

天士力 (600535)

再评丹滴 III 期获 FDA 肯定，获批更加明朗，更利于未来上市表现

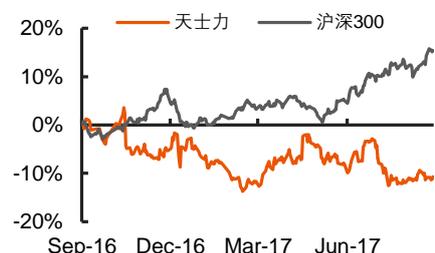
推荐 (维持)

现价: 38.16 元

主要数据

行业	生物医药
公司网址	www.tasly.com
大股东/持股	天士力控股/45.18%
实际控制人/持股	闫凯境/70.00%
总股本(百万股)	1,080
流通 A 股(百万股)	1,033
流通 B/H 股(百万股)	0
总市值(亿元)	412.31
流通 A 股市值(亿元)	394.13
每股净资产(元)	7.51
资产负债率(%)	55.80

行情走势图



相关研究报告

《天士力*600535*FDA 明确丹滴丸 III 期临床结果，获批前景更加明朗》 2017-08-31

证券分析师

魏巍 投资咨询资格编号
S1060514110001
021-20632019
WEIWEI093@PINGAN.COM.CN

叶寅 投资咨询资格编号
S1060514100001
021-22662299
YEYIN757@PINGAN.COM.CN

请通过合法途径获取本公司研究报告，如经由未经许可的渠道获得研究报告，请慎重使用并注意阅读研究报告尾页的声明内容。

投资要点

事项:

近日，公司就与 FDA 就复方丹参滴丸(T89)新药申报可行性议题会议结论召开电话交流会，我们认为，FDA 明确丹滴 III 期临床结果，获批前景更加明朗，也更利于未来上市后的市场竞争力。

平安观点:

- 公司 8 月 30 日公告与 FDA 召开 T89 新药申报可行性的议题会议结论，主要有 4 点：
 - 1) FDA 肯定了 T89-07-CAESA 临床试验的价值，指出第六周 T89 的高、低剂量治疗组相对安慰剂组和三七组对提高平板运动时间 $p < 0.05$ ($p = 0.02$) 显著性差异。
 - 2) 第四周首要观察终点时间 ($p = 0.06$) 未达到 III 期临床显著性差异要求，而 II 期临床 $p < 0.05$ ，但 FDA 新药申报需两个临床试验同时满足 $p < 0.05$ 。
 - 3) 因此在已完成的 III 期临床的基础上，需要一个再次验证六周统计显著的临床试验，用于满足新药申请，并与 FDA 共同确定试验方案。
 - 4) 介绍 T89 两项新适应症 (急性高原性反应、糖尿病视网膜病变) 的作用机理研究和国内临床试验的结果，探讨新适应症申报次序和路径。
- 我们认为，1) T89 III 期临床跟 II 期临床在第四周主要观测指标上差异可能的主要原因：1) T89 的剂量差异 (II 期剂量 375mg、250mg，III 期剂量 225mg、150mg)；2) 入组病人的筛选和规模差异 (II 期美国 124 人，III 期国际多中心 1004 人)。2) 补充 III 期临床后，T89 获批前景更加明朗。从新药申请角度来说，补充 III 期临床只需要满足一个临床试验结果显著，综合参考第一个 III 期临床的结果、经验、可执行度和成功率，选择第六周的试验结果作为补充 III 期临床的主要观察终点更易实现。我们预计，补充 III 期临床将在美国本土进行，招募人数减少 (300 人左右)，入组时间缩短 (1 年左右)，有望于 2019 年进行新药申请。3) 补充 III 期临床中有望

	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
营业收入(百万元)	13228	13945	15687	18034	20731
YoY(%)	5.2	5.4	12.5	15.0	15.0
净利润(百万元)	1479	1176	1401	1688	2033
YoY(%)	8.1	-20.4	19.1	20.5	20.4
毛利率(%)	38.8	36.5	35.9	35.7	35.5
净利率(%)	11.2	8.4	8.9	9.4	9.8
ROE(%)	19.8	14.9	15.9	16.9	17.8
EPS(摊薄/元)	1.37	1.09	1.30	1.56	1.88
P/E(倍)	27.9	35.0	29.4	24.4	20.3
P/B(倍)	5.5	5.2	4.7	4.1	3.6

加入第四周观测指标，更利于未来上市后的市场竞争力。从公司角度来说，第四周的试验结果显著有利于丹滴未来上市后的推广，及扩大新适应症；从市场和患者角度来说，第四周的试验结果显著与第六周的试验结果显著相比意味着丹滴的起效更快，在市场推广和患者接受程度上更有意义。因此我们预计，补充 III 期临床会以第四周的试验结果作为第二观察终点。

- **投资建议：**公司已完成去库存，业绩复苏趋势确定；普佑克成功纳入医保谈判目录，注入新的增长动力；丹滴 III 期临床结果获 FDA 肯定，获批前景更加明朗，也更利于未来上市后的市场竞争力。我们维持 2017-2019 年 EPS 预测分别为 1.30、1.56、1.88 元，复合增长约 20%，对应 2018 年 PE24X，维持“推荐”评级。
- **风险提示：**新产品推广不达预期风险；丹参滴丸海外上市的不确定。

正文目录

一、	复方丹参滴丸 FDA 申报历程.....	5
二、	复方丹参滴丸 FDA 临床进展.....	5
三、	复方丹参滴丸新药申请前景更加明朗	8
3.1	第四周点对点比较结果统计学临界显著原因.....	8
3.2	补充 III 期临床后，T89 获批前景更加明朗	8
3.3	补充 III 期临床中加入第四周观测指标有利于未来上市后的市场竞争力.....	8

图表目录

图表 1	复方丹参滴丸 FDA 申报历程.....	5
图表 2	丹参滴丸 II 期和 III 期临床试验概况.....	6
图表 3	丹参滴丸 II 期和 III 期临床试验结果.....	6

一、 复方丹参滴丸 FDA 申报历程

复方丹参滴丸是一种植物提取药物，含有丹参、三七和冰片的提取物。它是传统中药现代化和工业化的一个典型代表，1993 年获国家食药监局批准在国内上市，主要用于治疗慢性稳定性心绞痛。

复方丹参滴丸目前正在申请 FDA 的批准进入美国市场，其在美国的商品名为 Dantonico® (T89)，剂型为胶囊制剂。

图表1 复方丹参滴丸 FDA 申报历程

时间	进程
1998.9	获得 FDA 的新药临床试验 (IND) 申请
2006	向 FDA 重新申请 IND
2007.2	开始准备 II 期临床试验
2008.11	II 期临床试验开始
2010.1	II 期临床试验结束
2010.8	发布 II 期临床试验结果
2012.8	III 期临床试验开始
2016.3	III 期临床试验结束
2016.12	发布 III 期临床试验结果

资料来源：公司公告，平安证券研究所

二、 复方丹参滴丸 FDA 临床进展

复方丹参滴丸(T89)是全球首例完成美国 FDA III 期随机、双盲、国际多中心大规模临床试验的复方中药制剂。

2017 年 8 月 30 日，公司公告了与 FDA 讨论 T89 治疗慢性稳定性心绞痛作用机理及国际多中心 III 期临床试验的结果，主要结论如下：

1、FDA 肯定了 III 临床试验的价值，指出试验第六周时 T89 的高、低剂量治疗组相对安慰剂组和三七组对提高平板运动时间在 $p < 0.05$ 统计学水平上具有显著意义，临床试验实际统计结果 p 值为 0.02，而且运动时间提高的趋势和速率的临床意义显著。FDA 同意在递交新药申请 (NDA) 前，可公开发表本试验结果。

2、第四周的点对点比较结果统计学临界显著，临床试验实际统计结果 p 值为 0.06，未达到 III 期临床方案中规定的在第四周首要观察终点时间统计学显著的要求。【注：因为 II 期临床试验第四周的点对点比较结果统计学意义显著 ($p < 0.05$)，所以 III 期临床方案设定了第四周为首要观察终点时间。】

3、美国 FDA 新药申报需两个临床试验同时满足 $p < 0.05$ 。公司在已完成的 III 期临床试验的基础上，**需要一个再次验证六周统计显著的临床试验，用于满足新药申请。**会议中公司提出了这个验证性试验的方案，FDA 表示愿意与公司继续进行讨论，共同确定试验方案。

4、公司还向 FDA 介绍了 T89 两项新适应症（急性高原性反应、糖尿病视网膜病变）的作用机理研究和国内临床试验的结果，探讨了新适应症申报次序和路径。FDA 心肾部官员表示在申报心血管适应症的 NDA 之前，公司可以提交现有资料到 FDA 的其他评审部门，用于满足新适应症的药政评审需求。

图表2 丹参滴丸 II 期和 III 期临床试验概况

	II 期临床	III 期临床
试验目的	评估复方丹参滴丸对美国慢性稳定性心绞痛患者的抗心绞痛作用和剂量反应关系	评估复方丹参滴丸对慢性心绞痛患者的安全性和有效性
起始时间	2007.2	2012.8
主要结果完成时间	2009.12	2016.12
结束时间	2010.1	2016.12
试验设计	随机双盲试验、平行干预	随机双盲试验、平行干预
受试者人数	124	1004
受试者年龄	18-80	20-80
受试者性别	男和女	男和女
试验范围	美国 11 个州的 15 个临床中心	9 个国家/地区的 127 个临床中心
试验分组	高剂量组（每天 375mg）	高剂量组（每天 225mg）
	低剂量组（每天 250mg）	低剂量组（每天 150mg）
	安慰剂组（每天 0mg）	三七冰片拆方组（每天 225mg）
		安慰剂组（每天 225mg，无活性成分）

资料来源：ClinicalTrials.gov，平安证券研究所

图表3 丹参滴丸 II 期和 III 期临床试验结果

	II 期临床	III 期临床
主要观测指标	复方丹参滴丸用于稳定性心绞痛二次发作预防和治疗的临床试验黄金观察指标，即对最大运动耐受时间（TED，	复方丹参滴丸在主要临床终点上具有显著的量效关系、增加 TED 的作用明显优于安慰剂对照组和三七冰片拆方

	<p>Total Exercise Duration)</p> <p>的改善，具有统计学显著和临床显著双重意义。临床试验数据表明，复方丹参滴丸的最大药效学效果在谷/峰时间的比值大于 1，超过本类研究的相关期望值。</p>	<p>组。排除由于不可抗力（如国家战争、中心倒闭）导致研究数据不可采用的个别病例，对多种类型心电图异常的较严重稳定性心绞痛病人，在临床研究的前四周治疗期间，复方丹参滴丸高、低剂量增加 TED 的作用类似；随后至第六周，高剂量组随服药时间而继续增加 TED 的速率保持不变，低剂量组的增速相对有所放缓，但均具统计学显著意义 ($p < 0.001$) 且显著优于安慰剂对照组及三七冰片拆方组 ($p < 0.05$); 第六周试验治疗结束时的点对点比较显示，高剂量组的作用高于低剂量组，且两组均显著优于安慰剂对照组和三七冰片拆方组 ($p < 0.05$)。</p>
次要观测指标	<p>① 减少每周心绞痛发作频率；</p> <p>② 降低每周硝酸甘油消耗量；</p> <p>③ 推迟在运动耐量试验中心绞痛发作的时间；</p> <p>④ 推迟心电图出现1毫米ST段压低发生的时间；</p> <p>⑤ 生活质量的改善以及一些生物标记等方面，复方丹参滴丸均不同程度的显示了临床或/及统计学显著意义。</p> <p>证据成链，量效关系明确，主要观察指标结果获得有力支持。</p>	<p>在4周治疗期后，复方丹参滴丸高、低剂量组相对于安慰剂组可减少每双周硝酸甘油使用量25%，同比安慰剂组在此期间大约增加了硝酸甘油使用量9%。复方丹参滴丸高、低剂量组相对于安慰剂组还可显著降低每双周心绞痛发作次数27%，同比安慰剂组仅减少心绞痛发作次数0.001%。次要疗效观察终点指标佐证主要临床终点指标，疗效证据成链。</p>
安全性	<p>临床试验数据显示，复方丹参滴丸每一类别的不良反应出现率都非常低。轻微的不良反应与安慰剂组相比具有类同略低的发生率，且均与试验药物复方丹参滴丸无关。</p>	<p>整个试验期间没有发生任何与试验方案或复方丹参滴丸相关的严重不良事件。所有其他一般不良事件均低频率、较轻微、可自愈，不同研究组之间的不良事件发生率没有区别。在已获得的临床前实验动物急毒、长毒等安全性证据和健康志愿者剂量爬坡临床安全药理证据之上，验证了复方丹参滴丸在本试验使用的高剂量条件下临床使用安全。本次试验再次证明了复方丹参滴丸的临床安全性。</p>
质量控制		<p>鉴于试验用不同生产批次的复方丹参滴丸在本试验的疗效上没有可见的差异，因此用于III期临床的三个批次生产样品中的有效物质控制范围可作为上市产品质量标准依据。</p>

		<p>本试验首次采用大规模随机双盲国际多中心III期临床试验的方法，通过复方丹参滴丸高剂量组的疗效明显优于与其相当剂量的三七冰片拆方组的头对头比较，用临床研究解读了复方丹参滴丸的组方基础，满足了对复方中药研发需进行拆方研究的药政管理要求。</p>
--	--	---

资料来源：公司公告，平安证券研究所

三、 复方丹参滴丸新药申请前景更加明朗

3.1 第四周点对点比较结果统计学临界显著原因

从 T89 的 II 期临床跟 III 期临床对比来看，我们认为在第四周主要观测指标上差异可能的主要原因：

- 剂量差异，II 期临床试验中 T89 高剂量组为 375mg，低剂量组为 250mg，而 III 期临床试验中 T89 高剂量组为 225mg，低剂量组为 150mg，剂量差异很可能导致了第四周结果的统计学显著差异。
- 入组病人的筛选和规模差异，II 期临床试验是在美国选取了 124 名患者，而 III 期临床试验是国际多中心选取了 1004 名患者，组内变异量增大，同时乌克兰政治事件等不可抗因素导致有效统计病人数减少都可能对统计有影响。

3.2 补充 III 期临床后，T89 获批前景更加明朗

从新药申请角度来说，补充 III 期临床试验只需要满足一个临床试验结果显著，综合参考第一个 III 期临床试验的结果、经验、可执行度和成功率，选择第六周的试验结果作为补充 III 期试验的主要观察终点更易实现。我们预计，补充 III 期临床试验将在美国本土进行，招募人数减少（300 人左右），入组时间缩短（1 年左右），公司有望于 2019 年进行新药申请。

3.3 补充 III 期临床中加入第四周观测指标有利于未来上市后的市场竞争力

从公司角度来说，选择第六周的试验结果作为补充 III 期临床主要观察终点是为了新药申报的稳妥性。如果考虑到丹参滴丸未来上市后的推广，以及扩大新适应症，因此我们预计，第四周的试验结果也可以作为第二观察终点。

从市场和患者角度来说，第四周的试验结果显著与第六周的试验结果显著相比意味着丹参滴丸的起效更快，可以更早减轻痛苦，在市场推广和患者接受程度上更有意义，因此我们预计，补充 III 期临床试验会以第四周的试验结果作为第二观察终点。

资产负债表

单位:百万元

会计年度	2016A	2017E	2018E	2019E
流动资产	11176	8457	13647	13029
现金	1330	3373	1713	5239
应收账款	4938	2470	6046	3744
其他应收款	2210	841	2766	1495
预付账款	303	94	361	159
存货	2012	1537	2619	2248
其他流动资产	2396	1679	2761	2390
非流动资产	5951	5988	5854	5646
长期投资	551	551	551	551
固定资产	3492	3709	3650	3476
无形资产	940	1001	1059	1112
其他非流动资产	967	726	594	507
资产总计	17126	14445	19501	18675
流动负债	8159	4264	5435	5755
短期借款	2388	0	635	0
应付账款	1857	993	2358	1581
其他流动负债	3913	3270	2443	4174
非流动负债	761	1073	3716	1073
长期借款	0	0	2643	0
其他非流动负债	761	1073	1073	1073
负债合计	8920	5337	9151	6828
少数股东权益	243	294	355	429
股本	1080	1080	1080	1080
资本公积	1544	1411	1411	1411
留存收益	5342	6323	7504	8927
归属母公司股东权益	7964	8814	9996	11418
负债和股东权益	17126	14445	19501	18675

现金流量表

单位:百万元

会计年度	2016A	2017E	2018E	2019E
经营活动现金流	1154	5377	-4053	7735
净利润	1219	1401	1688	2033
折旧摊销	345	330	355	372
财务费用	178	91	128	121
投资损失	10	0	0	0
营运资金变动	769	3504	-6285	5134
其他经营现金流	-1368	51	61	74
投资活动现金流	-654	-357	-250	-200
资本支出	-100	-400	-250	-200
长期投资	-34	0	0	0
其他投资现金流	-520	43	0	0
筹资活动现金流	-232	-2977	2643	-4008
短期借款	-582	-2388	635	-635
长期借款	0	0	2643	-2643
普通股增加	0	0	0	0
资本公积增加	-228	-131	0	0
其他筹资现金流	579	-458	-635	-731
现金净增加额	268	2044	-1660	3526

利润表

单位:百万元

会计年度	2016A	2017E	2018E	2019E
营业收入	13945	15687	18034	20731
营业成本	8854	10060	11600	13377
营业税金及附加	151	157	180	207
营业费用	2362	2639	2875	3168
管理费用	869	979	1125	1293
财务费用	228	91	128	121
资产减值损失	5	10	10	10
公允价值变动收益	0	0	0	0
投资净收益	-10	0	0	0
营业利润	1466	1752	2116	2555
营业外收入	39	40	40	40
营业外支出	9	10	10	10
利润总额	1496	1782	2146	2585
所得税	277	330	397	478
净利润	1219	1452	1749	2106
少数股东损益	43	51	61	74
归属母公司净利润	1176	1401	1688	2033
EBITDA	2003	2172	2600	3048
EPS (元)	1.09	1.30	1.56	1.88

主要财务比率

会计年度	2016A	2017E	2018E	2019E
成长能力				
营业收入(%)	5.4	12.5	15.0	15.0
营业利润(%)	-16.1	19.5	20.8	20.7
归属于母公司净利润(%)	-20.4	19.1	20.5	20.4
获利能力				
毛利率(%)	36.5	35.9	35.7	35.5
净利率(%)	8.4	8.9	9.4	9.8
ROE(%)	14.9	15.9	16.9	17.8
ROIC(%)	13.7	15.6	29.5	17.6
偿债能力				
资产负债率(%)	52.1	36.9	46.9	36.6
净负债比率(%)	34.6	48.3	10.7	27.9
流动比率	1.4	2.0	2.5	2.3
速动比率	1.1	1.6	2.0	1.9
营运能力				
总资产周转率	0.9	1.0	1.1	1.1
应收账款周转率	2.9	4.2	4.2	4.2
应付账款周转率	8.4	11.0	10.8	10.5
每股指标(元)				
每股收益(最新摊薄)	1.09	1.30	1.56	1.88
每股经营现金流(最新摊薄)	1.07	4.98	-3.75	7.16
每股净资产(最新摊薄)	7.4	8.2	9.3	10.6
估值比率				
P/E	35.0	29.4	24.4	20.3
P/B	5.2	4.7	4.1	3.6
EV/EBITDA	23.2	17.8	16.8	12.1

平安证券综合研究所投资评级：

股票投资评级：

- 强烈推荐（预计 6 个月内，股价表现强于沪深 300 指数 20%以上）
- 推 荐（预计 6 个月内，股价表现强于沪深 300 指数 10%至 20%之间）
- 中 性（预计 6 个月内，股价表现相对沪深 300 指数在±10%之间）
- 回 避（预计 6 个月内，股价表现弱于沪深 300 指数 10%以上）

行业投资评级：

- 强于大市（预计 6 个月内，行业指数表现强于沪深 300 指数 5%以上）
- 中 性（预计 6 个月内，行业指数表现相对沪深 300 指数在±5%之间）
- 弱于大市（预计 6 个月内，行业指数表现弱于沪深 300 指数 5%以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师(一人或多人)就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。市场有风险，投资需谨慎。

免责条款：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司 2017 版权所有。保留一切权利。



平安证券
PINGAN SECURITIES

平安证券综合研究所

电话：4008866338

深圳

深圳福田区中心区金田路 4036 号荣
超大厦 16 楼
邮编：518048
传真：(0755) 82449257

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融
大厦 25 楼
邮编：200120
传真：(021) 33830395

北京

北京市西城区金融大街甲 9 号金融街
中心北楼 15 层
邮编：100033