

定位中国制药创新未来

——恒瑞医药深度报告

首次覆盖报告

崔文亮 (分析师)

010-83561311

cuiwenliang@xsdzq.cn

证书编号: S0280518120002

王帅 (联系人)

021-68865582

wangshuai@xsdzq.cn

证书编号: S0280119070002

● 最强研发实力打造最丰富产品管线, 从而汇集最强销售团队

作为国内创新药龙头企业, 公司是国内最早开始 1 类新药研发的企业, 多年来也一直是国内制药行业研发投入最多、研发实力最强、已上市 1 类创新药最多的制药企业。公司的最核心业务抗肿瘤药板块已经实现了创新驱动发展, 其抗肿瘤领域的在研产品管线已经基本都是 1 类新药。在糖尿病、心血管、痛风、风湿等领域公司 FAST-FOLLOW 了 SGLT-2、DPP-4、JAK、URAT1 等全球最热门的药物靶点, 多个重磅品种处于商业化前期。优秀的产品线自然汇集优秀的营销人员, 1.2 万人的销售团队成就公司国内销售能力最强的制药企业。

● 四大主营板块高速增长, 十年制剂出口打造走向国际桥头堡

2019 年公司宣布以慢病用药作为突破口进军药品零售市场, 并制定了未来 3 年销售队伍 3000 人销售额 20 亿的规划; 慢病成为继抗肿瘤、手术麻醉、造影剂后公司第四大主营板块。抗肿瘤领域近两年获批了吡咯替尼、卡瑞利珠、硫酸非格司亭等重磅创新药, 正处于进医保高速放量阶段, 预计 40%-50% 增长。手术麻醉线右美托咪定集采增速承压, 瑞马唑仑有望年内上市, 预计整体 10% 以上增速。造影剂新产品钆特酸葡胺、罂粟乙碘油 (新进 2019 医保) 均系独家品种, 进口替代加速, 整体增速 20% 以上。15 个品种在欧美日法规市场获批, 2018 销售额 6.5 亿元, 十年制剂出口为创新药走向海外铺垫道路, 成为公司国际化的桥头堡。

● 国内创新药龙头、A 股稀缺标的, 首次覆盖给予“强烈推荐”评级

预计公司 2019-2021 年收入 229/295/370 亿元, 分别同比增长 32%/29%/26%, 净利润 54/71/90 亿元, 分别同比增长 32%/31%/27%, 当前股价对应 2019-2021 年 PE 分别为 59/45/35 倍。作为国内规模最大, 研发、销售实力最强, 最早实现“仿创结合”向“创新驱动”转型的制药企业, 给予其行业平均估值 30% 的龙头溢价, 首次覆盖给予“强烈推荐”评级。

● **风险提示:** 新药研发风险、研发进度不及预期风险、仿制药纳入集采后大幅降价风险。

财务摘要和估值指标

指标	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
营业收入(百万元)	13,836	17,418	22,919	29,452	36,964
增长率(%)	24.7	25.9	31.6	28.5	25.5
净利润(百万元)	3,217	4,066	5,373	7,058	8,972
增长率(%)	24.2	26.4	32.2	31.3	27.1
毛利率(%)	86.6	86.6	88.3	89.3	90.1
净利率(%)	23.2	23.3	23.4	24.0	24.3
ROE(%)	20.7	20.5	22.1	23.0	23.1
EPS(摊薄/元)	0.73	0.92	1.21	1.60	2.03
P/E(倍)	98.6	78.0	59.0	44.9	35.4
P/B(倍)	20.6	16.1	13.1	10.3	8.1

强烈推荐 (首次评级)

市场数据

时间 2019.08.22

收盘价(元):	71.73
一年最低/最高(元):	49.78/75.55
总股本(亿股):	44.23
总市值(亿元):	3,172.48
流通股本(亿股):	44.04
流通市值(亿元):	3,158.93
近 3 月换手率:	24.38%

股价一年走势



收益涨幅 (%)

类型	一个月	三个月	十二个月
相对	9.31	15.88	23.54
绝对	8.62	19.02	37.22

相关报告

目 录

1、 引领中国制药创新发展的“带头大哥”	6
1.1、 把握产业升级机遇，坚持自主创新道路	7
1.2、 产品线汇聚优秀人才，打造万人销售团队	9
2、 创新驱动从抗肿瘤领域 FAST-FOLLOW 开始	10
2.1、 抗肿瘤为主的药物创新趋势仍在加强	13
2.2、 产品更替以剂型创新为主，传统化疗药自然增速	15
2.2.1、 六大品种销售总额超 60 亿，份额均排前二	16
2.2.2、 临床需求出发的剂型创新	18
2.3、 广谱抗肿瘤靶向药最具市场潜力	20
2.3.1、 阿帕替尼还处于高速增长阶段	22
2.3.2、 联用最多的 PD-1 卡瑞利珠单抗	24
2.4、 多靶点全面布局乳腺癌	27
2.4.1、 吡咯替尼—口服赫赛汀	27
2.4.2、 国内首个进 3 期的 CDK4/6 抑制剂	30
2.4.3、 PARP 抑制剂氟唑帕利用于三阴性乳腺癌	33
2.5、 前列腺癌多个重磅在研品种临近商业化	36
3、 手术麻醉领域赛道好，公司深耕多年优势明显	38
3.1、 手术麻醉药市场规模稳定增长	38
3.2、 四大核心产品支撑公司麻醉药领域排名第二	40
3.2.1、 最理想吸入性麻醉剂七氟烷	41
3.2.2、 布托啡诺提价后收入翻两番	42
3.2.3、 盐酸右美托咪定集采承压	43
3.2.4、 顺阿曲库铵水针巩固优势	47
3.3、 在研管线中瑞马唑仑年内将批	47
4、 后发先至，十年成就造影剂龙头	48
4.1、 使用率仍有巨大空间，行业处于成熟期	49
4.2、 竞争格局好，新老品种都在快速放量	51
5、 从慢病用药突破，进军药店终端打开零售通路	52
5.1、 糖尿病布局长效胰岛素与口服降糖新药	53
5.1.1、 糖尿病市场规模随着确诊率持续增长	54
5.1.2、 降糖用药结构调整，产品换代更迭开始	57
5.1.3、 公司在研 1.1 类新药已覆盖全部热门靶点	60
5.2、 心脑血管 1.1 类、复方和剂型创新	61
5.3、 “神药”JAK 抑制剂可用于风湿、皮肤病和斑秃	61
5.4、 非布司他+SHR4640 抢跑“第四高”	63
6、 国际化的制药企业	65
6.1、 十年制剂出口，走向国际的桥头堡	65
6.2、 First-in-class 创新必然要进入欧美市场	66
7、 盈利预测及投资建议	68
7.1、 投资逻辑	68
7.1.1、 政策推动创新药投资热度，提高创新药企业估值	68
7.1.2、 国内创新药龙头，A 股稀缺标的	69
7.2、 主营业务营收预测	70
7.3、 投资建议	71

8、 风险提示	71
9、 附录	72
9.1、 3 家国产 PD-1 单抗开展的临床试验情况汇总	72
9.2、 恒瑞在研 1 类创新药汇总	76
附： 财务预测摘要	78

图表目录

图 1: 2018 年城市公立医院化学药销售额 TOP20 企业	6
图 2: 公司历年营收与利润情况	6
图 3: 中国大型制药企业 1 类新药研发概况	7
图 4: 2013-2018 年公司研发投入情况	8
图 5: 2013-2018 大型跨国药企研发支出收入占比情况	8
图 6: 恒瑞医药各子公司职能分布	10
图 7: 2018 年城市公立医院终端抗肿瘤销售额 TOP10 企业	12
图 8: 1999 年公司营收构成（扣除药包材子公司）	13
图 9: 2018 年公司营收构成	13
图 10: 2019 年全球新药研发各治疗领域现状	13
图 11: 2018 年以通用名统计的抗肿瘤用药 TOP20 产品（放大版城市公立医院）	15
图 12: 2018 年以商品名统计的抗肿瘤用药 TOP20 产品（放大版城市公立医院）	15
图 13: 2013-2018 年公司传统化疗药大品种收入情况（亿元）	17
图 14: 2013-2018 年国内所有剂型紫杉醇销售情况	19
图 15: 2013-2018 年国内替莫唑胺销售情况	20
图 16: 2018 年替莫唑胺国内市场份额情况	20
图 17: 男性发病率前 10 癌症	21
图 18: 女性发病率前 10 癌症	21
图 19: 阿帕替尼研发历程	22
图 20: 2015-2022E 阿帕替尼销售额情况	24
图 21: O 药与 K 药销售增长与适应症获批情况（销售额：百万美元）	26
图 22: 吡咯替尼研发历程	27
图 23: SHR6390 研发历程	31
图 24: CDK4/6 抑制剂作用机理	31
图 25: CDK4/6 抑制剂全球销售额（百万美元）	32
图 26: 国内 PARP 抑制剂销售额情况预测	35
图 27: 阿比特龙国内销售额情况	37
图 28: 手术麻醉领域用药类型	38
图 29: 2017 年神经系统类药物市场规模	39
图 30: 2017 年神经系统药物细分领域市场占比情况	39
图 31: 2013-2017 年麻醉、止痛、镇静催眠药品市场情况	39
图 32: 2013-2017 年肌松药市场情况	40
图 33: 2014-2018 年公司麻醉领域营收、毛利率情况	40
图 34: 2017 年麻醉剂市场排名情况	41
图 35: 2013-2017 年公司七氟烷销售情况	41
图 36: 2017 年七氟烷市场竞争格局	42
图 37: 右美托咪定镇痛镇静方案	44
图 38: 2015-2018 年恒瑞右美托咪定销量增长情况	44
图 39: 右美托咪定市场竞争格局	45

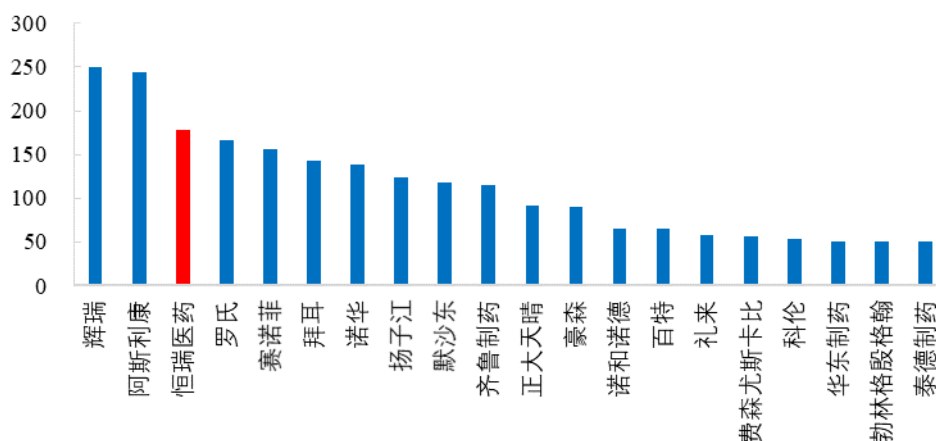
图 40: 苯磺顺阿曲库铵市场竞争情况 (亿元)	47
图 41: 城市公立医院丙泊酚销售情况	48
图 42: 2018 年国内造影剂企业竞争情况	49
图 43: 2013-2018 年公司造影剂销售情况 (亿元)	49
图 44: 全球造影剂市场规模	50
图 45: 2013-2018 年国内造影剂市场规模	51
图 46: 2018 年国内造影剂 TOP10 品种	51
图 47: 2017 全球造影剂大类占比情况	52
图 48: 2011-2018 年药品三大终端市场占比	53
图 49: 2011-2018 年实体药店市场规模	53
图 50: 2013-2028 年中国 2 型糖尿病患者人数及确诊率	54
图 51: 2013-2018 年中国糖尿病药物市场规模	55
图 52: 国内糖尿病治疗指南用药	56
图 53: 二甲双胍国内销售额情况	57
图 54: 中美糖尿病治疗指南对比	58
图 55: 中国糖尿病药物竞争格局	59
图 56: 美国糖尿病药物竞争格局	59
图 57: 国内高尿酸血症和痛风用药市场情况	64
图 58: 非布司他国内销售情况 (万元)	64
图 59: 2015-2018 年公司制剂出口收入情况	66
图 60: 创新药欧美上市后 3 年内销售额 (百万美金)	67
图 61: 创新药中国上市后 3 年内销售额 (百万元)	67
图 62: 药品创新的生态要素	69
表 1: 国内早期代表性 1 类新药研发历程	7
表 2: 公司研发中心分布情况	9
表 3: 中国药企研发排名前 10 榜	9
表 4: 公司抗肿瘤领域已获批产品情况	11
表 5: 公司抗肿瘤领域在研 1 类新药管线	11
表 6: 国内城市公立医院不同治疗领域用药市场份额	14
表 7: 国内城市公立医院肿瘤化疗药物市场情况	16
表 8: 公司传统化疗药大品种市场份额情况	17
表 9: 公司六大传统化疗药品种一致性评价进度	17
表 10: 紫杉醇改良剂型国内获批情况	19
表 11: 紫杉醇不同剂型国内价格情况	19
表 12: 获批用于胃癌的靶向药物	22
表 13: 阿帕替尼联合用药的试验开展情况	23
表 14: 国内已上市 PD-1 赠药方案与治疗费用	25
表 15: 恒瑞在乳腺癌不同基因分型的药物布局	27
表 16: 吡咯替尼 VS 拉帕替尼临床数据	28
表 17: 口服抗 her-2 治疗药物国内上市情况	28
表 18: HER2+口服小分子国内企业研发情况	29
表 19: 吡咯替尼国内临床试验开展情况	29
表 20: 吡咯替尼美国临床试验开展情况	30
表 21: 全球已获批 CDK4/6 抑制剂	32
表 22: SHR6390 国内开展的临床试验情况	33
表 23: 氟唑帕利研发进展	33

表 24:	全球已上市 PARP 抑制剂	34
表 25:	国内 PARP 抑制剂在研情况	35
表 26:	氟唑帕利国内临床推进情况	35
表 27:	国内前列腺癌内分泌治疗常用药物	36
表 28:	全球获批的雄激素拮抗剂	37
表 29:	公司在研前列腺癌 1.1 类新药情况	37
表 30:	布托啡诺中标价情况	42
表 31:	临床常用手术麻醉药管制情况	43
表 32:	右美托咪定国内获批企业情况	45
表 33:	右美托咪定一致性评价进展状况	46
表 34:	公司右美托咪定中标价情况	46
表 35:	恒瑞手术麻醉领域产品线	48
表 36:	全球已上市造影剂产品汇总	49
表 37:	公司造影剂产品线	51
表 38:	公司造影剂在研情况	52
表 39:	公司糖尿病领域管线	53
表 40:	传统降糖药的类别	55
表 41:	糖尿病新靶点作用机理比较	57
表 42:	全球糖尿病在研靶点情况	57
表 43:	全球/中国上市新靶点糖尿病药物情况	59
表 44:	三种新靶点糖尿病药物全球销售额情况（百万美元）	60
表 45:	恒瑞心脑血管管线	61
表 46:	全球已上市 JAK 抑制剂情况	62
表 47:	国内 JAK 抑制剂研发进度	62
表 48:	恒瑞 SHR-0302 开展临床试验情况	62
表 49:	临床常用高尿酸血症和痛风药物	63
表 50:	公司制剂海外获批情况	65
表 51:	公司对外交易合作项目汇总	67
表 52:	创新药研发段利好政策	69
表 53:	恒瑞主营业务收入拆分及预测	70
表 54:	恒瑞 PD-1 开展临床试验情况	72
表 55:	信达 PD-1 开展临床试验情况	73
表 56:	君实 PD-1 开展临床试验情况	74
表 57:	百济神州 PD-1 开展临床试验情况	75
表 58:	恒瑞在研 1 类创新药汇总	76

1、引领中国制药创新发展的“带头大哥”

公司是国内创新药龙头企业，其坚持“科技创新”与“国际化”的发展战略，是一家从事医药创新和高品质药品研发、生产及推广的医药健康企业，是国内知名的抗肿瘤药、手术用药和造影剂的供应商，医院终端销售收入排名国内第一。公司创建于1970年，2000年在上海证券交易所上市，3000亿的市值稳居国内医药上市公司第一。3000多研发人员及12000多销售人员奠定了公司在国内药企中最强的研发与销售能力。

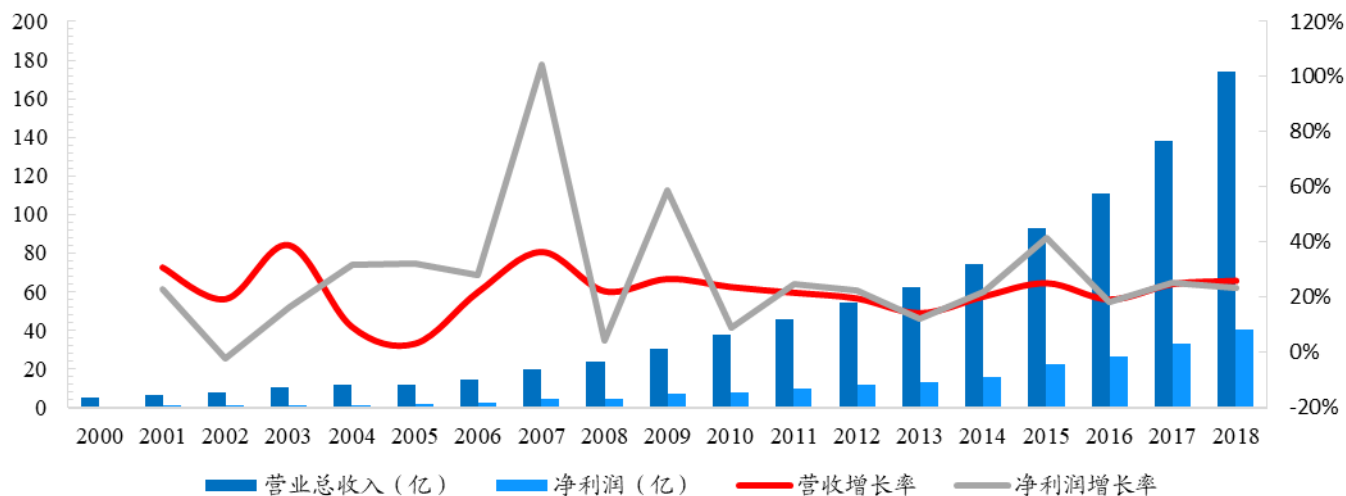
图1： 2018年城市公立医院化学药销售额 TOP20 企业



资料来源：米内，新时代证券研究所

主营抗肿瘤、手术麻醉、造影剂，公司三大板块一直高速发展，营业收入与净利润持续稳定增长。公司的营收、净利润分别从2000年的4.85亿、0.66亿增长到了2018年的174.18亿、40.61亿元，2000-2018年复合增长率分别为22.01%、25.72%，不到20年的时间分别上涨了36倍、62倍。

图2： 公司历年营收与利润情况



资料来源：wind，新时代证券研究所

1.1、把握产业升级机遇，坚持自主创新道路

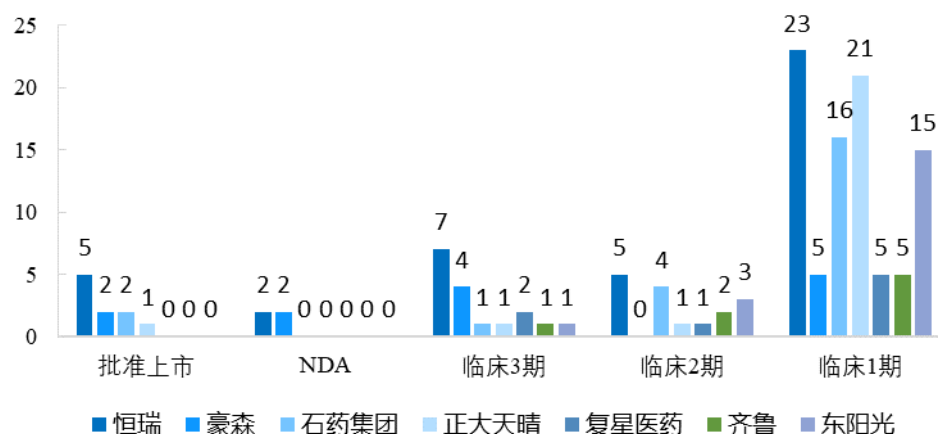
公司一直以来坚持以创新为动力，是国内最早的从“仿创结合”过度到“创新驱动”的制药企业，多年来一直是国内制药行业研发投入最多、研发团队最强的企业。公司的第一个1类创新药艾瑞昔布临床前研究始于1999年，于2003年获得临床批件并于2011年获批上市；截止目前公司已经上市5个1类新药，2个处于NDA申请中；是大型制药企业中1类新药研发成果最丰富的企业。

表1：国内早期代表性1类新药研发历程

企业/第一个1.1类新药	1类新药临床批件获得时间	1类新药获批上市时间
恒瑞医药 艾瑞昔布	2003年	2011年
豪森药业 吗林硝唑	2005年	2014年
贝达药业 埃克替尼	2006年	2011年
微芯生物 西达本胺	2006年	2014年
浙江医药 奈诺沙星	2006年	2016年
恒瑞医药 阿帕替尼	2007年	2014年
康弘药业 康柏西普	2007年	2013年
艾力斯医药 阿利沙坦酯	2007年	2013年
和记黄埔 呋喹替尼	2009年	2018年
正大天晴 安罗替尼	2011年	2018年
恒瑞医药 吡咯替尼	2012年	2018年
恒瑞医药 硫培非格司亭	2010年	2018年
恒瑞医药 卡瑞利珠单抗	2016年	2019年

资料来源：药智，新时代证券研究所

图3：中国大型制药企业1类新药研发概况

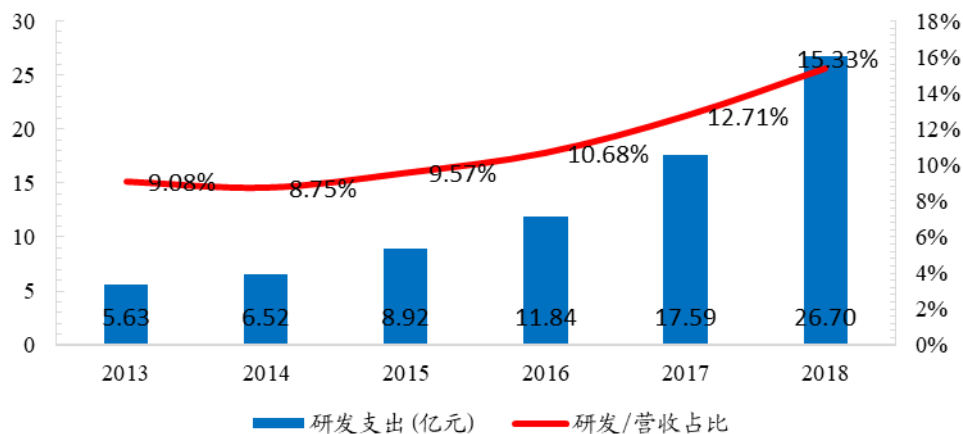


资料来源：药渡，新时代证券研究所

公司近年来研发支出持续增长，研发支出占比营业收入都在10%以上。2015年国家创新药鼓励政策出台开始，公司研发投入大幅增加，积极把握产业升级的机遇，加速创新药的临床试验，从me-too/better型创新策略向First-in-Class全球创新

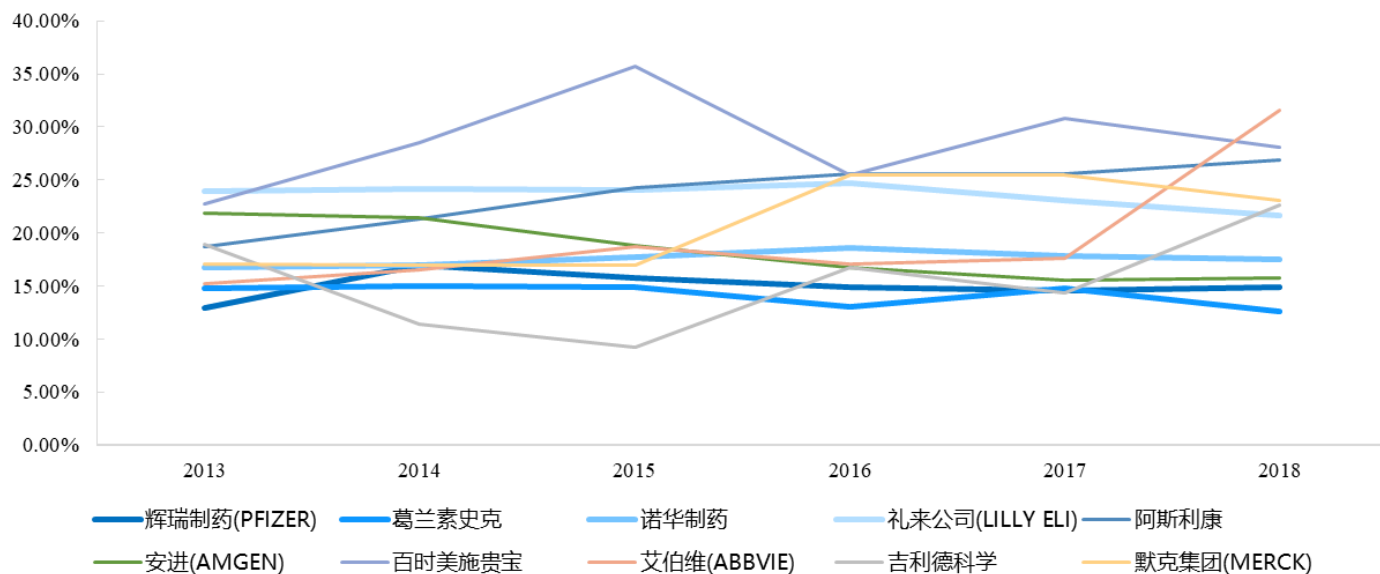
探索。2018 年公司研发投入 26.7 亿元，占营收比例 15.33%，与跨国大型药企每年的研发营收占比相当。

图4： 2013-2018 年公司研发投入情况



资料来源：wind，新时代证券研究所

图5： 2013-2018 大型跨国药企研发支出收入占比情况



资料来源：wind，新时代证券研究所

公司在全球范围内陆续建立了多个研发中心，覆盖了以连云港为中心的上海、苏州等高新技术企业聚集地；中国北方、西南地区和美国、日本成熟市场，更大范围的招揽不同地区、不同类型的高端研发人才的同时，自身研发能力修炼、外部借势借脑都已经布局完善。公司现有各类研发人才 3000 余名，其中有 2000 多名博士、硕士及海归人士。根据药智发布的 2019 中国药品研发综合实力排行榜，恒瑞医药毫无悬念的位列第一。

表2: 公司研发中心分布情况

时间	研发中心	职能
1992 年	连云港研发中心	药品产业化研制、开发, 包括创新药、仿制药及国际市场产品注册研究等工作
2001 年	上海闵行研发中心	寻找新化合物等创新药物研究的上游工作
2001 年	上海临床医学中心	新药临床及申报工作
2006 年	美国创新药研究中心	新药临床研究、新药技术项目引进或转让, 并负责向美国 FDA 申报和注册药品
2011 年	成都研发中心	高活性、激素、造影剂等药物的开发
2014 年	日本研发中心	高端制剂的注册申报、分装销售等
2016 年	南京研发中心	承接上海研发中心继续创新药筛选, 包括原料药成盐、晶型筛选, 制剂剂型筛选等
2017 年	苏州创新及国际化基地	创新药和高端制剂生产基地负责未来 5 年内上市的创新药以及部分出口欧美的高端制剂的生产, 恒瑞大学则负责各类人才的培训, 并为企业可持续发展提供人才培养和智力支持。
2018 年	济南研发中心	前沿药物制剂开发
2018 年	厦门研发中心	创新药及高端注射剂的研发和生产基地

资料来源: 公司官网, E 药经理人, 新时代证券研究所

表3: 中国药企研发排名前 10 榜

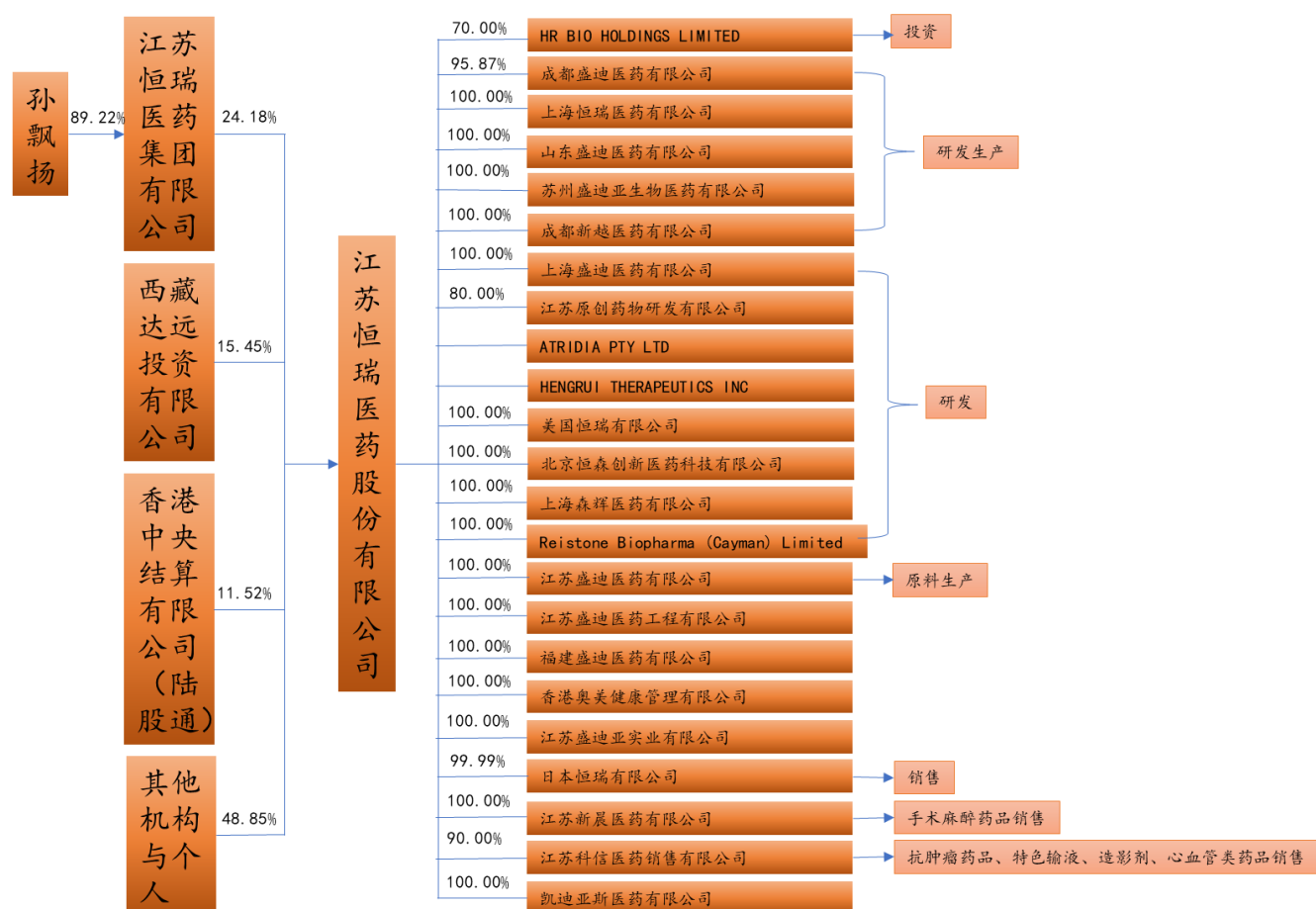
2019 中国药品研发综合实力排行榜		2018 排行榜	2017 排行榜	2016 排行榜
恒瑞医药	1	1	3	1
正大天晴	2	2	1	2
齐鲁制药	3	4	2	6
复星医药	4	5	4	3
人福医药	5	18	19	18
东阳光药	6	3	7	28
科伦药业	7	6	8	8
百济神州	8	9	33	27
豪森药业	9	15	6	5
信达生物	10	35	45	89

资料来源: 药智, 新时代证券研究所

1.2、产品线汇聚优秀人才, 打造万人销售团队

公司的龙头地位是其强大的研发能力与卓越的销售能力共同努力的结果。近几年来公司以创新为驱动, 不断加强产品及销售模式的转型, 量化市场活动, 科学细分市场, 逐步实现产品线和人员的“纵横”管理。

公司的销售业务主要由控股子公司江苏科信、江苏新晨负责, 科信主要从事公司自产(含上海恒瑞)抗肿瘤药品、特色输液、造影剂、心血管类药品的批发销售, 新晨主要从事公司自产手术麻醉药品的批发销售。

图6： 恒瑞医药各子公司职能分布

资料来源：公司公告，新时代证券研究所

卓越的市场地位背后是公司强大的销售能力，销售能力是出色的销售团队与人员努力的结果。公司坚持“自主培养为主、引进为辅”的用人原则，不断完善人员组织架构，扩充学术、医学队伍，打造专业销售团队。在4+7大背景下销售代表纷纷从传统的销售模式向学术营销转型，拥有好品种的企业自然是优秀销售代表们的选择，公司是国内1类创新药、重磅仿制药产品管线最多、最好的企业，优秀的销售代表将慢慢从跨国药企向恒瑞转移。

2017年开始，公司的销售体系开始进行了一场重大的变革。在原有的销售模式基础上，对销售产品线结构进行细化改革，将重要业务或产品进行分线细化。根据适应症领域，公司建立了产品线事业部制，在公司层面成立肿瘤事业部、影像事业部、综合产品事业部，对于重要的核心品种单独分线。2017年分线调整后销售人员净增2200人，形成了一个近万人的学术型、专业化推广的专业销售队伍。随着重磅创新药的不断获批，公司2018年销售团队继续扩大达到了1.2万人。

2、创新驱动从抗肿瘤领域 FAST-FOLLOW 开始

抗肿瘤领域是公司最早实现从“仿创结合”到“创新驱动”的治疗领域，虽然目前公司抗肿瘤领域的营收有很大一部分来自于传统抗肿瘤仿制药，但是从2014年开始公司已经有阿帕替尼、硫培非格司亭、吡咯替尼、卡瑞利珠单抗四个重磅1

类新药获批上市，创新药营收占比将从 2019 年开始大幅提高。

抗肿瘤领域的在研管线，公司已经基本都是 1 类新药，新的抗肿瘤仿制药项目已基本没有，处于申报阶段的多是传统产品的一致性评价申请或剂型创新改良。当前公司抗肿瘤在研管线大部分还处于 Fast-follow 的创新模式，着眼于国内市场的 me-too/me-better 创新药研发，其主要原因还是在于医药创新的配套政策仍有待完善，国内创新药医保报销的落实、药物专利补偿制度等政策还不足以支撑 First-in-class 药物成功的商业化。

表4： 公司抗肿瘤领域已获批产品情况

分类	产品名称	获批时间	医保	分类	产品名称	获批时间	医保
仿制药	注射用环磷酰胺	NA	国家甲类	仿制药	奥沙利铂甘露醇注射液	2005 年	增补医保
仿制药	注射用盐酸米托蒽醌	NA	国家乙类	仿制药	酒石酸长春瑞滨软胶囊	2006 年	国家乙类
仿制药	依托泊苷注射液	NA	国家甲类	仿制药	注射用左亚叶酸钙	2008 年	增补医保
仿制药	注射用甲氨蝶呤	NA	国家甲类	仿制药	替吉奥胶囊	2011 年	国家乙类
仿制药	美司钠注射液	1995 年	国家乙类	仿制药	卡培他滨片	2013 年	国家乙类
仿制药	注射用异环磷酰胺	1995 年	国家乙类	创新药	甲磺酸阿帕替尼片	2014 年	国家乙类
仿制药	来曲唑片	1999 年	国家乙类	仿制药	培门冬酶注射液	2015 年	增补医保
仿制药	注射用奥沙利铂	2000 年	国家乙类	仿制药	多西他赛注射液	2016 年	国家乙类
仿制药	亚叶酸钙片	2000 年	国家甲类	仿制药	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	2018 年	增补医保
仿制药	注射用盐酸托泊替康	2000 年	国家甲类	创新药	硫培非格司亭注射液	2018 年	非医保
仿制药	亚叶酸钙注射液	2000 年	国家甲类	创新药	马来酸吡咯替尼片	2018 年	非医保
仿制药	去氧氟尿苷胶囊	2000 年	国家乙类	仿制药	注射用替莫唑胺	2018 年	非医保
仿制药	注射用盐酸伊立替康	2002 年	国家乙类	仿制药	醋酸阿比特龙片	2019 年	国家乙类
仿制药	注射用丝裂霉素	2002 年	国家甲类	创新药	注射用卡瑞利珠单抗	2019 年	非医保

资料来源：药智，新时代证券研究所

表5： 公司抗肿瘤领域在研 1 类新药管线

药品名/代码	靶点说明	研发进展	适应症	临床批件获批
贝伐珠单抗 (BP102)	VEGF	2018 年 3 月临床 3 期	结直肠癌和非小细胞肺癌	2014 年 6 月
SHR3680	AR 拮抗剂	2018 年 5 月临床 3 期	前列腺癌	2015 年 10 月
SHR1316	PD-L1	2018 年 10 月临床 3 期	实体瘤	2017 年 9 月
SHR3162 氟唑帕利	PARP1/2 抑制剂	2019 年 2 月临床 3 期	乳腺癌、卵巢癌	2013 年 9 月
SHR6390	CDK4/6 选择性抑制剂	2019 年 4 月临床 3 期	乳腺癌	2015 年 10 月
法米替尼	多靶点抑制剂	2015 年 4 月临床 3 期	晚期泌尿、妇科系统肿瘤	2009 年 5 月
SHR2554	EZH2 抑制剂	2018 年 11 月临床 1/2 期	去势抵抗性前列腺癌、复发/难治性成熟淋巴瘤	2018 年 5 月
SHR9549	雌激素受体 (ER) 拮抗剂	2018 年 7 月临床 1 期	ER+与 HER2-乳腺癌	2018 年 1 月
SHR1701	PD-L1/TGF-β R2 抗体	2018 年 10 月临床 1 期	去势抵抗性前列腺癌	2018 年 7 月
SHR9146	IDO/TDO 双重抑制剂	2018 年 10 月临床 1 期	恶性肿瘤	2017 年 11 月
SHR1603	CD47 单抗	2018 年 11 月临床 1 期	实体瘤/淋巴瘤	2018 年 6 月
SHR7390	MEK1/2 抑制剂	2017 年 7 月临床 1 期	实体瘤	2016 年 1 月
SHRA1403	HGFR/c-Met 偶联微管抑制剂	2019 年 1 月临床 1 期	实体瘤	2018 年 5 月
SHR1459	BTK 抑制剂	2018 年 2 月临床 1 期	B 细胞淋巴瘤	2017 年 7 月

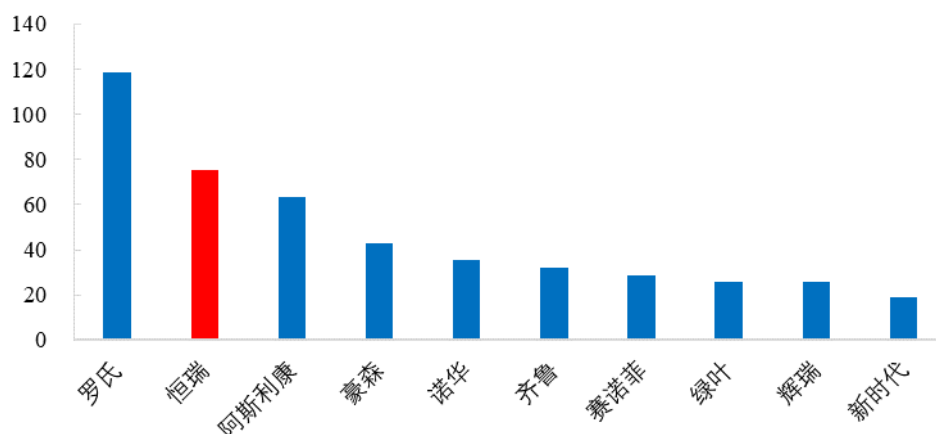
药品名/代码	靶点说明	研发进展	适应症	临床批件获批
SHR1702	TIM3 抗体	2019 年 4 月临床 1 期	实体瘤	2018 年 9 月
SHR7280	口服小分子 GnRH 受体拮抗剂	2018 年 8 月临床 1 期	子宫内膜异位症	2018 年 4 月
SHR2150	TLR-7 抑制剂	NA	实体瘤	2018 年 11 月
SHR1501	IL-15 单抗	NA	实体瘤	2018 年 5 月
SHR1309	HER2 单抗	无进展	乳腺癌	2017 年 2 月
SHR1201	抗 HER2 单抗与微管抑制剂 DM1 的偶联药物	无进展	HER2 阳性晚期转移性乳腺癌	2016 年 12 月
HAO472	NA	无进展	急性骨髓性白血病	2013 年 10 月
SHR1539 环咪德吉	SMO 抑制剂	无进展	实体瘤	2014 年 5 月

资料来源：药智，新时代证券研究所

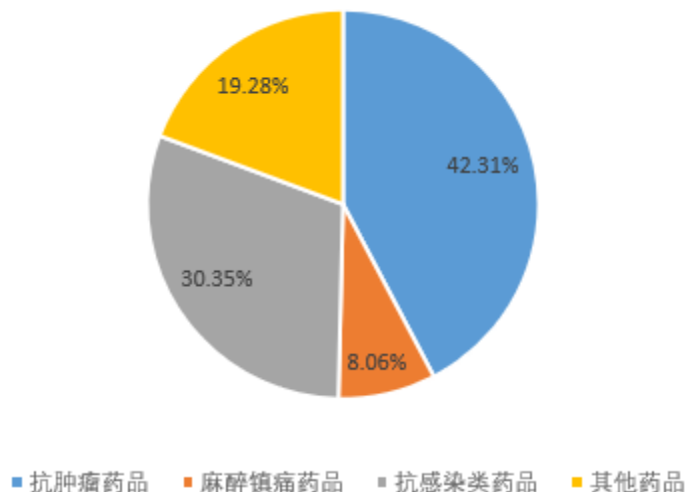
公司由抗肿瘤产品起家，在抗肿瘤药物领域有着不可撼动的地位。2018 年城市公立医院抗肿瘤药物销售额 TOP10 企业，恒瑞医药以终端 76 亿的销售额排名第二，仅次于全球抗肿瘤领域霸主跨国药企罗氏。（备注：统计口径不包括免疫刺激、免疫抑制剂，包括抗肿瘤亚类与内分泌亚类）

抗肿瘤领域一直是公司的核心业务，公司自成立以来就从事抗肿瘤药物的原料药、制剂研发生产、销售。1999 年公司抗肿瘤领域的营收占比为 42.31%，2018 年抗肿瘤营收达到了 73.95 亿元占比 42.5%，20 年来抗肿瘤领域一直是恒瑞营收占比最大的业务构成。随着恒瑞阿帕替尼、吡咯替尼、卡瑞利珠单抗等创新药重磅品种的市场快速放量，公司在抗肿瘤领域的销售收入、产品结构方面都将有巨大的进步，公司在抗肿瘤用药领域的产品优势将进一步加强，与罗氏的差距将会持续缩小并且长期看有望超越罗氏。

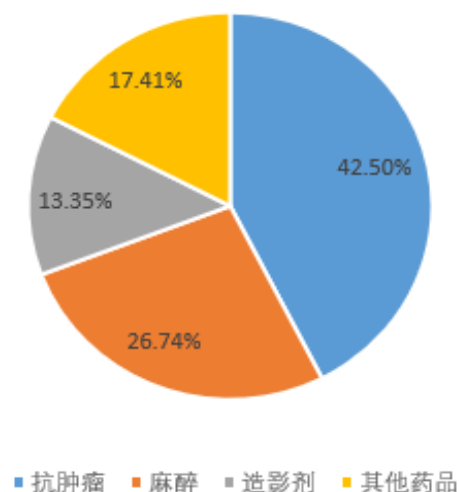
图7： 2018 年城市公立医院终端抗肿瘤销售额 TOP10 企业



资料来源：米内，新时代证券研究所

图8： 1999 年公司营收构成（扣除药包材子公司）

资料来源：wind，新时代证券研究所

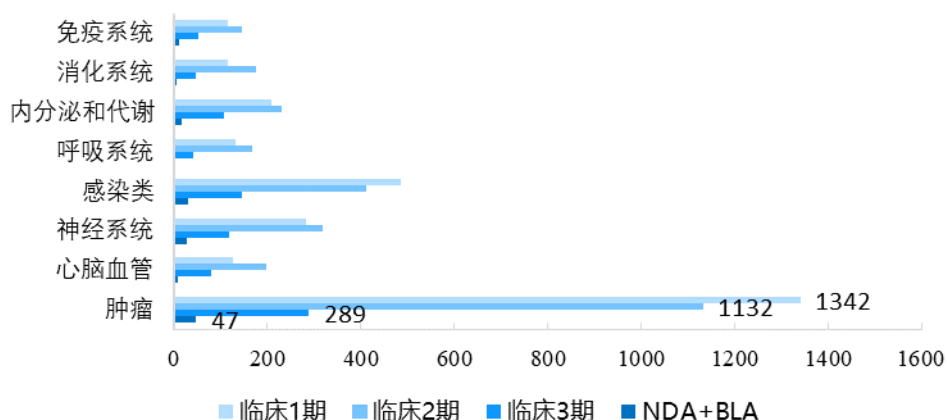
图9： 2018 年公司营收构成

资料来源：wind，新时代证券研究所

2.1、抗肿瘤为主的药物创新趋势仍在加强

由于人口老龄化程度加深、生活环境工业污染等因素，癌症已经成为人类健康的第一杀手，癌症的发病率和死亡率越来越高，癌症正成为中国乃至全球首要的死亡原因和一个重要的公共卫生问题。

如前文所述，从 20 世纪末开始，抗肿瘤药物成为全球药物研发最热门领域。以药渡数据库分治疗领域检索，截止 2019 年中，全球在研的创新药仍以抗肿瘤领域最多，处于上市申报、临床 3 期、2 期、1 期的抗肿瘤药物个数占全部领域比例分别为 32%、33%、41%、48%。临床早期的抗肿瘤药物研发占比更高，则说明了全球抗肿瘤药物为主的新药研发趋势在进一步加速。

图10： 2019 年全球新药研发各治疗领域现状

资料来源：药渡，新时代证券研究所

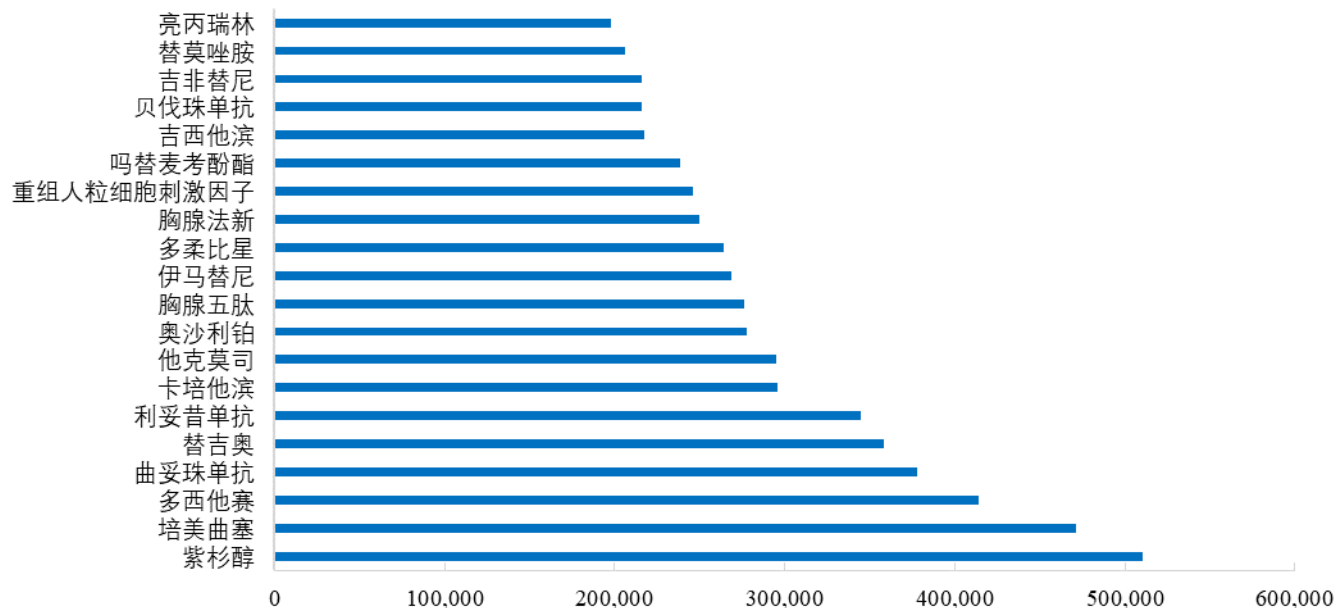
根据 2015 全球癌症统计，2012 年全球新增约 1410 万例癌症病例，癌症死亡人数达 820 万。根据 2015 中国癌症统计的数据，国内新增癌症患者 429 万人，死亡患者 281 万人。而根据米内城市公立医院不同治疗领域用药市场份额的统计分析，抗肿瘤和免疫调节剂 2018 年以 16.69% 的份额在所有治疗领域里面排名第二，预计在 2019 年超过抗感染药物成为最大的治疗领域用药。

表6：国内城市公立医院不同治疗领域用药市场份额

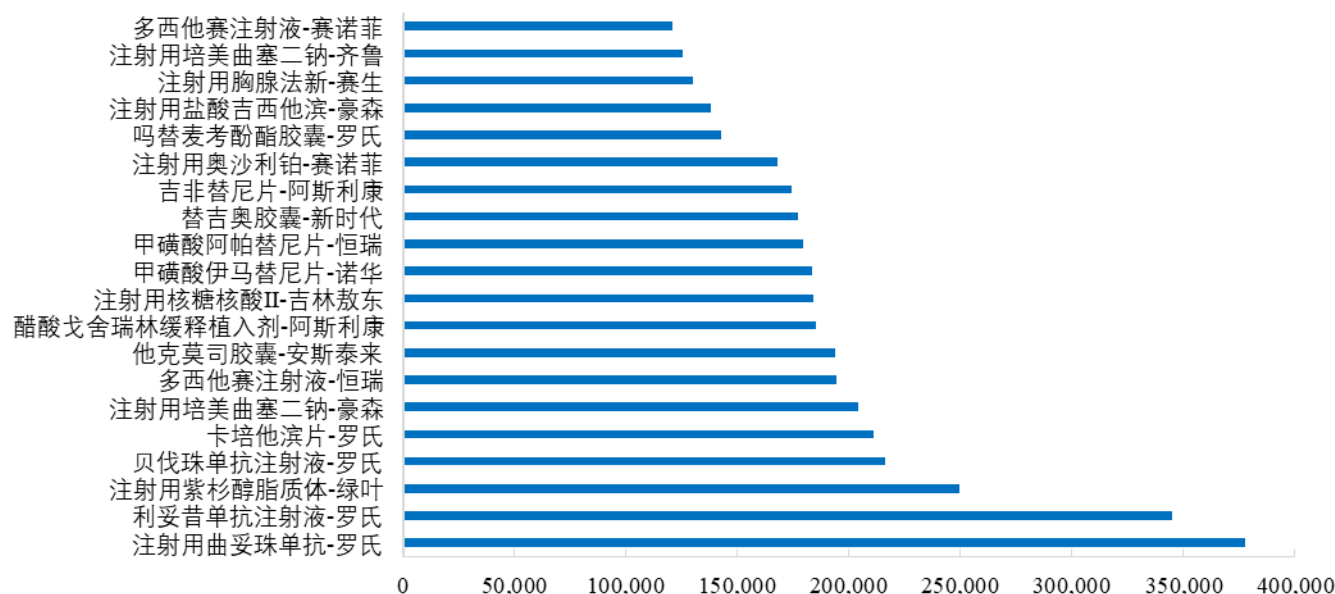
治疗领域	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
全身用抗感染药物	19.19%	18.61%	18.03%	18.17%	17.41%	16.90%
抗肿瘤和免疫调节剂	14.02%	14.12%	14.39%	14.68%	15.67%	16.69%
消化系统及代谢药	15.91%	16.04%	16.25%	15.75%	15.32%	14.75%
血液和造血系统药物	12.97%	12.82%	12.74%	12.63%	12.83%	13.16%
神经系统药物	11.15%	11.43%	11.68%	11.72%	11.61%	11.21%
心血管系统药物	11.62%	11.42%	11.21%	11.19%	10.71%	10.35%
呼吸系统用药	3.81%	3.99%	4.10%	4.35%	4.30%	4.24%
肌肉-骨骼系统	3.77%	3.89%	3.79%	3.68%	3.63%	3.72%
杂类	2.94%	2.97%	2.97%	2.94%	3.33%	3.55%
全身用激素类制剂(不含性激素)	1.44%	1.48%	1.56%	1.59%	1.73%	1.82%
生殖泌尿系统和性激素类药物	1.62%	1.63%	1.62%	1.67%	1.69%	1.73%
感觉系统药物	0.80%	0.85%	0.90%	0.88%	0.96%	1.05%
皮肤病用药	0.75%	0.75%	0.77%	0.75%	0.79%	0.82%
抗寄生虫药、杀虫剂和驱虫剂	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%

资料来源：米内，新时代证券研究所

抗肿瘤药物市场最显著的特点是品种繁多，作用机理、适用症及临床使用中有着较强的针对性和差异性。根据米内城市公立医院数据库，2018 年国内公立医院抗肿瘤药品通用名 TOP20 产品靶向药 9 个，而以商品名统计的抗肿瘤药物 TOP20 第一是罗氏的利妥昔单抗。随着国内生物类似药、小分子靶向药物的逐渐获批，靶向治疗药物市场将继续扩大，以通用名统计的 TOP20 产品格局也将有更多的靶向药物进入。肿瘤创新药的丰厚收入与利润也激励了制药企业将抗肿瘤领域作为创新药物研发投入的重点方向。

图11： 2018 年以通用名统计的抗肿瘤用药 TOP20 产品（放大版城市公立医院）

资料来源：米内，新时代证券研究所

图12： 2018 年以商品名统计的抗肿瘤用药 TOP20 产品（放大版城市公立医院）

资料来源：米内，新时代证券研究所

2.2、产品更替以剂型创新为主，传统化疗药自然增速

化疗药物是临床使用最早的抗肿瘤药物，也是目前绝大多数恶性肿瘤的一线疗法。即便靶向治疗、免疫治疗等药物出现，传统化疗药物的一线地位并没有改变，而多是联合用于一线治疗。目前传统化疗药物的产品结构并没有一成不变，其产品更替以剂型创新为主，一线的用药地位和剂型创新的产品升级，将在一定程度上抵消仿制药集采降价的冲击，并保持了传统化疗药物销售的自然增长。

化疗药物作用机制主要是阻止脱氧核糖核酸（DNA）、核糖核酸（RNA）或蛋白质的合成，或直接对这些大分子发生作用，从而抑制肿瘤细胞的分裂增殖，使之死亡。乳腺癌、前列腺癌等会用到内分泌药物通过改变体内激素平衡而抑制肿瘤生长。抗代谢类是化疗药物中占比最大的一类，其是与正常代谢物或辅酶结构相似的化合物，其主要作用系与合成正常代谢物所必需的酶相结合，从而干扰核酸的合成，抑制肿瘤细胞的生长和增殖。植物生物碱类是第二类化疗药，市场主要集中在紫杉醇和多西他赛两个品种上，并且随着国产白蛋白紫杉醇的获批，该类药物近几年将继续保持稳定增长。

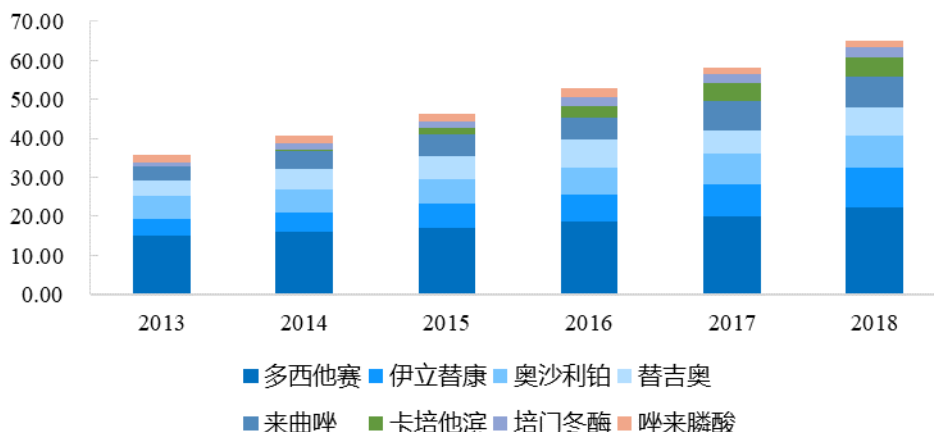
表7：国内城市公立医院肿瘤化疗药物市场情况

治疗大类	2018 销售	2018 大类份额	代表品种	2018 销售额：亿元	2018 品种份额
抗代谢类	163 亿元	31.68%	培美曲塞	47.10	28.90%
			替吉奥	35.81	21.97%
			卡培他滨	29.58	18.15%
			吉西他滨	21.73	13.34%
植物生物碱和其他天然药物	110 亿元	21.31%	紫杉醇	51.06	47.57%
			多西他赛	41.38	37.74%
			榄香烯	11.99	10.93%
内分泌治疗用药	112 亿元	21.85%	亮丙瑞林	19.76	17.58%
			来曲唑	16.50	16.50%
			戈舍瑞林	18.54	14.47%
			曲普瑞林	13.12	11.68%
			比卡鲁胺	11.81	10.51%
			阿那曲唑	10.86	9.66%
细胞毒素类抗生素	42.26 亿元	10.19%	多柔比星	26.38	50.33%
			表柔比星	8.61	16.42%
			右雷佐生	6.91	13.18%
铂化合物类	37.52 亿元	9.78%	奥沙利铂	27.76	55.17%
			洛铂	9.64	19.16%
			奈达铂	8.08	16.05%
			卡铂	3.43	6.81%
烷化剂类	22.02 亿元	5.19%	替莫唑胺	20.60	77.12%
			环磷酰胺	1.99	7.46%
			白消安	1.67	6.24%

资料来源：米内，新时代证券研究所

2.2.1、六大品种销售总额超 60 亿，份额均排前二

公司在肿瘤传统化疗药物方面有多个重磅品种，以米内 2018 年终端销售收入统计，公司六大传统化疗药销售额超过 60 亿，并且份额排名均在前两位（多西他赛 22 亿、伊立替康 10 亿、奥沙利铂 8 亿、替吉奥 7 亿、来曲唑 8 亿、卡培他滨 5 亿）。随着注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、注射用替莫唑胺等改良新药上市快速放量，我们预计公司在传统化疗药整体板块预计保持 15%左右的增速。

图13: 2013-2018 年公司传统化疗药大品种收入情况 (亿元)

资料来源: 米内, 新时代证券研究所

注: 统计口径为米内终端价, 由于经销商配点、增值税税率不同, 需要根据情况除以 1.3-1.8 倍还原到企业报表的真实收入口径

表8: 公司传统化疗药大品种市场份额情况

药品名	2018 年市场规模 (亿元)	份额第一	份额第二	份额第三
多西他赛	48.20	恒瑞 47%	赛诺菲 29%	齐鲁 10%
伊立替康	16.62	恒瑞 63%	辉瑞 18%	齐鲁 16%
奥沙利铂	31.45	赛诺菲 60%	恒瑞 23%	南京制药 3%
替吉奥	43.81	新时代 49%	恒瑞 17%	齐鲁 17%
来曲唑	20.33	诺华 64%	恒瑞 34%	海正 2%
卡培他滨	35.39	罗氏 71%	恒瑞 14%	齐鲁 10%
培门冬酶	2.66	恒瑞 100%		
唑来膦酸	20.02	诺华 54%	正大天晴 27%	恒瑞 7%

资料来源: 米内, 新时代证券研究所

公司的六大传统化疗药品种已经全部提交补充申请, 其中替吉奥胶囊已经通过一致性评价。虽然国家第二轮集采并没有在品种上扩大, 甚至近几轮都不会扩大公司这六大品种, 但是各个地方的政策不一, 所以率先完成一致性评价的企业还是有市场优势。

表9: 公司六大传统化疗药品种一致性评价进度

药品名	受理号	企业	状态开始日期	办理状态
多西他赛注射液	CYHB1950383	扬子江	2019/5/27	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1950202	齐鲁制药	2019/2/19	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1950200	齐鲁制药	2019/2/19	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1950136	齐鲁制药	2019/1/29	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1840130	正大天晴	2018/12/18	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1850384	恒瑞医药	2018/12/6	在审评审批中 (在药审中心)
	CYHB1850052	恒瑞医药	2018/5/16	在审评审批中 (在药审中心)

药品名	受理号	企业	状态开始日期	办理状态
	CYHS1700557	四川汇宇	2019/1/25	视同通过一致性评价
盐酸伊立替康注射液	CYHB1850218	齐鲁制药	2018/9/21	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1850217	齐鲁制药	2018/9/21	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1850171	恒瑞医药	2018/12/17	已发件（暂无结论）
	CYHB1850096	恒瑞医药	2018/8/17	已发件（暂无结论）
注射用奥沙利铂	CYHB1950392	扬子江	2019/5/30	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1850101	恒瑞医药	2018/6/28	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1850089	齐鲁制药	2018/6/21	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1850088	齐鲁制药	2018/6/21	在审评审批中（在药审中心）
替吉奥胶囊	CYHB1850157	齐鲁制药	2019/3/14	通过一致性评价
	CYHB1850156	齐鲁制药	2019/3/14	通过一致性评价
	CYHB1850130	恒瑞医药	2019/3/14	通过一致性评价
	CYHB1850129	恒瑞医药	2019/3/14	通过一致性评价
	CYHB1950427	新时代药业	2019/6/26	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1950426	新时代药业	2019/6/26	在审评审批中（在药审中心）
来曲唑片	CYHB1850079	恒瑞医药	2018/6/8	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1950048	海正药业	2019/1/18	在审评审批中（在药审中心）
卡培他滨片	CYHB1950315	恒瑞医药	2019/4/28	在审评审批中（在药审中心）
	CYHB1950197	齐鲁制药	2019/2/19	在审评审批中（在药审中心）

资料来源：药智，新时代证券研究所

2.2.2、临床需求出发的剂型创新

注射用白蛋白紫杉醇、伊立替康脂质体、替莫唑胺注射剂是传统化疗药的剂型创新，由于原有剂型临床有效性、患者顺应性等因素，由口服改成注射剂或者由普通注射剂改成长效注射剂，剂型改良的背后是敏锐的临床需求发现能力。剂型改良创新使得传统品种实现了产品升级，对于企业来说区别竞争可以在产品价格上有较好的策略与销售收入的增长，所以欧美的 505b2 研发申报很多。公司注射用白蛋白紫杉醇、替莫唑胺注射剂均于 2018 年获批，伊立替康脂质体还处于研发阶段。

● 注射用白蛋白紫杉醇

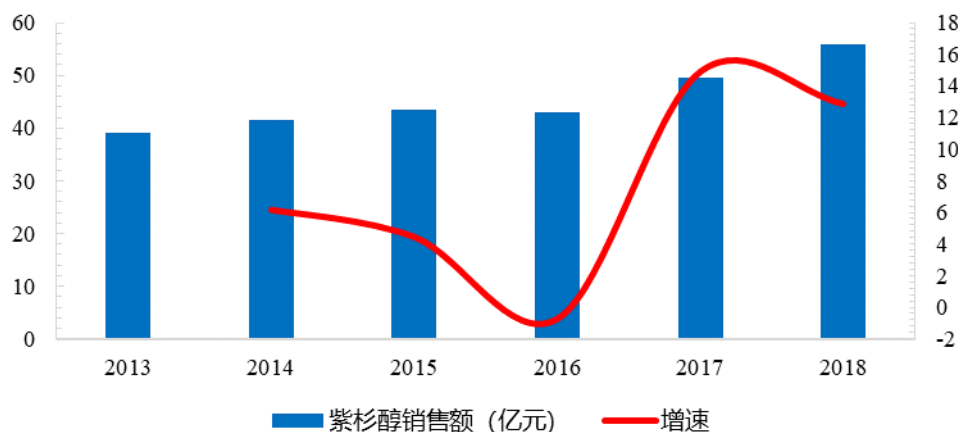
紫杉醇是一种植物生物碱类化疗药，其于 1992 年获 FDA 批准上市，主要用于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌的一二线化疗。国内紫杉醇注射液厂家众多，2018 年国内紫杉醇销售额 56 亿元，其中市场份额最大的绿叶制药的注射用紫杉醇脂质体占比 49%。绿叶紫杉醇脂质体于 2003 年上市，脂质体的类细胞结构使得药物进入人体后在组织中蓄积，提高了药物治疗指数，减少用量降低了毒性。

白蛋白紫杉醇利用人源性白蛋白作为载体，利用白蛋白介导的胞吞转运机制，其组织穿透速度是传统紫杉醇的 7.5 倍，组织分布能力是其 3 倍，对肿瘤组织靶向性比传统紫杉醇更强。白蛋白紫杉醇原研品牌 Abraxane 2005 年获 FDA 批准上市，新基于 2013 年国内获批并由百济神州负责销售，目前国内有 2 个国产和 1 个进口白蛋白紫杉醇品种，还有多家处于上市申报状态。

表10: 紫杉醇改良剂型国内获批情况

药品名	企业	国内获批
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	Celgene/百济	2013 年
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	石药中诺	2018 年 2 月
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	恒瑞医药	2018 年 8 月
注射用紫杉醇脂质体	绿叶制药	2003 年

资料来源: 药智, 新时代证券研究所

图14: 2013-2018 年国内所有剂型紫杉醇销售情况

资料来源: 米内, 新时代证券研究所

白蛋白紫杉醇不良反应少, 给药时间短且不需要对患者做用药预处理, 临床效果优势较大。随着白蛋白紫杉醇仿制企业越来越多, 预计其价格会较原研大幅下降, 并且有望纳入国家医保。目前地方医保增补目录被废, 所以绿叶的紫杉醇脂质体与白蛋白紫杉醇相比, 并无医保优势。

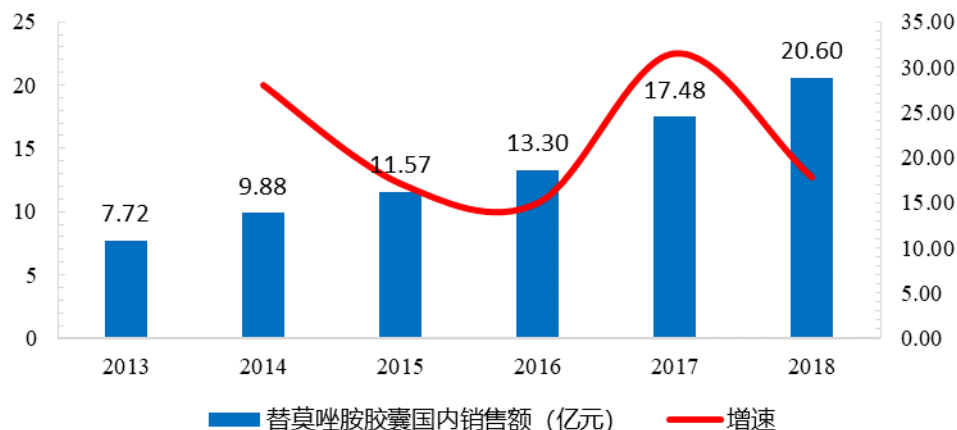
表11: 紫杉醇不同剂型国内价格情况

药品名	企业/规格	价格/元	医保情况
注射用紫杉醇脂质体	绿叶 30mg	800	地方增补
紫杉醇注射液	0.1g	≈ 200	国家甲类
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	恒瑞 0.1g	3115	无
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	石药 0.1g	2500	无
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	进口 0.1g	3350	无

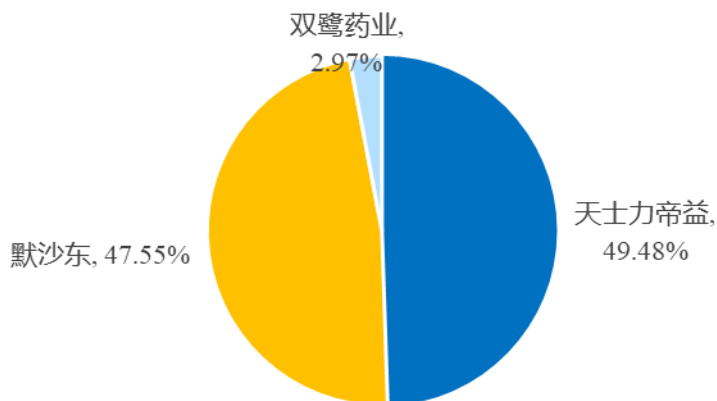
资料来源: 药智, 新时代证券研究所

● 替莫唑胺注射剂

替莫唑胺胶囊由默沙东原研于 1999 年获批上市, 其是多种原发恶性脑肿瘤的标准治疗药物, 替莫唑胺注射剂于 2009 年在欧美上市。国内替莫唑胺仅有口服胶囊剂型, 国家医保乙类, 2013-2018 年一直以 20% 左右的速度保持增长, 2018 年销售额 20.60 亿元。公司研发的替莫唑胺注射剂于 2018 年 12 月获批将满足口服剂型无法满足的临床需求。

图15： 2013-2018 年国内替莫唑胺销售情况

资料来源：米内，新时代证券研究所

图16： 2018 年替莫唑胺国内市场份额情况

资料来源：米内，新时代证券研究所

根据脑部肿瘤的指南，脑部肿瘤患者发生吞咽困难的整体比率为 26%，由于多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤导致的癫痫发生率也在 25% 左右，这部分患者应用口服制剂存在困难。替莫唑胺属于中度致吐抗肿瘤药物，口服剂型服药后呕吐会影响替莫唑胺的有效摄入剂量，降低治疗效果。所以替莫唑胺注射剂型具有较大的临床需求。

从价格来看，国产替莫唑胺胶囊一天用量的费用大约 500 元，进口的 660 元；公司的替莫唑胺注射剂同等剂量费用为 998 元。由于临床效果的优越，替莫唑胺注射剂后续医保纳入的可能性较大，齐鲁、奥赛康的替莫唑胺注射剂均未到提交上市申请阶段，该产品竞争格局较好，将是公司又一个 10 亿级产品。

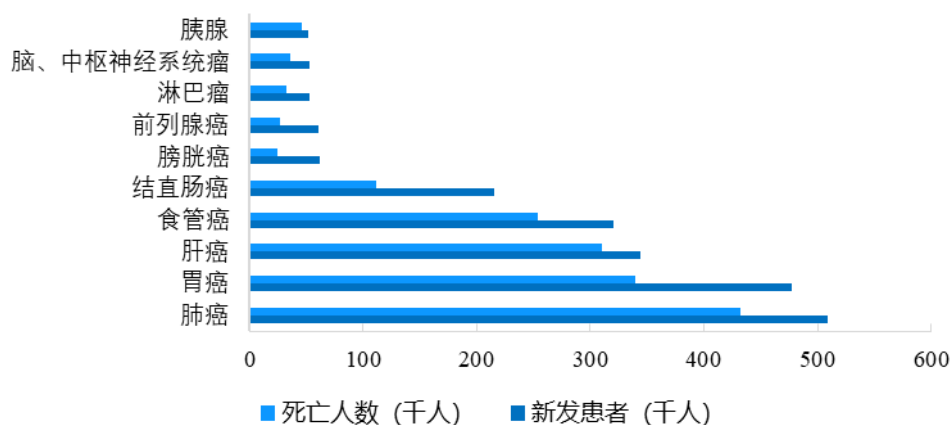
2.3、广谱抗肿瘤靶向药最具市场潜力

靶向治疗从上世纪 90 年代开始到目前已经发展了 30 年，靶向药物取代了传统

的化疗药物成为抗肿瘤药物开发的主流。随着对肿瘤细胞生长、增殖和分化、成熟的分子调控机制了解的不断深入，肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子被不断地开发成有效靶点，肿瘤靶向药物家族不断发展壮大。越来越个性化的靶向治疗也使得靶向药物的应用范围越来越窄，除非是临床有效性非常明显能够更显著地延长肿瘤患者的生命，以使肿瘤靶向药成为慢病用药，否则越来越个性化的靶向药物的市场空间与销售额越来越有限。

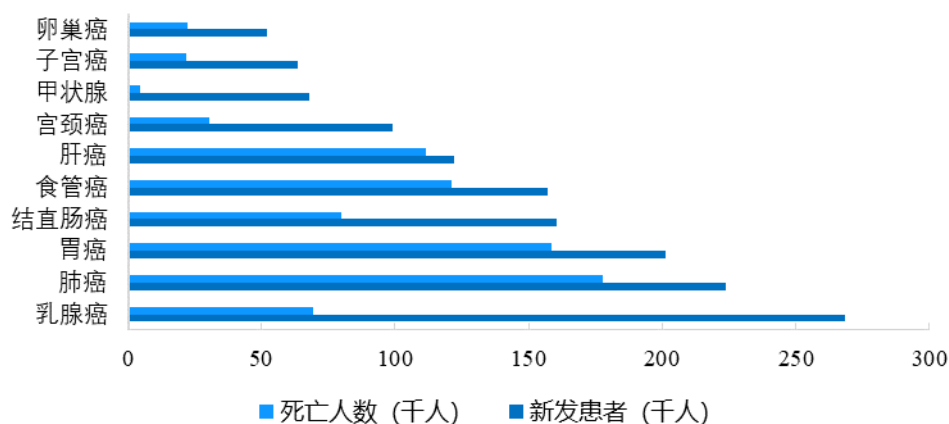
广谱靶向抗癌药对于多种肿瘤都有较好的治疗效果，相比于靶向某种或者某个标志物的肿瘤，应用于多种肿瘤的广谱靶向抗癌药在适用人群上具有很大的扩展，因此广谱靶向抗肿瘤药比个性化靶向药更容易成为重磅产品。多靶点 TKI 的阿帕替尼和免疫抑制的 PD-1 单抗卡瑞利珠是公司已上市的两个广谱抗癌药，其两者协同或与其他在研靶向药联用，扩大适应症的同时也给患者带来了更好的疗效。

图17： 男性发病率前 10 癌症



资料来源：2015 国家癌症统计，新时代证券研究所

图18： 女性发病率前 10 癌症

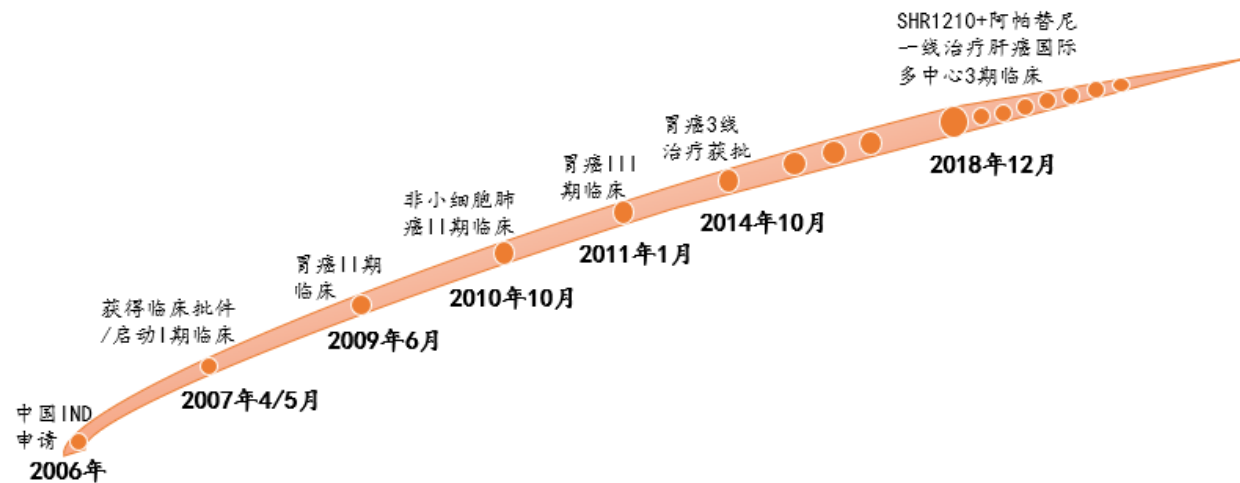


资料来源：2015 国家癌症统计，新时代证券研究所

2.3.1、阿帕替尼还处于高速增长阶段

甲磺酸阿帕替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂，选择性地抑制血管内皮生长因子受体 2（VEGFR-2），阻断其下游信号传导，抑制肿瘤血管生成。2007 年 4 月获得阿帕替尼 1.1 类新药临床批件，2014 年 10 月 CFDA 批准阿帕替尼用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。

图19： 阿帕替尼研发历程



资料来源：药智，新时代证券研究所

根据国家癌症中心统计数据，我国 2015 年新发胃癌患者 67.91 万人，并以 3% 的增速增长，胃癌死亡患者 49.8 万。虽然靶向治疗和免疫治疗在一些实体瘤中取得了很好的效果，但是目前还没有针对胃癌重大突破的药物。阿帕替尼是目前获批胃癌适应症的 3 个靶向药物之一，与免疫治疗的 O 药、K 药一样，阿帕替尼获批晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。

阿帕替尼组和安慰剂对照组的客观缓解率（ORR）分别为 2.84% 和 0，疾病控制率（DCR）分别为 42.05% 和 8.79%；中位总生存（mOS）期分别为 6.5 个月和 4.7 个月，中位无进展生存（mPFS）期分别为 2.6 个月和 1.8 个月。从 ORR、OS、PFS 等指标来看，阿帕替尼确为患者带来了获益，虽然并不是特别明显。

表12： 获批用于胃癌的靶向药物

药品	获批时间	靶点	适应症
曲妥珠单抗	2010 年 EMA	HER2	HER2 阳性转移性胃癌（一线）
Ramucirumab	2014 年 4 月 FDA	VEGFR2	胃癌或胃食管结合部腺癌（二线）
阿帕替尼	2014 年 10 月 CFDA	VEGFR2	晚期胃癌或胃食管结合部腺癌（三线及三线以上）
Pembrolizumab	2017 年 9 月 FDA	PD-1	复发性局部晚期或转移性胃癌/胃食管结合部腺癌（三线）
Nivolumab	2017 年 9 月 PMDA	PD-1	不可切除晚期或复发性胃癌（三线）

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

阿帕替尼除了获批的胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗适应症外，还在三阴乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌等适应症开展了与卡瑞利珠单抗（PD-1 单抗）、氟唑帕利（PARP 抑制剂）等多项联用的试验。

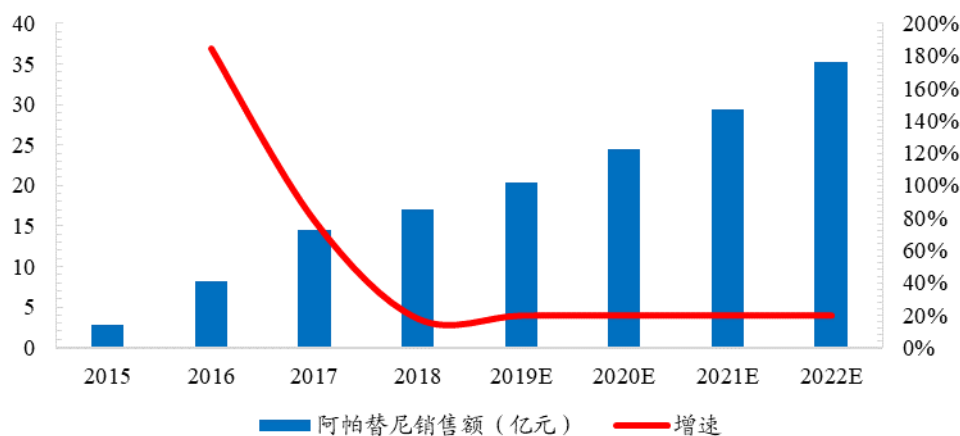
表13: 阿帕替尼联合用药的试验开展情况

登记号	适应症	用药剂量	试验内容	首次公示 信息日期	目标入组 人数
CTR20190839	复发转移三阴乳腺癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 375mg*1 片/250mg*1 片/250mg*2 片）+ 氟唑帕利（每日 2 次，每次 50mg*2 片/40mg*2 片）	Ib 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+氟唑帕利	2019/5/16	国内试验 52 人
CTR20170154	卵巢癌或三阴性乳腺癌	氟唑帕利+阿帕替尼（每日一次，每次 250mg/375mg）	I 期单臂试验：氟唑帕利+阿帕替尼	2017/3/10	国内试验 76 人
CTR20190113	IV 期 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*1 片）	II 期交叉实验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	2019/2/13	国内试验 230 人
CTR20180077	一线标准治疗失败的广泛期小细胞肺癌	卡瑞利珠（每 3 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg/375mg）	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	2018/1/31	国内试验 135 人
CTR20170090	晚期非小细胞肺癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg/375mg）	II 期析因实验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	2017/1/24	国内试验 118 人
CTR20150124	二线治疗失败的晚期 EGFR 野生型、非鳞、非小细胞肺癌	阿帕替尼（每日一次，每次 250mg*3 片）	III 期平行试验：阿帕替尼 VS 安慰剂	2015/3/4	国内试验 417 人
CTR20182528	一线治疗晚期肝癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*1 片）	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 索拉非尼	2019/1/3	国际多中心试验共 510 人，中国约 350 人
CTR20180270	晚期肝癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*1 片）	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	2018/3/15	国内试验 136 人
CTR20170196	晚期肝癌	卡瑞利珠（每 2 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*1 片）	II 期析因实验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼或 FOLFOX4 方案	2017/3/21	国内试验 36-48 人
CTR20132427	二线治疗晚期肝癌	阿帕替尼（每日一次，每次 250mg*3 片）	III 期平行试验：阿帕替尼片 VS 安慰剂	2014/4/1	国内试验 360 人
CTR20190072	晚期或转移性胃癌或胃食管交界处癌	卡瑞利珠（每 3 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*1 片）	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂 VS 卡培他滨+奥沙利铂	2019/1/24	国内试验 568 人
CTR20180318	一线治疗晚期或转移性胃癌或胃食管交界处癌	卡瑞利珠（每 3 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg/375mg）	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 卡瑞利珠单抗+卡培他滨+奥沙利铂	2018/3/29	国内试验 98 人
CTR20161033	复发或转移性胃癌	氟唑帕利+阿帕替尼（每日一次，每次 250mg）	I 期单臂试验：氟唑帕利+阿帕替尼+紫杉醇治疗	2017/1/25	国内试验 24 人
CTR20160019	二线化疗失败晚期胃癌或胃食管结合部腺癌	阿帕替尼（每日一次，每次 425mg*2 片）	IV 期单臂试验：阿帕替尼片	2016/1/22	国内试验 2000 人
CTR20181785	软组织肉瘤的	卡瑞利珠（每 3 周一次，每次 200mg）+ 阿帕替尼（每天一次，每次 250mg*2 片）	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 阿霉素+异环磷酰胺	2018/10/26	国内试验 289 人

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

根据米内数据库及公司年报披露的信息整理分析，阿帕替尼 2018 年在医保谈判降价 37% 的基础上销售额增长 23.56% 达 17.41 亿元。胃癌适应症每年新增 68 万，去掉 25%HER2+ 患者还有近 50 万，晚期胃癌占比约 50% 算，阿帕替尼目标患者 25 万，按照无进展生存期 3 个月临床使用阿帕替尼，每年市场空间在 92 亿左右。随着医保报销各地区全面落地，后续推进的其他适应症临床数据 off-label use，阿帕替尼将继续保持高速增长趋势，预计未来 3 年内销售额突破 35 亿。

图20: 2015-2022E 阿帕替尼销售额情况



资料来源：公司年报，新时代证券研究所预测

2.3.2、联用最多的 PD-1 卡瑞利珠单抗

卡瑞利珠单抗 (SHR-1210) 是一种靶向于程序性细胞死亡因子 1 (PD-1) 的人源化单克隆抗体，于 2016 年 2 月获得临床批件，于 2019 年 5 月获 NMPA 有条件批准上市，用于治疗既往接受过至少二线系统性治疗的复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 患者。

PD-1/PD-L1 抗体不针对肿瘤本身进行治疗，其通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路来解除人体中 T 细胞的“免疫抑制”状态，使 T 细胞激活以杀灭肿瘤细胞。以 PD-1 为代表的肿瘤免疫治疗被认为是继肿瘤靶向治疗后最大的突破，为肿瘤医学的进步带来了巨大的跨越，实现了横跨多个癌种的突破性进展。由于具有持久性、广谱性、低毒性的优势，PD-1/L1 单抗目前已经被欧美等国家批准用于十几种癌症的治疗，包括黑色素瘤、肺癌、肝癌和胃癌等。

目前全球已获批多个 PD-1/L1 单抗，其中默沙东的帕博利珠单抗 (可瑞达，Keytruda) 与百时美施贵宝的纳武利尤单抗 (欧狄沃 Opdivo) 最早获批领跑全球市场，2018 年 K 药与 O 药销售额分别达到了 71.71 亿美元、70.09 亿美元，均位列 2018 年全球销售额 TOP10 药品名单。

2018 年 6 月随着 O 药在中国获批，中国肿瘤治疗也迎来了免疫治疗元年，2018 年 7 月，K 药在国内获批。截止目前国内共有 5 个 PD-1 单抗获批上市，除了 O 药、K 药两个进口产品，还有恒瑞的卡瑞利珠单抗、君实的特瑞普利单抗、信达的信迪利单抗；百济神州的替雷利珠单抗预计 2019 年内获批，届时国内 PD-1 市场将呈现 2 进口+4 国产的竞争格局。

表14: 国内已上市 PD-1 赠药方案与治疗费用

药品通用名	所属企业	适应症	批准日期	价格	给药剂量	年周 期	赠药 方案	前两月费	年费
卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	三线及以上治疗复发/难治经典霍奇金淋巴瘤	2019.05.30	200mg/19800 元 (瓶)	200mg 每 2 周 1 次	26	首次 2+2, 二次 4+18	3.96 万	11.88 万
特瑞普利单抗	君实生物	二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤	2018.12.17	240mg/7200 元 (支)	3mg/kg 每 2 周 1 次	26	4+4	2.88 万	10.08 万
信迪利单抗	信达生物	三线及以上复发/难治经典霍奇金淋巴瘤	2018.12.24	100mg/7838 元 (支)	200mg 每 3 周 1 次	18	3+2	4.70 万	18.81 万
纳武利尤单抗	BMS	二线治疗局部晚期或转移性 NSCLC	2018.06.15	100mg/9260 元 (支); 40mg/4591 元 (支)	3mg/kg 每 2 周 1 次	26	6+7	7.41 万	22.13 万
帕博利珠单抗	MDS	二线治疗局部晚期或转移性黑色素瘤; 联合培美曲塞和铂类一线治疗非鳞 NSCLC	2018.07.25	100mg/17918 元 (支)	2mg/kg 每 3 周 1 次	18	3+3	10.75 万	32.25 万

资料来源: 医药魔方, 新时代证券研究所

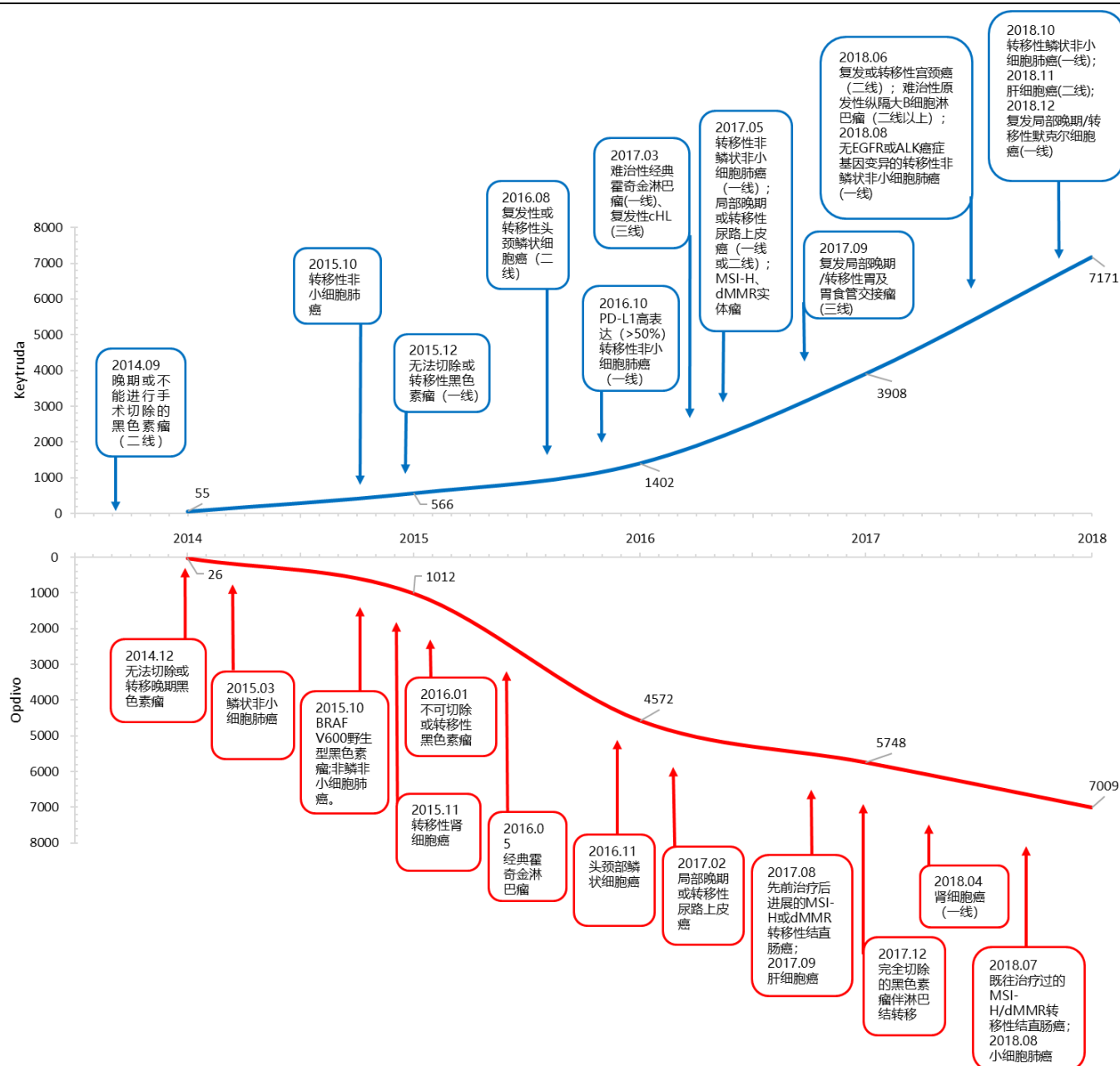
注: 治疗费用以 60KG 患者用药剂量计算

目前批准的免疫检查点抑制剂只对一少部分患者有效, PD-L1 强表达 NSCLC 患者应答率也仅 20% 左右, 所以与小分子药物联用就成了企业优先的研发方向。PD-1 单抗的联用主要是小分子靶向药与其他免疫抑制剂, 最常见的就是 PD-1 与 VEGF 靶点的贝伐单抗/类似药或者阿帕替尼、仑伐替尼等联用, 两个广谱抗癌药在多种肿瘤中都显示出了较好的效果。另外与其他靶点通路的免疫治疗药物也是常见的方案, 信达生物信迪利单抗与其在研的新靶点免疫抑制剂 CTLA4 单抗、OX40 单抗都在试验中。

抢大适应症临床进度、联合用药是 PD-1 企业目前的主要策略。而且从海外的竞争格局看, O 药获批晚于 K 药但是在肺癌大适应症领先, 所以 O 药在 2015-2017 年销售一直领先, 而随着 K 药胃癌、肝癌早一步获批, K 药在 2018 年销售额反超。国内肿瘤患者人数众多, 每年新增 400 多万患者, 以 20% 的应答率估算, PD-1/L1 单抗的目标患者大约有近百万人。截止到目前国内获批的 5 个 PD-1 产品获批适应症仅覆盖霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌, 还有胃癌、肝癌等大适应症待企业覆盖。由于疗效出众和患者人群众多, 肺癌是最大适应症, 占据 PD-1 市场约 40% 市场份额, 肺癌也是国内龙头企业必争之地; 国产的 4 家恒瑞、君实、信达、百济神州在肺癌的临床数量与临床进度都进展较快。**(4 家国产 PD-1 国内开展的临床试验及联合用药方案汇总情况详见附录)**

恒瑞是目前国内 PD-1 药物开展临床数量最多的企业, 其覆盖的肿瘤适应症最多; 由于自身的小分子产品管线丰富, 公司的联用方案也最多。从各家公司的进度看, 恒瑞在肺癌、肝癌领域布局全面而且领先, 联用方案丰富。君实生物采取“农村包围城市”策略, 在黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌等小适应症进度领先, 肺癌、肝癌相对落后, 联用方案以外合作为主。信达生物联用方案内部为主外部为辅, 在肺癌适应症与恒瑞、百济进度相当, 肝癌、胃癌适应症落后。

图21: O药与K药销售增长与适应症获批情况(销售额:百万美元)



资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

目前国内5个PD-1产品均未纳入国家医保,虽然国内的PD-1价格已经定价较低,但年治疗费用20-60万的价格对患者来说亦是价格不菲,所以赠药政策对患者选择非常重要。卡瑞利珠单抗分两步赠药,第一阶段2+2赠药,是所有已上市PD-1中门槛最低的。根据O药、K药的临床数据,PD-1/L1起效时间一般2-4个月,8-12周进行影像学评估有效性最适合。所以恒瑞2+2的赠药政策将能更大范围的寻找到最佳最适合患者,在2个月后及时发现未有应答的患者而使其不花冤枉钱也不至于耽误继续治疗。

2019年5月公司卡瑞利珠单抗二线治疗肝癌适应症申报上市申请。2019年07月恒瑞发布公告,卡瑞利珠单抗单药二线治疗晚期食管鳞癌的随机、开放、化疗药对照、多中心III期临床研究ESCORT达到主要研究终点,预计卡瑞利珠单抗该适应症将于2019年下半年进行上市申报。

2.4、多靶点全面布局乳腺癌

根据国家癌症统计,2015 年我国新增乳腺癌患者 27.2 万,每年新增患者以 3.5% 的速度增长。根据乳腺癌指南,我国乳腺癌 HER2+患者约 25%, 而 HR+、HER2-患者最大占比约 60%, 三阴性乳腺癌患者占比约 15%。对于 HER2+、HR+患者,在化疗、内分泌治疗之外,HER2 大小分子、CD4/6 抑制剂等新辅助治疗也都写入指南,三阴性乳腺癌目前还缺少效果好靶向药物治疗。从 1999 年的来曲唑仿制药开始,恒瑞目前在各基因分型的乳腺癌都布局了多个创新药。

表15: 恒瑞在乳腺癌不同基因分型的药物布局

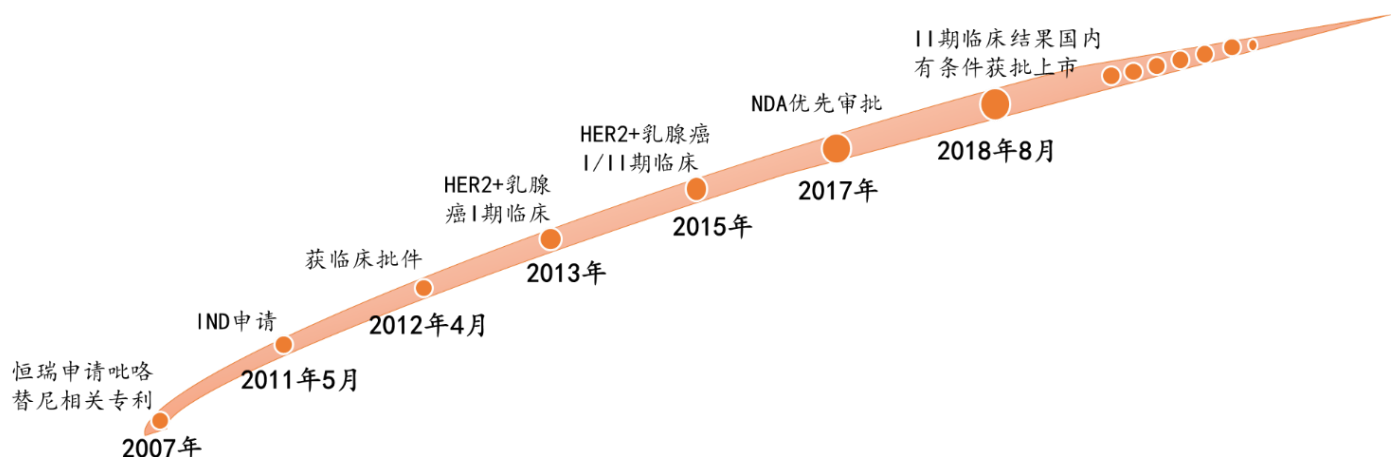
类别	患者比例	布局的药物
ER/PR+, HER2- (Luminal A)	57.40%	SHR9549 (ER 拮抗剂)、SHR6390 (CDK4/6 选择性抑制剂)
ER/PR+, HER2+ (Luminal B)	13.30%	吡咯替尼 (EGFR/HER2 抑制剂)、SHR1309 (HER2 单抗)、SHRA1201 (抗 HER2 单抗与微管抑制剂 DM1 的偶联药物)
ER-/PR-, HER2+ (HER2 like)	14.20%	
ER-/PR-, HER2- (三阴性)	15.10%	氟唑帕利、卡瑞利珠单抗

资料来源: 乳腺癌指南, 新时代证券研究所

2.4.1、吡咯替尼—口服赫赛汀

马来酸吡咯替尼 (艾瑞妮®) 是公司自主研发的 1.1 类 EGFR/HER2 抑制剂, 是继微芯生物的西达本胺之后第二个以 II 期临床数据直接申报生产的创新药物。吡咯替尼同时具有抗 EGFR/HER1、HER2 以及 HER4 活性, 2018 年 8 月有条件获批用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的靶向治疗; 吡咯替尼对晚期非小细胞肺癌、晚期胃癌的临床研究也在进行中。

图22: 吡咯替尼研发历程



资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

SABCS 2017 公布的 HER2 表达阳性转移性乳腺癌患者的临床 I/II 期 (CTR20150279, NCT02422199) 结果显示: 在针对治疗经蒽环类和紫杉类药物治疗失败,且复发/转移后化疗不超过 2 线的乳腺癌患者, 马来酸吡咯替尼片联合卡培

他滨片（ORR 为 78.5%，mPFS 为 18.1 个月），与甲苯磺酸拉帕替尼片联合卡培他滨片（ORR 为 57.1%，mPFS 为 7.0 个月）相比，生存期显著延长，具有统计学显著意义（ $P < 0.0001$ ），患者的疾病进展或死亡风险下降 63.7%（ $HR = 0.363$ ），且耐受性良好。

作为口服抗 her-2 治疗药物，吡咯替尼具有很大的临床价值。乳腺癌治疗市场一般按临床进程分为新辅助治疗、术后辅助治疗和晚期解救治疗。曲妥珠单抗已经大量前移到辅助和新辅助治疗，为 her-2 阳性晚期乳腺癌的一线首选药物，而吡咯替尼头对头显著好于拉帕替尼成为成为转移性乳腺癌二线治疗首选方案。

表16： 吡咯替尼 VS 拉帕替尼临床数据

药物名称	适应症	客观缓解率	中位无进展生存期
马来酸吡咯替尼	经蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过二线乳腺癌患者	78.50%	18.1 个月
甲苯磺酸拉帕替尼		57.10%	7 个月

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

目前用于 HER2+乳腺癌的口服小分子药物主要有拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼 3 种。拉帕替尼于 2013 年在国内获批上市，2017 年 7 月国家医保谈判进入乙类报销目录，谈判后价格 70 元每片。来那替尼由国内企业北海康成(北京)医药科技有限公司负责中国商业化，2018 年 9 月进口上市申报，预计 2019 年底可以上市。与拉帕替尼相比，从临床效果看吡咯替尼头对头显著胜出，而从用药费用看吡咯替尼赠药后的日均用药价格与拉帕替尼医保谈判后的价格相差不大，并且吡咯替尼有很大希望在 2019 年国家谈判中进入医保，所以吡咯替尼在临床中优势突出。而与来那替尼相比，其 2019 年底国内获批，在用药价格、医保支付、医院进药等环节竞争力均不如吡咯替尼。

表17： 口服抗 her-2 治疗药物国内上市情况

药品名	企业	国内获批情况	国际获批情况	医保情况
拉帕替尼	GSK/诺华	2013 年获批	2007 年 3 月 FDA，2008 年 6 月 EMA	2017 年 7 月国家谈判乙类
来那替尼	Puma/北海康成	预计 2019 年底获批	2017 年 7 月 FDA，2018 年 8 月 EMA	/
吡咯替尼	恒瑞医药	2018 年 8 月获批	/	预计 2019 年国家谈判进入医保
药品名	靶点	专利情况	用法用量	用药费用
拉帕替尼	HER2/EGFR	2019 年化合物专利国内到期	每日一次，每次 5/6 片*250mg	70*6=420 元每天
来那替尼	HER2/HER4/EGFR	2024 年中间体专利国内到期	每日一次，每次 6 片*40mg，连续一年	/
吡咯替尼	EGFR/HER2	2030 年化合物国内专利到期	每日一次，每次 2 片*160mg+80mg*1	255+356*2=967 元（1:1 赠药后 483 元每天）

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

目前国内 HER2+口服小分子在研项目进展中的还有 5 个，最快的齐鲁制药的赛拉替尼目前还处于临床 2 期，短时间内吡咯替尼无国产创新药竞争对手。拉帕替尼国内化合物专利 2019 年到期，国内企业有 5 家进行仿制药上市申请，做到 BE 阶段的只有正大天晴一家。

表18: HER2+口服小分子国内企业研发情况

药品	企业	靶点	研发进展
甲苯磺酸赛拉替尼	齐鲁制药	HER2/EGFR	2012年8月获临床批件, 临床二期
Hemay-022	天津和美生物	HER2	2014年9月获临床批件, 临床一期
HS-10182	豪森医药	HER2/EGFR	2014年7月获临床批件, 临床一期
盐酸哌罗替尼	轩竹医药	HER2/HER4/EGFR	2015年8月获临床批件, 临床二期
AMX-3009	安润医药	EGFR/HER2	临床申请阶段

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

目前吡咯替尼在国内外还有数个3期临床试验在进行中, 主要是联合曲妥珠单抗+多西他赛与安慰剂的头对头试验, 该项试验主要是对标来那替尼与曲妥珠单抗联用的治疗方案。通过联合两种不同机制的抗HER2靶向治疗药物, 产生更为全面的纵向HER2信号通路阻断效应, 疗效更佳。根据ExteNET试验结果, 在曲妥珠单抗标准治疗后再序贯应用1年的来那替尼可以减少33%的侵袭性疾病复发风险, 而且对于HR+患者加用来那替尼获益更为显著。随着曲妥珠单抗纳入医保后价格降低以及生物类似药上市后带来渗透率的进一步提高, 与曲妥珠单抗联用的治疗方案将使得吡咯替尼的市场也进一步扩大。

表19: 吡咯替尼国内临床试验开展情况

登记号	试验专业题目	适应症	首次公示日	目标入组人数
CTR20190622	III期平行试验: 吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 VS 安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛	一线治疗 HER2+复发/转移性乳腺癌	2019/4/11	国内试验 590 人
CTR20180941	III期平行试验: 吡咯替尼+赫赛汀+多西他赛 VS 安慰剂+赫赛汀+多西他赛	术前治疗早期或局部晚期 HER2+乳腺癌	2018/6/20	国内试验 294 人
CTR20170528	I期单臂试验: [14C]马来酸吡咯替尼在中国成年男性健康志愿者体内的物质平衡与生物转化 I期临床试验	ErbB-2(HER2)过度表达的晚期乳腺癌	2017/6/9	国内试验 4-6 人
CTR20170251	III期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼+卡培他滨治疗	HER2+转移性乳腺癌	2017/3/27	国内试验 240 人
CTR20160434	II期单臂试验: 吡咯替尼片有效性和安全性	HER2突变的晚期非小细胞肺癌	2016/8/31	国内试验 55 人
CTR20160442	III期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 安慰剂+卡培他滨	HER2+晚期转移性乳腺癌	2016/7/29	国内试验 350 人
CTR20160326	交叉试验: 生产工艺变更前, 吡咯替尼片生物等效性桥接试验研究(餐后)	拟用于治疗 ErbB-2(HER2)过度表达的晚期乳腺癌	2016/5/18	国内试验 42 人
CTR20150279	I/II期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼+卡培他滨	HER2+转移性乳腺癌	2015/6/10	国内试验 128 人
CTR20150178	I期单臂试验: 吡咯替尼单药/联合多西他赛的 I期临床耐受性及药代动力学试验	HER2+晚期胃癌(包括胃食管结合部癌)	2015/4/29	国内试验 44 人
CTR20150177	I期单臂试验: 吡咯替尼联合卡培他滨的 Ic 期临床耐受性及药代动力学试验	HER2+晚期乳腺癌	2015/4/14	国内试验 32 人
CTR20132629	I期单臂试验: 吡咯替尼剂量爬坡设计 Ib 期临床试验	乳腺癌	2014/2/21	国内试验 42 人

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

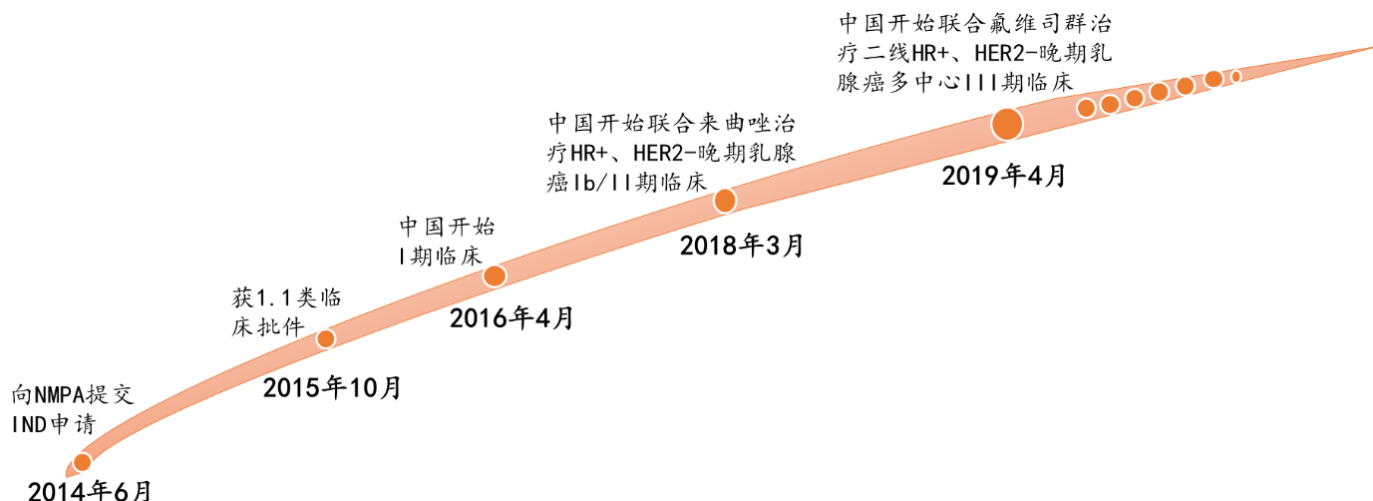
表20: 吡咯替尼美国临床试验开展情况

NCT 编号	试验方案	适应证	开始时间	结束时间
NCT03772353	Ib/II 单臂试验: 来曲唑+吡咯替尼+SHR6390 (CDK4/6 抑制剂)	HR+/HER2+复发/转移乳腺癌	2018/12/12	2020/11/12
NCT03756064	单臂试验: 吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛+卡铂	早期或局部晚期 HER2+乳腺癌	2018/12/1	2020/11/30
NCT03735966	II 期单臂试验: 吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛	早期或局部晚期 HER2+乳腺癌	2018/11/20	2024/11/20
NCT03691051	II 期单臂试验: 吡咯替尼+卡培他滨	脑转移 HER2+转移性乳腺癌	2018/11/20	2020/11/20
NCT03588091	III 期平行试验: 吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 VS 安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛	早期或局部晚期 HER2+乳腺癌	2018/7/1	2022/6/1
NCT03480256	Id 单臂试验: 吡咯替尼+SHR6390(CDK4/6 抑制剂)	HER2+晚期胃癌	2018/3/1	2019/8/1
NCT03412383	II 期单臂试验: 吡咯替尼	HER2 非扩增但突变的转移性乳腺癌	2018/2/20	2019/6/25
NCT03080805	III 期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼+ 卡培他滨	HER2+转移性乳腺癌	2017/5/3	2019/12/1
NCT02973737	III 期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 安慰剂+卡 培他滨	HER2+转移性乳腺癌	2016/7/1	2019/12/1
NCT02834936	II 期单臂试验: 吡咯替尼	HER2 突变晚期非小细胞肺癌	2016/9/27	2018/6/1
NCT02535507	II 期单臂试验: 吡咯替尼	至少二线治疗失败的 HER2 突变晚期 非小细胞肺癌	2015/1/1	2017/12/1
NCT02500199	I 期单臂试验: 剂量递增	实体瘤	2015/6/1	2020/3/1
NCT02422199	I/II 期平行试验: 吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼 +卡培他滨	HER2+转移性乳腺癌	2015/5/1	2018/12/1
NCT02378389	I 期单臂试验: 吡咯替尼+多西他赛	HER2+晚期胃癌	2014/9/1	2017/8/1
NCT02361112	I 期单臂试验: 吡咯替尼+卡培他滨	HER2+转移性乳腺癌	2014/8/1	2016/12/1
NCT01937689	I 期单臂试验: 吡咯替尼	晚期 HER2+乳腺癌	2013/1/1	2016/12/1

资料来源: Pharamdigger, 新时代证券研究所

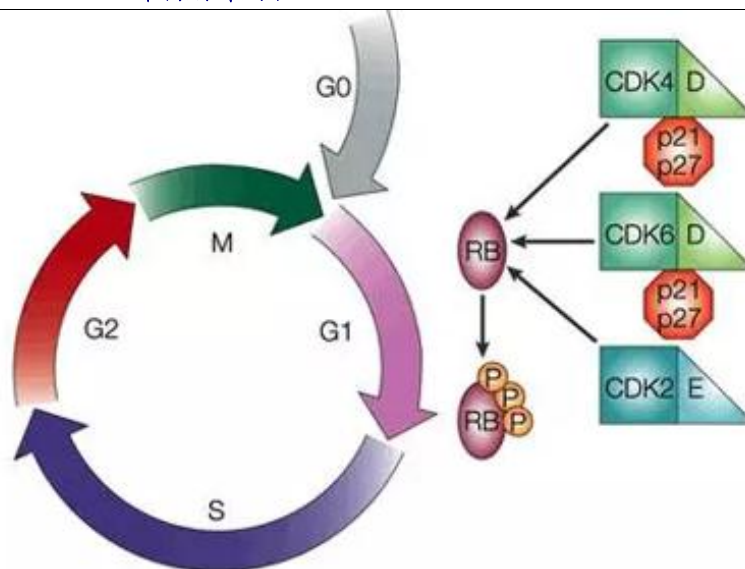
2.4.2、国内首个进 3 期的 CDK4/6 抑制剂

SHR6390 是公司研发的 CDK4/6 选择性抑制剂,公司于 2014 年 6 月向 CFDA 提交 IND 申请,并于 2015 年 10 月获得临床批件。2019 年 4 月,SHR6390 联合氟维司群治疗二线 HR+、HER2-的晚期乳腺癌的多中心、对照 III 期临床研究在中国开始,是首个国产 CDK4/6 靶点抑制剂进入 3 期临床的产品。

图23: SHR6390 研发历程

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

Cyclin-dependent kinases (周期蛋白依赖激酶) 是一组蛋白激酶, 因其在细胞周期中的调控作用而被发现, 也同时被认为涉及转录调控、mRNA 加工和神经细胞的分化。周期蛋白依赖激酶中的 CDK4 和 CDK6 可以和细胞周期蛋白 D 形成复合物, 从而磷酸化 RB 蛋白 (视网膜母细胞瘤蛋白), 进而通过释放转录因子 E2F1 的方式, 促进细胞增殖 (细胞周期从 G1 期到 S 期的过渡)。CDK4/6 抑制剂通过抑制 CDK4/6 蛋白激酶的活性, 从而达到阻断癌细胞增值的目的。

图24: CDK4/6 抑制剂作用机理

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

资料来源: Nature, 新时代证券研究所

目前全球获批的 CDK4/6 抑制剂有 3 个, 辉瑞的 Palbociclib (哌柏西利) 2015 年 2 月获 FDA 批准上市, 是全球第一个 CDK4/6 抑制剂, 其于 2018 年 7 月底中国

获批。CDK4/6 抑制剂用于 HR+、Her2-乳腺癌一二线治疗，2018 年 CDK4/6 抑制剂全球销售总额 32.23 亿元。

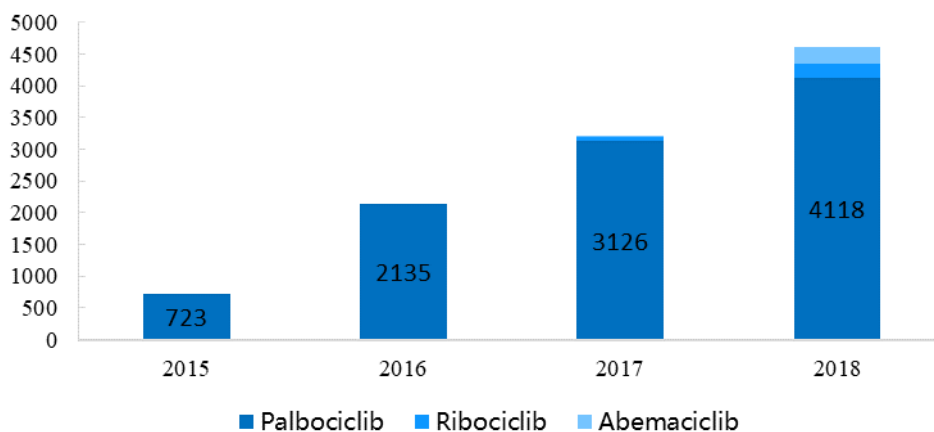
哌柏西利的推荐剂量为 125mg 每次，每天一次，连续服用 21 天，之后停药 7 天，28 天为一个治疗周期。哌柏西利国内中标价 29800 元/盒（125mg*21 片），折算下来年治疗费用 35.76 万，算上哌柏西利在国内对于低收入人群的 4+3 赠药政策，每年治疗费用约 20 万。

表21： 全球已获批 CDK4/6 抑制剂

药品名	企业	专利到期	中国获批	全球获批情况	适应症
Palbociclib 哌柏西利	辉瑞	2023 年化合物	2018.7.31	2015 年 2 月 3 日 FDA, 2016 年 11 月 9 日 EMA, 2017 年 9 月 27 日 PMDA	①与芳香烃抑制剂联合用于首次内分泌治疗的绝经后的 HR+、Her2-晚期乳腺癌一线治疗②与氟维司琼联合用于内分泌治疗后病情恶化的 HR+、Her2-乳腺癌（不论是否绝经）二线疗法
Ribociclib 瑞博西尼	诺华	2027 年化合物	进口注册中	2017 年 3 月 13 日 FDA, 2017 年 8 月 22 日 EMA	①与芳香烃抑制剂联合用于绝经前或绝经后的 HR+、Her2-晚期乳腺癌一线治疗②绝经后的 HR+、Her2-晚期乳腺癌一线或二线治疗③与氟维司琼联合用于最初或先前接受过内分泌治疗的 HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌
Abemaciclib	礼来	2029 年化合物	/	2017 年 9 月 28 日 FDA, 2018 年 9 月 21 日 PMDA, 2018 年 9 月 27 日 EMA	①与氟维司琼联合用于内分泌治疗后病情恶化的 HR+、Her2-晚期或转移性乳腺癌②与芳香烃抑制剂联合用于首次内分泌治疗绝经后的 HR+、Her2-晚期乳腺癌一线治疗

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

图25： CDK4/6 抑制剂全球销售额（百万美元）



资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

SHR6390+来曲唑的 Ib/II 期临床试验第一个病人于 2018 年 3 月入组，预计该实验将于 2019 年完成并总结资料，以该 Ib/II 期试验数据申请有条件上市，所以预计 SHR6390 于 2020 年获批 HR+、HER2-局灶性复发或转移性绝经后女性乳腺癌适应症。2019 年 4 月 SHR6390+氟维司琼 3 期试验开始，预计 SHR6390 将于 2022 或者 2023 年完成国外同类靶点药物所有获批适应症。

表22: SHR6390 国内开展的临床试验情况

登记号	试验通俗题目	适应症	首次公示	目标入组人数
CTR20190619	III 期多中心平行试验: SHR6390+氟维司群 VS 安慰剂+氟维司群	二线治疗既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+、HER2- 的晚期乳腺癌	2019/4/9	国内试验 288 人
CTR20180174	Ib/II 期单臂试验: SHR6390+来曲唑	HR+、HER2-局灶性复发或转移性绝经后女性乳腺癌	2018/2/28	国内试验 106 人
CTR20160067	I 期单臂试验: SHR6390 耐受性及药代动力学	黑色素瘤	2016/2/29	国内试验约 30 例
CTR20160066	I 期单臂试验: SHR6390 耐受性及药代动力学	实体瘤	2016/2/25	国内试验约 40 例

资料来源: pharmaDigger, 新时代证券研究所

2.4.3、PARP 抑制剂氟唑帕利用于三阴性乳腺癌

氟唑帕利是恒瑞医药和豪森医药研发的 PARP1/2 抑制剂, 拟用于治疗复发性卵巢癌、三阴性乳腺癌、晚期胃癌及其他晚期实体瘤, 目前该药针对复发性卵巢癌的研究已经在中国进入三期临床。

表23: 氟唑帕利研发进展

时间	研发进展
2019 年 4 月	SHR3680 联合氟唑帕利治疗去势抵抗性前列腺癌的 II 期临床研究 (CTR20190608; CTR20190607) 在中国开始招募患者, 由恒瑞医药申办。
2019 年 2 月	氟唑帕利胶囊对比安慰剂用于复发性卵巢癌维持治疗的随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究 (CTR20190294) 已在中国开始, 由恒瑞医药申办。
2019 年 1 月	由恒瑞提交的中国 1 类临床申请获 CDE 受理, 并于 2019 年 3 月获得临床默示许可。
2018 年 7 月	由恒瑞医药提交的临床补充申请获 CDE 受理, 后于 2018 年 9 月获得临床试验批件。
2018 年 4 月	在 BRCA1/2 突变的复发性卵巢癌患者中进行的单臂、多中心 Ib 期临床研究 (CTR20180156、HR-FZPL- I b-OC) 在中国开始, 后同一方案对卵巢癌临床 II 期试验 (NCT03509636、HR-FZPL- I b-OC) 显示已在中国开始, 由豪森医药申办。
2017 年 3 月	氟唑帕利联合阿帕替尼治疗卵巢癌或三阴性乳腺癌的 I 期临床研究 (CTR20170154) 在中国开始, 由豪森医药申办。
2017 年 2 月	氟唑帕利联合阿帕替尼和紫杉醇治疗胃癌的 I 期临床研究 (CTR20161033) 在中国开始, 由豪森医药申办。
2015 年 4 月	氟唑帕利在晚期实体瘤患者中的耐受性及药代动力学 I 期临床研究 (CTR20131369) 在中国开始, 并于 2018 年 3 月完成。
2012 年 12 月	由豪森医药提交的 IND 申请 (化药 1.1 类) 获得 CDE 受理, 并于 2013 年 9 月获得临床批件。

资料来源: PharmaDigger, 新时代证券研究所

PARP 即 poly(ADP-ribose) polymerase 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 是应激条件下 DNA 修复密切相关的一种酶。如果肿瘤细胞存在同源重组修复缺陷 (包括 BRCA1/2 突变), 会导致 PARP 抑制剂和同源重组修复缺陷对肿瘤细胞合成致死的作用 (合成致死指的是, 当两种不同的基因或蛋白同时发生变化时会导致细胞死亡, 而这两种基因或蛋白中如果只有一种异常则不会导致细胞死亡)。PARP 抑制剂单药对于 BRCA1 和 BRCA2 突变的乳腺癌及卵巢癌细胞有明显抑制作用, 并能够抑制肿瘤细胞的 DNA 损伤修复功能, 大大提高放化疗的疗效, 避免产生耐药。

目前全球已有 4 个 PARP 抑制剂获批上市, 适应症范围主要是卵巢癌、乳腺癌

这两个领域，并且都是从三四线用药逐渐向一二线拓展。阿斯利康的奥拉帕利于2018年8月在国内获批上市，是国内第一个PARP抑制剂，也是国内第一个卵巢癌靶向药物，获批适应症为“用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗”。

表24： 全球已上市 PARP 抑制剂

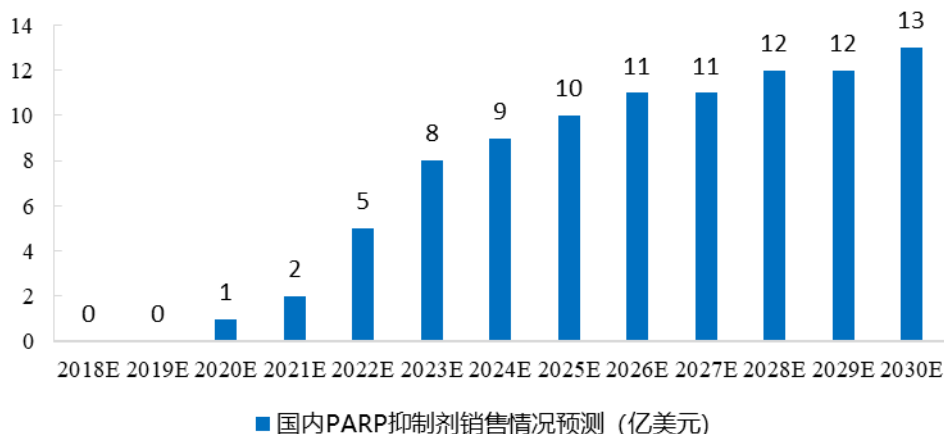
药品	公司	全球首次获批	中国上市进展	适应症
奥拉帕利	阿斯利康	2014 年 12 月	2018 年 8 月获批	2014 年 12 月：获 FDA、EMA 批准用于治疗既往接受过三线以上化疗的 BRCA 突变晚期卵巢癌； 2017 年 9 月和 2018 年 5 月：获 FDA、EMA 批准批准用于铂类药物治疗产生应答后疾病复发的成人卵巢上皮癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者的二线维持治疗； 2018 年 1 月：获 FDA 批准用于携带 BRCA 突变的 HER-2 阴性转移性乳腺癌； 2018 年 12 月：获 FDA 授予治疗胰腺癌的孤儿药
芦卡帕利	辉瑞	2016 年 12 月		2016 年 12 月：获 FDA 批准用于 BRCA 突变的卵巢癌三线治疗； 2018 年 4 月：获 FDA 批准用于对铂基化疗有完全或部分反应的成人复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗；
Talazoparib	辉瑞	2018 年 10 月	NA	2018 年 10 月：获 FDA 批准用于治疗有害或疑似有害胚细胞 BRCA 基因突变但 HER-2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌
尼拉帕利	Tesaro/再鼎	2017 年 3 月	2018 年 12 月 NDA	2017 年 3 月：获 FDA 批准用于复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌女性患者的维持治疗（FDA 批准的第一个无需 BRCA 突变或其他生物标志物检测就可用于治疗的 PARP 抑制剂，适用人群更为广泛，全球第一个用于卵巢癌二线治疗的 PARP 抑制剂）

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

奥拉帕利在含铂化疗结束后的 8 周内开始使用，直至无进展生存期。SOLO-2 研究中，对于 BRCA1/2 基因突变患者，奥拉帕利与安慰剂的治疗中位持续时间分别为 19.4 个月、5.6 个月。Study19 实验中，相对安慰剂组，使用奥拉帕利做辅助治疗的患者无进展生存期延长了近 2 倍（8.4 个月 vs 4.8 个月）。自从 2014 年 12 月获批上市后，奥拉帕利全球销售额增长迅速，2018 年已经达到了 6.47 亿美金。奥拉帕利日服用剂量 150mg*4 片，在国内目前的招标价为 443 元每片，日治疗费用 1771 元，预计奥拉帕利纳入医保后降价 50%，估算出每人每年治疗费用约 30 万。

根据国家癌症统计，2015 年我国新增乳腺癌患者 27.2 万，每年新增患者以 3.5% 的速度增长。根据知网多篇文献，我国乳腺癌 HER2+ 患者约 25%，而 HR+、HER2- 患者最大占比约 60%，三阴性乳腺癌患者占比约 15%。对于 HER2+、HR+ 患者，在化疗、内分泌治疗之外，HER2 大小分子、CD4/6 抑制剂等新辅助治疗也都写入指南，三阴性乳腺癌目前还缺少效果好靶向药物治疗。2015 年我国卵巢癌新发患者 5.2 万人，根据相关研究其中超过四分之一存在 BRCA 突变。根据弗若斯特沙利文的预测，2020 年国内 PARP 抑制剂的销售额将达到 1 亿美元。

图26: 国内 PARP 抑制剂销售额情况预测



资料来源: 弗若斯特沙利文预测, 新时代证券研究所

国内 PARP 抑制剂最快的是百济神州和恒瑞/豪森的两个产品目前均已进入 3 期临床, 英派药业的 IMP-4297 处于 2 期临床, 另外还有 5 个临床 1 期的产品。预计豪森氟唑帕利将于 2021 年获批上市, 根据其产品疗效及强大的销售能力, 氟唑帕利具备从其他 PARP 抑制剂中脱颖而出的潜力。

表25: 国内 PARP 抑制剂在研情况

药品	公司	研发进展
氟唑帕利	恒瑞/豪森	2019 年 2 月开始 3 期临床
Pamiparib	百济、默克	2018 年 2 月开始 3 期临床
IMP-4297	英派药业	2019 年 4 月开始 2 期临床
TSL-1502	天士力帝益	2018 年 6 月获批临床
Simmiparib	中科院上海药物所	2016 年 3 月获批临床
HWH-340	人福医药	2016 年 12 月获批临床
SC-10914	青峰医药、迪诺医药	2016 年 9 月开始 1 期临床
Mefuparib	中科院上海药物所、辰欣药业	2019 年 5 月开始 1 期临床

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

表26: 氟唑帕利国内临床推进情况

登记号	申办者	试验内容	适应症	首次公示	目标入组人数
CTR20190839	恒瑞医药	剂量探索 Ib 期单臂试验: SHR-1210+阿帕替尼+氟唑帕利	复发转移性三阴性乳腺癌	2019/5/16	国内试验 52 人
CTR20190608	恒瑞医药	II 期单臂试验: SHR3680+氟唑帕利	去势抵抗性前列腺癌	2019/4/4	国内试验 108-144 人
CTR20190294	恒瑞医药	III 期平行试验: 氟唑帕利 VS 安慰剂	BRCA1/2 突变的复发性卵巢癌	2019/2/26	国内试验 112 人
CTR20180156	豪森药业	Ib 期单臂试验: 氟唑帕利治疗复发性卵巢癌的	BRCA1/2 突变的复发性卵巢癌	2018/2/12	国内试验 112 人

登记号	申办者	试验内容	适应症	首次公示	目标入组人数
		临床研究			
CTR20170154	豪森药业	I 期单臂试验: 氟唑帕利 + 阿帕替尼	卵巢癌或三阴性乳腺癌	2017/3/10	国内试验 76 人
CTR20161033	豪森药业	I 期单臂试验: 氟唑帕利 + 阿帕替尼 + 紫杉醇	复发或转移性胃癌	2017/1/25	国内试验 24 人

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

2.5、前列腺癌多个重磅在研品种临近商业化

世界范围内, 前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二。在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌, 成为第一位危害男性健康的肿瘤。亚洲前列腺癌的发病率远远低于欧美国家, 但近年来呈现上升趋势, 且增长比欧美发达国家更为迅速。

根据中国癌症统计数据, 2015 年我国前列腺癌新发病例有 60300 例, 死亡病例约 26600 例。而且我国新发病例中在确诊时仅 30% 为临床局限型患者, 余下 70% 均为局部晚期或广泛转移的患者。由此估算, 中国每年需要接受内分泌治疗的前列腺癌新增患者约 4.2 万人。

目前晚期转移性前列腺癌患者的一线治疗方案仍然为内分泌治疗, 但经过中位时间为 18~24 个月的内分泌治疗, 几乎所有患者都将进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。对于前列腺癌的内分泌治疗主要有两个途径: 一是去势治疗 (戈舍瑞林、亮丙瑞林等化学阉割); 一是最大限度雄激素阻断治疗 (主要是非类固醇类药物, 类固醇药物临床已几乎不使用)。

临床上去势治疗和最大限度雄激素阻断治疗两种内分泌治疗方法通常联合使用于晚期或转移前列腺癌患者。对于无转移的前列腺患者以去势治疗为主, 而对于有转移的前列腺癌患者则以最大限度雄激素阻断治疗为主。

表27: 国内前列腺癌内分泌治疗常用药物

分类	药品名	国内上市产品情况	医保情况	2018 年国内销售额
去势治疗 (激素类)	亮丙瑞林	2 国产+1 进口	国家乙类	19.76 亿元
	戈舍瑞林	1 进口	国家乙类	18.54 亿元
	曲普瑞林	3 国产+2 进口	国家乙类	13.12 亿元
雄激素阻断治疗 (激素拮抗剂)	比卡鲁胺	4 国产+1 进口	国家乙类	11.81 亿元
	阿比特龙	1 进口	国家乙类	4.24 亿元
	氟他胺	2 国产+1 进口	国家乙类	0.54 亿元

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

2011 年以来全球新推出了 3 款雄激素拮抗剂, 由于良好的对照实验数据, 在最新的 2018 年前列腺癌治疗指南中其临床使用范围扩大到了无症状非转移的前列腺癌患者。而比卡鲁胺、氟他胺等传统雄激素拮抗剂作为基础内分泌治疗, 指南已没有单独推荐。

我国目前仅有醋酸阿比特龙获批上市, 恩杂鲁胺、Apalutamide 均还未在我国上市。阿比特龙原研于 2015 年获 CFDA 批准, 并于 2017 年经国家谈判降价 53%

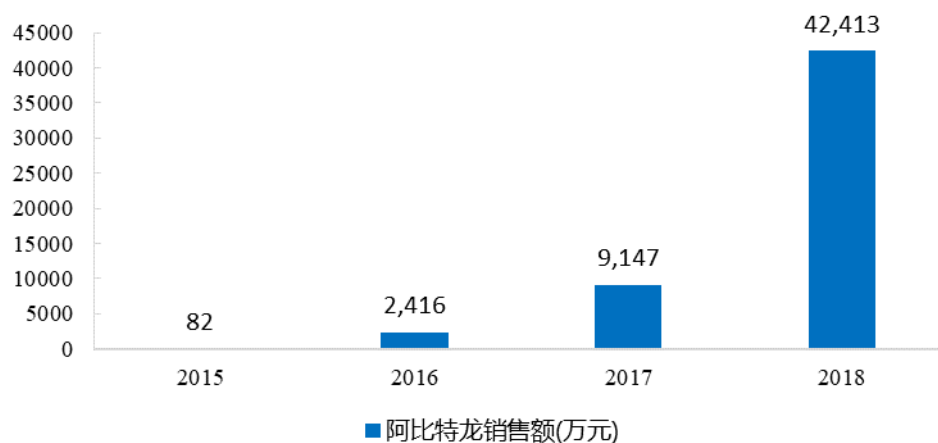
以 145 元每片价格进入医保。由于国内市场本身缺乏同类药物，且有医保支持覆盖更多患者加速放量，阿比特龙 2015 年国内上市后销售额高速增长，2018 年销售额已达 4.3 亿元。

表28: 全球获批的雄激素拮抗剂

药品名	企业	首次获批	国内获批	用法用量	治疗费用
Apalutamide	杨森	2018 年	NA	每日 1 次/1 片*240mg	NA
恩杂鲁胺	安斯泰来	2012 年	NA	每日 1 次/1 片*160mg	NA
醋酸阿比特龙	强生	2011 年	2015 年	每日 1 次/4 片*250mg	进口价格 136 元/片，544 元/天
比卡鲁胺	阿斯利康	1995 年	2005 年	每天 1 次/1 片*50mg	国产价格 30 元/片，30 元/天
氟他胺	先灵葆雅	1989 年	2003 年	每日 3 次/1 片*250mg	国产价格 5 元/片，15 元/天

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

图27: 阿比特龙国内销售额情况



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

2019 年 7 月恒瑞医药子公司成都盛迪医药的首仿阿比特龙获批上市，定价 107 元每片，比原研低 25%。进入医保将进一步加速该产品国内渗透率，并且将极大的降低印度等非法市场仿制药使用比例，而作为首仿，公司的阿比特龙预计将是 5-10 亿级产品，而且该产品将为后续公司前列腺癌的 1.1 类创新药打下科室基础。

表29: 公司在研前列腺癌 1.1 类新药情况

研发代码	靶点	研发进展
SHR3680	AR 拮抗剂	2015 年 10 月批准临床
		2016 年 4 月去势抵抗性前列腺癌的 I/II 期临床开始
		2018 年 4 月与比卡鲁胺头对头 3 期临床开始
		2018 年 11 月联合 SHR2554 治疗去势前列腺癌的 I/II 期临床开始
		2019 年 4 月联合氟唑帕利治疗去势抵抗性前列腺癌的 II 期临床开始
SHR2554	EZH2 抑制剂	2015 年 10 月批准临床
		2018 年 8 月复发/难治成熟淋巴瘤 I 期临床开始

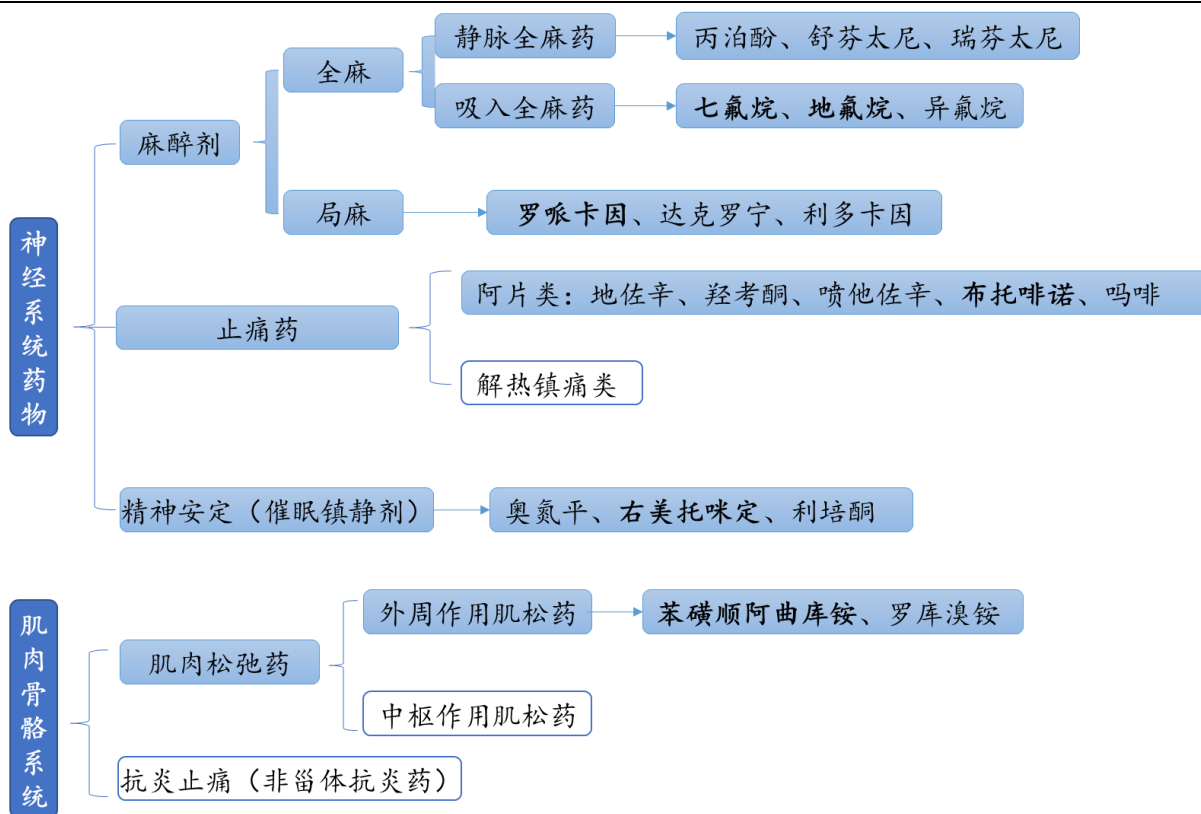
研发代码	靶点	研发进展
		2018 年 11 月联合 SHR3680 治疗去势前列腺癌的 I/II 期临床开始
SHR1701	PD-L1/TGF- β R2 抗体	2018 年 7 月批准临床
		2018 年 12 月去势抵抗性前列腺癌的 I 期临床开始

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

3、手术麻醉领域赛道好，公司深耕多年优势明显

手术麻醉指通过应用麻醉、镇痛和催眠等药物以及相关技术，消除或减轻患者在接受麻醉操作或手术过程中的疼痛、紧张、焦虑等主观痛苦和不适感。手术麻醉用药主要可以分为麻醉剂（全麻药、局麻药）、止痛药（阿片类麻醉性镇痛药）、镇静催眠剂、肌肉松弛剂。

图28：手术麻醉领域用药类型



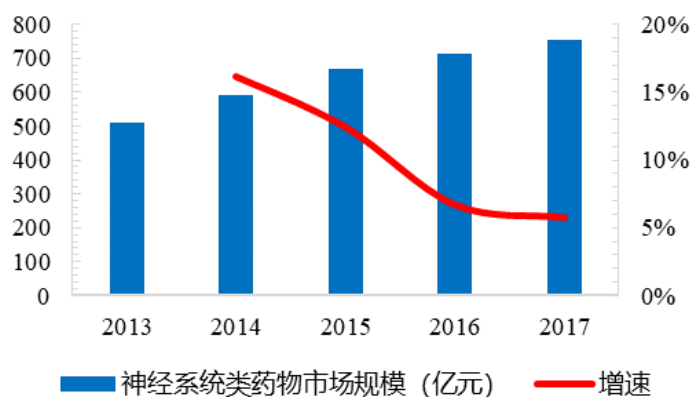
资料来源：PDB，新时代证券研究所

3.1、手术麻醉药市场规模稳定增长

随着现代社会的发展以及各个国家医疗体系的不断完善，微创手术和无痛检查需求量逐渐攀升，在手术和检查中对麻醉药品的需求量也呈快速增长。根据米内城市公立医院数据库，2017 年我国神经系统类药物市场规模 753 亿元，其中手术麻醉相关的麻醉剂、止痛药、精神安定药物分别占比 14%、13%、12%，其 2017 年市场规模分别为 102 亿元、99 亿元、94 亿元。神经系统药物总体市场规模增速近两年有所下降，其主要是因为占比最大及第二大的精神兴奋药物、其他神经系统类

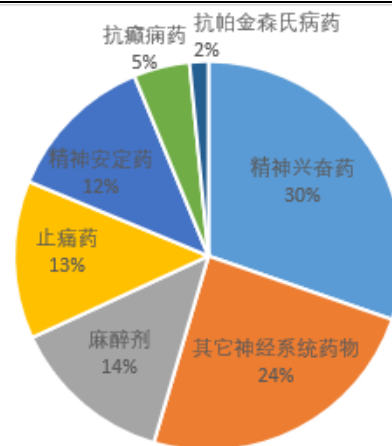
药物市场在逐渐萎缩。与手术麻醉最相关的麻醉剂用药市场规模从 2013 年的 64.23 亿元增长至 2017 年的 102.24 亿元，2013-2017 年复合增长率达到了 12.32%。预计随着国家基层医疗水平的提升，我国年手术量仍将保持 10% 左右的自然增速，手术麻醉用药亦将保持相应市场增速。

图29: 2017 年神经系统类药物市场规模



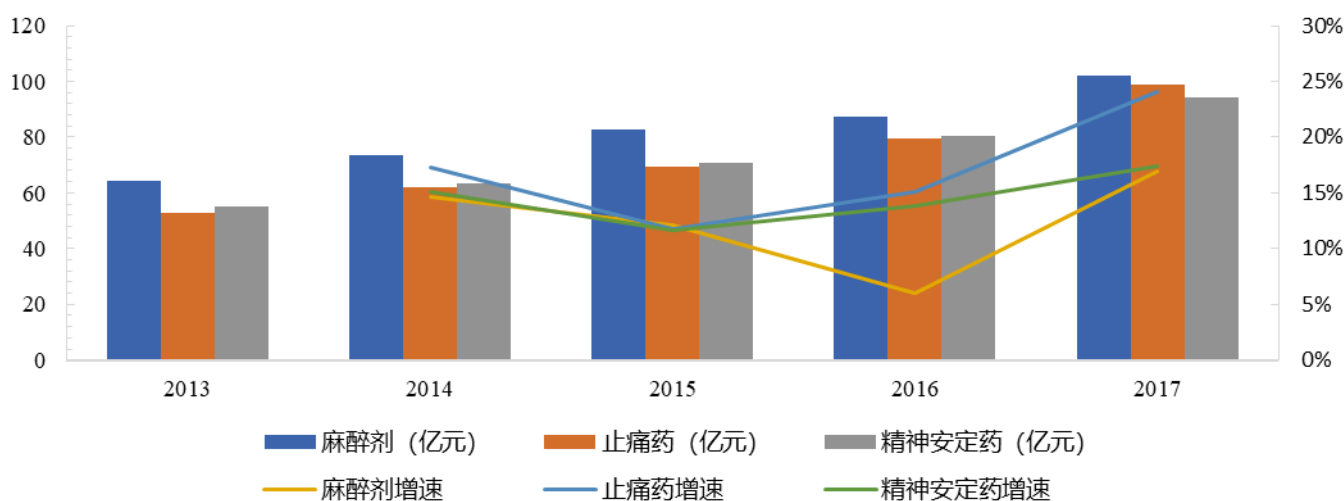
资料来源: 米内, 新时代证券研究所

图30: 2017 年神经系统药物细分领域市场占比情况



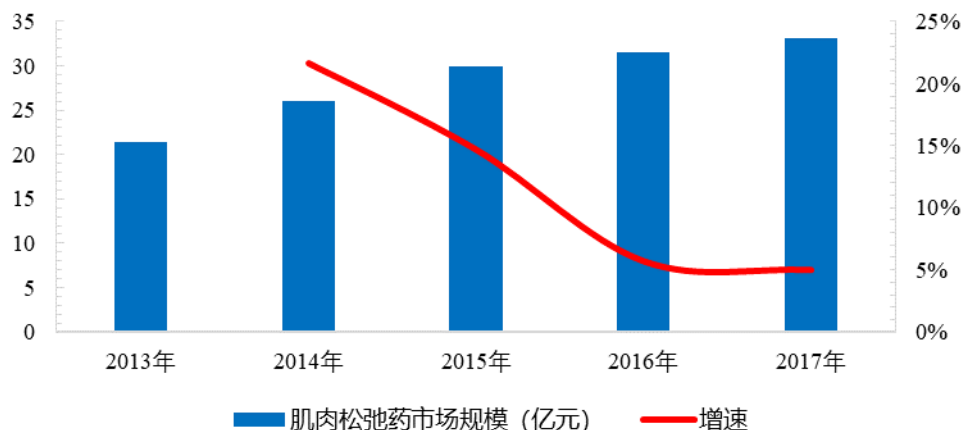
资料来源: 米内, 新时代证券研究所

图31: 2013-2017 年麻醉、止痛、镇静催眠药品市场情况



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

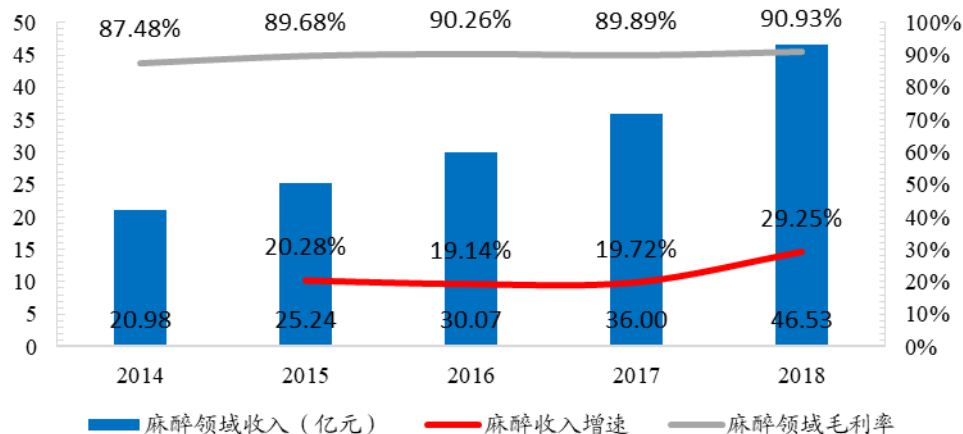
肌肉松弛药能松弛骨骼肌，但无镇静、麻醉和镇痛作用。肌松药是全麻时重要的辅助用药，其用于临床麻醉后改变了靠加深全麻获得肌肉松弛满足手术的要求，从而减少长时间深全麻对机体的不利影响，同时也减少了麻醉药用量。肌松药可以分为外周作用肌肉松弛药、中枢作用肌松药两大类，顺阿曲库铵、罗库溴铵等是外周作用肌松药的代表。2017 年国内肌松药市场规模约 33.16 亿元，顺阿曲库铵是排名第一的肌松药，销售额达 21.56 亿元。

图32: 2013-2017 年肌松药市场情况

资料来源：米内，新时代证券研究所

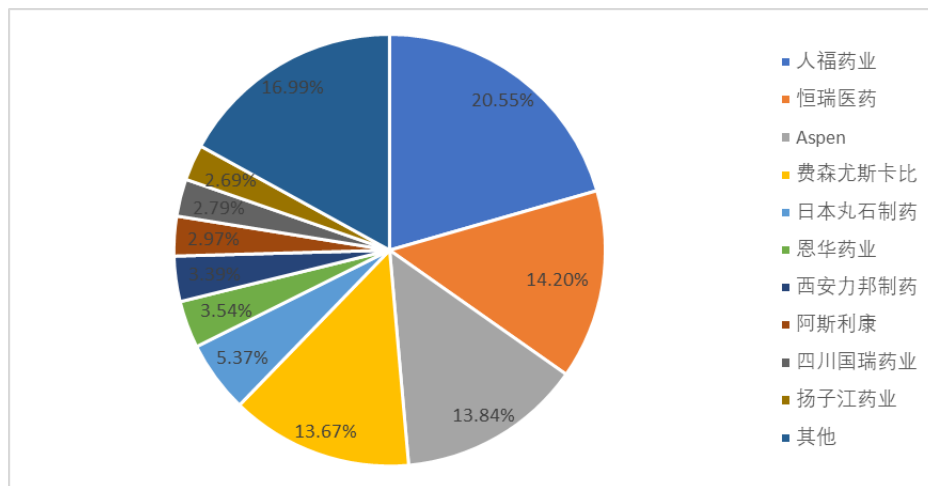
3.2、四大核心产品支撑公司麻醉药领域排名第二

公司是国家定点的麻醉药品主要生产厂家之一,公司麻醉业务在过去 20 年时间里高速发展,从 1999 年上市初的 0.22 亿元营收增长到了 2018 年 46.53 亿元的营收规模,手术麻醉用药成为公司的第二大核心业务。近 5 年来手术麻醉领域营收一直稳定在 20% 的增速稳定增长,2018 年增速 29.25% 略高于以前年度,主要是老产品布托啡诺提价营收大幅增长所致。

图33: 2014-2018 年公司麻醉领域营收、毛利率情况

资料来源：公司年报，新时代证券研究所

根据米内城市公立医院 2017 年数据,恒瑞医药以 14.2% 的市场份额在国内麻醉剂市场排名第二,主要产品是七氟烷;以 18.57% 份额在国内精神安定类药物中排名第一,主要产品是右美托咪定。2018 年度,七氟烷、右美托咪定、顺阿曲库铵、布托啡诺四大核心品种营业收入占公司手术麻醉类药品收入的 95.4% (未包括出口海外的制剂)。

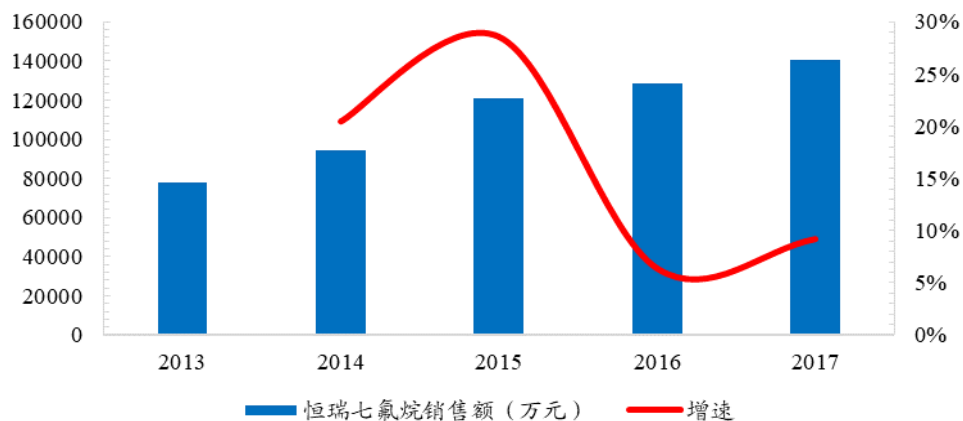
图34： 2017 年麻醉剂市场排名情况

资料来源：米内，新时代证券研究所

3.2.1、最理想吸入性麻醉剂七氟烷

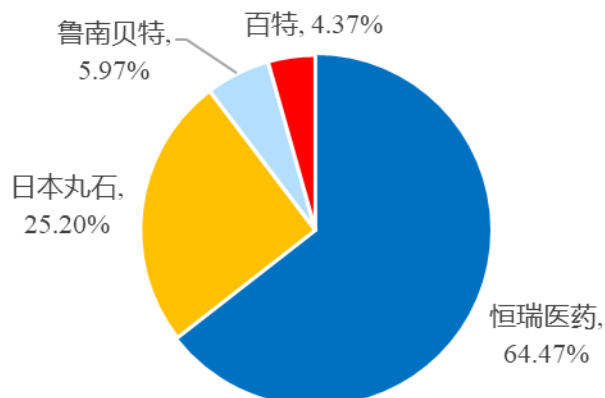
七氟烷是经吸入给予的挥发性卤化麻醉剂，适用于成人和儿科患者的院内手术及门诊手术的全身麻醉的诱导与维持。七氟烷作为第3代卤素类吸入麻醉药，在安全性、有效性方面具有较大优势，是目前研发出的最理想的吸入性麻醉剂，也是临床使用中用量最大的吸入性麻醉药物。与其他吸入性麻醉剂相比，七氟烷没有刺激性气味，不会引起呼吸道刺激，更适合肺部手术并且是儿科手术中首选吸入麻醉剂。七氟烷有肌肉松弛的作用，可以满足没有神经肌肉阻滞药的手术，但其无镇痛作用。

根据米内城市公立数据库，2017年我国七氟烷市场规模21.8亿元，2013-2017年以约10%年复合增长保持稳定增长。恒瑞是国内七氟烷首个生产厂家，从2004年公司就开始在国内销售七氟烷，到2017年恒瑞市场份额已经到达了64.47%。吸入性麻醉由于需要特殊设备使用麻烦，所以相较于100亿的麻醉药物市场，吸入麻醉剂临床应用量较少。七氟烷是目前最理想吸入性麻醉剂，而且全球尚无更好的吸入麻醉剂处于临近商业化的研发中，七氟烷未来一段时间仍将是吸入麻醉剂临床最主要的药物，公司七氟烷销售额预计将保持10%左右的增速自然增长。

图35： 2013-2017 年公司七氟烷销售情况

资料来源：米内，新时代证券研究所

图36: 2017年七氟烷市场竞争格局



资料来源：米内，新时代证券研究所

3.2.2、布托啡诺提价后收入翻两番

酒石酸布托啡诺由 Apotthecon 研发，并于 1978 年 FDA 获批上市，布托啡诺是一种有阿片激动和拮抗特性的阿片类镇痛药，用于中度至重度疼痛的缓解（包括分娩），并作为麻醉的辅助用药。恒瑞布托啡诺注射液获批适应症为“用于治疗各种癌性疼痛、手术后疼痛”。

公司从 2002 年在国内获批布托啡诺注射剂，在过去近 20 年时间里恒瑞一直是国内市场布托啡诺唯一生产厂家。2018 年布托啡诺注射液 1ml:1mg 规格由约 13.5 元的中标价提价至 36.5 元，2ml:4mg 规格由 38 提价至 105；所以 2018 年布托啡诺销售额大幅增长 400%以上，2017 年之前销售额不到 2 亿元，2018 年销售额达到了 9.88 亿元。随着布托啡诺调整后价格在更多省份的中标价更新，该产品销售额、毛利率将保持增长。并且随着地方增补医保目录过渡废除，竞品地佐辛市场受限，布托啡诺作为医保品种有望抢夺市场。

表30: 布托啡诺中标价情况

1ml:1mg	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
广东	17.22						13.18			
甘肃	13.30									
河南	13.55	13.54								
江西		13.55							13.30	
辽宁		13.14								
北京		13.55			13.31					
北京军区		13.55								
浙江		15.45								
山西			13.50							
福建				13.10						
吉林						13.10				
山东							13.10			36.52
上海								13.30		36.52

1ml:1mg	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
2ml:4mg	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
山东							37.86			105.21
江西									38.43	
上海										105.22

资料来源：米内，新时代证券研究所

布托啡诺属于我国第二类精神药品，在未来一定时间内，布托啡诺未来仍将是公司的独家品种。由于麻醉药品、精神药品具有成瘾性和依赖性，麻醉药品和精神药品在我国属于高度管制。国家根据麻醉药品和精神药品的医疗、国家储备和企业生产所需原料的需要确定需求总量，对麻醉药品药用原植物的种植、麻醉药品和精神药品的生产实行总量控制，实行定点生产制度。

表31： 临床常用手术麻醉药管制情况

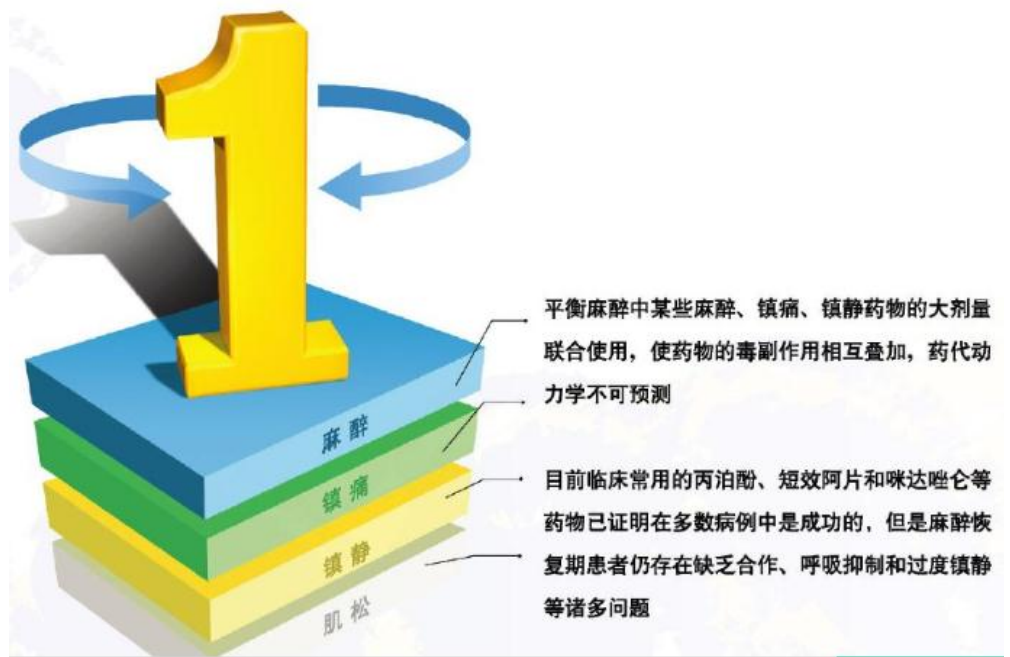
分类	主要药物	药品目录	是否管制
麻醉剂	芬太尼	麻醉药品目录	严格管制
	舒芬太尼	麻醉药品目录	严格管制
	瑞芬太尼	麻醉药品目录	严格管制
	丙泊酚	不在目录	不管制
	七氟烷	不在目录	不管制
	地氟烷	不在目录	不管制
止痛药	布托啡诺	第二类精神药品	管制
	地佐辛	第二类精神药品	管制
镇静催眠剂	右美托咪定	不在目录	不管制
肌松药	顺阿曲库铵	不在目录	不管制

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

3.2.3、 盐酸右美托咪定集采承压

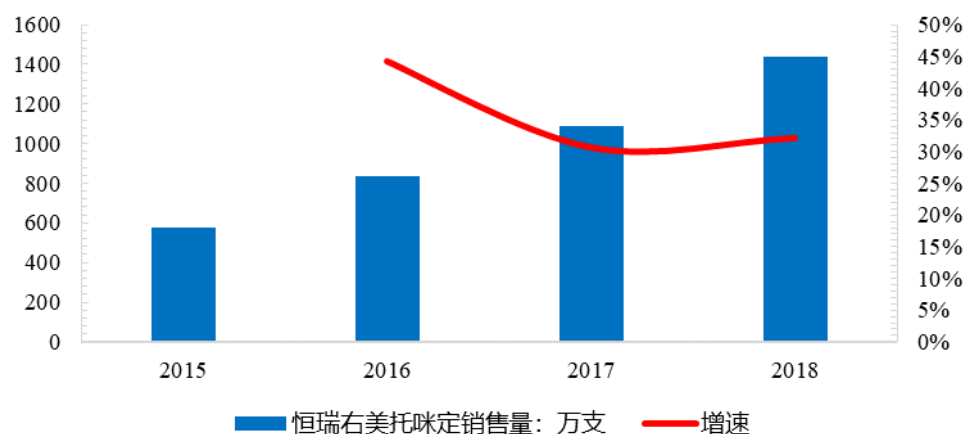
盐酸右美托咪定由 Orion 和 Hospira 两家公司联合研发，于 1999 年获 FDA 批准首次上市，恒瑞右美托咪定注射液于 2009 年国内首家获批上市。盐酸右美托咪定是一种相对选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂，临床用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静。右美托咪定是唯一同时兼具镇痛和镇静作用的麻醉药物。

围术期多种药物联合使用，可能带来毒副作用的叠加。右美托咪定通过其镇静、镇痛和抗交感作用，显著术中减少麻醉、镇痛、镇静药物的使用量，避免多种药物大剂量联合使用带来的多种不良反应。

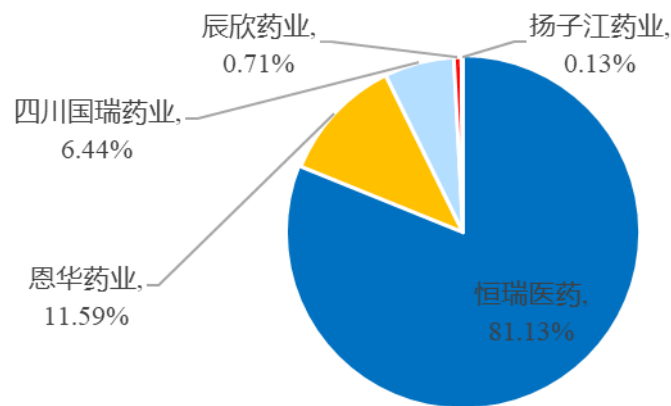
图37: 右美托咪定镇痛镇静方案

资料来源：产品宣传册，新时代证券研究所

作为首仿，2009年以来公司右美托咪定市场份额一直占据国内绝大部分市场，根据米内 2018 重点城市公立医院数据，公司右美托咪定注射剂 2018 年市场份额 81.13%。根据公司年报披露，2018 年恒瑞右美托咪定医院采购口径金额 16.81 亿元，2015-2018 年销量保持在 30% 以上的速度增长。

图38: 2015-2018 年恒瑞右美托咪定销量增长情况

资料来源：公司年报，新时代证券研究所

图39: 右美托咪定市场竞争格局

资料来源: 米内, 新时代证券研究所

随着越来越多的右美托咪定竞品获批以及 4+7 带量采购的影响, 对于临床终端市场 20 亿规模的右美托咪定来说竞争将越来越激烈。2018 年 11 月第一批带量采购方案与中选结果公布, 扬子江于 2018 年 7 月新化药 3 类申报获批成为第一家通过一致性评价企业, 在带量采购中以 29% 降幅中标。

目前右美托咪定有 8 家获批上市, 有原料药的有 4 家, 除了扬子江视同通过一致性评价, 公司于 2018 年 6 月提交补充申请一致性评价批件, 预计是最早通过一致性评价的企业。凭借原料药的价格优势、多年的临床推广积累, 公司右美托咪定仍将保持市场领先。

表32: 右美托咪定国内获批企业情况

受理号	药品名称	企业名称	状态开始时间	审评结果
CXHS0600987	盐酸右美托咪定注射液	恒瑞医药	2009-06-10	批准生产
CXHS0600986	盐酸右美托咪定 (原料药)	恒瑞医药	2009-06-10	批准生产
CXHS0900287	盐酸右美托咪定注射液	鲁抗辰欣药业	2013-04-02	批准生产
CXHS0900286	盐酸右美托咪定 (原料药)	鲁抗辰欣药业	2013-04-02	批准生产
CXHS0900315	盐酸右美托咪定 (原料药)	恩华药业	2011-08-23	批准生产
CXHS0900314	盐酸右美托咪定注射液	恩华药业	2011-08-23	批准生产
CXHS0900049	盐酸右美托咪定注射液	国瑞药业	2011-08-24	批准生产
CXHS0900050	盐酸右美托咪定 (原料药)	国瑞药业	2011-08-24	批准生产
CYHS1400516	盐酸右美托咪定注射液	科伦制药	2018-06-08	批准生产
CYHS1500499	盐酸右美托咪定注射液	希尔康泰药业	2018-08-07	批准生产
CYHS1501503	盐酸右美托咪定注射液	宜昌人福药业	2018-09-25	批准生产
CYHS1600132	盐酸右美托咪定注射液	扬子江药业	2018-06-28	批准生产(视同通过一致性评价)

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

表33: 右美托咪定一致性评价进展状况

受理号	企业名称	申请类型	承办日期	办理状态
CYHB1950284	国瑞药业	补充申请	2019-04-10	在审评审批中（在药审中心）
CYHB1950253	科伦制药	补充申请	2019-04-01	在审评审批中（在药审中心）
CYHB1950107	宜昌人福药业	补充申请	2019-01-26	在审评审批中（在药审中心）
CYHB1950093	恩华药业	补充申请	2019-01-22	在审评审批中（在药审中心）
CYHB1850065	恒瑞医药	补充申请	2018-06-04	在审评审批中（在药审中心）

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

扬子江药业右美托咪定在去年 4+7 集采中 2ml: 0.2mg 规格以 133 元中标, 采购量 134.23 万支, 占总市场规模比例不到 10%。目前公司已在各地下调了中标价, 平均降幅较前两年为 10%, 2ml: 0.2mg 规格调整后在 125 元左右, 低于扬子江 4+7 报价。4+7 集采继续推进是大趋势, 公司凭借原料药+制剂的优势在成本方面具有优势, 在越来越激烈的市场竞争中仍最具竞争力。

表34: 公司右美托咪定中标价情况

中标省份	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
安徽			171					137	123	
北京	169			169				137		
北京军区	183									
福建			147							
甘肃									123	
广东				166		166			136	
广西		172				172				
贵州		172						145		123
海南				191	191				186	
河北	167									
河南	163									
黑龙江								152		
湖北				165				137		128
湖南						137		137	137	
吉林					164					
江苏	152							137	137	
江西	172				160					
辽宁	182							137		128
内蒙古							160		137	
宁夏								142		
青海			188							
山东		163						151		
山西		163						137	137	123
陕西			164						137	
上海							172			

中标省份	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
四川	188			188				137		129
西藏							160		149	
云南		224							149	
浙江	215					161		137	152	123
重庆								151		

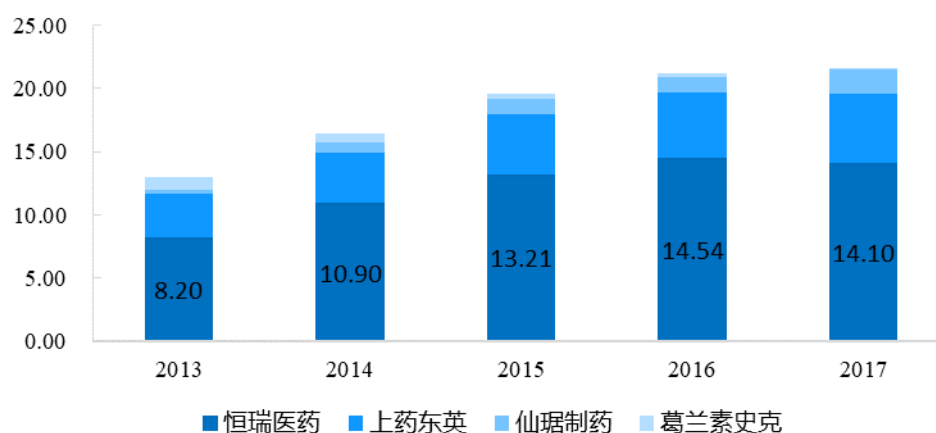
资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

3.2.4、顺阿曲库铵水针巩固优势

注射用苯磺顺阿曲库铵用于手术和其他操作以及重症监护治疗，作为全麻的辅助用药或在重症监护房(ICU)起镇静作用，它可以松弛骨骼肌，使气管插管和机械通气易于进行。公司顺阿曲库铵于2006年获批，是粉针剂。2017年之前国产苯磺顺阿曲库铵全部是粉针剂，公司一直保持65%左右的市场份额。

2018年公司获批顺苯磺酸阿曲库铵注射液(5ml:10mg)，国内上市厂家只有恒瑞和原研葛兰素史克。顺苯磺酸阿曲库铵暂无厂家获批一致性评价，恒瑞已在2018年6月递交顺苯磺酸阿曲库铵注射液的一致性评价申请，原研并没有粉针剂型。短期内江苏恒瑞可凭借顺苯磺酸阿曲库铵注射液继续维持市场份额。

图40： 苯磺顺阿曲库铵市场竞争情况（亿元）



资料来源：米内，新时代证券研究所

3.3、在研管线中瑞马唑仑年内将批

我国麻醉用药市场呈现寡头垄断的格局，行业利润率高，集中度逐年提升。另外麻醉镇痛药属于麻醉药品，受到国家严格监管，定点生产并且政府指导定价，是集采招标政策良好避风港。

手术麻醉用药未来增长的动力来自手术量增长、用药领域拓展（术后和缓解癌症疼痛等）和产品升级换代。公司在手术麻醉领域后续仿制药、创新药新产品储备丰富，随着瑞马唑仑、丙泊酚脂肪乳等品种上市在即，恒瑞手术麻醉领域业务仍将保持20%左右的增速持续稳定增长。

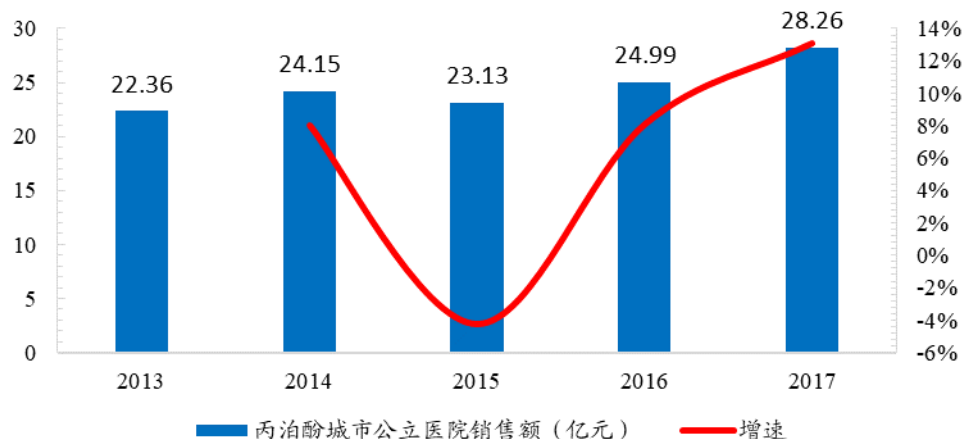
公司甲苯磺酸瑞马唑仑于 2018 年报产，预计 2019 年内获批。甲苯磺酸瑞马唑仑是 1.1 类新药，用于患者的静脉麻醉，据悉效果比丙泊酚更佳，并且适应症可扩展至镜检时镇痛、术前麻醉和 ICU 镇静。公司研发的甲苯磺酸瑞马唑仑是瑞马唑仑的成盐化合物，相比瑞马唑仑具有更高的稳定性，上市后将逐渐抢占丙泊酚市场份额，有望成为公司麻醉线又一个 10 亿级产品。

表35： 恒瑞手术麻醉领域产品线

药品名	治疗领域	研发进展	类型
甲苯磺酸瑞马唑仑	静脉麻醉	2018.4 优先审批，报产	创新药
SHR8554	疼痛	2018.5 临床 1 期	创新药
SHR0410	急性、慢性疼痛和瘙痒	2019.2 临床 1 期	创新药
丙泊酚中/长链脂肪乳注射液	静脉麻醉	上市申请	仿制药

资料来源：药智，新时代证券研究所

图41： 城市公立医院丙泊酚销售情况

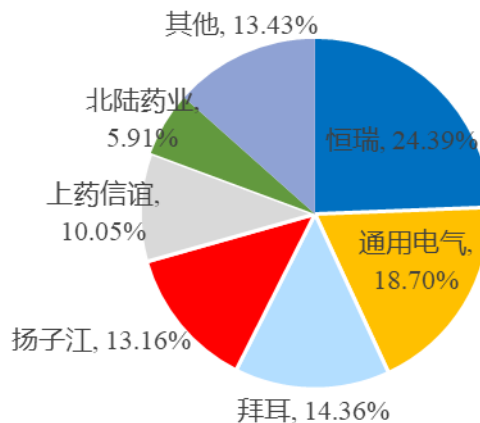


资料来源：米内，新时代证券研究所

4、后发先至，十年成就造影剂龙头

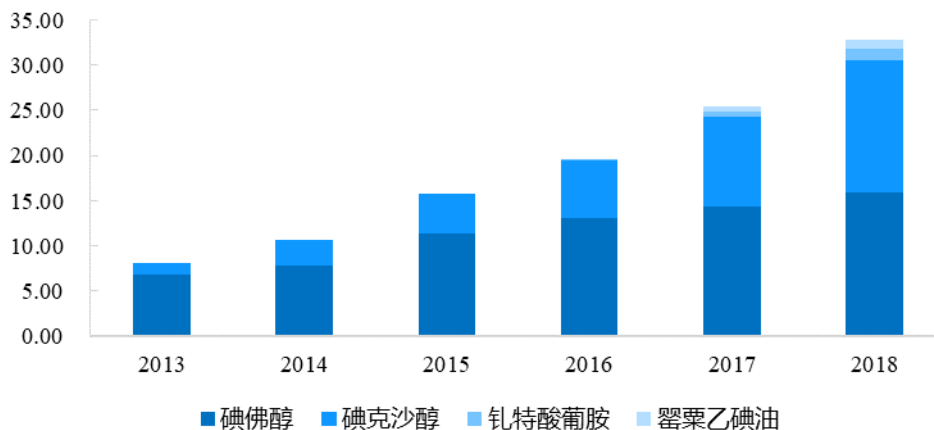
公司造影剂业务开始于 2006 年首仿碘佛醇的获批，与上世纪 90 年代就大力发展造影剂的扬子江、北陆药业相比，公司属于后发制人，但是凭借强大的销售能力，公司仅用 10 年的时间就超过了通用电气、拜耳、扬子江等外企和国企成为了国内造影剂的龙头。

图42: 2018年国内造影剂企业竞争情况



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

图43: 2013-2018年公司造影剂销售情况(亿元)



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

4.1、使用率仍有巨大空间, 行业处于成熟期

造影剂(又称对比剂, contrast media)是为增强影像观察效果而注入(或服用)到人体组织或器官的化学制品。这些制品的密度高于或低于周围组织, 形成的对比用某些器械显示图像。自20世纪30年代第一个造影剂碘化钠上市到目前为止, 全球获批上市的造影剂有37个, 其中一半属于X射线造影。造影剂可大体分为3类, 最大的一类是X线/CT-PET为代表的碘类产品, 其次是磁共振造影剂为代表的钆类产品, 另外还有超声成像造影剂氟类产品。

表36: 全球已上市造影剂产品汇总

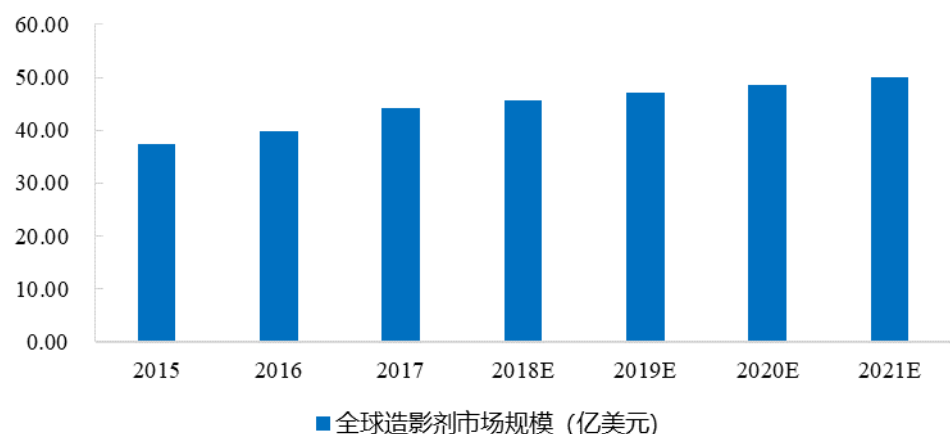
药品名	分类	药品名	分类
碘海醇	X线造影剂	氟化钠	PET造影剂
碘曲西酸葡胺	X线造影剂	氟比他班	PET造影剂
碘克沙醇	X线造影剂	氟贝他吡	PET造影剂

药品名	分类	药品名	分类
碘番酸	X 线造影剂	潘氟隆	超声成像造影剂
碘普胺	X 线造影剂	全氟丁烷	超声成像造影剂
碘美普尔	X 线造影剂	全氟丙烷	超声成像造影剂
碘帕醇	X 线造影剂	六氟化硫	超声成像造影剂
碘佛醇	X 线造影剂	钆特醇	磁共振造影剂
碘克沙酸葡甲胺/碘克酸钠	X 线造影剂	钆磷维司三钠	磁共振造影剂
碘曲西酸葡胺/碘酞钠	X 线造影剂	钆弗塞胺	磁共振造影剂
酪酞酸钠	X 线造影剂	钆喷酸葡胺	磁共振造影剂
碘昔兰	X 线造影剂	钆塞酸钠	磁共振造影剂
甲泛葡胺	X 线造影剂	钆贝葡胺	磁共振造影剂
碘克酸钠	X 线造影剂	钆布醇	磁共振造影剂
碘胆酸钠	X 线造影剂	钆双胺	磁共振造影剂
碘酞钠	X 线造影剂	钆特酸葡甲胺	磁共振造影剂
碘曲仑	X 线造影剂	二甲基硅油纤维素	
泛影酸钠	X 线造影剂	乙碘油	
硫酸钡	X 线造影剂		

资料来源：药渡，新时代证券研究所

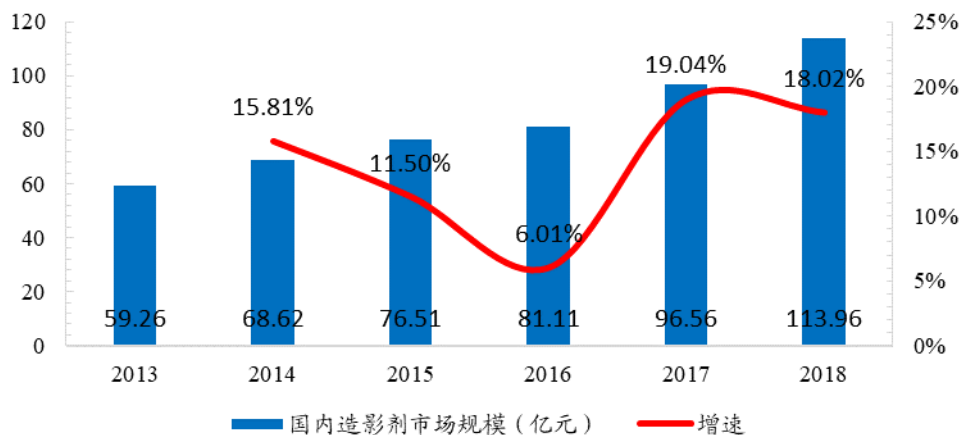
2017 年全球造影剂市场规模 44.18 亿美元。发达国家人均收入高、医疗设施先进，加上“重诊断”的观念深入人心，因此目前造影剂的消费主要集中于欧洲、美国和日本等地区与国家。而中国、印度等新兴国家由于经济快速增长、医疗设施逐步完善、人们的诊断需求逐步提高，造影剂市场高速增长。

图44： 全球造影剂市场规模

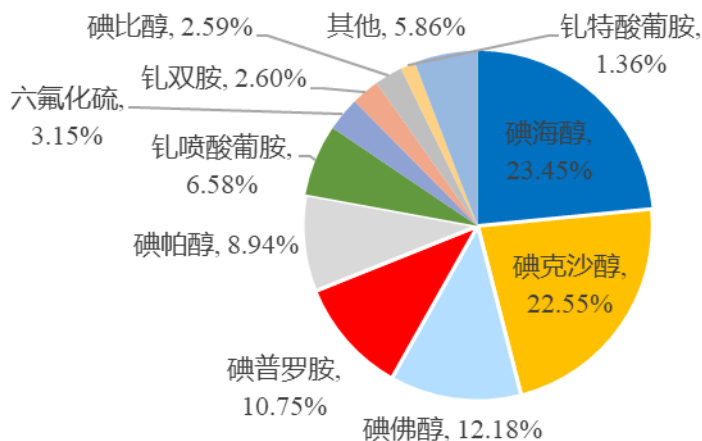


资料来源：Newport Premium 预测，司太立公告，新时代证券研究所

根据米内数据库，国内造影剂在过去 5 年内处于快速发展阶段。2018 年国内造影剂市场规模 114 亿元，2013-2018 年复合增长率达到了 13.97%。在销售排名前 10 的产品中，6 个碘类的 X 射线造影剂份额占了 80.46%，3 个钆类的核磁共振造影剂占比 10.53%。

图45: 2013-2018 年国内造影剂市场规模

资料来源：米内，新时代证券研究所

图46: 2018 年国内造影剂 TOP10 品种

资料来源：米内，新时代证券研究所

4.2、竞争格局好，新老品种都在快速放量

公司在造影剂的产品主要是碘佛醇、碘克沙醇两个核心老品种，新产品钆特酸葡胺、罂粟乙碘油分别是 2015/2016 年获批上市。在申报的注册批件中，公司还有一个新产品钆布醇处于上市申请阶段，该产品于 2019 年 6 月三合一现场检查，预计将于年内获批；而另外一个批件是碘克沙醇的一致性评价补充申请批件。

表37: 公司造影剂产品线

药品名	获批时间	规格	备注
碘佛醇注射液	2006	20ml:13.56g(每 1ml 含 320mg 碘)	医保甲类
碘佛醇注射液	2006	50ml:33.9g(每 1ml 含 320mg 碘)	原料药+制剂
碘佛醇注射液	2011	100ml:67.8g(每 1ml 含 320mg 碘)	唯一国产企业，无竞品在申报
碘佛醇注射液	2014	100ml:74.1g(每 1ml 含 350mg 碘)	
碘克沙醇注射液	2010	100ml:65.2g(100ml:32gI)	医保乙类

药品名	获批时间	规格	备注
碘克沙醇注射液	2017	100ml:55g(100ml:27gI)	原料药+制剂
钆特酸葡胺注射液	2015	15ml:5.654g(按钆特酸葡胺计)	医保乙类，原料药+制剂，唯一国产企业
罂粟乙碘油注射液	2016	10ml(含碘(I)480mg/ml)	地方增补，原料药+制剂，独家产品

资料来源：药智，新时代证券研究所

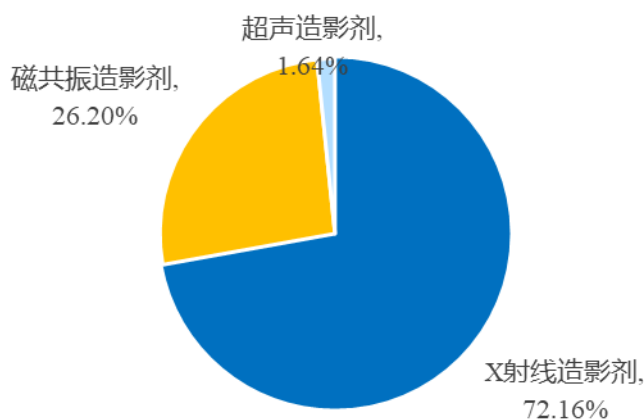
表38： 公司造影剂在研情况

受理号	药品名	状态开始日	办理状态
CYHB1950266	碘克沙醇注射液	2019/3/28	在审评审批中（在药审中心）
CYHS1200814	钆布醇注射液	2012/11/2	在审评（现场检查）

资料来源：药智，新时代证券研究所

与全球市场相比，我国 X 射线造影剂市场占比较高，而磁共振造影剂占比较小。公司的钆特酸葡胺注射液以及将要上市的钆布醇注射液均是属于磁共振造影剂，作为国内造影剂龙头，公司有望引导国内造影市场升级。

图47： 2017 全球造影剂大类占比情况



资料来源：米内，新时代证券研究所

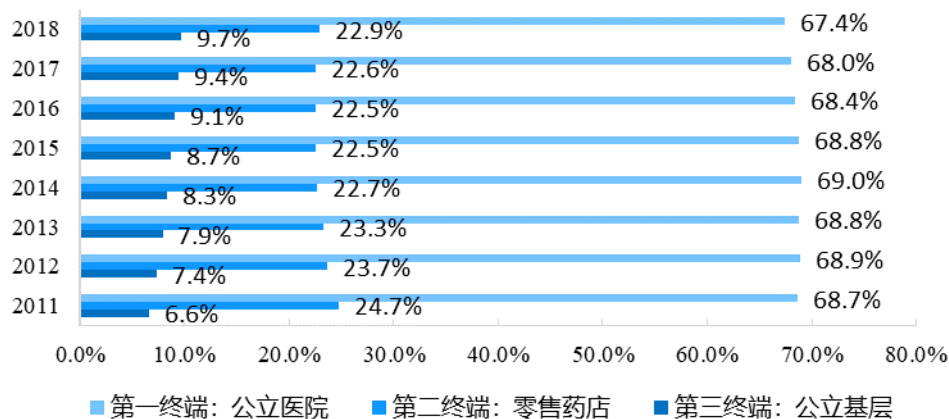
5、从慢病用药突破，进军药店终端打开零售通路

抗肿瘤、麻醉、造影一直是公司三大主营业务板块，抗肿瘤领域公司已经是国内龙头，麻醉领域的优势也在巩固加强，造影本身是小专科空间有限，所以相比于其他领域在研布局不多。糖尿病、心血管领域恒瑞之前也有所涉及，但是当时公司采取差异化竞争策略，集中精力发展抗肿瘤、麻醉、造影业务，错开了竞争较为激烈的糖尿病和心血管领域。

随着用药结构的变化和产品换代更迭，公司在糖尿病、心血管、痛风等慢病领域均布局了多个潜力品种。**2019年4月公司正式宣布以慢病用药作为突破口进军药品零售市场，并制定了未来3年销售队伍3000人销售额20亿的规划。**根据米内的数据，2018年药店终端在药品终端占比22.9%，实体药店销售额3820亿。慢病

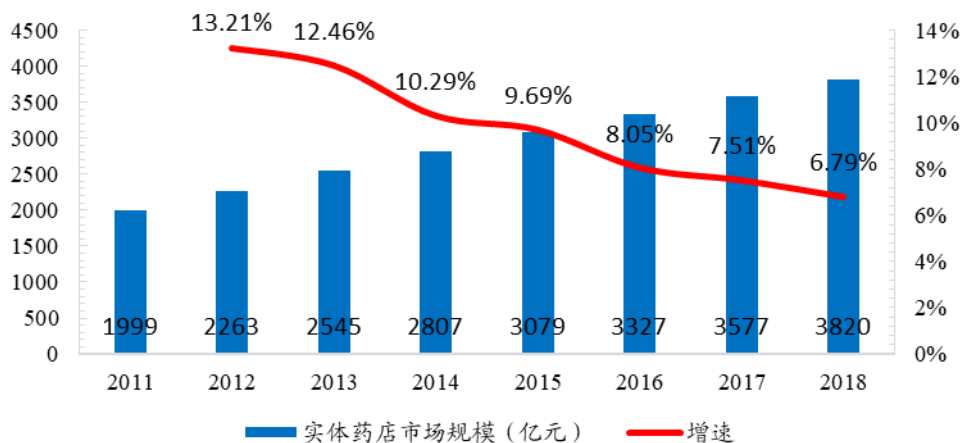
用药的处方外流是大势所趋,随着老龄化社会程度加深,药店端慢病领域大有可为,慢病领域将成为公司下一个强劲增长的发动机。

图48: 2011-2018 年药品三大终端市场占比



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

图49: 2011-2018 年实体药店市场规模



资料来源: 米内, 新时代证券研究所

5.1、糖尿病布局长效胰岛素与口服降糖新药

公司在糖尿病领域的已有品种多是传统口服降糖药,获批时间在 2003-2008 年间,但是当时糖尿病并不是公司重点发展领域,所以公司的口服降糖药销售额并不是很大。在最近的研发周期,公司抓住国内降糖药的结构调整,布局了国外主流的 3 种新靶点降糖药以及长效胰岛素。

表39: 公司糖尿病领域管线

类别	药品名	获批时间/研发进度
复方	二甲双胍格列本脲片(I)	2008 年

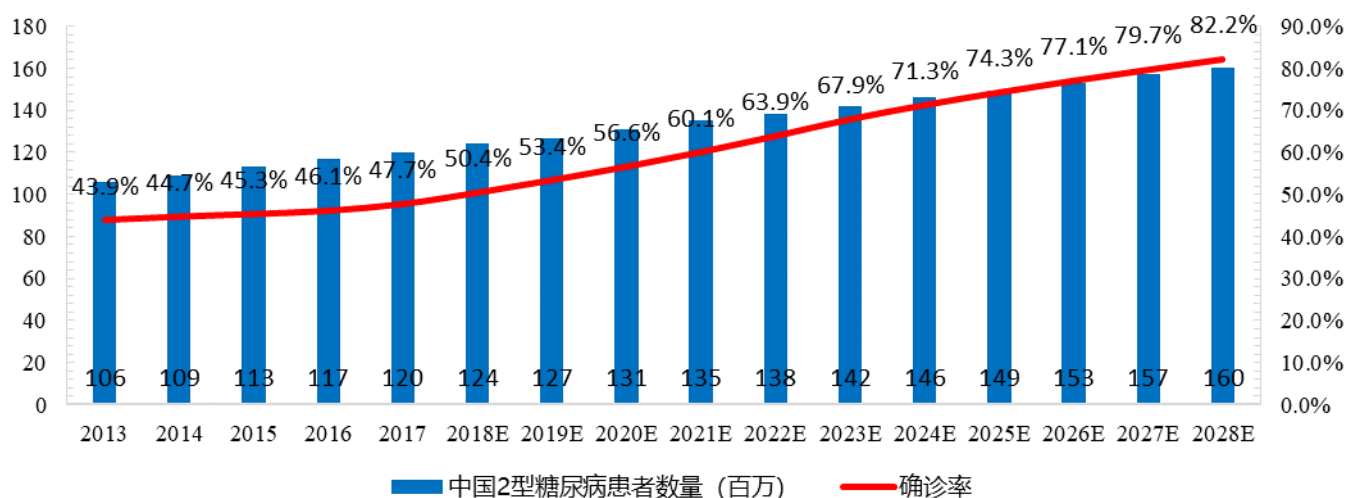
类别	药品名	获批时间/研发进度
磺脲类	格列喹酮片	2008 年
磺脲类	格列齐特缓释片	2005 年
双胍类	盐酸二甲双胍缓释片	2003 年
噻唑烷二酮类	罗格列酮片	2003 年
DPP-4	磷酸瑞格列汀	2016 年 12 月 3 期临床
SGLT-2	脯氨酸格列净	2017 年 4 月 3 期临床
GLP-1	诺利糖肽注射液	2019 年 2 月 2 期临床
GLP-1	SHR-2042	2018 年 5 月获批临床
长效胰岛素	INS068 注射液	2018 年 8 月获批临床

资料来源：药智，新时代证券研究所

5.1.1、糖尿病市场规模随着确诊率持续增长

糖尿病主要有 I 型糖尿病、II 型糖尿病及妊娠型糖尿病三种。II 型糖尿病是由胰岛素抵抗产生的进行性胰岛素分泌缺陷而引致，占中国患者近 98%。根据 Frost & Sullivan 资料，2018 年中国有 1.24 亿患者，其中确诊率仅为 50.4%，中国糖尿病患者数量及确诊率预计将于 2023 年分别持续迅速增长至 1.42 亿人和 67.9%。

图50： 2013-2028 年中国 2 型糖尿病患者人数及确诊率



资料来源：弗若斯特沙利文预测，新时代证券研究所

由于需要终身用药，糖尿病市场规模巨大，2018 年中国糖尿病药物市场规模 573 亿元，2013-2018 年复合增速 13.65%，随着三代胰岛素、GLP-1、DPP-4、SGLT-2 等新药对糖尿病药物市场的更新替代，预计未来 5 年国内糖尿病市场仍将以 15% 左右的速度稳定增长。

图51: 2013-2018 中国糖尿病药物市场规模

资料来源：米内，弗若斯特沙利文预测，新时代证券研究所

目前国内糖尿病药物市场构成多为传统药物，包括磺胺尿素剂、格列奈、双胍类、葡萄糖苷酶抑制剂及噻唑烷二酮类。高血糖的药物治疗多基于纠正导致人类血糖升高的两个主要病理生理改变——胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损。根据作用效果的不同，口服降糖药可分为主要以促进胰岛素分泌为主要作用的药物（磺脲类、格列奈类、DPP-4 抑制剂）和通过其他机制降低血糖的药物（双胍类、TZDs、 α -糖苷酶抑制剂、SGLT2 抑制剂）。

表40: 传统降糖药的类别

类别	作用机制	代表药物	原研	2018 销售额: 亿元
双胍类 46	通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖	二甲双胍	1995 年 BMS	45.89
磺脲类 52	胰岛素分泌剂，主要药理作用是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，增加体内的胰岛素水平而降低血糖	格列本脲	1969 年辉瑞	0
		格列美脲	1995 年赛诺菲	24.27
		格列齐特	NA	16.00
		格列吡嗪	1984 年辉瑞	9.00
		格列喹酮	NA	2.99
噻唑烷二酮类 12	通过增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性而降低血糖	罗格列酮	1999 年 GSK	3.92
		吡格列酮	1999 年武田	8.35
格列奈类 25	非磺脲类胰岛素分泌剂	瑞格列奈	1997 年诺和诺德	23.86
		那格列奈	1999 年 Ajinomoto/Astellas/诺华	1.27

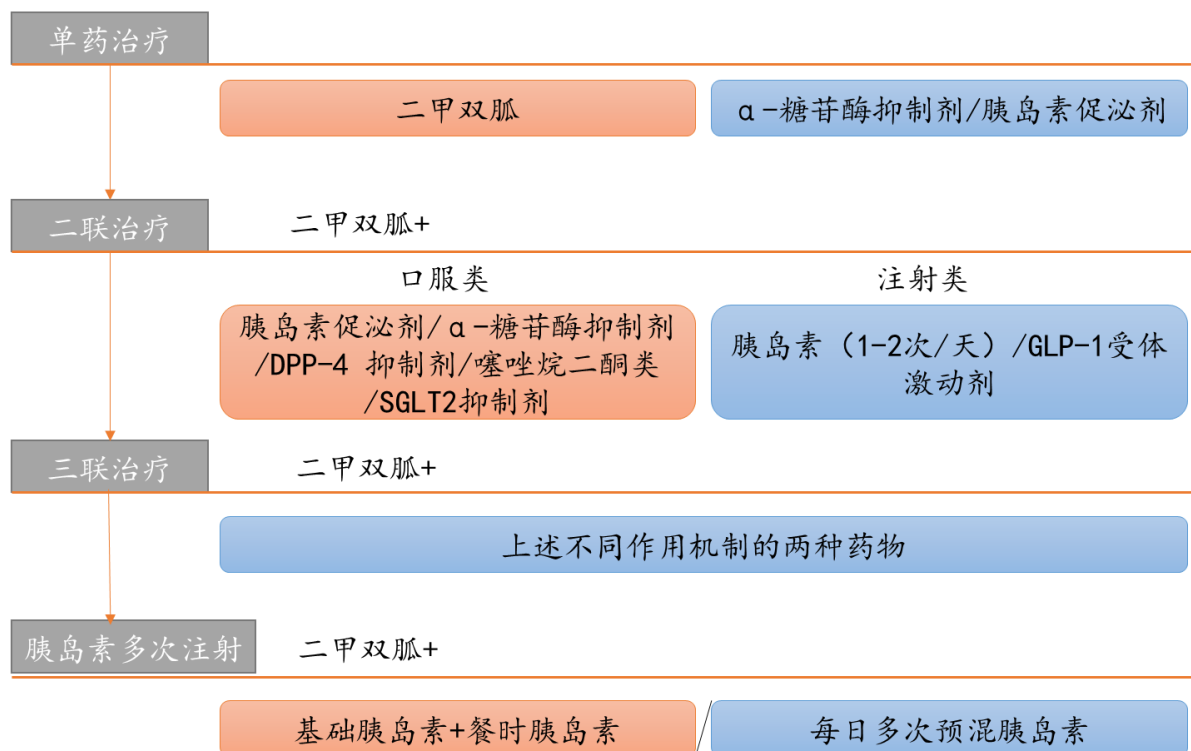
类别	作用机制	代表药物	原研	2018 销售额: 亿元
		米格列奈	2004 年 Kissei/武田	0
α-糖苷酶抑制剂 92	通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖	阿卡波糖	1995 年拜耳	84.06
		伏格列波糖	1994 年武田	6.12
		米格列醇	1996 年拜耳/辉瑞	2.16

资料来源: 米内, 新时代证券研究所

2 型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证, 二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。不适合二甲双胍治疗者可选择 α-糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标, 则可进行二联治疗, 加用胰岛素促泌剂、α-糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、TZDs、SGLT2 抑制剂、胰岛素或 GLP-1 受体激动剂。

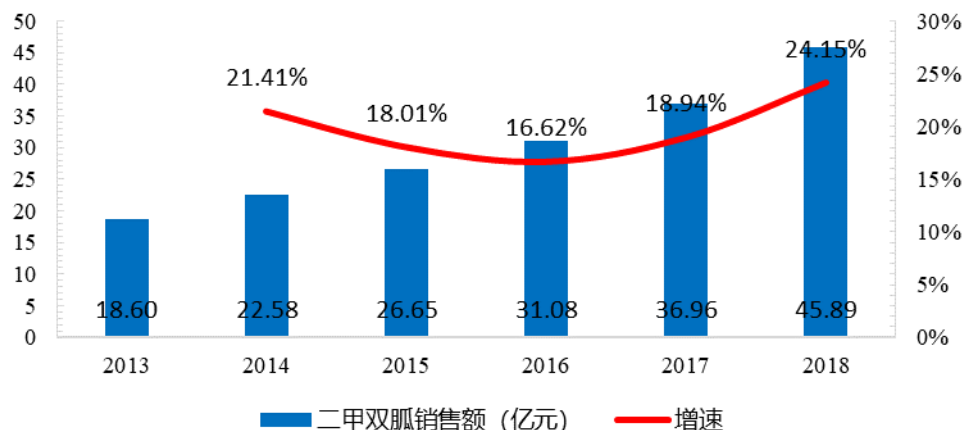
二甲双胍为必选用药, 2013-2018 年销售额复合增长率 19.80%, 其增长的主要动力来自于糖尿病新发患者的增多, 因此该增速可以印证糖尿病市场规模的增速。除此之外, 由于二甲双胍为必选药物, 为了患者服用方便, 吡格列酮二甲双胍、西格列汀二甲双胍等十几种复方制剂被开发出来, 算上复方制剂销售额, 二甲双胍 2013-2018 年复合增长率达到了 20.74%。

图52: 国内糖尿病治疗指南用药



资料来源: 华领医药招股说明书, 新时代证券研究所

图53: 二甲双胍国内销售额情况



资料来源：米内，新时代证券研究所

5.1.2、降糖用药结构调整，产品换代更迭开始

糖尿病是一种进展性的疾病,对于患有 II 型糖尿病的患者而言,同类药品的效用会随时间降低,为达至较佳治疗效果,出现新作用机制药品的临床需求。近年来 GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂三类新作用机制的创新药逐渐进入抗糖尿病药品市场。目前还有多个新靶点的糖尿病药物在研发过程中,华领医药的 GKA、微芯生物的西格列他钠都是属于 First-in-Class。

表41: 糖尿病新靶点作用机理比较

	GLP-1 激动剂	DPP-4 抑制剂	SGLT-2 抑制剂
主要作用机理	作为一种肠促胰岛素,以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛β细胞分泌胰岛素从而降低血糖。	作为 DPP-4 抑制剂,导致 DPP4 失活从而不分解 GLP-1。	抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,降低血糖。
代表药物	利拉鲁肽、艾塞那肽、索马鲁肽等	沙格列汀、维格列汀、西他列汀等	恩格列净、卡格列净、达格列净等
备注	1、GLP-1 作用于多个靶点,多种降低血糖作用机制。 2、GLP-1 能被 DPP-4 快速降解而失效。 3、GLP-1 可以通过刺激胰岛素、抑制升糖素、抑制胃排空和让胰岛细胞重生的方式来降低血糖。		完全非胰岛素依赖性机制降糖

资料来源：CNKI，新时代证券研究所

表42: 全球糖尿病在研靶点情况

靶标	候选药物	公司	现况
GKA	HMS5552	华领医药	3 期临床中国完成
	ADV-1002401	Advinus	印度进行 2 期临床
	TMG-123	帝人	美国及日本进行 2 期临床
	LY2608204 (Globalaglatin)	礼来/亚宝	美国终止 2 期,中国进行 1 期临床

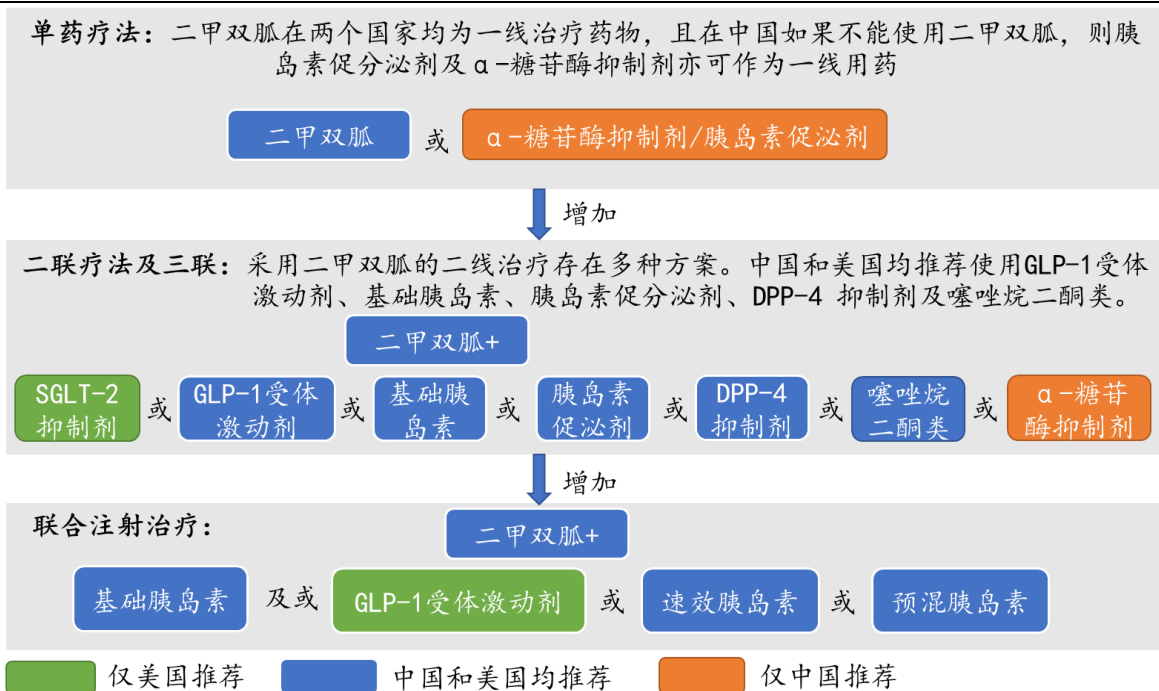
靶标	候选药物	公司	现况
	PF-04937319	辉瑞/派格	美国完成 2 期临床
	TTP399 (GKI-399)	vTv	美国完成 2 期临床
PPAP	西格列他钠	微芯	中国完成 3 期临床
GPR40	JTT851	日本烟草产业	美国完成 2 期临床
	P11187	Piramal	美国进行 1 期临床
	SHR0534	恒瑞	中国完成 1 期临床
	LY2922470	礼来	美国及新加坡完成 1 期临床
GPR119	PSN821	Prosidion	南非完成 2 期临床
	LEZ763	诺华	美国完成 2 期临床
	DS8500	第一三共株式会社	美国及日本进行 2 期临床
	BMS903452	百时美施贵宝	美国完成 1 期临床
AMPK	Imeglimin	Poxel	英国及拉脱维亚完成 2 期临床
	Bempedoic acid	Esperion Therapeutics	美国完成 3 期临床

资料来源：华领医药招股说明书，新时代证券研究所

中国对于 2 型糖尿病患者的治疗并无清晰的一套方案，一般以二甲双胍为基础治疗药物，在二甲双胍不耐受的情况下，以胰岛素促泌剂（磺脲类或格列奈类）或 α -葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）作为一线疗法；若未能控制血糖指数，则使用第二种口服药物或注射药物（GLP-1 激动剂或胰岛素）的二线疗法。

美国的 2 型糖尿病一线方案同样是二甲双胍，但是 α -葡萄糖苷酶抑制剂在美国不常见。另外在美国，GLP-1 激动剂仅推荐用作联合注射疗法；而中国治疗指南不包括 SGLT-2 抑制剂。

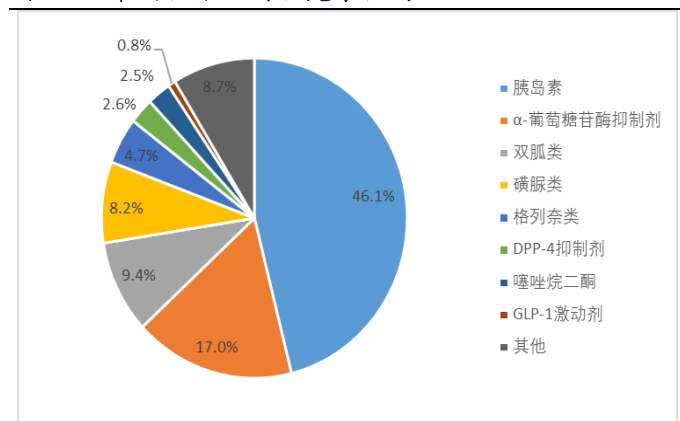
图54：中美糖尿病治疗指南对比



资料来源：华领医药招股说明书，新时代证券研究所

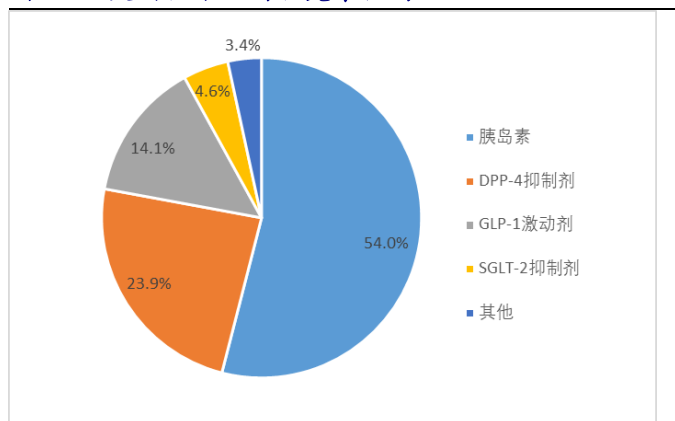
由于指南治疗方案用药的差异,导致了中美两国糖尿病药物市场的竞争格局有较大的差别。中国市场传统的口服降糖药占据较大的市场份额,而美国市场则是GLP-1、DPP-4、SGLT-2靶点新药占据较大市场份额。2018年GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂、SGLT-2抑制剂等创新药物在中国的总销售额为22亿元,仅占市场份额的4.3%。而在同期,这三类药品在美国的总销售额为156亿美元,占市场份额42.9%,是在胰岛素之后的前三大糖尿病药品。

图55: 中国糖尿病药物竞争格局



资料来源: 华领医药招股说明书, 新时代证券研究所

图56: 美国糖尿病药物竞争格局



资料来源: 华领医药招股说明书, 新时代证券研究所

表43: 全球/中国上市新靶点糖尿病药物情况

分类	药品名	全球上市及原研	国内上市	国内销售额	医保情况
DPP-4 抑制剂	西他列汀	2006 MSD FDA	2009	7.20 亿元	2017 国家医保乙类
	沙格列汀	2009 BMS&AZ FDA	2015	4.71 亿元	2017 国家医保乙类
	维格列汀	2007 Novartis EMA	2011	1.72 亿元	2017 国家医保乙类
	利格列汀	2011 BI FDA	2013	1.20 亿元	2017 国家医保乙类
	阿格列汀	2010 Takeda PMDA	2013	0.63 亿元	2017 国家医保乙类
GLP-1 激动剂	艾塞那肽	2005 AZ FDA	2009	1.01 亿元	10 省医保乙类
	利拉鲁肽	2009 诺和诺德 EMA	2011	4.90 亿元	2017 国家医保乙类
	贝那鲁肽	2016 仁会生物 NMPA	2016	< 0.1 亿元	2 省医保乙类
	利司那肽	2013 Sanofi EMA			
	阿必鲁肽	2014 GSK EMA			
	度拉糖肽	2014 Lilly FDA	2019		
	索马鲁肽	2017 诺和诺德 FDA			
	聚乙二醇洛塞那肽	2019 豪森 NMPA	2019		
SGLT-2 抑制剂	达格列净	2012 BMS&AZ 2012	2017	0.63 亿元	8 省医保乙类
	卡格列净	2013 三菱制药 FDA	2017	< 0.1 亿元	

分类	药品名	全球上市及原研	国内上市	国内销售额	医保情况
	恩格列净	2014 BI&Lilly EMA	2017	< 0.1 亿元	
	托格列净	2014 Chugai&Sanofi&Kowa PMDA			
	伊格列净	2014 Astellas&MSD&Kotobuki PMDA			
	鲁格列净	2015 Novartis&Taisho PMDA			

资料来源：米内，新时代证券研究所

表44： 三种新靶点糖尿病药物全球销售额情况（百万美元）

中文名	英文名（通用名/商品名）	2015	2016	2017	2018
西他列汀	sitagliptin phosphate/januvia	6014	6109	5895	5914
沙格列汀	saxagliptin hcl/onglyza	786	720	611	543
维格列汀	vildagliptin/galvus	1140	1193	1233	1284
利格列汀	linagliptin/tradjenta	357	/	538	575
阿格列汀	alogliptin benzoate/nesina	454	456	499	/
艾塞那肽	exenatide/byetta	896	832	750	710
利拉鲁肽	liraglutide/saxenda	2818	3297	3923	4299
利司那肽	lixisenatide/Lyxumia	38	33	26	/
阿必鲁肽	albiglutide/tanzeum	56	121	87	31
度拉鲁肽	dulaglutide/trulicity	925	2030	3199	/
索马鲁肽	Semaglutide/Ozempic	/	/	/	1796
达格列净	dapagliflozin propanediol/farxiga	492	835	1074	1391
卡格列净	canagliflozin/invokana	1308	1407	1111	881
恩格列净	empagliflozin/jardiance	120	433	1008	1461

资料来源：医药魔方，新时代证券研究所

5.1.3、公司在研 1.1 类新药已覆盖全部热门靶点

● 磷酸瑞格列汀

磷酸瑞格列汀为二肽基肽酶 4（DPP4）抑制剂，于 2009 年 3 月获得 CFDA 批准临床。2011-2015 年间，恒瑞完成了多项瑞格列汀的 1-3 期临床试验，并于 2015 年 3 月递交上市申请。2016 年 4 月，在按照 CFDA 相关文件要求开展临床实验自查发现部分数据存在规范性问题后，公司主动申请撤回其原料与制剂的注册申请，又相继注册多项临床试验，包括一项与之前已完成的临床 III 期研究（CTR20131412）人数规模相同的临床 III 期研究（CTR20160943）。

● 脯氨酸恒格列净

脯氨酸恒格列净是口服 SGLT-2（钠-葡萄糖转运蛋白 2）抑制剂，可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿中的排糖量，从而调节体内的血糖平衡。2013 年 4 月恒格列净获批 1.1 类新药临床，2017 年 4 月恒格列净开始 3 期临床并计划在 2019

年6月结束，预计该药将在年内NDA申请。2018年4月脯氨酸恒格列净联合磷酸瑞格列汀治疗2型糖尿病的多中心IIa期临床开始。

● 诺利糖肽与 SHR-2042

诺利糖肽注射剂是一种GLP-1激动剂，为利拉鲁肽的衍生物，用于治疗2型糖尿病为一天注射一次。公司开展的诺利糖肽注射液治疗2型糖尿病的II期临床研究于2019年2月开始。SHR-2042为公司申报的1.1类口服胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物，拟用于治疗2型糖尿病和肥胖症，于2018年5月获得临床批件，预测为诺利糖肽的口服剂型。

5.2、心脑血管 1.1 类、复方和剂型创新

心脑血管领域在过去20年间一直是国内医药市场竞争最激烈的专科，公司在该领域获批的产品不多，其中厄贝沙坦是唯一一个销售较大的产品。随着SHR-1209、SHR2285、SHR0532等创新药快速推进，公司在心脑血管或将迎来重磅品种，并且在研管线1.1类创新药、复方制剂与缓控释等剂型创新同步推进。

表45：恒瑞心脑血管管线

适应症	药品名	获批时间/研发进度
高血压	厄贝沙坦片	2000
高脂血症	吉非罗齐胶囊	2009
高血压	氯沙坦钾胶囊	2010
高脂血症	洛伐他汀片	2009
心绞痛	盐酸曲美他嗪缓释片	2019
心律失常	盐酸维拉帕米缓释片	NA
高脂血症	辛伐他汀片	2009
高血压	马来酸依那普利片	2002
动静脉血栓	SHR2285	2018.11 默许临床
高胆固醇血症	SHR-1209 (PCSK9 单抗)	2018.8 临床1期
高血压和慢性心力衰竭	SHR0532	2018.6 临床1期

资料来源：药智，新时代证券研究所

注：不包括在研申报的仿制药

5.3、“神药”JAK 抑制剂可用于风湿、皮肤病和斑秃

SHR-0302 是公司研发的 JAK1 抑制剂，拟用于治疗类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和克罗恩氏病等。2018 年公司将外用皮肤科领域研究的美国、欧盟和日本部分权益授予 Arcutis，将除类风湿性关节炎及外用皮肤科领域的全球权益授予瑞石生物（恒瑞医药投资的公司）。

JAK 激酶是一类胞内非受体酪氨酸激酶家族，该激酶家族有 JAK-1、JAK-2、JAK-3 和 TYK-2 这 4 个成员，其通过与信号转导及转录激活蛋白(STAT) 之间的相互作用在细胞因子受体信号通路中发挥着重要作用，JAK/STAT 信号通路与多种炎

症疾病的发病机制相关。

目前全球有 4 个 JAK 抑制剂已经获批上市，还有 3 个处于 NDA 阶段，此外在临床当中的还有几十个。芦可替尼是全球第一个 JAK 抑制剂，期获批用于骨髓纤维化；辉瑞的托法替尼是全球第一个用于类风湿关节炎的 JAK 抑制剂，此外还有银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、斑秃等适应症已获批或处于临床试验中。

表46： 全球已上市 JAK 抑制剂情况

药品名	企业	全球首次获批	国内申报情况	获批适应症
托法替尼 Tofacitinib	辉瑞	2012 年 11 月 FDA	2018 年 2 月获批	2012 年 11 月中到重度类风湿性关节炎；2017 年 12 月银屑病关节炎；2018 年 3 月中度至重度活动性溃疡性结肠炎
芦可替尼 Ruxolitinib	Incyte&诺华	2011 年 11 月 FDA	2017 年 3 月获批	2011 年 11 月骨髓纤维化；2014 年 12 月真性红细胞增多症；2019 年 5 月移植抗宿主病
巴瑞克替尼 Baricitinib	Incyte&礼来	2017 年 2 月 EMA	2019 年 6 月获批	2017 年 2 月中到重度类风湿性关节炎
Peficitinib	安斯泰来	2019 年 3 月 PMDA	进口申报中	2019 年 3 月中到重度类风湿性关节炎

资料来源：药智，新时代证券研究所

国内 JAK 抑制剂尚无国产品种上市，只有托法替布、芦可替尼、巴瑞克替尼三个进口品种。国内在研产品中，公司的 SHR-0302 类风湿性关节炎适应症进展最快。除了同类的在研产品外，国内 JAK 抑制剂仿制药也有众多企业申报，辉瑞的托法替布专利被宣布无效，如果辉瑞不进行上诉，正大天晴预计将于 2020 年成为托法替布的首仿。

表47： 国内 JAK 抑制剂研发进度

药品名	企业	研发进展
SHR-0302	恒瑞	临床 2 期
杰克替尼	泽璟生物	临床 2 期
AZD-4205	迪哲医药	临床 2 期
WXFL10203614	药明康德	临床 1 期
KL130008	科伦博泰	临床 1 期
DTRMHS-07	海正药业	临床 1 期

资料来源：药智，新时代证券研究所

表48： 恒瑞 SHR-0302 开展临床试验情况

登记号	申办者	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20190969	瑞石生物	2019/7/11	II 期平行试验	中至重度特应性皮炎	国内试验:132 人
CTR20182464	恒瑞医药/ 瑞石生物	2019/1/14	II 期平行试验	中至重度活动性克罗恩病	国际多中心试验共 144 人，中国 72
CTR20182462	恒瑞医药/ 瑞石生物	2019/1/11	II 期平行试验	中度至重度活动性溃疡性结肠炎	国际多中心试验共 152 人，中国 76
CTR20170943	恒瑞医药	2017/9/15	II 期平行试验	中至重度活动性类风湿关节炎	国内试验:170 人
CTR20170453	恒瑞医药	2017/6/5	I 期试验	类风湿关节炎	国内试验:14 人
CTR20160717	恒瑞医药	2016/9/21	I 期试验	类风湿关节炎	国内试验:14 人

登记号	申办者	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20150872	恒瑞医药	2016/1/13	I 期试验	类风湿关节炎	国内试验:48 人
CTR20150251	恒瑞医药	2015/4/13	I 期试验	类风湿性关节炎	国内试验:64 人

资料来源：药智，新时代证券研究所

根据流行病学显示，在我国目前约有 3-4 千万人口罹患自身免疫性疾病，其中类风湿性关节炎约 500 万人，强直性脊柱炎约 350 万人，银屑病性关节炎 650 万人。虽然患者人数众多，但是与 TNF- α 单抗在国外类风湿关节炎市场中叱咤风云相差巨大，国内患者对疾病知晓率和诊疗率低，且自身免疫性疾病不危及生命但影响生活质量，与肿瘤治疗相比患者对用药需求刚性相对较弱，所以国内患者选择 TNF- α 单抗的人数较少。

JAK 抑制剂在类风湿性关节炎领域的成功应用，打破了生物药效果好、价格高的瓶颈。JAK 抑制剂兼具可改善病情、安全性好、口服用药便捷等优势，为类风湿关节炎治疗提供了新的治疗策略，因此 JAK 抑制剂在国外权威指南中具有与生物制剂同等的治疗地位。国内 TNF- α 单抗在类风湿关节炎市场渗透率低，而 JAK 抑制剂有望凭借其口服的顺应性、小分子的低价性直接升级国内的类风湿关节炎市场。

5.4、非布司他+SHR4640 抢跑“第四高”

随着我国人民生活水平的不断提高，高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）的患病率呈逐年上升趋势，成为了高血压、高血脂、高血糖后的“第四高”。一项全国范围的流行病学统计资料显示，当前我国的痛风和高尿酸血症发病率分别为 1.1% 和 13.3%，以 13 亿的人口基数来算，分别是 1400 万人和 1.7 亿人。国内高尿酸血症和痛风的知晓率、规范化检测率还不是很高，有待慢病管理教育，所以痛风市场还有巨大的提升空间。

目前临床常见降尿酸药物分为抑制尿酸合成的药物和增加尿酸排泄的药物两大类，国内最常用的是非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂非布司他、增加尿酸排泄的药物苯溴马隆两种，均已纳入国家医保。但现有的药物不是适用性不强，就是安全性差，市场亟需新的药物。

SHR4640 是公司研发的 URAT1 选择性抑制剂，于 2015 年 7 月获得化药 1.1 类临床批件，于 2019 年 7 月进入 3 期临床。人尿酸转运体 URAT1 是参与尿酸盐重吸收过程的最重要载体蛋白，通过抑制 URAT1 可阻碍尿酸盐的重吸收，增加尿酸盐的排泄量，达到降低血清尿酸浓度的目的。90% 以上的痛风患者是由于尿酸排出量减少导致的疾病，所以 URAT1 是降尿酸最热门的药物研发靶点。全球第一个 URAT1 选择性抑制剂 lesinurad 目前已在美国和欧洲上市。

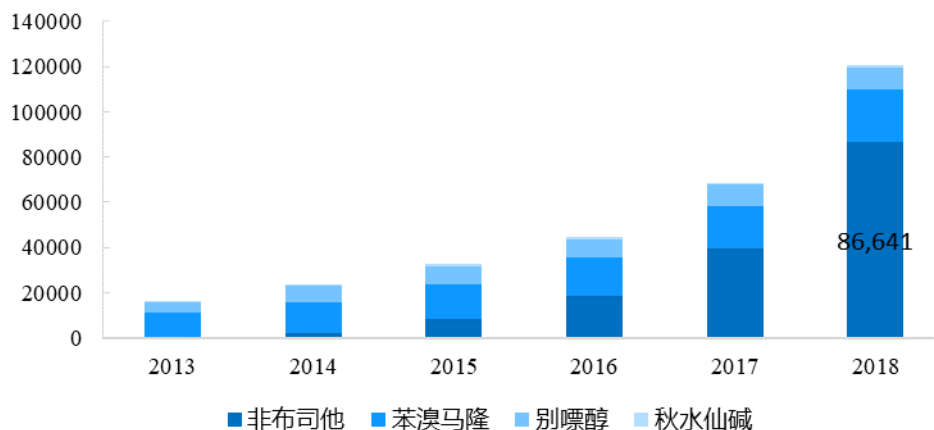
表49： 临床常用高尿酸血症和痛风药物

分类	机制	代表药物
抑制尿酸合成的药物	黄嘌呤氧化酶抑制剂 XO1	别嘌醇 非布司他
增加尿酸排泄的药物	抑制尿酸盐在肾小管的主动再吸	苯溴马隆

分类	机制	代表药物
	收，增加尿酸盐的排泄，从而降低血中尿酸盐的浓度	丙磺舒

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

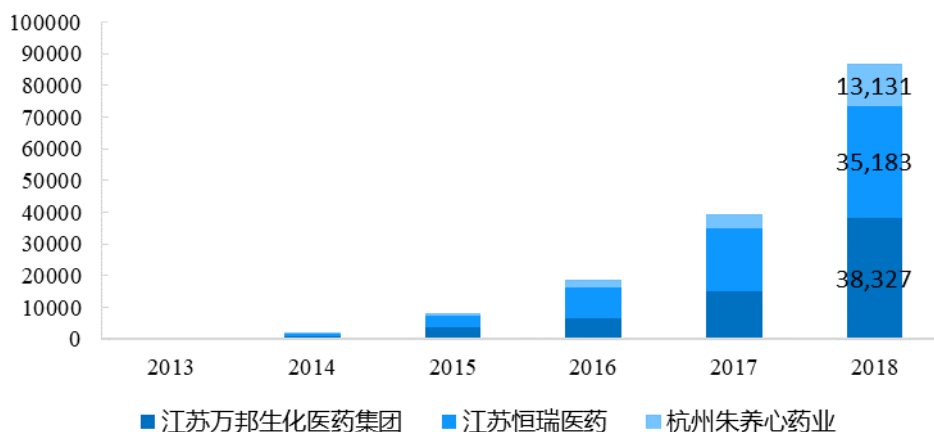
图57： 国内高尿酸血症和痛风用药市场情况



资料来源：米内，新时代证券研究所

非布司他由武田制药以及帝人集团共同研发完成，于2008年4月首次在欧洲获批，后于2009年在美国上市，其适用于治疗慢性高尿酸血症成年患者。非布司他在国内有多家国内企业申报3.1类新药上市，万邦与恒瑞作为首仿与二仿分别占据44%、41%的市场份额。国内非布司他销售额5年的时间从0到9亿，足以见痛风市场巨大的潜力。

图58： 非布司他国内销售情况（万元）



资料来源：米内，新时代证券研究所

6、国际化的制药企业

作为国内制药企业的龙头老大，国际化是公司继续发展壮大关键的一步。相比于欧美市场，国内的药品市场规模有限，要想成为国际化的制药企业就必须走向国际化的市场。并且国内的创新药专利保护、创新药医保覆盖等制度仍待改善，恒瑞想要在创新的道路上继续向前，欧美市场也是必然的选择。

6.1、十年制剂出口，走向国际的桥头堡

仿制药制剂出口是公司国际化的第一步，早在恒瑞 2000 年上市之初就提出了国际战略，积极推进 GMP 和 FDA 认证工作，提高药品品质促进成药出口。经过 10 年的摸索，在 2011 年恒瑞的第一个产品伊立替康注射液获得了美国的 ANDA，拉开了公司征战海外市场的帷幕。

公司在 ANDA 品种申报上选择的是注射剂等工艺复杂、技术难度较高的高壁垒产品，以及抗肿瘤、手术麻醉等市场容量极大的领域。以磺达肝癸钠为例，其合成步骤复杂需要 70 多步，研发成本高，商业化生产的难度大，这也是为什么在该药 2008 年专利到期之后，国内很少有厂家进行申报。像吸入剂的七氟烷、地氟烷，剂型工艺难度极大，美国市场基本没有仿制企业在做。

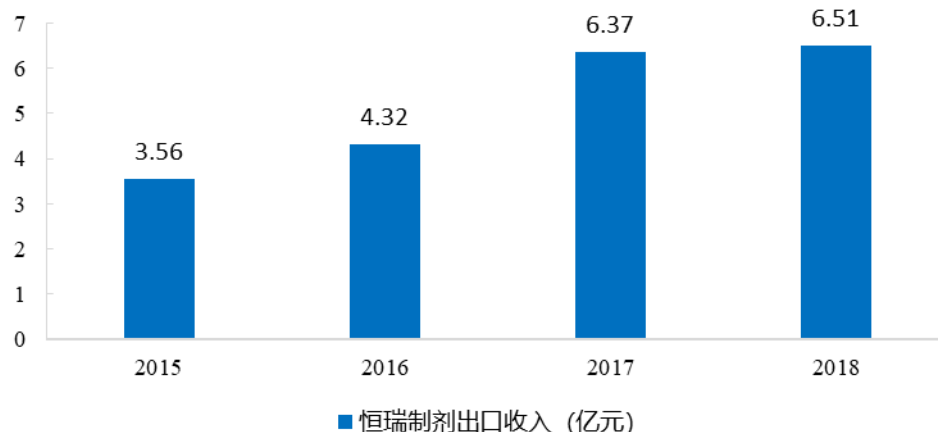
表50： 公司制剂海外获批情况

产品	时间	地区
伊立替康注射液	2011 年 12 月	FDA
	2015 年 11 月	日本
注射用奥沙利铂	2012 年 8 月	荷兰/欧盟
	2014 年 6 月	FDA
来曲唑片	2013 年 5 月	FDA
注射用环磷酰胺	2014 年 11 月	FDA
吸入用七氟烷	2015 年 11 月	FDA
多西他赛注射液	2017 年 2 月	FDA
苯磺顺阿曲库铵注射液	2017 年 2 月	FDA
注射用醋酸卡泊芬净	2017 年 3 月	英国/德国
	2017 年 7 月	欧盟
吸入用地氟烷	2018 年 3 月	FDA
	2017 年 11 月	FDA
盐酸右美托咪定注射液	2018 年 8 月	日本
	2018 年 5 月	FDA
注射用塞替派	2018 年 5 月	FDA
磺达肝癸钠注射液	2018 年 5 月	FDA
托伐普坦片	2018 年 8 月	FDA
碘克沙醇	2018 年 8 月	英国
	2019 年 1 月	德国
硫酸氢伊伐布雷定片	2019 年 3 月	英国
	2019 年 6 月	德国

资料来源：公司公告，新时代证券研究所

随着布局的逐渐深入以及对国外法规、申报的熟悉，公司已经有一个稳定的 ANDA 产品流出现。从 2017 年开始，公司基本每年都有 3-4 个产品在海外获批。欧美国家仿制药市场竞争其实比较激烈，靠一两个产品根本不足以立足，公司目前有 15 个海外批件，并且还在批量获批中。ANDA 数量的增加也带来了销售额的快速增长，2018 年公司制剂出口收入 6.51 亿元，在全国西成药出口中排名第四。

图59： 2015-2018 年公司制剂出口收入情况



资料来源：wind，新时代证券研究所

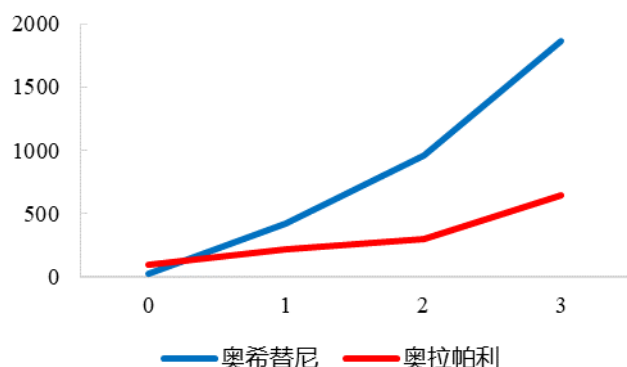
在进军国际市场的早期阶段，公司并未自建销售队伍，而是选择与国际巨头合作，加快国际化销售进程。自 2014 年起，公司就先后与 Sandoz、Teva、Sagent 等国际知名企业合作，例如注射用环磷酰胺就是与美国最大的仿制药企业之一 Sandoz 进行合作，由其进行在美国市场的推广和销售，其结果也非常成功，巨大的环磷酰胺市场为恒瑞带来的是每年数亿元的利润，也成为了公司制剂国际化路程中贡献大额利润的第一个品种。

6.2、First-in-class 创新必然要进入欧美市场

公司在 1.1 类创新药的研发主要布局在 me-too/me-better，但是在 First-in-class 类的创新药方面也已经做出了一些探索。如前文公司抗肿瘤在研产品管线，就有 TIM3、TLR-7、IL-15、CD47 等靶点在进行探索性的研究，这些靶点全球均无已上市产品，全球范围内也只有少数机构在进行探索性研发。

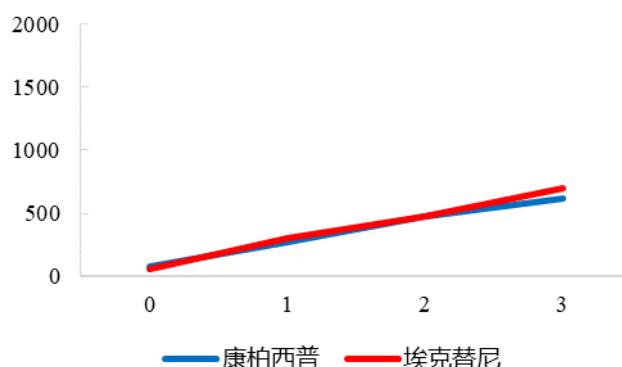
随着国内近几年的医改快速进行，创新药在进医保方面已经有了很大的改善，但是中国的创新药进医保的时间还是要比欧美日国家要慢，创新药达到销售峰值要晚。药品的专利期是 20 年，但是创新药在临床前研究、临床研究、注册申报审评环节大约就需要 10 年的时间，所以留给创新药的专利期只有 10 年左右的时间。中国的药品审评审批机制较 2016 年之前已经有了很大的改善，优先审批、重大专项都加速了药品的审评，但是创新药上市注册申报到获批仍需要大约 1.5 年的时间。在临床阶段，中国对临床资质的限制使得患者的招募可能也要更多的时间。创新药在中国上市后的专利期要更短，而创新药到达销售峰值的时间要更长，所以 First-in-class 创新必然要进入欧美市场。

图60: 创新药欧美上市后3年内销售额(百万美金)



资料来源: 医药魔方, 新时代证券研究所

图61: 创新药中国上市后3年内销售额(百万元)



资料来源: 医药魔方, 新时代证券研究所

欧美日药品市场有着完善的药品专利补偿制度, 并且实施了二十余年。Hatch-Waxman 法案于1984年在美国实施, 其主要目的虽然是鼓励仿制药尽快上市, 但同时也给原研企业在专利延长上的补偿。其专利补偿制度规定, 原研药品在药品研发阶段所失去的专利期可以得到补偿, 补偿的时间是 50%的临床研究时间 + 100%FDA 审评新药申请的时间。类似的专利补偿制度在欧洲、日本也都有明确的规定, 专利延长或者补充保护证明都在 5 年的时间。(美国药品专利补偿制度细则: 1. 专利延长最多不超过 5 年; 2. 药品批准上市后的最长专利保护期不能长于 14 年; 3. 当有必要进行专利期延长时, 专利本身需仍有效而未过保护期; 4. 专利期延长只能享受一次; 5. 如果一个产品受几项专利的保护, 那么只有其中一项专利能享受专利期延长)

2005 年公司就设立美国创新药研究中心, 承担前沿靶点等创新药研究, 同时也承担 ANDA、API 美国市场准入及销售业务。虽然已经开始自建销售队伍, 但是现阶段公司最佳的选择还是与海外企业合作, 将自己大中华区之外的权益转让给海外企业。一是在海外申报新药进行的临床费用金额较大, 授权给海外公司既能缓解财务报表的压力又能获得新药海外的收获成果; 二是目前公司自建销售还需要长时间的规划探索, 授权海外公司可以使创新药最大利益商业化。目前公司已经对海外公司进行了多项新药权益授权, 虽然部分交易终止, 但总算是给公司创新药国际化开了个好头, 预计接下来公司创新药海外交易的项目会越来越多。

表51: 公司对外交易合作项目汇总

	合作产品	合作方	交易内容	交易进展
License out	卡瑞利珠单抗(PD-1 单抗)	Incyte	除中国大陆、香港、澳门和台湾地区以外的全球海外地区独家临床开发和市场销售的权利, 首付款 2500 万美元, 累计不超过 9000 万美元的上市里程碑款+1.5 亿美元临床优效里程碑, 按照约定比例从其年销售额中提成, 累计不超过 5.3 亿美元	2018 年 2 月终止, 获得 2500 万美金
	SHR0302 (JAK1 抑制剂)	Arcutis	美国、欧盟和日本独家临床开发皮肤疾病和市场销售的权利, 首付款 10 万美金+40 万美金+150 万美金, 累计不超过 1750 万美元里程碑付款, 按照约定比例从其销售额中获取提成, 提成比例范围为 6%-12%, 销售额达到 2.5-10 亿美元以上的区间, 累计不超过 2 亿美元, 每个目标金额范围为 2000 万-1 亿美元	协议评估期延长至 2020 年 1 月, 已获得 40 万美金

	合作产品	合作方	交易内容	交易进展
	SHR1459&SHR1266 (BTK 抑制剂)	TG Therapeutics	亚洲以外区域 (但包括日本) 独家临床开发和市场销售的权利, 首付款 100 万美元或同等价值的 TG 公司股权, 累计不超过 710 万美元或同等价值的 TG 公司股权+约 3800 万美元或同等价值的 TG 公司股权+累计不超过 4800 万美元里程碑, 按照约定比例从其销售额中获取提成, 提成比例为 10%-12%, 销售额达到 2.5 亿至 10 亿美元以上, 累计不超过 8000 万美元, 每个目标的金额范围为 1000 万美元至 5000 万美元	2018 年 1 月 达成协议
License in	Rolapitant	Tesaro	中国临床开发和市场销售的权利	2018 年 8 月 协议终止, 付 162 万美金
	Telomelysin TM (OBP-301)	Oncolys BioPharma	中国大陆、香港和澳门特别行政区临床开发和市场销售的权利, 首付款 50 万美元并以现金方式支付 100 万美元采购细胞株病毒, 不超过 1450 万美元开发里程碑, 销售提成的区间为 8%至 14%, 按约定比例根据产品的实际销售额支付销售分红, 不超过 8700 万美元	2016 年 12 月 达成协议
	VT-1161	Mycovia	中国大陆、香港、澳门和台湾临床开发和市场销售的权利, 首付款两年内分八次付清 750 万美元的研发付款, 累计不超过 900 万美元研发里程碑, 年净销售额的提成比例区间为 7%至 11%, 随年净销售额的增加而梯度性增加, 累计不超过 9200 万美元	2019 年 6 月 达成协议

资料来源: 公司公告, 新时代证券研究所

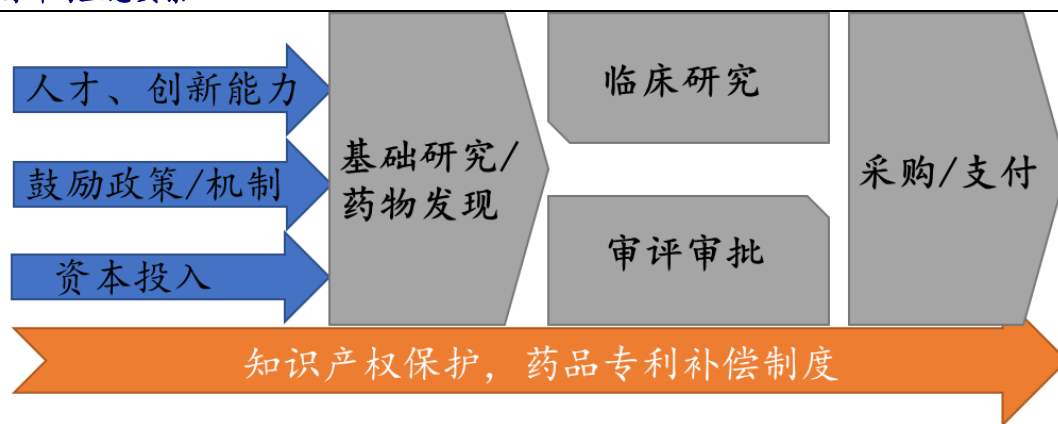
7、盈利预测及投资建议

7.1、投资逻辑

7.1.1、政策推动创新药投资热度, 提高创新药企业估值

我国医药行业目前正在经历供给侧改革, 国家政策正在利用外部 (ICH) 与内部 (医改政策) 力量促使国内相关研发与生产企业向创新产品倾斜, 全球竞争者的快速加入 (接受境外临床数据) 将极大的促使国内企业加速研发创新, 同时也使得国内药品质量提升、价格下降。

目前国内医药创新大环境顶层设计初步形成, 人才及创新能力、激励政策及机制、资本投入等驱动因素已经具备, 研发端政策明显改善。以往创新药在医保、招标、进院层层关卡, 一关不进创新药成功商业化就会受阻, 所以中国的创新药销售峰值较欧美国家要推后几年。目前市场端及专利保护方面也在积极的改善, 创新药国家谈判一年一次的制度基本形成, 各省市挂网、招标频次增加; 而药品专利补偿制度也在积极的进行试点。

图62: 药品创新的生态要素

资料来源：中国医药企业管理协会，新时代证券研究所

2015 年是中国创新药发展元年，国家启动了药审改革。2015 年以来，国家药品监管部门在推动国内制药产业升级、鼓励企业创新方面出台了一系列的相关制度与配套政策，为我国创新药的研发和生产开启了大门。药审改革、优先审评、MAH 等制度极大的鼓励了企业做创新药的意愿、加速创新药的上市进程，政策的红利也推动了创新药投资的热度、提高了创新药企业估值。

表52: 创新药研发段利好政策

时间	制度	内容
2015-7	临床试验数据核查	拉开了新药研发改革的序幕
2015-8	药审制度改革	提高标准、简化程序、加快速度
2015-11	化药注册分类变更	重新定义创新药、仿制药
2016-2	优先审评	创新药加速通道
2016-6	上市持有人制度	上市许可与生产许可分离
2017-6	加入 ICH	创新药与国际接轨
2018-7	临床审批默认制度	缩短等待时间

资料来源：药智，新时代证券研究所

7.1.2、国内创新药龙头，A 股稀缺标的

作为国内创新药龙头企业，公司是国内最早的从“仿创结合”过度到“创新驱动”的制药企业，多年来一直是国内制药行业研发投入最多、研发团队最强的企业。公司最核心抗肿瘤板块已经实现了创新驱动发展，其抗肿瘤领域的在研管线已经基本都是 1 类新药，新的抗肿瘤仿制药项目已基本没有。在麻醉、糖尿病、心血管等大的专科领域公司 FAST-FOLLOW 了全球最热门靶点，多个重磅品种处于商业化前期阶段。

2018 年港交所允许未盈利生物科技企业上市，歌礼制药、百济神州、信达生物等国内一批知名 Biotech 公司成功登陆港股。而 A 股市场真正做到研发驱动的创新药企业仅恒瑞医药、贝达药业两家，大多数的制药企业还处于转型当中。贝达药业在核心品种纳入医保二次放量保持 30% 增速后股价迅速上涨，目前贝达 PE 在 100 倍左右。恒瑞医药 2019 年预计 30% 营收由创新药贡献，仿制药部分造影剂、麻醉

以及痛风等慢病领域贡献 70% 营收，综合行业平均水平恒瑞估值在 60-70 倍 PE 区间，作为国内创新药龙头、A 股稀缺标的，给予其 30% 的估值溢价，合理估值在 75-90 倍之间。

7.2、主营业务营收预测

- 2018 年获批上市的吡咯替尼、硫培非格司亭、紫杉醇白蛋白预计进入 2019 年国家医保谈判后大幅放量，预计将会翻倍式增长。阿帕替尼降价进入医保后向基层覆盖渗透，且随着卡瑞利珠单抗的获批与其联用，预计阿帕替尼将保持 20% 左右的增速。多西他赛、替吉奥、伊立替康等传统化疗药物预计保持 5%-10% 的自然增长。重磅仿药阿比特龙也将快速放量，而替莫唑胺注射剂在进入医保后也有望成为 10 亿品种。预计 2019-2021 年抗肿瘤板块收入增速分别为 52%、40%、31%。
- 预计 2019-2021 年手术麻醉领域收入增速为 10%、14%、15%。作为第一批 4+7 带量采购品种的右美托咪定，公司没有中标但是也在各个省市调整中标价积极应对，预计 2019 年该品种持平或小幅负增长。布托啡诺由于原料药涨价且之前定价本身就低所以在 2018 年开始提价，预计其保持 30% 左右的增速。随着创新药瑞马唑仑、仿制药地氟烷等产品获批上市，手术麻醉领域整体增速在 15% 左右，2019 年受右美托咪定集采影响拖累整体增速 10% 左右。
- 国内造影剂行业还处于快速增长阶段，2017/2018 年国内行业增长率分别为 19%、18%。公司作为国内造影剂龙头进口替代还在加速，预计 2019-2021 年公司该板块增速 20%、20%、20%。碘克沙醇作为核心重磅品种预计保持 35% 增速，钆特酸葡胺、罂粟乙碘油两个新品种作为独家品种基数低仍将翻倍式增长。
- 其他营收包括了慢病、感抗、非甾体抗炎、原料药等业务板块。公司在慢病领域储备了 JAK1 抑制剂、URAT1 选择性抑制剂、瑞格列汀、口服 GLP-1 等重磅品种，布局痛风、糖尿病、风湿、心血管等慢病用药。2019 年 4 月公司正式宣布以慢病用药作为突破口进军药品零售市场，并制定了未来 3 年销售队伍 3000 人销售额 20 亿的规划。预计 2019-2021 年其他营收增速为 24%、22%、24%。

表53： 恒瑞主营业务收入拆分及预测

	2018A	2019E	2020E	2021E
总计				
营业收入	174.18	228.99	294.26	369.31
增速		31.58%	28.50%	25.50%
毛利率	86.60%	88.27%	89.33%	90.12%
抗肿瘤				
营业收入	73.95	112.17	156.57	205.08

	2018A	2019E	2020E	2021E
yoy		51.68%	39.59%	30.98%
毛利率	93.34%	94.45%	94.81%	95.18%
手术麻醉				
营业收入	46.53	51.30	58.35	66.89
yoy		10.25%	13.75%	14.62%
毛利率	90.93%	91.12%	91.44%	91.79%
造影剂				
营业收入	23.24	27.97	33.57	40.39
yoy		20.32%	20.04%	20.31%
毛利率	70.08%	70.69%	71.17%	71.58%
其他				
营业收入	30.30	37.55	45.76	56.96
yoy		23.94%	21.87%	24.46%
毛利率	76.16%	79.04%	81.18%	83.08%

资料来源：公司年报、新时代证券研究所预测

7.3、投资建议

预计公司 2019-2021 年收入 229/295/370 亿元，分别同比增长 32%/29%/26%，净利润 54/71/90 亿元，分别同比增长 32%/31%/27%，当前股价对应 2019-2021 年 PE 分别为 59/45/35 倍。作为国内规模最大，研发、销售实力最强，最早实现“仿创结合”向“创新驱动”转型的制药企业，给予其行业平均估值 30%的龙头溢价，首次覆盖给予“强烈推荐”评级。

8、风险提示

- 创新药研发具有高风险高收益的特征，虽然公司目前的创新模式以 me-too/me-better 为主，“站在巨人的肩膀上研发”成功的概率为高很多，但新药研发失败的风险不容忽视。
- 新药研发进度不及预期。随着 CDE 加入 IC 后接受境外临床数据，国内创新药竞争愈发激烈。公司 FAST-FOLLOW 的创新模式对新药研发的进度要求高，同类药物率先上市、先进医保能够在市场份额中占据极大的优势。公司拥有众多的 FAST-FOLLOW 项目，研发进度受到受试者招募、CDE 审评进度等因素影响，难以准确预知新药研发进度。
- 药品带量采购造成仿制药竞争加剧，仿制药价格下降、市场占有率下降，仿制药的业绩不达预期。

9、附录

9.1、3家国产PD-1单抗开展的临床试验情况汇总

表54：恒瑞PD-1开展临床试验情况

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20191073	2019/6/6	III期平行试验：卡瑞利珠单抗+FOLFOX4 VS 安慰剂+ FOLFOX4	一线治疗晚期肝细胞癌	国内试验 396 人
CTR20190839	2019/5/16	Ib 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+氟唑帕利 (PARP1/2 抑制剂)	复发转移三阴乳腺癌	国内试验 52 人
CTR20190638	2019/4/3	I 期单臂试验：SHR-1702 (TIM3 抗体)+卡瑞利珠单抗	晚期实体瘤	国内试验 54-78 人
CTR20190113	2019/2/13	II 期交叉试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 培美曲塞+ 卡铂	一线治疗 IV 期 KRAS 突变非鳞非 小细胞肺癌	国内试验 230 人
CTR20190072	2019/1/24	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+卡培他滨+奥沙利铂 序 贯 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+卡培他滨+奥沙利铂	胃癌或胃食管交界处癌	国内试验 568 人
CTR20182528	2019/1/3	III 期平行国际多中心试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 索拉非尼	一线治疗晚期肝细胞癌	国际多中心共 510 (中国约 350 人)
CTR20182078	2018/11/13	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+法米替尼	晚期泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤	国内试验 110-265
CTR20181785	2018/10/26	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 阿霉素+异 环磷酸胺	软组织肉瘤	国内试验 289 人
CTR20181864	2018/10/22	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+顺铂+吉西他滨 VS 安慰 剂+顺铂+吉西他滨	复发或转移性鼻咽癌	国内试验 250 人
CTR20181718	2018/9/25	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂 VS 安慰剂 +紫杉醇+顺铂	一线治疗晚期食管癌	国内试验 548 人
CTR20181657	2018/9/17	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+贝伐单抗	一线治疗 PD-L1 阳性的晚期或转 移性 EGFR/ALK 野生型非鳞非小 细胞肺癌	国内试验 50 人
CTR20181611	2018/9/13	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+卡铂+紫杉醇 VS 安慰剂 +卡铂+紫杉醇	一线治疗 IV 期鳞状非小细胞肺癌	国内试验 360 人
CTR20181423	2018/8/20	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+贝伐单抗+XELOX	一线治疗转移性结直肠癌	国内试验 135 人
CTR20181039	2018/7/10	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+FOLFOX4 vs 索拉非尼	一线治疗晚期肝细胞癌	国内试验 448 人
CTR20180342	2018/6/20	I 期单臂试验：SHR9146 (IDO/TDO 双重抑制剂)+卡瑞 利珠单抗+阿帕替尼	晚期实体瘤	国内试验约 200
CTR20180865	2018/6/15	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗	经二线及以上化疗失败的复发或 转移的鼻咽癌患者	国内试验 155 人
CTR20180318	2018/3/29	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 VS 卡瑞利珠 单抗+XELOX	一线治疗晚期或转移性胃癌或胃 食管交界处癌	国内试验 98 人
CTR20180270	2018/3/15	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	肝细胞癌	国内试验 136 人
CTR20180077	2018/1/31	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	二线治疗小细胞肺癌	国内试验 135 人
CTR20171534	2017/12/22	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗单药 vs 安慰剂	二线治疗晚期肝细胞癌	国内试验 483 人
CTR20171454	2017/12/1	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗	复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴 瘤 (鼻型)	国内试验 97 人
CTR20170910	2017/8/11	单臂试验：卡瑞利珠单抗+碳离子放疗	转移性肝细胞肝癌	国内试验 27+70
CTR20170755	2017/7/26	单臂探索试验：卡瑞利珠单抗+放疗	局部晚期食管鳞癌	国内试验 10-20 人
CTR20170750	2017/7/17	单臂探索试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	晚期胃癌和肝细胞癌	国内试验 30 人
CTR20170611	2017/6/30	I 期单臂试验：SHR7390 (MEK1/2 抑制剂)+卡瑞利珠	晚期实体瘤	国内试验 60 人

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
		单抗		
CTR20170500	2017/6/5	II 期单臂试验：卡瑞利珠单抗	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	国内试验 60 人
CTR20170307	2017/4/17	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗 vs 伊立替康+多西他赛	一线化疗失败的晚期或转移性食管癌	国内试验 438 人
CTR20170322	2017/4/13	III 期平行试验：卡瑞利珠单抗+培美曲塞+卡铂 vs 培美曲塞+卡铂	一线治疗非小细胞肺癌	国内试验 412 人
CTR20170267	2017/4/12	I 期单臂试验：卡瑞利珠单抗+吉西他滨+顺铂	一线治疗复发或转移鼻咽癌	国内试验 20 人
CTR20170299	2017/3/29	II 期平行试验：卡瑞利珠单抗单药	二线治疗非小细胞肺癌	国内试验 120 人
CTR20170196	2017/3/21	II 期析因设计试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 或 卡瑞利珠单抗+FOLFOX4	晚期肝癌	国内试验 36-48 人
CTR20170090	2017/1/24	II 期析因设计试验：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	晚期非小细胞肺癌	国内试验 118 人
CTR20160871	2016/11/14	II/III 期平行试验：卡瑞利珠单抗	晚期肝细胞癌	国内试验 II 期阶段 60 人
CTR20160248	2016/4/19	I 期单臂试验：卡瑞利珠单抗单药	晚期实体瘤	国内试验 27-36 人
CTR20160207	2016/4/6	I 期单臂试验：卡瑞利珠单抗单药	黑色素瘤	国内试验 24-36 人
CTR20160175	2016/3/30	I 期单臂试验：卡瑞利珠单抗单药	晚期实体瘤	国内试验 32-51 人

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

表55：信达 PD-1 开展临床试验情况

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20190972	2019/6/14	III 期平行试验：信迪利单抗 ± IBI305+培美曲塞+顺铂 vs 安慰剂+培美曲塞+顺铂	二线及以上治疗非鳞状非小细胞肺癌	国内试验 480 人
CTR20190968	2019/6/6	III 期平行试验：信迪利单抗 ± IBI305+培美曲塞+顺铂 vs 安慰剂+培美曲塞+顺铂	二线及以上治疗非鳞状非小细胞肺癌	国内试验 480 人
CTR20190514	2019/3/19	Ib/II 期单臂试验：信迪利单抗+唑喹替尼	实体瘤	国内试验 87 人
CTR20182559	2019/1/22	III 期平行试验：信迪利单抗+IBI305+培美曲塞+顺铂 或 信迪利单抗+IBI305+培美曲塞 vs 培美曲塞+顺铂	非鳞状非小细胞肺癌	国内试验 480 人
CTR20182550	2019/1/10	III 期平行试验：信迪利单抗+IBI305+培美曲塞+顺铂 或 信迪利单抗+IBI305+培美曲塞 vs 培美曲塞+顺铂	非鳞状非小细胞肺癌	国内试验 480 人
CTR20182530	2019/1/3	III 期平行试验：信迪利单抗+IBI305 vs 索拉非尼	一线治疗晚期肝细胞癌	国内试验 566 人
CTR20182545	2019/1/3	III 期平行试验：信迪利单抗+IBI305 vs 索拉非尼	一线治疗晚期肝细胞癌	国内试验 566 人
CTR20181308	2018/11/21	III 期平行试验：信迪利单抗+顺铂+紫杉醇 vs 安慰剂+顺铂+紫杉醇	一线治疗食管癌	国内试验 640 人
CTR20181953	2018/11/2	III 期平行试验：信迪利单抗+XELOX vs 安慰剂+XELOX	一线治疗胃及胃食管交界处腺癌	国内试验 650 人
CTR20181826	2018/10/19	Ia/Ib 期单臂试验：IBI101 或 IBI101+信迪利单抗	晚期恶性肿瘤	国内试验 44-80 人
CTR20181437	2018/9/11	III 期平行试验：信迪利单抗+吉西他滨+铂类 vs 安慰剂+吉西他滨+铂类	一线治疗晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	国内试验 348 人
CTR20181359	2018/8/10	I 期单臂试验：IBI310 或 IBI310+信迪利单抗	实体瘤	国内试验 74 人
CTR20180975	2018/7/23	III 期交叉试验：信迪利单抗+培美曲塞+铂类 vs 安慰剂+培美曲塞+铂类	一线治疗非鳞状细胞非小细胞肺癌	国内试验 378 人
CTR20170818	2017/8/23	II 期单臂试验：信迪利单抗	复发/难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)	国内试验 60 人

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20170380	2017/5/18	III期平行试验：信迪利单抗 vs 多西他赛	二线晚期的或转移性鳞状非小细胞肺癌	国内试验 266 人
CTR20170281	2017/4/24	II 期单臂试验：信迪利单抗	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	国内试验 90 人
CTR20170258	2017/3/21	II 期平行试验：信迪利单抗 vs 紫杉醇/伊立替康	二线治疗食管癌	国内试验 180 人
CTR20160735	2016/9/29	I 期单臂试验：信迪利单抗 或 信迪利单抗+化疗	实体瘤	国内试验 104 人

资料来源：Pharmadigger，新时代证券研究所

注：IBI305：贝伐单抗；IBI101：OX40 单抗；IBI310：CTLA4 单抗

表56： 君实 PD-1 开展临床试验情况

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20190768	2019/4/19	III 期平行试验：特瑞普利单抗+培美曲塞/铂类 vs 安慰剂+培美曲塞/铂类	EGFR 敏感突变、EGFR-TKI 治疗失败的晚期非小细胞肺癌	国内试验 350 人
CTR20190396	2019/3/8	Ib/II 期单臂试验：特瑞普利单抗	新辅助治疗肝癌或肝内胆管细胞癌	国内试验 20 人
CTR20190147	2019/1/24	III 期交叉试验：特瑞普利单抗+标准化疗 vs 安慰剂+标准化疗	一线治疗晚期非小细胞肺癌	国内试验 450 人
CTR20182403	2018/12/20	III 期平行试验：特瑞普利单抗+白蛋白紫杉醇 vs 安慰剂+白蛋白紫杉醇	一线治疗首诊 IV 期或复发转移三阴性乳腺癌（TNBC）	国内试验 375 人
CTR20182326	2018/12/6	III 期平行试验：特瑞普利单抗 vs 安慰剂	术后辅助治疗肝癌	国内试验 402 人
CTR20182314	2018/12/5	III 期平行试验：特瑞普利单抗+顺铂+紫杉醇 vs 安慰剂+顺铂+紫杉醇	既往未接受过系统性化疗的晚期或者转移性食管鳞癌	国内试验 430 人
CTR20181088	2018/7/27	I 期平行试验：特瑞普利单抗工艺变更后 vs 特瑞普利单抗工艺变更前	晚期黑色素瘤	国内试验 24 人
CTR20180789	2018/5/26	III 期平行试验：特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	复发性或转移性鼻咽癌	国际多中心总共 280 人，中国 258 人
CTR20180275	2018/3/6	II 期单臂试验：特瑞普利单抗+培美曲塞+卡铂	晚期或复发伴 EGFR 敏感突变、T790M 阴性非小细胞肺癌	国内试验 40 人
CTR20180025	2018/1/15	III 期交叉试验：特瑞普利单抗 vs 达卡巴嗪	一线治疗不可切除局部进展或转移性黑色素瘤	国内试验 230 人
CTR20171117	2017/10/20	I 期平行试验：特瑞普利单抗工艺变更后 vs 特瑞普利单抗工艺变更前	晚期非小细胞肺癌	国内试验 30 人
CTR20170779	2017/8/31	II 期平行试验：特瑞普利单抗 vs 重组人干扰素 a-2b	辅助治疗黏膜黑色素瘤	国内试验 220 人
CTR20170747	2017/7/7	I 期单臂试验：特瑞普利单抗	复发难治恶性淋巴瘤	国内试验 12 人
CTR20170345	2017/4/25	Ib 期单臂试验：特瑞普利单抗	二线治疗晚期神经内分泌肿瘤	国内试验 40 人
CTR20170347	2017/4/7	II 期单臂试验：特瑞普利单抗	二线治疗膀胱尿路上皮癌	国内试验 200 人
CTR20170109	2017/3/21	I 期单臂试验：特瑞普利单抗+阿昔替尼	晚期肾癌及黑色素瘤	国内试验 24 人
CTR20160900	2017/2/8	II 期单臂试验：特瑞普利单抗	二线治疗局部进展或转移性黑色素瘤	国内试验 120 人
CTR20160813	2016/12/19	I 期单臂试验：特瑞普利单抗+吉西他滨+顺铂	一线或二线治疗晚期三阴性乳腺癌	国内试验 72 人
CTR20160976	2016/12/9	I 期单臂试验：特瑞普利单抗+放疗	多线治疗晚期三阴性乳腺癌	国内试验 54 人
CTR20160740	2016/9/28	Ib/II 期单臂试验：特瑞普利单抗	晚期胃癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	国内试验 326 人
CTR20160412	2016/8/1	I 期单臂试验：特瑞普利单抗	三阴性晚期乳腺癌	国内试验 12~24 人
CTR20160274	2016/5/11	I 期单臂试验：特瑞普利单抗	晚期或复发性恶性肿瘤	国内试验 27 人
CTR20160187	2016/4/25	I 期单臂试验：特瑞普利单抗	晚期肿瘤	国内试验 18 人

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20160176	2016/4/19	I 期单臂试验: 特瑞普利单抗	晚期实体瘤	国内试验 12 人

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

表57: 百济神州 PD-1 开展临床试验情况

登记号	首次公示	试验内容	适应症	目标入组人数
CTR20190198	2019/5/24	III 期平行试验: BGB-A317+化疗 VS 安慰剂+化疗	局限性食管鳞状细胞癌	国内试验 316 人
CTR20190511	2019/5/17	III 期平行试验: BGB-A317+铂类药物+依托泊苷 VS 铂类药物+依托泊苷	广泛期小细胞肺癌	国内试验 364 人
CTR20190543	2019/5/8	III 期平行试验: BGB-A317+顺铂或卡铂+吉西他滨 VS 安慰剂+顺铂或卡铂+吉西他滨	一线治疗尿路上皮癌	国内试验 420 人
CTR20182534	2019/3/25	III 期平行试验: BGB-A317+吉西他滨+顺铂 VS 安慰剂+吉西他滨+顺铂	复发或转移鼻咽癌	国内试验 256 人
CTR20182149	2018/12/11	I/II 期单臂试验: Sitravatinib+BGB-A317 联合用药	不可切除的局部晚期或转移性肝细胞癌或胃癌/食管结合部癌	国际多中心试验总体 104 人, 中国 94 人
CTR20181947	2018/12/10	Ib 期单臂试验: Sitravatinib+BGB-A317 联合用药	晚期实体瘤	国际多中心试验总体 100 人, 中国 60 人
CTR20181690	2018/12/6	Ib 期单臂试验:BGB-3111+BGB-A317	B 淋巴恶性细胞瘤	国际多中心试验总体 105 人, 中国 18 人
CTR20181013	2018/9/17	III 期平行试验: BGB-A317+化疗 VS 安慰剂+化疗	一线治疗食管癌	国际多中心试验总体 480 人, 中国 240 人
CTR20180867	2018/8/16	II 期单臂试验: BGB-A317	不可切除或转移性高度微卫星不稳定型 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 实体瘤	国内试验 60 人
CTR20180292	2018/7/26	III 期平行试验: BGB-A317+紫杉醇+卡铂 VS 紫杉醇+卡铂	鳞状非小细胞肺癌	国内试验 342 人
CTR20180032	2018/7/10	III 期平行试验: BGB-A317+铂类药物+培美曲塞 VS 铂类药物+培美曲塞	一线治疗 IIIB 期或 IV 期非鳞状非小细胞肺癌	国内试验 320 人
CTR20171257	2018/2/9	II 期单臂试验: BGB-A317	肝细胞癌	国际多中心试验总体 228 人, 中国 140 人
CTR20171026	2018/1/9	III 期平行试验: BGB-A317 VS 化疗	二线治疗用于晚期不可切除的/转移性食管鳞状细胞癌	国际多中心试验总体 450 人, 中国 270 人
CTR20171387	2018/1/9	II 期单臂试验: BGB-A317	复发或难治性成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤	国际多中心试验总体 90 人, 中国 65 人
CTR20170882	2018/1/3	III 期平行试验: BGB-A317 VS 索拉非尼	一线治疗用于不可切除肝细胞癌	国际多中心试验总体 660 人, 中国 384 人
CTR20170361	2017/7/27	II 期单臂试验: BGB-A317+铂类	一线治疗肺癌	国内试验 60 人
CTR20170515	2017/6/9	II 期单臂试验: BGB-A317+化疗	一线治疗食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	国内试验 30 人
CTR20170071	2017/4/18	II 期单臂试验: BGB-A317	膀胱尿路上皮癌	国际多中心试验总体 110 人, 中国 100 人
CTR20170119	2017/4/17	II 期单臂试验: BGB-A317	霍奇金淋巴瘤	国内试验 70 人

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

注: Sitravatinib 是百济研发的多靶点激酶抑制剂; BGB-3111 是百济研发的 BTK 抑制剂

9.2、恒瑞在研 1 类创新药汇总

表58：恒瑞在研 1 类创新药汇总

分类	药品名/代码	靶点说明	研发进展	适应症	临床批件获批
抗肿瘤	贝伐珠单抗 (BP102)	VEGF	2018 年 3 月临床 3 期	结直肠癌和非小细胞肺癌	2014 年 6 月
	SHR3680	AR 拮抗剂	2018 年 5 月临床 3 期	前列腺癌	2015 年 10 月
	SHR1316	PD-L1	2018 年 10 月临床 3 期	实体瘤	2017 年 9 月
	SHR3162 氟唑帕利	PARP1/2 抑制剂	2019 年 2 月临床 3 期	乳腺癌、卵巢癌	2013 年 9 月
	SHR6390	CDK4/6 选择性抑制剂	2019 年 4 月临床 3 期	乳腺癌	2015 年 10 月
	法米替尼	多靶点抑制剂	2015 年 4 月临床 3 期	晚期泌尿、妇科系统肿瘤	2009 年 5 月
	SHR2554	EZH2 抑制剂	2018 年 11 月临床 1/2 期	去势抵抗性前列腺癌、复发/难治成熟淋巴瘤	2018 年 5 月
	SHR9549	SERD 抑制剂	2018 年 7 月临床 1 期	ER+与 HER2-乳腺癌	2018 年 1 月
	SHR1701	PD-L1/TGF- β R2 抗体	2018 年 10 月临床 1 期	去势抵抗性前列腺癌	2018 年 7 月
	SHR9146	IDO/TDO 双重抑制剂	2018 年 10 月临床 1 期	恶性肿瘤	2017 年 11 月
	SHR1603	CD47 单抗	2018 年 11 月临床 1 期	实体瘤/淋巴瘤	2018 年 6 月
	SHR7390	MEK1/2 抑制剂	2017 年 7 月临床 1 期	实体瘤	2016 年 1 月
	SHRA1403	HGFR/c-Met 偶联微管抑制剂	2019 年 1 月临床 1 期	实体瘤	2018 年 5 月
	SHR1459	BTK 抑制剂	2018 年 2 月临床 1 期	B 细胞淋巴瘤	2017 年 7 月
	SHR1702	TIM3 抗体	2019 年 4 月临床 1 期	实体瘤	2018 年 9 月
	SHR7280	口服小分子 GnRH 受体拮抗剂	2018 年 8 月临床 1 期	子宫内膜异位症	2018 年 4 月
	SHR2150	TLR-7 抑制剂	NA	实体瘤	2018 年 11 月
	SHR1501	IL-15 单抗	NA	实体瘤	2018 年 5 月
	SHR1309	HER2 单抗	无进展	乳腺癌	2017 年 2 月
	SHRA1201	抗 HER2 单抗与微管抑制剂 DM1 的偶联药物	无进展	HER2 阳性晚期转移性乳腺癌	2016 年 12 月
糖尿病	HAO472	AML1-ETO	无进展	急性骨髓性白血病	2013 年 10 月
	SHR1539 环咪德吉	SMO 抑制剂	无进展	实体瘤	2014 年 5 月
	磷酸瑞格列汀	DPP-4	2016 年 12 月 3 期临床	二型糖尿病	2009 年 12 月
	脯氨酸恒格列净	SGLT-2	2017 年 4 月 3 期临床	二型糖尿病	2013 年 4 月
	诺利糖肽注射液	GLP-1	2019 年 2 月 2 期临床	二型糖尿病	2012 年 8 月
	SHR-2042	口服 GLP-1	2018 年 5 月获批临床	二型糖尿病、肥胖	2018 年 5 月
手术麻醉	INS068 注射液	长效胰岛素	2018 年 8 月获批临床	二型糖尿病	2018 年 8 月
	伏格列汀	GPR40 激动剂	2015 年 4 月 1 期临床	二型糖尿病	2014 年 5 月
	甲苯磺酸瑞马唑仑	GABAa	2018 年 4 月优先审批准产	手术镇静	2013 年 3 月
	SHR8554	MOR1 靶点激动剂	2018 年 5 月临床 1 期	疼痛	2017 年 10 月
其他	SHR0410	KOR 激动剂	2019 年 2 月临床 1 期	急性、慢性疼痛和瘙痒	2018 年 5 月
	SHR2285	FXI	2018 年 12 月 1 期临床	血栓	2018 年 9 月
	SHR-1209	PCSK9 单抗	2018 年 8 月临床 1 期	高胆固醇血症	2018 年 6 月
	SHR0532	ROMK 抑制剂	2018 年 6 月临床 1 期	高血压和慢性心力衰竭	2017 年 11 月
	海曲泊帕	TPOR	2017 年 7 月临床 3 期	促血小板生成素受体激动剂	2012 年 3 月
	SHR4640	URAT1 选择性抑制剂	2017 年 5 月临床 2 期	高尿酸血症和痛风	2015 年 7 月

分类	药品名/代码	靶点说明	研发进展	适应症	临床批件获批
	SHR0302	JAK1 抑制剂	2017 年 9 月类风湿关节炎中国 2 期; 2018 年 10 月溃疡性结肠炎美国 2 期; 2018 年 12 月克罗恩病美国 2 期	自身免疫性疾病	2015 年 2 月
	SHR-1314 (Vunakizumab)	IL-17A 单抗	美国 I/II 期预计 2019 年 10 月完成	斑块状银屑病	2016 年 6 月
	SHR-1222	靶向硬骨素单抗 (SO 靶点)	2018 年 12 月默许临床	骨质疏松症	2018 年 12 月
	贝伐珠单抗 (BP102)	VEGF	2018 年 3 月临床 3 期	结直肠癌和非小细胞肺癌	2014 年 6 月

资料来源: Pharmadigger, 新时代证券研究所

附：财务预测摘要

资产负债表(百万元)	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E	利润表(百万元)	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
流动资产	14469	18069	21297	27101	34656	营业收入	13836	17418	22919	29452	36964
现金	4267	3890	11821	16182	23846	营业成本	1850	2335	2688	3144	3653
应收票据及应收账款合计	4177	4432	0	0	0	营业税金及附加	254	237	298	412	554
其他应收款	260	1014	662	1492	1212	营业费用	5189	6464	8595	11045	13862
预付账款	330	569	614	906	1002	管理费用	2953	1626	2143	2754	3456
存货	790	1031	1065	1386	1462	研发费用	0	2670	3756	4977	6321
其他流动资产	4644	7135	7135	7135	7135	财务费用	-37	-124	-243	-429	-611
非流动资产	3571	4292	5105	5977	6915	资产减值损失	15	25	34	44	55
长期投资	0	1	2	3	4	公允价值变动收益	0	0	0	0	0
固定资产	1998	2329	3135	3917	4690	其他收益	155	163	130	160	170
无形资产	279	273	280	291	305	投资净收益	39	248	270	290	309
其他非流动资产	1294	1689	1688	1766	1916	营业利润	3808	4597	6049	7957	10155
资产总计	18039	22361	26403	33078	41571	营业外收入	2	0	1	1	1
流动负债	2050	2494	1208	1437	1594	营业外支出	50	98	50	50	50
短期借款	0	0	0	0	0	利润总额	3759	4499	6000	7908	10106
应付票据及应付账款合计	734	1402	0	0	0	所得税	466	438	600	814	1071
其他流动负债	1317	1092	1208	1437	1594	净利润	3293	4061	5400	7093	9035
非流动负债	46	70	71	71	71	少数股东损益	76	-4	27	35	63
长期借款	0	0	1	1	1	归属母公司净利润	3217	4066	5373	7058	8972
其他非流动负债	46	70	70	70	70	EBITDA	3951	4763	6151	8035	10235
负债合计	2096	2563	1279	1508	1664	EPS (元)	0.73	0.92	1.21	1.60	2.03
少数股东权益	575	70	97	132	195	主要财务比率					
股本	2833	3686	4423	4423	4423	成长能力					
资本公积	987	1479	1479	1479	1479	营业收入(%)	24.7	25.9	31.6	28.5	25.5
留存收益	12076	15207	19897	25983	33690	营业利润(%)	25.9	20.7	31.6	31.5	27.6
归属母公司股东权益	15368	19728	25028	31438	39712	归属于母公司净利润(%)	24.2	26.4	32.2	31.3	27.1
负债和股东权益	18039	22361	26403	33078	41571	获利能力					
						毛利率(%)	86.6	86.6	88.3	89.3	90.1
						净利率(%)	23.2	23.3	23.4	24.0	24.3
						ROE(%)	20.7	20.5	22.1	23.0	23.1
						ROIC(%)	28.8	25.1	41.9	46.5	56.5
						偿债能力					
						资产负债率(%)	11.6	11.5	4.8	4.6	4.0
						净负债比率(%)	-26.5	-19.3	-48.2	-52.3	-60.7
						流动比率	7.1	7.2	17.6	18.9	21.7
						速动比率	4.2	3.7	10.3	12.3	15.7
						营运能力					
						总资产周转率	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0
						应收账款周转率	3.6	4.0	0.0	0.0	0.0
						应付账款周转率	2.5	2.2	0.0	0.0	0.0
						每股指标(元)					
						每股收益(最新摊薄)	0.73	0.92	1.21	1.60	2.03
						每股经营现金流(最新摊薄)	0.11	0.12	1.96	1.29	2.06
						每股净资产(最新摊薄)	3.47	4.46	5.49	6.94	8.81
						估值比率					
						P/E	98.6	78.0	59.0	44.9	35.4
						P/B	20.6	16.1	13.1	10.3	8.1
						EV/EBITDA	79.3	65.8	49.7	37.5	28.7

现金流量表(百万元)	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
经营活动现金流	2547	2774	8690	5707	9107
净利润	3293	4061	5400	7093	9035
折旧摊销	320	381	386	548	729
财务费用	-37	-124	-243	-429	-611
投资损失	-39	-248	-270	-290	-309
营运资金变动	-1082	-1734	3418	-1213	265
其他经营现金流	91	438	-2	-2	-2
投资活动现金流	-3376	-2856	-928	-1128	-1357
资本支出	380	529	813	871	937
长期投资	-3047	-2578	-1	-1	-1
其他投资现金流	-6042	-4904	-117	-258	-420
筹资活动现金流	220	-368	170	-218	-86
短期借款	0	0	0	0	0
长期借款	0	0	1	-0	-0
普通股增加	485	853	737	0	0
资本公积增加	549	492	0	0	0
其他筹资现金流	-814	-1713	-568	-218	-86
现金净增加额	-651	-396	7931	4361	7663

特别声明

《证券期货投资者适当性管理办法》、《证券经营机构投资者适当性管理实施指引（试行）》已于2017年7月1日起正式实施。根据上述规定，新时代证券评定此研报的风险等级为R3（中风险），因此通过公共平台推送的研报其适用的投资者类别仅限定为专业投资者及风险承受能力为C3、C4、C5的普通投资者。若您并非专业投资者及风险承受能力为C3、C4、C5的普通投资者，请取消阅读，请勿收藏、接收或使用本研报中的任何信息。

因此受限于访问权限的设置，若给您造成不便，烦请见谅！感谢您给予的理解与配合。

分析师声明

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。负责准备本报告的分析师获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户的反馈、竞争性因素以及新时代证券股份有限公司的整体收益。所有研究分析师或工作人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

分析师介绍

崔文亮，9年证券从业经验，2015-2017年新财富分别获得第五名、第三名、第六名，并获得金牛奖、水晶球、最受保险机构欢迎分析师等奖项。先后就职于大成基金、中信建投证券、中信证券、方正证券、安信证券等，2018年11月加入新时代证券，任医药行业首席分析师、副所长，北京大学光华管理学院金融学硕士、北京大学化学与分子工程学院理学学士。

投资评级说明

新时代证券行业评级体系：推荐、中性、回避

推荐：未来6-12个月，预计该行业指数表现强于同期市场基准指数。

中性：未来6-12个月，预计该行业指数表现基本与同期市场基准指数持平。

回避：未来6-12个月，预计该行业指数表现弱于同期市场基准指数。

市场基准指数为沪深300指数。

新时代证券公司评级体系：强烈推荐、推荐、中性、回避

强烈推荐：未来6-12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅在20%以上。该评级由分析师给出。

推荐：未来6-12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅介于5%-20%。该评级由分析师给出。

中性：未来6-12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数变动幅度介于-5%-5%。该评级由分析师给出。

回避：未来6-12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数跌幅在5%以上。该评级由分析师给出。

市场基准指数为沪深300指数。

分析、估值方法的局限性说明

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。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

免责声明

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

本报告由新时代证券股份有限公司（以下简称新时代证券）向其机构或个人客户（以下简称客户）提供，无意针对或意图违反任何地区、国家、城市或其它法律管辖区域内的法律法规。

新时代证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。本报告是发送给新时代证券客户的，属于机密材料，只有新时代证券客户才能参考或使用，如接收人并非新时代证券客户，请及时退回并删除。

本报告所载的全部内容只供客户做参考之用，并不构成对客户的投资建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。新时代证券根据公开资料或信息客观、公正地撰写本报告，但不保证该公开资料或信息内容的准确性或完整性。客户请勿将本报告视为投资决策的唯一依据而取代个人的独立判断。

新时代证券不需要采取任何行动以确保本报告涉及的内容适合于客户。新时代证券建议客户如有任何疑问应当咨询证券投资顾问并独自进行投资判断。本报告并不构成投资、法律、会计或税务建议或担保任何内容适合客户，本报告不构成给予客户个人咨询建议。

本报告所载内容反映的是新时代证券在发表本报告当日的判断，新时代证券可能发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但新时代证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。新时代证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的新时代证券网站以外的地址或超级链接，新时代证券不对其内容负责。本报告提供这些地址或超级链接的目的纯粹是为了客户使用方便，链接网站的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

新时代证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。新时代证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

除非另有说明，所有本报告的版权属于新时代证券。未经新时代证券事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式更改、复制、传播本报告中的任何材料，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为新时代证券的商标、服务标识及标记。

新时代证券版权所有并保留一切权利。

机构销售通讯录

北京	郝颖 销售总监
	固话：010-69004649
	邮箱：haoying1@xsdzq.cn
上海	吕筱琪 销售总监
	固话：021-68865595 转 258
	邮箱：lyyouqi@xsdzq.cn
广深	吴林蔓 销售总监
	固话：0755-82291898
	邮箱：wulinman@xsdzq.cn

联系我们

新时代证券股份有限公司 研究所

北京：北京市海淀区北三环西路99号院西海国际中心15楼

邮编：100086

上海：上海市浦东新区浦东南路256号华夏银行大厦5楼

邮编：200120

广深：深圳市福田区福华一路88号中心商务大厦23楼

邮编：518046

公司网址：<http://www.xsdzq.cn/>