

诺思兰德 (430047)

基因疗法二十载锤炼，重磅大单品秣马厉兵
买入 (首次)

2024年03月21日

证券分析师 朱国广

执业证书: S0600520070004

zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师 朱洁羽

执业证书: S0600520090004

zhujieyu@dwzq.com.cn

研究助理 薛路熹

执业证书: S0600123070027

xuelx@dwzq.com.cn

盈利预测与估值	2021A	2022A	2023E	2024E	2025E
营业总收入 (百万元)	56.86	64.65	60.24	62.05	323.25
同比	37.21%	13.72%	-6.83%	3.00%	420.95%
归母净利润 (百万元)	-51.57	-67.62	-47.96	-48.79	46.06
同比	-103.41%	-31.13%	29.06%	-1.73%	194.40%
EPS-最新摊薄 (元/股)	-0.19	-0.25	-0.17	-0.18	0.17
P/E (现价&最新摊薄)	-	-	-	-	93.51

投资要点

- **专注基因治疗药物二十年，核心产品商业化在即:** 公司自主建立了六大核心技术平台，研发梯度科学合理，核心团队拥有资深专业的研发及管理经验。股权激励形成长期人才绩效优势，近期完成的定增加速推进研发与商业化进程，管线加速进入收获期。
- **聚焦 CLI 蓝海市场，重磅单品 NL003 蓄势待发:** 银发经济优质赛道，老龄化趋势加快，CLI 市场有望爆发。现有治疗手段无法满足亟待解决的临床需求，存在大量空白。基因治疗未来可期，前沿生物技术引发 CLI 治疗变革。产品设计精雕细琢，NL003 在生长因子选择、递送载体、目标基因设计、给药方法等诸多方面都存在着巨大优势。目前 CLI 市场格局属亟待开发的蓝海市场，竞争格局好，景气度高。
- **差异化布局，NL005 潜力十足:** AMI 病情凶险死亡率高，PCI 手术渗透率增加，但是再灌注疗法治疗 AMI 易造成缺血再灌注损伤 MIRI，目前尚无有效治疗药物获批上市。除 MIRI 外，NL005 还进行了 ALI/ARDS 及干眼症等多适应症的临床前布局，未来可期。
- **仿创结合，眼科产品现金流助力创新:** 眼科产品布局丰富，内生现金流稳定。此外，公司充分利用现有滴眼液生产技术和产能优势提供 CMO/CDMO 服务，以增加造血功能、缓解资金压力。集采推动国产替代逻辑快速进展，盐酸奥洛他定滴眼液中选第四批集采，地夸磷索钠滴眼液中选第九批国采，未来也将继续凭借优质低价的优势参与玻璃酸钠滴眼液市场竞争。
- **盈利预测与投资评级:** 用 PS 法估算得出的公司股权价值为 72.22 亿元。公司专注于基因治疗领域的长期规划和精细发展，形成了显著的技术领先地位，旗舰产品 NL003 III 期临床试验成功，重磅单品蓄势待发。公司布局了合理的研发梯度，且已建立起规模化生产体系，保障新产品上市后的快速商业化进程。鉴于公司的长期发展前景，首次覆盖，给予“买入”评级。
- **风险提示:** 商业化拓展不及预期，市场竞争及技术迭代风险，研发失败风险，政策与监管风险，审批注册风险，北交所流动性风险。

股价走势



市场数据

收盘价(元)	17.18
一年最低/最高价	8.14/20.15
市净率(倍)	26.65
流通 A 股市值(百万元)	2,841.50
总市值(百万元)	4,722.33

基础数据

每股净资产(元,LF)	0.64
资产负债率(% ,LF)	34.32
总股本(百万股)	274.87
流通 A 股(百万股)	165.40

相关研究

内容目录

1. 专注基因治疗药物二十年，核心产品商业化在即	5
1.1. 自主技术平台夯实基础，内生现金流输血创新	5
1.2. 核心团队管理研发经验丰富，股权激励彰显长期发展信心	7
1.3. 定增推进研发与商业化进程，管线加速进入收获期	10
2. 聚焦 CLI 蓝海市场，重磅单品 NL003 蓄势待发	11
2.1. 银发经济优质赛道，临床需求亟待解决	11
2.2. 砥砺二十载，产品设计凸显专业科研实力。	16
2.3. 竞品少、市场广，大单品潜质尽显	20
3. 差异化布局，NL005 潜力十足	21
3.1. 天高任鸟飞，掘金 MIRI 空白市场	22
3.2. 研发梯度合理，多适应症临床前布局未来可期	25
4. 仿创结合，眼科产品现金流助力创新	27
5. 盈利预测	29
6. 风险提示	30

图表目录

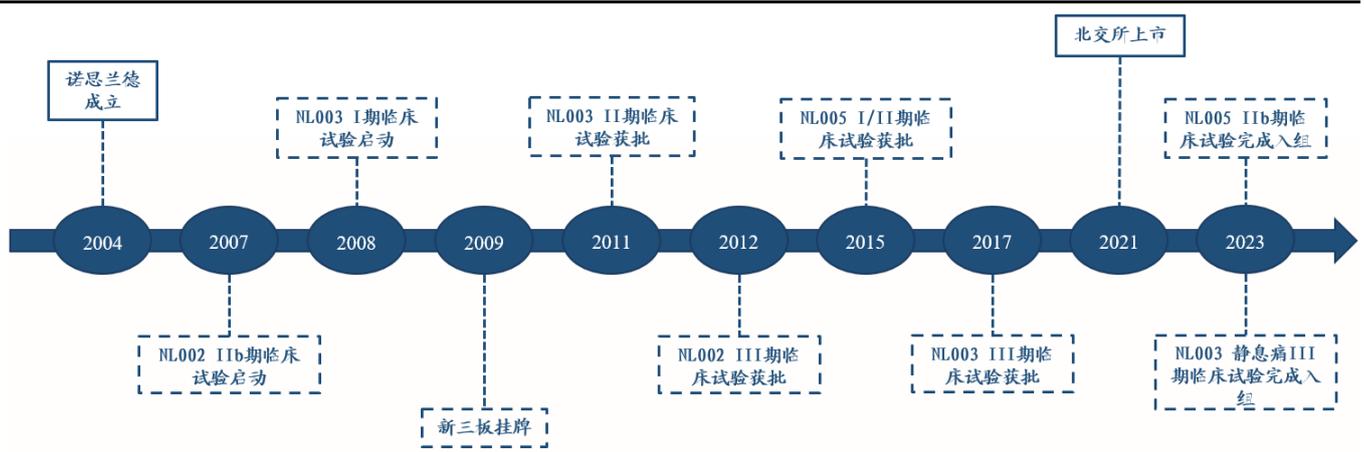
图 1:	诺思兰德发展历程.....	5
图 2:	2020-2023H1 分产品营收 (百万元)	6
图 3:	2020-2023 前三季度研发费用	6
图 4:	诺思兰德股权结构 (截至 2024 年 3 月)	8
图 5:	解除限售公司层面业绩考核要求.....	10
图 6:	PAD 患病人数 (百万人)	12
图 7:	不同年龄组男性 PAD 患病率 (%)	12
图 8:	不同年龄组女性 PAD 患病率 (%)	13
图 9:	各种疾病 5 年死亡率.....	13
图 10:	CLI 与常见癌症的 5 年死亡率	14
图 11:	CLI 治疗流程	14
图 12:	基因治疗 PAD 患者的临床试验总结	16
图 13:	NL003 原理	17
图 14:	HGF 促进血管生成原理.....	17
图 15:	HGF 作用机制.....	17
图 16:	双异构体提升新生毛细血管密度.....	19
图 17:	双异构体降低动脉粥样硬化密度.....	19
图 18:	给药后疼痛评分的变化.....	20
图 19:	D180 疼痛完全消失率	20
图 20:	D180 溃疡完全愈合率	20
图 21:	各组之间不良事件、严重不良事件、不良反应比较.....	20
图 22:	2002~2016 年城乡急性心肌梗死死亡率变化趋势	23
图 23:	冠心病/AMI 患者接受 PCI 例数 (万例)	23
图 24:	MIRI 理论市场规模 (亿元)	23
图 25:	Tβ4 改善 AMI 后心功能的作用机制	24
图 26:	2019-2030E 国内 ALI/ARDS 患者人数 (万人)	25
图 27:	Tβ4 治疗 ALI/ARDS 的作用机理.....	26
图 28:	2023E-2030E 国内 ALI/ARDS 药物市场规模 (亿元)	26
图 29:	2020-2023H1 国内医院端上海汇伦江苏注射用西维来司他钠销售额	26
图 30:	Tβ4 治疗干眼症的作用机理	27
图 31:	诺思兰德眼科药物产品概览.....	28
图 32:	盐酸奥洛他定滴眼液呈现国产替代 (百万元)	28
图 33:	地夸磷索钠滴眼液全国医院端销售额 (百万元)	28
图 34:	CLI 患者数量预测	29
图 35:	NL003 销售峰值预测	30
图 36:	核心产品 PS 法预测公司股权价值	30
表 1:	诺思兰德六大技术平台	5
表 2:	诺思兰德在研管线.....	7
表 3:	诺思兰德高管及核心技术人员	8
表 4:	诺思兰德本次募集资金的使用计划 (万元)	10

表 5: PAD 分级.....	11
表 6: HGF 基因治疗药临床阶段项目进展.....	21
表 7: Tβ4 临床应用开发方向及机制.....	21
表 8: NL005 同类在研产品.....	25

1. 专注基因治疗药物二十年，核心产品商业化在即

北京诺思兰德生物技术股份有限公司是一家专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药物研发、生产及销售创新型生物制药企业，主要致力于心血管疾病、代谢性疾病、罕见病和眼科疾病等领域生物工程新药的研发和产业化。公司成立于2004年6月，2009年2月在“新三板”挂牌，2021年11月在北京证券交易所首批上市，2022年11月入选北证50成份指数样本股。

图1：诺思兰德发展历程



数据来源：公司招股书，公司官网，东吴证券研究所

1.1. 自主技术平台夯实基础，内生现金流输血创新

六大全方位生物技术平台驱动研发。公司自主建立了六大核心技术平台，掌握了基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、哺乳动物细胞表达、生物制剂生产工艺及其规模化生产技术以及眼科药物开发的核心技术。

表1：诺思兰德六大技术平台

技术平台	平台介绍
目的基因筛选与工程菌构建研发平台	利用裸质粒载体建立的基因载体技术平台，构建和筛选能够高效表达目的蛋白的工程菌或能用于基因治疗的裸质粒。
微生物表达重组蛋白质药物研发平台	利用原核细胞作为宿主细胞建立的规模化发酵技术平台，通过对大肠杆菌发酵条件筛选，开发不需要转录后修饰的重组蛋白类药物，并进行融合表达
哺乳动物细胞表达重组蛋白质药物的研发平台	利用动物细胞作为宿主细胞建立的培养技术平台，筛选可悬浮培养的高效表达目的蛋白细胞株，并建立稳定的细胞库，通过分批培养、纯化得到高纯度目的蛋白
生物技术药物工艺放大和规模化生产的研发平台	利用该平台进行生物工程药物的发酵/培养、前处理、纯化得到原液，并进行制剂工艺得到成品。采用该技术平台进行逐级放大达到药物的规模化生产水平。所有的项目均应用到本技术平台，并且目前 NL003、NL002 项目已通过本技术平台完成工艺放大并达到生产制备规模
裸质粒基因治疗药物的研发平台	是以裸质粒药物筛选，结构设计、制备、临床前研究、临床研究和生产为主要内容的药品研发平台。通过该平台持续开发出以裸质粒为载体的基因治疗药物，如

NL003、Y001、Y002 项目

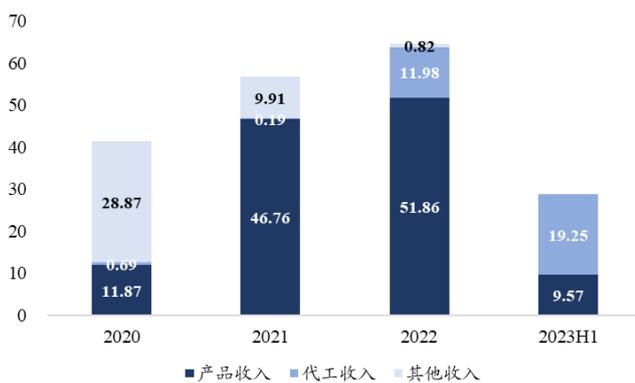
滴眼剂药物开发平台

滴眼液产品开发和生产的平台，包括滴眼液项目的立项、小试、中试、质量和稳定性研究等完整过程。通过该技术平台可持续地产出滴眼液品种

数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

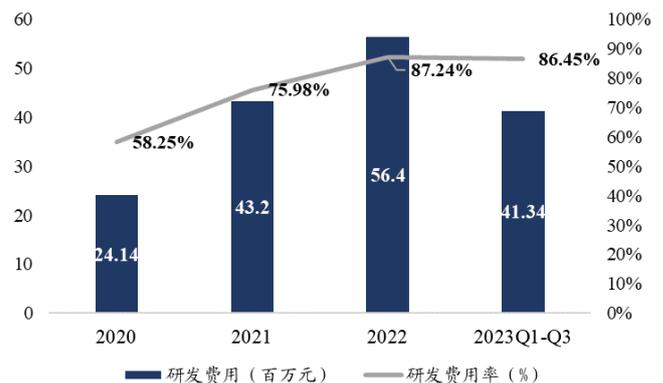
内生现金流以仿养创，滴眼液产品为创新药持续输血。公司同步开发滴眼液化学仿制药，并提供 CMO/CDMO 服务，为生物工程新药的开发和公司持续运营提供资金支持。根据公司增发说明书，截至 2023 年底，公司已通过 3 条眼用制剂生产线 GMP 认证/检查，拥有 7 个眼科药物产品注册批件，盐酸奥洛他定滴眼液中选国家第四批集采，玻璃酸钠滴眼液、酒石酸溴莫尼定滴眼液、盐酸莫西沙星滴眼液等产品销售及 CMO/CDMO 收入实现稳步增长。公司以创新作为核心驱动力，研发费用不断加码，2022 年研发费用率达到了 87.2%，2023 年前三季度为 86.4%。仿制药产销不断输血现金流，创新技术打造重磅大单品，稳中求进，双轮驱动，未来可期。

图2：2020-2023H1 分产品营收（百万元）



数据来源：wind，东吴证券研究所

图3：2020-2023 前三季度研发费用



数据来源：wind，东吴证券研究所

研发梯度科学合理，核心单品商业化在即。公司正在研发 11 个生物工程新药对应 13 个适应症，其中基因治疗药物 5 个、重组蛋白质类药物 6 个。2023 年 4 月 26 日，经公司董事会、监事会审议，同意暂停开发 NL002 项目，将优势资源优先集中投入到重点项目 NL003 与 NL005 研发。目前 NL003 缺血性溃疡及静息痛适应症正在开展 III 期临床研究，NL005 急性心梗致缺血再灌注损伤适应症正在开展 II 期临床研究，其余多个创新项目处于临床前阶段。2023 年 11 月，公司核心管线 NL003 III 期临床试验静息痛适应症完成 300 例受试者入组工作。2023 年 12 月，NL003 III 期临床试验溃疡适应症最后一例受试者出组。NL003 预计于 2024 年提交 NDA，2025 年上市。

表2: 诺思兰德在研管线

	在研产品	注册分类	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
基因治疗	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液 (NL003)	1 类	缺血性溃疡 静息痛 间歇性跛行	→	→	→	→
	注射用重组人甲状旁腺激素裸质粒 (Y001)	1 类	绝经后妇女骨质疏松症	→			
	注射用重组人胰高血糖素样肽-1 裸质粒 (Y002)	1 类	2 型糖尿病	→			
	重组发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 DNA 疫苗注射液 (Y005)	1 类	预防发热伴血小板减少综合征 (SFTS)	→			
	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)	1 类	结直肠癌	→			
	注射用重组人胸腺素 β4 (NL005)	1 类	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤	→			
重组蛋白	重组人胸腺素 β4 滴眼液 (NL005-1)	1 类	干眼症	→			
	注射用重组人胸腺素 β4 (NL005-2)	1 类	急性呼吸窘迫综合征	→			
	注射用重组人改造白介素-11 (NL002)	2 类	肿瘤化疗导致的血小板减少症	→			
	注射用重组人凝血因子 VIII (NL202)	3 类	血友病 A 患者出血的控制和预防	→			
	注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)	3 类	血友病患者出血的出血发作及预防	→			

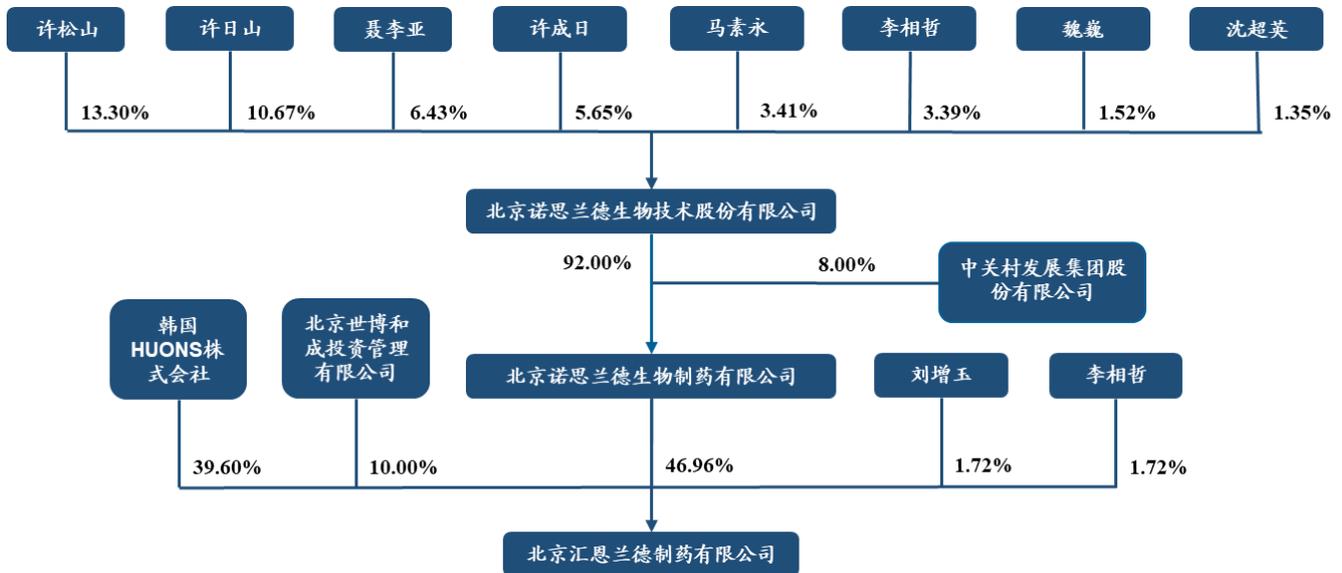
数据来源: 公司增发说明书, 东吴证券研究所

1.2. 核心团队管理研发经验丰富, 股权激励彰显长期发展信心

股权结构简明清晰, 持股比例相对稳定。截至 2024 年 3 月, 许松山、许日山兄弟为一致行动人, 合计控制本公司 23.97% 的股份, 是公司实际控制人。聂李亚、马素永

均为公司核心研发人员，体现出公司对研发的高度重视。

图4：诺思兰德股权结构（截至 2024 年 3 月）



数据来源：公司增发说明书，wind，东吴证券研究所

核心团队成员拥有资深专业的研发及管理经验。公司创建了一支专业研发及管理团队，实现了研发、专利、生产、销售、推广、运营等的医药行业全领域覆盖。公司以研发为生命线，截至 2023 年 6 月 30 日，公司共有研发人员 53 人，占公司员工总数的 32.12%，其中博士 5 人，硕士 24 人。董事长许松山先生资深医学教育背景出身，是恢复高考后的第一批高级科研人员，1989 年获毒理学硕士学位后深耕医药领域四十余载，有着 13 年（1983 年-1996 年）一线科研经历和 28 年（1996 年-至今）医药企业管理经历，具备深厚的医药产业背景。核心技术人员聂李亚、韩成权、马素永均具有超过 20 年医药研发及管理经验，专业实力雄厚。

表3：诺思兰德高管及核心技术人员

姓名	职务	主要经历
许松山	董事长、总经理	正高级工程师；延边大学医学学士、毒理学硕士；曾任延边大学讲师、吉林化学工业股份有限公司职业病研究所所长、吉林亚泰（集团）股份有限公司副总裁；在职期间领导多项新产品的开发，在心血管疾病、罕见病等领域取得了重大突破
聂李亚	董事、副总经理、汇恩兰德董事及经理	教授级工程师；兰州大学生物化学学士，天津大学生物化工硕士、生物分子工程博士，军事医学科学院放射与辐射医学研究所博士后，博士后对放射性肺损伤领域进行了深入研究，在大分子的设计、工程细胞株构建及表达领域有较深的造诣

韩成权	董事、副总经理、临床医学部门负责人	韩国高丽大学分子人体遗传学硕士；曾任韩国高丽大学助教及研究员，曾任职于北京中科奥华生物基因研究所、大冢制药研发（北京）有限公司
高洁	董事、财务总监、董事会秘书	注册会计师、高级会计师；本科学历；曾任中审国际会计师事务所审计部负责人、中国寰球工程公司财务资产与资本运营部经理
马杉珊	副总经理、研发总监	高级工程师；生物工程学士，营业与食品安全学硕士，制药工程博士；毕业至今就职于诺思兰德，具有 12 年的医药研发和管理经验；“获得高效重组蛋白衍生物的方法和生产工艺”获得中国商业联合会科学技术奖全国商业科技进步奖一等奖
李艳伟	副总经理、总裁办主任、总裁助理	中国人民大学经济学专业硕士；曾任中关村科技园区海淀园创业服务中心企业发展部经理、主任助理,从事科技企业孵化服务
马素永	监事会主席、高级研究员	吉林大学分子生物学学士、北京大学生物化学硕士、天津大学制药工程博士；曾任职于重庆雨水生物医药研究所工艺研究室主任、重庆富进生物医药有限公司
孙寅健	临床监查团队主管	药学学士；曾任大冢制药研发（北京）有限公司临床监察员；具有丰富的临床管理经验，组织完成在研药品“重组人胸腺素β4注射液”I期临床试验实施，组织在研药品“重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液”III期临床试验的启动及实施
梁明征	药物研发部细胞组组长、项目经理	中级工程师；生物技术学士，生物化学与分子生物学硕士；毕业至今就职于诺思兰德，具有 8 年医药研发经验；参与公司“重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液”和“注射用重组人胸腺素β4”重大新药创制课题研究
汤晓闯	药物研发部纯化工段组长、项目经理、QA 负责人	高级工程师；生物工程学士，生物技术学硕士；毕业至今就职于诺思兰德，具有 12 年医药研发经验；“获得高效重组蛋白衍生物的方法和生产工艺”获得中国商业联合会科学技术奖全国商业科技进步奖一等奖
刘跃	临床研究部经理	临床医学学士，企业管理硕士研究生在读；曾任北京市第六医院住院医师、东四妇幼保健院住院医师；具有超过 7 年临床医疗及临床试验管理经验，参与完成“重组人肝细胞生长因子”II 期临床试验、“重组人白细胞介素 11”IIIa 期临床试验，
王永江	生产管理部经理	药物制剂学学士；曾任大连天宇制药有限公司工艺员、主任、生产部经理
肖瑞娟	注册部经理	药学学士；具有 20 年制剂研究经验和 10 年项目注册及质量控制经验

数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

股权激励形成长期人才绩效优势，彰显公司信心。为了建立和完善科学、合理、具有吸引力的中长期激励政策和激励机制，引进并稳定优秀高端人才团队，避免骨干人员流失对公司研发进程、技术领先地位造成不利影响，公司结合创新药研发企业的特殊性建立了股权激励机制，力求在行业人才竞争中掌握主动权，增强自身核心竞争力。激励对象包括董事、高管以及公司的核心员工。解除限售的业绩考核要求挂钩新药研发进程，也体现了公司对自身产品管线的坚定信心，每个会计年度考核一次，2021 及 2022 年的解除限售条件均已达成。

图5: 解除限售公司层面业绩考核要求

解除限售期	公司业绩指标	解限售比例
第一个解除限售期	2021年完成NL005项目IIa期临床试验入组。	50%
第二个解除限售期	2022年NL005项目启动IIIb期临床试验并开始入组或完成NL003项目III期临床试验并提交上市申请（其中一个适应症满足即可）。	30%
第三个解除限售期	2023年NL003项目获得上市批准或生物工程新药产业化生产车间获得药品生产许可证。	20%

数据来源：公司公告，东吴证券研究所

1.3. 定增推进研发与商业化进程，管线加速进入收获期

公司为满足药物研发、生物工程新药产业化等需求进行了定增，于2024年1月落地。募集资金目的包括：

- 1) 加快公司以NL003、NL005项目为主的创新药的研发进程，同时筛查和验证候选药物，以拓展公司在研药的临床试验广度和深度，为公司实现更多可产业化的产品奠定基础；
- 2) 大幅提升公司生物工程药物的生产能力，保障公司实现创新药物NL003的产业化落地，将公司的创新优势充分转化为产品优势，提升药品生产环节的核心竞争力，拓展收入来源，实现收入规模增长；
- 3) 满足公司营运资金需求，改善资本结构，提升公司抗风险能力。

表4: 诺思兰德本次募集资金的使用计划（万元）

项目	投资总额	本次拟投入募集资金金额	实施主体	
药物	NL003 III期	12312.53	4290.46	发行人
研发	NL005 II期临床补充研究	1362.34	1362.34	发行人
项目	其他研发项目	3000.00	3000.00	发行人
	生物工程新药产业化项目	21086.47	10427.20	诺思兰德生物制药
	补充流动资金	3000.00	3000.00	发行人
	偿还银行贷款	1000.00	1000.00	发行人

数据来源：公司定增说明书，东吴证券研究所

定增发行价格符合预期，不会导致公司的控制权发生变化。本次定增的股票数量 16,106,071 股，占总股本 11.59%，发行价格为 14.33 元/股，发行价格与发行底价的比率为 106.31%，发行对象 16 家。定增后实控人控制公司 23.97% 的股份，且公司股权结构比较分散，实控人持有的发行人股份所享有的表决权足以对股东大会决议产生重大影响。

2. 聚焦 CLI 蓝海市场，重磅单品 NL003 蓄势待发

CLI 严重影响生命健康，疾病负担沉重。在外周动脉疾病(Peripheral artery disease, PAD)中，下肢缺血性疾病在临床上最为常见。严重下肢缺血性疾病(Critical limb ischemia, CLI)是由各种原因造成的下肢动脉狭窄或闭塞，从而导致相应供血区域缺血、缺氧，最终引起间歇性跛行、静息痛、溃疡及坏疽。在我国，造成 CLI 的主要病因包括下肢动脉硬化闭塞症(ASO)、糖尿病性下肢缺血(DAO)和血栓闭塞性脉管炎(TAO)。该疾病具有高病死率、高致残率的特点。尽管目前针对 CLI 的治疗方法很多，但预后均不佳，根据 2023 年 11 月公司定增说明书，CLI 患者的截肢率为 10%-40%，截肢后的患者 5 年死亡率仍高达 70%，这一临床难题对患者身心及经济都造成了沉重的负担，严重困扰着血管外科医生。

表5: PAD 分级

	症状	Rutherford 分级	Fontaine 分级
	无症状	0	I
间歇性跛行	轻度跛行	1	IIA
	中度跛行	2	IIB
	重度跛行	3	
严重下肢缺血 (CLI)	静息痛	4	III
	小面积组织缺损	5	IV
	大面积缺损或坏疽	6	

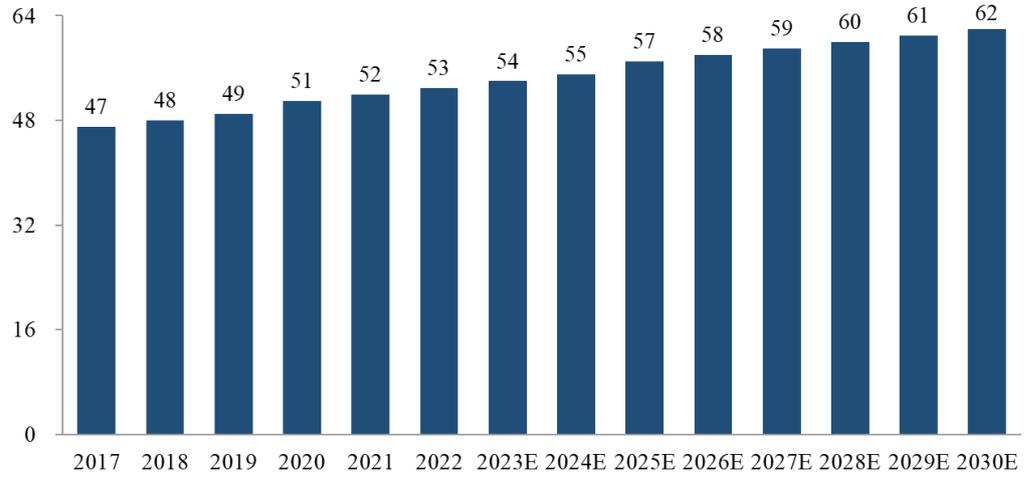
数据来源: Circulation:Cardiovascular Interventions, 东吴证券研究所

2.1. 银发经济优质赛道，临床需求亟待解决

老龄化趋势加快，CLI 市场有望爆发。根据据弗若斯特沙利文数据，2021 年中国 PAD 患者已达 5,187.20 万人。传统的心血管风险因素(如吸烟、高血压、糖尿病和血脂异常等)和人口老龄化是全球 PAD 患病的驱动因素。根据美国心脏协会 AHA 2021 年数据，无论男性还是女性，随着年龄增长，发生 PAD 的风险均显著增加，糖尿病、高血压等危险因素同样与年龄因素密切相关，在国内日渐严峻的老龄化进程下，未来 PAD 的患病人数将持续增加，其中约 10%-20% 的 PAD 患者将发展为 CLI，成为不可忽视的

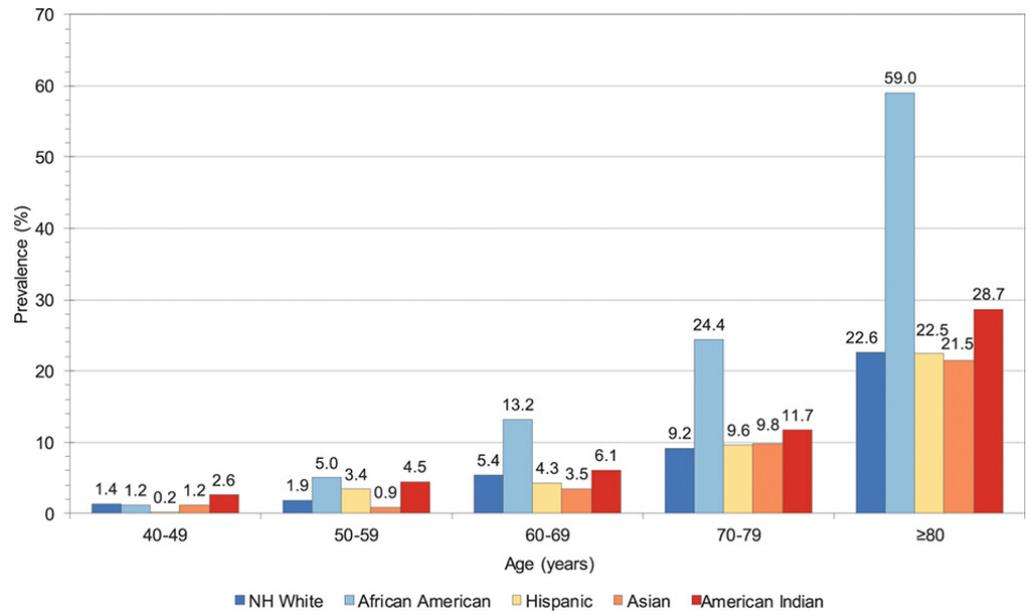
公共卫生问题。

图6: PAD 患病人数 (百万人)



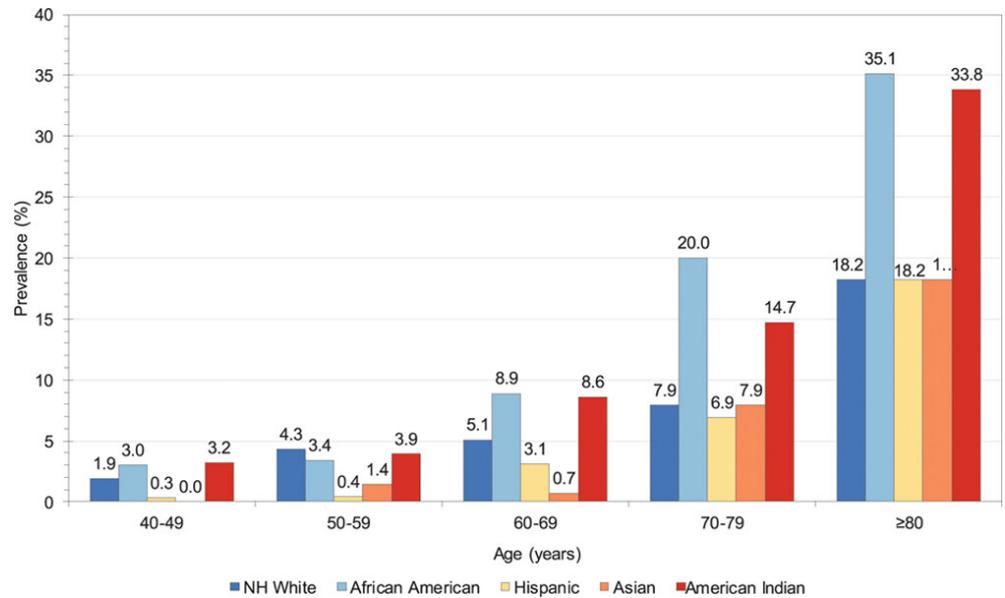
数据来源: 公司定增说明书, 东吴证券研究所

图7: 不同年龄组男性 PAD 患病率 (%)



数据来源: 美国心脏协会 AHA (2021 年数据), 东吴证券研究所

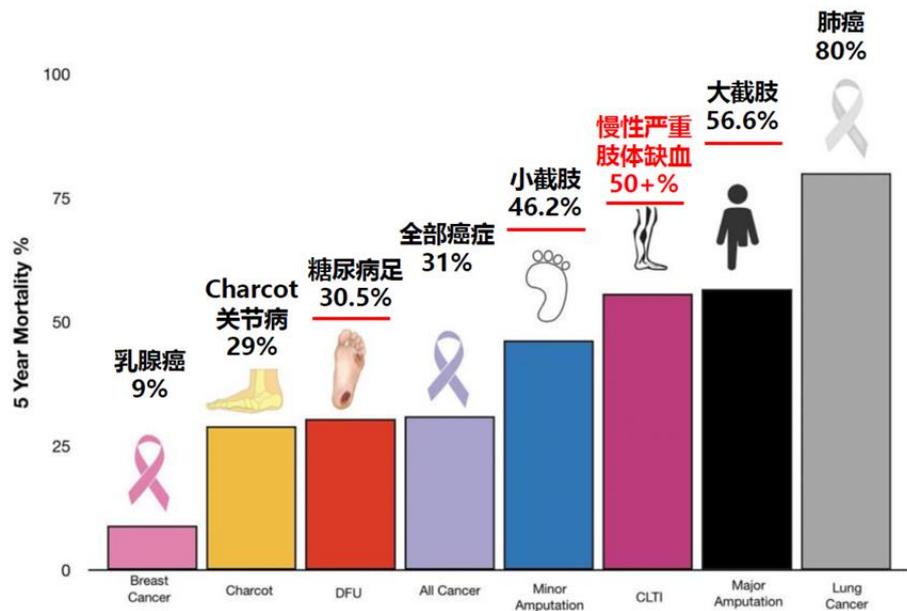
图8: 不同年龄组女性 PAD 患病率 (%)



数据来源: 美国心脏协会 AHA (2021 年数据), 东吴证券研究所

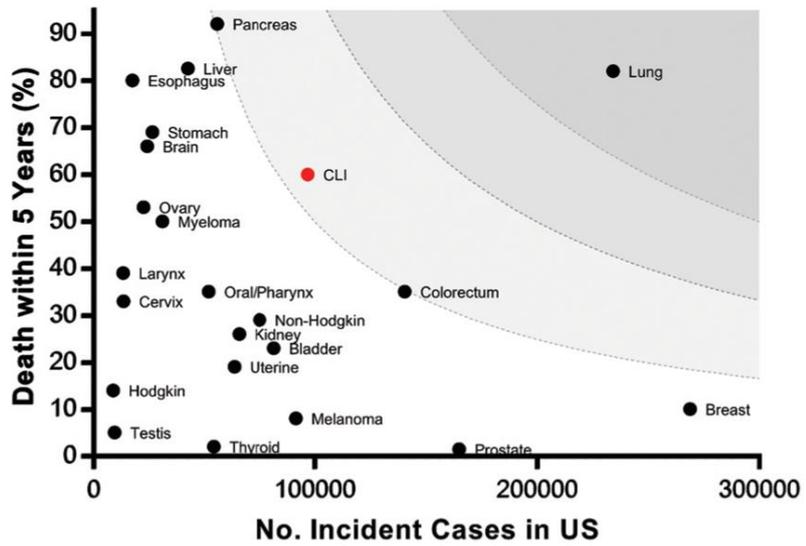
CLI 致死率极高, 远胜大部分癌症等危重疾病。根据 2020 年的文献, CLI5 年死亡率超过 50%, 这一数字甚至超过了包括乳腺癌、膀胱癌等大部分癌症在内的恶性疾病, 患者生存质量极低, 病情较重者不但肢体功能严重受损, 甚至需要吗啡等阿片类药物止痛, 然而这一现实却常常被低估。

图9: 各种疾病 5 年死亡率



数据来源: Armstrong DG, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. J Foot Ankle Res. 2020;13(1):16., 东吴证券研究所

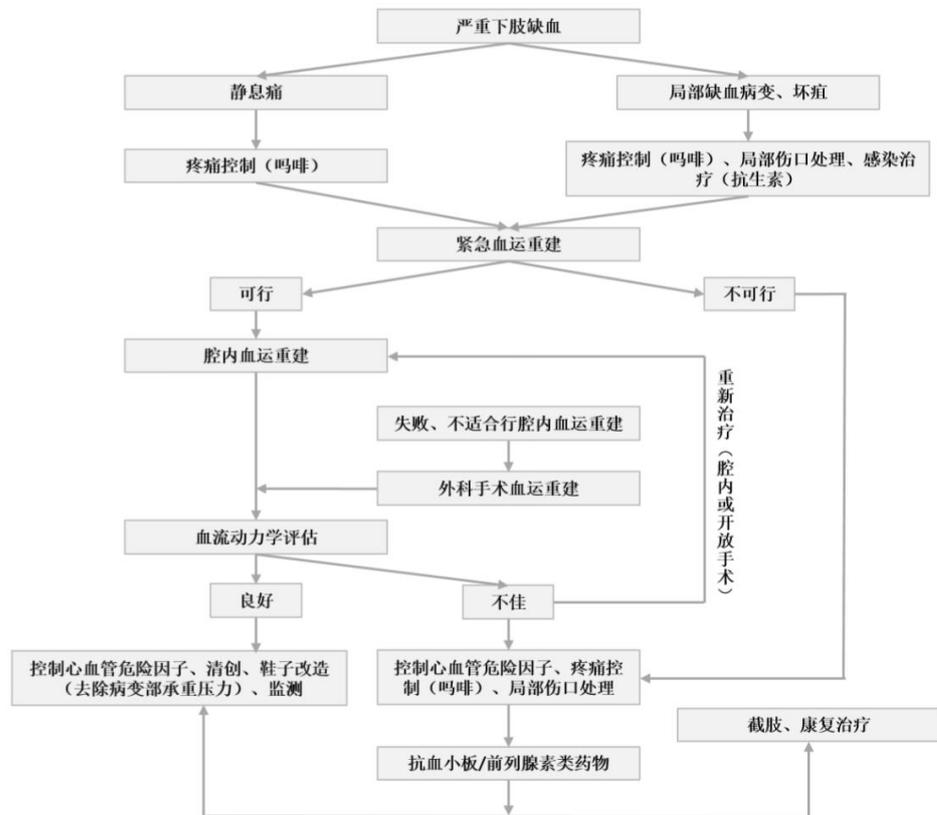
图10: CLI 与常见癌症的 5 年死亡率



数据来源: Critical Limb Ischemia: A Threat to Life and Limb ENDOVASCULAR TODAY MAY 2019 VOL. 18, NO. 5, 东吴证券研究所

CLI 的常见治疗方案包括药物治疗、腔内治疗和外科手术治疗。根据 2015 年中华医学会外科学分会血管外科学组制定《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》，针对 CLI 的治疗目的为保肢，当技术可行时，应对所有 CLI 患者进行腔内或外科血运重建。

图11: CLI 治疗流程



数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

药物抗栓治疗无法根治疾病，且存在出血风险。抗栓治疗是临床上下肢缺血性疾病的主要药物治疗措施。抗栓药物主要包括两类，一是抗血小板药物，包括血栓素 A₂ 抑制剂（阿司匹林）、P₂Y₁₂ 受体拮抗剂（氯吡格雷、替格瑞洛等）和糖蛋白 II b/IIIa 受体抑制剂（替罗非班）；另一类是抗凝药物，包括肝素、低分子肝素、华法林、新型口服抗凝药物等。除抗栓治疗外，临床上还常用到缓解疾病症状的前列腺素类药物（如前列地尔等）以及止痛药（如吗啡、对乙酰氨基酚等）。然而，CLI 的病理特征为动脉管腔内出现粥样硬化或非动脉粥样硬化斑块，病理过程包含对动脉壁全层，特别是中层的破坏。抗栓治疗虽然能够延缓疾病进展，但不能对因，从根本上消除血管的狭窄或闭塞，并且增加了严重或致命性大出血的风险，需要配合进行患者凝血功能监测。

腔内治疗虽创伤小，但耗资大、易复发。血管腔内血运重建技术包括经皮球囊扩张成形术（Percutaneous transluminal angioplasty, PTA）、支架植入、斑块切除术、激光成形术、切割球囊、药物球囊、冷冻球囊等。临床具体实践中，需考虑患者疾病病程、病变血管以及患者耐受程度等个体化选择合理的血运重建方法。腔内治疗最大优势是微创、并发症发生率低以及近期疗效好，但远期通畅率较低，医疗支出较大且容易再闭塞。

外科手术治疗创伤较大，不适用于老年、体弱患者，无法解决远端小血管闭塞，且术后并发症较多。外科手术是采用人工血管或自体大隐静脉作为移植物，于闭塞动脉段远近端作旁路架桥，改善肢体供血。尽管外科手术依然是目前临床上最常用的传统治疗方法，但是其创伤较大，存在一定手术风险，老年、体弱者不适，且需术前评估，患者一般状况满足一定条件。严重的多节段、多平面的病变，占慢性下肢动脉硬化缺血症的 70%，而可手术率仅 20~50%，手术成功率尚不足 70%。对于不适合血运重建及血运重建效果不佳或术后复发者，病变多累及下肢远端小动脉，缺乏安全和有效的治疗方法，这部分患者面临截肢的危险，甚至危及生命。接受血运重建的患者排除禁忌后均应长期口服抗血小板药物，且需术后规律随访，监测血流动力学指标。此外，外科手术尤其需要留意术后并发症，如移植物血栓形成、出血、下肢深静脉血栓形成、移植物感染、动脉夹层、血肿、淋巴瘤、主动脉肠瘘和移植物远期阻塞等。

现有治疗手段无法满足亟待解决的临床需求，存在大量空白。根据《外周动脉疾病管理跨大西洋学会间共识（TASC II）》中预测，CLI 患者首次接受治疗中，约有 50% 为外科血管重建，25% 为单纯药物保守治疗，25% 为直接进行截肢；而接受现有治疗手段 1 年后的预后状况并不理想，CLI 治愈率仅为 25%，持续进展率为 20%，截肢率为 30%，死亡率为 25%。由此可见，CLI 在全球范围内都面临有效治疗手段少、治愈效果差、存在大量未被满足的临床需求，新的治疗手段的问世将给患者提供更多、更好的选择。

基因治疗未来可期，前沿生物技术引发 CLI 治疗变革。血管生成的过程最初是由生长因子刺激引起的，是促血管生长因子和抑血管生长因子达到动态平衡的结果。主要促血管生长因子包括 VEGF (VEGF-A、-B、-C、-D、-E) 及其受体 (VEGFR-1、2、-3)；肝细胞生长因子 (HGF)、血小板来源生长因子 (PDGF)；成纤维细胞生长因子 (FGF) 及其受

体；血管生成素(Ang)/Tie 系统。直接使用功能性细胞因子往往难以达到有效治疗浓度，且细胞因子价格昂贵、半衰期短，需频繁使用。此外，最佳剂量、给药浓度、持续给药时间及给药方式也难以明确。基因治疗是运用载体将外源性核酸序列递送至缺血组织的靶细胞，使得目的基因在局部持续表达，合成所需的细胞因子，可避免上述缺陷，近年来已成为学界研究热点。

图12: 基因治疗 PAD 患者的临床试验总结

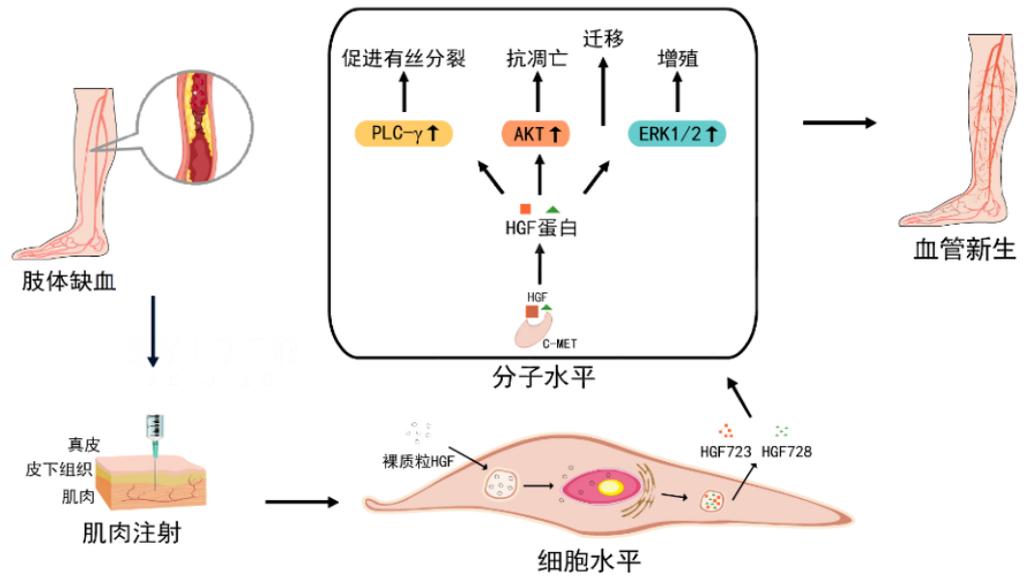
研究者或研究项目	基因	给药方式	阶段	样本量(例)	研究结果
Baumgartner 等	VEGF165	肌肉注射	I	9	症状缓解
Mäkinen 等	VEGF165	肌肉注射	II	54	症状缓解；下肢血管密度增加
RAVE 研究	VEGF121	肌肉注射	II	95	运动表现无改善
Kusumanto 等	VEGF165	肌肉注射	II	54	截肢率无改善
Comerota 等	FGF-1	肌肉注射	I	107	症状缓解
TALISMAN 研究	FGF-1	肌肉注射	II	125	截肢率降低
TAMARIS 研究	FGF-1	肌肉注射	III	525	ABI 无改善，截肢率/病死率无降低
Morishita 等	HGF	肌肉注射	I/IIa	22	症状缓解
Makino 等	HGF	肌肉注射	I/IIb	22	ABI/静息痛/溃疡面积有改善
HGF-STAT 研究	HGF	肌肉注射	II	104	经皮氧分压有改善
TREAT-HGF 研究	HGF	肌肉注射	III	40	ABI/静息痛/溃疡面积有改善

数据来源：中国普外基础与临床杂志，东吴证券研究所

2.2. 砥砺前行二十载，产品设计凸显专业科研实力。

NL003 是重磅裸质粒基因治疗产品，有望为 CLI 治疗领域带来划时代变革。NL003 从临床前阶段至今已经走过了二十年的历练，为十一五、十三五“重大新药创制”科技重大专项、G20 后备企业培育项目、中关村国家自主创新示范区重大高精尖成果产业化项目。其作用机理是通过在缺血部位进行局部肌肉注射，质粒转染横纹肌细胞并持续表达和分泌肝细胞生长因子 HGF 蛋白，促进新生血管再生，在缺血部位形成侧支循环，建立“分子搭桥”机制，增加缺血部位的血流供应，以达到治疗缺血性疾病的目的。

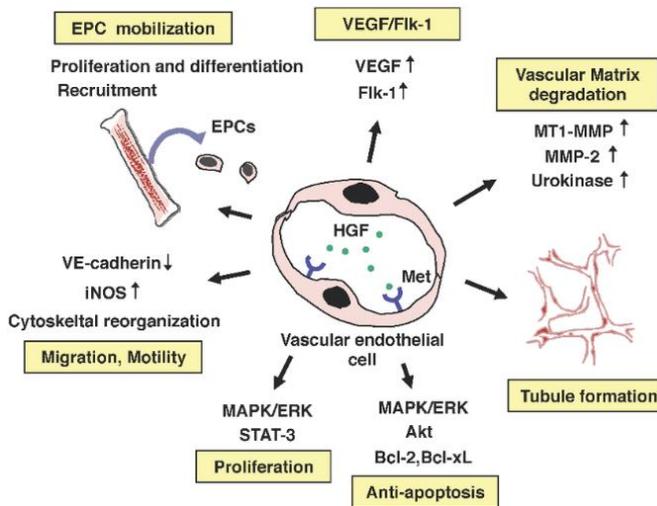
图13: NL003 原理



数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

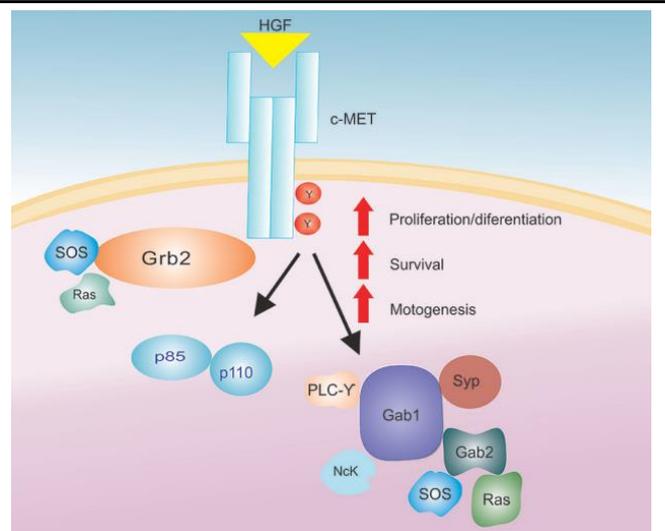
HGF 是一种重要的促血管生成的可溶性细胞因子。它由间质细胞合成分泌，是间质和上皮/内皮细胞间相互作用的重要信号分子,对胚胎发育、组织器官再生、伤口愈合和血管发生起到重要的调节作用。HGF 促进血管生成的机理是促进血管内皮细胞迁移和刺激血管平滑肌细胞，因其不刺激平滑肌细胞增殖故可防止内膜所致管腔狭窄。HGF 受体与 c-MET 结合后通过激活如 Ras/RAF 等多种信号通路促进血管生成，还可以通过上调 VEGF、FGF、NO 等间接地参与血管的生成。

图14: HGF 促进血管生成原理



数据来源：biomedicines，东吴证券研究所

图15: HGF 作用机制



数据来源：Frontiers in Endocrinology，东吴证券研究所

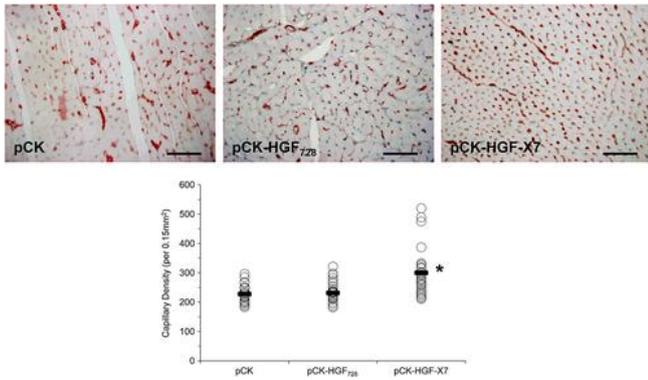
产品设计精雕细琢，细节之处方见真章。NL003 在生长因子选择、递送载体、目标基因设计、给药方法等诸多方面都存在着巨大优势，这是公司雄厚科研实力与研发团队专业性的体现，下面进行具体阐述：

生长因子选择：HGF 在抗纤维化、安全性等方面优于其他生长因子。VEGF 有很强的诱导新生血管形成的作用，但临床应用中存在量效和时效的局限性，它不但能增加血管通透性导致组织水肿，还可能引发或加重肿瘤、增殖性视网膜病变等；FGF 主要以 bFGF 和 eFGF 为主，而 bFGF 的作用大于 eFGF。研究人员发现，在缺血组织注入 bFGF 可以明显改善缺血组织活力，显著增加新生的毛细血管数量，不但增加了缺血组织的血液灌注量，而且也加快了组织微血管再生。但与此同时，bFGF 可以诱导内皮细胞过度增生，还能引起其他血管细胞的病理性增殖，从而导致进一步狭窄、肿瘤形成。除此之外，bFGF 还有低血压、低血红蛋白、肾脏疾病等副作用。HGF 相较于 VEGF、FGF，不但促血管生成的活性更强，同时还可以抗炎抗氧化，抑制水肿和细胞衰老；抗纤维化，减少组织再生障碍。

递送载体：裸质粒载体能有效解决活性 HGF 分子稳定性差的问题，同时又在安全性等方面胜过病毒等其他载体。基因转染可有效解决 HGF 分子半衰期短、有效浓度不稳定等劣势。常用载体可分为病毒与非病毒载体。病毒载体通过靶基因整合或与宿主基因融合表达目的基因，但存在脱靶风险导致安全性存疑。非病毒载体中，脂质体因带电荷容易与相应物质发生反应致使半衰期缩短，且与靶细胞结合后易引起免疫反应或被降解；多聚物载体存在着潜在的毒性和效率问题。相比之下，裸质粒载体删除了与人基因组可能同源的以及在哺乳动物细胞中表达所不需要的序列，不与宿主基因整合，随着宿主染色体复制而复制，随细胞分裂而传递到子代细胞中，其携带的目的基因可持续表达，因而具有安全性好、半衰期长的优点。

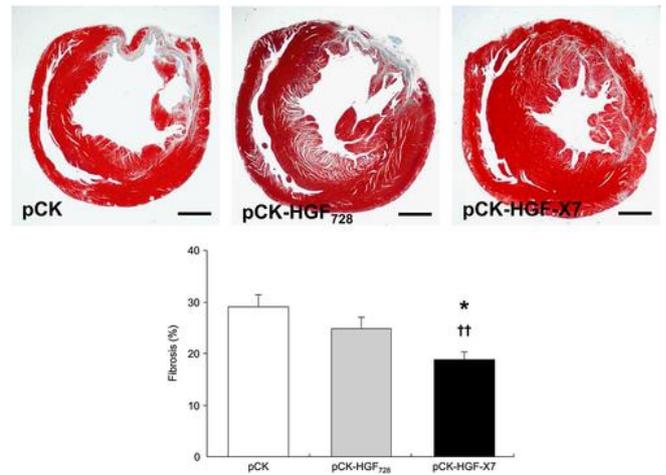
双异构体目的基因设计：HGF 723 和 HGF 728 异构体具备更好促血管生长活性。研究人员通过对人 HGF 基因中内含子 (intron)4 进行编辑获得目的基因 HGF-X7，可通过选择性剪接(alternative splicing)同时表达出人体内天然存在的含有 723 个和 728 个氨基酸的两种 HGF 蛋白异构体。HGF 728 在人体试验以及体外和体内实验环境中得到了广泛研究，被用于国内外同类研发项目。而 NL003 早期研究证明了 HGF 723 和 HGF 728 同时表达可更好地促进血管新生、降低动脉粥样硬化程度。

图16: 双异构体提升新生毛细血管密度



数据来源: The Journal of Gene Medicine, 东吴证券研究所

图17: 双异构体降低动脉粥样硬化密度



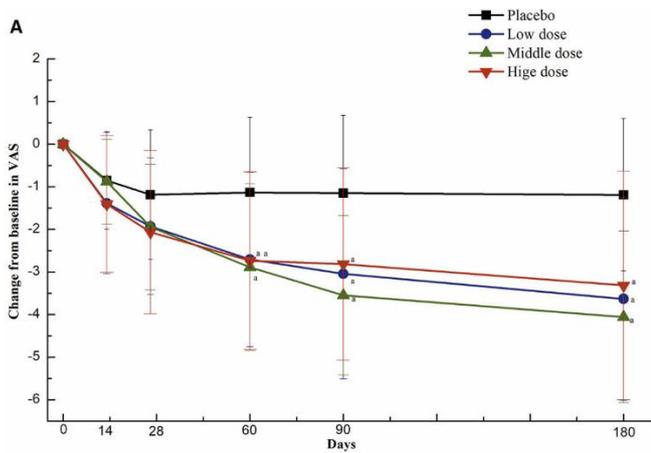
数据来源: The Journal of Gene Medicine, 东吴证券研究所

给药方式及治疗依从性: 与传统手术治疗比较, NL003 治疗方式简便, 大大提高了患者依从性。NL003 采用下肢缺血部位多点肌肉注射, 每两周给药一次, 一个周期内共给药 3 次, 给药次数少, 且所有给药流程均可在门诊完成, 无需住院且能够实现一个周期给药后患者长期获益, 便利性大大提高。

产业化优势: 本项目已经建立 500L 生产规模工艺及完善的质量标准。公司已掌握裸质粒设计、构建、发酵、纯化、质量控制等核心技术, 并搭建了小试、中试及大规模的生产技术平台, 正在建设国内第一个裸质粒基因治疗药物生产车间, 可以承接临床用药品及上市后药品的委托生产。

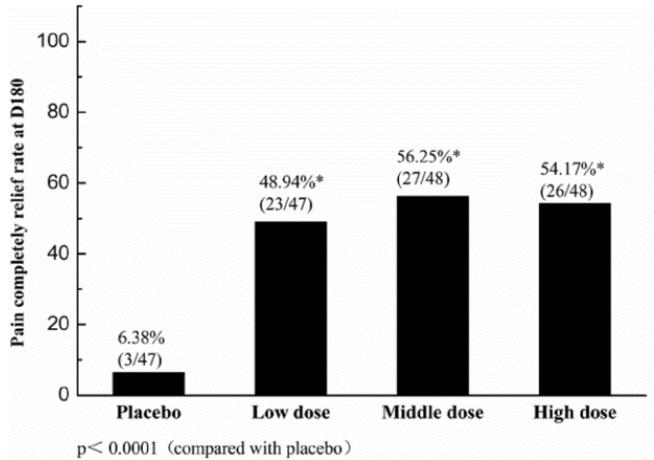
II 期临床试验结果证实了 NL003 在有效性和安全性方面的巨大优势。 II 期试验中, 实验组疼痛完全消失率 ($p < 0.0001$) 及溃疡完全愈合率 ($p < 0.05$) 均显著高于安慰剂组, 最高分别可达到 56.25% 及 66.67%。所有严重不良事件均与试验药物无关; 与安慰剂组比较, 不良事件、严重不良事件、不良反应发生率均无显著差异 ($p > 0.05$)。全部不良反应分级均属于轻、中度, 可自行缓解或消失, 无需特殊处理。

图18: 给药后疼痛评分的变化



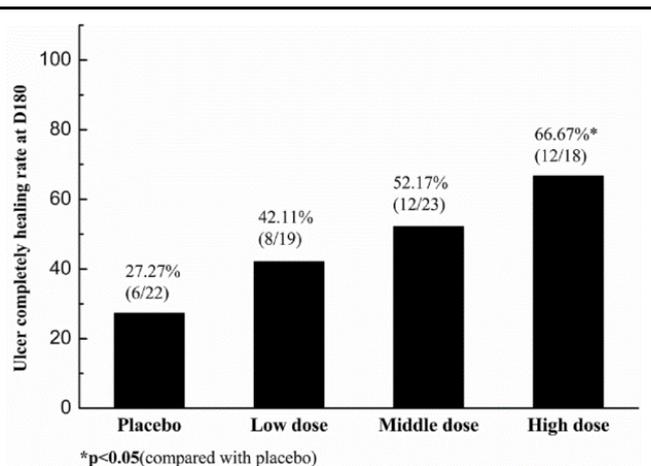
数据来源: Molecular Therapy, 东吴证券研究所

图19: D180 疼痛完全消失率



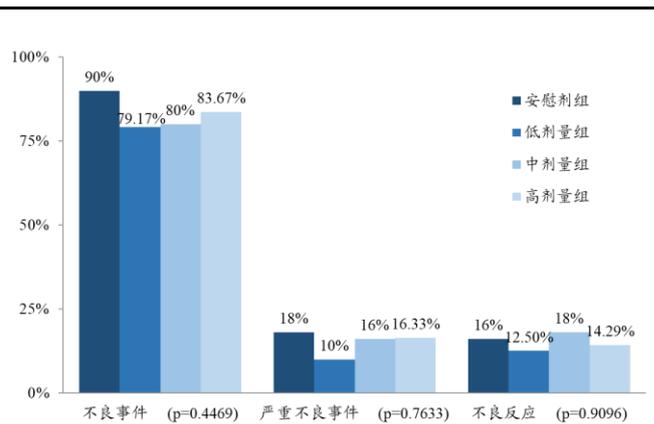
数据来源: Molecular Therapy, 东吴证券研究所

图20: D180 溃疡完全愈合率



数据来源: Molecular Therapy, 东吴证券研究所

图21: 各组之间不良事件、严重不良事件、不良反应比较



数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

III期数据揭盲不负众望, 明星单品蓄势待发。 III期临床试验采用了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的设计, 由北京协和医院作为组长单位, 在全国 24 家研究中心共同开展。2024 年 2 月 2 日公司发布公告, 主要有效性终点指标的溃疡完全愈合率方面, NL003 给药组显著优于安慰剂组, 两组间差异具有统计学意义 (p < 0.0001); 安全性方面, 未发现与药物相关的严重不良反应, 安全性良好, 主要结果符合预期。

2.3. 竞品少、市场广, 大单品潜质尽显

CLI 基因治疗仍属亟待开发的蓝海市场, 竞争格局好, 景气度高。 CLI 属于慢性病, 入组和临床试验难度大、周期长。基因治疗作为新兴领域在患者招募、审批等环节也存在着极大的挑战。目前针对溃疡和静息痛的 CLI 基因治疗, 国内仅诺思兰德和人福医药

拥有进入 III 期临床的管线。在海外，日本 AnGes 的产品 Collatogene 溃疡适应症于 2019 年有条件获批上市，正在进行补充 III 期临床试验，而静息痛适应症的开发由于 III 期临床数据不及预期已被终止。全球范围内尚无正式获批的同类药物。2024 年 2 月 2 日，公司首先公告了 NL003 溃疡适应症 III 期临床达到主要有效性终点，无疑将获得先发优势，成为这一领域的领头先锋，提振了投资者信心。

表6: HGF 基因治疗药临床阶段项目进展

公司	产品	阶段	例数	开展地	适应症
诺思兰德	NL003 (pCK-HGF-X7)	Ph3	300	中国	CLI-静息痛 (Rutherford 4; NRS \geq 4)
		Ph3	240	中国	CLI-溃疡 (Rutherford 5; Size \leq 10cm ²)
人福医药	pUDK-HGF	Ph3	480	中国	CLI-静息痛 (Rutherford 4,5; NRS 4~7)
Anges (日本)	Collatogene (pVAX1-HGF)	有条件 上市后 再评价	120	日本	CLI-溃疡
		终止研 发	40	日本	CLI-静息痛 (Fontaine III)

数据来源：公司公告，药融云，东吴证券研究所

3. 差异化布局，NL005 潜力十足

Tβ4 促组织修复生理功能强大，极具开发潜力。胸腺素家族可以根据其等电点的差异分为三组： α 、 β 和 γ 胸腺素。Tβ4（胸腺素 β 4）是 β -胸腺素家族中体内含量最高的亚型，分布广泛，尤其在胸腺、脾脏和腹膜巨噬细胞，并在脑、肝、肾、睾丸、心肌、血小板和白细胞中高度表达。Tβ4 在促进血管生成和细胞增殖、调节多种炎症细胞因子和趋化因子、抑制凋亡和炎症反应等机体生理病理过程中起关键作用，是一种重要的内源性修复因子。由于其丰富、强大的生理活性，Tβ4 在心肌梗塞和心肌缺血再灌注损伤、干眼症、肝肾纤维化、溃疡性结肠炎和结肠癌、皮肤创伤等多种疾病的治疗中发挥着良好的功效，近年来成为生物医学界的研发热点，其巨大的临床应用潜力获得了广泛认可。

表7: Tβ4 临床应用开发方向及机制

方向	简介
心脏相关疾病	Tβ4 对心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤等多种心脏相关疾病具有治疗作用。在心肌梗死情况下使用 Tβ4 治疗可以通过激活 Akt 磷酸化、促进 ILK-Pinch-Parvin 复合物和抑制 NF- κ B 来改善心脏功能。此外，Tβ4 选择性上调过氧化氢酶、Cu/Zn-SOD 和 Bcl2，

	从而保护心脏成纤维细胞免受过氧化物诱导的氧化损伤。此外，T β 4 还能通过抑制 NF- κ B 增强心脏功能，从而减轻心脏纤维化。
眼科疾病	T β 4 对角膜损伤和干眼症有治疗作用。T β 4 可影响多种细胞因子的分泌，促进角膜上皮再生，抑制不良炎症，抑制细胞凋亡，从而对角膜损伤发挥治疗作用；甘氨酸 T β 4 滴眼液可显著增加结膜杯状 T 细胞，显著减少角膜细胞凋亡，并降低结膜中炎症细胞因子水平和 T 细胞，从而减缓眼睛干燥。
皮肤伤口愈合	T β 4 可以促进细胞迁移和血管生成，调节多种细胞因子，如细胞间粘附分子 (ICAM-1)、MMP、层粘连蛋白 (LN)、VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子，抑制细胞凋亡，消除炎症，减少氧化损伤。
肝纤维化	T β 4 不与肝素结合，因此可以自由地扩散到组织中。它可以抑制氧化应激、抑制炎症反应和减少肝细胞凋亡；此外，T β 4 通过减少活性氧和脂质过氧化、增加抗氧化剂水平以及减少谷胱甘肽和锰依赖性超氧化物歧化酶来防止乙醇和脂多糖介导的氧化应激。
毛发生长	T β 4 可通过上调人真皮乳头细胞中纤连蛋白的表达促进毛囊重建。
肾纤维化	T β 4 治疗可通过抑制单侧输尿管梗阻和慢性肾小管间质纤维化来减轻肾纤维化和肾小管上皮细胞凋亡。
胃肠道疾病	T β 4 对溃疡性结肠炎和结肠癌有治疗作用。AAV-T β 4 调节结肠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 水平，并抑制结肠上皮细胞的代偿性增殖，以减轻结肠损伤。
炎症	T β 4 在不同的病理学中表现出抗炎活性，T β 4 可以下调 NF- κ B 并降低多种炎症细胞因子的水平

数据来源：Frontiers in Endocrinology，东吴证券研究所

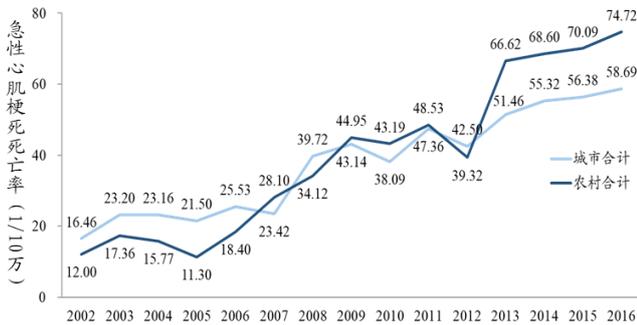
3.1. 天高任鸟飞，掘金 MIRI 空白市场

AMI 病情凶险死亡率高，PCI 手术渗透率增加。随着老龄化程度的不断加深，我国心脑血管疾病的患病人数也在逐年升高，冠心病是其中不可忽视的一种，造成了沉重的疾病负担。根据 2022 年版《中国心血管健康与疾病报告》数据，我国冠心病现患人数 1139 万人。急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病最为严重、凶险的表现形式，它是在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。根据《中国心血管病报告 2018》，2002~2016 年急性心肌梗死死亡率总体呈上升态势，从 2005 年开始，AMI 死亡率呈现快速上升趋势，2016 年 AMI 死亡率城市为 58.69/10 万，农村为 74.72/10 万。

再灌注疗法为主要治疗手段，近年来 PCI 手术量增长明显。国内心肌梗死的主要措施有经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、静脉溶栓治疗、冠状动脉旁路移植手术 (CABG) 等再灌注疗法。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是通过血管入路在狭窄的冠状动脉中置入支架，增加动脉宽度，改善血流状况，帮助心肌恢复供

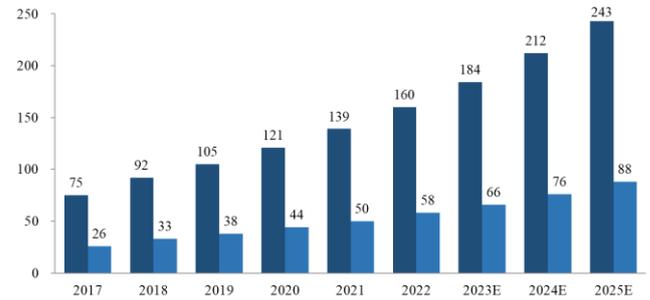
血，创伤相对较小，近年来手术量明显升高，未来这一趋势仍将继续。

图22: 2002~2016年城乡急性心肌梗死死亡率变化趋势



数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

图23: 冠心病/AMI患者接受PCI例数(万例)

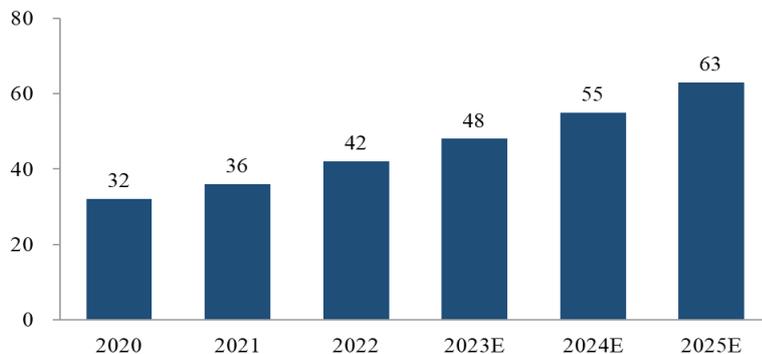


数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

再灌注疗法治疗AMI易造成缺血再灌注损伤。发生AMI的心肌组织再次得到血液灌注理论上可帮助恢复其结构和功能，缓解病情，但在临床中发现很多患者在恢复血液灌注后组织器官的功能不但没有得到恢复，反而使得损伤加重，包括出现严重的心律失常、原有的梗死面积扩大、心室功能不全加重等表现，损伤程度与缺血时间、侧支循环情况、需氧程度、再灌注条件等密切相关。这种在缺血基础上恢复血液灌注后组织损伤反而加重，甚至发生不可逆性损伤的现象称为急性心肌梗死缺血再灌注损伤(Myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。其发生机制目前尚未完全阐明，目前主要理论有氧自由基爆发、Ca²⁺超载、心肌能量代谢障碍、内皮细胞功能障碍、中性粒细胞浸润、细胞凋亡和线粒体损伤等几种观点。

MIRI潜在市场规模巨大，目前尚无有效治疗药物获批上市。根据2020年11月公司招股书，PCI术后的AMI患者如并发心力衰竭其住院费用增加7,232.41元，而PCI术后AMI患者发生MIRI会发生心肌顿抑、恶性心律失常、梗死面积扩大、持久性心室收缩功能低下甚至死亡等复杂严重并发症，预后更差，治疗费用应更高。保守估计下，参考并发心力衰竭时增加的治疗费用作为发生MIRI的治疗费用，推测MIRI治疗的理论市场规模在2025年将至少达到63.4亿元。临床上MIRI的评估与治疗是近年来的研究热点，目前尚无有效治疗药物获批上市，存在着大量亟待解决的未被满足的临床需求。

图24: MIRI理论市场规模(亿元)

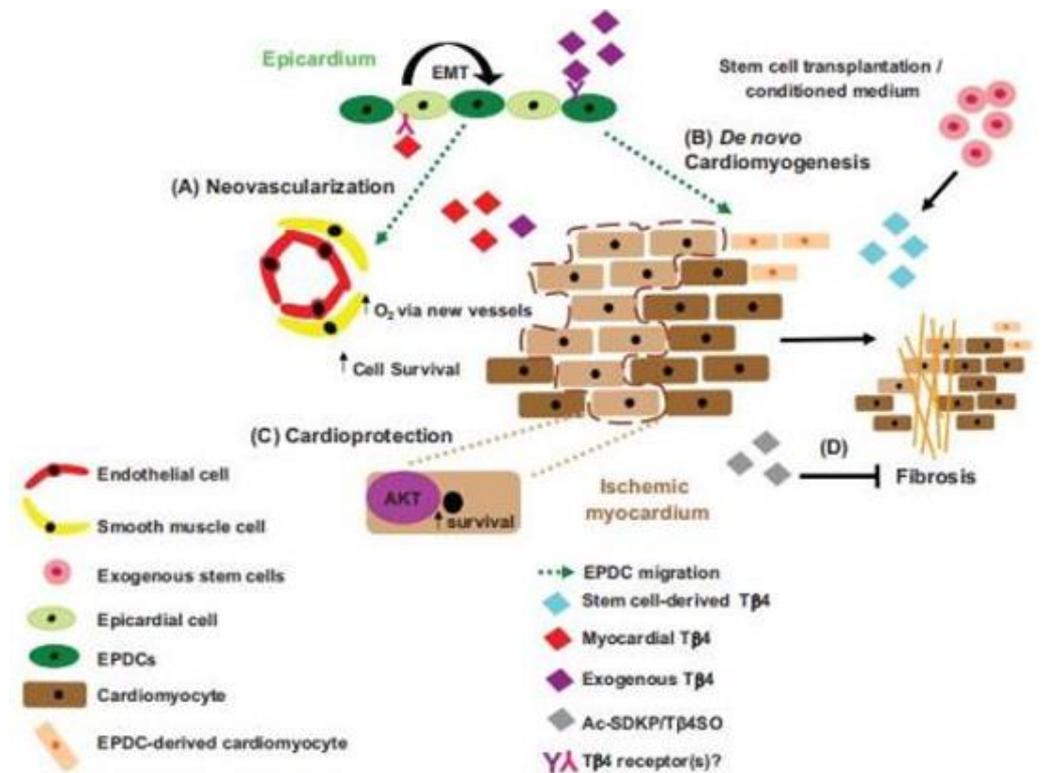


数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

Tβ4对心肌缺血再灌注损伤起保护作用。其作用机制包括：1) 刺激成人心外膜干细胞分化：Tβ4从心肌层中分泌，刺激心外膜细胞的旁分泌，促使心外膜的细胞迁移到心肌层，分化形成冠状动脉的内皮细胞和固定血管的平滑肌细胞；2) 在缺氧组织中发挥积极作用：在修复和重塑未完全损伤的神经元过程中，神经突触的延长和恢复需要Tβ4；3) 抗凋亡：Tβ4能够抑制受损心肌细胞的凋亡，提高存活率；4) 抑制炎症反应：Tβ4可促进损伤愈合和降低细胞因子和趋化因子mRNA的表达，尤其可以降低IL-1和巨噬细胞炎症反应蛋白的转录。

NL005有效性、安全性得到初步验证，后续产业化能力突出。NL005采用静脉注射方式给药，通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，发挥调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能。**产品优势如下：**①已进入II期临床研究阶段，较系统的完成了药学、药代动物试验等临床前研究，并证明了药品的安全性和较高的人体耐受性。②在治疗效果相近的情况下，NL005的给药剂量为化学合成Tβ4给药剂量的1/2,000。Tβ4多机制调控心肌梗死，相对于单一作用机制的药物可能具有更加显著的临床获益。③项目建立了稳定的中试制备工艺和完善的质量标准，具备后续产业化的能力。

图25: Tβ4改善AMI后心功能的作用机制



A:血管新生; B: 心肌细胞新生; C:抗心肌细胞凋亡 D:炎症反应调节

数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

NL005 在研竞品少，有望成为首个 MIRI 治疗药物。目前无相关产品上市，仅有一个产品处于临床 IIa 期。NL005 研发进度处于领先地位。

表8: NL005 同类在研产品

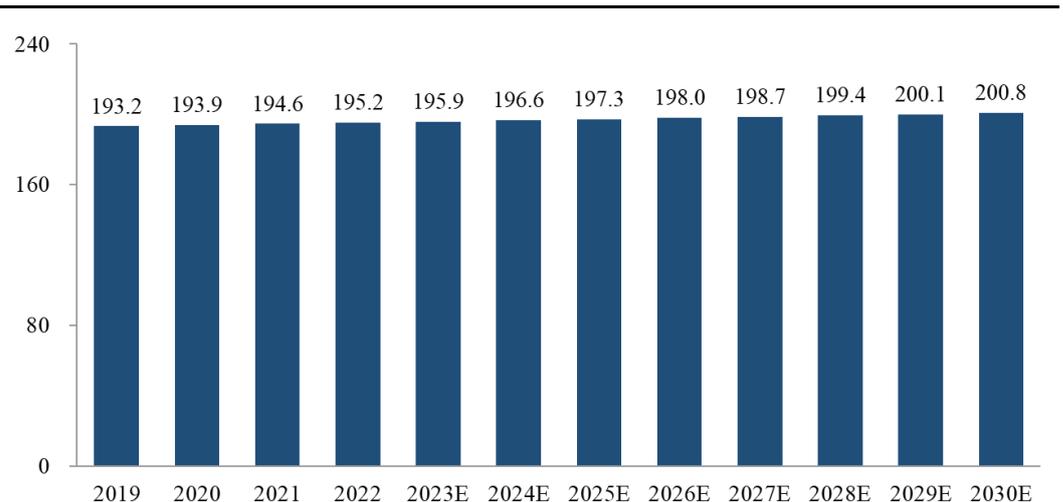
产品名	编号	适应症	阶段	状态	试验名
注射用磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶	CTR20160764	减少心肌再灌注损伤	IIa	进行中 尚未招募	注射用磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶 (PC-SOD) IIa 期临床研究

数据来源：公司招股书，chinadrugtrials，东吴证券研究所

3.2. 研发梯度合理，多适应症临床前布局未来可期

急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征致死率高，现有治疗方式无法满足临床需求。急性肺损伤 (acutelunginjury, ALI) 是指各种直接或间接因素引起肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤，造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭的一类疾病，其发展至严重阶段 (氧合指数 <200) 被称为急性呼吸窘迫综合征 (acuterespiratorydistresssyndrome, ARDS)。ALI/ARDS 是临床常见危重症，ALI 病死率为 30%-45%，预计 2030 年国内 ALI/ARDS 患者数将达 200.8 万人。机械通气是 ALI 的经典治疗方式，但当达到 10-15mL/kg 较大潮气量时，可导致肺泡过度膨胀，反而引起机械通气相关性肺损伤。

图26: 2019-2030E 国内 ALI/ARDS 患者人数 (万人)

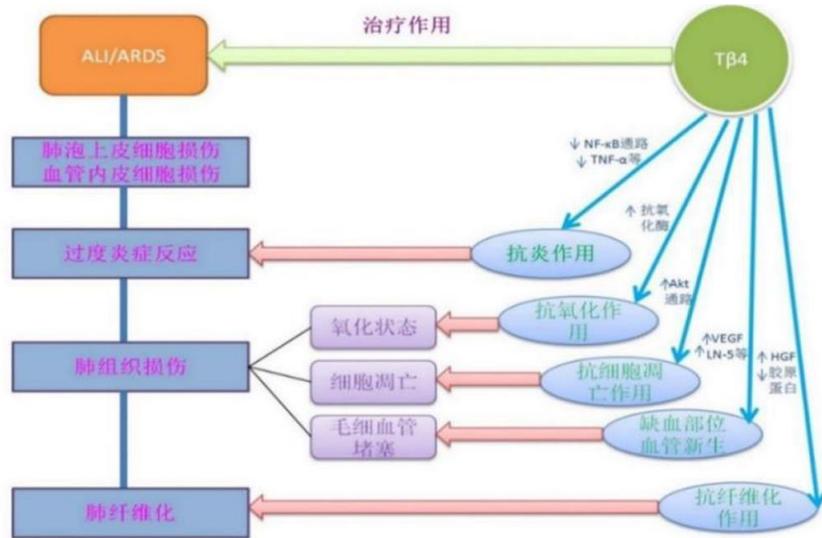


数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

NL005-2 多靶点治疗 ALI/ARDS。ALI/ARDS 发病机理复杂，而 T β 4 是体内天然

存在的一种多功能生物分子，可从炎症调控、组织修复、抗纤维化、抗氧化、抗细胞凋亡等多靶点对ALI/ARDS发挥调整和治疗作用，具有较高的吻合性，有效帮助降低ARDS高死亡率。

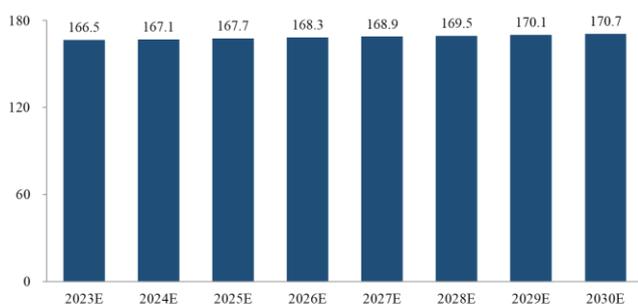
图27: Tβ4 治疗 ALI/ARDS 的作用机理



数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

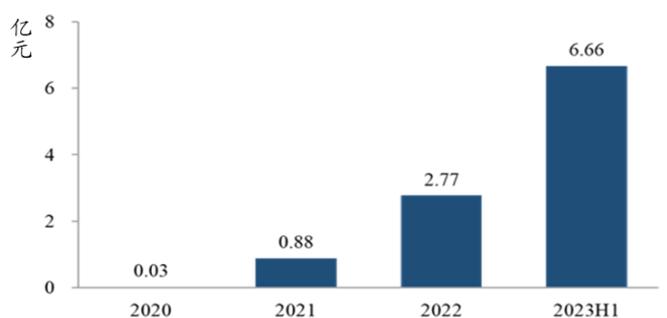
ALI/ARDS 药物市场规模超百亿，现有上市药物销售表现良好。注射用西维来司他钠是全球唯一一个获批用于治疗 ALI 的药物，属中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂，主要是通过阻断中性粒细胞介导的肺部炎症反应来治疗 ALI。根据 2020 年 11 月公司招股书，西维来司他钠年治疗费用为 1.7 万元，假设药物治疗占比为 50%，2030 年 ALI/ARDS 药物市场规模将达 170.7 亿元。日本小野制药为原研，2002 年 4 月 11 日在日本获批上市。国内于 2020 年 3 月 12 日新冠疫情大背景下应急批准了上海汇伦江苏药业有限公司的仿制西维来司他钠，上市以来销售增长较快，2023 年 H1 国内医院端销售额达 6.7 亿。

图28: 2023E-2030E 国内 ALI/ARDS 药物市场规模 (亿元)



数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

图29: 2020-2023H1 国内医院端上海汇伦江苏注射用西维来司他钠销售额

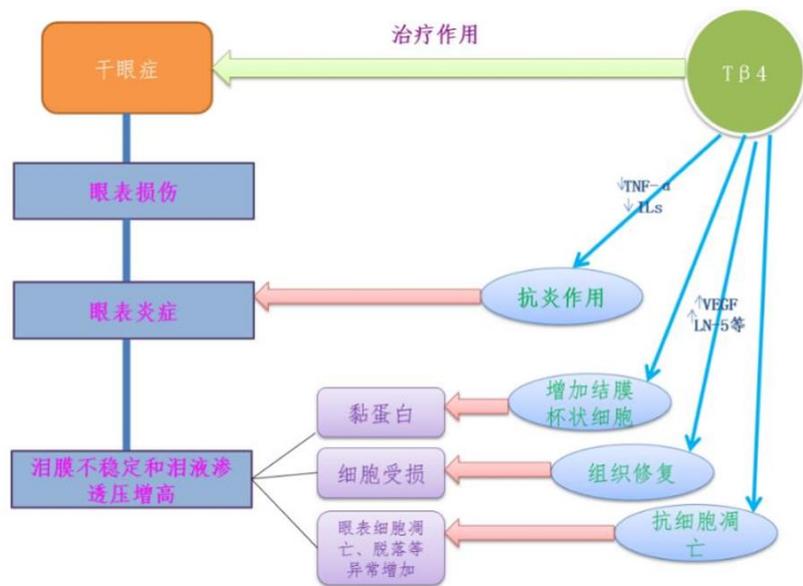


数据来源：药智网，东吴证券研究所

干眼症疾病市场规模不断扩容。干眼症是指由于泪液的量或质或流体动力学异常所引起的泪膜不稳定和（或）眼表损害，从而导致眼不适症状及视功能障碍的一类疾病。我国干眼症的发病率已达 21%~30%。2019 年中国干眼症市场规模约为 2.18 亿美元，合人民币 15.45 亿元，未来随着我国干眼症患者人群的进一步增长以及治疗率的进一步提升，市场规模将会进一步扩大。

NL005-01 具有综合治疗优势,且能够与公司眼科产品管线发挥协同效应。目前 FDA 获批的两款产品：艾尔建的环孢素 A 眼用乳剂 Restasis 和诺华的 Lifitegrast 滴眼液 Xiidra 都是通过消除炎症以达到干眼病的治疗作用，这两款产品在我国尚未获批用于干眼症的治疗。国内主要使用的是玻璃酸钠产品，2018 年在我国公立医疗机构终端销售额为 10.97 亿元。而 Tβ4 具有多种生物学活性，能通过抗炎、增加结膜杯状细胞的数量，促进角膜和结膜的组织修复等多角度对干眼症进行综合治疗，填补临床空白，并充分发挥公司在眼科领域的产业优势。

图30: Tβ4 治疗干眼症的作用机理

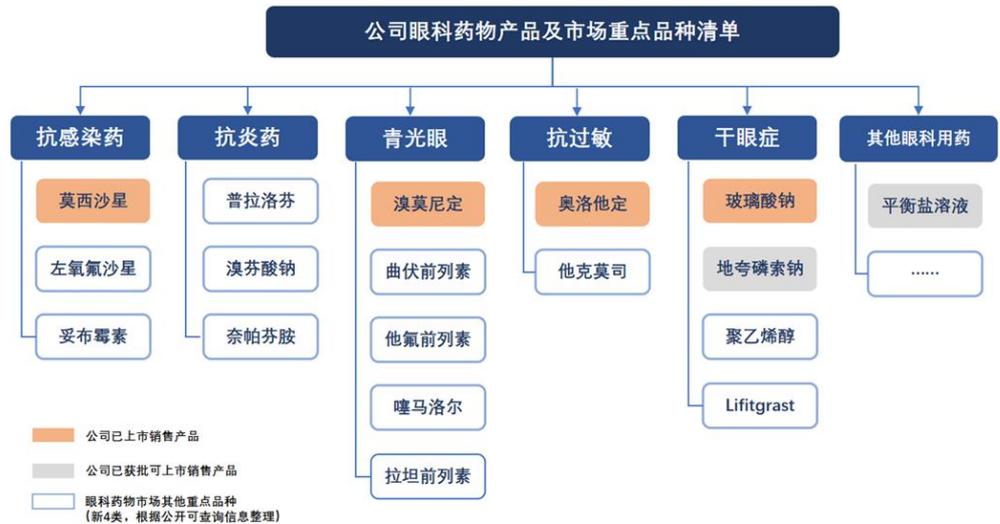


数据来源：公司招股书，东吴证券研究所

4. 仿创结合，眼科产品现金流助力创新

眼科产品布局丰富，内生现金流稳定。创新药研发周期长、投入大，公司同步开发了投入小、周期短、资金回笼快的滴眼液化学仿制药，可为生物工程新药的开发和公司持续运营提供资金支持。此外，公司充分利用现有滴眼液生产技术和产能优势提供 CMO/CDMO 服务，以增加造血功能、缓解资金压力。

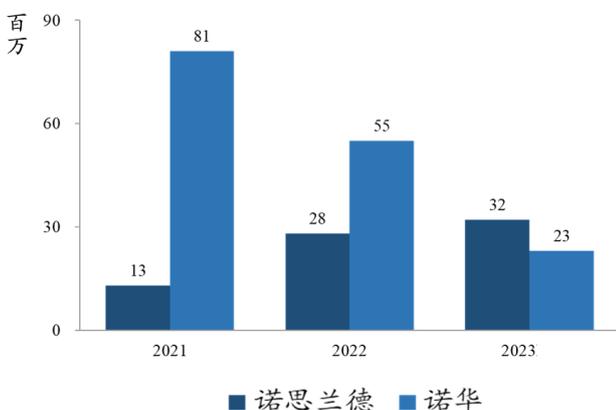
图31: 诺思兰德眼科药物产品概览



数据来源: 公司定增说明书, 东吴证券研究所

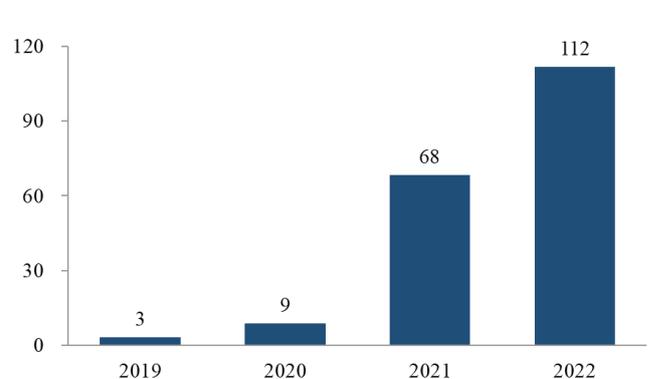
集采推动国产替代逻辑快速进展, 眼科药物持续创收具有高确定性。眼科药品集采以量换价, 推动国产替代进程, 公司眼科药品实现快速放量, 助力营收持续增长。1) 盐酸奥洛他定滴眼液原研为诺华, 诺思兰德子公司汇思兰德通过一致性评价且中选第四批集采, 2023 年实现国内医院端收入 0.32 亿元。2) 地夸磷索钠滴眼液原研为参天制药, 2022 年国内院端销售额超过 1 亿元, 专利于 2022 年 9 月后不再处于保护期, 2023 年 11 月 8 日诺思兰德成功中选第九批国采, 将执行到 2027 年 12 月 31 日, 采购周期长达 4 年。3) 玻璃酸钠滴眼液大部分市场份额之前由德国悟兹法姆药业和参天制药占据, 但随玻璃酸钠滴眼液纳入第四批集采品种、国内药企仿制药的陆续申报上市, 进口厂家市场份额不断下滑。截至 2023 年 5 月, 汇思兰德申报的新 4 类单剂量及多剂量玻璃酸钠滴眼液上市申请均已获批准, 视同通过一致性评价, 是拥有该产品批文的 10 家国产企业之一, 未来将继续凭借优质低价的优势参与玻璃酸钠滴眼液市场竞争。

图32: 盐酸奥洛他定滴眼液呈现国产替代 (百万元)



数据来源: 药智网, 东吴证券研究所

图33: 地夸磷索钠滴眼液全国医院端销售额 (百万元)



数据来源: 药融云, 东吴证券研究所

5. 盈利预测

目前 NL003 III 期临床试验已获成功，完成数据整理后将于 2024 年提交上市申请，有望 2025 年取得药品注册批件，届时将成为公司贡献主要营收。盈利预测假设如下：

1)、据弗若斯特沙利文数据，2021 年中国 PAD 患者已达 5,187.20 万人，在老龄化进程等因素影响下，未来外周动脉疾病的患病人数仍将持续增加，预计 2021 年-2025 年复合增长率为 2.19%，2025 年-2034 年复合增长率为 1.95%。

2)、《Stem Cells International》文献表明，在 PAD 患者中，10%-20% 的患者可发展为 CLI，我国 CLI 患病率尚无公开数据。据 Sage Group 分析，2017 年我国 4,200-6,000 万 PAD 患者中，560-630 万人患有 CLI，以此折算 PAD 患者中 CLI 患病率约为 9.33%-15%。结合 2022 年 8 月第 29 卷《中国普外基础与临床杂志》文献总结，约 10% 的 PAD 患者进一步发展为 CLI，因此，采取 PAD 患者中 10% 发展为 CLI 的合理患病率推测。

图34: CLI 患者数量预测

	2023	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
PAD患者数量(万人)	5420.08	5539.63	5647.7	5757.8	5870.1	5984.5	6101.2	6220.2	6341.5	6465.1
PAD患者增速	2.19%	2.19%	1.95%	1.95%	1.95%	1.95%	1.95%	1.95%	1.95%	1.95%
CLI患者占比	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
CLI患者数量(万人)	542.0	554.0	564.8	575.8	587.0	598.5	610.1	622.0	634.1	646.5

数据来源：弗若斯特沙利文，Stem Cells International，Sage Group，中国普外基础与临床杂志，东吴证券研究所预测

3)、NL003 上市前两年处于自费阶段，医生与患者教育需要逐步推进，临床效果的认可也需要时间。预计上市前两年渗透率较低，进入医保后将会逐渐发力，凭借先发优势不断提高市占率，产能逐渐饱和，如若获得治疗指南推荐将进一步帮助快速放量。根据 2023 年 11 月公司定增说明书，NL003 建设规划每年生产可满足 10 万人次需求，而 2025 年预计 CLI 患者人数将达到 564.8 万人，NL003 销售具有良好的市场空间保障。

4)、根据 2020 年 11 月公司招股书，日本 Angen 的同类药品 Collatogene 说明书年治疗费用约为 7.94 万元/年，考虑到国内支付水平，保守预计 2025 年获批上市后自费阶段年治疗费用为 4.5 万元，预计 2027 年首次医保准入后预计年治疗费用为 2.6 万元，后续根据医保续约规则按照 2 年的谈判周期进行梯度降价。

5)、根据 2024 年 2 月 2 日公司公告，III 期临床试验已获成功，预计最终获批成功率为 90%。

图35: NL003 销售峰值预测

	2023	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
接受NL003治疗人数(万人)		0.6	1.2	3.9	5.4	7.7	8.8	10.0	10.0	
年治疗费用(万元)		4.5	4.5	2.6	2.6	1.9	1.9	1.6	1.6	
销售收入(亿元)		2.70	5.40	10.14	14.04	14.63	16.72	16.00	16.00	
风险调整系数		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	
风险调整后销售收入(亿元)		2.43	4.86	9.13	12.64	13.17	15.05	14.40	14.40	

数据来源: Wind, 东吴证券研究所预测

采用核心产品估值法估算 NL003 及 NL005 的销售峰值所对应的市值。由于可比创新药公司在研产品大多尚未完全放量, PS 值偏高, 以医药板块整体 PS 水平作为参考。截至 2024 年 3 月 20 日, 基于 WIND 医疗保健板块市销率 PS (TTM) 的中位数为 4.4, 估计 PS 为 4 倍, 则估算对应的股权价值为 72.22 亿元。

图36: 核心产品 PS 法预测公司股权价值

产品	研发阶段	峰值销售 (亿元)	风险调整系数	风险调整后 峰值销售(亿元)	股权价值
NL003	III 期	16.72	90%	15.05	60.19
NL005	II 期	10.02	30%	3.01	12.02
合计		26.74		18.05	
P/S					4
合理估值					72.22

数据来源: Wind, 东吴证券研究所预测

综上所述, 用 PS 法估算得出的公司股权价值为 72.22 亿元。公司专注于基因治疗领域的长期规划和精细发展, 形成了显著的技术领先地位, 旗舰产品 NL003 III 期临床试验成功, 重磅单品蓄势待发。公司布局了合理的研发梯度, 且已建立起规模化生产体系, 保障新产品上市后的快速商业化进程。鉴于公司的长期发展前景, 首次覆盖, 给予“买入”评级。

6. 风险提示

(1) 商业化拓展不及预期

药品的营销策略与临床需求可能不匹配, 产品放量存在不确定性。目前公司商业化

能力仍未被验证，若市场策略制定不当或实施效果未达预期，可能会对公司产品的商业化造成较大的不利影响。NL003 销售虽然具有良好的市场空间保障。但实际患病人数及增长率、患者就诊意愿及确诊率、医生及患者接受度、药品可及性以及其它 CLI 治疗方案的发展均可能影响 NL003 的实际市场需求，未来若上述因素发生重大不利变化则可能导致公司 NL003 产品无法实现预期收益。

（2）市场竞争及技术迭代风险

市场竞争加剧将会压缩公司利润空间。此外，若竞品实现技术升级迭代，在安全性和有效性方面优于公司产品，可能会对公司产品销售造成重大冲击。

（3）研发失败风险

创新药物研发不仅要求庞大的资金支出，还需耗费漫长的时间跨度，并且需要不断克服技术难题。NL005 IIb 期临床试验结果未达设定的预期，目前尚不具备直接进入 III 期试验的条件，仍需开展 II 期临床补充研究。III 期临床试验的顺利开展取决于 II 期临床补充研究能否取得良好结果以及主管部门的审评审批，同时临床试验的实施还受与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集等诸多影响，上述因素均可能导致 NL005 后续临床试验及上市无法如期顺利完成，后续过程不确定性高企，一旦失败可能会导致公司巨额经济损失。

（4）政策与监管风险

医药产业是受到严格的监管的行业。随着医疗卫生体制改革的不断深入和医疗保障体系的渐趋完善，相关的监管政策和市场规则日新月异。公司如果不能及时适应行业形势变化，经营策略调整失败，将会对公司运营产生不利影响。

（5）审批注册风险

药品审批的规程严苛细致，新药上市前需要经历申报、审评、审批等多个阶段，且需定期重新注册以维持销售许可。由于药品研发周期长，制度变化可能对新药注册进度产生影响。NL003 三期临床试验虽已成功，但后续审批流程风险依然存在。

（6）北交所流动性风险

由于设立时间相对较短，存在一定流动性风险。

诺思兰德三大财务预测表

资产负债表 (百万元)					利润表 (百万元)				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
流动资产	185	127	296	462	营业总收入	65	60	62	323
货币资金及交易性金融资产	157	98	266	399	营业成本(含金融类)	23	24	25	48
经营性应收款项	12	13	13	29	税金及附加	1	1	1	4
存货	14	15	16	31	销售费用	25	10	10	113
合同资产	0	0	0	0	管理费用	31	21	22	32
其他流动资产	1	1	1	2	研发费用	56	45	47	81
非流动资产	161	186	196	184	财务费用	(3)	0	0	0
长期股权投资	0	0	0	0	加:其他收益	0	0	0	2
固定资产及使用权资产	45	34	19	1	投资净收益	0	0	0	1
在建工程	50	84	109	115	公允价值变动	0	0	0	0
无形资产	36	36	36	36	减值损失	0	(10)	(11)	(11)
商誉	0	0	0	0	资产处置收益	0	0	0	0
长期待摊费用	22	22	22	22	营业利润	(67)	(50)	(52)	37
其他非流动资产	8	10	10	10	营业外净收支	3	4	5	7
资产总计	345	313	492	646	利润总额	(65)	(46)	(47)	44
流动负债	70	71	73	182	减:所得税	0	0	0	0
短期借款及一年内到期的非流动负债	0	0	0	0	净利润	(65)	(46)	(47)	44
经营性应付款项	43	45	47	91	减:少数股东损益	3	2	2	(2)
合同负债	13	12	13	66	归属母公司净利润	(68)	(48)	(49)	46
其他流动负债	14	13	14	25	每股收益-最新股本摊薄(元)	(0.25)	(0.17)	(0.18)	0.17
非流动负债	36	36	36	36	EBIT	(70)	(46)	(47)	44
长期借款	0	0	0	0	EBITDA	(61)	(34)	(33)	60
应付债券	0	0	0	0	毛利率(%)	64.95	60.00	60.00	85.00
租赁负债	0	0	0	0	归母净利率(%)	(104.58)	(79.62)	(78.64)	14.25
其他非流动负债	36	36	36	36	收入增长率(%)	13.72	(6.83)	3.00	420.95
负债合计	106	107	109	218	归母净利润增长率(%)	(31.13)	29.06	(1.73)	194.40
归属母公司股东权益	198	164	339	385					
少数股东权益	41	43	45	43					
所有者权益合计	239	206	384	428					
负债和股东权益	345	313	492	646					

现金流量表 (百万元)					重要财务与估值指标				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
经营活动现金流	(24)	(28)	(26)	140	每股净资产(元)	0.77	0.60	1.23	1.40
投资活动现金流	6	(44)	(29)	(7)	最新发行在外股份(百万股)	275	275	275	275
筹资活动现金流	4	13	224	0	ROIC(%)	(27.01)	(20.55)	(15.78)	10.83
现金净增加额	(14)	(59)	168	133	ROE-摊薄(%)	(34.07)	(29.31)	(14.41)	11.97
折旧和摊销	9	12	14	16	资产负债率(%)	30.75	34.06	22.07	33.79
资本开支	(25)	(41)	(30)	(8)	P/E(现价&最新股本摊薄)	-	-	-	93.51
营运资本变动	32	(1)	1	77	P/B(现价)	20.35	26.32	12.72	11.19

数据来源:Wind,东吴证券研究所,全文如无特殊注明,相关数据的货币单位均为人民币,预测均为东吴证券研究所预测。

免责声明

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本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，本公司及作者不对任何人因使用本报告中的内容所导致的任何后果负任何责任。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明出处为东吴证券研究所，并注明本报告发布人和发布日期，提示使用本报告的风险，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

东吴证券投资评级标准

投资评级基于分析师对报告发布日后 6 至 12 个月内行业或公司回报潜力相对基准表现的预期（A 股市场基准为沪深 300 指数，香港市场基准为恒生指数，美国市场基准为标普 500 指数，新三板基准指数为三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的），北交所基准指数为北证 50 指数），具体如下：

公司投资评级：

- 买入：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准在 15% 以上；
- 增持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于 5% 与 15% 之间；
- 中性：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于 -5% 与 5% 之间；
- 减持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于 -15% 与 -5% 之间；
- 卖出：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准在 -15% 以下。

行业投资评级：

- 增持：预期未来 6 个月内，行业指数相对强于基准 5% 以上；
- 中性：预期未来 6 个月内，行业指数相对基准 -5% 与 5%；
- 减持：预期未来 6 个月内，行业指数相对弱于基准 5% 以上。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议。投资者买入或者卖出证券的决定应当充分考虑自身特定状况，如具体投资目的、财务状况以及特定需求等，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。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街 5 号
邮政编码：215021

传真：（0512）62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>