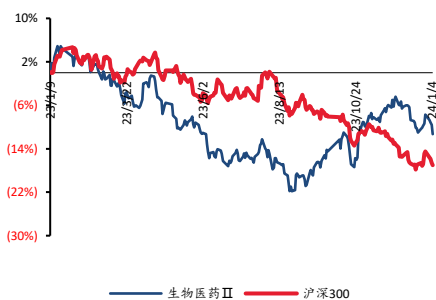


医药

小核酸药物关注度提升，创新药出海潮持续

■ 走势比较



■ 子行业评级

生物医药 III 看好

■ 推荐公司及评级

相关研究报告

证券分析师：周豫

E-MAIL: zhoyuya@tpyzq.com

执业资格证书编号: S1190523060002

报告摘要

● 本周观点

本周我们梳理了高血压流行病学和诊断范式，探究低控制率的原因，分析并比较现有三款 RNA 疗法降压药物。

全球 10 亿未控制高血压患者市场，超长效 AGT siRNA 降压药开疆拓土。全球高血压患者约 13 亿，其中中国约 2.57 亿，美国约 1.2 亿。仅 20% 高血压患者的血压处于控制状态。低控制率或许与用药依从性、用药复杂性、RAAS 失调、遗传 (AGT 基因) 等多种因素有关。RAAS 为治疗高血压的有效通路，通过 RNA 疗法沉默肝源性 AGT 是靶向 RAAS 通路，安全性更好，减少 RAS 逃逸实现更好疗效，依从性更佳。现有研究表明，在降低 AGT 水平、降低 SBP 幅度、用药依从性方面，siRNA 药物效果好于 ASO。Zilebesiran 是 Alnylam 研发的 AGT siRNA 药物，一次皮下给药后显示产出 24 小时内持续、持久的血压降低，可持续 6 个月。Alnylam 与罗氏共同开发 Zilebesiran，计划 3 项 Ph2 临床和 1 项 Ph3 临床，预计 2030 年上市。

● 投资建议

本周医药板块表现较差，下跌 3.14%，跑输沪深 300 指数 0.17pct。从交易量来看，交投活跃度维持。板块内部来看，子板块中，药店、医药商业和中药表现相对较好，医药外包、创新药和医院及体检则跌幅靠前。我们建议重视医药板块内部主题投资的机会，尤其是阶段性布局中小市值的投资策略：

创新药——近期不断迎来创新药出海落地，建议关注预期差较大、核心品种国谈价格较好、短期催化剂较多的标的。前期君实生物特瑞普利单抗前期获 FDA 批准上市，成为在美上市的第二款国产抗体药，加之公司销售及临床效率不断提升，我们认为创新药板块的市场情绪有望进一步回暖。推荐重点关注预期差和弹性较大的标的如亚虹医药-U (688176)。

原料药——2023 年海运价格及上游原材料成本持续下降，已回落至疫情前水平。在上游原材料成本及海运价格逐步回归合理水平的背景下，随着 2023Q4-2024Q1 海外去库存逐渐接近尾声，以及重磅产品专利陆续到期，2024 年原料药板块需求端有望率先回暖，迎来 β 行情。建议关注 2024 年业绩确定性较强或具备主题投资属性的个股，如：同和药业 (300636)、奥锐特 (605116) 等。

CXO——行业内公司基本面表现有所分化，1) 创新药 CXO 整体处于行业周期底部，从三季报来看业绩增速有所放缓或者下滑，未来从药企需求的恢复到订单的落地以及业绩的改善仍需一定时间；2) 仿制药 CXO 以及 SMO 企业业绩持续高增长，新签订单保持高增速，未来发展势头良好。未来逐步进入业绩真空期，我们建议近期关注以下几点行业或公司的变化：1) 港版 FDA 设立及大湾区国际临床试验所的建设进度；2) 美联储加息预

期以及投融资的边际变化；3) 减肥药、ADC、AI 等领域的进展。

仿制药——随着集采进入后半程风险出清及医药反腐逐步纠偏，仿制药行业集中度提升趋势明显，同时未来需求和业绩的确定性较高，我们看好仿创结合的制药龙头企业，较高的利润给公司的估值提供了安全边际，同时创新属性尚未在估值中充分体现，随着新药的放量，将不断贡献业绩增量，如京新药业（002020）、福元医药（601089）。同时建议关注板块内主题投资机会，例如减肥药、眼科用药等领域。

● 风险提示

全球供给侧约束缓解不及预期；美联储降息不及预期；一级市场投融资不及预期；医药政策推进不及预期；医药反腐超预期风险；原材料价格上涨风险；创新药进度不及预期风险；市场竞争加剧风险；安全性生产风险。

目录

一、 行业观点及投资建议	5
(一) 全球 10 亿未控制高血压患者市场，超长效 AGT siRNA 降压药开疆拓土	5
(二) 投资建议	13
(三) 行业表现	14
(四) 公司动态	14
(五) 行业动态	15
二、 医药生物行业市场表现	16
(一) 医药生物行业表现比较	16
(二) 医药生物行业估值跟踪	18
(三) 沪深港通资金持仓情况汇总	20
三、 风险提示	21

图表目录

图表 1: 中国高血压流行病学	5
图表 2: 诊室及诊室外高血压诊断标准	6
图表 3: 中国高血压单药或联合用药流程图	7
图表 4: 欧洲高血压单药或联合用药流程图	7
图表 5: 主要抗压药物联合用药的临床数据	7
图表 6: Zilebesiran (AGT siRNA), IONIS-AGT-LRX (AGT ASO) 的 MOA	9
图表 7: Zilebesiran 临床发展计划	10
图表 8: PartA 中单剂量齐列贝斯兰后收缩压和舒张压的降低	11
图表 9: KARDIA-1 研究主要终点: 从基线到第 3 个月 24 小时平均动态收缩压的变化	12
图表 10: Zilebesiran、IONIS-AGT-LRX 和 ION904 临床比较	13
图表 11: 一级行业周涨跌幅 (%)	17
图表 12: 医药生物二级行业周涨跌幅 (%)	17
图表 13: 医药生物行业个股周涨跌幅前十	18
图表 14: 医药行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	18
图表 15: 原料药行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	18
图表 16: 化学制剂行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	19
图表 17: 医药商业行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	19
图表 18: 医疗器械行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	19
图表 19: 医疗服务行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	19
图表 20: 生物制品行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	20
图表 21: 中药行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)	20
图表 22: 医药生物行业沪深港通资金持仓占比更新 (2024. 1. 2-2024. 1. 5)	20

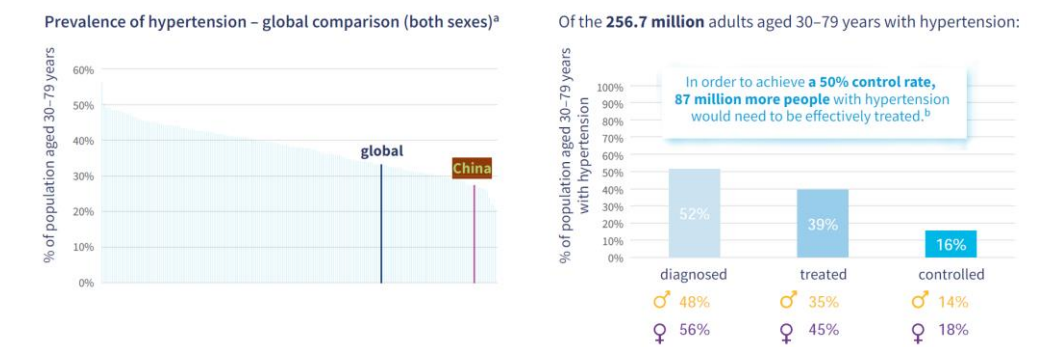
一、行业观点及投资建议

(一) 全球 10 亿未控制高血压患者市场，超长效 AGT siRNA 降压药开疆拓土

i. 全球高血压患者约 13 亿，中国约 2.57 亿

全球高血压患者约 13 亿，其中中国约 2.57 亿，美国约 1.2 亿。高血压(hypertension) 是最常见的慢性病之一，是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、终末期肾病 (ESRD) 以及全因死亡等重要的危险因素。血压一般指主动脉血压，可用收缩压 (Systolic Blood Pressure, SBP)、舒张压 (Diastolic Blood Pressure, DBP) 和平均动脉压表示。对于高血压的定义，国内外指南存在一定差异。WHO 在 2023 年发布的《Global report on hypertension》定义高血压为 SBP \geq 140mmHg 或 DBP \geq 90mmHg 或正在服用降压药物，中国高血压定义与 WHO 一致。基于此，2019 年 30-79 岁人群中：(1) 全球高血压患病率为 33%，约 13 亿存量患者，其中，知晓率为 54%，诊断率为 42%，控制率为 21%；(2) 中国患病率为 27%，约 2.57 亿存量患者，其中，诊断率为 52%，治疗率为 39%，控制率为 16%。美国将高血压定义为 SBP \geq 130mmHg 或 DBP \geq 80mmHg，基于此，美国成人高血压患病率为 48.1%，约 1.2 亿存量患者，控制率为 22.5%。

图表1：中国高血压流行病学



资料来源：WHO，太平洋证券整理

高血压的诊断标准包括两类：诊室血压测量和诊室外血压测量，优先选择后者中的动态血压监测 (ABPM)。诊室血压测量 (Office Blood Pressure Monitoring, OBPM)，以诊室血压测量作为确诊高血压的主要依据。诊室外血压测量包括动态血压监测和家庭自测血压。动态血压监测 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) 监测指标包括：24 小时、白天 (清醒活动) 与夜间 (睡眠) 血压 (SBP 和 DBP) 的平均值，其反映不同时段血压的总体水平，是目前 ABPM 诊断高血压的主要依据。家庭自测血压 (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM) 采用数天多次测量结果的平均值作为高血压

诊断依据。ABPM 可提供 24 h 的平均血压值，评估 24 h 内血压变异性，且稳定性和重复性均较高，可识别白大衣高血压和隐匿性高血压，可更为准确地诊断高血压。因此，高血压的诊断可以依据 OBPM、ABPM 或 HBPM，有条件的情况下优先选择 ABPM。

对于亚洲高血压患者，实现 24 小时血压控制（包括早晚控制）尤为重要。亚洲人和西方人在高血压（HTN）以及高血压与心血管疾病（CVD）之间的关系方面存在显著差异。亚洲人的血压早晨激增幅度更大，斜率更陡峭，说明血压升高与心血管疾病事件风险之间的联系。因此，对于亚洲高血压患者来说，实现 24 小时血压控制（包括早晚控制）尤为重要。

图表2：诊室及诊室外高血压诊断标准

分类	收缩压 (mmHg)	和/或	舒张压 (mmHg)
诊室测量血压	≥ 140	和/或	≥ 90
动态血压监测*			
白天	≥ 135	和/或	≥ 85
夜间	≥ 120	和/或	≥ 70
24 小时	≥ 130	和/或	≥ 80
家庭自测血压*	≥ 135	和/或	≥ 85

注：* 平均血压。

资料来源：国家基层高血压防治管理手册 2020 版，太平洋证券整理

ii. 80%患者血压未得到控制，与用药依从性、RAAS 失调等因素有关

现有降压药物主要为 CCB、ACEI、ARB、噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂五类，并推荐联合疗法。根据 2023 年欧洲高血压学会（ESH）高血压管理指南，CCB、ACEI、ARB、噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂五大类降压药物是降压治疗的重要组成部分，并强调绝大多数患者应考虑两联治疗，尤其是使用单药复方制剂（SPC）来达到降压的目标，对于绝大多数患者来说，SPC 是初始的最优选择。推荐 RAS 阻滞剂+CCB 或噻嗪类/噻嗪样利尿剂联合。中国常用降压药物包括 CCB、ACEI、ARB、噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂五类，及由上述药物组成的单片复方制剂（SPC），《中国高血压防治指南（2023 年）》补充了血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）作为新一类常用降压药物。因此，在中国，六类降压药物和 SPC 均可作为初始和维持治疗的常用药物，也强调根据患者目前的血压水平分级，进行单药或联合用药治疗。根据 2022 年 JAMA 一篇论文统计，相对安慰剂，一线单药疗法降低 SBP 约 4-15.9mmHg，二线单药疗法降低 SBP 约 10.1-21.9mm Hg。

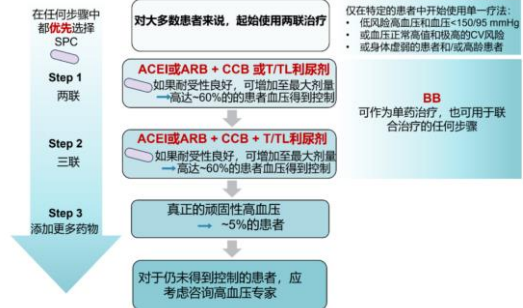
根据 2023 ESH, 相较于安慰剂/单药, 联合疗法降低 SBP 约 4-23mm Hg。

图表3: 中国高血压单药或联合用药流程图



资料来源: 中国高血压防治指南 2023, 太平洋证券整理

图表4: 欧洲高血压单药或联合用药流程图



资料来源: 2023 年欧洲高血压学会 (ESH), 太平洋证券整理

图表5: 主要抗压药物联合用药的临床数据

Trial	Comparator	Type of patients	SBP difference (mmHg)	Outcomes (change in relative risk)
ACEi and diuretic combination PROGRESS [629] ADVANCE [630] HYVET [502]	Placebo	Previous stroke or TIA Diabetes Hypertensive; ≥80 years	-9 -5.6 -15	-28% strokes (P < 0.001) -9% micro/macrovasc. events (P = 0.04) -34% CV events (P < 0.001)
ARB and diuretic combination SCOPE [631] HOPE-3 [492]	Diuretic + placebo Placebo	Hypertensive; ≥70 years Patients at intermediate CV risk without CV disease (38% hypertensive patients)	-3.2 -6	-28% nonfatal strokes (P = 0.04) NS overall difference in CV events but -27% in CV events in patients with baseline BP > 143.5 mmHg
ARB and CCB OSCAR [632]	ARB	Older, high-risk hypertensive patients	-2.4	NS overall difference in CV events -31% events, patients with CV disease (P=0.02)
CCB and diuretic combination FEVER [633]	Diuretic + placebo	Hypertensive	-4	-27% CV events (P < 0.001)
ACEi and CCB combination Syst-Eur [498] Syst-China [145]	Placebo	Older with ISH Older with ISH	-10 -9	-31% CV events (P < 0.001) -37% CV events (P < 0.004)
BB and diuretic combination Coope and Warrender [634] SHEP [635] STOP-Hypertension [636] STOP-Hypertension 2 [637]	Placebo	Older hypertensive Older with ISH Older hypertensive Hypertensive	-18 -13 -23 0	-42% strokes (P < 0.03) -36% strokes (P < 0.001) -40% CV events (P = 0.003) NS difference in CV events
Combination of two RAS blockers/ACEi + ARB or RAS blocker + renin inhibitor ONTARGET [638] ALTITUDE [561]	ACE inhibitor or ARB ACE inhibitor or ARB	High-risk patients High-risk diabetic patients		More renal events More renal events

Combinations versus placebo or monotherapy

资料来源: 2023 年欧洲高血压学会 (ESH), 太平洋证券整理

80%高血压患者处于未得到控制状态, 其中 10%属于难治性高血压 (RHTN)。WHO 在数据显示 2019 年全球高血压控制率 21%, 中国高血压控制率 16%, 根据 AHA, 美国成人高血压控制率 22.5%。未控制高血压主要包括二种类型: 假性难治性高血压和难治性高血压(resistant hypertension, RHTN)。假性难治性高血压是指由于外部因素导致血压升高, 包括白大衣效应、药物依从性、测量技术不当。RHTN 定义为: 1)患者服用≥3 种降压药, 通常包括长效 CCB、肾素-血管紧张素系统

阻滞剂(ACE 抑制剂或 ARB)和最大或最大耐受剂量的利尿剂；2) 排除白大褂效应；3) 排除高血压药物依从性；4) 血压未得到控制。根据 AHA 统计，美国 1.2 亿高血压患者，RHTN 比例为 10%。

低控制率或许与用药依从性、用药复杂性、RAAS 失调、遗传 (AGT 基因) 等多种因素有关。一方面，药物依从性是高血压控制的重要决定因素。现有降压药物主要为每日口服一次或两次，而且治疗方案相对复杂，患者通常需要多种药物才能有效控制血压。此外，抗高血压药物可引起一系列副作用，包括头晕、疲劳等，影响患者生活质量，有研究显示，副作用是 30% 高血压患者药物不依从的主要原因。在治疗的第一年，只有五分之一的患者有足够高的依从性实现临床获益。另一方面，10% 的 RHTN 或许与 RAAS 失调、遗传 (AGT 基因) 等因素有关。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 调节体内的血压和体液平衡。在高血压中，RAAS 失调导致血管紧张素 II (Ang II) 和醛固酮水平升高，这可能导致 RHTN 的发展。此外，较大规模的 GenHAT 研究发现 AGT 基因常见变异有与 RHTN 有关。

iii. RNA 疗法靶向 AGT 基因，实现安全长效降压，并有望解决 RHTN

RAAS 为治疗高血压的有效通路。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 是调节血压、体液平衡和电解质稳态的激素和生化途径的复杂级联。当肾脏响应钠浓度降低或血压下降而释放肾素时，该系统被激活。血管紧张素原 (AGT) 被肾素裂解产生血管紧张素 I (Ang I)，随后通过血管紧张素转换酶 (ACE) 转化为生血管紧张素 II (Ang II)。Ang II 是一种血管收缩剂，刺激醛固酮从肾上腺释放。醛固酮促进肾脏中的钠和水滞留，导致血容量和血压增加。在高血压中，RAAS 系统变得过度活跃，导致 Ang II 和醛固酮水平增加。

现有靶向 RAAS 产品存在安全性、RAS 逃逸、依从性等三个局限性。RAAS 的组成部分可作为治疗靶点，常见的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEi) 或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 抑制 RAAS 通路是有效方法之一，但存在 3 个局限性：1) 高钾血症和肾功能障碍的靶向毒性风险较高，用药剂量较低，限制了最佳剂量和临床益处；2) 存在 RAS 逃逸，即 RAAS 途径的下游抑制导致上游补偿途径，进一步限制治疗效果。一般肾素-血管紧张素系统 (RAS) 药物，如 ACEi 或 ARB，由于血压降低和 Ang II 介导的负反馈丧失，长期使用导致肾素代偿性升高。肾素的增加以及血管紧张素原的高生理浓度，导致 Ang II 水平的恢复；3) 患者需要每日服药，依从性不佳。

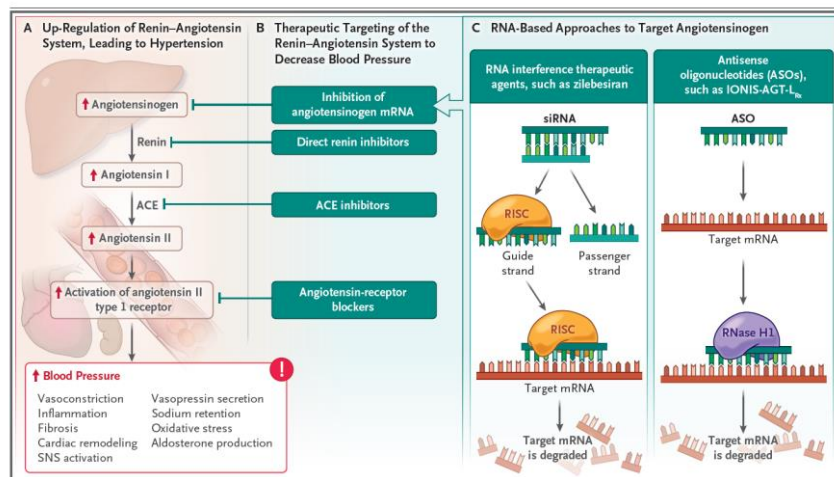
通过 RNA 疗法沉默肝源性 AGT 调节 RAAS 通路，安全性更好，减少 RAS 逃逸实现更好疗效，依从性更佳。血管紧张素原 (AGT) 为 RAAS 中最上游的前体，是肝细胞分泌的一种糖蛋白。

AGT 是 Ang II 生成的限速因子，研究表明，AGT 和 Ang II 与高血压有关。AGT 基因拷贝数越多，血压越高。因此，抑制 AGT 是靶向 RAAS 通路以降低血压的有潜力方法。通过 RNA 疗法沉默肝源性 AGT 基因存在三个潜在优势：1) 安全性性更好，抑制肝脏中 AGT 的产生，允许肾脏稳态以及肾小管肾小球反馈保持完整，减轻钾的增加，降低肾功能障碍；2) 最大限度地减少 Ang II 传导的逃逸机制，更完全地抑制 Ang II，这有利于 RHTN 的治疗。3) 依从性更好。Alnylam 的 AGT siRNA 药物 Zilebesiran 可以实现半年一次给药。临床 2 期 KARDIA-1 研究显示，单次皮下注射可实现显著降血压效果，并且可以维持 6 个月。

iv. siRNA 和 ASO 齐头并进，前者更胜一筹

Alnylam 和 Ionis 为领先玩家，Alnylam 的 Zilebesiran (AGT siRNA)，Ionis 的 IONIS-AGT-LRX 和 ION904 (皆为 AGT ASO) 都处于 Ph2 阶段。现有研究表明，在降低 AGT 水平、降低 SBP 幅度、用药依从性方面，siRNA 药物效果好于 ASO。

图表6: Zilebesiran (AGT siRNA), IONIS-AGT-LRX (AGT ASO) 的 MOA



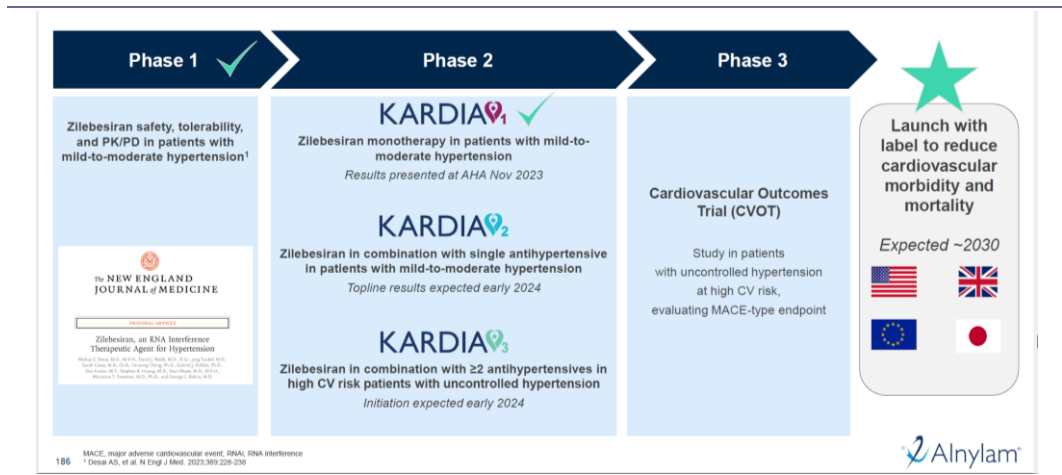
资料来源: NEJM, 太平洋证券

Zilebesiran 是 Alnylam 研发的 AGT siRNA 药物，可实现长效的 24 小时血压控制。siRNA 是一种短的双链 RNA，在特定蛋白质复合物的背景下，可以被分成两条链：其中引导链与目标 mRNA 序列结合。目标 mRNA 的切割和降解随之发生，阻止了翻译和蛋白质合成。Zilebesiran 与 GalNAc 共价连接，促进肝细胞递送，其转录后沉默肝脏 AGT 表达，导致 AGT 蛋白持久减少，并最终导致 Ang II 减少，从而降低血压。Zilebesiran 一次皮下给药后显示产出 24 小时内持续、持

久的血压降低，可持续 6 个月。Zilebesiran 长效作用原因包括：1) siRNA 药物的固有性质，因为一旦与 RISC (RNA 诱导的沉默复合物)结合，不受核酸酶降解的影响，允许靶 mRNA(如 AGT mRNA)的循环和重复降解，从而延长生化和临床效果。2) GalNAc-siRNA 在酸性细胞内区室(如肝内体)的积累和稳定性；3) Alnylam 的增强稳定化学增强 (ESC+) GalNAc 结合技术。

Alnylam 与罗氏共同开发 Zilebesiran，计划 3 项 Ph2 临床和 1 项 Ph3 临床，预计 2030 年上市。2023 年 7 月 24 日，Alnylam 与罗氏达成协议，后者将支付 Alnylam 首付款 3.1 亿美元以及 28 亿美元的潜在交易金额，从而获得美国共同开发 Zilebesiran 以及美国以外地区权益。围绕 Zilebesiran，两家公司计划开展 3 项 Ph2 临床，单药用于轻度至中度高血压患者的 KARDIA-1(2023.11 数据读出)、联合一种抗压药用于经治/未接受治疗的轻中度高血压患者 KARDIA-2(2024 年初数据读出)，联合 2 种及以上抗压药用于具有高 CV 风险的不受控制高血压患者 KARDIA-3(2024 年初启动)，以及关注心血管风险结果的 Ph3 临床 CVOT。

图表7: Zilebesiran 临床发展计划

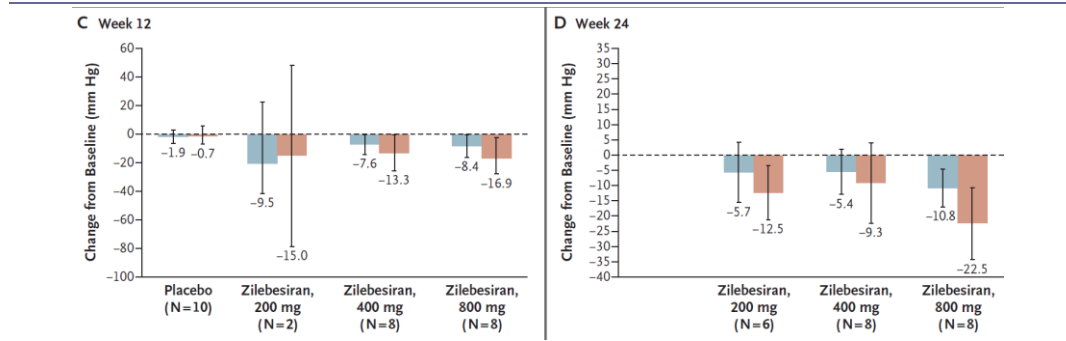


资料来源: Alnylam, 太平洋证券整理

Ph1 研究显示 Zilebesiran 安全性良好，初步展现长效的降压效果。Zilebesiran 的 Ph1 研究 2023 年 7 月发表在 NEJM。这项 Ph1 研究包括四个队列，其中 Part A 队列为停药 2 周后诊室收缩压在 130-165mmHg 的高血压患者，接受单次皮下递增剂量 Zilebesiran(10/25/50/100/200/400/800mg)或安慰剂，并随访 24 周。Part A 研究结果显示：1)患者的血清 AGT 水平与给药剂量呈显著的负相关。100mg 及以上剂量，从第 3 周开始即可将血清 AGT 水平降低 90% 以上，并维持至第 12

周。2)第 24 周，通过动态血压监测评估，200/400/800mg 剂量组在 24 周时相较基线的 SBP 降幅分别为 12.5/9.3/22.5mm Hg。3)安全性方面，在所有入组 107 例患者中，Zilebesiran 耐受良好，所有的不良事件均为轻度或中度，无需干预即可解决，且无低血压患者需要干预，并且试验期间肝酶、血清肌酐或钾均未升高。

图表8: PartA 中单剂量齐列贝斯兰后收缩压和舒张压的降低

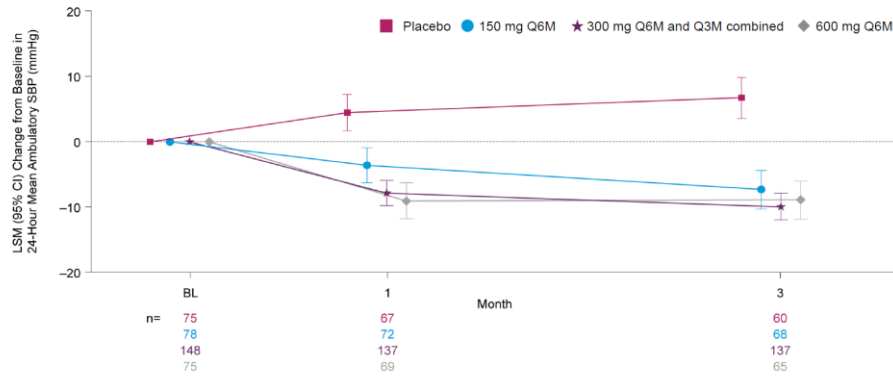


资料来源: NEJM, 太平洋证券整理

Ph2 临床 KARDIA-1 研究显示 Zilebesiran 有显著降压效果，一次给药 6 个月后，测量的 24 小时 SBP 降幅在 11.1-14.2 mmHg。Ph2 研究 KARDIA-1 入组为未经治疗或接受一种或多种药物治疗的轻中度高血压患者，患者被随机分配到五个治疗组之一：150mg/Q6M、300mg/Q6M、300mg/Q3M、600mg/Q6M、安慰剂。主要终点是第 3 个月时由 ABPM 评估的 24 小时平均 SBP 相对基线的变化。2023 AHA 上，Alynlyam 披露了 KARDIA-1 研究的具体临床数据，有效性方面，在第 3 个月，所有剂量的 150 mg 剂量的 Zilebesiran 通过动态血压监测 (ABPM) 测量的 24 小时平均 SBP 均出现显著降低，达到了主要终点。300mg 和 600mg 剂量分别实现安慰剂调整后的降低 14.1 mmHg、16.7 mmHg 和 15.7 mmHg。该研究还达到了所有剂量的关键次要终点，证明了长达 6 个月的持久疗效：150mg Q6M、300mg Q6M、300mg Q3M 和 600mg Q6M 剂量下，Zilebesiran 显示安慰剂调整后通过 ABPM 测量的 24 小时平均 SBP 分别降低 11.1 mmHg、14.5 mmHg、14.1 mmHg 和 14.2 mmHg。安全性方面，没有严重的药物相关 AE，大多数高钾血症不良事件都是轻微且不需要干预，低血压事件发生率低，未观察到肾功能或肝功能的临床相关变化。

图表9: KARDIA-1 研究主要终点: 从基线到第 3 个月 24 小时平均动态收缩压的变化

Change from Baseline to Month 3 in 24-Hour Mean Ambulatory SBP



Month 3 (Primary Endpoint)	150 mg Q6M	300 mg Q3M and Q6M	600 mg Q6M
LSMD vs placebo, mmHg (95% CI) ^a	-14.1 (-19.2, -9.0), p=4.2E-10	-16.7 (-21.2, -12.3), p=1.0E-12	-15.7 (-20.8, -10.6), p=1.0E-12

资料来源: NEJM, 太平洋证券整理

Ionis 开发了两款 ASO AGT 药物, Ph2 研究显示出 AGT 水平降低和血压降低效果。ASO 药物是单链 DNA 与目标 mRNA 结合, 然后内源性酶(如核糖核酸酶 RNase H1)切割 mRNA, 阻止目标蛋白的翻译。IONIS-AGT-L_{RX} 是靶向 AGT 的 ASO, 与 GalNAc 共价连接。IONIS-AGT-L_{RX} 寡核苷酸部分具有与 AGT mRNA 的非编码部分结合的核苷酸序列, 由此产生的双链被 RNase H1 切割, 从而阻止血管紧张素原蛋白的产生。两项 Ph2 研究显示, IONIS-AGT-L_{RX} 能够显著降低 AGT 水平, 但是降幅低于 Zilebesiran。此外, IONIS-AGT-L_{RX} 给药周期为一周一次。Ionis 还开发了另一款 AGT ASO 药物 ION904, 给药周期更长, 为一月一次。根据 2023 AHA, ION904 的 Ph2 研究显示, 与安慰剂相比, ION904 组 AGT 水平的平均降低百分比显著更高 (79% vs 6%), 更大比例受试者 SBP 减少 ≥10 mmHg (42% vs 30%)。未发现高钾血症、肾功能不全、低血压或肝功能障碍或血小板减少症, 未发现与药物相关的严重不良事件。

图表10: Zilebesiran、IONIS-AGT-LRx 和 ION904 临床比较

产品	Zilebesiran		IONIS-AGT-LRx		ION904
	SC, Q6M/Q3M	SC, Q6M	SC, weekly	SC, weekly	SC, Q4W
给药形式	Alnylam	Alnylam	IONIS	IONIS	IONIS
研究阶段	Ph2	Ph1	Ph2	Ph2	Ph2
研究名称	KARDIA 1				
NCT编号	NCT04936035	NCT03934307	NCT03714776	NCT04083222	NCT05314439
患者基线	未经治疗或停药2-4周后的轻中度患者	停药2-4周后的轻中度患者	停药后的轻度高血压患者	未控制高血压患者（接受过2至3种药物治疗）	未控制高血压患者（接受过至少1种药物治疗）
临床设计	单药 vs 安慰剂，单药剂量组为 150mg/Q6M vs 300mg/Q6M vs 300mg/Q3M vs 600mg/Q6M	Part A: 单药 (200/400/800mg) vs 安慰剂	单药 vs 安慰剂	单药 vs 安慰剂	单药 vs 安慰剂
剂量 (人数)	394	84	21	24	48
24-Hour SBP变化 (mmHG)	第3月, -14.1 vs -16.7 vs -15.7 第6月, -11.1 vs -14.5 vs -14.1 vs -14.2	第12周, -15 vs -13.3 vs -16.9 vs -0.7 第24周, -12.5 vs -9.3 vs -22.5 vs 0			
P	p < 0.001				
AGT降低水平 (μg/ml)	第6月, 88% vs 93% vs 98% vs 96%	从第3周起, 血清AGT水平降低90%以上, 并维持至第12周	第43天, -54% vs 12.6%	第57天, -67% vs 3.4%	第15周, 79% vs 6%
P			p < 0.001	p < 0.001	p=0.001
Office SBP变化 (mmHG)	第3月, -9.6 vs -12 vs -9.1 第6月, -7.5 vs -10.5 vs -12.1 vs -10.2		第43天, -8 vs -2	第57天, -12 vs -5	第15周, 降低 ≥ 10mmHg, 42% vs 30%
P	p < 0.001		不显著	不显著	
安全性	没有严重的药物相关AE, 大多数高钾血症不良事件都是轻微且不需要干预, 低血压事件发生率, 未观察到肾功能或肝功能的临床相关变化	耐受性良好, 仅轻度至中度注射部位反应, 无 TRAEs, 无低血压或肾/肝功能显著改变	未出现低血压事件、高钾血症或肾脏异常	没有严重不良事件、低血压事件或肾脏异常	未发现高钾血症、肾功能不全、低血压或肝功能障碍或血小板减少症。未发生与药物相关的严重不良事件。
来源	AHA 2023	NEJM 2023	JACC 2021	JACC 2021	AHA 2023

资料来源: AHA, JACC, NEJM, 备注: KARDIA-1 临床数据为经安慰剂调整, 太平洋证券整理

(二) 投资建议

本周医药板块表现较差, 下跌 3.14%, 跑输沪深 300 指数 0.17pct。从交易量来看, 交投活跃度维持。板块内部来看, 子板块中, 药店、医药商业和中药表现相对较好, 医药外包、创新药和医院及体检则跌幅靠前。我们建议重视医药板块内部主题投资的机会, 尤其是阶段性布局中小市值的投资策略:

创新药——近期不断迎来创新药出海落地, 建议关注预期差较大、核心品种国谈价格较好、短期催化剂较多的标的。前期君实生物特瑞普利单抗前期获 FDA 批准上市, 成为在美上市的第二款国产抗体药, 加之公司销售及临床效率不断提升, 我们认为创新药板块的市场情绪有望进一步回暖。推荐重点关注预期差和弹性较大的标的如亚虹医药-U (688176)、加科思-B (1167.HK); 核心产品国谈价格较好的标的如华领医药-B (2552.HK)。

原料药——2023 年海运价格及上游原材料成本持续下降, 已回落至疫情前水平。在上游原材料成本及海运价格逐步回归合理水平的背景下, 随着 2023Q4-2024Q1 海外去库存逐渐接近尾声, 以及重磅产品专利陆续到期, 2024 年原料药板块需求端有望率先回暖, 迎来 β 行情。建议关注 2024 年业绩确定性较强或具备主题投资属性的个股, 如: 同和药业 (300636)、奥锐特 (605116) 等。

CXO——行业内公司基本面表现有所分化, 1) 创新药 CXO 整体处于行业周期底部, 从三季度来看业绩增速有所放缓或者下滑, 未来从药企需求的恢复到订单的落地以及业绩的改善仍需一定时间; 2) 仿制药 CXO 以及 SMO 企业业绩持续高增长, 新签订单保持高增速, 未来发展势头良好。未来逐步进入业绩真空期, 我们建议近期关注以下几点行业或公司的变化: 1) 港版 FDA 设立及大

湾区国际临床试验所的建设进度；2) 美联储加息预期以及投融资的边际变化；3) 减肥药、ADC、AI 等领域的进展。

仿制药——随着集采进入后半程风险出清及医药反腐逐步纠偏，仿制药行业集中度提升趋势明显，同时未来需求和业绩的确定性较高，我们看好仿创结合的制药龙头企业，较高的利润给公司的估值提供了安全边际，同时创新属性尚未在估值中充分体现，随着新药的放量，将不断贡献业绩增量，如京新药业（002020）、福元医药（601089）、科伦药业（002422）。同时建议关注板块内主题投资机会，例如减肥药、眼科用药等领域。

（三）行业表现

本周医药板块下跌 3.14%，跑输沪深 300 指数 0.17pct。医药生物行业二级子行业中，药店（2.43%）、医药商业（0.42%）、中药（-0.42%）表现居前，医药外包（-5.79%）、创新药（-5.73%）、医院及体检（-5.70%）表现居后。个股方面，周涨幅榜前 3 位分别为九安医疗（15.29%）、成都先导（14.08%）、澳洋健康（13.72%）；周跌幅榜前 3 位为赛诺医疗（-11.71%）、华东医药（-11.51%）、纳微科技（-11.45%）。

估值方面，截至 1 月 5 日收盘，以 TTM 整体法（剔除负值）计算，医药行业整体市盈率为 26.98 倍。医药生物相对于整体 A 股剔除金融行业的溢价率为 52.69%。

（四）公司动态

奥锐特（605116）：1 月 2 日，公司发布公告称，将延长公司向不特定对象发行可转换公司债券股东大会决议有效期及相关授权有效期。原定有效期为 2023 年 4 月 19 日至 2024 年 4 月 18 日，现延长 12 个月，即延长至 2025 年 4 月 18 日。

君实生物（688180）：1 月 2 日，公司发布公告称，公司特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗，继之本品单药作为辅助治疗，用于可切除 IIIA-III B 期非小细胞肺癌的成人患者的新适应症上市申请获得批准，是我国首个、全球第二个获批的肺癌围手术期疗法。

东阿阿胶（000423）：1 月 2 日，公司发布公告称，公司拟以自有资金回购公司部分社会公众股份，用于实施股权激励计划。回购股份的资金总额不超过人民币 1.24 亿元，回购价格不超过 74.82 元/股（含），期限为自董事会审议通过本次回购公司股份方案之日起 12 个月内。

广生堂（300436）：1 月 3 日，公司发布公告称，公司子公司产生中霖乙肝治疗创新药 GST-HG131 的 II a 期临床试验首例受试者于 2024 年 1 月 3 日成功入组给药，GST-HG131 是全新靶点（First-in-class）的抗乙肝病毒一类新药，属于乙肝表面抗原抑制剂。

泽璟制药（688266）：1 月 3 日，公司发布公告称，公司收到国家药品监督管理局核准签发的《药品注册证书》，自主研发的重组人凝血酶的新药上市申请获得批准，用于“成人经标准外科止

血技术（如缝合、结扎或电凝）控制出血无效或不可行，促进手术创面渗血或毛细血管和小静脉出血的止血”。

益方生物 (688382): 1月3日，公司发布公告称，公司于近日收到国家药品监督管理局核准签发的《受理通知书》，公司产品格舒瑞昔片用于既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的、并且经检测确认存在 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗的新药上市申请获得受理。

九州药业 (603456): 1月4日，公司发布公告称，公司拟以集中竞价交易方式回购公司股份，全部用于后续实施股权激励计划。回购资金总额不低于 5000 万元（含），不高于 1 亿元（含），回购价格不超过 36 元/股（含）。预计回购股份数量约为 138.89 万股-277.78 万股，约占公司总股本的 0.15%-0.31%。

千红制药 (002550): 1月5日，公司发布公告称，公司拟 8500 万元-1.7 亿元回购公司股份，回购价格为不超过 6.8 元/股（含），回购的股份拟用于股权激励或员工持股计划。

东阿阿胶 (000423): 1月5日，公司发布公告称，公司拟以集中竞价交易方式回购股份，用于实施股权激励计划，回购价格不超过 74.82 元/股。拟回购股份数量为 151 万股至 166 万股，约占公司目前已发行总股本的比例为 0.26%，回购股份的资金总额不超过 1.24 亿元。

福瑞股份 (300049): 1月5日，公司发布 2023 年业绩预告，预计 2023 年实现归母净利润 9787.14 万元-1.27 亿元，同比增长 0%-30%。2023 年度，法国控股子公司医疗器械业务持续拓展，整体实现约 1.8 亿元-2 亿元净利润，对归属于上市公司股东的净利润影响为 0.9 亿元-1 亿元。

(五) 行业动态

【罗氏与宜联生物达成全球独家许可协议，共同开发靶向 c-MET ADC】

1月2日，苏州宜联生物宣布已与罗氏达成全球合作和许可协议。双方将合作开发靶向间质表皮转化因子（c-MET）的下一代抗体偶联药物（ADC）候选产品 YL211，用于治疗实体瘤。根据协议条款，罗氏将向宜联生物支付首付款及近期里程碑付款 5000 万美元，另外还有近 10 亿美元的开发、注册和商业化潜在里程碑付款，以及未来基于全球年度销售净额的梯度特许权使用费。（数据来源：宜联生物）

【Longboard 口服 5-HT2C 受体超级激动剂临床结果积极】

1月2日，Longboard 公布了该公司潜在同类最佳、高选择性、口服新型 5-HT2C 受体超级激动剂 bexicaserin(LP352)用于治疗与广泛发育性和癫痫性脑病（DEE）相关的癫痫发作的 IB/IIA 期 PACIFIC 研究关键积极数据。结果显示，接受 bexicaserin 治疗的可评价受试者（n=35）可计数运动癫痫发作频率（主要疗效终点）较基线的中位数变化减少了 53.3%，而安慰剂组受试者（n=9）

减少了 20.8%。(数据来源: Longboard)

【TheracosBio 糖尿病新药在中国申报上市】

1月4日, CDE 官网显示, TheracosBio 口服 SGLT2 抑制剂 THR1442 片 (bexagliflozin) 上市申请获受理, 用于治疗 2 型糖尿病。2023 年 1 月, 该产品已在美国获批上市, 作为饮食和运动的辅助用药, 改善 2 型糖尿病成人患者血糖控制。(数据来源: CDE)

【安锐生物 CDK2 等两款新药授权给 Avenzo Therapeutics】

1月4日, 安锐生物与 Avenzo Therapeutics 达成合作协议, 将 CDK2 抑制剂及另一款临床前新药的大中华区外全球权益授权给后者, Avenzo Therapeutics 支付 4000 万美元预付款, 协议总金额超过 10 亿美元。(数据来源: 安锐生物)

【辉瑞血友病基因疗法获批上市】

1月4日, 辉瑞宣布, 加拿大卫生部 (Health Canada) 批准其基因疗法 Beqvez (fidanacogene elaparvovec) 上市, 用于治疗 18 岁或以上中重度至重度血友病 B 成人患者, 这些患者体内不带有靶向腺相关病毒 (AAV) 血清型 Rh74 亚型的中和抗体。(数据来源: 辉瑞)

【诺华收购信瑞诺医药, 强化肾病布局】

1月5日, 诺华宣布收购信瑞诺医药, 进一步加强在肾病领域的布局。收购完成后, 信瑞诺将整体并入诺华中国。(数据来源: 诺华)

【罗氏抗流感新药玛巴洛沙韦新剂型国内获批上市】

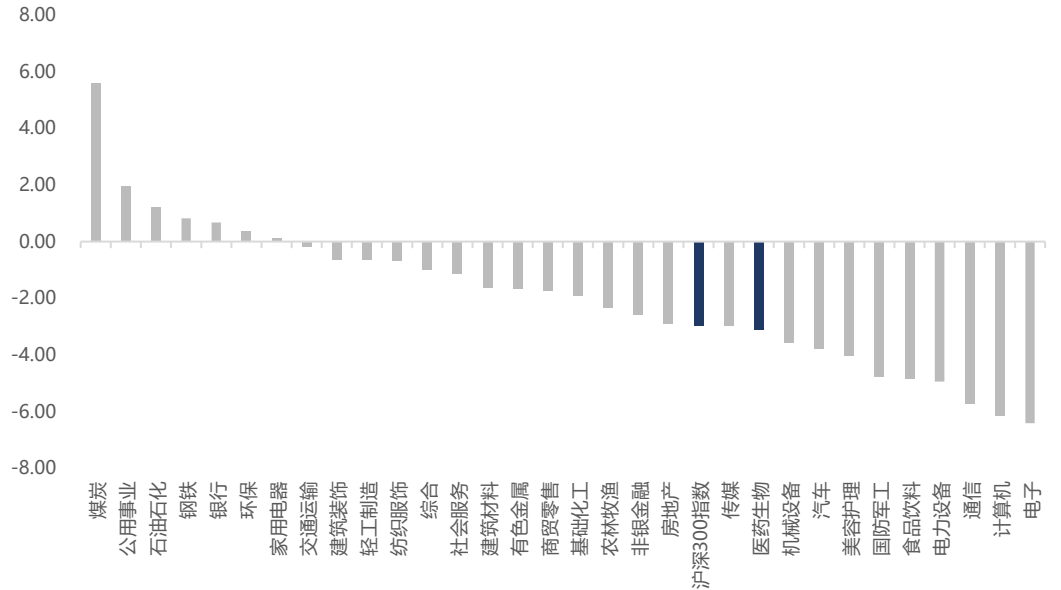
1月5日, 据 NMPA 官网显示, 罗氏玛巴洛沙韦干混悬剂国内获批上市(受理号: JXHS2200111)。此前已于 2021 年 4 月在国内获批玛巴洛沙韦片剂剂型。玛巴洛沙韦是一款抗流感新药, 该药最初由日本药企盐野义开发。罗氏在 2016 年与盐野义达成了合作协议, 共同负责该药在日本和台湾地区之外的研发工作, 其中, 罗氏拥有除日本和中国台湾以外地区的商业推广权利。(数据来源: NMPA)

二、医药生物行业市场表现

(一) 医药生物行业表现比较

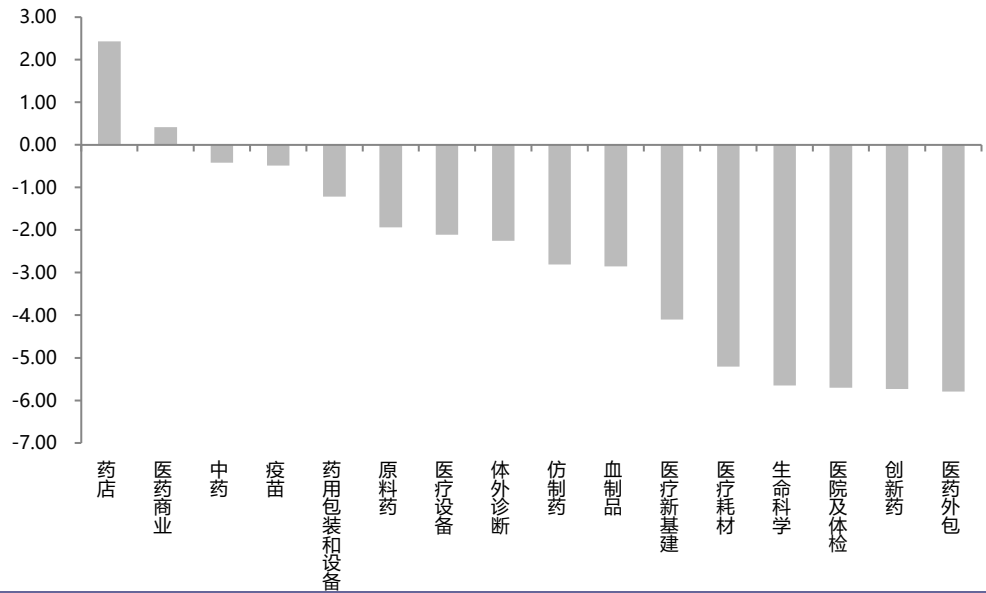
本周医药板块下跌 3.14%, 跑输沪深 300 指数 0.17pct。医药生物行业二级子行业中, 药店 (2.43%)、医药商业 (0.42%)、中药 (-0.42%) 表现居前, 医药外包 (-5.79%)、创新药 (-5.73%)、医院及体检 (-5.70%) 表现居后。个股方面, 周涨幅榜前 3 位分别为九安医疗 (15.29%)、成都先导 (14.08%)、澳洋健康 (13.72%); 周跌幅榜前 3 位为赛诺医疗 (-11.71%)、华东医药 (-11.51%)、纳微科技 (-11.45%)。

图表11：一级行业周涨跌幅（%）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图表12：医药生物二级行业周涨跌幅（%）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图表13: 医药生物行业个股周涨跌幅前十

涨幅前十			跌幅前十		
股票代码	股票简称	涨跌幅 (%)	股票代码	股票简称	涨跌幅 (%)
002432.SZ	九安医疗	15.29%	688108.SH	赛诺医疗	-11.71%
688222.SH	成都先导	14.08%	000963.SZ	华东医药	-11.51%
002172.SZ	澳洋健康	13.72%	688690.SH	纳微科技	-11.45%
600200.SH	江苏吴中	11.92%	600763.SH	通策医疗	-11.18%
600272.SH	开开实业	10.67%	688131.SH	皓元医药	-10.49%
002750.SZ	龙津药业	10.50%	688687.SH	凯因科技	-10.30%
688136.SH	科兴制药	9.43%	688161.SH	威高骨科	-9.94%
002907.SZ	华森制药	8.16%	688236.SH	春立医疗	-9.85%
603392.SH	万泰生物	6.95%	301239.SZ	普瑞眼科	-9.83%
002433.SZ	太安堂	6.33%	603882.SH	金城医学	-9.56%

资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

(二) 医药生物行业估值跟踪

估值方面,截至1月5日收盘,以TTM整体法(剔除负值)计算,医药行业整体市盈率为26.98倍。医药生物相对于整体A股剔除金融行业的溢价率为52.69%。

图表14: 医药行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图表15: 原料药行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图16: 化学制剂行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图17: 医药商业行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图18: 医疗器械行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



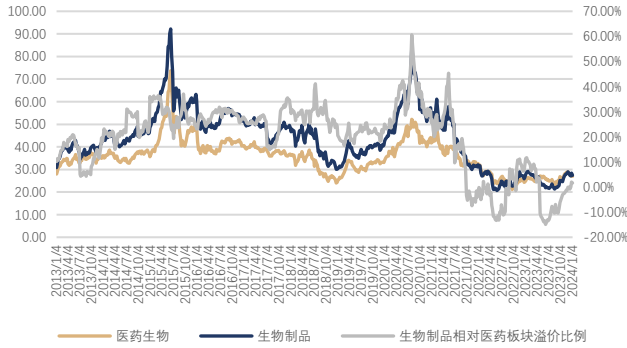
资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图19: 医疗服务行业估值变化趋势 (PE, TTM 剔除负值)



资料来源: iFinD, 太平洋证券整理

图20：生物制品行业估值变化趋势（PE, TTM 剔除负值）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图21：中药行业估值变化趋势（PE, TTM 剔除负值）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

（三）沪深港通资金持仓情况汇总

图22：医药生物行业沪深港通资金持仓占比更新（2024.1.2-2024.1.5）

沪深港通资金持股数占比变动前十				沪港通资金持仓比例前十		
序号	股票简称	流通A股占比变动	股票简称	流通A股占比变动	股票简称	持股比例(流通股)
1	通化金马	0.42%	君实生物-U	-0.62%	翔宇医疗	12.28%
2	奥泰生物	0.36%	诺泰生物	-0.36%	艾德生物	10.45%
3	三生国健	0.33%	硕世生物	-0.33%	药明康德	9.82%
4	九安医疗	0.22%	泰格医药	-0.32%	金域医学	8.48%
5	上海莱士	0.22%	天智航-U	-0.32%	益丰药房	7.97%
6	药明康德	0.21%	拓新药业	-0.28%	山东药玻	7.78%
7	百济神州-U	0.20%	太极集团	-0.26%	东阿阿胶	7.64%
8	京新药业	0.18%	毕得医药	-0.26%	皓元医药	7.29%
9	鲁抗医药	0.17%	神州细胞-U	-0.23%	迪安诊断	6.83%
10	贝达药业	0.14%	特一药业	-0.22%	海尔生物	6.07%

资料来源：iFinD，太平洋证券整理

三、 风险提示

全球供给侧约束缓解不及预期；美联储降息不及预期；一级市场投融资不及预期；医药政策推进不及预期；医药反腐超预期风险；原材料价格上涨风险；创新药进度不及预期风险；市场竞争加剧风险；安全性生产风险。

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。

公司地址

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七号

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼 太平洋证券

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904

广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



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。