

强于大市

新冠小分子口服药跟踪——阿兹夫定情况跟踪

临床 III 期数据待公示，新冠适应症上市申请推进中

6 月 30 日国家药品监督管理局药品审评中心“上市药品信息”公示了真实生物阿兹夫定片的申请上市技术审评报告及说明书。NMPA 官网信息显示阿兹夫定对《药品生产许可证》进行了变更，其生产厂家变更为河南真实生物科技有限公司、北京协和药厂有限公司两家，表明真实生物可委托其他药企生产阿兹夫定，而自身也已具备自行生产阿兹夫定的资质。

核心内容：

- 真实生物阿兹夫定 HIV 适应症获批，可能掀动市场对新冠适应症上市的关注。国家药监局 CDE 在 6 月底公示了阿兹夫定片以 HIV 为适应症的申请上市技术审评报告和说明书，可能引发市场对于阿兹夫定以新型冠状病毒为适应症的获批的进一步关注。目前真实生物已经向 NMPA 递交了阿兹夫定的新药上市申请（NDA），目前正处于审评审批阶段，公司表示正争取尽快推进阿兹夫定作为治疗新冠肺炎药物上市。
- 阿兹夫定为国内新冠小分子药物进展较快的药物之一。国内外药企争相推动新冠小分子口服药研发和商业化进程，国外仍以辉瑞 Paxlovid 为首要推广药物，国内来看主要以真实生物的阿兹夫定、君实生物的 VV116、开拓药业的普克鲁胺进展较快。近期公布的临床结果显示阿兹夫定具备较为显著的抗新冠病毒活性，对患者展示出良好的治疗效果，能明显缩短病人的核酸转阴时间、治疗时间和住院时间。目前阿兹夫定在中国、俄罗斯、巴西开展的针对中重度新冠患者的 III 期临床试验已完成，预计于近期公布临床数据。
- 阿兹夫定生产开始布局，相关企业或将获益。真实生物已经先后与新华制药、华润双鹤、奥翔药业签订了针对阿兹夫定的委托生产协议，目的是为获批上市后的商业化生产做足准备，产品研发、产品生产以及市场推广布局已经开始铺开。此外，北京协和药厂和真实生物系阿兹夫定在国家药品监督管理局备案登记的生产厂家，真实生物拥有阿兹夫定的自主知识产权。

投资建议：

- 国内在研的新冠小分子药物均还未获批，阿兹夫定作为研发进展较快的新冠口服药之一，值得关注。建议关注与真实生物展开生产合作的新华制药、华润双鹤、奥翔药业、拓新药业。

评级主要面临的风险提示：

- 获批上市进度不及预期风险，医改政策波动风险，市场竞争加剧风险，上游原材料涨价风险。

相关研究报告

《医药生物行业：新冠口服药市场可观，科学探究 VV116 药物表现》20220706

《医药生物行业国内外新冠小分子药物进展跟踪报告：国外商业化陆续开展，国内研发进度加快》20220506

《化学原料药行业二季度投资策略：原料药行业迎来复苏期，新冠特效药物产业链带来新机遇》20220413

中银国际证券股份有限公司
具备证券投资咨询业务资格

医药生物：化学制药

证券分析师：邓周宇

(86755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001

阿兹夫定 HIV 适应症获批，新冠适应症上市推进中

2022 年 6 月 30 日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）“上市药品信息”公示了真实生物阿兹夫定片的申请上市技术审评报告和说明书。根据国家药监局官网的境内生产药品备案信息公示显示，6 月 29 日，真实生物对阿兹夫定片进行了备案，阿兹夫定片生产企业由北京协和药厂变更为河南真实生物科技有限公司和北京协和药厂有限公司。此次公开的阿兹夫定片按照化药 1 类提交上市申请，用于治疗高病毒载量（HIV-1 RNA ≥ 100000 copies/ml）的成年 HIV-1 感染患者。

图表 1.阿兹夫定片在国家药品监督管理局境内生产药品备案

境内生产药品备案信息公示——“豫备2022020078”基本信息	
备案号	豫备2022020078
药品通用名称	阿兹夫定片
药品批准文号/原料药登记号	国药准字H20210035
上市许可持有人	河南真实生物科技有限公司
上市许可持有人地址	平顶山市新城区复兴路中段10号院1号楼
生产企业名称	河南真实生物科技有限公司，北京协和药厂有限公司
生产企业地址	平顶山市新城区复兴路中段10号院，北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地永旺路37号
备案内容	因药品生产许可证变更，更新药品注册批准文件载明的生产企业名称或地址。生产企业名称由北京协和药厂变更为河南真实生物科技有限公司，北京协和药厂有限公司；生产企业地址由北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地永旺路37号变更为平顶山市新城区复兴路中段10号院，北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药产业基地永旺路37号
备案机关	河南省药品监督管理局
备案日期	2022-06-29
备注	已备案

资料来源：CDE，中银证券

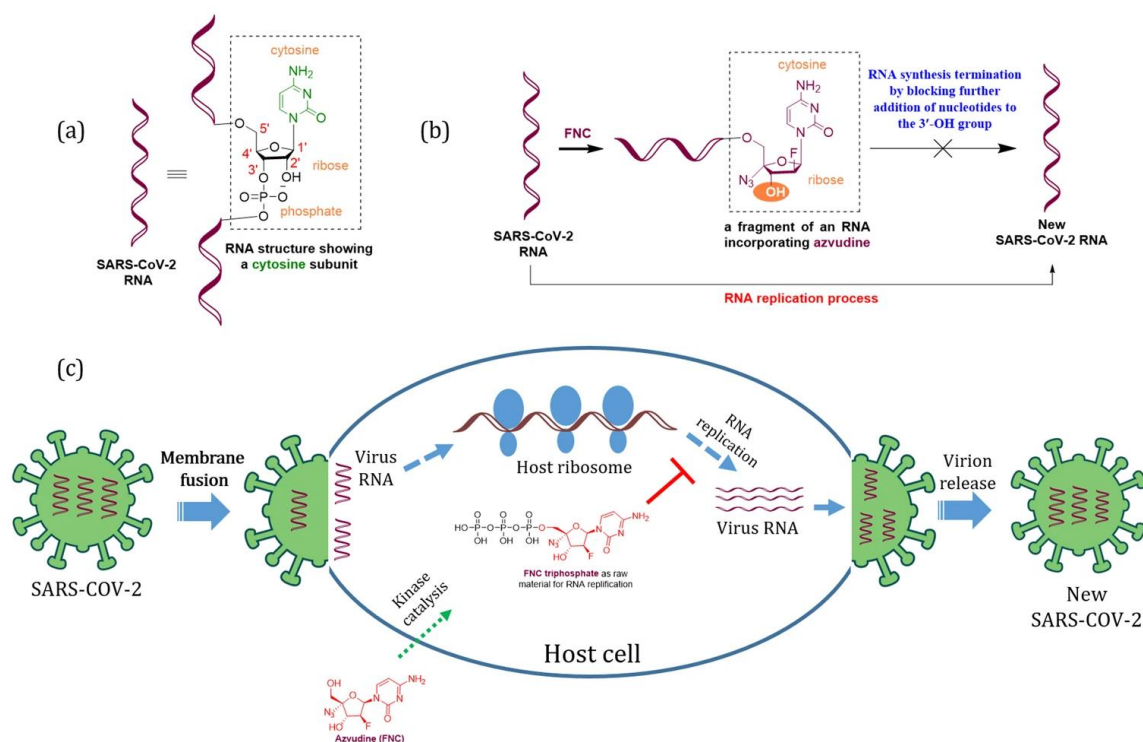
阿兹夫定（Aztvudine）是由河南师范大学教授常俊标带队发明、郑州大学和河南省分析测试研究中心联合研制的药物，最初用于治疗艾滋病。由于阿兹夫定是新型核苷类逆转录酶和辅助蛋白 Vif 抑制剂，是全球首个上述双靶点抑制药物，为国内第一个拥有自主知识产权的抗艾滋病病毒口服药物。它能够选择性进入 HIV-1 靶细胞外周血单核细胞中的 CD4 细胞或 CD14 细胞，发挥抑制病毒复制功能。2021 年 7 月 20 日，国家药监局批准阿兹夫定片上市，用于治疗高病毒载量的成年 HIV-1 感染患者。目前新增临床试验为抗新型冠状病毒适应症，相关全球多中心 III 期临床试验已经完成，结果尚未公开发布。此外，根据 Insight 数据库披露，阿兹夫定针对丙型肝炎的研发目前尚处于临床前试验阶段，靶点为非结构性蛋白 5B。

图表 2.阿兹夫定适应症研发布局

	临床前	申请临床	未知分期	临床0期	临床I期	临床II期	临床III期	申请上市	批准上市
2019冠状病毒病	0	0	0	0	0	0	1	0	0
HIV感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1
丙型肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0

资料来源：Insight，中银证券

图表 3.阿兹夫定阻断新冠病毒复制过程和抑制病毒活性机制



Nucleoside-based anti-HIV clinical candidate azvudine (FNC) for COVID-19 treatment. **a** SARS-CoV-2 RNA structure showing a cytosine subunit; **b** A diagram showing the RNA replication process of SARS-CoV-2 blocked by FNC; **c** Proposed mechanisms of FNC for inhibiting the activity of SARS-CoV-2

资料来源：Nature，中银证券

阿兹夫定针对新冠病毒的Ⅲ期临床试验已结束，预计国内上市在即。阿兹夫定是一种通过阻断病毒RNA复制来抑制新冠病毒的RdRp抑制剂。2020年2月，阿兹夫定就被发现具有抗新冠病毒的作用，同年4月，阿兹夫定获国家食品药品监督管理局（SFDA）批准开启抗新冠病毒Ⅲ期临床试验。2022年4月16日，中国医学发展大会上公开了阿兹夫定Ⅱ期临床研究进展，新冠患者口服阿兹夫定后3-4天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。此前的体外研究结果披露，阿兹夫定的活性不如瑞德西韦，但是体内活性则优于瑞德西韦，原因在于只在胸腺完成三磷酸化，从化学治疗转化到免疫治疗，抗病毒同时保护了免疫系统。2022年4月21日，真实生物官方称根据初期临床试验，阿兹夫定显示出显著的抗新冠病毒活性，对患者展示出良好的治疗效果，能显著缩短病人的核酸转阴时间、治疗时间和住院时间。此外，阿兹夫定每日仅需口服5mg，一个疗程为35mg，而瑞德西韦需要每日注射100mg。

治疗方式上，中国工程院院士蒋建东建议采用**阿兹夫定+可利霉素**的A+B方案，可利霉素是世界上第一个利用合成生物技术研发、具有中国自主知识产权的1类创新药，对革兰氏阳性菌有较强的活性，尤其对肺炎链球菌、肺炎支原体、衣原体活性强，对红霉素和β-内酰胺类抗生素耐药菌、流感杆菌、军团菌、绿脓杆菌、产气荚膜梭菌有抗菌活性；与同类药没有完全交叉耐药性。它有较强的亲脂性，口服吸收快，组织渗透性强，分布广，体内维持时间长，有较好的抗生素后效应和免疫调节作用。阿兹夫定联合可利霉素配合用药，可以清除除新冠病毒外的其他感染，达到治疗双保险的效果。

图表 4.阿兹夫定+可利霉素抗新冠病毒治疗方式



资料来源：CDE，中银证券

目前阿兹夫定在中国、俄罗斯、巴西开展的针对中重度新冠患者的 III 期临床试验已经完成，预计于近期公布数据。目前真实生物已经向 NMPA 递交了阿兹夫定的新药上市申请（NDA），目前正处于审评审批阶段。根据国家药监局药审中心的信息披露，真实生物分别于今年 3 月 10 日、4 月 2 日申请了 II 类和 III 类沟通交流会，当前状态为“已反馈”。目前公司正争取尽快推进阿兹夫定治疗新冠肺炎药物上市。

阿兹夫定开始进行生产布局，合作企业或将获益

目前，真实生物已先后与新华制药、华润双鹤、奥翔药业等签订了针对阿兹夫定的委托生产协议，为获批上市后的商业化生产做足准备。此外，北京协和药厂和真实生物系阿兹夫定在国家药品监督管理局备案登记的生产厂家，真实生物拥有阿兹夫定的自主知识产权。

2022 年 4 月 26 日，**新华制药**发布公告称与真实生物签署《战略合作协议》，基于真实生物致力于药品的研发和注册，并拥有阿兹夫定等产品的药品注册证书和/或专利权，以及相关有价值的和专有的信息和数据；新华制药拥有 cGMP 的药品生产能力，同意依照注册文件中规定的相关要求为真实生物生产相关产品，满足真实生物在中国及潜在的国际市场的注册和销售需求。真实生物同意新华制药为其在中国及经双方同意的其他国家的产品生产者和经销商，协议有效期十年。

2022 年 5 月 9 日，**华润双鹤**发布公告称与真实生物在北京签署了《战略合作协议》及《阿兹夫定片委托加工生产框架协议》，就产品研发、产品生产以及市场推广达成战略合作协议，有效期为十年。目前华润双鹤已向北京市药品监督管理局提交药品生产许可证 C 证核发申请并获审批通过，具备受托加工该产品的生产能力和质量保证能力。后续将由真实生物向相关部门提交有关“增加生产地址”的药品生产许可证 B 证核发申请。双方根据阿兹夫定片开展临床试验、批准上市应用各阶段的实际情况，针对委托加工生产涉及的订单计划、结算方式、交货期限以及质量要求等具体事项，另行签署委托合同。委托加工框架协议涉及的阿兹夫定产品，其上市许可持有人为真实生物，华润双鹤仅为该产品的受托加工生产企业，不享有其所有权。

2022 年 5 月 10 日，**奥翔药业**在股票交易异动公告中称其全资子公司浙江麒正药业有限公司日前已就阿兹夫定片的加工生产与真实生物签订了《委托加工生产框架协议》和《药品委托生产质量协议》。阿兹夫定的上市许可持有人为真实生物，麒正药业不享有其所有权，仅为受托加工生产企业，具体订单计划、结算方式、交货期限等需等到阿兹夫定获得批准后，再另行签署相应合同，双方能否最终签署相应合同以及签署的时间均存在不确定性。麒正药业相关片剂生产线尚须通过 GMP 符合性检查、取得药品生产许可证 C 证后，方可进行上市药品委托生产。

此外，2022 年 3 月 7 日，**拓新药业**在回复交易所关注函中称其子公司新乡制药股份有限公司拥有阿兹夫定原料药的生产许可，真实生物拥有原料药下游阿兹夫定片的生产许可。截至公告发布时，新乡制药对正在进行的“阿兹夫定中间体新工艺及工业化”的研发已投入 708 万元，现有阿兹夫定原料药的产能、产量及销量均较小，最近一年一期实现的营业收入占公司营业收入的比例均在 5% 以下，收入及占比较低。根据 5 月 26 日发布的投资者关系活动记录表，阿兹夫定原料药新产线已经实现量产，生产计划一直在稳步快速推进中，目前产线的产能可以满足市场及客户的需要，未来将根据市场需求及订单情况，有序安排生产。

风险提示：

获批上市进度不及预期风险，医改政策波动风险，市场竞争加剧风险，上游原材料涨价风险。

披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，将通过公司网站披露本公司授权公众媒体及其他机构刊载或者转发证券研究报告有关情况。如有投资者于未经授权的公众媒体看到或从其他机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

公司投资评级：

买入：预计该公司股价在未来 6-12 个月内超越基准指数 20%以上；
增持：预计该公司股价在未来 6-12 个月内超越基准指数 10%-20%；
中性：预计该公司股价在未来 6-12 个月内相对基准指数变动幅度在-10%-10%之间；
减持：预计该公司股价在未来 6-12 个月内相对基准指数跌幅在 10%以上；
未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

行业投资评级：

强于大市：预计该行业指数在未来 6-12 个月内表现强于基准指数；
中性：预计该行业指数在未来 6-12 个月内表现基本与基准指数持平；
弱于大市：预计该行业指数在未来 6-12 个月内表现弱于基准指数；
未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不得以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人士，或将此报告全部或部分内容发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司及其附属及关联公司版权所有。保留一切权利。

中银国际证券股份有限公司

中国上海浦东
银城中路 200 号
中银大厦 39 楼
邮编 200121
电话: (8621) 6860 4866
传真: (8621) 5888 3554

相关关联机构：

中银国际研究有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
致电香港免费电话：
中国网通 10 省市客户请拨打：10800 8521065
中国电信 21 省市客户请拨打：10800 1521065
新加坡客户请拨打：800 852 3392
传真: (852) 2147 9513

中银国际证券有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
传真: (852) 2147 9513

中银国际控股有限公司北京代表处

中国北京市西城区
西单北大街 110 号 8 层
邮编: 100032
电话: (8610) 8326 2000
传真: (8610) 8326 2291

中银国际(英国)有限公司

2/F, 1 Lothbury
London EC2R 7DB
United Kingdom
电话: (4420) 3651 8888
传真: (4420) 3651 8877

中银国际(美国)有限公司

美国纽约市美国大道 1045 号
7 Bryant Park 15 楼
NY 10018
电话: (1) 212 259 0888
传真: (1) 212 259 0889

中银国际(新加坡)有限公司

注册编号 199303046Z
新加坡百得利路四号
中国银行大厦四楼(049908)
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371