

重组蛋白系列报告

——三元基因调研纪要

核心提示

干扰素长效产品进口替代空间巨大，国内多家公司均有在研产品。三元基因于今年5月新三板挂牌上市，主营产品干扰素α1b竞争力强，研发深入。在经过14、15两年蛰伏及市场拓展后，于今年上半年迎来了营业收入、净利润双双大幅上涨。

贾雅希

010-8518 8170-8606

yxjia@cebm.com.cn

报告摘要

● 三元基因大力投入恢复市场 业绩提升效果显著

三元基因主营干扰素，经过2014年停产及扩充产能，2015年大力度市场推广，于2016年上半年业绩大幅上涨，实现营业收入同比增长60.20%，净利润增长达到404.31%。

● 干扰素长效产品进口替代空间巨大 多家在研产品正在竞争

目前国内干扰素市场超过六成由进口长效产品占据，国产产品以短效为主。若国内公司可以生产出质量可靠的长效产品，将会存在巨大的进口替代空间。目前有多家国内公司在研相关产品。

● 三元基因核心优势在产品 长效干扰素研发技术详细解析

三元基因设计长效干扰素的主要目标有三个，即提高药物效果、减少不良反应、降低生产成本。公司通过构建PEG化集成干扰素突变体实现了以上目标。目前产品已经进入Ⅱ期临床，进展顺利。

大力投入恢复市场 业绩提升效果显著

中报利润超4倍大幅上升，停产影响已经消弭

三元基因深耕其主要产品干扰素α1b，开发了多种剂型，并正在研发下一代长效产品。公司上半年营业收入同比增长60.20%，净利润增长达到404.31%。收入与利润的大幅增长不仅得益于公司的产品及运营，也有部分原因是2014、2015两年的非正常经营状况导致的基数降低。因为2014年的GMP改造及扩充产能，公司经历了长达8个多月的停产。因此公司为了维护商誉保证订单不断货，只能根据库存大力缩减产品销售，甚至制定了“销售少奖励多”的倒挂激励机制。为此公司在2014年损失了部分市场。2015年恢复生产后，公司大力投入在销售研发中以期恢复市场，因此虽然营业收入略有提升11.29%，净利润却大幅下降59.12%。经过公司2015年一年的恢复建设，终于在2016年收获了大幅的营业收入及净利润增长。

干扰素销售新思路，细分市场大拓展

干扰素是抗病毒药物，在我国主要用于慢性乙肝、慢性丙肝的治疗。由于肝病新药，包括口服核苷类似物的增长，干扰素的市场受到了冲击，因此目前干扰素生产公司纷纷开发其他适应症。干扰素作为广谱的抗病毒药物，不仅可以抵抗乙肝、丙肝病毒，对许多其他病毒同样具有抑制作用。因此通过改变剂型即可治疗其他疾病，如滴眼液可以治疗单纯疱疹病毒性角膜炎、栓剂可以治疗阴道病毒性感染引起的慢性宫颈炎、凝胶剂可以治疗人乳头瘤病毒引起的尖锐湿疣等。三元基因通过小剂量注射剂开发了儿科病毒性呼吸道感染疾病市场，增长十分迅速。据估计，儿科市场约占公司干扰素整体销售收入的一半左右。接下来新剂型的开发也会为公司带来更多收益。

在销售推广时，公司的产品优势起到了重要的作用。医生非常看重药品的低不良反应，尤其是有深入研究及详实数据支持的低不良反应。因此在产品本身品质优秀的情况下，若销售人员能够充分展示出产品背后深入的研发及优秀的临床表现将会大大促进销售推广。三元基因的销售人员中不少曾经参加过产品的研发，对产品有着更加深入的理解。尤其在儿科治疗呼吸系统疾病的推广中，更是契合了国家号召减少抗生素使用，减少输液的大方向，因此销售推广顺利将产品的优秀品质转化为营业收入。

干扰素市场进口替代空间巨大

进口替代重在长效干扰素研发

目前国内干扰素市场超过六成由罗氏及默沙东的长效干扰素占据，国内公司已短效产品为主，占据余下的不足四成份额。若国内公司可以生产出质量可靠的长效产品，将会存在巨大的进口替代空间。目前有多家国内公司在研相关产品。

图表 8：干扰素主要公司营业收入

药物	外国公司	商品名	2015 年收入 (亿美元*)	中国公司	商品名	2015 年收入 (亿人民币)
短效 干扰素α	--	--	--	安科生物	安达芬	1.61
				三生制药	因特芬	--
				哈药集团	利分能	--
长效 干扰素α	罗氏	Pegasys	--	--	--	--
	默沙东	Peg-Intron	--			
短效 干扰素β	百健艾迪	AVONEX	26.30	--	--	--
	默克	Rebif	19.61			

来源：公司年报，莫尼塔研究

注释：*营业收入指全球营业收入，非美元结算公司以2015年12月31日汇率中间价换算

图表 9：干扰素主要公司临床项目

	药物	适应症	申办者*	状态	分期
短效α	重组人干扰素α1b	病毒性肺炎	北京三元基因	已完成	1期
长效干 扰素α	聚乙二醇化重组人干扰素α2b	乙肝、丙肝	安科生物	正在招募	1期
	血清白蛋白干扰素α2a融合蛋白	乙肝	中美福源	已完成	1期
	血清白蛋白干扰素α2a融合蛋白	乙肝	齐鲁制药	进行中	1期
	Y型PEG化重组人干扰素α2b	乙肝、丙肝	厦门特宝生物	已完成	3期
	聚乙二醇干扰素α2a	儿童乙肝	罗氏	进行中	3期
	聚乙二醇集成干扰素突变体	肝炎	北京三元基因	进行中	1期
	聚乙二醇集成干扰素变异体	丙肝	重庆富进生物	进行中	3期
其他	冻干重组高效复合干扰素	乙肝	四川辉阳生命	进行中	3期

来源：药智网，莫尼塔研究

干扰素长效化方案

短效干扰素在人体内的半衰期短主要有两个原因，一是血液中少量存在的蛋白酶对其切割导致蛋白失活，一是通过肾小球过滤排泄了小分子量的蛋白质。而其分别的应对方式即对蛋白质进行包裹以减少其对蛋白酶的暴露，以及增加分子量从而减少被肾小球过滤的数量。实际研发生产中实现以上方式主要通过糖基化、聚乙二醇 (PEG) 化、以及Fc蛋白融合、人血白蛋白融合实现。

产品优势是核心 三元基因的长效干扰素炼成路

三元基因设计长效干扰素的重点主要有三个，即提高药物效果、减少不良反应、降低生产成本。三者相辅相成，每一步技术突破都会同时改良这三项指标。

提高药物效果：干扰素→集成干扰素

长效化修饰对蛋白质的包裹通常会降低蛋白分子的药效。以干扰素为例，通常长效干扰素需要加大至3-5倍的计量才能达到与短效干扰素相似的生理作用。大剂量使用不仅增加了成本，更重要的是不良反应率会大大提升，比如白细胞减少。因此提高药效减少使用剂量便成为了药物设计的重点之一。

三元基因通过设计集成干扰素（consensus IFN）实现了药效的提升。人类干扰素 α 共有13种亚型，其抗病毒能力并不相同。通过蛋白质序列比对，在每一氨基酸位点上均选择在13中亚型中出现频率高于70%的氨基酸，进而设计出并不天然存在的集成干扰素。这一设计思路相当于通过人工干预加速了无方向的分子演化，直接达成定向的高效终点。实验结果表明，集成干扰素的抗病毒能力较天然干扰素提升了5-20倍，这意味着药效大大提升，有效剂量将可能大大减小。

减少不良反应：集成干扰素→集成干扰素突变体

药物是人工引入的非天然物质，即使是人体内本身存在但缺少的蛋白，因此不良反应在所难免。不良反应减少也是药物设计的重点之一。

三元基因通过设计集成干扰素突变体实现了不良反应的降低。目前国内的长效干扰素主要罗氏的聚乙二醇干扰素 α 2a（Pegasys）与默沙东的聚乙二醇干扰素 α 2b（Peg-Intron），两款药物占据了干扰素药物总体市场的一大半。但这两款进口药物的修饰模板干扰素 α 2a以及 α 2b并非是最适合中国人亚型，在中国市场上反应出了较高的不良反应率。通过中国的临床观察，研究人员发现 α 1b是病人受到病毒感染后血浆中数量提升最迅速最显著的亚型，同时也是注射用药后不良反应率低于 α 1b、 α 2b的亚型。因此公司通过将高药效的集成干扰素与低不良反应的 α 1b亚型通过DNA shuffle方式进行合成，进而得到了高效且低不良的集成干扰素突变体，尤其在儿童患者中效果显著。

降低生产成本：集成干扰素突变体→PEG化集成干扰素突变体

降低成本也是药物设计的重要考虑因素。即使目前长效干扰素的高定价可以维持高成本的药物生产，但低成本生产将在未来药价降低后起到越来越重要的作用。

罗氏与默沙东的产品由于开发较早，使用的是非特异非定点的PEG修饰技术，其主要生产流程是单独合成PEG分子与干扰素分子后将其混合培养形成结合体。但混合培养难以控制PEG的修饰位点及数量，因此培养后会形成每个干扰素分子上连接零至多个PEG分子的混合物，还需要后续分离纯化以去除连接零个及多个PEG的干扰素分子，得到仅连接一个PEG的纯化干扰素产品。同时PEG连接数量的差异无法通过电性及疏水性等方式进行分离，只能通过区别分子量的纳米筛分离，而

PEG的分子量 (12kDa、20kDa、40kDa) 与干扰素 (20kDa) 相差不多，因此分离纯化效率很低，直接导致了大量的浪费及高昂的成本。

三元基因通过单位点定点PEG修饰技术实现了成本的降低。通过在干扰素中的氨基酸序列中引入第五个半胱氨酸作为定点连接PEG的位点，在不影响干扰素有效位点构型的情况下实现了干扰素与PEG分子一对一的定点定量连接，大大降低了非特异性连接的分子数量，进而显著提升了纯化得率，降低了生产成本。该定点修饰技术已获得专利。

通过以上三个主要技术突破，公司推出了长效的、高效的、低不良反应的聚乙二醇化集成干扰素突变体，目前正在进行临床II期研究，进展顺利。

近期报告

- 2016年08月25日 重组蛋白系列报告——生长激素中报亮丽点评
- 2016年08月16日 生物药系列报告之二——重组蛋白主要产品线剖析
- 2016年07月28日 婴童潮温和来袭 推荐关注一二线城市高龄产妇市场
- 2016年07月14日 莫尼塔医疗健康—医药产业升级的排头兵，重组蛋白药物市场巨大，建议布局
- 2016年05月31日 莫尼塔医疗健康——液体活检之二：大风起兮云飞扬，国内液体活检风口将至
- 2016年04月29日 仿制药一致性评价出台 长期利好龙头制药企业
- 2016年04月15日 基因检测公司专题调研之三
- 2016年04月06日 基因检测公司专题调研之二——安诺优达调研会议纪要
- 2016年04月06日 3月医药调研_医药销量稳步增长，医控费间接利好零售药店
- 2016年03月25日 医疗健康_疫苗事件简评
- 2016年03月14日 莫尼塔医疗健康闭门会第三场——基因测序与大数据
- 2016年03月04日 医疗健康：好雨知时节，液体活检发展正当时

免责声明

本研究报告中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道获得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不能作为投资研究决策的依据，不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或者暗示。

上海 (总部)

地址：上海市浦东新区花园石桥路66号
东亚银行大厦7楼702室。
邮编:200120
电话：+86 21 3383 0502
传真：+86 21 5093 3700

<http://www.cebm.com.cn>
Email:cebmservice@cebm.com.cn

北京

地址：北京市东城区东长安街1号
东方广场1803
邮编：100738
电话：+86 10 8518 8170
传真：+86 10 8518 8173

纽约

地址：纽约市曼哈顿区第五大道535号
12楼
邮编：10017
电话：+1 212 809 8800
传真：+1 212 809 8801

