

医药生物

创新药周报：mRNA、CAR-T 珠联璧合，细胞治疗开辟新思路

一、本周聚焦——基于 mRNA 的瞬时 CAR-T 细胞技术

在最新一期《科学》杂志的封面文章中，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究团队创新性地利用一次 mRNA 注射，在患心衰的小鼠体内实现 CAR-T 治疗，成功修复了小鼠心脏的功能。通过将针对成纤维细胞激活蛋白的 CAR 的 mRNA 包装在靶向 T 细胞（CD5）的脂质纳米颗粒（LNP）中注射到小鼠体内，使其在小鼠体内产生具有治疗作用的 CAR-T 细胞，来消除致病性激活的成纤维细胞，减轻心脏纤维化，随后 mRNA 则会在细胞分裂过程中被稀释，从而实现了瞬时 CAR-T 治疗技术。本周，我们通过 21 张图表详细解读 mRNA 注射体内直接生成 CAR-T 细胞的最新前沿进展。

精准医疗利器 CAR-T、mRNA 各为几何？ CAR-T 细胞疗法具备精准靶向性、强效杀伤力；mRNA 药物是利用靶点/抗原编码 RNA，通过特定的递送系统使细胞摄取并表达编码的抗原，从而同时引起体液和细胞介导免疫反应。利用核苷修饰 mRNA 可携带遗传信息的临时副本，通过 LNP 运载孕生出了一种更加可控、效果持续时间更短的瞬时 CAR-T 治疗技术。

mRNA 技术联动打破治疗困境，瞬时 CAR-T 疗法首战告捷。在心肌纤维化治疗中，为解决 CAR-T 细胞疗法中 T 细胞的无限持久性对正常成纤维细胞工作的负面影响，利用核苷修饰 mRNA 技术开发瞬时抗纤维化 CAR-T 疗法，将靶向抗体修饰在运载 LNP 表面，满足疗效与安全性的双重需求：

- ✓ 可以传递足够的 mRNA 以在体内产生功能性 CAR-T 细胞，在体内成功表现出吞噬作用，切实改善心脏功能；
- ✓ 功能性细胞完成治疗后，被限制在细胞质中的 mRNA 可在细胞分裂过程中被稀释，从而保证成纤维细胞正常愈合功能。

从 LNP 运载 CAR-T 看细胞疗法路在何方：细胞治疗前景广阔，通过 mRNA 技术叠加，一方面，有利于推动 CAR-T 疗法解决工艺复杂、周期长、价格高昂的难题；另一方面，体内打造功能性 T 细胞有望极大地延伸平台应用前景。BioNTech 已率先布局 CAR-T mRNA 疫苗，产品 CARVac 针对实体瘤早期临床已取得积极结果。

二、医药板块创新药个股行情回顾：

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为华东医药、科伦药业、亿帆医药、丽珠集团、三生国健。后 5 的为君实生物-U、健凯科技、舒泰神、博瑞医药、前沿生物-U。

本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为歌礼制药-B、中国生物制药、丽珠医药、石药集团、复旦张江。后 5 的为君实生物、荣昌生物-B、康方生物-B、信达生物、加科思-B。

三、创新药行业中长期观点：

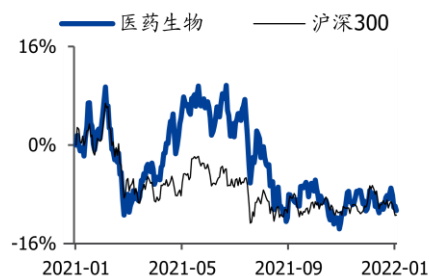
近几年，政策刺激下资本涌入，国内迎来创新大风口。我国的创新市场有较强的政策属性，2017 年 10 月 8 日，两办联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，开启了第一波创新浪潮。叠加药品注册管理办法修订、药品谈判、医保动态调整机制等出台，从政策顶层设计彻底解决了历史上由于研发资源有限、审评不规范&进度慢、招标效率低、入院难度高、医保对接难等造成的创新动力不足的问题。在纲领性政策刺激之下，叠加近年科创板、注册制等推动，创新药赛道资本蜂拥，创新药企业融资加速，也引领了我国创新药投资进入大风口时代。在良好的政策环境与资本推动下，国内创新崛起加速。国产创新药陆续进入收获期，未来几年将看到更多重磅创新产品在国内陆续获批上市。

不可忽视的是，政策给予“泛泛创新”的时间窗口越来越短，医保控费趋严、赛道日益拥挤，我们已经慢慢进入到“精选优质创新”的时刻。我国目前创新药研发同质化现象较为严重，靶向药物同质化现象最为严重。创新药上市即重磅炸弹的时代慢慢过去，政策给予“泛泛创新”的时间窗口期越来越短。我们认为，我国的创新药市场在当下已经慢慢从“泛泛创新”进入到“精选优质创新”的时刻。单抗热门靶点未来同质化竞争将持续白热化，同质化产品将逐渐失去竞争力，新技术、稀缺的技术平台、差异化的治疗领域、创新的给药方式等都可能给企业带来更好的竞争格局，有技术沉淀的公司有望脱颖而出。

风险提示：1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

增持（维持）

行业走势



作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡倩碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

分析师 应沁心

执业证书编号：S0680521090001

邮箱：yingqinxin@gszq.com

相关研究

1、《医药生物：2021Q2 公募基金重仓持股医药仓位变化几何？》2021-07-25

2、《医药生物：创新药周报：诺华、强生捷报频传，创新发展动力强劲》2021-07-25

3、《医药生物：创新药周报：BTKi 精准抑制 B 细胞增殖，百亿市场未来格局瞩目》2021-07-18

内容目录

一、本周聚焦： 基于 mRNA 的瞬时 CAR-T 细胞技术	3
1.1 精准医疗利器 CAR-T、mRNA 各为几何？	3
1.2 mRNA 技术联动打破治疗困境，瞬时 CAR-T 疗法首战告捷	6
1.3 从 LNP 运载 CAR-T 看细胞疗法路在何方	10
二、医药板块创新药个股行情回顾	12
三、公司公告及行业动态一周汇总	13
四、国内新药临床批准信息更新	15
五、风险提示	15

图表目录

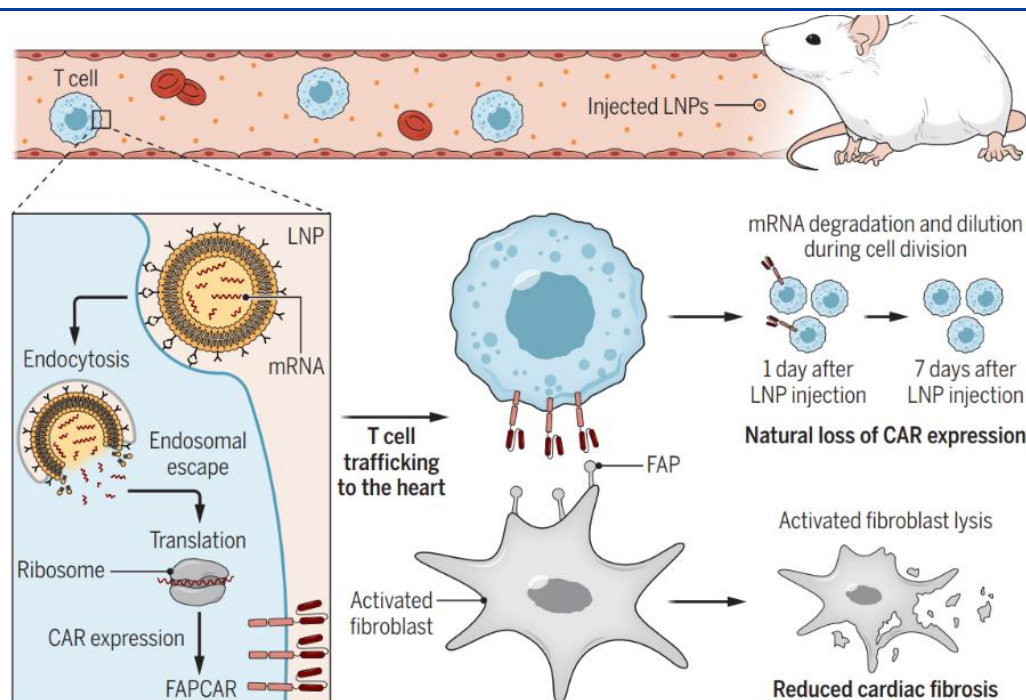
图表 1: mRNA 注射到小鼠体内直接生成 CAR-T 细胞修复受损心脏	3
图表 2: CAR 结构组成及功能	4
图表 3: CAR-T 细胞疗法作用机制	4
图表 4: mRNA 治疗作用机制	5
图表 5: mRNA 结构及其功能解析	5
图表 6: mRNA 分子三种递送形式差异性分析	6
图表 7: mRNA 脂质微粒结构示意图	6
图表 8: 使用 CD5 靶向 LNP 创建瞬时 CAR-T 细胞分子过程	7
图表 9: 小鼠模型中 T 细胞中 GFP 与 FAPCAR-T 表达分析	7
图表 10: 静脉注射 IgG/LNP-Luc 或 CD5/LNP-LucCD3+ 脾细胞中的荧光素酶活性及 CD8+ 脾细胞中的 ZsGreen 表达	8
图表 11: FAPCAR 在注射 CD5/LNP-FAPCAR 的动物中表达及其中 FAPCAR 色阳性小鼠 T 细胞	8
图表 12: 表达 FAPCAR 的 T 细胞从活化成纤维细胞中吞噬 FAP 示意图	8
图表 13: FAPCAR-T 细胞治疗动物体内 FAP+/GFP- 细胞共聚焦情况	8
图表 14: CD5/LNP-FAPCAR 治疗后左心室容积及舒张收缩功能得到改善	9
图表 15: 体内产生瞬时 FAPCAR-T 细胞可改善损伤后心脏功能	9
图表 16: 全球 CAR-T 细胞疗法在研项目统计	10
图表 17: 全球非新冠疫苗类 mRNA 药物市场规模预测（单位：亿美元）	10
图表 18: 已获批 CAR-T 细胞治疗产品	10
图表 19: CAR-T 细胞疗法流程	11
图表 20: CAR 工程技术发展趋势	11
图表 21: CARVac 可以重复接种增强 CAR-T 细胞扩增	12
图表 20: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	12
图表 21: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	12
图表 22: 新药 IND 受理信息与临床试验申请更新	15

一、本周聚焦：基于 mRNA 的瞬时 CAR-T 细胞技术

在最新一期《科学》杂志的封面文章中，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究团队创新性地利用一次 mRNA 注射，在患心衰的小鼠体内实现 CAR-T 治疗，成功修复了小鼠心脏的功能。纤维化可以导致多种严重的症状，包括心衰、肝脏疾病与肾衰竭，而这项技术有望成为一种可拓展、可负担的手段来应对心肌纤维化。这项研究最引人注目的突破在于，证明能针对特定的临床用途直接在体内编码 T 细胞，而无需将这些细胞从患者体内取出。研究者们设计了一种针对成纤维细胞激活蛋白(FAP，一种活化成纤维细胞标记物)的 CAR 的 mRNA，并将其包装在靶向 T 细胞 (CD5) 的脂质纳米颗粒 (LNP) 中，再注射到小鼠体内，使其在小鼠体内产生具有治疗作用的 CAR-T 细胞，来消除致病性激活的成纤维细胞，减轻心脏纤维化。而这些 mRNA 会被限制在细胞质中，不能进行基因组整合，会在细胞分裂过程中被稀释，因而可以用作短期内的治疗。

本周，我们通过 21 张图表详细解读 mRNA 注射体内直接生成 CAR-T 细胞的最新前沿进展。细胞治疗领域海阔鱼跃，mRNA 技术助力之下，CAR-T 治疗有望挖掘全新机遇。

图表 1: mRNA 注射到小鼠体内直接生成 CAR-T 细胞修复受损心脏



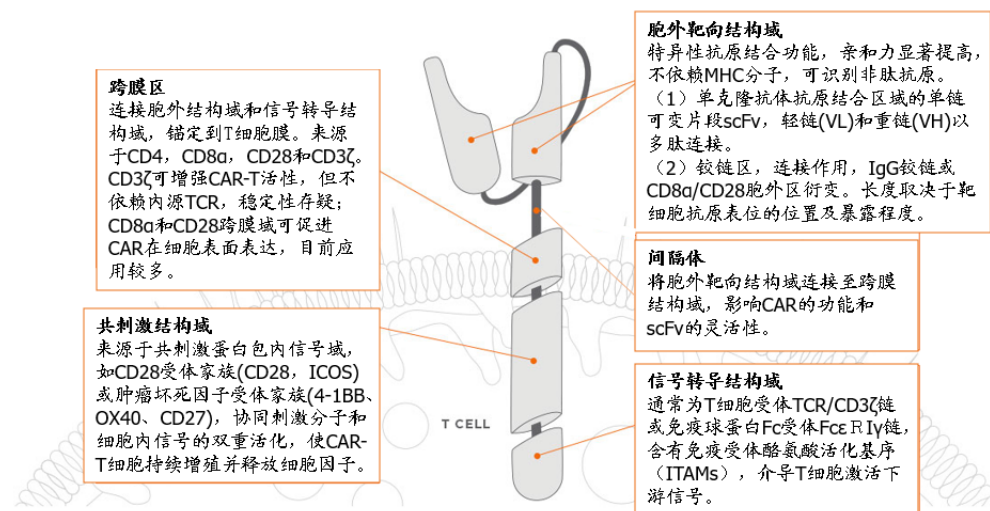
资料来源: Science, 国盛证券研究所

1.1 精准医疗利器 CAR-T、mRNA 各为几何？

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T Cell Immunotherapy) 指的是嵌合抗原受体 T 细胞疗法。提取患者 T 细胞在体外进行基因工程改造，借助病毒载体将具有肿瘤细胞识别和 T 细胞激活能力的嵌合抗原受体整合到 T 细胞表面。由三部分组成：

- **胞外靶向结构域 (抗原识别单抗的 scFv+铰链区)：** 特异性结合肿瘤抗原的基础
- **跨膜结构域：** 连接胞外结构域、信号转导结构域并锚定细胞膜；
- **胞内结构域 (共刺激结构域+信号转导结构域)：** 活化、信号转导。

图表 2: CAR 结构组成及功能

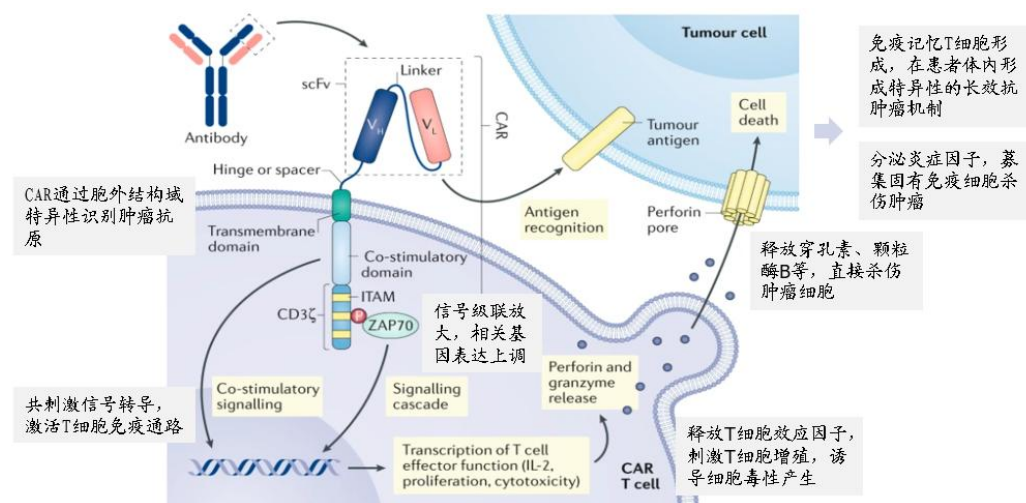


资料来源: Juno 官网, 国盛证券研究所

CAR-T 细胞具备精准靶向性、强效杀伤力。 CAR 识别肿瘤抗原后，激活 T 细胞的免疫通路，相关基因表达上调，分泌颗粒酶、穿孔素等物质直接介导肿瘤细胞溶解，同时也分泌粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素-γ (IFN γ)等炎症因子，招募巨噬细胞等固有免疫细胞杀伤肿瘤组织。

- **疗效准确直接:** 通过基因工程技术对 T 细胞进行改造和激活，抗原识别脱离 MHC 分子限制，特异性好、亲和力高、减少免疫逃逸，具有高精度的靶向能力和强效杀伤功能。
- **作用长效持久:** 一方面，CAR-T 细胞为活细胞，进入机体后可长期存活，持续发挥疗效；另一方面，CAR-T 细胞疗法可诱导免疫记忆细胞形成，调动机体免疫系统产生长期的免疫记忆。

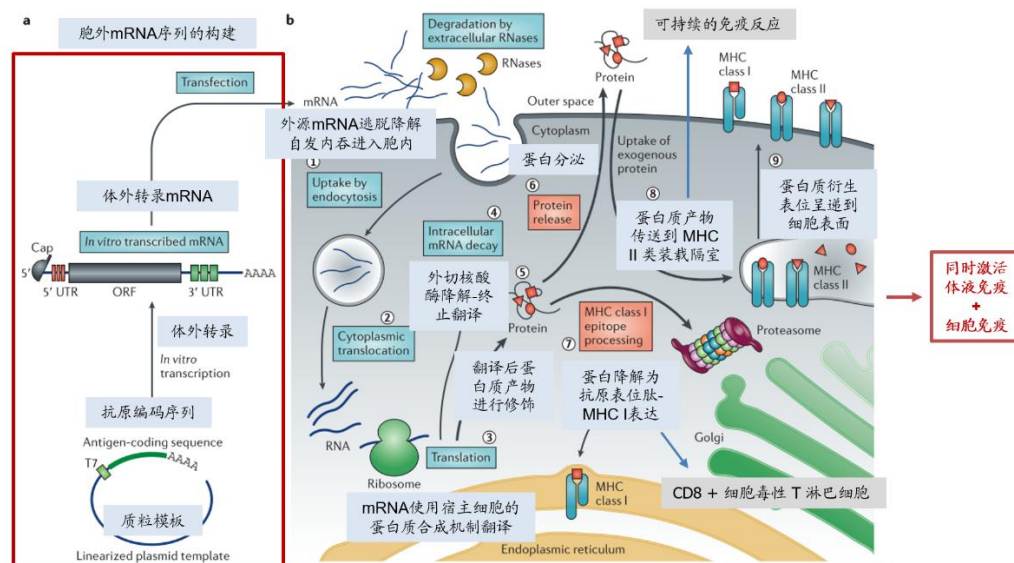
图表 3: CAR-T 细胞疗法作用机制



资料来源: Nature Reviews Cancer, 国盛证券研究所

mRNA 药物是利用靶点/抗原编码 RNA,通过特定的递送系统使细胞摄取并表达编码的抗原，从而同时引起体液和细胞介导免疫反应。mRNA 可在细胞内翻译，且无需进入细胞核内部，理论上所有蛋白质层面的疾病均可通过 mRNA 疗法进行治疗，并可以作用于传统蛋白药物（抗体等）无法触及的胞内靶点。同时相比 DNA 疗法，mRNA 不具有整合人体 DNA 的风险。

图表 4: mRNA 治疗作用机制

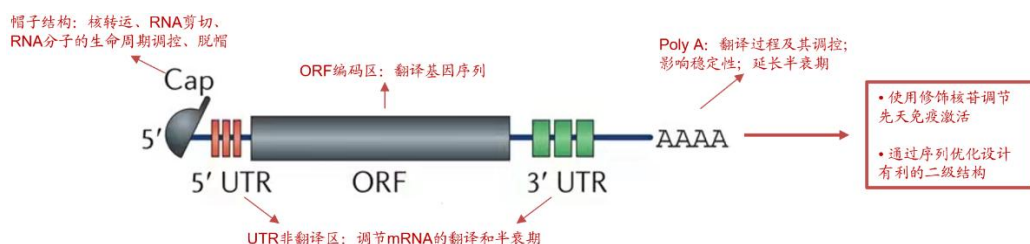


资料来源: Nature Reviews Cancer, 国盛证券研究所

利用核苷修饰 mRNA 可携带遗传信息的临时副本。与内源性 mRNA 一致，体外转录 mRNA 也包含 5 个部分：5' 端帽子 (cap) 结构、5' 非翻译区 (UTR)、编码蛋白质的开放阅读框 (ORF)、3' UTR 和 Poly (A) 尾 (tail)。mRNA 体外转录 (IVT) 以 DNA 为模板 (如线性质粒)，在 RNA 聚合酶的作用下转录合成，再加上 5' 端帽和 Poly (A) 尾得到 mRNA。

- **帽子结构是真核生物在转录后修饰过程产生的位于 5' 端的特殊结构：**5' 端帽包含一个通过三磷酸桥连接到 mRNA 5' 端的 7-甲基鸟苷。帽子结构包裹住 mRNA 的 5' 端，使其免于核酸外切酶的降解；还可促使 mRNA 环化，募集核糖体启动翻译进程。
- **非翻译区 (UTR) 包括 5' UTR 和 3' UTR 两个部分：**可调节 mRNA 的翻译和半衰期。5' UTR 在帽子结构和编码区 ORF 之间，其长度和二级结构都会对翻译起始阶段的效率产生影响。3' UTR 位于编码区 ORF 下游，在终止密码子之前。真核生物 mRNA 的 3' UTR 在翻译调控和 mRNA 定位等方面起着不可忽视的作用。
- **编码区 ORF 由起始密码子开始，到终止密码子结束。**每三个碱基构成一个密码子，编码一个氨基酸。编码区若存在过多的二级结构和稀有密码子则会降低翻译效率。
- **3' UTR 尾部是一段 Poly A 序列：**与帽子结构类似，Poly (A) 尾也能起到保护 mRNA 防止被核酸外切酶降解的作用，也参与到翻译及其调控过程中，可与多聚腺苷酸结合蛋白 (PABP) 结合形成环状复合物，参与翻译的起始过程。

图表 5: mRNA 结构及其功能解析



资料来源: Nature Reviews Cancer, 国盛证券研究所

mRNA 递送系统设计与序列修饰是目前发展的核心重点，脂质纳米粒（Lipid nanoparticle, LNP）是目前临床进展最快的递送载体。

对于 mRNA 药物，递送系统主要职责在于：

- 有效包裹和保护 mRNA 在到达靶点前维持稳定；
- 帮助 mRNA 有效成分进入细胞；
- 在 mRNA 到达溶酶体前将其释放进入细胞质中。

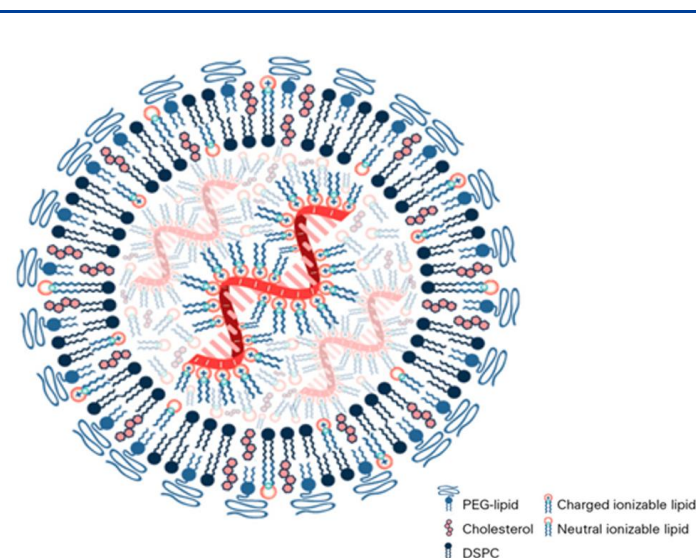
LNP 是脂质微粒的总称，其中又包括脂质胶团、脂质体等。LNP 与细胞膜的组成成分相似，均由脂质分子构成。脂质分子的两条长尾通常呈平行状态，脂质形成的双分子层稳定。在进入细胞质酸性环境后，部分脂质的头部质子化，呈现阳离子形态，与其他阴离子态的脂质分子相吸引，尾部张开。原本双分子层的形式被破坏，形成头部聚集在一起的环状。之前包裹在内的 mRNA 便可逃逸出内含体，进入细胞质等待转译。

图表 6: mRNA 分子三种递送形式差异性分析

传递形式	特征	应用范围
裸露 mRNA	不稳定，容易降解，进入细胞效率低，没有靶向特性	局部应用
脂包裹 mRNA	较不稳定，容易降解，靶向特异性较差	局部应用
脂质体/脂纳米颗粒包裹 mRNA	稳定性高，靶向特异性较强，可通过静脉注射进入血液	全身应用

资料来源：Nature Reviews, 国盛证券研究所

图表 7: mRNA 脂质微粒结构示意图



资料来源：Nature Reviews, 国盛证券研究所

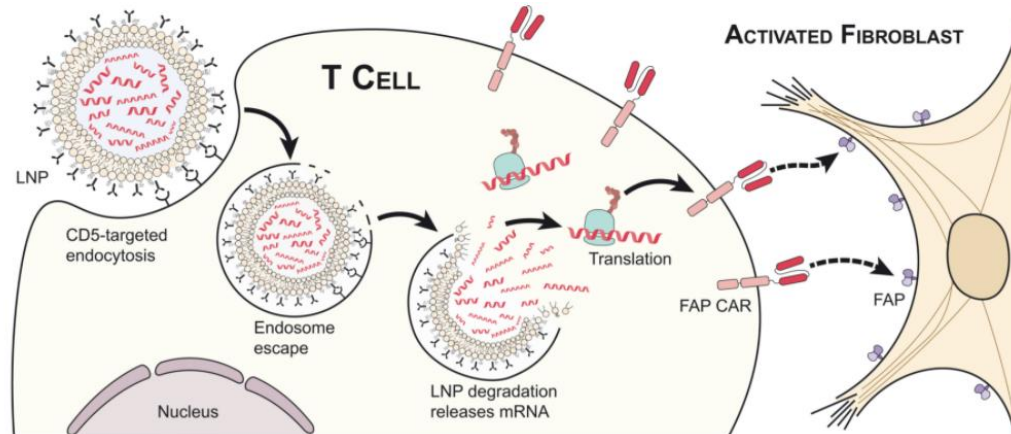
CAR-T 疗法目前主要的应用场景是治疗癌症，但其配合 mRNA 技术在其他疾病中也开始展现出显著的治疗效果。2019 年，Epstein 博士与合作者就发现 CAR-T 可用于攻击过度活跃的心肌成纤维细胞，重建心衰小鼠的心脏功能。然而，这种 CAR-T 细胞疗法在治疗心脏纤维化相关疾病时，有一个严重缺陷：因为成纤维细胞在人体内有着重要功能，尤其是在伤口愈合方面。而体外重编程的 CAR-T 细胞疗法一经输入人体，能够在人体内存在数月乃至数年时间，从而长时间抑制成纤维细胞并损害伤口愈合等功能。因此，需要开发一种更加可控、效果持续时间更短的技术。

1.2 mRNA 技术联动打破治疗困境，瞬时 CAR-T 疗法首战告捷

嵌合抗原受体 **CAR-T** 细胞通过特异性消除活化的成纤维细胞有效治疗心肌纤维化，但 **T** 细胞持久性影响成纤维细胞促愈合功能。心肌纤维化是指当心脏受损时，由于长期过量生产纤维材料，心脏组织变硬、出现瘢痕，影响了心脏的正常功能。在许多慢性心脏病中，这些成纤维细胞无法停止并分泌过多的细胞外基质，导致纤维化。纤维化既会使心肌变硬，又会对心肌细胞的健康和功能产生负面影响。通过嵌合抗原受体 CAR-T 细胞特异性消除活化的成纤维细胞，在心脏病小鼠模型中消除活化的成纤维细胞可显著减少心脏纤维化并改善心脏功能。但同时成纤维细胞活化是许多组织中正常伤口愈合过程的一部分，CAR-T 细胞疗法中 T 细胞的无限持久性可能会在未来受伤的情况下构成风险。

利用核苷修饰 mRNA 技术开发瞬时抗纤维化 CAR-T 疗法, 解决对成纤维细胞负面影响。治疗性 mRNA 可以通过掺入修饰的核苷、合成加帽和添加长聚 A 尾来稳定, 并且可以通过密码子优化来增强。通过将修饰的 mRNA 包装在能够在注射后在体内产生 CAR-T 细胞的脂质纳米粒子 (LNP) 中, 可避免从患者体内去除 T 细胞。一旦进入体内, 在没有任何特定靶向策略的情况下, 载有 mRNA 的 LNP 会被各种细胞内吞。在细胞摄取后不久, mRNA 逃逸出内体, 释放到细胞质中, 在降解之前被瞬时转录。靶向抗体可以修饰在 LNP 的表面, 以指导特定细胞类型的摄取与 mRNA 表达。针对 T 淋巴细胞的 LNP 可以传递足够的 mRNA 以在体内产生功能性 CAR-T 细胞。由于 mRNA 被限制在细胞质中, 无法进行基因组整合, 本质上不稳定, 并且在细胞分裂过程中会被稀释, 因此这些 CAR-T 细胞在设计上将是瞬态的。

图表 8: 使用 CD5 靶向 LNP 创建瞬时 CAR-T 细胞分子过程

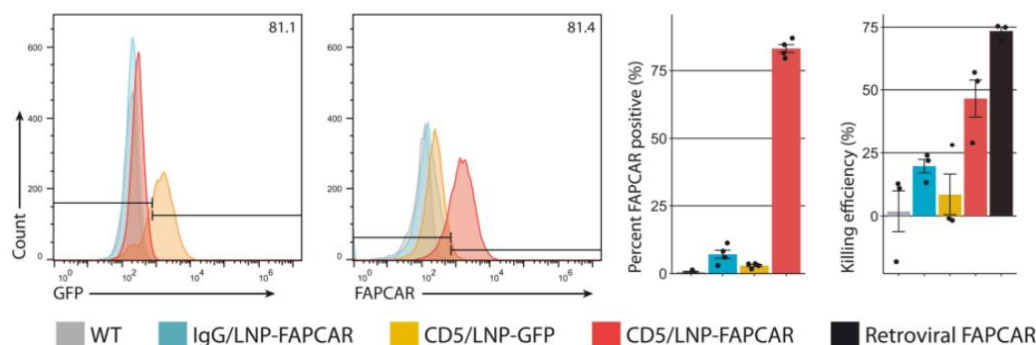


资料来源: Science, 国盛证券研究所

CD5 靶向 LNP 可以将其 mRNA 成功传递到大多数 T 细胞。CD5 由 T 细胞和一小部分 B 细胞自然表达, 将含有修饰 mRNA 的 CD5/LNP 与活鼠 T 细胞在体外孵育 48 小时后, 可以观察到:

- 其中 81% 在暴露于 CD5/LNP-GFP 后表达 GFP, 83% 在暴露于 CD5/LNP-FAPCAR 后表达 FAPCAR, 体外 CAR 表达在 24 小时达到峰值, 并在随后的几天内迅速减弱;
- 同种型对照的抗体修饰 LNP, 没有明确针对淋巴细胞, 只能在体外将 mRNA 传递给一小部分 (7%) T 细胞;
- 这些 LNP 产生的 CAR-T 细胞能够在体外以剂量依赖性方式有效杀死表达 FAP 的靶细胞, 类似于病毒工程化的 FAPCAR-T 细胞;
- 体外通过靶向 LNP 进行基因转移在人类 T 胞中有效性达到 89%-93%, CD5/LNP-GFP 靶向 ACH2 细胞已经证明。

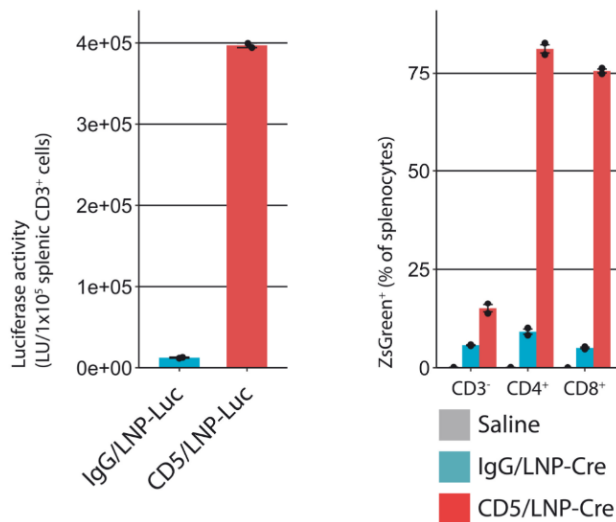
图表 9: 小鼠模型中 T 细胞中 GFP 与 FAPCAR-T 表达分析



资料来源: Science, 国盛证券研究所

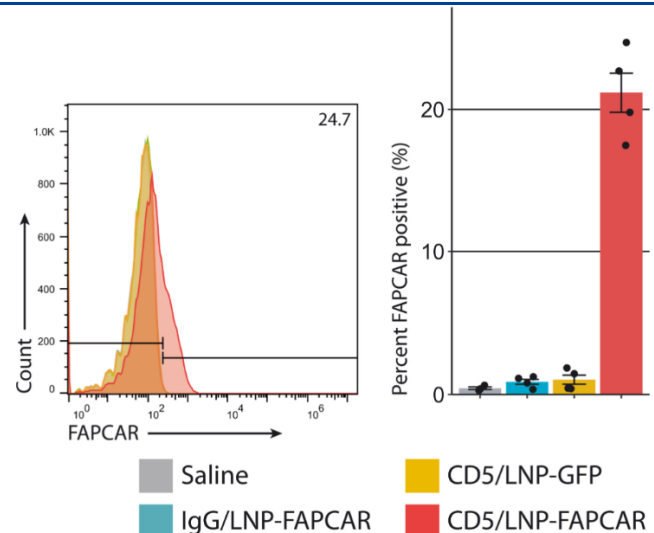
经过评估显示 **CD5 靶向的 LNP mRNA** 可以在体内有效地重编程 **T 细胞**，并在体内成功表现出吞噬作用，同时达成 **FAPCAR** 表达的瞬时性质。静脉注射含有荧光素酶 mRNA (CD5/LNP-Luc) 的 CD5/LNP 的小鼠在其脾脏 T 细胞中的荧光素酶活性表达丰富，注射同种型对照 IgG/LNP-Luc 小鼠则没有。FAPCAR-T 细胞利用 CD5/LNP-FAPCAR mRNA 在体内产生工程化 CAR-T 细胞并成功表现出吞噬作用，进一步提供了功能性 FAPCAR-T 细胞在原位产生的证据。除此之外，注射后 1 周在脾脏 T 细胞中未发现 FAPCAR 表达，表明该模型中 FAPCAR 的瞬时性质。

图表 10: 静脉注射 IgG/LNP-Luc 或 CD5/LNP-LucCD3+ 脾细胞中的荧光素酶活性及 CD8+脾细胞中的 ZsGreen 表达



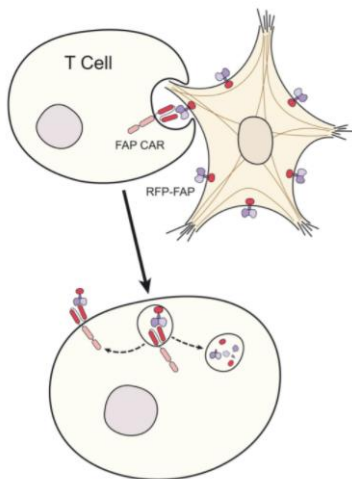
资料来源: Science, 国盛证券研究所

图表 11: FAPCAR 在注射 CD5/LNP-FAPCAR 的动物中表达及其中 FAPCAR 色阳性小鼠 T 细胞



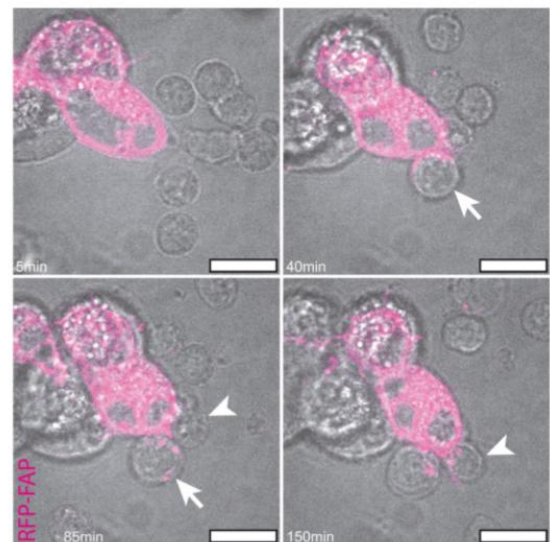
资料来源: Science, 国盛证券研究所

图表 12: 表达 FAPCAR 的 T 细胞从活化成纤维细胞中吞噬 FAP 示意图



资料来源: Science, 国盛证券研究所

图表 13: FAPCAR-T 细胞治疗动物体内 FAP+/GFP- 细胞共聚焦情况



资料来源: Science, 国盛证券研究所

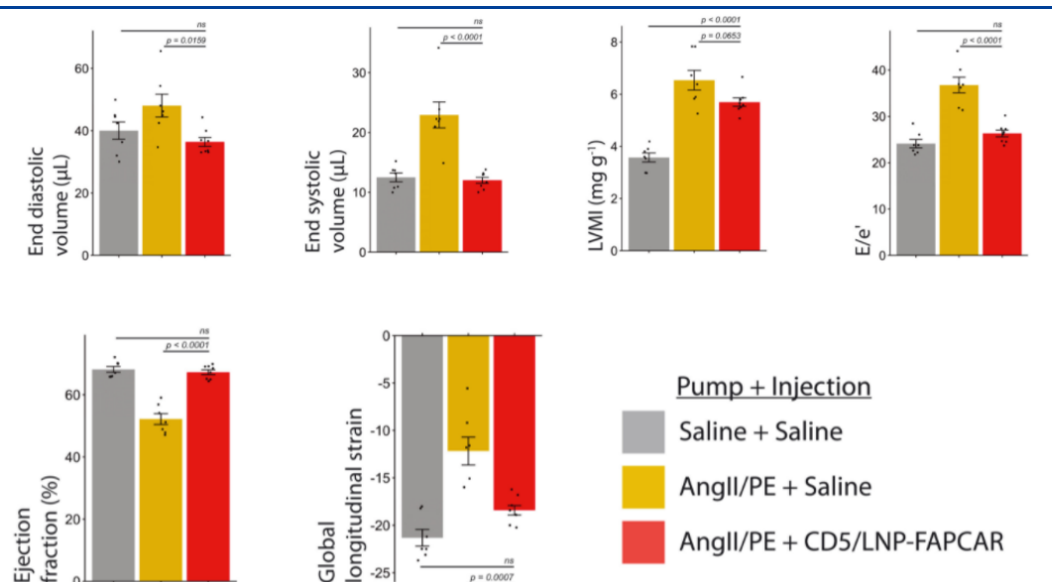
CD5/LNP-FAPCAR 治疗能够切实改善受伤小鼠的心脏功能。在注射 LNP 后两周，通过超声心动图分析心脏功能可以观察到用体内产生的瞬时 FAPCAR-T 细胞治疗的受伤小鼠功能显著改善，与之前使用过继转移病毒 FAPCAR-T 细胞的研究一致。

➢ 用 CD5/LNP-FAPCAR 治疗的 AngII/PE 损伤小鼠表现出正常化的左心室 (LV) 舒张末期和收缩末期容积，LV 舒张功能 (E/e') 恢复到未受伤的水平，LV 收缩功能

- 也显著改善;
- 在注射 CD5/LNP-FAPCAR 的动物中,观察到 CD3+ T 细胞在 FAP+ 成纤维细胞占据的区域内积聚,这些 CD3+ T 细胞中有许多是 FAPCAR+,表明它们已被 FAPCAR mRNA 转导;
 - 治疗动物的心脏重量与体重之比(心脏肥大的量度)在统计学上显著改善。

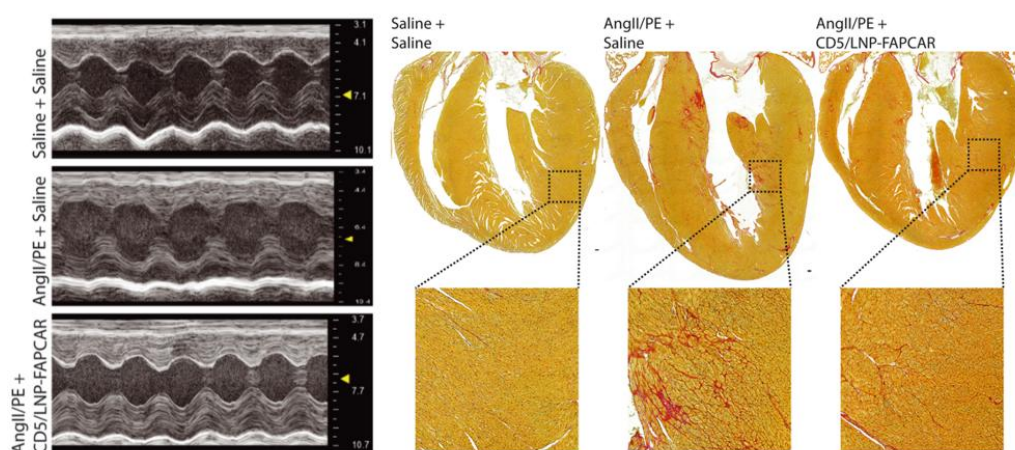
在该小鼠实验中,尽管攻击性的持续时间短暂,但注射 mRNA 成功重编码了一群心衰小鼠的 T 细胞,导致心脏纤维化明显减少,心脏的大小与功能也修复至接近正常的状态。

图表 14: CD5/LNP-FAPCAR 治疗后左心室容积及舒张收缩功能得到改善



资料来源: Science, 国盛证券研究所

图表 15: 体内产生瞬时 FAPCAR-T 细胞可改善损伤后心脏功能



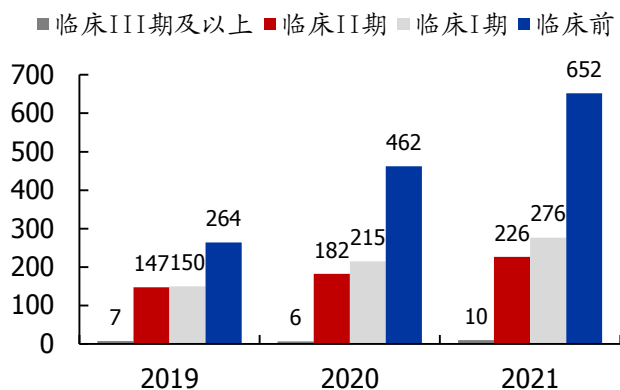
资料来源: Science, 国盛证券研究所

上述实验结果证明了,封装在靶向 LNP 中的修饰 mRNA 可以静脉内递送,以在体内产生功能性工程 T 细胞。通过将 LNP 靶向特定细胞类型,使用 mRNA 在体内产生工程化 T 细胞对某些疾病具有巨大治疗潜力,产生的 CAR-T 细胞的瞬态性质可能会限制毒性,包括注射前淋巴耗竭带来的风险,在允许精确给药的同时提高了治疗安全性。

1.3 从 LNP 运载 CAR-T 看细胞疗法路在何方

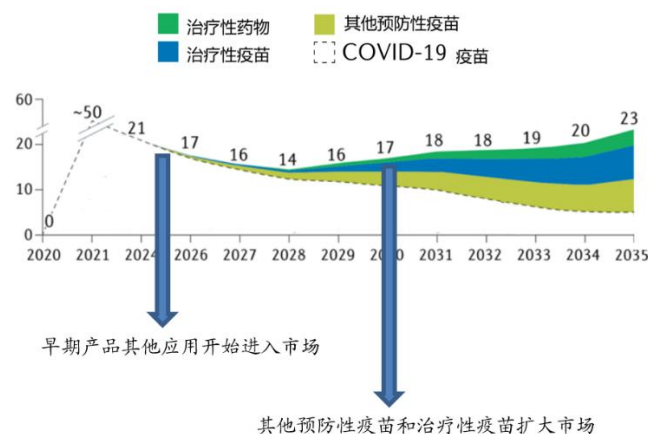
全球 CAR-T 市场仍处于早阶段、高增速时期，mRNA 技术助力驱动将开拓更大市场。据 Nature 发表研究统计，截至 2021 年 4 月 16 日，全球在研细胞疗法共计 2,073 项，其中 CAR-T 细胞疗法 1,164 项，对比 2020 年同期增加 299 项，涨幅 34.6%。根据预测，受新冠疫情驱动，mRNA 药物治疗将在近年迎来快速增长期。到 2035 年，mRNA 药物市场规模将攀升到 230 亿美元，其中新冠疫苗的比例下降到 22%，其他感染性疾病 mRNA 疫苗比例占到 30%，治疗性疫苗比例 32%，治疗性 mRNA 药物比例 16%。

图表 16: 全球 CAR-T 细胞疗法在研项目统计



资料来源: Nature Reviews Drug Delivery, 国盛证券研究所

图表 17: 全球非新冠疫苗类 mRNA 药物市场规模预测 (单位: 亿美元)



资料来源: Nature Reviews Drug Delivery, 国盛证券研究所

全球现有 5 款 CAR-T 产品获批上市，集中于血液瘤领域，高价壁垒影响产品可及性。2017 年 8 月，诺华 Kymriah 获 FDA 批准上市，成为首款获批的 CAR-T 产品，正式揭开细胞治疗时代序幕。截至目前，国际上已获批准的 CAR-T 产品共有 5 款，分别是诺华的 Kymriah，Gilead/Kite Pharma 的 Yescarta 和 Tecartus，BMS 的 Breyanzi 和 Abecma。获批产品适应症均属血液肿瘤，5 款产品的平均定价水平超过 40 万美元。

图表 18: 已获批 CAR-T 细胞治疗产品

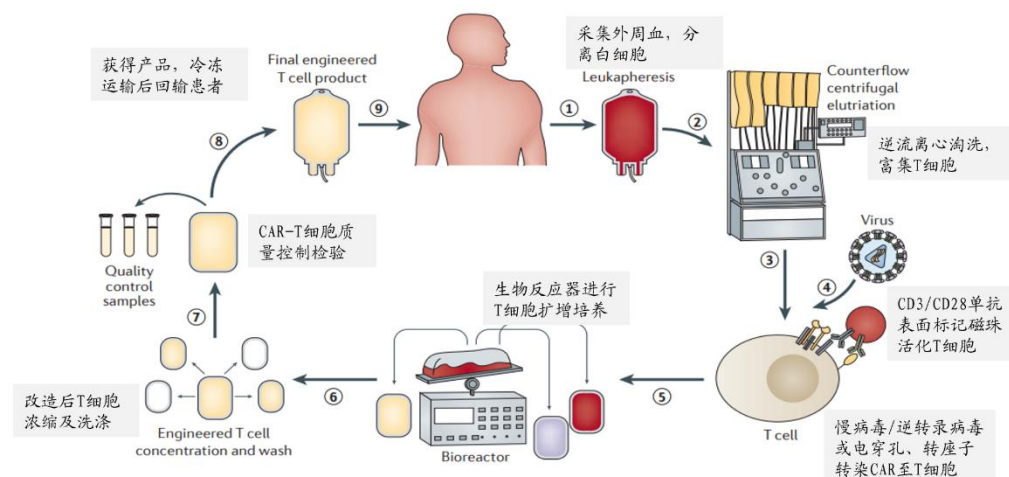
公司	Novartis		Gilead/Kite Pharma		BMS	
产品名	Kymriah		Yescarta	Tecartus	Breyanzi	Abecma
上市时间	2017.8		2017.10	2020.7	2021.2	2021.3
获批地区	美加, 欧洲, 新加坡, 澳大利亚, 日本, 中国		美加, 欧洲, 日本	美国, 欧洲	美国	美国, 欧洲 (有条件)
产品设计	靶向 CD19, 共刺激域为 4-1BB, 抗体为 FMC63, 慢病毒载体		靶向 CD19, 共刺激域为 CD28, 抗体为 FMC63, 逆转录病毒载体	靶向 CD19, 共刺激域为 CD28, 抗体为 FMC63, 逆转录病毒载体	靶向 CD19, 共刺激域为 4-1BB, 抗体为 FMC63, 慢病毒载体	靶向 BCMA, 共刺激域为 4-1BB, 慢病毒载体
获批适应症	r/r DLBCL		r/r LBCL	r/r MCL	r/r LBCL	r/r MM
定价 (万美元)	37.3		37.3	37.3	41.03	41.95
用药剂量	0.2-5.0×10 ⁶ CAR+细胞/kg (50kg以下), 0.1-2.5×10 ⁶ CAR+细胞 (50kg以上)		2×10 ⁶ CAR+细胞/kg, 上限 2×10 ⁶	2×10 ⁶ CAR+细胞/kg, 上限 2×10 ⁶	单次 5-11×10 ⁷ CAR+T 细胞	推荐 3-4.6×10 ⁸ 个 CAR+T 细胞
生产周期	22d		16-26d	15d	21-28d	约 28d
2021Q2 销售额 (百万美元)	147		178	41	17	24
后续适应症布局	ALL (1L), FL, DLBCL		DLBCL (2L, 1L)	MCL, ALL, CLL	DLBCL (2L)	MM (2L)
备注	首款获批 CAR-T 产品		首个治疗非霍奇金淋巴瘤 CAR-T 产品	首款用于 MCL	安全性更好, CRS 发生率仅 4%	首个 BCMA 靶向 CAR-T 产品

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

瞬时工程化 CAR-T 细胞疗法缩减传统疗法步骤，有望解决 CAR-T 疗法价格困局。在传统的 CAR-T 细胞疗法中，研究人员需要先取出患者的 T 细胞，然后通过基因修饰技术，将编码特异性抗原识别结构域及 T 细胞激活信号的遗传物质转入 T 细胞，再通过细胞培养，大量增殖被修饰的 CAR-T 细胞，最后将其输入到患者体内进行治疗。在体内生成的瞬时工程化 CAR-T 细胞疗法，通过注射脂质纳米颗粒 (LNP) 递送的 mRNA，重编程 T 细胞，使其识别心脏纤维化细胞，进而减少纤维化，恢复心力衰竭小鼠模型的心脏功能。该方法类似于 mRNA 疫苗，仅需一次注射，就能在体内生成 CAR-T 细胞疗法，有望解

决目前 CAR-T 疗法工艺复杂、周期长、价格高昂的难题。

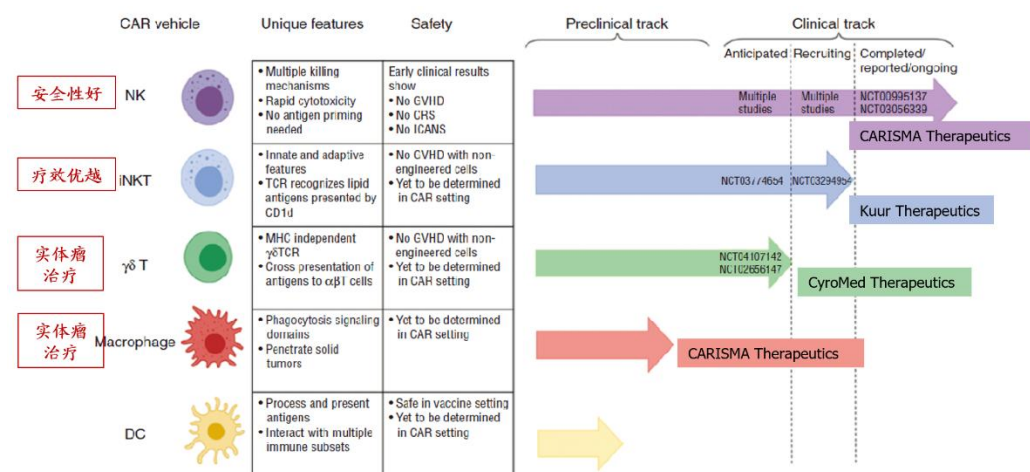
图表 19: CAR-T 细胞疗法流程



资料来源: Nature Reviews Cancer, 国盛证券研究所

体内打造功能性 T 细胞, 有望极大地延伸平台应用前景。CAR-T 疗法目前主要的应用场景是治疗癌症, 与癌症患者不同, 患有纤维化疾病的患者可能不需要完全消除病理细胞, 但可能会从疾病负担的整体减少中获益。靶向 LNP/mRNA 技术提供了根据需要滴定剂量和重新给药的有利能力, 未来的研究将需要优化给药策略、LNP 组成和靶向方法, 以进一步增强治疗效果并限制潜在的毒性。功能性 T 细胞的改进将为 CAR-T 疗法的应用前景提供进一步延伸的动力, 促进细胞疗法改善适应症覆盖面及其安全性与可及性。

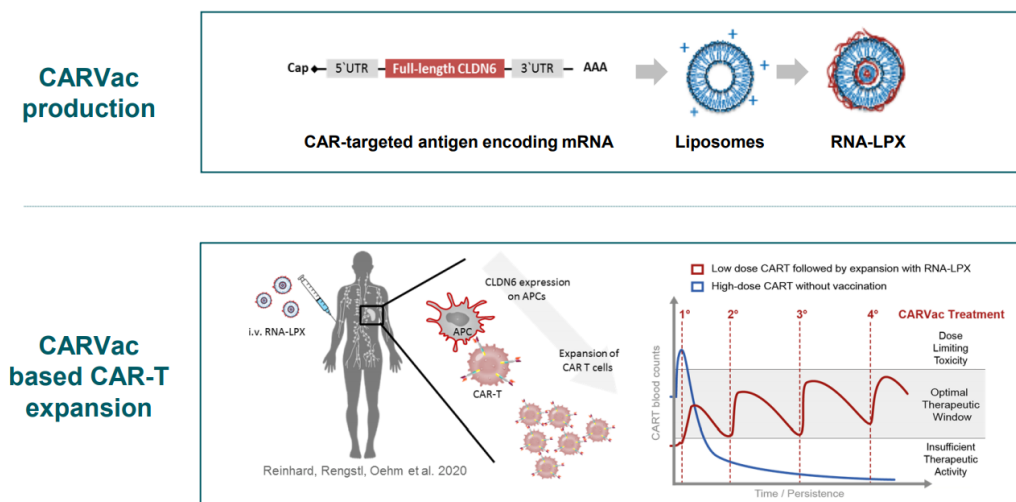
图表 20: CAR 工程技术发展趋势



资料来源: Nature Reviews, 国盛证券研究所

BioNTech 率先布局 CAR-T mRNA 疫苗, CARVac 针对实体瘤早期临床结果积极。细胞治疗的联合应用已在产业界崭露头角, mRNA 疗法领军企业 BioNTech 管线下的 CARVac 已率先开展实体瘤适应症早期临床。CARVac 是一种独特的 CAR-T 细胞扩增 mRNA 疫苗, 它的设计原理是利用 mRNA 编码 CAR-T 细胞靶向的抗原。CARVac 能够选择性地让淋巴结中的抗原呈递细胞表达 CAR-T 细胞靶向的抗原, 从而在患者体内激发 CAR-T 细胞的扩增。目前, BNT211 试验初步证实, CLDN6 CAR-T 细胞联合 CAR-T 的 RNA 疫苗 (CARVac) 在剂量探索阶段显示出良好的安全性, 并显示出令人鼓舞的临床活性信号。CAR-T 的 RNA 疫苗 (CARVac) 可用于改善 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用, 为利用 CAR-T 细胞治疗难治性实体瘤提供了一种新的策略。

图表 21: CARVac 可以重复接种增强 CAR-T 细胞扩增



资料来源: BioNTech 公司官网, 国盛证券研究所

二、医药板块创新药个股行情回顾

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为华东医药、科伦药业、亿帆医药、丽珠集团、三生国健。后 5 的为君实生物-U、键凯科技、舒泰神、博瑞医药、前沿生物-U。本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为歌礼制药-B、中国生物制药、丽珠医药、石药集团、复旦张江。后 5 的为君实生物、荣昌生物-B、康方生物-B、信达生物、加科思-B。

图表 22: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
华东医药	7.94	高端原料药 CMO 及 CDMO 业务已取得较大突破	君实生物-U	-14.59	阿斯利康推广合作终止
科伦药业	6.60	2021 年业绩快速增长	键凯科技	-14.04	无特殊原因
亿帆医药	5.45	盐酸氨溴索注射液获批上市	舒泰神	-11.11	核心管理人员辞职
丽珠集团	4.18	注射用醋酸西曲瑞克获批上市	博瑞医药	-8.93	无特殊原因
三生国健	2.16	双特异性抗体注射液 SSGJ-706 临床试验申请获批	前沿生物-U	-8.45	股东减持

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

图表 23: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
歌礼制药-B	8.81	利托那韦口服片产能扩大; 公布新冠治疗药物管线 ASC10(RdRp)、ASC11(3CLpro); ASC43F 完成美国 I 期临床试验	君实生物	-28.19	阿斯利康推广合作终止
中国生物制药	7.33	无特殊原因	荣昌生物-B	-19.38	媒体报道误导

丽珠医药	5.44	股权回购	康方生物-B	-17.21	无特殊原因
石药集团	3.66	无特殊原因	信达生物	-16.68	无特殊原因
复旦张江	2.60	认购结构性存款产品	加科思-B	-16.28	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

三、公司公告及行业动态一周汇总

NDA 及上市信息:

【信立泰】用于治疗肾性贫血的口服活性低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂恩那司他片的上市申请获 CDE 受理

【Xeris Biopharma】皮质醇合成抑制剂 Recorlev 获 FDA 批准上市, 用于治疗库欣综合征成人患者的内源性高皮质醇血症

【荣昌生物】抗体偶联药物 (ADC) 注射用维迪西妥单抗 (HER2) 的新适应症上市申请获 NMPA 批准, 用于治疗特定的尿路上皮癌患者

【百济神州】替雷利珠单抗 (PD-1) 的第六项适应症上市申请已获 NMPA 批准, 具体为: 治疗接受铂类化疗后出现疾病进展的二或三线局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

【合全药业】其合作伙伴的 1 款创新药的制剂研发和生产进行的已通过 FDA 上市批准前检查

【默沙东】抗病毒新药来特莫韦 (CMV) 片剂剂型已获 NMPA 批准上市, 用于预防巨细胞病毒感染和相关疾病

【辉瑞】引进抗感染新药硫酸艾沙康唑胶囊 (CYP) 又一项新适应症上市申请获得 NMPA 批准, 用于治疗成人侵袭性曲霉病

【复星医药】氨甲环酸注射液 (抑制蛋白溶酶及纤维蛋白溶酶原激活) 获药品注册申请受理, 用于治疗全身性纤维蛋白溶解亢进所致的出血及局部纤维蛋白溶解亢进所致的异常出血

【协和发酵麒麟】罗米司亭 (TPO-R) 有望近期获批, 用于原发免疫性血小板减少症

【恒瑞医药】进口 1 类新药 SHR8008 胶囊 (抗真菌药) 上市申请获受理, 用于治疗急性外阴阴道假丝酵母菌病

【礼来】CDK4/6 抑制剂阿贝西利新适应症获批上市, 用于早期乳腺癌辅助治疗

临床进展信息:

国内:

【康方生物】PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的 3 期临床研究获 CDE 批准

【歌礼制药】复方制剂 ASC43F (包含 THR β 激动剂 ASC41 和 FXR 激动剂 ASC42) 用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的美国 I 期临床试验完成

【基石药业】ALK/ROS1 酪氨酸激酶抑制剂洛拉替尼治疗 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌的关键性临床试验申请获 NMPA 批准

【微芯生物】多靶点多通路选择性激酶抑制剂西奥罗尼胶囊治疗标准治疗失败的晚期或不可手术切除的软组织肉瘤患者的 2 期临床试验申请获 NMPA 受理

【复星医药】重组人源抗 EGFR 和抗 4-1BB 双特异性抗体注射液 HLX35 治疗晚期恶性实体瘤的 I 期临床试验获 NMPA 批准

【恒瑞医药】甲磺酸阿帕替尼片、SHR-1701 注射液在中国获批临床, 用于治疗晚期恶性实体肿瘤患者

【康方生物】卡度尼利 (PD-1/CTLA-4) 联合 IVONESCIMAB (PD-1/VEGF) 联合或不联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的 Ib /II 期临床研究获 CDE 批准开展

【亨利医药】KBP-5074 (MRA) 针对中晚期慢性肾脏病合并未控制高血压患者开展的 CLARION-CKD 的 III 期国际多中心临床研究完成首例受试者给药

【特克罗生物】外用药 TDM-105795 在美招募雄激素性脱发(AGA)患者进行 Phase Ib 临床试验

【恒瑞医药】YY-20394 (PI3K δ 高选择性抑制剂) 获批临床试验, 联合 MIL62 用于复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤

【乐普生物】LP008 (PD-L1/TGFBRII 融合蛋白) 临床获批, 用于治疗实体瘤

国外:

【Gritstone bio】第二代 T 细胞增强型自我扩增 mRNA (samRNA) 新冠疫苗在 1 期临床试验中获得的最新积极数据

【Moderna】爱泼斯坦-巴尔病毒候选疫苗 mRNA-1189 的 1 期临床试验已经完成首例患者给药, 用于传染性单核细胞增多症

License-in/out:

【三生制药】与美国 Syncromune 公司就抗肿瘤药物 PD-1 单抗 609A 达成授权协议

【曙方医药&Santhera 制药】就靶向糖皮质激素受体的解离性激动剂 Vamorolone 达成独家授权协议, 用于治疗杜氏肌营养不良, 总金额达 1.24 亿美元

【Ovid&阿斯利康】就靶向 KCC2 转运体激活剂开发达成独家许可协议, 拟用于治疗癫痫

【Lineage Cell Therapeutics&罗氏】达成近 7 亿美元合作, 合作开发和商业化一种基于 RPE 的细胞替代疗法 OpRegen, 用于治疗眼科疾病, 包括伴有地图样萎缩的 AMD

其他:

【君实生物】终止与阿斯利康就特瑞普利单抗注射液 (PD-1 单抗) 在泌尿肿瘤领域等适应证的推广合作

【圣和药业】PI3K δ 抑制剂赛博利塞拟纳入突破性疗法, 用于治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤

【百济神州】BTK 小分子抑制剂泽布替尼拟纳入突破性疗法, 用于治疗成人慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

【和黄医药】Syk 抑制剂 HMPL-523 拟纳入突破性疗法, 用于治疗既往至少接受过一种抗 ITP 标准药物治疗无效或在治疗后复发的成人原发性免疫性血小板减少症患者

【Cullinan Oncology】美国 FDA 已授予 CLN-081 (EGFR) 突破性疗法认定, 用于治疗既往接受过全身性含铂化疗、且携带 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

【艾伯维】美国 FDA 已授予在研药物 telisotuzumab vedotin (c-Met) 突破性疗法认定 (BTD), 用于治疗在铂类药物治疗期间或治疗后发生疾病进展、c-Met 过表达的晚期/转移性表皮生长因子受体 (EGFR) 野生型非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

【辉瑞&BioNTech】达成一项新研发合作, 共同开发预防带状疱疹的 mRNA 疫苗

【SalioGen Therapeutics】完成 1.15 亿美元 B 轮融资, 将用于开发名为 Gene Coding 的新技术平台, 用于开启、关闭或者调节基因组中任何基因的功能

【君实生物&多特生物】合作开发基于多肽模块的下一代抗体疗法

【Genprex】美国 FDA 已授予基因疗法 Reqorsa (TUSC2) 快速通道资格, 与默沙东的帕博利珠单抗 (PD-1) 联用, 治疗经组织学证实无法切除的 III 期或 IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

四、国内新药临床批准信息更新

图表 24: 新药 IND 受理信息与临床试验申请更新

受理号	产品名称	注册分类	承办日期	企业名称
CXHL2101866	HY1839 颗粒	化药 1	2022/1/4	苏州沪云新药研发股份有限公司
CXHL2101857	HTMC0435 片	化药 1	2022/1/4	上海壹典医药科技开发有限公司
CXHL2101863	ET0111 胶囊	化药 1	2022/1/4	上海奕拓医药科技有限责任公司
CXHL2101868	西奥罗尼胶囊	化药 1	2022/1/4	深圳微芯生物科技股份有限公司
CXHL2101867	SHR8028 滴眼液	化药 2.2	2022/1/4	成都盛迪医药有限公司
CXHL2101818	LL-10	化药 1	2022/1/4	山东新时代药业有限公司
CXSL2101533	KL-A167 注射液	治疗用生物制品 1	2022/1/4	四川科伦博泰生物医药股份有限公司
CXHL2200002	NT-004 片	化药 1	2022/1/5	年衍药业（珠海）有限公司
CXHL2101861	WXFL10030390 片	化药 1	2022/1/5	上海嘉坦医药科技有限公司
CXZL2200001	岩藻多糖硫酸酯	中药 1.2	2022/1/5	威海人生药业有限公司
CXHL2101830	希列克托灵片	化药 1	2022/1/5	深圳明赛瑞霖药业有限公司
CXHL2200003	NT-004 片	化药 1	2022/1/5	年衍药业（珠海）有限公司
CXHL2101833	希列克托灵片	化药 1	2022/1/5	深圳明赛瑞霖药业有限公司
CXHL2200005	HRS-7535 片	化药 1	2022/1/5	山东盛迪医药有限公司
CXHL2101860	WXFL10030390 片	化药 1	2022/1/5	上海嘉坦医药科技有限公司
CXSL2101537	TQB2618 注射液	治疗用生物制品 1	2022/1/5	正大天晴药业集团股份有限公司
CXSL2200001	SK08 活菌散	治疗用生物制品 1	2022/1/5	广州知易生物科技有限公司
CXSL2101513	可溶性甘精赖脯双胰 岛素注射液	治疗用生物制品 2.3	2022/1/5	通化东宝药业股份有限公司
CXSL2200003	阿柏西普眼内注射溶 液	治疗用生物制品 3.3	2022/1/5	植恩生物技术股份有限公司
CXHL2200008	CP0119 片	化药 1	2022/1/6	南开大学
CXSL2101535	重组人源化抗 PD-L1 单 克隆抗体/人 TGF- β 融 合蛋白注射液	治疗用生物制品 1	2022/1/6	乐普生物科技股份有限公司
CXSL2200006	PM1015 注射液	治疗用生物制品 1	2022/1/6	-
CXSL2200005	HLX301	治疗用生物制品 1	2022/1/6	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司
CXSL2200009	重组人生长激素注射 液	治疗用生物制品 3.3	2022/1/7	君合盟生物制药（杭州）有限公司
CXSL2101536	重组草酸脱羧酶散	治疗用生物制品 1	2022/1/7	武汉康得泌尿系结石研究院有限公司
CXSL2200004	BC3402 注射液	治疗用生物制品 1	2022/1/7	无锡智康弘义生物科技有限公司

资料来源：药智数据，国盛证券研究所

五、风险提示

1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

免责声明

国盛证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的 6 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在 15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在 -5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在 10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在 -10%~+10%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 10%以上

国盛证券研究所

北京 地址：北京市西城区平安里西大街 26 号楼 3 层 邮编：100032 传真：010-57671718 邮箱：gsresearch@gszq.com	上海 地址：上海市浦明路 868 号保利 One56 1 号楼 10 层 邮编：200120 电话：021-38124100 邮箱：gsresearch@gszq.com
南昌 地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道 1115 号北京银行大厦 邮编：330038 传真：0791-86281485 邮箱：gsresearch@gszq.com	深圳 地址：深圳市福田区福华三路 100 号鼎和大厦 24 楼 邮编：518033 邮箱：gsresearch@gszq.com