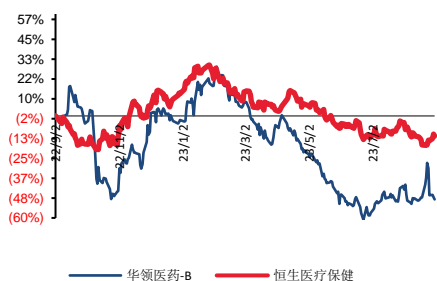


医疗保健 药品及生物科技

## 独家品种叠加 MNC 助力商业化，掘金口服降糖药市场

### ■ 走势比较



### ■ 股票数据

总股本/流通(亿股)	10.56/10.56
总市值/流通(亿港元)	17.10/17.10
12 个月最高/最低(港元)	5.02/1.48

### 相关研究报告：

#### 证券分析师：周豫

E-MAIL: zhoyuya@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190523060002

#### 证券分析师：霍亮

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190523070002

## 报告摘要

华领医药是一家专注于糖尿病和代谢疾病领域的创新药企。核心产品多格列艾汀（商品名：华堂宁）2022 年 10 月被中国药监局批准上市用于治疗 2 型糖尿病（T2DM），是全球唯一获批的葡萄糖激酶激活剂（GKA）。基于以下原因，我们看好华堂宁的商业化进展：

- 1) 2 型糖尿病市场空间大，口服新药接受度高：**IDF 数据显示 2021 年我国糖尿病患者 1.4 亿，预计 2045 年超过 1.7 亿，其中 2 型糖尿病占比高达 90%。据诊疗指南，早期 T2DM 患者治疗以改善生活方式和服用口服药为主，口服药单药无法控制血糖后可联用其他口服药。早期 T2DM 患者使用新型药物改善胰岛功能、尽可能推迟使用胰岛素的需求高，支付意愿强。
- 2) GKA 降糖药开发难度大，竞争格局好：**因难以平衡药效和安全性，跨国药企如罗氏、礼来、默沙东的 GKA 管线均止步于临床阶段。华堂宁是 GKA 领域的 Only-in-class，短期内全球无竞品。国内在研的 GKA 管线仅有 2 款（派格生物 PB-201 和亚宝药业盐酸亚格拉汀），预计竞品上市时间不会早于 2026 年，华堂宁拥有至少 3 年市场独占期。
- 3) 华堂宁拥有扎实的循证医学证据：**公司已完成 SEED 和 DAWN 两项 3 期临床研究，合计入组超过 1200 例 T2DM 患者。结果显示：相较于基线，华堂宁单药/联用二甲双胍均可将糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）降低超过 1%。两项临床完整的研究结果均发表于顶级学术期刊 Nature Medicine（影响因子 87）。公司最新的 dream 研究显示，在平均病程 1 年的患者中，依靠多格列艾汀单药治疗血糖达标后，约有 65.2% 的患者能够实现至少 12 个月的停药缓解。
- 4) 强力的商业化伙伴有望加速放量：**根据 2020 年 8 月达成的商业化合作协议，华领获得拜耳 3 亿元首付款和最高可达 41.8 亿元里程碑。拜耳将获得华堂宁在中国独家商业推广的权利，根据净销售额的一定比例获得服务费用。阿卡波糖被纳入集采后，拜耳存在一定的产品空缺，对于同为口服降糖药的华堂宁有丰富的推广经验和动力。

### ● 盈利预测

我们预测公司 2023/24/25 年营业收入为 1.13/5.17/12.27 亿元人民币，归母净利润为 -1.67/0.13/2.50 亿元人民币。DCF 模型纳入华堂宁国内销售收入和拜耳里程碑收入，目标市值为 46.83 亿元人民币，对应股价为 4.78 港元（汇率 0.93）。首次覆盖给予“买入”评级。

● 风险提示

研发不及预期风险；医保谈判不及预期风险；医药行业政策超预期风险

■ 盈利预测和财务指标：

	2022	2023E	2024E	2025E
营业收入(亿元)	0.18	1.13	5.17	12.27
(+/-%)	—	541%	358%	137%
归母净利(亿元)	-2.04	-1.67	0.13	2.50
(+/-%)	38%	18%	108%	1807%
摊薄每股收益(元)	-0.21	-0.16	0.01	0.24
市盈率(PE)	-16.55	-11.94	152.81	8.01

资料来源：携宁，太平洋证券，注：摊薄每股收益按最新总股本计算

## 目录

一、 公司简介.....	5
二、 2 型糖尿病和葡萄糖激酶激活剂（GKA）行业梳理.....	9
(一) 2 型糖尿病回顾.....	9
(二) 葡萄糖激酶（GK）是理想的 T2DM 靶点.....	11
(三) GKA 管线开发壁垒较高，竞争格局良好.....	12
三、 华堂宁：疗效和安全性已被验证的 ONLY-IN-CLASS 口服降糖药.....	15
(一) 华领医药拥有罗氏 GKA 管线全球权益.....	15
(二) 针对 T2DM，华堂宁具有扎实的循证医学证据.....	15
(三) 携手拜耳中国，有望加速华堂宁商业化进程.....	18
四、 盈利预测及估值.....	20
五、 风险提示.....	20

## 图表目录

图表 1: 华领医药发展历程 .....	5
图表 2: 华领医药股权结构 (截止于 2022 年报) .....	5
图表 3: 华领医药管理层具有丰富的创新药研发经验 .....	6
图表 4: 华领医药研发管线聚焦于糖尿病和代谢领域 .....	7
图表 5: 2017-2022 年华领医药期间费用 (百万元) .....	7
图表 6: 多项对外合作有望加速华堂宁商业化进程 .....	8
图表 7: 我国 2 型糖尿病患者人数预测 (2000 年-2045 年) .....	9
图表 8: T2DM 患者简易治疗路径 .....	9
图表 9: T2DM 已上市药物的不良反应 .....	10
图表 10: 葡萄糖激酶 (GK) 蛋白的结构 .....	11
图表 11: GK 在胰腺细胞中的作用 .....	12
图表 12: GK 在肝脏细胞中的作用 .....	12
图表 13: 罗氏、阿斯利康 GKA 管线开发状态 .....	13
图表 14: 礼来、辉瑞 GKA 管线开发状态 .....	13
图表 15: 派格生物和亚宝药业 GKA 管线临床实验信息 .....	14
图表 16: 多格列艾汀基本信息 .....	15
图表 17: 华堂宁中国临床实验信息 .....	15
图表 18: 华堂宁药代动力学参数 .....	16
图表 19: 单次口服给药后的平均华堂宁血浆浓度 .....	16
图表 20: 多格列艾汀 2 期显示 75MG BID 剂量组降糖效果最佳 .....	16
图表 21: SEED 研究设计 .....	17
图表 22: SEED 研究 24 周试验组 HbA1c 降低 1.07% .....	17
图表 23: DAWN 研究设计 .....	17
图表 24: DAWN 研究 24 周试验组 HbA1c 降低 1.02% .....	17
图表 25: DREAM: 1 年停药缓解率达到 62.5% .....	18
图表 26: DREAM: 停药缓解率和基线 HbA1c 相关 .....	18
图表 27: 华堂宁中国商业化进展 .....	18
图表 28: 华堂宁中国销售收入测算 (2023-2032) .....	19
图表 29: 华领医药 DCF 模型 .....	20

## 一、公司简介

华领医药 (Hua Medicine) 是一家位于上海的创新药物研发和商业化公司, 专注开发糖尿病和代谢领域突破性技术和产品。公司于 2009 年成立, 2018 年在香港上市, 股票代码 2552. HK。核心产品多格列艾汀片 (商品名: 华堂宁) 作为一款 First-in-class 药物, 也是一款 Only-in-class 药物, 于 2022 年 9 月获得中国国家药品监督管理局上市批准用于治疗成人 2 型糖尿病。

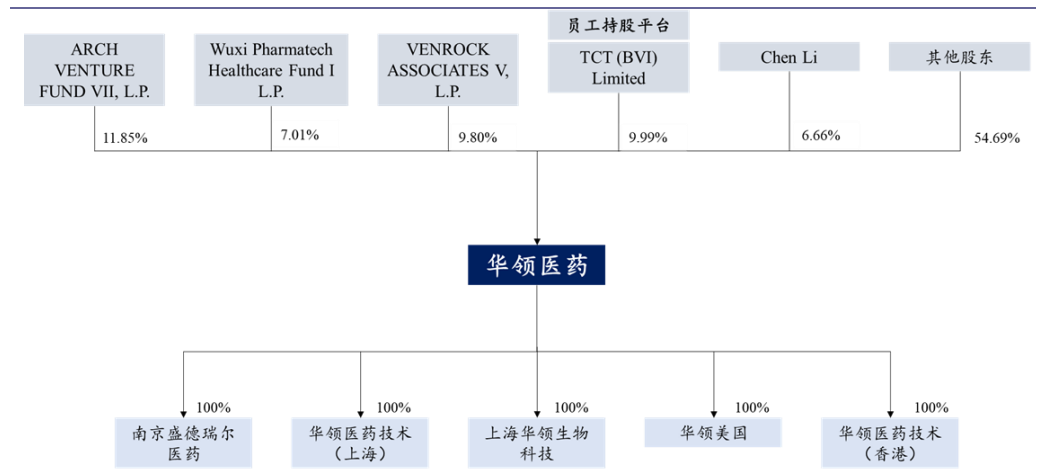
图表 1: 华领医药发展历程

时间	发展历程
2009	Hua Medicine 于开曼群岛注册成立有限公司
2010	陈力博士出任行政总裁
2011	华领医药技术 (上海) 有限公司成立 公司购买瑞士罗氏制药全部葡萄糖激酶激动剂项目
2013	1.1 类 2 型糖尿病创新药多格列艾汀片 (HMS5552) 获临床批件, 同年开始并完成临床 1a 期研究
2014	完成中国临床 1b 期研究
2015	完成 B 轮融资 2500 万美元 美国 FDA 批准多格列艾汀进入 1 期临床研究
2016	完成 C 轮融资 4800 万美元 多格列艾汀完成中国 2 期临床研究
2017	多格列艾汀启动中国 3 期临床研究 完成 D 轮和 E 轮融资 1.174 亿美元
2018	公司于香港上市, 股票代码 2552. HK, 募资 8.9 亿港元 发表多格列艾汀临床 2 期试验结果
2020	完成多格列艾汀单药治疗 3 期临床试验 SEED 研究 多格列艾汀与二甲双胍联用 3 期临床 DAWN 研究 24 周核心研究取得正面结果 与拜耳签订华堂宁销售协议, 首付款 3 亿元
2021	公布有关多格列艾汀糖尿病缓解效果的实验数据 于美国开展临床 3 期实验
2022	国际顶级医学刊物 Nature Medicine 杂志发表 2 篇关于多格列艾汀两项 3 期临床研究论文 多格列艾汀片 (商品名: 华堂宁) 在中国获批上市 华堂宁被纳入《2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识》
2023	收到拜耳医药确认的里程碑付款 12 亿元 (其中 4 亿已支付) 华堂宁纳入医保初审目录

资料来源: 公司官网, 公司公告, 太平洋证券整理

**主要股东均为知名投资机构。**公司主要股东为 Arch、VENROCK、无锡药明康德、陈力董事长, TCT (BVI) Limited 为公司员工持股平台用于股票激励。华领医药旗下 5 家全资子公司, 共同从事在华堂宁在中国和美国的研发及商业化, 其中南京盛德瑞尔医药、华领医药 (上海) 主要从事中国境内药物研发, 上海华领生物科技主要从事商业化研究, 华领美国从事药物于美国的研发实验。

图表 2: 华领医药股权结构 (截止于 2022 年报)



资料来源：公司2022年报，太平洋证券整理

公司管理团队具有丰富的创新药研发和商业化经验。公司创始人陈力博士，曾任美国罗氏研发中心全球化学领导团队成员，2004年创立罗氏中国研发中心，是80件授权发明专利和223件发明专利申请的发明人，拥有多年药物研发、研发团队管理经验。公司高层管理者多有较强的学术背景，对创新药物研发、商业化、国际化拥有多年专业经验。

图表3：华领医药管理层具有丰富的创新药研发经验

姓名	职位	背景
陈力	创始人、首席执行官、首席科学家、执行总裁	爱荷华州立大学博士 1992年加入罗氏美国研发中心，历任药物化学资深研究员、高通量技术部主任、全球化学领导团队成员。2004年回国建立罗氏中国研发中心，任首席科学家和董事，负责罗氏中国研发战略制定和实施。陈力博士是80件授权发明专利和223件发明专利申请的发明人。
林洁诚	执行副总裁兼首席战略官、执行董事	芝加哥大学法律博士，在医疗健康行业拥有超过18年的投资银行以及法律事务工作经验。曾在瑞士信贷担任洛杉矶、旧金山及香港办事处的投资银行家，并曾在洛杉矶办事处的美迈斯律师事务所担任公司律师，随后于香港作为投资银行家在美国银行美林证券公司工作。林先生领导的并购交易总值超过200亿美元，融资金额总计超过400亿美元。
张怡	药品开发部高级副总裁、首席医学官	上海交通大学医学博士 曾任上海交通大学医学院附属瑞金医院副教授，上海市高血压研究所分子遗传组负责人，有10余年临床经验，并主持多项国家自然科学基金和上海市自然科学基金。 原罗氏亚太研发中心临床科学部医学副总监，负责心血管疾病、代谢和肾脏疾病领域创新药物的临床研发。
余劲	药物研发生产部高级副总裁、首席制造官	北卡罗来纳大学博士，在中美两国的生物科技公司与大跨国制药公司有十年以上的工作经验。曾在默沙东中国研发中心担任过工艺化学研发总监，并曾在罗氏中国研发中心担任化学工艺研究与合成部门主管。
汤福兴	副总裁、首席技术官	佛罗里达大学药剂学博士，获美国药学会的研究卓越奖和杰出论文奖。曾在TEVA和Allergan担任过生物制药科学全球总监，在医药工业界和法规事务领域工作了20多年。曾在美国FDA的监管科学办公室(ORS)担任评审员。
董清	药品营销部副总裁	毕业于复旦大学药学院药学专业。在大型跨国医药公司拥有近三十年丰富的商务管理和业务拓展经验。曾在吉利德(上海)医药科技有限公司担任全国高级商务总监；在拜耳医药保健有限公司健康消费品事业部和中美施贵宝制药有限公司担任全国商务总监；在山德士(中国)制药有限公司和美国礼来亚洲公司担任全国市场准入经理和全国价格经理。
李长红	首席科学官	北京医科大学(现北京大学医学部)医学博士，在胰岛功能与代谢领域及转化医学研究领域拥有超过20年经验。曾在美国费城儿童医院及宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院从事18年医学研究工作，其中包括3年博士后。曾担任宾夕法尼亚大学及费城儿童医院的科研助理教授
谢颖	质量与风险控制部副总裁、首席质量官	上海交通大学MBA，拥有超过20年跨国药企质量和生产运营管理经验。曾先后任职于亿腾、阿斯利康(日本&中国)和赫士登，担任公司质量管理和生产管理负责人职务，带领不同公司多次通过欧盟、澳大利亚及中国GMP和GSP体系认证

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

公司管线聚焦糖尿病和代谢疾病。治疗2型糖尿病的创新药物华堂宁于2013年-2020年完成中国临床1期至3期实验且已获批上市，正在进行其他适应症开发。公司下一代治疗代谢性疾病的

药物正处于临床前研究阶段；同时，针对 GK 靶点治疗其它代谢疾病的药物也处于临床前研究阶段。此外，公司已开发一系列针对 mGluR5 靶点变构功能抑制剂，处于临床前研究阶段，具有治疗中枢神经系统疾病如帕金森运动障碍、焦虑症、抑郁症、脆性 X 综合征的潜力。

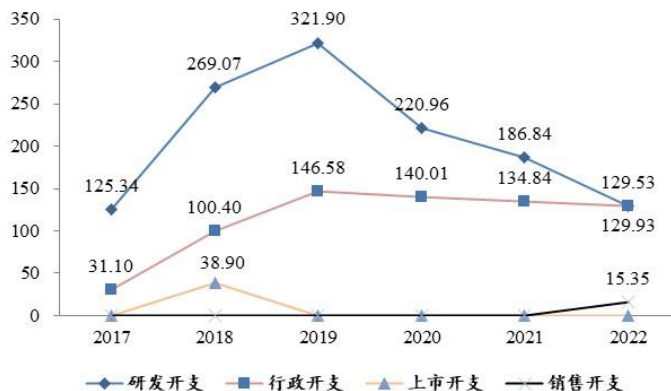
图表 4：华领医药研发管线聚焦于糖尿病和代谢领域

藥物名稱	適應症	開發階段	臨床前	IND	I期	II期	III期	NDA	已上市
华堂宁*	2型糖尿病—初發未用藥	已上市（中國）	→						
	2型糖尿病—二甲雙胍足量失效	已上市（中國）	→						
华堂宁* 無需調整劑量	糖尿病腎病變	已上市（中國） —獲得許可	→						
	與DPP4i 聯合治療	已上市（中國） —獲得許可	→						
	與SGLT2i 聯合治療	已上市（中國） —獲得許可	→						
固定劑量組合— dorzagliatin和口服藥	2型糖尿病	I期就緒	→						
第二代GKA	代謝性疾病	臨床前	→						
葡萄糖激酶調節劑	先天性 高胰島素血症	臨床前	→						
果糖激酶抑制劑	代謝性疾病	臨床前	→						
mGluR5 NAM - CNS	PD-L1D	臨床前	→						
臨床果糖檢測	體外診斷	臨床前	→						

资料来源：公司 2023 中报，太平洋证券整理

公司期间费用稳定，华堂宁销售和拜耳里程碑贡献造血能力。公司研发投入 2019 年达到峰值 3.22 亿，因 2020 年完成华堂宁两项临床 3 期实验，且多项研究处于临床前阶段，研发费用逐渐降低，2022 年研发费用为 1.30 亿元；行政开支趋于平稳，2022 年为 1.30 亿元。截至 2023 年中报，公司银行结余及现金约 8.81 亿元人民币，2023 年下半年公司将收到拜耳支付里程碑付款 8 亿元，现金流充足。2022 年 10 月上市以来华堂宁累计销售收入为 8790 万元。

图表 5：2017-2022 年华领医药期间费用（百万元）



资料来源：公司年报，太平洋证券整理

携手拜耳中国，加速华堂宁商业化进程。公司核心管线来自罗氏葡萄糖激酶激动剂项目，华

领拥有此管线全球权益，公司共向罗氏支付 200 万美元预付款和 500 万美元的里程碑付款，未来公司在中国境外区域通过新药批准后应做出 3300 万美元的里程碑付款，商业化后净销售额首次超过 5 亿美元时应做出 1500 万美元付款，净销售额首次超过 10 亿美元时做出 4000 万美元里程碑付款。2022 年 10 月华堂宁获批上市后，公司加速了华堂宁的供应和商业化合作，提升产品整体的原料生产、物流仓储、供应链管理、产能、销售，加快商业化兑现进程。此外，公司还与国药控股、瑞博制药、合全药业达成了多个商业化合作。

图表 6：多项对外合作有望加速华堂宁商业化进程

合作伙伴	时间	合作内容
罗氏制药	2011.12	签署引进罗氏集团公司葡萄糖激酶激动剂项目协议：华领将获得罗氏制药公司葡萄糖激酶激动剂项目的全部临床前和临床研发文件、药品物质以及可能的后续化合物的产权，华领获得对此化合物在全球范围内的开发、生产、销售以及再次转让的权利，罗氏制药公司将获得技术转让前期付款和临床开发、药品申报及产业化的阶段成果付款。
拜耳中国	2020.8	达成商业合作协议。华领医药作为华堂宁上市许可持有人将负责临床开发，注册，产品供应以及分销工作；拜耳作为推广服务提供方将负责该产品在中国的市场营销，推广以及医学教育活动。华领医药将获得3亿元人民币的预付款和额外最高可达到41.8亿元人民币的里程碑付款。拜耳公司获得该产品在中国独家商业化的权利，并将根据华领净销售额的一定比例获得服务费用。双方在初期将平均分享来自该产品在中国的净销售收入，并在未来销售额达到一定量级时，对销售收入分配比例进行相应调整。
瑞博制药	2020.12	达成商业化供应协议，瑞博制药作为原料商，将助力华堂宁在中国上市后的商业化供应。
国药控股	2021.9	签署供应链战略合作协议，将在物流仓储、供应链管理和渠道信息化等方面展开深入合作，共同推进华堂宁在中国获批上市后的商业化进程。
合全药业	2022.2	签订商业化生产合作协议，通过合全药业一体化CMC平台、充足的原料药和固体分散体产能以及符合国际标准的质量体系，加速多格列艾汀的商业化进程。

资料来源：公司公告，太平洋证券整理

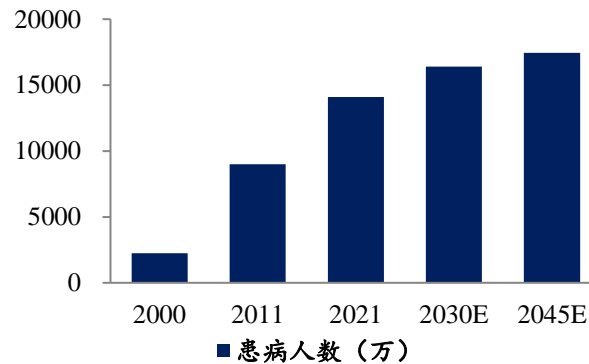


## 二、2 型糖尿病和葡萄糖激酶激活剂（GKA）行业梳理

### （一）2 型糖尿病回顾

我国糖尿病患者超 1.4 亿，2 型糖尿病占 90%。糖尿病是一种难治愈的进行性疾病，根据国际糖尿病联盟（IDF）数据显示，2021 年世界 10.5%（5.37 亿）的成年人口（20-79 岁）患有糖尿病，预计 2030 年患病人数达 6.43 亿，2045 年达 7.84 亿；糖尿病患者人数最多的国家是中国，2021 年中国患病成年人数为 1.4 亿，预计 2030 年达到 1.6 亿，2045 年达到 1.7 亿。在所有糖尿病类型中，2 型糖尿病（T2DM）占有所有糖尿病病例的 90% 以上，病因是在骨骼肌、肝脏和脂肪组织中存在胰岛素抵抗背景下，胰腺 β 细胞的胰岛素分泌逐渐受损，特征为碳水化合物、脂质和蛋白质代谢紊乱。疾病治疗中最大需求是阻止胰腺 β 细胞的进行性衰竭。

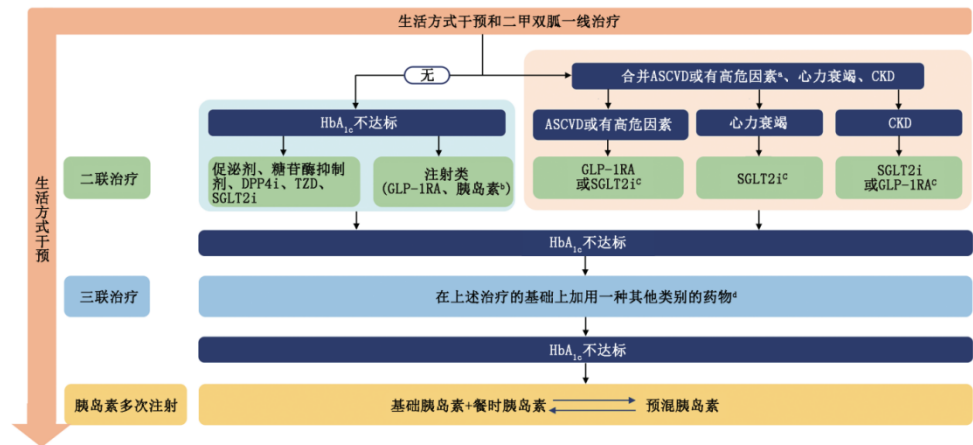
图表 7：我国 2 型糖尿病患者人数预测（2000 年-2045 年）



资料来源：IDF，太平洋证券整理

**T2DM 治疗遵循从单药口服、双药/多药联用口服再到胰岛素的原则。**根据中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版），早期 T2DM 患者高血糖采用生活方式管理和二甲双胍作为一线治疗，若无禁忌，二甲双胍应作为基础用药一直保留治疗方案中。随着疾病的进展患者血糖逐渐升高，单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标应进行二联治疗，加用一种不同机制的药物；二联治疗 3 个月不达标，应采用三联治疗；若三联治疗不达标，需采用多次胰岛素治疗。

图表 8：T2DM 患者简易治疗路径



资料来源：中国2型糖尿病防治指南（2020年版），太平洋证券整理

**传统 T2DM 药物依然存在痛点：不良反应多、无法延缓疾病进展。**T2DM 的已上市药物在血糖控制上展现出良好的效果，但依然存在痛点：1) 安全性问题：低血糖、体重增加、外周性水肿、心力衰竭、泌尿系统感染及胃肠道反应等不良反应较为常见；胰岛素和 GLP1 需要周期性注射，可能导致皮下组织异常；2) 无法延缓进展：研究显示，我国 T2DM 患者的胰岛β细胞功能以每年 2% 的速度下降，病程在 10 年以上的患者，胰岛β细胞功能下降更为明显。我们认为相较于短期疗效，安全性提升和改善胰岛功能是新 T2DM 药物开发的重点。

图表 9：T2DM 已上市药物的不良反应

药物类别	常见特征性不良反应	特别说明（包括黑框警告）
双胍类	• 胃肠道不良反应	• 肾功能损害中重度以上禁用 • 维生素B12缺乏
磺脲类	• 低血糖（15%-20%） • 体重增加	• 老年患者不宜使用格列本脲 • 可能增加患者心血管疾病的死亡率
格列奈类	• 低血糖（15%-20%） • 体重增加	
噻唑烷二酮类	• 诱发或加重心力衰竭 • 周围水肿和体重增加 • 降低骨密度、增加骨折的风险	• 有可能导致肝酶升高，有引起充血性心脏衰竭的风险 • 有引起膀胱癌的风险 • 有引起低密度脂蛋白胆固醇升高的风险
α-糖苷酶抑制剂	• 胃肠道不良反应	• 较大剂量时有肝功能损伤的风险
DPP-4抑制剂	• 各种感染：上呼吸道感染、尿路感染 • 急性胰腺炎潜在风险	• 增加各种感染、鼻咽炎风险
GLP-1受体激动剂	• 胃肠道不良反应 • 免疫原性相关事件（包括荨麻疹） • 注射部位反应	• 有引起甲状腺C细胞肿瘤的风险 • 急性胰腺炎潜在风险
SGLT2抑制剂	• 泌尿系感染、女性生殖器感染、鼻咽炎、糖尿病酮症酸中毒、骨折、下肢截肢	• 有引起截肢和骨折的风险

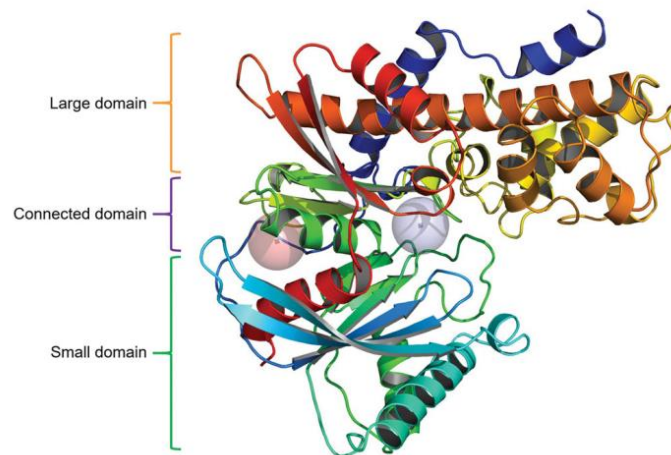
资料来源：国家医疗保障局，太平洋证券整理

## (二) 葡萄糖激酶 (GK) 是理想的 T2DM 靶点

葡萄糖激酶 (GK) 信号调控胰腺和肝脏维持血糖稳态，GK 可以作为 T2DM 潜在靶点之一。血液中葡萄糖浓度稳态通过人体调节反馈循环维持，当血糖水平低于阈值时，胰腺  $\alpha$  细胞释放胰高血糖素，导致葡萄糖被释放到血液中；高于阈值时，胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素，消耗葡萄糖。GK 是一种分子量约为 52 kDa 的诱导酶，是葡萄糖代谢第一个限速酶，集中于人体的胰腺、肝脏和肠道中，可根据血液中葡萄糖水平控制胰腺中胰岛素释放、肝脏中糖原储存和葡萄糖的代谢，又被称为“葡萄糖传感器”，是 T2DM 潜在靶点之一。

葡萄糖激酶激活剂 (GKA) 可增强葡萄糖激酶活性从而降低血糖。GK 蛋白结构中的连接域是主要活性区域，GK 分为三种构象：闭合型、开放型和超开放型。闭合型和开放型是进行葡萄糖转化的活性状态，而超开放型则是 GK 不与底物反应的非活性状态（如低血糖时）。GKA 与 GK 的结合可维持 GK 两种高亲和力构象（即闭合和开放构象），且不影响葡萄糖的结合位点，进而维持 GK 活性，达到降低血糖目的。

图表 10：葡萄糖激酶 (GK) 蛋白的结构



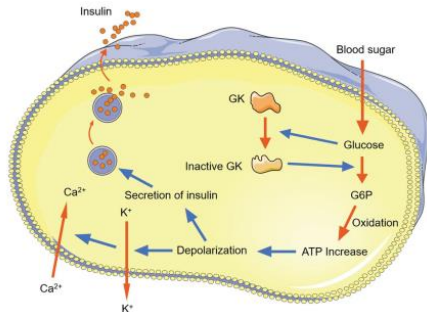
资料来源：Pharmazie，太平洋证券整理

GKA 可在胰腺中促进胰岛素释放、修复胰腺  $\beta$  细胞损伤。血液中葡萄糖水平升高时，GK 可通过糖酵解或三羧酸循环在胰腺  $\beta$  细胞中产生 ATP，导致 ATP 依赖性  $K^+$  通道关闭和胰腺  $\beta$  细胞膜去极化，电压依赖性  $Ca^{2+}$  通道打开， $Ca^{2+}$  内流，胰岛  $\beta$  细胞内储存胰岛素的囊泡与质膜融合，胰岛素释放；GKA 可增加 GK 活性改变膜电位，从而促进胰岛素释放。T2DM 患者胰腺  $\beta$  细胞长期高糖暴露会诱导细胞凋亡，增加 GK 生成可增强 GK 与线粒体相互作用，减少高糖诱导的胰腺  $\beta$  细胞凋亡，刺激胰腺  $\beta$  细胞增殖。

GKA 可在肝脏中刺激 GK 促进葡萄糖合成糖原，降低血糖风险。肝脏中 GK 活性由葡萄糖激酶

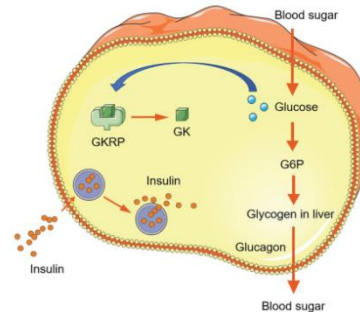
调节蛋白 (GKRP) 调节。在低葡萄糖浓度环境下，GK 与 GKRP 形成无活性的 GK-GKRP 复合物，由胰高血糖素刺激将肝糖原转化为葡萄糖，维持血糖稳态；当血糖浓度升高时，GK 从复合物中分离并转移到细胞质，在胰岛素作用下触发葡萄糖的调节系统合成肝糖原储存。GKA 可以直接激活 GK，也可以促进 GK/GKRP 复合物的解离激活 GK，从而刺激糖酵解和糖原合成。

图表 11: GK 在胰腺细胞中的作用



资料来源: J ENZYME INHIB MED CH, 太平洋证券整理

图表 12: GK 在肝脏细胞中的作用



资料来源: J ENZYME INHIB MED CH, 太平洋证券整理

### (三) GKA 管线开发壁垒较高，竞争格局良好

GKA 管线开发难度较高，多款 GKA 管线停止开发。GKA 药物按作用机制分类，可分为胰腺和肝脏双重激活剂、肝脏选择性激活剂；按照结构可分为以碳为中心、以芳香环为中心、以氨基酸为中心和其他特殊结构。罗氏、辉瑞、礼来、阿斯利康等跨国公司相继开发多款 GK 靶点药物，后续均因低血糖等副作用而中止临床实验或处于无进展状态，国内在研公司除华领外还包括派格生物和亚宝药业。

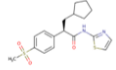
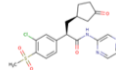
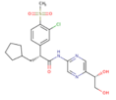
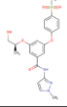

罗氏最早参与 GKA 研发，首个药物止步临床前研究。首个 GKA 药物 R0-0281675 由罗氏报道于 2003 年。临床前研究表明 R0-0281675 以剂量依赖性方式增加 GK 活性，逆转人葡萄糖激酶调节蛋白 (GKRP) 的抑制作用，增加胰岛素释放敏感程度。以 0 到 10  $\mu\text{M}$  浓度 R0-281675 处理葡萄糖供给从 0 增加到 20 mM 的大鼠胰岛，胰岛素释放高于基础速率的葡萄糖浓度阈值从 7 mM 降低至 3 mM。由于潜在的心血管危害，该化合物未进入临床阶段。

罗氏三代 GKA 因代谢毒性均止步临床 2 期。罗氏第二代 GKA 药物 R0-4389620 (Piragliatin) 拥有与初代相似碳中心结构，是第一个进入大规模临床试验的 GKA。临床试验表明药物在吸收后可改善胰腺  $\beta$  细胞功能，增加葡萄糖利用度，表现出明显降糖作用，但同时也表现出造成低血糖风险。因该药物具有环戊酮结构，代谢后产生环戊醇对肝细胞产生毒性，因潜在肝中毒作用临床研究于 2006 年止步 2 期。同样，罗氏第三代 GKA 药物 R0-4597014 因环戊烷结构可能导致代谢物在肝脏积累，因其潜在肝脏毒性于 2009 年止于 2 期临床。

阿斯利康研发 GKA 临床 2 期中止。阿斯利康研发的 GKA 早期分子 GKA1 和 GKA2 报道于 2004 年，GKA1 和 GKA2 分别使 GK 对葡萄糖亲和力增加 4 倍和 11 倍，是一种独立于 GKRP 机制的通过刺

激肝糖代谢治疗 T2DM 的抗高血糖剂。为提高药物工作效率，阿斯利康相继开发 GK22、GK50、AZD6370（因疗效不如 AZD1656 中止）、AZD1656 等系列苯酰胺结构 GKA。于 2010 年开始的临床 2 期实验中，AZD-1656 被证明短期治疗后可显著降低糖化血红蛋白水平，但疗效会随着时间推移而降低，且患者甘油三酯水平明显升高，高血压等疾病的患病率提高，临床 2 期实验中止。

图表 13：罗氏、阿斯利康 GKA 管线开发状态

药物	公司	结构式	临床阶段	中止原因
RO-0281675	罗氏		临床前中止	潜在的心血管危害
RO-4389620	罗氏		临床2期中止	低血糖风险、潜在肝中毒作用
RO-4597014	罗氏		临床2期中止	潜在肝脏毒性
AZD6370	阿斯利康		临床2期中止	疗效不如 AZD1656
AZD1656	阿斯利康		临床2期中止	疗效不佳、并发症概率提升

资料来源：J ENZYM INHIB MED CH, 太平洋证券整理

礼来、辉瑞、默沙东研发 GKA 因副作用或疗效不佳于 2010 年左右相继止步临床 2 期。礼来制药研发 GKA 早期分子 LY2121260 报道于 2004 年，可通过与 GK 激活位点结合，在体外有效激活重组葡萄糖激酶；药物 PSN-010 于 2010 年进入临床 2 期实验，因为低血糖风险被中止。辉瑞同样进入 GKA 赛道，2011 年的 ARRY-403 临床 2a 期实验因诱发低血糖、高甘油三酯血症发生率较高而中止；随后研发的 PF-04991532 药物因临床活性差于 2011 年完成 1 期研究后止步 2 期。由默沙东研发的 MK-0941 于 2011 进行临床 2 期实验，因患者不良事件发生率高而中止。

图表 14：礼来、辉瑞 GKA 管线开发状态

药物	公司	结构式	临床阶段	中止原因
PSN-010	礼来		临床2期中止	低血糖风险
ARRY-403	辉瑞		临床2期中止	诱发低血糖、并发症概率提升
PF-04991532	辉瑞		临床2期中止	疗效不佳
MK-0941	默沙东		临床2期中止	不良事件发生率高

资料来源: J ENZYM INHIB MED CH, 太平洋证券整理

华堂宁国内主要竞品是派格生物 PB-201 和亚宝药业盐酸亚格拉汀。2016 年派格生物引进辉瑞 PF-04937319 并更名为 PB-201，并更名为 PB-201，2022 年进入临床 3 期实验。2014 年亚宝药业宣布引进礼来 LY2608204，中文名盐酸亚格拉汀，该药在中国于 2021 年完成 2 期临床后尚未无更新。

图表 15: 派格生物和亚宝药业 GKA 管线临床实验信息

公司	药物	CTR编号	临床阶段	临床设计	入组人数	FPI	完成时间
派格生物	PB201	CTR2019 1174	1期	成人2型糖尿病患者中作为单药治疗的安全性、耐受性、药代动力学和药效学特征	16	2018.08	2018.12
派格生物	PB-201片	CTR2021 2666	3期	成人2型糖尿病患者中作为单药治疗的安全性、耐受性、药代动力学和药效学特征	672	2022.02	进行中
派格生物	PB-202片	CTR2022 0785	3期	二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者的有效性和安全性	546	2022.07	进行中
亚宝药业	盐酸亚格拉汀胶囊	CTR2017 0238	1期	健康受试者单次口服盐酸亚格拉汀胶囊的耐受性及药代/药效研究	44	2017.04	2017.08
亚宝药业	盐酸亚格拉汀胶囊	CTR2017 1610	1期	中国2型糖尿病患者中评价盐酸亚格拉汀胶囊多剂量滴定给药后安全性、耐受性、药代动力学及药效学	24	2018.03	2019.01
亚宝药业	盐酸亚格拉汀胶囊	CTR2019 2351	2期	2型糖尿病患者中评估盐酸亚格拉汀胶囊不同剂量口服给药后的有效性及安全性研究	200	2020.01	2021.07
亚宝药业	盐酸亚格拉汀胶囊	CTR2021 0958	1期	健康受试者中评估高脂饮食对盐酸亚格拉汀胶囊药代动力学	24	2021.07	2021.07
亚宝药业	盐酸亚格拉汀胶囊	CTR2021 0959	1期	健康受试者中评估CYP3A4诱导剂利福平对盐酸亚格拉汀胶囊潜在的药物相互作用	24	2021.08	2021.1

资料来源: 中国药物临床实验登记与信息公示平台, 太平洋证券整理

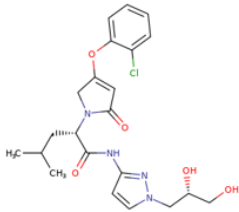
海外多家 biotech 的 GKA 管线处于早期研发阶段。Cadiseqliatin 是美国 vTv Therapeutics 公司设计 GKA，该药物因效果不佳、并发症概率提高，于 2017 年完成 T2DM 临床 2 期实验后未开展 3 期。由 Vidac Pharma 研制的 GKM-001、日本 Teijin Pharma 研制 TMG-123 等皆处于临床 2 期，尚无 GK 靶点药物进入 T2DM 临床 3 期。

### 三、华堂宁：疗效和安全性已被验证的 Only-in-class 口服降糖药

#### (一) 华领医药拥有罗氏 GKA 管线全球权益

华领医药获得罗氏 GKA 管线的全球权益。2011 年，华领医药挑选全球 200 多个药物研发项目后，选择购买罗氏制药葡萄糖激酶激动剂项目，获得该项目所有研发文件、知识产权。多格列艾汀（华堂宁）作为罗氏制药的第四代 GKA，在前三代 GKA 药物最高进行至临床 2 期（研究已全部中止）情况下，华领对其进行临床研究，2022 年药物华堂宁实现商业化。

图表 16：多格列艾汀基本信息

商品名	华堂宁	
注册规格	75mg	
包装规格	75mg*28片/盒	
终端售价	420元/盒	
用法用量	每日两次，早餐前和晚餐前1小时内任何时间服用	
适应症	本品适用于改善成人2型糖尿病患者 的血糖控制	

资料来源：公司公告，太平洋证券整理

#### (二) 针对 T2DM，华堂宁具有扎实的循证医学证据

华堂宁上市是 GK 靶点和糖尿病治疗领域的重要突破。2013 年开始，公司开始多格列艾汀的 1 期临床实验；2020 年，多格列艾汀完成临床 3 期实验；2022 年药物获批在中国境内上市。在临床实验中，多格列艾汀低血糖发生率低，未见胃肠道、体重增加、心衰、急性胰腺炎、泌尿系统感染、糖尿病酮症酸中毒等不良反应，可用于肾功能不全糖尿病患者和老年 2 型糖尿病患者。

图表 17：华堂宁中国临床实验信息

CTR 编号	临床阶段	研究内容	入组人数	FP1	完成时间
CTR20132192	1期	单次递增给药后安全耐受性、药代和药效学	60	2013.9	2013.12
CTR20150015	1期	在2型糖尿病患者中给药4周的安全耐受性、药效学和药代动力学	24	2014.12	2015.2
CTR20140113	1期	多次递增给药后安全耐受性、药代和药效学	53	2014.3	2014.8
CTR20150656	2期	在2型糖尿病患者中的安全性、耐受性、有效性和群体药代动力学	258	2015.8	2016.8
CTR20170746	1期	单独使用和与伊曲康唑合用的药代动力学、药效学和安全性	18	2017.1	2017.12
CTR20170444	3期	联用二甲双胍的有效性和安全性	767	2017.1	2020.8
CTR20170473	3期	单药的有效性和安全性	463	2017.7	2020.3
CTR20180224	1期	单独使用和与利福平合用时在健康受试者中的药代动力学和安全性	15	2018.3	2018.8
CTR20182240	1期	轻度和中度肝功能损害受试者和匹配的健康受试者中的药代动力学	24	2019.2	2020.6
CTR20182410	1期	肾功能损害受试者和匹配的健康受试者中的药代动力学	17	2019.4	2019.9
CTR20200574	生物等效性试验	与关键III期临床研究用制剂间的生物等效性研究	39	2020.6	2020.9
CTR20201796	1期	单独使用和与艾司奥美拉唑合用时在健康受试者中的药代动力学和安全性	18	2020.9	2020.11

资料来源：药物临床登记与实验平台，太平洋证券整理

1 期临床显示华堂宁具有良好的单药、联合用药安全性。单次、多次给药剂量爬坡试验展

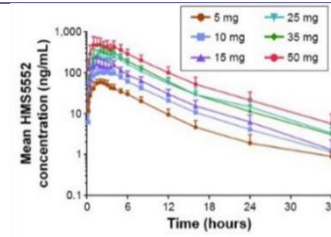
示了华堂宁相比安慰剂的安全耐受性良好，二者不良反应发生率和严重程度相似。长达 4 周入组 24 例患者的药物安全耐受性实验，数据显示患者餐后胰岛素分泌呈剂量依赖性增加，药物平均  $t_{1/2}$  长达 7.51 小时，而空腹时胰岛素分泌没有伴随增加。与伊曲康唑、利福平、艾斯奥美拉唑药物联用实验，结果表明华堂宁药代动力学和安全性良好。

图表 18: 华堂宁药代动力学参数

Adverse events	HMSS552 <sup>®</sup>				Total							
	5 mg		15 mg		25 mg		35 mg		HMSS552		Placebo	
	N (%)	n	N (%)	n	N (%)	n	N (%)	n	N (%)	n	N (%)	n
Number of subjects with any AE	1	3	1	2	1	7	1	2	7	10	2	5
Adverse events	1 (12.5)	2	3 (37.5)	3	2 (25.0)	3	1 (12.5)	2	7 (14.6)	10	2 (8.3)	5
Dizziness	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	2 (4.2)	2	1 (8.3)	2
Prurigo	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	2 (4.2)	2	1 (8.3)	2
Cold sweat	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (2.1)	1	1 (8.3)	1
Nausea	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (2.1)	1	1 (8.3)	1
Dry mouth	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (2.1)	1	1 (8.3)	1
Vomiting											1 (8.3) <sup>a</sup>	1
Belching											1 (8.3) <sup>a</sup>	1
Bulbar hyperemia											1 (8.3) <sup>a</sup>	1
Urinary WBC			1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	2 (4.2)	2	1 (8.3)	1
Proteinuria			1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (12.5) <sup>a</sup>	1	1 (2.1)	1	1 (8.3)	1

资料来源: DRUG DES DEV THER, 太平洋证券整理

图表 19: 单次口服给药后的平均华堂宁血浆浓度



资料来源: DRUG DES DEV THER, 太平洋证券整理

临床 2 期显示华堂宁 75mg BID 为最优剂量，HbA<sub>1c</sub> 降低率为 1.12%。在多格列艾汀的中国 2 期临床中，患者根据不同剂量随机分为 4 个治疗组（50mg BID/75mg QD/75mg BID/100mg QD）和 1 个对照组，合计入组 258 名 T2DM 患者，主要临床重点是 12 周糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）相较于基线的变化。结果显示：75mg BID 组疗效最佳，相较于基线 HbA<sub>1c</sub> 水平下降 1.12%，血糖稳态控制率（HbA<sub>1c</sub><7%）为 45%；治疗组和安慰剂组具有类似的不良反应发生率。该结果发表于 2018 年 5 月的 Lancet Diabetes & Endocrinology 杂志。

图表 20: 多格列艾汀 2 期显示 75mg BID 剂量组降糖效果最佳

	Placebo (n=53)	75 mg once daily (n=53)	100 mg once daily (n=50)	50 mg twice daily (n=50)	75 mg twice daily (n=49)
HbA <sub>1c</sub> (%)					
Baseline	8.39% (0.78)	8.44% (0.80)	8.27% (0.64)	8.33% (0.65)	8.46% (0.67)
Change from baseline <sup>a</sup>	-0.35% (-0.60 to -0.10)	-0.39% (-0.64 to -0.14)	-0.65% (-0.92 to -0.38)	-0.79% (-1.06 to -0.52)	-1.12% (-1.39 to -0.86)
Difference <sup>†</sup>	Ref	-0.04% (-0.37 to 0.30); 0.83	-0.30% (-0.64 to 0.04); 0.085	-0.44% (-0.78 to -0.10); 0.0104	-0.77% (-1.11 to -0.43); <0.0001
Proportion with target response (%) <sup>‡</sup>	7 (13%)	16 (30%)	16 (32%)	22 (44%)	22 (45%)
OR (95% CI); p value	Ref	2.39 (0.87 to 6.57); 0.0260	2.10 (0.78 to 5.67); 0.062	3.70 (1.46 to 9.38); 0.0014	4.33 (1.54 to 12.19); 0.0010
Proportion with composite response outcome (%) <sup>§</sup>	5 (9%)	8 (15%)	11 (22%)	13 (26%)	17 (35%)
OR (95% CI); p value	Ref	1.65 (0.50 to 5.46); 0.29	2.00 (0.60 to 6.68); 0.17	2.99 (0.97 to 9.25); 0.0289	4.33 (1.43 to 13.13); 0.0021
FPG (mmol/L)					
Baseline	9.28 (1.76)	9.93 (2.34)	9.13 (1.49)	9.39 (1.53)	9.86 (1.99)
Change from baseline	-0.801 (1.752)	-0.307 (2.000)	-0.382 (1.602)	-0.758 (2.150)	-1.319 (2.258)
Difference <sup>†</sup>	Ref	0.46 (-0.31 to 1.24); 0.24	0.39 (-0.40 to 1.18); 0.33	0.03 (-0.76 to 0.81); 0.95	-0.56 (-1.36 to 0.23); 0.16
2-h PPG (mmol/L)					
Baseline	16.95 (3.73)	18.04 (3.30)	17.43 (3.20)	17.24 (3.09)	17.88 (3.13)
Change from baseline	-1.987 (3.312)	-4.669 (2.325)	-4.945 (3.387)	-3.898 (3.535)	-4.899 (3.921)
Difference <sup>†</sup>	Ref	-2.91 (-4.33 to -1.49); <0.0001	-3.33 (-4.72 to -1.95); <0.0001	-2.30 (-3.69 to -0.90); 0.0014	-3.02 (-4.40 to -1.63); <0.0001

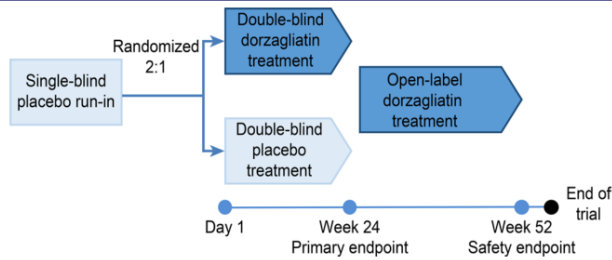
资料来源: LANCET DIABETES ENDO, 太平洋证券整理

3 期 SEED 研究显示华堂宁单药 24 周 HbA<sub>1c</sub> 降低率为 1.07%。在多格列艾汀的 3 期单药临床 (SEED 研究) 中，入组 463 未经治疗的 T2DM 受试者分别使用多格列艾汀或安慰剂 (2:1) 治疗 24



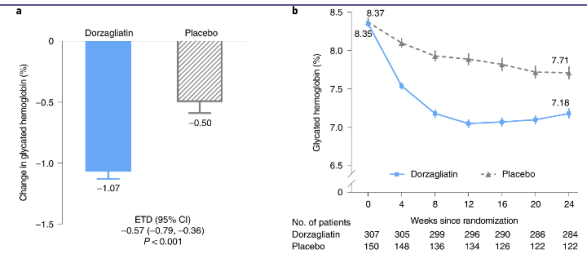
周, 随后均转为多格列艾汀继续治疗至 52 周。数据显示试验组 HbA<sub>1c</sub> 水平从第 4 周开始显著降低, 第 12 周时达到最大降幅, 24 周时相对基线降低 1.07% (对照组降低 0.50%), 达到主要临床终点; 血糖稳态控制率 (HbA<sub>1c</sub><7%) 为 42.5% (对照组 17.3%), 实验组仅有 1 例有临床症状的低血糖患者 (0.3%)。

图表 21: SEED 研究设计



资料来源: Nat. Med, 太平洋证券整理

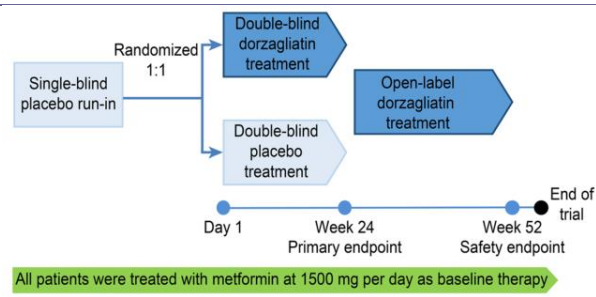
图表 22: SEED 研究 24 周试验组 HbA<sub>1c</sub> 降低 1.07%



资料来源: Nat. Med, 太平洋证券整理

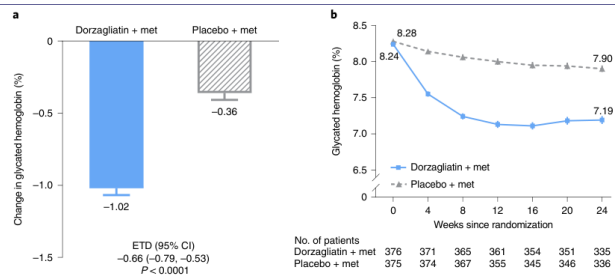
3 期 DAWN 研究显示华堂宁联用二甲双胍 24 周 HbA<sub>1c</sub> 降低率为 1.02%。在临床 3 期 DAWN 实验中, 767 例足量二甲双胍失效的 T2DM 受试者分为两组 (1:1), 分别接受多格列艾汀/二甲双胍联合用药和二甲双胍单药治疗 24 周, 随后均转为多格列艾汀/二甲双胍联合治疗至 52 周。数据显示试验组 HbA<sub>1c</sub> 在 24 周时相对基线降低 1.02% (对照组降低 0.36%); 血糖稳态控制率 (HbA<sub>1c</sub><7%) 为 44.4% (对照组 10.7%)。实验组仅有 3 例有临床症状的低血糖患者 (0.8%)。SEED 研究和 DAWN 研同时发表于 2022 年 5 月的 Nature Medicine 杂志。综合这 2 项大规模 3 期研究, 我们认为多格列艾汀已充分证明其在中国 T2DM 患者中的疗效和安全性。

图表 23: DAWN 研究设计



资料来源: Nat. Med, 太平洋证券整理

图表 24: DAWN 研究 24 周试验组 HbA<sub>1c</sub> 降低 1.02%

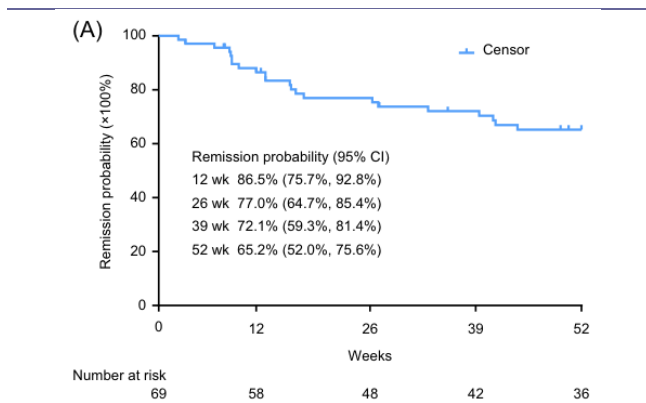


资料来源: Nat. Med, 太平洋证券整理

DREAM 研究显示华堂宁有望实现部分 2 型糖尿病患者的停药缓解。DREAM 研究是一项研究者发起临床, 旨在探索接受过 SEED 研究且 HbA<sub>1c</sub><8% 的受试者停药 1 年后的疾病缓解率。该临床入组了 69 位受试者, 其中 36 位 (52.2%) 受试者完成了 52 周随访。结果显示 1 年停药缓解率整体为

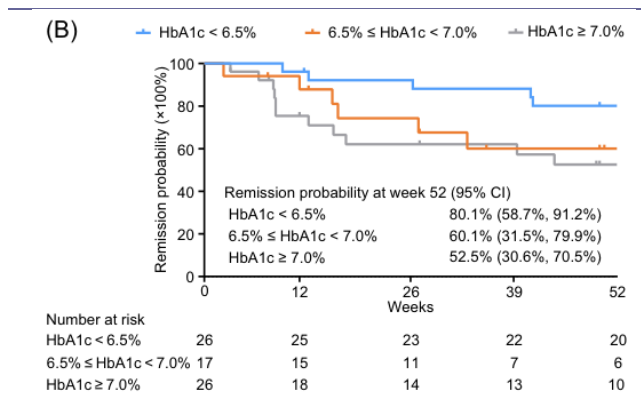
65.2%，停药缓解率和基线 HbA<sub>1c</sub> 相关，经多格列艾汀治疗后基线 HbA<sub>1c</sub> < 6.5% 的患者 1 年停药缓解率高达 80.1%。

图表 25: DREAM: 1 年停药缓解率达到 62.5%



资料来源: Diabetes Obes Metab., 太平洋证券整理

图表 26: DREAM: 停药缓解率和基线 HbA<sub>1c</sub> 相关



资料来源: Diabetes Obes Metab., 太平洋证券整理

**GKA 管线的潜力尚未完全发掘，华领正在探索 GKA 更多的适应症和市场。**1) 糖尿病前期管理：由于 GK 表达缺陷和早期胰岛素分泌受损是导致糖耐量受损的糖尿病前期（IGT）的主要原因，GKA 有潜力将 IGT 转化为糖耐量正常人群（NGT），临床试验正在规划中；2) 复方制剂：多格列艾汀、二甲双胍、西格列汀、恩格列净的固定剂量制剂正在开发中；3) 出海：公司正在开发有新专利保护的下一代 GKA 口服制剂，预计 2023 年底至 2024 年初在美国提交 IND。

### (三) 携手拜耳中国，有望加速华堂宁商业化进程

借助拜耳销售体系开拓华堂宁市场，15 亿首付和已支付里程碑夯实公司现金流。随着阿卡波糖纳入集采，拜耳的中国糖尿病团队需要更多的产品。华堂宁作为一款 Only-in-Class 药物市场前景广阔。2020 年华领与拜耳签订销售协议，拜耳支付首付款 3 亿元人民币，里程碑付款最高 41.8 亿元人民币，获得华堂宁在中国独家商业化权利，服务费用为净销售额一定比例，拜耳将以自身销售体系开拓华堂宁市场。2023 年 1 月，拜耳向华领支付 4 亿元里程碑；同年 8 月华领公告将收到第二笔里程碑费用 8 亿元。

华堂宁已被纳入医保国谈初步形式审查名单。华堂宁是全球首款口服 GKA 降糖药，没有同类竞品。目前公司正积极争取 2023 年医保谈判。2023 年 8 月，多格列艾汀片已进入 2023 年医保国谈的初步形式审查名单，医保谈判结果值得期待。

图表 27: 华堂宁中国商业化进展

2023年1月31日 - 销售近百日，总计售出华堂宁148,000盒，产生净收入约人民币4900万元
2023年1月中旬 - 获批后生产的首批华堂宁约9万余盒陆续投入市场，全面恢复供货
2022年12月31日 - 获批前准备的53,000盒华堂宁全部售出，净收入约1760万元
2022年11月上旬 - 首周销售火热，为避免患者停药，仅对复购患者保持供货
2022年11月2日 - 华堂宁在京东平台的双十一2型糖尿病处方药销售排行榜中位列第一，代谢药物排行榜中位列前三
2022年11月1日 - 正式启动在互联网平台上的管制销售
2022年10月28日 - 华堂宁首张处方开出，售价人民币420元/盒
2022年10月8日 - 国家药品监督管理局 (NMPA) 正式通告华堂宁获批
2022年9月30日 - 新药申请获得国家药品监督管理局 (NMPA) 的上市批准

资料来源：公司 IR 文件，太平洋证券整理

仅考虑联用二甲双胍适应症，华堂宁的中国销售峰值有望达到 34 亿元。基于二甲双胍在 2 型糖尿病治疗中基石药物的地位，我们仅对华堂宁联用二甲双胍的销售进行预测。据国际糖尿病联盟 (IDF) 和 JAMA 数据显示，2021 年中国糖尿病人数 1.41 亿，预计 2045 年增长至 1.74 亿，糖尿病患者治疗率为 32.9%。Dnurse 发布的糖尿病用药习惯报告显示，中国仅使用口服降糖药的患者占比 49.8%，口服药使用者中单药占比 37.9%，其中二甲双胍占 34.7%。假定 GKA 在二甲双胍单药 T2DM 患者中渗透率在 2032 年为 63%、同年华堂宁在 GKA 的市占率为 75%。结合目前出厂价（每盒 331 元）和后续医保降价，我们预计华堂宁的中国销售额将在 2029 年达到峰值 34 亿元。

图表 28：华堂宁中国销售收入测算（2023-2032）

T2DM (中国)	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
糖尿病患者人数 (万人)	14,383	14,656	14,920	15,174	15,416	15,648	15,867	16,073	16,266	16,445	16,609
增速 (%)		1.9%	1.8%	1.7%	1.6%	1.5%	1.4%	1.3%	1.2%	1.1%	1.0%
T2DM患者人数 (万人)	12,945	13,190	13,428	13,656	13,875	14,083	14,280	14,466	14,639	14,800	14,948
2型糖尿病占比 (%)	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%
受治疗的T2DM患者人数 (万人)	4,259	4,340	4,418	4,493	4,565	4,633	4,698	4,759	4,816	4,869	4,918
治疗率 (%)	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%	32.9%
纯口服药治疗T2DM患者人数 (万人)	2,121	2,161	2,200	2,237	2,273	2,307	2,340	2,370	2,399	2,425	2,449
纯口服药使用者占比 (%)	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%	49.8%
口服药单药T2DM患者人数 (万人)	804	819	834	848	862	874	887	898	909	919	928
口服药单药患者占比 (%)	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%	37.9%
二甲双胍单药T2DM患者人群 (万人)	279	284	289	294	299	303	308	312	315	319	322
二甲双胍在单药患者中占比 (%)	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%	34.7%
GKA联用二甲双胍人数 (万人)		1.42	13.02	30.90	56.50	90.49	125.35	157.62	181.21	194.17	201.65
GKA渗透率 (%)		0.5%	4.5%	10.5%	18.9%	29.8%	40.7%	50.6%	57.4%	60.9%	62.6%
GKA渗透率增量 (%)			4.0%	6.0%	8.4%	10.9%	10.9%	9.8%	6.9%	3.4%	1.7%
华堂宁治疗T2DM患者人数 (万人)		1.42	13.02	30.90	56.50	85.96	112.82	133.98	144.97	145.63	151.24
华堂宁市场份额 (%)		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	95.0%	90.0%	85.0%	80.0%	75.0%	75.0%
治疗时间 (月)		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
出厂价/月 (万RMB)		0.066	0.033	0.033	0.025	0.025	0.021	0.021	0.018	0.018	0.017
出厂价/年 (万RMB)		0.794	0.397	0.397	0.298	0.298	0.253	0.253	0.215	0.215	0.204
费用变化 (%)			-50%	0%	-25%	0%	-15%	0%	-15%	0%	-5%
<b>T2DM销售额 (亿RMB)</b>	<b>¥0.18</b>	<b>¥1.13</b>	<b>¥5.17</b>	<b>¥12.27</b>	<b>¥16.83</b>	<b>¥25.61</b>	<b>¥28.57</b>	<b>¥33.92</b>	<b>¥31.20</b>	<b>¥31.34</b>	<b>¥30.92</b>

资料来源：太平洋证券整理

## 四、盈利预测及估值

### DCF 估值：

华领医药 DCF 模型纳入华堂宁国内销售收入和拜耳里程碑收入，目标市值为 46.83 亿元人民币，对应股价为 4.78 港元(汇率 0.93)。我们预测公司 2023/24/25 年营业收入为 1.13/5.17/12.27 亿元人民币，归母净利润为-1.67/0.13/2.50 亿元人民币。具体假设如下：

- **华堂宁销售收入：**只考虑和二甲双胍联用的收入，假定 GKA 在足量二甲双胍单药疗效不佳的 T2DM 患者中渗透率在 2032 年可达到 63%，同年华堂宁在 GKA 的市占率为 75%；假定华堂宁纳入国家医保，并分别于 2024/2026/2028/2030/2032 年降价 50%/25%/25%/15%/5%；
- **其他收入：**假定拜耳中国已经支付的里程碑均按照 15 年摊销收入；
- **毛利率：**假定华堂宁毛利率最终可提升至 90%；
- **期间费用率：**假定至预测期末（2032 年），销售费用率、研发费用率、管理费用率分别为 44%、11%、8%；
- **折现参数：**假定 WACC 和永续增长率分别为 15%和 1%；

图表 29：华领医药 DCF 模型

	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
EBIT	-2.04	-1.76	0.06	2.89	4.97	8.26	7.81	12.80	10.97	10.50	9.71
所得税税率	0.00%	0.00%	0.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%
息前税后利润(NOPAT)	-2.04	-1.76	0.06	2.45	4.23	7.02	6.64	10.88	9.33	8.93	8.25
加：折旧与摊销	0.32	0.29	0.51	0.56	0.50	0.45	0.41	0.37	0.33	0.30	0.27
减：营运资金的增加	3.73	-4.09	-0.21	0.50	0.89	1.60	0.73	0.61	-0.24	0.01	-0.04
减：资本性投资	-0.27	-3.08	-2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
公司自由现金流量FCFF	-5.72	-4.46	-1.22	2.52	3.84	5.88	6.32	10.63	9.90	9.21	8.56
过渡期自由现金流	0.00										
FCFF预测期现值	22.70										
FCFF永续价值现值	16.94										
企业价值(CNY)	39.65										
加：非核心资产价值	8.81										
减：付息债务	1.63										
减：少数股东权益	0.00										
股权价值(CNY)	46.83										
总股本	10.56										
每股价值(CNY)	4.44										
每股价值(HKD)	4.78										

目标 (港元) 敏感性 分析	折现率变化值		永续增长率变化值							
	12.00%	13.00%	14.00%	15.00%	16.00%	17.00%	18.00%	0.5%	1.0%	
-0.50%	5.90	5.39	4.96	4.59	4.26	3.98	3.73			
0.00%	6.01	5.48	5.03	4.64	4.31	4.02	3.76			
0.50%	6.13	5.58	5.11	4.71	4.36	4.06	3.79			
1.00%	6.27	5.68	5.19	4.78	4.42	4.10	3.83			
1.50%	6.42	5.80	5.28	4.85	4.48	4.15	3.87			
2.00%	6.58	5.93	5.38	4.93	4.54	4.20	3.91			
2.50%	6.76	6.06	5.49	5.01	4.61	4.26	3.96			

资料来源：携宁，太平洋证券整理

### 投资建议：

我们认为公司是一家专注于糖尿病和代谢领域的创新药企业，其核心产品华堂宁治疗 2 型糖尿病疗效和安全性已被充分验证，目前正处于商业化的早期阶段。公司有望携手拜耳团队在国内实现华堂宁的快速放量。公司具备造血能力的同时在手现金充足，有较强的抗风险能力。首次覆盖给予“买入”评级，目标价 4.78 港元。

## 五、风险提示

研发不及预期风险；商业化不及预期风险；医药行业政策超预期风险

**财务报表和主要财务比率**

资产负债表(亿元)					利润表(亿元)				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
<b>流动资产</b>	9.40	5.80	6.06	11.04	营业收入	0.18	1.13	5.17	12.27
现金	4.91	5.32	4.25	6.90	其他收入	0.26	0.79	1.11	1.11
应收账款及票据	0.11	0.19	0.86	2.05	营业成本	0.10	0.43	1.03	2.09
存货	0.02	0.18	0.43	0.87	销售费用	0.15	0.94	2.64	5.59
其他	4.37	0.11	0.52	1.23	管理费用	1.30	1.00	1.10	1.21
<b>非流动资产</b>	1.81	4.61	6.10	5.54	研发费用	1.30	1.40	1.54	1.69
固定资产	0.54	2.38	4.05	3.64	财务费用	-0.01	-0.08	-0.07	-0.05
无形资产	0.79	1.73	1.56	1.40	除税前溢利	-2.04	-1.67	0.13	2.94
其他	0.49	0.49	0.49	0.49	所得税	0.00	0.00	0.00	0.44
<b>资产总计</b>	11.21	10.41	12.16	16.58	净利润	-2.04	-1.67	0.13	2.50
<b>流动负债</b>	1.88	3.01	4.55	6.38	少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00
短期借款	0.34	1.39	1.39	1.39	归属母公司净利润	-2.04	-1.67	0.13	2.50
应付账款及票据	0.21	0.77	1.87	3.77	EBIT	-2.04	-1.76	0.06	2.89
其他	1.33	0.85	1.29	1.23	EBITDA	-1.72	-1.47	0.57	3.45
<b>非流动负债</b>	6.54	6.19	6.19	6.19	EPS (元)	-0.21	-0.16	0.01	0.24
长期债务	0.00	0.00	0.00	0.00					
其他	6.54	6.19	6.19	6.19	<b>主要财务指标</b>				
<b>负债合计</b>	8.42	9.20	10.74	12.58		2022A	2023E	2024E	2025E
普通股股本	0.07	0.07	0.07	0.07	毛利率	43.69%	62.00%	80.00%	83.00%
储备	2.72	1.13	1.35	3.93	销售净利率	-1156.36%	-148.37%	2.53%	20.34%
归属母公司股东权益	2.80	1.21	1.42	4.00	ROE	-72.79%	-138.95%	9.21%	62.38%
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00	ROIC	-65.10%	-67.80%	2.00%	45.52%
<b>股东权益合计</b>	2.80	1.21	1.42	4.00	资产负债率	75.07%	88.42%	88.32%	75.86%
<b>负债和股东权益</b>	11.21	10.41	12.16	16.58	净负债比率	-163.36%	-325.85%	-201.57%	-137.63%
					流动比率	4.99	1.93	1.33	1.73
					速动比率	4.96	1.85	1.18	1.50
					每股经营现金	-0.22	0.25	0.08	0.24
					每股净资产	0.26	0.11	0.13	0.38
					P/E	-16.55	-11.94	152.81	8.01
					P/B	13.12	16.60	14.08	5.00
					EV/EBITDA	-18.64	-10.92	30.18	4.20

资料来源：携宁，太平洋证券

## 投资评级说明

### 1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

### 2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

## 销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	常新宇	13269957563	changxy@tpyzq.com
华北销售	佟宇婷	13522888135	tongyt@tpyzq.com
华北销售	王辉	18811735399	wanghui@tpyzq.com
华北销售	巩赞阳	18641840513	gongzy@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华东销售	胡亦真	17267491601	huyz@tpyzq.com
华东销售	李昕蔚	18846036786	lixw@tpyzq.com
华东销售	张国锋	18616165006	zhanggf@tpyzq.com
华东销售	胡平	13122990430	huping@tpyzq.com
华东销售	周许奕	021-58502206	zhouxuyi@tpyzq.com
华东销售	丁锬	13524364874	dingkun@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhaf1@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com
华南销售	郑丹璇	15099958914	zhengdx@tpyzq.com



## 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

## 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券期货业务许可证，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

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