



键凯科技(688356)

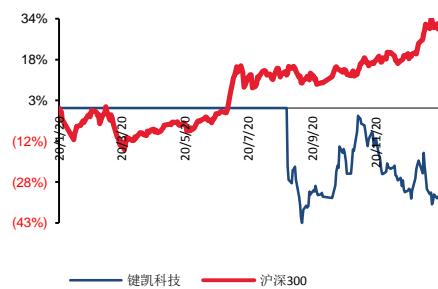
目标价: 137

昨收盘: 91.15

医疗保健 制药、生物科技与生命科学

细分领域冠军之键凯科技——PEG 医药应用行业龙头快速崛起

■ 走势比较



■ 股票数据

总股本/流通(百万股)	60/14
总市值/流通(百万元)	5,469/1,243
12 个月最高/最低(元)	136.84/77.60

相关研究报告:

证券分析师: 盛丽华

电话: 021-58502206

E-MAIL: shenglh@tpyzq.com

执业资格证书编码: S1190520070003

证券分析师: 陈灿

电话: 021-58502206

E-MAIL: chencan@tpyzq.com

执业资格证书编码: S1190520110001

报告摘要

键凯科技投资价值判断,在于判断公司中短期业绩增长驱动因素何在?长期来看PEG医药应用行业发展前景如何?键凯科技的行业地位如何?核心竞争优势是什么?我们尝试在本篇报告解决以上问题。

键凯科技中短期发展驱动力来自哪里?

- 1、合作客户已获批的长效生长激素、19K 和 GLP-1 终端放量带动公司PEG衍生物原料销售增长。
- 2、探索技术服务新模式,授权特宝生物Y型专利的派格宾等蛋白质,成功上市可获得丰厚销售分成。
- 3、合作波科等近期上市器械品种放量促进国外器械部分收入增长。

行业发展处于何种阶段?PEG应用领域是否具备腾飞的条件?

行业仍处于发展的起步阶段:受益于下游制剂端的放量,全球医用PEG材料需求增长迅速。行业经过30年发展诞生如Neulasta、Pegasys等多款重磅炸弹药物,带动行业对PEG修饰药物的认知度和研发热情进一步提升;此外PEG在医疗器械领域的应用仍“方兴未艾”。

行业已具备具备腾飞的条件,未来PEG应用开发的景气度将持续提升:

- 1、早期对PEG修饰药物的担忧(如抗PEG抗体的产生、超敏反应以及组织空泡化等问题)通过真实世界证据得到解决。
- 2、现有药物上市放量,近期全球获批品种增多,宣传效应外扩明显。
- 3、行业创新基础逐渐完善,PEG衍生物供应商可对接较多在研的创新项目,在创新PEG修饰药物的研发方面上游PEG材料研发企业会具有天然优势。整体而言,PEG企业或通过自研项目或和大型企业早期深度合作,PEG新药的研发基础正逐渐完善。
- 4、PEG分子量和结构多变,既可连接大分子以及小分子,还可作为siRNA药物的递送系统,未来在长效制剂的发展中将占据重要地位。

键凯科技的行业地位如何?竞争壁垒如何?

公司已贯穿PEG衍生物生产全产业链,在前中后端三个环节均拥有行业领先技术,国内外合作客户口碑优异,已成为全球PEG医药应用行业的龙头之一。

- 1、上游掌握高纯度PEG规模化生产工艺,具备纯度高、分子量分布窄和

杂质含量低等多项优势。

- 2、衍生物端积累强大的衍生物合成 Know-How 的经验，具备稀缺的响应客户新颖 PEG 衍生物结构需求的能力，使得公司品牌效应和客户黏性体现得更加显著。
- 3、雄厚技术储备助力公司掘金国际器械蓝海，目前已和多个国际器械巨头开展良好的合作，带动公司器械端销售放量。

高企的产业化壁垒、难以复制的合成技术与经验以及稀缺的优秀人才共同构筑了行业极高的准入壁垒，基于此我们认为行业未来的竞争格局将十分稳定；而深厚的技术储备和优异的客户口碑也保证公司在未来行业快速扩容的过程之中具备极强的老客户黏性和新客户拓展、新订单获取能力，意味着长期来看公司在 PEG 衍生物供应上的市场份额会持续稳定提升，

首次覆盖，给予“买入”评级。预计公司 20/21/22 年收入分别为 1.87/2.53/3.36 亿元，归母净利润分别为 0.83/1.17/1.55 亿元（暂不考虑股权激励费用摊销，下同），对应当前 PE 分别为 79/56/43 倍。公司为全球 PEG 衍生物行业引领企业，掌握衍生物生产全产业链核心技术，产品质量与客户资源优势明显，参考同行可比公司，给予 21 年 70 倍 PE，对应目标价 137 元，给予“买入”评级。

风险提示：产品订单量不及预期；客户合作进展不及预期；新品研发不及预期；竞争压力大于预期。

■ 盈利预测和财务指标：

	2019A	2020E	2021E	2022E
营业收入(百万元)	134	187	253	336
(+/-%)	32.67	39.55	35.29	32.81
净利润(百万元)	62	83	117	155
(+/-%)	69.68	35.55	40.58	32.17
摊薄每股收益(元)	1.03	1.39	1.95	2.58
市盈率(PE)	0.00	78.99	56.19	42.51

资料来源：Wind，太平洋证券注：摊薄每股收益按最新总股本计算

目录

一、 PEG 衍生物龙头快速崛起.....	6
(一) 突破壁垒，贯通 PEG 衍生物生产全链条	6
(二) 业务全面开花，业绩快速增长.....	7
二、 客户产品终端销售放量，保障公司业绩快速增长	11
(一) 国内上市药物终端市场空间广阔，带动衍生物销售放量	11
(二) 授权特宝 Y 型衍生物，证明公司研发创新能力	17
(三) 医疗器械客户拓展助力公司掘金国际器械蓝海市场	22
三、 历经 30 年技术经验积累，医药 PEG 修饰行业腾飞在即	24
(一) 全球聚乙二醇市场茁壮成长.....	24
(二) PEG 修饰药物腾飞在即	30
四、 丰富技术储备造就公司强大护城河	37
(一) 攻克高纯 PEG 原料技术壁垒，打造衍生物生产坚实基础	37
(二) PEG 衍生物合成能力全面，客户响应能力优异	38
(三) 在研项目涉及领域丰富，有望为行业注入新“动力”	41
五、 盈利预测及估值.....	43
(一) 盈利预测	43
(二) 估值及投资建议	44
六、 风险提示	44

图表目录

图表 1: 公司发展历程	6
图表 2: 公司股权结构	7
图表 3: 公司历年营收 (亿元)	7
图表 4: 公司历年归母净利润	7
图表 5: 公司 PEG 产品收入拆分 (亿元)	8
图表 6: 提供定制服务 PEG 产品进一步拆分 (亿元)	8
图表 7: 公司近年技术服务费拆分 (万元)	9
图表 8: 公司毛利率情况	9
图表 9: 公司 PEG 衍生物产销量和单价	9
图表 10: 公司期间费用率和净利率	10
图表 11: 公司收入按客户拆分 (万元)	11
图表 12: 国内生长激素儿童远期市场规模测算	12
图表 13: 金赛增销售额与公司自金赛药业取得收入情况与预测	13
图表 14: 国内 G-CSF 制剂样本医院销售额	14
图表 15: 20Q1-Q3 样本医院 G-CSF 制剂销售额占比	14
图表 16: 19K 销售额与公司自 19K 取得收入情况与预测	14
图表 17: 已上市 GLP-1 类药物的长效化策略	15
图表 18: 聚乙二醇洛塞那肽的分子结构	15
图表 19: 全球糖尿病用药市场规模	15
图表 20: 全球降糖药市场规模竞争格局 (亿美元)	15
图表 21: 国内糖尿病用药市场规模 (亿元)	16
图表 22: 2019 年国内降糖药市场规模竞争格局	16
图表 23: 聚乙二醇洛塞那肽市场规模预测	17
图表 24: 公司与特宝生物协议情况 (Y 型结构 PEG 衍生物专利于 2023 年 3 月到期)	17
图表 25: Y 型结构 PEG 衍生物创新点	18
图表 26: 派罗欣和佩乐能全球销售额 (亿美元, 按年末汇率换算)	18
图表 27: 派格宾、派罗欣和佩乐能对比	19
图表 28: 抗病毒药物和干扰素的差异	20
图表 29: 长效干扰素以及派格宾市场市场预测	20
图表 30: YPEG-G-CSF 与已上市产品核心疗效指标对比	21
图表 31: 国内在研长效 G-CSF 制剂	21
图表 32: 三生制药 RH-EPO 产品销售额及合计市占率	22
图表 33: 国内在研长效 EPO 制剂	22
图表 34: 公司国外客户情况	23
图表 35: 公司国内外收入情况 (万元)	23
图表 36: 常用 PEG 衍生物的空间结构	24
图表 37: 聚乙二醇药物链条	25
图表 38: 聚乙二醇药物优点	25
图表 39: 全球获批上市 PEG 修饰药物 (加粗为小分子药物)	26
图表 40: 国内获批上市 PEG 修饰药物	27
图表 41: 国内在研 PEG 化药物 (加粗为公司主要客户)	28
图表 42: 欧美市场上主要的 PEG 水凝胶医疗器械产品	29
图表 43: 聚乙二醇化治疗蛋白的局限性	30
图表 44: PEG 脂质体产生 IGM 抗体的原理	31
图表 45: PEG 脂质体的加速血液清除 (ABC) 现象	31
图表 46: 国外获批上市 PEG 修饰药物数量	32

图表 47: 近年获批上市 PEG 修饰凝血因子类药物	32
图表 48: NEKTAR 在研项目 (截至 2021 年 1 月)	33
图表 49: PEG-SN38 (EZN-2208) 结构式	34
图表 50: PEG-SN38 (EZN-2208) 乳腺癌 II 期数据	34
图表 51: 多肽和蛋白质类 PEG 化药物类型	35
图表 52: NKTR-214 作用机制	36
图表 53: 全球主要在研 IL-2 靶点药物	36
图表 54: 公司自产原料 MPEG20000 与市售同类产品的关键技术指标对比	37
图表 55: 聚乙二醇修饰药物应注意的问题	38
图表 56: 聚乙二醇衍生物的质量控制	38
图表 57: 19K 和传统培非格司亭结构对比	39
图表 58: 特宝生物派格宾和罗氏 PEGASYS 结构对比	39
图表 59: 公司 PEG 衍生物同竞争对手的比较	39
图表 60: 公司与竞争对手 PEG 衍生物抗体结合携带率对比	40
图表 61: 公司 Y 型与 NOF 同类产品分别修饰小核酸适配体在血浆中有效浓度变化的对比	40
图表 62: 公司 PEG 主要优势技术	40
图表 63: 伊立替康注射液样本医院销售额	41
图表 64: 公司在研项目概述	42
图表 65: 公司营收拆分和预测	43
图表 66: 公司与可比公司的估值对比	44

一、PEG 衍生物龙头快速崛起

(一) 突破壁垒，贯通 PEG 衍生物生产全链条

➤ 掌握核心技术，客户拓展迅速

公司主营为医用药用聚乙二醇（PEG）及其活性衍生物的研发、生产和销售，从产业链上来说处于制剂上游，基于自有的 PEG 合成技术，向下游客户提供 PEG 相关技术服务，同时自主开发创新的 PEG 修饰药物和医疗器械。键凯于 2001 年成立，PEG 产业相关技术主要来自于公司董事长赵宣（赵宣与其阿拉巴马大学导师米尔顿-哈里斯创立 Shearwater，后被 Nektar 收购，回国后 2005 年加入键凯科技），由于创始人具备技术积累和产业经验，键凯产品目录丰富和客户拓展迅速，2005 年即开始与长春金赛等客户合作研发 PEG 衍生物，并于 2008 年实现高纯度 PEG 原料技术突破和规模化生产，正式贯通 PEG 产业链上游端。

图表 1：公司发展历程

2001年：	公司成立
2005年：	与特宝签订长期框架合同；开始与长春金赛等客户合作研发 PEG 衍生物
2008年：	实现高纯度 PEG 原料技术突破和规模化生产；开始向国内新药研发企业提供量产的医用药用 PEG 衍生物
2011年：	与三生制药开始合作
2012年：	与恒瑞开始合作
2013年：	与三生制药签订转让 PEG 伊立替康协议
2014年：	与恒瑞签订 10 年框架合同；公司支持长春金赛 PEG 重组人生长激素上市
2016年：	PEG 伊立替康获得临床批文；公司支持特宝生物 PEG 干扰素 α -2b 注射液上市；与 Augmenix 签订 5 年框架合同
2017年：	收回 PEG 伊立替康项目
2018年：	与长春金赛签订 3 年框架合同

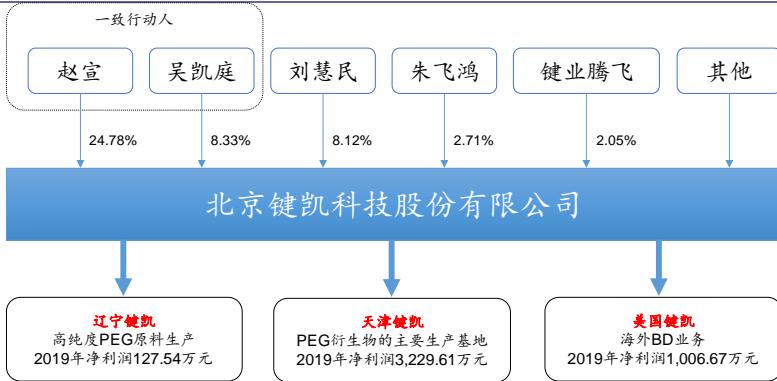


资料来源：公司公告，太平洋研究院整理

➤ 股权结构稳定，子公司各司其职

股权结构方面，公司现任董事长赵宣自 2010 年逐渐受让成为公司大股东，目前持有 24.78% 公司股份。除北京总部外，公司还设立 3 个全资子公司，其中天津键凯成立于 2007 年，是公司 PEG 衍生物的主要生产基地，也是公司的主要利润来源；美国键凯成立于 2007 年，主要负责海外 BD 业务；辽宁键凯成立于 2016 年，主要负责生产上游的高纯度 PEG 原料。

图表 2：公司股权结构



资料来源：Wind, 太平洋研究院整理

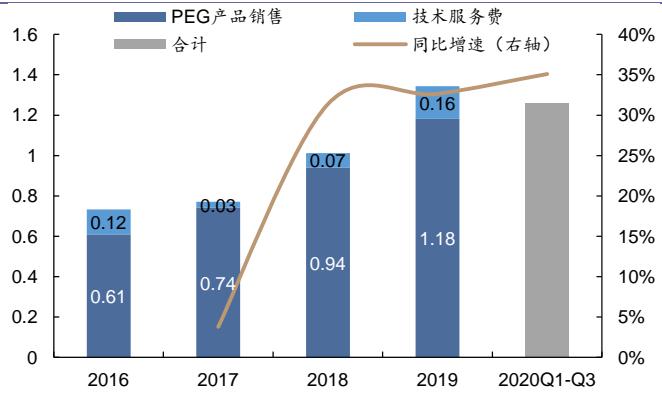
（二）业务全面开花，业绩快速增长

➤ PEG 产品销售业务为主，技术服务增速快

从业务性质上来说，公司主营可分为 PEG 产品销售和收取的技术服务费，其中 PEG 产品销售大部分为衍生物的销售，公司生产的上游高纯度 PEG 原料主要为供自身生产聚乙二醇活性衍生物使用，仅有极少量外供特定给客户（年销售额在 100 万元左右）。技术服务费则主要是公司向下游客户提供 PEG 医药应用创新技术服务的收入，又可分为让渡聚乙二醇化技术使用权、转让临床批件，收费方式包括专利授权许可使用费、里程碑收入、收益分成等。

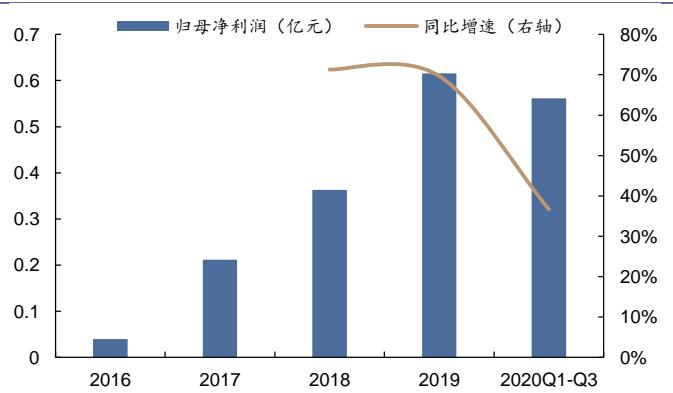
按以上两种业务拆分来看，公司 PEG 产品销售占比相对较大，2019 年达到 88%，此类业务增速较为稳定，近两年均在 25% 左右；技术服务费由于其业务特点，成本相对较小，收入几乎直接转化为毛利润，近两年得益于特宝生物收益分成的增加，表现出较快的增长，2019 年已增至 0.16 亿元。两大业务共同促使公司近两年营收保持在 30% 以上快速增长，利润端同样保持快速增长，16-19 年复合增速接近 150%。

图表 3：公司历年营收（亿元）



资料来源：Wind, 太平洋研究院整理

图表 4：公司历年归母净利润



资料来源：Wind, 太平洋研究院整理

为进一步理解公司业务结构和各业务的性质，我们对上述两类业务做进一步拆分：

1) PEG 产品销售业务

除上述 PEG 原料和衍生物的拆分方法外，还可根据公司是否为客户提供定制开发服务来进行分解（通常提供了定制开发服务的产品销售价格成本加成的系数更高，即毛利率更高）。公司未提供定制开发服务的产品销售通常是普通 PEG 衍生物的销售，提供了定制开发服务的产品销售不会就前期筛选及定制开发业务收取费用，而是通过后续衍生物产品销售取得销售收入。

对于提供了定制开发服务的产品销售，又可根据销售发生前的服务内容区分为分子结构设计服务和合成路线开发服务，分子结构设计主要是客户提出医药功能需求，公司来开发相应的 PEG 衍生物结构、开发合成路线及工艺（如公司根据 Augmenix 终端产品功能需求设计了聚乙二醇活性衍生物结构应用于凝胶 CT 显影剂 TraceIT）；合成路线开发则是客户在合作前已确定自身产品所需求的 PEG 衍生物结构，公司为客户开发合成路线及工艺（如公司为恒瑞开发 19-K、为金赛实现 PEG 衍生物进口替代）。

从销售收入上来看，目前未提供定制开发服务的产品销售占比更大，2019 年收入 0.82 亿元，占比接近 70%，近年来平稳增长；而提供了定制开发服务的产品销售收入增速较快，2019 年同比增长 61.82% 至 0.36 亿元，主要是合成路线开发的拉动，分子结构设计占比较小，近年收入略有波动。

图表 5：公司 PEG 产品收入拆分（亿元）



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

图表 6：提供定制服务 PEG 产品进一步拆分（亿元）



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

2) 技术服务费

公司技术服务费又可分为让渡 PEG 技术使用权收入+转让临床批件收入。让渡 PEG 技术使用权主要是公司授权客户使用 PEG 专利及非专利技术，支持客户的药物开发和生产，根据项目进展情况取得预收专利授权使用费、里程碑收入和销售分成。转让临床批件则更偏研发后期，公司通过自主研发将药物推进至临床相对后期，再寻求转让

授权取得收入。

从金额上来说，目前公司的技术服务费主要是让渡 PEG 技术使用权收入，转让临床批件收入近年仅在 2016 年收取三生制药 PEG 伊立替康的 943.40 万元转让费，其他年份无。而让渡 PEG 技术使用权的收入同样相对集中，近年主要是来自于公司为特宝生物提供 Y 型 PEG 衍生物的专利技术，且 PEG 干扰素 α -2b 注射液（干扰素）上市后贡献较多收益分成；另外则针对下游客户的特殊需求还包括少数委托研发服务，比如受博瑞生物委托开展特定的聚乙二醇化药物制备研究等，具体拆分如下表。

图表 7：公司近年技术服务费拆分（万元）

	2016	2017	2018	2019
来自特宝生物的 Y 型衍生物——收益分成	199.95	250.06	686.81	1517.96
特宝里程碑收入	65.00	0	0	0
向少数下游客户提供技术服务-其他客户	19.99	34.52	19.15	88.76
转让临床批件	943.40	0	0	0
技术服务费合计	1228.34	284.58	705.96	1606.72

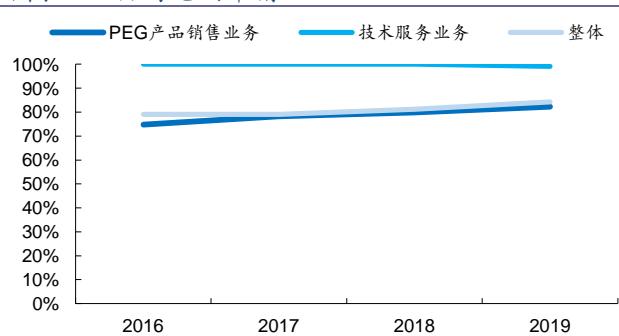
资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

➤ 规模效应明显，盈利能力稳步提升

毛利率方面，PEG 产品销售业务以 PEG 衍生物为主，其销售价格系按照成本加成法结合市场竞争情况综合确定，根据公司披露成本与售价来看，加成比例大体在 80%左右，因此毛利率稳定在 70%以上，且随着规模效应成本有所改善，毛利率略有提升。技术服务费则大部分为特宝生物收益分成，毛利率为 100%。整体上改善毛利率逐年提升，2019 年已达到 84.3%。

从 PEG 产品销售业务历年产销数据来看，随着业务的持续拓展，公司 PEG 衍生物产量和销量均处于稳步增长阶段。单价方面，用于药物研发与生产的 PEG 产品销售单价更高，近年稳定在 250 元/g 左右，用于医疗器械研发与生产的销售单价则在 130-150 元/g 波动；成本方面随着产销量的扩大，平均成本有所减少，近年处于 33 元/g 左右的水平，预计随着药品端 PEG 衍生物销量的快速增长，平均单价仍有提升空间。

图表 8：公司毛利率情况



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

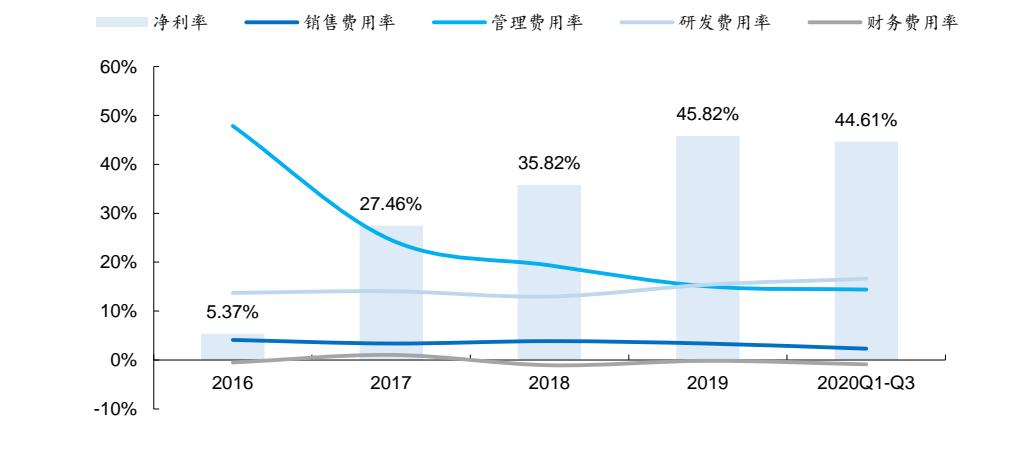
图表 9：公司 PEG 衍生物产销量和单价

	2016	2017	2018	2019
PEG 衍生物产量 (Kg)	397.21	433.16	550.05	711.01
PEG 衍生物销量 (Kg)	361.80	407.56	562.12	632.18
其中：药品端	140.72	154.41	182.29	262.26
器械端	221.08	253.15	379.83	369.92
药品端销售单价 (元/g)	225.69	256.74	253.88	246.70
器械端销售单价 (元/g)	132.17	136.68	125.95	144.77
总体平均单价 (元/g)	168.55	182.17	167.44	187.06
平均成本 (元/g)	42.53	39.55	33.80	33.13

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

费用率方面，同部分特色原料药企业类似，产品的销售对销售队伍的推广依赖性不强，销售费用率也相对较低，2020 年前三季度已降至 3%以下；管理费用率除 2016 年因股份支付费达到 48%外，近年来已下降至 15%以下，其中近半数为职工薪酬；财务费用则得益于公司良好的现金流表现为利息收入。整体费用率相对稳定，净利率则逐年提升，2019 年已升至 46%水平，得益于此公司加权 ROE 也相应提升至 2019 年的 32%。

图表 10：公司期间费用率和净利率



资料来源：Wind，太平洋研究院整理

二、客户产品终端销售放量，保障公司业绩快速增长

对于公司现有业务的分析，我们将按照下游客户类别对公司提供的产品进行阐述。首先根据下游产品应用的不同大体分为药物和器械，目前公司供应的药物性 PEG 衍生物包括国内客户以及国外客户如 Genetech，器械则通过美国子公司 BD 拓展国外客户。

图表 11：公司收入按客户拆分（万元）

	2016	2017	2018	2019
特宝生物——分成	199.95	250.06	686.81	1517.96
特宝生物——里程碑	65.00			
特宝生物——衍生物销售	27.86	75.79	22.95	154.57
特宝生物合计	292.81	325.85	709.76	1672.53
三生制药——转让临床批件	943.4			
三生制药——衍生物销售	59.24	230.69	362.17	1.63
三生制药合计	1002.64	230.69	362.17	1.63
长春金赛——衍生物销售	1057.67	1641.03	1667.11	1722.30
恒瑞医药——衍生物销售		224.00	720.22	1185.09
国内其他企业	542.34	830.33	1016.95	952.05
国内客户合计	2895.46	3251.90	4476.21	5533.60
Synthorx (药物端衍生物销售)			149.51	750.57
Genetech (药物端衍生物销售)	188.34	79.55	3.05	3.74
Selecta Biosciences (药物端衍生物销售)	27.24	229.14		0.69
Augmenix (器械端衍生物销售)	337.06	163.75	1242.79	1525.18
Flextronics (器械端衍生物销售)	85.39	53.41	466.65	1124.10
Cardinal Health (器械端衍生物销售)	786.01	482.73	471.24	984.49
Covidien (器械端衍生物销售)	1265.75	1391.08	822.34	825.91
Entellus Medical, Inc. (器械端衍生物销售)	126.40	278.17	429.46	
Endologix (器械端衍生物销售)	208.91	232.55		197.60
国外其他企业	1405.71	1546.73	2056.63	2486.08
国外客户合计	4430.81	4457.11	5641.67	7898.36
合计	7326.27	7709.01	10117.88	13431.96

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

（一）国内上市药物终端市场空间广阔，带动衍生物销售放量

➤ 为金赛长效生长激素供应 U 型 PEG 衍生物

金赛药业是与公司合作最早的客户之一，2005 年即开始合作研发相关衍生物（彼时金赛 PEG 重组人生长激素采用 Nektar 合成 U 型结构衍生物），此后公司顺利实现高纯 PEG 原料合成的技术突破并开始为国内药企提供量产高质量的 PEG 衍生物，使金赛长效生长激素的 PEG 衍生物供应实现进口替代。

金赛的长效生长激素“金赛增”于 2014 年国内获批上市，是全球首个获批上市的实现一周一次给药的生长激素产品。金赛增采用独创的 U 型 PEG 衍生物与生长激素偶

联技术，通过天然肽键的连接保证极低的免疫原性，并可采用可保持天然结构的水针剂型。金赛增上市至今已积累超过 5 年的临床使用经验，并通过近 3000 人的大型四期临床试验再次验证其有效性以及安全性。作为每日注射一次的普通生长激素制剂的独家长效升级版，金赛增市场潜力巨大。

国内生长激素市场以儿童矮小症治疗为主，其中粉针和普通水针由于上市时间较早，仍占据大部分市场份额。根据 Wind 样本医院销售数据 2019 年生长激素销售额合计 7.95 亿元，参照长春高新和安科生物等上市公司披露实际销售额对应的放大倍数计算整体出厂端市场规模在 50 亿元左右，其中粉针/普通水针/长效水针剂型销售额占比大体为 30%/70%/10%。从竞争格局上看，生长激素市场呈现寡头竞争格局，其中金赛作为国内先驱，1998 年即上市国内首个生长激素粉针制剂，迄今已深耕儿童市场超过 20 年，市场占有率常年在 70% 以上，2019 年销售额预计超过 40 亿元。安科生物则以粉针为主，2019 年销售额超过 6 亿元。

考虑存量市场，生长激素治疗年龄窗口在 4-15 岁之间，以 2019 年为节点根据历年新生儿计算此年龄段儿童人数约 1.96 亿人（儿童期间死亡人数较少，暂不考虑），仍以中华医学会抽样调查的国内 3% 矮小症的发病率计算，即对应 4-15 岁存量患儿约 587 万人，通过模型测算 2008-2019 年（4-15 岁对应销售年份）期间累计治疗患儿数约在 50-60 万人，存量市场渗透率在 10%-12%。考虑每年新生儿带来的增量市场，预计生长激素仍有巨大的市场空间。而随着金赛增大型 IV 期临床完成以及未来经济水平的提升，预计医生与家长对长效水针的接受度加速提升，制约长效水针的医患教育因素得以解除，长效水针销售额占比将保持稳定提升趋势。

图表 12：国内生长激素儿童远期市场规模测算

	悲观	中性	乐观
远期增量市场新患渗透率	60%	75%	75%
对应患儿数	24 万人	30 万人	30 万人
粉针（2.5 万元/年）患者人数占比	25%	15%	10%
水针（6 万元/年）患者人数占比	65%	70%	70%
长效（18 万元/年）患者人数占比	10%	15%	20%
人均年费用	6.33 万元	7.28 万元	8.05 万元
用药时长	15 个月	16 个月	18 个月
人均费用	7.91 万元	9.70 万元	12.08 万元
远期市场规模	237 亿元	291 亿元	362 亿元
长效市场规模	43.2 亿元	81.0 亿元	108 亿元
长效市场占比	18.23%	27.84%	29.83%

资料来源：Wind 医药库，太平洋研究院整理

根据公司招股书数据与长春高新年报等数据，2017-2019 年金赛增销售额为 2.2/3.4/4.5 亿元，对应公司为金赛提供 PEG 衍生物取得的销售收入为 1641.03/1667.11/1722.30 万元，占高新金赛增收入的比例有所下降，预计主要是随着采购量提升产品销售单价随之下降，但整体占比仍处于正常区间。

图表 13：金赛增销售额与公司自金赛药业取得收入情况与预测

	2017	2018	2019	2020E	2021E	2022E
金赛生长激素销售额（亿元，预测）	20	28	40	50	65	80
金赛增销售额占比	11.1%	12.2%	11.3%	14.0%	16.0%	18.0%
金赛增销售额（亿元）	2.21	3.41	约 4.5	7	10.4	14.4
键凯销售衍生物确认的收入（万元）	1641.03	1667.11	1722.30	2450	3640	5040
换算比例	7.42%	4.89%	3.82%	3.5%	3.5%	3.5%

资料来源：根据公司招股书数据、长春高新年报推算（仅供参考），太平洋研究院整理

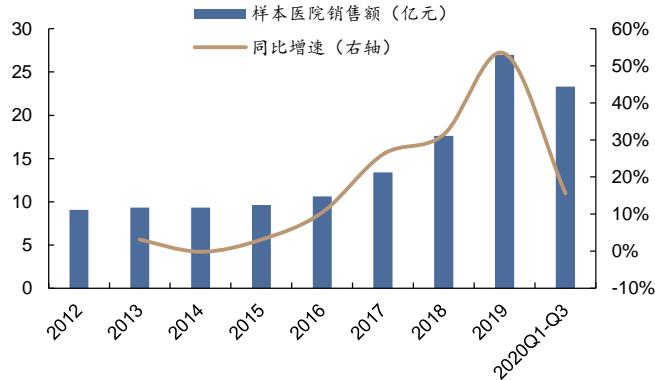
➤ 为恒瑞 19K 供应带硫醚基团 PEG 衍生物

公司与恒瑞的合作始于 2012 年，此前恒瑞研发申报 PEG-G-CSF (HHPG-19K) 并于 2010 年以聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液的通用名获批临床，但在 2016 年主动撤回并以硫培非格司亭注射液的新通用名重新申报 NDA，2018 年获批上市。

从结构上来看，相比于在 N 端氨基酸以 20kDa 的直链 PEG 衍生物直接进行修饰的原研 Neulasta，恒瑞 19K 采用带有马来酰亚胺的 PEG 链，通过硫醚基团与 G-CSF 连接，使得结构更稳定的同时在体内更易水解，可有效克服对活性位点的遮蔽。从药物成分以及此后的临床数据上来说，硫培非格司亭更类似于 me-better 药物（临床效优于惠尔血），也因此成为 WHO 认证的新化合物 (Mecapegfilgrastim)。

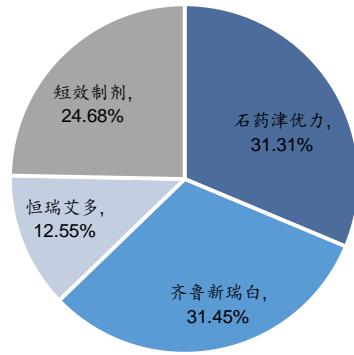
重组人粒细胞刺激因子 G-CSF 主要用于治疗和预防肿瘤化疗后非髓性中性粒细胞减少症，全球来看 G-CSF 主要以长效制剂为主，Neulasta 上市之后即迅速对短效 Neupogen 形成替代，销售额迅速增长，2015 年专利到期前达到销售峰值 47 亿美元。国内 G-CSF 市场前期同样以短效制剂为主，随着石药津优力（2011 年上市）、齐鲁新瑞白（2015 年上市）相继上市，长效 G-CSF 制剂市场占有率迅速提升，并带动整体市场扩容，根据样本医院数据 2019 年国内 G-CSF 制剂销售额合计 26.98 亿元 (+53%)，2020 年前三季度尽管受到疫情影响，但 G-CSF 整体仍实现 23.30 亿元销售额 (+16%)，其中长效制剂占比提升至 75.32%，预计实际终端市场规模接近 70 亿元。随着长效制剂的替代趋势持续推进，预计未来国内 G-CSF 制剂市场仍可保持相对快速的增速。

图表 14：国内 G-CSF 制剂样本医院销售额



资料来源：Wind 医药库，太平洋研究院整理

图表 15：20Q1-Q3 样本医院 G-CSF 制剂销售额占比



资料来源：Wind 医药库，太平洋研究院整理

根据 2019 年国家癌症中心数据，国内新发癌症病例约 400 万例/年，《柳叶刀》数据显示全球最佳化疗利用率为 57.7%，预计接受化疗的患者人数可达 230 万人。一般初治患者中性粒细胞减少性发热症的发生率在 25%-40%，若每位患者平均接受 4 个周期化疗，每个化疗周期使用 1 次长效 G-CSF，每周期治疗费用约 3000 元，则长效 G-CSF 市场规模约为 110 亿/年。

恒瑞 19K 自上市起即实现快速增长，2020 年前三季度样本医院销售额达到 2.92 亿元（19 年同期仅 0.20 亿元），预计全年将在 5 亿元左右，对应全年实际收入预计接近 10 亿元，考虑到 19K 产品的竞争优势，预计未来仍可保持快速增长。

图表 16：19K 销售额与公司自 19K 取得收入情况与预测

	2017	2018	2019	2020E	2021E	2022E
G-CSF 制剂样本医院销售额 (亿元)	13.39	17.60	26.98	31.03	38.79	46.55
同比增速	26.11%	31.48%	53.33%	15%	25%	20%
放大后实际市场规模 (亿元)	26.77	35.20	53.97	62.07	77.58	93.10
长效样本医院销售额 (亿元)	4.63	9.16	18.08	23.27	31.03	39.57
长效占比	34.59%	52.05%	67.00%	75%	80%	85%
放大后长效实际市场规模 (亿元)	9.26	18.32	36.16	46.55	62.07	79.13
19K 市占率				13.83%	20%	25%
19K 销售额 (亿元)			约 5	9.31	15.52	23.74
键凯销售衍生物确认的收入 (万元)	224.00	720.22	1185.09	3258.42	5430.70	8308.97
换算比例				2.37%	3.50%	3.50%

资料来源：根据公司招股书数据、恒瑞医药年报推算（仅供参考），太平洋研究院整理

➤ 为豪森供应全球首个 PEG 化 GLP-1 激动剂衍生物

自艾塞那肽发现以来，GLP-1 类药物便迅速成为降糖药热门研发领域，诞生出利拉鲁肽、度拉糖肽和索马鲁肽等多个重磅药物。由于天然 GLP-1 容易被体内 DPP-IV 降解，半衰期很短，近年来较多研究致力于提升 GLP-1 类药物半衰期，以实现周度或更长时间给药。

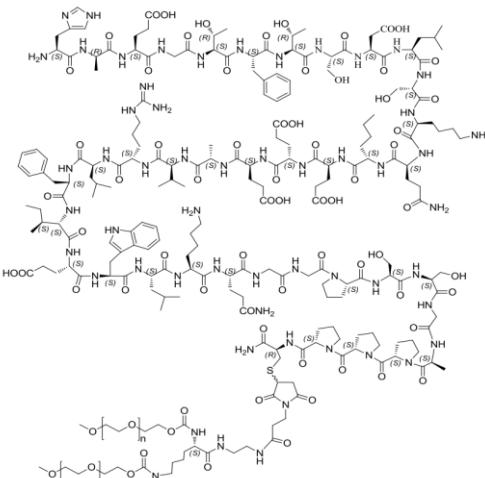
总结目前全球实现 GLP-1 激动剂长效化的途径，主要包括：微球封装、添加脂肪酸侧链、Fc 融合蛋白以及 PEG 修饰技术。江苏豪森自主研发的 1 类化药聚乙二醇洛塞那肽采用 PEG 修饰技术，选择第 8 位突变为 D-Ala 的艾塞那肽为药物活性部分，以赖氨酸为接头，在半胱氨酸位点采用 20kDa 的直链 PEG 衍生物将其聚乙二醇化。同 19K 类似，洛塞那肽的巯基与 PEG 衍生物中的马来酰亚胺基团发生迈克尔加成反应得到一对非对映异构体。

图表 17: 已上市 GLP-1 类药物的长效化策略

药物名称	上市年份	原研企业	长效机制	半衰期	给药频率
艾塞那肽	2005	阿米林/礼来	氨基酸替换	2.4h	2次/天
利拉鲁肽	2010	诺和诺德	脂肪酸修饰	13h	1次/天
艾塞那肽 微球	2012	阿米林/礼来	缓释制剂		1次/周
度拉糖肽	2014	礼来	氨基酸替换、 Fc融合	90h	1次/周
阿必鲁肽	2014	GSK	氨基酸替换、 HSA融合	120h	1次/周
贝那鲁肽	2016	仁会生物	无	1-2min	3次/周
利司那肽	2016	赛诺菲	氨基酸替换	3-4h	1次/周
索马鲁肽	2017	诺和诺德	氨基酸替换、 脂肪酸修饰	160h	1次/周
聚乙二醇 洛塞那肽	2019	豪森药业	氨基酸替换、 PEG修饰	80h	1次/周

资料来源：药事纵横，太平洋研究院整理

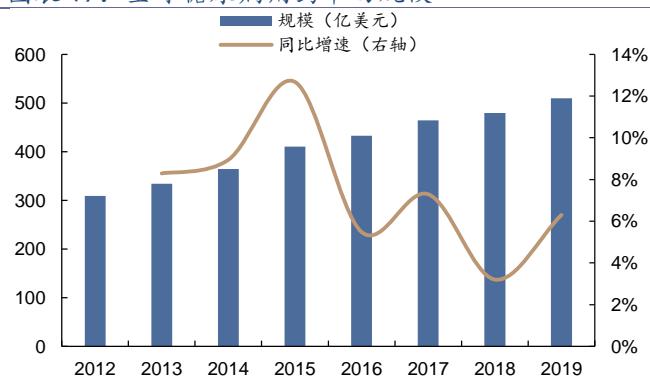
图表 18: 聚乙二醇洛塞那肽的分子结构



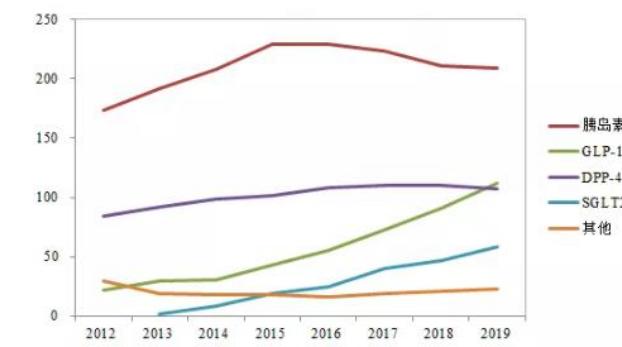
资料来源：CDE，太平洋研究院整理

全球来看 GLP-1 激动剂已成为糖尿病市场的主要增长动力，根据互联网资料 2019 年全球降糖药市场规模为 510 亿美元，受三代胰岛素专利相继到期影响，近年增速有所回落，其中 GLP-1 激动剂已成为糖尿病药物市场增长的核心驱动力，2019 年市场规模合计 112 亿美元，同比增速达 20%。2019 年利拉鲁肽（降糖+减肥）销售额合计 45 亿美元位居 GLP-1 激动剂首位，度拉糖肽以 41 亿美元次之，索马鲁肽处于快速增长阶段。

图表 19: 全球糖尿病用药市场规模



图表 20: 全球降糖药市场规模竞争格局 (亿美元)



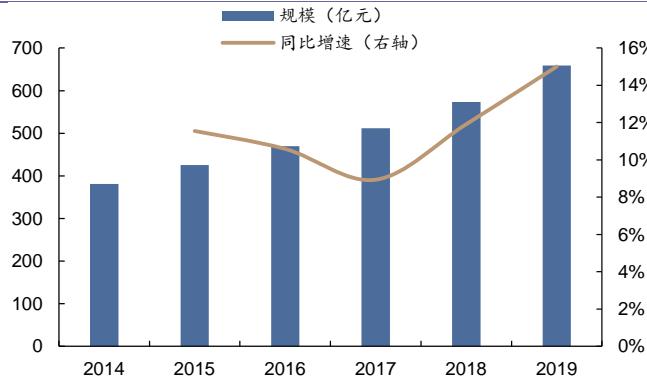
资料来源：互联网资料整理，太平洋研究院整理

资料来源：互联网资料整理，太平洋研究院整理

国内 GLP-1 激动剂市场则仍处于发展的起步阶段，国内首个上市 GLP-1 激动剂为 2009 年获批的阿斯利康艾塞那肽注射液，此后诺和诺德利拉鲁肽于 2011 年上市，首个国产 GLP-1 激动剂药物为仁会生物于 2016 年上市的贝那鲁肽，但由于每日注射 3 次，市场规模仍较小，豪森聚乙二醇洛塞那肽是国内第二个自主研发的 GLP-1 激动剂，也是国内第三个获批的长效 GLP-1 激动剂，未来有望参与国内广阔市场竞争。

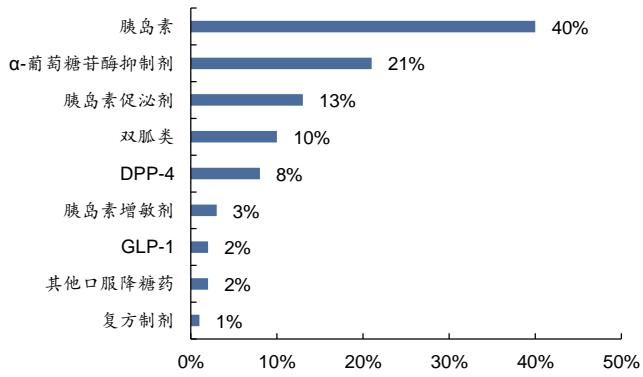
国内糖尿病用药市场同样庞大，根据药智网公开数据，2019 年其市场规模达到 659 亿元，同比增长约 15%，但各类药物竞争格局上同国外存在较大差异，国内胰岛素占降糖药市场规模比重较大，新型口服降糖药和 GLP-1 激动剂等药物占比则相对较小。国内 GLP-1 激动剂药物以利拉鲁肽为主，根据 Wind 样本医院销售数据，2019 年其销售额达到 2.38 亿元，占 GLP-1 激动剂合计比重超过 90%，预计实际市场规模在 10 亿元左右，占整个降糖药市场比重仍不及 2%，对比全球接近 22% 的市场份额，国内 GLP-1 激动剂渗透率仍有较大提升空间。

图表 21：国内糖尿病用药市场规模（亿元）



资料来源：药智网，太平洋研究院整理

图表 22：2019 年国内降糖药市场规模竞争格局



资料来源：互联网资料整理，太平洋研究院整理

根据最新《2 型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识》，国内糖尿病患病人数估计达 1.18 亿人（2019 年约 1.16 亿人，预计每年以 1% 的增速稳定增长），糖尿病治疗率为 35.6%；考虑到 1 型糖尿病占比约 90%，对应潜在患者人数超过 3700 万人。根据利拉鲁肽最新医保支付价格计算常规剂量下的月费用为 820 元（每月 2 支），即年费用为 0.98 万元，以 2019 年国内利拉鲁肽 10 亿元销售额计算，对应用药人数为 10.2 万人，按利拉鲁肽 90% 渗透率计算国内 GLP-1 激动剂用药人数约 11.3 万人。

图表 23: 聚乙二醇洛塞那肽市场规模预测

	2019	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
糖尿病患病人数 (亿人)	1.16	1.18	1.19	1.20	1.22	1.23
同比增速		1%	1%	1%	1%	1%
治疗率	35.60%	35.60%	35.60%	36.0%	36.0%	36.0%
II型糖尿病占比	90%	90%	90%	90%	90%	90%
II型糖尿病治疗人数 (万人)	3716.64	3780.72	3818.53	3900.05	3939.05	3978.44
GLP-1 激动剂渗透率	0.3%	0.60%	1%	1.50%	2%	2.50%
GLP-1 激动剂治疗患者数 (万人)	11.30	22.68	38.19	58.50	78.78	99.46
洛塞那肽市占率	1.00%	3%	10%	15%	18%	20%
洛塞那肽治疗患者数 (万人)	0.11	0.68	3.82	8.78	14.18	19.89
洛塞那肽年费用 (万元)	1.59	1.59	0.59	0.59	0.59	0.59
洛塞那肽销售额 (亿元)	0.18	1.08	2.27	5.21	8.42	11.82
键凯销售衍生物确认的收入 (万元)		379.43	793.87	1824.34	2948.14	4135.59
换算比例		3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%

资料来源: 根据 Wind 医药库以及互联网资料推算 (仅供参考), 太平洋研究院整理

(二) 授权特宝 Y型衍生物, 证明公司研发创新能力

➤ Y型结构 PEG 衍生物为公司专利品种, 授权特宝应用于 5 个蛋白质药物

公司与特宝生物的合作自 2005 年开始, 通过协议授权特宝使用公司的专利品种 Y 型结构 PEG 衍生物在 5 个蛋白质药物 (rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a, 2b), IFN- γ), 本次为公司首次尝试专利产品的合作, 除签署合同时预收专利授权许可使用费 50 万元外, 公司来自特宝生物的收入中销售衍生物产品收入较少 (基本以成本定价), 主要以技术服务为主, 如销售分成、里程碑收入等, 如 2019 年公司从特宝已上市的派格宾 (PEG-IFN- α 2b) 上获取收益分成 1517.96 万元。

图表 24: 公司与特宝生物协议情况 (Y型结构 PEG 衍生物专利于 2023 年 3 月到期)

	研发进展	里程碑收入	销售分成	销售衍生物产品收入
Y型 PEG 化重组人干扰素 α -2b 注射液 (YPEG-IFN- α 2b)	2016 年上市		2016-2023/03	
Y型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子 (YPEG-G-CSF)	III 期招募中	1、提交 IND 后每个蛋白质药物支付 10 万元;		
Y型 PEG 化重组人促红素 (YPEG-EPO)	II 期尚未招募	2、完成 I 期临床后每个蛋白质药物支付 10 万元;	自上市起不低于 5 年分成费; 2023/03 之前累进比例支付、之后固定比例支付	自上市起开始; 专利到期后重新协商销售价格
Y型 PEG 化重组人生长激素 (YPEG-GH)	II/III 期招募中	3、NDA 批准后每个蛋白质药物支付 20 万元		
Y型 PEG 化重组人干扰素 α -2a 注射液 (YPEG-IFN- α 2a)	IND 通过			

资料来源: 招股说明书, 太平洋研究院整理

键凯授权的 Y 型结构 PEG 衍生物即为前述满足对已上市 PEG 修饰药物进行 me-better 改进的客户需求, 结构上 Y 型构造更加稳定, 有利于保证产品在存储、运输和使用过程中的稳定性; 此外公司还根据所合作 5 个蛋白质的具体特性, 对修饰位点

等进行创新，对比已上市药物具备更强竞争力。

图表 25: Y型结构 PEG 衍生物创新点

项目	创新点
自身结构	采用更加稳定的 YPEG 活性修饰剂，有利于保证产品在存储、运输和使用过程中的稳定性 建立产品的修饰位点分析技术和产品技术标准，确保产品修饰位点的批间一致性，充分保证产品质量可控
派格宾	选择干扰素 α 中免疫原性最低的 2b 亚型，产品免疫原性更低，有利于提高药品的安全性和疗效 选择以高活性的 K134 位点作为主要修饰位点进行选择性修饰，高活性位点的选择性修饰提升了派格宾的抗病毒活性，产品比活性比派罗欣高了约 2 倍
YPEG-G-CSF	通过选择性修饰和制备工艺，产品的主要修饰位点包括 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸 (K17)，不同于竞争产品以 N 端氨基酸为主的特点，突破了竞争产品的修饰位点专利壁垒 修饰后药物半衰期显著高于现有已上市的主要长效制剂
YPEG-EPO	与现有上市药物相比，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势
YPEG-GH	目前仅罗氏的 Mircera (甲氧聚二醇重组人促红素注射液) 能实现一个月给药一次，而 YPEG-EPO 的体内半衰期与 Mircera 类似，有望成为第一款国产上市的聚乙二醇化重组人促红素药物 与现有上市药物相比，YPEG-GH 在细胞学活性更高

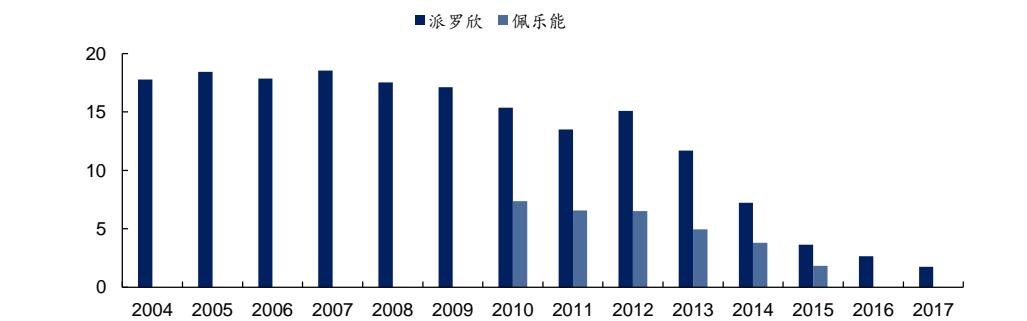
资料来源：特宝生物招股说明书，太平洋研究院整理

➤ 派格宾 (Y型 PEG 化重组人干扰素 α -2b 注射液) 上市后快速放量

派格宾为 Y型 PEG 衍生物修饰的重组人干扰素 α -2b 注射液，2016 年获批国内上市用于治疗慢性乙型肝炎，同罗氏 Pegasys 派罗欣 (干扰素 α -2a, HBV 和 HCV 适应症) 和默沙东 Pegintrentrone 佩乐能 (干扰素 α -2b, HCV 适应症) 均为 PEG 修饰的一周注射一次长效干扰素。

全球来看，先灵葆雅 (后归默沙东) 的佩乐能于 2001 年率先上市，尽管罗氏派罗欣上市时间 (2002 年) 晚于佩乐能，且采用的是免疫原性更高的 α -2a 亚型，但受益于其半衰期更长、给药剂量固定，且拥有 HBV 适应症，派罗欣上市后的市场表现远优于佩乐能，巅峰销售额达到 18.56 亿美元 (年末汇率换算)。此后受到 2013 年末上市的索非布韦对 HCV 市场的冲击 (索非布韦忌与 PEG 干扰素- α 及利巴韦林同时服用)，销售额逐年下滑。

图表 26：派罗欣和佩乐能全球销售额 (亿美元，按年末汇率换算)



资料来源：各公司年报，太平洋研究院整理

对比派罗欣，特宝采用 Y型分支 PEG 衍生物的派格宾采用免疫原性更低的 α -2b 亚型，并创造性地将 YPEG 分子结合在干扰素 α -2b 分子的高活性位点 K134 上 (含量

约占 74%), 体外抗病毒比活性更高; 且中和抗体产生率为 0, 显著低于派罗欣; 而相较于佩乐能采用的 12kD 的直链 PEG 结构, 派格宾在药物半衰期、血药浓度稳定性等方面具有显著优势。

图表 27: 派格宾、派罗欣和佩乐能对比

项目	派格宾	派罗欣	佩乐能
干扰素亚型	IFN- α 2b	IFN- α 2a	IFN- α 2b
修饰位点均一性	5 个组分, 高活性位点 K134 修饰比例达 74%	包括 K31、K134、K131、K121、K64、K70、K83、K49、K112 等, 其中 K31、K121、K134、K131 修饰比例较高且比例相近	His34 和 C1 为主, 其中 His34 修饰约占 50%; 其它还包括 Lys、Tyr 和 Ser 等
PEG 构型	40kD Y 型	40kD U 型	12kD 线型
修饰剂结构稳定性	酰胺键 (不易水解)	酯键 (较易水解)	
给药方式	固定剂量给药	固定剂量给药	按体重给药, 粉针剂型
半衰期	50-80 小时	50-80 小时	30-40 小时
细胞生物学比活性	$(2.6-4.8) \times 10^6$ U/mg	$(0.6-1.4) \times 10^6$ U/mg	
产品纯度	不低于 97%	不低于 95%	
细菌内毒素	<4EU/ml (11.1EU/mg)	<10EU/ml (27.8EU/mg)	
蛋白质含量	90%-110%	85%-115%	
生物学活性	70%-130%	60%-140%	
免疫原性	低	较高	低
中和抗体产生率(慢性乙肝)	0.0% (0/614)	1.0% (3/303)	
中和抗体产生率(慢性丙肝)	0.5% (3/608)	4.1% (12/296)	

资料来源: 特宝生物招股书, 太平洋研究院整理

我国为慢性乙肝大国, 现有感染者约 7000 万人, 其中慢性乙肝患者约 2000-3000 万例, 每年报告的乙肝发病数均接近或超过 100 万。目前乙肝的治疗药物主要包括以核苷类药物为主的抗病毒药物和干扰素, 其中核苷 (酸) 类抗病毒药物可抑制乙肝病毒复制过程, 能够快速降低血清中 HBV DNA 水平。但由于核苷 (酸) 类药物无法清除受感染肝细胞, 受感染肝细胞还会不断表达 HBsAg 和 HBeAg 等抗原, 肝脏会进一步受损。此外停药后乙肝病毒复制及 cccDNA 的表达仍会发生反弹, 难以实现安全停药, 通常需长期服药。

对比来看干扰素虽然在直接抑制病毒复制强度方面稍弱, 但可激活人体免疫系统来清除受感染的肝细胞, 真正抑制 cccDNA 的表达, 从而根本上降低体内 HBsAg 和 HBeAg 的水平, 大幅度降低未来肝癌发生风险。在降低 HBsAg 和 HBeAg 的水平到一定程度 (实现血清学清除甚至转化) 后, 人体自身免疫系统已能够建立起相对稳定的持续应答, 可实现安全停药。从这一层面来讲干扰素药物可联合核苷 (酸) 类药物可实现乙肝治疗三终点中的核心治疗终点——实现安全停药, 实现 e 抗原血清学转换和临床治愈。

图表 28：抗病毒药物和干扰素的差异

核苷（酸）类药物		聚乙二醇干扰素 α	联合用药
给药方式	口服	皮下注射	-
给药周期	每日给药	每周给药一次	-
疗程	不确定疗程，一般需长期用药，难以安全停药	有限疗程（48 周）	-
HBV DNA 阴转率	67-94%	7-19%	与核苷（酸）类单药类似
HBeAg 血清学转换率	10-21%	29-35%	14.9-55%
HBsAg 清除率	0-3%	3-11%	整体患者：8.5-30%；优势患者：20-80%

资料来源：特宝生物招股书说明，太平洋研究院整理

根据特宝生物招股书引用《柳叶刀》数据，国内约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，接受治疗的比例仅为 11%。2017 年国内长效干扰素市场规模为 14.76 亿元（特宝生物招股书数据），按照 48 周作为长效干扰素的完整治疗周期，一个完整治疗周期的长效干扰素用药费用为 4 万元计算，2017 年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为 3.69 万人，占国内慢性乙肝患者总人数和每年度新增的乙型肝炎发病数的比重仍较低，具有较大的市场潜力。

根据特宝生物招股书对市场规模的测算，随着集采恩替卡韦、替诺福韦等药物价格大幅下降，预计未来抗病毒治疗人数稳定增长，而随着长效干扰素在治疗指南中推荐地位的提升，未来认可度将显著提升，其渗透率也将逐年提升。假设未来长效干扰素年治疗费用以 5% 幅度逐年递减，据此计算出长效干扰素市场规模将于 2022 年超过 20 亿元。

特宝生物派格宾于 2016 年上市，近两年销售额快速增长，2019 年实现收入 3.63 亿元，同比增长 93.87%。由于派格宾具备产品属性和价格优势，预计其市占率将逐年提升，至 2022 年使用派格宾的患者人数占长效干扰素治疗人数比重达到 64%，对应派格宾销售收入为 9.28 亿元。

图表 29：长效干扰素以及派格宾市场市场预测

	2019	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
抗病毒治疗人数（万人）	330	363	399.3	439.23	483.15	531.47	531.47	531.47
同比增速		10%	10%	10%	10%	10%	0%	0%
长效干扰素渗透率	1.30%	1.40%	1.50%	1.60%	1.80%	2.00%	2.20%	2.40%
对应患者人数（万人）	4.29	5.08	5.99	7.03	8.70	10.63	11.69	12.76
平均年费用（万元）	3.5	3.33	3.16	3.00	2.85	2.71	2.57	2.44
长效干扰素市场规模（亿元）	15.02	16.90	18.92	21.09	24.79	28.79	30.08	31.18
派格宾治疗患者数（万人）	1.75	2.2	3.2	4.5	6.5	7.5	9.5	11
派格宾市占率	40.79%	43.29%	53.43%	64.03%	74.74%	70.56%	81.25%	86.24%
患者年均用药数（支）	30	30	30	30	30	30	30	30
派格宾出厂价（元）	690	655.50	622.73	591.59	562.01	533.91	507.21	481.85
派格宾销售额（亿元）	3.63	4.33	5.98	7.99	10.96	12.01	14.46	15.90
同比增速	93.87%	19.43%	38.18%	33.59%	37.22%	9.62%	20.33%	10.00%

派格宾销售额市占率	24.13%	25.60%	31.60%	37.87%	44.20%	41.73%	48.05%	51.00%
-----------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

资料来源：特宝生物招股说明书及年报，太平洋研究院整理

➤ YPEG-G-CSF 有望形成差异化竞争优势

YPEG-G-CSF 为已上市的长效 G-CSF 制剂的改良版本，同前述派格宾类似，采用 Y 型分支 PEG 衍生物结构（国内外上市竞品均为直链结构），药物活性成分组成以 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸修饰产物为主，半衰期延长至约 70h。

根据特宝生物招股书，目前上市的直链型长效 G-CSF 通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度可能将使骨痛等不良反应加重。根据Ⅱ期临床数据，YPEG-G-CSF 对比津优力体内半衰期得到了一定延长，与津优力比较，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效与之相当。目前 YPEG-G-CSF 处于Ⅲ期临床招募状态，上市后有望形成差异化竞争优势。

图表 30：YPEG-G-CSF 与已上市产品核心疗效指标对比

药物名称	YPEG-G-CSF	津优力	新瑞白	艾多	企业	进展	首次公示时间
企业	特宝生物	石药百克	齐鲁制药	恒瑞医药	新时代药业	NDA 在审评	
4 度中性粒细胞减少持续时间	0.25 天	-	-	0.54-0.61 天	健能隆	Ⅲ期完成	
4 度中性粒细胞减少发生率	14.29%	10.3%	-	30-33%	特宝生物	Ⅲ期招募中	2020-06-04
3 度以上中性粒细胞减少持续时间	0.61 天	-	1.36-1.37 天	0.18-1.33 天	九源基因	Ⅲ期尚未招募	2020-11-23
3 度以上中性粒细胞减少发生率	25%	16%	63.03-65.5%	9.09-50.91%	美国福源	Ⅱ期招募中	2017-07-24
FN 发生率	1.79%	0.3%	5.85-6.06%	0-4.5%	派格生物	Ⅰ期完成	
					奥赛康	Ⅰ期招募中	2017-07-28
					未名新鹏生物	Ⅰ期暂停	2020-11-11

资料来源：特宝生物招股书，太平洋研究院整理

图表 31：国内在研长效 G-CSF 制剂

企业	进展	首次公示时间
新时代药业	NDA 在审评	
健能隆	Ⅲ期完成	
特宝生物	Ⅲ期招募中	2020-06-04
九源基因	Ⅲ期尚未招募	2020-11-23
美国福源	Ⅱ期招募中	2017-07-24
派格生物	Ⅰ期完成	
奥赛康	Ⅰ期招募中	2017-07-28
未名新鹏生物	Ⅰ期暂停	2020-11-11

资料来源：CDE，太平洋研究院整理

➤ YPEG-EPO 稳定性更优

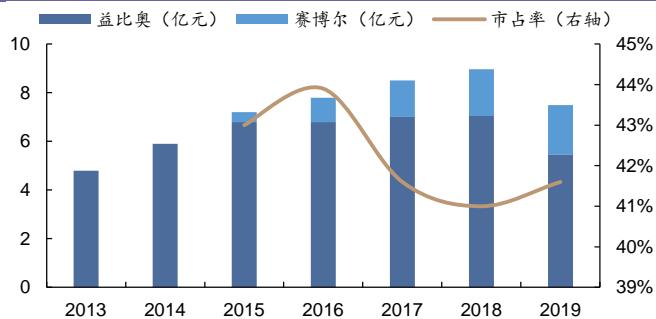
rh-EPO 主要用于治疗慢性肾功能衰竭或因药物引起骨髓抑制造成的贫血，其静脉给药半衰期为 4-13 小时，一般需每周给药 2-3 次。现有长效化技术主要为增加糖基化修饰及 PEG 修饰，如安进采用糖基化修饰的 Aranesp 静脉注射的末端半衰期为 25.3 ± 2.2 小时，皮下注射的末端半衰期为 48.8 ± 5.2 小时，一般每周给药一次；罗氏采用 PEG 修饰的 Mircera (30kDa 的直链线型结构) 静脉注射末端清除半衰期为 134 ± 65 小时，皮下注射末端清除半衰期为 139 ± 67 小时，一般每 2-4 周给药一次。

特宝 YPEG-EPO 同样采用 40kDa 的 Y 型结构 PEG 衍生物，Ⅰ期临床数据表明健康人给予 YPEG-EPO 后平均消除半衰期为 100.3-164.0 小时，同样可支持每 2-4 周给药一次。此外相关研究表明，支链 PEG 修饰方式的蛋白质 pH 抗性、热稳定性和抗蛋白酶酶解能力均明显强于直链 PEG 修饰方式，因此采用支链 PEG 修饰的 YPEG-EPO 在药物稳定性方面具有一定的潜在的竞争优势。

仅考虑慢性肾病 (CKD) 领域的使用，目前我国成人 CDK 发病率为 10.8%，患者约

1.2 亿，根据特宝招股书数据对应肾性贫血患者人数达 6840 万人。国内 rh-EPO 市场以普通制剂为主，其中三生制药益比奥和赛博尔市场份额领先，根据其年报数据，2019 年二者合计收入 7.49 亿元，市占率为 41.6%，据此计算国内 rh-EPO 市场规模约 18 亿元。对比国外 2017 年长效 EPO 制剂销售额占 rh-EPO 整体市场规模的 53.26%，未来国内长效制剂可能会进一步提升 rh-EPO 的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。

图表 32：三生制药 rh-EPO 产品销售额及合计市占率



资料来源：三生制药年报，太平洋研究院整理

图表 33：国内在研长效 EPO 制剂

企业	进展	首次公示时间
美坪生物	II 期完成	2017-08-25
赛保尔	II 期尚未招募	2020-02-13
特宝生物	II 期尚未招募	2020-11-26
凯茂生物	I 期招募中	2019-10-09
昂德生物	I 期招募中	2020-07-24
美国福源	I 期尚未招募	2018-12-05

资料来源：CDE，太平洋研究院整理

➤ YPEG-GH 安全性与有效性已得到初步证明

YPEG-GH 同样为 PEG 修饰长效生长激素，与前述采用 U 型结构的金赛增不同，YPEG-GH 采用 40kD 的 Y 型分支结构 PEG 衍生物；修饰位点上，金赛增以 N 端氨基酸修饰产物为主，YPEG-GH 则包括 N 端氨基酸修饰产物和赖氨酸修饰产物，其中主要为第 140 位赖氨酸（K140）修饰产物，细胞学比活性更高。

I 期临床试验结果显示，安全性方面 YPEG-GH 的抗体产生率同对照组雪兰诺的思真无显著差异；药代动力学数据显示 YPEG-GH 的消除半衰期达到 65-120h，药效动力学数据显示 YPEG-GH 可以明显降低活性蛋白的剂量需求，有望在较小剂量下实现同等治疗效果。

（三）医疗器械客户拓展助力公司掘金国际器械蓝海市场

国际市场方面，公司凭借多年积累的技术储备已成为国际竞争中的主要新兴参与者。其中器械领域支持 Covidien(美敦力旗下企业)、Augmenix(波士顿科学旗下企业)、Cardinal Health 等企业的多款 PEG 凝胶类器械产品上市，被广泛运用于人体组织密封、脏器隔离等领域，还支持近 10 个境外器械临床试验品种；药物领域也参与了超过 5 家生物类似药企业以及 10 余家创新制药公司在 PEG 修饰多肽、蛋白、寡核苷酸等领域的研发。

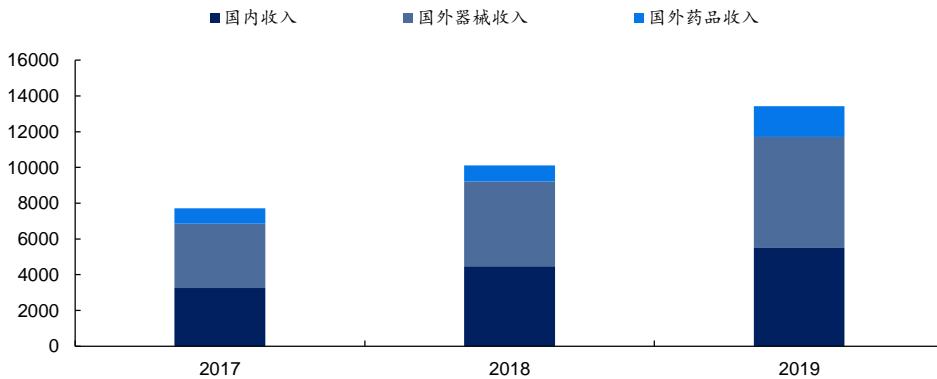
图表 34：公司国外客户情况

客户名称	合作历史	合作产品	产品状态	2019 年键凯收入 (万元)
Covidien (美敦力子公司)	2006 年起为 Veriset 止血贴供应 PEG 衍生物	止血贴 Veriset、脑脊液密封胶 DuraSeal	Veriset 2015 年欧洲上市，美国处于临床阶段； DuraSeal 2005 年美国上市	825.91
Access Closure (Cardinal Health 子公司)	2006 年起协助 Access Closure 进行封闭血管用水凝胶 MYNX 生产所需 PEG 衍生物的工艺开发和质量标准建立，并开始为其供应 PEG 衍生物	封闭血管用水凝胶 MYNX	2014 年美国上市	984.49
Augmenix (波士顿科学子公司)	2008 年起协助 Augmenix 进行生产放疗隔离剂 SpaceOAR 和 CT 显影剂 TraceIT 所需的 PEG 衍生物的构型设计、工艺流程开发及质量标准的建立，并开始为其供应 PEG 衍生物	放疗隔离剂 SpaceOAR 和 Trace IT	2015 年美国上市，并入波士顿科学之后开始放量	1525.18
Endologix	2007 年起为 Endologix 内腔动脉瘤密封器械 Nellix 供应 PEG 衍生物	内腔动脉瘤密封器械 Nellix	2013 年上市	197.6
Genentech	2014 年起为其某眼科治疗新药研发项目进行 PEG 衍生物构型设计、工艺流程开发及质量标准的建立，并开始为其供应 PEG 衍生物	眼科治疗新药	临床阶段	3.74
Entellus (史赛克子公司)	2014 年起成为其生产鼻腔手术医疗器械 Xerogel 干凝胶的 PEG 衍生物供应商	Xerogel 鼻腔手术干凝胶	2012 年美国上市	~
Selecta Biosciences	2008 年起为其某药物供应 PEG 衍生物，该项目仍在研发阶段		临床阶段	0.69
Flextronics	2016 年起原先向 Covidien 供应的脑脊膜密封胶 DuraSeal 所需 PEG 衍生物转而向 Flextronics 持续供应	脑脊液密封胶	2005 年上市	1124.1
Synthorx	2018 年起为某早期在研药物进行 PEG 衍生物产品工艺开发和质量标准的建立，并开始为其供应 PEG 衍生物		临床阶段	750.57

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

从收入结构上来看，公司对国外客户的收入占比高于国内，2019 年收入为 0.79 亿元，占总收入比重达到 58.8%；进一步拆分来看，国外客户收入以医疗器械企业为主，2019 年占比达到 78.1%。公司 2019 年来自九大国外客户的收入为 0.54 亿元，其他国外客户如高校和研究机构等小型学术型客户尽管单个需求量较小，但 2019 年总计仍有 0.25 亿元收入，从近年趋势来看增长相对稳健。

图表 35：公司国内外收入情况 (万元)



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

三、历经 30 年技术经验积累，医药 PEG 修饰行业腾飞在即

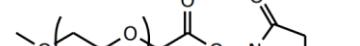
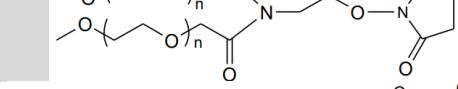
（一）全球聚乙二醇市场茁壮成长

➤ PEG 修饰是药物长效化的主流解决方案

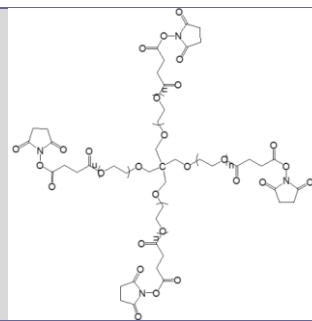
多个乙二醇首尾相连聚合而形成长链、相对分子质量在 200-8000 及 8000 以上的乙二醇高聚物的统称为聚乙二醇 (PEG)。聚乙二醇是迄今为止已知聚合物中被蛋白和细胞吸收水平最低的聚合物，具有良好的生物相容性、润滑性、保湿性。

由于 PEG 原料两端的羟基生物活性低，难以与药物稳定结合，对于蛋白质、多肽等药物的修饰范围比较窄，因此实际应用中常在链端引入其它反应性更强的功能化基团，如对甲苯磺酸酯基、氨基或羧基等，合成多种多样的 PEG 衍生物，并具备各种优良的性能，扩大了 PEG 的应用范围。

图表 36: 常用 PEG 衍生物的空间结构

PEG 衍生物名称	化学结构简式
直链 PEG 衍生物 (图为甲氧基 PEG 乙酸琥珀酰亚胺酯)	
Y型支链 PEG 衍生物 (图为 Y型 PEG 琥珀酰亚胺酯)	
U型支链 PEG 衍生物 (图为 (甲氧基聚乙二醇) 2 琥珀酰亚胺酯)	

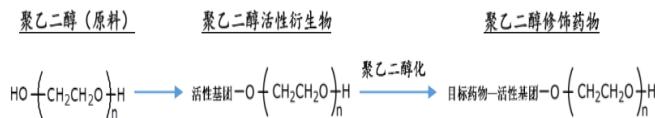
多臂 PEG 衍生物（图为 4 臂聚乙二醇丁二酸琥珀酰亚胺酯）



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

不同 PEG 衍生物可与特定的蛋白质、多肽、抗体、化学药物等链接，即聚乙二醇化 (PEGylation)。链接到药物分子或药物表面时，可以显著提升或改变药物分子的亲水性、体积、分子量、空间构象、分子交互的空间位阻，可改变药物分子的溶解性、形成空间屏障减少酶解，具有减毒、降低免疫原性等优点，并避免在肝脏中迅速代谢以及从肾脏过快排泄消除，可延长半衰期、改变组织分布提高靶向部位浓度，是药物长效化的主流解决方案。同时，因其优良的生物相容性和亲水性能，可改善共聚物高分子材料的细胞相容性，在药物控制释放以及蛋白质、肽和寡核苷酸等新型生物药的转载应用方面潜力巨大。此外，因良好的凝胶性和可降解性，聚乙二醇也可以广泛运用到医疗器械和医用材料领域。

图表 37：聚乙二醇药物链条



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

图表 38：聚乙二醇药物优点



资料来源：公开资料，太平洋研究院整理

➤ 受益于下游制剂端的放量，全球医药用 PEG 材料需求增长迅速

全球来看，PEG 在医药行业的应用始于 1977 年罗杰斯大学生化教授 Frank F. Davis 采用 PEG 修饰牛血清白蛋白，此后经过研究于 80 年代进入产业化实用阶段，1990 年 FDA 批准 Enzon 开发的全球首个 PEG 修饰药物（用于重度联合免疫缺陷治疗的 PEG 修饰腺苷脱氨酶），至今以来已有干扰素、重组人粒细胞集落刺激因子等蛋白质药物和喜树碱等小分子药物采用 PEG 技术并成功上市。

根据公司招股说明书数据，2017 年全球 PEG 修饰药物市场规模为 103.88 亿美元，

预计到 2025 年将达到 178.13 亿美元，复合增速约 7%。受益于下游制剂端的放量，全球医用药用 PEG 材料需求增长迅速，2018 年医用药用 PEG 材料全球市场规模约 32.12 亿美元，2026 年预计将增长至 49.35 亿美元。

➤ 30 年发展诞生多款重磅炸弹药物

全球 PEG 修饰药物的探索始于 90 年代，第一个十年参与企业相对较少，其中由 PEG 技术创始人 Frank F. Davis 于 1981 年创立的 ENZON 提供了市场上所有的 PEG 修饰药物的技术，由于最初 Frank F. Davis 主要在蛋白酶上尝试 PEG 修饰，故最初上市的 PEG 修饰药物均为酶类（1990 年获批的腺苷脱氨酶 Adagen、1994 年获批的天冬酰胺酶 Oncaspar，均由 ENZON 开发）。

此后 PEG 技术迅速吸引制药巨头兴趣，随着 Nektar (Shearwater)、Subio 的 PEG 衍生物技术的发展，2000-2010 年代获批药物进一步增多，产业链格局初步成型（PEG 衍生物合成企业提供技术并获取销售分成，大型药企提供上市销售），这一时期罗氏、辉瑞、安进和先灵葆雅均有相关药物获批。从药物类型上来说，此时期的药物仍然主要在常规蛋白质上尝试，如干扰素、生长激素、促红细胞生成素和重组人粒细胞集落刺激因子，其中安进 Neulasta、罗氏 Pegasys 成为重磅炸弹，带动医生对 PEG 修饰药物的认知度和行业研发热情进一步提升。

2010-2020 的前五年为上个时期的延续，获批药物为干扰素和促红细胞生成素，由于药物质量问题和竞争影响，并未形成重磅药物；后五年则进入 PEG 类因子药物、前期成功药物仿制药上市的高峰期，期间共 10 款药物获批上市，目前仍处于销售爬坡阶段。

图表 39：全球获批上市 PEG 修饰药物（加粗为小分子药物）

药品	公司	药物成分	适应症	PEG 平均分子量	批准年份
Esperoct	Novo Nordisk	重组抗血友病因子	血友病 A	40kDa	2019 年
Ziextenzo	Sandoz	G-CSF	化疗期间感染	20kDa	2019 年
Udenyca	Coherus Biosciences	G-CSF	化疗期间感染	20kDa	2018 年
Palynziq	BioMarin Pharmaceutical	重组苯丙氨酸氨裂解酶	苯丙酮尿症	~9X20kDa	2018 年
Revcovi	Leadiant Bioscience	重组腺苷脱氨酶	ADA-SCID	80kDa	2018 年
Fulphila	Mylan GmbH	G-CSF	化疗期间感染	20kDa	2018 年
Asparlas	Servier Pharma	L-天冬酰胺酶	1 个月至 21 岁的儿童和青少年 急性淋巴细胞白血病	31-39x5kDa	2018 年
Jivi	Bayer Healthcare	重组抗血友病因子	血友病 A	2X30kDa	2017 年
Refixia/Rebinyn	Novo Nordisk	重组凝血因子 IX	血友病 B	40kDa	2017 年
Adynovate	Baxalta	重组抗血友病因子	血友病 A	≥1X20kDa	2015 年
Plegridy	Biogen	干扰素 β-1a	多发性硬化症	20kDa	2014 年
Movantik	AstraZeneca	纳洛酮	便秘	339Da	2014 年
Omontys	Takeda	促红细胞生成素	贫血	2X20kDa	2012 年
Sylatron	Merck	干扰素-α-2b	黑色素瘤	12kDa	2011 年

Krystexxa	Horizon Pharma	重组尿酸酶蛋白	常规治疗难以治愈的成人 CRG	40X10kDa	2010 年
Asclera	Chemische Fabrik Kreussler	十二醇	静脉曲张	400Da	2010 年
Cimzia	UCB	抗肿瘤坏死因子	类风湿关节炎	40kDa	2007 年
Mircera	Roche	促红细胞生成素	贫血	30kDa	2007 年
Macugen	Pfizer	抗 VEGFRNA 核酸适体	黄斑变性	2X20kDa	2004 年
Somavert	Pfizer	人类生长激素	肢端肥大症	4-6X 5 kDa	2003 年
Neulasta	Amgen	G-CSF	化疗期间感染	20kDa	2002 年
Pegasys	Roche	干扰素- α -2a	乙肝和丙肝	40kDa	2002 年
Pegintron	Schering	干扰素- α -2b	丙型肝炎, 黑色素瘤	12kDa	2001 年
Doxil	ALZA/Schering	脂质体	卵巢癌, 多发性骨髓瘤	2kDa	1995 年
Oncaspar	Enzon	天冬酰胺酶	白血病	69-82X5kDa	1994 年
Adagen	Enzon	腺苷脱氨酶	ADA-SCID	11-17X5kDa	1990 年

资料来源：各公司公告、年报，太平洋研究院整理

从全球市场销售额表现来看，目前销售额相对较大的品种主要是 2000-2010 年代获批药物，如罗氏和辉瑞的 PEG-IFN、全球最大 PEG 修饰药物安进的 Neulasta 以及 UCB 的 Cimzia。究其原因，一方面在经过 90 年代的经验积累之后，前期立项潜力品种兑现上市；另一方面，此阶段兑现的药物所针对的适应症相对较大（肝病、化疗引发中性粒细胞减少症以及自身免疫疾病），且相对于此前的短效药物，PEG-IFN 和 Neulasta 通过 PEG 得到的优化效果较好，因此市场打开较快，并迅速成为重磅药物。

在 2010 年之后，尽管仍有新分子或蛋白质开发出 PEG 制剂，但部分产品由于竞争激烈、被召回、适应症人数较少，整体销售表现弱于上一个十年。从上述十年的 PEG 修饰药物的市场表现，我们可以看出 PEG 修饰技术作为延长药物半衰期、改良药物的手段具备优异的市场潜力，终端制剂的表现取决于药企所开发药物的适应症。

➤ 国内 PEG 修饰药物发展仍处于起步阶段

受制于国内 PEG 衍生物发展相对滞后，我国 PEG 修饰药物市场发展仍处于起步阶段，到目前国内获批上市的 PEG 修饰药物除进口干扰素品种外，共有六款国产 PEG 修饰药物上市。石药和齐鲁的 PEG-G-CSF 为国外已上市长效药物 Neulasta 的仿制药（分别由 NOF 和凯正供应衍生物），其他四款 PEG 修饰药物均为键凯供应衍生物，其中特宝生物 PEG-IFN- α 、恒瑞 PEG-G-CSF 为键凯在国外已上市长效药物基础上定制优化衍生物结构的 me-better 药物；而金赛的 PEG-GH 和豪森的 PEG-GLP1 激动剂则为同类产品的全球首个上市 PEG 修饰药物，通过 PEG 修饰将此前已上市的短效蛋白质和多肽改造为半衰期延长的长效制剂。

图表 40：国内获批上市 PEG 修饰药物

名称(通用名)	类型	生产企业	PEG 衍生 物供应商	PEG 衍生物结构	批准 年份	主要适应症	2018 年销售 额(亿元)
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液(津优力)	PEG-G-CSF	石药集团	NOF	直链	2011	非髓性恶性肿瘤	8.2
聚乙二醇重组人生长激素(金赛增)	PEG-GH	长春金赛	键凯	U型	2014	内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢	4.36
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液(新瑞白)	PEG-G-CSF	齐鲁制药	凯正	直链	2015	非髓性恶性肿瘤	10.44
聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液(派格宾)	PEG-IFN- α	特宝生物	键凯	Y型	2016	病毒性肝炎	2.17
硫培非格司亭注射液(艾多)	PEG-G-CSF	恒瑞医药	键凯	带硫醚基团直链	2018	非髓性恶性肿瘤	0.07
聚乙二醇洛塞那肽注射液(孚来美)	PEG-GLP1 激动剂	江苏豪森	键凯	带硫醚基团分枝链	2019	成人 II 型糖尿病	

资料来源：各公司公告、年报，太平洋研究院整理

国内在研 PEG 修饰药物以仿创为主，自研创新仍处于孕育期

由于前期高纯 PEG 原料和 PEG 衍生物核心技术由国外企业把控，国内 PEG 修饰医药行业发展相对较晚，自 2010 年后石药、齐鲁、金赛和恒瑞等企业研发项目相继获批上市，国内对 PEG 修饰药物的热度开始上升。从布局的产品上来看，目前大多是仍以全球已被证明的重磅药物的仿创为主，这符合当前国内 PEG 修饰的发展阶段，但也不乏恒瑞等创新能力较强的企业对 IL-2 等热门靶点 PEG 药物的探索。考虑到键凯等企业的不断发展，参考国外 PEG 技术应用情况，国内 PEG 修饰药物以及器械发展潜力巨大。

图表 41：国内在研 PEG 化药物(加粗为公司主要客户)

企业	产品	临床阶段	治疗领域
特宝生物	Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液	III 期	化疗引起的中性粒细胞减少
	Y型聚乙二醇重组人生长激素注射液	II/III 期	矮小症
	Y型聚乙二醇重组人促红素	II 期	高尿酸血症引起的痛风
安徽安科生物	Y型 PEG 化重组人干扰素 α 2a 注射液	IND 获批	淋巴或造血系统肿瘤、实体肿瘤、病毒性疾病等
	聚乙二醇重组人生长激素注射液	III 期	特发性矮小适应症；成人生长激素缺乏症
北京双鹭药业	聚乙二醇化重组人干扰素 α 2b 注射液	I 期完成	慢性乙型肝炎
	聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子注射液	III 期	化疗引起的中性粒细胞减少
	聚乙二醇重组人干扰素 α 2b 注射液	II/III 期	慢性乙型、丙型病毒性肝炎的治疗
三生制药	长效重组人促卵泡素注射液	I 期	辅助生殖治疗
	聚乙二醇重组人干扰素 α 2b 注射液(CHO 细胞)	II 期	维持治疗的慢性肾病伴贫血(血液透析)
长春金赛	注射用聚乙二醇重组人促卵泡素注射液	I 期暂停	高尿酸血症引起的痛风
	聚乙二醇重组人生长激素注射液	II 期	儿童先天性卵巢发育不全综合征
深圳赛保尔生物	聚乙二醇重组人促红素注射液	II 期	高尿酸血症引起的痛风
江苏奥赛康药业	聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液	I 期	化疗引起的中性粒细胞减少
北京普罗吉医药	聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液	I 期	晚期非鳞非小细胞肺癌
山东新时代	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	I 期完成	预防和治疗放疗或化疗或其它原因引起的中性粒细胞减少症
杭州九源基因	聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液	III 期	化疗引起的中性粒细胞减少
派格生物	聚乙二醇化艾塞那肽注射液	III 期	2 型糖尿病
华润昂德生物	聚乙二醇重组人促红素注射液(CHO 细胞)	I 期	维持治疗的慢性肾病伴贫血(血液透析)
江苏先声药业	聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液	I 期	晚期转移性非小细胞肺癌或其他实体瘤

资料来源：招股说明书、Wind，太平洋研究院整理

➤ PEG 水凝胶医疗器械——外科缝合和止血是 PEG 水凝胶产品的主要应用

PEG 材料除应用于药物之外，还可用于辅助组织再生和伤口愈合的医疗器械，主要是由于其具备优秀的溶解性，良好的生物相容性，无毒和免疫原性低等特点。在医疗器械中 PEG 衍生物主要是多臂结构，由于其相对较大的分子量而可以形成水凝胶，将以这种水凝胶喷洒到伤口部位后，水凝胶迅速固化以防止伤口出血和感染，并在伤口愈合后自行降解。同时，将这种水凝胶喷洒到器官表面可以有效地防止手术期间内脏器官的粘附并导致疾病恶化。目前 PEG 已被广泛用于水凝胶医疗器械中，如 Augmenix 生产的 SpaceOAR 是美国首个用于前列腺癌放射治疗的组织分离产品，注射后可快速在前列腺和直肠之间形成柔软的凝胶状合成材料，可将接受大剂量放射治疗的患者的直肠粘膜损害从 90% 降低到 13.6%。

图表 42：欧美市场上主要的 PEG 水凝胶医疗器械产品

产品名称	公司	PEG 类型	分子量	适用范围	PEG 作用
DuraSeal®Dural	Integral/Flextronics	4 臂 PEG	20K	用于开颅手术后的硬脑膜密封	具有生物相容性的密封材料，可在术后 4-8 周被人体降解吸收
DuraSeal®Xact	Integral/Flextronics	4 臂 PEG	20K		
DuraSeal®Exact	Integral/Flextronics	多臂 PEG	15K	脊柱创伤密封	
SpaceOar	Augmenix/Boston Scientific	8 臂 PEG	15K	最大限度地减少放射疗法对前列腺癌的副作用	
TraceIT	Augmenix/Boston Scientific			一种可注射的水凝胶，在计算机断层扫描、锥形束、超声波和磁共振成像下可见	作为显影剂的载体，提高其在体内吸收降解时间
Verisert	Covidien/Medtronic			止血贴，既可用于开腹手术，也可用于腹腔镜手术	作为止血凝胶，区别于其他止血类产品通常含有人源或动物源成分，有效降低风险
XeroGel	Entellus/Stryker			用于接受鼻/鼻窦手术的患者，作为占据空间的填充物	可吸收降解的鼻内填充材料
MYNX	Access Closure / Cardinal Health	4 臂和 8 臂 PEG	10K/20K	用于动脉切开术中的血管密封	可以在安全封闭血管的同时，在术后 30 天被人体降解吸收
Adherus	Hyperbranch	4 臂 PEG	20K	硬膜密封剂系统	
CoSeal	Baxter	4 臂 PEG	10K	皮肤闭合手术	
ReSure	Ocular Therapeutix	多臂 PEG	15K	白内障手术后密封透明角膜切口	在再上皮化过程中通过眼泪逐渐脱落，安全性好、稳定性好
Nellix	Endologix			肾下腹主动脉瘤密封系统	作为支架外周的水凝胶填充材料，降低内漏率，防止血压对变薄血管的持续压迫

资料来源：招股说明书、Biochem，太平洋研究院整理

国内 PEG 凝胶类医疗器械同样处于初级发展阶段，目前未有已上市产品。键凯的产品被应用于杭州亚慧生物的一款 PEG 凝胶类外科手术封合剂，该产品已申报临床试验，适用于肺实质切除过程中采用标准脏层肋膜闭合法后对脏层肋膜上的明显气漏进

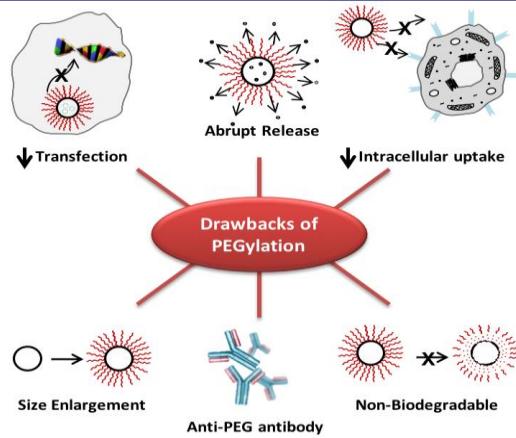
行涂布，并可在 28 天内完全吸收。鉴于 PEG 在国外已广泛应用于凝胶类医疗器械，预计未来在国内的应用前景也将相当广阔。

(二) PEG 修饰药物腾飞在即

➤ 早期对 PEG 修饰药物的担忧通过真实世界证据得到解决

采用 PEG 作为药物修饰的技术发展至今不足 30 年，由于参与衍生物研发生产以及获批上市的药物相对较少，产业发展经验仍处于积累阶段，因此部分衍生物结构或者 PEG 修饰药物仍可能存在相应缺陷，这也是前期阻碍 PEG 修饰技术大规模应用的重要原因，主要包括抗 PEG 抗体的存在、引发的超敏反应和空泡化以及衍生物的异质性等问题。实际上经过近十年更优结构 PEG 衍生物的逐个发现以及临床实证的探索，部分问题已得到较好地解答。

图表 43：聚乙二醇化治疗蛋白的局限性



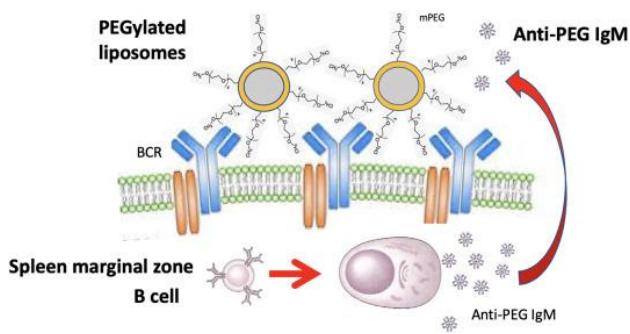
资料来源：Biochempeg，太平洋研究院整理

抗 PEG 抗体

通常 PEG 衍生物被认为免疫原性较低，但此前部分研究发现 PEG 修饰药物的 PEG 链部分仍具备一定免疫原性，可诱导抗 PEG 的抗体产生，这会使得后续药物摄入后被 Fc 受体介导的吞噬作用被巨噬细胞快速结合和清除，从而降低药物疗效，2010 年 FDA 批准的 PEG 重组尿酸酶 Krystexxa 便表现出较为显著的抗 PEG IgM 和 IgG。此外，随着含 PEG 化妆品等使用的增多，正常人群中的预存或天然的抗 PEG 抗体的检出率由 1984 年的 0.2% 增至 2012 年的 25%，2016 年则进一步提升至 40%。

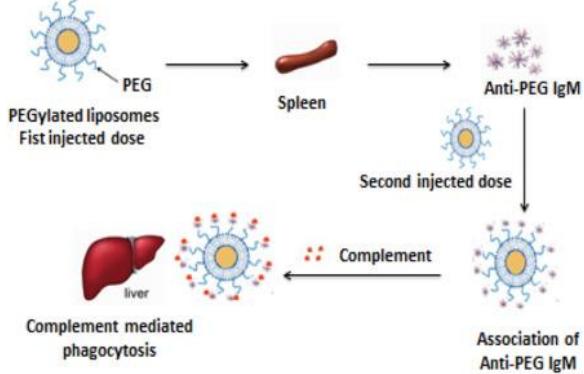
根据研究，目前针对抗 PEG 抗体的问题主要有两种解决策略：1) 用端基疏水性较弱、免疫原性较低的羟基-PEG 代替甲氧基-PEG (mPEG)；2) 采用分支结构 PEG 衍生物或者开发结构更加优异的衍生物。从产业发展来看，随着 PEG 衍生物结构的多样化（如定点 PEG 化修饰的新 PEG 衍生物）以及抗 PEG 抗体检出技术的提高，未来在药物研发过程中实现最佳修饰度和分子量的可能性也增大，这样可以最大程度地减少毒性和免疫原性，并可以在延长血液清除时间和保持适当的结合物扩散速度之间取得平衡。

图表 44: PEG 脂质体产生 IgM 抗体的原理



资料来源: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 太平洋研究院
对 PEG 的超敏反应

图表 45: PEG 脂质体的加速血液清除 (ABC) 现象



资料来源: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 太平洋研究院

在 PEG 修饰药物的发展前期，由于前述抗 PEG 抗体的存在，部分结构的药物如造影剂 SonoVue 和 PEG 六氟化硫出现过少数过敏反应现象，RNA 适体 Pegnivacogin 在临床时同样由于 IgG 相关的抗 PEG 抗体导致三名急性冠状动脉综合症患者在首次接触药物时出现严重的过敏反应，试验也提前终止。

但实际上从目前获批和在研 PEG 修饰药物的临床来看，PEG 修饰导致过敏或者不良反应仍属于小概率且特异性事件，并非某种特定结构必然引发。此外在未来的治疗和临床开发中，通过对患者进行给药前抗 PEG 抗体筛选来避免过敏反应的发生。

PEG 的空泡化

对于现有 PEG 修饰药物，尽管大多数毒理学研究中的不良反应通常与药物的活性部分有关，而与 PEG 部分无关，但有部分动物试验观察到 PEG 的积累可能使动物组织中的空泡增加，如 2008 年 FDA 批准的 TNF- α 单抗 Cimzia 可以在猴子和大鼠的巨噬细胞和其他多器官中产生液泡；Somavert 也会在淋巴结和脾脏中引起液泡化。由于目前临床缺乏高剂量 PEG 的长期使用的安全性数据，人们对肝脏积聚 PEG 蛋白质的中毒风险以及潜在心血管事件（如动脉粥样硬化）风险存在担忧。

我们认为，1) 体外细胞中与 PEG 相关的空泡作用没有明显的毒理学意义；2) 空泡化对细胞功能或生存能力没有明显影响；3) 除开 2015 年以前上市的药物，近期批

准的血友病因子类药物在患儿大剂量用药的情况下，均未发现可归因于 PEG 的肾脏、神经或肝脏不良反应。

PEG 修饰药物的异质性

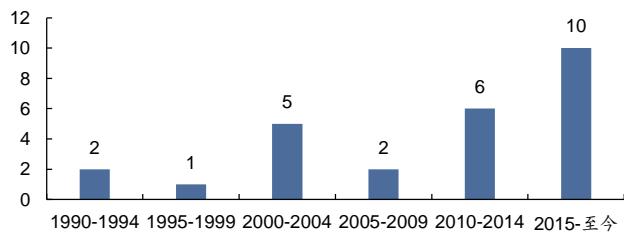
其他对于 PEG 修饰药物的担忧在于生产和研发端，主要包括选定候选衍生物结构之后对生产时产物的异质性的担忧以及采取 PEG 修饰后对蛋白质等药物有效成分的活性位点的遮蔽。前者对衍生物生产企业的筛选技术要求较高（如对不同的单聚乙二醇化异构体的区分等），后者则是由于 PEG 链的存在可能对某些蛋白质结合位点形成遮蔽，这会使得修饰后药物尽管半衰期得到延长，但实际分子的结合亲和力和生物活性不如短效药物。

我们认为上述担忧是研究人员出于对更好药物的追求所提出的更高要求，这也实际上是 PEG 衍生物企业研发能力和工业化生产能力的体现，是企业的核心竞争力，相应地这部分问题的解决则有赖于企业研发团队对自身产品目录的持续丰富和工业化生产流程的持续优化。鉴于目前以键凯、Nektar 为主的企业在生产端、研发端的迅速发展，我们认为 PEG 修饰药物的质量和疗效值得期待。

➤ PEG 修饰技术宣传效应外扩趋势确定

由于 PEG 衍生物研发企业和下游药物制剂研发企业间存在一定分工，使得 PEG 修饰技术的宣传效应十分重要。在经过 1990-2010 年以来的临床试验以及技术积累以及前述对 PEG 修饰药物的担忧逐渐淡化之后，在近十年企业申报和 FDA 批准药物上迎来了 PEG 修饰药物发展的小高峰，一方面前期制药巨头的成功尝试极大地激发了行业对于 PEG 修饰技术的热情，另一方面针对新的蛋白质和小分子药物的研发储备也进入兑现期，其中凝血因子类 PEG 修饰药物基于将具有较好的市场表现，Nektar 储备重磅在研 PEG 修饰小分子抗癌药物临床也处于持续推进阶段，整体市场空间有望进一步打开。

图表 46：国外获批上市 PEG 修饰药物数量



资料来源：FDA，太平洋研究院整理

➤ 行业创新基础逐渐完善

在 PEG 修饰药物出现的早期，PEG 材料的研制与生产往往独立于药企的研发。由于传统药企通常不具备 PEG 材料的研制能力，而多数 PEG 衍生物供应商业务以合作销售

图表 47：近年获批上市 PEG 修饰凝血因子类药物

药物	成分	公司	血友病类型	半衰期	给药频率
Adynovate	重组人凝血因子 VIII	Baxalta	A 型	16h	2 次/周
Jivi	重组人凝血因子 VIII	拜耳	A 型	18.6h	2 次/周、1 次/周
Esperoct	重组人凝血因子 VIII	诺和诺德	A 型	18.4h	1 次/四天（儿童 1 次/两周）
Refixia/Rebinyn	重组人凝血因子 IX	诺和诺德	B 型	93h	1 次/周

资料来源：FDA，太平洋研究院整理

衍生物为主，自研能力偏弱，且缺乏与药企合作做成新药项目的经验，临床前和临床初期经验不足。受制于此，此前市场上对 PEG 化新化合物或者靶点药物的尝试很少，大多在建立在已成药的分子或蛋白质基础之上进行仿创。在这一研发思路与背景下，PEG 修饰药物的核心技术不在于基础药物本身的研发，而在于研制能与已有药物匹配结合的医用药用 PEG 衍生物，以及后续的药物 PEG 化过程。

由于采用不同结构或分子量的 PEG 衍生物所研发药物的理化性质不同，若下游制剂企业希望采取 PEG 技术改造药物，需要在研发的早期阶段即和对应 PEG 衍生物供应企业合作（如 BMS 和 Nektar 的合作）。而考虑到药物研发的过程，多数企业自研团队在先导化合物筛选完成进行相关临床前试验时即需要探索成药的各个条件，如临床前药物的药学、药理毒理等研究，故若企业确定进行 PEG 化药物研究，需与 PEG 供应商非常早期、非常深度地合作，因此通常而言青睐 PEG 修饰药物的药企会和固定的 PEG 供应商建立深度合作，前期成功项目经验对保持客户黏性尤其重要。

长期来看，由于产业链地位上 PEG 衍生物供应商可对接较多在研的创新项目，在创新 PEG 修饰药物的研发方面上游 PEG 材料研发企业会具有天然优势，因此预计未来行业创新将大部分归因于 PEG 衍生物供应商。近年国内外两大衍生物龙头 Nektar 转型下游研发端，获得 BMS 青睐，有望借 NKTR-214 (Bempegaldesleukin) 等提升大药企对 PEG 技术的重视程度。键凯对内助金赛、恒瑞和特宝实现技术突破，对外 BD 成功与波科等企业合作。整体而言，PEG 企业或通过自研项目或和大型企业早期深度合作，PEG 新药的研发基础正逐渐完善。

图表 48: Nektar 在研项目 (截至 2021 年 1 月)

Program	Indication	Study	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Immuno-oncology	Bempegaldesleukin (BEMPEG) (NKTR-214)	Metastatic Melanoma	BEMPEG + OPDIVO® vs. OPDIVO®		Registrational Study	
		Renal Cell Carcinoma	BEMPEG + OPDIVO® vs. TKI		Registrational Study	
		Muscle-invasive Bladder Cancer	BEMPEG + OPDIVO® vs. OPDIVO®		Registrational Study	
		Adjuvant Melanoma	BEMPEG + OPDIVO® vs. OPDIVO®		Registrational Study	
		Bladder Cancer	BEMPEG + OPDIVO®		AA Registrational Study	
		Renal Cell Carcinoma	BEMPEG + OPDIVO® + TKI		Phase 1/2	
		1L NSCLC	BEMPEG + KEYTRUDA®		Phase 1/2	
	NKTR-262	Head & Neck SCC	BEMPEG + VB10.NEO		Phase 1/2a	
		Multiple Solid Tumors	NKTR-262 + BEMPEG		Phase 1/2	
	NKTR-255	R/R NHL or Multiple Myeloma	NKTR-255 + RITUXAN® or DARZALEX FASPRO®		Phase 1/2	
		Head & Neck and Colorectal	NKTR-255 + ERBITUX®		Phase 1/2	
Immunology	LY3471851 / NKTR-358	Systemic Lupus Erythematosus	LY3471851 / NKTR-358		Phase 2	
		Ulcerative Colitis	LY3471851 / NKTR-358		Phase 2	
		Psoriasis	LY3471851 / NKTR-358		Phase 1b	
		Atopic Dermatitis	LY3471851 / NKTR-358		Phase 1b	
Virology	BEMPEG	COVID-19	BEMPEG	Phase 1		
	NKTR-255	Virology	NKTR-255			

 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 Bristol Myers Squibb
 vaccibody

 Gilead

资料来源: Nektar 公司公告, 太平洋研究院整理

➤ PEG 修饰的下游应用方向逐渐丰富

由于蛋白质或多肽药物大都需注射给药且易被分解的特性, PEG 修饰技术最初多用于蛋白质类药物, 随着产业发展, 陆续出现小分子等采用 PEG 修饰的尝试, 并开发出 PEG 技术作为 siRNA 等药物的递送系统或载体 (如脂质体, 胶束, 纳米颗粒)。整体来说得益于下游制剂和器械企业的创新尝试以及 PEG 衍生物供应商的快速响应开发, PEG 的终端应用场景正处于快速拓宽的进程之中。

小分子药物:

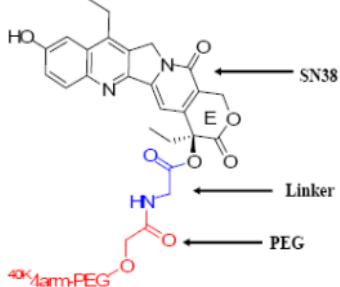
小分子药物通常含有大量携带效能的化合物, 理论上来说这些小分子药物都可以通过 PEG 修饰进行优化升级。小分子药物对 PEG 修饰技术的需求主要体现在: 1) 部分如喜树碱、紫杉醇等的小分子药物难溶于水且毒副作用大, 难以制作成注射剂液使用, 此时采用具有良好水溶性的 PEG 衍生物进行修饰可实现注射给药; 2) PEG 修饰的小分子药物相对分子量增大, 避免迅速被肾脏过滤排出体外, 单次注射即可在人体内维持较长的有效药物浓度, 增长药效半衰期。

目前, 全球范围内经批准上市的聚乙二醇偶联小分子药物数量较少, 已获批的 PEG 修饰小分子药物仅有 2014 年上市的阿斯利康的纳洛酮的聚乙二醇衍生物 Movantik (非典型药物聚多卡醇 Asclera 除外), Movantik 为口服 μ -阿片受体拮抗剂, 主要用于慢性非癌性疼痛患者的阿片类诱导便秘。2019 年 Movantik 美国地区销售额约 1.4 亿美元 (AZ 和第一三共合计), 整体市场表现平稳。

由于 PEG 修饰具有提升溶解性、延长半衰期和改善药代动力学等优点, 所以目前小分子进行 PEG 修饰有较多的尝试集中于对化疗毒性小分子如多西他赛和喜树碱类药物, 通常这类药物水溶性一般、毒性大、代谢快, 采用 PEG 修饰既可提升溶解性, 还可增大分子量减少肾脏过滤。代表性药物包括 Nektar 的 PEG 多西他赛 NKTR-105 和 ENZON 的 PEG-SN38 EZN-2208, 二者均展现出良好的抗肿瘤活性和安全性, 并取得半衰期延长的预期优势。尽管 NKTR-105 和 EZN-2208 均因为企业战略未能进行更进一步的临床开发, 但 PEG 修饰小分子药物的广阔前景已得到初步证明。

图表 49: PEG-SN38 (EZ-2208) 结构式

图表 50: PEG-SN38 (EZ-2208) 乳腺癌 II 期数据



Improved aqueous solubility of PEG-SN38 vs. SN38		
	SN38	PEG-SN38
Solubility (mg/ml)	0.0072	6.7 (eq. of SN38)

注：2012年Enzon将PEG-SN38的国内权利转让给海正药业，2013年Enzon将PEG修饰技术平台出售给Belrose，之后Belrose停止了对PEG-SN38的开发

资料来源：ENZON, 太平洋研究院整理

Primary and Secondary Endpoints			
Patients (n)		AT	ATX
Treated		81	83
Not Evaluable		9	8
Evaluable		72	75
Primary Endpoint		n (%)	
Overall	RR ¹	18 ^a (25%)	8 ^a (11%)
	Clinical Benefit	31 (43%)	22 (29%)
Secondary Endpoints			
Triple Negative	RR	8 (26%)	3 (19%)
	Clinical Benefit	10 (32%)	5 (31%)
ER+	RR	9 (24%)	5 (9%)
	Clinical Benefit	19 (50%)	17 (31%)
HER2+	RR	1 (17%)	0
	Clinical Benefit	2 (33%)	3 (30%)
Months (95% CI)			
Median Duration of Response		5.6 (3.7–6.2)	8.8 (1.9–13.0)
Median PFS		3.8 (3.3–5.3)	3.5 (1.9–5.3)
Median OS		9.5 (8.8–12.4)	9.1 (7.5–13.3)
Percent (95% CI)			
6-month PFS		33% (22%–43%)	26% (17%–36%)

资料来源：ASCO, 太平洋研究院整理

蛋白质和多肽等大分子药物：

从多样性来看，PEG 修饰蛋白质类大分子药物仍是 PEG 修饰应用的“主战场”，类别上包括各种重组因子（如白介素和凝血因子等血浆蛋白因子、G-CSF 等细胞因子、EPO 等造血因子）以及肽类药物如生长激素、GLP-1 类似物等。整体上这些药物都是利用重组技术表达拟合人体内的某些重要蛋白质成分，便可通过 PEG 修饰技术进一步增大了药物的相对分子量，使得其不容易被降解及被肾脏过滤排出体外，延长药物在体内维持的有效浓度时间；另外，长链状的 PEG 衍生物将药物包裹，避免药物迅速被酶解或被免疫系统识别；药物可缓慢在人体中释放，稳定了血药浓度，并减少了药物使用次数。

图表 51：多肽和蛋白质类 PEG 化药物类型

种类	药物	主要适应症
多肽类激素	重组人胰岛素、胰岛素类似物	糖尿病
	重组人生长激素 (rhGH)	矮小症、烧伤、美容等
造血因子	重组促卵泡成熟激素 (rhFSH)	不孕症治疗
	重组人促红细胞生成素 (rhEPO)	慢性肾脏病等药物因素引起的贫血症
细胞因子	重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)	肿瘤化疗等因素引起的中性粒细胞减少症
	重组人干扰素 α (rhIFN- α)	慢性乙肝、丙肝
	重组人干扰素 β (rhIFN- β)	复发性多发性硬化症
血浆蛋白因子	重组人白细胞介素 2、11 (rhIL-2、11)	肿瘤辅助治疗及癌性胸、腹水的治疗
	重组人凝血因子 VII、VIII、IX	血友病、手术过程中的出血

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

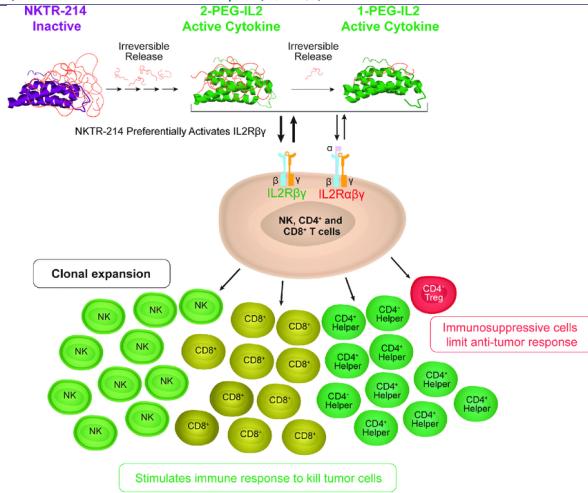
全球热点药物针对 CD122(IL-2R β)抗原的偏向型激动剂 NKTR-214

(Bempegaldesleukin) 为 Nektar 开发的新型免疫细胞因子疗法药物, 可作为主流 PD-1 免疫疗法的有力补充, 其与 PD-1 抗体联用可大幅改善有效率并扩大作用范围。NKTR-214 采用 IL-2 缀合 6 个可释放 PEG 链形成前药, 主要在 IL-2 赖氨酸残基的 6 个位点上进行定点修饰, 在体内不可逆释放为 2-PEG 和 1-PEG 的活性形式, 此后通过靶向 CD122 (IL-2R β) 直接激活效应 T 细胞以达到激活免疫系统的效果。NKTR-214 通过 PEG 修饰的形式降低了 IL-2 的使用浓度, 避免了以往 IL-2 大剂量使用的各种副作用。

2018 年 BMS 花费 36 亿美元买入 NKTR-214 的部分权益, 目前以开展多项 Opdivo 联合 NKTR-214 针对各类肿瘤的临床试验(如图 30), 目前联合用于黑色素瘤已获得 FDA 突破性疗法认定 (2017 年早期数据显示其 ORR 达到 64%, 2018 年 ASCO 公布的整体数据则受样本品部分批次不合格影响, 实际 ORR 约为 75%)。

全球大型药企已开始竞相布局 IL-2 靶点药物, 如 2019 年赛诺菲以 25 亿美元收购 Synthorx 获得在研 IL-2 抗癌药 THOR-707, 国内恒瑞医药 SHR-1916 已于近期获得 IND 受理, 君实亦自志道生物引入 LTC002 全球权益, 累计付款可达 9.6 亿元, 信达同样对 IL-2 类药物布局相关专利。整体而言, IL-2 靶点药物潜力十足。

图表 52: NKTR-214 作用机制



资料来源: Nektar, 太平洋研究院整理

图表 53: 全球主要在研 IL-2 靶点药物

药物	公司	进展	技术特点
NKTR-214	Nektar	III 期 (黑色素瘤等)	PEG 修饰
Pulmoleukin	Immunservice	III 期	吸入治疗肾细胞癌
THOR-707	Synthorx	I/II 期	引入非天然氨基酸后进行 PEG 定点共价修饰
ALKS-4230	Alkermes	II 期 (头颈癌)	IL-2 的 C 端融合 IL2Ra 亚基胞外区
RG7461	罗氏	II 期	FAP / IL-2v 融合蛋白
BNZ-1	Bioniz Therapeutics	II 期	PEG 修饰
SHR-1916	恒瑞医药	IND 申请	PEG 修饰
MDNA109	Medicenna	临床前	突变改造增强亲和力
LTC-002	君实/志道生物	临床前	IL-2 内部引入二硫键, 结构屏障

资料来源: ASCO, 太平洋研究院整理

PEG 递送平台：

除上述直接作为药物一部分外，PEG 修饰技术还可用于如 siRNA、蛋白质和多肽等药物的递送平台（如脂质体，胶束，纳米颗粒）。比如 siRNA 相对较大且带负电荷，不易穿过特定细胞的细胞膜，且易被细胞内吞后形成内体并发展为溶酶体。PEG 化多聚纳米微粒可提高基因的穿膜效率，提高细胞内基因药物浓度，提升基因绑定能力，并提高内涵体逃逸效率。此外在诊断器械领域，PEG 化微球在微流控芯片中的吸附和聚集水平显著低于非聚乙二醇化微球。

四、丰富技术储备造就公司强大护城河

（一）攻克高纯 PEG 原料技术壁垒，打造衍生物生产坚实基础

➤ PEG 原料的核心质量指标为产物的高纯度、低分散度

纵观 PEG 产业链全环节，最上游的 PEG 原料为最基础的起始产物，也是最核心的部分，主要体现在生产出可供医药工业使用的高纯度 PEG 原料难度非常高，而纯度会直接影响下游药物的质量。PEG 原料由环氧乙烷、引物等聚合反应而成，过程中微量水分、反应不完全等因素都会产生杂质。原材料及引物的前处理、高温高压聚合反应过程中的温度控制、产物的提纯等，是反应减少杂质及副产物，保障 PEG 原料高纯度、低分散度的难点和关键点。

从全球来看，目前具备商业化供应高纯度 PEG 原料的企业仅有 3 家左右，其中日本化工企业 NOF 是全球最大的医用药用聚乙二醇材料供应商，有超过 20 年的生产历史，参照 cGMP 标准管理并接受来自全球的制药企业审计，从产销量和供应客户上来看均处于龙头地位。

➤ 技术壁垒成功突破，贯通 PEG 衍生物上下游

键凯于 2008 年突破高纯度 PEG 生产技术，成立于 2016 年的全资子公司辽宁键凯拥有 PEG 原料的 cGMP 生产厂房，目前负责公司自用高纯度 PEG 原料的生产，其活性衍生物纯度可达 99%，摆脱了国内高端 PEG 原料长期依赖于国外进口、缺乏规模化生产高质量的 PEG 衍生物的局面。从产品质量上来看，公司相比竞品具备纯度高、分子量分布窄和杂质含量低等多项优势，保证自产 PEG 衍生物的优秀品质。

图表 54：公司自产原料 mPEG20000 与市售同类产品的关键技术指标对比

检测项	键凯产品		市售产品	
	接受标准	结果	接受标准	结果
纯度	无	99.4%	无	86.4%
高分子量杂质	无	0.55%	无	13.6%
分子量	18,000-22,000	20,449	16,000-24,000	13881

分散度	≤ 1.05	1.03	≤ 1.2	1.14
-----	-------------	------	------------	------

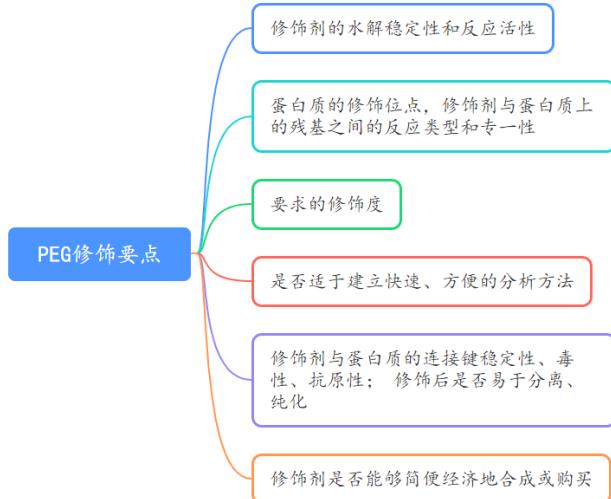
资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

(二) PEG 衍生物合成能力全面，客户响应能力优异

➤ 衍生物竞争核心在于高质量工业生产技术以及可合成产品目录多样性

从供给角度来讲，PEG 衍生物企业的竞争点主要有三：1) 生产技术端，目标衍生物的纯化分离难度较大，为企业最基础的必备技术，主要是“Know-How”；2) 可生产衍生物产品端，主要是考察企业合成技术的多样性以及产品目录拓展能力，可供给的不同结构衍生物越多，可合作客户面更广，为企业核心竞争力之一；3) 衍生物产品质量端，主要涉及所生产衍生物的分散性和端基取代率等评价指标，为企业获得重要客户、维持客户黏性的核心竞争力之二。

图表 55：聚乙二醇修饰药物应注意的问题



资料来源：百度文库，太平洋研究院整理

图表 56：聚乙二醇衍生物的质量控制



资料来源：百度文库，太平洋研究院整理

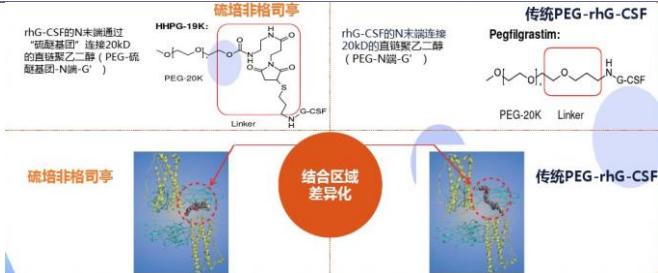
➤ 创新衍生物结构合成开发将成为行业发展的重要需求

从需求角度来讲，PEG 衍生物的需求主要来自于下游药物制剂开发的需求，一般可分为三大开发需求：1) 对已上市的成熟 PEG 修饰药物的仿制；2) 对已上市 PEG 修饰药物进行 me-better 改进；3) 此前未连接过 PEG 的短效分子（或蛋白质等）的长效化创新开发。三种需求对 PEG 衍生物的要求逐级提升。

单纯仿制的需求仅需衍生物生产企业根据专利到期的药物结构进行生产，创新度较小；me-better 改进需求则更进一步，由于下游制剂企业需要对已上市 PEG 修饰药物的某些缺陷进行完善或者优化，通常会对 PEG 衍生物的结构进行一些不同于已上市药物、新颖的设计和改动，或者直接同 PEG 衍生物企业进行前期的技术服务合作，因此也需要 PEG 衍生物供应商根据制剂企业的需求来设计相应的商业化合成路径甚至新的

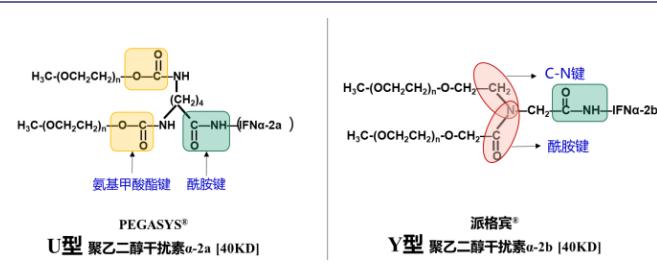
结构，如键凯为金赛供应的 U 型结构 PEG 修饰生长激素（全球首家上市）、为恒瑞 19K 供应的带有硫醚键的马来酰亚胺聚乙二醇、为特宝设计的一系列 Y 型结构衍生物修饰的 me-better 新药。

图表 57：19K 和传统培非格司亭结构对比



资料来源：百度文库，太平洋研究院整理

图表 58：特宝生物派格宾和罗氏 Pegasys 结构对比



资料来源：特宝生物招股说明书，太平洋研究院整理

➤ 键凯衍生物合成质量过硬，新结构工艺开发响应能力优异

从市场竞争来看，可对外供应传统 PEG 衍生物目录的企业较多，竞争比高纯度 PEG 原料更激烈，全球参与者包括 Nektar、Enzon、NOF、Sunbio 以及众多可小批量供应的企业，国内除键凯外，北京凯正、厦门赛诺邦格和浙江嘉兴博美等，从各公司的官网数据来看均可供应常用 PEG 衍生物，北京凯正等的供应信息表明其产品端基取代率均能达到 90% 以上、分散度也在 1.1 以下。因此我们预计 PEG 衍生物企业在满足仿制需求的壁垒主要在于“精益求精”——纯度更高、结构更新、目录更丰富，而这要求企业 PEG 原料纯度更高、自研能力更强。

图表 59：公司 PEG 衍生物同竞争对手的比较

关键指标	键凯科技	Nektar	NOF	SunBio	北京凯正
技术应用	医用药用 PEG 原料、衍生物、聚乙二醇化技术服务	医用药用 PEG 衍生物、聚乙二醇修饰药物研发	医用药用 PEG 原料、衍生物、聚乙二醇化技术服务	医用药用 PEG 衍生物、聚乙二醇化技术服务	医用药用 PEG 衍生物、聚乙二醇化技术服务
生产工艺	自动化	自动化	自动化	N/A	N/A
应用场景	修饰药物及医疗器械	修饰药物	修饰药物及医疗器械	修饰药物及医疗器械	修饰药物
多分散性	≤1.05	≤1.05	≤1.1	≤1.1	≤1.1
分子量	单一分子量、200-80kDa	N/A	2k-80kDa	2k-30kDa	2k-40kDa
杂质含量	可达 0.5% 以下	N/A	N/A	经查询某产品检测报告，可达 2% 以下	N/A
端基取代率	最高可达到 99%	经查询某产品检测报告，可达到 99%	经查询某产品检测报告，可达到 99%	经查询某产品检测报告，可达到 95%	经查询某产品检测报告，可达到 95%
定制种类	常规目录 600 种，可定制合成超过 1,000 种	无	100 余种	200 余种	五十个品种百多种规格
GMP 生产能力	有	有	有	有	N/A

为客户产品开发提供服务	有	有	有	有	N/A
参与客户产品开发能力	有	有	无	无	N/A

资料来源：公司公告，太平洋研究院整理

键凯为国内最早从事 PEG 产业研究的企业之一，目前已积累丰富产业化经验（技术源自全球先进的 Shearwater）和研究成果（常规产品目录 600 余种），外部则有国内外核心客户的订单认可（药企恒瑞、基因泰克；器械企业美敦力、波科）。产品质量方面，基础指标端基取代率和分散度处于同行最优档次，试验数据方面也优于国外品种。

图表 60：公司与竞争对手 PEG 衍生物抗体结合携带率对比

生产厂家	产品名称	分子量 (Da)	有效成分携带率
键凯科技	8ARM(TP)-MAL-40K	39,609	95.2%
NOF	Quanta Biodesign CAS#11487	15,592.5	-
	SUNBRIGHTME-200MA	20,841	91.2%
	SUNBRIGHTME-400MA	41,182	93.4%
	SUNBRIGHTDE-200MA	21,233	88.0%
	SUNBRIGHTDE-400MA	41,750	77.6%
Quanta Biodesign	CAS#11433	3,121.5	-
NOF	SUNBRIGHTPTE-100MA	11,035	94.6%
	SUNBRIGHTPTE-400MA	41,505	92.9%
	SUNBRIGHTHGE-400MA	45,237	86.1%

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

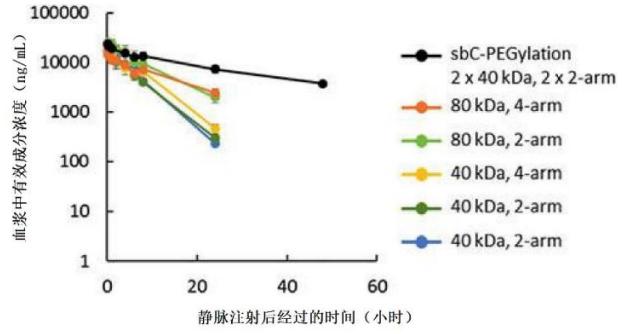
而对于改进性需求和创新性需求，由于产品结构通常相对新颖，PEG 衍生物生产企业需要具备较强的创新能力和商业化合成设计能力，方可满足客户的需求，提升新产品开发成功的可能性。从这一角度来说，新结构合成设计和商业化生产经验存在一定的可迭代性，且成功合作的客户黏性较大，键凯目前已多个创新型结构的成功合作案例，新结构的创新合成能力处于国际领先地位，未来的品牌效应将逐渐体现。

➤ 公司产业化竞争优势总结

键凯作为国内 PEG 衍生物龙头，在前中后端三个环节均拥有行业领先技术：1) 原料端掌握高纯 PEG 原料生产技术，是全球少数可生产 cGMP 等级的医药用 PEG 原料的企业之一；2) 衍生物端纯度、稳定性、杂质含量等处于国内领先地位、拥有超 600 种衍生物产品库；3) PEG 修饰药物端具备较强创新能力，可针对客户新结构的需求定制化生产工艺，如公司为国内特宝、恒瑞、金赛和豪森供应的药物均为 me-better 或 first-in-PEG，所使用的 PEG 衍生物结构均有改进，展示出公司优异的创新工艺设计能力。

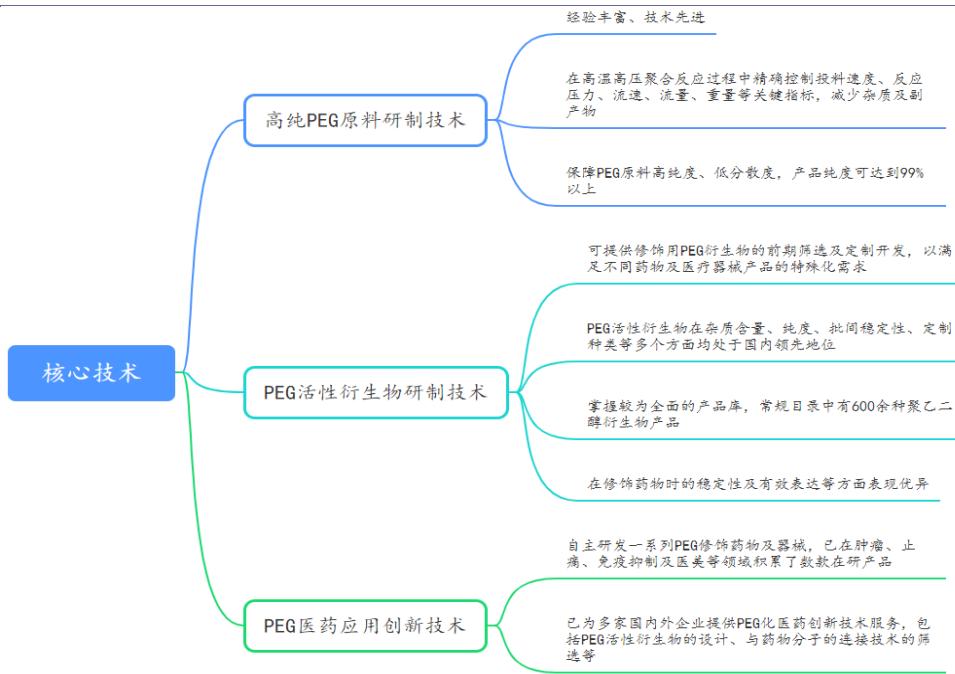
图表 62：公司 PEG 主要优势技术

图表 61：公司 Y 型与 NOF 同类产品分别修饰小核酸适配体在血浆中有效浓度变化的对比



注：黑色线系发行人的 Y 型分支的聚乙二醇活性衍生物产品双臂 40-kDa PEG，红色、浅蓝色、黄色、深绿色系 NOF 的产品 SUNBRIGHT 系列

资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理



资料来源：招股说明书，太平洋研究院整理

(三) 在研项目涉及领域丰富，有望为行业注入新“动力”

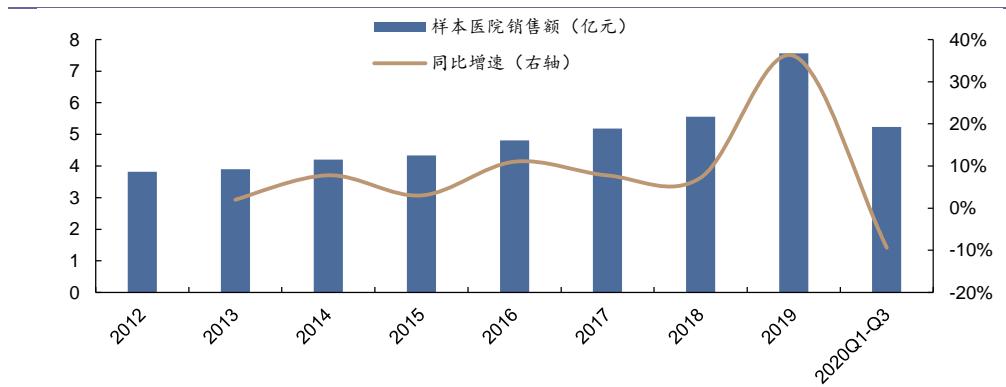
➤ 聚乙二醇伊立替康已进入临床阶段

聚乙二醇伊立替康为 PEG 修饰的喜树碱类小分子化疗药物，同其代谢产物 SN38 均属 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，为晚期大肠癌的一线用药，也可用于术后的辅助化疗。伊立替康经 PEG 修饰后，能够延长半衰期、减缓药物分解速度、降低给药频率并降低其原有毒性。

2014 年公司与三生制药达成合作，对 PEG 伊立替康进行临床前开发和 IND 申请；2016 年成功获得临床批文后公司自三生制药取得 943.40 万元里程碑收入并将批文转让给三生制药。此后三生制药对 PEG 伊立替康的临床开发进度不及预期，公司于 2017 年末与三生制药重新签订合同重获临床批文所有权，目前已处于 I 期临床阶段、完成第二剂量组入组工作，根据招股书公司未来临床推进部分之后将寻求对外转让，并将价款含税总金额的 5% 支付给三生制药。

国内伊立替康市场参与企业较少，除原研辉瑞外，还包括恒瑞、齐鲁、上海创诺、哈药集团和海南锦瑞五家，其中辉瑞、恒瑞以及齐鲁占据绝大部分市场。根据 Wind 样本医院数据，2019 年伊立替康注射液销售额合计 7.57 亿元 (+36%)，预计放大后的实际市场规模在 20 亿元左右。

图表 63：伊立替康注射液样本医院销售额



资料来源: Wind, 太平洋研究院整理

常规剂型的伊立替康具有毒性大和半衰期短等缺点，目前较多研究围绕改良剂型以提升其半衰期或减少使用量，主要技术包括脂质体载药和 PEG 修饰，其中施维雅的伊立替康聚乙二醇脂质体已于 2020 年中日本获批上市，国内恒瑞、科伦和齐鲁等企业也在探索脂质体剂型临床，聚乙二醇修饰壁垒则相对较高，目前仅有键凯在研，国外除 Nektar 此前有过探索之外，NCI 等机构也在对相关 PEG 修饰药物进行研究。未来长效伊立替康制剂上市也将形成对短效的替代，整体市场空间有望扩容。

➤ 在研项目多样化，公司具备“近水楼台”优势

除聚乙二醇伊立替康外，公司还围绕 PEG 修饰基数储备了多个在研项目，涉及关注度较高的 PEG 修饰 IL-2 类药物以及麻醉药、透明质酸等多个潜力领域，从各企业专利布局上来看，公司相对竞争对手在专利的数量上占据优势。公司在现有 PEG 衍生物供应业务稳定的基础上正发挥自身的创新优势，同时作为较多国际企业的供应商，公司可接触最前沿的 PEG 修饰应用方向，未来在 PEG 修饰技术上具备成为先行者的潜力。

图表 64：公司在研项目概述

在研项目	产品类别	专利	产品特点
聚乙二醇伊立替康	PEG 修饰伊立替康	ZL201110348708.2、EP2777713、US10391063、201910722215.7、EP15864872.5	喜树碱类衍生物水溶性差、毒副作用较大；PEG 修饰后可增加水溶性、降低毒性、延长半衰期，减少用药次数、减少酶降解作用，提高生物利用度
JK-1214B、JK-1214R	聚乙二醇-麻醉药结合物的复合物	201510354709.6、201710937900.2、201910622750.5、US15/848,987、US16/473,437、EP16813665.3	使药物在病灶部位停留更长时间，达到延长麻醉药作用时间；改善结合物的稳定性使其利于工业放大生产
JK-1219I	IL-2 类等聚乙二醇-多肽和蛋白类药物的结合物	201811043884.3	蛋白类药物通过非肽连接子与聚乙二醇的结合物，可从结合物结构中降解分离，可实现缓释和控释，降低给药频率
聚乙二醇光引发剂	PEG 化硫杂蒽酮类光引发剂及光敏树脂组合物	201810040940.1	可用于 3D 打印
JK-2122H	分枝型多元甘醇环氧衍生物交联透明质酸钠凝胶	201611246123.9、201810651800.8、US16/473,479	粘弹性更好、机械强度高、降解时间长

聚乙二醇穿膜肽	靶向性的穿膜肽-多臂聚乙二醇-药物偶联物	201910260427.8	解决直链型 PEG 连接位点有限, 应用范围小、药物负载量低的问题; 提高了药物载带率, 而且靶向基团可连接到穿膜肽上和/或聚乙二醇链上和/或药物分子上, 药物可以靶向地进入致病细胞发挥最大治疗效果
JK-1208R	聚乙二醇与雷帕霉素的结合物	ZL20141075522.X、US10098870、201910241970.3、201910241984.5	制备用于减少接受者对外源免疫原如治疗剂、移植物等引起的过强的免疫应答的药物; 解决雷帕霉素与纳米载体的结合物制备工艺复杂, 成本较高, 纳米载体粒径分布较宽, 产品批次稳定性较差, 治疗效果不理想, 不利于工业化放大生产和实际应用
JK-1216I	多载药点、高载药配基药物偶联物	201610398765.4、201710197518.2、US16/213,485、US16/588,010	由异端双官能团聚乙二醇共价偶联药物分子和 Fab 片段得到, 掩盖药物或偶联剂的疏水性, 避免偶联物聚集沉淀, 且载药点多

资料来源: WIPO, 太平洋研究院整理

五、 盈利预测及估值

(一) 盈利预测

➤ 收入拆分与预测

1、金赛药业: 假设金赛药业生长激素整体销售额 20/21/22 年增速为 25%/30%/23%, 其中 PEG 化生长激素金赛增占比为 14%/16%/18%; 假设 20/21/22 年公司销售 PEG 衍生物占金赛增销售额的比重均为 3.5%;

2、恒瑞医药: 假设 20/21/22 年长效 G-CSF 制剂份额为 75%/80%/85%、19K 市占率为 20%/25%/30%; 假设 20/21/22 年公司销售 PEG 衍生物占 19K 销售额的比重均为 3.5%;

3、豪森药业: 假设 20/21/22 年 GLP-1 激动剂患者人数渗透率为 0.6%/1.0%/1.5%、聚乙二醇洛塞那肽市占率为 3%/10%/15%; 假设 20/21/22 年公司销售 PEG 衍生物占洛塞那肽销售额的比重均为 3.5%;

4、假设对国内其他客户 PEG 衍生物销售收入 20/21/22 年分别为 1200/1500/1800 万元;

5、技术服务收入: 特宝生物派格宾销售额预测及假设条件见图 56, 假设 20/21/22 年公司来自派格宾的技术服务收入占其销售额的比重均为 4.6%; 假设 20/21/22 年来自其他客户的技术服务收入分均为 100 万元;

6、假设 20/21/22 年来自自己公布数据的国外 9 大客户的收入为 6400/7700/8900 万元、来自国外其他客户的收入为 300/3500/4000 万元;

7、假设特宝生物在研其他品种和公司合作客户其他在研品种于 2022 年陆续上市并于 2023 年开始贡献收入;

8、假设 20/21/22 年 PEG 产品销售业务毛利率均稳定在 83%、技术服务业务毛利率则为 100%。

图表 65: 公司营收拆分和预测

单位: 万元

2018

2019

2020E

2021E

2022E

来自金赛生长激素的衍生物收入	1,667.11	1,722.30	2,450.00	3,640.00	5,040.00
来自恒瑞 19K 的衍生物收入	720.22	1,185.09	3,258.42	5,430.70	8,308.97
来自豪森洛塞那肽的衍生物收入			379.43	793.87	1,824.34
来自特宝生物派格宾的技术服务收入	709.76	1,672.53	1,993.68	2,753.39	3,678.86
来自三生制药的收入	362.17	1.63			
国内其他企业收入	830.33	1,016.95	952.05	1,200.00	1,500.00
国内客户收入合计	4,476.21	5,533.60	9,281.53	14,117.96	20,652.18
来自已公布数据的国外 9 大客户的收入	3,585.04	5,412.28	6,400.00	7,700.00	8,900.00
来自国外其他客户的收入	2,056.63	2,486.08	3,000.00	3,500.00	4,000.00
国外客户收入合计	5,641.67	7,898.36	9,400.00	11,200.00	12,900.00
公司整体收入	10,117.88	13,431.96	18,681.53	25,317.96	33,552.18
同比增速	31.25%	32.75%	39.08%	35.52%	32.52%
其中：技术服务收入合计	705.96	1,606.72	2,093.68	2,853.39	3,778.86
毛利率	100.00%	99.15%	100.00%	100.00%	100.00%
其中：衍生物销售收入合计	9,411.92	11,825.24	16,587.85	22,464.57	29,773.31
毛利率	79.81%	82.29%	83.00%	83.00%	83.00%
公司整体毛利率	81.22%	84.30%	84.91%	84.92%	84.91%

资料来源：公司公告，太平洋研究院整理

综上，预计公司 20/21/22 年收入分别为 1.87/2.53/3.36 亿元，毛利率分别为 84.91%/84.92%/84.91%，归母净利润分别为 0.83/1.17/1.55 亿元，对应当前 PE 分别为 79/56/43 倍。

（二）估值及投资建议

公司主营业务为销售医药用 PEG 衍生物以及为相关企业提供 PEG 衍生物的技术服务，从业务性质上来看类似于特色原料药和 CDMO 行业，因此选取业务性质类似的凯莱英、九洲药业、博瑞医药和博腾股份作为可比公司。考虑到公司产业链地位与发展前景，结合 21 年可比公司平均 PE，给与公司 21 年 70 倍 PE，对应目标价为 137 元，给与“买入”评级。

图表 66：公司与可比公司的估值对比

估值日期 2021/1/19	公司名称	收盘价	市值(亿元)	归母净利润 CAGR (20-22)	EPS (元)			PE (倍)		
					20E	21E	22E	20E	21E	22E
002821.SZ	凯莱英	295.20	715.90	32%	3.07	4.08	5.33	96.02	72.43	55.36
603456.SH	九洲药业	34.76	279.90	41%	0.46	0.71	0.91	76.13	48.94	38.26
688166.SH	博瑞医药	45.84	187.94	54%	0.43	0.68	1.02	105.55	67.66	44.72
300363.SZ	博腾股份	38.95	211.40	33%	0.54	0.72	0.96	71.86	54.39	40.47
平均值				40%				84.42	58.64	43.09
688356.SH	键凯科技	91.15	54.69	36%	1.39	1.95	2.58	78.99	56.19	42.51

资料来源：Wind，太平洋研究院整理

六、风险提示

产品订单量不及预期；客户合作进展不及预期；新品研发不及预期；竞争压力大于预期。

资产负债表(百万)					利润表(百万)						
	2018A	2019A	2020E	2021E	2022E		2018A	2019A	2020E	2021E	2022E
货币资金	70	100	555	636	742	营业收入	101	134	187	253	336
应收和预付款项	34	46	52	68	81	营业成本	19	21	28	38	51
存货	12	17	19	26	35	营业税金及附加	3	2	4	5	7
其他流动资产	1	7	9	13	17	销售费用	4	5	5	6	7
流动资产合计	121	165	629	735	864	管理费用	20	20	26	33	40
长期股权投资	0	0	0	0	0	财务费用	-1	0	-2	-10	-11
投资性房地产	0	0	0	0	0	资产减值损失	2	2	0	0	0
固定资产	71	81	95	114	138	投资收益	0	0	0	0	3
在建工程	0	0	1	2	3	公允价值变动	0	0	0	0	0
无形资产	17	17	9	0	-8	营业利润	43	71	96	135	178
长期待摊费用	3	3	3	3	3	其他非经营损益	0	0	0	0	0
其他非流动资产	2	1	1	1	1	利润总额	43	71	96	135	178
资产总计	216	268	920	1058	1243	所得税	6	9	12	18	23
短期借款	0	2	2	2	2	净利润	36	62	83	117	155
应付和预收款项	16	13	9	12	15	少数股东损益	0	0	0	0	0
长期借款	0	0	0	0	5	归母股东净利润	36	62	83	117	155
其他长期负债	4	3	3	3	3						
负债合计	48	48	63	83	114						
股本	45	45	60	60	60	预测指标					
资本公积	69	69	608	608	608		2018A	2019A	2020E	2021E	2022E
留存收益	54	106	176	276	408	毛利率	81.20%	84.30%	84.91%	84.92%	84.91%
归母公司股东权益	169	220	857	974	1129	销售净利率	35.82%	45.82%	44.66%	46.32%	46.20%
少数股东权益	0	0	0	0	0	销售收入增长率	31.36%	32.64%	39.08%	35.52%	32.52%
股东权益合计	169	220	857	974	1129	EBIT 增长率	61.36%	52.04%	43.93%	32.86%	31.18%
负债和股东权益	216	268	920	1058	1243	净利润增长率	71.31%	69.68%	35.55%	40.58%	32.17%
现金流量表(百万)						ROE	21.50%	27.93%	9.73%	12.04%	13.73%
	2018A	2019A	2020E	2021E	2022E	ROA	16.76%	22.93%	9.07%	11.09%	12.47%
经营性现金流	33	50	103	128	169	ROIC	37.19%	46.50%	26.93%	32.03%	36.24%
投资性现金流	-17	1	-201	-46	-68	EPS(X)	0.60	1.03	1.39	1.95	2.58
融资性现金流	-8	-13	553	0	5	PE(X)	0.00	0.00	78.99	56.19	42.51
现金增加额	8	39	455	82	106	PB(X)	0.00	0.00	7.69	6.76	5.84
					PS(X)	0.00	0.00	35.27	26.03	19.64	
					EV/EBITDA(X)	-1.44	-1.36	55.72	42.73	32.78	

资料来源: WIND, 太平洋证券

投资评级说明

1、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。

2、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；

销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售副总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	孟超	13581759033	mengchao@tpyzq.com
华北销售	韦珂嘉	13701050353	weikj@tpyzq.com
华北销售	韦洪涛	13269328776	weihjt@tpyzq.com
华东销售总监	陈辉弥	13564966111	chenhm@tpyzq.com
华东销售副总监	梁金萍	15999569845	liangjp@tpyzq.com
华东销售	杨晶	18616086730	yangjinga@tpyzq.com
华东销售	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
华东销售	王玉琪	17321189545	wangyq@tpyzq.com
华东销售	慈晓聪	18621268712	cixc@tpyzq.com
华东销售	郭瑜	18758280661	guoyu@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华南销售总监	张茜萍	13923766888	zhangqp@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafli@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	张靖雯	18589058561	zhangjingwen@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com



太平洋证券
PACIFIC SECURITIES



研究院

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

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。