

新冠小分子药物产业链梳理，关注相关投资机会

核心观点

- **新冠小分子药成为抗疫关键手段，国内研发管线进展不断。**新冠小分子药物优点明显，药效在理论上能耐突变，且在用药方式、储存运输和产能上受限制少，有望成为后疫情时代的抗疫关键手段，具有巨大的应用前景和商业价值。全球新冠小分子药研发管线发展不断，海外辉瑞的 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 已在多国获批并商业化，研发进度领先。国内在研小分子药物丰富，君实生物的 VV116、开拓药业的普克鲁胺和真实生物的阿兹夫定率先进入 III 期临床，获批上市在即，值得持续关注。
- **原料药中间体需求旺盛，为上游相关企业带来机遇。**新冠病毒患病人数持续扩大，新冠小分子药物需求不断，随之产生大量上游原料药和中间体的需求。建议关注关键原料药和中间体的国内化工企业，如合成 Paxlovid 需要的中间体 SM1、SM2、卡龙酸酐、氮杂双环的生产商，合成 Molnupiravir 所需尿苷的生产商，以及在研管线合成路径相关中间体生产商，这些企业有望获得大量订单，迎来新增量。
- **已获批小分子药开始大规模商业化，国内 MPP 授权企业值得关注。**辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 已开始全球商业化，有望成为全球最主要的新冠用药。从美国情况来看，辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 分别自去年 12 月和 11 月获批以来，已完成 11 次分发，目前共占新冠治疗药物分发剂量的 48%。新冠小分子药的大规模使用趋势有望延续，国内已有数家仿制药企业经 MPP 授权，获得辉瑞 Paxlovid 或默沙东 Molnupiravir 的专利实施许可，能够生产供应相关仿制药。MPP 授权为企业带来新冠小分子药的生产销售，助力疫情的控制，相关 CDMO 企业值得关注。

投资建议与投资标的

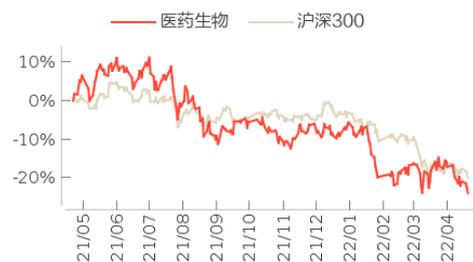
- 总体来看，新冠小分子药物将成为抗疫关键，在生物医药领域带来大量投资机会，建议关注以下方向：①国内新冠小分子药物研发领先企业，如君实生物-U(688180，未评级)。②新冠小分子药物所需关键原料药中间体生产商，如雅本化学(300261，未评级)、乐普医疗(300003，未评级)、美诺华(603538，未评级)。③新冠小分子药物 MPP 国内授权企业，如博瑞医药(688166，买入)、九洲药业(603456，未评级)、普洛药业(000739，未评级)、复星医药(600196，未评级)、华海药业(600521，未评级)等。

风险提示

- 药物研发失败的风险，药物研发进展不及预期的风险，原料药和制剂产能不足的风险

行业评级 看好 (维持)

国家/地区 中国
行业 医药生物行业
报告发布日期 2022年04月21日



证券分析师

刘恩阳 010-66218100*828
liuenyang@orientsec.com.cn
执业证书编号: S0860519040001

联系人

易丹阳 yidanyang@orientsec.com.cn
裴晓鹏 peixiaopeng@orientsec.com.cn

相关报告

- 医药生物行业重要地位凸显，国产替代机遇与挑战并存：——统筹发展和安全专题研究 2022-04-07
- 行业估值处于历史低位，建议关注新冠特效药产业链标的：——医药生物行业双周报 2022-03-20
- 新冠病毒抗原检测获批，产业链相关企业有望显著受益：——《新冠病毒抗原检测应用方案（试行）》点评 2022-03-14

目录

一、新冠小分子药研发进展情况.....	4
1.1 新冠小分子口服药有望成为治疗关键手段	4
1.2 国外新冠小分子药进展较快	4
1.2.1 辉瑞 Paxlovid 已获批，临床抗病毒较好	5
1.2.2 默沙东 Molnupiravir 最早获批，临床有抗病毒效果	6
1.2.3 国外其他在研管线	7
1.3 国内在研新冠小分子药进展不断	8
二、新冠小分子药上游原料药中间体情况.....	10
2.1 辉瑞 Paxlovid 相关原料药和中间体	10
2.2 默沙东 Molnupiravir 相关原料药和中间体	13
2.3 盐野义 Ensitelvir 相关原料药和中间体	14
三、新冠小分子药的商业化和 MPP 授权情况.....	15
3.1 辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 已在全球商业化	15
3.2 辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 的 MPP 授权为国内企业带来机会	17
风险提示.....	20

图表目录

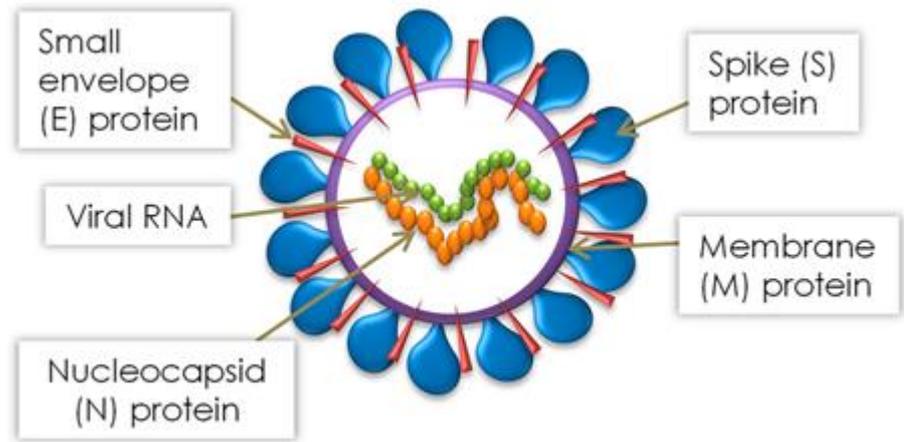
图 1: SARS-CoV-2 及其结构蛋白示意图	4
图 2: 3CL 蛋白酶抑制剂的作用机制	5
图 3: RdRp 抑制剂 Molnupiravir 的作用机制	7
图 4: 辉瑞新冠小分子口服药 Paxlovid 中 Nirmatrelvir 的合成路线	10
图 5: SM1 的合成路线	10
图 6: 卡龙酸酐的合成路线	11
图 7: Molnupiravir 的专利合成路线图	13
图 8: Molnupiravir 改进的合成路线图	13
图 9: 盐野义 S-217622 的合成路线	14
图 10: 美国新冠药物分发比例（截至 2022 年 4 月 17 日）	16
图 11: Molnupiravir 全球协议生产企业	17
图 12: Paxlovid 全球协议生产企业	18
表 1: 国外主要上市及在研的新冠小分子药物情况	5
表 2: 辉瑞 Paxlovid 临床数据	6
表 3: 默沙东 Molnupiravir 临床数据	7
表 4: 盐野义 Ensitelvir 与 Veru Sabizabulin 的临床数据	8
表 5: 国内在研的新冠小分子药物	8
表 6: 国内新冠小分子药物临床数据	9
表 7: 辉瑞 Paxlovid 原料药中间体相关的生产商	12
表 8: 默沙东 Molnupiravir 原料药中间体相关公司	14
表 9: 盐野义 S-217622 产业链及相关公司	15
表 10: Paxlovid 的订购情况	15
表 11: 默沙东 MPP 公布中国 5 家企业	18
表 12: 辉瑞 MPP 公布中国 5 家企业	19

一、新冠小分子药研发进展情况

1.1 新冠小分子口服药有望成为治疗关键手段

早期运用中和抗体的治疗方式，在新冠病毒不断变异下逐渐乏力。从病毒结构上来看，SARS-CoV-2 主要由单正链 RNA 病毒和 4 种结构蛋白（刺突蛋白、包膜蛋白、膜蛋白和核衣壳蛋白）构成，其中刺突蛋白能够与宿主细胞的受体结合并介导病毒入侵。而以中和抗体为代表的生物药正是以刺突蛋白作为靶点进行攻击，进而阻止病毒入侵细胞。然而病毒在自然选择的压力下不断变异，进化，形成各种不同的刺突蛋白，并产生更多的位点用于和宿主细胞表面的受体结合，导致现有的中和抗体药物和疫苗对病毒入侵的抵抗效果逐渐变差。

图 1: SARS-CoV-2 及其结构蛋白示意图



数据来源：J Med Chem，东方证券研究所

对于新冠患者来说，小分子药物有望成为最佳的治疗手段。在新冠毒株不断突变对中和抗体治疗产生影响下，新冠小分子口服药物有着不可比拟的优势：（1）靶点高度保守，不易发生耐药性突变；（2）给药方式简单，患者顺应性强；（3）产能限制少，成本相对中和抗体等大分子药较低；（4）储存和运输条件易满足，普及性强。因此，小分子药物有巨大的应用前景和商业价值，成为新冠治疗的关键手段。

国内外新冠小分子研发进展值得关注。目前，国内外的新冠小分子口服药物的研发正如火如荼地进行。国外药企进度较快，默沙东和辉瑞研发的两种小分子已获批上市，还有多家药企正在研发。此外，国内也有君实生物、开拓药业和真实生物等多家企业正在开发，研发进展值得关注。

1.2 国外新冠小分子药进展较快

国外药企中，以默沙东 Molnupiravir 和辉瑞 Paxlovid 研发进度全球领先，两种小分子已于多国获批上市；盐野义 Ensitelvir 紧随其后，目前已提交日本 NDA，全球 III 期临床试验也在开展；Veru 的 Sabizabulin 已获得 FDA 快速通道的资格，III 期中期分析实验结果近期也得以公布。

表 1：国外主要上市及在研的新冠小分子药物情况

公司	药物	药物类型	剂型	国外最新进展	国内最新进展
默沙东	Molnupiravir	RdRp 抑制剂	口服	已获批（英国，美国，日本）	/
辉瑞	Paxlovid	3CL 抑制剂	口服	已获批（美国，欧洲）	220211 中国获批
盐野义制药	Ensitelvir	3CL 抑制剂	口服	III 期	/
Veru	Sabizabulin	微管蛋白抑制剂	口服	III 期，计划申请 EUA	/

数据来源：公司公告，医药魔方，东方证券研究所

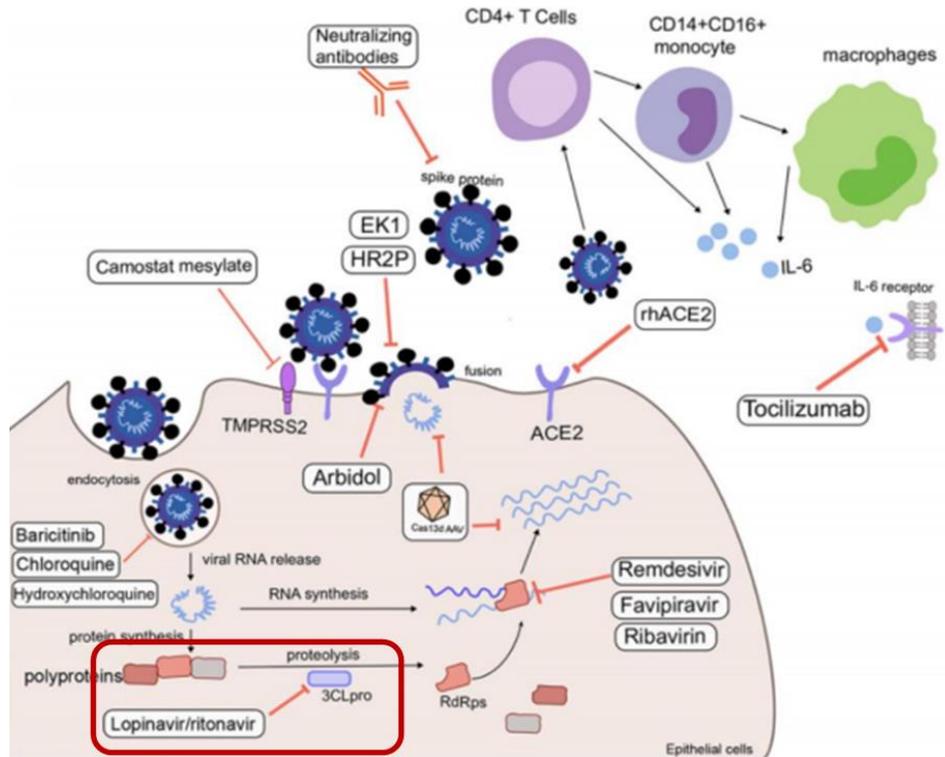
1.2.1 辉瑞 Paxlovid 已获批，临床抗病毒较好

辉瑞 Paxlovid 主要活性成分是 3CL 蛋白酶抑制剂。Paxlovid 由两种药品组成，一种是 Nirmatrelvir（奈玛特韦），是一种 3CL 蛋白酶抑制剂；另一种是 Ritonavir（利托那韦），能有效抑制肝药酶 CYP3A4 活性，减缓 nirmatrelvir 的分解并保持其更长时间的活性。

3CL 抑制剂能够干扰病毒的复制过程，从而达到抗病毒效果。SARS-CoV-2 病毒进入宿主细胞后会释放病毒 RNA，病毒 RNA 再借助宿主细胞的核糖体翻译成两条多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab，在 3CL 蛋白酶和 PL 蛋白酶的催化作用下，这两条多聚蛋白会发生水解，分割成多个非结构蛋白，随后组成复制-转录复合物，以完成后续基因组的复制和结构蛋白的合成过程。其中 3CL 蛋白酶又被称为主蛋白酶（Mpro），负责多聚蛋白 11 个位点的切割，以产生对病毒生存与繁殖至关重要的结构蛋白。所以小分子药物抑制 3CL 蛋白酶的活性，就能够干扰病毒的复制过程，从而达到抗病毒效果。

从机制上来看，Paxlovid 对突变株效果保守，且较为安全。3CL 蛋白酶在不同属冠状病毒间高度保守，其催化活性中心氨基酸序列与人类蛋白酶同源性低，因此 3CL 蛋白酶抑制剂（默沙东的 Paxlovid）轻易不会攻击其他蛋白，具有较高的安全性。

图 2：3CL 蛋白酶抑制剂的作用机制



数据来源：Antimicrob Agents Chemother, 东方证券研究所

从临床数据上来看，对于轻中症、高风险的非住院新冠患者，Paxlovid 疗效显著。II/III 期结果显示将安慰剂组的住院或死亡率 6.5%(44/682)降低到给药组的 0.7%(5/697)，相对风险降低 89%。2022 年 4 月 14 日 NEJM 上发表的最新 II/III 期临床数据显示，Paxlovid 能将出现症状后 3 天内用药的患者的住院或死亡风险降低 89%，将症状出现后 5 天内用药的患者住院或死亡风险降低 88%。

表 2：辉瑞 Paxlovid 临床数据

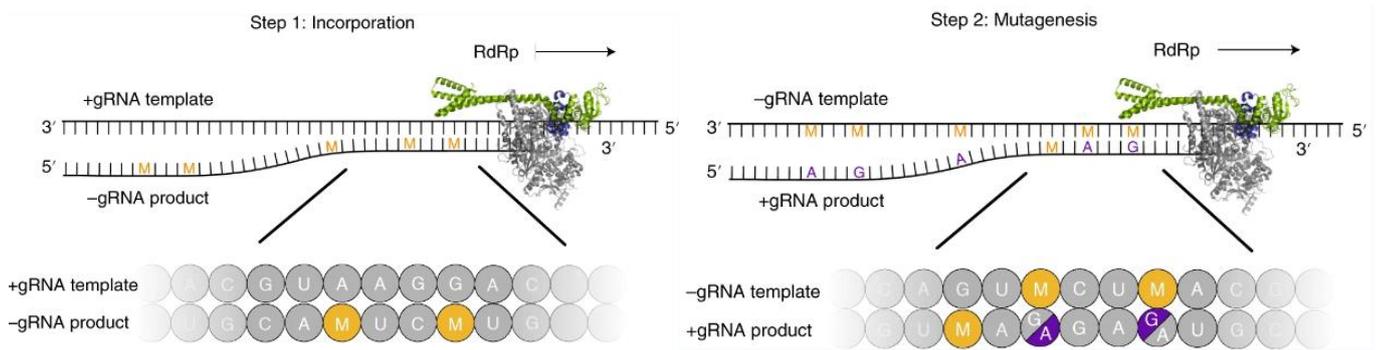
适应症	分析节点	Paxlovid	安慰剂	风险降低比例
高风险-轻症 EPIC-HR	中期分析（11月5日）	3/389	27/385	89%
	完整分析（12月14日）	5/697	44/682	88-89%
低风险-轻症 EPIC-SR	中期分析（11月5日）	2/333	8/329	70%
	完整分析（2022Q1）			

数据来源：公司公告，东方证券研究所

1.2.2 默沙东 Molnupiravir 最早获批，临床有抗病毒效果

默沙东 Molnupiravir 属于 RdRp 抑制剂，通过破坏病毒 RNA 的合成过程，实现抗病毒的效果。SARS-CoV-2 病毒进入宿主细胞后，需要进行其 RNA 基因组的复制以形成新病毒，这一过程需要依靠 RdRp 来实现。Molnupiravir 的活性形式 β -D-N4-羟基胞苷（NHC）-三磷酸能够替代 CTP（三磷酸胞苷）或 UTP（三磷酸尿苷）成为底物，从而被 SARS-CoV-2 病毒的 RdRp 利用。在病毒 RNA 合成过程中混入该分子会导致随后的碱基对误读，从而导致高突变率和最终的基因组致死率，达到抗病毒的效果。

图 3：RdRp 抑制剂 Molnupiravir 的作用机制



数据来源：Nature Structural & Molecular Biology，东方证券研究所

从临床结果来看，默沙东 Molnupiravir 体现出一定抗病毒效果。III 期临床数据显示对于轻中症、非住院的新冠患者，能够将安慰剂组的住院或死亡率 9.7% (68/699) 降低到给药组的 6.8% (48/709)，相对风险降低 30%。

表 3：默沙东 Molnupiravir 临床数据

分析节点	Molnupiravir	安慰剂	风险降低比例
中期分析（10月1日）	28/385	53/377	49%
完整分析（11月26日）	48/709	68/699	30%

数据来源：公司公告，东方证券研究所

1.2.3 国外其他在研管线

国外其他小分子药在研管线中，盐野义的 Ensitelvir 和 Veru 的 Sabizabulin 的进展较快，皆处于 III 期临床阶段。

盐野义 Ensitelvir 是一种 3CL 蛋白酶抑制剂，能够显著降低轻中症新冠患者的病毒滴度。 Ensitelvir 通过干扰病毒的复制，起到抗病毒作用，对各种突变株具有广谱的抗病毒活性，且在体内和体外都能保持良好活性，可以实现单药使用。IIb 期临床数据显示，治疗 5 天后，呼吸相关评分有显著改善，疗效较好。近期，动物实验显示 Ensitelvir 或引发胎儿骨骼发育异常，存在致畸可能性，公司不推荐孕妇使用该药物。

Veru Sabizabulin 是第一个在临床和统计学上被证明能显著降低中重度住院患者死亡风险的药物。 Sabizabulin 是一款口服微管蛋白抑制剂，能够抑制微管蛋白，从而阻断新冠病毒沿微管的细胞内运输，达到抗病毒的效果。此外，该药还具有抗炎作用，可以防止新冠病毒感染引起的细胞因子风暴。临床 III 期中期分析数据显示，Sabizabulin 能把新冠中重症患者的死亡率相对降低 55%。

表 4: 盐野义 Ensitelvir 与 Veru Sabizabulin 的临床数据

药物	药物类型	剂型	临床数据结果
Ensitelvir(盐野义制药)	3CL 抑制剂	口服	IIb 期临床研究结果显示，Ensitelvir 能够显著降低轻中症患者的病毒滴度，治疗 5 天后，呼吸相关评分有显著改善。 近期透露出 S-217622 对胎儿有致畸风险。
Sabizabulin(Veru)	微管蛋白抑制剂	口服	III 期临床(n=150)中期分析数据显示，Sabizabulin 能将新冠中重症患者的死亡率从 45%(安慰剂组) 降至 20%(给药组)，相对降低死亡率 55%。

数据来源：公司公告，医药魔方，东方证券研究所

1.3 国内在研新冠小分子药进展不断

国内新冠小分子口服药物的研发速度处于世界前列，各阶段管线丰富。备受瞩目的君实生物 VV116 已于 21 年乌兹别克斯坦获批 EUA，目前正开展全球多中心轻中症 II/III 期以及重症 III 期临床研究；开拓药业的普克鲁胺研发进展较快，目前已于巴拉圭、利比里亚、波黑萨拉热窝州获批 EUA，还获得加纳共和国授权使用，正开展全球多中心 III 期临床试验，结果令人期待；真实生物阿兹夫定研发进展顺利，目前三期临床已经结束，俄罗斯和巴西结果已经报批。此外，国内研发进展较快的还有处于 I 期的先声药业 SIM0417、前沿生物 FB2001 等，管线数量丰富。

表 5: 国内在研的新冠小分子药物

公司	药物	药物类型	剂型	国外最新进展	国内最新进展
君实生物	VV116	RdRp 抑制剂	口服	211230 乌兹别克斯坦 EUA 全球多中心轻中症 II/III 期 全球多中心中重症 III 期	轻中症 II/III 期 重症 III 期
开拓药业	普克鲁胺	雄激素受体拮抗剂	口服	211230 巴拉圭 EUA 2201 波黑萨拉热窝州 EUA 2203 加纳共和国授权使用 220331 利比里亚 EUA	轻中症 III 期

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

				全球多中心 III 期	
真实生物	阿兹夫定	RdRp 抑制剂	口服	巴西/俄罗斯 III 期	III 期
歌礼制药	ASC10	RdRp 抑制剂	口服	/	pre-IND
歌礼制药	ASC11	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
先声药业	SIM0417	3CL 抑制剂	口服	/	I 期
众生药业	RAY003	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
云顶新耀	EDDC-2214	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
广生堂(与药明康德合作)	/	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
君实生物	VV993	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
科兴制药	SHEN26	RdRp 抑制剂	口服	/	pre-IND
华润双鹤	/	RdRp 抑制剂	口服	/	pre-IND
前沿生物	FB2001	3CL 抑制剂	注射	美国 I/II 期	I 期
安帝康(与科兴制药合作)	/	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
盟科药业	MRX-18	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
众生睿创	RCYM003	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
盘龙药业	/	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND
英矽智能	INSCoV-614	3CL 抑制剂	口服	/	pre-IND

数据来源：公司公告，医药魔方，东方证券研究所

君实生物 VV116 是一种 RdRp 抑制剂，衍生于 Remdesivir，不仅保留了 Remdesivir 的抗病毒活性，还在其基础上改善了口服生物利用度，可以口服给药。从临床数据来看，3 项 I 期临床结果显示，VV116 具有较低的肝毒性风险，口服吸收迅速，重复给药可以维持有效抗病毒浓度，且普通饮食对药物暴露量没有影响。

开拓药业的普克鲁胺是一种雄激素受体(AR)拮抗剂，能通过两种方式发挥抗病毒作用：调控宿主细胞关键蛋白 ACE2 和 TMPRSS2，抑制新冠病毒侵入宿主细胞；激活 Nrf2 通路抑制炎症因子产生，阻止因子风暴的发生，从而可降低中重度新冠患者严重程度。针对轻中症患者的全球多中心 III 期临床数据显示，普克鲁胺能显著降低伴有高风险患者的住院或死亡率，相应保护率高达 100%，并且能显著持续降低患者新冠病毒载量，安全性良好。

真实生物的阿兹夫定也是一种 RdRp 抑制剂，通过阻断病毒 RNA 复制来抑制新冠病毒。同时阿兹夫定还是新型核苷类逆转录酶和辅助蛋白 Vif 抑制剂，作为抗 HIV 药物于国内获批上市。在 II 期临床中，新冠患者口服阿兹夫定在 3-4 天便可以快速达到核酸转阴，平均用药时间为 6-7 天，平均出院时间为 9 天。重症与轻症治疗效果类似，且安全性良好。

表 6：国内新冠小分子药物临床数据

药物	药物类型	剂型	临床数据
VV116(君实生物)	RdRp 抑制剂	口服	3 项 I 期临床结果显示，VV116 具有较低的肝毒性风险，口服吸收迅速，重复给药可以维持有效抗病毒浓度，且普通饮食对药物暴露量没有影响
普克鲁胺(开拓药业)	雄激素受体拮抗剂	口服	轻中症 III 期临床试验结果显示，普克鲁胺能够显著降低伴有高风险因素受试者的住院或死亡率，相应保护率为 100%，且能持续降低新冠病毒载量，安全性良好

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

阿兹夫定(真实生物)	RdRp 抑制剂	口服	在 II 期临床中，新冠患者口服阿兹夫定在 3-4 天便可以快速达到核酸转阴，平均用药时间为 6-7 天，平均出院时间为 9 天。重症与轻症治疗效果类似，且安全性良好
------------	----------	----	---

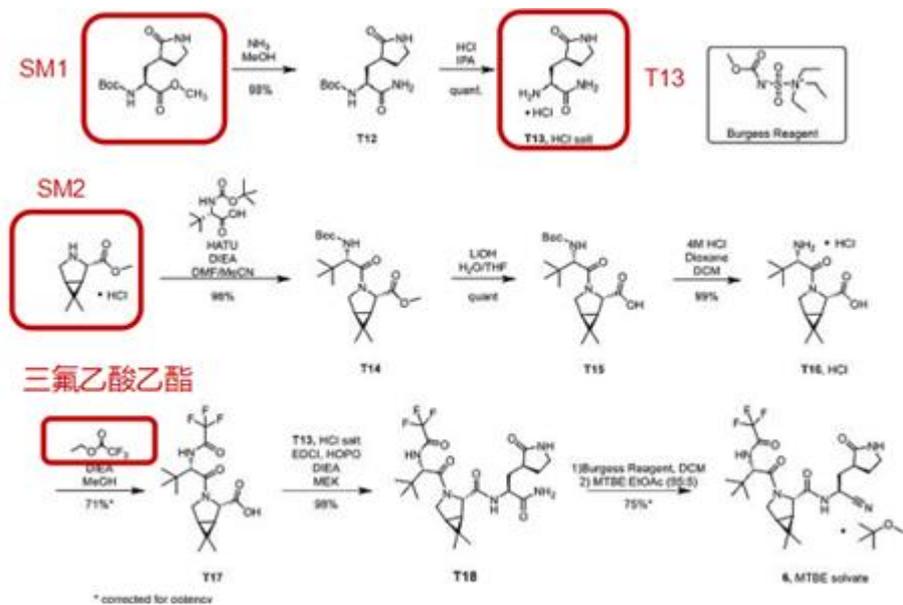
数据来源：公司公告，医药魔方，东方证券研究所

二、新冠小分子药上游原料药中间体情况

2.1 辉瑞 Paxlovid 相关原料药和中间体

新冠疫情下，小分子口服药有巨大需求，相关中间体或将为相关公司带来机遇。辉瑞 Paxlovid 主要两种 Nirmatrelvir (奈玛特韦) 和 Ritonavir (利托那韦) 构成。其中，Nirmatrelvir (奈玛特韦) 的合成途径中，SM1、SM2、卡龙酸酐、氮杂双环是四个最关键的中间体，有一定的技术壁垒。

图 4：辉瑞新冠小分子口服药 Paxlovid 中 Nirmatrelvir 的合成路线



数据来源：Science，东方证券研究所

图 5：SM1 的合成路线

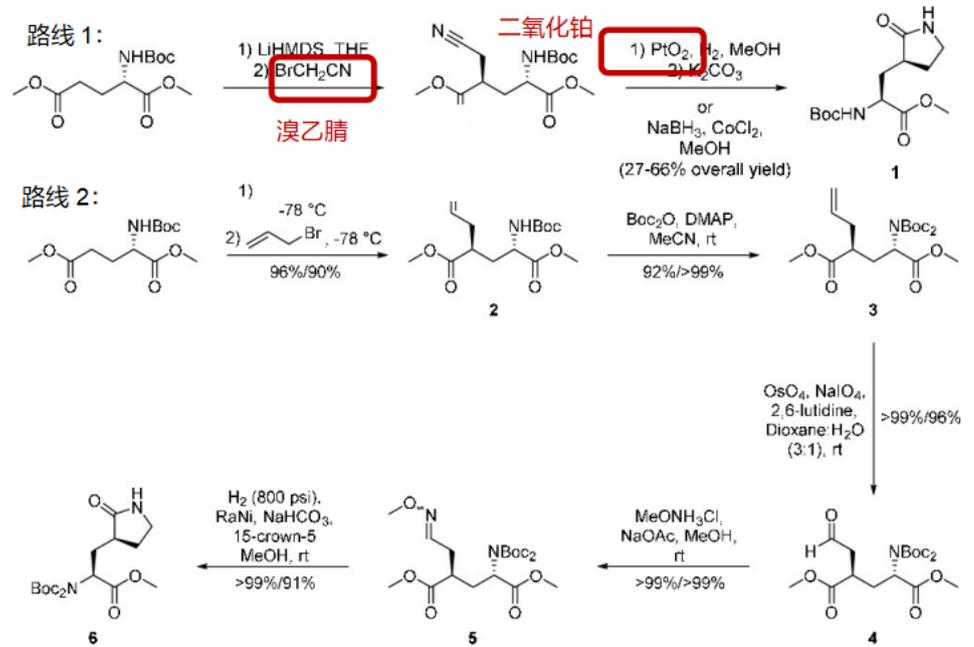
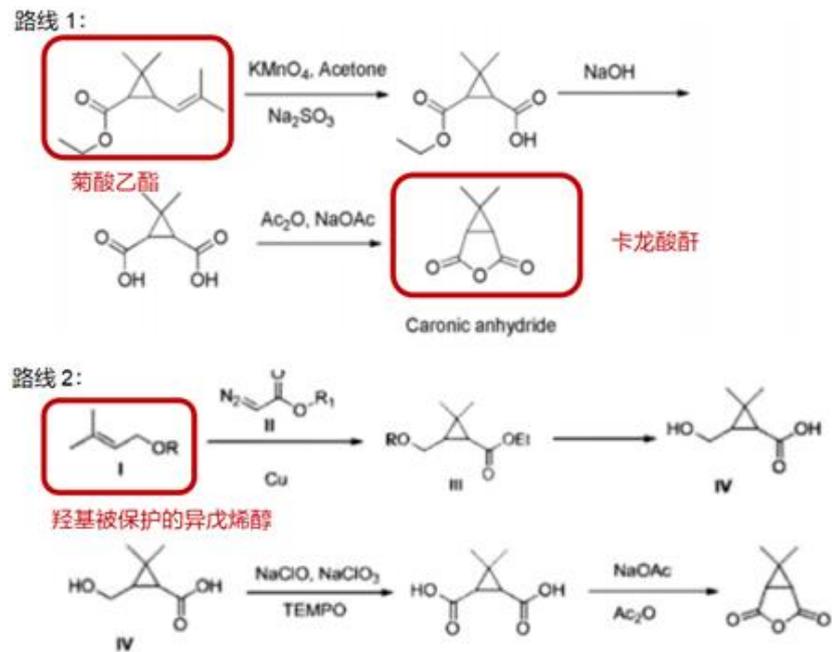


图 6: 卡龙酸酐的合成路线



辉瑞小分子药相关的关键中间体原料药生产商值得关注。目前，上游医药中间体生产商纷纷增资扩产以应对新冠小分子药物的机遇。长期来看，掌握关键中间体合成技术的公司会具备竞争优势。根据公开资料，我们认为 Paxlovid 相关的国内原料药中间体生产商值得关注，如雅本化学、乐普医疗、美诺华等。

表 7：辉瑞 Paxlovid 原料药中间体相关的生产商

产业链环节	成分	相关公司	工艺研发与产能情况
中间体	异戊烯醇	新和成	年产能约 10000t
		浙江医药	年产能 2000t(主要用于自主生产下游产品)
	菊酸乙酯	扬农化工	19 年产能 1000t
	卡龙酸酐	雅本化学	现产能 20t/月，拟年产 500t 通过备案
		圣泉集团	21 年产能超过 30t
		尖峰集团(北卡)	子公司北卡 21 年销售量较低，产能未披露
		新和成	拟年产 500t，项目已通过备案
		ST 冠福	年产量 260t 获立项备案批复
		华软科技	拟产能 30t/月，环评审批中
		二氧化铂	凯利新材
	溴乙腈	飞凯材料	医药中间体总产能 5500t/年，溴乙腈产能未披露
		天宇股份	在公司产品目录中，工艺在研阶段
	氮杂双环	新和成	拟年产 500t，项目已通过备案
		奥锐特	已具备工业化生产能力，产能未披露
		雅本化学	拟年产 300t,项目已通过备案
		乐普医疗	在公司产品目录中，产能未披露
		华软科技	拟产能 30t/月，环评审批中
		尖峰集团(北卡)	子公司北卡拟年产 50t，已获批
	三氟乙酸乙酯	大洋生物	拟年产 3800t，工艺设计已完成，尚未具备生产条件，处于项目实施前期资料准备过程中，投产时间不明确
	硼氢化钠	国邦医药	全资子公司已投资年产 6000t 项目
	T13(α -氨基-2-氧代-3-吡咯烷丙酰胺盐酸盐)	乐普医疗	技改环评中，产能未披露
		天宇股份	在公司产品目录中，工艺在研阶段
		美诺华	工艺在研中
SM1	美诺华	现产能 10t/月，已交付 5t，拟新增产能 90t	

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

		金城医药	向印度客户提供 1kg 样品
		乐普医疗	技改环评中，拟年产 80t
		天宇股份	在公司产品目录中，工艺在研阶段
	SM2	美诺华	现产能 10t/月，已交付 10t，拟新增产能 120t
		海辰药业	已商业化生产，拟新增产能 50t
		金达威	拟年产 50t，项目处于筹备阶段
		天宇股份	在公司产品目录中，工艺在研阶段
		乐普医疗	技改环评中，拟年产 100t
原料药	Nirmatrelvir (奈玛特韦)	美诺华	拟年产 60t，已通过备案，工艺研发中
		乐普医疗	技改环评中，拟年产 50t
		奥锐特	项目已通过改建环评，拟年产 20t，目前未获订单
		海辰药业	拟年产 100t，已通过备案，已完成中试阶段研究
		雅本化学	拟年产 50t，项目已通过备案
	Ritonavir (利托那韦)	精华制药(森萱)	年产利托那韦中间体 230t；原料药项目拟年产 20t，目前处于立项，环评的沟通阶段
		海特生物	子公司厦门蔚嘉生产、销售利托那韦中间体，产能未披露；公司未生产原料药，目前申请原料药合成工艺的相关专利中，子公司荆门汉瑞拟年产 70t 原料药的车间预计 2022H2 完工

数据来源：公司公告，投资者问答、Wind、东方证券研究所

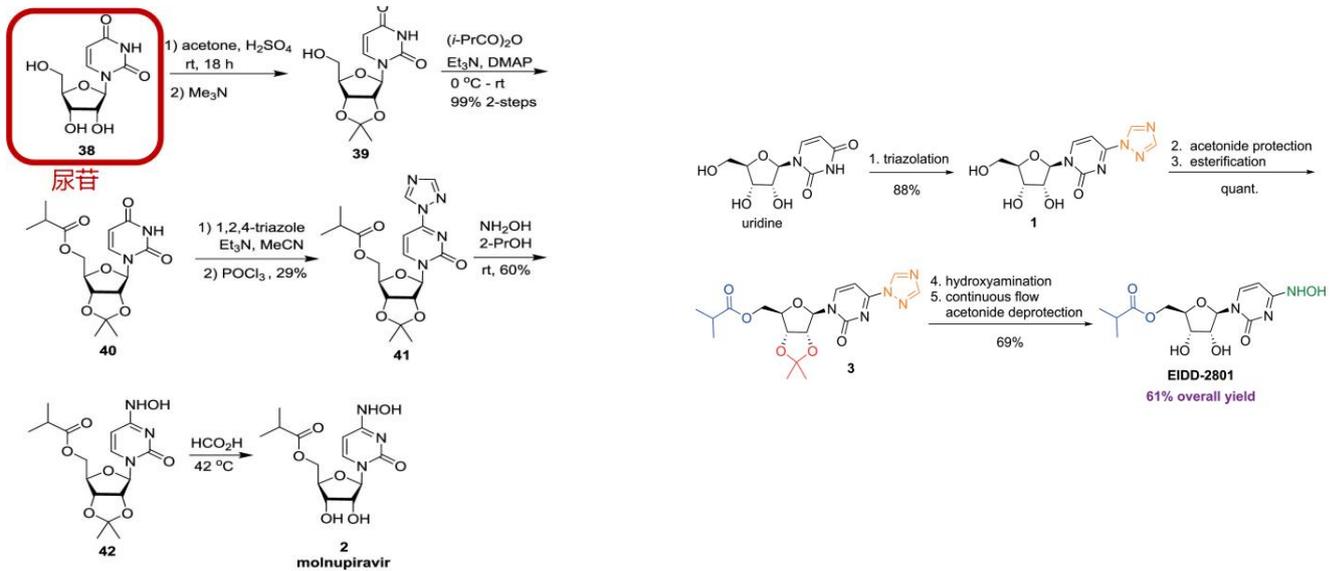
注：生产商不代表已经供货的供应商

2.2 默沙东 Molnupiravir 相关原料药和中间体

从合成路径上俩看，默沙东 Molnupiravir 原料药以尿苷为主。目前相关文献记载了多条默沙东 Molnupiravir 的合成方法，其中最主要的方法是以尿苷作为原料，经过羟基保护、酯化、三氮唑化、羟胺生成、羟基脱保护等五步反应得到 EIDD-2801。改进后的方法和原来相比最大的不同是引入了三氮唑，结果 EIDD-2801 产率从 17%提升到 61%，工艺优化效果显著，将成为合成主要路径。可能涉及中间体的公司有天宇股份、诚意药业、拓新药业、海特生物、乐普医疗等尿苷生产商。

图 7: Molnupiravir 的专利合成路线图

图 8: Molnupiravir 改进的合成路线图



数据来源：Science，东方证券研究所

数据来源：Science，东方证券研究所

表 8：默沙东 Molnupiravir 原料药中间体相关公司

产业链环节	相关公司	工艺研发和产能情况
中间体	天宇股份	默沙东的 CDMO 供应商，年产 600t 已通过技改环评，近期已实现商业化生产
	诚意药业	默沙东的合格供应商，具备胞苷、尿苷生产条件，未披露产能
	拓新药业	尿苷年产能 200t，目前无订单，未组织生产；胞苷产能未披露
	海特生物	子公司厦门蔚嘉生产销售 Molnupiravir，未披露产能
	乐普医疗	中间体 A105 拟年产 300t，预计一个月后正式生产

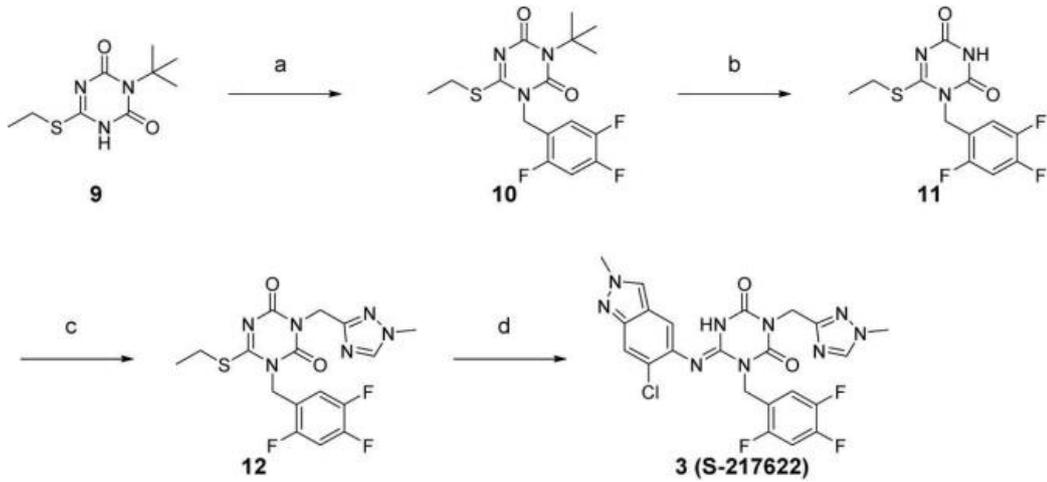
数据来源：公司公告，东方证券研究所

注：生产商不代表已经供货的供应商

2.3 盐野义 Ensitelvir 相关原料药和中间体

从合成路径来看，盐野义 Ensitelvir 对氟相关的化工产品有需求。合成路径中包含 3,4,5-三氟溴苄等含氟中间体，氟精细化工产品技术壁垒较高，我国氟相关的化工龙头企业或能提供中间体，相关公司有中欣氟材、永太科技、大洋生物等。

图 9：盐野义 S-217622 的合成路线



数据来源: bioRxiv, 东方证券研究所

表 9: 盐野义 S-217622 产业链及相关公司

产业链环节	成分	相关公司	工艺研发和产能情况
中间体	2,4,5-三氟溴苄	中欣氟材	仅提供少量克级小试样给部分国内客户进行检测、试用；已完成公斤级样品生产
	2,4,5-三氟溴苄等含氟中间体	永太科技	拟投建年产 150t 关键中间体；子公司永太手心拟投建年产 550t 关键中间体，共 700t，目前未商业化生产
	三氟乙酸	大洋生物	已于子公司福建舜跃备案立项，需取得建筑工程施工许可证后方可投入建设，目前还在准备资料过程中，但尚未进入实施阶段
	/	普洛药业	与盐野义在 CDMO 业务上已有多年合作

数据来源: 公司公告, 东方证券研究所

注: 生产商不代表已经供货的供应商

三、新冠小分子药的商业化和 MPP 授权情况

3.1 辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 已在全球商业化

辉瑞 Paxlovid 在全球多国获批后，获得大量订单。辉瑞目前订单总计 32935200 疗程。其中美国政府是最大的客户，已累计订购 20000000 疗程；UNICEF 以非营利的价格订购了 4000000 疗程；近期中国台湾也向辉瑞下单了 700000 疗程。面对未来更多的 Paxlovid 订单，辉瑞已在不留余力地扩大产能，预计 2022 年 Paxlovid 的产能为 1.2 亿疗程。

表 10: Paxlovid 的订购情况

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

药物	国家/地区/组织	订购时间	订购疗程数	定价
Paxlovid(辉瑞)	美国	2021年11月18日	10000000	529美元
	加拿大	2021年12月3日	1000000	/
	英国	2021年12月22日	2750000	/
	德国	2021年12月28日	1000000	/
	美国	2022年1月4日	10000000	529美元
	比利时	2022年1月3日	10000	/
	西班牙	2022年1月10日	344000	/
	法国	2022年1月18日	500000	/
	澳大利亚	2022年1月20日	500000	/
	日本	2022年2月10日	2000000	/
	马来西亚	2022年3月4日	110000	/
	中国大陆	2022年3月17日	21200	2300元
	联合国儿童基金会(UNICEF)	2022年3月22日	4000000	/
	中国台湾	2022年4月11日	700000	/
总计	/	/	32935200	/

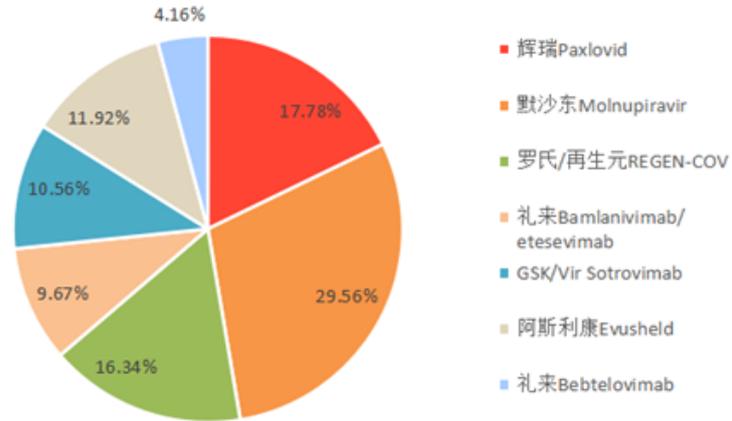
数据来源：公司公告，wind，东方证券研究所

辉瑞 Paxlovid 自 2021 年 12 月 22 日第一次分发开始，截至 2022 年 4 月 18 日，已经在美国完成 11 次新冠药物分发，分发人次达到 156 万，占比新冠治疗药物分发剂量的 17.78%；默沙东 Molnupiravir 从 2021 年 12 月 23 日第一次分发开始，也已在美国完成 11 次新冠药物分发，占比新冠治疗药物分发剂量的 29.56%。

辉瑞 Paxlovid 当前分发频率为每周一次，最近一次剂量为 175000 疗程；默沙东 Molnupiravir 的分发频率也为每周一次，最近一次剂量为 99960 疗程。而罗氏/再生元的 REGEN-COV 和礼来 Bamlanivimab/ etesevimab 已于 2022 年 1 月 24 日暂停分发；GSK/Vir 的 Sotrovimab 也于 2022 年 4 月 5 日暂停分发。

图 10：美国新冠药物分发比例（截至 2022 年 4 月 17 日）

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。



数据来源：ASPR 官网，东方证券研究所

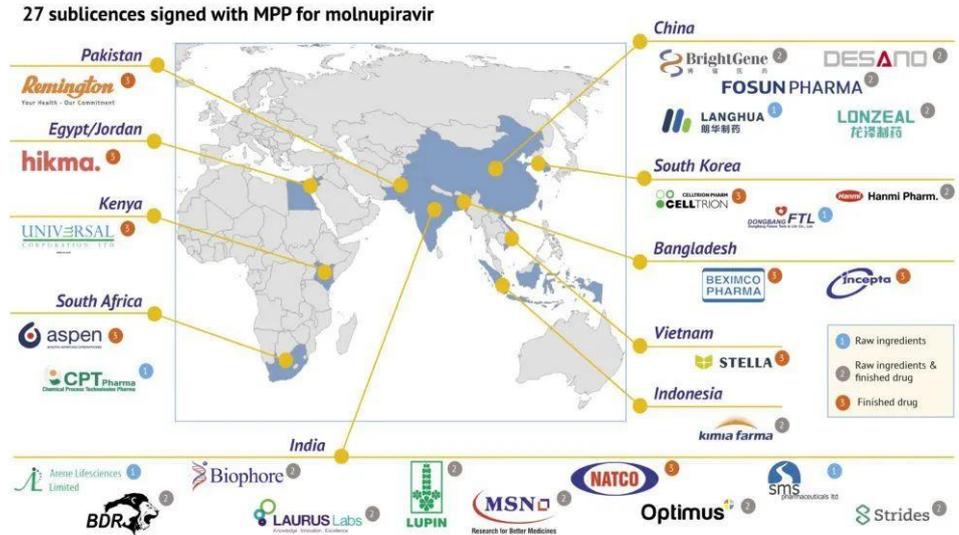
从销售情况来看，默沙东 Molnupiravir 于 2021 年 11 月获批上市，21 年销售额达到 9.52 亿美元，在美国单价为 712 美元/疗程；辉瑞 Paxlovid 于 2021 年 12 月获批美国 EUA，21 年销售额为 0.76 亿美元，在美国单价为 530 美元/疗程。

3.2 辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 的 MPP 授权为国内企业带来机会

新冠小分子药物需求旺盛，获 MPP 授权的企业值得关注。MPP (Medicines Patent Pool) 即医药专利池组织，于 2010 年在日内瓦成立，是联合国支持的公共卫生组织，旨在为中低收入国家增加获得救命药品的机会并促进开发。MPP 通过与原研药企就药品专利的自愿许可进行谈判，原研药企将其药品专利放入专利池中，仿制药企向 MPP 申请获得专利池中的专利实施许可，生产并向中低收入国家供应仿制药。

对于默沙东新冠口服药 Molnupiravir，2022 年 1 月 20 日，MPP 宣布授予了 27 家企业生产仿制药的权益。国内被授权企业包括 5 家中国药企：博瑞医药，复星医药，朗华制药，上海迪赛诺，龙泽制药。其中朗华制药被授权生产原料药，其他 4 家企业可以生产原料药和制剂。

图 11: Molnupiravir 全球协议生产企业



数据来源：MPP 官网，东方证券研究所

表 11：默沙东 MPP 公布中国 5 家企业

生产种类	公司
原料药	朗华制药
原料药/制剂	博瑞医药
原料药/制剂	龙泽制药
原料药/制剂	复星医药
原料药/制剂	上海迪赛诺

数据来源：MPP 官网，东方证券研究所

对于生产辉瑞新冠口服药奈玛特韦及 Paxlovid 联合包装的权益，2022 年 3 月 17 日，MPP 宣布授予了 12 个国家的 35 家企业，其中包括 5 家中国药企，分别是九洲药业，普洛药业，华海药业，复星医药，上海迪赛诺。其中九洲药业被授权生产原料药，其他 4 家企业可以生产原料药和制剂。

图 12：Paxlovid 全球协议生产企业



数据来源：MPP 官网，东方证券研究所

表 12：辉瑞 MPP 公布中国 5 家企业

生产种类	公司
原料药	九洲药业
原料药/制剂	普洛药业
原料药/制剂	华海药业
原料药/制剂	复星医药
原料药/制剂	上海迪赛诺

数据来源：MPP 官网，东方证券研究所

Omicron 持续蔓延，国内外疫情不断升级，变异的毒株接连削弱着中和抗体药物和疫苗的防护作用，而新冠小分子药物因其能耐突变，给药简单等特点，有望成为治疗新冠的最佳手段。全球新冠小分子药研发星罗棋布，人们对新冠小分子口服药的迫切需求正促使着国内外新冠小分子药物加速从研发走向商业化生产，这对上游原料药和中间体的需求与日俱增，上游相关原料药和中间体化工企业将持续受益。此外，MPP 授权也将在全球范围内释放增量需求，为相关仿制药企业带来大量订单，值得长期关注。

总结来看，通过对新冠小分子药物产业链的梳理，我们建议关注相关投资方向：

1) 新冠小分子药物研发企业：君实生物等。

2) 新冠小分子药物上游原料、中间体生产商，如具备 Paxlovid 合成路线中 SM1、SM2、卡龙酸酐等关键中间体合成技术的企业：乐普医疗、雅本化学、美诺华等。

3) 通过 MPP 获得辉瑞 Paxlovid 和默沙东 Molnupiravir 授权的仿制药企业：博瑞医药、九洲药业、普洛药业、华海药业、复星医药等。

风险提示

- **药物研发失败的风险。**随着新冠毒株不断突变，新冠小分子药物研发存在较高失败风险，若研发失败，可能会对行业发展有较大影响。
- **药物研发进展不及预期的风险。**新冠小分子药物在较高风险下，研发进度可能出现推迟，以致于不及预期。
- **原料药和制剂产能不足的风险。**随着新冠在全球扩散，新冠小分子药物需求量大，如果原料药中间体和制剂产能不足，将对新冠小分子药的商业化带来一定的限制。

分析师申明

每位负责撰写本研究报告全部或部分内容的研究分析师在此作以下声明：

分析师在本报告中对所提及的证券或发行人发表的任何建议和观点均准确地反映了其个人对该证券或发行人的看法和判断；分析师薪酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来，均与其在本研究报告中所表述的具体建议或观点无任何直接或间接的关系。

投资评级和相关定义

报告发布日后的 12 个月内的公司的涨跌幅相对同期的上证指数/深证成指的涨跌幅为基准；

公司投资评级的量化标准

- 买入：相对强于市场基准指数收益率 15%以上；
- 增持：相对强于市场基准指数收益率 5% ~ 15%；
- 中性：相对于市场基准指数收益率在-5% ~ +5%之间波动；
- 减持：相对弱于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级 —— 由于在报告发出之时该股票不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该股票的研究状况，未给予投资评级相关信息。

暂停评级 —— 根据监管制度及本公司相关规定，研究报告发布之时该投资对象可能与本公司存在潜在的利益冲突情形；亦或是研究报告发布当时该股票的价值和价格分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确投资评级；分析师在上述情况下暂停对该股票给予投资评级等信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该股票的投资评级、盈利预测及目标价格等信息不再有效。

行业投资评级的量化标准：

- 看好：相对强于市场基准指数收益率 5%以上；
- 中性：相对于市场基准指数收益率在-5% ~ +5%之间波动；
- 看淡：相对于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级：由于在报告发出之时该行业不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该行业的研究状况，未给予投资评级等相关信息。

暂停评级：由于研究报告发布当时该行业的投资价值分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确行业投资评级；分析师在上述情况下暂停对该行业给予投资评级信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该行业的投资评级信息不再有效。

免责声明

本证券研究报告（以下简称“本报告”）由东方证券股份有限公司（以下简称“本公司”）制作及发布。

本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告的全体接收人应当采取必要措施防止本报告被转发给他人。

本报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的证券研究报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的证券研究报告之外，绝大多数证券研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，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。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面协议授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容。不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

经本公司事先书面协议授权刊载或转发的，被授权机构承担相关刊载或者转发责任。不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

提示客户及公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告，慎重使用公众媒体刊载的证券研究报告。

东方证券研究所

地址：上海市中山南路 318 号东方国际金融广场 26 楼

电话：021-63325888

传真：021-63326786

网址：www.dfzq.com.cn