

Q4 窗口期，看好新冠口服药物及其 CDMO 投资机遇

投资逻辑

- 海外新冠疫情反复，各地疫苗接种率差异大，变异毒株流行，对治疗性药物需求较大。目前，全球每日新增病例数量仍保持十万级水平，每日死亡人数保持在数千人水平。尽管近期疫苗接种率迅速上升，但不同国家和地区接种率差异大，低收入国家仅有 2.3% 人口接种，仍然有大量人口暴露在新冠疫情的危险下。另一方面，新冠变异株仍然是一个挑战。2021 年 9 月以来，全球范围内 Delta 毒株占比已经超过 90%，而在南美洲和非洲流行毒株呈现出一定的差异化，Gamma 毒株、Lambda 毒株、Mu 毒株、Eta 毒株均有一定占比。
- 新冠口服药物大多针对病毒 RNA 复制过程，对病毒变异敏感性低，具有广谱作用潜力。新冠治疗药物主要包括中和抗体和口服药物。中和抗体主要通过结合病毒表面蛋白，阻止病毒与宿主细胞表面受体结合。而小分子口服药物大多针对新冠病毒在宿主细胞内的 RNA 复制过程进行干扰或抑制。不同于病毒表面结构蛋白在不同变异株发生变异的可能性较高，病毒的 RNA 复制过程相对保守，不易发生突变，因此小分子口服药物对于病毒变异敏感性低，具有广谱作用潜力。此外，一些小分子还有抑制炎症的作用，有助于缓解重度患者的临床症状。
- Q4 新冠口服药物陆续披露临床数据，综合优势及前景广阔。10 月 1 日，默沙东公布了 Molnupiravir 的积极中期数据，在这项治疗非住院患者的全球多中心 III 期临床（MOVE-OUT 试验）中，Molnupiravir 降低了 50% 的住院/死亡率。基于这项数据，默沙东于 10 月 11 日向 FDA 提交了 EUA 申请。预计 2021 年第四季度，罗氏 AT-527、辉瑞 PF-07321332 和开拓药业的普克鲁胺都将披露全球多中心临床的最新数据。考虑到小分子口服药物的机理优势、便利性优势、成本优势、以及产能优势，预计口服药物将在新冠治疗中占有重要地位。
- 关注新冠相关 CDMO 放量潜力：①小分子口服新冠药物 CDMO 订单；②大分子领域，新冠疫苗和中和抗体等产品 CDMO 订单。

投资建议

- 建议重点关注：药明康德、凯莱英、九洲药业、天宇股份等 CDMO 企业；开拓药业等新冠药物开发企业。

风险提示

- 新药研发失败风险，疫情等因素导致新药临床开发进度低于预期风险，监管风险，核心技术人员流失风险，部分原材料海外供应风险，行业及竞争加剧导致原有产品放量不及预期风险等。

王班 分析师 SAC 执业编号：S1130520110002
(8621)60870953
wang_ban@gjzq.com.cn

内容目录

新冠疫情现状	4
新冠病毒增殖的各个环节是新冠药物作用的潜在靶点	6
新冠口服药物概况	7
重点新冠口服药物介绍	8
1. 默沙东/Ridgeback: Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801)	8
2. 罗氏/Atea: AT-527	12
3. 辉瑞: PF-07321332	15
4. 开拓药业: 普克鲁胺	17
5. 礼来: 巴瑞替尼	21
6. 日本富山/浙江海正: 法维拉韦	23
重点新冠口服药物疗效数据汇总	24
关注新冠相关 CDMO 放量潜力	26
小分子 CDMO	26
疫苗及中和抗体 CDMO	26
投资逻辑	28
投资建议	28
风险提示	28

图表目录

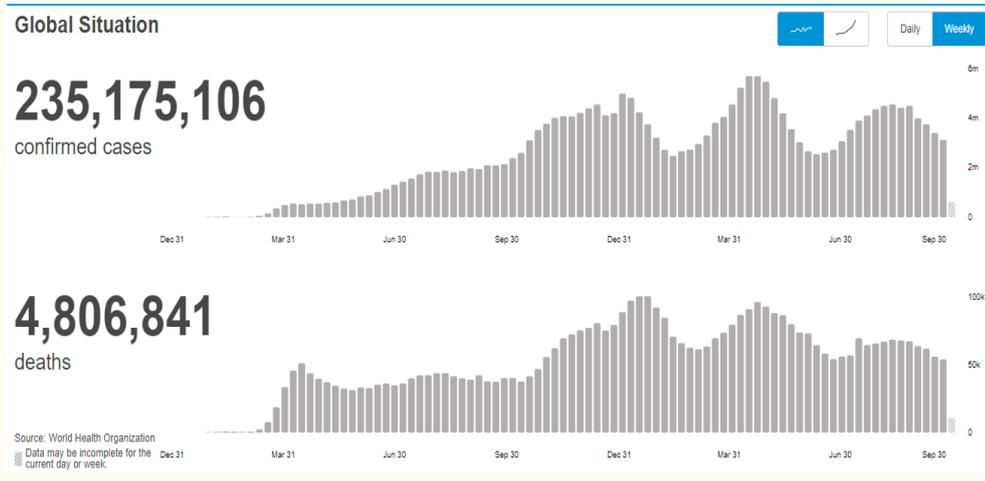
图表 1: 全球每周确诊病例及死亡病例统计（截至 2021 年 10 月 5 日）	4
图表 2: 部分国家新冠疫苗接种率（截至 2021 年 10 月 5 日）	4
图表 3: Delta 毒株成为全球范围内主导株型	5
图表 4: SARS-CoV-2 的生命周期及潜在治疗分子的作用方式	7
图表 5: 处于研发后期的新冠口服药物一览	8
图表 6: Molnupiravir 分子结构图	9
图表 7: Molnupiravir 诱导病毒 RNA 突变	10
图表 8: Molnupiravir 开展的主要临床试验一览	11
图表 9: Molnupiravir IIa 期临床试验结果	11
图表 10: Molnupiravir 印度临床试验一览	12
图表 11: nsp12 蛋白结构图	13
图表 12: AT-527 作用于 RdRp	13
图表 13: AT-527 临床试验一览	14
图表 14: AT-527 组和安慰剂组的患者 COVID-19 病毒清除率	15
图表 15: 3CL 蛋白酶将多蛋白切割成多种非结构蛋白	16
图表 16: PF-07321332 新冠临床试验一览	16
图表 17: PF-07321332 的临床前试验数据和临床 I 期 PK 数据	17

图表 18: AR-ACE2 / TMPRSS2 信号通路.....	17
图表 19: AR 拮抗剂作用机制.....	17
图表 20: AR 拮抗剂激活 Nrf2 通路抑制炎症因子产生.....	18
图表 21: AR 拮抗剂抑制细胞因子风暴的发生.....	18
图表 22: 普克鲁胺治疗新冠临床试验一览.....	18
图表 23: 普克鲁胺治疗巴西住院患者第 14 天有效性结果.....	19
图表 24: 普克鲁胺治疗巴西住院患者第 14 天有效性结果.....	19
图表 25: 普克鲁胺治疗巴西住院患者第 28 天安全性数据.....	19
图表 26: 普克鲁胺治疗巴西非住院男性患者第 30 天结果.....	20
图表 27: 普克鲁胺治疗巴西非住院女性患者中期数据.....	20
图表 28: 普克鲁胺在巴拉圭的真实世界数据.....	20
图表 29: 普克鲁胺进行中的国际多中心临床.....	21
图表 30: JAK 抑制剂巴瑞替尼对新冠病毒的作用机理.....	22
图表 31: 巴瑞替尼主要临床数据.....	23
图表 32: 巴瑞替尼治疗新冠临床试验一览.....	23
图表 33: 法维拉韦作用机制.....	23
图表 34: 法维拉韦现有临床数据总结.....	24
图表 35: 法维拉韦正在开展的临床试验一览.....	24
图表 36: 新冠口服药物及瑞德西韦临床有效性数据汇总.....	25
图表 37: 小分子创新药制造产业链示意图.....	26
图表 38: 药明生物新冠相关业务更新及展望.....	27

新冠疫情现状

- 全球新冠疫情反复，目前每周新增病例与每周死亡病例仍保持在较高水平。新冠疫情自 2020 年年中初步得到缓解后，又分别在 2020 年 10 月至 2021 年 1 月、2021 年 4 月至 5 月、2021 年 7 月至 8 月经历 3 次全球大规模爆发，整体呈现出无季节性与高传播性。至今，新冠每日新增病例数量仍保持十万级水平，每日死亡人数保持在数千人水平。

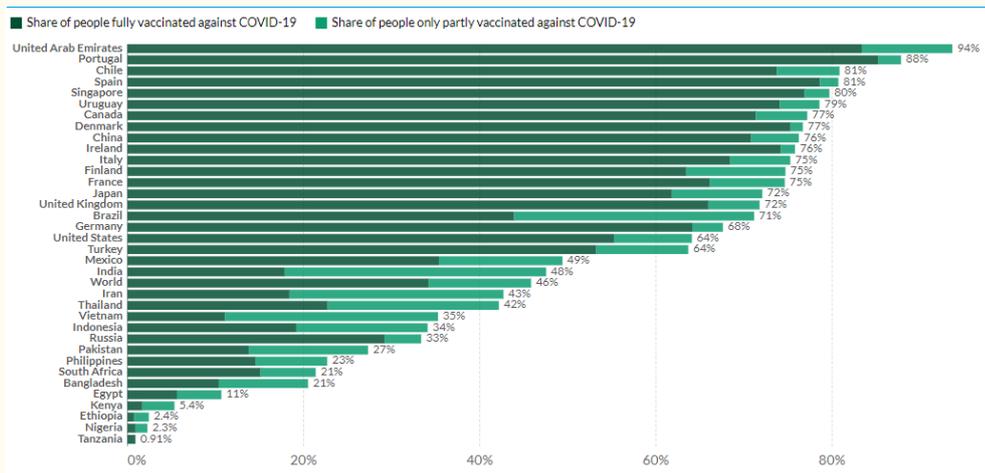
图表 1：全球每周确诊病例及死亡病例统计（截至 2021 年 10 月 5 日）



来源：WHO，国金证券研究所

- 全球疫苗接种率迅速上升，但各个国家和地区接种率差异大，低收入国家仍然有大量人口暴露在新冠疫情的危险下。截至 2021 年 10 月 5 日，全球有 45.8% 人口至少接种过一剂疫苗，部分国家接种率达到 80% 以上，但是低收入国家平均仅有 2.3% 人口至少接种过一剂疫苗。

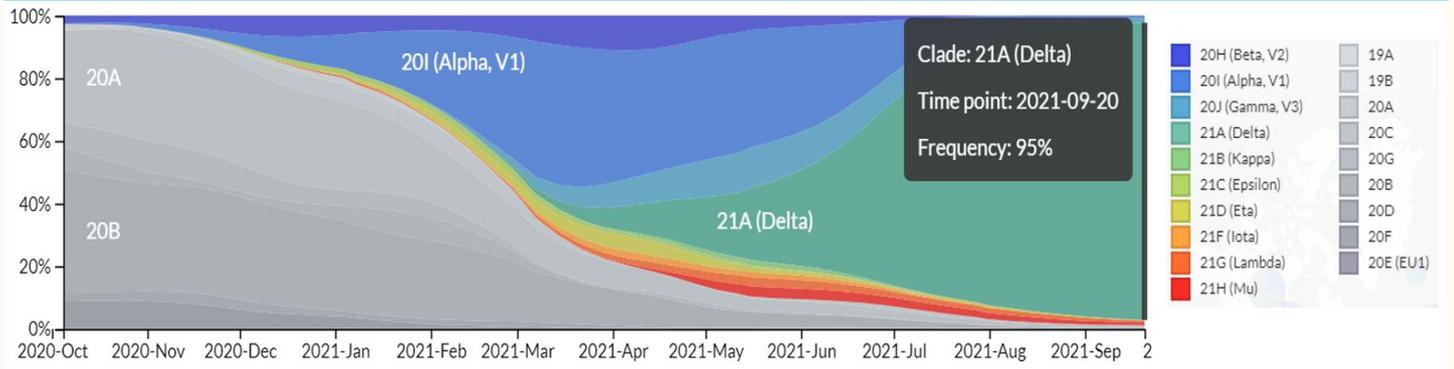
图表 2：部分国家新冠疫苗接种率（截至 2021 年 10 月 5 日）



来源：OurWorld in Data，国金证券研究所

- 自 2020 年起，新冠病毒出现多种变异，目前 Delta 毒株已成为全球范围内的主导毒株。2021 年 9 月以来，全球范围内 Delta 毒株占比已经超过 90%。在南美洲和非洲流行毒株呈现出一定的差异化，南美洲 Gamma 毒株、Lambda 毒株和 Mu 毒株比例较高，非洲 Eta 毒株比例较高。

图表 3: Delta 毒株成为全球范围内主导株型



来源: Nextstrain, 国金证券研究所

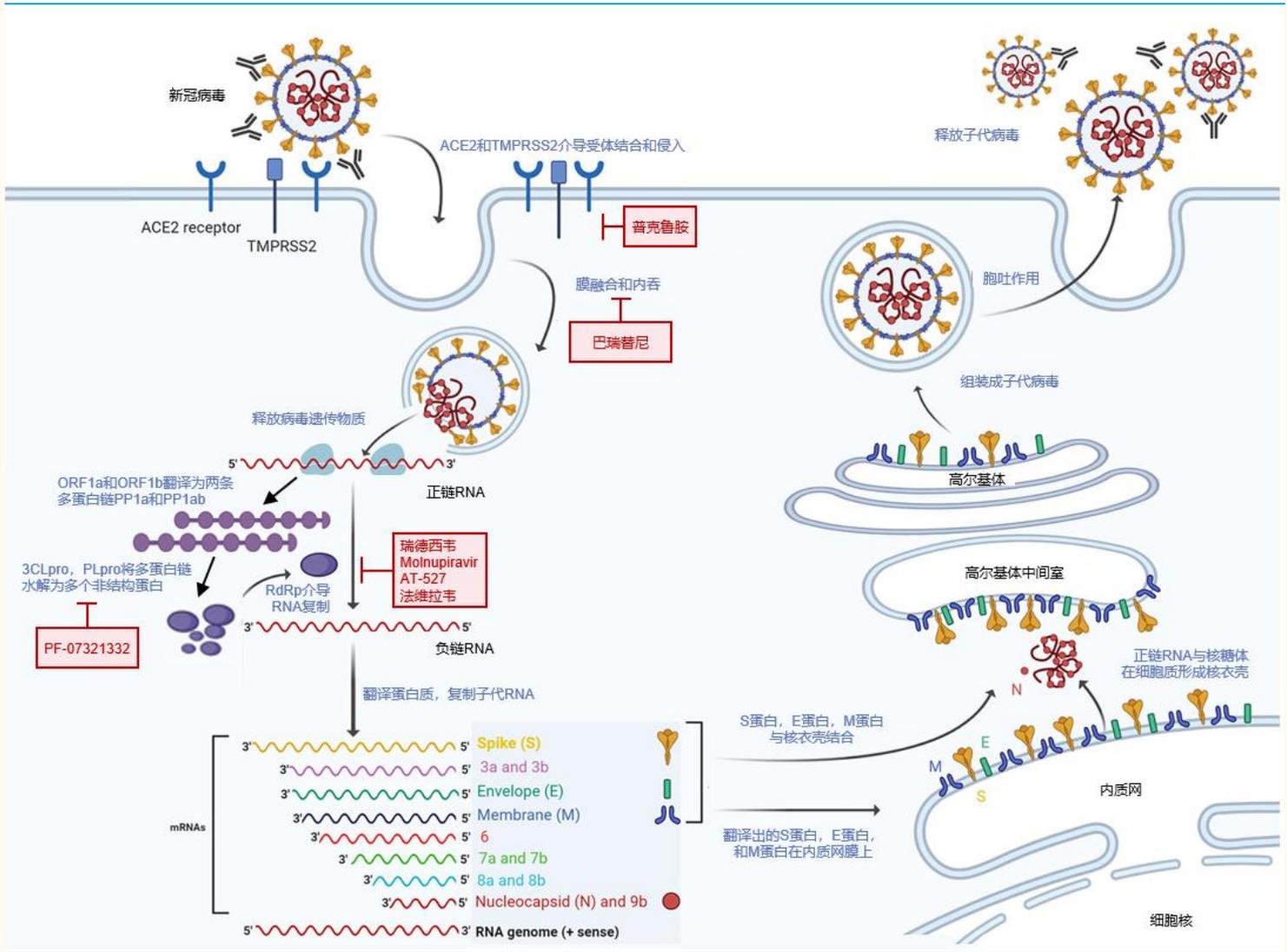
新冠病毒增殖的各个环节是新冠药物作用的潜在靶点

新冠病毒是一种以 RNA 正链为遗传物质的冠状病毒，其侵入细胞并最终完成增殖的主要过程如下：

- **吸附、侵入、脱壳：**宿主细胞的细胞膜蛋白 TMPRSS2 介导新冠病毒的刺突蛋白 S 蛋白与宿主细胞细胞膜上的受体 ACE2 结合，新冠病毒由此吸附宿主细胞，并通过病毒膜融合使病毒内吞进入宿主细胞，在宿主细胞内脱壳并释放遗传物质正链 RNA。
- **RNA 复制：**首先，新冠病毒释放的正链 RNA 可以直接作为复制 mRNA 的模板，其 Open Reading Frame 1a (ORF1a)和 Open Reading Frame 1ab (ORF1ab)区域通过 mRNA 被翻译生成 pp1a 和 pp1ab 两条多蛋白。这两条多蛋白随后被 3C 样蛋白酶(3C Like protease, 3CLpro)切割，裂解为多种新冠病毒所需的非结构蛋白 (nonstructural protein, nsp)，包括 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp)，解旋酶，单链 RNA 结合蛋白，2' -O-核糖甲基转移酶，核糖核酸内切酶和核糖核酸外切酶等。随后，在 RdRp 等多种非结构蛋白的共同作用下，正链 RNA 复制为负链 RNA，负链 RNA 再复制出大量的子代正链 RNA 和 mRNA，mRNA 进一步翻译出子代结构蛋白，如刺突蛋白 S 蛋白，膜蛋白 M 蛋白，和包膜蛋白 E 蛋白。
- **组装和释放：**复制出来的子代正链 RNA 和子代结构蛋白相结合，通过高尔基体和高尔基体中间室管腔组装成为新的病毒粒子。然后病毒粒子通过胞吐从受感染的细胞中释放出来，并继续感染下一个细胞。

新冠药物可以通过干扰或抑制新冠病毒增殖的各个环节，抑制病毒在人体内的增殖，最终达到治疗目的。

图表 4: SARS-CoV-2 的生命周期及潜在治疗分子的作用方式



来源: Frontiers in Pharmacology, PubMed, 国金证券研究所

新冠口服药物概况

目前在临床 II 期以后的主要口服新冠药物包括:

- 礼来公司的巴瑞替尼，与瑞德西韦联用以及单药两个治疗方案已经获得 FDA 的紧急使用授权（EUA）；
- 默沙东的 Molnupiravir，国际多中心 III 期临床成功，已向 FDA 提交 EUA 申请；
- 罗氏和 Atea 共同开发的 AT-527，辉瑞的 PF-07321332，开拓药业的普克鲁胺，以及日本富山的法维拉韦，目前均处于 II 期至 III 期临床研发中，即将披露新的临床数据。

图表 5：处于研发后期的新冠口服药物一览

公司	药物	药物类型	作用环节	针对患者人群	研发进展
礼来	巴瑞替尼	JAK 1/2 抑制剂	抑制病毒引起的炎症反应，抑制病毒内吞过程	住院	2020年11月，联合瑞德西韦治疗住院患者获得FDA的EUA批准。2021年7月，单药获得FDA的EUA批准治疗需要吸氧/机械通气/ECMO的住院患者
默沙东/Ridgeback	Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801)	核糖核苷类似物	诱导病毒RNA复制过程中产生变异	非住院 + 预防	2021年10月，针对非住院患者III期临床成功，并向FDA提交EUA申请
罗氏/Atea	AT-527	RdRp抑制剂	抑制病毒RNA依赖性RNA聚合酶 (RdRp)，从而抑制病毒复制	非住院 + 住院	国际多中心III期临床进行中，预计Q4发布数据
辉瑞	PF-07321332	3CL蛋白酶抑制剂	靶定3CL蛋白酶，抑制多种病毒复制过程中所需要的非结构蛋白的形成	非住院	国际多中心II/III期临床进行中，预计Q4发布数据
开拓药业	普克鲁胺	AR拮抗剂	抑制病毒吸附和侵入宿主细胞，抑制炎症因子的产生及细胞因子风暴的发生	非住院 + 住院	巴西III期研究已经取得积极数据，2021年7月获得巴拉圭EUA批准，国际多中心III期临床进行中，预计Q4发布轻症临床中期数据
富山/海正	法维拉韦	RdRp抑制剂	抑制病毒RNA依赖性RNA聚合酶 (RdRp)，从而抑制病毒复制	轻中度	多项临床试验进行中

来源：公司官网，公司公告，国金证券研究所

- 从作用机理上看，大部分新冠口服药物都是针对病毒 RNA 复制过程。理论上来说，新冠病毒变异导致的病毒表面结构蛋白变异，可能会使中和抗体对新冠病毒的识别能力下降，但是对于作用于胞内 RNA 复制过程为主的药物来说，病毒表面的结构变异并不会影响药物的作用，这些药物也有广谱作用于其他病毒（如流感病毒，乙肝病毒等）的潜力。但同时，对于针对 RNA 复制的药物，也需要关注其长期安全性数据，尤其是基因毒性数据。

重点新冠口服药物介绍

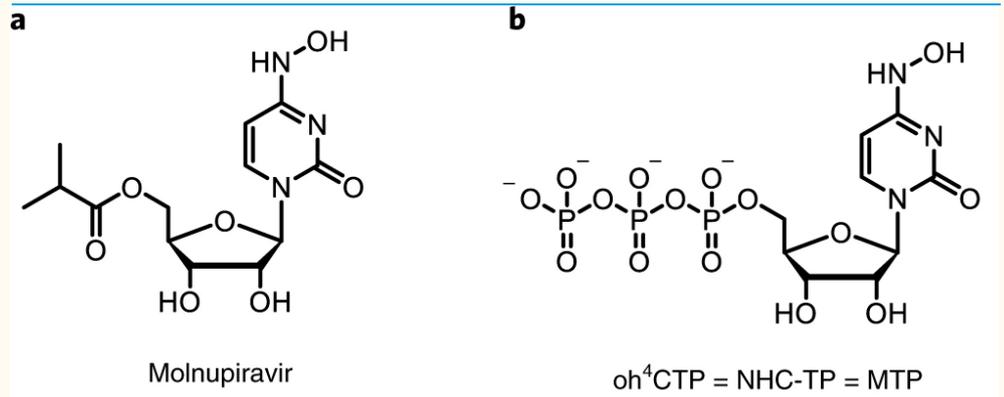
1. 默沙东/Ridgeback: Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801)

Molnupiravir 是默沙东和 Ridgeback 合作开发的一款小分子新冠口服药。Molnupiravir 通过诱导 RNA 复制过程中发生错配突变，从而抑制子代功能性病毒的产生。2021 年 10 月 1 日，Molnupiravir 公布了针对轻症非住院患者的临床试验 MOVE-OUT 的积极中期数据，Molnupiravir 相比安慰剂降低了 50% 的住院/死亡率。基于这项积极数据，默沙东于 2021 年 10 月 11 日向 FDA 提交了紧急使用授权 (EUA) 申请，欧盟 EMA 也正在考虑对 Molnupiravir 启动滚动审评，建议密切关注后续 EUA 获批消息。

■ 作用机理

- Molnupiravir 是 NHC (核糖核苷类似物 N4-羟基胞苷, N4-hydroxycytidine, NHC) 的异丙酯前药，进入体内后水解为 NHC，NHC 进一步磷酸化，转化为 MTP。

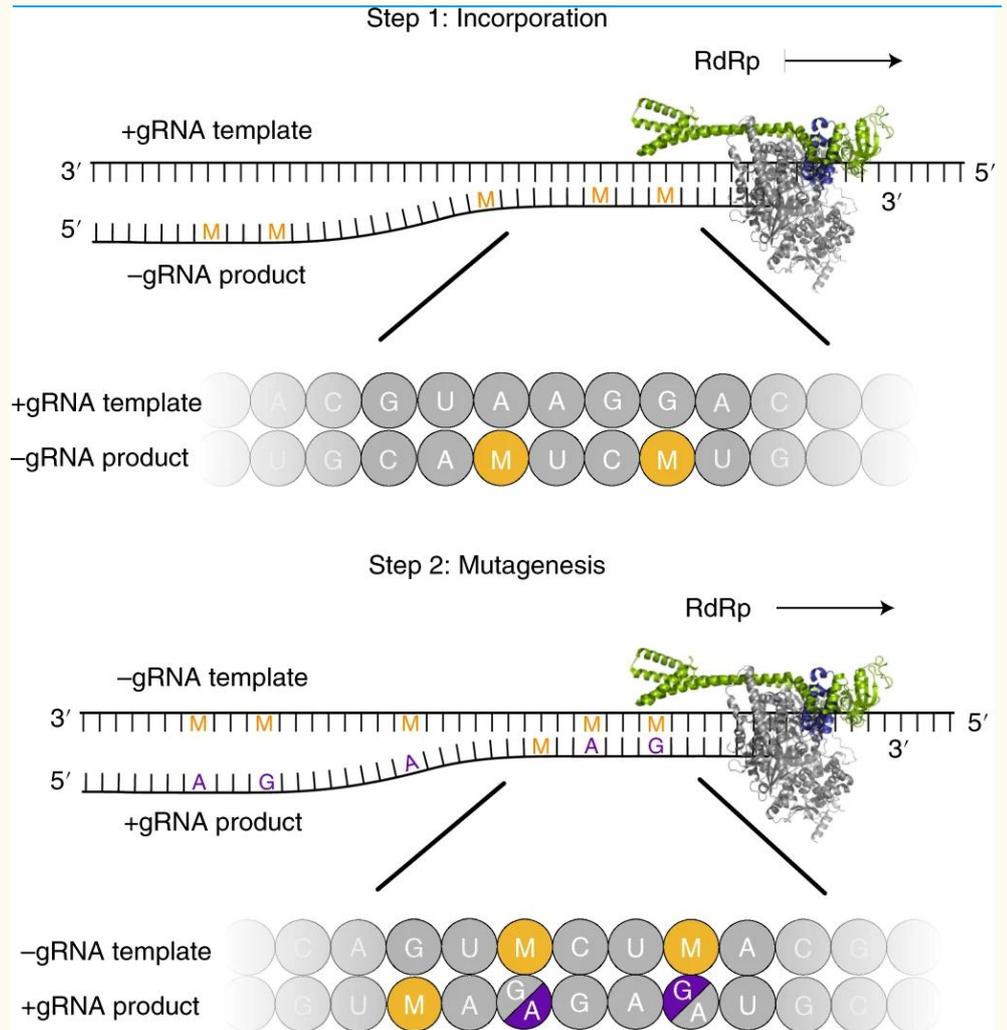
图表 6: Molnupiravir 分子结构图



来源: Nature, 国金证券研究所

- 目前研究认为，在 MTP 存在的情况下，新冠病毒的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRp）在复制正链基因组 RNA 模板时，可以将 M 核苷酸取代 C 或 U 纳入负链基因组或亚基因组 RNA。获得的含有 M 的负链 RNA 可作为模板，进一步复制为正链 RNA 和正链 mRNA，而在复制中，一方面 M 核苷酸有机会再次取代 C 或 U 核苷酸，另一方面已经在模板链中的 M 可能会配对 A 碱基，也可能会配对 G 碱基。由于 M 核苷酸能同时匹配 A 碱基或 G 碱基，打破了遗传物质复制过程中 A-U 配对和 G-C 配对的一一对应原则，因此发生错配的可能性大大提高。值得注意的是，这种错配并不会导致 RNA 复制过程的停止，即并不干扰 RdRp 的功能，RdRp 还是会继续完成 RNA 复制，但是预计复制出来的这些 RNA 产物会发生错配突变，无法翻译出病毒所需的蛋白，因此不支持功能性病毒的形成。

图表 7: Molnupiravir 诱导病毒 RNA 突变



来源: Nature, 国金证券研究所

■ 临床试验进展

目前, Molnupiravir 正在开展多项针对新冠的临床研究。

图表 8: Molnupiravir 开展的主要临床试验一览

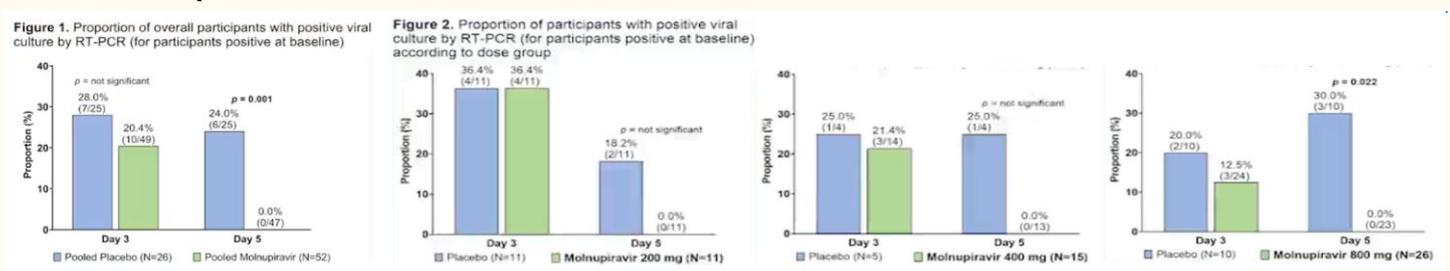
登记号	试验标题	申办者	分期	试验范围	试验状态	计划人数
NCT04575597	一项2/3期、随机、安慰剂对照、双盲临床研究，评估MK-4482在 未住院 的COVID-19成人患者中的疗效、安全性和药代动力学	默沙东	II/III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	招募中	1850
EUCTR2021-000904-39-HU	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的3期研究旨在评估MK-4482在与COVID-19确诊患者同住人群中 预防 COVID-19的有效性和安全性	默沙东	III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	招募中/招募完成	1340
EUCTR2021-000904-39-ES	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的3期研究评估MK-4482 预防 COVID-19(实验室确诊的SARS-CoV-2感染伴症状)的有效性和安全性。	默沙东	III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	招募中/招募完成	1340
NCT04939428	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的3期研究评估MK-4482 预防 COVID-19(实验室确诊的SARS-CoV-2感染伴症状)的有效性和安全性	默沙东	III	美国，匈牙利，土耳其	招募中	1332
JPRN-jRCT2031210148	一项2/3期、随机、安慰剂对照、双盲临床研究，评估MK-4482在 未住院 的COVID-19成人患者中的疗效、安全性和药代动力学	Tanaka Yoshiyuki	II/III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	招募中	1850
JPRN-jRCT2031210010	一项单剂量和多剂量临床研究评估MK-4482在日本 健康成人 参与者的安全性、耐受性和药理学	Tanaka Yoshiyuki	I	日本	尚未招募	72
NCT04575584	一项2/3期、随机、安慰剂对照、双盲临床研究，评估MK-4482在COVID-19 住院 成人患者中的疗效、安全性和药代动力学	默沙东	II/III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	已终止	304
JPRN-jRCT2031200404	一项2/3期、随机、安慰剂对照、双盲临床研究，评估MK-4482在COVID-19 住院 成人患者中的疗效、安全性和药代动力学	Tanaka Yoshiyuki	II/III	国际多中心，包括北美/南美/欧洲/亚洲	暂停	1300

来源: Insight, 国金证券研究所

■ IIa 期临床

IIa 期剂量探索临床数据显示，在第 5 天，与安慰剂相比，接受 Molnupiravir (所有剂量)的研究对象的阳性病毒分离显著减少(p=0.001)，Molnupiravir 组为 0%(0/47)，安慰剂组为 24%(6/25)。安全性方面，在 202 名接受治疗的参与者中，没有识别出任何安全信号，在报道的 4 个严重不良事件中，没有一个被认为与研究药物相关。基于 200mg/400mg/800mg 的亚组数据，最终选择了 800mg 为后续临床试验的推荐剂量。

图表 9: Molnupiravir IIa 期临床试验结果



来源: 公司官网, 国金证券研究所

■ MOVE-OUT 临床试验 (非住院患者)

MOVE-OUT 试验为针对非住院患者的 II/III 期临床，在此前的 II 期部分中，Molnupiravir 表现出了良好的安全性和有效性趋势。2021 年 4 月，MOVE-OUT 试验进入 III 期阶段。2021 年 10 月 1 日，默沙东公布了 MOVE-OUT 的 III 期试验中期分析结果。该中期分析纳入了 775 名在 2021 年 8 月 5 日或之前首次纳入 MOVE-OUT 研究中的患者，Molnupiravir 降低了 50%的住院/死亡率。

在第 29 天，Molnupiravir 组患者的住院/死亡率为 7.3% (28/385，其中没有患者死亡)，安慰剂组患者的住院/死亡率为 14.1% (53/377，其中有 8 例患者死亡，死亡率为 2.1%)。此外，基于现有病毒测序数据，约 40%的参与者感染了新冠病毒突变株 Gamma、Delta 或 Mu，Molnupiravir 在病毒变体中显示了一致的疗效。安全性方面，Molnupiravir 与安慰剂组类似，不良事件的发生率分别为 35%和 40%，药物相关不良事件的发生率分别为 12%和 11%。与安慰剂组(3.4%)相比，molnupiravir 组(1.3%)因不良事件而停止研究治疗的受试者较少。

基于这项积极数据，默沙东决定提前停止后续患者招募 (此前已招募 1550 名患者)，于 2021 年 10 月 11 日向 FDA 提交了紧急使用授权 (EUA) 申

请，并计划向全球其他监管机构提交上市申请。欧盟 EMA 也正在考虑对 Molnupiravir 启动滚动审评，建议密切关注后续 EUA 获批消息。

■ MOVE-IN 临床试验（住院患者）

另一方面，Molnupiravir 针对重症患者并未显示出良好疗效。MOVE-IN 试验为针对重症住院患者的 II/III 期临床，与 MOVE-OUT 同时开展。MOVE-IN 的 II 期部分纳入 304 名在随机分组前 10 天内确诊并出现症状的住院参与者，随机按 1:1:1 的比例接受 Molnupiravir 200mg、400mg、800mg 或安慰剂，每天 2 次，连续 5 天。2021 年 4 月，默沙东宣布来自 MOVE-IN 的数据表明，Molnupiravir 不太可能在住院患者中显示临床获益，因此决定 MOVE-IN 试验不进入 III 期阶段。

■ MOVE-AHEAD 临床试验（预防）

在此基础上，2021 年 8 月，默沙东启动了名为 MOVE-AHEAD 的 III 期临床试验，对 Molnupiravir 用于暴露后预防进行评估。MOVE-AHEAD 是一项 III 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，旨在评估口服 Molnupiravir 与安慰剂相比，在预防新冠病毒在家庭内传播的有效性和安全性。该试验计划纳入大约 1340 名参与者，参与者必须与确诊为新冠的患者居住在同一个家庭，并在 5 天内出现了至少一项感染症状，且未接种过新冠疫苗或接种疫苗不超过 7 天。参与者将随机接受每 12 小时口服一次的 Molnupiravir (800 mg) 或安慰剂，为期 5 天。这项试验正在全球范围内进行，包括北美，南美，欧洲，亚洲，南非的多个国家和地区。

■ 印度临床试验

2021 年 4 月，为了帮助解决印度的严重的疫情局面，默沙东与五家印度知名仿制药生产商（Cipla、Dr. Reddy's Laboratories、Emcure Pharmaceuticals、Hetero Labs Limited 和 Sun Pharmaceutical）签订了非排他性自愿许可协议，根据协议，默沙东将向这些生产商提供许可证，用以向印度和 100 多个中低收入国家供应 Molnupiravir。目前，多项临床试验正在印度开展。

图表 10: Molnupiravir 印度临床试验一览

登记号	试验标题	申办者	分期	试验范围	试验状态	计划人数
CTRI/2021/06/034130	一项多中心、前瞻性、开放标签、随机、平行组、对照的 III 期临床试验，评估 Molnupiravir 800mg 治疗轻型 COVID-19 患者的有效性和安全性	BDR Pharmaceuticals Internationals Pvt Ltd	III	印度	开始招募	1218
CTRI/2021/06/033938	一项前瞻性、随机、多中心、开放标签、平行组研究评估口服 Molnupiravir 作为新冠肺炎轻症患者治疗标准的有效性和安全性	Dr Reddys Laboratories Limited	III	印度	开始招募	1218
CTRI/2021/05/033904	一项前瞻性、随机、平行、多中心、开放标签的 III 期临床试验评估 Molnupiravir 胶囊治疗轻度冠状病毒病 (COVID-19) 的疗效和安全性	Ms MSN Laboratories Private Limited	III	印度	开始招募	1218
CTRI/2021/06/034220	一项多中心、前瞻性、开放标签、随机、平行组、比较、II/III 期临床试验，评估 Molnupiravir 800mg 治疗中度 COVID-19 患者的有效性和安全性。	BDR Pharmaceuticals Internationals Pvt Ltd	II/III	印度	开始招募	1282
CTRI/2021/05/033864	一项前瞻性、随机、平行、多中心、开放标签的 III 期临床试验评估 Molnupiravir 胶囊治疗中度冠状病毒病 (COVID-19) 的疗效和安全性	MSN Laboratories Private Limited	III	印度	开始招募	1282
CTRI/2021/06/034015	一项多中心、前瞻性、开放标签、随机、随机的临床试验，评估 Molnupiravir 800 Mg 胶囊和标准护理 (SoC) 相比标准护理 (SoC) 在 PCR 确诊的 COVID-19 轻症患者中的有效性和安全性。	Strides Pharma Science Limited	III	印度	开始招募	1220
CTRI/2021/06/033992	一项前瞻性、随机、平行、多中心的 III 期临床试验，评估 Molnupiravir 800 mg 胶囊和标准护理与仅标准护理 (s) 在 RT-PCR 确诊的轻度 COVID-19 感染患者中的疗效和安全性。	Optimus Pharma Pvt Ltd	III	印度	尚未招募	1218
CTRI/2021/05/033739	一项 III 期、多中心、前瞻性、随机、平行研究评估 Molnupiravir 在印度成年 COVID-19 患者中的疗效和安全性	Hetero Labs Limited	III	印度	开始招募	1218
CTRI/2021/05/033693	一项前瞻性、随机、平行、多中心的 III 期临床试验，在确诊的 RT-PCR 阳性的轻度 COVID-19 患者中，对 Molnupiravir 800 mg 胶囊和标准护理 (SOC) 进行了对比。——NOCOV	NATCO Pharma Limited	III	印度	尚未招募	1218
CTRI/2021/05/033736	一项 III 期多中心、前瞻性、随机、平行研究评估 Molnupiravir 在印度中度 COVID-19 成年患者中的有效性和安全性	Hetero Labs Limited	II/III	印度	尚未招募	1282
CTRI/2021/07/034588	一项 3 期前瞻性开放标签、随机多中心平行研究，评估在印度 COVID-19 轻症患者中，Molnupiravir 胶囊与标准护理联合使用的疗效和安全性，与标准护理单独使用的疗效和安全性	Aurobindo Pharma Limited	III	印度	尚未招募	1220
CTRI/2021/08/035424	一项 3 期前瞻性、开放标签、随机、多中心、平行研究，评估 Molnupiravir 胶囊与标准护理一起使用时的有效性和安全性，与标准护理单独使用时的有效性和安全性	Aurobindo Pharma Limited	III	印度	尚未招募	100

来源: Insight, 国金证券研究所

2021 年 7 月 12 日，印度 Hetero 公司公布了 Molnupiravir 在印度的开放性 III 期临床试验数据 (TrialTroveID-405454)，试验入组 1218 例患者，评估 Molnupiravir 在印度成人轻度 COVID-19 患者中的疗效和安全性。数据显示 Molnupiravir 在症状改善、转阴率和住院率等多个指标上表现出良好的治疗效果。

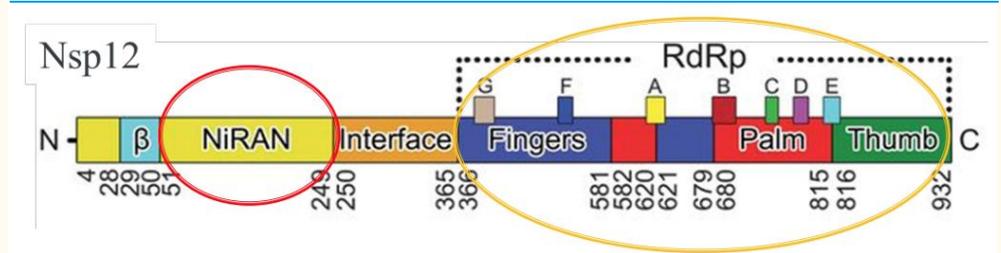
2. 罗氏/Atea: AT-527

■ 作用机理

AT-527 由罗氏与 Atea Pharmaceuticals, Inc. 共同开发，该药物分子是一种口服嘌呤核苷酸前药，靶向病毒的非结构蛋白 12（nonstructural protein 12, nsp12）。Nsp 12/7/8 聚合酶复合物负责病毒 RNA 的复制和转录。Nsp12 有两个功能域：

- 1) RdRp = RNA 依赖的 RNA 聚合酶
- 2) NiRAN = Nidovirus RdRp 关联的核苷酸转移酶

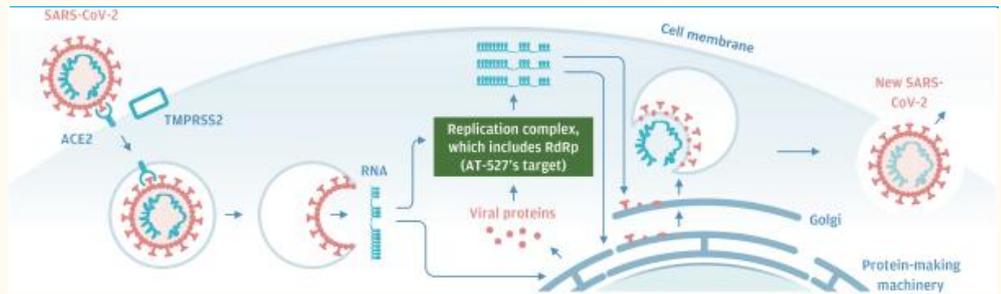
图表 11: nsp12 蛋白结构图



来源：公司官网，国金证券研究所

目前研究表明，AT-527 可能的作用机制是其的代谢产物会合并到新生的 RNA 链中，随后与 NiRAN 功能域结合，过早终止 RNA 的继续复制，进而抑制新病毒的生成。因此，AT-527 也属于 RdRp 抑制剂。

图表 12: AT-527 作用于 RdRp



来源：公司官网，国金证券研究所

■ 临床试验进展

目前，罗氏与 Atea 正在开展多项针对轻中度门诊患者的临床试验，同时也在积极探索针对住院患者的临床试验。

图表 13: AT-527 临床试验一览

登记号	试验标题	申办者	分期	试验范围	试验状态	计划人数
EUCTR2020-005759-18 JPRN-jRCT2031210070	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、门诊研究，评估RO7496998 AT-527在轻或中度COVID-19患者中的疗效、安全性和抗病毒活性 (MORNINGSKY)	罗氏/Rebecca Saenz, M.D., Ph.D.	III	全球多中心，包括美国/南美/欧洲/日本	招募中/招募完成	1386
EUCTR2021-000627-12	一项多中心、观察性、为期6个月的随访研究，研究对象是此前纳入RO7496998 (AT-527)研究的COVID-19患者 (MEADOWSPRING)	罗氏	III	全球多中心，包括美国/南美/欧洲/日本	招募中/招募完成	1040
EUCTR2020-005366-34	一项II期随机、双盲、安慰剂对照研究，以评估在未住院的轻或中度COVID-19成年患者中，RO7496998 (AT-527)的抗病毒活性、安全性、药代动力学和疗效 (MOONSONG)	罗氏	II	全球多中心，包括北美/欧洲	招募中/招募完成	220
NCT04709835	一项II期随机、双盲、安慰剂对照研究，评估RO7496998 (AT-527)在未住院的轻或中度COVID-19成年患者中的抗病毒活性、安全性、药代动力学和疗效	罗氏	II	全球多中心，包括北美/欧洲	招募中	220
NCT04396106 EUCTR2020-002869-34-BE	一项2期随机、双盲、安慰剂对照研究评估AT-527在住院的中度COVID-19患者中的安全性和有效性	Atea Pharmaceuticals	II	全球多中心，美国/欧洲/南美/非洲/亚洲	招募中/招募完成	190
NCT04865445	一项评估健康成人受试者AT-527和咪达唑仑相互作用潜力的1期开放标签研究	Atea Pharmaceuticals	I	加拿大	已完成	24
NCT04849299	一项评价环孢素对健康成年男性AT-527血浆药代动力学影响的1期随机、开放标签研究	Atea Pharmaceuticals	I	加拿大	已完成	24
NCT04784000	一项评估卡马西平(p-糖蛋白诱导剂)对健康成人受试者AT-527药代动力学影响的第一阶段研究	Atea Pharmaceuticals	I	加拿大	已完成	20
NCT05004415	一项评估健康成年男性受试者[14C]-AT-527吸收、代谢、排泄和物质平衡的开放标签单剂量研究	Atea Pharmaceuticals	I	美国	招募中	6
NCT04877769	一项针对健康受试者的1期开放随机研究，评估AT-527 (COVID-19潜在治疗药物)的支气管肺药代动力学、安全性和耐受性	Atea Pharmaceuticals	I	英国	招募中	24
NCT04711187	在健康受试者中评估多剂量AT-527的安全性和药代动力学的第一阶段研究	Atea Pharmaceuticals	I	加拿大	招募中	82

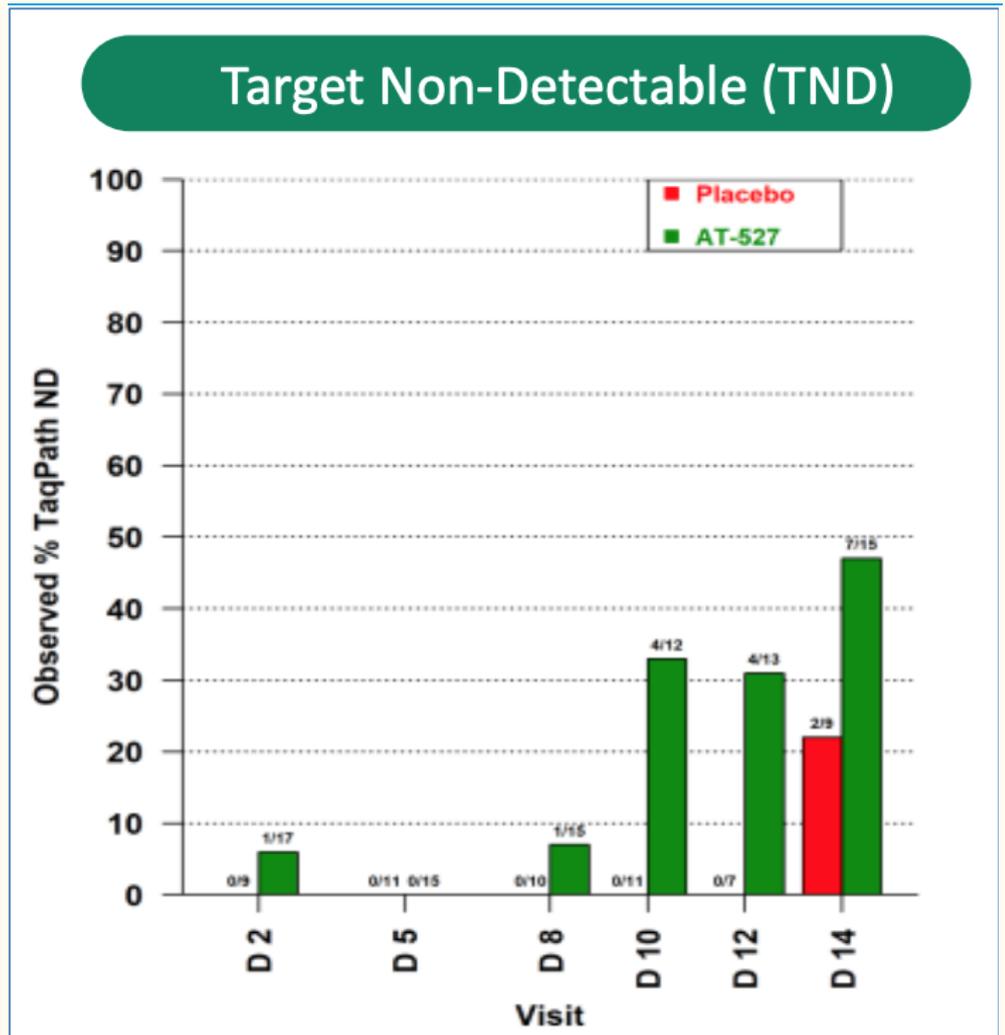
来源: Insight, 国金证券研究所

■ 针对住院中度患者的临床数据

2021年6月30日，Atea更新了AT-527用于COVID-19住院的中度患者安全性与有效性试验（II期，NCT04396106）的中期分析报告。该项中期分析纳入了70名住院、高危COVID-19患者，其中62名患者的数据可用于病毒学分析。病毒学结果表明AT-527迅速降低了病毒载量水平。在第2天，与安慰剂相比，接受AT-527的患者比基线病毒载量平均降低了80%，病毒载量下降的差异一直持续到第8天。

此外，AT-527组早在第2天(6%的患者)、第8天(7%的患者)、第10天(33%的患者)和第12天(31%的患者)就实现了SARS-CoV-2清除，而安慰剂组在同一时间点的实现病毒清除的患者为0%。到第14天(病毒取样研究的最后一天)，AT-527组约47%的患者和安慰剂组22%的患者没有可检测到的RNA病毒。

图表 14: AT-527 组和安慰剂组的患者 COVID-19 病毒清除率



来源：公司官网，国金证券研究所

安全性方面，与之前的研究一致，AT-527 普遍安全且耐受性良好。在该项住院研究中，未发生与药物相关的严重不良事件。非严重不良事件平均分布于各治疗组，大多数为轻度到中度，评估为与研究药物无关。没有发现安全问题或新的风险。

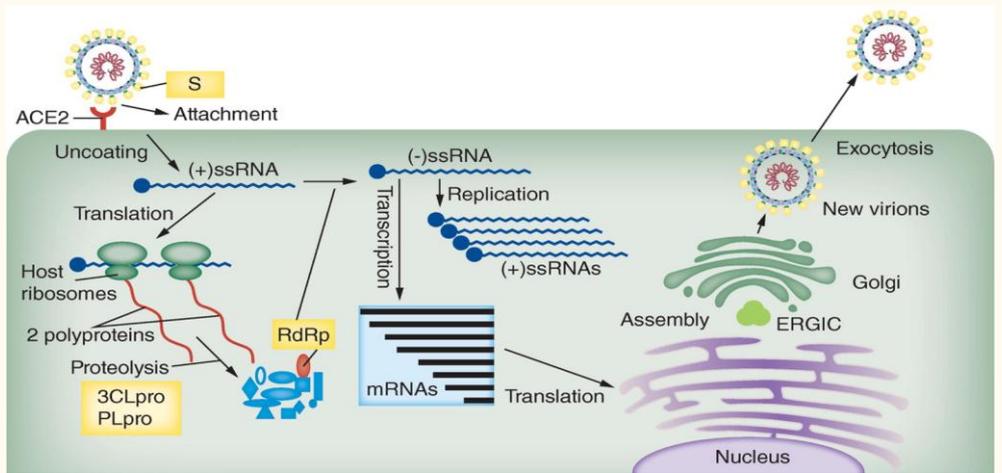
预计 2021 年底，罗氏将会更新其全球多中心的 III 期临床数据，建议密切关注。

3. 辉瑞：PF-07321332

■ 作用机理

在 SARS-CoV-2 进入细胞释放出病毒 RNA 感染正常细胞的过程中，需要携带一种 3C 样蛋白酶(3C like protease, 3CLpro)。3CLpro 在也被称为主要蛋白酶 (main protease)，负责将翻译的多蛋白切割成单独的片段，从而形成病毒所需的多种非结构蛋白，包括解旋酶，单链 RNA 结合蛋白，RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp)，2'-O-核糖甲基转移酶，核糖核酸内切酶和核糖核酸外切酶，这些蛋白广泛影响病毒转录和复制的多个环节。由于 3CLpro 在病毒基因组的转录和复制中具有重要的作用，且其结合袋残基具有很强的保守性，被认为是 SARS-CoV-2 等冠状病毒的理想药物靶点。辉瑞开发的口服新冠药物 PF-07321332 正是一款 3CL 蛋白酶的抑制剂。在病毒吸附和脱壳后，通过宿主细胞的核糖体产生两种病毒多蛋白。通过使用宿主和病毒蛋白酶，包括 3CLpro 和 PLpro，这些多蛋白被分解成更小的病毒非结构蛋白，如 RdRp 等。

图表 15: 3CL 蛋白酶将多蛋白切割成多种非结构蛋白



来源：PubMed，国金证券研究所

■ 临床试验进展

目前，辉瑞正在开展多项针对治疗非住院患者的 II/III 期临床，以及针对预防家庭接触者感染的 III 期临床。

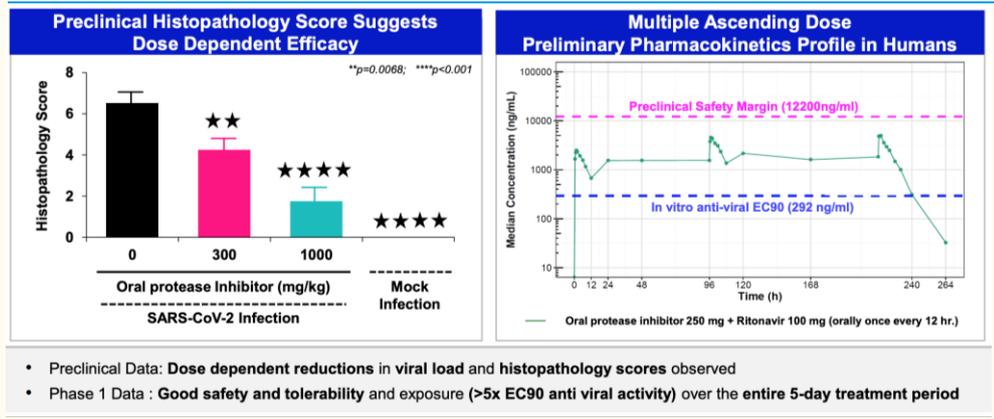
图表 16: PF-07321332 新冠临床试验一览

登记号	试验标题	申办者	分期	试验范围	试验状态	计划人数
NCT05011513 EUCTR2021-002857-28	一项干预有效性和安全性，2/3期，双盲，两组研究，调查口服PF-07321332/利托那韦与安慰剂在 非住院 的有症状的成年COVID-19（进展为严重疾病的风险 低 ）参与者中的疗效和安全性	辉瑞	II/III	全球多中心，美国/南美/欧洲/南非/亚洲（含中国）	招募中	1140
NCT04960202 EUCTR2021-002895-38	一项干预有效性和安全性，2/3期，双盲，两组研究，调查口服PF-07321332/利托那韦与安慰剂在 非住院 的有症状的成年COVID-19（进展为严重疾病的风险 增加 ）参与者中的疗效和安全性	辉瑞	II/III	全球多中心，美国/南美/欧洲/南非/亚洲（含中国）	招募中	3000
NCT05047601 EUCTR2021-002894-24	一项2/3期、随机、双盲、双模拟、安慰剂对照研究，评估口服PF-07321332/利托那韦2种方案在有症状COVID-19个人的成年 家庭接触者 中 预防 症状性新冠病毒感染的安全性和有效性	辉瑞	III	全球多中心，美国/南美/欧洲/南非/亚洲（含中国）	尚未招募	2634
NCT04962230	一项1期、开放标签、固定序列、2期交叉研究，评估卡马西平对利托那韦增强的PF-07321332在健康受试者体内的药代动力学的影响	辉瑞	I	美国	进行中	12
NCT04756531	一项1期随机、双盲、赞助商开放、安慰剂对照、单剂量和多剂量递增研究，以评估PF-07321332在健康成人参与者中的安全性、耐受性和药代动力学	辉瑞	I	美国，比利时	招募中	78
NCT04909853	一项1期非随机、开放标签研究，评估利托那韦增强PF-07321332在肾损害成人受试者和肾功能正常健康受试者中的药代动力学、安全性和耐受性。	辉瑞	I	美国	招募中	36
NCT04962022	一项1期、开放标签、固定序列、2期交叉研究，评估伊曲康唑对健康受试者PF-07321332 /利托那韦药代动力学的影响	辉瑞	I	比利时	招募中	12
NCT05005312	一项1期非随机、开放标签研究，评估利托那韦增强PF-07321332在中度肝功能损害成人受试者和肝功能正常健康受试者中的药代动力学、安全性和耐受性	辉瑞	I	美国	尚未招募	16
NCT05032950	一项1期、开放标签、3治疗、6序列、3期交叉研究，评估PF-07321332 /利托那韦和利托那韦对健康受试者咪达唑仑药代动力学的影响。	辉瑞	I		尚未招募	12

来源：Insight，国金证券研究所

在此前的临床前研究及临床 I 期药代动力学研究中，PF-07321332 显示出强大的临床前抗病毒作用和良好的初步人体药代动力学特征。在健康志愿者的 1 期药代动力学研究中，PF-07321332 显示出超过 10 天的高药物暴露活性，超过预期抑制 SARS-CoV-2 病毒复制的暴露水平五倍以上。

图表 17: PF-07321332 的临床前试验数据和临床 I 期 PK 数据



来源：公司官网，国金证券研究所

基于这些数据，辉瑞于 2021 年 7 月启动了针对非住院新冠患者的 II/III 期试验。该试验的数据预计将于 2021 年第四季度发布，可能在 2021 年第四季度提交美国 EUA，建议密切关注。

4. 开拓药业：普克鲁胺

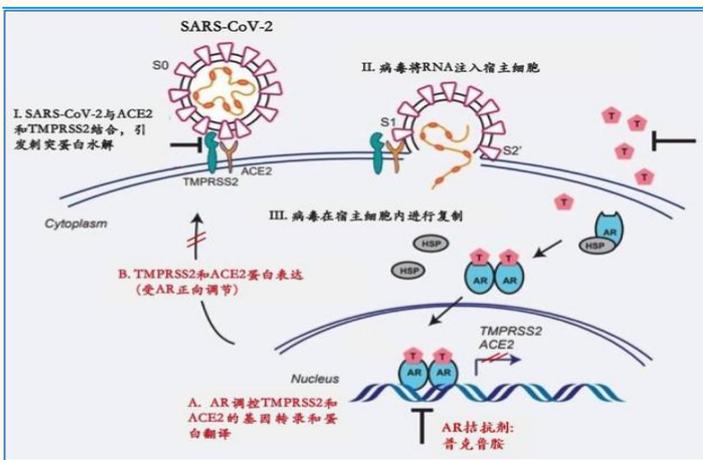
普克鲁胺是开拓药业研发的雄激素受体（AR）拮抗剂，除了前列腺癌及脱发等雄激素相关疾病以外，开拓药业也在积极开展普克鲁胺治疗新冠的临床试验。普克鲁胺通过降低 ACE2 和 TMPRSS2 的表达，抑制新冠病毒侵入宿主细胞，同时通过激活 Nrf2 通路抑制炎症因子产生，下调巨噬细胞中的 iNOS 抑制细胞因子风暴的发生，从而降低中重度新冠患者严重程度。此前，普克鲁胺在巴西的研究者发起的 III 期临床中，针对轻中症非住院患者和重症住院患者均取得了积极的临床数据。目前，开拓药业正在开展针对轻症和重症的全球多中心注册临床。预计 2021 年 Q4 会完成一项轻中症全球多中心临床的中期数据分析，建议密切关注。

■ 作用机理

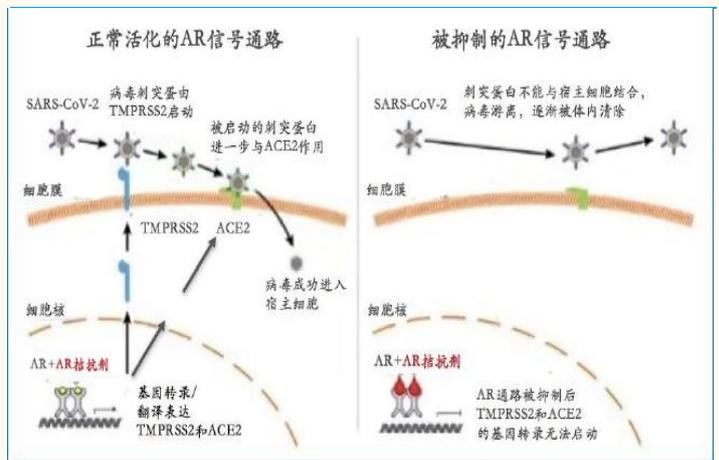
目前研究表明，普克鲁胺对新冠病毒的作用可能主要体现在两个方面：

1) 调控 ACE2 和 TMPRSS2 表达，抑制新冠病毒侵入宿主细胞：如前文描述，新冠病毒利用 TMPRSS2 和 ACE2 介导的双重启动作用，引发病毒刺突蛋白水解，进而帮助病毒 RNA 侵入宿主细胞。而 ACE2 和 TMPRSS2 受到人体雄激素受体(AR)信号通路的正向调控。普克鲁胺靶向 AR-ACE2/TMPRSS2 信号轴，通过抑制 ACE2 和 TMPRSS2 的表达来降低或阻断 COVID-19 进入宿主细胞，从而在源头上阻断新冠感染可能性。

图表 18: AR-ACE2/TMPRSS2 信号通路



图表 19: AR 拮抗剂作用机制

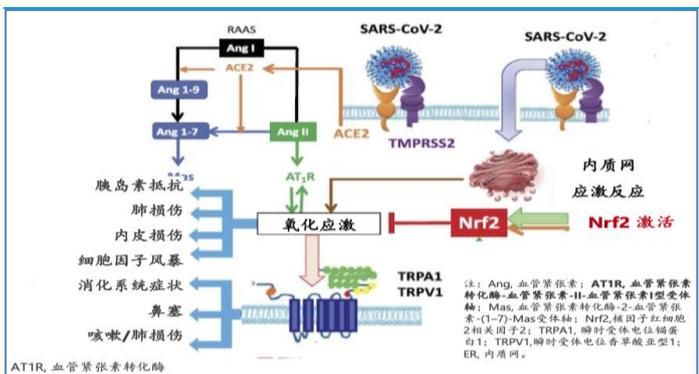


来源：PubMed，公司官网，国金证券研究所

来源：PubMed，公司官网，国金证券研究所

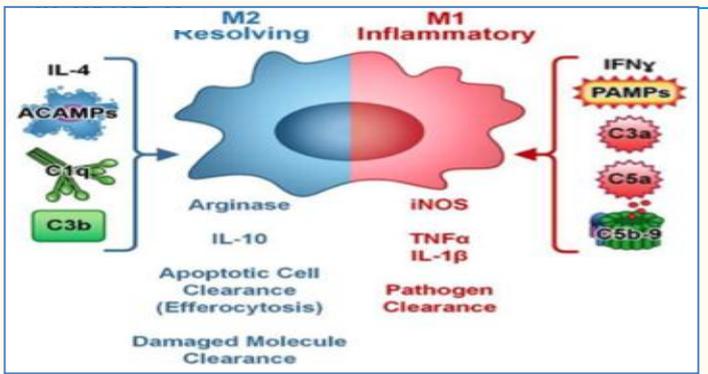
2) 激活 Nrf2 通路抑制炎症因子产生，下调巨噬细胞中的 iNOS 抑制细胞因子风暴的发生，从而降低中重度新冠患者严重程度。新冠肺炎患者的一个共同点是氧化还原内稳态转化为了氧化应激，即活性氧 (ROS) 的积累；新冠病毒结合 ACE2，而 ACE2 下调增强 AT1R 轴并产生氧化应激；而 Nrf2 信号的上调能够抑制白细胞介素-6 (IL-6)、促炎细胞因子、以及趋化因子的过度产生；同时，Nrf2 也抑制了涉及氧化应激的核因子 κ B (NF κ B) 的激活；激活 Nrf2 可抑制新冠肺炎感染中后期多种炎症因子的产生，从而可降低中重度新冠患者严重程度。另一方面，新冠患者感染严重程度与诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 介导的细胞因子风暴密切相关。普克鲁胺能下调巨噬细胞极化/活化标记物—诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)，这表明普克鲁胺能抑制新冠患者 M1 型巨噬细胞介导的细胞因子风暴的产生，从而降低新冠患者的疾病严重程度。

图表 20: AR 拮抗剂激活 Nrf2 通路抑制炎症因子产生



来源：PubMed，国金证券研究所

图表 21: AR 拮抗剂抑制细胞因子风暴的发生



来源：PubMed，国金证券研究所

■ 临床试验进展

目前，普克鲁胺正在开展 3 项全球多中心 III 期临床试验，分别针对非住院患者和住院患者。而此前，在巴西开展的 3 项研究者发起的临床实验中，普克鲁胺治疗住院患者和非住院患者都已经取得了积极的临床数据。

图表 22: 普克鲁胺治疗新冠临床试验一览

NCT	临床分期及患者	开展国家和地区	临床试验进展
NCT04870606 (n=668)	III期, 轻中症患者, 男性和女性	美国, 南美 (包括巴西), 欧洲, 印度等	2021-3-4, 获得美国FDA临床批准 2021-4-24, 开始病人入组 2021-7-19, 获得巴西ANVISA临床批准 2021-9-25, 已入组300人, 大多数来自美国, 预计Q4完成中期分析
NCT05009732 (n=1030)	III期, 住院患者, 男性和女性	美国, 中国, 南美 (包括巴西), 欧洲, 印度等	2021-5-7, 获得美国FDA临床批准 2021-9-1, 获得中国NMPA临床批准
NCT04869228 (n=724)	III期, 轻中症患者, 男性	中国, 南美 (包括巴西), 东南亚 (包括菲律宾) 等	2021-6-11, 获得巴西ANVISA临床批准 2021-6, 获得菲律宾、马来西亚等国家的临床批准 2021-8-4, 巴西首例患者入组 2021-9-1, 获得中国NMPA批准
NCT04728802 (n=645)	III期, 住院患者, 男性和女性	巴西	2021-2-1, 启动 2021-4-15, 已完成
NCT04446429 (n=268)	NA, 轻症患者, 男性	巴西	2020-9-15, 启动 2021-1-21, 已完成
NCT04853134 (n=200)	III期, 轻症患者, 女性	巴西	2020-11-1, 启动 2021-1-7, 中期数据
NCT04853927 (n=600)	III期, 住院患者, 男性和女性	巴西	2021-2-8, 启动

来源：Insight，国金证券研究所

■ 巴西住院患者临床

针对住院患者的巴西临床试验一共招募了 645 例住院患者，包括男性患者和女性患者，患者 1:1 随机进入普克鲁胺治疗组或安慰剂对照组。在第 14 天，普克鲁胺治疗组的康复出院率比安慰剂对照组增加了 128%；在第 28 天，普克鲁胺治疗组的住院患者死亡风险比安慰剂对照组降低了 78%，住院至康复时间缩短了 5 天。

在安全性方面，普克鲁胺治疗组的患者发生胃肠道副作用的比例更高，而在肾衰竭和肝损伤方面的发生率低于安慰剂组，但是没有显著区别。

图表 23：普克鲁胺治疗巴西住院患者第 14 天有效性结果

	普克鲁胺组 (n=317)	安慰剂组 (n=328)
COVID-19 症状评分 中位数	1	7
康复出院率 人数 (百分比)	258 (81.4)	117 (35.7)
女性	109 (82.0)	51 (34.9)
男性	149 (81.0)	66 (36.3)
死亡率 人数 (百分比)	27 (8.5)	130 (39.6)

来源：公司官网，国金证券研究所

图表 24：普克鲁胺治疗巴西住院患者第 14 天有效性结果

	普克鲁胺组 (n=317)	安慰剂组 (n=328)
康复出院率 人数 (百分比)	271 (85.5)	155 (47.3)
死亡率 人数 (百分比)	35 (11.0)	162 (49.4) ²
入组至康复出院天数 中位数	5	10

来源：公司官网，国金证券研究所

图表 25：普克鲁胺治疗巴西住院患者第 28 天安全性数据

特征	总体 N=645	普克鲁胺 N=317	安慰剂 N=328	P
等级3或4 - 人数 (%)				
休克, 需要血管加压素	141 (21.9)	7 (2.2)	134 (40.9)	<0.001
肾衰竭 (肌酐增加>100%)	26 (4.0)	5 (1.6)	21 (6.4)	0.29
女性	12 (4.3)	1 (0.7)	11 (7.5)	0.33
男性	14 (3.8)	4 (2.2)	10 (5.4)	0.58
肝损伤 (ALT>250 U/L 或>100%增加)	23 (3.6)	4 (1.3)	19 (5.8)	0.32
女性	10 (3.6)	0 (0.0)	10 (6.8)	0.37
男性	13 (3.6)	4 (2.2)	9 (4.9)	0.65
等级1或2 - 人数 (%)				
腹泻	63 (9.8)	51 (16.1)	11 (3.3)	0.005
女性	29 (10.4)	22 (16.5)	7 (4.8)	0.091
男性	31 (8.5)	29 (15.9)	4 (1.1)	0.025
腹痛	4 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0.89
女性	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0.91
男性	3 (0.8)	2 (1.1)	1 (0.5)	0.93
易怒	4 (0.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	0.78
女性	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0.91
男性	3 (0.8)	3 (1.6)	0 (0.0)	0.79
自发勃起				
男性	4 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0.73
呕吐、消化不良、或心悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1

来源：公司官网，国金证券研究所

■ 巴西非住院患者临床

针对非住院的轻中症患者，巴西研究者发起了两项临床试验，分别针对男性患者和女性患者。针对男性患者的研究一共纳入了 268 例患者，在第 30 天，普克鲁胺显著降低了患者住院率，同时在辅助吸氧、机械通气率、高流量氧气、死亡率等次要终点也表现出优于安慰剂的临床结果。针对女性患者的研究，在 2021 年 1 月 7 日公布了 95 名患者（普克鲁胺治疗组 60 名患者，安慰剂对照组 35 名患者）的中期数据分析，普克鲁胺治疗组在住院率、ICU 比例、机械通气率、死亡率等临床终点的的数据均优于安慰剂对照组。

图表 26：普克鲁胺治疗巴西非住院男性患者第 30 天结果

	普克鲁胺组 (n=134)		对照组 (n=134)	
	人数	百分比	人数	百分比
住院率	3	2%	35	26%
辅助吸氧	2	1%	33	25%
无创机械通气	0	0%	19	14%
高流量氧气	1	1%	26	19%
有创机械通气	0	0%	17	13%
ECMO	0	0%	6	4%
血管加压	0	0%	12	9%
死亡	0	0%	2	1%

来源：公司官网，国金证券研究所

图表 27：普克鲁胺治疗巴西非住院女性患者中期数据

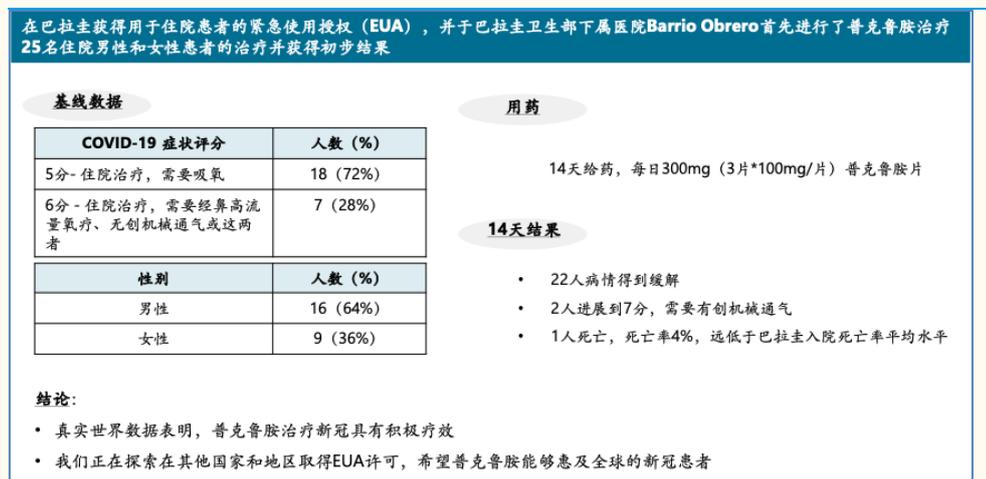
	普克鲁胺组 (n=60)		对照组 (n=35)	
	人数	百分比	人数	百分比
住院率	1	1.7%	6	17.1%
ICU	0	0%	3	8.6%
使用机械通气	0	0%	2	5.7%
死亡	0	0%	1	2.9%

来源：公司官网，国金证券研究所

■ 巴拉圭真实世界数据

2021 年 7 月，普克鲁胺获得巴拉圭的 EUA 批准，用于新冠住院患者的治疗。目前在巴拉圭，普克鲁胺也已经积累了一些真实世界数据。

图表 28：普克鲁胺在巴拉圭的真实世界数据



来源：公司官网，国金证券研究所

■ 全球多中心 MRCT

目前，普克鲁胺正在分别进行针对轻症患者和重症住院患者的国际多中心注册临床。

其中，针对轻症患者，由于各地临床治疗环境不同，以及对临床终点的要求不同，分为了两个国际多中心临床。NCT04870606 在美国，南美（包括巴西），欧洲，印度等地开展，试验计划纳入 668 名轻中症非住院的男性患者和

女性患者，主要临床终点设置为住院率。据开拓药业近期披露，这项临床目前已经入组了约 300 名患者，以美国患者为主，预计今年 Q4 会完成中期分析。NCT04869228 将会在中国，南美（包括巴西），东南亚等地开展，试验计划纳入 724 名轻中症的男性患者，由于中国等地轻中症均采用住院隔离治疗，这项研究设置了吸氧率作为主要临床终点。这项临床在 9 月 1 日获得了中国 NMPA 的批准。

针对重症患者，开拓药业计划进行一项纳入 1030 名男性及女性重症住院患者的临床试验，该项临床计划在美国、中国、巴西等多个国家和地区开展，主要临床终点为患者康复所需时间，次要临床终点为第 30 天的患者死亡率。这项临床目前也已经取得美国 FDA 和中国 NMPA 的批准，并在 10 月 1 日完成了美国首例患者给药。

图表 29：普克鲁胺进行中的国际多中心临床

NCT (人数)	适应症	入组标准	用药方案	临床终点	临床进展
NCT04870606 (n=668)	III期轻中症, 男性和女性	用药前3天内首次检测确诊为 SARS-CoV-2阳性; 未因急性呼吸道感染症状住院的新冠患者(NIAID 评分7分和8分); 年龄 ≥18 周岁;	试验组: 普克鲁胺 (200 mg, QD) + 标准治疗 (SOC), 用药14天;	主要临床终点: • 因COVID-19住院的患者比例 (28 天内) 次要临床终点: • 死亡患者比例 (28天内) • 第7天、第14天和第28天临床评估 (通过NIAID等级量表评估)	<ul style="list-style-type: none"> • 2021-3-4, 获得美国FDA临床批准 • 2021-4-24, 开始病人入组 • 2021-7-19, 获得巴西ANVISA临床批准 • 2021-9-25, 已入组300人, 大多数来自美国, 预计Q4完成中期分析
NCT04869228 (n=724)	III期轻中症, 男性	用药前3天内首次检测确诊为 SARS-CoV-2阳性; 未因急性呼吸道感染症状住院的新冠患者(NIAID 评分7分和8分); 年龄 ≥18 周岁;	对照组: 安慰剂 (200 mg, QD) +标准治疗 (SOC), 用药14天;	主要临床终点: • 28天内需要吸氧受试者的百分比 次要临床终点: • 28天内住院或死亡患者百分比 (除了轻中症要求住院的国家, 比如中国)	<ul style="list-style-type: none"> • 2021-6-11, 获得巴西ANVISA临床批准 • 2021-6, 获得菲律宾、马来西亚等国家的临床批准 • 2021-8-4, 巴西首例患者入组 • 2021-9-1, 获得中国NMPA批准
NCT05009732 (n=1030)	III期住院患者, 男性和女性 (孕妇除外)	72小时内PCR确诊, 或72小时以上PCR确诊且显示出新冠病毒感染症状; 因疑似新冠相关症状住院 (NIAID 评分3到5分); 年龄 ≥18岁;		主要临床终点: • 患者康复所需时间 (30天内) 次要临床终点: • 死亡 (30天死亡率)	<ul style="list-style-type: none"> • 2021-5-7, 获得美国FDA临床批准 • 2021-9-1, 获得中国NMPA临床批准 • 2021-10-1, 美国首例患者给药

来源: Clinicaltrials, 国金证券研究所

■ 商业化进展

2021年4月，开拓与华益泰康就扩大普克鲁胺产能达成战略合作协议。依托华益泰康在制剂研发生产领域技术实力和美国 FDA 认证经验，提速普克鲁胺的商业化进程。

2021年7月15日，开拓药业宣布，与上海复星医药产业发展有限公司就普克鲁胺治疗新冠在印度和 28 个非洲国家的商业化达成合作协议，双方相互合作、共同推进普克鲁胺新冠适应症的紧急使用授权(EUA)申请、推广和销售工作。根据协议条款，复星医药产业将获得普克鲁胺在合作区域的独家注册和商业化销售权益，并就此支付开拓药业不超过人民币 5.6 亿元款项，包含首付款、开发里程碑约人民币 1.1 亿元以及商业化里程碑不超过人民币 4.5 亿元。此外，开拓药业将基于普克鲁胺在合作区域内的未来净销售额，分级收取不低于利润总额的 50%作为销售提成。

2021年7月16日，公司公告称，巴拉圭国家公共卫生和社会福利部(MSPBS)于近期正式授予普克鲁胺紧急使用授权(EUA)，用于新冠住院患者的治疗。

2021年8月25日，开拓药业宣布，与印度尼西亚生物科技公司 Etana Biotechnologies 关于普克鲁胺治疗新冠在印度尼西亚的商业化达成合作协议。根据协议，开拓药业将获得来自 Etana 的首付款以及里程碑付款，此外，还将获得普克鲁胺在印尼上市销售相关的经济利益。

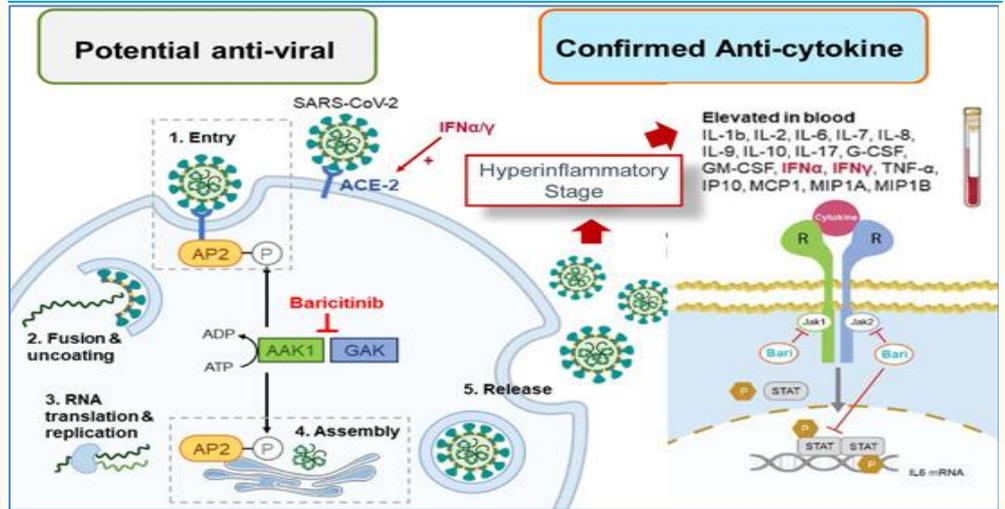
5. 礼来：巴瑞替尼

■ 作用机制

礼来的瑞替尼为 JAK1/2 抑制剂，此前已获批用于治疗类风湿关节炎。针对新冠病毒，巴瑞替尼可能的作用机制包括：

1. 抑制炎症反应：严重疾病患者可能出现细胞因子风暴，巴瑞替尼通过抑制炎症反应，可以缓解新冠患者的症状。
2. 巴瑞替尼对参与病毒内吞过程的内吞调节物 AAK1（AP2 相关蛋白激酶 1）具有高亲和力，可能通过抑制 AAK1 和 GAK 抑制病毒的内吞。

图表 30：JAK 抑制剂巴瑞替尼对新冠病毒的作用机理



来源：PubMed，国金证券研究所

■ 临床试验进展

巴瑞替尼已完成两项针对新冠住院患者的 III 期临床。

■ 联合瑞德西韦

巴瑞替尼与瑞德西韦联用的 ACTT-2 临床试验显示出积极的结果，并获得 FDA 的 EUA 批准。这项试验共纳入 1033 名住院患者，对比巴瑞替尼联合瑞德西韦和安慰剂联合瑞德西韦的有效性。结果显示，巴瑞替尼联合瑞德西韦组的中位康复时间为 7 天，安慰剂联合瑞德西韦组为 8 天，具有显著性差异。而在入组时接受高流量氧气或无创机械通气的患者中，巴瑞替尼联合瑞德西韦组的中位康复时间为 10 天，安慰剂联合瑞德西韦组为 18 天，两组的 28 天死亡率分别为 5.1% 和 7.8%。基于这项研究，2020 年 11 月巴瑞替尼获得 FDA 的 EUA 批准，用于与瑞德西韦联合治疗新冠住院患者。

■ 巴瑞替尼单药治疗重症患者

另一项 COV-BARRIER 试验为单药临床，这项试验共纳入了 1585 名接受标准疗法的住院患者，患者接受巴瑞替尼或安慰剂治疗。该项试验的主要终点是一项复合终点，为第 28 天疾病进展到需要补充氧气、无创通气、有创机械通气或死亡的患者比例。次要终点包括第 28 天和第 60 天的全因死亡率。试验结果显示，在第 28 天，巴瑞替尼治疗组进展到复合终点的患者比例为 27.8%，相对于安慰剂组的 30.5% 没有显著差异。巴瑞替尼组在第 28 天和第 60 天的全因死亡率分别为 8% 和 10%，显著低于对照组的 13% 和 15%。对该项临床的 101 名机械通气或 ECMO 患者的亚组分析显示，巴瑞替尼组在第 28 天和第 60 天的全因死亡率分别为 39.2% 和 45.1%，显著低于对照组的 58.0% 和 62.0%。基于这项数据，巴瑞替尼单药方案于 2021 年 7 月获得 FDA 的 EUA 批准，用于治疗 2 岁以上需要补充氧气、无创或有创机械通气或 ECMO 的新冠重症患者。

此外，巴瑞替尼在全球还有多项临床研究正在进行中。

图表 31：巴瑞替尼主要临床数据

药物	分期	患者人群	人数	用药方案	有效性数据	备注
巴瑞替尼	III	接受SOC的住院患者	1518	巴瑞替尼 vs 安慰剂	第28天进展到复合终点患者比例：27.8% vs 30.5% (无显著性) 28天全因死亡率：8% vs 13% 60天全因死亡率：10% vs 15% 亚组分析：101名机械通气或ECMO患者 第28天死亡率：39.2% vs 58% 第60天死亡率：45.1% vs 62.0%	COV-BARRIER试验，基于此项研究，2021年7月获得FDA的EUA批准，用于治疗2岁以上需要补充氧气/机械通气/ECMO的新冠住院患者
	III	住院患者	1033	巴瑞替尼+瑞德西韦 vs 安慰剂+瑞德西韦	中位康复时间：7天 vs 8天 在入组时接受高流量氧疗或无创通气的患者中位康复时间：10天 vs 18天 28天死亡率：5.1% vs 7.8%	ACTT-2试验，基于此项数据，2020年11月，巴瑞替尼联合瑞德西韦获得FDA的EUA批准

来源：Insight, PubMed, 公司官网, 国金证券研究所

图表 32：巴瑞替尼治疗新冠临床试验一览

登记号	试验标题	申办者	分期	试验范围	试验状态	计划人数
NCT04421027 EUCTR2020-001517-21	Baricitinib用于COVID-19感染患者的随机、双盲、安慰剂对照、平行组3期研究	礼来	III	全球多中心，包括美国/欧洲/亚洲/南美	已完成	1585
NCT04401579 EUCTR2020-001052-18 JPRN-jRCT2031200035	多中心、自适应成人住院治疗COVID-19临床试验安全性和有效性的随机盲对照试验——适应性COVID-19治疗试验 (ACTT-2)	全球多个申办者	III	全球多中心，包括美国/欧洲/亚洲/南美	已完成	1033
NCT04640168 JPRN-jRCT2031200252	多中心、自适应成人住院治疗COVID-19临床试验安全性和有效性的随机盲对照试验——适应性COVID-19治疗试验 (ACTT-4)	全球多个申办者	III	全球多中心，包括美国/欧洲/亚洲/南美	进行中	1010
NCT04970719	Baricitinib联合瑞德西韦与地塞米松联合瑞德西韦治疗住院的COVID-19糖尿病患者的疗效比较	孟加拉国研究所	III	孟加拉	招募中	382
EUCTR2020-001185-11-IT	一项关于使用Janus激酶1和2抑制剂Baricitinib治疗covid -19相关性肺炎的概念研究:两步II期临床试验- BREATH试验	圣马特奥国际红十字会政策基金会	II	意大利	招募中/招募完成	13
NCT04393051	baricid -19研究:与标准疗法相比, Baricitinib作为住院COVID-19患者附加治疗的疗效和耐受性的多中心、随机、ii期临床试验	比萨大学	II	意大利	尚未招募	126
NCT04373044	Baricitinib或安慰剂联合抗病毒治疗中重度COVID-19患者的II期随机双盲试验	南加利福尼亚大学	II	美国	已终止	6
NCT04340232	Baricitinib治疗COVID-19的安全性和有效性	科罗拉多大学	II/III	美国	已撤回	

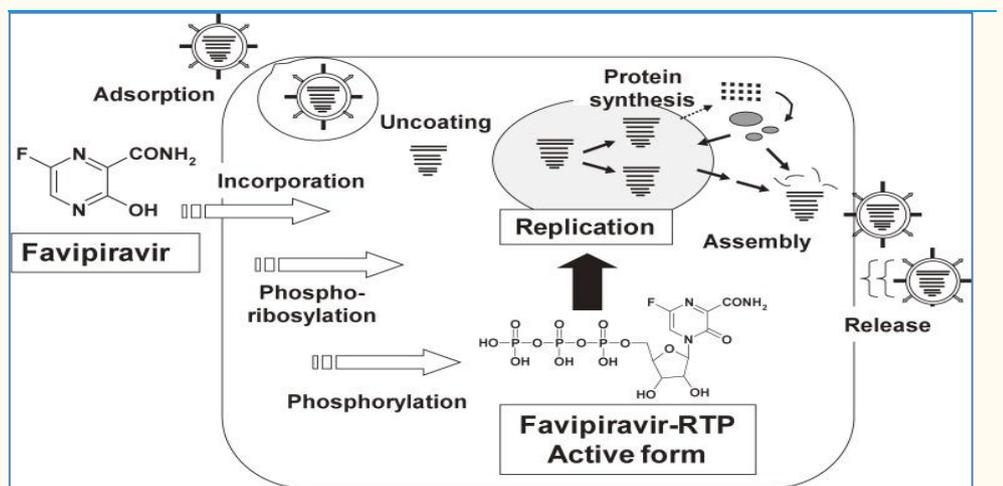
来源：Insight, 国金证券研究所

6. 日本富山/浙江海正：法维拉韦

■ 作用机理

法维拉韦与 AT-527 类似，都是通过干扰 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp) 的作用，从而抑制病毒复制。

图表 33：法维拉韦作用机制



来源：PubMed, 国金证券研究所

■ 临床试验:

目前较小样本的临床试验表明，法维拉韦针对轻中度新冠患者在临床改善、病毒清除等临床终点上显示了一定的有效性数据，但尚缺乏大规模的全球多中心临床来验证其有效性。

图表 34: 法维拉韦现有临床数据总结

药物	分期	患者人群	人数	用药方案	有效性数据
法维拉韦	III	中度 (发热10天以内)	156	法匹拉韦 vs 安慰剂	达到临床改善复合终点时间: 11.9天 vs 14.7天
	III	轻中度患者	150	法匹拉韦 vs 安慰剂	病毒转阴时间: 5天 vs 7天 (无显著性差异) 临床治愈时间: 3天 vs 5天
	NA	有症状患者	80	法匹拉韦 vs 洛匹那韦/利托那韦	中位病毒清除时间: 4天 vs 11天

来源: Insight, PubMed, 国金证券研究所

图表 35: 法维拉韦正在开展的临床试验一览

地区	开展临床试验情况
多中心	海正开展了一项包括中国、德国、罗马尼亚的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究评价Favipiravir治疗COVID-19-中度成人患者的有效性和安全性，计划招募256名患者
中国	医院发起的7项临床研究
伊朗	11项2-4期临床研究，包括住院患者和非住院患者，包括单药和联合用药
日本	8项2-3期临床研究，包括单药和联合用药
英国	3项临床研究，包括单药和联合用药
土耳其	3项临床研究，包括单药和联合用药
美国, 俄罗斯, 泰国, 立陶宛	2项临床研究
意大利, 西班牙, 墨西哥, 沙特阿拉伯, 孟加拉国, 巴林	1项临床研究

来源: Insight, 国金证券研究所

重点新冠口服药物疗效数据汇总

- 我们将以上新冠口服药物的现有临床有效性数据进行汇总，并列出了瑞德西韦的临床数据作为参考。

图表 36：新冠口服药物及瑞德西韦临床有效性数据汇总

药物	分期	患者人群	人数	用药方案	有效性数据	备注
瑞德西韦	III	非住院患者疾病进展风险高	562	瑞德西韦3天 vs 安慰剂	28天内住院/死亡率: 0.7% vs 5.3% 28天内看病毒/死亡率: 1.6% vs 8.3%	提前停止招募
	III	重度住院患者	397	瑞德西韦5天 vs 瑞德西韦10天	第14天2分以上临床改善: 65% vs 54% (无显著性)	SIMPLE trial - 1
	III	中度住院患者	584	瑞德西韦5天 vs 瑞德西韦10天 vs SOC	第11天2分以上临床改善: 70% vs 65% vs 61% (无显著差异) 第11天1分以上临床改善: 76% vs 70% vs 66% (5天方案有显著性)	SIMPLE trial - 2
	III	住院伴下呼吸道感染患者	1062	瑞德西韦10天以内 vs 安慰剂	中位恢复时间: 10天 vs 15天	NIH trail
	III	住院患者	237	瑞德西韦10天 vs 安慰剂	中位临床改善时间: 21天 vs 23天 (无显著性差异) 28天死亡率: 14% vs 13% (无显著差异)	中国武汉临床
	III	轻中度患者	NA	瑞德西韦10天 vs 安慰剂	无	中国临床, 提前终止
巴瑞替尼	III	接受SOC的住院患者	1518	巴瑞替尼 vs 安慰剂	第28天进展到复合终点患者比例: 27.8% vs 30.5% (无显著性) 28天全因死亡率: 8% vs 13% 60天全因死亡率: 10% vs 15% 亚组分析: 101名机械通气或ECMO患者 第28天死亡率: 39.2% vs 58% 第60天死亡率: 45.1% vs 62.0%	COV-BARRIER试验, 基于此项研究, 2021年7月获得FDA的EUA批准, 用于治疗2岁以上需要补充氧气/机械通气/ECMO的新冠住院患者
	III	住院患者	1033	巴瑞替尼+瑞德西韦 vs 安慰剂+瑞德西韦	中位恢复时间: 7天 vs 8天 在入组时接受高流量氧疗或无创通气的患者中位恢复时间: 10天 vs 18天 28天死亡率: 5.1% vs 7.8%	ACTT-2试验, 基于此项数据, 2020年11月, 巴瑞替尼联合瑞德西韦获得FDA的EUA批准
Molnupiravir	IIa	非住院患者	202	Molnupiravir vs 安慰剂	第5天阳性病毒分离率: 0% vs 24%	
	II/III	非住院患者	775	Molnupiravir vs 安慰剂	第29天住院/死亡率: 7.3% vs 14.1%	MOVE-IN的III期部分中期数据
	II	住院患者	304	Molnupiravir vs 安慰剂	不太可能显示出临床获益, 不进入III期	MOVE-OUT的III期部分
	III	轻度患者	1218		Molnupiravir在症状改善、转阴率和住院率等多个指标上表现出良好的治疗效果	印度开放性III期临床
AT-527	II	中度住院患者	62	AT-527 vs 安慰剂	病毒载量水平: 与安慰剂组相比, 第2天较基线下降80% 第14天病毒清除率: 47% vs 22%	中期分析
普克鲁胺	III	住院患者	645	普克鲁胺 vs 安慰剂	第14天出院率: 81.4% vs 35.7% 第14天死亡率: 8.5% vs 39.6% 第28天出院率: 85.5% vs 47.3% 第28天死亡率: 11.0% vs 49.4%	巴西III
	NA	非住院患者, 男性	268	普克鲁胺 vs 安慰剂	第30天住院率: 2% vs 26% 死亡率: 0% vs 1%	巴西III
	III	非住院患者, 女性	35	普克鲁胺 vs 安慰剂	第30天住院率: 1.7% vs 17.1% 死亡率: 0% vs 2.9%	巴西III, 中期分析
法维拉韦	III	中度 (发热10天以内)	156	法匹拉韦 vs 安慰剂	达到临床改善复合终点时间: 11.9天 vs 14.7天	
	III	轻中度患者	150	法匹拉韦 vs 安慰剂	病毒转阴时间: 5天 vs 7天 (无显著性差异) 临床治愈时间: 3天 vs 5天	
	NA	有症状患者	80	法匹拉韦 vs 洛匹那韦/利托那韦	中位病毒清除时间: 4天 vs 11天	海正临床, 2020年3月初步结果

来源: 公司官网, Insight, PubMed, 国金证券研究所

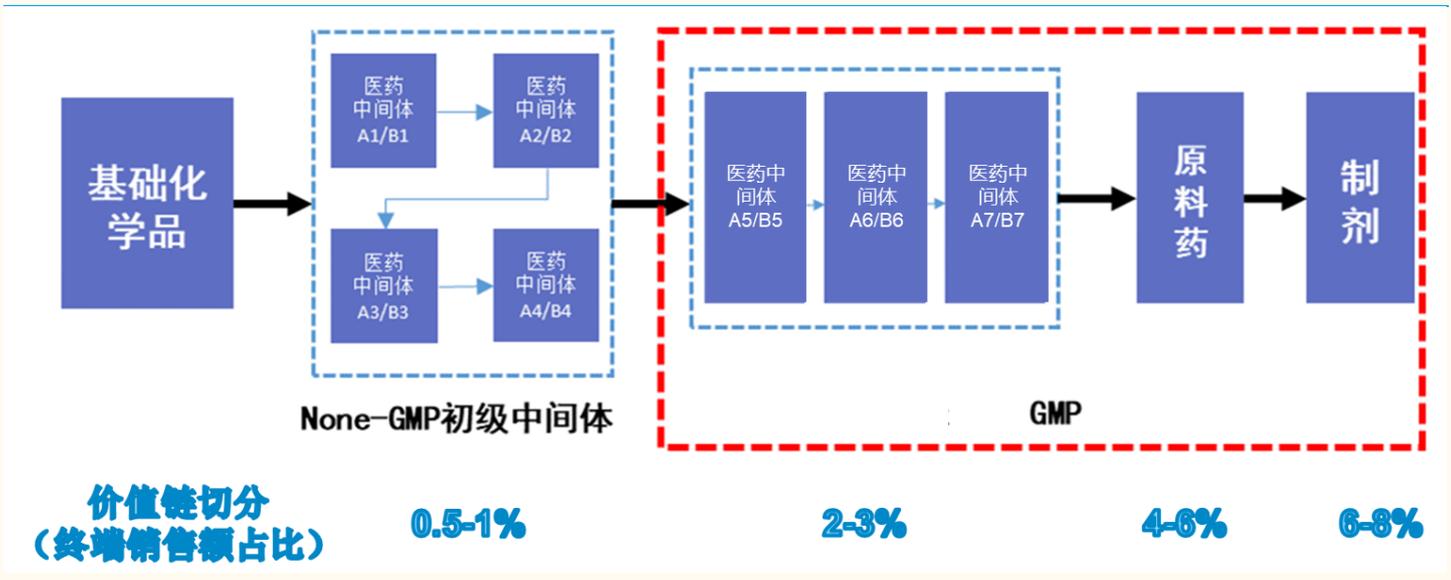
- 可以看到, 新冠口服药物在治疗住院和非住院患者中均具有潜力。针对住院的重症患者, 巴瑞替尼和普克鲁胺已经取得积极的临床数据, 普克鲁胺的国际多中心 III 期临床也在进行中, 罗氏的 AT-527 也正在探索重症临床。针对非住院的轻中症患者, Molnupiravir 刚刚公布了积极的 III 期临床数据并提交了 EUA 申请, AT-527 和 PF-07321332 也即将披露数据。根据最新的临床进展及计划, 我们建议密切关注:
 - 默沙东 Molnupiravir 后续 EUA 获批进展
 - 罗氏 AT-527 预计将于 2021 年 Q4 披露非住院患者全球多中心 III 期临床数据
 - 辉瑞 PF-07321332 预计将于 2021 年 Q4 披露非住院患者全球多中心 II/III 期临床数据
 - 开拓药业普克鲁胺预计将于 2021 年 Q4 披露非住院患者全球多中心 III 期临床的中期数据

关注新冠相关 CDMO 放量潜力

小分子 CDMO

- 小分子药物的生产过程大致可以分成以下几个阶段：偏精细化工阶段（nonGMP）→RSM（nonGMP）→GMP 中间体、高级中间体→API（GMP）→制剂（GMP）。过去 15-20 年时间，国内头部的 CDMO 企业不断实现国际医药创新高端制造供应链上的突破，国际认可度持续提升，D（Development）和 M（Manufacture）的产品不断升级（RSM→GMP 中间体→GMP 高级中间体→API）。参考我们对口服新冠药物稳态市场规模的分析和小分子创新药制造产业链的价值链切分，我们预计完整的口服新冠药物制造环节空间较大，中国境内口服新冠药物的高级中间体、原料药 CDMO 订单有望快速放量。

图表 37：小分子创新药制造产业链示意图



来源：国金证券研究所

疫苗及中和抗体 CDMO

- 新冠疫情后，相关疫苗和中和抗体等项目快速立项、推进，与之相关的研发、开发和生产需求激增。全球来看，高效、优质、稳定的研发、开发和生产大分子的产能相对稀缺，LONZA\CATALENT\药明生物相关订单需求快速增长。目前疫情后的第一阶段，疫苗产能逐渐释放，相关大分子 CDMO 企业的疫苗类订单及业绩快速增长；我们预计未来 12-24 个月，随着新型疫苗和中和抗体管线的逐渐向后推进和获批放量，新冠相关大分子 CDMO 订单仍有望进一步增长。
- 药明生物在疫情期间爆发了强大的紧急事件应变能力和执行力，高效地推进新冠疫苗及中和抗体项目，并成功将新冠中和抗体的 DNA 到 IND 交付时间缩短到 3-5 个月，成功赋能了 2 个新冠疫苗和 12 个新冠中和抗体项目。

图表 38：药明生物新冠相关业务更新及展望



来源：公司官网，国金证券研究所

投资逻辑

- **海外新冠疫情反复，各地疫苗接种率差异大，变异毒株流行，对治疗性药物需求较大。**目前，全球每日新增病例数量仍保持十万级水平，每日死亡人数保持在数千人水平。尽管近期疫苗接种率迅速上升，但不同国家和地区接种率差异大，低收入国家仅有 2.3% 人口接种，仍然有大量人口暴露在新冠疫情的危险下。另一方面，新冠变异株仍然是一个挑战。2021 年 9 月以来，全球范围内 Delta 毒株占比已经超过 90%，而在南美洲和非洲流行毒株呈现出一定的差异化，Gamma 毒株、Lambda 毒株、Mu 毒株、Eta 毒株均有一定占比。
- **新冠口服药物大多针对病毒 RNA 复制，对病毒变异敏感性低，具有广谱作用潜力。**新冠治疗药物主要包括中和抗体和口服药物。中和抗体主要通过结合病毒表面蛋白，阻止病毒与宿主细胞表面受体结合。而小分子口服药物大多针对新冠病毒在宿主细胞内的 RNA 复制过程进行干扰或抑制。不同于病毒表面结构蛋白在不同变异株发生变异的可能性较高，病毒的 RNA 复制过程相对保守，不易发生突变，因此小分子口服药物对于病毒变异敏感性低，具有广谱作用潜力。此外，一些小分子还有抑制炎症的作用，有助于缓解重度患者的临床症状。
- **Q4 窗口期新冠口服药物陆续披露临床数据，综合优势及前景广阔。**10 月 1 日，默沙东公布了 Molnupiravir 的积极中期数据，在这项治疗非住院患者的全球多中心 III 期临床（MOVE-OUT 试验）中，Molnupiravir 降低了 50% 的住院/死亡率。基于这项数据，默沙东于 10 月 11 日向 FDA 提交了 EUA 申请。预计 2021 年第四季度，罗氏 AT-527、辉瑞 PF-07321332 和开拓药业的普克鲁胺都将披露全球多中心临床的最新数据。考虑到小分子口服药物的机理优势、便利性优势、成本优势、以及产能优势，预计口服药物将在新冠治疗中占有重要地位。
- **关注新冠相关 CDMO 放量潜力：**①小分子口服新冠药物 CDMO 订单；②大分子领域，新冠疫苗和中和抗体等产品 CDMO 订单。

投资建议

- **建议重点关注：**①合全药业（药明康德）、凯莱英、九洲药业、天宇股份、博腾股份、普洛药业等小分子 CDMO 企业等；②开拓药业、腾盛博药等新冠药物开发企业；③药明生物等大分子 CDMO 企业。

风险提示

- 新药研发失败风险
- 疫情等因素导致新药临床开发进度低于预期风险
- 行业及竞争加剧导致原有产品放量不及预期风险
- 监管风险
- 核心技术人员流失风险
- 部分原材料海外供应风险等
- 行业及竞争加剧导致原有产品放量不及预期风险等

特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

本报告中的信息、意见等均仅供参考，不作为或被视为出售及购买证券或其他投资标的邀请或要约。客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员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。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级（含C3级）的投资者使用；非国金证券C3级以上（含C3级）的投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路1088号

紫竹国际大厦7楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街3号4层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳市福田区中心四路1-1号

嘉里建设广场T3-2402