

从 DEL 看药物筛选平台的商业路径选择

—DNA 编码化合物库药物筛选技术行业深度报告

专题研究报告/医药

2019 年 08 月 28 日

报告摘要:

● DEL 药物筛选平台：高溢价服务变现和产品变现模式的路径选择

伴随着 2019 年 DEL 药物筛选相关行业两大重磅事件——安进收购丹麦 DEL 公司 Nuevolution 以及国内 DEL 领域引领者成都先导申报科创板上市相继披露，为创新药研发尤其是传统筛选技术不适用的难成药性靶点药物筛选提供新手段的 DEL 筛选先导化合物的技术逐渐引起投资者关注。

作为药物筛选企业的两种商业模式，一种是高溢价服务变现（提供强 IP 属性高溢价的创新性药物筛选服务来换取收入），另一种是产品变现（通过将药物筛选平台筛选优化得到的药物推向上市而换取收入），哪种模式是这类企业的最终的路径选择是我们最为关心的，本篇报告希望通过海内外头部公司模式拓展路径及技术特点做分析尝试解答这个问题，为投资者在该领域投资提供参考。

● 临床试验推进+交易增多体现了 DEL 筛选技术应用关注度持续升温

1) 基于 DEL 技术的新靶点药物推进至临床，体现技术具备很强的应用价值。

GSK 通过 HTS 技术筛选多个 RIP1 抑制剂并未成功进入临床。但是有 2 个通过 DEL 平台筛选并优化后药物分子进入临床，成为 DEL 技术创新药物筛选集大成者。GSK2982772 正在开展银屑病、类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎 IIa 期临床试验，有可能成为第一个通过 DEL 技术筛选平台实现成功上市的药物分子。GSK3145095 目前正在开展胰腺癌适应症 I 期临床。

2) 交易合作数量增多，显示产业对技术应用的关注度提升。DEL 技术相对于传统先导化合物筛选技术仍然有着成本低、筛选周期短、骨架空间大等多重优势。目前，国际药企 GSK 和安进等以及国内诸多药企和外包服务商如成都先导和药明康德等均在 DEL 领域取得不错的进展。已公开的不完整数据显示，最近 3 年 DEL 领域相关合作项目数量出现明显上升，成都先导的项目合作数量处于明显优势，从成都先导业务数据拆分来看，跨国药企对 DEL 药物筛选技术认可度和布局积极性更高。

● 产品变现 VS 高溢价服务变现：产品变现模式更能体现平台价值，有望成为主流

我们认为：

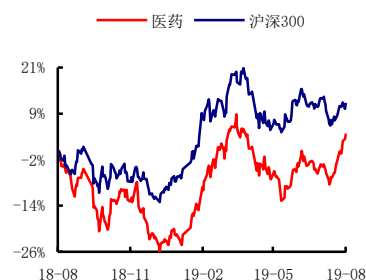
1) 未来产品变现（自研）和高溢价服务变现（外包）模式可能并行存在。GSK 和 Nuevolution 利用 DEL 平台进行创新药自主研发，通过最终药物上市而实现技术到产品的变现，X-Chem 和 DiCE Molecule 等依靠 DEL 平台，通过为创新药研发企业提供高溢价的创新药筛选外包服务实现技术到服务的变现模式。国内成都先导有望通过自研管线不断推进转型产品变现模式，药明康德和康龙化成有望通过研发一体化服务专注做高溢价服务变现，两种变现模式共同发展。

2) 药物筛选平台处在药物研发创新的最前端，本身 IP 属性、壁垒较强，和一般医药 CRO 靠成本、效率出发享受专业化分工的属性不同，且依靠药物上市获益的产品变现模式未来收益更高，有望成为未来主流模式。创新药产品变现平台能够创造更大的收益价值，高溢价服务变现平台（包括股权、license out、里程碑金、分成）由于单个订单金额有限且相对于产品变现创造的收益非常渺小（这点可以从成都先导和维亚生物高溢价服务变现收入水平和某一已上市原研创新药

推荐

维持评级

行业与沪深 300 走势比较



资料来源：Wind，民生证券研究院

分析师：孙建

执业证号：S0100519020002

电话：021-60876703

邮箱：sunjian@mszq.com

相关研究

- 1.我国创新药定价机制演变及未来定价机制探讨，量未至价先行
- 2.新医改下，体外诊断行业分析框架

销售额对比看出)。因此,我们认为未来 DEL 平台发展模式会向其他创新药筛选平台产品变现成为主流的经营模式靠拢,享受比高溢价服务变现平台更高估值。

● 我们持续关注成都先导未来产品变现能力和头部CRO的一体化高溢价服务变现能力

——我们持续关注成都先导未来产品变现模式的盈利能力。我们认为成都先导目前所处的阶段类似于 Nuevolution 2008-2013 年的发展阶段,公司目前的服务变现模式仍有较长时间的发展期。我们认为在持续验证自身库的价值后,假设公司通过 DEL 筛选平台积极布局自研管线,未来有望从产品变现模式中获益更大。

——我们也持续关注国内临床前 CRO 企业通过布局药物发现上游的 DEL 筛选平台的一体化服务变现模式。我们认为药明康德和康龙化成的布局模式可能类似国外比较成熟的服务变现企业 DiCE 和 X-Chem,借助 DEL 外包服务可能对于国内原研创新药研发水平的提升有所助益,对于没有精力进行创新药筛选平台搭建的创新药企业,我们认为如果通过与 DEL 外包服务商的合作来开发创新药项目,然后通过后期的转让的方式拥有创新药管线,有望逐步切入原创新药的研发。

● 投资建议

建议关注亚洲首家拥有全球最大的 DNA 编码小分子实体化合物库之一的药物发现领域研发公司成都先导,以及处于 DEL 化合物库建设期的药明康德和康龙化成等临床前 CRO 企业。

● 风险提示

DEL 筛选业务开展不及预期,临床失败风险,政策风险。

盈利预测与财务指标

代码	重点公司	现价 8月27日	EPS			PE			评级
			2018A	2019E	2020E	2018A	2019E	2020E	
603259.SH	药明康德	83.32	1.94	1.38	1.63	42.54	59.83	50.66	推荐
300759.SZ	康龙化成	44.82	0.57	0.70	0.93	77.09	63.36	47.84	谨慎推荐

资料来源:公司公告、民生证券研究院

目录

一、成功开发出进入临床的 RIP1 抑制剂为 DEL 技术实用性背书.....	4
(一) 通过传统高通量筛选未能成功开发出进入临床 RIP1 抑制剂	4
(二) 通过 DEL 平台成功开发出临床药物分子验证其有效性	5
二、DEL 关注度得到提升，领域相关合作项目数量近年来突增，大型跨国药企布局积极性更高	6
(一) DEL 技术有成本低、筛选周期短、骨架空间大等多重优势	6
(二) 国际和国内诸多药企和外包服务商均开始布局 DEL 技术.....	7
(三) DEL 行业步入快速发展阶段，公开数据看成都先导处于优势地位，大型跨国药企布局积极性更高	8
三、他山之石：NUEVOLUTION 转型产品变现模式，DICE 和 X-CHEM 仍坚守高溢价服务变现模式.....	9
(一) NUEVOLUTION 逐步认识到产品管线价值，已从 DEL 筛选外包服务商转型创新药研发	9
(二) DICE MOLECULES 和 X-CHEM 等仍专注 DEL 平台的高溢价服务变现加深客户合作	11
四、产品变现 VS 高溢价服务变现，谁将主导未来？	12
(一) 未来产品变现（自研）和高溢价服务变现（外包）模式可能并行存在	12
(二) 产品变现模式未来收益更高，有望成为未来主流模式	13
五、持续关注成都先导未来产品变现模式和头部 CRO 企业一体化高溢价服务变现能力.....	14
六、投资建议	15
七、风险提示	15
公司产品开发失败风险，客户取消订单风险，公司业务开展不及预期风险，政策风险。	15
插图目录	16
表格目录	16

DEL 龙头公司上市及收购事件吸引投资者关注。 DNA 编码化合物库 (DEL) 药物筛选技术创新性的将低成本大容量化合物库用于创新药物筛选, 为创新药的研发尤其是传统筛选技术不适用的难成药性靶点的药物筛选提供新的助力。伴随着 2019 年 DEL 药物筛选相关行业两大重磅事件——安进收购丹麦 DEL 公司 Nuevolution 以及国内 DEL 领域引领者成都先导科创板上市相继披露, DEL 化合物库筛选先导化合物的技术逐渐引起投资者关注。

表 1: Praecis 和 Nuevolution 收购事件信息

被收购方	成立时间	收购价格 (亿美元)	收购方	收购时间	库数量	2018 年营 收 (万元)	2018 年归母净 利润 (万元)
Praecis	1997	0.548	GSK	2007	-	-	-
Nuevolution	2001	1.67	Amgen	2019	400,000 亿	845.80	-7661.521

资料来源: 各公司官网, 各公司公告, 民生证券研究院

整个全球医药行业的发展是由创新药物研发推动的, 创新药物的发现平台的重要性不言而喻。新的创新性的药物筛选技术的出现也将加速推动创新药物发现, 并带动更多已发现靶标进入药物开发阶段, 从而继续推动整个制药行业不断向前发展。

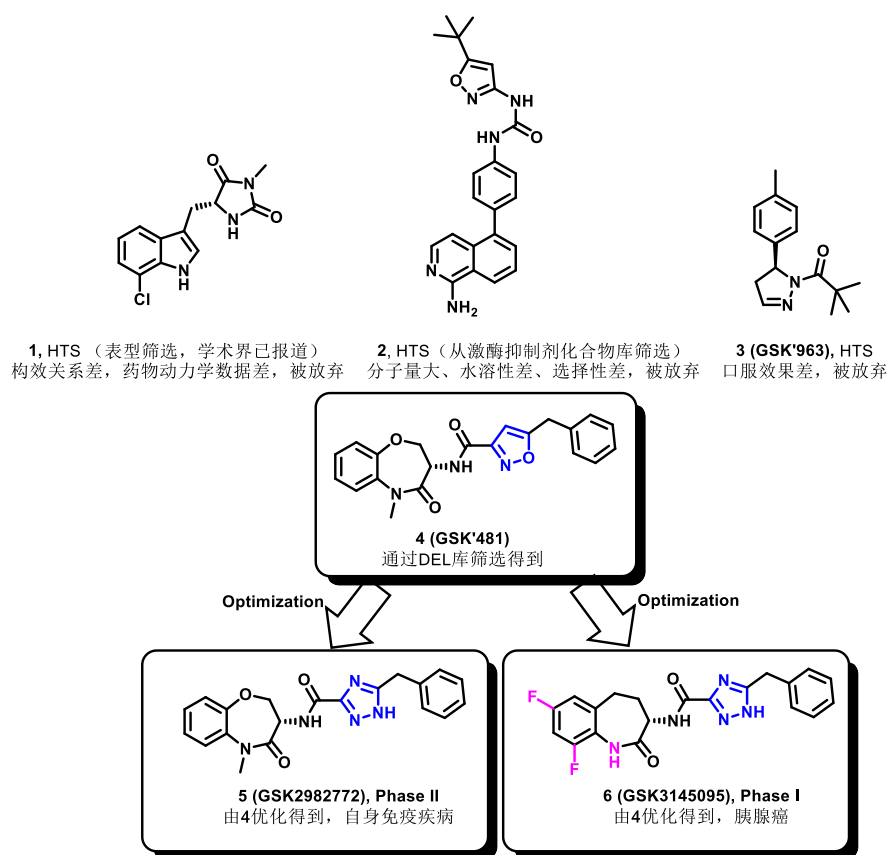
我们发现现在药物筛选平台有两种变现模式, 一种是高溢价服务变现 (通过具有强 IP 属性创新性的高溢价服务换取收入, 此处突出高溢价是因为有别于传统 CRO 外包服务商的弱 IP 低溢价的跟随性服务), 另一种是产品变现 (通过将药物筛选平台筛选优化得到的药物推向上市而换取收入), 对比其他药物筛选技术平台的变现方式, 究竟 DEL 平台在何种模式下发展空间更大其实已有定论。我们希望通过将 DEL 筛选技术与常用的先导化合物筛选技术做对比、分析国内外 DEL 技术药物筛选成功案例和 DEL 领域主要布局企业, 对未来 DEL 领域可能发展模式进行了研判, 讨论分析该技术领域的投资机会。

一、成功开发出进入临床的 RIP1 抑制剂为 DEL 技术实用性背书

(一) 通过传统高通量筛选未能成功开发出进入临床 RIP1 抑制剂

首个进入临床的 RIP1 的抑制剂历程: 从晶体结构确认到 HTS 筛选失败。 我们通过对第一个成功进入临床的 RIP1 抑制剂 GSK2982772 发现过程进行梳理, 为大家展示 DEL 平台在创新药物筛选中的应用实例。RIP1 蛋白是一种程序性坏死作用的关键调控蛋白, 研究这类蛋白抑制剂最早且最具影响力的团队为哈佛大学医学院袁钧瑛教授, 袁教授团队为第一个发现并定义了 Necroptosis (程序性坏死) 这一细胞死亡模式的团队, 并在随后的研究中通过高通量细胞表型的筛选对 RIP1 抑制剂 (当时 RIP1 的晶体结构并未被解析出来) 进行研究。袁教授最早针对 RIP1 抑制剂发现文献报道是在 2005 年, 经历多次优化后拿到了活性最好的小分子抑制剂 Nec-1。但是可惜的是由于药代动力学数据较差最终未能进入临床。2013 年清华大学施一公教授团队成功解析了 RIP1 晶体结构, 直接加速了 RIP1 抑制剂开发进程。

图 1: GSK 通过 HTS 和 DEL 技术筛选优化得到 2 个进入临床阶段的 RIP1 抑制剂



资料来源: Journal of medicinal chemistry, ACS Medicinal Chemistry Letters, 民生证券研究院

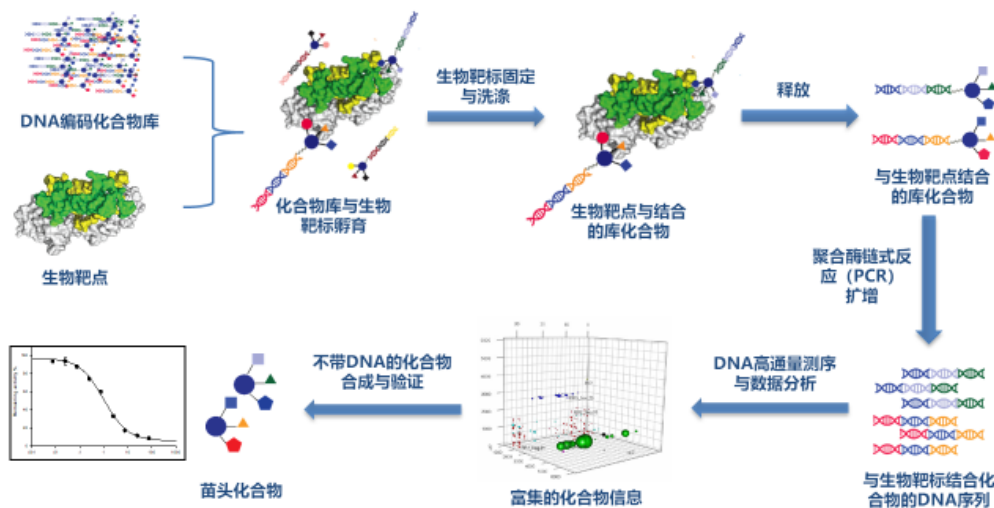
GSK 通过 HTS 技术筛选多个 RIP1 抑制剂并未成功进入临床。2013 年 GSK 科学家团队就发表了通过对激酶化合物库高通量筛选得到先导化合物 2 并对其进行优化的文章, 但是最终因为化合物 2 分子量过大、水溶性差以及抑制靶点选择性差等原因也未能进入临床。随后 GSK 又再次对自己新的化合物库进行 HTS 筛选发现了化合物 3 (GSK963), 化合物 3 对 RIP1 亲和力强 (细胞实验显示 IC₅₀ 在 1-4nM), 对靶点选择性好, 各项指标都很优异, 但是在动物实验中发现口服效果较差, 也被放弃。

(二) 通过 DEL 平台成功开发出临床药物分子验证其有效性

GSK 有 2 个通过 DEL 平台筛选并优化后药物分子进入临床, 成为 DEL 技术创新药物筛选集大成者。在进行 HTS 筛选同时, GSK 也通过 DEL 技术平台对 RIP1 抑制剂进行筛选, 并于 2016 年相继发表 2 篇文章报道了新的抑制剂骨架 4 (GSK481)。文章展示了对化合物 4 进行多次优化最终拿到活性高、水溶性好及口服效果好的临床化合物分子 5 (GSK2982772) 的过程, 该化合物于 2015 年进入临床 I 期, 目前正在开展银屑病、类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎 II 期临床试验, 有可能成为第一个通过 DEL 技术筛选平台实现成功上市的药物分子。此外, GSK 还在 GSK481 的基础上进一步优化得到了另外一个进入临床的小分子药物 6 (GSK3145095), 目前正在开展胰腺癌适应症 I 期临床。

除了 DEL 领域的领军企业 GSK 两个品种进入临床以外,仍有多家 DEL 企业如 Nuevolution、成都先导等的几十条管线处于临床前开发阶段,相信未来会有更多的品种进入临床阶段。

图 2: 利用 DNA 编码化合物库进行靶点药物筛选流程图



资料来源: 成都先导招股书, 民生证券研究院

二、DEL 关注度得到提升, 领域相关合作项目数量近年来突增, 大型跨国药企布局积极性更高

(一) DEL 技术有成本低、筛选周期短、骨架空间大等多重优势

除了以上 DEL 技术筛选出 HTS 未能解决靶点抑制剂的成功案例之外, DEL 技术相对于传统先导化合物筛选技术仍然有着突出优势, 未来的关注度会越来越高: 1) 传统筛选手段涵盖的化合物结构仍然受限于合成成本和创新骨架, 2) 成本低; 3) 建库速度快; 4) 筛选周期短; 5) 对靶标蛋白需求量少, 通量更高; 6) 对储存空间要求极小。

表 2: 创新药物先导化合物筛选技术特点对比

筛选技术	化合物数量	建库周期	化合物来源	建库成本	筛选周期	优势	不足
高通量筛选 (HTS)	数十到数百万	购买较快, 后期完善较慢	化合物购买、公司并购、合成积累	高	数月 to 年	成功概率大, 认可度高	成本高、耗时长、储存成本高、对不可药靶点适用性差
基于片段的药物设计 (FBDD)	数千	极短	购买	较低	数月	筛选周期短, 成本低, 可塑性强	骨架多样性不足, 苗头化合物亲和力低, 对后续结构优化能力要求高
基于结构的药物设计 (SBDD)	数万到数十万	极短	购买 (虚拟化合物库)	较低	数月	不需要真实的化合物分子	对合成能力要求高

DNA 编码化合物 库技术 (DEL)	十亿到万亿	较短	自建为主, 购 买/并购	低	数月	数量大、成本 低、筛选快、储 存方便	化合物库构建方法受限、 骨架多样性受限、筛选模 型受限
------------------------	-------	----	-----------------	---	----	--------------------------	-----------------------------------

资料来源: 民生证券研究院

(二) 国际和国内诸多药企和外包服务商均开始布局 DEL 技术

目前国际上 DEL 技术领域应用较为成熟的企业有 4 家, 分别是 GSK、X-Chem (美国)、HitGen (成都先导) 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。有文献报道 2014 年 3 月到 2016 年 6 月期间所有公开报道的通过 DEL 技术发现并优化的活性分子中, 由 GSK 发现的占据近 7 成比例, 实力可见一斑。

表 3: DEL 领域主要企业情况梳理

公司名称	建库时间	合作模式	分子结构 数量	库数量	对外公 布合作 数量	公司业务情况简介
GSK	2007 年收 购 Praecis	自用	万亿 (推测)	-	-	Praecis 成立于 1997 年, 是第一个以 DNA 编码化合物库合成与筛选的技术为核心技术的公司, 2007 年被 GSK 以 5480 亿美元价格收购, GSK 成为首个介入 DEL 筛选的大型药企。
Nuevolution	2001 年	项目转让、 筛选服务	400,000 亿	数个	6	Nuevolution 成立于 2001 年, 总部位于丹麦, 是最早开展对外商业化服务的公司之一, 2015-2018 年对外公布的合作项目数量约为 8 个, 整体合作客户数量约为 10 家, DEL 化合物数量约为 40 万亿 (截至 2017 年 2 月 14 日), 主要来自于一个库。业务合作模式主要是技术转让和项目转让。2019 年 5 月 22 日, 安进以 1.67 亿美元价格向其发出收购要约。
X-Chem	2009 年	筛选服务、 项目转让	2,500 亿	近百个	18	X-Chem 成立于 2009 年, 总部位于美国, 2015-2018 年对外公布的合作项目数量约为 16 个, 整体合作客户数量超过 20 家, DEL 化合物数量约 2,500 亿 (截至 2018 年 10 月)。
成都先导	2012 年	筛选、定制 库、项目转让	4,000 亿	数百个	26	公司成立于 2012 年, 目前已拥有分子结构超过 4,000 亿种的 DEL 库, 是截至目前全球最大的 DEL 库研发服务公司之一, 亚洲首家拥有全球最大的 DEL 库之一的药物发现领域研发公司。
药明康德	2018 年	筛选服务	900 亿	-	-	药明康德于 2018 年下半年推出了 DNA 编码化合物库筛选平台, 目前已拥有一个超过 900 亿规模的 DNA 编码化合物库, 可以为客户提供化合物筛选服务。近期宣布了与 3 个国内初创型企业的合作。
康龙化成	2018 年	筛选服务	1-10 亿 (推测)	1 个	-	康龙化成 2018 年年报披露, 公司已经成功建成第一个 DNA 编码化合物库, 后续将继续加大在 DEL 投入。

资料来源: 成都先导招股书, 康龙化成 2018 年年报, 药明康德 2019 年中报, 民生证券研究院

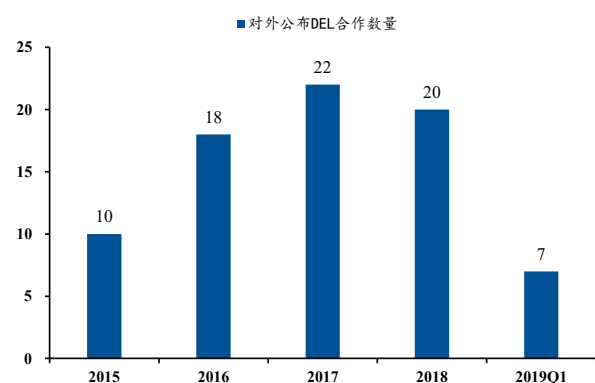
2012 年开始国内公司开始布局这个领域。国内布局最早的企业为 2012 年创建的成都先导, 拥有数百个化合物库, 涵盖 4000 亿个化合物分子, 是亚洲首家拥有全球最大的 DNA 编码小分子实体化合物库之一的药物发现领域研发公司, 目前在行业内已颇有成就。2018 年国内领先的医药外包服务公司药明康德和康龙化成相继推出了 DNA 编码化合物库筛选平台, 我们认为外包企业布局药物发现上游技术更多的是考虑到对药物研发全产业链的覆盖完整度以便为

下游服务提供支持。成都先导、药明康德和康龙化成成为国内前三大 DEL 筛选平台企业，我们认为有可能成为国内 DEL 筛选平台外包服务领域头部公司。

(三) DEL 行业步入快速发展阶段，公开数据看成都先导处于优势地位，大型跨国药企布局积极性更高

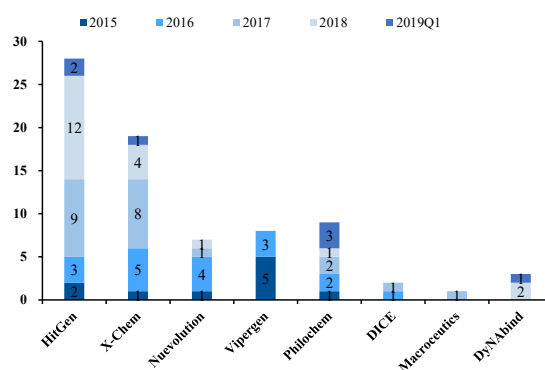
从项目合作的数量看，行业逐步进入快速发展阶段。GSK2982772 进入临床是在 2015 年，随后的 2016-2018 年每年公布的 DEL 筛选公司对外合作项目数都保持在 18-22 项，相比 2015 年有明显的增长。这些公布的数据还不包括 GSK 内部研发项目，我们预计全球采用 DEL 技术筛选药物分子相关项目总数有可能达到 40 项以上。伴随着安进收购 Nuevolution 以及国内 DEL 领域引领者成都先导申报科创板上市，DEL 化合物库药物筛选技术被推向了新的高度，我们预计未来 3-5 年 DEL 领域合作项目数量将会继续走高。伴随着 DEL 平台筛选得到的创新药项目陆续进入临床阶段，DEL 技术的实用性将获得更高的认可度，成都先导等领先的 DEL 企业将迎来发展期，此类企业的估值也有望获得提升。

图 3: 按年份分类对外公布 DEL 合作项目总量



资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

图 4: 按公司分类主要 DEL 筛选公司对外公布合作数量



资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

已公开的不完整数据显示，在对外服务的 DEL 技术领域研发服务公司中成都先导的项目合作数量处于明显优势。从已公开的合作项目统计看（2015 年至 2019 年 3 月），成都先导是 DEL 技术领域研发服务公司中合作项目最多的企业（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 75%）。但是，我们需要提示的是，DEL 作为新药研发的早期的工具性技术，在新药整体研发成功率不确定性的情况下，多数企业可能不存在主动公开 DEL 合作的意愿，因此该项目合作可能是非常不完整的统计口径。

表 4: 成都先导报告期内重大销售合同（截止 2019 年 3 月 31 日）

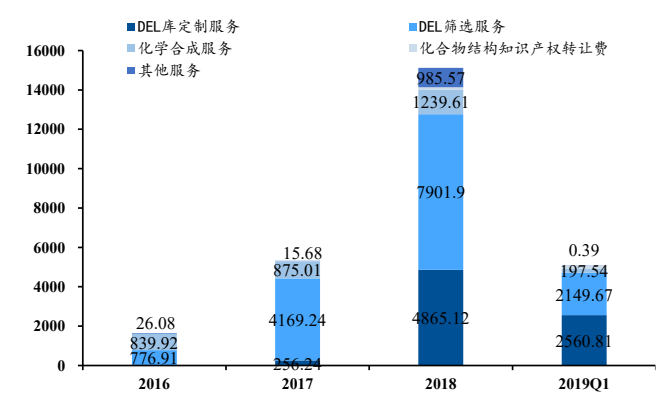
序号	委托方	合同标的 /服务内容	履行期限	实际履行情况
1	辉瑞	DEL 库定制、靶点筛选	2017.04.11-2020.04.10	正在履行
2	Forma	DEL 库定制、靶点筛选	2018.04.03-2020.04.02 可延长至 2021.04.02	正在履行
3	默沙东	DEL 库定制、靶点筛选	2018.07.10-2021.07.09	正在履行
4		靶点筛选	2017.03.14-2019.03.13	已履行
5	Janssen BioPharma Inc.,	化学合成	2017.01.01-2017.12.31	已履行
6	(前身为 Alios Biopharma Inc.)	化学合成	2018.01.01-2018.12.31	已履行

7	Janssen	靶点筛选	2016.08.01-2018.7.31	已履行
8	先声药业	靶点筛选、化学合成	2017.05.16-2020.05.15	正在履行
9	盖茨基金会	靶点筛选	2018.07.21-2023.07.20	正在履行
10	LG 化学	靶点筛选	2018.08.16-2021.08.15	正在履行
11	武田制药	靶点筛选	2017.09.05-2020.09.04	正在履行
12	Arrakis Therapeutics Inc.	靶点筛选	2017.03.09-2020.03.08	正在履行
13			2016.03.16-2017.03.15	已履行

资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

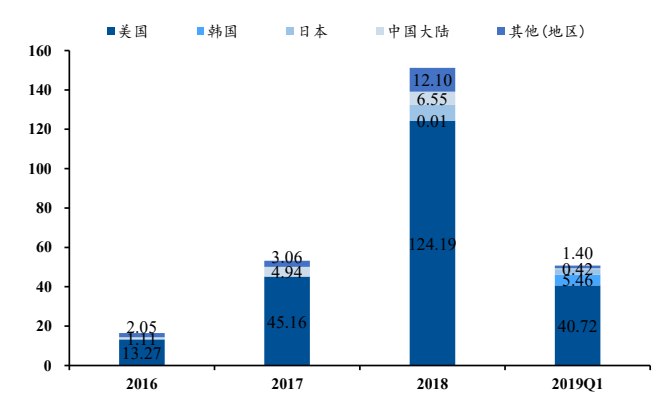
从成都先导业务数据看跨国药企布局 DEL 技术积极性更高。成都先导超过 90% 的收入均来自于海外，而来自美国地区的收入比例均超过 80%。目前成都先导在 DEL 筛选服务中与辉瑞、强生、默沙东、赛诺菲、武田制药等公司建立了合作关系，DEL 定制库服务主要客户为辉瑞、默沙东和 Forma。成都先导 DEL 库定制合同服务收入增速较快，目前收入占比已经超过 DEL 筛选服务收入，可见跨国药企对 DEL 筛选技术认可度在逐步提升，辉瑞、默沙东等大型跨国药企也在筹备 DEL 筛选平台。

图 5：成都先导按业务分类主营收入情况



资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

图 6：成都先导按区域分类主营收入情况



资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

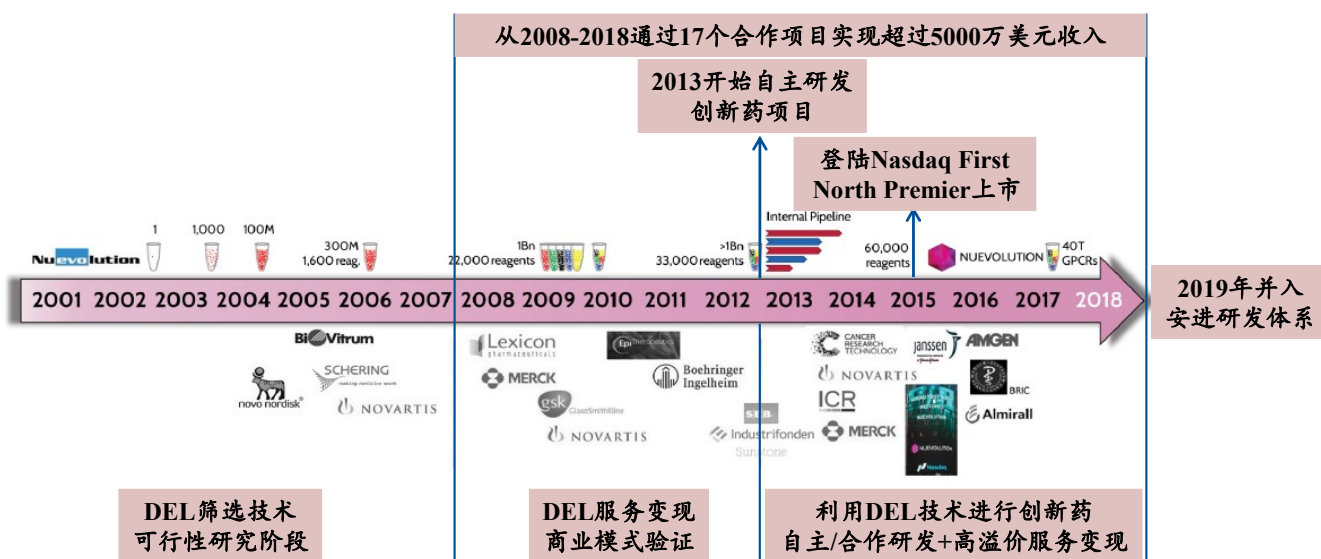
三、他山之石：Nuevolution 转型产品变现模式，DiCE 和 X-CHEM 仍坚守高溢价服务变现模式

接下来我们希望梳理目前 DEL 企业盈利模式，并通过对盈利模式的剖析推演未来 DEL 筛选平台主流的发展模式。

（一）Nuevolution 逐步认识到产品管线价值，已从 DEL 筛选外包服务商转型创新药研发

Nuevolution 逐步转型为创新药研发企业，高溢价服务变现转向产品变现。从 Nuevolution 整个业务发展路径来看，公司最早建立 DEL 筛选平台时，希望通过为药企提供创新药筛选服务的变现模式来创造收入，进而反哺 DEL 筛选平台的建设。公司收入主要由筛选报价+license out (+里程碑付款+销售分成) 组成，与传统 CRO 企业估算成本+合理利润的收入组成全然不同。公司的经营模式在 2012 年引入新的投资者之后发生了重大改变。

图 7: Nuevolution 业务演变路径



资料来源: Nuevolution 招股书, 民生证券研究院

从 2013 年开始 Nuevolution 开始将重心转移到创新药自主研发(产品变现模式), 同时也通过高溢价服务变现模式创造收入来继续投入 DEL 筛选平台建设和创新药管线拓展。从此刻开始公司将自己定位为创新药研发的 biotech 公司, 并以拥有相似管线的 bigpharma 和 biotech 作为竞争对手, 而非 DEL 药物筛选服务商。目前公司自主研发管线数量已经达到近 20 项, 其中与 Almirall 合作开发的 RORyt 抑制剂项目进展最快, 有望成为公司首个进入临床品种。目前公司已被客户药企(安进)以 1.67 亿美元价格收购, 产品变现价值有望得到强化。

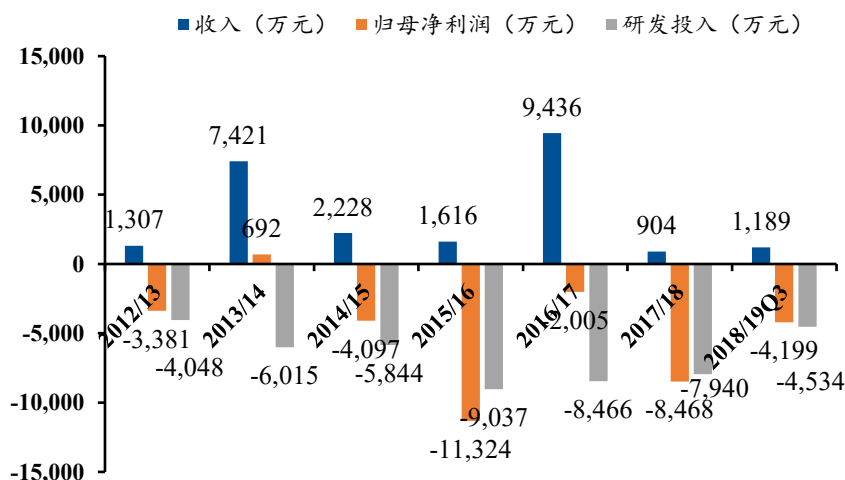
图 8: Nuevolution 对外公布的自研和合作研发管线

项目	适应症	发现阶段	临床前	I期	合作者
RORyt 抑制剂	银屑病、银屑病性关节炎	█	█		Almirall
RORyt 抑制剂	强直性脊柱炎、炎症性肠病	█	█		Nuevolution
BET-BD1	纤维症、阿尔茨海默病、癌症	█	█		Nuevolution
IL-17A	炎症	█	█		Nuevolution
RIPK1抑制剂	炎症、癌症	█	█		Nuevolution
TYK2抑制剂	炎症	█	█		Nuevolution
RORyt 激动剂	肿瘤免疫	█	█		Nuevolution
GRP78	癌症	█	█		Nuevolution+Cancer Research+ICR
其他多于10个研发项目	癌症、炎症	█			Nuevolution
合作项目					
多靶点	癌症, 中枢神经系统疾病	█	█		Amgen
多靶点	癌症、炎症、传染病	█	█		Janssen
NSD1,2,3	血液肿瘤	█			BRIC

资料来源: Nuevolution2019 年度一季报, 公司官网, 民生证券研究院

2008-2018 年, Nuevolution 通过提供创新药研发服务和项目转让实现超过 5000 万美元的收入, 减轻了公司在自主创新药管线的高研发投入带来的运营压力。公司历年收入并不稳定, 主要是因为产品授权金额较大, 对公司收入影响显著, 如公司收入在 2016/17 年报中出现大幅上涨是因为 2016 年底确认了对 Almirall 项目授权的预付款收入 1120 万欧元。

图 9: Nuevolution 历年营收、净利润和研发投入情况 (单位: 万元人民币)



资料来源: Nuevolution 历年年报, 民生证券研究院 注: 1) Nuevolution2016 年以前采用 7/1-次年 6/30 作为会计年度, 2017 年改为 1/1-12/31 作为会计年度, 为方便比较, 我们根据年报披露数据对图中 2017/18 和 2018/19Q3 数据进行重新计算; 2) 汇率采用每年 6 月 30 日 SEK/CNY 数值。

(二) DiCE Molecules 和 X-Chem 等仍专注 DEL 平台的高溢价服务变现加深客户合作

DiCE Molecules、X-Chem 和 Ensemble therapeutics (2017 年关门) 经营模式为高溢价服务变现:

——DiCE Molecule 成立于 2013 年, 2016 年就与赛诺菲签订了 5 年总额达到 23 亿美元的合作协议, 合作开发多达 12 个靶点的创新药研发项目, 以及每个靶点多达 1.84 亿美元的里程碑付款。2017 年 DiCE Molecule 又与基因泰克签署了多年的合作协议来开发多个靶点的创新性小分子药物, 具体金额并未透露。目前 DiCE Molecules 并没有自研创新药管线对外公布, 我们也倾向于公司目前经营模式为高溢价服务变现。

表 5: DEL 领域主要企业经营模式及客户分析

公司名称	经营模式	客户
成都先导	高溢价服务变现+产品变现	辉瑞、强生、默沙东、赛诺菲、武田制药、勃林格殷格翰、利奥制药、LG 化学、基因泰克、Aduro、Forma、扬子江药业、天士力集团、先声药业等
Nuevolution	高溢价服务变现+产品变现	Almirall、Amgen、Johnson & Johnson、Novartis、Merck、Boehringer Ingelheim、BRIC、Lexicon、GSK、ICR、hhmi、Cancer Research Technology
Philochem	高溢价服务变现+产品变现	Pfizer、Bayer、Abbvie、Merck、Janssen、Boehringer Ingelheim
X-Chem	高溢价服务变现	Vertex、BMS、Almirall、AbbVie、AstraZeneca、Otsuka、Gilead、Bayer、Ono、Astellas、Janssen、Taiho、Alexion、Sanofi、MD Anderson Cancer Center、Navitor、Pfizer、PsyBrain、Roche
DiCE molecule	高溢价服务变现	Genentech、Sanofi
Ensemble	高溢价服务变现	Novartis、BMS、Genentech、Boehringer Ingelheim、Alexion

资料来源: 成都先导招股书, 各公司官网, 民生证券研究院

——X-Chem 目前拥有约 2500 亿的小分子规模，公司官网显示截止 2018 年 7 月 26 日，公司已经完成 50 个项目转让。随后又相继公布了与 Almirall、BMS 和 Vertex 合作公告，其中与 Vertex 合作项目增加一倍至 14 个靶点，经营模式为高溢价服务变现。

——Ensemble therapeutics（成立于 2004 年）主要基于 DEL 平台做创新药筛选服务，客户包括诺华、BMS 和基因泰克等大型药企，但是由于无法融资得到足够资金保证运营已于 2017 年关闭。

四、产品变现 VS 高溢价服务变现，谁将主导未来？

（一）未来产品变现（自研）和高溢价服务变现（外包）模式可能并行存在

针对不同的 DEL 平台变现模式，我们认为未来产品变现（自研）和高溢价服务变现（外包）模式可能并行发展。从以上介绍我们也可以看出，目前 DEL 领域企业形成了两种主要技术变现模式，一种是 GSK 和 Nuevolution 利用 DEL 平台进行创新药自主研发，通过最终药物上市而将技术到产品的变现（已有雏形，还在验证中），另外一种就是像 X-Chem、DiCE Molecules 等依靠 DEL 平台为创新药研发企业提供高溢价的创新性药物筛选外包服务的技术到服务的变现模式（已得到验证）。我们认为未来 DEL 筛选平台甚至于整个药物筛选平台将最终形成产品变现和高溢价服务变现并行式发展的经营模式。

表 6：高溢价服务变现、传统服务变现和产品变现模式对比

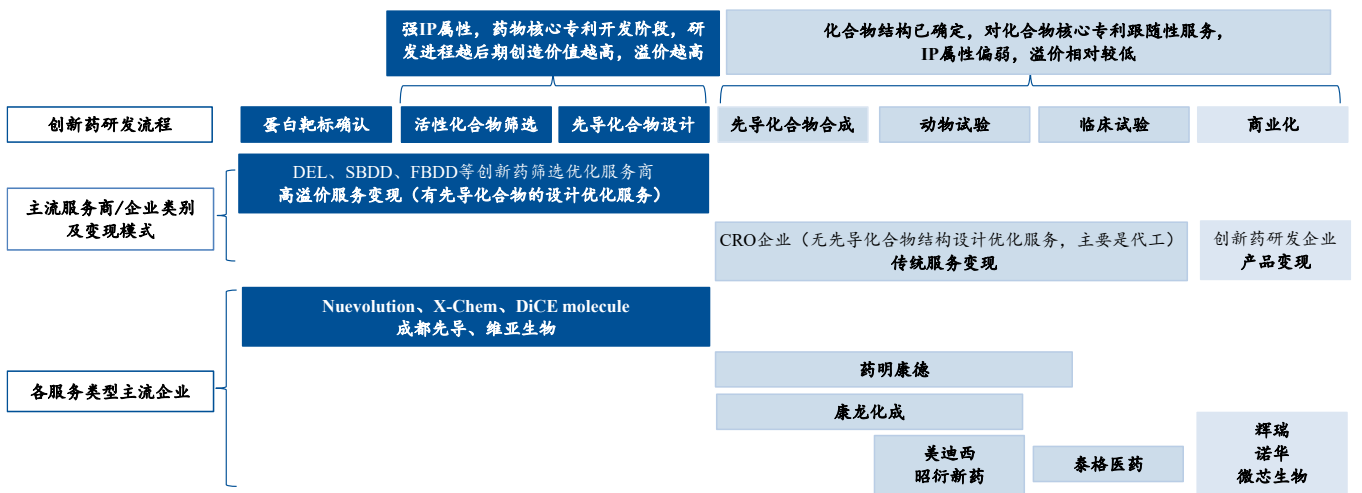
企业类型	项目来源	经营模式	创新性溢价	收入金额组成	收入波动性	项目风险评估	代表企业
创新药筛选服务商	客户	高溢价服务变现（由于项目是客户的，所以将 license out 也归类为高溢价的服务变现）	强 IP 属性的创新性服务溢价较高，license out-里程碑付款-销售提成，越往后推进溢价越高	收入确认的金额=报价（估算成本+合理利润）+license out+里程碑付款（后续临床开发的进展阶段溢价）+产品上市销售额提成	受进度影响，波动性大	风险小	X-Chem、DiCE molecule、成都先导
CRO 合同外包服务商	客户	传统服务变现	对化合物核心专利跟随意服务，基本无对核心专利新价值的创造，溢价低	收入确认金额=报价（估算成本+合理利润）*完工百分比	基本无波动性	风险极小	药明康德、泰格医药
创新药研发企业（包括有自研管线的创新药筛选服务商）	自己	产品变现（自身产品 license out 也归为此类，与高阶服务变现 license out 最大区别在于产品上市后的销售收入绝大多数归 biotech 所有）	创新属性溢价极高	收入确认金额=药物上市后销售额	波动性大	风险极大	成都先导、Nuevolution、贝达药业、辉瑞等

资料来源：民生证券研究院

由于药物研发全产业链中的核心专利是前期化合物开发专利，这就决定了化合物筛选和优化服务这种强 IP 属性高溢价服务变现与传统 CRO 企业服务变现模式在溢价程度、收入确

认方式和收入波动性等多个方面存在明显区别。1) 从溢价程度上来讲: DEL 筛选服务提供的是先导化合物从无到有的创新性发现和优化的服务过程, 服务中体现的是企业独特的 IP 溢价, 而传统 CRO 企业是对核心专利中化合物跟随性服务, IP 属性偏弱, 溢价并不明显; 2) 从收入金额组成来看, 高溢价服务变现收入组成=报价+license out+里程碑付款+产品上市销售额提成, 进度越往后收入就会越高, 体现了该服务的高溢价, 而传统的 CRO 服务商收入确认金额采用报价(估算成本+合理利润)*完工百分比方式确认。

图 10: 创新药研发流程中高溢价服务变现、传统服务变现和产品变现三种经营模式剖析



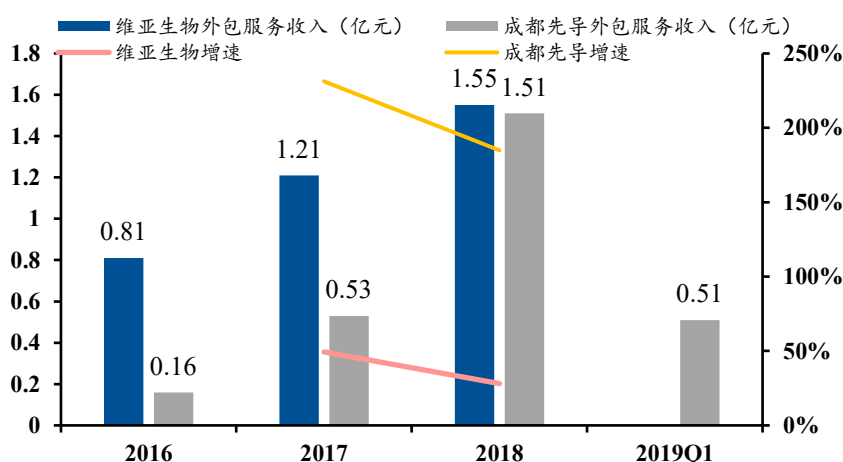
资料来源: 民生证券研究院

药物筛选平台产品变现模式已得到验证, DEL 平台的产品变现模式也有望得到验证。关于产品变现的模式验证, 辉瑞、诺华和 GSK 等跨国药企利用药物筛选平台研发出众多重磅创新药产品并创造利润已经是最好的证明, GSK 和 Amgen 分别将 DEL 平台纳入公司的创新药研发平台中, 并且 GSK 两个产品已经进入临床, 其他企业 DEL 平台筛选出来的多条在研管线也在持续推进中, 可以预见 DEL 平台作为产品变现模式具有单独发展的可能性。

(二) 产品变现模式未来收益更高, 有望成为未来主流模式

我们认为: 药物筛选平台处在药物研发创新的最前端, 本身 IP 属性、壁垒较强, 和一般医药 CRO 靠成本、效率出发享受专业化分工的属性不同, 且依靠药物上市获益的产品变现模式未来收益更高, 有望成为未来主流模式。目前成都先导、X-Chem 和 DiCE molecule 等企业均通过不断扩大合作实现 DEL 平台的高溢价服务变现。从目前创新药筛选平台的发展路径可以看出, 创新药产品变现平台能够创造更大的收益价值, 高溢价服务变现平台由于单个订单金额有限且相对于产品变现(药物上市)创造的收益非常渺小(这点可以从成都先导目前收入水平和维亚生物服务变现收入对比某一已上市原研创新药销售额数据看出)。因此, 我们认为未来 DEL 平台发展模式会向其他创新药筛选平台的产品变现成为主流的模式靠拢, 享受比服务变现平台更高估值。

图 11: 成都先导和维亚生物药物筛选平台服务变现收入 (单位: 亿元)

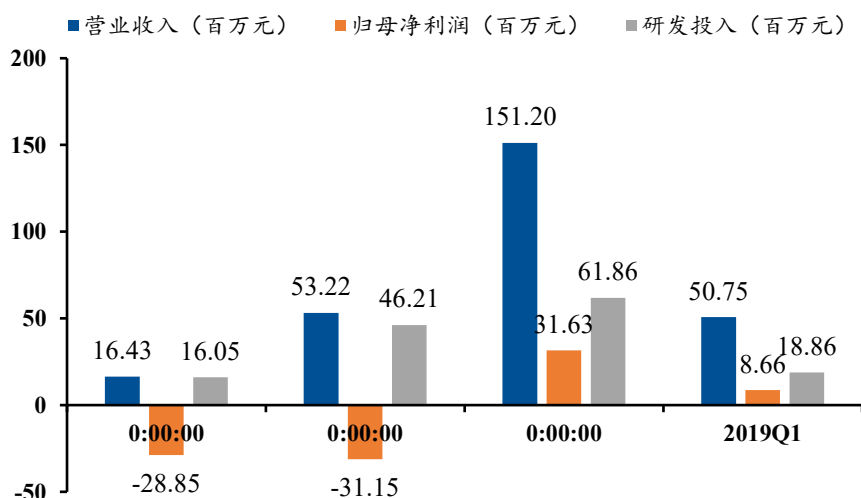


资料来源: Wind, 民生证券研究院

五、持续关注成都先导未来产品变现模式和头部 CRO 企业一体化高溢价服务变现能力

成都先导目前所处的阶段类似于 Nuevolution 2008-2013 年的发展阶段，这种模式的产生有可能归结于公司希望对自主搭建的 DEL 平台筛选能力进行验证。公司利用自己 DEL 创新药筛选平台进行高溢价服务的同时，开始进行自主研发的创新药管线搭建，跟 Nuevolution 开始逐步向产品变现模式转型时的情况非常相似。我们认为在持续验证自身库的价值后，假设公司通过 DEL 筛选平台积极布局自研管线，未来有望从产品变现模式中获益更大

图 12: 成都先导历年营收、归母净利润和研发投入情况 (单位: 百万元)



资料来源: Wind, 民生证券研究院

成都先导外包服务仍有较长发展期，我们持续关注成都先导未来产品变现模式的盈利能

力。从公司目前营收比例中 DEL 库定制服务占比逐步增加可以看出一些从事创新药研发的客
户也在布局 DEL 筛选的平台，伴随着定制化合物库种类和数量越来越多，后续新骨架 DEL 化
合物库的构建也将面临压力（此处并未考虑新的化合物骨架构建的化学合成方法发现）。需要
说明的是，我们认为成都先导未来有可能会向创新药自主研发的企业发展，并不代表不看好目
前的经营模式。相反的我们认为成都先导目前的经营模式仍有较长时间的发展期，毕竟目前
DEL 技术才刚刚步入春天。各大药企也在布局 DEL 的初期，成都先导提供 DEL 库定制和筛
选服务的高溢价服务变现模式仍有 5 年以上的黄金发展期。公司通过 DEL 筛选平台积极布局
自研管线，未来有望从产品变现模式中获益，持续关注公司未来产品变现模式的发展情况。

图 13: 成都先导自研管线

新药项目		苗头化合物 发现	苗头化合物 优化	先导化合物 优化	临床前研究	临床 I 期
肿瘤药物	HDAC I/IIb					
	Trk					
	HDAC6					
	STING					
	SPHK2					
	HGP1423					
	HGP1478					
其他	ROCK2					
	IL-17A					
	HGP0079					

资料来源：成都先导招股书，民生证券研究院

我们也持续关注国内临床前 CRO 企业通过布局药物发现上游的 DEL 筛选平台的一体化
服务变现模式。我们认为药明康德和康龙化成的布局模式可能类似国外比较成熟的服务变现企
业 DiCE 和 X-Chem，借助 DEL 外包服务可能对于国内原研创新药研发水平的提升有所助益。
DEL 高溢价外包服务将提升国内整体的原研创新药研发水平，对于没有精力进行创新药筛选
平台搭建的创新药企业，可以通过与 DEL 服务商的合作来开发创新药项目，然后通过后期转
让的方式拥有创新药管线，逐步切入原创新药的研发。维亚生物创新药物筛选能力已经得到跨
国药企等大客户认可，但是一直没有自建管线，通过服务换股权的方式间接享受创新药研发
的红利也是未来创新药研发外包的一个发展方向。

六、投资建议

建议关注亚洲首家拥有全球最大的 DNA 编码小分子实体化合物库之一的药物发现领域研
发公司**成都先导**，以及加大 DEL 化合物库投入的**药明康德和康龙化成**等外包服务企业，分子
砌块领域优质企业**药石科技**。

七、风险提示

公司产品开发失败风险，客户取消订单风险，公司业务开展不及预期风险，政策风险。

插图目录

图 1: GSK 通过 HTS 和 DEL 技术筛选优化得到 2 个进入临床阶段的 RIP1 抑制剂	5
图 2: 利用 DNA 编码化合物库进行靶点药物筛选流程图	6
图 3: 按年份分类对外公布 DEL 合作项目总量	8
图 4: 按公司分类主要 DEL 筛选公司对外公布合作数量	8
图 5: 成都先导按业务分类主营收入情况	9
图 6: 成都先导按区域分类主营收入情况	9
图 7: Nuevolution 业务演变路径	10
图 8: Nuevolution 对外公布的自研和合作研发管线	10
图 9: Nuevolution 历年营收、净利润和研发投入情况 (单位: 万元人民币)	11
图 10: 创新药研发流程中高溢价服务变现、传统服务变现和产品变现三种经营模式剖析	13
图 11: 成都先导和维亚生物药物筛选平台服务变现收入 (单位: 亿元)	14
图 12: 成都先导历年营收、归母净利润和研发投入情况 (单位: 百万元)	14
图 13: 成都先导自研管线	15

表格目录

表 1: Praecis 和 Nuevolution 收购事件信息	4
表 2: 创新药物先导化合物筛选技术特点对比	6
表 3: DEL 领域主要企业情况梳理	7
表 4: 成都先导报告期内重大销售合同 (截止 2019 年 3 月 31 日)	8
表 5: DEL 领域主要企业经营模式及客户分析	11
表 6: 高溢价服务变现、传统服务变现和产品变现模式对比	12

分析师简介

孙建，博士，医药行业首席分析师，毕业于北京大学医学部生药学，6年医药行研从业经验，2019年1月加入民生证券。

分析师承诺

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

评级说明

公司评级标准	投资评级	说明
以报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅为基准。	推荐	分析师预测未来股价涨幅 15%以上
	谨慎推荐	分析师预测未来股价涨幅 5%~15%之间
	中性	分析师预测未来股价涨幅-5%~5%之间
	回避	分析师预测未来股价跌幅 5%以上
行业评级标准		
以报告发布日后的 12 个月内行业指数的涨跌幅为基准。	推荐	分析师预测未来行业指数涨幅 5%以上
	中性	分析师预测未来行业指数涨幅-5%~5%之间
	回避	分析师预测未来行业指数跌幅 5%以上

民生证券研究院：

北京：北京市东城区建国门内大街28号民生金融中心A座17层； 100005

上海：上海市浦东新区世纪大道1239号世纪大都会1201A-C单元； 200122

深圳：广东省深圳市深南东路 5016 号京基一百大厦 A 座 6701-01 单元； 518001

免责声明

本报告仅供民生证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，且预测方法及结果存在一定程度局限性。在不同时期，本公司可发出与本报告所刊载的意见、预测不一致的报告，但本公司没有义务和责任及时更新本报告所涉及的内容并通知客户。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户的投资建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。客户不应单纯依靠本报告所载的内容而取代个人的独立判断。本公司也不对因客户使用本报告而导致的任何可能的损失负任何责任。

本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

本公司在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或参与本报告所提及的公司的金融交易，亦可向有关公司提供或获取服务。本公司的一位或多位董事、高级职员或/和员工可能担任本报告所提及的公司的董事。

本公司及公司员工在当地法律允许的条件下可以向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务以及顾问、咨询业务在内的服务或业务支持。本公司可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

若本公司以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构独自为此发送行为负责。该机构的客户应联系该机构以交易本报告提及的证券或要求获悉更详细的信息。

未经本公司事先书面授权许可，任何机构或个人不得更改或以其他方式发送、传播本报告。本公司版权所有并保留一切权利。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为本公司的商标、服务标识及标记。