

医药生物行业专题研究

# 重组蛋白药物——生物药中的璀璨明珠

2019 年 03 月 14 日

## 【投资要点】

- ◆ **重组蛋白药物是生物药中的璀璨明珠。**1982 年世界上第一个重组蛋白类药物——重组人胰岛素上市，开启了重组蛋白药物发展的光辉历史。20 世纪 90 年代是重组蛋白药物发展的黄金时期，一批重磅重组蛋白药物在该时期获批上市，为疾病治疗提供了新的手段，造福人类的同时创造了可观的经济效益。
- ◆ **重组蛋白药物市场“金矿”仍有挖掘潜力。**重组蛋白药物疗效确切，在疾病治疗中不可或缺，研发难度较大壁垒较高，并且受目前医改降价政策影响较小，是现阶段值得关注的医药投资领域。同时，胰岛素药物，重组人粒细胞刺激因子、重组人促红细胞生成素、重组人血小板生成素等药物对应糖尿病和肿瘤等患者基数大、发病率高的大病种，市场空间远未触及天花板，“金矿”仍有挖掘潜力。
- ◆ **把握国内重组蛋白药物发展机遇。**目前，国内生物药领域处于蓬勃发展，国内一批优秀的重组蛋白药物公司孕育而生，各种重组蛋白药物正在经历国产替换、产品升级和行业发展市场扩容，把握国内重组蛋白药物发展的良机，国内优秀重组蛋白公司值得期待。

## 【配置建议】

- ◆ 看好安科生物（300009），谨慎看好通化东宝（600867），建议关注长春高新（000661）。

## 【风险提示】

- ◆ 政策风险；
- ◆ 药物安全风险；
- ◆ 市场竞争风险；
- ◆ 药品降价风险；
- ◆ 研发风险；

**东方财富证券**  
Eastmoney Securities  
挖掘价值 投资成长

**强于大市**（维持）

东方财富证券研究所

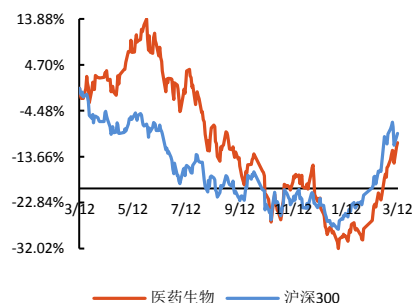
证券分析师：何玮

证书编号：S1160517110001

联系人：支君

电话：021-23586480

## 相对指数表现



## 相关研究

《2018 年报业绩前瞻汇总：超八成公司预告盈利，商誉减值拖累合计净利润略有下滑》

2019. 02. 21

《医疗服务向高质量发展迈进》

2019. 02. 13

《2018 年疫苗批签发数据解读专题报告：创新型疫苗快速放量，多联苗替代加速》

2019. 01. 30

《54 个创新医疗器械产品获批上市，创新审批制度成果显著》

2019. 01. 15

## 报告背景

19世纪基因工程技术的发展开启了重组蛋白药物光辉璀璨的历史发展，重组蛋白类药物是指利用基因工程技术，改造“工程菌”或“工程细胞”，使其批量表达出人体功能蛋白或其突变体，用于弥补机体由于先天基因缺陷或后天疾病等造成的体内相应功能蛋白的缺失。20世纪90年代是重组蛋白类药物的黄金年代，1982年第一个重组蛋白类药物——重组人胰岛素上市，随后又有重组人生长激素以及各种重组人细胞因子类等重要药物相继上市，这些重组蛋白药物的研发上市推动了生物药高速发展。从20世纪90年代后期到21世纪初，重组蛋白类药物的研发风向向单克隆抗体药物转变，一批重磅药物如曲妥珠单抗、阿达木单抗、PD-1/L1单抗相继上市，开启了重组蛋白类药物新的征程。

在本报告中，我们详细阐述了重组人胰岛素（及胰岛素类似物）、重组人生长激素、重组人生长激素、重组人促卵泡激素、重组人干扰素、重组人粒细胞集落刺激因子、重组人促红细胞生成素、重组人白细胞介素、重组人血小板生成素等重组蛋白类药物，每个药物从发展历程、全球市场状况、国内市场状况以及国内未来发展趋势等四个方面进行了介绍。抽丝剥茧，为投资者详细梳理了现阶段重组蛋白药物的市场状况。

目前重组蛋白药物主要分为多肽类激素、细胞因子、血浆蛋白因子、重组酶、融合蛋白、单克隆抗体以及其他等七类，具体如图表1所示。本文不讨论单抗药物，重点讨论多肽类激素药物和细胞因子类药物。

## 报告亮点

1. 较为全面的梳理了现阶段重要的重组蛋白药物；
2. 详细阐述了重组蛋白药物全球市场状况，国内目前市场状况，并分析预测未来国内发展趋势；

## 重点摘要

### I. 多肽类激素重组蛋白药物

#### 1. 重组人胰岛素——“甜蜜”的负担

重组人胰岛素是全球第一个上市的重组蛋白药物，用于治疗1型和2型糖尿病。经过30多年的发展，目前胰岛素已从第一代动物源性胰岛素发展到了第四代超长效胰岛素类似物。同时，胰岛素注射器也发生了巨大的变化，从普通的胰岛素注射器、发展到目前常用的胰岛素注射笔和胰岛素泵，以及最为先进的无针注射器。

目前全球胰岛素巨头公司有礼来，诺和诺德以及赛诺菲。近年三巨头胰岛素药物销售额维持在200亿美元左右，保持了一个相对稳定的状态。分类型来看，胰岛素类似物已占据85%以上的份额，诺和诺德新在2016年上市的第四代德谷胰岛素2017年销售额突破了10亿美元。近年5种三代胰岛素也相对稳定，2017年甘精胰岛素39%，门冬胰岛素29%，赖脯胰岛素18%，地特胰岛素12%，谷赖胰岛素2%，三代胰岛素种长效和速效各占比50%。

国内情况，样本医药胰岛素2017年销售额为24.5亿元，预计全国总规模在100亿元左右。市场竞争格局方面，外资厂商不论是在二代还是三代胰岛素上，都占据主导地位，二代外资占比约75%，三代外资占比约90%。通化东宝在国内二代胰岛素市场上约占20%，甘李药业在国内三代胰岛素市场上约占10%。未来国内胰岛素市场的发展趋势主要是三代替换二代、进口替换国产。

## 2. 重组人生长激素——增高的“秘密武器”

人生长激素是由人脑垂体前叶分泌产生的一种蛋白质激素，对人体生长发育有重要的调节作用。基因重组人生长激素于1985年问世，经历了粉针制剂、水针制剂到现在的长效制剂的发展，目前重组人生长激素主要应用于儿童身材矮小治疗，此外还用于重度烧伤、HIV感染相关性衰竭综合症和成人生长激素缺乏症等。

纵观近年全球生长激素市场，销售总额维持在30亿美元左右，全球主要生产商有诺和诺德、辉瑞、礼来、罗氏和默克，四家占据全球80%的重组人生长激素市场份额，其中诺和诺德是龙头，市场占比超40%。

国内生长激素市场高速增长，样本医院2016年和2017年的同比增速都保持在30%以上，2017年销售额为4.44亿元，预计全国市场规模在30亿元左右。国产药企优势显著，占据90%以上份额。在重组人生长激素领域，金赛药业达到了世界领先水平，是国内重组生长激素龙头公司，产品剂型全面涵盖粉剂、水剂和长效剂型。目前国内生长激素水针和长效剂型市场由金赛药业一家独占，诺和诺德水针2018年重新进入，粉针剂型主要由安科生物和联合赛尔占据。价格方面，三种剂型价格总体呈现近似“粉针：水针：长效=1:2:4”的趋势。

现阶段儿童矮身材患者存量较大，治疗渗透率极低，提高治疗渗透率是生长激素市场扩容的主要动力。700万存量患者，假设治疗渗透率从1%提升10%，平均每位患者治疗需1.8万元，则理论上市场规模将突破100亿元。在国内医药市场，生长激素是实现进口替换最为成功的药物之一，根据PDB数据，目前国产化率高达95%以上，国产药企在生长激素市场上的有效推广是造就目前高国产化率的主要原因。目前生长激素药物进口替代已逐步完成，现阶段，随着医疗水平和经济水平的逐渐提高，生长激素药物正在进行产品升级，水针替粉针，长效换短效。

## 3. 重组人促卵泡激素——辅助生殖市场尚待挖掘

人促卵泡激素是一种由脑垂体前叶嗜碱性细胞合成和分泌的促性腺激素。目前已上市的促卵泡激素药物有尿源性促卵泡激素（P-FSH）和重组促卵泡激素（rhFSH），主要是在辅助生殖治疗领域中用于促进女性排卵。目前全球促卵泡激素市场由默克集团旗下的美国默克（收购了欧加农获得rhFSH）和默克雪兰诺两家公司占据，球促卵泡激素市场规模在2010-2016年徘徊在12亿美元左右。

国内市场方面，近年样本医院促卵泡激素市场销售额维持在9亿元左右，市场份额由默克雪兰诺、美国默克和IBSA三家外资占据，2015年后IBSA退出中国市场，外资份额稍有下降，但总体市场还是以外资占据主导，国产与进口比例维持在3:7。

目前国内尿源性促卵泡激素仍占据一定的市场份额，近三年国内尿源性与重组促卵泡激素市场份额保持相对稳定的状态，尿源性与重组促卵泡激素比例维持在3:7。我们认为，这主要是由于临床上验证尿源性促卵泡素与重组促卵泡素的安全和疗效相当所致。重组促卵泡激素市场方面，国内市场主要还是由两家外资所主导。随着金赛药业的国产第一支重组促卵泡激素获批上市，市场格局迎来了新的变化。但由于外资常年占领市场，获得了市场较高的认可度和知名度，金赛的产品获批不久，目前仍处于市场导入期，未来在重组促卵泡激素市场上实现进口替换还需时日。生育年龄的推迟和不孕不育率的升高，将带动辅助生殖领域的发展，促卵泡激素等辅助生殖药物也将迎来快速增长。



## II. 细胞因子类重组蛋白药物

### 1. 重组人干扰素

干扰素是细胞经病毒感染刺激后释放出来的一种细胞因子，具有广谱的抗病毒活性。重组人干扰素目前主要适用于治疗乙肝、丙肝和多发性硬化症。由于不同地区疾病发病谱有区别，干扰素- $\alpha$ 适用于病毒感染治疗，干扰素- $\beta$ 适用于多发硬化症的治疗，北欧血统的白种人多发硬化症发病率较高，特别是在北纬地区，因此，全球市场中干扰素- $\beta$ 药物销售额占比较高。我国是乙肝大国，而多发硬化症病例报道较少，因此国内干扰素品种主要以干扰素- $\alpha$ 为主。

目前全球干扰素药物市场规模维持在80亿美元左右，市场由拜耳Bayer、百健艾迪Biogen、默克Merck和罗氏Roche四家公司主导，四家公司产品合计占据市场90%以上份额。

根据样本医院统计数据，近年干扰素销售额持续下降（2017年销售额为6.10亿元，同比下降近20%），但是销售数量（按PDB中显示的最小计量单位统计）却逐年小幅攀升。分析原因主要是两方面，一是乙肝、丙肝口服治疗药物销售规模增长，干扰素在肝炎抗病毒治疗中占比下降；二是干扰素剂型多样化，外用剂型增长较快，带动了干扰素销售数量的增长。

国内市场格局方面。根据PDB数据统计，干扰素销售厂商高达20多家，竞争十分激烈。罗氏的长效干扰素产品虽然销量下降，但是总体占比仍是市场第一。随着疗效更好的抗病毒口服药物上市，预计干扰素药物销售额逐年下降，但通过分析发现国产干扰素销售额和市场占比却逐年增长，因此，我们认为，未来干扰素国产替换是国产企业销售额增长点。同时，丰富干扰素剂型或可帮助干扰素生产公司在未来竞争激烈的市场中突围。此外，与生长激素不同，口服抗病毒药物疗效由于干扰素，所以未来长效替换短效的逻辑在干扰素药物发展趋势上并不成立。

### 2. 重组人粒细胞集落刺激因子rhG-CSF

重组人粒细胞集落刺激因子可刺激粒细胞集落向成熟粒细胞分化、增殖，并向外周血释放，是目前配合肿瘤放、化疗的常用药物。rhG-CSF由安进Amgen和日本协和发酵麒麟株式会社Kyowa HAKKO Kirin共同研发。PDB数据库显示，安进近年rhG-CSF药物（长效+短效）销售规模趋于平稳，维持在55亿美元左右，长效剂型的销售额约为短效剂型的十倍。

国内市场方面，随着长效剂型开始放量，加快了rhG-CSF药物市场增长速度。2017年，rhG-CSF（包括短效和长效）样本医院销售额为12.77亿元，同比增长27.91%。其中长效制剂销售额为4.49亿元，同比增长256.08%，占比提升至了35%。市场格局方面，目前国内短效rhG-CSF市场竞争激烈，上市销售的公司近20家，前五家公司合计占比75%。其中齐鲁制药是龙头，在短效制剂上每年都保持在40%以上的份额，其余协和发酵、特宝生物和九源基因每年份额维持在6-10%左右。长效rhG-CSF仅有齐鲁制药和石药集团生产销售，两家公司的产品近年都保持高速增长。

从样本医院的销售数据可以看出，近年短效rhG-CSF增长乏力，甚至在2017年出现了小幅的负增长。但与此同时长效rhG-CSF的销售额却高歌猛进。目前国内长效剂型仅有齐鲁制药和石药集团上市销售，恒瑞的19K于2018年获批，总体上看，长效rhG-CSF市场竞争格局较好，未来主要看这三家公司谁与争锋。

### 3. 重组人促红细胞生成素rhEPO

促红细胞生成素也属于集落刺激因子，rhEPO具有促进骨髓红系集落形成单位扩增和分化，抑制细胞凋亡，增加红细胞数量等功能。近年全球rhEPO销售额呈下降趋势，2016年为58亿美元。2017年rhEPO药物市场中，安进占比58%，

强生占比19%，罗氏占比14%，协和麒麟赞占比9%。

国内市场方面，近三年国内样本医院rhEPO销售额水平维持在5.5亿元左右。国产产品占据90%以上的份额，进口产品市场占有率处于弱势地位，从趋势上看，国产产品市场占有率比例预计还将扩大占比。但国产厂商竞争激烈，三生制药一家占据rhEPO药物市场的半壁江山，2017年约为53%。余下还有10家国产厂商，占有5%份额以上的有4家，其他6家市场份额占有较低。

rhEPO药物主要适用于治疗慢性肾病引起的贫血和肿瘤化疗引起的贫血，肿瘤发病率上升和慢性肾病高发病率，我们预计将支撑国内rhEPO药物市场持续增长。

#### 4. 重组人血小板生成素rhTPO

rhTPO药物适用于促进患者体内血小板生长，目前该药物国内外仅三生制药一家生产上市，获批适应症为治疗化疗引起的血小板减少症CIT和治疗免疫性血小板减少症ITP。从样本医院数据库看出，近年rhEPO药物销售额持续增长，近五年每年维持20%以上的增速，2017年实现销售额5.23亿元，同比增长24%。

目前国内针对促进血小板生成研发的重组蛋白类药物包括两种，一种仍然是rhTPO，另一种是重组人血小板生成素拟肽-Fc融合蛋白。重组人血小板生成素拟肽-Fc融合蛋白作用机制与内源性TPO相同，通过诱导巨核细胞增殖、成熟，同时抑制其凋亡，从而增加血小板数量，国外已上市的产品有安进的罗米司亭。

#### 5. 重组人白细胞介素rhIL

目前国内上市的重组白介素药物有白介素-2和白介素-11，白介素-2用于肿瘤治疗和癌性胸腹水的控制等，白介素-11用于肿瘤化疗后血小板症的治疗。

2017年样本医院白介素-2销售额为2.00亿元，白介素-11销售额为3.65亿元。白介素-2生产销售公司较多，有近十家，其中四环生物、双鹭药业和泉港药业占据主要市场。白介素-11药物市场竞争相对集中，齐鲁占据主导地位，2017年样本医院销售额占比68%。

根据医药魔方的国内临床研究数据显示，目前国内重组白介素药物的临床研究较少，但是白介素单抗药物研发较多，例如托珠单抗。此外，天镜生物的肿瘤免疫治疗创新药TJ107 (HyLeukin®)于2018年11月获批临床，TJ107是全球首个在研的拟用于治疗放化疗诱导的淋巴细胞减少症和癌症的长效重组人白介素-7。

图表 1: 重组蛋白类药物分类及简介

类型	药品	简介
多肽类激素	重组人胰岛素、胰岛素类似物	用于治疗糖尿病
	重组人生长激素	用于治疗儿童矮小症等
	重组人促卵泡成熟激素	在辅助生殖治疗领域中用于促进女性排卵
细胞因子	重组人干扰素 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$	用于乙肝、丙肝及多发性硬化症治疗
	重组人粒细胞集落刺激因子	主要用于治疗由肿瘤放、化疗引起的各类血细胞减少的症状，提高患者自身免疫
	重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	
	重组人促红细胞生成素	
	重组人血小板生成素	
	重组人白细胞介素 2、11	
	重组人表皮生长因子	用于存进创面伤口愈合恢复
重组人成纤维细胞生长因子		
血浆蛋白因子	重组人凝血因子 VII、VIII、IX	主要用于血友病治疗
	重组人抗凝血酶 III	用于止血
	重组人组织型纤溶酶原激活物	用于治疗心肌梗死
	重组人血清白蛋白	主要作为血浆补充
	重组人 c 反应蛋白	用于治疗败血症
重组酶	重组人尿激酶原	用于治疗急性心肌梗死
	重组人 $\alpha$ 葡萄糖苷酶制剂	主要用于治疗庞贝氏病
其他	重组人骨形成蛋白 2	用于促进骨愈合等
	重组水蛭素	用于治疗血栓性疾病
融合蛋白	不具体列举，主要用于治疗肿瘤和自身免疫疾病	
单克隆抗体		

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

## 正文目录

报告背景	2
报告亮点	2
重点摘要	2
1. 重组人胰岛素——“甜蜜”的负担	12
1.1. 胰岛素药物概况	12
1.1.1. 胰岛素药物简介	12
1.1.2. 各种类型胰岛素详解	13
1.1.3. 胰岛素注射器的变迁与发展	16
1.2. 胰岛素药物发展历史	19
1.2.1. 胰岛素研究工作获得多个第一及3个诺贝尔奖	19
1.2.2. 胰岛素药物研发历史	19
1.3. 胰岛素药物全球市场格局	21
1.3.1. 胰岛素药物全球市场规模趋于平稳	21
1.3.2. 胰岛素类似物已成为绝对的主角	21
1.3.3. 第四代胰岛素开始崭露头角	22
1.3.4. 第三代胰岛素产品格局分析	23
1.3.5. 胰岛素全球三巨头的表现	24
1.4. 胰岛素药物国内市场格局	26
1.4.1. 国内胰岛素规模约为百亿元	26
1.4.2. 国内二、三代胰岛素市场格局分析	26
1.4.3. 国内胰岛素公司概况	27
1.5. 国内胰岛素药物未来发展	28
1.5.1. 治疗观念转变，胰岛素应在糖尿病早期应用	28
1.5.2. 国内三代胰岛素正逐步替代二代	29
1.5.3. 长效胰岛素使用比重提高，四代胰岛素进入市场	30
1.5.4. 国产胰岛素替换进口是大势所趋	31
1.5.5. 新医保二代升为甲类，三代进入乙类并进入新基药目录	31
2. 重组人生长激素——增高的“秘密武器”	32
2.1. 生长激素药物概况	32
2.1.1. 生长激素药物简介	32
2.1.2. 不必闻“激素”色变	33
2.1.3. 生长激素药物适应症	33
2.2. 生长激素药物发展历程	34
2.3. 生长激素全球市场状况	36
2.4. 生长激素国内市场概况	37
2.4.1. 国内生长激素市场高速增长，国产药企优势显著	37
2.4.2. 金赛药业稳坐龙头位置，安科生物快速追赶	38
2.4.3. 各厂商生长激素产品剂型、规格、费用等多方面对比	39
2.4.4. 国内重组人生长激素各公司产品线布局及研发状况	39
2.5. 国内生长激素药物未来发展	40
2.5.1. 儿童矮身材患者存量较大，药物治疗渗透率低	40
2.5.2. 国产产品发展开拓市场，倒逼外企退出中国市场	41
2.5.3. 进口替换已逐步完成，产品替代升级是当前风口	41
3. 重组人促卵泡激素——辅助生殖市场尚待挖掘	44
3.1. 促卵泡激素药物概况	44
3.1.1. 促卵泡激素药物简介	44
3.1.2. 促卵泡激素药物发展历程	44
3.1.3. 促卵泡激素用于辅助生殖中促排卵	45
3.2. 促卵泡激素药物全球市场状况	46

3.3. 促卵泡激素药物国内市场状况 .....	47
3.3.1. 促卵泡激素药物市场由外资主导.....	48
3.3.2. 尿源性与重组促卵泡激素市场格局相对稳定.....	48
3.3.3. 丽珠的尿源性 FSH 已实现进口替换, 金赛的 rhFSH 处于市场导入期	49
3.4. 国内辅助生殖行业发展带动促卵泡激素市场扩容.....	50
4. 重组细胞因子类药物 .....	51
4.1. 重组人干扰素 .....	51
4.1.1. 重组人干扰素药物简介 .....	51
4.1.2. 干扰素药物全球市场概况 .....	53
4.1.3. 国内干扰素药物市场概况 .....	55
4.1.4. 国内干扰素药物市场未来发展.....	59
4.2. 重组人粒细胞集落刺激因子 .....	62
4.2.1. 粒细胞集落刺激因子药物简介.....	62
4.2.2. 粒细胞集落刺激因子药物全球市场概况.....	62
4.2.3. 国内粒细胞集落刺激因子药物市场概况及发展.....	64
4.3. 重组人促红细胞生成素 .....	69
4.3.1. 重组人促红细胞生成素药物简介.....	69
4.3.2. 促红细胞生成素药物全球市场概况.....	69
4.3.3. 国内促红细胞生成素市场概况及发展.....	70
4.4. 重组人血小板生成素 .....	72
4.4.1. 重组人血小板生成素药物简介.....	72
4.4.2. 重组人血小板生成素药物市场概况.....	73
4.5. 重组人白细胞介素 .....	74
4.5.1. 白细胞介素药物简介.....	74
4.5.2. 重组人白细胞介素药物市场概况.....	76
5. 国内优质重组蛋白药物公司介绍 .....	78
5.1. 通化东宝 .....	78
5.2. 甘李药业 .....	79
5.3. 长春高新 .....	81
5.4. 安科生物 .....	83
5.5. 三生制药 .....	84
6. 风险提示 .....	87



## 图表目录

图表 1: 重组蛋白类药物分类及简介.....	6
图表 2: 人胰岛素结构.....	12
图表 3: 胰岛素发展进程及各种类别.....	13
图表 4: 各种胰岛素类似物作用对比分析.....	14
图表 5: 各预混人/胰岛素类似物分析.....	15
图表 6: 常用胰岛素及其作用特点.....	15
图表 7: 有针注射器与无针注射器的对比.....	17
图表 8: 各种胰岛素注射器对比.....	18
图表 9: 胰岛素药物发展历史.....	20
图表 10: 胰岛素药物全球销售规模.....	21
图表 11: 重组胰岛素与胰岛素类似物份额变化情况.....	22
图表 12: 重组人胰岛素市场规模变化情况.....	22
图表 13: 胰岛素类似物市场规模变化情况.....	22
图表 14: 三代胰岛素市场规模变化情况.....	23
图表 15: 四代胰岛素市场规模变化情况.....	23
图表 16: 第三代胰岛素与第四代胰岛素份额变化情况.....	23
图表 17: 第三代胰岛素-长效胰岛素市场规模变化情况.....	24
图表 18: 第三代胰岛素-速效胰岛素市场规模变化情况.....	24
图表 19: 第三代胰岛素-长效与速效份额变化情况.....	24
图表 20: 第三代胰岛素各品种份额变化情况.....	24
图表 21: 胰岛素三巨头产品线.....	25
图表 22: 三巨头胰岛素份额对比变化.....	25
图表 23: 诺和诺德胰岛素销售额变化情况.....	25
图表 24: 礼来胰岛素销售额变化情况.....	25
图表 25: 赛诺菲胰岛素销售额变化情况.....	25
图表 26: 胰岛素市场规模及变化情况.....	26
图表 27: 胰岛素竞争格局 (2017 年).....	26
图表 28: 国内二代胰岛素市场格局 (2016 年).....	27
图表 29: 国内三代胰岛素市场格局 (2016 年).....	27
图表 30: 各公司在国内胰岛素产品线.....	28
图表 31: 糖尿病治疗中胰岛素使用的观念转变.....	28
图表 32: 二、三代胰岛素销售额对比 (亿元).....	29
图表 33: 各种类胰岛素销售额增长情况.....	30
图表 34: 国内各公司胰岛素销量份额变化情况.....	31
图表 35: 各胰岛素品种进入医保及基药变化情况.....	31
图表 36: 生长激素结构示意图.....	32
图表 37: 激素类药物分类.....	33
图表 38: 生长激素获批适应症.....	34
图表 39: 重组人生长激素发展历史.....	35
图表 40: 国内外生长激素厂商产品发展历程.....	35
图表 41: 全球生长激素销售额情况.....	36
图表 42: 生长激素巨头近年市场份额变化情况.....	36
图表 43: 诺和诺德近年生长激素销售情况.....	36
图表 44: 辉瑞近年生长激素销售情况.....	36
图表 45: 罗氏近年生长激素销售情况.....	37
图表 46: 默克近年生长激素销售情况.....	37
图表 47: 礼来近年生长激素销售情况.....	37
图表 48: 近年生长激素销售情况.....	38
图表 49: 近年生长激素市场格局.....	38

图表 50:	样本医院金赛药业生长激素销售情况.....	38
图表 51:	样本医院安科生物生长激素销售情况.....	38
图表 52:	国内已上市生长激素产品对比.....	39
图表 53:	国内生长激素公司产品线布局及进度.....	40
图表 54:	重组人生长激素三种剂型比较.....	41
图表 55:	生长激素水针和粉针抗体发生率对比.....	42
图表 56:	近年生长激素水针与粉针销售情况对比 (单位: 亿元) .....	43
图表 57:	近年生长激素粉针-水针市场格局变化.....	43
图表 58:	国内长效生长激素近年销售状况.....	43
图表 59:	促卵泡激素药物发展历程.....	44
图表 60:	诱导排卵原理示意图.....	45
图表 61:	辅助生殖治疗过程及相应药物.....	46
图表 62:	全球促卵泡激素销售额情况.....	47
图表 63:	美国默克与默克雪兰诺市场份额变化情况.....	47
图表 64:	默克雪兰诺促卵泡激素 Gonal-f 销售额情况.....	47
图表 65:	美国默克促卵泡激素 Puregon 销售额情况.....	47
图表 66:	国内促卵泡激素产品及公司.....	47
图表 67:	促卵泡激素销售情况.....	48
图表 68:	促卵泡激素市场格局.....	48
图表 69:	尿源性重组促卵泡激素市场份额对比.....	48
图表 70:	尿促卵泡激素销售情况.....	49
图表 71:	尿促卵泡激素市场格局.....	49
图表 72:	重组促卵泡激素销售情况.....	49
图表 73:	重组促卵泡激素市场格局.....	49
图表 74:	女性年龄与生育率变化情况 (单位: %) .....	50
图表 75:	干扰素分类.....	51
图表 76:	干扰素治疗适应症.....	52
图表 77:	干扰素药物全球销售额.....	53
图表 78:	干扰素药物全球市场格局变化情况.....	53
图表 79:	全球干扰素主要公司及其品种.....	53
图表 80:	全球干扰素药物主要品种及其公司销售额情况 (单位: 亿美元) .....	54
图表 81:	全球干扰素药物主要品种市场份额占比变化.....	54
图表 82:	干扰素销售额变化情况.....	55
图表 83:	干扰素销售数量变化情况.....	55
图表 84:	替诺福韦和恩替卡韦销售情况 (单位: 亿元) .....	56
图表 85:	近年新获批丙肝药物销售情况 (单位: 万元) .....	56
图表 86:	PEG-IFN- $\alpha$ 销售情况 (单位: 亿元) .....	57
图表 87:	抗病毒肝炎药与干扰素销售情况 (单位: 亿元) .....	57
图表 88:	干扰素注射剂型与非注射剂型销售数量变化情况.....	57
图表 89:	干扰素近年国产与进口销售变化情况 (单位: 亿元) .....	58
图表 90:	2017 年干扰素市场格局.....	58
图表 91:	干扰素治疗分类.....	58
图表 92:	干扰素治疗大类销售情况 (单位: 亿元) .....	59
图表 93:	不同剂型干扰素销售情况 (单位: 亿元) .....	59
图表 94:	干扰素国产销售额.....	60
图表 95:	进口与国产市场份额占比.....	60
图表 96:	注射剂型和非注射剂型销售额对比.....	60
图表 97:	国产干扰素公司所生产剂型列表.....	61
图表 98:	安进 rhG-CSF 药物 (长效+短效) 近年销售情况.....	62
图表 99:	安进非格司亭和培非格司亭近年销售情况.....	63
图表 100:	安进非格司亭和培非格司亭销售份额对比.....	64
图表 101:	rhG-CSF (短效和长效) 近年销售情况.....	64
图表 102:	rhGM-CSF 近年销售情况.....	64

图表 103:	rhG-CSF 长效和短效近年销售情况.....	65
图表 104:	rhG-CSF 长效和短效近年市场占比变化.....	65
图表 105:	rhG-CSF (包括短效和长效) 市场格局 (2017) .....	65
图表 106:	rhGM-CSF 市场格局 (2017) .....	65
图表 107:	短效 rhG-CSF 市场竞争格局.....	66
图表 108:	石药集团长效 rhG-CSF 近年销售情况.....	67
图表 109:	齐鲁制药长效 rhG-CSF 近年销售情况.....	67
图表 110:	长效 rhG-CSF 近年销售竞争格局.....	67
图表 111:	全球四家主要 rhEPO 近年整体销售情况.....	69
图表 112:	全球四家主要 rhEPO 公司市场竞争格局 (2017) .....	69
图表 113:	国外 rhEPO 产品概览 .....	70
图表 114:	国内 rhEPO 近年销售情况.....	70
图表 115:	进口与国产 rhEPO 近年市场份额对比情况.....	70
图表 116:	国内 rhEPO 市场竞争格局 (2017) .....	71
图表 117:	肿瘤化疗所致血小板减少症 (CIT) 的治疗流程.....	72
图表 118:	rhEPO 近年销售情况 .....	73
图表 119:	国内促血小板生成药物研发现状.....	73
图表 120:	白介素相关药物介绍.....	74
图表 121:	各种白细胞介素简介.....	75
图表 122:	重组人白介素近年销售情况.....	76
图表 123:	重组人白介素-2 和白介素-11 销售额对比.....	76
图表 124:	样本医院白介素-2 近年销售情况.....	76
图表 125:	样本医院白介素-11 近年销售情况.....	76
图表 126:	2017 年白介素-2 市场竞争格局.....	77
图表 127:	2017 年白介素-11 市场竞争格局.....	77
图表 128:	白介素-2 和白介素-11 新旧医保目录对比.....	77
图表 129:	通化东宝及参股公司特宝生物目前重组蛋白药物产品线.....	78
图表 130:	通化东宝近年营业收入及增长情况.....	79
图表 131:	通化东宝近年扣非归母净利润及增长情况.....	79
图表 132:	通化东宝近年毛利率和净利率情况.....	79
图表 133:	通化东宝近年三项费用率情况.....	79
图表 134:	甘李药业目前重组蛋白药物产品线.....	80
图表 135:	甘李药业近年营业收入及增长情况.....	80
图表 136:	甘李药业近年净利润及增长情况.....	80
图表 137:	甘李药业近年毛利率和净利率情况.....	81
图表 138:	甘李药业近年三项费用率情况.....	81
图表 139:	金赛药业目前重组蛋白药物产品线.....	82
图表 140:	长春高新近年营业收入及增长情况.....	82
图表 141:	长春高新近年扣非归母净利润及增长情况.....	82
图表 142:	长春高新近年毛利率和净利率情况.....	82
图表 143:	长春高新近年三项费用率情况.....	82
图表 144:	安科生物目前重组蛋白药物产品线.....	83
图表 145:	安科生物近年营业收入及增长情况.....	84
图表 146:	安科生物近年扣非归母净利润及增长情况.....	84
图表 147:	安科生物近年毛利率和净利率情况.....	84
图表 148:	安科生物近年三项费用率情况.....	84
图表 149:	三生制药目前重组蛋白药物产品线.....	85
图表 150:	三生制药近年营业收入及增长情况.....	85
图表 151:	三生制药近年净利润及增长情况.....	85
图表 152:	三生制药近年毛利率和净利率情况.....	86
图表 153:	三生制药近年三项费用率情况.....	86

## 1. 重组人胰岛素——“甜蜜”的负担

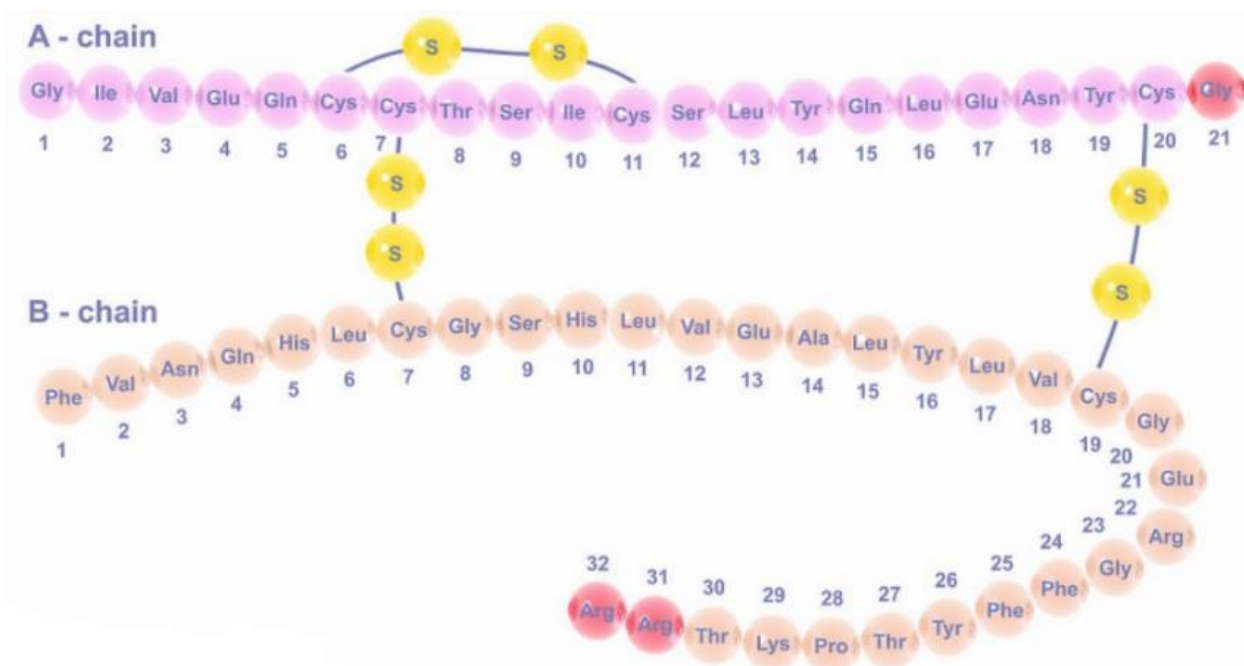
### 1.1. 胰岛素药物概况

#### 1.1.1. 胰岛素药物简介

**胰岛素药物简介。**人胰岛素是由胰岛β细胞所分泌，可调节体内血糖浓度，是人体内唯一具有降血糖的激素。人胰岛素由含有21个氨基酸的A链和含有30个氨基酸的B链通过二硫键连接在一起。胰岛素通过刺激外周葡萄糖摄取降低血糖，特别是通过骨骼肌和脂肪，和通过抑制肝脏葡萄糖产生。胰岛素还抑制脂肪分解和蛋白水解，以及增强蛋白合成。胰岛素现已广泛应用于糖尿病的临床治疗。

**胰岛素是糖尿病患者治疗的最后一道防线。**按照世界卫生组织（WHO）及国际糖尿病联盟（IDF）的分类，糖尿病分为I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病和其他类型糖尿病四类，其中II型糖尿病是最主要、患病人数最多的类型，占比90%。I型糖尿病患者需依赖胰岛素维持生命，也必须使用胰岛素控制高血糖，并降低糖尿病并发症的发生风险。II型糖尿病患者虽不需要胰岛素来维持生命，但当口服降糖药效果不佳或存在口服药使用禁忌时，仍需使用胰岛素，以控制高血糖，并减少糖尿病并发症的发生危险。目前医学技术尚未攻克治愈糖尿病这一难题，胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段，因此胰岛素在糖尿病治疗中占据着举足轻重的地位，是糖尿病患者药物治疗的最后一道防线。

图表 2: 人胰岛素结构



资料来源：公开资料整理，东方财富证券研究所



### 1.1.2. 各种类型胰岛素详解

#### 1. 胰岛素分类

##### (1) 根据胰岛素发展进程分类:

一代胰岛素、二代胰岛素、三代胰岛素、四代胰岛素。

##### (2) 根据来源与化学结构分类:

动物胰岛素、重组人胰岛素、胰岛素类似物。

##### (3) 根据作用特点差异分类:

速效胰岛素类似物、常规(短效)胰岛素、中效胰岛素(NPH)、长效胰岛素(PZI)、长效胰岛素类似物、预混重组人胰岛素和预混胰岛素类似物。

图表 3: 胰岛素发展进程及各类别

胰岛素发展进程	时间	来源与化学结构	作用特点	品种	说明
第一代胰岛素	20 世纪初	动物源胰岛素		猪胰岛素 牛胰岛素	从猪和牛的胰腺中提取，与人胰岛素氨基酸结构和序列稍有差异，易发生不良反应。
第二代胰岛素	20 世纪 80 年代	重组人胰岛素	短效	重组人胰岛素	结构和人体自身分泌的胰岛素相同，通过重组 DNA 的方法制造纯度的合成人胰岛素。
			中效	低精蛋白重组人胰岛素	
			长效	精蛋白重组人胰岛素	
			预混	预混重组人胰岛素	
第三代胰岛素	20 世纪 90 年代	胰岛素类似物	速效	门冬胰岛素 赖脯胰岛素 谷赖胰岛素	通过对人胰岛素序列和结构的改变，从而改造出更适合人生理需求的胰岛素类似物。
			长效	甘精胰岛素 地特胰岛素	
			预混	预混胰岛素类似物	
第四代胰岛素	21 世纪		超长效	德谷胰岛素	超长作用，平稳降糖。

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

#### 2. 各不同作用特点胰岛素详解

重组人胰岛素根据作用特点可分为短效、中效、长效、预混四种类型，其主要区别在于起效时间与作用时间长短不同。重组人胰岛素在体内释放速度较快，是短效胰岛素；鱼精蛋白可延迟或阻止胰岛素释放，将鱼精蛋白加入重组人胰岛素中，可延缓胰岛素释放速度。根据加入不同浓度的鱼精蛋白，胰岛素释放的时间长短也不同，从而分为中效的低精蛋白锌胰岛素和长效的精蛋白重组人胰岛素；预混人胰岛素是指将重组人胰岛素与低精蛋白锌重组人胰岛素按一定比例混合而成的胰岛素制剂。

目前有 6 种胰岛素类似物，该 6 种在序列上均有对人胰岛素序列和结构不同的改变。6 种胰岛素类似物分为速效、长效、预混以及超长效，各种胰岛素类似物氨基酸链上的氨基酸有所不同，胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似，但各方面性能优于人胰岛素，详解见图表 4。

图表 4: 各种胰岛素类似物作用对比分析

品种	作用特点	结构特点	作用原理
普通胰岛素溶液一般都是以二聚体和六聚体的形式存在的,在被注射到皮下后,必须解聚成单体形式才能被人体血管吸收发挥作用。			
速效	门冬胰岛素	由门冬氨酸替换人胰岛素 B28 位的脯氨酸。	使胰岛素分子不容易聚集,在溶液中以单体形式存在,利于吸收入血,迅速发挥降糖作用。
	赖脯胰岛素	将人胰岛素 B28 位的脯氨酸和 B29 位的赖氨酸位置互换。	
	谷赖胰岛素	用赖氨酸替代 B3 位的天冬酰胺,谷氨酸替代 B29 位赖氨酸	
长效	甘精胰岛素	甘氨酸替换人胰岛素 A21 位的门冬氨酸,并在 B 链羧基末端增加了 2 个精氨酸。	甘精胰岛素在酸性溶液中完全溶解,在中性溶液中溶解度很低,因此皮下注射后,因酸性溶液被中和而形成的微小沉淀可持续释放甘精胰岛素。
	地特胰岛素	将人胰岛素 B30 位的苏氨酸去除,在 B29 位的赖氨酸上增加一个肉豆蔻酸侧链。	当地特胰岛素注射入皮下组织后,肉豆蔻酸侧链能加快其形成六聚体的速度并使其在皮下组织的扩散和吸收速度减慢;当其进入外周血液循环后,可高密度地与白蛋白发生可逆性结合,进一步减缓其向靶组织和血液循环扩散的速度,从而发挥其长效降糖作用。
超长效	德谷胰岛素	去掉人胰岛素 B30 位的苏氨酸,通过 1 个 L-γ-谷氨酸连接子,将 1 个 16 碳脂肪二酸连接 B29 位赖氨酸上。	皮下注射后,德谷胰岛素通过脂肪二酸侧链在注射部位聚集形成多六聚体,随后多六聚体缓慢解离释放出单体,并通过毛细血管进入血液循环,添加的脂肪二酸侧链与血浆白蛋白发生可逆性结合,进一步减缓其向靶组织和血液循环扩散的速度,以发挥其长效降糖作用。

资料来源: 东方财富证券研究所

### 3. 预混胰岛素详解

预混胰岛素主要包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物,同时,根据预混比例还可分为低预混和中预混,各预混胰岛素在起效时间、峰值时间以及作用时间上均有不同,详解见图表 5:

**预混人胰岛素**是指将重组人胰岛素(短效)与低精蛋白锌重组人胰岛素(中效)按一定比例混合而成,有低预混人胰岛素和中预混人胰岛素两种类型。低预混人胰岛素主要为 70/30 剂型(30%短效+70%中效),如优泌林 70/30、诺和灵 30R、甘舒霖 30R 等。中预混人胰岛素主要为 50/50 剂型(50%短效+50%中效),如诺和灵 50R、甘舒霖 50R 等。

**预混胰岛素类似物**是指将速效胰岛素类似物与同种精蛋白锌速效胰岛素类似物按一定比例混合而成,包括低预混胰岛素类似物和中预混胰岛素类似物两种类型。国内低预混胰岛素类似物主要为 75/25 剂型,如赖脯胰岛素 25(25%赖脯胰岛素+75%精蛋白赖脯胰岛素)和 70/30 剂型,如门冬胰岛素 30(30%门冬胰岛素+70%精蛋白门冬胰岛素)。中预混胰岛素类似物主要为 50/50 剂型,

如赖脯胰岛素 50 (50%赖脯胰岛素+50%精蛋白锌赖脯胰岛素) 和门冬胰岛素 50 (50%门冬胰岛素+50%精蛋白锌门冬胰岛素)。

**预混胰岛素特性与国人饮食结构相契合。**预混胰岛素能同时提供基础和餐时胰岛素, 控制餐后血糖同时兼顾整体血糖的控制, 由于中国人以碳水化合物为主食, 预混胰岛素特性与国人饮食结构相契合, 因此在中国 2 型糖尿病患者中应用广泛。

图表 5: 各预混人/胰岛素类似物分析

种类	起效时间	峰值时间	作用持续时间	品种
<b>预混人胰岛素</b>				
70/30 剂型	0.5h	2-12h	14-24h	优泌林 70/30、诺和灵 30R、甘舒霖 30R
50/50 剂型	0.5h	2-3h	10-24h	诺和灵 50R、甘舒霖 50R
<b>预混胰岛素类似物</b>				
赖脯胰岛素 75/25	15min	30-70min	16-24h	优泌乐 25
门冬胰岛素 30	10-20min	1-4h	14-24h	诺和锐 30
赖脯胰岛素 50	15min	30-70min	16-24h	优泌乐 50
门冬胰岛素 50	10-20min	1-4h	14-24h	诺和锐 50

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

#### 4. 各类胰岛素不同作用时间汇总

根据糖尿病类型不同, 以及不同糖尿病病情进展的不同, 需要选择不同作用特点的胰岛素, 图表 6 汇总了各类胰岛素在作用时间方面的信息。

图表 6: 常用胰岛素及其作用特点

胰岛素制剂	起效时间 (min)	峰值时间 (h)	作用持续时间 (h)
短效胰岛素 (RI)	15-60	2-4	5-8
速效胰岛素类似物 (门冬胰岛素)	10-15	1-2	4-6
速效胰岛素类似物 (赖脯胰岛素)	10-15	1.0-1.5	4-5
速效胰岛素类似物 (谷赖胰岛素)	10-15	1-2	4-6
中效胰岛素 (NPH)	2.5-3.0	5-7	13-16
长效胰岛素 (PZI)	3-4	8-10	长达 20
长效胰岛素类似物 (甘精胰岛素)	2-3	无峰	长达 30
长效胰岛素类似物 (地特胰岛素)	3-4	3-14	长达 24
长效胰岛素类似物 (德谷胰岛素)	1	无峰	长达 42
预混胰岛素 (HI 30R, HI 70/30)	0.5	2-12	14-24
预混胰岛素 (50R)	0.5	2-3	10-24
预混胰岛素类似物 (预混门冬胰岛素 30)	0.17-0.33	1-4	14-24
预混胰岛素类似物 (预混赖脯胰岛素 25)	0.25	0.50-1.17	16-24
预混胰岛素类似物 (预混赖脯胰岛素 50, 预混门冬胰岛素 50)	0.25	0.50-1.17	16-24

资料来源: 东方财富证券研究所

### 1.1.3. 胰岛素注射器的变迁与发展

目前胰岛素注射装置有胰岛素注射器、胰岛素注射笔（胰岛素笔或特充装置）、胰岛素泵以及新型的胰岛素无针注射器，胰岛素患者根据个人需要和经济状况进行选择。图表 8 简要分析了目前各胰岛素注射器的特点。

#### 1. 胰岛素专用注射器

**胰岛素注射器**目前是世界上广泛使用的胰岛素注射装置。与普通可拆式针头的医用注射器不同，胰岛素注射器使用的是固定针头，固定针头可减小死腔体积。胰岛素注射器价格便宜，剂量准确度较高，可按需求选择不同的胰岛素进行混合，但同时胰岛素注射器在使用的时候每次都需提前抽取胰岛素，携带和注射较为不便。

#### 2. 胰岛素注射笔

**胰岛素注射笔**是目前胰岛素患者使用的主要注射工具，其使用操作简便、携带方便，针头细小，可减轻患者注射疼痛，但胰岛素注射笔也具有不能自由配比不同类型的胰岛素的缺点。

**胰岛素注射笔**分为**特充注射笔**和**笔芯可更换注射笔**。特充笔是一种预充一定量胰岛素的一次性注射装置，用完即废弃；笔芯注射笔由注射笔和笔芯构成，笔芯中储存有一定量的胰岛素，通过注射笔可注射笔芯中的胰岛素，当笔芯中的胰岛素注射完，就可更换新的笔芯，而注射笔可重复使用。但是需要注意的是，使用笔芯可更换注射笔时，每次都需使用新的针头，同时一支笔只能供同一人使用。此外，不同的胰岛素生产公司都配备有自己的胰岛素注射笔，不同品牌的胰岛素注射笔不兼容。

#### 3. 胰岛素泵

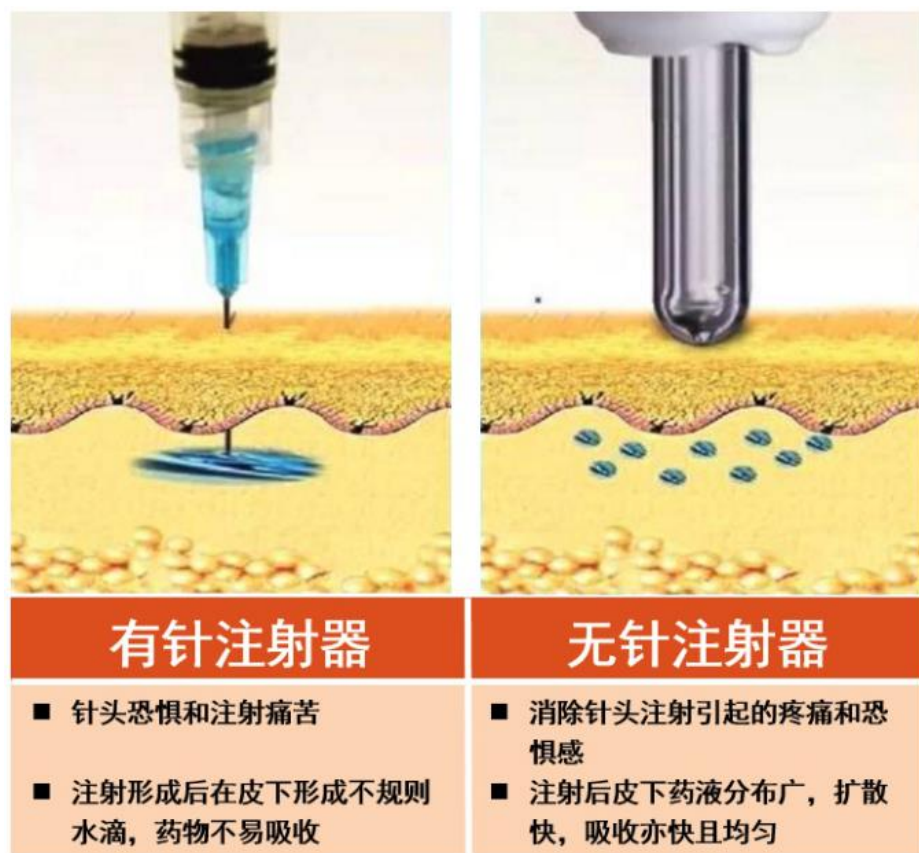
**胰岛素泵**是采用人工智能控制的胰岛素输入装置，通过持续皮下胰岛素输注（continuous subcutaneous insulin infusion, CSII）方式，模拟人体胰岛素的生理分泌。使用胰岛素泵可以有效降低发生低血糖的风险，减少多次皮下注射给患者带来的痛苦，提高患者对治疗的依从性。但是胰岛素泵的使用要求患者能够进行自我血糖监测，同时胰岛素泵价格昂贵，需要患者有一定的经济能力。值得说明的是，在胰岛素泵中只能使用短效胰岛素或速效胰岛素类似物。



#### 4. 无针注射器

无针注射器是利用压力使注射器内药物形成高速、高压的喷射流，对准皮肤喷射从而高速穿过表皮细胞，到达皮层下完成注射。与注射笔针头相比，无针注射器注入的药液具有分布广，扩散快，吸收亦快且均匀的特点。更重要的是，无针注射器即无需针头，因此可以消除针头注射引起的疼痛和恐惧感。但缺点是价格较高，而且耗材也较贵，拆洗安装过程较为复杂，且瘦弱的患者往往可造成皮肤青肿。

图表 7：有针注射器与无针注射器的对比



资料来源：公开资料整理，东方财富证券研究所

图表 8: 各种胰岛素注射器对比

注射装置	价格(元)	优点	缺点	图片
胰岛素注射器	3/支	价格便宜, 能够按需混合胰岛素	使用时需抽取胰岛素, 携带和注射较为不便	
胰岛素注射笔	100-300/支	计量准确、操作便捷, 针头细小, 可减轻注射疼痛	不能自由配比不同类型的胰岛素	
胰岛素泵	2万-4万/个	模拟人体胰岛素的生理性分泌, 有效降低血糖, 减少夜间低血糖的发生	价格较为昂贵, 需 24h 佩戴, 患者有时感到不便	
无针注射器	4000-7000/支	药液分布广, 扩散快, 吸收快且均匀, 可消除针头注射引起的疼痛和恐惧感	价格较高, 拆洗安装过程较为复杂	

资料来源: 公开资料整理, 东方财富证券研究所

## 1.2. 胰岛素药物发展历史

### 1.2.1. 胰岛素研究工作获得多个第一及3个诺贝尔奖

胰岛素是人体内一种重要的蛋白质，在对胰岛素的研究中取得了科学研究领域中的多个“第一”：

胰岛素是第一个被证明有激素作用的蛋白质；

胰岛素是第一个被结晶的蛋白质；

胰岛素是第一个被测定氨基酸序列的蛋白质；

胰岛素是第一个被人工合成的蛋白质；

胰岛素是第一个被证明以大分子前体形式合成的蛋白质；

胰岛素是第一个使用基因工程技术生产的蛋白质。

同时，有三项对胰岛素的研究工作获得了诺贝尔奖：

1923年，加拿大科学家 Banting 因首次发现了胰岛素而获得诺贝尔生理学或医学奖；

1955年，英国科学家 Sanger 对胰岛素以及结果的氨基酸序列测序而获得诺贝尔化学奖；

1969年，Hodgkins 利用 X-射线衍射测定了胰岛素的三维立体结构，获得了诺贝尔化学奖。

### 1.2.2. 胰岛素药物研发历史

1923年，班廷等人获得胰岛素专利申请的批准，并以一美元的价格将价值连城的专利转让给了多伦多大学，随后又以非排他授权的方式允许礼来公司开展胰岛素的大规模生产和销售。

1923年，礼来生产的世界上第一支商业化的牛胰岛素注射液上市，商品名因苏林/Illetin (Insulin, Lilly)。

1923年，Krogh 夫妇应邀到耶鲁大学访问，并与多伦多大学的麦克莱德教授联系，随后带着在北欧地区生产销售胰脏提取物的授权回到了丹麦，建立了诺德胰岛素实验室，1923年春天，诺德胰岛素实验室开始上市销售从牛胰脏中提取的胰岛素，诺德公司正式创立。

Pedersen 是一名药学家，原本在诺德公司工作，但后来因关系不和被公司解雇。于是自己开始研发胰岛素，发明了沿用至今的胰岛素注射器——诺和针 (NovoSyringe) 并于1925年上市销售，创立了诺和公司。最开始产品出来的时候诺和想与诺德合作，但遭到了对方的拒绝。由此两家公司开始了长达数十年的竞争，到1989年，诺和与诺德合并，成为了全球最大的胰岛素制剂生产销售公司。

20世纪20s-80s，此段时间，一直是从猪、牛的胰脏中提取的动物胰岛素，但对胰岛素的改造一直在进行中，以期能够提高疗效及减少副作用。由此出现了一系列对动物胰岛素的改进工作：单组分胰岛素通过凝胶过滤、离子交换等进一步纯化了从动物胰脏中提取的动物胰岛素；NPH 胰岛素（半合成胰岛素）通过替换猪胰岛素中与人胰岛素中不同的氨基酸从而半合成人胰岛素

20世纪80年代，基因重组技术出现，推动了胰岛素制剂发生了跨越式的发展。美国基因泰克公司研发出了世界上第一个利用基因重组技术表达的蛋白

质药物，礼来公司完成了这个产品的FDA审批程序，并获得了基因泰克公司的授权，上市了世界上第一个人工基因合成的重组人胰岛素。

20世纪90年代，人类对胰岛素的研究又向前迈进了一大步。科学家发现对人胰岛素的肽链中氨基酸序列进行改造，研发出了更适合人体生理需求的胰岛素类似物。1996年，礼来推出了世界上第一支胰岛素类似物——赖脯胰岛素（速效）；2000年，赛诺菲推出了第一支长效胰岛素——甘精胰岛素。

2015年9月，全球胰岛素巨头诺和诺德公司宣布其研发的超长效胰岛素——德谷胰岛素获得FDA批准，2016年正式上市销售。

图表 9：胰岛素药物发展历史

20世纪 20年代	班廷将胰岛素专利授权给多伦多大学和礼来公司
	礼来生产的世界上第一支商业化的牛胰岛素注射液上市
	诺德公司创立，获得授权，开始上市销售从牛胰脏中提取的胰岛素
	诺和公司成立，发明并上市了胰岛素注射器——诺和针
20世纪 20s-80s	动物胰岛素改进阶段，出现了单组分胰岛素、半合成人胰岛素等
20世纪 80年代	基因泰克公司研发出了世界上第一个利用基因重组技术表达的蛋白质药物，礼来公司完成了这个产品的FDA审批程序，并获得了基因泰克授权
20世纪 90年代	对人胰岛素的肽链中氨基酸序列进行改造，研发上市了更适合人体生理需求的胰岛素类似物
2015年	诺和诺德公司宣布其研发的超长效胰岛素——德谷胰岛素获得FDA批准，2016年正式上市销售

资料来源：公开资料整理，东方财富证券研究所



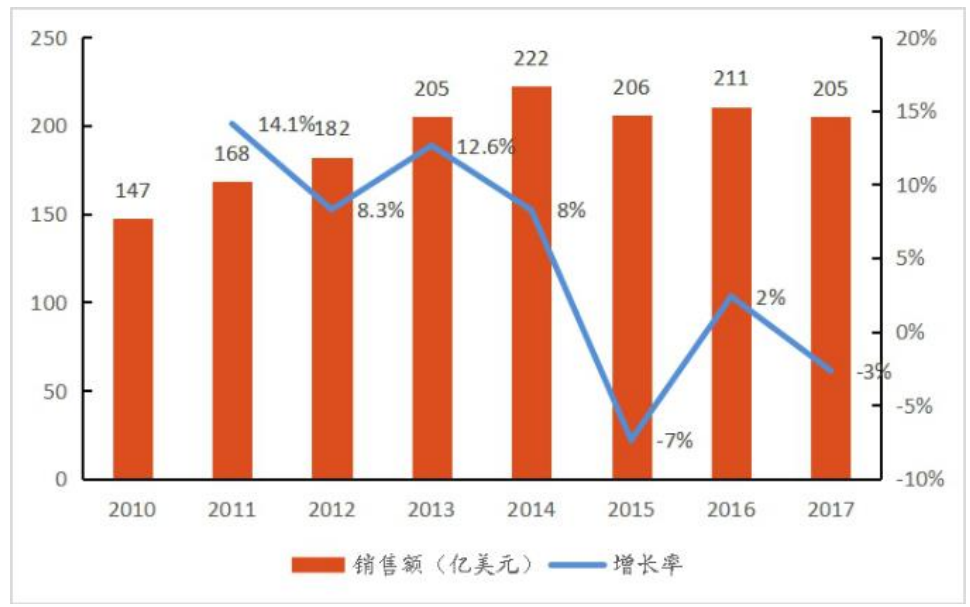
### 1.3. 胰岛素药物全球市场格局

我们基于 PDB 数据库中全球药品销售 500 强数据，以及各公司公布的年报数据，分析目前全球胰岛素市场的规模与格局。

#### 1.3.1. 胰岛素药物全球市场规模趋于平稳

胰岛素总体规模变化情况。目前全球胰岛素巨头公司有三家，礼来，诺和诺德以及赛诺菲，通过统计三家公司胰岛素药物每年的销售额，近年三巨头胰岛素市场规模维持在 200 亿美元左右，保持了一个相对稳定的状态。三巨头胰岛素的销售额占全球胰岛素的 80% 左右，全球胰岛素规模约为 260-300 亿美元。

图表 10: 胰岛素药物全球销售规模



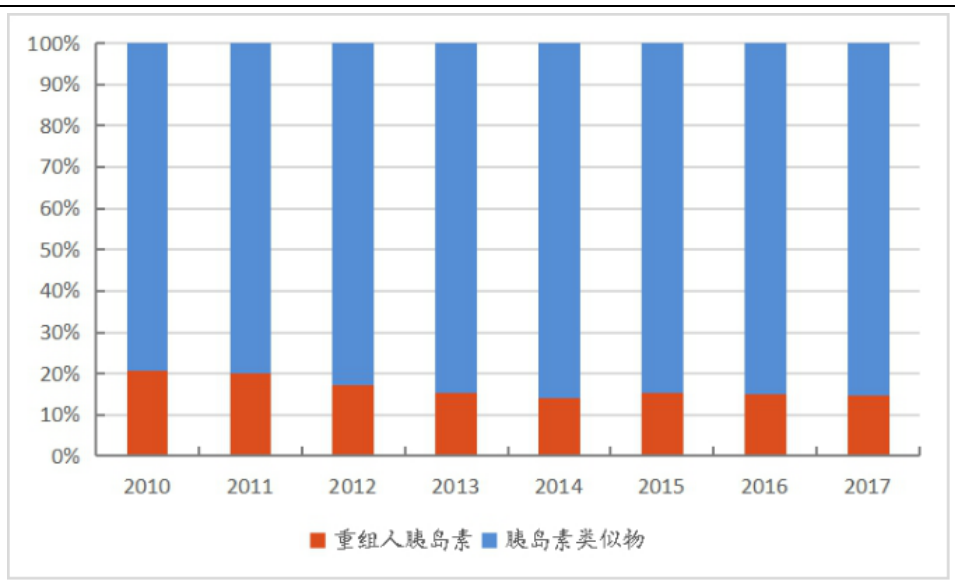
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

#### 1.3.2. 胰岛素类似物已成为绝对的主角

重组人胰岛素与胰岛素类似物变化情况。现在第一代动物胰岛素已逐步被淘汰，目前临床上以重组人胰岛素和胰岛素类似物为主。从 2010-2017 年，重组人胰岛素销售额增长变化不大，每年规模维持在 30 亿美元左右。我们认为由于胰岛素类似物上市，更好的疗效使得临床上逐步替换使用胰岛素类似物。

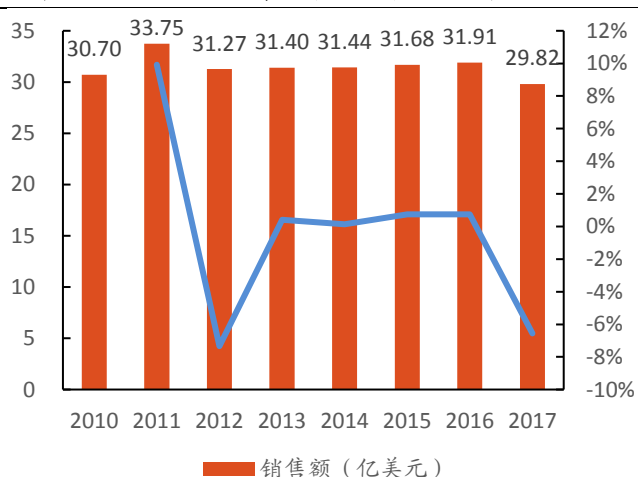
自从 1996 年第一支胰岛素类似物上市以来，至 2010 年胰岛素类似物占比已达到 80%，截至 2017 年胰岛素类似物占比上升到了近 90%。目前胰岛素类似物市场规模约为 180 亿美元。

图表 11: 重组胰岛素与胰岛素类似物份额变化情况



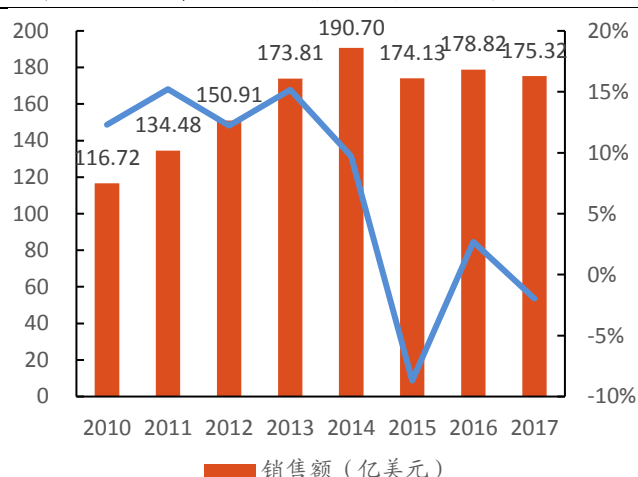
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 12: 重组人胰岛素市场规模变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 13: 胰岛素类似物市场规模变化情况

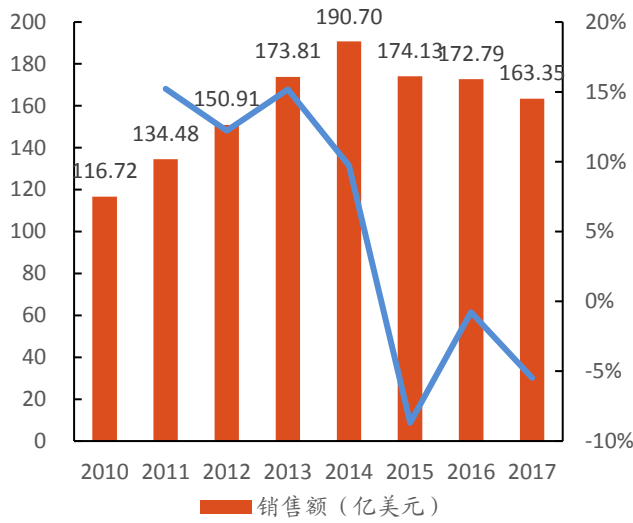


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 1.3.3. 第四代胰岛素开始崭露头角

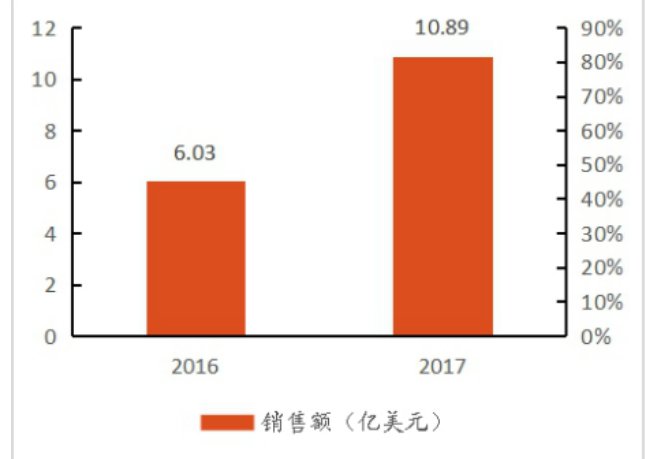
胰岛素类似物发展到现在包括三代胰岛素和四代胰岛素两类。目前在胰岛素类似物市场上, 仍然以三代胰岛素为主, 三代胰岛素从 1996 年发展至今目前规模维持在 170 亿美元左右。四代胰岛素德谷胰岛素由全球胰岛素巨头诺和诺德公司研发, 于 2016 年正式上市销售, 上市第一年就达到 6.03 亿美元的 sales 规模, 2017 年销售额破十亿美元, 同比增长 80.65%, 占胰岛素类似物市场份额的 6.25%。

图表 14: 三代胰岛素市场规模变化情况



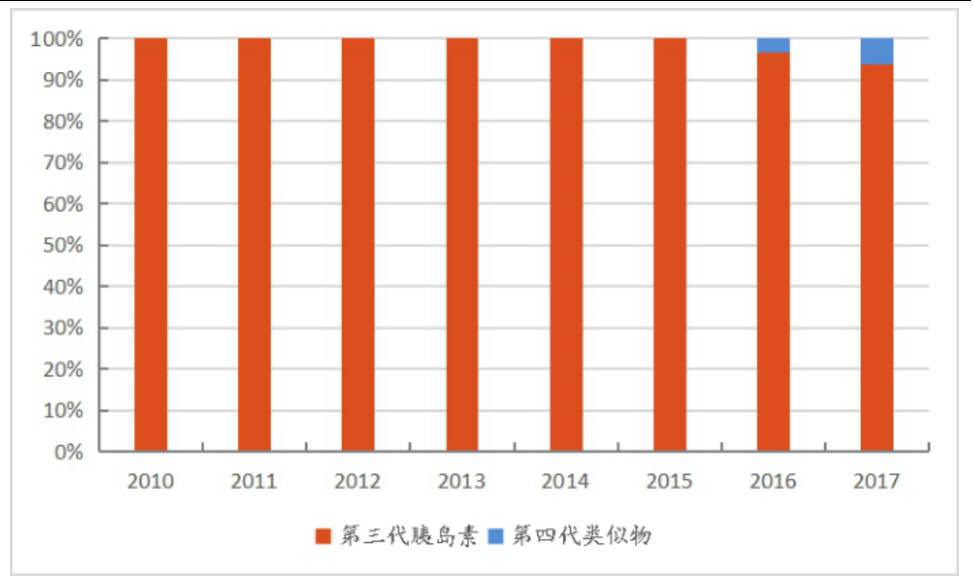
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 15: 四代胰岛素市场规模变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 16: 第三代胰岛素与第四代胰岛素份额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 1.3.4. 第三代胰岛素产品格局分析

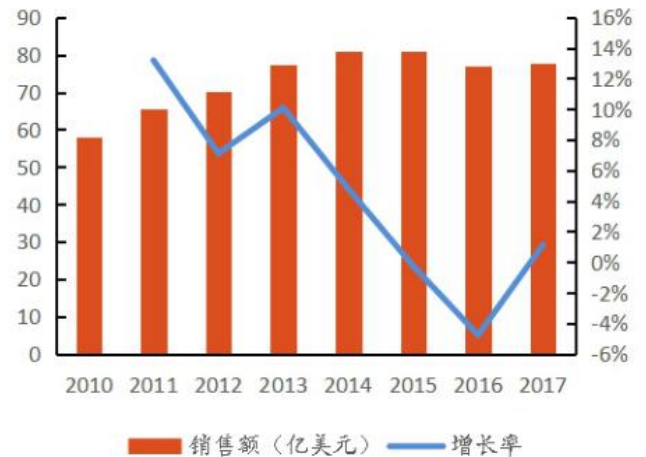
**三代胰岛素变化情况。**目前三代胰岛素有长效和速效两种，长效包括甘精胰岛素和地特胰岛素，速效包括门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素。三代长效与速效胰岛素份额占比几乎持平，两者均占 50% 左右。长效胰岛素中，甘精胰岛素占约 80% 的份额，速效胰岛素中，门冬胰岛素和赖脯胰岛素占据主要市场份额，两者占比不相上下，谷赖胰岛素份额较少约为 3%。

图表 17: 第三代胰岛素-长效胰岛素市场规模变化情况



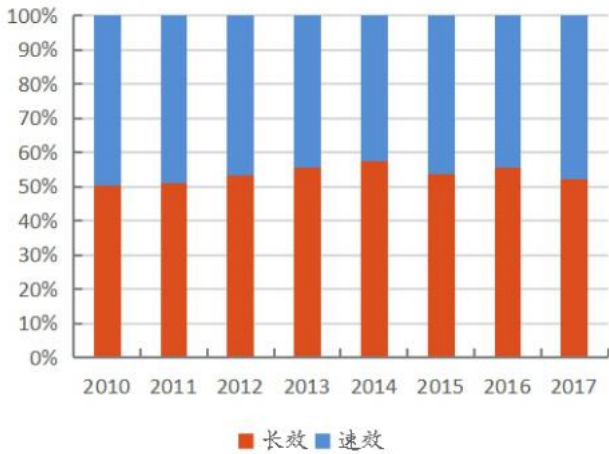
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 18: 第三代胰岛素-速效胰岛素市场规模变化情况



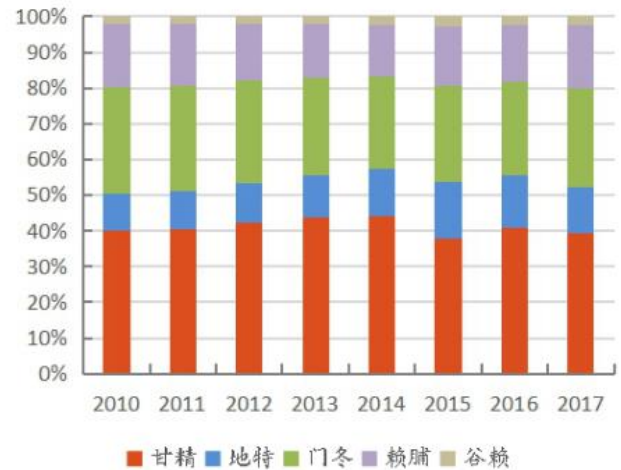
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 19: 第三代胰岛素-长效与速效份额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 20: 第三代胰岛素各品种份额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 1.3.5. 胰岛素全球三巨头的表现

三巨头胰岛素产品线梳理。全球胰岛素三巨头产品线均涵盖二代胰岛素，但在三代胰岛素产品线布局上出现了明显的差异化，不过各家产品线均涵盖了长效和速效两种类型。

图表 21: 胰岛素三巨头产品线

	二代胰岛素	三代胰岛素					四代胰岛素
	重组人胰岛素	长效		速效			德谷胰岛素
		甘精胰岛素	地特胰岛素	门冬胰岛素	赖脯胰岛素	谷赖胰岛素	
诺和诺德							
赛诺菲							
礼来							

资料来源: 东方财富证券研究所

市场格局变化, 诺德诺德一直稳坐龙头宝座。胰岛素三巨头近年来各所占份额未出现太大变化, 诺和诺德市场份额维持在 40%-45%, 礼来市场份额维持在 20%左右, 赛诺菲市场份额维持在 35%左右。

图表 22: 三巨头胰岛素份额对比变化



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 23: 诺和诺德胰岛素销售额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 24: 礼来胰岛素销售额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 25: 赛诺菲胰岛素销售额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所



#### 1.4. 胰岛素药物国内市场格局

我国是糖尿病大国，根据 IDF 数据统计，2015 年国内糖尿病患者约有 1.1 亿人，胰岛素作为糖尿病治疗的最后一道防线，在国内糖尿病治疗药物中占据重要地位。

以下我们根据 PDB 样本医院的统计数据、Choice 数据及各公司年报数据，对国内胰岛素市场进行分析。

##### 1.4.1. 国内胰岛素规模约为百亿元

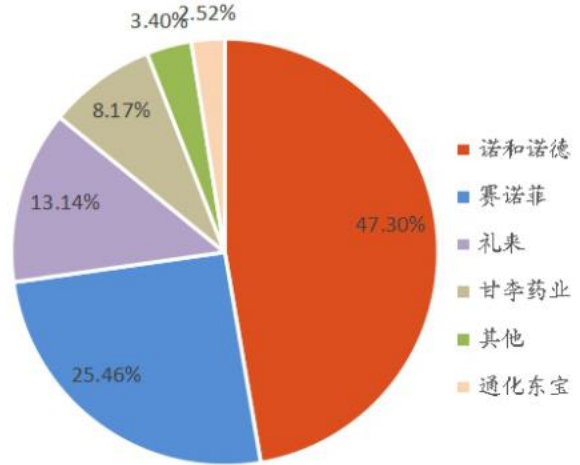
国内胰岛素市场约为 100 亿，外资占据主要份额。根据 PDB 样本医院的统计数据显示，近年来国内胰岛素增速放缓，但总体仍保持增长态势，2017 年规模为 24.50 亿元。从竞争格局上来看，胰岛素三巨头在国内样本医院依然占有主导地位，比例高达 85.9%。这里要特别说明的是，PDB 样本医院为大中型医院，在经济较为发达地区，通化东宝的二代胰岛素目标市场在基层，PDB 统计数据未涵盖基层医院，所以通化东宝胰岛素销售额实际占比要高于样本医院统计数据。

图表 26: 胰岛素市场规模及变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 27: 胰岛素竞争格局 (2017 年)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

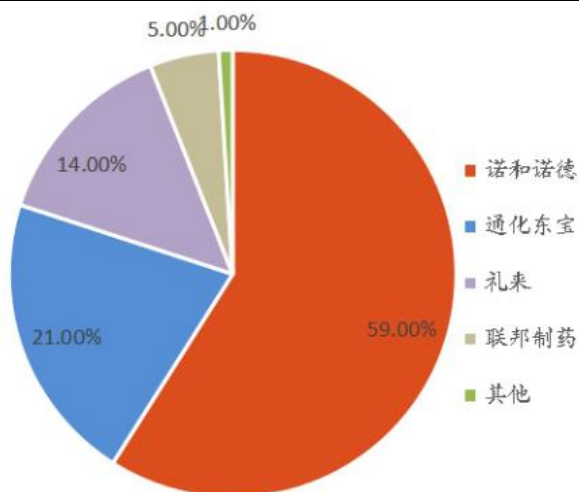
##### 1.4.2. 国内二、三代胰岛素市场格局分析

**国内二代胰岛素市场格局。**目前国内市场上，生产销售二代胰岛素的主要企业有诺和诺德、通化东宝、礼来和联邦制药，市场份额的 70% 以上由国外公司占领，2016 年诺和诺德二代胰岛素市场份额占比最高，为 59%，通化东宝近

年来市场份额占比逐年提升，截至 2016 年占比 21%，排位第二，是国内最大的国产二代胰岛素生产销售公司。

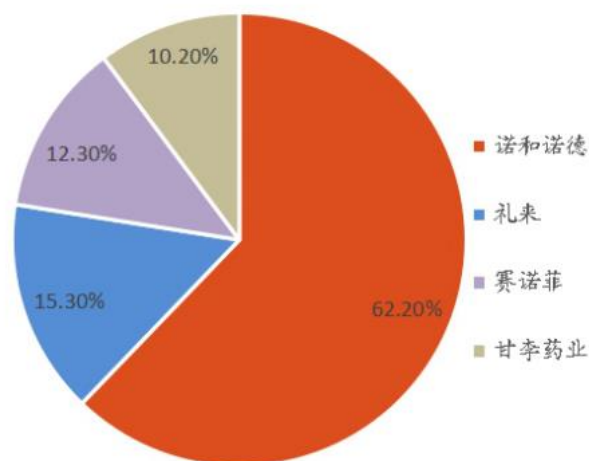
**国内三代胰岛素市场格局。**目前国内的三代胰岛素市场 80%以上由国外公司占领，本土销售三代胰岛素的公司仅有甘李药业和联邦制药两家。甘李药业是国内第一家国产三代胰岛素生产企业，三代胰岛素于 2005 年就正式上市了，目前有甘精和赖脯两个品种，联邦制药的三代胰岛素于 2017 年正式上市，目前销售额较低。据统计，2016 年国内三代胰岛素的市场仍是诺和诺德占领首要位置占比 62.2%，甘李药业占比 10.2%。

图表 28: 国内二代胰岛素市场格局 (2016 年)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 29: 国内三代胰岛素市场格局 (2016 年)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

### 1.4.3. 国内胰岛素公司概况

**国内胰岛素公司产品线梳理，诺德诺德产品线最全。**目前国内市场上，生产销售胰岛素的主要企业有诺和诺德、礼来、赛诺菲、通化东宝、甘李药业、联邦制药等，各公司在产品线上各有不同。诺和诺德产品线最全，涵盖二代、三代（长效、速效）、四代胰岛素；赛诺菲和甘李药业专注于三代胰岛素市场；通化东宝是第一家生产上市重组人胰岛素的国内公司，公司长久以来深耕二代胰岛素市场，同时布局三、四代胰岛素，目前甘精胰岛素即将上市；联邦制药是继甘李药业后第二家生产上市三代胰岛素的国内公司。

图表 30: 各公司在国内胰岛素产品线

公司		跨国药企			国内药企		
		诺和诺德	赛诺菲	礼来	甘李药业	通化东宝	联邦制药
二代胰岛素	胰岛素						
	精蛋白锌胰岛素						
三代胰岛素	长效	甘精胰岛素					
		地特胰岛素					
	速效	门冬胰岛素					
		赖脯胰岛素					
		谷赖胰岛素					
四代胰岛素	德谷胰岛素						

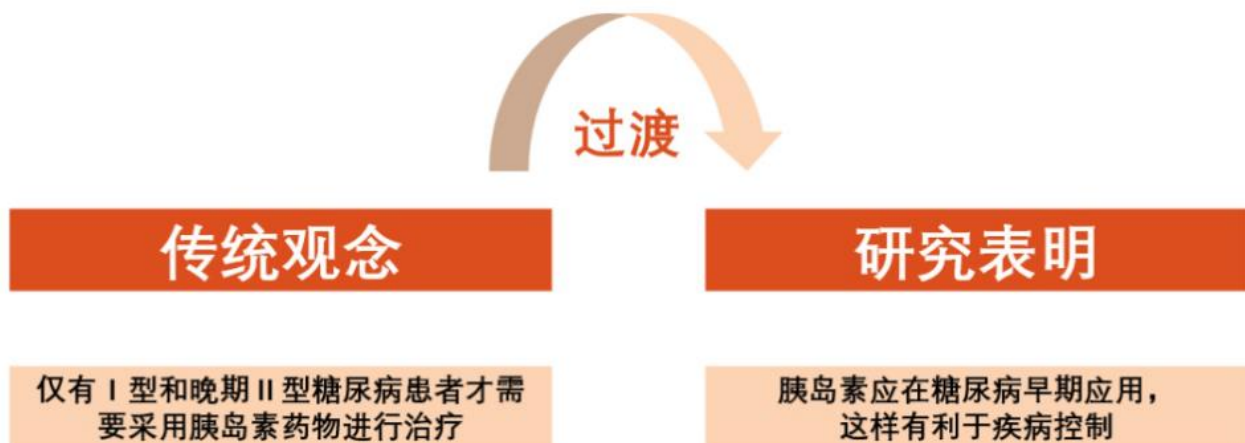
资料来源: 东方财富证券研究所

## 1.5. 国内胰岛素药物未来发展

### 1.5.1. 治疗观念转变，胰岛素应在糖尿病早期应用

驱动胰岛素市场持续增长的一大因素就是糖尿病治疗理念的转变和糖尿病使用率的提高。国际临床医学界经过与糖尿病几十年的斗争，在治疗历年方面发生了一些显著的变化。传统观念认为仅有 I 型和晚期 II 型糖尿病患者才需要采用胰岛素药物进行治疗，然而近年来研究表明，II 型糖尿病患者的治疗应从单药治疗向早期联合用药治疗转变，从首选口服降糖药向早期应用胰岛素转变。II 型糖尿病患者在确诊初期尚有部分胰岛 β 细胞分泌功能正常，早期应用极道速可以纠正内源性胰岛素的不足，更好的控制血糖水平，改善生理胰岛素分泌功能及周围组织胰岛素敏感性，同时减少或延缓各类糖尿病并发症的发生。

图表 31: 糖尿病治疗中胰岛素使用的观念转变



资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

### 1.5.2. 国内三代胰岛素正逐步替代二代

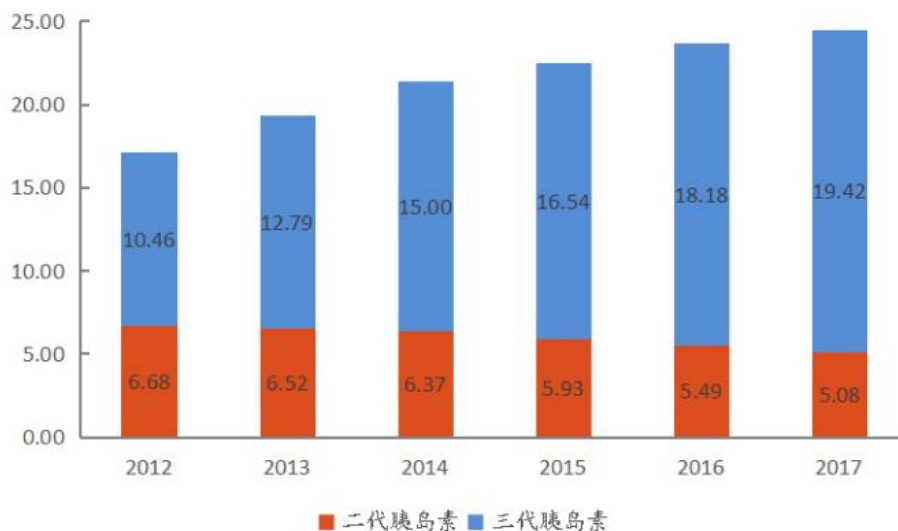
**三代胰岛素疗效优于二代胰岛素。**二代胰岛素与三代胰岛素在作用时间和作用效果上均有不同，综合来看，三代胰岛素各方面性能优于二代胰岛素，例如，三代甘精、地特等长效胰岛素可维持 24 小时，释放更加平稳，一天仅需注射一次，大大降低了患者的痛苦，提高了患者用药的依从性；三代门冬、赖脯等速效胰岛素则相比二代起效更快，注射后可立即进食，增加了胰岛素使用的便捷性；同时代谢更快，减少了血糖波动的风险。

目前，大部分大中城市的医院直接使用三代胰岛素进行治疗。在基层治疗过程中，二代胰岛素仍然占据主导，当二代胰岛素难以满足控制病患血糖水平时，就需要采用胰岛素类似物来控制血糖水平。

**三代胰岛素现正逐步替换二代。**在发达国家市场中，三代胰岛素已成为市场主导产品，占全球胰岛素销量的 60% 左右。相比较而言，国内市场中第二代胰岛素仍占有较大市场份额，低端市场中动物源胰岛素仍然有在使用，主要原因是三代胰岛素价格较高，且进入市场较晚。随着我国居民消费能力的不断提高，专业的学术推广帮助医生和患者对三代胰岛素有了更为全面的认识，三代胰岛素实现了快速增长。根据 PDB 统计数据，其中样本医院包含大中型城市医院，在这些医院中，近年来三代胰岛素销售额逐年上升，二代胰岛素销售额逐年下降，且二代胰岛素占比也不断降低。因此，三代替换二代已是大势所趋。目前一线城市医院胰岛素更新换代已基本实现，但在广阔的基层市场，二代胰岛素仍占主导，不过我们认为，在基层胰岛素使用的更新换代也只是时间问题。

我们认为在胰岛素的使用中，减少注射疼痛，预防低血糖风险，增强用药便捷性是糖尿病患者的核心诉求。三代胰岛素注射次数少，血糖控制稳定，相比二代优势明显，良好的依从性有望造就更大的市场。

图表 32：二、三代胰岛素销售额对比（亿元）



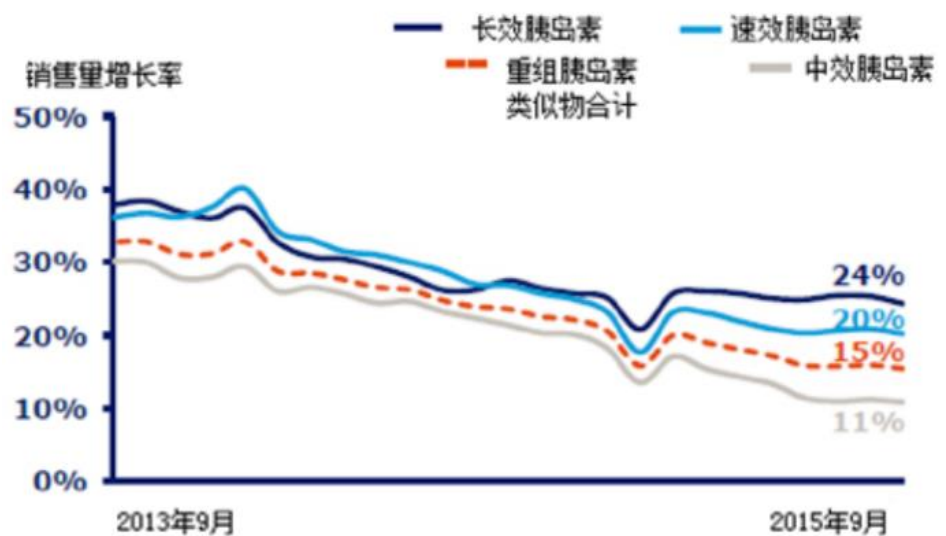
资料来源：PDB，东方财富证券研究所

### 1.5.3. 长效胰岛素使用比重提高，四代胰岛素进入市场

空腹血糖与餐后血糖是糖尿病诊断及病情控制的两个主要检测指标，空腹血糖即为基础血糖，主要功能是维持人体正常生理功能，餐后血糖是指当摄入的食物被吸收后形成快速的血糖升高。糖尿病治疗届早期更加注重对患者餐后血糖的控制，因此短效及中效胰岛素用量较大。近年来长效胰岛素市场份额显著提高，增长速度超过其他胰岛素品种，主要原因是医学界对患者空腹血糖的控制日益重视，临床研究表明，2型糖尿病患者空腹血糖是心血管等并发症发生的重要决定因素，长效胰岛素可以有效控制患者基础血糖水平，降低相关并发症的风险。

从图表 33 统计数据可以看出，2013 年 9 月至 2015 年 9 月，国内长效胰岛素的增速逐步成为销量增速最快的胰岛素品种。长效胰岛素类似物是目前胰岛素产品中价格最高的品种，所以未来随着占比的提高也会拉动胰岛素整体市场规模的上升。

图表 33: 各种类胰岛素销售额增长情况



资料来源：招股说明书，东方财富证券研究所

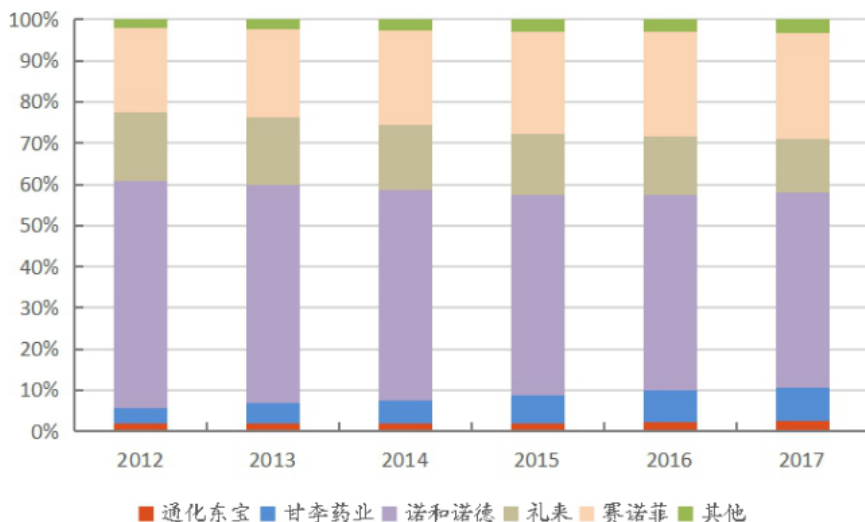
近年，受国家食药监局在新药审评审批方面的重大改革，境外新药进入国内市场的速度加快。2018 年 3 月，在第十七届诺和诺德糖尿病论坛 (NNDU) 上，诺和诺德宣布新一代超长效胰岛素类似物诺和达（德谷胰岛素注射液）在中国上市。



#### 1.5.4. 国产胰岛素替换进口是大势所趋

国内胰岛素市场由之前的外商垄断到现在国产企业占据具有竞争影响力的市场份额，国内优秀的胰岛素生产公司生产的产品质量也不断地被患者和医生认可，加之国产胰岛素与进口相比价格较低，未来国产逐步代替进口是发展趋势。目前国内胰岛素生产销售公司主要是通化东宝和甘李药业两家，从PDB样本医院的统计数据来看，国内公司市场份额逐年提升，2017年占比达到10%。

图表 34：国内各公司胰岛素销量份额变化情况



资料来源：PDB，东方财富证券研究所

#### 1.5.5. 新医保二代升为甲类，三代进入乙类并进入新基药目录

药品进入医保和基药目录是促进放量催化剂。根据2017年新版医保目录，二代胰岛素升为了甲类，同时，三代胰岛素进入医保乙类。2018年10月，卫健委正式发布《国家基本药物目录(2018年版)》，其中，甘精胰岛素进入该新版基药目录。

图表 35：各胰岛素品种进入医保及基药变化情况

品种	国家医保目录		国家基药目录	
	2009版	2017版	2012版	2018版
动物胰岛素	甲类	甲类	进入	进入
重组人胰岛素	乙类	甲类	进入	进入
甘精胰岛素	无	乙类	无	进入
地特胰岛素	无	乙类	无	无
门冬胰岛素	无	乙类	无	无
谷赖胰岛素	无	乙类	无	无
赖脯胰岛素	无	乙类	无	无
德谷胰岛素	无	无	无	无

资料来源：医药魔方，东方财富证券研究所

## 2. 重组人生长激素——增高的“秘密武器”

### 2.1. 生长激素药物概况

#### 2.1.1. 生长激素药物简介

人生长激素（Human Growth Hormone, hGH）是由人脑垂体前叶分泌产生的一种蛋白质激素，编码生长激素的 hGH 基因位于人第 17 对染色体长臂，包括 hGH-N 和 hGH-V 两个基因。人体内垂体和循环中的生长激素分子形式是非均一的，主要包括 4 种亚型，22kD 生长激素、20kD 生长激素、17 kD 生长激素和 5kD 生长激素。其中 22kD 的生长激素是人体内含量最多、最为主要的生长激素，由 hGH-N 基因在垂体细胞中表达，通常所说的生长激素都特指 22kD 的生长激素，本文中所述生长激素均特指 22kD 的生长激素。

22kD 的生长激素约在垂体生长激素的 70%-75%，占血液循环生长激素的 43%，是由一条含有 191 个氨基酸组成的单链亲水性球蛋白，相对分子量为 22kD。生长激素是人正常生长所必须的物质，除有增加身高的作用外，对心脏、肾脏等的功能和皮肤、内脏、骨骼、肌肉、性腺等生长发育均起到重要作用。与胰岛素分泌不足不同，生长激素的分泌不足不会危及生命，但是也会引起身材矮小、骨质疏松、性发育不良等一系列异常表现。

图表 36：生长激素结构示意图



资料来源：东方财富证券研究所

重组人生长激素（recombinant human growth hormone, rhGH）是利用重组 DNA 技术生产的一种重组蛋白类药物，其氨基酸组成、序列和结构人体脑垂体分泌的生长激素相同，在长时间的临床试验和应用中取得了理想效果。生长激素缺乏是儿童矮小症发生的重要原因之一，1985 年，基因重组人生长激素问世，为广大矮身材患儿的治疗带来希望。

### 2.1.2. 不必闻“激素”色变

通常所说的激素类药物主要分为两大类：甾体类激素药物和肽类激素药物。甾体类激素药物是指药物分子结构中含有甾体结构的一类激素药物，包括肾上腺皮质激素（结构与胆固醇相似的一类物质，又称类固醇类激素）和性激素，是一类化学类药物；肽类激素药物由氨基酸以不同的序列通过肽键链接而成，例如生长激素、胰岛素、重组促卵泡成熟激素等，是一类生物药物。

由于目前肾上腺皮质激素药物临床应用广泛，且长期大量应用皮质激素会引发多种不良反应，因此现在人们一谈到“激素”两个字就惶恐不已，但肽类激素与皮质激素在组成结构、作用原理、毒副作用等多方面均不相同，正常使用下是安全的，例如现在人们广泛知道的治疗糖尿病的胰岛素，在正常使用下可有效降低糖尿病人血糖水平，长期使用并不会出现大量使用皮质激素发生的毒副作用。因此，分清不同激素类别，正常使用，不必谈“激素”色变。

图表 37：激素类药物分类

激素分类		作用机制
甾体类激素	肾上腺皮质激素	糖皮质激素 盐皮质激素
	性激素	雄激素 雌激素 孕激素
肽类激素	胰岛素	调节体内血糖浓度。
	生长激素	调节机体生长发育。
	重组促卵泡成熟激素	主要作用为促进卵泡成熟。

资料来源：CNKI，东方财富证券研究所

### 2.1.3. 生长激素药物适应症

重组人生长激素主要应用于儿童身材矮小治疗，此外还用于重度烧伤、HIV 感染相关性衰竭综合症和成人生长激素缺乏症等，详见图表 38。目前美国批准了生长激素 11 个适应症，中国批准了 7 个适应症，且另有 3 个适应症正在申请中。

从已获批的适应症可以看出，生长激素主要应用于各种引发儿童身材矮小症的疾病，慢性肾功能不全肾移植前，Turner 综合征，成人生长激素缺乏症，短肠综合征，SHOX 基因，Noonan 综合征等疾病。

图表 38: 生长激素获批适应症

适应症	美国-FDA	中国-NMPA	
	批准时间	已批准	申请中
儿童生长激素缺乏症	1985	✓	
慢性肾功能不全肾移植前	1993		✓
HIV 感染相关性衰竭综合征	1996		
Turner 综合征	1996		✓
成人生长激素缺乏症	1997	✓	
Prader-Willi 综合征	2000		✓
小于胎龄儿	2001		
儿童特发性矮小	2003		
短肠综合征	2003	✓	
SHOX 基因	2006	✓	
Noonan 综合征	2007	✓	
FGFR3 突变的软骨发育不全	未批准	✓	
重度烧伤	未批准	✓	

资料来源:《儿童矮身材的诊断思路及生长激素的规范应用》, 东方财富证券研究所

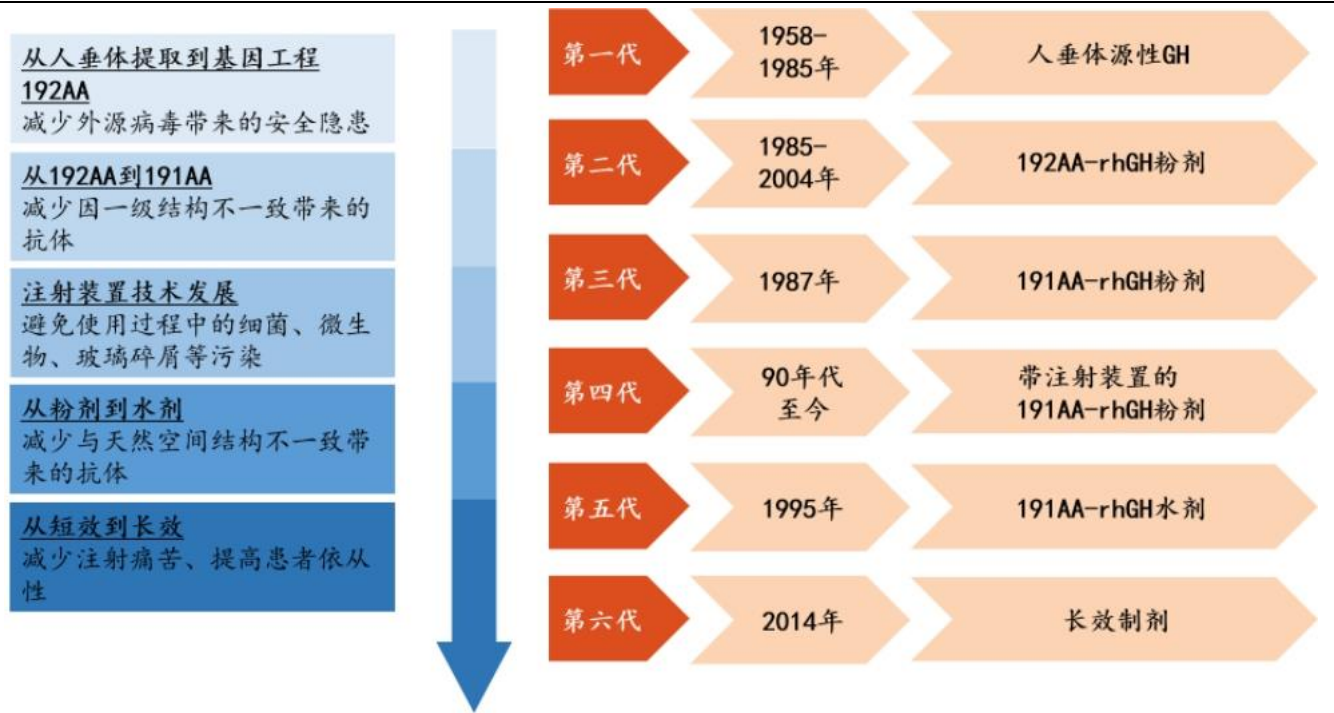
## 2.2. 生长激素药物发展历程

生长激素药物的发展也是螺旋式上升的过程, 从 1958 年最开始的从人体内直接提取生长激素, 到 21 世纪初, 已经发展至第六代生长激素药物。生长激素药物从提取技术、组成结构、剂型和作用时效方面都发生了翻天覆地的变化。

rhGH 的生物合成技术有两种, 一种是细菌(原核)重组, 另一种是哺乳动物细胞(真核)重组。目前国内外 rhGH 多采用大肠杆菌分泌型基因表达技术合成, 其氨基酸含量、序列及蛋白质结构与天然生长激素相同。

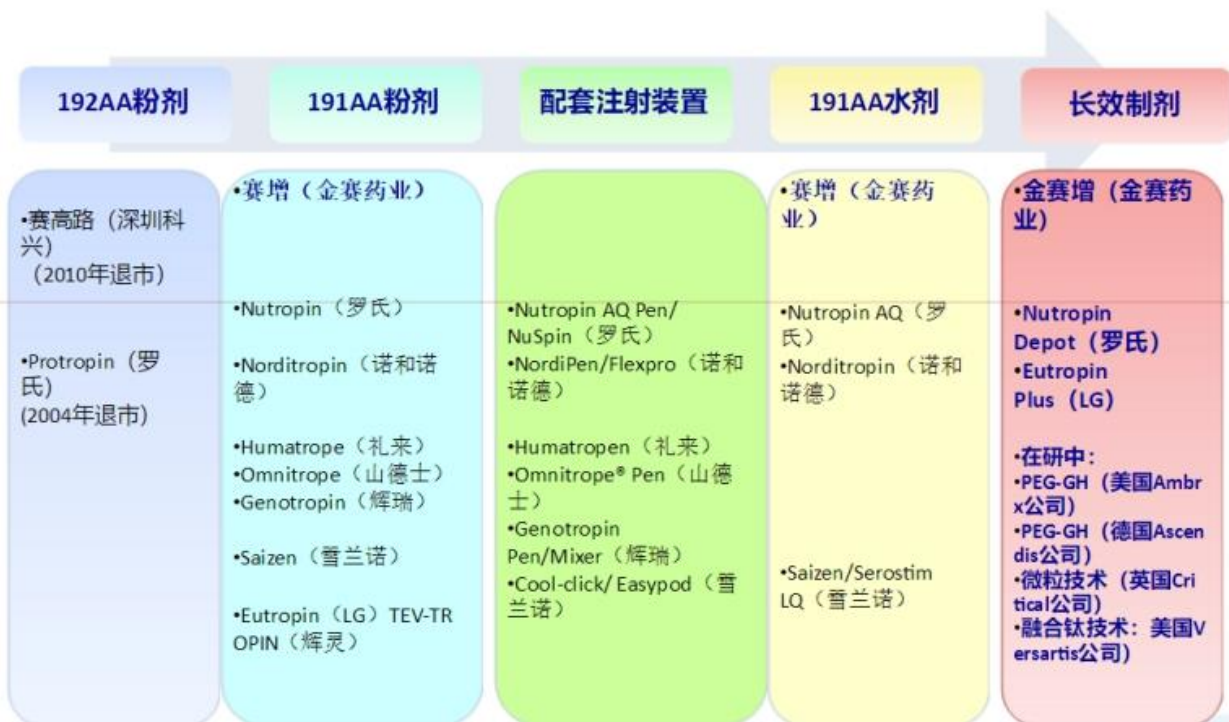


图表 39: 重组人生长激素发展历史



资料来源: 金赛药业公开资料整理, 东方财富证券研究所

图表 40: 国内外生长激素厂商产品发展历程



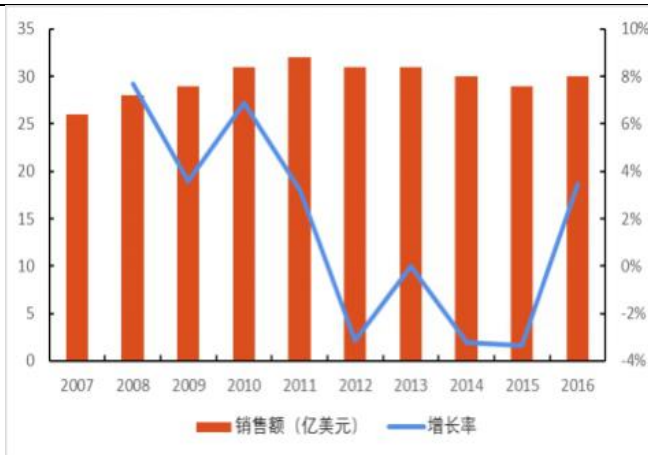
资料来源: 金赛药业公开资料整理, 东方财富证券研究所



### 2.3. 生长激素全球市场状况

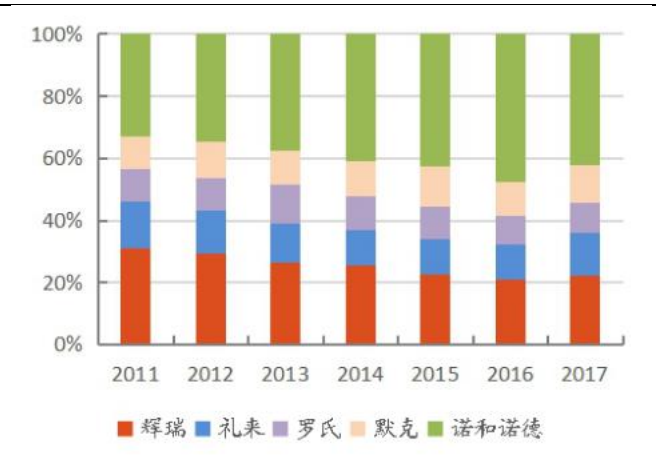
诺和诺德、辉瑞、礼来、罗氏和默克四家重组人生长激素巨头占据全球 80% 的市场份额。据数据统计，纵观近年全球生长激素市场，销售总额维持在 30 亿美元左右。全球主要生产商有诺和诺德、辉瑞、礼来、罗氏和默克。四家占据全球 80% 的重组人生长激素市场份额，分析四家市场竞争情况，诺和诺德在全球整体生长激素市场趋于平稳的情况下放量增长，市场份额不断提高；辉瑞的市场份额逐年萎缩，但仍保持市场份额第二的地位。

图表 41: 全球生长激素销售额情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 42: 生长激素巨头近年市场份额变化情况



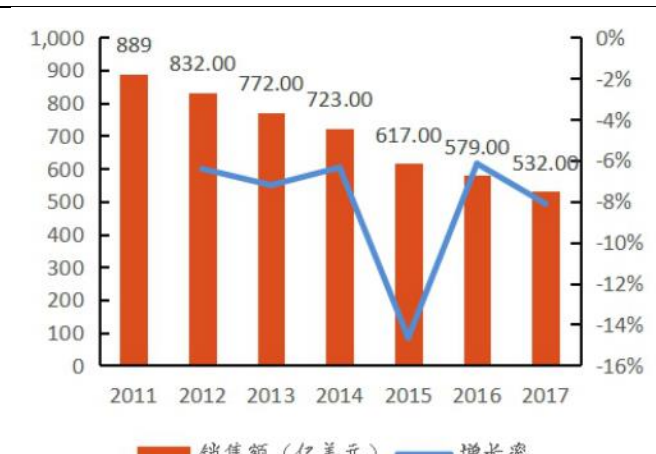
资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 43: 诺和诺德近年生长激素销售情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 44: 辉瑞近年生长激素销售情况



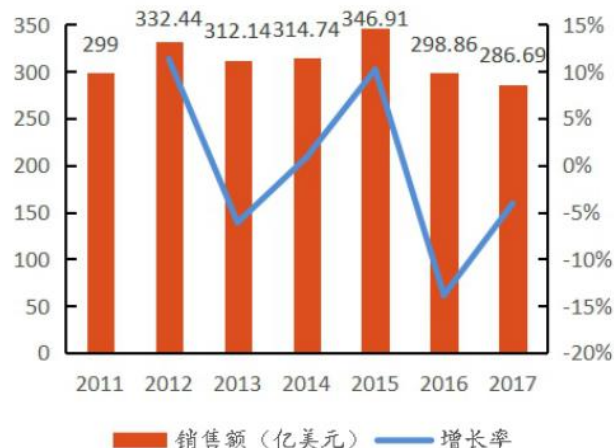
资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 45: 罗氏近年生长激素销售情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 46: 默克近年生长激素销售情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 47: 礼来近年生长激素销售情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

## 2.4. 生长激素国内市场概况

### 2.4.1. 国内生长激素市场高速增长, 国产药企优势显著

生长激素市场规模快速增长, 国产药企占据 90% 以上份额。据 PDB 数据统计, 近年来生长激素国内市场每年保持 10% 以上的增长速度, 2017 年重组人生长激素的销售额为 4.44 亿元, 同比增长高达 32.16%。目前, 国内生长激素市场由国产公司主导, 根据 PDB 数据统计, 近年国内药企占据市场的 95% 以上份额, 跨国药企在国内市场显得黯淡无光, 并且, 默克已于 2018 年申请注销生长激素药品批文。国产生长激素药企有金赛药业 (长春高新旗下子公司)、安

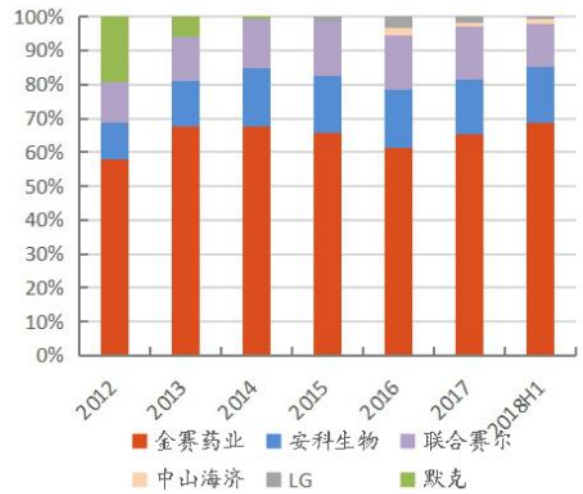
科生物、联合赛尔、中山海济。金赛药业稳稳占据龙头地位，市场份额近 70%，安科生物排名第二，市场份额近 20%。

图表 48: 近年生长激素销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 49: 近年生长激素市场格局

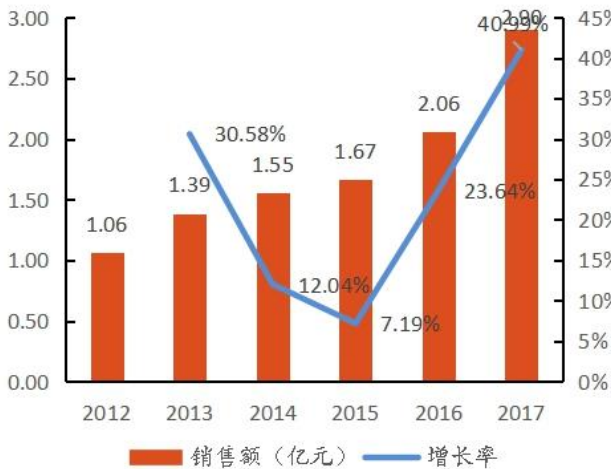


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

#### 2.4.2. 金赛药业稳坐龙头位置，安科生物快速追赶

金赛药业是国内生长激素绝对的龙头企业，根据 PDB 数据统计，金赛的生长激素占据市场近 70% 的份额（如图表 49）。安科生物的生长激素快速放量，同时研发加速，三种剂型均有布局，快速追赶龙头金赛药业，同时也坐稳了国内生长激素的第二把交椅。

图表 50: 样本医院金赛药业生长激素销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 51: 样本医院安科生物生长激素销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 2.4.3. 各厂商生长激素产品剂型、规格、费用等多方面对比

目前国内生长激素水针和长效剂型市场由金赛药业一家独占，诺和诺德水针 2018 年重新进入，粉针剂型主要由安科生物和联合赛尔占据。规格方面，每家公司粉针规格从小规格到大规格均有覆盖，安科生物的粉针规格最为齐全；金赛药业的水针有三种规格。价格方面，从医药魔方公布的 2018 年中标均价来，三种剂型价格总体呈现近似“粉针：水针：长效=1:2:4”的趋势。

图表 52：国内已上市生长激素产品对比

公司	剂型	规格	中标均价 元/IU
金赛药业	粉针	2.5/4/4.5/10 IU	16.25
	水针	15/30 IU	40.67
	长效	54 IU	105.56
诺和诺德	水针	15 IU	43.33
安科生物	粉针	2/4/4.5/6/10/16 IU	18.75
联合赛尔	粉针	2.5/3/4/5/10 IU	18.75
中山海济	粉针	2.5/4/8 IU	15.00
LG	粉针	4 IU	62.50

资料来源：公司官网，医药魔方，东方财富证券研究所

\*注：1. 粉针中标价按每家都有的 4IU 规格统计；

2. 水针中标价按 15IU 规格统计。

### 2.4.4. 国内重组人生长激素各公司产品线布局及研发状况

国内生长激素市场主要由国产厂商所占据，金赛药业是国内生长激素的龙头公司，产品上市时间最早，同时产品线最全，涵盖粉针、水针和长效，目前主推水针和长效。安科生物占据国内生长激素粉针的主要市场，公司研发的水针已处于现场检查阶段即将上市，长效研发处于临床 3 期。联合赛尔已上市粉针，水针在 2013 年报生产时现场检查被否，最终未能上市。外企方面，2018 年 4 月，全球生长激素巨头诺和诺德宣布全球年销售量第一的生长激素——诺泽®重组人生长激素注射液正式在中国上市。

图表 53: 国内生长激素公司产品线布局及进度

公司	产品线布局	临床研究	上市申请	已上市
金赛药业	粉针	→		
	水针	→		
	长效	→		
安科生物	粉针	→		
	水针	→		
	长效	→		
中山海济	粉针	→		
联合赛尔	粉针	→		
	水针	→ 上市申请被驳回		
厦门特宝	长效	→		
诺和诺德	水针	→		

资料来源：金赛药业公开资料整理，东方财富证券研究所

## 2.5. 国内生长激素药物未来发展

### 2.5.1. 儿童矮身材患者存量巨大，药物治疗渗透率低

儿童矮身材疾病治疗存在误区。生长激素最主要的一个适应症为矮身材儿童患者，由于对疾病认知的不足，许多家长不知道矮小是一种病，更不知道这种病可以治疗，而大多数基层儿科医生缺乏身材疾病的诊治知识，无法做到疾病确诊和有效转诊，同时还存在家长对“激素”药物有误解，担心副作用等，综上所述多方面问题影响了现阶段儿童矮身材患者低治疗率的现状。

国内儿童矮身材患者存量巨大，药物治疗渗透率极低。2014年，中华医学会儿科内分泌遗传代谢学组组长罗小平在“中国儿童生长发育高峰论坛”上披露，据抽样调查显示，中国现有矮小人口约3900万人，矮小症发病率约为3%，所有矮小人口中，4—15岁的需要治疗的患儿约有700万。但是目前，中国每年矮小症的就诊患者不到30万名，真正接受治疗的患者不到3万名，治疗渗透率不足1%，因此目前国内未治疗的矮身材儿童患者存量巨大。



提高治疗渗透率是市场扩容的主要动力，市场规模将上升至百亿元以上。全面二胎放开，新生儿人口增长对生长激素市场扩容有一定积极影响，但我们认为，现阶段儿童矮身材患者存量较大，治疗渗透率极低，提高治疗渗透率是生长激素市场扩容的主要动力。700万存量患者，假设治疗渗透率从1%提升10%，平均每位患者治疗需1.8万元，则理论上市场规模将突破100亿元（目前市场规模约为30亿元）。此外，生长激素粉针进入了2018年新版基药目录。

### 2.5.2. 国产产品发展开拓市场，倒逼外企退出中国市场

在国内医药市场，生长激素是实现进口替换最为成功的药物之一。根据PDB数据，目前国产化率高达95%以上，国产药企在生长激素市场上的有效推广是造就目前高国产化率的主要原因。金赛药业的重组人生长激素是首个国产生长激素药物，在此之前，国内市场主要由默克雪兰诺占据。但在当时，国内生长激素治疗领域关注度很低，外企对于开发该治疗领域的态度也较为消极，不做重点开发，整个市场规模不超过1亿元。随着金赛和安科的国产生长激素产品的先后上市，公司大力开拓生长激素市场，“教育市场，培育医生”，进行了大量有效的学术推广活动，培养了大批儿童内分泌医生，同时也让广大患者认识到儿童矮小症是一种疾病，并且是需要和可以治疗的疾病。经过国产厂商多年强而有效的市场培育，同时产品质量经过了时间的考验，国产生长激素产品获得了医生和患者的认可，从而占据了主要市场份额，倒逼外企产品退出中国市场。2018年4月，全球生物药巨头诺和诺德宣布生长激素在中国正式上市。我们认为，国内生长激素国产产品已深入人心，默克已退出中国市场，LG的市场销售额也逐年下降，且国产药企经过多年运营已牢牢占据市场主导地位，诺和诺德的进入未必能够分到一杯羹。

### 2.5.3. 进口替换已逐步完成，产品替代升级是当前风口

目前生长激素药物进口替代已逐步完成，现阶段，随着医疗水平和经济水平的逐渐提高，生长激素药物正在进行产品升级，水针替粉针，长效换短效。

图表 54：重组人生长激素三种剂型比较

特点	短效		长效
	粉针	水针	
储存条件	2-8℃避光保存，谨防冻结		
疗程	3-36个月		
剂量	0.1-0.15IU/kg/日		0.2mg/kg/周
半衰期	2-3h		33-35h
注射频率	每天一次		每周一次
抗体产生率	约1%	0	0
价格	18元/IU	40元/IU	100元/IU
优缺点总结	价格较低、活性易受到破坏、易产生抗体、易发生二次污染	注射方便、药物活性高、不产生抗体、无二次污染、价格较高	结合了水针的优点，注射频率低，但价格较贵

资料来源：药品说明书，东方财富证券研究所

\*注：上述疗效和剂量是指用于促进儿童生长的适应症。

### 1. 生长激素水针替换粉针正在进行中

生长激素水针较粉针剂型品质更优，升级替换正在进行中。在蛋白药物研发的过程中，面临最大的技术挑战就是蛋白稳定性的问题。为了使蛋白药物保持稳定性，通常采用冷冻干燥的技术手段，即在低温低压的条件下，让冷冻溶液从冷冻状态直接去除水分升华为干燥的粉末，这样可以使药物保持原有的理化活性，当使用时可再次溶解。冻干制剂因含水量低易于长期稳定的保存。但与水针制剂相比，冻干制剂制作过程复杂，在制作过程中和再溶解过程中蛋白药物的结构和活性可能会受到破坏，从而药物的药效会受到影响，此外二次溶液还易受到污染，影响用药安全性，并且，使用粉针剂型还易导致患者体内产生抗体。随着技术的发展，水针剂型不破坏蛋白药物的活性、无再溶解等复杂步骤及二次污染等优点，正逐步替代粉针剂型。但相同剂量比较，水针剂型较粉针剂型价格高。

图表 55: 生长激素水针和粉针抗体发生率对比

国内外近千例临床研究数据显示：目前已上市的rhGH水剂均不产生抗体。rhGH粉剂无论是采用E.coli 或小鼠C127体系技术，都会有抗体产生。

剂型	产品	生产厂家	抗体发生率	
粉剂	Nutropin <sup>1</sup>	Roche( Genentech)	8/413=	1.9 %
	Humatrope <sup>1</sup>	Eli Lilly		1.6 %
	思真 <sup>1</sup>	Merck Serono	GHD: 3/226=	1.33 %
			TS: 1/84=	1.19 %
水剂	Nutropin <sup>®</sup> AQ <sup>1</sup> (Roche)	Roche (Genetnech)	GHD: 0/107=	0 %
			CRI: 0/125=	0 %
			TS: 0/112=	0 %
			ISS: 0/117=	0 %
	赛增 <sup>®</sup> 水剂 <sup>1</sup>	金赛药业	0/111=	0 %
PEG化长效生长激素 <sup>1</sup>	金赛药业	0/291=	0 %	

资料来源：金赛药业公司公开资料，东方财富证券研究所

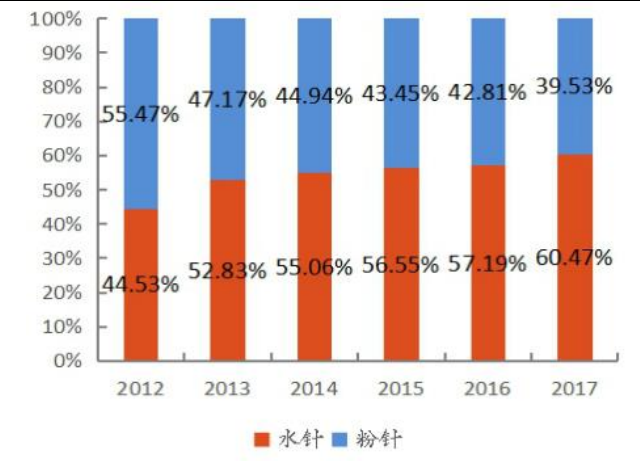
生长激素水针近年销售额实现高增长，同比增速与市占份额占比均高于粉针。目前国内已上市生长激素水针仅金赛一家，从PDB数据库中根据规格将水针销售拆分出来，得到图表 56。根据PDB数据，从2013年起，水针销售额就超越了粉针，并一直保持高速增长。2017年，PDB生长激素水针实现销售额为2.69亿元，同比增长高达39.77%，在生长激素总体销售额中占比上升至60.47%（目前长效制剂销售额尚且较低，所以图表 57 中未计入）。

图表 56: 近年生长激素水针与粉针销售情况对比  
(单位: 亿元)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 57: 近年生长激素粉针-水针市场格局变化



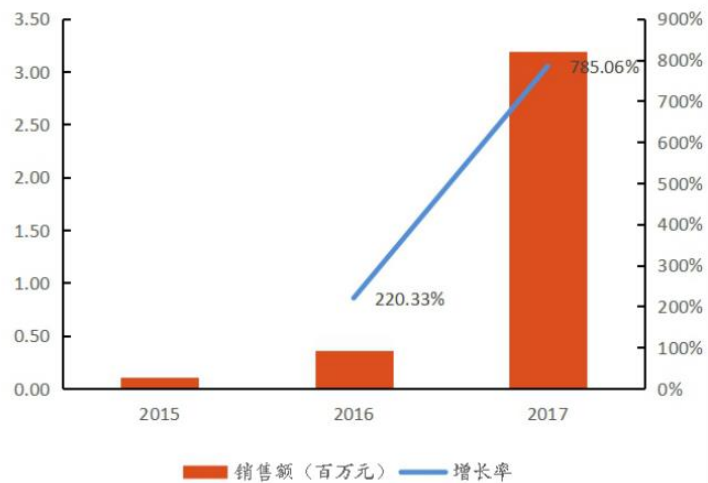
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

## 2. 长效制剂大力降低注射频率是未来发展方向

人体生长激素的释放受到严格而复杂的控制, 呈脉冲式释放, 平均每 3 个小时向外周循环释放一次 (每天约 6~8 次), 主要在慢波睡眠阶段释放。目前注射生长激素采取的方案是用每周给药 6~7 天, 于每晚睡前 30 min 皮下注射。

目前生长激素使用患者大多数是儿童, 每日注射会给患者带来生理上的不适与心理上的恐惧, 从而排斥治疗, 延误了最佳治疗时间。因此, 如何提高患者依从性是儿童内分泌学需要解决的问题。生长激素长效制剂的诞生有效解决了这个问题, 长效制剂将注射频率由每天降低至了每周。金赛药业于 2014 年上市了聚乙二醇重组人生长激素注射液, 是国内首支长效生长激素制剂。从 PDB 数据来看, 现阶段长效制剂销售额较低, 我们认为主要一是价格原因, 二是产品上市后需要市场导入期。长效制剂大幅降低了注射频率, 解决了药物治疗过程中的痛点问题, 有效提高患者治疗依从性, 是生长激素药物未来的发展趋势。

图表 58: 国内长效生长激素近年销售状况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3. 重组人促卵泡激素——辅助生殖市场尚待挖掘

#### 3.1. 促卵泡激素药物概况

##### 3.1.1. 促卵泡激素药物简介

人促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 是一种由脑垂体前叶嗜碱性细胞合成和分泌的促性腺激素。FSH 由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基, 92 个氨基酸组成, 相对分子量为 31000。目前已上市的促卵泡激素药物有尿源性促排卵激素 (P-FSH) 和重组促排卵激素 (rhFSH), 主要是在辅助生殖治疗领域中用于促进女性排卵。

目前已上市的促卵泡激素药物有三种, 尿源性促卵泡激素、重组人促卵泡激素  $\alpha$  和重组人促卵泡激素  $\beta$ 。

##### 3.1.2. 促卵泡激素药物发展历程

促排卵药物发展经历了三个阶段:

- ◆ **第一阶段:** 从人脑垂体中提取促排卵激素, 该提取方法由于脑垂体来源有限, 因而未得到广泛应用;
- ◆ **第二阶段:** 从绝经妇女的尿液中提取促性腺激素, 其中包含促卵泡激素和黄体生成素。黄体生成素会影响卵泡的正常发育, 通过蛋白质纯化技术除去黄体生成素, 得到高纯度的促卵泡激素, 目前高纯度的尿源性促卵泡激素纯度已经可以达到 99%;
- ◆ **第三阶段:** 通过基因工程技术开发了重组人促卵泡激素 (rhFSH), 重组人促卵泡激素药物质量均一, 不含黄体生成素等杂质, 安全系数得到了极大的提高。

图表 59: 促卵泡激素药物发展历程

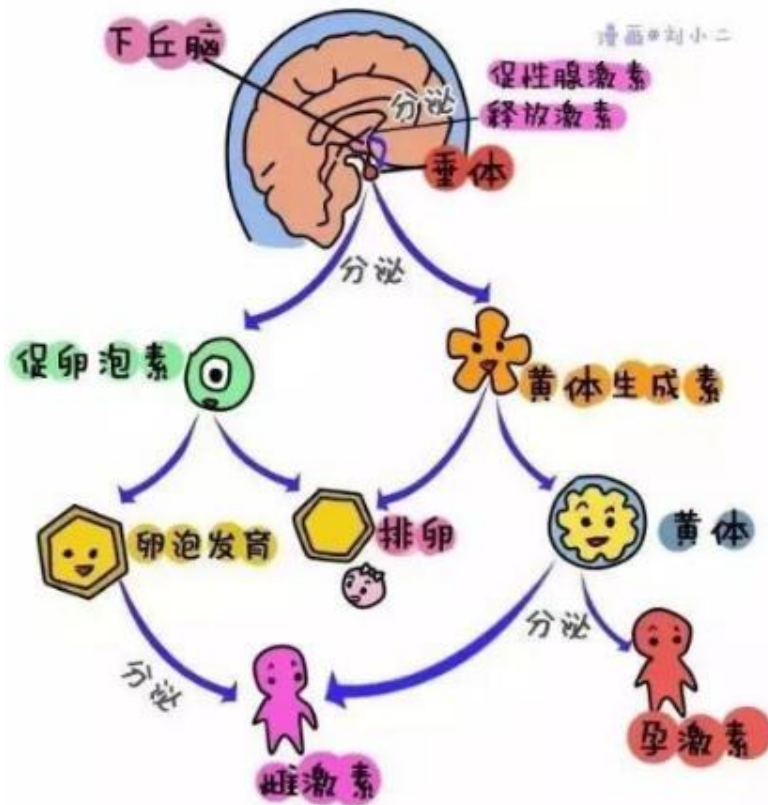
第一阶段	从人脑垂体中提取促排卵激素, 该提取方法由于脑垂体来源有限, 因而未得到广泛应用
第二阶段	从绝经妇女的尿液中提取促性腺激素, 产物不纯
第三阶段	通过基因工程技术开发了重组人促卵泡激素, 药物质量均一, 安全性大大提高

资料来源: 公开资料整理, 东方财富证券研究所

### 3.1.3. 促卵泡激素用于辅助生殖中促排卵

辅助生殖技术（Assisted Reproductive Technology, ART）是指通过医疗辅助手段帮助不孕不育夫妇妊娠的技术，包括人工授精和试管婴儿两大类。在辅助生殖治疗过程中使用到的辅助生殖药物主要有降调节药物、促排卵药物、诱发排卵药物和黄体支持药物四大类，具体介绍如图 61 所示。

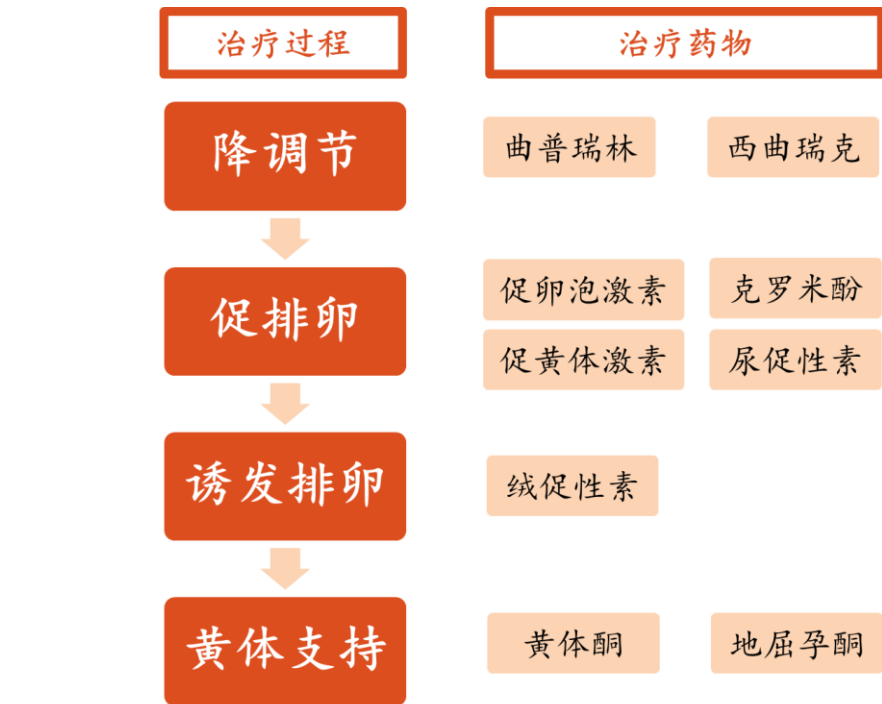
图表 60：诱导排卵原理示意图



资料来源：公开资料整理，东方财富证券研究所



图表 61: 辅助生殖治疗过程及相应药物



资料来源：公开资料整理，东方财富证券研究所

### 3.2. 促卵泡激素药物全球市场状况

目前全球促卵泡激素市场由默克集团旗下的美国默克（收购了欧加农获得 rhFSH）和默克雪兰诺两家公司占据，默克雪兰诺产品为促卵泡激素 $\alpha$ （商品名：Gonal-f，果纳芬），是全球上市的首个重组人促卵泡激素药物，美国默克产品为促卵泡激素 $\beta$ （商品名：Puregon，普丽康）。

根据 PDB 全球畅销药 500 强数据库，目前全球促卵泡激素市场规模在 2010-2016 年徘徊在 12 亿美元左右，近两年市场销售额略有下降，我们认为原因可能是中国等药品快速发展国家国产产品上市后占领原研市场份额。市场竞争格局方面，从 2010 年默克雪兰诺与美国默克的促卵泡激素药物的平分秋色，到 2017 年默克雪兰诺占领绝对的上风，市场份额达到了 70% 以上。

图表 62: 全球促卵泡激素销售额情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 63: 美国默克与默克雪兰诺市场份额变化情况



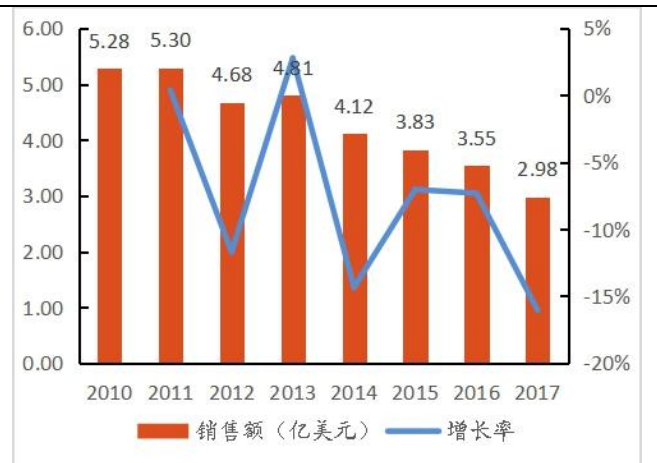
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 64: 默克雪兰诺促卵泡激素 Gonal-f 销售额情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 65: 美国默克促卵泡激素 Puregon 销售额情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3.3. 促卵泡激素药物国内市场状况

目前国内促卵泡激素市场由默克雪兰诺、美国默克(欧加农)、丽珠集团和金赛药业占据,上市产品包含重组促卵泡激素和尿促卵泡素两种。

图表 66: 国内促卵泡激素产品及公司

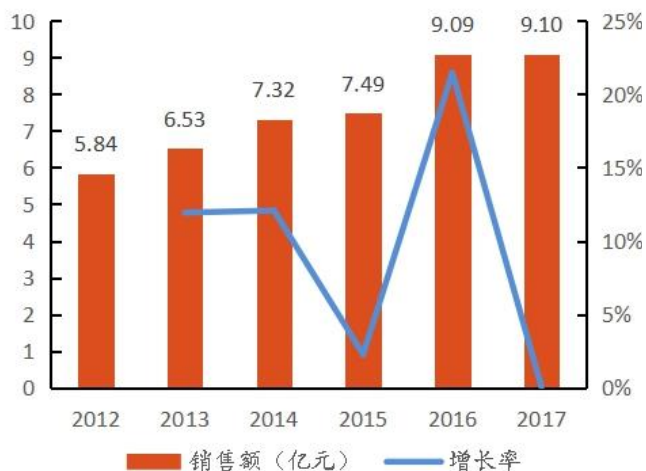
公司	产品	产品类型
默克雪兰诺	果纳芬	重组人促卵泡激素
美国默克	普利康	重组人促卵泡激素
金赛药业	金赛恒	重组人促卵泡激素
丽珠集团	丽申宝	尿促卵泡激素

资料来源: 公司公告, 医药魔方, 东方财富证券研究所

### 3.3.1. 促卵泡激素药物市场由外资主导

近年样本医院促卵泡激素市场销售额维持在9亿元左右，市场份额由默克雪兰诺、美国默克和IBSA三家外资占据，2015年后IBSA退出中国市场，外资份额稍有下降，但总体市场还是以外资占据主导，国产与进口比例维持在3:7。

图表 67: 促卵泡激素销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 68: 促卵泡激素市场格局

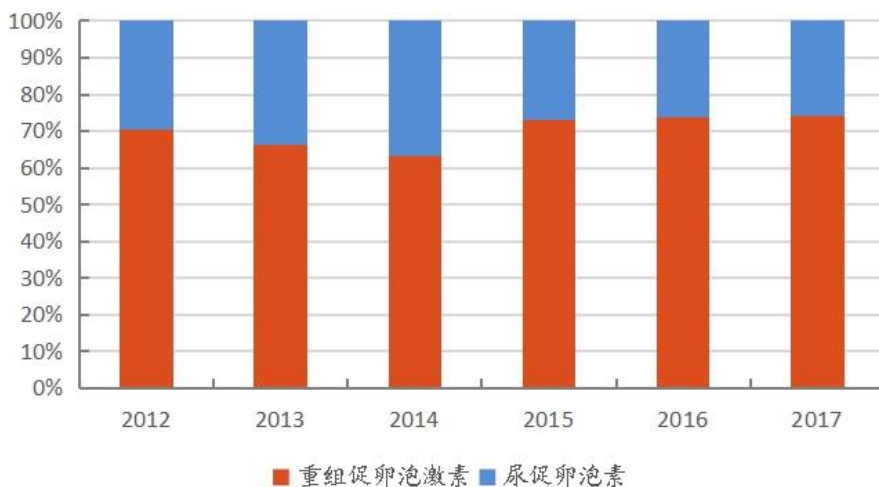


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3.3.2. 尿源性与重组促卵泡激素市场格局相对稳定

2012-2015年，重组促卵泡激素的市场份额有小幅提升。随着2015年IBSA的尿促卵泡素退出国内市场后，近三年国内尿源性与重组促卵泡激素市场份额保持相对稳定的状态，尿源性与重组促卵泡激素比例维持在3:7。我们认为，这主要是由于临床上验证尿源性促卵泡素与重组促卵泡素的安全和疗效相当所致。

图表 69: 尿源性与重组促卵泡激素市场份额对比



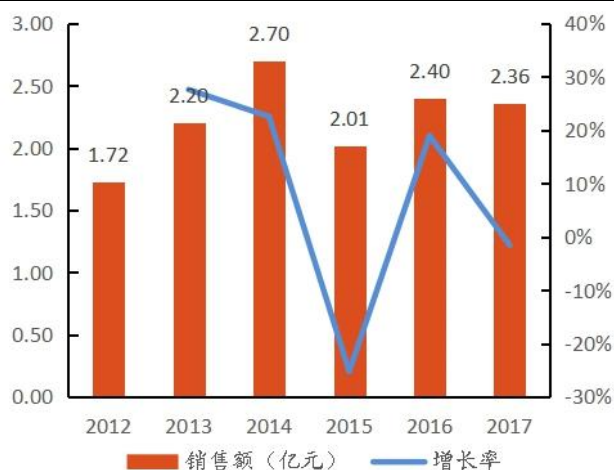
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3.3.3. 丽珠的尿源性FSH已实现进口替换，金赛的rhFSH处于市场导入期

样本医院尿促卵泡激素近年整体销售额约为2.5亿元，随着IBSA退出中国市场，丽珠集团的尿促卵泡激素在国内一家独大，实现了该药物的进口替换。

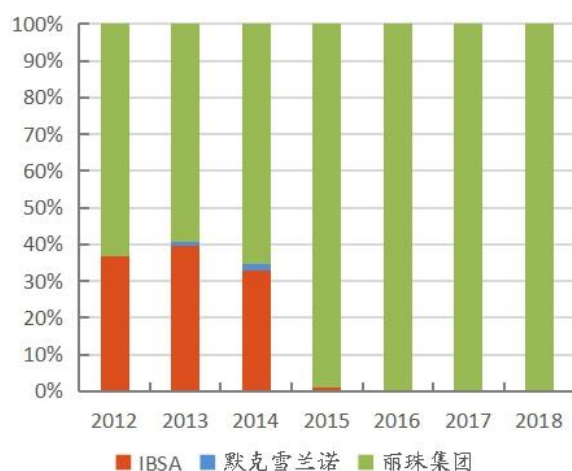
重组促卵泡激素市场方面，近年样本医院销售额近7亿元，国内市场主要还是由两家外资所主导。随着金赛药业的国产第一支重组促卵泡激素获批上市，市场格局迎来了新的变化。但由于外资常年占领市场，获得了市场较高的认可度和知名度，金赛的产品获批不久，目前仍处于市场导入期，未来在重组促卵泡激素市场上实现进口替换还需时日。

图表 70: 尿促卵泡激素销售情况



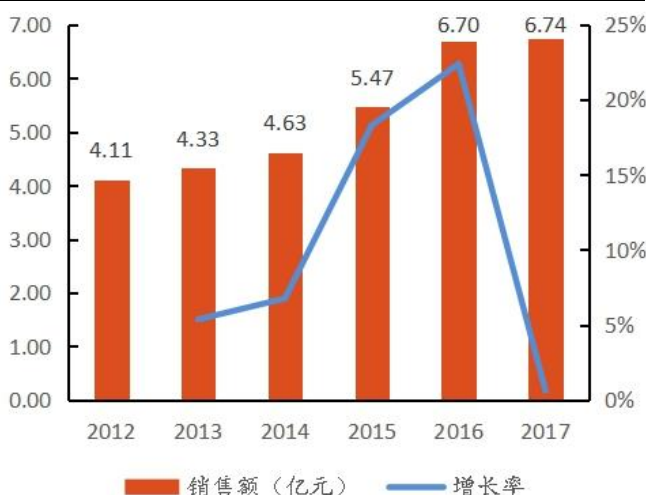
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 71: 尿促卵泡激素市场格局



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 72: 重组促卵泡激素销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 73: 重组促卵泡激素市场格局

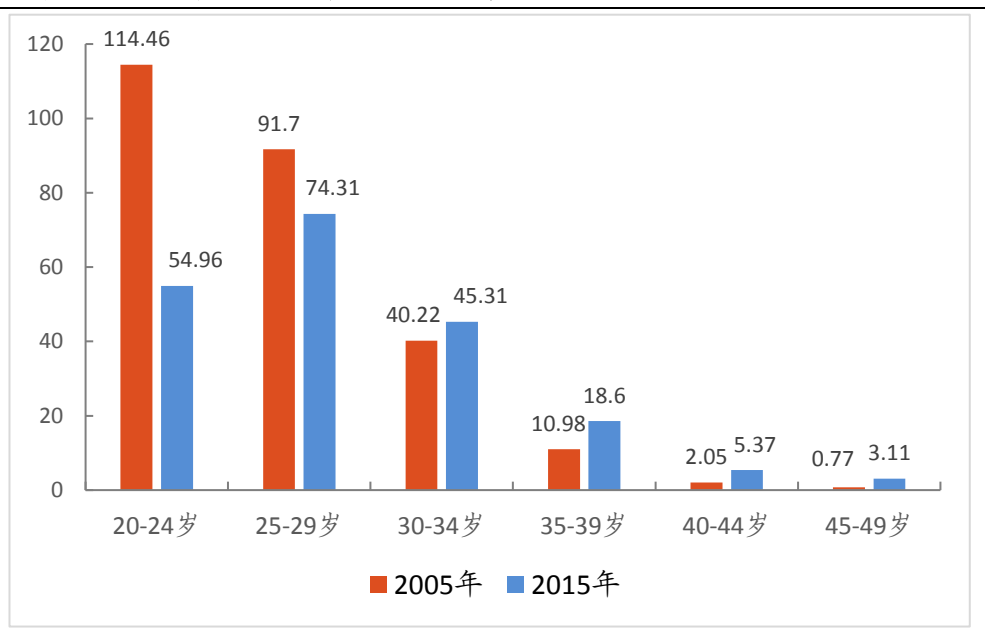


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3.4. 国内辅助生殖行业发展带动促卵泡激素市场扩容

人的生育年龄和生育率呈负相关性，再加上妇女的卵细胞逐渐老化，以及环境污染、电磁波辐射、化学品的影响。随着年龄增加，不孕不育率升高。根据中国人口协会发布的《中国不孕不育现状调研报告》显示，国内为12.5%-15%左右，患者人数超过4000万。据国家统计局公布的统计数据，从2005年到2015年，我国妇女生育率总体呈下降趋势，但是我国妇女30岁以后的生育率却显著升高，可以看出我国妇女生育年龄明显推迟。因此，生育年龄的推迟和不孕不育率的升高，将带动辅助生殖领域的发展，促卵泡激素等辅助生殖药物也将迎来快速增长。

图表 74：女性年龄与生育率变化情况（单位：%）



资料来源：Choice，东方财富证券研究所



## 4. 重组细胞因子类药物

细胞因子是一类主要由免疫细胞和相关细胞产生的高活性、多功能小分子蛋白质物质，在免疫细胞分化发育、免疫调节、炎症反应和造血功能中发挥重要作用。

干扰素、白介素、集落刺激因子等细胞因子在免疫调节、抗肿瘤、促进造血、参与炎症反应等多方面具有重要的药用价值，随着 20 世纪 80-90 年代基因工程技术的飞跃发展，通过基因工程技术实现了细胞因子基因工程药物的生产，为疾病治疗提供了新的手段，造福人类的同时创造了可观的经济效益。

以下我们对重组人干扰素 (rhIFN)、重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)、重组人促红细胞生成素 (rhEPO)、重组人白细胞介素 (rhIL) 以及重组人血小板生成素 (rhTPO) 做具体介绍。

### 4.1. 重组人干扰素

#### 4.1.1. 重组人干扰素药物简介

干扰素 (Interferon, INF) 是细胞经病毒感染刺激后释放出来的一种细胞因子，具有广谱的抗病毒活性，同时还具有抗肿瘤和免疫调节的作用，是机体防御系统的重要组成部分。

**干扰素类型。**干扰素分类较为复杂，亚型较多，如图表 75 所示。干扰素根据其受体结合的原则，分为 I 型和 II 型。I 型干扰素又分为  $\alpha$ 、 $\beta$  两大类，II 型干扰素命名为  $\gamma$ 。 $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  是目前主要的三种干扰素类型，分别由白细胞、成纤维细胞和免疫淋巴细胞产生。此外，目前还发现了干扰素样蛋白 (Interferon-like proteins)，称为 III 型干扰素。

图表 75: 干扰素分类

类型	家族	主要亚型	产生细胞	适应症
I 型	IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 2a、 IFN- $\alpha$ 2b、 IFN- $\alpha$ 1b	白细胞	乙肝、丙肝、毛细胞白血病、Kaposi 肉瘤、生殖器疣
	IFN- $\beta$	IFN- $\beta$ 1a、 IFN- $\beta$ 1b	成纤维细胞	多发性硬化症
II 型	IFN- $\gamma$	IFN- $\gamma$ 1b	免疫淋巴细胞	慢性肉芽肿病，重度恶性骨骼石化征
III 型	IFN- $\lambda$		-	-

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

重组人干扰素目前主要适用于治疗乙肝、丙肝和多发性硬化症。乙肝和丙肝是由乙肝病毒和丙肝病毒感染引发的肝炎疾病，多发性硬化症是一种人类中枢神经系统 (CNS) 的自身免疫疾病。具体介绍如图表 76 所示。

图表 76: 干扰素治疗适应症

适应症	病因	治疗药物	治疗目的
乙肝	HBV 病毒感染	IFN- $\alpha$ 、 拉米夫定、 阿德福韦酯、 恩替卡韦	最大限度地长期抑制或消除 HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展，减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长存活时间。
丙肝	HCV 病毒感染	IFN- $\alpha$ 、 利巴韦林、 盐酸达拉他韦、 阿舒瑞韦	清除 HCV，获得治愈，清除或减轻 HCV 相关肝损害，逆转肝纤维化，阻止进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝功能衰竭或肝癌（HCC），提高患者的长期生存率与生活质量，预防 HCV 传播。
多发性硬化症	病因较为复杂	IFN- $\beta$ 、 醋酸格拉替雷、 那他珠单抗	该病的发生主要是由于机体免疫系统对自身神经系统的轴突髓鞘蛋白发生免疫反应并进行攻击，导致髓鞘脱落，使神经信号传导受到破坏，最终导致身体残疾。目前仍无治愈 MS 的方法，只有利用药物减缓其病情的进展，控制病症。

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

#### 干扰素药物发展历程。

早在 20 世纪 30 年代，科学家发现机体感染某种病毒后，会对另外一种病毒产生干扰现象。

1957 年，Isaacs 等人在鸡胚中注射灭活流感病毒后，鸡胚细胞膜中生成了一种物质，这种物质具有“干扰”流感病毒感染的作用，因而命名为干扰素。

在 20 世纪 70 年代，研究者用病毒诱导离体人白细胞和人源转化细胞系合成干扰素，分离制备了人白干扰素。但由于该制品是多种天然干扰素亚型的混合物，疗效受到影响；另外，白细胞来源有限，制备工艺复杂，而且存在潜在的血源性病毒污染的可能性，因此临床应用受到限制。

1986 年，世界上第一个重组人干扰素（IFN- $\alpha$  2b）——Intron A 由美国 Schering Plough 公司（被美国默沙东收购）上市，被 FDA 批准用于治疗慢性乙型肝炎。

1990 年，InterMune 公司上市了第一个 rh IFN- $\gamma$  产品 Actimmune，用于慢性肉芽肿病，重度恶性骨骼石化症等疾病的治疗。

1993 年，Bayer 公司上市了第一个 rhIFN- $\beta$  1b 产品 Betaseron，用于多发性硬化症（MS）的治疗。

2001 年，FDA 批准 Schering Plough 公司的长效干扰素——聚乙二醇 IFN- $\alpha$  2b，使得给药频率减少为 1 周 1 次。

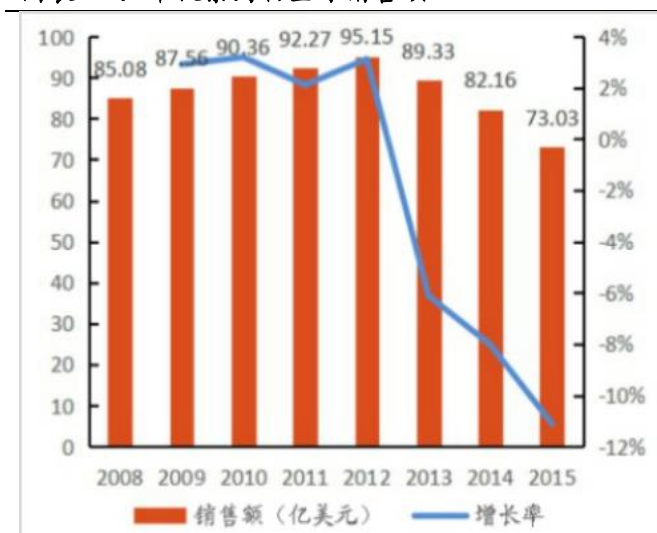
2014 年，Biogen Idec 公司的长效 IFN- $\beta$  1a 产品 Plegridy（聚乙二醇干扰素  $\beta$ -1a）获欧盟和 FDA 批准上市，用于治疗成人多发性硬化症，其剂量为每两周一次。

#### 4.1.2. 干扰素药物全球市场概况

我们基于 PDB 数据库中【全球畅销药销售 500 强】数据分析干扰素全球市场。

目前全球干扰素药物市场规模维持在 80 亿美元左右，市场由拜耳 Bayer、百健艾迪 Biogen、默克 Merck 和罗氏 Roche 四家公司主导，四家公司产品合计占据市场 90% 以上份额。

图表 77: 干扰素药物全球销售额



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

图表 78: 干扰素药物全球市场格局变化情况



资料来源: PDB, 医药魔方, 东方财富证券研究所

干扰素品种方面，全球干扰素主要品种为 rhIFN- $\alpha$  (rhIFN- $\alpha$  2a、rhIFN- $\alpha$  2b) 和 rhIFN- $\beta$  (rhIFN- $\beta$  1a、rhIFN- $\beta$  1b)，除 rhIFN- $\beta$  1b 外，其余三种均包含短效和长效剂型，四种产品合计占全球干扰素市场的 98%。百健艾迪、罗氏、拜耳和默克四家各拥有不同的主打品种，具体如图表 79 所示。

图表 79: 全球干扰素主要公司及其品种

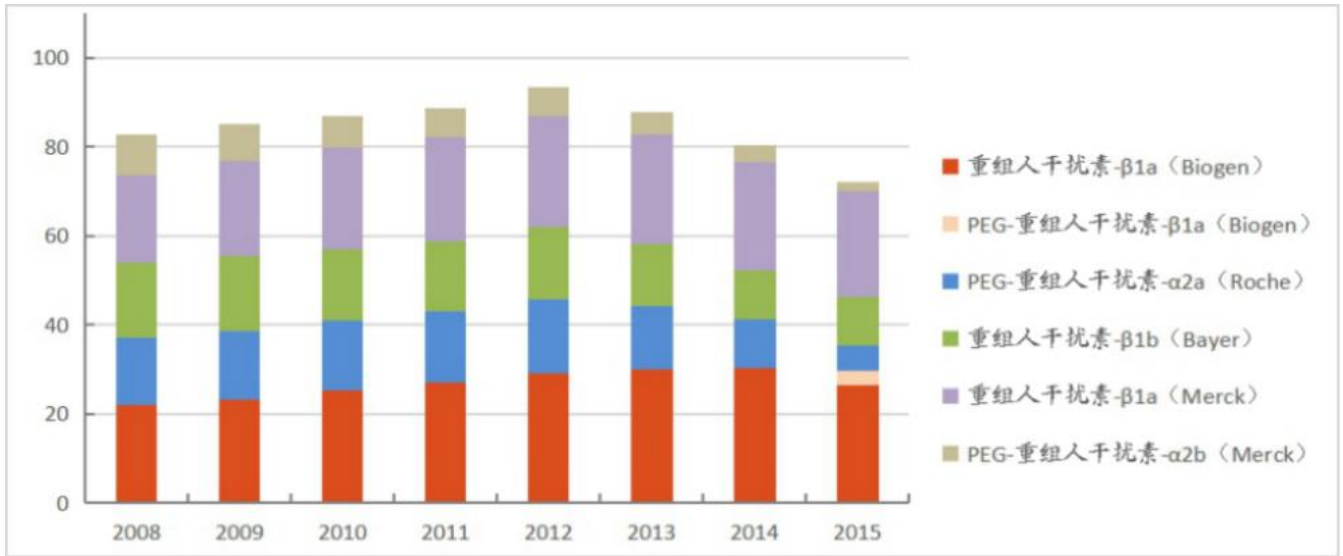
公司	剂型	产品	商品名	上市时间
Biogen	短效	重组人干扰素- $\beta$ 1a	Avonex	1996 年
	长效	PEG-重组人干扰素- $\beta$ 1a	Plegridy	2014 年
Roche	长效	PEG-重组人干扰素- $\alpha$ 2a	Pegasys	2002 年
Bayer	短效	重组人干扰素- $\beta$ 1b	Betaferon/Betaseron	1993 年
Merck	短效	重组人干扰素- $\beta$ 1a	Rebif	2002 年
	长效	PEG-重组人干扰素- $\alpha$ 2b	PegIntron	2001 年

资料来源: 公开资料整理, 东方财富证券研究所

干扰素主要适应症为乙肝、丙肝和多发性硬化症，不同地区疾病发病谱有区别。干扰素- $\alpha$  适用于病毒感染治疗，干扰素- $\beta$  适用于多发硬化症的治疗，北欧血统的白种人多发硬化症发病率较高，特别是在北纬地区，因此，全球市场中干扰素- $\beta$  药物销售额占比较高。2012 年报道全球 MS 患者超过 210 万。我国是乙肝大国，而多发硬化症病例报道较少，因此国内干扰素品种主要以干

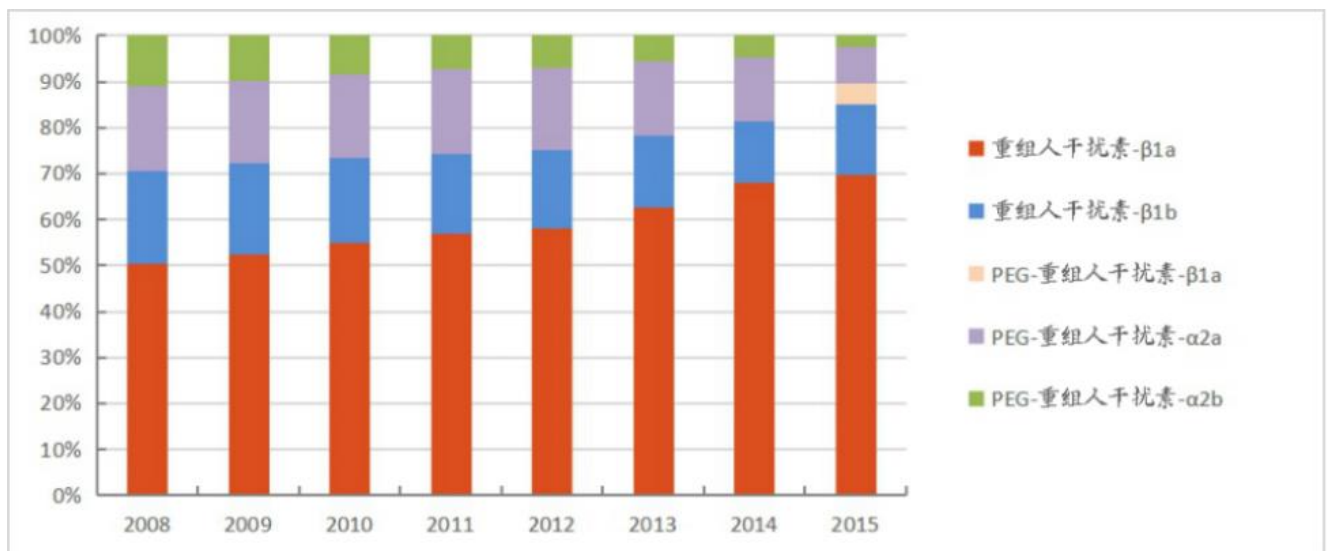
扰素- $\alpha$  为主。但是近年来随着认识水平的提高及磁共振成像(MRI)等技术的广泛应用,我国报道的 MS 病例数呈明显上升趋势。

图表 80: 全球干扰素药物主要品种及其公司销售额情况(单位: 亿美元)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 81: 全球干扰素药物主要品种市场份额占比变化



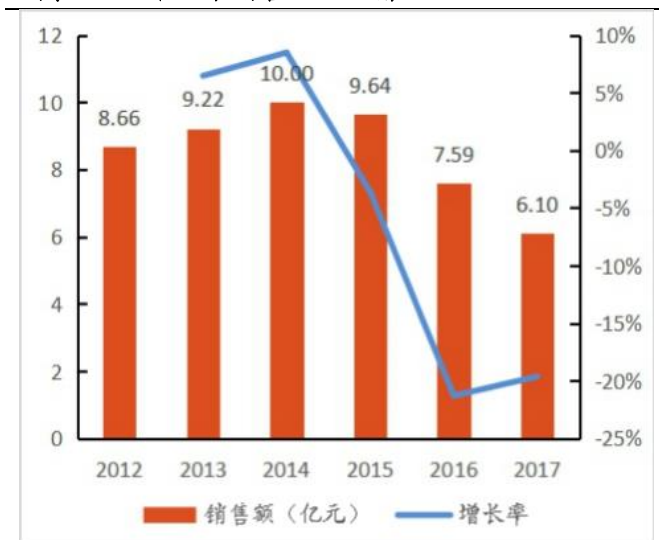
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 4.1.3. 国内干扰素药物市场概况

#### 1. 干扰素销售额下降，销量增长。

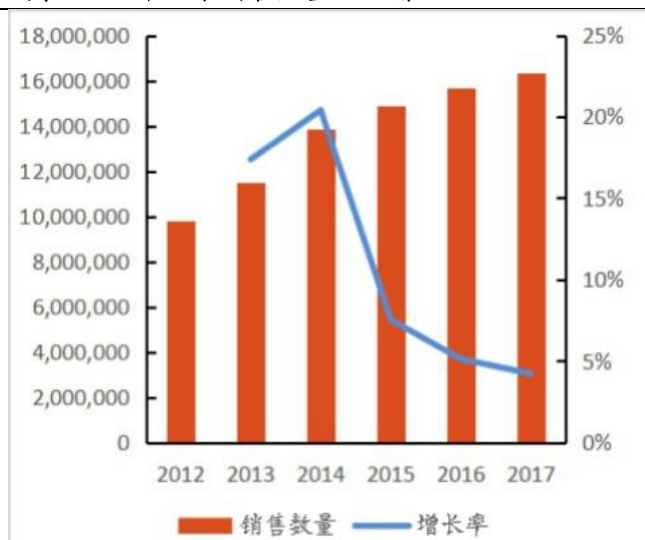
根据 PDB 样本医院统计数据，近年干扰素销售额持续下降，2017 年销售额为 6.10 亿元，同比下降近 20%。但是我们统计干扰素的销售数量（按 PDB 中显示的最小计量单位统计）却逐年小幅攀升。

图表 82: 干扰素销售额变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 83: 干扰素销售数量变化情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

对于干扰素目前“销售额下降，销量增长”的市场情况。我们分析有以下几点原因：

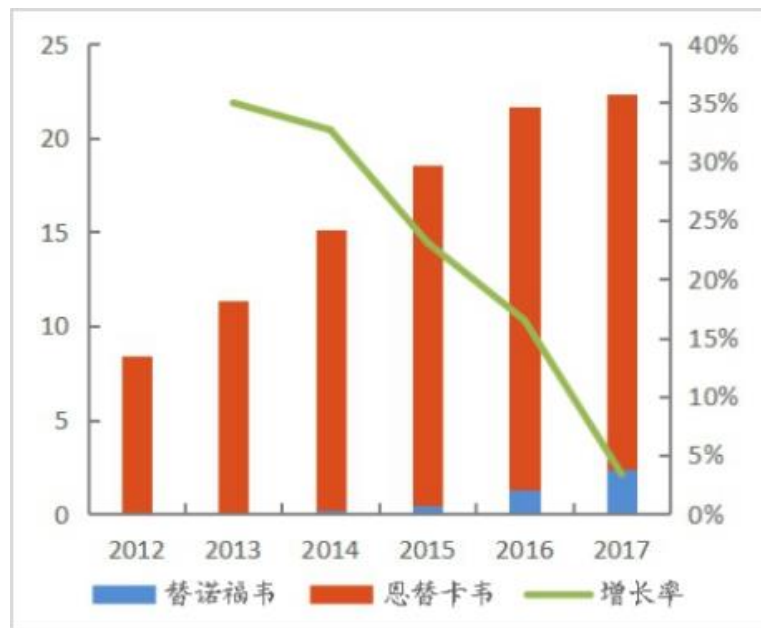
(1) 乙肝、丙肝口服治疗药物销售规模增长，干扰素在肝炎抗病毒治疗中占比下降，因此干扰素销售额下降

对于乙肝而言，新版治疗指南中明确建议优先选择恩替卡韦、替诺福韦和聚乙二醇干扰素（PEG-rhIFN）为治疗首选药物，文献表明，在同一时长的疗程内，恩替卡韦、替诺福韦等口服核苷酸类似物的 e 抗原 DNA 转阴率高于干扰素药物治疗。PDB 数据表明，恩替卡韦和替诺福韦近年销量逐渐上升，因此我们认为这是 PEG-IFN- $\alpha$  销量逐年下降的一个原因。

对于丙肝而言，长效干扰素联合利巴韦林是治疗丙肝的主要方案（即为 PR 治疗方案），PR 方案整体治愈率约为 55%，随着直接抗病毒 DAAs (direct-acting antiviral agents, DAA) 药物的上市，DAAs 对丙肝的治愈率高达 90% 以上。同时治疗时间、治疗效果、副作用等方面，DAAs 药物均优于 PR 方案。2016 年 CDE 公示 10 个丙肝药物纳入优先审评，2017 年开始逐步获批上市。对比发现，从 2017 年开始，国内长效干扰素销售开始大幅下降，我们认为这与 DAAs 药物上市有关。



图表 84：替诺福韦和恩替卡韦销售情况（单位：亿元）



资料来源：PDB，东方财富证券研究所

图表 85：近年新获批丙肝药物销售情况（单位：万元）

药品	公司	国内上市时间	2018年Q1-Q3销售额
阿舒瑞韦	BMS	2017	5.90
达拉他韦	阿斯利康	2017	91.08
索非布韦	吉利德	2018	751.52
达塞布韦	艾伯维	2018	23.86
达诺瑞韦	歌礼	2018	2.00
合计			874.36

资料来源：PDB，东方财富证券研究所

图表 86: PEG-IFN- $\alpha$  销售情况 (单位: 亿元)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 87: 抗病毒肝炎药与干扰素销售情况 (单位: 亿元)

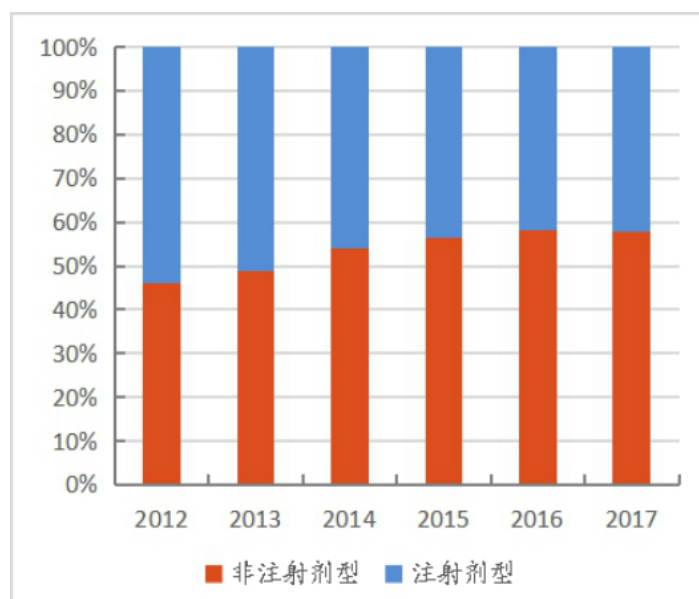


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

## (2) 干扰素剂型多样化, 外用剂型增长较快, 带动了干扰素销售数量的增长

我们分析 PDB 中干扰素药物销售情况, 干扰素给药途径包括注射剂和非注射剂型 (包含外用、眼用和阴道), 其中非注射剂型全为短效干扰素。根据近年样本医院的销售情况, 如图 88 所示, 干扰素非注射剂型数量 (按 PDB 中显示的最小计量单位统计) 不断增长, 占比从 2012 年 45% 上升至 2017 年近 60%, 超越注射剂型。所以我们认为这是干扰素销售数量增长的主要原因。对于干扰素销售数量增长但是销售额下降, 我们认为是长效干扰素市场受乙肝、丙肝口服药物的挤压, 价格较高的长效干扰素销量下滑, 因此销量下滑造成干扰素整体市场规模的萎缩。

图表 88: 干扰素注射剂型与非注射剂型销售数量变化情况



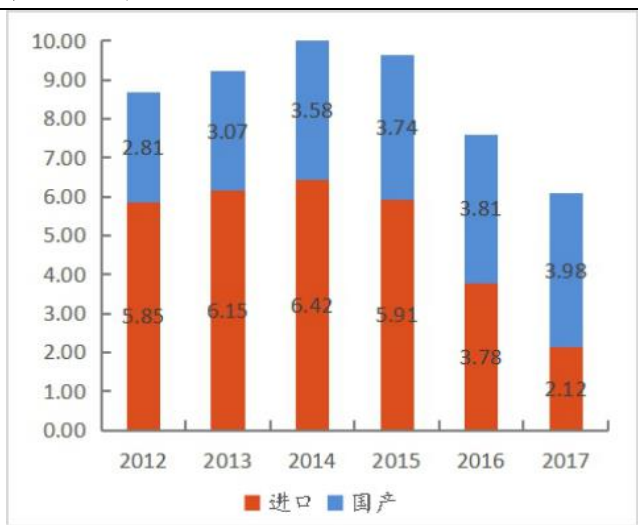
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 2. 国内市场竞争激烈，进口厂商光环褪去

根据 PDB 数据统计，干扰素销售厂商高达 20 多家，竞争十分激烈。罗氏的长效干扰素产品虽然销量下降，但是总体占比仍是市场第一。

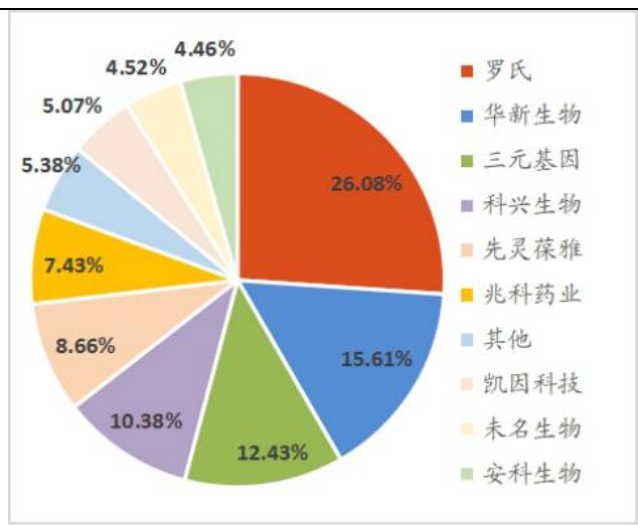
干扰素进口厂商主要是罗氏和先灵葆雅，进口干扰素剂型主要是长效剂型，随着国内长效干扰素市场受口服乙肝、丙肝药物的挤压，市场销售额逐年下降，罗氏等厂商的进口长效干扰素市场受到了较大影响，因此，从 PDB 数据可以看到进口份额逐年降低，市场占比从 2012 年的 67% 下降至 2017 年的 35%。

图表 89：干扰素近年国产与进口销售变化情况（单位：亿元）



资料来源：PDB，东方财富证券研究所

图表 90：2017 年干扰素市场格局



资料来源：PDB，东方财富证券研究所

### 3. 干扰素药物种类丰富多样化

根据 PDB 中干扰素药物给药途径和剂型多种多样，具体如图 91 所示。从销售情况来看，注射用干扰素仍然是干扰素中最大品种。

图表 91：干扰素治疗分类

治疗大类	给药途径		剂型
感觉器官用药	非注射	眼用	滴眼剂
皮肤科用药		外用	凝胶剂、软膏剂、喷雾剂
生殖系统用药		阴道	栓剂、片剂、胶囊
生物技术药物	注射	注射	注射剂

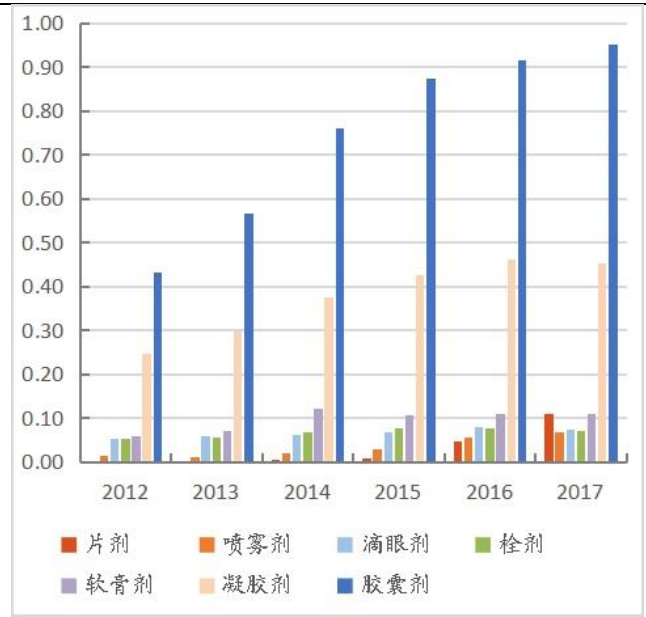
资料来源：PDB，东方财富证券研究所

图表 92: 干扰素治疗大类销售情况 (单位: 亿元)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 93: 不同剂型干扰素销售情况 (单位: 亿元)



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

#### 4. 地区疾病谱差异, 国内使用的干扰素品种主要为干扰素 $\alpha$

干扰素- $\alpha$ 适用于病毒感染治疗, 干扰素- $\beta$ 适用于多发硬化症的治疗。由于不同地区疾病发病谱有区别, 我国乙肝、丙肝患者较多, 北欧血统的白种人多发硬化症发病率较高。因此国内销售的干扰素品种主要为干扰素 $\alpha$ 。根据 PDB 数据, 干扰素 $\alpha$ 销售占比达 99%。

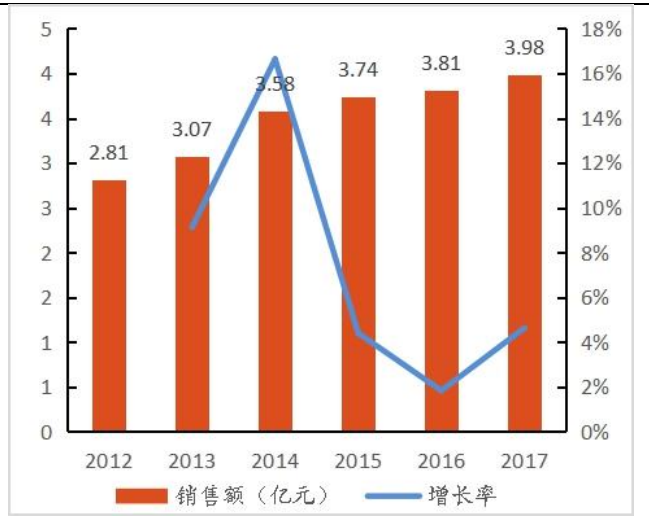
##### 4.1.4. 国内干扰素药物市场未来发展

基于以上对于国内干扰素市场现状的分析, 我们认为国内干扰素市场未来发展方向有以下几点:

##### 1. 干扰素市场竞争激烈, 国产替换是国产企业销售额增长点

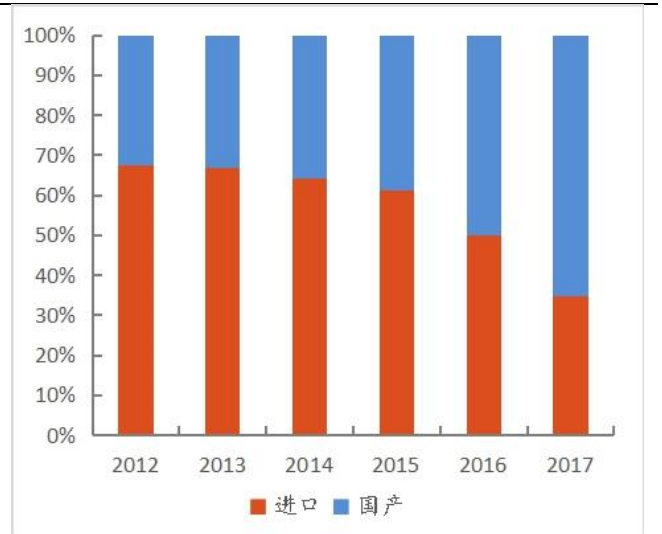
目前国内干扰素药物主要用于乙肝和丙肝的抗病毒治疗, 随着疗效更好的抗病毒口服药物上市, 干扰素药物销售额逐年下降, 但通过分析国产干扰素药物市场变化情况, 我们发现在国内干扰素整体市场规模下降的情况下, 国产干扰素销售额却逐年增长, 同时市场份额也逐年提升, 从 2012 年占比 32.45% 提升至 2017 年的 65.25%。因此, 我们认为, 未来干扰素国产替换是国产企业销售额增长点。

图表 94: 干扰素国产销售额



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 95: 进口与国产市场份额占比

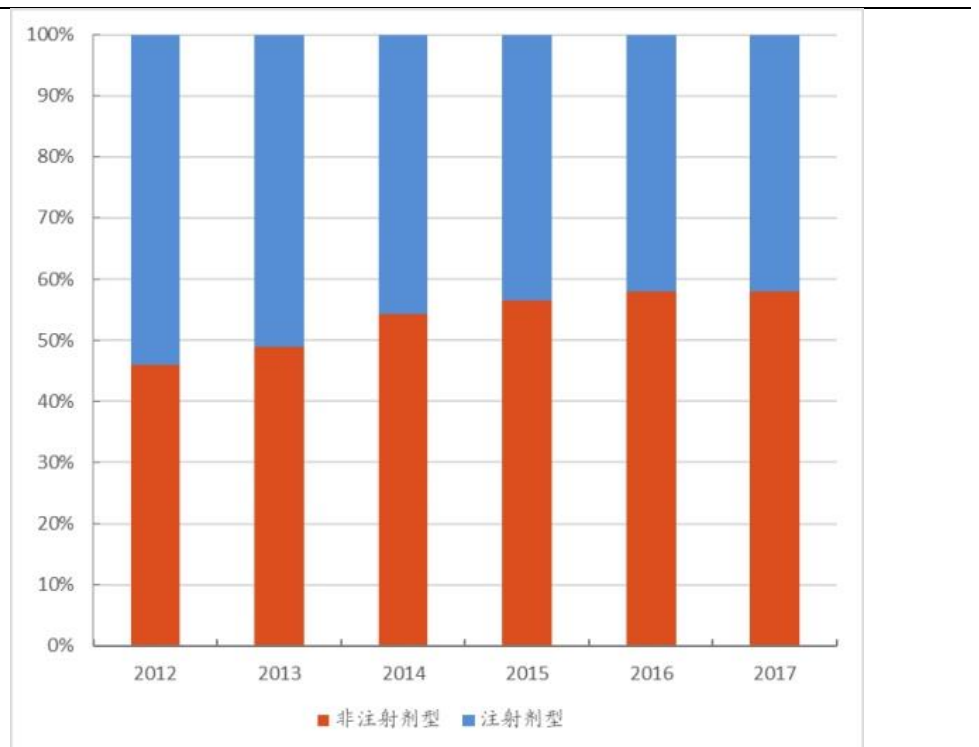


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

## 2. 国产各厂商开发多种剂型, 以丰富剂型抢占市场份额

从各种剂型每年的销售额占比来看, 注射剂仍然占据主导地位, 2017 年占比 70%。从注射剂型和非注射剂型销售额对比情况来看, 非注射剂型份额逐年提升。进口干扰素的剂型均为注射剂, 国产干扰素的剂型则较为丰富, 具体如图表 96 所示, 我们认为, 丰富干扰素剂型或可帮助干扰素生产公司在未来竞争激烈的市场中突围。

图表 96: 注射剂型和非注射剂型销售额对比



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所



图表 97: 国产干扰素公司所生产剂型列表

公司	2017 年 市场份 额	剂型							
		注射剂	胶囊剂	凝胶剂	乳膏剂	栓剂	滴眼剂	喷雾剂	片剂
华新生物	26.08%								
三元基因	12.43%								
科兴生物	10.38%								
兆科药业	7.43%								
凯因科技	5.07%								
未名生物	4.52%								
安科生物	4.46%								

资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

3. 与生长激素等长效替换短效不同, 由于抗病毒口服药占比提升, 长效干扰素市场份额受到挤压。

与生长激素不同, 长效替换短效的逻辑在干扰素药物发展趋势上并不成立。这是因为长效生长激素解决了药物治疗过程中的痛点问题, 有效提高患者治疗依从性, 所以在生长激素领域长效替换短效是发展趋势。但是对于长效干扰素而言, 其主要适应症为乙肝和丙肝。近年来口服抗病毒药物占比不断提升, 并且疗效优于长效干扰素, 所以在干扰素领域, 并没有长效替换短效的趋势, 未来随着疗效优异的口服抗病毒药物市场进一步增长, 预计长效干扰素的市场份额将持续受到挤压。

## 4.2. 重组人粒细胞集落刺激因子

### 4.2.1. 粒细胞集落刺激因子药物简介

#### 1. G-CSF 属于集落刺激因子，是一种造血因子

粒细胞集落刺激因子（G-CSF）属于细胞因子中的集落刺激因子（colony stimulating factor, CSF），CSF 是一类刺激骨髓多能造血干细胞向粒单系祖细胞集落分化，并使其发育为成熟粒细胞、巨噬细胞的造血因子。与 G-CSF 功能相似的还有粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），通过基因重组技术，目前 rhG-CSF 和 rhGM-CSF 已广泛应用于临床上。

**rhG-CSF:** 1) 刺激骨髓 CFU-G (粒细胞集落) 向成熟粒细胞分化、增殖; 2) 促进骨髓成熟粒细胞向外周血释放; 3) 激活成熟粒细胞的功能, 延长其寿命; 3) 刺激骨髓造血干细胞向外周血释放, 而且作用发挥较快, 不良反应相当轻微, 所以是目前配合化疗、放疗的常用药物。

**rhGM-CSF:** 1) 促进骨髓造血细胞较早阶段的 CFU-GM 增殖、分化; 2) 促进粒系统和单核巨噬细胞的增殖, 使外周血粒细胞和单核巨噬细胞明显增加; 3) 激活成熟粒细胞和单核巨噬细胞的功能, 提高抗感染和免疫功能。

#### 2. G-CSF 是肿瘤放、化疗中不可或缺的“帮手”

随着肿瘤治疗药物的发展，目前靶向药已成为肿瘤治疗药物中的中流砥柱，但是，化疗仍然是肿瘤治疗的基石。

化疗对肿瘤细胞具有极强的杀伤作用，同时却会造成患者体内中性粒细胞减少，这是骨髓抑制性化疗最严重的血液学毒性，中性粒细胞减少伴发热

(Febrile neutropenia, FN) 是最主要的临床并发症。中性粒细胞减少的程度、持续时间与感染甚至死亡风险直接相关，严重影响了化疗药物相对剂量强度与既定周期，临床上不得不降低药物剂量、延迟治疗时间或更改方案，最终难以达到预期的疗效。因此，预防或治疗中性粒细胞减少症是保证足剂量化疗或剂量密集化疗的根本。rhG-CSF 和 PEG-rhG-CSF 是防治肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症的有效药物，二者进入了《肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南》。此外，rhGM-CSF 在促进中性粒细胞的生成和稳态调节中也起着重要作用，不过从样本医院的销售数据可以看出，目前以使用 rhG-CSF 为主。

### 4.2.2. 粒细胞集落刺激因子药物全球市场概况

#### 1. rhG-CSF 由安进和协和麒麟原研，目前原研药仍占主导地位

rhG-CSF 通用名为非格司亭，由安进 Amgen 和日本协和发酵麒麟株式会社 Kyowa Hakko Kirin 共同研发，于 1991 年分别获得 FDA 和 PMDA 批准在美国和日本上市。2002 年，安进又推出了全球首个长效粒细胞刺激因子药物 PEG-rhG-CSF，通用名为培非格司亭。PDB 数据库显示，安进近年 rhG-CSF 药物（长效+短效）销售规模趋于平稳，维持在 55 亿美元左右。

图表 98: 安进 rhG-CSF 药物（长效+短效）近年销售情况

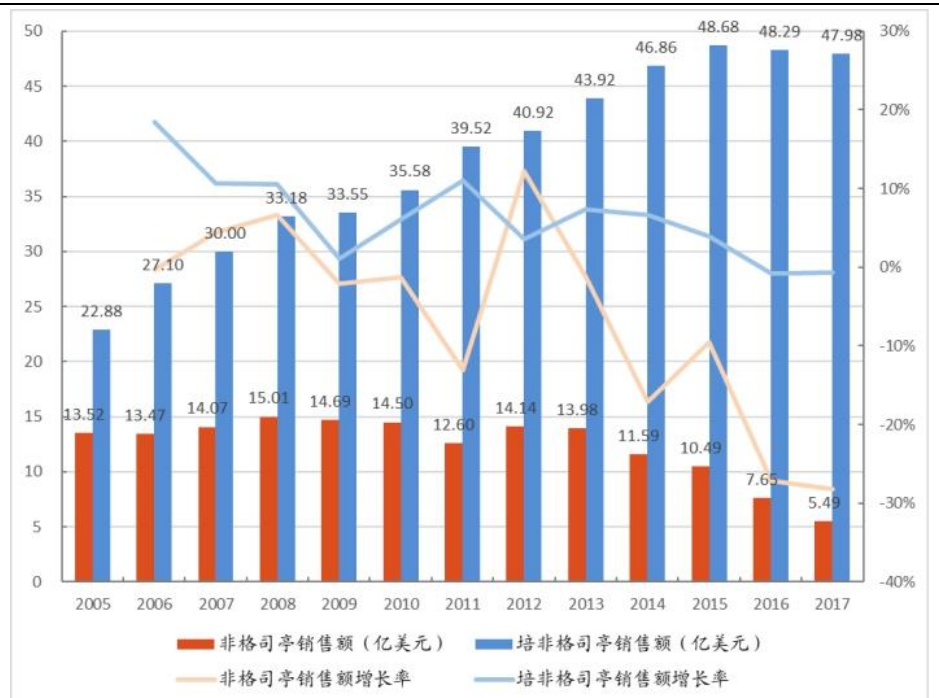


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

## 2. 培非格司亭 (长效) 是安进的主导销售剂型

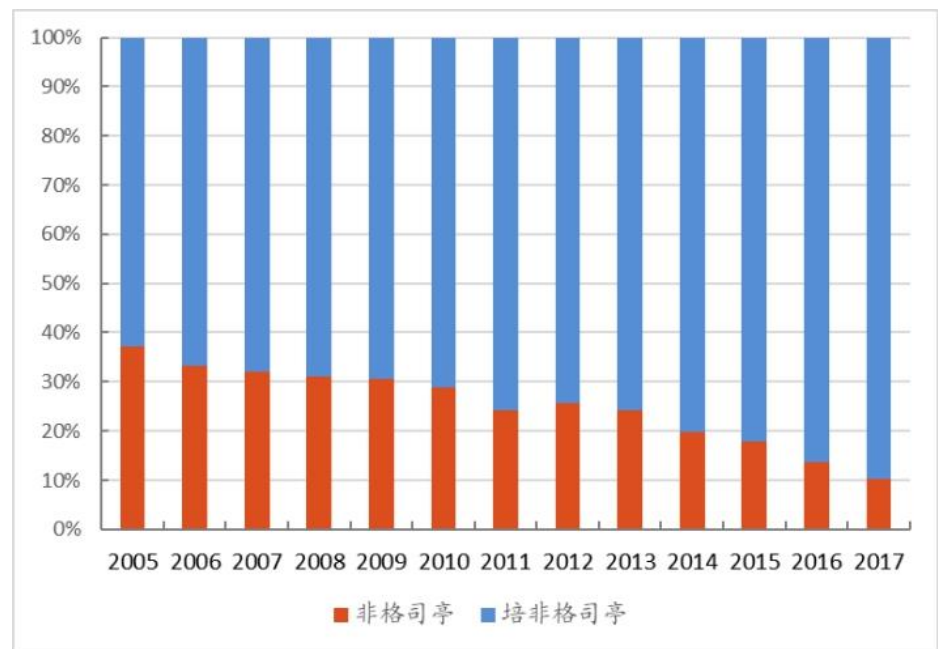
安进的 rhG-CSF 在全球该药物市场中占据主导地位, 并且几乎垄断的长效剂型的市场。同时, 根据 PDB 中全球畅销药 500 强数据库看出, 安进该种药物的长效和短效剂型的销售结构中, 长效剂型是主导销售剂型, 同时长效剂型的份额占比仍在不断提升。2017 年, 安进的培非格司亭销售额为 47.98 亿美元, 非格司亭销售额为 5.49 亿美元, 长效剂型的销售额约为短效剂型的十倍。

图表 99: 安进非格司亭和培非格司亭近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 100: 安进非格司亭和培非格司亭销售份额对比



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

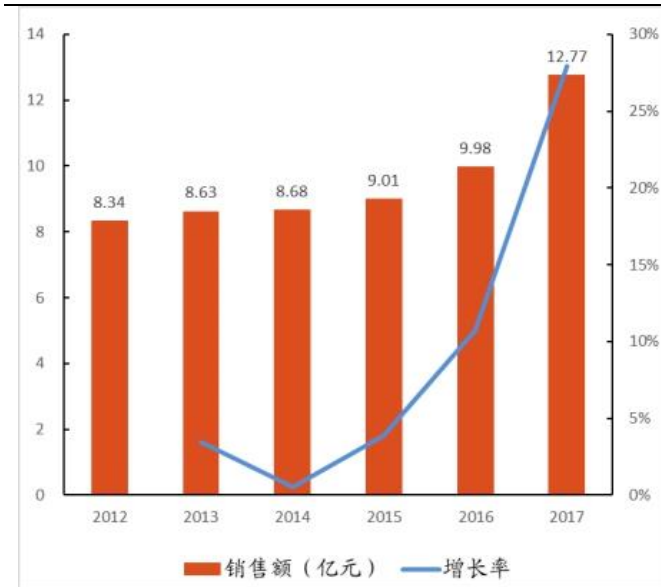
#### 4.2.3. 国内粒细胞集落刺激因子药物市场概况及发展

##### 1. 市场规模急速增长

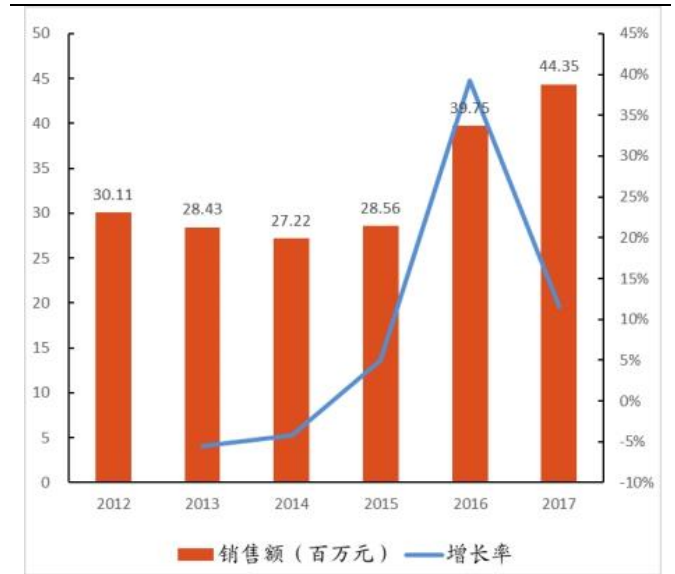
近年样本医院 rhG-CSF 药物销售额保持增长态势,随着长效剂型开始放量,加快了 rhG-CSF 药物市场增长速度。2017 年, rhG-CSF (包括短效和长效) 样本医院销售额为 12.77 亿元,同比增长 27.91%。rhG-CSF 销售额大幅增长主要来源于长效 rhG-CSF 的放量,2017 年长效 rhG-CSF 销售额为 4.49 亿元,同比增长 256.08%,占比提升至了 35%,短效 rhG-CSF 销售额却略有下降,占比也不断萎缩。此外,2017 年 rhGM-CSF 销售额为 0.44 亿元,同比增长约 10%。

图表 101: rhG-CSF (短效和长效) 近年销售情况

图表 102: rhGM-CSF 近年销售情况

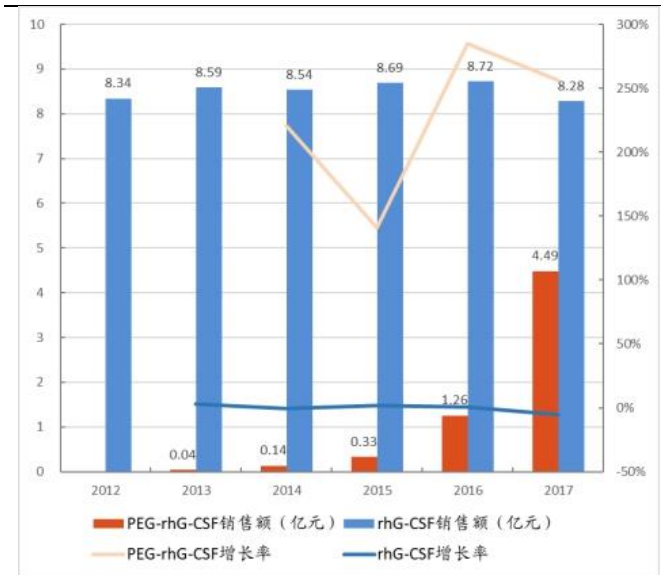


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所



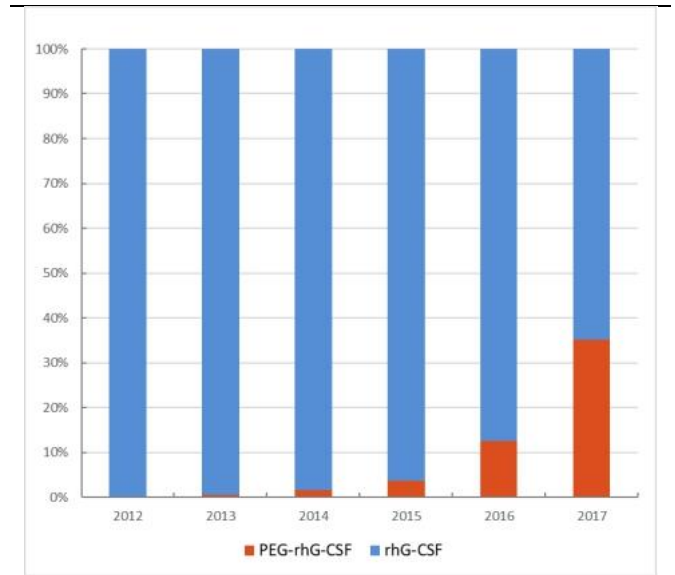
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 103: rhG-CSF 长效和短效近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 104: rhG-CSF 长效和短效近年市场占比变化

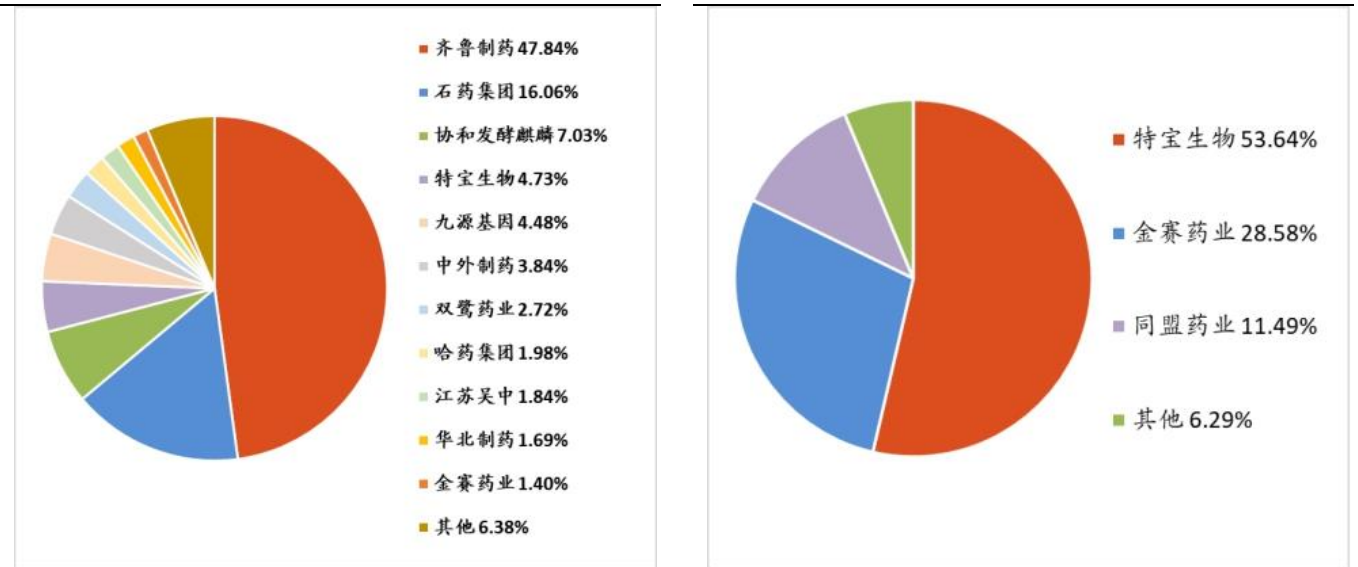


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 105: rhG-CSF (包括短效和长效) 市场格局 (2017)

图表 106: rhGM-CSF 市场格局 (2017)





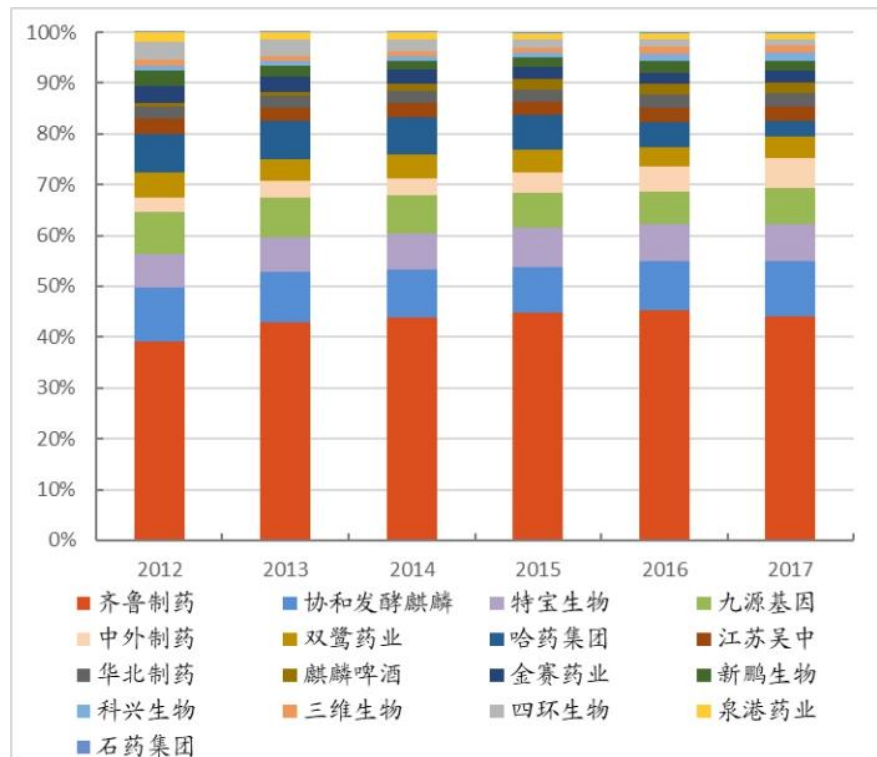
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 2. 短效 rhG-CSF 市场竞争激烈, 前五家公司合计占比 75%

目前国内短效 rhG-CSF 市场竞争激烈, 上市销售的公司近 20 家, 前五家公司合计占比 75%。其中齐鲁制药是龙头, 在短效制剂上每年都保持在 40% 以上的份额, 其余协和发酵、特宝生物和九源基因每年份额维持在 6-10% 左右。

图表 107: 短效 rhG-CSF 市场竞争格局

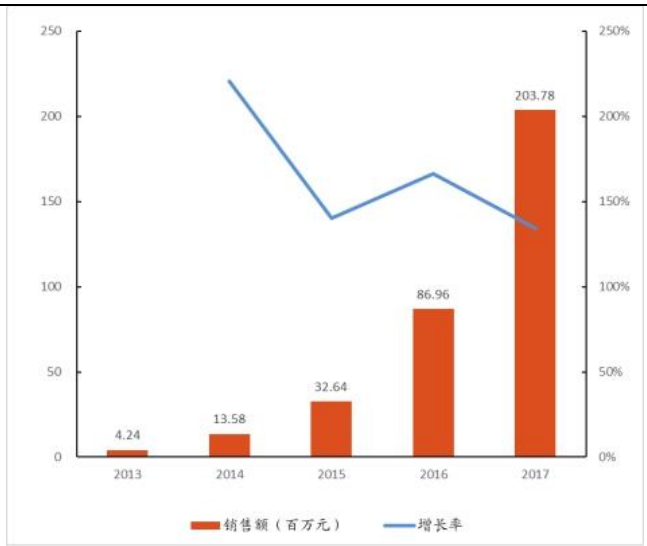


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3. 长效 rhG-CSF 进入快速增长阶段

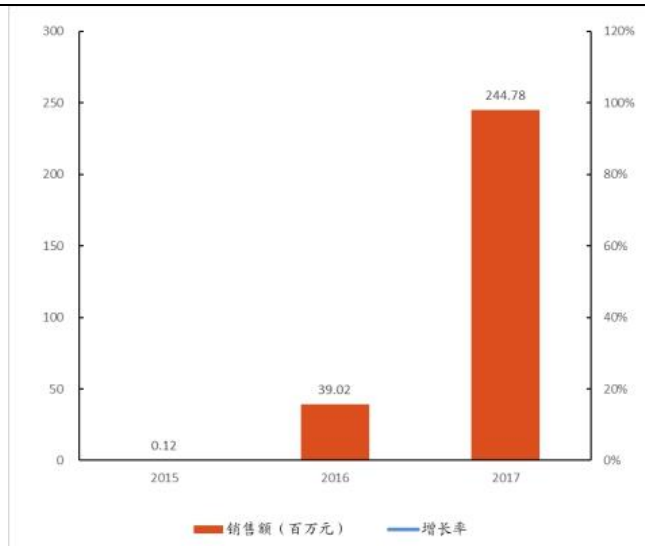
目前国内长效 rhG-CSF 仅有齐鲁制药和石药集团生产销售，两家公司的产品近年都保持高速增长。齐鲁制药的长效剂型晚于石药集团上市，但 2017 年的销售额却反超石药集团。

图表 108: 石药集团长效 rhG-CSF 近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 109: 齐鲁制药长效 rhG-CSF 近年销售情况

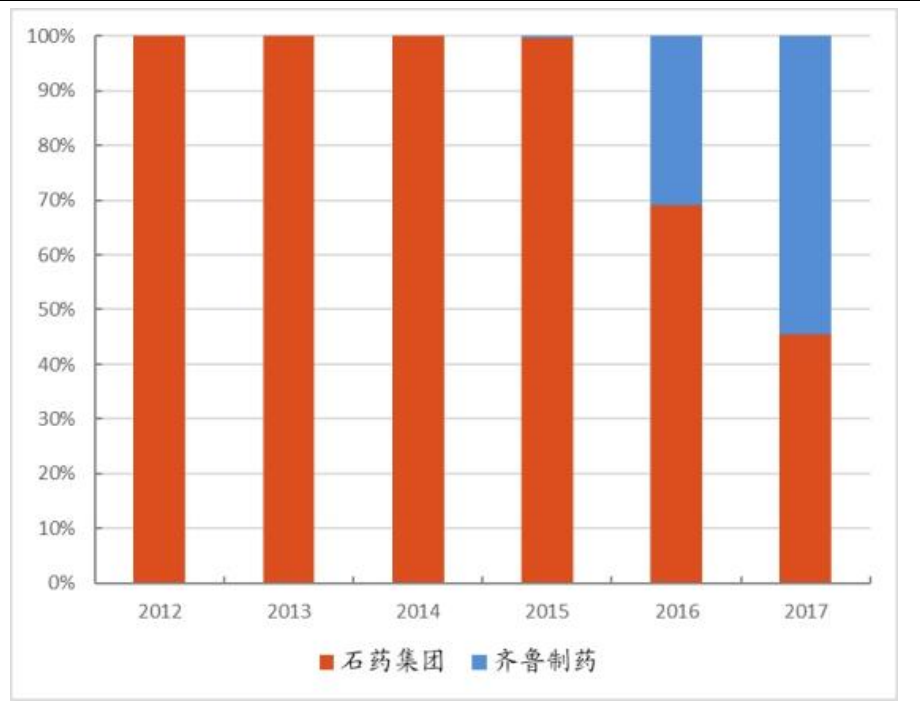


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

#### 4. 未来发展增长动力来源于长效剂型，看恒瑞、齐鲁和石药国产三家“谁与争锋”

从样本医院的销售数据可以看出，近年短效 rhG-CSF 增长乏力，甚至在 2017 年出现了小幅的负增长。但与此同时长效 rhG-CSF 的销售额却高歌猛进。目前国内长效剂型仅有齐鲁制药和石药集团上市销售，恒瑞的 19K 于 2018 年获批，总体上看，长效 rhG-CSF 市场竞争格局较好，未来主要看这三家公司谁与争锋。从 rhG-CSF 原研安进的销售额情况来看，自从安进的长效剂型上市之后，销售额年年增长，最高峰值达到近 50 亿美元。

图表 110: 长效 rhG-CSF 近年销售竞争格局



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

中性粒细胞减少症是骨髓抑制性化疗药物引起的最主要不良事件，其减少程度和持续时间与患者感染风险甚至死亡风险密切相关，规范使用粒细胞刺激因子能够有效降低肿瘤患者化疗相关中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度。根据临床指南上的披露，长效 rhG-CSF 和短效 rhG-CSF 疗效相当，但在临床实践中，由于患者依从性差、医师意愿或非工作时间用药不便等原因，rhG-CSF 的规范使用往往难以实现，长效 rhG-CSF 使用更为便捷，每化疗周期仅需使用 1 次，提高了患者依从性，有效保障患者安全及化疗方案足剂量足疗程实施。

从样本医院数据可以看出，目前国内 rhG-CSF 仍以使用短效为主。从临床使用上市，依存性较好的长效剂型替换短效剂型是未来的发展趋势。

### 4.3. 重组人促红细胞生成素

#### 4.3.1. 重组人促红细胞生成素药物简介

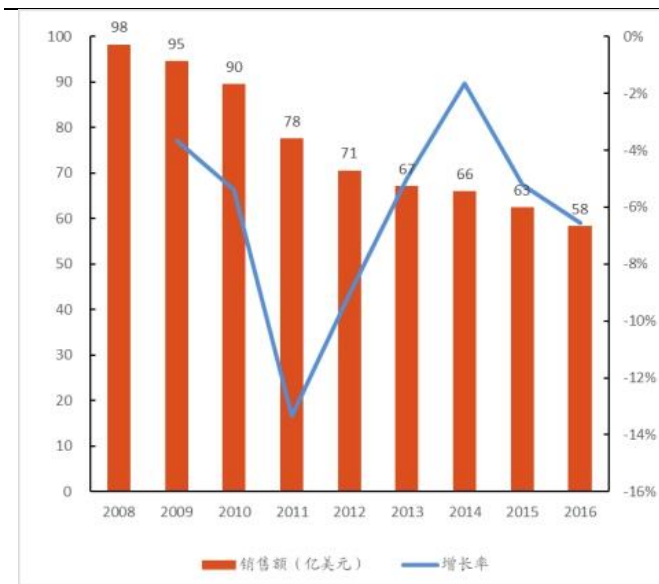
促红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 也属于集落刺激因子, 具有促进骨髓红系集落形成单位扩增和分化, 与其他细胞生长因子协同促进细胞增殖与分化, 抑制细胞凋亡, 增加红细胞数量等功能。

1985 年 EPO 的 cDNA 被成功克隆后, rhEPO 逐渐被广泛应用于治疗各类贫血疾病, 目前国内 rhEPO 药物的适应症主要为治疗慢性肾病引起的贫血 (chronic kidney disease, CKD) 和治疗化疗引起的贫血 (cancer related anemia, CRA)。

#### 4.3.2. 促红细胞生成素药物全球市场概况

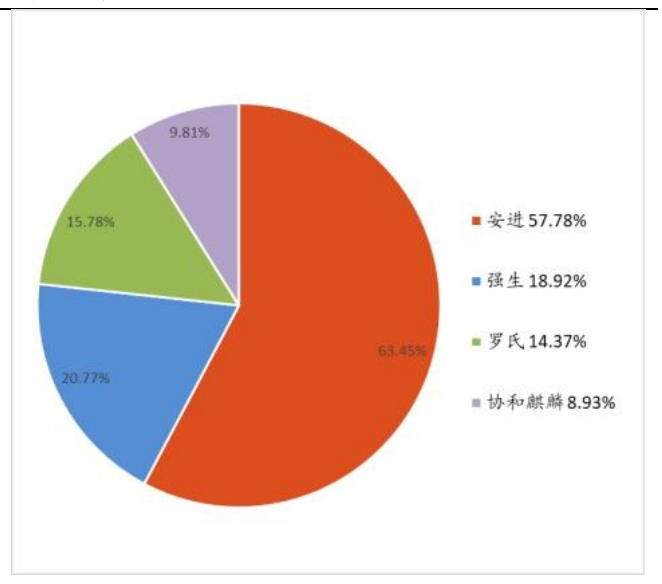
目前全球生产销售 rhEPO 的主要有安进、强生、协和麒麟和罗氏。总体上看, 近年全球 rhEPO 销售额呈下降趋势, 2016 年为 58 亿美元。其中安进是 rhEPO 的龙头, 2017 年 rhEPO 药物市场中, 安进占比 58%, 强生占比 19%, 罗氏占比 14%, 协和麒麟赞占比 9%。具体各家公司所拥有的 rhEPO 产品如图表 113 所示。

图表 111: 全球四家主要 rhEPO 近年整体销售情况



资料来源: 医药魔方, 公司财报, 东方财富证券研究所

图表 112: 全球四家主要 rhEPO 公司市场竞争格局 (2017)



资料来源: 医药魔方, 公司财报, 东方财富证券研究所

图表 113: 国外 rhEPO 产品概览

公司	药品名称	结构	剂型	介绍
安进	Epogen	rhEPO- $\alpha$	短效	由安进原研, 是全球首个 rhEPO 药品, 于 1989 年上市
	Aranesp	rhEPO- $\alpha$	长效	是安进研发的一种长效 rhEPO 产品, 于 2001 年上市
强生	Procrit/Epex	rhEPO- $\alpha$	短效	强生子公司购买的安进的产品, 本质上与 Epogen 一样, 上市时间也为 1989 年
协和麒麟	ESPO	rhEPO- $\alpha$	短效	协和麒麟研发
	NESP	rhEPO- $\alpha$	长效	协和麒麟和安进共同研发的, 安进的产品名为 Aranesp, 协和麒麟的产品名为 NESP
罗氏	Epogin	rhEPO- $\beta$	长效	Epogin 是日本中外制药研发的的长效 rhEPO- $\beta$ , 中外制药已被罗氏收购
	Mircera	rhEPO- $\beta$	长效	罗氏研发的长效制剂, 实际上是聚乙二醇化的 rhEPO- $\beta$

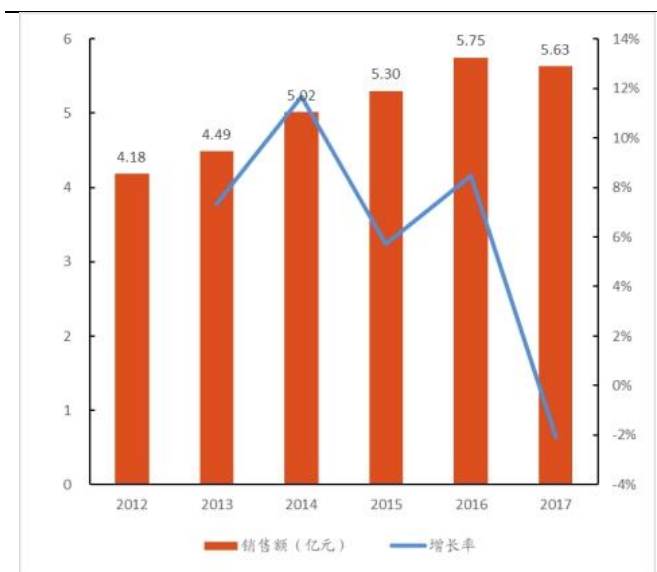
资料来源: 公开资料整理, 东方财富证券研究所

#### 4.3.3. 国内促红细胞生成素市场概况及发展

##### 1. 市场规模稳步增长, 国产厂商占据 90%以上份额

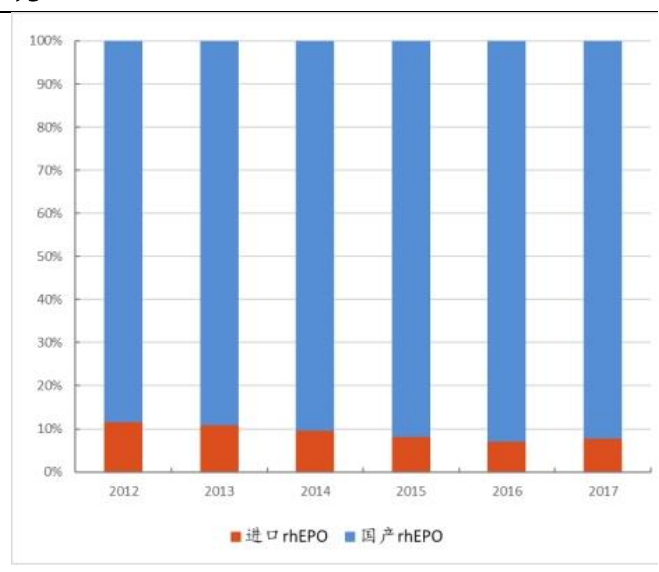
近三年国内样本医院 rhEPO 销售额水平保持稳定, 维持在 5.5 亿元左右。国产产品占据 90%以上的份额, 进口产品市场占有率处于弱势地位。进口产品只有两家, 协和麒麟和罗氏, 2017 年两家进口产品合计占比 7.74%, 从趋势上看, 国产产品市场占有率比例预计还将扩大占比。

图表 114: 国内 rhEPO 近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 115: 进口与国产 rhEPO 近年市场份额对比情况



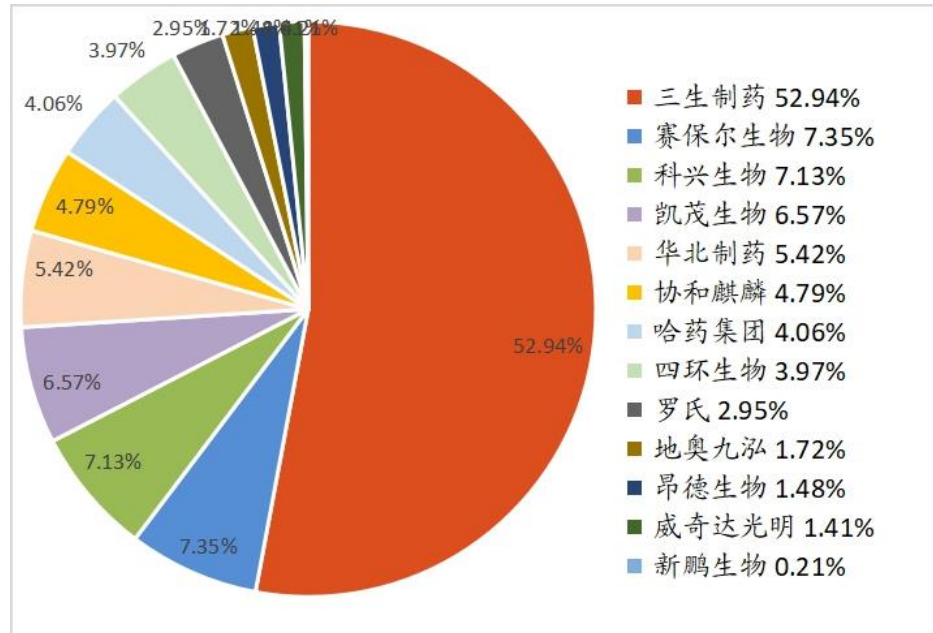
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所



## 2. 国产厂商竞争较为激烈，三生制药一家占据半壁江山

纵观国内 rhEPO 药物市场，市场竞争较为激烈。三生制药一家占据 rhEPO 药物市场的半壁江山，占有 2017 年样本医院市场份额的 53%。余下还有 10 家国产厂商，占有 5% 份额以上的有 4 家，其他 6 家市场份额占有较低。

图表 116：国内 rhEPO 市场竞争格局（2017）



资料来源：PDB，东方财富证券研究所

## 3. 肿瘤发病率上升和慢性肾病高发病率，支撑国内 rhEPO 药物市场继续增长

根据国家癌症中心发布的全国肿瘤登记数据，近 10 多年来，恶性肿瘤发病率每年保持约 3.9% 的增幅，2015 年，恶性肿瘤发病约 392.9 万人，同比增长 3.29%。根据《中国实用内科》杂志报道，中国成人慢性肾病患病率约为 13.4%，发病率较高。rhEPO 药物主要适用于治疗慢性肾病引起的贫血和肿瘤化疗引起的贫血，肿瘤发病率上升和慢性肾病高发病率，我们预计将支撑国内 rhEPO 药物市场继续增长。

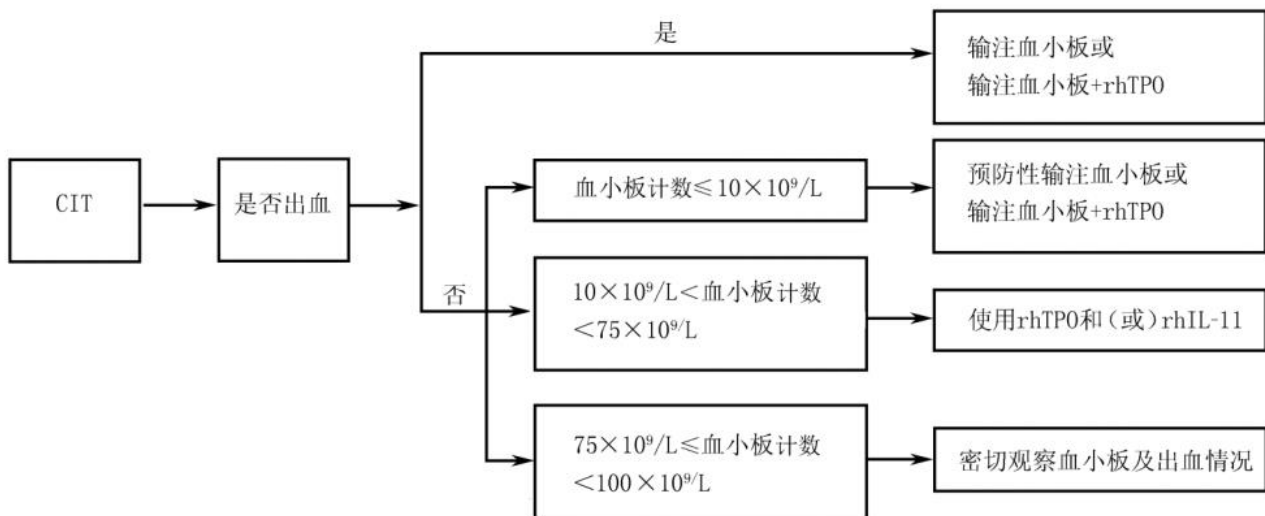
#### 4.4. 重组人血小板生成素

##### 4.4.1. 重组人血小板生成素药物简介

重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 是一种基因重组的升血小板细胞因子药物, 与内源性 TPO 具有相同的药理作用。rhTPO 药物适用于促进患者体内血小板生长, 目前该药物国内外仅三生制药一家生产上市, 获批适应症为治疗化疗引起的血小板减少症 CIT 和治疗免疫性血小板减少症 ITP。

rhTPO 和 rhIL-11 都是升血小板药物, 在肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中发挥重要作用。CIT 是肿瘤化疗中常见的毒副反应, 有可能导致化疗药物剂量降低或化疗时间延迟, 甚至需要血小板输注, 因而增加患者的治疗费用、降低化疗效果和患者的生活质量、缩短生存时间。CIT 的主要治疗包括输注血小板、rhTPO 和 rhIL-11。rhIL-11 是最早上市的血小板生成细胞因子, 已被证实对治疗血小板减少症有效。rhTPO 对化疗前和化疗后血小板增加均有效, 能够在中度骨髓抑制方案后促进血小板恢复, 并减少血小板减少症的发生。rhTPO 和 rhIL-11 同时进入了《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 (2018 版)》推荐用药。

图表 117: 肿瘤化疗所致血小板减少症 (CIT) 的治疗流程



资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

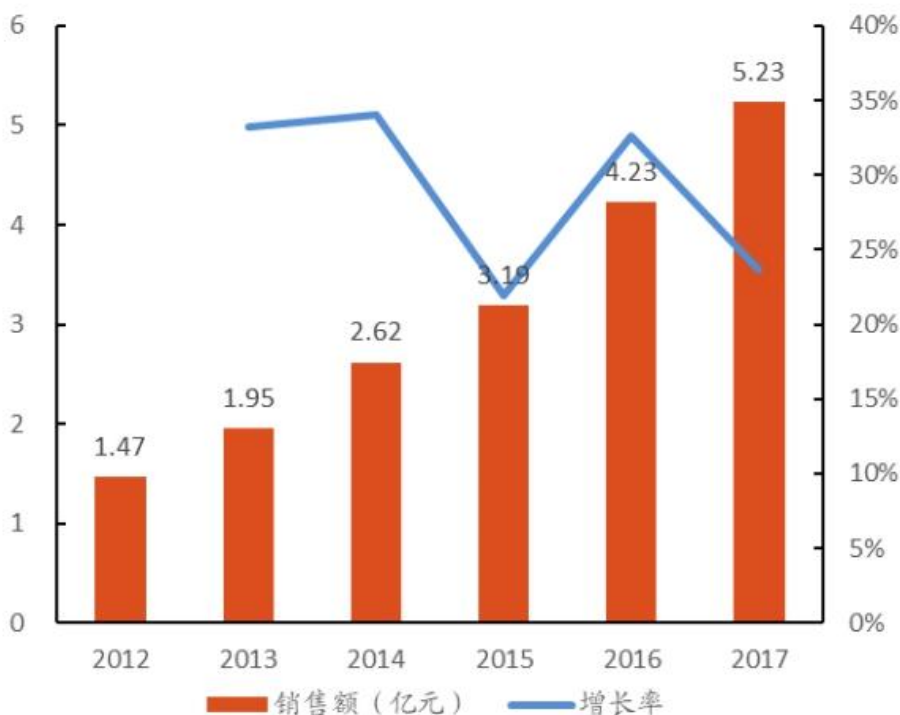
#### 4.4.2. 重组人血小板生成素药物市场概况

##### 1. rhEPO 药物是三生制药全球独家产品

三生制药的 rhEPO 药物是全球独家产品，商品名为特比澳。特比澳于 2005 年获得国药监局批准上市，获批适应症为治疗化疗引起的血小板减少症，2010 年获批准治疗免疫性血小板减少症第二个适应症，特比澳均进入了 2009 版医保和 2017 版医保，为乙类目录。

从样本医院数据库看出，近年 rhEPO 药物销售额持续增长，近五年每年维持 20% 以上的增速，2017 年实现销售额 5.23 亿元，同比增长 24%。

图表 118: rhEPO 近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

##### 2. 促血小板生成药物研发现状

目前国内针对促进血小板生成研发的重组蛋白类药物包括两种，一种仍然是 rhTPO，另一种是重组人血小板生成素拟肽-Fc 融合蛋白。重组人血小板生成素拟肽-Fc 融合蛋白作用机制与内源性 TPO 相同，通过诱导巨核细胞增殖、成熟，同时抑制其凋亡，从而增加血小板数量，国外已上市的产品有安进的罗米司亭。

图表 119: 国内促血小板生成药物研发现状

公司	产品	研发进度
齐鲁制药	重组人血小板生成素拟肽-Fc 融合蛋白	获批临床
科伦药业	重组人血小板生成素拟肽-Fc 融合蛋白	临床 1 期
康禾生物	rhTPO	临床 1 期

资料来源: 医药魔方, 公司公告, 东方财富证券研究所

## 4.5. 重组人白细胞介素

### 4.5.1 白细胞介素药物简介

**白细胞介素** (Interleukin) 最初被发现时是一种由白细胞产生的分泌型蛋白质或信号分子, 因此得名白细胞介素。随着研究发展, 以白细胞介素命名的细胞因子已达到 30 多种, 但是并不是所有的白细胞介素都由白细胞所分泌, 现在白细胞介素指一类分子结构和生物学功能已基本明确, 具有重要调节作用而统一命名的细胞因子。

目前白介素相关药物有两种, 一种是重组白介素药物, 例如白介素-2 和白介素-11, 另一种是白介素单抗, 例如托珠单抗和乌司奴单抗等。**本报告主要讨论重组白介素药物。**

图表 120: 白介素相关药物介绍

药品	介绍	适应症
重组人白介素-2	可使 T 细胞、NK 细胞等细胞增殖, 并增强其杀伤活性, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫等作用。	用于肿瘤治疗和癌性胸腹水的控制等。
重组人白介素-11	可直接刺激造血干细胞和巨核祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞的成熟分化, 增加体内血小板的生成。	用于肿瘤化疗后血小板症的治疗。
托珠单抗	是一种重组人源化抗人白介素-6 受体单克隆抗体。	用于治疗类风湿关节炎。
乌司奴单抗	是一种重组人源白介素-12 和白介素-23 单克隆抗体。	用于治疗斑块银屑病。

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所

图表 121: 各种白细胞介素简介

白细胞介素	功能简介
IL-1	可诱导细胞多种基因的表达
IL-2	促进 T 细胞生长, 诱导或促进多种细胞毒性的活性, 协同刺激 B 细胞增殖及分泌抗体
IL-3	多能集落刺激因子, 刺激所有骨髓细胞的增殖
IL-4	对多种细胞的生长, 分化和功能发挥有广泛的作用
IL-5	是产生嗜伊红细胞和其功能发挥的主要调节介质
IL-6	诱导 B 细胞增殖、分化, 并产生抗体
IL-7	刺激胸腺细胞
IL-8	是趋向因子家族的一个成员, 一类前炎症分子
IL-9	T 细胞生长因子
IL-10	是抑制单核细胞巨噬细胞功能的细胞素, 能抑制许多前炎症相关因子的产生
IL-11	可促进 B 细胞产生抗体, 刺激巨核细胞集落形成, 激活造血干细胞, 用于治疗患者化疗后的血小板减少症
IL-12	较强抗病毒作用
IL-13	调节单核细胞和 B 细胞的功能
IL-14	诱导 B 细胞的增殖
IL-15	T 细胞生长因子
IL-16	可结合 CD4 分子, 吸引和趋化 CD4+ 的 Th 细胞到局部
IL-17	可促进人纤维细胞胞内粘附分子-1 的表达
IL-18	可以诱导 IFN- $\gamma$ , G-CSF 的产生, 抑制 IL-10 的产生, 激活 NK 细胞
IL-19	对抗原呈递细胞具有调节和促增殖效应
IL-20	明显刺激中性粒细胞的移动, 参与上皮细胞发育
IL-21	促进骨髓 NK 细胞的增殖与分化
IL-22	促进炎症时的急性期蛋白产生
IL-23	并诱导记忆性 T 细胞的增殖
IL-24	促进肿瘤细胞凋亡
IL-25	支持淋巴样细胞增殖
IL-26	可能参与 T 细胞抗病毒作用
IL-27	促进 naive T 细胞增殖
IL-28	有抗病毒的功能
IL-29	具有抗病毒或其他防御功能
IL-30	属 IL-27
IL-31	参与变态反应和炎症性疾病
IL-32	诱导 TNF $\alpha$ 和 MIP-2 的表达, 活化 NF $\kappa$ B
IL-33	参与变态反应

资料来源: CNKI, 东方财富证券研究所



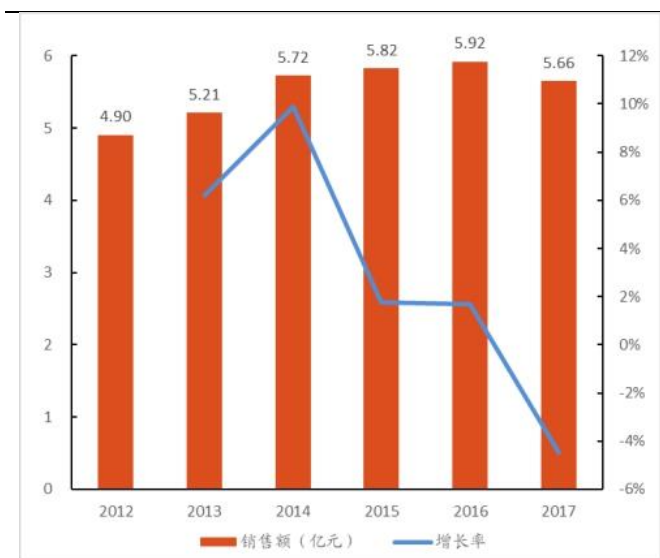
#### 4.5.2. 重组人白细胞介素药物市场概况

目前国内上市的重组白介素药物有白介素-2和白介素-11，两种药物功效不同，具体见图表 120。

##### 1. 白介素-2 销售额逐年下降，白介素-11 销售额稳中有升。

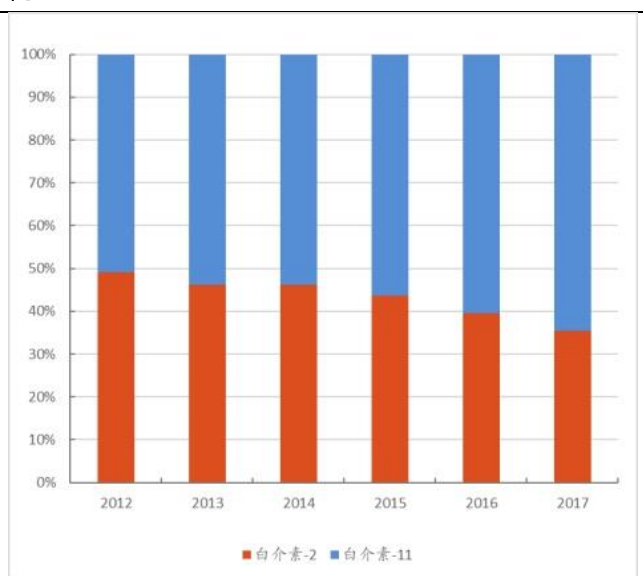
近年重组白介素药物样本医院销售额总体趋于平稳，规模在 5.5-6 亿元之间。分品种比较，白介素-2 销售额近年出现萎缩，而白介素-11 销售额则每年保持小幅增长。2017 年样本医院白介素-2 销售额为 2.00 亿元，白介素-11 销售额为 3.65 亿元。

图表 122: 重组人白介素近年销售情况



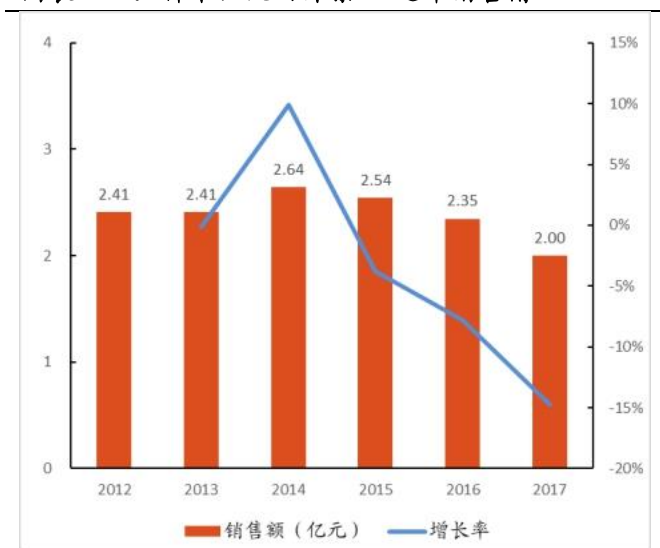
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 123: 重组人白介素-2 和白介素-11 销售额对比



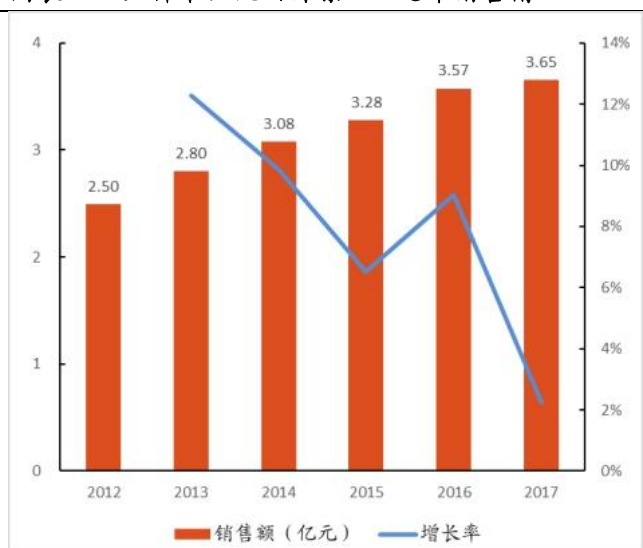
资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 124: 样本医院白介素-2 近年销售情况



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 125: 样本医院白介素-11 近年销售情况

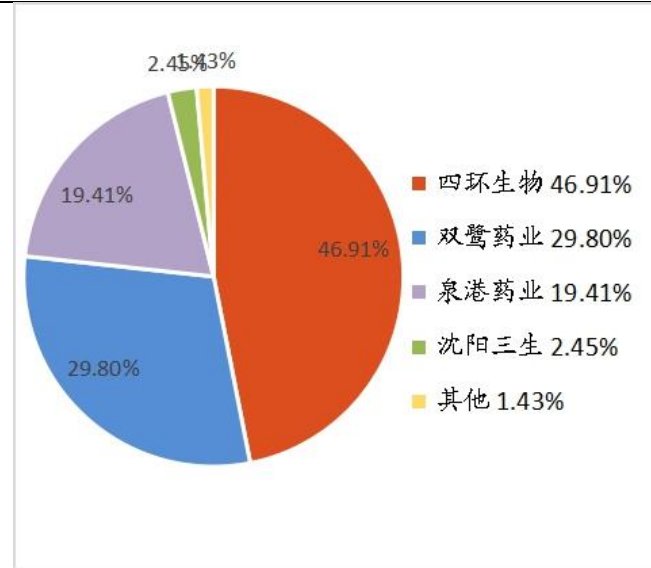


资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

2. 重组白介素药物竞争较为激烈，白介素-2 三足鼎立，白介素-11 齐鲁制药优势突出。

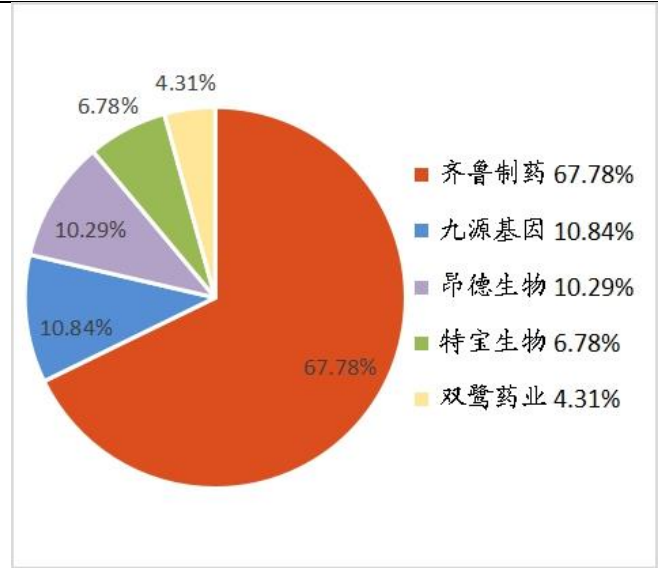
重组白介素药物市场竞争激烈，白介素-2 生产销售公司较多，有近十家，其中四环生物、双鹭药业和泉港药业占据主要市场。白介素-11 药物市场竞争相对集中，齐鲁占据主导地位，2017 年样本医院销售额占比 68%。

图表 126: 2017 年白介素-2 市场竞争格局



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

图表 127: 2017 年白介素-11 市场竞争格局



资料来源: PDB, 东方财富证券研究所

### 3. 白介素-2 和白介素-11 新进医保乙类目录允许使用项目增加

白介素-2 和白介素-11 均进入了 2009 版和 2017 版医保乙类目录，通过对比发现，两种药物增加了相关允许使用项目，具体如图表 128 所示。在 2017 新版目录中，白介素-2 在适应症上增加了癌性胸腹腔积液，白介素-11 取消了在三级医院使用的限制。

图表 128: 白介素-2 和白介素-11 新旧医保目录对比

医保目录	白介素-2	白介素-11
2009 版	限肾细胞癌、黑色素瘤	限放化疗引起的血小板减少患者在三级医院治疗时使用
2017 版	限肾细胞癌、黑色素瘤、癌性胸腹腔积液	限放化疗引起的严重血小板减少患者

资料来源: 医药魔方, 东方财富证券研究所

### 4. 白介素药物研发现状。

根据医药魔方的国内临床研究数据显示，目前国内重组白介素药物的临床研究较少，但是白介素单抗药物研发较多，例如托珠单抗。此外，天镜生物的肿瘤免疫治疗创新药 TJ107 (HyLeukin®) 于 2018 年 11 月获批临床，TJ107 是全球首个在研的拟用于治疗放化疗诱导的淋巴细胞减少症和癌症的长效重组人白介素-7。

## 5. 国内优质重组蛋白药物公司介绍

以下重点介绍在重组蛋白药物领域中表现突出的通化东宝、甘李药业、长春高新、安科生物和三生制药（排名不分先后）。

### 5.1. 通化东宝

#### 1. 公司深耕胰岛素产品多年，上市国产首支重组胰岛素产品

公司聚集糖尿病治疗领域，1998年，以拥有我国自主知识产权的重组胰岛素在通化东宝研制成功，重组人胰岛素（商品名：甘舒霖）于2004年成功上市，打破了这一领域长期被欧美垄断的历史，成为继美国、丹麦之后的世界第三个能够生产和销售重组人胰岛素的国家，填补了我国医药发展史上的空白。通化东宝是国内企业经营胰岛素产品较早的公司，并且公司一直以来稳步发展，进入胰岛素行业越久也就意味着在行业内积累了更多的资源和优势。

#### 2. 二代胰岛素基层渠道优势突出，三代甘精胰岛素即将上市，研发布局四代胰岛素

公司自重组人胰岛素产品上市以来，一直重点开发基层市场，大力开展学术推广活动和基层销售服务模式建设，通过“蒲公英计划”和“专家下基层”等学术活动，为公司在基层树立了良好的品牌和口碑，也为公司胰岛素产品的销售筑造了渠道优势。公司的三代速效甘精胰岛素目前最后的审批阶段，预计2019年获批上市。同时，公司与法国Adocia公司合作，共同推进第四代胰岛素——超速效赖脯胰岛素及甘精胰岛素与超速效胰岛素预混制剂的研究，开启第四代胰岛素迈入国际市场的新局面。

#### 3. 公司参股子公司厦门特宝生物，手握多个重组蛋白药物

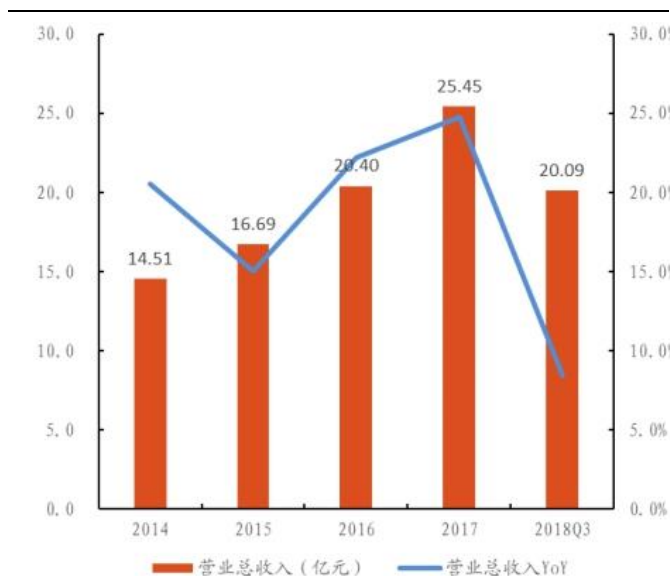
通化东宝参股厦门特宝生物，持股比例为33.94%。厦门特宝生物工程股份有限公司设立于1996年，专业从事以基因工程技术为核心的生物医药研发及产业化。目前特宝生物已获批上市的产品有聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b注射液、重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、注射用重组人白介素-11。

图表 129：通化东宝及参股公司特宝生物目前重组蛋白药物产品线

	通化东宝	特宝生物
已上市	重组人胰岛素	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b
		重组人粒细胞刺激因子
		重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子
		重组人白介素-11
在研或申报上市	甘精胰岛素（申报上市）	Y型PEG化重组人促红素（临床1期）
	赖脯胰岛素	

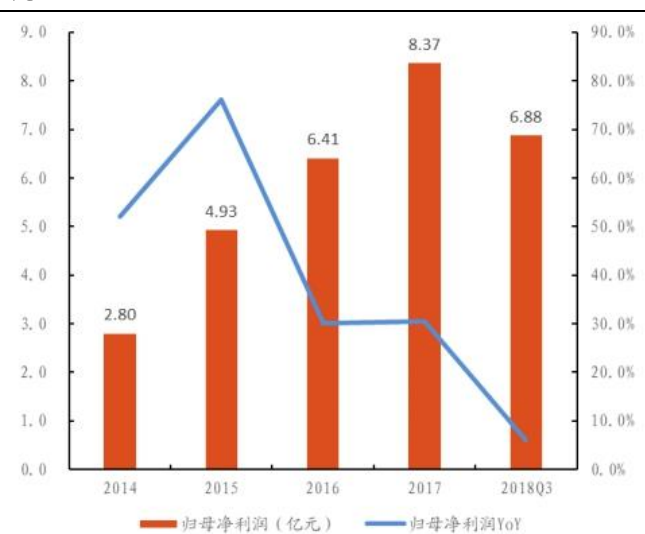
资料来源：公司公告，医药魔方，东方财富证券研究所

图表 130: 通化东宝近年营业收入及增长情况



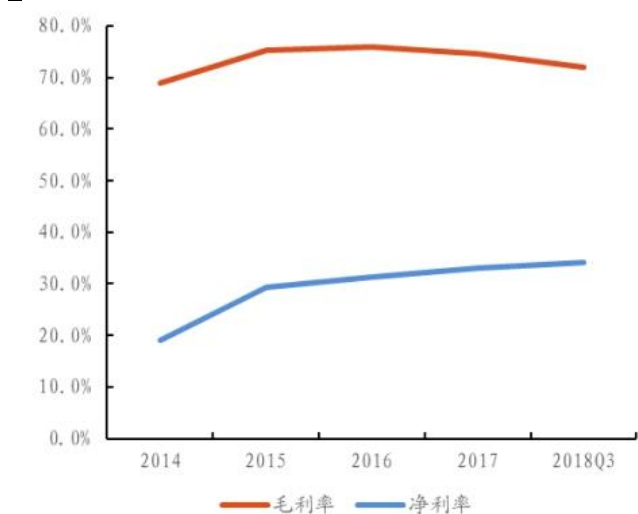
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 131: 通化东宝近年扣非归母净利润及增长情况



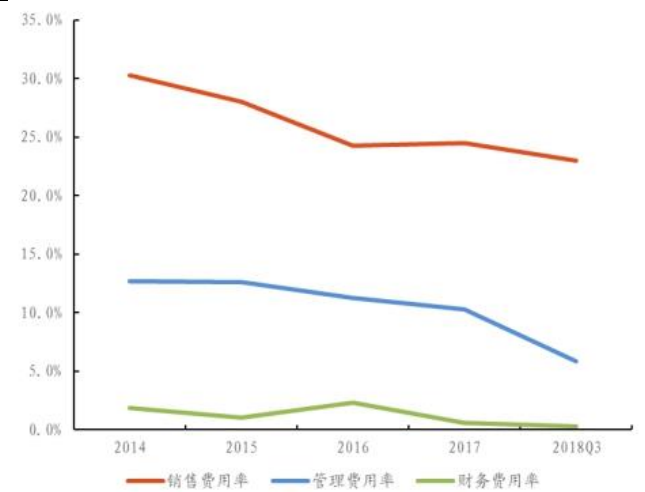
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 132: 通化东宝近年毛利率和净利率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 133: 通化东宝近年三项费用率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

## 5.2. 甘李药业

1. 专注于生物合成人胰岛素类似物的国内外领先公司, A 股 IPO 成功过会  
甘李药业成立于 1998 年, 是一家专注于生物合成人胰岛素类似物的高科技生物制药企业。公司在生物合成人胰岛素及其类似物的开发、研制和生产等方面均处于国内外领先地位。甘李药业于 2018 年 4 月 IPO 成功过会, 目前还未正式发行。

2. 上市国产首支胰岛素类似物产品，甘精和赖脯胰岛素已上市，门冬胰岛素在研

公司于 2005 年上市了国产首支长效人胰岛素类似物——重组甘精胰岛素，2007 年上市了国产首支速效人胰岛素类似物——重组赖脯胰岛素（25R），此外，2015 年还上市了预混胰岛素类似物——精蛋白锌重组赖脯胰岛素（25R）。公司还有门冬胰岛素和二代胰岛素精蛋白重组人胰岛素处于申报上市阶段。

图表 134：甘李药业目前重组蛋白药物产品线

状态	甘李药业
已上市	甘精胰岛素
	赖脯胰岛素（25R）
	精蛋白锌重组赖脯胰岛素（25R）
申报上市	门冬胰岛素
	精蛋白重组人胰岛素
临床研究	门冬胰岛素 50
	赖脯胰岛素（50R）

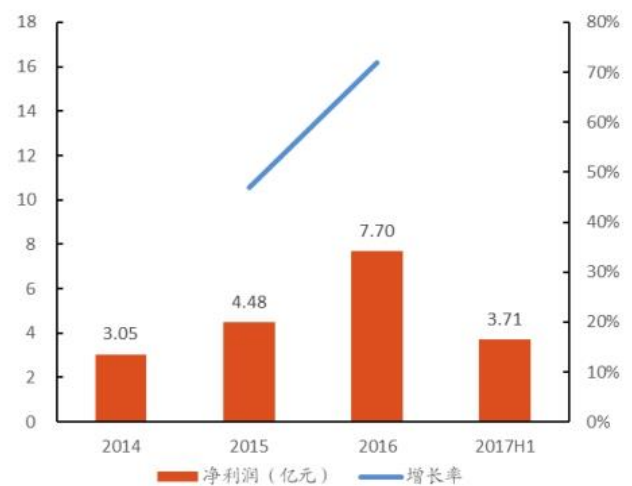
资料来源：PDB，招股说明书，东方财富证券研究所

图表 135：甘李药业近年营业收入及增长情况



资料来源：招股说明书，东方财富证券研究所

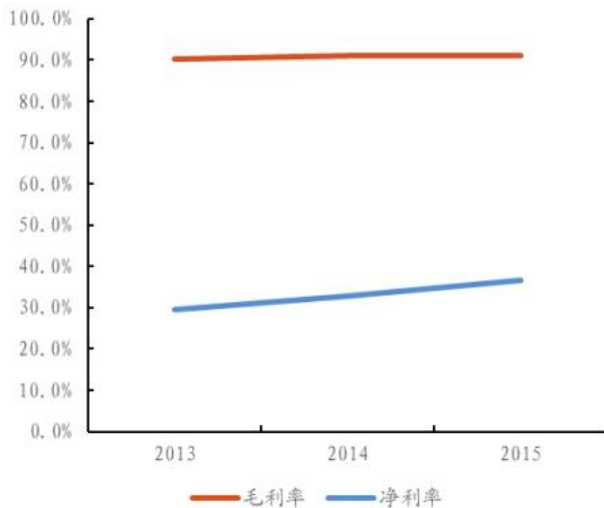
图表 136：甘李药业近年净利润及增长情况



资料来源：招股说明书，东方财富证券研究所

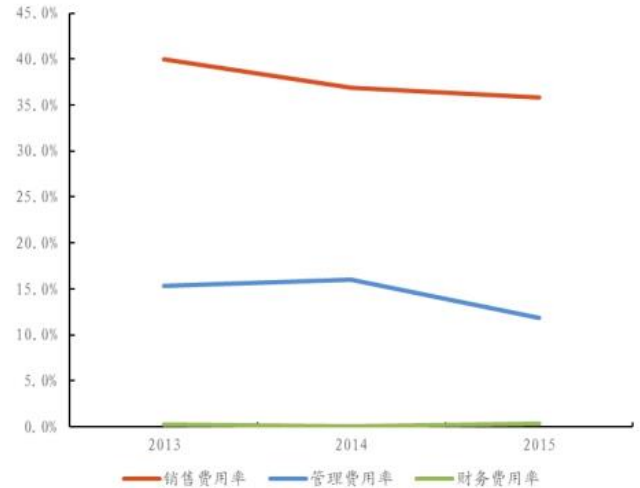


图表 137: 甘李药业近年毛利率和净利率情况



资料来源: 招股说明书, 东方财富证券研究所

图表 138: 甘李药业近年三项费用率情况



资料来源: 招股说明书, 东方财富证券研究所

### 5.3. 长春高新

#### 1. 金赛药业是国内基因工程药物龙头公司, 自主研发上市多个重磅重组蛋白药物

长春高新持有金赛药业 70% 的股权, 是长春高新旗下最为重要的子公司。金赛药业是我国最早的基因工程制药企业之一, 同时也是国内规模最大的基因工程制药企业和亚洲最大的重组人生长激素生产企业。金赛药业研发实力卓越, 多个上市产品为国产首个。1998 年上市国产第一支重组人生长激素 (粉剂), 2005 年上市亚洲第一支水剂重组人生长激素, 2014 年创建了聚乙二醇生长激素偶联技术, 率先推出全球第一支长效型重组人生长激素; 2008 年上市了全球唯一的重组粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (凝胶剂); 2015 年上市了国产首支重组促卵泡激素。

#### 2. 重组人生长激素优势突出, 重组促卵泡激素为国内首仿

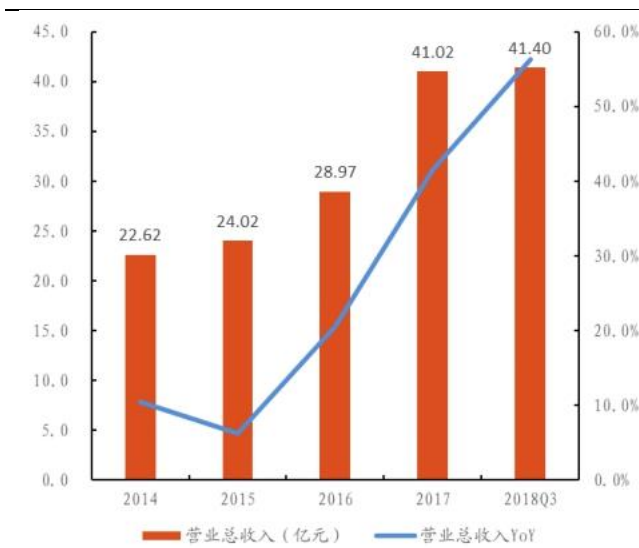
在重组人生长激素领域, 金赛药业达到了世界领先水平, 是国内重组生长激素龙头公司, 产品剂型全面涵盖粉剂、水剂和长效剂型。根据样本医院数据库, 金赛药业目前生长激素市场占比第一, 2017 年金赛的生长激素样本医院销售额为 2.90 亿元, 市场份额约为 70%, 目前生长激素水剂和长效剂型是金赛的首推品种。金赛的另一重磅产品为重组促卵泡激素, 于 2015 年获批上市, 是国内首仿, 该产品的上市解决了促卵泡素长期依赖进口的局面, 在国产替换进口, 以及产品升级换代 (替换尿源性促卵泡激素) 方面将获得高速发展。

图表 139: 金赛药业目前重组蛋白药物产品线

状态	金赛药业
已上市	重组人生长激素（粉剂）
	重组人生长激素（水剂）
	聚乙二醇重组人生长激素（长效）
	重组粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（凝胶剂）
	重组促卵泡激素

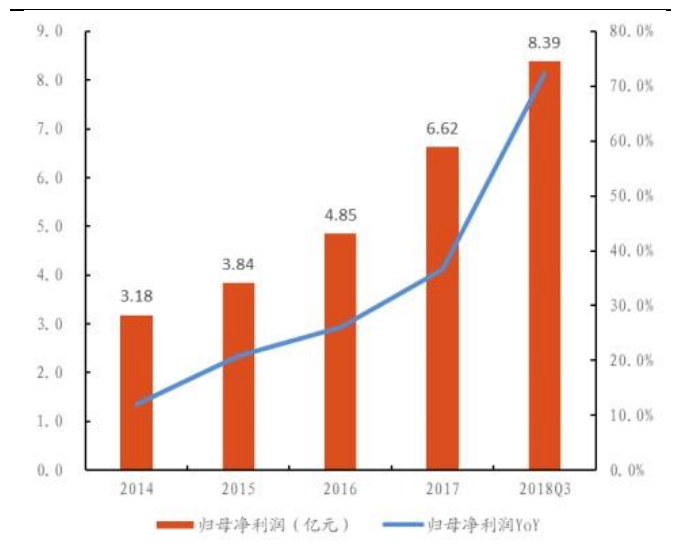
资料来源: PDB, 招股说明书, 东方财富证券研究所

图表 140: 长春高新近年营业收入及增长情况



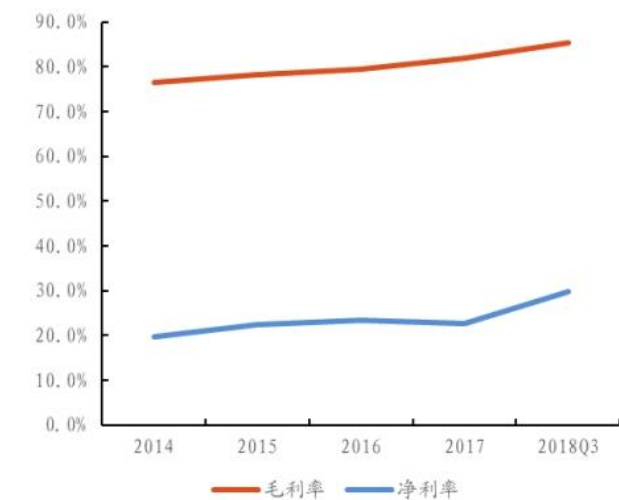
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 141: 长春高新近年扣非归母净利润及增长情况



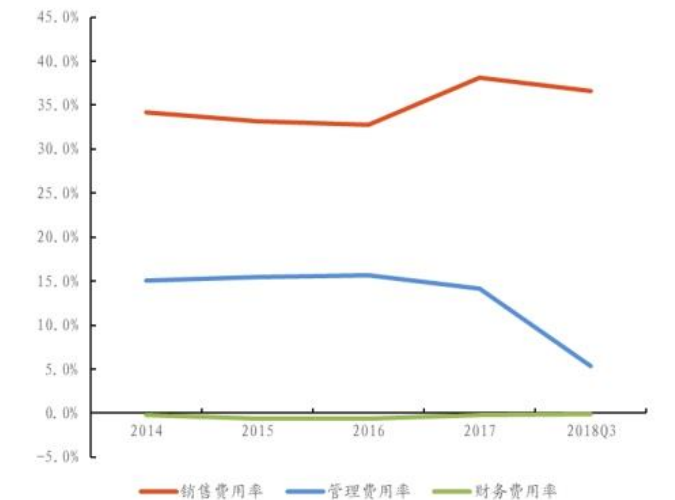
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 142: 长春高新近年毛利率和净利率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 143: 长春高新近年三项费用率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

## 5.4. 安科生物

### 1. 公司生长激素市场占比排第二名，水针剂型即将上市，长效制剂已顺利完成临床病例入组工作

公司注射用重组人生长激素制剂于 1999 年获批上市,根据样本医院数据,2017 年公司生长激素市场占比约为 20%, 排名第二。生长激素是公司的传统主业,公司近年来在不断开拓新业务的同时,在传统主业的发展上也是步步为营稳扎稳打。目前公司生长激素水针处于现场审核阶段,预计将于 2018 年年底上市,长效制剂临床试验也在顺利开展中。我们认为水针的上市销售将为公司的业绩带来大幅增长,期待公司在生长激素产品上研发成果的转化落地,继续看好公司传统主业的强劲增长力。

### 2. 精准医疗全产业链布局,单抗和 CAR-T 研发稳步推进

公司近年来,通过一系列投资活动,进入了基因检测和治疗领域。上游通过基因测序指导治疗方案的设定,下游治疗由相关 CAR-T 疗法和靶向药物相承接,从而实现精准医疗全产业链的布局。目前公司有三个单抗项目处在研发阶段,分别为 HER2 单抗、VEGF 单抗及 PD-1 单抗,其中 HER2 单抗处于临床 3 期; VEGF 单抗处于临床 1 期,2018 年三季度报告报告期内完成了病人入组工作,并启动了临床 3 期的准备工作; PD-1 单抗即将申报临床。CAR-T 目前申请临床获得受理。

### 3. 拥有重组人干扰素 $\alpha$ 2b 多种剂型,干扰素长效制剂临床 2 期在研

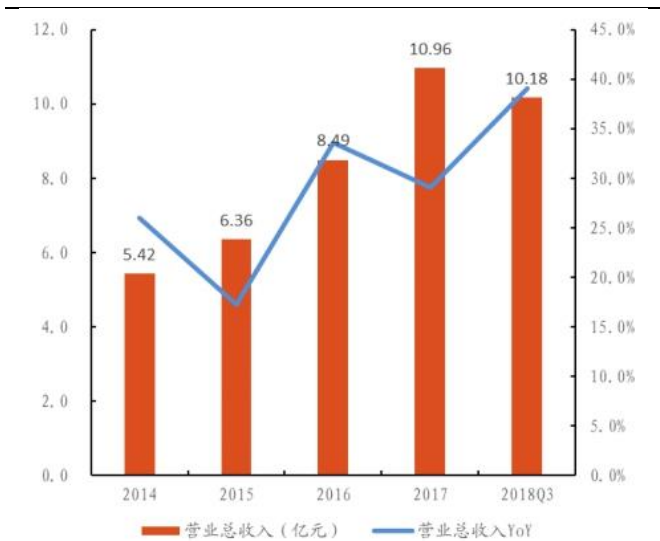
为了应对国内干扰素市场的激烈竞争,公司积极开发干扰素多种剂型和规格,开发了重组人生长激素  $\alpha$  2a 滴眼液、栓剂、乳膏剂等多种剂型,并且每种剂型都有多种规格,方便医生的选择和患者的使用。同时,公司研发的聚乙二醇化重组人干扰素  $\alpha$  2b 注射液已于 2014 年获批临床试验,目前处于 2 期临床试验阶段。

图表 144: 安科生物目前重组蛋白药物产品线

状态	安科生物
已上市	重组人生长激素(粉针)
	重组人干扰素 $\alpha$ 2b
申报上市	重组人生长激素(水针)
临床研究	聚乙二醇化重组人生长激素
	聚乙二醇化重组人干扰素 $\alpha$ 2b

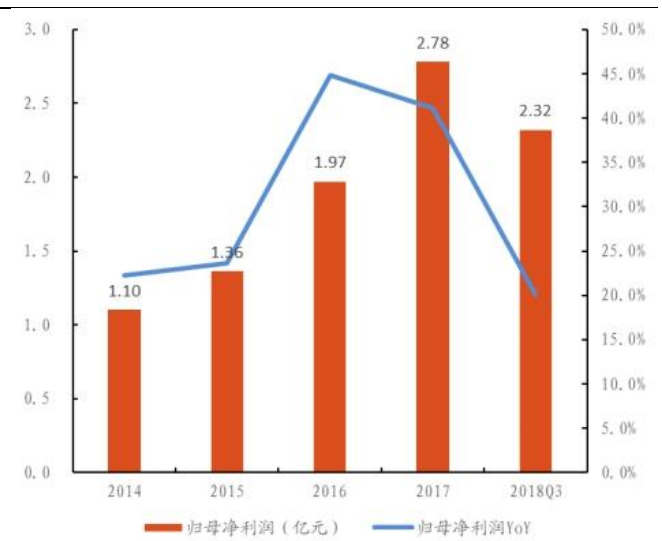
资料来源:公司公告,东方财富证券研究所

图表 145: 安科生物近年营业收入及增长情况



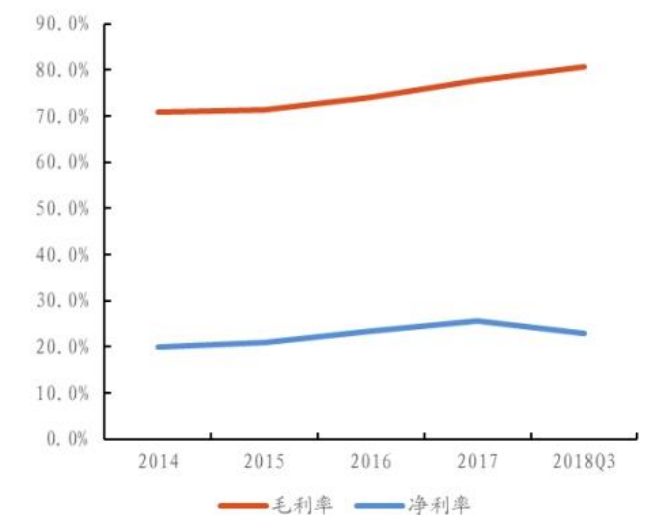
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 146: 安科生物近年扣非归母净利润及增长情况



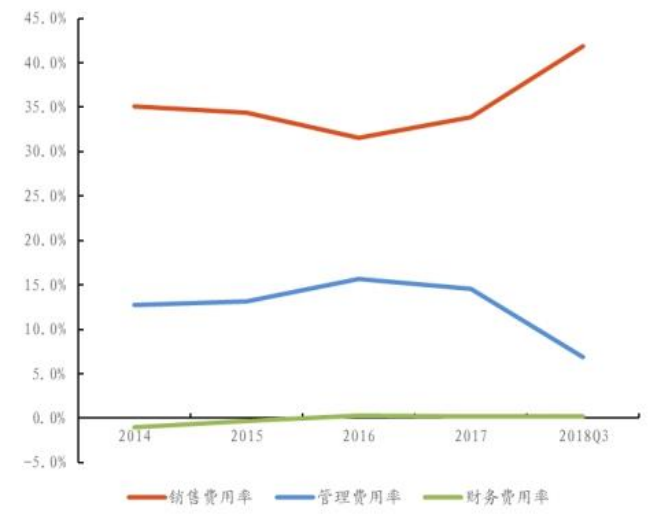
资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 147: 安科生物近年毛利率和净利率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 148: 安科生物近年三项费用率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

## 5.5. 三生制药

### 1. 国内老牌生物制药企业, 重组蛋白药物产品线丰富

三生制药成立于1993年, 是国内的老牌生物制药企业, 公司重组蛋白药物产品线以细胞因子类药物为主, 从1995年开始先后上市了重组人干扰素 $\alpha$ -2a (商品名因特芬), 重组人白细胞介素-2 (商品名英路因), 重组人红细胞生成素 (商品名益比奥), 重组人促血小板生成素 (商品名特比澳) 等, 其中特比澳是全球唯一上市的重组人血小板生成素产品。三生制药通过增持三生国健股份获得重组人肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白药物 (商品名益赛普), 益

赛普于 2005 年上市，是国内风湿类领域第一个上市的抗体融合蛋白药物。2017 年，公司与礼来中国订立独家许可协议，获得重组人胰岛素产品在中国的商业化权利。

## 2. 聚焦大病种治疗领域，产品前景广阔

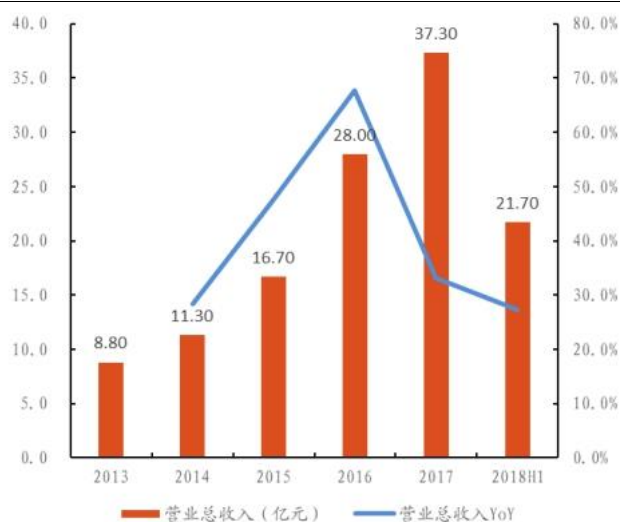
公司产品线聚焦大病种治疗领域，包括肿瘤、自身免疫疾病和糖尿病。在 2017 版医保目录中，公司产品特比澳进入乙类并取消了工伤限制，益赛普新进入乙类目录，同时重组人胰岛素在新医保目录中由乙类升为了甲类，这些都为公司业绩提供了新的增长动力，尤其是在自身免疫疾病领域，目前我国该类疾病知晓率低治疗率低，益赛普的市场还有很大的增长空间。公司研发管线聚集于肿瘤和自身免疫疾病，根据公司官网公布，目前共有 14 个生物药在研，适应症包含乳腺癌、结直肠癌等多种实体瘤疾病和类风湿关节炎疾病。

图表 149：三生制药目前重组蛋白药物产品线

状态	三生制药
已上市	重组人血小板生成素
	重组人红细胞生成素
	重组人干扰素 $\alpha$ -2a
	重组人白细胞介素-2
	重组人肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白
	重组人胰岛素

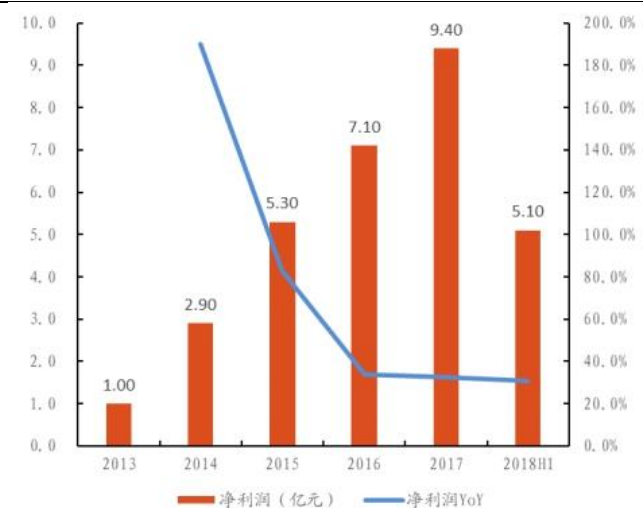
资料来源：PDB，招股说明书，东方财富证券研究所

图表 150：三生制药近年营业收入及增长情况



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

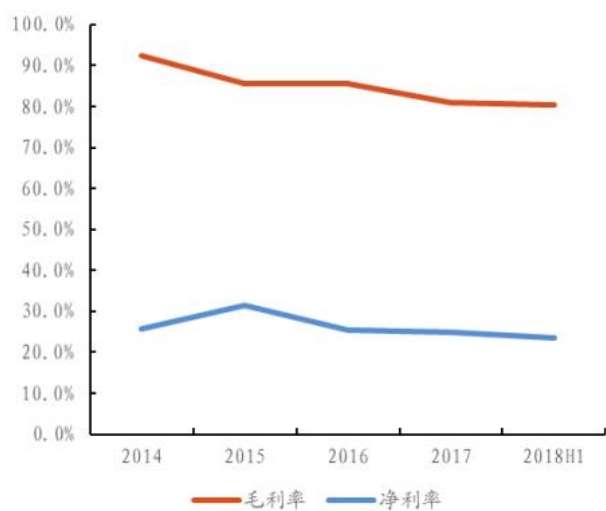
图表 151：三生制药近年净利润及增长情况



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

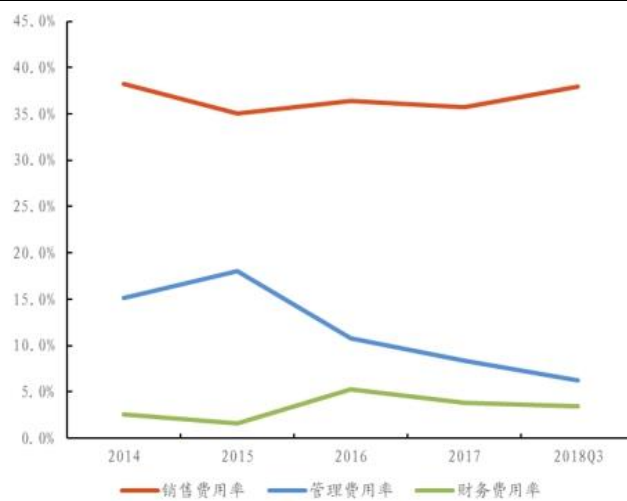


图表 152: 三生制药近年毛利率和净利率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

图表 153: 三生制药近年三项费用率情况



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所

## 6. 风险提示

1. 政策风险;
2. 药物安全风险;
3. 市场竞争风险;
4. 药品降价风险;
5. 研发风险。

西藏东方财富证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格  
**分析师申明：**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

#### **投资建议的评级标准：**

报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后3到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的3到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500指数为基准。

#### **股票评级**

买入：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅15%以上；  
增持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于5%~15%之间；  
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-5%~5%之间；  
减持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-15%~-5%之间；  
卖出：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅15%以上。

#### **行业评级**

强于大市：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅10%以上；  
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间；  
弱于大市：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上。

#### **免责声明：**

本研究报告由西藏东方财富证券股份有限公司制作及在中华人民共和国（香港和澳门特别行政区、台湾省除外）发布。

本研究报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本研究报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的报告之外，绝大多数研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。

那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容，不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

如需引用、刊发或转载本报告，需注明出处为东方财富证券研究所，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。