

重磅创新药数据优异，维生素E弹性巨大 ——浙江医药深度更新报告

证券分析师：杜佐远 执业资格证书编码：S1190517110001

证券分析师：王斌 执业资格证书编码：S1190518100001

2019年12月16日

投资要点

国内ADC药物龙头，ARX788极具竞争力，全球best in class 潜力！

11月6日，我们发布浙江医药深度报告《重磅创新药临床数据披露在即，后猪周期维生素弹性最大》，基于创新药优异的临床数据（预判）和VE涨价（预判）进行推荐，目前来看全部在兑现过程中。

公司近年来与美国AMBRX公司合作，积极布局ADC药物，并于2017年成立了ADC创新药平台型公司浙江新码生物。公司先后于2013年和2019年获得了抗Her2-ADC（ARX788）和抗CD70-ADC（ARX305）的中国区域权益。ARX788是一个靶向HER2，含有非天然氨基酸的ADC药物。Ambrx公司拥有定点偶联ADC技术平台，能够在蛋白/单抗中特定的位置上识别并引入非天然氨基酸。由于非天然氨基酸能够进行新型的偶联反应，而天然氨基酸不能进行该反应，从而实现定点偶联的目的。

2019年12月新码生物（浙江医药子公司）和Ambrx在SABCS大会上披露了ARX788临床I期数据。该项研究共计入组51名HER2阳性，ECOG评分为0-1，此前均接受过曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者。19例患者的应答状态为PR，25例患者为SD，疾病控制率（DCR）91.7%(44/48)。ORR和PFS随着剂量水平的增加而改善。ORR从0.33 mg/kg时的0%增加到1.3mg/kg 的56%，在1.5 mg/kg时进一步增加到63%。ARX788剂量爬坡研究仍在进行中，考虑获益/风险比，拟将1.5 mg/kg Q3W作为ARX788后期开发HER2阳性乳腺癌二线治疗适应症的推荐剂量。整个试验中仅观察到3例患者出现了与药物相关的3-4级以上不良反应，ARX788的安全性远高于同类药物。我们对比已治疗HER2阳性乳腺癌已上市/在研药物临床数据，认为ARX788高剂量组的ORR高于/不劣于同类ADC药物，安全性在同类药物中最好。测算靶向HER2ADC药物潜在市场空间在百亿以上（详见《太平洋证券-深度探讨系列之-ADC药物：研发热度持续提升，重磅药物呼之欲出-191215）。

投资要点

奈诺沙星胶囊通过谈判有望逐步放量，预计胶囊+注射剂销售峰值在10亿元以上

苹果酸奈诺沙星是一种新型的无氟喹诺酮抗生素，具有良好的药物安全性和极佳的组织穿透力，口服与注射剂型兼具，不易产生耐药性菌株。苹果酸奈诺沙星胶囊已经于2016年获批上市，已通过谈判降价50%纳入医保；苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液有望于明年上半年获批。公司在抗生素领域具有较为丰富的销售经验，**我们认为奈诺沙星胶囊在纳入医保之后有望逐步放量，此外奈诺沙星注射剂于2020年1季度获批，对标产品各剂型市场规模合计超100亿元，保守预计奈诺沙星（注射剂+胶囊）销售峰值可达到10亿元以上。**

猪后周期维生素弹性最大——VE行业深度整合，价格中枢将逐步回升；VA高景气度持续

受到国内猪瘟疫情影响，国内维生素需求下降导致三季度Va和Ve价格出现下行，但随着国内生猪存栏量回升和全球其他地区饲料需求正常增长，维生素的需求也将在明年一季度开始逐步恢复正常。浙江医药的VE业绩弹性最大。

DSM于今年8月完成了对于能特科技的整合，二者合计将拥有全球约40%维生素E产能（约5万吨/年），此外新和成、浙江医药、BASF均拥有2万吨/年的产能，4家合计约占全球维生素E产能90%以上，维生素E行业集中度进一步提升，竞争格局得到优化，有助于寡头之间形成价格默契，预计在下游需求逐步恢复后，维生素E价格中枢将得到提升。我们认为维生素E价格在2020年有望步入上升通道，原因包括。供给收缩：1) DSM整合能特后，寡头直接更加默契，对价格保护更积极，且能特科技停产后（预计2020年3季度复产），全球Ve产能收缩，由供过于求转为供需基本平衡；2) 由于朗盛间甲酚供应出现不可抗力事件，DSM瑞士维生素E工厂2020年第一季度产量将受到20%~25%的影响；3) 北沙制药预计产量下降；国内生猪存栏量止跌，需求边际改善。

维生素A的供需在2017年BASF事故之后一直处于紧平衡状态，未来2-3年内全球维生素A行业仅有公司的新增产能逐步释放，无新增大规模产能且无新进入厂家。我们认为维生素A仍将保持紧平衡状态，预计价格将保持在300-500元/千克，继续维持较高的景气度。

投资要点

盈利预测与投资评级

目前维生素E景气度处于近年来底部，随着下游需求逐步复苏和行业集中度提升，维生素E价格中枢有望提升。维生素A行业进入壁垒较高，未来2-3年内无新增大规模产能且无新进入厂家，价格将保持在300-500元/千克景气区间，未来公司维生素A产能逐步释放，充分受益于行业高景气。近年来公司积极布局ADC药物，ARX788临床数据符合预期，具有Her2 ADC best-in-class的潜力，近期又再次获得ARX305中国区域权益，研发管线进一步丰富。奈诺沙星胶囊已经通过医保谈判有望逐步放量，公司创新药步入收获期。预计公司19-21年收入分别为78.95/90.91/102.24亿元，增速分别为15%/15%/12%，归母净利润分别为4.81/8.94/12.64亿，增速为32%/86%/41%。

公司目前维生素E粉产能为4万吨/年，每千克维生素E粉价格上涨10元，理论上年化可增厚净利润3亿元以上；维生素A（50万IU/g）产能为5000吨/年，假设产量为2000吨/年，每千克维生素A上涨10元，年化可增厚净利润约1700万元。

11月6日，我们发布浙江医药深度报告《重磅创新药临床数据披露在即，后猪周期维生素弹性最大》，基于创新药优异的临床数据（预判）和VE涨价（预判）进行推荐，目前来看全部在兑现过程中。目前公司的PB仅为1.78X,处于近年来底部区间，具有一定安全边际，各项业务也均迎来向上拐点。重磅创新药数据符合我们此前的预期，维持“买入”评级，20年合理估值180亿元，对应20年20倍PE，半年期股价空间30%。

风险提示：维生素E提价幅度/持续时间不及预期；创新药研发失败

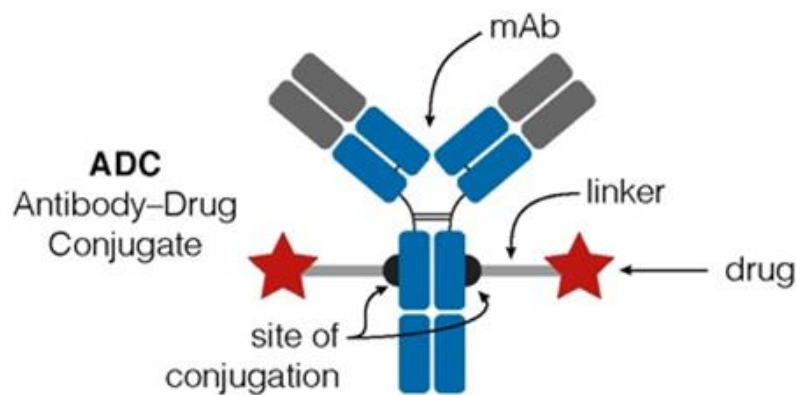
ADC药物概况

ADC药物简介

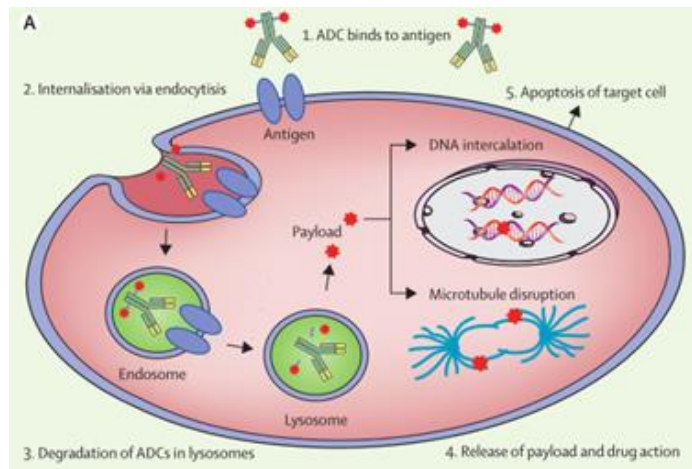
ADC药物（Antibody–drug conjugates），即抗体偶联药物。ADC药物由单克隆抗体、偶联链（linker）和细胞毒性小分子药物三部分组成。

小分子药物通过偶联链连接至单抗，ADC药物依靠单抗对肿瘤细胞相关抗原的特异性和靶向性，达到肿瘤细胞，并通过内吞作用进入细胞，偶联链在细胞内低PH值或溶酶体蛋白作用下断裂，释放出细胞毒药物。**ADC药物的出现填补了抗体药物和传统化疗药物之间的空白，提高了药物的特异性并改善了治疗窗口。**

图：ADC药物的结构



图：ADC药物作用机制

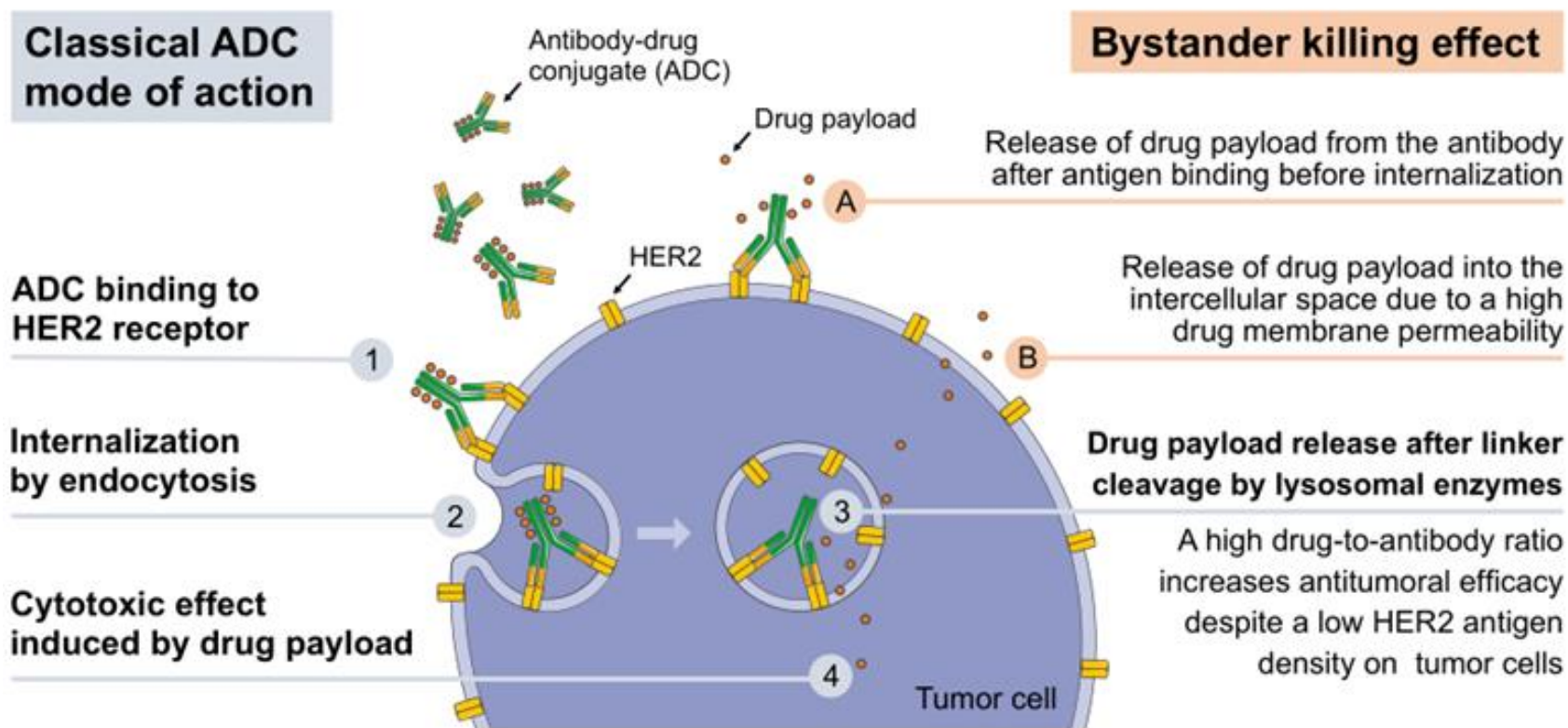


资料来源：Lancet，太平洋证券研究院

ADC药物的“旁观者效应”

除了传统的作用机制以外，ADC药物具有“旁观者效应”。在抗体结合到抗原之后且未被细胞内吞之前，小分子药物从抗体上解离下来，如果其具有较高的膜通透性，就可以进入到细胞间，分布在周围的含有或不含有抗原的细胞也可能被小分子药物杀伤。

图：ADC药物的“旁观者效应”



资料来源：Int. J. Mol. Sci, 太平洋证券研究院

ADC药物发展历程

ADC药物的概念早在1960s就已经出现，在1980s就有基于鼠源IgG的ADC药物在动物模型中应用的文献报道。目前全球共有5种ADC药物获得FDA和EMA批准上市，其中T-DMI是唯一一种获批用于实体瘤治疗的ADC药物，2018年销售额为9.79亿瑞士法郎（+7.1%）。

ADC药物发展至今已经经历了三代，第一代于2000年FDA批准的首个ADC药物gemtuzumab ozogamicin，该药物由靶向CD33的单抗和calicheamicin 偶联形成，适应症为急性髓性白血病（AML），但由于该药物的linker中含有在酸性环境下不稳定的腙键且靶点的特异性不强，在上市后的临床研究发现，与化疗相比，该药物与化疗联合治疗并没有提高生存率，致死毒性反而更高，因此该药物于2010年被辉瑞主动撤市。但在经历剂量调整/补充临床数据后于2017年重新获得FDA批准上市。

第二代ADC药物为2011年上市的前linezolid（靶向CD30）和2013年上市的前trastuzumab emtansine（即T-DM1，靶向HER2），这两个药物也是目前仅有的被FDA和EMA批准上市的药物。其中T-DM1为FDA批准的首个用于实体瘤治疗的ADC药物。与第一代ADC药物相比，第二代ADC采用了结构更为稳定的linker，安全性更好；同时也选择了毒性更高的小分子药物，有效性更好。但第二代ADC药物仍存在着DAR值不均一的问题，由于药物实际上是包含了未结合小分子的抗体、部分结合小分子的抗体和过结合小分子的抗体的混合物。未结合小分子的抗体会与其他抗体竞争抗原结合位点，从而降低ADC药物的活性；另一方面药物与抗体的过度结合也会导致抗体聚集、稳定性下降、非特异性毒性增长，半衰期降低等问题。此外第二代ADC药物还存在治疗窗口（即最低有效剂量和最高耐受剂量间的差值）狭窄的问题，主要是由脱靶后毒性产生。

目前有多个第三代ADC药物如Vadastuximab talirine、IMGN779和MEDI4276等陆续进入到不同临床阶段。与第二代ADC药物相比，第三代ADC药物DAR值多为2-4，不含有未结合小分子的抗体，药物的稳定性和药代动力学性质均有所提高，在血液中的解离减少，药物的“治疗窗口”（即最低有效剂量和最高耐受剂量）也得到了延长。药物的疗效得到提高，而毒性得到降低。

历代ADC药物介绍

表：历代ADC药物介绍

药物	厂家	适应症	进度	抗体靶点	抗体类型	小分子	偶联方式	DAR
Gemtuzumab ozogamicin	辉瑞（原为惠氏）	AML	2000年上市，2010年退市，2017年重新上市	CD33	IgG4	calicheamicin	小分子通过胺键非定点偶联与抗体的赖氨酸上	2-3
Brentuximab vedotin	Seattle Genetics/武田	HL; sALCL; ALCL; CD30 阳性乳腺癌 MF	2011年上市	CD30	IgG1	MMAE	通过含有马来酸酐亚胺的二肽将小分子与单抗的半胱氨酸残基连接	4
Trastuzumab emtansine	罗氏	HER2阳性乳腺癌	2013年上市	HER2	IgG1; Trastuzumab	maytansinoid	通过硫醚将小分子与抗体的赖氨酸残基连接	3-4
Vadastuximab talirine	Seattle Genetics	AML	因患者死亡率较高，III期临床于2017年停止	CD33	IgG1	pyrrolobenzodiazepine 二聚体	通过含有顺丁烯二酰亚胺的二肽将小分子与单抗的半胱氨酸残基连接	1
IMGN779	ImmunoGen	AML	临床III期	CD33	IgG1	indolinbenzodiazepine	通过可裂的二硫键非定点连接到抗体的赖氨酸残基上。	3
MEDI4276	阿斯利康	乳腺癌/胃癌	临床I/II期	HER2	含有两个 Trastuzumab scFv, 靶向 HER2上两个互不重叠抗原为主, 为双抗。	tubulysin	通过含有马来酸酐亚胺二肽将小分子与双抗的半胱氨酸残基连接	4

资料来源：nature drug review, 太平洋证券研究院

已上市ADC药物基本情况

表：已上市ADC药物基本情况

药品	Gemtuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	Inotuzumab ozogamicin	Polatuzumab vedotin-piiq
商品名	Mylotarg	Adcetris	Kadcyla	Besponsa	Polivy
企业	辉瑞	Seattle Genetics	罗氏	辉瑞	罗氏
靶点	CD33	CD30	HER2	CD22	CD79b
抗体	人源化IgG4	嵌合IgG1	人源化IgG1	重组人源化IgG4	人源化IgG1
小分子毒素	Calicheamicin衍生物	MMAE	DM1	Calicheamicin衍生物	MMAE
连接子	酸性条件下不稳定的含有 胺键的连接子	含有马来酸酐亚胺的二肽	硫醚	酸性条件下不稳定的含有 胺键的连接子	含有马来酸酐亚 胺的肽链
FDA批准时间	2000年上市，2010年退 市，2017年重新上市	2011年	2013年	2017年	2019年
适应症	新诊断的CD33阳性AML； 复发的AML	未经治疗的III/IV期cHL； 以前未经系统性治疗的 ALCL或其他CD30阳性 PTCL；全身性ALCL；复 发的皮肤ALCL或CD30阳 性蕈样真菌病	接受过曲妥珠单 抗治疗的转移性 HER2阳性乳腺 癌；早期乳腺癌 辅助治疗	复发或难治的B细胞前体急 性淋巴细胞白血病	复发/难治性弥漫 型大B细胞淋巴瘤
常见不良反应	出血、感染、发热、恶心、 呕吐，便秘，头痛，转氨 酶升高，皮疹，黏膜炎等。	贫血，嗜中性白血球减少 症，周围感觉神经病变， 恶心、腹泻、便秘、疲劳、 呕吐和发热等。	疲劳、恶心、肌 肉骨骼疼痛、头 痛、血小板减少、 转氨酶升高、便 秘等。	贫血，血小板减少，嗜中 性白血球减少症，疲劳、 发热性中性粒细胞减少、 出血、发热、恶心、头痛、 转氨酶增加，腹痛等	嗜中性白血球低 下、贫血、神经 病变、疲劳、腹 泻、发热、食欲 下降和肺炎等

资料来源：FDA, Lancet, 太平洋证券研究院

备注：甲酰甘氨酸生成酶（formylglycine-generating enzyme, FGE）；谷氨酰胺转移酶（transglutaminase, TG）

美登素1衍生物（DM1=derivative of maytansine 1）；MMAE: 甲基奥瑞他汀E, Monomethyl auristatin E, 海兔毒素10的衍生物

ADC药物的定点偶联技术

传统的ADC是将药物偶联在抗体的赖氨酸残基或是链间二硫键还原而产生的半胱氨酸残基上。由于一个抗体大约含有40个赖氨酸，通过赖氨酸偶联而形成的ADC，DAR为0-8，DAR值/位点不均一；通过打开的链间二硫键偶联则会破坏抗体的完整性。

近年来出现了小分子-单抗定点偶联技术，除具备均一性好的优点外，还能够保留了母体单抗的药理学性质。**相比于传统ADC，定点偶联产生的ADC其稳定性、药理学性质更好，大大降低了由于药物脱落而导致的非治疗性毒副作用，因而其有更宽的治疗窗，毒副作用也远低于具有相同偶联比的传统ADC，具有开发新一代重磅药物的潜力。**

目前常用的定点偶联技术有：1) 引入反应性半胱氨酸，例如Genentech的THIOMABs平台，Seattle Genetics的Engineered cysteine mAbs平台等；2) 引入非天然氨基酸，目前采用策略的公司比较少，主要有Ambrx的EuCODE平台，通过烷氧基胺与引入的pAcPhe（对乙酰基苯丙氨酸，一种非天然氨基酸）中的酮羰基反应生成肟进行偶联，此外还有Sutro Biopharma的Xpress CF+平台和Allozyne的AzAbs平台；3) 酶催化法，例如Catalent的SMARTag、Pfizer的BTG平台等；4) 二硫键改造，例如Abzena的ThioBridge平台，Igenica Biotherapeutics的SNAP等。

ADC药物的定点偶联技术

表：ADC定点偶联技术介绍

方法	引入反应性半胱氨酸	引入非天然氨基酸	酶催化法（利用 FGE）	酶催化法（利用 TG）	二硫键改造
步骤	将抗体分子中某一氨基酸残基突变成Cys，再利用其与药物进行特异性偶联而合成 ADC	利用遗传密码扩充技术，合成一个可以识别终止密码子的 tRNA，并设计能催化非天然氨基酸连接在该 tRNA 上的氨酰 tRNA 合成酶，构成氨酰 tRNA 合成酶 /tRNA 正交对；然后，将抗体的 DNA 序列中某一氨基酸密码子突变为终止密码子，再协同这一正交对，在细胞内或细胞外合成含有非天然氨基酸的抗体。	FGE可以识别一个五肽序列 CXPXR，并将其中的 Cys 氧化成甲酰甘氨酸 (fGly)，而产生的甲酰基团可以通过HIPS 反应与药物形成稳定的 C - C 键，将药物偶联在抗体上	TG可以识别LLQGA 五肽序列，并能催化其中 Gln 的 γ -酰胺基团与含有伯胺的化合物形成异肽链	当抗体的链间二硫键被打开后，还原的 Cys 可以通过和双反应性试剂反应，将两条链重新连接起来，即以这个双反应性试剂替换传统的链间二硫键。据此，利用连接有药物的双反应性试剂，可将药物定位于抗体的二硫键位点，形成 ADC
优势	1) 偶联方法经典且成熟； 2) 未引入非天然氨基酸	引入的特殊基团有利于高效特异性偶联反应	1)可实现酶 - 化学法两步高效定点偶联； 2) TG 易获得		不影响抗体分子的空间结构
缺陷	1) 需要通过 PHESELECTOR 技术对抗体进行改造； 2) 额外引入的 Cys 易导致形成错误的链内或链间二硫键	1) 引入的非天然氨基酸会带来免疫原性； 2) 非天然氨基酸多数具有疏水性，易致抗体聚集； 3) 需要设计正交分子对，并将其整合到表达宿主中； 4) 含有非天然氨基酸的抗体表达相对困难，体外翻译系统有待成熟	1)引入的额外序列会带来免疫原性； 2)需要将 FGE序列整合到表达宿主中	1)利用 PNGase，无需对抗体进行改造，但产物缺少糖基化修饰； 2)不利用 PNGase，需要额外引入序列	偶联率相对较低

资料来源：药学进展，太平洋证券研究院

备注：甲酰甘氨酸生成酶 (formylglycine-generating enzyme, FGE)；谷氨酰胺转移酶 (transglutaminase, TG)

ADC药物研发概况

根据CPIH的统计，**2018年全球有超过600个涉及ADC药物的临床试验在进行之中，其中有40%处于临床I期，32%处于临床I/II期，17%处于临床II期，9%处于临床III期，2%处于注册前阶段。**当年有近202个ADC药物已进入临床试验，其中116个正在积极进展中，在过去的12个月里，大约出现了23个新的ADC药物，增速达30%。大约有70%的药物处于临床前/发现阶段。在临床阶段的候选药物中，超过12%的用于治疗乳腺癌，而大约10%正在开发用于非霍奇金淋巴瘤的治疗。以AML和多发性骨髓瘤为靶点的候选药物占临床总药物量的14%(各占7%)。ADC药物的靶点呈现出多元化的态势，除了传统的HER2以外，TROP2、Nectin-4等靶点也逐步得到重视。

近年来多家国际医药巨头也纷纷布局ADC药物。2019年4月阿斯利康与第一三共达成全球开发和商业化合作协议，共同开发DS-8201，根据协议，阿斯利康将向第一三共制药支付13.5亿美元的预付款，第一三共制药将获得高达55.5亿美元的里程碑款。阿斯利康与第一三共在全球范围内共同开发和商业化DS-8201，第一三共保留日本市场的独家权利，同时将全权负责制造和供应。2019年12月，MSD与Seattle Genetics/阿斯泰来达成协议，将联合开展抗体偶联药物(ADC) enfortumab vedotin与Keytruda用于一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的临床试验。值得一提的是，恒瑞医药率先布局靶向c-MET的ADC，同靶点ADC药物中仅有雅培的ABBV-399领先于SHR-A1403。

表：不同靶点ADC药物基本情况

药品	厂家	靶点	小分子毒素	适应症	进展
Enfortumab vedotin (ASG-22ME)	Seattle Genetics阿斯泰来/MSD	Nectin-4	MMAE	局部或转移性尿路上皮癌	临床II/III期
Sacituzumab govitecan (IMMU-132)	Immunomedics	TROP2	SN-38(伊利替康活性代谢产物)	转移性三阴乳腺癌	临床II/III期
Mirvetuximab soravtansine (IMGN-853)	Immunogen	FOLR1	美登素4衍生物	FOLR1阳性尿路上皮癌	临床III期
(vic-)Trastuzumab duocarmazine (SYD985)	Synthon	HER2	Duocarmycin 的前体药物	乳腺癌	临床III期
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201)	第一三共/阿斯利康	HER2	deruxtecan	乳腺癌等	临床III期
U3-1402	第一三共	HER3	DX-8951	NSCLC等	临床I/II期
SGN-LIV1A	Seattle Genetics	LIV1	MMAE	多种实体瘤	临床I/II期
CAB-ROR2-ADC	BioAtla, LLC	ROR2	——	多种实体瘤	临床I/II期
SHR-A1403	恒瑞医药	c-MET	——	多种实体瘤	临床I期
ABBV-399	雅培	c-MET	MMAE	NSCLC	临床II期

资料来源：Lancet，公开资料整理，太平洋证券研究院

靶向HER2ADC药物概况

在研/已上市靶向HER2的ADC药物情况

人类表皮生长因子受体2 (HER2)是由染色体17q12上的ERBB2(HER2)基因编码的受体酪氨酸蛋白激酶，属于表皮生长因子(EGF)受体家族，HER2的扩增和过度表达与乳腺癌、胃癌和肺癌等的发生有关。

对于早期HER2阳性乳腺癌，国际公认的新辅助治疗/辅助治疗一线疗法为曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗，T-DM1和来那替尼可用于一线疗法后的序贯治疗。对于转移性HER2阳性乳腺癌，一线疗法为曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗，二线疗法包括T-DMI、吡咯替尼和拉帕替尼等。目前全球/国内有多种靶向HER2的ADC处于不同临床阶段。其中T-DMI已经于2013年被FDA批准上市，并有望于2020年在中国上市。全球范围内，第一三共/阿斯利康的DS-8201、Synthon 的SYD985进度领先，已经进入临床III期。国内在研产品中，荣昌生物的RC48和百奥泰的BAT8001进入临床III期。

表：靶向HER2的创新ADC药物竞争格局

药品	厂家	适应症	进度	小分子毒素
T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	Roche	转移性乳腺癌	已上市	DM1
DS-8201	第一三共/阿斯利康	转移性乳腺癌	临床III期	德鲁替康
SYD985	Synthon	转移性乳腺癌	临床III期	Duocarmycin 的前体药物(seco-DUBA)
MEDI4276	MedImmune	HER2阳性实体瘤	临床I/II期	AZ13599185
ALT-P7 (HM2-MMAE)	Alteogen	转移性乳腺癌	临床I期	monomethyl auristatin E
XMT-1522 (TAK-522)	Mersana Therapeutics	转移性乳腺癌	临床I期	AF-HPA
DHES0815A	Genentech	转移性乳腺癌	临床I期	PBD-MA
RC48	荣昌生物	转移性膀胱癌/乳腺癌	临床III期	monomethyl auristatin E
BAT8001	百奥泰	转移性乳腺癌	临床III期	Batansine
ARX788	浙江医药/Ambix	转移性乳腺癌胃癌	临床I期	monomethyl auristatin F
A166	科伦药业	转移性乳腺癌	临床I/II期	未知
TAA013	东耀生物	转移性乳腺癌	临床I期	DM1
SHR-A1201	恒瑞医药	转移性乳腺癌	临床I期	DM1
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-MCC-DM1偶联剂	上海医药	转移性乳腺癌	临床I期	DM1
DP303c	石药集团	胃癌	临床I期	——
GB251	沃森生物	——	获批临床	——
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物DM1	海正药业	——	获批临床	——
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-DM1	齐鲁制药	——	获批临床	——

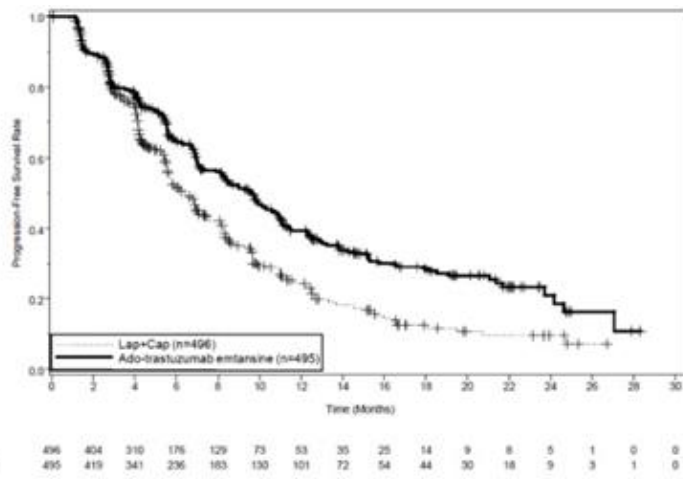
资料来源：相关公司公告，公开资料整理，太平洋证券研究院

T-DM1:首个上市的靶向HER2的ADC药物

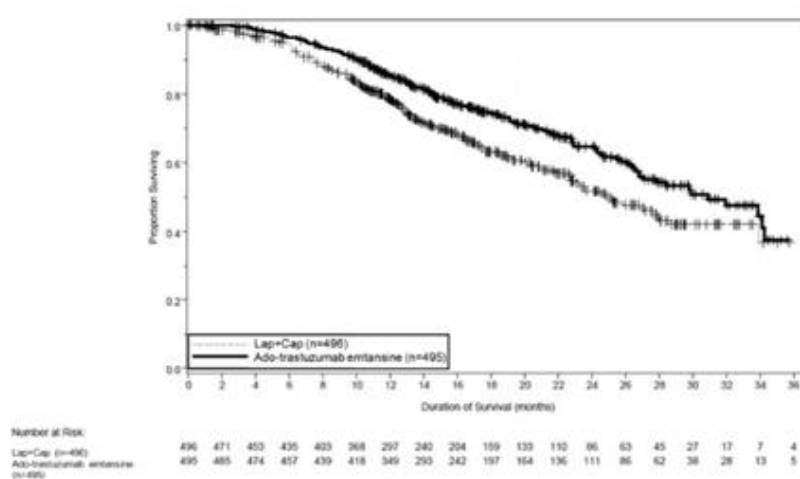
T-DM1的结构为曲妥珠单抗通过硫醚与微管抑制剂DM1连接，连接位点为单抗中的赖氨酸残基。T-DM1与HER2受体域IV结合，被细胞内吞后被胞内容酶体降解，释放细胞毒素诱导细胞周期阻滞和凋亡细胞。**2013年FDA和EMA基于III期临床试验EMILIA的数据批准T-DM1单药治疗用于治疗曾接受过曲妥珠单抗/紫杉烷联合或单药治疗的HER2阳性乳腺癌患者。**

EMILIA研究入组标准为**HER2阳性、局部晚期或转移的乳腺癌患者，患者此前需使用紫杉烷和曲妥珠单抗治疗或仅接受过辅助治疗的患者需要在完成辅助治疗期间或6个月内复发**。患者的HER2状态为过表达，即3+IHC或FISH扩增率 ≥ 2.0 。试验方案为T-DM1单药对照拉帕替尼+卡培他滨，分别入组495人和496人。试验结果显示，T-DM1组与拉帕替尼+卡培他滨组相比，中位PFS提高3.2个月（9.6个月VS 6.4个月，HR=0.65,95% CI 0.55–0.77; $p < 0.0001$ ），中位OS提高5.8个月（30.9个月VS 25.1个月，HR=0.68, 95% CI 0.55–0.85; $p = 0.0006$ ）。**T-DM1组和拉帕替尼+卡培他滨组的ORR分别为43.6%和30.8%**，客观反应持续时间为12.6个月和6.5个月。EMILIA研究中，最常见($\geq 25\%$)的不良反应为疲劳、恶心，肌肉骨骼疼痛，出血，血小板减少，头痛，转氨酶增加，便秘和鼻出血等。**T-DM1组与拉帕替尼+卡培他滨组相比，三级以上不良反应发生率为43%和59%。**

图：EMILIA研究PFS曲线



图：EMILIA研究OS曲线



资料来源：公开资料整理，太平洋证券研究院

KATHERINE研究：将T-DM1由二线用药推广到一线序贯疗法

2019年5月FDA基于III期临床试验KATHERINE的结果批准T-DM1用于既往新辅助接受抗HER2靶向治疗后仍存在残存病灶的HER2阳性乳腺癌的辅助治疗，将T-DM1由二线用药推广到一线治疗后的序贯疗法。

KATHERINE研究入组标准为患者接受过紫杉烷和曲妥珠单抗的新辅助治疗，并且在乳房和/或腋窝淋巴结有残留的侵袭性肿瘤节点，患者接受T-DM1治疗的同时也接受放疗和/或激素治疗。患者为HER2过表达，即3+IHC或FISH扩增率 ≥ 2.0 。试验方案为T-DM1单药对照曲妥珠单抗单药，均分别入组743人。试验结果显示，中位随访41个月，T-DM1组3年iDFS（无浸润性疾病生存，invasive disease-free survival）为88.3%，曲妥珠单抗为77.0%，两组绝对差异达到11.3%（HR=0.50，95%CI 0.39-0.64，P<0.0001）。亚组分析显示无论患者在新辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗还是曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗，患者激素受体状态、淋巴结状态、残存病灶的大小，各亚组中T-DM1辅助治疗临床获益与主要研究终点均一致。

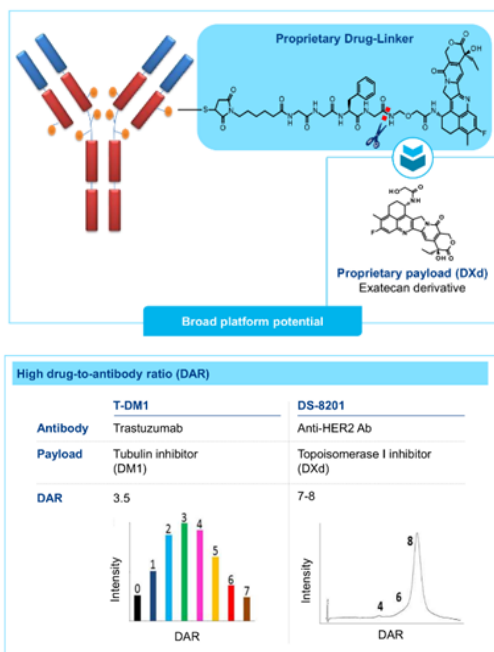
安全性方面，与曲妥珠单抗治疗相比，T-DM1治疗组因不良事件停药发生率略高，3级及以上不良事件发生率为25.7%，而曲妥珠单抗组为15.4%。T-DM1组中有18%的患者由于不良反应停止用药，最常见的导致停用的不良反应($\geq 1\%$ 的患者)为血小板计数下降，胆红素升高，射血分数下降，AST下降/升高，ALT升高，周围神经病变等。曲妥珠单抗组因不良反应而停药患者比例仅为2.1%。

DS-8201：多个适应症的研究正在开展之中

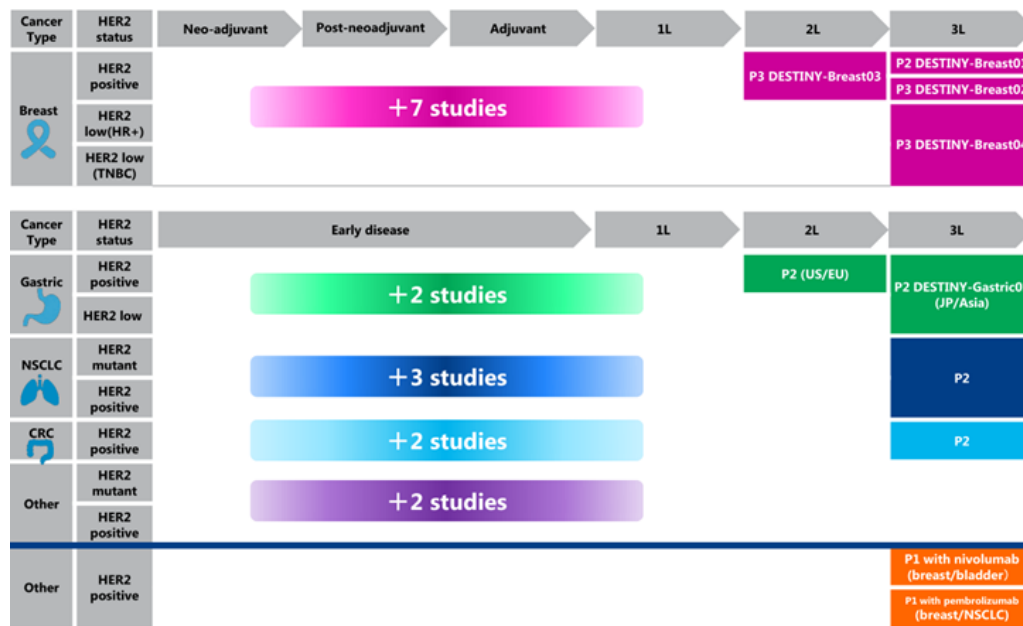
DS-8201的结构为由曲妥珠单抗通过马来酰亚胺甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(GGFG)肽与拓扑异构酶1抑制剂DXd连接，拓扑异构酶1抑制剂可诱导肿瘤细胞的双链DNA断裂和凋亡。DS-8201每一个单抗分子上连接了8个DXd，DAR高达8，且分子的均一性更高，而T-DM1的DAR仅为3-4。

目前DS-8201有多个临床研究在进行之中，其中三线治疗HER2高表达/低表达乳腺癌/三阴乳腺癌、二线治疗HER2高表达乳腺癌的临床试验已经进入临床III期。在乳腺癌领域，DS-8201将继续通过7项临床研究拓展在新辅助治疗/辅助治疗/一线治疗中的应用。此外，DS-8201还将继续拓展在胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等适应症。目前DS-8201已经有两项临床试验在国内登记注册，适应症分别为HER2低表达/阳性乳腺癌。

图：DS-8201结构和与T-DM1的DAR值对比



图：DS-8201临床研究计划



资料来源：第一三共，太平洋证券研究院

DS-8201临床I期研究结果

第一三共于2018年6月在ASCO上披露了DS-8201临床I期研究(NCT02564900)的结果。该项临床研究分为剂量爬坡和剂量拓展两个阶段，共计纳入241例HER2阳性实体瘤患者，其中218名可评估患者中接受了5.4mg/kg和6.4 mg/kg两个剂量的治疗，包括104名接受过T-DM1治疗的HER2高表达乳腺癌患者(IHC3+ or IHC 2+/ISH+)、33名HER2低表达乳腺癌患者 (IHC2+/ISH-, IHC1+/ISH-)、44名接受过曲妥珠单抗HER2阳性胃癌和37名其他HER2阳性癌症患者（主要是非小细胞肺癌和膀胱癌）。其中有86.3%的受试者在≥1次基线扫描出现肿瘤缩小，整体ORR为49.3%。**HER2阳性乳腺癌ORR最高，为54.5%**；HER2低表达乳腺癌ORR为50%，效果良好，主要是由于DS-8201具有“旁观者效应”，可以杀伤HER低表达的肿瘤细胞。HER2阳性胃癌/其他癌症ORR分别为43.2%和38.7%。第一三共于2018年12月在SABCS上进一步披露了乳腺癌亚组数据。HER2阳性高表达乳腺癌的中位缓解持续时间（Median Duration of Response, mDoR）为20.7个月，ORR为59.5%(95% CI 49.7, 68.7)。

图：DS-8201临床I期试验数据(2018年ASCO)

	HER2阳性高表达乳腺癌 N=111	HER2低表达乳腺癌 N=34	HER2阳性胃癌 N=44	其他癌症 N=51
ORR%(n/N)	54.5%(54/99)	50%(17/34)	43.2%(19/44)	38.7%(12/31)
DCR%(n/N)	93.9%(93/99)	85.3%(29/34)	79.5%(35/44)	83.9%(26/31)
定向调整后DCR%(n/N)	48.6% (54/111)	50% (17/34)	43.2% (19/44)	23.5% (12/51)
mDOR(月, 95% CI)	NR	11(NA)	7.0(NA)	12.9(2.8,12.9)
mPFS(月, 95% CI)	NR	12.9(NA)	5.6(3.0,8.3)	12.1(2.7,14.1)
最小/最大PFS	1.0,22.2+	0.5,19.6+	1.2,19.6+	0.7,14.1+

资料来源：第一三共，ASCO，太平洋证券研究院

DS-8201临床I期研究结果

图：DS-8201临床I期试验不良反应情况(2018年ASCO)

	总数N=241
任何TEAEs	238 (98.8%)
三级及以上TEAEs	121 (50.2%)
药物相关TEAEs	235 (97.5%)
三级及以上药物相关TEAEs	101 (41.9%)
严重TEAEs	50 (20.7%)
药物相关严重TEAEs	27 (11.2%)
TEAEs导致停药	23 (9.5%)
TEAEs导致死亡	10 (4.1%)

241名患者中共有238名患者出现了治疗诱发的不良反应事件（TEAE, treatment-emergent adverse event），其中三级及以上TEAEs发生率为50.2%，有4.1%的患者因TEAE导致死亡。

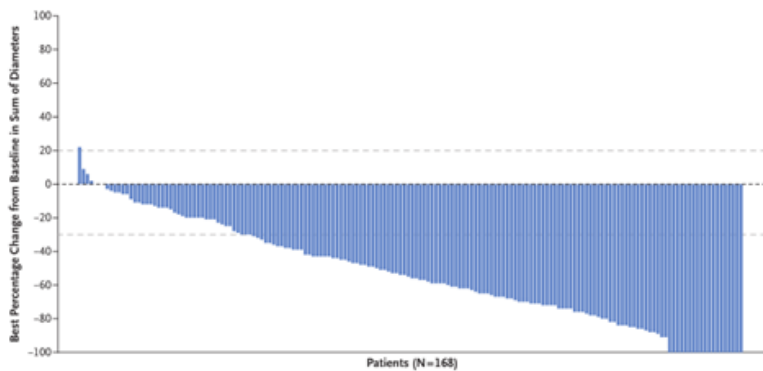
资料来源：第一三共，ASCO，太平洋证券研究院

DS-8201临床II期研究结果

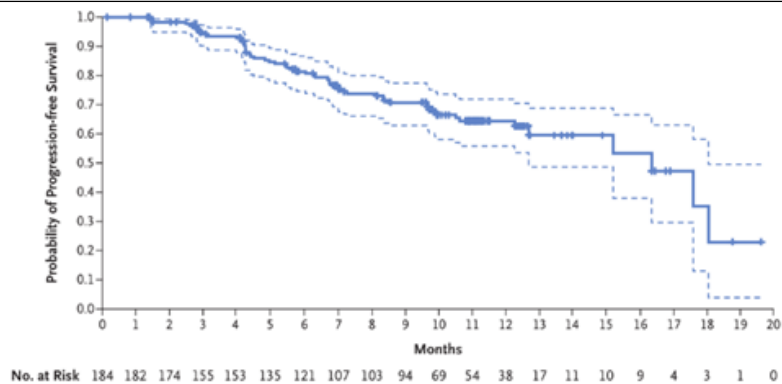
2019年12月第一三共在《The new england journal of medicine》上发布了DS-8201治疗HER2高表达乳腺癌的临床II期研究数据。该项研究为单臂试验，入组的为此前接受过T-DM1治疗的无法切除或转移性乳腺癌患者（即DS-8201作为3L及以后疗法），患者平均接受过6种以上治疗，主要为免疫组化(IHC) 3+或FISH阳性（即患者为HER2高表达）。该研究分为两个部分，第一部分确认DS-8201的推荐剂量，第二部分评价疗效和安全性，主要临床终点为ORR次要临床终点为疾病控制率(DCR, disease control rate)、临床受益率（clinical-benefit rate）、应答持续时间（duration of response）、无进展生存期（progression-free survival）和安全性等。

临床结果显示：184名此前平均经历过6次治疗的患者接受了剂量为5.4mg/kg的DS-8201的后续治疗，**应答率（response to therapy）为60.9%（112/184，95% CI 53.4-68.0），其中6%为完全缓解（CR, complete response）、54.9%为部分缓解（PR, partial response）；中位应答持续时间（median response duration）为14.8个月（95% CI,13.8-16.9）；中位无进展生存期（mPFS）为16.4个月。安全性方面，99.5%的患者在治疗期间经历了一次不良反应事件，在这些患者中，57.1%出现了三级及以上不良反应。**最常见的3级及以上不良反应为中性粒细胞计数减少（20.7%），贫血（8.7%），恶心（7.6%），白血球计数下降（6.5%），淋巴细胞计数下降（6.5%），疲劳（6.0%）等，13.6%的患者会发生肺间质病变。其中不良事件导致用药中断65例（35.3%），减少剂量43例（23.4%），28例（15.2%）停药。

图：肿瘤体积缩小情况



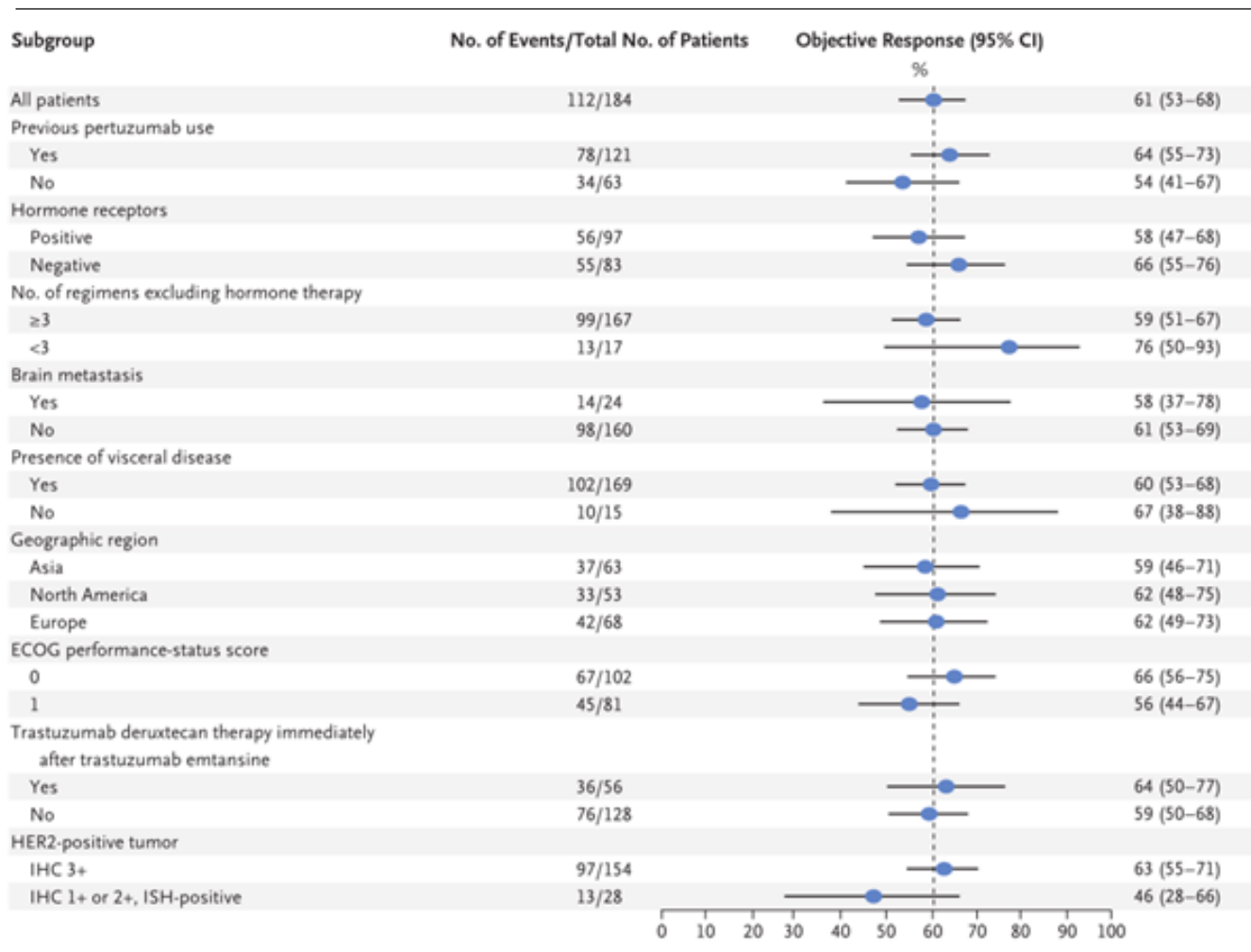
图：DS-8201的PFS曲线



资料来源：The new england journal of medicine，太平洋证券研究院

DS-8201临床II期亚组数据

图：DS-8201亚组数据



亚组分析显示，亚洲、北美和欧洲患者的ORR差异不大；脑转移患者的ORR也达到了58%，与平均水平接近；**IHC 3+患者ORR为63%**，高于平均水平，也高于临床I期结果（ORR=54.5%），而HER2低表达（IHC 1+ or 2+，ISH-）患者的ORR为46%，略低于临床I期结果（ORR=50%）。

资料来源：The new england journal of medicine，太平洋证券研究院

SYD985临床I期亚组数据

SYD985 (Trastuzumab duocarmazine) 原研企业为荷兰Synthon公司, 该药物由曲妥珠单抗通过含有马来酸酐亚胺的肽链与vc-seco-DUBA (Duocarmycin类似物) 偶联形成, DAR约为2.8: 1。vc-seco-DUBA进入肿瘤细胞后与DNA的小凹槽结合, 通过使DNA出现不可逆烷基化, 破坏核酸的结构导致肿瘤细胞死亡。2017年11月, Synthon开始进行SYD985的关键性临床III期研究TULIP, 适应症为转移性乳腺癌, 预计入组345例患者。2018年1月SYD985用于多线疗法后进展乳腺癌获FDA快速通道认定。

SYD985的临床I期数据于2019年6月发表于柳叶刀杂志。该研究分为剂量递增和剂量扩大两个阶段, 其中剂量递增阶段入组了39例HER2状态不同局部晚期或转移性实体肿瘤标准抗癌治疗无效患者, 剂量扩大阶段入组了146例乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌、子宫内膜癌HER2表达免疫组化至少1+的患者。

通过剂量递增阶段研究, 确认剂量扩大阶段和临床II期研究剂量设定为1.2mg/kg。安全性方面, 在剂量扩大阶段中, 报告治疗相关严重不良事件16例(11%), 主要为输液相关反应2例(1%)和呼吸困难2例(1%)。**146例患者中有51例(35%)发生3级或4级治疗相关不良事件**, 其中最常见的是中性粒细胞减少(9例[6%])、疲劳(5例[4%])和结膜炎(4例[3%])。146例患者中有104例(71%)发生过一次或多次眼部不良事件。

效果方面, **HER2阳性乳腺癌可评估患者48例, 其中客观缓解(均为部分缓解) 16例 (ORR=33%, 95% CI: 20.4-48.4)**。HER2低表达/ER+乳腺癌可评估患者为32例, 其中客观缓解(均为部分缓解) 9例 (ORR=28%, 95% CI: 13.6-46.8)。HER2低表达/ER-乳腺癌可评估患者为15例, 其中客观缓解(均为部分缓解) 6例 (ORR=40%, 95% CI: 16.3-67.6)。胃癌、尿路上皮癌、子宫内膜癌患者数量分别为16例、16例和13例, 其中部分缓解分别为1例、4例和5例 (PR=6%、PR=25%、PR=39%, 95% CI: 0.2-30.2、7.3-52.4、13.9-68.4)。

RC-48临床I期数据

RC-48原研企业为荣昌生物。与曲妥珠单抗相比，RC-48的序列与有显著区别，抗原识别位点不同且亲和力更强。小分子药物为monomethyl auristatin E，连接子为含有马来酰亚胺的肽链。目前RC-48在国内有多项临床试验在进行之中，适应症包括尿路上皮癌（临床II期）、乳腺癌（临床II期）、胆道癌（临床II期）、胃癌（临床II期）和NSCLC(临床Ib期)等。

2018年5月，荣昌生物在ASCO大会上披露了HER2+实体瘤临床I期数据。该项研究纳入了22名患者(21名胃癌患者和1名乳腺癌患者)参与剂量递增试验(0.1 - 2.5 mg/kg Q2W, n = 19; 2.0 mg/kg Q3W, n = 3)，14名患者参与剂量扩大试验(11例胃癌，2例尿路上皮癌和1例胆道癌)。其中有35名患者(97.2%)出现TRAEs（治疗相关不良反应），最常见的有白细胞减少(61.1%)、中性粒细胞减少(52.8%)、疲劳(50.0%)、麻木(44.4%)、AST升高(30.6%)和ALT升高(27.8%)，11名患者(30.6%)出现3-4级TRAEs。在24名可评估患者中，2.0和2.5mg/kg组的ORR为33.3%,58.3%DCR为58.3%。低HER2表达(IHC 2+/FISH-, n = 5)患者的ORR为40%，高HER2表达(IHC 2+/FISH+或IHC 3+, n = 17)患者的ORR为29.4%。2019年9月，荣昌生物在CSCO大会上更新乳腺癌临床Ib期数据。**在70例标准治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者中，总体ORR（客观缓解率）为34.4%，DCR（疾病控制率）为85.7%，中位PFS（无进展生存期）为5.8个月。其中2.0mg/kg剂量组的ORR最高，达到42.9%，DCR为95.2%，中位PFS为6.0个月；2.5mg/kg剂量组的ORR为36%，DCR为88%，中位PFS为6.3个月。**

2019年5月和2019年9月荣昌生物相继在ASCO大会和CSCO大会上披露了尿路上皮癌临床II期数据。该项研究共纳入了43名接受过1种或以上系统治疗的HER2+尿路上皮癌患者（IHC2+/3+），接受2mg/kg,每两周一次治疗。总体ORR为60.5% DCR为90.7%。肝转移患者的ORR为70%(14/20),最终确证的ORR为51.2%。中位OS（总生存期）为13.9个月，1年生存率达到59.1%。

图：RC-48临床试验开展情况

登记号	题目	适应症	进度	患者数量
CTR20192057	RC48-ADC单药用于一线化疗失败的HER2过表达型晚期胆道癌的研究	胆道癌	临床II期	57
CTR20190939	RC48-ADC治疗HER2过表达或HER2突变的晚期NSCLC有效性及安全性的Ib期	NSCLC	临床Ib期	36
CTR20180438	RC48-ADC治疗HER2阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的II期临床研究	尿路上皮癌	临床II期	60
CTR20180844	RC48-ADC治疗HER2过表达局部晚期或转移性胃癌II期临床研究	胃癌	临床II期	72
CTR20180492	RC48-ADC治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌II期临床研究	乳腺癌	临床II期	228

资料来源：药智网，太平洋证券研究院

BAT8001临床I期数据

BAT8001已经进入临床III期研究（CTR20180157），该研究入组的为HER2 阳性（IHC 3+或ISH+），既往在辅助治疗、或局部晚期/转移性乳腺癌的治疗方案中，使用过含紫杉类药物和曲妥珠单抗（包括已上市类似物）的单药或联合方案的转移性乳腺癌患者，以拉帕替尼片联合卡培他滨片为阳性对照药，计划入组410名患者。截至2019年3月31日，已经完成招募了275例患者。预计于2021年完成临床研究总结报告并申报NDA。

百奥泰与2019年SABCS大会上披露了BAT8001的临床I期研究数据。该项研究纳入了29例此前接受过曲妥珠单抗、拉帕替尼和化疗治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者，共分为1.2mg/kg、2.4mg/kg、3.6mg/kg、4.8mg/kg和6.0mg/kg 5个剂量组。研究结果显示，最大耐受剂量为3.6mg/kg，**29例患者中发生3级以上AE的有14例(48.3%)**，其中血小板减少12例(41.4%)，天门冬氨酸转氨酶升高4例(13.8%)，丙氨酸转氨酶升高2例(6.9%)，腹泻2例(6.9%)，贫血1例(3.4%)。29例可评价抗肿瘤活性的患者中，**11例(37.9%)观察到客观缓解(全部为部分缓解)**，**24例(82.8%)观察到疾病控制**，4周后确认的的客观有效率（ORR）为27.6%，疾病控制率(DCR)为65.5%。

Ambrx公司简介

Ambrx 公司是一家注册于美国特拉华州，总部在加州圣地亚哥的生物制药公司。2015年复星医药联合厚朴投资、药明康德和光大控股对Ambrx展开联合收购。2016年8月该公司完成 4500 万美元 E 轮融资，由 Apricot Capital 和 Northeast Securities Prosperity Healthcare Fund 共同领投，国药资本、人福医药、复星医药、厚朴基金和光大控股参投。公司从2013年与美国 AMBRX 公司开始合作，布局ADC药物。公司于2017年成立了ADC创新药平台型公司浙江新码生物医药，主要致力于生物制品的研发生产，具备基因工程构建、细胞培养、毒素合成、ADC 偶联、制剂灌装、临床前研究和临床研究方面的经验和能力。

浙江医药相继于2013年6月和2019年10月获得了抗Her2-ADC (ARX788) 和抗CD70-ADC(ARX305)中国区域权益。抗HER2-ADC为新一代单抗偶联药物，适应症为HER2 阳性的复发性乳腺癌和胃癌等，目前已经在已在澳大利亚、新西兰和美国开展 I 期临床研究，在中国已顺利推进至 I 期临床研究后期。新码生物已分别就该项目与联宁(苏州)生物制药有限公司、苏桥生物(苏州)有限公司和上海药明生物技术有限公司达成商业化生产战略合作协议。ARX305在美国尚处于临床前研究阶段，新码生物将在 Ambrx 公司的支持下，立即开展该产品的临床前研究及向国家药品监督管理局申报临床试验的准备工作。

表：浙江医药ADC药物发展历程

时间	事件
2013年6月	与 AMBRX 公司签署协议，公司获得抗Her2-ADC (ARX788) 中国区域内现有专利的独占许可。双方同意委托无锡药明康德生物技术有限公司负责临床前、临床研究和生产工艺开发。许可产品在中国上市销售后，AMBRX 公司将按净销售额不超过 20%的比例提取权益金，作为许可费的支付。如果 AMBRX 公司依据 I 期临床数据在中国以外直接进行转让或许可；或者 AMBRX 公司依据 I 期临床数据在中国以外继续独立开发许可产品并承担一切费用，则根据产品所处的不同阶段，AMBRX 公司将按转让收入或产品净销售额不超过 20%的比例向公司支付许可费。
2015年4月	药明康德已经成功完成了新型抗体偶联药物抗 HER2-ADC 的临床前研究工作，及产品原液及制剂的工艺开发和生产。
2015年10月	抗 HER2-ADC 获得新西兰临床批件
2016年8月	抗 HER2-ADC 获得 FDA 临床批件
2017年1月	成立新码生物
2017年3月	抗 HER2-ADC 获得中国临床批件
2018年6月	ARX788 权益转让给新码生物
2019年10月	获得抗CD70-ADC(ARX305)中国区域内现有专利的独占许可。新码生物将负责中国区域内的开发和商业化 ARX305，包括为 I 期临床试验结束之前的全球开发活动提供资金。可产品在中国上市销售后，Ambrx 公司将按净销售额的 10%-15%提取权益金，作为许可费的支付。如果 Ambrx 公司依据 I 期临床数据在中国以外直接进行转让或许可，则根据产品所处的不同阶段，Ambrx 公司将按转让收入或产品净销售额的一定比例向新码生物支付许可费，具体如下：（1）对许可产品进行商业化并销售且其上市批准，为净销售额的 2.5%；（2）开始 III 期临床试验后进行转让或许可，为净销售额的 4%；（3）开始 II 期临床试验后进行转让或许可，为净销售额的 8%；（4）除上述（1）-（3）条阶段以外即将临床数据进行转让或许可，为净销售额的 15%。

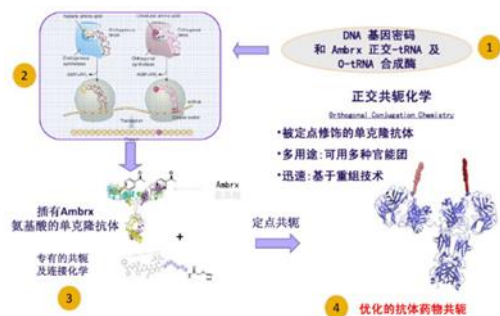
资料来源：公司公告，太平洋证券研究院

ARX788简介

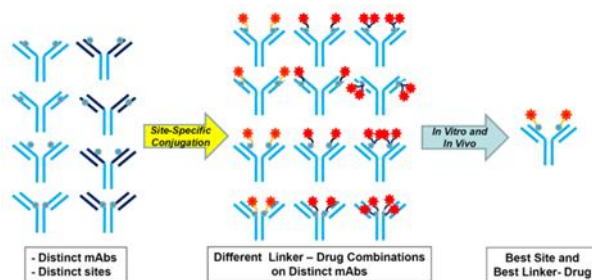
ARX788是一个靶向HER2，含有非天然氨基酸的ADC药物。细胞毒素（Payload）部分是Amberstatin (AS269)，是一种ARX788独有的微管抑制剂。Amberstatin与抗Her2抗体的DAR(药物/抗体比率)为1.9。ARX788是通过在抗体重链的特定位置引入了对乙酰苯丙氨酸（pAcF），通过形成一个稳定的肽键连接抗体和小分子药物。

Ambrx拥有“遗传密码扩展技术”，可以开发包括抗体偶联药物（ADC）、免疫调节蛋白、双特异性抗体和其他改良型治疗性蛋白质。**公司拥有定点偶联ADC技术平台，首先在通过自主设计的tRNA/tRNA合成酶对(正交集)，在蛋白/单抗中特定的位置上识别并引入非天然氨基酸。由于非天然氨基酸能够进行新型的偶联反应，而天然氨基酸不能进行该反应，从而实现定点偶联的目的。**定点偶联技术还能够引入新的和高度稳定的药物连接物（Linker），调整物理化学性质，对药效、耐受性、生物利用度等特性进行合理优化，寻找到更加安全和特异性的药物分子，此外定点偶联技术能够引入同质化(>95%的单一物种和明确的DAR)偶联物。传统ADC药物往往面临偶联位点多，DAR不均一、脱靶毒性等问题,定点偶联技术能够很好得解决上述问题。

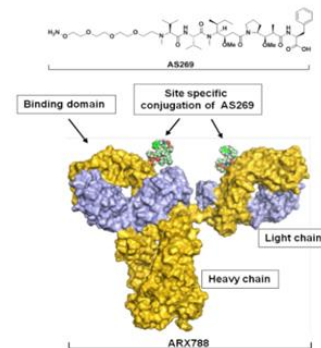
图：非天然氨基酸抗体药物共轭偶联



图：定点偶联抗体优化



图：定点偶联抗体优化

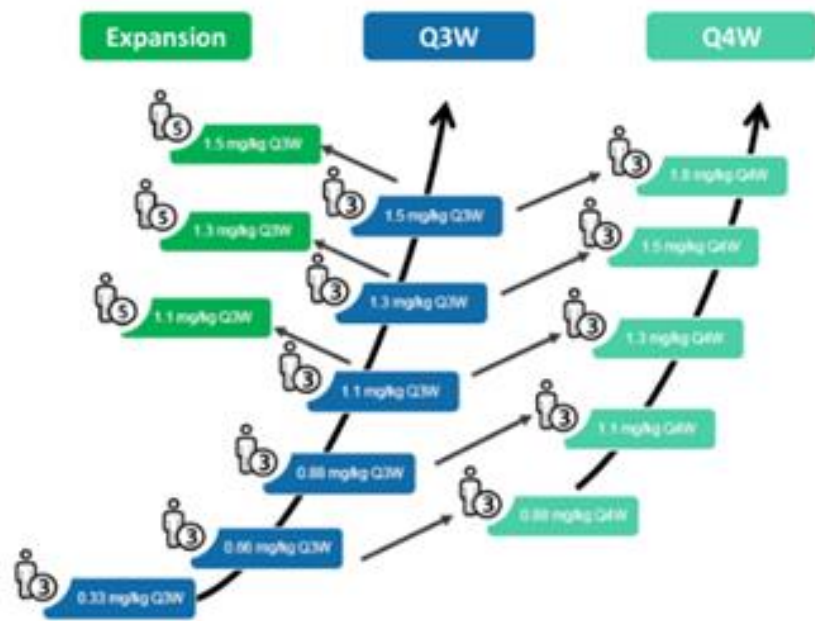


资料来源：第一三共，太平洋证券研究院

ARX788临床I期研究方案

2019年12月新码生物（浙江医药的子公司）和Ambrx在SABCs大会上披露了ARX788临床I期数据。该项研究共计入组51名HER2阳性，ECOG评分为0-1的乳腺癌患者。此前均接受过曲妥珠单抗治疗，其中有47.1%（24/51）的患者接受过拉帕替尼治疗，5.9%（3/51）接受过吡咯替尼/拉帕替尼的治疗。试验分为剂量爬坡和剂量拓展两个阶段,从0.33mg/kg开始，最高剂量为1.5mg/kg。

图：ARX788临床I期研究方案



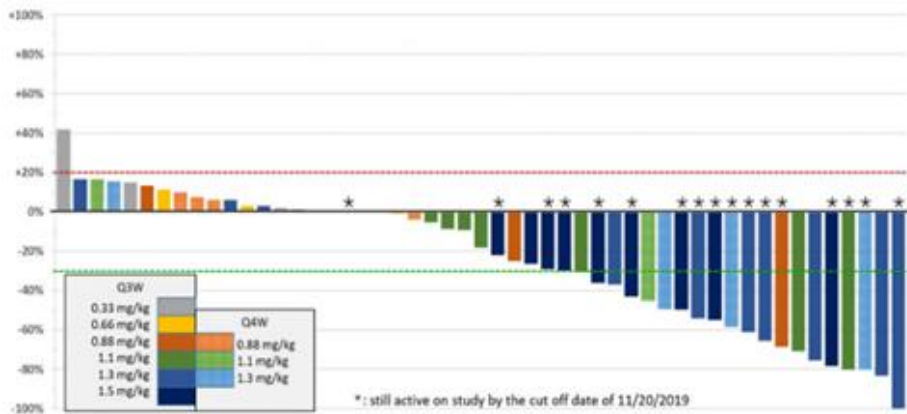
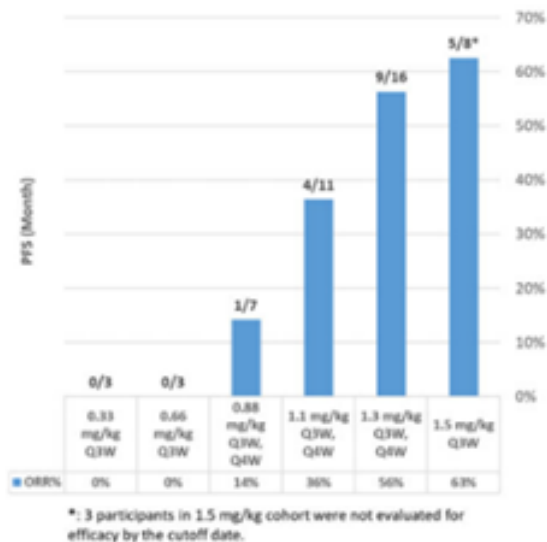
图：临床I期入组病人情况

Characteristic	No.(%); n=51
Age, years	
Median	52
Range	30-66
Gender	
Female	51 (100%)
Race	
Asian	51 (100%)
HER2	
IHC3+	32 (62.7%)
IHC2+ FISH+	16 (31.4%)
IHC unknown/FISH+	3 (5.9%)
Prior treatment	
Herceptin	51 (100%)
Lapatinib	24 (47.1%)
Pyrotinib/Lapatinib	3 (5.9%)

资料来源：ambrx，太平洋证券研究院

ARX788临床I期研究有效性情况

图：病人肿瘤体积缩小情况 图：不同剂量组ORR



截止到2019年11月20日，有17名患者仍在治疗之中，其中一名参与者在0.88 mg/kg Q3W 队列中接受了近两年的治疗。截止日期时有48名可评估的患者，3名未达到首次评估时间，1.5mg/kg Q3W扩展队列的疗效仍在观察中。

19例患者的应答状态为PR, 25例患者为SD, 疾病控制率 (DCR) 91.7%(44/48)。ORR和PFS随着剂量水平的增加而改善。

ORR从0.33 mg/kg时的0%增加到1.3 mg/kg 的56%，在1.5 mg/kg时进一步增加到63%。

ARX788剂量爬坡研究仍在进行中，考虑获益/风险比，**拟将1.5 mg/kg Q3W作为ARX788后期开发HER2阳性乳腺癌二线治疗适应症的推荐剂量。**

资料来源：ambrx, 太平洋证券研究院

ARX788临床I期研究安全性情况

整个试验期间，共计发生488例与治疗相关的不良反应事件（treatment emergent adverse events, TEAE），严重程度大多为一级或二级，**仅观察到3例患者出现了与药物相关的3-4级以上不良反应，安全性远高于同类药物。**最常见的TEAE为肝酶(AST、ALT)升高、疲劳、脱发和干眼。共计报告了6例严重不良反应事件(SAE, serious adverse events)，其中1例(3级肺炎，2.0%)被认为与ARX788相关且可逆，在使用类固醇/抗生素治疗后，情况有所改善，减少剂量后患者恢复用药。51例患者中有8例(15.7%)出现了药物相关的肺部毒性，其中7例(13.7%)为1级轻度至2级中度，1例(2.0%)为3级。ARX788在所有剂量水平上都具有良好的耐受性，在剂量持续增加的情况下表现出良好的安全性。截止到2019年11月20日，没有观测到剂量限制性毒性（DLT, Dose limited toxicity）或最大限制剂量（MTD, Maximum Tolerance dose）。

图：ARX788临床I期研究不良反应情况

	0.33mpk Q3W N=3, n(%)E	0.66mpk Q3W N=3, n(%)E	0.88mpk Q3W/Q4W N=7, n(%)E	1.1mpk Q3W/Q4W N=11, n(%)E	1.3mpk Q3W/Q4W N=16, n(%)E	1.5mpk Q3W N=11, n(%)E	Total N=51, n(%)E
ANY TEAE	3(100)14	3(100)21	7(100)73	11(100)133	16(100)192	7(63.6)55	47(92.2)488
Drug Related	3(100)11	3(100)15	7(100)65	10(90.9)96	15(93.4)175	7(63.6)46	45(88.2)408
CTCAE Grade 1-2	3(100)14	3(100)19	7(100)71	10(90.9)130	15(93.4)190	7(63.6)54	47(92.2)478
Drug Related	3(100)11	3(100)15	7(100)64	10(90.9)96	15(93.4)172	7(63.6)45	45(88.2)405
CTCAE Grade ≥3	0	2(66.7)2	2(28.6)2	3(27.3)3	2(12.5)2	1(9.1)1	10(19.6)10
Drug Related	0	0	1(14.3)1	0	0	1(9.1)1	2(3.9)2
Death	0	0	0	0	0	0	0
All SAE	0	1(33.3)1	1(14.3)1	1(12.5)1	2(12.5)2	1(9.1)1	6(11.8)6
Drug Related	0	0	0	0	0	1(9.1)1	1(2.0)1
AESI	0	1(33.3)1	3(42.8)6	7(63.6)14	12(75.0)34	4(36.4)8	27(52.9)63
Any Ocular Tox.	0	0	2(28.6)2	5(45.5)10	11(68.8)24	3(27.3)5	21(41.2)41
Any Pulmonary Tox.	0	0	1(14.3)1	2(18.2)3	6(37.5)16	1(9.1)1	10(19.6)12

Table 2. The summary of adverse events encountered during the study.

The most commonly reported AEs	n(%)
Elevated AST level	30(58.8)
Elevated ALT level	21(43.8)
Fatigue	15(29.4)
Alopecia	15(29.4)
Dry eye	15(29.4)
Hypokalaemia	14(27.5)
Abnormal ACTH level	12(23.5)
Dry mouth	11(21.6)
Cough	11(21.6)

Table 3. The most commonly reported AEs (>20%).

资料来源：ambx, 太平洋证券研究院

吡咯替尼临床II/III期数据

吡咯替尼是EGFR 家族 (EGFR、HER2、HER4) 的不可逆酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，通过与细胞内 EGFR 家族激酶区的 ATP 结合位点共价结合，阻止肿瘤细胞内 HER2 的同质和异质二聚体形成，抑制其自身的磷酸化，阻断下游信号通路的激活，从而抑制肿瘤细胞生长。

吡咯替尼的II期/III期临床试验于2016年开始，2017年完成II期临床试验。II期试验结果显示，**既往用过/未用过曲妥珠单抗且既往仅接受过2线及以下的化疗的患者中，吡咯替尼片+卡培他滨片的ORR为78.5%，拉帕替尼片+卡培他滨片的ORR为57.1%**。吡咯替尼组与拉帕替尼组相比提升了约 21%。吡咯替尼组的中位PFS为 18.1个月，拉帕替尼组的中位PFS为7.0 个月，患者的疾病进展或死亡的风险下降了 63.7% (HR=0.363)。患者疗效改善的同时，耐受性良好。亚组数据分析显示，无论患者既往用过/未用过曲妥珠单抗，均能从吡咯替尼联合卡培他滨治疗中获益。吡咯替尼基于II期临床研究成果获得有条件批准上市，与卡培他滨联合治疗既往未接受或接受过曲妥珠单抗的晚期或转移性乳腺癌患者。2019年版CSCO乳腺癌指南中，吡咯替尼+卡培他滨被推荐用于HER2阳性复发转移乳腺癌的二线治疗。

图：吡咯替尼PHENIX研究结果

	IRC		Investigator	
	Pyrotinib +capecitabine (N= 185)	Placebo +capecitabine (N= 94)	Pyrotinib +capecitabine (N= 185)	Placebo +capecitabine (N= 94)
Median PFS, months (95% CI)	11.1 (9.66, 16.53)	4.1 (2.79, 4.17)	10.9 (8.31, 12.42)	4.1 (3.45, 4.24)
HR (95% CI)	0.18 (0.13, 0.26)		0.24 (0.18, 0.33)	
P value	P < 0.001		P < 0.001	
ORR, n (%) (95% CI)	127 (68.6%) (61.4%, 75.3%)	15 (16.0%) (9.2%, 25.0%)	133 (71.9%) (64.8%, 78.2%)	15 (16.0%) (9.2%, 25.0%)

© 2019 by American Society of Clinical Oncology

安全性方面，**有41例(61.3%)接受吡咯替尼治疗的患者出现了3级以上不良反应**，对照组为30例 (47.6%)，最常见的不良反应为3级事件为手足综合征 (24.6% vs 20.6%)、腹泻(15.4% vs 4.8%)，中性粒细胞计数减少(9.2% vs 3.2%)，白细胞减少(7.7% vs 1.6%)，无发热性中性粒细胞减少。

2019年6月，公司在ASCO大会上披露了吡咯替尼III期临床试验 (PHENIX研究)结果，**对于曲妥珠单抗经治患者，吡咯替尼+卡培他滨组患者 (n=185) 的中位PFS相比安慰剂+卡培他滨组 (n=94) 显著延长 (11.1 vs 4.1个月)，ORR显著提高 (68.6% vs 16.0%)**。与治疗相关的≥3级不良事件最常见(≥5%)为腹泻(30.8% vs 12.8%)和手足综合征(15.7% vs 5.3%)。

资料来源：NMPA，太平洋证券研究院

靶向HER2ADC/小分子药物临床数据对比

图：治疗HER2阳性乳腺癌已上市/在研药物临床数据

药物	入组患者	临床阶段	有效性	不良反应情况
T-DM1	接受过紫杉烷和曲妥珠单抗的新辅助治疗, 并且在在乳房和/或腋窝淋巴结有残留的侵袭性肿瘤节点	临床III期	ORR(43.6% vs 30.8%); mPFS(9.6月 vs 6.4月)	三级以上不良反应率 (43% vs 59%)
DS-8201	无法切除或转移性乳腺癌患者, 患者平均接受过6种以上治疗。	临床II期	ORR:60.9%	三级以上不良反应率57.1%
SYD985	晚期乳腺癌	临床I期	ORR: 33%	三级以上不良反应率35%
RC-48	标准治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者	临床I期	总体ORR: 34.4%, DCR: 85.7%, mPFS: 5.8个月。 2.0mg/kg剂量组的ORR:42.9%, DCR为95.2%, mPFS为6.0月; 2.5mg/kg剂量组的ORR:36%, DCR为88%, mPFS为6.3个月。	三级以上不良反应率30.6%
BAT8001	此前接受过曲妥珠单抗、拉帕替尼和化疗治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者	临床I期	整体ORR:37.9%; DCR: 82.8%。	三级以上不良反应率48.3%
ARX788	此前接受过曲妥珠单抗、拉帕替尼和吡咯替尼治疗的晚期乳腺癌患者	临床I期	整体ORR:39.6%, 整体DCR:91.7%; 1.3 mg/kg 剂量组ORR:56%, 1.5 mg/kg剂量组ORR:63%。	仅出现了 3 例与药物相关的 ≥3 级毒性, 三级以上不良反应率为5.88% (3/51%)
吡咯替尼	曾接受紫杉类药物和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者	临床II期	ORR (68.6% vs 57.1%) ; mPFS(11.1月 vs 4.1月)	三级以上不良反应率 (30.8% vs 12.8%)

资料来源：太平洋证券研究院

市场空间测算

我们对比了已治疗HER2阳性乳腺癌已上市/在研药物临床数据：

ARX788高剂量组的ORR高于/不劣于同类ADC药物，安全性在同类药物中最好。且入组患者有53%在入组前实际上已经接受过二线及以上治疗，状态较差，若未来临床II/III期研究定位于二线用药，入组状态较好的患者，预计ORR仍有提升空间。

DS-8201的ORR高于大多数同类药物，且入组患者普遍已经接受多线治疗，表明其疗效显著，但不良反应率较高。**综合来看ARX788、DS-8201在ADC药中具有较大优势，极具竞争力。**

恒瑞医药靶向HER2的小分子药物吡咯替尼的ORR最高，但入组患者均是此前仅接受过一线治疗的患者，状态好于其他药物临床试验所选患者，此外恒瑞医药的SHR-A1201(即T-DM1)也已经进入临床I期研究，预计未来公司也能在HER2阳性乳腺癌治疗中占据一些之地。

HER2阳性乳腺癌，全球靶向药主要是曲妥珠单抗（超70亿美金）、帕妥珠单抗（超20亿美金）、曲妥珠单抗-偶联（ADC，超10亿美金）。我国每年新发乳腺癌患者约为27万人，根据国家癌症中心统计，我国乳腺癌5年生存率达83.2%，预计每年的存量患者至少在100万人以上。HER2阳性患者比例约为25%，保守按100万患者计算，存量HER2阳性乳腺癌患者为25万人，《中国晚期乳腺癌诊治专家共识2016版》中提出，中国妇女和国外相比乳腺癌确诊病例的临床分期较晚，导致接受根治性手术及新辅助治疗的早期患者中，30%-40%可发展为晚期乳腺癌，假设有30%患者接受2L及以上治疗，每位患者年费用10万元，则HER2阳性乳腺癌2L及以上治疗市场空间为75亿元（25万*30%*10万元），考虑人群更大的HER2阳性胃癌（每年新发15万）等适应症，预计潜在市场规模在百亿元以上。

● 奈诺沙星胶囊纳入医保放量在即，维生素E业绩弹性巨大

奈诺沙星：10亿以上级别创新品种

奈诺沙星是一种新型的无氟喹诺酮抗生素，通过选择性抑制细菌DNA回旋酶来抑制细菌DNA复制。奈诺沙星具有广谱抗菌活性，包括革兰阳性、革兰阴性细菌、非典型致病菌，多重耐药的肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素致病菌，具有良好的药物安全性和极佳的组织穿透力，口服与注射剂型兼具，不易产生耐药性菌株。

苹果酸奈诺沙星胶囊的III期临床试验数据显示，其临床有效率（94.3%）高于对照组（93.5%），显示奈诺沙星胶囊治疗CAP的疗效不劣于左氧氟沙星。苹果酸奈诺沙星注射剂型的III期临床试验数据显示，临床治疗有效率为92.8%，对照组左氧氟沙星注射剂型的临床治疗有效率则为87.0%，苹果酸奈诺沙星注射液治疗社区获得性肺炎的临床疗效证实不劣于左氧氟沙星注射剂型。

2018年苹果酸奈诺沙星胶囊销量为48.5万粒，同比增长593%，销售额1229万元。2019年1-9月苹果酸奈诺沙星胶囊销售额为2104.8万元。奈诺沙星胶囊通过医保谈判进入全国医保，医保支付价为16.2元/250mg，降价49%，基本符合预期。降价后日费用为32.4元，莫西沙星片/左氧氟沙星片原研每日费用分别为分别为21.7元和11.4元，降价后利润仍较为可观。

米内网数据显示，2017年我国公立医疗机构终端莫西沙星销售额为31.14亿元，增速20%左右，保守预计2019年莫西沙星市场规模达40-45亿元，其中注射剂和片剂收入占比分别为80%和20%。2018年我国公立医疗机构终端左氧氟沙星注射剂销售额超过60亿元，2017年在中国公立医疗机构终端销售额为左氧氟沙星片5.96亿元。2018年浙江医药左氧佛沙星注射剂销售额约12亿元（出厂价口径），市占率在20%以上，公司在抗生素领域具有较为丰富的销售经验，我们认为奈诺沙星在纳入医保之后有望逐步放量，此外奈诺沙星注射剂于2020年1季度获批，对标产品各剂型市场规模合计超100亿元，保守预计奈诺沙星（注射剂+胶囊）销售峰值可达10亿元以上。

维生素E：行业整合完成

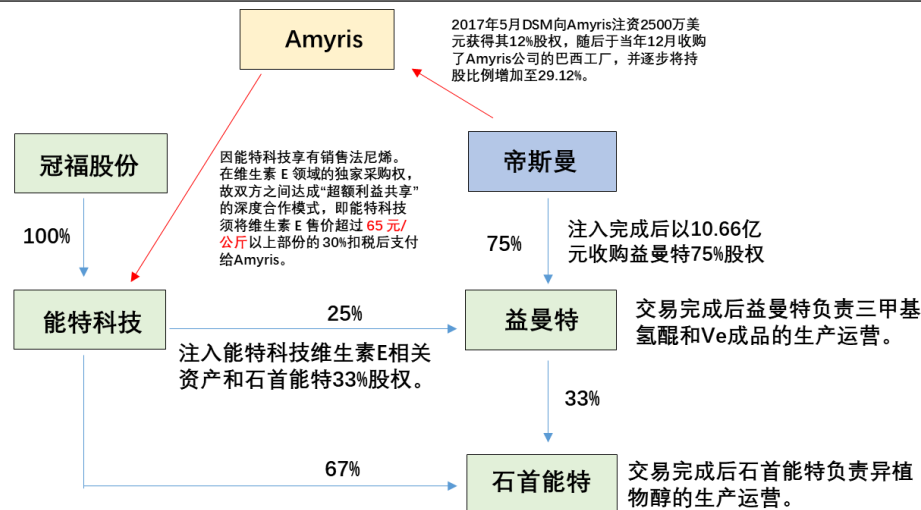
目前全球维生素E油设计产能约12万吨左右，产量在8万吨以上，需求增速约为3%，处于供过于求的状态，前5家企业产能合计占比近90%，市场集中度较高。新增产能主要有新和成、能特科技和海嘉诺，其中较有竞争力的是新和成和能特科技，新和成的新增产能预计为置换原有产能，能特科技主要是满足市场新增需求。**总体来看，由于维生素E行业壁垒较高，未来的新增产能主要是原有厂家扩产，对于竞争格局冲击较小。**

2019年1月28日，能特科技与DSM签订了《框架协议》，组建合资公司益曼特。能特科技将维生素E生产线相关资产作为实物出资成立全资子公司益曼特，并以全资子公司石首能特33%股权作为出资注入益曼特，在完成后将益曼特75%股权作价10.66亿元转让给DSM。2019年6月14日，益曼特股权转让事项获得ST冠福股东大会通过。在资产交割完成后，益曼特维生素E业务和石首能特全部业务相关设施、资产升级至DSM规定的标准。**2019年8月底，DSM宣布益曼特开始进行升级改造，预计在2020年三季度复产。**

表：2018年全球Ve产能和产量情况(折合成Ve油计算)

公司	产能 (吨/年)	产量 (吨/年)
浙江医药	20000	约19000
新和成	20000	约19000
能特科技	20000	20000
BASF	20000	7000
DSM	30000	14000
吉林北沙	10000	4500
福建海欣	2500	300
合计	122500	80000以上
公司	新增产能	进度
新和成	20000	在建，逐步置换现有产能
能特科技	10000	18年6月开始建设
海嘉诺	10000	在建

图：DSM、Amyris和能特科技之间合作、股权关系

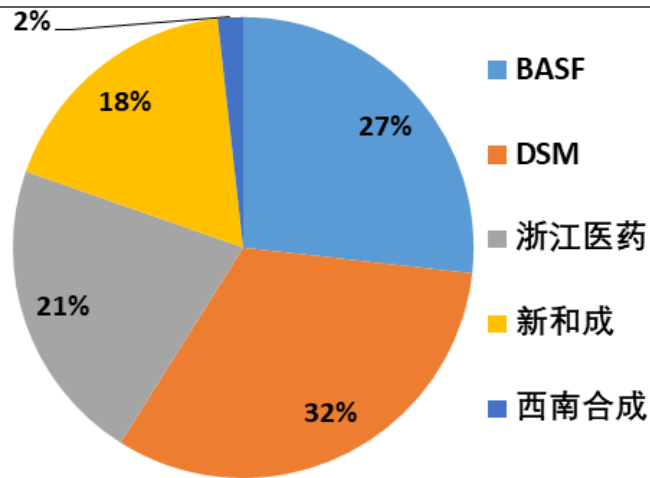


资料来源：冠福股份公告，新和成公告，博雅和讯，太平洋证券研究院

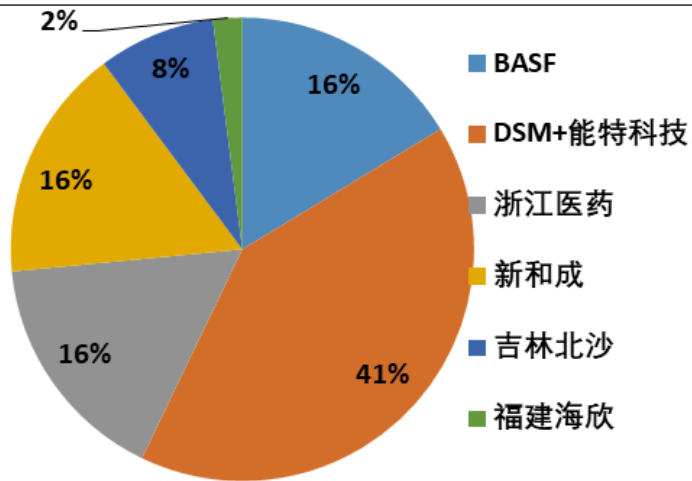
资料来源：冠福股份公告，太平洋证券研究院

维生素E：行业集中度上升，价格中枢提升

图：2008年维生素E行业各厂家产能占比



图：能特科技被整合完成后各厂家产能占比



历史上维生素E价格波动巨大，行业集中度提升、供给收缩、环保限产、中间体供应紧张，原材料涨价、厂家发生事故停产等因素会助推维生素E价格提升，其中集中度提升、供给收缩引起的行业景气提升会维持较长的时间，例如维生素E价格在2018-2013年连续5年时间保持在100元/千克以上。相反，产能扩张，新厂家进入，行业集中度下降会导致维生素E价格步入低谷。

2016年和2017年由于环保限产、厂家事故等因素影响，维生素E价格有过两次反弹，但由于行业集中度和供给未发生根本性变化，导致景气周期维持时间较短，特别是能特科技投产后凭借成本优势，销量迅速增加，维生素E价格步入谷底。能特科技被整合之后，维生素E行业竞争格局将得到大幅优化，DSM与能特科技合计将拥有全球约40%维生素E产能，CR4达90%，接近2008年98%的水平，市场集中度提升有助于寡头之间形成价格默契。

近期新和成已经将Ve报价提高至58元/千克，我们认为维生素E价格在2020年有望步入上升通道，原因包括。供给收缩：1) 能特科技停产全球Ve产能收缩，由供过于求转为供需基本平衡；2) 由于朗盛间甲酚供应出现不可抗力事件，DSM瑞士维生素E工厂2020年第一季度产量将受到20%~25%的影响；3) 北沙制药预计产量下降；国内生猪存栏量止跌，需求边际改善。

本次维生素E景气周期的成因与2008-2012年的景气周期类似，均是由行业集中度提升和供给收缩引起，长期来看维生素E价格的波动中枢将得到提升。

资料来源：相关公司公告，公开资料整理，太平洋证券研究院

维生素A：供需紧平衡，价格保持高位

2018年全球维生素A名义产能约4.4万吨，实际产能约4万吨左右，需求3.6-3.7万吨（折合50万IU/g），全球维生素A实际处于紧平衡状态。 BASF在2017年10月发生火灾事故，2019年6月，BAFA用于冷却装置发生事故，用于动物营养的两个维生素A剂型停产，我们认为由于BASF设备老旧，虽经修复后恢复供应，但一直未达到理想状态。浙江医药新的维生素A生产装置于2018年正式投产，老产能关闭，2018年销量约1500吨（折合50万IU/g），目前新增产能仅有金达威和BASF，BASF在建产能预计未来将替代现有产能，金达威产能仍处于建设阶段，预计2021年建成。**未来2-3年内全球维生素A仅有浙江医药新增产能逐步释放，无新增大规模产能，预计未来2-3年Va价格将保持在300-500元/千克的新的平衡区间，由于BASF由停产预期不乏向上弹性。**

图：2018年全球Va产能和产量情况

厂家	产能(50万IU/g)	新增产能	备注
浙江医药	5000	无	新产能2018年正式投产，老厂产能关闭，2018年销量约1500吨，新产能将逐步释放。柠檬醛由日本可乐丽供应。
新和成	10000	无	自产柠檬醛
金达威	1500	800吨/年 (250IU/g)	新产能在建，2018年年报显示进度为2.91%，计划2021年建成。柠檬醛由日本可乐丽供应，部分中间体由BASF供应。
安迪苏	5000	无	Va1000前体由BASF供应。
DSM	13500	无	——
BASF	9000	1500吨/年 (280万IU/g)	2018年Q1开始在德国Ludwigshafen建设新的Va工厂，计划2020年建成。维生素A（100万IU）预计在11月恢复生产，但四季度和2020年一季度开工率将保持较低水平，2020年下半年有停产计划（扩建维生素A生产线）。
合计	44000	——	需求量3.6-3.7万吨

资料来源：公开资料整理，博亚和讯，相关公司公告，太平洋证券研究院

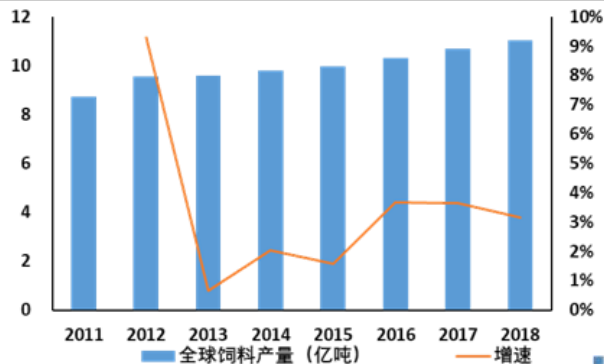
需求： 边际改善， 逐步恢复

根据全球知名动物保健公司奥特奇（Alltech）的调查，2018年全球饲料产量为11.03亿吨（+3.2%），其中猪和肉鸡饲料产量占比分别为27%和28%，2011年至今饲料产量复合增速为3.4%。随着全球人口数量、人均肉类消费量增加，带动饲料需求提升，维生素需求预计将同步增长。

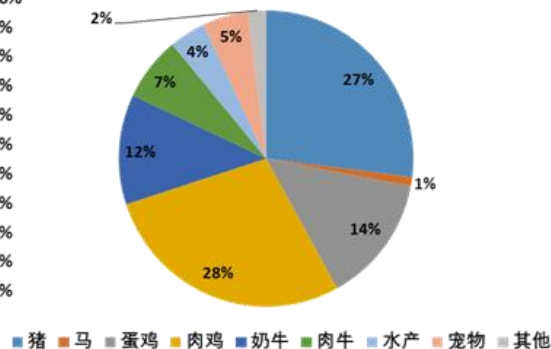
2018年中国饲料产量为1.879亿吨，其中猪饲料占国内饲料产量比例为42%，为7960万吨，占全球饲料产量比例为7.2%，按国内生猪产量下降40%计算，影响全球饲料需求下降约2.9%，相当于全球饲料需求1年的增量，比较容易消化。

10月份，我国生猪存栏环比下降0.6%，下降幅度明显收窄，需求端边际改善。农村农业部也于12月3日发布信息，认为生猪存栏下降基本见底。我们认为短期内受到国内猪瘟疫情影响，国内维生素需求下降导致近期Va和Ve价格出现下行，但随着国内生猪存栏量回升和全球其他地区饲料需求正常增长，维生素的需求也将在明年开始逐步恢复正常。

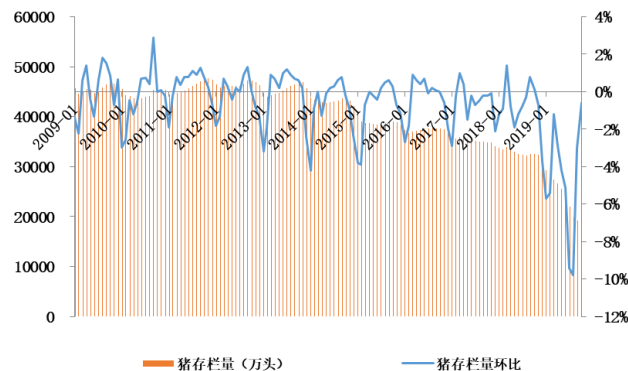
图：全球饲料产量



图：全球饲料需求结构



图：国内各月生猪存栏量



资料来源：wind，奥特奇，太平洋证券研究院

盈利预测

浙江医药盈利预测（单位：百万元）	2015	2016	2017	2018	2019E	2020E	2021E
医药商业（社会配送）收入	1828	1920	1870	1859	2324	2556	2812
yoy		5%	4%	-1%	25%	10%	10%
净利润	23	24	26	18	40	44	48
yoy		3%	9%	-31%	125%	10%	10%
合成维生素E							
收入	1050	1537	1409	1548	1760	2200	2400
销量（吨）	30892	38442	35830	38504	40000	40000	40000
均价（万元/吨）	3.40	4.00	3.93	4.02	4.40	5.50	6.00
成本	922	866	1079	1103	1280	1360	1280
成本（万元/吨）	2.99	2.25	3.01	2.86	3.20	3.40	3.20
毛利	128	671	330	445	480	840	1120
维生素A系列							
收入	166	321	438	639	623	749	848
销量（吨，折50万IU/g计算）	1909	2124	2410	1769	1946	2140	2355
均价（万元/吨）	8.72	15.11	18.18	36.11	32.00	35.00	36.00
成本	150	144	161	164	185	199	212
成本（万元/吨）	7.85	6.80	6.68	9.29	10	9	9
毛利	17	177	277	474	438	550	636
天然维生素E系列							
收入	130	99	128	140	140	140	140
成本	83	92	110	81	84	84	84
毛利率	36%	7%	14%	42%	40%	40%	40%
毛利	46	7	18	59	56	56	56
其他品种（维生素D3、生物素、β-胡萝卜素等多个品种）							
收入			466	344	378	416	458
yoy				-26%	10%	10%	10%
成本			399	275	303	333	366
毛利			67	69	76	83	92
毛利率			14%	20%	20%	20%	20%
合计：生命营养品							
收入			2441	2670	2901	3505	3845
成本			1748	1623	1851	1976	1942
毛利			692	1047	1049	1529	1903
净利润			588	890	892	1300	1618

盈利预测 (续)

医药制造收入	1016	1354	2302	2662	3021	3479	
yoy			70%	16%	13%	15%	
医药制造成本合计	517	474	582	654	736	865	
医药制造毛利合计	499	881	1720	2008	2285	2614	
毛利率		65%	75%	75%	76%	75%	
1) 抗感染类收入	701	978	1836	2026	2179	2381	
抗感染类毛利	396	697	1440	1605	1733	1876	
毛利率		71%	78%	79%	80%	79%	
其中: 万古霉素收入	257	247	225	358	447	469	493
万古霉素毛利	136	142	141	238	295	314	330
毛利率	53%	57%	63%	66%	66%	67%	67%
替考拉宁收入	104	106	125	233	277	291	305
替考拉宁毛利	69	60	92	196	238	250	266
毛利率	67%	57%	74%	84%	86%	86%	87%
左氧氟系列收入	326	323	603	1169	1227	1289	1353
左氧氟系列毛利	129	191	465	1003	1056	1108	1164
毛利率	40%	59%	77%	86%	86%	86%	86%
奈诺沙星收入				12	25	80	150
奈诺沙星毛利				8	19	62	117
毛利率				65%	76%	77%	78%
其他抗感染药品收入				65	50	50	80
其他抗感染药品毛利				-4	-3	-2	-1
毛利率							
2) 抗疟疾类收入	107	128	81	26	30	30	30
抗疟疾类毛利	15	17	14	-2	3	3	3
毛利率	14%	13%	17%	-6%	10%	10%	10%
3) 降糖类收入			55	94	141	205	287
降糖类毛利			35	68	106	158	227
毛利率			63%	72%	75%	77%	79%
4) 激素类收入			76	118	135	156	179
激素类毛利			39	73	85	98	115
毛利率			51%	62%	63%	63%	64%
5) 营养补充剂收入	74	89	136	188	283	396	534
营养补充剂毛利	37	52	88	128	195	277	374
毛利率	50%	58%	65%	68%	69%	70%	70%
6) 其他产品收入			27	39	47	56	67
其他产品毛利			8	11	14	17	20
毛利率			30%	30%	30%	30%	30%
母公司各项费用(税后)			905	1753	1981	2219	2463
母公司资产减值损失(税后)				94%	13%	12%	11%
制剂业务净利润(承担母公司各项费用、资产减值损失)			43	70	-32	15	10
营养品+制剂净利润(母公司报表净利润)			-199	-362	-242	-291	-251
			389	529	650	1008	1367

盈利预测 (续)

昌海制药(100%)					
收入					80
净利润	-66	-113	-113	-50	-30
归母净利润	-66	-113	-113	-50	-30
创新生物(60.71%)					
收入					
净利润	-64	-90	-80	-70	-60
归母净利润	-39	-55	-49	-42	-36
来益生物技术(100%)					
净利润	-34	-52	-30	-25	-20
归母净利润	-34	-52	-30	-25	-20
新码生物(98.47%)					
收入					
净利润	-1	-6	-20	-40	-60
归母净利润	-1	-5	-20	-39	-59
其他 (投资收益、子公司等)					
收入	28	8	8	8	8
归母净利润	-22	43	43	43	43
收入合计	5693	6840	7895	9091	10224
		20%	15%	15%	12%
归母净利润	253	365	481	894	1264
		44%	32%	86%	41%

太平洋证券医药团队

杜佐远：太平洋研究院院长助理，医药行业首席分析师，近10年医药卖方、买方研究和投资经验。浙江大学制药工程学士，上海财经大学金融学硕士。曾任职国信证券医药分析师4-5年、诺安基金医药研究&投资3年，2017年10月加入太平洋证券。前瞻、深入、靠谱，善于底部挖掘成长大牛股和拐点型公司&细分板块投资机会，伴随公司中长期成长。新财富医药生物行业最佳分析师核心成员，其中2011、2012年连续2年第一名。

蔡明子：太平洋医药行业分析师，4年医药行业研究经验。澳门科技大学金融硕士，曾任职民生证券医药分析师，2018年4月加入太平洋证券，重点覆盖医疗服务、零售药店、商业批发等板块，深入产业链调研，研究深入扎实。

苑建：太平洋医药行业分析师，2-3年医药行业研究经验。香港理工大学药学博士，曾任职渤海证券医药分析师，2017年11月加入太平洋证券，重点覆盖创新药、新型疫苗、血制品等板块，深入产业链调研，研究深入扎实。

王斌：太平洋医药行业分析师，2-3年医药行业研究经验。北京大学药物化学博士，曾任职渤海证券医药行业分析师，2018年4月加入太平洋证券，重点覆盖创新药、仿制药、政策等板块，研究深入扎实。

李蕾：太平洋医药行业分析师，1-2年医药行业研究经验。浙江大学管理学硕士，曾在私募基金任职1年，2019年10月加入太平洋证券，重点覆盖医疗器械、眼科、医美等板块，深入产业链调研，研究深入扎实。

云天洋：太平洋医药行业助理分析师，英国拉夫堡大学金融硕士，2018年6月加入太平洋证券，重点覆盖医疗服务等板块，具备较为丰富的医疗产业资源，同时协同组内成员开展工作。

销售团队

职务	姓名	电话	邮箱
院长助理兼全国销售负责人	王均丽	010-88695131	wangjl@tpyzq.com
北京区域销售副总监	成小勇	010-88695138	chengxy@tpyzq.co
北京地区销售	孟超	010-88695239	mengchao@tpyzq.c
北京地区销售	韦洪涛	010-88695273	weiht@tpyzq.com
北京地区销售	韦珂嘉	010-88321661	weikj@tpyzq.com
上海区域销售副总监	陈辉弥	021-58502206-802	chenhm@tpyzq.com
上海地区销售	李洋洋	021-58502206-803	liyangyang@tpyzq
上海地区销售	梁金萍	021-58502206-804	liangjp@tpyzq.co
上海地区销售	杨海萍	021-58502206-801	yanghp@tpyzq.com
上海地区销售	杨晶	18616086730	13222028950@163.
上海地区销售	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
上海地区销售	王玉琪	13122217520	wangyq@tpyzq.com
上海地区销售	慈晓聪	18621268712	congxc@tpyzq.com
广深地区销售总监	张茜萍	0755-33329946	zhangqp@tpyzq.co
广州地区销售副总监	查方龙	0755-33329946	zhafanglong@126.
深圳地区销售	张靖雯	18589058561	zhangjw@tpyzq.co
深圳地区销售	张卓粤	0755-33329946	zhangzy@tpyzq.co
深圳地区销售	胡博涵	0755-33329946	hubh@tpyzq.com
深圳地区销售	张文婷	0755-33329946	zhangwt@tpyzq.co

投资评级说明

投资评级说明

■ 行业评级

看好：我们预计未来6个月内，行业整体回报高于市场整体水平5%以上；

中性：我们预计未来6个月内，行业整体回报介于市场整体水平 - 5%与5%之间；

看淡：我们预计未来6个月内，行业整体回报低于市场整体水平5%以下。

■ 公司评级

买入：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅在15%以上；

增持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于5%与15%之间；

持有：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与5%之间；

减持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

重要声明



研究院/机构业务部

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号D座

电话：(8610)88321761/88321717

传真：(8610) 88321566

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号 13480000。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有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。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。