

方正证券研究所证券研究报告

行业专题报告

行业研究

生物医药行业

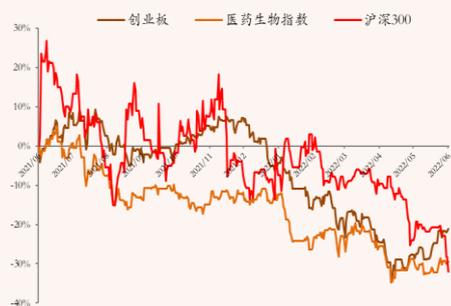
2022.06.22/推荐

分析师：唐爱金
 登记编号：S1220521010002
 联系人：宋丹

重要数据：

上市公司总家数	465
总股本(亿股)	3757.11
销售收入(亿元)	24055.86
利润总额(亿元)	2772.08
行业平均 PE	36.01
平均股价(元)	32.33

行业相对指数表现：



数据来源：wind 方正证券研究所

相关研究

前沿生物事件点评：新冠小分子药物 FB2001 获批开展 II/III 期国际多中心临床试验，I 期结果显示安全性和耐受性良好-20220429

君实生物 2021 年报点评：PD-1 大适应症拓展进入收获期，新冠小分子 III 期临床顺利推进-20220402

事件点评-MPP 授权全球 35 药企仿制辉瑞新冠药，产业链增量有望继续扩大-20220318

前沿生物-事件点评-新冠治疗药物国内临床 I 期桥接试验获批，疫情反复全球治疗药物需求旺盛-20211214

奥密克戎全球肆虐，新冠口服药补齐抗疫最后一块拼图：截至北京时间 2022 年 6 月 13 日，全球累计确诊新冠肺炎病例 5.4 亿例，累计死亡病例 633 万例。全球单日新增确诊病例 34 万例，新增死亡病例 635 例。法国，中国台湾地区，澳大利亚，意大利，美国为单日新增确诊数最多的 5 个国家/地区。国内自 3 月 1 日以来的疫情从病情来看，以轻型和无症状为主，占比 95% 以上，重症，包括重型和危重型的占比不到 0.1%。目前全国新增本土感染者人数已经降至 100 例以下，但局部地区仍有小幅波动。中国第九版诊疗方案明确轻症集中隔离，可服用中和抗体安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法和新冠口服药 Paxlovid 进行治疗。相比于中和抗体，新冠口服药具有以下优势：①可以自行居家服用，避免医院场景交叉感染；②靶点保守，对病毒变异株仍然有效；③可以常温存储运输，快速实现全球分发；④成本远低于中和抗体。我国新冠口服药蓄势待发，实现自主可控指日可待。

全球已有多款新冠口服药上市，以 RdRp（RNA 依赖的 RNA 聚合酶）和 3CLpro（3CL 蛋白酶）靶点为主：①莫努匹韦（Molnupiravir）—全球首个上市的新的小分子口服药物（RdRp 抑制剂）：可将非住院患者住院和死亡风险降低 30%-50%，目前已在美英日等 30 多个国家上市销售。②奈玛特韦片/利托那韦片（Paxlovid）—疗效惊艳，可使住院或死亡的风险降低了 89%，目前已在美、欧、中、日等全球 60 多个国家 EUA，辉瑞预计 2022 年 Paxlovid 的销售收入可达 220 亿美元。③S-217622—可单独使用的口服 3CL 蛋白酶抑制剂，由盐野义公司研发，IIb 临床试验结果显示治疗的第四天（第三次给药后）病毒滴度阳性的患者比例减少了约 90%，已在日本申报上市。

国内进展最快的口服新冠小分子药物已完成临床 III 期，有望近期上市：

①VV116—君实生物与旺山旺水合作开发的 RdRp 抑制剂，已获得乌兹别克斯坦 EUA，头对头辉瑞 Paxlovid 的多中心、单盲、随机、对照 III 期临床试验用于轻中症患者已达到临床终点，正在上市申请阶段。②阿兹夫定—真实生物开发的广谱抗病毒药物，HIV-1 适应症已获批上市，新冠适应症正在上市申请阶段。③普克鲁胺—开拓药业研发的 AR 拮抗剂，已获得多个发展中国家 EUA，美国 III 期临床试验未达到主要终点。④FB2001-前沿生物与上海药物所合作开发的注射用新冠 3CLpro 抑制剂，国际多中心 II/III 期。⑤先声药业与上海药物所研发的 3CLpro 抑制剂已在 2022 年 6 月 1 日完成临床 I 期，轻中症治疗与密接预防两项 II/III 期临床研究已快速启动，为国内进展最快的 3CL 口服抑制剂。⑥SHEN26—科兴制药与安泰维合作研发的 RdRp 抑制剂，目前处于临床前阶段。

按照目前国内新冠口服药的研发进度，2023 年将是国产新冠口服药的上市元年，在此前 2009 年 3-4 月，北美发现新的甲型 H1N1 流感病毒，引发了 21 世纪第一次流感大流行，疫情不到半年的时间迅速传遍全球。WHO 推荐各国储备的抗病毒药物需覆盖全国人口的 20%，美国在此次甲型 H1N1 流行期间抗病毒药物储备达 24%，而中国为 2%，墨西哥为 1%。那么假设我国分三年完成覆盖 10% 总人口的药物储备，2023-2025 年分别采购 3000 万人份，5000 万人份，6000 万人份，新冠口服药单价逐年下降，分别为 600 元/疗程，300 元/疗程，150 元/疗程，则市场空间约为 420 亿元。全球已上市的新的小分子特效药目前仅吉利德瑞德西韦，默沙东 Molnupiravir 和辉瑞 Paxlovid。按照 2022Q1 公布的数据及全年的预期，2022 年的全球销售额预计将达到 320-350 亿美元。如果按照 WHO 推荐各国储备的抗病毒药物需覆盖全国人口的 20%，保守预计欧美将持续采购

人口总数 20%数量的新冠口服药（欧美总人口数 10.76 亿），则总量达到 2.15 亿疗程，按 500 美元/疗程计算，则市场空间为 1075 亿美元。

风险提示：研发不及预期风险，放量不及预期风险，竞争加剧风险。

目录

1	奥密克戎全球肆虐，新冠口服药补齐抗疫最后一块拼图	5
1.1	全球新增病例仍处于较高水平，中国疫情防控形式依然严峻	5
1.2	中国第九版诊疗方案明确轻症集中隔离，可服用中和抗体和新冠口服药进行治疗	6
1.3	新冠口服药相比中和抗体优势明显，有望补齐新冠抗疫最后一块拼图	6
2	全球已有多款新冠口服药上市，中国亟待实现自主可控	7
2.1	全球上市的新冠特效药以 RdRp 和 3CL 靶点为主，辉瑞 PAXLOVID 和盐野义 S-217622 潜力大	8
2.1.1	瑞德西韦 (Remdesivir) —老药新用，吉利德开发的 RdRp 抑制剂 (静脉注射给药)	9
2.1.2	莫努匹韦 (Molnupiravir) —全球首个上市的口服新冠小分子药物 (RdRp 抑制剂)	9
2.1.3	奈玛特韦片/利托那韦片 (Paxlovid) —疗效惊艳，可使住院或死亡的风险降低了 89%	10
2.1.4	S-217622—可单独使用的口服 3CL 蛋白酶抑制剂，已在日本申报上市	11
2.2	国内进展最快的新冠小分子药物已完成临床 III 期，有望近期获批上市	12
2.2.1	VV116—RdRp 抑制剂，乌兹别克坦 EUA，已完成 Paxlovid 头对头临床 III 期	13
2.2.2	阿兹夫定—广谱抗病毒药物，HIV-1 适应症已获批上市，新冠适应症临床 III 期已完成	15
2.2.3	普克鲁胺—AR 拮抗剂，多个发展中国家 EUA，美国 III 期临床试验未达到终点	16
2.2.4	FB2001-注射用新冠 3CLpro 抑制剂，重症 II/III 期临床获批	16
2.2.5	SIM0417(SSD8432)-口服新冠 3CLpro 抑制剂，轻中症治疗与密接预防 II/III 期临床获批	16
2.2.6	SHEN26—科兴制药与安泰维合作研发的 RdRp 抑制剂	17
2.2.7	国内其他新冠小分子口服药项目	17
3	预计我国新冠小分子药物市场空间超 400 亿元，全球超千亿美元	17
4	风险提示	18

图表目录

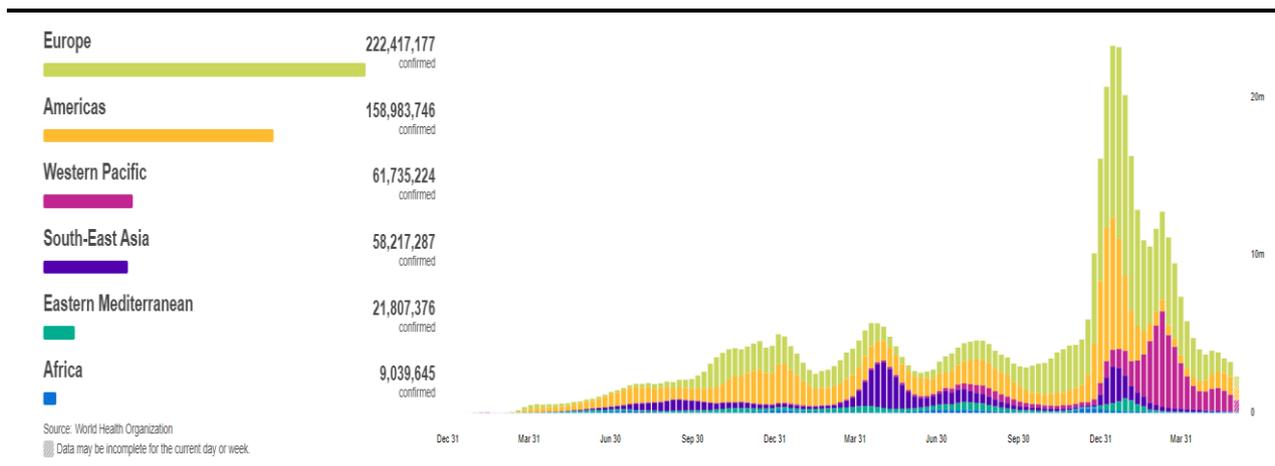
图表 1:	全球各地区每周新冠阳性患者确诊病例.....	5
图表 2:	美国 7 日平均新增新冠确诊人数	5
图表 3:	全国（不含港澳台地区）每日新增确诊和新增无症状感染病例.....	6
图表 4:	我国新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）	6
图表 5:	新冠口服药相比中和抗体优势明显，有望补齐新冠抗疫最后一块拼图.....	7
图表 6:	RdRp（RNA 依赖的 RNA 聚合酶）和 3CLPRO（3CL 蛋白酶）为新冠药物的理想靶点	7
图表 7:	美国已上市的 3 款新冠小分子药物	8
图表 8:	瑞德西韦及其代谢物的结构	9
图表 9:	PAXLOVID 较 MOLNUPIRAVIR 的分发量占比已达到 83%.....	10
图表 10:	S-217622 的结构及其合成路径	11
图表 11:	盐野义 S-217622 IIA 期临床试验结果，达到主要终点.....	11
图表 12:	盐野义 S-217622 IIB 期临床试验结果，达到主要终点.....	12
图表 13:	科技部支持的 5 个新冠小分子药物项目.....	13
图表 14:	VV116 的结构及其活性代谢成分.....	13
图表 15:	VV116 临床 I 期数据：口服吸收迅速，重复给药可维持有效抗病毒浓度	14
图表 16:	VV116 合成路径.....	15
图表 17:	阿兹夫定与克利霉素联用抗新冠机制.....	15
图表 18:	国内其他新冠小分子口服药项目	17
图表 19:	预计我国新冠小分子药物市场空间超 400 亿元.....	18
图表 20:	2022 年全球新冠小分子药市场规模为 320-350 亿美元.....	18

1 奥密克戎全球肆虐，新冠口服药补齐抗疫最后一块拼图

1.1 全球新增病例仍处于较高水平，中国疫情防控形式依然严峻

根据 worldometer 数据，截至北京时间 2022 年 6 月 13 日，全球累计确诊新冠肺炎病例 5.4 亿例，累计死亡病例 633 万例。全球单日新增确诊病例 34 万例，新增死亡病例 635 例。6 月 13 日数据，法国，中国台湾地区，澳大利亚，意大利，美国为单日新增确诊数最多的 5 个国家/地区，每日新增确诊人数分别为 7.9 万，5 万，2 万，1.9 万，1.6 万人。

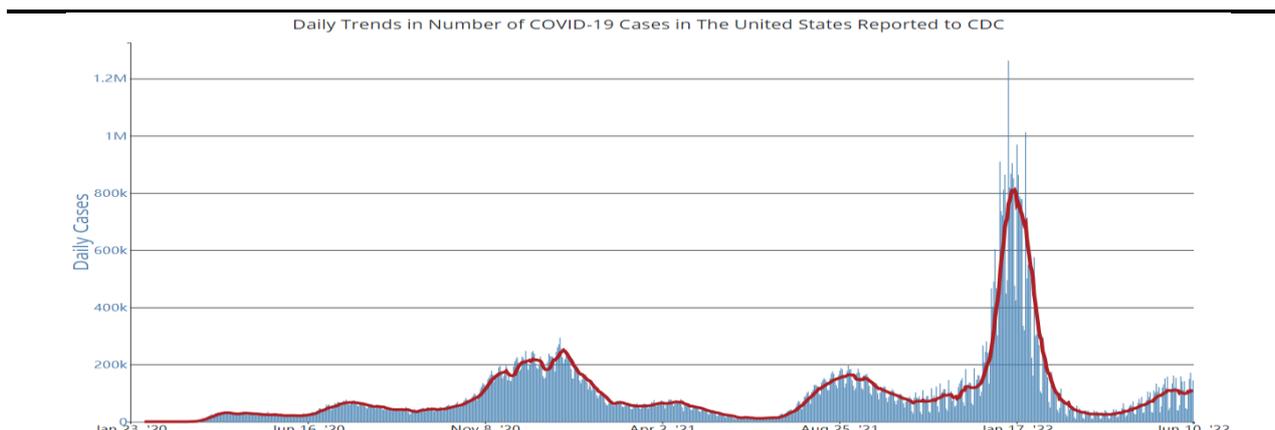
图表 1： 全球各地区每周新冠阳性患者确诊病例



资料来源：WHO、方正证券研究所（数据截止 2022.6.13）

据美疾控中心数据，5 月 14 日，携带奥密克戎 BA.4 和 BA.5 毒株的病例总数在美国尚不足 1%，而到 6 月 4 日，这一比率已高达 13%。耶鲁大学预测，这两种新变异株可能将在数周成为美国的主流毒株，全美将在今年暑期迎来第六波感染高峰。

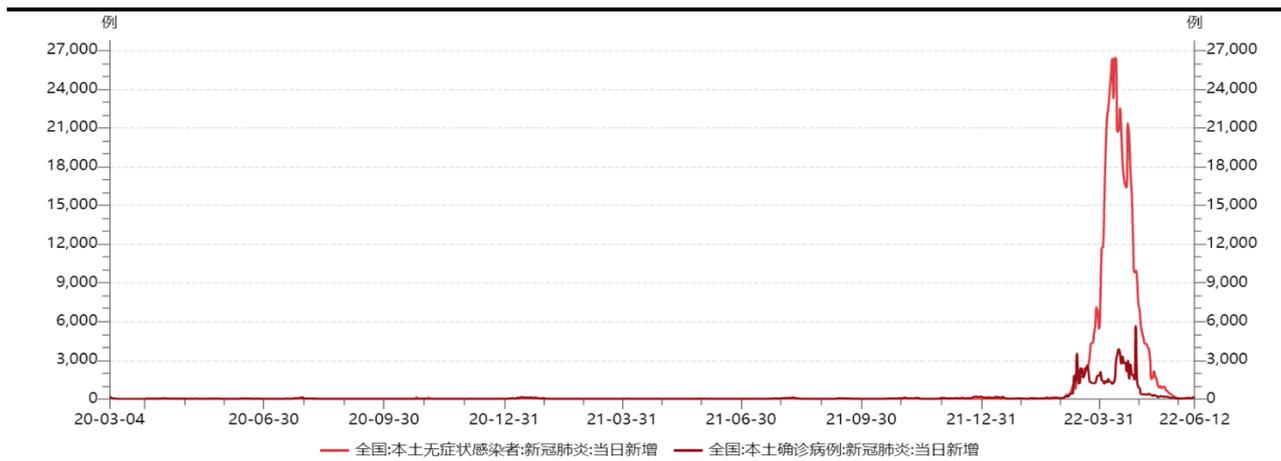
图表 2： 美国 7 日平均新增新冠确诊人数



资料来源：美国 CDC、方正证券研究所（数据截止 2022.6.13）

自 3 月 1 日以来，由奥密克戎传播导致的第四波疫情波及全国，总体呈现流行范围广、规模性疫情与散发疫情交织、外溢病例及续发疫情多发等特点。从病情来看，以轻型和无症状为主，占比 95% 以上。重症，包括重型和危重型的占比不到 0.1%。5 月 30 日以来，全国新增本土感染人数已经降至 100 例以下，但局部地区仍有小幅波动。6 月 12 日，全国新增本土新冠确诊病例 69 例，本土无症状感染者 74 例。

图表3： 全国（不含港澳台地区）每日新增确诊和新增无症状感染者例



资料来源：wind、国家和省市卫健委、方正证券研究所（数据截止 2022.6.13）

1.2 中国第九版诊疗方案明确轻症集中隔离，可服用中和抗体和新冠口服药进行治疗

2022年3月15日，国家卫健委和国家中医药管理局根据德尔塔、奥密克戎等变异毒株传播特点和病例特征，发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》，进一步完善了病例分类收治措施：针对轻型病例实行集中隔离管理；普通型、重型、危重型病例和有重型高危因素的病例应在定点医院集中治疗，其中重型、危重型病例应当尽早收入ICU治疗，有高危因素且有重症倾向的患者也宜收入ICU治疗。轻型和普通型以抗病毒治疗为主，目前CDE已批准辉瑞的新冠口服特效药Paxlovid和腾盛博药的中和抗体安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法。重型和危重型以免疫治疗为主。

图表4： 我国新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）



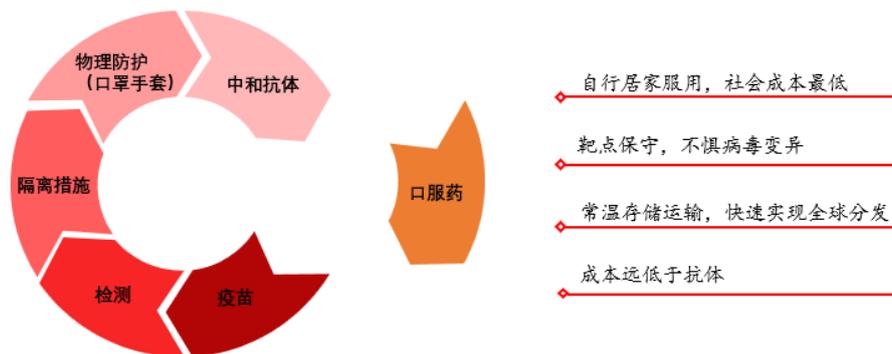
资料来源：国内新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）、方正证券研究所

1.3 新冠口服药相比中和抗体优势明显，有望补齐新冠抗疫最后一块拼图

回顾百年流感（1918-2020）历史，真正有效手段是“防+治”，国家卫健委专家梁万年认为疫情结束需要4个方面：①病毒变异变得越来

越弱；②疫苗更加有效，不仅仅是能预防重症和死亡，也可以预防感染，预防重症和死亡率的能力更高。③有特效药，除了现有的有效药物以外，出现更有效的药物，甚至是特效药，早期就可以把病情阻断。④国际上其他国家的疫情也在减轻，外防输入的压力变小等等。而当下我国新冠口服药蓄势待发，补齐新冠抗疫的最后一块拼图指日可待，相比于中和抗体，新冠口服药具有以下优势：①新冠口服药可以自行居家服用，避免医院场景交叉感染；②靶点保守，对病毒变异株仍然有效；③可以常温存储运输，快速实现全球分发；④成本远低于中和抗体。

图表5：新冠口服药相比中和抗体优势明显，有望补齐新冠抗疫最后一块拼图

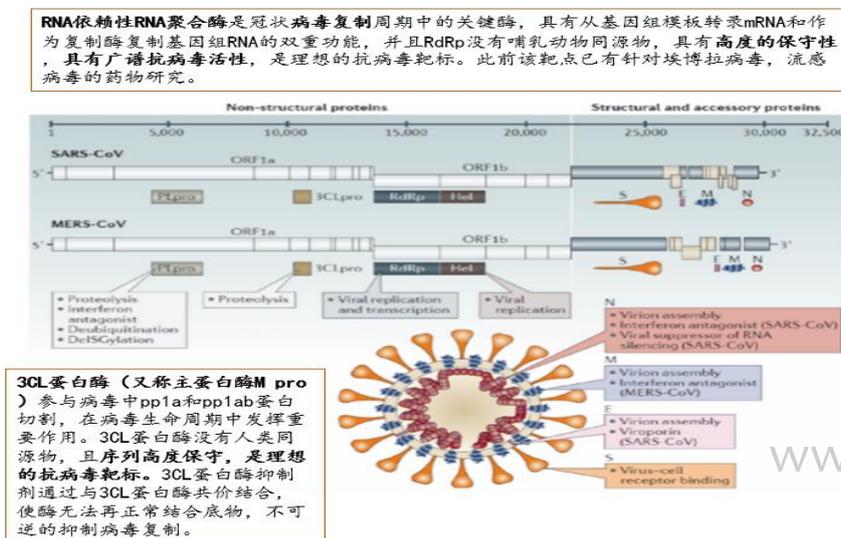


资料来源：新浪财经、方正证券研究所整理

2 全球已有多款新冠口服药上市，中国亟待实现自主可控

从冠状病毒的基因结构来看新药可能的靶点有蛋白酶，RNA 聚合酶，RNA 解旋酶，阻止病毒进入人体以及阻止病毒组装。目前研究得比较多的是 RdRp (RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 和 3CLpro (3CL 蛋白酶)，它们都比较保守，在病毒变异过程中，这些保守的蛋白变异不大。①RdRp 是冠状病毒复制周期中的关键酶，具有从基因组模板转录 mRNA 和作为复制酶复制基因组 RNA 的双重功能，并且 RdRp 没有哺乳动物同源物，具有高度的保守性，具有广谱抗病毒活性，是理想的抗病毒靶标。此前已有该靶点针对埃博拉病毒，流感病毒的药物研究。②3CLpro 作用于病毒进入宿主之后的初始复制阶段，与 S 蛋白相比，非药物诱导突变的概率低，高度保守，并且催化活性中心氨基酸序列与人类蛋白酶同源性低，降低了安全性风险。

图表6：RdRp (RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 和 3CLpro (3CL 蛋白酶) 为新冠药物的理想靶点

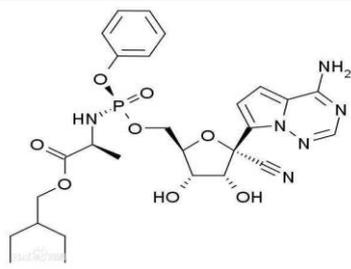
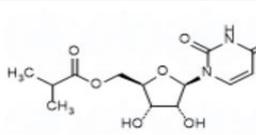
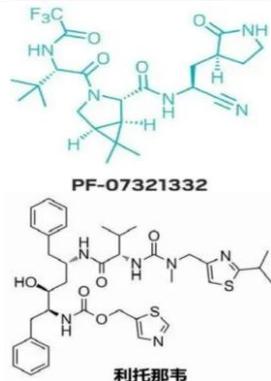


资料来源：Nature Reviews Drug Discovery、方正证券研究所

2.1 全球上市的新冠特效药以 RdRp 和 3CL 靶点为主，辉瑞 Paxlovid 和盐野义 S-217622 潜力大

目前美国已上市的新冠小分子特效药主要有 3 款，吉利德的瑞德西韦 (Remdesivir, 注射)、默沙东的莫努匹韦 (Molnupiravir, 口服) 和辉瑞的奈玛特韦片/利托那韦片 (Paxlovid, 口服)。盐野义的 S-217622 2022 年 2 月已在日本提交了上市申请, 预计年底获批上市。

图表 7: 美国已上市的 3 款新冠小分子药物

药品	瑞德西韦	Molnupiravir	Paxlovid
药企	吉利德	默沙东	辉瑞
结构式			
靶点	RdRp 抑制剂	RdRp 抑制剂	3CLp 抑制剂
临床数据	<ul style="list-style-type: none"> 中国一项临床未达到终点; 2020/10 一项 III 期临床试验结果显示接受瑞德西韦治疗的住院患者平均恢复时间快了 5 天 (主要终点是至第 29 天的临床恢复时间); 2021/9, 一项招募 562 名新冠高危患者的全球 III 期双盲对照试验中, 在发病早期注射瑞德西韦能够降低该人群住院几率达 87%。 	<ul style="list-style-type: none"> 2021/10 III 期临床中期结果, 非住院患者住院和死亡风险降低了 50%。 11 月针对所有受试者 (n=1433) 的数据显示住院和死亡风险降低了 30%。 	<ul style="list-style-type: none"> II/III 期临床结果表明与安慰剂相比, 在症状出现的 3 天内, PAXLOVID 使因任何原因住院或死亡的风险降低了 89% 暴露后预防临床试验失败 治疗标准风险轻症患者的 EPIC-SR 研究未达到主要临床终点
上市时间	2020/5 日本; 2020/7 欧盟; 2020/10 美国; 印度, 澳大利亚等近 50 多个国家用于 COVID-19 重症住院患者	2021/11 英国, 美国; 截止 2022Q1 在全球 30 多个国家进行销售	2021/12 美国; 2022/1 欧洲; 2022/2 中国; 截止 2022Q1 在全球 60 多个国家 EUA
适应症	1) 欧盟: 需要补氧、伴有肺炎的 COVID-19 成人和青少年 (年龄 ≥ 12 岁) 患者以及不需要补氧、有升高的风险发展为严重 COVID-19 的成人患者 2) 美国: 有进展为重症高风险因素的轻中度非住院患者以及住院患者	轻至中度 COVID-19 成人患者且至少有一个进展严重疾病的风险因素 (具有胚胎毒性, 不建议怀孕期间服用)	发病 5 天以内的轻型和普通型且伴有进展为重症高风险因素的成人
价格/疗程	3120 美元	700 美元	530 美元/欧美; 2300 元/中国
销售额	2021 年 55.65 亿美元, 2022Q1 15 亿美元	2021 年 9.52 亿美元, 2022Q1 32 亿美元, 2022 年预期收入 50-70 亿美元	2022Q1 14.7 亿美元, 2022 年预期收入 220 亿美元

资料来源: 维基百科、健康界、新浪医药、生物谷、吉利德、默沙东、辉瑞公司年报、方正证券研究所等

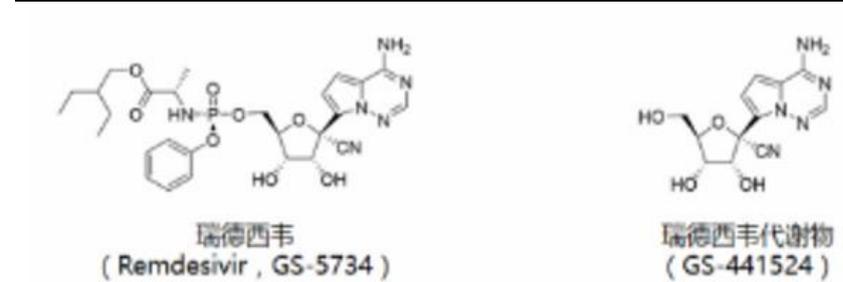
2.1.1 瑞德西韦 (Remdesivir) —老药新用, 吉利德开发的 RdRp 抑制剂 (静脉注射给药)

瑞德西韦为吉利德原研开发的抗埃博拉药物, 2020年5月7日, 日本批准了瑞德西韦作为国内首款新冠治疗药物用于重症住院患者。10月8日, 吉利德公布瑞德西韦的三期临床数据: 接受瑞德西韦治疗的住院患者平均恢复时间快了五天 (主要终点是至第29天的临床恢复时间); 接受瑞德西韦治疗的基线时需要低流量氧气的患者在第15天的死亡率降低了72%, 将第29天的死亡率降低了70% (次要终点为死亡率)。2020年10月22日, FDA批准了瑞德西韦用于治疗新冠住院患者, 成为美国首个正式获批的新冠治疗药物。

2021年9月23日, 吉利德公布在一项招募562名新冠高危患者的全球III期双盲对照试验中, 在发病早期注射瑞德西韦能够降低该人群住院几率达87%。同年12月21日, 欧盟委员会 (EC) 已批准瑞德西韦扩大适应症: 纳入不需要补氧、有升高的风险发展为严重COVID-19的成人患者。此前, 欧盟附条件批准其用于治疗需要补氧、伴有肺炎的COVID-19成人和青少年 (年龄 ≥ 12 岁, 体重 ≥ 40 公斤) 患者。2022年1月, FDA也批准扩大适应症至治疗有进展为重症高风险因素的轻中度非住院患者。

从瑞德西韦的结构来分析, 用于新冠治疗疗效会受到一定的影响: 首先其磷酸酰胺前药设计需要进入细胞后代谢转化为活性三磷酸形式, 不同细胞代谢转化的能力不一样, 肝细胞 (可实现肝靶向性)、外周血单核细胞、巨噬细胞等等转化能力都很强 (和酶的分布有关), 但是这些细胞都不是COVID-19的靶细胞, 呼吸道相关细胞里面可能转化能力不强; 其次瑞德西韦静脉注射后, 血浆里转化为母体核苷GS-441524, 该结构进入细胞可能较慢, 进入细胞后转化为单磷酸更慢。所以目前国内外有多个瑞德西韦改构化合物正在临床试验中。

图表8: 瑞德西韦及其代谢物的结构



资料来源: 药学报, 方正证券研究所

2.1.2 莫努匹韦 (Molnupiravir) —全球首个上市的口服新冠小分子药物 (RdRp 抑制剂)

Molnupiravir的活性形式是 β -D-N4-羟基胞苷 (NHC)-三磷酸, 病毒的RdRp会错误使用NHC-三磷酸, 而不使用三磷酸胞苷或三磷酸尿苷作为催化底物。NHC会使病毒RNA复制掺入大量A和G, 从而导致RNA产物发生突变。同时NHC可以与RdRp活性中心的G或A形成稳定的碱基对, 具有广谱抗RNA病毒的活性。

2021年10月, 默沙东公布了Molnupiravir的III期临床中期结果, 非住院患者住院和死亡风险降低了50%。然而11月公布的针对所有受试者 (n=1433) 的数据显示, 该药的有效性大幅下降, 住院和死亡风险仅降低了30%。2021年11月30日, 美国FDA抗菌药物咨询委员会 (AMDAC) 对Molnupiravir的EUA申请以13票赞成, 10票反对的结果给予积极支持。咨询委员会认为, 在治疗症状出现后5天内的轻度

至中度新冠肺炎高危成年患者中，Molnupiravir 的已知获益和潜在获益大于其已知风险和潜在风险。反对者也列出了以下理由，1) 仅分析期中分析后的入组患者，Molnupiravir 组和安慰剂组的 29 天住院和死亡率差异小 (4.7% vs 6.2%); 2) 对 Delta 变体的疗效不明确; 3) 具有潜在的致突变性等。

2021 年 11 月，该药于英国上市，成为全球首个上市的口服新冠小分子药物。2021 年 12 月，该药也在美国和日本获批 EUA。Molnupiravir 在欧美的定价为 700 美元/疗程，2021 年实现销售额 9.52 亿美元，2022Q1 销售额为 32 亿美元，预计 2022 年 molnupiravir 销售额为 50-60 亿美元。

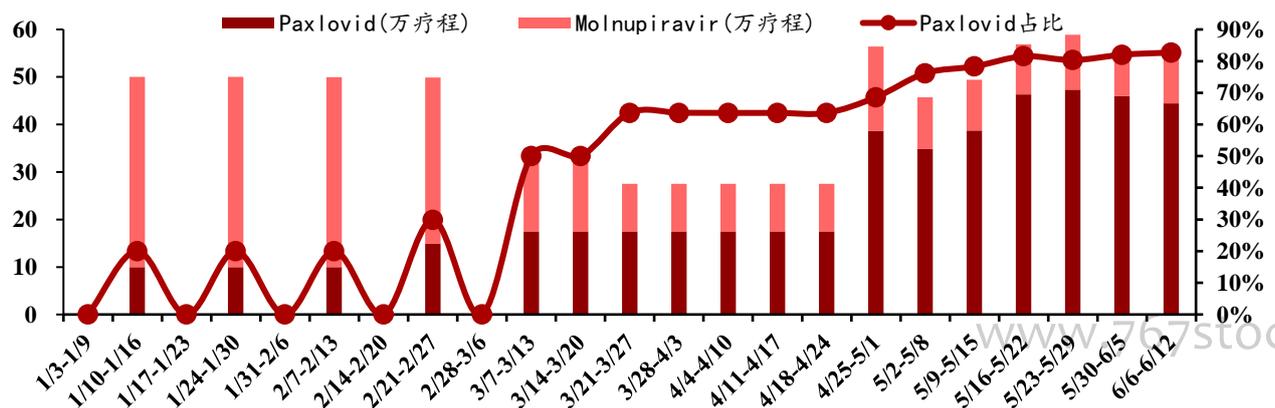
2022 年 1 月，药品专利池组织 (MPP) 宣布与 27 家仿制药药企达成协议，生产低成本新冠口服药 Molnupiravir，供应给 105 个低收入国家 (不包括中国)，其中中国企业占 5 家，分别为包括复星医药、朗华制药、龙泽制药、博瑞医药、迪赛诺医药。

2.1.3 奈玛特韦片/利托那韦片 (Paxlovid) 一疗效惊艳，可使住院或死亡的风险降低了 89%

Paxlovid 是由辉瑞研发的用于治疗轻中度新冠患者的口服新冠小分子药物，由两种药品组合而成，一片是奈玛特韦片 (nirmatrelvir)，为 3CL 蛋白酶抑制剂，阻止病毒复制；另一片是利托那韦片 (ritonavir)，可减缓奈玛特韦的分解，以帮助其在较高浓度下在体内保持更长时间的活性。该药 III 期结果显示发病 3 天内接受治疗，治疗 28 天，可使住院/死亡率下降了 89%；发病 5 天内治疗，治疗 28 天可使住院/死亡率下降 87.3%。该药于 2021 年 12 月在美国和欧盟获批 EUA，并于 2022 年 2 月获得中国附条件批准上市，同时截止 2022Q1 已在全球 60 多个国家 EUA，用于治疗发病 5 天内的轻型和普通型且伴有进展为重症高风险因素的成人。

Paxlovid 在欧美国家的定价为 530 美元/疗程，中国定价为 2300 元/疗程，纳入医保。2021 年 11 月，辉瑞公司宣布与美国政府达成协议，提供 1000 万疗程的 Paxlovid，预计将于 2022 年完成交付。2022 年 3 月，首批 2.12 万盒 Paxlovid 已运达上海，送往全国抗疫一线，中国医药将在协议期内负责辉瑞 Paxlovid 在中国大陆市场的商业运营。辉瑞 2022 年计划产能可达 1.2 亿份疗程，2022 年 2 月辉瑞发布公告称，根据截至 2022 年 1 月下旬已签订合同以及承诺交付的疗程数，预计 2022 年其新冠口服药 Paxlovid 的销售收入为 220 亿美元。由于供应和产能的问题 2022Q1 实现销售额 14.7 亿美元，Q2 使用量增加明显，2022 年 6 月 6 日-12 日，Paxlovid 较 Molnupiravir 的分发量占比已达到 83%。

图表9: Paxlovid 较 Molnupiravir 的分发量占比已达到 83%



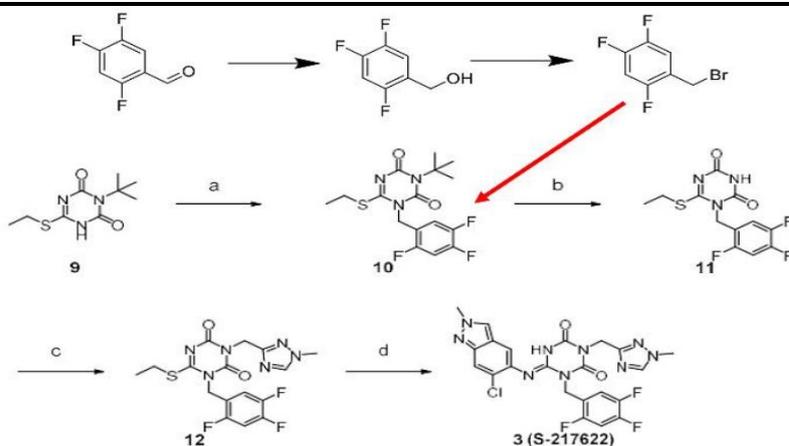
资料来源: HHS.gov、方正证券研究所

4月29日，辉瑞宣布 Paxlovid 用于暴露后预防的 II/III 期临床 (EPIC-PEP) 结果，未达到降低通过家庭接触暴露于新冠病毒的成人感染 (确诊) 风险的主要研究终点。6月15日，辉瑞公布了新冠口服药 Paxlovid 针对未接种疫苗的成年人以及具有一种或多种进展为重症疾病风险因素的已接种疫苗成年人的 II/III 期临床 (EPIC-SR) 研究结果，未达到所有症状连续4天持续缓解的主要终点，关键次要终点住院或死亡的相对风险降低了70% (治疗组:3/428; 安慰剂:10/426)，不具有统计学意义。辉瑞表示：这些额外分析的结果预计不会影响公司2022年全年收入指引。

2.1.4 S-217622—可单独使用的口服 3CL 蛋白酶抑制剂，已在日本申报上市

S-217622 为日本盐野义公司研发的新冠小分子口服 3CL 蛋白酶抑制剂，体外试验中半衰期为 10-30 小时，无需利托那韦联用也能发挥效用，在安全性和患者依从性上更好。

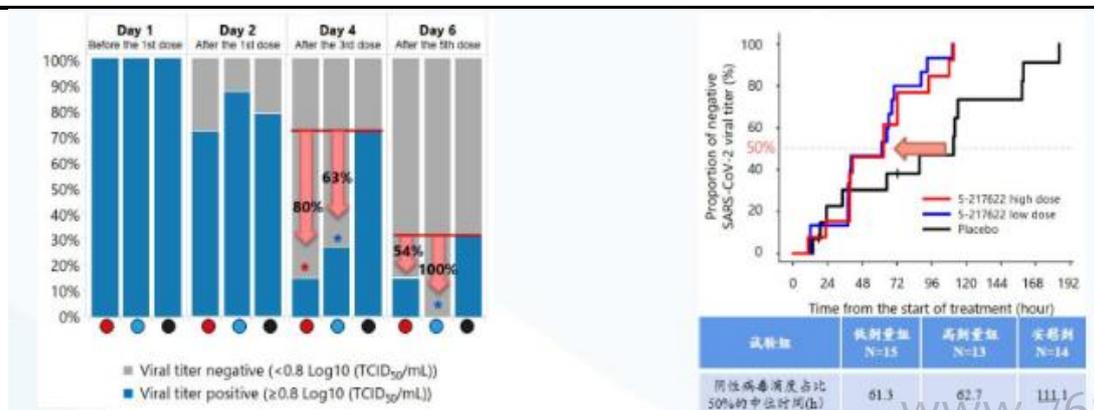
图表10: S-217622 的结构及其合成路径



资料来源: *Journal of Medicinal Chemistry*, 方正证券研究所

2022年2月7日，盐野义公布轻中症或无症状/轻症患者的 IIa 期试验结果：相比安慰剂组，第4天高剂量组病毒滴度降低80%，低剂量组降低63%；第6天高剂量组病毒滴度降低54%，低剂量组降低100% (IIa 期主要终点：病毒滴度相比于基线的变化，基线滴度就是刚给药时的病毒滴度)。与安慰剂组对比，S-217622 低剂量组和高剂量组受试者病毒滴度转阴的中位时间分别为 61.3 小时和 62.7 小时，相比安慰剂组的 111.1 小时缩短近 2 天。

图表11: 盐野义 S-217622 IIa 期临床试验结果，达到主要终点



资料来源: 盐野义公司会议 PPT、医药魔方、方正证券研究所

4月27日，盐野义在ECCMID大会上公布了其新冠口服药I Ib期临床数据，2b期研究在日本和韩国的428名患者中进行，与安慰剂相比，在治疗的第四天（第三次给药后）病毒滴度阳性的患者比例减少了约90%；同时S-217622将传染性病毒的脱落时间缩短了1-2天，并在第2、4、6和9天显示病毒RNA显著减少。治疗组之间的12种新冠肺炎症状的总评分没有显著差异（主要临床终点为：对于轻度患者，考察症状缓解时间；对于无症状感染者，考察出现症状患者的比例，观察期为28天）。2022年2月25日，盐野义基于I Ib期临床数据向日本厚生劳动省申请生产销售许可。

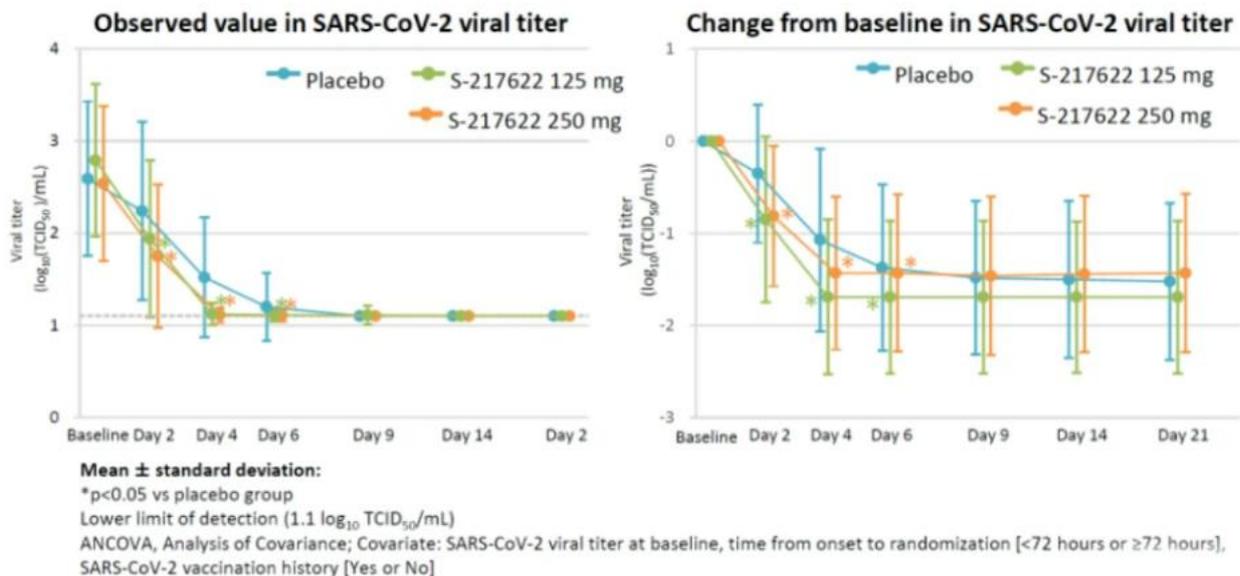
图表12： 盐野义 S-217622 I Ib 期临床试验结果，达到主要终点

主要终点：治疗第四天病毒滴度变化

Statistics	S-217622 125 mg (n=114)	S-217622 250 mg (n=116)	Placebo (n=111)
n	106	112	107
Mean (SD)	-1.69 (0.84)	-1.43 (0.83)	-1.06 (0.99)
LS mean (SE) by ANCOVA ^a	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
Difference in LS means vs. placebo (SE)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	---
95% CI for difference	-0.51, -0.31	-0.51, -0.31	---
p-value	<0.0001	<0.0001	---

^aANCOVA, Analysis of Covariance; CI, Confidence Interval; LS, Least Squares; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD, standard deviation; SE, standard error; UNIT, TCID₅₀, 50% tissue culture infectious dose

次要终点：病毒滴度脱落所用时间

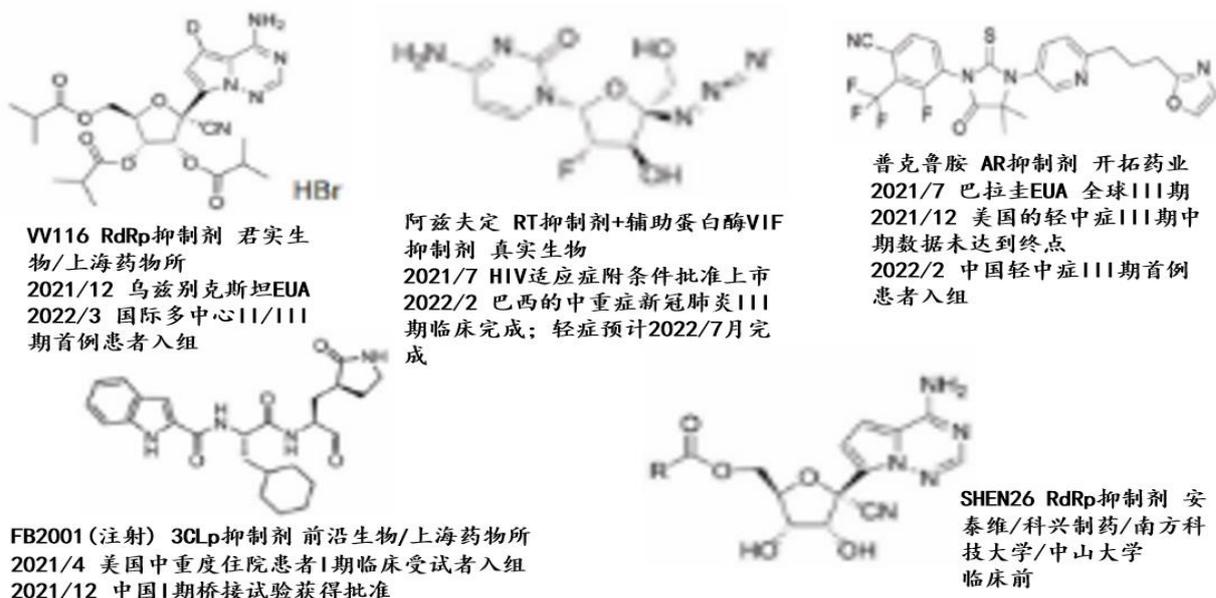


资料来源：ECCMID 大会资料、方正证券研究所

产能方面：公司有能力和在3月底为100万人供药，并且计划在4月后实现千万以上的产能供应。S-217622（Ensitrelvir）的治疗范围为12岁以上所有新冠轻中症患者，比美国生产的几款口服药治疗范围更广泛（重症化风险的轻症患者）。

2.2 国内进展最快的新冠小分子药物已完成临床III期，有望近期获批上市

图表13: 科技部支持的5个新冠小分子药物项目



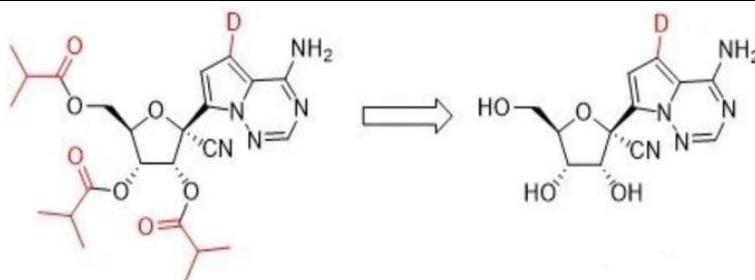
资料来源: 君实生物、真实生物、开拓药业、前沿生物、科兴制药公司公告、方正证券研究所

2.2.1 VV116—RdRp 抑制剂, 乌兹别克斯坦 EUA, 已完成 Paxlovid 头对头临床 III 期

VV116 由中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所、中国科学院新疆理化技术研究所、中国科学院中亚药物研发中心/中乌医药科技城(科技部“一带一路”联合实验室)、旺山旺水和君实生物共同研发, 该药是根据瑞德西韦改造而来的 RdRp 抑制剂, 前药设计改为全酯化设计, 然后碱基部分将氢换为氘, 这种前药设计主要是为了口服给药将分子递送进入循环, 然后在血浆里转化为 116-N1(母体核苷)进入细胞。

2021 年, VV116 在乌兹别克斯坦完成中重症 2 期临床。结果显示, 与法匹拉韦相比, VV116 可以更显著地改善患者的临床症状, 提高患者的新冠病毒清除率, 并将患者进展为危重型及死亡的风险降低 92%。同年 12 月, VV116 在乌兹别克斯坦获紧急使用授权, 2022 年 5 月首次披露售价约 1243 元。

图表14: VV116 的结构及其活性代谢成分



资料来源: 中国科学院上海研究所, 方正证券研究所

VV116 完成了总计三个位于中国的 I 期临床试验, 共入组 86 人。其中研究 1 和研究 2 为单剂量和多剂量递增研究, 用于评估在健康受试者中单次和多次递增口服 VV116 的安全性、耐受性和药代动力学特征; 研究 3 用于观察饮食对健康受试者口服 VV116 后药代动力学和安全性的影响。药物代谢方面, VV116 在口服进入人体后迅速水解至其代谢物, 血浆 116-N1 浓度快速达到峰值(中位 T_{max} 1.00-2.50 小时), 重复给药可维持有效抗病毒浓度, 普通饮食对 VV116 药物暴露

量无影响。安全性方面，3个试验均无死亡、严重不良事件（SAE）、3级或以上AE，或导致停药/中断的AE报告，并且所有AE均在没有任何治疗或干预的情况下恢复。

图表15: VV116 临床 I 期数据：口服吸收迅速，重复给药可维持有效抗病毒浓度

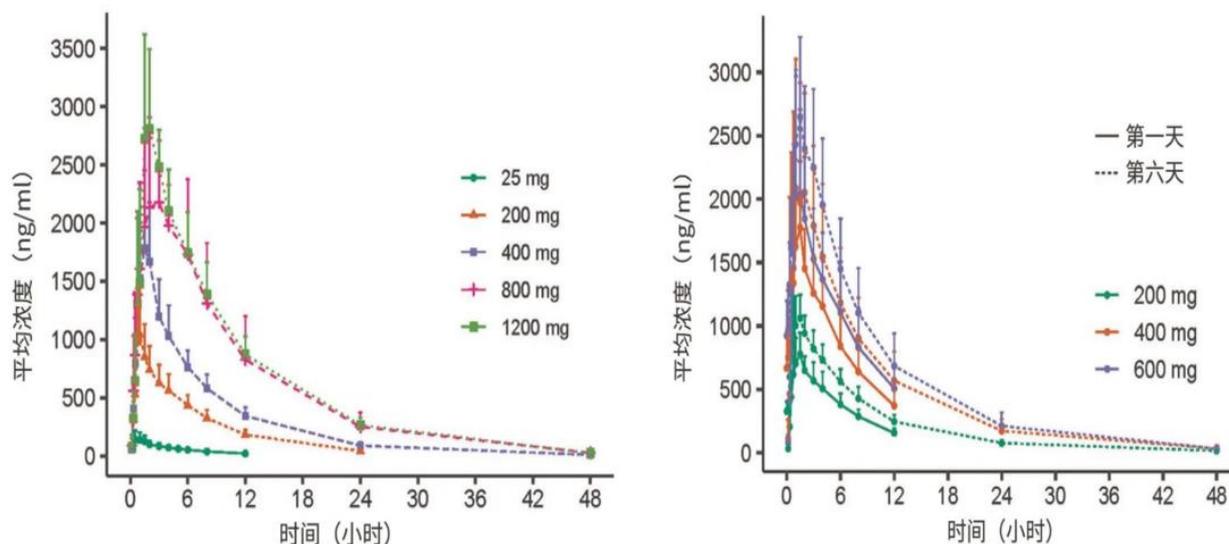


图1: 单次给药后各剂量组血浆中116-N1的平均浓度-时间曲线

图2: 多次递增剂量研究中第1天和第6天血浆中116-N1的平均浓度-时间曲线

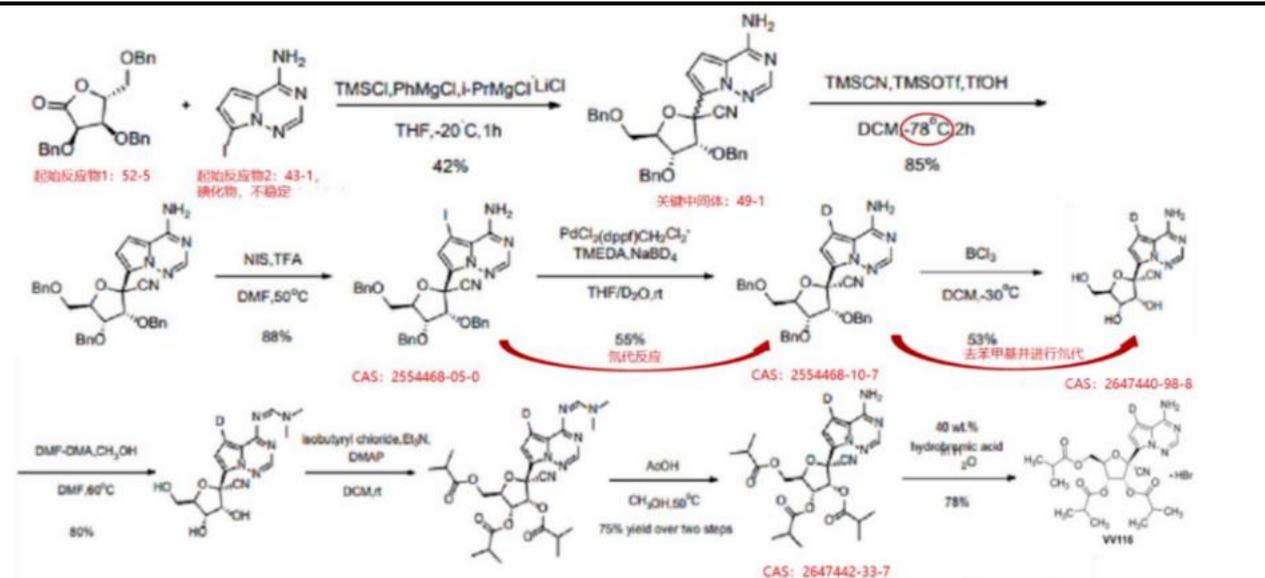
资料来源：君实生物公告、方正证券研究所

2022年3月16日，君实生物启动一项在中重度新冠受试者中评价VV116对比标准治疗的有效性和安全性的国际多中心、随机、双盲、对照III期临床研究，并已完成首例患者入组及给药。

4月19日，VV116登记启动头对头辉瑞 Paxlovid 的多中心、单盲、随机、对照III期临床试验（NCT05341609），治疗轻至中度新冠肺炎。5月23日公布实际入组822例患者，主要研究终点为“至持续临床恢复的时间”，次要研究终点包括“截至第28天发生COVID-19进展（定义为进展为重度/危重COVID-19或全因死亡）的受试者百分比”等。研究结果显示，VV116用于轻中度COVID-19的早期治疗达到临床方案预设的主要终点，将于近期与监管部门沟通递交新药上市申请事宜。另外一项与安慰剂对照的轻中症II/III期国际多中心顺利推进中。

5月19日海正药业与旺实生物就生产VV116产品达成委托生产协议。

图表16: VV116合成路径



资料来源: Cell Research, 方正证券研究所

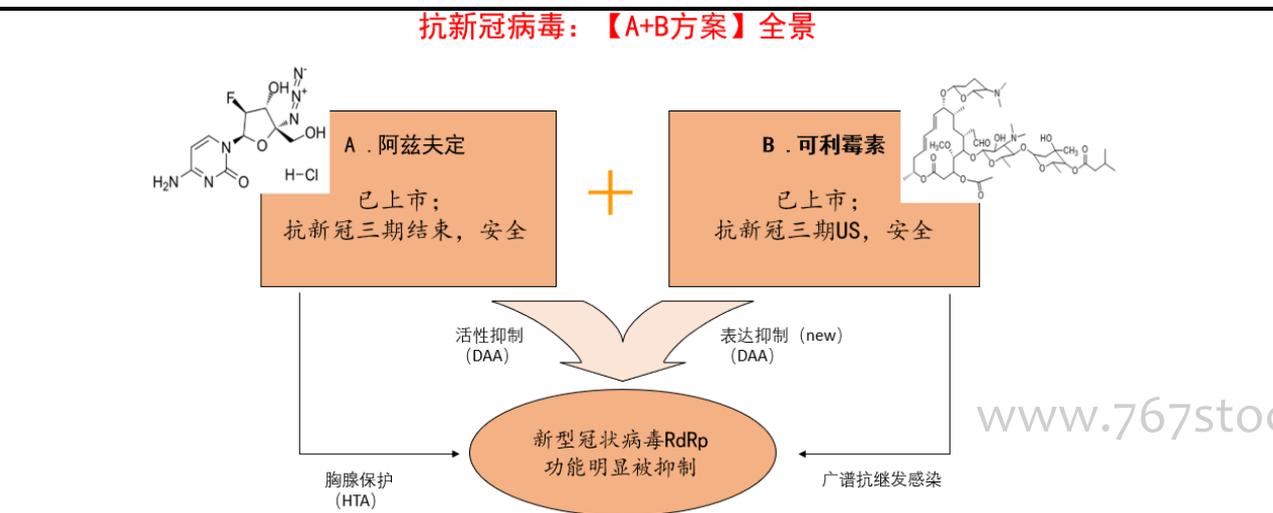
2.2.2 阿兹夫定—广谱抗病毒药物, HIV-1 适应症已获批上市, 新冠适应症临床 III 期已完成

阿兹夫定是真实生物拥有自主知识产权的广谱抗病毒药物, 为逆转录酶与辅助蛋白 Vif 双靶点抑制剂, 2021 年 7 月 21 日, CDE 附条件批准阿兹夫定用于与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷逆转录酶抑制剂联用, 治疗高病毒载量的成年 HIV-1 感染患者。

2020 年 2 月发现该药有抗新冠病毒的功效, 同年 4 年, 真实生物在获得阿兹夫定国内新冠 III 期临床批件后启动临床试验; 2021 年第一季度先后获得巴西、俄罗斯 III 期临床批件。2021 年 12 月, 中国医科院蒋建东等研究显示, 阿兹夫定 (FNC) 单磷酸盐类似物抑制 SARS-CoV-2 和 HCoV-OC43 冠状病毒; 大鼠试验中 FNC 三磷酸 (活性形式) 集中在胸腺和外周血单核细胞中, FNC 可能通过在胸腺中富集来提高患者的抗新冠能力。

中国医学科学院提出了 A+B 方案, 即阿兹夫定与可利霉素组合, 可利霉素是一个已批准上市的药, 目前在美国开展针对新冠治疗的三期临床。阿兹夫定在中国, 俄罗斯&巴西 III 期临床已结束。

图表17: 阿兹夫定与可利霉素联用抗新冠机制



资料来源: 中国药学会事业发展大会、方正证券研究所

2.2.3 普克鲁胺—AR 拮抗剂，多个发展中国家 EUA，美国 III 期临床试验未达到终点

普克鲁胺是开拓药业研发的一种雄激素受体（AR）拮抗剂，可以阻断雄激素与 AR 的结合，目的是治疗前列腺癌。普克鲁胺巴西临床试验结果显示与对照组相比，普克鲁胺组患者的死亡率降低了 77%。2021 年 7 月，普克鲁胺已经在巴拉圭获得紧急使用授权（EUA）并在 2022 年相继获得波黑-萨拉热窝，加纳共和国，利比里亚 EUA。2021 年 12 月 27 日，开拓药业公布了美国普克鲁胺治疗轻中症非住院新冠患者三期临床试验进展，未达到统计学显著性。

2022 年 4 月 6 日，开拓药业公布普克鲁胺治疗轻中症新冠患者 III 期临床试验关键数据结果，数据虽然有好转趋势，但并未达到试验终点：

- ①在所有随机且服药至少 1 天的受试者中（N=730），对照组及普克鲁胺组的住院事件数分别为 8 例（1 例死亡）及 4 例（无死亡），相应保护率为 50%（所有受试者均因新冠住院）；
- ②在完成服药大于 1 天的受试者中（N=721），对照组及普克鲁胺组的住院事件数分别为 7 例（1 例死亡）及 2 例（无死亡），相应保护率为 71%；
- ③在完成服药大于 7 天的受试者中（N=693），对照组及普克鲁胺组住院事件数分别为 6 例（1 例死亡）及 0 例（ $p < 0.02$ ），相应保护率为 100%。

另外，2022 年 2 月 10 日普克鲁胺已在深圳第三人民医院完成中国首例针对轻中症患者的 III 期临床试验。目前该项试验已经在巴西、菲律宾和马来西亚等国家完成近 200 例受试者入组。中国是这项 III 期临床试验的主要参与国之一，中国国家药品监督管理局(NMPA)已于 2021 年 9 月 1 日批准这项临床试验

2.2.4 FB2001-注射用新冠 3CLpro 抑制剂，重症 II/III 期临床获批

FB2001（通用名：福布特韦）为前沿生物与上海药物所共同开发的新冠蛋白酶抑制剂，FB2001 在实验动物体内展现出良好的体内药代动力学性质和安全性，研究成果已发表于国际权威期刊《科学》(Science)并作为封面文章刊登。公司在中国、美国开展的 I 期临床试验结果显示注射用 FB2001 重复给药可维持预测有效的抗病毒药物浓度，同时安全性和耐受性良好，单药在人体的药物浓度已达到预测的有效剂量，无需联合药代动力学增强剂（如利托那韦等），可以减少因使用药代动力学增强剂出现的潜在药物相互作用风险。基于上述积极结果，2022 年 4 月 28 日 CDE 同意公司按照提交的临床方案开展 FB2001 有效性和安全性的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床研究。计划在亚洲、欧洲、美洲等地区入组 1000~1200 人，2022 年底完成该研究。

2022 年 6 月 15 日，上海瑞金医院发起了一项 IIT 研究（研究者发起的临床研究），评价雾化吸入 FB2001 用于新冠密接者暴露后预防的有效性和安全性，计划入组 60 位 18-65 岁的新冠密切接触者。

2.2.5 SIM0417(SSD8432)-口服新冠 3CLpro 抑制剂，轻中症治疗与密接预防 II/III 期临床获批

SIM0417 是先声药业与上海药物研究所、武汉病毒研究所合作的 3CL 蛋白酶为靶点的抗新型冠状病毒候选药物。临床前试验结果显示该

药物广谱抗病毒活性，良好的体内药代动力学特性和安全性，是一款高活性、低毒性、可口服的小分子抗新冠病毒候选药物。3月30日，公司获准开展 I 期临床试验，并在 6 月 1 日顺利完成。5 月 16 日，SIM0417 已获得 CDE 临床试验批准，拟用于曾暴露于新冠检测阳性感染者的密接人群的暴露后预防治疗。SIM0417 轻中症治疗与密接预防两项 II/III 期临床研究将快速启动。

先声药业在南京布局新冠原料药及制剂生产项目项目，总投资 1200 万元，项目建成后，预计生产规模为新冠原料药 200 公斤/年（原料药自产自用），新冠口服药 3.2 亿片/年。

2.2.6 SHEN26—科兴制药与安泰维合作研发的 RdRp 抑制剂

SHEN26 是吉利德瑞德西韦的升级版本，在抗病毒活性方面，SHEN26 超越了瑞德西韦，因为在分子层面做了相应的改动，SHEN26 化合物合成简单，成本可大幅降低，且生物利用度已达到 98% 以上（可口服），当下正在进行临床前灵长类动物实验。

2.2.7 国内其他新冠小分子口服药项目

图表18： 国内其他新冠小分子口服药项目

药物名称	靶点	公司	合作单位	阶段	备注
HC-1119	AR	海创药业	-	临床 III 期	2021 年 7 月获得 ANVISA 批准在巴西进入 II/III 期临床试验，用于新冠住院患者
杰克替尼	JAK	泽璟制药	-	临床 II 期	2022.6.15 获批用于重型新冠患者的 II 期临床
RAY004	3CL	众生药业	药明康德	临床 I 期	无需利托那韦
EDDC-2214	3CL	云顶新耀	新加坡公共研发机构 A*ccelerate	临床前	2022 年 1 月，云顶新耀支付 A*ccelerate 250 万美元预付款，1.07 亿美元开发里程碑金额，1500 万美元-1.05 亿美元的销售里程碑金额获得 EDDC-2214 全球权益，22H2 IND
ASC10	RdRp	歌礼	-	临床前	22H1 提交 IND
ASC11	3CL	歌礼	-	临床前	22H2 IND
-	3CL	广生堂	药明康德	临床前	
MRX-18		盟科药业		临床前	
	3CL	济川药业	药明康德	临床前	无需利托那韦，预计 Q4 上临床
VV993	3CL	君实生物	旺山旺水	临床前	2022.1.26 与旺山旺水达成合作，在全球除中亚五国外合作开发

资料来源：各个公司公告或官网、澎湃网、知乎、方正证券研究所

3 预计我国新冠小分子药物市场空间超 400 亿元，全球超千亿美元

按照目前国内新冠口服药的研发进度，2023 年将是新冠口服药的上市元年，在此前 2009 年 3-4 月，北美发现新的甲型 H1N1 流感病毒，引发了 21 世纪第一次流感大流行，疫情不到半年的时间迅速传遍全球。WHO 推荐各国储备的抗病毒药物需覆盖全国人口的 20%，美国在此次甲型 H1N1 流行期间抗病毒药物储备达 24%，而中国为 2%，墨西哥为 1%。那么假设我国分三年完成覆盖 10% 总人口的药物储备，2023-2025 年分别采购 3000 万人份，5000 万人份，6000 万人份，新冠口服要单价逐年下降，分别为 600 元/疗程，300 元/疗程，150 元/疗程，则市场空间为 420 亿元。

图表19: 预计我国新冠小分子药物市场空间超 400 亿元

中国新冠小分子药物市场空间/亿元	数量/人份	市场空间
第一年 600 元/疗程	3000 万	180 亿元
第二年 300 元/疗程	5000 万	150 亿元
第三年 150 元/疗程	6000 万	90 亿元
总市场空间	1.4 亿	420 亿元

资料来源: 方正证券研究所测算

全球已上市的新冠特效药目前仅吉利德瑞德西韦, 默沙东 Molnupiravir 和辉瑞 Paxlovid。2022 年的销售按照 2022Q1 公布的数据及全年的预期, 预计将达到 320-350 亿美元。如果按照 WHO 推荐各国储备的抗病毒药物需覆盖全国人口的 20%, 保守预计欧美将持续采购人口总数 (欧美总人口为 10.76 亿人) 20% 数量的新冠小分子药物, 则总量达到 2.15 亿疗程, 按 500 美元/疗程计算, 则市场空间为 1075 亿美元。

图表20: 2022 年全球新冠小分子药物市场规模预计为 320-350 亿美元

药品	瑞德西韦	Molnupiravir	Paxlovid
研发企业	吉利德	默沙东	辉瑞
价格/疗程	3120 美元	700 美元	530 美元/欧美; 2300 元/中国
2021 销售额	2021 年 55.65 亿美元	2021 年 9.52 亿美元	2022Q1 14.7 亿美元
2022 年销售额预计	2022Q1 15 亿美元, 预计 2022 年销售额 60 亿美元	2022Q1 32 亿美元, 2022 年预期收入 50-70 亿美元	2022 年预期收入 220 亿美元
合计	320-350 亿美元		

资料来源: 方正证券研究所整理

4 风险提示

(1) **研发不及预期风险:** 新冠口服药研发具有比较大的风险, 病毒变异较快, 能否做出显著性差异有较大的不确定性。

(2) **放量不及预期风险:** 由于各国的疫情防控政策有不确定性, 疫情的发展也处于动态变化中, 所以研发成功上市的新冠口服药的放量也是有不确定性的。

(3) **竞争加剧风险:** 目前新冠口服药研发公司比较多, 进度落后的企业比较难开拓市场, 而且随着越多的新冠口服药上市, 价格可能会下降。

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，保证报告所采用的数据和信息均来自公开合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。研究报告对所涉及的证券或发行人的评价是分析师本人通过财务分析预测、数量化方法、或行业比较分析所得出的结论，但使用以上信息和分析方法存在局限性。

免责声明

方正证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司客户使用。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断。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保持在最新状态。同时，本公司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。

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。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也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。投资者务必注意，不应将本报告作为投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。若据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

本公司利用信息隔离制度控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司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或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的董事、高级职员或员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

本报告可能附带其它网站或超级链接，对于可能涉及本公司网站以外的地址或超级链接，本公司不对其内容负责。本公司提供这些地址或超级链接的目的纯粹是为了客户使用方便，所链接地址的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站信息的费用或风险。

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告所采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“方正证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

公司投资评级的说明：

- 强烈推荐：分析师预测未来半年公司股价有20%以上的涨幅；
- 推荐：分析师预测未来半年公司股价有10%以上的涨幅；
- 中性：分析师预测未来半年公司股价在-10%和10%之间波动；
- 减持：分析师预测未来半年公司股价有10%以上的跌幅。

行业投资评级的说明：

- 推荐：分析师预测未来半年行业表现强于沪深300指数；
- 中性：分析师预测未来半年行业表现与沪深300指数持平；
- 减持：分析师预测未来半年行业表现弱于沪深300指数。

地址	网址： https://www.foundersc.com	E-mail： yjzx@foundersc.com
北京	西城区展览馆路48号新联写字楼6层	
上海	静安区延平路71号延平大厦2楼	
上海	浦东新区世纪大道1168号东方金融广场A栋1001室	
深圳	福田区竹子林紫竹七道光银行大厦31层	
广州	天河区兴盛路12号楼 隽峰苑2期3层方正证券	
长沙	天心区湘江中路二段36号华远国际中心37层	