

证券研究报告——创新药盘点系列报告（12）

呼吸科吸入制剂：

高仿“无人区”的异军突起

2019-10-21

证券分析师：朱寒青 0755-81981837 zhuhanqing@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519070002

证券分析师：陈益凌 021-60933167 chenyingling@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519010002

证券分析师：谢长雁 0755-82133263 xiechangyan@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

前言

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保扩容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。2015年以来中国药政和医保体系推出多项改革接轨措施，中国已开始在全球创新药市场中占据相当份额，并成为仅次于美国的全球第二大单一市场；中国创新药市场将成为未来中国医药市场进一步扩容的主要驱动力，也成为全球创新药企业竞争的重要战场。
- **中国创新药研究需要关注产品的研发进度和竞争格局。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速跟随式创新。Me-too新药的分子发现风险较低，但临床开发和商业化风险相对更高；如果无法体现差异化，后续厂商的商业化价值可能会低于领先厂商。因此我们在这一创新药系列报告中，站在中国乃至全球的产品研发图景中，从研发临床进度和竞争格局出发，对国内外产业和治疗领域的研究方向、市场竞争格局进行深入探讨。
- **上期报告回顾：《创新药盘点系列报告（11）进击的疫苗：深度盘点，重磅迭出》：**报告对疫苗行业当前主要关注品种进行了全盘点。报告盘点了：13价肺炎结合苗、HPV疫苗、多联苗、四价流感疫苗、EV71手足口病疫苗、四价流脑疫苗、五价轮状病毒疫苗、脊灰灭活苗、人用狂犬疫苗、水痘疫苗和带状疱疹疫苗。投资建议：国内疫苗行业正处于转变期，重磅品种不断获批上市且快速放量，应重点关注产品线和在研管线中有大品种的头部的企业。行业未来的两大推动力在于产品升级和产品渗透率的提升。产品升级包括从单苗到多联苗的升级，从单价苗到多价苗的升级以及从多糖苗到结合苗的升级，这些产品升级的方向都是海外已经验证过的逻辑，也是政策支持的方向、企业研发投入的重点。产品渗透率的提升来源于市场教育以及个人收入提升带来的个人支付意愿的提升，以及政策的支持。国内龙头企业还将受益于行业集中度的提升，并拥有进口替代的机会。推荐买入华兰生物，增持智飞生物、康泰生物、沃森生物。
- **本期报告：《创新药盘点系列报告（12）呼吸科吸入制剂：高仿“无人区”的异军突起》：**吸入制剂是治疗呼吸系统疾病哮喘、慢性肺阻塞的首选给药途径，有副作用少，起效快等优点，全球吸入制剂市场进入成熟阶段，200亿左右规模，增速停滞，市场集中度较高，葛兰素史克（GSK），阿斯利康（AZ）和勃林格殷格翰（BI）三家雄踞市场，不乏5亿美元以上的大品种。吸入制剂器械合一，仿制存在技术、临床、审批的极高壁垒，仿制药进展缓慢，竞争格局好。2018年中国吸入制剂市场约108亿，增速10%，进口产品占据近80%份额，目前哮喘和慢阻肺患者治疗药物结构落后，吸入制剂渗透率尚低。国内企业积极布局，国产替代空间巨大。健康元的吸入复方异丙托溴铵溶液获批，开启国内吸入制剂仿制的新篇章幕。投资建议：买入健康元、中国生物制药、恒瑞医药。

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（1）——《特立帕肽：骨质酥松药物升级在即》

- 关注特立帕肽：信立泰已经报产，翰宇药业获批临床。首个促进骨形成机制药物，海外销售17亿重磅品种。老龄化及辅助用药替代，国内市场空间巨大。投资建议：关注信立泰、翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（2）——《GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药》

- 降糖药物升级，众多企业布局。他山之石：疗效好份额高，临床优势逐渐体现。国内市场格局：利拉鲁肽+艾塞纳肽微球，格局变化在即。投资建议：推荐买入三生制药、恒瑞医药、乐普医疗、华东医药、通化东宝，关注翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（3）——《抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量》

- 关注抗VEGF眼科药物：医保放量在即。中老年人群失明主因：湿性AMD。巨头竞争的百亿全球市场：海外抗VEGF药物分析。疗效优秀+依从性好+进入医保：康柏西普竞争国内市场。投资建议：增持康弘药业

■ 创新药盘点系列报告（4）——《HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金五年》

- 关注HPV疫苗：2,4,9价疫苗陆续获批，9家获批大超预期，重磅品种迎来放量。他山之石：海外重磅品种依托国家支付。未来方向：继续新增毒株数量，边际效益递减。国内格局：9价超预期上市，智飞生物统领存量消化5年黄金期。投资建议：增持智飞生物

■ 创新药盘点系列报告（5）——《SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀》

- 口服降糖药物升级，龙头企业已布局。他山之石：肾糖原控制弥补传统路径，心血管获益减轻并发症风险。国际市场三分天下局面已定，达格列净后军突起。国内格局：中长期有望突破二十亿规模，研发热情高涨。投资建议：推荐买入恒瑞医药、乐普医疗、华东医药

■ 创新药盘点系列报告（6）——《多发性骨髓瘤：小病种、大市场，中国蓝海》

- 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起；中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长。投资建议：推荐买入金斯瑞生物科技，增持双鹭药业、中国生物制药，关注索伦托生物制药等相关公司。

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（7）——《四价流感疫苗：百亿市场潜力》

- 缘起：华兰生物等公司的四价流感疫苗获批上市；流感疫苗是预防流感的基石，未来趋势是快速生产；美国市场流感疫苗已经成熟，四价成为主流；国内市场四价流感疫苗上市或颠覆国内竞争格局。**推荐买入华兰生物、以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。**

■ 创新药盘点系列报告（8）——《狂犬病疫苗：从人用转向兽用》

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗。狂犬病在我国发病众多且分布广，多发于农村地区。他山之石：狂犬病可以从源头消除。我国人用狂苗市场长期看可能随着兽用狂苗的推广而萎缩甚至消失。**投资建议：买入长春高新、新三板成大生物。**

■ 创新药盘点系列报告（9）——《EGFR靶向药：小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭》

- 缘起：恒瑞医药重磅药物吡咯替尼获批上市。EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点，小分子抑制剂格局较差，单克隆抗体面临生物类似药竞争。**投资建议：买入恒瑞医药、关注贝达药业、艾德生物、科伦药业。**

■ 创新药盘点系列报告（10）——《PD-1的天王山之战：泛肿瘤市场最大药》

- 抗PD-1免疫治疗，将颠覆肿瘤治疗范式；其临床开发，应占领中国特色适应症；其商业化，定义中国肿瘤市场新高度。**投资建议：买入恒瑞医药、复星医药；关注君实生物、信达生物、百济神州。**

■ 创新药盘点系列报告（11）——《进击的疫苗：深度盘点，重磅迭出》

- 国内疫苗行业正处于转变期，重磅品种不断获批上市且快速放量，应重点关注产品线和在研管线中有大品种的头部企业。行业未来的两大推动力在于产品升级和产品渗透率的提升。国内龙头企业还将受益于行业集中度的提升，并拥有进口替代的机会。**推荐买入华兰生物，增持智飞生物、康泰生物、沃森生物。**

■ 创新药盘点系列报告（12）——《呼吸科吸入制剂：高仿“无人区”的异军突起》

- 吸入制剂是治疗呼吸系统疾病哮喘、慢性肺阻塞的首选给药途径，有副作用少，起效快等优点，全球吸入制剂市场进入成熟阶段，200亿左右规模，增速停滞，市场集中度较高，葛兰素史克（GSK），阿斯利康（AZ）和勃林格殷格翰（BI）三家雄踞市场，不乏5亿美元以上的大品种。吸入制剂器械合一，仿制存在技术、临床、审批的极高壁垒，仿制药进展缓慢，竞争格局好。2018年中国吸入制剂市场约108亿，增速10%，进口产品占据近80%份额，目前哮喘和慢阻肺患者治疗药物结构落后，吸入制剂渗透率尚低。国内企业积极布局，国产替代空间巨大。健康元的吸入复方异丙托溴铵溶液获批，开启国内吸入制剂仿制的新篇章。**投资建议：买入健康元、中国生物制药、恒瑞医药。**

报告摘要

- **全球呼吸制剂市场进入稳健平台期，制剂技术成熟，国际市场规模稳定，仿制药逐渐开始出现。**吸入给药的剂型和装置复杂，但起效快、副作用少，优势明显。哮喘是仅次于癌症的世界第二大致死和致残疾病，全球约有3亿患者，慢性阻塞性肺病（COPD）也是第三大流行病，近年来呼吸疾病患病率上升，首选吸入给药途径已成为全球共识。全球哮喘和慢性阻塞性肺病专利药市场规模超过200亿美元，增速下滑，仿制药的出现是重要原因。
- **中国哮喘和COPD治疗药物结构落后海外，呼吸制剂渗透率低，有较大提升空间。**吸入制剂的剂型从雾化、气雾剂、干粉吸入剂依次演变，发展过程中便携性、给药吸收率、经济性、操作性提高，用药不良率降低。海外哮喘和COPD治疗药品以复方剂型为主，剂型以气雾剂、干粉吸入剂为主。国内则是茶碱及复方制剂等口服用药占据较大市场份额，而吸入制剂则以雾化剂为主。目前海外销售几十亿的重磅品种如等在国内渗透率不到1%，有较大的提升空间。
- **吸入制剂药械合一，存在技术壁垒、审批壁垒、临床壁垒，仿制难度大，原研雄踞市场。**仿制药物+器械（药械合一）组合产品的开发技术难度较大，吸入制剂的理想粒径为1-5 μm ，在制剂处方、给药装置、制剂工艺、质量研究、稳定性研究等方面均有严格要求；临床BE试验复杂，审批程序环节多。舒利迭于2000年在美国上市，药剂化合物与吸入装置专利分别于2011年、2016年到期，但直到2019年2月才有首仿获批上市。全球吸入制剂销售过亿美元的品种绝大部分为原研，国内外对重点吸入制剂品种仿制进展缓慢。原研吸入剂型厂商GSK、BI、AZ三家雄踞市场，中国吸入制剂市场中外企占据近80%份额。
- **国产企业纷纷布局呼吸制剂领域，进口替代风口将临。**2018年10月15日，恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂提交上市申请获受理，2018年12月，正大天晴的沙美特罗替卡松粉吸入剂列入优先审评名单，有望成为国内舒利迭首仿，其吸入用布地奈德混悬液于2018年3月7日开始审评。国内最大销售额品种布地奈德市场长期被阿斯利康独占，长风药业和健康元分别2018年5月30日和2019年2月18日申报上市、在审评中。健康元在2019年4月收到吸入复方异丙托溴铵溶液的注册批件，开启了国内吸入制剂仿制的新篇章。我们认为吸入制剂将成为壁垒极高的细分小专科，成长潜力巨大。
- **风险提示：**企业研发不及预期、产品审批不及预期、产品销售不达预期。
- **投资建议：**建议买入**健康元**（吸入用复方异丙托溴铵溶液首仿上市、左旋沙丁胺醇吸入溶液首仿上市、吸入布地奈德混悬液BE后重新申报生产）、**中国生物制药**（正大天晴的天晴速乐销售可观、沙美特罗替卡松粉申请上市、国内最大品种吸入布地奈德混悬液可能首仿）、**恒瑞医药**（吸入制剂产品管线丰富，沙美特罗替卡松粉申请上市），关注长风药业等。

目录

- 缘起：国产替代正当时
- 呼吸科吸入制剂壁垒极高
- 哮喘和COPD治疗药物主要为吸入制剂
- 他山之石：海外市场进入成熟阶段，高度集中
- 国内市场潜力巨大，重磅品种分析
- 国内企业积极布局，进入吸入制剂“无人区”

●缘起：国产替代正当时

2019年8月CDE出台吸入制剂仿制药研究指导原则（征求意见稿）

2019年8月2日，CDE发布了《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则（征求意见稿）》，为经口吸入制剂仿制药的药学和人体生物等效性研究提供技术指导。

指导原则根据经口吸入制剂的特殊性，提出在仿制药开发时进行药学和人体生物等效性研究的方法。

- 体外药学研究中，对于吸入溶剂型，需处方、生产工艺和包装材料等一致；对于吸入混悬剂，要求处方、原料药的存在形式和制剂的雾化特性等关键质量属性一致；对于吸入气雾剂，需处方一致，原料药的存在形式（如溶解状态，颗粒的晶型、形状/晶癖、粒径等）、喷射特性和吸入特性等关键质量属性一致，包装材料和驱动器应近似，并考虑包装材料批间差异可能对产品质量产生的影响；对于吸入粉雾剂，要求处方一致，吸入特性等关键质量属性一致，给药装置的原理、结构、给药方式、包装形式和内在阻力近似。
- 在人体生物学等效研究评价中，在体外药学质量一致的前提下，一般需通过（1）药代动力学研究（PK-BE 研究），和（2）药效动力学研究（PD-BE 研究）或临床终点研究评价经口吸入制剂仿制药与参比制剂的人体生物等效性；若仅通过（1）PK-BE 研究评价人体生物等效性，则需开展充分的研究证实本品药代动力学和局部递药等效性之间具有线性关系。对于吸入溶液剂，如证明与参比制剂药学质量一致，通常不再要求进行人体生物等效性研究；对于吸入混悬剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂，在与参比制剂药学质量一致的前提下，一般还应进行人体生物等效性研究。整体类似FDA的吸入制剂BE标准，需要同时满足多个条件才能确定BE，评价体系逐渐趋于完善。

我们认为，吸入制剂仿制研究指导原则（征求意见稿）的出台为呼吸制剂的仿制指明方向，过去一直缺乏相关规定，现在企业在研发时有据可依；此外，也体现出CDE对吸入制剂的重视，侧面印证该领域存在巨大的国产替代空间。

国内仿制重要品种即将上市

国产企业纷纷布局呼吸制剂领域，目前瑞沙美特罗替卡松、布地奈德等国外重磅品种在国内也陆续进入申报上市环节。

2018年10月15日，恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂提交上市申请获受理；

2018年12月，正大天晴的沙美特罗替卡松粉吸入剂列入优先审评名单，有望成为国内舒利迭首仿。

2018年3月7日，正大天晴的吸入用布地奈德混悬液于开始审评，长风药业2018年5月30日申报上市、健康元2019年2月18日申报上市。

2019年4月，健康元的吸入复方异丙托溴铵溶液作为首仿获批，开启了国内吸入制剂仿制的新篇章
2019年9月。健康元的左旋沙丁胺醇吸入溶液作为首仿获批。

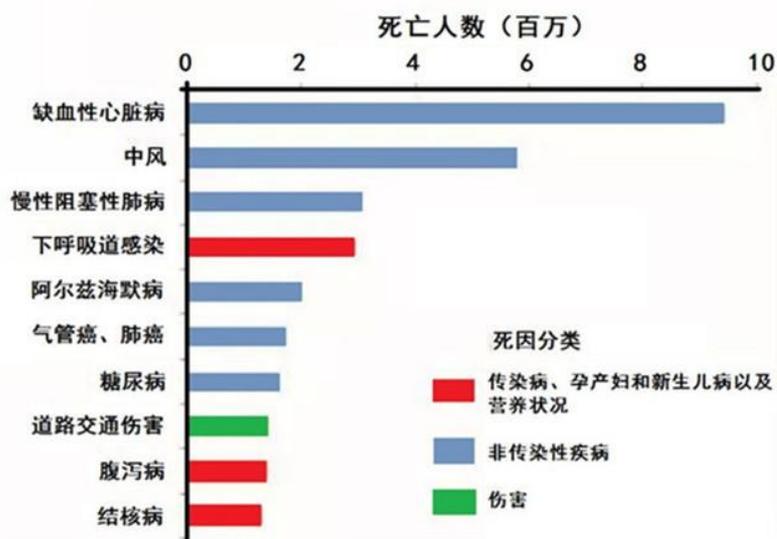
我们认为，国产替代风口将临，吸入制剂将成为壁垒极高的细分小专科，成长潜力巨大。

●呼吸科吸入制剂壁垒极高

呼吸系统疾病发病率高，吸入制剂优势明显

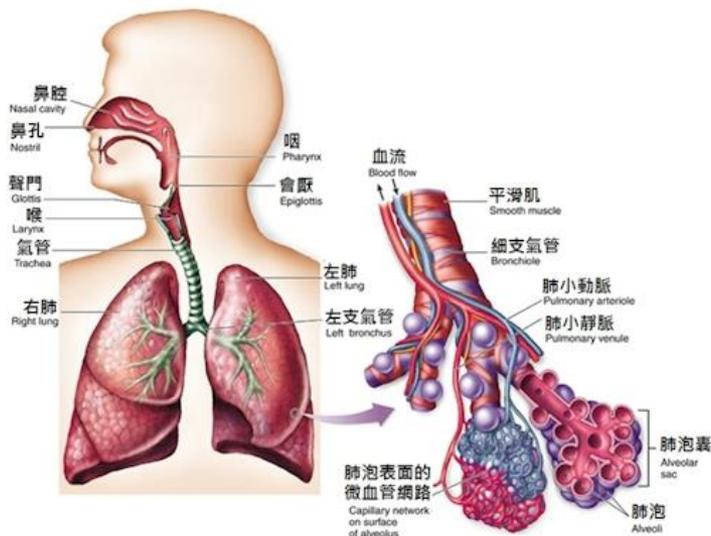
- **呼吸系统疾病全球高发，死亡率高。**据世界卫生组织统计报告显示，2016年全球前十位死亡原因中，呼吸系统疾病占据三席。2016年有4100万人死于非传染性疾病（NCDs），占据总死亡人数（5700万）的71%。慢性呼吸系统疾病（CRD）每年约380万死亡，约占所有NCD的9%。在中国，根据《中国卫生和计划生育统计年鉴2018》的数据，2017年呼吸系统疾病以67.2/10万人占据了城市居民疾病死亡率的第四名，仅次于恶性肿瘤、心脏病、脑血管病。
- **吸入制剂在慢性阻塞性肺病和哮喘领域大显身手。**吸入制剂在呼吸道疾病防治方面具有其他给药方式不能替代的优势，是治疗哮喘和慢性阻塞性肺病的主要方式和黄金疗法。近年来还应用于治疗肺部感染、肺部囊性纤维化和呼吸道肿瘤等，同时也用于糖尿病等全身性疾病，应用十分广泛。GINA（全球哮喘防治倡议）认为可以在气道里面直接给药是吸入疗法最主要的优势。
- **吸入制剂作用吸收快，副作用少。**吸入制剂系指通过特定的装置将药物以雾状形式传输至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂。与普通口服制剂相比，吸入制剂的药物可直接达到吸收或作用部位，吸收作用快，可避免肝脏首过效应、减少用药剂量，提高生物利用度；与注射制剂相比，可以减少局部组织的机械性损伤，可减轻或避免部分药物不良反应，提高患者依从性。因此近年来越来越为药物研发者所关注。
- **肺部生理特点决定了吸入制剂的给药的优势。**肺泡壁薄，药物极易吸收；有较大的吸收表面积；生物代谢酶分布集中，生物活性低，不易降解蛋白多肽药物；血容量丰富；避免肝脏首过效应。

图1：2016年全球前十位死亡原因



资料来源：WHO、国信证券经济研究所整理

图2：肺部生理结构



资料来源：ADAM、国信证券经济研究所整理

吸入制剂三大类型，国内以雾化吸入器为主

- 常用吸入装置主要有三类：定量吸入器、干粉吸入器以及雾化吸入器。其中，定量吸入器MDI是目前应用最广泛的，干粉吸入器DPI是未来吸入剂发展的主要方向。
 - ① **定量吸入器(MDI)**: 指含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同装封于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂。氟利昂（CFC）是强臭氧耗损物质，现已被禁用，目前采用氟烷烃（HFA）为抛射剂。通常要求患者配合良好以及做深、慢的吸气。
 - ② **干粉吸入器(DPI)**: 药物微粉与载体混合物储存在胶囊、泡眼或储库中，使用时靠用药者吸气肌收缩提供能量形成药物气溶胶。分被动型DPI和主动型DPI。主动型DPI是吸入气流驱动型，在患者吸气的气流作用下使得制剂处于流化状态，流化的颗粒随后通过筛网使得颗粒解聚进入深肺部。被动型DPI是物理或能量驱动型，利用压缩气体或使用电能和机械能来分散处方中的药物，装置更加复杂但便于使用，可实现与呼吸气流无关的精确给药。目前干粉吸入装置的最新进展仍集中在可以帮助患者正确用药的主动型DPI方面。
 - ③ **雾化吸入器(Nebulizer)**: 雾化吸入制剂是指药物溶解于合适介质中，借雾化器以气溶胶形式递送至肺部发挥局部或全身作用的制剂，通常有溶液剂，混悬剂和乳剂。使用压缩空气或氧气、超声波以及电震荡来提供能量形成和释放气溶胶，可喷雾多种药物，且剂量及配伍灵活性大。雾化器一般以第二类医疗装置批准上市，而不是作为药物制剂的一部分。目前主要的雾化吸入装置有喷射雾化器（主要为氧气驱动）、超声雾化器和网式雾化器三种。相比而言，超声雾化器产生的气雾粒子更加稳定一点，但是超声雾化器改变药物活性导致其应用难以得到大面积推广，网式雾化器主要面向小儿哮喘患者使用和家庭应用的雾化器，特点是便携带，可随时随地使用。雾化治疗时，应该鼓励患者正常呼吸，间断配以深吸气。
- 国内吸入装置以雾化器为主。根据PDB数据，以溶液剂和混悬剂为主的雾化吸入制剂合计占比约65%，约为气/粉雾剂占比的2倍。

图3: 吸入给药剂型示意图

定量吸入器 (pMDI, pressurized metered-dose inhaler)



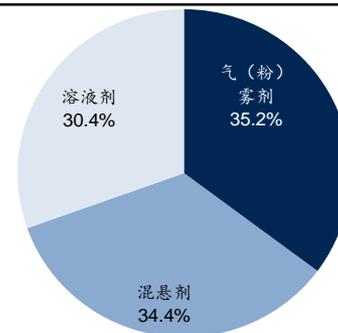
干粉吸入器 (DPI, dry-powder inhaler)



雾化吸入器 (Nebulizer)



图4: 吸入给药剂型占比



资料来源: GSK等公司官网、国信证券经济研究所整理

资料来源: PDB、国信证券经济研究所整理

理想吸入装置的正确选择

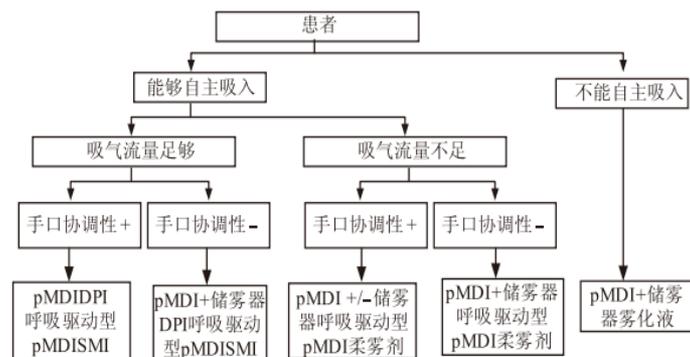
- **理想的吸入装置选择包括经济、技术和患者依从性等因素。**理想的吸入装置根据Respiration杂志有八大特点。第一、患者易使用；第二、使得有效承载各种剂量的药物分子；第三、装置体积小，易携带；第四、针对吸入装置本身，经济上最好造价成本较低；第五、能够连续多次给药而不需要重新设定装置，稳定性高；第六、药物在肺内分布均匀并且有高浓度的沉积。第七、药物粒子直径最好在2-5微米；第八、技术上增加自动计数功能。最后患者的依从性因吸入装置的改善而提高。吸入治疗能否取得理想的效果取决于两方面的因素，一是要根据患者的吸气能力，综合考虑患者对吸入装置的理解和操作能力来选择适合患者的吸入装置；二是要帮助患者掌握所选装置的正确吸入方法。
- **不同吸入装置有着不同的特点与优劣势。**定量吸入器的主要优点是使用方便，不需要主动吸入，同时缺点是需要患者的协调配合，伴有高的口咽沉积，容易药物过量；干粉吸入器优点主要是不需要抛射器，吸气便启动，便携。缺点主要是需要一定速率主动吸入，价格较贵；雾化吸入器的优点是剂量比较灵活，受吸气模式影响较小，但是技术复杂，治疗时间长。
- **吸入器装置选择考虑多方面因素。**吸入装置的选择应考虑多方面，除了成本之外还要考虑年龄以及病情等因素。每一种装置的吸入技巧都不同，患者的吸入技巧对吸入药物的剂量、能够取得的疗效以及疾病的控制程度等有很大的影响。病情较重的患者应首先选用雾化吸入，当病情缓解后可根据年龄选择吸入装置。0~3岁选择喷射雾化器或MDI+带面罩的储雾罐，4~6岁可用DPI，也可选用MDI+储雾罐，大于6~7岁首选DPI，若协调能力好，可直接用MDI，或MDI加储雾罐。

表1: 不同吸入制剂类型的优缺点

| 吸入类型 | 优点 | 缺点 | 代表药物 |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 定量吸入器 (MDI) | 易携带、短时间治疗、不需要主动吸入 | 需要患者的协调配合，高口咽的沉积，容易药物过量 | 万托林气雾剂、沙丁胺醇气雾剂、必可酮气雾剂 |
| 干粉吸入器 (DPI) | 易携带、不需要抛射器 | 较难递送高剂量药物，高口咽的沉积，主动吸入、易受环境湿度或呼气影响 | 普米克令舒（布地奈德）、舒利迭 |
| 雾化吸入器 (Nebulizer) | 处方及操作简单、剂量灵活性好、吸入效果受吸气模式影响较小 | 价格昂贵，系统庞大，治疗时间长，技术复杂 | 糖皮质激素如普米克令舒；支气管扩张剂如博利康尼、爱全乐 |

资料来源: Rau's Respiratory Care Pharmacology、国信证券经济研究所整理

图5: 吸入装置选择决策树

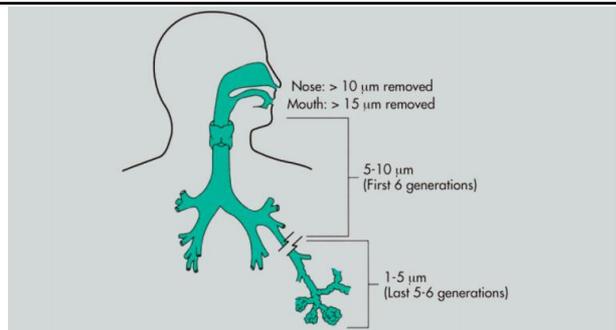


资料来源: 《中国药师》、国信证券经济研究所整理

吸入制剂的理想粒径1-5 μm

- 吸入制剂的疗效取决于肺部的沉积量，较理想的颗粒直径为1-5 μm 。吸入制剂粒子大小在肺部沉降中扮演着重要的角色。若粒子直径小于1 μm ，有很高的成分比例被呼出；介于1-5 μm 时可以达到肺的周边；大于5 μm 以上时，粒子沉降的位置就会从肺的周边移至传导性气道中；超过10 μm ，则沉积于口咽的比例就会增多；10-15 μm 的粒子容易沉降于鼻腔和咽部。
- 不同装置类型药物沉积于肺中的比率不尽相同，大部分的气雾吸入系统沉积于肺中的比率约为1-50%。药物沉积量取决于装置类型、病人本身、药物种类、疾病类型等，除了沉积在肺部以外，会有口咽损失，装置残留损失，和呼气/环境损失等。如Albuterol在pMDI加压定量吸入器两个喷雾计量200微克药物中，约有20-40微克到达肺部，其余部分在口咽、设备、周围环境中或随呼出的气体排出。
- 相同药物的不同吸入装置正确使用具有临床效果等效性。不同的装置不仅肺部沉积不同，肺部给药的名义剂量也不同，但是《chest》期刊上证明按照正确的使用方法，临床效果等同。以支气管扩张剂Ipratropium为例，SVN的名义剂量较高为0.5mg，而pMDI仅需0.04mg，SVN小容量喷雾器的名义剂量比pMDI压力定量吸入器多约12倍，按要求使用pMDI或SVN上标示的剂量，可以达到相同的临床效果。

图6: 不同粒子大小在气道中易沉降的位置



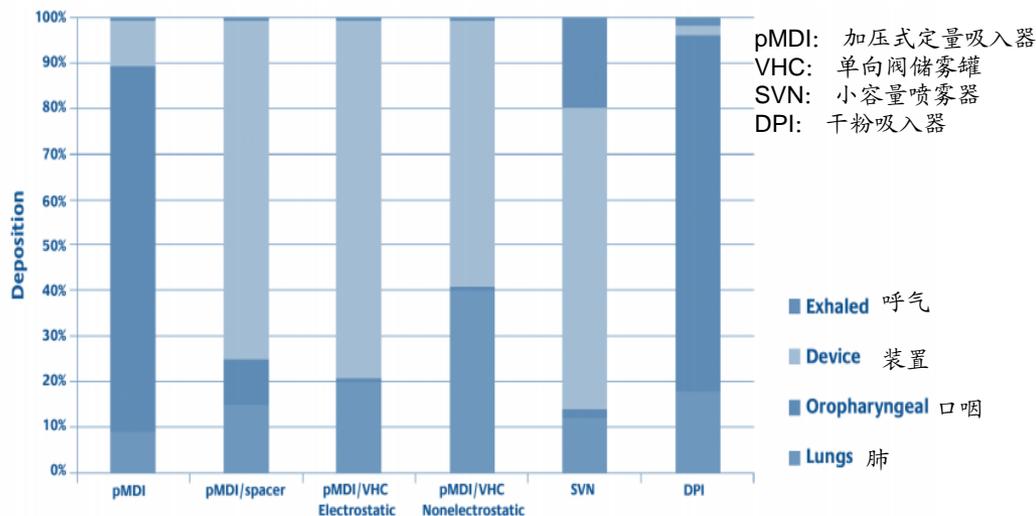
资料来源: Rau's Respiratory Care Pharmacology、国信证券经济研究所整理

表2: 不同药物pMDI和SVN的名义剂量

| 药物 | pMDI名义剂量 | SVN名义剂量 |
|--------------|----------------------------|---------------|
| Albuterol | 0.2mg (200 μg) | 2.5mg |
| Ipratropium | 0.04mg (40 μg) | 0.5mg |
| Levalbuterol | 0.045mg-0.09mg | 0.31mg-1.25mg |

资料来源:AARC、国信证券经济研究所整理

图7: 不同吸入装置的药物沉积

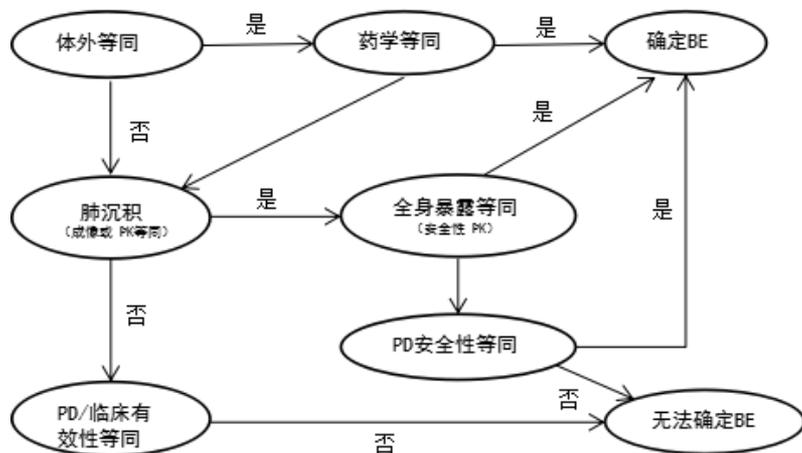


资料来源: AARC、国信证券经济研究所整理

海外吸入制剂的生物等效性标准

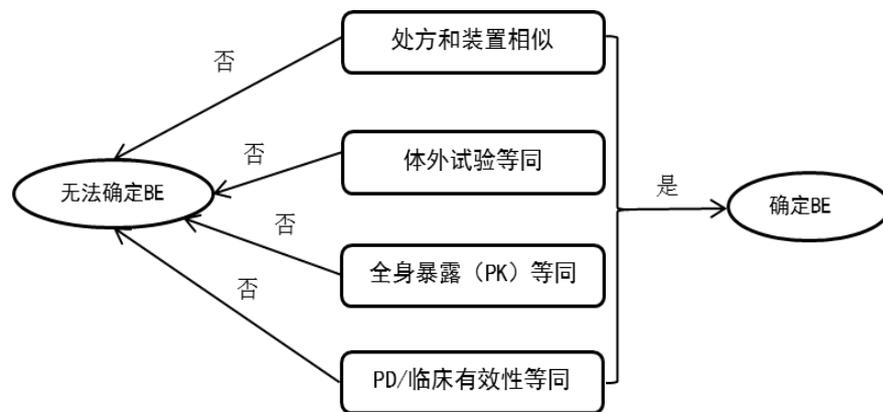
- **单独使用经典药动学研究不足以评价吸入制剂的生物等效性。**局部作用的吸入制剂给药后，首先在呼吸道发挥作用，然后才进入全身血液循环。如沙美特罗替卡松粉雾剂，吸入后作用于支气管和肺部，而后通过肺泡吸收进入到血液循环中。给药后在靶组织中的浓度与血药浓度是不同步的，其药动学和效应/毒性器官暴露量之间缺乏相关性，经典药动学研究在吸入制剂上确实有局限性，需要建立一套新的体系来评估这些吸入仿制药的生物等效性。
- **美国FDA和欧盟EMA等效性评价标准不同。**为了开发安全有效的药物，美国FDA于20世纪90年代中期提出了集合证据加权法(weight-of-evidence approach)来综合评价吸入制剂的全身吸收量和效应/毒性器官生物等效性，主要包括：①体外研究；②药动学研究；③药效学或临床终点研究。FDA已明确要求首先采用群体生物等效性方法进行体外研究，结合药动学指标和临床终点指标共同评价仿制制剂的安全性和有效性，吸入仿制药的BE具体是处方和装置相似、体外试验相同、全身暴露等同以及PD/临床疗效等同四项全部满足要求后才能确定最终的生物等效性。欧盟EMA要求相对宽松，生物等效性BE通过条件更多。在体外等同的情况下，不需要做太多的验证试验，只需要满足药学等同或全身暴露等同或PD安全性等同其中一项就可以确定BE。相信随着装置研究的不断进步，吸入给药的长期安全及生物等效评价会更加完善。

图8：欧盟EMA吸入药物BE方法图



资料来源：药渡、国信证券经济研究所整理

图9：美国FDA吸入药物BE方法图

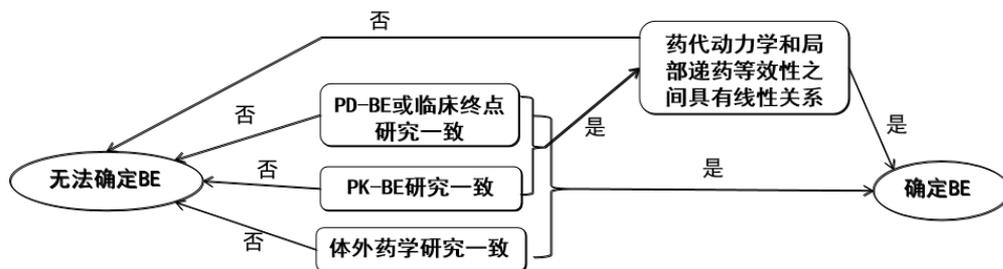


资料来源：药渡、国信证券经济研究所整理

国内吸入制剂的生物等效性与FDA相似

- 国内吸入制剂仿制药进行药理学和人体生物等效性研究评价其等效性。2019年8月2日，CDE公开征求《经口吸入制剂仿制药药理学和人体生物等效性研究指导原则》意见，指导原则根据经口吸入制剂的特殊性，提出在仿制药开发时进行药理学和人体生物等效性研究的方法
- 体外药理学研究中，对于吸入溶剂型，需处方、生产工艺和包装材料等一致；对于吸入混悬剂，要求处方、原料药的存在形式和制剂的雾化特性等关键质量属性一致；对于吸入气雾剂，需处方一致，原料药的存在形式（如溶解状态，颗粒的晶型、形状/晶癖、粒径等）、喷射特性和吸入特性等关键质量属性一致，包装材料和驱动器应近似，并考虑包装材料批间差异可能对产品质量产生的影响；对于吸入粉雾剂，要求处方一致，吸入特性等关键质量属性一致，给药装置的原理、结构、给药方式、包装形式和内在阻力近似。
- 在人体生物学等效研究评价中，在体外药理学质量一致的前提下，一般需通过（1）药代动力学研究（PK-BE 研究），和（2）药效动力学研究（PD-BE 研究）或临床终点研究评价经口吸入制剂仿制药与参比制剂的人体生物等效性；若仅通过（1）PK-BE 研究评价人体生物等效性，则需开展充分的研究证实本品药代动力学和局部递药等效性之间具有线性关系。对于吸入溶液剂，如证明与参比制剂药理学质量一致，通常不再要求进行人体生物等效性研究；对于吸入混悬剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂，在与参比制剂药理学质量一致的前提下，一般还应进行人体生物等效性研究。整体类似FDA的吸入制剂BE标准，需要同时满足多个条件才能确定BE，评价体系逐渐趋于完善。

图10：中国吸入药物BE初步起草方法图



资料来源：CDE、国信证券经济研究所整理

国内吸入制剂仿制药指导原则（征求意见稿）

表3：吸入制剂仿制药指导原则

| 药学研究 | 吸入溶液剂 | 处方、无菌生产工艺和包装材料，关键质量属性一致 |
|----------------|--|--|
| 体外药学研究 | 吸入混悬剂 | 处方、原料药的存在形式（如晶型、形状/晶癖、粒径等）和制剂的雾化特性（如递送速率和递送总量、微细粒子空气动力学特性、雾滴粒径等）等关键质量属性一致 |
| | 吸入气雾剂 | 处方一致，原料药的存在形式（如溶解状态，颗粒的晶型、形状/晶癖、粒径等）、喷射特性（如喷雾模式、喷雾几何学等）和吸入特性（如递送剂量、微细粒子空气动力学特性等）等关键质量属性一致，包装材料（定量阀体积、罐体材质与涂层）和驱动器（如喷射孔径）应近似，并考虑包装材料批间差异可能对产品质量产生的影响。 |
| | 吸入粉雾剂 | 处方一致，吸入特性（如递送剂量、微细粒子空气动力学特性）等关键质量属性一致，特别关注仿制制剂和参比制剂中原辅料的存在形式（如原料药的晶型、形状/晶癖、粒径等，辅料的形状、表面形态、粒径，原辅料结合形式等），给药装置的原理、结构、给药方式（预定量或使用剂量，单剂量或多剂量）、包装形式和内在阻力近似。 |
| 人体生物等效性研究 | PK-BE 研究 | 参考《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》及其他相关指导原则，给药方式：①应制定相关的给药培训方案，对受试者进行培训，确保相对一致的吸气流速和吸气时长。②吸入药物之后建议进行漱口，不要吞咽，以减少药物在口咽部位的沉积量及后续的吞咽量 |
| | PD-BE 研究 | 预先设定等效性终点，选择剂量应答曲线上陡峭部分的敏感剂量，评价药物有效性方面等效，通常其几何均值比值的90%置信区间应在80.00-125.00%范围内。若PK数据无法获得，需进行最大推荐剂量给药的PD研究，评估安全性。 |
| | 临床终点研究 | 建议进行随机、双盲、阳性药平行对照的试验设计，证明受试制剂非劣效于参比制剂。研究人群需代表目标适应症人群；疗效终点根据目标适应症确定，主要疗效终点通常选择肺功能指标，其他疗效指标如急性加重、生活质量或症状、运动能力、缓解用药等，根据试验目的可作为次要终点；根据药物种类和治疗目的确定观察期限。含激素药物试验中同时监测激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA轴）的影响，证明受试制剂对HPA轴的影响不大于参比制剂。 |
| | 固定剂量复方制剂的研究 | 在PK-BE研究中应分别证明复方中每种活性成分的PK-BE，在PD-BE或临床终点研究时应综合考虑所有活性成分的有效性 |
| | 多个规格制剂的研究 | 进行人体生物等效性研究的经口吸入制剂仿制药，（1）通常建议每个规格均进行PK-BE研究；（2）PD-BE或临床终点研究应考虑所有申报规格均进行临床研究。 |
| 总体吸入制剂仿制药等效性原则 | 在受试制剂与参比制剂体外药学质量一致的前提下，一般需通过以下方法评价经口吸入制剂仿制药品与参比制剂的人体生物等效性（1）药代动力学研究（PK-BE研究），和（2）药效动力学研究（PD-BE研究）或临床终点研究；若仅通过（1）PK-BE研究评价人体生物等效性，则需开展充分的研究证实本品药代动力学和局部递药等效性之间具有线性关系。对于吸入溶液剂，如证明与参比制剂药学质量一致，通常不再要求进行人体生物等效性研究；对于吸入混悬剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂，在与参比制剂药学质量一致的前提下，一般还应进行人体生物等效性研究。 | |

资料来源：CDE、国信证券经济研究所整理

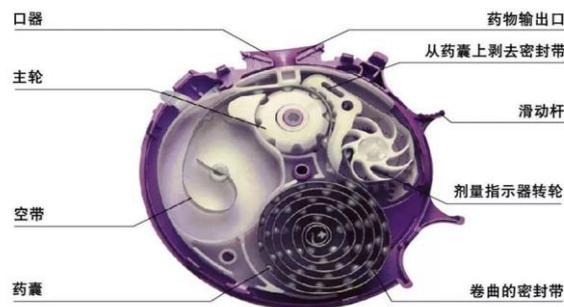
吸入制剂的壁垒极高

■ **技术壁垒：**包括研发和生产壁垒，仿制**药物+器械（药械合一）**这类组合产品的开发技术难度较大，生产检测设备依赖进口，成本**高**。吸入制剂是药理学、吸入动力学、颗粒动力学、流体力学、表面科学和吸入器设计加工等多种技术的结合，研发难度极大。以舒利迭为例，有干粉吸入剂和气雾剂，存储于储药池中，患者经口定量吸入药物，合适的吸入装置是研发的核心。虽然粉雾剂的处方较简单，但影响处方的因素较多，需要考虑到原料药和辅料的微粉化、药物与载体的比例和混合方式以及水分和环境湿度的控制等多种因素。舒利迭准纳器的内部结构复杂，质量研究可以分为制剂内容物特性研究和与特制的装置相关的研究两部分，制剂内容物的特性研究包括粉体性状、鉴别、检查和含量测定等，另外根据特殊吸入装置，还需要特别关注吸入制剂的容器系统以及患者的具体情况对质量控制方面的影响，生产过程的无菌设备价值几千万，产品本身和装置的诸多问题让很多仿制企业望而却步。舒利迭的药剂于2011年已失去专利保护，但2013年销售达到52.74亿英镑的巅峰，2013年9月FDA专门出台仿制指南，2016年吸入器装置专利到期，2017年仍有31.3亿英镑的销售。企业涉足门槛较高，吸入制剂的技术壁垒使得舒利迭不像其它化药后期的专利断崖，而仍保持较高的销售额。

■ **审批壁垒：**临床**BE试验复杂，审批程序环节多**。吸入制剂产品在国内目前没有成熟的BE评价体系，在国外的审批条件较为苛刻。FDA拒绝批准3家Advair仿制药，FDA批准吸入仿制药需要有处方和装置与原研相似、全身试验等同、体外暴露PK等同和临床疗效相同四项同时满足才能确定生物等效性，药械合一联合申报。尽管2017年Teva的AirDuo RespiClick获批上市，但是治疗效果也无法和舒利迭完全等效，直到2019年1月才有首仿药获批。

■ **临床应用壁垒：**吸入装置种类繁多，操作繁琐，大多数患者仅凭阅读说明书并不能学会正确的使用方法。Annals of Pharmacotherapy统计分析表明患者的体能和吸入时的协同能力是影响治疗效果的重要因素。患者使用任何一种吸入剂均可获得一定的治疗效果，但选择最合适的装置对改善患者依从性，增加药物在肺部的沉积具有重要作用。而国内吸入制剂刚刚起步，与发达国家相比对吸入制剂的认识明显不足，除了吸入装置的使用需要医护人员的培训外，装置的选择也要根据药物因素、装置因素和患者因素对吸入治疗的影响评估后再进行。

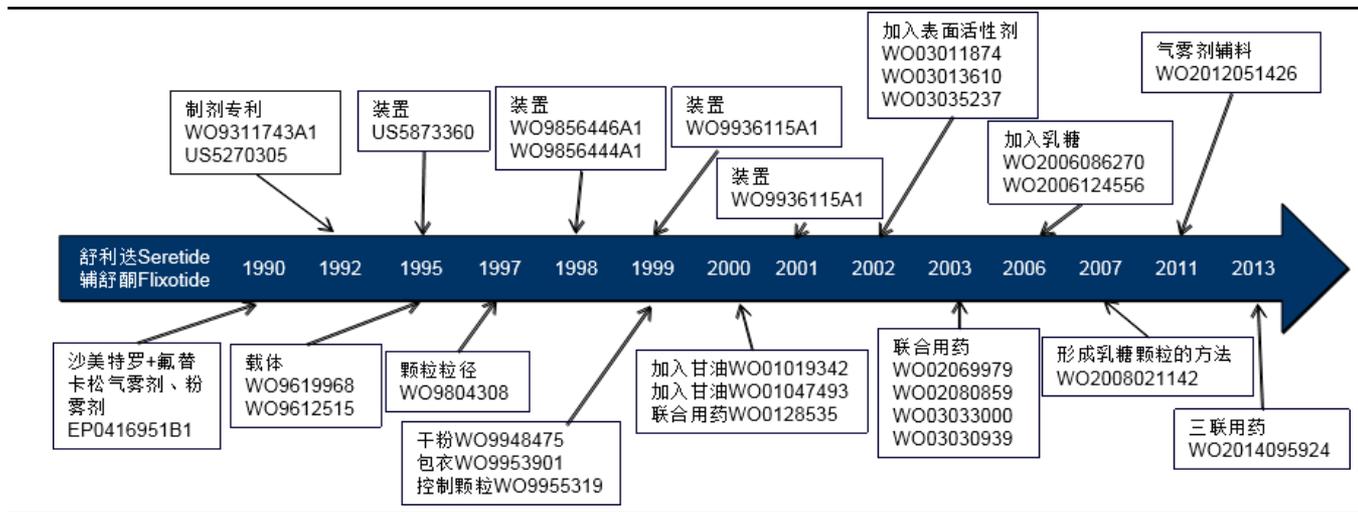
图11：舒利迭准纳器内部结构



外企专利布局完善，吸入制剂技术壁垒极高

- **GSK在吸入糖皮质激素治疗哮喘的相关专利布局全面。**GSK上市的ICS（吸入性糖皮质激素）治疗哮喘的主要产品有丙酸氟替卡松（辅舒酮）及沙美特罗/氟替卡松复方制剂（舒利迭）。两款产品的核心专利相似，不仅在制剂和装置方面进行了核心的专利布局，还在辅料等方面进行了相关专利布局。
- **GSK核心产品的专利布局严密，仿制困难，技术壁垒高。**GSK的核心产品舒利迭和辅舒酮在制剂的专利布局详细，创新性的使用的不含表面活性剂的含粒状药物、碳氟化合物或含氢氯氟烃抛射剂和不超过抛射剂5%药用气溶胶制剂。在给药装置的药物包、气雾剂容器的阀、带有剂量计数器的配器及其剂量指示装置、动作装置的动作指示器（即剂量计数器）等核心产品构造上，有了详细的专利保护；在辅料方面，制剂中加入表面活性剂或控制辅料的粒径；在剂型上，加入了联合用药，如GSK与其长期合作伙伴Theravance公司启动了COPD三联疗法的III期临床项目，该三联疗法是ICS/LAMA/LABA组合疗法，组成为糠酸氟替卡松、茈地溴铵和维兰特罗。严密完善的吸入制剂专利布局，较高的技术壁垒另很多仿制企业望而却步，即使很多核心专利已经到期，但是仿制的难点吸入装置的有些专利仍未到期，加之病人对吸入剂装置的依赖性，吸入制剂仿制道路困难重重。

图12: GSK在ICS治疗哮喘的相关专利布局



资料来源：今日药学、USTPO、国信证券经济研究所整理

GSK专利布局完善，制剂、装置、辅料均有专利

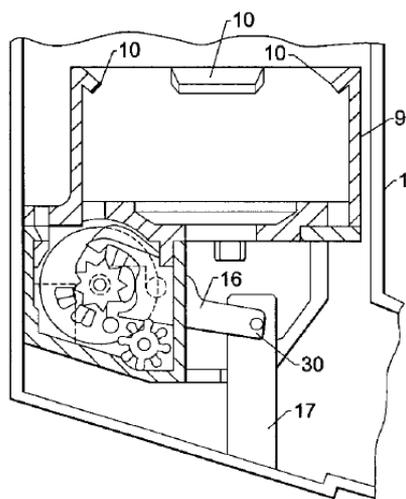
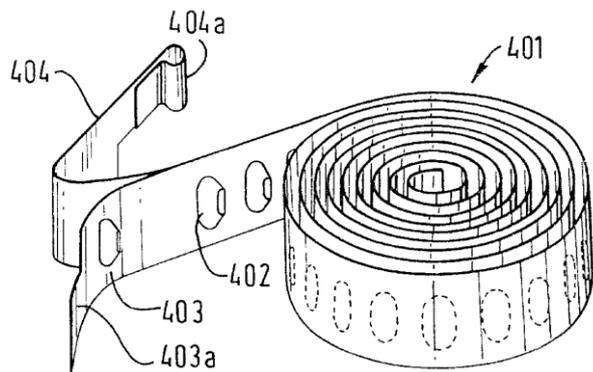
表4: GSK舒利迭和辅舒酮核心产品专利分布

| 专利类别 | 国际专利申请 | 专利号 (到期时间) | 专利核心内容 |
|---------------------|--|--|--|
| 制剂 (核心专利) | WO9311743A1 | US5658549(2014-8-19) US5658549(2014-10-17) CN1048627C(2013-1-1) US5270305(2011-9-3) | 含粒状药物、碳氟化合物或含氢氟烃抛射剂和不超过抛射剂5%的不含表面活性剂的药用气溶胶制剂 |
| 给药装置药物包 (核心专利) | | US5873360 (2016-8-13) CN1066036C (2011-2-28) | 吸入装置包含在一打开位置用于剥开薄片以打开容器的装置, 和一个与该打开的容器连通的出口, 药物包上至少有一个容装粉状药物的容器形成在可剥开地相互固定在一起的两片薄片之间。 |
| 给药装置气雾剂容器阀 (核心专利) | WO9829321A1 | US6170717(2018-6-23) US6315173(2018-6-23) US6510969(2018-6-23) US6966467(2018-6-23) US7350676(2019-2-24) CN1094876C(2017-12-22) | 该阀包括一个具有至少一个可使一定量的悬浮剂从该容器流入该阀中的孔的阀体。该阀还包括一个绕该阀体设置的环, 该环设置于该至少一个孔的下面, 以便当该容器定位得使该阀设置于其底部时, 可减少该至少一个孔的下面的容器内聚集的悬浮剂的体积, 该环具有至少一个轴向厚度减小的部分, 从而构成一个处于该至少一个孔的下面并围绕该阀体的凹槽 |
| 给药装置配药器及剂量指示 (核心专利) | WO9856444A1 | US6431168(2018-12-8) CN1150038C(2018-6-8) | 提供一种适于配送药物且特别是治疗呼吸疾病药物的配药器, 提供一种与带有剂量计数器的配药器一起使用的剂量指示装置, 它具有连接装置 |
| | WO9856446A1 | US7107986(2018-12-8) | |
| | WO9936115A1 | US6161724(2018-7-16) US6435372(2018-7-16) US6938796(2018-7-16) US6997349(2018-7-16) US7143908(2018-7-16) | |
| 给药装置剂量计数器 (核心专利) | WO2004001664A1 | US7500444(2026-8-26) US7832351(2023-12-19) CN1662930C(2023-6-19) | 分配装置的致动指示器描述了一种滑动离合器弹簧, 其一端接合到齿条和小齿轮组件的小齿轮, 并且在第二端接合到棘爪 |
| 辅料 (外围专利) | WO03011874 WO03013610 WO03035237 | | 表面活性剂研究, 可以减少药物聚结, 并且可以润滑阀门, 确保阀门动作的很顶再现性和给药剂量的准确性。表面活性剂分为胆碱类化合物、含氟长链烷酸和甘油二酯类 |
| | WO9804308 WO9948475 WO2006086270 WO2008021142 WO2012051426 | | 辅料粒径控制专利, 药物或含药雾滴的粒度在5um左右能够更好地分布在支气管、细支气管、肺部, 以保证药效。 |
| 剂型 (外围专利) | WO0128535 WO02069979 WO02080859 WO03033000 | | 加入低挥发性的溶剂如甘油增加药物颗粒的细粒子部分 |
| | WO03030939 WO01019342 | | 联合用药专利, 包括沙美特罗和氟替卡松的简单联合用药以及三联用药 |

资料来源: CNABS、DWPI、USTPO、国信证券经济研究所整理

呼吸制剂器械合一，装置复杂，壁垒极高

图13: GSK吸入装置专利图



以GSK吸入装置专利为例

US5873360, 1999年2月23日专利生效, 2016年6月13日失效。

该吸入装置专利描述了与药物包配合使用的吸入制剂装置, 至少一个容器包含粉状的药物包被固定在两片固定的构件之间, 打开装置, 从开口处可以剥开两片薄片, 有一个出口与打开的容器相连, 使用者可以通过出口吸入粉末药品。药品在两个细长片之间, 上面多个药物容器沿着其长度间隔开, 每一个药物容器可以计数, 轮流旋转到开口处。

专利说明中有35幅图, 包含708处零部件。

US6431168, 1998年12月17日专利生效, 2018年12月8日失效。

该专利描述一种适用于分配药物的分配器, 特别是用于治疗呼吸系统疾病的药物。分配器包括具有支撑件的壳体; 容器, 位于所述壳体内, 具有出口构件, 所述容器可相对于壳体移动, 以便能够从其中分配, 并且所述出口构件可与所述支撑件连接。防止其间的相对运动; 剂量指示器可位于所述壳体内。容器和剂量指示器可作为单个单元从壳体可逆地移除。

专利说明包含37项声明, 9幅图。

资料来源: USTPO、国信证券经济研究所整理

吸入制剂的质量控制研究

吸入制剂装置的复杂性决定了仿制的巨大难度，技术壁垒很高，需要达到严格的质量标准。

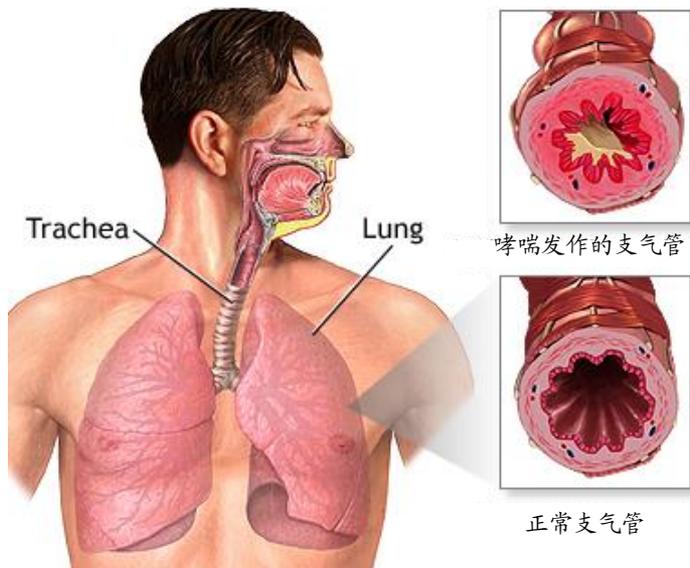
- **吸入制剂质量控制有主要指标和参数。** 1) 药物/雾滴的粒度和粒度分布；2) 喷射模式；3) 每揆主药含量/每喷主药含量/每吸主药含量；4) 每瓶总揆次/每瓶总喷次/每瓶总吸次。在吸入制剂的处方工艺研究、质量研究和稳定性研究的全过程中都需结合上述四个方面进行具体研究。此外，各具体剂型还有一些个体化要求，如单剂量或多剂量的粉雾剂需考察含量均匀度和排空率。
- **吸入制剂处方工艺复杂。** 在药物的粒度及微粉化工艺方面，根据呼吸道生理结构，为使药物有效的分布或沉积在治疗部位，药物的粒度通常在 $7\mu\text{m}$ 以下。粒度过大（大于 $10\mu\text{m}$ ）或过小（小于 $0.5\mu\text{m}$ ）可能会使药物不能有效沉积，疗效降低。对于混悬型气雾剂，首先要进行药物的微粉化处理。对于混悬型气雾剂，在处方筛选过程中，要求将药物粉碎在 $7\mu\text{m}$ 以下。在水分和环境湿度的控制方面，避免生产环境以及生产用具、容器中水分的带进。在药物的聚集方面，混悬型气雾剂的处方筛选过程中应关注药物的聚集和微晶的增长。
- **吸入制剂有严格的质量研究和质量标准。** 质量研究可以分为制剂内容物特性研究和与特制的装置相关的研究两部分。包括：1) 最低装量：在检查最低装量的同时，气雾剂的含量均匀性和喷出后的药物粒度或雾滴粒度也应该符合要求。2) 泄漏率：在相同的实验条件以及容器和阀门系统一定的情况下，药品在有效期内的泄漏率与装量直接相关。3) 每揆主药含量：由于每揆主药含量是处方因素的综合体现，也是容器和阀门系统质量的体现。4) 含量均一性：评估同一容器初始和后期多揆的药物含量的一致性，及容器之间和批次之间的均一性，该项研究可以从整体上反映制剂处方、生产工艺、给药装置等因素变化对给药剂量的影响。5) 每瓶总揆数：为保证每瓶气雾剂的给药次数不低于规定的次数，需要进行每瓶总揆数的测定。6) 雾滴的粒度或粒度分布：由于药物随抛射剂喷出后，药物的粒度除与处方因素（原料药的粒度分布、水分、粘度、表面活性剂的使用、抛射剂等）有关外，阀门系统、环境温度等也对药物粒度具有较大影响。7) 药物在装置中的残留：应该在处方筛选以及制备工艺中检查测定。8) 分散性试验：使用前需要振摇的混悬型气雾剂可能由于药物颗粒沉降而聚集成块。9) 喷射模式：为验证气雾剂批间和批内动态喷射状态的一致性 or 均匀性，还可在条件允许的前提下对气雾剂的喷射模式进行研究。10) 低温条件下的质量研究：由于抛射剂的蒸汽压随温度降低而降低，而溶液的粘度则随着温度的降低而增加。
- **吸入装置需要进行稳定性研究。** 气雾剂除了进行加速试验和长期试验，为考察在不同环境和温度情况下阀门系统的密封性以及对产品关键检查项目（每揆主药含量、雾滴的粒度和粒度分布、喷射模式、每瓶总揆数、微生物限度等）的影响，需要进行样品的低温试验和温度循环试验。对于混悬型气雾剂，由于药物的沉积，可能在不同放置状态对气雾剂的质量产生影响，所以应该在稳定性研究实验考察不同放置状态，如倒立、侧放、直立等情况下对气雾剂关键检查项目的影响。

●哮喘和COPD治疗药物主要为吸入制剂

哮喘的发病原因复杂、症状多变

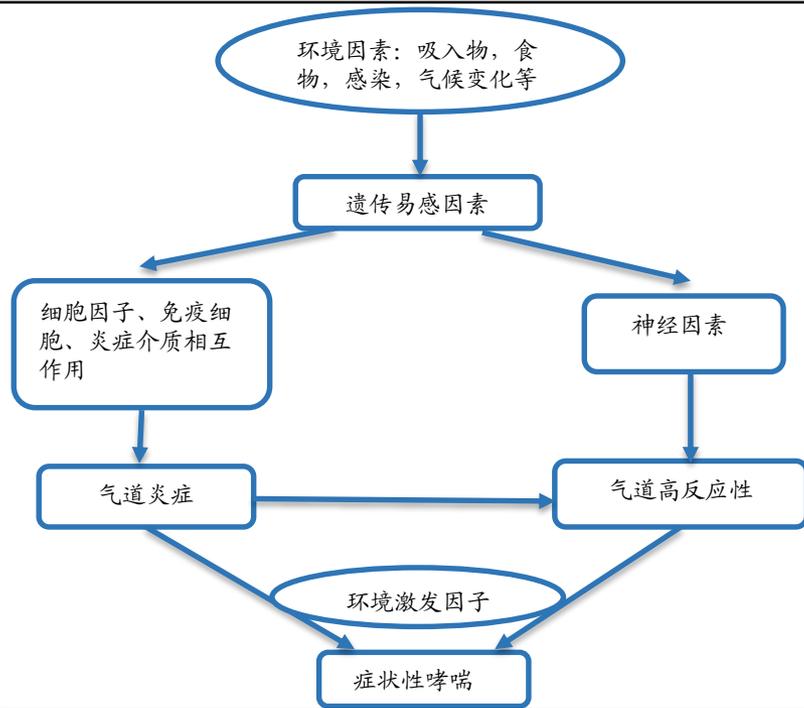
- **哮喘**：又名支气管哮喘，常见的气道慢性炎症疾病，表现为喘息、咳嗽、胸腔紧迫、胸闷和呼吸困难。并发症有慢阻肺。
- **发病原因**：遗传和环境的共同作用结果，环境因素通常包含暴露于空气污染和过敏原，其他可能的诱发因子包含阿司匹林和β受体阻断药之类的药物。
- **哮喘表现**：哮喘发作时，呼吸道(支气管)周围的肌肉组织紧缩所引起的突然发作的哮喘症状加重，喘息症状频发，气促明显，心率加快，呼吸道内壁变得肿胀或发炎而且产生较厚的粘液。

图14：正常与哮喘发作的支气管形态



资料来源：ADAM、国信证券经济研究所整理

图15：哮喘发病机理



资料来源：ADAM、国信证券经济研究所整理

常见的吸入制剂药物有六大类

- 目前吸入制剂主要包括糖皮质激素类、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能受体以及复方制剂。复方制剂通常为二联药物，2017年9月18日，FDA批准GSK/Innoviva的三联复方（ICS/LAMA/LABA）新药Trelegy Ellipta上市，用于治疗COPD。
- 注意常用吸入制剂不良反应及相关原则。吸入糖皮质激素，局部不良反应有口干、声音嘶哑、咽部疼痛不适、舌部和口腔刺激、溃疡、反射性咳嗽和口腔念珠菌病，吸药后及时用清水漱口可减少上述不良反应。支气管痉挛严重时，避免超常剂量使用 β 受体激动剂，以防严重心律失常的发生。 β 受体激动剂慎用于甲亢、高血压、糖尿病者。极少数吸入抗胆碱能药物后，可诱发支气管痉挛，原因可能是早期制剂中含有的氟利昂抛射剂、防腐剂、气雾温度过低或对药液过敏所诱发，出现上述不良反应应立即停用。抗胆碱能药物慎用于青光眼、前列腺增生或膀胱癌颈部梗阻者。

表5：肺吸入制剂常用药物

| 种类 | 产品 | 适应症 | 优劣势 |
|---------------------------------|---|--------------------|---|
| 抗胆碱能受体类（短效SAMA、长效LAMA） | 异丙托溴铵、噻托溴铵、格隆溴铵和阿地溴铵 | COPD、哮喘 | 作用稍慢于 β_2 受体激动剂，但持续时间长，不良反应小，可长期吸入。 |
| 糖皮质激素类ICS | 布地奈德，氟替卡松和莫米松 | 哮喘 | 当前治疗支气管哮喘最有效的抗炎药物，不良反应轻微，较常见的是声嘶、咽喉不适。 |
| β_2 受体激动剂类（短效SABA、长效LABA） | 沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、丙卡特罗和茚达特罗 | COPD、哮喘 | 品种类型较多，有短效（作用维持4~6小时）和长效（维持12小时）；有速效（数分钟起效）和缓效（半小时起效）；剂量加大可能代谢紊乱。 |
| β_2 受体激动剂+糖皮质激素类 | 氟替卡松+沙美特罗、布地奈德+福莫特罗，莫米松+福莫特罗 | COPD、哮喘 | 增加患者的依从性，减少大剂量激素的不良反 |
| 抗胆碱受体类+ β_2 受体激动剂 | 异丙托溴铵+沙丁胺醇，格隆溴铵+茚达特罗，异丙托溴铵+福莫特罗，阿地溴铵+福莫特罗，乌美溴铵+维兰特罗 | COPD、哮喘 | 比单一制剂作用更强，易于控制 |
| 其他 | 乙酰半胱氨酸、扎那米韦、伊洛前列素、舒马坦、七氟烷和氨溴索 | 哮喘、COPD、流感、麻醉、高血压等 | |

资料来源：中国医师药师临床用药指南、国信证券经济研究所整理

哮喘发病率增加，通过吸入制剂有效控制

- **哮喘的发病人数不断增加。**截至目前，哮喘仍是世界公认的医学难题，被世界卫生组织列为疾病中四大顽症之一，它也成为仅次于癌症的世界第二大致死和致残疾病。哮喘患病率在全球范围内逐年增加，据全球哮喘防治倡议委员会（GINA）估计，全球约有3亿人受到哮喘病的困扰。据WHO报告，每年有1500万人因哮喘失去劳动力，25万人死亡，占全球疾病负担的1%，预测2025年哮喘患者将增至4亿人。全球发病率1-18%，中国发病率4-6%。目前国内患病人数至少为3000万人。2007-2008、2015-2016年中国哮喘联盟和全国哮喘研究协作组两次的全国多中心调查结果显示，我国2016年城区哮喘总体控制率为28.5%。
- **当前哮喘无法根治，但可通过吸入制剂有效控制。**除了减少对诱发因素的接触之外，GINA《全球哮喘防治倡议》、GOLD《慢性阻塞性肺病全球倡议》等指南均把吸入疗法列为支气管哮喘及COPD的首选疗法。吸入制剂主要包括控制药物和缓解药物。控制药物主要是以吸入式糖皮质激素（ICS）为主，如布地奈德，根据病情可联用长效的 β_2 受体激动剂（LABA）或口服激素治疗。缓解药物包括短期作用短效 β_2 -肾上腺素受体激动剂（SABA）、如沙丁胺醇（针对哮喘症状的一线治疗药物）、抗胆碱药物等。
- **治疗方案应该根据症状表现进行调整。**在偶发哮喘的情况下，不需要其它的药物。如果出现轻度持续性疾病显现出来（一周二次病发），推荐使用低剂量吸入皮质激素或者口服白三烯拮抗药。对于每天都发病的人来说，应该使用高剂量的吸入皮质激素。在中度或严重恶化的情况下，口服糖皮质激素可以加入治疗中。

表6：根据哮喘控制水平制定的治疗方案

| 降级 ← | | 治疗级别 | → 升级 | |
|------------------------|--------------------|---|--|------------------------|
| 第1级 | 第2级 | 第3级 | 第4级 | 第5级 |
| 哮喘教育、环境控制 | | | | |
| 按需使用短效 β_2 受体激动剂 | | 按需使用短效 β_2 受体激动剂 | | |
| 控制性药物 | 选用一种低剂量ICS 缓释茶碱 | 选用一种低剂量ICS加缓释茶碱 低剂量的ICS加LABA(气雾剂) 中高剂量的ICS 低剂量ICS加白三烯调节剂 | 中高剂量的ICS加用以下一种 或以上 缓释茶碱 LABA(气雾剂) 白三烯调节剂 | 在第4级治疗的基础上口服最小剂量的糖皮质激素 |

注：如联合长效 β_2 受体激动剂（LABA）治疗，首先选择气雾剂；ICS：吸入性糖皮质激素

资料来源：支气管哮喘防治指南、国信证券经济研究所整理

吸入制剂领军哮喘市场

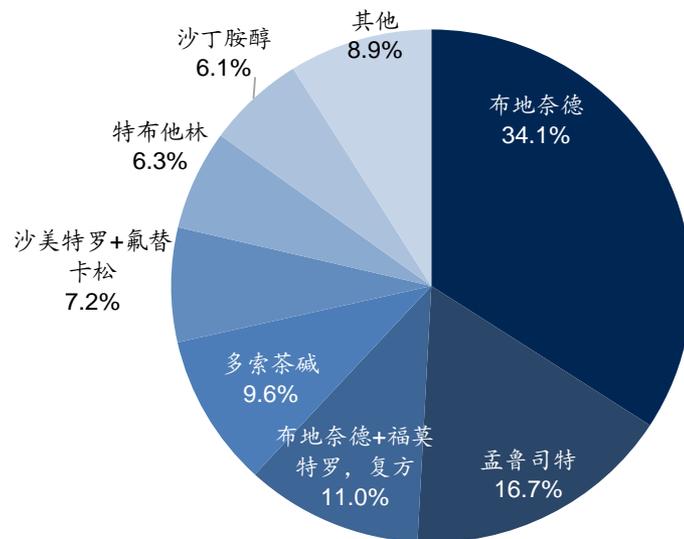
- **肺部吸入给药是治疗和管理哮喘的首选给药方式。**2018年的哮喘样本医院用药市场格局显示，肺部给药的领军品种是激素类吸入剂布地奈德，占据34.1%。随后是白三烯受体拮抗剂孟鲁司特口服剂（占据16.7%），布地奈德福莫特罗（占据11%），黄嘌呤类多索茶碱（占据9.6%），沙美特罗替卡松（占7.2%），前五大品种共占据78.6%的比重。吸入给药的布地奈德、布地奈德福莫特罗、沙美特罗替卡松以及沙丁胺醇等约占总体给药的58.5%。
- **抗哮喘吸入制剂样本医院市场规模逐年增加，占抗哮喘总体市场约62%。**根据PDB数据显示，2018年国内重点城市公立医院呼吸系统用药金额为80.6亿元。抗哮喘用药金额为36.77亿元、同比增速9.7%，其中吸入制剂为22.7亿元、同比增速11.4%，吸入制剂在抗哮喘药整体市场占61.7%，领军市场。

图16：抗哮喘吸入制剂国内医院样本市场规模（亿元）



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

图17：2018年医院抗哮喘用药格局

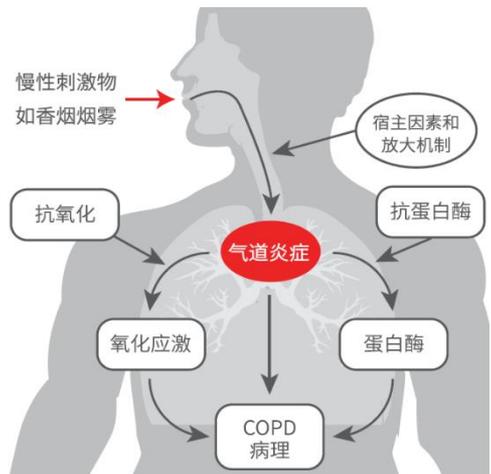


资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

慢性阻塞性肺疾病(COPD) 中国发病人数约1亿

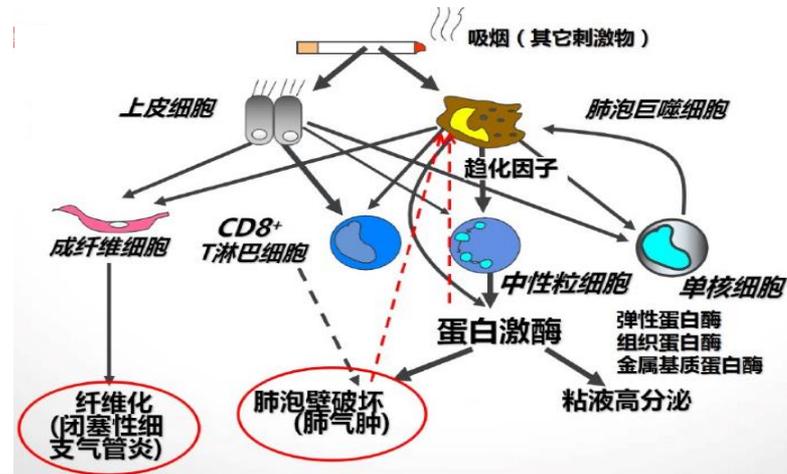
- **慢性阻塞性肺疾病 (COPD)** 是一种常见的以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗 的疾病，呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和 (或) 肺泡异常引起的。慢性炎症可引起结构改变、小气道狭窄及肺实质破坏。小气道丢失可促进气流受限和黏液纤毛功能障碍，而后者是该病的特征性表现。
- **慢性阻塞性肺COPD的发病人数不断增加。** 根据Lancet期刊报道，2015年中国慢阻肺患者人数估计有9990万人，成为仅次于高血压和糖尿病的第三大流行病。2010年全球估计有3.28亿患者，30岁以上人群发病率11.7%，较1990年的2.27亿、10.7%增加。中国每年约100多万COPD患者死亡，位居疾病死亡的第2位。据统计，2015年全球死于COPD的人数已大于300万，占据死亡人数的6%。随着老龄化到来，预计在未来30年内COPD的发病率仍将继续上升，到2030年以后每年将有超过450万人死于COPD及其相关疾病。
- **发病原因：** COPD的病理过程主要包括气流受限进行性发展以及气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强。目前COPD的确切病因仍尚未明了。已发现的危险因素可以大致分为外因 (环境因素) 和内因 (个体易患因素)。外因主要有长期吸烟、空气环境污染物中有害物质和粉尘的吸入、反复的呼吸道感染及人群社会经济地位较低 (生活居室拥挤、卫生条件差、营养状况较差及其它与社会经济地位较低相关的因素)；内因主要有遗传相关性因素、在怀孕期和新生儿期等时期中出现的各种原因如感染、缺氧等导致生长或肺发育不良、气道高反应性等等。在多种致病因素中,吸烟在发达国家中成为COPD发病最主要的因素之一。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》显示，有90%以上COPD患者死亡与吸烟有关。
- **临床表现：** 呼吸困难、咳嗽或咳痰症状。

图18: COPD发病机制



资料来源: Lancet、国信证券经济研究所整理

图19: COPD发病具体机制

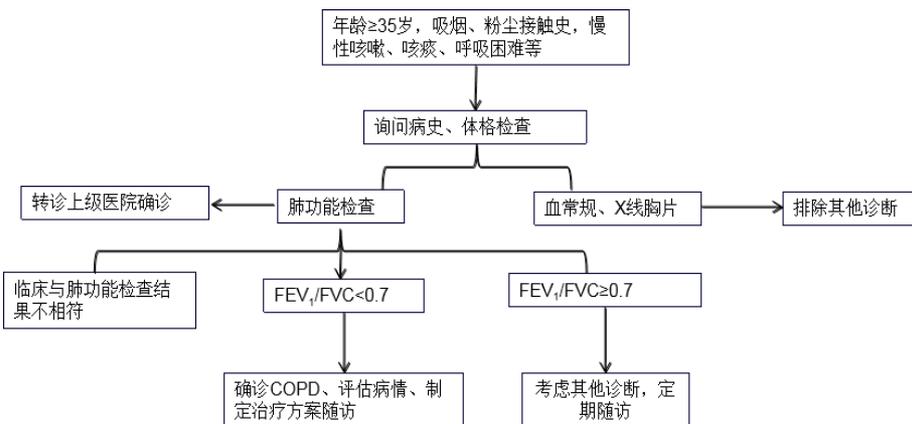


资料来源: Medical Principles and Practice、国信证券经济研究所整理

慢性阻肺（COPD）治疗以吸入给药为主

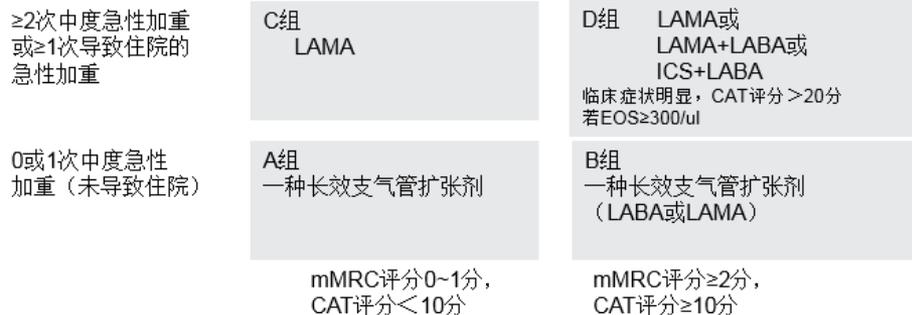
- 慢性阻肺COPD用药以吸入给药稳定治疗为主。COPD目前尚无法治愈，治疗方法主要包括支气管扩张剂（首选药物），炎症治疗药物以及复方联用等。考虑COPD会不断发展的特性，在患者面临的不同阶段所采用的治疗方案也将会有所不同，根据情况选择长效短效或者复方制剂。A组症状少且急性加重风险低，评价疗效，选择一种支气管扩张剂；B组症状多且急性加重风险低，初始治疗应选择一种长效支气管扩张剂单药治疗，症状持续以LAMA+LABA吸入为主；C组症状少但急性加重风险高，持续加重以优先应用LAMA吸入治疗；D组症状多且急性加重风险高，对于症状明显增加的患者（CAT评分 ≥ 20 分），LAMA + LABA双支气管扩张剂联合治疗在改善症状方面优于LAMA单药治疗，可以依据症状的严重程度选择双支气管扩张剂。对于急性加重高风险（既往1年 ≥ 2 次中度急性加重或1次重度急性加重）、血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 、ACO者，考虑含ICS + LABA的治疗方案。

图20：基层COPD诊断指南



资料来源：慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南、国信证券经济研究所整理

图21：新版COPD初始药物治疗



资料来源：GOLD2019、国信证券经济研究所整理

COPD治疗以吸入给药为主

- 慢阻肺（COPD）海外与国内基层用药结构有所不同。
- ✓ 首先，根据国情，中国基层诊疗指南将慢阻肺的高危人群由GOLD2019的“40岁以上”改为“≥35岁”。高危人群年龄标准的下调，有利于慢阻肺患者能被早发现、早诊断治疗。
- ✓ 其次，在病情评估方面，基层诊疗不像GOLD2019一样设立ABCD分组，根据国内基层实际情况，强调识别慢阻肺急性加重高风险人群，合理进行病情的评估。
- ✓ 在治疗策略上，基层指南中强调对诊断明确的患者选择正确的吸入装置，而GOLD中将慢阻肺药物治疗推荐方案细化为初始药物治疗、管理循环、随访期药物治疗，并纳入血嗜酸粒细胞计数作为指导ICS临床应用的生物标志物。
- ✓ 在用药方面，基层指南推荐茶碱缓释片、抗氧化剂（如N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦）作为慢阻肺治疗辅助药物，不推荐使用大环内酯类抗生素，而海外GOLD则不推荐急性加重期使用茶碱类，可以使用大环内酯类抗生素。最后一个比较亮眼的地方是基层指南增加了基层紧急转诊和普通转诊指征。

表7：基层COPD指南与GOLD2019不同之处

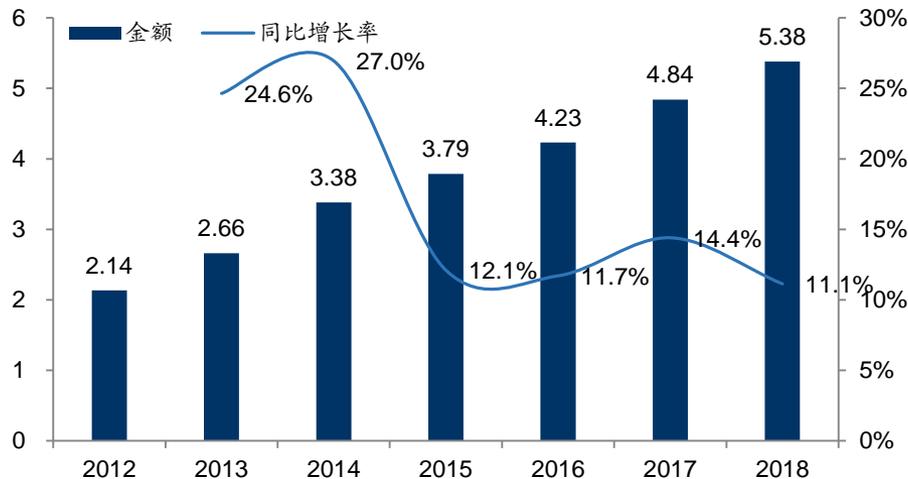
| | COPD基层诊疗指南（2018年） | GOLD2019 |
|----------|--|--|
| 高危人群年龄标准 | ≥35岁 | ≥40岁 |
| 病情评估方法 | 无ABCD分组，强调识别COPD急性加重高风险人群。 | 分ABCD组 |
| 治疗策略 | 强调选择正确的吸入装置 | 初始药物治疗、管理循环、随访期药物，纳入血嗜酸粒细胞计数作为指导ICS临床应用的生物标志物 |
| 用药方案 | 不推荐使用大环内酯类抗生素，推荐茶碱缓释片、抗氧化剂（如N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦）作为慢阻肺治疗辅助药物。 | 使用三联疗法治疗后出现急性加重的患者，可以加用大环内酯类抗生素，不推荐在急性加重期应用茶碱类药物 |
| 转诊建议 | 增加了基层紧急转诊和普通转诊指征 | 无详细说明 |

资料来源：GOLD2019、慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南、国信证券经济研究所整理

吸入制剂以绝对优势占据COPD市场

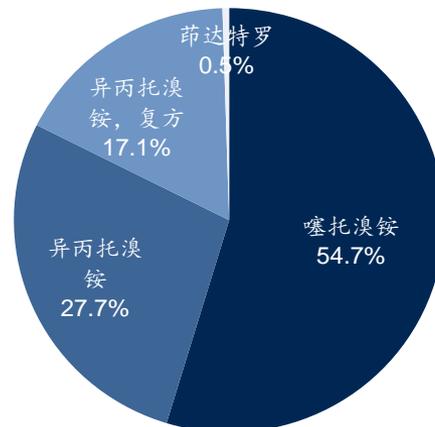
- 肺部吸入给药是治疗和管理COPD的主要方式。据PDB数据，2018年重点医院COPD用药品种格局显示，主要用药品种为噻托溴铵、异丙托溴铵，异丙托溴铵复方和茛达特罗，全部为吸入制剂。其中噻托溴铵国内销售额稳居首位，占54.8%，其次为异丙托溴铵，占比27.7%，两者均为抗胆碱能药物，合计销售占比82.5%，占据样本医院COPD的绝对市场。其中噻托溴铵是一类长效抗胆碱能支气管扩张药的市场霸主，临床上主要用于慢性阻塞性肺部疾病的维持治疗及急性发作的预防。
- 抗COPD吸入制剂销售额增速稳定在10%以上。2018年国内重点城市公立医院抗COPD吸入用药金额为5.38亿元，同比上一年增长11.1%，市场不断扩大。预计2019年中国抗COPD用药整体销售额将至少达18亿元（PDB放大3倍），增长率将在10%左右。

图22：抗COPD样本医院吸入给药历年销售额（亿元）



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

图23：2018年样本医院COPD用药品种格局

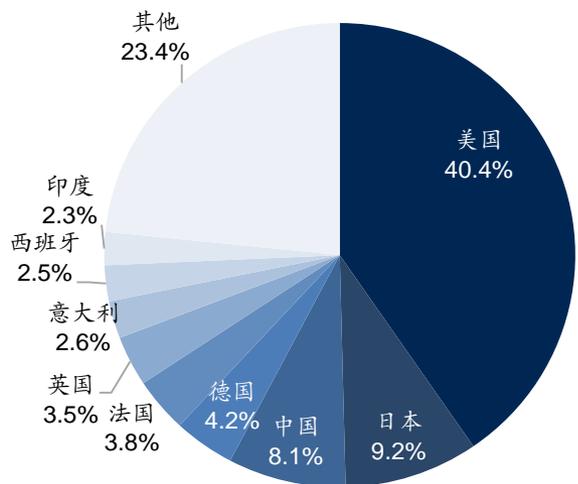


资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

哮喘/COPD全球用药以LABA/ICS为主

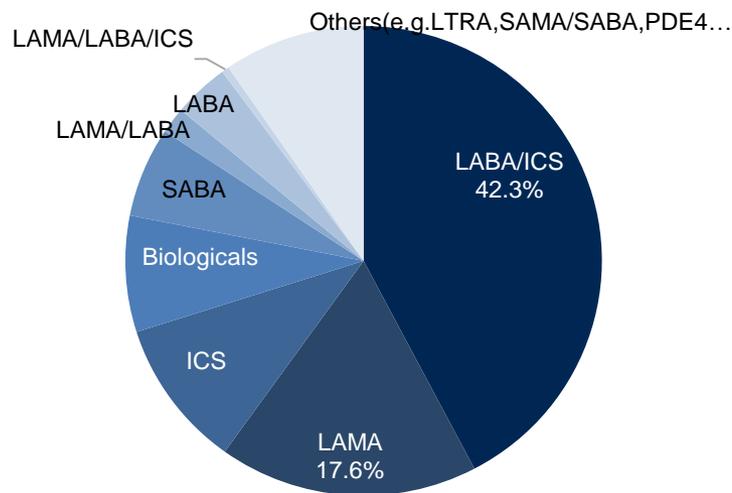
- 长效 β 受体激动剂/吸入皮质激素（LABA/ICS）为哮喘/COPD用药的“霸主”。2015年，LABA/ICS品牌药市场103.5亿美金，占整体市场的42.3%，其中两个畅销的品种分别为GSK的Advair（沙美特罗/氟替卡松）和AZ的Symbicort（福莫特罗/布地奈德）。Advair为全球第一个LABA/ICS类药物，2015年销售额高达56.61亿美金，Symbicort2015年市场销售约37.04亿美金。在整个用药体系排名第二位的是LAMAs（抗胆碱能受体类），2015年市场销售额42.05亿美金，占比17.6%。Spiriva(噻托溴铵)在LAMAs市场一枝独秀，2015年该药市场高达39.44亿美金，占LAMAs市场的94%。此外还有用于预防和治疗各类哮喘的一线用药ICS，生物药以及LAMA/LABA的二联复方、LAMA/LABA/ICS三联复方共同构成了整个哮喘/COPD用药大领域。
- 全球哮喘/COPD用药市场美国领军，中国市场居全球第三位。据Visiongain预测，2020年哮喘/COPD市场份额中国占比8.1%，而美国占比40.4%。预计到2030年，COPD将成为美国第三大致死性疾病。

图24：2020年球哮喘/COPD市场份额占比预测



资料来源：Visiongain、国信证券经济研究所整理

图25：2015年全球哮喘/COPD药物格局



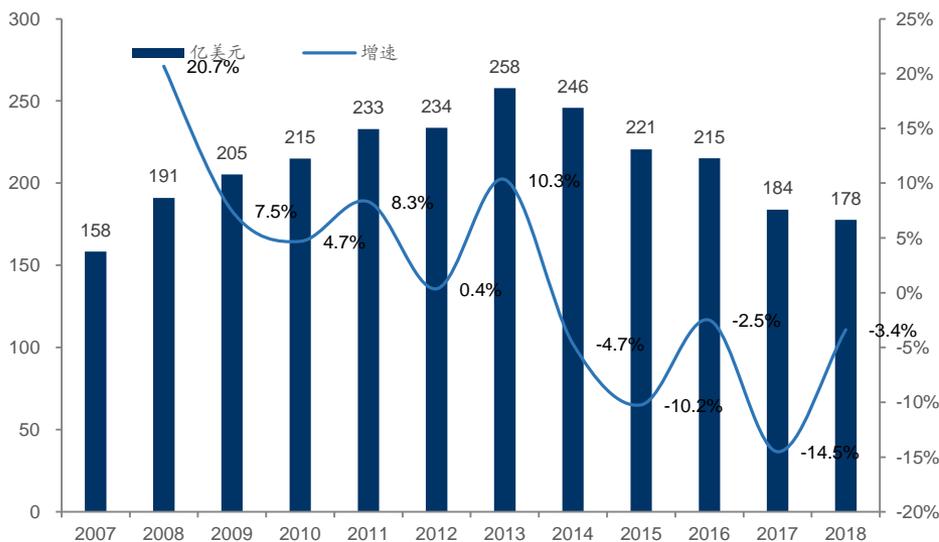
资料来源：Cortellis Competitive Intelligence、国信证券经济研究所整理

●他山之石：海外市场进入成熟阶段，高度集中

全球哮喘和COPD市场进入成熟期，高度集中

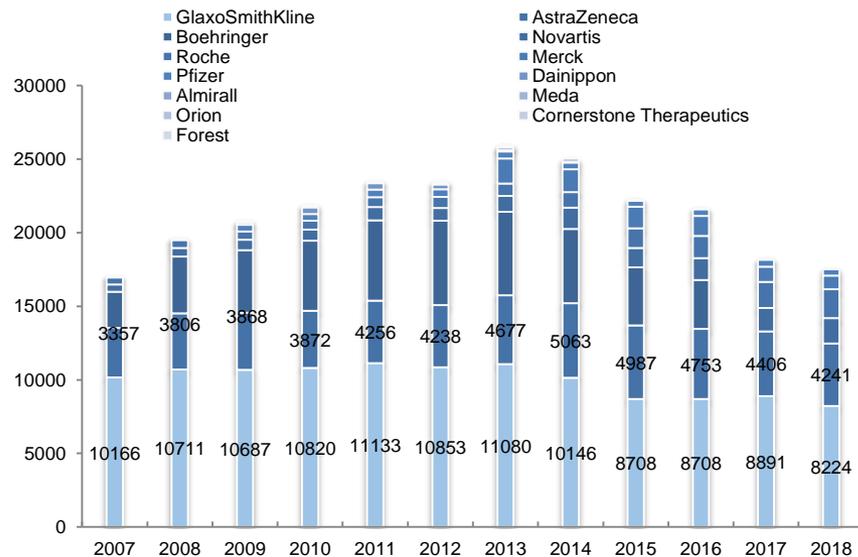
- 从海外公司财报数据来看，全球哮喘和COPD的专利药市场2018年约在177亿美元，实际估计仍在200亿美元以上（由于2017-2018没有BI公司数据，估计在30亿以上），近五年数字有所萎缩，可能与仿制药逐渐出现有关。
- 哮喘和COPD药物市场高度集中，2016年215亿美元中，GSK、AZ、BI三家分别占比40%、22%、15%，合计份额为78%。

图26: 全球哮喘和COPD专利药市场及增速



资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

图27: 全球哮喘和COPD市场按各公司占比



资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

国外市场品种丰富，优势明显

- 吸入制剂的治疗领域主要是哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）。
- 吸入制剂市场集中度较高。吸入制剂整体销售额较高，10亿美元以上的品种有5种，优势公司集中在葛兰素史克（GSK），阿斯利康（AZ）和勃林格殷格翰（BI）。国内优势吸入品种2018年样本医院销售额在2亿元以上，以布地奈德13.29亿最高。
- 吸入制剂剂型集中在气雾剂和干粉吸入剂。气雾剂的动力来自高压气体，而不需要外力。干粉吸入剂要靠使用者用嘴吸入，使装置中的药物粉末随气流吸入到气管、支气管和肺部。这两种剂型装置轻巧易于携带，患者的依从性较高。

表8: 吸入制剂主要药物市场概况

| 排序 | 品牌名 | 通用名 | 分类 | 剂型 | 公司 | 2018海外销售额 (亿美元) | 仿制药 | 治疗领域 | 2018国内样本医院销售额 (亿元) |
|----|--------------------|-------------|-------------------|----------|----------|-----------------|-----|---------|--------------------|
| 1 | Seretide/ Advair | 沙美特罗/氟替卡松 | 吸入皮质激素/长效β2受体激动剂 | 气雾剂/粉吸入剂 | GSK | 31.5 | 有 | COPD、哮喘 | 2.65 |
| 2 | Spiriva | 噻托溴铵 | 长效抗胆碱受体 | 雾化/粉吸入剂 | BI | 27.1 | 无 | COPD | 2.95 |
| 3 | Symbicort | 布地奈德/福莫特罗 | 吸入皮质激素/长效β2受体激动剂 | 粉吸入剂 | AZ | 25.6 | 有 | COPD、哮喘 | 4.05 |
| 4 | Breo Ellipta | 糠酸氟替卡松/维兰特罗 | 吸入皮质激素/长效β2受体激动剂 | 粉吸入剂 | GSK | 14.1 | 无 | COPD | |
| 5 | Pulmicort | 布地奈德 | 吸入皮质激素 | 粉吸入剂/混悬液 | AZ | 12.9 | 有 | COPD、哮喘 | 13.29 |
| 6 | Ventolin | 沙丁胺醇 | 短效β2受体激动剂 | 气雾剂 | GSK | 9.6 | 有 | 哮喘 | 2.26 |
| 7 | Flixotide | 丙酸氟替卡松 | 吸入皮质激素 | 气雾剂 | GSK | 7.7 | 有 | 哮喘 | 0.92 |
| 8 | Combivent | 异丙托溴铵/沙丁胺醇 | 短效抗胆碱受体/短效β2受体激动剂 | 气雾剂 | BI | 约7 | 有 | COPD、哮喘 | 0.23 |
| 9 | Anoro Ellipta | 乌美溴铵/维兰特罗 | 长效抗胆碱受体/长效β2受体激动剂 | 粉吸入剂 | GSK | 6.1 | 无 | COPD | |
| 10 | Ultibro Breezhaler | 格隆溴铵/茚达特罗 | 长效抗胆碱受体/长效β2受体激动剂 | 粉吸入剂 | Novartis | 4.5 | 无 | COPD、哮喘 | |

资料来源: Bloomberg、PDB、公司年报、国信证券经济研究所整理 注: 汇率按照英镑: 美元=1.3, 欧元: 美元=1.13

海外吸入制剂领域三巨头：GSK、AZ、BI

- 葛兰素史克（GSK）处方药业务集中在呼吸、HIV、肿瘤、免疫炎症等，呼吸系统药物一直是发展的基石。GSK主要有三类业务：处方药、疫苗和消费保健品。处方药包括呼吸、HIV、炎症免疫和肿瘤等，其中呼吸和HIV是GSK的重要支柱领域，2018年GSK全球销售额超10亿英镑的有4个，其中2个是呼吸科哮喘领域，2个是HIV领域，面对老牌明星产品舒利迭的下降，旗下Ellipta吸入产品增速明显，弥补了舒利迭的亏损。
- GSK呼吸产品管线丰富，呼吸科吸入制剂贡献处方药营收占比约33.6%。GSK是呼吸领域的佼佼者，旗下有全球最畅销呼吸药物舒利迭Advair，短效β2受体激动剂类药物里的龙头万托林Ventolin以及全球首个一天仅需给药一次的LABA/ICS类药物Breo Ellipta。呼吸科吸入制剂销售额略有下降，2018年占处方药总体33.6%，占公司总收入的将近20%，仍然是GSK的最大营收贡献者。

表9: GSK销售额TOP5药物

| 品种 | 治疗领域 | 2018销售额（亿英镑） | 专利到期 |
|---------------|---------|--------------|------|
| Advair（舒利迭） | COPD/哮喘 | 24.22 | 2016 |
| Triumeq | HIV | 26.48 | 2029 |
| Tivicay | HIV | 16.39 | 2029 |
| Breo Ellipta | COPD | 10.89 | 2030 |
| Ventolin（万托林） | 哮喘 | 7.37 | 2018 |

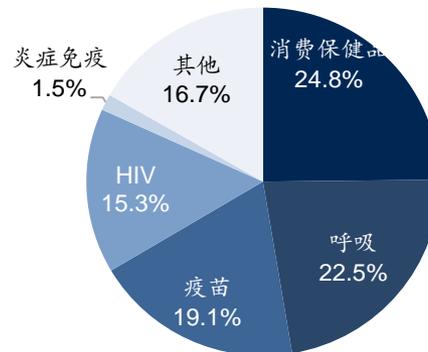
资料来源：公司财报、国信证券经济研究所整理

表10: GSK吸入制剂产品销售额

| 品种 | 分类 | 2017销售额（百万英镑） | 2018销售额（百万英镑） | 增速 |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Seretide/Advair | ICS/LABA | 3130 | 2422 | -23% |
| Anoro Ellipta | LAMA/LABA | 342 | 476 | 39% |
| Arnuity Ellipta | ICS | 35 | 44 | 26% |
| Incruse Ellipta | LAMA | 201 | 284 | 41% |
| Breo Ellipta | ICS/LABA | 1006 | 1089 | 8% |
| Trelegy Ellipta | ICS/LABA/LAMA | 2 | 156 | 7700% |
| Flixotide | ICS | 596 | 595 | 0% |
| Ventolin | SABA | 767 | 737 | -4% |
| 吸入制剂总和 | | 6079 | 5803 | -5% |
| 呼吸药物总和 | | 6991 | 6928 | -1% |

资料来源：公司财报、国信证券经济研究所整理

图28: GSK业务占比



资料来源：公司财报、国信证券经济研究所整理

海外吸入制剂领域三巨头：GSK、AZ、BI

■ **阿斯利康（AZ）呼吸类销售总额稳步上升，中国市场增速亮眼。**阿斯利康在2018年全年增长4%，主要得益于中国市场的开拓。2018全年和2019Q1中国市场的增速在25%以上。其中呼吸类在中国销售额4亿美元，同比增长31%，其中有中国最大的吸入制剂品种布地奈德混悬液Pulmicort，AZ现在的销售支柱还是以呼吸和肿瘤产品类，其中呼吸类2019Q1季度销售额占比23.5%，同比增长14%。2019年呼吸COPD类Duakir获FDA批准上市，PT010申请FDA和EMA上市。

表11：阿斯利康2018及2019Q销售业绩

| | 2019 Q1 (亿美元) | 增速 | 2018 (亿美元) | 增速 |
|---------|---------------|------|------------|------|
| 销售总额 | 54.65 | 14% | 210.49 | 4% |
| 肿瘤 | 18.92 | 59% | 60.28 | 49% |
| 心血管肾脏代谢 | 10.33 | 19% | 40.04 | 12% |
| 呼吸 | 12.83 | 14% | 49.11 | 3% |
| 其他 | 12.57 | -21% | 61.06 | -23% |
| 中国销售额 | 12.42 | 28% | 37.95 | 25% |

资料来源:公司财报、国信证券经济研究所整理

表12：阿斯利康10亿美元销售额以上品种

| 品种 | 治疗领域 | 2018销售额 (亿美元) |
|-------------------|---------|---------------|
| Symbicort(信必可都保) | COPD/哮喘 | 25.61 |
| Tagrisso (泰瑞莎) | 肿瘤 | 18.6 |
| Nexium (耐信) | 其他 | 17.02 |
| Crestor (可定) | 心血管和代谢 | 14.33 |
| Farxiga (达格列净) | 心血管和代谢 | 13.91 |
| Brilinta(倍林达) | 心血管和代谢 | 13.21 |
| Pulmicort (普米克令舒) | COPD/哮喘 | 12.86 |
| Faslodex | 肿瘤 | 10.28 |

资料来源:公司财报、国信证券经济研究所整理

■ **勃林格殷格翰（BI）呼吸药物Spiriva思力华净销售额依旧稳居第一，超24欧元。**勃林格殷格翰的业务主要包括人用药品、动物保健业务和生物药合同生产（CMO）。人用药品中的呼吸药物有长效的抗胆碱能药物思力华、抗胆碱能类的支气管扩张剂爱全乐以及至今唯一被CFDA批准可以全面、强效和持久支持的雾化吸入用复方支气管扩张剂可必特。思力华（噻托溴铵粉吸入剂）虽然在2015年专利过期后增速下滑但仍以24亿欧元销售额稳居第一，占据收入比例为13.8%。

表13：BI领先品种销售额

| 品种 | 治疗领域 | 2018销售额 (亿欧元) | 增速 |
|-------------------|---------|---------------|---------|
| Spiriva (思力华) | COPD/哮喘 | 24.12 | -14.70% |
| Pradaxa (达比加群酯) | 抗凝 | 14.86 | 3.30% |
| Jardiance (恩格列净) | 糖尿病 | 14.61 | 44.90% |
| Jentadueto (利格列汀) | 糖尿病 | 13.97 | 4.80% |
| Ofev (尼达尼布) | 肺纤维化 | 11 | 28.70% |

资料来源:公司财报、国信证券经济研究所整理

GOLD指南：COPD吸入制剂用药趋向联合用药

GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）是慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球倡议。

- 1998年，美国国立心肺与血液研究所、美国国立卫生研究院和世界卫生组织联合发起GOLD，鼓励社会关注这一重大疾病。
- 2001年，GOLD首次阐述了COPD的诊断、处理和预防全球策略，按需给予短效支气管扩张剂。
- 2006年，GOLD首次重大修订，对慢阻肺的定义、肺功能评估、发病机制、治疗策略等方面进行了更新，根据肺功能将慢阻肺分为四级。
- 2008年，GOLD指出在中至重度COPD患者中，吸入抗胆碱能药物及拟交感神经支气管扩张剂，能够显著改善肺功能。
- 2011年，GOLD指出按照ABCD分组给予支气管扩张药。
- 2017年，GOLD提出LAMA（长效抗胆碱能受体拮抗剂）成了B,C,D组首选治疗方案。
- 2018年，GOLD指出对于慢阻肺晚期患者，单吸入三联疗法LAMA/LABA/ICS优于ICS/LABA。

GOLD的慢阻肺全球倡议的历次变化表明联合用药是COPD的治疗趋势。目前COPD的药物治疗包括支气管扩张剂、糖皮质激素和抗生素等。起始用药为支气管扩张剂单用，病情加重可考虑LAMA/LABA，LABA/ICS或为LAMA/LABA/ICS联合治疗。

全球哮喘和COPD药物销量情况

- 从全球哮喘和COPD用药销售数据来看，复方制剂占比较高。
- 从剂型来看，海外以气雾剂和干粉吸入剂为主。

表14: 全球吸入制剂销售情况

| 年份 | 2018 | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2018增速 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| 销售额(百万美元) | 17769 | 18388 | 21509 | 22061 | 24576 | 25782 | 23367 | 23283 | 21497 | 20534 | 19109 | 15835 | -3.37% |
| ICS类 | 2139 | 1989 | 1945 | 1971 | 2102 | 2325 | 2126 | 2224 | 2172 | 2583 | 2992 | 2922 | 7.54% |
| Arnuity | 59 | 45 | 20 | 5 | | | | | | | | | 30.25% |
| Asmanex | | | | | | 184 | | | | | 180 | 162 | |
| Flovent/Flixotide(GSK) | 794 | 768 | 863 | 952 | 1156 | 1246 | 1235 | 1304 | 1243 | 1214 | 1254 | 1243 | 3.43% |
| Novopulmon(Meda AB) | | | | | | 28 | 25 | 28 | 26 | 27 | 28 | 26 | |
| Pulmicort(AZ) | 1286 | 1176 | 1061 | 1014 | 946 | 867 | 866 | 892 | 872 | 1310 | 1495 | 1454 | 9.35% |
| Qvar(Dainippon) | | | | | | | | | 32 | 32 | 36 | 38 | |
| LABA类 | 514 | 534 | 579 | 557 | 776 | 803 | 788 | 927 | 900 | 935 | 1075 | 1106 | -3.74% |
| Brovana(Dainippon) | 304 | 299 | 306 | 249 | 203 | 168 | 154 | 129 | 109 | 50 | | | 1.75% |
| Foradil | | | | | 175 | 205 | 240 | 312 | 353 | 429 | 489 | 464 | |
| Formatris(Meda AB) | | | | | | 37 | 31 | 34 | 31 | 23 | 28 | 17 | |
| Onbrez Breezhaler(Novartis) | 101 | 112 | 143 | 166 | 220 | 192 | 134 | 103 | 33 | | | | -9.82% |
| Oxis(AZ) | | | | | | | | 56 | 63 | 63 | 71 | 86 | |
| Serevent(GSK) | 109 | 124 | 130 | 142 | 178 | 202 | 230 | 292 | 311 | 370 | 487 | 538 | -11.50% |
| LAMA类 | 637 | 560 | 3788 | 4305 | 4589 | 4966 | 4641 | 4390 | 3798 | 3352 | 3045 | 2456 | 13.78% |
| Incruse(GSK) | 379 | 259 | 155 | 21 | | | | | | | | | 46.39% |
| Seebri(Novartis) | 148 | 151 | 149 | 150 | 146 | 58 | 3 | | | | | | -1.99% |
| Spiriva(BI) | | | 3315 | 3944 | 4300 | 4718 | 4580 | 4390 | 3798 | 3352 | 3045 | 2456 | |
| Tudorza | | | | | | | | | | | | | |
| Pressair/Eklira(AZ/Almirall/Forest) | 110 | 150 | 170 | 190 | 143 | 190 | 58 | | | | | | -26.67% |
| LABA+LAMA类 | 549 | 931 | 698 | 408 | 118 | 6 | | | | | | | -41.01% |
| Anoro(GSK) | | 441 | 272 | 121 | | | | | | | | | |
| Duaklir(AZ) | 95 | 79 | 63 | 27 | 0 | | | | | | | | 20.25% |
| Ultibro(Novartis) | 454 | 411 | 363 | 260 | 118 | 6 | | | | | | | 10.46% |
| LABA+ICS类 | 7834 | 8803 | 9373 | 10296 | 11691 | 12486 | 11591 | 11594 | 10909 | 10188 | 9753 | 8662 | -11.01% |
| Advair/舒利迭(GSK) | 3234 | 4060 | 4744 | 5661 | 7018 | 8311 | 8062 | 8193 | 8023 | 7877 | 7749 | 7087 | -20.36% |
| Breo(GSK) | 1454 | 1296 | 840 | 393 | 110 | 13 | | | | | | | 12.16% |
| Dulera(Merck) | 214 | 287 | 436 | 536 | 460 | 324 | | | | | | | -25.44% |
| 信必可(AZ) | 2933 | 3160 | 3353 | 3706 | 4103 | 3838 | 3529 | 3401 | 2885 | 2310 | 2004 | 1575 | -7.18% |

资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

全球哮喘和COPD药物销量情况（续）

- 从全球哮喘和COPD用药销售数据来看，复方制剂占比较高。
- 从剂型来看，海外以气雾剂和干粉吸入剂为主。

表15: 全球吸入制剂销售情况（续）

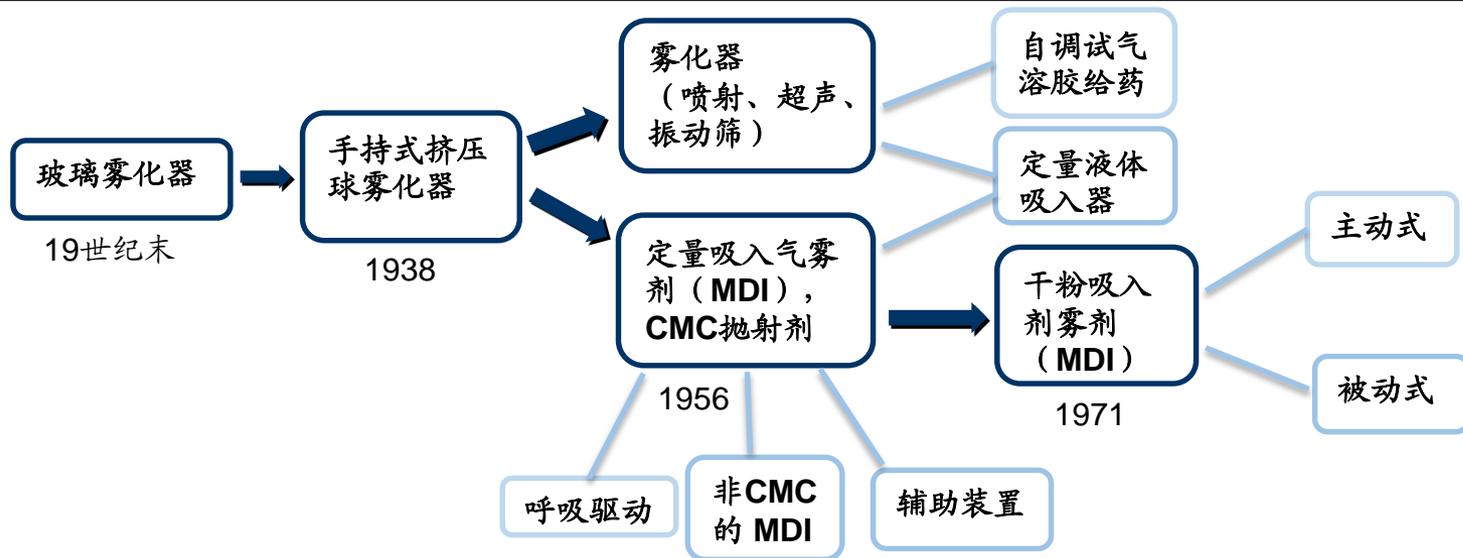
| 年份 | 2018 | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2018增速 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| 销售额（百万美元） | 17769 | 18388 | 21509 | 22061 | 24576 | 25782 | 23367 | 23283 | 21497 | 20534 | 19109 | 15835 | -3.37% |
| SABA类 | 1025 | 1024 | 1111 | 1003 | 1173 | 1125 | 1306 | 1389 | 1256 | 1137 | 628 | | 0.10% |
| Easyhaler(Orion OYJ) | | | | | | | | | | | | | |
| Proventil | | | | | | | | | | | | | |
| 万托林(GSK) | 984 | 988 | 1064 | 948 | 1095 | 1005 | 1000 | 966 | 807 | 747 | 628 | | -0.44% |
| Xopenex | 41 | 36 | 47 | 56 | 78 | 121 | 306 | 423 | 449 | 390 | | | 14.93% |
| SABA+SAMA类 | | | | | 748 | 944 | 1135 | 1067 | 964 | 912 | 813 | | |
| Combivent(BI) | | | | | 748 | 944 | 1135 | 1067 | 964 | 912 | 813 | | |
| 单克隆抗体类 | 3746 | 3133 | 2494 | 2084 | 1843 | 1466 | 1256 | 1161 | 986 | 911 | 730 | 613 | 19.55% |
| Nucala(GSK) | 752 | 443 | 138 | 2 | | | | | | | | | 69.57% |
| Xolair(Novartis/Roche) | 2994 | 2690 | 2356 | 2083 | 1843 | 1466 | 1256 | 1161 | 986 | 911 | 730 | 613 | 11.31% |
| 其他哮喘/COPD | 1324 | 1413 | 1519 | 1437 | 1535 | 1660 | 523 | 532 | 512 | 517 | 73 | 76 | -6.30% |
| Accolate(AZ) | | | | | | | | 22 | 57 | 60 | 73 | 76 | |
| Daliresp(AZ) | 189 | 198 | 154 | 104 | 0 | | | | | | | | -4.55% |
| Medrol(Pfizer) | 427 | 483 | 450 | 402 | 443 | 464 | 523 | 510 | 455 | 457 | | | -11.59% |
| Singulair(Merck) | 708 | 732 | 915 | 931 | 1092 | 1196 | | | | | | | -3.28% |

资料来源：Bloomberg、国信证券经济研究所整理

吸入制剂的发展历程

吸入制剂的剂型从雾化，气雾剂、干粉吸入剂依次演变。吸入剂型的给药发展特点体现在便携性、给药吸收率、经济性、操作性的提高以及用药不良率的降低。

图29: 呼吸制剂发展趋势



资料来源: 上海呼吸系统药物工程中心, 国信证券经济研究所整理

表16: 不同剂型给药特点

| | 便携性 | 给药吸收率 | 经济性 | 用药不良率 | 操作性 |
|-------------|-----|-------|-----|-------|-----|
| 注射剂/片剂 | √ | √ | √ | √√ | √√ |
| 雾化吸入剂 (NEB) | √ | √√ | √ | √√ | √√ |
| 气雾剂 (MDI) | √√√ | √√ | √√√ | √√ | √√√ |
| 干粉吸入剂 (DPI) | √√√ | √√√ | √√ | √√√ | √√√ |

资料来源: CNKI、国信证券经济研究所整理

全球哮喘和COPD临床研究进展

从GSK、AZ、BI的研发管线可以看到，海外企业在单抗上积极布局，包括美泊利单抗（IL-5单抗），瑞利珠单抗（IL-5单抗）和奥马珠（抗IgE单抗）等皮下注射单克隆抗体。

表17: GSK呼吸临床管线

| 临床进展 | 药物分子 | 治疗领域 |
|----------------------|------------------------------|---------------------|
| Pivotal/registration | Nucala | COPD/高嗜酸性粒细胞综合征/鼻息肉 |
| | Trelegy Ellipta | 哮喘 |
| Phase II | 37728471 (IL33r antagonist) | 急性哮喘 |
| | 25868811 (rhACE2) | 急性肺损伤/肺动脉高压 |
| | 2881078 (SARM) | COPD |
| | 2862277 (TNFR1 antagonist) | 急性肺损伤 |
| Phase I | 35112941 (IL5 LA antagonist) | 哮喘 |
| | 2292767 (PI3kd inhibitor) | 呼吸系统疾病 |

资料来源:公司年报、国信证券经济研究所整理

表18: 勃林格殷格翰呼吸临床管线

| 药品名 | 治疗领域 | 临床进展 | 状态 | NCT号 | 开始时间 | 结束时间 |
|-------------------------|--------------------|---------|-----|-------------|-----------|-----------|
| Tiotropium + Olodaterol | COPD | phase 3 | 已完成 | NCT02296138 | 2015.1.13 | 2017.3.29 |
| nintedanib | IPF特发性肺纤维化 | phase 3 | 已完成 | NCT02802345 | 2016.6.30 | 2018.4.13 |
| nintedanib | PF-ILD进行性纤维化间质性肺疾病 | phase 3 | 招募中 | NCT03820726 | 2019.4.16 | 2022.8.31 |

资料来源:公司年报、Clinical trails、国信证券经济研究所整理

全球哮喘和COPD临床研究进展（续）

表19: 阿斯利康呼吸临床管线

| 临床进展 | 药物分子 | 治疗领域 |
|--|---|----------------|
| Phase I | AZD0449 (inhaled JAK inhibitor) | 哮喘 |
| | AZD1402 (inhaled IL-4Ra) | 哮喘 |
| | AZD5634 (inhaled ENaC) | 囊性纤维化 |
| | AZD8154 (inhaled PI3Kgd) | 哮喘 |
| | MEDI3506 (IL-33 mAb) | COPD |
| Phase II | abediterol (LABA) | 哮喘/COPD |
| | AZD1419 (inhaled TLR9 agonist) | 哮喘 |
| | AZD7594 (inhaled SGRM) | 哮喘/COPD |
| | AZD7986 (DPP1) | COPD |
| | AZD8871 (MABA) | COPD |
| | AZD9567 (oral SGRM) | 类风湿性关节炎/呼吸系统疾病 |
| | PT010 (LABA/LAMA/ICS) | 哮喘 |
| tezepelumab (TSLP mAb) | 过敏皮炎 | |
| Phase III/Pivotal Phase II/Registration | Bevespi Aerosphere (PT003) (LABA/LAMA) | COPD |
| | Fasenra (CALIMA, SIROCCO, ZONDA, BISE, BORA, GREGALE) (IL-5R mAb) | 急性哮喘 |
| | PT010(LABA/LAMA/ICS) | COPD |
| | PT027(ICS/SABA) | 哮喘 |
| | tezepelumab (NAVIGATOR, SOURCE)(TSLP mAb) | 急性哮喘 |

资料来源: 公司年报、国信证券经济研究所整理

GINA指南：哮喘用药以糖皮质激素为首选

1994年，美国国立卫生研究院心肺血液研究所与世界卫生组织共同发起，由17个国家的30多位专家组成小组，制定了关于哮喘管理和预防的全球策略，出版了一套名为《全球哮喘防治倡议》（Global Initiative for Asthma-GINA）。1997年，根据GINA方案和我国实际情况，由中华医学会呼吸病学分会组织全国专家制订《支气管哮喘防治指南》。

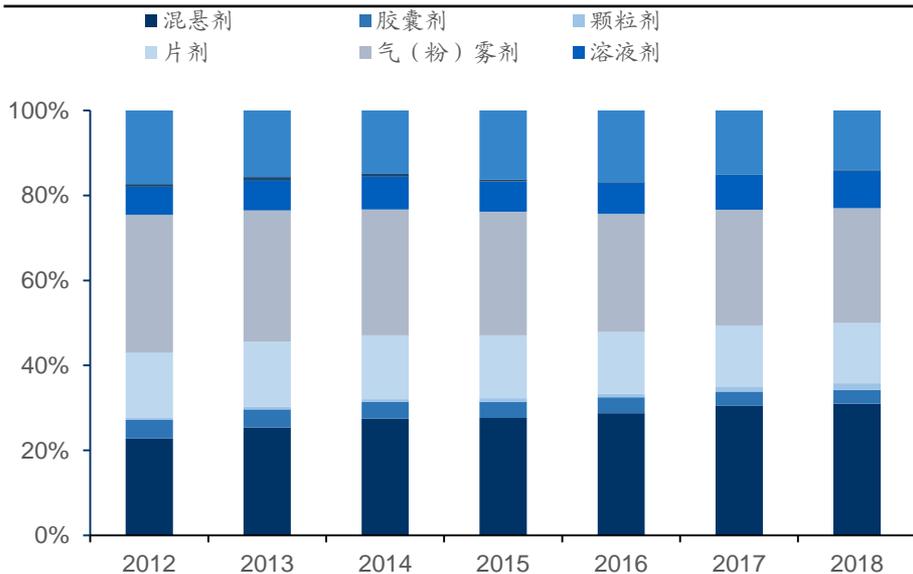
- 1995年，GINA指南首次公布。
- 2002年，GINA指南首次证据更新，全面描述哮喘炎症机制，推荐**ICS（糖皮质激素）**是最有效控制药物。
- 2006年，GINA推荐给予哮喘控制水平进行阶梯治疗，明确推荐**重度哮喘使用ICS+LABA（长效 β 2受体激动剂）**。
- 2010年，GINA明确提出哮喘作为一种慢性疾病管理目标，实现哮喘**当前控制和降低未来风险**。
- 2012年，GINA明确提出哮喘是一种**异质性的**慢性呼吸疾病，需要个体化治疗。
- 2014年，GINA指南首次提出**ICS+LABA**是中重度哮喘患者首选控制药物。
- 2016年，增加**噻托溴铵**作为第四季治疗药物在>12岁人群中使用。
- 2017年，GINA提出哮喘慢性阻肺重叠（Asthma-COPD overlap），建议使用**低剂量ICS**治疗大多数哮喘患者，附加治疗增加**IL-15**单抗。
- 2019年，GINA不再推荐只使用**SABA**来治疗成人和青少年哮喘。GINA推荐所有成人和青少年哮喘患者应该接受含**ICS**的控制性治疗，不管是按需使用（针对轻度哮喘）还是每日使用，以降低发生严重急性加重的风险和控制症状。

GINA的发展趋势表明ICS（糖皮质激素）对哮喘控制的重要作用。ICS是长期治疗哮喘的首选药物，ICS的代表药物布地奈德、丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松，其中市场份额最大的为布地奈德混悬液，决定了混悬液在国内哮喘领域的用药结构地位。

哮喘&COPD用药剂型：国内混悬剂居首

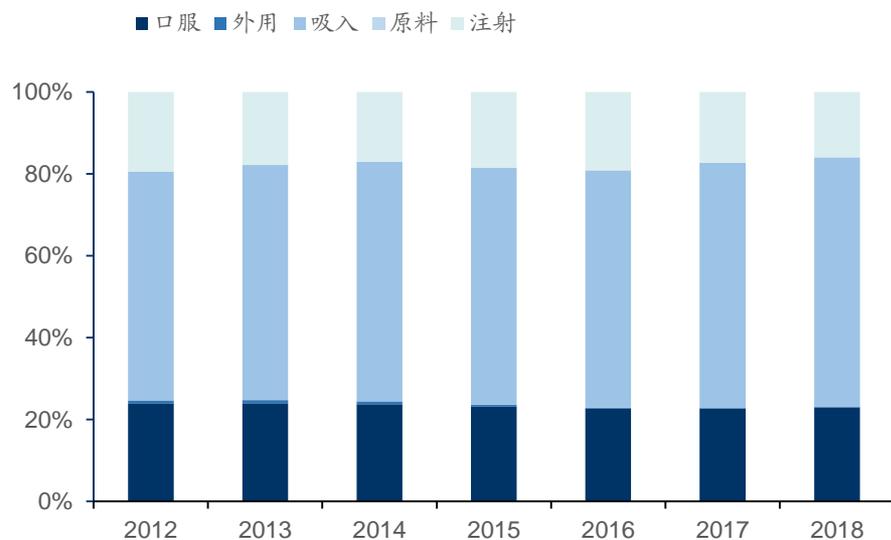
国内哮喘&COPD用药以混悬剂和气（粉）雾剂等吸入制剂为主。从PDB数据来看，目前国内哮喘&COPD用药剂型有吸入型的混悬剂、气（粉）雾剂，溶液剂；口服型的胶囊剂、颗粒剂、片剂以及注射用注射剂等，给药途径以吸入为主。从2012到2016年，用药剂型种类没有变化，用量有所改变，表现在混悬剂在2016年的销售额首次超过气（粉）雾剂，之后持续稳定增长，销售额处于第一位，主要品种为布地奈德和倍氯米松糖皮质激素抗喘药，原因可能与混悬剂装置的便携，有效以及患者的依从性相关。国内哮喘&COPD用药类型以糖皮质激素为主。总的用药类型有糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂、茶碱类、复方药物、抗胆碱能药物和其他药物等。其中糖皮质激素和 β_2 受体激动剂类占比明显持续增长，而复方药物占比逐年降低。

图30：2012-18国内样本医院平喘&COPD用药剂型销售额占比



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

图31：2012-18国内样本医院平喘&COPD用药途径销售额占比



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

哮喘&COPD用药结构：国内口服用药较多

国内外哮喘&COPD主要以吸入制剂为主。主要有以下几类：

① 糖皮质激素ICS：以布地奈德为主，其他包括环索奈德、倍氯米松和氟替卡松等。

② 抗胆碱能药物：主要为噻托溴铵和异丙托溴铵。

③ β_2 受体激动剂(SABA+LABA)：SABA主要有特布他林和沙丁胺醇，LABA以丙卡特罗和福莫特罗为主。

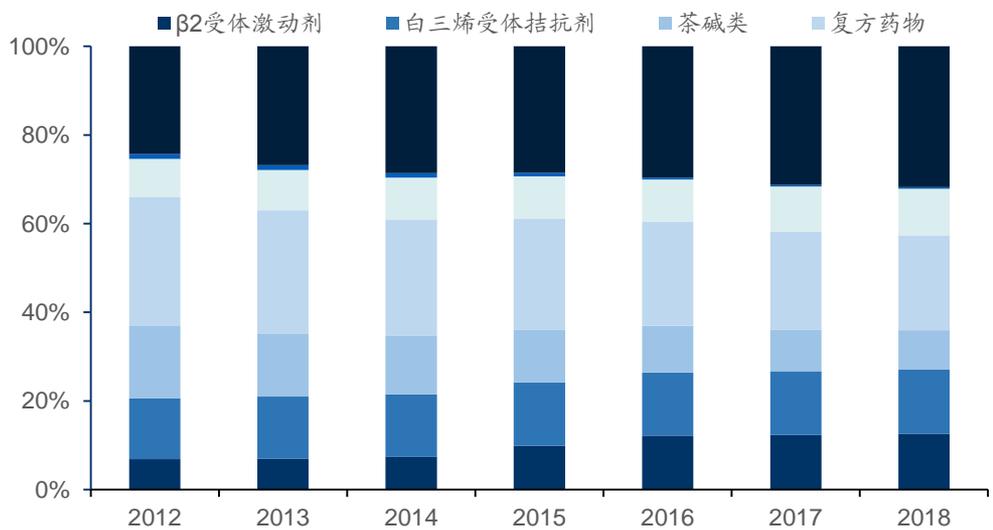
④ 复方药物：主要有舒利迭（沙美特罗+氟替卡松），信必可（布地奈德+福莫特罗），沙丁胺醇复方等。

⑤ 茶碱：主要有氨茶碱、茶碱、多索茶碱和二羟丙茶碱等。

⑥ 其他药物：单抗和白三烯受体抑制剂等。

■ 国内样本医院在茶碱及复方制剂等口服用药占据较大市场份额，其中包括复方甲氧那明，茶碱、多索茶碱和氨茶碱等口服制剂。

图32：2012-2018国内样本医院平喘&COPD用药类型销售额占比



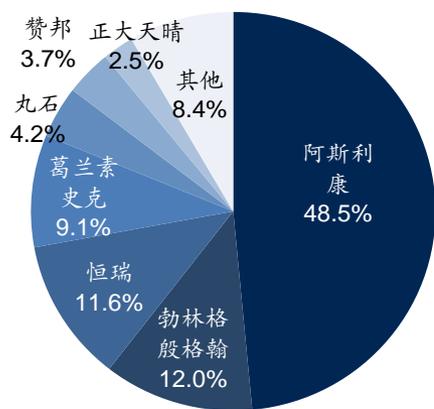
资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

●国内市场规模潜力巨大，重磅品种分析

国内吸入制剂市场有巨大进口替代空间

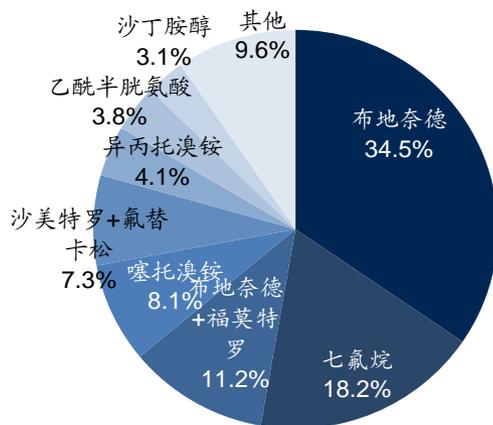
- 国内呼吸用药进口为主，国产占比20%左右，吸入制剂有较大进口替代空间。根据PDB数据，2018年医院样本吸入制剂总体销售额为36.26亿元。除去抗病毒药物与麻醉药等吸入药物，样本医院2018年呼吸科吸入剂销售额约28亿元，占呼吸系统总体用药的34.7%，进口企业占比接近80%，国产占比约20%，国内开展呼吸系统医药研究领域时间短，技术落后。
- 吸入制剂品种市场集中度较高，外资企业占据主要吸入制剂市场。吸入制剂品种主要是布地奈德、七氟烷（注：麻醉用药）、布地奈德福莫特罗、塞托溴铵、沙美特罗氟替卡松和异丙托溴铵等，其中布地奈德在医院样本的销售中一家独大，占34.5%，前五大呼吸吸入制剂品种占医院样本的79%。医院样本的吸入给药企业主要有阿斯利康、勃林格殷格翰、恒瑞医药、葛兰素史克和正大天晴等，企业销售额的前两位外资企业以绝对优势占据了吸入制剂六成市场。
- 吸入制剂销售额维持快速增长。根据PDB数据，重点样本医院医院吸入给药销售额近年来保持10%以上的增速，2018年估计市场整体销售额在109亿（放大系数3倍），随着未来几年吸入制剂的研发投入，以及国内的药物审批进展，预计2019吸入给药的销售额将在120亿元以上。

图33：2018年样本医院吸入给药企业格局



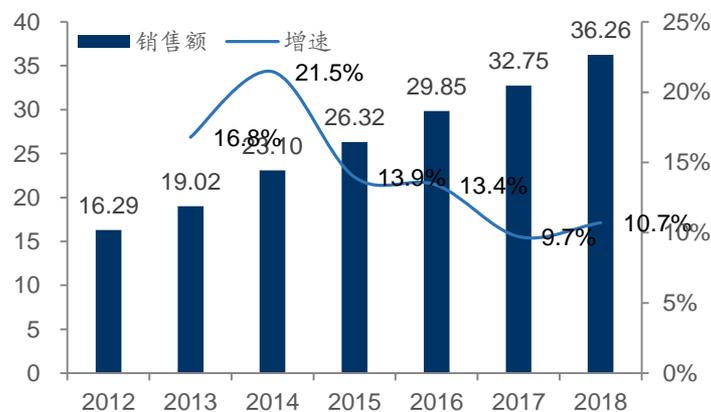
资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

图34：2018年样本医院吸入给药品种格局



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

图35：吸入制剂历年样本医院样本销售额（亿元）及增速



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

国内企业积极布局吸入制剂市场

■ 国内有正大天晴、恒瑞医药、健康元、长风药业等多家企业开始踏入吸入制剂的高仿“无人区”。吸入制剂仿制药竞争强度不大，由于仿制难度大，先获批上市容易获得先发优势，市场前景广阔。在吸入制剂首仿方面，健康元走在了前方，其吸入用复方异丙托溴铵溶液是首个按照新4类获批的吸入制剂。2018年IQVIA数据显示国内复方异丙托溴铵的销售额约为3.43亿元，市场尚小，但是吸入制剂药械一体化的仿制壁垒较高，获批难度较大。吸入用复方异丙托溴铵溶液的过评开启了呼吸制剂仿制的篇章。

表20：国内吸入制剂研发上市进展

| 公司 | 产品名称 | 进展 | 注册分类 | 承办时间 |
|---------|---------------|-------------------------|------|----------|
| 四川普锐特医药 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20190304 |
| 欧米尼医药 | 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂 | 申请上市，已发件 | 化药4 | 20171009 |
| 恒瑞医药 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20181015 |
| 正大天晴 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20180607 |
| 长风药业 | 沙美特罗替卡松吸入气雾剂 | 申请上市，国产独家 | 化药4 | 20180530 |
| 健康元 | 沙美特罗氟替卡松吸入粉雾剂 | 申请上市，已发件 | 化药4 | 20171106 |
| 正大天晴 | 噻托溴铵粉雾剂 | 已上市 | 化药4 | |
| 仙琚制药 | 噻托溴铵吸入粉雾剂 | 已上市 | 化药4 | |
| 南昌弘益 | 噻托溴铵吸入粉雾剂 | 已上市 | 化药4 | |
| 正大天晴 | 吸入用布地奈德混悬液 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20180308 |
| 健康元 | 复方异丙托溴铵吸入溶液 | 获批上市，吸入4类首仿 | 化药4 | 20181228 |
| 健康元 | 吸入用布地奈德混悬液 | 在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20180322 |
| 健康元 | 布地奈德吸入混悬液 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心），可能首仿 | 化药4 | 20190218 |
| 长风药业 | 吸入用布地奈德混悬液 | 申请上市，在审评审批中（在药审中心） | 化药4 | 20180530 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

重磅品种分析——沙美特罗替卡松（舒利迭）

舒利迭（沙美特罗替卡松吸入剂）

- **适应症：**COPD/哮喘
- **规格和使用剂量：**根据沙美特罗含量相同，氟替卡松含量不同分为：50ug: 100ug*60吸/盒/132.26元，不适用重度哮喘、50ug: 250ug*60吸/盒/195.57元、50ug: 500ug*60吸/盒/299.74元。以上三种规格均为每日两次，每次一吸。
- **原理和使用注意事项：**沙美特罗属于选择性长效 β_2 肾上腺素受体激动剂，可扩张支气管，丙酸氟替卡松属于糖皮质激素，与糖皮质激素受体的亲和力较高，局部的抗炎作用较强，只可经口吸入，不可经鼻吸入；呼气，用嘴包住吸嘴，深深地平稳地吸入药物，移走吸嘴，在没有不适的前提下，继续屏气约10秒钟，最后缓慢呼气，一次性将药物吸干净，同时使药物均匀的沉积在气道，药物发挥作用更好；吸完药物后，要漱口，预防口腔真菌感染。
- **原研：**GSK的Advair，2018年海外市场31.5亿美元，2001年进入国内市场，2013年药物制剂国内到期。2018年PDB样本医院销售2.65亿元。
- **仿制：**上市申请的有欧米尼医药、恒瑞医药、正大天晴、长风药业，而健康元、和山东京卫在临床研究中，2018年12月，正大天晴的沙美特罗替卡松粉吸入剂列入优先审评名单，目前是已发件状态。正大天晴、长风药业可能首先有粉雾剂DPI、气雾剂MDI上市。

表21：国内企业沙美特罗替卡松研发进展

| 公司 | 药品名称 | 药品类型 | 申请类型 | 状态日期 | 进展 | 受理号 |
|-----------|---------------|------|------|----------|-------|-------------------------|
| 欧米尼医药 | 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂 | 化药4类 | 仿制 | 2017年10月 | 申请上市 | CYHS1600220、CYHS1600221 |
| 恒瑞医药 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4类 | 仿制 | 2018年10月 | 申请上市 | CYHS1301703、CYHS1301704 |
| 正大天晴 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4类 | 仿制 | 2019年7月 | 申请上市 | CYHS1700680、CYHS1700681 |
| 长风药业 | 沙美特罗替卡松吸入气雾剂 | 化药4类 | 仿制 | 2018年5月 | 申请上市 | CYHS1700711 |
| 润生药业 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4类 | 仿制 | 2019年5月 | 审批审批中 | CYHS1900314、CYHS1900316 |
| 四川普锐特 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4类 | 仿制 | 2019年3月 | 审批审批中 | CYHS1900155 |
| 健康元（海滨制药） | 沙美特罗氟替卡松吸入粉雾剂 | 化药 | 仿制 | 2018年6月 | 获批临床 | CYHS1700093、CYHS1700094 |
| 山东京卫制药 | 沙美特罗替卡松粉雾剂 | 化药 | 仿制 | 2017年6月 | 获批临床 | |
| 先声药业 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药 | 进口 | 2017年3月 | 申请临床 | |

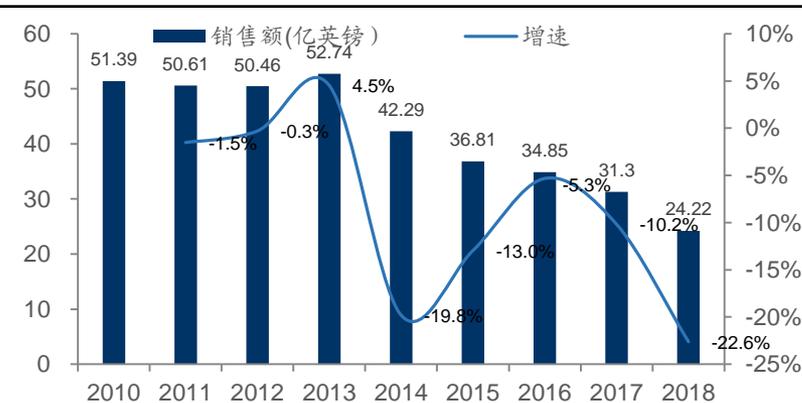
资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理



舒利迭迎来首仿对手，国内正大天晴、长风等报产

- **舒利迭（沙美特罗替卡松）长期霸占呼吸市场。**舒利迭是吸入糖皮质激素氟替卡松与长效 β_2 受体激动剂沙美特罗复方制剂，批准的适应症有哮喘和COPD，并被认可是治疗哮喘的“金标准”药物。舒利迭最早于1999年3月在英国上市，2000在美国上市，目前上市有粉吸入剂和气雾剂两种剂型，粉吸入剂专利于2010年和2013年在美国、欧洲陆续过期，吸入器装置专利也在2016年8月过期，其气雾剂的药物成分和装置也将在2017年前后到期，但是公司财报显示舒利迭的销售额2013年达高峰为52.74亿英镑，2014、2015年有些许下滑至40亿英镑左右，2016、2017销售额均在30亿英镑以上，2018年下滑较多，但仍保持24.2亿英镑。
- **舒利迭国内外仿制困难重重，刚刚迎来首仿竞争对手。**2019年2月12日，Mylan宣布在美国正式上市Wixelalnhub（氟替卡松/沙美特罗），Wixelalnhub是GSK重磅品种舒利迭首个仿制药，在1月30日获批每日2次用于治疗4岁以上哮喘以及COPD患者的气管阻塞，其三种规格的采购价相比GSK舒利迭降低了70%，迎来与舒利迭的正面竞争。在药物配方和装置专利过期前后有像Teva和Sandoz进行了仿制的尝试，结果均以失败告终。在2017年，Teva的AirDuo RespiClick获批上市，但是治疗效果却无法和舒利迭完全等效，没有拥有与舒利迭完全相同的药品标签，并没有对舒利迭的市场产生威胁。舒利迭于2001年进入国内市场，批准的适应症是COPD，2010年，国内批准了哮喘适应症。2013年1月化合物专利在国内到期，干粉吸入组合物专利到2023年。国内有欧米尼、恒瑞、正大天晴、长风药业等4家企业申请上市，健康元、山东京卫处于临床试验中。恒瑞在临床前研发投入已有3048万元，于2018年10月提交粉吸入剂的上市申请。正大天晴相比恒瑞稍微提前，在2018年6月中旬提交了两款规格的粉吸入剂上市申请，在12月份被公示为优先审评名单。在气雾剂方面，长风药业独家于2018年5月申请上市。在其国外首仿和国内4家企业报产的情况下，预计上市后价格会有明显下降，渗透率大幅提升。

图36：舒利迭粉吸入剂销售额



资料来源：公司财报、国信证券经济研究所整理

重磅品种分析——布地奈德

布地奈德

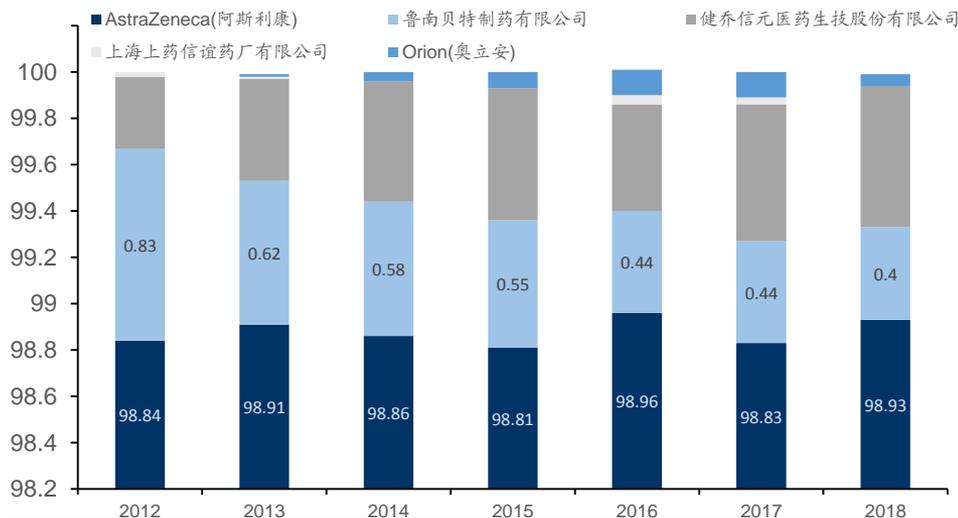
- **剂型:** 吸入用混悬液（普米克令舒）、粉吸入剂（普米克都保）、气雾剂
- **适应症及作用原理:** 哮喘，布地奈德吸入后，主要在气道及肺组织通过各环节的综合作用，收缩扩张的黏膜血管，提高支气管平滑肌和炎症细胞对 β_2 激动剂的敏感性等，对外因性及内因性哮喘均可产生良好治疗作用。除解除哮喘、呼吸困难等临床症状，较其他治疗哮喘药更突出的是其抗炎作用。
- **规格和使用剂量:** 混悬液：2ml:1mg*5支/91.15元，2ml:0.5mg*30支/386.65元，一般一次1mg，一天两次；粉吸入剂：0.1mg/吸，200吸/支/盒，一般剂量是一次400ug，一日两次。
- **使用注意事项:** 当气道有真菌、病毒或结核菌感染时，应慎用布地奈德。吸入布地奈德之后应以净水漱口和咽部，以防生长真菌。
- **原研:** AZ的Pulmicort
- **仿制:** 暂无，主要在研仿制企业为正大天晴（申请上市）、健康元（申请上市）以及长风药业（申请临床）。
- **同类产品:** 上海上药和鲁南贝特的气雾剂，以及信谊百路达的粉雾剂。

表22: 国内已上市布地奈德吸入产品

| 药品名称 | 商品名 | 生产厂商 |
|------------|-------|--------------|
| 吸入用布地奈德混悬液 | 普米克令舒 | 阿斯利康 |
| 布地奈德粉吸入剂 | 普米克都保 | 阿斯利康 |
| 布地奈德吸入粉雾剂 | 沐而畅 | orion pharma |
| | | 意大利凯西制药公司 |
| 布地奈德气雾剂 | 吉舒 | 鲁南贝特 |
| | 宝益苏 | 上海上药信谊 |
| 布地奈德粉雾剂 | | 上海信谊百路达 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

图37: 布地奈德各生产企业销售占比



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

阿斯利康雄霸国内布地奈德市场

- **布地奈德竞争格局：**国外企业依旧领军市场，国内正大天晴、健康元（深圳太太）、长风药业以及鲁南制药积极布局。目前的布地奈德两个重要品种混悬液和粉吸入剂均来自阿斯利康，PDB样本医院数据显示布地奈德国内2018年的销售额中阿斯利康占比98.93%，可见其龙头地位。上市其他品种中，气雾剂国内有上海信谊百路达和鲁南制药，粉雾剂有上海信谊百路达，但份额较小。布地奈德仿制药的研发主要集中在混悬液和气雾剂两个品种，其中正大天晴和健康元研发进展处于较领先位置，为国内仅有的两家申报上市企业。长风药业、鲁南制药、京卫制药和山东裕欣药业积极布局研发。

表23：布地奈德国内仿制药研发进展

| 药品名称 | 受理号 | 申请类型 | 承办日期 | 注册分类 | 企业 | 办理状态 | 状态开始日 |
|------------|-----------------------------|------|------------|------|----------------|------------------------|------------|
| 布地奈德吸入混悬液 | CYHS1900131、 CYHS1900132 | 仿制 | 2019/2/18 | 化药4类 | 深圳太太药业有限公司 | 申请上市，在审评审批中 | 2019/2/15 |
| 吸入用布地奈德混悬液 | CYHS1700712 | 仿制 | 2018/5/30 | 化药4类 | 长风药业股份有限公司 | 申请临床，在审评审批中 (在药审中心) | 2018/5/28 |
| 吸入用布地奈德混悬液 | CYHS1700633 CYHS1700634 | 仿制 | 2018/3/8 | 化药4类 | 正大天晴药业集团股份有限公司 | 申请上市，在审评审批中 (在药审中心) | 2018/3/7 |
| 布地奈德吸入气雾剂 | CYHS1700717 | 仿制 | 2018/1/8 | 化药4类 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中 | 2018/1/4 |
| 布地奈德吸入混悬液 | CYHS1700291 | 仿制 | 2018/3/22 | 化药4类 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中 | 2018/3/20 |
| 布地奈德气雾剂 | CYHS1500592 | 仿制 | 2016/8/31 | 化药6类 | 山东京卫制药有限公司 | 制证完毕 - 已发批件 | 2017/1/23 |
| 吸入用布地奈德混悬液 | CYHS1290032 | 仿制 | 2012/3/26 | 化药6类 | 鲁南制药股份有限公司 | 制证完毕 - 已发批件-企业撤回 | 2016/4/18 |
| 布地奈德气雾剂 | CYHS1400705 | 仿制 | 2014/12/17 | 化药6类 | 山东裕欣药业有限公司 | 制证完毕 - 已发批件 | 2016/10/18 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

重磅品种分析-布地奈德/福莫特罗

信必可都保（布地奈德/福莫特罗）

- **适应症：**COPD/哮喘，适用于需要联合应用吸入皮质激素和长效 β 2-受体激动剂的哮喘病人的常规治疗，不用于哮喘的初始治疗。布地奈德对肺具有糖皮质激素的抗炎作用，可减轻哮喘症状，阻缓病情恶化，福莫特罗是一个选择性 β 2-肾上腺素受体激动剂，舒张支气管平滑肌。
- **规格和剂量：**160ug/4.5ug:60吸/247.67元；160ug/4.5ug:120吸/462.5元；推荐2吸/次，一日2次。
- **使用注意事项：**不能在哮喘急性发作或症状明显加重或急性恶化的时候开始信必可治疗。哮喘症状未得到控制或出现加重，此时应要求患者继续治疗，并及时就医。一旦哮喘症状得到控制，要考虑逐步减少信必可的剂量。当治疗减量时，定期随访患者是非常重要的。应给予信必可最低有效剂量。
- **原研：**AZ的Symbicort，2000年就在欧盟上市，2006年被FDA批准在美国上市。
- **国内专利到期：**2008年进入国内市场，2018年9月9日国内专利到期
- **仿制：**四川普锐特医药科技的布地奈德福莫特罗吸入气雾剂已发临床批件
- **同类产品：**正大天晴的布地奈德福莫特罗粉吸入剂(胶囊型)，按新药申请已获临床批件。



表24：布地奈德福莫特罗国内研究进展

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业 | 办理状态 | 状态开始日 |
|-------------|-------------------|------|------|----------|-----------------|-------------|----------|
| CYHS1700219 | 布地奈德福莫特罗吸入气雾剂 | 化药3 | 仿制 | 20171207 | 四川普锐特医药科技有限责任公司 | 获批临床 | 20180813 |
| CXHL1402182 | 布地奈德福莫特罗粉吸入剂(胶囊型) | 化药5 | 新药 | 20150114 | 正大天晴药业集团股份有限公司 | 制证完毕 - 已发批件 | 20161027 |

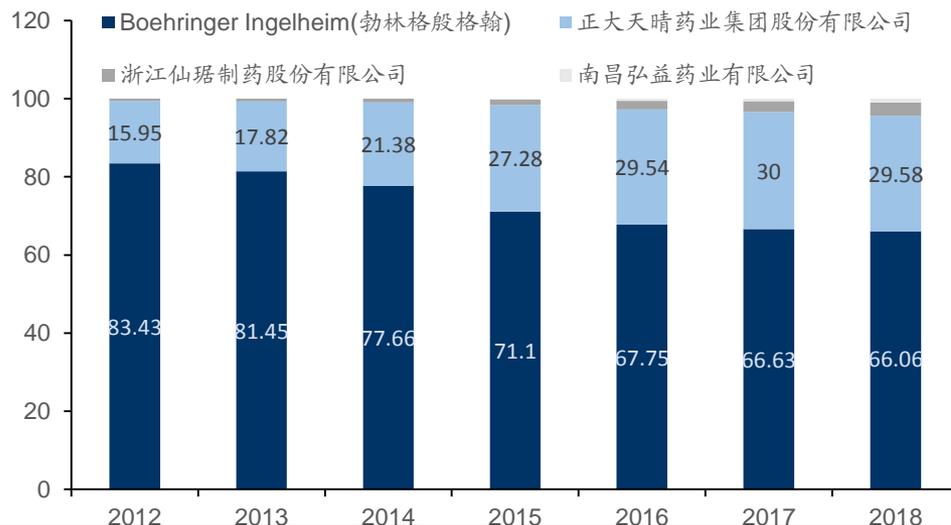
资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

重磅品种分析-噻托溴铵

思力华（噻托溴铵粉吸入剂）

- **适应症：**COPD，适用于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的维持治疗，包括慢性支气管炎和肺气肿，伴随性呼吸困难的维持治疗及急性发作的预防。
- **规格和使用剂量：**18ug*30粒/434.33元和18ug*10粒/147.4元；推荐每日一次，每次一粒。
- **治疗原理和使用注意事项：**一种长效抗胆碱支气管扩张剂，通过与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合，抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱所造成的气管收缩。
- **使用注意事项：**仅供吸入，不能口服，不应用作支气管痉挛急性发作的初始治疗，即抢救治疗药物。在吸入噻托溴铵粉末后有可能立即发生过敏反应；对于窄角型青光眼、前列腺增生、或膀胱颈梗阻的患者应谨慎使用。
- **原研：**BI的Spiriva，2006年国内上市，2018年7月30日国内专利到期
- **仿制：**暂无
- **同类产品竞争情况：**2006年正大天晴的噻托溴铵粉雾剂（天晴速乐）获批，2007年上市。2009年浙江仙琚制药、2013年南昌弘益药业的噻托溴铵吸入粉雾剂陆续获批，规格均为18ug，根据药智网数据，目前并没有仿制药企业申请。从销售规模来看，正大天晴的销售收入约为勃林格殷格翰的一半，目前即使专利到期，由于仿制的气雾吸入剂技术难度，其市场格局不会发生太大变化。

图38：噻托溴铵各生产企业历年销售占比



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

吸入制剂品种市场渗透率有较大提升空间

- **四种吸入制剂品种市场渗透率低。**目前国内销售额最多的是治疗哮喘的布地奈德品种。米内数据显示，布地奈德混悬液2017年在中国公立医疗机构终端销售额接近66亿元，加上粉制剂约70亿，即使受这款销售额最大的吸入制剂品种渗透率也仅5%，其他老牌明星产品舒利迭、思力华、信必可都保市场渗透率仅在1%左右，其中思力华的渗透率仅0.2%，说明国内吸入制剂的市场空间需求较大，吸入仿制市场蓝海有待更多企业的开拓。
- **市场空间测算数据参考：**据Int J Chron Obstruct Pulmon Dis上Dhman和中国医院药学杂志对COPD/哮喘的依从性调查，患者总体依从性约20%，假设20%的患者每年长期服用，80%患者每年服用2个月缓解，此时平均每年服用的费用为正常长期服用的1/3。潜在市场空间=患者平均每年费用*患者人数，市场渗透率=国内用药人数/患者人数。

表25：四种吸入制剂用药渗透率测算

| 品种 | 沙美特罗替卡松吸入剂（舒利迭） | 噻托溴铵（思力华） | 布地奈德/福莫特罗（信必可都保） | 布地奈德 |
|----------------------|---|---|---|---|
| 规格用量 | 50ug: 100ug*60吸/盒/132.26元, 不适用重度哮喘、50ug: 250ug*60吸/盒/195.57元、500ug*60吸/盒/299.74元。每日两次，每次一吸。 | 18ug*30粒 /434.33元和18ug*10粒 /147.4元；每日一次，每次一粒。 | 160ug/4.5ug:60吸 /247.67元；160ug/4.5ug:120吸/462.5元；2吸/次，一日2次。 | 2ml:1mg*5支 /91.15元，2ml:0.5mg*30支/386.65元，一次1mg，一天两次 |
| 患者人数 | COPD: 1亿，哮喘: 3000万 | COPD: 1亿 | 哮喘和COPD(FEV1≤预计正常值的50%)总约5000万 | 哮喘3000万 |
| 长期服用治疗费用/年 | 3648元 | 5284元 | 5627元 | 13308元 |
| 平均治疗费用/年（按照依从性20%计算） | 1216元 | 1761元 | 1876元 | 4436元 |
| 国内销售额 | 约15亿 | 约4亿 | 约15亿 | 约70亿 |
| 国内用药人数 | 约123万 | 约23万 | 约80万 | 约160万 |
| 现有市场渗透率 | 0.95% | 0.23% | 1.60% | 5.33% |

资料来源: IQVIA、药智网、米内网、中国医院药学杂志、国信证券经济研究所测算

吸入制剂重磅品种潜在市场空间百亿级

- **四种吸入制剂品种潜在市场空间达百亿级。**国内吸入制剂潜在市场空间百亿级，竞争公司屈指可数，进口替代空间巨大。
- 沙美特罗替卡松吸入剂（舒利迭）在国内的市场渗透率不到1%，由于国内患者人数基数大，舒利迭简便本身易携带，使用简便，仿制药待上市品种和在研品种较多，按照5~10%的渗透率。假设仿制药上市后价格下降在30~70%，同时假设价格下降后患者依从性从20%上升至30%-50%，那么年平均治疗费用为现有费用基础上的0.375~0.875。对应潜在市场空间为70~120亿元。
- 噻托溴铵（思力华）在样本医院的销售额为四种最低，价格略高，主要用于COPD，现有渗透率最低，仅0.23%，目前还没有仿制药在研，暂且假设价格不变，按照渗透率0.5~1%的估计，潜在市场空间10~20亿元。
- 布地奈德/福莫特罗（信必可都保）为复方制剂，不用于哮喘的初始治疗，本身使用方便，肺部沉积率高，现有渗透率1.6%，目前仿制药有四川普瑞特获批临床，同类产品正大天晴获批临床，暂且假设价格不变，按照渗透率3~5%的估计，潜在市场空间30~50亿元。
- 布地奈德为国内最大吸入制剂销量品种，目前约有160万患者使用，渗透率5.3%，目前原研阿斯利康一家几乎独霸市场，在研仿制企业为正大天晴、长风药业以及健康元。如果渗透率提高至8~10%，则潜在市场空间100-130亿元。

表26：四种吸入制剂潜在市场空间测算

| | 沙美特罗替卡松吸入剂（舒利迭） | 噻托溴铵（思力华） | 布地奈德/福莫特罗（信必可都保） | 布地奈德 |
|-----------|-------------------|-----------|------------------|-----------|
| 现有市场渗透率 | 0.95% | 0.23% | 1.60% | 5.33% |
| 市场渗透率中性假设 | 5% | 0.5% | 3% | 8% |
| 市场渗透率乐观假设 | 15% | 1% | 5% | 10% |
| 潜在市场空间 | 70-90亿元 | 10-20亿元 | 30-50亿元 | 100-130亿元 |
| 相关上市公司 | 正大天晴、恒瑞医药； 健康元 | 正大天晴 | 正大天晴、健康元 | 正大天晴、健康元 |

资料来源：IQVIA、药智网、米内网、中国医院药学杂志、国信证券经济研究所整理测算

●国内企业积极布局，进入吸入制剂“无人区”

健康元：首个新4类获批的吸入制剂上市

- **吸入用复方异丙托溴铵溶液、左旋沙丁胺醇吸入溶液2个产品首仿上市。**2019年4月9日，健康元宣布收到国家药监局核准签发的《药品注册批件》，健康元的吸入用复方异丙托溴铵溶液按照新4类注册，获批后被《中国上市药品目录集》收录，是首个按照新4类获批的呼吸吸入制剂，第2个通过一致性评价的吸入制剂。此次获批之后，也开启了吸入制剂的新市场，国内吸入制剂的仿制热潮将爆发。2019年9月公司的左旋沙丁胺醇吸入溶液通过优先审批途径获批，也是首仿（其余厂家在研的仅有成都倍特药业和四川普瑞特，均在验证性临床阶段）。
- **健康元集团呼吸吸入制剂成为重点项目。**健康元旗下有丽珠医药集团和健康药业集团两家上市公司，控股子公司50余家，子公司上海方予健康医药科技有限公司与钟南山院士所领导的广州呼吸疾病研究所合资成立广州健康元呼吸药物工程技术有限公司，生产和销售平台为海滨制药，共同推进呼吸吸入制剂的研发。
- **申报临床和生产品种的吸入制剂全面布局。**已提交注册申报正在审评中的项4项，处于临床研究阶段项目3项，已完成临床研究申报生产项目2项，其中9个项目2017年经评审入选国家“重大新药创制”科技重大专项高端制剂类的支持。进度较快的品种为复方异丙托溴铵吸入溶液（2019.4.10获得药物注册批件，国内首个吸入制剂按照新4类获批、首仿）、左旋沙丁胺醇吸入溶液（首仿，2019.9.30获批）。妥布霉素吸入溶液、盐酸氨溴索吸入溶液和沙美特罗氟替卡松吸入粉雾剂、吸入用布地奈德混悬液已取得临床批件、布地奈德气雾剂（已完成BE等效性试验）、异丙托溴铵气雾剂等项目已提交注册申报。

表27：健康元吸入制剂研究进展

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业名称 | 办理状态 | 状态开始日 | 进展 |
|-------------|---------------|------|------|------------|-------------|---------------|------------|------|
| CYHB1807043 | 复方异丙托溴铵吸入溶液 | 化药4 | 补充申请 | 2018/12/28 | 深圳太太药业有限公司 | 已发件 | 2019/4/11 | 获批上市 |
| CYHS1700324 | 复方异丙托溴铵吸入溶液 | 化药4 | 仿制 | 2018/1/26 | 深圳太太药业有限公司 | 已发件 | 2019/4/11 | 获批上市 |
| CYHS1900196 | 异丙托溴铵吸入溶液 | 化药4 | 仿制 | 2019/3/18 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中（在药审中心） | 2019/3/15 | 申请上市 |
| CYHS1900132 | 布地奈德吸入混悬液 | 化药4 | 仿制 | 2019/2/18 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中（在药审中心） | 2019/2/15 | 申请上市 |
| CYHS1700717 | 布地奈德吸入气雾剂 | 化药4 | 仿制 | 2018/1/8 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中 | 2018/1/4 | 申报生产 |
| CYHS1700270 | 异丙托溴铵气雾剂 | 化药4 | 仿制 | 2017/10/31 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中 | 2017/10/26 | 申报生产 |
| CYHS1700093 | 沙美特罗氟替卡松吸入粉雾剂 | 化药4 | 仿制 | 2017/11/6 | 深圳市海滨制药有限公司 | 已发件 | 2018/7/6 | 临床 |
| CYHS1700291 | 布地奈德吸入混悬液 | 化药4 | 仿制 | 2018/3/22 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中（在药审中心） | 2018/3/20 | 获批临床 |
| CYHS1700058 | 盐酸左旋沙丁胺醇吸入溶液 | 化药3 | 仿制 | 2017/11/9 | 深圳太太药业有限公司 | 已发件 | 2019/9/30 | 获批上市 |
| CYHS1800058 | 富马酸福莫特罗吸入溶液 | 化药3 | 仿制 | 2018/3/26 | 深圳太太药业有限公司 | 在审评审批中（在药审中心） | 2018/3/23 | 注册申报 |

资料来源：药智网、公司公告、国信证券经济研究所整理

健康元：盈利预测与评级

- **健康元涉及六大业务，不考虑呼吸管线的情况下，现有业务合理估值在189-201亿左右。**健康元持有丽珠集团44.81%股份，其消化道制剂艾普拉措今年保持高增长，参芪扶正等承压品种下滑幅度收窄，根据我们此前报告，丽珠集团合理估值280-300亿，因此健康元持有的丽珠部分为125-134亿；丽珠单抗按照上一轮融资估值5.5亿美元（对应39.1亿元），健康元持股60.45%，对应在23.6亿；海滨制药估计2亿左右利润，按照15X估值，则对应30亿市值；原料药（焦作健康元）估计贡献利润1.5亿+，按照10-12X估值，则对应10-18亿市值；保健品版块估计在0.5亿利润，增速略有下滑，按照10X估值，对应5亿。以上合计在189-201亿。目前公司市值186亿，**即不考虑呼吸管线产品的情况下，现有业务已经提供了安全边际。**
- **呼吸管线布局丰富，2个产品首仿获批，后续还有重磅品种，有望抢占市场，提供100-150亿估值弹性。**公司呼吸制剂产品丰富，管线进度靠前，竞争格局好。复方异丙托溴铵溶液、左旋沙丁胺醇吸入溶液均作为首仿获批，异丙托溴铵和沙丁胺醇2018国内销售额估计分别为4.5亿、3.4亿，潜在空间估计均在10亿级别，健康元作为首仿若占据30%市场份额，则峰值销售均可达3亿。公司后续的布地奈德、沙美特罗氟替卡松均为大品种，根据前文测算，布地奈德潜在空间超百亿，仅有健康元和正大天晴两家企业申请上市，健康元若占据20%份额，销售峰值可达20亿。沙美特罗氟替卡松潜在空间80亿，目前有三家申请上市，健康元紧随其后，如果占据10%份额，销售峰值可达8亿。以上品种峰值销售合计在34亿左右。如果按照七年实现销售峰值，根据DCF折现模型约为53亿，即可提供50亿左右的市值弹性。
- **投资建议：首次覆盖，给予“买入”投资评级。**预计2019-2021年营收124/141/163亿元，同比增速11/14/16%；归母净利润8.2/9.5/12.6亿元，同比增速15/18/22%；按最新总股本计算，摊薄EPS=0.42/0.49/0.60元，当前股价对应PE=23/19/16x，目前估值极具安全边际，呼吸管线提供市值弹性，具有20%以上空间，首次覆盖，给予“买入”评级。

表28：健康元盈利预测和财务指标

| | 2017A | 2018A | 2019E | 2020E | 2021E |
|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 营业收入(百万元) | 10779 | 11204 | 12,380 | 14,062 | 16,339 |
| (+/-%) | 10.9 | 3.9 | 10.5% | 13.6% | 16.2% |
| 净利润(百万元) | 2133 | 699 | 807 | 948 | 1158 |
| (+/-%) | 372.5 | -67.2 | 15.4% | 17.5% | 22.1% |
| 摊薄每股收益(元) | 1.36 | 0.36 | 0.42 | 0.49 | 0.60 |
| 市盈率(PE) | 7.1 | 26.7 | 23.1 | 19.7 | 16.1 |

资料来源：Wind、国信证券经济研究所预测

注：摊薄每股收益按最新总股本计算

正大天晴：力做COPD领域的引领者

- **呼吸科吸入制剂市场持续发力。**正大天晴产品治疗领域涉及肝病、肿瘤、呼吸、感染、消化等多种疾病领域，呼吸COPD领域为未来重点发展方向。目前公司的呼吸用药主要有天晴速乐噻托溴铵粉雾剂、富马酸福莫特罗粉吸入剂等。
- **沙美特罗替卡松粉吸入剂可能首仿，天晴速乐销售过4亿，后续管线有环索奈德和吸入用布地奈德混悬液。**天晴速乐主要成分是噻托溴铵，是一线临床用药方案用于治疗COPD的药物。2017年4.13亿元，2018年5.05亿元，治疗效果与思力华基本相同，由于价格较原研优势，国内仿制企业较少，预计销售额仍然有持续增长空间。沙美特罗替卡松粉吸入剂2018年6月5日在药审中心审评，2018年12月，沙美特罗替卡松粉吸入剂因是重大专项项目被公示为优先审评名单。吸入用布地奈德混悬液已完成人体等效性试验CTR20171166，于2018年3月7日开始审评审批，一旦这两种吸入剂获批，将对老牌原研产品舒利迭和普米克令舒发起冲击，国内呼吸吸入制剂市场格局将会发生变化。这两个品种竞争格局好，正大天晴有希望成为布地奈德首仿，沙美特罗替卡松也将为第一或第二，上市后若占据20%市场份额，将分别成为峰值销售在20亿、16亿左右的大品种。

表29：正大天晴吸入产品研发审批进展

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业名称 | 办理状态 | 状态开始日 |
|-------------|-------------------------|-------|------|-----------|------|---------------|------------|
| CXHS1200380 | 环索奈德粉吸入剂 | 化药3.1 | 新药 | 2013/3/27 | 正大天晴 | 制证完毕-已发批件 | 2015/10/29 |
| CXHS1200381 | 环索奈德粉吸入剂 | 化药3.1 | 新药 | 2013/3/27 | 正大天晴 | 制证完毕-已发批件 | 2015/10/29 |
| CYHS1700680 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂(50µg/100µg) | 化药4 | 仿制 | 2018/6/7 | 正大天晴 | 在审评审批中(在药审中心) | 2018/6/5 |
| CYHS1700681 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂(50µg/250µg) | 化药4 | 仿制 | 2018/6/7 | 正大天晴 | 在审评审批中(在药审中心) | 2018/6/5 |
| CYHS1401826 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂(泡囊型,I) | 化药6 | 仿制 | 2015/4/21 | 正大天晴 | 制证完毕-已发批件 | 2016/10/27 |
| CYHS1401827 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂(泡囊型,II) | 化药6 | 仿制 | 2015/4/21 | 正大天晴 | 制证完毕-已发批件 | 2016/10/18 |
| CYHS1401828 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂(泡囊型,III) | 化药6 | 仿制 | 2015/4/21 | 正大天晴 | 制证完毕-已发批件 | 2016/10/2 |
| CYHS1700633 | 吸入用布地奈德混悬液 | 化药4 | 仿制 | 2018/3/8 | 正大天晴 | 在审评审批中(在药审中心) | 2018/3/7 |
| CYHS1700634 | 吸入用布地奈德混悬液 | 化药4 | 仿制 | 2018/3/8 | 正大天晴 | 在审评审批中(在药审中心) | 2018/3/7 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

中国生物制药 (1177.HK)：成长清晰，强者恒强

■ 业绩保持高增速，略超预期

2019年上半年中国生物制药实现营收125.27亿元 (+28.8%)，归母净利润14.44亿元 (+5.8%)，调整后归母净利润16.74亿元 (+20.5%)，略超预期。肝病用药表现好于预期，新上市产品的销售放量是业绩增长的重要因素。

■ 肿瘤板块快速崛起，创新药强劲增长

上半年肿瘤用药销售25.66亿元 (+145.5%)，营收占比快速上升至20.5%。安罗替尼上市后迅速放量高增长，独家创新药降价压力小，将是业绩持续增长强大动力。来那度胺、硼替佐米等仿制药新品的上市，雷替曲塞的不断放量为肿瘤用药板块提供增量。部分新品受益新医保目录调入，将加速实现进口替代。

■ 上半年研发投入高达16.26亿元，推动进入新产品上市密集收获期

今年1-8月公司获得15个药品批件，其中不乏来那度胺、阿哌沙班、利伐沙班、他达拉非、替格瑞洛等重磅品种，安罗替尼也收获了第二个适应症：软组织肉瘤。目前共有在研品种241个，其中创新药占比达25%。预计未来3~5年每年都有10~15个新产品上市，其中创新药比例将不断提升。

■ 集采扩面：是压力，也是机会

新一轮的代量采购将实施范围从“4+7”扩展到全国，旗下公司中标5个品种，但大品种恩替卡韦未能中标。其中正大天晴瑞舒伐他汀钙片 (降价62%)、吉非替尼片 (降价18%)、厄贝沙坦氢氯噻嗪片 (降价7%)、甲磺酸伊马替尼胶囊 (降价6%) 中标，北京泰德氟比洛芬酯注射剂 (降价0.32%) 中标。其中瑞舒伐他汀、吉非替尼、伊马替尼市场份额较小，预计将提供较高业绩增量。恩替卡韦为此前4+7中标品种，此次未能中标可能带来一定不利影响。综合考虑，公司本次中标品种丰富，且考虑到安罗替尼、PD-1等现有和预期明年上市的创新品种带来的增量，总体上看本次联合采购利好公司。公司将在新旧产品加速迭代过程中实现结构升级、盈利持续。

■ 风险提示：研发进度不及预期。

■ 投资建议：成长清晰，强者恒强，维持“买入”评级

考虑新产品上市加速，预计2019~2021年营收约256/316/378亿元，归母净利润约34/43/52亿元，可比口径下，同比增长约21/25/22%。公司研发投入行业领先，管线储备深厚，进入新产品密集收获期，提供长期成长的动力。在医药龙头强者恒强大趋势下，公司的成长确定性和竞争优势越来越清晰，有望享有估值溢价。一年期合理估值13.3~15.7港元 (对应21PE 28~33x)，维持“买入”投资评级。

表30：中国生物制药盈利预测和财务指标

| | 2017 | 2018 | 2019E | 2020E | 2021E |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 营业收入(百万元) | 14819 | 20,889 | 25,557 | 31,574 | 37,807 |
| (+/-%) | 9.40% | 41.0% | 22.3% | 23.5% | 19.7% |
| 归母净利润(百万元) | 2171 | 9046 | 3442 | 4291 | 5214 |
| (+/-%) | 32.60% | 316.7% | -62.0% | 24.7% | 21.5% |
| 每股收益(元) | 0.19 | 0.72 | 0.27 | 0.34 | 0.41 |
| 市盈率(PE) | 52.9 | 14.0 | 37.3 | 29.6 | 24.5 |

恒瑞医药：积极推进沙美特罗替卡松粉上市

- **恒瑞沙美特罗替卡松粉申请上市。**恒瑞在2016年10月15日公告获得沙美特罗替卡松粉吸入剂临床批件时，披露在这个品种上的研发投入已经达到3048万元人民币，远超过500万元的化药仿制药研发水平，而在2017年2月24日登记的临床试验将招募300人，启动沙美特罗替卡松粉吸入剂与原研药“头对头”比较研究。终于2018年10月15日，江苏恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂提交上市申请获受理。
- **积极布局呼吸领域市场。**除了重磅明星产品沙美特罗替卡松外，有茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂、格隆溴铵吸入粉雾剂、马来酸茛达特罗吸入粉雾剂等临床研究多种产品管线，推进呼吸领域用药的多样性。
- **恒瑞销售优势明显，有望抢占舒利迭仿制药的国内市场。**沙美特罗替卡松粉吸入剂批准的适应症为哮喘和COPD。根据米内网中国公立医疗机构数据，舒利迭在国内市场的销售额大约每年在15亿元人民币，前面我们测算了潜在空间80亿左右，目前包括恒瑞在内一共4家企业申请沙美特罗替卡松粉仿制药的上市。恒瑞凭借销售优势，一旦上市，有望占据20%以上的市场份额，则销售峰值可达14亿左右。

表31：恒瑞呼吸吸入制剂研究进展

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业名称 | 办理状态 | 状态开始日 |
|-------------|---------------|-------|------|------------|------|---------------|------------|
| CYHS1900067 | 马来酸茛达特罗吸入粉雾剂 | 化药4 | 仿制 | 2019/1/26 | 恒瑞医药 | 在审评审批中（在药审中心） | 2019/1/23 |
| CYHS1800339 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4 | 仿制 | 2018/10/15 | 恒瑞医药 | 在审评审批中（在药审中心） | 2018/10/12 |
| CYHS1800340 | 沙美特罗替卡松粉吸入剂 | 化药4 | 仿制 | 2018/10/15 | 恒瑞医药 | 在审评审批中（在药审中心） | 2018/10/12 |
| CYHS1500898 | 马来酸茛达特罗吸入粉雾剂 | 化药6 | 仿制 | 2016/3/4 | 恒瑞医药 | 制证完毕 - 已发批件 | 2016/10/27 |
| CXHL1501818 | 茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂 | 化药3.2 | 新药 | 2015/9/16 | 恒瑞医药 | 制证完毕 - 已发批件 | 2016/12/22 |
| CXHL1401282 | 格隆溴铵吸入粉雾剂 | 化药3.3 | 新药 | 2014/11/2 | 恒瑞医药 | 制证完毕 - 已发批件 | 2017/10/17 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

恒瑞医药：迎来收获期，收入增速将上台阶

■ 2019H1收入利润保持较快增长，符合预期

2019上半年营收100.26亿元(+29.19%)，归母净利润24.12亿元(+26.32%)，扣非归母净利润22.89亿元(+25.21%)。其中二季度单季度营收50.59亿元(+29.61%)，归母净利润12.20亿元(+27.03%)，延续一季度的增长势头。

■ 销售管理费用率稳定，研发费用率维持较高水平

2019H1毛利率86.69%，销售费用率36.42%，管理费用率8.70%，比去年同期基本持平。研发费用金额14.84亿元、同比增长+49.13%，研发费用率14.80%，比去年同期提高1.98pp；研发投入强度继续保持较高水平，导致利润增速慢于收入增速，销售净利率24.07%(-0.98pp)。

■ 创新药迎来收获期，预计收入增速有望上台阶

卡瑞利珠单抗自7月份起上市销售，定价及患者援助方案符合中国国情，我们预计商业化销售放量速度将非常快，并带动化疗、阿帕替尼等联合用药方案的收入增长。2019下半年如果吡咯替尼、硫培非格司亭能够顺利完成医保目录谈判准入，2020年起将享受到2-3年医保红利期带来的快速增长。多个创新药商业化销售放量曲线叠加带来业绩景气周期，我们预计从2019下半年起公司收入增速将上一个台阶。

■ 后续研发管线不断收获临床及注册里程碑进展

展望2020年，卡瑞利珠单抗后续适应症(HCC 2L、EC 2L、nsNSCLC 1L等)将陆续发布试验结果、提交注册申请、批准上市。吡咯替尼在乳腺癌中从晚期二线向晚期一线、早期新辅助延伸布局；瑞马唑仑插管镇静、全身麻醉两个适应症将陆续批准上市；糖尿病管线中瑞格列汀、恒格列净都将陆续完成随访、提交注册申请；海曲泊帕、SHR-1316也有希望在2020年内提交注册申请。

风险提示：创新药研发失败或进度低于预期；仿制药降价幅度超预期。

■ 投资建议：维持“买入”评级

预计2019-2021年营收224/283/357亿元，同比增速29/26/26%；归母净利润54/69/88亿元，同比增速32/28/28%；摊薄EPS=1.21/1.55/1.99元，当前股价对应PE=70/54/42x。创新药上市驱动业绩增长上台阶，里程碑进展提升研发管线估值，创新药国际化战略打开长期市值空间，维持“买入”评级。

表32：恒瑞医药盈利预测和财务指标

| | 2017 | 2018 | 2019E | 2020E | 2021E |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 营业收入(百万元) | 13,836 | 17,418 | 22,407 | 28,344 | 35,691 |
| (+/-%) | 24.70% | 25.90% | 28.6% | 26.5% | 25.9% |
| 净利润(百万元) | 3,217 | 4,066 | 5354 | 6878 | 8800 |
| (+/-%) | 24.20% | 26.40% | 31.7% | 28.4% | 27.9% |
| 摊薄每股收益(元) | 0.73 | 0.92 | 1.21 | 1.55 | 1.99 |
| 市盈率(PE) | 115.4 | 91.6 | 69.6 | 54.4 | 42.3 |

资料来源：Wind、国信证券经济研究所预测

注：摊薄每股收益按最新总股本计算

长风药业：两款重磅吸入品种申请上市

- **吸入制剂细分领域的专家。**长风药业旗下在研产品线涵盖了呼吸系统全系列产品：涉及哮喘（Asthma）、慢性阻塞性肺病（COPD）、过敏性鼻炎（Allergic Rhinitis）等多个临床需求大的治疗领域。拥有定量吸入气雾剂（MDI）、干粉吸入剂（DPI）、雾化吸入剂（Nebulizer）吸入制剂以及鼻喷雾剂（Nasal Spray）的研发生产平台，致力于为全球提供高质量呼吸药物。目前在研项目有近20个，4个项目进入临床。2017年8月，长风药业完成4.4亿元D轮融资，推进吸入制剂的研发。
- **两大呼吸吸入制剂重磅品种申请上市。**2018年5月30日，全球最大品种沙美特罗替卡松吸入气雾剂和国内最大品种吸入用布地奈德混悬液在药审中心受理承办，其中沙美特罗替卡松吸入气雾剂舒利迭为国产独家品种剂型，预计2019年获批上市，届时年销售额至少上亿元。

表33：长风药业呼吸吸入制剂研究进展

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业名称 | 办理状态 | 状态开始日 |
|-------------|--------------|-------|------|-----------|------|-------------------|-----------|
| CYHS1700711 | 沙美特罗替卡松吸入气雾剂 | 化药4 | 仿制 | 2018/5/30 | 长风药业 | 在审评审批中 (在药审中心) | 2018/5/28 |
| CYHS1700712 | 吸入用布地奈德混悬液 | 化药4 | 仿制 | 2018/5/30 | 长风药业 | 在审评审批中 (在药审中心) | 2018/5/28 |
| JXHL1700003 | 酒石酸左沙丁胺醇 | 化药5.2 | 进口 | 2017/1/24 | 长风药业 | 在审评审批中 | 2017/1/23 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

人福医药：联合收购Ritedose进入吸入制剂市场

- 人福医药联合资本方6.05亿美元收购美国Ritedose公司。Ritedose是美国排名第一的BFS技术生产单剂量无菌药剂制造商。Ritedose公司成立于1995年，拥有员工300余人，是美国一家使用BFS（吹瓶灌装封口）技术领先制造商。该公司通过其运营的子公司Ritedose Pharmaceuticals每年为呼吸和眼科市场提供约10亿件药品。无菌药剂年产量超过17亿支，年销售额达1.5亿美元，无菌药剂年产量超过17亿支。人福医药的国际化步伐全面加速，逐步成长为一家国内跨国药企。为进军呼吸治疗领域，人福医药联合资本方收购美国Ritedose公司，引进国际高品质吸入溶液剂产品，很好的促进国产药品的研发、提升药品质量，降低对进口药品的依赖，填补国内BFS技术的空白。产品主要用于呼吸科的慢性阻塞性肺病、哮喘的治疗，双方在武汉已合资成立瑞多仕（武汉）制药有限公司，收购完成后人福医药将独家拥有RiteDose全球最先进的BFS技术，产品越来越国际化。
- 2019年4月24日，人福医药首款吸入制剂进口注册获受理。人福医药集团投资的瑞多仕（武汉）制药有限公司首款吸入制剂——吸入用异丙托溴铵溶液国内申报获得国家药品监督管理局受理，是人福医药迈入中国吸入药物市场大门的第一步。

表34： Ritedose首款吸入药物国内申报

| 受理号 | 药品名称 | 注册分类 | 申请类型 | 承办日期 | 企业名称 |
|-------------|------------|-------|------|----------|---------------|
| JXHL1900077 | 吸入用异丙托溴铵溶液 | 化药5.2 | 进口 | 20190422 | 瑞多仕(武汉)制药有限公司 |

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

总结

- **全球呼吸制剂市场进入稳健平台期，制剂技术成熟，国际市场规模稳定，仿制药逐渐开始出现。**吸入给药的剂型和装置复杂，但起效快、副作用少，优势明显。哮喘是仅次于癌症的世界第二大致死和致残疾病，全球约有3亿患者，慢性阻塞性肺病（COPD）也是第三大流行病，近年来呼吸疾病患病率上升，首选吸入给药途径已成为全球共识。全球哮喘和慢性阻塞性肺病专利药市场规模超过200亿美元，增速下滑，仿制药的出现是重要原因。
- **中国哮喘和COPD治疗药物结构落后海外，呼吸制剂渗透率低，有较大提升空间。**吸入制剂的剂型从雾化、气雾剂、干粉吸入剂依次演变，发展过程中便携性、给药吸收率、经济性、操作性提高，用药不良率降低。海外哮喘和COPD治疗药品以复方剂型为主，剂型以气雾剂、干粉吸入剂为主。国内则是茶碱及复方制剂等口服药占据较大市场份额，而吸入制剂则以雾化剂为主。目前海外销售几十亿的重磅品种如等在国内渗透率不到1%，有较大的提升空间。
- **吸入制剂药械合一，存在技术壁垒、审批壁垒、临床壁垒，仿制难度大，原研雄踞市场。**仿制药物+器械（药械合一）组合产品的开发技术难度较大，吸入制剂的理想粒径为1-5 μm ，在制剂处方、给药装置、制剂工艺、质量研究、稳定性研究等方面均有严格要求；临床BE试验复杂，审批程序环节多。舒利迭于2000年在美国上市，药剂化合物与吸入装置专利分别于2011年、2016年到期，但直到2019年2月才有首仿获批上市。全球吸入制剂销售过亿美元的品种绝大部分为原研，国内外对重点吸入制剂品种仿制进展缓慢。原研吸入剂型厂商GSK、BI、AZ三家雄踞市场，中国吸入制剂市场中外企占据近80%份额。
- **国产企业纷纷布局呼吸制剂领域，进口替代风口将临。**2018年10月15日，恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂提交上市申请获受理，2018年12月，正大天晴的沙美特罗替卡松粉吸入剂列入优先审评名单，有望成为国内舒利迭首仿，其吸入用布地奈德混悬液于2018年3月7日开始审评。国内最大销售额品种布地奈德市场长期被阿斯利康独占，长风药业和健康元分别2018年5月30日和2019年2月18日申报上市、在审评中。健康元在2019年4月收到吸入复方异丙托溴铵溶液的注册批件，开启了国内吸入制剂仿制的新篇章。我们认为吸入制剂将成为壁垒极高的细分小专科，成长潜力巨大。
- **风险提示：**企业研发不及预期、产品审批不及预期、产品销售不达预期。
- **投资建议：**建议买入健康元（吸入用复方异丙托溴铵溶液首仿上市、左旋沙丁胺醇吸入溶液首仿上市、吸入布地奈德混悬液BE后重新申报生产）、中国生物制药（正大天晴的天晴速乐销售可观、沙美特罗替卡松粉申请上市、国内最大品种吸入布地奈德混悬液可能首仿）、恒瑞医药（吸入制剂产品管线丰富，沙美特罗替卡松粉申请上市），关注长风药业等。

国信证券投资评级

| 类别 | 级别 | 定义 |
|------------|----|----------------------------|
| 股票 投资评级 | 买入 | 预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上 |
| | 增持 | 预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间 |
| | 中性 | 预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间 |
| | 卖出 | 预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上 |
| 行业 投资评级 | 超配 | 预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上 |
| | 中性 | 预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间 |
| | 低配 | 预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上 |

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧

GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

