

中国医疗 China (Overseas) Health Care

AI 赋能制药：科技与医学的深度对话

AI Enabling Pharma: An In-Depth Dialogue between Technology and Medicine

观点聚焦 Investment Focus

股票名称	评级	目标价	市盈率 P/E	
			PE(2025E)	PE(2026E)
石药集团	Outperform	8.69	9	n.a.
信达生物	Outperform	59.90	n.a.	109
泰格	Outperform	131.40	n.a.	n.a.
和黄医药	Outperform	51.33	66	22
金斯瑞生物科技	Outperform	25.61	14	5
科伦博泰生物-B	Outperform	108.61	n.a.	n.a.
锦欣生殖	Outperform	5.35	13	n.a.
云顶新耀	Outperform	26.47	n.a.	n.a.
思派健康	Outperform	11.71	110	43
和铂医药-B	Outperform	8.03	n.a.	n.a.
天境生物	Outperform	32.67	n.a.	n.a.
新风医疗	Outperform	14.00	n.a.	n.a.

(Please see APPENDIX 1 for English summary)

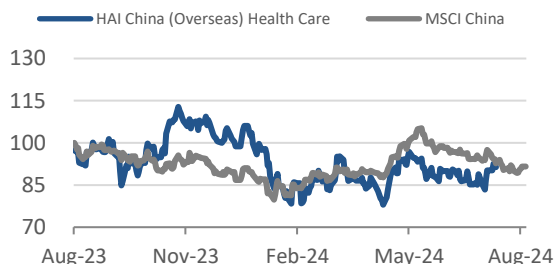
制药行业面临病患对可支付药品的需求和药企高昂的研发投入的矛盾，大量疾病因为经济性差和发病率低无药可用。根据美国 FDA 统计，人类已知的疾病约有 10000 种，但其中仅有不到 3000 种有至少一种对应药物，在病魔面前人类虽然开发了大量药物，但仍有 70% 的病症缺乏有效的对症药物和治疗方案。

随着 AI 技术蓬勃发展，AI+制药有望成为下一个黄金赛道，为药企降本增效从而进一步走向“病者皆有药”。AI 技术通过机器学习、深度学习和加强学习等手段，已经在药物发现、临床前研究和临床试验等全流程中发挥重要作用。从 1990 年代的早期探索至今，AI 制药技术经历了技术积累、验证和快速发展期，目前正处于一个技术创新活跃、政策扶持明显、市场前景广阔的阶段。根据 Precedence Research，AI 制药行业将在未来十年保持高速增长，2023 年市场规模达 11.7 亿美元，预计市场规模到 2032 年将超过 118 亿美元，从 2023 年到 2032 年的 CAGR 将达到 29.3%。

AI 的应用能够为药品研发提供强大支持，给人类提供了攻克疾病的新工具和武器。现存各类药品均存在研发上的瓶颈，例如大分子药物靶点的选择和验证相对困难，导致其成本居高不下。AI 技术在新药研发领域中的应用推动行业快速变革，涉及靶点发现、蛋白质结构预测、化合物筛选、ADMET 特性预测、临床试验结果预测、药物重定位、晶型预测和逆向合成分析等多个关键环节。AI 制药技术的应用有望缩短药物研发周期，降低成本，提高研发成功率。随着相关药物高质量数据的提升，AI 预测的准确性也将进一步提升，形成新药开发策略和高质量实验数据的飞轮效应。

生成式 AI 的技术本质是一种“猜测机器”，庞大的 AI 算力投资在制药行业这一“猜测游戏”的应用有望成为率先实现正向投入产出比。海外知名药企纷纷布局 AI 制药，包括赛诺菲全面投资人工智能和数据科学；阿斯利康开启 AI 新战略方向；辉瑞利用 AI 加速研究目标和线索识别等。同时，各大药企积极推进与 AI 公司合作，合作项目达数亿美元，表明大药企对 AI 技术的高度重视和信心。

风险提示：AI+制药技术发展不达预期风险、AI+制药研发成本导致公司亏损风险、生物医药投融资下滑风险、地缘政治风险、数据隐私与安全风险、市场竞争加剧风险。



资料来源：Factset, HTI

姚书桥 Barney Yao
barney.sq.yao@htisec.com

余文心 Wenxin Yu
wenxin.yu@htisec.com

孟科舍 Kehan Meng
kh.meng@htisec.com

周航 Hang Zhou
h.zhou@htisec.com

王晴 Rachel Wang
rachel.q.wang@htisec.com

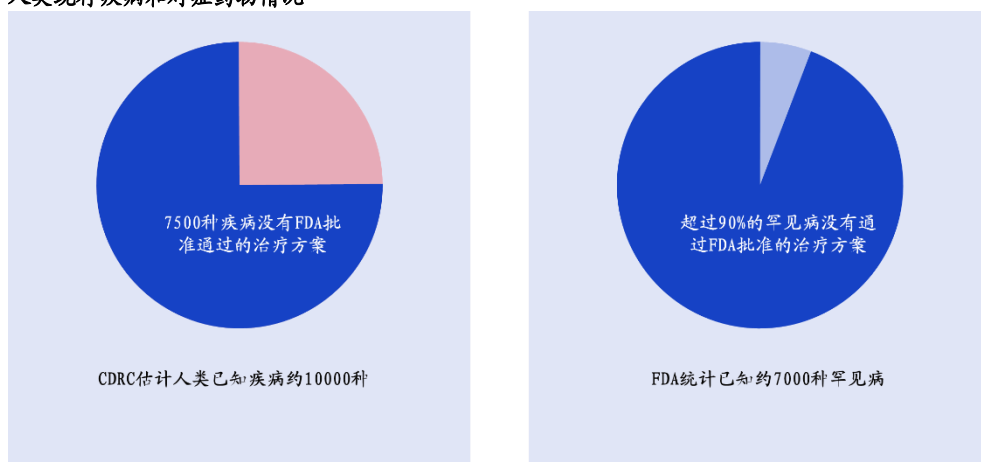
吴靛霖 Louis Ng
louis.yl.ng@htisec.com

李加惠 Jiahui Li
jh.li@htisec.com

1. AI 制药领域蓬勃发展，有望成为下一个黄金赛道

人类在病魔面前虽然开发了大量药物，但仍有 70% 的病症缺乏对症药物和治疗方案。世界卫生组织（WHO）在 2018 年发布的第十一版《国际疾病分类》中包含大约 17000 个关于伤害、疾病和死亡原因的独特代码。根据美国 FDA 统计，在已知的约 10000 种疾病中，只有 3000 种人类已知的疾病有至少一种治疗药物，而剩下的 7000 余种疾病并无有效的治疗方案。根据美国国立卫生研究院统计，患病率在 1/1500 的罕见病约为 7000 种；根据欧盟数据，欧洲存在 6000-8000 种患病率低于 1/2000 人的罕见病。虽然每种罕见病的发病率很低，但由于病种多，根据美国食品药品监督管理局（FDA）测算，全球罕见病患者总数达到约 3 亿人。由于罕见病发病率低、经济效益小、研究资源有限，目前世界上仅有不到 5% 的罕见病至少有一种治疗方法获得批准。

人类现存疾病和对症药物情况

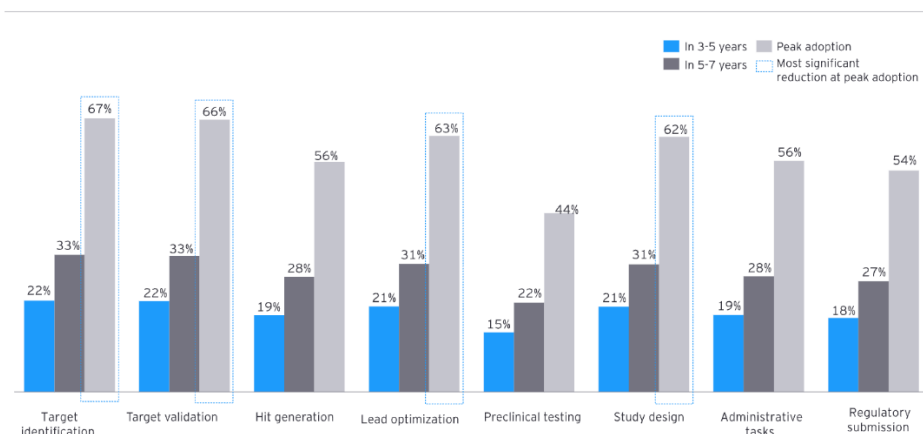


Source: CDRC, FDA, HTI

随着人工智能技术的发展，尤其是生成式 AI 的诞生，将大幅降低药物开发成本，缩短开发时间，更好的药品，更大的病症覆盖率将成为可能。AI 驱动的解决方案正在成为研究疾病作用机制和药物靶点结合的新工具，提高了药物的疗效并减少副作用。AI 在研究开发的各个阶段都能显著降低成本，其中目标靶点发现和确认环节的成本削减幅度最大，可达 67% 和 66%。行政任务可以通过自动化大幅优化，尽管节省的成本可能不如其他阶段明显，亦可达到 56%。靶点命中生成阶段得益于 AI 的预测能力可达到 56%，随着准确率提升后续仍有进一步优化的空间。监管提交阶段的成本也可以通过自动化实现显著削减（54%）。由于临床前测试所需的实验复杂性，尽管 AI 可以提高效率，这一阶段的成本削减幅度（44%）可能略低于其他阶段。

AI 对药物发现和早期药物开发成本的影响

Average % reduction of estimated cost for drug discovery & development for each step (N=15)



Source: Drugtimes, HTI

按照药物的化学结构和分子大小，可将药品分为小分子药物、大分子药物和细胞药物。分子量小于 10000 道尔顿的小分子药物、分子量大于 10000 道尔顿的大分子药物（生物制剂）及以细胞为基础的细胞药。20 世纪以来，小分子药物成为主力，约占现有药物的 90%。大分子药物在研发创新和市场潜力方面正逐渐占据优势，在畅销药的销售额排行榜中，大分子药物在近年来都占据显著地位，2017 年全球 TOP10 畅销药物中，有 8 个是生物大分子药物。研发方面，大分子药物在新药专利中所占的比重逐渐增加，2017 年，大分子新药专利约占国际新药专利件数从 2009 年的 60% 上升至 74%。在罕见病领域，生物制剂几乎占罕见病药物研发管线的一半（49%），包括蛋白类药物（20%）、细胞类药物（16%）和核酸类药物（9%）。

现存各类药品均存在研发上的困难。例如，小分子药物的研发需要从大量化合物种筛选出有活性的小分子，然后对其进行结构优化的修饰，这个过程需要耗费大量的时间和资源；大分子药物靶点的选择和验证相对困难，需要对生物大分子的结构和功能有深入了解，临床试验的设计和评估更为复杂，也导致其成本居高不下。

大分子、小分子、细胞药优缺点及研发难度对比

药物类型	定义	优点	缺点	研发难度
小分子药物	通常指分子量小于1000道尔顿的有机化合物，具有明确的化学结构，能够通过化学合成的方法制备。这类药物的特点是化学性质相对稳定，容易穿透细胞膜，作用机制明确。	化学合成相对容易，成本较低，生产工艺相对成熟； 分子量小，能较好地穿透细胞膜，容易被吸收，生物利用度较高； 口服给药较为方便。	特异性可能较低，容易产生脱靶效应，导致副作用； 可能在体内代谢较快，需要频繁给药来维持有效浓度。	筛选和优化：需要从大量的化合物中筛选出有活性的小分子，然后对其进行结构优化和修饰，以提高药效、降低毒性，这个过程需要耗费大量的时间和资源。 药代动力学和药效学研究：小分子药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程较为复杂，需要深入研究以确保其有效性和安全性。 知识产权竞争：由于小分子药物的研发相对较为成熟，竞争激烈，创新难度较大，面临更多的知识产权挑战。
大分子药物	一般指分子量大于10000道尔顿的生物大分子，如蛋白质、抗体、核酸等。它们通常是通过生物工程技术生产，如基因重组技术。大分子药物的作用机制较为复杂，由于分子量大，不易穿过细胞膜，往往在细胞外或细胞膜表面发挥作用。	具有高度的特异性和选择性，针对特定靶点作用，疗效较为显著； 作用时间相对较长，给药频率通常较低。	生产工艺复杂，成本高昂； 分子量较大，难以穿透细胞膜，口服给药通常无效，多采用注射等方式给药； 在体内可能引起免疫原性反应。	生产工艺：大分子药物的生产通常依赖于生物工程技术，如细胞培养、发酵等，生产工艺复杂，对生产条件和质量控制要求极高； 稳定性和免疫原性：大分子药物的结构较为复杂，稳定性较差，容易降解或变性；同时，可能引起免疫原性反应，影响药物的安全性和有效性； 靶点选择和验证：确定有效的大分子药物靶点相对困难，需要对生物大分子的结构和功能有深入的了解； 临床试验：由于大分子药物的作用机制和体内代谢过程与小分子药物不同，临床试验的设计和评估也更为复杂。
细胞药	以细胞为基础的治疗药物，例如免疫细胞（如CAR-T细胞）、干细胞等。细胞药的作用机制主要是通过细胞自身的生物学功能来实现治疗效果。	精准性：能够针对特定的细胞或组织发挥作用，具有高度的靶向性和精准治疗的潜力； 长效性：在一些情况下，细胞药物可以在体内长期存活并发挥作用，减少了重复给药的需求； 自我更新和修复能力：例如干细胞类的细胞药物具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力，有助于组织修复和再生。	异质性：细胞来源和个体差异可能导致细胞药物的质量和疗效存在一定的不一致性； 潜在的致瘤风险：某些细胞药物，如干细胞，存在异常增殖和形成肿瘤的潜在风险； 生产和储存复杂：细胞药物的生产需要严格的环境和操作规范，储存条件也较为苛刻； 免疫排斥反应：如果细胞不是来自患者自身，可能会引发免疫排斥反应，影响治疗效果。	细胞来源和质量控制：获取高质量、稳定的细胞来源，并确保其在培养和扩增过程中保持特性和功能是一个巨大的挑战； 复杂的作用机制：细胞药物在体内的作用机制往往非常复杂，需要深入研究以预测和评估疗效和安全性； 规模化生产：实现细胞药物的大规模、标准化生产，同时保证质量和一致性难度很大； 法规和伦理：细胞药物的研发受到严格的法规监管，同时涉及到一系列伦理问题，需要谨慎处理； 临床试验设计：由于细胞药物的特殊性，临床试验的设计和终点指标的选择需要创新和谨慎规划。

Source: 公开信息，HTI

AI 的应用为药品研发提供了强大支持，给人类提供了攻克疾病的新工具和武器。AI 技术可以在多方面辅助药物研发提效，解决现有技术难以共苦的问题。例如，AI 技术预测分子结构的准确性和速度较高，可以提高药物发现阶段的成功率；AI 的介入也有助于解决临床前测试的局限性，提高药物研发的效率。

1.1 传统制药行业现状以及 AI 制药带来的机会

药物开发过程因其周期长、成本高、效率低而成为限制行业发展的掣肘。根据弗若斯特沙利文，通常需要至少 10 年的时间才能完成从研发到营销的完整的创新药物开发过程，及超过 10 亿美元的投资。AI 制药是以医药大数据为基础，通过运用机器学习、深度学习等 AI 技术模拟和加速实验，对药物靶点、结构、化合物等进行快速分析，以优化药物研发环节的技术手段。从初期计算机辅助药物设计，发展到如今的人工智能辅助药物研发，AI 几乎参与了从药物靶点发现到临床试验到商业化的全流程。

生物医药价值链中的部分 AI 应用

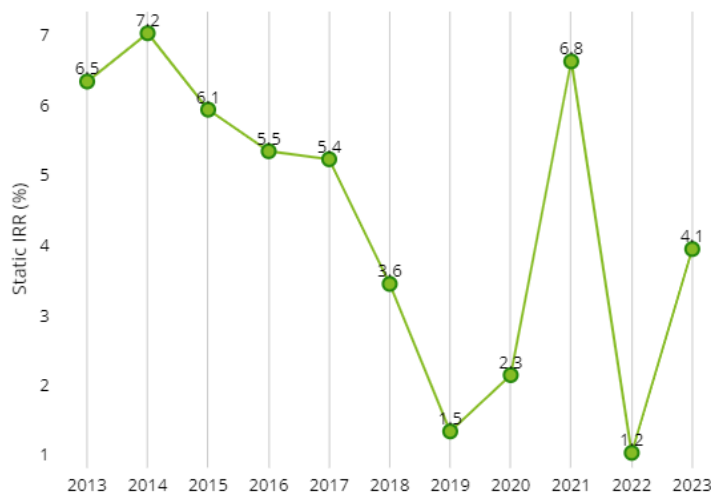


*生物制药价值链中的活动样本清单，不全面
数据来源：MergerMarket，公司官网，行业报告。

Source: Merger Market, KPMG, HTI

生物医药行业面临投入产出瓶颈，亟需技术突破驱动的新型解决方案破局。根据德勤的报告统计，12 家生物制药公司的每种药物平均研发成本为 21.68 亿美元，几乎是 2010 年 11.88 亿美元的两倍，同时 2018 年晚期资产的平均峰值销售额下降到 4.07 亿美元，不到 2010 年一半，导致预期投资回报率从 2010 年的 10.1%降至 2018 年的 1.9%。尽管 2020 和 2021 年行业 IRR 由于 COVID-19 的影响出现短暂改善，2022 年仍然呈现下降趋势。至 2023 年，德勤估计生物医药行业 IRR 达 4.1%，远低于 2010 年的水平。

生物医药行业管线后期 IRR



Source: 德勤, HTI

AI 制药技术发展历程可分为四个阶段:

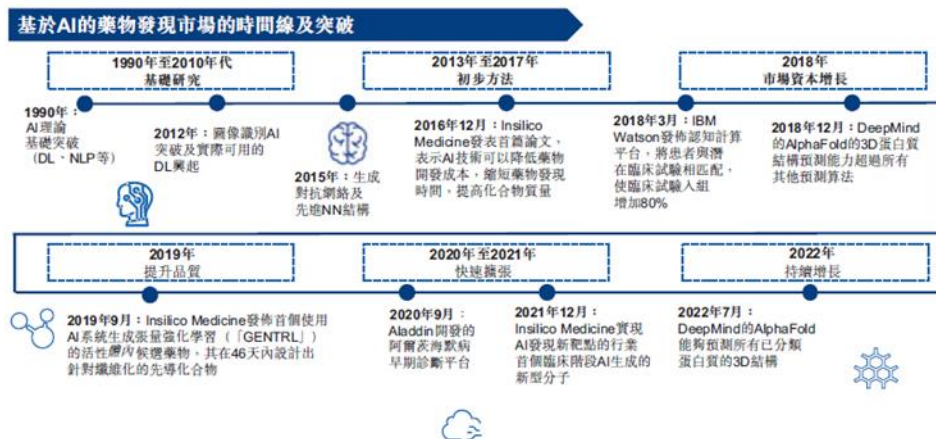
早期探索期 (1990-2012 年): 1990 年 AI 理论基础取得突破，而人工智能技术在药物发现中的使用，可以追溯到 2007 年剑桥大学开发的 Adam 机器人成功预测酵母菌新功能的案例。而后，机器人 Eva 发现了牙膏中的成分三氯生可以靶向抑制 DHFR 酶来治疗疟疾。

技术积累期 (2013-2016 年): 一大批标志性企业在此阶段成立，包括 Exscientia、Atomwise、Recursion，国内的英矽智能、晶泰科技等。这一阶段主要是进行前期的技术积累与早期商业模式的探索，研究 AI 如何与新药研发的各环节融合。

技术验证期 (2017-2019 年): 最早一批 AI+新药企业基本完成前期技术积累，并陆续开始获得临床前候选药物一类的验证性成果，部分 AI+新药企业为药企或药物研发 CRO 企业提供更广度和深度的端到端 AI 技术服务。

快速发展期（2020 年-至今）：随着技术进步，AI+新药企业与传统药企的合作逐渐深入，最早成长起来的一批 AI+新药企业相继取得实质性成果，逐渐形成 AI 制药的早期参与者、互联网巨头和传统制药企业三股势力。

基于 AI 的药物发现市场的时间线



Source: 弗若斯特沙利文, HTI

1.2 技术革新与政策扶持促进 AI 制药行业快速发展

AI 技术底层突破显著，赋能医药行业发展。近年来，药物开发领域在计算机技术方面取得了重大进展，特别是在人工智能领域，利用人工智能系统和软件使用机器学习算法处理、解释和学习输入数据的人工智能药物设计得到了广泛采用。数据、算法和算力被认为是 AI 的三大支柱，持续推动 AI 领域的发展。机器学习是 AI 的一种类型，计算机可以自己学习，识别模式然后建立模型，并根据这些模型进行预测；深度学习则是机器学习的一种进阶类型。AI 算法可以按照不同的分类标准进行类型划分，例如按照模型训练方式的差异可以分为监督学习、无监督学习，以及强化学习，按照模型预测任务的不同可分为分类算法(包括二分类和多分类)、回归算法、聚类算法、降维算法、异常检测算法等。

从 AI 技术发展的角度来看，AI 技术的发展已经从分析式 AI（Analytical AI）发展到生成式 AI（Generative AI）。传统的分析式 AI 主要包括贝叶斯优化、深度学习、监督学习等，而生成式 AI 相关技术包括图生成网络、共同生成技术、人为辅助的强化学习（RLHF）等。传统的 AI 技术是计算辅助药物研发的延伸，而生成式 AI 的诞生和爆发更为未来新的药物发现和发展带来巨大的潜力。

常用 AI 技术分类

类别	概述	典型算法代表
监督学习	监督学习是指在带有标签的数据上训练得到数学模型，然后给定新的输入，模型会预测相应的输出值。	典型算法包括支持向量机、决策树、随机森林、朴素贝叶斯、K-近邻、梯度提升、多层感知器、人工神经网络等。
无监督学习	无监督学习则与监督学习过程相反，在没有标签的数据上训练得到模型。	常用的无监督学习算法包括聚类和降维。代表算法包括K均值、期望最大化、主成分分析、线性判别分析、高斯混合模型、奇异值分解、自编码器等。
强化学习	强化学习是另一种机器学习范式，不需要外部提供大量带标签的数据进行训练。强化学习中有两个可交互的对象，智能体与环境，智能体利用已有动作和经验的反馈不断地与环境进行交互，以实现特定目标或取得最大化的预期利益。	-
深度学习	深度学习是机器学习的一个子集，其源于对ANN的研究。ANN是由一系列人工神经元互连构成的网络系统，用来模拟人类大脑神经系统的结构与功能。	至今已发展出多种类型的网络架构，包括卷积神经网络、循环神经网络、图卷积神经网络、AE等。

Source: 王超《人工智能在药物靶点的筛选及验证方面的应用进展》， HTI

在我国，宏观政策利好 AI 制药，AI 制药企业欲乘东风。AI 新药研发是人工智能和医药的深入融合产物，也属于国家重点鼓励发展的行业，近年来国务院、政府主管部门出台了一系列振兴及规范生物医药及 AI 新药研发行业发展的产业政策，依据《“十四五”医药工业发展规划》与《“十四五”生物经济发展规划》政策，国家将重点扶持云计算、大数据、人工智能等信息技术在新药研发中的应用，支持和引导 AI 新药研发行业快速发展。

国家层面 AI 新药研发行业政策

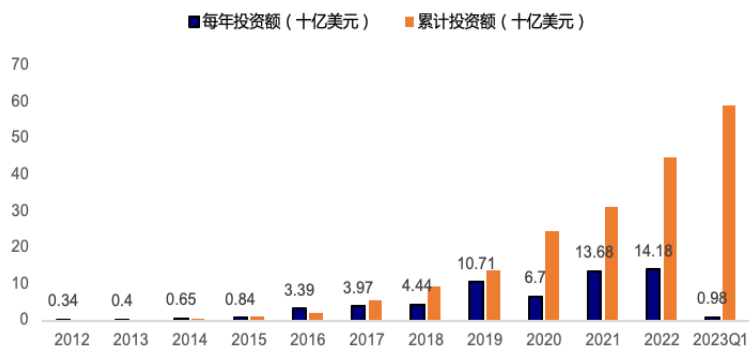
政策名称	与 AI 制药相关内容
2021.12 工业和信息化部、国家发展和改革委员会等9部门 《“十四五”医药工业发展规划》	➢ 探索人工智能、云计算、大数据等技术在研发领域的应用，通过对生物学数据挖掘分析、模拟计算，提升新靶点和新药物的发现效率。 ➢ 在实验动物模型构建、药物设计、药理药效研究、临床试验、数据分析等环节加强信息技术应用,缩短研发周期,降低研发成本。
2022.05 国家发展改革委 《“十四五”生物经济发展规划》	➢ 利用云计算、大数据、人工智能等信息技术，对治疗适应症与新靶点验证、临床前与临床试验、产品设计优化与产业化等新药研制过程进行全程监管，实现药物产业的精准化研制与规模化发展。 ➢ 提升制药装备的自动化、数字化和智能化水平，发展基于人工智能的药物洁净、超临界萃取和色谱分离，固体制剂生产在线检测，连续培养生物反应器、蛋白质大规模纯化、冷链储存运输等信息化制药装备。

Source: 前瞻产业研究院微信公众号， HTI

1.3 AI 制药市场蓝海前景广阔

AI 制药投融资市场活跃，根据 Deep Pharma Intelligence 官网数据，从 2015 年到 2023 年一季度累积投资额超 600 亿美元。自 2015 年以来，投资于人工智能驱动的制药公司的资本金额大幅增加。根据 Deep Pharma Intelligence 官网数据，在过去的九年里，800 家公司的年投资额增加了近 27 倍（截至 2023 年 3 月，总额为 593 亿美元）。2021 年，当时人工智能在药物开发公司的年度新增投资为 96.6 亿美元，由于全球经济衰退，2022 年药物开发公司对人工智能的投资没有像往年一样高增（2022 年为 141.8 亿美元，而 2021 年为 136.8 亿美元），截止 2023 年 3 月，人工智能在药物开发公司的投资总额为 602 亿美元。

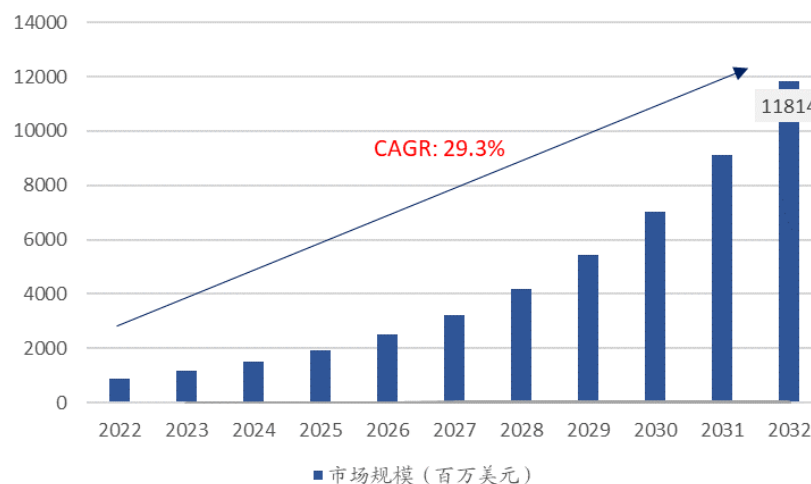
AI 制药领域投融资金额



Source: Deep Pharma Intelligence, HTI

AI 制药市场蓝海广阔，潜在发展潜力巨大。相较于传统药物研发，AI 技术能将药物发现、临床前研究的时间缩短近 40%，将临床新药研发的成功率从 12% 提高到约 14%。AI 技术在生物技术和医疗保健行业应用不断增加，制药行业的顶级公司如辉瑞、阿斯利康等正在积极与 AI 公司合作或进行收购，有力推动全球 AI 制药市场的增长。另一方面，AI 技术在 COVID-19 制药中的使用推动了 AI 投资的增加，AI 制药市场在 2020 年规模激增。根据 Precedence Research，AI 制药行业将在未来十年保持高速增长，2022 年，全球 AI 制药市场规模为 9.08 亿美元，23 年同比增长 28.8%，达 11.7 亿美元；Precedence 预计 AI 制药市场规模到 2032 年将超过 118 亿美元，从 2023 年到 2032 年的复合年增长率（CAGR）将达到 29.3%。

2022-2032 年全球 AI 制药市场规模趋势预测图

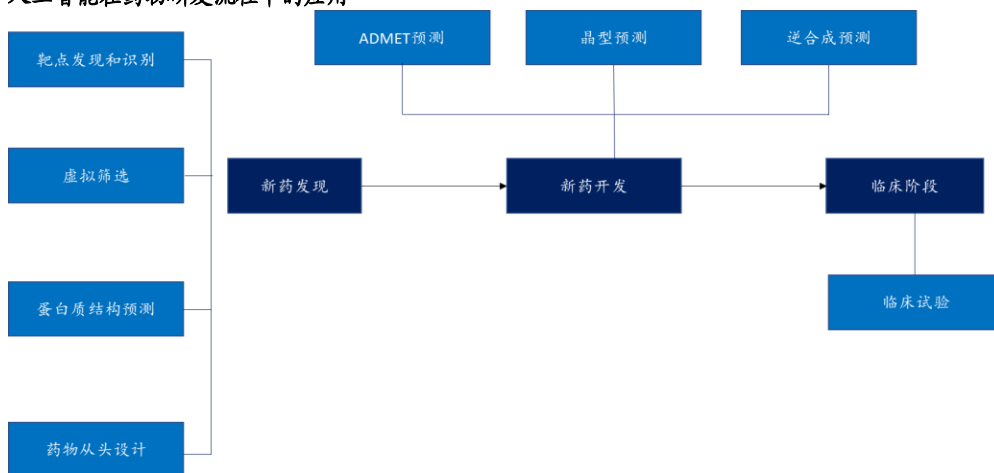


Source: Precedence Research, HTI

1.4 AI 制药环节与产业链上中下游分析

药物研发分为临床前与临床后两大环节，目前 AI 平台主要在临床前的新药发现与开发中发挥作用。临床前阶段包括疾病机理研究、靶点发现、化合物筛选、ADMET 预测等多个环节，AI 数据和算法提效作用明显，具有较大市场空间。临床阶段 AI 赋能的阶段较为有限，主要包括患者分层与招募、药物重定向及数据整合与分析。

人工智能在药物研发流程中的应用



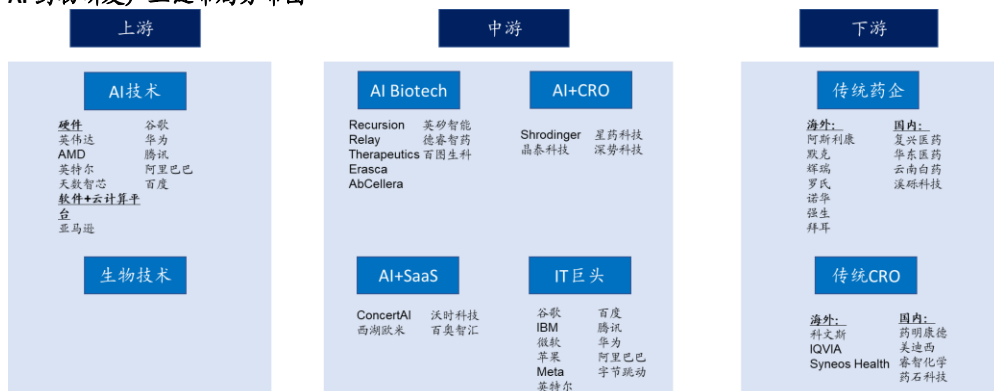
Source: 智药局, HTI

AI 制药产业链上游涉及算力、算法和数据，主要分两大类：提供 AI 技术的企业和提供生物技术的企业。提供 AI 技术的企业中，辅助制药的人工智能硬件设备包括 GPU 芯片、量子计算机、自动化实验室等；软件包括各类机器学习、深度学习以及其他人工智能算法，还有数据收集和处理平台、开源软件包以及云计算平台等辅助类软件。提供生物技术的企业包括提供 CRO 服务的企业和提供先进设备的企业，提供 CRO 服务的企业为提供制药流程中不同阶段辅助服务的传统 CRO 企业；提供先进设备的企业，则拥有制造冷冻电镜、自动化实验室等设备的高端技术。

AI 制药产业链中游主要分为四大类：AI+biotech、AI+CRO、AI+SaaS 以及 IT 头部企业在 AI 制药产业中的布局。AI+biotech：从药物本身性质或治疗手段分类，从细分领域看，又可以分为三大类，即小分子药物、大分子药物、细胞和基因编辑法。AI+CRO：通过人工智能的辅助为客户更好地交付先导化合物或 PCC，再由药企进行后续的开发，或者合作推进药物管线。AI+SaaS：为客户提供 AI 辅助药物开发平台，通过平台为企业赋能，帮助企业加速研发流程，节省成本与时间。IT 头部企业：借助对外投资、打造自有相关平台、提供算力及计算框架服务等参与其中。

AI 制药产业链下游分为传统药企和 CRO 企业。传统药企主要通过自建团队、对外投资、CRO 及技术合作等方式进入 AI 制药赛道。CRO 们主要通过风险投资、建立内部算法团队、采用外部 AI 技术、与 AI 制药公司进行合作等方式切入该领域。

AI 药物研发产业链布局分布图



Source: Deep Pharma Intelligence, 36 氪, 智药局, 王柄根《AI 制药:行业方兴未艾 应用端百花齐放》, HTI

在商业模式上，我国 AI 药物研发企业主要分为 AI SaaS、AI CRO、AI biotech 三种模式，即出售软件、服务和研发药物，分别占了商业模式总数的 25%、23%和 8%。并多兼容上述三种模式中的 2 种或 3 种，兼容 2 种商业模式的最多，占 31%，兼容≥3 种模式的占 13%。有较强药物研发经验的团队多以自研管线为主，而算法背景强的团队则倾向于进行 SaaS 和研发服务。“自研+外部合作”已成为主流，以降低 licence in 的风险。

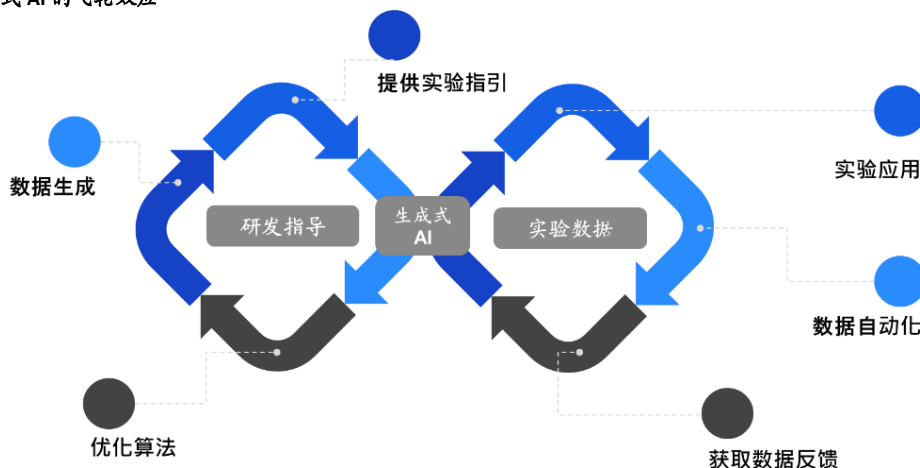
1.5 生成式 AI 药物研发技术将多维度革新产业

传统药物研发过程耗时较长、成本高，通常至少花费十年才能实现药物资产的商业化。药物资产上市及商业化前，药物研发过程通常涉及：四至六年的药物发现过程，包括约 25 个月的靶点至苗头化合物阶段、约 25 个月的苗头化合物至先导化合物阶段以及约十个月的先导化合物优化阶段；一至两年的临床前候选化合物阶段；六至七年的临床试验阶段；及半年至两年的监管审批阶段。

人工智能制药技术可以从多方面减少药物研发所需的时间及成本。例如，通过分析大量生物医学数据，AI 可以快速识别与疾病相关的潜在靶点，加速从生物学理解到药物发现的过程；利用机器学习和深度学习算法，AI 可以从庞大的化合物库中筛选出有潜力的药物候选分子，减少实验室中的试错次数；在药物设计环节，AI 可以预测化合物与靶点的结合亲和力，指导药物分子的设计，提高药物的选择性和效力。已有的案例表明，AI 技术在全流程的使用可以极大缩短药物研发所需要的时间，且得到事半功倍的效果。

展望未来，生成式 AI (Generative AI) 技术的成熟将进一步重塑药物研发流程。生成式 AI 因其能够生成新数据的能力，拥有生成全新候选药物的巨大潜力。生成式 AI 可设计、重新设计小分子和具有优化特性的抗体。其可通过筛选蛋白质组来预测蛋白质结构，以成功识别蛋白质与药物的对接相互作用并促进苗头化合物的鉴定。在以罕见病为代表的药物研发数据不同的情况下，生成式 AI 可以创建合成数据，增加可用数据集的多样性和数量，帮助训练更稳健的模型。即使在缺乏实验数据的情况下，生成式 AI 也可以模拟复杂的生物过程和疾病机制，提供对药物作用的深入理解。同时，生成式 AI 能够克服传统制药中化合物结构优化迭代流程冗长的痛点，从头生成新的化合物结构，这些结构可能具有所需的药物特性，从而加速新药的发现。

生成式 AI 的飞轮效应



Source: HTI

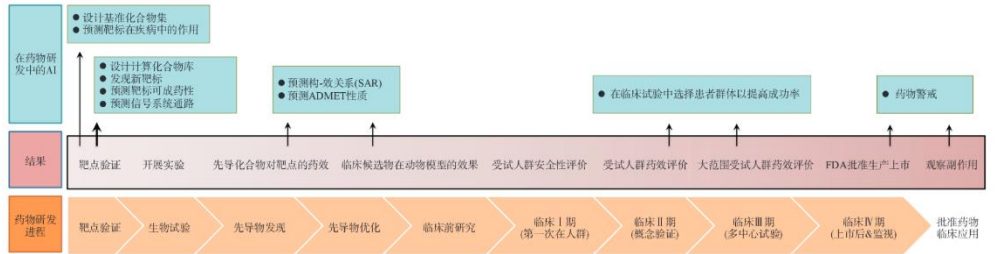
在生成式 AI 与实验结合的场景下，飞轮效应表现为 AI 算法提供实验指引，通过加速实验和数据自动化生成新数据，数据再优化算法，形成良性循环。AI 最大的能力体现和泛化是通过飞轮效应的，这需要大量的数据输入同时反馈生成指引与智能指导实验，同时需要获得更多更大量数据的反馈。所以实验自动化设备成为 AI 大发展，尤其是生成式 AI 大发展的核心支持，一套高效的干湿实验数据收集平台价值不亚于高算力的 GPU 的价值。

生成式 AI 制药也将为制药企业带来商业模式变革的可能。以美国为例，由于药物研发的高成本，在美国的药物研发中，药企常与商业保险公司合作，提供特药与特病保险产品，以覆盖高价值创新药物的可及性和可支付性问题。因此，药价通常由药企、PBM（药品福利管理）、支付方（主要是保险公司和政府）协商后定出，导致同一种药品在不同情境下的价格差异明显且不透明。高昂的药价成为美国重大社会问题，药企、PBM、保险公司之间的复杂关系和利益博弈使得药价难以降低。生成式 AI 在制药全环节的接入和对制药成本的有效降低或将为现有的医疗保障体系打开变革的突破口，改变药企之间的合作与竞争关系，催生新的商业模式，打开巨大的新市场。

2. AI+制药技术方兴未艾，应用端百花齐放

新药研发具有周期长、投入大、风险高等特点，人工智能介入新药研发全流程加速新药研发速度。以小分子药物为例，研发周期平均需要约 10 年，包括发现苗头化合物并经过层层结构优化得到先导化合物的药物发现阶段(2-4 年)、针对候选化合物的临床前研究阶段(1-3 年)和临床阶段(3-7 年)，其中药物发现阶段是小分子药物研发中最重要的基础环节。近年来人工智能已介入新药开发全流程，在靶点发现、蛋白质结构预测、化合物虚拟筛选、ADMET 预测等领域有广泛应用，并可辅助临床试验设计患者招聘等，对临床期试验结果预测可有效节省研发费用支出。

人工智能在药物研发过程中的应用



Source: 顾志浩《基于人工智能模型筛选与生成先导化合物的研究进展》，HTI

2.1 AI 技术驱动治疗靶点发现，增加靶点新颖性

基于靶点的药物发现是药物研发的主流手段，治疗靶点的选择仍具有挑战性。截止于 2021 年 9 月，FDA 批准的 1619 个药物中，共涉及靶点 893 个，其中 667 个为人体靶点，药物靶点对整个新药研发项目起到决定性的作用。尽管许多候选药物在临床前阶段进行了广泛的优化，但 2009 年至 2018 年临床试验的平均失败率达到了 84.6%。用于选择药物靶点的标准可以大大地影响药物开发的成功，靶点选择标准主要包括因果关系、成药性、毒性、新颖性等。

靶点选择标准

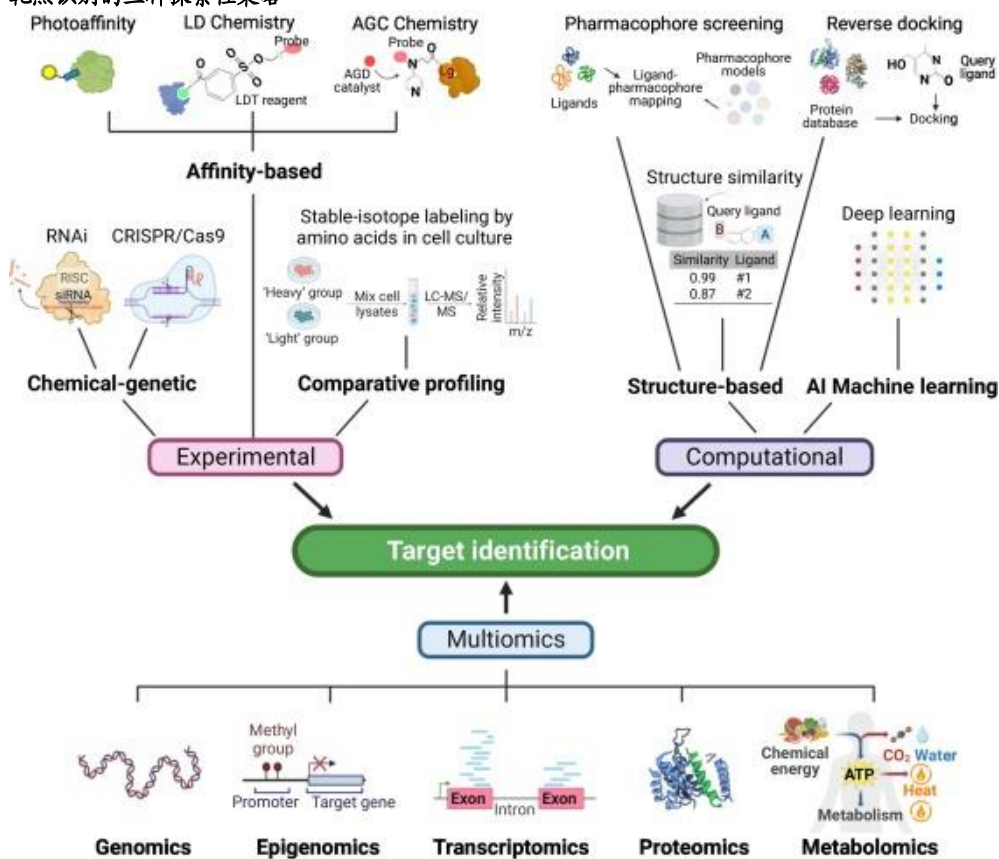
项目	概述
因果关系	因果关系是选择药物靶点的关键标准。除了实验方法外，推断靶点与疾病之间因果关系的常见计算方法是基于网络的分析，它涉及构建生物网络，以捕获不同基因、蛋白质、药物和其他分子实体之间的关系。这些网络可用于根据其在网络中的中心性和连通性来确定可能与疾病有因果关系的潜在靶点。
成药性	靶点的成药性，即靶点被药物分子调节的能力。影响成药性的因素包括治疗方式、蛋白质定位、分类和结构可用性。例如，小分子药物通常用于具有明确结合口袋（例如激酶）的靶点，而基于蛋白质的疗法更适合于难以用小分子处理的靶点。药物靶点的结构信息有助于通过基于AI的预测进行药物设计和优化，例如AlphaFold，从而扩大了蛋白质结构的覆盖范围。
靶点毒性	通过评估所涉及的细胞过程、基因必要性和组织特异性来考虑靶点毒性。
新颖性	基于文本的证据可用于评估给定靶点的新颖性和可信度。通过仔细研究已批准的药物、分子靶点和治疗适应症之间的关系，Santos等人发现，高置信度靶点（或“特权”靶点家族）占已批准药物的大多数，人工智能辅助的靶点选择有望增加靶点新颖性。

Source: AI-powered therapeutic target discovery, HTI

AI 靶点发现可跳出传统认知，不遵守预先假设，降低对人员经验的依赖度。英矽智能于 2022 年 7 月宣布，公司与 Answer ALS 项目合作开展的肌萎缩侧索硬化症（ALS）靶点识别项目利用英矽智能自研人工智能平台 PandaOmics 分析了来自公共数据集的中枢神经系统（CNS）样本表达谱和由诱导性多功能干细胞分化成的运动神经元（diMN）表达谱，成功发现 28 个经过验证的潜在靶点，其中 18 个（64%）在果蝇实验中被验证有效，涵盖 8 个未经报告过的基因。

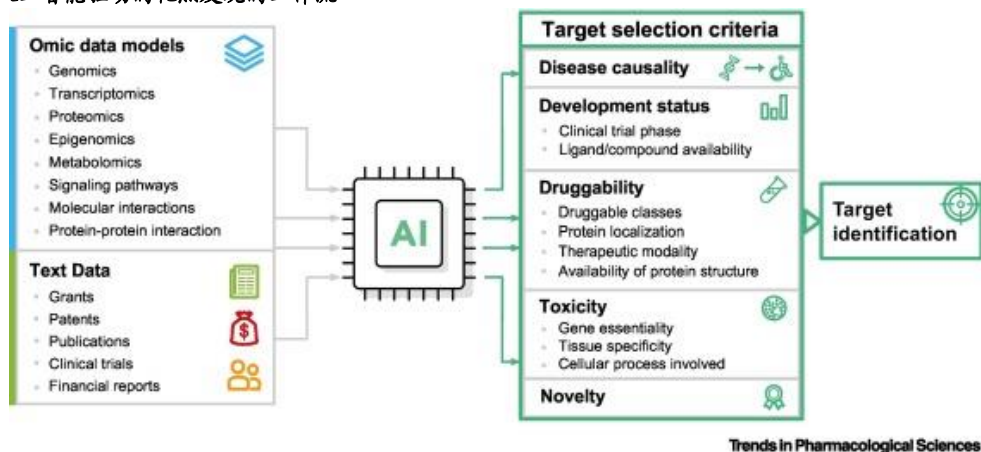
机器学习的应用不仅限于预测现有药物或化合物的生物靶点，还可以识别任何感兴趣的疾病的新治疗靶点。机器学习分析还可以发现支撑疾病的复杂生理途径，并深入了解为什么某种特定疾病的患者之间存在差异。

靶点识别的三种探索性策略



Source: AI-powered therapeutic target discovery, HTI

人工智能驱动的靶点发现的工作流



Source: AI-powered therapeutic target discovery HTI

2.2 AlphaFold 促使蛋白质结构预测革命性进步

基于靶点的药物设计是药物开发的主导方法，其中蛋白质是最重要的靶类型。传统的蛋白质三维结构测定方法多采用 X 射线晶体学、核磁共振光谱、低温电子显微镜，在设备要求、蛋白质结构的复杂性和时间消耗方面存在局限性。截至 2023 年 6 月，Uniport 数据库中拥有超过 2.4 亿条蛋白质序列，然而 PDB 数据库中仅包含约 20 万个实验确定的蛋白质结构被存入蛋白数据库 (PDB)，占总序列的不到 0.1%。

谷歌旗下 DeepMind 开发的蛋白质结构预测程式 AlphaFold 确定了约 2 亿个蛋白质的结构，范围覆盖地球上几乎所有已知生物。传统上，科研人员一直在用 X 射线晶体学和冷冻电镜这种耗时且成本高昂的实验技术解析蛋白质的结构，2021 年 AlphaFold 诞生后，预报的蛋白质主链原子坐标误差中值降至了 1.1Å，侧链原子也接近 1.5Å，已达到了实验 X 射线晶体学最高分辨率的程度。EMBL-EBI（欧洲分子生物学实验室欧洲生物信息研究所）表示，在这些逾 2.14 亿个结构预测中，约 35% 的预测结果被认为准确度很高，即和实验解析的结构一样可靠。另有 45% 的预测被认为置信度足够高，在很多情况下都能使用。2020 年举办的第 14 届 CASP 比赛中，升级版 AlphaFold2 对所有目标蛋白质结构预测的平均 GDT 得分达到 92.4 分，其准确性可以与使用冷冻电镜等实验技术解析的 3D 结构相媲美。

2024 年 5 月 DeepMind 与 Isomorphic Labs 联合发布最新版本 AlphaFold3，可以预测生物生命中几乎所有元素的结构，并且可以准确预测蛋白质与其他分子的相互作用。与现有的预测方法相比，AlphaFold 3 发现蛋白质与其他分子类型的相互作用至少提高了 50%，对于一些重要的相互作用类别，如蛋白质与配体的结合、以及抗体与其靶蛋白的结合等，预测准确率甚至提高了一倍。AlphaFold 3 的架构进行了重大演进，采用了改进版本的 Evoformer 模块，使用扩散网络进行预测，从而提高了预测的准确性。AlphaFold 3 可以对蛋白质、DNA 和 RNA 等大型生物分子，及配体等小分子进行建模，这种能力使得 AlphaFold 3 在药物设计方面具有巨大潜力。

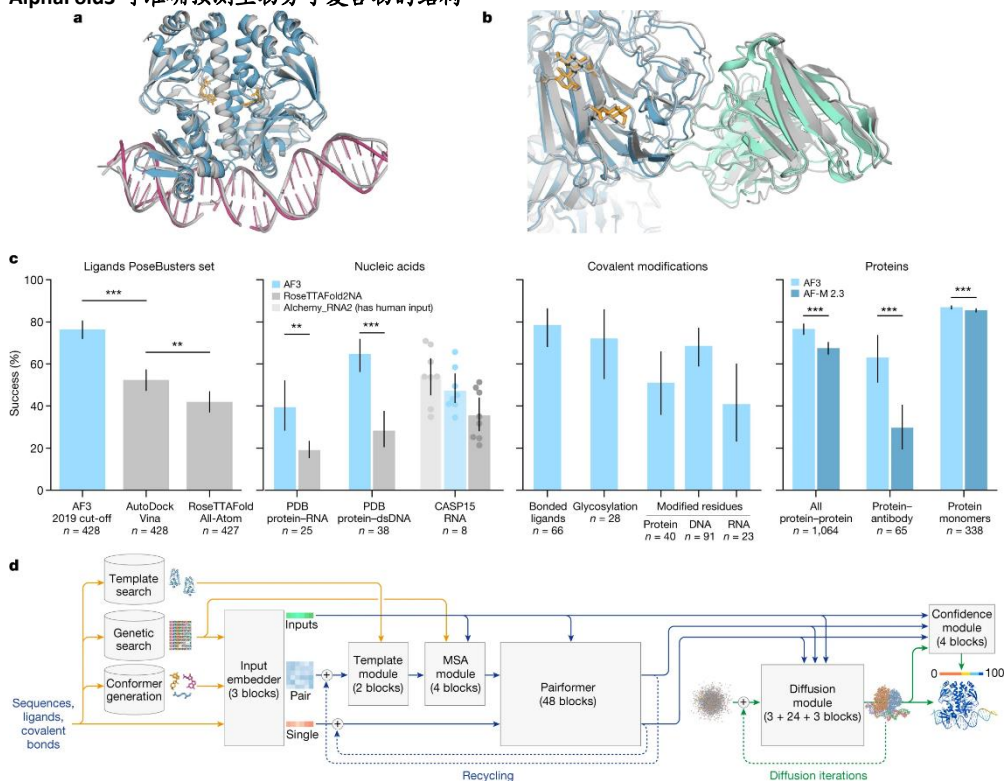
三代 AlphaFold 对比

AlphaFold1 2018.10	AlphaFold2 2020.12	AlphaFold3 2024.5
13 届蛋白质结构预测大赛 CASP 中排名第一，中位分数为 58.9，但与第二名相比优势不明显	14 届 CASP 中位分数为 92.4，远远高于其他任何程序 - 对人类蛋白质组的结构预测覆盖 98.5% 的人类蛋白质组，数据集中预测的所有氨基酸残基中有 58% 达到可信水平，其中 35.7% 达到高置信度	不仅可以预测蛋白质，还可以预测核酸、小分子、金属离子等生命分子，并预测它们与蛋白质的结合方式；与现有技术相比精度提升至少 50%

Source: Nature, 澎湃新闻, HTI

AlphaFold 3 的能力来自于其新一代的架构和训练。AlphaFold3 的核心是 Evoformer 的改进版，其前身深度学习架构 Evoformer 是 AlphaFold 2 性能的基础。在处理输入后，AlphaFold 3 使用扩散网络进行预测，扩散过程从原子云开始，经过多个步骤，最终形成最精确的分子结构。AlphaFold 3 对分子相互作用的预测超过了所有现有系统的准确性。在 PoseBusters 基准测试中，AlphaFold 3 的准确率比最好的传统方法高出 50%，而无需输入任何结构信息，这使 AlphaFold 3 成为首个在生物分子结构预测方面超越基于物理的工具的人工智能系统。

AlphaFold3 可准确预测生物分子复合物的结构

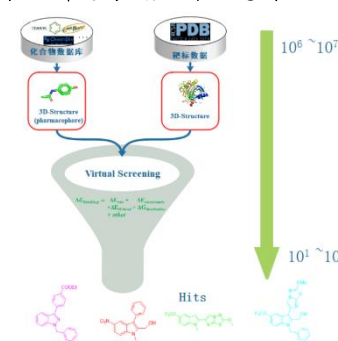


Source: Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3, HTI

2.3 化合物虚拟筛选有效提升化合物结构新颖性

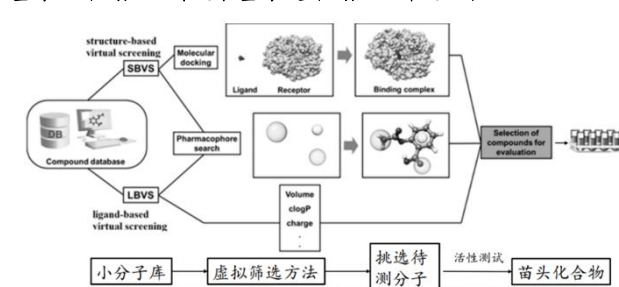
虚拟筛选可有效降低实验成本，针对性挑选苗头/先导化合物。虚拟筛选是基于靶点与药物分子之间的锁钥理论，借助计算机技术发展而来的新型药物筛选方法，它能够利用专业计算机软件模拟配体与对应受体的结合，通过计算药物与对应靶点之间的结合能力从化合物数据库中挑选出苗头化合物。应用虚拟筛选的方法发现先导，大大地增强了药物研究的针对性，增加了生物活性测试的命中率，从而降低了实验成本的消耗。

虚拟筛选的一般流程示意图



Source: PharmaBlock 药石科技微信公众号, HTI

基于配体的虚拟筛选和基于受体的虚拟筛选流程

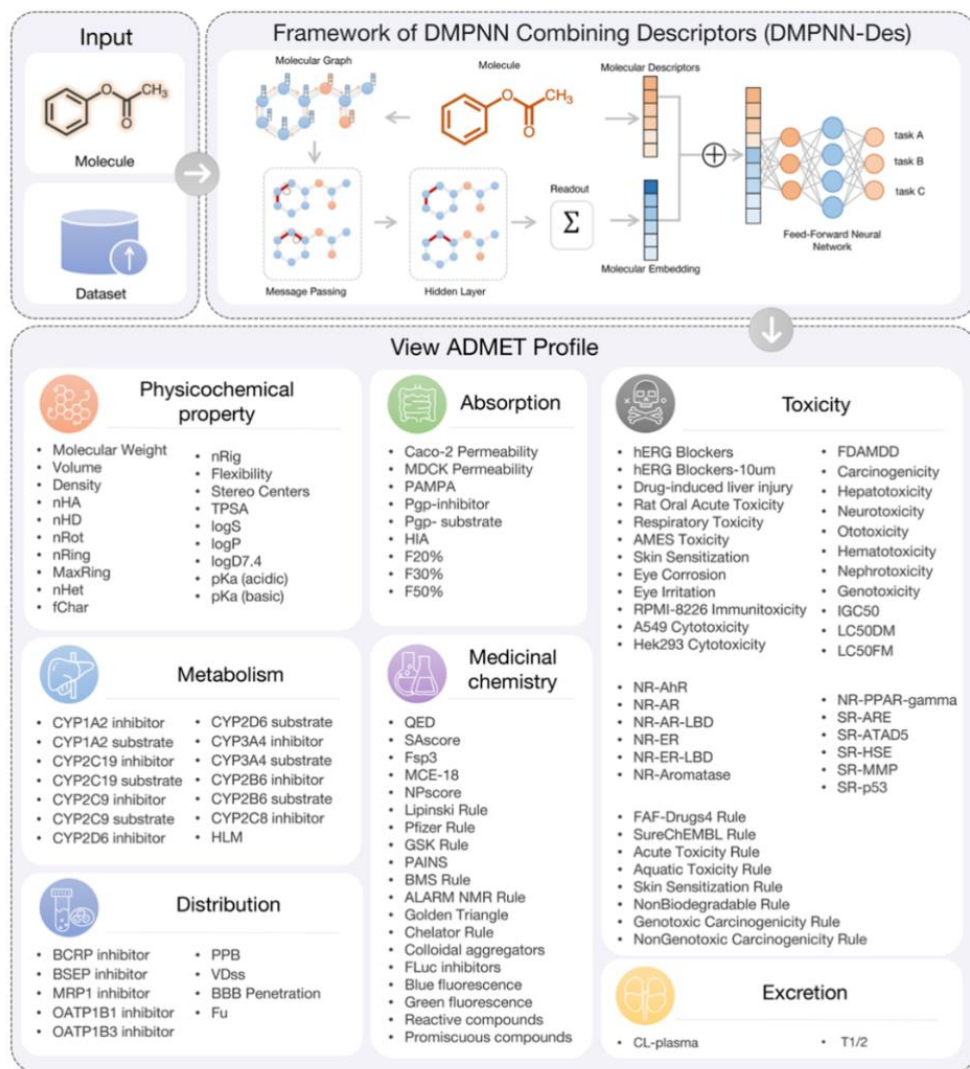


Source: PharmaBlock 药石科技微信公众号, HTI

2.4 ADMET 预测可提前考量药物成药可能性

ADMETlab 提供药物代谢动力学在线预测功能。ADMETlab 是 2018 年中南大学湘雅药学院曹东升课题组首次发布的一款用于计算分子属性和药物代谢动力学 (ADME) 的在线工具, 提供了一系列计算模型, 包括溶解度、血浆蛋白结合、肝脏代谢、肾脏排泄等, 可以预测药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 并评估其潜在的毒性和安全性, 帮助药物研究人员更好地理解分子的性质和在人体内的行为。截止截至 2024 年 4 月份, ADMETlab 2.0 文章已被引用 1088 次, 网站访问量超过 170 万次, 为满足更多科研工作者的使用, 目前 ADMETlab 已升级到 3.0 版本。

ADMETlab 3.0 数据及 DMPNN-Des 模型框架概览



Source: Drug AI 微信公众号, HTI

2.5 英矽智能 inClinico 临床试验结果预测有效节省失败临床的经费

候选药物临床失败几率大, 预测临床试验结果可有避免研发投入损失。药物进入临床阶段后, 将有 90% 的候选药物会在 I、II、III 期临床试验或药物批准过程中失败。如果将临床前阶段失败的候选药物计算在内, 药物研发的失败率将远远高于 90%。存在如此高失败率有 4 种可能原因: 缺乏临床疗效 (40-50%)、毒性不可控 (30%)、成药性差 (10-15%)、缺乏市场需求和产品规划策略不善 (10%), 这常常导致研发团队面临数万亿美元和数十年投入的巨大损失。

英矽智能旗下的临床试验预测平台 inClinico 的 AI 引擎成功且准确预测了 11 个新药的 II 期临床试验的结果，9 个月投资收益高达 35%。inClinico 使用三个 AI 引擎：一个用于评分试验设计、一个用于靶点选择和用于患者符合资格标准，进而产生一个表示任何试验成功可能性的元分数。inClinico 平台使用 ClinicalTrials.gov 的 55653 项独特的 II 期临床试验中进行了训练。在准前瞻性验证中，inClinico 在预测临床试验 II 期至 III 期的转化成功率方面的 ROC AUC 达到了 0.88（机器学习模型性能指标）；在前瞻性验证中，它对真实世界临床试验结果预测的准确率达到了 79%。

inClinico 前瞻性研究第二阶段临床试验的预测和结果（截至 2022 年 12 月）

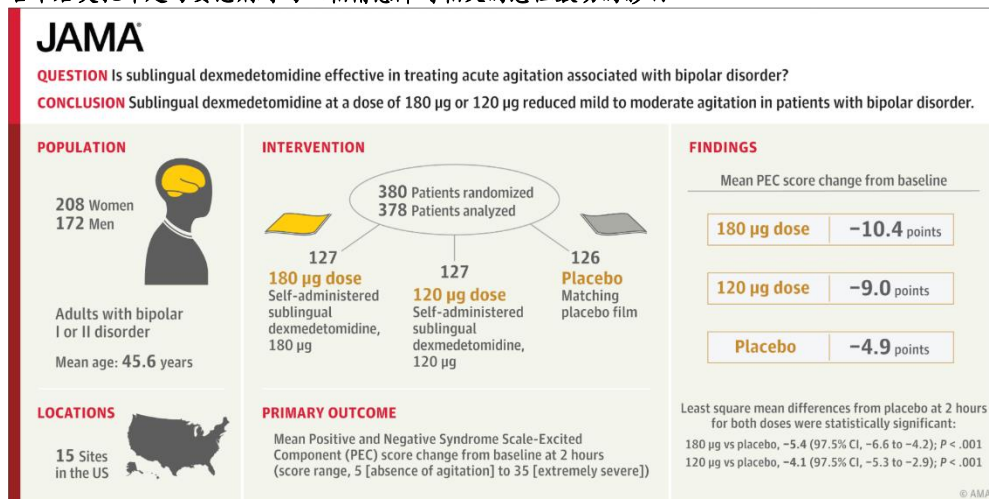
公司	适应症	药物	靶点	inClinico 评分	读出日期	预测结果	实际结果（2022 年 12 月）
NVS	慢性自发性荨麻疹	Remibrutinib	BTK	0.77	2022 年 9 月 11 日	成功	成功
NVS	阵发性夜间血红蛋白尿	LNP023	Factor B	0.79	2021 年 6 月 11 日	成功	成功
APTX	纤维肌痛	NYX-2925	GRIN1	0.09	2022 年 8 月 12 日	失败	失败
APTX	帕金森病或路易体痴呆引起的轻度认知障碍或轻度痴呆	NYX-458	NMDA receptors	0.35	2023 年 2 月 27 日	失败	失败
BBIO	软骨发育不全	Infigratinib	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4	0.59	2023 年 3 月 6 日	成功	成功
BIVI	肝硬化和难治性腹水	Terlipressin	AVPR1A, AVPR1B, AVPR2	0.5	2023 年 3 月 13 日	成功	成功
CORT	抗精神病诱导的体重增加	Miricorilant	NR3C1, NR3C2	0.42	2022 年 12 月 8 日	失败	失败
CORT	抗精神病诱导的体重增加	Miricorilant	NR3C1, NR3C2	0.42	2022 年 12 月 8 日	失败	失败
GOSS	肺动脉高压	Seralutinib	CSF1R, KIT, PDGFRA, PDGFRB	0.42	2022 年 12 月 6 日	失败	失败
TRVI	特发性肺纤维化咳嗽	Nalbuphine	OPRK1, OPRM1	0.37	2022 年 9 月 19 日	失败	失败
AZN	蛋白尿慢性肾脏疾病	Atuliflapon	FLAP	0.03	2022 年 11 月 10 日	失败	失败
CINC	未控制的高血压	Baxdrostat	CYP11B2	0.49	2022 年 11 月 28 日	成功	失败
HRMY	普拉德-威利综合征	Pitolisant	HRH3	0.27	2022 年 11 月 1 日	失败	成功
BNOX	社交焦虑障碍	BNC210	CHRNA7	0.56	2022 年 12 月 18 日	成功	失败

Source: 《Prediction of Clinical Trials Outcomes Based on Target Choice and Clinical Trial Design with Multi-Modal Artificial Intelligence》，HTI
注：inClinico 元评分的“成功”截止点为 0.48

2.6 BioXcel 的 AI 技术平台促使药物重定位快速上市

AI 技术促使老药新用，安全性确认有效节省新药开发时间。2022 年 4 月，美国 FDA 已批准右美托咪定舌下膜剂上市，用于急性治疗与精神分裂症或 I/II 型双相情感障碍相关的激越。BioXcel 构建了一个带标签的知识图谱，它在视觉上将神经精神症状、脑回路、药物靶点和现有药物联系起来。通过建立这些联系，现有药物会出现新的潜在用途。BioXcel 的 AI 技术平台根据指定适应症，设定搜索条件，从海量科学论文中搜索发现右美托咪定具有可以治疗激越的所有特征，并基于此启动右美托咪定舌下膜剂的开发。BioXcel 基于人工智能的方法推出的第一个商业产品 IGALMI™（右美托咪丁）舌下薄膜剂从临床研究到 FDA 的批准花费时间仅不到 4 年，这是由于由于右美托咪定已经获批上市，具有已知的安全性特征，可以节省临床开发时间。

舌下右美托咪定与安慰剂对与双相情感障碍相关的急性激动的影响

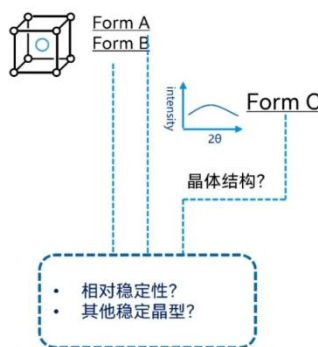


Source: Effect of Sublingual Dexmedetomidine vs Placebo on Acute Agitation Associated With Bipolar Disorder, HTI

2.7 晶型预测可提供不同于经验规则的新见解

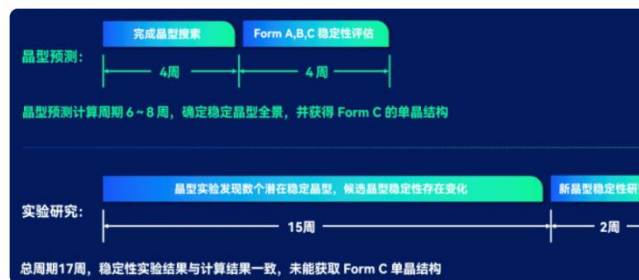
晶型预测可有效评估转晶风险，节省实验研究时间。晶泰科技在面对客户预测评估三种晶型转晶风险的需求时仅用四周完成前期计算工作，对解得的晶胞参数及预测得到的晶体结构进行衍射精修，获得实验晶型 Form C 的单晶结构；随后使用 PSCP 方法，比较实验存在的晶型和理论的潜在稳定晶型的相对稳定性，给出随温度变化的稳定性变化曲线，估计相变温度。晶型预测计算周期仅为 6~8 周，而晶型实验共花费 17 周才得出与计算结果对应的相同结果，证明晶型预测是药物结晶研究中迅速、准确的转晶风险评估工具。

晶型预测评估转晶风险



Source: 晶研谈微信公众号, HTI

晶型预测与实验研究时间流程对比



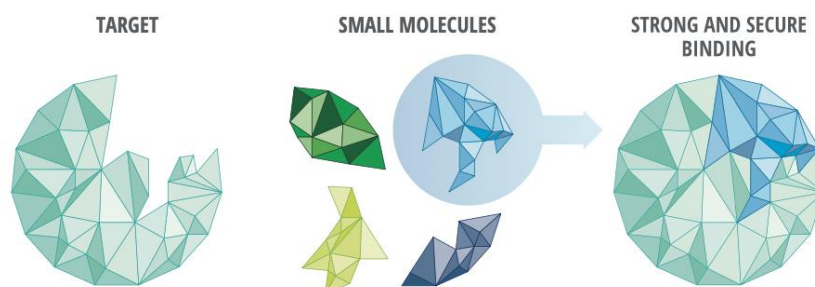
Source: 晶研谈微信公众号, HTI

晶型预测助力仿制药新晶型开发，预测未能从实验中开发的晶型结构。通过理论计算了解晶型稳定性全景，判断是否存在其他稳定晶型或可开发亚稳晶型，评估各个实验晶型和潜在虚拟稳定晶型的相对稳定性，可为实验制备可开发的稳定/亚稳晶型提供思路。

3. 制药技术的历史发展

小分子药物的结合亲和力图解

Drug and target binding

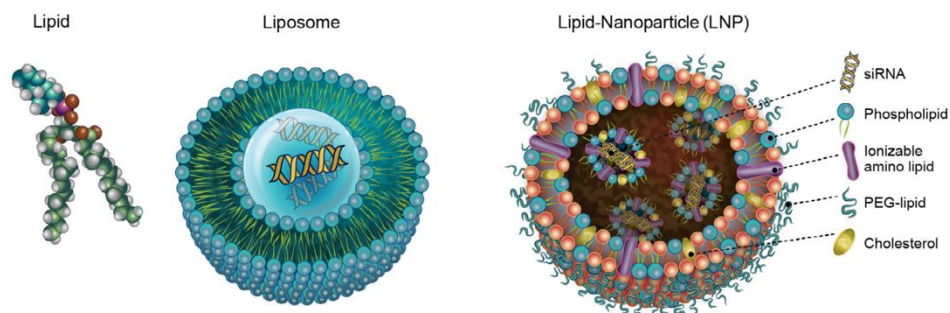


Source: Deloitte, HTI

历史上，新药的发现主要依靠从天然产品中提取成分，过程缓慢且劳动强度大。20 世纪发现的多数药物是化学合成的小分子药物，约占现有药物的 90%，优点是制造简单、特异性低且保质期长。小分子药物是由实验室中制造的化学物质组成的低分子量药物。由于化学结构简单明了，这些药物比较容易制造，而且在货架上很稳定。

小分子药物一般以药丸的形式服用，一旦服用，就会产生遍及身体各部位的普遍效果。由于体积小，它们很容易被血液吸收，然后进入细胞，与细胞内的其他分子（如蛋白质）相互作用。我们大多数人都经常与布洛芬、抗组胺药或青霉素等小分子药物发生相互作用。

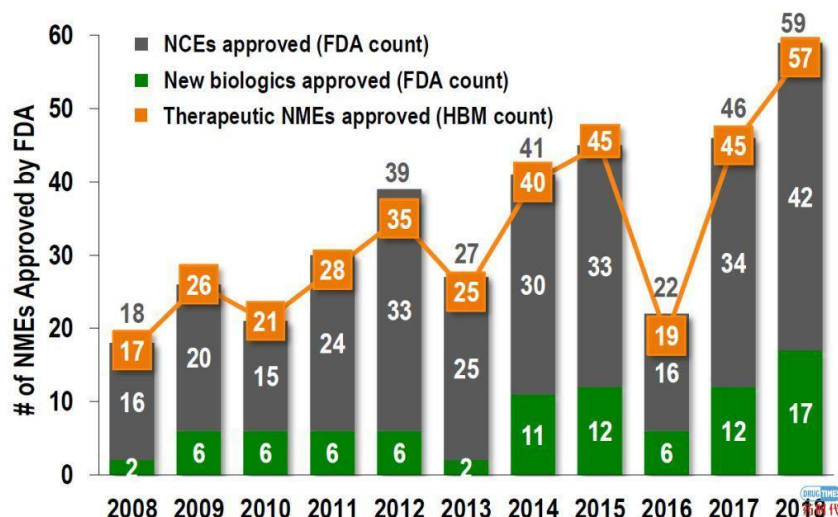
大分子药物示例，脂质体结构展示（LNPs）



Source: Understanding molecular mechanisms of biologics drug delivery and stability from NMR spectroscopy, HTI

大分子药物（也被称为生物制剂）的分子量较大，是从生物体中制造或提取的。它们由蛋白质制成，结构复杂，稳定性远低于小分子药物。大分子药物制造成本高昂，目前只能通过静脉注射或输液给药。这些药物对组织有靶向作用，越来越多地用于治疗癌症。由于这些药物的作用更具针对性，因此通常毒性较低，与其他药物治疗相比，健康细胞受损的情况较少。大分子药物包括基因疗法、免疫疗法、激素调节剂以及针对某些癌症类型中表达的蛋白质的抗体结合药物。其中脂质体（LNPs）是首个获得监管部门批准的纳米给药系统。

FDA 批准的小分子药物与生物制剂数量对比

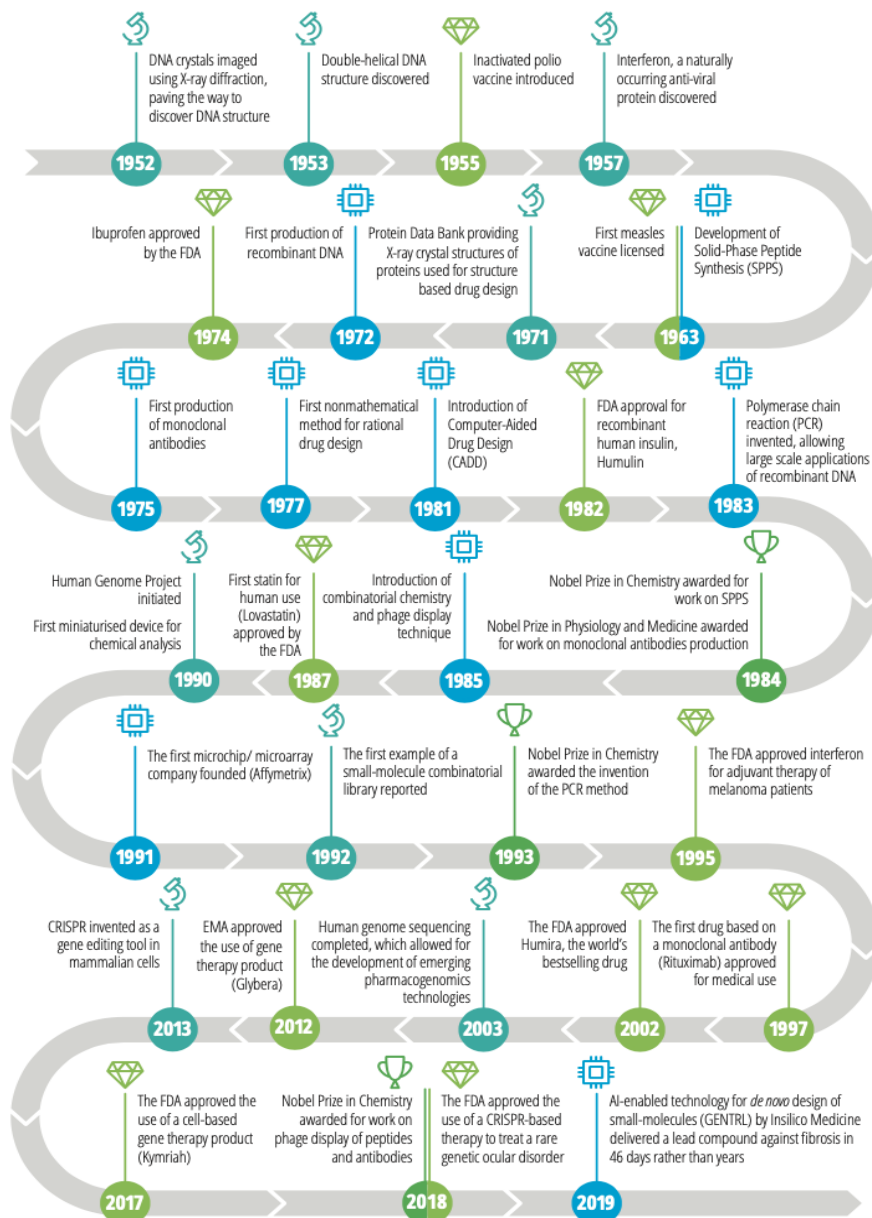


Source: Drugtimes, HTI

自 20 世纪 90 年代以来，科学和技术的进步促进了对生物制剂的生产研发。与化学合成的小分子药物相比，生物制剂是从活的有机体中生产或提取的，涵盖了广泛的产品，如过敏原药物、反义药物、血液及血液成分、重组治疗用 DNA 和蛋白质，以及疫苗。生物制剂对其靶标具有高度特异性，由于其创新技术和治疗以前无法治疗的疾病的潜力，引起了媒体和投资者的高度关注。2018 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准的 59 种药物中，只有 17 种是生物制剂，剩下 42 种都是小分子药物（NCE=新化学实体,即小分子）这主要是由于其复杂的制造和给药途径所致。

人类制药技术发展历史

🔍 Main research discoveries 💎 Drug approvals 🧠 Main technological advances 🏆 Main awards and prizes



Source: Deloitte, HTI

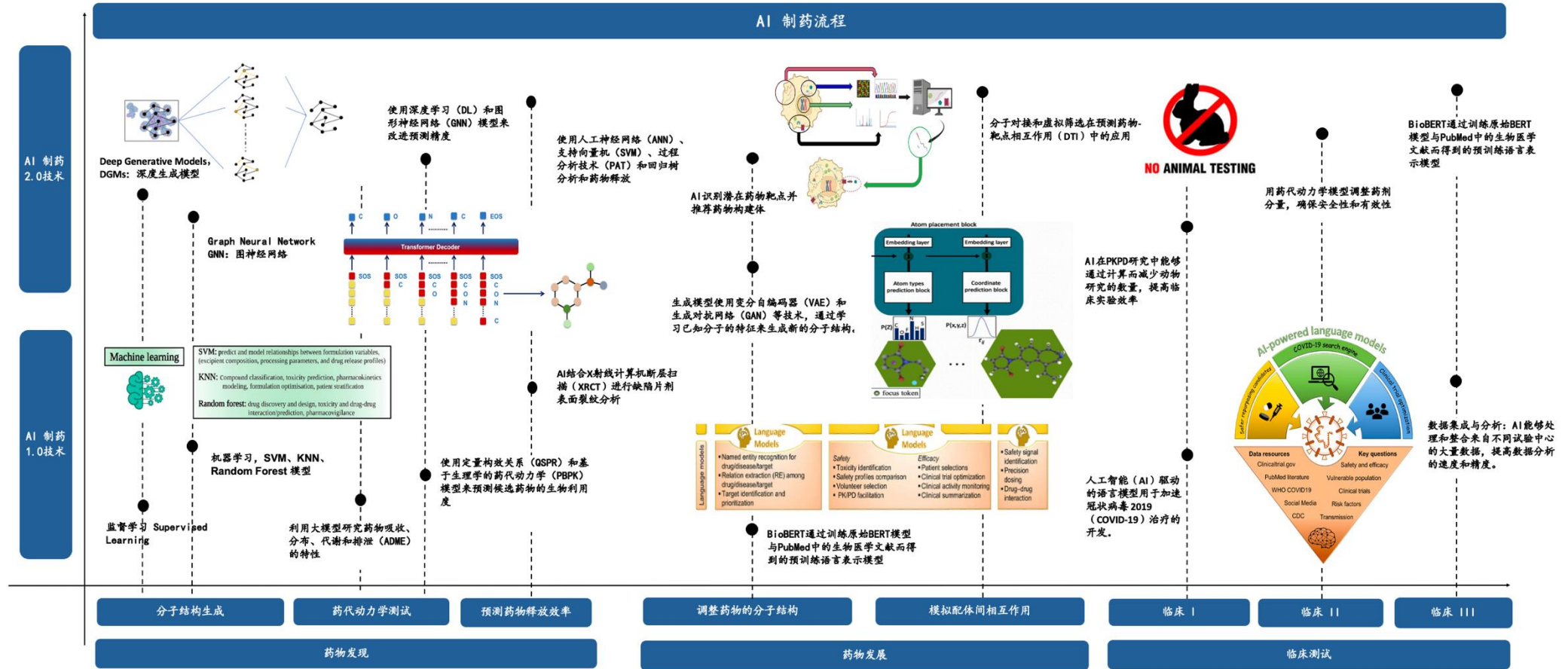
AI 为生物制剂研发提供良好平台，大模型赋能提高药物发现成功率。 生物制剂在药物发现阶段选择合适分子的成功率较低，AI 模型大幅提高预测分子结构准确性和速度。根据德勤统计的数据，药物发现阶段占总成本的三分之一，初筛的 10,000 个分子中，约 10 个进入临床试验，而进入一期临床试验的成功率不足 10%。AI 正在被利用来提高药物发现的准确性、预测性和速度，解决临床前测试和动物模型无法准确模拟人体生理的问题。

3.1 AI 制药流程中的各阶段技术

制药过程通常包括药物发现、临床前研究、临床试验、审批和生产，AI 技术在这些环节中能够发挥重要作用，从而提高效率、降低成本，并增加研发成功率。在药物发现阶段，AI 通过分析大量生物数据帮助识别和验证新的药物靶点，利用虚拟筛选模拟化合物与靶点的相互作用，快速筛选潜在药物分子，并优化药物的物理化学性质和药代动力学特性。在临床前研究阶段，AI 可以通过分析分子结构和生物特性预测潜在毒性，建立药物在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄模型，从而提高药物研发的成功率。

AI 在药代动力学（PK）和药效动力学（PD）研究中发挥着重要作用，弥补了传统方法的不足。传统 PK 和 PD 研究方法耗时且昂贵，并且存在伦理问题、样本量限制和个体差异等挑战，可能无法准确预测药物的效力和安全性。AI 利用强大的计算能力和机器学习算法，可以更快、更经济且更准确地预测药物的 PK 和 PD，减少动物研究的数量，提高临床试验效率。AI 通过加速复杂计算，避免遗漏数据，提供更准确且成本效益高的结果，并能够将复杂数据转换为易于理解的图表，有助于识别问题的根本原因。此外，AI 还能计算不同条件下的影响，如酶、疾病状况、剂量差异和患者数据，从而减少临床试验中所需的动物数量。

AI 制药流程以及关键技术展示

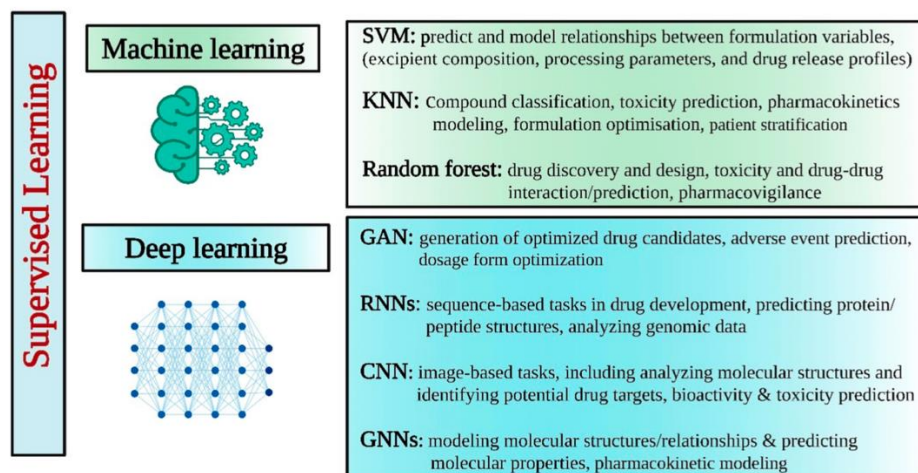


Source: Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design, Unleashing the power of generative AI in drug discovery, AI's role in pharmaceuticals_Assisting drug design from protein interactions to drug development, HTI

3.1.1 AI 制药中的监督学习 (Supervised AI Learning)

监督学习和无监督学习在AI制药中都具有重要性。监督学习依赖于标注数据集，通过训练模型来预测已知输入与输出之间的关系。这种方法在药物发现、药物设计、毒性预测、药物靶点识别以及疾病诊断和预后等任务中尤为重要。它能够通过分类和回归任务帮助科学家精确地识别和优化药物候选物，提升药物研发的效率和成功率。而无监督学习则使用未标注的数据集进行训练，旨在发现数据中的隐藏模式和结构。通过聚类、降维和异常检测等任务，无监督学习可以在基因表达数据分析、化学相似性分析和市场细分等领域发挥作用。它有助于揭示新的生物学机制、优化药物配方和识别潜在的市场机会。这两种学习方法使得AI能够在制药过程中从数据中提取有用信息，加速药物开发进程，降低研发成本，并最终改善患者治疗效果。

AI 制药中的监督学习



Source: Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design, HTI

监督学习是一种机器学习方法，其中算法在标注数据集上进行训练，这些数据集包含已知的输入和输出信息。通过分析标注数据中的模式和关系，算法学习将输入数据映射到正确的输出。监督学习常用于图像识别、自然语言处理和预测建模等应用。其任务驱动策略包括为实现预期结果设定具体目标，并利用标注数据进行算法训练，用于数据分类或结果预测。主要的监督学习任务包括分类（预测标签）和回归（预测数量）。

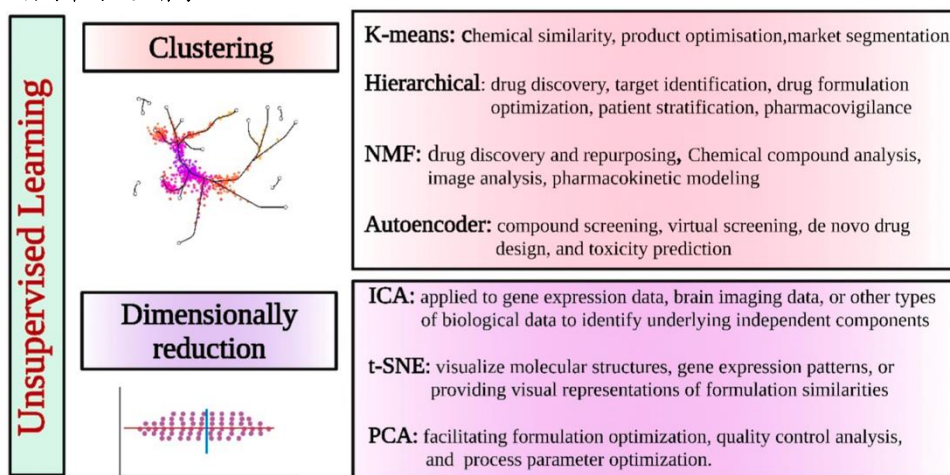
机器学习模型如 SVM 可以预测和建模配方变量之间的关系，包括制药工艺参数和药物释放特性。KNN 用于化合物分类、毒性预测、药代动力学建模、配方优化和患者分层。随机森林应用于药物发现和设计、毒性预测、药物间相互作用预测、以及药物警戒。深度学习方面，GAN 用于优化药物候选物的生成、预测不良事件和剂型设计。RNN 处理药物开发中的序列任务，如预测蛋白质和肽结构、分析基因组数据。CNN 用于图像任务，如分析分子结构、识别潜在药物靶点、预测生物活性和毒性。GNN 则建模分子结构和关系、预测分子属性、药代动力学。

3.1.2 AI 制药中的无监督学习 (Unsupervised AI Learning)

无监督学习是一种机器学习方法，其中算法不依赖于标注数据，而是自行识别数据中的模式和关系。这种方法常用于探索性数据分析，可以帮助发现数据集中的隐藏结构。无监督学习的目的是从未标注数据中提取模式、结构或见解，通常称为“数据驱动方法”。常见的无监督学习任务包括聚类、降维、可视化、关联规则发现和异常检测。常用的无监督学习技术包括聚类算法（如层次聚类、K-means、K-medoids 等）、关联学习算法和特征选择与提取技术（如 Pearson 相关性、主成分分析等）。

无监督学习在制药应用中具有重要价值，特别是在探索性分析、模式识别和数据可视化方面。聚类算法（Clustering）根据数据点的相似性进行分组，可以应用于基因表达谱、化学结构或患者数据，揭示具有相似特征的子群体，帮助识别靶点、进行患者分层和识别不同类别的化合物或疾病。降维技术如主成分分析（PCA）和 t-SNE 用于减少高维数据集的复杂性，同时保留有意义的信息，帮助可视化和探索复杂数据集，识别关键变量或特征，并支持决策过程。异常检测算法识别显著偏离预期模式的稀有或异常数据点，适用于检测不良事件、识别潜在的安全问题和发现数据质量问题。关联规则挖掘技术，如 Apriori 算法，能够在发现数据项之间的有趣关系，在制药领域可以应用于药物相互作用、不良事件数据的处理中。另外，Apriori 还能提供药物相互作用的见解、识别用药模式或支持药物警戒活动。

AI 制药中的无监督学习



Source: Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design, HTI

无监督学习包括聚类和降维技术。聚类方法如 K-means 用于化学相似性、产品优化和市场细分，层次聚类用于药物发现、靶点识别、药物配方优化、患者分层和药物警戒，NMF 用于药物发现和重新定位、化学复合物分析、图像分析和药代动力学建模，自动编码器用于化合物筛选、虚拟筛选、新药设计和毒性预测。降维技术如 ICA 应用于基因表达数据、脑成像数据或其他生物数据类型，识别潜在独立成分。t-SNE 用于可视化分子结构、基因表达模式，提供配方相似性的视觉表示。PCA 用于促进配方优化、质量控制分析和工艺参数优化。这些 AI 模型和工具展示了它们在药物发现、药物设计、配方优化、患者分层和药物警戒等各个方面的应用和作用。

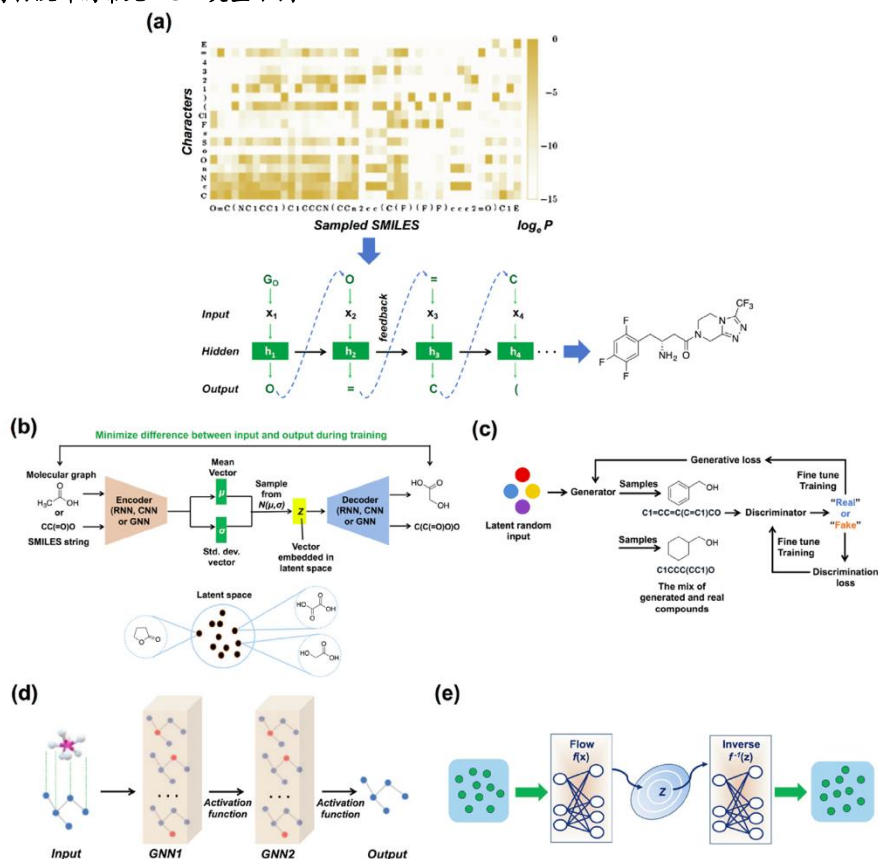
3.2 AI 赋能药物发现（Drug Discovery）

深度生成模型（Deep Generative Models, DGMs）是利用深度学习技术生成新数据的模型，特别在药物发现领域中有显著应用。DGMs 通过学习大量的分子结构数据，能够生成具有特定物理、化学和生物活性特性的分子结构。常见的 DGMs 包括变分自编码器（VAE）、生成对抗网络（GAN）、循环神经网络（RNN）和图神经网络（GNN）等。

药物发现与生成建模的融合进入了自动从头生成分子的领域。这种创新方法完全基于数据驱动，独立于预定义规则。通过吸收大量分子结构数据，模型有效地“学习”了结构描述的概率分布，从而掌握了化合物设计中药物化学的复杂规则。DGMs 具有理论上的能力，可以探索整个类药空间，生成具有所需物理、化学或生物活性属性的新结构。例如，DGMs 能够在 21 天内发现与纤维化相关的激酶靶标抑制剂。

DGM 可以加速早期药物发现。DGMs 通过筛选大量生物数据集来加速早期药物发现，识别与疾病相关的靶标。变分自编码器（VAEs）和生成对抗网络（GANs）是能够生成具有所需属性的分子结构的 DGMs 实例。AI 驱动的技术迭代能够优化这些结构以提高药效，减少毒性并改善药代动力学（ADMET）属性。

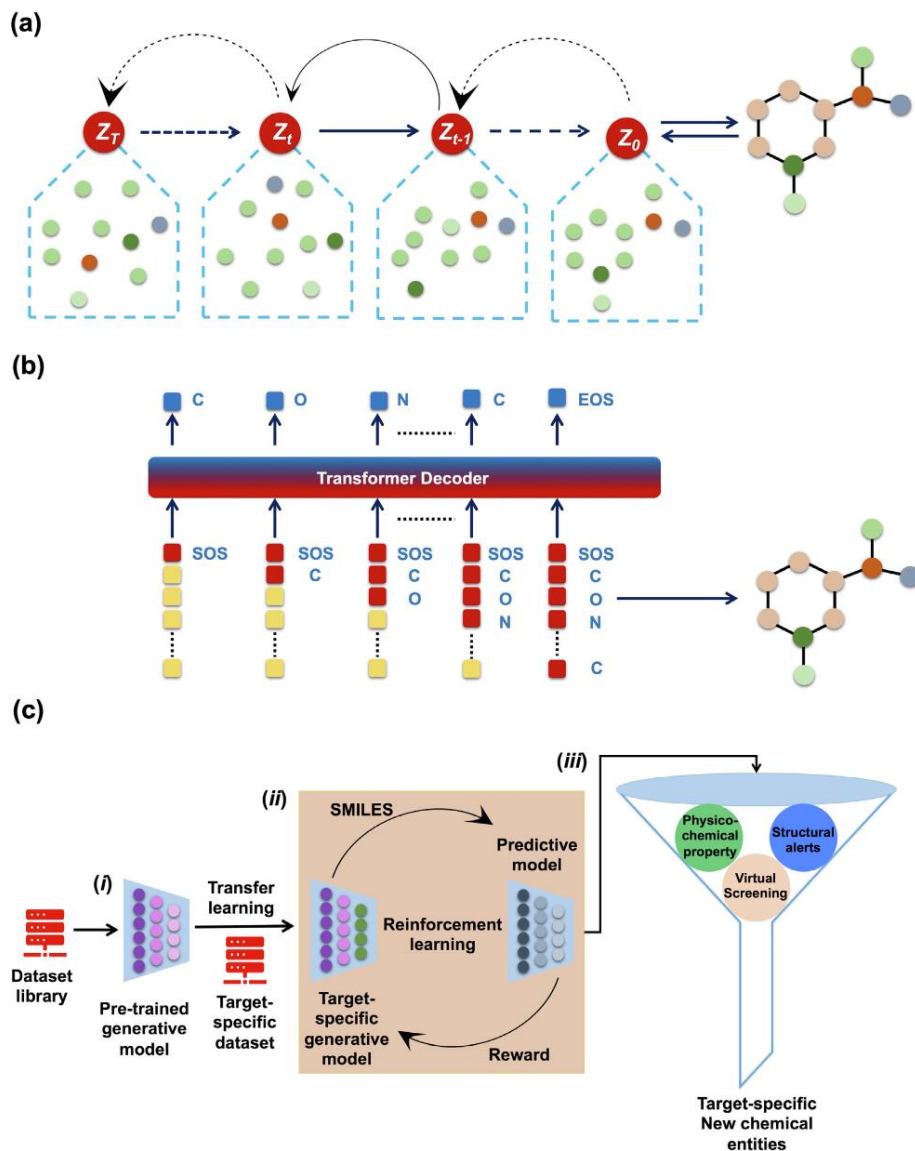
用于药物设计的常见 DGM 类型示例



Source: Unleashing the power of generative AI in drug discovery, HTI

- (1) **Recurrent Neural Network (RNN):** 循环神经网络 (RNN) 在生成分子结构中的应用。RNNs 擅长处理序列数据，能够逐步输入序列数据，每个输入影响后续输出。其变种长短期记忆网络 (LSTM) 和门控循环单元 (GRU) 通过引入门机制，能保持重要的输入信息，适用于生成小分子化合物。
- (2) **Variational Autoencoder (VAE):** 变分自编码器 (VAE) 在分子生成中的应用。VAE 通过将输入数据转换为潜在向量空间中的概率分布来实现正则化，从而解决了传统自编码器的过拟合和不连续性问题。VAE 通过重建损失确保生成的分子与原始输入相似，同时通过正则化 (Regularization) 促使结构相似的分子聚集在同一空间中。
- (3) **Generative Adversarial Network (GAN):** 生成对抗网络 (GAN) 在分子生成中的应用。GAN 通过生成网络和判别网络的对抗训练，能够生成新的分子结构。生成网络负责生成分子结构，而判别网络负责评估这些结构的真实性。
- (4) **Graph Neural Network (GNN):** 图神经网络 (GNN) 在分子生成中的应用。GNN 通过建模分子图的节点信息，能够处理更复杂的分子结构。GNN 在节点嵌入和拓扑结构建模方面表现优异。
- (5) **Normalizing Flow:** 正则化流 (Normalizing Flow) 模型在分子生成中的应用。该模型通过可逆变换和可微分函数序列，将复杂数据的密度转换为更易处理的形式，能够有效进行分类问题的处理。与 GANs 和 VAEs 相比，正则化流模型具有更稳定的训练过程和优越的收敛性。

深度生成模型 (DGMs) 方法图解



Source: Unleashing the power of generative AI in drug discovery, HTI

扩散模型 (Diffusion-based model): 通过引入噪声将数据与高斯分布对齐。图中显示了在前向过程中 (曲线箭头), 噪声被引入数据, 逐步将数据转化为高斯分布。在反向过程中 (直线箭头), 模型从噪声分布中生成样本, 逐步去噪以生成与数据相似的样本。该模型用于生成与复杂数据分布相匹配的分子结构。

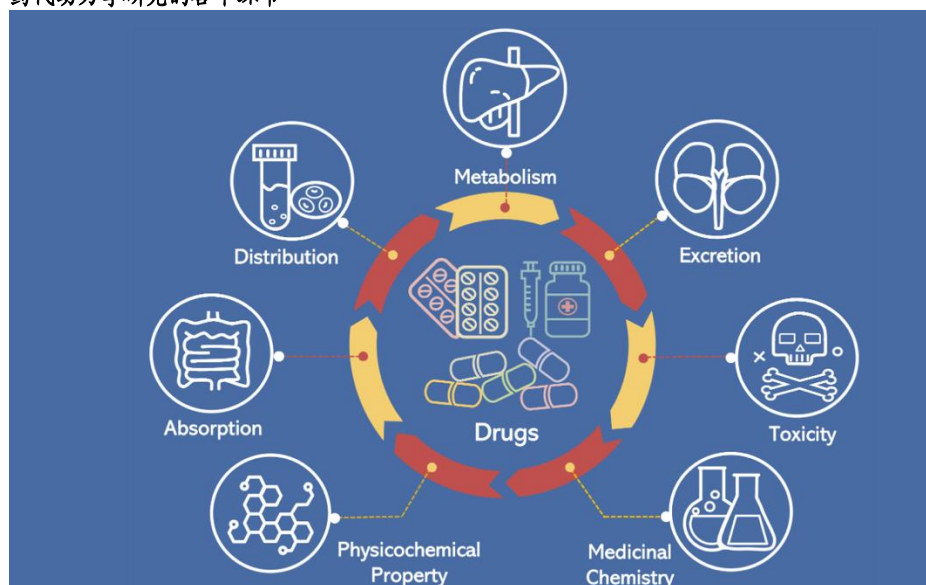
基于 Transformer 的模型: 以起始符号 (SOS) 作为输入, 解码器生成后续的令牌 (token), 直到生成句子结束符号 (EOS)。这一过程生成了一个分子。Transformer 模型通过自注意力机制捕捉长距离依赖和上下文信息, 被广泛应用于高质量分子序列生成。

分子设计 workflow (de novo molecular design workflow): 工作流结合了迁移学习 (TL) 来解决数据稀缺问题, 步骤包括: 预训练 DGM 的实现; 结合强化学习 (RL) 进行特性优化的迁移学习; 以及应用筛选器进行分子选择。这种方法用于生成特定受体的小分子, 通过预训练模型和迁移学习技术提升分子设计的效果。

3.2.1 药代动力学研究

制药过程中的药代动力学研究大致可以分为六步。根据“生物利用率预测”来决定药物进入体内循环的比例，之后通过 ADME 预测药物在人体中吸收、分布、代谢、排泄、毒性的特性。另外，AI 深度学习模型提高了预测性和准确性，多任务学习和迁移学习方法效果最佳。分布特性描述药物在体内的扩散情况，受分子结构和组织类型影响，多任务深度学习模型在预测分布时表现出色。药物代谢主要在肝脏中通过细胞色素 P450 系统进行，结合深度学习和图注意力网络技术能够提高药物代谢预测的准确率。

药代动力学研究的各个环节



Source: ADMETlab 2.0, HTI

（1）生物利用率预测（Bioavailability predictions）

生物利用度是指药物进入体循环的比例，通常通过分析口服或静脉注射后的血浆水平或血清浓度-时间曲线来评估。传统上使用定量构效关系（QSPR）和基于生理学的药代动力学（PBPK）模型进行预测。深度学习（DL）方法提供了更高的预测精度，特别是图神经网络（GNN）模型，被证明能够捕捉复杂的分子间关系并提高生物利用度预测的准确性。

（2）药物吸收、分布、代谢和排泄 ADME 预测（ADME predictions）

AI 深度学习模型提高了对 ADME 的预测性。吸收、分布、代谢和排泄（ADME）是决定药物有效性和安全性的关键特性。深度学习模型显著提高了这些特性的预测精度，并能够同时预测多个 ADMET（包括毒性）特性。

（3）药物吸收测试（Absorption）

垂类大模型经过训练后能够有效预测对人体对药物吸收的情况。吸收特性包括半衰期（ $T_{1/2}$ ）、人体口服生物利用度（%F）和 Caco-2 细胞渗透性。根据 Solene Bechelli 等人的研究发现多任务学习和迁移学习结合的方法被证明在预测口服生物利用度方面效果最佳。例如，一个预训练模型先在大规模生物活性数据集上训练，然后在药代动力学数据集上进行微调，从而提高了预测精度。

（4）分析药物在体内的扩散情况（Distribution）

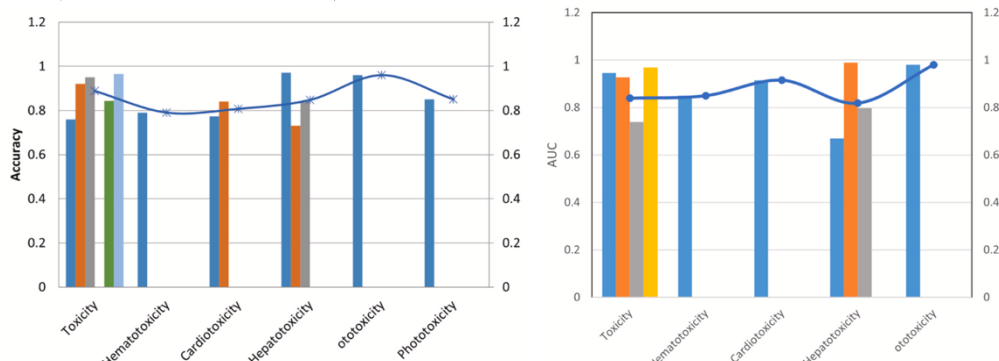
分布特性描述了药物在体内的扩散情况，取决于分子结构和组织类型，例如一些组织（如脑组织）包含膜屏障，减少药物的分布。根据 Solene Bechelli 的研究，多任务深度学习模型在预测分布特性时表现出色，准确率超过 60%。

（5）人体新陈代谢分析（Metabolism）

深度学习和图注意力网络技术结合，提高药物代谢预测准确率。药物代谢主要在肝脏中通过细胞色素 P450 系统进行，还涉及肝外代谢途径。深度学习和图注意力网络 GAN（Graph Attention Network）模型被用于预测药物的代谢途径和代谢产物，提高了预测的准确性。

（6）药物毒性测试（Toxicity）

不同毒性预测模型的敏感性、特异性和 AUC 值



Source: AI's role in pharmaceuticals: Assisting drug design from protein interactions to drug development, HTI

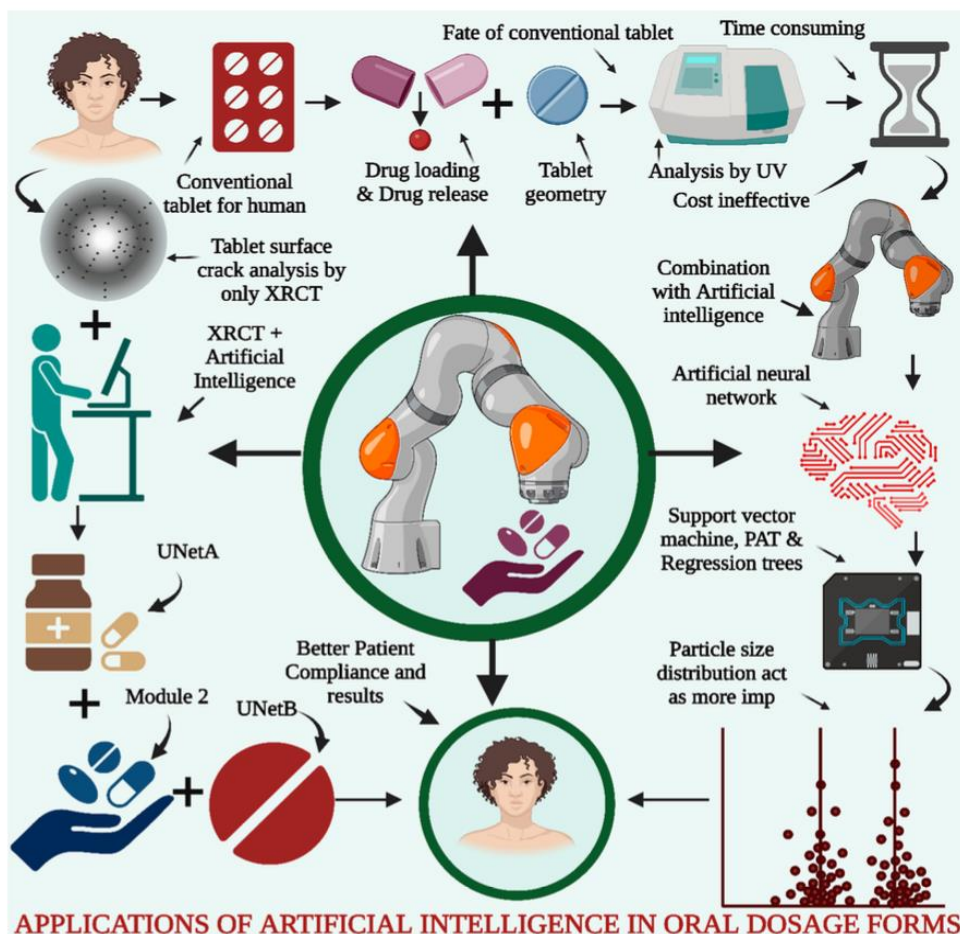
毒性预测涵盖药物对身体的各种不良影响，包括肝毒性、细胞毒性、血毒性和心脏毒性。深度学习模型用于筛选药物候选者的毒性，并在多个毒性类型的预测中表现出色。例如，DeepHIT 模型被用于分类药物是否为 hERG 通道阻滞剂，准确率较高 Solene Bechelli 等人的实验针对不同毒性类型（如肝毒性、心脏毒性、细胞毒性等）的深度学习模型进行研究。通过比较这些指标，可以看到一些毒性类型（如肝毒性）的预测难度较大，表现出较低的 AUC 值，而其他类型的毒性预测则有较高的准确性和 AUC 值。

3.2.2 AI 通过模型预测，研究药物释放效率

AI 在预测药物释放中预测对于稳定的质量控制具有潜力。药物释放研究通常通过体内和体外方法进行，是产品开发中定期评估或测试的基础技术。影响药物释放的一些常见因素包括片剂硬度设置的压力、片剂的几何特性和药物装载特性。

在药物检测中，传统方法耗时和成本过高。例如在口服固体剂型中的应用，传统的片剂分析方法通过使用紫外分光光度法等过程质量控制测试来筛选许多因素，如药物释放、药物装载和片剂几何形状和硬度。这些方法往往耗时且成本高。为了应对这些问题，将传统技术与 AI 相结合，使用人工神经网络（ANN）、支持向量机（SVM）、过程分析技术（PAT）和回归树。数据分析和药物释放预测表明，粒径分布是影响药物释放的重要因素。AI 结合 X 射线计算机断层扫描（XRCT）进行缺陷片剂表面裂纹分析，其中包含三个模块，用于区分特征，有效应用于医疗保健领域。

通过模型预测药物粒度分布以提升药物释放测试效率



Source: Unleashing the power of generative AI in drug discovery, HTI

AI 能够预测药物配方，减少批次化运行。 药物释放结果必须符合配方师的要求，并需要反复测试和多批次制备以优化药物释放效果，这使得任务繁琐且耗时。AI 的引入使得药物配方的预测成为可能，从而减少了优化批次所需的运行次数，降低了试验批次和生产过程中的工作量和成本。另外，AI 可以帮助预测药物释放曲线和溶出曲线，并探索崩解时限，以有效选择最佳批次进行进一步的规模加工。一些研究人员已经实施了 AI 算法，通过人工神经网络（ANNs）预测亲水性基质类型的缓释片剂的溶出曲线。在数据分析和溶出曲线预测中，也使用了支持向量机（SVM）和回归分析。在药物释放建模研究中，过程分析技术（PAT）和关键材料属性被用来获取数据。粒度分布被发现是模型预测中最关键的变量。最后，ANN 被用于识别最准确的模型，作为评估指标的一部分。

3.3 AI 如何赋能药物发展（Drug Development）

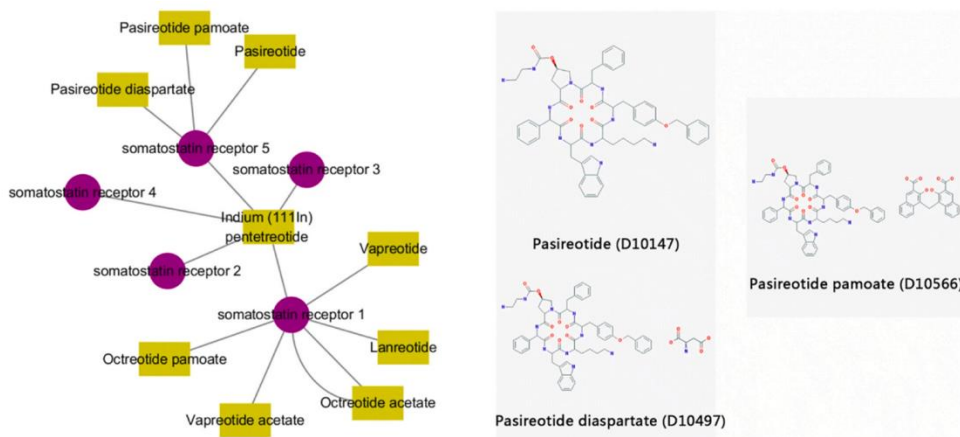
在药物研发中，AI 在模拟药物分子或配体的相互作用以及调整药物分子结构方面发挥重要作用。AI 能够提高药物-靶点相互作用（DTI）的研究效率，利用分子对接和虚拟筛选技术如 AUTODOCK VINA，以及深度学习模型如 OnionNet-SFCT 来预测配体与靶蛋白的结合能量和几何形状，结合分子动力学模拟以提高预测准确性。另外，AI 能够通过深度学习生成模型来调整药物晶体结构，以提高溶解度和生物利用度。生成模型如变分自编码器和生成对抗网络，通过学习已知分子特征生成新晶体结构，改善药物性能并识别新的治疗候选物。例如，通过 GCN 筛选共晶体，显著提高了 bexarotene 的溶解度和血浆暴露。生成模型还用于设计新的抗病毒抑制剂，展示了良好的靶点选择能力。

3.3.1 AI 模拟药物分子或配体的相互作用

在药物研发中，对候选药物进行计算机模拟评估十分重要。这包括确定针对特定疾病（如帕金森病中的腺苷受体）的靶蛋白，并研究其与候选药物分子或配体的相互作用。分子对接通常用于确定最有前途的药物候选物，它从配体和蛋白质的 3D 结构出发，预测稳定的配体-蛋白质复合物的几何形状和结合自由能。

人工智能提高对药物-靶点相互作用（Drug-target interactions DTI）的研究效率，提高了配体对接预测精度。分子对接和虚拟筛选技术，如 AUTODOCK VINA，通常用于确定最有研究价值的 DTI。深度学习（DL）模型可以补充并有可能替代当前的配体-蛋白质结合筛选策略。结合使用 MD 和分子对接的方法已经在多个研究中展示出其有效性。ML-based SF 模型能够建模非线性结合相互作用，例如 OnionNet-SFCT 方法，它结合了传统 VINA 评分函数和基于随机森林模型的修正，显著提高了对接预测的准确性。

预测的药物-靶点相互作用示意图



Source: AI's role in pharmaceuticals: Assisting drug design from protein interactions to drug development, HTI

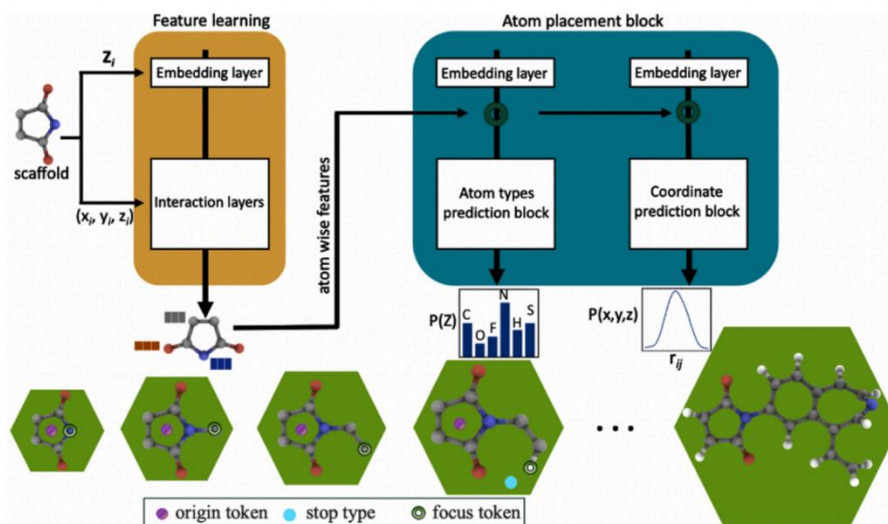
分子对接和虚拟筛选在预测药物-靶点相互作用（DTI）中的应用：它强调了这些方法如何通过 3D 结构来确定候选药物与蛋白质之间的结合能量。其展示了深度学习模型如何通过使用策略来选择合适配体。此外，使用分子动力学模拟来评估药物-蛋白质复合物的稳定性，尽管计算成本高，但可以提供时间依赖的轨迹和自由能计算。图中强调了将 MD 与分子对接结合使用，以提高 DTI 预测的准确性。

3.3.2 AI 调整药物分子的结构以及旧药新用

药物的晶体结构影响其溶解度和生物利用度。深度学习研究使用生成模型预测晶体结构，并通过变分自编码器和深度神经网络捕捉结构和能量特征，从而生成新晶体结构。这些模型还考虑分子柔性，通过主动学习提高预测准确性。此外，共晶体的制备可以提高药物的溶解度，例如 bexarotene（BEX）的共晶体溶解度显著提高。生成模型还用于设计新的治疗候选物，成功识别出有效的抗病毒抑制剂。

在某些情况下，制备由低溶解度药物和另一分子组成的共晶体可以改善其溶解度。例如，FDA 批准的用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的药物 bexarotene（BEX）通过 GCN（Graph convolutional networks）深度学习模型筛选共晶体，最终制备了 BEX-吡嗪和 BEX-2,5-二甲基吡嗪共晶体，这些共晶体的溶解度和血浆暴露分别比商业化的 BEX 粉末提高了 1.7 倍和 1.8 倍。最后，生成模型还可以生成新的治疗候选物的坐标，已识别出针对病毒蛋白的共价和非共价抗病毒抑制剂，这些生成的结构在针对靶点选择方面表现出良好的相互作用。

生成新结构的生成模型工作流程



Source: Unleashing the power of generative AI in drug discovery, HTI

GCN 模型通过生成新的分子结构来设计新的药物化合物。具体来说，上图中描述的工作流程从功能基团开始，通过生成模型生成新的分子结构，这些结构具有潜在的药物活性。生成模型使用变分自编码器（VAE）和生成对抗网络（GAN）等技术，通过学习已知分子的特征来生成新的分子结构。这些生成的新结构可以进一步用于药物开发过程中的虚拟筛选和优化，以找到具有潜在用途的新化合物。

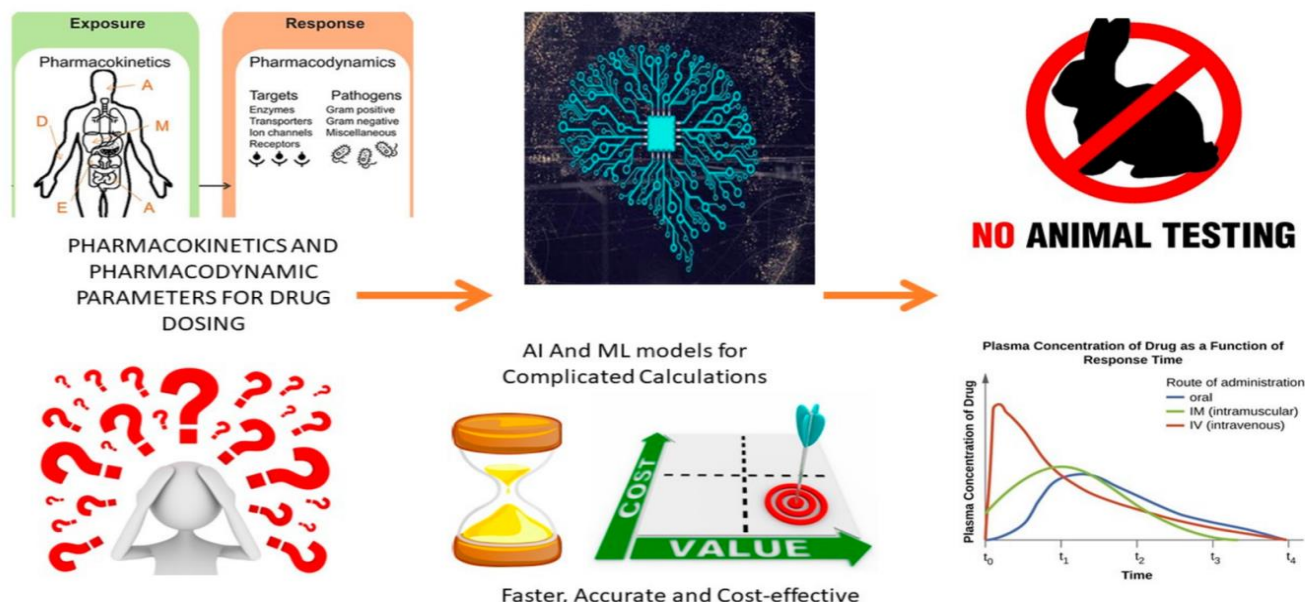
通过对药物分子结构数据以及可治疗病症的进一步了解，旧药新用将成为可能并短期内迅速进入临床阶段。人工智能技术可以分析大规模生物学数据和门诊数据，以确定可能对不同疾病具有治疗潜力的现有药物。通过将已批准的药物重新用于新的适应症，人工智能将通过旧药新用的方式加速药物发现过程，同时降低研发成本。

3.4 AI 赋能临床实验（Clinical Trial）

传统临床试验可能存在个体差异，AI 模型计算高效弥补了这一缺陷。药物开发是一个复杂的过程，包括药物发现、前临床研究、临床试验和监管审批。药代动力学(PK)和(药效动力学)PD 是药物开发中的关键方面，它们决定了药物在体内的最佳剂量、给药途径和安全性。传统的 PK 和 PD 研究方法耗时且昂贵，并且可能无法提供药物效力和安全性的准确预测。传统上，PK 和 PD 研究通过动物研究和人体临床试验进行，但 these 方法存在伦理问题、样本量限制和个体差异等关键挑战。此外，这些研究可能无法始终准确预测人体的药物 PK 和 PD。为了解决这些限制，已经开发了计算模型和 AI 方法，以更快、更经济和更准确地预测药物的 PK 和 PD。

AI 在 PK、PD 和药物发现领域显示出巨大的潜力。借助强大的计算能力和机器学习算法，AI 已经成为预测和优化药物 PK 和 PD 的宝贵工具。尽管大数据和可靠数据集的挑战不容忽视，AI 可以为 PKPD 研究和其疗法的影响开辟新途径。

人工智能在 PKPD 研究中的作用



Source: Unleashing the power of generative AI in drug discovery, HTI

AI 在 PKPD 研究中能够通过计算而减少动物研究的数量，提高临床实验效率。药代动力学研究包括吸收（A）、分布（D）、代谢（M）和排泄（E）研究，而药效动力学研究则包括药物对靶点的作用。理解药物分子及其分布的影响需要大量计算，任何小的计算错误或遗漏的数据集可能导致严重错误。AI 能够加速复杂计算，避免遗漏数据，并提供更准确、快速且成本效益高的结果。它可以将复杂数据转换为易于理解和展示的图表，有助于识别问题的根本原因。此外，AI 还可以通过计算不同条件下（如酶、疾病状况、剂量差异、患者数据等）的影响，减少动物研究的数量，从而减少临床试验中所需的动物数量。

3.5 AI1.0 与 AI2.0 技术对比

在 AI 驱动的药物开发领域，AI 1.0 和 AI 2.0 可以分别对应不同的技术和应用：AI 1.0 主要指传统的 AI 技术，这些技术通常侧重于数据的分析、分类和预测，但不具备生成新内容的能力。这些技术包括：1) 机器学习（Machine Learning）：使用传统的监督学习和无监督学习算法，如决策树、随机森林、支持向量机（SVM）、K-means 聚类等。2) 数据挖掘（Data Mining）：从大量生物医学数据中发现有价值的模式和关联。3) 定量结构-活性关系（QSAR）建模：预测化合物的生物活性。4) 分子对接（Molecular Docking）：模拟药物分子与靶标蛋白质的相互作用。5) 统计方法和生物信息学工具：用于分析基因组和蛋白质组数据。

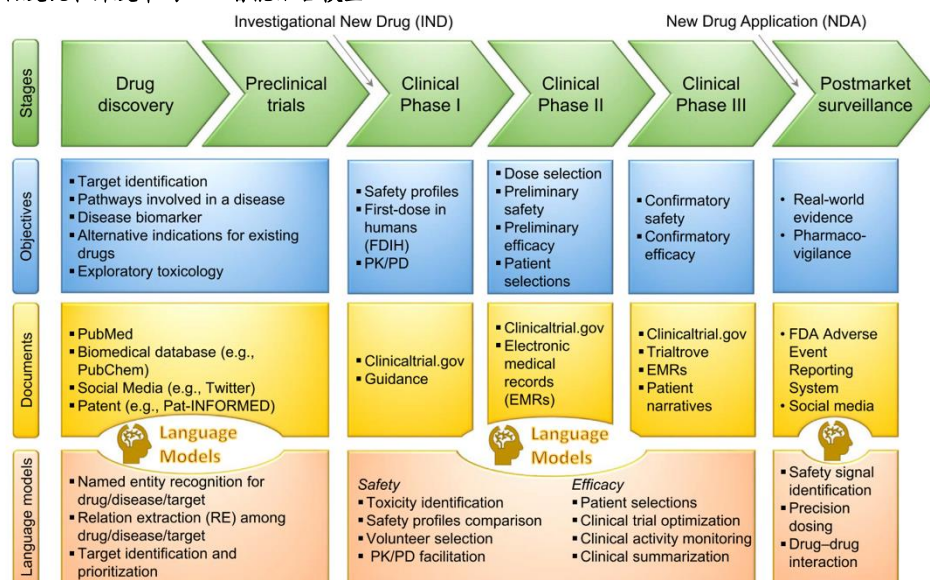
AI 2.0 代表生成式人工智能技术，这些技术不仅能够分析和预测，还能够生成新颖的化合物和药物设计方案。以下是一些在 AI 2.0 时代用于药物开发的技术：1) 生成对抗网络（GANs）：用于生成新型分子结构，可以设计具有特定性质的新药物分子。2) 变分自编码器（VAEs）：生成新型化合物，并优化其化学和生物特性。3) 深度学习（Deep Learning）：特别是用于生成化学结构和分子图的图神经网络（GNNs）。4) 强化学习（Reinforcement Learning）：用于优化药物分子的设计过程，找到具有最佳活性和最低毒性的化合物。通过结合这些 AI 2.0 技术，药物开发过程可以变得更加高效和精准，大大缩短研发周期并提高成功率。

3.5.1 AI1.0 制药技术以及应用场景

AI 驱动的语言模型（LMs）在药物发现和开发过程初步展现了潜力。首先，这些模型能够加速靶点识别过程，通过从科学文献和专利中提取与化学物质、基因、靶点和疾病相关的信息来发现新的治疗靶点。其次，在临床试验阶段，语言模型可以优化患者选择和招募，通过利用电子健康记录（EHRs）数据，提高患者筛选和匹配的效率，从而改善临床试验设计和执行。

AI 驱动的语言模型还可以帮助标准化和分析监管文件，提高监管决策的效率。例如通过检测药物不良反应（ADR）并从社交媒体数据中提取相关信息来增强药物警戒。最后，在上市后监测阶段，语言模型通过对大量文献和报告的分析，更有效地监测药物的安全性和有效性。

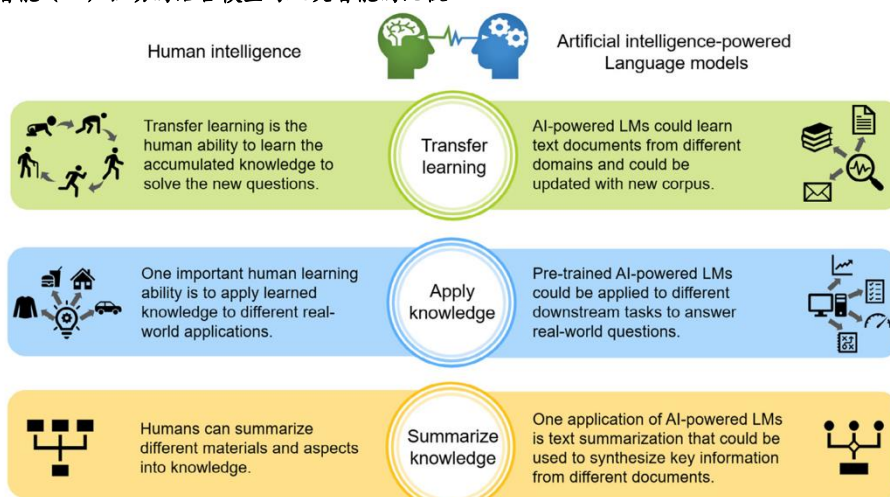
药物发现和开发中的人工智能语言模型



Source: AI-based language models powering drug discovery and development, HTI

AI 语言模型提高了制药过程的效率。上图展示了 AI 驱动的语言模型在药物发现和开发中的各个阶段的应用机会，从靶点识别到上市后监测。图中详细描述了每个阶段的目标、关键任务以及相关的文本文件和数据类型，并总结了 AI 驱动的语言模型在这些阶段中的具体应用机会和潜在好处。通过改进信息提取、文本分类、文本摘要和情感分析等能力，AI 驱动的语言模型显著加速和优化了药物发现和开发过程，提高了效率，降低了成本，并增加了成功率。

人工智能（AI）驱动的语言模型与人类智能的比较



Source: AI-based language models powering drug discovery and development, HTI

AI 驱动的语言模型优化了药物发现和开发过程。上图展示了 AI 驱动的语言模型如何通过模仿人类智能的某些特点，显著增强了处理和生成文本的能力，特别是在药物发现和开发的背景下，这些模型可以通过改进信息提取、文本分类、文本摘要和情感分析等方式，显著加速和优化药物开发过程。

知识转移：AI 驱动的语言模型能够进行迁移学习。这意味着通过预训练模型存储获得的知识，用户可以通过增量信息或特定领域的知识进行进一步训练。例如，BioBERT 是通过训练原始 BERT 模型与 PubMed 中的生物医学文献而得到的预训练语言表示模型，它在大多数生物医学文本挖掘任务中表现优于原始 BERT 模型。

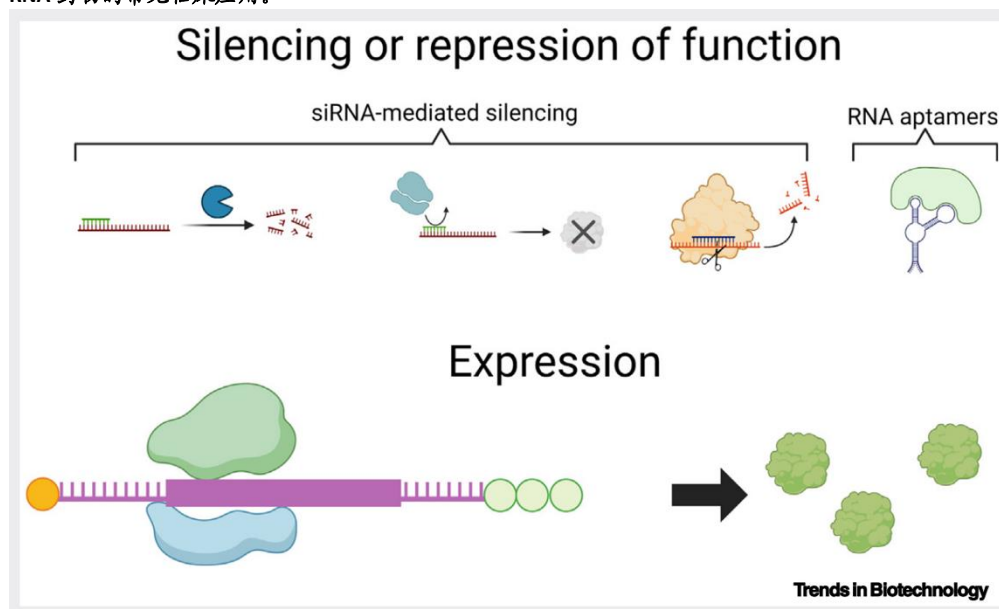
知识应用：这些模型可以根据下游任务进行微调。就像人类能够应用正确的知识解决相关问题一样，预训练语言模型也可以通过增加一个输出层进行微调，从而在各种 NLP 任务中创建最先进的模型。例如，预训练的 BERT 模型仅通过一个微调层就能在 11 个最先进的 NLP 任务中表现优于其他模型。

知识总结：AI 驱动的语言模型能够总结不同文档中嵌入的知识。它们可以生成流畅、连贯的多句段落，甚至生成整篇维基百科文章。这类似于人类学习的能力，即准确总结文档中的信息并将其转化为有用的知识。然而，长序列摘要模型需要大量计算资源，谷歌的 Reformer 模型通过采用局部敏感哈希技术显著提升了处理长序列的能力。

3.5.2 AI2.0 制药技术以及应用场景

AI 通过模型训练预测候选 RNA 序列，加快制药速度。RNA 作为药物开发的平台具有多种细胞功能，例如抑制或表达基因、结合特定靶标以及催化化学反应。RNA 的多功能性使其成为合成生物学的理想支架。合成生物学是一门应用工程原理来开发新功能或增强现有功能的学科。通过将生物元件以非天然的方式组合，可以增强分子的特性。例如，合成引入额外的部分到 mRNA 序列中，以促进自我扩增或环化。此外，进化原理也被用来探索蛋白质序列库的适应性。然而，转化效率和筛选技术的限制极大地限制了对蛋白质库的探索。AI 通过在序列和其相关功能上训练模型，可以克服这些限制，从而预测出有前途的候选序列，避免了耗时的库生成过程。

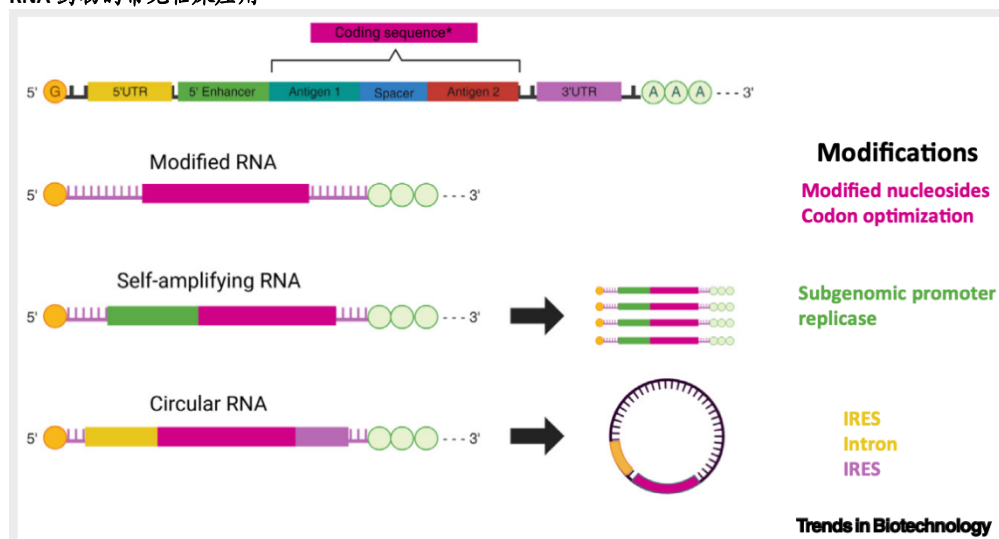
RNA 药物的常见临床应用。



Source: Transforming drug development with synthetic biology and AI, HTI

RNA 在药物开发中的多功能性及其在合成生物学中的应用前景。 上图展示了 RNA 药物在临床上的常见应用。RNA 药物的常见功能包括通过 RNA 干扰 (RNAi) 抑制表达, 通过适配体结合阻断靶标活动, 或者通过 mRNA 表达蛋白质。RNAi 通过使用短互补 RNA 序列与目标 RNA 结合, 促进通过 RNases 或 RNA 诱导静默复合物的降解。适配体通过结合靶标来阻断其活动, 而 mRNA 则通过翻译过程来表达所需的蛋白质。图中的示意图分别展示了这些过程的机制, 包括 siRNA 介导的静默、RNA 适配体结合和 mRNA 的表达。

RNA 药物的常见临床应用

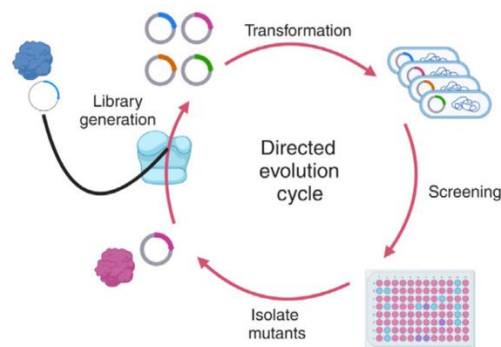


Source: Transforming drug development with synthetic biology and AI, HTI

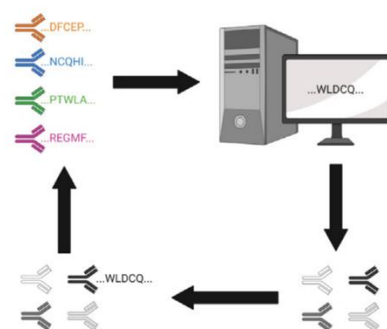
人类可以通过合成生物学对 mRNA 构建体可以进行的显著修饰。 图中展示了 mRNA 序列的不同区域, 每个区域都可以通过功能性序列进行修饰, 以改善 mRNA 的特性。具体来说, 图中展示了修饰 RNA、自我扩增 RNA 和环状 RNA 的各种修饰及其位置, 修饰核苷酸以提高 mRNA 的稳定性。通过加入亚基因组启动子和复制酶, 以促进自我扩增 RNA 的扩增能力。内部核糖体进入位点 (IRES) 和内含子的加入, 实现 mRNA 的环化, 提高其稳定性。图中展示了不同修饰的具体位置和用途, 强调了合成生物学在增强 mRNA 特性方面的应用。

传统定向进化与机器学习（ML）定向进化的比较

Conventional directed evolution



ML-guided directed evolution



Source: Transforming drug development with synthetic biology and AI, HTI

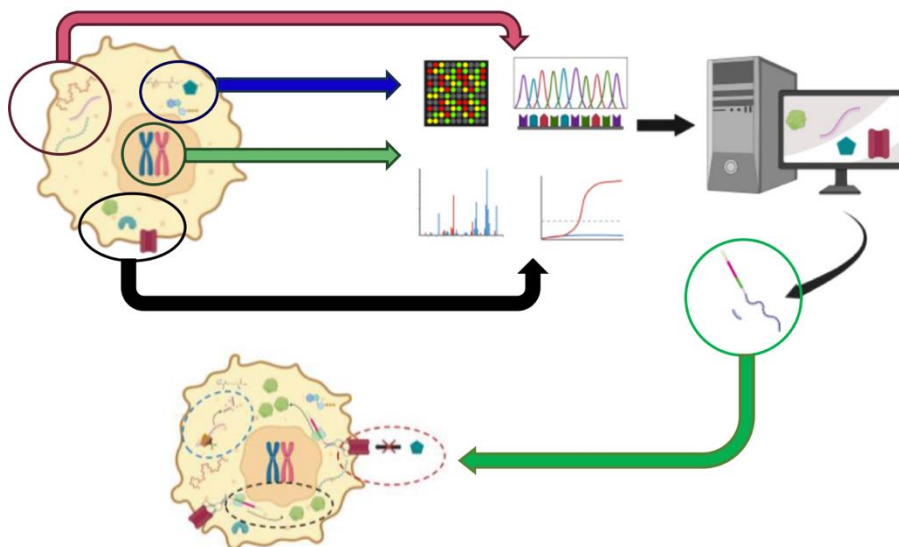
Trends in Biotechnology

传统定向进化与机器学习（ML）效率较低，机器引导学习能提高效率。传统定向进化通常通过使用模板序列生成变异体库，这些变异体通常被转化到细胞中进行筛选，以找到具有期望特性的变异体。具有期望特性的变异体随后会被进一步使用进行多轮筛选和优化。这一过程虽然有效，但存在时间长、效率低的问题。相比之下，机器学习引导的定向进化方法使用在现有数据上训练的模型来预测具有潜力的少量候选变异体，从而进行进一步筛选。通过这种方法，可以避免大规模生成和筛选变异体的过程，大大提高了效率和准确性。

AI 通过先进的机器学习技术提高蛋白质工程的效率，减少了试错过程。机器学习模型可以被训练在成千上万甚至数百万的蛋白质序列及其功能上，从而能够预测出可能具有所需功能的序列，避免了传统方法中的大量试验筛选工作。

AI 解析这些数据以识别潜在药物靶点并推荐药物构建体，然后将其引入细胞中执行特定功能。通过分析技术（如微阵列、测序、质谱和定量 PCR）从生物系统中收集各种组学数据。这些数据包括转录组学（红色）、代谢组学（蓝色）、基因组学（绿色）、表观基因组学（绿色）和蛋白质组学（黑色）。接下来，AI 评估这些数据集中的趋势，以识别与特定疾病相关的潜在药物靶点，并推荐适合的药物构建。这一步由下图中间的计算机系统完成，展示了 AI 在解析大数据集并提供药物开发建议方面的潜力。然后，这些构建体可以被引入到细胞中，以执行各种功能，包括通过 siRNA 介导的降解（蓝色虚线圆圈）、通过适配体结合的抑制（红色虚线圆圈）以及表达所需的蛋白质（黑色虚线圆圈）。这一过程在图的左下角展示，说明了这些构建体如何在细胞内发挥作用。

AI 支持下实施合成生物学的未来药物开发途径



Source: Transforming drug development with synthetic biology and AI, HTI

AI+合成生物学克服了合成生物学中的一个重大限制，即必须迭代创建、测试和分离构建体。通过对细胞生物学的深入了解，各种生物分子部件的功能，以及不同类别生物分子的优点，可以开发出定制和动态的药物。这样，合成生物学可以利用这些药物将患者体内的细胞编程为仅在需要时激活的药物工厂，用于治疗复杂的疾病。

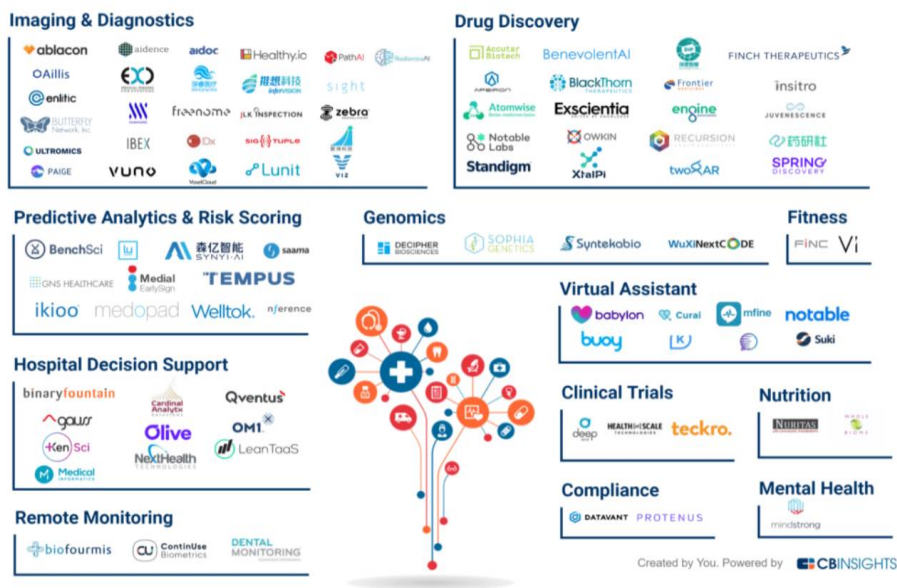
总结来说，AI 在药物发现阶段的应用显著提高了预测准确性和速度。AI 模型通过分析大量的科学文献和临床试验数据，能够更准确地预测药物与靶点的结合情况，并在几个月内交付新的候选药物。报告详细讨论了监督学习和无监督学习在 AI 制药中的重要性。监督学习依赖标注数据，通过训练模型来预测已知输入与输出之间的关系，广泛应用于药物发现、设计、毒性预测等任务。而无监督学习通过分析未标注数据，发现数据中的隐藏模式和结构，应用于基因表达数据分析、化学相似性分析等领域。深度生成模型（DGMs）在药物发现中也有显著应用，通过学习大量的分子结构数据，生成具有特定物理、化学和生物活性特性的分子结构，加速早期药物发现。AI 还通过模拟药物释放、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）研究，提高了药物测试的效率和准确性，减少了动物实验的数量。

4. 全球观察：海外跨国药企的 AI 布局及 AI 制药创业公司的进展

AI 所展现出的能力和潜力已经得到全球主流药企的认可，各大药企纷纷在 AI 制药的赛道布局。海外跨国药企的主要模式分为两类方向，一方面自行组建团队，采购平台、软件和模型工具、算力等工具，结合内部数据自行投入研发，例如辉瑞（Pfizer）与 IBM Watson 合作，通过 Watson for Drug Discovery 平台加速癌症治疗的研究进程。诺华（Novartis）与微软合作，通过 Azure 云服务及其 AI 工具来加速新药研发；阿斯利康（AstraZeneca）与多家 AI 公司如 BenevolentAI、Schrödinger 等合作，通过内部的数据科学和 AI 部门推动数字化转型。另一方面，各大药企投资外部创业公司，例如强生通过其创新孵化器 JLABS 投资了多家 AI 初创公司，罗氏也通过其风险投资部门 Roche Venture Fund 积极投资 AI 领域的初创企业如 PathAI，赛诺菲投资 Owkin，利用机器学习技术进行医学研究和预测分析。武田投资于 Numab Therapeutics，开发多特异性抗体的生物技术，旨在加强其在免疫疗法和癌症治疗领域的研发能力。诺华投资于 Pear Therapeutics，开发数字治疗应用，用于治疗精神疾病。通过内外结合的方式，跨国药企能够充分利用 AI 技术，加速新药发现和开发过程，提高研发效率并降低成本。这种双管齐下的方法，不仅增强了企业自身的创新能力，加速管线布局，也为整个医疗行业带来了更多突破性的治疗方案。

AI 创业公司主要围绕几个方向：创新靶点发现和相应的管线开发（pipeline asset development），平台型工具链的开发并向药企及 CRO 公司提供服务（platform tooling service），开发高效数据收集及验证技术平台（data collection and validation service），开展 CRO 服务及咨询服务等（CRO consulting services）。

90+AI 初创公司医药布局一览



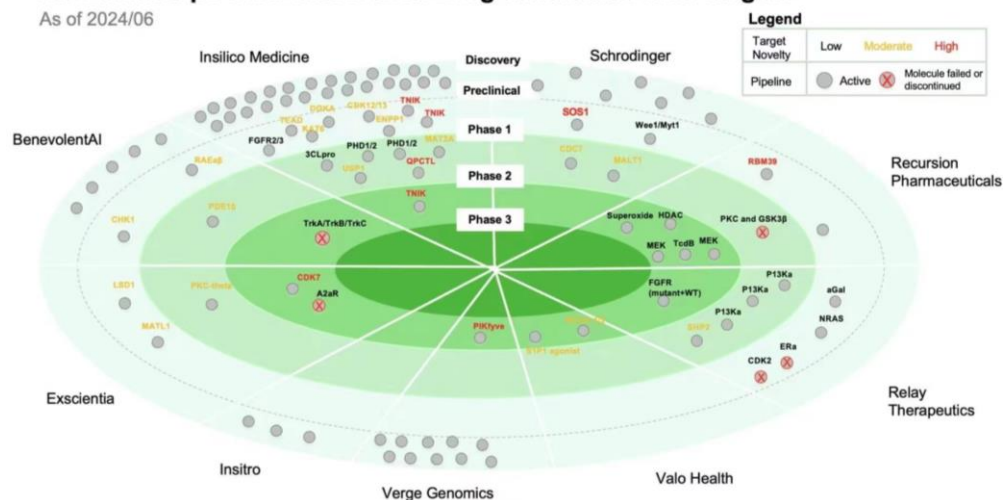
Source: CB Insights, HTI

人工智能技术，尤其是机器学习和深度学习，本质上可以视为一种“猜测机器”（guessing machine）。在制药行业，这一特性尤为重要，因为新药的开发本质上是一个充满不确定性的“猜测游戏”（guessing game）。AI 技术能够在这一过程中发挥重要作用，通过数据驱动的方法显著提高研发效率和成功率。目前，AI 在制药行业主要应用于药物发现的早期阶段，包括靶点识别和候选药物筛选。高质量数据的丰富性直接决定了 AI 预测结果的准确性。例如，在小分子药物研发中，由于相关数据较为充足，AI 技术已成功提高了新药候选的识别效率和精确性。小分子药物领域已见成效，随着技术进步和数据积累，AI 的应用将更加广泛，尤其是在大分子药物和细胞治疗等高复杂性领域。由于大分子和细胞治疗药物开发中的应用通常涉及更复杂的生物机制和数据限制，传统方法在这些领域的效率较低。AI 技术利用处理复杂数据和模式识别方面的优势，将在罕见病和孤儿药研发上发挥重大突破潜力。此外，AI 还可助力于现有药物的复方化改良和副作用优化，进一步扩展其在医药研发中的应用范围。

AI 制药公司在不同研发阶段的项目

The Landscape of AI-discovered Drug Candidates and Targets

As of 2024/06

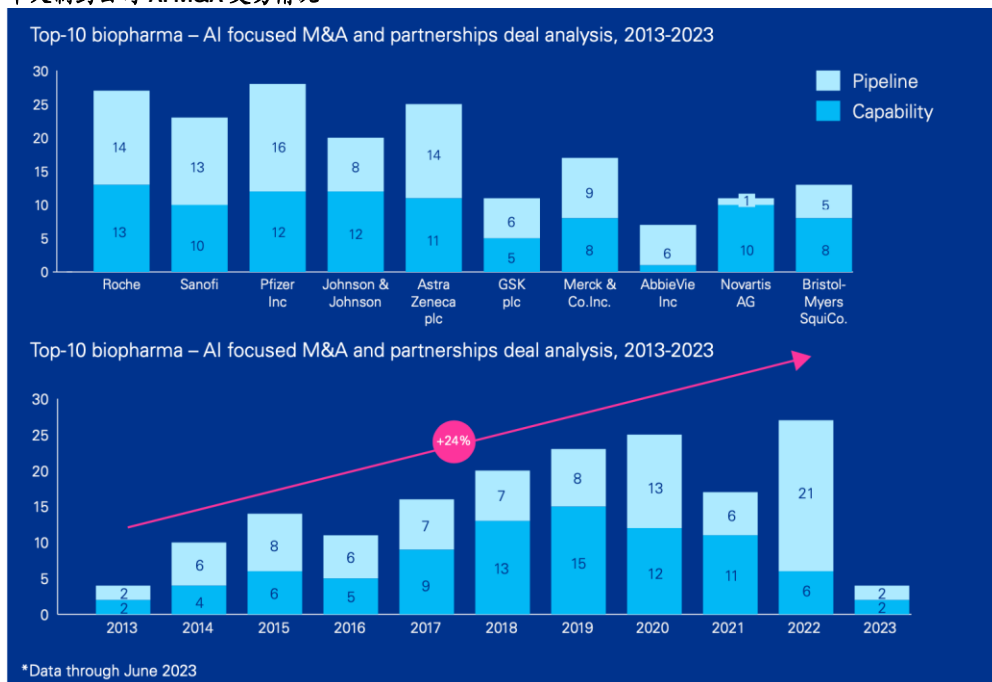


Source: BiopharmaTrend, HTI

AI 制药已经进入到商业化阶段，众多 AI 制药创业公司获得了头部跨国药企的大量投资。全球前十大生物制药公司于 2013-2023 年围绕人工智能的交易占比为 41.5%，辉瑞、罗氏和阿斯利康分别以 28 笔、27 和 25 笔交易处于领先地位。此外，AI 交易从 2013 年到 2022 年，并购交易占比每年复合增长率为 24%。以提高现有能力为重点的交易涉及专注于加强价值链上的活动或流程的投资，管道交易专注于识别和开发管道资产或计划的投资或合作。

在 2017 年至 2021 年期间，投资明显倾向于提高现有能力方面，反映了日益增长的 AI 技术进步以支持研发。2022 年标志着管道的明显激增交易转折年，更多的投资运用于布局管线项目的成功，人工智能在生物制药的领域的作用日益显著。

十大制药公司 AI M&A 交易情况



Source: KPMG, HTI

4.1 赛诺菲“全面投资”人工智能和数据科学

赛诺菲是世界上第五大的制药企业，位于法国，致力于医药产品的研究、开发、生产以及销售；产品主要覆盖心血管疾病、血栓形成、肿瘤学、糖尿病、中枢神经系统、内科疾病和疫苗等领域。赛诺菲在泛欧交易所和纳斯达克上市。目前赛诺菲在免疫领域的管线布局主要有三类，分别是：哮喘和特应性皮炎等系统性疾病通路；类风湿性关节炎等外周炎性疾病以及 1 型糖尿病和癌症的自身免疫挑战。

赛诺菲管线布局

Immunology & Inflammation				Neuro-inflammation	Transplant & Type 1 Diabetes
Atopic dermatitis - amlitelimab - IRAK4 degrader - lunsekimig	HS - amlitelimab - IRAK4 degrader - Anti TNFa/OX40L	Psoriasis - Oral TNFR1si	PN/CSU - Dupixent - rilzabrutinib	Multiple Sclerosis - tolebrutinib - frexalimab - SAR443820 (RIPK1i)	Transplant - Rezurock - riliprubart
Asthma - amlitelimab - lunsekimig - rilzabrutinib	COPD - Dupixent - ltepekimab - lunsekimig	CRSsNP - lunsekimig	IBD - Dupixent - Anti-TL1A - eclitasertib - Oral TNFR1si	ALS - SAR443820 (RIPK1i) CIDP - riliprubart	Type 1 Diabetes - Tzield - frexalimab
RA - Oral TNFR1si	SLE/Sjogren's - frexalimab				

Source: 赛诺菲, HTI

2023 年，赛诺菲宣布全力投入 AI 领域，全力推进数字化转型，并推出 plai - 赛诺菲与人工智能平台公司 Aily Labs 合作开发可提供实时、反应性数据交互的产品。人工智能使赛诺菲研发团队能够扩展和加速突破性的研究过程从数周缩短到数小时，并将免疫学、肿瘤学或神经学等治疗领域的潜在靶标识别提高 20%至 30%。人工智能加速了 mRNA 的研究工作，赛诺菲依靠自身拥有的庞大的脂质纳米颗粒库，使用人工智能创建数字模型来预测颗粒选择，将脂质纳米颗粒预测过程的速度从几个月提高到数天。在临床操作方面，越来越多的数字化应用便于反映受研究疾病影响的病患群体多样性。plai 能预测 80%的低库存位置，使团队能够比以往更快地采取缓解措施来确保供应。

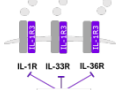
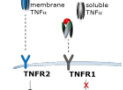
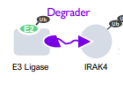
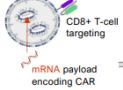
同年，赛诺菲亦与生物计算驱动的生命科学平台百图生科（BioMap）达成战略合作，总交易金额超过 10 亿美元，基于百图生科生命科学基础大模型「xTrimo」平台，助力于免疫学、神经学、肿瘤学和罕见疾病在内的多个领域能够基于有限的数据进行更精准的预测。赛诺菲利用 BioMap定制的生命科学基础大模型「xTrimo」，以及赛诺菲在蛋白质工程方面的专业开发经验，从而实现生物制剂的设计和参数优化。

赛诺菲向法国初创公司 Aqemia 支付 1.4 亿美元，利用其生成式人工智能（AI）和深度物理算法及平台设计新型药物分子，进一步开发疾病领域。

2022 年，公司与 Exscientia 合作探索癌症及免疫相关疾病新疗法，赛诺菲向 Exscientia 支付 1 亿美元预付现金，并有可能获得总额高达 52 亿美元的里程碑付款和梯度许可费，利用人工智能驱动平台合作研究多达 15 种涉及肿瘤学和免疫学的新型小分子候选药物。在此之前，公司还与 Insilico Medicine 及 Atomwise 合作，加速基于其 AI 平台的新药开发。此外，自 2021 年以来，公司一直与 Owkin 合作，赛诺菲与 Owkin 签署了 2.7 亿美元的癌症人工智能开发协议。Gustave Roussy 回顾性研究数据显示，Owkin 程序分析了数字肿瘤切片，以及病人的病史和等准确率约为 81%，Owkin 的 MesoNet 有助于预测基于肿瘤活检样本扫描的间皮瘤的治疗反应。2022 年，赛诺菲与英矽智能达成战略研究合作，赛诺菲支付英矽智能总额不超过 2150 万美元的预付款和靶点提名费用，总计预计达 12 亿美元。英矽智能利用端到端人工智能药物发现平台 Pharma，从三方面利用 AI 推动新药的发现和开发，包括全新靶点发现引擎 PandaOmics、分子设计和生成平台 Chemistry42 以及临床试验结果预测平台 InClinico，专注并贯穿新药研发的三大阶段。

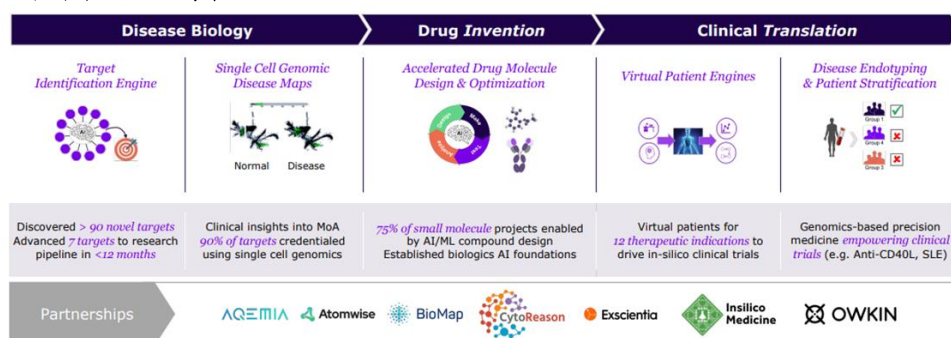
2024年5月，赛诺菲与 OpenAI 及 Formation Bio 合作，OpenAI 提供微调模型能力及专业知识，Formation Bio 则负责项目运营与执行，利用数据、软件及调整模型能力，共同开发贯穿整个药物开发周期。

AI 研究加速药物研发布局

Next Generation Antibody	Multi-specific Nanobody® VHH	Next Generation Small Molecule	Targeted Protein Degradator	In Vivo Cell Reprograming
Program highlights				
 Anti-IL-1R3	 Anti-IL-13/TSLP	 TNFR1 signaling inhibitor	 IRAK4 degrader	 in vivo CAR-T
Pipeline programs				
Phase 3 - amilimab (AD) Phase 2 - frexalimab (SJS, T1D, MS, SLE) - amilimab (Asthma, HS) - Anti-TL1A (UC, CD) Phase 1 - Anti-IL-1R3 Discovery - 11 Programs	Phase 2 - Anti-TNFα/OX40L Nanobody® VHH (HS) - Anti-IL-13/TSLP Nanobody® VHH (Asthma) Phase 1 - Anti-CX3CR1 Nanobody® VHH Discovery - 13 programs	Phase 3 - rilzabrutinib (ITP) Phase 2 - rilzabrutinib (CSU, Asthma, IgG4-RD) - Oral TNFR1si (Pso, RA) - RIPK1i (UC) Discovery - STAT6i - 17 programs	Phase 2 - IRAK4 degrader (AD, HS) Discovery - 4 programs	Discovery - in vivo CAR-T (Oncology) - 3 programs

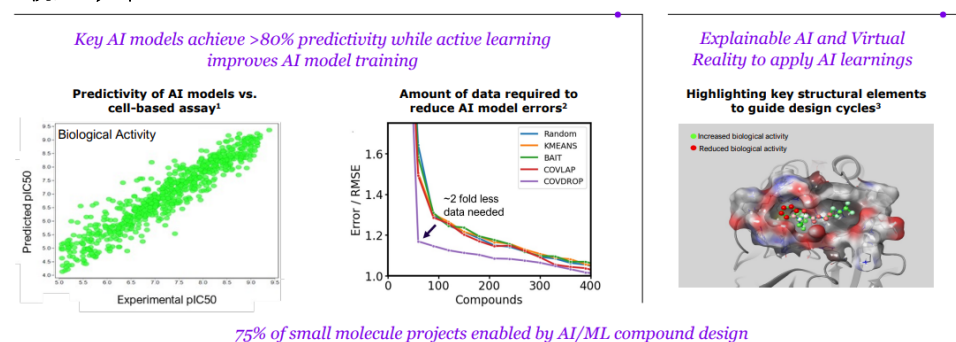
Source: 赛诺菲官网, HTI

技术创新驱动免疫学管道



Source: 赛诺菲官网, HTI

AI 模型生产率

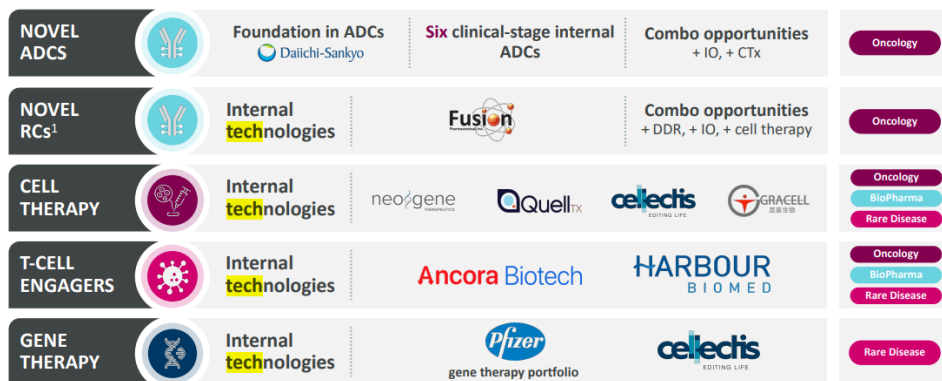


Source: 赛诺菲官网, HTI

4.2 阿斯利康：开启 AI 新战略方向

阿斯利康（AstraZeneca）是一家全球领先的制药公司，由前瑞典阿斯特拉公司和前英国捷利康公司于 1999 年合并而成，总部位于英国。

阿斯利康利用内外部创新来构建领先的新模式和新技术管道



Source: 阿斯利康, HTI

阿斯利康于 2017 年与 Berg Health 达成合作专注于寻找和评估治疗帕金森病和其他神经系统疾病的新方法。阿斯利康与 Roivant 合作，致力于研究未披露适应症的非优先研究药物。阿斯利康积极领先开发合作伙伴关系等新一代 AI 和数据驱动型的公司合作，在 AI 制药领域试水成功。

2019 年，阿斯利康开启了新的战略方向：包括由数字、数据和人工智能驱动的未来医疗战略，并在内部进行了一次根本性的组织架构调整，数据科学和 AI 部门应运而生。阿斯利康频繁与 AI 制药公司合作，包括和领先的临床阶段人工智能药物发现公司 BenevolentAI 达成 3 年合作，专注于系统性红斑狼疮和心力衰竭，以确定慢性肾脏疾病和特发性肺纤维化(IPF)的多个新靶点。2021 年，公司从与 BenevolentAI 合作中选择了人工智能生成的药物靶点，并在 GitHub 上分享了部分内部知识图谱工作，知识图谱整合了基因组、疾病、药物、临床和安全信息，帮助克服确认偏差，为由情境化的科学数据事实及其关系组成的网络。

该公司亦与 Gatehouse Bio 等公司合作开发新药和靶点；与 AI 制药先驱 Schrödinger 合作提高化合物合成效率。

在 2016-2020 年间，阿斯利康产品开发的成功率高于行业平均水平，达到 31%，2021 年阿斯利康 50%的小分子项目利用 AI 技术，致力于将效率提升至 70%。

2023 年 6 月，阿斯利康与卡迪夫大学合作，即利用 AI 创造精确瞄准和治疗患病细胞的微观粒子。该研究使用四种测定法来测量 siRNA 和小分子治疗对纳米颗粒摄取和运输机制的影响，从而确定用于改善递送的具体机制。阿斯利康在 70%的小分子化学项目中使用 AI 来推断最优分子，从而降低时间成本。AI 还帮助阿斯利康设计并开发包括肽或蛋白质疗法、基于核苷酸及细胞疗法等。阿斯利康运用 AI 系统来辅助样本分析，有望将分析时间减少 30%以上。例如阿斯利康用训练 AI 系统对肿瘤细胞及免疫细胞进行 PD-L1 生物标志物评分，这有助于膀胱癌免疫治疗决策，还通过深度神经网络训练来预测视网膜眼底图像中的疾病风险及相关生物标志物。

2023 年 9 月，阿斯利康旗下 Alexion 宣布与 Verge Genomics 签订为期四年的协议，为罕见神经退行性疾病寻找药物靶点，交易价值高达 8.4 亿美元。两家公司将利用机器学习梳理 Verge 的大规模基因组数据库，通过 ConVERGE 平台加速潜在靶点发现并推进至临床候选阶段。ConVERGE 平台旨在解决由于多种因素（遗传、环境和时间）以复杂方式相交最终导致明显的疾病。

ConVERGE 平台管线布局情况



Source: ConVERGE, HTI

同年 12 月，公司又与 Absci Corporation 签署了一项价值高达 2.47 亿美元协议，旨在利用 Absci AI 技术进行大规模蛋白质分析，以找到可行肿瘤治疗方案。

阿斯利康制定了一系列原则以确保安全有效地驾驭这一新环境，通过鼓励创新发展，同时保持公司的核心价值观，为维护其人工智能治理提供长期道德基础。这些原则包括对数据及人工智能系统使用持开放态度；努力使用强大包容的数据集；采用比例治理措施；在人类监督下负责运作，并尊重隐私权等。这些措施确保公司能够为社会做出积极贡献。

阿斯利康 AI 核心价值观

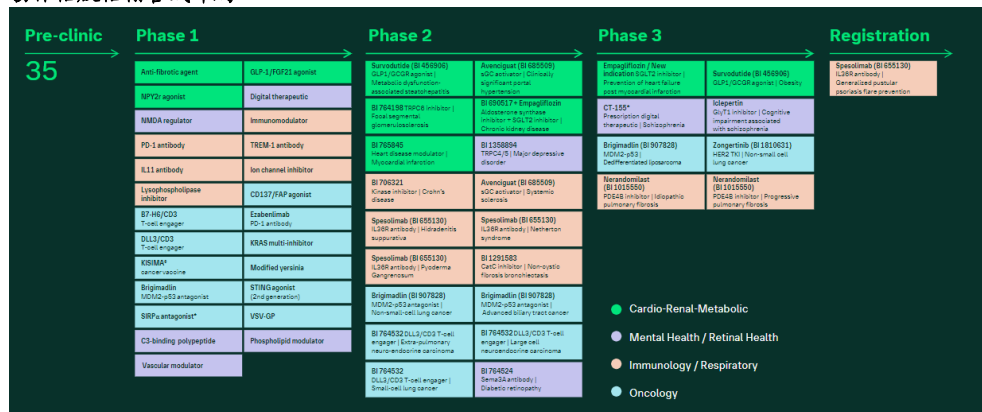


Source: 阿斯利康官网, HTI

4.3 勃林格殷格翰：将人工智能适用于整个价值链

勃林格殷格翰是一家德国制药公司，在人类处方用药、动物事业和生物制剂制造三大事业领域为客户提供服务，致力于研究突破性疗法。作为一家研发驱动的全球领先生物制药企业，自 1885 年成立以来，公司在医疗需求高度未得到满足的领域通过创新展现价值。勃林格殷格翰在其整个价值链中利用人工智能，从早期研究到开发，再到生产和产品分销。

勃林格殷格翰管线布局



4.4 辉瑞：利用 AI 加速研究目标和线索识别

辉瑞公司成立于 1849 年，总部位于美国，是一家以研发为基础的生物制药公司。

辉瑞管线布局

Focus Area	Advanced to Phase 2		Advanced to Phase 3		Advanced to Registration		Approved	
	Compound	Indication	Compound	Indication	Compound	Indication	Compound	Indication
Anti-Infectives								
Inflammation and Immunology								
Internal Medicine					• Ngenla (somatrogen)(EU)	• Growth Hormone Deficiency (adult)	• Durveqtix (EU)	• Gene Therapy for Hemophilia B
Oncology	• Atirmociclib	• Neoadjuvant Breast Cancer			• Adoetris (US)	• Diffuse Large B-Cell Lymphoma	• Comirnaty JN.1 (EU)	• COVID-19 vaccine
Vaccines	• PF-07872412	• Pneumococcal Infection vaccine (Pediatric & Adult)			• Abrysvo (US,EU)	• RSV Vaccine (18-59)		

Source: 辉瑞, HTI

2016 年，辉瑞和 IBM 合作，成为全球首批利用 Watson 平台进行新药发现的公司之一，利用 Watson 的机器学习等技术进行新药物靶点识别、组合疗法的研究和患者的选择策略。与 IBM 合作之后，辉瑞开始陆续和 Ochsner Health System 合作开发临床试验的创新模型，与初创公司 Saama 合作运用深度学习帮助辉瑞建立临床试验模型，与 Javelin Biotech 合作运用微生理系统创建 ADME 平台，于 AWS 合作改善药物的开发和分销方式，与 Iterative Scopes 合作取得权限访问其数据库，用 AI 辅助提高炎症性肠病患者的临床试验的效率和结果。与 Adapsyn、晶泰科技、Atomwise、CytoReason、Insilico 等 AI 制药公司达成合作协议，涵盖靶点发现、小分子药物发现、免疫疾病模型、抗体药物研发等多个环节。

辉瑞持续推进数字化转型，鼓励研究人员使用基于云端的超级计算及 AI 机器学习模型，从数百万种可能作为新药化合物中筛选出最有潜力的部分，辉瑞和 Truveta 合作，实时获取超过 5000 万患者的病历健康数据，从而帮助辉瑞评估监控期间患者的安全性。发现、监控和评估潜在安全性信号。

辉瑞致力于使用人工智能和超级计算来更快地为患者带来新的疫苗和药物，例如口服治疗 COVID-19 的 PAXLOVID™（nirmatrelvir [PF-07321332]片剂和利托那韦片剂）研发期间，辉瑞与晶泰科技的展开合作。晶泰科技运用 AI 技术，仅 6 周确认了候选药物的优势晶型，用于辉瑞后续的开发和生产。辉瑞也使用了计算建模和模拟技术，在短时间测试数百万种化合物的可能性，以找到最有效分子。

辉瑞持续推进数字化转型，鼓励研究人员使用基于云端的超级计算及 AI 机器学习模型，从数百万种可能作为新药化合物中筛选出最有潜力的部分，辉瑞和 Truveta 合作，实时获取超过 5000 万患者的病历健康数据，从而帮助辉瑞评估监控期间患者的安全性。发现、监控和评估潜在安全性信号。

为了确保负责任地使用人工智能，辉瑞制定了一系列“负责任的人工智能原则”。这些原则强调了公司对确保 AI 系统符合道德、法律及监管标准方面的重要责任。通过赋予人类权力并促进公平，尊重隐私与透明度，公司对确保其所有 AI 系统符合道德标准的重要性，从而推动采用最佳实践管理风险。

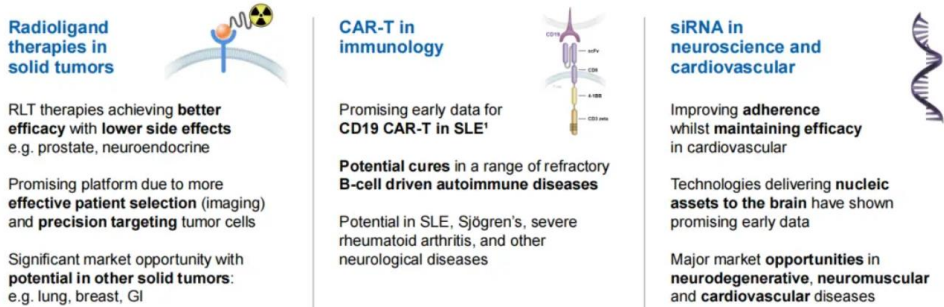
4.5 诺华制药：资助生成式人工智能驱动的临床试验

诺华是全球最大的医药公司之一，总部位于瑞士，作为一家专注于创新药物的公司，诺华关注四大核心治疗领域（心血管、肾脏及代谢，肿瘤，免疫，神经科学）以及五大技术平台（化学疗法、生物疗法、xRNA 疗法、放射配体疗法、基因和细胞疗法），不断开发开拓性疗法。

诺华正在推进三项突破性技术，包括实体瘤的放射配体治疗、免疫学中的 CAR-T 疗法以及神经科学和心血管领域的 siRNA 技术，这些技术有望在中长期内显著推动公司的增长。

诺华突破性技术图解

Advancing three breakthrough technology opportunities that could potentially unlock substantial mid-to-long-term growth for Novartis



Source: 公司官网, HTI

2017 年 6 月，诺华与 IBM Watson Health 达成合作，利用人工智能技术来改善乳腺癌治疗方案。稍早之前的几个月，诺华与肿瘤学分析领域企业 Cota Healthcare 也进行了类似的合作，COTA 研发系统 Cota Nodal Address 能通过大数据技术进行临床数据与成本分析，使用简洁代码区分患者及其疾病，并提供监管级的肿瘤 RWD。

2018 年，诺华与麦肯锡的 Quantum Black 合作开发 Nerve Live 程序，该程序利用人工智能结合机器学习分析结多个内部系统的临床试验操作数据，使患者的平均入院时间减少 10%-15%。诺华与英特尔合作，利用深度神经网络来加速高内涵筛选，利用人工智能缩短训练图片分析模型的时长。

2019 年，诺华和微软宣布合作建立 AI 实验室，用人工智能帮助解决黄斑变性的个性化治疗；细胞和基因治疗；药物设计。该合作侧重于 AI 授权和 AI 探索：致力于创建新的人工智能模型和应用程序及智能和个性化的治疗交付，优化细胞和基因治疗。

2023 年 12 月，诺华与 Yseop 合作推动临床试验自动化，Yseop 使整个制药行业从临床前试验到 FDA 批准的文件流程实现自动化。

4.6 武田制药

武田制药利用 AI 工具在生产制造方面，通过图像识别提高了生产线的效率；在临床研究方面优化测试临床试验方案和加速试验的进程。随着武田全球战略性调整，这家拥有 240 多年历史的公司正在将科技公司的特质与自身制药企业的基因相融合。自 2017 年来，武田制药至少与 4 家 AI 药物发现和临床前公司展开了合作。公司在发展数字技能和能力方面的努力，包括内部数字能力建设、数据迁移到云端、培养数字化准备的员工队伍以及与数字健康领域的战略联盟，同时将数据驱动的洞察力整合到业务运营中，以提升市场营销、临床试验和制造供应链的效率。

武田制药在发展数字技能及公司运营的策略

Developing digital skills & capabilities

Building In-house Digital Capabilities	Data Migration to the Cloud	Digital-ready Workforce	Strategic Alliances in Digital Health
Innovation Capability Centers (ICCs) building internal capabilities to reduce reliance on external vendors, boosting efficiency and saving cost	96% of all data has been migrated to Cloud; anticipate complete migration of all apps and data by close of FY2024	Preparing our workforce for a digital future through learning opportunities on digital topics	Engaging with digital health ecosystem to add value across our pipeline through collaboration, investment and partnership

Integrating data-driven insights into our business operations

Digital Marketing Tools	PDT Donor Interface	Clinical Trials	Manufacturing & Supply Chain
Digital channels with personalized content accessed by 6.7 million individual users (including HCPs, donors and patients), an increase of 3.4 million since January 2023	- Improving donor experience through digital appointments and AI-driven inquiry system - Approx 1.3 million appointments per month on average via digital channels in FY23	- Leveraging AI, internal & external data to speed recruitment and regulatory filings - FDA approval of GAMMAGARD LIQUID for CIDP based in part on real-world evidence from databases licensed by Takeda	Incorporating big data and AI to drive efficiencies in quality control, using sensors and digital cameras to conduct predictive maintenance, root cause analysis, and deviation analysis

Source: 公司官网, HTI

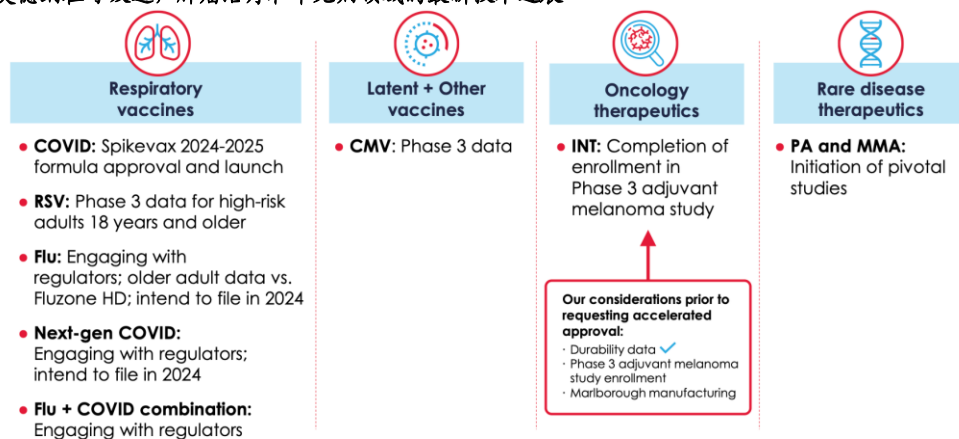
2017 年 6 月，Numerate 宣布与武田达成协议。依靠 Numerate 的 AI 平台，针对武田的核心治疗领域进行活性化合物发现、先导化合物设计和优化等；2019 年，AI 药物研发公司 Recursion Pharmaceuticals 宣布与武田合作。2021 年，武田正式启动创新孵化器 TakedaSpark，旨在探索高附加值的创新医疗方案。2023 年，武田斥资 40 亿美元从一家波士顿创业公司购买款银屑病药物，其背后的化合物配方由 AI 选择。该款药物将进入三期临床试验，有望成为 AI 发现药物的最新范例。武田与初创公司 Arzeda 合作，利用 Arzeda 的蛋白质智能设计技术，来加速优化可纳入治疗产品的蛋白质。该合作旨在帮助改进武田研究管线中的治疗性蛋白质。AI 制药、数字化转型推动该公司从曾经的传统中草药向化学制药、再到生物制药的业务变革。

4.7 莫德纳

莫德纳，是一家总部位于美国的跨国制药、生物技术公司，专注于癌症免疫治疗，包括基于 mRNA 的药物发现、药物研发和疫苗技术。莫德纳的快速发展与辅助 mRNA 的 AI 算法息息相关。

下图展示公司在呼吸道疫苗、潜伏及其他疫苗、肿瘤治疗和罕见病治疗领域的最新进展，包括 COVID-19、RSV 和流感疫苗的研发，三期黑色素瘤辅助治疗研究的完成，以及 PA 和 MMA 关键研究的启动。

莫德纳在呼吸道，肿瘤治疗和罕见病领域的最新技术进展



Source: 公司官网, HTI

2024 年，莫德纳与 OpenAI 合作，利用 AI 功能采用 OpenAI 的企业版管理每个职能部门，以节约人力成本，支持营运和产品开发，显著提高了工作效率。Moderna 打造了 Dose ID 的智能体来分析临床数据，通过自动化工具选择最佳疫苗剂量，确保在进入后期临床试验之前协助团队集中关注疫苗的安全性。RNA 本质上是一种讯息分子，可以模拟为「代码」，利用 AI 算法可以自动快速的从序列组合中进行筛选、淘汰，利用计算机运算的「Dry Lab」，可以处理大量数据跟配对，以弥补人工判断的不足。利用 AI 技术，莫德纳仅用了 42 天就得到新冠疫苗的最佳序列。运用 AI 收集并分析 3 万人的大规模临床实验数据，最终莫德纳仅用 11.4 个月就完成疫苗研发，并且投入量产。

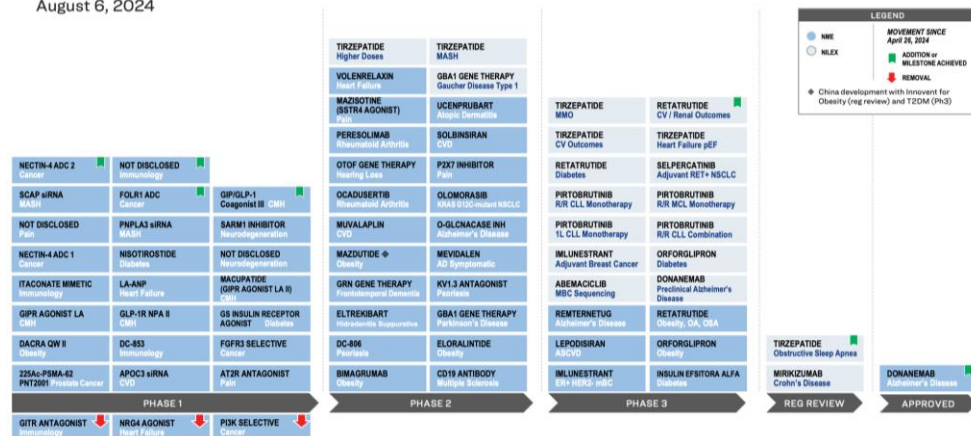
4.8 礼来

礼来是源自美国的跨国制药公司，利用生物技术、化学和基因医学的力量，重新定义糖尿病护理;治疗肥胖并减少其最具破坏性的长期影响;推进与阿尔茨海默病的斗争;为免疫系统疾病和癌症提供解决方案。

截至 2024 年 8 月 6 日，礼来公司多个药物在不同研发阶段（从一期到三期临床试验、监管审查和批准）的进展情况，涵盖癌症、心血管疾病、糖尿病等多种治疗领域。

礼来研发管线布局

August 6, 2024



Source: 公司官网, HTI

礼来正在与 ChatGPT 制造商 OpenAI 合作，利用人工智能（AI）开发对抗耐药性疾病的新疗法，此次合作将开发“新型抗菌素”来对抗耐药病原体，加速发现新型抗菌剂，并在与耐药病原体的斗争中开发定制的专用技术。礼来在 2020 年承诺投入 1 亿美元，到 2030 年开发两到四种新的抗生素。制药公司多年来一直在药物开发中使用各种形式的人工智能，以提高生产效率和临床试验。

4.9 AI 公司与大药企合作近况

Schrodinger

Schrodinger 于 2020 年在美国上市，为行业内第一家计算药物研发上市公司。30 多年來，Schrodinger 一直致力推动计算平台的科学发展，推动内部分子和临床候选药物的发现，以满足未被满足的医疗需求。该公司的人工智能软件技术平台利用基于物理的建模和复杂的机器学习算法，帮助客户识别合适的分子来治疗所需的疾病，能够以较低的成本更快地发现用于药物开发和材料应用的高质量、新型分子。其客户包括辉瑞、默克、武田、阿斯利康公司和葛兰素史克等全球排名前 20 位的制药公司。它与礼来和日本东京的大冢制药也有相关合作。

Schrödinger 研发管线布局

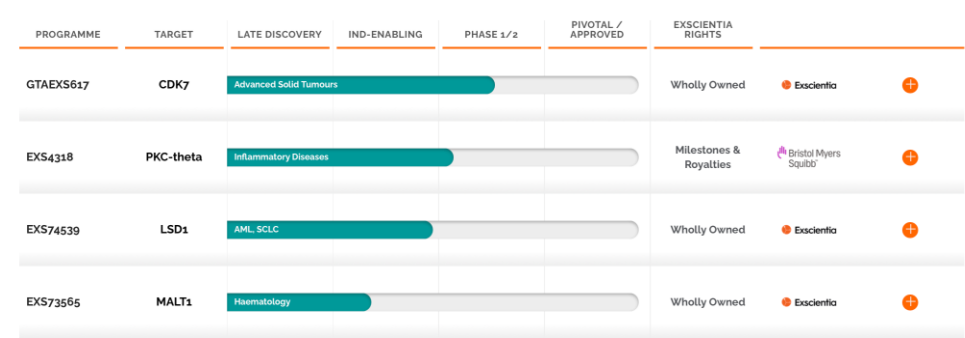


Source: 公司官网, HTI

Exscientia

Exscientia 是一家由人工智能驱动的精准医疗公司，致力于以迅速而有效的方式发现、设计和开发顶尖药物。Exscientia 开发了首个功能性精准肿瘤学平台，将人工智能设计的小分子药物推向临床阶段。

Exscientia 研发管线布局



Source: 公司官网, HTI

Exscientia 与拜耳、BMS、华东医药等多家跨国药企建立合作，累计预付款超过 1 亿美元，里程碑金额超过 25 亿美元。

2017 年，Exscientia 和赛诺菲签订了一项潜在价值为 2.5 亿欧元的合作开发协议，2020 年 1 月 Exscientia 利用 AI 发现的化合物“DSP-1181”进入临床第一阶段，为全球范围首款由 AI 设计并推向临床前的药物。Exscientia 逐步建立从靶标到患者选择的端到端 AI 解决方案。其 AI 解决方案搭建了三大技术模块执行四个任务（CentaurAI、Centaur Biologist、Centaur Chemist），进行靶点选择、设计正候选分子、收集数据以及选择患者四大任务。该公司与拜耳达成心脏病学发现协议，与 Sunovion 公司达成精神疾病研发协议，与新基达成肿瘤和自体免疫系统研发协议，与罗氏达成肿瘤学研发协议。

2024 年 7 月，Exscientia 宣布扩大与亚马逊网络服务的合作，利用 AWS 的人工智能和机器学习服务来增强其端到端药物发现和自动化平台。

Evotec

Evotec 总部位于德国，利用其的专有 EVO panOmics（高通量多组学）、EVO panHunter（集成数据分析和预测）以及基于人工智能/机器学习（AI/ML）的药物平台进行药物开发，与诺和诺德、拜耳、默沙东、勃林格殷格翰、武田、赛诺菲等一众知名药企展开合作，基于项目完成的里程碑情况，有望获得高达 50 亿美元的付款。2022 年，BMS 和 Evotec 共同宣布，进一步扩大在蛋白质降解领域的战略合作，初步成果已在分子胶降解剂领域得到验证。该公司管线项目超过 140 个，提供一流的治疗方案。

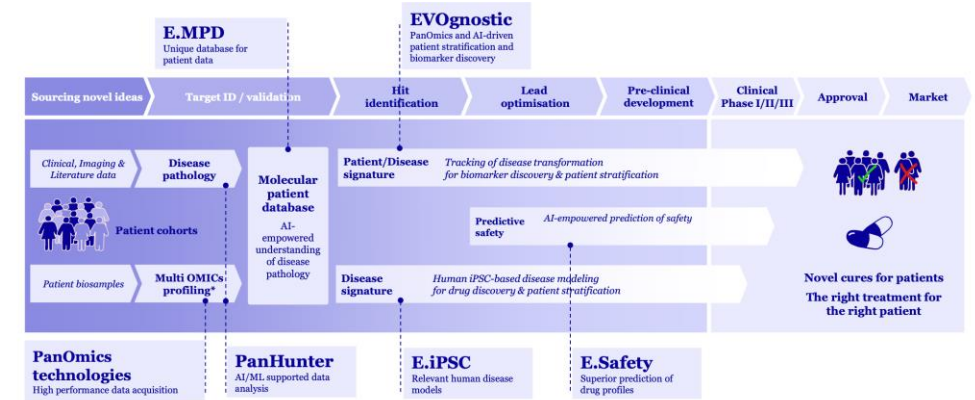
Evotec 平台研发管线布局



Source: 公司官网, HTI

公司利用 AI 技术在药物研发的各个阶段，包括疾病病理理解、患者分层和生物标志物发现，以及安全性预测，从而加速新药的发现和开发。

Evotec AI 技术贯穿药物研发各阶段

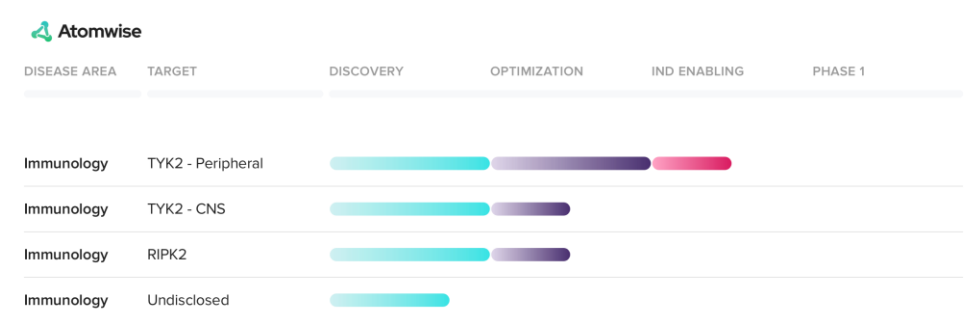


Source: 公司官网, HTI

Atomwise

Atomwise 利用人工智能进行小分子药物发现，其核心技术是基于卷积神经网络的 AtomNet 平台，用于预测分子与蛋白质之间的相互作用。Atomwise 曾与默克合作，通过其 AI 平台筛选潜在的小分子抑制剂，以应对多种疾病。和拜耳签署了一项战略合作协议，利用 AtomNet 平台加速心血管疾病和癌症治疗的新药研发，与 AbbVie 共同探索使用 AI 技术来发现新的抗病毒化合物。下图展示了 Atomwise 在免疫学领域的多个药物项目进展情况，包括 TYK2 和 RIPK2 靶点，从发现阶段到优化和 IND 启用阶段。

Atomwise 研发管线

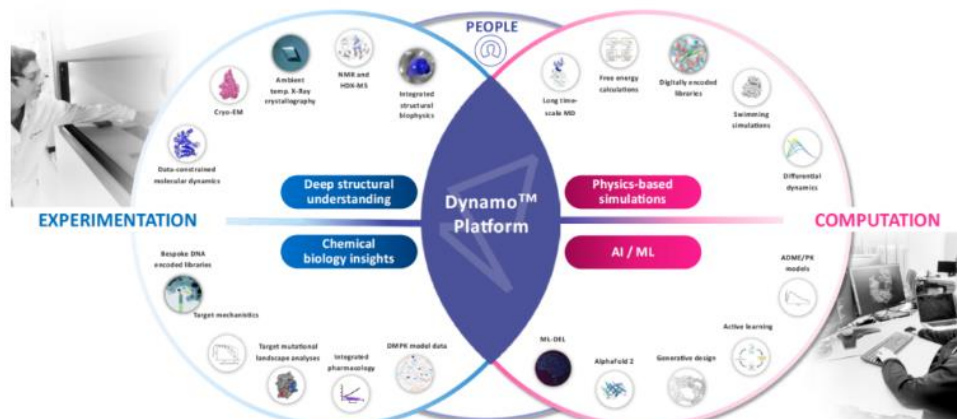


Source: 公司官网, HTI

Relay

Relay 是一家以分子动力学模拟见长的 AI 药物发现公司，利用 AI 技术将蛋白质靶点从静态视图转变为基于蛋白质运动的动态视图，并将这些基于蛋白质运动的见解应用于药物设计。Relay Therapeutics 的 DynamoTM 药物发现平台集成了一系列实验和计算方法，将蛋白质运动作为药物发现和设计的核心。

Relay Dynamo 平台图



Source: Dynamo, HTI

IBM Watson Health

IBM Watson Health 是 IBM 旗下专注于医疗健康领域的部门，利用其强大的人工智能平台 Watson 来推动医疗创新。Watson 通过自然语言处理（NLP）、机器学习和数据分析等技术，能够从大量非结构化数据中提取有价值的信息，从而加速药物发现、优化临床试验设计以及个性化治疗方案。

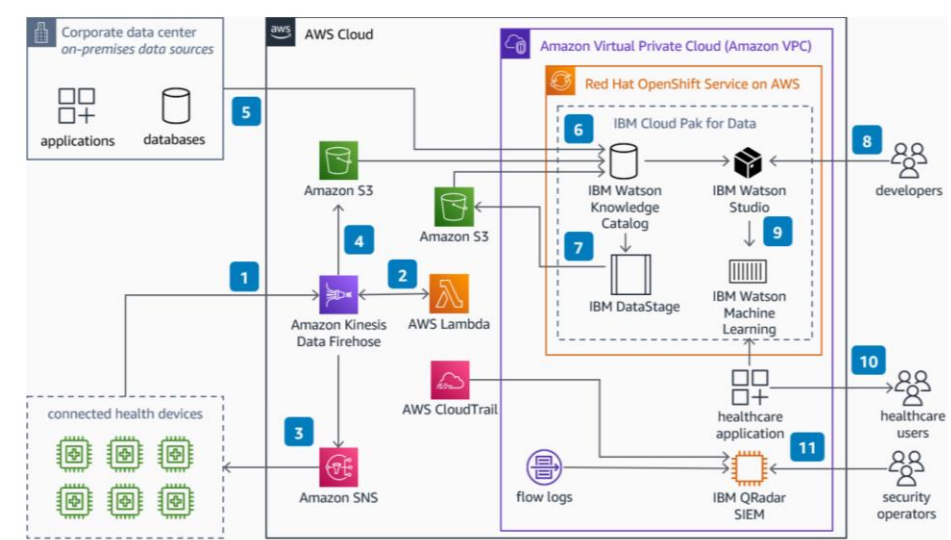
IBM Watson Health 在 2016 年与辉瑞在免疫肿瘤学领域展开合作，利用 Watson for Drug Discovery 平台来识别新的药物靶点和候选分子，旨在加速癌症治疗的研究进程。。双方共同投资了约 1 亿美元。

2017 年，IBM Watson Health 与诺华达成协议，该合作项目的初期投资金额为 7500 万美元。通过 AI 技术优化临床试验设计，提高试验成功率并减少时间和成本。与礼来在多个项目上展开合作，此项合作的总投资金额达到 5000 万美元。

AWS 云端强大且灵活的计算能力也帮助 Moderna 实现了高速、可扩展性和更低成本，Moderna 的科学家们通过访问在线目录来开发 mRNA 药物，选择蛋白质作为进一步工程的起点。这一目录是 Moderna 药物设计工作室 (DDS) 的一部分，DDS 是一种专有的内部开发的 Web 应用程序，托管在 AWS 上。DDS 使用计算算法识别对特定医疗效果最佳的 mRNA 序列。

下图展示了集成的云架构，结合了 AWS 和 IBM Watson 的多种服务，通过数据流处理、存储和分析，支持开发者、医疗用户和安全操作人员进行高效的数据管理和应用开发。

IBM AWS 合作 AI 平台运行机制

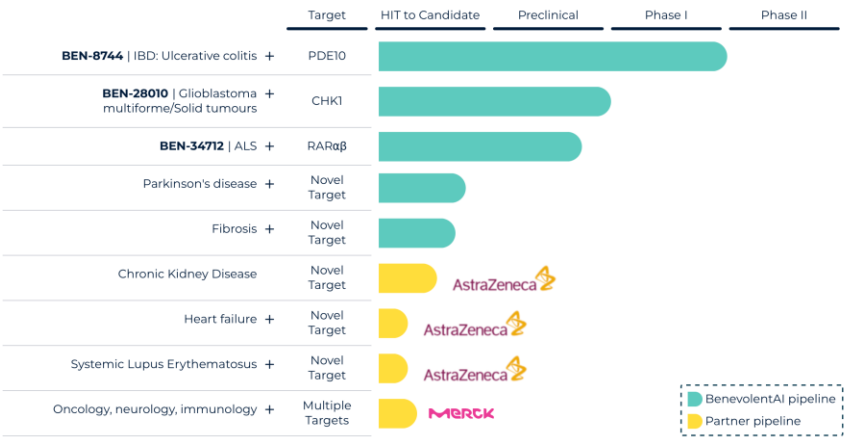


Source: 公司官网, HTI

BenevolentAI

BenevolentAI 是一家致力于将人工智能应用于生命科学领域的公司，下图展示了 BenevolentAI 在多个疾病领域的药物研发管线进展情况，包括溃疡性结肠炎、胶质母细胞瘤、ALS（肌萎缩侧索硬化症）、帕金森病、纤维化、慢性肾病、心力衰竭和系统性红斑狼疮等每个项目从候选分子筛选到临床前阶段，再到一期和二期临床试验的进展情况。

Benevolent AI 管线布局

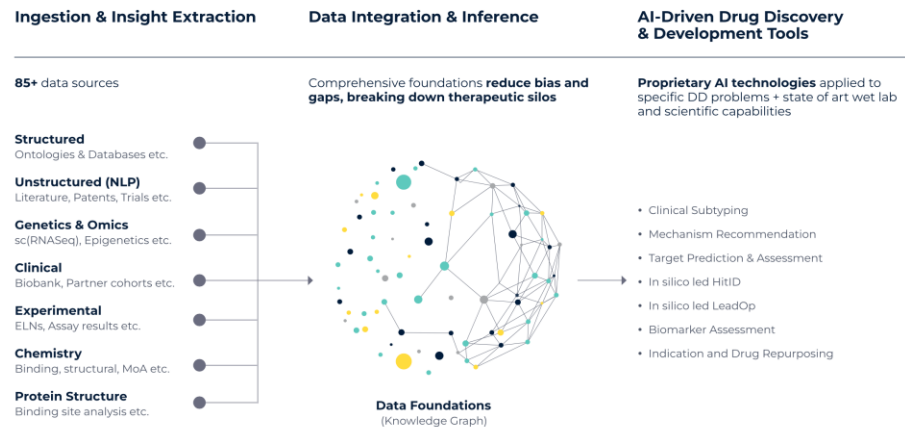


Source: 公司官网, HTI

其平台结合了机器学习、自然语言处理（NLP）和知识图谱等技术，用于加速从靶点识别到临床试验各个阶段的新药开发。BenevolentAI 的平台能够快速解析科学文献、专利数据库和其他非结构化数据，从中提取有用信息，加速新药研发过程。

该 AI 平台从 85 多个数据源（包括结构化数据、非结构化数据、基因组学和临床数据等）中提取信息，然后通过知识图谱进行数据整合和推理，减少偏差并打破治疗孤岛。最后，利用专有的 AI 技术进行临床分型、机制推荐、靶点预测与评估、命中识别、先导优化、生物标志物评估以及适应症和药物再利用等任务。

Benevolent AI 平台运行原理



Source: 公司官网, HTI

2019 年, BenevolentAI 与阿斯利康建立了长期合作关系, 这一战略伙伴关系涉及的投资金额高达 2 亿美元, 共同研究并开发用于治疗慢性肾病和特发性肺纤维化的新疗法。

2020 年, 与诺华在多个项目上展开合作, 利用 BenevolentAI 的平台进行靶点识别和候选化合物优化, 总投资金额为 1.5 亿美元。

2021 年, BenevolentAI 与赛诺菲共同探索使用其 AI 技术来发现新的免疫肿瘤学疗法, 该项目初期投入资金为 1 亿美元。

Verge Genomics

Verge Genomics 是一家专注于神经退行性疾病的新兴生物技术公司, 通过整合基因组学、大数据分析和机器学习技术, 加速新药发现过程。该公司的核心平台能够解析复杂的基因网络, 从而识别潜在的药物靶点, 并筛选出有效的候选分子。Verge 研发管线参见下图。

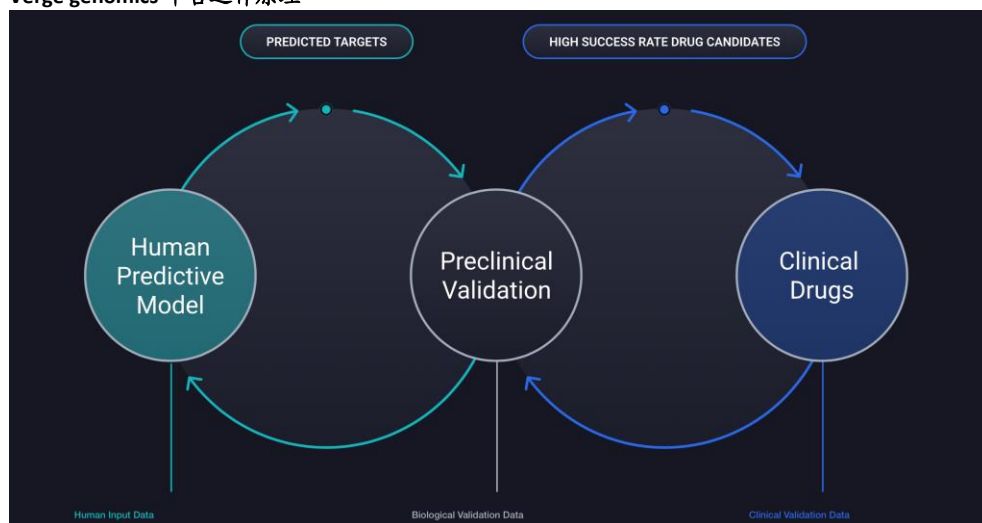
Verge genomics 管线布局



Source: 公司官网, HTI

Verge Genomics 平台运作原理即通过人类预测模型：利用人类输入数据（如基因组数据）构建预测模型，识别潜在的药物靶点。临床前验证：对预测的靶点进行生物学验证，确保其有效性和安全性。临床药物开发：将经过验证的靶点转化为高成功率的药物候选者，并进行临床试验。整个流程通过不断反馈和优化，旨在提高药物发现和开发的成功率。

Verge genomics 平台运作原理



Source: 公司官网, HTI

2018 年，Verge Genomics 与 Biogen 达成了一项战略协议，共同研究用于治疗阿尔茨海默病和帕金森病的新疗法。这一协议涉及的资金投入约为 8000 万美元。

2020 年，Verge Genomics 与辉瑞展开合作，通过其 AI 平台筛选神经退行性疾病的潜在候选药物，总投资金额达到 9000 万美元。

2021 年，该公司与赛诺菲签署了一项协议，共同探索使用其基因组学平台来发现新的神经退行性疾病疗法，此次合作涉及资金约为 7000 万美元。

Microsoft Healthcare NExT

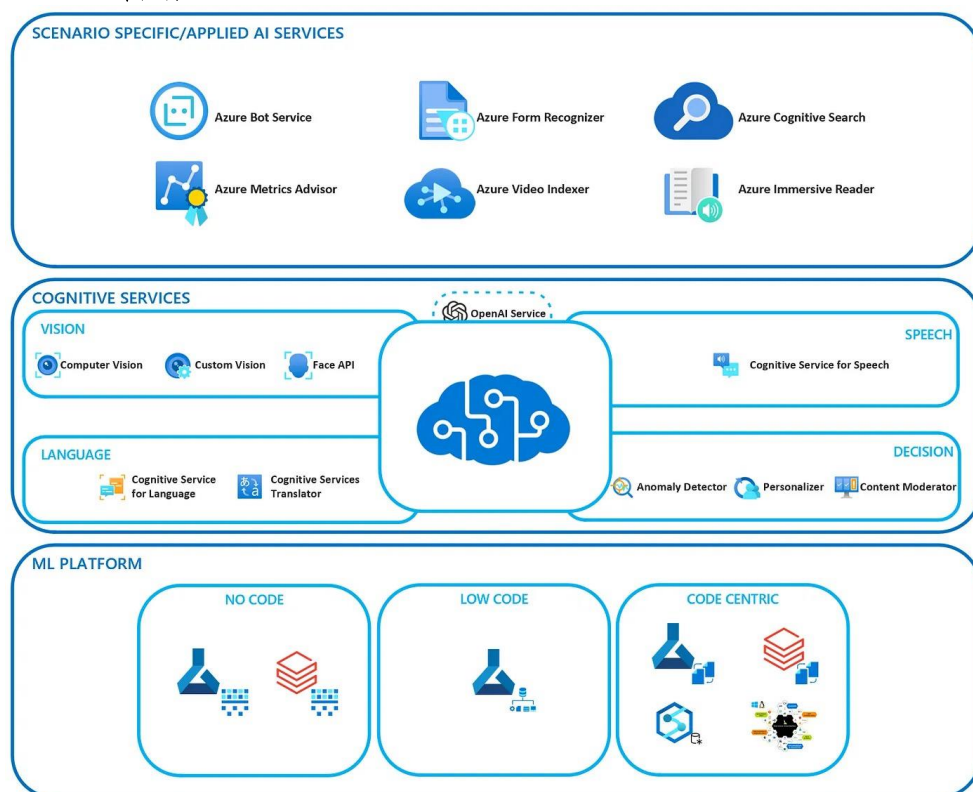
Microsoft Healthcare NExT 是微软专注于医疗健康领域的创新项目，通过整合云计算、人工智能和大数据分析等先进技术，为医疗行业提供解决方案。Microsoft Azure 云平台及其 AI 工具被广泛应用于生物医学研究、临床试验优化以及个性化医疗等方面。

2019 年，微软与诺华宣布建立战略伙伴关系，通过 Azure 云服务及其 AI 工具来加速新药研发，并提高生产效率。

2020 年，两家公司联合推出了一项名为 "ImmuneCODE" 的项目，通过大规模测序和机器学习技术解析人体免疫系统，以应对 COVID-19 疫情。

2021 年，微软与礼来达成协议，通过 Azure AI 工具优化临床试验设计，提高患者招募效率并减少试验时间。先进的人工智能技术应用于制药行业，不仅显著提高了新药研发效率，还为患者带来了更多创新治疗选择。这些紧密的跨界合作正在推动整个医疗保健生态系统向前发展。Azure AI 在数据收集，靶点识别，数据处理和整合，药物设计与筛选等步骤中利用 AI 模型预测和设计分子结构，筛选出潜在有效的药物候选。

Azure AI 工作机制



Source: 公司官网, HTI

全球 2022-2023 十大生物公司制药 AI 交易一览

AI 技术被广泛应用于不同疾病领域，包括癌症、神经退行性疾病、免疫疗法等，显示出其在多种医学研究中的潜力。投资金额显著：许多合作项目涉及数亿美元的投资，表明大药企对 AI 技术在药物研发和临床试验优化方面的高度重视和信心。平台化发展：许多合作集中在利用 AI 平台进行靶点识别、候选分子优化以及基因组学分析等方面，推动了新药开发过程的系统化和高效化。个性化医疗推进：通过 AI 技术实现个性化治疗方案的设计和优化，提高了患者护理效果，并加速了精准医疗的发展进程。

全球 2022-2023 十大生物公司制药 AI 交易一览

许可方	被许可方	日期	交易总额	类别	交易说明
Abcellera Biologics Inc.	艾伯维	12/15/2022	可获得预付款和里程碑付款	管线	AbCellera与艾伯维合作，利用AbCellera的抗体发现和开发引擎推进新的抗体疗法，为艾伯维选择的多达5个靶点提供经过优化的开发候选药物，涵盖多种适应症。
HotSpot Therapeutics Inc.	艾伯维	12/6/2022	2.95亿美元	管线	艾伯维与HotSpot Therapeutics达成战略合作，利用HotSpot的Smart Allostery™药物发现平台，进一步扩大免疫产品管线，开发首个也是唯一一个用于自身免疫性疾病潜在治疗的小分子IRF5（干扰素调节因子5）抑制剂。
C4XD Discovery Holdings plc	阿斯利康	11/28/2022	4.02亿美元	管线	C4XD与阿斯利康签署价值高达4.02亿美元的独家全球许可协议，用于NRF2激活剂项目的开发和商业化。
Thorne HealthTech Inc.	阿斯利康	8/4/2022	财务条款未予披露	管线	Thorne HealthTech与阿斯利康合作，利用Thorne基于云的AI疾病发现技术，为阿斯利康的产品管线研发新型疾病应用。
Scorpion Therapeutics Inc.	阿斯利康	1/13/2022	15亿美元	管线	Scorpion Therapeutics与阿斯利康达成协议，以发现、开发并转化针对“不可成药”靶点的新型癌症治疗方法。
Charm Therapeutics	百时美施贵宝	3/20/2023	可获得预付款和里程碑付款	能力	Charm Therapeutics宣布与百时美施贵宝合作，利用前者专有的深度学习平台DragonFold，通过蛋白质-配体复合技术识别新型分子，启动和加速小分子药物研发项目，从而发现新的化合物。
Evisagenics	百时美施贵宝	11/29/2022	可获得预付款和里程碑付款	管线	Envisagenics宣布与百时美施贵宝开展研究合作，利用前者的SpliceCore AI平台确定用于疗法开发的可变剪接衍生物靶点，从而进一步扩大百时美施贵宝的肿瘤管线。
Evotec SE	百时美施贵宝	5/10/2022	50亿美元	管线	Evotec SE与百时美施贵宝于2018年签署了靶向蛋白质降解的合作协议，目前双方已扩大合作，建立基于分子胶的管线。
罗氏/PathAI	百时美施贵宝	3/25/2022	财务条款未予披露	能力	罗氏宣布与PathAI和百时美施贵宝合作，通过数字病理解决方案推进个性化医疗。
Wave Life Sciences	葛兰素史克	12/13/2022	2.25亿美元	管线	Wave Life Sciences和葛兰素史克宣布合作，推动聚焦新型基因靶点的寡核苷酸疗法的发现和开发。
PathAI	葛兰素史克	4/5/2022	财务条款未予披露	能力	PathAI和葛兰素史克签署多年协议，利用PathAI的数字病理学技术，包括使用PathAI的AIM-NASH工具，加速肿瘤和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的研究和药物开发。
LifeMine Therapeutics Inc.	葛兰素史克	3/23/2022	7,000万美元，包括潜在的使用费和里程碑付款	管线	LifeMine Therapeutics和葛兰素史克成立药物研发联盟，利用LifeMine专有的基因组药物研发平台Avatar-Rx，确定新型候选药物，以调节多个疾病领域的难成药靶点。
晶泰科技	强生	10/27/2022	财务条款未予披露	管线	晶泰科技宣布与强生旗下的杨森开展研究合作，开发具有经过验证的结合亲和力和理想特性的化学物质。
PaigeAI	强生	6/15/2022	财务条款未予披露	能力	强生与Paige达成合作，以开发并转化新型AI膀胱癌生物标志物测试。

许可方	被许可方	日期	交易总额	类别	交易说明
Roivant Sciences Ltd.	强生	4/13/2022	财务条款未予披露	管线	VantAI宣布与杨森开展多年的蛋白质降解剂研发合作，利用VantAI的几何深度学习平台。
TRex Bio	强生	1/6/2022	财务条款未予披露	管线	TRexBio宣布与杨森合作，利用TRexBio专有的Deep Biology平台发现免疫学和炎症的新靶点。
BigHat Biosciences Inc.	默克	11/29/2022	财务条款未予披露	管线	BigHat Biosciences宣布与默克公司开展研究合作，双方将通过合作优化多达三种蛋白质，利用BigHat的平台合成、表达、纯化和表征分子。
Ginkgo Biowork Holdings Inc.	默克	10/11/2022	1.44亿美元	能力	Ginkgo Bioworks宣布与默克合作，以改进活性药物成分的制造。
Orion Corp.	默克	7/13/2022	2.9亿美元，包括潜在的里程碑付款	管线	默克和Orion宣布开展全球合作，开发并转化ODM-208，这是一种用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的试验性美国醇合成抑制剂。
AbSci LLC	默克	1/7/2022	6.1亿美元	管线	AbSci将运用其Bionic Protein™非标准氨基酸技术生产适合默克公司生物制造应用的酶。
Cleerly Inc.	诺华	7/25/2022	1.92亿美元	能力	包括诺华在内的一批投资者通过C轮融资获得了美国本土医疗技术公司Cleerly Inc.的部分股权（所获股权比例并未公开披露）。Cleerly Inc.致力于研发AI成像解决方案。交易对价为1.92亿美元。
Tempus Labs	辉瑞	2/28/2023	财务条款未予披露	管线	Tempus发布与辉瑞开展新的战略合作，推动肿瘤治疗的发展，旨在更精确地收集见解，为肿瘤领域的新药物发现和开发提供信息。
Roivant Sciences Ltd.	辉瑞	12/1/2022	财务条款未予披露	管线	Roivant和辉瑞成立Vant公司，专注于开发用于炎症和纤维化疾病的TL1A候选药物。
Roivant Sciences Ltd.	辉瑞	6/28/2022	财务条款未予披露	管线	Roivant和辉瑞共同创建Priovant Therapeutics及其正在进行的口服brepocitinib治疗皮炎和狼疮的注册研究。
Alex Therapeutics AB	辉瑞	1/31/2022	财务条款未予披露	能力	辉瑞和Alex Therapeutics宣布建立战略商业合作关系，为德国患者提供循证数字疗法。
安斯泰来 (Astellas Pharma Inc.)	罗氏	3/28/2023	财务条款未予披露	能力	安斯泰来与Roche Diabetes Care Japan签署合作协议，携手BlueStar®开发并转化糖尿病自我管理综合解决方案。
CytoReason Ltd.	赛诺菲	1/23/2023	财务条款未予披露	管线	CytoReason将其IBD疾病模型授权给赛诺菲，扩大双方持续多年、金额达数百万美元的交易协议。
Insilico Medicine Inc.	赛诺菲	11/8/2022	12亿美元	管线	临床阶段AI驱动药物研发公司Insilico Medicine与赛诺菲签署了价值高达12亿美元的战略研究合作协议，以推进候选药物的开发。
Atomwise Inc.	赛诺菲	8/17/2022	约10亿美元	管线	\$20m upfront payment赛诺菲与Atomwise合作，运用AtomNet计算发现技术，为多达5个靶点开发小分子疗法并进行商业化，预付费用为2000万美元。
Aqemia	赛诺菲	6/15/2022	财务条款未予披露	管线	Aqemia宣布延长其与赛诺菲在AI和量子物理驱动的肿瘤药物研发方面的首次合作。
Exscientia plc	赛诺菲	1/7/2022	52亿美元	管线	Exscientia和赛诺菲达成战略研究合作，在肿瘤学和免疫学领域开发多达15种新型小分子候选药物的AI驱动管线。
Roivant Sciences Ltd.	强生	4/13/2022	财务条款未予披露	管线	VantAI宣布与杨森开展多年的蛋白质降解剂研发合作，利用VantAI的几何深度学习平台。

Source: KPMG, HTI

5. 国产创新：国内 CRO 公司加速布局 AI 技术应用

5.1 维亚生物建立纵向 AI 应用技术平台加速先导化合物发现

维亚生物成立于 2008 年，向全球创新药研发企业提供从早期基于结构的药物研发到商业化药物生产的一站式综合服务。公司搭建了 X 射线蛋白晶体技术、冷冻电镜技术（Cryo-EM）、亲和质谱筛选技术（ASMS）、表面等离子共振技术（SPR）、氢氘交换质谱技术（HDX-MS）、计算机辅助药物设计等多个先进技术平台。

维亚生物建立一站式药物研发及生产综合服务平台



Source: 维亚生物业绩发布会推广材料，HTI

维亚生物专注于发现、投资高潜力生物医药初创公司，以独创的技术服务换取股权（EFS）的商业模式，解决未满足的临床需求。维亚生物创新中心（VBI）作为维亚生物投资孵化和以服务换股权（EFS）业务的核心部门，专注于为全球创新生物医药企业提供孵化和成长的开放式合作平台。

维亚生物从应用端切入方法开发打造纵向一体化平台，AI 技术结合湿实验助力新药研发。公司上海超算中心搭载英伟达 A100 芯片，为自有的 AIDD 和 CADD 算法提供充足的算力支持，同时具备开发多种药物形态的能力，具有小分子、靶向 RNA 小分子、多肽、抗体等多种药物类型的开发经验。根据公司年报披露，截止 2023 年 12 月 31 日，已累计完成 CADD/AIDD 项目数近 36 个，其中长期项目数占比为 33%；采购 CADD/AIDD 的客户数累计近 31 家。

维亚生物 AI 技术与实验结合为药物研发注入新科技



Source: 维亚生物 2023 年业绩发布会推广材料，HTI

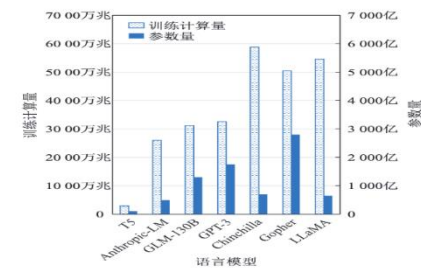
维亚生物提供计算化学与计算生物学服务。计算化学技术主要为化学小分子药物设计提供计算指导和帮助。从靶标分析、高通量筛选分析、苗头化合物发现、先导化合物发现、先导化合物优化到成药性预测，计算化学均可提供模拟分析。计算生物学技术主要为生物大分子药物设计，如多肽、蛋白药物、核酸药物和抗体，提供计算指导和帮助。针对抗体药物，计算工具可以服务于抗体人源化、亲和力成熟、性质预测等，大大降低传统实验室中抗体设计的成本并缩短研发时间。

5.2 泓博医药语言模型具备丰富应用场景

泓博医药作为小分子药物 CRO/CDMO 一站式综合服务商，AI 技术储备丰富，PR-GPT 多模态大型语言 AI 模型部署进展顺利。泓博医药是一家小分子创新药研发以及商业化生产一站式综合服务商，致力于药物发现、制药工艺的研发开发一级原料、中间体的商业化生产。公司药物发现平台可多参数优化先导化合物,实现所需目标分子要求（先导化合物合成、发现和结构优化。公司于 2019 年设立了 CADD/AIDD 技术平台(计算机及人工智能辅助的药物设计)，平台成立以来，利用开源代码在本地部署并建立了自己的 AI 模型，开发了虚拟高通量筛选(VHTS)、无晶体结构靶点的同源建模、药物靶点预测、药物 ADME 和毒性预测、基于结构的药物设计(SBDD)、基于片段的药物设计(FBDD)以及定量构效关系(QSAR)等实际应用场景。根据公司年报披露数据，截止到 2023 年底，公司 CADD/AIDD 技术平台已累计为 62 个新药项目提供了技术支持，其中 3 个已进入临床 I 期，2 个在临床申报阶段，采购公司 CADD/AIDD 服务的客户数已达到 31 家。

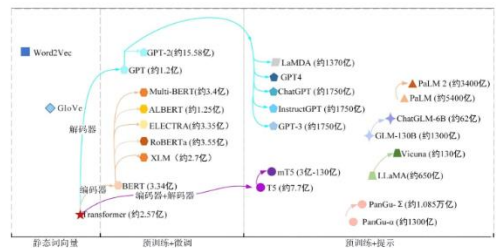
PR-GPT 模态大型语言项目本地部署进展顺利，自然语言交互模型优势明显。PR-GPT 能够整合和概括大量的文本数据，包括科学文献、专利和新闻报道等，快速总结和提炼大量相关信息，并可以跟现有的 AIDD 模型进行交叉验证，进一步提高药物设计的精准度，产生良好的协同效应。PR-GPT 项目进展顺利，算法优化、生物医药语言训练工作正有序推进，知识问答、药物分子生成、药代动力学及毒理性预测等功能已上线测试并具备了初步功能，计划于今年四季度投入商业运营。该模型将为药物研发提供智能化支持，缩短研发周期，降低研发成本，提高研发成功率，从而推动生物医药行业的创新与发展，进而打造专注于科学尤其是生物医药语言的处理工具，跟现有的药物设计 AI 模型产生良好的协同性，进一步提高新药研发效率。随着人工智能不断更新迭代和机器学习的持续深入，CADD/AIDD 技术已成为公司新药研发的重要工具，未来在公司新药研发过程中必将扮演越来越重要的角色。

语言模型参数数量和训练计算量对比



Source: 舒文韬《大型语言模型：原理、实现与发展》，HTI

大语言模型的发展历程



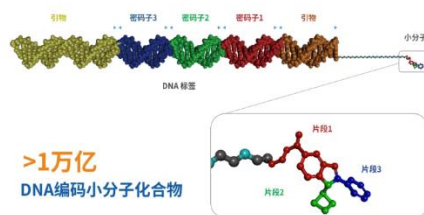
Source: 徐月梅《大语言模型与多语言智能的研究进展与启示》，HTI

5.3 成都先导具备独家骨架骨架跃迁算法

成都先导药物开发股份有限公司是一家从事新药研发的快速发展的生物技术公司，打造了国际领先的 DNA 编码化合物库技术平台。公司拥有多个新药发现平台，包括但不限于 DNA 编码化合物库平台、基于片段/结构的药物发现平台（FBDD/SBDD）、计算机辅助药物设计平台（CADD）以及小核酸药物平台。

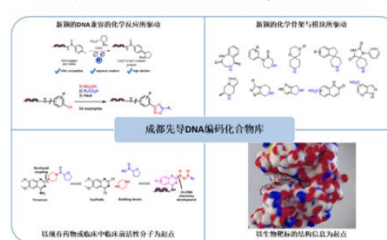
DNA 编码化合物库技术产生海量数据，天然亲和 AI 技术。DNA 编码化合物库技术（DEL）已成为相当强大的小分子药物发现引擎，与传统高通量筛选以及其他苗头化合物识别方法相比，它提供了更大的化合物合集，减少靶标和测试准备的工作量，缩短苗头化合物识别周期。截止 2023 年底，公司已积累的 DEL 库小分子数量已超过 1.2 万亿，通过系统化的库分子设计，增加合成分子骨架的种类超过 6000 种，基本涵盖了所有当前已获批上市的小分子药物的核心骨架，以及临床在研小分子项目的大多数优势骨架。公司依据自身在库设计方面的专长以及不断积累的化合物结构信息资源，在最新的算法和领先的云计算资源加持下，可以快速、高效和经济实惠地识别苗头化合物。

DEL 技术概念图



Source: 成都先导官网, HTI

成都先导 DNA 编码化合物库设计的逻辑

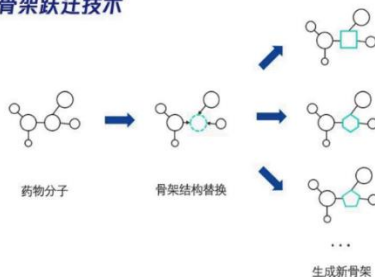


Source: 成都先导官网, HTI

骨架跃迁快速产生结构新颖的化合物，成都先导携手腾讯云深开发骨架跃迁分子生成算法。骨架跃迁以已知的活性化合物为起点，通过改变分子的核心结构，获得新颖的化学结构。骨架跃迁的主要目的：（1）在已有的化合物分子结构上，产生新颖的化合物系列，增加药物研发成功率；（2）替换复杂天然产物的局部结构，产生更具选择性、更优活性的新颖分子；（3）通过改变分子的骨架，改善分子的药物代谢动力学性质。成都先导与腾讯 AI Lab（云深）平台合作设计的骨架跃迁分子生成算法（GraphGMVAE），可以快速基于已有的参考化合物迅速产生一系列结构新颖的化合物集合，配合后续自建的虚拟筛选、3D-CNN 对接重打分和 ADMET 预测平台，可以实现快速的分子评估、排序并得到候选化合物。GraphGMVAE 算法以 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 为例，一共生成了 3 万个分子，其中的 97.9% 的分子具有不同于已知 JAK 抑制剂的新型骨架，最后选择了其中 7 个分子进行合成和实验验证，其中两个分子的活性甚至优于参考分子。

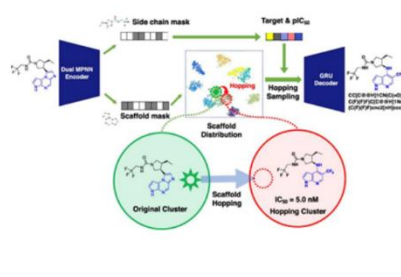
骨架跃迁技术路径概念图

骨架跃迁技术



Source: 腾讯 AI 实验室微信公众号, HTI

利用 GraphGMVAE 进行骨架跃迁



Source: A Novel Scalarized Scaffold Hopping Algorithm with Graph-Based Variational Autoencoder for Discovery of JAK1 Inhibitors, HTI

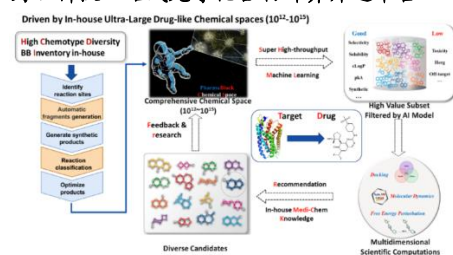
5.4 药石科技分子砌块结合 AI 技术突破显著

药石科技充分发挥新颖独特分子砌块库的技术优势，结合业界领先的人工智能先进技术。南京药石科技股份有限公司是全球医药研发和制造领域一站式创新产品和服务供应商。公司以其新颖、独特的分子砌块及相关化合物库筛选技术助力药物发现。公司从结构多样性、新颖性、成药性三个关键要素着手，持续优化提高基于公司独有药物分子砌块搭建的三大核心小分子化合物库：结构多样化碎片分子库、DNA 编码化合物库、超大容量特色虚拟化合物库，进一步提高库容化合物对创新及高难度靶点的适用性。在虚拟化合物库的基础上，公司重点开发了独有的创新化学空间构建 AI 算法平台，搭建了基于超大成药化学空间的人工智能药物发现技术平台。公司突破传统超大容量虚拟化合物库的基本概念，利用人工智能机器学习算法，开发了独有的基于分子砌块和有效化学反应的动态化学空间，从根本上突破了限制超大化合物库构建的算力、存储和管理瓶颈，已经建成的化学空间可生成分子数量增加到百万亿级以上，结合内部开发的人工智能成药性筛选优化算法，进一步保证在此化学空间内生成的分子同时具有优越成药性。

独家新颖口袋-配体算法结合 AlphaFold2 模型，快速有效筛选全新结构分子。区别于传统意义上以枚举算法为基础的绝大部分商业库，公司所开发的新颖正合成算法切实保证了库容分子的可合成性，结合内部开发的结合口袋-配体算法和最新发布的全新开源蛋白质结构预测 AlphaFold2 算法模型，公司人工智能药物研发团队开发了针对独特动态化学空间的人工智能全局优化分子生成算法平台，初步具备了针对绝大部分创新靶点的人工智能快速筛选并且能够持续产生全新结构分子的能力，并且大大降低了对人工智能对算力的需求。基于公司新颖和独特的中等分子量化合物库，公司建设了特色共价化合物库以及适用快速平行合成的化合物库生成算法流程，为进一步开发新颖特色化合物库奠定技术基础。

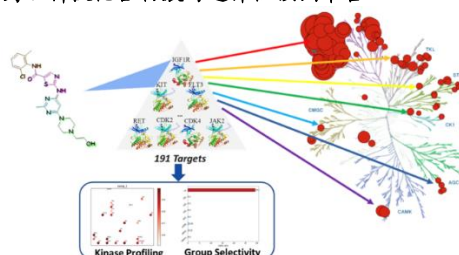
药石科技具备一站式活性化合物计算筛选平台，为客户提供全方位解决方案。药石科技提供一整套完善的活性化合物计算筛选解决方案，从小分子数据库的准备、受体结构的准备、化合物激酶选择性预测平台、蛋白-小分子复合物分子动力学模拟等多种人工智能模型和计算化学手段的迭代筛选，再到 ADMET 性质评估、化合物多样性分析，到最后人工挑选潜在的活性化合物，进行下一步生物活性测试，每一步都采用了主流的机器学习和计算化学方法，并结合内部超大 ($10^{12}\sim 10^{15}$ 量级) 独有且易合成的化合物空间优势，大大地提高了早期药物筛选的命中率，及发现新颖活性分子的可能性，同时降低早期药物发现的成本。

药石科技一站式先导化合物计算筛选平台



Source: PharmaBlock 药石科技微信公众号, HTI

药石科技化合物激酶选择性预测平台



Source: PharmaBlock 药石科技微信公众号, HTI

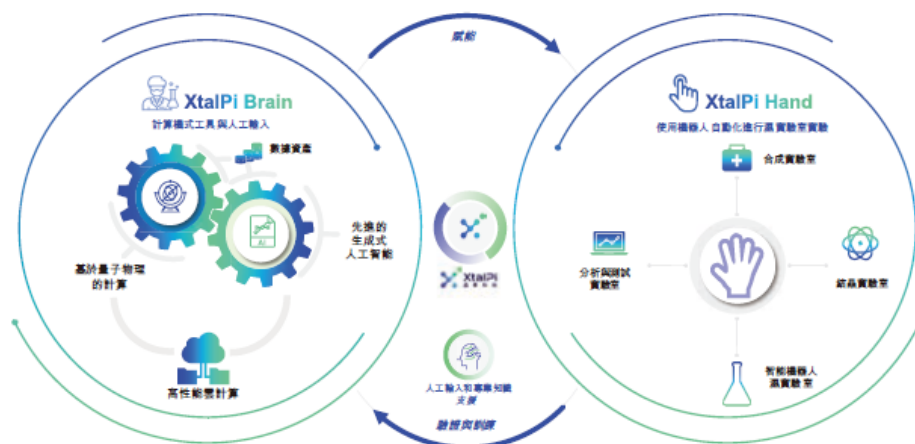
5.5 晶泰科技基于 AI 和量子物理技术研发创新型平台

晶泰科技是一家专注于智能化和自动化药物研发的科技公司，致力于为全球生物医药行业提供全面的一体化药物发现解决方案。公司结合量子物理的基本原理、人工智能技术、高性能云计算以及标准化的机器人自动化技术，为制药和材料科学等多个领域提供研发服务，包括农业技术、能源、新型化学品和化妆品等。

2016 年，晶泰科技在辉瑞公司举办的全球晶体结构预测竞赛中准确预测了晶体结构，这一成就促成了与辉瑞的长期战略合作关系。晶泰科技的晶体结构预测技术及其与辉瑞的合作，显著缩短了确认 Paxlovid 最佳结晶药物形式的时间，Paxlovid 是全球首个获得 FDA 批准用于治疗 COVID-19 的口服药物，对抗击 SARS-CoV-2 疫情起到了关键作用。

公司基于 AI 和量子物理技术自研专有综合技术平台，用于干实验室的计算评估和湿实验室的自动化实验。平台利用云计算增强的计算工具，包括基于量子物理的第一性原理计算和 AI 算法，以提高实验数据的利用效率，并通过实验数据优化计算模型。此外，公司湿实验室积累的大量高质量数据，为开发具有感知、生成、预测、决策、计划和执行能力的闭环大型模型奠定了基础。据弗若斯特沙利文的报告，晶泰科技是全球少数几家同时掌握量子物理计算、AI 技术和自动化湿实验室能力的药物及材料科学研究企业之一。

晶泰科技闭环综合平台结构



Source: 晶泰科技招股说明书，HTI

晶泰科技通过结合量子物理的第一性原理计算和人工智能技术，推动了药物和材料科学研发的效率。尽管单独使用第一性原理计算在研发上存在难度大和耗时长的问题，而人工智能技术在处理与训练数据不相似的分子特性预测上存在局限，但两者的结合却能发挥出显著的优势。这种融合方法不仅能够快速处理大规模数据，还能计算出传统行业方法和数据所不能及的分子特性。

公司还开发了一种名为 **ProteinGPT** 的人工智能生物医学生成工具，它专门用于预测和筛选蛋白质序列。通过整合大型语言模型（LLM）到算法中，ProteinGPT 能够生成满足特定标准的蛋白质候选药物。晶泰科技将 ProteinGPT 应用于多种大分子药物和新材料的发现与研究策略中，包括：(i) 根据特定靶蛋白序列生成结合蛋白；(ii) 根据预设标准创建抗体库；以及(iii) 根据特定改进需求，对现有抗体进行优化。这种方法展示了 AI 在生物医学领域的应用潜力，尤其是在药物发现和生物材料设计方面。

5.6 英矽智能（Insilico Medicine）自研生成式 AI 平台覆盖药物研发全流程

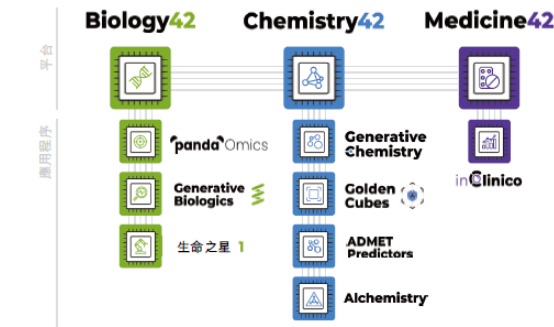
英矽智能（Insilico Medicine）成立于 2014 年，是全球领先的 AI 驱动生物科技公司。公司利用深度学习、生成对抗网络（GAN）、强化学习（RL）等现代 AI 技术，专注于新药靶点的发现、候选药物分子的设计和临床试验的预测，致力于解决癌症、纤维化、免疫、中枢神经系统疾病、衰老相关疾病等医疗需求。

公司自研生成式 AI 驱动平台 **Pharma.AI**，覆盖靶点发现—药物发现—临床试验预测全环节，提供端到端的药物发现及开发服务。Pharma.AI 由 Biology42、Chemistry42 及 Medicine42 组成，旨在整合广泛的药物发现及开发过程，以识别新药靶点、针对新靶点及已知靶点设计替代分子及优化临床开发。其中，Biology42 是靶点发现及优先排序平台，由 PandaOmics、Generative Biologics 和生命之星 1 组成；Chemistry42 是化合物设计和生成平台，包含生成化学平台 Generative Chemistry 和药物脱靶评估模块 Golden Cubes，通过结合基于结构的药物设计、基于配体的药物设计、强化学习、主动学习等技术，实现早期药物化合物的快速发现和优化；Medicine42 由 InClinico 应用程序组成，是临床试验预测平台，利用大量数据提高临床试验设计的准确性和预测性。Pharma.AI 从管线开发进度以及我战略药物发现及开发合作中收集的数据形成飞轮效应，输入平台的深度机器学习元素以持续推动端到端能力的提升。

英矽智能 Pharma.AI 平台

PHARMA.AI

商業化端到端AI驅動平台，旨在提高藥物研究的質量和生產力。



Source: 英矽智能招股说明书，HTI

英矽智能利用生成式 AI 平台有力驱动药物开发提效，管线覆盖纤维化、肿瘤、免疫学及其他治疗领域。这些领域尚有大量未满足的医疗需求以及大量可用的患者组学数据，借助强大的 AI 平台，英矽智能能够发现新的药物靶点，并以前所未有的速度和规模开发新的候选药物。英矽智能已利用 Generative Chemistry 设计及生成针对新识别的靶点及既定靶点的新型分子。英矽智能的 Pharma.AI 平台进一步推动了药物发现和开发的效率，例如，ISM001-055 在项目启动仅 18 个月后就确定为临床前候选药物。除了核心产品，英矽智能还在项目启动后 12 个月内快速提名了两种候选药物：ISM4808 和 ISM5411。ISM4808 作为治疗慢性肾病（CKD）相关贫血的脯氨酰羟化酶结构域 1/2（PHD1/2）的小分子抑制剂，而 ISM5411 则作为潜在治疗炎症肠病（IBD）的同类抑制剂。此外，英矽智能与复星医药合作，在计划启动 9 个月，于 2022 年 2 月成功提名了 ISM8207 作为肿瘤免疫疗法中谷氨酰胺酞肽环转移同工酶（QPCTL）的小分子抑制剂的候选药物。

英矽智能核心产品及开发阶段更先进的 14 款其他候选药物

候选产品	靶点	机制	适应症	发现 ^(a)	临床前	I期	II期	III期/IV期	目前状态/未来里程碑
★ ISM001-055	TNF α	EMT + EMT + 成纤维细胞巨噬细胞活化	炎性肺纤维化 (IPF) ^(a)	中国 (国家药品监督管理局)					预期在中国于2024年第四季度完成Ia期临床试验
			肾纤维化 (KF)	美国 (FDA)					在美国于2024年2月进行Ia期首次受试者给药
			IPF (吸入)						预期于2025年上半年提交IND申请
			IPF (口服)						预期于2024年第三季度提交IND申请
ISM3091	USP1	合成致死	BRCA-突变肿瘤	美国 (FDA)					于2023年8月在美国启动多中心Ia期试验；已完成向Exelixis转移临床开发
ISM3312	3CL ^{pro}	病毒复制	COVID-19	中国 (国家药品监督管理局)					预期在中国于2024年4月完成Ia期临床试验
ISM8207	QPCTL	免疫调节	晚期/转移性食管癌及复发/难治性B细胞淋巴瘤	中国 (国家药品监督管理局)					IND在中国获得批准；预期在中国于2024年第二季度进行I期首次受试者给药
ISM5411	PHD1/2	上皮完整性及抗炎	炎症性肠病 (IBD)	中国 (国家药品监督管理局)					预期于2024年年底在澳洲完成I期；于2023年12月在中国获得IND批准；预期在美国于2024年提交IND申请
ISM4808		EPO诱导及铁利用率	慢性肾病贫血	中国 (国家药品监督管理局)					于2023年8月在中国获得IND批准
ISM6331	TEAD	细胞增殖与存活	實體瘤						预期于2024年下半年提交IND申请
ISM5939	ENPP1	免疫调节	實體瘤						预期于2024年下半年提交IND申请
ISM5043	KAT6	表观遗传学	ER+HER2-乳腺癌						预期于2024年上半年提交IND申请
ISM3412	MAT2A	合成致死	MTAP-/-癌症						于2024年2月在中国提交IND申请；于2024年3月在美国提交IND申请
ISM4312A	DGKA	免疫调节	實體瘤	第一代					于2022年12月获PCC提名
ISM4525	DGKA	免疫调节	實體瘤	第二代					预期于2024年下半年提交IND申请
ISM9274	CDK12/13	肿瘤细胞增殖	實體瘤						预期于2025年上半年提交IND申请
ISM8001	FGFR2/3	肿瘤细胞增殖	實體瘤						预期于2025年上半年提交IND申请
ISM9682	KIF18A	有丝分裂停滞	染色体不稳定的癌症						预期于2025年上半年提交IND申请

Source: 英矽智能招股说明书，HTI

6. 案例分析: AI 制药技术在药品研发领域的应用

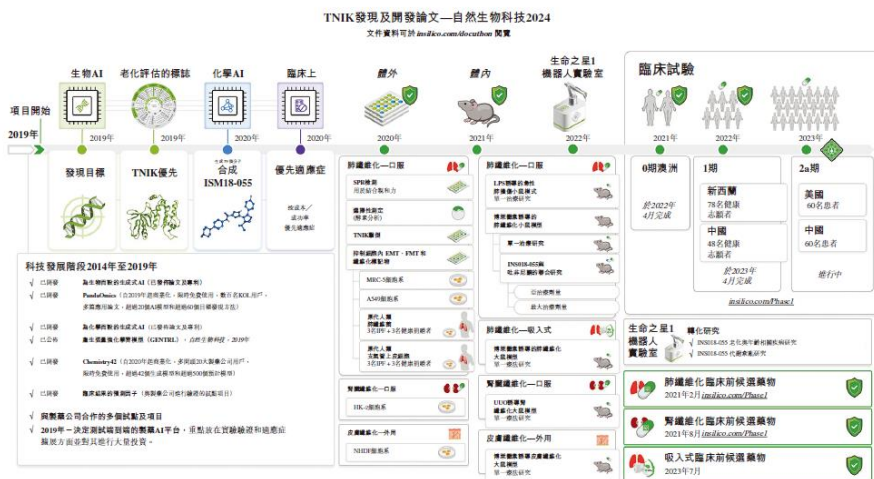
6.1 罕见病领域：英矽智能利用 AI 平台针对 IPF 自主研发 ISM001-055

罕见病药物的研制面临患者数量少、研发成本高、数据稀缺等痛点，而 AI 制药技术或为罕见病药物研发创造突破口。下文通过英矽智能应用 AI 技术研发 IPF 候选药物 ISM001-055 的案例，探讨 AI 制药的应用方向和潜能。

特发性肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病，致死率较高。IPF 是肺部纤维化的一种类型，其特征是肺部的正常组织被异常的瘢痕组织所替代，导致肺功能逐渐丧失，其具体原因尚不明确。2018 年 IPF 被收录于中国《第一批罕见病目录》。IPF 药物开发的失败率较高，研发存在很多挑战，目前和 IPF 的潜在药物靶点未能转化为临床层面的有效疗法。目前仅有两种 IPF 治疗方案于 2014 年获 FDA 批准，即吡非尼酮(Esbriet)及尼达尼布(Ofev)。即使两种产品均显示会适度减少肺功能下降，但并无阻止疾病进展或显著提高 IPF 患者的生存率。即使存在该等限制，但于 2020 年，吡非尼酮及尼达尼布在全球的销售额约为 35 亿美元，体现出 IPF 市场的需求缺口。

英矽智能将 Pharma.AI 平台应用于 IPF 研究，并自主研发潜在全球首创小分子抑制剂 ISM001-055。根据弗若斯特沙利文，ISM001-055 是首个针对 AI 发现的新识别靶点的临床阶段 AI 设计新型分子。英矽智能使用其 AI 平台 PandaOmics 辨别 IPF 的新靶点，利用包括生成预训练转换器在内的多种人工智能引擎，进行纤维化的靶点识别。研究人员将从 IPF 患者组织样本中提取的多组学数据集列表作为计算管道的基础，还采用了依赖生物网络分析和科学文献文本数据的方法，并对节点度偏差进行了控制。文本数据具有时间性，使 PandaOmics 不仅能捕捉趋势，还能预测未来。TNIK 被确定为使用新型激酶方法的五大候选药物中的首个靶点。尽管 TNIK 与主要纤维化驱动通路有关联，但在 AI 算法选择之前，TNIK 并未被研究为 IPF 的选择靶点。其后，英矽智能使用 Chemistry42 引擎针对 PandaOmics 所识别的蛋白质设计出新的潜在药物化合物。经过多次迭代筛选，最终获得候选分子 ISM001-055 (INS018_055)，整个过程共合成并测试了不到 80 个分子。与已知的 TNIK 抑制剂 NCB-0846 相比，临床候选化合物 ISM001-055 显示出更高的结合亲和力。

英矽智能 TNIK 发现及开发论文



Source: 英矽智能招股说明书, HTI

ISM001-055 已显示出对 TNIK 的有效抑制作用，并已在使用已经完善的博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型的体内研究中显示抗纤维化特性。经过 3 周对博来霉素诱导肺纤维化的小鼠的治疗促使呼吸功能改善、纤维化面积的剂量依赖性减少以及纤维化生物标志物 α -SMA 的显著减少。此外，小鼠模型显示，ISM001-055 的最低活性剂量与目前 IPF 护理标准吡非尼酮亚治疗剂剂量的组合，大幅减弱纤维化的发展，表明减少肺纤维化相关标志物、改善肺功能并减少纤维化面积的裨益。临床试验中，ISM001-055 同样表现良好。根据两项 I 期临床试验的结果，进一步确认 ISM001-055 总体耐受性良好，并在人体中表现出良好的 PK 特性。ISM001-055 在 2023 年 2 月获得美国 FDA 孤儿药认定，并在同年 4 月和 6 月在中美两地获得许可开展 II 期临床试验。

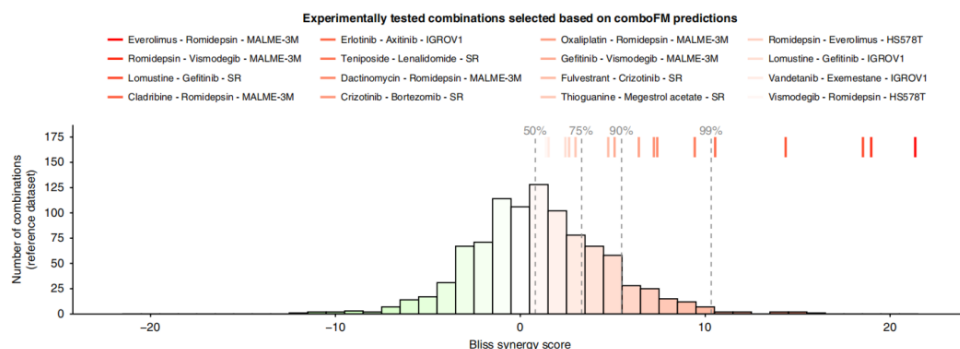
与传统药物流程方法相比，生成式 AI 辅助的研发过程极大克服了数据不足的痛点，大大缩短了时间和成本，同时提高了研发效率。根据英矽智能估算，如果采用传统的药物发现方法，和 INS018_055 相似的新药需要花费 4 亿多美元，时间可能长达 6 年。但利用生成式 AI，该公司仅用两年半的时间就完成了临床试验的第一阶段，而成本仅为原来的 1/3。整个研发流程从靶点发现到临床前候选药物提名大约用了 18 个月的时间，充分展示了生成式 AI 加速药物发现的能力及广泛的未来应用场景。

6.2 展望未来：AI 技术对癌症、ALS 等绝症的治疗应用

对于人类至今依然难以攻克的绝症领域，如癌症、ALS 等，AI 技术也正不断为治疗的突破提供新希望。假以时日，生成式 AI 技术的成熟或将为人类攻克癌症及其他绝症带来更多启示，促进人类医疗领域的再一次飞跃。

抗癌药物的研发进展依旧缓慢，对癌症治疗的现有手段都面临局限性与副作用。AI 在癌症药物研发方面的应用正变得日益重要，它通过提高研究效率、发现新的治疗靶点、预测药物组合效果等方式，为癌症治疗带来新的希望。例如，对癌症的大量治疗药物随着用药时间延长会引发癌症耐药性，而解决耐药性的联合用药策略受到传统实验筛选缓慢昂贵的牵掣。2020 年芬兰阿尔托大学、赫尔辛基大学和图尔库大学的研究团队开发人工智能算法 comboFM，可以通过高阶张量模拟不同药物组合是否具有协同效应，精确预测不同抗癌药物的组合是否可以对癌细胞形成联合杀伤作用。研究人员使用来自肿瘤细胞系药物基因组筛选的数据证实，comboFM 在各种预测场景中均具有很好的预测性能。

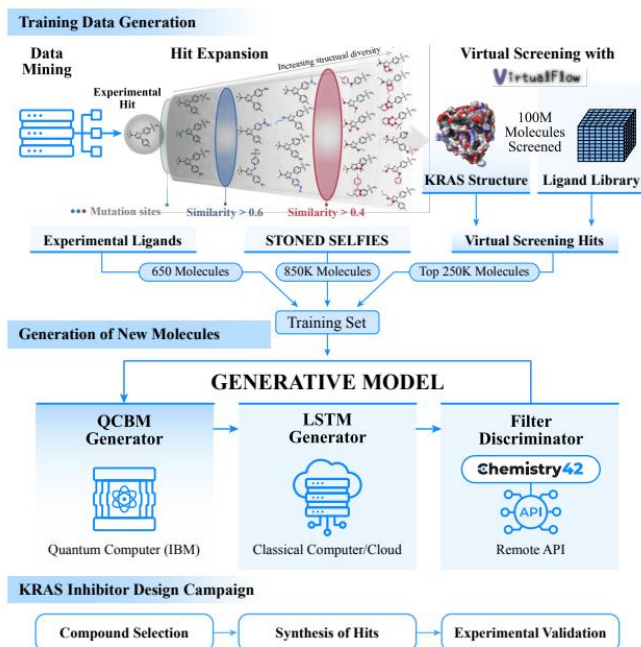
comboFM 在实验验证中测量药物联合协同作用得分



Source: Leveraging multi-way interactions for systematic prediction of pre-clinical drug combination effects, HTI

Zapata AI 首次证明在量子硬件上运行的生成模型在开发有效的癌症治疗候选药物方面，超越了当前最先进的传统模型。KRAS 因其复杂的生化属性，在癌症治疗领域长期被视为难以攻克的目标。研究人员在传统硬件、量子硬件（以及模拟量子硬件上运行的生成模型，生成了一百万个候选药物，随后通过算法和人工评估进行了筛选，最终合成并通过细胞实验测试了 15 种分子。其中两种由量子增强生成模型产生的分子与现有的 KRAS 抑制剂在结构上截然不同，并显示出比传统模型产生的分子更高的结合亲和力。此项研究突显了利用当前量子设备进行混合量子生成式人工智能药物发现的巨大潜力。

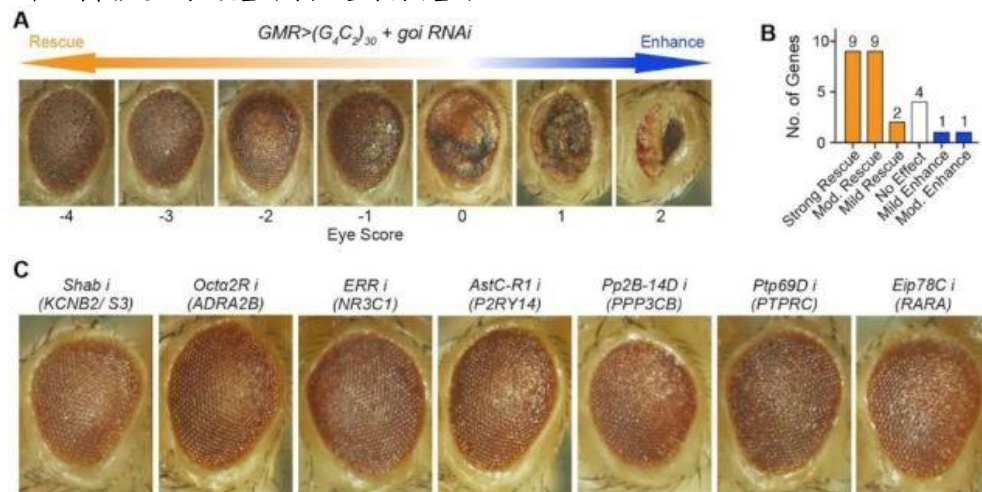
用于开发 KRAS 配体的量子-经典混合框架示意图



Source: 光子金研究院, HTI

肌萎缩侧索硬化症（ALS）俗称“渐冻症”，是一类致命的神经退行性疾病，目前已获批治疗 ALS 的药物并不能阻止或逆转患者的神经退行性变。ALS 患者大脑和脊髓中的运动神经元不可逆退化，导致逐步失去自主肌肉运动能力。2022 年 6 月，英矽智能团队与的科学家在在 Answer ALS、约翰·霍普金斯大学医学院的合作中，利用自主研发的人工智能生物靶点发现平台 PandaOmics，确定了多个此前从未报道过的 ALS 潜在治疗靶点。这项发现为 ALS 患者未来的治疗提供了新希望。

8 个此前未报道过的人类基因的果蝇直系同源基因



Source: Identification of Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis Using PandaOmics – An AI-Enabled Biological Target Discovery Platform. Frontiers in Aging Neuroscience, HTI

7. 风险与挑战

AI 制药展现出巨大潜力，但投资者需对其局限性保持理性认知。目前，AI 制药在透明度、潜在偏见、共享机制、模型更新速度、伦理、实际应用落地等方面仍面临挑战。AI 药物设计并非万能解决方案，仍需结合人工经验。例如，部分 AI 设计出的分子结构在实际合成中存在困难，甚至无法实现，所以药物研发不能寄希望完全交给 AI 主导。药物研发本质上是一个不断试错的过程，无论借助 AI 平台还是传统实验，都需要反复测试和迭代优化。因此，AI 技术与传统 CRO 并非相互替代的关系，而是融合发展，共同推动药物研发突破。

7.1 制药过程中使用 AI 的问题

非活性分子

人工智能使用计算方法，通过算法和评分函数来预测小分子与目标蛋白之间的结合相互作用。然而，这种模拟可能会导致识别出非活性分子。一个主要的挑战是准确地表示小分子和目标蛋白的构象灵活性，因为对接算法只对有限范围的构象进行采样，可能会导致假阳性或假阴性的结合亲和力。虚拟筛选（VS）方法经常会产生大量的“假阳性”，即理论上预测有效但实际生物活性低甚至无效的化合物。这些“假理论朋友”（false theoretical friends）会误导后续实验，浪费资源和时间。例如，尽管一些化合物在计算机模拟中显示出对病毒主蛋白酶（Mpro）的高结合能力，但在实际实验中并未显示出显著的抑制效果。

如果对接或人工智能中使用的蛋白质结构不完整或不准确，则会导致错误的预测。难以解释溶剂化效应、受体灵活性和其他影响因素，进一步加剧了对接的局限性。因此，必须进行实验验证，以确认已识别化合物的活性，评估其效力和选择性。不断努力完善对接算法、评分函数并整合蛋白质灵活性、溶剂效应等因素，旨在提高基于对接的筛选的可靠性。整合分子动力学模拟等其他计算方法，可以更全面地表示分子相互作用。

毒性

AI 模型在生成这些分子时可能没有充分考虑到所有潜在的副作用和毒性。一个目前的事实是，目前现有的体内毒理学数据数量有限。因此，许多毒理学模型都是基于替代的体外结果而建立的，而在大多数情况下，这些体外结果与最终的体内毒理学反应之间的关系尚未明确建立。因此基于统计先验的人工智能模型在药物毒理性方面可能会受到此中数据偏差的影响。

AI 本质上只是一种辅助工具，可以帮助研究人员进行演进预测，并不能完全取代传统的实验验证。对于药物进入体内后的毒性、药效等关键指标的评估，目前最终仍需通过严格的体内外实验，才能验证药物的安全性和有效性。

7.2 缺乏透明度影响市场、监管部门信任度

人工智能模型使用复杂的算法，通常被称为“黑匣子”，因为很难理解模型是如何得出预测结果的。这种缺乏透明度使得基于 AI 的药物开发工具难以获得监管部门的批准，因为很难证明模型做出的预测是准确可靠的。此外，缺乏透明度也会导致人们对模型预测结果缺乏信任，尤其是在模型做出的预测与临床医生或研究人员的预期相冲突的情况下。

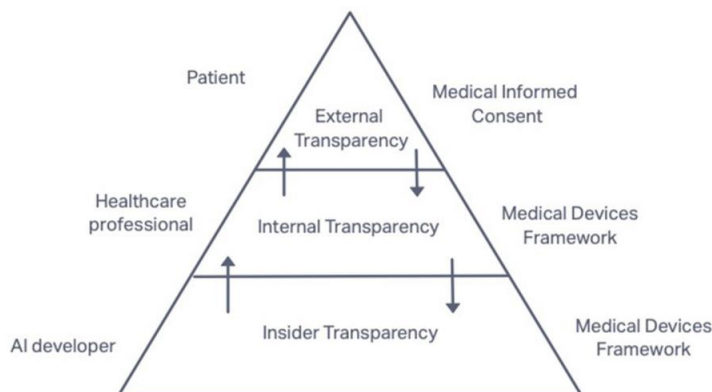
在医疗保健领域，AI 透明度至关重要，其发挥着三大核心功能：

1) 明确责任：透明度确保对 AI 系统决策进行监控和评估，识别和纠正潜在错误，并提供决策依据。这在制药领域尤为重要，因为相关决策直接关系到患者的健康和安全，明确责任归属至关重要。

2) 确保安全和质量: AI 系统的稳定性、可靠性和持续改进对于医疗保健至关重要。透明度使医疗专业人员和监管机构能够理解 AI 决策过程及其依据，确保所有程序符合既定的安全和质量标准。

3) 支持明智决策: 透明度为医生和患者提供全面的信息，支持他们做出更明智的决策。

医疗保健领域 AI 透明度多层级系统



Source: Kiseleva, A.; Kotzinos, D.; De Hert, P. Transparency of AI in Healthcare as a Multilayered System of Accountabilities: Between Legal Requirements and Technical Limitations. Front. Artif. Intell. 2022, 5, 879603. HTI

人工智能模型可能很复杂，即使是该领域的专家也很难解释其生成的输出。模型可能无法清楚地解释它们是如何得出预测结果的，这使得临床医生和研究人员很难理解和解释结果。在某些情况下，结果可能难以转化为可操作的见解，无法用于临床实践或药物开发。因此，需要提高人工智能模型的可解释性和可说明性，以确保人们能够理解和有效地利用其预测结果。

可解释 AI 目前取得了一定进展。Anthropic 的 Claude 团队在提高 AI 可解释性方面取得了多项突破。他们认为，机械可解释性是将神经网络分解成比整体更容易理解的组件，通过理解每个组件的功能以及它们之间的交互方式来解释整个网络的行为。然而拆分组件并不容易，神经网络的计算单元神经元并不是人类理解的自然单元，因为许多神经元是多义的：它们对看似无关的输入的混合做出反应，这种多义性使得我们很难根据单个神经元的活动来解释网络的行为。针对这一问题，Claude 团队在 2023 年 10 月发表的《Towards Monosemanticity: Decomposing Language Models With Dictionary Learning》一文中，利用字典学习，成功将 ChatGPT 的神经元分解为约 4000 个可解释特征，初步克服了神经网络的不可解释性问题。2024 年 5 月发布的《Scaling Monosemanticity: Extracting Interpretable Features from Claude 3 Sonnet》将方法扩展到最先进的 Transformer，从 Anthropic 的中型生产模型 Claude 3 Sonnet 中提取了百万级别的高质量特征。这些特征能够对抽象行为做出反应，也能从行为上导致抽象行为，例如，名人的特征、国家和城市的特征等。许多特征是多语言和多模态的，并且包含相同想法的抽象和具体实例（例如，具有安全漏洞的代码，以及对安全漏洞的抽象讨论）。

监管机构也正在将这一问题纳入考虑。2023 年，FDA 发布了《在药品和生物制品研发中的人工智能和机器学习》（Using Artificial Intelligence & Machine Learning in the Development of Drug & Biological Products）讨论文件。FDA 肯定了 AI/ML 可以加速药品研发、提高临床试验的安全性和效率，同时指出 AI/ML 可能会放大原数据集中的错误和偏倚，并且由于 AI/ML 的机制复杂而缺乏透明度，因此美国 FDA 将围绕以下 3 个方面考虑进一步的监管：①以人为主导，建立负责的、透明的 AI/ML 治理；②注重数据的质量、可信度以及代表性；③关注模型的建立、性能、监测以及验证。后续国际上 AI 医药透明度在医疗器械方面已做出规定。2024 年 6 月，加拿大卫生部、美国 FDA 和英国 MHRA 在 2021 年的 10 guiding principles for good machine learning practice 的基础上共同制定 Transparency for Machine Learning-Enabled Medical Devices: Guiding Principles（《机器学习医疗设备透明度的指导原则》）。这些原则强调提供清晰的设备用途、开发过程、性能和逻辑的信息，确保用户能够理解设备的功能和风险。内容涉及解释性、有效的风险沟通和以人为本的设计，确保这些设备的安全有效使用。

7.3 数据偏见

人工智能模型需要大量数据才能进行准确预测。然而，在某些情况下，特定药物或人群的可用数据可能有限，导致预测准确性降低或结果存在偏差。例如，罕见疾病的可用数据可能有限，这对于开发人工智能模型来说是一个重大挑战。此外，用于训练人工智能模型的数据可能无法代表目标人群，这可能导致结果存在偏差。此外，某些类型的数据（如纵向数据或真实世界证据）可能不易获得，这可能会限制人工智能模型的效用。这些局限性凸显了仔细考虑用于开发人工智能模型的数据的质量和代表性的必要性。

AI 不同来源的偏见包括：

数据驱动的偏见 (Data-driven bias):

- 偏见样本 (Biased samples): 所使用的数据样本本身就存在偏见。
- 数据缺口 (Data gaps): 数据集中存在的缺失或不完整部分。

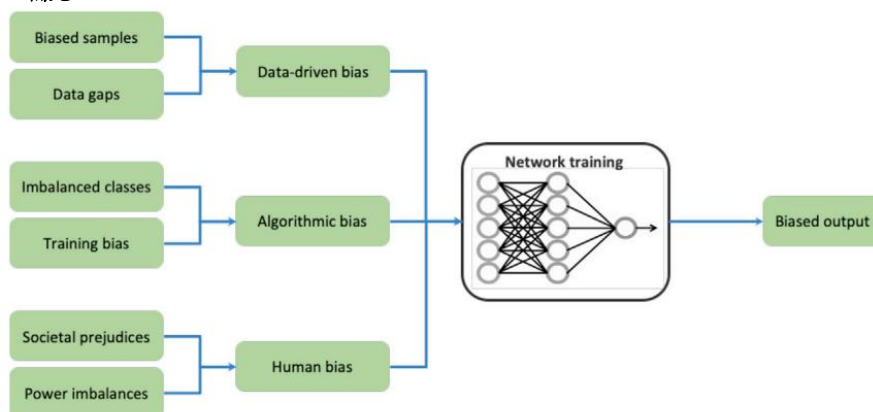
算法偏见 (Algorithmic bias):

- 不平衡的类别 (Imbalanced classes): 训练数据集中不同类别的数据量不平衡。
- 训练偏见 (Training bias): 训练过程中由于数据或方法导致的偏见。

人为偏见 (Human bias):

- 社会偏见 (Societal prejudices): 社会上存在的偏见和歧视。
- 权力不平衡 (Power imbalances): 不同群体之间的权力差异。

AI 偏见



Source: Manyika, J.; Silberg, J.; Presten, B. What Do We Do About the Biases in AI? Available online: <https://hbr.org/2019/10/what-dowe-do-about-the-biases-in-ai> (accessed on 5 May 2023), HTI

如果数据集存在不平衡，则预测结果可能存在偏差。临床试验中患者人群的同质性是药理学领域的一个重要问题。如果训练数据集中没有充分代表特定的人群或疾病状态，则模型在预测该特定人群中药物疗效方面的能力可能会受到损害。如果 AI 制药模型在训练时使用的数据集中，某些群体的数据不足，可能导致模型在这些群体上的表现不佳。例如，某些药物在临床试验中对少数族裔的效果可能未被充分验证，导致这些群体在实际使用中效果不佳；如果过去的药物研发数据主要来自于男性患者，那么 AI 模型可能会对女性患者的反应预测不准确；不同地区的患者数据可能存在差异，如果 AI 模型主要基于某一地区的数据进行训练，可能会对其他地区的患者产生偏见。例如，一款在欧美地区开发的药物，可能在亚洲患者中效果不佳。

另一方面，如果数据不完整或不准确，模型可能会产生错误的假设，从而导致预测不准确。利用人工智能模型指导临床决策可能会带来重大挑战。因此，必须确保用于创建人工智能模型的训练数据能够代表将使用该模型的人群，并且数据是可靠、全面和公正的。

此外，AI 对变异性的解释能力有限。在 AI 用大型数据集进行训练时，这些数据集可能偏向于数据中观察到的平均反应。因此，对于明显偏离平均反应的个体，模型可能无法准确预测药物反应。这对于在不同患者（例如癌症患者）中具有广泛反应的药物尤其令人担忧，因为变异性可能很大。

为了缓解这个问题，可以采用 FAIR 数据原则（可查找、可访问、可互操作、可重用），通过遵守这些原则，可以部分提高数据质量，从而提高人工智能驱动分析的可靠性。

7.4 数据共享难题

医药研发数据存在共享难题，一方面各机构之间数据并无统一规范，另一方面涉及商业机密和患者隐私，各方出于利益和安全考虑，共享意愿不强，导致数据孤岛现象严重，限制了 AI 算法的训练和优化。

医药研发数据碎片化现象严重，成为制约 AI 制药发展的瓶颈。这些数据格式不一，分散在不同机构，缺乏统一标准，难以整合利用。即使是针对同一靶点的数据，也可能因测试条件和细节差异难以比较分析。此外，尽管超过 70% 的医院实现了医疗信息化，但真正实现数据互通的仅不到 3%。大量信息被封闭在各机构内部，共享程度极低。

出于商业利益保护，药企通常不愿公开其积累的海量研发和临床数据。因此，在寻求创新的当下，药企更倾向于与成熟的 AI 平台合作，利用自身数据进行分析，而非将数据贡献给公共平台。此外，部分疾病因科研数据积累不足，也限制了 AI 算法的准确性和应用范围。

自动化实验为解决 AI 药物研发的数据瓶颈提供了新思路，有望提升研发效率和成功率。例如，英矽智能建立的智能化机器人湿实验室，可以针对特定疾病类型（例如衰老和缺乏有效药物治疗的特定癌种）开展细胞和动物实验，产生大量标准化数据，用于 AI 平台分析，并期望借此发现新的生物学靶点。晶泰科技的自动化实验室则致力于产生大量标准化数据，持续反馈给智能模型，加速迭代优化。

数据共享平台或将成为解决数据孤岛问题的关键，为 AI 药物研发提供充足的数据支持。通过平台，各机构可以在保护数据安全和隐私的前提下，共享数据、训练模型，并不断优化迭代 AI 算法。这样的平台欧洲已有成功案例，MELLODDY 是一个由多家生命科学公司组成的行业联盟，10 家公司正在使用联合学习来共享药物发现数据，该平台旨在利用世界上最大的具有已知生化或细胞活性的小分子集合来建立更准确的预测模型并提高药物发现的效率，增强 10 家制药公司的分散数据的预测机器学习模型，而不泄露专有信息。构建数据共享平台也面临着巨大挑战。首先，各公司的数据共享机制和开放程度参差不齐，如何建立互信机制、制定合理的利益分配方案是关键。其次，数据规范化也是一个难题，例如，针对同一靶点的数据，可能因测试条件和细节差异而难以直接比较，如何制定统一标准、实现数据标准化是平台建设的另一大挑战。

医药研发数据的量和质的提升，类似于“基础设施”的完善，政府的引导和支持至关重要。业内人士建议，政府可以牵头成立课题项目，带动产业界共同参与，或提供资金支持等，促进数据资源的整合和利用。

7.5 模型更新速度

高昂的计算需求和效率瓶颈是制约 AI 制药发展的一大障碍。以曾经的 AI 医药明星 IBM Watson 为例，其系统更新速度赶不上癌症治疗的快速发展，导致应用价值受限。训练和更新 AI 模型，尤其是深度学习模型，需要巨大的算力支持。构建和维护高性能计算基础设施对许多公司来说是沉重的负担。例如，DeepMind 的 AlphaFold 在蛋白质结构预测领域取得了突破性进展，但其训练过程需要数千个 TPU，如此巨大的算力需求对大多数研究机构和公司来说都是难以企及的。大型 AI 模型的再训练不仅成本高昂，耗时也相当漫长，难以实现快速更新以反映最新数据。

7.6 伦理

责任划分

AI 制药为药物研发带来了新的可能性，同时也引发了新的伦理和法律挑战，尤其是当 AI 模型生成的药物出现意外的临床问题时，如何界定具体负责人员及单位，成为各方关注的焦点。目前，对于 AI 医疗责任承担机制的探讨主要围绕“医生是否承担最终责任”以及“如何划分开发者和使用者责任”这两个核心议题展开，但各方观点存在较大分歧。

例如，日本政府倾向于将 AI 医疗设备定位为辅助工具，明确规定诊断的最终责任由医生承担。这方面是基于现行《医师法》对医生最终诊断权的规定，另一方面也是为了鼓励厂商积极开发 AI 医疗设备，避免因责任风险过高而阻碍技术创新。

世界卫生组织（WHO）在 2021 年发布的《医疗卫生中 AI 使用的伦理和管治》指南中，对“医生承担最终责任”的模式提出了质疑。指南指出，AI 技术存在“黑箱操作”的特点，医生难以完全理解其决策过程；同时，医生在使用 AI 技术时，往往处于被动地位，难以控制技术本身；此外，将责任完全归咎于医生，也忽略了开发者、监管机构等其他责任主体的角色。WHO 建议建立多方责任共担机制，明确开发者、使用者（医生）和监管机构的责任。开发者应确保 AI 技术的安全性、有效性和可靠性，并提供清晰易懂的使用说明，最大程度降低潜在风险。医生在使用 AI 技术时，应保持应有的谨慎和专业判断，不可盲目依赖 AI 的建议，最终决策权仍需掌握在医生手中。政府部门应加强对 AI 医疗技术的监管，制定完善的法律法规和伦理规范，引导 AI 制药行业健康发展。

多方责任共担机制在实际操作层面仍面临诸多挑战。在 AI 药物研发过程中，开发者、使用者和监管机构的角色和责任边界往往比较模糊，如何清晰界定各方责任，避免出现“真空”或“重叠”，是构建可执行的责任分配方案的关键。此外，现有的法律法规大多制定于 AI 技术兴起之前，难以适应 AI 医疗快速发展的需要。例如，对于 AI 模型生成的药物的审批流程、知识产权归属等问题，都需要制定新的法律法规予以明确。

数据隐私和安全

AI 制药需要大量的患者数据，这些数据的隐私和安全是首要关注点。确保数据在收集、存储和使用过程中的安全性，防止数据泄露和滥用，是关键问题。此外在使用患者数据时，必须确保获得患者的知情同意，并遵循相关法律法规的要求。这不仅是法律要求，也是伦理上的必要措施。

7.7 落地不及预期

尽管 AI 制药潜力巨大，但仍处于探索阶段，技术实际落地情况可能不及预期。AI 医疗鼻祖 IBM Watson 就曾面临着应用效果不佳的困境，2018 年，多家合作伙伴和客户终止或缩减了与 Watson 癌症分析诊疗相关的项目，部分医生反映其在实际应用中效果有限，甚至可能给出错误的建议。

此外，药企与 AI 公司合作也存在项目失败或终止的风险。AI 技术在加速早期药物研发、节省时间和成本方面展现出巨大潜力，导致部分公司预期值过高，但是当前 AI 制药技术仍处于发展初期，尚未完全成熟。例如在预测药物毒性和药效等关键环节上，现阶段仍难以取代传统的实验验证。这意味着，为了确保药物的安全性和有效性，企业依然需要投入大量资源进行体内外实验，AI 技术暂时还无法彻底改变这一现状。一些功能与传统研发方法相比，并没有展现出显著优势，导致企业难以获得预期中的高收益，进而放弃合作。

APPENDIX 1

Summary

The pharmaceutical industry is faced with the contradiction between patients' demand for affordable medicines and drug companies' high investment in research and development, and a large number of diseases are left without medicines because of poor affordability and low incidence. According to the U.S. FDA statistics, there are about 10,000 known human diseases, but less than 3,000 of them have at least one corresponding drug. Although humans have developed a large number of drugs in the face of disease, 70% of the diseases still lack effective symptomatic drugs and treatment programs.

With the rapid development of AI technology, AI+Pharmaceuticals is expected to become the next golden track, reducing costs and increasing efficiency for pharmaceutical companies, thus further moving towards "medicines for all diseases". AI technology has already played an important role in the whole process of drug discovery, preclinical research and clinical trials through the means of machine learning, deep learning and enhanced learning, etc. From the early exploration in the 1990s to the present day, AI technology has played a significant role in drug discovery, preclinical research and clinical trials, which is the key to the success of the pharmaceutical industry. From the early exploration in the 1990s to the present, AI pharmaceutical technology has gone through a period of technology accumulation, validation and rapid development, and is now in a stage of active technological innovation, obvious policy support and broad market prospects. According to Precedence Research, the AI pharmaceutical industry will maintain high growth in the next decade, with a market size of US\$1.17 billion in 2023, and the market size is expected to exceed US\$11.8 billion by 2032, with a CAGR of 29.3% from 2023 to 2032.

The application of AI can provide powerful support for drug R&D, giving mankind new tools and weapons to attack diseases. There are bottlenecks in the R&D of all kinds of existing drugs, for example, the selection and validation of large molecule drug targets are relatively difficult, resulting in high costs. The application of AI technology in the field of new drug R&D is driving rapid change in the industry, involving target discovery, protein structure prediction, compound screening, ADMET characterization prediction, clinical trial result prediction, drug repositioning, crystalline shape prediction and reverse synthesis analysis, etc. The application of AI pharmaceutical technology is expected to shorten the drug R&D cycle, reduce the cost, and increase the R&D success rate. With the improvement of high-quality data of related drugs, the accuracy of AI prediction will also be further improved, forming a flywheel effect of new drug development strategy and high-quality experimental data.

附录 APPENDIX

重要信息披露

本研究报告由海通国际分销，海通国际是由海通国际研究有限公司(HTIRL)，Haitong Securities India Private Limited (HSIPL)，Haitong International Japan K.K. (HTIJKK)和海通国际证券有限公司(HTISCL)的证券研究团队所组成的全球品牌，海通国际证券集团(HTISG)各成员分别在其许可的司法管辖区内从事证券活动。

IMPORTANT DISCLOSURES

This research report is distributed by Haitong International, a global brand name for the equity research teams of Haitong International Research Limited ("HTIRL"), Haitong Securities India Private Limited ("HSIPL"), Haitong International Japan K.K. ("HTIJKK"), Haitong International Securities Company Limited ("HTISCL"), and any other members within the Haitong International Securities Group of Companies ("HTISG"), each authorized to engage in securities activities in its respective jurisdiction.

HTIRL 分析师认证 Analyst Certification:

我，姚书桥，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Barney Yao, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，余文心，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Wenxin Yu, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，孟科含，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Kehan Meng, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，周航，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Hang Zhou, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，王晴，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Rachel Wang, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，吴睿，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Louis Ng, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，李加惠，在此保证(i)本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且(ii)我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们(包括我们的家属)在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属(我已经告知他们)将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Jiahui Li, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

利益冲突披露 Conflict of Interest Disclosures

海通国际及其某些关联公司可从事投资银行业务和/或对本研究中的特定股票或公司进行做市或持有自营头寸。就本研究报告而言，以下是有关该等关系的披露事项（以下披露不能保证及时无遗漏，如需了解及时全面信息，请发邮件至 ERD-Disclosure@htisec.com）

HTI and some of its affiliates may engage in investment banking and / or serve as a market maker or hold proprietary trading positions of certain stocks or companies in this research report. As far as this research report is concerned, the following are the disclosure matters related to such relationship (As the following disclosure does not ensure timeliness and completeness, please send an email to ERD-Disclosure@htisec.com if timely and comprehensive information is needed).

海通证券股份有限公司和/或其子公司（统称“海通”）在过去 12 个月内参与了 INTC.US 和 601669.CH 的投资银行项目。投资银行项目包括：1、海通担任上市前辅导机构、保荐人或主承销商的首次公开发行项目；2、海通作为保荐人、主承销商或财务顾问的股权或债务再融资项目；3、海通作为主经纪商的新三板上市、目标配售和并购项目。

Haitong Securities Co., Ltd. and/or its subsidiaries (collectively, the "Haitong") have a role in investment banking projects of INTC.US and 601669.CH within the past 12 months. The investment banking projects include 1. IPO projects in which Haitong acted as pre-listing tutor, sponsor, or lead-underwriter; 2. equity or debt refinancing projects of INTC.US and 601669.CH for which Haitong acted as sponsor, lead-underwriter or financial advisor; 3. listing by introduction in the new three board, target placement, M&A projects in which Haitong acted as lead-brokerage firm.

1873.HK 及 601669.CH 目前或过去 12 个月内是海通的投资银行业务客户。

1873.HK and 601669.CH are/were an investment bank clients of Haitong currently or within the past 12 months.

海通预计将（或者有意向）在未来三个月内从 1873.HK 获得投资银行服务报酬。

Haitong expects to receive, or intends to seek, compensation for investment banking services in the next three months from 1873.HK.

评级定义（从 2020 年 7 月 1 日开始执行）：

海通国际（以下简称“HTI”）采用相对评级系统来为投资者推荐我们覆盖的公司：优于大市、中性或弱于大市。投资者应仔细阅读 HTI 的评级定义。并且 HTI 发布分析师观点的完整信息，投资者应仔细阅读全文而非仅看评级。在任何情况下，分析师的评级和研究都不能作为投资建议。投资者的买卖股票的决策应基于各自情况（比如投资者的现有持仓）以及其他因素。

分析师股票评级

优于大市，未来 12-18 个月内预期相对基准指数涨幅在 10%以上，基准定义如下

中性，未来 12-18 个月内预期相对基准指数变化不大，基准定义如下。根据 FINRA/NYSE 的评级分布规则，我们会将中性评级划入持有这一类别。

弱于大市，未来 12-18 个月内预期相对基准指数跌幅在 10%以上，基准定义如下

各地股票基准指数：日本 - TOPIX, 韩国 - KOSPI, 台湾 - TAIIEX, 印度 - Nifty100, 美国 - SP500; 其他所有中国概念股 - MSCI China.

Ratings Definitions (from 1 Jul 2020):

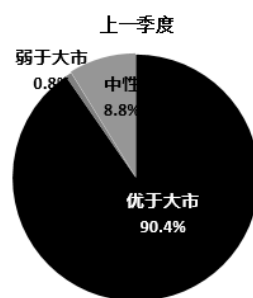
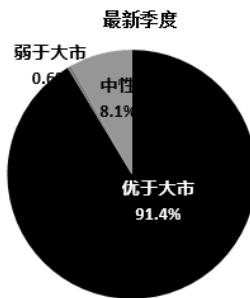
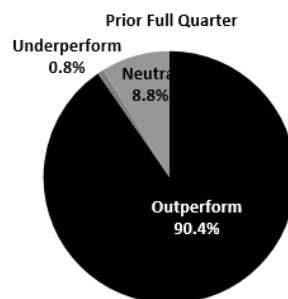
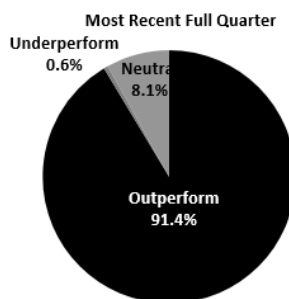
Haitong International uses a relative rating system using Outperform, Neutral, or Underperform for recommending the stocks we cover to investors. Investors should carefully read the definitions of all ratings used in Haitong International Research. In addition, since Haitong International Research contains more complete information concerning the analyst's views, investors should carefully read Haitong International Research, in its entirety, and not infer the contents from the rating alone. In any case, ratings (or research) should not be used or relied upon as investment advice. An investor's decision to buy or sell a stock should depend on individual circumstances (such as the investor's existing holdings) and other considerations.

Analyst Stock Ratings

Outperform: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

Neutral: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below. For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

评级分布 Rating Distribution



Underperform: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

Benchmarks for each stock's listed region are as follows: Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100, US – SP500; for all other China-concept stocks – MSCI China.

截至 2024 年 6 月 30 日海通国际股票研究评级分布

	优于大市	中性 (持有)	弱于大市
海通国际股票研究覆盖率	91.4%	8.1%	0.6%
投资银行客户*	3.1%	4.8%	0.0%

*在每个评级类别里投资银行客户所占的百分比。

上述分布中的买入，中性和卖出分别对应我们当前优于大市，中性和落后大市评级。

只有根据 FINRA/NYSE 的评级分布规则，我们才将中性评级划入持有这一类别。请注意在上表中不包含非评级的股票。

此前的评级系统定义（直至 2020 年 6 月 30 日）：

买入，未来 12-18 个月内预期相对基准指数涨幅在 10%以上，基准定义如下

中性，未来 12-18 个月内预期相对基准指数变化不大，基准定义如下。根据 FINRA/NYSE 的评级分布规则，我们会将中性评级划入持有这一类别。

卖出，未来 12-18 个月内预期相对基准指数跌幅在 10%以上，基准定义如下

各地股票基准指数：日本 – TOPIX, 韩国 – KOSPI, 台湾 – TAIEX, 印度 – Nifty100; 其他所有中国概念股 – MSCI China.

Haitong International Equity Research Ratings Distribution, as of June 30, 2024

	Outperform	Neutral (hold)	Underperform
HTI Equity Research Coverage	91.4%	8.1%	0.6%
IB clients*	3.1%	4.8%	0.0%

*Percentage of investment banking clients in each rating category.

BUY, Neutral, and SELL in the above distribution correspond to our current ratings of Outperform, Neutral, and Underperform.

For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category. Please note that stocks with an NR designation are not included in the table above.

Previous rating system definitions (until 30 Jun 2020):

BUY: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

NEUTRAL: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below. For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

SELL: The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

Benchmarks for each stock's listed region are as follows: Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100; for all other China-concept stocks – MSCI China.

海通国际非评级研究：海通国际发布计量、筛选或短篇报告，并在报告中根据估值和其他指标对股票进行排名，或者基于可能的估值倍数提出建议价格。这种排名或建议价格并非为了进行股票评级、提出目标价格或进行基本面估值，而仅供参考使用。

Haitong International Non-Rated Research: Haitong International publishes quantitative, screening or short reports which may rank stocks according to valuation and other metrics or may suggest prices based on possible valuation multiples. Such rankings or suggested prices do not purport to be stock ratings or target prices or fundamental values and are for information only.

海通国际 A 股覆盖：海通国际可能会就沪港通及深港通的中国 A 股进行覆盖及评级。海通证券（600837.CH），海通国际于上海的母公司，也会于中国发布中国 A 股的研究报告。但是，海通国际使用与海通证券不同的评级系统，所以海通国际与海通证券的中国 A 股评级可能有所不同。

Haitong International Coverage of A-Shares: Haitong International may cover and rate A-Shares that are subject to the Hong Kong Stock Connect scheme with Shanghai and Shenzhen. Haitong Securities (HS; 600837 CH), the ultimate parent company of HTISG based in Shanghai, covers and publishes research on these same A-Shares for distribution in mainland China. However, the rating system employed by HS differs from that used by HTI and as a result there may be a difference in the HTI and HS ratings for the same A-share stocks.

海通国际优质 100 A 股（Q100）指数：海通国际 Q100 指数是一个包括 100 支由海通证券覆盖的优质中国 A 股的计量产品。这些股票是通过基于质量的筛选过程，并结合对海通证券 A 股团队自下而上的研究。海通国际每季对 Q100 指数成分作出复审。

Haitong International Quality 100 A-share (Q100) Index: HTI's Q100 Index is a quant product that consists of 100 of the highest-quality A-shares under coverage at HS in Shanghai. These stocks are carefully selected through a quality-based screening process in combination with a review of the HS A-share team's bottom-up research. The Q100 constituent companies are reviewed quarterly.

盟浪义利（FIN-ESG）数据通免责声明条款：在使用盟浪义利（FIN-ESG）数据之前，请务必仔细阅读本条款并同意本声明：

第一条 义利（FIN-ESG）数据系由盟浪可持续数字科技有限责任公司（以下简称“本公司”）基于合法取得的公开信息评估而成，本公司对信息的准确性及完整性不作任何保证。对公司

述的评估结果造成的任何直接或间接损失负责。

第二条 盟浪并不因收到此评估数据而将收件人视为客户，收件人使用此数据时应根据自身实际情况作出自我独立判断。本数据所载内容反映的是盟浪在最初发布本数据日期当日的判断，盟浪有权在不发出通知的情况下更新、修订与发出其他与本数据所载内容不一致或有不同结论的数据。除非另行说明，本数据（如财务业绩数据等）仅代表过往表现，过往的业绩表现不作为日后回报的预测。

第三条 本数据版权归本公司所有，本公司依法保留各项权利。未经本公司事先书面许可授权，任何个人或机构不得将本数据中的评估结果用于任何营利性目的，不得对本数据进行修改、复制、编译、汇编、再次编辑、改编、删减、缩写、节选、发行、出租、展览、表演、放映、广播、信息网络传播、摄制、增加图标及说明等，否则因此给盟浪或其他第三方造成损失的，由用户承担相应的赔偿责任，盟浪不承担责任。

第四条 如本免责声明未约定，而盟浪网站平台载明的其他协议内容（如《盟浪网站用户注册协议》《盟浪网用户服务（含认证）协议》《盟浪网隐私政策》等）有约定的，则按其他协议的约定执行；若本免责声明与其他协议约定存在冲突或不一致的，则以本免责声明约定为准。

SusallWave FIN-ESG Data Service Disclaimer: Please read these terms and conditions below carefully and confirm your agreement and acceptance with these terms before using SusallWave FIN-ESG Data Service.

1. FIN-ESG Data is produced by SusallWave Digital Technology Co., Ltd. (In short, SusallWave)'s assessment based on legal publicly accessible information. SusallWave shall not be responsible for any accuracy and completeness of the information. The assessment result is for reference only. It is not for any investment advice for any individual or institution and not for basis of purchasing, selling or holding any relative financial products. We will not be liable for any direct or indirect loss of any individual or institution as a result of using SusallWave FIN-ESG Data.

2. SusallWave do not consider recipients as customers for receiving these data. When using the data, recipients shall make your own independent judgment according to your practical individual status. The contents of the data reflect the judgment of us only on the release day. We have right to update and amend the data and release other data that contains inconsistent contents or different conclusions without notification. Unless expressly stated, the data (e.g., financial performance data) represents past performance only and the past performance cannot be viewed as the prediction of future return.

3. The copyright of this data belongs to SusallWave, and we reserve all rights in accordance with the law. Without the prior written permission of our company, none of individual or institution can use these data for any profitable purpose. Besides, none of individual or institution can take actions such as amendment, replication, translation, compilation, re-editing, adaption, deletion, abbreviation, excerpts, issuance, rent, exhibition, performance, projection, broadcast, information network transmission, shooting, adding icons and instructions. If any loss of SusallWave or any third-party is caused by those actions, users shall bear the corresponding compensation liability. SusallWave shall not be responsible for any loss.

4. If any term is not contained in this disclaimer but written in other agreements on our website (e.g. *User Registration Protocol of SusallWave Website*, *User Service (including authentication) Agreement of SusallWave Website*, *Privacy Policy of Susallwave Website*), it should be executed according to other agreements. If there is any difference between this disclaimer and other agreements, this disclaimer shall be applied.

重要免责声明：

非印度证券的研究报告：本报告由海通国际证券集团有限公司（“HTISGL”）的全资附属公司海通国际研究有限公司（“HTIRL”）发行，该公司是根据香港证券及期货条例（第 571 章）持有第 4 类受规管活动（就证券提供意见）的持牌法团。该研究报告在 HTISGL 的全资附属公司 Haitong International (Japan) K.K.（“HTIJKK”）的协助下发行，HTIJKK 是由日本关东财务局监管为投资顾问。

印度证券的研究报告：本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受 Securities and Exchange Board of India（“SEBI”）监管的 Haitong Securities India Private Limited（“HTSIPL”）所发行，包括制作及发布涵盖 BSE Limited（“BSE”）和 National Stock Exchange of India Limited（“NSE”）上市公司（统称为「印度交易所」）的研究报告。HTSIPL 于 2016 年 12 月 22 日被收购并成为海通国际证券集团有限公司（“HTISG”）的一部分。

所有研究报告均以海通国际为名作为全球品牌，经许可由海通国际证券股份有限公司及/或海通国际证券集团的其他成员在其司法管辖区发布。

本文件所载信息和观点已被编译或源自可靠来源，但 HTIRL、HTISGL 或任何其他属于海通国际证券集团有限公司（“HTISG”）的成员对其准确性、完整性和正确性不做任何明示或暗示的声明或保证。本文件中所有观点均截至本报告日期，如有更改，恕不另行通知。本文件仅供参考使用。文件中提及的任何公司或其股票的说明并非意图展示完整的内容，本文件并非/不应被解释为对证券买卖的明示或暗示地出价或征价。在某些司法管辖区，本文件中提及的证券可能无法进行买卖。如果投资产品以投资者本国货币以外的币种进行计价，则汇率变化可能会对投资产生不利影响。过去的表现并不一定代表将来的结果。某些特定交易，包括设计金融衍生工具的，有产生重大风险的可能性，因此并不适合所有的投资者。您还应认识到本文件中的建议并非为您量身定制。分析师并未考虑到您自身的财务情况，如您的财务状况和风险偏好。因此您必须自行分析并在适用的情况下咨询自己的法律、税收、会计、金融和其他方面的专业顾问，以期在投资之前评估该项建议是否适合于您。若由于使用本文件所载的材料而产生任何直接或间接的损失，HTISG 及其董事、雇员或代理人对此均不承担任何责任。

除对本文内容承担责任的分析师除外，HTISG 及我们的关联公司、高级管理人员、董事和雇员，均可不时作为主事人就本文件所述的任何证券或衍生品持有长仓或短仓以及进行买卖。HTISG 的销售员、交易员和其他专业人士均可向 HTISG 的相关客户和公司提供与本文件所述意见相反的口头或书面市场评论意见或交易策略。HTISG 可做出与本文件所述建议或意见不一致的投资决策。但 HTIRL 没有义务来确保本文件的收件人了解到该等交易决定、思路或建议。

请访问海通国际网站 www.equities.htisec.com，查阅更多有关海通国际为预防和避免利益冲突设立的组织和行政安排的内容信息。

非美国分析师披露信息：本项研究首页上列明的海通国际分析师并未在 FINRA 进行注册或者取得相应的资格，并且不受美国 FINRA 有关与本项研究目标公司进行沟通、公开露面和自营证券交易的第 2241 条规则之限制。

IMPORTANT DISCLAIMER

For research reports on non-Indian securities: The research report is issued by Haitong International Research Limited (“HTIRL”), a wholly owned subsidiary of Haitong International Securities Group Limited (“HTISGL”) and a licensed corporation to carry on Type 4 regulated activity (advising on securities) for the purpose of the Securities and Futures Ordinance (Cap. 571) of Hong Kong, with the assistance of Haitong International (Japan) K.K. (“HTIJK”), a wholly owned subsidiary of HTISGL and which is regulated as an Investment Adviser by the Kanto Finance Bureau of Japan.

For research reports on Indian securities: The research report is issued by Haitong Securities India Private Limited (“HSIPL”), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) registered Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited (“BSE”) and the National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) (collectively referred to as “Indian Exchanges”). HSIPL was acquired and became part of the Haitong International Securities Group of Companies (“HTISG”) on 22 December 2016.

All the research reports are globally branded under the name Haitong International and approved for distribution by Haitong International Securities Company Limited (“HTISCL”) and/or any other members within HTISG in their respective jurisdictions.

The information and opinions contained in this research report have been compiled or arrived at from sources believed to be reliable and in good faith but no representation or warranty, express or implied, is made by HTIRL, HTISCL, HSIPL, HTIJK or any other members within HTISG from which this research report may be received, as to their accuracy, completeness or correctness. All opinions expressed herein are as of the date of this research report and are subject to change without notice. This research report is for information purpose only. Descriptions of any companies or their securities mentioned herein are not intended to be complete and this research report is not, and should not be construed expressly or impliedly as, an offer to buy or sell securities. The securities referred to in this research report may not be eligible for purchase or sale in some jurisdictions. If an investment product is denominated in a currency other than an investor's home currency, a change in exchange rates may adversely affect the investment. Past performance is not necessarily indicative of future results. Certain transactions, including those involving derivatives, give rise to substantial risk and are not suitable for all investors. You should also bear in mind that recommendations in this research report are not tailor-made for you. The analyst has not taken into account your unique financial circumstances, such as your financial situation and risk appetite. You must, therefore, analyze and should, where applicable, consult your own legal, tax, accounting, financial and other professional advisers to evaluate whether the recommendations suits you before investment. Neither HTISG nor any of its directors, employees or agents accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of the materials contained in this research report.

HTISG and our affiliates, officers, directors, and employees, excluding the analysts responsible for the content of this document, will from time to time have long or short positions in, act as principal in, and buy or sell, the securities or derivatives, if any, referred to in this research report. Sales, traders, and other professionals of HTISG may provide oral or written market commentary or trading strategies to the relevant clients and the companies within HTISG that reflect opinions that are contrary to the opinions expressed in this research report. HTISG may make investment decisions that are inconsistent with the recommendations or views expressed in this research report. HTI is under no obligation to ensure that such other trading decisions, ideas or recommendations are brought to the attention of any recipient of this research report.

Please refer to HTI's website www.equities.htisec.com for further information on HTI's organizational and administrative arrangements set up for the prevention and avoidance of conflicts of interest with respect to Research.

Non U.S. Analyst Disclosure: The HTI analyst(s) listed on the cover of this Research is (are) not registered or qualified as a research analyst with FINRA and are not subject to U.S. FINRA Rule 2241 restrictions on communications with companies that are the subject of the Research; public appearances; and trading securities by a research analyst.

分发和地区通知:

除非下文另有规定, 否则任何希望讨论本报告或者就本项研究中讨论的任何证券进行任何交易的收件人均应联系其所在国家或地区的海通国际销售人员。

香港投资者的通知事项: 海通国际证券股份有限公司 (“HTISCL”) 负责分发该研究报告, HTISCL 是在香港有权实施第 1 类受规管活动 (从事证券交易) 的持牌公司。该研究报告并不构成《证券及期货条例》(香港法例第 571 章) (以下简称“SFO”) 所界定的要约邀请, 证券要约或公众要约。本研究报告仅提供给 SFO 所界定的“专业投资者”。本研究报告未经过证券及期货事务监察委员会的审查。您不应仅根据本研究报告中所载的信息做出投资决定。本研究报告的收件人就研究报告中产生或与之相关的任何事宜请联系 HTISCL 销售人员。

美国投资者的通知事项: 本研究报告由 HTIRL, HSIPL 或 HTIJK 编写。HTIRL, HSIPL, HTIJK 以及任何非 HTISG 美国联营公司, 均未在美国注册, 因此不受美国关于研究报告编制和研究分析人员独立性规定的约束。本研究报告提供给依照 1934 年“美国证券交易法”第 15a-6 条规定的豁免注册的「美国主要机构投资者」 (“Major U.S. Institutional Investor”) 和「机构投资者」 (“U.S. Institutional Investors”)。在向美国机构投资者分发研究报告时, Haitong International Securities (USA) Inc. (“HTI USA”) 将对报告的内容负责。任何收到本研究报告的美国投资者, 希望根据本研究报告提供的信息进行任何证券或相关金融工具买卖的交易, 只能通过 HTI USA。HTI USA 位于 340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173, 电话 (212) 351-6050。HTI USA 是在美国于 U.S. Securities and Exchange Commission (“SEC”) 注册的经纪商, 也是 Financial Industry Regulatory Authority, Inc. (“FINRA”) 的成员。HTIUSA 不负责编写本研究报告, 也不负责其中包含的分析。在任何情况下, 收到本研究报告的任何美国投资者, 不得直接与分析师直接联系, 也不得通过 HSIPL, HTIRL 或 HTIJK 直接进行买卖证券或相关金融工具的交易。本研究报告中出现的 HSIPL, HTIRL 或 HTIJK 分析师没有注册或具备 FINRA 的研究分析师资格, 因此可能不受 FINRA 第 2241 条规定的与目标公司的交流, 公开露面和分析师账户持有的交易证券等限制。投资本研究报告中讨论的任何非美国证券或相关金融工具 (包括 ADR) 可能存在一定风险。非美国发行的证券可能没有注册, 或不受美国法规的约束。有关非美国证券或相关金融工具的信息可能有限。外国公司可能不受审计和汇报的标准以及与美国境内生效相符的监管要求。本研究报告中以美元以外的其他货币计价的任何证券或相关金融工具的投资或收益的价值受汇率波动的影响, 可能对该等证券或相关金融工具的价值或收入产生正面或负面影响。美国收件人的所有问询请联系:

Haitong International Securities (USA) Inc.
340 Madison Avenue, 12th Floor
New York, NY 10173
联系人电话: (212) 351 6050

DISTRIBUTION AND REGIONAL NOTICES

Except as otherwise indicated below, any Recipient wishing to discuss this research report or effect any transaction in any security discussed in HTI's research should contact the Haitong International salesperson in their own country or region.

Notice to Hong Kong investors: The research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited ("HTISCL"), which is a licensed corporation to carry on Type 1 regulated activity (dealing in securities) in Hong Kong. This research report does not constitute a solicitation or an offer of securities or an invitation to the public within the meaning of the SFO. This research report is only to be circulated to "Professional Investors" as defined in the SFO. This research report has not been reviewed by the Securities and Futures Commission. You should not make investment decisions solely on the basis of the information contained in this research report. Recipients of this research report are to contact HTISCL salespersons in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report.

Notice to U.S. investors: As described above, this research report was prepared by HTIRL, HSIPL or HTIJKK. Neither HTIRL, HSIPL, HTIJKK, nor any of the non U.S. HTISG affiliates is registered in the United States and, therefore, is not subject to U.S. rules regarding the preparation of research reports and the independence of research analysts. This research report is provided for distribution to "major U.S. institutional investors" and "U.S. institutional investors" in reliance on the exemption from registration provided by Rule 15a-6 of the U.S. Securities Exchange Act of 1934, as amended. When distributing research reports to "U.S. institutional investors," HTI USA will accept the responsibilities for the content of the reports. Any U.S. recipient of this research report wishing to effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments based on the information provided in this research report should do so only through Haitong International Securities (USA) Inc. ("HTI USA"), located at 340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173, USA; telephone (212) 351 6050. HTI USA is a broker-dealer registered in the U.S. with the U.S. Securities and Exchange Commission (the "SEC") and a member of the Financial Industry Regulatory Authority, Inc. ("FINRA"). HTI USA is not responsible for the preparation of this research report nor for the analysis contained therein. Under no circumstances should any U.S. recipient of this research report contact the analyst directly or effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments directly through HSIPL, HTIRL or HTIJKK. The HSIPL, HTIRL or HTIJKK analyst(s) whose name appears in this research report is not registered or qualified as a research analyst with FINRA and, therefore, may not be subject to FINRA Rule 2241 restrictions on communications with a subject company, public appearances and trading securities held by a research analyst account. Investing in any non-U.S. securities or related financial instruments (including ADRs) discussed in this research report may present certain risks. The securities of non-U.S. issuers may not be registered with, or be subject to U.S. regulations. Information on such non-U.S. securities or related financial instruments may be limited. Foreign companies may not be subject to audit and reporting standards and regulatory requirements comparable to those in effect within the U.S. The value of any investment or income from any securities or related financial instruments discussed in this research report denominated in a currency other than U.S. dollars is subject to exchange rate fluctuations that may have a positive or adverse effect on the value of or income from such securities or related financial instruments. All inquiries by U.S. recipients should be directed to:

Haitong International Securities (USA) Inc.

340 Madison Avenue, 12th Floor

New York, NY 10173

Attn: Sales Desk at (212) 351 6050

中华人民共和国的通知事项: 在中华人民共和国（下称“中国”，就本报告目的而言，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾）只有根据适用的中国法律法规而收到该材料的人员方可使用该材料。并且根据相关法律法规，该材料中的信息并不构成“在中国从事生产、经营活动”。本文件在中国并不构成相关证券的公共发售或认购。无论根据法律规定或其他任何规定，在取得中国政府所有的批准或许可之前，任何法人或自然人均不得直接或间接地购买本材料中的任何证券或任何权益权益。接收本文件的人员须遵守上述限制性规定。

加拿大投资者的通知事项: 在任何情况下该等材料均不得被解释为在任何加拿大的司法管辖区内出售证券的要约或认购证券的要约邀请。本材料中所述证券在加拿大的任何要约或出售行为均只能在豁免向有关加拿大证券监管机构提交招股说明书的前提下由 Haitong International Securities (USA) Inc. ("HTI USA") 予以实施，该公司是一家根据 National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations ("NI 31-103") 的规定得到「国际交易商豁免」("International Dealer Exemption") 的交易商，位于艾伯塔省、不列颠哥伦比亚省、安大略省和魁北克省。在加拿大，该等材料在任何情况下均不得被解释为任何证券的招股说明书、发行备忘录、广告或公开发售。加拿大的任何证券委员会或类似的监管机构均未审查或以任何方式批准该等材料、其中所载的信息或所述证券的优点，任何与此相反的声明即属违法。在收到该等材料时，每个加拿大的收件人均将被视为属于 National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions 第 1.1 节或者 Securities Act (Ontario) 第 73.3(1) 节所规定的「认可投资者」("Accredited Investor")，或者在适用情况下 National Instrument 31-103 第 1.1 节所规定的「许可投资者」("Permitted Investor")。

新加坡投资者的通知事项: 本研究报告由 Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd ("HTISSPL") 于新加坡提供。HTISSPL 是符合《财务顾问法》2001 ("FAA") 定义的豁免财务顾问，可 (a) 提供关于证券，集体投资计划的部分，交易所衍生品合约和场外衍生品合约的建议 (b) 发行或公布有关证券、交易所衍生品合约和场外衍生品合约的研究分析或研究报告。本研究报告仅提供给符合《证券及期货法》2001 第 4A 条项下规定的机构投资者。对于因本研究报告而产生的或与之相关的任何问题，本研究报告的收件人应通过以下信息与 HTISSPL 联系：

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd

10 Collyer Quay, #19-01 - #19-05 Ocean Financial Centre, Singapore 049315

电话: (65) 6713 0473

日本投资者的通知事项: 本研究报告由海通国际证券有限公司所发布，旨在分发给从事投资管理的金融服务提供商或注册金融机构（根据日本金融机构和交易法（“FIEL”））第 61（1）条，第 17-11（1）条的执行及相关条款）。

英国及欧盟投资者的通知事项: 本报告由从事投资顾问的 Haitong International Securities Company Limited 所发布，本报告只面向有投资相关经验的专业客户发布。任何投资或与本报告相关的投资行为只面对此类专业客户。没有投资经验或相关投资经验的客户不得依赖本报告。Haitong International Securities Company Limited 的分支机构的净长期或短期金融权益可能超过本研究报告中提及的实体已发行股本总额的 0.5%。特别提醒有些英文报告有可能此前已经通过中文或其它语言完成发布。

澳大利亚投资者的通知事项: Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited 和 Haitong International Securities (UK) Limited 分别根据澳大利亚证券和投资委员会（以下简称“ASIC”）公司（废除及过度性）文书第 2016/396 号规章在澳大利亚分发本项研究，该等规章免除了根据 2001 年《公司法》在澳大利亚为批发客户提供金融服务时海通国际需持有澳大利亚金融服务许可的要求。ASIC 的规章副本可在以下网站获取：www.legislation.gov.au。海通国际提供的金融服务受外国法律法规规定的管制，该

等法律与在澳大利亚所适用的法律存在差异。

印度投资者的通知事项: 本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受 Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) 监管的 Haitong Securities India Private Limited (“HTSIPL”) 所发布, 包括制作及发布涵盖 BSE Limited (“BSE”) 和 National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) (统称为「印度交易所」) 研究报告。

研究机构名称: Haitong Securities India Private Limited

SEBI 研究分析师注册号: INH000002590

地址: 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400 013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

电话: +91 22 43156800 传真: +91 22 24216327

合规和申诉办公室联系人: Prasanna Chandwaskar; 电话: +91 22 43156803; 电子邮箱: prasanna.chandwaskar@htisec.com

“请注意, SEBI 授予的注册和 NISM 的认证并不保证中介的表现或为投资者提供任何回报保证”。

本项研究仅供收件人使用, 未经海通国际的书面同意不得予以复制和再次分发。

版权所有: 海通国际证券集团有限公司 2019 年。保留所有权利。

People's Republic of China (PRC): In the PRC, the research report is directed for the sole use of those who receive the research report in accordance with the applicable PRC laws and regulations. Further, the information on the research report does not constitute "production and business activities in the PRC" under relevant PRC laws. This research report does not constitute a public offer of the security, whether by sale or subscription, in the PRC. Further, no legal or natural persons of the PRC may directly or indirectly purchase any of the security or any beneficial interest therein without obtaining all prior PRC government approvals or licenses that are required, whether statutorily or otherwise. Persons who come into possession of this research are required to observe these restrictions.

Notice to Canadian Investors: Under no circumstances is this research report to be construed as an offer to sell securities or as a solicitation of an offer to buy securities in any jurisdiction of Canada. Any offer or sale of the securities described herein in Canada will be made only under an exemption from the requirements to file a prospectus with the relevant Canadian securities regulators and only by Haitong International Securities (USA) Inc., a dealer relying on the "international dealer exemption" under National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations ("NI 31-103") in Alberta, British Columbia, Ontario and Quebec. This research report is not, and under no circumstances should be construed as, a prospectus, an offering memorandum, an advertisement or a public offering of any securities in Canada. No securities commission or similar regulatory authority in Canada has reviewed or in any way passed upon this research report, the information contained herein or the merits of the securities described herein and any representation to the contrary is an offence. Upon receipt of this research report, each Canadian recipient will be deemed to have represented that the investor is an "accredited investor" as such term is defined in section 1.1 of National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions or, in Ontario, in section 73.3(1) of the Securities Act (Ontario), as applicable, and a "permitted client" as such term is defined in section 1.1 of NI 31-103, respectively.

Notice to Singapore investors: This research report is provided in Singapore by or through Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd ("HTISSPL"). HTISSPL is an Exempt Financial Adviser under the Financial Advisers Act 2001 ("FAA") to (a) advise on securities, units in a collective investment scheme, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts and (b) issue or promulgate research analyses or research reports on securities, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts. This research report is only provided to institutional investors, within the meaning of Section 4A of the Securities and Futures Act 2001. Recipients of this research report are to contact HTISSPL via the details below in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report:

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd.

10 Collyer Quay, #19-01 - #19-05 Ocean Financial Centre, Singapore 049315

Telephone: (65) 6713 0473

Notice to Japanese investors: This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited and intended to be distributed to Financial Services Providers or Registered Financial Institutions engaged in investment management (as defined in the Japan Financial Instruments and Exchange Act ("FIEL") Art. 61(1), Order for Enforcement of FIEL Art. 17-11(1), and related articles).

Notice to UK and European Union investors: This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited. This research is directed at persons having professional experience in matters relating to investments. Any investment or investment activity to which this research relates is available only to such persons or will be engaged in only with such persons. Persons who do not have professional experience in matters relating to investments should not rely on this research. Haitong International Securities Company Limited's affiliates may have a net long or short financial interest in excess of 0.5% of the total issued share capital of the entities mentioned in this research report. Please be aware that any report in English may have been published previously in Chinese or another language.

Notice to Australian investors: The research report is distributed in Australia by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited in reliance on ASIC Corporations (Repeal and Transitional) Instrument 2016/396, which exempts those HTISG entities from the requirement to hold an Australian financial services license under the Corporations Act 2001 in respect of the financial services it provides to wholesale clients in Australia. A copy of the ASIC Class Orders may be obtained at the following website, www.legislation.gov.au. Financial services provided by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited are regulated under foreign laws and regulatory requirements, which are different from the laws applying in Australia.

Notice to Indian investors: The research report is distributed by Haitong Securities India Private Limited ("HSIPL"), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India ("SEBI") registered

Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited ("BSE") and the National Stock Exchange of India Limited ("NSE") (collectively referred to as "Indian Exchanges").

Name of the entity: Haitong Securities India Private Limited

SEBI Research Analyst Registration Number: INH000002590

Address : 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400 013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

Ph: +91 22 43156800 Fax: +91 22 24216327

Details of the Compliance Officer and Grievance Officer : Prasanna Chandwaskar : Ph: +91 22 43156803; Email id: prasanna.chandwaskar@htisec.com

"Please note that Registration granted by SEBI and Certification from NISM in no way guarantee performance of the intermediary or provide any assurance of returns to investors".

This research report is intended for the recipients only and may not be reproduced or redistributed without the written consent of an authorized signatory of HTISG.

Copyright: Haitong International Securities Group Limited 2019. All rights reserved.

<http://equities.htisec.com/x/legal.html>
