



## 天阶生物 ( 430323 ) : 生物溶栓新药 “宜真通” 即将上市，“化药+生物药” 双轮驱动打开成长空间

作者：郝方然

导读：天阶生物 ( 430323 ) 立足心血管疾病治疗领域，主要从事基因重组蛋白药物的研发生产，及销售，拥有多项专利技术，是首批新三板创新层企业。

公司由北京双鹤药业原董事长乔俊峰先生领衔，携医药科技界、生物基因工程领域、投融资领域资深人士共同建立。公司正在研发的主要产品:rhM-tPA “宜真通” 为注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂改构体，目前已经完成全部临床试验，现阶段正在进行质量比对分析，并积极筹划新药注册。公司现有产品由全资子公司天阶制药进行生产销售，为公司带来了稳定的现金流。天阶制药拥有 44 个品种,71 个规格的在售产品,其中 33 个品种被列入国家医保目录(其中甲类品种 25 个,乙类品种 8 个)。包括针对心血管类疾病药物、抗菌消炎类药物、消化系统类药物、痛风类药物以及其他类药物等五大类。其中五大重点产品是:辛伐他汀片(心血管类)、盐酸左氧氟沙星胶囊(抗菌消炎类)、泮托拉唑钠肠溶片(消化系统类)、别嘌醇片(痛风类)、盐酸特拉唑嗪胶囊(其他类)。

核心要点：

1、生物溶栓新药 “宜真通” 给药方便，安全、有效性优于前代产品，极适用于院前溶栓治疗

天阶生物公司生物溶栓新药 “宜真通” 为国内目前最为领先的第三代溶栓药物，其优势主要在于半衰期更长，可达20分钟左右，仅需单次静脉推注即可完成给药，临床使用极其方便；同时 “宜真通” 对于纤维蛋白的特异性更强，可明显减少出血等副作用的发生，溶通率达80%以上，极适用于院前溶栓治疗。且公司 “宜真通” 产品产业化生产成熟，预计年生产量可达8-10万人份。

2、“宜真通” 产品预计2018年底上市，市场空间大，业绩爆发期临近

目前我国急性心肌梗死病人约为400万人，每年新增病例70万左右。现阶段每年仅有10%左右的患者接受了再灌注治疗 ( PCI或者溶栓 ) ，其中如果有3万病人选择宜真通进行治疗，以3万元 ( 参考国外同类产品6,700美金/支进行设定 ) 市场终端售价计算，空间可达10亿元左右。随着 “先溶后支” 治疗策略的逐步推广，未来市场前景光明。“宜真通” 目前正在正在进行质量比对工作，预计2017年年底前后进行药品申报，有望于2018年年底拿到生产批件并上市销售，公司业绩爆发期临近。

3、公司合作医院众多，通过配合中华医学会组织学术活动打开市场渠道

天阶生物公司合作医院众多，包括北京大学第一医院、北京宣武医院、大庆油田总医院等，为公司带来了潜在的客户资源。同时，对于新药推广来说，改变

医生的用药习惯及认识尤为重要，公司通过配合中华医学会心脑血管分会组织学术活动，打开整体市场渠道。

#### 4、化药精细管理，业绩增长稳定

公司现有收入全部来自于化药产品的销售，公司经营化药产品采取“减法”策略，逐步取消毛利率较低产品的生产，整体毛利率从40%提高至55%左右；2016年收入6,149万元，增长30%左右。未来随着公司重点产品别嘌醇、泮托拉唑等销售区域的持续扩张，并逐步落实一致性评价（别嘌醇片一致性评价已备案），有利于业务的持续稳定增长。

#### 5、“生物新药+化药”双轮驱动前景光明

随着“宜真通”产品的上市销售，并逐步开拓脑卒中及肺栓塞等适应症，未来发展空间有望进一步打开，成长性强。未来公司“生物新药+化药”双轮驱动的发展模式前景光明。

#### 6、财务数据

公司2016年实现营业收入6,149万元，同比增长30.06%；归母净利润301万元，同比增长181.43%。毛利率达到54.42%，经营活动产生的现金净流量442万元。

#### 潜在风险点：

1. 新药上市周期延长：目前公司还在进行产品的质量比对工作，预计2017年底申报新药注册及生产批件，且还需等待药监局的GMP认证，如果注册、审批等时间延长，可能会导致最终“宜真通”产品的上市时间推迟至2019年。

2. 市场推广不及预期：作为最新一代的溶栓药产品，未来“宜真通”的上市推广必然需要改变医生用药习惯，并通过学术推广及培训等方式提升产品的接受和认知度，方能打开整体市场空间；但同时存在产品市场、渠道推广受阻的风险。

#### 后续关注点：

1. 化药重点产品一致性评价进展：目前公司化药三大重点品种之一的别嘌醇片一致性评价已经备案，且推进顺利，后续还需关注天阶生物及其他公司别嘌醇片一致性评价的后续进展情况。

2. “宜真通”产品上市推进进度：“宜真通”产品的上市直接主导公司业绩的爆发，后续应时刻关注“宜真通”产品注册、审批的推进进度。

3. 新药渠道拓展情况：“宜真通”产品市场推广与化药销售存在很多不同之处，需要公司进行针对性的布局和合作，通过学术推广打开市场空间。因此，新药渠道拓展仍需关注。

## 正文

### 1. 公司组织架构



### 2. 公司股权结构

2016年年报			
股东名称	股东性质	持股数(股)	持股比例(%)
乔俊峰	个人	19,453,000	19.57
世贸天阶投资集团有限公司	投资公司	17,862,000	17.97
张慧君	个人	13,514,400	13.60
段继东	个人	5,960,500	6.00
江晨峰	个人	3,543,500	3.57
北京异奇优选投资管理有限公司-异奇新三板定增2号基金	投资公司	2,504,000	2.52
中泰证券股份有限公司做市专用证券账户	证券公司	2,356,800	2.37
靳启海	个人	2,273,600	2.29
邓松亮	个人	2,146,803	2.16
金勇	个人	1,820,000	1.83
合计		71,434,603	71.88

### 3. 宜真通产品业务

- **市场空间** :目前我国急性心肌梗死病人约为 400 万人，每年新增 70 万左右。现阶段每年仅有 10%左右的患者接受了再灌注治疗（PCI 或者溶栓），其中如果有 3 万病人选择宜真通进行治疗，以 3 万元市场终端售价计算，空间可

达 10 亿元左右。随着“先溶后支”治疗策略的逐步推广，未来市场前景光明。

➤ 溶栓药物分类

- 第一代溶栓药：尿激酶（国产尿激酶 1982 年），尿激酶单次用药费用为 350 元，在二级以下基层医院使用较多，为国家医保甲类品种。其用药劣势主要在于治疗时间较长，溶解纤维蛋白特异性低，副作用较大；优势在于价格较为便宜，且入甲类医保。

链激酶（70 年代开发用于溶栓），目前临床使用的链激酶主要是经过基因改造的重组的链激酶。链激酶目前是国家甲类医保产品。国内链激酶主要由复星旗下的上海凯茂生物和青岛国大生物生产，原来生产链激酶的九源生物等公司已经退出这个领域，上海凯茂的链激酶销售额也逐年下降，未来可能是只剩下青岛国大一家的局面，而整个链激酶市场近年来逐渐萎缩。其特点主要为非人源性、特异性低、副作用较大、溶栓效果一般。

- 第二代溶栓药：尿激酶原，商品名为普佑克，国家生物一类新药，通过基因工程手段由哺乳动物细胞表达生产，2011 年获批上市，天士力公司研发，最新中标价 1,239 元/支，2017 年进入上海医保目录。尿激酶原为尿激酶的前体，相比于尿激酶排除人源性疾病感染风险，临床开通率相对较高。普佑克用于缺血性脑卒中及急性肺栓塞的临床批件已经成功取得，新适应症的临床研究已全面展开。

阿替普酶（t-PA），特异性纤溶酶原激活剂，能选择性与血栓表面的纤维蛋白结合，形成复合物，该复合物与纤维酶原有较高亲和力，将血栓部位结合的无活性的纤溶酶原激活为纤溶酶，因而使血栓迅速溶解。但对全身循环中的纤溶酶原亲和力小，对血液循环纤溶系统几无影响，故不致引起全身纤溶亢进和出血。阿替普酶由美国基因泰克研制开发，1989 年 FDA 批准上市，用来治疗剂型心肌梗塞（AMI），后又批准适用于大面积肺栓塞和缺血性脑卒中，逐步开发适应症，该药在本世纪初由德国勃林格殷格翰公司经销进入我国市场，商品名为为爱通立。目前，注射用阿替普酶在我国《急性缺血性脑卒中诊治指南》、《重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识》以及美国心脏协会和美国卒中协会（AHA/ASA）《急性缺血性脑卒中患者的早期处理指南》中均获推荐用于急性期静脉溶栓治疗。爱通立为国家医保乙类品种，国内无仿制药上市销售，依赖进口，价格为 2300 元/20mg

和 5,600 元/50mg 左右。其主要特点为血栓再通率可达 70%左右，治疗时间大约需要 90 分钟，半衰期太短，特异性一般，出血副作用相对较小。

- 第三代溶栓药：瑞替普酶（**r-PA**）为德国勃林格殷格翰制药公司研制开发，为第三代溶栓药的先发品种，瑞替普酶为大肠杆菌表达的阿替普酶基因缺失产品，无糖基化修饰，其临床疗效优于阿替普酶，半衰期提高 4 倍左右，但降低了对于血栓纤维蛋白特异性。国内主要有北京爱德（益佰制药旗下）和阿华生物（东阿阿胶旗下）两家制药企业生产，招投标品规为 1,050~1,300 元/支（5MU）需静脉注射，但要分两次间隔 30 分钟缓慢注射。

替奈普酶（**TNK-tPA**）：2000 年由美国基因泰克公司研发成功，为特异性纤溶酶原激活剂改构体。其特点为 F 区特异性增强且比阿替普酶提高至少 14 倍，半衰期延长 4 倍，可以实现单次静脉给药，抗 PAI 抑制相比阿替普酶要强 80 倍左右，溶通率高，且几乎不影响人体内凝血系统，不良反应较小，为现今世界安全性、特异性最高的新一代生物溶栓药物。替奈普酶于 2000 年美国上市后相继登录欧洲、日本和加拿大市场，主要治疗急性心肌梗塞。目前尚未进入国内（在中国临床试验剂量选择过大，导致实验失败）。

- 国产替奈普酶

国内主要有两家公司进行研制生产，分别为天阶生物和铭康生物，其产品均为替奈普酶的生物类似药，由于替奈普酶国内未上市，两者临床试验对照药均为阿替普酶。

天阶生物“宜真通”：“宜真通”产品主要利用基因工程的方法对全长天然 t-PA 基因进行定点突变改造，进而将目的基因导入到二氢叶酸还原酶缺陷型中国仓鼠卵巢细胞 CHO（dhfr-）中，进而制备纤溶酶原激活剂改构体。其细胞培养方式采用贴壁式、高密度的连续灌注培养方式，成本较低效率较高。公司采用 40L 生物反应器可连续收液 4,000L，产量每批 4,000 支以上，实现规模化生产能力 8-10 万支。产品纯度高达 96%以上，单链含量大于 75%，高于美国药典标准。目前产品临床试验基本完成，在进行质量比对分析，预计今年报批生产，明年上市销售。产品价格预计 2-3 万元/支。

铭康生物“铭复乐”：铭康生物公司成立于 2000 年，2007 年完成临床试验，2009 年进行新药注册，2012 年完成 GMP 厂房建设，2015 年拿到新药证书及药品 GMP 证书、药品注册批件。目前尽管在部分省份陆续开始招标，但市场拓展进度缓慢。



名称	第一代		第二代		第三代			
	尿激酶	链激酶	尿激酶原	阿替普酶（进口）	瑞替普酶	替奈普酶（美国）	宜真通	铭复乐
给药方式	静脉滴注	静脉滴注	静脉滴注	静推与静滴结合	两次静推	静脉推注	单次静推	单次静推
给药剂量及时间	150万U/30-60分钟	150万U/30-60分钟	50mg/30分钟	50-100mg/90分钟	10MU，2次/每次给药两分钟左右，间隔30分钟	30-50mg/5-10秒	20-35mg/5-10秒	16mg/5-10秒
纤维蛋白特异性	无	无	*	**	*	***	***	***
溶通率	50%	50%	75%	80%	>80%	75%	80%	80%
表达系统	尿液提取	B型溶血链球菌培养液提取	CHO	CHO	大肠杆菌	CHO	CHO	CHO
特点	人源性、副作用较大、溶栓效果一般	非人源性、副作用较大、溶栓效果一般	半衰期8分钟左右、特异性一般	半衰期5分钟，需持续静脉滴注，出血副作用相对减少	半衰期相比于阿替普酶提到至16分钟；但纤维蛋白结合能力下降5倍	半衰期20分钟，剂量有所降低，特异性强	半衰期20分钟，纤维蛋白特异性增加14倍，抗PAI活性增强80倍左右	半衰期20分钟；特异性结合能力增强10-14倍；剂量降低至16mg
医保	甲类	甲类	少部分省级	乙类	部分省级	未进入国内	无	无

“宜真通”产品相比于前代产品来说，其主要优势在于：

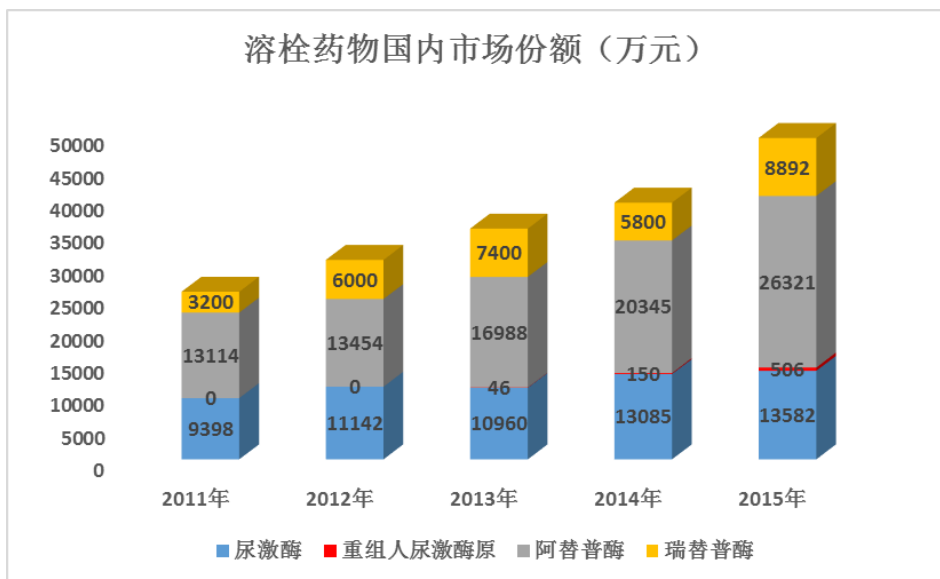
**1. 给药方式简便，治疗时间短：**宜真通产品治疗急性心肌梗塞仅需单次静推给药即可，治疗时间仅需要 **5-10 秒**，对于急性心梗的病人来讲，时间是挽救病人的生命的关键要素，越早治疗，越早实现溶栓，则溶通效果越显著。且从给药方式来说，单次静推治疗方便，为院前诊疗等提供便利，优势明显。

**2. 纤维蛋白特异性强，副作用小：**“宜真通”产品纤维蛋白特异性强，与血栓部位纤维蛋白亲和力强，从而使得血栓内纤溶酶原转化为纤溶酶，从而较好地发挥其溶栓作用，相对其阿替普酶特异性增强 **14 倍**，副作用小，安全性较高。同时药物抗 PAI（纤溶酶原激活剂抑制物）的活性增强 **80 倍**左右，有利于其维持较强的溶栓效能。

**3. 溶通率较高：**第一代溶栓药物副作用较大，且溶栓效果一般，溶通率只能达到 **50%**左右；第二代药物其溶通率提高至 **75%-80%**；而宜真通产品作为第三代溶栓药，在安全性良好的条件下，保证产品溶通率达到 **80%**左右，为目前最为先进的溶栓药，治疗效果优势显著。

#### ► 行业市场空间及格局

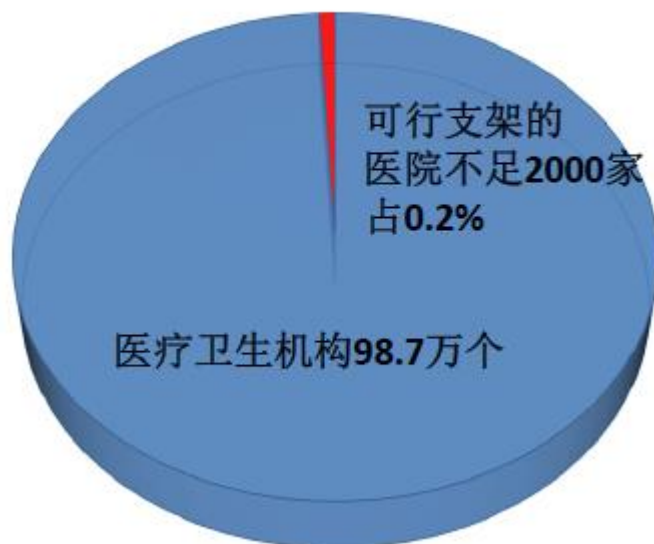
2015 年，我国抗血栓药物市场规模约为 150 亿元，抗血栓药物主要分为抗血小板药物，抗凝血药物和溶栓药物，其中溶栓药物市场规模为 5 亿元左右。抗血栓药物整体市场增速近年来维持在 15%-20%左右，增长迅猛。



从溶栓药物市场格局来看，目前国内市场上尿激酶和阿替普酶占据较大的市场份额，其中尿激酶为甲类医保，阿替普酶乙类医保。二、三代溶栓药物市场规模增长迅猛，未来随着宜真通产品的逐步推广，有望打破现有的市场格局，扩大整体的市场空间。

以国外原研药厂家罗氏公司为例，2016年，罗氏阿替普酶和替奈普酶产品销售总额为 10.97 亿美元，排名全球药品销售额第 100 位。

### 可行PCI的医院 / 全国医疗机构



AMI 治疗手段主要为溶栓和介入治疗，总称为再灌注治疗。截止 2015 年 5 月底，全国医疗卫生机构数接近 100 万个，其中仅有 2000 家医院可以进行 PCI 治疗，因此资质的限制及治疗时间较长在一定程度上限制了支架手术在急性心梗

病人急救中的应用。而宜真通产品由于给药方便，治疗时间快速，非常适用于急救治疗，且在基层医院等便于操作实施。而“先溶后支”的治疗策略也逐渐影响医院、医生对于急性心梗病人的治疗策略。但对于大型三甲医院来说，现阶段 PCI 治疗则更为深入人心，同时支架手术为医院带来了医疗服务收入，医生也更有动力选择 PCI 治疗，同时国产支架性能、质量也在不断提高，带动了 PCI 手术量的稳定提升，目前每年 PCI 手术大约为 50 多万例左右。

➤ “宜真通”产品成长空间

目前“宜真通”作为溶栓类药物，以治疗缺血性脑卒中和肺栓塞为方向的研究工作已启动。未来随着研究不断推进，有望进一步扩张产品的市场空间，延长产品的生命周期，推动公司可持续发展。

以国外产品为例，阿替普酶在国内外均已批准三项适应症，而“宜真通”原研药替奈普酶也在欧洲、日本等地批准用于缺血性脑卒中的治疗，因此在扩大适应症方面，前代及原研药产品的成长路线为“宜真通”产品生命周期的延长起到了可行的示范性作用。

	阿替普酶	替奈普酶（罗氏）	国产替奈普酶
急性心梗	√	√	√
缺血性脑卒中	√	欧洲、日本获批	
肺栓塞	√		

➤ “宜真通”销售渠道布局与开拓：

天阶生物公司合作医院众多，包括北京大学第一医院、北京宣武医院、大庆油田总医院等，为公司带来了潜在的客户资源。同时，对于新药推广来说，改变医生的用药习惯及认识尤为重要，公司通过配合中华医学会心脑血管分会组织学术活动，打开整体市场渠道。

4.化药产品业务

化药业务减法经营，盈利能力持续增强，业绩增长稳定。目前天阶生物的收入全部为生产销售化药产品实现的。公司销售中心由原来的两大中心增加到五大中心，销售区域拓展及销售能力增强，大客户数增加，2016 年公司重点产品别



嘌呤片、泮托拉唑钠肠溶片剂、硝酸异山梨酯片销售区域有了新的拓展，部分产品医院覆盖率增加，销售收入显著增加。近年来公司紧随市场脉搏，积极调整销售策略，逐步降低低毛利胶囊产品销售力度，维持三大核心化药产品竞争优势及市场拓展力度，整体毛利率持续增长，盈利能力维持在较高水平，业绩增长稳定。公司化药产品一致性评价有序进展，其中别嘌呤已备案。现阶段公司盐酸二甲双胍缓释片研发进展顺利，也是未来化药业务业绩潜在的重要增长点。

## 重要声明

本报告信息均来源于公开资料，但新三板智库不对其准确性和完整性做任何保证。本报告所载的观点、意见及推测仅反映新三板智库于发布报告当日的判断。该等观点、意见和推测不需通知即可作出更改。在不同时期，或因使用不同的假设和标准、采用不同分析方法，本公司可发出与本报告所载观点意见及推测不一致的报告。

报告中的内容和意见仅供参考，并不构成新三板智库对所述证券买卖的出价或询价。本报告所载信息不构成个人投资建议，且并未考虑到个别投资者特殊的投资目标、财务状况或需求。不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策。

本报告版权归新三板智库所有，新三板智库对本报告保留一切权利，未经新三板智库事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用本报告的任何部分。如征得新三板智库同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“新三板智库”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。