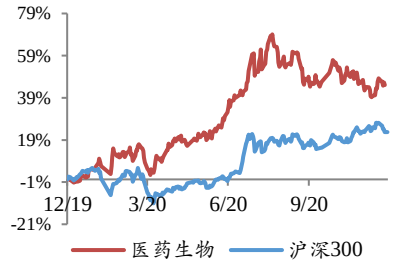
药物发现 CRO 行业规模持续增长，继续高景气

行业评级：增持

报告日期： 2020-12-14

行业指数与沪深 300 走势比较



分析师：李华云

执业证书号：S0010520110001

邮箱：lihy@hazq.com

主要观点：

● 新药研发高度景气，药物发现决定药品研发成败。

新药研发是全球医药行业创新之源，对人类健康和生命安全有着重大的意义。2019 年美国 FDA 下属机构药品评价和研究中心（CDER）一共批准了 48 款新药，其中包括 37 个新药申请（NDA）和 11 个生物制品生产许可申请（BLA）。尽管在过去的几年间，新药审批的数目十分可观，但目前很多致命的罕见病依旧没有有效治疗药物。药物发现阶段因为处于药物研发的早期，对于新药的研发成功非常重要。当前全球药物发现市场蓬勃发展，2017 年全球药物发现市场投入 504 亿美元（含药物发现 CRO 102 亿美元），据 Frost&Sullivan 预测，2022 年全球药物发现市场将达到 716 亿美元（含药物发现 CRO 156 亿美元），CAGR 增长预计达 7.3%。中国市场 2017 年达到 11 亿美元（含药物发现 CRO 1.37 亿美元）规模，Frost&Sullivan 预计 2022 年规模将增长到 39 亿美元（含药物发现 CRO 4.85 亿美元），CAGR 增长预计达 28.8%。

● 新技术与新分子类型提升药物发现效率。

随着药物研究的深入开展，新分子实体（NMEs）的发现难度越来越大，导致新分子实体上市的步伐放缓，但随着高通量筛选技术的进步以及新一代的药物发现技术（如 SBDD 技术、FBDD 技术、DEL 技术等技术，）以及新分子（PROTAC 以及共价分子抑制剂）的应用，促进了新分子实体（NMEs）研发效率的提高，新分子实体（NMEs）获批的数量又开始回升。

● 药物发现 CRO 赋能药企新药发现。

1）新型药物发现 CRO 更具有 IP 属性：新型筛选服务 CRO 平台凭借自身技术优势集中于化合物筛选和优化服务，这部分服务更多涉及到药物研发全产业链中的核心专利如新化合物分子，新结构等，更具 IP 属性，原创型筛选技术平台自带的 IP 属性赋予了 CRO 公司更强的议价能力。2）药物发现 CRO 积极布局多种技术：药物发现积极布局，走向平台化，实现更好的赋能，如 DEL 与 PROTAC 的结合使用针对难成药靶点的筛选，DEL 结合 SBDD，FBDD 共同筛选，利用 PROTAC 技术开发共价键分子开发新抑制剂应等。3）药物发现 CRO 具有平台型发展趋势：CRO 公司作为新药研发的赋能者广泛布局新技术，新结构（原料），经验丰富的合成技术人员，一体化平台，越来越多的药物发现 CRO 进行药物筛选后续的产能布局，为自己寻找新的增长点。4）多种商业模式并存：药物研发领域，小型 Biotech 扮演越来越重要的角色，小型 Biotech 因为自身资源有限，愿意拿出部分股份或未来药品上市受益与药物发现 CRO 进行合作的意愿更强，药品上市后收益巨大，对于 CRO 公司是一笔可观的收入。对于平台型 CRO 公司，前期的筛选为后期导流，会带来巨大的业务量，同时也提高了与客户之间的粘性。

● 投资建议

建议重点关注**药明康德**(全球领先的一体化新药研发生产服务平台，全球药物发现的龙头，通过 HitS，PROATC 平台等不断地拓展全球长尾客户，构建大健康的生态圈),**康龙化成**（实验室业务起家，已逐步建立期覆盖全流程的一体化平台，盈利能力持续上升），**药石科技**（创新性分子砌块的需求大幅增长，分子砌块龙头，先发优势显著，享受 CRO/CMO 双赛道高景气），**成都先导**（以 DEL 技术为核心、多技术支撑的新分子设计、构建与应用平建设，业务发展空间大、技术壁垒高、在手订单充足），**维亚生物**（全球领先的基于结构药物发现服务商，广泛布局 SBDD+FBDD+ASMS，CFS+EFS 双轮驱动）；建议关注：**美迪西**（根植临床前 CRO 市场，差异化定位国内中小客户，广泛布局新技术平台）。

● 风险提示

政策风险；竞争风险；研发风险。

正文目录

1 原创新药研发持续火热，药物发现 CRO 潜能巨大 5
1.1 全球医药行业市场空间巨大，未来增长稳定 5
1.2 全球新药研发支出不断增长，小分子化药潜能巨大 6
1.3 我国新药研发投入持续增长 9
1.4 新药研发充满挑战，药物发现决定药品研发成败 10
1.5 CRO 助力药物发现 12
2 药物发现技术与挑战 13
2.1 药物发现技术整体特征 13
2.2 靶点的新颖性 14
2.3 先导发现的合理性 16
2.4 新型药物分子类型 22
2.5 合成优化的高效性 26
3 主要药物发现 CRO 公司 27
3.1 药明康德-全球药物发现龙头 27
3.2 成都先导-全球第一梯队 DEL 技术开发者 29
3.3 维亚生物-全球领先的基于结构药物发现服务商 31
3.4 药石科技-分子砌块龙头 32
4 药物发现 CRO 公司特点及未来发展趋势 34
4.1 新型药物发现 CRO 公司更具有 IP 属性 34
4.2 CRO 公司持续布局新技术，多技术交叉使用 34
4.3 药物发现 CRO 公司具有平台型发展趋势 34
4.4 药物发现 CRO 公司商业模式讨论 34
5 投资建议 36
风险提示： 36

图表目录

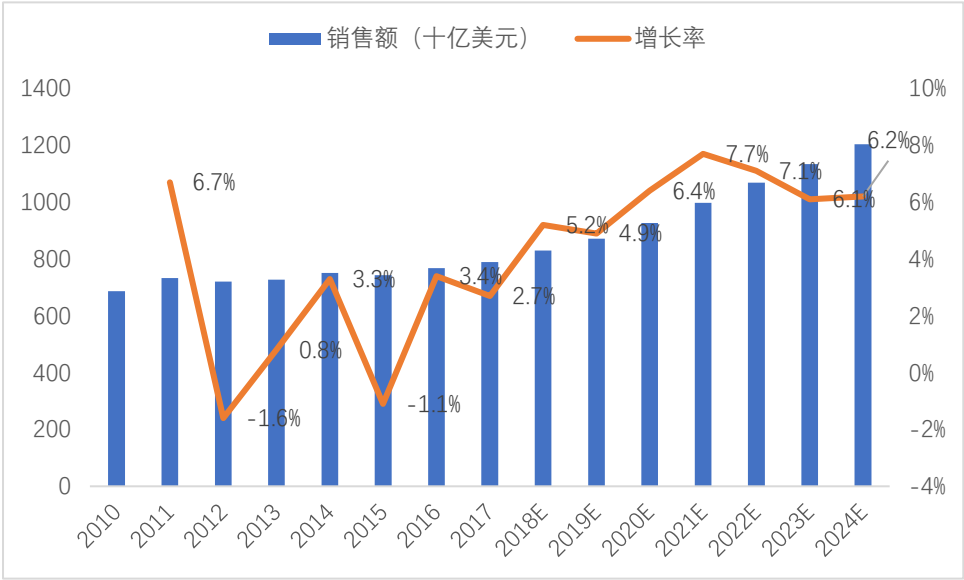
图表 1 2010-2024 全球处方药销售额 5
图表 2 全球医药市场按照地域拆分 6
图表 3 2015-2020 中国医药市场规模及预测 6
图表 4 2019 中国医药市场结构占比 6
图表 5 2010-2024 全球新药研发支出及其增长情况 7
图表 6 2001-2019 全球在研新药物数量 7
图表 7 2005-2019 FDA 批准新药 8
图表 8 2019 FDA 批准新药分类 8
图表 9 欧美（G7）和我国在药物化学经典杂志 J Med Chem 上发表的论文（第一单位） 10
图表 10 欧美（G7）和我国在 4 种重要杂志发表的首创药物先导研究论文数目（Nature，Science，Cell，Nat Chem Biol，第一单位） 10
图表 11 2008~2010 药品临床 II 期失败原因分类 11
图表 12 2007~2010 药品临床 III 期失败原因分类 11
图表 13 按药品类别划分全球 CRO 市场明细 2013~2022E 12
图表 14 按药品类别划分中国 CRO 市场明细 2013~2022E 12
图表 15 全球药物发现 CRO 市场规模 2013~2022E 12
图表 16 中国药物发现 CRO 市场规模 2013~2022E 12
图表 17 新药研发历程 13
图表 18 新药发现过程中需要赋能关键点 14
图表 19 药物靶点评价及发现 15
图表 20 PDB 每年新增晶体结构和人源晶体结构数量统计 15
图表 21 小分子药物发现技术平台 16
图表 22 DNA 编码化合物库（DEL）筛选过程 17
图表 23 DEL 技术相关公司及相关技术著作发展情况 17
图表 24 2015~2019 年 DNA 编码化合物库全球合作项目统计 18
图表 25 DEL 公司规模及相关信息 18
图表 26 基于结构的药物发现（SBDD）筛选过程 19
图表 27 各种主要筛选方式占比 20
图表 28 典型高通量筛选示例 21
图表 29 基于片段的药物发现（FBDD）筛选过程 22
图表 30 PROTAC 技术示意图 23
图表 31 主要 PROTAC 公司简介 24
图表 32 共价抑制剂的发展 25
图表 33 MRTX849 共价抑制 KRAS G12C 25
图表 34 药明康德药物发现一体化赋能平台 27
图表 35 药明康德 DEL 筛选平台 28
图表 36 药明康德 PROTAC 平台的 Biotech 客户收入 29
图表 37 成都先导业务结构组成 30
图表 38 维亚生物业务分类 31
图表 39 主要药物发现 CRO 公司财务指标 36

1 原创新药研发持续火热，药物发现 CRO 潜能巨大

1.1 全球医药行业市场空间巨大，未来增长稳定

伴随世界经济的快速发展、科技的不断进步，以及人口老龄化程度的加快，预计在医药开支方面，到 2020 年全球医药支出将达到 1.4 万亿美元（折合人民币约 9.2 万亿元），比 2015 年增长 29-32%。处方药是医药支出的主要部分，根据 EvaluatePharma 基于行业领先的 500 家制药和生物技术公司预测，全球处方药销售额将以每年 4.1%的速度受益于医药行业刚需属性、人口老龄化不断加剧、患者医药需求日益增加，全球医药市场未来仍将保持稳定增速增长态势，为医药企业研发新药提供了良好的外部环境。

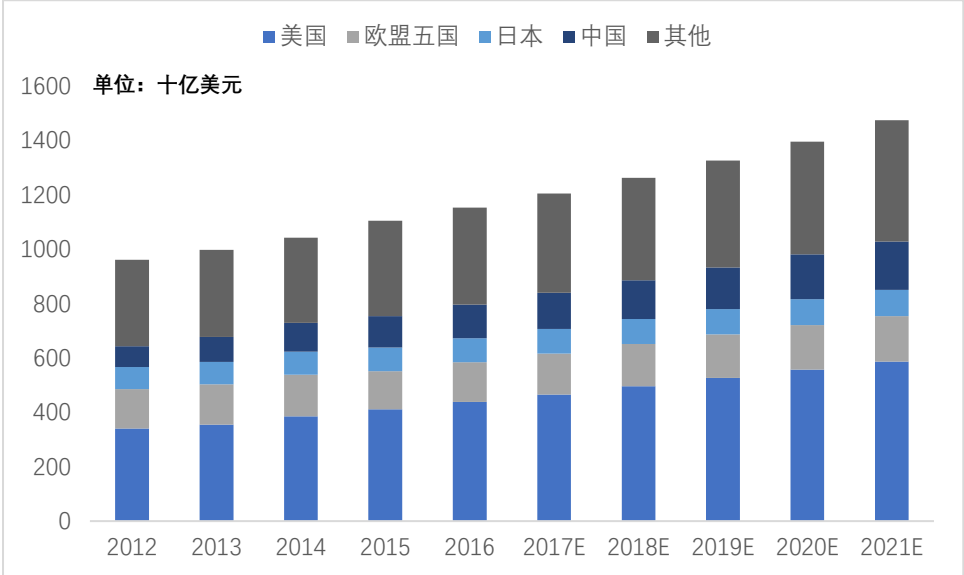
图表 1 2010-2024 全球处方药销售额



资料来源： Evaluatepharma，华安证券研究所

根据康龙化成招股书披露，2012-2021 年全球医药市场美国、欧洲、日本和中国的发展规模预测如下：按企业出厂价计算，美国是全球最大的医药市场。2016 年美国的市场规模达到了 4385 亿美元（折合人民币约 28700 亿元），占据同期全球医药市场 38.0%的市场份额，预计 2021 年美国的医药市场规模为 5874 亿美元（折合人民币约 38500 亿元）。

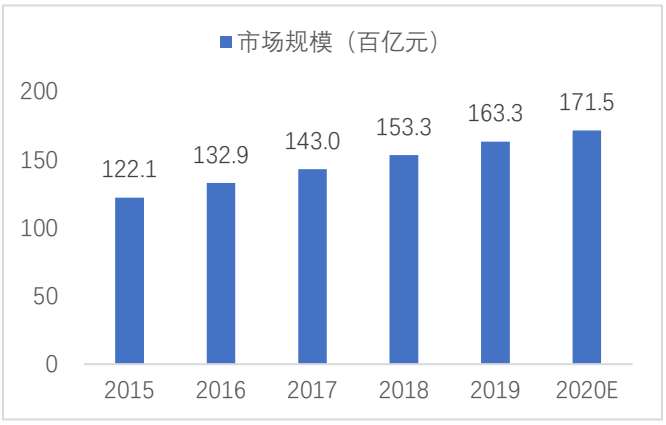
图表 2 全球医药市场按照地域拆分



资料来源：康龙化成招股书，华安证券研究所

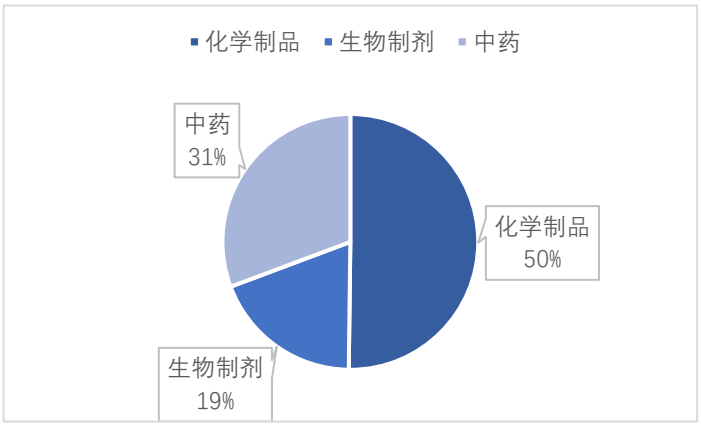
过去几年，受市场驱动力高速增长影响，我国医药市场高速增长。数据显示，中国医药市场规模从 2015 年的 12207 亿元增长至 2019 年的 16330 亿元，复合增长率为 7.5%。预计 2020 年将进一步扩大，市场规模有望达 17147 亿元。

图表 3 2015-2020 中国医药市场规模及预测



资料来源：Frost&Sullivan，华安证券研究所

图表 4 2019 中国医药市场结构占比



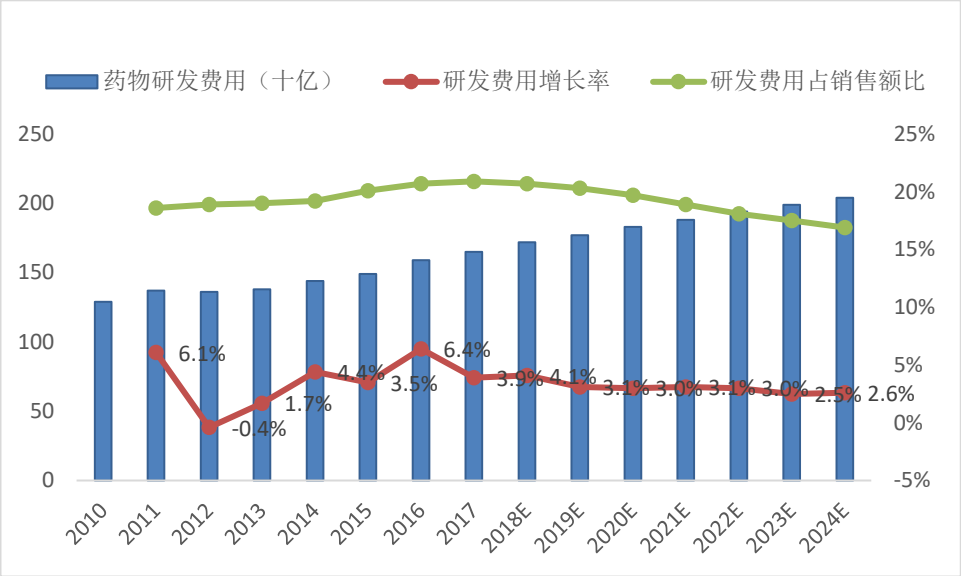
资料来源：Frost&Sullivan，华安证券研究所

从市场结构来看，我国医药市场份额最大的细分领域为化学药品，占比达到 50.2%。根据 Frost&Sullivan 数据显示，2019 年化学药品市场规模达到 8190 亿元，预计 2020 年将进一步扩大至 8354 亿元。其次为中药市场，2019 年市场规模达 5020 亿元，占比为 30.7%，预计 2020 年市场规模或达 5096 亿元。生物制剂随后，2019 年市场规模为 3120 亿元，占比为 19.1%，预计 2020 年市场规模为 3697 亿元。

1.2 全球新药研发支出不断增长，小分子化药潜能巨大

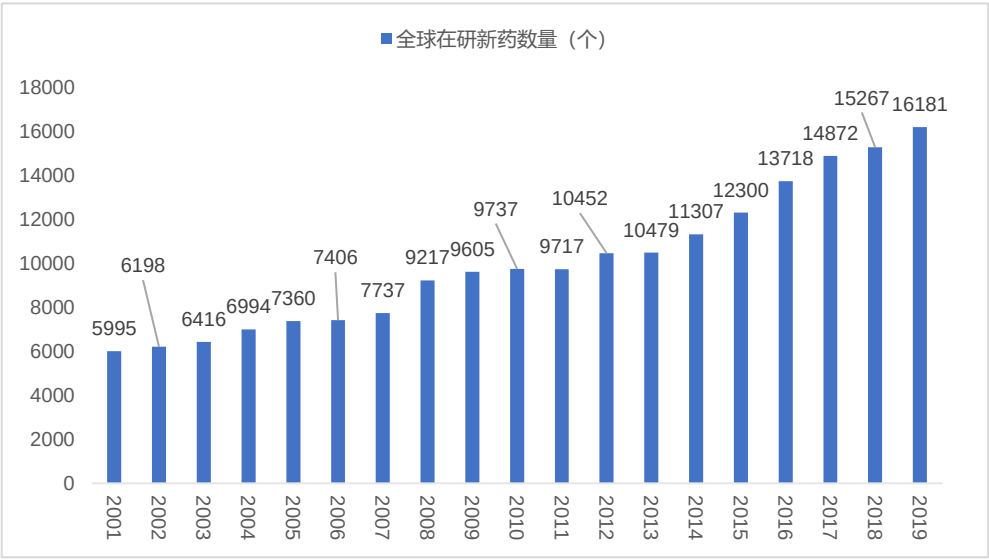
新药研发是全球医药行业创新之源，对人类健康和生命安全有着重大的意义。根据 EvaluatePharma 数据，全球医药研发费用将从 2017 年的 1651 亿美元（折合人民币约 10800 亿元）增长到 2024 年的 2039 亿美元（折合人民币约 13300 亿元），复合增长率为 3.1%。

图表 5 2010-2024 全球新药研发支出及其增长情况



资料来源：美迪西招股书，华安证券研究所

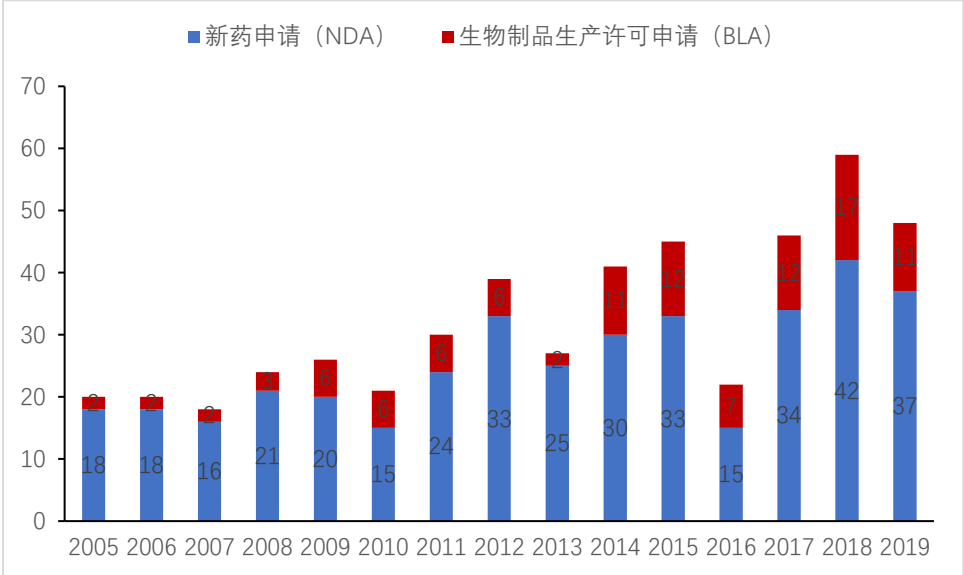
图表 6 2001-2019 全球在研新药物数量



资料来源：Pharmaprojects，成都先导招股书，华安证券研究所

随着药物研究的深入开展，新分子实体（NMEs）的发现难度越来越大，导致新分子实体上市的步伐放缓，但随着高通量筛选技术的进步以及新一代的药物发现技术（如 SBDD 技术、FBDD 技术、DEL 技术等技术）的应用，促进了新分子实体（NMEs）研发效率的提高，新分子实体（NMEs）获批的数量又开始回升。

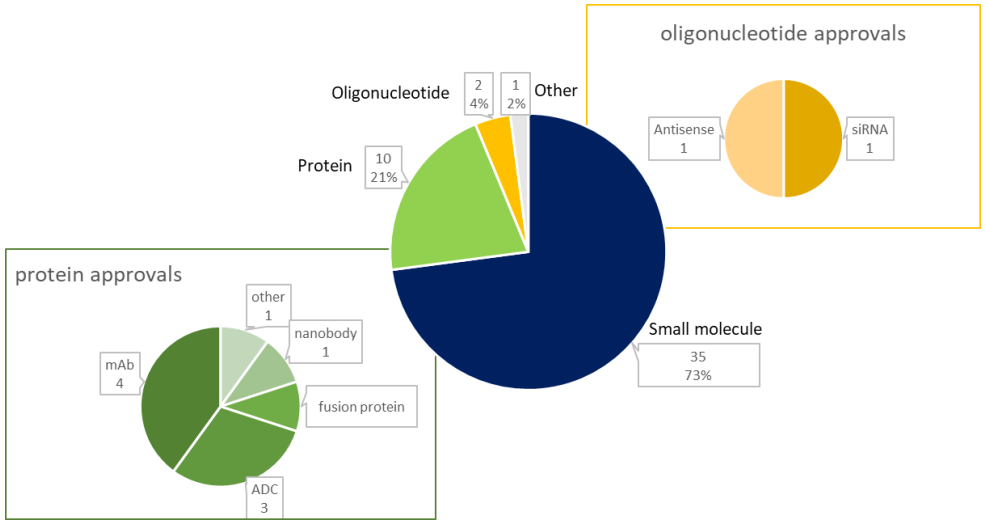
图表 7 2005-2019 FDA 批准新药



资料来源：FDA，华安证券研究所

2019 年美国 FDA 下属机构药品评价和研究中心（CDER）一共批准了 48 个新分子实体（NME），其中包括 37 个新药申请（NDA）和 11 个生物制品生产许可申请（BLA）。这是近十年来 CDER 新药批准数量第二高。今年获批的新药主要集中在抗肿瘤，抗感染和神经系统等领域，三个领域的新药占比接近 50%。这其中，获得突破疗法的占比为 25%；孤儿药占比为 38%。48 款药物中包括了多个首个新的治疗药物、多个新一代药物。例如阿斯利康和第一三共合作的产品 HER2 阳性乳腺癌品种 Enhertu，这是双方合作金额高达 69 亿美金的一个 ADC 药品。百济神州开发的布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 Brukinsa 获得 FDA 加速批准，治疗套细胞淋巴瘤患者。这是我国目前为止第一款完全由中国企业自主研发、在 FDA 获批的抗癌新药，为中国原研新药出海带来了“零的突破”。

图表 8 2019 FDA 批准新药分类



资料来源：FDA，华安证券研究所整理

相对于大分子药物，小分子药物具有如下特点：1、可以作用于细胞膜内的靶点：目

前有一些将大分子转运跨膜的技术，但不太成熟。2、可以口服：口服毕竟还是方便并且完全没有痛苦和注射的安全性问题。大分子极少有能通过消化道吸收的，个别针对消化道靶点或者可以通过消化道吸收的也许可以口服，但注射仍是主流。3、组织渗透：小分子往往组织渗透性更好。尤其对于某些血供不是很好的实体瘤，更好的组织渗透性往往意味着更好的疗效。 4、部分小分子可以通过血脑屏障：对于大脑内的很多靶点只能用小分子针对。尽管很多中枢神经的疾病会一定程度破坏血脑屏障，使得大分子也能穿透血脑屏障，但并非所有疾病都是如此，尤其是精神类疾病。所以目前大多作用于中枢神经系统的药物依然是小分子为主。

据 Frost&Sullivan 统计，2019 年全球化学药品占制药行业市场的比例为 78.38%，市场规模约 10380 亿美元。最近几年，由于生物制药的发展速度较快，小分子化学药在整体药品市场中的相对市场份额有所缩小，但是从长期趋势来看，小分子药物本身凭借自身不可替代的特点仍然会占据药品市场的重要地位。

1.3 我国新药研发投入持续增长

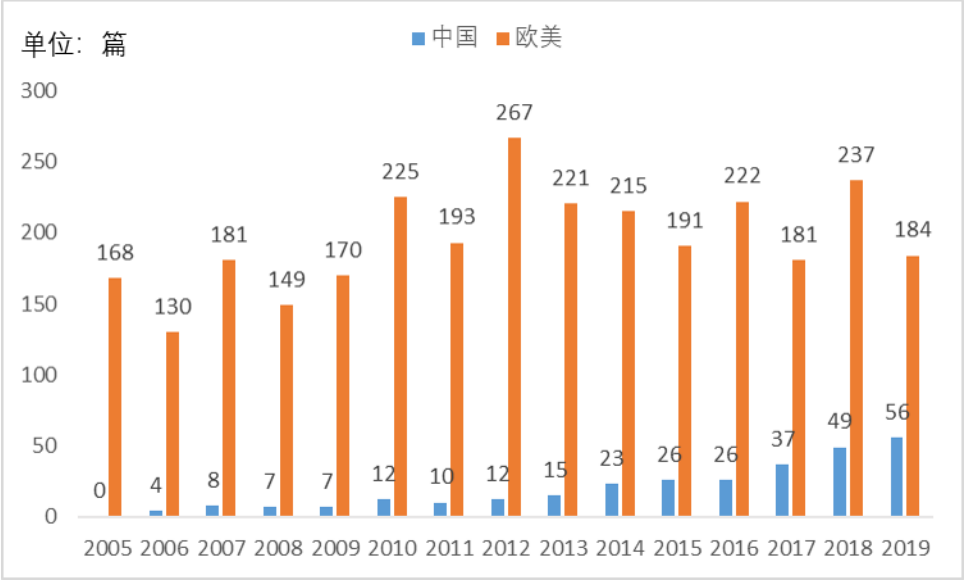
我国药物研发过程起步较晚，经过几十年的发展从 1980 年到 2010 年这三十年间，以高校，药企，CRO 公司为代表的研发力量在药物设计，组合化学，高通量筛选，制剂，药动，安全性评价等平台建设进步明显；新靶点的发现和验证能力，先导物的发现能力和创新水平仍有很大距离。进入 2010 年，随着生命科学和生物技术发展迅速，部分领域与国际同步；药物合成优化显著提升；模仿创新成果丰富；首创化学新药的研发获得了更大的关注。

2017 年，CFDA（NMPA）批准上市药品 394 个，其中化学药品 369 个，中药民族药 2 个，生物制品 116 个；其中国产药品 278 个，进口药品 116 个。国产药品中化学新药 8 个（缺乏 First-in-class），中药新药 1 个，生物制品 10 个，化学仿制药 238 个，中药仿制药 1 个。到了 2018 年，NMPA 批准上市新药 48 个，其中进口 38 个，10 个来自国产（替尼类 4 个，单抗类 4 个，仍缺乏 First-in-class）。

可以看出我国在药物化学领域近年来相关研究发展逐渐增多，从 J Med Chem 发表数目来看，从 2005 年没有上榜，到如今年均 50 余篇，证明了国内新药研发的发展。但同时我们也看到发表于 Nature，Science，Cell，Nat Chem Biol 等重要杂志上关于首创药物的依然比较少，这也侧面反映出当前我国新药开发仍以 Me too, Me better 以及 fast follow 为主，First in class 的药品在当前仍不是很多。未来在创新药研发的过程中我国具有较大的发展空间。

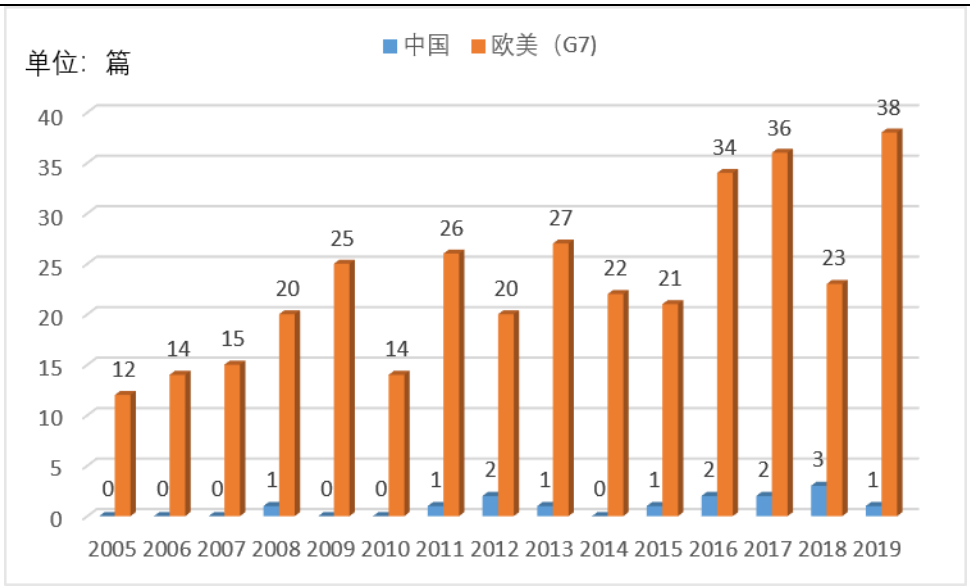
近年来，我们也看到中国制药行业正在加速变化和鼓励创新。政策层面：加快 CDE 审评，优先审评，引入 MAH 制度使未来医药行业更加规范和集中，鼓励创新，与国际接轨。在产业层面，带量采购逐渐改变仿制药原有的“高定价、高成本、高毛利”的销售模式，国内企业的研发类型也从原来的的模仿/改进(Me-too/Me-better)转变为快速跟进（Fast-follow）并追求 First-in-class。资本层面：资本助药企研发，港股和 A 股科创板推出的利好研发性企业融资的新政，成为加快创新型医药公司发展的重要推动力。

图表 9 欧美（G7）和我国在药物化学经典杂志 J Med Chem 上发表的论文（第一单位）



资料来源：J.Med.Chem.，华安证券研究所

图表 10 欧美（G7）和我国在 4 种重要杂志发表的首创药物先导研究论文数目（Nature，Science，Cell，Nat Chem Biol，第一单位）



资料来源：Nature，Science，Cell，Nat Chem Biol，华安证券研究所

1.4 新药研发充满挑战，药物发现决定药品研发成败

尽管在过去的几年间，全球新药审批的数目十分可观，但目前很多致命的罕见病依旧没有有效治疗药物；癌症领域有很多审批通过的新药，但仍有很多癌症及其亚型无法治愈；心血管疾病急亟需新药来提高治愈率和预后；中枢神经疾病如神经退行性疾病阿尔兹海默症和帕金森病仍缺乏治疗手段，甚至疾病机理及相关疾病模型都还在研究阶段；多重药物抵抗的感染也存在治疗缺口。新药的研发是严重的挑战，主要有以下几个原因：

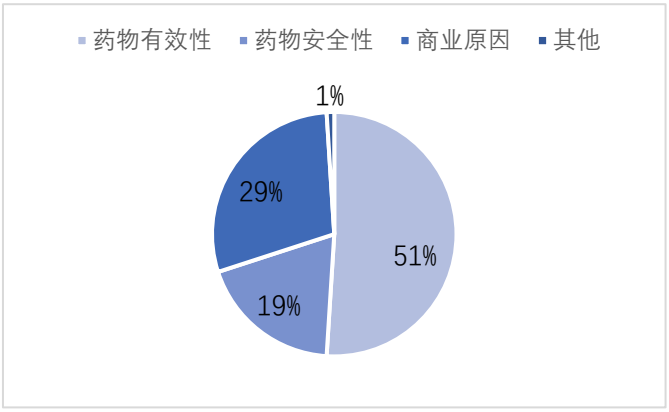
1.疾病机理不清楚，找靶点难，这是全球新药研发业界的共识，首先需要找到一个

与疾病发生发展相关的调控通路，通过通路发现其核心蛋白，看清楚蛋白的结构，尤其是结构的中心，即控制其运转的核心部位。就像一把锁，要找到与之匹配的一把钥匙，钥匙只是插进去还不行，还要能旋转，在此基础上合成的小分子化合物才能对疾病有效。

2. 即使有了理论上的（潜在的）好靶点，也不一定能开发出好的药物，因为人工设计和天然药物筛选等都有很多局限性，得到的候选药物的安全性还有待考察，药物的代谢、毒副作用都可以影响成药性。

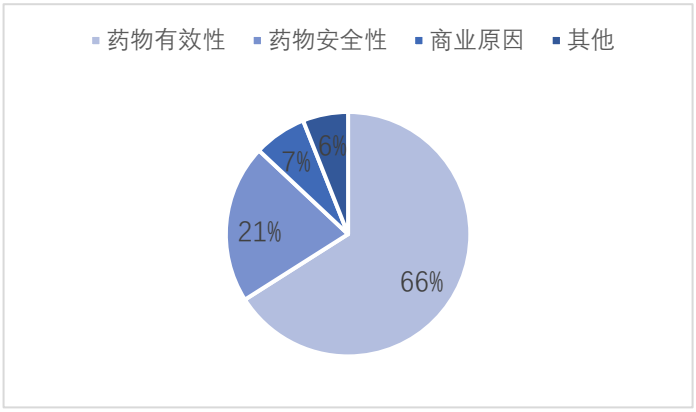
3. 医药创新回报率明显降低，各阶段研发失败率增高，从临床一期开始到进入新药申请的比例不到在研药物的十分之一，药物开发过程中出现主要原因包括：化合物毒性，化合物药效不够，选错靶点，选错适应症等。

图表 11 2008~2010 药品临床 II 期失败原因分类



资料来源：Nature，华安证券研究所

图表 12 2007~2010 药品临床 III 期失败原因分类



资料来源：Nature，华安证券研究所

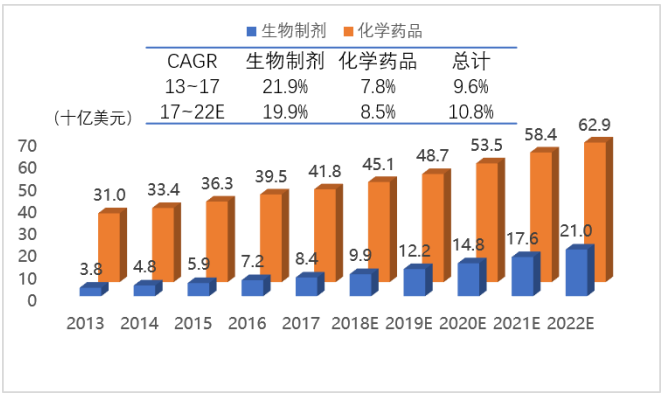
药物发现阶段因为处于药物研发的早期，对于新药的研发成功率非常重要。如果处于药物发现阶段的化合物各方面的成药性不理想，后期药物开发的失败率将会显著上升，不但使企业巨额研发费用浪费，同时也浪费了漫长的开发周期，丧失市场份额和影响力。例如，科学界发现了 PARP 靶点，并推测针对 PARP 设计的药物可以有效治疗癌症。赛诺菲针对 PARP 靶点开发抗癌药物 Iniparib，在花费数年时间和高额研发费用后，于临床 III期实验失败，其主要原因就是在药物发现阶段误将 Iniparib 作为针对 PARP 靶点的药物。制药企业在药物发现阶段如果能做好基础的研发工作，可以最大限度避免后续潜在的巨大时间和资源浪费。

因此如何在药物发现阶段发现合适有潜力的候选分子，对于药企来说是急需解决的一个问题。具体而言，从靶点的选择和确认，模型的建立，先导化合物的发现及优化这些过程中，既要扎实的做好基础的研发工作，又要把握效率与成功率之间的平衡。在研发成功率低、研发费用高企的情况下，大型制药企业通过缩减开支、裁减研发人员、外包研发生产服务以应对困境。未来大型药企会更加依赖于药物研发生产服务公司提供的研发生产外包服务，以增加整体研发效率并控制研发成本。药物发现阶段作为新药研发的开始阶段，该阶段确定的临床候选化合物对后期药物开发阶段的进展和最终新药研发的成功有决定性影响。因此，药企对于提供药物发现研发服务公司的要求较高、选择慎重，确定合作伙伴后很少会更换服务商。药物外包服务行业是我国近二十年来发展起来的新兴行业。它根据新药研发领域中客户服务阶段的不同一般分为合同研发服务(CRO)、合同生产/研发服务(CMO/CDMO)，分别服务于新药研发领域中的临床前研究及临床研究、定制化生产服务等产业链中的不同环节。

1.5 CRO 助力药物发现

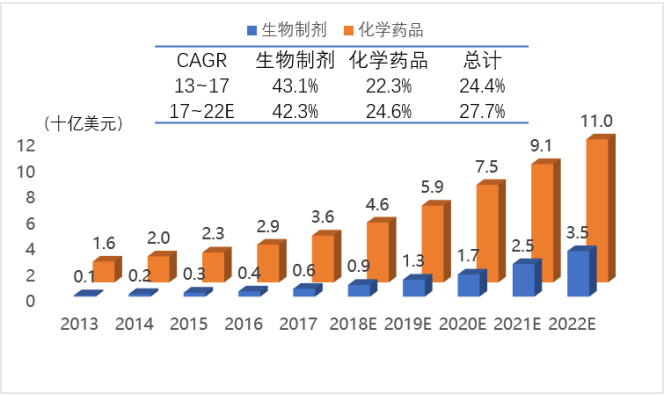
全球 CRO 市场预期将从 2017 年的 503 亿美元增长至 2022 年的 839 亿美元，复合年增长率为 10.8%。比 2013 年至 2017 年的复合年增长率高 1.2%。CRO 服务市场拥有可观的市场潜力。进一步而言，中国的 CRO 市场预期在 2022 年相比 2017 年将增长超过一倍。

图表 13 按药品类别划分全球 CRO 市场明细 2013~2022E



资料来源：维亚生物招股书，华安证券研究所

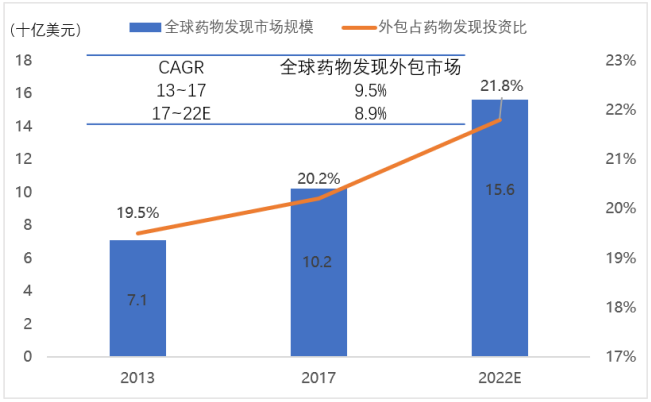
图表 14 按药品类别划分中国 CRO 市场明细 2013~2022E



资料来源：维亚生物招股书，华安证券研究所

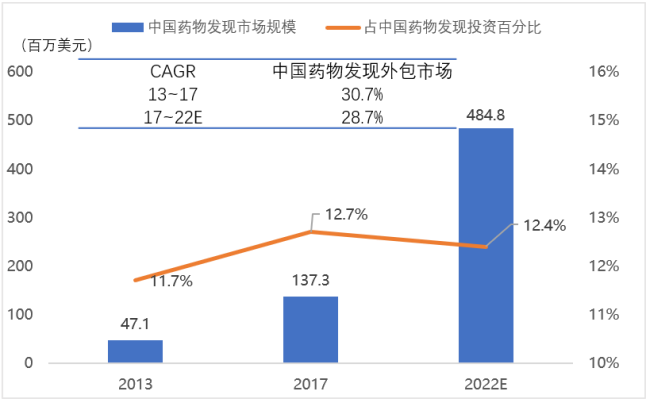
与全球医药研发投入在药物发现及开发阶段的分配略有差异，中国药企以前以研发生产仿制药为主，创新专利药物研发少，因而在药物发现阶段研发的投入较少。未来，随着中国药企对新药研究及开发投入增加，药物发现阶段的投入亦将有所提升。

图表 15 全球药物发现 CRO 市场规模 2013~2022E



资料来源：维亚生物招股书，华安证券研究所

图表 16 中国药物发现 CRO 市场规模 2013~2022E



资料来源：维亚生物招股书，华安证券研究所

全球 CRO 市场由(i)药物发现，(ii)临床前研究和(iii)临床研究组成。疾病谱变化，令威胁生命的疾病变成慢性病，显著增加新药物及药物发现服务的需求。药物发现外包市场自 2017 年至 2022 年呈现上升趋势。进一步而言，药物发现外包市场规模预计将从 2017 年的 102 亿美元扩大至 2022 年的 156 亿美元。在中国，药物发现外包市场于 2017 年达 137.3 百万美元，预期到 2022 年将增至 484.8 百万美元，复合年增长率为 28.7%。

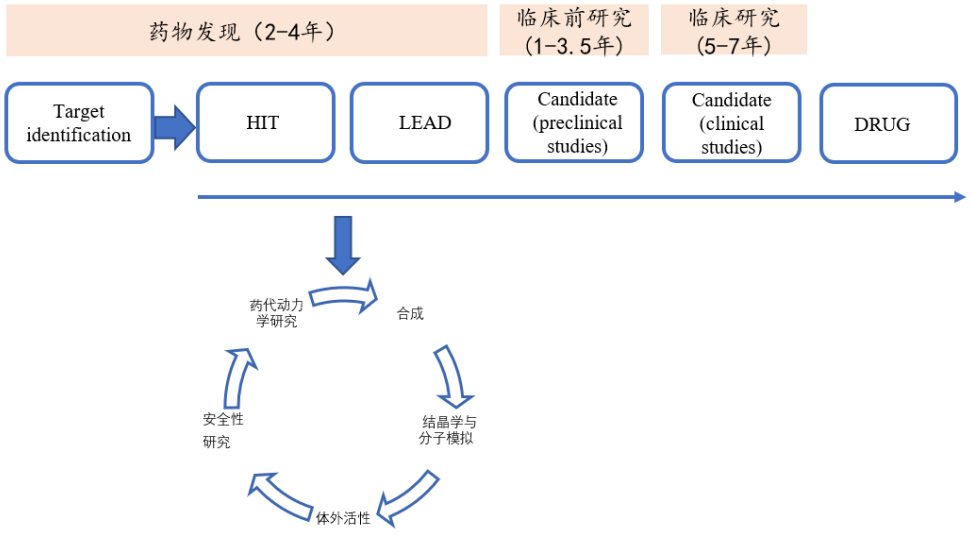
对于国内 CRO 企业而言，其将受益于中国和全球的双重市场影响，因此和单纯的国内医药研发活动并不完全线性相关。还需要综合考虑 1.海外研发活动的景气周期;2.与全球 CRO 相比的工程师红利竞争优势;3.国内新兴市场的本土优势。

2 药物发现技术与挑战

2.1 药物发现技术整体特征

药物发现阶段主要包括作用机制的研究、大量化合物的合成、活性化合物的筛选以及化合物向候选药物的优化。发现活性化合物的方法可以是理性分子设计、随机筛选以及偶然发现。药物发现阶段是对候选药物进行临床前评价和临床试验评价的过程，需要对候选药物的药学、药理学、毒理学、安全性和有效性进行系统评价。

图表 17 新药研发历程

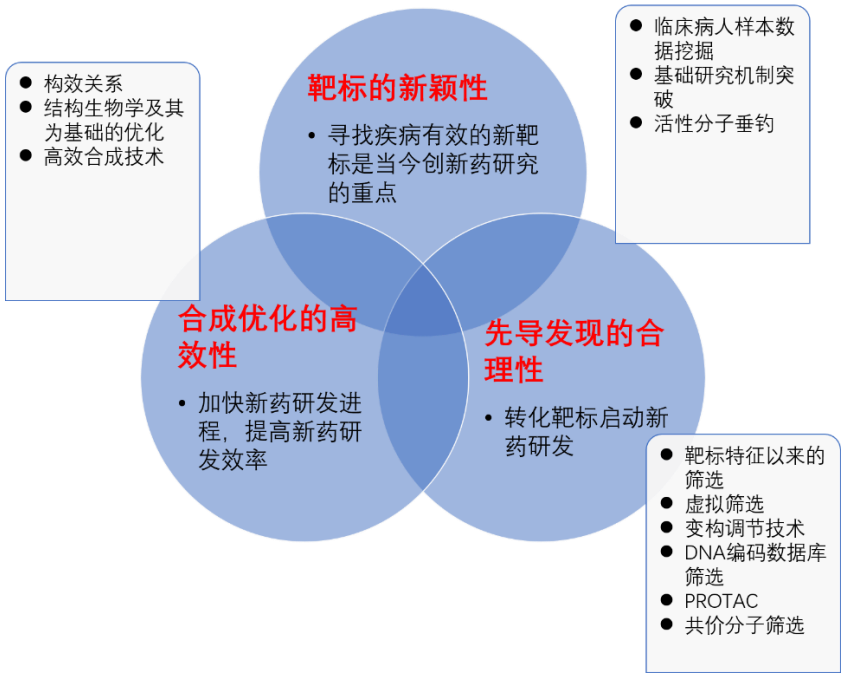


资料来源：华安证券研究所整理

新药研发成本持续增加，其中的主要原因是新药研发的成功率不断降低、临床试验成本不断增加、监管条件更加严格等方面有比较大的关系。此外由于每一种新药都提高了当前的标准，这又会提高下一个药物进入这个市场的标准，使研发更加昂贵，难度更大。在解决方法上，只有突破创制原创新要的关键技术，提升新要研发的原始创新能力，才能满足药物创新阶段的药物化学发展提出了要求，具体总结有以下三点急需关注：

1. 靶点的新颖性 2. 先导发现的合理性 3. 合成优化的高效性

图表 18 新药发现过程中需要赋能关键点



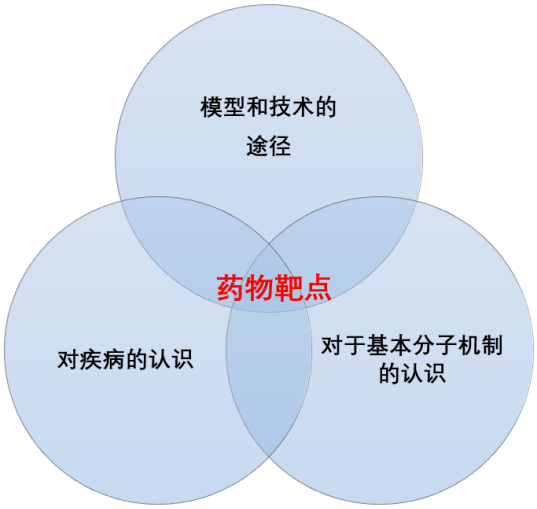
资料来源：华安证券研究所整理

2.2 靶点的新颖性

新靶点原创药物(First-in-class 药物)一直是当前克服或改善各类疾病的主要手段。这类药物从新机制和新化学实体入手实现对疾病的治疗，一旦获批往往在市场上占有 80%上的销售额而成为“重磅炸弹”，因此成为国际各大医药公司和制药机构主要竞争的领域。

通常新靶点确认过程中，首先要确认疾病的疾病机制，大多疾病是通过基因变异而导致疾病的发生，通过研究了解与疾病有关的所有基因及其相互作用，有利于开发出新药。在理解机制的基础上，下一步要鉴定某个通路上的药物靶点（例如基因，关键酶，受体，离子通道，核受体），当前主要的靶点发现方法包括：1.从有效单体化合物着手发现靶点；2.以正常组织和病理组织基因表达差异发现靶点；3.通过定量分析和比较研究在正常和疾病状态下蛋白表达谱的改变发现靶点； 4.以蛋白质相互作用为基础发现药物靶点；5.应用 RNA 干扰技术特异的抑制细胞中不同基因的表达，通过细胞的表型变化发现靶点。

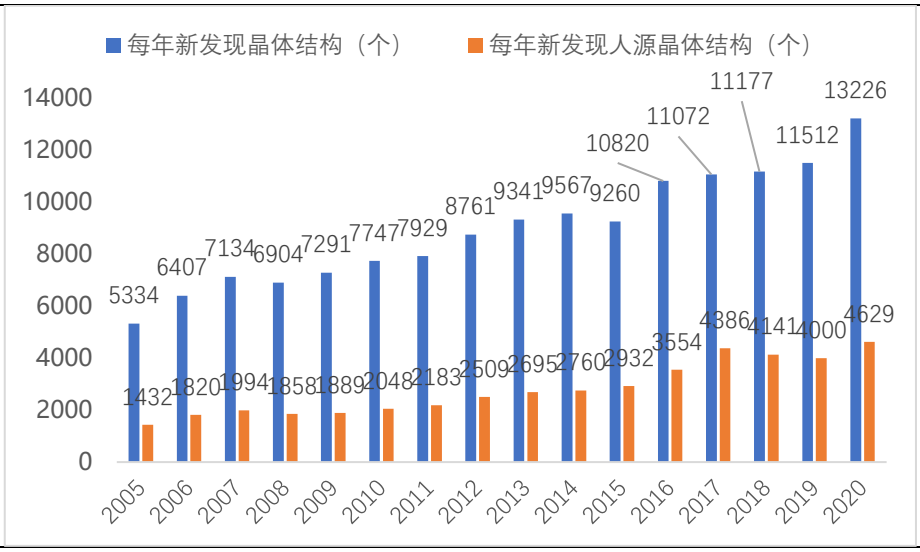
图表 19 药物靶点评价及发现



资料来源：华安证券研究所整理

知道疾病以及相关方法确认靶点后，接下来需要用遗传学，动物模型，抗体或者 RNA 干扰等证实靶点与疾病的机制相关。例如，小鼠体内缺乏 CETP（胆固醇酯转移蛋白）的存在，给与高胆固醇饮食喂养小鼠转染 CETP 基因，小鼠能够表达 CETP，此时小鼠血管壁动脉粥样硬化程度几乎是对照组 2 倍，提示 CETP 具有抑制动脉粥样硬化作用，那么 CETP 就是新的调脂靶点，目前有几个 CETP 抑制剂正处于研发阶段。

图表 20 PDB 每年新增晶体结构和人源晶体结构数量统计



资料来源：RCSB PDB（截止 2020 年 12 月 11 日），华安证券研究所

从 PDB 每年新增晶体结构和人源晶体结构数量统计表可以看出，每年新发现人源晶体结构数量持续增长，这些存在的晶体结构提供了药物靶点的研究基础，研究人员通过研究晶体结构，评价并选择合适的靶点，进行科学研究。

一旦确认了感兴趣的靶点，研发人员需要对靶点进行靶点评价（Target Asssessment），主要有以下几点需要评价：1.该靶点的结构信心有多少？靶点蛋白的晶体结构可用于成药性评价。2.需要开发一个激动剂还是一个拮抗剂，靶点是否有着良好

的“实验性”利于筛选。3. 靶点存在于人体的什么部位（细胞外还是细胞内，是游离的还是结合在细胞膜上的）。4. 可预测临床药效的动物模型是否存在？根据表型数据（例如基因敲除小鼠或基因突变小鼠数据库）能很好预测潜在副作用。5. 靶点与疾病的关联性有多少。

当前，靶点的发现与确认方面的进步主要来源于科学技术的发展，是当前科技的最前沿研究，研发药企在这方面核心的技术进行广泛布局。

2.3 先导发现的合理性

对于苗头化合物，先导化合物的筛选以及先导化合物的优化，CRO 公司凭借自身的经验，规模，人才，技术及平台优势可以快速的帮助药企进行药物开发。苗头化合物是对特定靶点具有初步活性的化合物，苗头化合物是新药研发的物质准备的起点。其可以通过多种途径得到，如化合物库的随机筛选、天然活性物质的筛选，以及基于靶点结构的理性药物分子设计、虚拟筛选等。目前主要的筛选手段如下：

图表 21 小分子药物发现技术平台

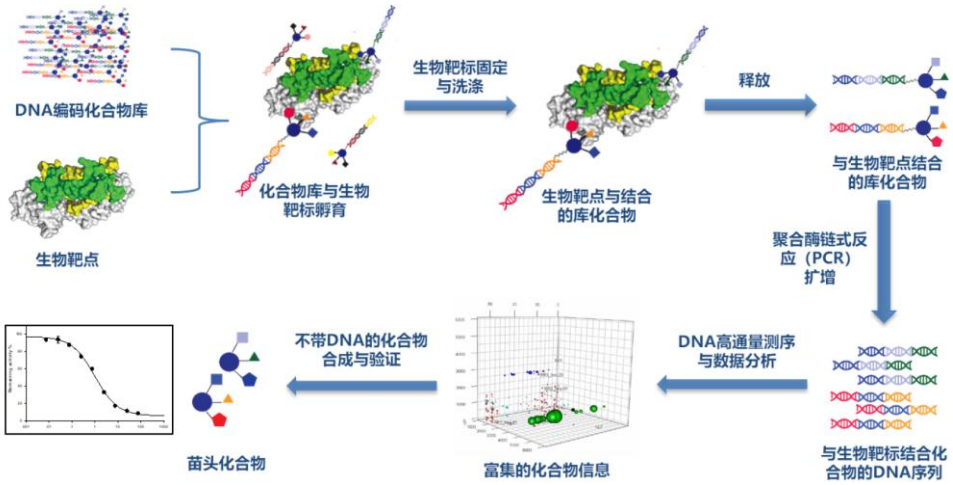
技术手段	分子结构	成本	筛选用时	优势	劣势
高通量筛选（HTS）	百万级化合物库	高	9~18 个月	主流筛选方式，高度标准变化，通用性好，可靠	成本高，耗时长，分子结构少，不适合处理一些复杂靶点的筛选
基于片段的药物设计（FBDD）	几千个可以组合的分子片段库	较低	-	不需要实现构建完整的化合物，相对成本低廉，可实现对于复杂靶标的筛选	需要有更灵敏的检测手段；需要进一步组合片段以达到预期的活性
基于结构的药物设计（SBDD）	几十万到几百万虚拟分子数据库	较低	6 个月	可显著提高药物发现命中率，可直接预测受体-药物结合能	需要受体蛋白完整清晰的三维立体结构，速度慢，仅考虑受体-药物的结合强度，不能预测药效
DNA 编码化合物库（DEL）	千亿以上级化合物库	低	3~6 个月	成本低，时间短，分子多样性高，可以实现对复杂靶点的筛选	合成方法有一定局限，目前筛选后需要再次合成验证化合物活性，合成技术及库规模要求较高
虚拟筛选（VS）	十亿级别虚拟化合物库	低廉	数周时间	成本低廉，时间短	对靶点结构信息要求较高，成功率低，目前非主流筛选方式，未来发展空间大

资料来源：Frost& Sullivan，成都先导招股书，华安证券研究所

DNA 编码化合物库（DEL）

DNA 编码化合物库（DEL）指通过组合大量化学分子砌块来合成巨型规模的化合物库。每个分子砌块都对应了一个独特的 DNA 代码，类似于条形码。相应地，由多个分子砌块合成的化合物也具有一个独特的条形码，此条形码由化合物中所有分子砌块的代码组合生成。化学家可通过这种方法创建数量惊人的化合物（混合物）分子库，而无需单独合成每一种化合物。DNA 编码化合物库的筛选是将需要筛选的 DNA 编码化合物库一次性地与生物靶点进行相互作用，通过靶点固定和洗掉去除与靶点不结合或者结合较弱的化合物，结合力强的化合物所带有的 DNA 编码通过分子生物学 PCR 扩增和 DNA 测序解码，从而可确定其结构信息，然后将不带有 DNA 编码的化合物重新合成与验证得到苗头化合物。这项技术极大的扩展了筛选化合物的数量，降低了对生物靶点的使用量和筛选成本，加速了苗头化合物发现过程。

图表 22 DNA 编码化合物库（DEL）筛选过程



资料来源：成都先导招股书，华安证券研究所

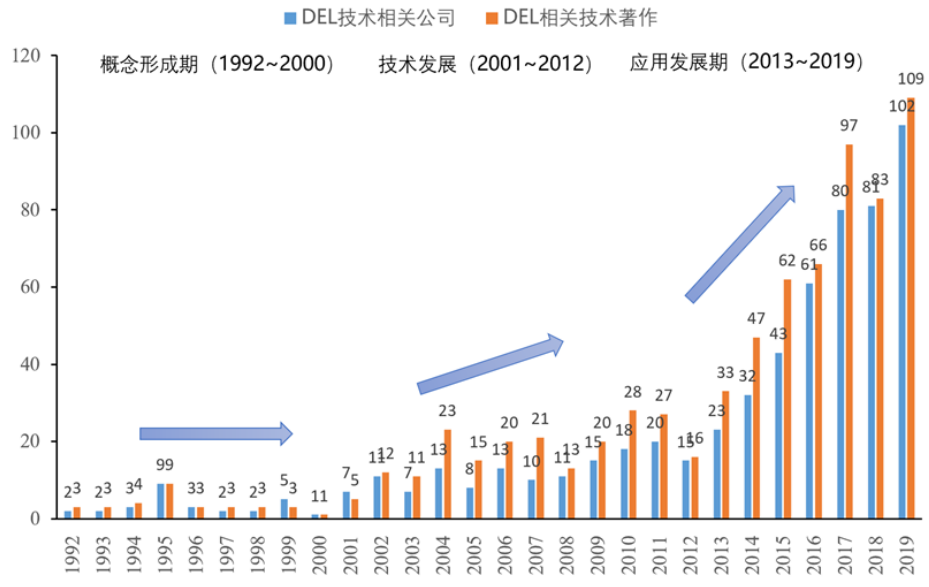
与传统的高通量筛选相比，DEL 技术具有以下优势：

1. DEL 技术能够在较短的时间内迅速建立其数以千亿计的化合物库。

2. 缩短药物发现周期：目前最常用的高通量药物筛选技术，筛选 500 万个分子就需要 9-18 个月时间。使用 DEL 技术过亿级别的分子只需数月时间就可以完成筛选，研发时间与传统高通量筛选相比能够节省三分之二以上。

3. 降低了筛选成本：DEL 缩短了技术平台建立时间，降低了筛选成本，研发成本与传统高通量筛选相比节省三分之二以上。

图表 23 DEL 技术相关公司及相关技术著作发展情况



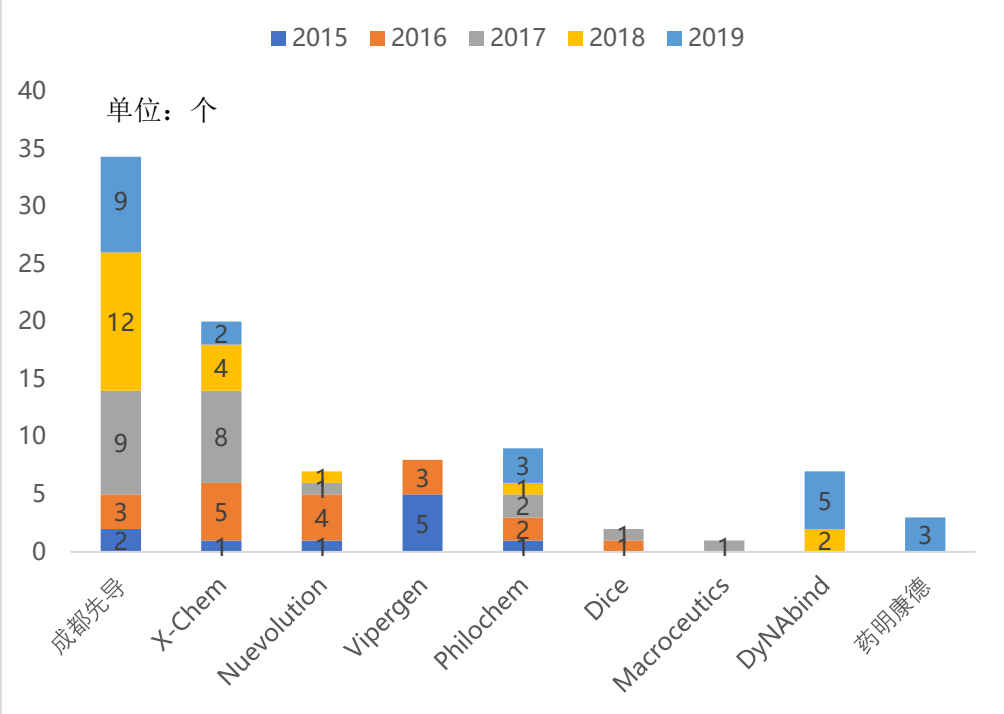
资料来源：DELFinder，华安证券研究所

从国际上商业合作伙伴以及行业认可度来看，DEL 技术领域应用较为成熟的企业有 5 家，分别是 GSK、 X-Chem（美国）、HitGen（成都先导）、药明康德和 Nuevolution（丹麦）；其中 GSK 是对 DEL 技术应用最为成熟，规模最大的企业，但是 GSK 的技术仅供自

用，不对外服务。在对外服务的 DEL 技术领域研发服务公司中，成都先导处于优势地位。2015 至 2019 年已经公开的 DEL 技术合作项目中（各家企业部分未公开的合作项目未纳入统计），有超过 1/3 是成都先导进行的，2018 年更是占据了 DEL 技术合作公开项目中的 60%（12 项），从已公开的合作项目统计看（2015 年至 2019 年），成都先导是 DEL 技术领域研发服务公司中获得合作项目最多的企业。

2018 年，成都先导销售收入约为 1.5 亿元人民币， Nuevolution 年报对外披露营业收入为 1097 万瑞典克朗（约合 800 万人民币），X-Chem 未对外公布营业收入，仅公布了包括百时美施贵宝、艾美罗、艾伯维和阿斯利康在内的 4 个合作。药明康德未对外披露 DEL 技术领域的收入情况。

图表 24 2015~2019 年 DNA 编码化合物库全球合作项目统计



资料来源：成都先导招股书，华安证券研究所

图表 25 DEL 公司规模及相关信息

公司名称	库建立时间	分子结构数量	库数量	2016~2019.3 对外公布合作数量
Nuevolution	2001 年	400000 亿	数个	6
X-Chem	2009 年	2500 亿	近百个	16
药明康德	2018 年	900 亿	-	-
成都先导	2012 年	5000 亿	900 个	26

资料来源：成都先导招股书，华安证券研究所

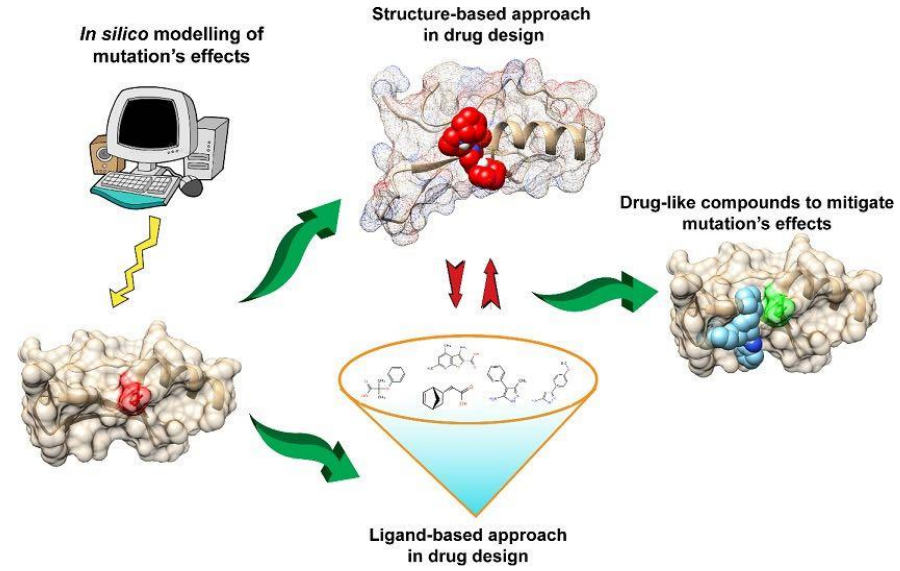
当前已有应用 DEL 平台筛选出的化合物处于临床阶段，其中由 GSK 筛选平台筛选出的化合物中已经有 sEH 和 RIP1 两个靶点的抑制剂在Ⅱ期临床。X-chem 及 Nuevolution

也分别有通过 DEL 筛选出的分子处于临床 I 期阶段。未来随着项目的推进，未来会有更多的 DEL 平台筛选出的分子会推向临床，申请上市。

基于结构的药物发现（SBDD）

基于结构的药物设计（SBDD）,SBDD 可以分为基于受体结构的药物设计和基于配体结构的药物设计，第一种基于受体结构的方法（Receptor structure-based drug design），需要已知受体大分子的三维结构，通过分子对接（dock）的方法，确定小分子和受体的结合构象，并通过表征手段评价小分子与受体的结合活性，从而筛选出符合要求的潜在化合物。第二种基于配体结构的药物设计方式（Ligand structure-based drug design），依据现有的药物（配体）的结构、理化性质与活性关系（SAR）的分析，建立定量构效关系（QSAR：选择一定的数学模式，对药物分子的化学结构与其生物活性间的关系进行定量分析，找出结构与活性之间的量变规律）或者药效基团模型，预测筛选新化合物的活性。基于配体结构的药物设计也被称为 LBDD。

图表 26 基于结构的药物发现（SBDD）筛选过程



资料来源：Int.J.Mol.Sci，华安证券研究所

当前随着计算机技术的告诉发展，计算机辅助药物设计，同时多学科的有机结合和综合运用。应用各种理论技术方法和分子模拟技术将 SBDD 的思路以计算机方法加以实现，为药物设计提供了强有力的基本工具和手段。

在 SBDD 中，目标蛋白的结构是已知的，对接后计算所有被测化合物的相互作用或生物亲和力，设计一个与目标蛋白具有更好相互作用的药物分子。在优化后的先导化合物进入临床试验之前，SBDD 需要经历多个周期循环筛选。第一个循环包括分离，纯化和结构测定目标蛋白，三个关键测定方法包括： X 射线结晶学，同源建模或核磁共振。使用化合物是通过虚拟筛选将不同的数据库放置到蛋白质的一个选定区域（活性部位）。根据这些分子与目标蛋白的空间、疏水、静电相互作用，对这些化合物进行评分和排序。排名靠前的化合物通过生化分析进行测试。

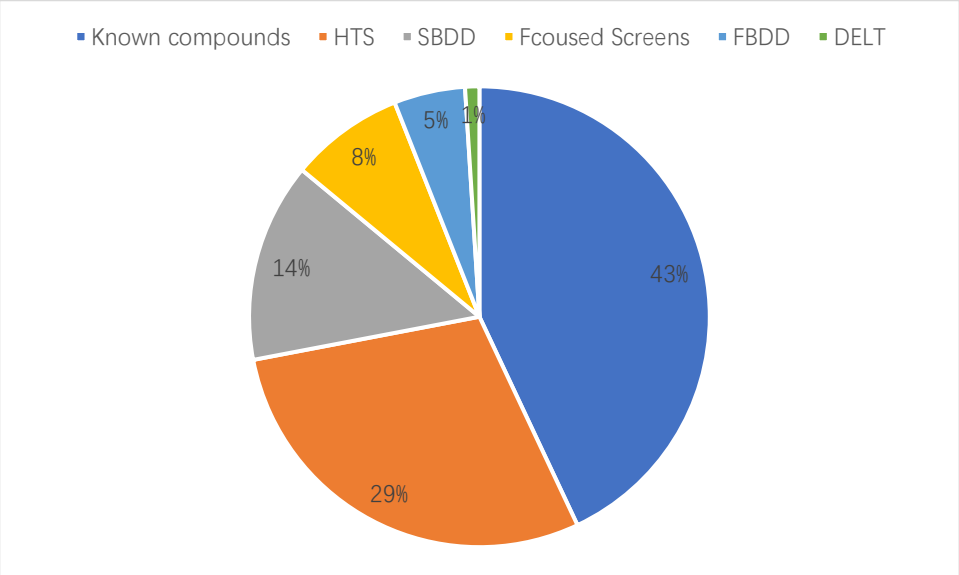
第二个循环包括使用自第一个循环中具有潜能成药性的分子进行测定体外生物活性初步测试。希望从循环中筛选出具有最低体外抑制摩尔浓度，同时显示出化合物的位

置，可以优化以进一步提高效力。经过几轮合成先导化合物、通过蛋白质与先导化合物的复合结构进一步优化先导化合物几个额外的循环，优化后的先导化合物在靶向特异性和结合亲和力方面普遍表现出明显的提高。

高通量筛选(High throughput screening，HTS)

高通量筛选(High throughput screening，HTS)技术是指以分子水平和细胞水平的实验方法为基础，以微板形式作为实验工具载体，以自动化操作系统执行试验过程，以灵敏快速的检测仪器采集实验结果数据，以计算机分析处理实验数据，在同一时间检测数以千万的样品，并以得到的相应数据库支持运转的技术体系，它具有微量、快速、灵敏和准确等特点。简言之就是可以通过一次实验获得大量的信息，并从中找到有价值的信息。

图表 27 各种主要筛选方式占比



资料来源：成都先导招股书，华安证券研究所 已知活性化合物（Known compounds）、高通量筛选（HTS）、基于结构的药物设计（SBDD）、定向筛选（Focused Screens）、基于分子片段的药物设计（Fragment screens）、DNA 编码化合物库技术（DELT）

根据 2018 年在药物化学期刊《Journal of Medicinal Chemistry》中发表的一篇名为《Where Do Recent Small Molecule Clinical Development Candidates Come From?》的文章阐述， 2016-2017 两年间发表在 J.Med.Chem 期刊上的 66 个临床候选化合物的发现策略主要可分为 6 种，应用占比分别为：已知活性化合物（Known compounds）(43%)、高通量筛选(HTS)(29%)、基于结构的药物设计(SBDD)(14%)、定向筛选(Focused Screens)（8%)、基于分子片段的药物设计（Fragment screens）(5%)、DNA 编码化合物库技术（DELT）(1%)。从文章统计结果中可以看到，基于已知活性化合物（Known compounds）的研究以及高通量筛选（HTS）仍然是新药研发的主流策略。

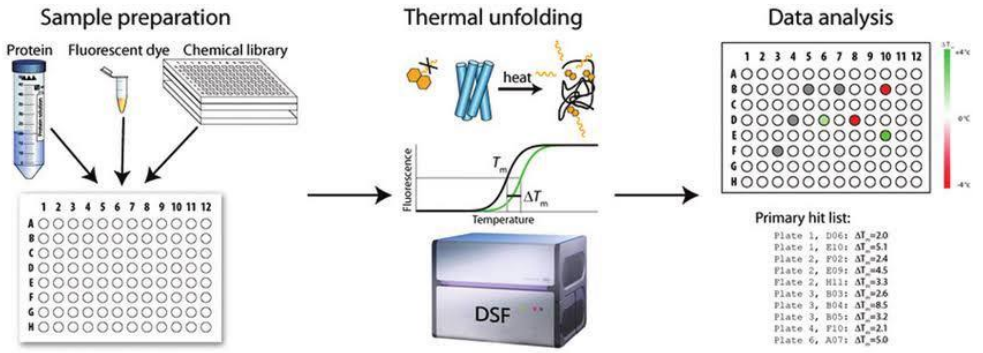
成功运行 HTS 分析需要五个要素：

1. 筛选平台:包括分子平台，细胞平台，酵母平台和动物平台。合适的筛选平台是筛选

的基础，需要联合使用体外模型可及动物平台，在良好活性的同时要适应药物在生物体内的分布，吸收，代谢与排泄，目前仍需不断完善。

2. 化学或化合物库：这包括与目标分子反应的样品的"数据库"。数据库是内部生成的或从库购买的。典型的库包括一系列蛋白质或基因。
3. 合适的测定方法：该方法必须易于复制，试剂和反应条件应稳定，测定应快速，灵敏，准确，并适用于自动化，因为筛选过程可以在没有操作员监督的情况下运行。
4. 机器人系统：人系统执行所有自动化过程。它将目标化合物添加到井中，准备板，添加试剂，设置反应条件，然后准备样品进行测量。
5. 数据分析系统：数据分析系统会收集分析结果的所有结果，并筛选它们，以发现阳性命中。

图表 28 典型高通量筛选示例

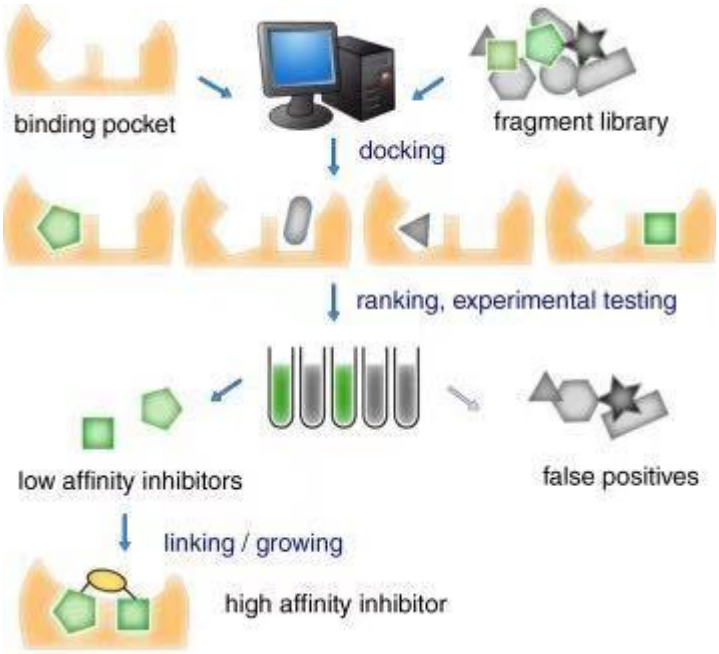


资料来源：Researchgate，华安证券研究所

基于片段的药物发现（FBDD）

自从 Shuker 等人在 1996 年提出“基于片段的药物发现(FBDD)”方法以来，人们在发现优质先导化合物的数量方面明显超过了高通量筛选(high throughput screening，HTS)方法，同时也提高了人们对“基于结构的药物设计(SBDD)”的理解。

图表 29 基于片段的药物发现（FBDD）筛选过程



资料来源：Researchgate，华安证券研究所

FBDD 法通常测定水溶性好的小分子化合物(相对分子质量<300，即片段分子)的亲和力。虽然结合力较弱(通常在几百微摩尔或几毫摩尔的水平)，但其结合多由氢键或盐键等焓因子驱动，因此化合物的原子利用率高，冗余原子少。同时，借助于结构生物学(x 光衍射或 2D-核磁共振)，展示了靶蛋白中片段的空间取向和结合特征。在微结构的引导下，片段的生长或连接提高了结合强度，获得了高活性、高质量的铅化合物分子。FBDD 是集化合物活性筛选、结构生物学技术、分子模拟、化学合成和构效关系于一体的综合技术。它引导了具有小分子和靶蛋白结合特性的高质量前体的产生，为药物性质的优化保留了较大的化学空间，从而提高了研发效率。

FBDD 技术正处于高速发展阶段，出现了许多方法，但它也面临许多挑战，但它已经显示出巨大的潜力。这些成功的例子使我们相信，FBDD 将成为药物设计不可或缺的重要有效手段。

目前已有 4 种药物（vemurafenib，venetoclax，erdafitinib，pexidartinib）获批上市；有 40 多种 FBDD 开发的化合物正在进行临床研究。

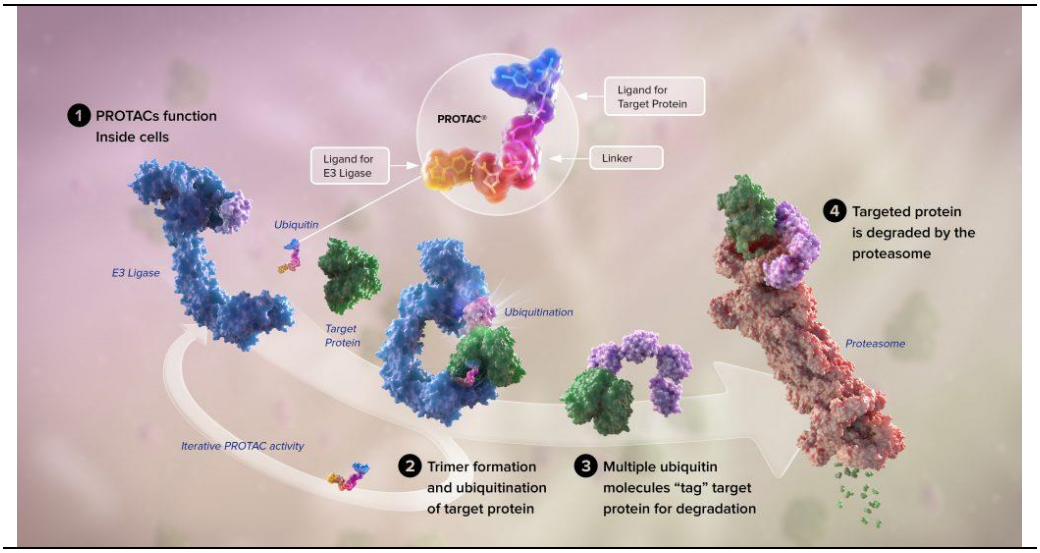
2.4 新型药物分子类型

除了高速发展的新型筛选技术，越来越多的新型分子类药物吸引了研究人员的注意力，凭借它们新颖的化合物外形和空间结构选择性，新的作用机理，表现出更大的潜能，这其中 PROTAC 及共价分子抑制剂就是当前备受关注的两种。

PROTAC

PROTAC（PROteolysis TArgeting Chimera）是一种双功能小分子化合物，该小分子化合物类似一个跷跷板，一端是结合靶蛋白的配体，另一端是结合 E3 泛素连接酶的配体，配体之间通过一个 linker 连接，形成一个复合物，拉近靶蛋白与 E3 连接酶从而促进靶蛋白的泛素化，使其进入泛素-蛋白酶体降解途径，达到降解靶蛋白的目的。

图表 30 PROTAC 技术示意图



资料来源：XVIVO，华安证券研究所

最近，来自 Arvinas 公司的 ARV-110（未公开的结构），一种靶向雄激素受体（AR）的 PROTAC，对野生型和突变体展现出高活性，在一期临床试验中表现出令人满意的安全性和耐受性。该公司另一款针靶向雌激素受体（ER）的 ARV-471（未公开的结构）PROTAC，也对处于局部晚期或转移性 ER 阳性/HER2 阴性乳腺癌的妇女进行了一期临床试验。PROTAC 为新药和新型化学降解工具的发展揭开了新的篇章，给工业界和学术界带来了前所未有的机遇，主要表现在以下几个方面：

(1)克服癌症的耐药性：PROTAC 通过降解整个靶蛋白，避免产生耐药性和疾病复发。

(2)消除激酶的酶和非酶功能：传统的小分子抑制剂通常抑制目标的酶活性，而 PROTAC 不仅影响蛋白质的酶活性，而且通过降解整个蛋白质来影响非酶活性。

(3)降解"不可成药"的蛋白质靶点：STAT3 及 KRAS 等"不可成药"正在通过 PROTAC 技术攻克。

(4)体内快速、可逆的化学敲除策略： PROTAC 作为一种新型、快速、可逆的化学敲击方法，可作为现有遗传工具的有效补充。

图表 31 主要 PROTAC 公司简介

公司名称	技术特点	药企合作	主要蛋白降解药物管线靶点	CRO合作
Arvinas	设计了可口服给药、跨越血脑屏障的PROTAC分子，未来目标的是靶向"难成药"靶点、拓展E3连接酶、提高成功率（现有成功率95%）和选择性，研发管线由抗肿瘤药物和神经疾病药物两大部分组成。	默沙东，罗氏（基因泰克），辉瑞，拜耳	雄性激素受体（AR）：ARV-110 临床I期 靶向雌激素受体（ER）:ARV-471 临床I期	与药明康德合作开发ARV-110 与DEL筛选技术供应商Macroceutics建立合作关系
Kymera	Pegasus平台，该平台可利用生物信息学驱动靶标的发现、建立的E3连接酶库、拥有先进的蛋白降解检测手段和高水准的结构生物学模型。	赛诺菲，GSK，Vertex	IRAK4蛋白：KT-474 临床前 STAT3蛋白：临床前	与成都先导合作筛选针对特定靶点的先导化合物
C4 Therapeutics	TORPEDO™平台，利用该平台开发一系列蛋白降解药物	罗氏，Calico，百健	IKZF1/3：CFT7455 临床前 BRD9：CFT8634 临床前	
Nurix	DELigase™平台：在苗头化合物发现方面利用了DNA编码化合物库和亲和质谱的高通量筛选技术，在苗头化合物确证方面使用了晶体学和计算机化学技术	Celgene，吉列德，赛诺菲	BTK：NX-2127 临床前 CBL-B: NX-1607 临床前	

资料来源：华安证券研究所整理

当前国外已经有了几家专注于 PROTAC 研发的初创公司,国内也有恒瑞医药，开拓药业，五元生物等进行相关管线的开发，当前国际上在研的管线都处于临床 I 期及临床前阶段， PROTAC 独特的作用机制及针对难成药靶点的作用，让人们期待 PROTAC 药物的未来。

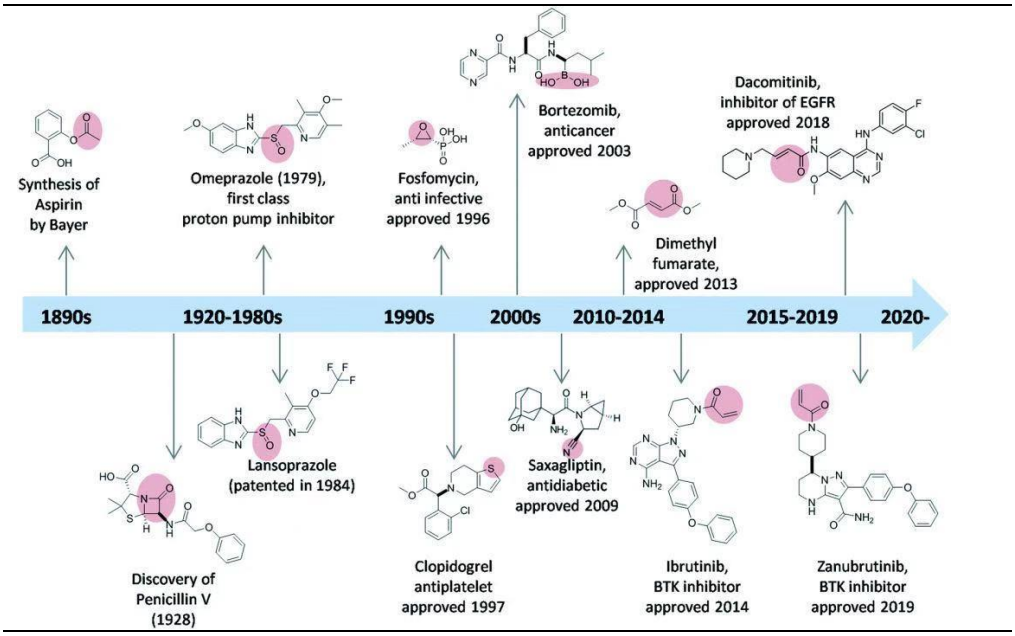
共价分子抑制剂

“共价抑制剂”（covalent inhibitors）指药物上特定基团能够与生物靶点形成共价键，从而不可逆地改变生物靶点功能的一类药品。

大多数小分子药物是非共价抑制剂，可以与生物靶点可逆结合，它们与靶点的亲和力决定了药物的治疗效果。因此，大多数小分子药物的研发目标是寻找能够与生物靶点高亲和力结合的化合物。而共价抑制剂与生物靶点结合后，化合物上的基团可以与靶点形成共价键。这使得共价抑制剂与靶点蛋白形成稳定的复合物，从而不可逆地抑制靶点蛋白的活性。这种作用模式具有独特的优势,因为它可以不可逆地抑制靶点蛋白的活性，这意味着共价抑制剂可以在细胞产生新的靶点蛋白之前保持抑制作用。这可能会导致共价抑制剂以更少的剂量和用药次数达到与非共价抑制剂相同的治疗效果。此外，研究表明共价抑制剂比非共价抑制剂在产生靶向抗性靶点方面更具优势。

历史上多款具有重大意义的药物包含共价作用机制，自 1990 年以来，FDA 已经批准了 35 款具有共价抑制机制的创新药。其中包括百济神州公司开发的 BTK 抑制剂 Zanubrutinib,阿斯利康公司的第三代 EGFR 抑制剂 Osimertinib 等为大家熟知的抗癌药物。

图表 32 共价抑制剂的发展

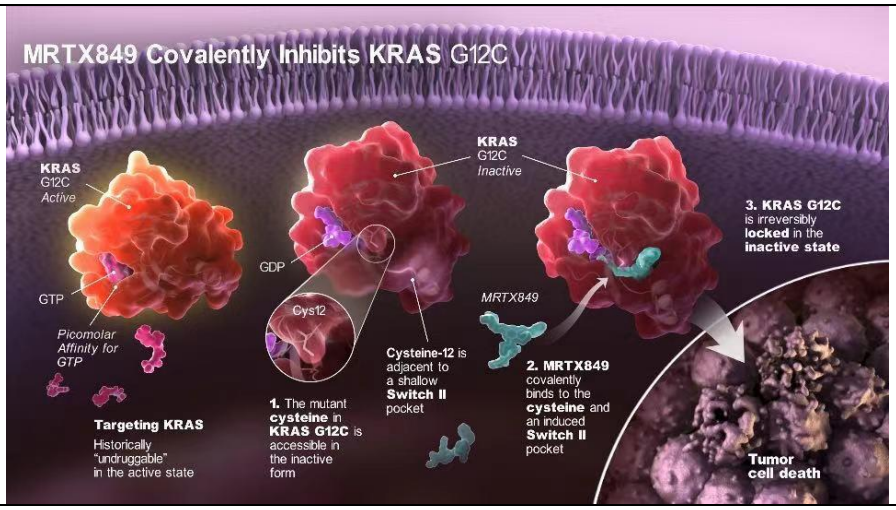


资料来源：RSC Med. Chem.，华安证券研究所

传统的非共价抑制剂需要以高亲和力结合靶蛋白才能发挥作用，但许多靶蛋白缺乏能有效结合小分子的“口袋”，难以被非共价抑制剂靶向，KRAS 就是其中之一。虽然 KRAS 和 RAS 家族其他成员的基因突变发生在 30%的癌症中，但研究人员几十年来一直无法找到合适的非共价抑制剂。

在 2013 年，加州大学旧金山分校的 Kevan Shokat 教授率领的研究团队发现，在名为 KRAS G12C 的突变体中，因为基因突变生成的半胱氨酸（Cys）为与小分子的亲电基团生成共价键提供了一个靶点。由于 KRAS G12C 突变只出现在肿瘤细胞中，靶向这一突变体不会影响到健康细胞中的野生型 KRAS。针对 KRAS G12C 突变体上的半胱氨酸，研究人员开发出能够与之共价结合的小分子抑制剂。这一发现激发了多家生物技术和医药公司开发靶向 KRAS G12C 的共价抑制剂。其中，安进（Amgen）公司的 sotorasib（AMG 510）和 Mirati Therapeutics 公司的 adagrasib（MRTX849）均已经在治疗携带 KRAS G12C 的非小细胞肺癌患者的临床试验中获得出色的结果，有望在明年递交新药申请。

图表 33 MRTX849 共价抑制 KRAS G12C



资料来源：Mirati 官网，华安证券研究所

2.5 合成优化的高效性

药物发现过程中，尤其是先导化合物发现后，一般会进行多轮合成优化寻找出合适的备选分子，以期药效、药代动力学、理化性质方面应达到一定要求。这中间需要快速合成众多新型分子，如何利用构效关系，以结构生物学为基础，快速合成众多新分子成为研发中至关重要的一环。由于药品的研发需要专业技术与技能，在合成优化方面，经验丰富的研究人员，专业的仪器设备，人员及实验室规模效应同时包括多部门项目间内部管理优化都能够在速度上推进药物研发的进程。

为了在更短的时间内获得更好的药物，药物化学家必须面对一个挑战，即创新传统的药物研发技术和有机合成方法，寻找更方便、有效、快速的有机合成技术，合成大量结构新颖的活性化合物，用于早期药物研发。近年来，研究人员取得了很大进展，新的合成技术和高效的合成策略极大地加速了有机分子的合成，如基于微波化学、点击化学、组合化学的快速合成技术；基于串联反应和多组分反应的复杂化合物合成技术以及多样化合物库的构建技术等。不仅可以有效丰富化合物分子的种类，还可以为药物研发奠定良好的化合物基础。

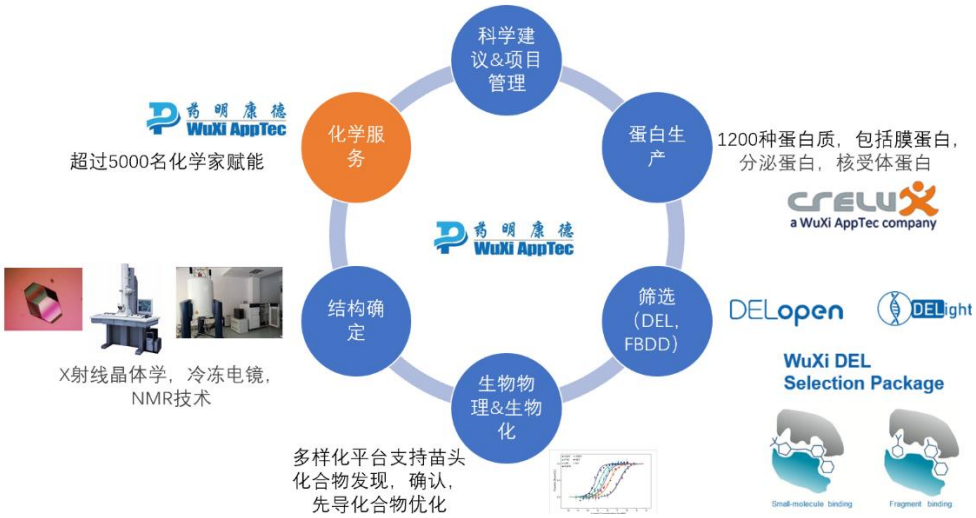
专业的实验人员及快速的检测设备能促进先导化合物优化过程中的循环速度，快速合成目标分子；专业的药物化学家凭借剖裂和剪切、拼合、局部修饰、生物电子等排、立体异构及外消旋转换等技术对先导化合物进行结构进行变换和修饰以满足其成药性，安全性，代谢及有效性。

3 主要药物发现 CRO 公司

3.1 药明康德-全球药物发现龙头

作为全球药物发现 CRO 龙头，药明康德在药物发现领域具有先发优势，多年来一直根植于药物发现领域，通过合成和药用化学、生物学、DMPK 和项目管理方面的专业知识，与全球客户（从制药和生物技术到学术界）密切合作，建立了一体化的药物发现平台，为全球前二十大药企及众多 Biotech 公司提供赋能。2017 年公司内部整合多部门成立了 HitS 事业部，主要分为三个部门 1.蛋白质生产，2.苗头化合物筛选系统，3.苗头化合物确认及验证。提供从靶点到苗头化合物一站式的提供的服务。2019 年，公司 DEL 平台赋能 110 家全球客户，包括全球前 20 大制药企业之中的 7 家。

图表 34 药明康德药物发现一体化赋能平台



资料来源：药明康德官网，华安证券研究所

最终的业务方面，HitS 的业务最终找出来的其实是一个苗头化合物，苗头化合物的下游就是药物化学业务，然后药物化学业务接着往下做，最终把它做成药物 candidate。后面可以凭借药明康德一站式平台进行导流，有早期的找出来的苗头化合物，客户觉得满意，然后下面药物化学就接着往下去做。

蛋白生产：

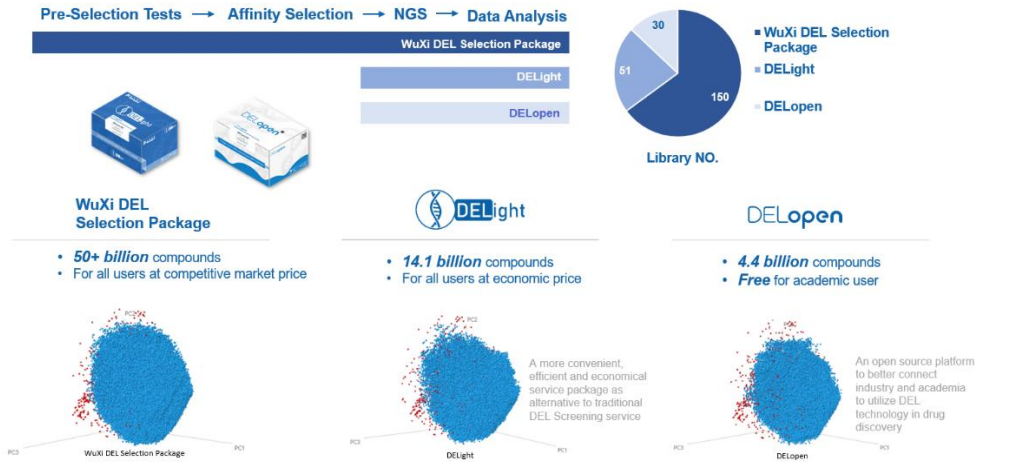
蛋白靶点作为一切基于靶点筛选药物的起始，蛋白的质量及可获得难易度，直接决定了药物发现的成败。公司蛋白生产部门主要依托公司 2016 收购的德国 Crelux 公司，Crelux 成立于 2005 年，公司研发实验室位于德国慕尼黑(Martinsried)的生物技术创新中心。作为基于蛋白质结构的药物发现领域的领军企业，Crelux 公司成立十多年以来一直致力为药物发现行业提供高度个性化及高效的解决方案，加速客户的药物发现进程。Crelux 能够为客户提供包括蛋白生产、生物物理分析、片段筛选以及 X-射线晶体结构解析在内的多样化的定制服务，有力支持客户在苗头化合物发现、构象分析以及先导化合物优化等研发环节的工作。

Crelux 主要负责生产后续筛选所需蛋白，不同于常规的生产蛋白，Crelux 生产的蛋白主要为了后续筛选做准备，需要考虑蛋白的纯度，功能表达性，是否正确折叠，以及需要进行合适的翻译后修饰等。凭借公司先进的生物物理学平台以及专利工具和表达载体，完全保证了所需蛋白质的稳定性、折叠、聚集和翻译后修饰。

苗头化合物筛选：

公司的筛选方法主要有传统的 SBDD 及 FBDD，成立 HitS 部门后，公司战略性发展 Del 技术，公司 DEL 技术开始于 2018 年，通过两年多的发展，通过组合化学的方式，公司用 6000 多个骨架及 30000 多个分子砌块搭建了 900 亿个化合物 DEL 筛选平台，为客户药物发现进行赋能。最大的特色就是其中的“母核化合物”。药明康德 WuXi DEL 化合物库所用的大多数母核化合物是根据结构热度和成药性进行自主设计和定制合成的，是药明康德所独有的分子。

图表 35 药明康德 DEL 筛选平台



资料来源：药明康德官网，华安证券研究所

除了基于 WuXi DEL 之外，近来公司相继开发了 DELight 和 DeLopen 两种新型应用 DEL 平台的方式，DEL 技术虽然很先进，但是因为化合物数量非常庞大，全部拿来筛选一遍还是需要一定的时间和物力成本。DELight 就像它的名字一样，更加轻便。从 WuXi DEL 整个化合物库的 900 亿分子中优选了 80 亿个分子放入一个试剂盒，供新药研发者做初期的筛选。如果通过 DELight 试剂盒就找到了合适的分子，研发者的成本无疑将大幅度降低。通过使用 DELight 试剂盒，研发者可以在自己的实验室里“自助”完成筛选的过程，再将实验结果返回给 HitS 部门，由 HitS 部门进行后续的 PCR 扩增、纯化以及测序等步骤。这之间不涉及共享具体的靶点信息，可以让项目在初期有更好的保密性。

DELopen 是药明康德联合哈佛大学、麻省理工学院、斯坦福大学、牛津大学、Scripps 研究所、Salk 研究所等顶尖学术研究机构共同发起的另一个平台。它的不同之处体现在两方面：首先对象不同，DELopen 的对象主要是学术机构，有一定的公益性。其次是运作机制不同，作为产业界的一方将向 DELopen 这个平台免费提供一定数量的 DEL 化合物库，而学术界则将寻找潜在的成药靶点，在双方积极的数据共享之下，共同快速而有效地找到有成药潜力的化合物。DELopen 是产学研转化的一座桥梁。目前 DELopen 平台提供超过 44 亿种化合物。同时药明康德还开发了一款专业用于 DEL 领域的学术搜索引擎—DELFinder，于 2020 年 1 月通过 DELopen 网站免费面向全球科学家。DELFinder 全面囊

括了 DEL 技术相关的文献、报告、论文、专利、书籍、新闻等信息。

目前 Del 技术处于应用发展期，让更多的人了解 DEL 技术，应用 DEL 技术，使用 DEL 技术进行药物发现是当前的一大挑战，一方面企业从自身去做更大的分子库，提升技术水平；另一方面我们也看到 DELight、DELopen 及 DELFinder 的应用，更轻，更具有互联网精神的方式，不仅推进了技术的普及，同时 DELopen 及 DELFinder 也让我们看到了药明康德积极承担企业社会责任。

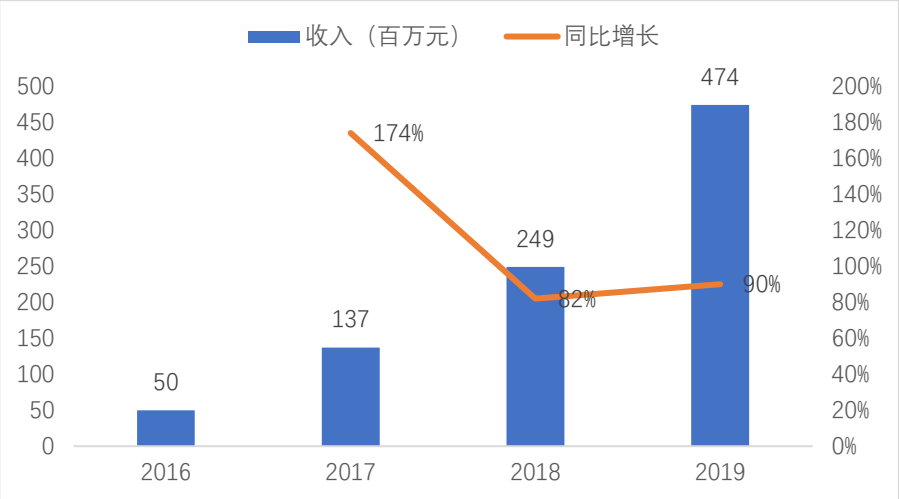
苗头化合物确认及验证：

为了对筛选化合物进行活性测试及结构确定。HitS 已经建立了许多生物物理和生化测定方法，包括 SPR，ASMS，MST 等，对筛选后的分子进行一系列的生物物理表征，支持苗头化合物的确认及先导化合物的优化。同时 HitS 利用 NMR，冷冻电镜及晶体学多种方法交叉使用对蛋白质、膜蛋白以及大分子复合物全面结构，包括动静态信息进行分析，确定药物作用活性。

PROTAC 平台：

药明康德自 2014 年开始建立全球领先的 PROTAC 药物发现和测试平台，通过这一平台对全球多家“长尾客户”赋能，包括已率先将两款 PROTAC 药物推到临床的 Arvinas。2019 年公司 PROTAC 平台来自生物技术公司客户的收入达到 4.74 亿元，同比增长 90%。

图表 36 药明康德 PROTAC 平台的 Biotech 客户收入

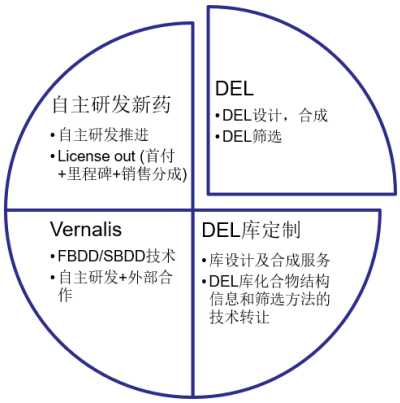


资料来源：药明康德，华安证券研究所

3.2 成都先导-全球第一梯队 DEL 技术开发者

成都先导一直围绕着 DNA 编码化合物库（DNA Encoded compound Library，简称 DEL）技术潜心研究与创造，专注于原创新药的早期链段研发——苗头化合物和先导化合物的发现。目前已建成分子结构超过 5,000 亿种的 DNA 编码小分子化合物库。公司已建立合作关系的客户主要包括：全球跨国制药企业，国际生物技术公司，国内大型医药企业（扬子江药业、天士力集团、先声药业等）等。

图表 37 成都先导业务结构组成



资料来源：华安证券研究所整理

DEL 的设计、合成与筛选，属于早期药物发现领域的创新性热点方向之一，与传统的高通量筛选（HTS）相比具有明显的优势，可以以较低的成本、很少的化学污染，在较短的时间内建立起规模巨大的小分子化合物库，并通过潜在治疗靶点筛选和分子优化而得到先导化合物。公司经过 8 年时间的发展和积累，在对外提供研发服务的同时，通过自主创新研究已开发出十余个处于临床前不同阶段的新药项目，并将 HDAC I/IIb 项目成功推进至临床Ⅰ期。发行人在 DEL 技术领域不断深耕，已获得国际和中国发明专利 24 项，尚有多个围绕着优化 DEL 相关技术以及攻克 DEL 技术难点的在研储备项目。作为全球拥有 DNA 编码小分子化合物库之一的药物发现领域研发公司，发行人致力于成为植根中国、放眼全球的创新药物“种子库”和新药创制“新引擎”。

在 DEL 之外，成都先导积极布局其他筛选方法，有效的降低了单一筛选方法的风险。Vernalis（R&D）成立于 1986 年，在 FBDD 和 SBDD 的开发应用方面有着超过 20 年的经验，被认为是该领域国际领军企业之一，在肿瘤、神经退行性疾病、抗感染和炎症领域拥有丰富的经验。其所擅长的 FBDD/SBDD 技术与 DNA 编码化合物库技术（DEL）存在很强的技术互补性，尤其在分子片段活性提升和先导化合物优化方面。FBDD 技术能够快速对靶点进行成药性评价，并且有可能快速得到具有亲和力的分子片段。DEL 技术能够快速扩展分子片段库，并且可以快速探索分子片段所代表的成药化学空间进而对分子片段进行优化，技术的整合无疑让成都先导在药物早期研发技术水平上实力倍增。DEL 技术筛选出的高活性化合物与靶点结合的三维结构信息通过 SBDD 的方法，有助于这些化合物快速优化成为临床前候选化合物。

在商业模式上，Vernalis(R&D)的商业模式和国内多数服务公司不同。它和合作伙伴多采取长期合作，研发过程中由合作伙伴全额支付研发费用，实现里程碑条件后再支付额外一笔奖励。这样的模式意味着不承担项目失败风险，但同时，在没有大额里程碑费的年份里盈利水平也欠佳。通过这样的模式，Vernalis（R&D）已成功开发和转让多个项目，同时与许多知名制药企业保持着持续的新药研发合作，包括 Server，Daiichi Sankyo,Lundbeck 等。笔者整理其官网公开的商务合作信息发现，与 Vernalis（R&D）的合作项目多数实现了交付(或持续扩大合作)，并且其中包括 4 个新药全球权益转让，在仅有 80 人科研团队的规模基础上，这样的成绩即便是国内的明星生物技术公司恐怕也望尘莫及。

成都先导并不满足在早期药物研发领域所取得的成绩，未来极有可能通过更多并购计划拓展下游能力形成一个综合性新药研发集团。同时由于其目前绝大多数客户群体集

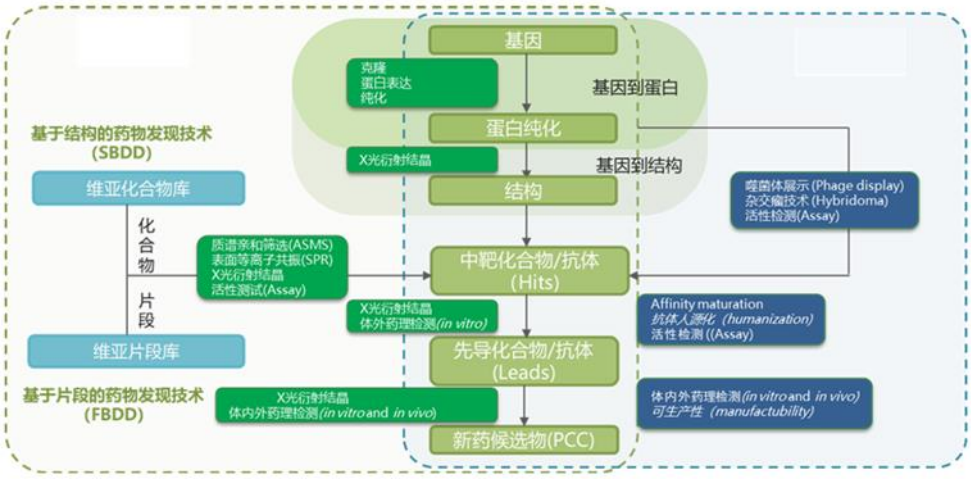
中在海外，通过全球的并购计划也能够有效将商务能力本地化，以提高新市场营收份额的方式降低对单一市场依赖的潜在经营风险。综合来看，并购 Vernalis(R&D）对先导未来的业绩表现具有重要的意义。

3.3 维亚生物-全球领先的基于结构药物发现服务商

维亚生物通过其全球领先的基于结构的药物发现（SBDD）平台、基于片段的药物发现（FBDD）平台、ASMS 质谱亲和力筛选平台及膜蛋白靶向药物发现等多项领先技术，为业界提供了一个高效快速的获得靶点-化合物结构进行创新药物开发的技术平台。

研发企业在缺乏晶体结构信息的前提下，需要花费大量的时间和精力进行化合物合成，通过大量生物测试以建立化合物的构效关系。一旦通过结构生物学技术获取到晶体结构后，科学家们即可直观地“看到”3D 的结构信息，从而可以快速的建立化合物的构效关系，减少化合物合成的数量及时间、从而快速而准确地发现新药。基于结构的药物发现策略不但可以有效减少化合物合成的数量，从而降低研发成本，同时也降低了研发的风险。在明确疾病相关的药物靶点信息后，基于结构的药物发现（SBDD）策略无一例外将成为药物研发的首选技术。

图表 38 维亚生物业务分类



资料来源：维亚生物招股书，华安证券研究所

蛋白质结构解析是 SBDD 的重要基础和成功前提，很多创新药项目因为缺乏高分辨率的蛋白质/化合物结构而难以快速推进。膜蛋白是药物发现最重要、也是最具挑战性的靶点类别之一。市面上近 50%的药物和许多研发中的药物都通过调节膜蛋白起效。然而，膜蛋白在表达和纯化时，由于其结构上具有跨膜疏水区域，极易引起蛋白质聚集及错误折叠。一旦纯化后的靶点蛋白质量表征欠佳，针对膜蛋白纯化和表达的难题，维亚研发了专有的膜蛋白表达与筛选技术，并针对 GPCR 蛋白靶点建立了 GPCR 集中化合物库，维亚技术可用以生产可溶性全长及功能性膜蛋白，解决了多种膜蛋白基因工程表达和纯化的难题。凭借独有的技术专利和行业沉淀，维亚生物成为了全球唯一可以提供膜蛋白外包服务的 CRO 公司。截止至 2019 年底，维亚生物已累计向客户交付 13,700 例蛋白复合物结构，研究过超过 1,200 个独立药物靶点，每年完成的蛋白结构数量位列全球第一，针

对各种靶点都有丰富的经验积累，并和位于世界各地的多个同步辐射光源都有合作，可以满足客户快速收集晶体数据的要求。

维亚生物的 FBDD 技术平台，旨在筛选出与目标靶点结合最佳的分子片段，并基于此找到更好的苗头化合物和先导化合物。由于小分子的分子量较小、有利于发现更多的靶点上面的药物结合位点，从而有效实现对复杂靶点的筛选。并为研发人员后续对化合物的优化和改进提供了空间。结合独特的 ASMS（质谱亲和力）筛选平台及专有的片段化合物库，维亚生物 FBDD 技术平台为业界提供了开展基于片段化合物的药物发现的优秀选择。

在筛选方法，维亚生物选择将超滤 ASMS、超速离心 ASMS 和分子尺寸排阻色谱 ASMS 这 3 种技术相结合，基于维亚独有的化合物库，设计出了一种快速、灵活、几乎能筛选所有可溶性蛋白靶点及化合物库的自主平台。

与其他主流筛选技术相比，维亚自有的 ASMS 质谱亲和力筛选平台不依赖放射性、荧光标记或酶活性，适用于广泛的筛选形式及条件，可筛选传统方法不容易测定的靶点。在应用 ASMS 筛选技术时，蛋白本身不需要有任何标记，不会受到由标记造成蛋白状态的影响。其次，ASMS 筛选是在均相的溶液中进行，不需要固化蛋白，尽可能还原了蛋白在人体状态内原始的模样。作为一种无偏性筛选方法，ASMS 直接检测苗头化合物，不受样品中其他组分的干扰，亦可以促进蛋白质靶点变构结合体的发现。

除了 ASMS 平台，维亚生物还配备有 SPR（等离子表面共振）平台及 Bioassay（生物测定）技术平台。通过 ASMS 平台筛选化合物的亲和力后，筛出的苗头化合物会用 SPR 和 Bioassay 技术进一步验证靶点蛋白结合以及生物活性，三大平台之间形成有效互补。

3.4 药石科技-分子砌块龙头

公司是一家面向全球，以市场需求为导向，以研发创新为驱动的企业，自成立以来一直致力于药物分子砌块的设计、研发、工艺优化到商业化生产以及相关的技术服务。公司凭借自身在药物化学、分子模拟和有机合成方面的强大技术优势，并结合对药物研发领域的深刻理解，对市场和行业需求进行积极调研和主动准备，设计开发了一个超过 50,000 多种独特新颖的用于小分子药物研发的药物分子砌块库，其中有几千种未见文献报道。

对于药品研发而言，无论哪种筛选方式，新型分子砌块或者新结构的需要是必须的，尤其对于 FIC 新的结构的投入是必须的，一个分子在不同阶段的临床试验中失败，最主要的原因是缺乏足够的药理活性或不能接受的毒副作用，而这些性质主要是由候选化合物的分子结构决定的。因此候选化合物的确定对整个研发的成功至关重要。药企和新药研发机构为了提高化合物质量，需要通过选用一系列品种多样的新颖药物分子砌块，对化合物的结构进行优化，从而提高和改善化合物的各类性质，比如药效、毒副作用、代谢稳定性、溶解度等成药性，推进药物的开发进程。

从成本角度，由于一些新分子砌块尤其是未见文献报道的分子砌块，其合成难度一般较大，由于前期筛选需要用量较低，对于药企和新药研发机构而言，在上面花过多的人力财力时间去自己合成相对不是很划算，而通过药石科技去直接购买分子砌块成为了较经济的选择，同时药石科技自身也一直关注新药研发前沿，根据新的药物分子，新的靶点去设计开发新的分子砌块，有一种前瞻性及指导性在其中。

公司砌块库涵盖了所有小分子药物研发常备的化学结构，成品库存化合物规格覆盖了从克级到吨级，能够保证可持续及时供应；公司储备了 5 万多种分子砌块，其中 2 万

多个品种可保证在两周内实现快速交付；1 万余种基于药物构效关系涉及的工具化合物，每年新增 5000 个分子砌块。

公司在前端新药研发业务的布局主要通过全资子公司南京安纳康生物科技，开发了基于多种生物物理、化学实验技术的先导化合物分子/细胞水平药效评价平台，细胞生物学研究等多项专业功能平台，包含激酶、磷酸酶、PPI 和表观遗传学等热门领域靶点，覆盖了当前主流创新药物开发方向。同时安纳康生物科技构建了全新计算机模拟分子设计对接、虚拟化合物库筛选、片段化合物库以及 DNA 编码化合物库 筛选为基础的创新结构药物筛选发现平台。后续新药研发类业务的落地（如出售或合作开发 Hit、Lead、PCC）或将带来一定业绩弹性和商业模式上的转变，直接增厚利润。

4 药物发现 CRO 公司特点及未来发展趋势

4.1 新型药物发现 CRO 公司更具有 IP 属性

新药研发市场空间巨大，未来创新是大势，不可避免，以 BIC/FIC 为主的新药分子将具有巨大的商业市场。新药研发如何保护好新药发明的知识产权是影响新药研发收益的关键所在，可以说新药研发市场的竞争实质上是以专利为战场的知识产权竞争。对于小分子药物而言，前期化合物开发专利是药品开发过程中的核心专利。

作为新药研发的核心，药物发现作为发现新分子的直接手段，决定了新药研发的成败。传统药物发现 CRO 公司，主要收益来源于 FFS 及 FTE 模式的外包服务收入，更多集中于确定的外包服务部分；新型筛选服务 CRO 平台凭借自身技术优势集中于化合物筛选和优化服务，这部分服务更多涉及到药物研发全产业链中的核心专利如新化合物分子，新结构等，更具 IP 属性，原创型筛选技术平台自带的 IP 属性赋予了 CRO 公司更强的议价能力。

4.2 CRO 公司持续布局新技术，多技术交叉使用

目前新药发现领域，呈现出多学科，多技术平台交叉运用的特点，多种先进筛选手段交叉使用不仅增加了药品开发的效率与确定性，同时也降低了药品开发的风险。如 DEL 与 PROTAC 的结合使用针对难成药靶点的筛选，DEL 结合 SBDD，FBDD 共同筛选，利用 PROTAC 技术开发共价键抑制剂应用于 KRAS 靶点的研究。作为医药研发的赋能者，我们也看到药物发现 CRO 也积极布局多种技术，多种技术交叉使用，同时走向平台化，实现更好的赋能，也为自己带来更好的效益。

4.3 药物发现 CRO 公司具有平台型发展趋势

目前药物发现过程中，苗头化合物的筛选，先导化合物的优化中需要研发企业具有新技术，新结构（原料），经验丰富的合成技术人员，一体化平台。而 CXO 公司作为新药研发的赋能者未来将围绕着这些关键点进行生长，以药物发现为核心进行布局，多种商业模式并存，为新药研发赋能。凭借本身筛选及优化技术的优势，为公司后续临床前研究，临床研究以及开发生产进行更多的导流，这方面我们看到越来越多的药物发现 CRO 进行药物筛选后续的产能布局，为自己寻找新的增长点。

4.4 药物发现 CRO 公司商业模式讨论

药物研发领域，小型 Biotech 扮演越来越重要的角色，小型 biotech 因为自身资源有限， 愿意拿出部分股份或未来药品上市受益与药物发现 CRO 进行合作，虽然从药物发现到药品上市中间时间跨度大，风险不确定性较高；但药品上市的收益会比较巨大，对于 CRO 公司是一笔可观的收入。对于平台型 CRO 公司，前期的筛选为后期导流，会带来

巨大的业务量，同时也提高了与客户之间的粘性；同时兼顾 CRO 与药物开发的公司会做好风控选择合适项目进行介入，企业也会进行如 lisence out 等多种合作方式。总而言之，药物发现 CRO 凭借自身的赋能优势，未来存在多种与大药企及 Biotech 的合作方式，在这一过程中，不仅促进了药物研发效率的提升，也促进了药物发现 CRO 公司的成长。

5 投资建议

建议重点关注**药明康德**（全球领先的一体化新药研发生产服务平台，全球药物发现的龙头，通过 HitS，PROATC 等不断地拓展全球长尾客户，构建大健康的生态圈），**康龙化成**（实验室业务起家，已逐步建立期覆盖全流程的一体化平台，盈利能力持续上升），**药石科技**（创新性分子砌块的需求大幅增长，分子砌块龙头，先发优势显著，享受 CRO/CMO 双赛道高景气），**成都先导**（以 DEL 技术为核心、多技术支撑的新分子设计、构建与应用平台的建设，业务发展空间大、技术壁垒高、在手订单充足），**维亚生物**（全球领先的基于结构药物发现服务商，广泛布局 SBDD+FBDD+ASMS，CFS+EFS 双轮驱动）；建议关注：**美迪西**（根植临床前 CRO 市场，差异化定位国内中小客户，广泛布局新技术平台）。

图表 39 主要药物发现 CRO 公司财务指标

股票代码	公司名称	营业收入	营业收入增速	营收历史三年复合增速	归母净利润	归母净利润增速	净利润历史三年复合增速
		20Q1~Q3（亿元）	20Q1~Q3	16~19	20Q1~Q3（亿元）	20Q1~20Q3	16~19
603259	药明康德	118.15	27%	28%	23.68	34%	24%
300759	康龙化成	35.86	37%	32%	7.89	140%	46%
300725	药石科技	7.25	56%	52%	1.42	21%	61%
688222	成都先导	1.26	-19%	152%	0.15	-80%	84%
1873.HK	维亚生物			49%			121%
688202	美迪西	4.33	38%	25%	0.75	60%	15%

资料来源：Wind，华安证券研究所

风险提示：

政策风险；竞争风险；研发风险。

分析师简介

李华云：中科院硕士。曾获新财富三板市场最佳分析师、水晶球三板市场分析师第一名（团队核心成员）。2016 年以来一直从事医药行业研究，2020 年加入华安证券，任医药研究组负责人。

重要声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安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。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。华安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。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起 6 个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

增持—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%以上;

中性—未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-5%至 5%;

减持—未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 5%以上;

公司评级体系

买入—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上；

增持—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；

中性—未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；

减持—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；

卖出—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；

无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。 市场基准指数为沪深 300 指数。