

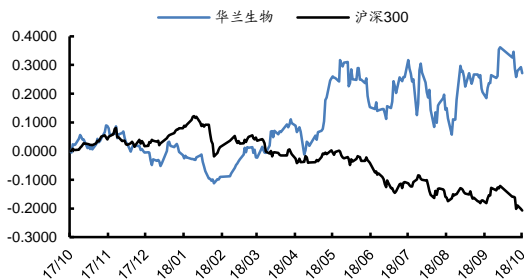
研究所  
证券分析师：胡博新 S0350517060001  
hubx@ghzq.com.cn  
联系人：周超泽 S0350117090026  
zhoucz@ghzq.com.cn

## 伊匹单抗、德尼单抗陆续获批临床，大生物布局

### 稳步推进

#### ——华兰生物（002007）深度报告

#### 最近一年走势



#### 相对沪深 300 表现

表现	1M	3M	12M
华兰生物	5.4	1.0	25.4
沪深 300	-4.4	-10.7	-20.8

#### 市场数据 2018-10-16

当前价格（元）	35.36
52 周价格区间（元）	24.05 - 38.67
总市值（百万）	32887.90
流通市值（百万）	28378.13
总股本（万股）	93008.77
流通股（万股）	80254.89
日均成交额（百万）	316.25
近一月换手（%）	26.17

#### 相关报告

《华兰生物（002007）三季报事件点评：Q3 业绩开始企稳，新常态下看好公司综合竞争力与单抗、疫苗等在研品种中长期布局》——2017-10-20

《华兰生物（002007）事件点评：采浆量提升支撑业绩高速增长，生物创新药研发力度加大贡献新的增长点》——2017-03-29

《华兰生物（002007）事件点评：血制品量价齐升支撑业绩持续高速增长》——2016-08-18

#### 投资要点：

- **伊匹单抗获批临床，诺奖明星分子 CTLA-4 布局处于第一梯队。** CTLA-4 是肿瘤免疫反应的负调节明星分子，是 2018 年诺贝尔生理学或医学奖获得者 James P.Allison 获奖主要成就。伊匹单抗（Ipilimumab）2017 年全球销售规模约 12.44 亿美元，在治疗肾细胞癌、黑色素瘤等多种肿瘤上取得了良好的效果，特别是在晚期肾细胞癌中，与 PD-1 联用的总生存期和中位无进展生存期均显著高于原一线用药舒尼替尼。国内市场目前原研尚未上市，国产获批临床仅 8 家，时间基本不足一年，仅 2 家开展单抗类似药一期临床试验（其余均为较难开发的双抗和融合蛋白），公司布局时机恰当有望抢占前三家市场地位。
- **布局 RANKL 抗体（德尼单抗），切入骨骼代谢疾病海量市场。** RANKL 在骨骼代谢中发挥关键调节作用，德尼单抗（Denosumab）是 Amgen 公司开发的首款 RANKL 抑制剂，骨质疏松、骨转移瘤两个主要适应症方向 2017 年全球市场销售额高达 35 亿美元以上。我国骨骼代谢类疾病患者基数庞大，根据《中国骨质疏松杂志（2018 年 2 月第 24 卷第 2 期）》统计，我国骨质疏松的总平均患病率为 13%，患者基数估算可达 1.69 亿左右；骨转移瘤方面，据我国 2015 年的癌症调查数据，我国每年新增乳腺癌患者 27.2 万人（21.9%骨转移比率），肺癌患者每年新增 73.3 万人（20.52%骨转移比率），粗略估算二大适应症的骨转移患者基数每年即 21 万人左右。国内市场原研德尼单抗尚未上市，类似药、me too 创新药研发基本处于一期临床，华兰布局时机恰当，尚未拉开时间差距。

- **华兰大生物布局日趋完善，单抗子公司中长期管线估值有望逐渐体现。** 华兰生物目前主营业务主要分为三大领域，血制品（母公司+浆站）、疫苗（疫苗子公司）、抗体药物（华兰基因工程公司），大生物布局日趋完善。其中，华兰基因工程子公司由董事长女儿安文琪任总经理，接班人主导运营足见抗体药物业务在战略上是公司未来核心方向之一。华兰基因 2013 年从成立即采取了最合理的后发先至发展策略，发展初始阶段管线布局主要通过 license in 方式获得以提升时间效率，2013 年开始公司先后委托勃林格殷格翰（BI）开发了贝伐单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗等生物类似药，截

合规声明

国海证券股份有限公司持有该股票未超过该公司已发行股份的 1%。

截止目前华兰基因管线已公告 7 个品种，4 个进入临床试验阶段，其中贝伐单抗已处于三期临床阶段，曲妥珠、利妥昔、阿达木处于一期临床，伊匹单抗和德尼单抗刚刚获批临床，此外帕尼单抗也已提交临床试验申请，预计将于近期获批临床，整体管线丰富度有望加速跻身国内生物药研发第二梯队，整体估值有望随着管线丰富度和深度的持续推进逐渐体现。

- **盈利预测和投资评级：**公司血制品业务去库存已初见成效，我们预计血制品行业已呈现触底迹象，四价流感疫苗今年获批将带来公司未来几年业绩的高速增长，中长期单抗公司管线持续推进有望为公司大生物医药布局打开估值天花板，预计 2018 年-2020 年 EPS 分别为 1.29、1.55、1.72 元，对应 PE 分别为 27.80、23.14、20.85 倍，维持买入评级。
- **风险提示：**血制品行业复苏不达预期；流感疫苗销量不及预期；在研产品研发进度不达预期；血制品、疫苗行业突发事件风险；公司核心产品销售不达预期；公司业绩不达预期；系统性风险。

预测指标	2017	2018E	2019E	2020E
主营收入（百万元）	2368	3602	4862	5716
增长率(%)	22%	52%	35%	18%
净利润（百万元）	821	1203	1445	1604
增长率(%)	5%	47%	20%	11%
摊薄每股收益（元）	0.88	1.29	1.55	1.72
ROE(%)	16.95%	22.01%	23.27%	22.79%

资料来源：Wind 资讯，国海证券研究所

## 内容目录

1、 伊匹单抗获批临床，诺奖明星分子 CTLA-4 布局处于第一梯队 .....	5
2、 布局 RANKL 抗体（德尼单抗），切入骨骼代谢疾病海量市场 .....	9
3、 华兰大生物布局日趋完善，单抗子公司中长期管线估值有望逐渐体现 .....	15
4、 盈利预测与评级 .....	16
5、 风险提示 .....	17

## 图表目录

图 1: CTLA-4 参与抑制 T 细胞活性机理图.....	5
图 2: CTLA-4 参与抑制调节性 T 细胞机理图.....	5
图 3: BMS (百时美施贵宝) 公司 Yervoy 的历年销售额 (百万美元).....	6
图 4: Nivolumab+Ipilimumab 联用的中位 OS (NR) 显著高于原一线用药舒尼替尼 (26m).....	7
图 5: Nivolumab+Ipilimumab 联用的中位 PFS (11.6m) 显著高于原一线用药舒尼替尼 (8.6m).....	7
图 6: Nivolumab+Ipilimumab 联用的肾脏症状指数 (FKSI19) 优于舒尼替尼.....	8
图 7: RANKL/RANK 介导骨吸收的机制.....	10
图 8: Denosumab 通过抑制 RANKL 来阻止破骨细胞的发展.....	10
图 9: Amgen 公司 Xgeva 的历年销售额 (百万美元).....	11
图 10: Amgen 公司 Prolia 的历年销售额 (百万美元).....	11
图 11: 华兰生物公司股权结构和子公司业务布局.....	15
图 12: 华兰基因工程有限公司在研管线布局.....	16
表 1: FDA 批准的 Yervoy 的适应症.....	6
表 2: Nivolumab+Ipilimumab 联用 vs 舒尼替尼.....	7
表 3: CTLA-4 抗体药物国内申报情况梳理.....	9
表 4: FDA 批准的 Proglia 和 Xgeva 的适应症.....	11
表 5: 我国部分癌症每年发生骨转移的人数估算.....	12
表 6: 德尼单抗原研产品在国内临床试验开展情况.....	12
表 7: RANKL 单抗的国内申报情况梳理.....	12
表 8: 国内企业 RANKL 单抗临床试验开展情况.....	13

# 1、伊匹单抗获批临床，诺奖明星分子 CTLA-4 布局处于第一梯队

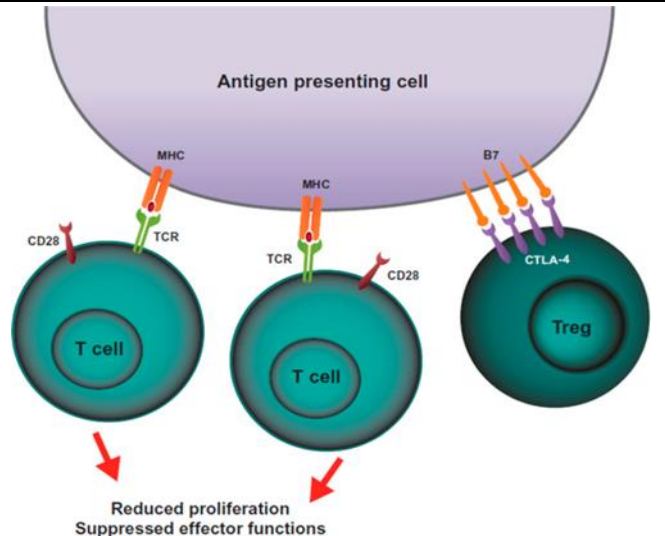
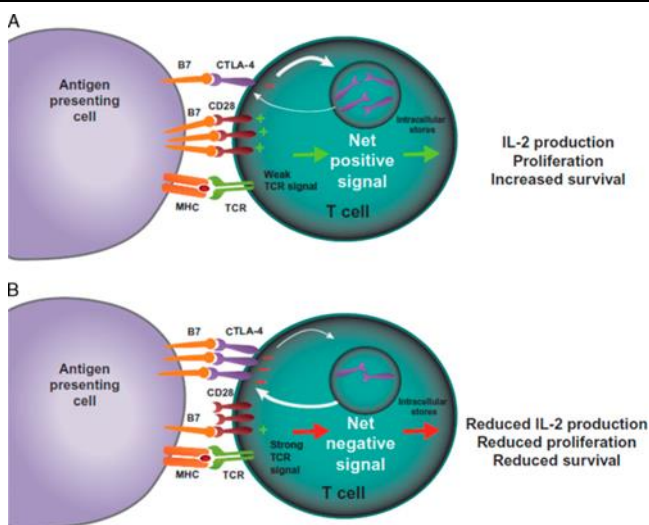
➢ CTLA-4 是肿瘤免疫反应的负调节明星分子，是 2018 年诺贝尔生理学或医学奖获得者 James P.Allison 获奖主要成就

CTLA-4 全名为细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 ( cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 又名 CD152, 是由 CTLA-4 基因编码的 T 细胞表面跨膜蛋白, 主要在活化的 CD4+和 CD8+T 淋巴细胞及活化的 B 淋巴细胞表面表达。1987 年, 法国免疫学家 Pierre Golstein 等首先找到 CTLA-4, 推测其具有免疫正调控功能, 这是当时的主流观点, 1992 年, 美国免疫学家 Peter Linsley 进一步证明了 Pierre 的观点, 因此 CTLA-4 早期依然被认为是一个传统免疫反应刺激因子来探索, 直到 1994 年 James Allison 和 Jeffrey Bluestone 纠正了这一结论, 他们证明 CTLA-4 是一种免疫负调控因子, 在免疫微环境中发挥抑制免疫细胞活性的功能。2018 年 10 月 1 日诺贝尔委员会将今年的诺贝尔生理或医学奖颁发给 James Alison 和 Tasuku Honjo, 其中 James Allison 获奖理由就是其对 CTLA-4 在肿瘤免疫治疗中的负调节作用的开拓性发现。

**CTLA-4 属于 CD28 超家族, 在肿瘤免疫反应中起到抑制作用。** CTLA-4 与 T 细胞表面的协同刺激分子受体 (CD28) 同属于免疫球蛋白超家族成员, 两者具有高度同源性, 具有相同的配体 CD86 (B7-2) 和 CD80 (B7-1)。与 CD28 相反, CTLA-4 并不在 T 细胞组成性表达, 只有在 T 细胞过度激活时才上调。CTLA-4 主要通过两种途径抑制 T 细胞的增殖活化: 1) 与 CD28 竞争性地结合 B7, 或者招募磷酸酶到 CTLA-4 的胞内结构域部分, 从而降低 TCR 和 CD28 的信号; 2) 通过反式内吞作用, 下调抗原呈递细胞 (APC) 上共刺激配体的表达, 从而抑制 T 细胞的增殖活化。最新研究表明, CTLA-4 抗体可以通过结合 CTLA-4 受体, 来清除肿瘤内的调节性 T 细胞 (Treg), 来增加 T 细胞的活性和增殖能力。

图 1: CTLA-4 参与抑制 T 细胞活性机理图

图 2: CTLA-4 参与抑制调节性 T 细胞机理图



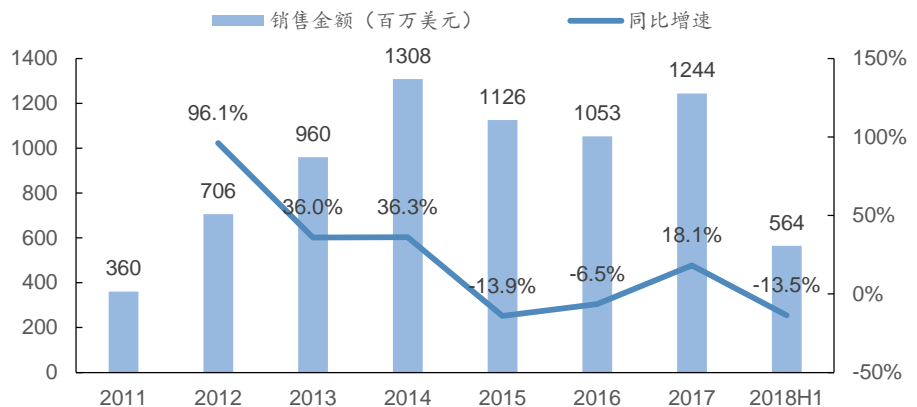
资料来源: Am J Clin Oncol., 国海证券研究所

资料来源: Am J Clin Oncol., 国海证券研究所

➤ **CTLA-4 的抗体药物伊匹单抗 (Ipilimumab)**，在治疗肾细胞癌、黑色素瘤等多种肿瘤上取得了良好的效果，全球市场销售额约 **12.44 亿美元**

Ipilimumab 由百时美施贵宝 (BMS) 研发，于 2011 年 3 月获 FDA 批准上市，同年 7 月获 EMA 批准上市，商品名为 Yervoy。2017 年全球销售额 12.44 亿美元，2018 年 H1 全球销售额 5.64 亿美元。鉴于 Opdivo (nivolumab) 与 Yervoy(ipilimumab) 联用在临床治疗上起到了良好的治疗效果，BMS 公司仍在进行多项关于扩充 Yervoy 适应症的研究，未来有可能批准更多适应症。

图 3: BMS (百时美施贵宝) 公司 Yervoy 的历年销售额 (百万美元)



资料来源: BMS (百时美施贵宝) 公司年报、国海证券研究所

表 1: FDA 批准的 Yervoy 的适应症

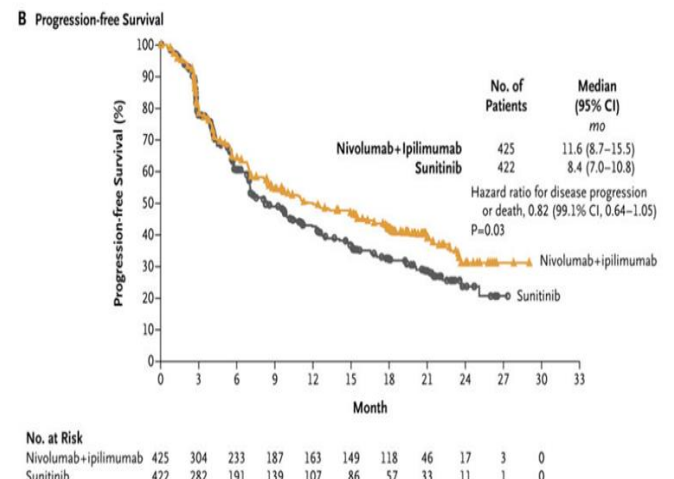
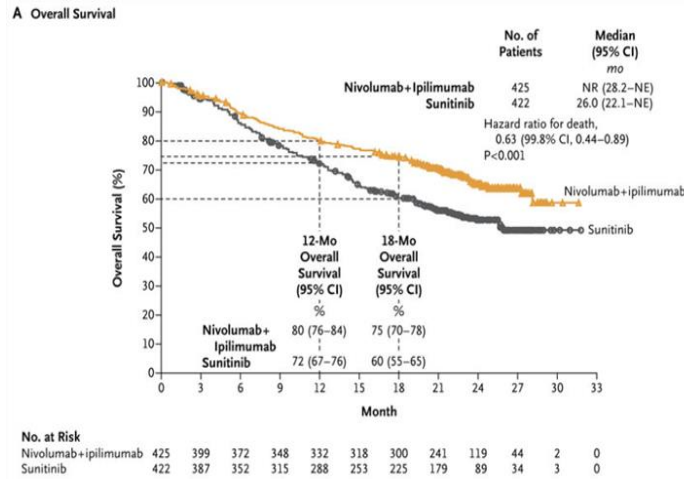
FDA 批准的 Yervoy 的适应症	
1	不可切除或转移性 <b>黑色素瘤</b> ，适用于成人及 12 岁以上儿童
2	作为辅助疗法，用于局部淋巴结病理学受累超过 1 毫米，且已接受完整切除(包括全淋巴结切除术)的 <b>皮肤黑色素瘤</b> 患者的治疗
3	Opdivo (nivolumab)与 Yervoy(ipilimumab)联用，适用于治疗中高危晚期 <b>肾细胞癌 (RCC)</b> 患者 (一线治疗)
4	Opdivo (nivolumab) 联合低剂量 Yervoy (ipilimumab)，用于既往接受 3 种标准化疗方案 (氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康) 后病情进展的微卫星不稳定性高 (MSI-H) 或 DNA 错配修复缺陷 (dMMR) <b>转移性结直肠癌</b> 儿科患者 (12 岁及以上) 和成人患者的治疗。此次批准是基于总缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR) 而加速批准。针对该适应症的进一步批准将取决于验证性研究中的临床受益的确证和描述

资料来源: FDA, 国海证券研究所整理

临床研究证明，伊匹单抗与 PD-1 抑制剂 Opdivo 联用，在晚期肾细胞癌的治疗上超过了当时的一线靶向用药舒尼替尼。前不久(2018 年 4 月 16 日)，FDA 已经批准 Opdivo 联合 Yervoy 用于晚期肾细胞癌(RCC)中高危患者的一线治疗。

图 4: Nivolumab+Ipilimumab 联用的中位 OS (NR) 显著高于原一线用药舒尼替尼 (26m)

图 5: Nivolumab+Ipilimumab 联用的中位 PFS (11.6m) 显著高于原一线用药舒尼替尼 (8.6m)



资料来源: N Engl J Med., 国海证券研究所

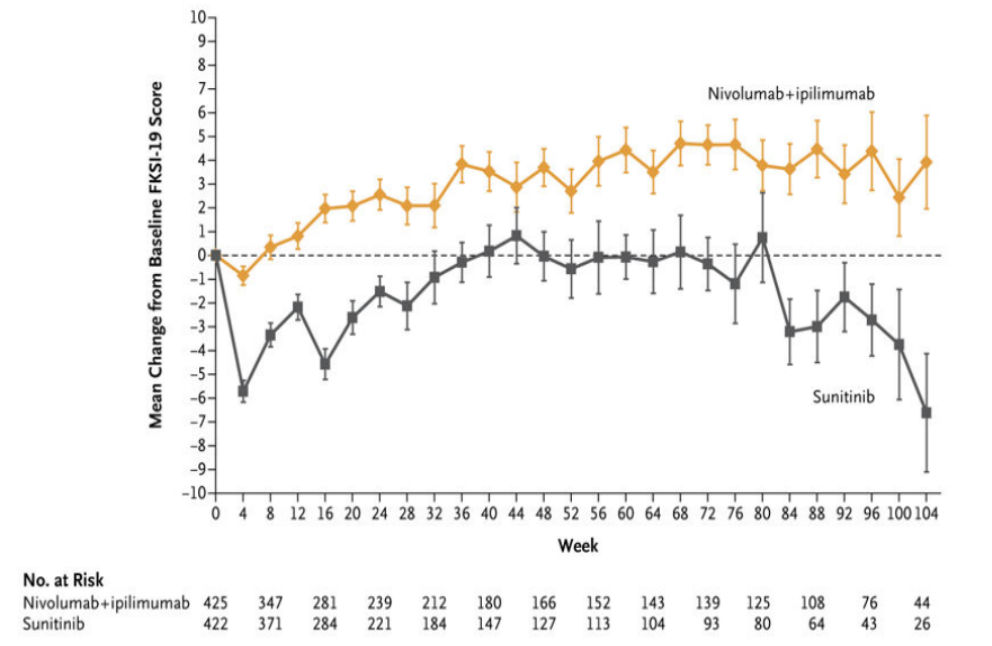
资料来源: N Engl J Med., 国海证券研究所

表 2: Nivolumab+Ipilimumab 联用 vs 舒尼替尼

	Nivolumab+Ipilimumab	舒尼替尼
样本数	N=425	N=422
客观应答率 (ORR)	42%	27%
总体响应情况:		
完全缓解 (CR)	9%	1%
部分缓解 (PR)	32%	25%
病情稳定	31%	45%
病情进展	20%	17%
未确认	8%	12%
响应时间中位数 m	2.8	3
对治疗持续响应的病人	72%	63%

资料来源: N Engl J Med., 国海证券研究所

图 6: Nivolumab+ipilimumab 联用的肾脏症状指数 (FKSI19) 优于舒尼替尼



资料来源: N Engl J Med., 国海证券研究所

此外, FDA 已接受 Opdivo 联合伊匹单抗, 一线治疗肿瘤突变负荷(TMB)  $\geq 10$  mut/Mb 的晚期 NSCLC(非小细胞肺癌)患者的补充生物制剂许可申请(sBLA), 并确定了 2019 年 2 月 20 日作出最终批复。

➤ 国内市场空间广阔, BMS 的 Yervoy 处于临床三期, 国产在研类似药基本处于同一起跑线, 华兰介入时机恰当

据 2015 年中国癌症调查数据, 我国每年新增皮肤黑色素瘤患者 8000 人; 每年新增结直肠癌新增患者 37.6 万例, 由于早期结直肠癌患者缺乏特异性症状, 加之国内多数地区尚未完善结直肠癌筛查工作, 导致早期诊断困难, 多数患者确诊时已至中晚期, 且大多已发生转移, 即转移性结直肠癌; 每年新增肾癌患者 6.68 万例。当前 BMS 公司在我国已申报临床试验并获批, 目前处于临床三期阶段。根据药智网统计, 目前国内布局 CTLA-4 靶点抗体药已获批临床厂商有 8 家, 大多获批时间不满一年, 明确开展伊匹单抗类似药临床试验的仅有博威生物和信达生物 2 家(不包括华兰生物), 其余均为双特异性抗体/融合蛋白类药物, 国内伊匹单抗类似药的研发基本处于同一起跑线, 华兰生物介入时机恰当, 公司有望在伊匹单抗(CTLA-4 单克隆抗体)领域占据前三家地位。



表 3: CTLA-4 抗体药物国内申报情况梳理

受理号	药品名称	注册分类	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日
CXSL1800055	重组抗 CTLA-4 全人源单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2018/5/21	华兰基因工程	审批完毕 —待制证	2018/9/25
CXSL1800050	重组人源化 PDL1/CTLA-4 双特异性单域抗体 Fc 融合蛋白注射液	治疗用生物制品 1	2018/5/7	江苏康宁杰瑞	已发件	2018/8/13
CXSL1700195	重组人源化 CTLA-4 单域抗体 Fc 融合蛋白注射液	治疗用生物制品 1	2018/1/26	苏州康宁杰瑞	已发件	2018/6/8
CXSL1700112	重组全人抗 CTLA-4 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2017/11/29	上海博威生物	已发件	2018/5/17
CXSL1700077	重组全人源抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2017/8/16	苏州信达生物	已发件	2018/3/6
CXSL1600069	重组人 CTLA-4 变体 Fc 融合蛋白注射液	治疗用生物制品 7	2016/9/12	苏州康宁杰瑞	制证完毕 —已发批件	2017/9/27
CXSL1500088	重组人 CTLA-4 变体 Fc 融合蛋白注射液	治疗用生物制品 7	2015/11/3	苏州康宁杰瑞	制证完毕 —已发批件	2017/7/17
CXSL0500014	注射用重组人 CTLA4—抗体融合蛋白	治疗用生物制品 1	2005/3/2	上海中信国健	已发批件	2006/5/29

资料来源：药智网，国海证券研究所整理

## 2、布局 RANKL 抗体（德尼单抗），切入骨骼代谢疾病海量市场

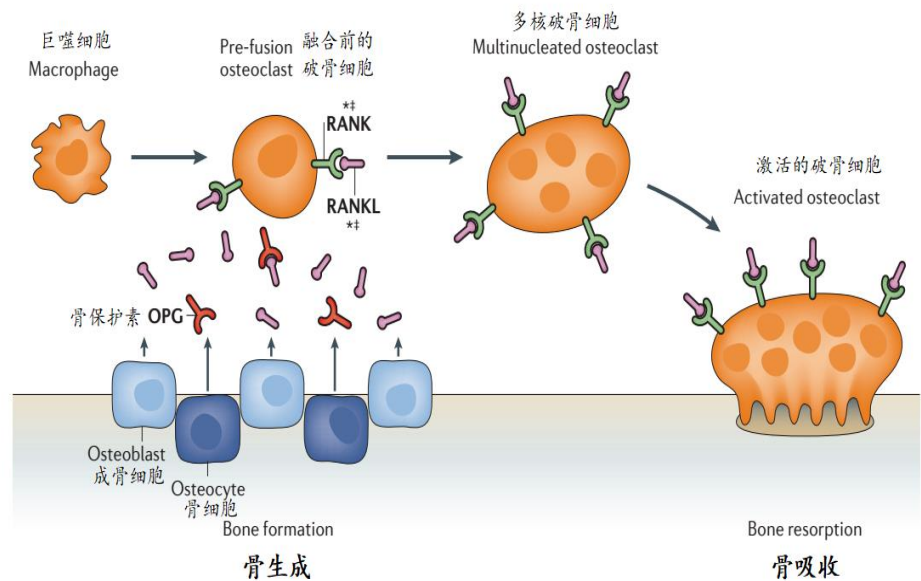
- RANKL 是肿瘤坏死因子（TNF）超家族成员，在骨骼代谢中发挥关键调节作用

核因子 KB 受体活化因子配体( Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand ) 简称 RANKL，属于肿瘤坏死因子超家族（TNF Superfamily）成员，是一种二类跨膜蛋白。RANKL/RANK 信号通路在淋巴结发育、淋巴细胞分化、树突状细胞存活、t 细胞活化和耐受诱导等方面发挥重要作用。

RANKL 在骨骼的新陈代谢中起着关键的作用。RANKL 是表达在造骨细胞（osteoblast）膜上的膜蛋白（又被称为 CD254），可以活化破骨细胞(osteoclast)膜上的 RANK 蛋白，开始破骨作用，加速破骨细胞破坏骨质并被吸收，是骨质

更新的重要一环（作用机制见下图）。因此，如果人体制造了过多的 RANKL，会造成各式各样的退化性骨骼疾病。

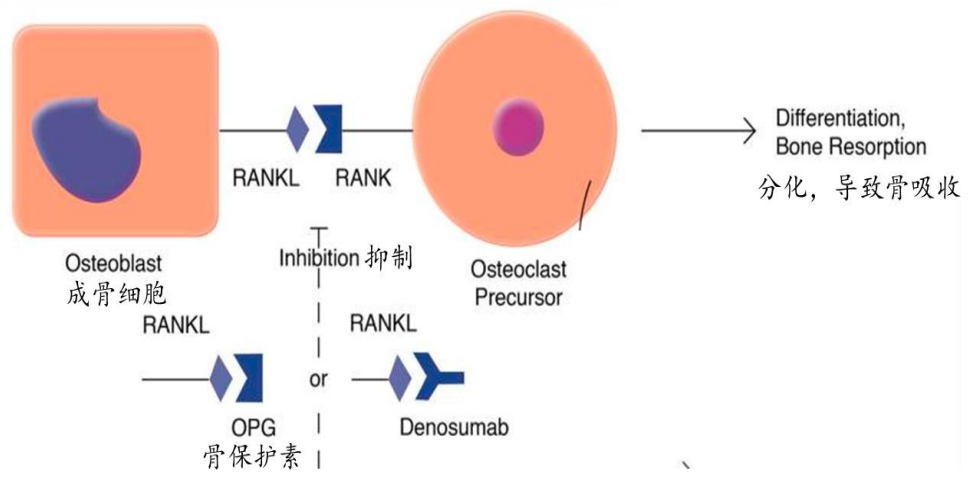
图 7: RANKL/RANK 介导骨吸收的机制



资料来源: Nature Reviews, 国海证券研究所

抑制 RANKL 来阻止破骨细胞的发展，可以作为多种骨骼疾病的治疗策略。正常情况下，人类骨骼处于持续的分解和重建的状态，在一些疾病状态下，这一平衡被打破，引发严重的骨骼病变，如骨骼疼痛、病理性骨折、脊髓压迫等。抑制 RANKL 来减缓骨吸收，可以作为此类疾病的治疗策略。

图 8: Denosumab 通过抑制 RANKL 来阻止破骨细胞的发展



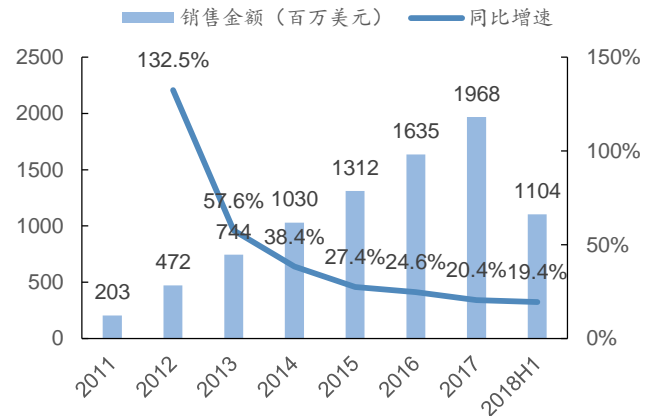
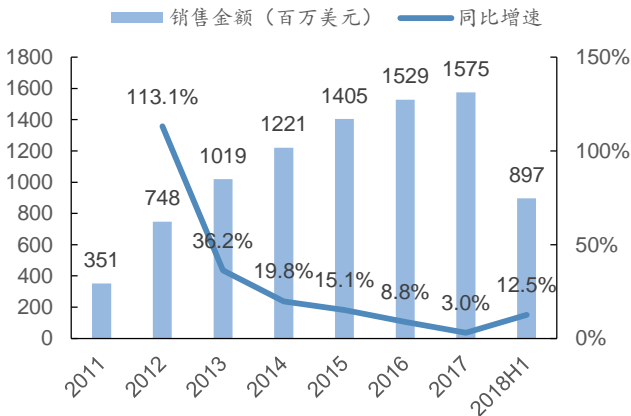
资料来源: Front Oncol., 国海证券研究所

➤ 德尼单抗 (Denosumab) 是 Amgen 公司开发的首款 RANKL 抑制剂，两个主要适应症方向 2017 年全球市场销售额高达 35 亿美元以上

Amgen 公司利用 Denosumab (德尼单抗) 开发了两款产品, Prolia 和 Xgeva (商品名)。Prolia 于 2011 年 6 月获 FDA 批准上市, 用于治疗骨质疏松; 同年 11 月, Xgeva 也获批上市, 用于治疗癌症的骨转移和多发性骨髓瘤。2017 年, Prolia 全球销售额约 19.68 亿美元, Xgeva 全球销售额约 15.75 亿美元, 截止 2018 年上半年, Prolia2018H1 全球销售额 11.04 亿美元, 同比增长 19.4%, Xgeva2018H1 全球销售额为 8.97 亿美元, 同比增长 12.5%。

图 9: Amgen 公司 Xgeva 的历年销售额 (百万美元)

图 10: Amgen 公司 Prolia 的历年销售额 (百万美元)



资料来源: Amgen 公司年报, 国海证券研究所

资料来源: Amgen 公司年报, 国海证券研究所

表 4: FDA 批准的 Proglia 和 Xgeva 的适应症

	适应症
Prolia	1 治疗绝经后易骨折、骨质疏松的妇女
	2 治疗易骨折、骨质疏松的男性
	3 治疗糖皮质激素导致的男性和女性的骨质疏松症、易骨折
	4 对于接受雄激素阻断疗法, 导致骨折危险很高的非转移性前列腺癌男性患者, 增加其骨密度
	5 治疗接受芳香酶抑制剂辅助治疗乳腺癌, 易骨折的女性
Xgeva	1 预防多发性骨髓瘤和实体瘤骨转移的骨相关病变
	2 患有骨巨细胞瘤的成人和骨发育成熟的青少年, 并且瘤不可切除或手术切除很可能导致严重事故
	3 二磷酸盐治疗造成的恶性或顽固性高钙血症

资料来源: FDA, 国海证券研究所整理

➤ 我国骨骼代谢类疾病患者基数庞大, 新药市场拓展空间广阔

随着人口老龄化进程的加速, 骨质疏松症已成为世界常见病、多发病, 发病率紧随心血管疾病、糖尿病, 跃居慢性疾病的第 3 位。我国发病的绝对人数呈明显上升趋势, 严重危害着中老年人的身体健康和生活质量。《中国骨质疏松杂志 (2018 年 2 月第 24 卷第 2 期)》中的一篇 Meta 研究显示, 我国骨质疏松的总平均患病率为 13%。若人口以 13 亿计, 患者基数可达 1.69 亿。骨转移瘤方面, 据我国 2015 年的癌症调查数据, 我国每年新增乳腺癌患者 27.2 万人, 肺癌患者每年新增 73.3 万人。此外根据 Clinical Cancer Research 的一项研究统计,

在转移性（晚期）的乳腺癌、肺癌中，骨转移所占的比例分别是 73%和 36%，则据此粗略估算二大适应症的骨转移患者基数每年即 21 万人左右。

表 5: 我国部分癌症每年发生骨转移的人数估算

	发生转移的几率	骨转移的比例	新增癌症人口（万）	骨转移患者的人数（万）
乳腺癌	30%	73%	27.2	5.96
肺癌	57%	36%	73.3	15.04

资料来源: Clin Cancer Res., CA CANCER J CLIN, NIH, 国海证券研究所

国内德尼单抗原研尚未上市，类似药、me too 创新药研发基本处于一期临床，尚未拉开时间差距。Amgen 公司的原研产品在尚未上市，目前处于临床三期阶段，根据药智网统计，国内截至目前约有 7 家企业拿到德尼单抗类似药临床试验批件（包括华兰），大多数为最近一年刚刚获批临床，正处于临床一期阶段，除此之外尚有丽珠单抗和上海津曼特以创新药途径申报 RANKL 抗体药物拿到批件，申报时间也在 2017 年末，均未拉开时间差距。

表 6: 德尼单抗原研产品在国内临床试验开展情况

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
CTR20130101	评价 Denosumab 预防实体瘤骨转移患者发生骨相关事件的研究	Denosumab	预防实体瘤骨转移患者发生骨相关事件	已完成	3 期	Amgen/葛兰素史克（中国）投资有限公司	中国人民解放军军事医学科学院附属医院	2014/4/3

资料来源: 药智网, 国海证券研究所

表 7: RANKL 单抗的国内申报情况梳理

受理号	药品名称	注册分类	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日
CXSL1800064	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2018/6/13	浙江海正药业	在审评审批中	2018/6/11
CXSL1700211	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2018/1/31	信达生物	已发件	2018/7/6
CXSL1700110	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注	治疗用生物制品 2	2017/12/25	华兰基因工程	制证完毕—待发批	2018/9/28

	注射液					件	
CXSL1700051	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 1	2017/7/25	丽珠单抗	制证完毕 —已发批 件		2017/12/21
CXSL1700048	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 1	2017/7/17	丽珠单抗	制证完毕 —已发批 件		2017/12/21
CXSL1600131	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2017/2/13	菲洋生物	制证完毕 —已发批 件		2017/12/21
CXSL1600099	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2016/12/5	博安生物	制证完毕 —已发批 件		2017/6/20
CXSL1600080	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2016/10/11	博安生物	制证完毕 —已发批 件		2017/6/9
CXSL1600053	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 1	2016/8/11	津曼特	制证完毕 —已发批 件		2017/3/15
CXSL1600051	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 1	2016/8/11	津曼特	制证完毕 —已发批 件		2017/7/6
CXSL1600032	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2016/5/18	泰康生物	制证完毕 —已发批 件		2017/1/11
CXSL1500116	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2016/1/15	海正药业	制证完毕 —已发批 件		2016/12/15
CXSL1400093	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2014/12/11	泰康生物	制证完毕 —已发批 件		2016/9/26
CXSL1400029	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2014/4/15	齐鲁制药	制证完毕 —已发批 件		2016/10/11
CXSL1400030	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 2	2014/4/15	齐鲁制药	制证完毕 —已发批 件		2016/10/11

资料来源：药智网，国海证券研究所

表 8：国内企业 RANKL 单抗临床试验开展情况

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
适应症：以骨质疏松为主（类似 Prolia）								

CTR20181231	比较 KN012 与 Prolia 药代动力学、安全性和免疫原性的研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	用于骨折高风险的绝经后女性骨质疏松症的治疗	进行中（招募完成）	1 期	菲洋生物/苏州康宁杰瑞	吉林大学第一医院	2018/7/27
CTR20180114	TK006 在绝经后妇女中的安全性、药代/药效学的 I 期临床研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液（代号 TK006）	绝经后妇女骨质疏松的治疗	进行中（招募完成）	1 期	泰康生物	中国医学科学院北京协和医院	2018/2/3
CTR20171459	评价 LY06006 的安全性、耐受性、药理学、药效学及免疫原性研究	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	骨质疏松症、骨量减少	进行中（招募中）	1 期	博安生物	北京大学人民医院	2017/12/1
CTR20170892	JMT103 的 I 期临床研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	骨质疏松症/骨量减少	进行中（尚未招募）	1 期	津曼特	上海交通大学医学院附属瑞金医院	2018/7/30
ChiCTR1800017552	比较 KN012 与 Prolia 药代动力学、安全性和免疫原性的研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	用于骨折高风险的绝经后女性骨质疏松症的治疗	尚未开始（尚未招募）	1 期	菲洋生物	吉林大学第一医院	2018/8/3
<b>适应症：以癌症骨转移为主（类似 Xgeva）</b>								
CTR20181448	QL1206 和 Xgeva 在健康人中的比对研究	重组抗 RANKL 全人单克隆抗体注射液	预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	进行中（招募中）	1 期	齐鲁制药	吉林大学第一医院 I 期临床试验研究室	2018/8/27
CTR20181180	LZM004-I 期临床研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	进行中（尚未招募）	1 期	丽珠单抗	四川大学华西医院	2018/8/15
CTR20180258	HS629 注射液 I 期临床试验	重组抗 RANKL 全人源单克隆抗体注射液（HS629）	预防实体瘤骨转移患者的骨相关事件	进行中（尚未招募）	1 期	海正药业	中国医学科学院肿瘤医院	2018/4/12
CTR20170699	评价 TK006 在乳腺癌骨转移患者中的 I 期临床研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	乳腺癌骨转移	进行中（招募中）	1 期	泰康生物	南京医科大学第一附属医院	2017/8/18

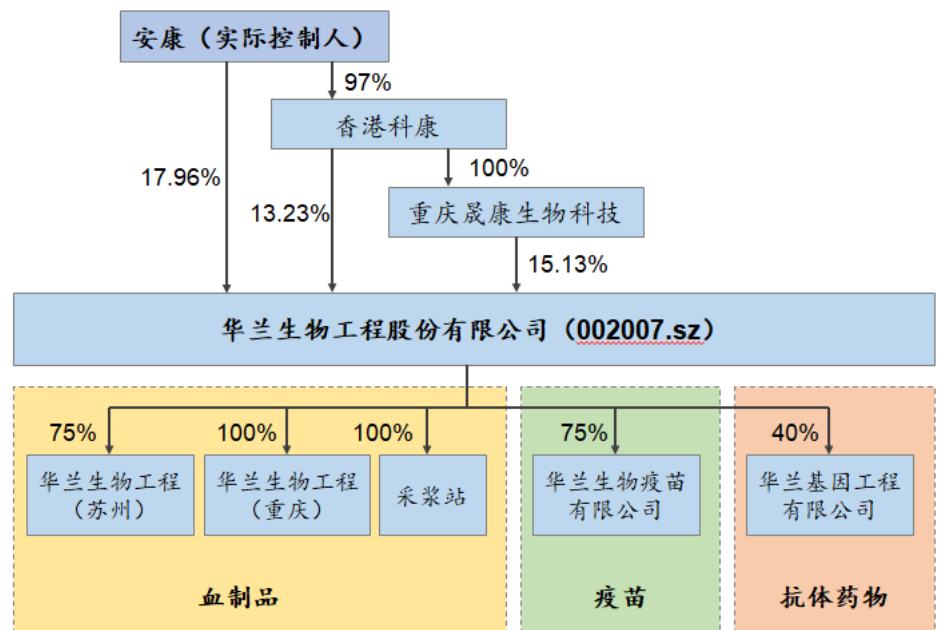
CTR20170364	评价 JMT103 在骨转移性实体瘤患者中的 I 期临床研究	重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	肿瘤骨转移	进行中（招募中）	1 期	津曼特	上海市东方医院	2018/3/27
-------------	--------------------------------	-----------------------	-------	----------	-----	-----	---------	-----------

数据来源：药智网，国海证券研究所

### 3、华兰大生物布局日趋完善，单抗子公司中长期管线估值有望逐渐体现

华兰生物目前主营业务主要分为血制品、疫苗、抗体药物三大领域，其中，血制品业务主要由母公司、华兰苏州子公司、华兰重庆子公司和采浆站等构成，疫苗药业务主要由公司控股 75%的子公司华兰生物疫苗有限公司负责，抗体药物业务由公司控股 40%的联营子公司华兰基因工程有限公司负责，大生物布局日趋完善。

图 11：华兰生物公司股权结构和子公司业务布局



资料来源：Wind，国海证券研究所整理

➤ 从 license in 为主到 license in+合作，合理策略选择有望实现后发先至

母公司联营的单抗子公司华兰基因工程有限公司于 2013 年注册成立，注册资本 1 亿元，相比国内生物药研发公司基本布局处在较为靠后序列，因此华兰基因从成立初期即采取了最合理的后发先至发展策略，发展初始阶段管线布局主要通过 license in 方式获得以提升时间效率，2013 年开始公司先后委托勃林格殷格翰 (BI) 开发了贝伐单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗等生物类似药。

此外华兰基因也积极通过合作研发方式培养建设自身研发人才梯队，公司 2015 年投资 2 亿元与 GE 及赛多利斯合作建设了占地 5000 平方米的联合实验室，建立了重组蛋白的表达和纯化、多肽/多糖的结合、细胞培养与纯化、生化分析与制剂等一站式研发平台，为中长期自身研发平台和团队建设打下基础。

截止目前华兰基因生物药管线已公告 7 个品种，总共有 4 个进入临床试验阶段，其中贝伐单抗已处于三期临床阶段，曲妥珠、利妥昔、阿达木处于一期临床，2 个药物刚刚获批临床，即伊匹单抗和德尼单抗，此外帕尼单抗也已提交临床试验申请，预计将于近期获批临床，整体管线丰富度有望加速跻身国内生物药研发企业第二梯队，整体估值有望随着管线丰富度和深度的持续推进逐渐体现。

图 12: 华兰基因工程有限公司在研管线布局

临床阶段/ 适应症	非小细胞 肺癌	乳腺癌	胃癌	非霍奇金 淋巴瘤	类风湿 关节炎	强直性 脊柱炎	银屑病	骨质疏松	结直肠癌	黑色素瘤	肾癌
靶点	VEGF	Her2		CD20	TNFα		RANKL	EGFR	CTLA-4		
临床前											
申报临床									帕尼单抗		
批准临床								德尼单抗		伊匹单抗	
临床 I 期		曲妥珠单抗	利妥昔单抗		阿达木单抗						
临床 II 期											
临床 III 期	贝伐单抗										

资料来源: Wind, 国海证券研究所整理

华兰基因目前由华兰生物董事长女儿安文琪任总经理，接班人负责运营足见在战略方向上抗体药物是公司未来整体战略的核心方向之一。生产建设方面，2015 年 4 月，华兰生物单抗生产基地在河南省新乡开工，项目计划投资 30 亿元，按照 EMA 和 WHO 标准对厂房进行概念和基础设计。该项目主要面向单抗、激素类药物、新型疫苗等生物制品研发、生产。2016 年 7 月 2 日，华兰基因的 CMF1-10000L 国内最大 10000L 单抗生产线以正式启用，公司在单抗生产线上的准备已实现后发先至，不仅可满足自身抗体药物生产，也可承接外部生物药 CMO，逐渐实现生物药研发、生产经验的完善储备。

## 4、盈利预测与评级

公司血制品业务去库存已初见成效，我们预计血制品行业已呈现触底迹象，四价流感疫苗今年获批将带来公司未来几年业绩的高速增长，中长期单抗公司管线持续推进有望为公司大生物医药布局打开估值天花板，预计 2018 年-2020 年 EPS 分别为 1.29、1.55、1.72 元，对应 PE 分别为 27.80、23.14、20.85 倍，维持买入评级。



预测指标	2017	2018E	2019E	2020E
主营收入(百万元)	2368	3602	4862	5716
增长率(%)	22%	52%	35%	18%
净利润(百万元)	821	1203	1445	1604
增长率(%)	5%	47%	20%	11%
摊薄每股收益(元)	0.88	1.29	1.55	1.72
ROE(%)	16.95%	22.01%	23.27%	22.79%

资料来源: Wind 资讯, 国海证券研究所

## 5、风险提示

- 1) 血制品行业复苏不达预期;
- 2) 流感疫苗销量不及预期;
- 3) 在研产品研发进度不达预期;
- 4) 血制品、疫苗行业突发事件风险;
- 5) 公司核心产品销售不达预期;
- 6) 公司业绩不达预期;
- 7) 系统性风险;

表 1: 华兰生物盈利预测表

证券代码:	002007.SZ				股价:	35.36	投资评级:	买入		日期:	2018-10-16
财务指标	2017	2018E	2019E	2020E	每股指标与估值	2017	2018E	2019E	2020E		
<b>盈利能力</b>					<b>每股指标</b>						
ROE	17%	22%	23%	23%	EPS	0.88	1.29	1.55	1.72		
毛利率	62%	66%	61%	61%	BVPS	5.02	5.69	6.49	7.38		
期间费率	24%	27%	27%	28%	<b>估值</b>						
销售净利率	35%	33%	30%	28%	P/E	40.74	27.80	23.14	20.85		
<b>成长能力</b>					P/B	7.16	6.32	5.54	4.87		
收入增长率	22%	52%	35%	18%	P/S	14.12	9.28	6.88	5.85		
利润增长率	5%	47%	20%	11%							
<b>营运能力</b>					<b>利润表 (百万元)</b>	<b>2017</b>	<b>2018E</b>	<b>2019E</b>	<b>2020E</b>		
总资产周转率	0.45	0.52	0.56	0.57	营业收入	2368	3602	4862	5716		
应收账款周转率	2.50	2.50	2.68	2.68	营业成本	890	1238	1893	2224		
存货周转率	0.74	0.74	0.75	0.75	营业税金及附加	25	38	52	61		
<b>偿债能力</b>					销售费用	268	407	545	657		
资产负债率	7%	21%	28%	30%	管理费用	288	440	535	715		
流动比	9.73	3.83	2.95	2.91	财务费用	(7)	78	158	197		
速动比	6.52	2.60	1.90	1.89	其他费用/(-收入)	3	0	0	0		
<b>资产负债表 (百万元)</b>	<b>2017</b>	<b>2018E</b>	<b>2019E</b>	<b>2020E</b>	营业利润	916	1402	1680	1863		
现金及现金等价物	206	238	195	379	营业外净收支	7	(20)	(20)	(20)		
应收款项	948	1442	1813	2132	利润总额	923	1382	1660	1843		
存货净额	1211	1736	2592	3046	所得税费用	120	179	215	239		
其他流动资产	1304	1984	2678	3148	净利润	804	1203	1445	1604		
<b>流动资产合计</b>	<b>3669</b>	<b>5400</b>	<b>7278</b>	<b>8705</b>	少数股东损益	(17)	0	0	0		
固定资产	960	884	815	754	归属于母公司净利润	821	1203	1445	1604		
在建工程	191	191	191	191	<b>现金流量表 (百万元)</b>	<b>2017</b>	<b>2018E</b>	<b>2019E</b>	<b>2020E</b>		
无形资产及其他	209	209	200	191	经营活动现金流	177	(349)	(316)	488		
长期股权投资	68	68	68	68	净利润	804	1203	1445	1604		
<b>资产总计</b>	<b>5219</b>	<b>6874</b>	<b>8675</b>	<b>10032</b>	少数股东权益	(17)	0	0	0		
短期借款	0	1000	2000	2500	折旧摊销	146	113	105	99		
应付款项	68	98	149	175	公允价值变动	0	0	0	0		
预收帐款	8	12	16	18	营运资金变动	(756)	(1732)	(1976)	(1272)		
其他流动负债	301	301	301	301	投资活动现金流	(56)	76	68	62		
<b>流动负债合计</b>	<b>377</b>	<b>1411</b>	<b>2466</b>	<b>2995</b>	资本支出	(0)	76	68	62		
长期借款及应付债券	0	0	0	0	长期投资	(49)	0	0	0		
其他长期负债	0	0	0	0	其他	(7)	0	0	0		
<b>长期负债合计</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	筹资活动现金流	(90)	418	301	(276)		
<b>负债合计</b>	<b>377</b>	<b>1411</b>	<b>2466</b>	<b>2995</b>	债务融资	0	1000	1000	500		
股本	930	930	930	930	权益融资	0	0	0	0		
股东权益	4842	5463	6209	7037	其它	(90)	(582)	(699)	(776)		
<b>负债和股东权益总计</b>	<b>5219</b>	<b>6874</b>	<b>8675</b>	<b>10032</b>	现金净增加额	32	145	54	274		

资料来源: Wind 资讯, 国海证券研究所

## 【医药组介绍】

胡博新，药学专业，7年证券行业医药研究经验，曾在医药新财富团队担任核心成员。对OTC和原料药行业有长期跟踪经验。

周超泽，哥伦比亚大学化学工程/罗格斯大学金融工程双硕士，浙江大学工学学士，生物工程和金融复合背景，2017年加入国海证券医药组，主要覆盖创新药、生物制药、原料药、制剂出口板块。

冯雪云，北京大学金融学硕士、北京大学医学经济学双学士，医学和金融复合背景，2018年加入国海证券医药组，主要覆盖化药、生物药、OTC等板块。

## 【分析师承诺】

胡博新，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

## 【国海证券投资评级标准】

### 行业投资评级

推荐：行业基本面向好，行业指数领先沪深300指数；

中性：行业基本面稳定，行业指数跟随沪深300指数；

回避：行业基本面向淡，行业指数落后沪深300指数。

### 股票投资评级

买入：相对沪深300指数涨幅20%以上；

增持：相对沪深300指数涨幅介于10%~20%之间；

中性：相对沪深300指数涨幅介于-10%~10%之间；

卖出：相对沪深300指数跌幅10%以上。

## 【免责声明】

本报告仅供国海证券股份有限公司（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。客户应当认识到有关本报告的短信提示、电话推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司的完整报告为准，本公司接受客户的后续问询。

本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于公开资料及合法获得的相关内部外部报告资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证其中的信息已做最新变更，也不保证相关的建议不会发生任何变更。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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。报告中的内容和意见仅供参考，在任何情况下，本报告中所表达的意见并不构成对所述证券买卖的出价和征价。本公司及其本公司员工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。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、财务顾问或者金融产品等服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。

## 【风险提示】

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向本公司或其他专业人士咨询并谨慎决策。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

若本公司以外的其他机构（以下简称“该机构”）发送本报告，则由该机构独自为此发送行为负责。通过此途径获得本报告的投资者应自行联系该机构以要求获悉更详细信息。本报告不构成本公司向该机构之客户提供的投资建议。

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。本公司、本公司员工或者关联机构亦不为该机构之客户因使用本报告或报告所载内容引起的任何损失承担任何责任。

### 【郑重声明】

本报告版权归国海证券所有。未经本公司的明确书面特别授权或协议约定，除法律规定的情况外，任何人不得对本报告的任何内容进行发布、复制、编辑、改编、转载、播放、展示或以其他方式非法使用本报告的部分或者全部内容，否则均构成对本公司版权的侵害，本公司有权依法追究其法律责任。