

医药生物行业

艾司氯胺酮上市，麻醉镇痛再添新品

分析师： 罗佳荣



SAC 执证号: S0260516090004

SFC CE.no: BOR756



021-60750612



luojiarong@gf.com.cn

核心观点：

- **住院病人手术量稳定增长以及镇痛需求释放，麻醉镇痛成为高景气细分药品领域之一。** 根据 2019 年卫生统计年鉴披露的数据，2018 年我国住院病人手术量 6171.58 万人次，近三年年增长率在 10% 以上；住院病人手术量的稳定增长，带来手术直接相关的药品、器械需求稳定增长。此外，癌症、骨关节炎等老年性疾病发病人数和增加，这类疾病引起的相关疼痛具有长期的镇痛需求；外科医疗操作的稳定增长叠加镇痛需求释放，使得麻醉镇痛药物成为高景气细分药品领域之一。
- **艾司氯胺酮作为解离性麻醉首选药物，临床价值被不断发掘。** 常规的氯胺酮消旋体由左旋即 R(-) 和右旋即 S(+) 氯胺酮等摩尔组成，上世纪 70 年代进入全球市场，在成人或者儿童小手术或者诊断操作过程中(如骨折复位，撕裂伤修复，脓肿引流等)可作为麻醉剂单独使用，或者作为全麻诱导剂或维持镇痛剂、辅助麻醉性能较弱的麻醉剂，或与其他全麻或局麻药物联合使用；因其作用机制的独特性，成为多种外科操作的最佳麻醉镇痛选择。后发现其右旋分子即 S(+) 氯胺酮是发挥药理作用的主要分子，1997 年，S(+) 氯胺酮制剂在德国等国家和地区上市，用于静脉麻醉镇痛；2019 年，由 Janssen 开发的商品名为 Spravato 的 S(+) 氯胺酮鼻内给药产品在美国等国家和地区上市，用于治疗难治性抑郁患者；此外，新的治疗领域如有自杀倾向的重度抑郁紧急治疗、外伤性耳蜗损伤或中耳炎后内耳的急性耳鸣分别处于适应症注册和临床 III 期研究。
- **恒瑞医药艾司氯胺酮首仿上市，产业相关企业均将受益。** 由恒瑞医药研发的盐酸艾司氯胺酮注射液已于近日获得 NMPA 批准上市，适用于与安眠药联用诱导和实施全身麻醉，作为局部麻醉的补充，儿童麻醉，以及在急救护理中用于麻醉和镇痛。目前国内仅恒瑞医药的盐酸艾司氯胺酮注射液进入临床开发并获批上市，尚无其他国产厂商和进口厂商申报临床；Janssen 的艾司氯胺酮鼻喷剂在临床三期阶段，适应症为难治性抑郁症，不能用于麻醉给药。通过测算，恒瑞医药作为国内麻醉领域龙头企业，仅手术麻醉领域，该产品销售额有望超 20 亿元，考虑急救、日间手术等用药领域，将替代部分麻醉用镇痛药市场，预计其市场规模更大。同时，作为国内一类管制药品，对应的配送企业如国药股份等亦将受益于该产品放量。
- **风险提示。** 艾司氯胺酮为一类管制类药品，生产、运输、储存和使用等均受到严格管控，产品放量可能不及预期；同时，产品能否以合理价格进入国家医保目录也将影响其销售放量。

相关研究：

医药生物行业:2020 年投资策略：返璞归真，回归本源	2019-12-16
医药生物行业:鼓励创新方向明确，目录结构更加优化	2019-11-28
医药生物行业:行业持续分化，优选创新和细分龙头	2019-11-05

识别风险，发现价值

请务必阅读末页的免责声明

本报告联系人： 李安飞 021-60750612 lianfei@gf.com.cn

重点公司估值和财务分析表

股票简称	股票代码	货币	最新 收盘价	最近 报告日期	评级	合理价值 (元/股)	EPS(元)		PE(x)		EV/EBITDA(x)		ROE(%)	
							2019E	2020E	2019E	2020E	2019E	2020E	2019E	2020E
恒瑞医药	600276	CNY	85.5	2019/11/08	买入	94.20	1.19	1.57	71.85	54.46	63.75	48.27	20.9	21.9
国药股份	600511	CNY	26.88	2019/08/22	买入	37.57	2.22	2.57	12.11	10.46	7.47	6.57	15.6	15.2

数据来源: Wind、广发证券发展研究中心

备注: 表中估值指标按照最新收盘价计算

艾司氯胺酮：临床价值不断被发掘的经典药物

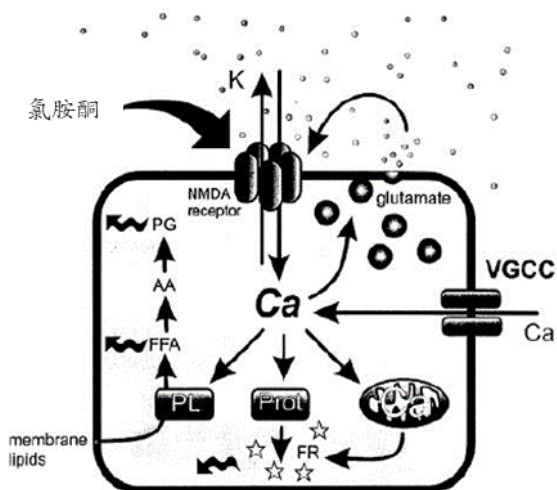
氯胺酮(ketamine, 俗称K粉), 是一种短效、解离性麻醉镇痛药(用药后感觉消失, 但是意识清醒), 1962年被发现, 由Parke-Davis(现辉瑞子公司)作为麻醉药开发, 1966年开始在欧洲、美洲等区域陆续获批上市, 在成人或者儿童小手术或者诊断操作过程中(如骨折复位, 撕裂伤修复, 脓肿引流等)可作为麻醉剂单独使用, 或者作为全麻诱导剂或维持镇痛剂、辅助麻醉性能较弱的麻醉剂, 或与其他全麻或局麻药物联合使用。氯胺酮上市后, 作为一种较为安全的麻醉镇痛用药, 迅速取代氯胺酮同类药物苯环己哌啶(phencyclidine, 俗称天使粉), 后者在临床应用中导致较严重的精神副作用如幻觉、神经中毒、癫痫发作等。氯胺酮上市后, 在社会上曾一度滥用, 目前在全球大部分区域属于管制类精神用药, 在英国、美国、中国台湾等国家或地区属于三级管制药品, 而在中国大陆属于一类管制药品。

作用靶点的多样性带来独特的临床优势 氯胺酮是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体竞争性拮抗剂, 后期的研究发现其对阿片受体、单胺转运蛋白、腺苷受体等具有一定的作用, 因此除了解离性麻醉镇痛效果外, 对于植物神经系统具有一定作用, 临床上成为血流动力学受损患者进行麻醉或麻醉诱导的最佳选择。

氯胺酮具有两种手性分子即(S)-Ketamine[(+)-2(S)-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone]和(R)-Ketamine, 常规的氯胺酮是由这两种手性分子等摩尔组成的外消旋体。

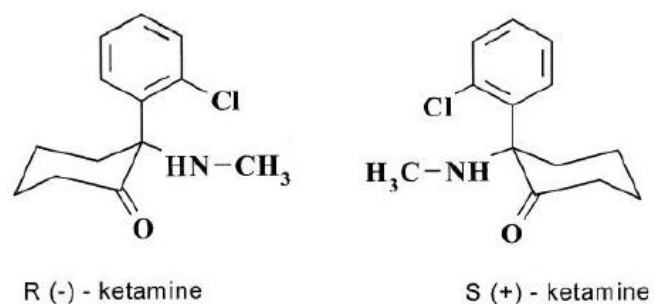
临床价值更优效的艾司氯胺酮 其中S(+)-氯胺酮即艾司氯胺酮于1997年在德国等国家和地区上市, 用于静脉麻醉; 此后, 对S(+)-氯胺酮的剂型和临床开发持续至今。

图1: 氯胺酮作用NMDA受体示意图



数据来源: Anesthesia & Analgesia, 广发证券发展研究中心

图2: 氯胺酮(ketamine)的两种手性分子



数据来源: Anesthesia & Analgesia, 广发证券发展研究中心

在后续临床前和临床研究中发现, 氯胺酮的两种手性分子之间在药理上存在较大的差异。

麻醉效果方面 临床前研究发现, S(+)-氯胺酮相对常规的外消旋氯胺酮和R(-)氯胺酮具有更强的麻醉、镇痛或者催眠效果, 以及更大的安全窗。

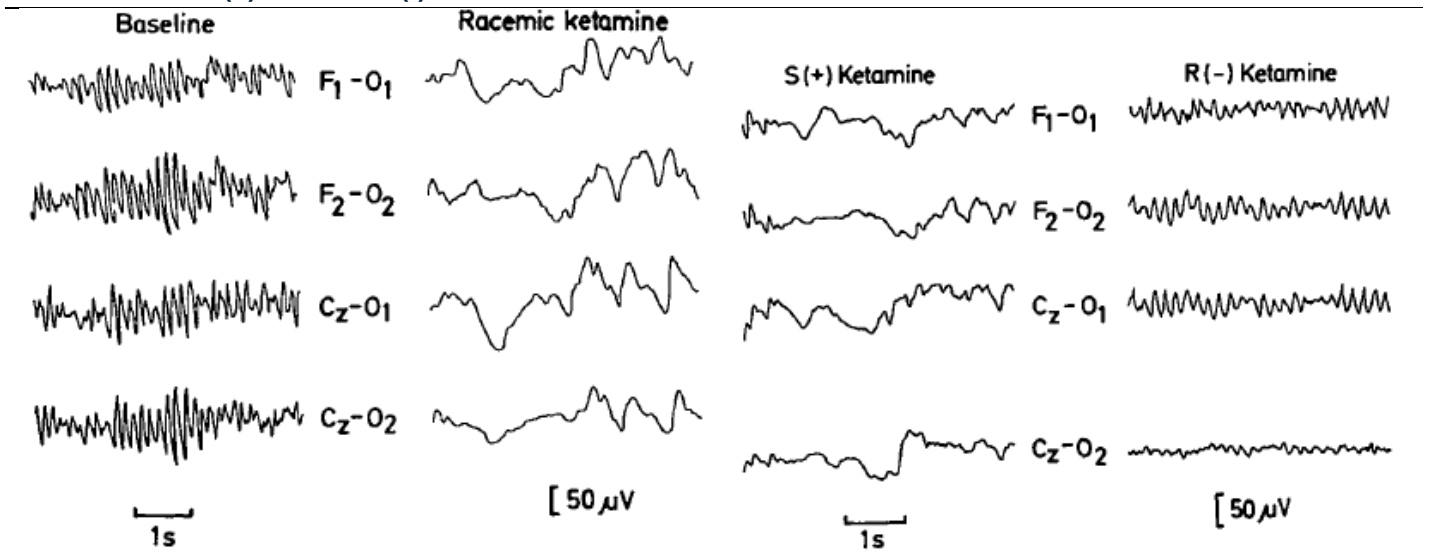
表 1: S(+)-氯胺酮和 R(-)氯胺酮麻醉效果比较(临床前)

指标	S(+)	R(-)
NMDA 受体亲和力	4	1
血清药物浓度	1	1
中枢药物浓度	1	2-3
清除率	1	0.8-1
副作用	与氯胺酮类似	
LD50/ED50	2.5	1
麻醉效果	3	1

Anesthesia & Analgesia, 广发证券发展研究中心(数值为相对值)

健康受试者注射S(+)-氯胺酮或者常规的外消旋氯胺酮后, 脑电图的振幅和频率逐渐降低, 随后出现间歇性的高振幅多delta活动; 而注射相同剂量甚至更高剂量的R(-)氯胺酮, 受试者脑电图几乎没有改变。同时, 三者对于受试者血液动力学如血压、心率方面的影响则未发现显著差异。

图3: 氯胺酮、S(+)-氯胺酮和R(-)氯胺酮对健康志愿者四导脑电图影响



数据来源: Br J Anaesth, 广发证券发展研究中心

麻醉苏醒及拟精神异常效应 与常规消旋氯胺酮相比(R(-)氯胺酮麻醉效应较弱, 无法比较苏醒时间), 使用S(+)-氯胺酮(无论单次注射、连续滴注还是肌肉注射)的患者, 其苏醒时间显著缩短。在经典的副作用如健忘、短期记忆改变、注意力集中能力下降、警惕性降低、认知改变、幻觉、噩梦、恶心和呕吐方面, S(+)-氯胺酮与常规的消旋氯胺酮发生率相当; 但是在拟精神异常方面的副作用上, S(+)-氯胺酮的发生率低于常规的消旋氯胺酮; 并且, 使用S(+)-氯胺酮的患者在外科操作后具有更高的舒适感、同时更高比例的患者在下次麻醉时更愿意使用相同麻醉药物(85% vs 65%); 这可能与S(+)-氯胺酮具有阿片受体作用有关, 患者的焦虑、定向障碍相对减轻。

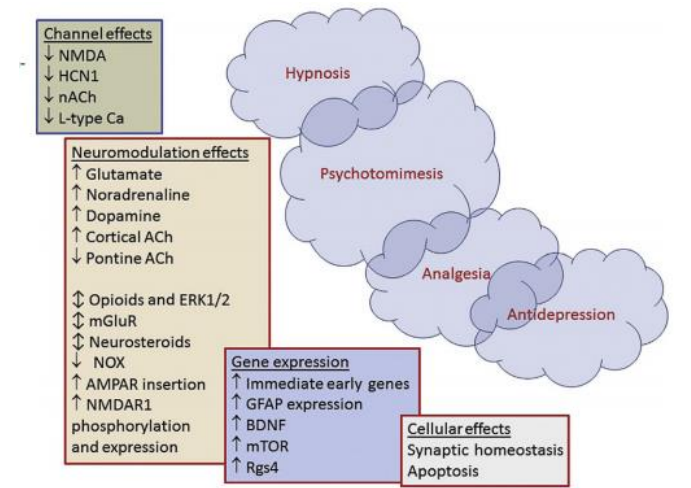
表2: 消旋氯胺酮和艾司氯胺酮的产品开发

通用名	中文	商品名	剂型	企业	适应症	进度	区域
Ketamine	氯胺酮	Ketalar/Ket anest	注射剂	Pfizer	全身麻醉, 作为局部麻醉的补充, 儿童麻醉, 以及在急救护理中用于麻醉和镇痛	launched-1966	欧洲、美国等
Esketamine	艾司氯胺酮	Ketanest S	注射剂	Pfizer		launched-1997	欧洲等(国内无)
Esketamine		Spravato	鼻喷剂	Janssen	难治性抑郁、有自杀倾向的重度抑郁紧急治疗	launched-2019	美国等(国内无)
Esketamine		Keyzilen	凝胶剂	Auris	外伤性耳蜗损伤或中耳炎后内耳的急性耳鸣	Phase III	美国等(国内无)
Esketamine		--	注射剂	恒瑞	全身麻醉, 作为局部麻醉的补充, 儿童麻醉, 以及在急救护理中用于麻醉和镇痛	批准上市	中国大陆
Esketamine		--	鼻喷剂	Janssen	难治性抑郁、有自杀倾向的重度抑郁紧急治疗	Phase III	中国大陆

数据来源: pubmed, 广发证券发展研究中心

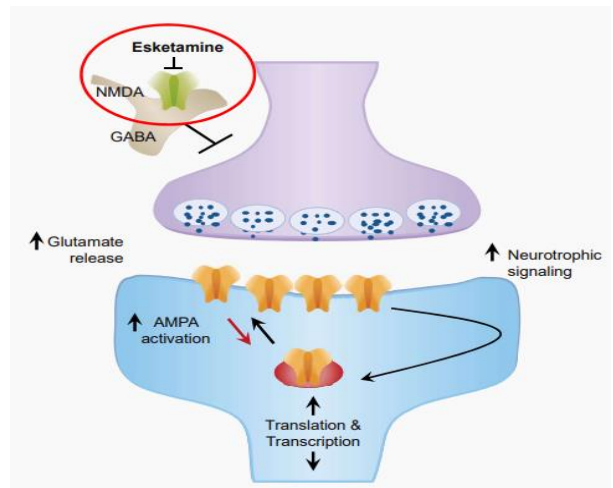
抗抑郁等应用领域的开发 对艾司氯胺酮的开发不仅限于临床麻醉领域, 2019年, Janssen开发的商品名为Spravato的艾司氯胺酮鼻内给药产品获FDA批准上市, 用于联合口服抗抑郁药治疗难治性抑郁症患者, 同时其另外一项适应症有自杀倾向的重度抑郁紧急治疗目前已提交申请; 在国内, 该产品已启动临床三期研究。Auris Medical公司开发的凝胶剂, 用于治疗外伤性耳蜗损伤或中耳炎后内耳的急性耳鸣正在临床三期研究。

图4: 艾司氯胺酮作用机制



数据来源: Wien Klin Wochenschr, 广发证券发展研究中心

图5: 艾司氯胺酮抗抑郁分子机制



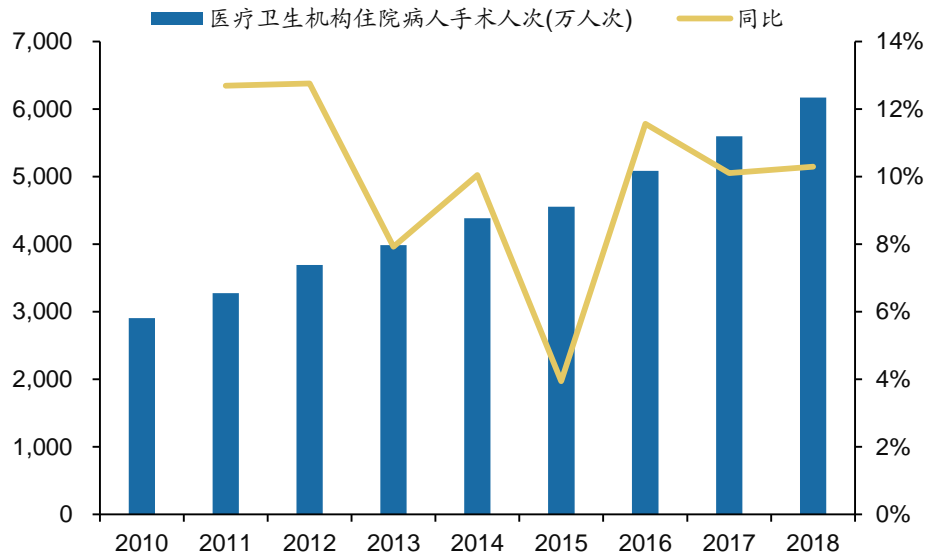
数据来源: Neuropsychopharmacology, 广发证券发展研究中心

住院手术量稳定增长叠加镇痛需求释放, 使麻醉镇痛成为国内药品领域高景气细分领域之一

根据卫生统计年鉴数据, 我国目前每年住院病人手术量6172万人次, 近三年增长

率在10%以上；住院病人手术量的稳定增长，直接带动与手术直接相关相关的药品、器械需求稳定增长；术后镇痛、癌痛、老年性疾病相关疼痛带来的镇痛需求释放，使麻醉镇痛成为国内药品领域高景气细分领域之一。

图6：我国医疗卫生机构住院病人手术人次(万人次)



数据来源：卫生统计年鉴，广发证券发展研究中心

住院病人手术通常因手术需要，手术操作时间较长。除住院病人手术外，近年来在大型三甲医院兴起的日间手术治疗等外科治疗场景快速增长，直接促进麻醉药械需求增长。此外，癌症、关节炎等老年性疾病患者增加，由这类疾病引起的相关疼痛，对镇痛药物的需求快速增长。

恒瑞医药独占国内盐酸艾司氯胺酮麻醉市场 由恒瑞医药研发的盐酸艾司氯胺酮注射液已于近日获得NMPA批准上市，适用于与安眠药联用诱导和实施全身麻醉，作为局部麻醉的补充，儿童麻醉，以及在急救护理中用于麻醉和镇痛。目前国内仅恒瑞医药的盐酸艾司氯胺酮注射液进入临床开发并获批上市，尚无其他国产厂商和进口厂商申报临床；Janssen的艾司氯胺酮鼻喷剂在临床三期阶段，适应症为难治性抑郁症，不能用于麻醉给药。恒瑞医药将在一段时间内独占艾司氯胺酮国内麻醉镇痛用药市场。

根据恒瑞医药盐酸艾司氯胺酮注射液获批适应症及给药方案(诱导期0.5mg/kg, 维持期0.5mg/kg/h, 1小时≤预期麻醉时间≤2.5小时)；仅考虑择期手术麻醉镇痛用药市场，在非医保支付情况下，艾司氯胺酮峰值销售时均次手术用药费用为600元(假设艾司氯胺酮单价250元/2ml:50mg, 一次择期手术用量2-3支)，峰值渗透率为5.5%，盐酸艾司氯胺酮市场规模有望超30亿元；考虑急救、日间手术等用药领域，将替代部分麻醉用镇痛药市场，预计其市场规模更大。同时恒瑞医药的艾司氯胺酮鼻喷剂(适应症为难治性抑郁症)目前处于临床I期研究中(临床试验登记号：CTR20191785)，后续产品上市将进一步拓宽该产品市场。若后续该产品能通过谈判进入国家医保目录，考虑到独家产品，价格下调幅度不会很大，相应地使用渗透率将会提升，市场规模可能更大，而放量曲线也会相应更陡峭。

表3: 盐酸艾司氯胺酮注射液销售放量测算

测算项目	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
择期手术(万人次)	6665	7199	7774	8396	9068	9794	1008	1039	1070	1102	1135	1169
							7	0	2	3	3	4
YoY		8%	8%	8%	8%	8%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
艾司氯胺酮渗透率(%)	0.1	3.0	5.0	5.5	5.5	5.5	5.5%	5.5%	5.5%	5.5%	5.5%	5.5%
	%	%	%	%	%	%						
使用艾司氯胺酮择期手术(万人次)	7	216	389	462	499	539	555	571	589	606	624	643
艾司氯胺酮单价(元/2ml:50mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
艾司氯胺酮费用(择期手术, 元/人次)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600
艾司氯胺酮择期手术市场收入(百万元, 除 税)	35	1147	2064	2452	2648	2860	2946	3034	3125	3219	3316	3415

数据来源: 卫生统计年鉴, 广发证券发展研究中心

风险提示

艾司氯胺酮为一类管制类药品，生产、运输、储存和使用等均受到严格管控，产品放量可能不及预期；同时，产品能否以合理价格进入国家医保目录也将影响其销售放量。

广发医药行业研究小组

- 罗佳荣：首席分析师，上海财经大学管理学硕士，2016年进入广发证券发展研究中心。
- 孙辰阳：资深分析师，北京大学金融信息工程硕士，2017年进入广发证券发展研究中心。
- 孔令岩：资深分析师，武汉大学金融学硕士，2018年进入广发证券发展研究中心。
- 马步云：高级分析师，清华大学金融学硕士，2019年进入广发证券发展研究中心。
- 李安飞：联系人，中山大学医学硕士，2018年进入广发证券发展研究中心。
- 李东升：联系人，上海交通大学硕士，2019年进入广发证券发展研究中心。

广发证券—行业投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘10%以上。
- 持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-10%~+10%。
- 卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘10%以上。

广发证券—公司投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘15%以上。
- 增持：预期未来12个月内，股价表现强于大盘5%-15%。
- 持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-5%~+5%。
- 卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘5%以上。

联系我们

	广州市	深圳市	北京市	上海市	香港
地址	广州市天河区马场路 26号广发证券大厦 35楼	深圳市福田区益田路 6001号太平金融大厦 31层	北京市西城区月坛北 街2号月坛大厦18 层	上海市浦东新区世纪 大道8号国金中心一 期16楼	香港中环干诺道中 111号永安中心14楼 1401-1410室
邮政编码	510627	518026	100045	200120	
客服邮箱	gfyf@gf.com.cn				

法律主体声明

本报告由广发证券股份有限公司或其关联机构制作，广发证券股份有限公司及其关联机构以下统称为“广发证券”。本报告的分销依据不同国家、地区的法律、法规和监管要求由广发证券于该国家或地区的具有相关合法合规经营资质的子公司/经营机构完成。

广发证券股份有限公司具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，接受中国证监会监管，负责本报告于中国（港澳台地区除外）的分销。

广发证券（香港）经纪有限公司具备香港证监会批复的就证券提供意见（4号牌照）的牌照，接受香港证监会监管，负责本报告于中国香港地区的分销。

本报告署名研究人员所持中国证券业协会注册分析师资质信息和香港证监会批复的牌照信息已于署名研究人员姓名处披露。

重要声明

广发证券股份有限公司及其关联机构可能与本报告中提及的公司寻求或正在建立业务关系，因此，投资者应当考虑广发证券股份有限公司及其关联机构因可能存在的潜在利益冲突而对本报告的独立性产生影响。投资者不应仅依据本报告内容作出任何投资决策。

本报告署名研究人员、联系人（以下均简称“研究人员”）针对本报告中相关公司或证券的研究分析内容，在此声明：（1）本报告的全部分析结论、研究观点均精确反映研究人员于本报告发出当日的关于相关公司或证券的所有个人观点，并不代表广发证券的立场；（2）研究人员的部分或全部的报酬无论在过去、现在还是将来均不会与本报告所述特定分析结论、研究观点具有直接或间接的联系。

研究人员制作本报告的报酬标准依据研究质量、客户评价、工作量等多种因素确定，其影响因素亦包括广发证券的整体经营收入，该等经营收入部分来源于广发证券的投资银行类业务。

本报告仅面向经广发证券授权使用的客户/特定合作机构发送，不对外公开发布，只有接收人才可以使用，且对于接收人而言具有保密义务。广发证券并不因相关人员通过其他途径收到或阅读本报告而视其为广发证券的客户。在特定国家或地区传播或者发布本报告可能违反当地法律，广发证券并未采取任何行动以允许于该等国家或地区传播或者分销本报告。

本报告所提及证券可能不被允许在某些国家或地区内出售。请注意，投资涉及风险，证券价格可能会波动，因此投资回报可能会有所变化，过去的业绩并不保证未来的表现。本报告的内容、观点或建议并未考虑任何个别客户的具体投资目标、财务状况和特殊需求，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被广发证券认为可靠，但广发证券不对其准确性、完整性做出任何保证。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价。广发证券不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策，如有需要，应先咨询专业意见。

广发证券可发出其它与本报告所载信息不一致及有不同结论的报告。本报告反映研究人员的不同观点、见解及分析方法，并不代表广发证券的立场。广发证券的销售人员、交易员或其他专业人士可能以书面或口头形式，向其客户或自营交易部门提供与本报告观点相反的市场评论或交易策略，广发证券的自营交易部门亦可能会有与本报告观点不一致，甚至相反的投资策略。报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且无需另行通告。广发证券或其证券研究报告业务的相关董事、高级职员、分析师和员工可能拥有本报告所提及证券的权益。在阅读本报告时，收件人应了解相关的权益披露（若有）。

本研究报告可能包括和/或描述/呈列期货合约价格的事实历史信息（“信息”）。请注意此信息仅供用作组成我们的研究方法/分析中的部分论点/依据/证据，以支持我们对所述相关行业/公司的观点的结论。在任何情况下，它并不（明示或暗示）与香港证监会第5类受规管活动（就期货合约提供意见）有关联或构成此活动。

权益披露

(1) 广发证券（香港）跟本研究报告所述公司在过去12个月内并没有任何投资银行业务的关系。

版权声明

未经广发证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。