

PROTAC 和氘代技术先锋，首款新药 NDA 在即

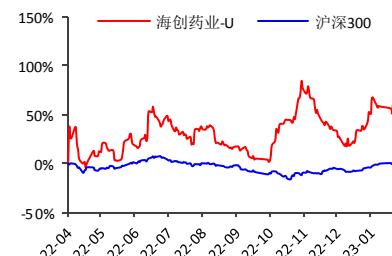
投资要点

- 推荐逻辑：**(1) 潜在 BIC 品种德恩鲁胺后线适应症即将提交 NDA，一线适应症全球多中心三期临床入组中，国内潜在销售峰值超 28 亿。(2) HP518 等 PROTAC 分子有望解决前列腺癌耐药问题，HP518 是国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服 PROTAC 分子。(3) PROTAC 和氘代前沿技术平台支撑持续自主创新能力，5 款 PROTAC 产品和 3 款氘代产品正在加速推进，值得期待。
- 德恩鲁胺后线治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 预计 2023 上半年提交 NDA，一线适应症全球多中心 III 期临床入组中。**德恩鲁胺是恩扎卢胺的氘代药物，后线治疗 mCRPC 适应症预计 2023 上半年提交 NDA，预期于 2024 年上半年获批上市。一线全球多中心三期临床 2022 年初启动，正在入组中。横向对比恩扎卢胺试验数据，德恩鲁胺有效性更高，80mg 德恩鲁胺与 160mg 恩扎卢胺疗效相当，病人依从性更好；安全性更好，已有临床受试者中尚未有癫痫发生；且德恩鲁胺化合物专利将于 2032 年到期，有效期更长。测算其国内后线和一线适应症销售峰值分别为 8.8 亿元、20.2 亿元，DCF 估值为 59.9 亿元。
- HP518 是国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服 PROTAC 分子，海外一期临床入组中。**HP518 对野生型 AR 及对恩扎卢胺耐药的变异 AR 有很高的降解活性，既能降解野生型 AR 又能降解突变的 AR，有望解决前列腺癌耐药性问题。目前 HP518 正在进行澳大利亚 I 期临床，2022 年 12 月 IND 又获 FDA 受理。公司将首先开发针对 AR 突变的 mCRPC 二/三线治疗，再扩展到前线治疗。
- PROTAC 和氘代前沿技术平台支撑持续的自主创新能力，优质在研管线加速推进。**公司在研管线已有 10 项产品，9 项为自研新药。氘代产品除德恩鲁胺外，治疗胰腺癌和多种实体瘤的 HP530 正在申报 IND，治疗 NASH 的 HP515 正在临床前阶段。PROTAC 平台除了 HP518，HC-X029、HC-X037 也针对耐药前列腺癌正在临床前阶段，针对 KRAS 突变癌症的 HC-X035 预计 2023 年提交 IND，HC-X038 也尚在临床前阶段。另外，潜在更安全有效的抗高尿酸血症/痛风 URAT1 抑制剂 HP501 即将进入三期临床。
- 盈利预测与投资建议。**预计公司 2022-2024 年实现营业收入分别约为 0、0、1.6 亿元。考虑海创药业研发实力强劲，氘代和 PROTAC 技术平台实力出众，首款创新药德恩鲁胺提交上市申请在即，DCF 估值法测算公司管线估值及金融资产价值总计约为 77 亿元，对应目标价 77.7 元，首次覆盖给予“买入”评级。
- 风险提示：**新研制产品获批及投产进度或不及预期的风险，市场竞争加剧风险，医药行业政策风险等。

西南证券研究发展中心

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxy@swsc.com.cn

相对指数表现



数据来源：Wind

基础数据

总股本(亿股)	0.99
流通 A 股(亿股)	0.24
52 周内股价区间(元)	28.23-59.64
总市值(亿元)	56
总资产(亿元)	18
每股净资产(元)	16.53

相关研究

指标/年度	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入 (百万元)	0.00	0.00	0.00	164.00
增长率	—	—	—	—
归属母公司净利润 (百万元)	-306.18	-359.80	-380.92	-325.90
增长率	37.50%	-17.51%	-5.87%	14.44%
每股收益 EPS (元)	-3.09	-3.63	-3.85	-3.29
净资产收益率 ROE	-38.82%	-25.99%	-37.97%	-48.12%
PE	—	—	—	—
PS	—	—	—	29

数据来源：Wind，西南证券

请务必阅读正文后的重要声明部分

目 录

1 专注癌症与代谢领域的国际化 Biotech 企业	1
1.1 聚焦氘代技术和 PROTAC 技术，打造顶尖研发团队	1
1.2 首个产品 HC-1119 商业化在即，盈利在望	3
1.3 在研管线拥有 10 种高价值产品，聚焦肿瘤、代谢疾病领域	3
2 依托氘代+PROTAC 核心技术，瞄准癌症+代谢性疾病大赛道	4
2.1 氘代技术改善药动学特性，是创造 Me-Better 药物的有力手段	5
2.2 PROTAC 技术潜力巨大，有望成为公司新药研发利器	8
2.3 深度布局前列腺癌大市场，覆盖患者治疗全病程	10
2.4 高尿酸血症/痛风市场空间广阔，现有药物存在安全性风险	16
3 首款创新药商业化在即，多个创新管线蓄势待发	17
3.1 潜在 BIC 的 AR 抑制剂德恩鲁胺预计 2023 年提交 NDA	17
3.2 HP501：更安全有效的抗高尿酸血症/痛风 URAT1 抑制剂	23
3.3 HP518：国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服 PROTAC 分子	25
4 盈利预测与估值	27
4.1 盈利预测与管线估值	27
4.2 相对估值	30
5 风险提示	30

图 目 录

图 1: 海创药业发展历程	1
图 2: 海创药业股权结构	1
图 3: 公司 2018 年-2022 年 Q3 归母净利润情况 (亿元)	3
图 4: 公司 2018 年-2022 年 Q3 管理、研发费用情况 (亿元)	3
图 5: 海创药业研发管线	4
图 6: 气化示意图	5
图 7: 氟丁苯那嗪和丁苯那嗪的药代动力学研究	6
图 8: 氟丁苯那嗪 ARC-HD 临床试验 Switch 队列研究结果	7
图 9: 氟丁苯那嗪和丁苯那嗪销售额 (亿美元)	7
图 10: 多纳非尼与索拉非尼头对头 OS 数据	8
图 11: 泛素-蛋白酶体降解靶蛋白的机制	9
图 12: PROTAC 的分子结构与作用机理	9
图 13: PROTAC 临床阶段项目靶点分布	10
图 14: PROTAC 临床阶段项目适应症分布	10
图 15: 2020 年中国男性癌症新发病例数 (万人)	11
图 16: 2019 年美国新发癌症病例数占比	11
图 17: 2015-2035E 中国前列腺癌新发病例数 (万人)	11
图 18: 2015-2035E 美国前列腺癌新发病例数 (万人)	11
图 19: 2015-2030E 中国前列腺癌 mCRPC 病例数 (万人)	12
图 20: 2015-2030E 美国前列腺癌 mCRPC 病例数 (万人)	12
图 21: 中美前列腺癌五年生存率对比	12
图 22: 中美晚期前列腺癌病人比例	12
图 23: 2015-2030E 全球前列腺癌药物市场规模 (亿美元)	13
图 24: 2015-2030E 中国前列腺癌药物市场规模 (亿元)	13
图 25: 2015-2030E 全球前列腺癌 AR 抑制剂市场规模 (亿美元)	14
图 26: 2015-2030E 中国前列腺癌 AR 抑制剂市场规模 (亿元)	14
图 27: 2020 年全球前列腺癌药物市场规模	14
图 28: 2019 年中国前列腺癌药物市场规模 (亿元)	14
图 29: 公司前列腺癌管线布局	15
图 30: 公司前列腺癌产品作用位点	16
图 31: 2015-2030E 中国高尿酸血症患病人数 (亿人)	16
图 32: 2015-2030E 美国高尿酸血症患病人数 (亿人)	16
图 33: 2015-2035E 中国痛风患病人数 (万人)	17
图 34: 2015-2035E 美国痛风患病人数 (万人)	17
图 35: 德恩鲁胺与恩扎卢胺结构对比	18
图 36: 恩扎卢胺全球销售额 (亿美元)	18
图 37: AR 抑制剂中国 PDB 销售额 (万元)	18
图 38: 德恩鲁胺 (HC-1119) 研发进度	18
图 39: 德恩鲁胺 (HC-1119) 三期临床试验概况	19

图 40: 80 mg HC-1119 和 160 mg 恩扎卢胺疗效相当.....	19
图 41: 80 mg HC-1119 和 160 mg 恩扎卢胺血浆相似.....	19
图 42: 德恩鲁胺 I 期临床试验安全性数据	20
图 43: 德恩鲁胺 I 期临床试验有效性数据	21
图 44: URAT1 抑制剂作用机制	23
图 45: HP501 PK 线性关系	24
图 46: 泛素-蛋白酶体降解靶蛋白的机制	26
图 47: PROTAC 的分子结构与作用机理	26
图 48: HP518 对 AR 的降解通过 ELISA 活性曲线.....	26
图 49: HP518 小鼠模型抗肿瘤效果	26

表 目 录

表 1: 海创药业核心技术人员情况	2
表 2: 全球临床阶段 PROTAC 项目	9
表 3: 转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗	13
表 4: 高尿酸血症/痛风的诊疗	17
表 5: 全球前列腺癌适应症已获批上市和处于三期临床阶段的 AR 抑制剂	22
表 6: HP501 与主要已上市降尿酸药物的安全性对比	24
表 7: 中国临床阶段 URAT1 抑制剂研发格局	25
表 8: ARV-110 与 HP518 对比	26
表 9: 全球临床阶段 AR PROTAC 研发格局	27
表 10: 德恩鲁胺销售预测	28
表 11: 分业务收入及毛利率	29
表 12: 在研管线估值及金融资产价值	29
表 13: 可比公司估值	30
附表: 财务预测与估值	31

1 专注癌症与代谢领域的国际化 Biotech 企业

1.1 聚焦氘代技术和 PROTAC 技术，打造顶尖研发团队

海创药业是一家专注于肿瘤、代谢性疾病等治疗领域的创新药物公司。基于氘代技术和PROTAC靶向蛋白降解等技术平台，以“创良药，济天下”为使命，以开发具有重大临床需求的 Best-in-class（同类最佳）、First-in-class（国际首创）药物为目标的国际化创新药企业。2022 年在上交所科创板上市，股票代码：688302。HC-1119 预计 2023 年即将提交 NDA，首个产品商业化在即。

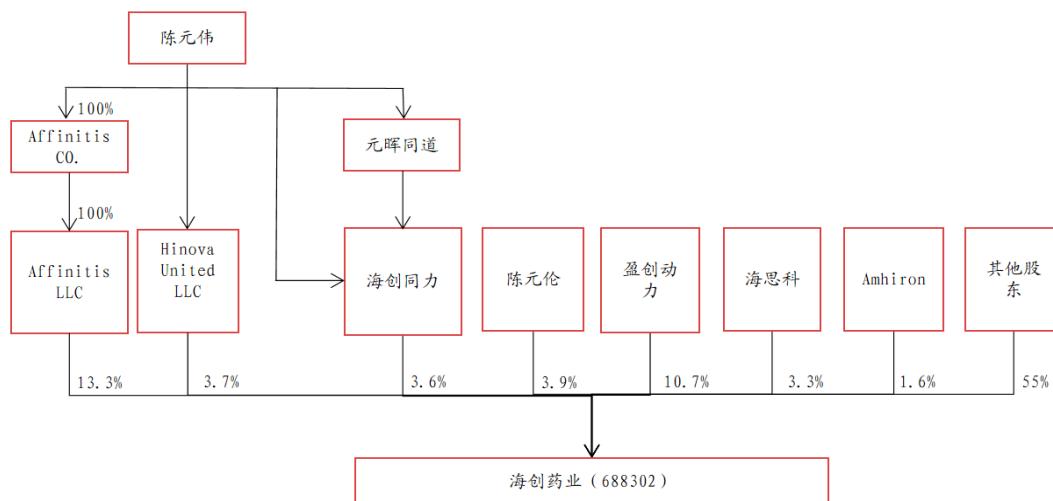
图 1：海创药业发展历程



数据来源：公司官网，西南证券整理

公司实控人为陈元伟、陈元伦兄弟，股权结构稳定。陈元伟为公司董事长及总经理（总裁）、陈元伦为公司董事，陈元伟通过全资持股 Affinitis、作为执行董事并控制 Hinova LLC、作为执行董事合伙人持股并控制元晖同道和海创同力，与陈元伦合计控制 24.4% 公司股权。

图 2：海创药业股权结构



数据来源：招股说明书，西南证券整理

公司核心技术人员均有专业医药学术背景，并具有主导或参与新药成功上市的经验。截至 2022 年 6 月 30 日，公司共有研发人员 109 名，占公司员工 71.71%，其中 34 人具有硕士学位、10 人具有博士学位。核心技术团队对肿瘤和代谢性疾病等多个重大疾病的机理具有深入研究和理解，在靶标选择、化合物设计、生物模型设计、临床前研究、临床方案设计及临床研究等方面具有丰富经验和科学敏感性。

公司拥有高效的研发模式。公司研发团队选择最合适项目进行研发，从临床需求出发全方位评估和验证靶点。公司新药项目立项经过以下几个步骤：未满足的临床需求评估、临床开发的可行性评估、产品竞争性评估、商业上的可行性评估。

表 1：海创药业核心技术人员情况

姓名	职位	学历	出生年份	个人简历	研发环节
陈元伟	董事长、总经理（总裁）	博士	1963.9	美国国籍，博士后研究员、教授，1986-1989 年担任中国科学院成都有机化学研究所助理研究员；1989 -1993 年于瑞士洛桑大学攻读化学博士学位；1993-1995 年于美国斯克利普斯研究所进行博士后研究；1995-1998 年担任美国爱博特制药公司资深研究员；1998-2005 年担任美国拜耳制药公司高级研究科学家；2005-2008 年担任白鹭医药技术（上海）有限公司首席科学官；2008-2013 年担任上海睿智化学研究有限公司药物化学研发副总裁、成都睿智化学研究有限公司总经理；2013 年 6 月至今任海创药业董事长、总经理（总裁）；2019 年至今兼职担任四川大学教授。	产品管线、研发全流程、产品引进/商务拓展
李兴海	董事、首席科技官	博士	1963.9	美国国籍，博士后研究员、教授，1995-2000 年于美国犹他大学攻读肿瘤学博士学位；2001-2007 年于美国宾夕法尼亚大学进行博士后研究；2007-2012 年担任默克高级科学家；2012-2013 年担任上海睿智化学研究有限公司高级总监；2013-2015 年担任阿斯利康中国创新中心总监；2015 年 3 月至今任海创药业首席科技官；2016 年 11 月至今任海创药业董事。	全面负责公司新药研究
郭宏	首席医学官	博士	1967.8	1986 年至 1991 年在首都医科大学攻读临床医学学士学位，2001 年至 2004 年在英国东伦敦大学攻读工商管理硕士学位，2018 年至 2021 年在法国蒙彼利埃大学攻读高级工商管理博士学位，1991 年至 1999 年历任北京胸科医院住院医师、北京市医药管理研究所医院管理研究室主任、拜耳医药保健有限公司医药代表、北京凯维斯医药咨询公司临床研究项目经理，1999 年至 2004 年历任默沙东（中国）临床研究助理、临床研究主任、临床研究质量控制经理，2004 年至 2006 年担任辉瑞（中国）临床研究经理，2006 年至 2009 年担任诺和诺德（中国）高级临床研究经理，2009 年至 2010 年担任葛兰素史克（中国）医学总监，2011 年至 2017 年担任诺华（中国）肿瘤事业部临床研发总监，2017 年至 2021 年担任北京坤奥基医药科技有限公司首席医学官及临床研发副总裁，2021 年 10 月至今任职于本公司临床中心。	全面负责公司临床开发
杜武	药化资深副总裁	博士	1972.9	美国国籍，博士学历、博士后研究员，1996-2002 年于美国匹兹堡大学攻读化学博士学位；2002-2004 年于美国斯克利普斯研究所进行博士后研究；2004-2009 年担任美国默克公司研究实验室资深化学家；2009-2016 年担任美国 PTC 医药公司资深科学家；2016 年 7 月至今任海创药业药化资深副总裁。	分子设计、发现
樊磊	药化资深副总裁	博士	1976.1	博士后研究员，2001-2006 年于美国布兰代斯大学攻读化学博士学位；2006-2007 年于加拿大阿尔贝塔大学进行博士后研究；2007-2009 年担任上海睿智化学研究有限公司研发总监；2010-2014 年担任成都睿智化学研究有限公司研发总监；2014 年 5 月至今任海创药业药化资深副总裁。	
匡通滔	CMC 副总裁	本科	1981.12	2003-2006 年担任浙江海正药业有限公司员工；2006-2009 年担任上海睿智化学研究有限公司项目经理；2009-2013 年担任成都睿智化学有限公司工艺研发部主管；2013 年 7 月至今任海创药业 CMC 副总裁。	CMC、工艺、制剂、质量

数据来源：招股说明书，西南证券整理

1.2 首个产品 HC-1119 商业化在即，盈利在望

首个产品 HC-1119 商业化在即，盈利在望。2022 年截止 Q3 归母净利润为 -2.2 亿元，2021 年归母净利润 -3.5 亿元相比 2020 年 -4.6 亿元亏损有所收窄。公司核心产品仍处于在研状态，尚未形成生产、销售。首个产品 HC-1119 的转移性去势抵抗性前列腺癌的末线治疗临床 III 期试验已达主要终点，预计于 2023 年上半年提交 NDA；转移性去势抵抗性前列腺癌的一线治疗已于 2019 年获得 FDA 和 NMPA 批准进入全球多中心的临床 III 期试验。

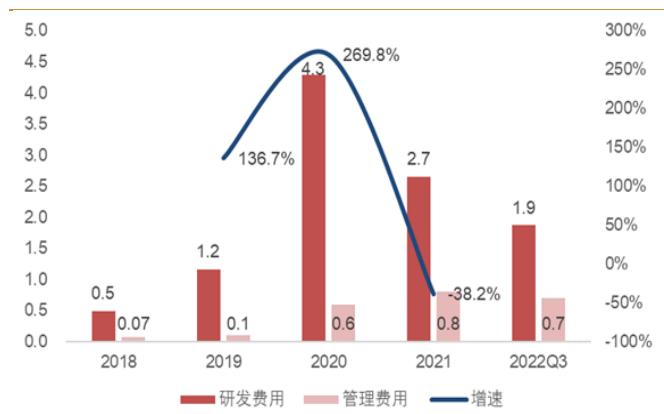
公司重视研发，研发支出处于高水平。2020、2021 及 2022 年前三季度，公司研发费用分别为 4.3 亿元、2.7 亿元及 1.9 亿元，研发支出呈上升趋势。2020 年 9 月 4 日公司支出 HC-1119 在研项目权益转让费 2.6 亿元，故 2020 年研发支出较高。研发费用用于产品管线的临床前研究、临床试验及上市申请。

图 3：公司 2018 年-2022 年 Q3 归母净利润情况（亿元）



数据来源：Wind，西南证券整理

图 4：公司 2018 年-2022 年 Q3 管理、研发费用情况（亿元）



数据来源：Wind，西南证券整理

1.3 在研管线拥有 10 种高价值产品，聚焦肿瘤、代谢疾病领域

重视自主研发能力，打造国际先进水平的研发团队。公司拥有一支由国家级人才专家陈元伟博士带领的具备国际化视野的、具有多个新药成功开发经验和国内外知名药企从业经历的研发团队。公司海外临床研发团队积累了一定的国际化研发注册经验和能力，为公司未来更多的产品管线推向全球，奠定了坚实的基础。

通过四大核心技术平台，构建了梯次分明的产品管线。公司凝聚技术优势逐步自主构建并完善了氘代药物研发平台、PROTAC 靶向蛋白降解技术平台、靶向药物发现与验证平台及先导化合物优化筛选平台四大核心技术平台。公司主要有 10 项在研产品，主要应用氘代药物研发平台研发了 HC-1119、HP530 等品种；主要应用靶向药物发现与验证平台、先导化合物优化筛选平台研发了 HP501、HP537 等品种；主要应用 PROTAC 靶向蛋白降解技术平台研发了 HP518、HC-X029 等品种。

公司主要有 10 项在研产品，9 项为由公司自主研发的新药，1 项为合作引进新药。疾病领域布局以肿瘤、代谢性疾病领域为主。公司在研肿瘤管线主要有 HC-1119、HP558、HP518 等 8 个品种，涵盖 AR、SHP2、CBP/p300、BET、FAK 等多个靶点。除肿瘤外，公司还布局代谢性疾病领域，正在开发的品种主要包括 HP501、HP515 等。

图 5：海创药业研发管线

治疗领域	药物	技术来源	作用靶点	适应症	现阶段临床开发区域	临床前	IND	I期	II期	III期	NDA	上市	重要里程碑
肿瘤	HC-1119	自主研发	AR	转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	全球							预计 2023 年上半年提交 NDA	
				阿比特龙/化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国							国内 III 期临床试验经 IDMC 审核判定达到预定的主要研究终点，已提交 PRB-NDA 会议申请	
				与 PARPi 联用：转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国							预计 2023 提交 IND	
	HP558	合作引进	CD44v6	食管癌	中国							在欧洲已完成 I 期临床试验；已获准在中国境内开展 II 期临床试验。	
	HP518 (Protac)	自主研发	AR	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	澳大利亚							正在进行澳大利亚 I 期临床； IND 已获美国 FDA 批准	
	HC-X029 (Protac)	自主研发	AR-gv	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的末线治疗	/							预计 2023 提交 IND	
	HC-X035 (Protac)	自主研发	SHP2	ERAS 突变的癌症	/							预计 2023 提交 IND	
	HP537	自主研发	CBP/p300	多发性骨髓瘤、急性髓性白血病、乳腺癌	/							/	
	HC-X027	自主研发	BET	三阴乳腺癌、血液肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓纤维化症	/							预计 2023 提交 IND	
	HP530	自主研发	PAK	胰腺癌、多种实体瘤	/							/	
代谢性疾病	HP501	自主研发	URAT1	单药治疗 - 高尿酸血症 / 痛风	中国							正在开展 III 期临床试验相关准备工作	
				联合 XD 抑制剂 - 高尿酸血症 / 痛风	/							预计 2023 提交 IND	
				联合 XD 抑制剂 - 慢性肾病	/							预计 2023 提交 IND	
	HP515	自主研发	THRβ	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	/							预计 2023 提交 IND	

数据来源：公司官网、招股说明书，西南证券整理

2 依托氘代+PROTAC 核心技术，瞄准癌症+代谢性疾病大赛道

国家鼓励创新药研发，医保目录的调整对创新肿瘤药物较为支持。肿瘤创新药通过谈判制度进入国家医保目录的数量有增加趋势，创新药通过医保谈判进入医保支付有望成为常态。2018 年抗癌药专项谈判中，17 个抗癌药进入乙类医保目录。在《2019 年国家医保药品目录调整工作方案》中，对医保药品目录进行首次全面调整，优先考虑了国家基本药物中的非医保品种、癌症及罕见病等重大疾病治疗用药、高血压和糖尿病等慢性病治疗用药、儿童用药以及急抢救用药等。2019 年底在国家医保谈判后有多款 2018 年获批的创新药成功纳入新版医保药品目录。2020 年国家医保谈判将 2020 年新上市的药品纳入调整范围。2021 年，将 8 月 17 日前上市的药品纳入调整范围，16 种药品被纳入目录，体现了国家医保政策支持新药的导向。

公司逐步自主构建并完善了四大核心技术平台：

(1) 氘代药物研发平台。该平台拥有包括氘代药物发现、氘代位点选择、氘代药物设计、优化与工艺研究等技术，在氘代药物立项、筛选及临床路径开发上具备丰富的经验。截至 2022 年 6 月 30 日，公司已自主申请氘代相关专利 123 项，其中授权 47 项。该平台上，公司拥有 HC-1119、HP530 等多项重大创新药物，其中 HC-1119 正同步开展两个临床 III 期试验；

(2) PROTAC 靶向蛋白降解技术平台。PROTAC 技术利用双功能小分子靶向降解目标蛋白，被认为是生物医药领域的革命性技术，可靶向不可成药靶点及解决药物耐药性问题。公司 2016 年开始进行 PROTAC 药物研发，在解决 PROTAC 分子化合物稳定性、口服生物利用度、CMC 研发等行业难点上积累了丰富的经验，已搭建从药物化学、化合物筛选，到工艺合成及制剂研究的全链条 PROTAC 研发体系，目前已多个品种在临床前研究阶段。公司在研产品 HP518 是一个作用于 AR、治疗耐药性前列腺癌的 PROTAC 药物，具有良好的口服 PK 特性，目前正在澳大利亚开展临床 I 期试验。

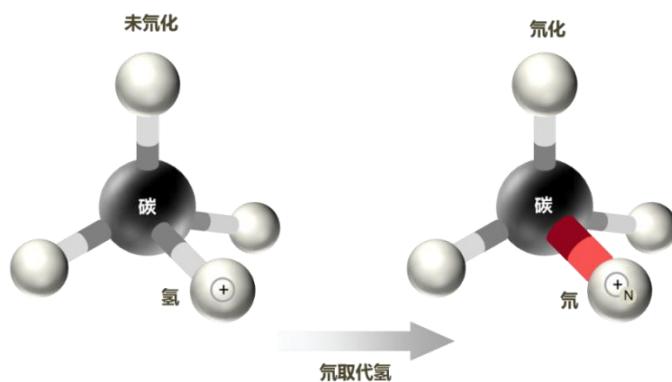
(3) 靶向药物发现与验证平台。该平台系公司面向重大未满足临床需求药物研发的技术基础。基于存在未被满足临床需求的病症，通过文献调研以及大数据分析，公司可寻找新的致病机制及其相关的靶点，建立疾病模型，并通过高通量筛选及虚拟筛选等手段来实现对于先导化合物的发现。在此平台上，公司积累了有效的体内外筛选模型，可对靶点以及先导化合物进行发现与验证；

(4) 先导化合物优化筛选平台。该平台拥有基于结构化学与计算机辅助药物设计相结合的药物研发体系，通过该平台能高效完成候选化合物（PCC）的筛选和确定。

2.1 氚代技术改善药动学特性，是创造 Me-Better 药物的有力手段

氘代是将药物分子结构中特定位点的氢原子替换为氘原子的过程。氘代技术最初期的研究在 1961 年证明了氘化 N-甲基氢对吗啡酶氧化的抑制作用，并从此广受制药界关注。由于碳-氢键的断裂是药物代谢过程中的共同特征，而碳-氘键的断裂更为困难，因此氘代化合物代谢速率变慢，可以增加活性药物的半衰期或/和暴露量，从而降低给药频率或给药剂量。这种替代还可以通过减少有毒代谢产物的形成来降低毒性。许多研究表明氘代技术可以改善某些药物的代谢稳定性，改善了药动学特性，延长药物的半衰期，减少药物毒性，以及稳定分子的构型。

图 6：氘代示意图



数据来源：公司官网，西南证券整理

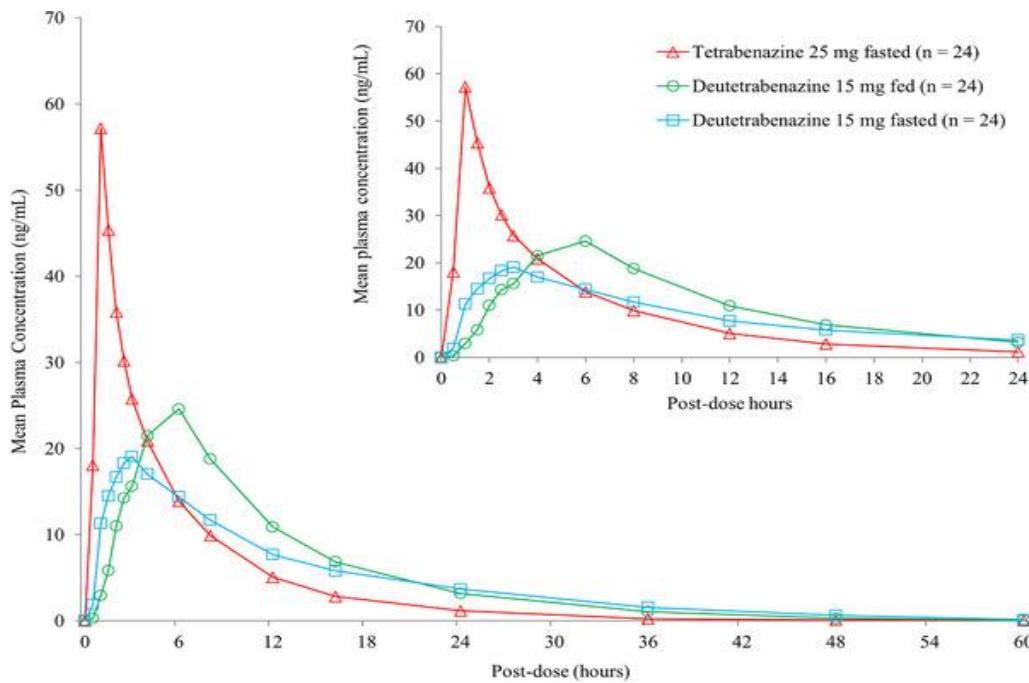
设计、合成和开发成功的氘代药物过程复杂，科学界对影响氘代效果的各个因素如代谢机制、同位素效应等的理解有限，研发经验及科学严谨性是快速且精准找到适用于氘代技术的化合物和氘代位点的必要条件，主要壁垒如下：

- 1) 制药企业必须对氘代引发的代谢改变、药代动力学改变的复杂性和不可预知性有清晰和系统性的认识;
- 2) 对于不可预知的氘代效应研究团队须有扎实的积累。研究者需要合成一个较大范围的氘代化合物库以评估其代谢和药代动力学, 工作量和成本也相应的大量增加。同时, 代谢切换 3 的复杂性意味着不同动物模型和人类之间的差异会导致不同的代谢切换, 于是以临床前研究结果推测临床阶段将存在更大的不确定性。

氘代丁苯那嗪是 FDA 和 NMPA 首次批准的氘代产品, 与丁苯那嗪相比, 氘代丁苯那嗪代谢速度较慢, 且其疗效和安全性较丁苯那嗪有所提高。2017 年 4 月, 氘代丁苯那嗪获得美国 FDA 批准用于治疗亨廷顿病 (HD) 有关的舞蹈病; 同年 8 月, FDA 批准氘代丁苯那嗪用于治疗成人迟发性运动障碍 (TD)。2020 年 5 月, NMPA 正式批准氘代丁苯那嗪片用于治疗与亨廷顿病 (HD) 有关的舞蹈病及成人迟发性运动障碍 (TD)。

氘丁苯那嗪的药代动力学研究显示, 服用 15mg 剂量氘丁苯那嗪与 25mg 剂量丁苯那嗪相比, 氘丁苯那嗪的活性代谢物半衰期更长, 代谢物总量的 Cmax 更低, 氘丁苯那嗪代谢物总量 Cmax 虽然餐后服用时增加了 50%, 但仍然低于丁苯那嗪的代谢物总量 Cmax。

图 7: 氘丁苯那嗪和丁苯那嗪的药代动力学研究

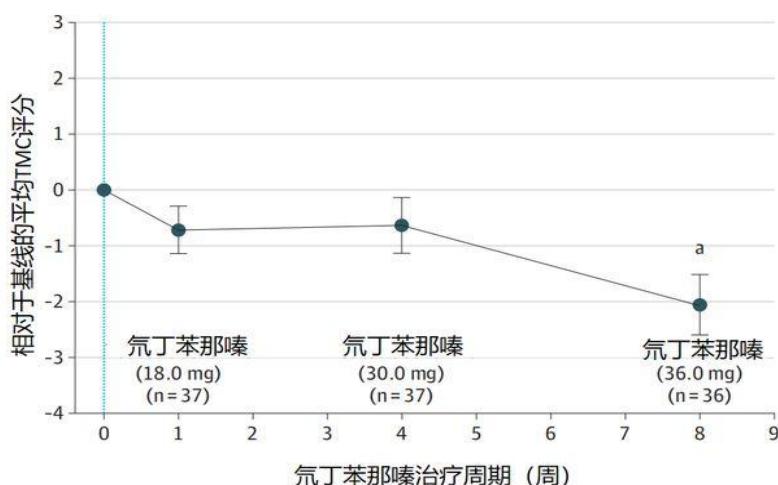


数据来源: CLIN PHARM DRUG DEV, 西南证券整理

氘丁苯那嗪的 ARC-HD 临床试验纳入了 119 名患者, 其中 Rollover 队列包括 82 名患者 (FIRST-HD 研究), Switch 队列包括 37 名患者 (已接受丁苯那嗪治疗超过 8 周且具疗效的 HD 有关舞蹈病患者, 入组后转换为接受氘丁苯那嗪治疗)。主要临床评价指标为舞蹈病症状 TMC 评分和统一亨廷顿病评分量表 (UHDRS) 总运动评分 (TMS) 评分。

研究结果表明，既往接受丁苯那嗪治疗的 HD 患者在使用氘丁苯那嗪治疗后，HD 相关舞蹈病可以得到有效控制，且具有良好的安全性。Switch 队列 37 例既往接受丁苯那嗪治疗的患者，在入组后改用氘丁苯那嗪治疗，结果显示，(1) 第 1、4、8 周时患者 TMC 评分较基线的变化分别为 -0.7 (P=NS)、-0.6 (P=NS)、-2.1 (P<0.001)；(2) 平均舞蹈评分降低 2.1 分 (SD:3.3; 95%CI:-3.1,-1.0)，平均 TMS 降低 2.4 分 (SD:8.7; 95%CI:-5.4,0.5)；(3) 从第 8 周至第 145 周（或治疗结束，以较早者为准），2 个队列所有患者 TMC 的降低均保持 (-0.5[SD:5.2; 95%CI:-1.9,1.0])。

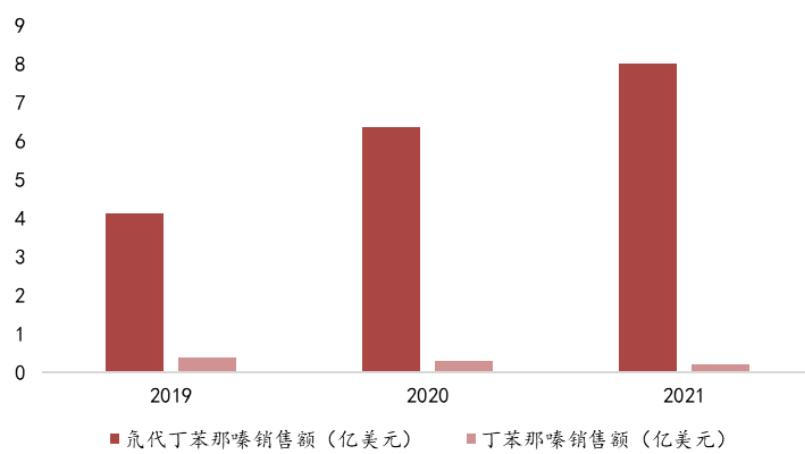
图 8：氘丁苯那嗪 ARC-HD 临床试验 Switch 队列研究结果



数据来源：梯瓦制药，西南证券整理

氘丁苯那嗪凭借疗效和安全性优势，销售额远高于丁苯那嗪。氘丁苯那嗪 2021 年实现销售额约 8 亿美元，丁苯那嗪销售额则从 2015 年的峰值 2.2 亿美元下降至 2021 年 0.22 亿美元。可见氘代药物凭借疗效和安全性优势，有望实现比原型药更高的销售收入。

图 9：氘丁苯那嗪和丁苯那嗪销售额（亿美元）

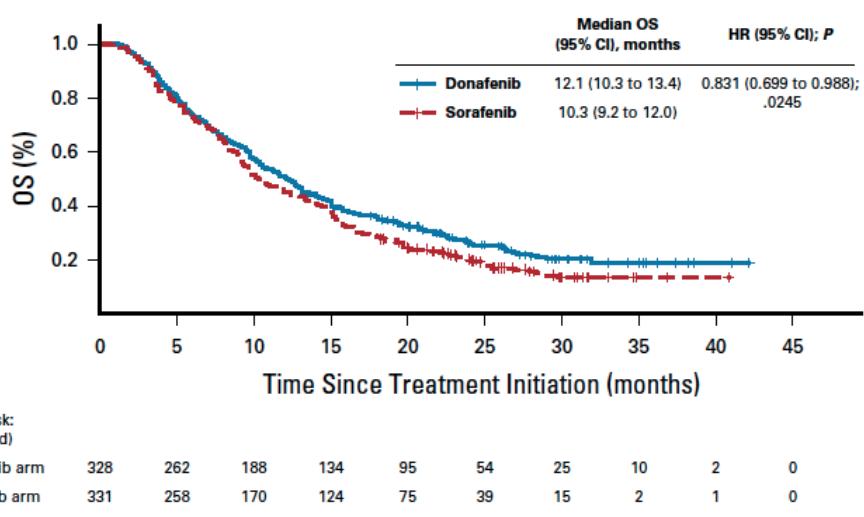


数据来源：医药魔方，西南证券整理

多纳非尼是采用先进的氘代技术，在第一代多激酶抑制剂索拉非尼中的吡啶酰甲胺结构基础上进行关键部位的科学改构，形成吡啶酰三氘代甲胺，使其药物代谢特征得以优化，体内抗肿瘤活性和安全性均显著增强。多纳非尼 2021 年实现销售收入 1.63 亿元，2022 年上半年销售收入为 1.05 亿元。

多纳非尼是目前全球唯一的在单药与索拉非尼进行头对头、随机、平行对照、一线治疗不可手术切除 HCC 患者的大型 II/III 期注册试验中，取得了 OS 优效的靶向药物。分析 FAS 人群数据显示，接受多纳非尼和索拉非尼治疗组患者的中位 OS 分别为 12.1 个月和 10.3 个月，两组具有显著差异 ($HR = 0.831$, 95% CI, 0.699-0.988; $p = 0.0245$)。两组患者 18 个月生存率分别为 35.4% 和 28.1% ($p = 0.046$)。分析 ITT 人群数据显示，接受多纳非尼和索拉非尼治疗组患者的中位 OS 分别为 12 个月和 10.1 个月，两组具有显著性差异 ($HR = 0.839$, 95% CI, 0.706-0.996; $p = 0.0309$)。

图 10：多纳非尼与索拉非尼头对头 OS 数据

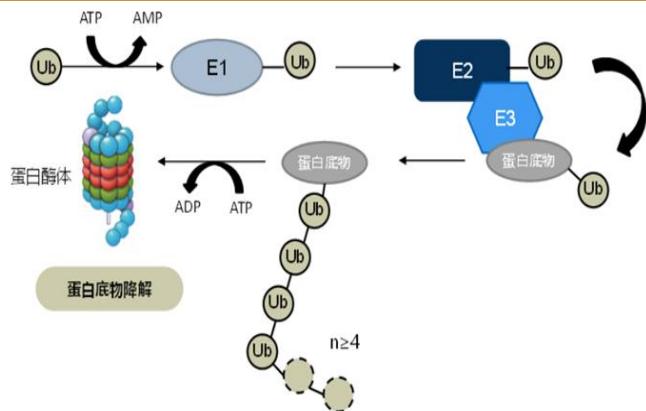


数据来源: *J Clin Oncol*, 西南证券整理

2.2 PROTAC 技术潜力巨大，有望成为公司新药研发利器

蛋白降解靶向嵌合体（Proteolysis targeting chimera, PROTAC）是一种基于泛素调节蛋白质降解机制而发展起来的新技术，最早于 2001 年被提出。目前已可用于约 50 种蛋白质的靶向降解，其中大部分是经过临床验证的药物靶点。与传统的小分子药物不同，PROTAC 分子量高，限制了其细胞通透性和成药性。

PROTAC 药物具有将“靶向传统的不可成药性”靶点变成“可成药性”、催化降解功能、高活性、高选择性、作用靶点广、作用时间长等特点。PROTAC 技术利用泛素-蛋白酶体系统（Ubiquitin-proteasome system, UPS），UPS 是细胞内蛋白质降解的主要途径之一。UPS 降解蛋白质分为三个步骤：由一种连接酶给目标蛋白加上泛素标签；经过多轮泛素化后产生多个泛素标签；多聚泛素化之后的蛋白质被蛋白酶体识别并被降解。

图 11：泛素-蛋白酶体降解靶蛋白的机制


数据来源：招股说明书，西南证券整理

截至 2023 年 1 月 8 日，全球共有 23 个 PROTAC 分子进入临床试验阶段。从靶点分布看，AR PROTAC 和 BTK PROTAC 项目数量占比较大。从适应症分布看，以实体瘤为主，其次为血液瘤。

表 2：全球临床阶段 PROTAC 项目

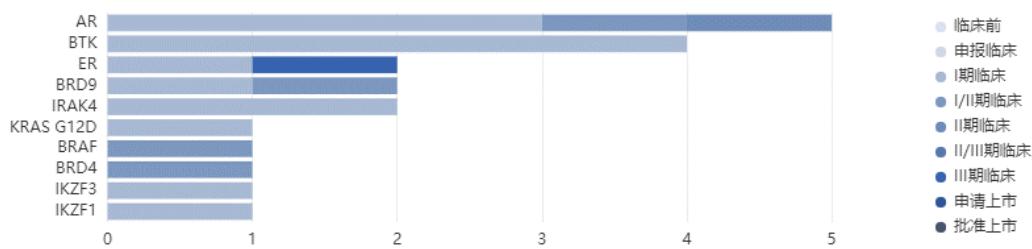
药品名称	公司名称	靶点	适应症	研发阶段 (国内)	研发阶段 (全球)
ARV-471	Arvinas,Pfizer	ER	HR 阳性乳腺癌	I 期临床	III 期临床
bavdegalutamide	Arvinas	AR	去势抵抗前列腺癌	无申报	II 期临床
ARV-766	Arvinas	AR	去势抵抗前列腺癌	无申报	VII 期临床
BRD4-CHAMP	瑞诺生物	BRD4	实体瘤,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	无申报	VII 期临床
CFT1946	Roche,C4 Therapeutics	BRAF	黑色素瘤,结直肠癌,非小细胞肺癌	无申报	VII 期临床
CFT8634	C4 Therapeutics	BRD9	滑膜肉瘤	无申报	VII 期临床
CG001419	Cullgen	Trk	NTRK 融合阳性实体瘤	VII 期临床	VII 期临床
AC0176	Accutar Biotechnology	AR	去势抵抗前列腺癌	申报临床	I 期临床
AC0682	Accutar Biotechnology	ER α	HR 阳性乳腺癌	I 期临床	I 期临床
ASP3082	Astellas Pharma	KRAS G12D	实体瘤	无申报	I 期临床
BGB-16673	百济神州	BTK	套细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,边缘区淋巴瘤,华氏巨球蛋白血症,滤泡性淋巴瘤,小淋巴细胞性淋巴瘤; B 细胞血癌	I 期临床	I 期临床
DT2216	Dialectic Therapeutics,University of Florida	Bcl-xI	血癌,实体瘤	无申报	I 期临床
FHD-609	Foghorn Therapeutics	BRD9	滑膜肉瘤	无申报	I 期临床
GT20029	开拓药业	AR	寻常性痤疮,雄激素性脱发; 痤疮	I 期临床	I 期临床
HP518	海创药业	AR	去势抵抗前列腺癌	无申报	I 期临床
HSK29116	海思科	BTK	B 细胞淋巴瘤	I 期临床	I 期临床
KT-333	Kymera Therapeutics	STAT3	皮肤 T 细胞淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,外周 T 细胞淋巴瘤,T 细胞大颗粒淋巴细胞白血	无申报	I 期临床

请务必阅读正文后的重要声明部分

药品名称	公司名称	靶点	适应症	研发阶段 (国内)	研发阶段 (全球)
			病,实体瘤		
KT-413	Kymera Therapeutics	IRAK4	弥漫性大B细胞淋巴瘤	无申报	I期临床
KT-474	Kymera Therapeutics, Sanofi	IRAK4	类风湿性关节炎,化脓性汗腺炎,特应性皮炎	无申报	I期临床
NX-2127	Nurix Therapeutics	BTK,IKZF3,IKZF1	B细胞血癌	无申报	I期临床
NX-5948	Nurix Therapeutics	BTK	原发性中枢神经系统淋巴瘤,移植植物抗宿主病,套细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,边缘区淋巴瘤,华氏巨球蛋白血症,弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,小淋巴细胞性淋巴瘤	无申报	I期临床
HSK40118	海思科	EGFR	非小细胞肺癌	--	申报临床
KT-253	Kymera Therapeutics	MDM2	血癌,实体瘤	无申报	申报临床

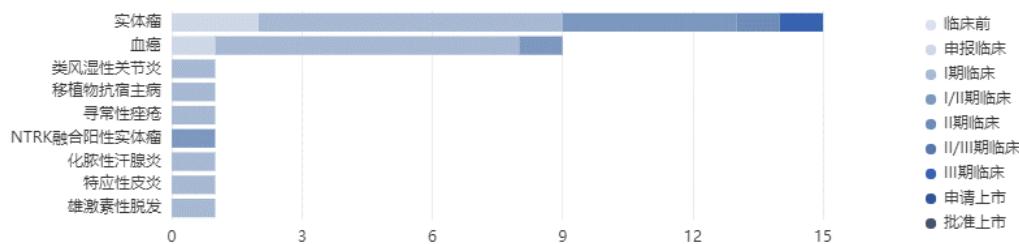
数据来源：医药魔方，西南证券整理

图 13：PROTAC 临床阶段项目靶点分布



数据来源：医药魔方，西南证券整理

图 14：PROTAC 临床阶段项目适应症分布

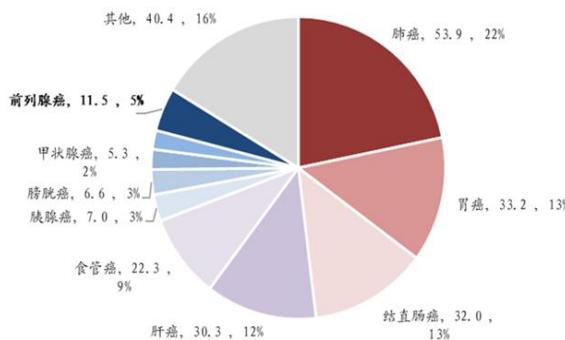


数据来源：医药魔方，西南证券整理

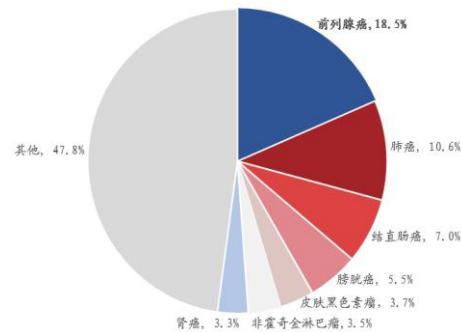
2.3 深度布局前列腺癌大市场，覆盖患者治疗全病程

2.3.1 前列腺癌市场规模呈上升趋势，中国前列腺癌新发病患者以晚期为主

前列腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，市场空间大。前列腺癌是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤，是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。根据 2022 年全国癌症报告，2020 年中国前列腺癌占男性恶性肿瘤发病人数 4.7%，位居第六，死亡人数位居第七。弗若斯特沙利文分析显示，前列腺癌在美国常居男性恶性肿瘤发病人数第一，死亡人数第二。

图 15：2020 年中国男性癌症新发病例数（万人）


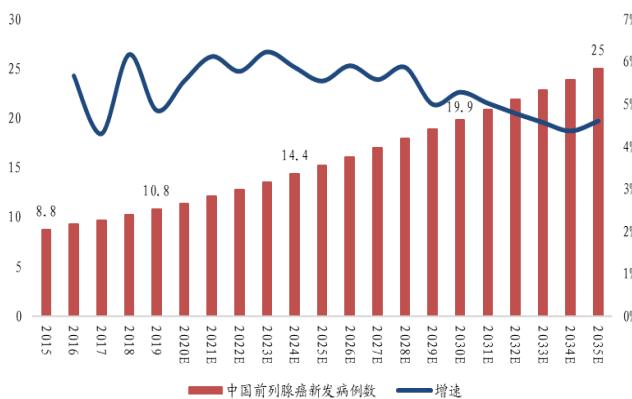
数据来源：国家癌症中心，西南证券整理

图 16：2019 年美国新发癌症病例数占比


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

中国前列腺癌新发病例数稳步增长，对前列腺癌的早诊早筛愈发重视。2015 年前列腺癌的新发病例数为 8.8 万人，2019 年增长到 10.8 万人，复合年增长率为 5.3%。2024 年新发病例数预计达到 14.4 万人，2030 年达到 19.9 万人，2035 年达到 25 万人。由于中国男性前列腺癌特异抗原 (PSA) 筛查率不高导致前列腺癌早诊早筛的渗透率低。中国对前列腺癌的早诊早筛愈发重视，2019 年 9 月 23 日，国家卫健委、国家发改委等 10 部门联合印发《癌症防治实施方案(2019-2022 年)》，进一步推动对前列腺癌筛查技术的研究和渗透，提高前列腺癌的防治水平。

美国前列腺癌新发病例数呈上升趋势，临床局限性前列腺癌发病率与 PSA 广泛普及密切相关。2015 年前列腺癌的新发病例数为 22.1 万人，2017 年减少到 16.1 万人。2017 年开始前列腺癌新发病例数逐年增加，2024 年新发病例数预计达到 19.4 万人，2030 年达到 21.1 万人，2035 年达到 22 万人。美国 1988 年开始将 PSA 正式作为前列腺癌筛查指标。2012 年，USPSTF 推荐，不应对所有男性进行筛查 (将其作为 D 级推荐)。USPSTF 的推荐仍存在较大争议，所有年龄组中的前列腺癌筛查和诊断率都有所下降。

图 17：2015-2035E 中国前列腺癌新发病例数（万人）


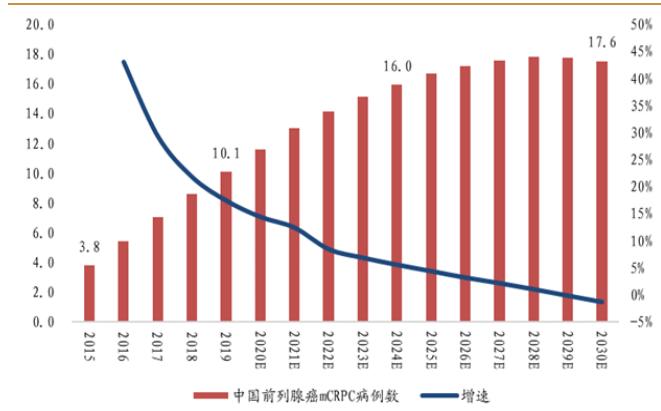
数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 18：2015-2035E 美国前列腺癌新发病例数（万人）


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

中国前列腺癌 mCRPC 新发病例数总体呈增长趋势，患者数增速远超美国。主要原因系国内早期筛查和诊断落后。前列腺癌 mCRPC 病例数从 2015 年的 3.8 万人增长到 2019 年的 10.1 万人，复合年增长率为 27.7%。美国前列腺癌 mCRPC 病例数从 2015 年的 32.2 万人增长到 2019 年的 34.3 万人，复合年增长率为 1.6%。中国 2024 年前列腺癌 mCRPC 病例数预计将达到 16 万人，2030 年达到 17.6 万人。

图 19：2015-2030E 中国前列腺癌 mCRPC 病例数（万人）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 20：2015-2030E 美国前列腺癌 mCRPC 病例数（万人）

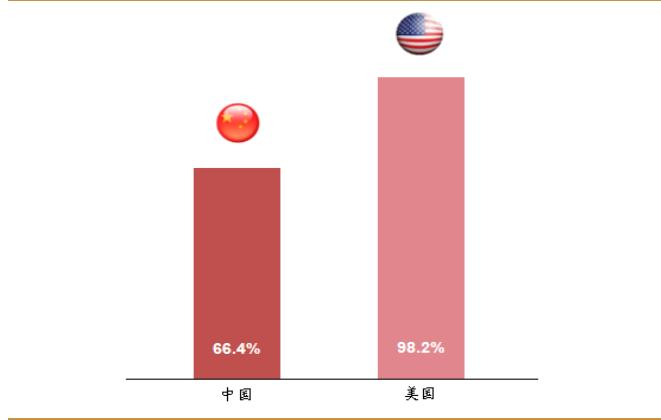


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

中国早筛项目普及不足，前列腺癌五年生存率较低。中国前列腺癌五年生存率 66.4%，低于美国前列腺癌 98.2% 的五年生存率。主要原因是中国早筛项目普及不足，大部分中国前列腺癌患者就诊时为晚期，以及晚期病例临床诊治不规范。

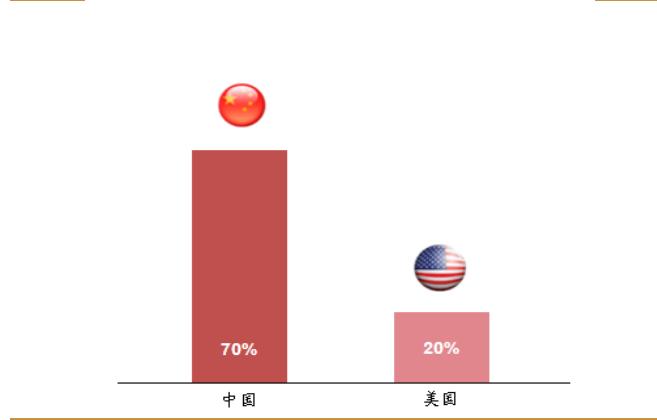
中国新发病例患者中，晚期患者约占 70%。中国的新发病例中在确诊时仅 30% 为临床局限型患者，余者均为局部晚期或广泛转移的患者，预后较差。美国的新发病例中确诊时约 80% 为临床局限型患者。中国前列腺癌晚期确诊人数高的原因有居民对筛查的必要性认识不够、区域诊疗水平参次不齐等。

图 21：中美前列腺癌五年生存率对比



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 22：中美晚期前列腺癌病人比例



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

全球前列腺癌药物市场规模稳步增长。2015-2019 年，全球前列腺癌药物市场规模从 83 亿美元增长到 126 亿美元，年复合增长率为 11.2%。2024 年市场规模预计达到 233 亿美元，2030 年增长到 376 亿美元。

中国前列腺癌药物市场规模广阔，呈增长趋势。中国前列腺癌药物市场规模从 2015 年的 22 亿元增长到 2019 年的 53 亿元，年复合增长率为 24.5%。2024 年市场规模预计达到 155 亿元，2030 增长到 506 亿元。

图 23：2015-2030E 全球前列腺癌药物市场规模（亿美元）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 24：2015-2030E 中国前列腺癌药物市场规模（亿元）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

2.3.2 mCRPC 患者治疗方案有限，二代 AR 拮抗剂蓄势待发

转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）患者治疗药物有限，常见疗法为化疗和内分泌疗法。一线治疗药物主要有两大类：1) 雄激素生物合成抑制剂；2) AR 拮抗剂（第一/二代 AR 抑制剂：比卡鲁胺、恩扎卢胺、阿帕他胺、达洛鲁胺）。二线治疗指南主要推荐 PARP 抑制剂奥拉帕利、化疗药物多西他赛。

表 3：转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗

线数	分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗	既往未经新型内分泌治疗和化疗	阿比特龙/泼尼松（1A 类） 多西他赛（1A 类） 恩扎卢胺（1A 类） 镭-223（有症状的骨转移患者）（1A 类）	Sipuleucel-T(1B 类)	其他二线内分泌治疗（3 类）
二线治疗	既往新型内分泌治疗失败且未经化疗	多西他赛（1A 类） 奥拉帕利（1A 类） 镭-223（有症状的骨转移患者）（1A 类）	卡巴他赛（1A 类） Sipuleucel-T(1B 类) 恩扎卢胺/阿比特龙/泼尼松（2A 类）	阿比特龙/地塞米松（3 类）
	既往多西他赛化疗失败且未经新型内分泌治疗	阿比特龙/泼尼松（1A 类） 恩扎卢胺（1A 类） 奥拉帕利（1B 类） 镭-223（有症状的骨转移患者）（1A 类）	卡巴他赛（1A 类）	/
三线治疗	既往新型内分泌治疗和多西他赛化疗失败	奥拉帕利（1A 类） 卡巴他赛（1A 类）	镭-223（有症状的骨转移患者）（1A 类） 多西他赛（2A 类）	帕博利珠单抗（3 类）

数据来源：2022 CSCO 前列腺癌治疗指南，西南证券整理

全球 AR 抑制剂市场规模稳步增长。前列腺癌具有雄激素依赖性，前列腺癌的重要治疗方法是雄激素剥夺治疗，AR 目前为治疗前列腺癌的重要靶点。全球前列腺癌 AR 抑制剂市场规模从 2015 年的 25 亿美元增长到 2019 年的 52 亿美元，年复合增长率为 19.9%。2024 年市场规模预计达到 133 亿美元，2030 年达到 212 亿美元。

中国前列腺癌 AR 抑制剂市场规模广阔，近年来快速增长。中国前列腺癌 AR 抑制剂市场规模从 2015 年的 5 亿元增长到 2019 年的 9 亿元，年复合增长率为 13.6%。2024 年市场规模预计达到 72 亿元，2030 年达到 239 亿元。

图 25：2015-2030E 全球前列腺癌 AR 抑制剂市场规模（亿美元）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 26：2015-2030E 中国前列腺癌 AR 抑制剂市场规模（亿元）

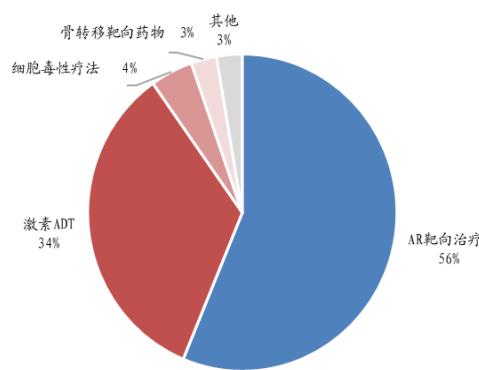


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

全球前列腺癌药物中 AR 靶向药物独占半壁江山，其中恩扎卢胺占比 70% 独领风骚，前列腺癌药物市场存在巨大的临床需求。根据 The prostate cancer drug market 文献数据，2020 年全球前列腺癌治疗药物市场大约 112 亿美元，其中 56% 为靶向 AR 信号通路的治疗，大约 63 亿美元。其中恩扎卢胺占据主要市场。根据安斯泰来年报披露，2020 年恩扎卢胺全球销售额达到 43 亿美元，占全部 AR 靶向药物的 70% 左右。

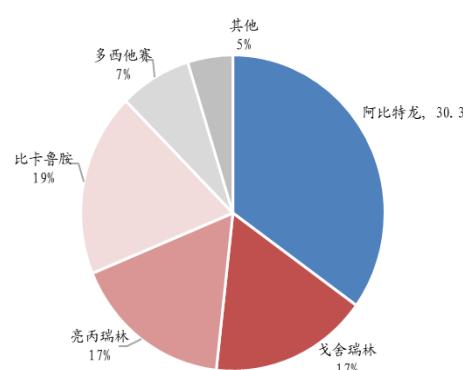
中国前列腺癌药物中阿比特龙、比卡鲁胺市场份额最大。第二代 AR 抑制剂在国内市场处于萌芽阶段，发展前景广阔。国内前列腺癌主要用药为阿比特龙、比卡鲁胺、多西他赛、戈舍瑞林、亮丙瑞林，合计占比超过 80%。

图 27：2020 年全球前列腺癌药物市场规模



数据来源：The prostate cancer drug market，西南证券整理

图 28：2019 年中国前列腺癌药物市场规模（亿元）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

2.3.3 多项临床及临床前前列腺癌产品加速推进，瞄准 mCRPC 患者全病程

多项临床及临床前前列腺癌产品加速推进，瞄准 mCRPC 患者全病程。德恩鲁胺为研发进度最快产品，是恩扎卢胺的氘代药物，有望成为 Best-in-class 国产创新药物。为了同时满足二、三线和一线 mCRPC 患者的需求，公司采取了在中国开发 mCRPC 的二、三线治疗，而在全球开发 mCRPC 的一线治疗策略。德恩鲁胺治疗阿比特龙和多西他赛治疗失败的 mCRPC 的适应症已向 CDE 递交中国上市前的沟通交流申请，预计 2023 年上半年提交 NDA。一线 mCRPC 适应症全球多中心三期临床正在入组中。

图 29：公司前列腺癌管线布局

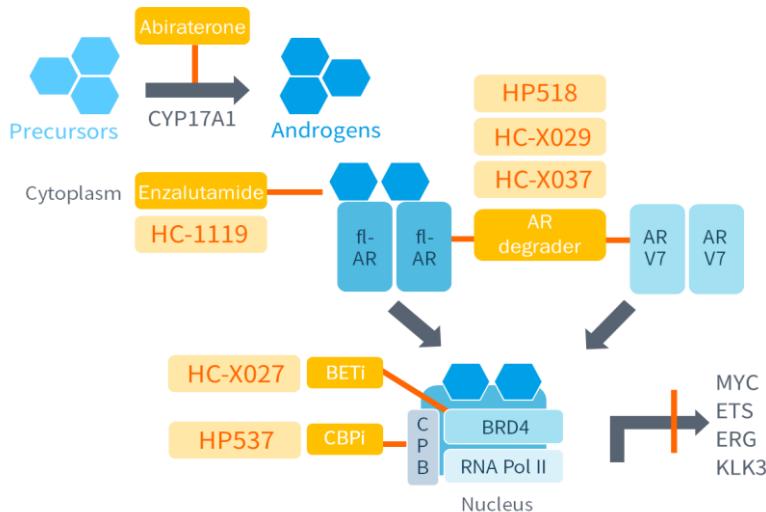
药物	技术来源	作用靶点	适应症	现阶段临床 开发区域	临床前	IND	I 期	II 期	III 期	NDA	上市	重要里程碑
HC-1119	自主研发	AR	转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	全球							预计 2023 年上半年提交 NDA	
			阿比特龙/化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国							国内 III 期临床试验经 IOMC 审核判定达到预设的主要研究终点，已提交 PR-E-NDA 会议申请	
			与 PARP1 联用：转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国							预计 2023 提交 IND	
HP518 (PROTAC)	自主研发	AR	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	澳大利亚							正在进行澳大利亚 I 期临床；正在开展美国 IND 申报工作	
HC-X029 (PROTAC)	自主研发	AR-sv	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的末线治疗	/							预计 2023 提交 IND	
HC-X027	自主研发	BBT	三阴乳腺癌、血流肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓纤维化症	/							预计 2023 提交 IND	
HC-X037 (PROTAC)	自主研发	AR-sv	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的末线治疗	/							分子优化阶段	
HP537	自主研发	CBP/p300	多发性骨髓瘤、急性髓性白血病、乳腺癌	/							分子优化阶段	

数据来源：公司公告，西南证券整理

前列腺癌治疗过程中，AR 会产生突变，从而使得小分子 AR 抑制剂产生耐药性，失去治疗作用。为解决 AR 突变引起的耐药问题，公司开发了 AR PROTAC，其中 HP518 正在澳大利亚顺利开展 I 期临床试验，HP518 不仅可以针对 AR 野生型，也能够针对 AR 点突变，这些点突变主要是经恩扎卢胺或其他第二代 AR 抑制剂治疗后产生的耐药突变，目前暂无针对这一患者群体的治疗手段。此外，HP518 通过降解 AR 的作用机制，有成为治疗前列腺癌症 BIC 药物的潜力，并有拓展至治疗早期前列腺癌症可能性。

另一在研 PROTAC 药物 HC-X029 能同时降解全长 AR 和 AR 剪切突变体包括 AR-v7，预期具有解决目前临床药物产生的耐药问题的潜力。

HP537 是公司研发的具有高选择性的 p300/CBP 小分子抑制剂。研究表明，p300/CBP 促进 c-Myc、雌激素受体(ER)、AR 以及 AR 发生剪切突变(AR-sv)的转录，而抑制 p300/CBP 能下调上述蛋白的生成，从而达到治疗多种癌症的目的，如乳腺癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌等。该药在临床前研究中具有良好的实体瘤和血液肿瘤抑制活性，潜在适应症较广，存在与其他疗法联用的潜力。

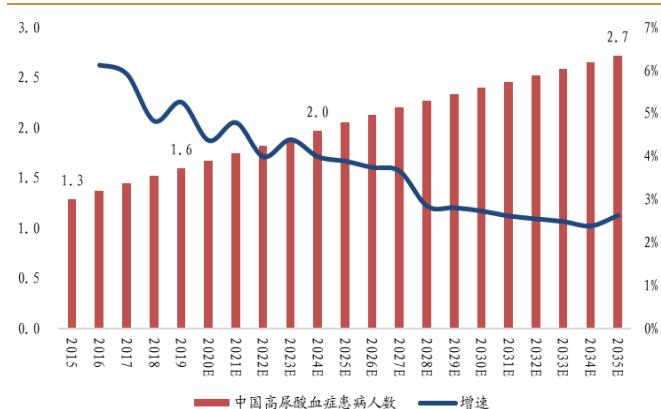
图 30：公司前列腺癌产品作用位点


数据来源：公司公告，西南证券整理

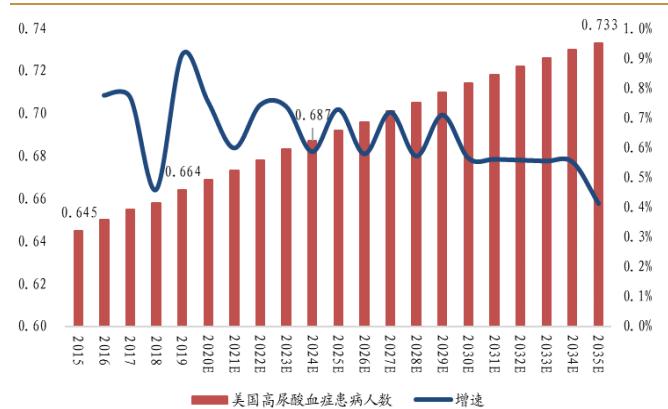
2.4 高尿酸血症/痛风市场空间广阔，现有药物存在安全性风险

高尿酸血症和痛风是同一疾病的不同状态。常见的代谢类疾病包括高尿酸血症/痛风、慢性肾脏疾病（CKD）、非酒精性脂肪性肝炎等。高尿酸血症是指正常饮食状态下，不同时间 2 次检测空腹血尿酸水平升高。痛风是指因血尿酸过高而沉积在关节、组织中造成多种损害的一组疾病。根据 2000 年至 2014 年中国大陆高尿酸血症和痛风流行情况的系统评价和 Meta 分析，约 1/3 的高尿酸血症患者发展为痛风。

中国高尿酸血症患病人数庞大，中美患病人数稳步增长。随着经济发展，人民生活水平提高，摄入高糖、高脂肪食物以及高嘌呤食物明显增加，中国高尿酸血症、痛风患病人数呈增加趋势。中国高尿酸血症患病人数从 2015 年的 1.3 亿增长到 2019 年的 1.6 亿，复合年增长率为 5.4%。预期 2024 年将达到 2 亿，2035 年达到 2.7 亿。美国高尿酸血症患病人数从 2015 年的 0.65 亿增长到 2019 年的 0.66 亿，复合年增长率为 0.7%。2024 年预计达到 0.69 亿，2035 年达到 0.73 亿。

图 31：2015-2030E 中国高尿酸血症患病人数（亿人）


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

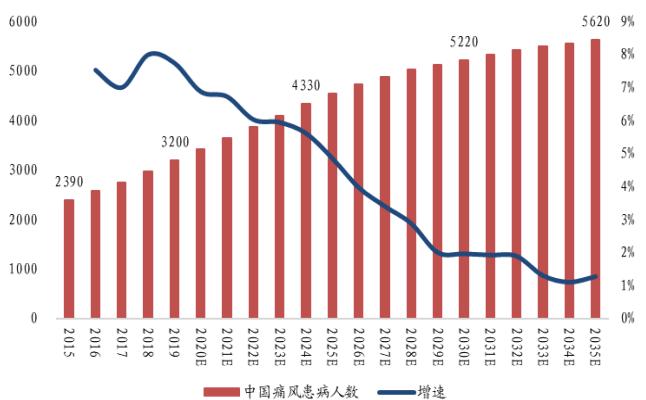
图 32：2015-2030E 美国高尿酸血症患病人数（亿人）


数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

中国、美国痛风患病人数不断增长。美国痛风患病人数从 2015 年的 928 万增长到 2019 年的 965 万，复合年增长率为 1%。预计 2024 年和 2035 年美国痛风患病人数分别达到 1012 万、1111 万。

中国痛风患病人数基数较大，且增速远超美国。中国痛风患病人数从 2015 年的 2390 万增长到 2019 年的 3200 万，复合年增长率为 7.5%。预计 2024 年中国痛风患病人数和 2035 年分别达到 4330 万、5620 万。

图 33：2015-2035E 中国痛风患病人数（万人）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

图 34：2015-2035E 美国痛风患病人数（万人）



数据来源：弗若斯特沙利文，西南证券整理

目前降尿酸药物主要有三大类，黄嘌呤氧化酶 (XO) 抑制剂，如别嘌醇、非布司他等；促肾脏尿酸排泄药物，如苯溴马隆、丙磺舒等；促进尿酸分解药物，如普瑞凯西、拉布立酶等。消炎镇痛药物，如秋水仙碱，被作为急性痛风期的首选药物。现有的痛风治疗药物存在较多的毒副作用和长期用药的安全性风险，患者急需疗效佳、毒性低、可以长期使用的药物。

表 4：高尿酸血症/痛风的诊疗

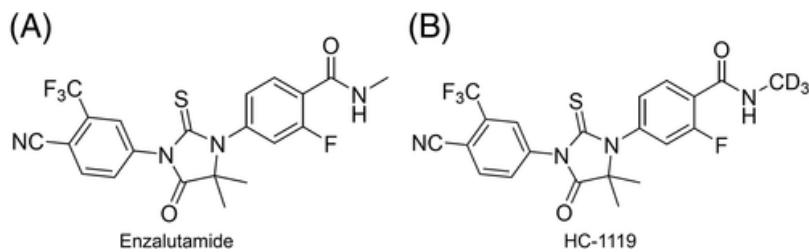
线数	急性痛风发作的患者	复发性急性/慢性痛风性关节炎和痛风石的患者
一线治疗	NSAIDs (非甾体抗炎药) 秋水仙碱	黄嘌呤氧化酶 (XO) 抑制剂：别嘌醇、非布司他 URAT1 抑制剂：苯溴马隆
二线治疗	糖皮质激素	聚乙二醇重组尿酸酶制剂：普瑞凯希 白细胞介素 (IL)-1 拮抗剂

数据来源：2019 年《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》，西南证券整理

3 首款创新药商业化在即，多个创新管线蓄势待发

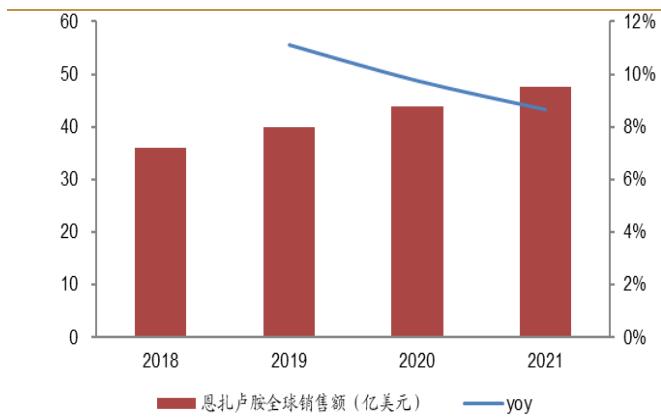
3.1 潜在 BIC 的 AR 抑制剂德恩鲁胺预计 2023 年提交 NDA

德恩鲁胺 (HC-1119) 为公司自主研发的雄激素受体 (AR) 抑制剂，是第二代雄激素受体 (AR) 拮抗剂恩扎卢胺的氘代药物。德恩鲁胺 (HC-1119) 作为 AR 抑制剂，能够竞争性抑制雄激素与 AR 结合，阻断 AR 信号通路的传递，抑制前列腺癌细胞增殖，诱导前列腺癌细胞凋亡。

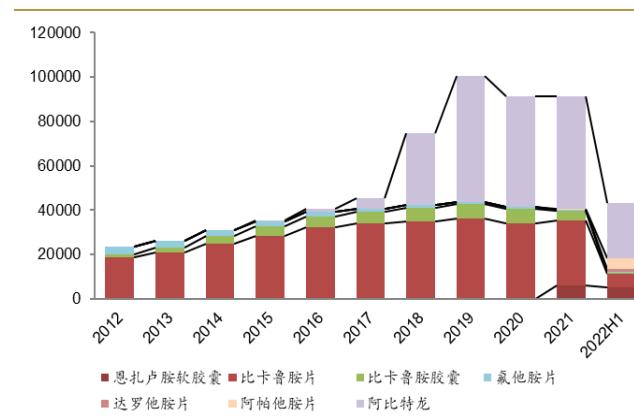
图 35：德恩鲁胺与恩扎卢胺结构对比


数据来源: CANCER THERAPY AND PREVENTION, 西南证券整理

恩扎卢胺 2020 年全球销售额约 43.9 亿美元，占 AR 抑制剂全球市场份额 77.8%，进入全球药物销售额排名 TOP20。2019 年全球销量在已上市前列腺癌药物中排名第一，占据 33.9% 的市场份额。根据 PDB 样本医院销售额，AR 抑制剂国内合计 PDB 销售额约 4.3 亿元，其中阿比特龙约 2.5 亿元，占比 57.8%；比卡鲁胺、阿帕他胺、恩扎卢胺占比均超 10%。

图 36：恩扎卢胺全球销售额（亿美元）


数据来源: 公司公告, PDB, 西南证券整理

图 37：AR 抑制剂中国 PDB 销售额（万元）


数据来源: PDB, 西南证券整理

为了同时满足二、三线和一线 mCRPC 患者的需求，公司采取了在中国开发 mCRPC 的二、三线治疗，而在全球开发 mCRPC 的一线治疗策略。德恩鲁胺治疗阿比特龙和多西他赛治疗失败的 mCRPC 的适应症已向 CDE 递交中国上市前的沟通交流申请，预计 2023 年上半年提交 NDA。一线 mCRPC 适应症全球多中心三期临床正在入组中。

图 38：德恩鲁胺 (HC-1119) 研发进度

药物	技术来源	作用靶点	适应症	现阶段临床 开发区域	临床前	IND	I 期	II 期	III 期	NDA	上市	重要里程碑
HC-1119	自主研发	AR	转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	全球								预计 2023 年提交 NDA
			阿比特龙/化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国								国内 III 期临床试验经 IDMC 审核判定达到预设的主要研究终点，已提交 PRE-NDA 会议申请
			与 PARPi 联用：转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)	中国								预计 2023 提交 IND

数据来源: 公司公告, 西南证券整理

德恩鲁胺中国 III 期临床试验采取差异化策略，解决阿比特龙和多西他赛治疗失败的晚期前列腺癌患者未满足的临床需求。德恩鲁胺 (HC-1119) 中国 III 期临床研究已经完成，于 2022 年 6 月经独立数据监查委员会 (IDMC) 对临床结果审核后判定试验达到方案预设的主要研究终点，并已向 CDE 递交中国上市前的沟通交流申请。以安慰剂作为对照的试验设计理由如下：1) 末线治疗，尚无获批的治疗手段；2) 以安慰剂对照具有样本量相对较少、研究时间短等优势，能将德恩鲁胺 (HC-1119) 快速推向市场，以满足更多病人需求。综上所述，为了同时满足二、三线和一线 mCRPC 患者的需求，公司采取了在中国开发 mCRPC 的二、三线治疗，而在全球开发 mCRPC 的一线治疗策略。

德恩鲁胺全球多中心（包括中国）III 期临床试验研究正在入组中。该试验是一项多国、随机、双盲、非劣效性的与恩扎卢胺进行头对头的临床试验，主要验证口服德恩鲁胺 (80mg/天) 与恩扎卢胺 (160 mg/天) 在 DT 失败后无症状或有轻度症状的 mCRPC 患者中的有效性和安全性。该项研究旨在全球（包括中国）获批未经化疗的一线治疗的适应症，同时争取以此获批恩扎卢胺的其他适应症。

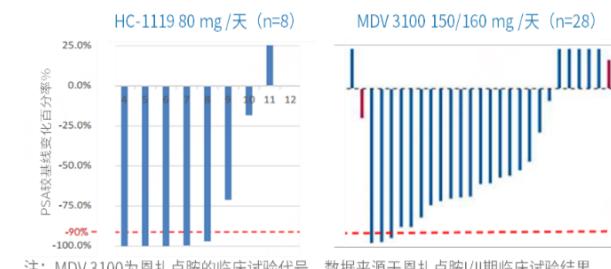
图 39：德恩鲁胺 (HC-1119) 三期临床试验概况

临床试验登记号	试验方案	适应症	试验地区	入组人数	主要终点	试验进展
CTR20190199	德恩鲁胺	阿比特龙/化疗失败后的转移性去势抵抗性前列腺癌	中国	417	rPFS	2022年6月达到主要终点
	安慰剂					
NCT03850795	德恩鲁胺	一线转移性去势抵抗性前列腺癌	全球多中心 (包括中国)	430	ORR	入组中
	恩扎卢胺					

数据来源：公司公告，医药魔方，西南证券整理

德恩鲁胺有望成为 Best-in-class 国产创新药物。从临床及临床前结果分析来看，与恩扎卢胺相比，德恩鲁胺有效性更高，80mg 德恩鲁胺与 160mg 恩扎卢胺疗效相当，病人依从性更好；安全性更好，已有临床受试者中尚未有癫痫发生；且德恩鲁胺化合物专利将于 2032 年到期，专利有效期更长。

图 40：80 mg HC-1119 和 160 mg 恩扎卢胺疗效相当



数据来源：医药魔方，公司公告，西南证券整理

德恩鲁胺一期临床数据已发布，主要探究德恩鲁胺在 mCRPC) 患者中的安全性、药代动力学和初始抗肿瘤疗效。共入组 43 名患者，其中剂量递增和剂量拓展研究分别招募了 24 名患者和 19 名患者。

安全性结果显示，德恩鲁胺安全性、耐受性良好，未观察到剂量限制性毒性。疲劳是最常见的治疗相关不良事件，未观察到癫痫发作。在剂量扩展队列中，5 名患者 (80 mg 组 3 名，160mg 组 2 名) 出现德恩鲁胺相关的 3 级或更高级别 TEAE，导致其中 2 人终止给药，另外三人退出研究。

图 41：80 mg HC-1119 和 160 mg 恩扎卢胺血浆相似

Parameters	HC-1119 (M0 + M2)	*Enzalutamide (M0 + M2)
Dose (QD)	80 mg (N=8)	160 mg (N=14)
C _{max} (μg/mL)	26.97 ± 3.50	29.27 ± 7.58
C _{trough} (μg/mL)	22.32 ± 3.22	22.57 ± 6.78
AUC _{0-24h} (h* μg/mL)	569.0 ± 79.36	599.8 ± 171.13

Note: *Study number: 9785-CL-0007; data expressed as Mean ± SD

数据来源：PDB，西南证券整理

图 42：德恩鲁胺 I 期临床试验安全性数据

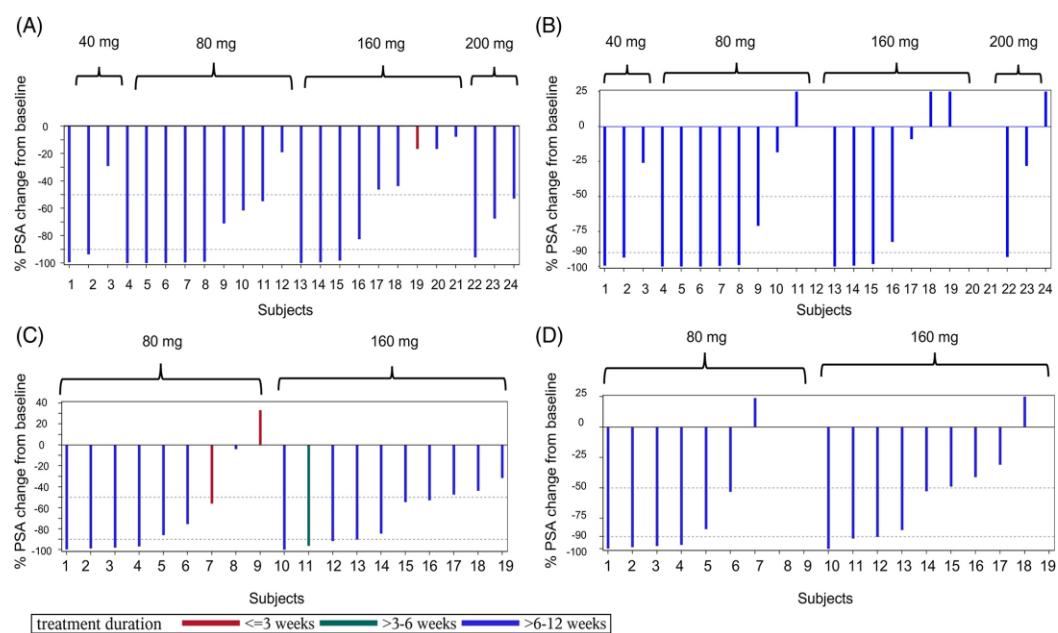
不良事件	剂量递增 (N = 24)			剂量扩展 (N = 19)		
	发病率	患者人数	%	发病率	患者人数	%
白细胞减少	6个	5个	20.8	3个	3个	15.8
中性粒细胞减少症	5个	4个	16.7	4个	3个	15.8
血小板减少症	1个	1个	4.2	9	7	36.8
贫血	2个	2个	8.3	4个	3个	15.8
血尿素氮升高	0	0	0	2个	2个	10.5
国际标准化比率下降	0	0	0	1个	1个	5.3
蛋白尿	0	0	0	4个	4个	21.1
减肥	0	0	0	1个	1个	5.3
天冬氨酸氨基转移酶升高	0	0	0	1个	1个	5.3
谷丙转氨酶升高	2个	2个	8.3	0	0	0
肌酐升高	0	0	0	1个	1个	5.3
高血糖症	1个	1个	4.2	1个	1个	5.3
高血压	8个	5个	20.8	7	6个	31.6
外周水肿	3个	3个	12.5	0	0	0
潮热	3个	3个	12.5	1个	1个	5.3
低血压	0	0	0	1个	1个	5.3
四肢疼痛	2个	2个	8.3	3个	3个	15.8
背痛	2个	2个	8.3	2个	2个	10.5
关节痛	4个	3个	12.5	2个	2个	10.5
肌肉疼痛	2个	2个	8.3	1个	1个	5.3
胸痛	1个	1个	4.2	3个	3个	15.8
多汗症	2个	2个	8.3	0	0	0
发热	1个	1个	4.2	0	0	0
流感样症状	1个	1个	4.2	0	0	0
疲劳	13	9	37.5	2个	2个	10.6
呕吐	8个	4个	16.7	2个	2个	10.5
便秘	2个	2个	8.3	1个	1个	5.3
恶心	2个	2个	8.3	1个	1个	5.3
牙疼	2个	2个	8.3	0	0	0
瘙痒症	0	0	0	1个	1个	5.3
上腹部疼痛	2个	1个	4.2	1个	1个	5.3
腹痛	1个	1个	4.2	0	0	0
腹胀	1个	1个	4.2	0	0	0
肛门失禁	1个	1个	4.2	0	0	0
高甘油三酯血症	0	0	0	2个	2个	10.5
低钙血症	0	0	0	1个	1个	5.3
低钾血症	0	0	0	1个	1个	5.3
头痛	2个	1个	4.2	3个	2个	10.5
催眠	0	0	0	1个	1个	5.3
排尿障碍	0	0	0	1个	1个	5.3
血尿	2个	2个	8.3	1个	1个	5.3
失眠	1个	1个	4.2	2个	2个	10.5
幻觉	1个	1个	4.2	1个	1个	5.3
呼吸道感染	4个	4个	16.7	2个	2个	10.5
皮炎	0	0	0	2个	1个	5.3
皮疹	1个	1个	4.2	1个	1个	5.3
头晕	8个	5个	20.8	1个	1个	5.3
阵发性夜间呼吸困难	0	0	0	1个	1个	5.3
继发性恶性肿瘤	1个	1个	4.2	0	0	0
胃肠道良性肿瘤	0	0	0	1个	1个	5.3
疼痛	8个	5个	20.8	2个	1个	5.3
视觉障碍	2个	2个	8.3	1个	1个	5.3
味觉减退	3个	3个	12.5	0	0	0
迟钝	1个	1个	4.2	0	0	0
厌食症	4个	4个	16.7	0	0	0
感觉和运动功能障碍	1个	1个	4.2	0	0	0
感染	4个	4个	16.7	0	0	0
夜尿症	1个	1个	4.2	0	0	0
咳嗽	1个	1个	4.2	0	0	0
肝痛	1个	1个	4.2	0	0	0
心悸	1个	1个	4.2	0	0	0
呼吸困难	1个	1个	4.2	0	0	0

数据来源: CANCER THERAPY AND PREVENTION, 西南证券整理

剂量递增和剂量扩展队列中的最大前列腺特异性抗原(PSA)反应率(较基线降低 $\geq 50\%$)分别为77%和75%; 总体疾病控制率(22例可进行影像学分析)为72.7%, 4例PR, 12例SD, 6例PD; 剂量扩展队列中患者的2年总生存率为56.8%。80mg/天为进一步研究的推荐剂量。

在22例处于剂量递增阶段的患者中, 12周内的最大PSA应答率为77%(17/22, 下图A), 第12周时的PSA应答率为54.5%(13/22, 下图B)。在19例处于剂量扩展期的患者中, 12周内80mg组和160mg组的最大PSA应答率分别为77.8%(7/9)和70.0%(7/10)(下图C), 12周时80mg组和160mg组的PSA应答率分别为66.6%(6/9)和50.0%(5/10)(下图D)。

图43: 德恩鲁胺I期临床试验有效性数据



数据来源: CANCER THERAPY AND PREVENTION, 西南证券整理

转移去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)属于晚期前列腺癌。根据中国肿瘤临床学会(CSCO)前列腺癌诊疗指南2022版, 转移去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的一线治疗推荐以阿比特龙、恩扎卢胺等药物进行内分泌治疗和多西他赛化疗。新型内分泌治疗和化疗互为二线, 阿比特龙、恩扎卢胺等内分泌治疗失败后, 推荐多西他赛等进行二线治疗, 一线化疗失败后, 推荐阿比特龙、恩扎卢胺等进行二线治疗。对于一线治疗失败的mCRPC患者, 也推荐使用PRP抑制剂奥拉帕利治疗。既往新型内分泌治疗失败和多西他赛化疗均失败后, 推荐奥拉帕利治疗。目前国家局只批准奥拉帕利用于BRCA突变的mCRPC患者, 但这部分患者比例很小, 大约只有6%, 除此之外这一领域还存在广泛的未满足临床需求。

末线治疗, 尚无获批的治疗手段。目前针对mCRPC末线患者的已获批治疗手段极为有限, 公司德恩鲁胺在国内已完成针对经醋酸阿比特龙和多西他赛治疗失败或不可耐受, 或不适合多西他赛治疗的mCRPC患者的III期临床试验, 是国内进度最快的mCRPC末线治疗新药。

表 5：全球前列腺癌适应症已获批上市和处于三期临床阶段的 AR 抑制剂

药品名称	公司名称	适应症	研发阶段 (国内)	国内上市 时间	研发阶段 (国外)	国外上市 时间
氟他胺	Schering-Plough (Merck & Co.)	激素依赖性前列腺癌	批准上市	1995	批准上市	1981
尼鲁米特	Roussel Uclaf(Sanofi)	激素依赖性前列腺癌	无申报	/	批准上市	1987
比卡鲁胺	AstraZeneca	与促黄体生成素释放激素(LHRH)类似物或外科睾丸切除术联合治疗晚期前列腺癌；局部晚期、无远处转移的前列腺癌	批准上市	2007/2/20	批准上市	1995/10/4(US)
		三阴性乳腺癌	/	/	III期临床	/
恩扎卢胺	Medivation(Pfizer), Astellas Pharma	用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 成年男性患者	批准上市	2020/11/4	/	/
		用于雄激素剥夺治疗失败且既往未经化疗的无症状或者有轻微症状的转移性去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)	批准上市	2019/11/25	/	/
		用于多西他赛治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)	/	/	批准上市	2012/8/31(US)
		用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌	/	/	批准上市	2014/9/10(US)
		激素敏感性前列腺癌	III期临床	/	批准上市	2020/8/4(US)
		三阴性乳腺癌	/	/	III期临床	/
		肝细胞癌	/	/	II期临床	/
		HR 阳性乳腺癌	/	/	II期临床	/
		涎腺癌	/	/	II期临床	/
		膀胱癌	/	/	II期临床	/
		卵巢癌	/	/	II期临床	/
		输卵管癌	/	/	II期临床	/
		结直肠癌	/	/	I期临床	/
阿帕他胺	Aragon Pharmaceuticals (Johnson & Johnson)	用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌	批准上市	2019/09/05	批准上市	2018/2/14(US)
		用于治疗转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌 (mHSPC) 成年患者	批准上市	2020/08/14	批准上市	2019/9/17(US)
		涎腺癌	/	/	II期临床	/
		非肌层浸润性膀胱癌	/	/	I期临床	/
达罗他胺	Bayer,Orion	激素敏感性前列腺癌	申报临床	/	批准上市	2022/8/5(US)
		用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (NM-CRPC)	批准上市	2021/02/02	批准上市	2019/7/30(US)
		涎腺癌	--	/	II期临床	/
瑞维鲁胺	恒瑞医药	用于治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC)	批准上市	2022/06/29	III期	/
		去势抵抗前列腺癌	VII期临床	/	II期临床	/

药品名称	公司名称	适应症	研发阶段 (国内)	国内上市 时间	研发阶段 (国外)	国外上市 时间
galeterone	Tokai Pharmaceuticals	去势抵抗性前列腺癌	/	/	III期临床	/
德恩鲁胺	海创药业	阿比特龙化疗失败后的转移性去势抵抗性前列腺癌	pre-NDA	/	/	/
		一线转移性去势抵抗性前列腺癌	III期临床	/	III期临床	/
普克鲁胺	开拓药业	阿比特龙及多西他赛治疗后或对其不耐受的转移性去势抵抗性前列腺癌	III期临床	/	II期临床	/
		新冠病毒感染（非住院病人）	III期临床	/	III期临床	/
		新冠病毒感染（住院病人）	III期临床	/	III期临床	/

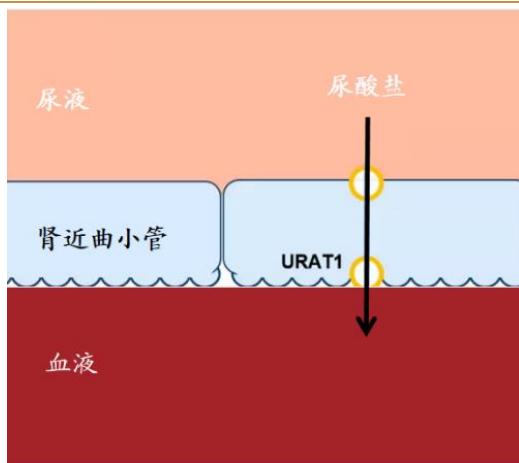
数据来源：医药魔方，西南证券整理

3.2 HP501：更安全有效的抗高尿酸血症/痛风 URAT1 抑制剂

HP501 是海创药业自主研发的 URAT1 小分子抑制剂。嘌呤化合物摄入过多、体内尿酸合成增强或排泄减少是引起高尿酸血症的主要原因，长期高尿酸血症导致尿酸盐晶体沉积在皮下和关节处引起痛风。HP501 可以抑制 URAT1 的功能，促进尿酸在尿中的排泄。

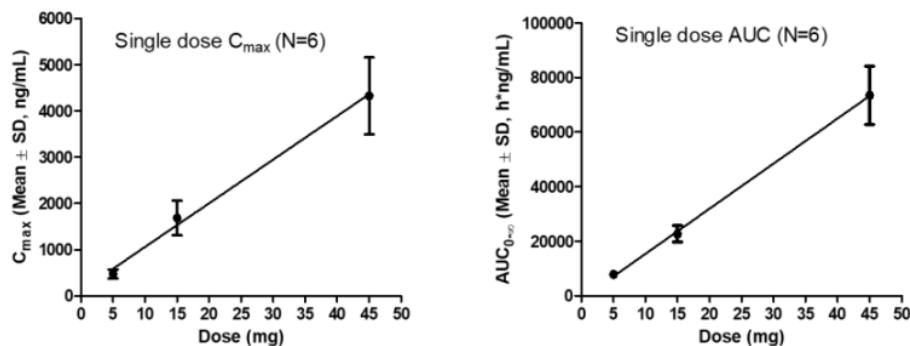
抑制 URAT1 的功能、促进尿酸在尿中的排泄，是治疗高尿酸血症的重要手段。约 90% 的高尿酸血症都是由于肾脏尿酸排出缺陷造成的。约 99% 的尿酸在肾近曲小管重吸收回血循环。URAT1 位于肾近曲小管的上皮细胞刷状缘，主要参与尿酸在肾近曲小管的重吸收，通过抑制 URAT1 可以抑制尿酸的重吸收，从而促进尿酸从体内的排泄。

图 44：URAT1 抑制剂作用机制



数据来源：招股说明书，西南证券整理

HP501 临床 I 期实验显示出良好的治疗结果、安全性。HP501 PK 线性关系良好，血尿酸较基线下降百分率随剂量增加而增加，单次给药剂量组 45mg 血尿酸较基线下降百分率最大超过 50%，多次给药剂量组 30mg 血尿酸较基线下降百分率最大亦超过 50%，在高尿酸血症患者中，血尿酸降低达标率（血尿酸值 < 360 μM）超过 90%。所有不良反应均为轻中度。

图 45：HP501 PK 线性关系


数据来源：招股说明书，西南证券整理

HP501 临床 II 期实验显示 40 mg/天剂量组和 50 mg/天剂量组血尿酸降低达标率分别为 32% 和 43%，均高于上市药物雷西纳德 III 期临床数据（200mg/天和 400mg/天血尿酸降低达标率分别为 28% 和 30%）。实验入组 121 名患者。HP501 安全性良好，未发现与药物相关的严重不良反应，不良事件发生率无剂量依赖性、与安慰剂组无显著差异。

现有高尿酸血症、痛风治疗药物存在较多的毒副作用和长期用药的安全性风险，亟需安全有效的治疗药物。XO 抑制剂别嘌醇有发生严重皮肤过敏反应及肝肾功能损伤的风险，非布司他有发生心脏猝死（在美国 FDA 黑框警告）、肝脏损伤的风险，且 XO 抑制剂单药治疗高尿酸血症有 40%-60% 的患者血清尿酸浓度不能控制到理想水平。现有 URAT1 抑制剂中苯溴马隆有发生爆发性肝炎的风险，雷西纳德具有升高血肌酐、损伤肾功能等副作用。

HP501 利用化合物设计、成药性评价及制剂研究，安全性较好。公司在 URAT1 的前期开发策略中引入了候选化合物对肝肾功能的毒性评价；在临床前毒理研究中选择了与人较近的大动物食蟹猴作为安全性评价模型；在制剂开发中使用了缓释制剂以降低可能由 C_{max} 过高引起的肾脏毒副作用。

表 6：HP501 与主要已上市降尿酸药物的安全性对比

产品名称	作用靶点	作用机理	安全风险	上市时间及地域	备注
别嘌醇	XO	黄嘌呤氧化酶抑制剂，抑制尿酸合成	有皮肤过敏反应及肝肾功能损伤	1966, 全球	/
非布司他	XO		增加心脏猝死风险，严重肝损伤	2009, 全球	/
苯溴马隆	URAT1	尿酸转运体抑制剂，促进尿酸排泄	爆发性肝炎风险	1976, 欧洲	未进入美国 2003 年部分欧洲国家撤市
雷西纳德	URAT1		升高血肌酐，肾脏毒性	2015, 美国	2019 年美国撤市
Dotinurad	URAT1		尚未发现	2020, 日本	/
HP501	URAT1		尚未发现	/	/

数据来源：招股说明书，西南证券整理

HP501 即将进入三期临床阶段，研发进度处于国内第一梯队。**HP501** 已完成 II 期临床试验，正在开展 III 期临床试验相关准备工作。国内处于三期临床的玩家有恒瑞医药、璎黎药业、卫材药业、信诺维医药。

表 7：中国临床阶段 URAT1 抑制剂研发格局

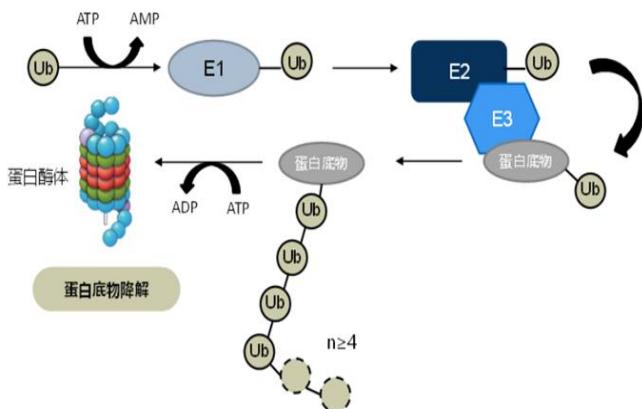
药品名称	公司名称	适应症	研发阶段（国内）	研发阶段（国外）
SHR4640	恒瑞	高尿酸血症、痛风	Ⅲ期	Ⅲ期
YL-90148	璎黎药业	高尿酸血症、痛风	Ⅲ期	/
Dotinurad	卫材药业	痛风	Ⅲ期	Ⅲ期
XNW3009	信诺维医药	高尿酸血症及痛风	Ⅱb/Ⅲ期	I期
HP501	海创药业	高尿酸血症(伴痛风或无症状)	Ⅱ期	/
泰宁纳德	天津药物研究院	高尿酸血症和痛风伴高尿酸血症	Ⅱa期	/
D-0120-NA	益方生物	痛风	Ⅱb期	Ⅱ期
THDBH130	明德新药	高尿酸血症和痛风	Ⅱa期	/
ABP-671	新元素	痛风	I期	Ⅱ期
AR882	泰格医药	痛风、高尿酸血症	I期	Ⅱ期
FCN-342	复创医药	痛风高尿酸血症	I期	/
FCN-207	复创医药	拟单药或联合用于高尿酸血症或痛风患者的治疗	I期	/
WXSH0493	康缘药业	痛风	I期	/
SIM1909-13	先声药业	痛风伴高尿酸血症	I期	/
来辛奴拉	阿斯利康	/	批准临床	Ⅳ期
SAP-001	珊瑚医药	高尿酸血症	批准临床	Ⅲ期
verinurad	阿斯利康	verinurad 和别嘌醇联合用药用于降低慢性肾脏病患者肾衰竭的进展速率	批准临床	Ⅱ期

数据来源：医药魔方，西南证券整理

3.3 HP518：国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服 PROTAC 分子

HP518 是公司自主研发的降解 AR 的治疗前列腺癌的口服 PROTAC 药物。作用机制为通过 PROTAC 分子的靶点识别部分和 E3 连接酶识别部分分别同时识别和联接靶点 AR 和 E3 连接酶，将二者拉近，促使泛素蛋白转移对靶点蛋白进行聚泛素蛋白化标记，进而促使靶点蛋白通过蛋白酶体降解。通过 PROTAC 药物治疗前列腺癌可以解决前列腺癌的耐药性。

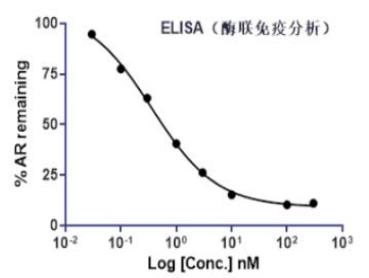
PROTAC 药物具有将“靶向传统的不可成药性”靶点变成“可成药性”、催化降解功能、高活性、高选择性、作用靶点广、作用时间长等特点。PROTAC 技术利用泛素-蛋白酶体系统 (Ubiquitin-proteasome system, UPS)，UPS 是细胞内蛋白质降解的主要途径之一。UPS 降解蛋白质分为三个步骤：由一种连接酶给目标蛋白加上泛素标签；经过多轮泛素化后产生多个泛素标签；多聚泛素化之后的蛋白质被蛋白酶体识别并被降解。

图 46：泛素-蛋白酶体降解靶蛋白的机制


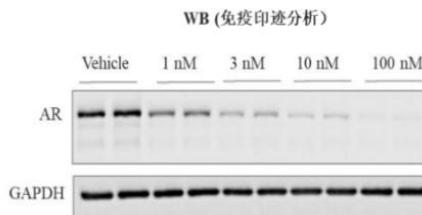
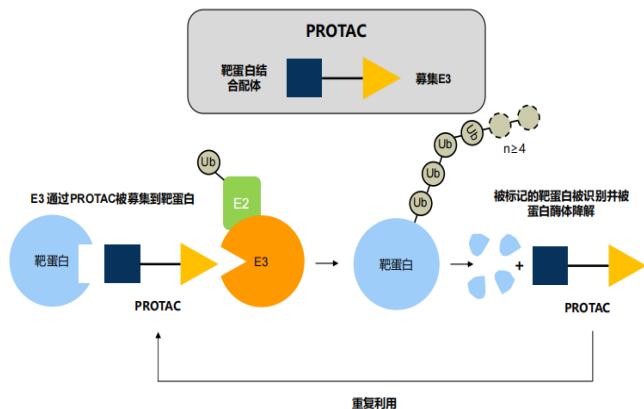
数据来源：招股说明书，西南证券整理

HP518 对野生型 AR 及对恩扎卢胺耐药的变异 AR 有很高的降解活性 (DC50<1nM)。
在细胞中降解 AR 的活性高，DC50 达到 pmol 级。

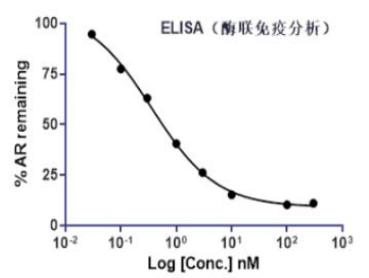
HP518 在前列腺癌动物模型研究中显示出良好的抗肿瘤活性。HP518 具有良好的口服生物利用度，小鼠模型中，0.3mg/kg 每天灌胃一次即观察到明显的抗肿瘤效果。

图 48：HP518 对 AR 的降解通过 ELISA 活性曲线


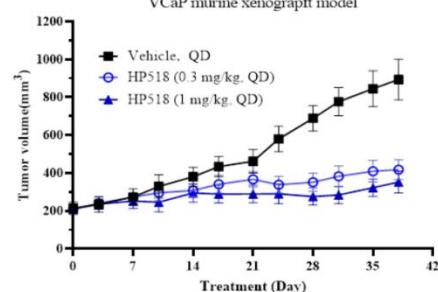
数据来源：招股说明书，西南证券整理


图 47：PROTAC 的分子结构与作用机理


数据来源：招股说明书，西南证券整理

图 48：HP518 对 AR 的降解通过 ELISA 活性曲线


数据来源：招股说明书，西南证券整理

图 49：HP518 小鼠模型抗肿瘤效果


数据来源：招股说明书，西南证券整理

HP518 既能降解野生型 AR 又能降解突变的 AR，有望解决前列腺癌患者的耐药性问题。
mCRPC 患者接受化疗、AR 抑制剂治疗后，通常由于 AR 突变产生耐药性。在前列腺癌的治疗中由于 AR 突变会产生耐药性，目前尚无治疗前列腺癌耐药性的药物。由于 PROTAC 的药物作用机制为通过 AR 降解完全消除 AR 功能，因此 HP518 具有成为前列腺癌早期疗法 Best-in-class 药物的潜力。

HP518 的体外生物活性、药效与 Arvinas 的 ARV-110 相当，且无 ARV-110 的与他汀类药物相互作用的问题，HP518 有更好的安全性、更广的患者人群和适用范围。

表 8：ARV-110 与 HP518 对比

	ARV-110	HP518
AR 降解 DC50	~ 1 nM	< 1 nM
VCaP 细胞 IC50	< 50 nM	< 50 nM
对 AR 的选择性	高	高
降解 AR 点突变体	可降解	可降解

	ARV-110	HP518
动物模型给药方式	口服，1次/天	口服，1次/天
BCRP抑制剂	是	否
药物-药物相互作用（和他汀类药物）	有	预计无
国内研发阶段国内	/	/
国外研发阶段	VII期	I期

数据来源：招股说明书、医药魔方，西南证券整理

目前 HP518 正在进行澳大利亚 I 期临床，HP518 新药临床研究申请（IND）已于 2022 年 12 月获美国 FDA 受理。公司将首先开发针对 AR 突变的 mCRPC 二线或三线治疗，通过快速通道认定（Fast-Track Designation）迅速推进获批，同时将 HP518 适应症扩展到前列腺癌的早期治疗，使其成为 Best-in-class 药物。

表 9：全球临床阶段 AR PROTAC 研发格局

药品名称	公司名称	适应症	研发阶段（国内）	研发阶段（国外）
ARV-110	Arvinas	前列腺癌	/	II期
ARV-766		前列腺癌	/	VII期
HP518	海创药业	前列腺癌	/	I期
GT-20029	开拓药业	雄激素性脱发、寻常痤疮	I期	I期
AC0176	Accutar	去势抵抗性前列腺癌	批准临床	I期
CC-94676	Celgene	前列腺癌	/	I期

数据来源：医药魔方，西南证券整理

4 盈利预测与估值

4.1 盈利预测与管线估值

基于以下假设，我们预计德恩鲁胺销售峰值约 45.3 亿元，折现价值约为 59.9 亿元。

关键假设：

假设 1：参考首款国产 AR 抑制剂定价，假设德恩鲁胺上市后价格为 19600 元/盒，且谈判降价 50% 纳入 2025 年医保目录。

假设 2：参考转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）一线治疗药物的疾病进展比例，假设二线治疗比例为 30%。

假设 3：假设德恩鲁胺 2024 年在转移性去势抵抗性前列腺癌的二线治疗中渗透率约为 5%。

表 10：德恩鲁胺销售预测

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E
中国前列腺癌患者新发人数 (万)	12.8	13.8	14.95	15.95	17.05	18.15	19.25	20.35	21.45	22.55	23.65	24.75	25.95
mCRPC 比例	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%
中国 mCRPC 人数 (万)	6.9	7.5	8.1	8.6	9.2	9.8	10.4	11.0	11.6	12.2	12.8	13.4	14.0
治疗率	80%	80%	81%	81%	82%	82%	83%	84%	85%	86%	86%	87%	87%
德恩鲁胺预估价格 (元)			19600	9800	6860	6860	6517	6517	6191	6191	4953	3962	3566
德恩鲁胺预估年用药费用 (元)			182280	91140	63798	63798	60608	60608	57578	57578	46062	36850	33165
二线治疗比例	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
二线治疗患者人数 (万人)	1.7	1.8	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.5	3.7
德恩鲁胺渗透率			5%	12%	19%	27%	35%	42%	47%	50%	50%	55%	58%
德恩鲁胺仿制药市占率												15%	20%
德恩鲁胺二线销售额 (亿元)			1.6	2.1	2.5	4.0	5.3	6.8	7.8	8.8	7.4	5.8	5.4
一线治疗患者人数 (万人)	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.6	9.2	9.8	10.4	11.0	11.6	12.2
德恩鲁胺一线渗透率				3%	8%	14%	20%	26%	33%	34%	35%	37%	39%
德恩鲁胺仿制药市占率												15%	20%
德恩鲁胺国内一线销售额 (亿元)			1.7	3.6	7.0	10.3	14.3	18.5	20.2	17.5	13.2	12.4	
美国前列腺癌患者新发人数 (万)	18.7	19.0	19.4	19.7	20.0	20.3	20.5	20.8	21.1	21.4	21.7	22.0	22.3
mCRPC 比例	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%	54%
美国 mCRPC 人数 (万)	10.1	10.3	10.5	10.6	10.8	11.0	11.1	11.2	11.4	11.6	11.7	11.9	12.0
治疗率	90%	90%	90%	90%	90%	91%	92%	92%	92%	92%	93%	93%	94%
德恩鲁胺美国预估年用药费用 (元)			273420	191394	191394	181824	181824	172733	172733	138186	110549	99494	
美国一线治疗患者人数 (万人)	9.1	9.2	9.4	9.6	9.7	9.9	10.2	10.3	10.4	10.6	10.9	11.0	11.3
德恩鲁胺美国一线渗透率				0.5%	2.0%	4.0%	6.0%	7.5%	8.5%	9.0%	9.0%	9.0%	8.5%
德恩鲁胺美国一线销售额 (亿元)			1	4	7	11	14	15	16	13	11	9	
德恩鲁胺总销售额 (亿元)			1.6	4.9	9.7	18.3	26.5	35.1	41.4	45.3	38.2	29.8	27.2
同比增速 (%)			200.1%	97.3%	89.3%	44.4%	32.6%	18.0%	9.4%	-15.6%	-22.2%	-8.6%	
净利润 (%)			18%	25%	28%	32%	33%	34%	34%	34%	30%	30%	
折现率	9%												
永续年金增长率	-2%												
国内二线成功率	90%												
国内一线成功率	70%												
国外一线成功率	65%												
折现价值 (亿元) - 国内二线	14.7												
折现价值 (亿元) - 国内一线	25.6												
折现价值 (亿元) - 国外一线	19.7												
折现价值 (亿元) - 合计	59.9												

数据来源：沙利文，公司公告，医保局，西南证券

预计公司 2022-2024 年营业收入分别为 0、0 和 1.6 亿元，归母净利润分别为 -3.6、-3.8 和 -3.3 亿元，EPS 分别为 -3.63、-3.85 和 -3.29 元。

表 11：分业务收入及毛利率

单位：百万元		2021A	2022E	2023E	2024E
德恩鲁胺	收入	0.0	0.0	0.0	164
	增速	/	/	/	/
	成本	0.0	0.0	0.0	28.8
	毛利率	/	/	/	82.0%
合计	收入	0.0	0.0	0.0	164
	增速	/	/	/	/
	成本	0.0	0.0	0.0	28.8
	毛利率	/	/	/	82.0%

数据来源：Wind，西南证券

考虑到公司是尚未实现销售收入的 Biotech，产品均处于临床及临床前研发阶段，采用 DCF 估值方法对公司产品管线进行估值。我们仅对公司三期临床及之后的在研品种进行 DCF 估值，公司仅有德恩鲁胺处于三期临床及之后，假设 WACC 为 9%，考虑到德恩鲁胺专利到期时间为 2032 年、氘代产品成本、技术迭代等因素，假设永续增长率为 -2%，国内二线、一线以及国外一线适应症成功率分别为 90%、70%、65%，DCF 估值约为 59.9 亿元。截至 2022 年 9 月底，公司金融资产（主要为货币资金和交易性金融资产）约为 17 亿元。综上，公司管线估值及金融资产价值总计为 77 亿元，对应目标价约 77.7 亿元。

公司处于 I-II 期临床阶段的在研管线丰富，多款产品具有潜在的差异化优势，随着 I-II 期临床管线的不断推进，管线估值也将随之增长。

表 12：在研管线估值及金融资产价值

	适应症	销售达峰时间	销售峰值（亿元）	估值（亿元）
德恩鲁胺	转移性去势抵抗性前列腺癌 (国内) - 二线	2031 年	8.8	14.7
	转移性去势抵抗性前列腺癌 (国内) - 一线	2031 年	20.2	25.6
	转移性去势抵抗性前列腺癌 (国外) - 一线	2031 年	17	19.7
金融资产	货币资金			2.8
	交易性金融资产			14.2
合计				77

数据来源：Wind，西南证券

4.2 相对估值

海创药业的研发实力强劲，氘代和 PROTAC 技术平台实力出众，首款创新药德恩鲁胺提交上市申请在即。我们选取同在科创板上市且 2024 年之前几乎没有产品收入的亚虹医药、迪哲医药、益方生物，以及步入商业化阶段不久的 biotech 代表性公司荣昌生物作为可比公司，预计 2023 年可比公司平均市值/研发投入约为 33 倍。公司 2023 年市值/研发投入预计 21 倍，低于可比公司平均。

表 13：可比公司估值

证券代码	可比公司	市值（亿元）	市值/研发投入			
			2021A	2022E	2023E	2024E
688176.SH	亚虹医药	95	50	45	40	36
688331.SH	荣昌生物	440	62	50	43	36
688192.SH	迪哲医药	215	37	34	31	28
688382.SH	益方生物	104	33	21	20	18
平均值			45	37	33	30
688302.SH	海创药业	58	22	22	21	20

数据来源: Wind, 西南证券整理

5 风险提示

新研制产品获批及投产进度或不及预期的风险，市场竞争加剧风险，医药行业政策风险等。

附表：财务预测与估值

利润表 (百万元)	2021A	2022E	2023E	2024E	现金流量表 (百万元)	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入	0.00	0.00	0.00	164.00	净利润	-306.18	-359.80	-380.92	-325.90
营业成本	0.00	0.00	0.00	28.80	折旧与摊销	3.68	0.50	0.50	0.50
营业税金及附加	0.06	0.00	0.00	0.00	财务费用	1.33	0.00	0.00	0.00
销售费用	0.00	0.00	0.00	62.32	资产减值损失	0.00	0.00	0.00	0.00
管理费用	80.28	95.00	110.00	114.80	经营营运资本变动	-110.84	-43.46	0.00	216.95
财务费用	1.33	0.00	0.00	0.00	其他	184.19	-4.37	-2.13	-2.83
资产减值损失	0.00	0.00	0.00	0.00	经营活动现金流净额	-227.82	-407.13	-382.54	-111.27
投资收益	23.56	5.00	5.00	5.00	资本支出	-3.91	70.00	150.00	150.00
公允价值变动损益	-1.50	-0.75	-0.88	-0.94	其他	7.33	4.25	4.13	4.06
其他经营损益	0.00	0.00	0.00	0.00	投资活动现金流净额	3.42	74.25	154.13	154.06
营业利润	-306.18	-359.75	-380.88	-325.86	短期借款	-0.50	0.00	0.00	0.00
其他非经营损益	0.00	-0.05	-0.05	-0.04	长期借款	0.00	0.00	0.00	0.00
利润总额	-306.18	-359.80	-380.92	-325.90	股权融资	108.82	955.11	0.00	0.00
所得税	0.00	0.00	0.00	0.00	支付股利	0.00	0.00	0.00	0.00
净利润	-306.18	-359.80	-380.92	-325.90	其他	-116.80	-93.65	0.00	0.00
少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00	筹资活动现金流净额	-8.48	861.46	0.00	0.00
归属母公司股东净利润	-306.18	-359.80	-380.92	-325.90	现金流量净额	-234.87	528.58	-228.42	42.79
资产负债表 (百万元)	2021A	2022E	2023E	2024E	财务分析指标	2021A	2022E	2023E	2024E
货币资金	901.22	1429.80	1201.38	1244.17	成长能力				
应收和预付款项	31.50	0.00	0.00	9.43	销售收入增长率	—	—	—	—
存货	0.00	0.00	-2.00	-1.00	营业利润增长率	37.48%	-17.50%	-5.87%	14.45%
其他流动资产	22.52	0.00	0.00	0.00	净利润增长率	37.50%	-17.51%	-5.87%	14.44%
长期股权投资	0.00	0.00	0.00	0.00	EBITDA 增长率	36.51%	-19.28%	-5.88%	14.46%
投资性房地产	0.00	0.00	0.00	0.00	获利能力				
固定资产和在建工程	8.17	7.67	7.17	6.67	毛利率	—	—	—	82.44%
无形资产和开发支出	0.00	-70.00	-220.00	-370.00	三费率	—	—	—	108.00%
其他非流动资产	18.93	18.93	18.93	18.93	净利润率	—	—	—	-198.72%
资产总计	982.35	1386.41	1005.49	908.20	ROE	-38.82%	-25.99%	-37.97%	-48.12%
短期借款	0.00	0.00	0.00	0.00	ROA	-31.17%	-25.95%	-37.88%	-35.88%
应付和预收款项	91.77	0.00	0.00	228.61	ROIC	320.55%	703.61%	270.43%	82.87%
长期借款	0.00	0.00	0.00	0.00	EBITDA/销售收入	—	—	—	-198.39%
其他负债	101.82	2.26	2.26	2.26	营运能力				
负债合计	193.59	2.26	2.26	230.88	总资产周转率	0.00	0.00	0.00	0.17
股本	74.26	99.02	99.02	99.02	固定资产周转率	0.00	0.00	0.00	41.83
资本公积	1409.12	2339.47	2339.47	2339.47	应收账款周转率	—	—	—	—
留存收益	-694.54	-1054.34	-1435.26	-1761.16	存货周转率	0.00	0.00	—	—
归属母公司股东权益	788.76	1384.15	1003.23	677.33	销售商品提供劳务收到现金/营业收入	—	—	—	100.00%
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00	资本结构				
股东权益合计	788.76	1384.15	1003.23	677.33	资产负债率	19.71%	0.16%	0.22%	25.42%
负债和股东权益合计	982.35	1386.41	1005.49	908.20	带息债务/总负债	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
业绩和估值指标	2021A	2022E	2023E	2024E	流动比率	4.99	—	—	5.48
EBITDA	-301.17	-359.25	-380.37	-325.36	速动比率	4.99	—	—	5.48
PE	—	—	—	—	股利支付率	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
PB	6.12	3.49	4.81	7.12	每股指标				
PS	—	—	—	29.41	每股收益	-3.09	-3.63	-3.85	-3.29
EV/EBITDA	-9.27	-9.40	-9.47	-10.94	每股净资产	7.97	13.98	10.13	6.84
股息率	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	每股经营现金	-2.30	-4.11	-3.86	-1.12
					每股股利	0.00	0.00	0.00	0.00

数据来源: Wind, 西南证券

分析师承诺

本报告署名分析师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，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，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获取任何形式的补偿。

投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后 6 个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后 6 个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A 股市场以沪深 300 指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准。

	买入：未来 6 个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在 20% 以上
	持有：未来 6 个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 10% 与 20% 之间
公司评级	中性：未来 6 个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -10% 与 10% 之间
	回避：未来 6 个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -20% 与 -10% 之间
	卖出：未来 6 个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在 -20% 以下
	强于大市：未来 6 个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数 5% 以上
行业评级	跟随大市：未来 6 个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数 -5% 与 5% 之间
	弱于大市：未来 6 个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数 -5% 以下

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于 2017 年 7 月 1 日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券，并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。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报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路 166 号中国保险大厦 20 楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街 35 号国际企业大厦 A 座 8 楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区深南大道 6023 号创建大厦 4 楼

邮编：518040

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路 32 号西南证券总部大楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理、销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	王昕宇	销售经理	17751018376	17751018376	wangxy@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	18502146429	xsy@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	13127920536	wyyf@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	18616243268	cyryf@swsc.com.cn
	陈阳阳	销售经理	17863111858	17863111858	cyyf@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	18957157330	zymyf@swsc.com.cn
	李煜	销售经理	18801732511	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	杜小双	高级销售经理	18810922935	18810922935	dxsyf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	胡青璇	销售经理	18800123955	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	王宇飞	销售经理	18500981866	18500981866	wangyuf@swsc.com
	巢语欢	销售经理	13667084989	13667084989	cyh@swsc.com.cn
广深	郑龑	广深销售负责人	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	yyx@swsc.com.cn
	张文锋	销售经理	13642639789	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	陈韵然	销售经理	18208801355	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	15808001926	gongzh@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn