

Biotech 崛起的确定性分析

——医药生物



申港证券
SHENGANG SECURITIES

投资摘要：

本报告作为我们第一篇创新药行业深度《从风险识别出发寻找创新药投资机遇》的续篇，我们将以历史回顾为基础，对 Biotech 崛起的要素进行研究和挖掘；另一方面，我们亦将从全行业的角度（不管典型公司是否已上市），对以 ADC、双抗、纳米抗体为代表的抗体技术的投资要素和典型标的进行梳理；最后，我们还将探讨我国以君实生物、信达生物、复宏汉霖为代表的 Biotech 企业在单抗领域的真实研发实力究竟如何、它们之间的相对差异何在。

1、在 Biotech 的崛起要素方面——

1) 历史早已屡屡显示，头部药企的地位非常稳定，几乎不会被后进者动摇。后发的 Biotech 想在已然巨头林立的行业中实现长期的生存和崛起，**同时拥有研发方面的独门绝技和产品方面具备不止 1 款的重磅炸弹药物是必要条件**（我们没有发现一家通过一路仿制/仿创最终成功崛起为巨头的案例）。而这两方面条件的根源则在企业卓越的创新文化，以及对作为核心研发工具的核心技术平台的长期、持续的建设和完善。企业文化已决定，热衷仿制的药企和注重创新的药企虽同为药企，但它们本质是截然不同的存在。

2) 虽我国国情决定仿创仍大有可为，但无心做真正创新的仿创企业将不可避免地让自己与恒瑞医药、翰森制药、正大天晴、石药集团、齐鲁制药这些在国内已形成明显头部优势的企业同台竞技，那么从长期确定性和减法逻辑的角度出发，这些头部药企才是好得多的投资标的。

2、抗体药各细分领域方面——

1) **ADC 方向**，独立开发 ADC 药物要求开发者不仅要能对抗体、细胞毒素和 linker 均具备真正深刻的理解，更要有完整的技术平台/工具包。在改善均一性、稳定性、药效等指标的道路上 ADC 已先后出现过三代技术，早期企业在一路走过这些技术更迭的过程中，在技术平台/工具包积累方面已确立了碾压同行的绝对领先优势，导致药企想介入 ADC 领域并使用最新技术包开发 ADC，最佳策略依然是用自有单抗/抗体库与最头部企业 SGEN、IMGN 等合作。而走自主研发技术路线的国内 ADC 新介入者想拥有确定性，则至少需在抗体库积累、ADC 技术包积累两方面分别或同时具备优势。

2) **双抗方向**，双抗研发本身的特性让同时使用多种已有 formats 进行双特异性抗体的构建、表达和筛选并从中选出最好的分子的开发模式成为业内开发双抗的最佳策略，这让拥有 formats 与相应双抗工程改造工具包 (tool box) 的全面程度、双抗筛选策略的全面程度成为双抗领域企业取得竞争优势的关键。

3) **纳米抗体方向**，Ablynx 在全球拥有绝对的领导地位（该公司已被赛诺菲以 39 亿欧元巨资收购），该公司已围绕纳米抗体申请了 500 多项专利，构建了森严的专利网络壁垒，并通过坐拥核心技术，与多家巨头药企建立了合作关系。

3、我国单抗 Biotech 方面——

壁垒深厚的全人源转基因小鼠平台是当前单抗开发最主流也是最好的技术平台，我国仅有包括和铂医药在内的少数企业拥有这种研发资源，信达/君实/复宏汉霖则均没有该技术平台，使用的技术和业界主流技术相比存在代差。

从公司间的差异化看，**君实生物**热衷于自己钻研技术，是这三家企业中目前唯一自行走通 PD1 单抗从前端设计到后端产业化全套环节的企业，抗体设计的能力已得到充分验证，公司后续独立开发 First-in-Class 型单抗相对更具备确定性；**信达生物**则格外注重从外部引入管线授权或技术授权，一方面让自己已

评级

中性（维持）

2020 年 06 月 30 日

曹旭特

分析师

SAC 执业证书编号：S1660519040001

刘晨辰

联系人

liuchenchen@shgsec.com

行业基本资料

股票家数	331
行业平均市盈率	58.77
市场平均市盈率	19.24

行业表现走势图



资料来源：申港证券研究所

相关报告

1、创新药行业深度《从风险识别出发寻找创新药投资机遇》2020 年 2 月

有的成果再进一步，另一方面更有助于加速在研管线产业化，但这也会让公司在全面经历抗体研发的核心环节方面有一定欠缺；复宏汉霖的根基则在 Biosimilar，这是与创新单抗开发相当有别的业务，公司单抗开发能力暂时未得到充分验证。

从真正的创新的角度看，这三家企业当前仅能算刚刚起步。后续，如能观察到这三家企业在自有技术平台方面持续加强（不论是自主研发还是引进技术授权并消化吸收）、甚至能建立自己的独门技术，才可认为企业走向创新的逻辑没有问题。否则，企业将仅仅是以创新为名、实质是仿。

投资策略：

1、在仿创/从仿到创的赛道上，从减法逻辑和确定性的角度出发，已在国内形成非常明显的头部优势的恒瑞医药（600276）、翰森制药（3692.HK）、石药集团（1093.HK）、中国生物制药（1177.HK）、齐鲁制药（未上市）等头部企业，而非新进 biotech，才是长线最佳投资标的。

2、Biotech 方面，随科创板成立，真正拥有硬核科技的 Biotech 登陆科创板更多只是时间问题。而以下企业值得重点关注，它们分别是：1) ADC 方向的杭州多禧生物（未上市）、荣昌生物（已启动香港上市进程）、天广实（未上市，在 ADC 领域的优势是自身丰富的单抗储备）、复星医药（600196）；2) 双抗方向的天演药业（未上市）、友芝友（未上市）、岸迈生物（未上市）、康方生物（09926.HK）、康宁杰瑞（09966.HK）；3) 纳米单抗方向的苏州博生吉（安科）公司、康宁杰瑞（09966.HK），但博生吉更多的看点在我们后续将覆盖的细胞免疫疗法上；4) 单抗方向的金斯瑞（01548.HK）、和铂医药（未上市）。

3、对于君实/信达/复宏汉霖，如对公司后续走向真正的创新非常看好，可密切跟进这三家企业自有技术平台持续加强方面的进展，不论是通过自主研发，还是通过技术引进甚至并购。

风险提示：

1、创新药开发本身具备的高风险与不确定性（成功与否的不确定性，成功出现时点的不确定性）；2、错给本质是仿制的企业以创新药企业才应有的高估值；3、竞争加剧的风险；4、科创板企业估值过高的风险。

内容目录

1. 拥有稀缺的特色技术/品种是 Biotech 长期崛起的必要条件	5
1.1 全球制药巨头集体遭遇瓶颈为 Biotech 带来新机遇	5
1.2 从巨头的成长路径入手寻找 Biotech 成功的共性	8
1.3 国情决定仿创路线在国内依然大有可为	17
2. 部分值得期待的关键技术平台及标杆标的简析 - 抗体篇	23
2.1 ADC	23
2.2 双抗（单克隆双特异性抗体）	29
2.3 纳米抗体（Nanobody）	36
3. 补充：我国部分明星单抗 Biotech 创新潜力的比较分析	37
3.1 单抗的技术演进回顾和我国典型单抗标的简介	40
3.2 君实/信达/复宏汉霖创新潜力的比较分析	42
4. 投资建议	49
5. 风险提示	49

图表目录

图 1： 巨头药企营收增速长期放缓	5
图 2： 巨头药企 R&D 投入回报率持续走低	5
图 3： R&D 投入回报下降的背后是每个新药的平均研发成本逐年走高	6
图 4： Top 12 样本企业组后期管线平均预测峰值销售额的走低，Extension cohort 组该数值在 2019 年同样大幅下跌	7
图 5： 全球 Top 15 制药巨头总销售额占全球药品销售额的比例近年来持续下降	7
图 6： 制药业历史简要回顾 - 以里程碑式技术/品种和今日巨头公司的诞生为线索	8
图 7： 2019 年全球 top100 畅销药类型分布	22
图 8： 2019 年我国样本医院销售额 top50 类型分布	22
图 9： 2019 年我国样本医院销售额 top50 品种各类别进口金额（亿元）	22
图 10： 2019 年我国样本医院销售额 top50 品种各类别进口比例	22
图 11： ADC 药物的结构和机理示意	23
图 12： 在 Google Patents 以“thioether based linker ADC”为关键词的检索结果	26
图 13： 安进 BiTE 双抗的结构和设计思路（第一代技术）	31
图 14： knob-into-hole 平台的双抗结构示意图	31
图 15： CrossMab 平台的双抗结构示意图	31
图 16： 部分其他双抗技术路线	32
图 17： 友芝友双抗的典型结构一览	33
图 18： 岸迈生物双抗的典型结构一览	33
图 19： 公司 PD-1/CTLA-4 专利保护的系列双抗	34
图 20： 公司 PD-1/VEGF 保护的双抗	34
图 21： 纳米抗体与常规抗体的比较	36
图 22： 纳米抗体的几种类型	36
图 23： 公司的纳米抗体开发整体解决方案的主要模块	37
图 24： 公司的纳米抗体检测与质控平台的主要模块	37
图 25： 重磅单抗推出历程（上）和单抗技术演进路线（下）简览	40
图 26： Harbour H2L2 Transgenic Mice	41
图 27： Harbour Heavy Chain Only Antibodies (HCAbs)	41
图 28： 和铂医药的技术平台已得到大量药企认可 - 公司的专利对外授权、对外合作情况一览	42

图 29: 开发 Biosimilar 和开发创新单抗是两种不同的业务 48

表 1: 重组 DNA 技术工业化的先驱者 - 基因泰克的发展历史回顾	10
表 2: 重组 DNA 技术的早期探索者- 安进公司发展历史回顾	12
表 3: 借助资本运作取得飞跃发展也离不开深邃的技术洞察和特色的方向 - 吉利德发展历史回顾	13
表 4: 多发性硬化症领域的代表性企业 - Biogen 发展历史回顾	14
表 5: “研发狂魔”再生元 (Regeneron) 的发展历史 - 蛰伏近 20 年, 靠强大的技术平台实现确定性的崛起	14
表 6: 赛诺菲的崛起历史回顾 - 塞氯匹定成就赛诺菲, 塞氯匹定的 me-better 氯吡格雷将公司推向新高	15
表 7: 2019 年全球药品销售额 top 100 品种一览 (排名为销量排名, 已按适应症聚类)	17
表 8: 2019 年我国最畅销药品 TOP 50	20
表 9: ADC 领域部分拥有最强技术平台的典型公司	24
表 10: ADC 用到的部分技术及关注点	25
表 11: 杭州多禧生物的专利布局显示公司在 ADC 研发领域相当有积淀	26
表 12: 荣昌生物与创始人房健民博士在国家知识产权局可查询到的 ADC 相关专利一览	27
表 13: 天广实在单抗研发方面有丰富的技术/管线储备	28
表 14: 部分代表性双抗平台一览	30
表 15: 天演药业核心专利一览	32
表 16: 友芝友的部分双抗相关专利一览	32
表 17: 岸迈生物的双抗专利一览	33
表 18: 康方生物的核心专利一览	34
表 19: 康宁杰瑞双抗相关专利一览	35
表 20: 百济神州的绝大部分技术布局是在小分子靶向化药而非单抗	37
表 21: 君实生物核心发明专利一览	43
表 22: 公司专利发明人署名体现的核心研发人员的基本情况	43
表 23: 信达生物从外部获取管线/技术授权的频次很高	44
表 24: 信达生物专利储备一览	46
表 25: 公司专利体现的核心研发人员的基本情况	47
表 26: 复宏汉霖迄今为止的授权/获取授权/联合研发事件一览	47

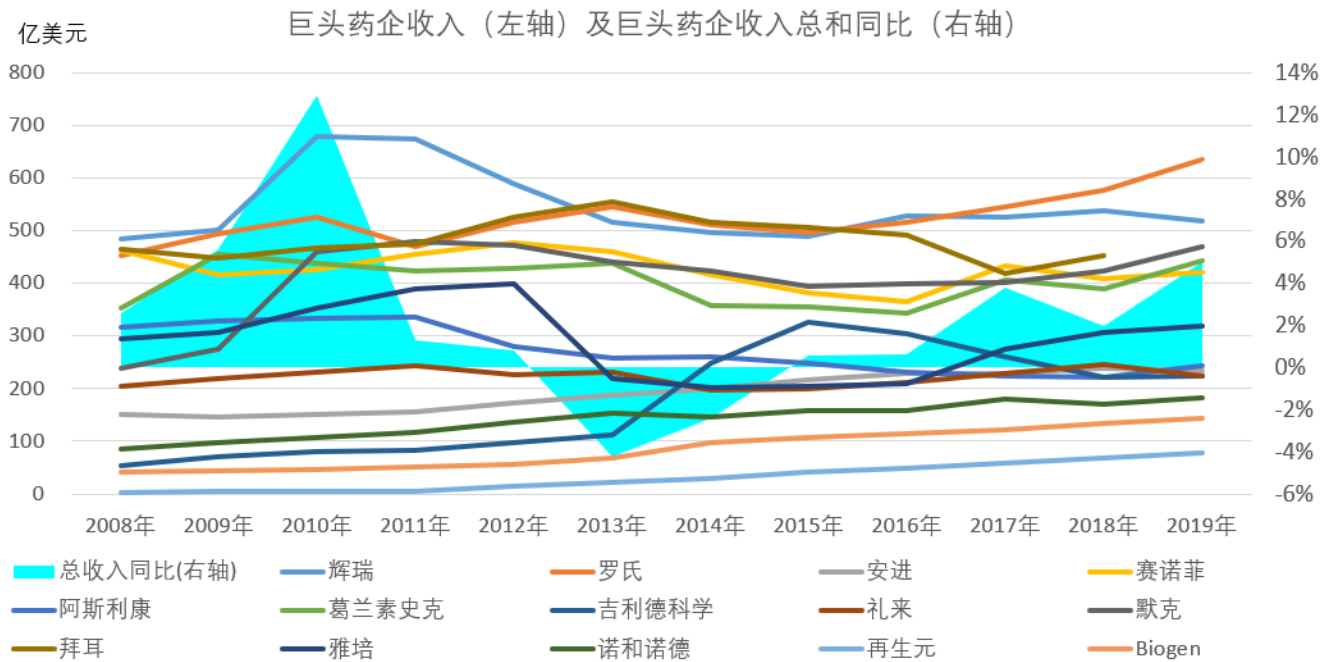
1. 拥有稀缺的特色技术/品种是 Biotech 长期崛起的必要条件

1.1 全球制药巨头集体遭遇瓶颈为 Biotech 带来新机遇

全球范围内，以跨国巨头为代表的药企集体当前或正面临新的发展瓶颈，这直接体现为头部药企营收总和同比增速长期放缓、巨头药企 R&D 投入回报率持续走低，而这背后的原因，是巨头药企重磅炸弹药物面临专利悬崖、新技术&新开发思路引入速度放缓、众多标杆药企采用相对同质化的传统研发方法在相对有限的热门领域/热门靶点研发扎堆越发严重导致竞争日趋激烈。

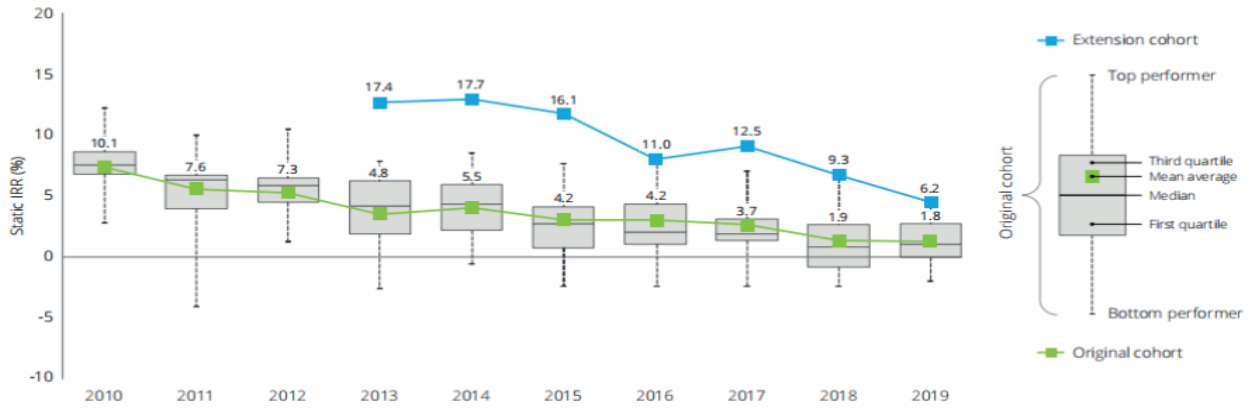
事实上，随新药研发需要的平均投入越来越高、巨头药企作为重要现金来源的重磅炸弹药物专利陆续到期、新的重磅炸弹开发难度又大（众多的新药中只有少数药物能成为重磅炸弹），如不能有效引入新的革命性重磅技术（例如，降低单药研发成本的机器学习，或是竞争格局依然良好的全新方向的新药开发技术），或通过进一步兼并做大规模、削弱竞争、进一步放大体量优势，假定政府/个人医药支出总和不能显著增长，必然结果就是巨头药企营收达到一定规模后，营收增长将出现长期停滞，遭遇天花板。

图1：巨头药企营收增速长期放缓



资料来源：根据 wind 数据整理

图2：巨头药企 R&D 投入回报率持续走低



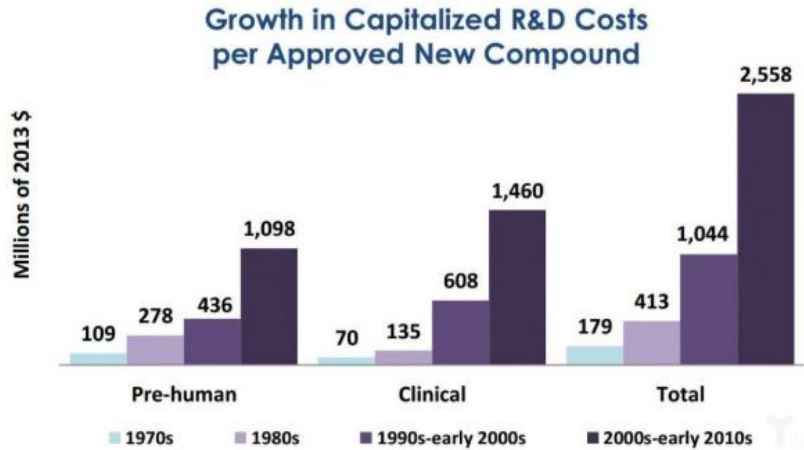
Current projection of Pharma R&D productivity



资料来源: Deloitte 《Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019》(上); EvaluatePharma, Deloitte 2017, KS analysis (下)。其中, 上图的 Original cohort 是由 2019 年全球 top 12 药企组成的样本, Extension cohort 则是由艾伯维、新基、Biogen、吉利德组成的样本。

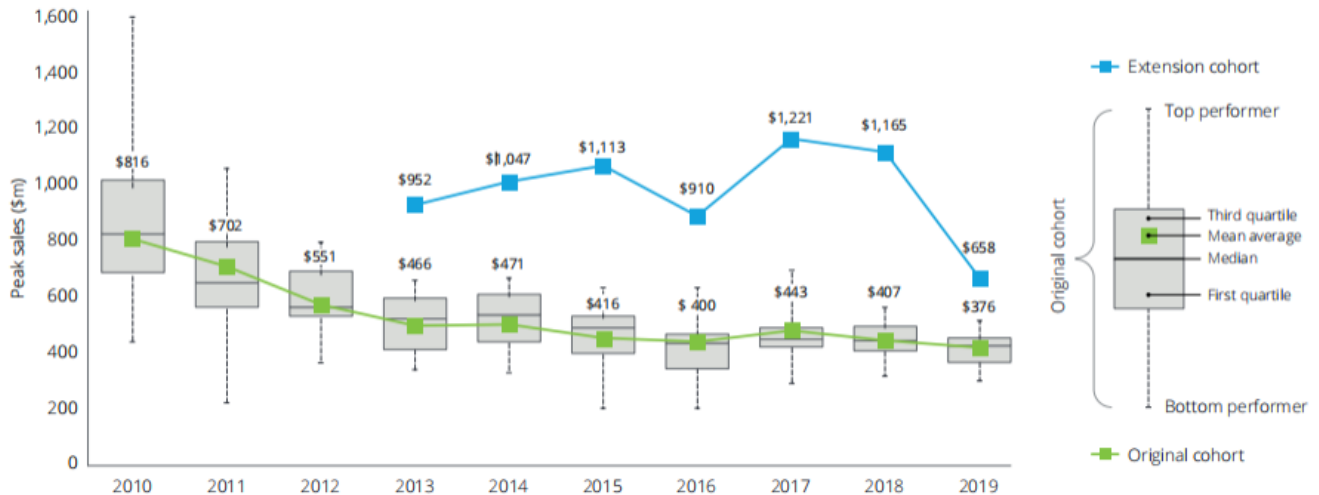
图3: R&D 投入回报下降的背后是每个新药的平均研发成本逐年走高





资料来源: Deloitte 《Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019》(上); Tufts Center, Cost of Developing a New Drug (下)。其中, Original cohort 是由 2019 年全球 top 12 的药企组成的样本, Extension cohort 则是由艾伯维、新基、渤健、吉利德组成的样本。

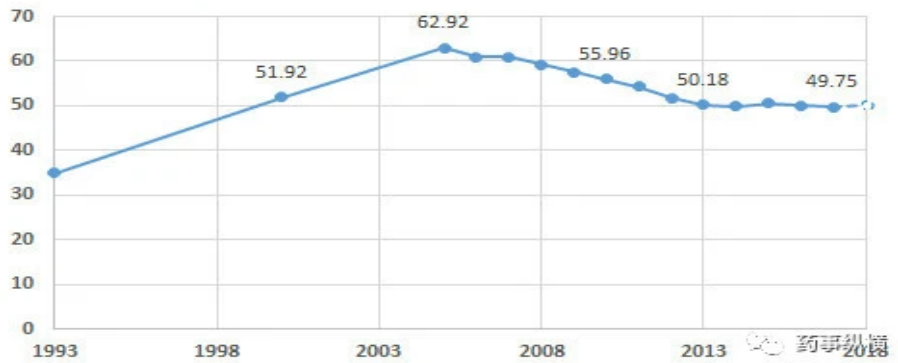
图4: Top 12 样本企业组后期管线平均预测峰值销售额的走低, Extension cohort 组该数值在 2019 年同样大幅下跌



资料来源: Deloitte 《Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019》。其中, Original cohort 是由 2019 年全球 top 12 的药企组成的样本, Extension cohort 则是由艾伯维、新基、渤健、吉利德组成的样本。

在这种背景下, 积极引入新技术就成了行业破局和拓展新的高回报细分领域的关键。此时, 手握有潜力开拓一个全新领域、具备革命性潜力技术的 Biotech 企业就有可能成为下一个基因泰克, 让手握新技术的 Biotech 迎来最好的发展时代。事实上, 全球 Top 15 制药巨头总销售额占全球药品销售额的比例近年来持续下降, 显示巨头药企对行业的掌控力正在减弱, 全球制药业开始出现多极化趋势, 这在生命科技加速发展、新技术大量涌现的时代并不意外(我们在上一篇创新药深度中已探讨过, 巨头药企研发通常极为保守, 以至于能为领域带来真正创新的, 往往是创业的 Biotech 企业)。

图5: 全球 Top 15 制药巨头总销售额占全球药品销售额的比例近年来持续下降



资料来源：药事纵横

优秀 Biotech 的核心是重磅稀缺技术（而非某种缺乏自身技术根基的管线），而某项技术能成为重磅稀缺技术，至少同时满足**方向正确**（在正确的技术方向上，技术代次不至于过于落后）、**壁垒深厚**（或有专利墙，或有技术黑箱导致不是谁都能做）两方面的必要条件。此外，**最头部 VCPE 和产业资本的认可、大型药企的认可**（大型药企从小型 Biotech 获取技术/管线的授权）亦为寻找优秀 Biotech 时至关重要的印证因素。

但因我国制药界相比海外制药巨头仍有显著差距，特别在如全人源转基因小鼠抗体平台、双抗平台/工具包、ADC 平台/工具包、纳米抗体平台/工具包等方向的核心技术差距更是明显。从技术自立的角度出发，即便是模仿，只要能带来关键的硬核心技术的真正突破，这种跟随式的创新也是非常有价值的。

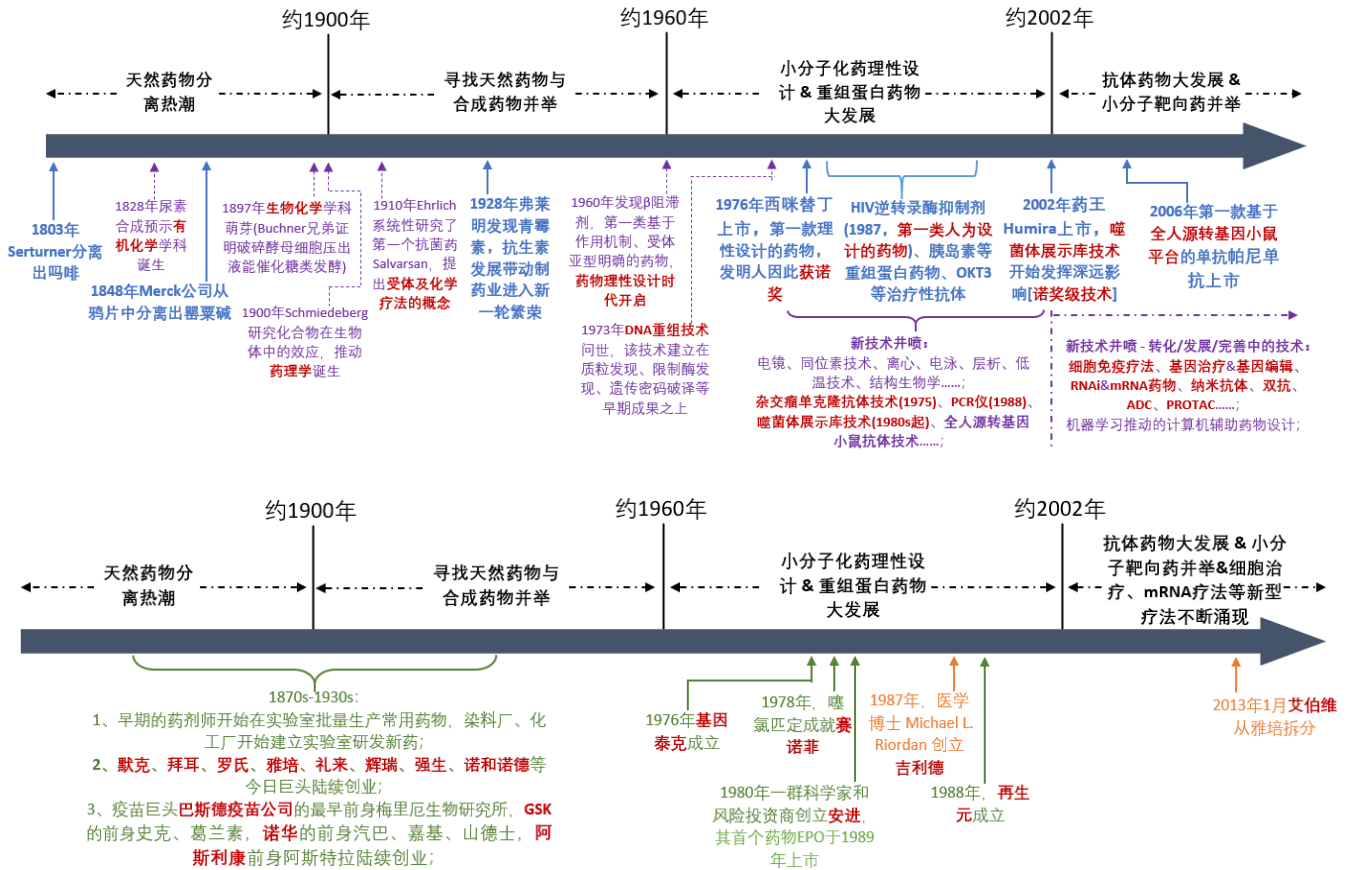
不过，显然专利到期后众多企业能一拥而上的 Biosimilar，或是沿用国外老技术、众多企业能一拥而上地开发的某些单抗（PD1 单抗）本质是仿，某种创新如大家能一拥而上并短时间能让领域成为红海竞争，这种所谓创新中真创新的比重能有多大是非常值得怀疑的。

1.2 从巨头的成长路径入手寻找 Biotech 成功的共性

制药界发展历史早已屡屡显示，重磅新技术引入对行业发展有着至关重要的作用。而为行业破局引入新技术的公司，凭借独有的革命性技术，即便在头部效应非常显著、且已然巨头林立的行业中也能拥有成为新巨头的潜质，并因此具备长期确定性。以史为鉴，研究昔日 Biotech 巨头崛起的历程和共性，即能为研究当今新生的 Biotech 崛起的确定性提供线索。

Biotech 成功的背后有时代红利和公司本身优秀两层面的原因。为避免将时代红利错误地等同于公司优秀，我们以技术发展和今日巨头公司诞生和崛起的过程为两条并行的线索，将制药业历史回顾如下——

图6：制药业历史简要回顾 - 以里程碑式技术/品种和今日巨头公司的诞生为线索



资料来源: 申港证券研究所整理。Illumina 这类以器械为主的 Biotech 公司未被收录在内, 但它们也是靠坐拥高壁垒稀缺重磅技术取得大发展的典型

*注: 制药界发展的几个时期可小结如下——

天然药物时期, 以有机化学为代表的学科的大发展推动了从天然药物中分离有效成分的热潮, 这个阶段中我们当今的巨头药企或其前身陆续成立, 且很多出自当时化工领域的染料厂、化工厂。

1900 年期是天然药物与合成药物并举的年代, 得益于有机化学、药理学等学科的进一步发展, 科学家在持续寻找天然药物的同时, 开始尝试人工合成和修饰天然药物有效成分, 以提高生产效率和获得更好的药物。这个时期中, 以青霉素为代表的抗生素的发现和人工修饰改造成为最重磅的成果, 在此基础上战争需求更推动了当时制药界的一波大发展, 让不少药企大发横财。该时期, 产学研改造和筛选新药的模式属于合成以后盲目尝试, 效率低下。

上世纪 60 年代起, 药物理性设计的兴起为化药开发带来革命, 推动了小分子化药理性设计的浪潮, 催生了一批重磅炸弹药物出现, 氯吡格雷、阿托伐他汀等超级重磅炸弹药物都是这一时期的产物。同时期, 伴随生命科学并喷, 新生的生物制药产业开始取得长足发展, 并催生了基因泰克、安进、Biogen、再生元等这些日后成长为新秀巨头药企的 biotech 企业。

2000 年以后的抗体药时代能崛起则受益于传统小分子化药研发遇到瓶颈、新型抗体平台引入业界两方面因素, 癌症小分子靶向化药理性设计则很大程度受益于相关的癌症靶点致病机理持续阐明以及研发手段的进步。值得注意的是, 因基础科研前进的速度整体在加快, 同时代中, 以 RNAi & mRNA 药物、基因治疗&基因编辑、细胞免疫疗法、新型抗体药物 (ADC、双抗、纳米单抗)、靶点降解技术 PROTAC 等有潜在革命性的新技术均在孕育和发展, 有望日后为制药界带来新的革命性重磅技术和重磅产品——然而受制于巨头药企通常保守的研发策略, 这些掌握潜在革命性技术的企业大多是当前的小型 Biotech。

除战争、新型流行病爆发等偶发性事件以外, 科技进步几乎是制药界前进最重要和可预见的时代背景, 以及最关键的动力之一。这一方面由于, 如心脑血管疾病、癌症、帕金森等主流疑难杂症早已客观存在, 医学界和医药工业界的工作无非是采用

各种手段为这些疑难杂症的诊疗寻求能够落地的解决方案，技术则是找到有效方案的制约因素；另一方面，制药业发展历史更早已显示，在全球制药界先后经历的四阶段间的过渡和衔接中发挥决定作用的正是技术进步（见上图下方的备注）。

同时，在行业背景之下，从对核心公司的回顾中我们能发现如下 3 个重要现象——

1) 行业最头部企业群中的企业头部地位极为稳定，几乎无法被新入者撼动。当今的制药巨头或其前身大多在 1870s-1930s 期间陆续创立，发展到今天已有百年左右的漫长积淀。虽在它们发展的过程中，如 Hoechst、American Home Product 等巨头级别竞争对手最终消失在了历史中（此图未列出），但整体而言，**这些有着百年左右历史的制药巨头在全球制药界中经历多轮大浪淘沙后依然是最强者，即便后续有成为新巨头的新秀制药企业，但这些百年历史巨头药企整体的行业地位几乎未能被后续创业的企业所动摇（即真正全面的“下克上”案例极为稀缺，即便存在往往也仅在特定细分方向），**巨头企业不论在永续经营角度或是长期保持头部地位的角度都拥有极强确定性。

*注：多研发管线平行推进的能力、强大的市场运作能力和资本运作能力已决定新药开发必然是强头部集中的生意，且随单药研发投入越来越大，行业的头部效应也变得越来越强，只有最有实力的药企才有资源撑起永续研发必须的最低管线数量。我们在上一篇文章深度中已做过探讨。

2) 部分公司得以异军突起（以 1970 年之后起步的公司为代表）离不开自己拥有的、与产学研时代浪潮紧密关联的独门技术。特别值得注意的是，异军突起的企业都不是先用落后于时代的技术仿制/跟随、赚到钱之后再由仿到创才得以崛起。例如，基因泰克、安进、Biogen、再生元、赛诺菲这些特别稀有的后起之秀无一不是靠拥有同时代中的高壁垒特色技术和/或稀缺品种实现飞跃的企业，即便借多次反向收购豪赌和大量引进全新分子实体的后起之秀吉利德，也是靠在抗病毒鸡尾酒疗法中领先于当时最强竞争对手 GSK 的洞察力和开发效率，最终奠定自己在 HIV、丙肝治疗领域几乎不可动摇的地位。

我们将这些标杆公司的发展历史、以及关键成功经验汇总如下——

*注：仿制转创新如果没有特殊国情在，此类公司难以长大是容易理解的。毕竟，仿制药核心在靠低价取胜，加之缺乏专利保护让大量企业都可以参与，让仿制药缺乏获取垄断高利润的能力。然而，当今做新药研发的投入越来越高，例如当前海外开发一个创新药平均研发投入达到了 20 亿美元的量级，加之如想实现永续研发，企业又不得不平行推动多款创新药的研发——这种级别的研发投入体量，绝对不是仿制药的现金流能支撑的。

*注：吉利德从外部引入新分子后，会把这个新分子和原有分子实体组合成更强的复方制剂，因而吉利德并非简单引入外部成果并直接将其推向大规模临床和市场运作，**而是引入以后，在自己的特色行业洞见的引领下进行二次开发，最终得到全新的复方制剂并将其推向市场。**

*注：艾伯维是 2012 年从雅培分拆出的公司，因而不包括在以上后起之秀样本中。

表1：重组 DNA 技术工业化的先驱者 - 基因泰克的发展历史回顾

时间	事件
1976 年	风险投资家 Robert A. Swanson 和重组 DNA 技术领域奠基人、诺奖得主生物化学家 Herbert Boyer 教授创建 Genentech
1977 年	利用大肠杆菌首次制造出人体蛋白（生长激素抑制素），验证了重组 DNA 技术商业化的可行性
1978 年	胰岛素克隆成功
1979 年	生长激素克隆成功
1980 年	公司在纳斯达克上市
1982 年	全球第一个基因重组药品人工胰岛素（Humulin）上市，礼来公司得到制造特许权
1985 年	Protropin (somatrem) 获 FDA 核准上市，该药物是用于治疗有生长激素缺陷的儿童的次级生长激素（已于 2004 年停产）
1987 年	重组组织纤维蛋白溶酶原激活物（tPa）Activase（阿替普酶）上市，可溶解严重心肌梗塞的患者的血块，也被用来治疗非出血型中风
1989 年	Activase 上市，用于急性大块肺血栓治疗； 公司和瑞士贝赛尔罗西有限公司完成了 21 亿美元的兼并；
1990 年	罗氏出资 21 亿美元购买基因泰克公司 60% 的股份 用于慢性肉芽肿病治疗的 Actimmune（干扰素 γ -1b）授权给 Intermune 公司制造
1992 年	公司和罗西公司达成合作开发、注册和销售 Pulmozyme 的协议
1993 年	重组生长激素 Nutropin 和阿法链道酶 Pulmozyme 上市，分别用于肾移植前慢性肾功能不全的治疗和对抗幼童或年轻成人的囊肿性纤维化的呼吸疗法-重组 DNase
1995 年	公司出资 5700 万美元帮助正面临资金瓶颈的 IDEC 继续研发，条件是获得 Rituxan 65% 的股份。IDEC 开发的 Rituxan 是第一种成功瞄准癌细胞蛋白质的单克隆抗体药物，IDEC 后并入 Biogen
1997 年	重磅炸弹药物美罗华（Rituxan）获批
1998 年	重磅炸弹药物曲妥单抗（Herceptin）获批。Herceptin 为基因泰克内部研发的成果
2003 年	与 Tanox 公司开发的哮喘治疗药抗 IgE 抗体柯耐尔（Xolair, omalizumab）上市，与 Xoma 公司开发的银屑病治疗药 Raptiva（efalizumab）上市
2004 年	重磅炸弹药物安维汀（Avastin）获批，该药物后续成为基因泰克的头牌 重磅炸弹药物厄洛替尼（Tarceva, erlotinib, OSI-774）获批，该药物为基因泰克和 OSI Pharmaceuticals 联合研发
2006 年	Lucentis（雷珠单抗）获批，用于新生血管性老年黄斑病变的治疗
2009 年	罗氏收购基因泰克剩余股份，对基因泰克持股达到 100%。当时基因泰克总市值达到了 1063.6 亿美元

资料来源：申港证券研究所整理

说明：

- 1) 基因泰克本身就是生命科学大发展时代下的产物，赶上了生物医药的黄金时代。而基因泰克正可谓重组 DNA 技术工业化的先驱者，这点从公司开始即想做重组胰岛素、但其间专门做了生长抑素用来验证 DNA 重组技术工业化的可行性即可见一斑。相比之下，同时代的大型药企则主要在小分子化药理性设计的潮流之下，生物技术在当时对于大型药企，属于未得到充分验证和证明的技术。对冒险性/探索性很强的新技术我们在第一篇行业深度中已讨论过，往往只有勇于冒险的小型 Biotech 愿意探索。同时，在 PCR 仪未被发明的时期，即便现在做起来很简单的分子克隆在当时也绝非易事；
- 2) 基因泰克独特的创新文化一直为人称道，基因泰克有 600 名科学家研究人员，包括 60 个博士后。该公司的科学家每年发表的论文多达 200 多篇，研究人员至少把一部分时间花在自己的兴趣上，公司对此给予了极大支持，这实际上增强了公司的创新能力——**事实上允许科学家根据自己兴趣从事一部分早期研究正是 Biotech 企业能吸引最优秀科学家的关键因素之一**；
- 3) 基因泰克公司的研发策略非常灵活，不仅利用自身的研发优势进行自主研发，还和众多生物技术企业建立了合作研发和联盟关系，获得了众多产品的成功，Rituxan 即是合作成功的范例——但与有特色的、自己不具备相应技术的生物技术公司合作的前提是自己资金充沛，且其他药企有与自己合作的动机（资金、渠道等）；
- 4) 公司的研发战略**瞄准创造真正的新产品，这些产品可用于治疗威胁人类生命的疾病，且由于独创，竞争对手少，销售压力不大，上市价格也可以很高**（Avastin 疗法每年需要花费 4 万美元以上）；
- 5) 文化方面，公司拥有典型的科技型企业文化的特征。何为科技型企业文化特征可用 Google 和百度的对比来理解；

表2: 重组 DNA 技术的早期探索者- 安进公司发展历史回顾

时间	事件
1980 年	Bill Bowes 与 UCLA 的科学家 Winston Salsler 一起创办安进的前身 Applied Molecular Genetics。Salsler 聘请了一些知名科学家和美国科学院院士作为专家顾问，基于科学家的影响力，Salsler 成功募集到 1900 万美元作为启动资金。公司首任董事长兼 CEO 为雅培诊断部门的研发副总 George B. Rathmann
1981 年	华人科学家林福坤加入安进，选择具有巨大成药潜力的 EPO 作为研究课题
1983 年	公司 IPO 募资 4000 万美元，但很快烧光，公司不得不做好破产准备
1983 年	林福坤从 150 万个基因片段中成功分离出 EPO 基因序列
1984 年	安进拿 EPO 四处募资，日本麒麟发酵同意以 1:1 的持股方式与安进成立联合投资公司 Kirin-Amgen Joint Venture，向安进注资 4450 万美元，前提是以日本和亚洲地区的 EPO 独家销售权作为交换
1985 年	EPO 进入临床试验，但 4450 万美元再一次被烧光。私募融资受挫，股票持续下跌让公司公开融资亦无望，安进不得已使用一个未成熟的去游说强生，即科学家认为 EPO 有潜力用于癌症化疗引起的贫血、艾滋病引起的贫血等适应症，但当时的安进已无力验证，首要目标是拿下肾病综合症引起的贫血。强生经专家论证后同意向安进注入 1000 万美元，交换条件是肾病综合症型贫血以外适应症的美国市场销售权和欧洲市场独家销售权。 然而这 1000 万美元后续的权益纷争却差一点让安进再次倒闭，直到 EPO 长效型改进型 Aranesp 推出，安进与强生在 EPO 的争端才告一段落，其成功亦让安进笑到最后。但整个事件中，强生以超低的代价通过 EPO 换回 497 亿美元总收入（截至 2017 年），最早研发 EPO 的安进同时期仅获得 472 亿美元。
	While Lin 成功克隆 G-CSF（granulocyte colony-stimulating factor，粒细胞集落刺激因子）
1986 年	公司首次实现微博盈利，并有 5 个产品开始人体试验，包括乙肝疫苗、三种细胞因子和两种干扰素。EPO 临床收到的良好效果让公司股价持续上涨，助力公司二级市场相继进行第二轮、第三轮公开融资
1987 年	拿到 EPO 专利，向 FDA 提交上市申请
1989 年	EPO 获批，当年销售额 260 万美元，潜力大大超出投资人意料。EPO 销售额次年即达 1 亿美元
1991 年	粒细胞集落刺激因子 G-CSF（非格司亭）上市，第一年即进账 2 亿美元
1992 年	销售单达到 10.5 亿美元，成为首个年销售额超过 10 亿美元的生物科技公司
1994 年	FDA 批准非格司亭用于骨髓移植，适应症拓宽加速销售额增长
1994 年	收购 Synergen 或冲管线，但该收购后续未对公司营收做出大贡献
2000 年	EPO 和 G-CSF 两辆马车驱动公司销售额快速增长，公司进入世界 500 强，和制药公司第 21 名
2001 年	重磅炸弹 Aranesp（长效型 EPO）上市
2002 年	重磅炸弹 Neulasta（长效型 G-CSF）上市
2002 年	发起当时生物制药史上的第一大并购，以 160 亿美元价格收购 Immunex，获得依那西普（重组 TNF α 受体融合蛋白）及相应研发资源。之后，2002 年-2006 年成为安进销售额增长最快的 5 年，复合增速达 27%
2006 年	以 22 亿美元并购 ABGX，获得重磅炸弹地诺单抗，及全人源转基因小鼠单抗平台技术
2013 年	以 104 亿美元并购 Onyx Pharma，获得潜在重磅炸弹药物 Kyprolis（卡非佐米，一种蛋白酶体抑制剂，用于治疗多发性骨髓瘤患者）及其他在研管线
2017 年	公司营收达 229 亿美元，总资产 800 亿美元，进入全球药企前 10 强

资料来源：申港证券研究所整理

说明：安进亦为重组 DNA 技术的先驱之一，是生命科技大发展的时代产物。在安进创业所处的时代，随大量有成药潜力新的蛋白/基因持续被发现但却没有成药，意味着存在着大量有待挖掘的金矿可供当时的生物技术企业探索（事实上当前这种宝藏也依然存在——毕竟未成药靶点数量远远多于已成药靶点）。安进和基因泰克的共性至少有拥有科技型企业的文化特征/鼓励优秀科学家探索自己关注的有临床价值的早期领域、瞄准选取真正重要的新产品（可用于治疗威胁人类生命的疾病，临床价值大，且由于独创竞争对手少）、有生物医药崛起的时代潮流护航、后续通过并购在获取重要管线的同时一并获取目标公司的研发资源等（标的选取极度考验公司决策层对行业技术趋势的洞察能力——例如安进以 22 亿美元并购的 ABGX 最核心价值在稀缺的全人源小鼠单克隆抗体平台，而非仅仅是资本市场关注的已有管线。这也是为何该并购发生时被认为是天价，但后续看发现反而是严重低估的价格）。

表3: 借助资本运作取得飞跃发展也离不开深邃的技术洞察和特色的方向 - 吉利德发展历史回顾

时间	重要事件
1987年	29岁的医学博士、哈佛大学MBA、风投精英 Michael L. Riordan 创立吉利德科学公司
1990年	与 GSK 签订协议, 为其研发治疗遗传疾病的 antisense 药物, 98 年合作终止
1992年	纳斯达克 IPO, 募资 8625 万美元
1996年	推出第一款药品 Vistide (西多福韦), 但该药物 2002 年后即从吉利德年报消失 与当时主流的、需手术插管给药的膦甲酸和更昔洛韦相比, Vistide 仅需静脉注射, 给药便捷性优势非常明显
1999年	抗流感神药达菲在美国批准上市; 以小吃大, 以 5.5 亿美元收购 NeXstar, 从类似 CRO 的早期阶段正式转变为药企。收购前吉利德总资产仅 3.52 亿美元
2001年	替诺福韦酯上市
2003年	以 4.64 亿美元收购 Triangle, 拿到 HIV 二联疗法 Truvada (替诺福韦酯/恩曲他滨), 同时大幅加强公司抗病毒管线研发能力。收购对价相当于公司之前三年的全部营收总和。
2004年	Truvada 上市, 成为畅销药
2006年	通过三笔收购拓展心血管和呼吸治疗领域管线, 前两个收购标的分别是 Myogen 和 Corus Pharma, Inc., 收购规模分别是 25 亿美元和 3.65 亿美元, 但这些收购基本石沉大海 推出 HIV 三联疗法 Atripla (恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦酯)。 三联疗法 Atripla 让吉利德看到了多成分组合拳的威力, 随后吉利德加强了对鸡尾酒疗法的研究, 先后推出 Complera (恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦酯)、Stribild (埃替格韦/可比司他/恩曲他滨/替诺福韦酯)、Genvoya (埃替格韦/可比司他/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺)、Odefsey (利匹韦林/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺)、Descovy (恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺) 等, 让老对手 GSK 节节败退。
2009年	以 14 亿美元收购 CV Therapeutics, 获得心绞痛药 Ranexa, 治疗不耐受适当运动应激剂 Lexiscan
2011年	以 110 亿美元收购丙型肝炎病毒治疗药生产商 Pharmasset, 获得 Sovaldi; 此次收购吉利德相当于用自己 1/3 的企业价值, 去追求一个净亏损 9120 万美元、仅有 82 名员工、有临床失败风险的公司。本次收购后续的成功堪称商业奇迹, 也展现了吉利德公司在抗病毒领域深邃的洞察力;
2013年	Sovaldi 在美国上市, 后续引爆丙肝 (HCV) 治疗市场; 后续, 借鉴 HIV 领域的经验, 吉利德在 HCV 市场也研发了鸡尾酒疗法, 先后推出 Harvoni、Eplclusa、Vosevi, 让公司在丙肝治疗领域保持绝对统治地位;
2014年	丙肝神药 Harvoni 在美国获批, 当年销售额突破 100 亿美元
2015年	以 4.7 亿美元收购 Phenex 制药公司获得 NASH 药物 以 6500 万美元收购 EpiTherapeutics, 获得全球首创选择性基因转录表观遗传调控小分子抑制剂
2016年	以 4 亿美元收购 Nimbus Apollo 公司, 拓展肝病管线
2017年	以 119 亿美元收购 Kite 制药, 获得 Yescarta, 掌握 CAR-T 治疗技术, 一举进入 CAR-T 疗法第一梯队 以 5.67 亿美元收购 Cell Design Labs (CDL), 加速开发下一代细胞疗法

资料来源: 申港证券研究所整理

说明:

1) 公司因专注而擅长, 在抗病毒领域的专注和洞察是吉利德在抗病毒领域“逆袭”的关键。成功的药企都有自己最擅长的领域, 吉利德为了专注抗病毒药物研发, 剥离了先前从事的 antisense 药物管线的研发和肿瘤药物管线。在抗病毒领域的极端专注确保了公司拥有非常高的研发效率和市场运作的效率, 公司能在短短 10 年间推出 8 个 HIV 组合疗法, 相比之下先前的行业领导者 GSK 在 20 年中仅推出 5 个疗法。

此外, 为了提高组合疗法的研发效率, 吉利德还大量引进外部研发成果, 例如, 公司组合疗法中的单药成分替诺福韦酯由欧洲大学授权而来, 埃替格韦由 Japanese Tobacco 授权而来, 依法韦伦从 BMS 授权而来, 利匹韦林由杨森授权而来, 恩曲他滨由并购 Triangle 获得。

(反之, 公司 2006 年通过并购向心血管和呼吸治疗领域的跨界拓展则几乎石沉大海。)

2) 对给药方案简洁性的重视, 和对具备简洁性的组合疗法的极致追求让吉利德与竞争对手形成了差异化, 凭借高的研发效率, 公司最终得以击败先前抗病毒领域的王者 GSK。简洁性体现在, 抗 HIV 需长期用药, 但前期 GSK 的鸡尾酒产品 Combivir (齐多夫定/拉米夫定)、Trizivir (齐多夫定/拉米夫定/阿巴卡韦) 需每日给药两次, 但吉利德的产

品仅需每日给药一次，且为实现埃替格韦鸡尾酒每日一片给药，吉利德还特意研发了肝药酶抑制剂可比司他。

3) 必须看到的是，艾滋病流行、抗病毒鸡尾酒疗法的开发和发展是吉利德崛起依赖的时代背景。

4) 并购标的选择背后是公司精英团队对技术趋势的深刻洞察。

表4：多发性硬化症领域的代表性企业 - Biogen 发展历史回顾

时间	事件
1978 年	Biogen 成立，W.Gilbert 成为公司管理委员会主席、科学委员会主席、董事会主席（W.Gilbert 为哈佛大学生物教授，不久后获得诺贝尔奖；公司初创团队成员 Phillip Sharp 后续亦获得诺贝尔奖）。 公司的科学家均积极参与公司的经营、管理、研发，公司科学委员会负责公司一切项目的组织和安排，该委员会由 13 名欧美一流科学家组成（其中三位专职）；公司的 13 位管理委员会成员中有 5 位由科学委员会成员兼任，5 位为公司投资人代理人。公司的科学氛围与当时的主流传统制药公司有很大差异。
1978-1984 年	Biogen 推动 α -干扰素、微生物法重组胰岛素、凝血因子 VIII、人血白蛋白、组织纤维蛋白溶原酶激体、白细胞干扰素-2、红细胞生成素等 22 个项目的研发。在 α -干扰素等研发竞争激烈的领域（当时仅美国即有约 40 家企业在研），公司管理层特别重视研发速度
1985 年	IDEC Pharmaceuticals 成立，专注免疫系统相关癌症（非霍奇金淋巴瘤）、自身免疫疾病、炎症性疾病、重组疫苗、动物疫苗-口蹄疫疫苗等
1991 年	IDEC 成功 IPO
1993 年	IDEC 的 Rituxan（美罗华）和 Zevalin（靶向放射性核素药物）启动临床研究
1995 年	IDEC 与基因泰克达成协议，联合研发 Rituxan
1996 年	Biogen 的重磅炸弹药物、治疗多发性硬化症 Avonex（Interferon β -1a）上市
1997 年	IDEC 的超级重磅炸弹药物 Rituxan 获批
2002 年	IDEC 的 Zevalin 获批，该品种虽疗效显著但商业运作失败（无法与更直接、更简单的美罗华等单抗治疗方案竞争，且先天有保质期短、储运困难、使用不便、承担辐射暴露风险等弊端；但近年来该疗法开始复苏）
2003 年	IDEC 与 Biogen 合并，成为 Biogen IDEC，新公司专注于神经系统疾病、自体免疫性疾病和癌症药物的开发
2004 年	Biogen IDEC 的多发性硬化症药物 Tysabri（Natalizumab）获批（重磅炸弹药物）
2013 年	Biogen IDEC 的多发性硬化症药物 Tecfidera（Dimethyl Fumarate）获批（重磅炸弹药物）
2014 年	Biogen IDEC 的多发性硬化症药物 Plegridy（PEG Interferon β -1a）（重磅炸弹药物）
2015 年	Biogen IDEC 更名为 Biogen，背景是 Biogen IDEC 在癌症领域少有建树（原 IDEC 传承的方向），但在自体免疫性疾病和神经系统疾病领域收获颇丰（原 Biogen 传承的方向），公司改名意味着公司后续将调整战略方向原 Biogen 靠拢，并进一步专注神经科学

资料来源：申港证券研究所整理

说明：相比制药界同行，Biogen 的专长和特色在包括多发性硬化症在内的神经系统药物的研发。

表5：“研发狂魔”再生元（Regeneron）的发展历史 - 蛰伏近 20 年，靠强大的技术平台实现确定性的崛起

时间	事件
1988 年	Regeneron 成立，创始人、医学博士 Leonard Schleifer 创业前在康奈尔大学纽约医院担任神经科医师，博士期间曾师从诺奖得主 Alfred Gilman； 之后，Leonard 找到当时在著名免疫学/遗传学家 Fred Alt 实验室工作的、哥伦比亚大学助理教授 George Yancopoulos，Leonard 负责公司运营，George 负责药品研发，主攻神经系统疾病疗法；
1990 年	公司在 Science 上发表论文，阐述公司研发的一种新型神经营养因子的克隆过程，并因此得到安进 1500 万美元投资，安进将阶段性为药物研发提供资金保障，以换取再生元 7% 的可转换优先股，和产品上市后的共享利润。
1991 年	Regeneron 在纳斯达克挂牌上市，募集 9160 万美元，赛诺菲是大股东
1994 年	公司与安进合作的用于治疗肌肉萎缩侧索硬化症的睫状神经生长因子（CNTF）因毒副作用过高，研发失败； 之后，创始人团队找到当时刚荣誉退任默沙东 CEO 的 Roy Vagelos 加盟；
	之后近十年，公司在创新药领域屡战屡败，直到研发出两项核心技术平台 —— Trap 和 Velocimmune，之后围绕这两个技

时间	事件
术平台，公司布局了多条创新药管线的研发	
2004 年	公司试图将 VEGF Trap 用于湿性黄斑变性(AMD)治疗
2006 年	Regeneron 与拜耳合作，开发基于 VEGF Trap 技术的眼科用药 Eylea。双方达成了联合销售协议，再生元保留美国销售权益，美国以外的市场交给拜耳，销售利润分成
2008 年	首款治疗罕见肾脏疾病的 TRAP 药物上市，但该药物并没有对公司收入带来增量
2012 年	Eylea 上市，成为超级重磅炸弹，并推动公司股价从 50 美元上涨至 600 美元附近；同时公司开始研究另一个技术平台 Veloci-T，公司的新一代 T 细胞产品和细胞治疗产品即基于该平台；
2014 年	与 Avalanche 合作开发基因治疗
2016 年	与基因编辑公司 intellia 合作，后者为公司带来 CRISPR-CAS9 基因编辑技术
2016 年	与 Adicet 在 car-t 领域开展合作，该公司由 Kite 前 ceo 创办
2017 年	再生元的第二个爆款药物 DUPIXENT 上市(全球首个特应性皮炎靶向生物制剂)，公司同期上市的还有 KEVZARA® (sarilumab)
2018 年	与 Bluebird 合作开发新型免疫疗法，bluebird 将带来基因转移和细胞疗法领域领先的专业知识，与再生元的 VelociSuite 技术（包括 VelocImmune 和 Veloci-T）形成互补
2019 年	与 Alnylam 在眼科和中枢神经药物领域合作。再生元在靶点发现和临床开发方面实力不俗，ALNY 则是解决 RNAi 药物递送、生产等关键技术障碍的高手，是 RNAi 领域的头部企业

资料来源：申港证券研究所整理

说明：

1) 再生元是典型的靠核心技术平台实现崛起的公司，从公司后续与 Biotech 合作的布局与合作方式看，**公司也特别注重新技术的引入和新技术平台的开发（而不是仅仅简单 liscen in，或引入早期项目做后期临床）**。同时，再生元也堪称“研发狂魔”，公司近五年研发投入超 100 亿美元，平均每年研发费用率超 35%，即便在美国大型生物制药巨头中也名列前茅，高于艾伯维（31%）、百时美施贵宝（28%）、阿斯利康（27%）、罗氏（21%）、默克（23%）等同级别企业；

2) 如某个技术平台非常强且价值高，通常，除需具备显著的壁垒外（例如专利墙），**具体还应体现在要么能开发出竞争对手难以开发的药物，要么在和竞争对手开发同类药物时，自己的效率更高、成本更低、或开发出的品种效果更好**。再生元技术平台的高研发效率业界非常有名，同时研发成本之低亦为业界翘楚——**再生元每款药物的平均研发费用仅 7 亿美元，显著低于同级别对手动辄 20 亿美元+的单药平均研发投入**（近年来该数值仍在不断提升）；

表6：赛诺菲的崛起历史回顾 - 噻氯匹定成就赛诺菲，噻氯匹定的 me-better 氯吡格雷将公司推向新高

时间	事件
1970s	赛诺菲成立，公司早期主业为传统药物销售
1978 年	重磅炸弹药物噻氯匹定获批上市（第一代抗血小板抑制剂）
1979 年	公司 IPO
1980 年	赛诺菲与 CM Industries 的医药部门 Clin-Midy 合并，公司规模扩大了 50%；同时公司也和其他制药公司联合成立合资公司，以便利用其他制药公司的渠道迅速扩大海外市场。 公司海外销售额在 1978-1982 年间几乎翻了 3 倍。
1983 年	在 Lab è ge 组建生物技术研发中心
1983 年	收购 Choay，获得低分子肝素药物管线
1994 年	以 16.8 亿美元收购 Sterlin Winthrop 的处方药业务。Sterling 是一家以 OTC 为主的公司，在北美有很强的销售实力，此次收购让赛诺菲在北美的销售能力得到很大提高，不但噻氯匹定（Ticlid）和丙戊酸钠（Depakine）的销售额突破 10 亿美元，老产品那曲肝素（Fraxiparine）和胺碘酮（Cordarone）同样犹如迎来“第二个春天”
1997 年	超级重磅炸弹药物氯吡格雷上市。该药物为 1980s 赛诺菲从噻氯匹定类似物中筛选得到的 Me-Better 品种；重磅炸弹厄贝沙坦获批，厄贝沙坦及后续推出的厄贝沙坦复方剂年销售额总额日后超 30 亿美元；
1999 年	为在制药界 90 年代资产重组的浪潮中抵御巨头药企恶意收购，赛诺菲与 Synthelabo 合并为 Sanofi-Synthelabo（赛诺菲-圣德拉堡）

时间	事件
2004 年	利用前期多个拳头药物带来的现金，在法国政府的撮合下，收购了当时法国最大的制药集团安万特，组成了 Sanofi-Aventis（赛诺菲-安万特）。此次收购让赛诺菲真正加强了心血管系统、血液系统、内分泌系统等多个核心领域的产品线，新具备了疫苗业务（后整合为赛诺菲巴斯德），进一步让赛诺菲摆脱了对核心产品氯吡格雷和厄贝沙坦的依赖，赛诺菲开始成长为真正的巨头药企
2008 年 -2010 年	先后收购 Symbion、Oenobiol、Chattem 打造了全新的 OTC 产品管线，收购了 Zentiva、Kendrick、Medley 组建了仿制药业务，控制 Shantha 加强了疫苗业务管线
2010 年	201 亿美元收购孤儿药巨头 GENZYME，不仅将孤儿药的巨大价值引入大众视野，还推动了企业由化药向生物药的拓展和转型
2012 年	收购 Newport Lab 以增强疫苗业务；收购载药技术平台 Pluromed；
2014 年	增持 Regenron，持股比例增至 22.3%；
2016 年	74.5 亿美元收购勃林格殷格翰保健部门；
2017 年	7.5 亿美元收购 Protein Sciences，获得疫苗新技术；
2018 年	116 亿美元收购 Bioverativ 获得长效凝血因子 Elocate 和 Alprolix，48.5 亿美元收购 Ablynx 获得 Patisiran 在内的 RNAi 研发管线，进一步巩固公司在罕见病领域的地位

资料来源：申港证券研究所整理

***说明：在血小板抑制剂领域的优势是戴诺菲崛起的关键。**除重磅炸弹药物噻氯匹定（第一代抗血小板抑制剂，上世纪 70 年代药物理性设计兴起背景下的产物）第一次成就赛诺菲以外，而后续，在此基础上研发的 me-better 品种氯吡格雷更将公司推向了新高峰。在前期多个拳头品种带来的可观现金流下，赛诺菲得以拥有后续并购整合所需的大额资金，奠定了日后成为 Big-pharm 的基础。特别值得注意的是，在噻氯匹定的基础上开发的 me-better 品种氯吡格雷体现了理性设计小分子化药研发中，分子库积累对研发先发优势建立、以及在既往领域再现成功的关键作用。

3) 值得注意的是，特定阶段异军突起的公司之所以能涌现，同样与科技进步这个最强、也最重要的时代背景密不可分。因而对在特定阶段表现优异的公司，我们尤其需要注意分析公司成功的背后究竟主要归因于时代因素，还是公司真正的优秀，仅受时代红利支撑才在特定阶段表现良好的企业注定昙花一现。

- ◆ **基因泰克、安进、再生元、Biogen 的崛起无疑是生命科学大发展的时代产物。**重组 DNA 技术的大发展、杂交瘤等抗体技术的大发展是这些公司崛起的时代背景，在它们创业的阶段，PCR 仪尚未被发明，重组 DNA 技术和杂交瘤技术等当前已非常常规的技术在当时做起来并非易事，让以重组蛋白药物、单抗药物为代表的生物药在当时是真正的处女地——于是先到先得，就看谁有技术实力先去掘金。此时，如某个企业能在同时代拥有相比同行更出色的团队和技术，在风险资本更强的支持下，它们在开发未经充分挖掘的、成药性确定性高的蛋白和靶点时将有如“狼入羊群”，不仅能快速把易成药的高价值蛋白/靶点进行充分挖掘（进而让后进者在同样的领域难以继续发挥），也奠定自己的早期行业地位，这正是时代给与当时 Biotech 企业的红利。

- ◆ **在小分子化药领域实现强势崛起的赛诺菲和吉利德同样离不开所在的时代。**赛诺菲的崛起的背后是当时小分子化药理性设计大发展的时代背景（小分子化药理性设计是当时的头部药企热衷的领域，于是也给基因泰克这样的探索全新的现代生物制药的初创企业带来的机会），吉利德的崛起则很大程度抓住了 HIV 流行成为越来越严重的社会问题、抗病毒鸡尾酒疗法潜力仍远未被充分挖掘的时代机遇。

4) 但时代红利终究是有期限限制的，最终的胜者也屈指可数。少数 biotech 能延续成功并最终成为巨头，其共性在于：

- ◆ **必须有 1 个以上的重磅炸弹药物在手**，否则在新药研发投入日益高企的时代，公司自造血产生的现金流将无法支撑长期的永续研发和技术/管线并购（因而，如仅靠仿制品种，更激烈的竞争和更低的盈利水平会让企业在这些公司所处的国家几乎没有可能成功转创新）。
- ◆ **公司必须有良好的创新文化**，这是公司对顶尖科学家能持续保持吸引力的关键，后者又是确保公司在进行新药自主研发/对外联合研发/并购技术平台时，能有足够前瞻的技术洞察/产业洞察的根本。特别值得注意的是，这些后起之秀的初创团队成员通常不乏 geek 型人物或同时代最顶尖的科学家，带给了这些公司优秀的研发理念和文化，**事实上公司文化反映的公司本质让这些 Biotech 在成立之初就与做跟随或仿制的企业截然不同，即便它们表面看都是药企。**
- ◆ **成功崛起的 Biotech 公司对作为研发工具的技术平台本身的开发和完善都极端重视**。技术平台的本质是先进的生产工具、药企最核心研发能力的具体体现和药企日后在同类方向能再现成功的根源，**重磅品种只是重磅技术平台的自然结果——没有因就没有果**。研发方面，巨头药企除通过自身开发与拥有新颖技术的 Biotech 企业联合开发以外，从外部获取管线时也经常通过并购的方式一并获取管线背后的一整套技术体系，从而实现真正快速切入某个自己不具备研发基础的领域，或是实现技术平台整合后 1+1>2 的效果，并非仅简单 license in 某个品种在某个区域的权益。

相比之下，我国上市药企更多采用 license in 某个品种的形式进行管线拓展，或是直接和有尖端技术的海外药企合作，但打造和完善自身技术平台的举措则相对有限。仅 **license in 好品种或购买某种先进技术的授权、不去开发自己的核心技术**，将和从国外高价购买核心设备、之后利用我国更低的人力成本和庞大市场赚钱的低端制造业企业没有本质区别，**挣的是低附加值的辛苦钱和市场红利的钱，绝非在挣创新的钱。**

值得注意的是，对技术平台很难进行量化估值，就如同无法给优秀的创新文化、优秀的团队进行量化估值一样。这也是为何我国部分技术平台优秀的 biotech 企业，为融资反而不得不故意硬凑管线的原因。这种资本市场实践中的估值思路和公司真正最核心要素之间的偏差，将成为 biotech 企业不容忽视的确定性投资收益的来源。

1.3 国情决定仿创路线在国内依然大有可为

但与海外相比，我国制药界和海外制药界的差异决定（国内外最畅销药物的差距既能体现出我国国情的特殊性），即便在当今，仿创路线依然大有可为，这让我国即便仅是做进口替代而非真正突破性创新的企业也依然存在可观的发展空间（作为结果的是，也会诞生为数不少的本质是仿，但却把自己包装成创的企业）。

国内外最畅销药物的基本情况如下——

表7：2019 年全球药品销售额 top 100 品种一览（排名为销量排名，已按适应症聚类）

排名	商品名	通用名	2019 销售额 (亿美元)	适应症类型
No.003	Keytruda	帕博利珠单抗(K 药)	110.84	癌症
No.005	Revlimid	来那度胺	93.78	癌症
No.006	Imbruvica	伊布替尼	80.85	癌症

排名	商品名	通用名	2019 销售额 (亿美元)	适应症类型
No.007	Avastin	贝伐珠单抗	73.37	癌症
No.008	Opdivo, O 药	纳武利尤单抗	72.04	癌症
No.009	Enbrel, 恩利	注射用依那西普	69.25	癌症
No.011	Rituxan, 美罗华	利妥昔单抗	67.19	癌症
No.013	Herceptin	曲妥珠单抗	62.64	癌症
No.015	Ibrance	Palbociclib, 帕博西尼, 派柏西利	49.61	癌症
No.017	Xtandi	Enzalutamide, 恩杂鲁胺	44.58	癌症
No.027	Perjeta	Pertuzumab, 帕妥珠单抗	36.53	癌症
No.038	Tagrisso, 泰瑞沙	Osimertinib, 奥希替尼	31.89	癌症
No.039	Darzalex	Daratumumab, 达雷妥尤单抗	29.98	癌症
No.044	Zytiga	Abiraterone, 醋酸阿比特龙	27.95	癌症
No.059	Pomalyst	Pomalidomide, 泊马度胺	21.62	癌症
No.062	Alimta, Alimta	Pemetrexed, 培美曲塞	21.16	癌症
No.063	Sprycel, 施达赛	Dasatinib, 达沙替尼	21.1	癌症
No.070	Tecentriq	Atezolizumab, 阿特珠单抗, PDL-1 单抗	19.45	癌症
No.071	Xgeva, 狄诺塞麦	Denosumab, 地诺单抗	19.35	癌症
No.075	Tasigna, 达希纳	Nilotinib, 尼洛替尼 (格列卫升级版)	18.8	癌症
No.076	Velcade, 万珂	Bortezomib, 硼替佐米	18.27	癌症
No.085	Afinitor/Votubia	Everolimus, 依维莫司	15.39	癌症
No.090	Yervoy	Ipilimumab, 伊匹单抗	14.89	癌症
No.092	Imfinzi	Durvalumab, 德瓦鲁单抗 (PDL-1 单抗)	14.69	癌症
No.095	Kadcyla	Ado-trastuzumab Emtansine, 恩美曲妥珠单抗 (ADC 药物)	14.45	癌症
No.001	Humira	阿达木单抗	191.69	自身免疫
No.012	Stelara	Ustekinumab, 乌司奴单抗	63.61	自身免疫
No.019	Remicade	Infliximab, 英夫利昔单抗	43.8	自身免疫
No.028	cosentyx	Secukinumab, 苏金单抗	35.51	自身免疫
No.040	Orencia	Abatacept, 阿巴西普	29.77	自身免疫
No.049	Actemra	Tocilizumab	23.97	自身免疫
No.056	Xeljanz	Tofacitinib, 托法替尼	22.42	自身免疫
No.058	simponi	Golimumab, 戈利木单抗	21.88	自身免疫
No.074	Cimzia	certolizumab pegol, 聚乙二醇结合赛妥珠单抗	18.87	自身免疫
No.079	Entresto, 诺欣妥	Sacubitril and Valsartan, 舒必利+缬沙坦	17.26	心脑血管-心衰
No.002	Eliquis	Apixaban (阿哌沙班)	121.49	心脑血管-抗栓药
No.010	Xarelto	Rivaroxaban, 利伐沙班	68.62	心脑血管-抗栓药
No.068	Lipitor, 立普妥	Atorvastatin, 阿托伐他汀	19.73	心脑血管-抗栓药
No.083	Brilinta, 倍林达	Ticagrelor, 替格瑞洛	15.81	心脑血管-抗栓药
No.086	Pradaxa, 泰毕全	Dabigatran, 达比加群酯	15.17	心脑血管-抗栓药
No.089	Lovenox	Enoxaparin Sodium, 依诺肝素钠	14.92	心脑血管-抗栓药
No.094	Plavix, 波立维	Clopidogrel, 氯吡格雷	14.54	心脑血管-抗栓药
No.020	Trulicity	Dulaglutide, 杜拉鲁肽	41.28	糖尿病
No.029	Januvia	Sitagliptin, 西他列汀/西格列汀	34.82	糖尿病
No.033	Lantus	甘精胰岛素	33.08	糖尿病

排名	商品名	通用名	2019 销售额 (亿美元)	适应症类型
No.034	Victoza	Liraglutide, 利拉鲁肽	32.29	糖尿病
No.042	Humalog, 优泌乐	Insulin lispro, 赖脯胰岛素	28.21	糖尿病
No.046	NovoRapid, 诺和锐	Insulin Aspart, 门冬胰岛素	26.58	糖尿病
No.057	Jardiance, 恩排糖	Empagliflozin, 恩格列净	22.14	糖尿病
No.067	Janumet, 捷诺达	Metformin and Sitagliptin, 二甲双胍西格列汀复方	20.41	糖尿病
No.081	Ozempic	索马鲁肽	16.54	糖尿病
No.084	Farxiga, 安达唐	Dapagliflozin, 达格列净	15.43	糖尿病
No.096	Trajenta, 欧唐宁	Linagliptin, 利格列汀	14.44	糖尿病
No.098	Novomix	Insulin Aspart, 门冬胰岛素	14.11	糖尿病
No.023	Genvoya (艾考恩丙替片)	4 合 1HIV/乙肝药物	39.31	抗病毒-HIV/乙肝
No.016	Biktarvy	恩曲他滨、TAF 替诺二代、BIC 三合一	47.38	抗病毒-HIV
No.032	Triumeq, 绥美凯	三合一复方制剂	33.1	抗病毒-HIV
No.043	Truvada, 特鲁瓦达	恩曲他滨+替诺福韦	28.13	抗病毒-HIV
No.060	Tivicary	Dolutegravir, 多替拉韦、度鲁特韦	21.58	抗病毒-HIV
No.064	Prezista	Darunavir, 达芦那韦	21.1	抗病毒-HIV
No.080	Odefsey	【复方药】	16.55	抗病毒-HIV
No.087	Descovy, 达可挥	复方	15	抗病毒-HIV
No.041	Mavyret, 艾诺全	glecaprevir+pibrentasvir	28.93	抗病毒-丙肝
No.069	Eplclusa, 丙通沙	Sofosbuvir/Velpatasvir	19.65	抗病毒-丙肝
No.018	Tecfidera	Dimethyl Fumarate (富马酸二甲酯)	44.33	罕见病
No.024	Ocrevus	Ocrelizumab (奥瑞珠单抗)	38.46	罕见病
No.035	Gilenya	fingolimod, 芬戈莫德	32.23	罕见病
No.066	Aubagio, 奥巴捷	Teriflunomide, 特立氟胺	20.64	罕见病
No.072	Avonex	Interferon beta-1a, 干扰素 β -1a	19.15	罕见病
No.073	Tysabri	Natalizumab, 那他珠单抗	18.92	罕见病
No.082	sandostatin, 善宁	octreotide, 奥曲肽, 生长抑素类似物	15.85	罕见病
No.100	Rebif	Interferon beta-1a, 干扰素 β -1a	14.04	罕见病
No.037	Xolair	奥马珠单抗	32.15	呼吸科
No.048	Symbicort, 信必可	Budesonide + Formoterol	24.95	呼吸科
No.051	Spiriva, 思力华	Tiotropium, 噻托溴铵	23.26	呼吸科
No.054	Nexium, 耐信	Esomeprazole Magnesium	22.51	呼吸科
No.055	Seretide, 舒利迭	Fluticasone	22.46	呼吸科
No.093	Pulmicort, 普米克令舒	Budesonide, 布地奈德	14.66	呼吸科
No.050	Shingrix, 欣安立适	Zoster vaccine, 带状疱疹疫苗	23.5	疫苗-带状疱疹
No.014	沛儿 13	13 价肺炎球菌多糖疫苗	58.47	疫苗

排名	商品名	通用名	2019 销售额 (亿美元)	适应症类型
No.026	Gardasil	4 价 HPV 疫苗	37.37	疫苗
No.053	Varivax	Chickenpo vaccine, 水痘疫苗	22.75	疫苗
No.061	Polio	Poliovirus Vaccine, 脊髓灰质炎疫苗	21.37	疫苗
No.004	Eylea, 艾力雅	Aflibercept (阿柏西普)	99.51	眼科
No.021	Lucentis, :雷珠单抗	Anibizumab	39.8	眼科
No.047	Vyvanse	Lisdexamfetamine, 二甲磺酸赖右苯丙胺	25.11	精神科-多动症
No.030	Xeplion	Paliperidone, 帕利哌酮	33.3	精神科
No.031	Lyrica, 乐瑞卡	Pregabalin, 普瑞巴林	33.21	精神科
No.025	Botox (保妥适)	肉毒毒素	37.91	其他-医美
No.052	Dupixent	Dupilumab	22.78	其他-炎症性疾病
No.088	Advate	Antihemophilic factor, 重组人类凝血因子 VIII	14.95	其他-血友病
No.078	Aranesp, 阿法达 贝泊汀	darbepoetin alfa 长效型 EPO	17.29	其他-贫血
No.097	Promacta/Revol ade, 瑞弗兰	Eltrombopag, 艾曲泊帕	14.16	其他-贫血
No.091	Betanis	Mirabegrou, 米拉贝隆缓释片	14.7	其他-尿失禁
No.065	Spinraza	Nusinersen, 诺西那生钠	20.97	其他-脊髓性肌萎缩
No.045	Prolia/Xgeva	Denosumab, 地诺单抗	26.72	其他-骨质疏松
No.099	Forteo	Eriparatide	14.05	其他-骨质疏松
No.022	Soliris	Eculizumab (依库珠单抗)	39.46	其他
No.036	Neulasta	pegfilgrastim, 培非格司亭	32.21	其他
No.077	Prograf, 普乐可 复	Tacrolimus, 他克莫司	17.77	其他-免疫抑制剂

资料来源：申港证券研究所整理

表8：2019 年我国最畅销药品 TOP 50

排名	通用名	类型	2019 年样本医院销量	外企份额/% (前三名中的外企)	进口额
No.03	紫杉醇	癌症	30.53	10.22	3.12
No.07	曲妥珠单抗	癌症	19.56	100	19.56
No.17	培美曲塞	癌症	15.99	0	0
No.19	贝伐单抗	癌症	15.55	100	15.55
No.26	利妥昔	癌症	14.24	98.19	13.98
No.28	多西他赛	癌症	13.37	39.22	5.24
No.32	替吉奥	癌症	12.8	0	0
No.35	奥沙利铂	癌症	12.12	74.32	9.01
No.42	卡培他滨	癌症	10.08	76.15	7.68
No.43	奥希替尼	癌症	10.04	100	10.04
No.50	戈舍瑞林	癌症	9.1	100	9.1
No.20	布地奈德	呼吸科	15.31	99.54	15.24
No.48	乙酰半胱氨酸	呼吸科	9.33	0	0
No.41	右美托咪定	精神科	10.19	0	0
No.31	奥拉西坦	神经科	12.8	0	0
No.04	地佐辛	精神科	21.96	0	0

排名	通用名	类型	2019年样本医院销量	外企份额/% (前三名中的外企)	进口额
No.18	丁苯酞	精神科	15.89	0	0
No.33	恩替卡韦	抗病毒	12.64	39.63	5.01
No.05	美罗培南	抗感染	21.39	49.94	10.68
No.09	伏立康唑	抗感染	18.88	45.86	8.66
No.10	莫西沙星	抗感染	18.82	56.59	10.65
No.11	头孢哌酮舒巴坦	抗感染	18.15	96.57	17.53
No.14	哌拉西林他唑巴坦	抗感染	16.81	23.94	4.02
No.27	左氧氟沙星	抗感染	14.09	40.57	5.72
No.45	亚胺培南西司他丁	抗感染	9.66	88.16	8.52
No.47	替加环素	抗感染	9.55	37.79	3.61
No.21	丙泊酚	麻醉	15.25	72.94	11.12
No.22	他克莫司	免疫抑制剂	15.02	65.11	9.78
No.44	亮丙瑞林	其他-内分泌与代谢	9.97	38.06	3.79
No.02	氯化钠	其他	34.69	13.54	4.70
No.13	聚乙二醇集落细胞刺激因子	其他	17.05	0	0
No.24	复方氨基酸	其他	14.84	0	0
No.37	肠内营养剂	其他	12.91	94.66	12.22
No.36	氟比洛芬	其他-骨骼与肌肉用药	11.89	6.58	0.78
No.29	阿卡波糖	糖尿病	13.17	64.84	8.54
No.46	甘精胰岛素	糖尿病	9.55	75.32	7.19
No.15	艾司奥美拉唑	消化科	16.61	61.39	10.20
No.16	泮托拉唑	消化科	16.24	0	0
No.23	雷贝拉唑	消化科	14.99	17.77	2.66
No.30	奥美拉唑	消化科	12.9	28.8	3.72
No.39	兰索拉唑	消化科	10.33	7.08	0.73
No.06	阿托伐他汀	心脑血管	19.69	75.07	14.78
No.08	氯吡格雷	心脑血管	18.9	59.1	11.17
No.38	前列地尔	心脑血管	10.54	0	0
No.49	瑞舒伐他汀	心脑血管	9.15	64.52	5.90
No.34	重组人血小板生成素	血液和造血系统	12.57	0	0
No.40	蛇毒凝血酶	血液和造血系统	10.21	0	0
No.01	人血白蛋白	血制品	37.9	61.4	23.27
No.12	人免疫球蛋白	血制品	17.72	0	0
No.25	碘克沙醇	造影剂	14.66	28.34	4.15

资料来源：申港证券研究所整理

对比用药的中外差距，我们能发现——

1) 自身免疫疾病、罕见病是海外药品最重要的类别之一，但这些品类在我国用药中的占比很低。自身免疫疾病、罕见病用药在我国的未能放量很大程度上受医保覆盖有限、药价高昂制约。国内外患者支付能力差异对药品的放量影响仍非常明显；

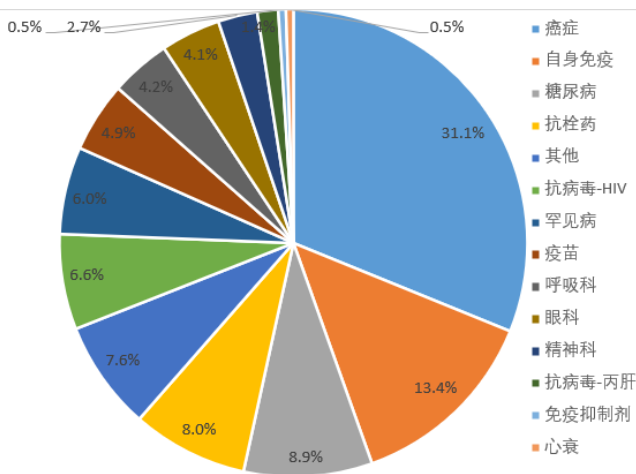
2) 抗感染类药物中，抗病毒用药（特别以抗 HIV 用药为主）是海外最重要的品种之一，且有多种抗病毒复方制剂是/曾是重磅炸弹药物；但在我国，抗病毒药物种类非常有限，国产替代严重滞后，做抗病毒药的自主企业稀缺，同时我国最主要的抗感染类药物仍是非常传统的抗细菌感染药物，这些药物在海外畅销药中排不到前 100 名，但在国内却成为仅次于癌症用药的第二大用药类型，且进口比例还高于 50%；

3) 疫苗方面，沛儿 13、4 价 HPV 疫苗、带状疱疹疫苗是海外的重磅炸弹疫苗品种。沛儿 13 我国已有仿制品种，但 4 价 HPV 疫苗、带状疱疹疫苗我国仍只有进口品种，国外已被淘汰的 2 价 HPV 疫苗却能在我国大卖，显示出我国疫苗领域与海外差距非常大；

4) 我国样本医院中，销售额最大的品种（以通用名计）是人血白蛋白和氯化钠，这在海外难以想象；

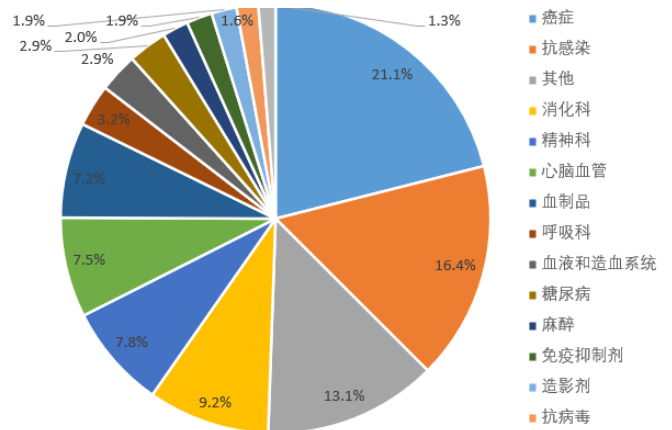
5) 虽癌症用药、心脑血管用药、糖尿病用药在海内外同为大病，但从品种结构看，我国对应领域的应用品种和国外差距明显（代差滞后明显），仅跟随就有极为可观的空间；

图7：2019 年全球 top100 畅销药类型分布



资料来源：申港证券研究所整理

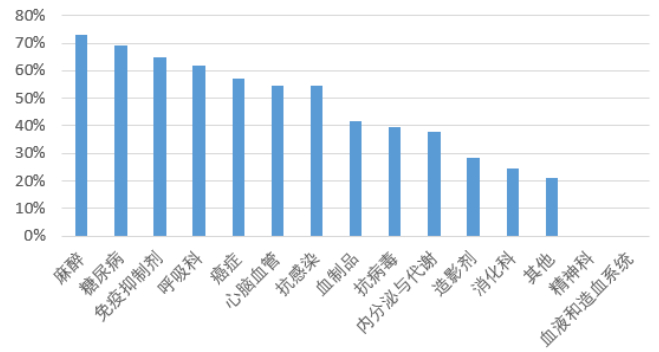
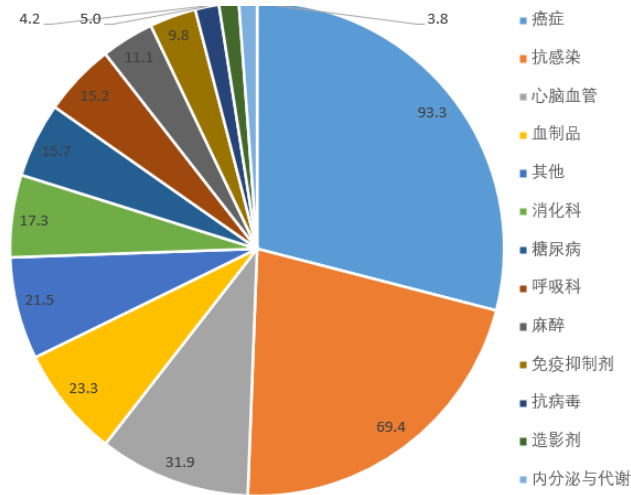
图8：2019 年我国样本医院销售额 top50 类型分布



资料来源：申港证券研究所整理

图9：2019 年我国样本医院销售额 top50 品种各类别进口金额（亿元）

图10：2019 年我国样本医院销售额 top50 品种各类别进口比例



资料来源：申港证券研究所整理

说明：2019 年仍绝对依赖(95%以上)进口的大品种包括——

- 1) 抗癌药：曲妥珠单抗、贝伐单抗、奥希替尼、戈舍瑞林、利妥昔；
- 2) 呼吸科：布地奈德；
- 3) 抗感染：头孢哌酮舒巴坦；
- 4) 其他：肠内营养剂

资料来源：申港证券研究所整理

说明：2019 年进口比重仍较高(50%-90%)的大品种——

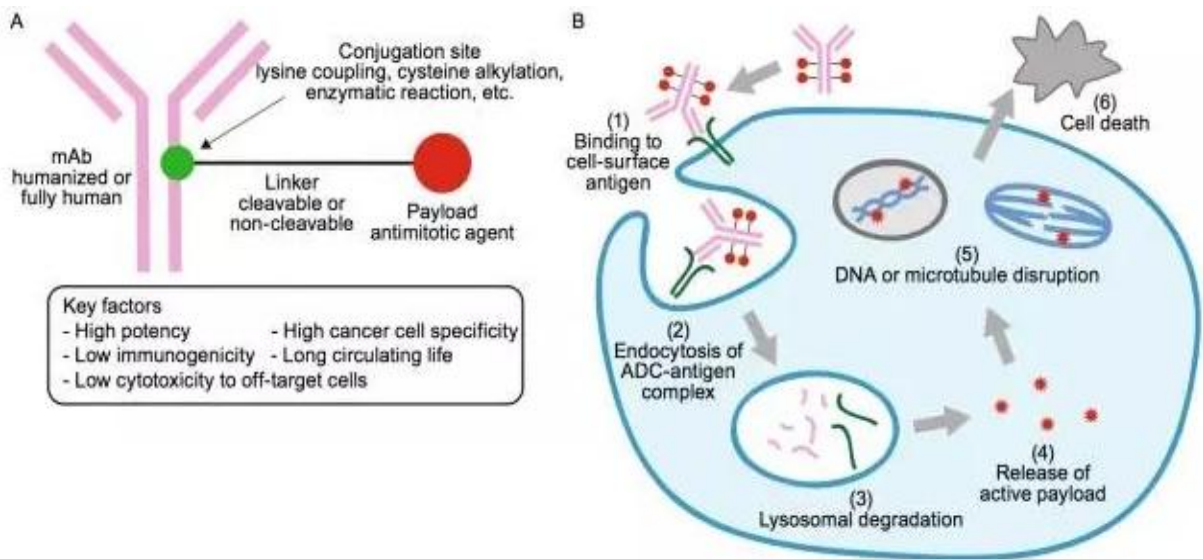
- 1) 抗癌药：卡培他滨、奥沙利铂；
- 2) 抗感染：亚胺培南西司他丁、莫西沙星；
- 3) 麻醉：丙泊酚；
- 4) 免疫抑制剂：他克莫司；
- 5) 降糖药：甘精胰岛素、阿卡波糖；
- 6) 心脑血管：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氯吡格雷；
- 7) 消化科：艾司奥美拉唑；
- 8) 血制品：人血白蛋白；

2. 部分值得期待的关键技术平台及标杆标的简析 - 抗体篇

当前，在抗体药物方向，全人源单抗是抗体药物的主流，ADC、双特异性抗体开始逐渐崭露头角，纳米抗体技术亦在快速发展。本部分则重点介绍 ADC、双特异性抗体和纳米抗体，关于单抗则放在本报告第三部分介绍。

2.1 ADC

图11：ADC 药物的结构和机理示意



资料来源：互联网

ADC 药物由拥有强细胞毒性的化疗药物通过连接物与单抗偶联形成的，兼具小分子药物强大的杀伤力和纯单抗高度的靶向性。ADC 在过去几年一直处于低谷期，2017

年前全球仅有两款上市药物(Adcetris, Kadcyla), 且都作为二线用药。但得益于 ADC 关键技术取得突破和进步(定点定量偶联技术、新型细胞毒素、新的抗体修饰技术), ADC 领域 2017 年起开始回暖, 当前已成为国内外热度非常高的研发领域。

ADC 远比单抗复杂, 对其结构表征、理化性质、药理学性质和工艺的研究亦需要用到超单抗数倍的研究量和分析方法。**独立开发 ADC 药物要求开发者不仅要能对抗体、细胞毒素和连接物均具备真正深刻的理解**(有良好的创新文化和优秀的科学家是必要条件), **更要拥有完整的技术平台/工具包**。除靶点选择外, 抗体结构修饰、连接物(linker)的设计和优化、细胞毒素的开发和选择是 ADC 药物设计需具备的三项基础技术; 同时, 如何将这些基础技术组合应用, 以及应用过程中涉及的一系列工艺/检测/指标监控等落实所需的一系列手段也包括在技术平台/工具包之中。

*注: ADC 药物研发的关注点在于调控抗体的连接位置、调控小分子毒素的连接数量(DAR 比值)、调控药物在体内/靶标细胞内的脱离速度、提高产品的均一性、提高 linker 在血液中的稳定性、确保连接毒素后抗体能保持作为单抗时的特性(抗体依赖细胞毒性 ADCC、补体依赖毒性 CDC 等)、克服毒素耐药等。围绕以上环节, ADC 先后经历过三代技术, 让 ADC 药物的均一性、稳定性、药效等指标得到持续改善。第一代技术缺陷主要在抗体(因使用鼠源抗体, 免疫原性高)和 linker(因 Mylotarg 和 CMC-544 均有严重副作用报导, 只能理解为 linker 在体内循环中的稳定性出了问题); 第二代 ADC 则不论抗体人源化、连接物稳定性均有所改善(Adcetris、Kadcyla、Besponsa); 第三代 ADC 则在特异性位点偶联和计量细胞毒素方面进一步进行了改进(IMGN779)。

从开发目标和技术难点出发, 投资者如有机会做技术尽调, 至少将涉及以下核心技术数据的确认:

- 1) 单抗表征数据: 质谱、肽图、糖基化、圆二色谱等;
- 2) ADC 安全性和疗效数据: DAR、连接位点、连接物载体结构、细胞毒素分配、抗原结合能力和毒性分析、**治疗窗口**等;
- 3) 最后是剂量、包材相容性、稳定性数据、残余细胞毒素等药品申报所需常规研发资料;

目前, 代表性 ADC 企业/平台的基本情况如下——

表9: ADC 领域部分拥有最强技术平台的典型公司

代表性公司	备注
ImmunoGen (IMGN)	ADC 领域历史最悠久的公司 (成立于 1981 年), 其技术已授权给安进、Genetech/Roche、礼来、诺华、赛诺菲、武田等多家制药巨头。GeneTech 2013 年获 FDA 批准的 ADC 新药 Kadcyla 即采用该公司的技术, 基因泰克 ADC 部门的主管亦来自 ImmunoGen。
Seattle Genetics (SGEN)	ADC 最强头部公司之一, 是 ADC 领域的后来居上者 (成立于 1997 年, 创始人出自 ImmunoGen), 长期专注 ADC 药物研发, 开发出第一个上市 ADC 药物 Adcetris。 在 ADC 领域, Seattle Genetics 针对 ADC 药物开发需要的毒素、连接物、抗体、抗体改造技术等均有大量研究和积累。毒素方面, 公司在尝试多种新 auristatin 及其他类别的药物; linker 方面, Seattle Genetics 的方向为开发在血中更稳定、在细胞中释放毒素更有效的系统, 特别针对 cleavable linker, SGEN 把可被组织内切酶切除的氨基酸 linker 都注册了专利, 对单抗上能连接氨基酸 linker 的专利也做了保护; 在抗体开发及新靶点尝试上, 公司自主开发针对新靶点药物的同时也积极从学术团体及生物医药公司引进技术; 在抗体修饰技术研究方面, 公司开展乐抗体人源化、抗体去岩藻糖基化(增强 ADCC)及改变抗体连接 linker 位点类型和数目(THIOMAB)的研究, 以改善偶联 ADC 时的效率及繁琐程度。 公司与 Celldex、GeneTech、Abbvie、Progenics、Astellas、Bayer、GSK、Genmab 或授权或合作开发了 14 款 ADC 药物。
其他平台/公司	Thiomab (Genetech)、MedImmune (被阿斯利康并购)、ImmunoMedics、Xencor、ADC Therapeutics SA、ThioBridge (Abzena)、C-lock® & K-lock® (Concortis)、Stemcentrx (艾伯维旗下公司) 等。

资料来源: 申港证券研究所

表10: ADC 用到的部分技术及关注点

	关注点	早期类型	当前类型
抗体	靶点、人源化	鼠源抗体	人源化抗体
毒素	荷载量、耐药性等	生物碱、甲氨蝶呤、蒽环类抗生素、紫杉烷	裂孢霉素（卡奇霉素）、度卡霉素、海兔毒素及其奥瑞他汀类衍生物 (MMAE、MMAF、MMAD)、美登素 (maytansines, DM1、DM4)
linker	在体循环中足够稳定,在靶细胞内可有效释放	裂解型: 胺键(已趋于淘汰)	裂解型: 二硫键、二肽键 (Val-Cit 等)、β-葡糖醛酸连接物 非裂解型: 硫醚键

资料来源: 申港证券研究所整理

ADC 领域壁垒深厚, 早期企业在技术平台/工具包积累方面亦已形成碾压同行的绝对领先优势, 导致如有药企想介入 ADC 领域并使用最新技术包开发 ADC, 最佳策略是用自有单抗/抗体库与最头部企业 SGEN、IMGN 等合作。事实上这正是巨头药企非常喜欢的策略, 因在自己已有的重磅单抗的基础上引入技术包二次开发 ADC, 不仅效率更高, 更有望直接实现企业已有的早期重磅成果的二次辉煌 (特别是开始/即将被 Biosimilar 冲击的品种)。

- ◆ 从技术起源看, 当前大部分在研 ADC 药物采用的核心技术/工具包从根源上几乎都来自 **ImmunoGen (IMGN)** 和 **Seattle Genetics (SGEN)**。特别, ADC 最重要的 linker 的设计和优化是难度最大的环节, 其次是好用的细胞毒素的开发, 但 linker 和毒素的大部分核心专利都被 IMGN 和 SGEN 两家持有, 专利过期时间在 10-25 年不等, 尤其好的 linker 专利密布, 让新进者面临很高技术壁垒。
- ◆ 相比有 20 年以上深厚积淀的 IMGN、SGEN, ADC 领域后进者的共性是起点低、技术全面度远远不够, 想开发全新的 ADC 技术包追及甚至赶超 IMGN 和 SGEN 难度极大 (但开发某个细分技术则完全有可能, 无非细分技术本身不足以支撑 ADC 药物的完整开发, 需要和有其他互补性 ADC 技术的企业互相授权以弥补技术缺陷)。
- ◆ 但如后进者自身的技术能被大型药企认可 (授权给大型药企使用), 甚至能靠自己的技术体系开发出成功上市的 ADC 药物, 将成为后进者在 ADC 领域真正具备扎实技术实力的证明。
- ◆ 值得注意的是, 如药企开发 ADC 时使用 IMGN、SGEN 已过专利保护期的技术, 或在 IMGN、SGEN 未过期的技术上进行以规避专利为目的的微创新, 或采用以上两种思路的结合, 并希望开发出 ADC 药物后靠更狠的带金销售和相比原研品种更低的价格获取市场优势的话, **本质将是走低价和进口替代的仿制路线。**无非 ADC 领域技术复杂 (同时涉及单抗、linker、毒素等多方面及其组合以至于不是谁想做就能做)、研发烧钱 (需要的试错量大), 那么将只有前期技术积累最全面 (抗体技术/抗体储备、小分子毒素分子修饰、综合运用已有技术的策略等)、**资金实力最雄厚** (造血能力很强和/或持续融资的能力很强)、**市场运作能力强大的企业才最有潜力把这条路线发扬光大。**

整体而言, 仅从技术平台专利网的角度看, 我国 ADC 企业和海外 ADC 头部企业相比, 技术积累差距较大。我国当前已有多家企业对 ADC 有所布局, 既包括恒瑞医药、石药集团、齐鲁制药、药明康德&复星医药这些国内最头部药企, 也包括科伦药业、丽珠集团、三生制药/三生国健、天士力、百奥泰等上市公司, 以及荣昌生物、多禧生物、诺灵生物、嘉和生物、天广实、上海美珂雅等未上市企业。除恒瑞、石

药、齐鲁这些头部企业凭借体量优势、销售优势，在开发 ADC 药物时与国内同行相比处于非常有利的竞争地位以外，**体量相对有限的企业只有在抗体库积累、ADC 技术包积累两方面分别/同时兼具优势，才可能具备较高确定性。**这些企业中有代表性的企业如下——

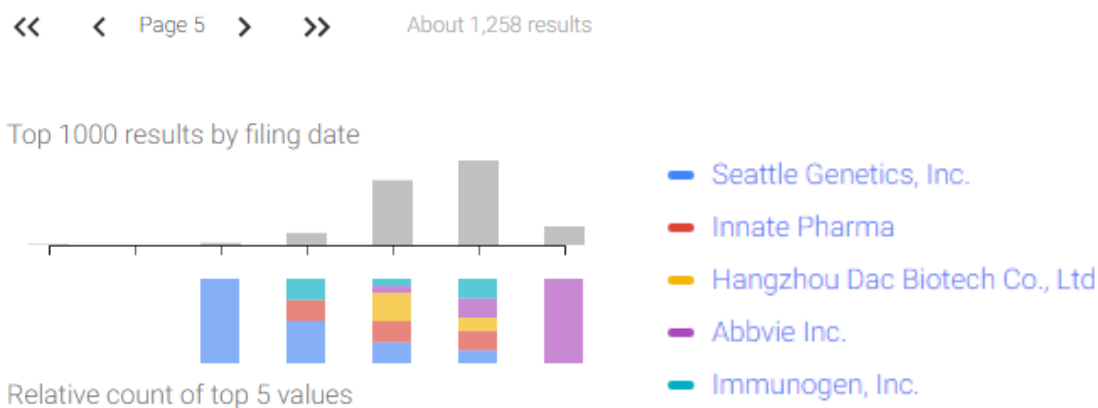
* 注：恒瑞 SHR-A1403、石药 DP303c、齐鲁的重组抗 HER2 人源化单克隆抗体-DM1、科伦药业 A166、荣昌生物 RC48、百奥泰 BAT8001、海正/天广实重组抗 HER2 人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物-DM1、嘉和生物 GB251、三生国健重组抗 HER2 人源化单抗-DM1、上海美柯雅 MRG003 均靶向 Her2，**基本是 Kadcyla 的模仿品种。**

◆ **恒瑞医药**的 c-Met ADC（注射用 SHR-A1403）是中国企业第一个获得美国 FDA 临床批准的自主偶联药物，也是同类第二款药物，公司在开发时采用了自主研发的偶联技术和新毒素分子。**恒瑞医药在国内已形成的头部地位几乎让公司后续不论联合研发、跟随甚至并购有优秀技术的 Biotech 大概率都将所向披靡，这里不再详述。**

◆ **杭州多禧生物**是我们在检索 ADC 相关专利时发现的一家在 ADC 开发工具包方面有较多积累的自主企业。杭州多禧生物成立于 2012 年，核心技术团队包括 5 位海归博士，36 位国内毕业的博士和硕士，40 多位学士学位专业技术人员，致力于研发和临床上市靶向治疗癌症的单克隆抗体药物共轭体系列生物新药，是非常典型的 Biotech。融资历史更显示，我国 VCPE 头部机构之一的**毅达资本**，和**产业资本贝达药业、华海药业、君实生物**均参与了公司融资。

从专注方向看，**公司独立研发出 4 大类、近 30 多个共轭体的小分子药物**（微管蛋白抑制剂、DNA 小沟槽抑制剂、DNA 烷基化、RNA 聚合酶抑制剂），**50 多个新智能化 linker（包括定点定位连接技术），确定了 24 个癌细胞靶抗原**（计划研发其中的 11 大类，24 个靶向癌症药物），**并申报了 23 个 PCT（世界知识产权专利），多个专利已在多国授权。**

图12：在 Google Patents 以“thioether based linker ADC”为关键词的检索结果



资料来源：Google Patents。其中，Hangzhou Dac Biotech Co., Ltd 即杭州多禧生物

表11：杭州多禧生物的专利布局显示公司在 ADC 研发领域相当有积淀

TITLE	申请号
含支链连接体的 Tubulysin 同系物偶联物	CN201780094901.3
一种细胞毒素分子、偶联物及其制备方法和应用	CN201711344355.2

TITLE	申请号
双链连接的细胞毒性药物偶联物	CN201780088370.7
偶联连接体, 含有此连接体的细胞结合分子-药物偶联物及其制备和应用	CN201680090956.2
鹅膏毒素的衍生物及其与细胞结合分子的偶联	CN201680084667.1
澳瑞他汀类似物及其与细胞结合分子的共轭偶联物	CN201580080907.6
用于偶联的亲水链接体	CN201580080839.3
新型亲水连接体和其在配体-药物共轭偶联物上的应用	CN201580077087.5
细胞毒素分子同细胞结合受体分子的共轭体	CN201410631737.3
带电荷链接体及其在共轭反应上的应用	CN201480076320.3
应用于细胞结合分子-药物共轭体的新型细胞毒性分子	CN201380079042.2
亲水性链接体及其在药物分子和细胞结合分子共轭反应上的应用	CN201280076481.3

资料来源: 国家知识产权局

- ◆ **荣昌生物**由烟台荣昌制药股份有限公司与留美科学家房健民博士在 2008 年共同发起, 自成立以来, 荣昌生物共有十余个创新生物药处于不同时期的开发中。房博士在加拿大 Dalhousie 大学取得生物学博士, 曾在哈佛大学从事博士后研究, 现为同济大学教授、国家特聘专家、国务院“重大新药创制”科技重大专项总体专家组成员, 并在荣昌生物担任首席执行官和 CSO, 手握含多个 专利在内的 30 多项发明专利。**尤其值得注意的是, 房博士还是当前资本市场关注度很高的康柏西普分子的发明和设计人, 该药物转让给成都康弘药业后被成功开发上市; 房博士发明并领导研发的 RC48 ADC 药物是我国第一个进入临床试验的 ADC 药物。**

技术平台方面, 荣昌生物建立了 CHO 细胞表达和 ADC 抗体-药物偶联两大核心技术平台, 其中, ADC 平台包含了大规模抗体-药物偶联工艺、ADC 药物小分子和连接头大规模制备工艺、ADC 药物表征分析和质量控制标准、ADC 药物评估体内外模型等技术体系。

表12: 荣昌生物与创始人房健民博士在国家知识产权局可查询到的 ADC 相关专利一览

TITLE	申请号
一种双功能细胞毒素及其用途	CN201911152237.0
一种抗体药物偶联物中间体的制备工艺	CN201980002405.X
一种抗间皮素抗体及其抗体药物缀合物	CN201980002416.8
抗 HER2 抗体及其缀合物	CN201480006648.8
* 抗体-T2 毒素缀合物及其用途	CN201811017992.3
* 抗体-药物偶联物的共价连接子及其制备方法与应用	CN201680046806.1

资料来源: 国家知识产权局。其中, *标注的为房健民博士署名、但专利权人并非荣昌生物的 ADC 专利。

从一级市场的认可度看, 参与荣昌生物融资的 VCPE 不仅包含**深创投**这样的我国头部 VCPE 机构, 更有国投创合国家新型产业创业投资引导基金、江苏高科技投资集团有限公司、中小企业发展基金(深圳有限合伙)、国投(上海)科技成果转化创业投资基金企业(有限合伙)等多家政府基金投资。

6月16日, 中国证监会国际部已披露了荣昌生物提交的《股份有限公司境外首次公开发行股份审批》材料, 公司已正式进入登陆香港资本市场的冲刺。

- ◆ **药明康德&复星医药**则是在 2015 年, 通过与厚朴投资、光大控股医疗健康基金四家联合收购 Ambrx 的方式切入 ADC。**该收购也是中国资本在海外收购高水平生物技术公司的首例。**Ambrx 被并购后将注意力聚焦于癌症。2016 年 8 月, Ambrx 完成了由 Apricot Capital 和 Northeast Securities Prosperity Healthcare Fund 共

同领投，国药资本、人福医药、复星医药、厚朴基金、光大控股参投的 E 轮 4500 万美元融资。

*浙江医药的 ARX305 为从 Ambrx 引入。

美国 Ambrx 成立于 2003 年，专注于生物偶联物的研究和开发。较之前几代生物偶联技术，Ambrx 的专有技术平台能将药物活性分子更加精准地偶联到蛋白大分子内的特定位置，在全球拥有专利网，并与 BMS、Astellas、Eli Lilly 等大型跨国公司建立了合作关系。Ambrx 的产品线全是 first-in-class 或 best-in-class，并在世界生物制药的最前沿与顶尖公司竞争，产品线包括 ADC、双抗和多特异性药物偶联物、长效治疗性蛋白等。

- ◆ **北京天广实**是一家临床阶段的、具有完善抗体药物开发和产业化技术体系的生物制药公司，具备国内领先的抗体药物研发和产业化技术能力，并形成了完善的技术体系。公司核心研发人员均为在基因泰克、安进、默沙东等巨头药企有过多年项目经验的归国人才，公司合作伙伴也包括了**齐鲁制药、贝达药业、海正药业、北京加科思**（原贝达药业王印翔博士创立的企业）等多家药企；融资历史显示，**高特佳投资、交银国际、幂方资本、中科院创投**等机构均参与了公司融资。

公司的专利布局则显示，**公司属于国内相对稀缺的、在单抗开发和设计方面非常有积淀的企业（非直接研发 ADC 相关技术包）**。丰富的抗体储备让天广实在已有抗体库的前期优势上，引进 ADC 领域头部企业的 ADC 工具包已共同完成 ADC 开发时，拥有非常明显的相对优势。

表13：天广实在单抗研发方面有丰富的技术/管线储备

TITLE	申请号
* 一种抗体偶联药物的阳离子交换层析纯化方法	CN201410492940.7
结合 VISTA 的抗体及其用途	CN201911423791.8
结合 CD40 的抗体及其用途	CN201910160181.7
结合 OX40 的抗体及其用途	CN201910071673.9
结合人 Claudin 18.2 的抗体及其用途	CN201910043626.3
抗 CD20 抗体	CN201780002751.9
双特异性抗 HER2 抗体	CN201780053734.8
抗埃博拉病毒单克隆抗体、其制备方法及其用途	CN201710141834.8
一种抗 PD-L1 抗体、其药物组合物及其用途	CN201710055374.7
抗人 CD20 人源化单克隆抗体 MIL62、其制备方法及其用途	CN201610791273.1
一种抗 HER2 的抗体、其药物组合物及其用途	CN201610584242.9
抗人 PCSK9 单克隆抗体	CN201610540921.6
抗 EGFR 人源化单克隆抗体、其制备方法及其用途	CN201510564917.9
抗 HER2 人源化抗体 MIL41、其制备方法及其用途	CN201310711457.9
一种抗人血管内皮生长因子人源化抗体可变区编码基因及其应用	CN201310283898.3
新型抗 ErbB2 人源化抗体 MIL12 的制备及其应用	CN201010528863.8
新型抗 EGFR 人源抗体 MIL27 的制备及其应用	CN201010275321.4
新型抗 EGFR 人源抗体 TGM10 的设计及其应用	CN201010146835.X
一种制备重组人 PDCD5 的方法	CN200910169934.7
一种抗 erbB2 人源抗体 MIL-5 及其应用	CN200910131354.9
基于 erbB2 蛋白胞外区 C-一端功能表位特征设计抗 erbB2 功能抗体	CN200910131355.3
一种分泌肿瘤坏死因子受体诱导型抗体的细胞株 LaDR5	CN200810104252.3

TITLE	申请号
一种新型抗 CD20 嵌合抗体的制备及其用途	CN200610081477.2
一种无丝裂原活性抗 CD3 小分子抗体的设计方法	CN200510082945.3
快速构建目标基因高表达的哺乳动物细胞株的体系和方法	CN200510064335.0
一种人工构建的生物活性分子及其制备方法	CN200410096887.5
TNF α 高亲和力嵌合抗体及其用途	CN200410046035.5
针对抗原表位—抗体可变区的结构信息设计蛋白类药物的方法	CN200910151096.0

资料来源：国家知识产权局。其中，*标注的为 ADC 相关技术专利

◆ 其他公司基本情况简介：

1) 嘉和生物成立于 2007 年，管理团队在罗氏、安进和艾伯维等全球生物制药公司拥有超过 20 年的行业经验，近期该公司获得由**高瓴资本**领投、**淡马锡**等机构跟投的 1.6 亿美元 B 轮融资非常引人注目。公司现有十余个在研产品，主要围绕肿瘤和自身免疫疾病，其中有 10 个已进入临床。但在国家知识产权局，我们却未查询到专利权人为嘉和生物的 ADC 专利。

2) 百奥泰 (688177) 的 BAT8001 是国内首个进入 III 期临床的 HER2-ADC 药物，也是进展最快的国产 ADC 药物。该药物是由抗 HER2 单抗通过稳定的**硫醚键**与 **Batansine (美登素衍生物)** 定点偶联而成。Batansine 已获得多项美国、中国和其他国家专利授权。但问题是，百奥泰融资历程中我们不仅未见明星 VCPE 和医药产业资本本身影，且在国家知识产权局，我们并未查询到专利权人为百奥泰的 ADC 专利。

*注：**硫醚键**连接物最初由 ImmunoGen 在偶然情况下发现，但很快便展现其优势。当 ADC 被肿瘤细胞吞噬后，ADC 的抗体部分在溶酶体内被破坏，释放了带有赖氨酸且具有同等活性的美登素，同时由于离子化赖氨酸的存在，美登素衍生物不能通过细胞膜，因而更具安全性。

3) 诺灵生物成立于 2015 年，创始人为孙滨源博士，核心技术团队在美国普林斯顿大学、哈佛大学获得博士学位，并曾长期服务于国际著名药企。公司专注自主 ADC 药物的研发，且已验证完成新一代 ADC 多个技术平台。公司最新一轮融资是在 2018 年完成的 A 轮融资，参与方为招商局创投和君岳基金。但关于该公司更多信息尚缺乏公开资料可查询。

2.2 双抗（单克隆双特异性抗体）

双抗原则上可完成基于细胞免疫疗法能做的所有事情，是当前国内外药企研发的热点方向。随领域快速发展，如今已有百余种双抗模式(formats)，其中约 1/4 已发展为技术平台，被生物技术公司和制药公司商业化，用于新型疗法研发。但目前已有的 formats 中没有任何一个能做到完美地满足各种需求，往往某个单克隆抗体在一种 format 上表现很好而在另一种 format 上完全无效，这让继续寻找完美的双抗 format 并不现实；相比之下，同时使用多种已有 formats 进行双特异性抗体的构建表达和筛选并从中选出最好的分子，已成为业内开发双抗的最佳策略。于是，**拥有的 formats 与相应双抗工程改造工具包 (tool box) 的全面程度、双抗筛选策略的全面程度成为双抗领域企业取得竞争优势的关键。**

我们将部分最具代表性的双抗技术平台简介如下——

表14：部分代表性双抗平台一览

代表性技术及所属公司	备注
BiTE (安进)	<p>第一代双抗平台。该技术平台为安进通过 11.6 亿美元并购 Micromet (MITI) 获取，目前已授权拜耳、博生吉。BiTE 开发的 Blincyto (Blinatumomab) 是全球首个被 FDA 批准的双抗。</p> <p>BiTE 属于没有 Fc 的类别，由两种灵活连接的单链抗体设计而成，一种靶向特定的肿瘤抗原 (含实体瘤与血液瘤)，另一种靶向 T 细胞上的 CD3，以期通过让患者自身的 T 细胞直接瞄准癌细胞以克服免疫逃逸的问题 (具体可见后续图表)。这类双抗分子量较小，更容易渗透组织和肿瘤，但也存在半衰期短、给药方式复杂、稳定性差、溶解性差等缺点。虽 Blincyto 临床给药量低 (不到普通抗体的 1/10，让表达量低不至于成为大规模应用的瓶颈，但其半衰期短 (仅 2 个小时) 的缺点非常明显，以至于临床中不得不使用一个泵持续给药。</p>
CrossMab (罗氏)	<p>CrossMab 由罗氏基因泰克自主研发，有近似天然 IgG 的结构及稳定性。添加 Fc 结构域有诸多优势，包括更方便以现有的抗体纯化工艺纯化、更好的溶解性与稳定性、拥有 Fc 介导的功能 (如 ADCC、CDC)、更好的 PK 等。</p> <p>CrossMab 的技术基础是公司的 knob-into-hole 平台，knob 通过用一个较大的氨基酸取代位于其中一条链与 CH3 交界处的氨基酸来实现，hole 则用一个含有小侧链的氨基酸来替换另一条 HC 相对位置的氨基酸来实现，knob 和 hole 的存在使同源二聚体间由于存在较大的空间位阻而难以形成，从而促进了 HC 型异源二聚体的形成 (具体可见后续图表)。Roche/Chugai 使用 knob-into-hole 技术的 Emicizumab (factor IX and factor X bsAb) 是第 2 个在美国上市的双特异性抗体。</p> <p>CrossMab 则在 knob-into-hole 的基础上，通过对抗体 LC 区域进行调整 (具体可见后续图表)，进一步显著降低抗体重链轻链可能错配并生成无效抗体的情形，从而再次大幅提升抗体的制备效率。</p> <p>2014 年，罗氏还通过收购 Dutalys 获取了双抗平台 DutaMab，并将其补充至 CrossMab，可进一步完善平台开发出的双抗的结合性与稳定性。</p> <p>此外，罗氏还拥有 2-in-1 (two-in-one) 等双抗平台。2-in-1 通过找到特有的 VH 和 VL，能同时识别两种抗原，这是解决 IgG-like (with Fc region) 双特异性抗体都有不同程度的重链和轻链错配问题的一种方案。</p>
DART (MacroGenics, MGNX)	<p>即双亲和重靶向技术，属于没有 Fc 的双抗。DART 通过两个 FAB 的重链可变区 VH 和轻链可变区的 VL 相互连接，并通过二硫键增强分子的稳定性，但依然存在半衰期短的问题。MGNX 的 DART 平台已被强生、辉瑞、施维雅、武田等多家制药巨头采用。</p>
common light chain humantransgenic mice (再生元 & Merus)	<p>该平台为小鼠平台，单克隆抗体的研发经验已显示，从体内得到的抗体往往有更好的亲和力和成药性，因而该平台开发双特异性抗体有成功率更高、研发周期更短潜力，特别值得期待。 Incyte 已以 1.2 亿美元从 Merus 引入该技术。</p>
IgG 酵母展示技术 (Adimab)	<p>该技术的最大突破在于使双特异性抗体建库及细胞筛选成为可能，特别值得期待。 公司开发的人类全长抗体研发和搜索技术平台能以前所未有的速度合成、纯化人类全长抗体。Adimab 公司的主要业务是为各个生物医药公司提供相应的抗体筛选服务，其合作伙伴包括了默沙东、罗氏、礼来、赛诺菲、GSK 在内的 20 多家生物医药公司，Eli Lilly、Merck 等多家跨国药企均出巨资购买了这项技术用于双特异性抗体的研发。</p>
XmAb (Xencor)	<p>为一套专有的 Fc 结构域、Fv 结构域抗体工程化工具，能够创造出功效、半衰期、亲和性显著增强、同时易用生产、或可提供全新模式免疫调节作用机制的人源化治疗性候选抗体。 Fc 结构域是 Xencor 公司开发的一套模块化及可重复利用的抗体组件，该组件通过针对所选择的氨基酸变化，鉴别出并工程化抗体 Fc 区域而获得。</p> <p>Xencor 公司正努力利用 XmAb 技术精心设计 Fc-Fv 结构域套件 (suite) 来增强抗体的免疫功能、效价、亲和力及产品的易用性，且该公司已大大扩展了其抗体的半衰期，为降低整体成本提供了可能。Fc 结构域能够结合免疫效应细胞上不同的激活性或抑制性受体。前者帮助建立针对目标疾病的免疫反应，后者帮助避免免疫反应过度活跃。</p> <p>Xencor 已与安进、Morphosys、Novo Nordisk、Janssen、Merck、BoehringerIngelheim、CSL Ltd.、Alexion 等公司建立了合作。</p>

代表性技术及所属公司

备注

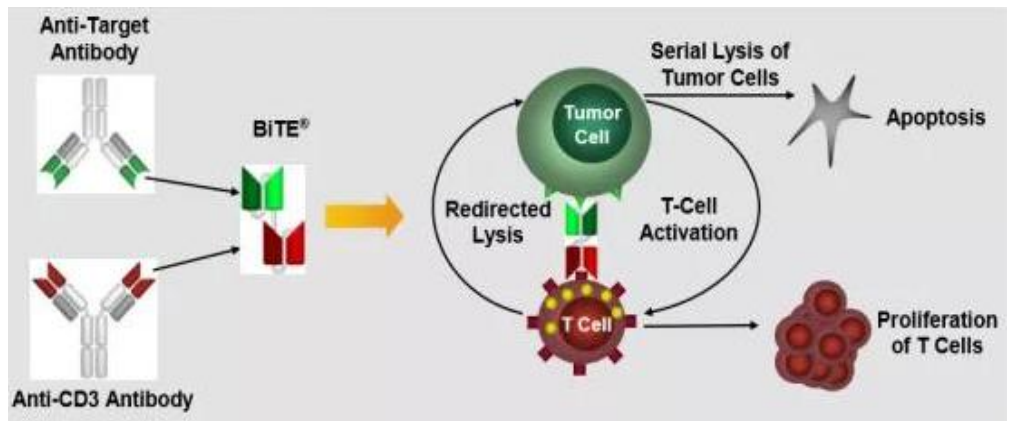
部分其他技术平台

- 1) **Azymetric 平台**为 Zymeworks 所有，可用于快速筛选双抗，已授权 GSK，与礼来、辉瑞等巨头药企达成合作。Zymeworks 拥有的另两个平台 ZymeLink（用于增强治疗反应）和 EFECT（自定义和优化免疫反应）可有效与 Azymetric 形成联动；
- 2) **DVD-IgG 平台**为雅培所有，已授权艾伯维。DVD-IgG 技术一方面可用于通过在原有 IgG-like 双抗的基础上融合新的 binding moiety，降低 IgG 类似形态双抗重链轻链错配的发生；另一方面，对 Fc 区域的修饰还可能具有二次效应器功能，比如 ADCC，Fc 受体 (FcγR) 结合，以及与补体蛋白间的相互作用；

资料来源：申港证券研究所整理

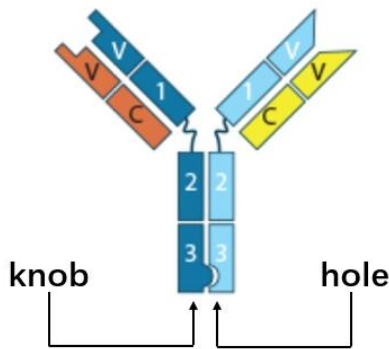
***注：1) 技术平台能否得到巨头药企的青睐并吸引到它们的合作/并购是技术平台是否过硬的良好指标；** 2) 因双抗的技术体系非常复杂，头部公司经常互相授权自己的双抗技术包；3) 通常，双抗技术体系中每给双抗增加一个额外结构/修饰，难度会以指数化的形式迅速提升。

图13：安进 BiTE 双抗的结构和设计思路（第一代技术）



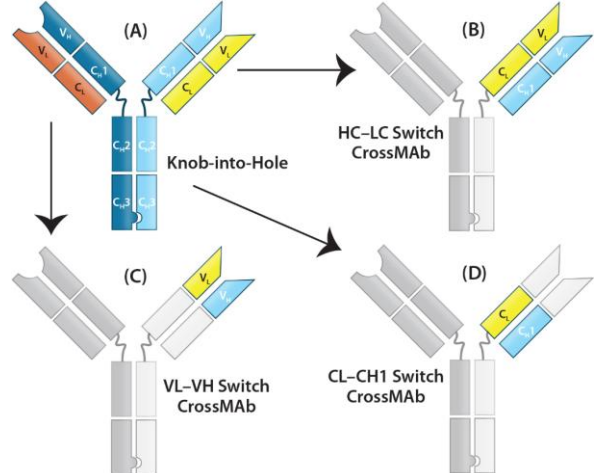
资料来源：互联网

图14：knob-into-hole 平台的双抗结构示意图



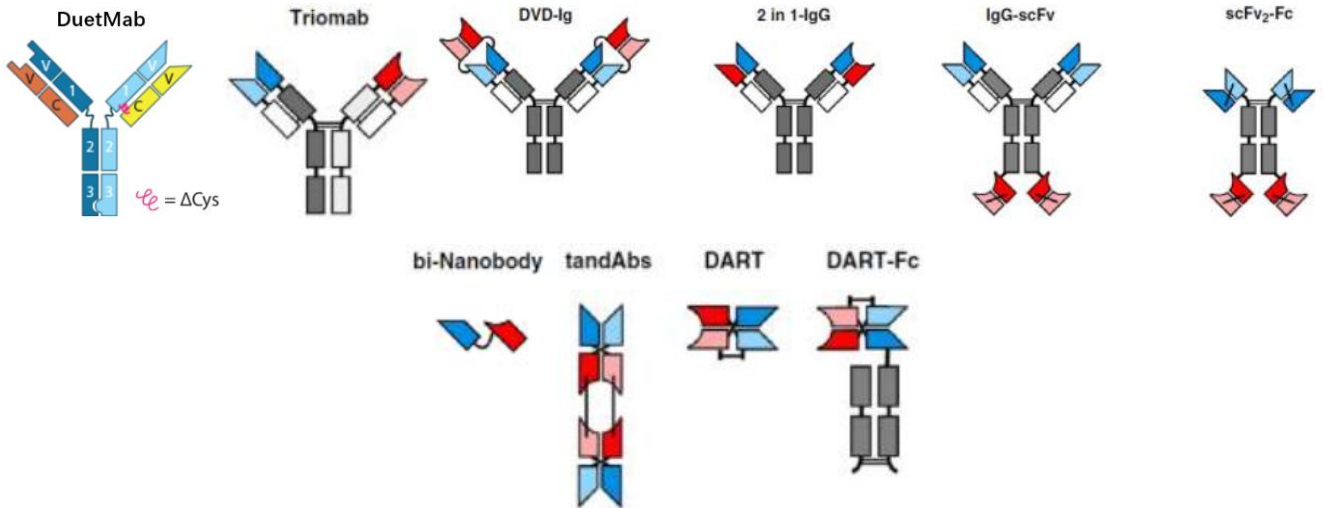
资料来源：申港证券研究所整理

图15：CrossMab 平台的双抗结构示意图



资料来源：Therapeutic IgG-Like Bispecific Antibodies: Modular Versatility and Manufacturing Challenges, Part 1

图16：部分其他双抗技术路线



资料来源：申港证券研究所整理

在国内，知名的自主双抗技术平台目前有天演药业的 DPL、友芝友的 Ybody、岸迈生物的 FIT-Ig、键能隆的 iTAB。从头部 VCPE&顶尖产业资本对公司的认可程度看，红杉资本、药明康德参与了天演药业融资，鼎晖投资参与了芝友医疗的融资，元禾原点、国投资本参与了岸迈生物的融资，且岸迈生物 FIT-Ig 平台已通过技术授权方式被信达生物使用，让这三家企业后续特别值得关注。

这三家企业的专利布局，和典型双抗构建模式如下——

表15：天演药业核心专利一览

TITLE	申请号
动态人重链抗体文库	CN201780094151.X
用于自诱导蛋白表达的方法和系统	CN201480084652.6
过滤载体及其应用	CN201480084652.6
用于文库构建、亲和力结合剂筛选和其表达的整合系统	CN201380074656.1

资料来源：国家知识产权局

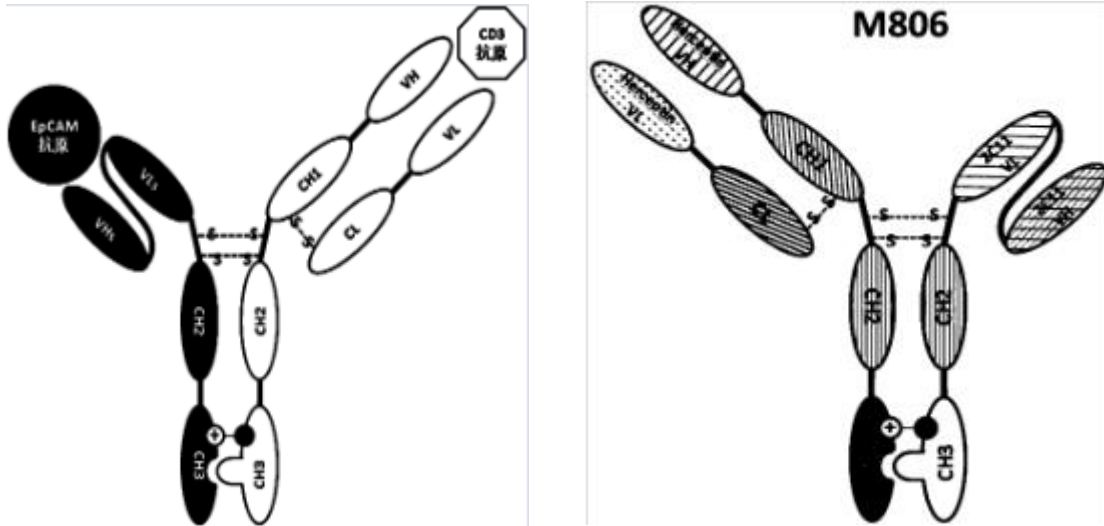
表16：友芝友的部分双抗相关专利一览

TITLE	申请号
双特异性抗体	CN201280065551.5
用于生产双特异性抗体的细胞的制备和挑选	CN201480081550.9
细胞因子诱导的杀伤细胞的双特异性抗体介导的癌症治疗	CN201480082079.5
一种靶向鼠 T 淋巴细胞 CD3 和人肿瘤抗原 EpCAM 的双特异性抗体制备方法及应用	CN201510031731.7
一种双特异性抗体 EGFR×CD3 的构建及应用	CN201510030519.9
一种鼠肿瘤模型的构建方法及其应用	CN201510029926.8
一种双特异性抗体 CD19×CD3 的构建及应用	CN201510029982.1
一种双特异性抗体 EpCAM×CD3 的构建及应用	CN201510031516.7
一种双特异性抗体 HER2×CD3 的构建及应用	CN201510030283.9
一种双特异性抗体 CD19×CD3 的构建及应用	CN201510029982.1
一种靶向鼠 T 淋巴细胞 CD3 和人肿瘤抗原 EpCAM 的双特异性抗体制备方法及应用	CN201510031731.7
一种双特异性抗体 CD20×CD3 的构建及应用	CN201510029908.X

TITLE	申请号
表达重组抗体 CHO 细胞系稳定性的早期鉴定方法	CN201510056258.8
检测双特异性抗体 MSBODY 的 ELISA 方法及应用	CN201510055433.1

资料来源：国家知识产权局

图17：友芝友双抗的典型结构一览



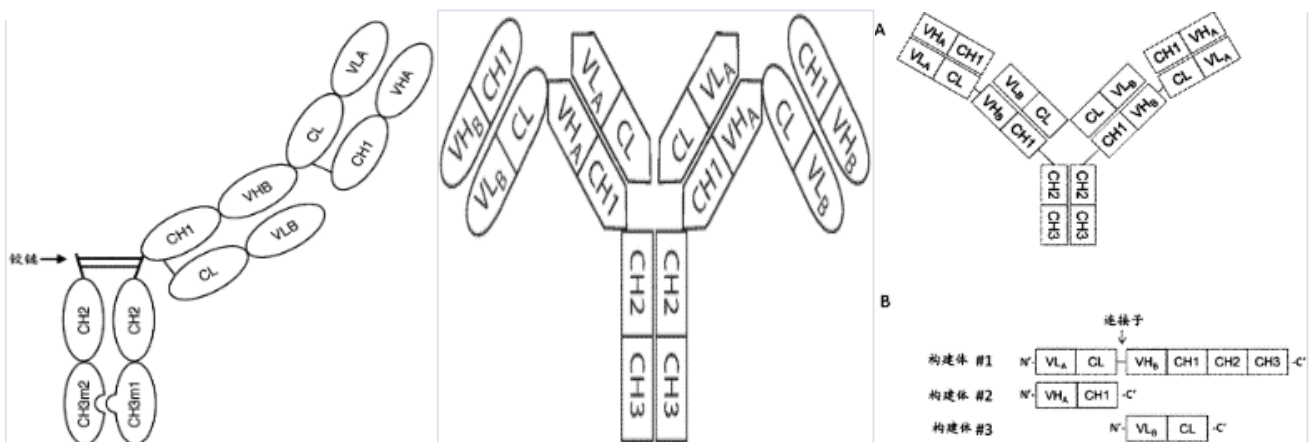
资料来源：国家知识产权局。从左至右分别来自 CN201510029971.3（一种双特异性抗体 EpCAM×CD3 的构建及应用）、CN201510031669.1（一种靶向鼠 T 淋巴细胞 CD3 和人肿瘤抗原 HER2 的双特异性抗体制备方法及应用）

表17：岸迈生物的双抗专利一览

TITLE	申请号
CD39 的高亲和力抗体及其用途	CN201910907917.2
单价不对称串联 Fab 双特异性抗体	CN201780062721.7
串联 FAB 免疫球蛋白及其用途	CN201780021758.5
串联 FAB 免疫球蛋白及其用途	CN201480076500.1

资料来源：国家知识产权局

图18：岸迈生物双抗的典型结构一览



资料来源：国家知识产权局

此外，赴港上市的康方生物、康宁杰瑞亦有双抗布局。

- ◆ **康方生物 (09926.HK)** 是一家由多位海归学者创立的深受顶级投资机构 and 产业资本青睐的生物技术公司，参与公司融资的机构不仅有**深创投、高特佳、建信资本、正心谷**这些国内知名 VCPE，更有我国最头部药企之一的**中国生物制药**。公司现有 20 个以上用于治疗肿瘤、自身免疫、炎症、代谢疾病等重大疾病的创新药物产品管线，其 12 个品种进入临床研究，包括两个国际首创的双特异性抗体新药 (PD-1/CTLA-4 以及 PD-1/VEGF)。

康方生物已建立了端对端全方位药物开发平台 (ACE 平台) 和体系，涵盖了全面一体化的药物发现和开发功能 (含靶点验证、抗体发现&设计&开发、CMC 生产工艺开发和符合 GMP 标准的规模化生产)，同时亦成功开发自己的双特异抗体药物开发技术 **Tetrabody**。Tetrabody 平台可克服双抗开发和生产中的三项反复发生的 CMC 难题 (高分子量导致表达效率低、结构异质引起的工艺障碍、双抗稳定性不佳导致的不良性)。

*注: 关于 Tetrabody 平台，我们并未检索到和技术本身对应的专利信息，但公司双抗专利显示，该平台开发的双抗 PD-1/CTLA-4 和 PD-1/VEGF 均为 Morrison 模式 (IgG-scFv，即在一个 IgG 抗体的两条重链的 C 端均连接另一个抗体的 scFv 片段)，同时亦对该平台抗体设计、检测、表达等的技术细节进行了描述 (这里不展示，感兴趣的投资者可直接参考对应专利)。这两个双抗的结构信息以及 linker 序列如下——

图19: 公司 PD-1/CTLA-4 专利保护的系列双抗

双功能抗体编号	重链			轻链
	IgG 部分	连接片段	scFv 部分	
BiAb001	14C12H1	Linker 1	4G10H1 _v - Linker 2 -4G10L1 _v	14C12L1
BiAb002	14C12H1	Linker 2	4G10H1 _v - Linker 2-4G10L1 _v	14C12L1
BiAb003	14C12H1	Linker 1	4G10H3 _v - Linker 2 -4G10L3 _v	14C12L1
BiAb004	14C12H1	Linker 2	4G10H3 _v - Linker 2 -4G10L3 _v	14C12L1
BiAb007	14C12H1	Linker 2	4G10H4 _v - Linker 2 -4G10L3 _v	14C12L1
BiAb010	14C12H1	Linker 2	8D2H14 _v - Linker 2 -8D2L2 _v	14C12L1

Linker1的氨基酸序列为(GGGGS)3(SEQ ID NO:23)

Linker2的氨基酸序列为(GGGGS)4(SEQ ID NO:24)

资料来源: 专利文件 CN201811002548.4

图20: 公司 PD-1/VEGF 保护的双抗

双功能抗体编号	重链			轻链
	IgG 部分	连接片段	scFv 部分	
VP101	Bevacizumab-H	Linker1	14C12H1 _v - Linker1-14C12L1 _v	Bevacizumab-L

Linker 1的氨基酸序列为GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:13)

资料来源: 专利文件 CN201610705624.2

表18: 康方生物的核心专利一览

TITLE	申请号
抗 PD-1-抗 VEGFA 的双功能抗体、其药物组合物及其用途	CN201811002548.4
抗 CTLA4-抗 PD-1 双功能抗体、其药物组合物及其用途	CN201610705624.2
神经生长因子的单克隆抗体及其编码基因和应用	CN201811320006.1
抗 IL-1β 的抗体、其药物组合物及其用途	CN201810920403.6
抗白细胞介素-17A 抗体、其药物组合物及其用途	CN201810539405.0
抗 CTLA4 抗体	CN201780052212.6
抗 PD-1 的单克隆抗体及其应用	CN201710024750.6
一种抗 PD1 单克隆抗体、其药物组合物及其用途	CN201610705763.5
一类抗血管内皮生长因子受体 VEGFR2 的单克隆抗体及其编码基因和应用	CN201610573836.X
抗 CTLA4 的单克隆抗体或其抗原结合片段、药物组合物及用途	CN201580040171.X
PCSK9 抗体、其药物组合物及其用途	CN201510075778.3
一种 HEK-293T 细胞的悬浮驯化和无血清驯化方法	CN201310101524.5
一种阻断白介素 12 p40 功能的单克隆抗体及其编码基因和应用	CN201310180792.0

资料来源：国家知识产权局

从技术被认可的情况看，康方生物已多次与大型制药企业达成合作，包括 2015 年将自主研发的肿瘤单抗 AK107 授权默沙东、2016 年与东瑞医药成立合资公司共同开发 AK102 和 AK109、2018 年与 GE 合作建立华南区第一家采用 GE FlexFactory 技术的生物制剂生产车间、2019 年与中国生物制药旗下正大天晴签订合营协议共同开发及商业化 AK105 (Penpulimab)。

- ◆ **康宁杰瑞 (09966.HK)** 成立于 2008 年，专注抗体及蛋白大分子药物的研究与产业化，拥有完整的大分子药物研发技术平台，建立了从大分子药物的早期筛选、细胞工程化、细胞株构建、小试研究、中试放大、质量研究、药物非临床及临床研究到申报注册的完整研发功能链，**奥博资本**、**国风投**等 VCPE 曾参与公司融资。

公司创始人徐霆先生曾在中科院生物物理所取得博士学位，在塔夫斯大学和哈佛大学从事博士后研究，并曾任 Archemix, Serono 和 Biogen 等跨国药企的资深研究员。截至目前，公司共获得过 8 个 I 类生物制品、5 个生物类似物的临床批件（其中 3 个品种入选国家重大新药创制专项），且还向多家国内药企转让生物技术及产品 30 余项，合作伙伴包括了信达生物、丽珠集团、齐鲁制药、正大天晴等国内知名药企。

双抗方面，康宁杰瑞拥有包括 CRIB 与 CRAM 在内的、全面整合的专有生物制剂平台。CRIB 平台是一个异二聚体 Fc 基 BsAb 工程平台，允许抗体保存 Fc 段和其期望的生物物理属性，使抗体得以按方便的给药方案设定剂量和稳定配制，KN026 即使用 CRIB 平台开发；CRMB 作为混合抗体平台，是国际上首个能用 1 个工程细胞克隆、在同一个系统内同时生产两种甚至更多不同序列的抗体或 Fc 融合蛋白的技术平台，该技术平台通过修改 Fc 段的 CH3 结构域界面产生静电相互作用，以防止双抗制备中异二聚体杂质形成。

此外，康宁杰瑞的单域抗体 sdAb 是多功能生物制剂的理想构建模块，具有双特异性、三特异性或四特异性，KN046 及 KN035 即为公司利用 sdAb 模式开发。

公司代表性双抗/抗体相关专利如下——

表19：康宁杰瑞双抗相关专利一览

TITLE	申请号
MET 结合分子、其组合和用途	CN201910929834.3
针对 KN044 的单域抗体	CN201910341560.6
针对凝血因子 IX(FIX)的单域抗体	CN201810305368.7
PD-L1 结合多肽或化合物	CN201880008010.6
针对 CTLA4 的单域抗体及其衍生蛋白	CN201780030832.X
基于 CH3 结构域的异二聚体分子、其制备方法及应用	CN201680073286.3
针对程序性死亡配体(PD-L1)的单域抗体及其衍生蛋白	CN201680031015.1
具有共同轻链的双特异性抗体或抗体混合物	CN201680005167.4
抗-preS1 抗体、其与干扰素的融合蛋白及应用	CN201310723727.8
利用电荷排斥作用制备同二聚体蛋白混合物的方法	CN201310723727.8
GS-DHFRmut 双基因筛选表达载体、制备方法及应用	CN201210476722.5
一种 FSH 融合蛋白及其制备方法和用途	CN201210476665.0
基于电荷网络的异二聚体 FC 改造方法及异二聚体蛋白的制备方法	CN201110459100.7

资料来源：国家知识产权局

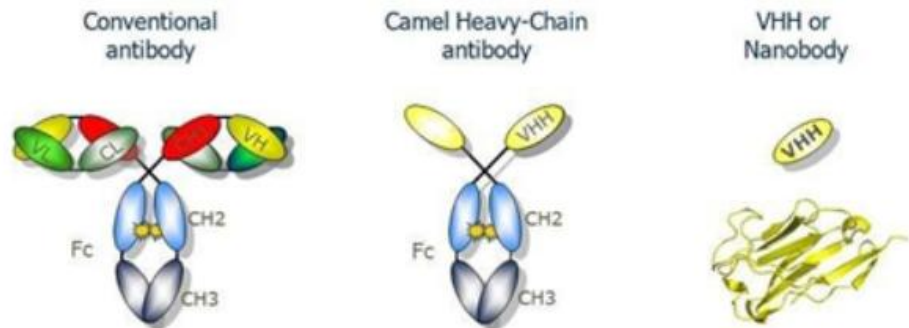
2.3 纳米抗体 (Nanobody)

Nanobody 是基于抗体重链可变区生成的单蛋白域抗体片段，化学组成和结构比抗体简单许多，更小、更简单的分子赋予纳米抗体一系列优点，包括分子稳定性好（室温下保存不易失活，且对高热、离液剂、存在蛋白酶/极度 pH（消化道中）等条件更为耐受）、易于制备（特别是用微生物制备，从而大幅降低抗体获得成本）、易于连接、容易被人体吸收、易于穿过较深的组织并靶向一些常规 IgG 抗体难以靶向的表位；相比之下，传统“大型”抗体药的弊端至少包括研发周期长，生产成本高、药物价格昂贵、结构复杂不稳定，通常只能识别位于抗原表面位点等不足。

纳米抗体显著的不足则在于分子量小导致药物半衰期短，但纳米抗体容易与其他分子相互结合的特性可用来改善半衰期短的缺陷，例如可通过聚乙二醇化、与白蛋白结合或融合、与抗体 Fc 融合等方式改善纳米抗体半衰期。例如，Ablynx 公司已将抗血清纳米蛋白与靶向性蛋白结合，从而将其在血液中的半衰期延长到数周。该公司也有将 4 个纳米抗体结合，从而使每个分子能与更多的抗原结合或与两个不同靶标结合（即 Bi-nanobody 双抗），增加药物作用效率。

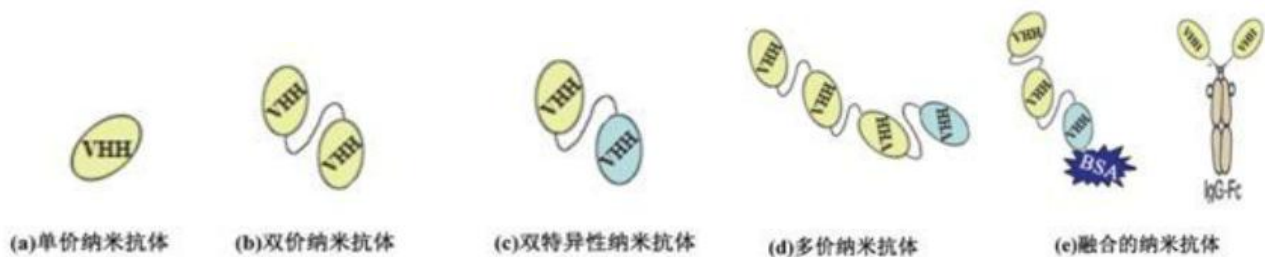
此外，纳米抗体具有高度的靶向性和特异性，且易于向组织内部渗透，可用于诊断产品的开发。具体而言，通过改变造影剂外壳的组成成分，或在外壳上连接针对组织特异性抗原的抗体或特异受体的配体，可构建针对特定组织的靶向超声造影剂，更好地应用于显像和诊断。

图21：纳米抗体与常规抗体的比较



资料来源：互联网

图22：纳米抗体的几种类型



资料来源：根据公开信息整理

Ablynx 在全球纳米抗体领域拥有绝对的领导地位（该公司已被赛诺菲以 **39 亿欧元（48 亿美元）** 巨资收购）。全球首个纳米抗体药物 Cablivi (caplacizumab) 即由

Ablynx 研发,可联合血浆置换和免疫抑制疗法,用于获得性血栓性血小板减少性紫癜 (aTTP) 成人患者的治疗,并拿到了 EMA/FDA 授予的孤儿药资格。**管线方面**, Ablynx 有多达 40 多个候选药物,应用于癌症、自身免疫病、呼吸系统疾病、血液系统疾病等多个不同领域;**技术方面**, **Ablynx 更围绕纳米抗体申请了 500 多项专利,构建了森严的专利网络壁垒,并与包括艾伯维、勃林格殷格翰、亿腾医药、诺华、诺和诺德、默克、默沙东、赛诺菲、日本大正制药等知名巨头药企在研发领域建立了合作。**

在我国,布局纳米抗体的代表性企业有深圳市国创纳米抗体技术公司、苏州博生吉(安科)公司、苏州康宁杰瑞。其中,博生吉是我国 CAR-T 领域的代表性标的之一,康宁杰瑞上文有过介绍,这里均不再介绍。

- ◆ **深圳市国创纳米抗体技术公司(国创纳米)**是国内首家致力于纳米抗体系列产品研究与开发并实现产业化的公司,业务范畴包括了全人化纳米单抗研发、科研用纳米抗体试剂开发、纳米抗体体外诊断试剂开发、纳米抗体体内成像试剂开发以及纳米单抗药物开发,技术平台亦涵盖了涉及纳米抗体开发和检测分析的全套环节。考虑到我们未查询到公司科学家的具体情况(官网未披露),亦未见公司有融资纪录,在此我们仅将公司技术平台包含的内容进行展示,以体现纳米抗体平台具体应具备怎样的技术环节。

图23: 公司的纳米抗体开发整体解决方案的主要模块



资料来源: 公司官网

图24: 公司的纳米抗体检测与质控平台的主要模块

No.1	抗原制备	多种来源抗原制备 免疫原性增强技术: 半抗原与载体蛋白直接/间接连接技术、半抗原融合表达技术 抗原质控体系: 序列、纯度、活性、内毒素
No.2	羊驼免疫	免疫方案: 剂量、应答间隔、免疫次数、佐剂 羊驼重链抗体检测技术可确保获得单链抗体
No.3	抗体库构建	纳米抗体库容量稳定大于10E8, 多样性良好
No.4	纳米抗体噬菌体展示 (M13)	展示蛋白: pIII和pVIII; 展示大小: >110 kDa on pIII; <10 kDa on pVIII; 展示拷贝: <5 copies on pIII; <2700 copies on pVIII;
No.5	纳米抗体筛选	亲和力在nM量级
No.6	纳米抗体体外成熟	公司对CDR1/2/3建模分析, 结合生物信息学比对, 确定关键氨基酸, 建立大库容突变体文库。抗体亲和力最高可提升至pM量级
No.7	多特异性纳米抗体制备	可设计多种柔性或刚性linker, 将纳米抗体二聚、多聚化, 或被融合为纳米抗体
No.8	人源化纳米抗体制备	通过对3个高变区和4个骨架区的同源分析确定人源化改造位点, 提高稳定性、溶解性、生物活性
No.9	纳米抗体酵母表达系统	宿主开发技术、组成型/诱导型蛋白表达、高通量菌株筛选、>1g/L的蛋白表达量、规模化工艺开发
No.10	纳米抗体纯化	多通道多路复用对流色谱
No.11	纳米抗体质控平台	序列鉴定和抗原表位分析(LC-MS)、纯度(电泳、体积排阻色谱、毛细管电泳、DLS)、亲和力 (SPR、毛细管电泳)、稳定性 (电泳、ELISA、DSC、SPR)、特异性 (ELISA、SPR)

资料来源: 公司官网

3. 补充: 我国部分明星单抗 Biotech 创新潜力的比较分析

我们将在此部分将重点比较分析的内容,是市场关注的、以君实生物、信达生物制药、复宏汉霖为代表的单抗 Biotech 后续走向真正创新的潜力。但百济神州作为特例这里暂不讨论,因百济神州的专利布局显示,相比单抗和免疫疗法,公司在小分子靶向化药领域的技术积淀远为深厚;且从在全球制药界中的地位看,相对稀缺的百济泽布替尼的地位亦高于很快将会满大街的 PD1 单抗。

表20: 百济神州的绝大部分技术布局是在小分子靶向化药而非单抗

TITLE	申请号	发明人	类型
肝细胞癌的免疫治疗	CN201880042740.8	汪来 ;李康 ;戚秦州 ;胡辉仙 ;吴忠	免疫疗法
抗 TIM-3 抗体及其用途	CN201780052246.5	张彤 ;薛柳 ;刘琦 ;彭浩 ;魏旻 ;李康	单抗
抗 PD-L1 抗体及其作为治疗剂及诊断剂的用途	CN201580034247.8	康延申 ;李康 ;宋兢 ;张彤 ;李玉成 ;任志英	单抗
抗 PD1 抗体及其作为治疗剂与诊断剂的用途	CN201380079581.6	宋兢 ;李康 ;张彤 ;徐兰兰 ;刘琦 ;彭浩	单抗
作为吡啶胺 2, 3-二加氧酶和/或色氨酸 2, 3-二加氧酶抑制剂的新颖的 5 或 8-取代的咪唑并[1, 5-a]吡啶	CN201680020381.7	王鹤翔;张国良;郭云航;任博;王志伟;周昌友	小分子
作为吡啶胺 2,3-二加氧酶和/或色氨酸 2,3-二加氧酶选择性抑制剂的新颖的 5 或 8-取代的咪唑并[1,5-a]吡啶	CN201780058888.6	王鹤翔;郭运行;任博;王志伟;张国良;周昌友	小分子
作为多种激酶抑制剂的稠合三环酰胺类化合物	CN201480003286.7	周昌友 ;张国良	小分子
作为蛋白质激酶抑制剂的稠合杂环化合物	CN201480003692.3	郭运行 ;王志伟	小分子
作为 T790M/WT-EGFR 的选择性和不可逆的激酶抑制剂的 5-氨基-4-氮甲酰基-吡唑化合物及其用途	CN201580038670.5	张国良;任博;王鹤翔;赵海波;郭云航;王志伟;周昌友	小分子
作为 RAF 激酶抑制剂的稠合三环化合物	CN201180069798.X	周昌友 ;王韶辉 ;张国良	小分子
作为 Raf 激酶和/或 Raf 激酶二聚体抑制剂的稠合三环脲类化合物	CN201480037041.6	周昌友 ;张国良	小分子
作为 PI3K δ 抑制剂的咪唑并[1,5-A]吡嗪衍生物	CN201780076039.3	李菁 ;赵海波 ;王志伟	小分子
作为 PARP 抑制剂的稠合的四元或五元环吡啶并呋喃酮类化合物	CN201180076179.3	周昌友 ;任博 ;王鹤翔	小分子
作为 PARP 抑制剂的稠合的四环或五环的二氮二氮杂*并吡啶酮	CN201180072418.8	周昌友 ;任博 ;王鹤翔	小分子
作为 IDO1 和/或 TDO 抑制剂的新颖的 8-取代的咪唑并[1,5-a]吡啶	CN201910357804.X	王鹤翔 ;张国良 ;郭云航 ;任博 ;王志伟 ;周昌友	小分子
制备 PARP 抑制剂、结晶形式的方法及其用途	CN201680048637.5	王鹤翔 ;周昌友 ;任博 ;匡先照	小分子
用于治疗癌症的 PD-I 拮抗剂和 RAF 抑制剂的组合	CN201780042321.X	宋兢 ;汪来 ;李康 ;张彤 ;罗吕松 ;魏旻 ;汤志宇 ;张国良 ;周昌友	小分子
一种含 PARP 抑制剂倍半水合物产物的制备方法	CN201910391777.8	掌子龙 ;蒋群 ;刘军涛 ;王卫娟 ;杜争鸣	小分子
一种 RAF 激酶抑制剂及其制备方法	CN201910459694.8	张国良 ;周昌友 ;范文源 ;杜争鸣	小分子
一种 PARP 抑制剂中间体的制备方法	CN201910405969.X	王卫娟 ;刘军涛 ;掌子龙 ;杜争鸣	小分子
一种 PARP 抑制剂中间体的结晶方法	CN201910405964.7	掌子龙 ;蒋群 ;刘军涛 ;杜争鸣	小分子
使用包含 PARP 抑制剂的组合产品治疗癌症	CN201780059832.2	汪来 ;汤志宇 ;罗吕松 ;魏旻 ;李康 ;宋兢 ;张彤 ;王鹤翔 ;任博 ;周昌友	小分子
使用包含 PARP 抑制剂、替莫唑胺和/或放射疗法的组合治疗癌症	CN201880047047.X	汪来 ;汤志宇 ;罗吕松 ;魏旻 ;A·彼得森 ;王鹤翔 ;任博 ;周昌友	小分子
使用包含 BTK 抑制剂的组合产品治疗癌症	CN201780050554.4	胡楠 ;汪来 ;宋兢 ;张彤 ;李康 ;罗吕松 ;魏旻 ;王志伟 ;郭运行	小分子
取代的 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢咪唑-2-酮类衍生物	CN201480017203.X	任博 ;周昌友 ;王鹤翔	小分子
咪唑并[1,5-A]吡嗪衍生物作为 PI3K δ 抑制剂	CN201880057835.7	李菁 ;赵海波 ;王志伟	小分子

TITLE	申请号	发明人	类型
具有改进的双重选择性的 Btk 抑制剂	CN201880052263.3	王志伟 ;郭运行 ;于得胜	小分子
谷氨酰胺酶抑制剂和 Dyrk1B 抑制剂用于治疗实体瘤的用途	CN201910558193.5	栾旭东 ;孙毅	小分子
稠合的四环或五环二氢二氮杂*并吡啶酮的盐的结晶形式及其用途	CN201880014315.8	王鹤翔 ;匡先照 ;周昌友	小分子
B-RAF 激酶抑制剂的马来酸盐、其结晶形式、制备方法 and 用途	CN201680021109.0	张国良 ;周昌友	小分子
A2A 受体拮抗剂治疗癌症的方法	CN201910438133.X	张国良 ;孙汉资 ;周昌友	小分子
(S)-7-(1-(丁-2-炔酰基)吡啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的结晶形式、其制备及用途	CN201880008297.2	郭运行;于得胜;王志伟	小分子
(S)-7-(1-丙烯酰基吡啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-A]嘧啶-3-甲酰胺的晶型、其制备和用途	CN201780049930.8	王志伟;郭运行;史公银	小分子

资料来源：国家知识产权局。我们剔除了同名、同发明人的专利。

自主单抗研发这个问题在于，如药企开发某个单抗药物，目的不是为改进当前已有抗体药效或技术平台的某些不足，只是使用业界已有的、并不是有较高壁垒的技术（有一大群企业都有能力分别开发），单纯为将某些制药界已经有的重磅品种国产化，为了“做出来”而做，以便后续能以低于原研品种的价格在国内销售并获取进口替代的利润，不论在技术平台和药效改进都没有出彩突破甚至还是 **me worse**——那么即便单抗/ Biosimilar 开发难度高于专利到期后的简单小分子化药，**它们的开发策略本质上依然是仿而不是创。**

采用这种路线的 Biotech 将不可避免地要和恒瑞、瀚森、天晴、石药、齐鲁等国内最具规模的头部企业同台竞技，而不是在我们上篇深度报告中提到的一样，借大型药企也难以复制的研发优势形成差异化竞争，并成为细分领域王者。这样的必然结果是，这些企业将不得不在市场运作能力&渠道、大规模临床能力、资金实力等和国内头部对手相比完全不占据优势的角度比拼。考虑到登陆科创板的 Biotech 通常估值还很高，因而，从追求长期确定性的绝对收益的角度，遵循减法逻辑^{*注}，在制药界这样一个头部效应极强的行业中，**在科创板 Biotech “简单仿创”路线不变的前提下，恒瑞、瀚森、中国生物制药、石药集团在大方向上将始终是二级市场更佳的仿创/创新药标的**——与其说是因为它们优秀，更不如说是因为国内实在缺乏长期有实质威胁的对手。更何况，恒瑞医药商誉为 0，翰森制药商誉与无形资产对营收占比极低，意味这两家头部企业在并购获取管线或研发平台方面还完全没有发力。

***注：**我们多次提到的**减法逻辑**是指，同一个方向，看 100 个公司，调研 10 个，只投最强、最正宗的 3-5 个。可全行业配制、追求长期绝对收益和投资成功的投资人完全没有必要纠结于赌性大的二三线甚至更边缘标的的博弈机会，最核心标的没有机会的时候宁可耐心等待或是投资别的版块的最核心标的，也不要降低自己选择标的的标准。这也是我们做研究一贯坚持的最基本原则。

不得不提的是，在创新的路上，君实/信达/复宏汉霖仅刚刚起步（尚无真正重磅的独家品种问世），当前时点对这些企业后续的创新进行投资极具风投特征。

暂不考虑好的投资必须能以好价格入手这一因素（在科创板暂时很难），VC 阶段最核心的投资是投入、投团队，加之作为结果管线的背后是技术平台和研发选方向需

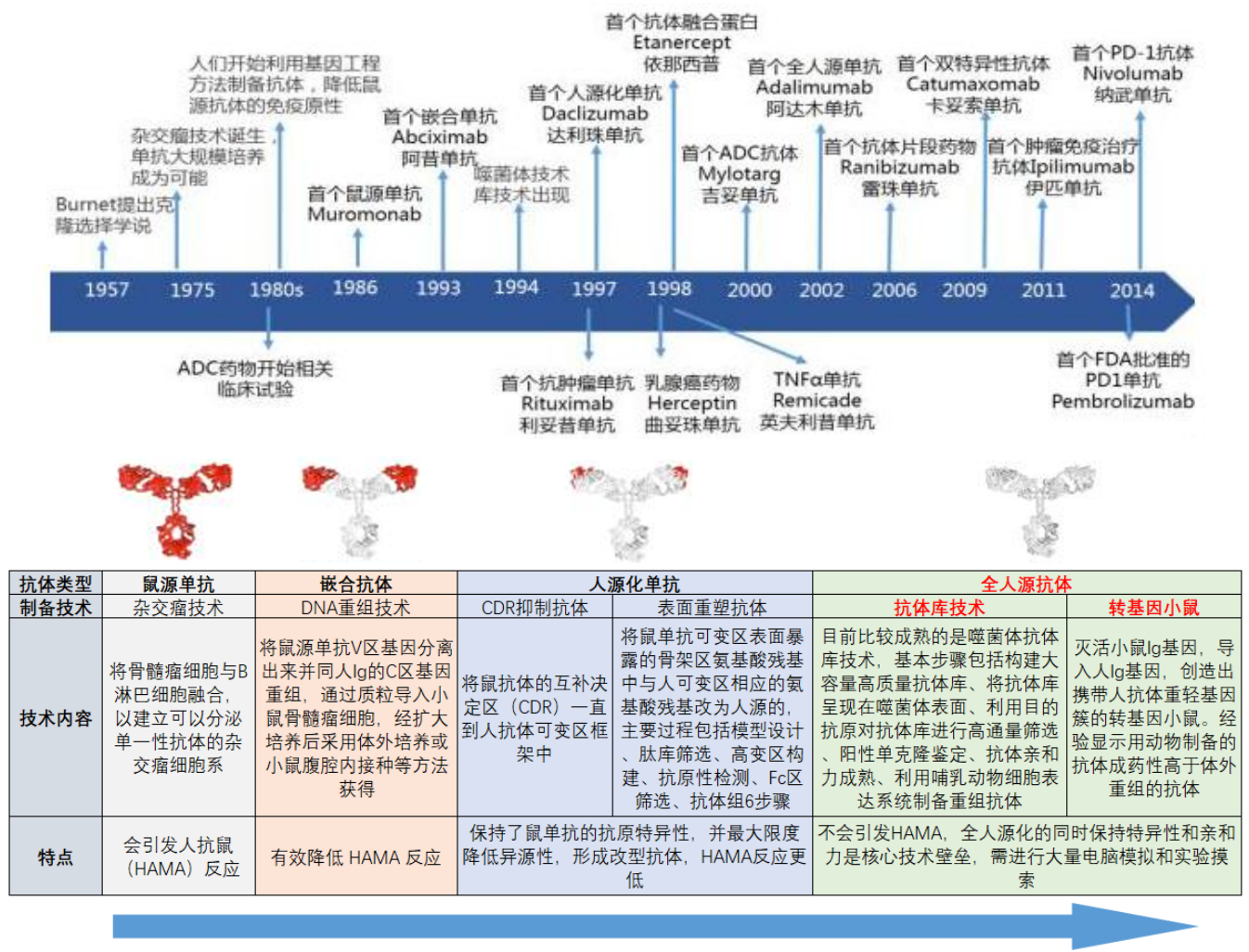
要的洞察，这两方面的能力也在人，因而对企业的技术、企业本身、企业的核心团队成员追根溯源，就成为我们这里研判这些企业走向创新的长期确定性的关键。

而为研究企业的相对实力，在研究公司之前，我们还必须首先对单抗领域技术的历史变迁，以及最正宗的单抗企业都先有基本了解，这样才能在行业的大背景下，对单抗 Biotech 在行业技术更迭的过程中所处的相对位置具备相对客观的认知。

3.1 单抗的技术演进回顾和我国典型单抗标的简介

我们将单抗领域的技术更迭小结如下——

图25：重磅单抗推出历程（上）和单抗技术演进路线（下）简览



资料来源：上海元宋生物技术有限公司

当前，噬菌体抗体库技术、全人源转基因小鼠平台是目前全人源抗体筛选最主要的手段，特别，**转基因小鼠平台壁垒极高，是目前抗体全人源筛选的主流技术，已上市全人源抗体中约70%是通过转基因小鼠筛选而得。**关于这两类技术我们在上一篇创新药行业深度中已通过 Humira 及其对行业影响，以及全人源转基因小鼠平台有过的两个“天价收购”进行过介绍，这里不再重述。

全人源转基因大/小鼠单抗平台在国内仍是稀缺的研发资源，相关平台包括：

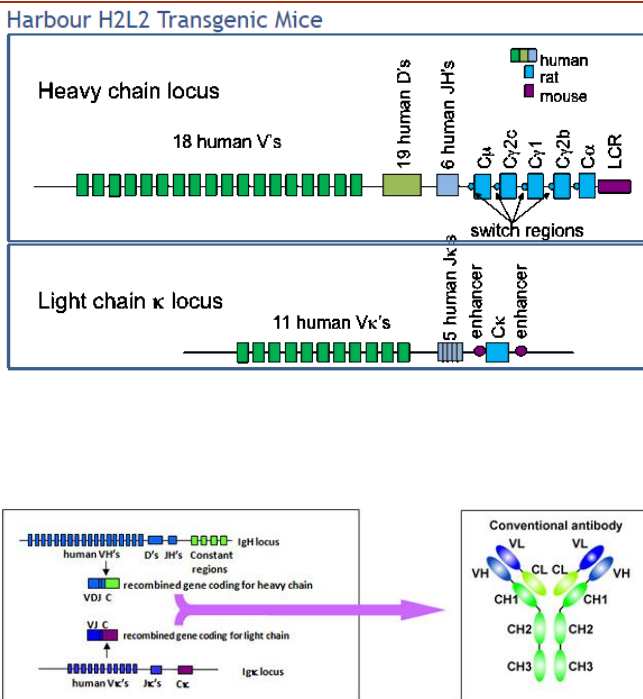
1) **绿叶制药 (02186.HK)** 和烟台高新区管委共同建设了我国首个自主研发的转基因动物全人单克隆抗体药物平台，该平台位于山东国际生物科技园生物技术中心；

2) **南京金斯瑞 (01548.HK)** 和 **药明生物 (02269.HK)** 转基因大鼠平台则从国外引进，**誉衡药业**的全人源 PD-1 单抗 GLS-010 即使用药明生物从美国 Ligand Pharmaceuticals 引进的转基因大鼠平台 OmniRat 开发；

3) **重庆金迈博生物**拥有2类自主培育的人源化抗体转基因小鼠品系(CAMouseHG, CAMouseMG) 和人源化单域抗体转基因小鼠品系 (CAMouseH)，可用于人源化抗体药物开发；

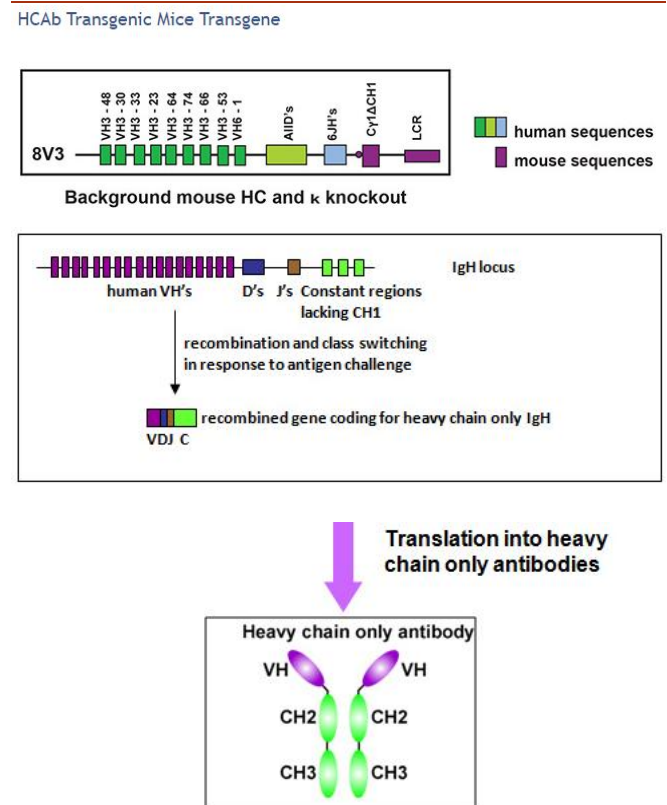
4) **和铂医药**在**君联资本**和**尚珉资本**的支持下，通过收购荷兰生物技术企业 Harbour Antibodies B.V.直接获得标的公司的两大转基因小鼠平台 H2L2 和 HCAB，如从并购技术平台而不是引进项目的角度看，和铂医药此举拥有很高的战略视角。

图26: Harbour H2L2 Transgenic Mice



资料来源: Harbour Antibodies B.V.

图27: Harbour Heavy Chain Only Antibodies (HCAbs)



资料来源: Harbour Antibodies B.V.

特别，和铂医药作为明星单抗 **Biotech** 的典型代表，不仅后续公司 **IPO** 后特别值得关注，在研究单抗 **Biotech** 时，和铂医药也可作为经典参考标杆。公司创始人王劲松博士为中国药科大学分子药理学博士，曾在哈佛医学院进行博士后研究，创业前曾先后任职于百美施贵宝（担任药物发现和临床药理总监等重要职位）和赛诺菲（担任中国研发中心总裁和亚太区转化医学负责人），其余高管和科学顾问亦均为业界精英；从明星 VCPE 的认可看，公司在融资阶段亦先后得到**鼎晖投资**、**君联资本**、**新加坡政府投资公司**等顶级 VCPE 的投资，公司的核心技术更得到众多药企的

认可，有大量的技术对外授权和平台合作（见下图），这正是标准的手握稀缺核心技术的 Biotech 的典型特征。

图28：和铂医药的技术平台已得到大量药企认可 - 公司的专利对外授权、对外合作情况一览



资料来源：和铂医药

3.2 君实/信达/复宏汉霖创新潜力的比较分析

公司当前最重要产品的开发历程溯源结果、公司已有专利储备的特征、以及公司本身发展中的特色均显示，君实生物暂时更注重自行摸索核心技术体系，信达生物更注重直接从外部引入技术授权快速开发产品，复宏汉霖的根基业务则是和单抗创新药开发有较大区别的 Biosimilar 的开发。

君实生物和信达生物的差异，是典型的自主研发和速度谁重谁轻两种不同企业战略的具体体现。当药企试图去做一个全新的、有难度的、没有先例的品种，因无从引进，自主研发将成为唯一方法，就不会有以上两路线的争议；但如做一个市场上已有的品种，当企业在面临直接引进已有技术做出同类产品甚至直接引进产品，或是从头开发自有的、别人也已经有的同类技术并由此做出同类产品两种不同路线的选择时，很多产业界人士和投资人会认为，从仅仅做出产品这点看，两种路线没有本质区别，但采用直接引进技术的方式反而能加速产品推出，更快获取商业利益。

然而，如仅为了更快获取商业利益而依赖品种引进（例如直接引进某个已经设计好的单抗或小分子化药，引入后仅需做后端工艺和临床研究）而非引进核心技术以加快研发，将会如我们前文所述，让 Biotech 有沦为丧失核心技术的“代工厂”之嫌，对 Biotech 走向真正的创新极为不利。引进只要做好完全可以有利于创新，但关键要看引进的是作为结果的分子，还是作为原因的平台或原始素材分子（例如开发复方制剂用到的某种单一成分，或双抗用到的某一种单抗），有多少可以让 Biotech 学习、消化、改进，并有可能在此基础创造出自己的新技术路线/新管线。

值得注意的是，在制药业技术体系日趋复杂的当前，指望封闭地靠一己之力完全打通某个全新领域的核心技术体系，达到、并保持业内领先地位是不现实的。在拥有自己特色技术的基础上，及时获取具备互补性的技术授权，或与拥有其他在技术方面可形成互补的企业互相授权双方的技术，不失为提升自身技术实力更可行的方式。

◆ **君实生物**更注重自己摸索和建立、且拥有相对完整的创新单抗药的技术体系。

君实生物的PD1单抗不仅在国内是首个上市的国产PD1单抗，更重要的是，君实PD1单抗是公司从头到尾彻彻底底自己独立开发得到的，理想的临床数据也说明，君实生物打通了包括关键的单抗设计环节在内的全套流程，形成了自己可使用的单抗技术体系，为后续公司开发新的First-in-Class型单抗奠定了非常好的基础，公司也因此得以在后续有能力自主开发暂无成药先例的BTLA单抗（已在中美获批临床）。

表21：君实生物核心发明专利一览

TITLE	申请号	发明人	专利权人
抗IL-17A抗体及其应用	CN2018111515045.7	姚剑；蒙丹；冯辉；姚盛；武海	君实生物
含有抗PCSK9抗体的稳定制剂	CN2018111283440.7	刘洪川；刘沛想；丁申皓；吴纯；冯辉；武海	君实生物
3,4-二取代的1H-吡唑化合物的酒石酸加成盐及其晶型	CN201811079167.6	黄国峰；张静；杨韬；卢硕；冯辉；武海；姚盛	君实生物
抗PD-1抗体在治疗肿瘤中的用途	CN201811043430.6	姚盛；冯辉；武海	君实生物
抗BTLA抗体	CN201810870514.0	武海；姚剑；姚盛；冯辉；张静；周岳华	君实生物
抗PD-L1抗体及其应用	CN201880011694.5	武海；姚盛；周岳华；姚剑；蒙丹；冯辉	君实生物
抗PCSK9抗体及其应用	CN201680069565.2	武海；陈博；冯辉；姚盛；姚剑；刘洪川；张立波；张静；蒙丹	君实生物
一种人源化单克隆抗体的稳定制剂	CN201610628048.6	刘洪川；张立波；高玉才；孟琴；刘沛想；周岳华；陈博；冯辉	君实生物
抗PD-1抗体及其应用	CN201310258289.2	陈博；武海	君实生物
抗BlyS抗体	CN201210160474.3	陈博；舒红兵	君实生物
一种重组人源抗人肿瘤坏死因子单克隆抗体的纯化方法	CN201310129636.1	沈克强；陈智胜；鲁钱达；朱建；王威	上海众合医药&无锡药明康德
新型全人源抗体	CN201110430381.3	刘颀；张卓兵；单继宽；索伟	永卓博济；上海众合医药

资料来源：国家知识产权局。

备注：从公司专利发明人的情况看，公司核心团队姚盛博士、武海博士、冯辉博士、陈博博士均深入参与了公司的研发工作，属于公司真正意义的核心研发人员。

表22：公司专利发明人署名体现的核心研发人员的基本情况

核心研发人员	职位	简历
HAI WU (武海)	执行董事，曾为财务总监	1973年3月出生，美国国籍，自2015年3月至今，担任公司副总经理；自2015年3月至2018年6月，担任公司财务总监；自2016年12月至今，担任公司执行董事；2016年12月至今，担任TopAlliance的首席执行官。 HAI WU (武海) 先生1994年7月毕业于南京大学，获得生物化学系学士学位；2002年5月毕业于美国达拉斯西南医学中心德克萨斯大学，获得基因与发育学博士学位；2003年3月至2007年9月，为斯坦福大学生命医学博士后。HAI WU (武海) 先生于2007年8月至2009年2月，担任Trellis Biosciences的研究员；2009年2月至2013年5月，担任Amgen高级研究员。自2013年6月至2016年12月，担任TopAlliance（君实生物全资子公司）首席科学官。
冯辉	执行董事	中国国籍，有美国永久居留权，1997年7月获得清华大学生物科学与技术专业学士学位；2003年9月毕业于美国艾伯特爱因斯坦医学院，获得分子药理学医学博士学位。冯辉先生于2003年9月至2007年，就职于美国艾伯特爱因斯坦医学院；2007年10月至2010年，担任HumanZyme Inc. 科学家；2010年10月至2013年，担任MedImmune Inc.

核心研发人员	职位	简历
		(阿斯利康之附属公司) 科学家 自 2015 年 3 月 27 日至今, 担任公司执行董事; 2014 年 1 月至今, 担任拓普艾莱首席运营官。
SHENG YAO (姚盛)	执行董事、副总经理	1975 年 10 月出生, 美国国籍, 自 2015 年 3 月至 2015 年 5 月, 担任公司执行董事; 自 2016 年 12 月至今, 担任公司执行董事、副总经理。 SHENG YAO (姚盛) 先生 1998 年 6 月毕业于北京大学, 获得生物技术学士学位; 2003 年 1 月毕业于美国艾伯特爱因斯坦医学院, 并获得分子遗传学博士学位。 SHENG YAO (姚盛) 先生于 2004 年 5 月至 2010 年 12 月, 担任约翰霍普金斯大学医学院教员和助理研究员; 2011 年 1 月至 2011 年 10 月, 担任耶鲁大学医学院研究员; 2011 年 10 月至 2014 年 6 月, 担任阿斯利康下属公司 Amplimmune Inc. 的资深科学家, 自 2014 年 6 月开始, 担任拓普艾莱高级副总裁。
陈博	(早期创始人, 原董监高, 已离职)	美国国籍, 1974 年出生, 2003 年毕业于美国爱因斯坦医学院, 获得医学博士学位。历任复旦大学教授、礼来公司研究员、特里斯生物科学公司高级研究员、干细胞治疗生物药物公司资深研究员。君实生物早期创始人, 原执行董事, 总经理。现已离职。

资料来源: 公司招股书

君实生物的抗体人源化技术平台大方向走的是 CDR 移植的路线, 是公司在国外人源化技术的基础上发展形成的公司独特的人源化技术平台, 该平台以分子发现技术为核心, 通过计算机模拟抗体分子结构与功能间的对应关系以及对各种属间序列差异的精准掌握, 从而设计出最有效的创新抗体分子。

但如在抗体技术更迭的时代背景上看, CDR 移植路线并非单抗开发中效率最高的主流技术, 这是公司当前抗体技术平台在大方向上最明显的不足。不过, 只要是三观端正、扎实做研发的真正 Biotech, 我们几乎一定会看到公司会将平台本身的持续完善作为核心战略的一部分, 这也是后续跟踪公司、以及验证公司是真正 Biotech 的关键 (否则公司的创新逻辑将被证伪)。

此外, 君实生物暂时不论对外授权自己的技术或是从外部获取授权的数量都很有有限 (不算联合用药)。自公司最初登陆新三板以来, 公告显示君实生物仅披露过一项对外授权^{*注}和一项从外部获取授权 (以独占方式从杭州多禧生物获取 DAC-002 在给定区域后续开发和商业化的权益)。

^{*注}: 该对外授权为, 公司授予礼来对君实与中科院微生物所等机构联合开发的 SARS-CoV-2 中和抗体在大中华地区外开展研发活动、生产和销售的独占许可。但从开发路径看, 该中和性抗体的前体从恢复期新冠患者外周血中筛选得到, 后在 Fc 段进行改造以降低其诱导的 ADCC, 该路线与君实抗体开发的路线相当不同; 同时, 对应 *Nature* 论文的通讯作者为中国科学院微生物研究所严景华、高福、王奇慧, 中国科学院武汉病毒研究所生物安全大科学中心袁志明, 解放军总医院第五医学中心传染病治疗研究中心王福生, 因而我们暂不清楚君实生物的抗体开发能力在该抗体的开发中究竟发挥了怎样程度的贡献。

- ◆ **信达生物在从外部引进品种/技术, 以快速推进感兴趣的管线的开发和商业化方面比君实生物热衷得多。**按俞德超博士在采访中的说法, 俞博士对如何通过早期合作, 利用别人的专长, 将自身的技术和产品提升至一个新高度非常感兴趣。君实生物和信达生物各自的履历也充分反映了这种企业战略层面的差异。

表23: 信达生物从外部获取管线/技术授权的频次很高

发生时间	内容	简要介绍
2013 年 7 月	获取授权	Adimab 授予信达生物一项 PD-1 相关专利的非独家、全球性、须付授权费、可转

发生时间	内容	简要介绍
	(含 PD-1)	授授权, 以开发、生产及商业化 PD-1 产品, 信达生物控制在中国、香港及台湾进行的与 Adimab 产品相关的授权专利的申请及执行, Adimab 控制在中国、香港及台湾以外的所有司法管辖权区进行的与 Adimab 产品相关的授权专利的申请及执行。 2016 年双方又签订了额外的合作协议, 扩大合作: Adimab 将在三年期间利用其以酵母为基础的专有发现平台来生成免疫球蛋白, 用于开发信达生物所选择的多个靶向的治疗产品。
2015 年 3 月	对外授权 PD1 单抗和美罗华生物类似药	与美国礼来制药集团达成战略合作, 在中国就 PD-1 抗体信迪利单抗(ICI-308)及利妥昔单抗(美罗华/Rituxan)生物类似药 IBI-301 作出的授权、共同研发及联名销售安排。 礼来则提供其 cMET 单克隆抗体项目用于开发非小细胞肺癌的治疗, 礼来将继续在中国以外市场对 cMET 抗体项目进行开发。
2015 年 10 月	合作开发	与美国礼来制药集团再次签约, 合作发现、开发及商业化三种 PD-1 双特异性抗体, 包括 IBI-318 及 IBI-319。两次合作总金额超 15 亿美元。 信达负责牵头针对中国市场进行这三种潜在药物的开发和生产, 礼来则负责这三种药物的商业化, 信达也对此拥有联合推广权。礼来获得在中国以外市场开发和商业化三个临床前双重特异性肿瘤免疫治疗分子权利。 礼来将提供其 cMET 单克隆抗体项目, 用于开发非小细胞肺癌的治疗。礼来将继续在中国以外市场对 cMET 抗体项目进行开发。 信达将提供其以 CD20 蛋白为靶点的单克隆抗体, 以期治疗血液系统恶性肿瘤。 信达将提供其处于临床前阶段的肿瘤免疫治疗单克隆抗体分子, 在中国进行开发、生产及商业化; 礼来将负责中国以外市场的开发、生产以及商业化。
2017 年 3 月	合作开发以实现技术互补	韩美和信达正式宣布在全球范围内共同开发及商业化一个新型肿瘤免疫双特异性抗体。此次与韩美合作利用各自的技术共同实现一个抗体结构同时靶向两个不同的靶点, 双特异性抗体采用了由韩美的子公司北京韩美开发的 Pentambody 技术, 双特异性抗体中用到的 PD-1 单抗来自信达生物。
2018 年 12 月	获取授权	与美国 Incyte 达成战略合作和独家授权许可协议, 推进 pemigatinib (FGFR1/2/3 抑制剂)、itacitinib (JAK1 抑制剂) 及 pascalisib (PI3K δ 抑制剂) 的单药或联合治疗在中国内地及香港、澳门和台湾地区的临床开发与商业化。根据合作协议规定, Incyte 公司将收到信达生物支付的 4000 万美元首付款, 以及预计 2019 年在中国首次递交新药申请后的第二笔 2000 万美元现金付款。
2019 年 8 月	获取授权	礼来授予信达生物处于临床阶段的潜在全球同类最优糖尿病分子胃泌酸调节素类似物 OXM3 在中国开发和商业化的许可。
2020 年 1 月	对外授权	信达生物将安维汀(贝伐珠单抗)生物类似药的美国和加拿大商业化权益授权给 COHERUS BIOSCIENCES 公司。
2020 年 6 月	获取授权	信达生物和罗氏达成战略合作以发现和开发多个细胞治疗和双特异性抗体产品, 信达生物将非独家使用罗氏某些技术发现和开发 2:1 双特异性 T 细胞抗体 (TCB) 和通用型 CAR-T 平台而支付首付款、开发和商业化里程碑付款及两位数比例的产品销售提成, 罗氏在中国以外的地区对每个产品的开发和商业化权益拥有选择赎回权。

资料来源: 根据公司公告和新闻整理

但从已有品种的开发历程看, 信达生物在单抗开发方面, 自身技术的完备性有可能不如君实生物 (不考虑消化引进技术后产生的影响)。这是由于:

1) 信达生物的 PD1 单抗是公司从外部引进早期成果 (抗体分子) 后后续开发得

到的，这意味信达生物并没有像君实生物一样跑完 PD1 单抗设计的完整流程；

2) 康弘药业康柏昔普的开发过程同样显示(俞德超博士创立信达生物前曾任职于康弘药业，是康柏昔普的发明人之一)，康柏昔普抗体分子最初的设计人是房健民博士，房博士将该分子转让给康弘药业之后，康弘药业才在此基础上将其开发成功并推向市场，这也说明康弘药业先前并没有完整经历过康柏昔普的开发全程，至少在抗体设计上的经历是有所欠缺的；

然而我们必须强调的是，历史追溯只是一种有特定价值、但也存在缺陷的研究方法。不看历史将影响我们对公司本质的认知，**但从既往历史出发可能会导致如刻舟求剑般的误判，这都是需要引起注意的。如从核心研发人员简历进行分析，2015 年刘军建博士加入公司后完全有可能给公司单抗研发体系带来关键的补足和新的变化**（我们将刘博士参与的专利进行了加粗标红，见下表）。

表24：信达生物专利储备一览

TITLE	申请号	发明人
补体和 VEGF 途径的蛋白质抑制剂及其使用方法	CN201280068781.7	J-H·赫尔 ;H-T·陈
一种稳定的抗 TNF- α 抗体制剂及其用途	CN201310611288.1	汪音爵 ;邱建亮 ;黄小乐 ;孙左宇
双特异性单克隆抗体在治疗葡萄膜炎中的用途	CN201310721843.6	李佳 ;王春明 ;俞德超
一种高灵敏度抗 CD20 单克隆抗体及其应用	CN201410052926.5	李顺意 ;俞德超 ;张丽君 ;孙左宇 ;陈娜 ;李佳
一种单克隆抗体在治疗银屑病中的应用	CN201410386485.2	李佳 ;王春明 ;俞德超
重组融合蛋白制剂	CN201410498228.8	汪音爵 ;李俊峰 ;黄小乐
一种单克隆抗体在治疗神经退行性疾病中的应用	CN201410757478.9	王春明 ;李佳 ;俞德超
一种稳定的抗 VEGF 抗体制剂及其用途	CN201410757524.5	汪音爵 ;黄小乐 ;姚宗仁
一种重组全人源抗 CTLA-4 单克隆抗体制剂及其用途	CN201510741831.9	李俊峰 ;刘晓林 ;曹魏
用于治疗病理性近视的药物	CN201510958213.X	张敏
抗 PCSK9 抗体及其用途	CN201611210645.3	曾竣玮 ;E·克劳兰 ;J·P·贝尔克 ;缪小牛 ;张敏 ;N·博兰 ;刘晓林 ;俞德超
以 CTLA-4 为靶点的免疫调节药物治疗结核病的应用	CN201710159599.7	王春明 ;李佳 ;俞德超
一种抗 CTLA-4 单克隆抗体制剂及其应用	CN201710163713.3	李俊峰 ;刘晓林 ;曹魏
抗 OX40 抗体及其用途	CN201710185400.8	曾竣玮 ;H·巴鲁赫 ;刘晓林 ;陈乘 ;刘军建
抗 PD-L1 纳米抗体及其应用	CN201710657665.3	沈晓宁 ;缪小牛 ;刘晓林
抗 CD47 抗体及其用途	CN201710759828.9	曾竣玮 ;刘丹丹 ;陈炳良 ;刘军建
PD-1 抗体	CN201710963920.7	曾竣玮 ;陈乘 ;刘晓林 ;俞德超
PD-1 抗体	CN201780009384.5	H·巴鲁赫 ;陈乘 ;刘晓林 ;曾竣玮 ;俞德超
PD-1 抗体制剂	CN201780049042.6	曹魏 ;李俊峰 ;刘晓林
用于与抗 PD-1 抗体组合的抗 TIM-3 抗体	CN201780075393.4	李义文 ;张毅
抗 PCSK9 抗体及其用途	CN201780080278.6	曾竣玮 ;埃瑞克·克劳兰 ;乔纳森·P·贝尔克 ;缪小牛 ;张敏 ;奈德赛卡恩·博兰 ;刘晓林 ;俞德超
抗糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)的小型化抗体、其聚合物及应用	CN201810255332.2	缪小牛 ;匡智慧 ;黄威峰 ;刘军建
抗 CD47 抗体及其用途	CN20181025945.2	刘丹丹 ;黄威峰 ;陈炳良 ;刘军建
一种新型咪唑胺 2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途	CN201810311077.9	张龙 ;宋国伟 ;周凯松 ;李佳

TITLE	申请号	发明人
抗 GITR 抗体及其用途	CN201810364111.9	瞿天航 ; 付凤根 ; 黄威峰 ; 刘军建
包含抗 PCSK9 抗体的制剂及其用途	CN201810450088.5	汪音爵 ; 刘晓林 ; 谢瑞霞
一种新型磷酸肌醇 3-激酶抑制剂及其制备方法和用途	CN201810551262.5	张龙 ; 宋国伟
全人源的抗 LAG-3 抗体及其应用	CN201810629554.6	胡化静 ; 缪小牛 ; 张攀 ; 刘军建
组合式层析装置和连续流层析方法	CN2018112287570	杨忠华 ; 蔺智勇 ; 王亚东
三链抗体、其制备方法及其用途	CN201811525053.X	缪小牛 ; 匡智慧 ; 胡化静 ; 倪海晴
抗 LAG-3 抗体及其用途	CN201811561512.X	缪小牛 ; 胡化静 ; 曾竣玮 ; 刘军建 ; 刘晓林
抗 PD-L1 抗体及其用途	CN201811567281.3	史文静 ; 黄革生
抗 CD47 抗体及其用途	CN201880005949.7	曾竣玮 ; 刘丹丹 ; 陈炳良 ; 刘军建
抗 OX40 抗体及其用途	CN201880020043.2	曾竣玮 ; 汉马塔·巴鲁赫 ; 刘晓林 ; 陈乘 ; 刘军建 ; 陈炳良 ; 黄威峰
新型抗体分子、其制备方法及其用途	CN201910196438.4	刘军建 ; 缪小牛 ; 匡智慧
一种检测抗 OX40 抗体的方法及其应用	CN201910324921.6	高倩倩 ; 李红伟
多价抗 OX40 抗体及其用途	CN201910459910.9	刘军建 ; 周帅祥
一种可稳定表达人 RANK 基因的工程细胞株及其应用	CN201910667669.9	王正君 ; 徐迅
一种结合 BCMA 的嵌合抗原受体(CAR)及其应用	CN201980002371.4	周剑峰 ; 刘军建 ; 胡广 ; 杨永坤 ; 孟广荣 ; 高文静 ; 王玉玉 ; 牛盼盼

资料来源：国家知识产权局

表25：公司专利体现的核心研发人员的基本情况

核心研发人员	基本情况
刘军建	信达生物副总裁，2015 年加入公司，负责新药研究。 刘博士为江苏省双创人才、姑苏创新创业领军人才专项（重大创新团队）核心成员、苏州工业园区科技领军人才，曾先后担任药明康德、艾伯维等公司研发高管，领导十余个抗体早期研发项目和多个抗体技术平台的开发，在抗体发现、抗体工程、抗体药物筛选，在肿瘤、自身免疫疾病和中枢神经系统疾病发生机理方面有近二十年的研究经验。
曾竣玮	原巴斯德研究所副教授。
胡化静	中国药科大学硕士，擅长噬菌体抗体库的构建与单链抗体的筛选。
缪小牛	（抗体工程专家，但未查询到公开信息）
李俊峰	信达生物制剂研发经理
王春明	博士，主要从事新药临床前药理毒理研究
汪音爵	博士，信达生物工艺开发部
李佳	（未查询到公开信息）

资料来源：申港证券研究所整理

*这里，能成为专利体现的核心研发人员有两个必要条件：1) 名字多次出现在公司专利中；2) 至少当过一次第一发明人。

- ◆ **复宏汉霖已得到验证的能力是 Biosimilar 及相关工艺的开发，创新单抗的开发能力尚未得到验证。**公司与外部合作的情况也能显示复宏汉霖最被外界认可、擅长的能力正在于工艺开发，而非单抗创新。

表26：复宏汉霖迄今为止的授权/获取授权/联合研发事件一览

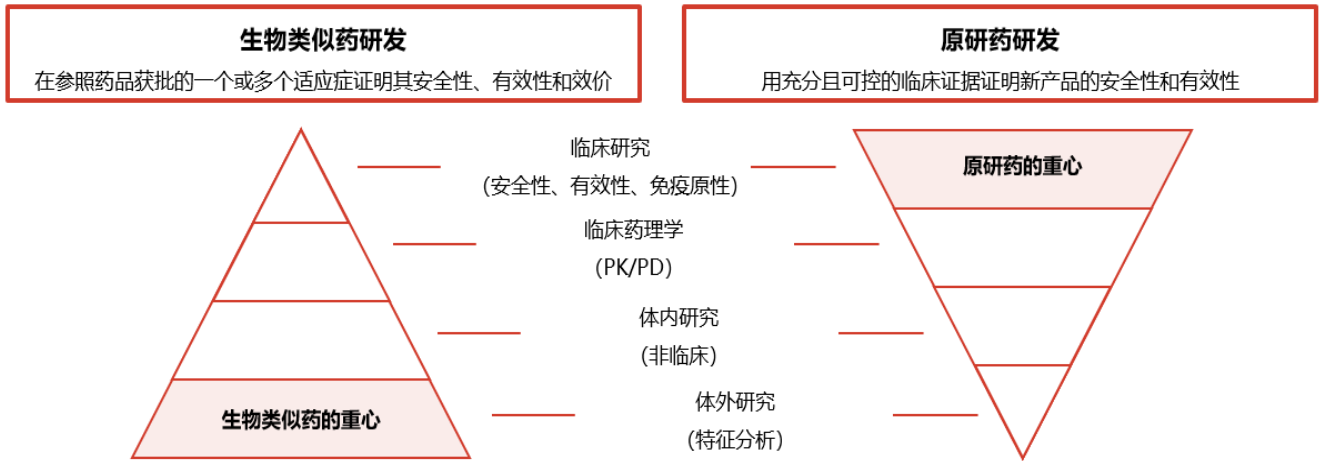
日期	类型	具体内容
2016/10/27	获取授权	与韩国 AbClon, Inc. 签订《Exclusive License Agreement》，AbClon 独家许可复宏汉霖于中国（包

日期	类型	具体内容
		括台湾、香港及澳门特别行政区，下同) 使用其拥有的 单克隆抗体产品 AC101 的知识产权和商业权利，且复宏汉霖享有相关权利在中国以外地域许可的优先选择权。 AC101 产品是 AbClon 公司研发的用于胃癌及乳腺癌治疗的创新单克隆抗体产品，也是 AbClon 公司利用专有抗体研发平台“新抗原表位筛选技术”发现的第一个创新单克隆抗体，全球市场尚无类似产品销售。目前尚处于临床前研究阶段。
2018/2/3	获取授权	与美国 Galaxy Biotech, LLC 就 一种作用于死亡受体路径的创新单抗 正式签署许可协议。基于协议条款，Galaxy 授权复宏汉霖于中国大陆、香港及澳门特别行政区以及台湾地区对该产品进行独家研发、使用、销售、要约出售、进出口及其他商业化行为。同时，未来复宏汉霖可根据约定行使选择权，将该产品的独家许可区域延伸至全球。
2018/11/1	获取授权	复宏汉霖与 AbClon 签订《Agreement Notice of the Option Exercise》及《Amendment Agreement》，复宏汉霖行使优先选择权，获 AC101 产品知识产权和商业化权利的 全球独家许可 。
2019/10/2	对外授权	复星医药(02196.HK) 公布，控股子公司复宏汉霖(02696.HK) 与 Kalbe Genexine 签订许可协议，双方就合作达成正式协议。根据协议，复宏汉霖就公司的 PD-1 创新单抗 HLX10 授予 Kalbe Genexine 指定区域内及领域内的 独家商业化权利 及为实现区域内的商业化目的享有的档案资料使用权,专有技术许可权,专利权等。
2019/12/6	对外授权	公司与 FARMA DE COLOMBIA SAS 于近期就 HLX01 生物类似药 订立独家许可协议,FARMA DE COLOMBIA 在哥伦比亚,秘鲁,厄瓜多尔及委内瑞拉获授予 HLX01 的 独家许可及商业化权利 。HLX01(利妥昔单抗注射液)为美罗华生物类似药。HLX01(汉利康)于 2 月就非霍奇金淋巴瘤适应症自国家药监局取得新药药证申请批准作商业化用途,成为中国首款根据《生物类似药指导原则》获批并以商业形式推出的生物类似药。
2020/3/31	对外授权	与 Mabxience Research, S.L 订立独家许可协议,获授予 Mabxience 在阿根廷,乌拉圭及巴拉圭地区就 肿瘤治疗开发和商业化生物类似药 HLX02 产品 的独家许可,为期 10 年。
2020/5/7	合作开发	与三优生物及之江生物签订合作协议,合作开发新冠肺炎(COVID-19)全人源抗体药物用于单药或联用治疗新冠肺炎。 三优生物及之江生物此次合作投入经病毒中和和活性验证的新冠肺炎病毒全人源抗体药物候选及备选分子: 复宏汉霖则在合作方的协助下,负责主导完成该抗体细胞株及细胞库构建、药理药代、药效学评价,药物处方及工艺研究,中试、生产、检验、质控、安评,IND 申报。

资料来源: 申港证券研究所

Biosimilar 虽为单抗，但其开发与创新单抗开发差异很大。具体而言，如开发全新单抗，最难、最关键的步骤在抗体筛选、设计、优化（包含亲和力成熟、人源化等），以最终得到性能优异的抗体，于是抗体序列、结构等的设计和优化成为重头戏；但 Biosimilar 的核心则在反向工程，即如何优化工艺，以尽可能得到序列、结构、修饰、药代动力学等均与原研单抗尽可能相同或足够相似的分子，而即便效果最终发现能更好但与原研单抗不能做到足够相似也不算 Biosimilar。

图29：开发 Biosimilar 和开发创新单抗是两种不同的业务



资料来源：申港证券研究所

4. 投资建议

1、在仿创/从仿到创的赛道上，从减法逻辑和确定性的角度出发，已在国内形成非常明显的头部优势的恒瑞医药、翰森制药、石药集团、中国生物制药、齐鲁制药等企业始终是长线最佳投资标的；

2、Biotech 方面，这些企业值得重点关注，它们分别是：

- ◆ ADC 方向的杭州多禧生物（未上市）、荣昌生物（已启动香港上市进程）、天广实（未上市，在 ADC 领域的优势是自身丰富的单抗储备）、复星医药（600196）；
- ◆ 双抗方向的天演药业（未上市）、友芝友（未上市）、岸迈生物（未上市）、康方生物（09926.HK）、康宁杰瑞（09966.HK）；
- ◆ 纳米单抗方向的苏州博生吉（安科）公司、康宁杰瑞（09966.HK），但博生吉更多的看点在我们后续将覆盖的细胞免疫疗法上；
- ◆ 单抗方向的金斯瑞（01548.HK）、和铂医药（未上市）；

3、关于君实/信达/复宏汉霖，如对公司后续走向真正的创新非常看好，可密切跟进这三家企业自有技术平台的持续加强进展，不论是通过自主研发，还是通过技术引进甚至并购；

5. 风险提示

- 1) 创新药开发本身具备的高风险与不确定性（成功与否的不确定性，成功出现时点的不确定性）。
- 2) 错给本质是仿制的企业以创新药企业才应有的高估值。
- 3) 竞争加剧的风险。

4) 科创板企业估值过高的风险。

单击此处输入文字。

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

免责声明

本研究报告由申港证券股份有限公司研究所撰写，申港证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我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头寸并进行交易，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。本报告版权仅为我公司所有，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，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供申港证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和法律责任。

行业评级体系

申港证券行业评级体系：增持、中性、减持

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5% 以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上

市场基准指数为沪深 300 指数

申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15% 以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上