

诺思兰德 (430047.BJ)

基因治疗大时代一马当先，50亿级别重磅单品价值当前低估

认知差+预期差，诺思兰德市值重塑空间巨大！诺思兰德是北交所优质的创新药标的，我们认为市值存在较大低估。

- **认知差（基因治疗稀缺标的+进度绝对领先）：**公司是未被市场广泛认知的基因治疗稀缺标的，目前首个基因治疗品种已经推到 III 期临床，**是国内屈指可数推进到临床后期的基因治疗药物！**另外公司的裸质粒体系和平台具有竞争力和壁垒，当前市场认知度也不足。
- **预期差（大单品+竞争格局好）：**公司基因治疗品种是超级大单品属性。当前海外上市的基因治疗普遍是罕见病，定价高，病人少，细胞治疗（CAR-T）也是定价较高，在国内不具备大单品属性。而我们的产品我们预计是 50 亿级别重磅大单品，且竞争格局较好（后有详细论述）。
- **市值重塑空间：NL003（目前 III 期临床，下肢缺血大市场）为 50 亿级别大单品、NL005（目前 II 期临床，缺血再灌注损伤、干眼症多个适应症）为 20 亿级别品种，NL002（目前 III 期临床，血小板减少）为 10 亿级别品种，我们测算 DCF 市值加总 152.7 亿，当前仅不到 50 亿市值。**

基因疗法领衔创新梯队，后期临床多个重磅产品支撑长线发展。公司后期临床产品特点鲜明，均具备大品种潜力，竞争格局相对较好。

- **NL003 为 50 亿级别重磅大单品：**全面覆盖下肢缺血庞大患者群体，测算市场空间超过千亿；基因疗法创造治愈可能，创新设计填补市场空白；疗效、安全、便捷并重，适用范围同类最广。NL003 II 期临床数据表现亮眼，现已全面推进 III 期临床，我们预计将于 2023 年实现上市。作为下肢缺血性疾病（CLI）候选产品排头兵，**NL003 有望稳居 CLI 治疗药物千亿市场领军席位，销售峰值预估超过 50 亿元，单品支撑超百亿市值。**
- **NL005 多重机制塑造较多应用可能：**急性心梗所致缺血再灌注损伤适应症已进入 II 期临床阶段，寡头竞争市场一片蓝海；急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征、干眼症开发齐头并进，预计加总市场空间超过 200 亿元。深挖产品价值全链，项目未来市场极具想象空间。
- **NL002 高效低毒强竞争存量市场：**肿瘤化疗所致血小板减少症（CIT）顺利推进 III 期临床，耐受性显著优于同类上市产品。独具长效制剂开发潜力，有助提升治疗便利性。我们预计 2024 年内上市进程可期，CIT 存量市场志在必得。

盈利预测与评级。预计公司 2021-2023 年营业收入分别为 0.42 亿元、0.50 亿元、1.53 亿元，同比增长率为 2.4%、16.7%、208.2%。对各品种估值加总，我们测算 2021 年公司合理市值约 152.7 亿元。公司在基因治疗领域精耕细作，核心产品 NL003 具备重磅产品潜力。我们看好公司长期发展，首次覆盖，给予“买入”评级。

风险提示：研发失败的风险；临床试验进展不及预期的风险；产品注册风险；市场开拓不及预期的风险；技术升级迭代风险；核心技术人员流失和人才引进的风险；行业政策变动风险；药品价格政策调整风险；研发技术服务及原材料供应风险。

财务指标	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E
营业收入（百万元）	7	41	42	50	153
增长率 yoy（%）	-29.5	471.4	2.4	16.7	208.2
归母净利润（百万元）	-37	-25	-53	-50	-76
增长率 yoy（%）	46.7	-31.5	109.7	-5.4	51.3
EPS 最新摊薄（元/股）	-0.14	-0.10	-0.21	-0.20	-0.30
净资产收益率（%）	-42.1	-6.4	-23.1	-26.2	-61.5
P/E（倍）	-118.9	-173.5	-82.8	-87.5	-57.8
P/B（倍）	60.3	15.8	19.6	25.2	44.7

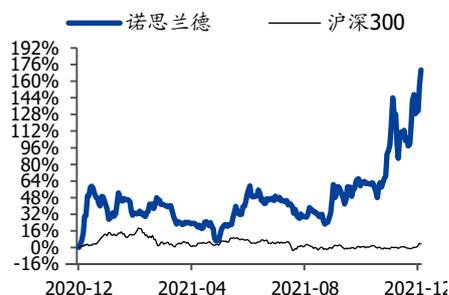
资料来源：Wind，国盛证券研究所 注：股价为 2021 年 12 月 10 日收盘价

买入（首次）

股票信息

行业	
12月10日收盘价(元)	20.06
总市值(百万元)	5,160.44
总股本(百万股)	257.25
其中自由流通股(%)	52.98
30日日均成交量(百万股)	3.40

股价走势



作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡佑碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

相关研究

财务报表和主要财务比率

资产负债表 (百万元)						利润表 (百万元)					
会计年度	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E	会计年度	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E
流动资产	20	228	219	212	282	营业收入	7	41	42	50	153
现金	9	19	10	3	8	营业成本	3	4	13	10	38
应收票据及应收账款	0	6	0	7	16	营业税金及附加	0	0	2	2	4
其他应收款	0	0	0	0	1	营业费用	0	10	17	19	53
预付账款	3	5	3	6	24	管理费用	23	24	22	24	53
存货	1	3	10	0	38	研发费用	33	24	47	42	49
其他流动资产	7	195	195	195	195	财务费用	0	0	2	7	32
非流动资产	132	129	132	172	736	资产减值损失	0	0	0	0	0
长期投资	0	0	0	0	0	其他收益	8	1	0	0	0
固定资产	56	50	54	98	661	公允价值变动收益	0	0	0	0	0
无形资产	40	38	35	31	27	投资净收益	0	0	0	0	0
其他非流动资产	36	40	44	43	49	资产处置收益	0	0	0	0	0
资产总计	153	357	351	383	1018	营业利润	-44	-20	-59	-53	-77
流动负债	19	14	64	146	837	营业外收入	0	0	0	0	0
短期借款	0	0	0	138	630	营业外支出	0	0	0	0	0
应付票据及应付账款	1	7	20	1	79	利润总额	-44	-20	-59	-53	-77
其他流动负债	18	7	44	7	128	所得税	0	0	0	0	0
非流动负债	29	29	29	32	53	净利润	-44	-20	-59	-53	-77
长期借款	0	0	0	3	24	少数股东损益	-7	5	-6	-3	-1
其他非流动负债	29	29	29	29	29	归属母公司净利润	-37	-25	-53	-50	-76
负债合计	48	43	93	178	890	EBITDA	-34	-11	-53	-40	-22
少数股东权益	31	36	31	28	27	EPS (元/股)	-0.14	-0.10	-0.21	-0.20	-0.30
股本	213	254	257	257	257						
资本公积	5	192	192	192	192						
留存收益	-145	-170	-229	-282	-360						
归属母公司股东权益	73	278	228	177	101						
负债和股东权益	153	357	351	383	1018						

现金流量表 (百万元)					
会计年度	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E
经营活动现金流	-37	-10	0	-95	115
净利润	-44	-20	-59	-53	-77
折旧摊销	10	10	7	9	31
财务费用	0	0	2	7	32
投资损失	0	0	0	0	0
营运资金变动	-4	-1	50	-57	129
其他经营现金流	1	1	0	0	0
投资活动现金流	-1	-192	-10	-48	-596
资本支出	1	3	3	39	565
长期投资	0	-189	0	0	0
其他投资现金流	0	-378	-7	-9	-31
筹资活动现金流	-35	212	2	-4	-6
短期借款	0	0	0	0	0
长期借款	-12	0	0	3	21
普通股增加	108	41	3	0	0
资本公积增加	-32	188	0	0	0
其他筹资现金流	-99	-17	-2	-6	-27
现金净增加额	-72	10	-9	-146	-487

主要财务比率					
会计年度	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E
成长能力					
营业收入 (%)	-29.5	471.4	2.4	16.7	208.2
营业利润 (%)	-36.9	54.2	-192.6	9.9	-45.1
归属母公司净利润 (%)	46.7	-31.5	109.7	-5.4	51.3
获利能力					
毛利率 (%)	65.3	90.5	70.0	80.0	75.0
净利率 (%)	-510.2	-61.2	-125.3	-101.6	-49.9
ROE (%)	-42.1	-6.4	-23.1	-26.2	-61.5
ROIC (%)	-41.3	-6.8	-23.4	-14.2	-6.8
偿债能力					
资产负债率 (%)	31.6	12.0	26.5	46.4	87.4
净负债比率 (%)	23.9	3.1	7.3	82.9	543.1
流动比率	1.1	16.3	3.4	1.4	0.3
速动比率	0.5	15.3	3.1	1.4	0.3
营运能力					
总资产周转率	0.0	0.2	0.1	0.1	0.2
应收账款周转率	76.3	13.4	13.4	13.4	13.4
应付账款周转率	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0
每股指标 (元)					
每股收益 (最新摊薄)	-0.14	-0.10	-0.21	-0.20	-0.30
每股经营现金流 (最新摊薄)	-0.14	-0.04	0.00	-0.37	0.45
每股净资产 (最新摊薄)	0.28	1.08	0.87	0.68	0.38
估值比率					
P/E	-118.9	-173.5	-82.8	-87.5	-57.8
P/B	60.3	15.8	19.6	25.2	44.7
EV/EBITDA	-129.9	-384.5	-80.9	-109.3	-220.7

资料来源: Wind, 国盛证券研究所 注: 股价为 2021 年 12 月 10 日收盘价

内容目录

前言：诺思兰德作为基因治疗优质标的极具成长潜力	5
1、如何看待创新药公司的价值成长性？	5
2、基因治疗是未来药物创新的主流方向之一	6
3、诺思兰德在基因治疗领域精耕细作，NL003 具备大单品发展潜力	7
一、另辟蹊径奠定根基，专精特新长线发展	8
1.1 专注基因疗法重组蛋白，核心平台构筑技术护城河	8
1.2 资本认可注入发展动力，高素质管理层稳固中坚	10
1.3 自生造血滋养底层支持，借道眼科健全规模化生产	14
二、基因疗法精准击破，下肢缺血病程全面覆盖	15
2.1 我国下肢缺血市场具千亿空间，首发治愈药物虚席以待	15
2.2 NL003：剑指下肢缺血千亿市场，疗效、安全、便捷多线并重	18
三、重组蛋白百花齐放，丰富管线引领持续成长	26
3.1 NL005：多适应症差异化布局，深挖胸腺素 $\beta 4$ 价值全景	26
3.2 NL002：rhIL-11 竞争中寻机遇，耐受性提升有望实现破局	31
四、重磅产品上市在即，公司价值兑现可期	34
估值与结论	37
风险提示	37

图表目录

图表 1：部分创新药公司代表产品与市值	5
图表 2：开拓药业股价复盘	6
图表 3：全球基因和细胞治疗临床管线持续增长	7
图表 4：代表基因治疗药物销售额（单位：亿美元）	7
图表 5：诺思兰德发展历程	8
图表 6：公司核心技术平台	9
图表 7：诺思兰德历年研发投入情况	9
图表 8：诺思兰德在研产品管线	10
图表 9：诺思兰德融资情况	11
图表 10：诺思兰德核心技术团队	12
图表 11：诺思兰德顾问委员会成员	13
图表 12：诺思兰德股权结构	13
图表 13：公司股权激励行权考核业绩指标	14
图表 14：公司历年产品收入情况	14
图表 15：汇恩兰德部分眼科产品	15
图表 16：股动脉闭塞引起下肢缺血	16
图表 17：中国 PAD 病患群体	16
图表 18：CLI 现有治疗流程	17
图表 19：目前临床 CLI 治疗药物	18
图表 20：HGF/Met 通路具多重生物学作用	19
图表 21：HGF 的促血管生成作用	20
图表 22：NL003 作用机制	20
图表 23：NL003 给药方案设计	21
图表 24：6 个月随访中患者疼痛程度变化	21

图表 25: 患者在第 180 天停用止痛药时完全缓解疼痛百分比	21
图表 26: 6 个月随访期间溃疡愈合情况	22
图表 27: NL003 安全性数据	22
图表 28: NL003 与传统药物疗效对比	23
图表 29: CLI 治疗药物研发进展	23
图表 30: 赛诺菲 NV1FGF 研发 III 期临床未达终点	24
图表 31: 在研 CLI 治疗药物临床数据对比	25
图表 32: NL003&pUDK-HGF 临床试验情况	25
图表 33: 间歇性跛行患者生存率变化	26
图表 34: NL003 产品适应症研发进展	26
图表 35: NL005 潜在适用人群	27
图表 36: AMI 患者 MIRI 市场规模	27
图表 37: MIRI 临床阶段在研产品	27
图表 38: Tβ4 通过加速血管内皮细胞增殖保护缺血后心脏功能	27
图表 39: NL005 改善 AMI 后心肌功能作用机制	28
图表 40: NL005 安全性数据	28
图表 41: Tβ4 治疗 ALI/ARDS 作用机理	29
图表 42: Tβ4 有助于干眼病治疗	30
图表 43: 2019 年干眼症主要产品销售额 (百万美元)	30
图表 44: NL005 系列产品研发进展	31
图表 45: Tβ4 促进皮肤伤口修复	31
图表 46: Tβ4 用于多发性硬化作用机制	31
图表 47: rhIL-11 可诱导干细胞分化促进血小板生成	32
图表 48: 中国 2 级以上 CIT 新发人群	32
图表 49: CIT 治疗药物市场规模预测	32
图表 50: NL002 安全性数据	33
图表 51: 其他临床 III 期以上 CIT 领域产品	33
图表 52: 诺思兰德主要临床研究项目进度计划	34
图表 53: NL003 中性销售预测	35
图表 54: 诺思兰德研发管线 DCF 估值	36
图表 55: 诺思兰德按核心产品巅峰收入估值	36
图表 56: 诺思兰德未来三年营收预测 (亿元)	36

前言：诺思兰德作为基因治疗优质标的极具成长潜力

1、如何看待创新药公司的价值成长性？

根据创新药公司市场价值与其商业化进程之间的联系，可分为三个成长阶段：

- 1) 萌芽期：** 尚未有产品实现上市销售，或首个产品处于商业化初期。此时核心产品的项目价值为公司竞争力奠定基础；
- 2) 加速期：** 首个产品上市运作开始、初具规模。商业化进程的顺利与否决定了公司能否持续获得收入现金流，对其他产品管线的接续发展有深远影响；
- 3) 成熟期：** 在售品种已形成梯队，具有多个已建立影响力的大单品。后续产品管线储备丰厚，长线发展具有确定性。此外，公司还应具备国际化发展能力，实现从国内到国际的跨越。

图表 1：部分创新药公司代表产品与市值

证券代码	证券简称	代表产品	靶点	适应症	当前市值 (亿元)
3681.HK	中国抗体-B	SM03	CD22	自身免疫病、淋巴瘤	23.84
6998.HK	嘉和生物-B	GB491	CDK4/6	HR+/HER2-乳腺癌	30.19
2126.HK	药明巨诺-B	Relma-cel CAR-T	CD19	淋巴瘤	34.82
430047.BJ	诺思兰德	NL003	HGF	下肢缺血性疾病	43.58
2616.HK	基石药业-B	普拉替尼	RET	肺癌、甲状腺癌等	89.80
2162.HK	康诺亚-B	CM310	IL-4R α	自身免疫病	100.79
688177.SH	百奥泰-U	BAT4306F	CD20	淋巴瘤	107.25
688578.SH	艾力斯-U	伏美替尼	EGFR	肺癌	140.22
688321.SH	微芯生物	西格列他钠	PPAR	2型糖尿病、NASH	148.39
688266.SH	泽璟制药-U	多纳非尼	多激酶	肝癌	149.50
9939.HK	开拓药业-B	普克鲁胺	AR	新冠感染、前列腺癌	176.23
002653.SZ	海思科	HSK3486	GABAA	麻醉	215.44
9969.HK	诺诚健华-B	奥布替尼	BTK	淋巴瘤	222.76
IMAB.O	天境生物	Lemzoparlimab	CD47	血液瘤、实体瘤	241.95

资料来源：Wind，各公司官网，国盛证券研究所 注：当前市值为 2021 年 12 月 7 日收盘对应市值

对于同处于发展萌芽期的创新药初创公司，资本市场对其价值常持有不同观点：

- **药明巨诺-B(2126.HK)**，当前市值 **34.82 亿元**：专攻细胞疗法，核心产品 relma-cel 为我国第二款获批上市的自体 CD19 CAR-T 产品，用于复发/难治性 B 细胞淋巴瘤，定价在 50 万元级别。较小众血液瘤种患者基数有限；迄今为止细胞治疗类产品未进入医保，支付壁垒高。
- **康诺亚-B(2162.HK)**，当前市值 **100.79 亿元**：核心产品 IL-4R α 单抗，针对自身免疫病如特应性皮炎、哮喘等。慢病用药周期长，患者基数大。同类产品赛诺菲/艾

伯维度普利尤单抗 2020 年全球销售额达 40 亿美元，市场空间可观。

- **天境生物(IMAB.O)**，当前市值 **241.95 亿元**：布局“下一个 PD-1”之称潜力靶点 CD47，毒副作用挑战成药性。通过反向筛选塑造新一代差异化 CD47 抗体 TJC4 (Lemzoparlimab)，最大限度减少抗体注射后带来的贫血等副作用；兼顾血液瘤、实体瘤，管线覆盖中美；具协同潜力，携手艾伯维布局联合用药；处于国内外 CD47 靶点第一梯队。TJC4 预计 2023 年提交 NDA，有望成为国内第一个上市的 CD47 产品。产品设计标新立异，研发进展国际领先，兼具成为重磅品种发展潜力。

图表 2: 开拓药业股价复盘



资料来源: Wind, 公司公告, 国盛证券研究所

对创新药公司股价复盘可知，潜在重磅品种的研发进展、临床数据披露、获批上市等催化剂对公司价值有明显拉升作用。

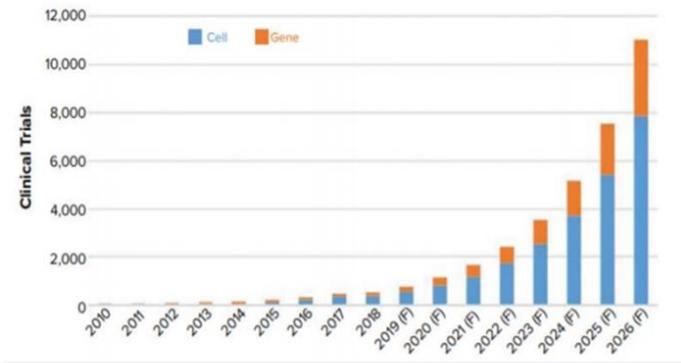
我们认为，首个潜在商业化产品的项目价值在较大程度上决定了创新药初创企业的整体市值。创新性强、疗效确切、进展迅速、潜在市场空间大的品种更易获得青睐。

2、基因治疗是未来药物创新的主流方向之一

基因治疗通过载体将外源治疗性基因转染至细胞，通过转录和翻译实现对细胞基因表达的调控。基因治疗直接作用于遗传物质，有效针对难以实现靶向成药的疾病，可实现“一次给药、永久治疗”，临床应用潜力巨大，有望成为未来新药发展的主流方向之一。

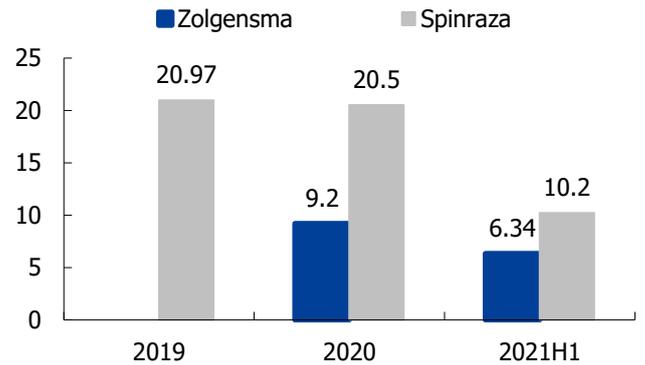
基因细胞治疗行业处于快速发展期。弗若斯特沙利文预测，2025 年全球基因治疗市场规模将突破 300 亿美元，2020-2025 年 CAGR 达 68.63%；中国基因治疗市场规模扩容迅速，2025 年将达 178.9 亿元，2020-2025 年 CAGR 为 275.37%。市场规模迅速膨胀衍生强烈研发需求。Pharmaprojects 统计显示，截至 2021 年 5 月，全球共有 1745 个基因细胞治疗药物在研，70%以上处于临床前阶段。继小分子、抗体类药物后，基因细胞治疗有望引导下一代治疗技术浪潮。

图表 3: 全球基因和细胞治疗临床管线持续增长



资料来源: BioPharm International, 国盛证券研究所

图表 4: 代表基因治疗药物销售额 (单位: 亿美元)



资料来源: 各公司财报, 国盛证券研究所

基因治疗药物极具商业化前景。目前全球已有超过 20 款基因治疗药物获批上市, 按种类可分为 mRNA 疗法、小核酸药物疗法、基因编辑疗法等。基因治疗领域代表产品诺华 Zolgensma 和渤健 Spinraza 均用于罕见病脊髓性肌萎缩症 (SMA), 全球患者仅 6 万人左右。Zolgensma (AAV9 载体携带 SMN1 基因) 在 2021 上半年实现营收 6.34 亿美元, 同比增长 69.07%; Spinraza (SMN2 反义寡核苷酸) 已实现超 77 亿美元的累计销售。

我们认为, 基因治疗顺应医疗需求精准化的趋势, 是未来制药产业发展的潜力方向。

3、诺思兰德在基因治疗领域精耕细作, NL003 具备大单品发展潜力

深耕基因治疗 17 载, 系列产品持续输出。诺思兰德创立 17 年以来积极建设自主研发平台, 充分发挥创始人团队在生物工程药物研发方面的经验积累, 在基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、生物纯化等方面已建立技术优势。7 款基因治疗产品研发项目正在顺利推进, 重点产品 NL003 已迈入 III 期临床阶段。

首个潜在商业化产品优势明显, 对应下肢缺血市场空间广阔。NL003 采用裸质粒搭载人肝细胞生长因子 (HGF) 基因, 在注射部位生成新血管, 通过“分子搭桥”增加血流供应, 实现下肢缺血的根本性治愈。相比同类产品优势明显:

- **安全性好:** 采用裸质粒作为递送载体, 相比病毒载体免疫原性、毒性更低, 无基因整合风险; 半衰期短, 可实现精准的局部表达;
- **有效性佳:** 同时表达体内天然 HGF₇₂₃ 和 HGF₇₂₈ 两种异构体, 接近生理表达机制, 可发挥协同作用;
- **适应症广:** 全面渗透下肢缺血病程三阶段, 充分覆盖患病人群;
- **进展较快:** III 期临床 2021 年底计划完成入组, 2022 年有望在国内率先申请上市。

统计显示, 2020 年我国 CLI 患者可达 782 万, 由日本同类上市产品年治疗费用测算, NL003 潜在市场价值可达 1738 亿元。基于产品本身技术壁垒和疗效优势, **NL003 具备重磅产品发展潜力。**

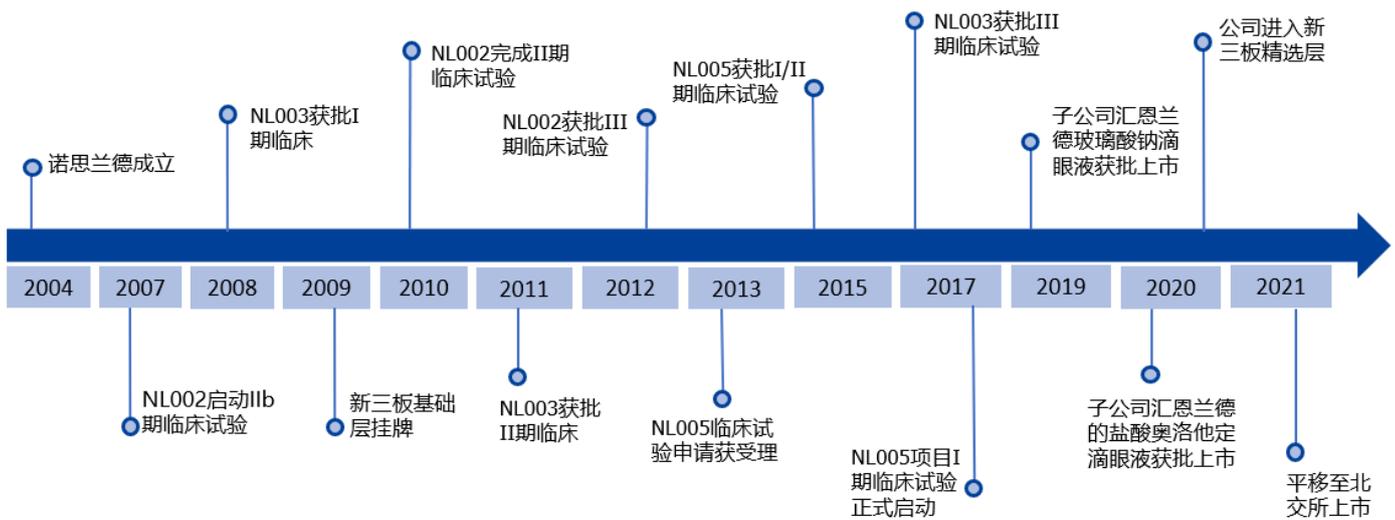
诺思兰德深厚的基因治疗产品储备使公司价值极具成长性, 目前被明显低估。公司 13 项生物工程创新药品中基因治疗产品所占比例过半, 扎实的项目积累形成了合理的产品梯度。首个潜在商业化产品 NL003 重点推进, 上市后有望为公司带来持续、丰厚的收入现金流; 基因治疗领域持续深耕, 在前期产品研发中积累的经验 and 资源可实现反哺, 加速

后续产品研发进程，引领公司实现持续性成长。我们认为，作为基因治疗领域的优质标的，诺思兰德整体价值被明显低估，具有较大上升空间。

一、另辟蹊径奠定根基，专精特新长线发展

诺思兰德成立于2004年6月，是专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产及销售的创新型生物制药企业。2009年挂牌新三板，2020年入选精选层，成为首家未盈利的挂牌创新药研发企业。2021年11月，平移至北交所上市。

图表5：诺思兰德发展历程



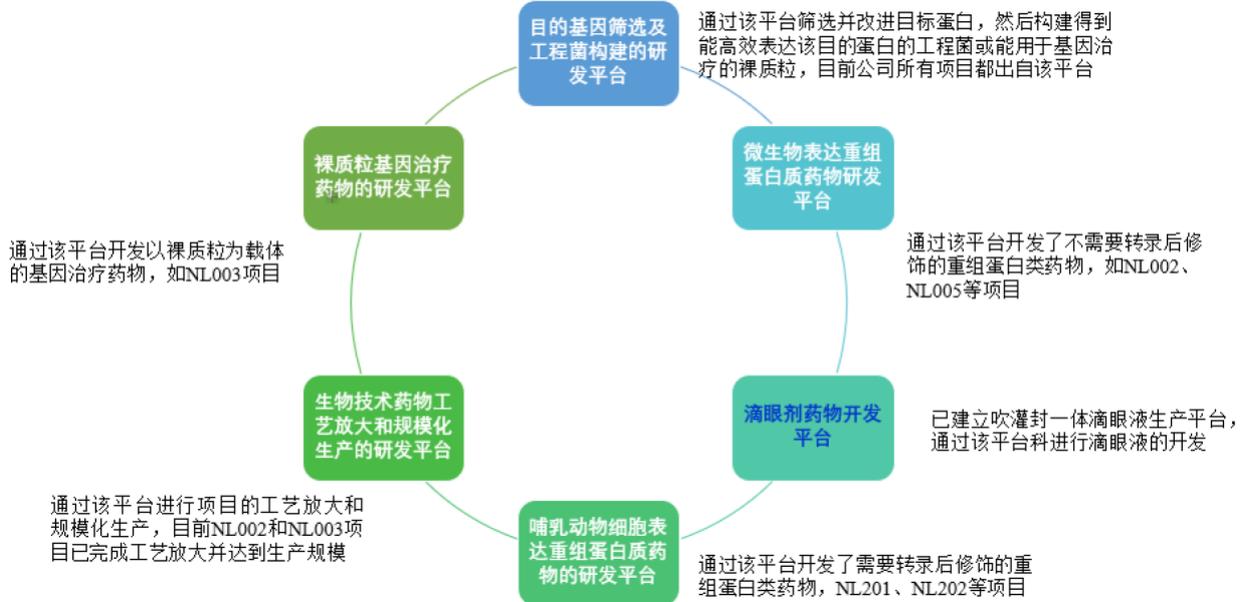
资料来源：诺思兰德公开发行说明书，国盛证券研究所

诺思兰德是新三板精选层高科技属性企业的代表之一，是国家火炬计划重点高新技术企业、北京科技研究开发机构、北京市裸质粒基因治疗药物工程技术研究中心、北京市国际科技合作基地、北京市生物医药产业G20创新引领企业，位列北京市“专精特新”中小企业，公司致力于发展成为创新型生物制药企业。

1.1 专注基因疗法重组蛋白，核心平台构筑技术护城河

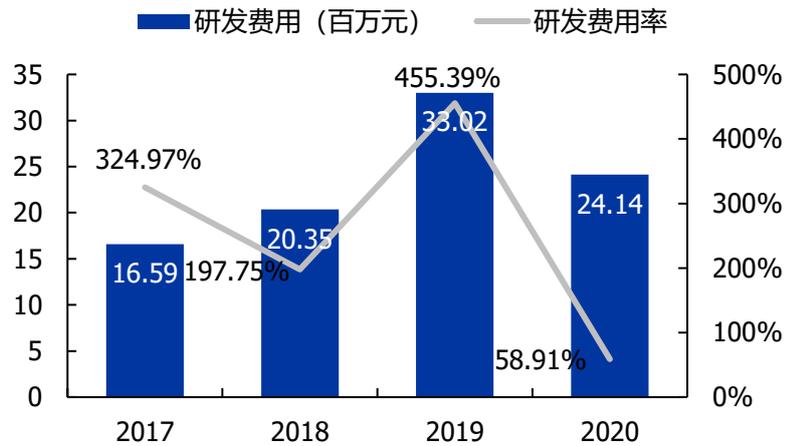
六大核心技术平台为创新持续发展赋能。公司致力于前沿生物药品研发，以创新为己任。目前已建立基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、哺乳动物细胞表达、生物制剂生产工艺及其规模化生产技术、滴眼剂药物开发等核心技术平台。十余年耕耘至今，扎实布局已有高效回报，研发平台接连产出NL003、NL005、NL002、NL201、NL202等项目。秉承“创造价值，服务健康”，公司创新成果不断涌现，为长远发展持续赋能。

图表 6: 公司核心技术平台



资料来源：诺思兰德公开发行说明书，国盛证券研究所

图表 7: 诺思兰德历年研发投入情况



资料来源：诺思兰德公开发行说明书，公司财报，国盛证券研究所

创新优势布局，研发硕果累累。公司在基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、生物纯化等方面已具备技术优势，目前累计获得 20 项专利授权（境内授权专利 15 项+境外授权专利 5 项），另有 9 项专利申请处于审查阶段；先后承担国家重大新药创制专项课题 8 项、政府间国际科技创新合作重点专项课题 1 项以及多项省级和区级专项课题。公司关键核心技术“获得高效重组蛋白衍生物的方法和生产工艺”荣获中国商业联合会科学技术奖全国商业科技进步奖一等奖；“重组人胸腺素 β 4 衍生物及其应用”荣获中国专利优秀奖。

深耕四大疾病领域，基因治疗、重组蛋白药物双线并行。公司坚持以临床需求为导向，依托自主核心技术平台，致力于心血管疾病、代谢性疾病、罕见病和眼科疾病等领域生物工程新药的研发和产业化。研发管线布局丰富，成熟度较高。目前共有 13 款生物工程创新药在研，覆盖 15 种适应症，其中基因治疗药物 7 个、重组蛋白质类药物 6 个，已有 3 款产品进入临床研究阶段。重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液(NL003)治疗缺血性溃疡和静息痛、重组人改构白介素-11(NL002)治疗肿瘤化疗导致的血小板减少症均

已进入临床 III 期研究，预计 2022 年提交上市申请；NL003 治疗间歇性跛行、重组人胸腺素 β 4(NL005)治疗急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤进入临床 II 期，预计 2025 年提交上市申请。

图表 8: 诺思兰德在研产品管线

类型	在研产品	分类	适应症	Pre-IND	I 期	II 期	III 期
基因治疗	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液 (NL003)	1 类	缺血性溃疡 静息痛 间歇性跛行			I	III III
	注射用重组人甲状旁腺激素裸质粒 (Y001)	1 类	绝经后妇女骨质疏松症	临床前			
	注射用重组人胰高血糖素样肽裸质粒 (Y002)	1 类	2 型糖尿病	临床前			
	重组 2019 新型冠状病毒 DNA 疫苗注射液 (Y003)	1 类	预防 2019 新型冠状病毒感染	临床前			
	重组带状疱疹病毒 DNA 疫苗注射液 (Y004)	1 类	预防带状疱疹病毒感染	临床前			
	重组发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 DNA 疫苗注射液 (Y005)	1 类	预防发热伴血小板减少综合征 (SFTS)	临床前			
	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊(NL006)	1 类	结直肠癌	临床前			
重组蛋白	注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005)		急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤			II	
	重组人胸腺素 β 4 滴眼液 (NL005-1)	1 类	干眼症	临床前			
	注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005-2)		急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征	临床前			
	注射用重组人改构白介素-11 (NL002)	2 类	肿瘤化疗导致的血小板减少症				III
	注射用重组人凝血因子 VIII (NL202)	3 类	血友病 A 患者出血控制与预防	临床前			
	注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)	3 类	血友病患者的出血发作及预防	临床前			

资料来源: 诺思兰德官网, 国盛证券研究所

1.2 资本认可注入发展动力，高素质管理层稳固中坚

公司创新实力持续收获资本市场认可。十余年来，公司坚守创新研发的发展路线，通过定增、非公开发行和公开发行，共向资本市场募资超 7 亿元。资本的不断汇入为公司持续发展注入生命力，更体现了市场对公司创新实力的高度认可。

2021 年 12 月 3 日，公司宣布拟以竞价方式向特定对象发行股份不超过 3200 万股（占当前总股本 12.44%），募集资金总额不超过 3 亿元。资金将用于药物研发项目 8217 万

元、生物新药产业化项目 1.89 亿元、补充流动资金 2854 万元。药物研发项目实施内容包括 NL005 项目 II 期临床试验（首发募集资金未募足部分）、NL201 与 NL006 项目临床前研究以及其他新药研发项目开发。公司成为北交所首个再融资项目发起者。

图表 9: 诺思兰德融资情况

时间	轮次	融资规模	投资方
2021-12-3	定向增发	不超过 3 亿人民币	-
2020-11-24	IPO 上市	2.48 亿人民币	公开发行
2019-01-25	定向增发	8002.25 万人民币	联创资本、在册员工、清控银杏、崇石投资
2016-03-29	战略融资	1500 万人民币	腾业创投、清控银杏
2016-03-24	定向增发	2000 万人民币	腾业创投、清控银杏、在册股东、员工
2016-03-01	股权融资	未披露	武汉科投
2014-07-01	C 轮	6000 万人民币	金信祥泰创投、荷塘创投
2011-03-10	B 轮	1800 万人民币	金信祥泰创投、天和佳境投资、荷塘创投
2010-10-01	A 轮	未披露	荷塘创投

资料来源：公司公告，国盛证券研究所

高起点、严把关，资深管理层夯实发展根基。公司注重多学科专业人员协同技术探索与创新，通过自主培养和引进人才，持续提升团队竞争力。历经 17 年发展，公司已建立高素质研发及管理团队，涵盖研发、临床、注册、生产、质量管理、知识产权、资本运营、企业管理等方面。管理层和核心技术人员具备深厚医药研发背景，深耕生物技术产业多年，具有丰富的医药科研、生产管理和资本运作经验，保障公司高效产出、持续创新。

图表 10: 诺思兰德核心技术团队

姓名	现任职务	工作经历	教育背景
许松山	董事长、总经理、核心技术人员	曾任吉林化学工业股份有限公司职业病研究所副主任医师,担任所长,从事职业病医疗与科研工作;曾就职于吉林亚泰(集团)股份有限公司,任副总裁,主持医药企业的经营管理工作	延边大学医学院医学学士,延边大学医学院毒理学硕士,延边大学医学院讲师
聂李亚	董事、副总经理,核心技术人员,高级研究员	超过 20 年医药研发及管理经验,曾在军事医学科学院放射与辐射医学研究所博士后研究放射性肺损伤;于重庆雨水生物医药研究所从事新药研究;于重庆富进生物从事生物工程新药研发和公司经营管理工作	兰州大学生物化学学士,天津大学生物化学硕士,天津大学生物分子工程博士,教授级高级工程师
马素永	高级研究员,核心技术人员	在生物化学、生物制药研究方面具有丰富的理论知识,具有超过 20 年医药研发及管理经验,对基因工程下游纯化技术有较为深入的研究,成功进行了多个基因工程药物的药学研究工作;历任北京赛狮生物技术有限公司、重庆雨水生物医药研究所、重庆富进生物医药有限公司。	吉林大学生物化学学士,北京大学生物化学硕士,天津大学制药工程博士,教授级高级工程师
韩成权	董事、副总经理、核心技术人员、临床医学部门负责人	超过 15 年医药临床研究从业经验,曾任韩国高丽大学医学院法医学教研室助教及研究,曾于北京中科奥华生物基因研究所,从事疾病基因诊断、疾病风险基因检测、药物基因组学研究和市场开发	临床医学学士、分子人体遗传学硕士,曾任韩国高丽大学医学院法医学教研室助教及研究员
马杉珊	药物研发部部门经理	在生物工程、营养与食品安全、制药工程领域具有丰富的理论知识,毕业后一直就职于诺思兰德从事临床管理和药物研发工作,具有 12 年的医药研发和管理经验;申报发明专利 6 项,取得授权发明专利 1 项;在国内外刊物上发表相关科研论文 12 篇,其中 2 篇 SCI	生物工程学士,营业与食品安全学硕士,制药工程博士,高级工程师
孙寅健	临床监查团队主管	曾任大冢制药研发(北京)有限公司临床监察员	药学学士
梁明征	药物研发部细胞组组长、项目经理	在生物技术、生物化学与分子生物学领域具有丰富的理论知识,具有 8 年医药研发经验	生物技术学士,生物化学与分子生物学硕士,中级工程师
汤晓闯	药物研发部纯化工段组长、项目经理和 QA 负责人	在生物工程、生物技术领域具有丰富的理论知识,具有 12 年医药研发经验	生物工程学士,生物技术学硕士,高级工程师
刘跃	临床研究部经理	曾任北京市第六医院住院医师,东四妇幼保健院住院医师;在临床医学、企业管理领域具有丰富的理论知识,具有超过 7 年临床医疗及临床试验管理经验	临床医学学士,企业管理硕士研究生在读
王永江	生产管理部经理	曾任大连天宇制药有限公司工艺员、主任、生产部经理;在药物制剂领域具有丰富的理论知识,拥有 15 年医药生产和管理经验	药物制剂学学士
肖瑞娟	注册部经理	曾任北京福瑞康正医药技术研究所制剂室制剂研究员,北京京卫燕康医药技术研究所制剂室制剂研究员,北京康辰药业有限公司新药研究所注册项目经理;在药学领域具有丰富的理论知识,具有 20 年制剂研究经验和 10 年项目注册及质量控制经验	药学学士

资料来源:诺思兰德公开发行说明书,国盛证券研究所

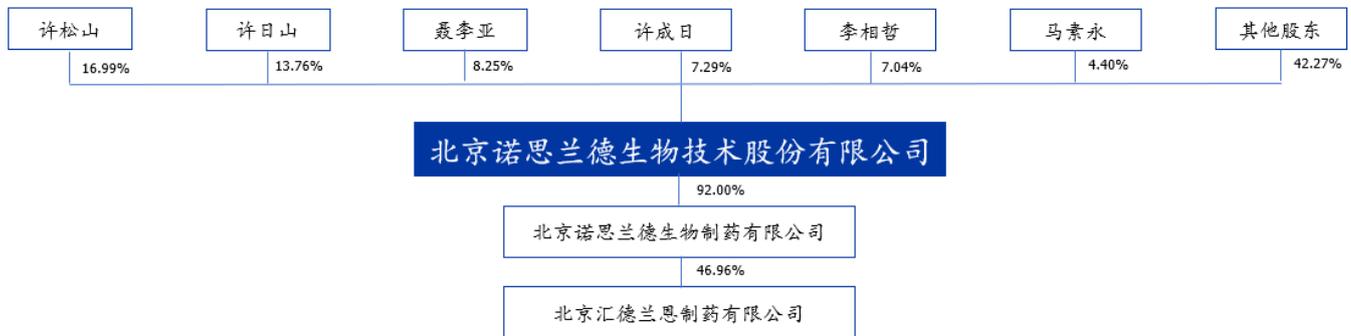
图表 11: 诺思兰德顾问委员会成员

姓名	简介	履历
金宁一	中国工程院院士，军事医学科学院研究员、博士生导师	· 致力于病毒学领域研究四十余年，在诊断和新型疫苗等病毒病防控理论和关键技术领域具有深厚的造诣
朱迅	免疫学博士，吉林大学教授、博士生导师	· 创立长春医药生物技术中心和长春博迅医药生物技术公司，担任多家医药企业及投资机构顾问 · 评价医药公司及项目近千项，对生物技术领域发展有深入的研究及独到的见解。
Masada Yutaka	中日医学科技交流协会理事	· 先后就职于日本山之内制药公司、安斯泰来制药（中国）有限公司 · 长期从事医药品学术推广，熟悉中日医药产业政策 · 曾在 Yuhan 制药、韩国生物技术投资、Chemon 等公司就职，现任 Korea Investment Partners 社长（CEO）
Mahn Soon Hwang	资深投资人	· 擅长生物医药及保健领域投资，领导了 Helixmith、Humedix、Kainos Medicine、HLB、Legochem Bio 等韩国上市企业的投资。

资料来源：公司官网，国盛证券研究所

股权结构稳定，下属公司为创新发展提供支撑。截至 2020 年 6 月 30 日，公司实际控制人许松山、许日山通过直接方式合计控制公司 30.75% 的股份；创始人团队聂李亚、许成日、李相哲、马素永联合创业十余年，合计控制公司股权超 50%，核心团队稳固。公司通过诺思兰德生物制药有限公司间接持有北京汇思兰德制药有限公司 46.96% 股权，子公司经营为公司发展构筑底层力量。

图表 12: 诺思兰德股权结构



资料来源：诺思兰德公开发行说明书，国盛证券研究所

股权激励赋予员工信心，提升长期经营凝聚力。2021 年 3 月，公司启动实施第一期股权激励计划，向 43 名激励对象授予权益共计 782 万份，约占激励计划公告时公司股本总额 3.08%。股权激励措施建立健全了公司长效激励机制，对充分调动公司管理层和核心骨干的积极性，增强公司凝聚力和提升公司的核心竞争力具有良好促进作用，有利于公司发展战略和经营目标的实现。

图表 13: 公司股权激励行权考核业绩指标

行权期/解除限售期	公司业绩指标
第一个行权期/第一个解除限售期	2021 年完成 NL005 项目 IIa 期临床试验入组
第二个行权期/第二个解除限售期	2022 年 NL005 项目启动 IIb 期临床试验并开始入组或完成 NL003 项目 III 期临床试验并提交上市申请（其中一个适应症满足即可）
第三个行权期/第三个解除限售期	2023 年 NL003 项目获得上市批准或生物工程新药产业化生产车间获得药品生产许可证

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

1.3 自生造血滋养底层支持, 借道眼科健全规模化生产

2012 年, 公司与韩国知名药企 HUONS 合资成立北京汇恩兰德制药有限公司, 专注高品质眼科药品的研发、制造与销售, HUONS 持有汇恩兰德 43.47% 股权。目前汇恩兰德的滴眼液产品已实现正式生产和销售。

已有 3 个滴眼液产品实现商业化, 持续现金流助力创新发展。2017 年-2019 年, 汇恩兰德酒石酸溴莫尼定滴眼液上市销售, 并提供受托加工业务; 2019 年, 玻璃酸钠滴眼液获准上市销售, 商业化销售再添助力; 2020 年, 盐酸奥洛他定滴眼液获批并于 2021 年 2 月中标第四批国家药品带量集中采购, 供货销售区域覆盖北京、天津等 15 个省市, 快速放量使公司销售收入实现迅猛增长。眼科药品销售将为公司提供持续的收入现金流, 以仿养创加速公司创新产品研发进程。

欧康维视强强联合, 借力打开眼科产品市场。2019 年 12 月, 子公司汇恩兰德与欧康维视签订产品转让合作协议, 以 2500 万元获得玻璃酸钠滴眼液技术转让, 并在过渡期授予欧康维视对该产品的全国独家代理权。2020 年 2 月, 欧康维视又获得酒石酸溴莫尼定滴眼液为期 5 年的独家代理权, 全面负责以上两个产品的市场销售、推广和准入工作。欧康维视系专门从事眼科药品销售的港股上市公司, 借助欧康维视丰富的渠道和资源、广泛的业内影响力, 公司产品已迅速开拓滴眼液销售市场、有效提高了产品市场占有率, 为整体业务可持续发展提供更强劲助力。

图表 14: 公司历年产品收入情况



资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 公司财报, 国盛证券研究所

3条滴眼剂生产线建设完善，护航后续自研产品商业化进程。公司位于北京通州的68亩产业化基地已于2014年完成一期项目汇恩兰德眼科药厂建设，自美国引进BFS“吹、灌、封”一体自动化无菌滴眼液生产线，具备GMP级生产能力，年产可达1.1亿支。

- 03生产线——年产超过3500万支多剂量滴眼液，已于2016年11月通过北京市食品药品监督管理局药品GMP认证；
- 02生产线——年产7000万支单剂量滴眼液，已于2019年12月通过GMP检查；
- 01冲洗剂生产线——年产200万袋平衡盐溶液，目前产品正在注册审批，暂未投入生产。

公司正在逐步积累自研药物规模化生产经验，保障创新产品上市后商业化进程。

充分开发滴眼剂产品平台技术，持续拓宽眼科业务覆盖领域。除已实现上市的3个核心品种外，汇恩兰德更布局多个眼科化学仿制药物品种研发。

图表 15: 汇恩兰德部分眼科产品

分类	产品名称	适应症	项目阶段	2021H1 样本医院销售 (万元)	
处方药	多剂量	盐酸奥洛他定滴眼液	过敏性结膜炎	已上市	349.89
		酒石酸溴莫尼定滴眼液	原发性开角型青光眼及高眼压症	已上市	-
		左氧氟沙星滴眼液	外眼部感染性疾病	在研	-
		盐酸莫西沙星滴眼液	细菌性结膜炎	审评审批中	-
	单剂量	玻璃酸钠滴眼液	干眼综合征、干燥综合征；手术后、药外伤、佩戴隐形眼镜等	已上市	103.11
眼科冲洗剂	平衡盐溶液	眼科手术中眼内或眼外灌注液	审评审批中	-	

资料来源：汇恩兰德官网，Wind，国盛证券研究所

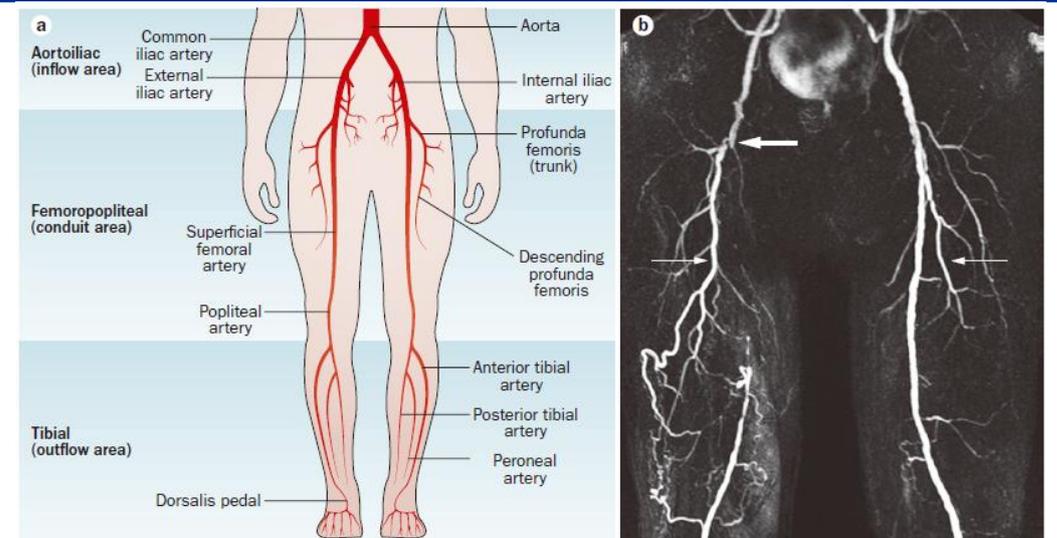
“以仿养创”生生不息，经验积累以待后续发展。汇恩兰德滴眼液产品的生产、销售一方面使公司获得了可观的持续性收入，为创新研发提供后盾力量；还在化学制药产业研发、采购、生产、销售中积累了宝贵经验，同时与欧康维视等建立了市场推广合作管线，实现了销售渠道扩展和客户资源积累，有利于推动后续自研产品上市商业化进程。公司各在研项目统筹有序，重点优先保障进入临床研究阶段、具有较高成熟度的创新药项目，研发项目梯度合理，长期发展基础坚实。

二、基因疗法精准击破，下肢缺血病程全面覆盖

2.1 我国下肢缺血市场具千亿空间，首发治愈药物虚席以待

下肢缺血性疾病极大影响正常生活，严重威胁生命健康。重症下肢缺血（Critical limb ischemia, CLI）属外周动脉疾病（Peripheral arterial disease, PAD）终末期。由于静息状态下动脉灌注不足，引起慢性肢体缺血，典型表现为难治性静息痛和/或组织坏死。重症下肢缺血由病程发展可导致下肢间歇性跛行、缺血性静息痛、溃疡及坏疽。

图表 16: 股动脉闭塞引起下肢缺血

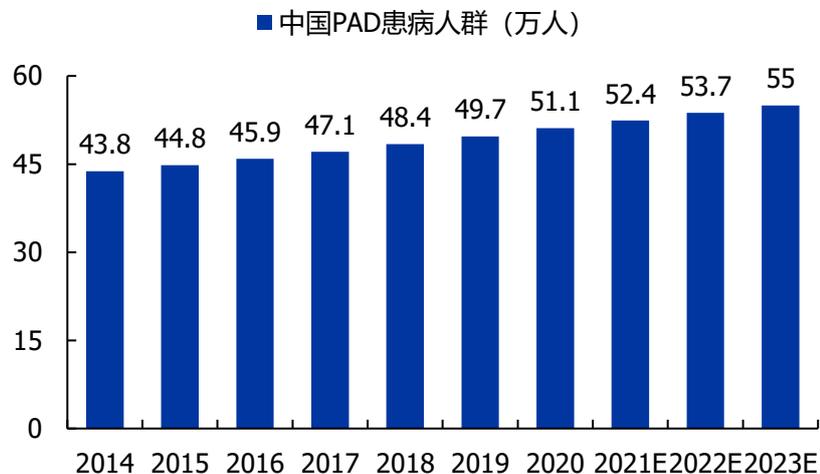


资料来源: Nature Reviews Cardiology, 国盛证券研究所

造成下肢缺血性疾病的主要病因包括: 动脉粥样硬化闭塞症 (atherosclerosis obliterans, ASO)、糖尿病性动脉硬化闭塞症 (Diabetic artery obliterans, DAO) 和血栓闭塞性脉管炎 (Thromboangiitis obliterans, TAO) 等。其病理生理涉及大动脉及微动脉病变, 导致动脉灌注减少, 下游组织能量代谢供不应求。远端动脉代偿性管壁变薄、血管扩张, 导致直立相关的静水压增加、远端水肿, 同时产生炎症和氧自由基损伤血管内皮。内皮功能障碍、血小板异常聚集、白细胞活化加剧下肢水肿和微循环血栓形成, 缺氧组织血管新生以增加远端血供, 同时增加了近端斑块的不稳定性。缺血部位细胞失调、组织水肿, 产生难愈性溃疡。下肢动脉堵塞限制血液流动产生的临床症状严重影响患者的生活质量, 甚至导致截肢或死亡。

老龄化、亚健康等多因素推动 CLI 罹患人群逐年扩大。人口结构老龄化发展及高血压、高血脂、糖尿病、吸烟等风险因素增长使全球和中国 PAD 患病率不断攀升。据 Frost & Sullivan 统计, 2017 年中国 PAD 患病人数达 4711.3 万人。而 PAD 患者中有 10-20% 将发展为 CLI。据 Sage Group 分析, 2017 年中国有 560-630 万人患有 CLI, 2020 年我国 CLI 患者人数可达 782 万。

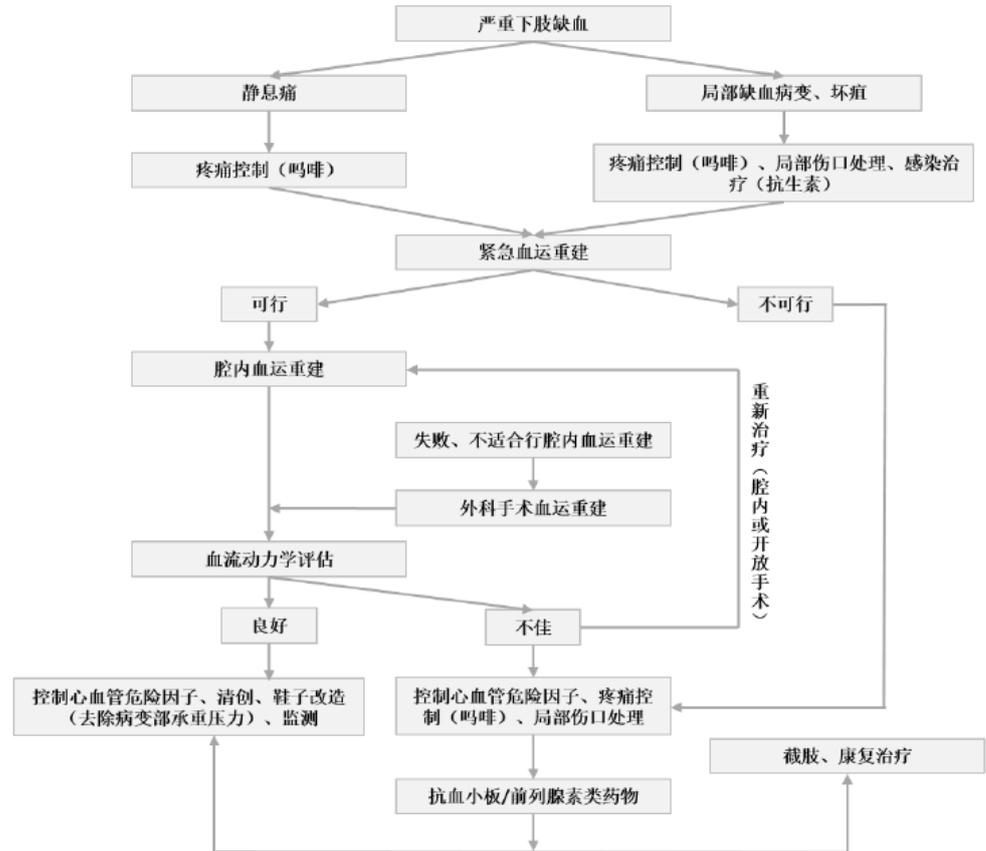
图表 17: 中国 PAD 病患群体



资料来源: 北芯生命上市发行说明书, 国盛证券研究所

CLI 传统疗法尚有局限，存在巨大未被满足临床需求。当前 CLI 主流治疗方法包括药物治疗、血管腔内治疗、外科手术血运重建以及其他基因疗法、干细胞移植等试验性疗法。

图表 18: CLI 现有治疗流程



资料来源：诺思兰德公开发售说明书，国盛证券研究所

- 药物治疗：主要为治标，意图控制疾病危险因素和疾病症状。包括预防心血管及其他部位动脉硬化的抗血小板药（阿司匹林等）、缓解疾病症状的前列腺素类药物（前列地尔等）以及止痛药（如吗啡、对乙酰氨基酚等）。药物治疗仅能延缓下肢动脉闭塞的病程进展，不能从根本上解决动脉硬化闭塞症血管的狭窄、闭塞；目前尚无针对 CLI 病因、有望实现彻底治愈药物上市。
- 血运重建外科手术：治疗威胁肢体严重缺血的传统疗法，高龄、合并疾病患者无法耐受手术将导致血运重建不可行。统计显示，超过 30% 就诊患者血管不符合重建条件，6 个月内踝上截肢率、死亡率分别高达 40% 和 20%。另外，血运重建手术尚存相应并发症如移植物血栓形成、手术部位感染、严重心血管事件（死亡、心肌梗死、卒中）甚至大截肢，亦有再次手术风险。
- 血管腔内介入治疗：近 20 年发展迅速，降低了 CLI 血运重建围手术期并发症的发生率和死亡率。采用 PTA、支架植入、斑块切除术、激光成形术等技术进行血运重建，但存在远端通畅率较低、耗资巨大、易产生再闭塞等问题，且对远端小血管的弥散性堵塞效果有限。
- 基因疗法：AnGes 公司基因治疗产品 Bepermingene perplasmid（商品名 Collategene®）于 2019 年 3 月获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）有条件批准上市，用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞（ASO 和 Buerger 病）患者的溃疡治疗。
- 干细胞移植：自体干细胞辅以成血管细胞因子，分裂分化产生新血管，提高缺血肢体血供，改善肢体循环。2020 年 8 月，印度药品监督管理局（DCGI）监管批准了全球首个治疗 CLI 的干细胞疗法上市，适应症为伯格氏病和动脉粥样硬化性外周动

脉疾病引起的严重肢体缺血。

截肢率高、预后不佳，亟需创新药物改善 CLI 患者生存现状。首次接受治疗的 CLI 患者中，约有 50%接受外科血管重建，25%采取药物保守治疗，25%直接进行截肢；同时，接受现有治疗的患者 1 年预后不尽理想，CLI 治愈比例仅为 25%，持续进展比例为 20%，截肢比例为 30%，死亡比例为 25%。

我国尚无 CLI 潜在治愈药物，广阔市场大有可为。传统手术、器械介入疗法尚存局限，NL003 与之对比疗效、安全性、可及性均实现突破。下肢闭塞症临床药物目前以抗血小板治疗为主，国内尚无潜在治愈性药物上市。相比仅改善 CLI 症状、延缓病程进展的治疗类药物，基因治疗产品 NL003 具备根本治愈潜力，极具临床应用前景。

图表 19: 目前临床 CLI 治疗药物

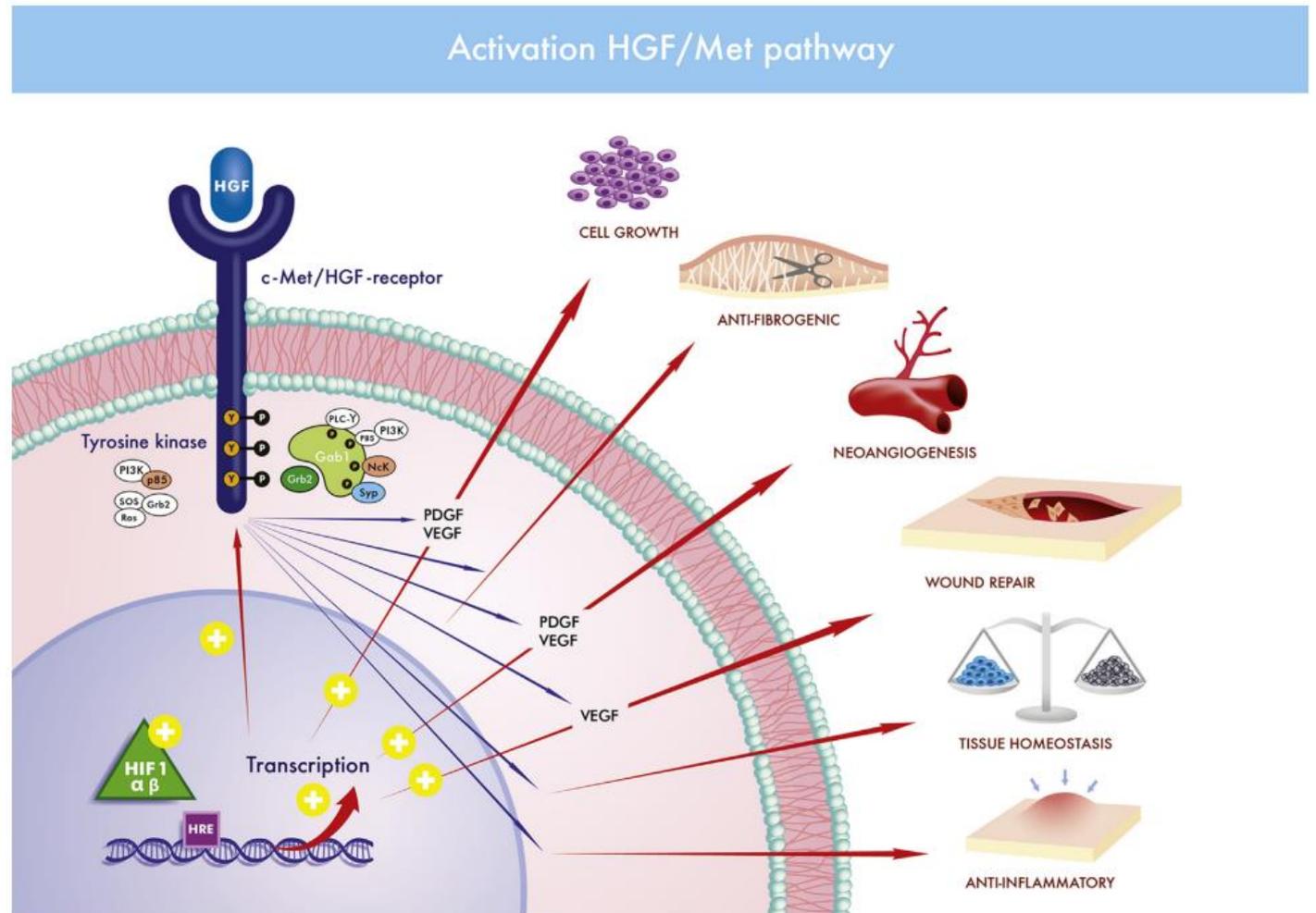
分类	作用机制	产品名	2020 样本医院销售 额 (万元)
抗血小板	抗血栓	阿司匹林	/
		氯吡格雷	81724.07
促新生血管生成	抑制磷酸二酯酶	西洛他唑	480.18
前列腺素类	扩血管	前列地尔	6040.03
		贝前列素钠	29017.46
		伊洛前列素	38.95
5-HT 受体拮抗剂	抗血栓	沙格雷酯	2539.91
他汀	抗动脉粥样硬化	辛伐他汀	
甲基黄嘌呤类	降低全血粘滞性	己酮可可碱	1557.67
抗凝剂	溶栓	华法林	2973.41
		肝素钠	12877.60
/	止痛	对乙酰氨基酚	/

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

2.2 NL003: 剑指下肢缺血千亿市场，疗效、安全、便捷多线并重

HGF 可调节血管内皮细胞分裂，促进血管生成。肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF) 是一种多功能间质源性生长因子，与其特异性膜受体 c-Met 结合发挥多重生物学作用，是胚胎发育、组织器官再生、伤口愈合和血管发生等过程中的重要调节因子。HGF 对血管内皮细胞具有强烈的促有丝分裂作用，促血管生成作用甚至强于血管内皮生长因子 (Vessel endothelial growth factor, VEGF); 且可抗血管内皮细胞凋亡，防止新生血管退化。

图表 20: HGF/Met 通路具多重生物学作用

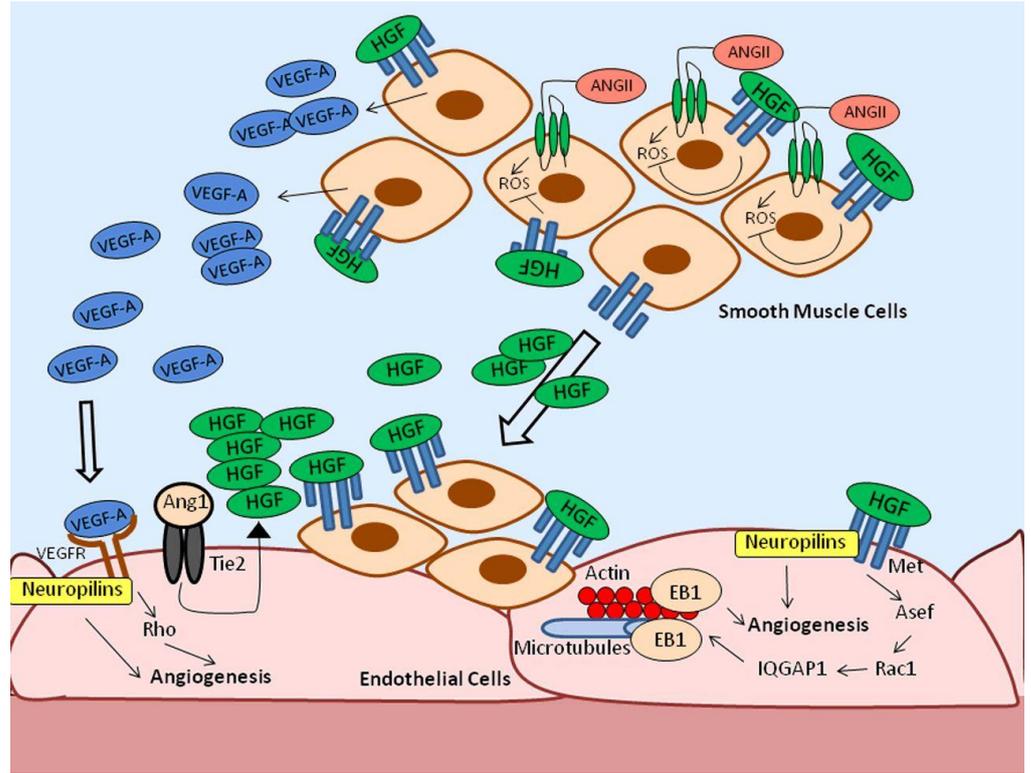


资料来源: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 国盛证券研究所

NL003 为负载人肝细胞生长因子 (HGF) 编码基因的裸质粒产品, 把握核心专利实现自主研发。 NL003 可实现目的蛋白 HGF 在体内的稳定表达, 从根本上解决动脉硬化闭塞症血管的狭窄、闭塞, 彻底治愈下肢动脉缺血疾病。NL003 载体技术为公司与韩国 Helixmith 公司共同研发, 借助其质粒 DNA 载体技术并进行创新改进, 用于自主推进 NL003 的下肢缺血性疾病临床研究。核心专利技术“一类通过质粒载体介导的基因治疗重组载体一类通过质粒载体介导的基因治疗重组载体 (ZL201810371281.X)”和“人肝细胞生长因子突变体及其应用 (ZL201910010091.X)”属公司自主研发成果, 项目开发无依赖性。

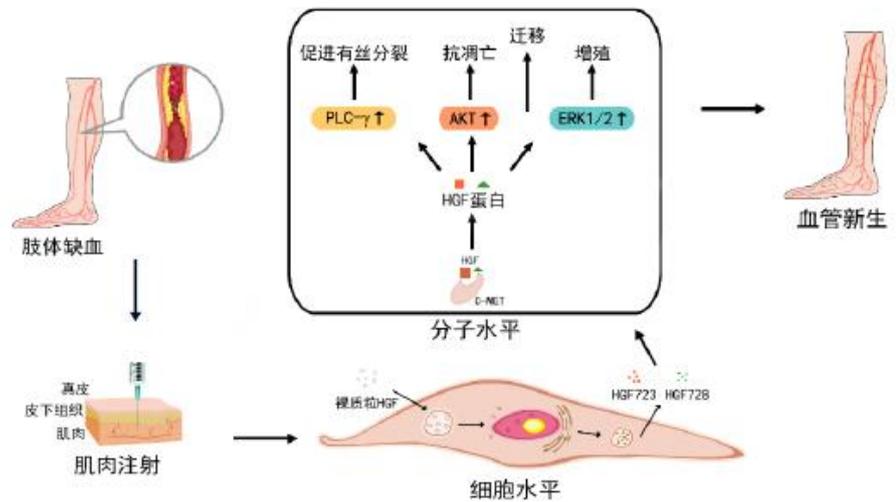
NL003 转染横纹肌细胞表达 HGF 蛋白, 有效促进血管再生、侧支循环建立。 在缺血部位局部肌肉注射 NL003, 裸质粒转染横纹肌细胞, 使被转染的细胞持续表达、分泌 HGF 蛋白, 促进新生血管再生。通过基因治疗, NL003 帮助在缺血部位建立新的侧支循环, “分子搭桥”增加缺血部位血流供应, 从根本上实现治疗缺血性疾病的目的。

图表 21: HGF 的促血管生成作用



资料来源: *Clinical Science*, 国盛证券研究所

图表 22: NL003 作用机制



资料来源: 诺思兰德公开发售说明书, 国盛证券研究所

NL003 已显示对 CLI 患者治疗的有效性和安全性。多中心、随机、平行、双盲、多剂量、安慰剂对照的 II 期临床试验显示, NL003 对 CLI 疼痛缓解和溃疡愈合均产生显著改善。

试验设计: 200 例 Rutherford 分级为 4-5 级 CLI 受试者, 1:1:1:1 随机分至高、中、低剂量试验组或安慰剂对照组, 每组 50 例。间隔 2 周, 肌肉注射给药 3 次, 于 D0、D14、D28、D60、D90 和 D180 进行访视, 评价 NL003 的安全性及有效性。

图表 23: NL003 给药方案设计

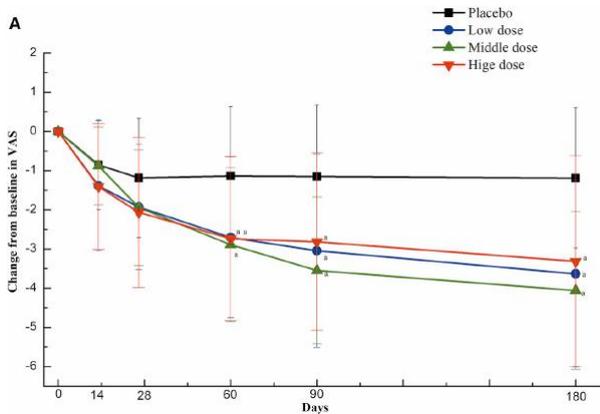
分组	总剂量	单次注射剂量	日剂量 (注射次数)		
			D0	D14	D28
安慰剂 (n=50)	0 mg	0.5mL 生理盐水	生理盐水 (32)	生理盐水 (32)	生理盐水 (32)
低剂量 (n=50)	12 mg	0.25mg/0.5mL NL003 或 0.5mL 生理盐水	4mg(16) 生理盐水 (16)	4mg(16) 生理盐水 (16)	4mg(16) 生理盐水 (16)
中剂量 (n=50)	18 mg	0.25mg/0.5mL NL003 或 0.5mL 生理盐水	6mg(24) 生理盐水(8)	6mg(24) 生理盐水 (8)	6mg(24) 生理盐水 (8)
高剂量 (n=50)	24 mg	0.25mg/0.5mL NL003	8mg (32)	8mg (32)	8mg (32)

资料来源: Molecular Therapy, 国盛证券研究所

有效性评价:

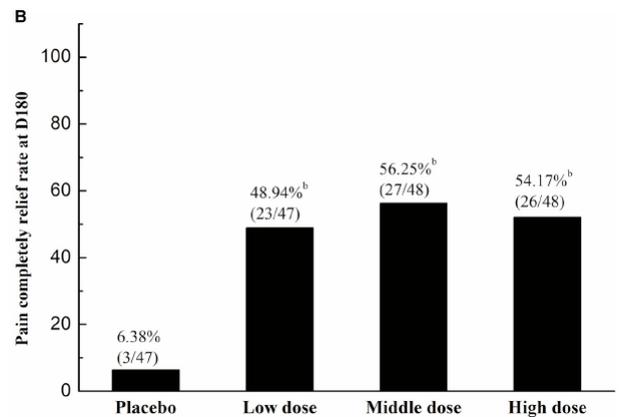
- **静息痛缓解:** 低、中、高剂量组的疼痛 VAS 评分变化值均随试验时间延长而增大, 在第 60、90、180 天, 3 个给药组的疼痛 VAS 变化值均明显大于安慰剂组, 其差异具有统计学意义($p < 0.01$); 3 个给药组的疼痛完全消失率和疼痛减少 $\geq 50\%$ 的百分率均明显大于安慰剂组, 其差异具有统计学意义($p < 0.01$)。第 180 天后, 在不服用镇痛药物前提下静息痛完全消失率可达 56.25%。

图表 24: 6 个月随访中患者疼痛程度变化



资料来源: Molecular Therapy, 国盛证券研究所

图表 25: 患者在第 180 天停用止痛药时完全缓解疼痛百分比



资料来源: Molecular Therapy, 国盛证券研究所

- **溃疡愈合:** 低、中、高剂量组的溃疡完全愈合率均高于安慰剂组, 且随给药剂量的增加而呈现趋势性变化, 高剂量组溃疡完全愈合率与安慰剂组比较具有统计学意义 ($p=0.0243$), 第 180 天溃疡完全愈合率可达 66.67%。

图表 26: 6个月随访期间溃疡愈合情况

分组	基线时溃疡患者数	最后随访时溃疡完全愈合 (%)	最后随访时溃疡愈合 ≥ 50% (%)	溃疡面积变化 (cm ²) (95% CI)
对照组	22	6 (27.27)	9 (40.91)	-1.36 ± 3.32 (-2.91-0.20)
低剂量 (4mg)	19	8 (42.11)	15 (78.95) ^b	-1.75 ± 2.52 (-3.01-0.50)
中剂量 (6mg)	23	12 (52.17)	15 (65.22)	0.92 ± 8.33 (-2.87-4.72)
高剂量 (8mg)	18	12 (66.67) ^c	14 (77.78) ^d	0.71 ± 5.76 (-2.16-3.58)

溃疡面积变化=最终测量溃疡面积-基线测量溃疡面积
^bp=0.0251
^cp=0.0243
^dp=0.0266

资料来源: *Molecular Therapy*, 国盛证券研究所

安全性评价: 各试验组的不良事件和严重不良事件发生率之间均无显著性差异(p>0.05); 全部不良反应分级均属于轻、中度, 可自行缓解或消失, 无需特殊处理; 各试验组间的严重不良事件 (SAE) 发生率的无显著差异(p>0.05), 不存在严重不良反应。

图表 27: NL003 安全性数据

项目	分组	不良事件	不良反应	严重不良事件	严重不良反应
NL003 II 期临床	高剂量组 (N=41)	85.37% (35/41)	14.63% (6/41)	14.63% (6/41)	0
	中剂量组 (N=41)	78.05% (32/41)	17.07% (7/41)	14.63% (6/41)	0
	低剂量组 (N=38)	78.95% (30/38)	10.53% (4/38)	7.89% (3/38)	0
	安慰剂组 (N=39)	89.74% (35/39)	7.69% (3/39)	20.51% (8/39)	0

资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

试验结论: NL003 治疗可显著改善 CLI 患者腿部溃疡的完全愈合、静息痛缓解, 并具有较好的使用安全性。

NL003 极具潜在应用优势, 有望实现门诊便捷给药:

- 结构方面, NL003 对人 HGF 基因内含子序列进行编辑, 表达量高; 可通过选择性剪接同时表达人体内天然存在的 HGF₇₂₃ 和 HGF₇₂₈ 两种异构体, 更接近人体内表达机制, 发挥协同作用, 临床前比较研究证明 NL003 可产生更高的生物活性;
- 有效性方面, II 期临床试验中 NL003 的治疗对 CLI 疼痛完全消失率和溃疡完全愈合率两项指标均有显著改善;

图表 28: NL003 与传统药物疗效对比

	NL003			前列地尔	伊洛前列素
	4mg	6mg	8mg		
第 180 天溃疡面积减少 ≥ 50%	79.0% (15/19)	65.2% (15/23)	77.8% (14/18)	30.2%	75.0% (III 期) 46.3% (IV 期)
第 180 天溃疡完全愈合率	42.1% (8/19)	52.2% (12/23)	66.7% (12/18)	18.4%	12.3% (46/375)
第 180 天疼痛完全缓解比例	48.9%	56.3%	54.2%	-	71.4% (III 期) 66.2% (IV 期)

资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

- 安全性方面, 采用局部肌肉注射, 由于 HGF 蛋白半衰期较短, 仅在注射部位局部表达 HGF, 不影响其他周围组织细胞。临床前药代动力学试验和毒理学试验、I 期临床试验和 II 期临床试验均证明了其使用安全性;
- 依从性方面, 与传统手术治疗相比, 创伤小、操作简单、可在门诊完成注射给药, 治疗方式更便捷;
- 适用范围方面, NL003 不仅可用于治疗满足手术条件的患者, 还适用于因各种原因不能接受外科手术或介入治疗患者, 或手术失败/发生术后再狭窄的 CLI 患者, 覆盖度更广;
- 项目成熟度方面, 已经建立 500L 生产规模工艺及完善的质量标准, III 期临床试验顺利推进中, 成药确定性较好。

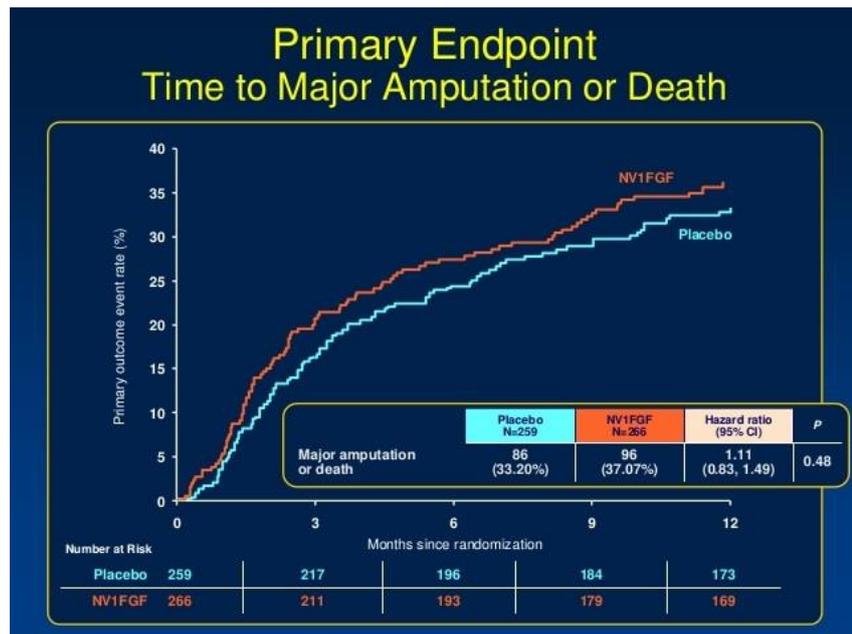
NL003 在同类在研产品中研发进度领先。跨国药企如赛诺菲、辉瑞曾积极以 FGF、VEGF 靶点期望攻克肢体缺血, 但较高的研发难度使海外巨头先后折戟; 日本 AnGes 公司产品 Collatogene 为全球首个有条件、限时获批 CLI 基因治疗药物; 国内企业中, 人福医药开发裸质粒 HGF 基因治疗产品 pUDK-HGF、信立泰以 2350 万元引入本元正阳/DNAVEC 的基因载体介导 FGF 治疗药物重组 SeV-hFGF2/dF, 力求破解下肢缺血临床治疗困局, 目前分别处于 III 期临床和 IND 获批阶段。

图表 29: CLI 治疗药物研发进展

靶点	公司	药品名	适应症	临床阶段			
				I 期	II 期	III 期	NDA
HGF	诺思兰德	NL003	缺血性溃疡			III	
			静息痛			III	
			间歇性跛行	I			
HGF	人福医药	pUDK-HGF	静息痛			III	
HGF	AnGes	Collatogene	溃疡改善				II 期, 日本有条件批准
			静息痛		II		
aFGF	赛诺菲	NV1FGF	溃疡				终止研发
VEGF	辉瑞	CI-1023	严重肢体缺血				终止研发
bFGF	信立泰	重组 SeV-hFGF2/dF	下肢缺血性疾病	IND 获批			

资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

图表 30: 赛诺菲 NV1FGF 研发 III 期临床未达终点



资料来源: 赛诺菲公告, 国盛证券研究所

NL003 兼具有效性安全性优势。对比 NL003 与上市产品 Collatogene、人福医药 pUDK-HGF, 优势如下:

- **设计更贴近生理:** NL003 对人 HGF 基因内含子进行编辑, 可选择性剪切同时表达人体天然存在 HGF₇₂₃、HGF₇₂₈ 两种异构体, 接近生理表达机制, 协同产生更强生物学活性;
- **临床疗效明确:** Collatogene 使用 II 期临床数据获厚生劳动省 (MHLW) 有条件、有时限批准, 未经大型临床试验验证; 日本注册性 II 期临床中 6 个月随访治疗组与安慰剂组溃疡完全愈合、截肢率和死亡率指标无统计学差异; 美国 III 期临床入组中断;
- **适应症覆盖更广:** Collatogene 申报适应症为静息痛、溃疡愈合, 但厚生劳动省 (MHLW) 缩小适应症范围为溃疡改善的后线疗法, 且需在多科室协同工作的医疗机构中, 由具有丰富的严重慢性动脉闭塞性疾病知识和治疗经验的医生开具; 人福医药 pUDK-HGF 临床试验不能纳入糖尿病患者, 限制了产品的使用范围。

图表 31: 在研 CLI 治疗药物临床数据对比

	诺思兰德	人福医药	AnGes
产品名称	NL003	pUDK-HGF	Collategene (AMG-0001)
目标基因	HGF	HGF	HGF
载体	pCK	pUDK	pVAX1HGF/MGBI
作用特点	同时表达 HGF ₇₂₃ 、HGF ₇₂₈	只表达 HGF ₇₂₈	只表达 HGF ₇₂₈
有效性	静息痛消失率	54.17%	/
	17.4%		
安全性	溃疡完全愈合率	66.67%	18.2%
	AE	14.63%	52.2%
	SAE	0	30.4%
进展	III 期	III 期	日本有条件批准 5 年

 资料来源: *Molecular Therapy*, 国盛证券研究所

图表 32: NL003&pUDK-HGF 临床试验情况

研究机构	产品名	设计	适应症	进度	试验人群选择	入组人数	FPI 时间	试验中心
诺思兰德	NL003	HGF 基因 +pCK 载体	缺血性溃疡	III 期	下肢缺血性疾病患者, Rutherford 5 级	240	2019.8.28	协和医院等
			静息痛	III 期	下肢缺血性疾病患者, Rutherford 4 级	300	2019.8.12	协和医院等
人福医药	pUDK-HGF	HGF ₇₂₈ 基因 +pUDK 载体	静息痛	III 期	除糖尿病患者外下肢缺血性疾病患者	480	2019.3.1	宣武医院等

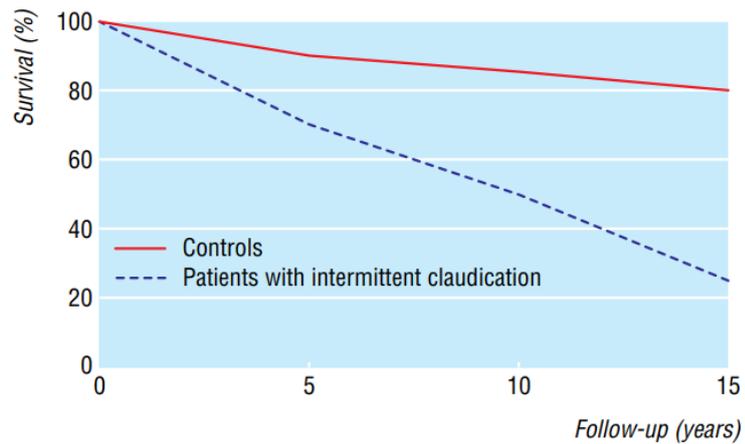
资料来源: 药物临床试验登记与信息公示平台, 国盛证券研究所

NL003 项目推进顺利, 有望占据国内 CLI 市场领先地位。目前 NL003 针对静息痛、溃疡 2 个适应症已同步开展临床 III 期试验:

- 静息痛适应症: 计划招募患者 300 例, 以疼痛完全消失病例百分比为主要终点指标。已启动 18 家临床研究中心, 预计 2021 年下半年入组完成;
- 缺血性溃疡适应症: 计划招募患者 240 例, 以溃疡完全愈合病例百分比为主要终点指标。目前已启动 18 家临床研究中心, 预计 2021 年下半年入组完成。

期望实现下肢缺血治疗前移, NL003 进军间歇性跛行广阔市场。公司还着眼于下肢缺血性疾病偏早期阶段的间歇性跛行, 现已进入 I 期临床研究阶段。米内网统计显示, 间歇性跛行患者可达 5000 万。间歇性跛行表现为步行单侧或双侧下肢麻木无力以致跛行, 休息后症状缓解, 往复出现。Rutherford 分级为 1-3 级, 是下肢动脉闭塞的早期信号。对间歇性跛行进行早期干预治疗可显著降低患者截肢率, 提升生存质量。

图表 33: 间歇性跛行患者生存率变化



资料来源: BMJ, 国盛证券研究所

NL003 具 CLI 全病程应用价值, 峰值销售可超 50 亿元。公司纵深部署下肢缺血性疾病全病程, 缺血性溃疡、静息痛、间歇性跛行全面激活 NL003 市场空间。NL003 有望于 2022 年首次提交 NDA, 参考创新药产品平均上市周期, 我们预计 2023 年在国内有望率先实现上市销售, 预计销售峰值为 50.6 亿元。

图表 34: NL003 产品适应症研发进展

产品名称	注册分类	适应症	Pre-IND	I 期	II 期	III 期
重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液(NL003)	1 类	缺血性溃疡				III
		静息痛				III
		间歇性跛行			I	

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

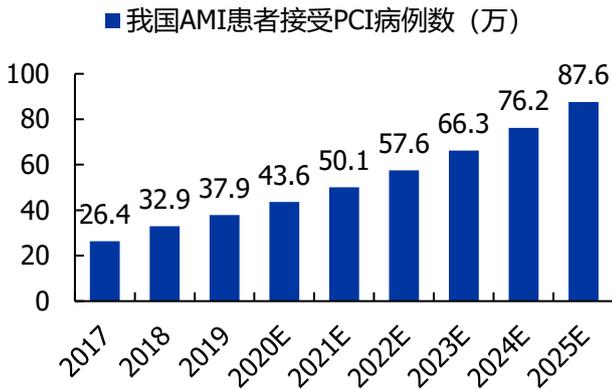
三、重组蛋白百花齐放, 丰富管线引领持续成长

3.1 NL005: 多适应症差异化布局, 深挖胸腺素 β 4 价值全景

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉病变产生血供急剧减少或中断, 使相应的心肌严重、持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。当 AMI 的心肌组织通过经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、静脉溶栓治疗、冠状动脉旁路移植手术 (CABG) 等再灌注疗法恢复血供后, 结构和功能逐步恢复, 但部分反而引起更加严重甚至不可逆的损伤, 即急性心肌梗死缺血再灌注损伤 (Myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。

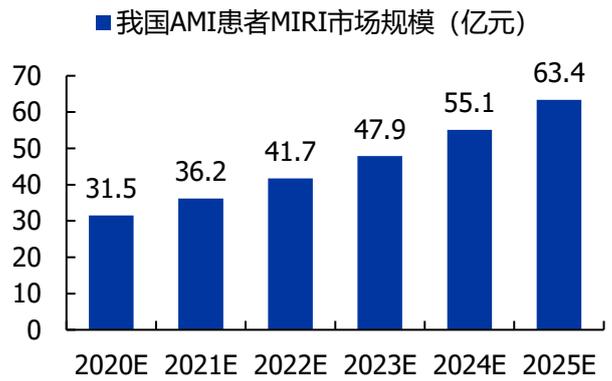
PCI 术后治疗持续扩容, MIRI 治疗药物发展可期。统计显示, AMI 患者群体不断扩大, 选择进行 PCI 手术的比例也在逐年增加, 预计将由 2017 年的 26.4 万例迅速增长至 2025 年的 87.6 万例, 年复合增长率为 16.17%。随着对 MIRI 发病机制的研究持续深入, 未来 MIRI 治疗药物有望与 PCI 术后抗栓治疗上升至同等地位。据国家心血管疾病医疗质量控制中心预测, 2025 年 MIRI 治疗理论市场规模可达 63.4 亿元。

图表 35: NL005 潜在适用人群



资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

图表 36: AMI 患者 MIRI 市场规模



资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

MIRI 尚无有效治疗药物, 研发需求迫切。MIRI 导致的恶性心律失常、心肌顿抑、梗死面积扩大、持久性心室收缩功能低下甚至死亡极大地威胁着 AMI 患者 PCI 术后生存, MIRI 领域存在亟需解决的未被满足临床需求。目前国内进入临床阶段的 MIRI 在研药物治疗产品仅有公司 NL005 和北京泰德制药的磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶 (PC-SOD), 均处于 II 期临床阶段。

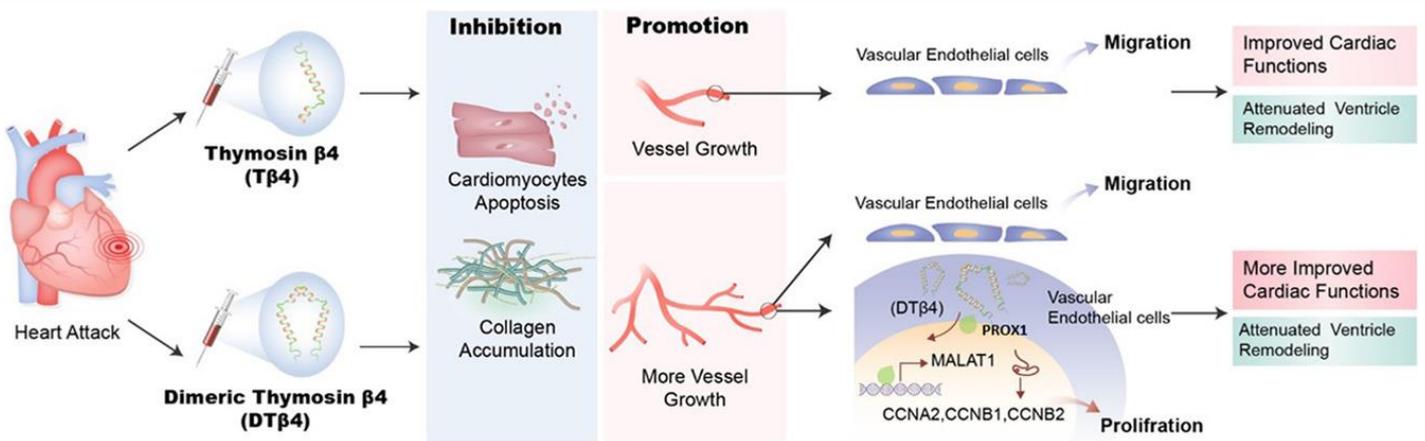
图表 37: MIRI 临床阶段在研产品

产品名	企业名称	有效成分	适应症	研发阶段
NL005	北京诺思兰德	Tβ4	心肌梗死所致缺血再灌注损伤	IIa 期
PC-SOD	北京泰德制药	磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶	减少心肌再灌注损伤	II 期

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

Tβ4 是 MIRI 潜在的有效治疗药物。胸腺素 β4 (Tβ4) 属 β 胸腺肽家族, 调控着组织再生、重塑, 创伤愈合, 维持肌动蛋白平衡, 肿瘤发病与转移, 细胞凋亡, 炎症, 血管生成和毛囊发育等生理病理过程。已有研究表明, Tβ4 可随血液循环到达心脏再灌注损伤部位, 通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、促缺血部位血管新生及组织修复实现对心肌的保护和促再生。

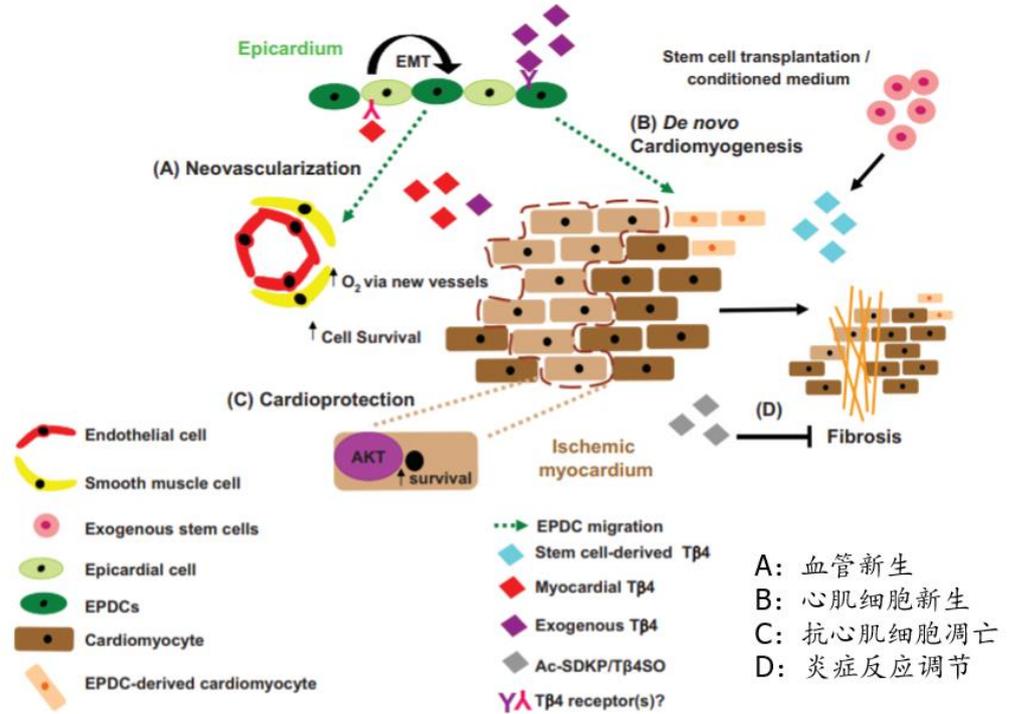
图表 38: Tβ4 通过加速血管内皮细胞增殖保护缺血后心脏功能



资料来源: International Journal of Cardiology, 国盛证券研究所

NL005 为公司研发人胸腺素 $\beta 4$ (T $\beta 4$) 重组蛋白产品, 给药方式为静脉注射。动物 MIRI 模型有效性评价显示, 在治疗效果相近的情况下, NL005 的给药剂量为是天然结构化学合成 T $\beta 4$ 给药剂量的 1/2000, 可多机制调控心肌梗死, 相对单一机制药物临床受益更具潜力。

图表 39: NL005 改善 AMI 后心肌功能作用机制



资料来源: Current Pharmaceutical Design, 诺思兰德公开发行业说明书, 国盛证券研究所

NL005 临床 I 期试验显示应用安全性、耐受性良好。

试验设计: 单中心、双盲、安慰剂对照、剂量递增设计, 分为单次给药 (Ia 期) 及连续 10 天多次给药 (Ib) 试验。通过在健康志愿者中进行单次及多次给药后的安全性、耐受性、药代动力学及耐药抗体 (ADA) 研究。

- Ia 期: 7 个剂量组, 共 54 例健康受试者 (44 试验组+10 安慰剂组), 随访 28 天。
- Ib 期: 3 个剂量组, 共 30 例健康受试者 (24 试验组+6 安慰剂组), 随访 28 天。

试验结果: 均未观察到剂量限制性毒性, 未发生严重不良事件, 耐受性和安全性良好。药代动力学参数呈线性动力学特征的趋势, 多次给药未产生明显蓄积。

图表 40: NL005 安全性数据

项目	分组	不良事件	不良反应	严重不良事件	严重不良反应
NL005 Ia 期临床试验	试验药物 (N=44)	56.8% (25/44)	52.3% (23/44)	0	0
	安慰剂组 (N=10)	70% (7/10)	50% (5/10)	0	0
NL005 Ib 期临床试验	试验药物 (N=24)	66.7% (16/24)	58.3% (14/24)	0	0
	安慰剂组 (N=6)	83.3% (5/6)	66.7% (4/6)	0	0

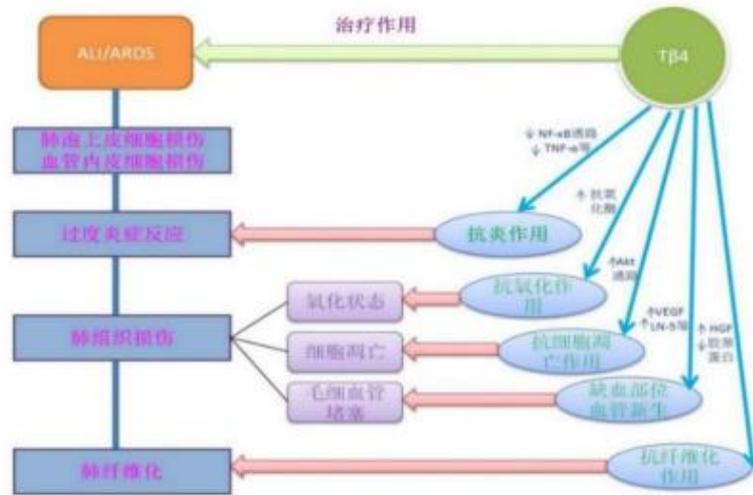
资料来源: 诺思兰德公开发行业说明书, 国盛证券研究所

NL005 积极推进 II 期临床试验, 现已启动以北京阜外医院为首的 6 家临床研究中心, IIa

期临床已完成；已建立中试生产规模，产品生产工艺和质量标准已确定。

NL005 显示急性肺损伤 (Acute lung injury, ALI) /急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 治疗潜力。急性肺损伤 (ALI) 是由于直接/间接因素引起肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞损伤，造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，进而发展为急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭，病程发展严重则演变为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。2019 年末以来，新冠肺炎引发对肺损伤治疗的强烈需求，而 Tβ4 的炎症调控、组织修复、抗纤维化及抗氧化、抗细胞凋亡等作用与 ALI/ARDS 发病机制高度吻合，多靶点协同有望降低 ARDS 引发的高死亡率。临床前及临床研究结果支持 NL005 对 ALI 的积极治疗作用，对 MIRI 治疗的 I 期药代动力学和耐受性临床试验已充分证明其使用安全性。

图表 41: Tβ4 治疗 ALI/ARDS 作用机理

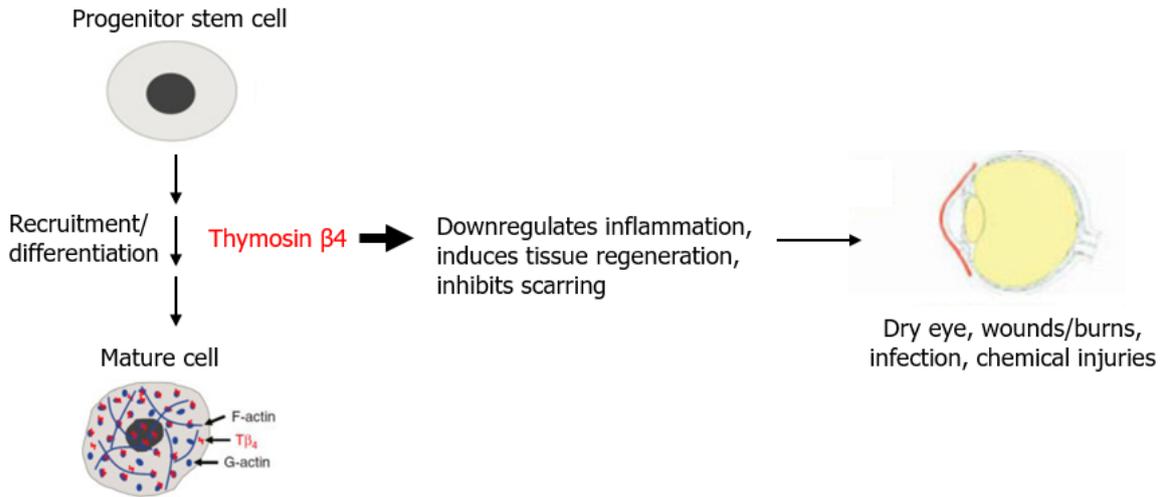


资料来源：诺思兰德公开发售说明书，国盛证券研究所

ALI/ARDS 市场规模可超百亿，NL005 已具先发创新优势。作为临床常见危重症，ALI/ARDS 患者将于 2030 年突破 200 万人(据公司公开发售说明书)，病死率多年居高，且尚无特效治疗药物。传统的机械通气呼吸支持创伤明显，且有进一步增加肺损伤的风险。相比之下药物治疗可节省护理费用，成本效益占优，预计相应市场规模超过 170 亿元。为应对新冠疫情带来的 ALI 治疗需求，中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂注射用西维来司他钠于 2020 年 3 月应急获批 ANDA，成为我国首个 ALI 治疗药物。西维来司他钠年治疗费用为 1.7 万元，2020 年销售额 114.11 万元，2021 前三季度总计销售 1966.78 万元。目前 NL005 正在积极推动针对 ALI/ARDS 适应症临床前研究，基于 I 期临床已明确 NL005 安全用药剂量范围，针对 ALI/ARDS 的 II 期临床可直接开展，NL005 针对该适应症的拓展研究已具先发优势。

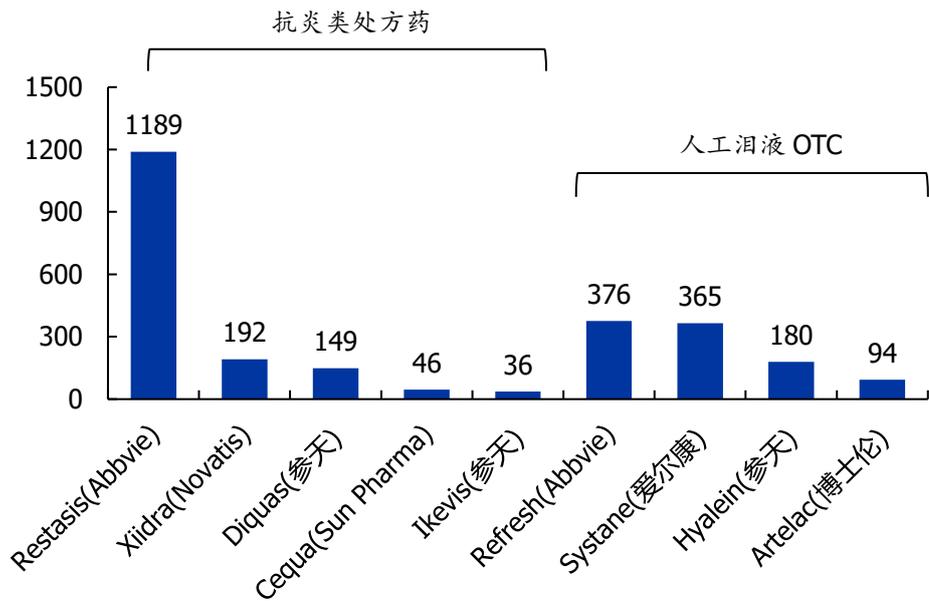
NL005 持续开疆拓土，干眼症治疗再破新局。基于 Tβ4 可增加结膜杯状细胞数量、促进组织修复及抗炎活性，公司依托在 Tβ4 作用领域的研究基础，叠加子公司汇恩兰德滴眼液制剂吹灌封一体的无菌化生产工艺，积极部署干眼症治疗。目前全球干眼病主要治疗药物来自艾尔建环孢素 A 眼用乳剂 Restasis，和诺华 Lifitegrast 滴眼液 Xiidra，2020 年销售额分别为 7.87 亿美元和 3.76 亿美元。RegeneRx/李氏大药厂已布局针对干眼病的 Tβ4 候选产品 RGN-259，3 期临床试验结果支持 Tβ4 对干眼病治疗的积极作用。NL005 积极推进相关临床前研究，有望在干眼病适应症继续收割，再拓新局。

图表 42: Tβ4 有助于干眼病治疗



资料来源: Trends in molecular medicine, 国盛证券研究所

图表 43: 2019 年干眼症主要产品销售额 (百万美元)



资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

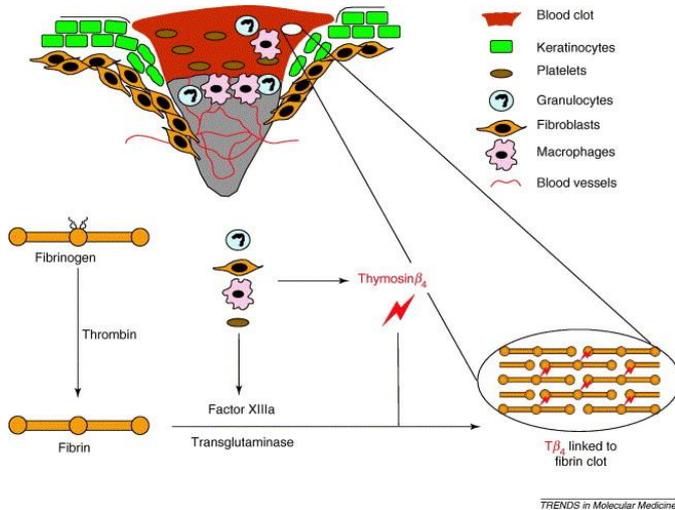
在研适应症顺利推进, 多方开发潜力显示升值空间。NL005 系列产品在急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤、急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征、干眼症方面已积累研究基础, 项目研发正在顺利推进。此外已有研究表明, Tβ4 在皮肤创伤、慢性心衰、中风、多发性硬化症等多个适应症方面具有开发潜力。2015 年, 公司授予韩国 HUONS 公司 NL005 项目眼科适应症、生发适应症除中国以外的全球权益。未来 NL005 系列有望继续拓宽应用领域, 产品价值极具想象空间。

图表 44: NL005 系列产品研发进展

产品名称	注册分类	适应症	Pre-IND	I 期	II 期	III 期
注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005)	1 类	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤			II 期	
重组人胸腺素 β 4 滴眼液 (NL005-1)	1 类	干眼症	临床前			
注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005-2)	1 类	急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征	临床前			

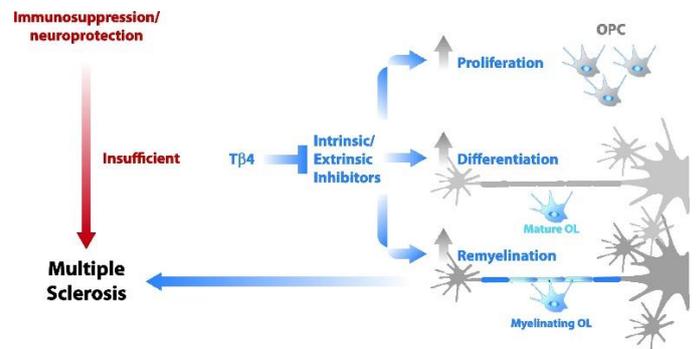
资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

图表 45: Tβ4 促进皮肤伤口修复



资料来源: Trends in molecular medicine, 国盛证券研究所

图表 46: Tβ4 用于多发性硬化作用机制



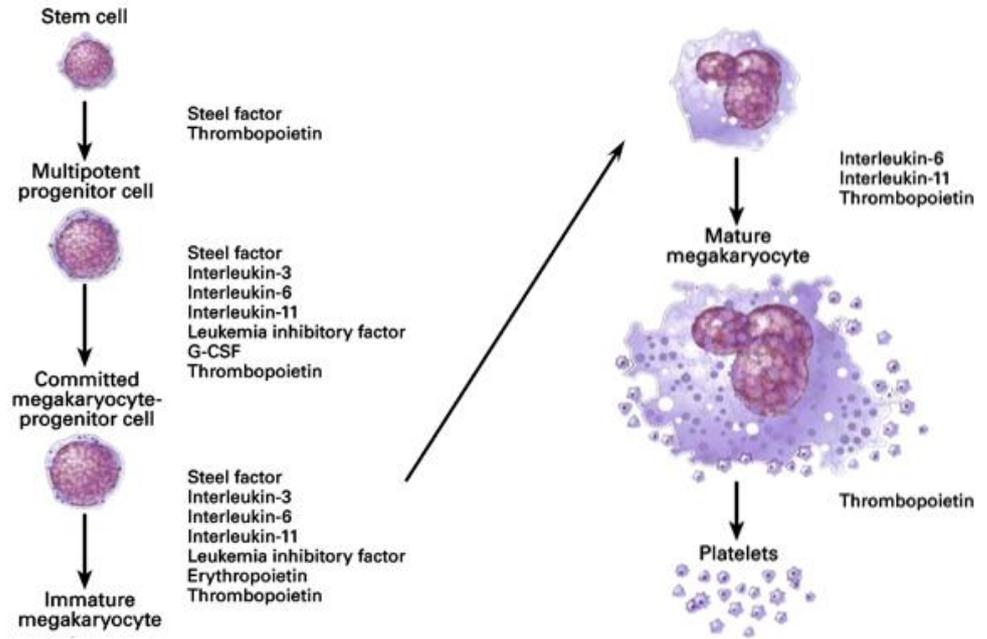
资料来源: Multiple Sclerosis and Related Disorders, 国盛证券研究所

3.2 NL002: rhIL-11 竞争中寻机遇, 耐受性提升有望实现破局

肿瘤化疗所致血小板减少症 (Chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT) 为肿瘤治疗中常见毒副反应之一, 化疗药物的持续使用将诱导巨核细胞系凋亡, 产生骨髓抑制, 使外周血小板数量降低。临床常用的铂类、蒽环类、紫杉类药物、血管生成抑制剂、mTOR 抑制剂、BTK 抑制剂、JAK 抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物等均有可能导致严重的 CIT, 使化疗药剂量被迫下调、化疗周期延迟, 降低治疗效果, 影响患者生存质量, 缩短生存时间。

rhIL-11 升血小板作用确切。重组人白细胞介素 11 (rhIL-11) 是具有促进巨核细胞和血小板生成、调控免疫、抗炎和保护黏膜上皮等多种功能的细胞因子。通过直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞分化成熟, 促进高倍性巨核细胞生成, 增加单个巨核细胞血小板的产量, 从而促进血小板的生成。

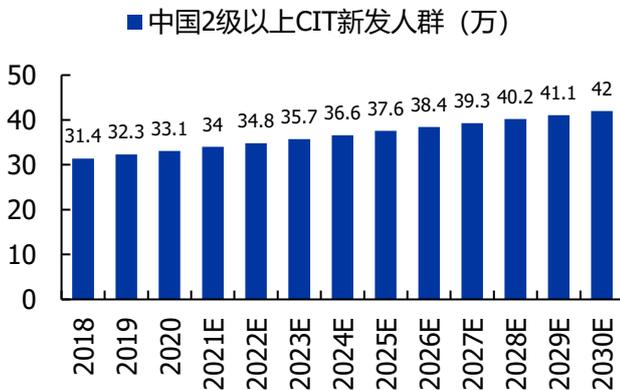
图表 47: rhIL-11 可诱导干细胞分化促进血小板生成



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

血小板减少病患数量攀升, CIT 治疗市场规模水涨船高。已有研究表明, 2018-2040 年, 东亚地区肿瘤患者接受化疗治疗占比 61-62%。WHO 预测, 2030 年中国每年接受化疗治疗的人群将由 2018 年的 262 万人增长至 350 万人, 其中新发 2 级以上 CIT 患者人群将达 42 万人。

图表 48: 中国 2 级以上 CIT 新发人群



资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

图表 49: CIT 治疗药物市场规模预测



资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

安全性更好、不良反应更少的 rhIL-11 产品尚需开发。目前临床上治疗 CIT 主要采用输注血小板、重组人血小板生成素以及重组人白细胞介素 11 (rhIL-11) 三种方法:

- 血小板输注: 需多次输注、来源短缺、血源潜在污染等问题影响临床应用;
- 重组人血小板生成素: 价格昂贵, 在体内产生中和性抗体导致不良反应较多;
- 重组人白细胞介素 11: 目前升血小板临床主要药物, 国内已有多家竞争。用药剂量 (25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 较大, 产生不良反应包括水肿、心动过速、心悸、房颤/房扑、结膜充血等, 甚至将引起严重不良反应毛细血管渗漏综合征、急性心衰、猝死。

NL002 较天然结构 IL-11 优势明显, 有效剂量降低、耐受性提升、顺应性改善。NL002

为天然结构人 IL-11 的改构体，通过创新型的分子结构设计和生产工艺改良，实现临床有效剂量仅为同类产品的 1/3-1/5，不良反应明显减少，增加耐受性；给药方法由每日一次连续给药 7-10 天，改为每周给药一次，使用更加便捷。2006 年 6 月，公司与韩国 Helixmith 签订合作协议，以 1737.40 万元许可 Helixmith 获得 rhIL-11 类似物中国境外专利权，并获得 15 年境内外专利收益 70% 比例提成。

NL002 显示较好的升血小板效应，安全性明显优于同类产品。多中心、随机、单盲、阳性对照、自身交叉设计的 II 期临床研究共入组 88 例 CIT 患者，均接受 2 个周期化疗后使用 NL002 和阳性对照药（已上市 rhIL-11）。结果表明，7.5 μg/kg NL002 与 25 μg/kg 对照药相比，防治肿瘤化疗所致血小板减少症疗效相当，具有非劣效性；NL002 与阳性对照药组间不良事件发生率无显著差异 ($p > 0.05$)，但 NL002 的不良反应发生率 (32.88%) 明显低于对照药组 (51.25%) ($p = 0.0220$)；试验过程中 NL002 组未发生严重不良事件 (SAE)。在保持升血小板功效的同时，NL002 实现了应用耐受性的显著提升。

图表 50: NL002 安全性数据

项目	分组	不良事件	不良反应	严重不良事件	严重不良反应
NL002 II 期临床试验	NL002 组 (N=73)	84.93% (62/73)	32.88% (24/73)	0	0
	阳性对照药组 (N=80)	90% (72/80)	51.25% (41/80)	1.25% (1/80)	1.25% (1/80)
NL002 IIIa 期临床试验	5 μg/kg 组 (N=50)	100% (50/50)	42% (21/50)	8% (4/50)	0
	7.5 μg/kg 组 (N=47)	97.9% (46/47)	36.2% (17/47)	10.6% (5/47)	0

资料来源：诺思兰德公开发行业说明书，国盛证券研究所

促血小板生成产品竞争激烈，NL002 耐受性高、使用便捷。目前我国临床用于 CIT 治疗药物主要为 rhIL-11 和 rhTPO。rhIL-11 已有 6 家产品上市，销售总规模为 8.5 亿元，占比 CIT 治疗药物总体 27%，其中齐鲁制药占据优势份额；三生制药独家 1 类新药 rhTPO 市场占有率达 73%，小分子 TPO 激动剂类药物已进入 III 期临床阶段。NL002 在分子结构和生产工艺上具有多项创新性，临床有效剂量仅为同类产品的 1/3-1/5，不良反应少、具备改良为长效制剂可行性，更便于临床应用。

图表 51: 其他临床 III 期以上 CIT 领域产品

通用名	商品名	公司	上市时间	纳入医保情况	2020 样本医院销售额 (万元)
注射用重组人白介素-11	迈格尔®	双鹭药业	2003	医保乙类	1642.8
	巨和粒®	齐鲁制药	2003	医保乙类	23803.86
	依星®	地奥九泓	2003	医保乙类	-
	吉巨芬®	九源基因	2003	医保乙类	4568.25
	特尔康®	特宝生物	2005	医保乙类	4616.88
	百杰依®	华润昂德	2008	医保乙类	2953.62
重组人血小板生成素	特比澳®	三生制药	2006	医保乙类	146016.87
马来酸阿伐曲泊帕	苏可欣®	Dova/复星医药	2019.6 中国 III 期临床获批	/	-
海曲泊帕乙醇胺	恒曲®	恒瑞医药	CIT 处于 III 期临床	/	-

资料来源：Wind，诺思兰德公开发行业说明书，国盛证券研究所

四、重磅产品上市在即，公司价值兑现可期

公司核心产品 NL003、主要产品 NL005、NL002 推进顺利，规划清晰。预计 2021 年末 NL003 缺血性溃疡、静息痛两个适应症的 III 期临床试验均完成入组，2022 年计划提交上市申请。

图表 52: 诺思兰德主要临床研究项目进度计划

产品	适应症项目	2020		2021				2022				2023			
		Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
NL003	缺血性溃疡(III)						LPI	LPO			NDA				
	静息痛(III)						LPI	LPO			NDA				
NL005	MIRI I Ia		FPI												LPO
	MIRI I Ib														LPO
NL002	CIT(IIIb)					FPI							LPO		NDA

资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

NL003 销售峰值预计超过 50 亿元，全面渗透下肢缺血性疾病广阔市场。估值假设：

- 2021 年 CLI 患者基数为 686.2 万，当前诊断率约为 70%，治疗率为 50%。随着医疗技术发展和民众健康意识增强，诊断率和治疗率逐年升高；
每年患者基数为上一年存量患者数与新发患者数之和；
- 目前保守药物治疗比例为 25%；随着研发推进、NL003 品牌效应建立，知名度提升，药物治疗渗透率逐步提升，首选药物治疗的一线使用患者数增加；
- 对于二线 CLI 药物治疗人群，分为一线、二线均选择药物治疗和一线手术/介入治疗后选择药物治疗分别讨论。
对于一线选择药物治疗后进展（20%）的人群，二线可能更倾向于手术疗法，设定药物治疗渗透率相对更低（20%）；
对于一线手术/介入（50%）后进展的人群（统计显示比例为 20%），二线不会再选择做手术，即为一线手术后二线选择药物治疗人群。
二者加和，得 NL003 潜在使用人群。
- NL003 于 2023 年国内实现上市；日本 AnGes 并未在中国开展临床试验或申请上市注册，且 NL003 已有临床数据显示有效性、安全性、覆盖度均占较大优势，可在 CLI 基因治疗药物市场形成统治力；
- 目前基因疗法商业化尚处于起步阶段，NL003 有望首个开辟 CLI 基因治疗商业化市场。初始渗透率保守设定为 0.3%。由于 NL003 是首个可实现治愈的 CLI 治疗药物，且随着技术提升、医生和患者教育逐渐普及、市场推广显现成效、进入医保降价大大提升患者可及性，2030 年基因治疗在 CLI 药物治疗中所占比例可达 28%；
- NL003 定价参照日本 AnGes 同类上市产品 Collategene(说明书年治疗费用 8 万元)，考虑我国支付能力和生物制药市场行情，保守设定初始定价为 4 万元/年，每年按 10% 幅度降价；上市前 4 年未被纳入医保，此后按谈判周期（2 年）阶梯降价，最终价格设为 1 万元/年。
- 一般生物制剂类药品毛利率可达 90% 以上，基于基因治疗尚需发展形成规模效应，保守设定产品毛利率由 70% 增长至 78%，并持续保持一定的研发投入；
- NL003 目前处于 III 期临床阶段，且 2021 年内将完成所有病患入组。II 期临床试验结果已发表，两大指标静息痛缓解率、溃疡完全愈合率表现优异。基于悲观、中性、乐观三种可能性分别设定 III 期临床试验成功率 60%、75%、85%；
- NL003 载体技术部分来自韩国 Helixmith 公司，根据合作协议需在上市后 7 年内支付产品销售收入的 7%，计入费用；

- 设定折现率 9.0%，给予相对保守永续增长率 2%，通过风险调整后现金流折现计算得 2021 年对应项目价值为：研发成功率悲观假设下 104.5 亿元，中性假设下 131.2 亿元、乐观假设下 149.0 亿元。取中性假设得项目估值为 131.2 亿元。

就市场容量看，我国 CLI 患者以 600 万计算，40% 实施治疗，以 NL003 保守估计年治疗费用 4 万元计算，目前仅一线治疗的市场空间即可达到 960 亿元。面对治愈性药物市场的空白，NL003 同时具备有效、安全、便利、普适性强的特征，50 亿元销售在理性范围内。

图表 53: NL003 中性销售预测

	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
外周动脉疾病患者 (万)	4574.62	4672.55	4772.56	4874.70	4979.01	5076.10	5175.08	5275.98	5378.86	5483.73
yoy	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
PAD 中患 CLI 比例	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
诊断率	70%	71%	72%	73%	74%	75%	76%	77%	78%	79%
治疗率	50%	52%	54%	56%	58%	60%	62%	64%	66%	68%
存量患者数 (万)	626.15	636.19	646.00	655.58	663.61	668.93	662.41	661.73	661.26	661.44
新发患者数 (万)	13.45	13.72	14.02	14.32	14.62	14.94	15.23	15.53	15.83	16.14
一线 CLI 药物治疗人群 (万)	60.04	68.48	70.78	79.63	89.17	99.25	109.64	118.71	129.25	140.39
二线 CLI 药物治疗人群 (万)	26.42	28.45	27.87	29.79	31.79	33.79	35.72	37.07	38.76	40.47
基因疗法渗透率	0.0%	0.0%	0.3%	0.8%	2.5%	5.0%	15.0%	20.0%	24.0%	28.0%
NL003 预计用药人数 (万)	0.00	0.00	0.30	0.88	3.02	6.65	21.80	31.16	40.32	50.64
NL003 年治疗费用 (万元)			4.0	3.6	3.2	2.9	1.2	1.2	1.0	1.0
预计 NL003 销售额 (亿元)			1.21	3.15	9.80	19.40	26.16	37.39	40.32	50.64
yoy				160%	211%	98%	35%	43%	8%	26%
研发成功率			75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
技术使用费率			7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	0%
风险调整收入 (亿元)			0.91	2.36	7.35	14.55	19.62	28.04	30.24	37.98
折现率	9.0%									
永续增长率	2.0%									
持股比例	100%									
股权价值 (2021, 亿元)	131.2									

资料来源：诺思兰德公开发行说明书，国盛证券研究所

DCF 估值法

诺思兰德为研发驱动型创新药公司，创新产品项目价值构筑公司价值根基。将各创新药研发项目 2021 年对应项目价值加总，得目前公司合理市值为 153.6 亿元。

图表 54: 诺思兰德研发管线 DCF 估值

产品	进度	预计上市	成功概率	峰值(亿元)	DCF 估值 (亿元)	占比
NL003	多阶段	2023	75%	50.6	131.2	85%
NL005	多阶段	2026	25%	14.8	14.5	9%
NL002	III 期	2024	75%	2.6	7.9	5%
合计					153.6	

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

核心产品估值法

根据公司各核心产品未来峰值销售情况进行项目估值, 加总得公司合理市值为 152.7 亿元。

图表 55: 诺思兰德按核心产品巅峰收入估值

产品	研发阶段	峰值销售 (亿元)	成功率	风险调整后 峰值销售 (亿元)	权益	风险调整 营收(亿元)
NL003	III 期	50.6	75%	38.0	100%	37.99
NL005	II 期	14.8	25%	3.7	100%	3.69
NL002	III 期	2.6	75%	2.0	100%	1.97
合计		68.0		43.6		43.6
P/S	3.5					
合计估值 (亿元)	152.7					

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

由上, DCF 估值法得出公司项目价值合计 153.6 亿元, 核心产品估值法得出公司项目总价值为 152.7 亿元。保守估计公司合理价值为 **152.7 亿元**。

关键收入假设:

- NL003 于 2023 年率先上市销售, 渗透率维持优势;
风险调整收入计算: 预测产品 2023 年销售额 1.21 亿元, 考虑 III 期临床试验中性假设成功率 75%, 得到风险调整收入 0.91 亿元。
- NL002 于 2024 年实现上市销售, NL005 上市时间 2026 年, 2023 年前均不计入收入贡献;
- 子公司汇恩兰德滴眼剂产品保持较稳定增长。

图表 56: 诺思兰德未来三年营收预测 (亿元)

	2021E	2022E	2023E
NL003	0.00	0.00	0.91
yoy	-	-	--
眼科相关收入	0.42	0.50	0.62
yoy	2.40%	16.67%	26.53%
合计	0.42	0.50	1.53
yoy	2.40%	16.67%	208.16%
估值合计	152.7		

资料来源: 公司公告, 国盛证券研究所

估值与结论

预计公司 2021-2023 年营业收入分别为 0.42 亿元、0.50 亿元、1.53 亿元，同比增长率为 2.4%、16.7%、208.2%。对各品种估值加总，预计 2021 年公司合理市值约 152.7 亿元。公司在基因治疗领域精耕细作，已建立明确相关技术优势；长线部署生物工程创新药，核心产品 NL003 具备重磅产品发展潜力；眼科产品线持续输送价值，规模化生产的建立有助于后续产品快速实现商业化。我们看好公司长期发展，首次覆盖，给予“买入”评级。

风险提示

- 1) 研发失败的风险：研发过程中可能存在因研发技术路线出现偏差、关键技术难点未能攻克、研发进度缓慢等因素而导致研发失败的风险，导致公司市场竞争力下降。
- 2) 临床试验进度不及预期的风险：公司临床试验在招募患者和确定临床试验机构时可能因患者人群的人数、性质、试验计划界定患者的资格标准、竞争对手同时进行类似临床试验等因素而遇到困难，从而阻碍临床试验的如期完成，对推进在研药品的开发造成不利影响。政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等，也可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。
- 3) 产品注册风险：新药上市前还需经过申报、审评、审批等阶段。同时，药品每经过一段时间需进行再注册，以保证相关注册有效、药品能够持续在市场上进行销售。近年来，我国药品注册审评制度不断调整，主管部门对研发过程的监管要求也持续提高。由于药品研发周期长，可能面临相关药品审评制度的变动，从而影响新药注册进度。
- 4) 市场开拓不及预期的风险：公司的市场营销能力尚未被市场验证，在研药品商业化存在不确定性。药品定价、定位、临床使用时机或病人选择等市场策略与临床医生或患者的实际需求存在偏离，策略制定不当或实施效果未达预期，则将对公司产品的商业化前景造成较大不利影响。
- 5) 技术升级迭代风险：部分竞争对手可能开发出在疗效和安全性方面显著优于公司在研药物，若该等药物在较短周期内获批上市，实现技术升级和药品迭代，将对公司在研药物造成重大冲击。
- 6) 核心技术人员流失和人才引进的风险：药品的技术路线、制剂配方、制备工艺是公司的主要竞争力；核心技术人员是公司药品研发、持续创新的重要基础。业内的人才竞争将日趋激烈，如果公司未来在发展前景、薪酬福利、工作环境等方面无法保持持续的竞争力，可能造成公司研发人才的流失和增加公司引进人才的难度，将对公司长期发展产生不利影响。
- 7) 行业政策变动风险：医药产业是一个受监管程度较高的行业，随着我国医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业相关的监管政策将不断完善、调整，我国医疗卫生市场的政策环境可能面临重大变化。如公司不能及时调整经营策略以适应医疗卫生体制改革带来的市场规则和监管政策的变化，将对公司的经营产生不利影响。

8) 药品价格政策调整风险: 公司在研药品未来可能入选国家医保目录, 如果国家医保局等监管部门向下调整公司入选药品的销售价格, 公司的销售收入将可能面临下降的风险, 从而对公司的业务、财务状况及经营业绩产生重大不利影响。

9) 研发技术服务及原材料供应风险: 若研发技术服务及原材料的价格大幅上涨, 公司无法保证能于商业化后提高药品价格从而弥补成本涨幅。因此, 公司的盈利能力或会受到不利的影响。

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