

推荐 (维持)

# 近视防控势在必行，干预手段首推OK镜

2019年04月15日

## 医药生物行业深度报告

上证指数	3189
行业规模	占比%
股票家数 (只)	278 7.7
总市值 (亿元)	38917 6.8
流通市值 (亿元)	29944 6.4

行业指数			
%	1m	6m	12m
绝对表现	6.5	22.5	-6.2
相对表现	0.3	-3.3	-8.5



资料来源：贝格数据、招商证券

### 相关报告

- 1、《每周药事 2019 年第 15 周一科创板新增 4 家医药企业》2019-04-15
- 2、《创新药外包服务行业研究之 CDMO—创新药身后的“工匠师”》2019-04-12
- 3、《每周药事 2019 年第 14 周一科创板新增三家医疗企业，集采试点进一步推进》2019-04-07

李点典

lidiandian@cmschina.com.cn  
 S1090518100001

吴斌

wubin11@cmschina.com.cn  
 S1090517040001

我国近年来 (高度) 近视发病率快速上升, 18 年国家先后发布控制近视手段和目标, 将带动相关产业的快速发展。本篇报告剖析了近视加深的主流理论和控制原理, 对当前主流的近视进展干预手段进行了全面的临床数据分析和汇总比较。我们认为 OK 镜是当前主流的近视进展干预手段且属于高速放量期, 继续强烈推荐生产销售 OK 镜的欧普康视。

- 18 年国家先后发布近视防治指南和近视控制目标, 将带动相关产业的快速发展。(高度) 近视除了本身影响视力造成不便外, 还会增加视网膜脱落、脉络膜血管增生、白内障等致盲性并发症的发病率, 造成巨大的医疗和社会负担。东亚 (中日韩) 是近视高发第一梯队, 我国初中生和高中生近视发病率分别在 65% 和 80%, 急需控制。18 年国家先后发布新版《近视防治指南》和《综合防控儿童青少年近视实施方案》, 制定了严格的近视防控目标, 同时我们认为指南中列示的近视进展干预手段的推广也将顺势上一台阶。
- OK 镜将会是未来的控制近视的主流官方产品, 随着近视控制市场需求提升快速放量, 我们估计 18-20 年数量 CAGR 有望达到 30%。作为美中都已经批准的产品, 近视度数和眼轴增长控制在 50%/2 年左右, 白天基本可以不用佩戴眼镜, 但是价格较其他方法更贵且需要医生处方。
- 0.01% 的阿托品滴眼液适应症获批还需时间, 即使获批后也可以和 OK 镜联用。低剂量阿托品在中国台湾、新加坡、印度等非常流行, 简单易用, 价格适中, 但是目前中美都没有批准用于控制近视的适应症: 美国临床来看, 获批需要在 2022 年以后, 美国获批进度可能影响国内该适应症的批准。此外, 低剂量阿托品抑制眼轴增长效果需要进一步明确。最后, 即使获批后, OK 镜+低剂量阿托品的效果是可以叠加的, 不会影响原来会选择 OK 镜的人群。
- 多焦点/渐进软镜和框架镜已经使用多年, 证明对 OK 镜没有大的冲击, 效果不如阿托品和 OK 镜。该手段易于接受, 且不需医生处方, 价格适中。
- 风险提示: 政策变化风险, 医疗事故风险, 监管风险, 原材料风险, 商业贿赂风险, 产品竞争格局风险。

### 重点公司主要财务指标

	股价	11EPS	12EPS	13EPS	12PE	13PE	PB	评级
欧普康视	53.11	0.70	0.98	1.30	54.2	40.9	12.5	强烈推荐-A
长春高新	297.51	3.89	6.06	7.92	49.1	37.6	9.9	强烈推荐-A
益丰药房	57.70	0.86	1.21	1.50	47.7	38.5	5.5	强烈推荐-A
仁和药业	7.07	0.31	0.43	0.56	16.4	12.6	2.7	强烈推荐-A
恒瑞医药	64.62	0.88	1.04	1.40	62.1	46.2	15.5	强烈推荐-A
昭衍新药	45.78	0.80	0.93	1.34	49.2	34.2	12.1	强烈推荐-A
迈瑞医疗	129.31	2.37	3.04	3.81	42.5	33.9	10.6	强烈推荐-A

资料来源: 公司数据、招商证券

## 正文目录

一、中国近视发病率逐年上升，国家开始重点防控	4
1、(高度)近视大幅增加后期致盲性并发症风险	4
2、我国的近视发病率逐年上升，已在高位	4
3、国家制定近视防控目标	5
二、近视进展的病理和控制方法	6
1、近视加深(近视进展)的原因	6
2、控制近视进展的原理	7
3、不同近视控制方法的汇总比较	8
三、OK镜：角膜塑形带来视力阶段性提升	10
1、OK镜通过角膜塑形来改善边缘屈光并控制近视进展	10
2、OK镜的量产普及以计算机和精密制造仪器为前提	11
3、有效性研究：OK镜能延缓45%左右的近视加深	11
4、安全性研究：OK镜主要不良反应是角膜炎，但发病率与隐形眼镜类似	14
四、阿托品滴眼液：简单易用，但还未获批适应症	16
1、阿托品通过抑制调节反射来控制近视进展	16
2、高浓度阿托品可强力控制近视进展，但副作用明显	17
3、低浓度阿托品延缓近视的效果估计在50%左右	18
4、低浓度阿托品目前来看安全可控	20
5、预计国内临床进度会比较慢	21
五、多焦点镜片：传统镜片调整容易接受	23
1、多焦点镜片最早是为老年人设计	23
2、有效性研究：框架多焦点/渐进镜能够延缓20%左右的近视加深	24
3、有效性研究：多焦点/渐进软镜(隐形眼镜)能够延缓25%-45%的近视加深	25
4、多焦点/渐进镜的安全性类似一般框架眼镜及隐形眼镜	27
六、不同方法组合能产生更好的控制近视进展效果	27
七、相关个股	28
1、欧普康视：OK镜龙头企业，量价齐升(强烈推荐-A)	28
2、兴齐眼药：低浓度阿托品刚刚获批临床(暂未覆盖)	28
八、风险提示	29

## 图表目录

图 1: 2006-2015 年北京海淀区初三学生近视发病率 .....	5
图 2: 2011 和 2014 年我国不同年龄学生近视发病率 .....	5
图 3: 近视加深病程简介 .....	6
图 4: 调节反射前后光路、瞳孔和晶状体的变化 .....	6
图 5: 控制近视加深的原理 .....	7
图 7: 不同的干预手段对于眼轴长度（非近视度数）增长的延缓情况（数据可能会与其他试验有差别，详见后文） .....	8
图 8: 佩戴角膜塑形镜前后角膜形状变化 .....	10
图 9: OK 镜前后控制近视进展的原理 .....	10
图 10: OK 镜发展历史 .....	11
图 11: T. Hiraoka 等人 OK 镜试验 5 年效果数据 .....	13
图 12: 受试者初始年龄和 5 年眼轴长度增加值的关系 .....	14
图 13: 受试者初始近视度数和 5 年眼轴长度增加值关系 .....	14
图 14: M 型胆碱受体抑制剂抑制调节反射的原理 .....	16
图 15: 不同浓度下阿托品滴眼液对于近视加深延缓的效果 .....	17
图 16: ATOM2 为期 5 年的试验安排及不同阿托品处理组近视加深情况 .....	21
图 17: 多焦点镜片控制近视加深的原理 .....	23
图 18: 不同设计的多焦点镜片 .....	24
图 19: SRRG、OK 镜和普通眼镜的近视进展 .....	26
图 20: SRRG、OK 镜和普通眼镜组眼轴增长情况 .....	26
表 1: 2000-2050 年全球各地区的近视率分布 .....	4
表 2: 不同近视进展控制手段的特点 .....	9
表 3: 7 个 OK 镜临床试验的基本情况 .....	12
表 4: 7 个 OK 镜临床试验的有效性结果 .....	12
表 5: T. Hiraoka 等人 OK 镜试验的基本情况 .....	13
表 6: OK 镜和隐形眼镜导致角膜炎的概率 .....	15
表 7: 欧几里得 OK 镜 FDA PMA label .....	15
表 8: Chia 等人关于 OK 镜佩戴中断后眼轴长度反弹的数据 .....	15
表 9: 1984 年来部分高浓度阿托品控制近视度数加深的试验数据 .....	17
表 10: ATOM2 和 LAMP 试验的基本情况 .....	18
表 11: ATOM2 和 LAMP 的试验结果 .....	19
表 12: Hui-Ju Lin 等人的试验的受试者情况 .....	19
表 13: Hui-Ju Lin 等人的试验的结果 .....	20
表 14: ATOM2 试验中的不良反应情况 .....	20
表 15: ClinicalTrial 上备案的使用阿托品控制近视进展的临床试验情况 .....	22
表 16: ClinicalTrial 上备案的使用阿托品控制近视进展的临床试验情况 .....	22
表 17: 框架多焦点/渐进镜控制近视效果的 Meta 分析 .....	25
表 18: 不同多焦软镜控制近视效果 .....	25
表 19: Pauné 等人试验的基本情况 .....	26
表 20: Pauné 等人试验的结果 .....	26
表 21: Lei Wan 等人试验基本情况和结果 .....	27

## 一、中国近视发病率逐年上升，国家开始重点防控

### 1、（高度）近视大幅增加后期致盲性并发症风险

对于近视，一般-0.5D~-3.25D 称为低度近视（1D 等于 100 度，负数表示近视），-3.25D~-6.0D 称为中度近视，-6.0D 以上称为高度近视。目前高度近视一般占近视人群比例为 10%左右。

（高度）近视除了本身影响视力造成不便外，还会增加视网膜脱落、脉络膜血管增生、白内障等致盲性并发症的发病率：以视网膜脱落为例，对于近视度数低于-4.75D 的患者，该病的概率是 0.015%；而对于-6.0D 以上的高度近视患者，该概率增加到了 3.2%。

以视网膜脱落为代表的严重眼科疾病对患者视力造成不可矫正的严重影响，所以（高度）近视发病率的大幅提升将带来巨大的医疗和社会负担。

### 2、我国的近视发病率逐年上升，已在高位

东亚（高度）近视发病率居首位。一方面近视在发达地区发病率较高，包括亚太高收入、北美高收入、西欧等地。另一方面在东亚地区（中日韩等地），由于东亚学生课业繁重、书面相关时间较长，整体近视率居世界首位，2010 年已经接近 50%。按美国眼科协会预测，东亚地区近视发病率每 10 年将上升 5 个百分点。

表 1：2000-2050 年全球各地区的近视率分布

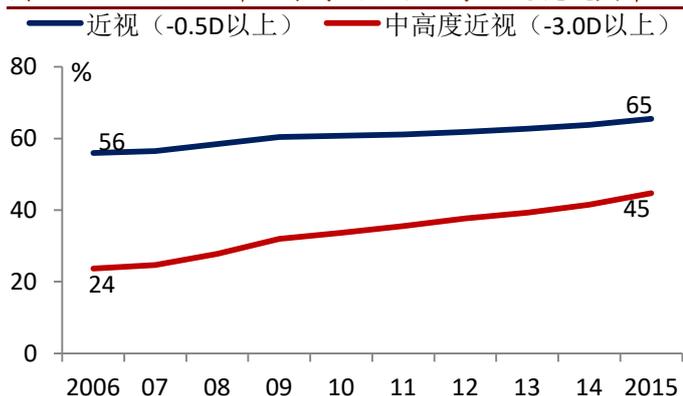
单位：%	2000	2010	2020	2030	2040	2050
亚太地区，高收入	46.1	48.8	53.4	58.0	62.5	66.4
东亚	38.8	47.0	51.6	56.9	61.4	65.3
东南亚	33.8	39.3	46.1	52.4	57.6	62.0
南亚	14.4	20.2	28.6	38.0	46.2	53.0
亚洲中部	11.2	17.0	24.3	32.9	41.1	47.4
北美，高收入	28.3	34.5	42.1	48.5	54.0	58.4
西欧	21.9	28.5	36.7	44.5	51.0	56.2
欧洲中部	20.5	27.1	34.6	41.8	48.9	54.1
东欧	18.0	25.0	32.2	38.9	45.9	50.4
加勒比海地区	15.7	21.0	29.0	37.4	45.0	51.7
热带拉丁美洲	14.5	20.1	27.7	35.9	43.9	50.7
拉丁美洲中部	22.1	27.3	34.2	41.6	48.9	54.9
安地斯拉丁美洲	15.2	20.5	28.1	36.2	44.0	50.7
拉丁美洲南部	15.6	22.9	32.4	40.7	47.7	53.4
澳大拉西亚	19.7	27.3	36.0	43.8	50.2	55.1
大洋洲	5.0	6.7	9.1	12.5	17.4	23.8
非洲北部及中东	14.6	23.3	30.5	38.8	46.3	52.2
非洲东部	3.2	4.9	8.4	12.3	17.1	22.7
非洲中部	5.1	7.0	9.8	14.1	20.4	27.9
非洲西部	5.2	7.0	9.6	13.6	19.7	26.8
非洲南部	5.1	8.0	12.1	17.5	23.4	30.2
全球	22.9	28.3	33.9	39.9	45.2	49.8

资料来源：American Academy of Ophthalmology、招商证券

目前我国初中生近视患病率达 65%，高中生高达 80% 以上。根据报道，海淀区初三学生近视发病率已经从 2006 年的 56% 上升到了 2015 年的 65%，中高度近视发病率从 24% 上升到了惊人的 45%；而在高中更加繁重的学业压力下近视患病率达到 80%。

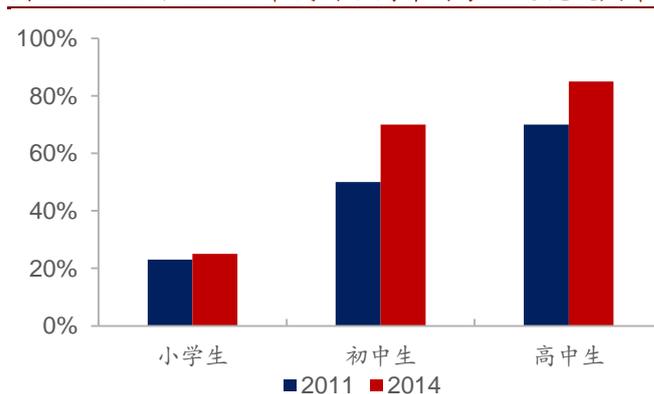
若无有效政策干预，到 2020 年，我国 5 岁以上人口的近视患病率将上升到 51%，患者人口将快速上升至 7.1 亿人，高度近视患者可达 4578 万人。2050 年该部分（4578 万高度近视）近视患者到达致盲性并发症高发年龄，将大大加重国内医疗和社会负担。

图 1：2006-2015 年北京海淀区初三学生近视发病率



资料来源：BMC Ophthalmology、招商证券

图 2：2011 和 2014 年我国不同年龄学生近视发病率



资料来源：北京大学中国健康发展研究中心、招商证券

### 3、国家制定近视防控目标

2018 年 8 月 2 日教育部颁布《综合防控儿童青少年近视实施方案（征求意见稿）》。该征求意见稿提出了近视防控的目标和措施，其中目标为：

1、全国儿童青少年总体近视率在 2018 年的基础上每年降低 0.5 个百分点以上，近视高发省份每年降低 1 个百分点以上；

2、到 2030 年 6 岁儿童近视率控制在 3% 左右，小学生近视率下降到 38% 以下，初中生近视率下降到 60% 以下，高中生近视率下降到 70% 以下

**该方案规定学校：**严格落实学生健康体检制度和每学期 2 次视力监测制度。配合医疗卫生机构开展视力筛查。

我们认为该方案将有利于医疗机构、视光中心等更多、更早的介入在校学生的近视筛查，各种近视进展控制手段也将随之得到更大力度的宣传、推广、应用。

2018 年 6 月国家卫健委发布了 2018 版的《近视防治指南》，其中列举了单纯性近视的矫正手段，包括：

- （一） 框架眼镜，包括多焦点和渐进镜；
- （二） 角膜接触镜，包括软镜、日戴硬镜和角膜塑形镜（OK 镜），其中角膜塑形镜被首次列入《近视防治指南》；
- （三） 手术矫正，包括激光角膜屈光手术和人工晶体植入术。

## 二、近视进展的病理和控制方法

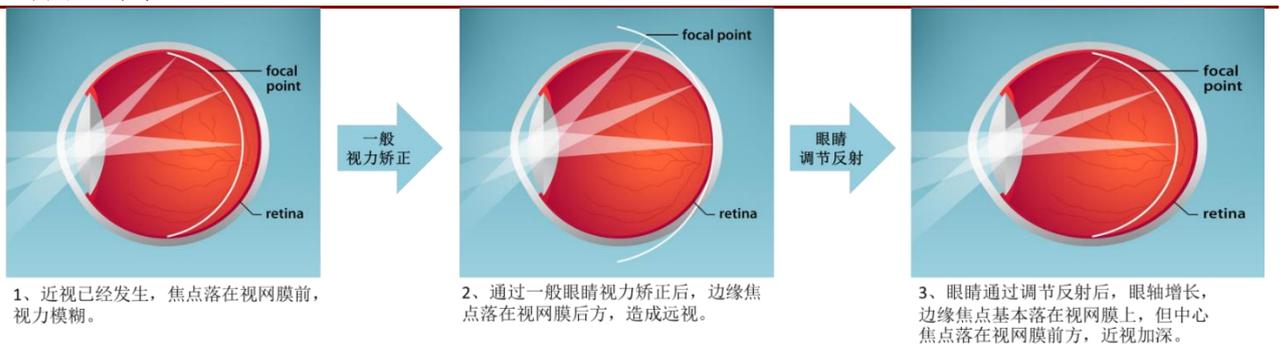
### 1、近视加深（近视进展）的原因

近视的产生涉及多方面的因素。近视的产生是遗传、环境、个人行为综合作用的结果，其中影响近视产生最关键的因素目前认为是户外活动的减少。

近视为什么会逐渐加深？

目前业内主流观点认为轴性近视的进展（本篇报告主要讨论轴性近视）的病理过程是，近视——视力矫正后边缘屈光远视——调节反射——眼轴继续增长——近视加深。即，近视发生后，一般会采取视力矫正的措施，目前主流方法是佩戴眼镜（框架或者隐形眼镜），让中心焦点落在视网膜上。但一般的视力矫正会造成边缘光线的焦点落在视网膜后方，造成远视。由于眼球系统具有自我调节功能，会通过调节反射（Accommodation Reflex）等来调节眼球对于边缘光线的屈光能力，但是后果是眼轴增长，近视加深。

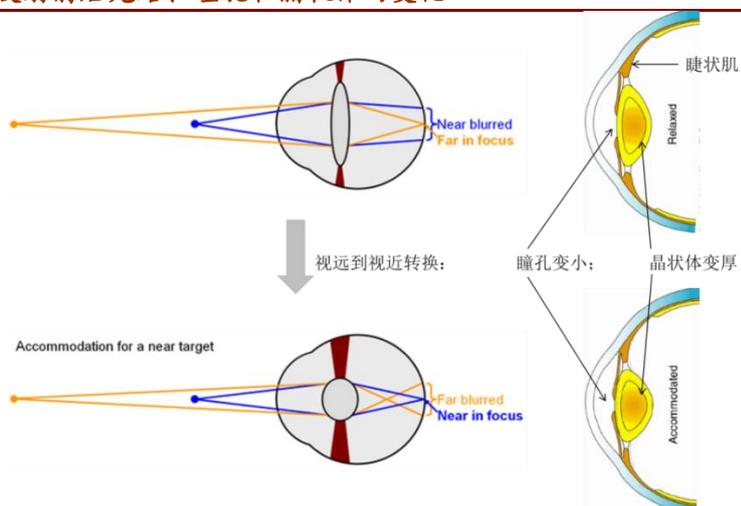
图 3：近视加深病程简介



资料来源：allaboutvision 网页、招商证券

调节反射是人眼从视远切换至视近一个反射。正常状态下，人眼视远，睫状肌放松，瞳孔处于较大的状态，晶状体处于扁平状态；视近时，睫状肌收缩（收缩需要接受乙酰胆碱信号），瞳孔变小，晶状体变厚，使眼睛能够看清近处物体。由于晶状体变厚会对玻璃体等造成更多压力，加上其他眼球的调节，长期视近的压力会让眼轴增加，近视加深。

图 4：调节反射前后光路、瞳孔和晶状体的变化



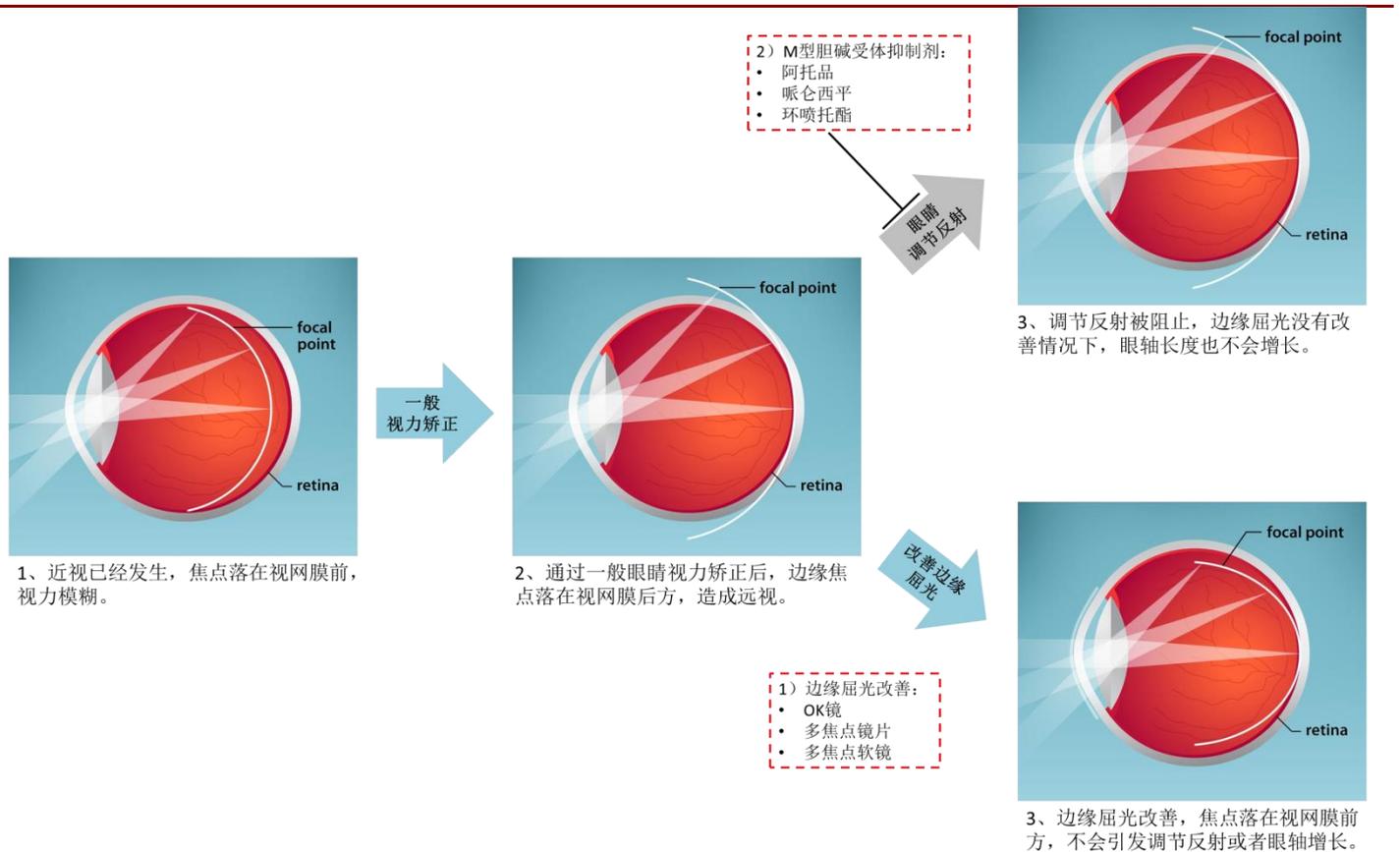
资料来源：公开资料，招商证券

眼轴长度正常状态下增加 2mm 就已经到达高度近视的临界值。一般而言，眼轴长度从正常状态增加 1mm，近视度数增加 315 度左右；从 1mm 增加到 2mm，近视度数增加 285 度左右。

## 2、控制近视进展的原理

从近视加深的发展来看，边缘屈光的改善和调节反射的抑制是可以干预的环节。市面上比较流行的办法也是从这两方面着手：1) OK 镜、多焦点眼镜（框架和隐形眼镜）是针对视网膜边缘屈光的改善；2) 阿托品等 M 型胆碱受体抑制剂药物是通过麻痹睫状肌来阻止调节反射的发生。

图 5：控制近视加深的原理



资料来源：allaboutvision 网页、招商证券

对于阿托品等睫状肌麻痹药品说，除通过睫状肌麻痹抑制调节反射外还有其他的理论解释其抑制近视的原理：1) 阿托品结合 M 新胆碱受体（不仅是睫状肌）带来的生化变化导致近视进展得到控制，其中涉及到视网膜多巴胺的释放；2) 瞳孔扩大后，多余的紫外线刺激导致近视得到控制；3) 近视可能是眼球发炎的一个后果，而阿托品可以下调眼球炎症反应。

### 3、不同近视控制方法的汇总比较

由于儿童/青少年时期，近视一般呈持续加深的态势；而成年人一般近视程度不再加深或者微弱加深（部分职业除外）。所以对于延缓近视的手段研究一般都是针对儿童/青少年。本文也主要探讨各种手段对于儿童/青少年近视进展的控制效果。

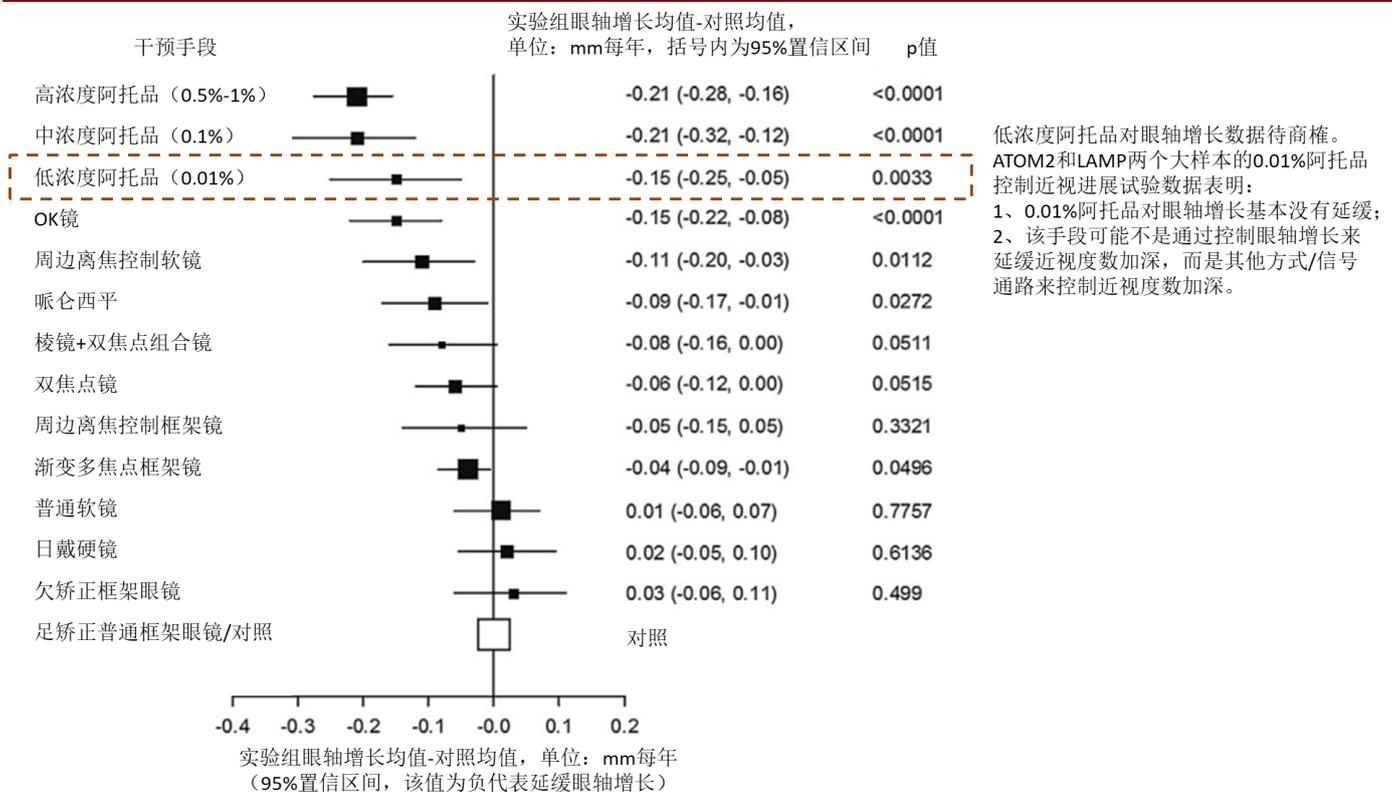
一般近视控制手段主要分为三类：

- 1、M 型胆碱受体抑制剂，包括阿托品、环戊通和哌仑西平，且对近视度数加深的延缓效果靠前；其中阿托品，即使 0.01% 的浓度，效果也是该类药品种最强的。
- 2、多焦点/渐进焦镜片（软镜/隐形眼镜+框架），包括棱镜+双焦点组合镜、周边离焦控制软镜、渐变多焦点镜、周边离焦控制镜、双焦点镜等。
- 3、其他类，包括 OK 镜，每天 2 小时以上的室外活动。

Jinhai Huan 等人也对不同手段延缓青少年眼轴长度增加的数据进行了 meta 分析：可以看到 OK 镜对于眼轴增长的控制效果和 0.01% 的阿托品类似。

另外值得注意的是，0.01% 阿托品在该 meta 分析中对眼轴增长控制的结论与 ATOM2 和 LAMP 两个大样本的 0.01% 阿托品试验结果不一致。我们倾向于样本更大的 ATOM2 和 LAMP 的结论（后续有详细数据），即 0.01% 的阿托品对眼轴增长控制效果微弱。

图 6：不同的干预手段对于眼轴长度（非近视度数）增长的延缓情况（数据可能会与其他试验有差别，详见后文）



资料来源：American Academy of Ophthalmology、招商证券

不同的方法有不同的优劣势，所流行的地区也不同。低浓度阿托品和 OK 镜都是临床上比较流行的方法，但低浓度阿托品用于控制近视进展的适应症在中美都没有获批，OK 镜在中美都有获批。所以 OK 镜在中国大陆的推广做得比阿托品更广泛（因为 OK 镜已经获批注册），OK 镜在中国大陆也是主流的近视控制手段。

有报告称，印度和中国台湾的低浓度阿托品在青少年近视控制中的使用比例超过 60%；东南亚发达国家，包括新加坡，低浓度阿托品也是较为流行的。在美国，各种手段都有一定程度的使用，包括多焦点/渐进的软镜和框架眼镜。

表 2：不同近视进展控制手段的特点

方法	高浓度阿托品 (0.5%~1%)	低浓度阿托品 (0.01%-0.02%)	OK 镜	渐进/多焦点软镜 (隐形眼镜)	渐进/多焦点 (框架眼镜)	一般 眼镜
延缓近视原理	阻止调节反射	待考	改善边缘屈光	改善边缘屈光	改善边缘屈光	无
延缓近视效果 (近视度数)	60%-100%/年	~50%/2 年	~50%/2 年	25%~45% (不同类型软镜) /2 年	20%/2 年	0%
延缓近视效果 (眼轴增长)	60%以上	0-10%/2 年	~45%/2 年	30%/2 年	20%/2 年	0%
和 OK 镜的对头试验	-	未能展现优效	-	未能展现优效，甚至劣效	-	-
使用	睡前	早晚或者睡前	睡眠期间佩戴,白天不用佩戴	白天佩戴	白天佩戴	白天佩戴
副作用/不良反应	强, 散瞳后的畏光、视视力模糊等	弱	弱, 一般为角膜炎等感染	弱, 一般为角膜炎等感染	弱	弱
不能使用人群		对阿托品过敏和不敏感患者	干眼症、结膜炎等眼科疾病患者	不能适应多焦距切换的近视患者	不能适应多焦距切换的近视患者	-
国内价格	1%阿托品眼用凝胶中标价 31 元/2.5g: 25mg, 一般为 0.01%院内制剂, 估计 10 元以内/天		6000-13000 元/副, 1.5 年换片	月抛 50-200/片, 半年抛>200/片	2000-4000/副, 1-2 年换镜	-
监管	-	处方药, 由于没有获批属于院内制剂或者超适应症使用	三类医疗器械管理, 销售需要医生处方	三类医疗器械, 但一般不需医生处方	非医疗器械	非医疗器械
美国获批厂商情况	无	无	Paragon、Euclid (PMA)	CooperVision (库博)、CIBA Vision、Alcon 等	Essilor (依视路)、Zeiss(蔡司) 等	-
国内获批厂商	无	兴齐眼药获批 0.01%阿托品的临床试验	欧普康视、欧几里得 (Euclid) 等 8 家	库博、博士伦等	蔡司、依视路、海雅等	-
当地主流手段地区	-	中国台湾、新加坡、印度	中国大陆	-	-	-
优势	一般不使用	1、使用方便 2、价格适中	1、白天不用佩戴 2、眼轴增长控制好	1、夜晚不用佩戴 2、舒适度和普通软镜区别不大 3、价格适中	1、夜晚不用佩戴 2、舒适度和普通框架镜区别不大 3、价格适中	-
劣势	一般不使用	1、目前未获批注册 2、眼轴增长控制效果不明显 3、控制近视机制不明确, 对应副作用也没有明确	1、价格较高 2、较硬, 异物感较软镜强 3、需要规范佩戴 4、需要处方	1、需要白天佩戴 2、眼轴增长控制效果没有 OK 镜好 3、患者可能不适应多焦切换	1、需要白天佩戴 2、眼轴增长控制效果没有 OK 镜好 3、患者可能不适应多焦切换	-

资料来源：公开资料、招商证券

### 三、OK 镜：角膜塑形带来视力阶段性提升

#### 1、OK 镜通过角膜塑形来改善边缘屈光并控制近视进展

角膜塑形镜全称为塑形用硬性角膜接触镜，英文名：Orthokeratology lens，以往也简称为 OK 镜。它是一种特殊设计的硬性隐形眼镜，通过戴镜产生的机械力学及流体力学作用，改变角膜前表面上皮层的分布，使得中央部变薄(曲率变小、变平)，中周部变厚(曲率变大、变陡)，重塑角膜屈光力，从而达到矫正近视的作用。OK 镜一般用于 0-500 度以内的近视进展控制。

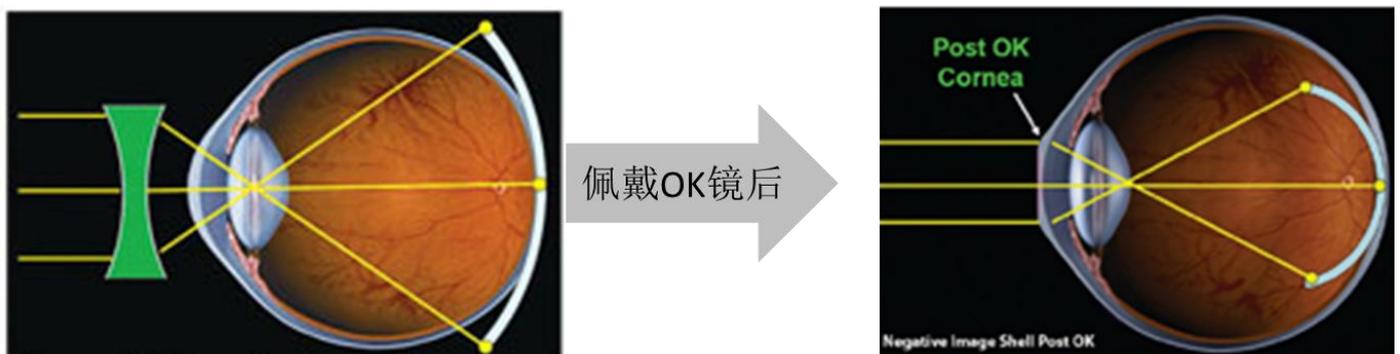
图 7：佩戴角膜塑形镜前后角膜形状变化



资料来源：欧普康视公司官网、招商证券

OK 镜控制近视进展主要是改善了一般眼睛造成的视网膜边缘的远视效果 (Hyperopic Defocus)。OK 镜将角膜塑形成为一个类似多焦镜片 (首先压平中心部位，边缘逐渐平缓)，使得无论中心还是边缘的清晰影像都落在视网膜上 (边缘焦点也可落在视网膜前方)，不会引起额外的调节反射和眼轴伸长，达到控制近视的目的。

图 8：OK 镜前后控制近视进展的原理



1、普通视力矫正，边缘焦点落在视网膜后方，会造成近视加深。

2、佩戴OK镜后：  
角膜中心部位变平，屈光能力变弱，中心视线焦点落在视网膜上；  
角膜边缘厚度合适，使边缘视线焦点落在视网膜上或者前方，阻止触发调节反射，延缓近视加深。

## 2、OK 镜的量产普及以计算机和精密制造仪器为前提

夜戴型 OK 镜直到 2002 年才在 FDA 获批上市。1960 年代 OK 镜的概念和实物已经出现，不过当时制造硬件不成熟，无法大规模的应用。1990 年前后，批量、精细的制造 OK 镜的条件逐渐满足，包括：1、电子扫描角膜参数并以电脑数据形式存储；2) 透氧性更好的材料出现；3) 精密加工车床的出现（亚微米级别/0.1~0.01um 的操作），实现量产。1994 年，第一款 OK 镜获批上市，但是是日戴型。直到 2002 年，FDA 才批准第一款夜戴型 OK 镜上市。2005 年中国批准了第一款 OK 镜--来自欧普康视的梦戴维。

图 9：OK 镜发展历史



资料来源：公开资料、招商证券

## 3、有效性研究：OK 镜能延缓 45%左右的近视加深

24 个月的周期内，OK 镜能够延缓 45%左右的近视加深。这一数据是 2015 年两个不同的研究团队对之前进行的 OK 镜 2 年期的试验进行 meta 分析得出的结论，经过相关性和试验数据质量的筛选，最后只有 7 个试验入选，其中 2 个随机对照试验，5 个人群观察试验。7 个试验的简要情况如下：

表 3: 7 个 OK 镜临床试验的基本情况

试验	国家	年龄	试验类型	参照控制近视方式	入组时的近视程度	眼轴长度检测方法	试验脱落率
Cho 2005	香港	7-12	人群观察	普通眼镜	25-450 度近视, 200 度以内散光	A-sacn	19%
Walline 2009	美国	8-11	人群观察	普通隐形眼镜	75-400 度近视, 100 度以内散光	A-sacn	30%
Kakita 2011	日本	8-16	人群观察	普通眼镜	双眼 500-1000 度近视	IOLmaster	12%
Cho 2012	香港	6-10	随机对照试验	普通眼镜	50-400 度近视, 125 度散光	IOLmaster	24%
Santodomingo 2012	西班牙	6-12	人群观察	普通眼镜	75-400 度近视, 100 度以内散光	IOLmaster	13%
Charm 2013	香港	8-11	随机对照试验	普通眼镜	双眼 575 度近视以上	IOLmaster	46%
Chen 2013	香港	6-12	人群观察	普通眼镜	50-500 度近视, 125-350 度散光	IOLmaster	28%

资料来源: Eye & Contact Lens, 招商证券

此外入选 meta 分析的 7 个试验还有以下特点:

- 1、试验持续时间 2 年;
- 2、OK 镜组 3 个月检查一次, 视结果而定是否需要换片; 普通眼镜组一般 6 月检查一次;
- 3、非双盲 (OK 镜和普通眼镜也没有办法双盲);
- 4、判断近视进展的标准都是眼轴长度 (AL), 而非近视度数。

从 7 个临床试验的结果上看, 每个试验都能达到统计学上的显著差异。综合来看 OK 镜在 6-12 岁的儿童中能够延缓 45%左右的眼周增长。从 meta 分析的结果上看, 各个试验间没有异质化差异, 且合并来看 OK 镜能够显著的延缓儿童/青少年近视的加深。

表 4: 7 个 OK 镜临床试验的有效性结果

试验	OK 镜			对照 (普通框架/隐形眼镜)			近视延缓效果	单项试验是否达到统计显著差异
	眼轴增长 (毫米)	标准差	人数	眼轴增长 (毫米)	标准差	人数		
Cho 2005	0.29	0.27	35	0.54	0.27	35	46%	是
Walline 2009	0.25	0.19	28	0.57	0.23	28	56%	是
Kakita 2011	0.39	0.27	42	0.61	0.24	50	36%	是
Cho 2012	0.36	0.24	37	0.63	0.26	41	43%	是
Santodomingo 2012	0.47	0.23	29	0.69	0.27	24	32%	是
Charm 2013	0.19	0.21	12	0.51	0.32	16	63%	是
Chen 2013	0.31	0.27	35	0.64	0.31	23	52%	是

资料来源: Eye & Contact Lens, 招商证券

上述结果只限于 2 年期试验, 也有研究者对较长时间佩戴 OK 镜的效果做了研究。在各种关于 OK 镜的研究中, 2012 年 T. Hiraoka 等人对 OK 镜佩戴时间 (1-5 年时间)、对不同年龄、不同近视程度的的儿童/青少年的近视加深的延缓效果做了研究。虽然样本量较小 (两组分别有 22、21 人完成 5 年随访), 很多对比没有统计意义上的显著差异, 但是有一定的趋势性指导意义。

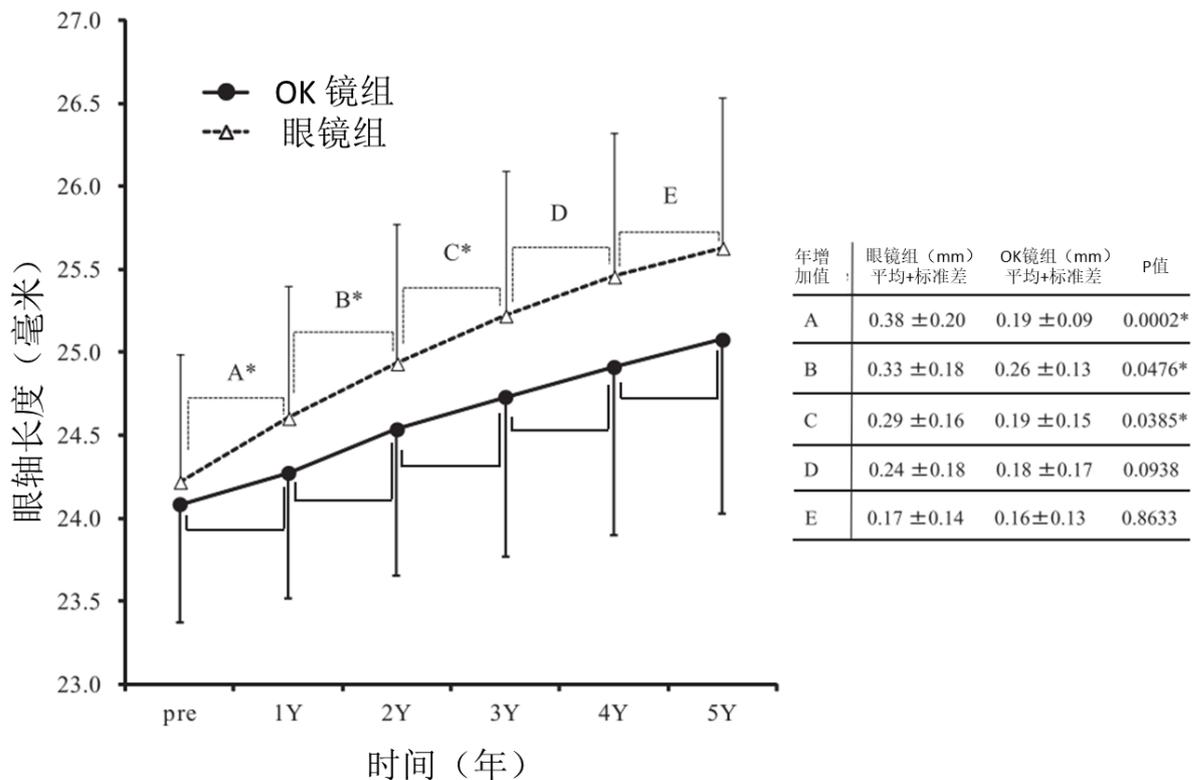
表 5: T. Hiraoka 等人 OK 镜试验的基本情况

	OK 镜组	普通眼镜组
完成人数	22	21
年龄 (岁)	10.04±1.43	9.95±1.59
性别	10 男、12 女	8 男、13 女
近视度数	189±82	183±106
眼轴长度 (毫米)	24.09±0.77	24.22±0.71

资料来源: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*、招商证券

1)、OK 镜对于近视的延缓作用随着时间推移逐渐减小。第 1 到第 5 年每年 OK 镜的延缓近视的效果为 50%、21%、34%、25%、6%，前 3 年每年 OK 镜和对照相比眼轴长短增加值有统计显著的差异(插图);第 1 到 5 年累计 OK 镜对近视的延缓效果为 50%、37%、36%、34%、30%。

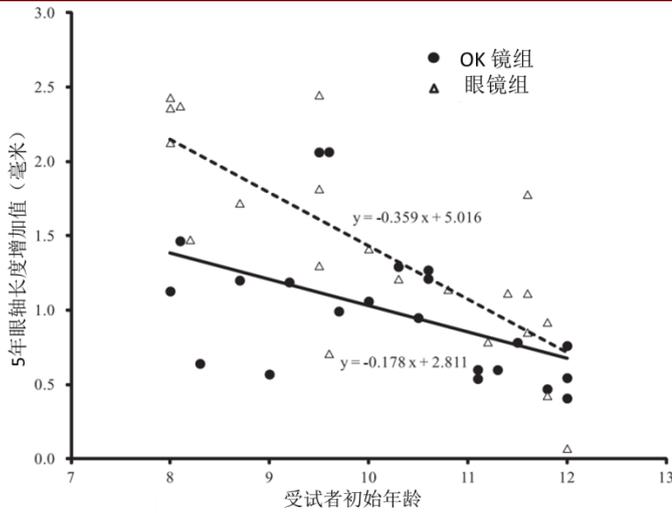
图 10: T. Hiraoka 等人 OK 镜试验 5 年效果数据



资料来源: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*、招商证券

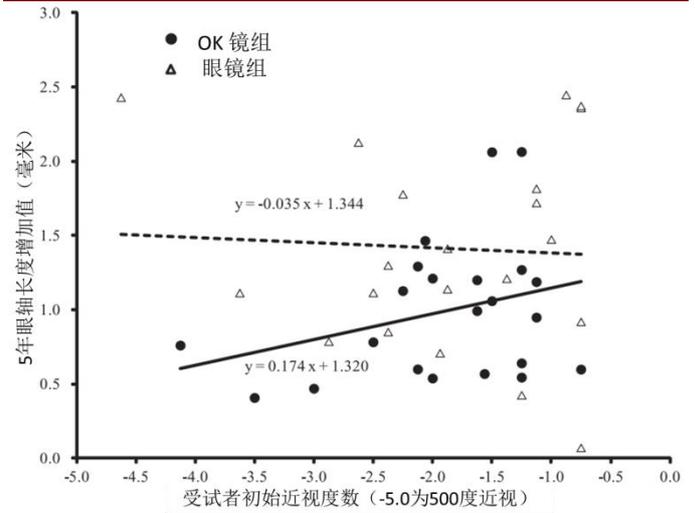
- 2) 8-12 岁受试者中, 年龄越小, OK 镜的延缓作用越明显。但由于样本量太小, 这只是一个趋势。
- 3) 初始近视度数越高, OK 镜的延缓作用越明显。但由于样本量太小, 这也只是一个趋势。

图 11: 受试者初始年龄和 5 年眼轴长度增加值的关系



资料来源: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*、招商证券

图 12: 受试者初始近视度数和 5 年眼轴长度增加值关系



资料来源: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*、招商证券

#### 4、安全性研究：OK 镜主要不良反应是角膜炎，但发病率与隐形眼镜类似

过往资料中还没有报道 OK 镜片碎裂的案例，可见正常佩戴过程中 OK 镜片碎裂的可能性小到可以忽略不计。

OK 镜的不良反应主要包括角膜炎、角膜擦伤/挫伤、视力下降等。其中角膜炎大部分原因是微生物感染造成，比较严重的包括棘阿米巴 (*Acanthamoeba*)、镰刀霉 (*Fusarium*) 等微生物的感染。但是有报告说规范的使用抗生素能够有效预防这些感染。

从角膜炎的角度来讲，OK 镜的安全性和软性隐形眼镜差不多。美国 Bullimore 等人做过调查，收集到了 86 位眼科执业医师、共 1317 人佩戴 OK 镜的病例，算上佩戴的时间，总共是 2599 个佩戴年 (1164 成人、1435 小孩)。其中角膜浸润导致的眼红眼痛共有 8 例 (6 小孩，2 成人)，可以确定是角膜炎的 2 例，全部是小孩。

经过统计，Bullimore 等人得出了佩戴 OK 镜导致角膜炎的概率为 7.7/1 万佩戴年，95% 置信区间为 0.9~27.8 (可以理解成 1 万只眼睛佩戴 1 年的 OK 镜，7.7 只出现角膜炎)；儿童该概率为 13.9/1 万佩戴年，95% 置信区间为 1.7~50.4。不难理解儿童佩戴 OK 镜导致角膜炎的概率大于成人，因为在镜片处理、佩戴过程、佩戴时的卫生规范上，儿童更易出现差错或者失误。

对比之下水凝胶隐形眼镜 (软镜) 导致角膜炎的概率为 19.5/1 万佩戴年，95% 置信区间为 14.6~29.5；有机硅水凝胶隐形眼镜 (软镜) 导致角膜炎的概率为 25.4/1 万佩戴年，95% 置信区间为 21.2~31.5。需要注意的是由于样本量较小，概率 OK 镜导致角膜炎的概率可能存在偏差，但是大概区间还是有借鉴意义。

从理论上讲，OK 镜较软性隐形眼镜有更高的安全性：因为镜片的透氧性更好、表面打磨得更精细、顺滑，且只限于夜晚佩戴。

表 6: OK 镜和隐形眼镜导致角膜炎的概率

佩戴方式	概率/1 万佩戴年	95%置信区间
无佩戴	1.4	-
OK 镜 (成人+儿童)	7.7	0.9~27.8
OK 镜儿童	13.9	1.7~50.4
水凝胶隐形眼镜 (夜间持续佩戴)	19.5	14.6~29.5
有机硅水凝胶隐形眼镜 (夜间持续佩戴)	25.4	21.2~31.5

资料来源: Eye & Contact Lens、Optometry and Vision Science, 招商证券

OK 镜的佩戴也有一定造成角膜机械性损伤的概率,但是由于没有合适的对照试验,无法辨别这些机械性损伤是否来自 OK 镜的佩戴 (还是来自佩戴不规范等其他原因)。从 2004 年欧几里得的 OK 镜美国上市的注册试验可以看出 (PMA 号: P10062), 试验中有眼睛出现角膜挫伤、角膜扭曲等症状,但是无法辨识这些不良反应是否由其他因素造成 (包括 OK 镜早期的制造精细程度,受试者的佩戴是否规范等)。

表 7: 欧几里得 OK 镜 FDA PMA label

不良反应种类	眼数	概率	备注
4 级角膜染色	2	0.53%	
3 级角膜染色	1	0.26%	镜片错位
角膜扭曲	1	0.26%	出现微皱褶
虹膜炎	2	0.26%	1 双眼睛
角膜浸润	1	0.26%	
角膜挫伤	2	0.53%	

备注: 完成试验的有 191 个人, 378 只眼睛, 至少佩戴 9 个月, 都是成人数据; 中途退出 110 只眼睛/55 人 (29%退出率)。退出的 110 支眼镜中, 47%是因为视力无法接受, 25%是舒适问题, 11%生理问题, 34%是无回访, 9%是其他原因。

资料来源: FDA, 招商证券

18 岁以内停止佩戴 OK 镜会导致眼轴长度的快速反弹, 延缓近视阶段 OK 镜需要严格持续佩戴。Audrey Chia 等人同一持续佩戴 2 年 OK 镜的人群分为 OK 镜中断组和 OK 镜持续组, OK 镜中断组在 24-31 个月佩戴普通眼镜, 然后 31-38 个月恢复佩戴 OK 镜。在 24-31 个月中, OK 镜中断组眼轴长度的增加值, 远远超过了普通眼镜组和 OK 镜持续组, 从而得出 18 岁以内停止佩戴 OK 镜会导致眼轴长度的快速反弹的结论。

表 8: Chia 等人关于 OK 镜佩戴中断后眼轴长度反弹的数据

组别	时间			
	0-12 月	12-24 月	24-31 月	31-38 月
OK 镜持续组 n=16	佩戴 OK 镜	佩戴 OK 镜	佩戴 OK 镜	佩戴 OK 镜
OK 镜中断组 n=15	佩戴 OK 镜	佩戴 OK 镜	不佩戴 OK 镜 佩戴眼镜	佩戴 OK 镜

眼轴长度变化/mm, 平均 (标准差)		
OK 镜持续组	+0.087(0.020)	+0.068(0.013)
OK 镜中断组	+0.153(0.021)	+0.059(0.014)
	p=0.041	p=0.901

资料来源: Contact Lens and Anterior Eye、招商证券

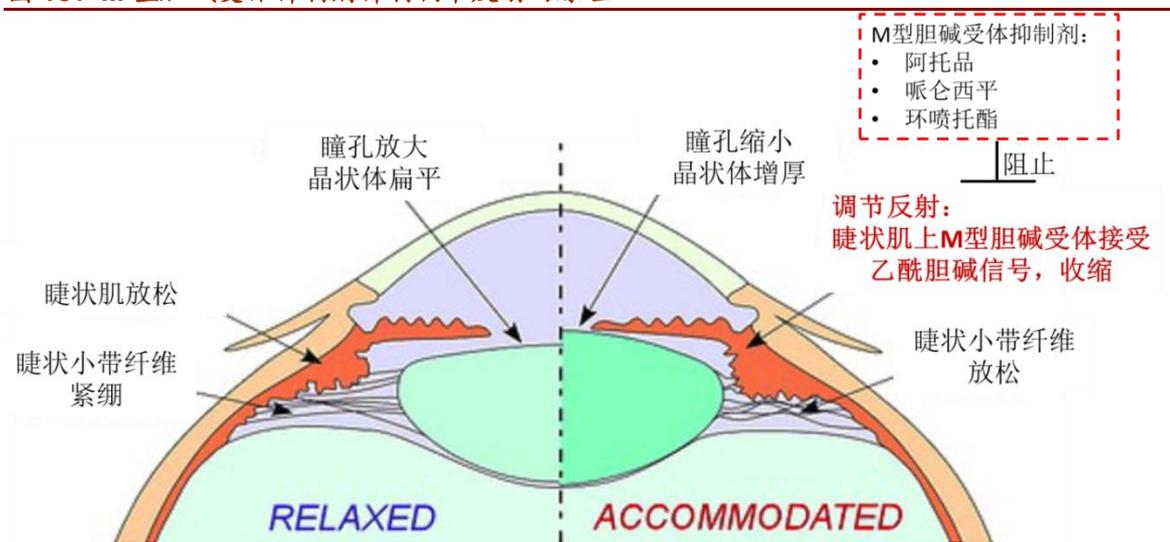
## 四、阿托品滴眼液：简单易用，但还未获批适应症

### 1、阿托品通过抑制调节反射来控制近视进展

目前理论认为调节反射的产生导致了眼轴长度增加及近视的加深,所以抑制调节反射可以抑制近视的加深。阿托品延缓近视的原理可能是通过产生睫状肌麻痹(cycloplegic)从而抑制了调节反射(accommodation reflex)。

阿托品作为 M 型胆碱受体抑制剂,能够作用于睫状肌上的 M 型受体,阻止睫状肌收缩,从而抑制调节反射。同类的 M 型胆碱受体抑制剂药物还有哌仑西平(Pirenzepine)、环喷托酯(cyclopentolate)等也都具有睫状肌麻痹的作用(cycloplegic)。有研究者使用哌仑西平和环喷托酯等药物用于近视加深延缓的研究,但是总体而言阿托品的对于近视的控制作用在 M 型胆碱受体抑制剂药物是最强的,也是最常用的。

图 13: M 型胆碱受体抑制剂抑制调节反射的原理



资料来源: 公开资料、招商证券

阿托品用于延缓近视加深已经有超过 100 年的历史。早在 1900 年 Wells 等人就开始使用阿托品来抑制调节反射从而延缓近视加深。期间不断有研究者探索阿托品在该领域的使用,特别是不同浓度的阿托品对于近视的延缓作用。

目前阿托品用于近视加深的延缓并没有得到 FDA 的批准,在美国该用途属于超适应症的使用。目前 FDA 批准的 1% 的阿托品硫酸盐滴眼液适用于 3 个适应症: 1) 睫状肌麻痹; 2) 散瞳; 2) 在弱视治疗过程中对健康眼进行干预的压制疗法。

阿托品滴眼液的使用一般是晚上滴后睡觉，一天一次。0.01%的低浓度阿托品也有早晚各一次的使用方式。

## 2、高浓度阿托品可强力控制近视进展，但副作用明显

高浓度阿托品可以取得 60%-100%每年的近视加深延缓效果。近年来有大量的试验证明阿托品对近视加深的疗效，对于大部分试验而言，0.5%-1%的高浓度阿托品延缓近视加深的效果在 60%-100%间。阿托品抑制近视加深的效果有一定的剂量依赖性。Qianwen Gong 等人对近年来实施的阿托品延缓近视的试验进行了整理，如下表：

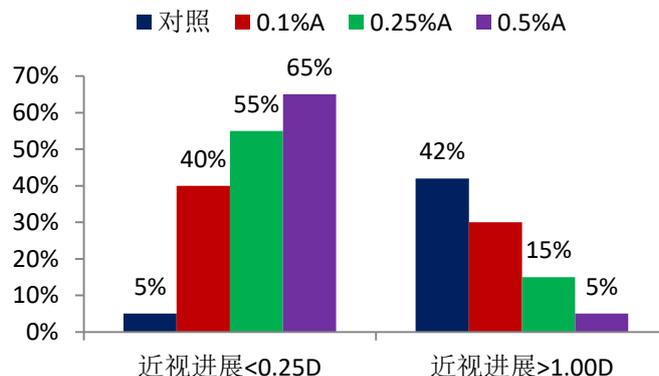
表 9：1984 年来部分高浓度阿托品控制近视度数加深的试验数据

试验出处	实验组		对照组		近视延缓效果
	视力变化 (SE,±标准差) 单位: D/年	人数	视力变化 (SE,±标准差) 单位: D/年	人数	
0.5%或者 1%的阿托品滴眼液					
Brodstein et al,1984	-0.06(0.21)	251	-0.43(0.14)	133	86%
Chou et al,1997	-0.48(0.72)	8	-1.68(0.84)	8	71%
Chua et al,2006	-0.14(0.91)	200	-0.60 (0.35)	200	77%
Fan et al,2007	<b>+0.06(0.79)</b>	23	-1.19(2.48)	23	105%
Hsiao et al,2005	-0.16(1.26)	66	-0.92(1.33)	61	83%
Kennedy et al,2000	-0.05(0.79)	201	-0.36(2.48)	166	86%
Kumaran et al,2015	-0.44(0.28)	147	-0.51(0.27)	166	14%
Shih et al,1999	-0.4(0.63)	41	-1.06(0.61)	49	96%
Shih et al,2001	-0.28(0.05)	66	-0.79(0.05)	61	65%
Yen et al,1989	-0.22(0.54)	32	-0.91(0.58)	32	76%
Yi et al,2015	<b>+0.32(0.22)</b>	64	-0.85(0.31)	68	138%

备注：-表示近视加深， -1.00D 表示近视加深 100 度。SE, Spherical Equivalent.  
资料来源：JAMA Ophthalmol, 招商证券

阿托品滴眼液对近视加深延缓效果剂量依赖。Shih YF 等人对不同剂量的阿托品的效果做了研究，发现阿托品滴眼液对近视加深延缓效果有明显的剂量依赖特征。对于对照的普通眼镜组 1 年内增加-1D 的人数占比为 42%，而对于 0.1%、0.25%和 0.5%的阿托品滴眼液实验组，该比例分别 30%、15%和 5%。

图 14：不同浓度下阿托品滴眼液对于近视加深延缓的效果



资料来源：J Ocul Pharmacol Ther、招商证券

0.5%以上的阿托品对于睫状肌的麻痹作用非常明显。包括畏光、近处视力模糊等。所以实际使用情况下，大部分医生处方的是 0.01%~0.02%低浓度的阿托品滴眼液。

临床阿托品滴眼液浓度不应超过 0.02%。临床方面，Cooper 等人通过 3x3 的 I 期临床试验，设定了一系列的症状标准来确定合适的阿托品临床浓度：1) 至少 5D 左右的药后调节反射能力；2) 眼间（一眼试验，一眼对照）瞳孔放大不超过 3mm；3) 近处视野模糊和畏光等副作用的主观描述。试验表明使用 0.02%浓度阿托品时，瞳孔放大 3mm 左右，药后调节反射能力 8D 左右，各项主观陈述也良好。

一般用来防控近视的，都是 0.01%的低浓度阿托品。

### 3、低浓度阿托品延缓近视的效果估计在 50%左右

低浓度阿托品（0.01%~0.02%）延缓近视的效果估计在 50%左右。研究 0.01%浓度的阿托品延缓近视效果的试验主要是 ATOM2（Atropine for the Treatment of Myopia）和 LAMP（Low-Concentration Atropine for Myopia Progression）。两者都是 400 人左右的临床试验：

ATOM2 是研究 0.5%、0.1%和 0.01%阿托品的效果区别，不足的是没有对照组数据，ATOM2 使用的两年期对照组数据来自之前 ATOM1 的数据。

LAMP 试验是研究 0.05%，0.025%，and 0.01%浓度的阿托品抑制近视进展的效果，不足的是只有 1 年期的数据。

表 10: ATOM2 和 LAMP 试验的基本情况

ATOM2 试验/2 年	0.5%阿托品组	0.1%阿托品组	0.01%阿托品组	ATOM1 对照组
完成人数	161	155	84	200
年龄（岁）	9.7±1.5	9.7±1.6	9.5±1.5	9.2
性别	47.2%男性	46.5%男性	48.8%男性	52.5%男性
初始近视度数/D	-4.7±1.8	-4.8±1.5	-4.5±1.5	-3.58±1.17
初始眼轴长度（毫米）	25.2±0.9	25.2±0.8	25.1±1.0	24.80±0.84
LAMP 试验/1 年	0.05%阿托品组	0.025%阿托品组	0.01%阿托品组	安慰剂组
完成人数	109	108	110	111
年龄（岁）	8.45±1.81	8.54±1.71	8.23±1.83	8.42±1.72
性别	54 男、55 女	65 男、43 女	63 男、47 女	66 男、45 女
初始近视度数/D	-3.98±1.69	-3.71±1.85	-3.77±1.85	-3.85±1.95
初始眼轴长度（毫米）	24.85±0.90	24.86±0.95	24.70±0.99	24.82±0.97

资料来源：American Academy of Ophthalmology、招商证券

可以看到 ATOM1 和 ATOM2 的入组人群在年龄和初始近视度数上有明显的区别。所以用 ATOM1 的对照组数据来计算 ATOM2 中 0.01%浓度的 2 年期近视度数延缓效果有失偏颇。我们使用 LAMP 试验中 0.01%浓度的阿托品近视延缓效果为基础，假设第二年近视延缓效果略小于第一年，则得到 0.01%浓度阿托品延缓近视加深效果在 50%左右的结论，接近 ATOM2 59%的结论。

表 11: ATOM2 和 LAMP 的试验结果

ATOM2 试验/2 年	0.5%阿托品组	0.1%阿托品组	0.01%阿托品组	ATOM1 对照组
第一年近视度数变化/D	-0.17±0.47	-0.31±0.50	-0.43±0.52	-0.76±0.44
累计两年近视度数变化/D	-0.30±0.60	-0.38±0.60	-0.49±0.63	-1.20±0.69
第一年眼轴长度变化/mm	0.11±0.17	0.13±0.18	0.24±0.19	0.20±0.30
累计两年眼轴长度变化/mm	0.27±0.25	0.28±0.27	0.41±0.32	0.38±0.38
第一年近视度数延缓效果	78%	59%	43%	
累计两年近视度数延缓效果	75%	68%	59%	
第一年眼轴增长延缓效果	45%	35%	-20%	
累计两年眼轴增长延缓效果	29%	26%	-8%	

LAMP 试验/1 年	0.05%阿托品组	0.025%阿托品组	0.01%阿托品组	安慰剂组
第一年近视度数变化/D	-0.27±0.61	-0.46±0.45	-0.59±0.61	-0.81±0.53
第一年眼轴长度变化/mm	0.20±0.25	0.29±0.20	0.36±0.29	0.41±0.22
近视度数延缓效果	67%	43%	27%	
眼轴增长延缓效果	51%	29%	12%	

资料来源: American Academy of Ophthalmology、招商证券

需要注意的是, 0.01%浓度的阿托品的近视延缓作用可能不是通过抑制眼轴增长来实现。在 ATOM2 试验中, 虽然 0.01%浓度阿托品 2 年期近视度数延缓效果明显 (59%), 但是眼轴长度变化和 ATOM1 的对照组没有显著差别 (0.41±0.32 vs 0.38±0.38), 相比之下 0.1%和 0.5%的阿托品对于眼轴增长的抑制作用都达到了显著水平; 同样在 LAMP 试验中, 0.01%的阿托品 1 年期延缓效果明显 (27%, p=0.006<0.01), 但是其眼轴增长和对照组没有显著差距 (0.36±0.29 vs 0.41±0.22, p=0.18)。反观 0.05%和 0.025%阿托品, 眼轴增长延缓效果明显 (0.05%和 0.025% 的眼轴变化分别和对照组相比 p 值皆<0.001)。该数据表明 0.05%和 0.025%的阿托品延缓近视进展的作用大概率是通过抑制眼轴增长 (中间环节是抑制了调节反射); 相比之下, 0.01%的阿托品延缓近视不是通过抑制眼轴增长, 而是通过别的信号通路。

头对头试验低浓度阿托品没有展现出对于 OK 镜的优势。2014 年 Hui-Ju Lin 等人报道将 OK 镜和 0.125%的阿托品滴眼液做了头对头的试验, 实验结果, 表明两者对近视进展的控制效果基本相同, 且 OK 镜的眼轴增长控制效果要比阿托品要好。

表 12: Hui-Ju Lin 等人的试验的受试者情况

	OK 镜组	阿托品组 (0.125%)
试验时长	3 年	3 年
使用方式	睡觉期间佩戴 8-10h	每晚 1 滴
完成试验人数	105	105
性别, 男/女	53/52	53/52
年龄	11.82±1.25	11.12±1.68
初始近视度数(SE±标准差)/D	-4.25±1.50	-4.00±1.75
散光/D	-0.75±0.75	-0.81±0.28
初始眼轴长度(mm)	24.12±1.25	24.23±1.35

资料来源: BMC Ophthalmology、招商证券

表 13: Hui-Ju Lin 等人的试验的结果

指标	时期	OK 镜组	阿托品组 (0.125%)
视力变化 (SE,±标准差), D/年	第 1 年	-0.29±0.31	-0.31±0.19
	第 2 年	-0.27±0.24	-0.35±0.25
	第 3 年	-0.28±0.31	-0.32±0.23
眼轴长度变化 (mm)	第 1 年	0.28±0.08	0.38±0.09
	第 2 年	0.30±0.09	0.37±0.12
	第 3 年	0.27±0.10	0.36±0.08

资料来源: BMC Ophthalmology、招商证券

#### 4、低浓度阿托品目前来看安全可控

非眼部的副作用缺乏长期、确切的数据。阿托品作为胆碱受体抑制剂对非眼部器官的长期影响由于没有试验数据, 还没有确切的结论。

0.02%及以下阿托品滴眼液的安全性已经已经有数据说明。Cooper 等人通过 3x3 的 I 期临床试验, 设定了一系列的症状标准得出临床阿托品滴眼液浓度应该在 0.02%及以下的结论。

0.01%的阿托品不良反应可控。ATOM2 实验中, 0.01%阿托品完成实验的人数为 84 人, 其中没有人患过敏性结膜炎及涉及到眼睑的皮炎, 睑板腺囊肿和涉及到眼睛的其他不良反应只有 2%和 1%, 13%的使用者最佳矫正视力稍微下降, 总体来看不良反应可控。

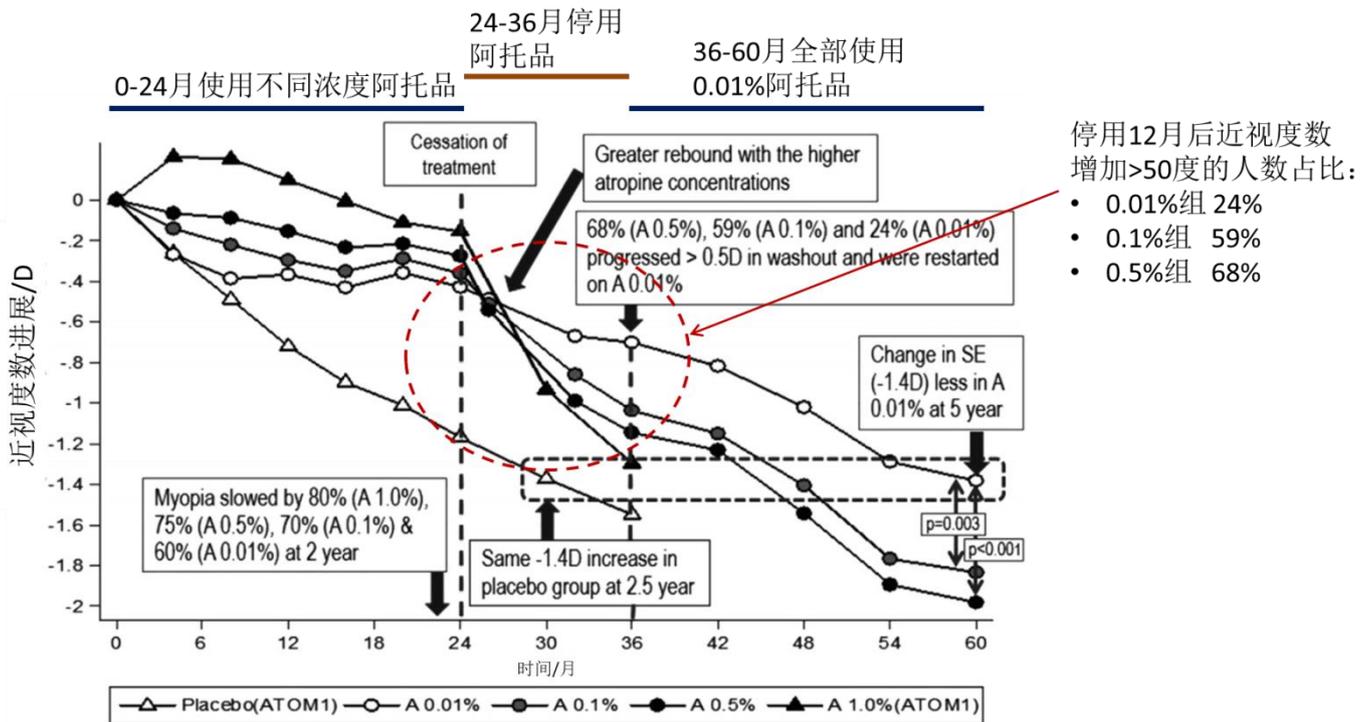
表 14: ATOM2 试验中的不良反应情况

阿托品浓度	发生次数/人数 (人数概率)			
	0.01%	0.10%	0.50%	
人数	84	155	161	
不良反应	过敏性结膜炎	0/0(0)	7/6(4%)	7/7(4%)
	涉及到眼睑的皮炎	0/0(0)	2/1(1%)	4/3(2%)
	睑板腺囊肿	2/2 (2%)	16/12(8%)	16/12(7%)
	最佳矫正视力下降 1 级以上 (针对视力表)	11/11(13%)	20/20(13%)	13/13(8%)
	涉及眼睛的其他不良反应	2/1(1%)	2/2(2%)	3/3(2%)
严重不良反应	非眼睛的其他不良反应	306/69(82%)	470/122(78%)	477/132(82%)
	住院 (非眼睛相关)	1/1(1%)	3/3(2)	3/3(2)

资料来源: American Academy of Ophthalmology、招商证券

0.01%的阿托品停药后, 相比更高浓度阿托品, 近视加速进展最不明显。在 ATOM2 试验中, 0.01%、0.1%和 0.5%组在使用了 24 个月的阿托品后, 从 24-36 月停止使用阿托品。可以看到, 0.01%组的近视反弹最小, 0.1%和 0.5%组的反弹非常明显。从 36-60 月三组都使用 0.01%的阿托品进行治疗, 最后 0.01%组的近视控制的最好。根据此实验结果, 可以得出 0.01%阿托品是延缓近视进展较好的选择, 因为停药后反弹最为轻微; 且在使用阿托品进行近视控制时, 停药要采取逐渐减小浓度/使用频率的措施。

图 15: ATOM2 为期 5 年的试验安排及不同阿托品处理组近视加深情况



资料来源: American Academy of Ophthalmology、招商证券

### 5、预计国内临床进度会比较慢

低浓度阿托品应用于近视，主要还是在中国台湾和新加坡等亚洲地区。原因可能是，亚洲人与白种人的虹膜色素不同，对阿托品的反应不同。

中国台湾低剂量阿托品控制近视临床试验报备最多。可以看到在 Clinicaltrial 上报备阿托品控制近视进展最多的是中国台湾，一共报备了 5 个，但是质量并不是很高（样本人数较少）。

新加坡地区报备的临床试验最为严谨。新加坡地区报备了 2 个试验：400 人的 ATOM2（结果已发表）和 570 人的 ATOM3，2 个都是随机双盲（或者四盲）的临床试验，临床试验的人数最多，设计最为严谨。可以推断新加坡对于低剂量阿托品控制近视进展非常重视，预计该适应症的使用也将很快注册。

预计美国方面 2022 年完成 III 期临床。从 Clinicaltrial 网站上看，美国境内用 0.01%阿托品治疗近视的 III 期临床试验将于 2022 年完成，且另外两个美国境内的试验人数都较少，属于 I/II 期。我们估计 FDA 批准 0.01%阿托品用于近视控制要在 2022 年以后。

表 15: ClinicalTrial 上备案的使用阿托品控制近视进展的临床试验情况

临床号	状态	实验组	国家	年龄	临床阶段	招募人数	开始时间	计划结束时间	备注
NCT03334253	招募中	0.01%A	美国	5-12	III	186	2018/6/1	2022/10/1	
NCT03593044	开放, 但还未招募	0.01%A	美国	21-30	I、II	31	2018/7/23	2019/11/30	
NCT03312257	开放, 但还未招募	0.01%A+ 双焦点镜 (+2.5D)	美国	7-11	-	49	2016/7/1	2020/6/1	
NCT03140358	招募中	0.01%A	新加坡	5-9	III	570	2017/4/21	2023/5/2	ATOM3
NCT00371124	未知	0.5%A; 0.1%A; 0.01%A	新加坡	6-12	II、III	400	2006/3/1	-	即 ATOM2 试验且数据已发表
NCT03865160	还未招募	0.01%A	德国	6-11	II、III	334	2019/12/1	2023/6/1	
NCT02055378	完成	0.125%A; 0.125A+耳穴按摩	中国台湾	6-12	-	73	2011/1/1	2012/12/1	
NCT02130167	完成	0.05%A; 0.01%A	中国台湾	6-12	-	60	2012/8/1	2017/8/1	
NCT00541177	未知	0.25%A; 0.5%A	中国台湾	7-12	IV	60	2007/4/1	2008/3/1	
NCT03402100	招募中	0.01%A; 0.005%A; 0.25% K; 0.25% K+0.01%A; 0.25% K+0.005%A	中国台湾	6-12	-	150	2014/10/20	2019/12/31	
NCT03839888	完成	0.125%A	中国台湾	3-18	-	96	2015/1/1	2015/12/31	
NCT02955927	开放, 但还未招募	0.01%A; OK 镜	香港	6-11	-	60	2016/11/1	2020/4/1	
NCT03374306	开放, 但还未招募	0.01%A	香港	7-1	-	80	2018/1/1	2020/6/30	
NCT00457717	完成	0.25%A; 0.5%A; 0.25%A+耳穴按摩	中国	6-15	I	60	2005/7/1	2006/7/1	
NCT03690089	还未招募	0.01%A	英国	6-12	II	289	2019/2/1	2024/12/31	
NCT03508817	招募中	0.01%A	印度	6-15	I	150	2018/12/1	2022/1/1	

备注: 若实验组只有一组, 则对照是人工泪液或者生理盐水滴眼液。(A, 阿托品; K, 酮咯酸)

资料来源: ClinicalTrial, 招商证券

中国大陆方面, 对于 0.01% 的阿托品仅有兴齐眼药获批临床试验。我们估计, 在缺乏非眼部器官的长期安全性数据, 而且 FDA 没有获批的情况下, 国内监管机构在审评审批 0.01% 阿托品近视适应症时, 会非常谨慎, 进度会比较慢。

另外, 由于 OK 镜与低浓度阿托品控制近视的原理并不同, 我们估计将来两者联合使用的可能性较大。

表 16: ClinicalTrial 上备案的使用阿托品控制近视进展的临床试验情况

受理号	药品名称	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期	备注
CXHL1800178	硫酸阿托品滴眼液	新药	2.4	兴齐眼药	2018-11-01	适应症: 控制儿童近视进展
CYHS1800222	硫酸阿托品滴眼液	仿制	3	兴齐眼药	2018-08-30	适应症: 睫状肌麻痹
CXHR0900245	硫酸阿托品滴眼液	复审		武汉五景药业	2009-11-06	
CXHS0800295	硫酸阿托品滴眼液	新药	5	山东博士伦福瑞达制药	2009-01-08	

CXHB0700035	硫酸阿托品滴眼液	补充申请		莎普爱思	2007-04-26
CXHL0600683	硫酸阿托品滴眼液	新药	5	武汉五景药业	2006-06-02
CXHL0501417	硫酸阿托品滴眼液	新药	5	莎普爱思	2005-08-23

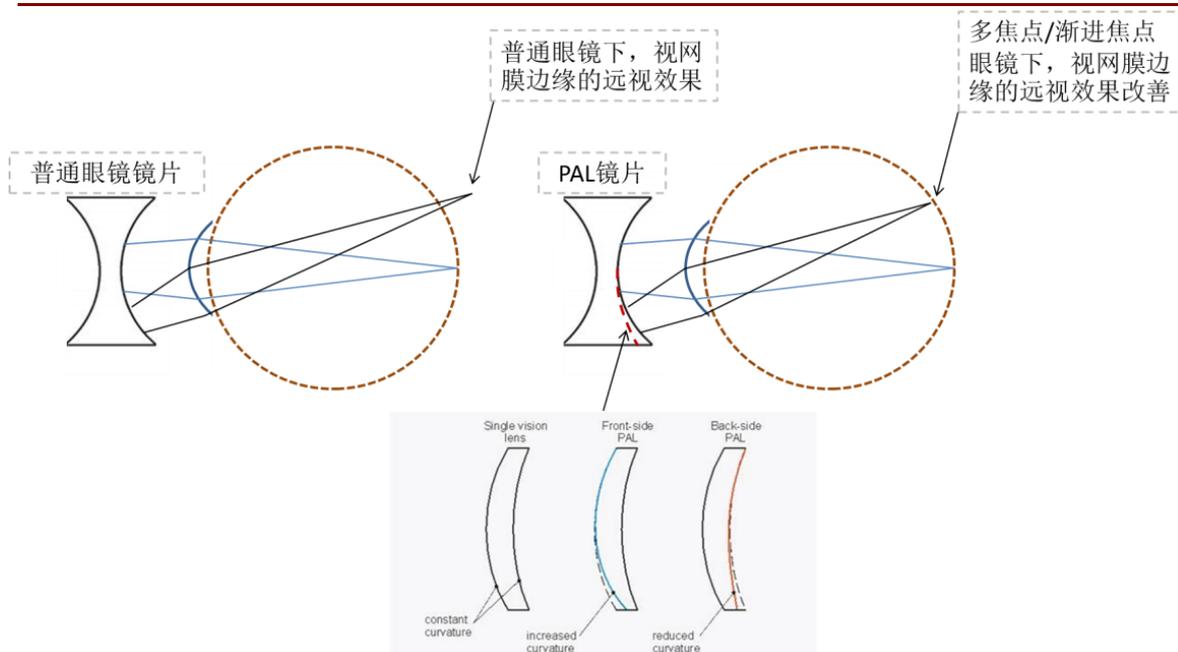
资料来源：CDE、公司年报、招商证券

## 五、多焦点镜片：传统镜片调整 容易接受

### 1、多焦点镜片最早是为老年人设计

改善视网膜边缘的远视效果（hyperopic defocus）是双焦点/多焦点（Bifocal/Multifocal）和渐进式（PAL, Progressive addition Lens）镜片控制近视进展的关键。一般眼镜（包括隐形眼镜）由于透镜的基本属性，在中心光线落在视网膜上时，视网膜边缘影像落在后方在调节反射及相关作用下，眼轴会伸长让边缘的清晰影像落在视网膜上，从而造成眼轴增长和近视加深。但是双焦点或者渐进式的镜片能解决这个问题。

图 16：多焦点镜片控制近视加深的原理



资料来源：公开资料、招商证券

多焦点镜片的发展，最初的多焦点镜片是解决老人远视+近视的问题：

1824 年 John Isaac Hawkins 发明了三焦点镜片并称双焦点镜片是富兰克林在 1760 年代发明的。当时的镜片是用不同的镜片凭借所得，上框时易碎裂。

1955 年 Younger Optics 公司发明了第一副“无缝”双焦点镜片，并成为现代渐进式镜片的前身。

**渐进镜片的发展：**

1907 年有了第一个 PAL 的专利，但是从来没有商业化生产过，只是说明概念很早就有了。

1922 年 Duke Elder 通过非球面镜的设计发明了全球第一款 PAL，品牌为 Ultrifo。

1959 年 Société des Lunetiers (现在的依视路/Essilor)推出了第一款现代设计的 PAL-Varilux。

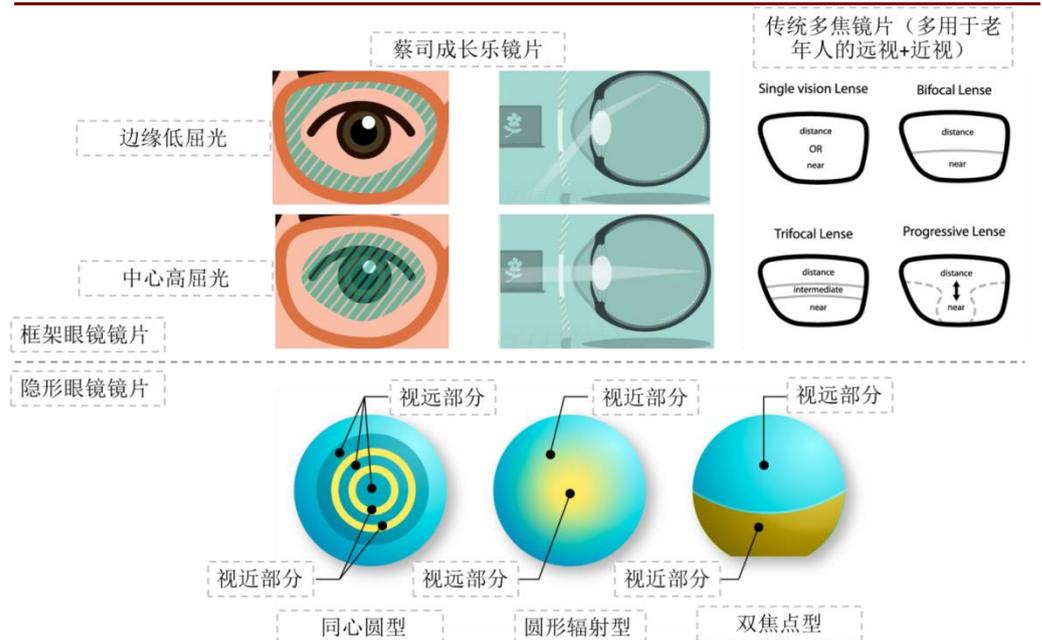
1972 年 Maitenaz 掌握了完整的非球面设计和制造流程，推出 Varilux 2。

1983 年蔡司推出自己的 PAL 产品 Gradal HS 系列。

控制近视角度，框架眼镜的镜片和一般是双焦点和渐进焦点设计，而隐形眼镜镜片则有同心圆、圆形辐射和上下式的设计。

以蔡司的成长乐为例，框架镜片分为两个部分。中间部门高屈光，可以将远处的视野聚焦在视网膜上；边缘的镜片低屈光，边缘视野聚焦在视网膜上或者视网膜前，防止近视的加深。

**图 17：不同设计的多焦点镜片**



资料来源：蔡司成长乐宣传资料、公开资料、招商证券

**2、有效性研究：框架多焦点/渐进镜能够延缓 20%左右的近视加深**

24 个月的周期内，框架多焦点/渐进镜能够延缓 20%左右的近视加深。这一数据是 Li SM 等人为进行 meta 分析收集、筛选出来 9 个框架多焦点/渐进镜试验。但是从异质性来看，9 个试验之间差异较大。从该 9 个试验数据还可以得出，亚洲儿童较欧美儿童更为受益，近视度数越高、延缓效果越明显等结论。

表 17: 框架多焦点/渐进镜控制近视效果的 Meta 分析

试验	多焦点镜			普通眼镜			控制效果
	均值	标准差	人数	均值	标准差	人数	
<b>近视度数改变/D</b>							
Cheng 2010	-0.96	0.62	48	-1.55	0.62	38	38%
Edwards 2002	-1.12	0.67	121	-1.26	0.74	133	11%
Fulk 2000	-0.99	0.68	36	-1.24	0.65	39	20%
Gwiazda 2003	-1.28	0.91	229	-1.48	0.92	233	14%
Hasebe 2008	-0.89	0.41	46	-1.2	0.51	44	26%
Leung 1999	-0.72	0.43	36	-1.23	0.51	32	41%
Parssinen 1989	-1.67	0.9	79	-1.48	0.9	79	-13%
Shih 2001	-1.19	0.55	61	-1.4	0.7	61	15%
Yang 2009	-1.24	0.56	74	-1.5	0.67	75	17%
<b>眼轴长度变化/mm</b>							
Cheng 2010	0.41	0.28	48	0.62	0.26	38	34%
Edwards 2002	0.61	0.24	121	0.63	0.28	133	3%
Fulk 2000	0.4	0.36	36	0.49	0.29	39	18%
Gwiazda 2003	0.64	0.3	229	0.75	0.31	233	15%
Leung 1999	0.46	0.27	36	0.74	0.39	32	38%

资料来源: Eye & Contact Lens, 招商证券

### 3、有效性研究：多焦点/渐进软镜（隐形眼镜）能够延缓 25%-45% 的近视加深

24 个月的周期内，多焦点/渐进软镜能够延缓 25%-45% 的近视加深，眼轴增长控制在 30% 左右。这一数据是 Li SM 等人为进行 meta 分析收集、筛选出来 8 个多焦点/渐进软镜试验：包括 5 个同心圆双焦软镜/concentric ring bifocal soft contact lenses (CCML) 和 3 个边缘渐进软镜/peripheral add soft contact lenses (MCL)，对照组都是普通软镜。但是从异质性来看，8 个试验之间差异较大。其中 2 年期的试验有 3 个：同心圆双焦软镜 1 个，边缘渐进软镜 2 个：

同心圆双焦软镜的视力控制效果 25% 左右，眼轴增长控制效果 30% 左右。

边缘渐进软镜的视力控制效果 45% 左右，眼轴增长控制效果 28% 左右。

表 18: 不同多焦软镜控制近视效果

软镜类型	试验	时间/月	人数, 试验/对照	近视进展/D			眼轴增长/mm		
				多焦/渐进软镜	普通软镜对照	控制效果	多焦/渐进软镜	普通软镜对照	控制效果
同心圆双焦软镜	Lam 2014	0-12	香港	-0.36±0.37	-0.48±0.47	25%	0.13±0.17	0.21±0.19	38%
		0-24	65/63	-0.59±0.49	-0.79±0.56	25%	0.25±0.23	0.37±0.24	32%
边缘渐进软镜	Walline 2013	0-12	美国	-0.33±0.34	-0.60±0.34	45%	0.15±0.17	0.22±0.17	32%
		0-24	27/27	-0.51±0.31	-1.03±0.31	50%	0.29±0.16	0.41±0.16	29%
		0-12	西班牙	-0.28±0.38	-0.53±0.25	47%	0.26±0.15	0.28±0.17	7%
	Paune 2015	0-24	19/21	-0.56±0.51	-0.98±0.58	43%	0.38±0.21	0.52±0.22	27%

资料来源: Int J Ophthalmol, 招商证券

头对头试验中，OK 镜效果更优或者和多焦点软镜持平。2015 年 Pauné 等人报道了使用放射型渐进软镜（SRRG）和 OK 做了头对头的试验的结果，虽然试验人数较少，但是还是能有趋势性的指导意义。

表 19: Pauné 等人试验的基本情况

	放射型渐进软镜 (SRRG)	OK 镜	普通框架眼镜
年龄	13.34 ± 1.95	12.27 ± 1.76	13.09 ± 2.79
完成人数	19	18	21
性别, 男/女	8/11	10/8	13/8
初始近视度数/D	-4.46 ± 1.69	-3.51 ± 2.13	-3.61 ± 0.98
初始眼轴长度	24.38 ± 0.90	24.58 ± 0.95	24.70 ± 0.87

资料来源: BioMed Research International, 招商证券

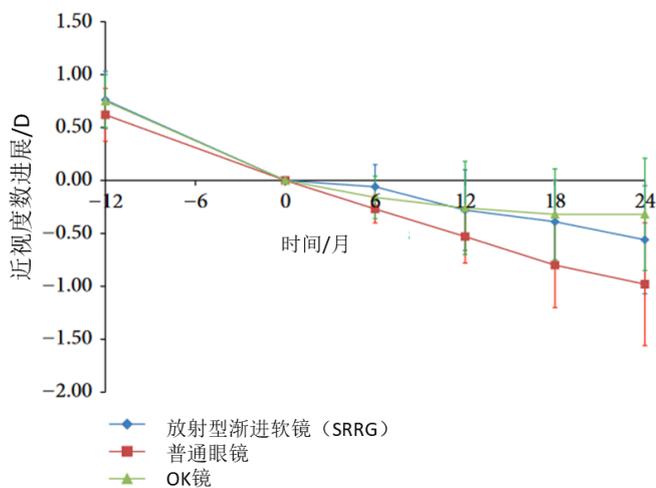
从实验结果可以看出 2 年时间内，SRRG 和 OK 镜都大幅控制了近视和眼轴增长（近视控制 43% vs 67%，眼轴控制 27%vs38%），控制效果和普通框架眼镜相比都达到了显著水平。但是 OK 镜无论是在近视度数控制还是眼轴增长控制上，都有优于 SRRG 的趋势。

表 20: Pauné 等人试验的结果

干预手段	0-12 月				0-24 月			
	近视进展/D	近视控制效果	眼轴增长/mm	眼轴控制效果	近视进展/D	近视控制效果	眼轴增长/mm	眼轴控制效果
放射型渐进软镜 (SRRG)	-0.28±0.38	47%	0.26±0.15	7%	-0.56±0.51	43%	0.38±0.21	27%
OK 镜	-0.26±0.44	51%	0.15±0.10	46%	-0.32±0.53	67%	0.32±0.20	38%
普通框架眼镜	-0.53±0.25	-	0.28±0.17	-	-0.98±0.58	-	0.52±0.22	-

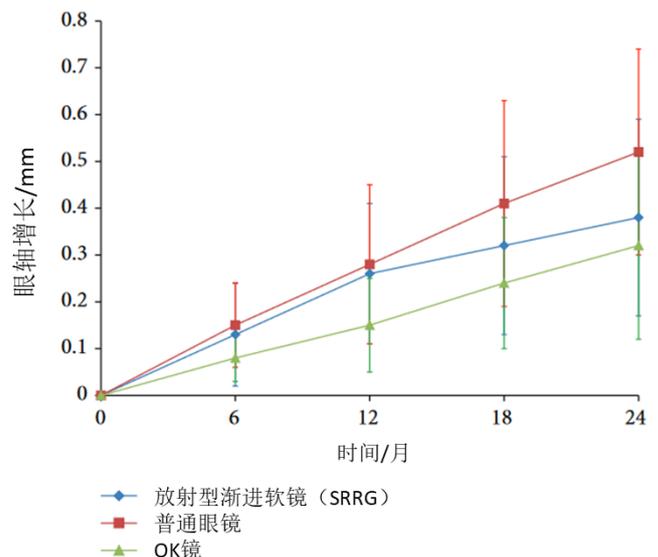
资料来源: BioMed Research International, 招商证券

图 18: SRRG、OK 镜和普通眼镜的近视进展



资料来源: BioMed Research International, 招商证券

图 19: SRRG、OK 镜和普通眼镜组眼轴增长情况



资料来源: BioMed Research International, 招商证券

2016 年 Turnbull 等人使用双焦软镜和 OK 镜做了头对头的病人回访对比，其中 OK 镜 56 人，双焦软镜 32 人，对照 22 人。试验结果显示 OK 镜和双焦软镜对于近视的控制效果、对于眼轴增长的控制效果基本一致。

#### 4、多焦点/渐进镜的安全性类似一般框架眼镜及隐形眼镜

对于多焦点/渐进镜片，最常见的问题是对于焦点切换感到头晕、不适，但该类问题一般都会在配镜时发现，从而改用其他控制近视的方式。

对于多焦点/渐进软镜，由于和普通软镜（隐形眼镜）一样的材质，所以在不良反应上和隐形眼镜差不多：例如对溃疡性角膜炎而言，每次佩戴/取下的软镜发生率在每年万分之 5 左右；对于长期佩戴的软镜（夜晚不取下）发生率在万分之 20 左右。

### 六、不同方法组合能产生更好的控制近视进展效果

由于不同的近视控制手段有着不同的原理：比如 OK 镜是通过改善边缘焦点来起到控制眼轴增长/近视进展的效果，而 0.025% 的阿托品则是通过抑制调节反射来控制近视进展。所以部分手段之间的效果是可以相互叠加的。

2018 年 Lei Wan 等人对比了单纯 OK 镜 vs OK 镜+0.025%阿托品控制近视的效果，无论是对于 600 度以上还是以下的近视人群，OK 镜+0.025%阿托品的效果较单纯 OK 镜都有统计意义上的显著优势。

表 21：Lei Wan 等人试验基本情况和结果

		近视程度 0~600 度人群			近视程度 >600 度人群		
		0.025%阿托品 +OK 镜	OK 镜	p 值	0.025%阿托品 +OK 镜	OK 镜	p 值
人数		20	20		20	20	
年龄		10.4 ± 1.3	10.3 ± 1.4		10.8 ± 1.2	10.9 ± 1.3	
性别比		1:1	1:1		1:1	1:1	
眼轴 长度	初始	24.08 ± 1.31	24.19 ± 1.24		25.28 ± 1.53	25.65 ± 1.67	
	24 月	24.73 ± 1.53	25.01 ± 1.26		25.86 ± 1.21	26.05 ± 1.57	
	0-24 月变化	0.65 ± 0.18	0.83 ± 0.16	0.029	0.58 ± 0.08	0.4 ± 0.15	0.023
近视 度数	初始	-4.53 ± 1.23	-4.63 ± 1.35		-6.63 ± 1.56	-6.67 ± 1.73	
	24 月	-4.83 ± 1.12	-5.13 ± 1.56	0.039	-7.12 ± 1.83	-7.32 ± 1.87	0.027

资料来源：J. Clin. Med., 招商证券

## 七、相关个股

### 1、欧普康视：OK 镜龙头企业，量价齐升（强烈推荐-A）

**2018 年分产品来看：角膜塑形镜收入 3.10 亿元，同比+40%；毛利率 90.46%，同比提升 2.13 个百分点，我们测算平均出厂价接近 1000 元，同比提升 16.9%，我们估计出厂价提升的原因：一方面，价格更高的 AP 和 DV 的占比提升，另一方面，公司直销占比提升 13 个百分点。从销量端，角膜塑形镜（主要是梦戴维）去年销售 33.5 万片，同比增长 19.7%，比我们了解的行业增速低，我们判断，一方面，一些民营眼科医院代理了国外 OK 镜品牌；另一方面，欧普康视自建眼科门诊的做法也与一些民营眼科医院形成竞争，这两方面可能影响了欧普康视在民营眼科医院的销售，但我们认为这一影响在今年将减少。**

**终端覆盖继续快速提升，18 年直销占比接近 50%。**18 年公司的合作医院和零售机构又增加了 100 多家，期末已经覆盖超过 800 家医院。公司在加强自身队伍的医院覆盖及并购部分终端后，直销比例快速提升：18 年直销收入 2.19 亿，同比+101%，占比收入比例从 17 年的 35%提升到了 18 年的 48%。18 年经销收入 2.39 亿元，同比+19%。直销和经销毛利率均有提升，我们估计是角膜塑形镜单价提升导致。

**近日市场有传言，其他国内厂家的角膜塑形镜将获批，我们认为，对于欧普康视并没有直接影响：**第一，国内已有 8 家企业获批，其他国产厂家上市也就是增加 1 个企业；目前角膜塑形镜在 8~18 岁近视儿童中的渗透率还非常低，我们估计仅仅 1%左右，各个厂家之间是需要合力做大蛋糕，而不是抢蛋糕。第二，我们了解即将获批企业的价格远高于欧普康视的 DF 和 AP，但又低于 DV，与阿尔法等外企价格差不多。这就表明，角膜塑形镜并不是一个可以打价格战的行业，新厂家无法靠价格低就抢占市场。

**盈利预测：**我们预测 2019~2021 年 净利润 35%/32%/33%，EPS 分别为 1.30/1.72/2.28 元，当前 19pe 41x。目前我国大力推动近视防控，公司作为国内 OK 镜龙头企业，受益明显，继续强烈推荐。

**风险提示：**产品销售不达预期，医疗事故风险；竞争加剧风险。

### 2、兴齐眼药：低浓度阿托品刚刚获批临床（暂未覆盖）

兴齐眼药申报了两个规格的阿托品：用于睫状肌麻痹的高浓度硫酸阿托品，已于 2018 年 8 月申报生产；用于儿童近视的低浓度硫酸阿托品，于 2018 年 10 月被受理临床，2019 年 1 月获得临床批件。

兴齐眼药目前主要产品是眼科用药，包括迪可罗（氧氟沙星眼膏、滴眼液、眼用凝胶）、速高捷（小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、滴眼液）等。

兴齐眼药已经预告 2018 年业绩，收入 4.3 亿元，同比增长 19.78%，归母净利润 1419 万元，同比下降 64%。净利润下降原因：1、部分产品原材料采购价格上升，导致毛利率略有下降；2、研发费用同比增加；3、销售人员薪酬及差旅费同比增加；4、公司 2017 年投资沈阳兴齐眼科医院，虽开业但无规模化营业收入，仍处于亏损中。

## 八、风险提示

**政策变化风险：**国家发布的近视防控目标和防治指南可能出现变化，对相关产业的扶持有可能变化。

**医疗事故风险：**无论是阿托品还是 OK 镜等手段都有一定的副作用，可能造成医疗事故，对产品推广销售造成冲击。

**监管风险：**中美药监部门对于新产品的注册批准存在不确定性。

**原材料风险：**目前 OK 镜、部分多焦、渐进镜的原材料全部来自进口，极端情况不排除中美贸易战影响原材料的进口。

**商业贿赂风险：**部分近视控制产品，销售人员可能通过商业贿赂的形式达到推广的目的。

**产品竞争格局风险：**所有的近视控制产品都没有非常高的技术壁垒，存在新进入者带来的竞争加剧的风险。

## 分析师承诺

负责本研究报告的每一位证券分析师，在此申明，本报告清晰、准确地反映了分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

**吴斌**，中科院大学管理科学与工程硕士，武汉大学生物技术学士，8年证券从业经验，2017年加入招商证券，任医药行业首席分析师。

**邱旻**，日本东京大学技术经营战略学硕士和药学学士，2年一级市场投资经验，5年证券从业经验，2018年5月加入招商证券，任医药行业分析师。

**李勇剑**，北京大学医学部药物化学系硕士，1年医药行业经验，2013年7月加入招商证券，任医药行业分析师。

**蒋一樊**，法国波城大学硕士，1年海外一级市场投资经验，3年证券从业经验，2017年4月加入招商证券，任医药行业分析师。

**李点典**，香港科技大学生化系硕士，2016年加入招商证券，任医药行业分析师。

**漆经纬**，美国乔治华盛顿大学硕士，1年美国私募对冲基金研究经验，1年国内证券从业经验，2018年3月加入招商证券，任医药行业分析师。

## 投资评级定义

### 公司短期评级

以报告日起6个月内，公司股价相对同期市场基准（沪深300指数）的表现为标准：

强烈推荐：公司股价涨幅超基准指数20%以上

审慎推荐：公司股价涨幅超基准指数5-20%之间

中性：公司股价变动幅度相对基准指数介于±5%之间

回避：公司股价表现弱于基准指数5%以上

### 公司长期评级

A：公司长期竞争力高于行业平均水平

B：公司长期竞争力与行业平均水平一致

C：公司长期竞争力低于行业平均水平

### 行业投资评级

以报告日起6个月内，行业指数相对于同期市场基准（沪深300指数）的表现为标准：

推荐：行业基本面向好，行业指数将跑赢基准指数

中性：行业基本面稳定，行业指数跟随基准指数

回避：行业基本面向淡，行业指数将跑输基准指数

## 重要声明

本报告由招商证券股份有限公司（以下简称“本公司”）编制。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告基于合法取得的信息，但本公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。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。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，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。除法律或规则规定必须承担的责任外，本公司及其雇员不对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失负任何责任。本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。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。

本报告版权归本公司所有。本公司保留所有权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、引用或转载，否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。