

证券研究报告—动态报告/公司快评

医药保健

制药与生物

天士力 (600535)

重大事件快评

买入

(维持评级)

2015年10月21日

引进长效蛋白新药，充实生物药研发管线

证券分析师： 江维娜 证券分析师： 邓周宇 联系人： 梁东旭	021-60933157 0755-82133263 0755-82130646	jiangwn@guosen.com.cn dengzy@guosen.com.cn liangdxu@guosen.com.cn	证券投资咨询执业资格证书编码：S0980515060001 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980514030001
---	--	---	--

事项：

天士力公告：天士力出资 1000 万美元占天视珍 33.4% 股权并以天视珍为主体引进韩国 Genexine 公司的 5 个在研长效蛋白类新药的中国权利或全球权利。

国信观点：生物制药作为公司“一个中心带两翼”发展战略中的重要一翼，目前仍处于储备累积阶段。本次引入韩国 Genexine 公司的 5 个在研长效蛋白类新药，大大丰富了公司的生物药研发管线。短期来看，本事件对公司业绩影响较小，但对公司长期综合竞争力的提升有明显助益。除引进产品外，公司还和亿胜生物科技合作研发重组蛋白新药，弥补自身微生物基因工程重组蛋白表达系统的弱项，对未来公司生物药的研发和生产都有所提升。公司是一家创新型并具国际化战略视野的现代中药龙头企业，围绕心脑血管等大病种领域正培育持续增长点。在中成药行业增长放缓、医保控费的大背景下，创新将成为未来中国制药行业真正的核心竞争力。公司主业短期虽承压，但仍看好长期的系统制胜竞争力。预计公司 15-17 年 EPS 为 1.44/1.77/2.07 元，对应当前估值为 26.5x/21.5x/18.4x，估值处于历史低位。维持一年期合理估值 53-62 元（16PE30-35x），建议买入。

评论：

■ 引入韩国 Genexine 公司在研长效蛋白药物，继续充实生物药研发管线

本次公司引进 Genexine 的长效蛋白药物均处于临床阶段（I 期和 II 期）或临床前阶段，充实了公司在生物药领域的研发管线布局，短期来讲对公司的主业经营不会有重大的影响。回顾天士力的生物制药布局：**①上海天士力药业**是公司最重要的生物制药平台，搭建了具备世界先进水平的哺乳动物细胞连续灌流生产体系，目前旗下有国家一类新药普佑克（注射用重组人尿激酶原，pro-UK）在售；**②天士力创世杰：**和法国 Transgene 合资共建，主要负责单抗药物和治疗性疫苗的研发。**③天视珍生物科技：**合资公司，主要负责引进 Genexine 的五个长效蛋白新药。

■ 引进产品——专利长效蛋白药物 hyFc 平台：具备明显的安全性和半衰期优势

合作公司 Genexine 简介。韩国的 Genexine, Inc 是一家研发型的生物制药公司，由浦项工科大学教授成永喆先生创立，位于韩国首尔板桥科技谷的生物园中。Genexine 基于 hyFc 技术和免疫治疗两大技术平台，专注做创新免疫疗法和下一代长效生物药的研发与商业化。其中本次公司从 Genexine 引进的五个产品，包括 GX-H9（长效 hGH，人生长激素）、GX-G3（长效 G-CSF，人粒细胞集落刺激因子）、GX-G6（长效 GLP-1，胰高血糖素样肽）、GX-P2（长效 PD-L1，程序性死亡配体 1）和 GX-G8（长效胰高血糖素样肽 2）均是其 hyFc 技术的研发产品线。

Genexine 的 hyFc 平台属于长效蛋白药物开发中的含 IgG 的 Fc 片段融合蛋白技术。含 IgG Fc 片段融合蛋白作为长效蛋白药物的最大优点是半衰期长，相比其他技术的半衰期要长得多。目前已上市的 IgG Fc 融合蛋白药物中依那西普的 2014 年全球销售额高达 85 亿美元。Fc 融合技术是目前最热门的蛋白融合技术，也受到世界各大厂商的重视。

除半衰期长以外，Fc 融合蛋白还具有稳定性提高、存在 Fc 抗体活性、可作为异源蛋白在酵母实现高效分泌表达以及可利用特异性结合 ProteinA 进行分离纯化等优点。而 Fc 融合蛋白最大的应用限制是存在抗体依赖细胞毒性（ADCC）和补体依赖细胞毒性（CDC），以及铰链区低弹性可能影响治疗性分子的活性。hyFc 平台在保留原有长半衰期的基础上解决了细胞毒性和治疗分子活性的问题，因此让 Fc 融合蛋白拥有更为广阔的应用前景（具体技术见附录）。

➤ 长效重组人生长激素（GX-H9）

Genexine 的长效人生长激素采用 hyFc 平台，目前在欧洲和韩国针对成人和小儿生长激素缺乏症（侏儒症）进行临床 II 期实验，给药时间是每两周一次，相比目前长春高新已上市的长效重组人生长激素——金赛增（PEG 修饰）的一周一次给药时间周期更长。国内需要用 rhGH 治疗的儿童有 200 万人的潜在规模，年花费额达到 3-6 万，潜在空间极大。目前重组人生长激素（rhGH）的市场预计在 13-15 亿之间，长效 rhGH 将克服原有的依从性难题，扩大现有市场。

➤ 长效重组人粒细胞集落刺激因子（GX-G3）

GX-G3 是长效 rhG-CSF，用于放化疗后引起的白细胞减少症、骨髓造血功能障碍及骨髓增生异常综合征等症状，目前 GX-G3 已在韩国成功完成 I 期临床。G-CSF 市场随癌症患者的增多而扩张，全球长效药物市场要超过短效市场，目前销售额最大的是 Amgen 的 Neulasta，超过 40 亿美元，属于长效 rhG-CSF。国内市场则以短效为主，预计国内短效 rhG-CSF 的市场规模为 50 亿人民币，未来长效 G-CSF 迎来换代机会，市场空间至少为 50 亿。国内 G-CSF 龙头是山东齐鲁制药，已获批的长效 rhG-CSF 有山东齐鲁制药的 PEG-rhG-CSF（津优力）。

➤ 长效重组胰高血糖素样肽（GX-G6）

GX-G6 为长效 rhGLP-1，是回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽，目前主要作为 2 型糖尿病药物作用的靶点。全球现在获批的。目前全球销量最大的 GLP-1 类似物降糖药是诺和诺德的 Victoza（短效），约 20 亿美元销售额，长效 GLP-1 类似物中最具竞争力的是礼来的 Trilicity，预计可达到 7 亿美元销售潜力。国内市场主要是礼来和罗氏的市场。

■ 公司和亿胜生物科技合作互补共赢，发挥系统优势

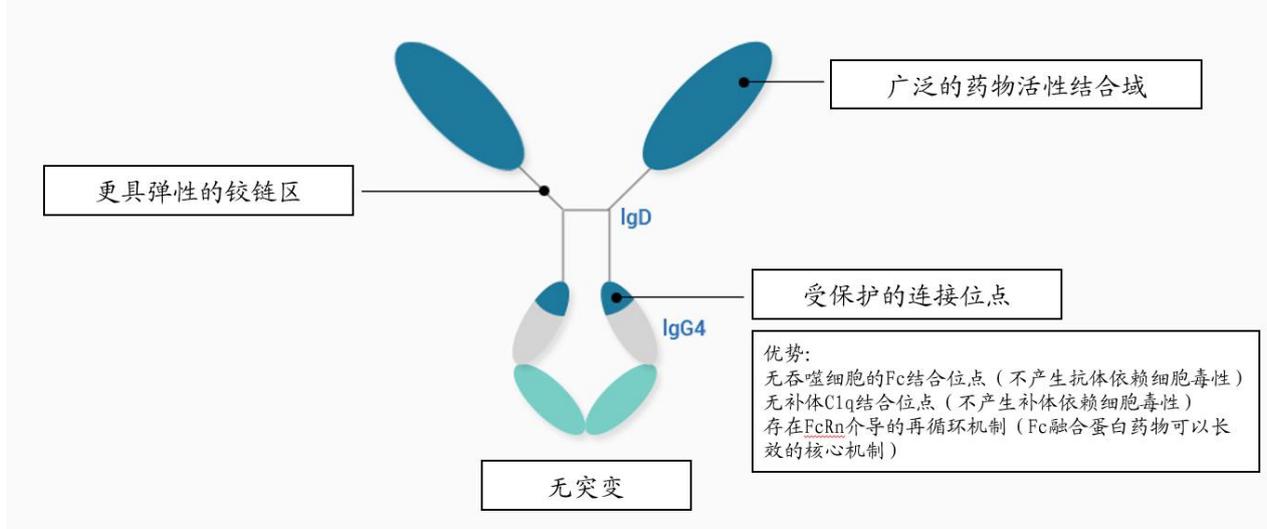
公司目前在生物药领域的重要产品仅有普佑克在售，但属于哺乳动物细胞表达系统，产量突破的技术难度比较大。而亿胜生物科技在产业化的大肠杆菌蛋白表达系统上具备明显优势。公司和亿胜已签署协议合作研发重组蛋白药物，该协议可让双方各取所需，发挥优势。公司在生物药领域另一个重要的优势是完善的心脑血管销售网络和市场营销能力，引入生物药新品可嫁接公司系统优势，实现协同效应。

■ 短期不影响业绩，维持原有盈利预测，给予买入评级。由于短期业绩不受事件影响，维持盈利预测。公司是一家创新型并具国际化战略视野的现代中药龙头企业，公司在围绕心脑血管等大病种领域培育持续增长点。在中成药行业增长放缓，医保控费的大背景下，创新将成为未来中国制药行业真正的核心竞争力。公司主业短期虽承压，但仍看好公司现阶段的系统制胜竞争力预计公司 15-17 年 EPS 为 1.44/1.77/2.07 元，对应当前估值为 26.5x/21.5x/18.4x，估值处于历史低位。公司作为维持一年期合理估值 53-62 元（16PE30-35x），建议买入。

附录：Genexine 公司相关背景知识

➤ **核心技术①：hyFc 平台。**hyFc 平台是 Genexine 的专利技术平台，属于 Fc 融合蛋白技术，是一种新型的蛋白药物长效化技术平台。原有基于 IgG1 的融合蛋白药物可能存在铰链区无弹性的问题，这可能导致药物疗效低和细胞毒性类的副作用。Genexine 的 hyFc 是将免疫球蛋白 Fc 端 IgD 和 IgG4 进行杂交，以获得弹性更好的铰链区，最终达到更好疗效和更低细胞毒性副作用的效果，并且有广泛的应用性，包括小段多肽和蛋白水解酶。

图 1、hyFc 结构以及优势



Efficacy & Safety

Higher bioactivity, no mutation, and no immunogenic risk



Long Half-Life

Longer half-life than glycosylated products



Broad Application

Applicable to cytokines, hormones, small peptides and Fab antibody

资料来源: Genexine 官网, 国信证券经济研究所整理

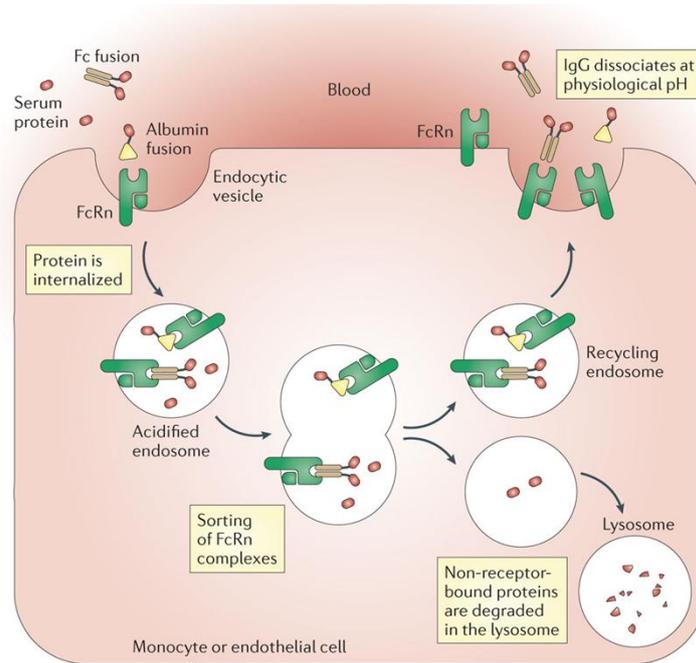
表 1: 人免疫球蛋白各亚型的性质一览

人免疫球蛋白亚型	IgG1	IgG4	IgD
铰链区弹性	++	+	++++
吞噬细胞 FcγR 亲和力 (ADCC)	+++	++	-
C1q 活化性 (CDC)	++	-	-
FcRn 亲和力	++++	++++	-
体内半衰期 (天)	21	21	3

资料来源: Genexine 官网、国信证券经济研究所

FcRn 介导的再循环机制: IgG、白蛋白和转铁蛋白可以通过 FcRn(新生儿受体)介导的再循环机制,在酸性时结合 FcRn,逃避溶酶体降解;在中性时释放,因此可以获得较长的半衰期。Genexine 的 hyFc 平台的核心优势在于将 IgD 和 IgG4 的结合位点保护起来,因此吞噬细胞不能结合 Fc,不产生抗体依赖细胞毒性 (ADCC);补体 C1q 不能结合位点,不产生补体依赖细胞毒性 (CDC),因此减少了相应的副作用。

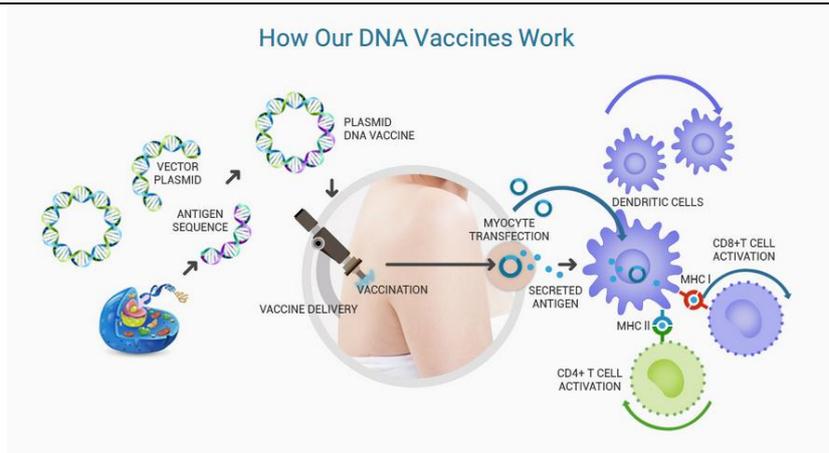
图 2、FcRn 介导的再循环机制原理图



资料来源：Mitrugotri, Burke & Langer, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 655–672 (2014), 国信证券经济研究所整理

- **核心技术②：免疫疗法平台。** Genexine 的免疫疗法平台包括：1. 治疗型 DNA 疫苗技术：将特异性抗原基因和 DC 细胞靶向基因转入高表达载体，然后进行电穿孔转染表达，目前正处于临床试验期。2. CAR-NK 细胞治疗平台：目前正处临床试验期。

图 3、公司的 DNA 疫苗工作原理



资料来源：Genexine 官网、国信证券经济研究所

- **研发管线：专注于内分泌、癌症、肠胃病和孤儿药。** 目前公司拥有 8 个在研的原创疗法和 3 个在研的 Biobetter 项目。

表 2: Genexine 公司研发管线一览

创新分类	治疗领域	研发代号	有效成分	天士力引入?	权利类型	适应症	临床前	临床实验阶段			
								I期	II期	III期	
原创疗法	内分泌	GX-H9	hGH	✓	中国权利	AGHD 成人生长激素缺乏症			✓		
							PGHD 小儿生长激素缺乏症			✓	
	癌症	GX-188E	DNA 疫苗				CIN 宫颈上皮内肿瘤			✓	
		GX-I7	IL-7				子宫颈癌/头颈部癌	✓			
		GX-188E+GX-I7	DNA 疫苗/IL-7				HCC 肝癌	✓			
		BK06	NK 细胞				实体瘤	✓			
	肠胃病/消化道出血	GX-P2	PD-L1	✓	全球权利	肠炎	✓				
GX-G8		GLP-2	✓	全球权利	化疗引起的腹泻	✓					
孤儿药	GX-F7	Factor VII			短肠综合征	✓					
BioBetter	血液病	GX-E2	EPO			血友病				✓	
		GX-G3	G-CSF	✓	中国权利	中性粒细胞减少		✓			
	心血管病	GX-G6	GLP-1	✓	中国权利	糖尿病	✓				

资料来源: Genexine 官网、天士力公告、国信证券经济研究所整理

➤ 长效蛋白药物的研发背景知识

重组蛋白药物是全球畅销药的摇篮。截至 2014 年底,全球共有超过 300 个蛋白药物上市,其中 FDA 批准了 140 个,总销售额超 500 亿美元。2013 年全球销售额前 50 名药物中 22 个是生物技术产品,前 20 个中有 9 个是重组蛋白药物。

重组蛋白药物的优缺点分析。虽然拥有高度靶点特异性和亲和力的优点,但重组蛋白药物①稳定性较差,难以生产和存储;②容易被体内各种蛋白酶水解,半衰期较短;③潜在免疫原性,易产生抗体,降低疗效。目前通过蛋白优化设计和工程改造获得**长效蛋白药物是提升重组蛋白疗效的重要策略,也是蛋白新药研发的热点领域。**

长效蛋白的修饰和工程化技术包括:聚乙二醇修饰(PEG, pegylation)、长肽链融合修饰、多糖基化修饰、融合蛋白和亲和标签融合等。

表 3: 长效蛋白构造的修饰和工程化技术一览

技术类型	优点	缺点	案例
聚乙二醇修饰	提高水化半径,减少肾小球过滤引导的快速清除水平; 减少电荷密度,提供空间位阻,降低 RES 清除; 屏蔽抗原决定簇,降低免疫识别; 阻止蛋白水解酶降解	工艺较难控制; 质量表征困难	已上市: Nulasta (Amgen)、IFN β (Biogen Idec)、PEG-HC Factor VIII (Bayer)
长肽链融合修饰	模拟 PEG 技术,可直接表达,无需化学修饰和修饰后纯化; 可用大肠杆菌系统表达;产品均一性好 可正常代谢降解	不能降低蛋白的免疫活性	未上市: Exenatide-XTEN (Amunix, I 期临床)、hGH-XTEN (Amunix, II 期临床)。
多糖基化修饰	增加水化半径和蛋白质负电荷,降低肾小球过滤并减少受体介导的内吞作用;溶解性和稳定性较高	工艺控制挑战性较大	已上市: Aranesp (Amgen)、Elonva (MSD)
融合蛋白	Fc 融合蛋白	可能存在于 ADCC 和 CDC 细胞毒性副作用; 分子量过大导致活性降低	已上市: Enbrel (Pfizer, TNFR2-Fc)、Eylea (Regeneron & Bayer, CTLA4-Fc)
	HSA 融合蛋白	—	已上市: HAS-GLP-1 (GSK)
亲和标签融合	分子量小,保持活性	—	已上市: Victoza (Novo Nordisk)

资料来源: 梁成罡、王军志,《中国新药杂志》、国信证券经济研究所

附表：财务预测与估值

资产负债表 (百万元)	2013	2014E	2015E	2016E
现金及现金等价物	955	3543	4467	5759
应收款项	3233	3844	4552	5357
存货净额	1265	1302	1489	1701
其他流动资产	292	291	344	405
流动资产合计	5850	9084	10956	13328
固定资产	2924	3175	3334	3470
无形资产及其他	370	355	340	325
投资性房地产	657	657	657	657
长期股权投资	412	412	412	412
资产总计	10212	13683	15699	18191
短期借款及交易性金融负债	1860	3500	3500	3500
应付款项	1491	1910	2183	2496
其他流动负债	1639	1927	2244	2614
流动负债合计	4990	7337	7927	8610
长期借款及应付债券	869	869	869	869
其他长期负债	210	210	210	210
长期负债合计	1079	1079	1079	1079
负债合计	6069	8416	9006	9689
少数股东权益	311	342	369	403
股东权益	3832	4926	6324	8100
负债和股东权益总计	10212	13683	15699	18191

关键财务与估值指标	2013	2014E	2015E	2016E
每股收益	1.07	1.45	1.85	2.35
每股红利	0.29	0.39	0.50	0.63
每股净资产	3.71	4.77	6.12	7.84
ROIC	24%	26%	31%	36%
ROE	29%	30%	30%	30%
毛利率	37%	40%	42%	43%
EBIT Margin	14%	16%	17%	18%
EBITDA Margin	16%	17%	18%	19%
收入增长	19%	19%	18%	18%
净利润增长率	43%	36%	28%	27%
资产负债率	62%	64%	60%	55%
息率	1%	1%	1%	2%
P/E	35.2	25.9	20.3	15.9
P/B	10.1	7.9	6.1	4.8
EV/EBITDA	24.9	20.9	16.5	13.6

资料来源：Wind、国信证券经济研究所预测

利润表 (百万元)	2013	2014E	2015E	2016E
营业收入	11108	13207	15640	18408
营业成本	7043	7985	9137	10433
营业税金及附加	95	113	134	158
销售费用	1553	1998	2460	3013
管理费用	814	1044	1252	1508
财务费用	148	226	266	255
投资收益	4	5	5	5
资产减值及公允价值变动	(58)	50	(20)	(20)
其他收入	0	0	0	0
营业利润	1401	1895	2376	3026
营业外净收支	17	17	30	30
利润总额	1418	1911	2406	3056
所得税费用	252	339	427	542
少数股东损益	66	77	67	85
归属于母公司净利润	1100	1495	1912	2429

现金流量表 (百万元)	2013	2014E	2015E	2016E
净利润	1100	1495	1912	2429
资产减值准备	(37)	22	5	4
折旧摊销	193	192	231	255
公允价值变动损失	58	(50)	20	20
财务费用	148	226	266	255
营运资本变动	(755)	83	(352)	(393)
其它	85	9	22	30
经营活动现金流	644	1751	1837	2345
资本开支	(992)	(400)	(400)	(400)
其它投资现金流	(86)	0	0	0
投资活动现金流	(1099)	(400)	(400)	(400)
权益性融资	2	0	0	0
负债净变化	(31)	0	0	0
支付股利、利息	(296)	(402)	(514)	(653)
其它融资现金流	1068	1640	0	0
融资活动现金流	416	1238	(514)	(653)
现金净变动	(38)	2588	924	1292
货币资金的期初余额	993	955	3543	4467
货币资金的期末余额	955	3543	4467	5759
企业自由现金流	(235)	1574	1664	2174
权益自由现金流	801	3028	1445	1964

相关研究报告:

- 《天士力-600535-2015年中报点评:看好“国际化、新品梯队和外延并购”成长三马车,维持买入》——2015-08-18
- 《天士力-600535-2015年一季报点评:业绩稳步增长,看好国际化和外延发展》——2015-04-29
- 《天士力-600535-2014年年报点评:步入新一轮激励成长期,国际化和外延并重》——2015-04-01
- 《天士力-600535-2014年三季报点评:坚定看好,分享新一轮激励期高成长》——2014-10-27
- 《天士力-600535-2014年中报点评:风华正茂,坚定看好》——2014-08-11

国信证券投资评级:		
类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计6个月内,股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内,股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内,股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内,股价表现弱于市场指数10%以上
行业 投资评级	超配	预计6个月内,行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内,行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内,行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道,分析逻辑基于本人的职业理解,通过合理判断并得出结论,力求客观、公正,结论不受任何第三方的授意、影响,特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司(以下简称“我公司”)所有,仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点,一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写,但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断,在不同时期,我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易,还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态;我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料,但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用,不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下,本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险,我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议,并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式,指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析,形成证券估值、投资评级等投资分析意见,制作证券研究报告,并向客户发布的行为。