

泽璟——核心氙代技术，在研管线丰富

——医药生物行业科创板专题报告之五

强于大市（维持）

日期：2019年11月27日

行业核心观点：

泽璟生物成立于2009年，凭借多年的新药研发经验，公司成功建立了两大核心技术平台，即精准小分子药物研发及产业化平台和复杂重组蛋白新药研发及产业化平台。依托这两个技术平台，公司开发了丰富的小分子新药与重组蛋白新药的产品管线，公司在研产品管线共计拥有11个主要在研品种的29项在研项目，其中包括核心品种多纳非尼在内的4个品种已处在临床II/III期研究阶段、2个处于I期临床研究阶段、1个处于IND阶段、4个处于临床前研究阶段，预计未来两年内将陆续有多个品种申请NDA。

投资要点：

- 在研管线丰富，首个创新药NDA申请有望明年完成

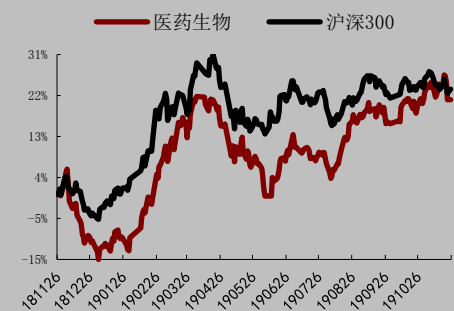
苏州泽璟生物2009年，凭借多年的新药研发经验，公司成功建立了两大核心技术平台，即精准小分子药物研发及产业化平台和复杂重组蛋白新药研发及产业化平台。依托这两个技术平台，公司开发了丰富的小分子新药与重组蛋白新药的产品管线，覆盖肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、鼻咽癌、骨髓增殖性疾病等多种癌症和血液肿瘤以及出血、肝胆疾病等多个治疗领域。目前公司在研产品管线共计拥有11个主要在研品种的29项在研项目，其中包括核心品种多纳非尼在内的4个品种已处在临床II/III期研究阶段、2个处于I期临床研究阶段、1个处于IND阶段、4个处于临床前研究阶段。其中多纳非尼一线治疗晚期肝细胞癌的III期临床试验预计将于19年底或2020年一季度完成并提交NDA申请，同时多纳非尼另一个适应症——三线治疗晚期结直肠癌的III期临床试验预计将于2020年完成并提交上市申请。

- 拟采用第5套标准上市，募集资金主要投向新药研发

泽璟本次申请科创板上市，是目前首家采用科创板上市第5套标准——申请企业市值不低于40亿元，其中医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验。本次公司IPO拟募集资金23.84亿元，其中14.59亿元拟投入新药研发项目，4.25亿元投入新药研发生产中心二期工程建设项目，其余5亿元全部划归营运及发展储备资金。

- 风险因素：新药研发失败的风险、创新药上市后销量不及预期的风险。

医药生物行业相对沪深300指数表



数据来源：WIND，万联证券研究所

数据截止日期：2019年11月25日

相关研究

万联证券研究所 20191125_行业周观点_AAA_医药生物行业周观点(11/18-11/24)

分析师：姚文

执业证书编号：S0270518090002

电话：02160883489

邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

目录

1、核心氘代研发技术，在研品种丰富	3
1.1 公司基本情况及在研品种介绍	3
1.1.1 泽璟生物介绍	3
1.1.2 公司管理团队	4
1.1.3 公司股权结构	4
1.2 公司财务状况	5
1.3 氘代药—全球新药研发的热点领域	5
1.4 多纳非尼—肝细胞癌领域潜在重磅品种	6
1.4.1 肝细胞癌—国内高发癌种，现有一线可选药物有限	7
1.4.2 结直肠癌—多纳非尼另一核心适应症，处于三期临床阶段	9
1.5 杰克替尼——国内仅有治疗中高危 MF 的 2 期临床药物	10
1.6 奥卡替尼——针对 ALK/ROS1 突变的小分子靶向药	11
1.7 外用重组人凝血酶	12
1.8 充分利用行业外包研发资源，推进研发进度	13
2.0 本次募集资金使用规划	14
图表 1：公司研发管线（截止 2019.10）	3
图表 2：公司管理团队介绍	4
图表 3：公司股权结构图	4
图表 4：2016-2019H1 公司营业收入（万）	5
图表 5：2016-2019H1 公司净利润（亿）	5
图表 6：2016-2019H1 公司经营活动现金流净额（亿）	5
图表 7：2016-2019H1 公司研发投入（亿）	5
图表 8：索拉非尼分子结构式	6
图表 9：多纳非尼分子结构式	6
图表 10：多纳非尼治疗机制	7
图表 11：国内肝细胞癌新发病人数（万，2014-2023E）	7
图表 12：2014-2018 年索拉非尼全球销售额（亿欧元）	8
图表 13：国内晚期肝癌小分子靶向药物市场规模（亿）	8
图表 14：多纳非尼与索拉非尼、仑伐替尼（MOS）临床数据对比（月）	8
图表 15：国内结直肠癌新发病人数（万）	9
图表 16：当前常用的 CRC 靶向药物	9
图表 17：2014-2018 年瑞戈非尼全球销售额（亿欧元）	9
图表 18：中国骨髓纤维化患病人数（万）	10
图表 19：2013-2018 芦可替尼销售额（亿美元）	10
图表 20：2017-2030 国内骨髓靶向药市场规模（亿）	10
图表 21：杰克替尼临床开发时间轴	11
图表 22：NSCLC 驱动基因突变频率和治疗药物	11
图表 23：2015-2018 克唑替尼销售额（亿美元）	12
图表 24：2014-2018 色瑞替尼销售额（亿美元）	12
图表 25：中国外科手术局部用药市场份额（2018）	13
图表 26：2016-2019H1 公司研发外包支出占研发费用比重	13
图表 27：募集资金整体安排	14

1、核心氙代研发技术，在研品种丰富

1.1 公司基本情况及在研品种介绍

1.1.1 泽璟生物介绍

苏州泽璟生物制药股份有限公司成立于2009年，是一家由中美医药界管理和技术团队创办的中外合资企业，拥有美国Gensun生物制药公司、上海泽璟医药技术有限公司和苏州泽璟生物技术有限公司三个子公司。凭借多年的新药研发经验，公司成功建立了两大核心技术平台，即精准小分子药物研发及产业化平台和复杂重组蛋白新药研发及产业化平台。依托这两个技术平台，公司开发了丰富的小分子新药与重组蛋白新药的产品管线，覆盖肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、鼻咽癌、骨髓增殖性疾病等多种癌症和血液肿瘤以及出血、肝胆疾病等多个治疗领域。

截止到公司招股书签署日，公司在研产品管线共计拥有11个主要在研品种的29项在研项目，其中包括核心品种多纳非尼在内的4个品种已处在临床II/III期研究阶段、2个处于I期临床研究阶段、1个处于IND阶段、4个处于临床前研究阶段。其中多纳非尼一线治疗晚期肝细胞癌的III期临床试验进展最快，预计将于19年底或2020年一季度完成并提交NDA申请，同时多纳非尼另一个适应症——三线治疗晚期结直肠癌的III期临床试验预计将于2020年完成并提交上市申请。

图表1：公司研发管线（截止2019.10）

疾病种类	在研药品名称	技术来源	药物作用靶点	适应症	目前阶段			下一个重要里程碑事件及时间		
					临床前研发	IND申请	临床试验			
							I期		II期	III期
肿瘤	多纳非尼	自主研发	Raf、MEK、ERK；VEGFR、PDGFR	肝细胞癌	→			2019年申请NDA		
				结直肠癌	→			2020年申请NDA		
				甲状腺癌	→			2021年申请NDA		
				鼻咽癌 ¹	→			2020年完成Ib期临床试验		
	多纳非尼与抗PD-1单抗JS001联合治疗肿瘤	合作研发	Raf、MEK、ERK；VEGFR、PDGFR、PD-1	肝细胞癌	→			2019年启动I/II期临床试验		
肿瘤	多纳非尼与抗PD-L1单抗CS1001联合治疗肿瘤	合作研发	Raf、MEK、ERK；VEGFR、PDGFR、PD-L1	子宫内膜癌、肝胆肿瘤、头颈部肿瘤等	→			2019年申请IND，获得临床批件		
	多纳非尼与其他抗PD-1单抗联合治疗肿瘤	合作研发	Raf、MEK、ERK；VEGFR、PDGFR、PD-1	实体瘤	→			2019年申请IND，获得临床批件		
出血	外用重组人凝血酶	自主研发	Thrombin	外科手术渗血	→			2021年申请NDA		
肿瘤、免疫疾病	盐酸杰克替尼片	自主研发	JAK1/2/3	骨髓纤维化	→			2020年开展III期临床试验		
				移植抗宿主病	→			2019年申请IND，获得临床批件		
				重症斑秃	→			2019年申请IND，获得临床批件		
免疫疾病	盐酸杰克替尼乳膏	自主研发	JAK1/2/3	特发性肺纤维化	→			2019年申请IND，获得临床批件		
				轻中度斑秃	→			2019年申请IND，获得临床批件		
免疫疾病	注射用重组人促甲状腺激素	自主研发	TSH	轻中度特应性皮炎	→			2019年申请IND，获得临床批件		
				甲状腺癌的辅助诊断与辅助治疗	→			2020年完成I/II期临床试验		
肿瘤	奥卡替尼	自主研发	ALK、ROS1	ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌	→			2019年II期临床试验患者入组		
肿瘤	ZG005	自主研发	免疫双靶点	肿瘤	→			2020年申请IND，获得临床批件		
肿瘤	ZG006	自主研发	免疫双靶点	肿瘤	→			2020年申请IND，获得临床批件		
慢性肝病	ZG5266	自主研发	FXR	原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化	→			2019年申请IND，获得临床批件		
				非酒精性脂肪性肝炎	→			2019年申请IND，获得临床批件		
慢性肝病	ZG0588	自主研发	PPAR	原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化 ²	→			2020年完成向FDA的IND申请		
				非酒精性脂肪性肝炎	→			2020年申请IND，获得临床批件		
慢性肝病、肿瘤	ZG170607	自主研发	TLRS	乙型肝炎、肿瘤等	→			2021年申请IND，获得临床批件		

注1：本Ib期试验等同于II期试验。

注2：拟向美国FDA提交IND申请。

资料来源：公司招股书、万联证券

1.1.2 公司管理团队

泽璟生物的管理团队和技术团队在新药研发、临床研究、药品生产、质量控制和企业管理等领域有着丰富的经验。与此同时，团队对国内外医药市场有着敏锐的洞察力，并拥有成功的创业经验及新药研发的成功经验。

图表2：公司管理团队介绍

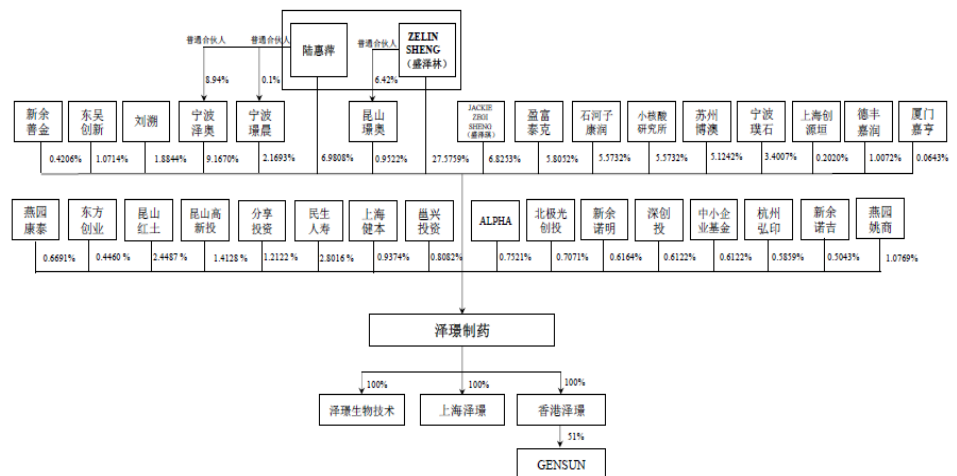
姓名	公司职务	主要经历
盛泽林	董事长、总经理	药理学博士、EMBA；曾任施贵宝公司高级研究员；上海赛金生物董事；上海奥纳医药执行董事；白鹭医药首席运营官；09年3月至今任公司董事长、总经理
陆惠萍	董事、常务副总经理	分子遗传学硕士，曾任第二军医大分子遗传学讲师；上海克隆生物副总工程师；上海赛金生物总经理助理；上海奥纳医药副总经理；上海蓝心医药副总经理；上海盟科医药副总经理；2010年1月起至今任公司董事、常务副总经理。
吴济生	董事、副总经理	医学硕士，曾任美国赛诺菲临床运营副总监；美国Auxillium高级项目管理总监；美国Graceway执行产品研发总监；方达医药高级副总裁、临床总经理等；16年7月起任公司首席医学官、副总经理。
吕彬华	副总经理	有机化学博士，曾任上海华理生物医药公司技术主管、历任白鹭生物医药技术公司高级研究员、研发副总监；2012年7月起至今历任泽璟公司化学执行总监、化学副总裁、副总经理。
黄刚	副总经理、财务负责人	高级会计师，拥有多年会计事务所从业经验，曾历任杭州泰格财务总监、投资总监；上海梅斯医药首席财务官；上海源耀生物财务总监；杭州和泽医药财务总监；目前担任公司副总经理、财务负责人。
高青平	副总经理、董事会秘书	制药工程学士、EMBA；曾任上海第一生化药业质量工程师；上海华源长富药业质量部主管；白鹭医药技术公司项目经理；目前担任公司副总经理、董事会秘书

资料来源：公司招股书、万联证券

1.1.3 公司股权结构

截止到公司招股书签署日，公司无绝对控股股东，其中最大单一股东为盛泽林，直接持有公司27.58%股权，此外还以普通合伙人身份持有昆山璟奥6.42%股权；股东陆惠萍直接持有公司6.98%股权，还以普通合伙人身份分别持有宁波泽奥、宁波璟晨8.94%、0.1%的股权。同时，盛泽林及陆惠萍为一致行动人和公司实控人。

图表3：公司股权结构图

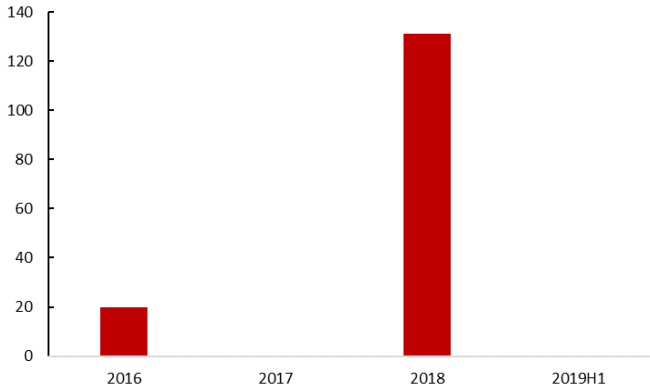


资料来源：公司招股书、万联证券

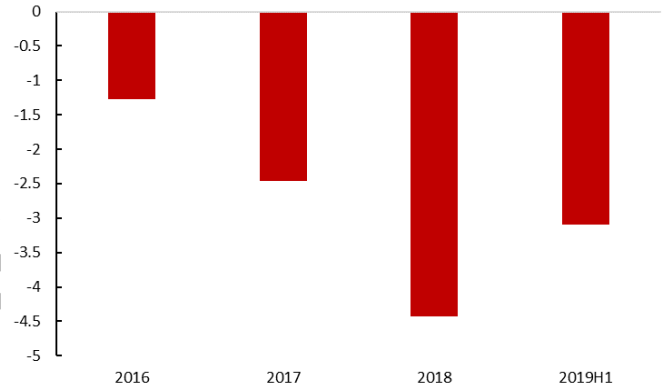
1.2 公司财务状况

截止招股书签署日，公司尚无商业化产品在外销售，基本无主营业务收入。2016年、2018年分别实现营收20万、131万。由于前期大量的研发支出及管理费用，近几年公司仍处于持续亏损状态：2016-2019H1，公司实现净利润分别为-1.28亿、-2.46亿、-4.43亿、-3.09亿。

图表4：2016-2019H1公司营业收入（万）



图表5：2016-2019H1公司净利润（亿）

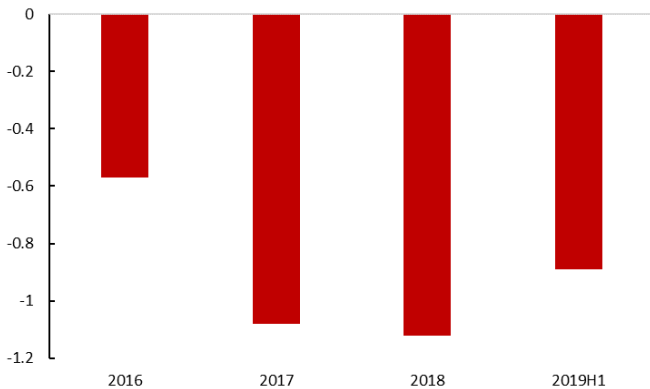


资料来源：公司招股书、万联证券

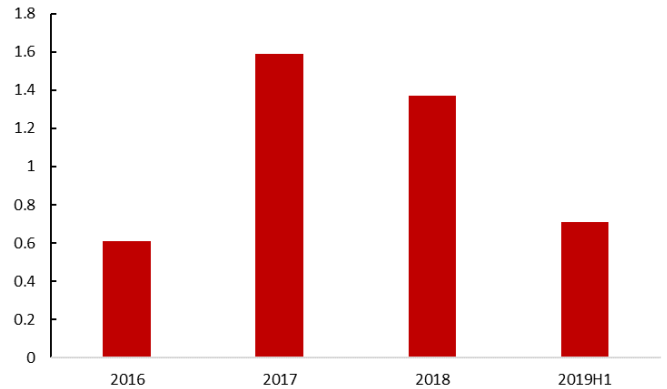
资料来源：公司招股书、万联证券

由于目前无产品上市从而产生商业化销售收入，同时公司需完成临床研究、监管审批、市场推广等经营活动，因此自成立以来，公司整体任务运营消耗了大量现金。预计未来一段时间仍将通过一系列资本市场股权融资（科创板上市等）募集运营所需资金。同时作为一家创新药研发企业，近几年公司保持了高强度的研发投入，以确保各项研发项目稳步推进。

图表6：2016-2019H1公司经营活动现金流净额（亿）



图表7：2016-2019H1公司研发投入（亿）



资料来源：公司招股书、万联证券

资料来源：公司招股书、万联证券

1.3 氘代药—全球新药研发的热点领域

氘代药物也称为重药、重氢药或含氘药，是把药物分子上处于特定代谢部位的一个或多个碳氢键(C-H)用碳氘键(C-D)替代所获得的药物，以延长药物代谢循环、减少有毒代谢物的产生和药物间的相互作用，从而降低给药剂量、提高安全性以及获得更佳的疗效。在药物分子上某特定代谢部位用氘取代氢会影响其代谢的现象早已被科学家们所认识，但直到近十多年才用于新药创制。目前，氘代药物正在成为新药研发的热点领域，已有多个氘代药物陆续进入临床试验阶段，其中全球首个氘代药物——氘代丁苯那嗪已于2017年正式获批上市。

氘代药物的发展趋势和应用可以归结为两大类：**1. 在已获得临床医学验证的药物分子中引入氘原子已获得更好的药物。**该类氘代药物的开发策略主要是分析和寻找已知药物中可能存在的缺点，如药物代谢不稳定、药物药动学相关参数不理想、药物间存在相互作用影响药物使用、药物代谢生成有毒性的代谢产物以及药物治疗安全窗口小等。通过在药物分子特定位点引入氘原子使得药物更加稳定从而克服或改善上述缺点，该类氘代药物开发是目前应用最广泛的氘代药物开发策略，目前已有相关新药上市和相当数量的氘代新药处在不同阶段临床试验中。**2. 在药物新分子中引入氘原子得到全新的化学实体。**该类氘代药物开发策略主要是在药物分子筛选阶段将氘取代作为药物发现的手段或先导药物优化的手段之一。目前已有多家制药企业通过该策略获得了氘代药物新分子实体，如BMS、福泰等公司目前均有在研氘代新药处于不同临床研究阶段。

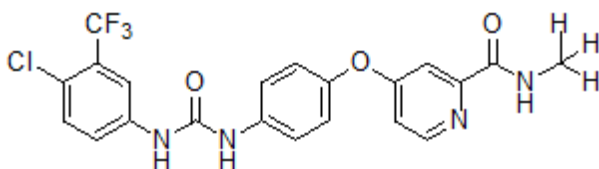
泽璟生物的核心技术之一为氘代技术，该技术目前已被广泛应用于药物的研发当中，包括多纳非尼、杰克替尼以及奥卡替尼等小分子在研新药。通过两大核心技术平台，自主建立氘代药物设计、筛选、合成、临床前评价、临床评价、CMC、药品注册等完整技术体系。相较于耗时长、投入高及成功率低的传统新药研发特点，公司利用以氘代为核心基础的药物稳定技术开发新药具有显著优势：**1. 氘代药物具有与非氘代母药非常相似的物理化学特性；2. 同剂量下氘代药物比非氘代母药拥有更高的血浆药物暴露量；3. 延长药物作用时间，降低给药频次，提高患者对药物的依从性；4. 减少毒性代谢物的产生，提高药物的安全性；5. 降低药物开发的风险和周期，提高药物开发的成功率。**

1.4 多纳非尼—肝细胞癌领域潜在重磅品种

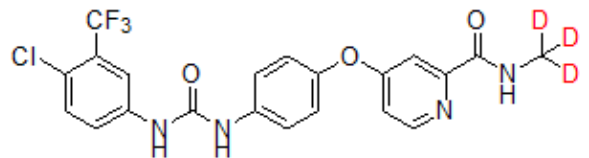
目前公司临床研发进展最快的是多纳非尼治疗晚期肝细胞癌的适应症，多纳非尼是小分子靶向1类新药，具有多重抗肿瘤机制，对多种晚期恶性肿瘤均具有显著的治疗效果。目前，该药正处在一线治疗晚期肝细胞癌、三线治疗晚期结直肠癌和一线治疗晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的3期临床试验；治疗晚期鼻咽癌和晚期复发性急性髓系白血病的1b、1期临床试验也在进行中。已完成的多个1期和2期临床试验结果显示：在多种晚期肿瘤适应症中，多纳非尼显示出确切的治疗效果和良好的安全性。

作用机理上：多纳非尼既可通过抑制血管内皮生长因子受体（VEGFR）和血小板源性生长因子受体（PDGFR）等多种络氨酸激酶受体的活性，阻断肿瘤血管生成，又可通过阻断丝氨酸-苏氨酸激酶信号传导通路直接抑制肿瘤细胞增殖，从而发挥双重抑制、

图表8：索拉非尼分子结构式



图表9：多纳非尼分子结构式

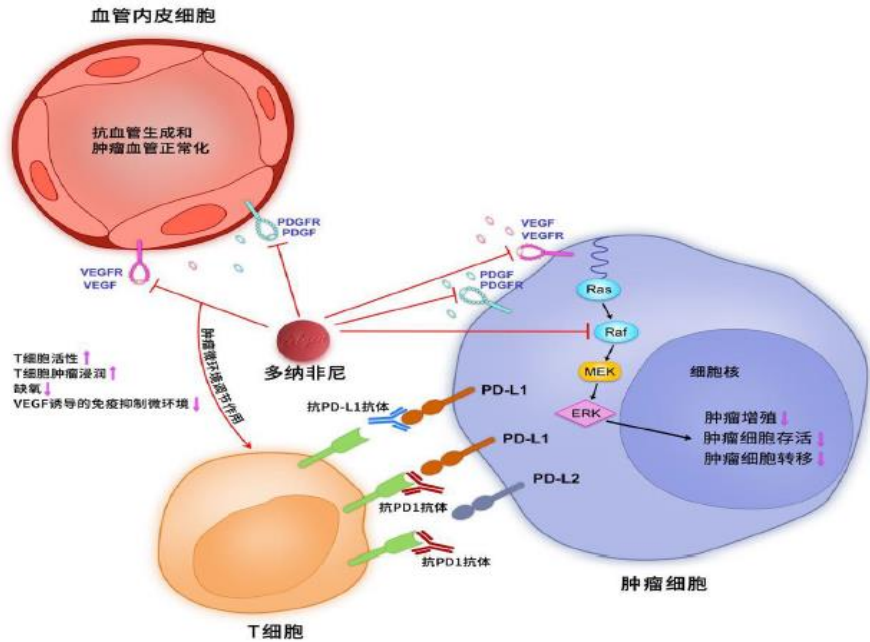


资料来源：公开资料、万联证券

资料来源：公开资料、万联证券

多靶点阻断的抗肿瘤作用。此外，多纳非尼的作用机制使其可通过多条通路改善肿瘤细胞免疫微环境，从而降低对抗PD-1/PD-L1抗体的耐药性，产生对肿瘤治疗的协同作用，增强疗效。

图表10：多纳非尼治疗机制

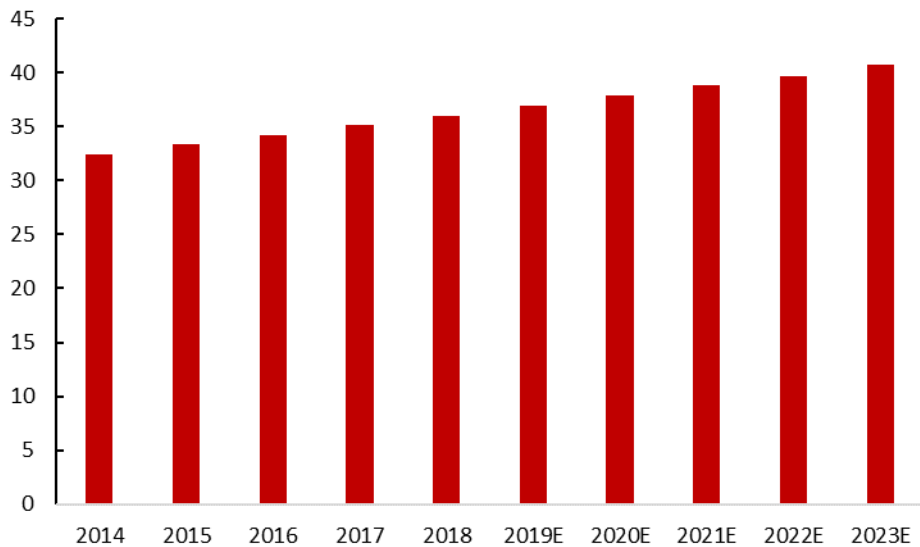


资料来源：公司招股书、万联证券

1.4.1 肝癌—国内高发癌种，现有一线可选药物有限

肝癌是中国第四大癌种，也是中国特有的高发癌种，根据国家肿瘤登记中心统计，2018年国内肝癌新发病例数为40万例，占全球肝癌新发病例数的48%，其中肝细胞癌(HCC)是肝癌的主要亚型，大约占到所有肝癌患者的90%，在2018年新发病例数达到36万例。预计未来几年新发病人数仍将以年均2.5%速度增加，到2023年国内肝细胞癌发病人数将达到40万人左右。

图表11：国内肝细胞癌新发病人数（万，2014-2023E）

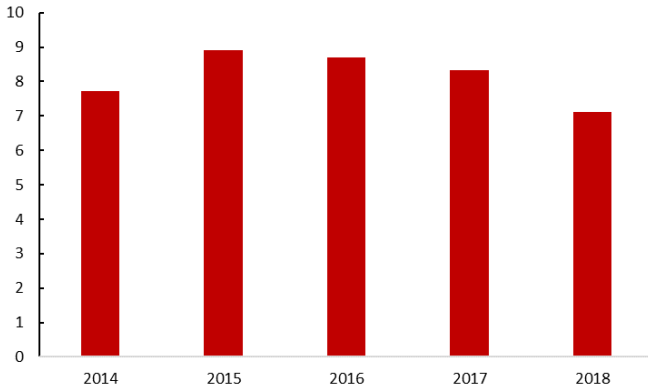


资料来源：公司招股书、万联证券

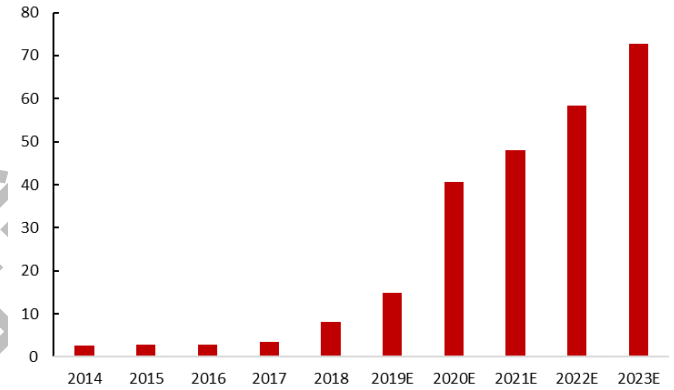
目前肝细胞癌的标准治疗方案主要有手术、介入治疗、化疗及分子靶向药物治疗，其中对于晚期及终末期的肝细胞癌患者，仅可以从化疗及分子靶向药物治疗中获益。同时肝细胞癌是一种化疗相对不敏感的癌种，相比化疗，小分子靶向药物在肝细胞癌治

疗上展现了更好的安全性和有效性。目前全球共有两款获批的小分子靶向药用于晚期肝癌的一线治疗，分别是拜耳的索拉非尼以及卫材的仑伐替尼，其中索拉非尼于2008年在国内获批上市（肝癌适应症），仑伐替尼于2018年在国内获批上市；2018年索拉非尼全球销售额为7.12亿欧元，其中中国区市场销售7.1亿元；仑伐替尼2018年全球销售额为4.7亿美元，中国区销售额1亿元。与此同时，随着索拉非尼2017年通过医保价格谈判纳入医保后，药品销售量及患者人群覆盖率得到快速提升。未来随着更多肝癌靶向药物及相关疗法获批，国内肝癌靶向药市场规模有望快速扩容，预计到2023年，国内晚期肝癌靶向药物市场规模有望达到70亿元以上。

图表12：2014-2018年索拉非尼全球销售额（亿欧元）



图表13：国内晚期肝癌小分子靶向药物市场规模（亿）

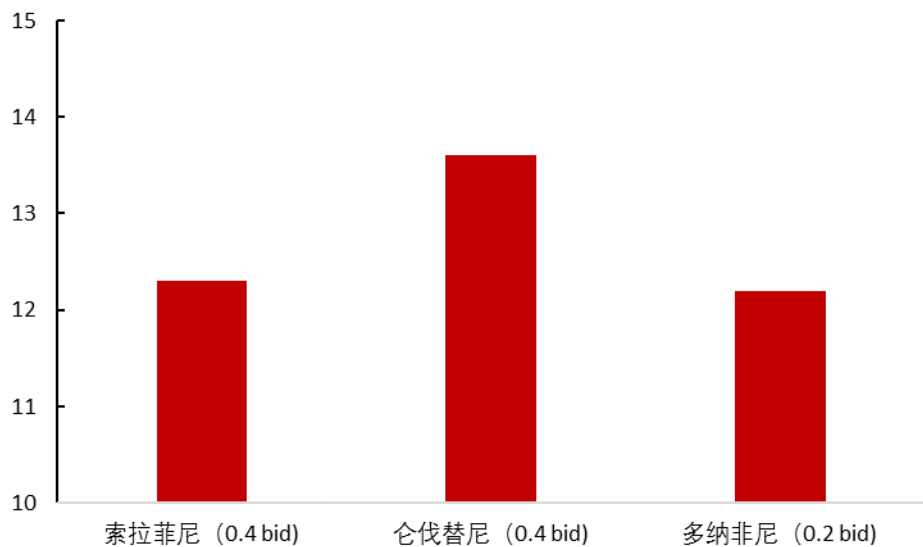


资料来源：拜耳财报、万联证券

资料来源：公司招股书

多纳非尼是目前国内唯一即将完成3期临床试验的一线治疗晚期肝癌的国产靶向分子新药，并获得新药特殊审评资格。预计于19年度或2020年初完成3期临床并于2020年1季度提交NDA，有望成为治疗晚期肝癌同类更佳的药物。作为索拉非尼的氙代改进新药，目前多纳非尼治疗晚期肝癌的用量（0.2g bid）为索拉非尼疗效剂量（0.4g bid）的一半，现有研究数据显示参与临床试验患者对多纳非尼有着更好的耐受性和依从性，且副作用较小。同时多纳非尼具有广谱抗肿瘤效果以及良好的安全性，具有显著的调节肿瘤免疫微环境的作用，使其具有与肿瘤免疫药物（I/O）联合治疗的潜力，进一步提升肿瘤治疗的疗效。目前泽璟生物已经和拥有抗PD-1/PD-L1抗体产品的制药企业形成战略合作，正在启动多项联合治疗临床研究，适应症包括晚期肝癌、子宫内膜癌、头颈癌等实体肿瘤。

图表14：多纳非尼与索拉非尼、仑伐替尼（mOS）临床数据对比（月）

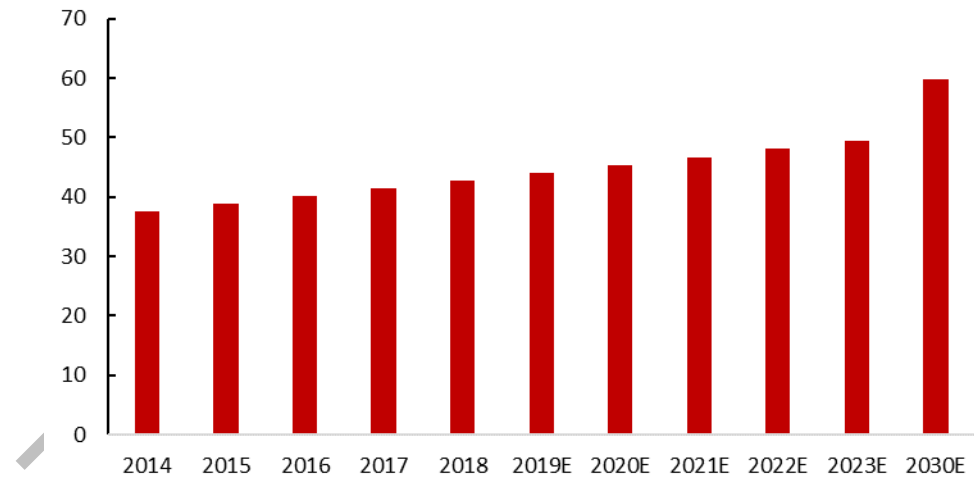


资料来源：公司招股书、万联证券

1.4.2 结直肠癌—多纳非尼另一核心适应症，处于三期临床阶段

结直肠癌是结肠癌和直肠癌的统称，指的是发生于结肠或直肠粘膜上皮的恶性肿瘤，由于二者的发病机理、诊疗原则相似，医学上往往将其合并统称为结直肠癌。结直肠癌是较常见的胃肠道恶性肿瘤，在世界范围内其发病率和死亡率均位于前五位，仅2018年新发病人数达到近200万，而致死人数将近90万人。近几年国内结直肠癌新发病例数呈增长趋势，2014年到2018年，结直肠癌的发病患者从37.6万增长至42.7万人，年复合增长率为3.2%。预计到2023年，中国的结直肠癌的新发病例数将增长到49.5万，并在2030年进一步增长至60万人。

图表15：国内结直肠癌新发病人数（万）



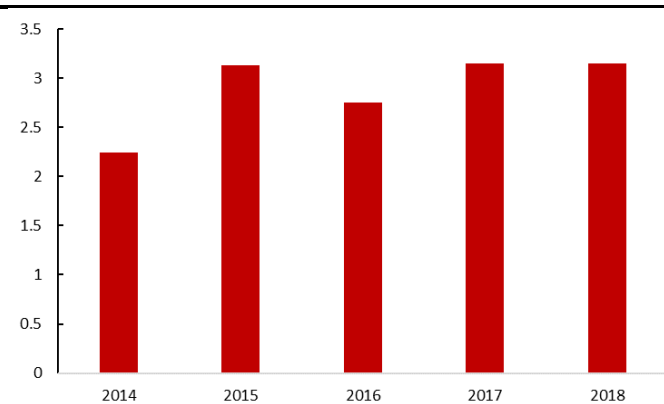
资料来源：公司招股书、万联证券

目前结直肠癌的主要治疗手段包括手术、放化疗及药物靶向治疗。2004年首个靶向药物单克隆抗体——贝伐单抗(Bevacizumab)，能够抑制新血管形成而抑制癌细胞生长，获得美国FDA批准以应用于晚期结直肠癌患者的临床治疗。近些年中，陆续出现了许多靶向药物用于晚期结直肠癌治疗，其中包括抑制EGFR受体活性抗体：西妥昔单抗(Cetuximab)，帕尼单抗(Panitumumab)；抑制VEGF受体活性抗体：雷莫芦单抗、阿柏西普等；以及小分子酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼(Regorafenib)等。这些靶向药物在临床上的推广，使得晚期结直肠癌生存期从15个月显著提高到30个月，并且毒副作用相较于化疗要小很多。

图表16：当前常用的CRC靶向药物

优先级	用药条件	药企	作用机理
一线药物	贝伐单抗	罗氏	Anti-VEGF
	西妥昔单抗	默克/BMS	Anti-EGFR
	帕尼单抗	安进	Anti-EGFR
二线药物	雷莫芦单抗	礼来	Anti-VEGF-2
	阿柏西普	赛诺菲	Anti-VEGF
三线药物	瑞戈非尼	拜耳	TKI

图表17：2014-2018年瑞戈非尼全球销售额（亿欧元）



资料来源：新浪医药、万联证券

资料来源：拜耳财报、万联证券

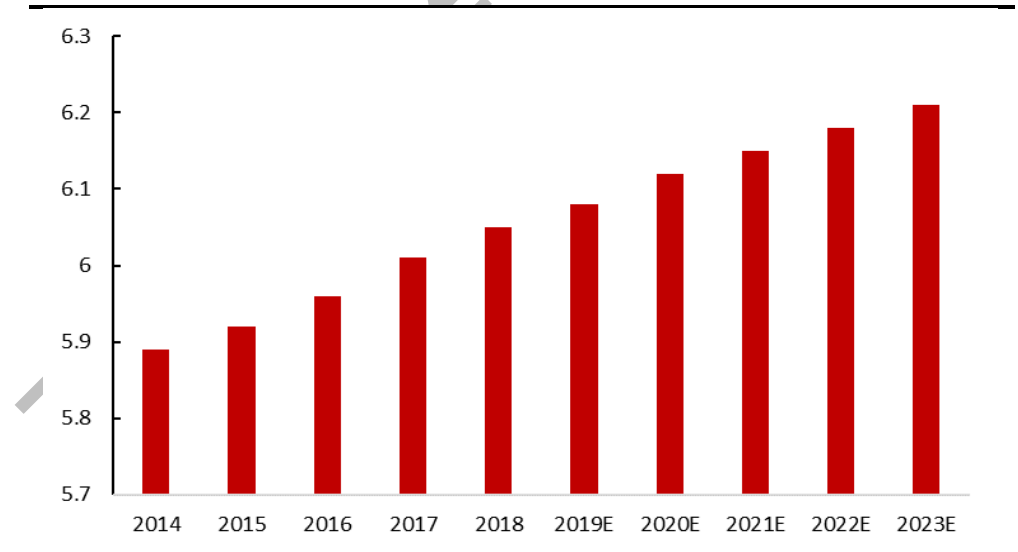
泽璟的多纳非尼治疗结直肠癌适应症于2012年获得临床批件，2016年12月首例三期临床病人入组，三期临床为随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验，共计入住患者536

例(计划入组510例),主要目的是评价多纳非尼治疗晚期结直肠癌的有效性。次要目的是考察多纳非尼在晚期结直肠癌患者中的安全性和耐受性。目前该三期临床试验正在进行中,预计2020年下半年申请NDA。

1.5 杰克替尼——国内仅有治疗中高危MF的2期临床药物

骨髓纤维化(MF)简称髓纤。是一种由于骨髓造血组织中胶原增生,其纤维组织严重地影响造血功能所引起的一种骨髓增生性疾病,原发性髓纤又称“骨髓硬化症”、“原因不明的髓样化生”。本病具有不同程度的骨髓纤维组织增生,以及主要发生在脾、其次在肝和淋巴结内的髓外造血,典型的临床表现为幼红细胞及幼粒细胞性贫血,并有较多的泪滴状红细胞,骨髓穿刺常出现干抽,脾常明显肿大,并具有不同程度的骨质硬化。骨髓纤维化是一种罕见病,2014-2018年,中国骨髓纤维化患病人数由5.9万人增长至约6.1万人,年复合增长率0.6%。预计到2023年,患病人数将增长至6.2万人。

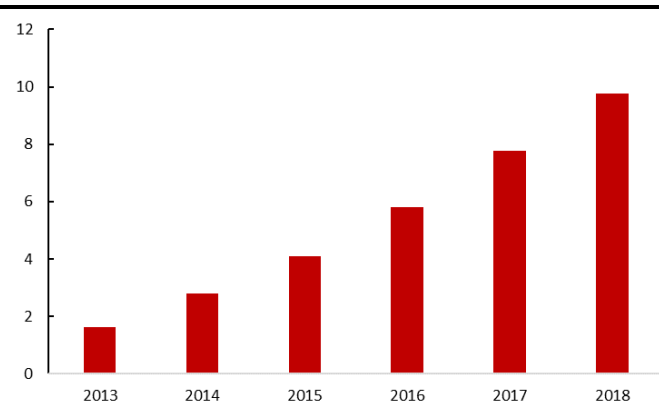
图表18: 中国骨髓纤维化患病人数(万)



资料来源: 公司招股书、万联证券

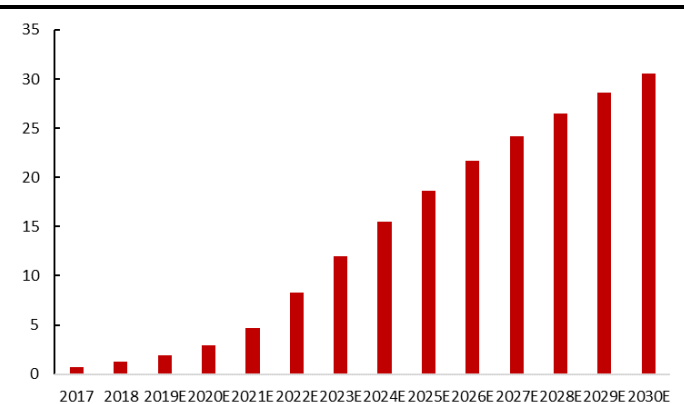
目前,全球针对骨髓纤维化只有诺华的芦可替尼正式获批,同时芦可替尼于2017年在华获批上市,2017-2018年,国内骨髓纤维化市场规模分别为0.7亿、1.3亿,预计后续受医保覆盖面扩大、政策对罕见病药物的支持以及居民支付能力的提升等影响,国内骨髓纤维化靶向药市场规模将保持稳定增长,预计到2030年,国内骨髓纤维化整体市场规模有望达到30亿,临床可惠及人口渗透率将达到30.7%。

图表19: 2013-2018芦可替尼销售额(亿美元)



资料来源: 诺华财报、万联证券

图表20: 2017-2030国内骨髓靶向药市场规模(亿)

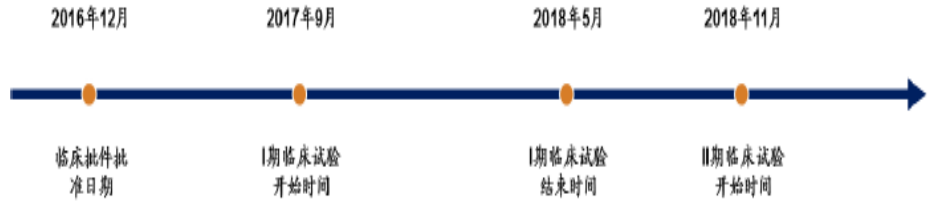


资料来源: 公司招股书、万联证券

盐酸杰克替尼片是公司核心在研品种之一, JAK激酶小分子抑制剂, 为公司自主研发的靶向小分子1类新药, 目前公司正在进行盐酸杰克替尼片治疗中高危骨髓纤维化的

2期临床，包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症骨髓纤维化或原发性血小板增多症骨髓纤维化的临床研究。通过已完成的临床前及临床研究显示：在治疗中高危骨髓纤维化中，杰克替尼显示出确切的治疗效果，良好的安全性以及降低贫血副作用的潜力，同时也是目前国内仅有的处在治疗中高危骨髓纤维化的2期临床药物。

图表21：杰克替尼临床开发时间轴



资料来源：公司招股书、万联证券

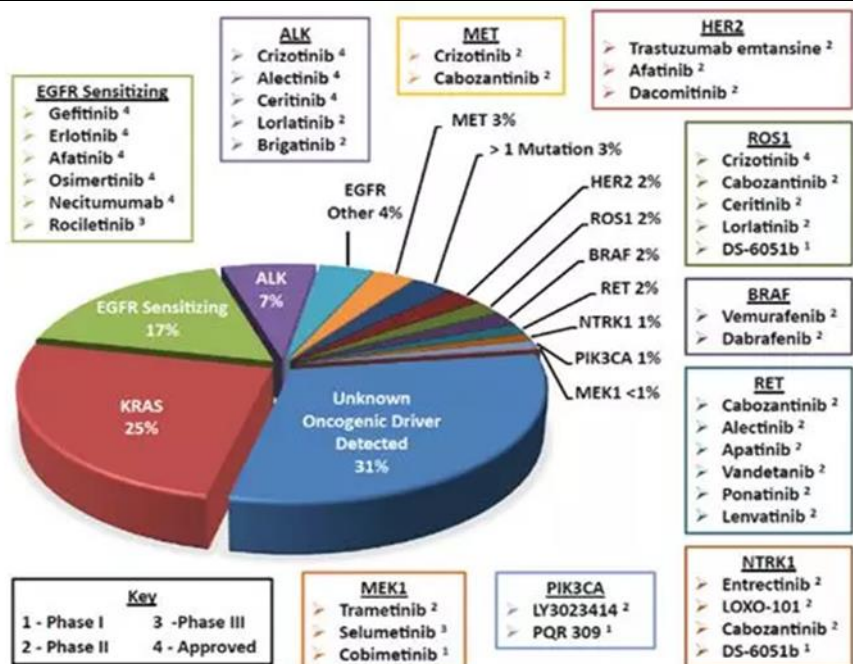
后续将基于2期临床结果，泽璟将与CDE探讨盐酸杰克替尼有条件上市的批准路径，同时公司还计划开展杰克替尼片治疗芦可替尼不可耐受的骨髓纤维化的2期临床试验。

1.6 奥卡替尼——针对ALK/ROS1突变的小分子靶向药

非小细胞肺癌是除小细胞肺癌外所有肺癌组织分型的总称，约占肺癌总数的85%以上。包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌。根据国家癌症中心发布的统计数据，2015年我国新发肺癌病例78.7万人，经过年龄标准化的肺癌年发病率约为35.96/10万人。通常恶性肿瘤的流行病学统计报告中不会披露每种特定病理分型的肿瘤发病率数据，需要根据特定病理分型的参考比例来推算。非小细胞肺癌约占总体肺癌患者的85%，据此推算2015年我国新发非小细胞肺癌病例66.90万人，经过年龄标准化的年发病率约30.57/10万人。目前主流治疗手段包括靶向药物、免疫药物以及化疗三种。

目前，多种基因突变与表达异常等分子机制也被证实与NSCLC发病相关，根据驱动基因突变而设计的药物即靶向药物。根据驱动基因和作用方式的不同，靶向药物一般又包括表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂EGFR-TKIs、间变淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂、抗血管生成单抗药物。

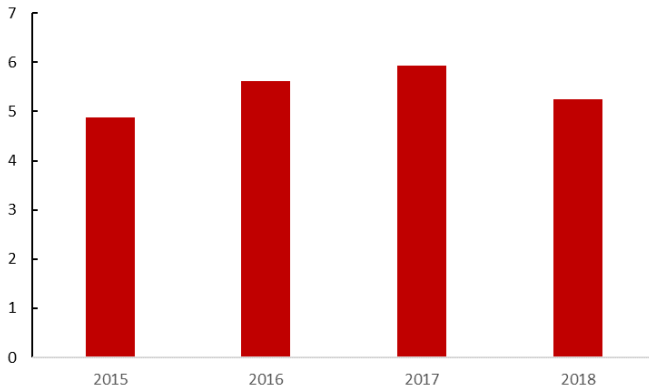
图表22：NSCLC驱动基因突变频率和治疗药物



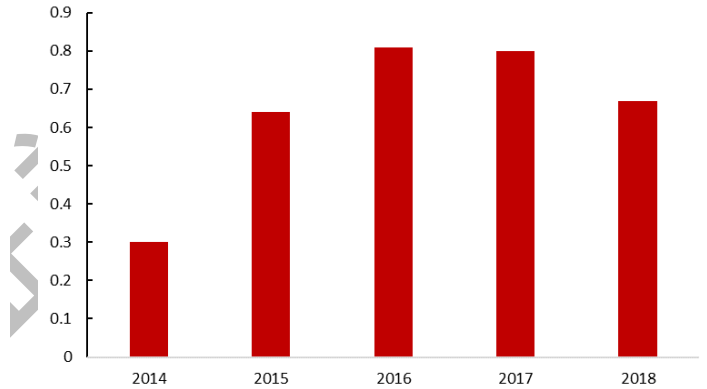
资料来源：药渡、万联证券

在所有NSCLC患者中，ALK/ROS1阳性的患者占到5%以上，ALK/ROS1的小分子靶向抑制剂为该类药物带来了明显的生存收益。目前针对ALK突变的靶向药物有：一代靶向药克唑替尼，二代靶向药包括色瑞替尼、艾乐替尼、布吉替尼以及三代的靶向药物劳拉替尼等，同时已有几款ALK/ROS1抑制剂在国内获批上市：其中一代ALK/ROS1抑制剂克唑替尼已通过医保价格谈判纳入国家医保，色瑞替尼也于2018年在国内获批上市。根据咨询机构沙利文的研究报告：中国ALK/ROS1抑制剂市场渗透率已由2017年的0.7%增长至2018年的3.1%，而同年美国市场ALK/ROS1抑制剂市场渗透率为31.5%，巨大的临床生存获益以及相对滞后的市场开发培育为国内ALK/ROS1抑制剂市场带来了巨大的增长空间。

图表23：2015-2018克唑替尼销售额（亿美元）



图表24：2014-2018色瑞替尼销售额（亿美元）



资料来源：辉瑞财报、万联证券

资料来源：药智网、万联证券

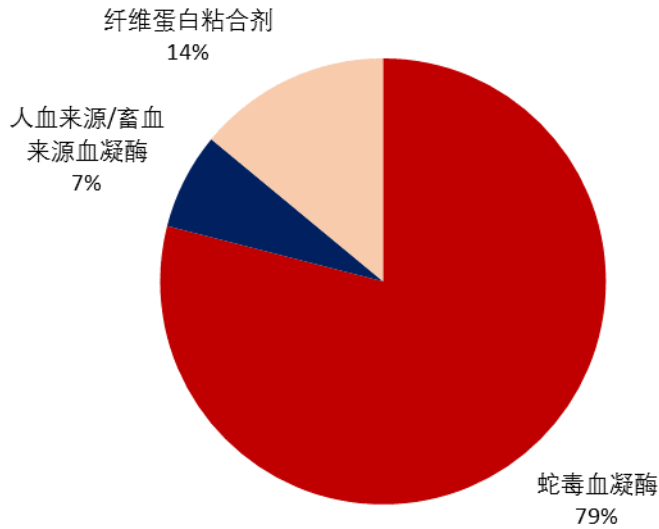
公司正在开发的奥卡替尼是选择性间变性淋巴瘤激酶（ALK）和原癌基因酪氨酸激酶ROS1抑制剂类小分子新药，目标适应症为ALK或ROS1突变阳性的非小细胞肺癌的一线 and 二线治疗。公司的奥卡替尼具有全球自主知识产权，临床前和现有临床研究表明：奥卡替尼可能成为治疗ALK/ROS1阳性NSCLC最佳药物的潜力，临床前体内药效学研究显示：与第一代ALK/ROS1抑制剂克唑替尼相比，奥卡替尼具有更好的疗效，以及可以克服克唑替尼耐药性；与第二代ALK/ROS1抑制剂色瑞替尼相比，在包括人源肿瘤模型（PDX）在内的多个药效模型中均显示奥卡替尼的优效性。

1.7外用重组人凝血酶

重组人凝血酶（CHO细胞）是公司自主研发核心品种，该品种于2017年1月收到了国家食品药品监督管理总局颁发的《药物临床试验批件》，获准进入I/II/III期临床研究。同时也是公司第一个进入临床试验的重组蛋白质新药，首个开发的临床适应症为外科手术止血。重组人凝血酶是一种高度特异性人丝氨酸蛋白酶，当外用于出血部位时，促进止血并局部起效。凝血酶可以有效地活化血小板和催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白，这些是血液凝块形成的必要步骤。外用凝血酶可以在手术中直接作用于出血的伤口，从而达到止血的目的。

目前外科手术出血局部用药市场由多个种类的药物构成，包括蛇毒凝血酶、人血来源/畜血来源凝血酶以及纤维蛋白粘合剂等。蛇毒凝血酶一直都是外科手术止血用药市场的最主要参与者，据沙利文研究咨询报告：2018年国内蛇毒凝血酶市场销售额为57.7亿元，市场份额79.1%，蛇毒凝血酶的平均每台手术用药花费为200元左右。人血来源/畜血来源凝血酶销售额共计5.3亿元，市场份额7.3%；人血来源/畜血来源凝血酶的平均每台手术用药花费为250元左右。纤维蛋白粘合剂也称凝血胶产品，是止血市场的新兴产品类型。2018年凝血胶产品的销售额共计10亿元，市场份额13.6%；纤维蛋白粘合剂的平均每台手术用药花费为1500元左右。由于人血来源/畜血来源凝血酶等止血产品除疗效低下外，也无法免除所伴随的传染性疾病风险以及与此关联的免疫原性，而纤维蛋白类产品可以消除安全风险，大大提高疗效和降低生产成本，未来市场前景较好。

图表25：中国外科手术局部用药市场份额（2018）



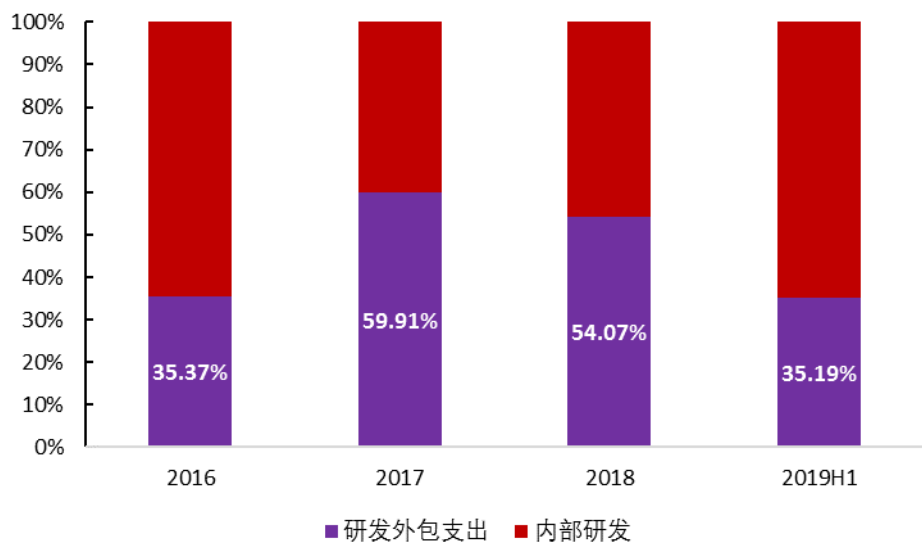
资料来源：公司招股书、万联证券

目前，全球只有一家重组凝血酶产品上市：美国FDA2008年批准了首个采用重组DNA技术生产的凝血溶液制剂Recothrom，用于手术后小血管出血止血。与牛凝血酶相比，Recothrom产品具有相似的功效，但可以减少抗体的生成。该产品系从中华仓鼠卵巢细胞制取，通过基因修饰获得的人凝血酶。目前公司的开发的重组人凝血酶正处在III期临床研究，已完成的I/II期临床研究结果显示该品种具有较好的安全性和止血效果。

1.8 充分利用行业外包研发资源，推进研发进度

公司作为典型创新药研发企业，采取了内部研发与外包服务相结合的模式：研究外包范围包括临床前评价、生物分析以及临床试验研究服务；与此同时，对于化学原料药的生产，公司目前采取了MAH模式，与拥有GMP生产资质的原料药生产商合作完成原料药的上市前研究及未来的商业化生产。

图表26：2016-2019H1公司研发外包支出占研发费用比重



资料来源：公司招股书、万联证券

2.0 本次募集资金使用规划

公司本次申请科创板上市，拟公开发行不超过6000万股普通股，拟募集资金不超过23.84亿元，募集资金主要用于公司主营业务相关项目及主营业务发展所需运营资金。

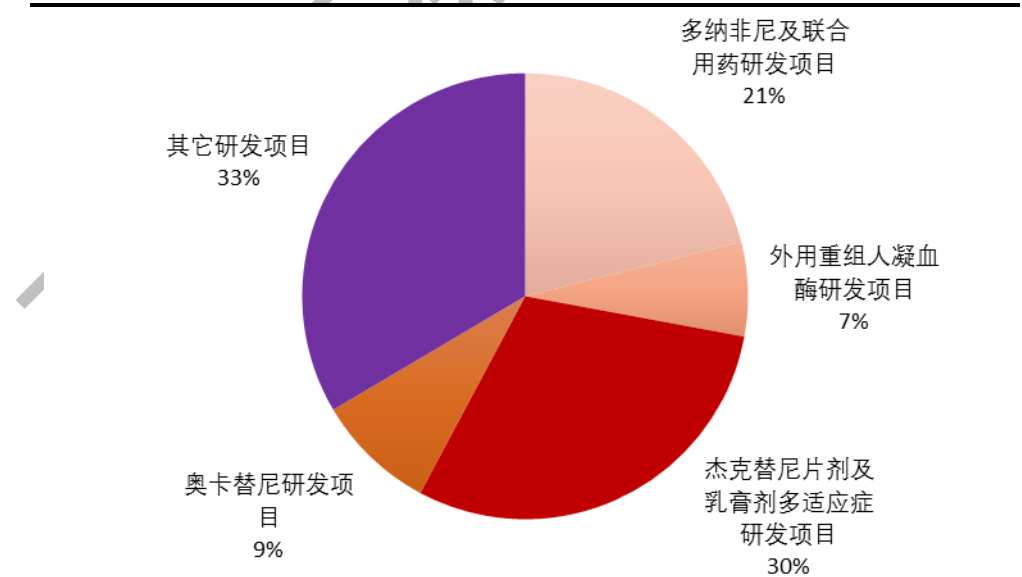
图表27：募集资金整体安排

序号	项目名称	总投资额	拟投入募集资金金额	建设期
1	新药研发项目	14.59亿	14.59亿	5年
2	新药研发生产中心2期工程建设项目	4.25亿	4.25亿	3年
3	运营及发展储备资金	5亿	5亿	
合计		23.84亿	23.84亿	

资料来源：公司招股书、万联证券

其中公司新药研发项目涉及肿瘤、出血及血液疾病、肝胆疾病、免疫性疾病等领域，根据目前计划及测算，新药研发项目各具体项目资金安排如下：

图表28：新药研发项目募集资金安排



资料来源：招股说明书、万联证券

风险因素：

新药研发失败的风险、创新药上市后销量不及预期的风险。

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；

同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；

弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；

增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；

观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅-5%至5%；

卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。

基准指数：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

免责声明

本报告仅供万联证券股份有限公司（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。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其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，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦

北京 西城区平安里西大街28号中海国际中心

深圳 福田区深南大道2007号金地中心

广州 天河区珠江东路11号高德置地广场