	Phase 1	NCT00252850	完成
AAV-GAD (Neurologix 公司)	帕金森氏病	Phase 2	NCT00643890	终止
AAV-GAD (Neurologix 公司)	帕金森氏病	Phase 1	NCT00195143	完成
rAAV-GAD (Neurologix 公司)	帕金森氏病	——	NCT01301573	终止

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

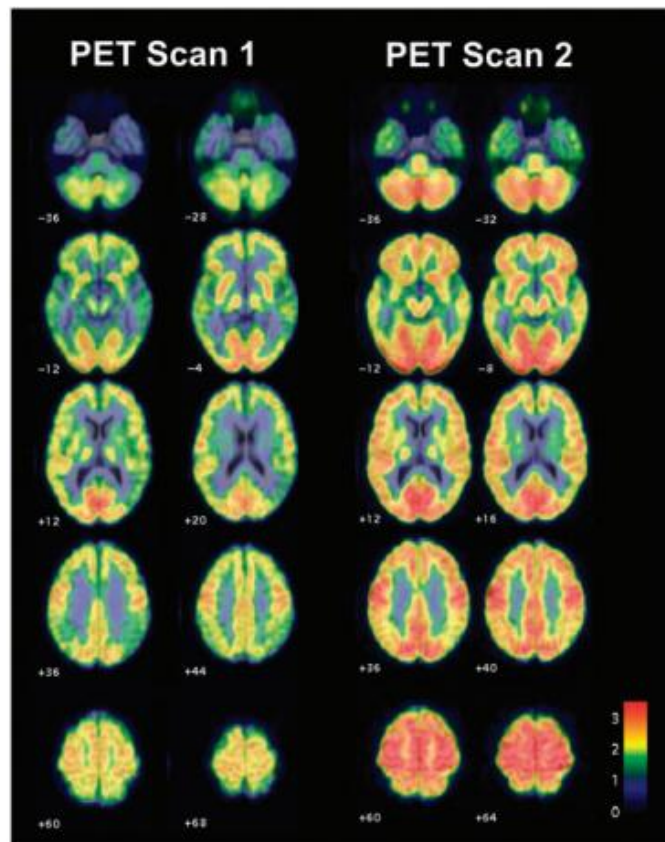
**患病人群统计:** 据统计，全球大约有 450 万帕金森病患者，中国目前已有 220 万的帕金森患者。世界卫生组织专家预测，中国 2030 年的帕金森病患者将达到 500 万。

**市场分析:** 今为止药物治疗是首选方案，但是并没有很好的效果。目前的治疗方式主要为口服多巴胺替代治疗。然而，长期多巴胺治疗可出现运动并发症，如多巴胺受体间歇性刺激及脱靶效应导致运动冲动控制障碍综合征。标准的治疗包括左旋多巴，这种药物能代替多巴胺发挥作用，但也存在副作用。迄全球抗帕金森治疗市场已达到 100 多亿美元的规模。抗帕金森药物主要有普拉克索、恩卡他朋、罗匹尼罗、拟多巴胺类和雷沙吉兰 5 大品种。其销售额已占市场的 95%。普拉克索是治疗帕金森症的领军品种，2013 年全球普拉克索市场约为 4.58 亿美元。2013 年国内 16 重点城市样本医院普拉克索用药市场为 8100 多万元，占据了抗帕金森药物市场的 44%。另外一种治疗帕金森症的药物恩他卡朋全球销售额为 4.01 亿美元。如果基因治疗能成为主流手段，占领帕金森治疗市场的 10%，则预期有 10 亿美元的销售额。

**阿尔茨海默氏病 (老年痴呆):** 阿尔茨海默氏病的病理是神经元在持续的大量破坏，而没有再生的神经元来补充。神经干细胞的增殖能力和分化能力及不对称分裂的特性经过一定的诱导，可分化出临床所需的神经细胞，用来修复因

神经元丢失或受损伤的神经胶质细胞所导致的疾病。对于阿尔茨海默病至今还没有特效药物以及治疗方法。

图 19：基因治疗阿尔茨海默病临床 I 期结果



资料来源：Nature medicine、浙商证券研究所

表 15：基因治疗阿尔茨海默症的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
Human Nerve Growth Factor	阿尔茨海默氏病	Phase 1	NCT00017940	完成
CERE-110 (Ceregene 公司)	阿尔茨海默氏病	Phase 1	NCT00087789	完成
CERE-110 (Ceregene 公司)	阿尔茨海默氏病	Phase 2	NCT00876863	——

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群统计：**2015 年，全球约有 990 万例新发痴呆患者被诊断。到 2050 年，全球患有老年痴呆的人数将从目前的 4600 万人增加至 1.315 亿人。

**市场分析：**目前对于阿尔茨海默病至今还没有特效药物以及治疗方法。2012 年全球市场上治疗阿尔茨海默病销售额超过 1 亿美元的药品主要有：易倍申（美金刚）、安理申（多奈哌齐）、艾斯能（利伐斯的明）和 Razadyne（加兰他敏），这四种药品的销售额累计大约 46 亿美元。GBI Research 的数据显示，阿尔茨海默病治疗市场将从 2014 年的近 50 亿美元增长到 2021 年的大约 104 亿美元，增幅逾一倍。据估计美国治疗痴呆的费用约为 8180 亿美元，但预计到 2018 年会飙升至 1 万亿美元，到 2030 年会高达 2 万亿美元。如果基因治疗药物能替代目前的主要治疗药物，销售额预期在 10 亿美元左右。

## 1.5. 类风湿关节炎的基因治疗

**类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)** 在自身免疫性结缔组织病中其患病率居首位。如不及时诊治, 可发展为关节僵直、畸形、致残而严重影响劳动力。基因治疗选择性高, 可以从分子水平针对发病机制进行治疗, 为 RA 的治疗开辟了新的领域。

基因治疗帕金森症的靶点选择: 1、细胞因子基因治疗, 包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IFN- $\beta$  和 IL-4; 2、细胞凋亡的基因治疗; 3、过继细胞的基因治疗; 4、反义基因治疗。

1996 年 7 月, 第一例基因治疗 RA 的临床实验在美国匹兹堡医学中心开始。治疗过程: 1、病人首先接受第一掌指关节手术, 分离、获取自体滑膜细胞; 2、体外培养滑膜细胞。一半细胞通过逆转录病毒载体转导人 IL-1Ra CDNA, 另一半未转导的细胞为对照; 3、经过极其严格的安全和质量筛选, 相同数量转导和未转导的细胞, 分别随机双盲地注射到患者同手的 2~5 四个受累掌指关节; 4、1 周后, 手术置换这 4 个关节。分离关节滑膜, 进行基因治疗的分析。结果显示, 将治疗基因在 RA 关节导入、表达, 是安全的和可能的。

**表 16: 基因治疗类风湿关节炎的部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
tgAAC94 (Targeted Genetics 公司)	类风湿关节炎	Phase 1	NCT00617032	完成
tgAAC94 (Targeted Genetics 公司)	类风湿关节炎	Phase 1 Phase 2	NCT00126724	完成
ART-I02 (Arthrogen 公司)	类风湿关节炎	Phase 1	NCT02727764	2022 年 9 月

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群统计:** 类风湿关节炎发病呈全球性分布, 不同国家和地区患病率不同, 为 0.18%-1.07%; 我国类风湿关节炎的发病率为 0.2%-0.4%, 因此我国目前的类风湿关节炎患者人数有 500 万之多, 是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要原因之一。

**市场分析:** RA 的传统药物治疗多起效慢, 长期使用不良反应大。目前在全球 10 大药品市场 (美国、日本、英国、德国、意大利、法国、西班牙、中国、印度) RA 患者总数超过 700 万, 到 2023 年这一数字将突破 850 万。阿达木单抗目前是销售额最高的类风湿性关节炎 (RA) 的药物, 2018 年预计它将主导 RA 市场, 占据 23.5% 的市场份额, 销售额预期达到 128 亿美元。如果基因治疗药物能替代阿达木单抗, 销售额预期到 128 亿美元。

## 1.6. 基因治疗失明

**先天性黑蒙症 (Leber's congenital amaurosis, LCA):** 是发生最早、最严重的遗传性视网膜病变, 出生时或

出生后一年内双眼锥杆细胞功能完全丧失，导致婴幼儿先天性盲。LCA 占遗传性视网膜病变的 5%以上，是导致儿童先天性盲的主要疾病（占 10%-20%）。与 LCA 相关的致病基因，主要包括 RPE65，GUCY2D，CRX，RPGRI1，CRBI 和 AIPL1 等。

图 20：首位通过基因治疗复明的先天性黑蒙症患者科里·哈斯



资料来源：互动百科、浙商证券研究所

图 21：基因治疗的失明患者 Corey Haas



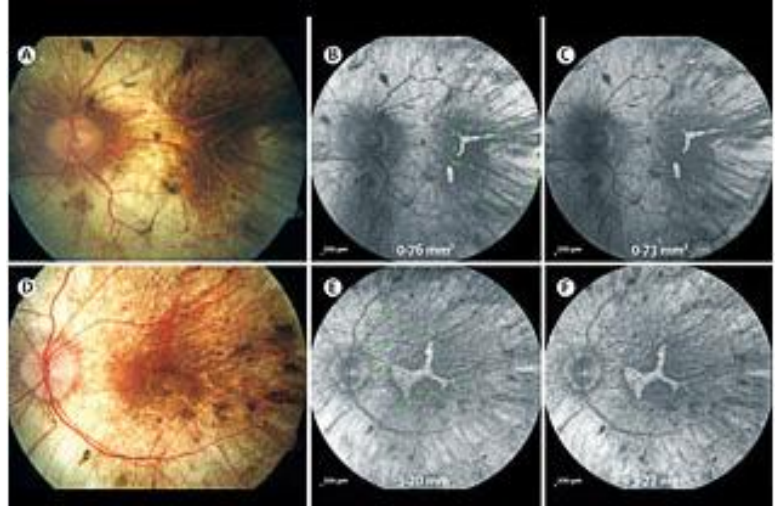
资料来源：PLOS、浙商证券研究所

2013 年，以 RPE65 为靶点，进行基因治疗。用无害病毒将 RPE65 送入视网膜细胞。经过治疗后，患者的视网膜对于光线更为敏感。加拿大患者 Dale Turner 和纽约男孩 Corey Haas 都恢复了一定视力。

**无脉络膜症：**又称全脉络膜血管萎缩、进行性脉络膜萎缩、进行性毯层脉络膜萎缩。其特点是双眼进行性发病，自幼夜盲，弥漫性全层脉络膜毛细血管及 RPE 萎缩，最后脉络膜完全消失。与原发视网膜变性有所不同，此病被认

为是脉络膜的缺失。经过长期观察发现脉络膜与色素上皮并不是先天性发育不良而是后天进行性消失，故又称为进行性 RPE 营养不良性变性或进行性 RPE 脉络膜变性。本病为 X 染色体隐性遗传已被公认，其机制尚未阐明。男性发病，且为进行性，女性为基因携带者。

图 22：基因治疗“无脉络膜症”



资料来源：The Lancet、浙商证券研究所

表 17：基因治疗失明的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
rAAV2-CB-hRPE65 ( Applied Genetic Technologies 公司 )	先天性黑蒙	Phase 1 Phase 2	NCT00749957	2027 年 12 月
AAV2-hRPE65v2 ( Spark Therapeutics 公司 )	先天性黑蒙	Phase 1	NCT00516477	2024 年 7 月
RPE65 ( Athena Vision 公司 )	先天性黑蒙	—	NCT02714816	2021 年 3 月
AAV2-hCHM ( Spark Therapeutics 公司 )	无脉络膜症	Phase 1 Phase 2	NCT02341807	2019 年 1 月
rAAV2.REP1 vector	无脉络膜症	Phase 1 Phase 2	NCT02077361	2017 年 3 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患者人群分析：**“莱伯先天性黑蒙”（LCA）患者人数少，发病人数少于 100 万分之一，在美国患此疾病的只有 600 人左右；无脉络膜，每 50,000 个男性中会有一人患此病，已经影响 50000 人的眼睛问题。

**市场分析：**针对这类疾病投入巨大但可能收益甚微，而且容易造成药品价格过于昂贵。医药公司对其研究，不指望其盈利，更多的是占领基因治疗市场。

### 1.7. 慢性疼痛的基因治疗

我国目前至少有一亿慢性疼痛病人，疼痛止痛方法众多，止痛药是疼痛治疗的方法之一。目前临床上常见的镇痛药主要有三类：抗炎性镇痛药、阿片类镇痛药和作用于中枢神经系统的镇痛药。一些患者往往会产生对阿片类药物如吗啡的耐受性，需要更大剂量的这类药物才能缓解疼痛。

目前已经有一个候选药物通过了 I 期临床试验。该药物利用具有复制缺陷的单纯性疱疹病毒（HSV）载体在神经细胞中表达身体自身的止痛物质，通过向疼痛中心附近的神经细胞靶向递送镇痛药物可以实现低剂量缓解疼痛，并防止产生药物耐受的目的。在 2011 年的 I 期临床试验中对 10 位有顽固性疼痛的末期癌症患者进行了治疗。据报道，6 位接受最高剂量的患者在接受治疗 2 周后疼痛感下降了 80%。目前，该疗法正在计划开展 II 期试验。

表 18：基因治疗缓解疼痛的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
NP2 (Diamyd 公司)	癌痛	Phase 1	NCT00804076	完成
VM202 (MedTech Consultants 公司)	糖尿病神经病变痛	Phase 3	NCT02427464	2018 年 4 月
VM202 (ViroMed 公司)	糖尿病神经病变痛	Phase 1 Phase 2	NCT01002235	完成

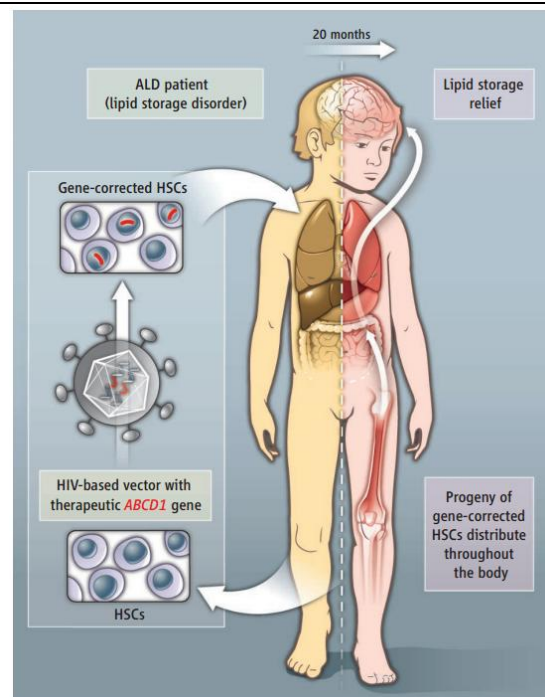
资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

### 1.8. X-连锁性肾上腺脑白质营养不良的基因治疗

**肾上腺脑白质营养不良 (adrenoleukodystrophy, ALD)**：是 X 连锁隐性遗传病，是一种最常见的过氧化物酶体病，主要累及肾上腺和脑白质，半数以上的病人于儿童或青少年期起病，主要表现为进行性的精神运动障碍，视力及听力下降和（或）肾上腺皮质功能低下等。ALD 目前尚无特效治疗，多种方法正在探索之中。

骨髓移植、调整免疫反应、饮食治疗等都是 X-连锁肾上腺脑白质营养不良的治疗方法，然而这些方法在治疗肾上腺脑白质营养不良患者上都还不能起到完全治疗的效果。因此，目前该病无特殊疗法，异基因造血干细胞移植是对此病有效的方法之一，Bluebird Bio 的主要产品是用于肾上腺脑白质营养不良 (ALD) 的 Lenti-D。

图 23：基因治疗肾上腺脑白质营养不良



资料来源：Science、浙商证券研究所

治疗肾上腺脑白质营养不良的有效方法是基因治疗：通过慢病毒载体，将正确的基因转染到外周血淋巴细胞中，然后进行干细胞移植，从而达到治疗的作用。

表 19：基因治疗肾上腺脑白质营养不良的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
转染 CD34+造血干细胞	肾上腺脑白质营养不良	Phase 1 Phase 2	NCT01896102	2025 年 10 月
转染 Lenti-D 慢病毒载体的造血干细胞 (bluebird bio 公司)	肾上腺脑白质营养不良	Phase 2 Phase 3	NCT01896102	2018 年 8 月

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群统计:** 本病发病率约为 0.5/10 万~1/10 万, 95%是男性, 5%为女性杂合子, 无种族和地域特异性, 全球累计患病人数大约 7 万。

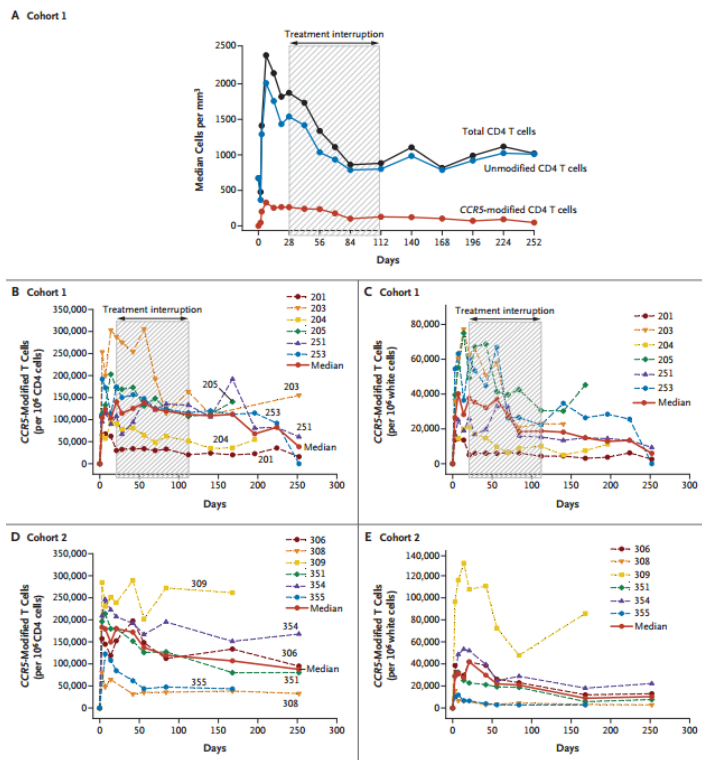
**市场分析:** 全球累计患病人数大约 7 万, 按照治疗比例 10%, 治疗费用 20 万美元计算, 销售额预期在 14 亿美元。

### 1.9. 基因治疗艾滋病

尽管当前的艾滋病病毒 (HIV) / 艾滋病 (AIDS) 治疗力争能够控制这种疾病, 但任何治疗的最终目标都是完全消灭这种病毒。不幸的是, 完全消灭 HIV 是一项非常艰巨的任务。

图 24: 基于 CCR5 的基因治疗艾滋病

Sangamo BioSciences 公司临床试验中所采用的锌指核酸酶 (ZFN) 技术和 T 细胞疗法相结合的方法。在临床一期试验中, 通过改造免疫 T 细胞的基因疗法, 成功让一名暂停服用抗逆转录病毒药物者体内的艾滋病病毒消失。方法: 从 12 名艾滋病病毒感染者体内提取未被感染的 T 细胞, 对该细胞的 CCR5 基因进行改造, 让艾滋病病毒无法通过其合成的 CCR5 蛋白质受体进入这些细胞内。把改造后的 T 细胞注回感染者体内, 每人一次性注入 100 亿个 T 细胞。这 12 名感染者被分为两组, 每组 6 人, 其中一组 4 周后开始停止服用抗逆转录病毒药物 12 周。在停药的 6 名感染者中, 有 4 人体内的艾滋病病毒数量变少, 还有 1 人病毒检测结果呈阴性。研究人员后来发现, 这名感染者体内本来就有 CCR5 突变基因。



资料来源: New England Journal of Medicine、浙商证券研究所

表 20: 基因治疗 HIV 的部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
OZ1 transduced cells (Janssen-Cilag Pty 公司)	HIV-1	Phase 2	NCT01177059	2020 年 12 月
GX-12 (Genexine 公司)	HIV	Phase 1	NCT00517569	---
rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ	HIV 感染的淋巴瘤	---	NCT01961063	2031 年 6 月
SB-728-T (Sangamo Biosciences 公司)	HIV	Phase 1 Phase 2	NCT01252641	完成

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

**患病人群统计:** 联合国艾滋病规划署发布报告显示, 估计在 2014 年底全球有 3690 万人携带艾滋病病毒。截至 2014 年 12 月, 中国疾病预防控制中心的数据显示, 全国报告现存活的艾滋病感染者/病人 49.7 万例, 死亡 15.4 万例。

**市场分析:** 根据 Datamonitor Healthcare 发布的报告, 未来 10 年, 美国、日本、欧盟五大主要市场 (法国、德国、意大利、西班牙、英国), HIV 药物的合并销售额将从 2013 年的 119 亿美元增长至 2022 年的 168 亿美元。抗逆转录病毒药物 Tivicay 为 HIV 治疗的主流整合酶抑制剂, DatamonitorHealthcare 分析师预计, 截止 2022 年, Tivicay 在美国、日本、欧盟五大主要市场 (法国、德国、意大利、西班牙、英国) 的年销售额将达到 21 亿美元, 相当于这些市场价值总和的 12.6%。基因治疗作为治愈艾滋病的可行手段, 如果能上市替代 Tivicay, 年销售额将达到 21 亿美元。

## 1.10. 耳聋的基因治疗

据世界卫生组织称, 听力丧失大约影响了全球大约 3.6 亿或 5% 的人口。老年中人当中, 大多数听力丧失由噪音诱发或与年龄相关, 但在婴儿学习说话之前发生的耳聋中至少有一半的病例由 70 多种个体基因中的某种基因缺陷导致。新出生的 1000 名婴儿当中, 会有 1-2 个出现先天性耳聋。遗传性非综合征感音神经性耳聋目前尚无有效的药物治疗方法, 助听器以及人工耳蜗植入虽然可以帮助大部分耳聋患者获得听力, 但恢复程度有限。所以越来越多的研究者想通过基因治疗实现听功能的恢复。

图 25: 遗传性耳聋有望通过基因治疗治愈

诺华于 2010 年通过与 GenVec 的一项价值达 2.14 亿美元的交易获得能输送一种被称作 Atoh1 的基因的产品, 已经开始了临床使用, 该试验将在美国招募 45 名受试者, 定于 2017 年获得试验结果。



资料来源: 浙商证券研究所



### 1.11. 基因治疗抗衰老

染色体终端位于每节染色体的尾部，是一种短小的基因片段。这些终端是自然衰老的“缓冲带”，能够抵御磨损和自然衰老。但是随着持续的细胞分裂，染色体终端会变得越来越短，最终失去保护染色体的作用。这时，染色体就会因衰老产生异常情况。

图 26：通过基因治疗“逆转”衰老的 Elizabeth Parrish

2015 年，Parrish 接受了抗衰老的基因治疗。试验中比较了 Parrish 与同龄美国人的 T 淋巴细胞后发现：通过基因治疗，她的端粒缩短情况被延缓了 20 年。



资料来源：奇点网、浙商证券研究所

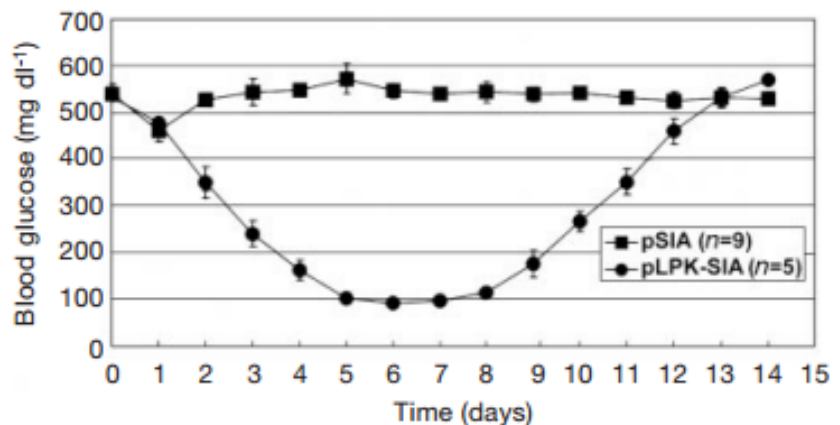
### 1.12. 糖尿病的基因治疗

糖尿病有两种主要形式：I 型糖尿病患者通常不能自己分泌胰岛素，因此需要注射胰岛素来维持生命。II 型糖尿病占糖尿病病例总数的 90% 左右，患者通常自己能够产生胰岛素，但不能产生足够的胰岛素或无法妥善利用。

尽管皮下注射胰岛素、口服降糖药等可以缓解糖尿病患者的高血糖，但是这些治疗措施只是暂时性的，并不能从根本上彻底治疗糖尿病以及阻止其他并发症的发生。基因治疗糖尿病的新方法将有望给全球亿万糖尿病患者带来福音。

图 27：糖尿病大鼠进行基因治疗后的血糖含量明显降低

用一小段肝肽 (Gly-Gly-Gly-Pro-Gly-Lys-Arg) 取代正常 C 肽，构建了具有 20%~40% 胰岛素活性 44 的单链胰岛素类似物 (SIA)；他们将编码此胰岛素类似物的 DNA 插入到经过改造的腺相关病毒中，经静脉注射到糖尿病大鼠体内，从而分泌具有生物活性的胰岛素类似物 (持续 8 个月)，维持糖尿病大鼠的血糖正常。



资料来源：Nature、浙商证券研究所

目前，基因治疗糖尿病都还停留在动物阶段。中国杭州一元生物技术有限公司董事长黄海东，从 1998 年开始研究“基因治疗 II 型糖尿病”。研发的 II 型糖尿病 (T2DM) 基因治疗药物 (商品名：一生美)，为国际首创。经过长达 10

年的基础性研究，已基本完成，并向国家食品药品管理监督总局注册。2015年11月19日送至中国食品药品检定院进行检验，待审评后将进入临床研究。

**患病人群统计：**2013年全球约有3.82亿成年糖尿病患者，其中我国的糖尿病患者人数为1.14亿，居全球之首。国际糖尿病联合会估计，到2030年中国糖尿病患者将达到1.54亿人。

**市场分析：**2014年，全球糖尿病用药市场为636亿美元，我国糖尿病用药市场为183亿元。口服降糖药比例为60%，胰岛素为40%。其中来得时和诺和锐两种药物占据了全球糖尿病市场的半壁江山。药物治疗糖尿病不能根治，而且每天注射胰岛素也会给病人带来较大的痛苦和不便。如果基因治疗能在糖尿病上得到推广，成为主流治疗手段，按照全球糖尿病用药市场的10%计算，将会达到63.6亿美元的销售额。

## 2. 基因治疗成功的基石——基因编辑技术的突飞猛进

基因治疗首先必须得到目的基因，然后将目的基因经理化方法修饰后，直接注入或者转染靶细胞。也可将目的基因通过载体导入靶细胞，再根据基因产物选择被转染的细胞，经体外扩增达到一定数量，最后输回机体。目的基因的制备、基因转移方式、靶细胞的类型和基因表达的调控等都直接影响基因治疗的效果。

### 2.1. 基因治疗载体：安全和高效是关键

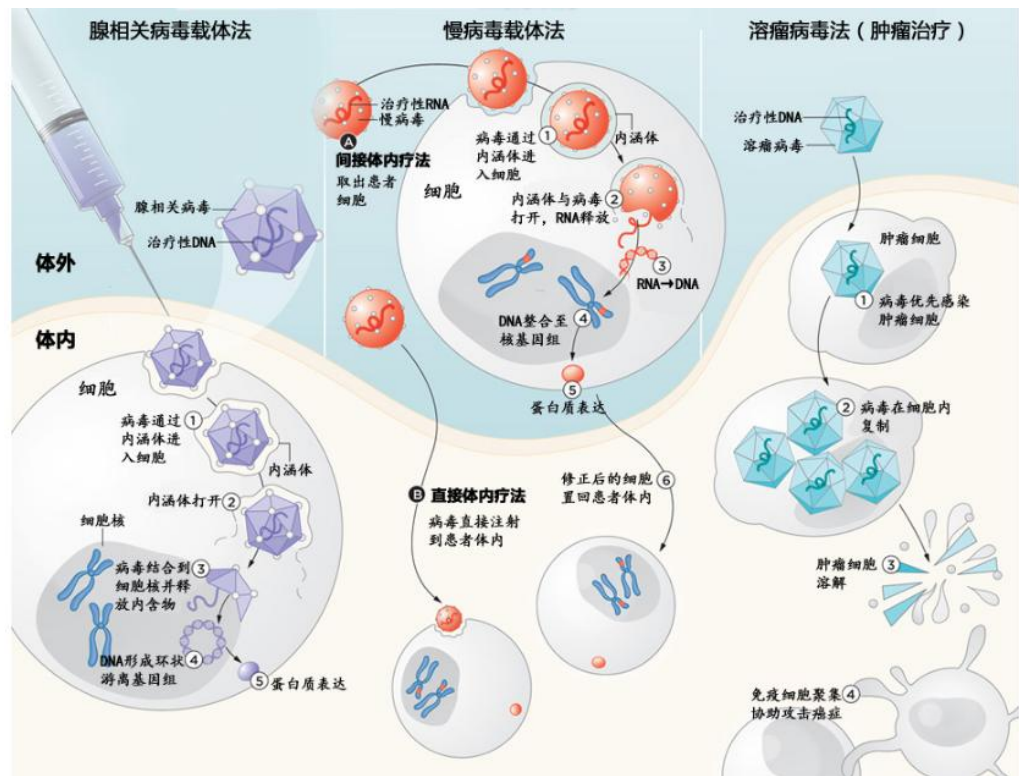
图 28：基因治疗载体分类



基因治疗的关键是获得有效进行基因传释的载体。病毒载体系统和非病毒载体系统均在深入研究，其目的是制备一个低免疫原性、有靶向性、无毒高效的基因治疗载体。1999年出现首例因使用腺病毒载体而致病人死亡的事件发生后美国许多科研机构已停止使用病毒类载体，重点转向非病毒类载体研究。从长远看，非病毒载体具有更好的临床应用前景，因为它具有靶向性、低免疫原性、低成本、易规模化等病毒载体所没有的显著优点，但是目前非病毒载体的研究尚处于婴儿期，还存在着较多未解决的问题。

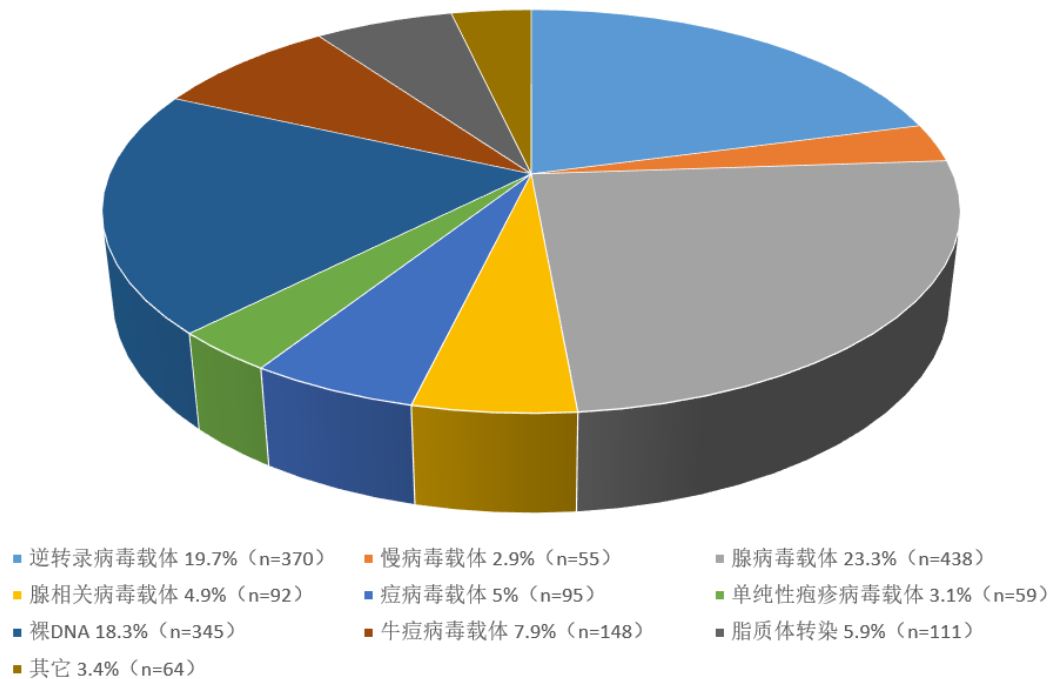
资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

图 29：不同载体基因治疗图示



资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

图 30：基因治疗临床试验使用载体比例



资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

**表 21：基因治疗临床载体对比**

名称	优点	缺点	临床应用疾病	备注
逆转录病毒 (retrovirus vectors, RV) 载体	高效的感染宿主细胞, 稳定的整合到基因组并持续表达。	不能感染非分裂细胞、转录终止能力相对较弱、可能产生有复制能力的病毒、可能造成插入性突变、包装外源基因能力有限。	黑色素瘤、阿尔茨海默病、多形性成胶质细胞瘤、艾滋病、慢性肉芽肿、X-SCID	2002 年, 治疗 10 例 X-SCID 患者, 4 例患者因为整合在原癌基因 LM02 附近, 患白血病
腺病毒 (adenovirus, AV) 载体	可以感染分裂细胞也可以感染非分裂细胞, 容易制备高低度病毒颗粒, 在数组细胞内不发生整合没有插入突变的风险, 载体容量大。	缺乏特异靶向性, 在一些缺乏其相应受体的细胞中感染效率低, 不能整合入宿主染色体导致不致基因表达时间较短, 要重复治疗。	恶性神经胶质瘤、头颈部瘤、肝胆肿瘤等。	重组人腺病毒 p53 注射液 (商标为“今又生”) 为世界上首例上市的基因治疗药物。
腺相关病毒 (adeno-associated virus, AVV) 载体	非致病性和最小限度的免疫原性, 不与任何人类疾病相关, 载体安全性好, 具有广泛的组织细胞取向。	包装绒料较小, 超过包装限度后病毒滴度会显著下降。	囊泡性纤维症、B 型血友病、莱伯先天性黑内障、帕金森综合征、心脏病。	
慢病毒 (lentivirus) 载体	可以同时感染分裂和非分裂细胞, 而且免疫反应比腺病毒载体小, 转移基因片段容量大, 能长期稳定地表达。	会导致机体过度的免疫反应。	艾滋病、 $\beta$ -地中海贫血、X 连锁的肾上腺脑白质营养不良 (ALD)、异染性脑白质营养不良 (MLD)、奥尔德里希综合征等	
单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 载体	是目前容量最大的病毒, 具是神经性, 帝都高, 可以感染分裂期和非分裂期细胞。	潜伏性感染, 不能达到短暂高水平表达效果	主要用于慢性神经系统疾病、恶性神经胶质瘤、骨骼及西部及干细胞的基因转移	
裸 DNA	表达水平较高	转染效果不理想		

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

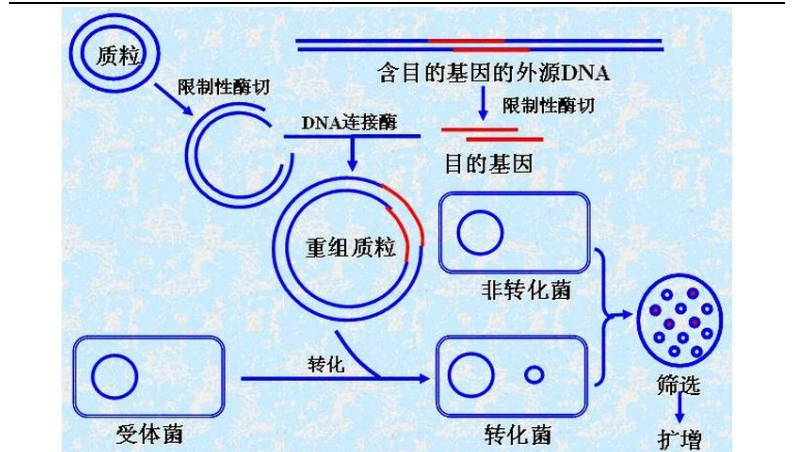
## 2.2. 基因编辑技术的发展：激动人心的 CRISPR

**基因编辑：**是指对目的基因进行精确操作，实现基因定点突变、插入、删除，以此直接启动、关闭某些基因，甚至直接在分子水平对致病基因进行编辑、修改，从而对未知功能基因进行研究和基因治疗的技术。此过程既模拟了基因的自然突变，又修改并编辑了原有的基因组，真正实现了“基因编辑”。

**基因编辑重要性：**目前基因治疗方案大多采用逆转录病毒载体，其插入或整合到染色体的位置是随机的，有引起插入突变及细胞恶性转化的潜在危险。理想的基因治疗方案应该是在原位补充、置换或修复致病基因，或者将治疗基因插入到宿主细胞染色体上不致病的安全位置。

图 31：自然状态下的同源重组

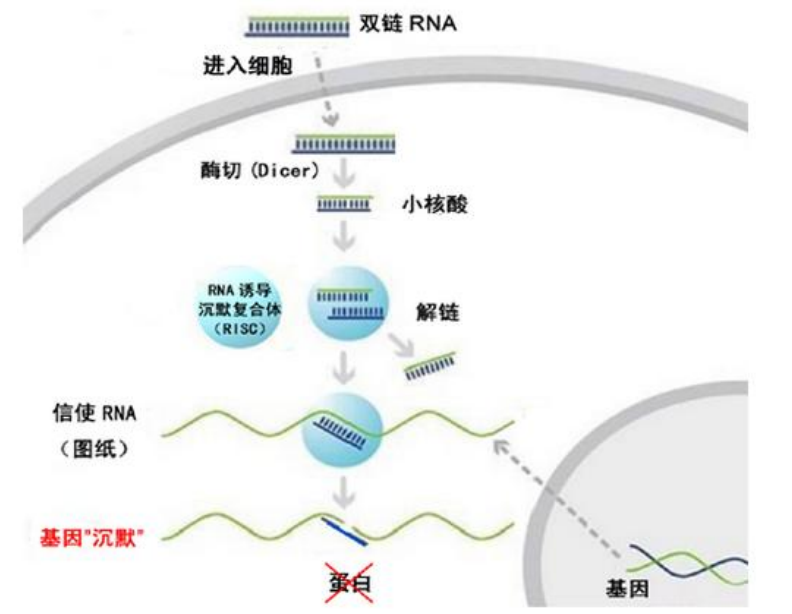
传统的基因靶向修饰技术依赖于自然状态下的同源重组（homologous recombination, HR）途径实现对基因组内源性基因的定点敲除或者替换，但其效率非常低，大大限制了该技术的应用。



资料来源：浙商证券研究所

图 32：核酸干扰（RNAi）技术

核酸干扰（RNA interference, RNAi）技术具有快速、操作便捷、成本较低等优势，在基因功能及基因治疗研究中发挥着重要作用。该技术主要通过效应因子小干扰 RNA（small interfering RNA, siRNA）来降低或者是沉默目的基因的表达。然而，RNAi 介导的基因干扰持续较短，有时会受到实验条件的干扰，若想持久抑制或者敲除基因并非最佳选择。



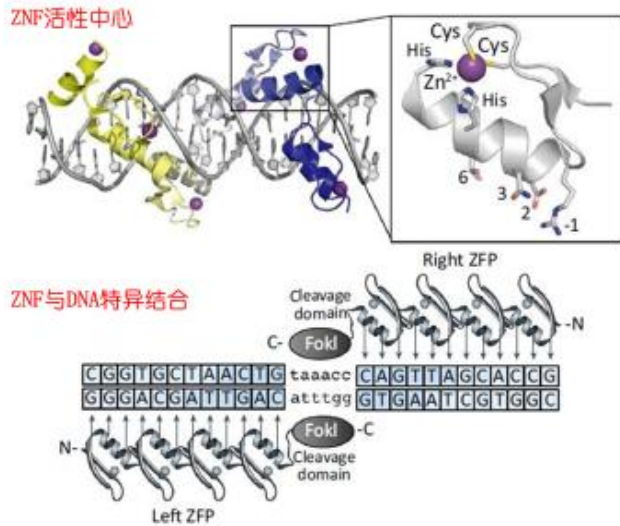
资料来源：Biomics Biotech、浙商证券研究所

因此，在基因治疗领域需发展新的基因组靶向修饰系统用以对目的基因进行持久、特异编辑以达到治疗的目的。近年来，基因组编辑技术，如 ZFNs、TALENs 和最新的 CRISPR/Cas9 系统的相继出现给基因治疗领域面临的上述问题开辟了新的途径。

2.2.1. 第一代基因编辑技术：锌指核酸酶 ZFNs

锌指核酸酶技术 (Zinc-finger nucleases, ZFNs): 第一代基因编辑技术, 整合效率高, 构建难度大, 费用高, 可用于治疗艾滋病。ZFN 是最早发现的人工内切核酸酶介导的基因组编辑技术。目前, 已经有用用于治疗 HIV 的 ZFN (破坏人 CCR 基因表达) 药物进入二期临床试验。但是, ZFN 制备复杂, 成本昂贵, 而且其技术专利被少数几家商业公司控制。

图 33: 锌指核酸酶技术原理

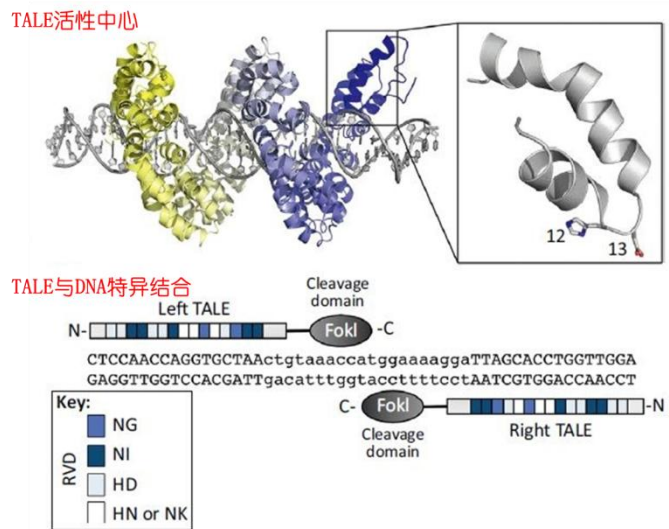


资料来源: Cell、浙商证券研究所

2.2.2. 第二代基因编辑技术：转录激活子样效应因子核酸酶 TALEN

转录激活子样效应因子核酸酶 (transcription activator-like effector nucleases, TALEN): 第二代基因编辑技术, 构建更为简单, 特异性更高, 2012 年, TALEN 被 (Science) 杂志评为十大科学突破之一。细胞毒性低但是费用高, 可用于治疗白血病。该技术的知识产权是由 Sangamo 生物技术公司和它的商业伙伴 Sigma-Aldrich 所有。

图 34: TALEN 技术原理



资料来源: Cell、浙商证券研究所

图 35: 小女孩 Layla 的白血病通过 TALENs 技术治愈

英国伦敦大奥蒙德街儿童医院免疫学家 Waseem Qasim 利用 TALENs 技术对从健康捐献者血液中分离的 T 淋巴细胞的基因进行编辑，成功治愈一岁小女孩 Layla 的白血病。这是第二次基因编辑技术在临床上的成功应用。



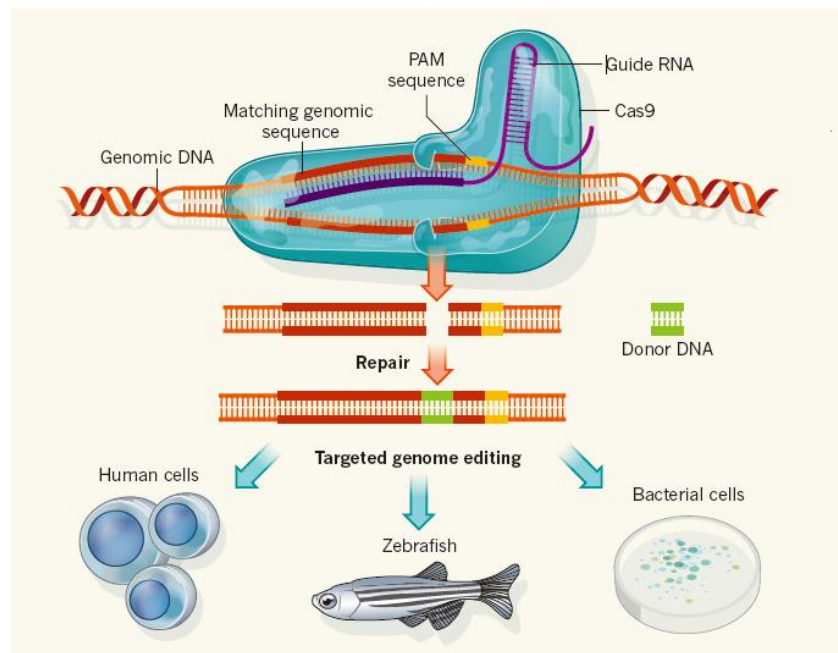
资料来源：科学网，浙商证券研究所

### 2.2.3. 第三代基因编辑技术：CRISPR-Cas9

成簇规律间隔短回文重复序列系统技术 (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats /CRISPR associated proteins): 第三代基因编辑技术，能够同时实现多个基因的编辑，靶向效率更高。操作简单，构建成本低，编辑效率高。目前，CRISPR 已经不仅仅是一套可以精确剪切任何基因的多功能剪刀，而且可以作为一个多功能传输系统，精确控制任何基因。

5' 端为 tracrRNA 基因，中间为 Cas9 蛋白编码基因，3' 端为 CRISPR 基因座。Cas9 蛋白的 N 端和中部有发挥切割活性的功能结构域；CRISPR 基因座包括前导序列 (leader)、间隔序列 (protospacers) 和重复序列 (directrepeats)。Cas9 蛋白含有 RuvC 和 HNH 两个活性位点。HNH 负责与 crRNA 互补链的切割，切割位点多数在 PAM 上游第 3 个碱基外侧。RuvC 负责非互补链的切割，切割位点在 PAM 上游的 3~8 碱基之间。若将 Cas9 两个活性位点之一 (D10A 或 H840A) 突变便只能切割单链。

图 36: CRISPR- Cas9 编辑 DNA 结构示意图



资料来源：Rewriting a genome，浙商证券研究所

CRISPR-Cas 相对于 ZFNs 和 TALENs 来说，具有以下优势：1、ZFN 和 TALEN 需要针对不同靶点合成和组装不同的识别序列，耗时耗力且成本高，而 CRISPR-Cas 系统只需要改变一段短的 RNA 序列即可识别不同的位点，更加方便经济。构建动物模型时，ZFN 和 TALEN 需要每次都转录为 mRNA，而 CRISPR-Cas 系统只需要一次 Cas 核酸酶转录就可完成多次试验，难度大为降低。2、CRISPR-Cas 系统可同时剪切靶基因上多个位点，而 ZFN 和 TALEN 只能单次单个。3、crRNA 和 tracrRNA 还可以重新装配成 sgRNA，其包含的序列足以编程 Cas9，介导靶 DNA 双链断裂及随后的修复或者靶向性基因置换。

表 22：三种基因编辑技术比较

编辑系统	价格	靶点设计灵活性	操作简易性	编辑效率	脱靶比率
ZFNs	4000-7000 美元	+	+	++	+++
TALENs	3000-5000 美元	++	++	++	+
CRISPR/Cas	500 美元	++	+++	+++++	+

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

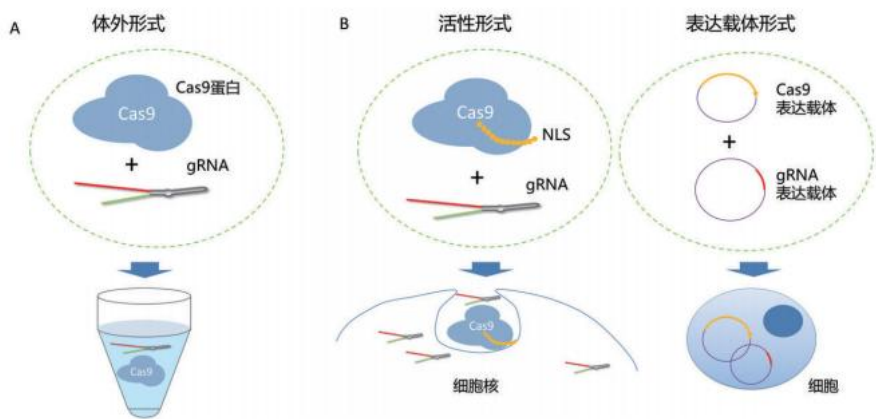
### 2.2.4. CRISPR/Cas——应用前景广阔

目前广泛使用的 CRISPR/Cas9 系统主要可分为体外和体内两种不同的应用。针对体外的应用主要以纯化的 Cas9 核酸酶配以向导 RNA，用于在体外对基因组片段进行靶向切割以替代传统的限制性内切酶或 PCR 克隆。针对体内的应用主要有两种组合方式，一种是活性形式，即带有核定位信号的纯化的 Cas9 核酸酶，配以纯化的向导 RNA，进入细胞核后对基因组发挥定向剪切作用；另一种就是以载体的形式将 Cas9 和向导 RNA 送入细胞，在体内表达和转录后发挥作用。两种体内应用主要在细胞或个体水平上实现基因的敲除和插入的基因编辑。

图 37：CRISPR/Cas9 体外和体内两种应用形式

CRISPR/Cas 在体外的应用主要包括：T 细胞编辑（CAR-T/TCR-T）用于治疗白血病和淋巴瘤、造血干细胞编辑用于治疗地中海贫血和血友病等。

CRISPR/Cas 在体内的应用主要包括：艾滋病、乙肝和杜氏肌肉营养不良等。

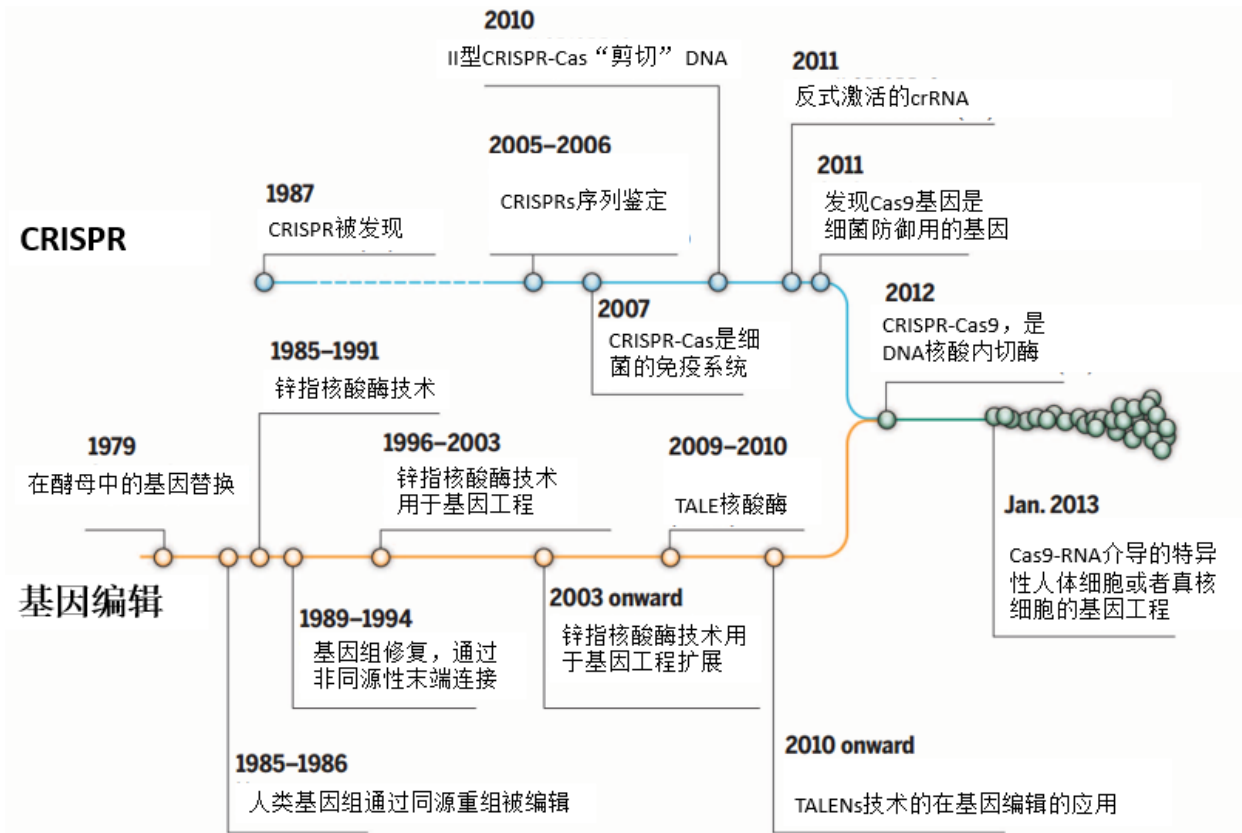


A 体外(in vitro), B 体内(in vivo)的两种形式。NLS: 核定位信号。

资料来源：CNKI、浙商证券研究所

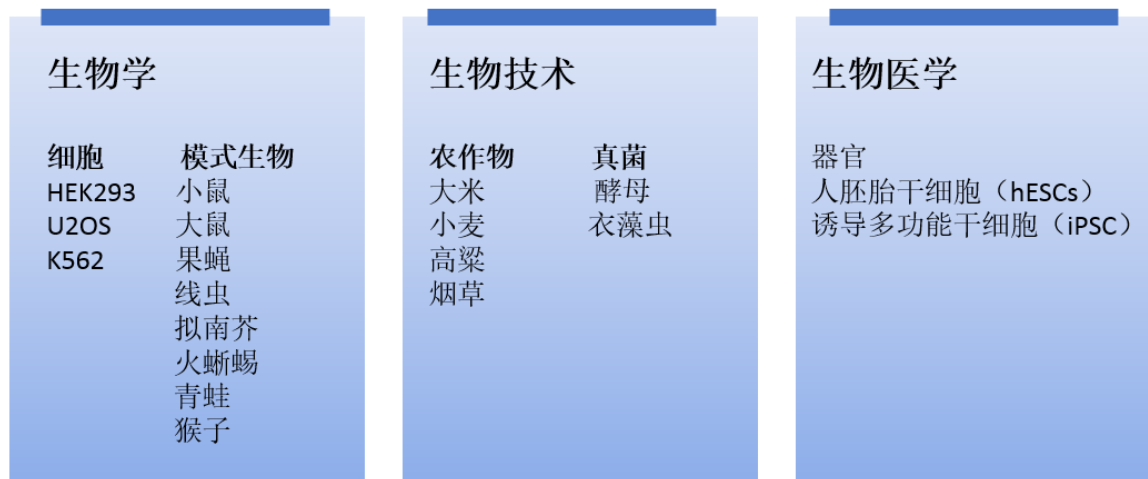


图 38: CRISPR-Cas 和基因编辑发展过程



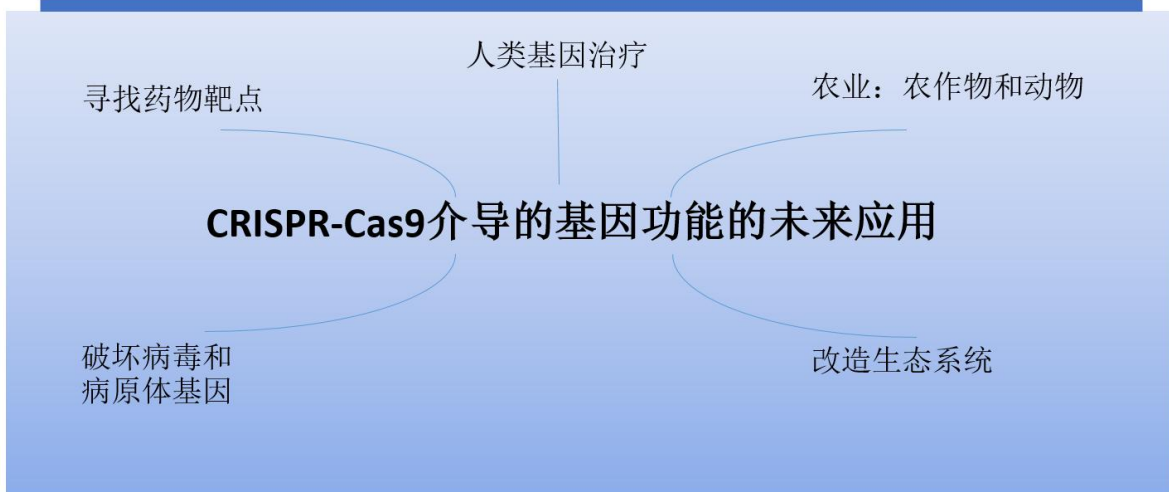
资料来源: Science、浙商证券研究所

图 39: CRISPR-Cas 的应用



资料来源: Science、浙商证券研究所

图 40：CRISPR-Cas9 技术在未来的应用



资料来源：Science、浙商证券研究所

### 2.2.5. CRISPR 和细胞治疗（CAR-T）的结合：最先进的肿瘤治疗技术

**嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）技术：**是将人为设计的针对某种肿瘤相关抗原或者肿瘤特异性抗原单链抗体-CAR 通过基因工程方法引入 T 细胞表面，重新定向 T 细胞的免疫反应，使 T 细胞能够以非 HLA 分子限制性的方式识别肿瘤细胞，发挥杀伤作用。

图 41：幸运女孩 Emily Whitehead

2012 年，Carl H. June 小组成功缓解了 CAR-T 世界的小天使 Emily Whitehead，她 5 岁患上了急性淋巴细胞白血病、2 次化疗复发。



资料来源：浙商证券研究所

**CAR-T 存在的问题：**CAR-T 具有特异性高、疗效显著、副作用低等优点，其常见的副作用包括细胞因子释放综合征、脱靶毒性等，应用难点包括实体瘤治疗效果较差、无法供应现货。

目前，借助 CRISPR 技术，CAR-T 技术已经成功升级：CRISPR 技术可高效多点地定向编辑 T 细胞，有效解决副作用强烈、实体瘤效果较差、个体疗效差异大以及难商业化等问题，因此，CRISPR 和 CAR-T 的联合有望迅速推进临床试验并实现工业化生产。

**国外 CAR-T 疗法巨头纷纷投资 CRISPR 技术：**目前几乎所有的 CAR-T 疗法公司都和基因编辑公司开展合作，包括诺华、Juno 和 Cellectis 在内的 6 家 CAR-T 疗法企业与 Intellia Therapeutics、Editas Medicine 和 CRISPR Therapeutics 等基因编辑公司强强联合，开发结合 CRISPR 技术和 CAR-T 疗法结合的项目。

Novartis 公司是全球 CAR-T 技术研发进展最快的公司，预计诺华的 CTL019 第一个适应症急性淋巴细胞白血病将于 2016 年内获批，2017 年还将获批慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤等两个适应症。诺华和 CRISPR 技术巨头 Intellia 展开一项长达 5 年的研发合作计划，将 CRISPR 与 CAR-T 更好地结合，致力于加速发展 CRISPR/Cas9 技术在 CAR-T 细胞治疗在造血干细胞中的应用。

**表 23：基因编辑相关合作**

时间	事件
2014 年 10 月	Vertex (福泰制药) 与 CRISPR Therapeutics 合作
2014 年 12 月	拜耳与 CRISPR Therapeutics 达成合作协议
2015 年 1 月	Novartis 和 Intellia Therapeutics 合作开发 CRISPR 用于 CAR-T 疗法
2015 年 1 月	阿斯利康与 Broad 和 Whitehead 两大研究所建立的合作
2015 年 4 月	Celgene&GSK 对 CRISPR Therapeutics 进行了风险投资
2015 年 5 月	JUNO 和 Editasmedicine 合作开发 CRISPR 用于 CAR-T 疗法

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 2.2.6. 中国 CRISPR 研究处于世界先进水平

前中国 CRISPR 研究工作的水平和复杂程度已与欧洲和美国“不相上下”。汤森路透 (Thomson Reuter) 的分析发现，有 50 多家中国研究机构已提交了基因编辑专利。

中国的科学界正在大胆地推进遗传重组动物的相关研究工作。例如：云南中科灵长类生物医学重点实验室的科学家已利用 CRISPR 来促进猴子的神经发育，以测试通过构建灵长类动物疾病模型，更好地了解自闭症、精神分裂症和阿尔茨海默病等人类疾病的可行性。2013 年 12 月，中科院生物化学与细胞生物学研究所李劲松研究组通过直接将向导 RNA 和 Cas9 注入白内障小鼠杂合子的受精卵中，成功获得了 1/3 白内障症状被治愈的新生小鼠，验证了利用 CRISPR/Cas 用于高效治疗遗传疾病的可行性。

**图 42：CRISPR/Cas9 系统突变的基因工程猴**

2014 年，南京大学模式动物中心、南京医科大学和云南省灵长类生物医学重点实验室共同完成了利用 CRISPR/Cas9 系统对孪生的食蟹猴 (cynomolgus monkey) 进行精确基因修饰的工作，获得了第一批携带定向突变的基因工程猴。

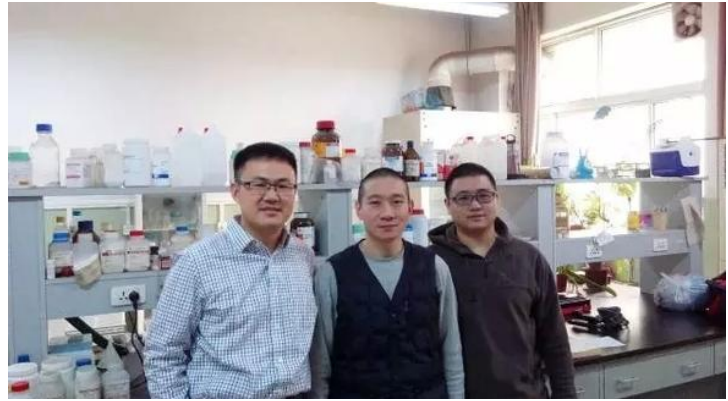


资料来源：Cell、浙商证券研究所

### 2.2.7. NgAgo-gDNA 基因编辑技术：完胜 CRISPR-Cas9

NgAgo-gDNA 利用格氏嗜盐碱杆菌 (*Natronobacterium gregoryi*) 的 Argonaute (一类蛋白), 借助短链 DNA, 而非 RNA, 作为向导, 真正实现了对基因组的任意位置进行切割。这项技术于 2016 年 5 月 2 日发表在《Nature Biotechnology》杂志上。

图 43: 韩春雨 (中) 及其合作者沈啸 (左)、高峰 (右)



资料来源: 长城网、浙商证券研究

相比 CRISPR-Cas9, NgAgo-gDNA 具有以下优势: 1、向导设计制作简便; 2、可编辑基因组内任何位置, 增加了技术灵活性; 3、避免了 RNA 易于形成复杂的二级结构而带来的失效或者脱靶效应; 4、对游离于细胞核的 DNA 具有更高的切割效率。

## 2.3. 基因治疗待解决问题

在基因治疗过程中, 还有很多问题存在: 1、靶向性低; 2、基因治疗安全性; 3、基因适当的表达, 应根据病情的需要程度不同进行控制; 4、基因治疗可能具有潜在的长期性和延迟性的副作用。

### 2.3.1. 靶向性低

在基因治疗过程中, 特别是恶性肿瘤的方案中, 只能直接载体注射到肿瘤局部。若静脉注射, 载体将会很快被清除, 难以达到治疗效果。科学家们设计不同的方案, 改造载体的结构, 构建了不同类型和特征的靶向载体。如将不同的配体组分交联到病毒载体的外膜上, 构建靶向转导载体; 或在载体的 DNA 中引入顺式调控元件, 构建靶向转录载体等等。这些载体的构建有力地推动着基因治疗的发展。

表 24: 基因治疗靶向转导载体

时间	事件
逆转录病毒靶向载体	对包装细胞系进行遗传操作, 用不同的具有特定亲和力的病毒或非病毒蛋白替代逆转录病毒本身的包膜蛋白 (Env), 使重组病毒载体颗粒具有不同的细胞嗜向性。
	接对病毒本身的包膜蛋白进行遗传改造, 使其具有特异的亲和力。
	将配体成分交联到病毒颗粒外膜表面上, 使其识别靶细胞膜上的受体, 从而实现靶向转导。
腺病毒靶向载体	五邻体纤维蛋白结构的改造。
	五邻体的基部或六邻体的结构进行改造, 引入一段短肽序列到这些组份的外部结构域中。
腺相关病毒靶向载体	将特异性配体加到 AAV 载体颗粒的衣壳蛋白上, 使 AVV 载体能转染特异的靶细胞。

资料来源: 公开资料整理、浙商证券研究所

**表 25：基因治疗靶向转录载体**

名称	改造方式
顺式调控元件	例如从芳香族酶基因启动子中分离的转录调控元件显示有一定的肿瘤细胞特异性。
病毒靶向转录载体的构建	利用病毒内在的转录特异性，选择那些对靶细胞有内在转录优势的病毒，构建靶向转录载体。 用组织特异的控制元件置换杂合的病毒增强子/启动子序列以构建仅在某些特定组织中有活性的病毒转录单位。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 2.3.2. 基因治疗的安全性

病毒载体插入或者到基因组随机位置,有引起插入突变及激活癌基因的潜在风险。例如:过去被认为无害的 AAV2 腺相关病毒实际上与肝细胞癌有关,虽然 AAV2 DNA 插入引发癌症可能性比较少,但是也应该引起高度重视;2000 年时,宾州大学有病人在基因治疗中死亡;2002 年在法国又发生先天免疫不全症 bubble boys 基因治疗临床试验发生白血病的副作用。这两件失败的案例,皆被归因于病毒载体的不安全性。

病毒载体免疫原性较强,高滴度时有明显的细胞毒性。解决方法是采用非病毒传递系统,例如阳离子多聚物载体、纳米颗粒载体、脂质体、聚乙烯亚胺等生物相容性载体将成为一套很有前景的基因传递系统。非病毒传递系统在遗传病的基因治疗方面应用显示出优势,也被越来越多用于治疗恶性肿瘤、感染性疾病以及组织工程研究。

### 2.3.3. 基因治疗的适当表达

理想的基因治疗应该能够根据病变的性质和严重程度不同,调控治疗基因的适当的表达。但是和基因治疗载体系统相比,治疗基因表达调控的研究相对滞后。可以运用连锁基因扩增等方法适当提高外源基因在细胞中的拷贝数、连接启动子或增强子等基因表达的控制信号。相信随着人类基因组学的发展,问题会得到很好的解决。

基因治疗的持久性问题依然是一个问题。宾夕法尼亚大学由 Samuel Jacobson 带领的一个团队针对先天性黑蒙(LCA)进行了一项美国试验,提出了一个值得注意的警告:虽然恢复了一些视力的 15 例患者仍然可以看到更好的,但是他们的感光细胞却持续恶化。3 例长期随访的病人,具有增加的视觉敏感度的视网膜区域在 1 到 3 年达到顶峰,然后开始萎缩,尽管它仍然大于治疗前。另外一项研究证明,12 例患者有 6 例夜间视力提高,但好处也会在 3 年内消失。

## 3. 各国政策和监管措施

基因治疗在早期,出现的临床实验的安全问题,在这种情况下,生物技术和制药行业逐渐丧失了对基因治疗的兴趣,在一定程度上也减缓了临床的研究进展。不良反应的解决,依赖于基因治疗技术的完善。随着技术日益成熟,近年来,在各国政府和生物技术公司的大力推动下,基因治疗临床实验又恢复了昔日的活跃。目前世界上已开展基因治疗并进行临床试验的主要国家和地区已从原来的少数几个增加到 20 多个。

### 3.1. 美国：政策支持，严格监管

目前,美国并没有针对基因治疗专门制定一套完整的法律法规,所采取的管制方式是将基因治疗纳入药物法管理体系中。美国对基因治疗的管理以 1997 年为界,分为两个阶段。1997 年以前,并没有通过法律对基因治疗计划或者临床试验进行严格规范,而主要是通过行政手段去管制。1997 年,美国相相对《公共卫生法》和《联邦食品、药物及

化妆品法》进行了修改，正式将基因治疗纳入药物法管理系统中。随着基因治疗相关技术的发展，目前共颁布了 30 余部相关的技术指南或政策法规。

美国 FDA 已经批准了两项基因治疗的产品上市销售。美国对基因治疗的主管机关是国家食品药品监督管理局 (FDA; Food and Drug Administration)，其生物制品评价与研究中心 (the Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 下成立了细胞、组织和基因治疗办公室 (the Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, OCTGT)，专门负责相关产品的审查。并且成立细胞、组织和基因疗法顾问委员会 (the Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee, CTGTAC)，帮助指导相关的产品的评估。

**表 26：美国基因治疗相关政策法规或指南文件**

时间	相关政策法规或指南文件
1976 年	Recombinant DNA Molecule Laboratory Standards
1985 年	Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic Cell Gene Therapy Protocols
1997 年	The Public Health Service Act
1997 年	The Federal Food Drug and Cosmetic Act
2000 年	Banning genetic discrimination in federal employment
2002 年	Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cell, Germ Cells and Stem Cell- Derived Test Articles
2003 年	NIH Guidance on Informed Consent For Gene Transfer Research
2006 年	Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors
2006 年	Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials- Observing Subjects for Delayed Adverse Events
2007 年	Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue- Based Products (HCT/Ps)
2007 年	Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue- Based Products
2007 年	Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue- Based Products (HCT/Ps) - Small Entity Compliance Guide
2007 年	Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications
2008 年	The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008
2008 年	Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue- Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests
2008 年	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)
2008 年	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)
2008 年	Draft Guidance for Industry: Validation of Growth- Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products
2009 年	Guidance for Industry: Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products

2009 年	National Institutes of Health Guidelines on Human Stem Cell Research
2010 年	Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease
2011 年	Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products 2011
2013 年	Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products
2013 年	Guidance for industry: Considerations for the Design of early- phase clinical trials of cellular and gene therapy products
2013 年	Draft Guidance for Industry: Use of Donor Screening Tests Donors of Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue- Based Products (HCT/Ps) for Infection with Treponema Pallidum (Syphilis)
2014 年	Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early- Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products
2014 年	Draft Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria- Based Gene Therapy and Oncolytic Products
2014 年	Guidance for Industry: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 3.2. 中国：政策积极，规定过于简单

我国基因治疗基础研究和临床试验开展得相对较早，从 1987 年起就开始了基因治疗研究，于 1991 年进行了我国第一个基因治疗临床试验方案（血友病）。虽然我国基因治疗研究比美国起步晚，但仍然取得了显著的成果，在相应研究领域已居于较为领先水平。

**中国关于基因治疗的相关政策法规与美国对比：**美国在基因治疗相关研究方面的立法较早，相应的政策法规较多、涉及层面广，包括法律法规、规范及各种指南等，既有立法的保障，也有详细的实施指南，包含了技术准则、操作指南、伦理审查的考虑以及基因权利等内容。随着时代的发展和基因治疗研究的深入，相应的指南也在不断完善。颁布相应政策法规、指南的部门较为统一，主要是 FDA 和 NIH，对基因治疗相关研究的监管部门相对统一。我国与基因治疗相关的政策法规较少，涉及内容较简单，对在基因治疗相关研究的过程中所涉及到的法律法规问题没有做详细的说明和规定。各种政策法规的颁布时间年代较为久远，滞后于国内基因治疗临床研究的发展，也滞后于国际先进国家。从政策法规颁布的部门而言，管理机构较多，缺乏相对统一的部门，这样并不利于在管理上的统筹协调。

**表 27：中国基因治疗相关政策法规或指南文件**

时间	相关政策法规或指南文件
1993 年	人的体细胞疗法及基因治疗临床研究质控要点
1993 年	基因工程安全管理办法
1998 年	人类遗传基因资源管理暂行办法
1999 年	新生物制品审批办法
1999 年	药品临床试验管理规范
2003 年	药物临床试验质量管理规范
2003 年	人类辅助生殖技术指南
2003 年	人类胚胎干细胞研究的伦理准则

2003 年	人类基因治疗研究和制剂质量控制指导原则
2003 年	人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则
2004 年	人类胚胎干细胞研究指导方针（关于人类胚胎干细胞研究的伦理指导原则）
2007 年	涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）
2009 年	医学技术临床应用管理办法
2009 年	脐带血造血干细胞治疗技术管理规范（试行）
2009 年	基因芯片诊断技术管理规范
2010 年	药物临床试验伦理审查工作指导原则
2010 年	专利法审查指南 2010
2011 年	关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知
2013 年	干细胞临床研究管理办法（试行）；
2013 年	干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）
2015 年	干细胞临床应用办法（试行）

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 3.3. 欧洲及其他

欧盟 EMA 对基因治疗也持相当的肯定态度。首先在欧盟开展的基因治疗的临床实验多达 520 个，仅次于北美。其次，EMA 于 2012 年批准了 Uniqure 公司用于治疗脂蛋白脂肪酶缺乏症（lipoprotein lipase Deficiency）的产品 Glybera 在欧盟上市销售，使 Glybera 成为第一个被批准在西方国家上市销售基因治疗产品。欧美监管机构友好的态度将加速基因治疗产品的上市，促进市场的成熟。

**表 28：德国基因治疗相关政策法规或指南文件**

时间	相关政策法规或指南文件
1949 年（2010 年最后修订）	联邦共和国基本法
1900 年（2012 年最后修订）	胚胎保护法
1976 年（2014 年最后修订）	药品法（药物法）
2002 年（2008 年最后修订）	干细胞法案
2006 年	研究性克隆用于辅助治疗
2011 年	联邦政府关于未来研究与创新主体定位的框架
2014 年	干细胞研究——禁止克隆和人工生殖细胞治疗的挑战

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

**表 29：日本基因治疗相关政策法规或指南文件**

时间	相关政策法规或指南文件
----	-------------



2000年（2014年最后修订）	人类克隆技术控制法案
2002年（2008年最后修订）	基因治疗临床研究指南
2004年	基因检测指南
2004年	基因治疗临床研究指南
2006年	人类干细胞临床研究指南
2012年	药品与食品安全局关于 0907No.1 的通知

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

**表 30：澳大利亚基因治疗相关政策法规或指南文件**

时间	相关政策法规或指南文件
1989年（2015年最后修订）	治疗产品法案
2002年（2008年最后修订）	禁止人类克隆繁殖法案
2002年（2014年最后修订）	人类胚胎研究法
2004年（2007年更新）	辅助生殖技术的临床实践和研究的伦理指南
2006年	禁止人类克隆生殖和人类胚胎研究管理修订法案
2007年（2015年更新）	关于涉及人类伦理行为的研究声明

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 3.4. 基因治疗价格：研发成本高+罕见病稀少的患者人数——“百万一针”

**高昂的研发成本：**新药从发现、临床前研究到漫长的四期临床，再通过审批上市，一般需要 10 年的时间，花费超过 10 亿美元，很多药甚至高达 40-50 亿美元。这些研发成本必然要加入药品价格中，而且研发失败的候选药物的研发投入也将加入其中。

**罕见病患者稀少：**我们以脂蛋白脂肪酶缺乏症（LPLD）为例，发病率不超过百万分之一或二。全球 70 亿，总计患者 7000 人。患者治疗比例按照 1% 计算（全欧洲只有 200 人身患此类疾病，Glybera 审批 4 年仅仅被使用一次），接受治疗的患者只有 70 人。

**图 44：Glybera——西方世界首例基因疗法**

Glybera 是一种基因疗法，于 2012 年 10 月获欧盟批准，用于治疗一种极其罕见的遗传性、代谢性疾病——脂蛋白脂肪酶缺乏症 (LPLD)。LPLD 是一种罕见病，发病率不超过百万分之一或二。Glybera 价格昂贵，每位患者的花费高达 120 万欧元（约合 160 万美元），因此也创造了昂贵现代医药的新纪录。

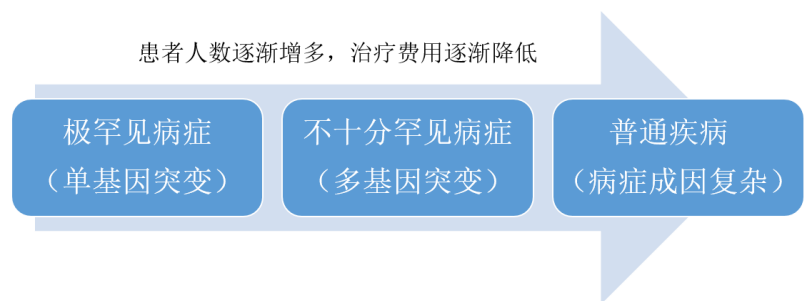


资料来源：公开资料整理、浙商证券研究

解决基因治疗定价过高的方法：在研发成本不可能降低的情况下，扩大患者人数成为一个可行的方法。需要聚焦于众所周知的疾病的靶标，例如癌症、糖尿病和心血管疾病。

图 45：基因治疗发展趋势

基因治疗发展过程：  
从罕见病到不十分罕见的疾病，最终到普通疾病。最终实现较低价格治疗普通疾病。因为治疗像关节炎或者心脏病这种普通疾病，病因复杂，并不是由一个基因缺陷引起的。



资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

当前基因治疗产品的上市，不只是为了盈利，更多的是这种技术的自我证明（葛兰素史克高管表示，不再要价近百万美元，公司不指望基因治疗谋利）。基因治疗技术处于开发的早期阶段，但是产品的上市“翻开了医学课本的新篇章”。基因药物治疗领域还未进入黄金时期，但是黄金时期指日可待，一旦进入黄金时间，自然就会盈利。

已经上市的药物中，Glybera 治疗疾病为罕见病，患者人数少，价格高昂使得产品销售受阻。“今又生”作为第一个上市的基因治疗药物，2003 年获批上市。2006 年，徐卫的公司通过股权转让方式控股了赛百诺，并于 2008 年通过赛百诺与彭朝晖就 5 项中国发明专利和 3 项国际发明专利（已在 36 个国家授权）的专利权属打起了官司。8 年诉讼，企业也受到重创，“今又生”更难完善，甚至变得默默无闻。

表:31: 基因治疗药物价格

名称	适应症	价格	备注
今又生	晚期鼻咽癌等 40 余种人类主要实体瘤	1500 元/支	两个疗程使用 8 支，费用约为 1.2 元
Glybera	脂蛋白酯酶缺乏遗传病 (LPLD)	4.387 万欧元/瓶	典型的 LPLD 患者需要 21 瓶 Glybera, 进行 42 次注射, 花费 111 万欧元
安珂瑞 (重组人 5 型腺病毒 H101 注射液)	晚期鼻咽癌等实体瘤	3169 元/瓶	每日 1 次, 连续 5 天, 21 天为 1 个周期, 两个周期需要 30 瓶, 费用约为 9.5 万
T-Vec	首次手术后复发的黑色素瘤患者不可切除的皮肤、皮下和淋巴结病灶的局部治疗	6.5 万美元	---

资料来源: 公开资料整理、浙商证券研究所

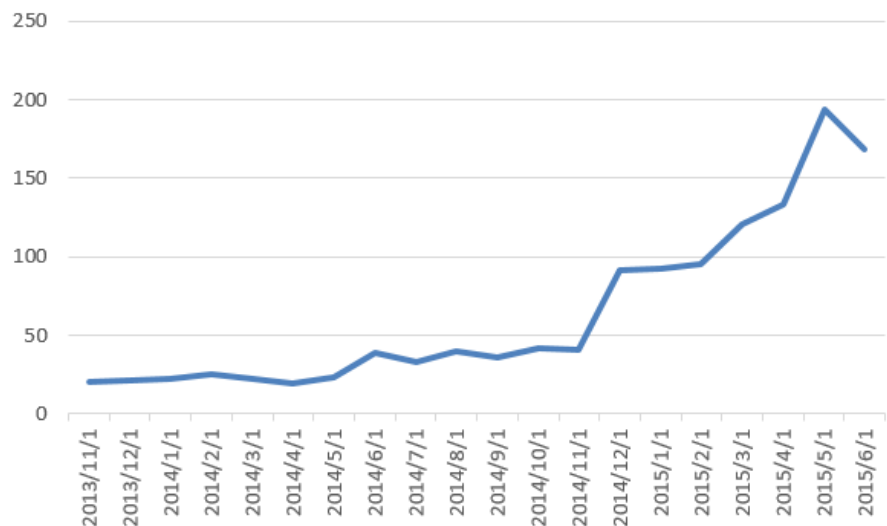
## 4. 基因治疗相关公司股市表现

在全世界看好精准医疗的大背景下, 市场对基因治疗相关公司充满了信心。对于基因治疗相关的医药公司, 上市产品少 (甚至未有产品上市), 科研投入大, 都影响了公司的盈利。但是其在股市上的表现依然抢眼。重大科学进步和好的临床数据的公布是影响股票的价格的主要因素, 时刻关注上市公司的项目进展是十分重要的。

### 4.1. Blubirdbio 一年半的时间涨幅高达十倍

医药公司 Bluebirdbio (BLUE) 在 2014 年从 20 美元起步, 一路上涨, 到了 2015 年中旬, 股价来到 200 美元附近, 一年半的时间涨幅高达近十倍。

图 46: Blubirdbio 一年半的时间涨幅高达十倍

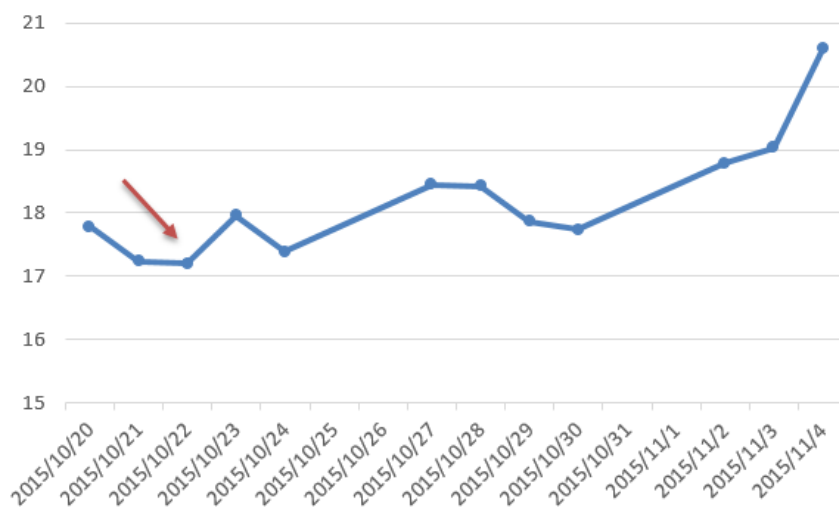


资料来源: Wind、浙商证券研究所

### 4.2. Uniqure 罕见病实验数据良好, 股价暴涨 20%

Uniqure 公司在 2015 年 10 月公布了其基因治疗产品 AMT-110 用于治疗罕见病 Sanfilippo B syndrome 的相关数据: Sanfilippo B syndrome 是由于儿童体内一种名为 NaGlu 蛋白的缺失而导致的致死性疾病, 四名患者接受了单一剂量的 AMT-110, 结果发现其体内的 NaGlu 水平在治疗三个月后上升了 17% 之多, 并且在 12 个月后依然存在。这一结果表明, 可以大大延长患者的生存期和提高他们的生活治疗。

图 47: Uniqure 罕见病实验数据良好, 股价暴涨 20%

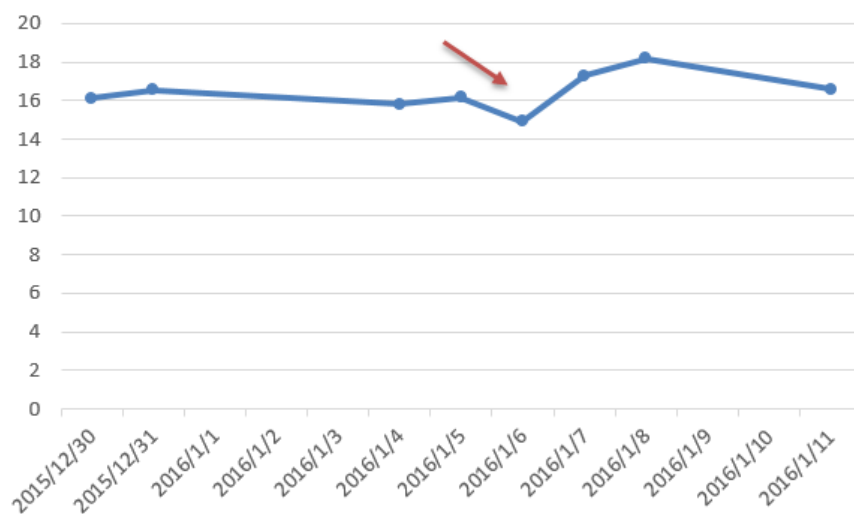


资料来源: Wind、浙商证券研究所

### 4.3. UniQure 基因治疗 B 型血友病试验结果积极致股价暴涨 22%

UniQure 公司的基因治疗药物 amt-060 被研究用于治疗 B 型血友病。该药物在一个由五名患者组成的试验中被发现具有很好的耐受性, 这一消息使其股票价格上升 22%。

图 48: UniQure 基因治疗 B 型血友病试验结果积极致股价暴涨

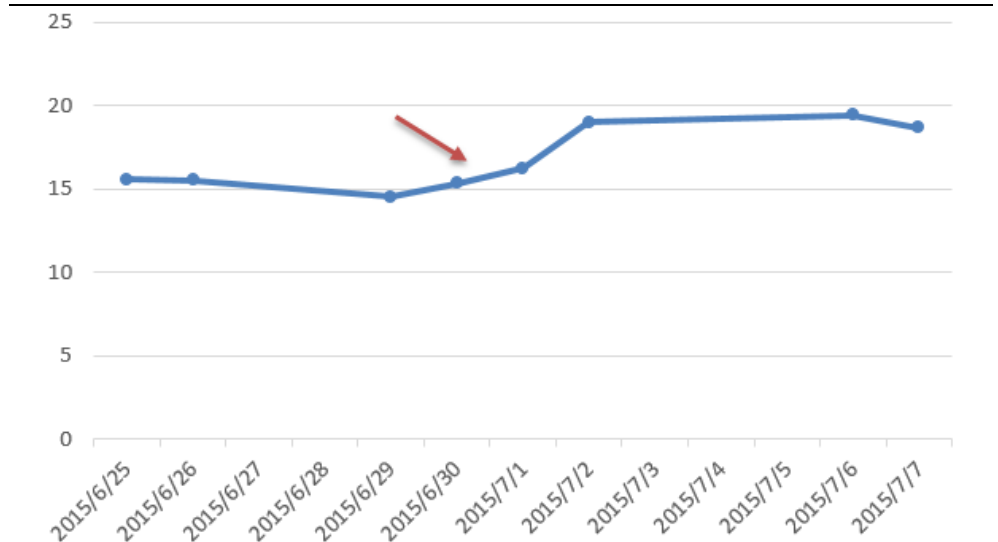


资料来源: Wind、浙商证券研究所

### 4.4. AGTC 公司 2015 年 7 月 2 日股票上涨 17%

2015 年 7 月 2 日, Bigen 和 Applied Genetic 宣布在基因疗法领域深度合作。Applied Genetic 将收到 Bigen 高达 1.24 亿美元的项目款。

图 49: AGTC 公司 2015 年 7 月 2 日股票上涨 17%

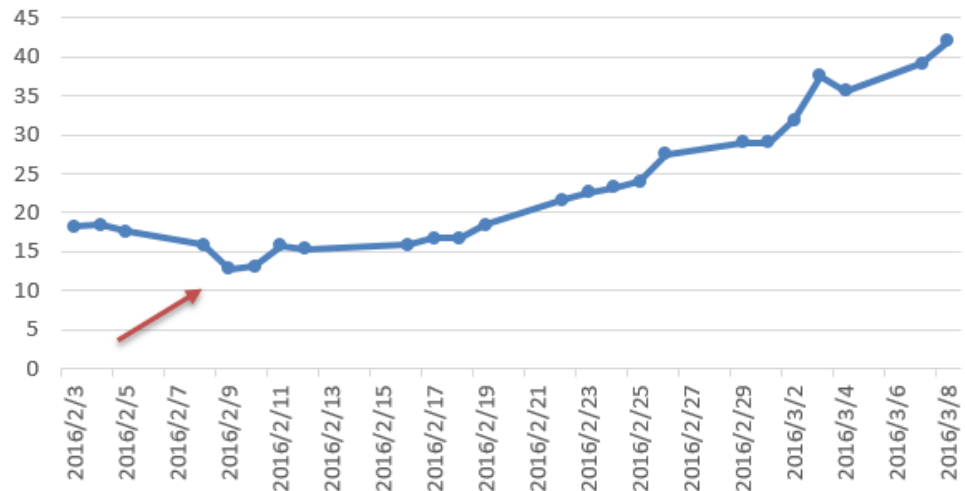


资料来源: Wind、浙商证券研究所

#### 4.5. EDIT 公司上市首月，涨幅超过 130%

EDIT 公司于 2016 年 2 月 3 日登陆纳斯达克，发行价为 16-18 美金。发行后股价持续上涨，一度达到 43.99 美金。截止 2016 年 3 月 9 日，股价为 41.99 美元，涨幅达到 130%。截止 2016 年 5 月 16 日，股价为 34 美元，涨幅达到 87%。

图 50: EDIT 公司上市一个月，涨幅超过 130%



资料来源: Wind、浙商证券研究所

## 5. 基因治疗及基因编辑相关公司

## 5.1. Bluebird Bio: 治疗领域的龙头公司

BLUE 是基因治疗领域的龙头公司。他们主要研究对象是基因治疗严重遗传病、罕见病和癌症。目前，公司的产品主要有三类：1、Lenti-D 用于治疗小儿（成人）脑白质营养不良，临床 II/III 期阶段；2、LentiGlobin 治疗  $\beta$  型地中海贫血症，临床 II/III 期阶段；3、T 细胞基因改造用于癌症治疗处于临床前阶段。

**Lenti-D:** 是将 ABCD1 基因插入到患者造血干细胞内，再回输到病人体内。目前正在进行临床 II/III 期实验，在此之前，已经有两位患者通过这种方法被治愈。在 2016 年的 AAN 年会上，他们报道了最新的实验结果，安全性良好（主要的副反应为病毒性膀胱炎和 1 级心动过速，都已经采取标准措施治疗），17 个病人中的 16 位，都有明显效果。

**LentiGlobin:** 像骨髓移植一样能够一次性根治重型  $\beta$  地中海贫血，且没有骨髓配对的限制，已经进入到临床 II/III 期实验。市场潜力大，且被 FDA 授予“突破性疗法”资格。产品有望在 3-5 年内贡献业绩，届时将成为全球市场的独家疗法，市场空间广阔。他们在 2015 年美国血液学会（ASH）上公布了 17 例依赖输血的  $\beta$ -地中海贫血的实验结果，患者输血量减少了 33%-100%，可能不再需要长期输血。对于严重的镰状细胞病，目前进入到临床 I/II 期实验。2015 年美国血液学会（ASH）上公布了部分临床数据，一位患者已经成功的在 9 个月的时间内不用输血而且没有并发症。

图 51: Bluebird Bio 在研项目进展



\*The current clinical trials for LentiGlobin are Phase 1/2 studies that may provide the basis for early conditional approval in some jurisdictions

资料来源: BlueBird Bio、浙商证券研究所

表 32: Bluebird Bio 部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
基因治疗	$\beta$ -地中海贫血	Phase 1	NCT02453477	2019 年 8 月

		Phase 2		
基因治疗	镰刀型红细胞贫血症、 β-地中海贫血	Phase 2 Phase 3	NCT02633943	2031 年 3 月
LentiGlobin BB305	镰刀型红细胞贫血症、 β-地中海贫血	Phase 1 Phase 2	NCT02151526	2017 年 12 月
LentiGlobin® BB305	β-地中海贫血	Phase 1 Phase 2	NCT01745120	2018 年 3 月
转染 Lenti-D 慢病毒载体的造血干细胞	肾上腺脑白质营养不良	Phase 2 Phase 3	NCT01896102	2018 年 8 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

## 5.2. Unique (QURE)：产品 Glybera 已上市

Unique BV 是总部设在荷兰的一家制药公司，主要从事基因治疗的罕见病领域。目前，公司针对脂蛋白脂酶缺乏症 (LPLD) 的产品 Glybera 已经上市。除此之外，Unique 公司在中枢神经疾病领域、血友病和心血管疾病等方面的基因疗法都正在开发中。

该公司的第一个产品是 Glybera，治疗脂蛋白脂酶缺乏症 (LPLD)。脂蛋白脂肪酶缺乏症，是一种罕见的常染色体隐性遗传病。表现为患者体内缺乏脂蛋白脂肪酶，使血液中的甘油三酯和乳糜微粒浓度升高。该病发病率为百万分之一。预计全球的患者不超过 7000 人。脂蛋白酶缺乏症目前没有特效药物治疗，Glybera 是唯一一个治疗这种罕见病的针对性药物。该药在 2012 年被欧盟 EMA 批准，2015 年上市销售，预计在 2017 年在美国申请上市。但是 Glybera 售价昂贵，Glybera 被戏称为“一针百万”。

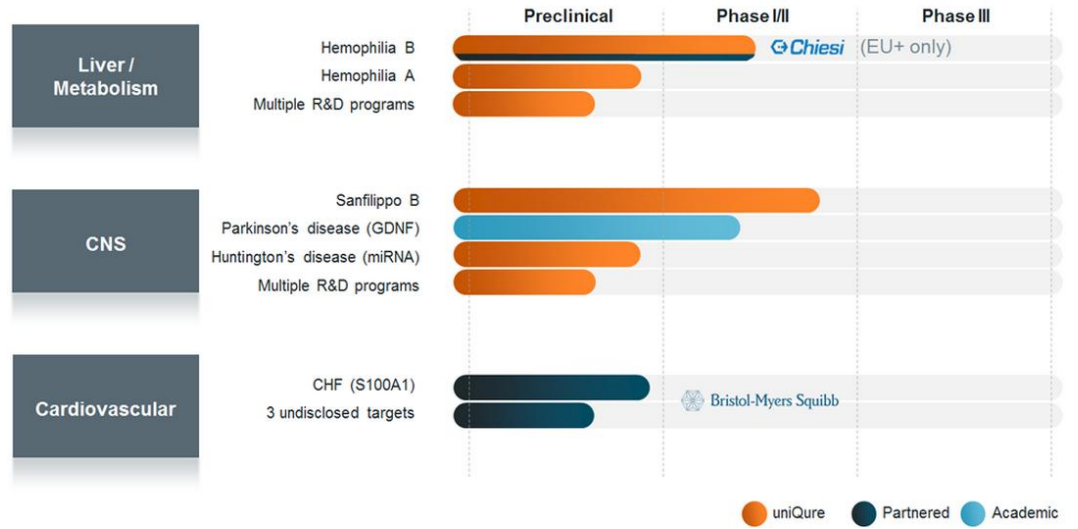
**血友病 B:** Unique 公司正在开发一种用于治疗血友病 B 和严重凝血障碍的基因治疗方法，他们用的是携带人凝血因子 IX 的载体 AAV5，AMT-060 在 2016 年 1 月开始了针对血友病 B 的临床 I/II 期实验。

**Sanfilippo B Syndrome:** 带有 NAGLU 基因的 AAV5 载体，被用于治疗 Sanfilippo B Syndrome (由于儿童体内一种名为 NaGlu 蛋白的缺失而导致的致死性疾病)。这个项目在 2013 年第四季度开始了临床 I/II 期实验，并在 2015 年的科学会议上报道了结果，四名患者接受了单一剂量的 AMT-110，结果发现其体内的 NaGlu 水平在治疗三个月后上升了 17% 之多，并且在 12 个月后依然存在。这一结果表明，可以大大延长患者的生存期和提高他们的生活质量。

**帕金森病 (Parkinson's Disease, PD):** 以 AAV2 为载体的，针对神经营养因子或者 GDNF 基因的基因治疗 (AMT-090)，用来治疗帕金森病。

**充血性心力衰竭 (CHF):** 是一种进展快速的疾病，影响着全世界 2600 万人，AAV-S100A1 已经被证明安全并且有长效性，临床 I 期实验预计在 2016 年开展。

**图 52: UniQure 在研项目进展**



资料来源：UniQure、浙商证券研究所

### 5.3. Celladon (CLDN)：将基因疗法运用于晚期心衰患者

Celladon 是一家生物技术公司，主要利用基因疗法治疗钙失调所导致的心血管疾病。公司主要在研产品 MYDICAR 获得 FDA “突破性疗法” 资格，其利用基因疗法治疗 SERCA 酶缺乏症引起的心衰患者。SERCA2a 基因的蛋白产品是一个 ATP 水解酶，和心肌钙离子的转运关系密切。

在临床 I/II 期试验显示能降低 52% 的心衰恶化风险。2012 年，Celladon 公司完成 4300 万美元的股权融资来推进 Mydicar 发展，投资商有辉瑞风险投资与 Lundbeckfond 风险投资公司，诺华创业基金，汉鼎医疗/生命科学投资者和 GBS 风险投资伙伴。但是 2015 年 4 月公布的临床 Iib 期实验失败。

表 33：Celladon 部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
MYDICAR	缺血性心脏衰竭	Phase 1 Phase 2	NCT02346422	终止
MYDICAR	心力衰竭、充血性心脏病	Phase 1 Phase 2	NCT00454818	完成
AAV1/SERCA2a (MYDICAR)	缺血性心脏衰竭	Phase 2	NCT01643330	完成
MYDICAR	充血性心力衰竭	Phase 2	NCT01966887	终止
AAV1/SERCA2a	慢性心脏衰竭	Phase 2	NCT00534703	终止

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

### 5.4. Applied Genetic Technologies Corp (AGTC)：治疗罕见的眼科遗传病

公司是临床阶段基因治疗公司，运用基因疗法治疗罕见的眼科遗传病，主要包括：X 染色体连锁的视网膜劈裂症 (XLRS)、先天性色觉障碍 (ACHM)、和 X 连锁视网膜色素变性 (XLRP)。这类疾病发病率低，目前没有有效的治疗手段。基因疗法如果上市，将成为唯一的治疗手段。因此相关产品被 FDA 或者欧盟 EMA 授予“孤儿药”资格，在审评享受快速通道资格。除此以外，公司还开展了其他遗传性眼科疾病如先天性黑蒙症、湿性眼底黄斑变性的临床前研究，均取得了较好的实验结果。



图 53: AGTC 在研项目进展

Program	Gene	Proof-of-concept	IND-enabling	Clinical Development	Partnering	Next Key Milestones
XLRS *	RS1	█	█	█	Biogen	Clinical data 2016
ACHM	CNGB3	█	█	█	Wholly Owned	Clinical data 2016
	CNGA3	█	█	█	Wholly Owned	File IND 2016
XLRP *	RPGR	█	█	█	Biogen	File IND 2017
AMD	Target-1	█	█	█	Wholly Owned	Target announcement 2016
	Target-2	█	█	█	Wholly Owned	Target announcement 2016
New eye indications	Various	█	█	█	Wholly Owned	Initial preclinical studies 2015
Three partnered indications	Various	█	█	█	Biogen	Initial preclinical studies 2016

资料来源: AGTC、浙商证券研究所

表 34: AGTC 部分临床研究

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3	全色盲	Phase 1 Phase 2	NCT02599922	2018 年 12 月
rAAV2tYF-CB-hRS1	X 染色体连锁的视网膜劈裂症	Phase 1 Phase 2	NCT02416622	2017 年 12 月
rAAV1-CB-hAAT	a-1 抗胰蛋白酶缺乏症	Phase 2	NCT01054339	—
rAAV2-CB-hRPE65	先天性黑朦	Phase 1 Phase 2	NCT00749957	—
rAAV1-CB-hAAT	a-1 抗胰蛋白酶缺乏症	Phase 1	NCT00430768	完成

资料来源: ClinicalTrials、浙商证券研究所

## 5.5. Avalanche Biotchnologies (AAVL): 针对湿性眼底黄斑病变及其预防

AAVL 是一家专注于眼科疾病基因治疗的生物技术研发型公司。公司主要的在研产品是 AVA-101, 用于治疗湿性眼底黄斑变性、糖尿病黄斑水肿及其后的视网膜静脉阻塞。

Avalanche 的 AVA-101 会插入一种不断合成抗 VEGF 蛋白的基因, 而 Lucentis 的和 Eylea 是直接注射抗 VEGF 蛋白质。AVA-101 只需要一次给药, 不像雷珠单抗 (Lucentis) 和艾力亚 (EYLEA) 需要频繁注射。在 AVA-101 的临床二期结果显示: 受性良好, 在为期 12 个月的试验中被用于年龄相关性湿性黄斑变性患者, 研究没有出现任何严重不良反应。使用 Avalanche 药物的患者在字母视力表测试中平均上涨 2.2 个字母, 而没有使用 AVA-101 的患者视力下降了 9.3 字母。但 11.5 字母的差异才被认为是显著性的, 以往的试验中患者使用 Eylea 和 Lucentis 的研究表现出的视野改善效果更好。

AVA-101 治疗湿性眼部换班变性市场前景良好: 全世界大约有 300 万的湿性黄斑病变患者。而美国新增患者人数达到每年 15-20 万。在北美, 湿性黄斑变性的主要治疗手段是雷珠单抗 (Lucentis)、艾力亚 (EYLEA) 和超适应症使用的贝伐单抗 (Avastin), 这三种药的临床使用比例大约为 28%、12%和 60%。2013 年, 雷珠单抗和艾力亚的全球销

售额为 43 亿和 19 亿美元。预防湿性黄斑变性是下一个增长点。根据美国疾病预防控制中心的数据显示，北美现在 有 730 万人是湿性黄斑变性的高危人群。当前并没有药物能够降低他们病情恶化的风险。公司在研的 AVA-201 是 AVA-101 的改进版本。倘若 AVA-101 在临床上获得成功，则 AVA-201 的成功的可能性也很大。由于基因治疗只要一次注射即可长效发挥作用，所以 AVA-201 上市后患者的接受度高，市场前景良好。

**表 35：AAVL 部分临床研究**

药物	适应症	临床进展	临床批号	预计截止日期
rAAV.sFlt-1	黄斑变性	Phase 1 Phase 2	NCT01494805	2017 年 3 月

资料来源：ClinicalTrials、浙商证券研究所

## 5.6. 最早 IPO 的 CRISPR 公司——Editas Medicine

Editas Medicine (EDIT) 在 2013 年由麻省理工学华裔教授张锋和 Jennifer Doudna 成立，两人为 CRISPR 技术的最早发明人。EDIT 是一家精通于 CRISPR/Cas9 和 TALENs 技术的公司，主要从事基因编辑、蛋白质工程和分子和结构生物学。公司的使命是把基因编辑技术转化成新的治疗人类疾病的技术，并且已经获得了大量的专利。

EDIT 计划于 2017 年开展 CRISPR 基因编辑治疗利伯先天性黑矇病的人体实验，这将是 CRISPR 基因编辑技术首次应用于临床试验；并与 Juno 合作开展的癌症 CAR-T 治疗项目，以及良性血液疾病、遗传性肌肉疾病、遗传性肺病、遗传性和感染性肝病等。

2013 年 11 月，Editas 获得了来自美国著名风头机构 FlaGShip Ventures 等的 4300 万美元 A 轮融资。2015 年 8 月，Editas 获得了来自比尔与梅琳达·盖茨基金会和谷歌风头等重磅投资者的 1.2 亿美元 B 轮融资，两轮融资额达到 1.63 亿美元。2016 年 1 月 4 日，公司向 SEC 递交 IPO 招股说明书，并于 2016 年 2 月 3 日登陆纳斯达克，发行 590 万股，发行价 16-18 美金，募资 1.22 亿美元。

2016 年 5 月 16 日，Editas Medicine 与 Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics (CFFT) 宣布了一项为期 3 年、价值 500 万美元的合作。CFFT 将支付 Editas 500 万美元支持基于 CRISPR/Cas9 治疗囊肿性纤维化的开发。

## 5.7. CRISPR Therapeutics

CRISPR Therapeutics 是第二家主攻 CRISPR 技术的生物技术公司，公司成立于瑞士。Emmanuelle Charpentier 作为 CRISPR 最早发明人和获奖者，将她在相同专利中的权力卖给了 CRISPR Therapeutics。公司重点开发基于 CRISPR-Cas9 技术的基因药物，治疗严重疾病患者。

2015 年 10 月，福泰制药 (Vertex) 宣布将支付 7 千 5 百万现金和 3 千万投资，与 CRISPR Therapeutics 签约四年合作开发针对已经有人类基因确证靶点的 CRISPR-Cas9 药物，主要针对囊肿性肺纤维化和镰刀型贫血症；倘若所有项目都成功上市，最终支付金额将高达 26 亿美元。

2015 年 12 月，CRISPR Therapeutic 与拜耳联合开发突破性疗法，后者计划在未来五年内注资 3 亿美元，共建合资公司，依托 CRISPR 先进的基因技术研发突破性疗法，以期治愈血友病、失明以及先天性心脏病等疾病。

## 5.8. Intellia Therapeutics

Intellia Therapeutics 成立于 2014 年，主要致力于 CRISPR/Cas9 技术在学习领域的发展，例如白血病、癌症等。作为 CRISPR 技术最早的发明人之一，Jennifer Doudna 将其知识产权(还在申请中的专利)授权给了 Intellia Therapeutics。

Intellia 在 CRISPR/Cas9 技术治疗领域享有的知识产权, 获得了 Atlas Venture 和诺华的首轮融资。诺华在 CAR-T 领域处于领先地位, 首个 CAR-T 产品很可能将在 2017 年上市。Intellia 与 CAR-T 领域处于领先地位的诺华展开一项长达 5 年的研发合作计划, 将 CRISPR 与 CAR-T 更好地结合, 致力于加速发展 CRISPR/Cas9 技术在 CAR-T 细胞治疗在造血干细胞中的应用。

2015 年 9 月, 公司获得了 7000 万美元的 B 轮融资。2016 年 4 月 11 日, 公司与 Regeneron 达成为期 6 年的 CRISPR 基因编辑疗法合作开发协议。Regeneron 向前者支付 7500 万美元预付款, 并同意在 Intellia 下一轮融资时投资 5000 万美元。双方在合作期内合计开发 10 个药物, Regeneron 可以选择 5 个肝病领域之外的靶点。

Intellia Therapeutics Inc (NTLA) 2016 年 5 月 6 日在纳斯达克证券交易所挂牌上市, 开盘价报 22 美元, 高于 18 美元的发行价, 此前的定价区间为 16-18 美元。该公司总共发售 600 万股, 融资约 1.08 亿美元。

## 5.9. 世界级药企加快对因治疗布局: 合作、投资、购买和独立研发

世界级药企均以各种方式进入基因治疗领域, 积极布局。主要模式有: 合作、风险投资、购买和独立研发。目前, 商业前景并不乐观 (多以罕见病为主), 以 GSK 为代表的世界级药企更多的是表明一种姿态: 抢占基因治疗领域的先机, 为后续更大规模的市场做准备。

### 5.9.1. 葛兰素史克: Strimvelis 在欧洲上市

葛兰素史克 (GSK), 以研发为基础的药品和保健品公司, 年产药品 40 亿盒, 产品遍及全球市场。葛兰素史克公司在抗感染、中枢神经系统、呼吸和胃肠道/代谢四大医疗领域代表当今世界的最高水平, 在疫苗领域和抗肿瘤药物方面也雄居行业榜首。葛兰素史克是唯一被世界卫生组织确定的三大全球性疾病 (疟疾、艾滋病和结核病) 研制药物和疫苗的公司。葛兰素史克公司有 15000 多名科学家从事研发工作, 研发投入每天达 800 万英镑, 相当于每小时 30 万英镑。

2016 年 4 月, 葛兰素史克 (GSK) 研发的 Strimvelis 的基因药物获得欧洲的许可, 于少数没有可供使用相匹配捐献骨髓的腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症 (ADA-SCID)。GSK 基因产品的成功上市, 也为基因治疗领域的发展树立了成功的典范: 项目前期由非营利组织 (意大利 Telethon 基金会) 资助完成, 后期由世界级药厂 GSK 完成, 双方签署协议, 实现从研发到上市。

**表 36: 葛兰素史克与意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院的合作过程**

时间	事件
2002 年	意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院 (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy) 在《Science》杂志上发表文章, 公布了他们对于 ADA-SCID 的治疗结果, 并证明没有致癌性。
2010 年	葛兰素史克公司与意大利米兰的圣拉斐尔特里松基因疗法研究院 (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy) 开展合作, 获得了基因药物 Strimvelis 的许可。
2015 年 5 月	正式向欧盟药监局 (EMA) 提交了 ADA-SCID (腺苷脱氨酶缺陷所致重症联合免疫缺陷症) 基因治疗方法 (代号: GSK2696273) 的上市申请
2016 年 4 月	2016 年 4 月, 合作开发的世界首个拯救儿童生命的基因治疗药物 Strimvelis 在欧洲获得批准推荐。
后续	跟进异染性脑白质营养不良、威斯科特-奥尔德里奇综合征、球形细胞脑白质营养不良、地中海贫血、粘多糖贮积症 I 型等基因缺陷性疾病的基因治疗。其中, 异染性脑白质营养不良和威斯科特-奥尔德里奇综合征的基因治疗药物可能在 2017 年提交上市申请。

资料来源: 公开资料整理、浙商证券研究所

**表 37：葛兰素史克在基因治疗的布局**

时间	事件
2015 年 6 月	葛兰素史克宣布投资 9500 万美元，在美国西雅图筹建一个独立的非盈利性研究机构，Altius 生物医学研究所。Altius 生物医学研究所，这个研究所将专注于诠释基因如何调控、细胞怎样工作等前沿课题。从而更好地寻找新的药物靶标，加快新药开发。Altius 由 John Stamatoyannopoulos 教授负责，这位教授是华盛顿大学医学院的基因组与医学学科带头人，而且是国际知名的基因调控专家。
2016 年 3 月	GSK 与 Miltenyi Biotec 建立细胞与基因治疗合作，开展 CAR-T 在肿瘤上的治疗。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 5.9.2. 拜耳：购买 Dimension Therapeutics 公司治疗血友病的基因疗法项目

Dimension 在 2013 年 10 月由富达生物科学和 RegenX 成立，专注开发新的腺相关病毒（AAV）的罕见疾病的基因治疗，享有使用 RegenX AAV 载体的许可证。

2014 年 6 月，拜耳公司以 2.52 亿美元的价格获得 Dimension Therapeutics 公司治疗血友病 A 的基因疗法项目，其项目处于 I/IIa 期，根据协议，拜耳将从三期临床接手该项目，享有全球商业化的权利，如果成功上市，Dimension 公司将获得相应版税。

**表 38：拜耳在基因治疗的布局**

时间	事件
2000 年	德国拜耳制药集团和美国 Avigen 生物技术公司近日达成了一项合作协议，拜耳公司将独家全面负责 Avigen 公司研发的血友病乙 Coagulin-B(TM)基因替代疗法的市场推广工作。Coagulin-B(TM)基因疗法通过一种腺伴随病毒载体将编码产生凝血因子 IX 的基因导入患者体内的肌肉细胞，借助肌细胞产生大量的凝血 IX 因子，从而达到治疗的目的。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

### 5.9.3. 辉瑞：自主开发+合作

**表 39：辉瑞在基因治疗的布局**

时间	事件
2014 年	建立基因治疗平台，以研究潜在的基因治疗药物。基因治疗领域的研究由 Linden 带领，他是伦敦国王学院的一位教授，也是伦敦大学基因治疗联盟的主任。
2014 年	与 Spark Therapeutics 达成一项开发一款血友病治疗药物的协议。Spark 将负责早期 1/2 期试验，辉瑞负责后期研究、上市申报及潜在的商业化。Spark 将获得 2000 万美元预付款及基于产品成功的价值达 2.6 亿美元的其它付款。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

表 40：世界级药企在基因治疗的布局

时间	事件
2014 年 9 月	生物技术巨头百健艾迪（Biogen Idec）宣布计划，建立一个内部基因治疗部门，独立于其现有的反义 RNA 疗法、生物制剂、和传统小分子。
2014 年 10 月	日本药企安斯泰来（Astellas）日前宣布，与哈佛大学医学院（HMS）达成研究合作，双方已签订一项为期 3 年的合作协议，探索视网膜色素变性（retinitis pigmentosa, RP）的病理机制，确定新的治疗靶标，并进一步发现、开发和商业化有前途的候选药物。合作的初衷，是开发基因疗法，为全球 RP 患者群体提供一种新的治疗选择。此次合作，将采用无害的腺相关病毒（AAV）载体，将矫正基因递送至 RP 患者体内。
2015 年	美施贵宝（BMS）近日与人类基因治疗领域的领导者——荷兰生物技术公司 uniQue 签署了一份高达 10 亿美元的独家合作协议，获得了 uniQue 公司的基因治疗技术平台，开发基因疗法用于心血管疾病领域多达 10 个靶标。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

## 5.10. 国内企业和研究团队

国内涉及基因编辑和基因治疗的公司主要包括：安科生物、香雪制药、姚记扑克、劲嘉股份、东富龙、中源协和、银河生物、澳洋科技等。

**表 41：国内基因治疗相关信息汇总**

公司名称	进入方式和主要方向
安科生物	参股博生吉生物科技 20% 股权，博生吉拥有 CAR-T 和 CAR-NK 技术平台，实体肿瘤 CAR-T 临床试验有望推进。
中源协和	公司拟出资 5000 万元设立中源药业有限公司，新公司成立后，将致力于细胞基因疗法相关药物、靶向肿瘤治疗药物的开发。
香雪制药	2015 年 2 月公司全资子公司香雪集团（香港）有限公司与 TCR-T 项目负责人李懿合资在香港成立香雪生命科学有限公司。
劲嘉股份	与黄军就副教授合作，目标建立基于 CRISPR/Cas9 技术的地中海贫血疾病基因修正的技术体系。与中山大学抗衰老研究中心签署战略合作意向书，在“基因编辑与细胞治疗”等生物技术领域开展合作。
银河生物	公司斥资 5 亿元投资南京生物，南京生物是南京大学模式动物研究所和南京生物医药研究院的产业化平台，在利用 CRISPR/Cas9 系统编辑敲除模式动物上具有领先的技术和经验。
东富龙	全资子公司东富龙医疗参股上海伯豪生物 34% 股权。伯豪生物是国内领先生物的 CRO 公司，提供基因组编辑工具 CRISPR/Cas9 技术服务，可以快速高效实现任意哺乳动物（尤其是人类）细胞系基因敲除服务。
澳洋科技	参股吉凯基因 2% 股权，吉凯基因是国内领先的科研服务提供商，拥有完善的 CRISPR/Cas9 慢病毒系统和 TALEN 技术储备，提供药物筛选模型用基因编辑大小鼠服务。
姚记扑克	投资上海细胞治疗工程技术研究中心（占 22% 股权、CAR-T 治疗）和上海颐木生物科技有限公司（占 51% 股权、TCR-T 治疗）之后，公司进一步加大在精准医疗领域方面的投入，拟参股上海纬景生物技术公司布局视网膜遗传病基因治疗。
信立泰	与本元正阳基因技术有限公司签署《上海市产权交易合同》，获得“重组 SeV-Hfgf2/dF 注射液”在中国境内开发、生产、销售的独家使用权。该项目已在日本进入 II 期临床研究，在澳大利亚进入 I 期临床研究，在中国获得临床研究批件。
诺思兰德	专注于重组蛋白质药物和基因治疗药物研发的高新技术企业。公司的基因治疗药物：重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液属于 1 类新药，已完成 II 期临床，预计 2018 年上市。

资料来源：公开资料整理、浙商证券研究所

**附件 1: 已经获批上市的基因治疗产品**
**表 41: 已经获批的基因治疗产品**

名称	公司	国家	时间	适应症	备注
今又生 (表达野生型 p53 的腺病毒注射液)	深圳赛百诺基因技术有限公司	中国	2004 年	肿瘤	世界上首个被批准上市的基因治疗药物
安珂瑞 (重组人 5 型腺病毒 H101 注射液)	上海三维生物技术有限公司	中国	2012 年	肿瘤	世界第一个溶瘤腺病毒药物
Rexin-G (带有 Cyclin G 靶向肿瘤及转移灶的基因治疗药物)	Epeius	菲律宾	2007 年	骨肉瘤、前列腺癌、胰腺癌	世界上第一个以肿瘤为靶向的基因药物
Rexin-G (带有 Cyclin G 靶向肿瘤及转移灶的基因治疗药物)	Epeius	美国	2015 年	化疗耐受的胰腺癌等孤儿药物	
T-VEC (携带粒细胞击落刺激因子的溶瘤疱疹病毒)	Imlygic	美国	2015 年	首次手术后复发的黑色素瘤患者不可切除的皮肤、皮下和淋巴结病灶的局部治疗	首个抗癌疫苗
Glybera	UniQure	欧盟	2012 年	脂蛋白脂酶缺乏遗传病 (LPLD)	第一个在西方国家被批准上市的基因治疗产品
Strimvelis	葛兰素史克	欧盟	2016 年	少数没有可供使用相匹配捐献骨髓的腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症 (ADA-SCID) 儿童	

资料来源: 公开资料整理、浙商证券研究所

**附件 2: 即将上市的基因治疗药物**

目前基因治疗的药物已经进入了临床三期，上市指日可待。Spark Therapeutics 公司针对 RPE65 遗传性视网膜营养不良的基因治疗药物计划在 2016 年获得美国 FDA 批准。新的基因治疗药物的上市会给市场带来新的活力，而且会引起资本市场的兴奋，带来股价的上涨。

**表 42: 部分临床三期基因治疗产品**

产品	公司	适应症	患病人群	临床批号	进度	预期结束时间
AAV2-hRP E65v2	Spark Therapeutics	遗传视网膜营养不良	罕见病 (美国约 20 万患者)	NCT00999609	Phase 3	完成
VM202	ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma	糖尿病神经病	常见病	NCT02427464	Phase 3	2018 年 4 月
AMT-011	Amsterdam Molecular Therapeutics	家族性脂蛋白酯酶缺乏症	极罕见病 (全球约 7000 患者)	NCT00891306	Phase 2 Phase 3	完成
Lucanix™	NovaRx Corporation	肺癌	常见病	NCT00676507	Phase 3	完成
Lenti-D	bluebird bio	儿童脑肾上腺脑白质营养不良	罕见病 (全球约 7 万患者)	NCT01896102	Phase 2 Phase 3	2018 年 8 月
TissueGene-C	Kolon Life Science	退行性关节炎	常见病	NCT02072070	Phase 3	完成
GS010	GenSight Biologics	视神经萎缩	常见病	NCT02652780	Phase 3	2018 年 1 月
HGF Plasmid (AMG0001)	AnGes	严重肢体缺血	常见病	NCT02144610	Phase 3	2019 年 2 月
E10A	Guangzhou Double Bioproducts Co., Ltd	头颈部瘤	常见病	NCT02630264	Phase 3	2016 年 6 月
VM202	ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma	糖尿病引起的足溃疡	常见病	NCT02563522	Phase 3	2018 年 3 月
CG0070 adenovirus vector	Cold Genesys, Inc.	膀胱癌	常见病	NCT01438112	Phase 2 Phase 3	2018 年 11 月
XRP0038/N V1FGF	Sanofi	外周血管疾病	常见病	NCT00566657	Phase 3	完成
基因治疗	bluebird bio	镰刀型红细胞贫血症、β-地中海贫血	常见病 (全球大约 200 万患者)	NCT02633943	Phase 2 Phase 3	2031 年 3 月
VM202	MedTech Consultants	糖尿病神经病变	常见病	NCT02427464	Phase 3	2018 年 4 月
Lenti-D	bluebird bio	肾上腺脑白质营养不良	罕见病 (全球约 7 万患者)	NCT01896102	Phase 2 Phase 3	2018 年 8 月

资料来源: 公开资料整理、浙商证券研究所



## 6. 主要观点

### ➤ 基因治疗应用广泛

随着基因治疗技术的发展，基因治疗已经由最初用于单基因遗传性疾病的治疗扩大到 6000 多种疾病，如艾滋病、乙肝、癌症、镰刀贫血症、血友病、黏多糖贮积症 III 型、遗传性精神病、感染性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和代谢性疾病等。目前，基因治疗正在经历从罕见病到不十分罕见的疾病，最终到普通疾病的发展过程。疾病的致病机理也是从简单到复杂。随着对普通疾病治疗的推进，基因治疗技术将日益成熟并实现巨大盈利。

### ➤ CRISPR 为首的基因治疗技术蓬勃发展

2015 年 12 月，美国《科学》杂志公布了其评选的 2015 年十大科学突破，CRISPR 基因组编辑技术当选今年头号突破。除此之外，今年 5 月刚刚我国科学家公布的 NgAgo-gDNA 基因编辑，被认为有望超过 CRISPR-Cas9 技术。同时，各种载体也在不停的发现和优化，使得基因治疗更具有靶向性和安全性。

### ➤ 基因治疗受到各国青睐

2015 年底，白宫再次发布《美国创新新战略》，报告中明确把包括基因治疗在内的精准医疗作为美国在医疗领域的未来发展战略。中国精准医疗计划将在 2016 年启动，计划 2030 年前投入 600 亿。在全世界看好精准医疗的大背景下，市场对基因治疗相关公司充满了信心。

### ➤ 基因治疗受到资本市场关注

对于基因治疗相关的医药公司，上市产品少（甚至未有产品上市），科研投入大，都影响了公司的盈利。但是丝毫不影响资本市场对其热情。基因治疗公司在股市上的表现抢眼：基因治疗龙头企业 Bluebirdbio 上市一年半，股价涨幅高达十倍。CRISPR 发明者张峰创办的 Editas Medicine 公司，上市首月涨幅超过 130%。除此之外，基因治疗相关公司还积极开始 IPO，2016 年 5 月 16 日，Editas Medicine 与 Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics（CFFT）宣布了一项为期 3 年、价值 500 万美元的合作；同日，Caribou 也宣布了一项好消息，公司完成 3000 万美元 B 轮融资，新的投资者包括 Anterra Capital、Heritage Group、Maverick Capital Ventures 以及 Pontifax AgTech，参与此轮融资的原有投资者包括 F-Prime Capital Partners、诺华、Mission Bay Capital 以及 5 Prime Ventures。

### ➤ 各大世界级药企加快布局

世界级国际药企通过各种方式进入基因治疗领域，例如：合作、购买、投资和独立研发。其中，GSK 基因产品 Strimvelis 的成功上市，也为基因治疗领域的发展树立了成功的典范：项目前期由非营利组织（意大利 Telethon 基金会）资助完成，后期由世界级药厂 GSK 完成，双方签署协议，实现从研发到上市。2011 年，制药巨头安进以 4 亿 2 千 5 百万美元的价格加上 5 亿 7 千 5 百万美元里程碑奖金的代价获得了 Biovex 开发的 Imlygic，2015 年 10 月份，FDA 正式批准上市。

### ➤ 未来可能的市场催化剂

大量临床三期实验数据将披露：截至 2013 年底，近 2000 项基因疗法试验中，有大约 5% 到达了 III 期临床阶段，经过三年的实验周期，批量三期实验即将完成。世界级医药公司对基因治疗的投入将加快产品上市过程：以 GSK 为首的世界级药企和生物公司以及研究所进行合作，从临床三期接手，完成商业转化。Spark Therapeutics 公司针对 RPE65 遗传性视网膜营养不良的基因治疗药物计划在 2016 年获得美国 FDA 批准。诺华 CAR-T 疗法、Juno Therapeutics 的 CAR-T 治疗产品 JCAR15 用于成年急性淋巴细胞白血病和 Kite 公司的 KTE-C19 用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤都有望在 2016 年提交上市申请，值得关注的是 CAR-T 和 CRISPR 技术的结合。

### ➤ 关注基因治疗未来在 A 股市场的表现

国内涉及基因编辑和基因治疗的公司主要包括：安科生物、香雪制药、姚记扑克、劲嘉股份、东富龙、中源协和、银河生物、澳洋科技等。建议关注上市公司在基因治疗上的布局，包括合作、投资和独立研究，以及公司的临床进展。

## 股票投资评级说明

以报告日后的 6 个月内，证券相对于沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、买入：相对于沪深 300 指数表现 +20% 以上；
- 2、增持：相对于沪深 300 指数表现 +10% ~ +20%；
- 3、中性：相对于沪深 300 指数表现 -10% ~ +10% 之间波动；
- 4、减持：相对于沪深 300 指数表现 -10% 以下。

## 行业的投资评级：

以报告日后的 6 个月内，行业指数相对于沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、看好：行业指数相对于沪深 300 指数表现 +10% 以上；
- 2、中性：行业指数相对于沪深 300 指数表现 -10% ~ +10% 以上；
- 3、看淡：行业指数相对于沪深 300 指数表现 -10% 以下。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重。

建议：投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论

## 法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本报告仅供本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

## 浙商证券研究所

上海市浦东南路 1111 号新世纪办公中心 16 层

邮政编码：200120

电话：(8621)80108518

传真：(8621)80106010

浙商证券研究所：<http://research.stocke.com.cn>