

医药保健

行业重大事件快评

超配

(维持评级)

2019年10月08日

# 诺奖新宠 HIF: 贫血、肿瘤治疗潜在靶点

证券分析师: 谢长雁	0755-22940793	xiecy@guosen.com.cn	证券投资咨询执业资格证书编码: S0980517100003
证券分析师: 陈益凌	021-60933167	chenyiling@guosen.com.cn	证券投资咨询执业资格证书编码: S0980519010002
证券分析师: 朱寒青	0755-81981837	zhuhanqing@guosen.com.cn	证券投资咨询执业资格证书编码: S0980519070002

## 事项:

10月7日, 2019年诺贝尔生理学或医学奖被授予 William G. Kaelin, Jr.、Sir Peter J. Ratcliffe 和 Gregg L. Semenza, 以表彰他们在细胞如何感知和适应氧浓度变化方面的发现。

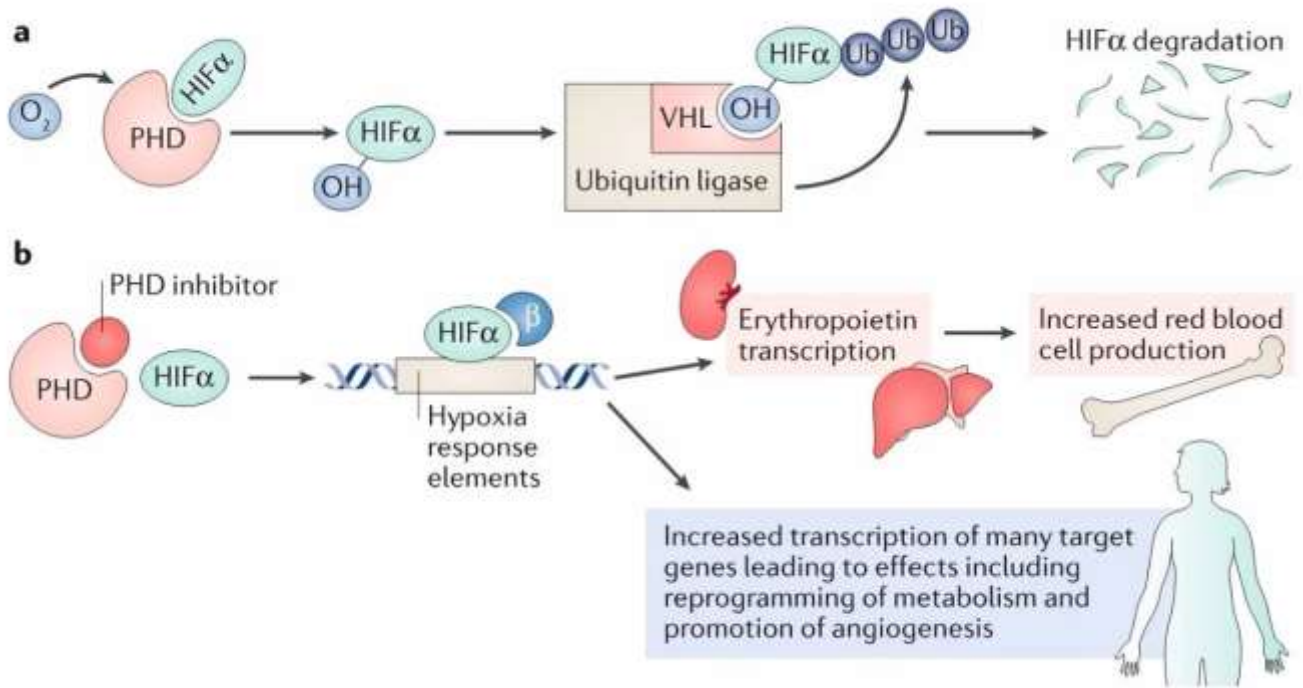
**国信医药观点:** 1) **HIF 是感应氧浓度变化的关键分子。** 细胞对氧浓度变化的感知和适应依赖于低氧诱导因子 (HIF)。HIF 在低氧条件下会在细胞中积聚, 并激活下游多个基因的表达。2) **HIF 是贫血、肿瘤等多种疾病的潜在靶点。** HIF 调控的下游基因包括促红细胞生成素 (EPO) 和血管内皮生长因子 (VEGF)。上调 HIF 的表达可增加 EPO 的分泌从而刺激新的红细胞的生成, 可用于贫血的治疗。抑制 HIF 的作用则可能抗血管生成, 从而起到抗肿瘤的作用。3) **HIF-PHD 抑制剂用于治疗肾性贫血已获批上市。** HIF 脯氨酰羟化酶 (HIF-PHD) 在 HIF 的降解中起关键作用, 全球首款 HIF-PHD 抑制剂罗沙司他于 2018 年 12 月在我国首发上市, 适应症为慢性肾病引起的贫血。HIF-PHD 抑制剂为口服制剂, 在依从性上对现有的 EPO 药物具备巨大优势, 预计会对 EPO 市场造成较大冲击。包括恒瑞医药、三生制药、东阳光药在内的多个国内厂家在 HIF-PHD 抑制剂的研发上均有布局。4) **HIF 抑制剂肿瘤适应症的临床正在开展。** HIF 具有的促进血管生成和细胞增殖的作用使其成为潜在的抗肿瘤治疗靶点。目前, 针对 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的特异性抑制剂正在进行肿瘤适应症的早期临床。5) **投资建议: 继续推荐买入恒瑞医药、三生制药, 增持康弘药业。** 恒瑞医药作为国内创新药龙头, 是最早布局 HIF-PHD 抑制剂的企业之一。预计 PD-1 单抗上市后销售迅速放量, 并带动化疗、阿帕替尼等联合用药方案的收入增长。多个创新药商业化销售放量曲线叠加带来业绩景气周期, 我们预计从 2019 下半年起公司收入增速将上一个台阶, 继续推荐“买入”。三生制药在 HIF-PHD 抑制剂的研发上也有布局, 核心产品特比澳、益赛普高速增长。公司盈利能力、成长性和创新能力名列前茅, 长期成长性确定, 且估值处于低位, 继续推荐“买入”。康弘药业拥有核心产品康柏西普, 并在拓展肿瘤适应症。康柏西普新批眼科适应症打开增长空间, 预计进入医保谈判可提供新的增长动力, 未来三年可保持 60% 的复合增速, 维持“增持”评级。**风险提示: 新药研发进度不及预期, 医保谈判降价超预期。**

## 评论:

### ■HIF 通过感应氧浓度变化调节多个下游基因

**HIF 是感应氧浓度变化的关键。** 低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 由两种不同的 DNA 结合蛋白组成 (HIF  $\alpha$  和 HIF  $\beta$ )。在正常条件下, HIF  $\alpha$  在脯氨酰羟化酶 (PHD) 的作用下被羟基化修饰, 修饰后的 HIF  $\alpha$  又被泛素化降解, 使得细胞内的 HIF  $\alpha$  维持低表达水平。在低氧状态下, HIF  $\alpha$  被保护免于降解, 与 HIF  $\beta$  及低氧调节基因中的特定 DNA 序列 (HRE) 结合来激活下游基因的表达。

图 1: 细胞内 HIF 表达水平调节示意图



资料来源:Nature Reviews、国信证券经济研究所整理

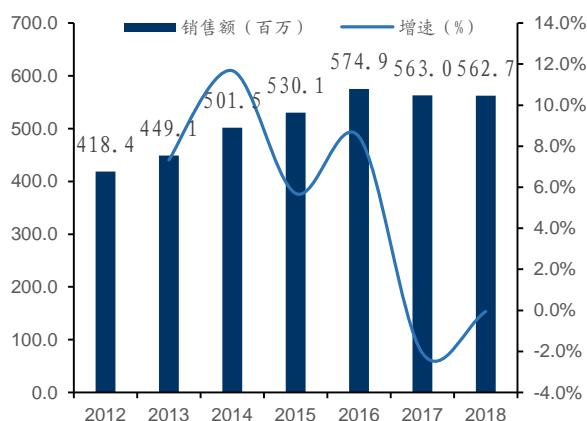
**HIF 是贫血、肿瘤等多种疾病的潜在靶点。**HIF 调控的下游基因包括促红细胞生成素（EPO）和血管内皮生长因子（VEGF）。上调 HIF 的表达可增加 EPO 的分泌从而刺激新的红细胞的生成，可用于贫血的治疗。抑制 HIF 的作用则可能抗血管生成，从而起到抗肿瘤的作用。

**■HIF-PHD 抑制剂用于治疗肾性贫血已获批上市**

**全球首款 HIF-PHD 抑制剂获批上市。**HIF-PHD 在 HIF 的降解中起关键作用。2018 年 12 月，NMPA 以优先审评审批通过 HIF-PHD 抑制剂罗沙司他（商品名：爱瑞卓）用于治疗正在接受透析治疗的患者因慢性肾脏病（CKD）引起的贫血，全球首款 HIF-PHD 抑制剂在我国首发上市。2019 年 8 月，罗沙司他非透析依赖性慢性肾病贫血治疗的新适应症获批。

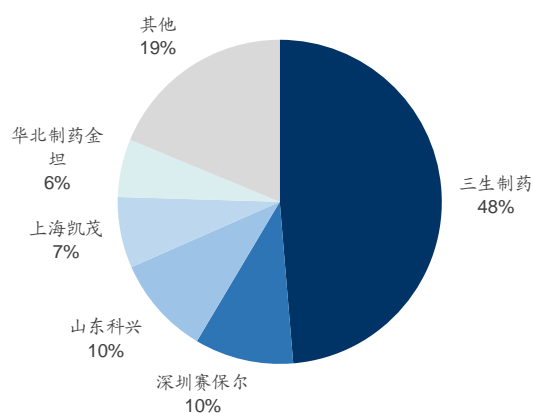
**EPO 药物是肾性贫血的主要治疗药物。**长期以来，肾性贫血主要依靠 EPO 药物进行治疗，缺乏新的治疗手段。从样本医院的销售数据看，重组人促红细胞生成素的销售额在 2016 年达到峰值 5.75 亿元，其后基本保持稳定。EPO 的销售以国产企业为主，其中三生制药占据半壁江山。

图 2: EPO 样本医院销售额情况 (百万元)



资料来源: PDB、国信证券经济研究所整理

图 3: 2018 年 EPO 样本医院销售格局



资料来源: PDB、国信证券经济研究所整理

罗沙司他在依从性上对现有的 EPO 药物具备巨大优势。与 EPO 药物相比，罗沙司他的使用频率类似 (2~3 次/周)，但罗沙司他为口服制剂，在依从性上具有巨大优势。罗沙司他的低剂量剂型 (20mg) 的价格与益比奥类似，高剂量剂型 (50mg) 的价格为益比奥的 2~3 倍。在安全性上，罗沙司他与 EPO 药物相比非劣效。

表 1: 爱瑞卓与益比奥对比

药品名	爱瑞卓	益比奥
通用名	HIF-PHD 抑制剂	重组人促红素注射液
生产企业	FibroGen	三生制药
中标价 (规格)	83 (20mg) / 166 (50mg)	~1 元/100IU
给药途径	口服	静脉注射
使用剂量	2~3 次/周	2~3 次/周, 100IU/kg 体重
每周使用价格	166~498 元	120~180 元

资料来源: 药品说明书、药智网、国信证券经济研究所整理

国产企业积极布局 HIF-PHD 抑制剂。包括恒瑞医药、三生制药、东阳光药在内的多个国内厂家在 HIF-PHD 抑制剂的研发上均有布局。其中恒瑞医药的 DDO-3055 和东阳光药的 HEC53856 已经开始了 1 期临床，杭州安道的 AND017 获批临床，三生制药的产品正在进行临床审评审批。

表 2: HIF-PHD 抑制剂国内在研情况

受理号	药品名称	注册分类	申请类型	NMPA 企业名称	办理状态	状态开始日	任务类型	审评结论
CXHL1800129	HEC53856	化药 1	新药	广东东阳光药业有限公司	在审评审批中	2018-08-23	IND	
CXHL1800132	HEC53856 胶囊	化药 1	新药	广东东阳光药业有限公司	在审评审批中	2018-08-23	IND	批准临床
CXHL1800131	HEC53856 胶囊	化药 1	新药	广东东阳光药业有限公司	在审评审批中	2018-08-23	IND	批准临床
CXHL1800130	HEC53856 胶囊	化药 1	新药	广东东阳光药业有限公司	在审评审批中	2018-08-23	IND	批准临床
CXHL1900064	DDO-3055	化药 1	新药	江苏恒瑞医药股份有限公司	在审评审批中	2019-01-31	IND	批准临床
CXHL1900066	DDO-3055 片	化药 1	新药	江苏恒瑞医药股份有限公司	在审评审批中	2019-01-31	IND	批准临床
CXHL1900065	DDO-3055 片	化药 1	新药	江苏恒瑞医药股份有限公司	在审评审批中	2019-01-31	IND	批准临床
CXHL1900083	AND017 胶囊	化药 1	新药	杭州安道药业有限公司	在审评审批中	2019-02-12	IND	批准临床
CXHL1900082	AND017	化药 1	新药	杭州安道药业有限公司	在审评审批中	2019-02-12	IND	
CXHL1900085	AND017 胶囊	化药 1	新药	杭州安道药业有限公司	在审评审批中	2019-02-12	IND	批准临床
CXHL1900084	AND017 胶囊	化药 1	新药	杭州安道药业有限公司	在审评审批中	2019-02-12	IND	批准临床
CXHL1900283	HIF-117	化药 1	新药	沈阳三生制药有限责任公司	在审评审批中	2019-08-19	IND	
CXHL1900285	HIF-117 胶囊	化药 1	新药	沈阳三生制药有限责任公司	在审评审批中	2019-08-19	IND	
CXHL1900284	HIF-117 胶囊	化药 1	新药	沈阳三生制药有限责任公司	在审评审批中	2019-08-19	IND	

资料来源: 药智网、国信证券经济研究所整理。三生制药并未就 HIF-117 进行公告披露。

### ■ HIF 可能成为抗肿瘤药物的潜在靶点

HIF 抑制剂肿瘤适应症临床正在开展。HIF 具有的促进血管生成和细胞增殖的作用使其成为潜在的抗肿瘤治疗靶

点。目前，针对 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的特异性抑制剂正在进行肿瘤适应症的早期临床。HIF 有望成为抗肿瘤药物的潜在靶点。

**表 3: HIF 抑制剂肿瘤适应症的临床情况**

药物类型	名称	公司	适应症	阶段	开始时间	结束时间	NCT 号
HIF-1 $\alpha$ mRNA 抑制剂	EZN-2968	Enzon/NCI	肝转移的晚期实体瘤	1 期	2010 年 4 月	2013 年 9 月	NCT01120288
	EZN-2968	Enzon/NCI	晚期实体瘤或淋巴瘤	1 期	2007 年 3 月	2011 年 6 月	NCT00466583
	RO7070179	罗氏	肝细胞癌	1 期	2016 年 5 月	2018 年 1 月	NCT02564614
HIF-2 $\alpha$ 抑制剂	PT2977	Peloton	肾细胞癌（与卡博替尼联用）	2 期	2018 年 9 月	/	NCT03634540
	PT2977	Peloton	Von Hippel Lindau 病相关的肾细胞癌	2 期	2018 年 3 月	/	NCT03401788
	PT2977	Peloton	晚期实体瘤	1 期	2016 年 12 月	/	NCT02974738
	PT2385	Peloton	复发的恶性胶质瘤	2 期	2017 年 4 月	/	NCT03216499
	PT2385	Peloton	Von Hippel Lindau 病相关的肾细胞癌	2 期	2017 年 5 月	/	NCT03108066
	PT2385	Peloton	肾细胞癌	1 期	2014 年 11 月	/	NCT02293980

资料来源: Clinicaltrials、国信证券经济研究所整理

康弘药业的 VEGFR-抗体融合蛋白正在进行临床。作为 HIF 的下游蛋白，VEGF 是抗肿瘤治疗的热门靶点。康弘药业的抗血管生成药物 VEGFR-抗体融合蛋白（KH903）正在进行多项肿瘤适应症的临床，有望延续康柏西普在眼科疾病中的治疗作用。

**表 4: 康弘药业 VEGFR-抗体融合蛋白肿瘤适应症临床情况**

登记号	适应症	试验状态	试验分期	登记日期
CTR20181721	不可切除的复发或转移性结直肠癌	进行中（尚未招募）	2 期	2018-09-25
CTR20160457	转移性结直肠癌	进行中（招募中）	1 期	2016-08-31
CTR20130797	转移性结直肠癌	进行中（招募完成）	1 期	2014-04-01
CTR20130794	晚期恶性实体瘤患者	已完成	1 期	2014-04-03

资料来源: 药智网、国信证券经济研究所整理

**表 5: 重点公司估值表**

代码	公司简称	股价 19/9/30	总市值 亿元	EPS				PE				ROE (18A)	PEG (19E)	投资 评级
				18A	19E	20E	21E	18A	19E	20E	21E			
002773	康弘药业	33.31	292	0.79	0.92	1.16	1.52	42.0	36.1	28.7	21.9	16.5%	1.5	增持
600276	恒瑞医药	80.68	3,568	0.92	1.21	1.56	1.99	87.8	66.6	51.9	40.5	21.7%	2.3	买入
1530.HK	三生制药	13.00	330	0.50	0.56	0.68	0.83	25.8	23.1	19.0	15.7	13.3%	1.3	买入

资料来源: Wind、国信证券经济研究所预测。三生制药市值、股价等为港元。

## 相关研究报告:

《行业重大事件快评: 药品集采扩面报价结果公布, ”4+7“基础上进一步降价》 ——2019-09-26

《国信证券-医药生物 2019 年 9 月投资策略: 中报结构分化, 聚焦优质企业》 ——2019-09-18

《医药生物 2019 年 8 月投资策略: 重视现金流改善标的, 继续乐观》 ——2019-08-23

《2019 版医保目录调整快评: 挤出辅助用药, 利好结构改善》 ——2019-08-22

《国信证券-医药生物 2019 年 7 月投资策略: 中报前瞻稳健, 政策明朗将改善预期》 ——2019-07-16

## 国信证券投资评级

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

## 分析师承诺

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

## 风险提示

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

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

## 证券投资咨询业务的说明

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

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



## 国信证券经济研究所

---

### 深圳

深圳市罗湖区红岭中路 1012 号国信证券大厦 18 层  
邮编：518001 总机：0755-82130833

### 上海

上海浦东民生路 1199 弄证大五道口广场 1 号楼 12 楼  
邮编：200135

### 北京

北京西城区金融大街兴盛街 6 号国信证券 9 层  
邮编：100032