

NK细胞为免疫系统先锋队，关注其细胞免疫疗法

证券分析师：朱国广
执业证书编号：S0600520070004
联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn
二零二三年四月

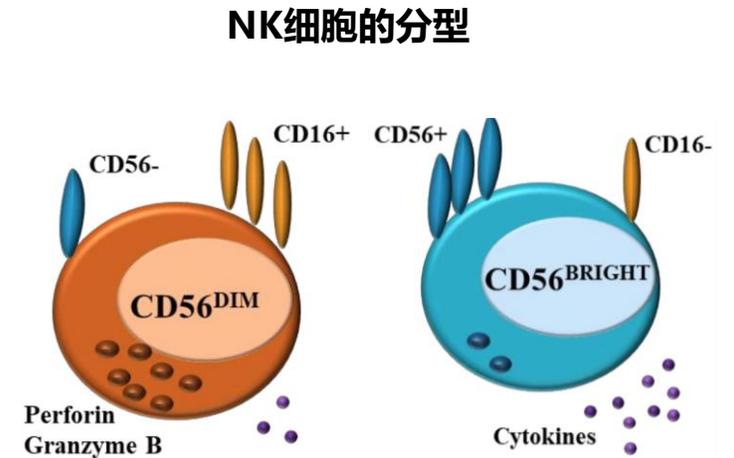
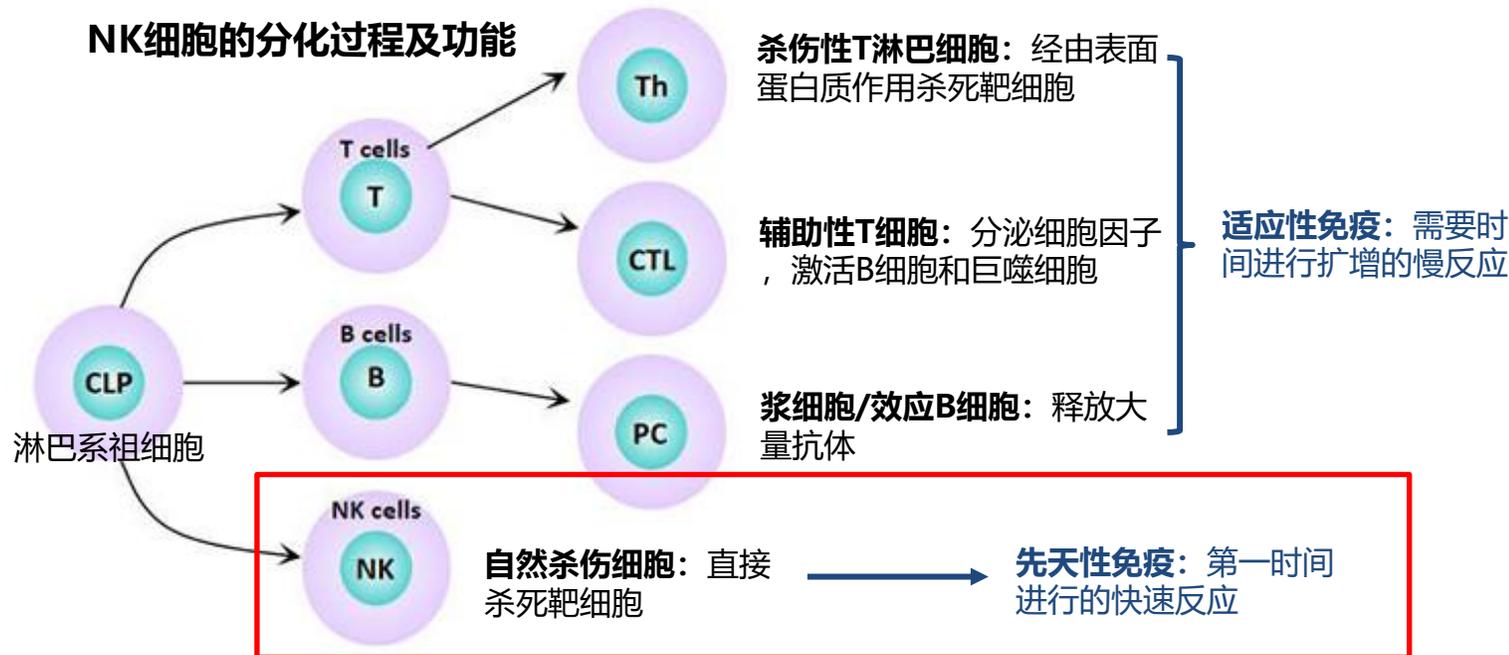


- 一、NK细胞疗法简介
- 二、基于NK细胞的创新性临床治疗策略
- 三、海外NK细胞疗法产业的发展现状
- 四、国内NK细胞疗法的代表企业
- 五、风险提示

一、NK细胞疗法简介

NK细胞是人体固有免疫的重要组成部分

- **自然杀伤细胞 (Natural killer cell, NK细胞)** 是淋巴细胞的一个亚群，是人体固有免疫的重要组成部分，也是抵御病毒感染和肿瘤细胞的第一道防线。NK细胞无须抗原的预先刺激与活化即能够直接杀伤被病毒感染的自身细胞或者肿瘤细胞，因此称为自然杀伤细胞。常用的人类NK细胞表型标志是CD56⁺ CD16⁺ CD19⁻CD3⁻，不表达T细胞和B细胞所特有的膜表面分子。NK细胞体积较大，胞浆中含有较为粗大的嗜苯胺细胞颗粒，故又称大颗粒淋巴细胞。
- **NK细胞来源于造血干细胞，分布广泛。** NK细胞约占外周血淋巴细胞的10%~15%，由造血干细胞分化而来，具有独立于T细胞和B细胞之外的发育途径。NK细胞广泛分布于骨髓、外周血、肝、脾、肺和淋巴结等。其中，以外周血和脾、淋巴结中NK细胞活性最高。
- **NK细胞可以分为两个亚群。** 根据人类NK细胞表达CD56分子的表面密度，可以将NK细胞分为CD56^{bright}和CD56^{dim}两个亚群。CD56^{dim}NK细胞占外周血NK细胞的90%，为终末分化的NK细胞亚群，以杀伤功能为主，具有很强的细胞毒性。CD56^{bright}NK细胞约占外周血NK细胞的10%，为中间期过渡分化的NK细胞亚群，以分泌细胞因子为主，细胞毒活性较低。



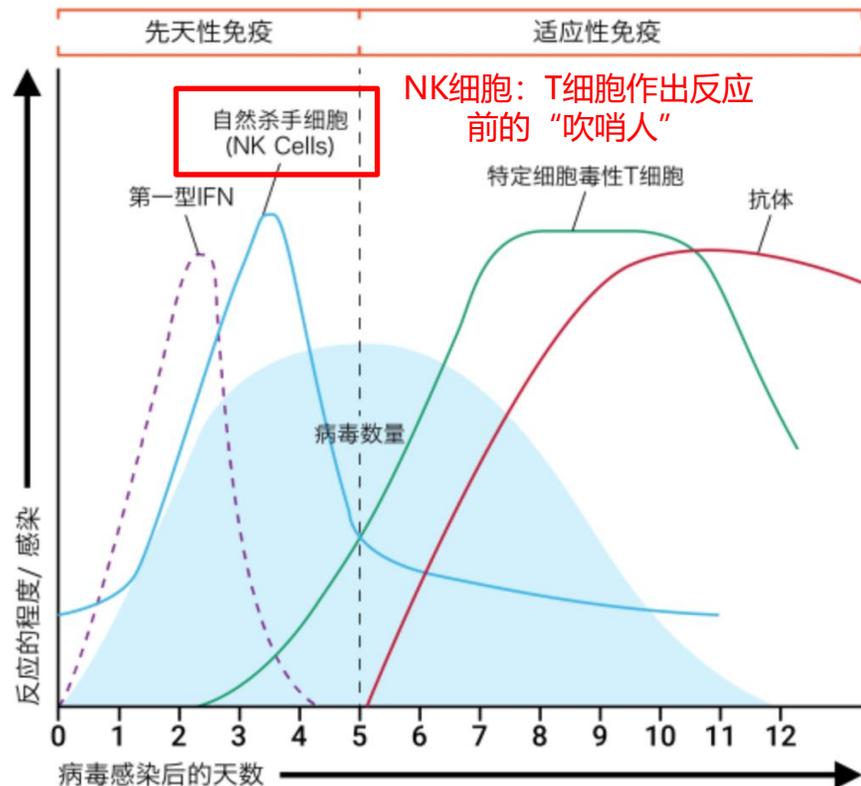
NK细胞发挥功能无需抗原特异性致敏

- **NK细胞无需抗原预先致敏即可快速反应并非特异性产生杀伤效果。** 与人体其他150多种白细胞都不同，NK细胞单独就能识别和攻击外来细胞、癌细胞和病毒，其作用特点如下：
 - 无需抗原致敏、或抗体参与，启动时间最快
 - 不被主要组织相容性复合体（MHC）限制，具有强大的杀伤功能
 - 具有很强的免疫调节功能，与机体其他多种免疫细胞相互作用

不同免疫细胞的作用特点

细胞种类	免疫类型	作用特点	劣势
NK细胞	先天性免疫	无需事先活化，就可以非特异性直接杀伤肿瘤细胞和病原体。这种天然杀伤活性既不需要抗原致敏，也不需要抗体参与，且无MHC限制	不会生成免疫记忆或产生长期保护性免疫
T细胞	适应性免疫	抗原刺激下，T细胞经过多次分裂增殖，形成效应性T细胞。效应性T细胞的存活期短，具有杀伤靶细胞的能力，但必须与靶细胞结合才能产生免疫效应	许多癌细胞下调MHC I分子的表达，使得杀伤性T细胞无法检测
B细胞	适应性免疫	浆细胞可合成、分泌抗体（免疫球蛋白），抗体在血液中循环。通过抗体与抗原结合，可中和毒素，抑制细菌或靶细胞的代谢，溶解靶细胞，从而清除相应抗原并促进巨噬细胞吞噬抗原	需要先受到抗原刺激后，然后增殖分化为大量浆细胞，再合成抗体
DC细胞	适应性免疫	细胞表面积大，且有丰富的MHC II类分子，所以捕获抗原和递呈抗原的能力很强	吞噬能力较弱

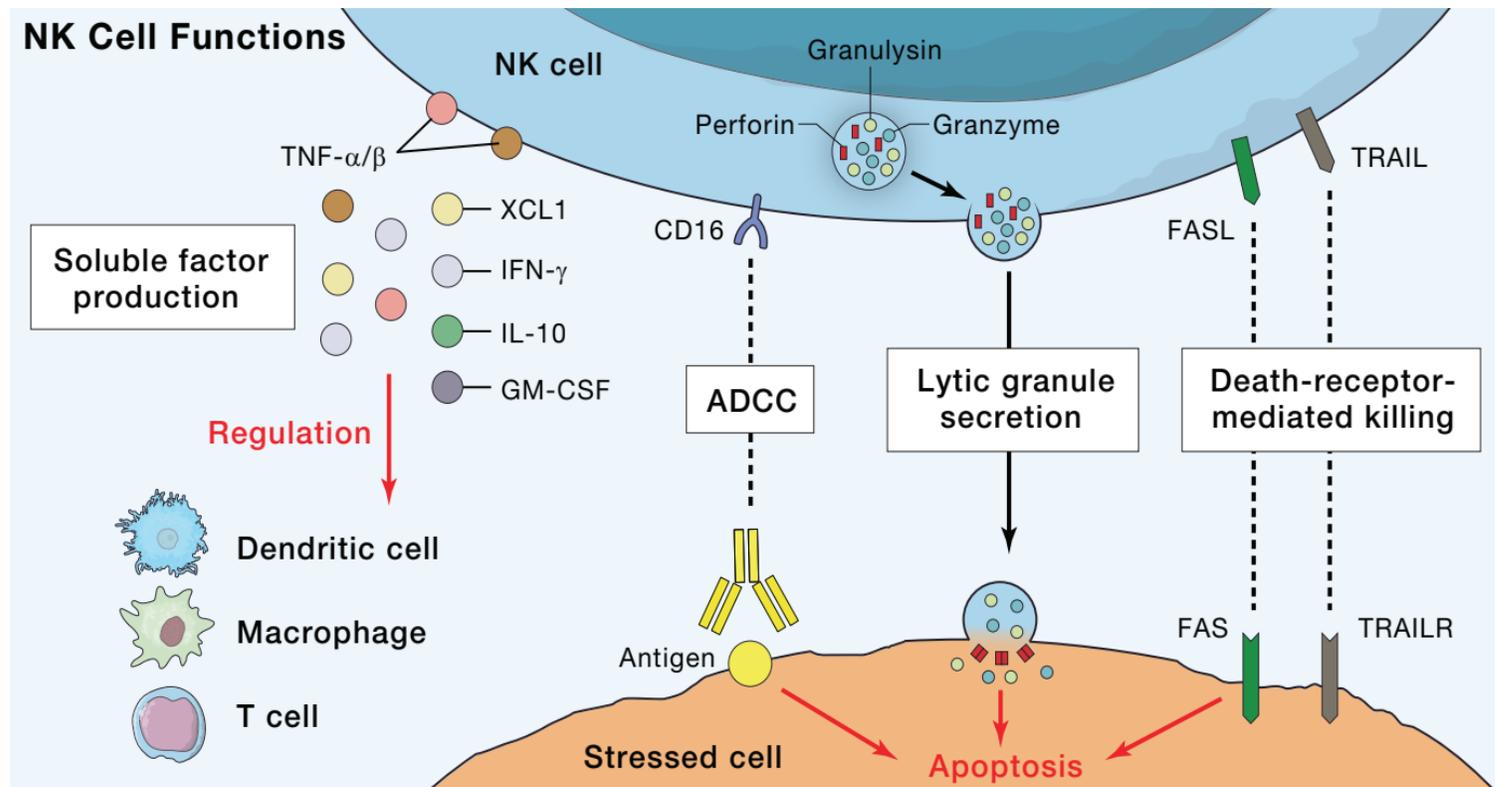
NK细胞免疫反应速度较快



NK细胞通过多种机制实现杀伤功能

➤ NK细胞主要通过以下机制实现其杀伤功能：

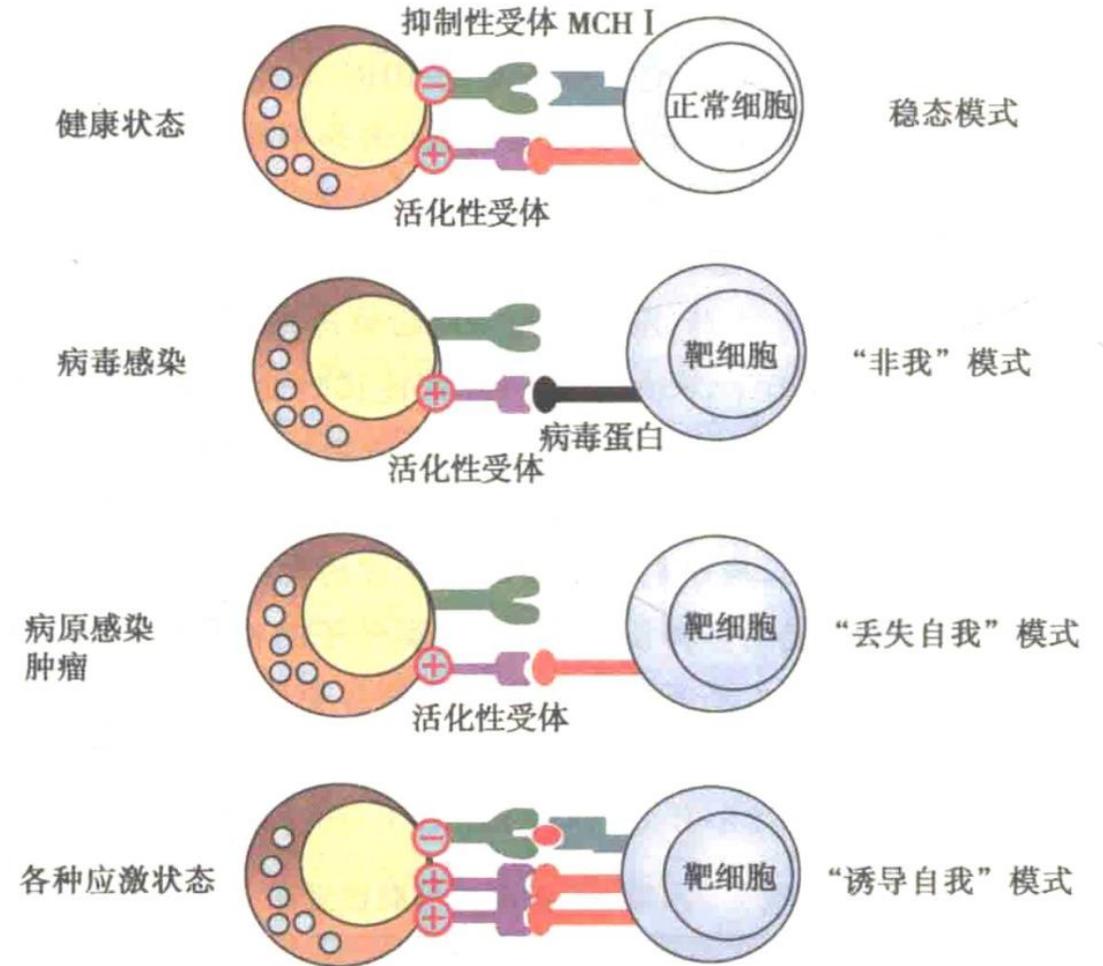
1. **分泌杀伤介质：**穿孔素（Perforin）、颗粒酶（Granzyme）、颗粒溶素（Granulysin）等具有细胞毒性的溶解性颗粒，诱导靶细胞凋亡。
2. **释放可溶性NK细胞毒因子（NKCF）：** NKCF与靶细胞表面的NKCF受体结合后，可选择性杀伤和裂解靶细胞。
3. **通过表达膜TNF家族分子的杀伤效应：** NK细胞可以通过膜TNF家族分子（FASL, TRAIL、mTNF等）与靶细胞膜配体结合诱导靶细胞凋亡。
4. **介导ADCC效应：** NK细胞表面表达FcγR受体，与靶细胞表面的IgG抗体结合，产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）。
5. **分泌细胞因子，发挥免疫调节功能：** 合成多种小分子蛋白质，比如淋巴因子等，与其他免疫细胞相互作用形成免疫应答。



NK细胞的活化需要活化性和抑制性受体的平衡调控

- **NK细胞表面表达大量的受体蛋白，根据其功能可分为两个亚群：活化性受体和抑制性受体，两者信号的平衡，决定NK细胞最终的功能。**
 - ① 健康状态下（稳态模式），自身MHC I类分子抑制NK细胞活性，使机体免受NK细胞的攻击。
 - ② 病毒感染时NK细胞通过其表面受体直接识别感染细胞表达的病毒蛋白，从而诱导NK细胞活化（“非我”模式）。
 - ③ 当病毒感染或肿瘤发生时靶细胞表面自身MHC I类分子水平下调，导致抑制性信号减弱，从而诱导NK细胞活化（“丢失自我”模式）。
 - ④ 在应激状态下（如感染、肿瘤、炎症、损伤等），靶细胞上调活化性受体的配体分子的表达，活化性信号“战胜”抑制性信号从而诱导NK细胞活化（“诱导自我”模式）。
- 人类NK细胞抑制性受体主要有免疫球蛋白样杀伤受体（KIR）和C型凝集素样受体（KLR）。NK细胞活化性受体包括天然细胞毒受体（NCR）、KLR、KIR、细胞因子受体、膜整合素分子和其他活化性受体。
- 循环的NK细胞通常处于休眠状态。一旦被活化，它们会渗透到组织中，分泌穿孔素及肿瘤坏死因子，攻击肿瘤细胞和病毒感染细胞。

活化性和抑制性信号的平衡决定NK细胞的功能

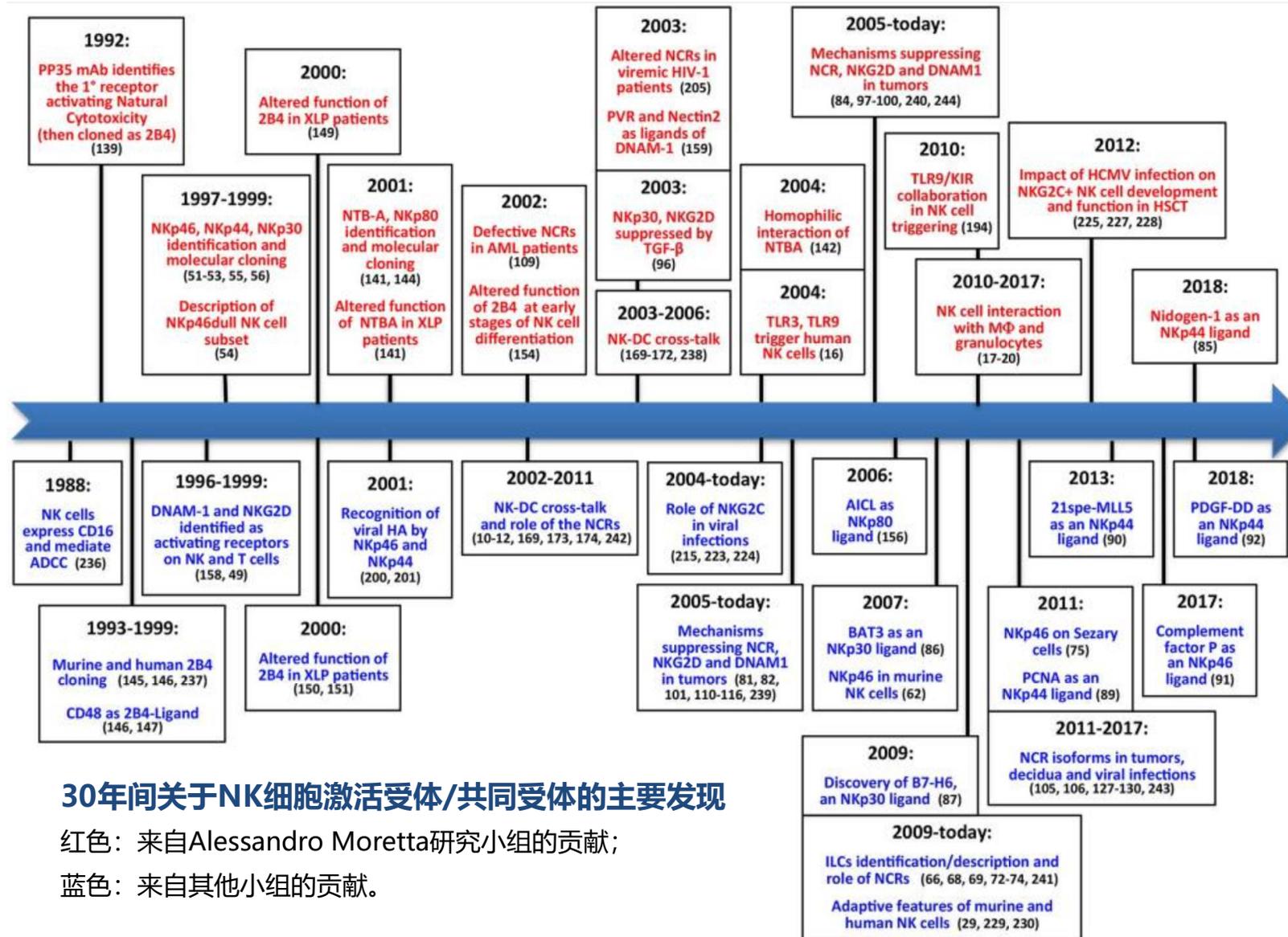


NK细胞的研发历程与开发难点

➤ NK细胞最早发现于1975年，随后便不断开发NK细胞在肿瘤免疫治疗中的临床应用。

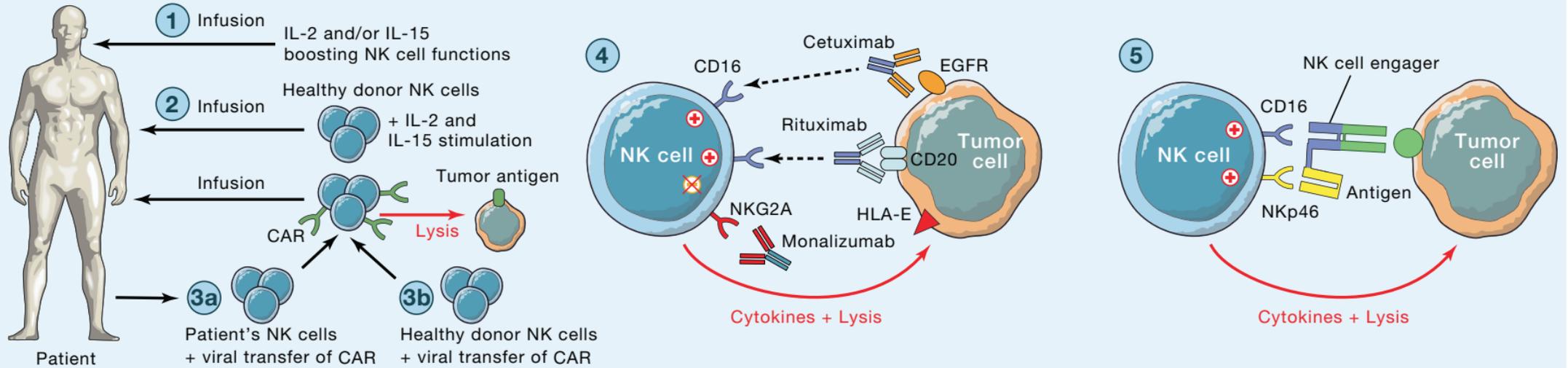
➤ 更好地应用NK细胞于临床治疗中仍需要克服几个挑战：

- ❖ 阻断抑制性受体的激活，从而保留NK细胞活性
- ❖ 消除调节性T细胞（TReg）对NK细胞的抑制作用
- ❖ 使NK细胞可以穿梭至实体瘤
- ❖ 大实体瘤通常包含大量低氧浓度的区域，需要克服在缺氧的肿瘤微环境中的活性丧失
- ❖ 中和免疫抑制性因子，比如肿瘤细胞分泌的转化生长因子β（TGFβ）
- ❖ 消除髓源性抑制细胞（MDSCs），他们会抑制免疫抑制，促进肿瘤逃避免疫监控。
- ❖ 提供必需的生长因子和细胞因子，从而维持NK细胞的激活、增殖和存活。



二、基于NK细胞的创新性临床治疗策略

基于NK细胞的创新性临床治疗策略



随着近年来肿瘤免疫疗法、细胞疗法、基因编辑等新技术不断获得突破，基于NK细胞的抗肿瘤创新疗法逐渐展现出了巨大临床潜力，可分为5种策略：

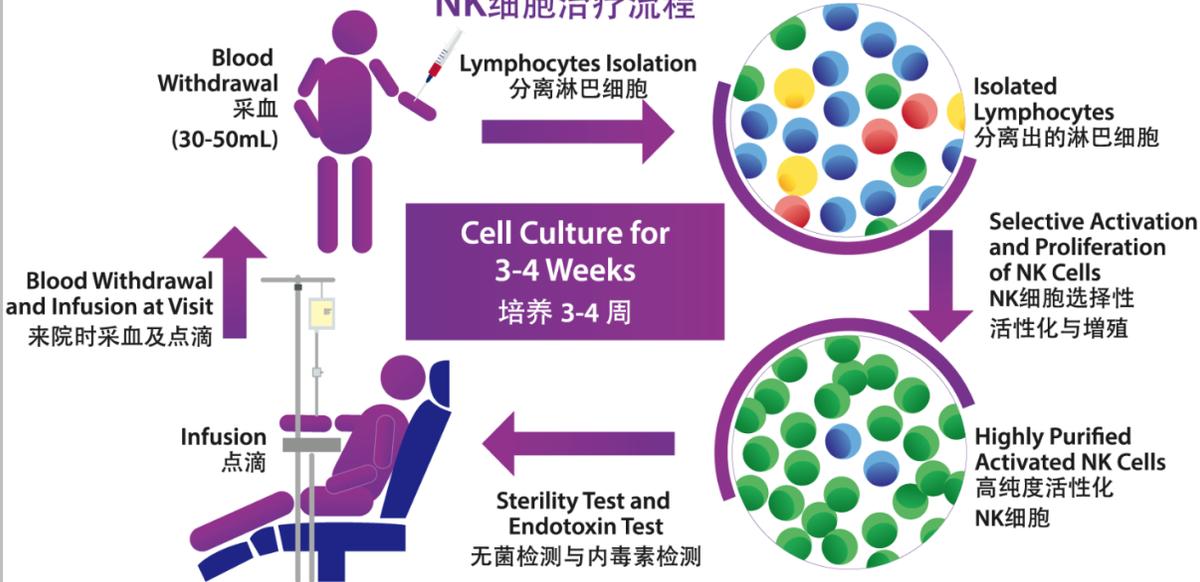
- 1) 细胞因子疗法：向患者输注IL-2、IL-15等细胞因子以激活体内NK细胞活性。
- 2) NK细胞过继性疗法（Adoptive Cell Transfer Therapy, ACT）：向患者输注健康的经活化的NK细胞，其中回输的NK细胞在体外经过IL-2、IL-15等细胞因子的活化处理。
- 3) 基因工程NK细胞疗法：向患者输注基因改造的NK细胞，例如嵌合抗原受体修饰的NK细胞（CAR-NK）。
- 4) 单克隆抗体疗法：根据抗体的靶向不同，可以分为两类：**a)** 采用靶向肿瘤相关抗原的治疗性抗体，例如靶向表皮生长因子受体（EGFR）的西妥昔单抗（Cetuximab）、靶向CD20的利妥昔单抗（Rituximab），通过NK细胞诱导ADCC效应达到治疗目的；**b)** 采用直接靶向NK细胞抑制受体的抗体，例如靶向NKG2A的莫那利珠单抗（Monalizumab），增强NK细胞的杀伤力。
- 5) NK细胞衔接器（Engager）：多特异性抗体同时靶向肿瘤细胞抗原以及NK细胞活化受体，将NK细胞和肿瘤细胞“拉拢”在一起，进而触发NK细胞破坏肿瘤细胞和分泌细胞因子来杀伤肿瘤细胞。

NK细胞免疫疗法的作用和治疗流程

细胞免疫疗法简介

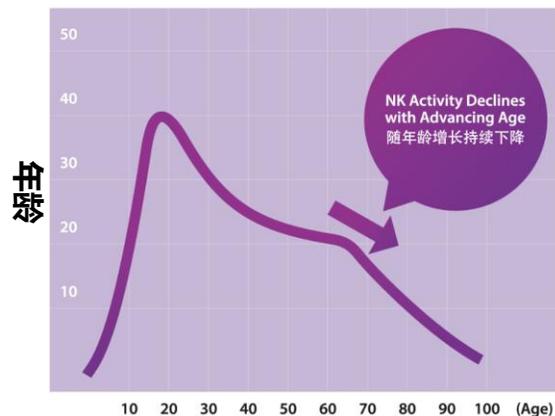
- **细胞免疫疗法：**采集人体自体或者异体免疫细胞，经过体外激活和培养，使其细胞活性化并增殖数百至数千倍，然后再通过点滴回输到患者体内，从而直接杀伤肿瘤和突变细胞、或者激发增强机体免疫反应。
- **传统药物研发，**致力于研制可以规模化生产的产品以供所有适用的病人使用。而细胞治疗是从一个或多个人体组织中提取有特定性能的细胞并加以适当数目扩增或功能改进，重新输入患者体内，用以针对某一个特定的病人进行**个性化治疗**的方案。

NK细胞治疗流程

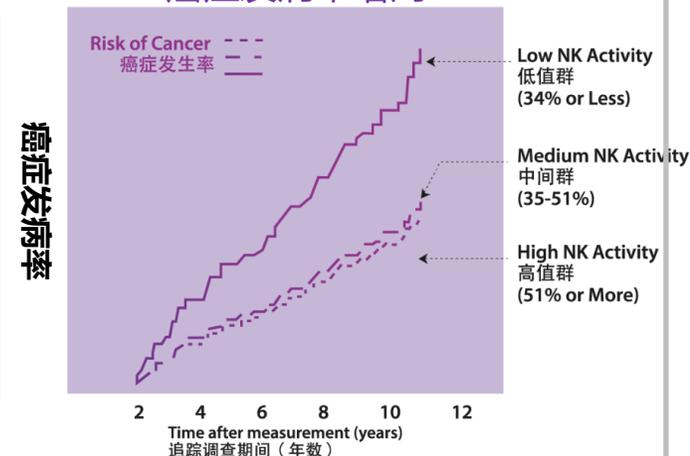


NK细胞免疫疗法的作用

即使身体健康，NK细胞的数量及活性也会随年龄下降



随着NK细胞活性降低 癌症发病率增高

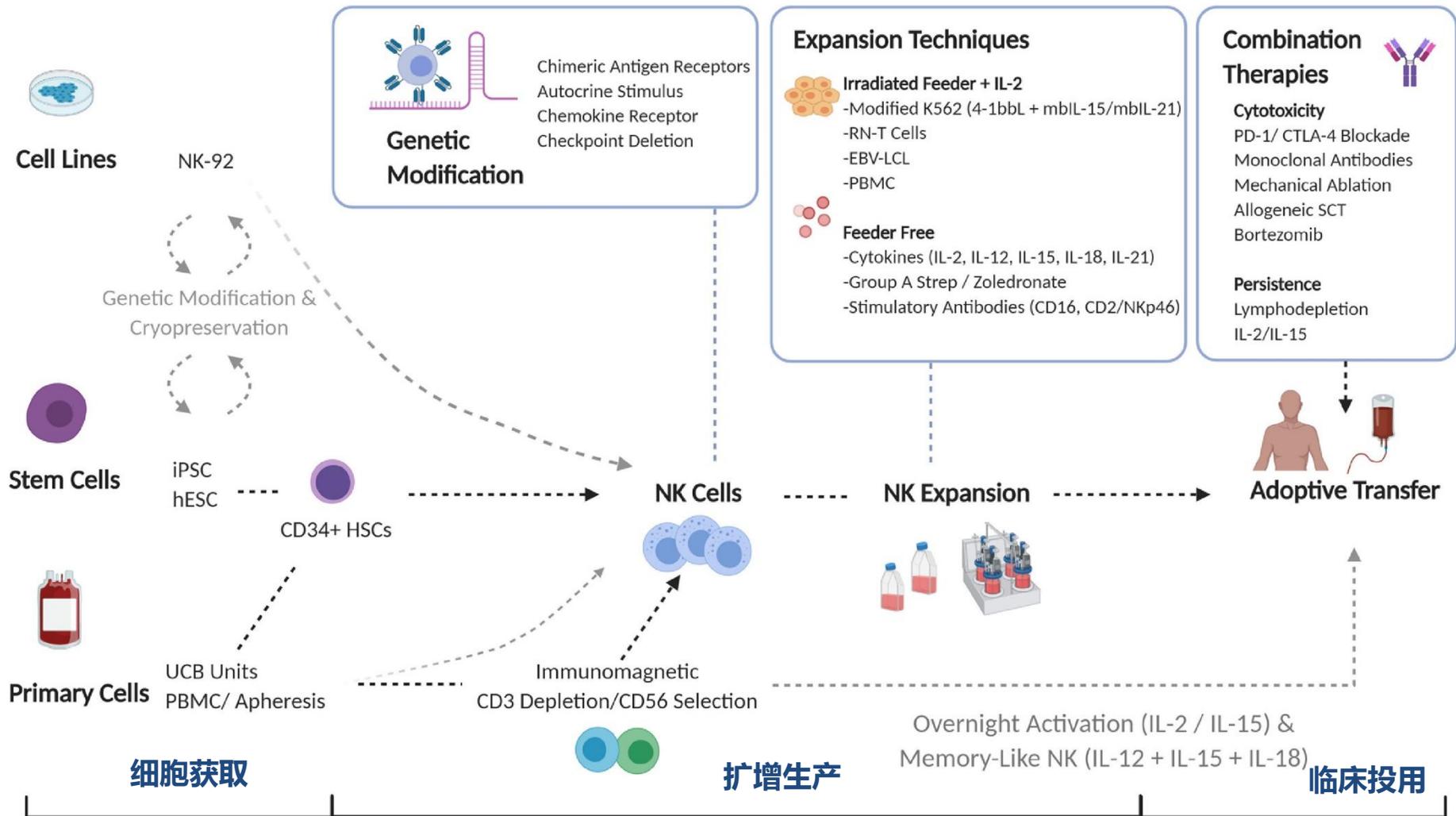


NK细胞治疗提高免疫力，降低患癌症和病毒感染的风险

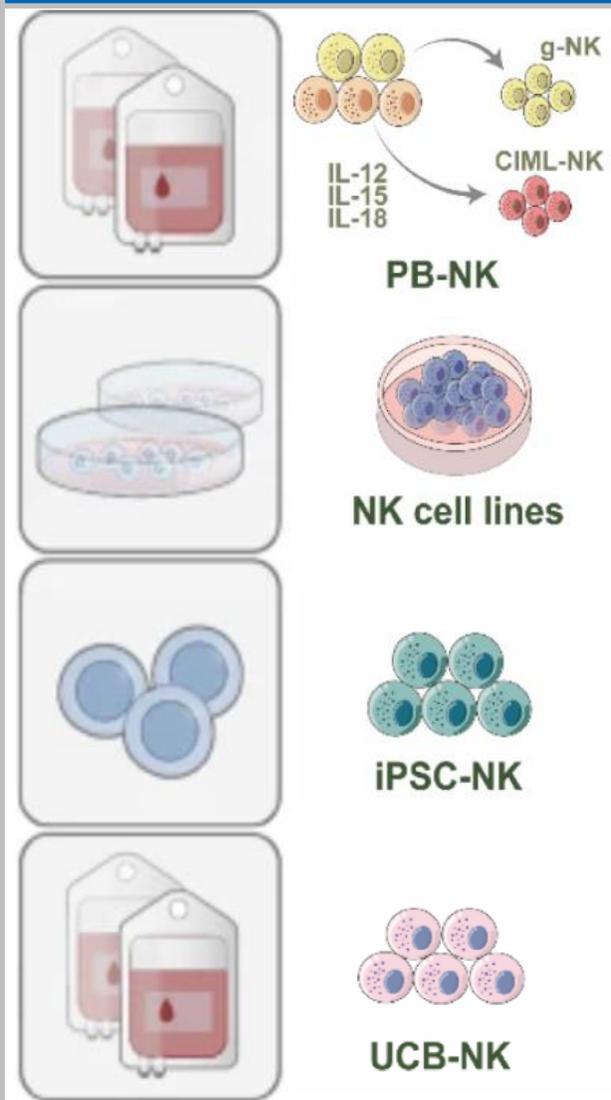


NK细胞免疫疗法的技术流程大纲

- NK细胞疗法的技術流程与其他免疫细胞类似，包括三部分：细胞源取、扩增生产、临床投用。
- 由于使用自体细胞、对病人身体负担小而备受瞩目。
- 被广泛探索于各种癌症的辅助治疗：血液系统肿瘤、神经母细胞瘤、卵巢肿瘤、横纹肌肉瘤、乳腺癌、胃癌等。
- 为了生产充足且高质量的NK细胞，已有多种细胞来源方式用于满足免疫治疗需求。

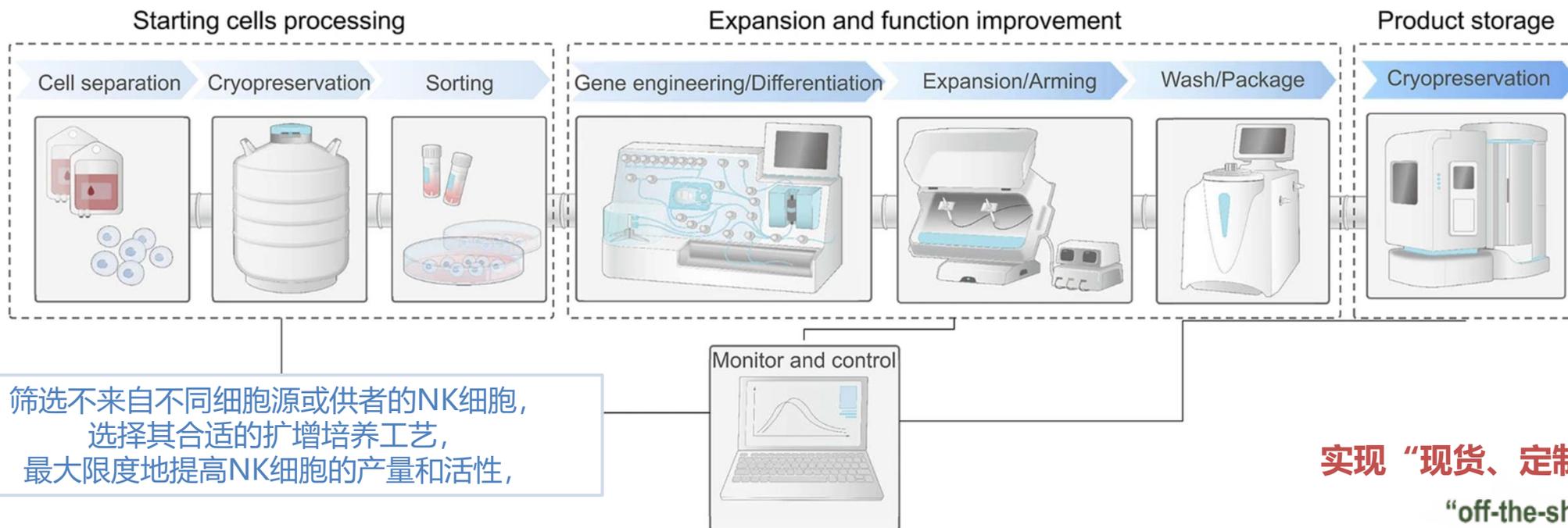


NK细胞的四种获取途径



- **PB-NK：从外周血单核细胞（PBMC）中扩增NK细胞。**原代PB-NK可以通过采集抗凝人外周全血，再按标准流程离心分离后获得。PBMC是NK细胞的主要来源，也是NK细胞过继性疗法最常使用的细胞源获取法。然而PBMC中NK细胞的比例仅为10-15%。因此需要体外扩增，主要分为四种技术：无细胞纯因子、饲养层细胞联合细胞因子、膜颗粒以及基因修饰。
- **NK细胞系：从细胞系中扩增NK细胞。**有多种NK细胞系可选：NK-92, NKG, NKL, KHYG-1, YT, NK-YS, SNK-6, 和IMC-1。这些细胞系取自于白血病或淋巴瘤患者，同时它们便于获取、培养和进行基因操。目前只有NK-92细胞系用于了NK细胞免疫治疗的临床研究，其余正在进行临床前研究。NK-92细胞表达高水平的颗粒酶B和穿孔素等效应分子，并且表达相对大量的激活受体和较少的抑制受体，展现优异的细胞毒性。
- **iPSC-NK：从诱导性多能干细胞（iPSC）或者胚胎干细胞（ESC）中扩增NK细胞。**多能干细胞（PSC）衍生的NK细胞不仅具有原代NK细胞和NK细胞系的优点，而且规避了它们的问题。PB-NK和UCB-NK细胞很容易获得，但扩增的NK细胞的数量和纯度受供体的影响很大，而且产物通常是异质的。NK细胞系的细胞是同质的，在治疗患者时往往需要抑制此类细胞的增殖；然而，这种抑制也会影响抗肿瘤活性。iPSC或ESC衍生的NK细胞已受广泛关注，因为它们可以提供均质的、具有高细胞毒性，允许现货生产。
- **UCB-NK：从脐带血中扩增NK细胞。**虽然相较于外周血来源的NK细胞（PB-NK），UCB-NK细胞表达了较低水平的激活性受体、粘附分子和IL-2Ra，以及较高水平的抑制性受体，但是UCB中的NK细胞所占高于外周血，约占15-20%。且在离体扩增的UCB-NK细胞的细胞毒性与PB-NK细胞相似。

NK细胞的生产制造存储流程



实现“现货、定制、自支持”

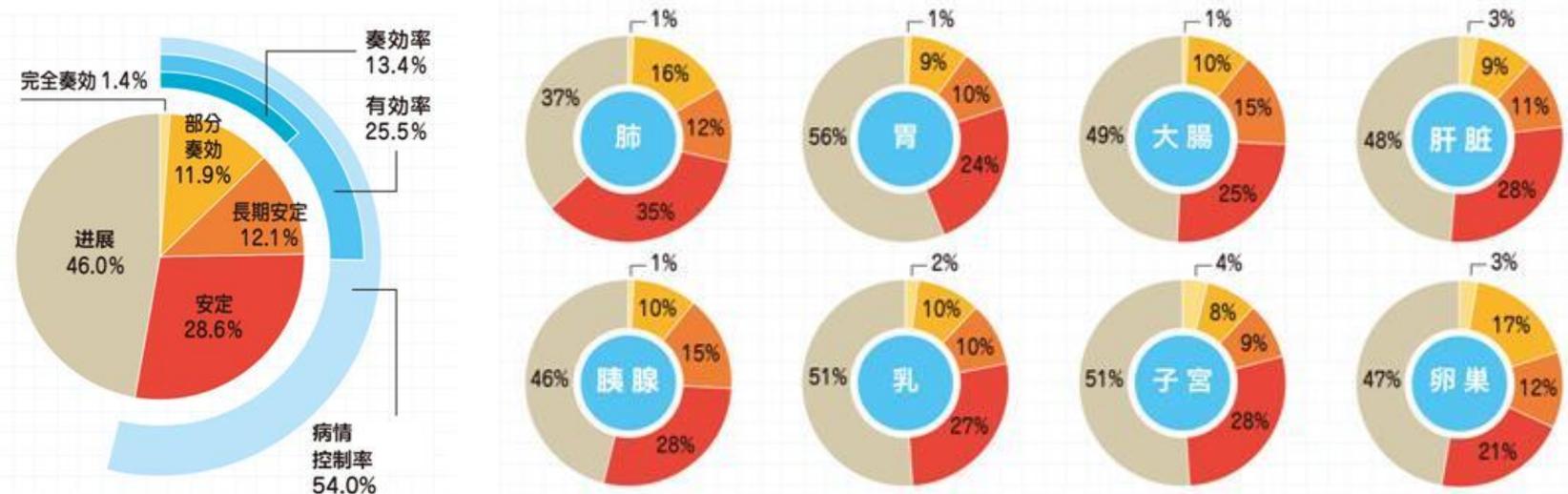
“off-the-shelf”



- 目标是达成NK细胞生产的全自动化过智能工厂，包含三个步骤的流水线制造：
 1. 细胞加工和储存，包括细胞来源选择、分离和冷冻保存
 2. 扩展和功能改进，包括NK细胞培养、基因工程、品控体系和包装
 3. 产品储存，产品进行低温保存
- 在生产过程中使用质量控制系统，涉及自动采样、测试结果评估、和智能调整的生产过程。
- 与质量控制系统交互的监控系统，对样品、试验和工艺运行参数的所有信息进行监控。

NK细胞免疫疗法的应用前景

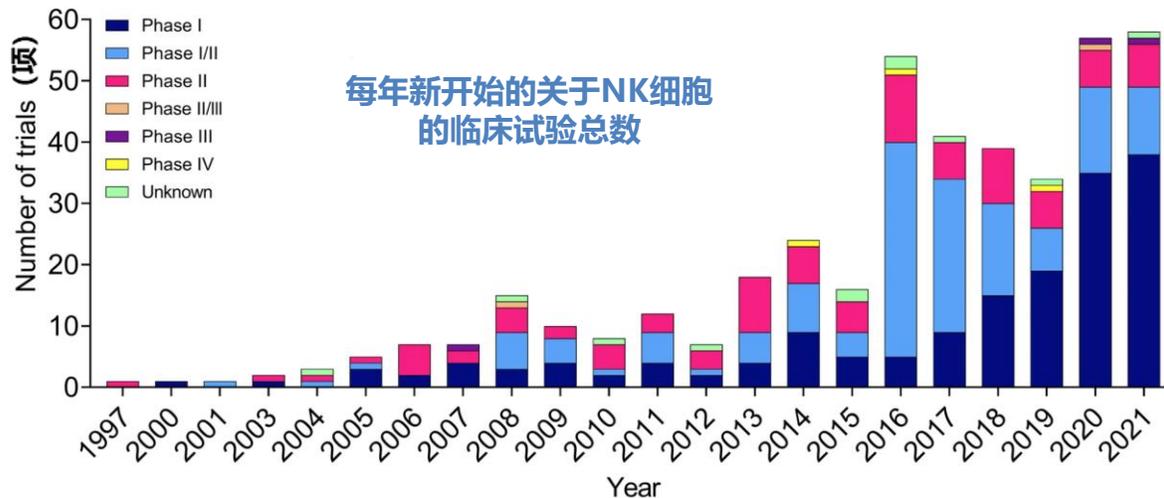
- **免疫防御，抵御病毒。** NK细胞是人体抵抗癌细胞和病毒感染的第一道防线，可非特异性直接杀伤靶细胞，这种天然杀伤活性既不需要抗原识别等一系列免疫反应介导就可以发挥作用，也不需要抗体参与，且无MHC限制。NK细胞还会杀死被感染的细胞，避免这些细胞成为病毒培养基，阻止更多病毒的复制产生。
- **免疫自稳，抵抗衰老。** 衰老是体内“僵尸细胞”堆积的结果，作为先天性免疫细胞的核心细胞，NK细胞正是清除衰老细胞的主力军。2016年2月4日《自然》杂志刊登了一篇美国梅奥诊所分子生物学家Baker的最新成果：以NK细胞为主的免疫细胞清除衰老细胞可使动物寿命延长20%-30%。
- **免疫监视，辅助治疗肿瘤。** 癌症患者在主要治疗手段如手术、化疗、放疗等取得一定效果的情况下，或者为了延长寿命，或者为了提高生活质量，可以辅助进行免疫细胞疗法。从1999年4月到2009年3月，东京濑田诊所及其关联的医疗机构来院接受免疫治疗6次以上可统计的共5,460例。其中，原发肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌的患者共1,198人。经过6次治疗，完全奏效(17人)、部分奏效(143人)、长期稳定(145人)，共计305人，治疗有效率为25.5%。病情控制率为54%(如下图所示)，约有一半以上的患者通过免疫治疗，达到了肿瘤病灶缩小或在一段时间内抑制肿瘤进展的效果。具体各部位的治疗有效率如下：



三、海外NK细胞疗法产业的发展现状

细胞疗法的行业关注度持续提升

- 近两年来，NK细胞疗法在全球都引发了不小关注，无论是大企业的交易合作还是新生企业的融资，其热度都反映出这一赛道的前景。
- 过去的25年里正不断开展新的关于NK细胞治疗方案的临床试验。截至2021年12月，全球共计开展了420项基于NK细胞疗法的临床试验。尤其是自2016年起，NK细胞临床试验项目大幅度增加，平均每年达到47项。其中以I期、I/II期临床为主，II/III期、III期临床实验很少；进入II期临床试验的产品即可属于行业内相对领先。
- 在近期的几年内，预期会有几款产品推进到关键性临床阶段并取得市场授权。

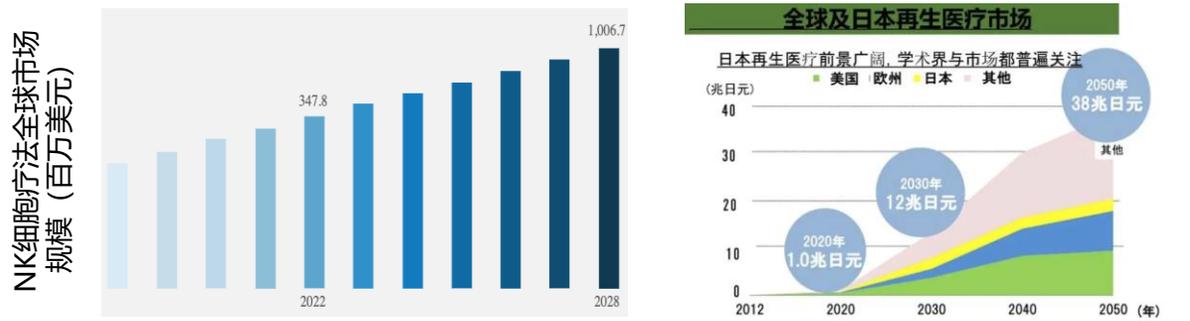


细胞疗法的研发以日本、欧美、中国较为领先

- 截至2021年12月，GlobalData数据库显示，正在开展NK细胞疗法的公司或机构的主要集中在中国、美国、欧洲、和日本。

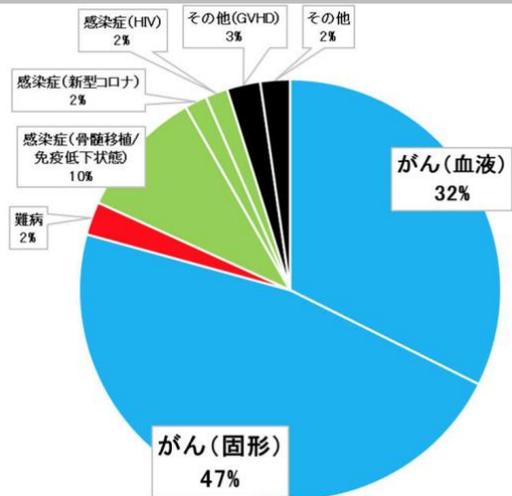


- NK细胞疗法的研发企业新锐包括Cellularity、Kiadis、武田制药、ImmunityBio等，这些企业已经逐渐成为NK细胞治疗领域的佼佼者，引得众多大型药企，包括赛诺菲、默沙东、百时美施贵宝、艾伯维等，通过各种方式在该领域相继进行布局。
- Insights机构：2022年NK细胞疗法的全球市场为347.8百万美金。并预测以16.2%的CAGR在2028年达到1006.7百万美金。



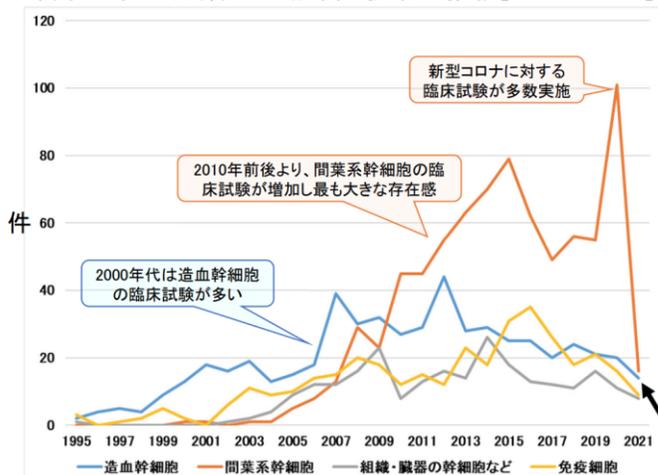
NK细胞疗法在日本应用较为广泛

细胞疗法在日本的临床应用

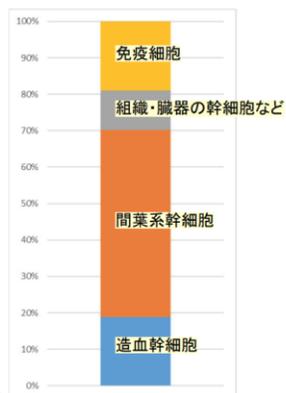


免疫细胞疗法按各疾病分的临床试验比例 (1995-2021累计)

詳細な細胞分類別の臨床試験数の推移[1995~2021]



直近5年間の合計 [2016~2021]



注) 2021年3月14日時点のデータ



日本关于细胞治疗产品的概念

- 在日本，细胞治疗产品被称为**再生医疗产品**，是指用于化学治疗、改变生物学特性和进行人工基因操作增殖或激活细胞用于治疗疾病或组织修复再生的含有或由自体或者同源人类细胞或组织组成的**药物或医疗器械**。
- 日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）将其作为独立于药品、医疗器械之外的**第三类产品**进行监管。

细胞疗法的疗程方案

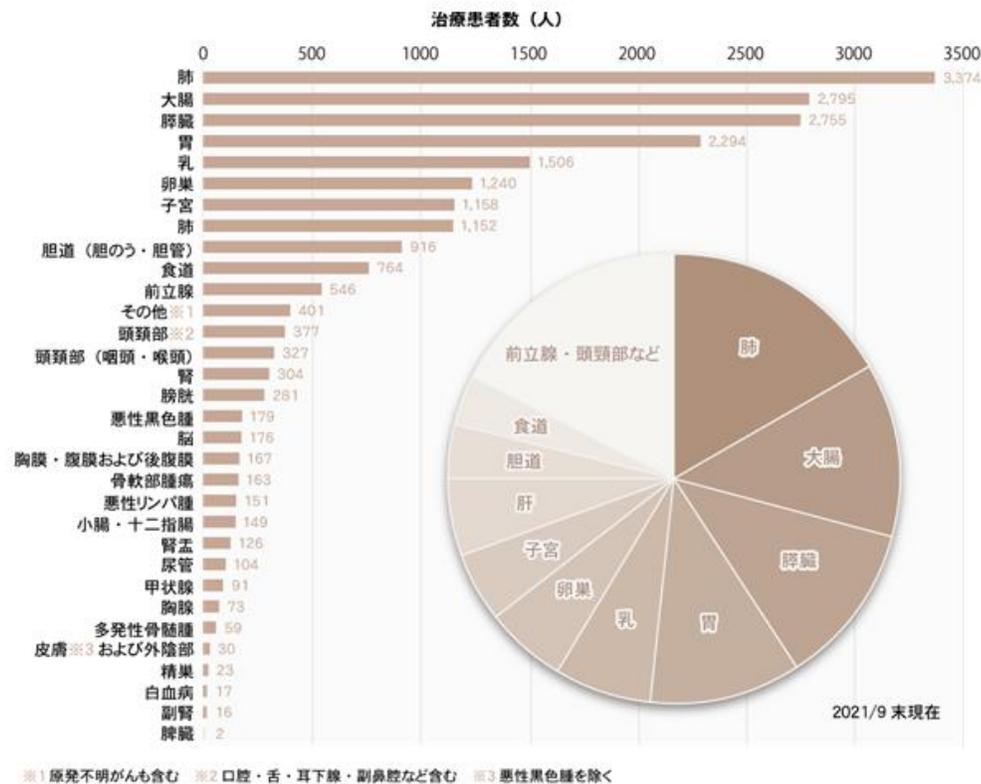
- ❖ 所使用的NK细胞的培养需要2到3周。
- ❖ 实际给药6次左右为1个疗程，作为治疗期间大约需要3个月。
- ❖ 大部分医疗机构将费用设定为1个疗程约150万日元~ 300万日元，但也有附属检查等需要费用的情况，需要向医疗机构确认。

	重度危急患者 (癌症晚期：第 3-4 期)	轻度至中度患者 (癌症第 0-2 期)	密集療程後 之保養期
針數	連續 10 針， 每 10 針比較治療前後結果	連續 6-8 針， 每 4 針比較治療前後結果	以期待療效結果決定個人需求針數
頻率	密集治療期每 1 週 2 針（或以上）， 觀察後再決定是否可進入保養期	密集治療期每 1 週 1 針， 觀察後再決定是否可進入保養期	每 4 週 1 針、拉長到每季 1-3 針， 如經濟許可，每年固定進行密集治療連續 6-8 針以上為佳

NK细胞疗法在日本应用较为广泛——以濑田诊所为例

濑田诊所为超过2万人提供免疫细胞治疗

- 东京“濑田诊所”成立于1999年，是日本第一家癌症免疫细胞治疗的专科医疗机构。1999~2021年的20多年里，累及治疗患者超过2.3万人，并且保持“零医疗事故”，在东京、横滨、大阪、福岡都设有医疗机构，向全日本的55家医疗机构(包括综合医院)提供免疫细胞治疗。



濑田诊所与各大医院之间的协作研究系统

- 与日本一流大学医院和研究所共同开发免疫细胞治疗技术。

【濑田诊所集团与各种医疗机构等之间的共同研究体制】



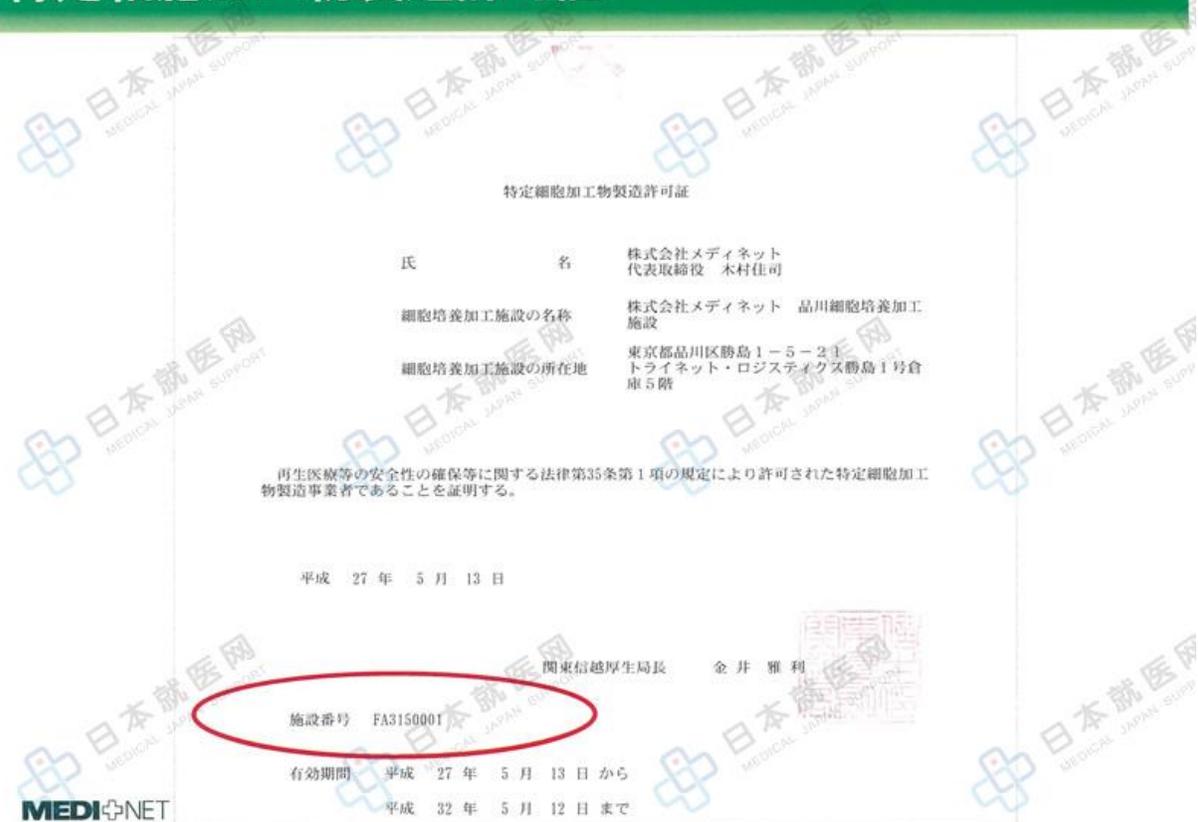
日本再生医疗的法律法规体系

- 2013年日本先后颁布了《促进再生医疗安全并迅速推进法》、《再生医疗安全确保法》和《医药品和医疗器械质量、有效性及安全性确保法》，大大缩短了再生医疗产品的审批时间，使日本成为最早将干细胞等再生医疗技术用于临床的国家。
- 同时，日本通过立法建立完备的再生医疗监管体系，根据风险高低对临床再生医疗技术进行分类审批，率先将再生医疗产品单列为第四类医疗产品，独立于药品、医疗器械及化妆品之外，并根据其自身生物特性建立专门审批制度，兼顾科学性、安全性和临床需要。

日本细胞治疗产品的临床管理指引



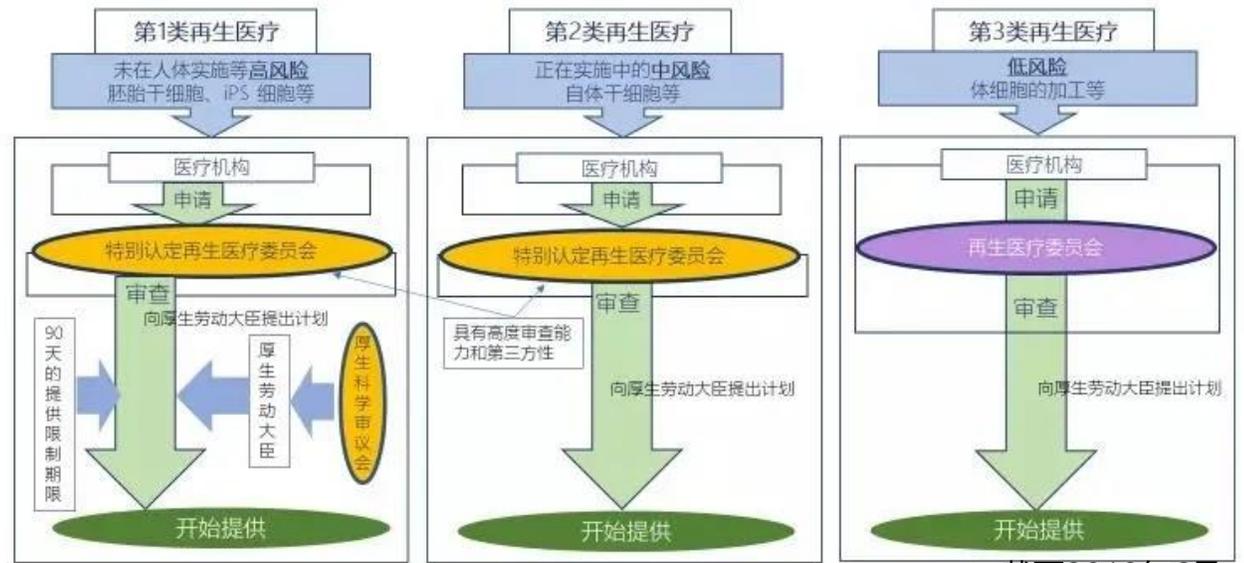
特定細胞加工物製造許可証



NK细胞疗法在日本应用较为广泛——法律制度及监管体系

采用风险评估的三级分层体系，将再生医疗技术分为三类：

- 第一类：高风险。指未在人体实施的胚胎干细胞、iPS细胞及其近似细胞、基因修饰细胞、异体细胞或外来基因细胞。需要“特别认定再生医疗委员会”、厚生科学审议会及厚生劳动大臣，三方共同讨论，决定是否批准。
- 第二类：中风险。指经过体外特殊处理已改变了原有生物特性的自体细胞疗法。无须厚生科学审议会参与，医疗机构通过“特别认定再生医疗委员会”的审查即可。
- 第三类：低风险。此类技术是指未经过体外特殊处理的自体细胞加工等，NK细胞过继性疗法属于此类。因风险较低，医疗机构只需通过“再生医疗委员会”的审查即可。



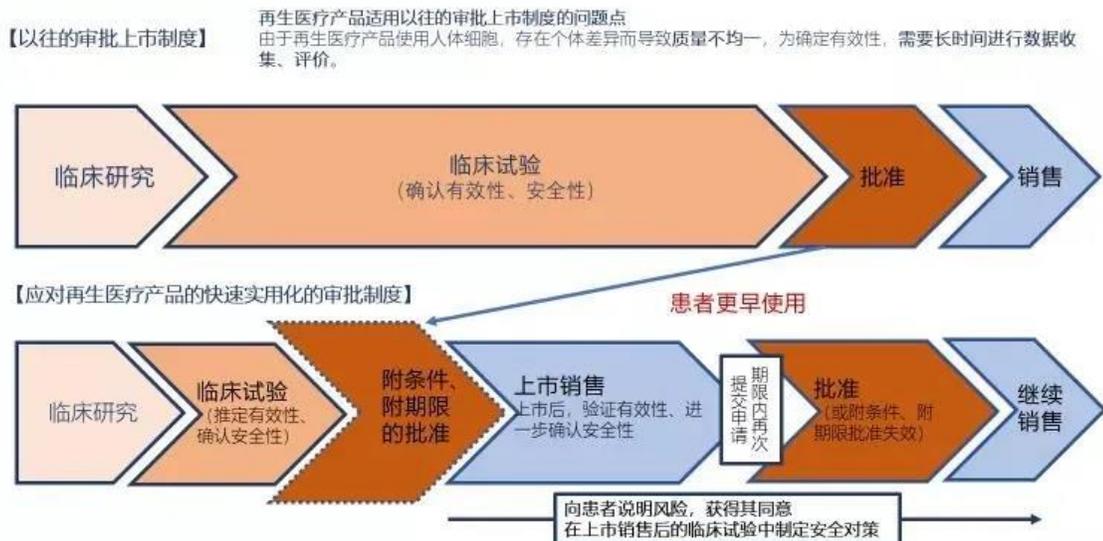
截至2019年6月

分类	产品例举	产品作用	要求	数量/个
低风险	加工体细胞	利用患者的细胞进行治疗，发挥细胞自身的治疗作用	由认定再生医疗等委员会进行审查，由申请者向日本厚生劳动省大臣提交临床试验计划	3373
中高风险	成体干细胞(SSCs)、胚胎干细胞(ESCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)	利用患者的细胞进行治疗，但发挥的是细胞其他的治疗作用	医疗机构需要向日本厚生劳动省指定的专门委员会申请研究许可	337
I类高风险	基因编辑细胞、来自他人的细胞	利用高风险来源细胞进行治疗	专门委员会的评估，且日本厚生劳动省会在90天内咨询健康科学委员会，根据健康科学委员会意见作出判断	0

附条件、期限的审批上市制度

- 《医药品和医疗器械质量、有效性及安全性确认法》不再将再生医疗产品归类为药品，而将其单独设定为除药品、医疗器械、化妆品外的第四类医疗产品，并建立了专门的上市审批制度。
- 不同于普通药品获批流程，快速审批制度只要临床试验能够证明再生医疗产品的安全性，并推测产品具备有效性，就能获得批附条件、附期限的批准，获批后可以在具备一定专业人员及设施条件的医疗机构中给患者使用。

应对再生医疗产品实用化的附条件、期限的审批上市制度



针对再生医疗的医疗保险与救济制度

- 日本实行全民医疗保险，传统的就医、诊疗都属于社会保险的范围。对于再生医疗的费用承担，处在不同阶段的再生医疗社保覆盖度不同。获得限制性批准上市的再生医疗产品即列入《国家医保药品名录》或《国家医保医疗材料名录》中，享受国家健康保险报销。
- 日本为再生医疗建立了不同的救济机制，对患者因治疗产生的健康损害进行赔偿。

审批路径

- ❖ 日本政府对于细胞治疗产品的技术和产品实行分开管理。
- ❖ 再生医学产品的临床试验根据申请目的分为2种（**双轨制**）：
 - 注册试验**：以产品上市许可为目的，申请人一般为制药企业，需要向PMDA提交临床试验申请
 - 临床研究**：以医生在医疗机构中给患者施用医疗产品作为研究目的，新技术或新疗法的科学和伦理方面研究以及申请表格只需要提交给临床试验机构的评审委员会，由日本厚生劳动省监管。
- ❖ 一般而言，在企业提交上市许可申请后，PMDA会依据现有的科技水平对再生医疗产品的质量、有效性、安全性进行审评，采用**30天备案制**，30天内如PMDA不发信，则视为批准申请。

海外研发进度领先的NK细胞疗法企业一览

海外细胞疗法领先产品一览

研发公司	药物	基因改造	临床编号	期数	适应症	描述
Celularity	CYNK-001	否	NCT04309084	I/II	胶质瘤, AML, 多发性骨髓瘤	来自CD34+胎盘细胞的异体基因未修饰NK细胞
	CYNK-101	CD16VP	NCT05207722	I/II	HER2+ 胃/胃食管腺癌	来自CD34+胎盘细胞的异体基因NK细胞, 具有高亲和力和抗切割性 (CD16VP)
赛诺菲/Kiadis	K-NK002	否	NCT04395092	I	高危AML或MDS	HLA同源匹配的单倍体NK细胞
武田制药/ MD安德森	TAK-007	CAR-CD19	NCT05020015	II	B细胞 NHL	脐带血来源的NK细胞, 表达CAR-CD19, IL-15和 caspase 9诱导性安全开关
ImmunityBio/ NantKwest	haNK	NK-92	NCT03853317 NCT03563144 NCT03554109 NCT03574649	II	默克尔细胞癌, 三阴乳腺癌, 晚期胰腺癌, 非小细胞肺癌	工程改造后表达高亲和力CD16受体并表达CAR
	PD-L1 t-haNK	PD-L1+CD16	NCT04390399 NCT03228667	II	胰腺癌, 实体瘤	在t-haNK基础上靶向PD-L1
Fate Therapeutics	FT576	iPSCs	NCT05182073	I	多发性骨髓瘤	CAR-BCMA, 基因敲除掉CD38, 新型高亲和力158V、不可切割的CD16 Fc受体
Nkarta	NKX101	CAR-NKG2D	NCT04623944	I	R/R AML, 高危MDS	靶向癌细胞上表达NKG2D配体的同种异体CAR-NK细胞
	NKX019	CAR-CD19	NCT05020678	I	R/R B细胞瘤	靶向CD19的同种异体CAR-NK细胞

复发或难治(R/R), 急性髓系白血病(AML), 非霍奇金淋巴瘤(NHL), 骨髓增生异常综合征(MDS)

四、国内NK细胞疗法的代表企业

国内细胞疗法领先产品一览			
企业	研发方向	成立时间	地点
已经进入临床I期			
英百瑞	CAR-raNK	2014	杭州
先博生物	iPSC CAR-NK	2019	上海
重庆精准生物	CAR-NK	2016	重庆
国健呈诺		2019	北京
优凯瑞		2019	杭州
尚未进入临床阶段			
阿思科力	CAR-NK	2013	苏州
传奇生物		2014	南京
科济生物		2014	上海
恒润达生		2015	上海
景达生物		2015	上海
天科雅		2017	广东
荣谷生物		2018	杭州
星奕昂		2021	上海
河络新图	iPSC CAR-NK	2021	南京
济因生物		2021	深圳
昕传生物		2021	北京
艾凯利元/普米斯生物		2021	苏州
启函生物	iPSC Super NK	2017	杭州
百济神州/Shoreline	基因修饰iPSC NK	2011	北京
恩凯赛药	PBMC-、NKR-、Bi-NKR/CAR-NK	2020	上海
贝斯生物	基因修饰NK	2021	珠海

济民医疗 —— 公司介绍

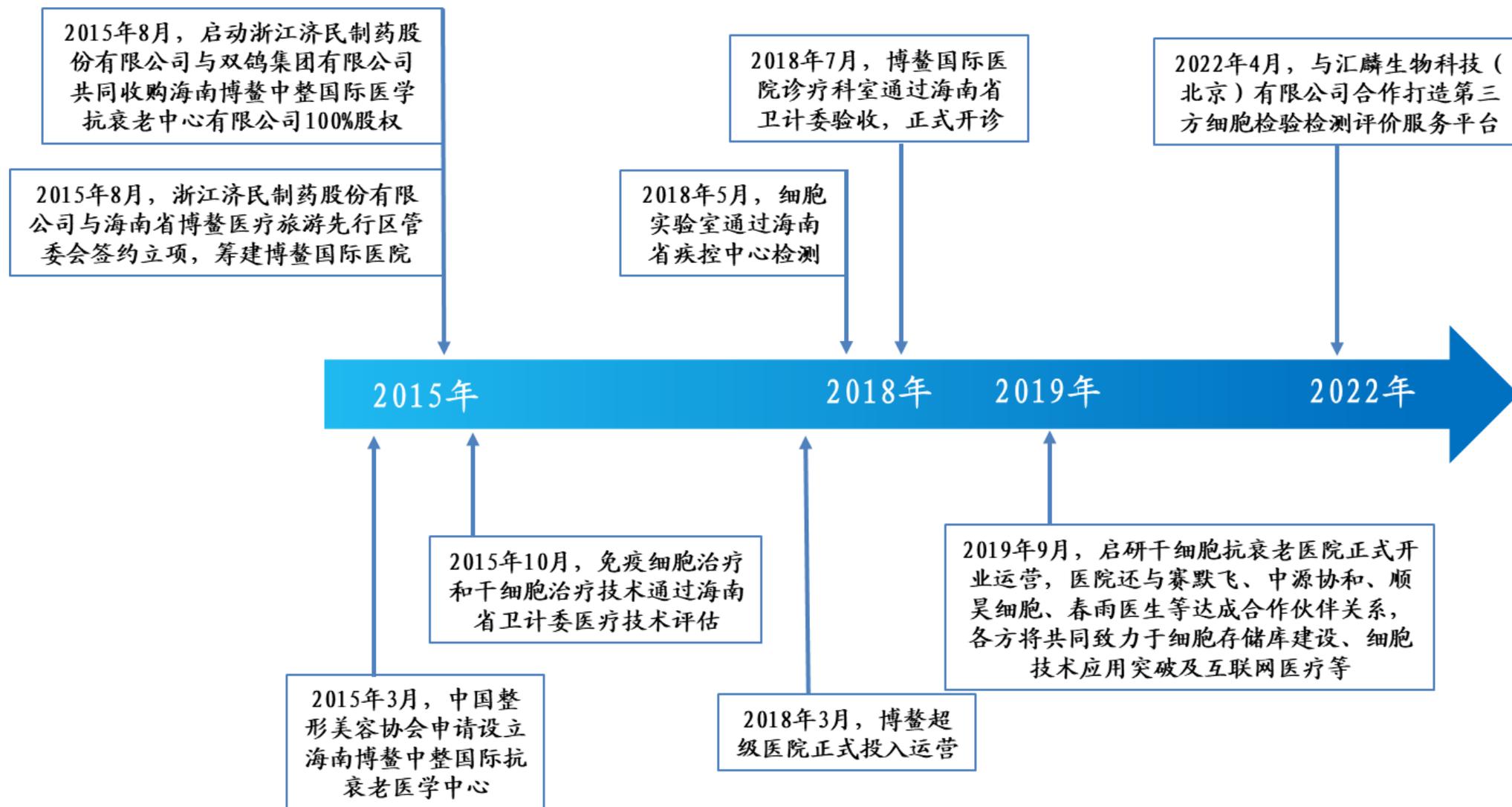
- **济民医疗**主营业务目前分为三大板块：药品、医院大健康、医疗器械。**博鳌国际医院**是公司旗下一家集医疗、教学、科研、预防、保健、康养为一体的三级综合性医院，医院位于海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区。
- **博鳌国际医院主要业务：**
- **肿瘤精准治疗：**
 - 通过日本CanTect癌症风险评估、ctDNA检测技术、MicroRNA检测技术，以功能医学检查和基因组学检查为核心为患者提供超早期筛查，消除肿瘤致病因素。
 - 通过以PET-CT为核心的检查手段，为患者提供肿瘤早期诊断，并予以NK-ODA therapy早期治疗，通过日本CanTect癌症风险评估、ctDNA检测技术等评估治疗效果，及时调整治疗方案。
 - CTC循环肿瘤细胞检测通过血液检测鉴定异常细胞是否存在癌细胞特有的蛋白（肿瘤标志物）、染色体异倍体等异常情况，从而有效判断身体状况，早期发现肿瘤踪影。
 - NK+anti-PD1/CTLA4防复发治疗。
 - 充分利用先行区特许药械政策，引进靶向药、特效药结合免疫治疗，为肿瘤患者提供综合诊治。
- **抗衰老与健康管理中心：**采用日本十几年抗衰老国际应用经验，严格遵循日本SOD，小田治範院长独有的日本专利培养液，全程无异种血清、无抗生素，细胞安全性高、活性高。
- **再生医学、医疗美容中心、健康体检评估中心**

博鳌国际医院自体NK细胞的技术优势



- **博鳌医院：**配备一系列先进的实验设备，可以实现各种细胞制剂的制造、患者基因检测等多项高新技术研究与开发。
- **国际再生医学研究中心：**配备了干细胞实验室、免疫细胞实验室、分子诊断实验室、基因诊断实验室及微生物实验室；建设了4大核心技术平台，分别为**细胞存储中心**、国际标准的**细胞制备中心**、**细胞治疗临床研究中心**、**干细胞与再生医学技术转化中心**。具备自行培养NK细胞与干细胞等技术要求。
- **团队人才：**截至2019年底，共引进23名外籍专家，其中包含3名诺贝尔获奖者、5名院士。王苏鸣为首席科学家（获得多项国际发明专利，包括NK技术、循环肿瘤细胞检测技术）；小田治范为院长（国际上最早从事生物免疫技术理论研究和临床运用的专家）。

济民医疗(SH:603222)——公司发展里程碑事件



公司介绍

产品	适应症	IIT/IIIS	临床前	临床I期	临床II期	NDA
pCAR-19B	急性淋巴细胞白血病 (3-21岁) 急性淋巴细胞白血病 (22-70岁)	■	■	■	■	■
C-4-29	多发性骨髓瘤 肾细胞癌	■	■	■	■	■
C-13-60	实体瘤	■	■	■	■	■
C-13-90	实体瘤	■	■	■	■	■
D-2-27	急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤	■	■	■	■	■
UCAR-T	急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤	■	■	■	■	■
UCAR-NK	急性髓系白血病	■	■	■	■	■



精准生物是一家致力于基因与细胞技术创新和商业化应用的先进生物科技企业。

专项技术 (平台) 介绍

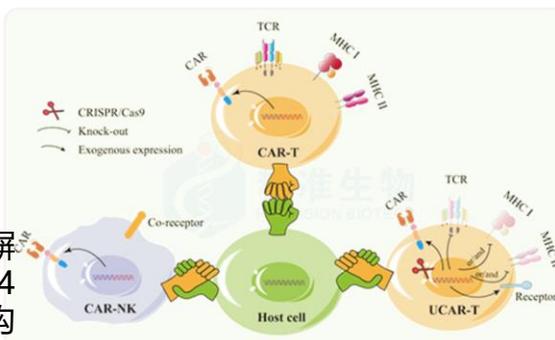
公司在研项目10余项，覆盖常见血液肿瘤、实体肿瘤和通用型CAR多条产品线，采用UCAR-T/NK、PrecisionCAR、PRIMECAR®、RESCAR®、PhiCAR®和HyeCAR™工艺等设计策略。

UCAR-T/NK / 方便快捷，均一性高

C-1-144 C-2-90 U-1-2 C-35-X

领先的LstCAR通用CAR-T解决方案；独特的CAR-NK载体设计，高效的NK转导和体外扩增，打造方便快捷，高均一性的通用型CAR细胞产品。

精汲取了NK细胞天然免疫受体的结构特征，摒弃了传统CAR结构中的CD3ζ组件，利用NKp44的跨膜域和CD137、DAP10的胞内功能域，构建了更适合NK细胞信号通路的创新CAR结构。



NK产品的临床进展

合作	产品	临床	适应症	人数	设计
中国陆军军医大学重庆新桥医院	靶向CD19的CAR-NK	NCT04639739 I期	R/R NHL	9人	"3+3"

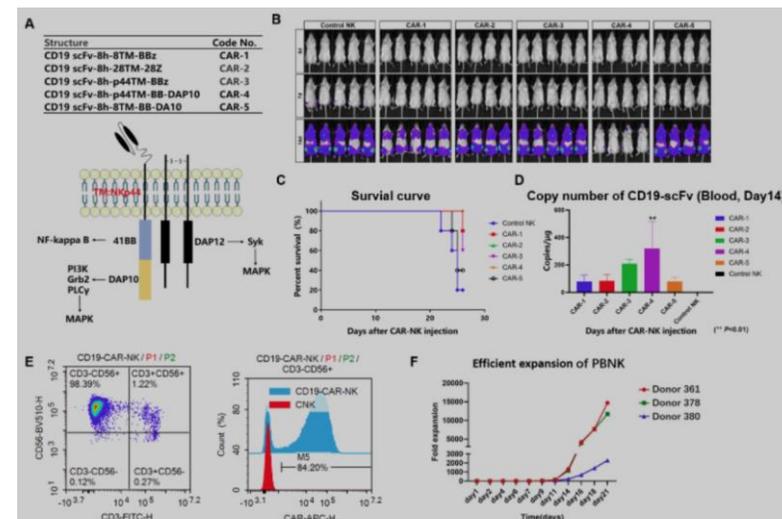


Figure 1. The anti-tumor efficacy of CD19-CAR-NK in vivo. A, the CAR structures for testing in vivo (top), the schematic diagram of CAR-4 (bottom). B, NCG mice were inoculated by intravenous injection with 1e6 CD19(+) NALM6 cells expressing fire-fly luciferase then received a single dose of 6e6 CAR-NK cells. Tumor burden was determined by weekly bioluminescence imaging (BLI). C, Kaplan-Meier survival analysis of NALM6-bearing mice. D, mouse PB was collected at the indicated time point and analyzed via qPCR. E left, the percentage of NK in CD19-CAR-NK; E right, the positive rate of CD19-CAR-NK was detected with an anti-CD19-scFv specific monoclonal antibody. F, the proliferation curve of PBNC.

细胞源：外周血

精准生物新的现货性CAR-NK平台中，用独特的NK.affi-LV vector可高效的将外源基因导入NK细胞，并保证外源基因高效稳定表达，用NK.affi-LV (MOI=3) 转导时，CAR的阳性率可以达到80%以上，并在体外和体内保持稳定。CAR-NK阳性率稳定在50%以上。此外NK.affi-LV vector的外源基因装载量可达到4,300 bp以上，已成功用于3-4个外源基因的同时导入，拥有更强复杂场景的应用能力。

临床前研究显示，该CAR结构修饰的NK细胞在体内药效方面显著优于经典的CD137+CD3ζ的胞内信号组合；在体内存续方面，在无需额外外源因子辅助的条件下，相比于经典结构的CAR-NK，新的CAR-NK体内扩增功能提升了两倍以上。

英百瑞 —— 公司介绍

IMBIORAY

— 英百瑞 —

- 英百瑞成立于2014年，从事肿瘤和免疫类疾病的治疗；2016年专注于创新型通用现货CAR-NK细胞疗法的开发。创始人兼CEO苗振伟博士，拥有多年的工业界药物研发经验，在多家纳斯达克上市公司担任要职，曾担任 Enanta公司首席科学家， Ambrx公司的资深化学总监， Sorrento公司首席技术官，成功推动多款重磅产品进入临床和获批上市。
- 2022年3月1日，公司完成2.3亿人民币A轮融资，推动其 First-in-Class现货型同源异体CAR-NK和NK细胞治疗药物进入到临床阶段。
- 平台：针对实体肿瘤的非基因修饰方法的CAR-raNK细胞疗法

NK产品的临床进展

产品	靶点	细胞源	临床	人数
IBR733细胞注射液	5T4	外周血	NCT05137275, I期	56人
IBR854细胞注射液	CD33/CLL1	外周血	NCT05215015, I期	18人

- 英百瑞产品管线拓展至13个，目前已有2个产品获得IND受理。
- **IBR733**：英百瑞自主研发的一款全球创新的CD33/CLL1双特异抗体与NK细胞复合偶联的产品，其产品结构和治疗方法均为国际首创。已有的研究者发起的临床试验（IIT）结果显示，IBR733注射液疗效显著且非常安全，将为AML患者带来新的希望。
- **IBR854**：英百瑞自主研发的一款创新的5T4抗体与NK细胞复合偶联的产品，该产品的核心构造是将靶向肿瘤抗原5T4的特异性抗体通过linker与同种异体的NK细胞进行共价偶联。

先博生物 —— 公司介绍



专注于研发基于CAR的细胞治疗，包括创新研发现货型CAR-NK和BiTE CAR-T细胞治疗产品。2019年在美国波士顿成立，2020年在浦东完成GMP设备建设，2021年从先声药业剥离后开始独立运营。

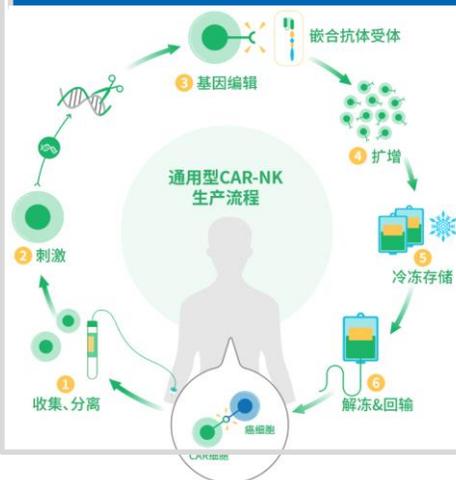
产品种类	产品	靶点	适应症	研发	临床前	IND	临床I期	临床II期
CAR-NK	SNC103	CD19	B细胞肿瘤	████████████████████				
	SNC112	BCMA GPRC5D	多发性骨髓瘤	██████████				
	SNC104	待公布	血液瘤	██████████				
	SNC113	待公布	实体瘤	██████████				
	SNC115	待公布	实体瘤	██████████				
CAR-T	SNC109	Hw2, IL13Rα2 EGFR, EGFRvIII	胶质母细胞瘤	████████████████████				
	SNC102	BCMA	多发性骨髓瘤	████████████████████				

NK产品的临床进展

产品	靶点	临床	适应症	人数
CAR-NK	CD19	NCT04796675, I期	R/R血液瘤	27人

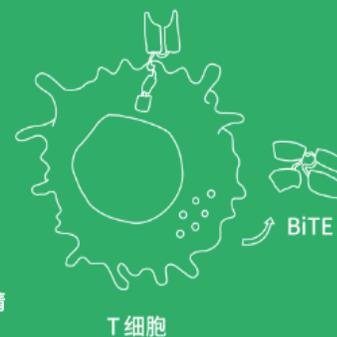
- 2022年7月，先博生物通用型CD19 CAR-NK疗法的安全性、有效性已得到初步临床验证。首例复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者，在接受低剂量单次输入28天后，PET肿瘤评估提示多处病灶明显缩小甚至消失，治疗方案效果显著。根据国际通用疗效判断的Lugano标准，疗评判定为CMR（完全代谢缓解）。
- 在2022年12月的美国血液学会年会上，先博生物公布针对多发性骨髓瘤的候选药成果——双靶点通用型BCMA/GPRC5D CAR-NK，引发业界关注。
- 2023年针对实体瘤的CAR-T产品进行案例申报和临床 I 期试验

专项技术（平台）介绍



NK 细胞产品技术平台

- 创新CAR设计保证了体内持久性和CAR NK细胞的功能
- 成熟的外周血采血筛选标准体系，保证了治疗环节高效和稳定性
- 优越的CAR表达和细胞扩增表现
- 丰富的基因编辑手段，严格把控iPSC-NK平台，强化了治疗靶点的精准性，和NK细胞的持久性



BiTE CAR-T 平台

- 在单独的T细胞基因编辑过程中结合了多个CAR和BiTE
- 解决实体瘤免疫治疗的关键性壁垒，如抗原逃逸和异质性
- 修正引导非特异性T细胞靶向肿瘤

优凯瑞 —— 公司介绍



➤ 优凯瑞成立于2019年，位于杭州。是由瑞典、新加坡等海外科学家为核心团队创立的高科技医药公司。优凯瑞致力于靶向性抗肿瘤的细胞药物的研发、转化及应用，以原创性和持续性的研发创新为核心驱动力，专注于建立新一代非病毒方法的免疫治疗平台，高效地产业化尖端抗肿瘤细胞药。

代号	适应症	药品研发	IIT验证性临床	IND
N01	急性髓细胞白血病(AML)	已完成	进行中	
N02	急性淋巴细胞白血(ALL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)	临床前	2021H2	
N03	多发性骨髓瘤 (MM)	临床前	2021H2	
N04	胃癌	临床前	2021H2	
T01	卵巢癌	已完成	进行中	
T02	结直肠癌	已完成	进行中	

NK产品的临床进展

- 2021年11月宣布，在河北燕达陆道培医院开展的CAR-NK临床研究项目取得重要突破。
 - 首例复发难治性急性髓系白血病 (r/r AML) 患者在输注CAR-NK细胞30天后骨髓形态报告显示：患者骨穿形态未见异常，流式残留为0%，达到完全缓解。
 - 患者未出现细胞因子释放综合征 (CRS)、CAR相关脑病、移植物抗宿主病(GvHD)等不良反应；仅出现轻微皮疹。

国内近年NK细胞疗法的相关政策汇总

纵观我国关于细胞治疗的政策发展历程，我国在细胞治疗领域制定了一系列重要的政策和法规，在不同时期的政策基调虽然整体来看是稳步推进，大力支持的，但是在各个阶段的侧重点也有所不同，主要可分为三个阶段：

1. 上世纪90年代至2008年，政策开始大力支持细胞治疗研究，监管较为宽松。
2. 2009年~2012年，细胞治疗政策上强调安全，政策导向以稳妥为主。
3. 2015~2019年，包括干细胞和免疫细胞在内的细胞治疗发展总体上进入快车道，政策上大力促进。

发布时间	单位	政策名称	主要内容
2022年10月	药监局、食品药品审核查验中心	《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》	对细胞治疗产品生产、质量监管的法规和技术标准要求逐步完善和提升
2022年1月	全国人大常委会	《十四五医药工业发展规划》	重点开发细胞治疗和基因治疗药物等新型生物药的产业化制备技术
2021年2月	NMPA药品审评中心	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》	对免疫细胞治疗产品的开发做了规范
2020年9月	国务院	《关于印发北京、湖南、安徽自由贸易试验区总体方案及浙江自由贸易试验区扩展区域方案的通知》	明确自贸区内可开展跨境远程医疗等临床医学研究，区内医疗机构可根据自身技术能力，按照有关规定开展干细胞临床前沿医疗技术研究项目。支持开展免疫细胞、干细胞等临床前沿医疗技术研究项目。
2019年3月	国家卫健委	《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)》	表明对体细胞临床研究进行备案管理，并允许临床研究证明安全有效的项目经过备案在相关医疗机构进入转化应用。
2018年9月	中国医药生物技术协会	《嵌合抗原受体修饰T细胞(CAR-T细胞)制剂制备质量管理规范》	适应中国CAR-T细胞治疗产业发展需要，加强CAR-T细胞制剂制备质量管理，促进行业自律
2018年1月	国家知识产权局	《知识产权重点支持产业目录(2018年本)》	将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗等明确列为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一
2017年6月	科技部发改委、工业和信息化部、卫计委、体育总局、药监局	《“十三五”健康产业科技创新专项规划》	明确将干细胞与再生医学、肿瘤免疫细胞治疗、CAR-T细胞治疗等新型诊疗服务列为发展的重点任务，规划中还明确要求加快干细胞与再生医学的临床应用
2017年1月	国家发改委、科技部、工业和信息化部	《“十三五”生物产业发展规划》	培育符合国际规范的基因治疗、细胞治疗和免疫治疗等专业化服务平台，加快发展细胞治疗和免疫治疗等多个热门领域，从而推进个体化细胞治疗的标准化和规范化

五、风险提示

➤研发进展不及预期

公司在产品研发中由于公司战略改变导致项目改变，临床实验过程中由于患者入组缓慢等因素导致研发进展不及预期。

➤政策环境变化不及预期

国家卫健委、药监局在细胞疗法政策制定过程中不及预期导致的细胞治疗行业景气度变化。

➤成本控制不及预期

目前细胞治疗成本相对较高，价格较高可能影响相关产品市场放量，未来企业在成本控制方面进度不及预期。

➤商业化进展不及预期。

产品上市之后商业化进展如进院、临床使用、销售不及预期。

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“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，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，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。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号
邮政编码：215021

传真：（0512）62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园



前沿报告库是中国新经济产业咨询报告共享平台。行业范围涵盖新一代信息技术、5G、物联网、新能源、新材料、新消费、大健康、大数据、智能制造等新兴领域。为企业事业单位、科研院所、投融资机构等提供研究和决策参考。



扫一扫免费
获取海量报告

