

行业研究

痛风临床需求迅猛崛起，降尿酸创新药方兴未艾

——创新药深度研究系列八

要点

痛风临床需求高速增长，抗痛风药方兴未艾：中国当前痛风患病人数估计已经超过 1500 万人，同时抗痛风药物在临床上的需求高速增长，2012~2019 年期间，抗痛风药整体在 PDB 样本医院销售额增长 CAGR=43.67%，国内最常用的非布司他在 2021 年样本医院销售量同比增长 49.95% (40mg)。近年来，中国高尿酸血症与痛风疾病负担日益沉重，呈现明显上升和年轻化趋势，已成为继糖尿病之后又一常见代谢性疾病，患者很可能需要终身服药，因此存在着巨大的市场空间，而当前的抗痛风降尿酸药物并不能满足这一临床需求。

当前抗痛风药的安全性和有效性均有待提升：痛风的降尿酸治疗主要是抑制尿酸生成（如别嘌醇、非布司他等）和促进尿酸排泄（如苯溴马隆、Lesinurad 等）两种思路。当前所有的临床用药均有安全瑕疵，比如非布司他具有相对较高的心血管事件和死亡发生率，苯溴马隆存在导致药物肝损伤的风险，别嘌醇需筛查 HLA-B*58:01 基因以防止严重皮肤不良反应，Lesinurad 有难以解决的肾毒性等；同时现有药物的有效性也均未达到理想状态，至少三成患者无法通过现有药物实现降尿酸目标，而且痛风石仍然是临床上的难治病症。临床上患者仍然需要更加安全有效的治疗药物来实现长期控制尿酸水平的目标。

新一代降尿酸药物开始崭露头角，有望诞生重磅炸弹级明星产品：由于痛风领域存在着巨大的未满足临床需求，因而引发了很多创新药企业竞相投入降尿酸药物的研发，并逐步开始产生具备强大潜力的候选分子，有望在未来为患者创造临床获益的同时，为相关研发企业带来丰厚的业绩回报，如一品红的 AR882、海创药业的 HP501、信达生物的 Tigulixostat、恒瑞医药的 SHR4640、益方生物的 D-0120、新元素医药的 ABP-671 等，均陆续取得优秀的临床数据，有望在未来打开痛风创新药的放量空间。

投资建议：痛风降尿酸治疗需求在国内持续升温，而当前降尿酸药物的有效性安全性却均不理想，痛风治疗药物当前仍然存在着巨大的未满足临床需求，未来该领域有望诞生一批重磅炸弹级别的明星产品，为痛风患者带来更优的临床获益。能够在降低 sUA 方面显示出卓越疗效，并且未出现安全性风险的药物分子未来将具备巨大的商业化价值，并对相关企业的股价形成强力的催化作用。推荐**一品红、信达生物(H)、海创药业-U、恒瑞医药**，建议关注**益方生物、新元素医药**等。

风险分析：临床试验失败或数据不达预期的风险；销售不达预期的风险；竞争格局恶化的风险。

医药生物
增持（维持）

作者

分析师：林小伟

执业证书编号：S0930517110003

021-52523871

linxiaowei@ebsecn.com

分析师：王明瑞

执业证书编号：S0930520080004

010-57378027

wangmingrui@ebsecn.com

联系人：张瀚予

021-52523676

zhanghanyu@ebsecn.com

行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

相关研报

从宏观视角剖析创新药：如何站在更高维度看估值——创新药深度研究系列七（2022.9.29）

创新药投资方法论：解析涨跌背后的 α 与 β ——创新药深度研究系列六（2022.1.12）

星火燎原，核酸药崛起的前夜——创新药深度研究系列五（2021.12.29）

重点公司盈利预测与估值表

证券代码	公司名称	股价 (元)	EPS (元)			PE (X)			投资评级
			21A	22E	23E	21A	22E	23E	
300723.SZ	一品红	45.48	1.07	1.18	1.71	43	38	27	买入
688302.SH	海创药业-U	52.30	(4.12)	(4.11)	(4.67)	NA	NA	NA	买入
1801.HK	信达生物	37.06	(2.16)	(1.36)	(0.69)	NA	NA	NA	买入
600276.SH	恒瑞医药	43.60	0.71	0.68	0.81	61	64	54	增持

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2023-02-10；汇率按 1HKD=0.86583 CNY 换算

投资聚焦

报告背景

痛风存在巨大的未满足临床需求，国内当前患病人数超过 1500 万人，抗痛风药物治疗需求非常旺盛，但是当前可用的药物安全性和有效性都不理想：

- 安全性风险：当前临床上常用的痛风降尿酸治疗药物均有着明显的安全性瑕疵，如非布司他的心血管风险、苯溴马隆的肝损伤风险、别嘌醇的严重皮肤不良反应风险、lesinurad 的急性肾衰竭风险等等，尤其是考虑到降尿酸药物通常需要长期服药，这类安全性风险仍对痛风患者有着明显隐患；
- 有效性不足：目前临床上可用的治疗药物有效性均未达到理想状态，至少三成患者无法通过现有药物实现降尿酸的目标，而如何溶解给患者造成巨大痛苦的痛风石也依然是目前临床上的难治病症。

临床上仍然亟需更加优质的创新药来解决患者的降尿酸需求，国内也已经有一批制药企业开展了痛风创新药的研发，并逐步呈现出一批优秀的临床数据，未来痛风领域蕴含着诞生多个重磅炸弹级创新药的投资机会。

我们的创新之处

当前很多投资者对痛风治疗领域的了解仍然不足，且市场上缺乏针对痛风的系统而深入的研究报告，我们对该疾病进行了系统的梳理，包括流行病学、诊疗流程、现有药物的情况分析、在研药物的格局梳理，为投资者针对痛风领域的投资提供前瞻的指导。

股价上涨的催化因素

- 临床数据披露

当前的痛风临床用药均有较明显的安全性瑕疵或有效性不足，若在研的痛风创新药能够展现出相较现有治疗手段更加明显的临床获益，则有可能引起市场关注，对股价形成明显的催化作用。

- 痛风发病率或市场认知程度上升

近年来痛风的疾病负担日益沉重，呈现明显的上升和年轻化趋势，投资者也将逐步认识到这一治疗领域的庞大市场空间和潜力，从而吸引更多资金对痛风创新药进行投资。

- 市场风险偏好上升

创新药是典型的风险资产，其估值水平会受到市场风险偏好的较大影响，当市场风险偏好上升时，可能打开痛风创新药企业的估值上升通道。

投资观点

痛风降尿酸治疗需求在国内持续升温，而当前降尿酸药物的有效性安全性却均不理想，痛风治疗药物当前仍然存在着巨大的未满足临床需求，未来该领域有望诞生一批重磅炸弹级别的明星产品，为痛风患者带来更优的临床获益。能够在降低 sUA 方面显示出卓越疗效，并且未出现安全性风险的药物分子未来将具备巨大的商业化价值，并对相关企业的股价形成强力的催化作用。推荐**一品红**、**信达生物(H)**、**海创药业-U**、**恒瑞医药**，建议关注**益方生物**、**新元素医药**等。

目 录

1、 痛风：高速增长的巨大未满足需求	6
1.1、 痛风患病人数超千万，抗痛风药需求增长迅猛	6
1.2、 痛风病程导致患者可能长期甚至终身服药	7
2、 当前的抗痛风药物安全性和有效性均有待提升	10
2.1、 主流用药均有明显安全性瑕疵.....	10
2.1.1、 非布司他：具有相对较高的心血管事件和死亡发生率.....	11
2.1.2、 苯溴马隆：存在导致药物性肝损伤的风险	11
2.1.3、 别嘌醇：需筛查 HLA-B*58:01 基因以防止严重皮肤不良反应.....	12
2.1.4、 Lesinurad：难以解决的肾毒性	13
2.2、 现有药物的有效性均未达理想状态	14
2.2.1、 至少三成患者无法通过现有药物实现降尿酸目标	14
2.2.2、 痛风石：仍是临床上的难治病症.....	14
3、 新一代降尿酸药物开始崭露头角	17
3.1、 痛风创新药临床开发格局概览.....	17
3.2、 部分进度领先者已披露优秀临床数据.....	19
3.2.1、 一品红的 AR882.....	19
3.2.2、 海创药业的 HP501.....	21
3.2.3、 信达生物的 Tigulixostat	22
3.2.4、 恒瑞医药的 SHR4640	23
3.2.5、 益方生物的 D-0120.....	24
3.2.6、 新元素医药 ABP-671	24
4、 投资建议	25
4.1、 一品红(300723.SZ)：领军痛风大蓝海，儿童药乘政策痛风维持高增长	25
4.2、 海创药业(688302.SH)：德恩鲁胺商业化在即，开拓痛风、PROTAC 等多个创新领域.....	26
4.3、 信达生物(1801.HK)：转型 Biopharma 稳步推进，引进痛风潜力分子	27
4.4、 恒瑞医药(600276.SH)：痛风管线下迎来新增量，有望依靠创新药恢复业绩良性增长.....	28
5、 风险提示	29

图目录

图 1: 中国内地高尿酸血症合并患病率区域分布	6
图 2: 中国内地痛风合并患病率区域分布	6
图 3: 1990-2019 年中国痛风疾病负担明显加重	7
图 4: 样本医院抗痛风药销售额增长情况 (百万元)	7
图 5: 样本医院非布司他销售量增长情况 (百万片)	7
图 6: 痛风自然病程	8
图 7: 常见痛风并发症情况	8
图 8: 高尿酸血症和痛风诊疗流程	9
图 9: 高尿酸血症发展为痛风的病理生理过程	9
图 10: 中国高尿酸血症及痛风治疗方案	10
图 11: 非布司他收到 FDA 的黑框警告: 心血管死亡风险	11
图 12: lesinurad 收到 FDA 黑框警告: 急性肾衰竭风险	11
图 13: 非布司他发生率在 1% 以上且至少比安慰剂组高 0.5% 的不良反应情况	11
图 14: 非布司他的心血管事件和死亡发生率	11
图 15: 苯溴马隆在国家药品不良反应监测数据库的报告案例	12
图 16: 中国大陆各地区 HLA-B*58:01 基因阳性率	13
图 17: lesinurad 联合 XOI 的肾相关不良反应发生率	13
图 18: 末次就诊时血尿酸水平低于 6mg /dL 的患者比例	14
图 19: 苯溴马隆与别嘌醇治疗原发性痛风高尿酸血症总有效率比较的 Meta 分析	14
图 20: 痛风石治疗方案	15
图 21: 痛风石溶解速度与血清尿酸水平之间存在线性关系	15
图 22: 在 24 个月的时间里, lesinurad+非布司他治疗至少一个痛风石完全缓解的患者比例	16
图 23: lesinurad+非布司他治疗 24 个月后, 目标痛风石区域与基线相比的平均变化百分比:	16
图 24: CRYSTAL 核心研究+扩展研究期间治疗突发不良事件暴露调整发生率情况	16
图 25: AR882 的 2b 期试验结果中的患者血清尿酸情况得到了显著改善 (140 名受试者, 12 周)	21
图 26: HP501 临床 I/II 期实验结果分析	22
图 27: Tigulixostat 降尿酸有效性优于非布司他 (156 名受试者, 12 周)	23
图 28: 每周随访达到 sUA ≤ 360 mmol/l 的受试者比例	23
图 29: SHR4640 的 TEAE 情况	24
图 30: ABP-671 在 2a 期临床试验中大幅降低了受试者的 sUA 水平 (58 名受试者, 4 周)	25
图 31: 样本医院非布司他各企业销售额 (百万元)	28

表目录

表 1：临床试验 CRYSTAL 的分组用药方案.....	16
表 2：国内降尿酸创新药临床开发进展（截至 2023.1.31）	17
表 3：部分降尿酸创新药海外临床开发进展（截至 2023.1.31）	18
表 4：一品红于 2023 年 1 月对 Arthrosi 增资后的 Arthrosi 股权结构	20
表 5：一品红盈利预测与估值简表.....	26
表 6：海创药业-U 盈利预测与估值简表.....	26
表 7：信达生物盈利预测与估值简表	27
表 8：恒瑞医药盈利预测与估值简表	29

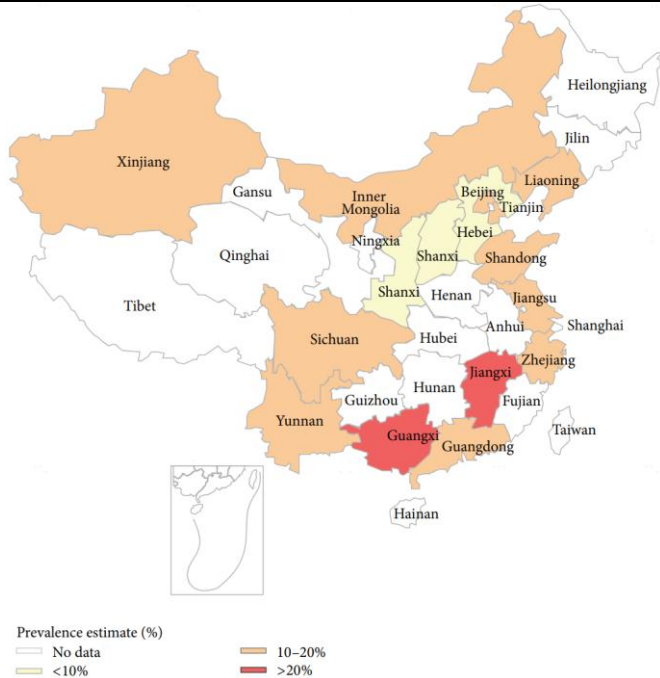
1、痛风：高速增长的巨大未满足需求

1.1、痛风患病人数超千万，抗痛风药需求增长迅猛

痛风是一种因尿酸水平持续升高，超过其在血液或组织液的饱和度，导致尿酸钠晶体沉积在关节局部从而诱发局部炎症反应和阻止破坏的疾病。根据 Rui Liu 等研究人员在《Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis》中得到的研究结果，中国大陆高尿酸血症和痛风的合并患病率分别为 13.3% (95% CI: 11.9%, 14.6%)和 1.1% (95% CI: 0.7%, 1.5%)，高尿酸血症和痛风患病率较高，疾病负担较重。

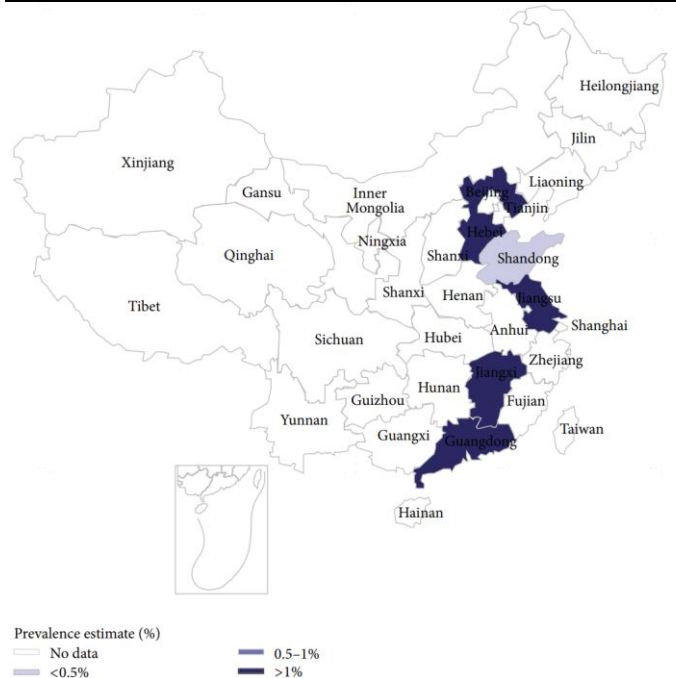
根据国家统计局数据，2021 年末中国总人口 141260 万人，按照 1.1% 的患病率测算痛风患病人数约为 1554 万人。

图 1：中国内地高尿酸血症合并患病率区域分布



资料来源：Rui Liu 等《Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis》、光大证券研究所

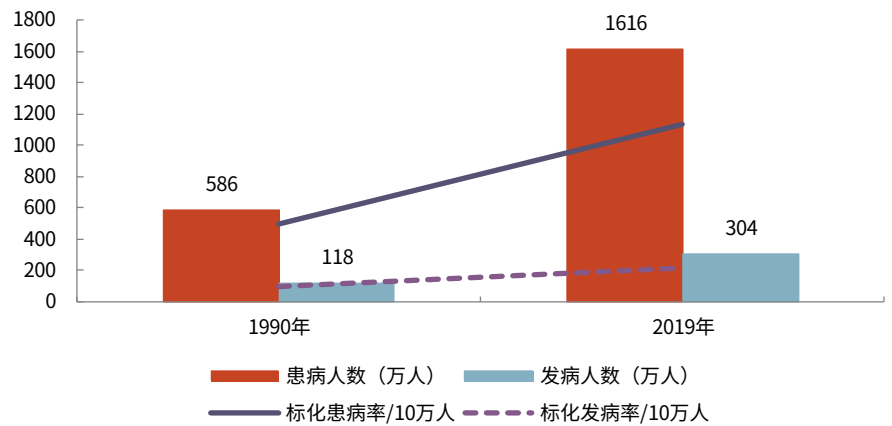
图 2：中国内地痛风合并患病率区域分布



资料来源：Rui Liu 等《Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis》、光大证券研究所

赵敏等研究人员在《1990-2019 年中国痛风疾病负担研究》中的分析表明，1990-2019 年中国痛风患病人数从 5864134 人增加至 16161324 人，增长了 175.60%，标化患病率从 495.41/10 万增加至 1136.24/10 万，增长了 129.35%；痛风发病人数从 1181969 人增加至 3041328 人，增加了 157.31%，标化发病率则从 99.86/10 万增加到 213.82/10 万，增长了 114.13%。中国的痛风疾病负担日益沉重，而且随着我国社会经济水平发展和人民生活方式的变化，未来痛风的疾病负担可能持续增长。

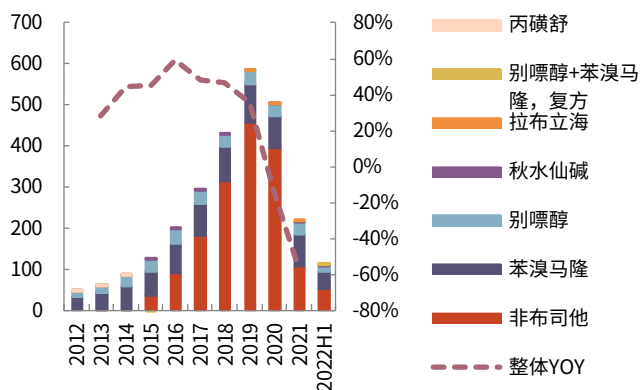
图 3：1990-2019 年中国痛风疾病负担明显加重



资料来源：赵敏等《1990-2019 年中国痛风疾病负担研究》、光大证券研究所

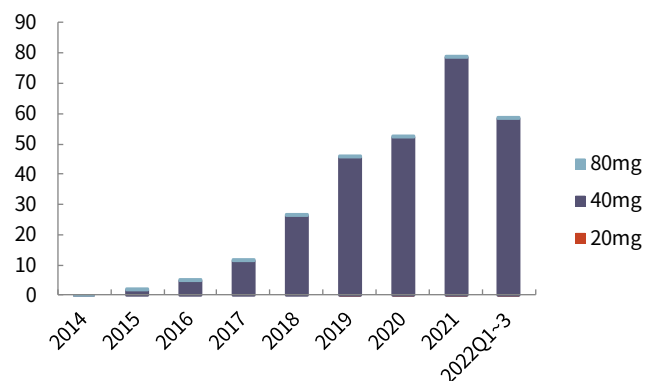
高尿酸血症的患者血尿酸可能波动性或持续性增高，其中很多人会最终发展为痛风，甚至出现反复发作的痛风性关节炎、痛风石等病症，给患者造成极大的痛苦，严重影响生活质量。该类患者人群有着很大的治疗需求，从样本医院数据可以看到痛风类药物的销售量在近年来呈现高速增长的态势。2012~2019 年期间，抗痛风药在样本医院销售额增长的 CAGR=43.67%；尽管进入集采之后，非布司他等产品的价格有较大幅度下降导致销售额下降，但医院终端的销售量仍呈现高速增长态势，如非布司他（40mg）在 2021 年销售量同比增长 49.95%。

图 4：样本医院抗痛风药销售额增长情况（百万元）



资料来源：PDB、光大证券研究所

图 5：样本医院非布司他销售量增长情况（百万片）



资料来源：PDB、光大证券研究所

1.2、 痛风病程导致患者可能长期甚至终身服药

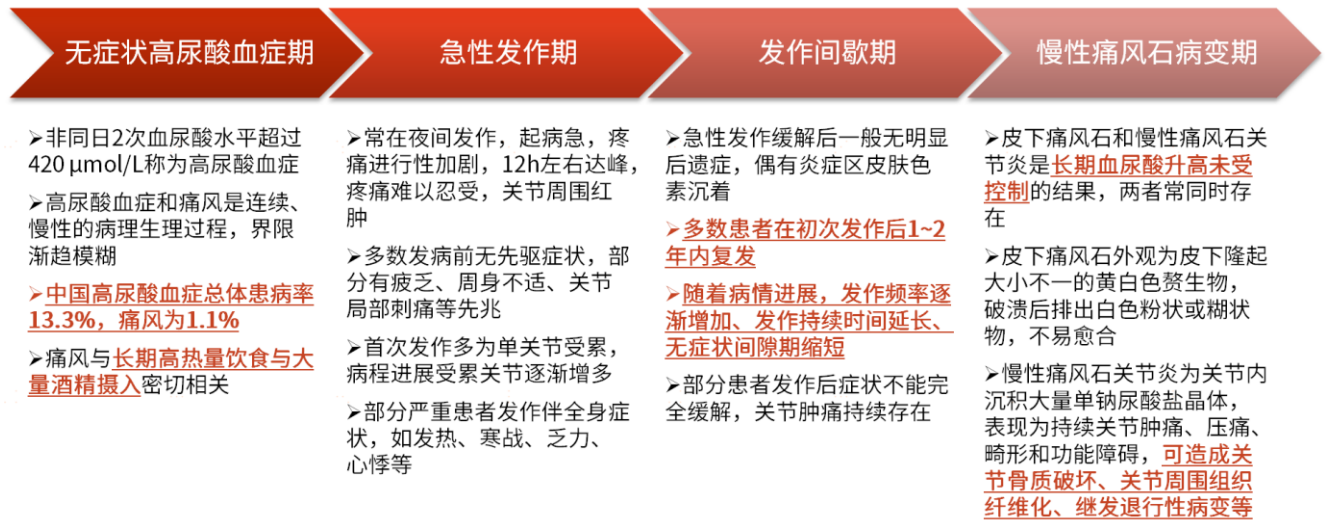
近年来，中国高尿酸血症与痛风疾病负担日益沉重，呈现明显上升和年轻化趋势，已成为继糖尿病之后又一常见代谢性疾病。

痛风是一种与生活方式相关的疾病，与长期高热量饮食和大量酒精摄入密切相关：

- 体重增加是痛风发生的独立危险因素，体重减轻则有保护作用；
- 西方饮食（指大量摄入红肉及加工肉类、炸薯条、精粮、甜食和餐后甜点）可能比 DASH 饮食（指大量摄入水果、蔬菜、坚果、豆类、低脂奶制品和全麦/杂粮，限制摄入钠、含糖甜食及饮料、红肉及加工肉类）导致痛风发生率更高；
- 酒精摄入与痛风发病风险正相关，重度饮酒者痛风发病风险增加 2.64 倍；
- 富含果糖的饮料和水果明显增加血尿酸水平，与痛风风险正相关；

- 豆类食品嘌呤含量因加工方式而异，不推荐也不限制豆制品摄入。

图 6：痛风自然病程

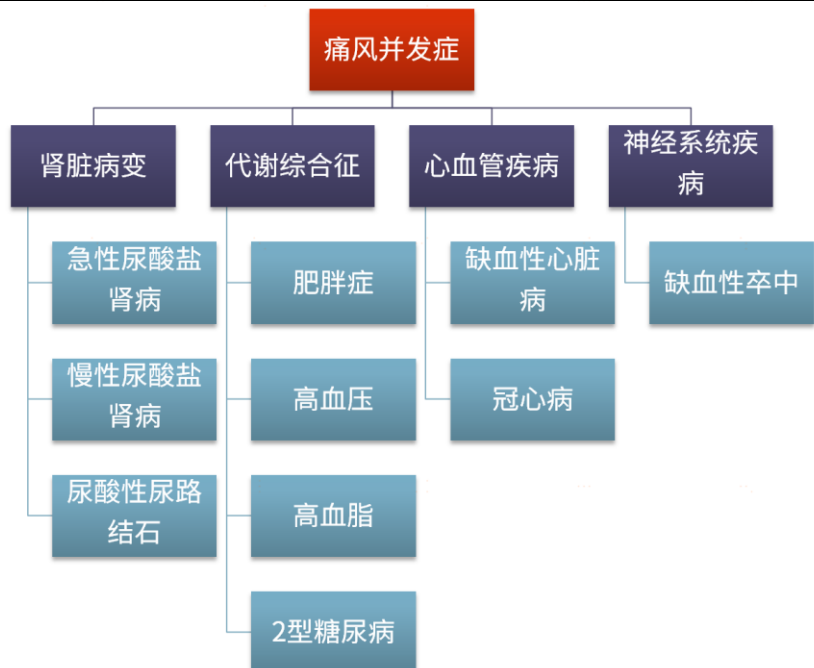


资料来源：中华医学会内分泌学分会《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》、中国医师协会风湿免疫科医师分会痛风专业委员会《痛风诊疗规范》、光大证券研究所

在痛风的发病过程中，会出现很多并发症和伴发疾病，给患者造成很大的痛苦，常见的包括：

- 肾脏病变：尿酸盐沉积在泌尿系统，导致急性或慢性尿酸盐肾病、尿酸性尿路结石等；
- 代谢综合征：痛风患者往往伴有体内代谢异常，易并发肥胖症、高血压、高血脂、2型糖尿病等；
- 心血管：血尿酸水平每升高 60μmol/L，女性心血管病病死率和缺血性心脏病病死率增加 26%和 30%，男性增加 9%和 17%；
- 神经系统疾病：血尿酸水平和神经系统疾病关系复杂，高尿酸血症促进了缺血性卒中的发生，并与预后不良相关；但生理浓度的血尿酸水平对神经系统有一定保护作用。

图 7：常见痛风并发症情况

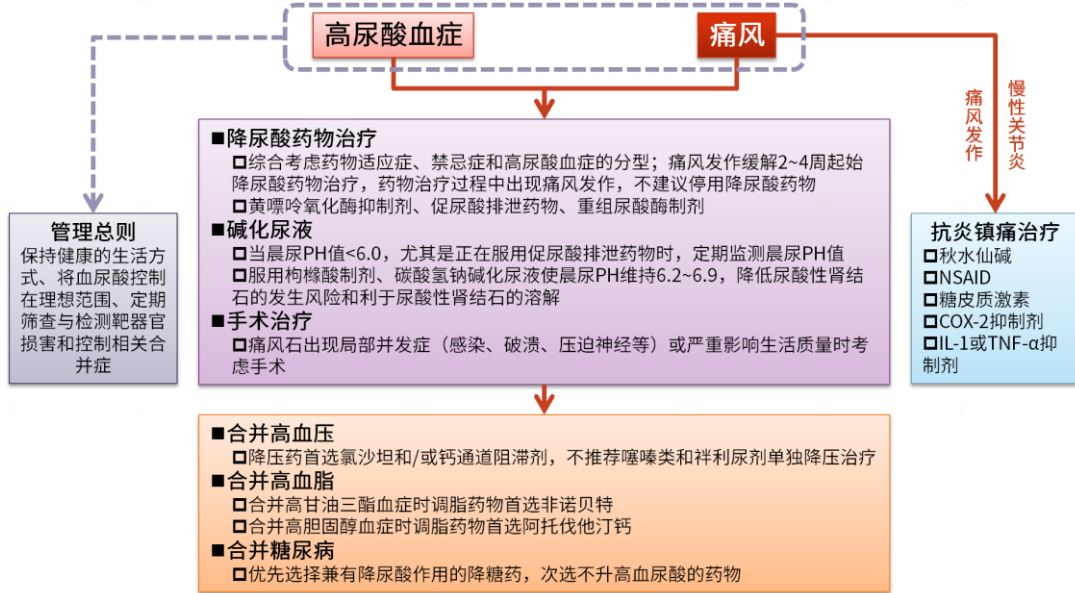


资料来源：中国医师协会风湿免疫科医师分会痛风专业委员会《痛风诊疗规范》、光大证券研究所

所有高尿酸血症与痛风患者都应终生关注血尿酸水平，将其控制在理想范围，血尿酸水平升高是高尿酸血症和痛风及其相关并发症发生、发展的根本原因。血尿酸长期达标可明显减少痛风发作频率、预防痛风石形成、防止骨破坏、降低死亡风险及改善患者生活质量，是预防痛风及其相关并发症的关键。

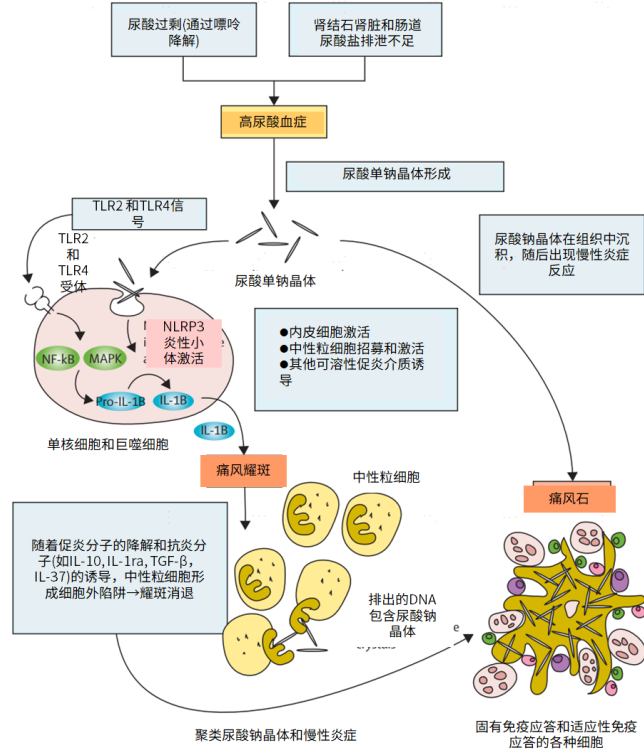
患者需要终生将血尿酸水平控制在目标范围 240~420 μmol/L，并为此可能需要长期甚至终身服用降尿酸药物。

图 8：高尿酸血症和痛风诊疗流程



资料来源：中华医学会内分泌学分会《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》、光大证券研究所

图 9：高尿酸血症发展为痛风的病理生理过程



资料来源：Nicola Dalbeth 等《Gout》、光大证券研究所

2、当前的抗痛风药物安全性和有效性均有待提升

2.1、主流用药均有明显安全性瑕疵

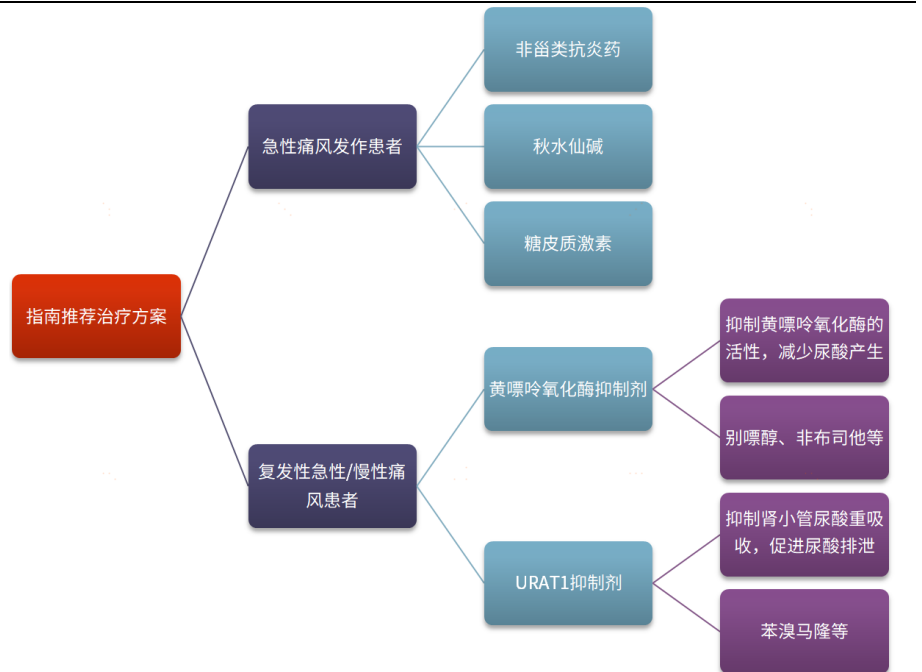
目前对痛风的治疗根据症状情况分为急性痛风发作患者和复发性急性/慢性痛风患者的治疗。

对于急性痛风发作的患者，药物治疗的目标是减少炎症和减轻疼痛，常用药物包括非甾类抗炎药、秋水仙碱、糖皮质激素等。

对于复发性急性/慢性痛风患者的治疗，需要控制血尿酸水平、预防复发、预防痛风石形成、抗炎镇痛等多方面治疗目标的综合考量。当前国内常用的药物治疗手段分为两种类型：

- 抑制尿酸生成：黄嘌呤氧化酶抑制剂通过抑制黄嘌呤氧化酶来减少尿酸的产生，如别嘌醇、非布司他等。但别嘌醇会导致部分患者产生超敏反应，使用前需检测 HLA-B5801 基因，且检测费用不菲；非布司他有潜在的心血管风险（FDA 黑框警告），因此在欧美市场大多作为二线用药。
- 促进尿酸排泄：尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂通过抑制肾小管尿酸重吸收来促进尿酸排泄，如苯溴马隆、Lesinurad 等。但苯溴马隆在欧洲因引起爆发性肝坏死的案例而被退市，在美国未批准上市，在中国建议使用过程中密切监测肝功能；Lesinurad 有急性肾衰竭风险（FDA 黑框警告），在中国未批准上市。

图 10：中国高尿酸血症及痛风治疗方案



资料来源：《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》、益方生物招股说明书、光大证券研究所

图 11: 非布司他收到 FDA 的黑框警告: 心血管死亡风险

ULORIC (febuxostat) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2009

WARNING: CARDIOVASCULAR DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Gout patients with established cardiovascular (CV) disease treated with ULORIC had a higher rate of CV death compared to those treated with allopurinol in a CV outcomes study. (5.1)
- Consider the risks and benefits of ULORIC when deciding to prescribe or continue patients on ULORIC. ULORIC should only be used in patients who have an inadequate response to a maximally titrated dose of allopurinol, who are intolerant to allopurinol, or for whom treatment with allopurinol is not advisable. (1)

资料来源: Drugs@FDA、光大证券研究所

图 12: lesinurad 收到 FDA 黑框警告: 急性肾衰竭风险

ZURAMPIC® (lesinurad) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: RISK OF ACUTE RENAL FAILURE, MORE COMMON WHEN USED WITHOUT A XANTHINE OXIDASE INHIBITOR

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Acute renal failure has occurred with ZURAMPIC and was more common when ZURAMPIC was given alone.
- ZURAMPIC should be used in combination with a xanthine oxidase inhibitor. (1.1, 5.1, 6.1)

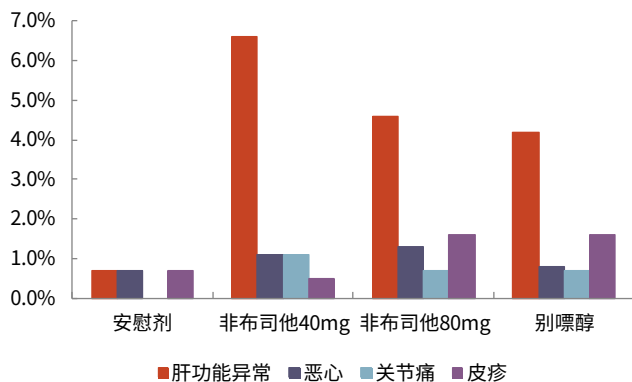
资料来源: Drugs@FDA、光大证券研究所

2.1.1、非布司他: 具有相对较高的心血管事件和死亡发生率

非布司他属于黄嘌呤氧化酶抑制剂, 通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。该药物是临床上最常用的抗痛风药之一, 但该药物的临床试验显示有多种安全性信号, 如肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹等不良反应, 在临床研究中的发生率都在 1% 以上, 且比安慰剂组高 0.5% 以上。

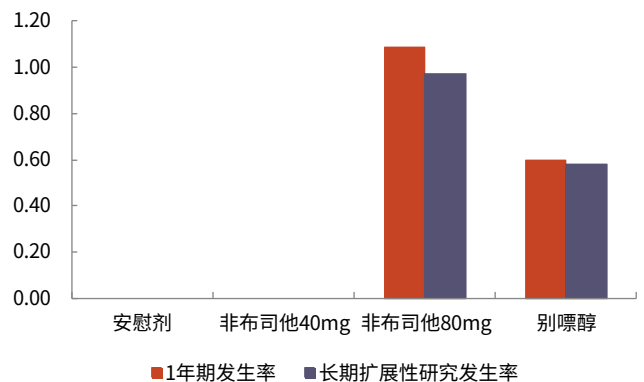
在随机对照和长期扩展性研究中, 心血管事件和死亡是 APTC (Anti-Platelet Trialist's Collaborations) 预先确定的终点 (包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中) 之一。在随机对照 III 期试验中, 每 100 例患者一年 APTC 事件发生率分别为: 安慰剂组 0、非布司他 40mg 组 0, 非布司他 80mg 组 1.09, 别嘌醇组 0.60。在长期扩展性研究中, APTC 事件发生率为: 非布司他 80mg 组 0.97, 别嘌醇组 0.58。相比别嘌醇组, 非布司他治疗组具有较高的心血管事件和死亡发生率, 服药时应监测心肌梗死和卒中的症状和体征。

图 13: 非布司他发生率在 1% 以上且至少比安慰剂组高 0.5% 的不良反应情况



资料来源: 非布司他药品说明书、光大证券研究所

图 14: 非布司他的心血管事件和死亡发生率



资料来源: 非布司他药品说明书、光大证券研究所 (注: 心血管事件和死亡终点包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中; 图中数值单位为每 100 例患者发生率)

2.1.2、苯溴马隆: 存在导致药物性肝损伤的风险

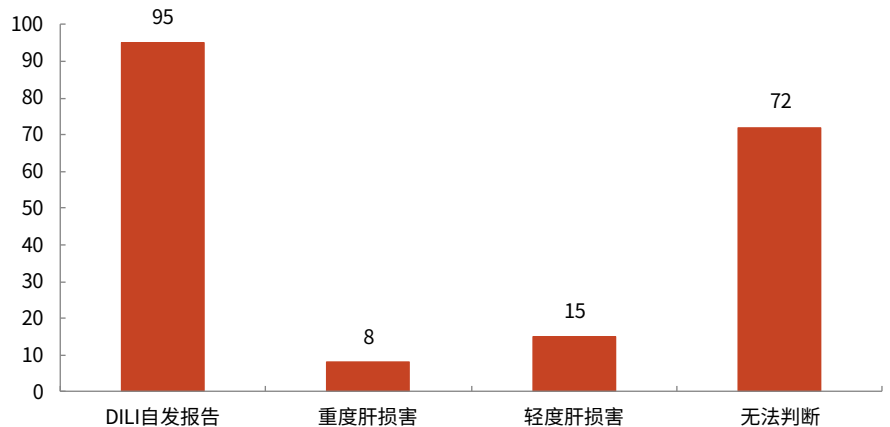
苯溴马隆是 URAT1 抑制剂, 通过降低肾小管对尿酸的重吸收达到促进尿酸排泄的效果, 是国内抗痛风的一种常用药物, 但该产品存在一定的安全性风险。2000 年日本厚生省发布“紧急安全情报”, 指出苯溴马隆可能引起重症肝炎; 2003

年法国赛诺菲将苯溴马隆在法国撤市并召回所有已上市销售的苯溴马隆产品；目前苯溴马隆仅在欧洲、亚洲部分国家和地区上市销售。中国国家药监局分别在2014、2020年发布警示信息和说明书修订公告，要求国内生产企业修改说明书不良反应、注意事项等相关内容，提醒关注苯溴马隆肝损害风险。

根据王轶等研究人员的研究结果，截至2020年6月30日，国家药品不良反应监测数据库共检索到来自真实世界的苯溴马隆DILI (drug-induced liver injury, 药物性肝损伤) 自发报告95例，占苯溴马隆全部ADR报告的3.8%，其中重度8例，轻度15例，无法判断72例。苯溴马隆可能导致肝损伤的机制包括线粒体毒性、代谢产物引发肝损害、损伤细胞氧化防御功能、加重肝脂肪变性等。

苯溴马隆存在导致DILI的风险，应该在用药过程中加强干预和肝功能生化指标检测，避免严重DILI。

图 15：苯溴马隆在国家药品不良反应监测数据库的报告案例



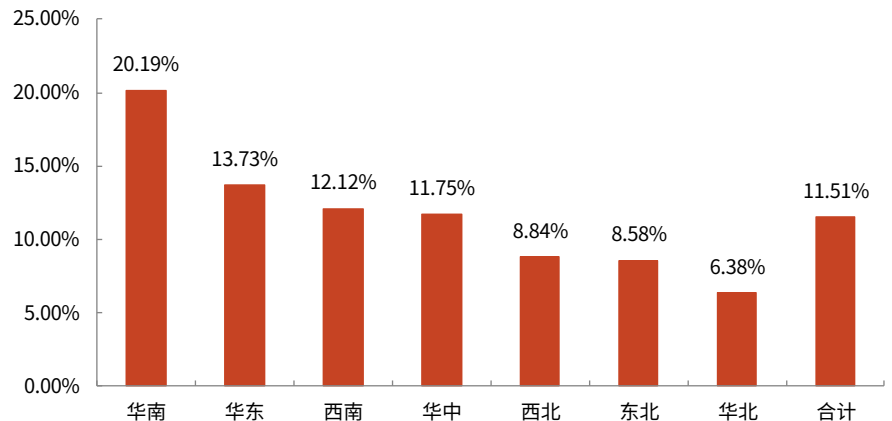
资料来源：王轶，任经天《苯溴马隆与药物性肝损伤的获益-风险分析和思考》、光大证券研究所

2.1.3、别嘌醇：需筛查 HLA-B*58:01 基因以防止严重皮肤不良反应

别嘌醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂，可拮抗次黄嘌呤和黄嘌呤向尿酸转化，从而实现抗痛风的作用，是当前痛风和高尿酸血症的常用药物，导致的药物不良反应可能会出现严重皮肤不良反应 (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)，甚至会有失明等后遗症。相关研究表明，HLA-B*58:01 基因和别嘌醇诱发 SCAR 具有相关性。

HLA-B*58:01 基因频率具有种族和地理差异，亚裔人群 (约 5.32%) 与黑人/非裔美国人群 (约 3.85%) 携带频率高于白种人群 (0.80~1.35%)。据马骁等研究人员的分析表明，中国大陆人群 HLA-B*58:01 基因阳性率整体为 11.51%，其中华南地区 HLA-B*58:01 基因阳性率最高，占该地区人群的 20.19%，然后由高到低依次为华东、西南、华中、西北、东北，以华北地区 HLA-B*58:01 基因阳性率最低，为 6.38%。

图 16: 中国大陆各地区 HLA-B*58:01 基因阳性率



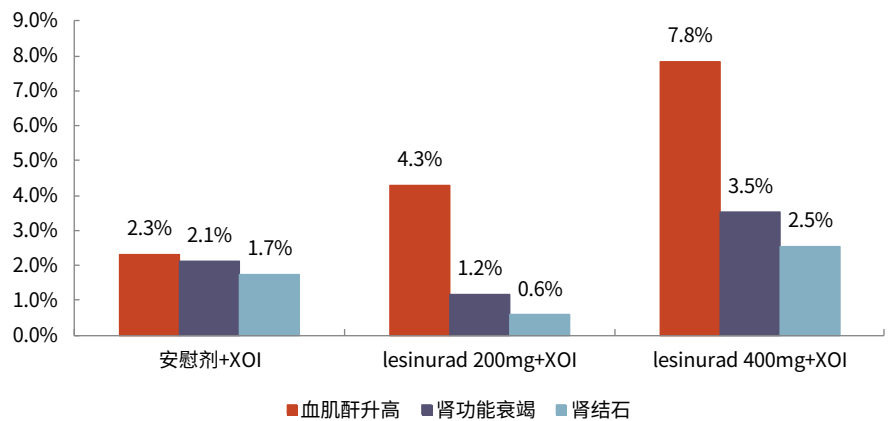
资料来源: 马骁等《中国高尿酸血症患者 HLA-B*58:01 基因的人群分布》

2.1.4、Lesinurad: 难以解决的肾毒性

Lesinurad 是一种 URAT1 抑制剂, 可以抑制 URAT1 转运体、增加尿酸排泄, 从而降低体内血尿酸 (sUA) 值, 该产品 2015 年在美国获批上市。但该产品不可单药治疗, 有心血管和肾脏相关不良事件的风险, 收到了 FDA 的黑框警告 (剂型肾衰竭风险)。

lesinurad 可导致肾脏尿酸排泄增加, 从而可能导致肾脏事件, 包括血清肌酐短暂升高、肾脏相关不良反应和肾结石。在接受 lesinurad 400mg 单药治疗或与黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI) 联合使用时, 这些肾脏事件发生的频率更高。

图 17: lesinurad 联合 XOI 的肾相关不良反应发生率



资料来源: Drugs@FDA、光大证券研究所

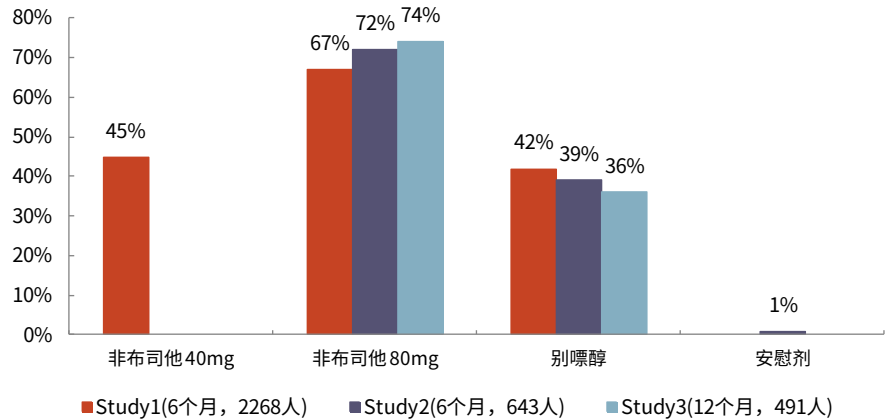
由于较高的肾脏毒性风险难以解决, lesinurad 最终在 2019 年在美国撤市。2017 年, 别嘌醇+lesinurad 的复方制剂 Duzallo 在美国获批上市, 但该复方制剂产品依然有急性肾衰竭风险的黑框警告。肾毒性风险成为限制 lesinurad 临床应用的重要因素, 该产品至今并未实现理想的销售额。

2.2、 现有药物的有效性均未达理想状态

2.2.1、 至少三成患者无法通过现有药物实现降尿酸目标

当前的抗痛风药物降低 sUA 的能力均不甚理想，以非布司他和别嘌醇为例，非布司他在临床试验中将患者 sUA 降低到 6 mg/dL 以下的比例在高剂量 80mg 组仅有 70%左右，有接近三成的患者无法通过非布司他实现理想的降尿酸目标；而别嘌醇在同样的三组临床试验中达标率仅有 40%左右，有六成患者无法通过别嘌醇实现有效的降尿酸。

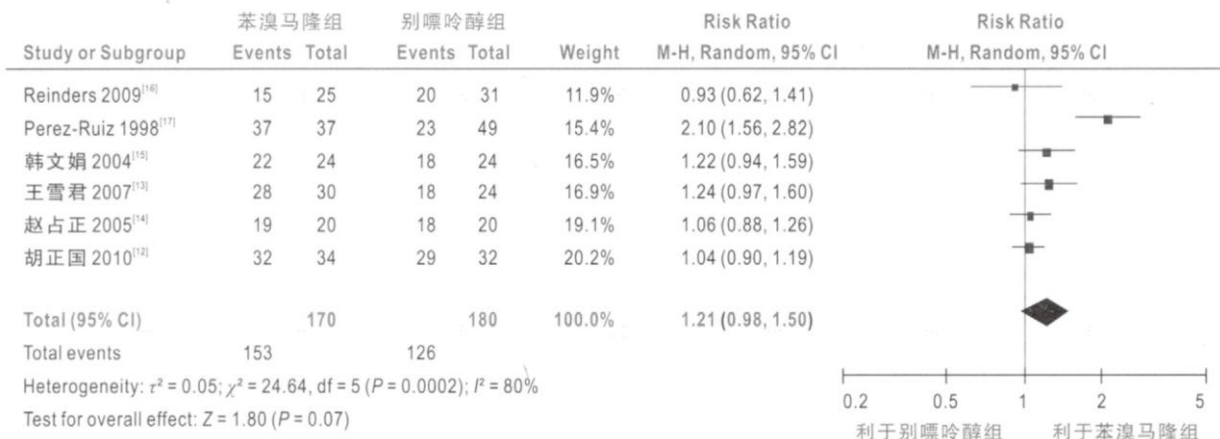
图 18：末次就诊时血尿酸水平低于 6mg/dL 的患者比例



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

另一种国内常用的抗痛风药物苯溴马隆，其有效性也并未达到理想状态。根据邵莉等研究人员的 Meta 分析，苯溴马隆与别嘌醇在治疗原发性痛风高尿酸血症的总有效率方面，两组差异无统计学意义 [RR=1.21, 95%CI (0.98, 1.50), P=0.07]。

图 19：苯溴马隆与别嘌醇治疗原发性痛风高尿酸血症总有效率比较的 Meta 分析



资料来源：邵莉、魏丽《苯溴马隆与别嘌醇治疗原发性痛风高尿酸血症疗效与安全性比较的 Meta 分析》、光大证券研究所

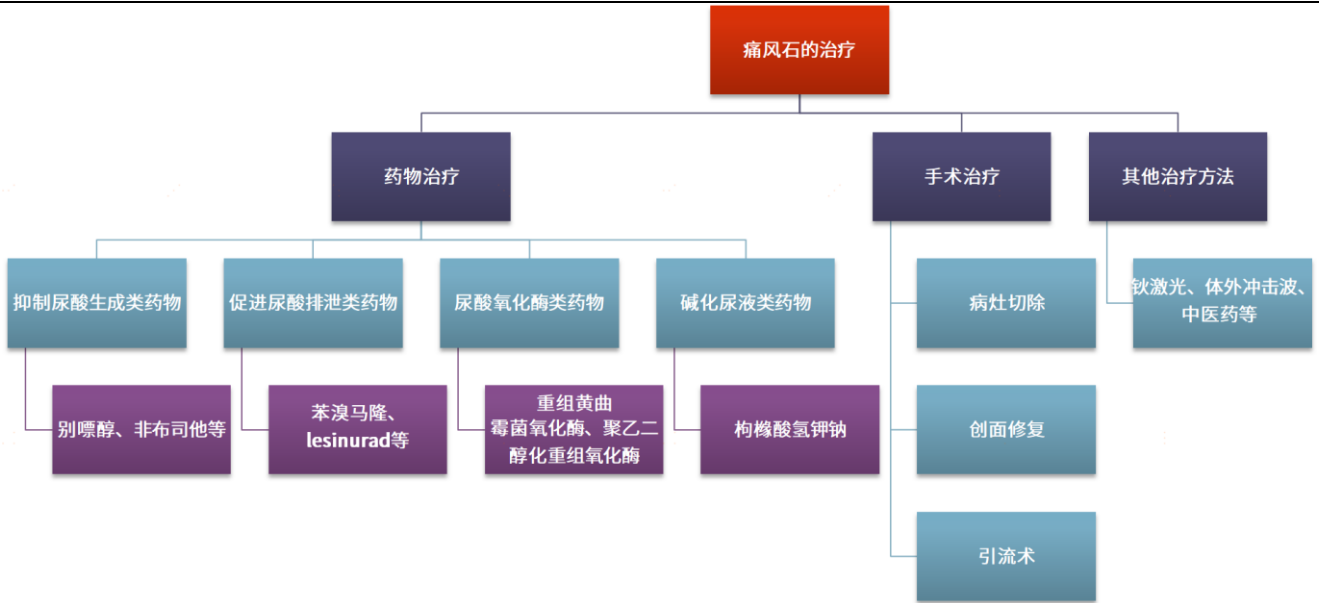
2.2.2、 痛风石：仍是临床上的难治病症

痛风石又称痛风结节，是谷氨酸钠尿酸盐在皮下聚集形成的结晶，可造成痛性的、覆盖皮肤的结节。痛风石在严重情况下可能侵入骨质，形成骨骼畸形，使骨质遭受损毁，临床表现为持续关节肿胀、压痛、畸形、关节功能障碍，给患者造成很大的痛苦。

痛风石的治疗主要降低患者体内尿酸含量为主，具体方式包括干预生活方式、碱化尿液、药物治疗等，必要时可进行手术治疗。

目前临床上降尿酸、减少痛风石的药物最常用的仍然是非布司他、苯溴马隆等，通常保持尿酸低于 300 μmol/L 可以减少痛风石。

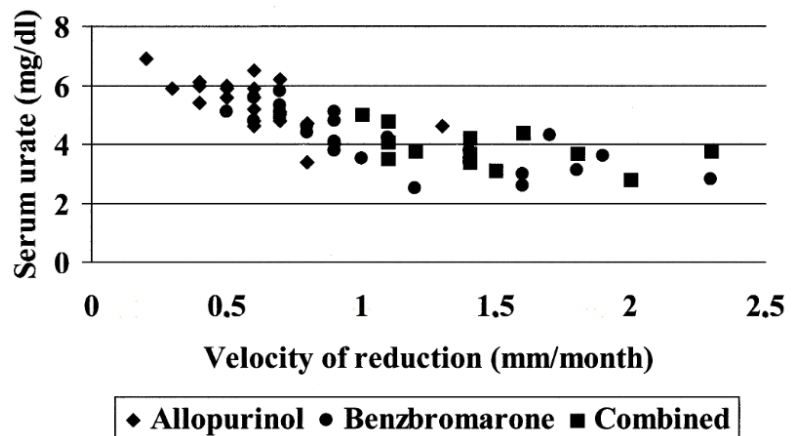
图 20：痛风石治疗方案



资料来源：郭正东等《痛风石的治疗新进展》、光大证券研究所

痛风石多是急性痛风反复发作和未经系统治疗或治疗不当的后果，仍然是临床上很难治疗的病症，而痛风石治疗和改善预后的关键问题就在于将血尿酸控制在目标水平之内。根据 Fernando Perez-Ruiz 等的研究，sUA 与痛风石溶解速度之间存在线性关系。中国医师协会风湿免疫科医师分会痛风专业委员会《痛风诊疗规范》提出，若患者出现痛风石、慢性痛风性关节炎或痛风性关节炎频繁发作，降尿酸治疗目标为血尿酸<300μmol/L，直至痛风石完全溶解且关节炎频繁发作症状改善，可将治疗目标改为血尿酸<360μmol/L，并长期维持。

图 21：痛风石溶解速度与血清尿酸水平之间存在线性关系



资料来源：Fernando Perez-Ruiz 等《Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout》、光大证券研究所

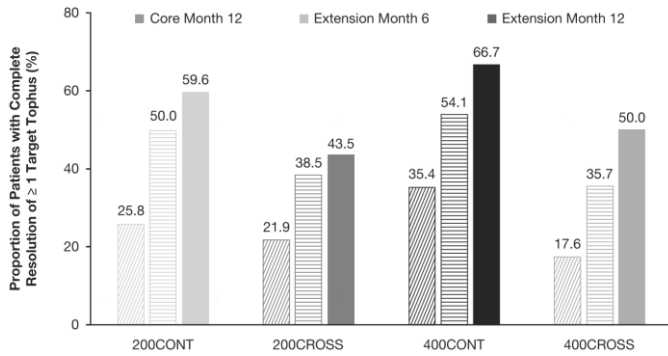
Nicola Dalbeth 等研究人员在临床试验 CRYSTAL (NCT01510769) 中探索了 lesinurad 联合非布司他治疗痛风石患者的有效性与安全性。试验结果表明，两种药物联用可以使大部分患者的 sUA 降低到 5mg/dL 以下，并溶解一部分患者的痛风石。

表 1: 临床试验 CRYSTAL 的分组用药方案

分组	人数	核心研究	扩展研究
200CONT	64	lesinurad 200mg+非布司他 80mg	lesinurad 200mg+非布司他 80mg
200CROSS	33	安慰剂+非布司他 80mg	lesinurad 200mg+非布司他 80mg
400CONT	65	lesinurad 400mg+非布司他 80mg	lesinurad 400mg+非布司他 80mg
400CROSS	34	安慰剂+非布司他 80mg	lesinurad 400mg+非布司他 80mg

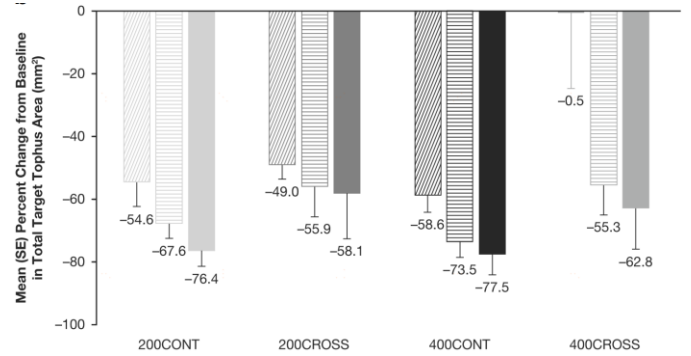
资料来源: Nicola Dalbeth 等《Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study》(CONT=Continuation of lesinurad treatment, 继续 lesinurad 治疗; CROSS=Crossover from core study placebo to lesinurad treatment, 从安慰剂转到 lesinurad)、光大证券研究所

图 22: 在 24 个月的时间里, lesinurad+非布司他治疗至少一个痛风石完全缓解的患者比例



资料来源: Nicola Dalbeth 等《Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study》、光大证券研究所

图 23: lesinurad+非布司他治疗 24 个月后, 目标痛风石区域与基线相比的平均变化百分比:

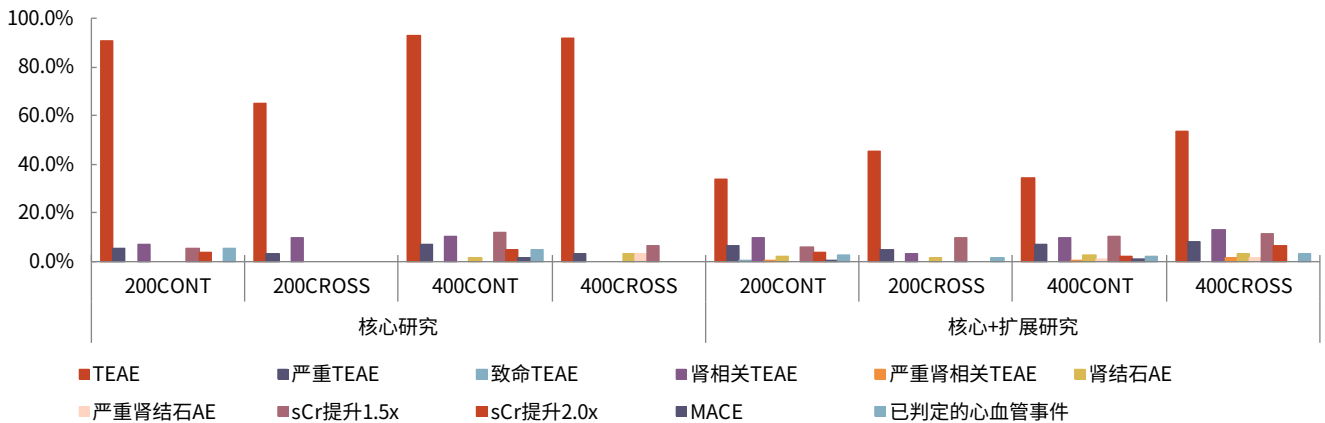


资料来源: Nicola Dalbeth 等《Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study》、光大证券研究所

尽管 lesinurad 联合非布司他的疗法呈现出一定的治疗效果, 但是仍然有不良反应的问题亟待解决。在核心研究中, 200CONT 和 400CONT 组任何严重 TEAE 的暴露调整发生率分别为 5.1%和 6.6%, 在核心加延伸部分中分别为 6.3%和 6.6%。在核心和扩展部分暴露于 lesinurad 后, 200CROSS 和 400CROSS 组任何严重 TEAE 的暴露调整发生率分别为 4.8%和 8.1%。

在肾毒性方面, 200CONT 组的 1 例(1.6%)、400CONT 组的 1 例(1.5%)和 400CROSS 组的 1 例(2.9%)患者发生了与肾脏相关的急性肾功能衰竭。在核心研究中, 200CONT 组和 400CONT 组任何肾脏相关 TEAE 的暴露调整发生率分别为 6.7%和 10.0%, 在核心加延伸区中分别为 9.8%和 9.4%。在核心加延伸区中, 200CROSS 和 400CROSS 组暴露调整发病率分别为 3.2%和 13.0%。

图 24: CRYSTAL 核心研究+扩展研究期间治疗突发不良事件暴露调整发生率情况



资料来源: Nicola Dalbeth 等《Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study》(注: AE=adverse event, 不良事件; TEAE=treatment-emergent adverse event, 治疗期间出现的不良事件; MACE=Major adverse cardiovascular event, 重大心血管不良事件; sCr=Serum creatinine, 血清肌酐; 表中的不良事件发生率是根据药物暴露量进行调整后的结果)

3、新一代降尿酸药物开始崭露头角

3.1、痛风创新药临床开发格局概览

由于痛风领域存在着巨大的未满足临床需求，因而引发了很多创新药企业竞相投入降尿酸药物的研发，并逐步开始产生具备强大潜力的候选分子，有望在未来为患者创造临床获益的同时，为相关研发企业带来丰厚的业绩回报。

表 2：国内降尿酸创新药临床开发进展（截至 2023.1.31）

药品名称	研发机构	阶段	登记号	首次公示	首例入组	试验题目
SHR4640	恒瑞医药	III 期	CTR20191376	2019/7/12	2019/8/19	多中心、随机、双盲、阳性药和安慰剂平行对照评价 SHR4640 在原发性痛风伴高尿酸中降尿酸疗效与安全性
		III 期	CTR20211140	2021/5/20	2021/6/26	多中心、随机、双盲、阳性药平行对照评价 SHR4640 在原发性痛风伴高尿酸血症受试者中降尿酸疗效与安全性研究
		II 期	CTR20222117	2022/8/22	-	多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照评价 SHR4640 片联合非布司他片治疗经非布司他治疗未达标的原发性痛风伴高尿酸血症受试者的降尿酸疗效与安全性研究
XNW3009	信诺维	IIb/III 期	CTR20222360	2022/10/27	2022/10/11	一项多中心、随机、双盲、非布司他对照的 II b/III 期临床研究以评价 XNW3009 片在痛风患者中降尿酸治疗的有效性和安全性
YL-90148	瓊黎药业	II 期	CTR20201438	2020/8/3	2020/9/29	多中心、随机、双盲、安慰剂对照评价 YL-90148 片在痛风和/或无症状高尿酸血症患者中的有效性和安全性的 II 期临床试验
		IIb/IIa 期	CTR20212886	2021/11/15	2021/12/31	评价 YL-90148 片在痛风受试者中的有效性、安全性和药代动力学的多中心、随机、开放的临床试验
HP501	海创药业	II 期	CTR20201456	2020/8/7	2020/9/9	HP501 缓释片治疗高尿酸血症(伴痛风或无症状)有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、剂量探索、多中心 II 期临床试验
D-0120	益方生物	IIb 期	CTR20221594	2022/6/28	-	一项评价 D-0120 治疗原发性高尿酸血症有效性和安全性的多中心、随机、平行对照 II b 期临床研究
THDBH130	药明康德,通化东宝	IIa 期	CTR20222979	2022/11/17	-	一项在成人高尿酸血症或不伴痛风患者中评价 THDBH130 片的安全性、耐受性、初步临床有效性及药代/药效动力学特征的多中心、随机、双盲、安慰剂和苯溴马隆对照 IIa 期临床研究
泰宁纳德	天津药物研究院	IIa 期	CTR20223008	2022/11/17	-	评价泰宁纳德片在伴或不伴痛风发作的高尿酸血症受试者中有效性和安全性的随机、平行、双盲、安慰剂对照的剂量探索、多中心 IIa 期临床试验
ABP-671	新元素医药	I/IIa 期	CTR20211668	2021/7/23	-	评价 ABP-671 对中国健康受试者单次给药及高尿酸血症和痛风受试者多次给药的安全性、耐受性、药物代谢动力学及药物效应动力学特征的 I/IIa 期临床试验
聚乙二醇尿酸酶	派金生物,远大生物	IIb/II 期	CTR20221761	2022/8/1	-	一项在痛风受试者中评估聚乙二醇尿酸酶注射液 (HZBio1) 多次肌注给药的安全耐受性、药代动力学、药效动力学特征的多中心、开放、剂量递增及扩展期的 IIb/II 期临床试验
FCN-207	复创医药	I 期	CTR20201951	2020/9/30	2020/11/9	评价 FCN-207 片在健康志愿者中安全性、耐受性及药代动力学、药效学特征及食物影响: 单中心、随机、双盲、安慰剂对照、单剂量和多剂量递增的 I 期临床研究
SIM1909-13	先声药业,C&C Research Labs.,Chugai Pharmaceutical	I 期	CTR20202694	2020/12/31	-	评价 SIM1909-13 片在中国健康成年受试者中单次/多次给药后的耐受性、安全性及药代动力学/药效动力学特征的单中心、随机、开放 I 期临床研究
		I 期	CTR20210289	2021/2/26	-	评估 SIM1909-13 片和 URC102 片在健康受试者中随机、开放、两制剂、单次给药、双周期、双交叉空腹和餐后状态下相对生物利用度试验
HR091506	恒瑞医药	I 期	CTR20210724	2021/4/8	2021/4/14	HR091506 片在健康受试者中的食物及时辰药代动力学影响研究
		IIb 期	CTR20220959	2022/5/9	2022/5/28	HR091506 片治疗原发性痛风伴高尿酸血症的有效性和安全性的早期探索性临床研究—多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照 II b 期临床试验
		I 期	CTR20221142	2022/5/31	2022/6/13	HR091506 片在原发性高尿酸血症患者中单、多次给药的药代动力学和药效动力学研究
HEC93077	东阳光药	I 期	CTR20212863	2021/11/17	-	单中心、随机、双盲、单次和多次给药, 评价 HEC93077 片在健康受试者和高尿酸血症患者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的 I 期临床试验
JS103	君实生物	I 期	CTR20213167	2021/12/7	-	一项在高尿酸血症伴有痛风患者中评估 JS103 注射液在单剂递增和多次给药静脉输注后耐受性、安全性和药代动力学、药效学特征及免疫原性的随机、双盲、安慰剂对照 I 期临床研究
WXSH0493	康缘药业	I 期	CTR20213279	2021/12/16	2022/2/14	评价在中国健康受试者体内给予 WXSH0493 片的单中心、随机、双盲、

							安慰剂对照、单次递增给药、多次给药及食物影响的安全性、耐受性和药代药效动力学特征的 I 期临床研究
AR882	Arthrosi Therapeutics, 一品红	I 期	CTR20220422	2022/2/28	2022/2/25		一项在患有高尿酸血症的中国男性受试者中开展 AR882 (一种强效促尿酸排泄剂) 的 I 期、随机、双盲、安慰剂对照、单次和多次递增剂量研究
培尿酸酶	上海生物制品研究所	I 期	CTR20220614	2022/3/24	2022/5/20		评估注射用培尿酸酶在无症状高尿酸血症患者中安全性、耐受性及药代/药效动力学的随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增、单次给药 I 期临床研究
FCN-342	复创医药	I 期	CTR20220643	2022/3/28	2022/5/15		评价 FCN-342 片在健康志愿者和无症状高尿酸血症患者中安全性、耐受性及药代动力学、药效学特征及食物影响: 单中心、随机、双盲、安慰剂对照、单剂量及多剂量递增的 I 期临床研究

资料来源: CDE、光大证券研究所

表 3: 部分降尿酸创新药海外临床开发进展 (截至 2023.1.31)

药品名称	研发机构	国外阶段	地点	登记号	首次公示	首例入组	试验题目
SEL-212	三生制药, Swedish Orphan Biovitrum, Selecta Biosciences	III 期	美国	NCT04513366	2020 年 8 月	2020 年 8 月	SEL-212 用于常规治疗难治性痛风患者的随机双盲、安慰剂对照研究(DISSOLVE I)
		III 期	美国、格鲁吉亚、俄罗斯、塞尔维亚、乌克兰	NCT04596540	2020 年 10 月	2020 年 11 月	SEL-212 用于常规治疗难治性痛风患者的随机双盲、安慰剂对照研究(DISSOLVE II)
tigulixostat	LG Life Sciences, 信达生物	III 期	未披露	NCT05586958	2022 年 10 月	-	一项随机、多区域、双盲、平行组、安慰剂对照的 3 期研究评估 Tigulixostat 治疗伴高尿酸血症痛风患者 6 个月的安全性和有效性(EURELIA1)
		III 期	未披露	NCT05586971	2022 年 10 月	-	一项随机、多区域、双盲、双假、平行组、安慰剂和别嘌醇对照的 3 期研究评估 Tigulixostat 治疗伴高尿酸血症痛风患者的疗效和安全性(EURELIA2)
AR882	Arthrosi Therapeutics, 一品红	IIa 期	新西兰	NCT04155918	2019 年 11 月	2020 年 2 月	一项 2a 期开放标签研究评估 AR882 单独或联合非布司他或别嘌醇治疗痛风患者的安全性和有效性
		IIb 期	美国、澳大利亚、中国台湾	NCT05119686	2021 年 11 月	2021 年 11 月	一项 2b 期随机、安慰剂对照、多中心研究, 评估 AR882 与安慰剂在痛风患者中的安全性和有效性
		II 期	美国、新西兰	NCT05253833	2022 年 2 月	2022 年 8 月	一项随机、开放标签、别嘌醇对照、多中心的 2 期研究, 评估 AR882 单独或联合别嘌醇治疗痛风石患者的安全性和有效性
verinurad	Ardea Biosciences(Astra Zeneca)	II 期	美国	NCT01927198	2013 年 8 月	2013 年 8 月	一项评估 RDEA3170 单药治疗痛风患者疗效和安全性的 2 期随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究
		II 期	日本	NCT02078219	2014 年 3 月	2014 年 1 月	一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照、平行组、24 周 II 期研究, 评估 RDEA3170 5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg 和 15 mg 与安慰剂和开放标签别嘌醇 200 mg 在日本痛风或无症状高尿酸血症患者中的疗效和安全性
		IIa 期	美国	NCT02246673	2014 年 9 月	2014 年 10 月	一项 2a 期随机开放标签研究, 评估 RDEA3170 联合非布司他与单独非布司他在成人痛风患者中的药效和安全性
		IIa 期	日本	NCT02317861	2014 年 12 月	2014 年 12 月	一项 2a 期随机、开放标签、单点研究, 评估 RDEA3170 联合非布司他与单独使用 RDEA3170 和单独使用非布司他在日本成年男性痛风或无症状高尿酸血症患者中的药效和安全性
		IIa 期	美国	NCT02498652	2015 年 7 月	2015 年 7 月	一项 2a 期随机开放标签研究, 评估 RDEA3170 联合别嘌醇与单独应用别嘌醇在成人痛风患者中的药效和安全性
		II 期	美国	NCT03118739	2017 年 4 月	2017 年 5 月	RDEA3170 (Verinurad) 联合非布司他强化降尿酸治疗蛋白尿的疗效
		II 期	美国	NCT03316131	2017 年 10 月	2017 年 10 月	测定 RDEA3170、非布司他和达格列酮的尿酸排出量
		IIb 期	美国、捷克、法国、匈牙利、以色列、意大利、墨西哥、波兰、罗马尼亚、斯洛伐克、南非、西班牙	NCT03990363	2019 年 6 月	2019 年 7 月	Verinurad 和别嘌醇在慢性肾病和高尿酸血症患者中的 2b 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究
		II 期	美国、阿根廷、澳大利亚、奥地利、保加利亚、加拿大、德国、韩国、墨西哥、波兰、俄罗斯、斯洛伐克	NCT04327024	2020 年 3 月	2020 年 5 月	Verinurad 联合别嘌醇治疗射血分数保留心衰的 2 期、多中心、双盲、安慰剂和主动对照疗效和安全性研究

SIM1909-13(URC102)	先声药业,C&C Research Labs.,Chugai Pharmaceutical	II 期	韩国	NCT02290210	2014 年 11 月	2014 年 7 月	一项评估 URC102 在痛风患者中的疗效和安全性的安慰剂对照、随机、双盲、多中心 2 期研究
		II 期	韩国	NCT02557126	2015 年 9 月	2015 年 10 月	一项评估 URC102 在痛风患者中的疗效和安全性的安慰剂对照、随机、双盲、多中心 2 期研究
		IIb 期	韩国	NCT04804111	2021 年 3 月	2019 年 1 月	一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量寻找的 2b 期临床试验评价 URC102 对痛风患者的疗效和安全性
SAP-001	珊顿医药	II 期	美国	NCT04040816	2019 年 8 月	2019 年 1 月	一项 II 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、多剂量研究, 评估 SAP-001 在伴高尿酸血症痛风患者中的安全性、耐受性、药代动力学和药动力学
ABP-671	新元素医药	II 期	澳大利亚	NCT04638543	2020 年 11 月	-	一项随机、双盲、剂量爬坡、安慰剂对照、多中心、2a 期研究评估 ABP-671 单药治疗痛风或高尿酸血症患者的疗效、安全性和药代动力学
ALLN-346	Allena Pharmaceuticals	II 期	美国	NCT04987242	2021 年 8 月	2021 年 7 月	ALLN-346 在高尿酸血症住院患者的安慰剂对照研究
		II 期	美国	NCT04987294	2021 年 8 月	2021 年 8 月	ALLN-346 在伴有痛风和轻中度慢性肾病的高尿酸血症受试者中的随机、双盲、安慰剂对照研究
ALN-XDH	Alnylam Pharmaceuticals	I/II 期	英国	NCT05256810	2022 年 2 月	2022 年 2 月	一项关于 ALN-XDH 在健康成人受试者和成人痛风患者中的安全性、耐受性、疗效、药代动力学和药动力学的 1/2 期随机、双盲、安慰剂对照、单剂量爬坡和多剂量研究
SHR4640	恒瑞医药	I 期	澳大利亚	NCT03015948	2017 年 1 月	2016 年 9 月	一项评估单剂量 SHR4640 在健康男性志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的 I 期研究
		I 期	澳大利亚	NCT03211403	2017 年 7 月	2017 年 7 月	评估多剂量 SHR4640 在高尿酸血症男性受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的 I 期研究
D-0120	益方生物	I 期	美国	NCT03291782	2017 年 9 月	2017 年 9 月	一项 I 期随机、双盲、安慰剂对照、单剂量和剂量递增研究, 评估安全性、耐受性、药代动力学和药效学; 包括一个开放标签队列, 以确定美国健康志愿者中食物对 D-0120-NA 片药代动力学的影响
		I 期	美国	NCT04097405	2019 年 9 月	2019 年 9 月	一项 I 期随机、双盲、安慰剂对照、多剂量和剂量递增研究, 评估 D-0120 在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药动力学
		I 期	美国	NCT05360628	2022 年 5 月	2021 年 11 月	一项评估 D-0120 和别嘌醇在健康成人受试者中潜在药代动力学相互作用的 I 期随机、开放标签研究
XNW3009	信诺维	I 期	澳大利亚	NCT04040907	2019 年 8 月	2019 年 11 月	一项 I 期随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增研究, 评估单次和多次口服 XNW3009 在健康成人受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药动力学

资料来源: ClinicalTrials.gov、光大证券研究所

痛风领域在研创新药众多, 即将成为下一个诞生多个重磅大品种的疾病领域。降尿酸优势明显、安全性优良、研发进度快的企业将占据痛风大蓝海的先发优势。我们选择国内部分已经披露数据、研发进展相对较快的药物进行重点介绍。

3.2、部分进度领先者已披露优秀临床数据

3.2.1、一品红的 AR882

2021 年 7 月 27 日, 一品红同意通过全资子公司投资 3.83 亿与创新药研发公司 Arthrosi Therapeutics 达成一系列协议以开展战略合作。该合作将促进一品红与 Arthrosi 团队在创新药痛风领域开展科技成果转化, 加速一品红对创新药产业化布局, 同时为 Arthrosi 痛风药在中国这个全球重要医药市场的拓展和商业化产生重要意义, 进一步满足中国患者未被满足的临床需求。具体投资安排为:

- 公司子公司瑞腾生物(香港)有限公司拟以自有资金 2500 万美元(折合人民币约 16,250 万元)参与 Arthrosi 的 C2 轮优先股融资。增资完成后, 瑞腾生物(香港)将获得 Arthrosi 3,473,186 股。
- 公司子公司广州瑞奥生物医药科技有限公司将与 Arthrosi 在中国广州成立一家合资公司广州瑞安博医药科技有限公司(暂定名)。合资公司的注册资本为人民币 8448 万元。其中, 瑞奥生物以货币形式对合资公司的认缴出资

为人民币 5128 万元，占合资公司 60.7% 股权。该合资公司将获得 ArthroSi 的 AR882、AR035 项目开发的相关中国专利，负责完成 AR882、AR035 项目在中国区域的研发并取得上述药品的上市许可和在中国区域生产、销售等全部商业化权益。

2023 年 1 月，公司公告同意全资子公司瑞腾生物(香港)以自有资金 500 万美元（折合人民币约 3,485 万元）参与 ArthroSi 的 C3 轮优先股融资。增资完成后，瑞腾生物(香港)将获得 ArthroSi 新发股份 694,637 股。同时，公司关联方 Montesy Capital Holding Ltd 将出资 1,000 万美元认购 1,389,274 股。投资完成后，预计子公司瑞腾生物(香港)持有 ArthroSi 的股份将从 17.78% 上升至 18.68%。

表 4：一品红于 2023 年 1 月对 ArthroSi 增资后的 ArthroSi 股权结构

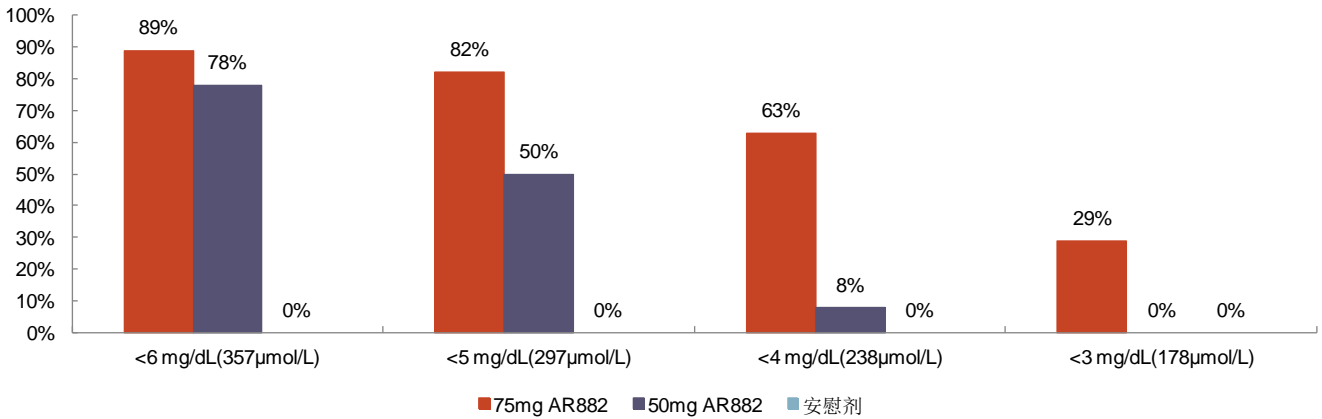
股东名称	增资前		增资后	
	股份数 (股)	股比	股份数 (股)	股比
Founder Team	6307494	32.29%	6307494	28.27%
Other Common Share Holders	309142	1.58%	309142	1.39%
Option Pool	1536368	7.87%	1536368	6.89%
A 轮投资人	2646995	13.55%	2646995	11.86%
B 轮投资人	2444445	12.52%	2444445	10.96%
C 轮投资人	2642066	13.53%	2642066	11.84%
C1 轮投资人	33190	0.17%	33190	0.15%
C2 轮其他投资人	138927	0.71%	138927	0.62%
Reichstein Biotech (HK) 瑞腾生物(香港)	3473186	17.78%	4167823	18.68%
Montesy Capital Holding Ltd	/	/	1389274	6.23%
C3 轮其他投资人			694637	3.11%
合计	19531813	100.00%	22310361	100.00%

资料来源：一品红公告、光大证券研究所

2023 年 1 月，一品红公告披露了 AR882 治疗痛风适应症的全球 II b 期临床试验结果，展现出良好的有效性和安全性。此次披露试验结果为 2b 期全球多中心、12 周临床试验，共招募 140 名痛风患者入组，按 1:1:1 分组接受 AR882 50mg、AR882 75mg 及安慰剂。患者主要合并症为高血压(47%)、高血脂(35%)、肾功能不全(34%)、关节炎(23%)、糖尿病(19%)、心血管疾病(15%)、肺部疾病(11%)，及肝部疾病(5%)。病人患者入组 sUA 平均基线为 8.6mg/dL，12 周治疗完成后，75mg 剂量组中位 sUA 降低至 3.5mg/dL，50mg 剂量组中位 sUA 降低至 5.0mg/dL。在 75mg 剂量组中，89%、82%、63%和 29%的患者分别达到<6、<5、<4 和<3mg/dL 的 sUA 水平。在 50mg 剂量组中，78%、50%和 8%的患者分别达到<6、<5 和<4mg/dL 的 sUA 水平。第 8 至 12 周最后 3 次连续随访的测试结果显示，50mg 和 75mg 剂量组显著的降尿酸效果均呈现组内一致性。安慰剂组未显示出疗效。

AR882 现出良好的耐受性，无任何重度不良反应发生。此次全球多中心 2b 期临床所展现出优秀的有效性和安全性特征，为公司未来的 3 期临床开发奠定了坚实的基础，随着该产品逐步开发完成上市销售，将带动公司开拓痛风的大蓝海市场，为公司远期业绩增长提供强劲的驱动力。

图 25: AR882 的 2b 期试验结果中的患者血清尿酸情况得到了显著改善 (140 名受试者, 12 周)



资料来源:一品红公告、光大证券研究所

3.2.2、海创药业的 HP501

① 药物剂型设计克服安全性问题, 并提高患者依从性

HP501 为公司自主研发的全新 URAT1 小分子抑制剂, 用于治疗高尿酸血症和痛风。其剂型为缓释片剂, 因此 HP501 在体内可以持续释放, 不仅能保证药物在体内能长时间地维持有效血药浓度, 作用持久, 还可以避免药物达峰浓度 (C_{max}) 过高所导致肾损害等不良反应发生的风险。此外, 使用 HP501 缓释片, 用药频率可由传统药物的每天 2 次改为每天 1 次, 进一步提高了患者的依从性。

② 临床 I/II 期试验已初步显示 HP501 具有良好的疗效及安全性

《HP501 缓释片治疗高尿酸血症 (伴痛风或无症状) 有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、剂量探索、多中心 II 期临床试验》(登记号: CTR20201456) 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、剂量探索、多中心 II 期临床试验, 主要目的是初步评价 HP501 缓释片治疗高尿酸血症 (伴痛风或无症状) 的有效性和安全性, 并进行剂量探索。

《中国健康受试者 HP501 缓释片单次和多次给药的安全性、耐受性研究及 评估药物相互作用及食物的影响的 I 期研究》(登记号: CTR20190247) 是一项随机、双盲、平行对照的 I 期临床试验, 主要目的是评价 HP501 缓释片在中国健康人中单次及多次口服给药的人体耐受性、药代动力学特征及初步药效, 同时也评价 HP501 缓释片和非布司他片的药物相互作用及食物对 HP501 的影响, 为 II 期临床研究推荐安全剂量。

图 26: HP501 临床 I/II 期实验结果分析

	安全性	有效性
Phase I study (n=64)	<ul style="list-style-type: none"> 所有不良反应均为轻中度, 各剂量组均未发生 SAE, 且未发生重要脏器毒性反应; 常见不良反应为口干、唇干、便秘和月经不调等 	<ul style="list-style-type: none"> 单次给药剂量组 45 mg/天 血尿酸较基线下降百分率最大超过 50%; 多次给药剂量组 30 mg/天 血尿酸较基线下降百分率最大超过 50%; 在高尿酸血症患者中 45 mg/天, 血尿酸降低达标率 (血尿酸值 < 360 μM) 超过 90%
Phase II study (n=120)	<ul style="list-style-type: none"> 安全性良好, 未发现与药物相关的严重不良反应 不良事件发生率无剂量依赖性、与安慰剂组无显著差异 尚未发现肝肾毒副作用 	<ul style="list-style-type: none"> 血尿酸降低达标率存在剂量依赖性; 40 mg/天剂量组和 50 mg/天剂量组血尿酸降低达标率分别为 32% 和 43%, 均高于上市药物雷西纳德 III 期临床数据 (200 mg/天和 400 mg/天血尿酸降低达标率分别为 28% 和 30%) 联合非布司他 sUA 下降达标率 (< 360 μM) > 85%

资料来源: 海创药业招股说明书, 光大证券研究所整理

目前, HP501 已完成多项 I/II 期临床试验, 正在开展 III 期临床试验相关准备工作。

3.2.3、信达生物的 Tigulixostat

2022 年 12 月 15 日, 信达生物发布公告, 与 LG 化学旗下的 LG 化学生命科学, 就其临床后期创新药 Tigulixostat (LG 研发代号: LC350189, 信达研发代号: IBI-350), 一款治疗痛风患者高尿酸血症的全新非嘌呤类似物黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI), 达成战略合作和授权合约。

信达生物将获得 Tigulixostat 在中国的独家开发和商业化权利。LG 化学将获得 1,000 万美金的合作首付款, 并将有资格获得总额不超过 8,550 万美金的潜在里程碑付款, 以及基于中国地区年度净销售额的特许使用费。

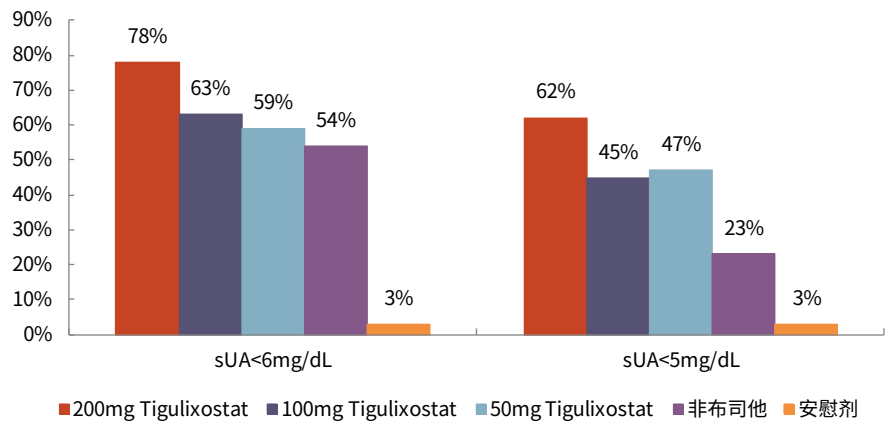
Tigulixostat 是一种新型 XOI, 通过抑制黄嘌呤氧化酶活性, 阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸, 从而减少尿酸生成。在美国 2 期临床研究 CLUE (NCT03934099) 中, Tigulixostat 展现出优秀的有效性和安全性。研究结果显示:

- 主要终点: 第 3 个月 sUA < 5mg/dL 的达成率, 50mg Tigulixostat 剂量组为 47% (16/34), 100mg Tigulixostat 剂量组为 45% (17/38), 200mg Tigulixostat 剂量组为 62% (23/37)。使用非布司他的达成率为 23% (3/13), 安慰剂组为 3% (1/34)。
- 次要终点: 第 3 个月 sUA < 6mg/dL 的达成率, 50mg Tigulixostat 剂量组、100mg Tigulixostat 剂量组和 200mg Tigulixostat 剂量组分别为 59%, 63%, 78%。使用非布司他达成率为 54%, 安慰剂组为 3%。
- 在治疗 2 周时间内, Tigulixostat 在所有剂量组中都展现出了强剂量相关的 sUA 水准的有效性, 并在整个治疗周期内维持 sUA 水准。
- 与安慰剂组对比, Tigulixostat 在所有剂量组中同样展现出良好的耐受性。Tigulixostat 组和安慰剂组间无治疗期间发生的不良事件 (TATE) 总发生率的显著差异。

CLUE 研究显示出 Tigulixostat 具有良好的降尿酸作用, 并且安全性特征良好。LG 化学已经在 2022Q4 启动了 Tigulixostat 国际多中心 3 期临床研究。信达生

物引进该产品有望满足国内巨大的未满足临床需求,为公司业绩增长增添新的驱动力。

图 27: Tigulixostat 降尿酸有效性优于非布司他 (156 名受试者, 12 周)



资料来源:信达生物公告、光大证券研究所

3.2.4、恒瑞医药的 SHR4640

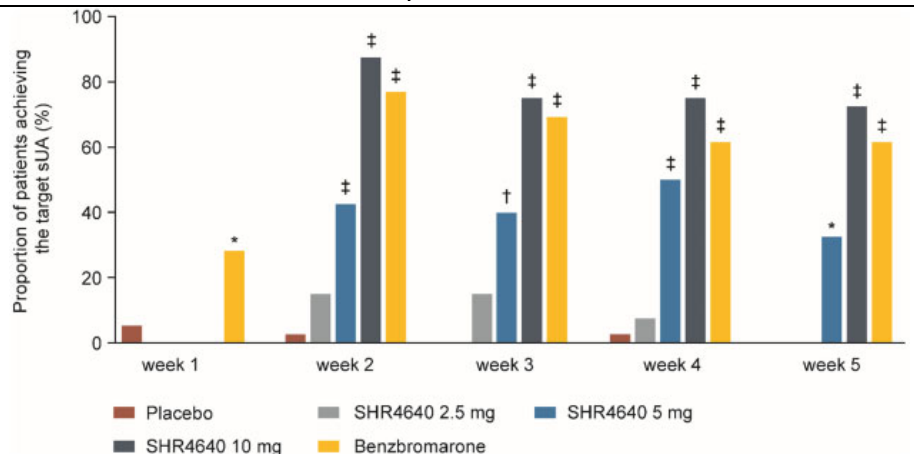
SHR4640 是恒瑞医药自主研发的一种高选择性的 URAT1 抑制剂, URAT1 是肾脏中主要的尿酸盐重吸收转运体。

公司开展了一项多中心、随机、双盲、对照 II 期临床试验(FOCUS),旨在评估 SHR4640 对中国高尿酸血症(伴有或不伴有痛风)患者的疗效和安全性。

5 mg SHR4640 组在第 5 周达到 sUA ≤ 360 mmol/l 的受试者比例为 32.5%, 10 mg SHR4640 组为 72.5%, 苯溴马隆组为 61.5%, 而在 2.5 mg SHR4640 或安慰剂治疗 5 周后, 没有受试者达到目标 sUA 水平。与安慰剂组相比, 5 mg 和 10 mg SHR4640 组在第 5 周达到 sUA 360 mmol/l 的受试者显著增加(P=0.011 和 P<0.001)。

从第 3 周到第 5 周,连续 3 周 sUA 水平维持在 360 mmol/l 的受试者比例, 5 mg SHR4640 组达到 27.5%, 10 mg SHR4640 组达到 60.0%, 苯溴马隆组达到 41.0%。2.5 mg SHR4640 组和安慰剂组的受试者在任何时间点都没有达到目标。

图 28: 每周随访达到 sUA ≤ 360 mmol/l 的受试者比例

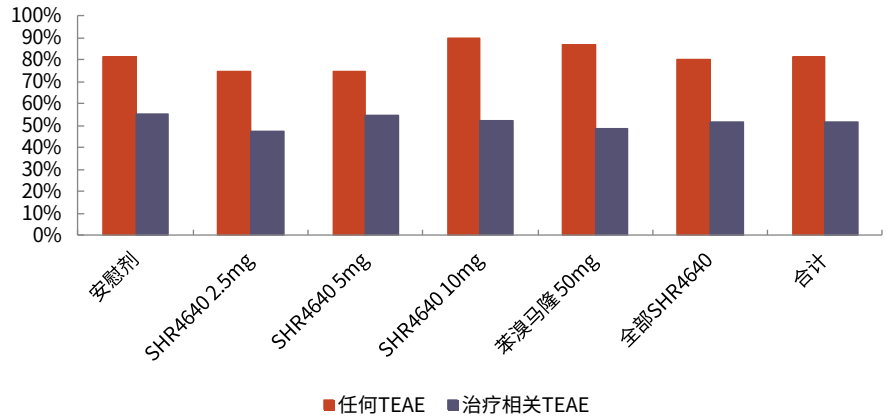


资料来源: Yanwei Lin, Xiaoxiang Chen, Huihua Ding 等《Efficacy and safety of a selective URAT1 inhibitor SHR4640 in Chinese subjects with hyperuricaemia: a randomized controlled phase II study》、光大证券研究所

在使用 2.5 mg、5 mg、10 mg SHR4640、苯溴马隆和安慰剂的受试者中，分别有 75.0%、75.0%、90.0%、87.2%和 81.6%的受试者报告了 TEAE。大多数 TEAE 为轻度或中度，未观察到严重的 TEAE 或死亡。

最常见的肾相关 TEAE 是 sCr 增加(5.6%)，在接受 5 mg、10 mg SHR4640 和安慰剂的受试者中，分别有 7.5%、12.5%和 7.9%。

图 29: SHR4640 的 TEAE 情况



资料来源: Yanwei Lin, Xiaoxiang Chen, Huihua Ding 等《Efficacy and safety of a selective URAT1 inhibitor SHR4640 in Chinese subjects with hyperuricaemia: a randomized controlled phase II study》、光大证券研究所

3.2.5、益方生物的 D-0120

D-0120 是益方生物自主研发的 URAT1 抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风，早期临床数据显示了良好的安全性和较强的降尿酸效果。

临床前研究和临床试验显示，D-0120 对 URAT1 的抑制作用强，在人体给药后显著降低血液中尿酸水平，治疗效果随剂量增加而增加，最高时尿酸水平降低近 70%。D-0120 单剂量从 5mg 到 40mg 给药在人体内安全性耐受性较好，提示治疗剂量窗口大。D-0120 与非布司他联用有协同降尿酸作用，联用效果比单药明显增强。联用没有影响各自药物的血药浓度，没有增加毒性和副作用，显示两个药物没有药物相互作用。

根据 IIa 期临床试验的初步分析结果，D-0120 在高尿酸血症患者中安全性耐受性良好，大多数与研究药物相关的不良事件为 1、2 级，没有因不良反应导致的停药或死亡。D-0120 在目标剂量下患者的血尿酸达标率 80%，显示出了优良的降尿酸效果。

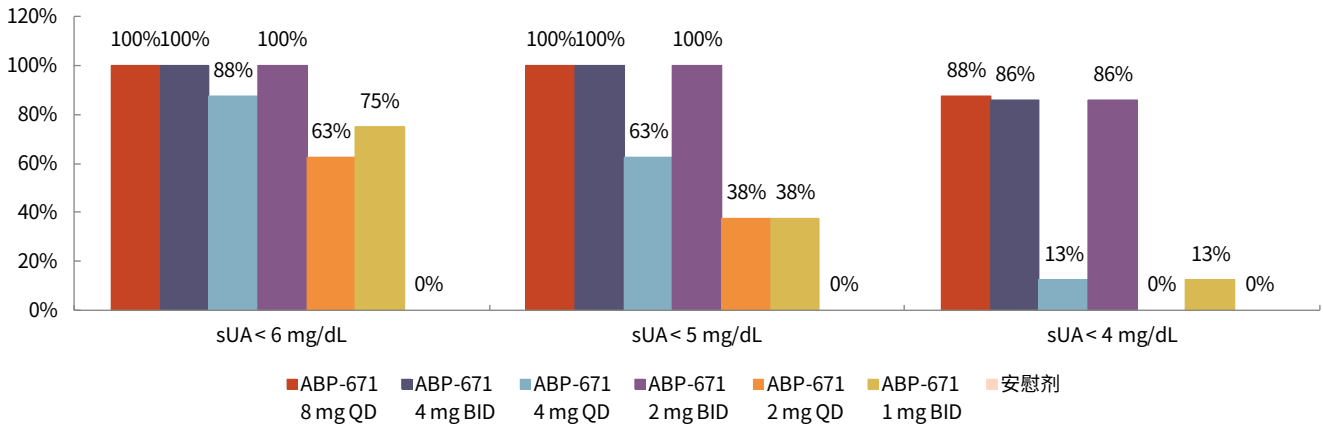
3.2.6、新元素医药 ABP-671

ABP-671 是新元素医药研发的一种新的选择性高效 URAT1 抑制剂，可减少尿酸 (UA) 从肾近端小管的再吸收，并显著降低痛风或高尿酸血症患者的血清尿酸 (sUA) 水平。在一项 2a 期临床试验中显示出优秀的降尿酸有效性与安全性潜力。

在这项研究中，ABP-671 在所有测试剂量下都具有良好的耐受性。16 名受试者发生痛风发作，其中 3 名在 2 mg 剂量组，6 名在 4 mg 剂量组，5 名在 8 mg 剂量组，2 名在安慰剂组。3 名参与者出现短暂性肾结石，其中 2 名接受安慰剂，1 名接受 ABP-671。只有 1 名 ABP-671 参与者(4 mg BID)因痛风发作而停用研究药物，1 名安慰剂参与者因肾结石而停用研究药物。未发现其他可能引起关注的 AE 或实验室异常。

在 4 周剂量评估期结束时，6 个 ABP-671 剂量组的平均 sUA 水平为 3.1~5.3mg/dL，而安慰剂组的平均 sUA 水平为 9.1 mg/dL。所有参与者每天服用 ABP-671，不考虑剂量频率(QD 或 BID)，均达到主要疗效终点，从基线到 4 周剂量评估期结束 sUA 水平的平均百分比变化显著大于安慰剂。在所有病例中，积极治疗与相应安慰剂组之间的差异均显著， $P < 0.0001$ 。在 4 周剂量评估期结束时，与基线相比，2 mg、4 mg 和 8 mg 组 sUA 水平的平均下降幅度分别为 36%、51%、59%，而安慰剂组的下降分别为 7%、1%和 13%(所有 $P < 0.0001$)。

图 30：ABP-671 在 2a 期临床试验中大幅降低了受试者的 sUA 水平（58 名受试者，4 周）



资料来源：Marc Gurwith 等《A Double-Blind Ascending Dose Placebo-Controlled Phase 2a Study of ABP-671, a Novel, Potent and Selective URAT1 Inhibitor, in Patients with Gout or Hyperuricemia》、光大证券研究所（注：BID=每日两次；QD=每日一次）

4、投资建议

痛风降尿酸治疗需求在国内持续升温，而当前降尿酸药物的有效性安全性却均不理想，痛风治疗药物当前仍然存在着巨大的未满足临床需求，未来该领域有望诞生一批重磅炸弹级别的明星产品，为痛风患者带来更优的临床获益。能够在降低 sUA 方面显示出卓越疗效，并且未出现安全性风险的药物分子未来将具备巨大的商业化价值，并对相关企业的股价形成强力的催化作用。推荐一品红、信达生物(H)、海创药业-U、恒瑞医药，建议关注益方生物、新元素医药等。

4.1、一品红(300723.SZ)：领军痛风大蓝海，儿童药乘政策痛风维持高增长

AR882 全球多中心 2b 期数据惊艳，为远期增长奠定坚实基础：AR882 是公司与美国 Arthroci 合作开发的 URAT1 抑制剂，该分子克服了 lesinurad 和苯溴马隆的缺点，能与尿酸转运蛋白长效结合，药效长达 24h，而且全天候的阻断尿酸重吸收不会加重肾负荷，可以避免肾毒性。2023 年 1 月披露的 2b 期临床试验结果优秀，显示出强劲的降尿酸效果，同时表现出良好的耐受性，无任何重度不良反应发生，为公司未来的 3 期临床开发奠定了坚实的基础，随着该产品逐步开发完成上市销售，将带动公司开拓痛风的大蓝海市场，为公司远期业绩增长提供强劲的驱动力。

儿童药维持高增长，有望借助政策东风实现长足发展。2022Q1~Q3 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片营业收入约 7.65 亿元，同比+19.44%；萘香清解口服液营业收入约 4,048.76 万元，同比+88.68%，其中 Q3 单季度收入约 1,860.37 万元，同比+103.32%，环比+79.60%；盐酸左西替利嗪口服滴剂、孟鲁司特钠颗粒、盐酸氨溴索滴剂、小儿咳喘灵口服液等儿童药品种收入同比较快速增长。近年来国家出台多项对于儿童药产业的支持鼓励政策，例如 2021 年 11 月，国家卫健委

药政司发文就《国家基本药物目录管理办法（修订草案）》公开征求意见，新增加“儿童用药”分类；2022年5月，国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》意见，其中第二十八条鼓励儿童用药的研制和创新；2022年的医保目录调整工作也向罕见病、儿童等特殊人群适当倾斜。儿童药产业有望在政策的保护和引导下实现蓬勃发展，而一品红作为优质的儿童药龙头企业，有望借助政策东风实现长足发展。

盈利预测、估值与评级：基本维持预测公司2022~2024年归母净利润为3.41/4.92/6.07亿元，同比+11.21%/44.17%/23.41%，现价对应PE为38/27/22倍，维持“买入”评级。

风险提示：销售低于预期的风险；创新药研发低于预期的风险；并购整合低于预期的风险。

表 5：一品红盈利预测与估值简表

指标	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入（百万元）	1,675	2,199	2,389	3,138	3,814
营业收入增长率	2.32%	31.26%	8.62%	31.39%	21.52%
净利润（百万元）	226	307	341	492	607
净利润增长率	57.02%	36.04%	11.21%	44.17%	23.41%
EPS（元）	1.43	1.07	1.18	1.71	2.11
ROE（归属母公司）（摊薄）	15.19%	16.37%	15.82%	19.04%	19.61%
P/E	32	43	38	27	22
P/B	4.9	7.0	6.1	5.1	4.2

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为2023-02-10（注：2020/2021/2022年总股本分别为1.61/2.88/2.88亿股，2023年以后为2.88亿股）

4.2、海创药业(688302.SH)：德恩鲁胺商业化在即，开拓痛风、PROTAC等多个创新领域

海创药业是一家基于氘代技术和 PROTAC 靶向蛋白降解等技术平台，以开发具有重大临床需求的 Best-in-class、First-in-class 药物为目标的国际化创新药企业。

立足当下，氘代药物德恩鲁胺商业化在即。德恩鲁胺的剂量较原药恩扎卢胺减半，安全性、顺应性更好。目前已向国家药品监督管理局药品审评中心递交中国上市前的沟通交流申请，目前相关事项正在按照药品审评中心要求顺利推进中。

前景广阔，开发安全性更高的高尿酸血症/痛风药物。核心产品 HP501 已完成完成临床 II 期，处于国内痛风创新药第一梯队。HP501 为自主研发的全新 URAT1 小分子抑制剂，其剂型为缓释片剂，因此可避免药物达峰浓度过高所导致肾损害等不良反应发生的风险；

赢在未来，PROTAC 技术引领新药源头创新。公司整合生物学、药物化学、计算化学等学科，可快速评估 PROTAC 化合物的蛋白降解活性，设计目标化合物；结合药理学、药代动力学，筛选、优化和开发潜在优质 PROTAC 药物。

盈利预测、估值与评级：维持预测公司2022~2024年营业收入为0.00/1.36/8.88亿元，维持“买入”评级。

风险提示：研发进度不达预期风险；全球化经营风险；竞争加剧风险。

表 6：海创药业-U 盈利预测与估值简表

指标	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入（百万元）	0.00	0.00	0.00	136.35	887.81

营业收入增长率	-100.00%	NA	NA	NA	551.13%
净利润 (百万元)	(489.85)	(306.18)	(406.63)	(462.05)	100.06
净利润增长率	NA	NA	NA	NA	NA
EPS (元)	(6.60)	(4.12)	(4.11)	(4.67)	1.01
ROE (归属母公司) (摊薄)	-49.67%	-38.82%	-29.00%	-49.15%	9.62%
P/E	NA	NA	NA	NA	52

资料来源: Wind, 光大证券研究所预测, 股价时间为 2023-02-10 (注: 公司发行前总股本为 74,255,598 股, 2022 年因 IPO 导致总股本变更为 99,015,598 股)

4.3、信达生物(1801.HK): 转型 Biopharma 稳步推进, 引进痛风潜力分子

引进痛风创新药 Tigulixostat, 进一步丰富产品矩阵。2022 年 12 月, 信达生物引进 LG 化学生命科学的痛风创新药 Tigulixostat, 达成战略合作和授权合约。信达生物将获得 Tigulixostat 在中国的独家开发和商业化权利。LG 化学将获得 1,000 万美金的合作首付款, 并将有资格获得总额不超过 8,550 万美金的潜在里程碑付款, 以及基于中国地区年度净销售额的特许使用费。Tigulixostat 是信达生物进军痛风大市场的拳头产品, 将为信达生物的非肿瘤产品矩阵提供强劲的支持。

产品销售持续放量, 商业化平台日渐成熟。2022 年 Q1~Q4, 公司单季度销售收入分别约为 10/10/11/10 亿元。第四季度收入环比下滑主要是由于疫情的冲击, 导致全国范围内的产品销售推广受到影响, 但同时新产品的持续放量和希冉择 (雷莫西尤单抗) 于 2022Q4 正式进入市场抵消了部分影响。公司的商业化管线已扩充至 8 款产品, 另有 3 款产品正处于新药上市申请阶段。达伯舒两项新增适应症、耐立克新药及达攸同、达伯华、苏立信多项新增适应症纳入 2022 年版国家医保药品目录, 继续扩大医保支付范围, 受益患者群体不断扩大。公司产品梯队的日益发展壮大, 商业化平台持续成熟, 为未来的持续增长奠定了坚实的基础。

盈利预测、估值与评级: 考虑到新冠疫情对 2022 年销售工作产生一定影响, 同时部分产品未来存在竞争格局日趋激烈的风险, 下调 2022~2024 年收入预测为 46.57/67.97/82.46 亿元 (原预测为 53.77/69.89/84.95 亿元, 分别下调 13%/3%/3%), 同比+9.08%/45.93%/21.32%。考虑到公司的综合性创新药大平台日渐成型, 产品梯队的创新性和数量持续丰富, 是中国创新药走向 Biopharma 的龙头企业, 维持“买入”评级。

风险提示: 研发进度不达预期的风险; 销售情况不达预期的风险; 国际合作不达预期的风险。

表 7: 信达生物盈利预测与估值简表

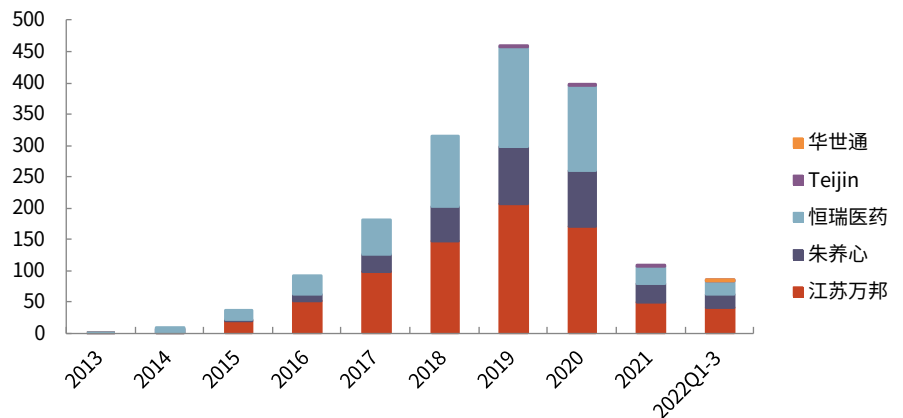
指标 (人民币)	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入 (百万元)	3844	4270	4657	6797	8246
营业收入增长率	266.94%	11.08%	9.08%	45.93%	21.32%
净利润(百万元)	-998	-3138	-2670	-1219	317
EPS (元)	-0.74	-2.15	-1.74	-0.79	0.21

资料来源: Wind, 光大证券研究所预测, 股价时间为 2023-02-10 (注: 2020/2021/2022 年总股本分别为 14.03/ 14.62/ 15.34 亿股, 2023 年以后为 15.35 亿股)

4.4、恒瑞医药(600276.SH): 痛风管线的增量, 有望依靠创新药恢复业绩良性增长

痛风创新药 SHR4640 临床有序推进, 为痛风管线的增量。多中心、随机、双盲、阳性药平行对照评价 SHR4640 在原发性痛风伴高尿酸血症受试者中降尿酸疗效与安全性的 III 期临床研究于 2021-06-26 入组了国内首例受试者; 多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照评价 SHR4640 片联合非布司他片治疗经非布司他治疗未达标的原发性痛风伴高尿酸血症受试者的降尿酸疗效与安全性的 II 期临床试验于 2022-08-22 首次公示临床试验方案。恒瑞医药的非布司他于 2013 年在国内获批上市, 实现迅速的销售增长, 尽管非布司他集采之后销售额大幅下降, 但恒瑞医药在 PDB 样本医院的销售额市占率于 2022Q1~3 依然达到 24%, 在痛风临床终端销售依然有着较强的影响力。若未来 SHR4640 能够在临床试验中持续验证优于现有产品的有效性和安全性, 则将为痛风患者带来新的治疗选择, 并为恒瑞医药的痛风产品线增长提供新的动力。

图 31: 样本医院非布司他各企业销售额 (百万元)



资料来源: PDB、光大证券研究所

创新药硕果累累, 有望依靠创新药销售恢复良性业绩增长。目前恒瑞医药已经获批包括 AR 抑制剂瑞维鲁胺、SGLT2 抑制剂脯氨酸恒格列净、TPO 受体激动剂海曲泊帕乙醇胺、CDK4/6 抑制剂羟乙磺酸达尔西利、PARP 抑制剂氟唑帕利等十余个创新药产品, 创新药产品梯队持续壮大, 产品矩阵不断完善, 未来公司将依靠丰富的创新药梯队销售产生持续增长的净利润, 恢复业绩的良性增长态势, 进入第二增长曲线。

集采风险持续出清, 估值压制因素逐步解除。带量采购曾经对恒瑞医药的业绩增长产生较大的压力 (例如第五批集采涉及了公司 40 亿以上销售额的仿制药产品), 也是公司估值的重要压制因素之一, 但随着带量采购持续推广扩面, 集采的风险已经持续出清, 第七批集采造成的压力已经较此前更加缓和, 存量仿制药中等待集采的品种逐渐减少, 未来集采对公司业绩的冲击和估值的压制有望逐步解除。

盈利预测、估值与评级: 维持预测 2022~2024 年归母净利润为 43.36/51.66/61.89, 同比-4.28%/19.14%/19.79%, 当前股价对应 PE 为 64/54/45 倍, 维持“增持”评级。

风险提示: 药品降价超预期的风险; 新品审批进度不达预期; 创新药研发失败的风险。

表 8：恒瑞医药盈利预测与估值简表

指标	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入（百万元）	27,735	25,906	23,300	26,207	28,691
营业收入增长率	19.09%	-6.59%	-10.06%	12.48%	9.48%
净利润（百万元）	6,328	4,530	4,336	5,166	6,189
净利润增长率	18.78%	-28.41%	-4.28%	19.14%	19.79%
EPS（元）	1.19	0.71	0.68	0.81	0.97
ROE（归属母公司）（摊薄）	20.75%	12.94%	11.32%	12.12%	12.94%
P/E	37	61	64	54	45
P/B	7.6	8.0	7.3	6.5	5.8

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2023-02-10（注：2020/2021/2022 年总股本分别为 53.32/ 63.96/ 63.79 亿股，2023 年之后为 63.79 亿股）

5、风险提示

1) 临床试验失败或数据不达预期的风险

创新药研发始终伴随着失败的风险，若药物临床试验失败，或试验数据低于此前的市场预期，将对药物未来上市销售的前景和相应公司的股价产生较大影响。

2) 销售不达预期的风险

当前临床上的痛风主流用药依然是非布司他、苯溴马隆等传统产品，新一代药物的销售放量需要依赖企业的销售能力，若企业销售低于预期，可能导致产品的临床价值不能充分转化为商业价值。

3) 竞争格局恶化的风险

当前痛风领域在研创新药数量众多，若不能实现临床数据的优胜或研发进度的领先，将面临竞争格局恶化的风险。

行业及公司评级体系

	评级	说明
行业及公司评级	买入	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上
	增持	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
	中性	未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
	减持	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
	卖出	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
	无评级	因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。
基准指数说明：		A 股主板基准为沪深 300 指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。

分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不与、不与，也将不会与本报告中的具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

中国光大证券国际有限公司和 Everbright Securities(UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于 1996 年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。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。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。

光大证券研究所

上海

静安区南京西路 1266 号
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

北京

西城区武定侯街 2 号
泰康国际大厦 7 层

深圳

福田区深南大道 6011 号
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

光大证券股份有限公司关联机构

香港

中国光大证券国际有限公司
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

英国

Everbright Securities(UK) Company Limited
64 Cannon Street, London, United Kingdom EC4N 6AE