

## 医药生物

# 创新药周报：十七年铸一剑，全球首创 PPAR 全激动剂西格列他钠

10月29日，II型糖尿病原创新药、国家863计划及国家“重大新药创制”专项成果——西格列他钠（双洛平）上市发布会举行。西格列他钠是微芯生物自主设计、合成、筛选和开发的新一代胰岛素增敏剂类新分子实体，于2021年10月19日获NMPA批准上市，适应症为单药适用于配合饮食控制和运动，改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

本周我们聚焦这一突破性创新药物的作用机理、疗效优势与应用前景，用15张图表详细剖析西格列他钠从微观分子靶点到宏观临床应用的全盘图景。西格列他钠在作用机制上对PPAR三个亚型 $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 实现了全方位、适度的激活，在临床疗效上具有同步控制血糖水平、调节伴发脂代谢和能量代谢紊乱同时保证安全性的优势，在应用范围上具有兼顾糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎的潜力。西格列他钠成为了全球首个治疗2型糖尿病PPAR全激动剂。

从首次提交临床试验申请到最终实现上市，西格列他钠研发周期跨度超过17年。微芯生物对该产品十数年如一日的耕耘最终迎来了收获季。西格列他钠的上市打破了糖尿病胰岛素抵抗难以对因治疗的长期困境，实现了中国本土糖尿病新药从0到1的历史性突破。

**医药板块创新药个股行情回顾：**本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前5的为舒泰神、华东医药、信立泰、键凯科技、艾力斯-U。后5的为众生药业、科兴制药、前沿生物-U、艾迪药业、泽璟制药-U。

本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前5的为金斯瑞生物科技、先声药业、沛嘉医疗-B、和铂医药-B、德琪医药-B。后5的为腾盛博药-B、东阳光药、翰森制药、康宁杰瑞制药-B、嘉和生物-B。

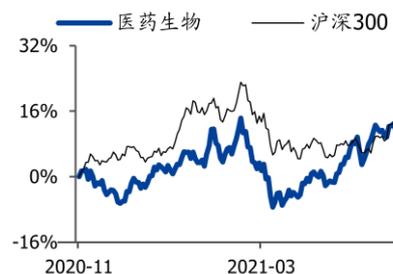
**本周IPO：**汇宇制药——培美曲塞占得集采先机，以仿带创聚焦新药研发成大生物——打造人用狂犬疫苗、乙脑灭活疫苗行业龙头

**创新药行业中长期观点：**近几年，政策刺激下资本涌入，国内迎来创新大风口。我国的创新市场有较强的政策属性，2017年10月8日，两办联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，开启了第一波创新浪潮。叠加药品注册管理办法修订、药品谈判、医保动态调整机制等出台，从政策顶层设计彻底解决了历史上由于研发资源有限、审评不规范&进度慢、招标效率低、入院难度高、医保对接难等造成的创新动力不足的问题。在纲领性政策刺激之下，叠加近年科创板、注册制等推动，创新药赛道资本蜂拥，创新药企业融资加速，也引领了我国创新药投资进入大风口时代。在良好的政策环境与资本推动下，国内创新崛起加速。国产创新药陆续进入收获期，未来几年将看到更多重磅创新产品在国内陆续获批上市。

**风险提示：**1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

增持（维持）

### 行业走势



### 作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡偌碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

分析师 应沁心

执业证书编号：S0680521090001

邮箱：yingqinxin@gszq.com

### 相关研究

- 1、《医药生物：再次辨析制药装备行业成长属性，景气度将持续上行》2021-10-24
- 2、《医药生物：创新药周报：翰森制药掷重金辟蹊径，国内药企珠联璧合谱新篇》2021-10-24
- 3、《医药生物：新冠情绪扰动误杀的智飞生物是否到了布局时刻？》2021-10-17

## 内容目录

1、本周聚焦：十七年铸一剑——全球首创 PPAR 全激动剂西格列他钠	4
1.1 一箭三雕，PPAR 全受体激动剂直击胰岛素抵抗	4
1.1.1 PPARs: 脂肪代谢重要靶点，代谢综合征潜在突破口	5
1.1.2 西格列他钠：作用机制全面，实现三亚型平衡激活	7
1.2 糖尿病、NASH 有望兼顾，疗效与安全并重	8
1.2.1 2 型糖尿病：血糖调节非劣于西格列汀，临床安全性数据优异	8
1.2.2 NASH: PPAR 激动剂领衔获批，西格列他钠有望切入肝病市场	14
1.3 PPAR 激动剂在研产品图鉴	17
1.4 微芯生物五大领域齐发力，化学基因组学技术助力原研创新	18
2、医药板块创新药个股行情回顾	21
3、公司公告及行业动态一周汇总	21
4、国内新药临床批准信息更新	24
5、本周 IPO——汇宇制药、成大生物	24
5.1 汇宇制药	24
5.2 成大生物	27
6、风险提示	28

## 图表目录

图表 1: 西格列他钠发展历程	4
图表 2: PPAR 相关信号通路	5
图表 3: PPAR 各亚型功能及对应激动剂	6
图表 4: 西格列他钠分子结构及与 PPAR 作用数据	7
图表 5: 西格列他钠潜在作用机理	8
图表 6: 2 型糖尿病治疗药物对比	9
图表 7: CMAP 临床试验设计方案	10
图表 8: 西格列他钠对比安慰剂治疗开始至第 24 周内患者 HbA1c 水平变化	11
图表 9: CMAS 临床试验设计方案	12
图表 10: 西格列他钠对比西格列汀治疗开始至第 24 周内患者 HbA1c 水平变化	13
图表 11: 抗糖尿病药物用于 NAFLD/NASH 临床试验结果	14
图表 12: PPAR $\alpha$ 作用于 NAFLD 疾病发展各阶段	15
图表 13: Lanifibranor 治疗 NASH 具有显著缓解效果	16
图表 14: NASH 部分在研产品	16
图表 15: 全球部分在研临床阶段 PPAR 激动剂	17
图表 16: 微芯生物研发管线	19
图表 17: 微芯生物主要在研临床研究项目	19
图表 18: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	21
图表 19: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	21
图表 20: 国内新药 IND 信息更新	24

图表 21: 汇宇制药已上市产品营收 .....	25
图表 22: 汇宇制药核心技术人员概况 .....	26
图表 23: 汇宇制药股权结构 .....	26
图表 24: 成大生物核心技术人员概况 .....	27
图表 25: 成大生物股权结构 .....	28

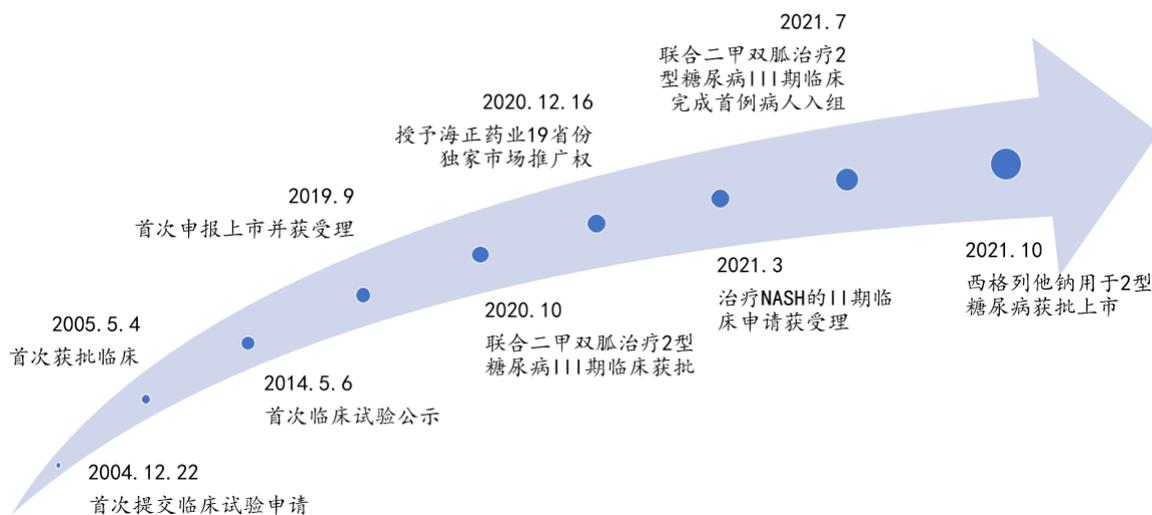
## 1、本周聚焦：十七年铸一剑——全球首创 PPAR 全激动剂西格列他钠

10月29日，II型糖尿病原创新药、国家863计划及国家“重大新药创制”专项成果——西格列他钠（双洛平）上市发布会举行。西格列他钠是微芯生物自主设计、合成、筛选和开发的新一代胰岛素增敏剂类新分子实体，于2021年10月19日获NMPA批准上市，适应症为单药适用于配合饮食控制和运动，改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。

本周我们聚焦这一突破性创新药物的作用机理、疗效优势与应用前景，用15张图表详细剖析西格列他钠从微观分子靶点到宏观临床应用的全盘图景。西格列他钠在作用机制上对PPAR三个亚型 $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 实现了全方位、适度的激活，在临床疗效上具有同步控制血糖水平、调节伴发脂代谢和能量代谢紊乱同时保证安全性的优势，在应用范围上具有兼顾糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎的潜力。西格列他钠成为了全球首个治疗2型糖尿病PPAR全激动剂。

从首次提交临床试验申请到最终实现上市，西格列他钠研发周期跨度超过17年。微芯生物对该产品十数年如一日的耕耘最终迎来了收获季。西格列他钠的上市打破了糖尿病胰岛素抵抗难以对因治疗的长期困境，实现了中国本土糖尿病新药从0到1的历史性突破。

图表1：西格列他钠发展历程



资料来源：公司公告，国盛证券研究所

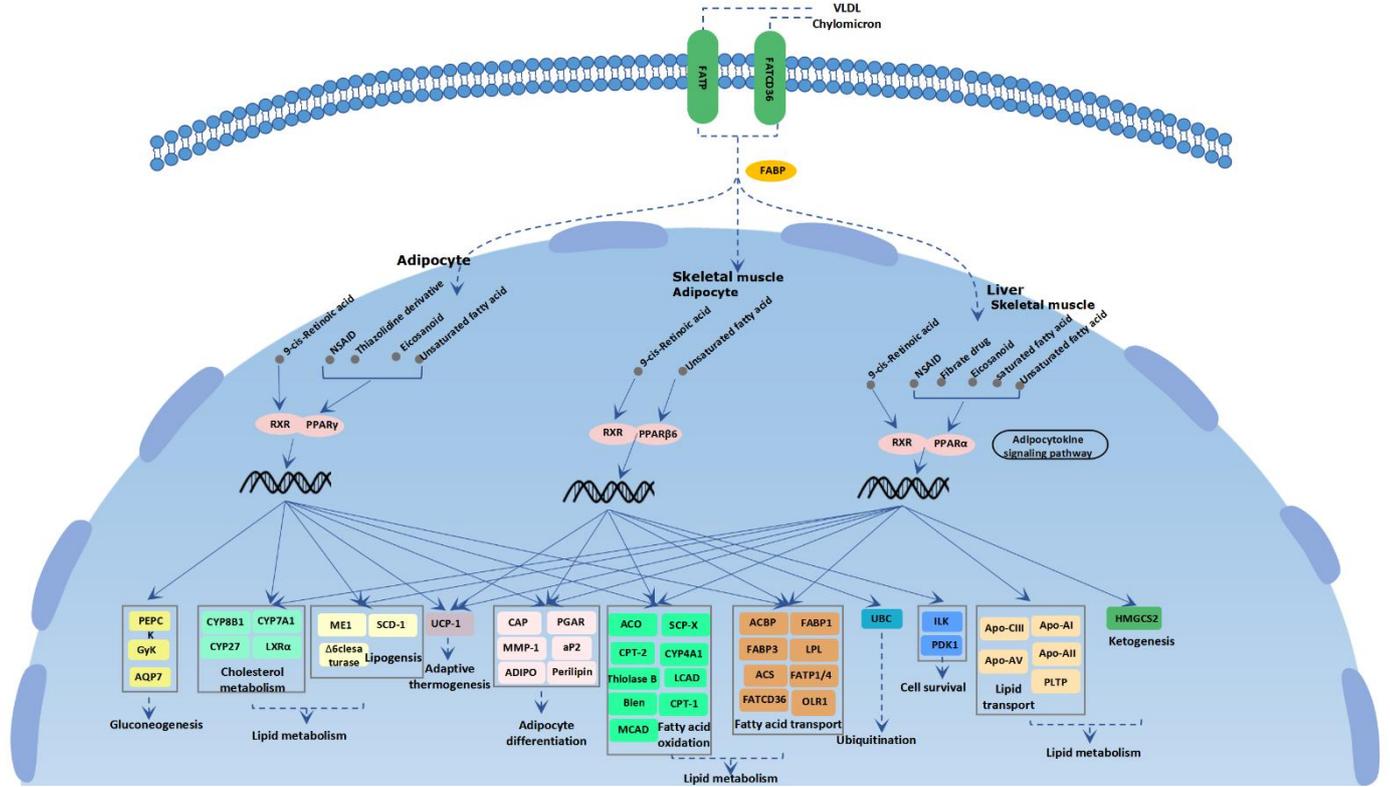
### 1.1 一箭三雕，PPAR全受体激动剂直击胰岛素抵抗

西格列他钠是新型非噻唑烷二酮类PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 全受体激动剂，可适度激活体内 $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 三个功能不同分别调控糖、脂及能量代谢的PPAR受体亚型，并选择性地改变一系列与胰岛素敏感性相关的基因表达，直击2型糖尿病发生发展的核心病理机制之一——胰岛素抵抗。新颖、全面的作用机制为西格列他钠优异的临床表现打下了坚实基础。

1.1.1 PPARs: 脂肪代谢重要靶点，代谢综合征潜在突破口

过氧化物酶体增殖物激活受体（**peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs**）是核激素受体家族中的配体激活受体，主要功能包括肝脂肪代谢、脂肪细胞的分化。主要分为三个亚型：PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\gamma$  和 PPAR  $\delta$ 。

图表 2: PPAR 相关信号通路



资料来源: PubMed, 国盛证券研究所

**PPAR $\alpha$ :**

- 体内分布: 在肝脏、骨骼肌、肾脏、心脏和血管壁中高度表达,在脂肪和软骨中的表达量相对较低。
- 作用功能: 调节参与肝脏和骨骼肌脂质代谢基因的表达, 在清除循环或细胞脂质中发挥作用。可促进脂肪酸氧化、促进载脂蛋白合成、抑制炎症因子分泌。
- 相关药物: (1) 贝特类, 诱导 PPAR $\alpha$  激活可抑制动脉平滑肌炎症性激活, 缓解动脉粥样硬化; 诱导肝细胞 Apo-AI 和 Apo-AII 表达, 增加循环中 HDL 量, 使肝脂肪酸氧化/甘油酯化平衡区域分解代谢途径, 降低甘油三酯, VLDL 合成减少, 抗高脂血症。主要产品: 吉非贝齐, 非诺贝特, 苯扎贝特等。(2) Saroglitazar, 印度上市。PPAR  $\alpha/\gamma$  双重激动剂, 已被批准用于不受控制的 2 型糖尿病患者血脂异常、高甘油三酯血症及非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

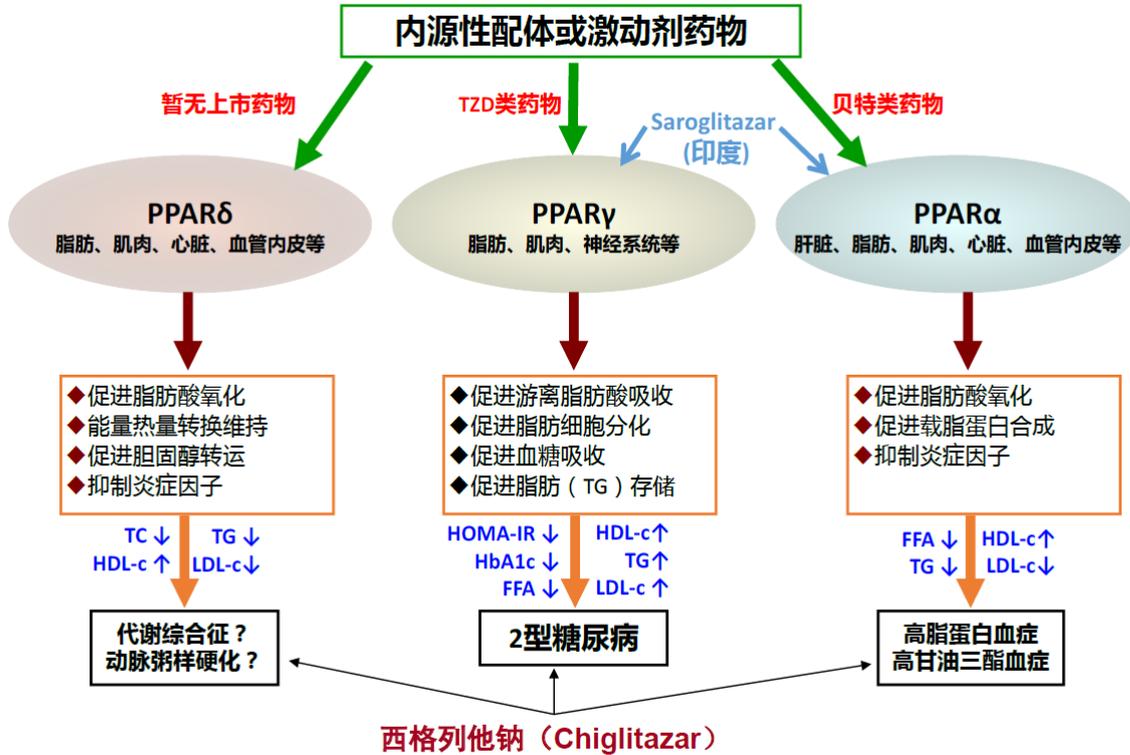
**PPAR  $\gamma$ :**

- 体内分布: 脂肪组织、免疫系统。
- 作用功能: 重要的细胞分化转录因子, 与脂肪细胞分化、机体免疫及胰岛素抵抗关系密切, 是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物(troglitazone, TZDs)作用的靶分子。作用包括促进游离脂肪酸和血糖吸收、促进脂肪细胞的分化和脂肪储存过程。过度激活可能促进肿瘤形成。
- 相关药物: (1) 噻唑烷二酮类 (TZDs), 目前临床使用的唯一的胰岛素增敏剂, 用于 2 型糖尿病胰岛素抵抗一线治疗。主要产品: 罗格列酮, 曲格列酮等。(2) PPAR  $\alpha/\gamma$  双重激动剂 Saroglitazar。

**PPAR  $\delta$  /  $\beta$ :**

- 体内分布: 广泛表达, 组织特异性不明显。在脑、胃、结肠内相对高水平表达。
- 作用功能: 参与脂质氧化和细胞增殖。控制脂肪组织和肌肉中脂肪酸氧化和能量解耦联, 抑制巨噬细胞诱导的炎症, 改善胆固醇逆转运, 控制体重增加, 改善动脉粥样硬化。
- 相关药物: 尚无针对性靶向药物上市。

图表 3: PPAR 各亚型功能及对应激动剂



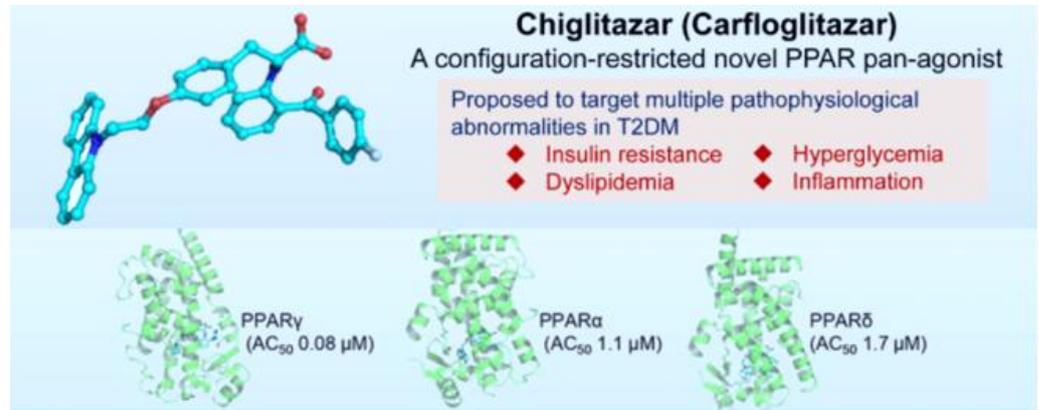
资料来源: 微芯生物招股书, 国盛证券研究所

PPARs 的激活对调解体内的多种代谢具有重要作用, 是治疗代谢综合征极具应用潜力的重要分子靶标。

### 1.1.2 西格列他钠：作用机制全面，实现三亚型平衡激活

西格列他钠属于 **PPAR** 全激动剂类型，可适度且平衡地激活 **PPAR** 三个受体亚型，多角度调控糖、脂及能量代谢，选择性改变与胰岛素敏感性相关的基因表达，靶向 2 型糖尿病病因核心之一——胰岛素抵抗。

图表 4: 西格列他钠分子结构及与 PPAR 作用数据

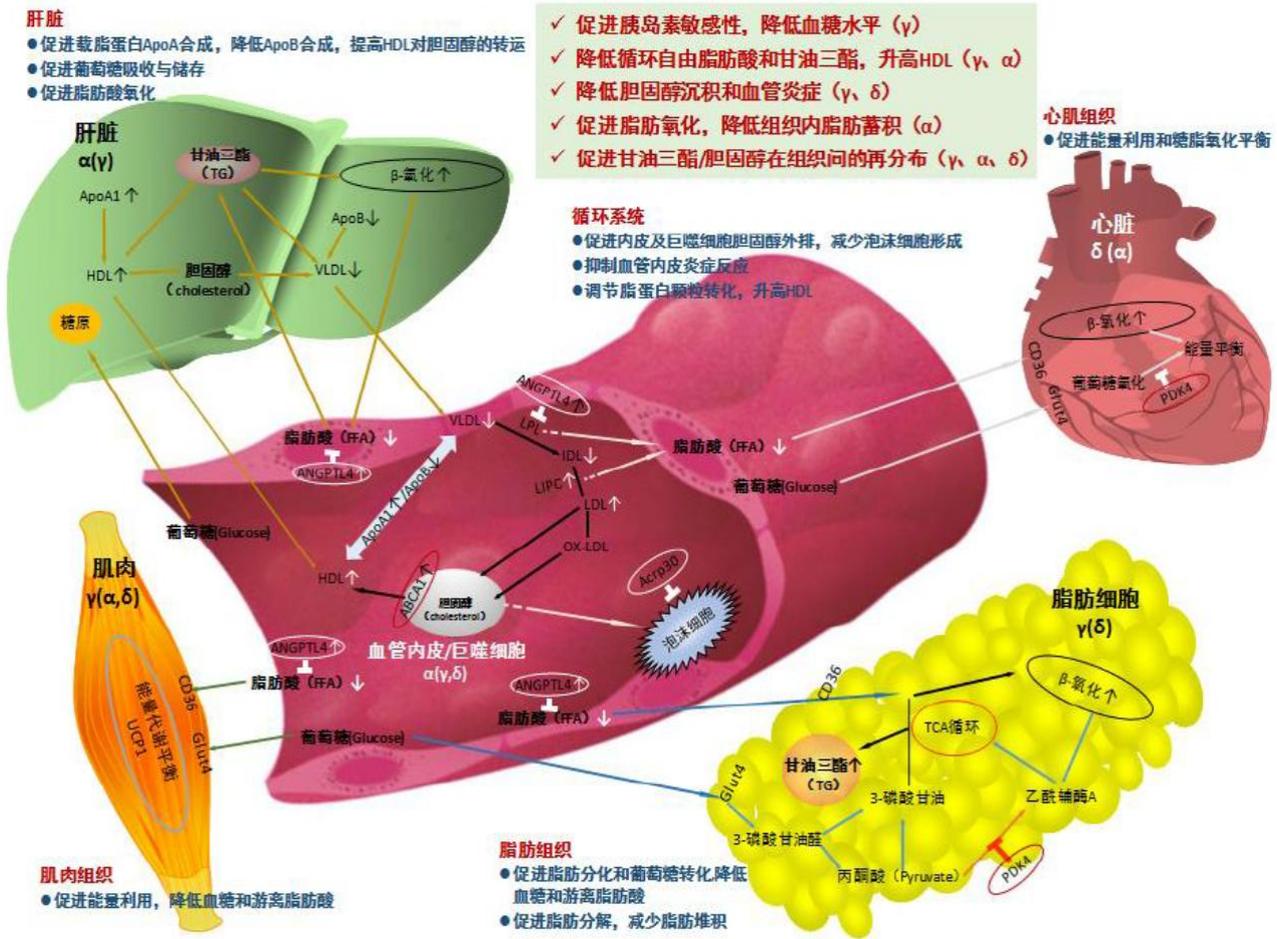


资料来源：2019 ADA，国盛证券研究所

西格列他钠具体作用机理如下：

- 肝脏：西格列他钠分别通过其 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\delta$  活性促进肝脏合成“有益”的载脂蛋白（ApoA1、2）以提高 HDL 水平，促进脂肪酸氧化，减少肝脏脂质蓄积。
- 循环系统：（1）通过促进 PPAR  $\gamma$  和 PPAR  $\delta$  活性促进巨噬细胞和血管内皮细胞对胆固醇的外排，并通过载脂蛋白 HDL 转运至肝脏，减少胆固醇在血管内皮和外周组织的蓄积；（2）通过 ANGPTL4 对脂蛋白脂酶 LPL 的抑制作用，减少 VLDL 向 LDL 转化和游离脂肪酸释放，在血糖控制之外进一步调节血液及外周循环中的脂类水平。
- 肌肉组织：作为体内血糖利用的主要部位，由于血液循环及外源性游离脂肪酸减少使得对葡萄糖的利用增加（胰岛素增敏效应），从而降低血糖水平。
- 心肌组织：通过调节糖脂代谢参与能量产生模式，实现潜在的心肌保护作用。
- 脂肪组织：（1）通过 PPAR  $\gamma$  活性促进脂肪细胞分化，并吸收循环中的游离脂肪酸进行储存，从而促进其他组织的胰岛素敏感性和对血糖的吸收利用；（2）增加的脂肪组织通过脂质储存功能减少在其他组织中的脂质蓄积；（3）上调 PDK4 从而抑制丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化，使脂肪组织的能量获取的方式转向脂肪酸的  $\beta$  氧化，可能会在一定程度上防止脂肪细胞内 TG 的过度形成及其导致的肥胖问题。

图表 5: 西格列他钠潜在作用机理



资料来源: 微芯生物官网, 国盛证券研究所

综上, 西格列他钠可同步作用于机体全身组织器官, 通过不同机制协同实现胰岛素增敏、脂代谢调节, 全方位、多维度兼顾血糖和血脂水平管理。

## 1.2 糖尿病、NASH 有望兼顾, 疗效与安全并重

西格列他钠是全球最早完成 III 期临床试验及获批上市的 PPAR 全激动剂。研究发现, 在发挥胰岛素增敏、脂代谢调节作用的同时, 西格列他钠还可减少目前 2 型糖尿病一线治疗药物使用中存在的 PPAR  $\gamma$  相关副作用, 带来更好的疗效和安全性。目前, 西格列他钠在 2 型糖尿病和 NASH 两大适应症中均显示了应用前景。

### 1.2.1 2 型糖尿病: 血糖调节非劣于西格列汀, 临床安全性数据优异

糖尿病主要分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。2 型糖尿病特征表现为胰岛素抵抗、胰岛素相对缺乏造成血糖水平高于标准值。我国 2 型糖尿病发病率约 10.7%, 患病群体接近 1 亿, 肥胖超重、运动不足、饮食结构失衡及压力过大是 2 型糖尿病重要诱因, 目前主要使用胰岛素及降糖药治疗。其中, 降糖药可分为双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、DPP-4 受体抑制剂、SGLT-2 受体抑制剂、GLP-1 类似物等。

图表 6: 2 型糖尿病治疗药物对比

方式	种类	HbA1c 降低	低血糖症状	体重变化	综合获益	常见不良反应
注射	胰岛素及类似物	较强,剂量相关	有	增重		低血糖
	GLP-1 受体激动剂	1.0%~2.0%	无	减重	具有心血管获益作用 及安全性	胃肠道反应
	二甲双胍	1.0%~1.5%	无	减重	与主要心血管事件的 显著下降 相关	胃肠道反应
	$\alpha$ -糖苷酶抑制剂	0.5%	无	中性或减重	减少 IGT 向糖尿病转 变的风险	胃肠道反应
口服	磺脲类	1.0%~1.5%	有	增重	微血管病变和大血管 病变发生 风险下降	低血糖
	格列奈类	0.5%~1.5%	有	增重		低血糖
	TZDs	0.7%~1.0%	无	增重	与骨折和心力衰竭风 险增加有 关	水肿
	DPP-4 抑制剂	0.4%~0.9%	无	中性或轻 度增加	不增加心血管病变风 险	胃肠道反应、皮 肤反应
	SGLT-2 抑制剂	0.5%~1.0%	无	减重	主要心血管不良事件 和肾脏时 间复合重点 发生风险显著下降,	生殖泌尿道感染 心 衰住院率显著下降

资料来源: 仁会生物招股书, 国盛证券研究所

**噻唑烷二酮类 (TZDs)** 为 **PPAR  $\gamma$**  激活剂, 曾是临床唯一使用的胰岛素增敏剂, 针对胰岛素抵抗的口服降糖疗效确切。但 TZD 存在着引起心脏肥大、诱导肥胖、水潴留等不良反应, FDA 曾于 2007 年 8 月要求该类产品的标签加以黑框显示心衰风险警告。此外, TZD 应用后调节机体糖代谢, 却不能纠正脂代谢和能量代谢紊乱现象。

西格列他钠化学结构不同于 TZD, 属构型限制型 PPAR 全激动剂。其刚性吡唑环减弱了药物分子与 **PPAR  $\gamma$**  的相互作用, 达到“适度激活”, 规避 **PPAR  $\gamma$**  过度激活产生的毒副作用, 更合理地抑制由肥胖及炎症因子激活的 CDK5 对 PPAR  $\gamma$  的磷酸化。在 2 型糖尿病的治疗中, 在控制血糖的同时可调节通常伴发的脂代谢及能量代谢紊乱, 有益于心血管并发症的预防和控制。

已完成的临床前研究和临床 I、II、III 期试验结果显示, 西格列他钠表现出与现有 TZD 类药物不同的体外活性和体内疗效特点, 同时显现出良好的综合治疗效果及临床安全性特征。

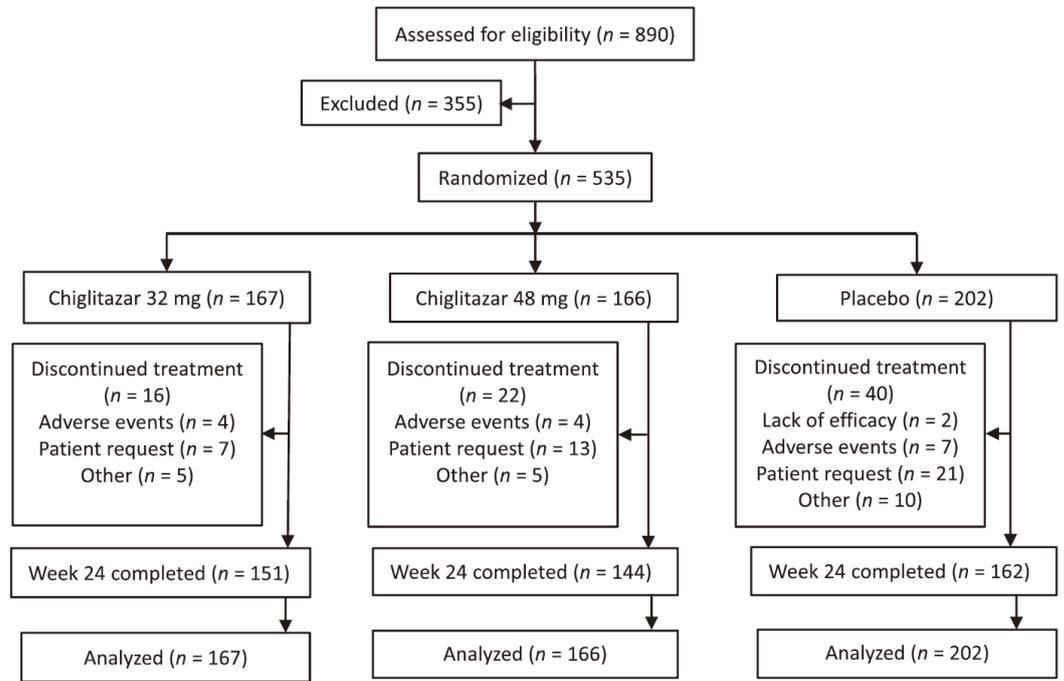
### CMAP——随机, 双盲, 安慰剂对照的 III 期临床试验

**试验目的:** 旨在比较西格列他钠片和安慰剂治疗经生活方式干预不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者的疗效与安全性。

**试验分组:** 535 例患者分为 (1) 西格列他钠 32mg/天; (2) 西格列他钠 48mg/天; (3) 安慰剂治疗组。

**试验方案:** 经过 24 周治疗后, 先前分配至安慰剂组患者被重新随机分配至西格列他钠 32mg/天或 48mg/天治疗组, 其他患者保持原有分组不变直至 52 周治疗结束。研究的主要终点为第 24 周时 HbA1c 相对于基线变化, 各剂量的西格列他钠优效于安慰剂。研究分析基于所有至少服用一次研究药物的随机患者进行。

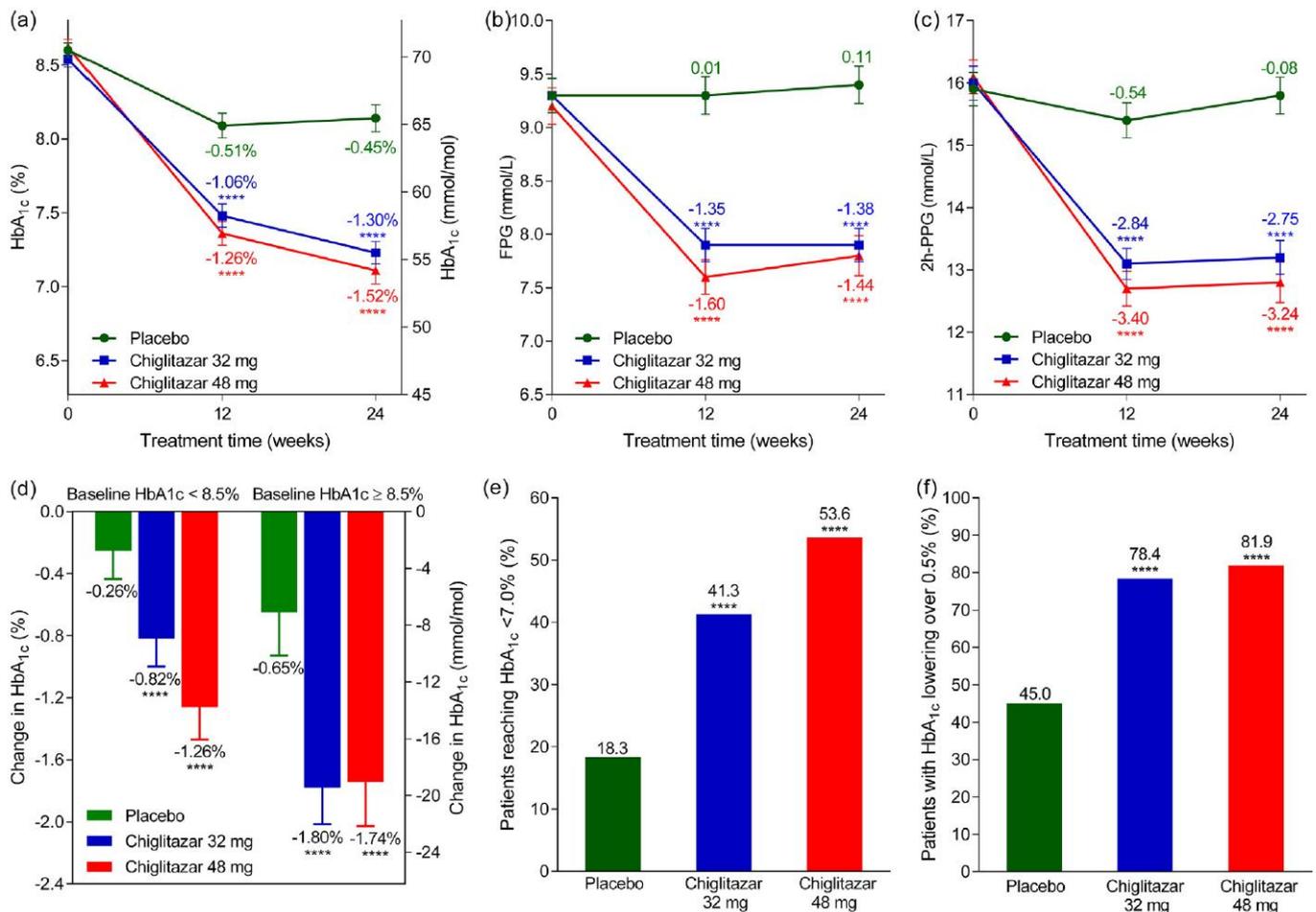
图表 7: CMAP 临床试验设计方案



资料来源: Science Bulletin, 国盛证券研究所

**试验结果:** (1) 24 周时, 与安慰剂相比, 西格列他钠显示了优效的 **HbA1c** 降低效应, 西格列他钠 32mg 和 48mg 组与安慰剂组差值的最小二乘均数分别为 -0.87% (95%CI: -1.10 ~ -0.65) 和 -1.05% (95%CI: -1.29 ~ -0.81); (2) **52 周时 HbA1c 降低疗效持续**; (3) 各组间的总体不良事件发生率基本相似。西格列他钠两剂量组患者体重增加、水肿不良事件整体发生率低, 但略高于安慰剂对照组。

图表 8: 西格列他钠对比安慰剂治疗开始至第 24 周内患者 HbA<sub>1c</sub> 水平变化



资料来源: Science Bulletin, 国盛证券研究所

**试验结论:** 西格列他钠可显著并持久降低 2 型糖尿病患者的 HbA<sub>1c</sub> 水平, 安全耐受性良好。

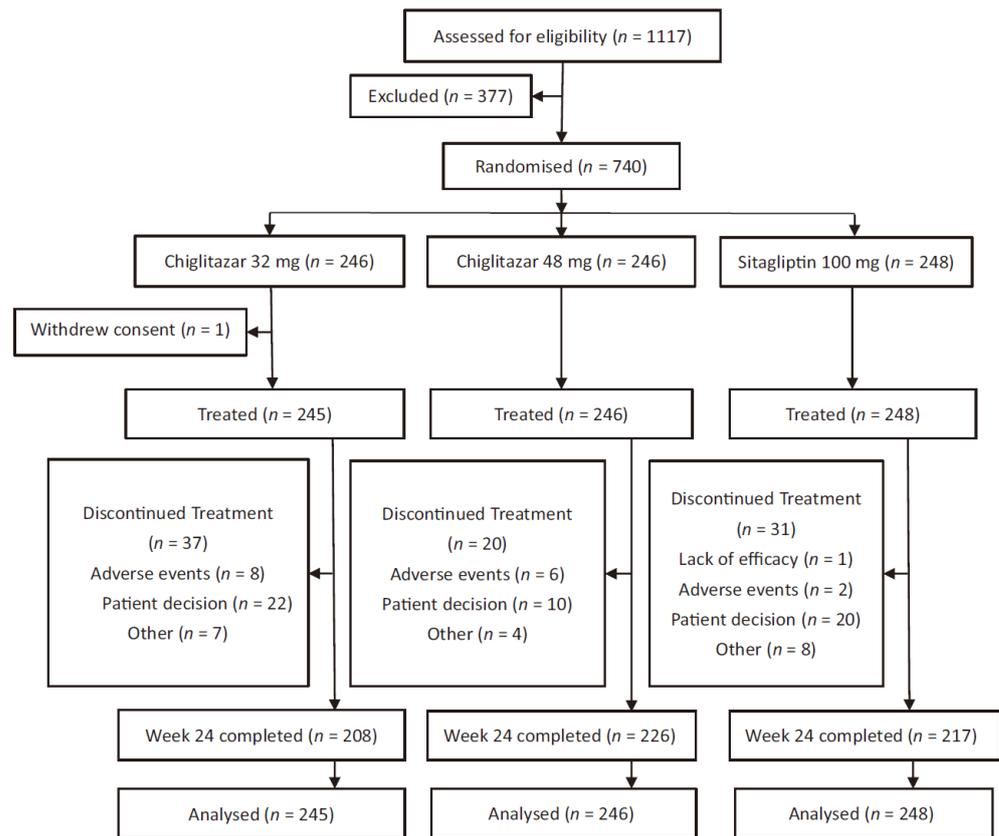
### CMAS——与西格列汀头对头 III 期临床研究

**试验目的:** 旨在比较西格列他钠片和 DDP-4 抑制剂西格列汀治疗经饮食和运动不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者的疗效与安全性。

**试验分组:** 739 例患者分为 (1) 西格列他钠 32mg/天; (2) 西格列他钠 48mg/天; (3) 西格列汀 100mg/天治疗组。

**试验方案:** 主要终点为第 24 周时 HbA<sub>1c</sub> 相对于基线变化, 各剂量的西格列他钠非劣效于西格列汀。研究分析基于所有至少服用一次研究药物的随机患者进行。

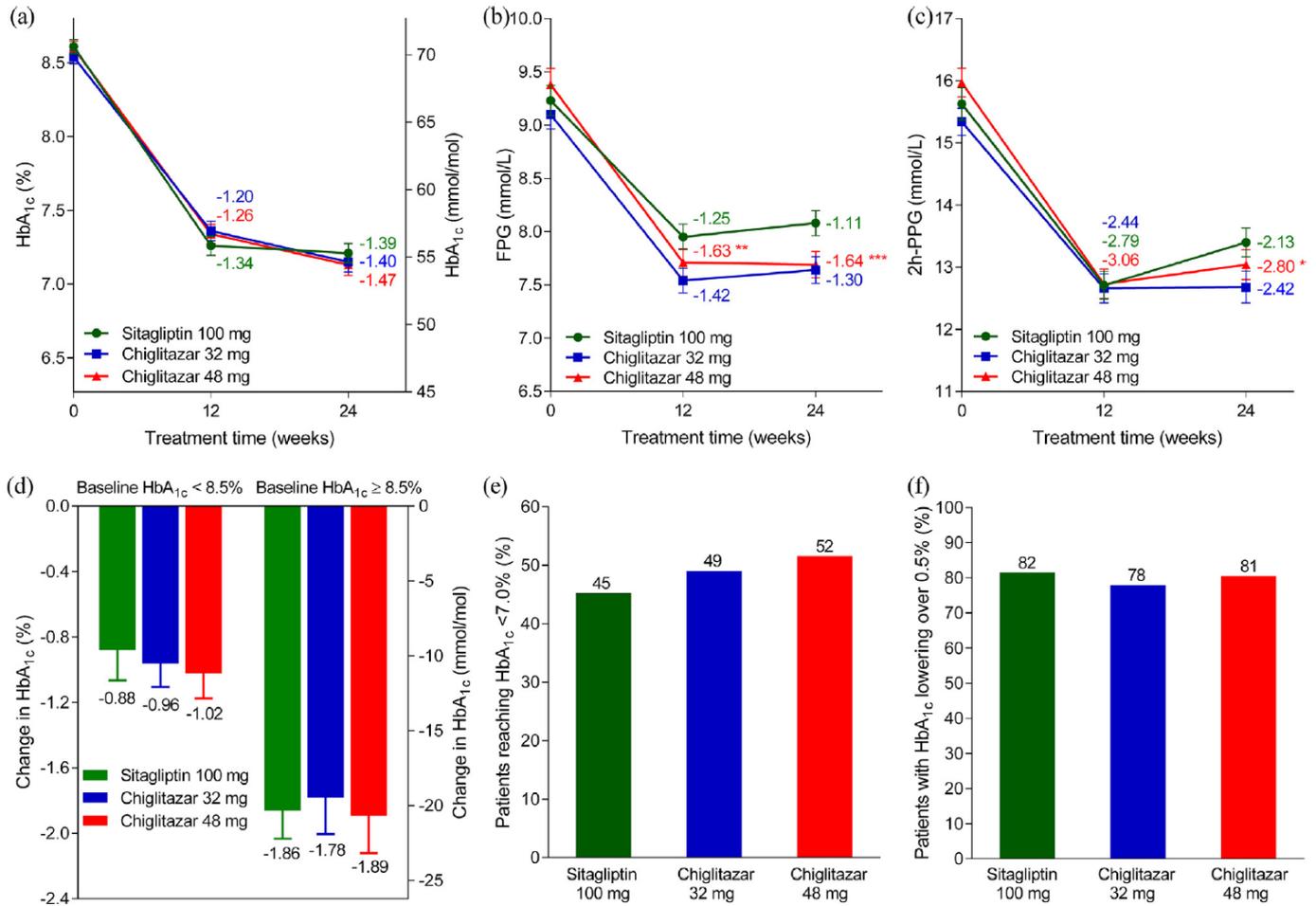
图表 9: CMAS 临床试验设计方案



资料来源: Science Bulletin, 国盛证券研究所

试验结果: (1) 24 周时, 与西格列汀相比, 西格列他钠显示相似的 **HbA1c** 降低效应。西格列他钠 32mg 和 48mg 组与西格列汀组差值的最小二乘均数分别为 -0.04% (95%CI: -0.22 ~ 0.15) 和 -0.08% (95%CI: -0.27 ~ 0.10); (2) 在空腹及餐后血糖等次要疗效指标上, 西格列他钠两剂量组有优于西格列汀的趋势; (3) 各组间的总体不良事件发生率基本相似。体重增加和水肿的发生率较低, 但在西格列他钠 48mg 组中略高于西格列汀组。

图表 10: 西格列他钠对比西格列汀治疗开始至第 24 周内患者 HbA<sub>1c</sub> 水平变化



资料来源: Science Bulletin, 国盛证券研究所

**试验结论:** 西格列他钠片显著降低 2 型糖尿病患者的 HbA<sub>1c</sub> 水平且非劣效于西格列汀, 安全耐受性良好。

基于其优异的血糖调节功效, 西格列他钠用于 2 型糖尿病治疗已获批上市。

糖尿病目前尚无法治愈, 相关并发症更给患者带来了极大负担。对并发症的兼顾、长期用药安全性和适应症拓展潜力是西格列他钠的优势所在:

- (1) 针对病因胰岛素抵抗, 同步治疗伴发的脂质、能量代谢紊乱, 控制心血管并发症, 且有肝保护作用, 具有差异化的产品定位;
- (2) 其“适度激活”的独特作用机制减轻了 PPAR  $\gamma$  相关副作用, 安全性较 TZD 药物有明显提升;
- (3) 与基础降糖药二甲双胍具联用潜力, 可拓展市场。目前其联合二甲双胍的临床试验正在顺利推进, 或将为成人 2 型糖尿病患者提供新的治疗选择。

不可否认的是, 糖尿病市场空间虽大但强手如林, 西格列他钠与 DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 类似物等存在激烈竞争。作为全新机制产品入局, 西格列他钠尚需有效的学术推广和销售铺展, 进而通过实际的临床获益征服医生和患者, 逐步打开糖尿病市场。

### 1.2.2 NASH: PPAR 激动剂领衔获批，西格列他钠有望切入肝病市场

统计显示，全球约 25%的人口可能患有非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)，并进一步发展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。在发生晚期肝纤维化的患者中，22%的患者产生肝硬化，其中的 2%在 3 年内发展为肝癌。

NAFLD 与 2 型糖尿病关系密切，大部分 NASH 患者死亡可归因于心血管代谢疾病。《自然》杂志 (Nature) 发表综述认为，靶向 2 型糖尿病和心血管代谢风险因子的疗法可能成为治疗 NAFLD 最有效手段之一。

NAFLD 或 NASH 与 2 型糖尿病存在双向联系：

- **2 型糖尿病是患上 NAFLD 的独立风险因子之一**，改善胰岛素敏感性则与 NASH 组织学症状的改善和肝纤维化的消退相关；
- **NAFLD 患者患上 2 型糖尿病的风险会升高两倍**，肝脏中特定脂类的积累（如二酰基甘油或神经酰胺），会损害肝脏的胰岛素信号传导，导致肝脏葡萄糖生产的病理性升高，与 2 型糖尿病患病风险增加相关。

因此，多种抗糖尿病药物已被尝试在临床前和临床研究中用于治疗 NASH。

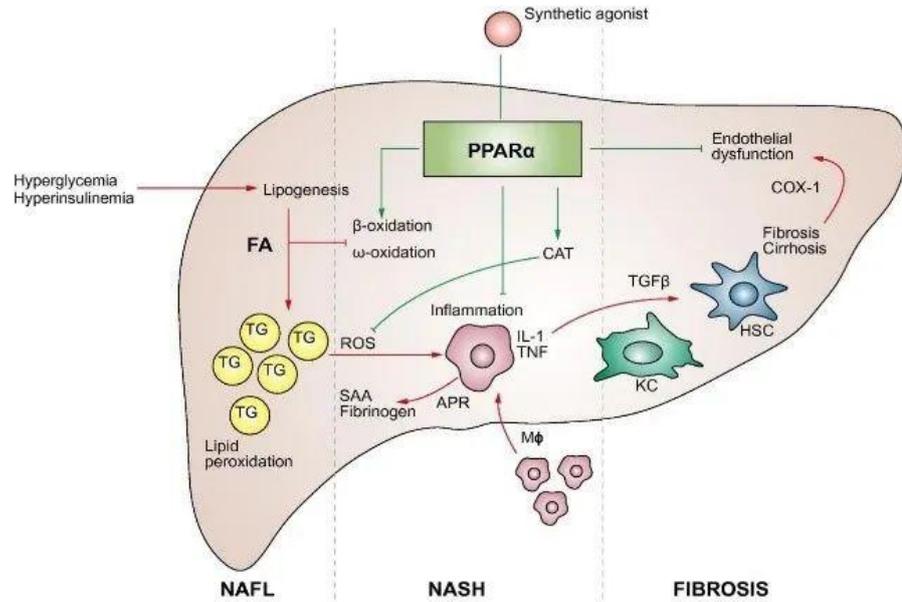
图表 11: 抗糖尿病药物用于 NAFLD/NASH 临床试验结果

药物类型	药物名(用药时间)	研究患者群体	肝脏结果	糖尿病结果
GLP1R 激动剂	Exenatide (26 周)	肥胖症,2 型糖尿病, NAFLD (95%)	肝脏甘油三酯水平下降	体重下降
	利拉鲁肽(12 周)	肥胖症,NASH	ALT,AST,DNL 水平下降	体重和脂肪体积下降,HbA1c 和血糖下降,LDL 胆固醇下降,胰岛素敏感性上升
	利拉鲁肽(48 周)	肥胖症,NASH	NASH 症状消除改善	体重、HbA1c、血糖下降,HDL 胆固醇上升
	司美格鲁肽(72 周)	肥胖症,NASH	NASH 症状消除改善,ALT,AST 下降	体重、HbA1c 下降
噻唑烷二酮类	Pioglitazone (24 周) 加 低热量饮食	肥胖症,2 型糖尿病,NASH	ALT,AST 下降,脂肪变性和炎症评分下降	空腹血糖和胰岛素水平下降,胰岛素敏感性上升,HDL 胆固醇上升,体重上升
	Pioglitazone (94 周)	肥胖症,NASH	空腹血糖、胰岛素和甘油三酯水平下降	胰岛素敏感性上升,HDL 胆固醇上升,体重上升
SGLT2 抑制剂	达格列净(8 周)	肥胖症,2 型糖尿病	肝脏脂质和肝脏硬度下降	体重,空腹 HbA1c 下降
	达格列净(24 周)	2 型糖尿病,NAFLD	ALT 下降	体重,胰岛素抗性下降
	恩格列净(24 周)	肥胖症,2 型糖尿病	肝脏脂质下降	体重,血糖下降
	恩格列净 (20 周)	2 型糖尿病,NAFLD	ALT 和肝脏脂质下降	与安慰剂相比无变化

资料来源: Nature Reviews Endocrinology, 国盛证券研究所

Journal of Hepatology 发表文章认为, PPAR $\alpha$  可通过上调脂质  $\beta$ -氧化和  $\omega$ -氧化、抑制 ROS 产生、抵抗炎症反应等在各阶段干预 NAFLD 疾病进展。2020 年 3 月, PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂 saroglitazar magnesium 在印度获批用于治疗 NASH, **PPAR 激动剂自此成为了世界上首个获批治疗 NASH 的药物。**

图表 12: PPAR $\alpha$  作用于 NAFLD 疾病发展各阶段



资料来源: *Journal of Hepatology*, 国盛证券研究所

Lanifibranor 是在研口服小分子泛 PPAR 激动剂, 目前处于 III 期临床阶段。《新英格兰医学杂志》(NEJM) 于 2021 年 10 月 20 日发表了其治疗 NASH 的积极效果。

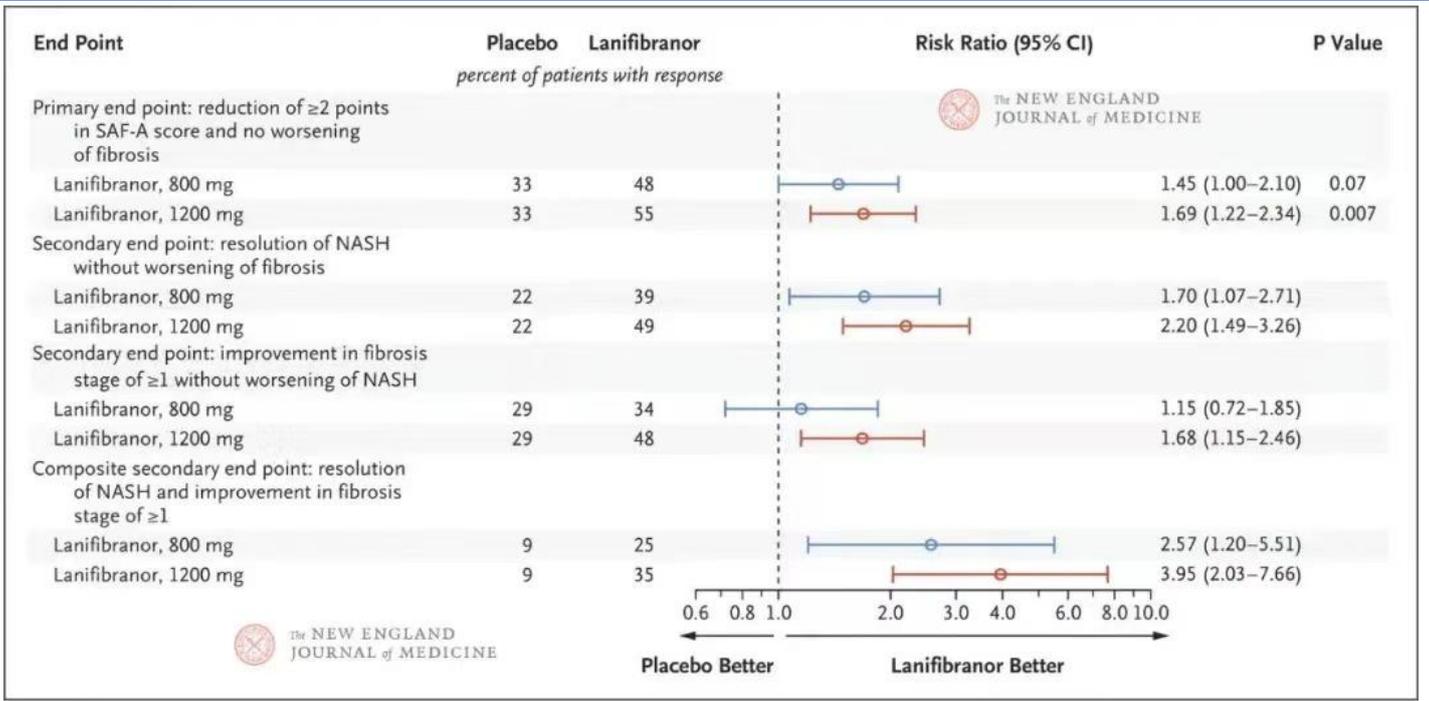
### Lanifibranor 用于 NASH 的 2b 期临床试验

**试验分组:** 247 例 NASH 患者, 以 1:1:1 的比例随机分配至 (1) lanifibranor 1200 mg/天; (2) lanifibranor 800 mg/天; (3) 安慰剂组。

**试验设计:** 各组 NASH 患者接受持续 24 周的治疗, 研究主要终点是 SAF-A 评分下降至少 2 分 (总分范围 0-4 分), 同时肝纤维化程度没有恶化。次要终点包括 NASH 缓解、NASH 无恶化和肝纤维化改善等。

**试验结果:** (1) 1200 mg/天 Lanifibranor 治疗组中, **55% 的患者达到了主要终点**, 比例明显高于服用安慰剂组的 33% ( $p=0.007$ ), 800mg 剂量组达标比例为 48%, 但与安慰剂组无统计学差异 ( $p=0.07$ ); (2) 在 1200 mg/天和 800 mg/天的 lanifibranor 组中, 均有更高比例的患者实现 **NASH 缓解且纤维化不恶化** (49% vs 39% vs 22%); 更高比例患者改善纤维化至少 **1 级**的同时保持 **NASH 症状不恶化** (48% vs 34% vs 29%), 更高比例患者 **NASH 缓解且改善纤维化至少 1 级** (35% vs 25% vs 9%); (3) 接受 lanifibranor 治疗的两个组, 肝酶水平降低, 大多数脂质、炎症和纤维化的生物标志物水平得到改善; (4) 安全性方面, 所有试验组因不良事件退出率均小于 **5%**。相较于安慰剂组, lanifibranor 治疗组出现腹泻、恶心、外周水肿、贫血及体重增加的情况更频繁。

图表 13: Lanifibranor 治疗 NASH 具有显著缓解效果



资料来源: NEJM, 国盛证券研究所

**试验结论:** lanifibranor 同时对 NASH 缓解和纤维化改善有显著效果, 且安全性良好。

与 Lanifibranor 作用类似, 西格列他钠作为 PPAR  $\alpha$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  三个受体亚型的全激动剂, 相比 saroglitazar magnesium 等选择性激动剂具有更全面的糖脂代谢调节功能和更有效的抗炎作用。Science Bulletin 刊登评论文章指出, 西格列他钠可显著降低谷草转氨酶和谷丙转氨酶, 提示它在非酒精性脂肪性肝炎/非酒精性脂肪性肝病 (NASH/NAFLD) 治疗上的潜在前景。西格列他钠针对 NASH 的 II 期临床试验已于 2021 年 3 月获批, 目前正在顺利推进。

针对 NASH 的药物研发中, 西格列他钠在 PPAR 类靶点产品中研发进程相对靠前。相较于竞争激烈的糖尿病市场, NASH 目前获批产品凤毛麟角, 尚为蓝海。同类产品 Lanifibranor 珠玉在前, 西格列他钠在 NASH 方面的表现值得期待。

图表 14: NASH 部分在研产品

产品名称	靶点	公司	阶段
Saroglitazar	PPAR	Zydu cadila	已上市
Ocaliva	PXR	Intercept	NDA 拒批
Cenicriviroc	CCR2/5	艾尔建	III 期
Gemcabene	ACC	Gemphire	II 期
西格列他钠	PPAR	微芯生物	II 期
MN-001	5-LO	Medicinova	II 期
Aldafermin	FGF-19	NGM Bio	II 期
Lanifibranor	PPAR	Inventiva	II 期
索马鲁肽	GLP-1	Novo Nordisk	II 期
Namodenoson	A3A4	Can-Fite BioPharma	II 期
AKR-001	FGF-21	Akero Therapeutics	II 期
Resmetirom	TR $\beta$	Madrigal	II 期

ASC40

FASN

歌礼制药

II期

资料来源：公司公告，国盛证券研究所

### 1.3 PPAR 激动剂在研产品图鉴

目前全球处于临床研发阶段的 PPAR 激动剂类药物超过 50 种，涉及疾病领域包括 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、各类肿瘤、神经系统疾病、罕见病等。PPAR 激动剂将在未来创造更多应用可能。

图表 15: 全球部分在研临床阶段 PPAR 激动剂

产品名	靶点	适应症	原研厂家	阶段
Farglitazar	PPARG	非胰岛素依赖型糖尿病	GlaxoSmithKline	临床 II 期
etalocib	PPARG	肿瘤	Eli Lilly and Company	临床 II 期
naveglitazar	PPARA;PPARG	非胰岛素依赖型糖尿病	Eli Lilly and Company	临床 II 期
aleglitazar	PPARA;PPARG	非胰岛素依赖型糖尿病	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	临床 III 期
rivoglitazone	PPARG	非胰岛素依赖型糖尿病	Sankyo (Originator)	临床 III 期
sodelglitazar	PPARA;PPARD;PPARG	非胰岛素依赖型糖尿病	GlaxoSmithKline	临床 II 期
efatutazone	PPARG	脂肪肉瘤	Sankyo Co Ltd	临床 II 期
indeglitazar	PPARA;PPARD;PPARG		Wyeth	临床 II 期
arhalofenate	PPARG	痛风	Metabolex, Inc	临床 III 期
efatutazone hydrochloride	PPARG	肿瘤	Daiichi Sankyo	临床 II 期
lanifibranor	PPARA;PPARD;PPARG	非酒精性脂肪性肝炎;肝硬化;肝纤维化;非酒精性脂肪性肝病;非胰岛素依赖型糖尿病	Solvay SA	临床 III 期
T3D-959	PPARG	非酒精性脂肪性肝炎	T3D	临床 I 期
ZSP0678	PPARA;PPARG	非酒精性脂肪性肝炎	Zhongsheng Pharmacy	临床 I 期
ONO-5129	PPARA;PPARG		Ono Pharmaceutical Co Ltd	临床 II 期
EHP-101	PPARG	多发性硬化;硬皮病;纤维化	VivaCell Biotechnology Espana SL	临床 II 期
PXL-065	PPARG	肾上腺髓神经病;非酒精性脂肪性肝炎;肾上腺脑白质营养不良	Deuteria Pharmaceuticals Inc	临床 II 期
MBX-2044	PPARG		CymaBay Therapeutics Inc	临床 II 期
DSP-8658	PPARA;PPARG	阿尔兹海默病	Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd	临床 I 期
repurposed rosiglitazone	PPARG	肺动脉高压	The University Health Network	临床 I 期
THR-0921	PPARG	胶原诱导性关节炎	Calyx Therapeutics Inc	临床 II 期
OMS-405	PPARG	可卡因成瘾;阿片依赖;尼古丁依赖	Omeros Corp	临床 II 期
CHS-131	PPARG	多发性硬化;非酒精性脂肪性肝炎	Tularik Inc	临床 II 期
SER-150	PPARG	糖尿病肾病	Evolva SA	临床 III 期
TPST-1120	PPARA	肿瘤	Inception Therapeutics Inc	临床 II 期
T3D-959	PPARD;PPARG	阿尔兹海默病	Bayer Pharmaceuticals Corp	临床 II 期

ATx08-001	PPARG	非酒精性脂肪性肝炎	Astellas Pharma Inc	临床 II 期
KDT-501	PPARG	多囊卵巢综合征;非酒精性脂肪性肝炎	Kindex Pharmaceuticals Inc	临床 II 期
GED-0507-34-Levo	PPARG	特发性肺纤维化;溃疡性结肠炎;炎症性肠病	Giuliani SpA	临床 II 期
Lipea	PPARA	帕金森病	NOS Life Sciences Corp	临床
hydroxyglitazone	PPARG	弗里德赖希共济失调;肾上腺脊髓神经病;中枢神经系统疾病;肾上腺脑白质营养不良	Minoryx Therapeutics sl	临床 III 期
ZYH-7	PPARA	脂质代谢紊乱	Zydus-Cadila Group	临床 II 期
PXL-065	PPARG	肾上腺脊髓神经病;非酒精性脂肪性肝炎;肾上腺脑白质营养不良	Deuteria Pharmaceuticals Inc	临床 II 期
BIO-201	PPARA	干性年龄相关性黄斑变性	Biophytis	临床 I 期
CB-0406	PPARG	肝病;非酒精性脂肪性肝炎	Cymabay Therapeutics Inc	临床 I 期
EV-077	PPARG	糖尿病	Evolva	临床 II 期
Sodium 2-hydroxylinoleate	PPARA;PPARG	肿瘤	Ability Pharmaceuticals	临床 II 期
OMS-403	PPARG		Omeros	临床 II 期
GED-0507-34	PPARG	结肠炎;寻常痤疮	Giuliani	临床 II 期
10-Nitrooleic acid	PPARG	肾小球硬化症	Complexa	临床 II 期
AMG-131	PPARG	多发性硬化;糖尿病	Amgen Inc	临床 II 期
elafibranor	PPARA;PPARD	原发性胆源性胆管炎;非酒精性脂肪性肝病	Genfit SA	临床 III 期
INDUS-810	PPARD	糖尿病;肥胖	Indus Biotech Pvt Ltd	临床
HPP-593	PPARD	麦卡德尔病;脂肪酸氧化障碍;线粒体肌病	Novo Nordisk	临床 III 期
seladelpar lysine	PPARD	原发性胆源性胆管炎;肝损伤	Ortho-McNeil Inc	临床 III 期
MA-0211	PPARD	杜氏营养不良;线粒体肌病	Mitobridge Inc	临床 III 期
atorvastatin calcium trihydrate;choline fenofibrate	PPARA	血脂异常	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp	临床 I 期
ASP-1128	PPARD	肾损伤	Mitobridge Inc	临床 II 期
Seladelpar lysine dihydrate	PPARD	肝硬化		临床 III 期
doconexent	PPARA	肝纤维化		临床 III 期
Macuneos	PPARA	黄斑变性	Biophytis	临床 I 期

资料来源: 药智数据, 国盛证券研究所

#### 1.4 微芯生物五大领域齐发力, 化学基因组学技术助力原研创新

微芯生物专注于恶性肿瘤、糖尿病等代谢性疾病、自身免疫性疾病、抗病毒领域、中枢神经系统五大领域的原研新药研发, 致力于为患者提供可承受的、临床亟需的、具有革命性疗效的创新机制药物。

目前 1 类原研新药、全球首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、抗肿瘤表观遗传调控剂西达本胺已有两个适应症成功获批上市, 用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤和乳腺癌; 新一代胰岛素增敏剂西格列他钠用于 II 型糖尿病治疗也获得批准; 三通路靶向激酶抑制剂西奥罗尼、自身免疫疾病抑制剂 CS12192 等 4 个新分子实体有共计 11 个适应症正处于临床开发阶段, 近 20 个项目处于早期开发至临床前阶段, 产品链已覆盖从上市销售到早期探索性研究的不同阶段、不同疾病领域。

图表 16: 微芯生物研发管线

药物名称	作用机制	适应症	临床前	临床I期	临床II期	临床III期	上市申请	上市	来源	商业化权利
西达本胺 (爱谱沙®) Chidamide (Tucidinostat)	表观遗传调控剂 免疫调控剂 亚型选择性HDACi (HDAC 1,2,3,10)	外周T细胞淋巴瘤 (难治复发)					2013.02	2014.12	自主研发 独家发现	中国大陆 香港
		乳腺癌 (HR+/联合AI)					2018.11	2019.11		
		弥漫大B细胞淋巴瘤 (一线/联合标准治疗)								
		非小细胞肺癌 (PD-1耐药/联合PD-L1)								
西格列他钠 (双洛平®) Chiglitazar (Carfloglitazar)	新型胰岛素增敏剂 非TZD类构型限制性 PPAR 全激动剂	2型糖尿病 (饮食运动控制不佳)					2019.09	2021.10	自主研发 独家发现	全球
		2型糖尿病 (联合二甲双胍)								
		非酒精性脂肪性肝炎								
西奥罗尼 Chiauranib	三通路靶向激酶 抑制剂 (Auroa B/VEGFRs/ CSF1R)	小细胞肺癌 (三线/单药)		美国		中国			自主研发 独家发现	全球
		卵巢癌 (铂耐药/联合化疗)								
		肝癌 (二线/单药)								
		淋巴瘤 (单药或联合西达本胺)								
		三阴乳腺癌 (单药及联合用药)								
CS12192	JAK3/JAK1/TBK1 选择性激酶抑制剂	类风湿关节炎 其他自身免疫性疾病(多发性硬化病/炎症性肠 病/斑秃/系统性红斑狼疮/特发性皮炎/移植排斥 宿主病等)						自主研发 独家发现	全球	
CS27109	靶向肝脏TRβ选择性激 动剂	非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱						自主研发	全球	
CS23546	PD-L1 二聚体拮抗剂	肿瘤/免疫性疾病						自主研发 独家发现	全球	
CS17919	ASK1抑制剂	非酒精性脂肪肝/2型糖尿病慢性肾病						自主研发 独家发现	全球	
CS27100	SHP2抑制剂	肿瘤/免疫性疾病						自主研发	全球	
CS53001	P53变构调控剂	肿瘤						自主研发 独家发现	全球	
CS60001	Ras变构调控剂	肿瘤						自主研发	全球	
CS30001	MR拮抗剂	慢性肾病						自主研发	全球	
CS43001	TYK2选择性抑制剂	银屑病						自主研发 独家发现	全球	
CS70001	脑部TRβ选择性激动剂	中枢神经疾病						自主研发 独家发现	全球	
CS24123	IDO/INOS调节剂	肿瘤免疫						自主研发 独家发现	全球	

资料来源: 公司财报, 国盛证券研究所

公司的核心技术与能力是在基于化学基因组学技术平台的新药分子发现与早期评价和临床开发综合策略的支撑下, 科学有效地开发出具有临床差异化和满足临床需求的创新机制药物。其优势体现在能够更早地对新药候选化合物进行有效性、差异化和潜在毒副性进行综合评价, 有效降低后期研发风险。

公司在该核心技术平台基础上进行早期研发靶点选择, 围绕代谢性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤布局了多项临床研究:

图表 17: 微芯生物主要在研临床研究项目

序号	项目名称	进展或阶段性成果	技术水平	具体应用前景
1	西达本胺弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL) III期临床试验	2020年5月完成首例受试者入组, 正在按计划推进试验	全球领先	在双表达 DLBCL 的一线治疗上, 优于现有标准方案。

图表 17: 微芯生物主要在研临床研究项目

序号	项目名称	进展或阶段性成果	技术水平	具体应用前景
2	西奥罗尼用于治疗小细胞肺癌、卵巢癌、肝细胞癌和淋巴瘤的 II 期临床试验	单药在小细胞肺癌、联合化疗在卵巢癌已完成 II 期试验, III 期试验 IND 已获 CDE 批准; 其余适应症 II 期临床试验进行中	全球水平 国内领先	为适应症新药注册性试验提供依据。
3	西奥罗尼单药用于治疗小细胞肺癌的 III 期临床试验	已完成 II 期临床试验, III 期试验已获批准	全球领先	为 SCLC 患者三线及以上治疗上, 提供有确切疗效和良好耐受性的治疗手段。
4	西奥罗尼联合化疗用于治疗卵巢癌的 III 期临床试验	已完成 II 期临床试验, III 期试验已获批准	全球领先	在复发卵巢癌二线治疗上, 优于现有标准化疗方案。
5	西奥罗尼单药用于治疗小细胞肺癌的 1b/II 期临床试验 (美国)	已获美国 FDA 批准, 按计划推进试验	全球领先	为 SCLC 者患者三线及以上治疗上, 提供有确切疗效和良好耐受性的治疗手段。
6	西格列他钠两项 III 期临床试验	两项试验全部完成, 2 型糖尿病适应症已上市	全球水平 国内领先	为 2 型糖尿病患者提供安全有效的新机制治疗药物。
7	西格列他钠联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 III 期临床试验	III 期临床试验正在顺利推进中	全球水平 国内领先	为 2 型糖尿病患者提供安全有效的新机制治疗药物。
8	西格列他钠在非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 伴甘油三酯升高和胰岛素抵抗患者的 II 期临床试验	II 期临床试验正在顺利推进中	全球水平 国内领先	为适应症新药注册性试验提供依据。
9	CS12192 治疗类风湿性关节炎的临床前及 I 期试验	已完成临床前及健康受试者 I 期临床试验第一阶段研究 (单次给药剂量递增)。	全球水平 国内领先	高选择性的 JAK3 抑制剂, 具有与临床已有药物差异化的应用价值。
10	西达本胺联合恩沃利单抗治疗经 PD-L1 抑制剂治疗耐药的非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 II 期临床试验	已获 IND 批准, 按计划推进试验	全球领先	为 PD-1 抑制剂治疗失败后的非小细胞肺癌患者提供新的治疗选择
11	西奥罗尼胶囊单药或联合方案在蒽环类和紫杉类治疗失败的晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验	已获 IND 批准, 按计划推进试验	全球水平 国内领先	为蒽环类和紫杉类治疗失败的晚期三阴性乳腺癌患者提供新的治疗选择

资料来源: 公司财报, 国盛证券研究所

## 2、医药板块创新药个股行情回顾

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前5的为舒泰神、华东医药、信立泰、键凯科技、艾力斯-U。后5的为众生药业、科兴制药、前沿生物-U、艾迪药业、泽璟制药-U。本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前5的为金斯瑞生物科技、先声药业、沛嘉医疗-B、和铂医药-B、德琪医药-B。后5的为腾盛博药-B、东阳光药、翰森制药、康宁杰瑞制药-B、嘉和生物-B。

图表 18: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
舒泰神	20.45	STSA-1005 注射液 I 期临床完成首例患者给药	众生药业	-8.28	三季报利润下滑
华东医药	11.17	三季报医美业务增长迅速	科兴制药	-8.22	三季报利润下滑
信立泰	7.92	三季报利润快速增长	前沿生物-U	-7.84	三季报亏损扩大
键凯科技	4.93	三季报业绩增长	艾迪药业	-7.35	三季报利润下滑
艾力斯-U	4.00	三季度实现盈利, 伏美替尼快速放量	泽璟制药-U	-6.90	三季报亏损扩大

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

图表 19: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
金斯瑞生物科技	5.02	蓬勃生物与艾博达成 mRNA 疫苗供应合作	腾盛博药-B	-15.42	新冠药多进展, 中和抗体产品竞争加剧
先声药业	1.25	SERD 提交临床试验申请	东阳光药	-13.74	三季报收入下滑
沛嘉医疗-B	-1.04	TaurusWave 完成首次临床试验首例患者治疗	翰森制药	-12.04	无特殊原因
和铂医药-B	-1.24	FcRn 单抗 II 期临床完成首例受试者给药	康宁杰瑞制药-B	-9.36	无特殊原因
德琪医药-B	-1.71	与 LegoChem Biosciences 达成 ADC 药物合作	嘉和生物-B	-9.01	因购股权获行使

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

## 3、公司公告及行业动态一周汇总

### NDA 及上市信息:

【康泰生物】双载体 (破伤风类毒素/白喉类毒素) 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗获 NMPA 批准上市

【乐普生物】PD-1 单抗普利单抗 (HX008) 用于治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤的上市申请获得 NMPA 受理

【苑东生物】口服瑞格列奈二甲双胍片将获 CDE 批文治疗糖尿病

【恒瑞医药】SHR3680 片 (AR 抑制剂) 拟获 CDE 优先审评资格治疗前列腺癌

【李氏大药厂】首克注射单抗注射液 (PD-L1) 新药上市申请获受理, 推测用于复发性或转移性宫颈癌

【药捷安康】TT-00420 (聚焦型激酶抑制剂) 获 FDA 快速通道资格治疗胆管癌

【诺和诺德】诺和益 (GLP-1RA) 获 NMPA 批准治疗 2 型糖尿病

#### 临床进展信息:

##### 国内:

【泽璟制药】PD-1/TIGIT 双抗 ZG005 申报临床, 有望用于多种实体瘤

【和誉医药】口服 FGFR2/3 抑制剂 ABSK061 针对实体瘤的 I 期临床获 FDA 批准

【恒瑞医药】ADC 新药 SHR-A1921 临床试验申请首次获批, 用于治疗晚期恶性实体瘤

【甘李药业】长效 GLP-1 受体激动剂 GZR18 获批临床, 拟用于肥胖或超重、2 型糖尿病

【丽珠医药】重组新型冠状病毒融合蛋白疫苗临床试验进展顺利

【恒瑞医药】治疗 2 型糖尿病的 HRS9531 注射液获得药物临床试验批准

【多禧生物】用于治疗急性粒细胞白血病的 ADC 药物 DXC007 的临床试验申请获得 NMPA 受理

【百济神州】针对 B 细胞恶性肿瘤患者的靶向 BTK 的蛋白降解剂 BGB-16673 的中国临床申请获受理

【恒瑞医药】SHR-1316 (PD-L1) 注射液联合化疗 3 期临床结果达标治疗小细胞肺癌

【恒瑞医药】HRS-8080 片临床试验申请获受理, 拟用于乳腺癌治疗

【泽璟制药】ZG19018 片 (KRAS G12C 选择性共价抑制剂) 临床试验申请获得受理, 用于携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤

【恒瑞医药】SHR0410 (KOR)、SHR8554 (MOR) 获 NMPA 药物临床试验批准治疗疼痛

【君实生物】JS026 注射液 (SARS-CoV-2 刺突蛋白 S1 亚基) 药物临床试验申请获 NMPA 受理, 用于 COVID-19 预防和治疗

##### 国外:

【诺华】卡那单抗 (IL-1 $\beta$  抑制剂) 联合帕博利珠单抗 (PD-1) 加铂类双药化疗一线治疗 NSCLC 的 III 期研究失败

【阿斯利康】度伐利尤单抗 (PD-L1) 联合化疗一线治疗晚期胆道癌的 III 期临床达到主要终点

【LEO Pharma】IL-13 单抗 tralokinumab 达到 III 期临床终点, 显著改善青少年湿疹症状

【默沙东】NRTTI 药物 islatravir 与非核苷逆转录酶抑制剂 doravirine 构成的组合疗法达到两项 3 期临床试验终点

【再生元/赛诺菲】IL-4/IL-13 抑制剂 Dupixent 在治疗嗜酸性食管炎 (EoE) 的第二项临床试验中达到双重主要终点

【吉利德&默沙东】islatravir (NRTTI) /lenacapavir (衣壳抑制剂) 长效治疗 HIV 的 2 期临床将启动

【默沙东】新冠口服药 Molnupiravir 开始在欧洲滚动提交上市申请

【Moderna】少儿新冠疫苗中期结果积极, 免疫性佳、副作用小

【Nurix Therapeutics】NX-2127 (BTK 靶向降解) 1 期临床结果积极, 治疗血液

【Kymera Therapeutics】KT-474 (IRAK4 靶向降解) 1 期临床中期结果积极, 可治疗炎症疾病

【TCR2 Therapeutics】TCR 细胞疗法 gavo-cel 联合 Opdivo (PD-1)/Yervoy (CTLA-4) 将开展 2 期临床治疗实体瘤

##### 其他:

【博瑞医药】2021 年第三季度营收 2.69 亿元, 同比增长 30.01%, 归母净利润 0.70 亿元, 同比增长 45.81%

【三生国健】2021 年第三季度营收 1.49 亿元, 同比降低 36.45%, 归母净利润亏损 0.17 亿元, 亏损扩大 2021.35%

【信立泰】2021 年第三季度营业收入 8.11 亿元, 同比增长 35.55%, 归母净利润 1.55 亿元, 同比增长 118.75%

【恩华药业】2021 年第三季度营收 10.27 亿元, 同比增加 15.11%; 归母净利润 2.62

亿元，同比增加 19.85%

【丽珠集团】2021 年第三季度营收 31.34 亿元，同比增长 10.72%，归母净利润 3.90 亿元，同比减少 6.37%

【泽璟制药】2021 年第三季度营收 0.56 亿元，同比增长 100.76%，归母净亏损 1.16 亿元

【复星医药】2021 年第三季度营收 100.96 亿元，同比增长 25.03%，归母净利润 10.82 亿元，同比增长 41.62%

【众生药业】发布三季报，Q1-3 营收 18.24 亿元 (+39.17%)，归母净利润 3.14 亿元，(+4.07%)，归母扣非净利润 2.97 亿元 (+66.05%)

【贝达药业】发布三季报，Q1-3 营收 17.24 亿元 (+14.37%)；归母净利润 3.47 亿元 (-32.50%)；归母扣非净利润 3.26 亿元 (+21.09%)；埃克替尼销售 15.74 亿元，恩沙替尼销售 1.2 亿元

【百奥泰】发布三季报，Q1-3 营收 4.15 亿元 (+290.09%)；归母净利润-1.12 亿元；归母扣非净利润-1.35 亿元

【艾迪药业】发布三季报，Q1-3 营收 2.10 亿元 (+10.37%)；归母净利润 664 万元 (-77.56%)；归母扣非净利润-533 万元 (-126.16%)

【药石科技】发布三季报，Q1-3 营收 9.03 亿元 (+24.47%)，归母净利润 4.42 亿元 (+210.79%)；归母扣非净利润 2.01 亿元 (+49.19%)

【科兴制药】发布三季报，Q1-3 营收 8.96 亿元 (+0.54%)，归母净利润 7531 万元 (-35.90%)；归母扣非净利润 6535 万元 (-44.19%)

【神州细胞】发布三季报，Q1-3 营收 1005 万元(+3981.59%)，归母净利润-6.61 亿元；归母扣非净利润-6.77 亿元

【键凯科技】发布三季报，Q1-3 营收 2.62 亿元 (+108.09%)，归母净利润 1.42 亿元 (+153.63%)；归母扣非净利润 1.30 亿元 (+142.98%)

【罗欣药业】发布三季报，Q1-3 营收 50.93 亿元 (+16.83%)，归母净利润 4.36 亿元 (+27.18%)，归母扣除非净利润 4.15 亿元 (+28.13%)

【吉贝尔药业】发布三季报，Q1-3 营收 3.67 亿元 (-8.97%)，归母净利润 0.76 亿元 (-3.26%)，归母扣除非净利润 0.65 亿元 (-14.79%)

【复旦张江】发布三季报，Q1-3 营收 6.98 亿元 (+40.69%)，归母净利润 1.19 亿元 (+39.80%)，归母扣除非净利润 1.02 亿元 (+75.28%)

【信达生物】用于癌症治疗的 PD-1 抑制剂达伯舒（信迪利单抗注射液）在 2021 年第三季度的销售收入约 8 亿元人民币

【希格生科】以疾病模型平台+AI 赋能创新靶向药研发，希格生科获近千万美元天使+轮融资

【汇宇制药】正式在科创板挂牌上市。截至收盘汇宇制药对应市值 167.8 亿

【Vertex & Mammoth】合作利用超小型 CRISPR 系统开发体内基因编辑疗法治疗遗传病

【Mozart】融资 5500 万美元推进靶向 Tregs 药物开发治疗自身免疫性和炎症性疾病

【特一药业】发布 2021 股权激励计划，公司年度业绩考核目标为以 2020 年净利润为基数，2021 年-2023 年净利润增长率分别不低于 170%、300%和 450%。

【Takeda】收购 GammaDelta 获其  $\gamma$   $\delta$  T 细胞疗法平台用于开发肿瘤疗法

【联拓生物】将在纳斯达克上市，产品管线涵盖心血管、肿瘤、眼科、炎症疾病等适应症

【成大生物】在科创板上市，开发人用疫苗

## 4、国内新药临床批准信息更新

图表 20: 国内新药 IND 信息更新

受理号	药品名称	注册分类	承办日期	NMPA 企业名称
CXHL2101619	JMKX001899 片	化药 1	2021-10-29	上海济煜医药科技有限公司
CXHL2101618	盐酸米托蒽醌脂质体注射液	化药 2.4	2021-10-29	石药集团中诺药业(石家庄)有限公司
CXHL2101621	注射用 RF16001	化药 2.1;2.2	2021-10-29	宜昌人福药业有限责任公司;北京辉粒科技有限公司
CXHL2101616	D-1553 片	化药 1	2021-10-28	益方生物科技(上海)股份有限公司
CXHL2101609	NIP001 片	化药 1	2021-10-27	中国医药研究开发中心有限公司
CXHL2101615	泽布替尼胶囊	化药 2.4	2021-10-27	百济神州(苏州)生物科技有限公司
CXHL2101613	SYHX2001 片	化药 1	2021-10-27	石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司
CXZL2101031	和胃解毒胶囊	中药 1.1	2021-10-27	长沙新林制药有限公司
CXHL2101600	BGB-16673 薄膜包衣片	化药 1	2021-10-26	百济神州(苏州)生物科技有限公司
CXHL2101604	注射用盐酸石蒜碱硫酸酯	化药 1	2021-10-26	山东达因海洋生物制药股份有限公司
CXHL2101585	富马酸奥比特嗪肠溶微丸胶囊	化药 1	2021-10-26	深圳市真兴医药技术有限公司
CXHL2101582	锝[99mTc]异腈葡萄糖注射液	化药 1	2021-10-26	北京师宏药业有限公司
CXHL2101605	ZG19018 片	化药 1	2021-10-26	苏州泽璟生物制药股份有限公司
CXHL2101608	丁苯酞注射液	化药 2.2	2021-10-26	仁合益康集团有限公司

资料来源: 药智数据, 国盛证券研究所

## 5、本周 IPO——汇宇制药、成大生物

### 5.1 汇宇制药

10月26日, 汇宇制药正式登陆科创板, 发行价格为 38.87 元/股, 发行 6360 万股, 发行市盈率 50.70 倍, 发行市值 165 亿。保荐机构、主承销商为中信建投证券股份有限公司, 保荐代表人为杨泉、田斌, 联席主承销商为国都证券股份有限公司。本次发行实际募资 24.72 亿元。上市首日, 汇宇制药收于 39.61 元, 微涨 1.9%, 总市值 167.79 亿元; 上市次日, 汇宇制药大跌 13.03%, 收于 34.45 元, 较发行市值蒸发 18.4 亿元。

**公司是研发驱动型的综合制药企业, 主要从事抗肿瘤和注射剂药物的研发、生产和销售。**据招股书披露, 汇宇制药在研项目总共 87 个, 其中原料药、辅料项目 32 个, 仿制药制剂项目 42 个, 在研项目中包含抗肿瘤相关药品 33 个。上述研发项目中包含 1 类新药项目 10 个, 改良型新药项目 1 个。

**公司平台:** 建立了以创新药物研究院为核心的研究机构, 包括以公司董事长、总经理丁兆博士为核心的研发及注册专家团队, 以胡和平、李彬、赵雄、刘云龙为代表的仿制药团队, 以韦涛、滕毓敏为代表的生物创新药团队, 以陈寿军为代表的小分子创新药团队等, 公司创新药团队现有 92 人, 其中硕士 41 人, 博士 18 人。

**创新药研发：**设立了药物研究三所（小分子创新药）及药物研究四所（生物创新药）两个研究所，分别负责从事小分子创新药、生物创新药的药物研发工作。其中生物创新药专注于抗肿瘤尤其是肿瘤免疫相关药物的研发，将涉及多特异性抗体、抗体偶联药物（ADC）、mRNA 肿瘤疫苗等。

**已上市产品：**主要包括抗肿瘤注射剂和其它适应症的注射剂品种，如培美曲塞二钠、多西他赛、盐酸伊立替康、奥沙利铂、阿扎胞苷等 11 款产品。目前公司业绩主要来自培美曲塞二钠。2018 年 11 月，汇宇制药培美曲塞二钠作为唯一通过一致性评价产品，降价 65% 击败原研独家中标。随后在多个联盟地区集采中标，为汇宇制药带来可观收入。2019 年，汇宇制药培美曲塞二钠市占率在集采后跃升至 16.28%。但 2021 年末该产品带量采购即将到期，目前国内已有 8 家通过一致性评价并均已纳入医保，产品竞争压力较大，未来集采存在丢标风险。

汇宇制药注射用阿扎胞苷中标 2020 年 8 月国家带量采购；多西他赛、紫杉醇、奥沙利铂、注射用盐酸苯达莫司汀均进入 2021 年 6 月第五批国家带量采购，放量可期。招股书披露，近期内重点推出临床价值较高、市场规模较大、技术门槛较高、一致性评价通过较早、竞争较小的注射剂品种的上市，借助国家集采政策，实现快速放量。

图表 21：汇宇制药已上市产品营收

产品	2020		2019		2018	
	收入	占比	收入	占比	收入	占比
注射用培美曲塞二钠	123,572.03	91.02%	65,523.43	92.77%	2,905.41	57.08%
多西他赛注射液	9,147.38	6.74%	1,707.97	2.42%	87.14	1.71%
唑来膦酸注射液	805.50	0.59%	2,250.50	3.19%	732.92	14.40%
盐酸伊立替康注射液	198.44	0.15%	333.20	0.47%	218.49	4.29%
多柔比星注射液	57.67	0.04%	372.50	0.53%	194.51	3.82%
注射用阿扎胞苷	1,793.53	1.32%				
小计	135,574.55	99.86%	70,187.60	99.37%	4,138.47	81.31%
技术服务收入	190.28	0.14%	444.41	0.63%	951.28	18.69%
合计	135,764.83	100.00%	70,632.00	100.00%	5,089.75	100.00%

资料来源：汇宇制药招股书，国盛证券研究所

**国际化发展：**工厂在 2014 年便首次通过英国 GMP 认证，2015 年 7 月全资子公司英国海玥取得欧盟药品放行资质认证，同年公司的抗肿瘤注射剂盐酸伊立替康注射液在欧盟实现销售。公司生产的注射用阿扎胞苷在德国、爱尔兰、芬兰、瑞典、挪威等十余个欧盟国家获得注册批件。目前公司海外自主获批和授权获批的产品批件总数超过 100 个，以英国为主的多个国家和地区实现销售，同时在全球范围内的 87 个国家和地区布局了销售渠道。

公司核心技术人员情况如下：

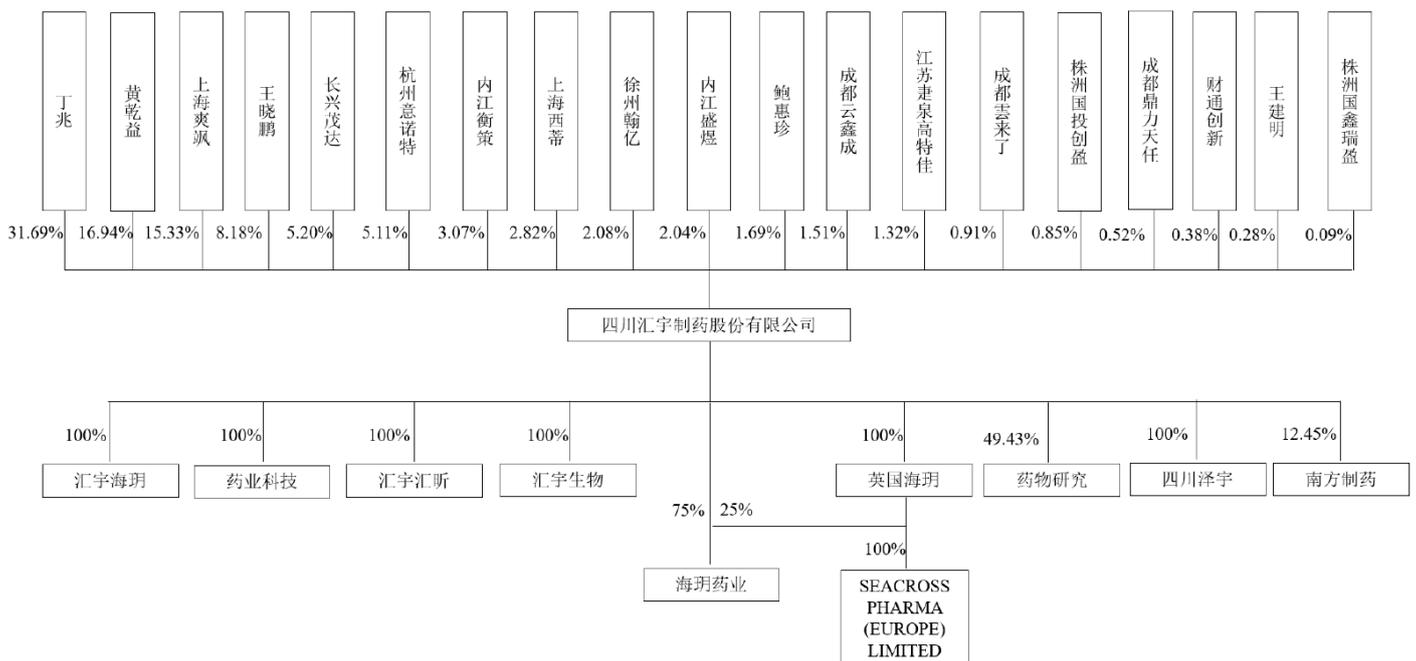
图表 22: 汇宇制药核心技术人员概况

姓名	职位	教育背景及履历
丁兆	董事、总经理	剑桥大学药理学博士，四川省第十三届人大代表
胡和平	药物研究院副院长	硕士，宜昌人福药业有限责任公司合成项目经理；四川科瑞德制药有限公司合成项目经理；四川阳光润禾药业有限公司合成项目经理；四川科泽药物研究有限公司制剂项目经理
任永春	副总经理	本科；黑龙江迪龙制药有限公司质量部副总经理；吉林丰生制药有限公司总经理；北京中卫康医药投资有限公司项目总监；长春英特法玛生物科技有限公司执行董事、总经理
蔡刚	质量总监	本科；成都天台山制药有限公司工艺主管；德阳新诺赛制药有限公司质量经理；成都圣诺生物制药有限公司质量经理；湖南赛隆药业有限公司副总经理；
韦涛	药物研究院副院长	新墨西哥州立大学分子生物学博士，Informax Inc. 资深研究员； Genlogics Inc. 资深研究员；礼来资深研究顾问
陈寿军	药物研究院副院长	中科院上海有机化学研究所博士；Shionogi BioResearch Corporation 科学家、高级科学家；Synta Pharmaceuticals Corporation 副总监、总监、高级总监；Orthobond Corporation 总监；Lycera Corporation 高级总监；上海迪诺医药科技有限公司研发部及药化部副总裁；四川科伦药物研究院有限公司药物化学三所负责人
滕毓敏	药物研究院生物技术所执行总监	斯旺西大学分子生物学博士；斯旺西大学研究员；卡迪夫大学研究员；Crescendo Biologics Ltd 高级首席科学家、总监

资料来源：汇宇制药招股书，国盛证券研究所

招股书显示，公司 2018-2020 年总营收为 0.54 亿元、7.07 亿元、13.64 亿元。2021 年 1-9 月汇宇制药实现营业收入 13.92 亿元（+37.41%），归母净利润、扣非净利润分别为 3.87 亿元（+44.58%）、3.71 亿元（+43.43%）。

图表 23: 汇宇制药股权结构



资料来源：汇宇制药招股书，国盛证券研究所

## 5.2 成大生物

10月28日，辽宁成大生物股份有限公司在科创板上市。上市保荐机构、主承销商为中信证券股份有限公司，保荐代表人为洪立斌、胡朝峰，联席主承销商为招商证券、摩根士丹利证券（中国）有限公司，副主承销商为中国银河证券股份有限公司、平安证券股份有限公司。成大生物开盘即告破发，股价低开18.19%，截至收盘报80.00元，跌幅27.27%，成交额16.97亿元，换手率53.00%，振幅10.10%，总市值333.16亿元。

成大生物是一家专注于人用疫苗研发、生产和销售的生物科技企业。公司的核心产品包括人用狂犬病疫苗及乙脑灭活疫苗。

- 人用狂犬病疫苗为目前中国唯一在售的可采用 Zagreb2-1-1 注射法的人用狂犬病疫苗产品，已纳入医保目录，国内市场占有率保持约 50%，2020 年批签发国内市场占有率为 52.01%；
- 乙脑灭活疫苗为目前中国唯一在售的国产乙脑灭活疫苗产品。已取得柬埔寨、泰国注册批件，已启动对斯里兰卡、越南等国的注册工作。

**技术平台：**专注于具有较大市场潜力的传统疫苗的升级换代和创新疫苗的研发，建立了**细菌疫苗技术平台、病毒疫苗技术平台和多联多价疫苗技术平台**三大研发平台。

**在研产品：**24 个在研项目，其中 7 项处于临床阶段。在研产品包括双价肾综合征出血热疫苗（Vero 细胞）、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、四价鸡胚流感病毒裂解疫苗、甲型肝炎灭活疫苗（人二倍体细胞）、15 价 HPV 疫苗、13 价肺炎球菌结合疫苗、新型冠状病毒（COVID-19）多肽疫苗等。

公司核心技术人员情况如下：

图表 24：成大生物核心技术人员概况

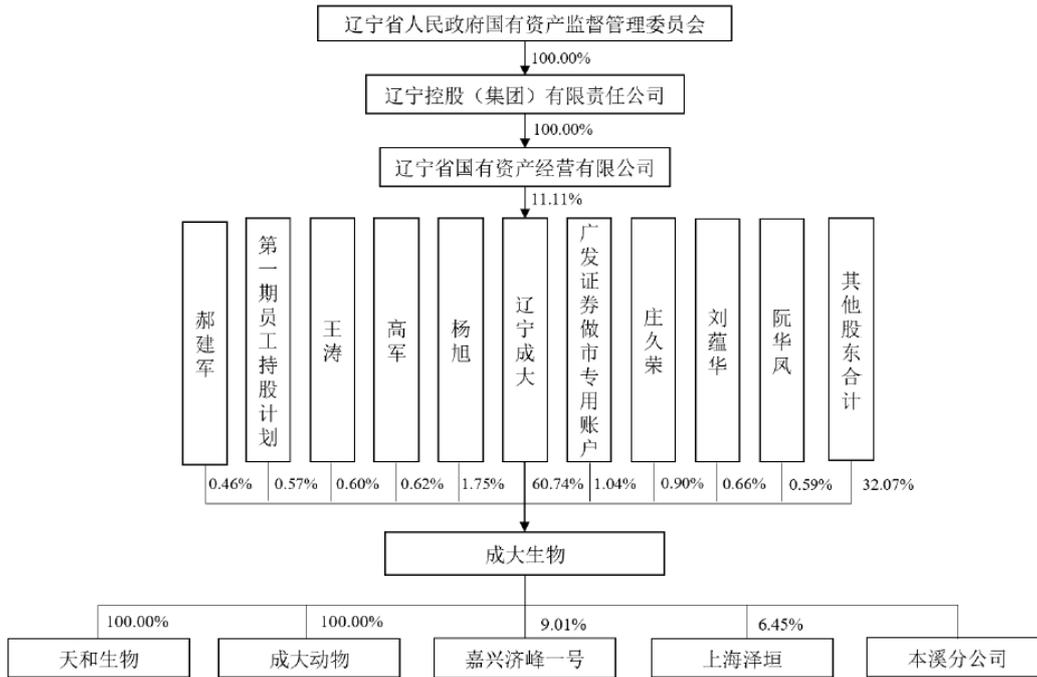
姓名	职位	教育背景及履历
高军	董事、副总经理	北京农业大学动物生理生化学士，正高级工程师；沈阳市生物技术研究所以科研人员；沈阳三生制药股份有限公司项目主管；辽宁省生物技术协会副会长
孙韦强	副总经理、首席科学家	马里兰大学巴尔的摩分校化学与生物化学工程博士，北美疫苗公司研发科学家；赛诺菲研发科学家；辉瑞疫苗研发部门副总监
周荔葆	副总经理、首席医学官	埃迪思科文大学工商管理（国际）硕士
白珠穆	副总经理	辽宁大学生物学学士，执业药师，高级工程师；沈阳生物技术公司技术员，狂犬病疫苗生产工作；沈阳光大制药有限公司生产部经理；公司生产总监
杨俊伟	副总经理	兰州大学细胞生物学硕士；沈阳东宇企业集团有限公司研究院研发人员
孙述学	子公司成大天和常务副总经理	兰州生物制品研究所医学免疫学硕士，研究员，研究生导师；浙江卫信生物药业有限公司质量技术总监兼质量授权人；公司细菌性疫苗和创新疫苗研发负责人

资料来源：成大生物招股书，国盛证券研究所

成大生物 2018-2020 年总营收为 13.91 亿元、16.77 亿元、19.96 亿元。2021 年 1-6 月成大生物实现营业收入 17.35 亿元（+4.42%），归母净利润、扣非净利润分别为 8.29 亿元（-0.27%）、8.32 亿元（+7.60%）。

公司的控股股东为辽宁成大，本次发行前持有公司 2.28 亿股股份，占公司总股本的比例为 60.74%。公司间接控股股东为辽宁国资经营公司，其持有辽宁成大 1.70 亿股股份，占辽宁成大总股本的比例为 11.11%。辽宁省国资委通过辽宁控股（集团）有限责任公司持有辽宁国资经营公司 90.00% 出资额，为公司的实际控制人。

图表 25: 成大生物股权结构



资料来源: 成大生物招股书, 国盛证券研究所

## 6、风险提示

- 1) 负向政策持续超预期; 2) 行业增速不及预期。

### 免责声明

国盛证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在-5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在10%以上

### 国盛证券研究所

#### 北京

地址：北京市西城区平安里西大街26号楼3层  
 邮编：100032  
 传真：010-57671718  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道1115号北京银行大厦  
 邮编：330038  
 传真：0791-86281485  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 上海

地址：上海市浦明路868号保利One56 1号楼10层  
 邮编：200120  
 电话：021-38124100  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 深圳

地址：深圳市福田区福华三路100号鼎和大厦24楼  
 邮编：518033  
 邮箱：gsresearch@gszq.com