

# 信义山证 汇通天下

证券研究报告

## 医药生物

报告原因：深度研究

2020 年 6 月 4 日

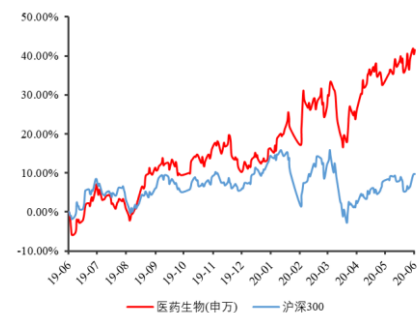
## 单抗行业深度报告

国产单抗开启上市之路，国内市场将迎来快速发展期 看好

行业研究/深度报告

## 维持评级

医药生物板块近一年市场表现



### 分析师：

刘建宏

执业登记编码：S0760518030002

电话：0351-8686724

邮箱：liujianhong@sxzq.com

太原市府西街 69 号国贸中心 A 座 28 层

山西证券股份有限公司

北京市西城区平安里西大街 28 号中海国

际中心 7 层

<http://www.i618.com.cn>

### 投资要点：

- **单抗-高端生物药领域的明星。**生物药已成为制药行业近年来发展最快的子行业之一，其中单抗是生物药的最大类别，2018 年销售额占全球生物药市场比重高达 55.3%。此外，在 2019 年全球销售额前二十的药品中，13 个生物药中单抗就占据 9 席，单抗目前是全球制药市场最重要的细分领域之一。
- **全球市场迅速扩张，单抗研发迎来热潮。**2018 年全球单抗药物市场已从 2014 年的 883 亿美元增至 2018 年的 1,448 亿美元，复合增长率高达 13.2%，远高于全球生物药 7.7% 的复合增长率。随着技术的发展及研发投入的扩大，近几年单抗上市明显加速，且靶点多样化。作为生物药的新兴细分品种，单抗药物迎来全球各国的研发和竞争热潮已有上百个国家或地区竞逐单抗药物市场。
- **国内将迎来千亿市场，国产单抗进入收获期。**2018 年中国单抗市场仅占总生物药市场的 6.1%，单克隆抗体药物在中国的种类较少、覆盖率较低。而随着国内需求端及支付能力的持续提升，医保覆盖面及上市品种的持续扩大，我国单抗市场将迎来千亿市场。随着国家对创新药及生物技术的支持，近年我国单抗药物研发如火如荼，研发产品种类及参与企业众多。随着近年多个明星单抗产品专利的陆续到期，生物类似物成为国内单抗研发的热门领域，竞争较为激烈。目前国产单抗已上市 10 种，其中 2018-2019 年批准上市 7 种，是 2006-2017 年的两倍多。
- **投资建议：**单抗药物是生物药中最大类别，其具备特异性强、灵敏度高、安全性高的独特优势，是全球制药领域发展主流之一。随着国内需求端及支付能力的持续提升，医保覆盖面及上市品种的持续扩大，我国单抗市场将迎来快速发展时期。目前国内单抗研发较为火爆，参与者众多，尤其在 PD-1 单抗及热门靶点明星单抗类似物领域。国产单抗已开启上市之路，即将进入竞争激烈阶段，我们认为研发技术实力较强，研发管线丰富、梯度合理，研发进度较快，生产规模较大及成本控制能力较好的优质企业更具竞争能力，建议关注恒瑞医药、复宏汉霖、信达生物、君实生物等。

### 风险提示：

- 研发不达预期风险；市场竞争风险；药品安全风险；行业政策风险

## 目录

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. 单抗-高端生物药领域的明星</b>                      | <b>6</b>  |
| 1.1 生物药快速崛起，单抗为其中最大类别                        | 6         |
| 1.2 具备独特的结构及优势                               | 7         |
| 1.3 发展历经百年，技术日趋成熟                            | 8         |
| 1.4 临床应用价值高，已成为抗肿瘤主力军                        | 12        |
| <b>2. 全球市场迅速扩张，单抗研发迎来热潮</b>                  | <b>14</b> |
| 2.1 增长最快药品细分市场之一，规模将持续扩大                     | 14        |
| 2.2 近年集中上市，涉及靶点种类多样                          | 14        |
| 2.2 研发热情高涨，未来市场竞争激烈                          | 15        |
| <b>3. 国内将迎来千亿市场，国产单抗进入收获期</b>                | <b>16</b> |
| 3.1 国内处于起步阶段，即将迎来高速发展期                       | 16        |
| 3.2 需求端与支付能力不断提升，医保覆盖持续扩容                    | 17        |
| 3.3 国内研发热情高涨，类似物竞争激烈                         | 19        |
| 3.4 国产单抗开启上市之路，即将进入黄金收获期                     | 20        |
| <b>4. 各靶点国产单抗陆续上市，未来市场竞争激烈</b>               | <b>21</b> |
| 4.1 PD-1/PD-L1 单抗：广谱抗肿瘤药物，国内研发火爆             | 21        |
| 4.2 HER-2 单抗：国内市场快速增长，类似物研发竞争激烈              | 25        |
| 4.3 CD20 单抗：国产首款已上市，未来类似物竞争激烈                | 28        |
| 4.4 TNF- $\alpha$ 单抗：类似物对原研冲击较大，国产即将进入激烈竞争阶段 | 31        |
| 4.5 VEGF 单抗：国产类似物已开始陆续上市，未来市场竞争激烈            | 34        |
| 4.6 EGFR 单抗：诞生中国第一个功能性单抗，国产类似物上市可期           | 36        |
| <b>5. 新冠肺炎药物研发积极开展，托珠单抗已被广泛使用</b>            | <b>39</b> |
| <b>6. 代表公司：国内领先水平，加速驱动行业发展</b>               | <b>41</b> |

|  |    |
|--|----|
| 6.1 恒瑞医药：国内医药创新领头羊 .....                     | 41 |
| 6.2 复宏汉霖：致力于生物类似药及改良药、创新型单抗的研发与产业化的先行者 ..... | 42 |
| 6.3 信达生物：专注于抗肿瘤单抗等创新药的优质企业 .....             | 44 |
| 6.4 君实生物：处于领先地位的创新型生物制药公司 .....              | 45 |
| 6.5 百济神州：开发及商业化一体的全球生物技术公司 .....             | 46 |
| 7.投资建议 .....                                 | 48 |
| 8.风险提示 .....                                 | 48 |

## 图表目录

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 图 1 2010-2018 年全球生物药销售额及占全球药品销售总额比重   | 6  |
| 图 2 2018 年全球各类生物药销售额占比                | 6  |
| 图 3 单抗分子结构图                           | 8  |
| 图 4 单抗药物的诞生史                          | 9  |
| 图 5 单克隆抗体杂交瘤技术                        | 9  |
| 图 6 单抗药物的快速发展期                        | 11 |
| 图 7 单抗技术的发展                           | 11 |
| 图 8 单抗药物的抗肿瘤机制                        | 13 |
| 图 9 2014-2019 年全球单抗药物市场规模（十亿美元）及同比    | 14 |
| 图 10 1994-2020 年全球上市单抗药物数量（个）         | 15 |
| 图 11 各靶点上市单抗药物数量（个）                   | 15 |
| 图 12 全球单抗药物首次上市地区分布情况                 | 15 |
| 图 13 全球单抗药物治疗领域分布情况                   | 15 |
| 图 14 2014-2019 年中国单抗药物市场规模（亿元）及同比     | 16 |
| 图 15 2009-2019 年 65 岁及以上老年人占总人口比例     | 17 |
| 图 16 2014-2018 年中国肿瘤药物规模（百万美元）及同比增长   | 17 |
| 图 17 2009-2018 年我国人均卫生费用及卫生费用占 GDP 比例 | 18 |
| 图 18 国内单抗不同阶段临床试验数量（项）                | 20 |
| 图 19 各类明星单抗国内类似物临床研发情况                | 20 |
| 图 20 PD-1 /PD-L1 信号通路                 | 22 |
| 图 21 全球 PD-1/PD-L1 单抗市场规模（十亿美元）       | 23 |
| 图 22 中国 PD-1/PD-L1 单抗市场规模（亿元）         | 23 |
| 图 23 2014-2019 年帕博利珠单抗销售额（亿美元）及同比     | 24 |
| 图 24 2014-2019 年纳武利尤单抗销售额（亿美元）及同比     | 24 |
| 图 25 HER-2 单抗作用机制                     | 26 |
| 图 26 2010-2019 年曲妥珠单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比    | 27 |
| 图 27 2012-2019 年帕妥珠单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比    | 27 |
| 图 28 中国 HER-2 单抗药物市场规模                | 27 |
| 图 29 CD20 单抗的作用机制                     | 29 |
| 图 30 2010-2019 年利妥昔单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比    | 30 |
| 图 31 中国抗 CD20 单抗药物市场规模（亿元）            | 30 |
| 图 32 TNF- $\alpha$ 抑制剂作用机制            | 31 |
| 图 33 2010-2019 年英夫利昔单抗销售额（亿美元）及同比     | 32 |
| 图 34 2010-2019 年阿达木单抗销售额（亿美元）及同比      | 32 |
| 图 35 中国阿达木单抗生物类似物药市场规模（亿元）            | 33 |
| 图 36 VEGF 信号通路                        | 34 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 图 37 2010-2019 年贝伐珠单抗销售额（亿美元）及同比 | 35 |
| 图 38 中国贝伐珠单抗生物类似物药市场规模（亿元）       | 35 |
| 图 39 EGFR 在肿瘤细胞中的作用机制            | 37 |
| 图 40 中国 EGFR 单抗药物市场规模（亿元）        | 38 |
| 图 41 血浆疗法与抗体疗法比较                 | 39 |
| 表 1 2019 年全球销售额前二十药品             | 7  |
| 表 2 2019 年全球抗肿瘤药销售前十药品           | 12 |
| 表 3 2009、2017、2019 年医保纳入单抗情况     | 19 |
| 表 4 部分明星单抗专利到期情况                 | 20 |
| 表 5 国产单抗上市情况                     | 21 |
| 表 6 全球已上市 PD-1/PD-L1 抑制剂情况       | 23 |
| 表 7 国产 PD-1 单抗上市情况               | 24 |
| 表 8 国产 PD-1/PD-L1 单抗研发情况         | 25 |
| 表 9 国产 HER-2 单抗研发情况              | 28 |
| 表 10 已上市 CD20 单抗情况               | 29 |
| 表 11 国产 CD20 单抗研发情况              | 30 |
| 表 10 已上市 TNF- $\alpha$ 单抗情况      | 32 |
| 表 12 国产 TNF- $\alpha$ 单抗研发情况     | 33 |
| 表 14 已上市 VEGF 单抗情况               | 35 |
| 表 15 国产 VEGF 单抗研发情况              | 36 |
| 表 16 已上市 EGFR 单抗情况               | 37 |
| 表 17 国产 EGFR 单抗研发情况              | 38 |
| 表 18 恒瑞医药单抗研发管线                  | 41 |
| 表 19 复宏汉霖单抗研发管线                  | 43 |
| 表 20 信达生物单抗研发管线                  | 44 |
| 表 21 君实生物单抗研发管线                  | 46 |

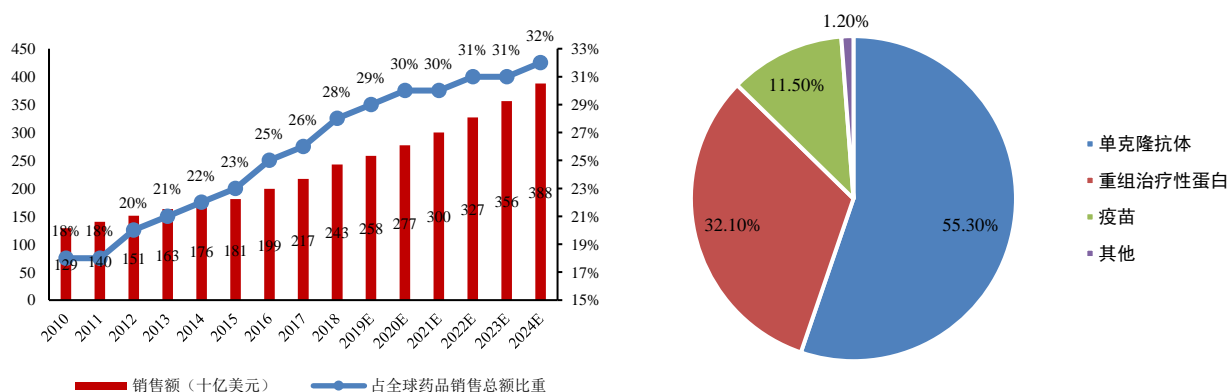
## 1. 单抗-高端生物药领域的明星

### 1.1 生物药快速崛起，单抗为其中最大类别

生物药是指综合利用微生物学、化学、生物化学、生物技术、药学等科学的原理和方法制造的一类用于预防、治疗和诊断的制品，包括抗体、重组蛋白、疫苗及基因和细胞治疗药物等。与化学药相比，生物药具有更高功效，且副作用及毒性较小，随着生物科技的快速发展及研发投入的不断增加，生物药已成为制药行业近年来发展最快的子行业之一。依据 EvaluatePharma 数据，全球生物药市场销售额已从 2010 年的 1,290 亿美元增加到 2018 年的 2,430 亿美元，年均复合增长率为 8.24%，远高于传统药物的 0.45%，占全球药品销售额的比重也从 2010 年的 18% 快速提升到 2018 年的 28%。

抗体药物主要包括单克隆抗体（以下简称“单抗”）、ADC(Antibody-Drug Conjugates, 抗体药物偶联物)、双特异性抗体、Fc 融合蛋白等。其中单抗是生物药的最大类别，2018 年销售额占全球生物药市场比重高达 55.3%。此外，在 2019 年全球销售额前二十的药品中，13 个生物药中单抗就占据 9 席，单抗目前是全球制药市场最重要的细分领域之一。

图 1 2010-2018 年全球生物药销售额及占全球药品销售总额比重 图 2 2018 年全球各类生物药销售额占比



资料来源：EvaluatePharma，山西证券研究所

资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

**表 1 2019 年全球药品销售前二十**

| 排名 | 药物名称       | 药物类型   | 公司        | 销售额<br>(亿美元) | 适应症       |
|----|------------|--------|-----------|--------------|-----------|
| 1  | 阿达木单抗      | 单抗     | 艾伯维       | 191.69       | 自身免疫疾病    |
| 2  | 阿哌沙班       | 小分子    | 百时美施贵宝/辉瑞 | 121.49       | 血栓、卒中等    |
| 3  | 帕博利珠单抗     | 单抗     | 默沙东       | 110.84       | 黑色素瘤等     |
| 4  | 来那度胺       | 小分子    | 新基/百时美施贵宝 | 108.23       | 多发性骨髓瘤等   |
| 5  | 依布替尼       | 小分子    | 艾伯维/强生    | 80.85        | 淋巴细胞白血病等  |
| 6  | 纳武利尤单抗     | 单抗     | 百时美施贵宝/小野 | 80.05        | 非小细胞肺癌等   |
| 7  | 阿柏西普       | 融合蛋白   | 拜耳/再生元    | 74.37        | 年龄相关黄斑变性等 |
| 8  | 贝伐珠单抗      | 单抗     | 罗氏        | 71.15        | 结肠癌等      |
| 9  | 利伐沙班       | 小分子    | 拜耳/强生     | 69.34        | 血栓、卒中等    |
| 10 | 依那西普       | 融合蛋白   | 先声/辉瑞     | 69.25        | 自身免疫疾病    |
| 11 | 利妥昔单抗      | 单抗     | 罗氏        | 65.16        | 白血病等      |
| 12 | 乌司奴单抗      | 单抗     | 强生        | 63.61        | 自身免疫疾病    |
| 13 | 曲妥珠单抗      | 单抗     | 罗氏        | 60.75        | 乳腺癌、胃癌    |
| 14 | 13 价肺炎球菌疫苗 | 疫苗     | 辉瑞        | 58.47        | 肺炎        |
| 15 | 哌柏西利       | 小分子    | 辉瑞        | 49.61        | 乳腺癌       |
| 16 | 英夫利昔单抗     | 单抗     | 默沙东/强生    | 47.91        | 自身免疫疾病    |
| 17 | 比克恩丙诺      | 整合酶抑制剂 | 吉利德       | 47.38        | HIV-1 感染  |
| 18 | 富马酸二甲酯     | 小分子    | 渤健        | 44.33        | 多发性硬化症    |
| 19 | 度拉糖肽       | 多肽类似物  | 礼来        | 41.28        | 2 型糖尿病    |
| 20 | 依库珠单抗      | 单抗     | 亚力兄       | 39.46        | 溶血尿毒综合征等  |

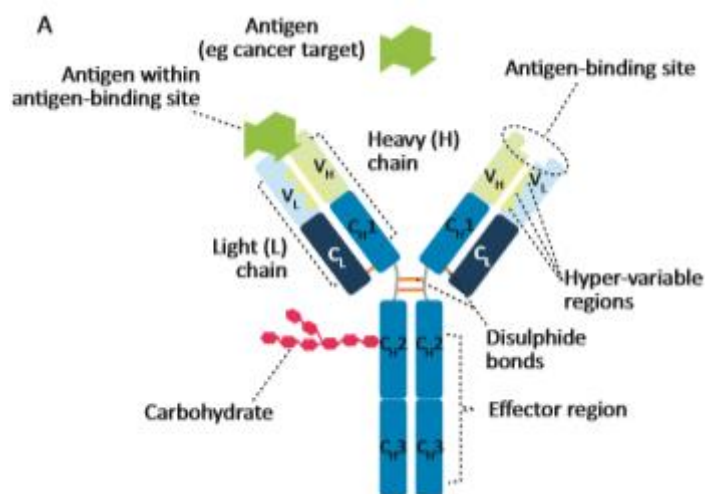
资料来源：医药魔方，山西证券研究所

## 1.2 具备独特的结构及优势

单抗是由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表达的抗体。其分子是由两条相同的重链（H）和轻链（L）组成的对称结构，形状类似于“Y”结构，各链之间由二硫键连接，并分为可变（V）区域与恒定区域（H）。单抗的生物学功能是由其结构决定，两臂末端的可变区域  $V_H$ 、 $V_L$  为抗原结合部位（Fab），决定了结合抗原的特异性。柄部恒定区域  $C_H2$ 、 $C_H3$  则为效应部分（Fc），可以识别并结合细胞表面的配体或受体，抑制配体与其特定受体结合，阻断目标信号路径并防止下游效应。



图 3 单抗分子结构图



资料来源：《Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins》，山西证券研究所

与化学药物相比，单抗药物在治疗疾病方面具备以下优势：

- **特异性强。**针对特定的单一抗原表位，它具有高度的特异性，可以直接与靶点结合，通过阻断、直接杀伤或激活免疫反应来充分发挥保护作用，不会错误识别而攻击正常细胞，这是其他药物尤其是肿瘤化疗治疗药物很难实现，单抗药物被称作“消灭肿瘤的精确导弹”；
- **灵敏度很高，用药量少。**一般使用剂量在几百毫克左右，低剂量单抗药物就能达到低毒副作用的疗效；
- **副作用小。**单抗为蛋白质，其代谢方式和体内的蛋白质代谢方式一样，不会额外对肝、肾造成负担，副作用相对较小。

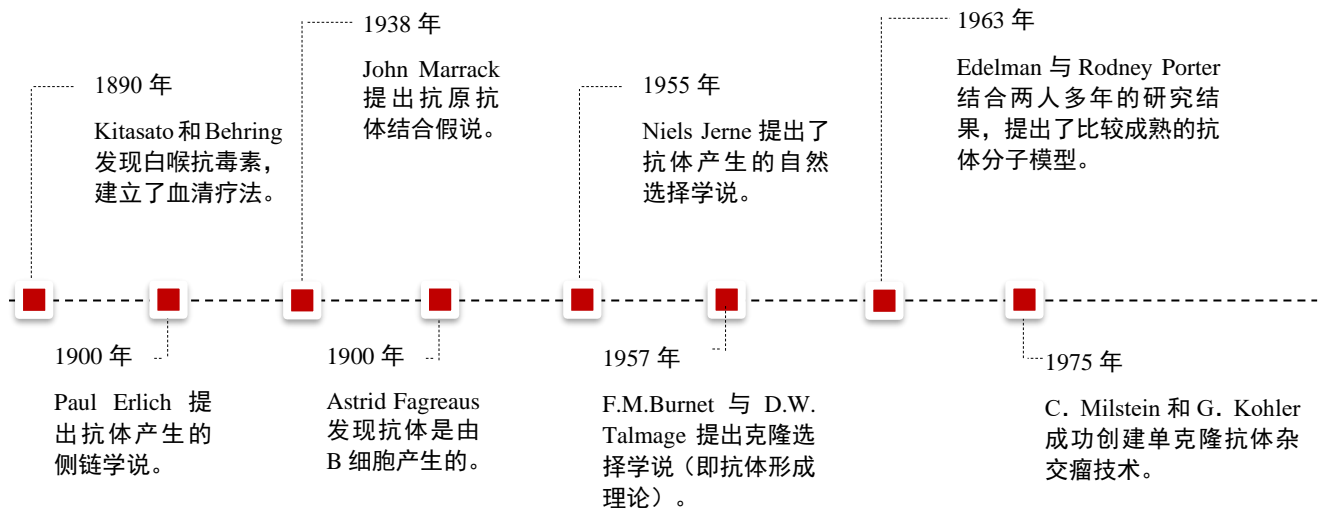
### 1.3 发展历经百年，技术日趋成熟

单抗药物的发展历程大致可分为：

- (1) **单抗药物的诞生史（1890-1975 年）：**1890 年，Kitasato 和 Behring 在血清中发现白喉抗毒素，也就是最早发现的抗体。此后经历了一段漫长的历史进程，科学家们逐渐对抗原抗体识别机理以及抗体的结构有了深入的了解。1975 年，C. Milstein 和 G. Kohler 创立了杂交瘤技术，并制备得到首个治疗性单克隆抗体-OKT3（Ortholone），两人也因此于 1984 年获得了诺贝尔奖，为规模化生产特异性高、结构与性质均一稳定的单克隆抗体提供了有力保障。从血清治疗到单抗药物的诞生经历了 80 多年，一般认为这也是抗体发展的第一时代。

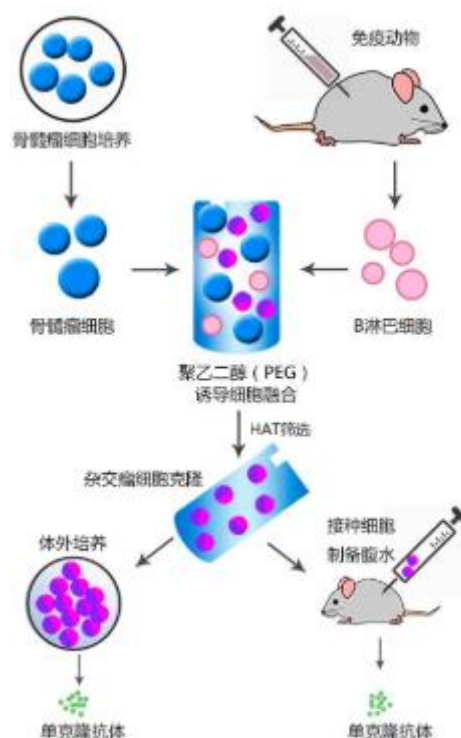


图 4 单抗药物的诞生史



资料来源: Cell Signaling Technology, 山西证券研究所

图 5 单克隆抗体杂交瘤技术



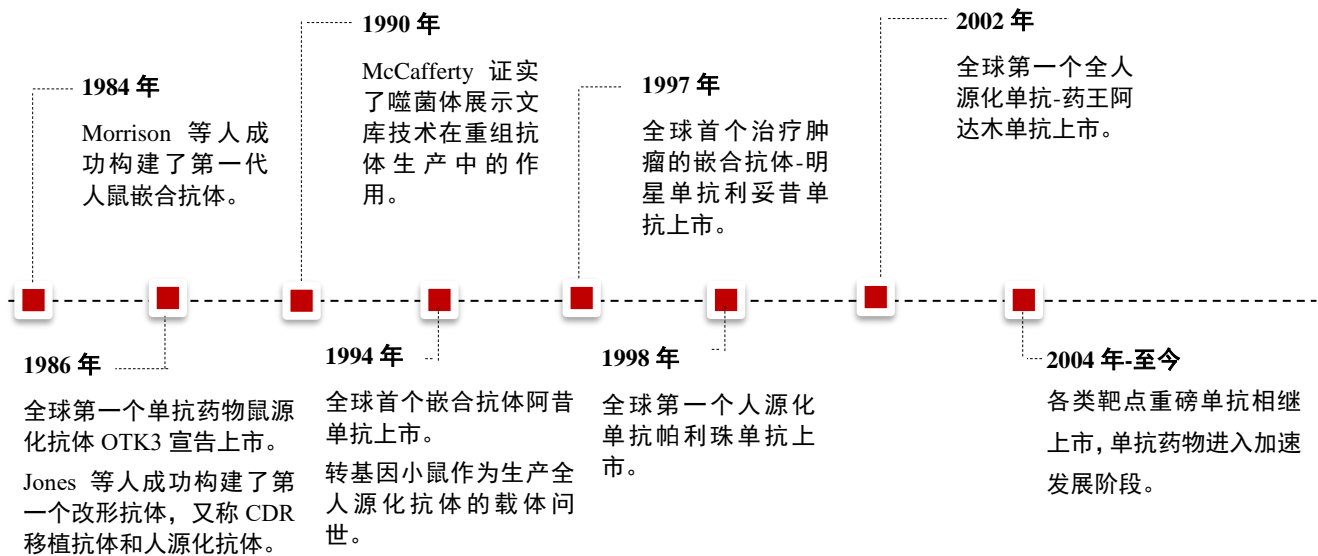
资料来源: 泰得生物, 山西证券研究所

(2) 单抗药物的快速发展期 (1975-至今): 自第一代单克隆抗体诞生后, 单抗药物发展进入快速发展时期, 即单抗药物发展的第二时代。经过 40 多年来抗体库技术的不断完善, 单抗药物的制备、研究和应用已逐步进入了健康发展的轨道, 如今单抗药物在肿瘤、免疫系统疾病等领域的治疗上已取得重大进

展。

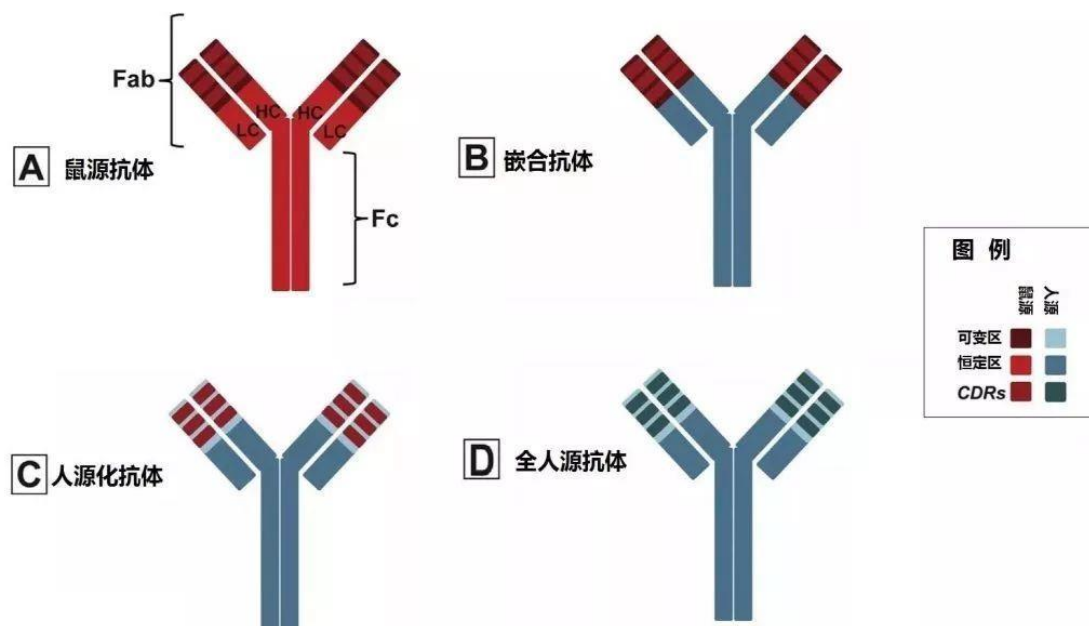
- **鼠源化单抗：**第一代单克隆抗体来源于小鼠的 B 淋巴细胞杂交瘤，称为鼠源性单抗。1986 年全球第一个单抗治疗肾移植排斥反应的鼠源化抗体(OTK3)宣告上市，该药的获批标志着单抗药物时代的开始，但由于人的免疫系统可识别此类鼠源性单克隆抗体，产生人抗鼠抗体反应（人体针对鼠源抗体所产生的反应，可使鼠源抗体加速被清除，有时可引起过敏性反应），将其清出体外，限制其应用，此后抗体治疗一度陷入低潮。
- **人鼠嵌合单抗：**人鼠嵌合抗体是指鼠源抗体的恒定区被人抗体的恒定区所取代，保留鼠单抗的可变区序列，形成所谓的人鼠嵌合抗体。1984 年 Morrison 等人将鼠单抗可变区与人 IgG 恒定区在基因水平上连接在一起，成功构建了第一代人-鼠嵌合抗体。1994 年全球首个嵌合抗体阿昔单抗上市，冲淡行业悲观情绪。1997 年全球第一个治疗肿瘤的明星嵌合抗体利妥昔单抗上市，用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤。嵌合抗体虽然可以部分解决异种蛋白的排斥问题，但其鼠源可变区依然可能会诱发人抗鼠抗体反应，干扰疗效。
- **人源化单抗：**1986 年，Jones 等人成功构建了第一个改形抗体，又称 CDR 移植抗体和人源化抗体。人源化抗体是真正的嵌合抗体，其只有重链和轻链的可变区部分包含 3 个鼠源性抗体的互补决定区(CDR)，其余部分均为人源性的，人源性可达 90%以上。1998 年，全球第一个人源化单抗帕利珠单抗上市，同年明星单抗曲妥珠单抗上市。人源化单抗基本解决了鼠源性单抗的免疫原性，但人源化过程仍很繁复且费用昂贵。
- **全人源化单抗：**全人源抗体是用于临床治疗的理想抗体，通过转基因技术，在体外加工形成功能完全的全人源抗体，或者利用基因工程改造的抗体基因缺失动物表达人类抗体，从而获得全人源抗体，避免了鼠源性单抗的种种缺点。1990 年，噬菌体展示文库技术被证实在重组抗体生产中的作用，1994 年转基因小鼠作为生产全人源化抗体的载体问世，目前全人源化单抗主要由以上两项技术制备。2002 年，全球第一个全人源化单抗阿达木单抗上市，截止 2019 年，该明星产品已经连续 8 年蝉联全球药品销售榜首。全人源化单抗近年来发展很快。

图 6 单抗药物的快速发展期



资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

图 7 单抗技术的发展



资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

集成了 20 世纪 70 年代以来生命科学发展前沿科学和生物工程关键技术，单抗药物从技术改进到靶点开发，从临床研究到商业化策略，各个方面均日趋成熟，目前已成为医药领域的发展主流。

## 1.4 临床应用价值高，已成为抗肿瘤主力军

单抗在临床应用中最有价值的体现是在治疗方面：

### (1) 抗肿瘤

单抗药物应用最多的领域为肿瘤治疗，抗肿瘤药是全球药品领域最大的细分市场，药物种类繁多，单抗药物特异性高、毒副作用小，对多种恶性肿瘤具有显著疗效，已成为抗肿瘤药的主流。2019 年全球抗肿瘤药销售前十的药品中单抗药物就占据 6 席。

表 2 2019 年全球抗肿瘤药销售前十药品

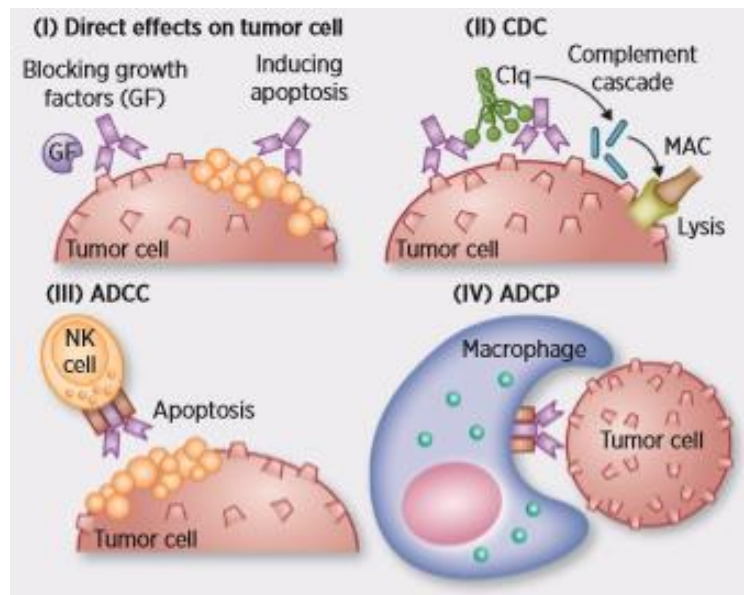
| 排名 | 药物名称   | 药物类型 | 公司        | 销售额<br>(亿美元) | 适应症      |
|----|--------|------|-----------|--------------|----------|
| 1  | 帕博利珠单抗 | 单抗   | 默沙东       | 110.84       | 黑色素瘤等    |
| 2  | 来那度胺   | 小分子  | 新基/百时美施贵宝 | 108.23       | 多发性骨髓瘤等  |
| 3  | 依布替尼   | 小分子  | 强生/艾伯维    | 80.85        | 慢性淋巴白血病等 |
| 4  | 纳武利尤单抗 | 单抗   | 百时美施贵宝/小野 | 80.05        | 非小细胞肺癌等  |
| 5  | 贝伐珠单抗  | 单抗   | 罗氏        | 71.15        | 结肠癌等     |
| 6  | 利妥昔单抗  | 单抗   | 罗氏        | 65.16        | 白血病等     |
| 7  | 曲妥珠单抗  | 单抗   | 罗氏        | 60.75        | 乳腺癌、胃癌   |
| 8  | 哌柏西利   | 小分子  | 辉瑞        | 49.61        | 乳腺癌      |
| 9  | 帕妥珠单抗  | 单抗   | 罗氏        | 35.43        | 乳腺癌      |
| 10 | 恩杂鲁胺   | 小分子  | 安斯泰来      | 34.66        | 前列腺癌     |

资料来源：医药魔方，山西证券研究所

单抗药物对肿瘤细胞的识别能力高，只聚集在肿瘤细胞周围，能够：

- 直接作用于肿瘤细胞。与肿瘤细胞表面的靶抗原结合，可阻止生长因子受体与肿瘤细胞结合来抑制细胞的生长或诱导细胞凋亡；
- 介导补体依赖性毒性反应（CDC）。肿瘤细胞表面的靶抗原结合后，可以招募补体 C1q，通过激活补体级联反应，在肿瘤细胞表面形成攻膜复合体（MAC），插入细胞膜，裂解肿瘤细胞，同时活化的补体可加强 CDC 作用；
- 介导抗体依赖性细胞的毒性反应（ADCC）。与肿瘤细胞抗原特异性结合后，其 Fc 端与 NK 细胞表面的 Fc 受体结合，激活细胞内信号，释放细胞毒性颗粒（穿孔素和颗粒酶）导致细胞的凋亡、释放细胞因子和趋化因子抑制细胞增殖及血管生成。
- 介导抗体依赖性细胞吞噬反应（ADCP）。单抗药物与肿瘤细胞抗原特异性结合后，其 Fc 端与巨噬细胞表面的 Fc 受体结合，巨噬细胞可以吞噬肿瘤细胞，释放蛋白酶、活性氧和细胞因子等加强 ADCC 作用。

图 8 单抗药物的抗肿瘤机制



资料来源：《Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer》，山西证券研究所

## (2) 自身免疫性疾病

除了肿瘤治疗以外，单抗药物最具应用价值的是自身免疫疾病，作为一类新型的免疫抑制剂，对类风湿性关节炎、多发性硬化、红斑狼疮等均有不同疗效，其代表药阿达木单抗已连续 8 年蝉联全球药品销售榜单冠军，销售额超百亿美元。

单抗药物治疗自身免疫疾病的作用机制通常为与炎性细胞因子或膜受体结合，抑制炎性细胞功能，阻止炎性细胞向病变部位移动，或抑制病变部位白细胞的黏附和扩散，进而阻止细胞释放炎性物质，延缓组织损伤，缓解症状治愈疾病，且一种单抗药物可能有多种作用机制。

## (2) 其他领域

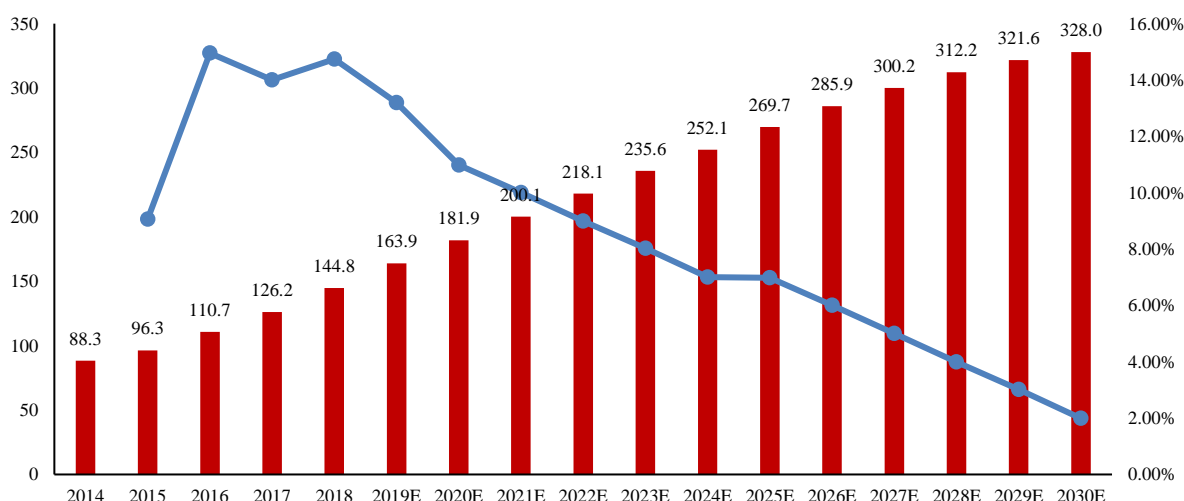
近年来，单抗药物蓬勃发展，其治疗领域也从传统的癌症、自身免疫性疾病，逐步扩展到抗感染、器官移植排斥反应和心血管等领域。相对而言，此类领域的单抗药物发展缓慢，但随着新型技术及技术应用的发展，单抗药物的应用将得到进一步推动。

## 2. 全球市场迅速扩张，单抗研发迎来热潮

### 2.1 增长最快药品细分市场之一，规模将持续扩大

目前，单抗药物已是全球制药领域中增长最快的细分领域之一。依据弗若斯特沙利文数据，2018 年全球单抗药物市场已从 2014 年的 883 亿美元增至 2018 年的 1,448 亿美元，复合增长率高达 13.2%，远高于全球生物药 7.7% 的复合增长率。预计随着全球医疗需求的不断增长、新单克隆抗体的研发、渗透率的提高，全球单抗市场在 2023 年将继续增长至 2,356 亿美元，2018 年至 2023 年的年复合增长率为 10.2%，到 2030 年将增长为 3,280 亿美元，2023 年到 2030 年的年复合增长率为 4.8%。

图 9 2014-2019 年全球单抗药物市场规模（十亿美元）及同比



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

### 2.2 近年集中上市，涉及靶点种类多样

依据 Insight 数据库，截至目前全球批准上市的单抗药品共计 91 个（不包括抗体偶联物、融合蛋白及撤市产品，不同数据库统计或有差异），随着技术的发展及研发投入的扩大，近几年单抗上市明显加速，2015 年以来上市的就有 47 个，超过总上市数量的一半，其中 2018 年单年上市的就达到 13 个，为近年来最大值。上市单抗涉及靶点种类多样，超 70 个以上，其中 PD-1 单抗 8 个，为上市品种最多的靶点，其次为 CD20，上市 6 个品种，TNF- $\alpha$ 、EGFR、VEGF 分别上市 4 个品种。

从首次上市地区分布情况来看，作为全球最大的单克隆抗体药物基地，受益于良好的创新药研发环境，



美国单抗商业化遥遥领先，上市品种 70 个，占比高达 76%，数量远超其他地区；从治疗领域分布情况来看，单抗药物主要用于肿瘤及免疫系统的治疗，两者合计占比超 70%，其他还涉及抗感染、呼吸系统等疾病领域。

图 10 1994-2020 年全球上市单抗药物数量（个）

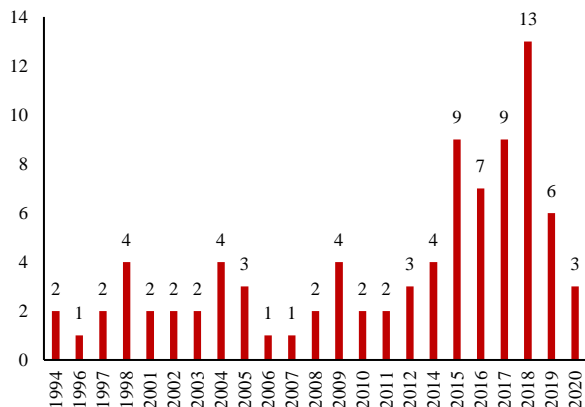
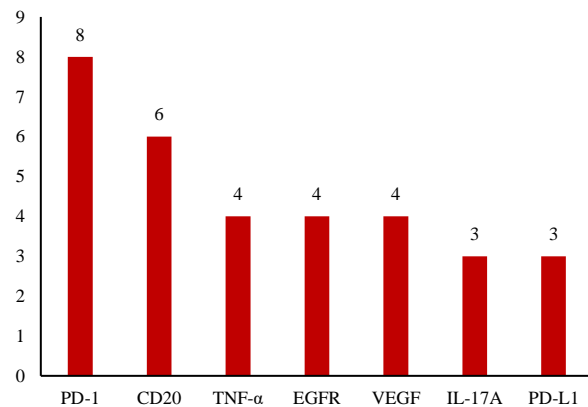


图 11 各靶点上市单抗药物数量（个）



资料来源：Insight，山西证券研究所

资料来源：Insight，山西证券研究所

图 12 全球单抗药物首次上市地区分布情况

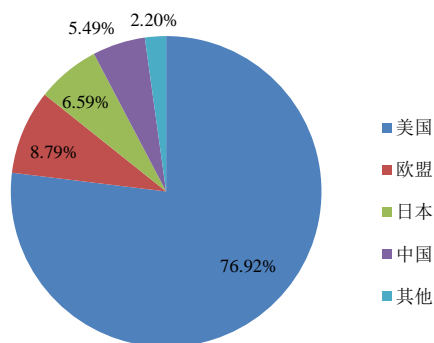
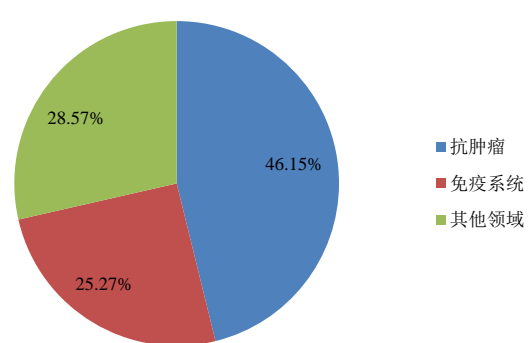


图 13 全球单抗药物治疗领域分布情况



资料来源：Insight，山西证券研究所

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 4 月 30 日

## 2.2 研发热情高涨，未来市场竞争激烈

作为生物药的新兴细分品种，单抗药物迎来全球各国的研发和竞争热潮，依据相关文献，已有上百个国家或地区竞逐单抗药物市场。预计未来单抗药物的研发趋势将集中在新靶点、新适应症、新用药方案：

➤ 开拓新靶点。PD-1 /PD-L1 的发现使肿瘤类单克隆抗体药物市场迅速壮大，伴随着人类后基因组学及代

谢组学的发展，越来越多的单克隆抗体药物新靶点将被发现和研究，单克隆抗体药物的种类将会继续增多；

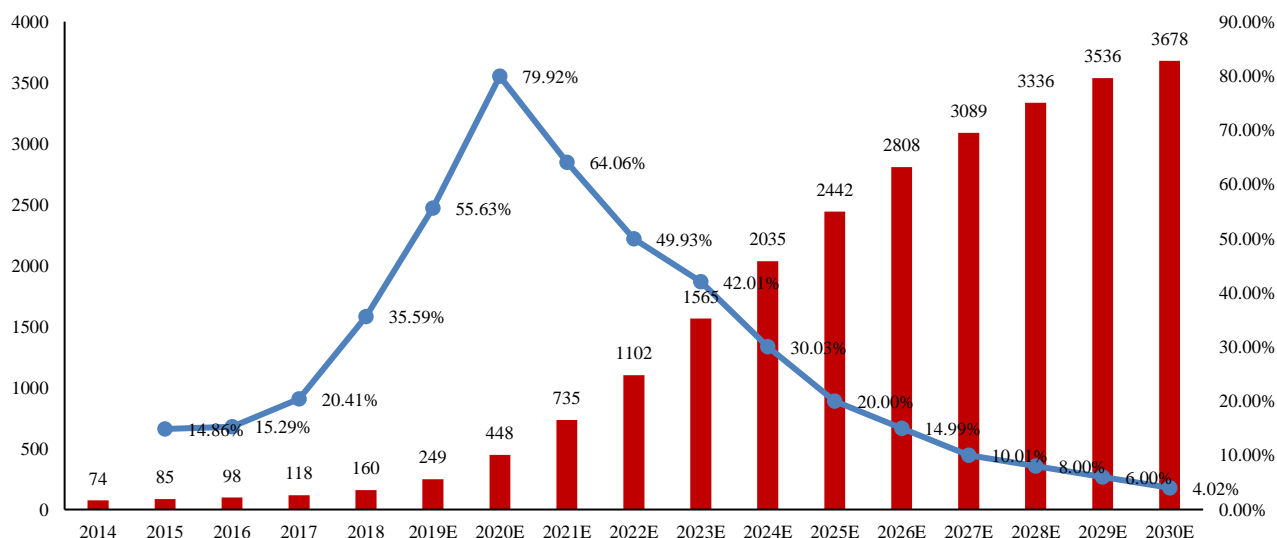
- 拓展新适应症。单一适应症针对的患者群体有限，随着基础研究的深入、临床试验的突破等，单克隆抗体药物对恶性肿瘤和自身免疫疾病以外其他领域的渗透会越来越多，药物的竞争力和市场空间将会进一步扩大；
- 开发新用药方案。临床上部分药物联合使用表现的疗效显著强于单一药物，通过开发新的用药方案，可以显著提高药物使用频率和适用范围。

### 3. 国内将迎来千亿市场，国产单抗进入收获期

#### 3.1 国内处于起步阶段，即将迎来高速发展期

与全球市场不同的是，中国的单克隆抗体药物市场还处于起步阶段。2018 年中国单抗市场仅占总生物药市场的 6.1%，单克隆抗体药物在中国的种类较少、覆盖率较低。而随着国内需求端及支付能力的持续提升，医保覆盖面及上市品种的持续扩大，我国单抗市场将迎来快速发展时期。依据弗若斯特沙利文数据，预计到 2023 年，我国市场将增长到 1,565 亿元人民币，2018 年到 2023 年的年复合增长率为 57.9%。到 2030 年，中国单克隆抗体市场规模将增长到 3,678 亿元，2023 年到 2030 年的年复合增长率为 13.0%。

图 14 2014-2019 年中国单抗药物市场规模（亿元）及同比



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

## 3.2 需求端与支付能力不断提升，医保覆盖持续扩容

### 人口老龄化加剧、肿瘤发病率上升拉动单抗药物市场需求

据统计，2015 年我国 60 岁及以上人口达到 2.22 亿，占总人口的 16.15%。国家卫计委预测，到 2020 年，我国 60 岁及以上老年人口将达 2.55 亿左右，占总人口的 17.8% 左右。老年人癌症等疾病发病率较高，未来伴随老龄化人口的增加，对癌症等疾病的治疗药物的需求将会持续增加。研究表明，医疗保健支出与年龄呈正相关性，老年人的人均医疗支出远高于其他人群。我国人口老龄化进程的加快，对单抗药物的需求也有一定拉动作用。

恶性肿瘤（癌症）已经成为严重威胁中国人群健康的主要公共卫生问题之一，根据最新的统计数据显示，恶性肿瘤死亡占居民全部死因的 23.91%，且近十几年来恶性肿瘤的发病死亡均呈持续上升态势，防控形势严峻。我国癌症发病率、死亡率全球第一，依据国家癌症中心发布了最新一期的全国癌症统计数据显示，2015 年全国恶性肿瘤发病约 392.9 万人，死亡约 233.8 万人。平均每天超过 1 万人被确诊为癌症，每分钟有 7.5 个人被确诊为癌症。与历史数据相比，负担呈持续上升态势。近 10 多年来，恶性肿瘤发病率每年保持约 3.9% 的增幅，死亡率每年保持 2.5% 的增幅。根据 IMS 报告，中国仍然是新兴市场支出和增长的领头羊。2018 年，中国的肿瘤治疗市场规模高达约 90 亿美元，年增长达 11.1%。肿瘤药增长 23.6%，达 63 亿美元。单抗药物近年来使用规模增长迅速，未来有望成为我国抗肿瘤药物市场重要类别之一。

图 15 2009-2019 年 65 岁及以上老年人占总人口比例

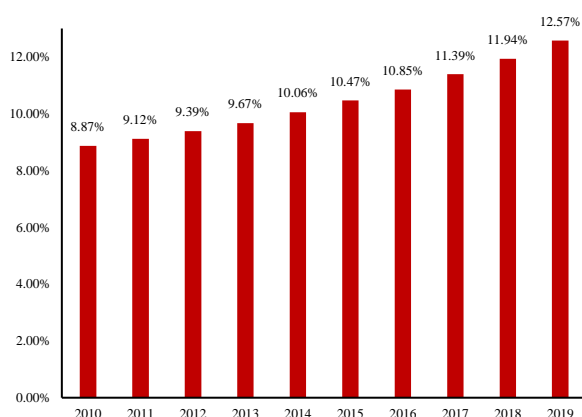
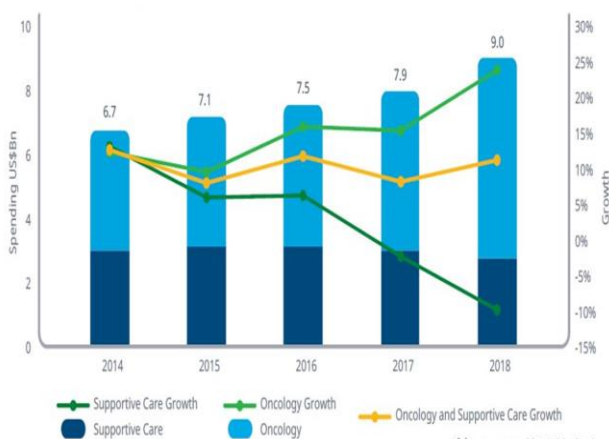


图 16 2014-2018 年中国肿瘤药物规模（百万美元）及同比增长



资料来源：国家统计局，山西证券研究所

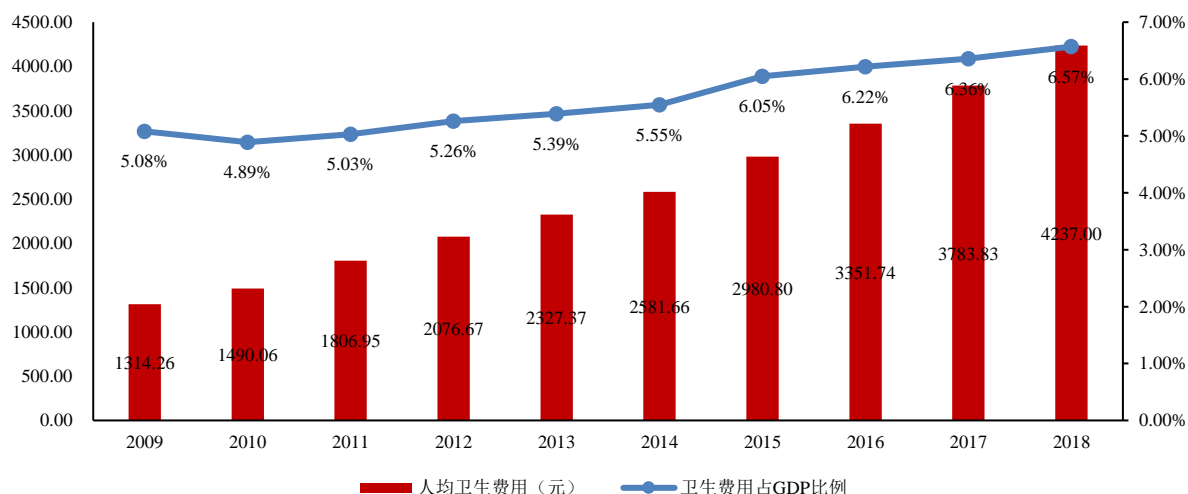
资料来源：IQVIA Institute, Apr 2019，山西证券研究所

### 居民保健意识及支付能力逐步增强

随着经济的增长，我国居民的保健意识及支付能力逐步增强。2018 年人均卫生费用 4237 元，同比增长 11.98%，卫生费用占 GDP 比例 6.57%，同比提升 0.19 个百分点，医疗费用支出不断增加，越来越多人愿意

且能够负担价格较高的单抗药物，单抗药物市场国内市场未来前景可观。

图 17 2009-2018 年我国人均卫生费用及卫生费用占 GDP 比例



资料来源：wind，山西证券研究所

### 医保覆盖持续扩容

我国基本医疗报销的报销范围在向临床价值高的单抗等创新药物倾斜。人社部 2017 年 7 月发布《人力资源社会保障部关于将 36 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》，将 36 种谈判药品纳入国家 2017 年医保目录，其中包含曲妥珠单抗等 5 个单抗药物。2018 年 10 月，国家医保局印发《关于将 17 种抗癌药纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》，将西妥昔单抗纳入国家医保目录。2019 年 11 月，国家医保局、人力资源社会保障部印发《关于将 2019 年谈判药品纳入<国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录>乙类范围的通知》，将 97 种临床价值较高的谈判药品纳入国家 2019 年医保目录，其中涉及英夫利昔单抗等 9 种单抗药品。政策支持下，单抗药物已从 2009 年医保的零纳入升至 2019 年医保的 13 个，比 2017 年的 7 个翻了近一倍。单抗药物纳入医保后，一般 60%-70% 的费用由医保报销，且药品价格出现大幅下降，患者整体支付压力大幅下降，进而实现快速放量。医保对单抗药物覆盖持续扩容，将加速单抗药物市场空间的释放。

表 3 2009、2017、2019 年医保纳入单抗情况

| 序号 | 药物名称   | 2009 年 | 2017 年 | 2019 年 | 备注                            |
|----|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|
| 1  | 巴利昔单抗  | -      | √      | √      | 2017、2019 年直接纳入               |
| 2  | 贝伐珠单抗  | -      | √      | √      | 2017 年谈判纳入，2019 年续约成功         |
| 3  | 雷珠单抗   | -      | √      | √      | 2017 年谈判纳入，2019 年续约成功         |
| 4  | 利妥昔单抗  | -      | √      | √      | 2017 年谈判纳入，2019 年直接纳入         |
| 5  | 尼妥珠单抗  | -      | √      | √      | 2017 年谈判纳入，2019 年续约成功         |
| 6  | 曲妥珠单抗  | -      | √      | √      | 2017 年谈判纳入，2019 年续约成功         |
| 7  | 西妥昔单抗  | -      | √      | -      | 2018 年被纳入 2017 医保，2019 年谈判未成功 |
| 8  | 阿达木单抗  | -      | -      | √      | 2019 年谈判纳入                    |
| 9  | 奥马珠单抗  | -      | -      | √      | 2019 年谈判纳入                    |
| 10 | 戈利木单抗  | -      | -      | √      | 2019 年直接纳入                    |
| 11 | 帕妥珠单抗  | -      | -      | √      | 2019 年谈判纳入                    |
| 12 | 托珠单抗   | -      | -      | √      | 2019 年直接纳入                    |
| 13 | 信迪利单抗  | -      | -      | √      | 2019 年谈判纳入                    |
| 14 | 英夫利西单抗 | -      | -      | √      | 2019 年谈判纳入                    |

资料来源：Insight，山西证券研究所

### 3.3 国内研发热情高涨，类似物竞争激烈

随着国家对创新药及生物技术的支持，近年我国单抗药物研发如火如荼，研发产品种类及参与企业众多。依据 Insight 数据，截止目前，国内单抗药物正在进行的临床试验有 645 项，涉及药品 157 种（原研与类似物记为一种），企业上百家。其中处于 I 期临床试验的有 232 项，II 期临床试验 94 项，III 期临床试验 269 项，IV 期临床试验 2 项，其他类临床试验 48 项，多项研发已处于临床后期阶段，未来国产单抗将陆续密集上市。

生物类似物相对原研单抗，研发周期、成本及难度较低，随着近年多个明星单抗产品专利的陆续到期，类似物也成为国内单抗研发的热门领域，依据 Insight 数据，截止目前，国内单抗类似物正在进行的临床试验有 142 项，涉及明星产品贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗等较多，竞争较为激烈。

图 18 国内单抗不同阶段临床试验数量（项）

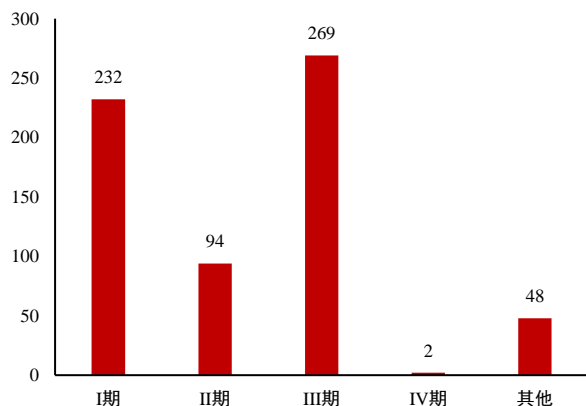
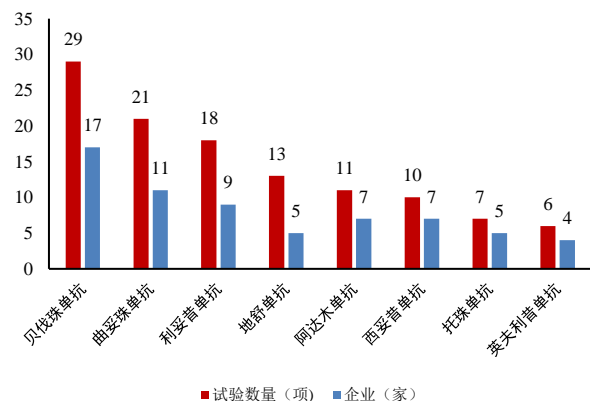


图 19 各类明星单抗国内类似物临床研发情况



资料来源：Insight，山西证券研究所

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日

表 4 部分明星单抗专利到期情况

| 药物名称  | 商品名称 | 批准上市时间 | 原研厂家 | 中国专利到期时间 |
|-------|------|--------|------|----------|
| 阿达木单抗 | 修美乐  | 2002 年 | 艾伯维  | 2017 年   |
| 曲妥珠单抗 | 赫赛汀  | 1998 年 | 罗氏   | 2018 年   |
| 贝伐珠单抗 | 阿瓦斯汀 | 2004 年 | 罗氏   | 2018 年   |
| 利妥昔单抗 | 美罗华  | 1997 年 | 罗氏   | 2019 年   |
| 西妥昔单抗 | 爱必妥  | 2004 年 | 默克   | 2020 年   |
| 地舒单抗  | 狄诺塞麦 | 2010 年 | 安进   | 2022 年   |

资料来源：Insight，公开资料整理，山西证券研究所

### 3.4 国产单抗开启上市之路，即将进入黄金收获期

依据 Insight 数据（数据截止 2020 年 5 月 27 日），目前国产单抗共上市 10 种，6 种为原研，4 种为类似物。其中 2006 年-2017 年仅批准上市 3 种国产单抗，而 2018-2019 年则批准上市 7 种（涉及商品 8 个），是 2006-2017 年的两倍多。另从申报上市情况来看，目前 CDE 正在受理的国产单抗新药上市申请高达 25 项，其中原研药申请 11 项，除 1 项为誉衡药业的 PD-1 单抗赛博利单抗的首次上市申请外，其余 10 项均为 4 个已上市国产 PD-1 单抗（特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）的新增适应症上市申请；生物类似物申请 14 项，涉及品种 5 个，商品 12 个，国产单抗自 2018 年起已开启上市之路，即将进入黄金收获期。



表 5 国产单抗上市情况

| 序号 | 药物名称              | 商品名称       | 批准上市时间           | 生产企业          | 适应症               |
|----|-------------------|------------|------------------|---------------|-------------------|
| 1  | 美妥昔单抗             | 利卡汀        | 2006 年           | 华神生物          | 肝癌                |
| 2  | 尼妥珠单抗             | 泰欣生        | 2008 年           | 百泰生物          | 鼻咽癌               |
| 3  | 达利珠单抗类似物<br>(类似物) | 健尼哌        | 2011 年           | 三生国建          | 预防肾移植后急性排斥反应      |
| 4  | 特瑞普利单抗            | 拓益         | 2018 年           | 君实生物          | 黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌    |
| 5  | 信迪利单抗             | 达伯舒        | 2018 年           | 信达生物          | 霍奇金淋巴瘤            |
| 6  | 利妥昔单抗<br>(类似物)    | 汉利康        | 2019 年           | 复宏汉霖          | 霍奇金淋巴瘤、类风湿关节炎     |
| 7  | 卡瑞利珠单抗            | 艾瑞卡        | 2019 年           | 恒瑞医药          | 霍奇金淋巴瘤            |
| 8  | 阿达木单抗<br>(类似物)    | 格乐立<br>安健宁 | 2019 年<br>2019 年 | 百奥泰生物<br>海正药业 | 强直性脊柱炎、类风湿关节炎及银屑病 |
| 9  | 贝伐珠单抗<br>(类似物)    | 安可达        | 2019 年           | 齐鲁制药          | 非小细胞肺癌            |
| 10 | 替雷利珠单抗            | 百泽安        | 2019 年           | 百济神州          | 非小细胞肺癌            |

资料来源：Insight，山西证券研究所

## 4. 各靶点国产单抗陆续上市，未来市场竞争激烈

### 4.1 PD-1/PD-L1 单抗：广谱抗肿瘤药物，国内研发火爆

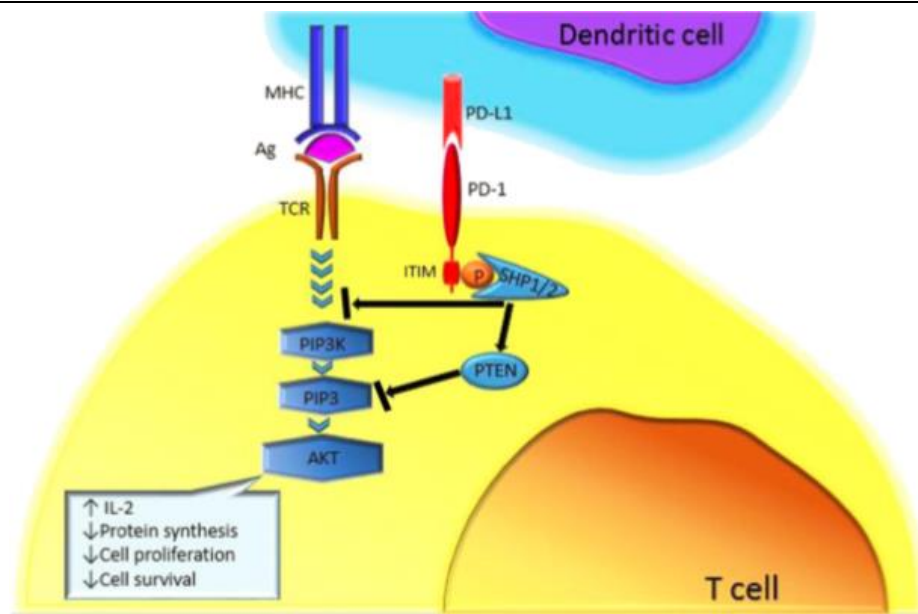
#### 广谱抗肿瘤单抗

PD-1 (programmed cell death protein 1, 程序性死亡受体 1) 是 CD28 受体家族的一员, 属于 I 型跨膜糖蛋白, 由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域组成, 主要在活化的 T 细胞表面上正常表达。PD-1 结合两个配体, 分别是 PD-L1 和 PD-L2, 主要表达于巨噬细胞和树突状细胞。PD-L1 是 PD-1 的主要配体, 也属于 I 型跨膜糖蛋白。

生理条件下, PD-1/PD-L1 信号通路通过抑制 T 细胞受体信号的传递, 在自身免疫耐受及预防自身免疫。然而, PD-1 和 PD-L1 可在多种肿瘤及肿瘤微环境中过度表达, 促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。过度激活的 PD-1/PD-L1 通路通过多种机制发挥负性抗肿瘤作用。PD-1 与 PD-L1 结合后, PD-1 的胞内结构近端免疫受体酪氨酸抑制基序和远端免疫受体酪氨酸转换基序发生磷酸化, 然后与蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2 结合。激活的 PD-1 /PD-L1 通路通过募集 SHP-1 和 SHP-2, 导致磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、细胞外调节蛋白激酶(ERK) 等下游 TCR 信号通路分子去磷酸化, 进而抑制 T 细胞增殖、活化和细胞因子分泌; 通过募

集 SHP-2, 导致 ERK1/2、PI3K 等 B 细胞受体信号通路分子去磷酸化, 抑制 B 细胞的增殖和活性。PD-1 /PD-L1 通路还可以促进调节性 T 细胞( regulatory cells, Tregs) 的分化, 抑制肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞的活性, 发挥负性免疫调节作用。因此, PD-1 /PD-L1 单抗可通过阻断其信号通路, 抑制肿瘤细胞免疫逃逸和恢复 T 细胞抗肿瘤活性, 目前是全球肿瘤治疗热点研究药物。

图 20 PD-1 /PD-L1 信号通路



资料来源：《PD-1 and cancer\_ molecular mechanisms and polymorphisms》，山西证券研究所

### 全球市场快速增长

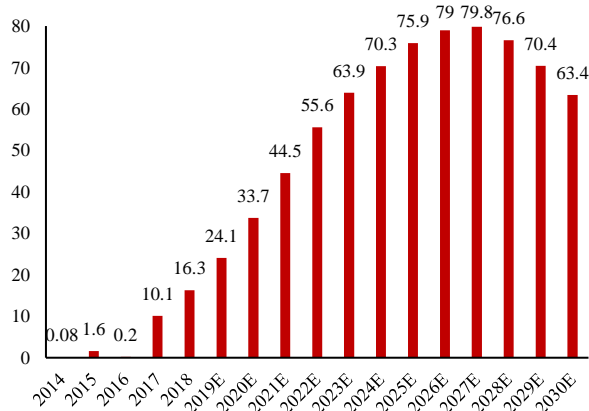
目前全球共批准上市 7 款 PD-1 和 3 款 PD-L1 产品, 用于包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、尿路上皮癌、结直肠癌、肝细胞癌等多种适应症的治疗。作为广谱抗肿瘤单抗, PD-1/PD-L1 抑制剂的市场快速增长, 已从 2014 年的 0.8 亿美元增长到 2018 年的 163 亿美元。帕博利珠单抗与纳武利尤单抗上市后就快速跃居全球药品销售前十, 2019 年销售额分别高达 110.84 亿、80.05 亿美元。依据弗若斯特沙利文报告分析, 未来随着更多 PD-1/PD-L1 单抗的获批、适应症的扩展和渗透率的提高, 预期全球 PD-1/PD-L1 单抗市场会进一步增长, 于 2027 年达到峰值 798 亿美元。

表 6 全球已上市 PD-1/PD-L1 单抗情况

| 靶点   | 药品         | 上市时间    | 公司          | 适应症  | 国内是否上市 |
|------|------------|---------|-------------|--|--------|
| PD-1 | 帕博利珠单抗     | 2014.09 | 默沙东         | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、经典霍奇金淋巴瘤、纵膈大 B 细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、高微卫星不稳定性癌症/MSI-H、胃癌、宫颈癌、肝癌、默克细胞癌 | 是      |
|      | 纳武利尤单抗     | 2014.12 | 百时美施贵宝/小野制药 | 肺癌、黑色素瘤、肾癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、肝癌、尿路上皮癌、结直肠癌  | 是      |
|      | Cemiplimab | 2018.09 | 再生元/赛诺菲     | 皮肤鳞状细胞癌  | 否      |
|      | 信迪利单抗      | 2018.12 | 信达生物        | 霍奇金淋巴瘤   | 是      |
|      | 卡瑞利珠单抗     | 2019.05 | 恒瑞医药        | 霍奇金淋巴瘤   | 是      |
|      | 特瑞普利单抗     | 2018.12 | 君实生物        | 黑色素瘤   | 是      |
|      | 替雷利珠单抗     | 2019.12 | 百济神州        | 霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌   | 是      |
|      | 度伐利尤单抗     | 2019.05 | 阿斯利康        | 尿路上皮癌、默克尔细胞癌   | 否      |
|      | 阿替利珠单抗     | 2016.05 | 罗氏          | 黑色素瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌   | 是      |
|      | avelumab   | 2017.03 | 辉瑞          | 皮肤癌、默克尔细胞癌   | 否      |

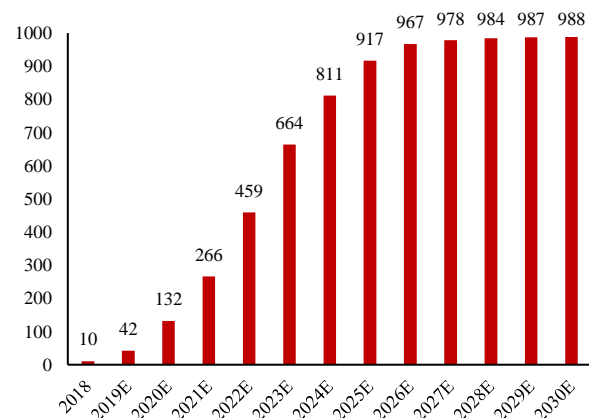
资料来源：Insight，公开数据整理，山西证券研究所

图 21 全球 PD-1/PD-L1 单抗市场规模（十亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

图 22 中国 PD-1/PD-L1 单抗市场规模（亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

图 23 2014-2019 年帕博利珠单抗销售额（亿美元）及同比

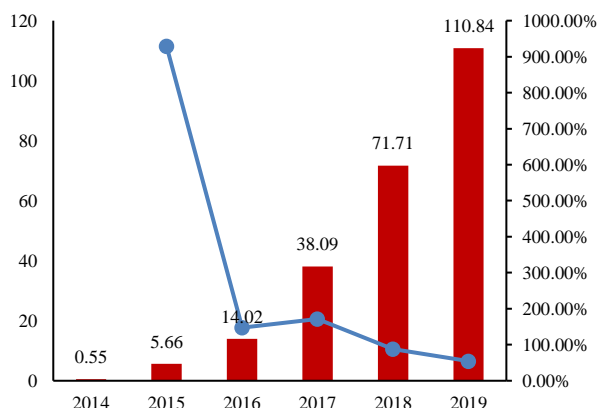
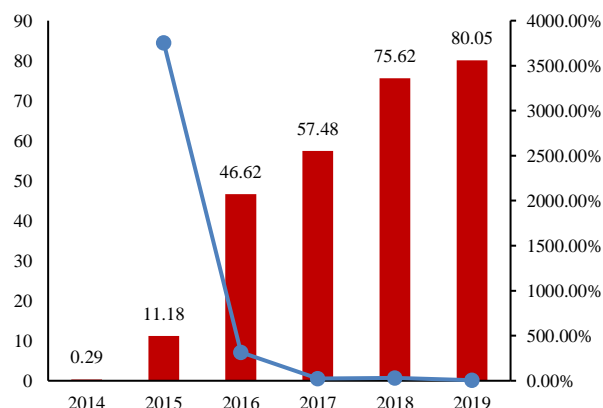


图 24 2014-2019 年纳武利尤单抗销售额（亿美元）及同比



资料来源：默沙东公告，山西证券研究所

资料来源：百时美施贵宝、小野制药公告，山西证券研究所

### 国内市场潜力巨大，研发火爆

目前国内共批准上市 7 款 PD-1/PD-L1 单抗产品，其中有 4 款为国产，分别为信达生物的信迪利单抗、君实生物的特瑞普利单抗、恒瑞医药的卡瑞利珠单抗以及百济神州的替雷利珠单抗。4 款国产单抗上市后销售状况均良好，其中信迪利单抗已进入 2019 年医保。中国 PD-1/PD-L1 单抗市场处于发展初期，但具有强劲的增长潜力。依据弗若斯特沙利文报告分析，预期随着不断扩大的适应症和患者教育带来的可及性的增强，中国 PD-1/PD-L1 单抗市场迎来快速增长，于 2023 年达到 664 亿人民币，从 2018 年到 2023 年的复合增长率为 133.5%。

表 7 国产 PD-1 单抗上市情况

| 序号 | 药物名称   | 生产企业 | 批准上市时间  | 定价            | 2019 年销售额   | 是否纳入医保 |
|----|--------|------|---------|---------------|-------------|--------|
| 1  | 信迪利单抗  | 信达生物 | 2018.12 | 7838 元/100mg  | 10.16 亿元    | 是      |
| 2  | 特瑞普利单抗 | 君实生物 | 2018.12 | 7200 元/240mg  | 7.74 亿元     | 否      |
| 3  | 卡瑞利珠单抗 | 恒瑞医药 | 2019.05 | 19800 元/200mg | 10 亿元(业内预估) | 否      |
| 4  | 替雷利珠单抗 | 百济神州 | 2019.12 | 10688 元/100mg | -           | 否      |

资料来源：E 药经理人，山西证券研究所

国内 PD-1/PD-L1 单抗研发火爆，未来市场竞争较为激烈。依据 Insight 数据库，目前国内正在进行的 PD-1/PD-L1 单抗临床试验有 298 项，涉及品种 38 个，企业超 35 家，其中处于 I 期临床试验的有 69 项，II 期临床试验 69 项，III 期临床试验 137 项，其他类临床试验 23 项。除已上市的 4 款外，誉衡生物赛帕利单抗用于治疗二线以上复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、中国生物制药与康方生物的派安普利单抗用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤处于上市申请阶段，基石药业的 CS1001、复宏汉霖的 HLX10、神州细胞的 SCT I10A 等国产 PD-1 单抗多项临床试验均已进入 III 期，未来也将陆续上市。

表 8 国产 PD-1/PD-L1 单抗研发情况

| 药物名称               | 公司名称        | 研发进度  | 适应症                                     |
|--------------------|-------------|-------|---|
| 赛帕利单抗              | 誉衡药业        | 申请上市  | 经典型霍奇金淋巴瘤                               |
| 派安普利单抗             | 中国生物制药&康方生物 | 申请上市  | 经典型霍奇金淋巴瘤                               |
| CS1001             | 基石药业        | III 期 | 非小细胞肺癌、胃腺癌或胃食管结合部腺癌、食管鳞癌                |
| CS1003             | 基石药业        | III 期 | 肝癌                                      |
| HLX10              | 复宏汉霖        | III 期 | 小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌 |
| SCT-I10A           | 神州细胞        | III 期 | 头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌                         |
| SHR-1316           | 恒瑞医药        | III 期 | 小细胞肺癌、非小细胞肺癌                            |
| TQB2450            | 中国生物制药      | III 期 | 头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌                         |
| ZKAB001            | 兆科肿瘤药物      | III 期 | 骨肉瘤                                     |
| 杰诺单抗               | 嘉和生物        | II 期  | 外周 T 细胞淋巴瘤、泡状软组织肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、胸腺癌、宫颈癌      |
| BAT1306            | 百奥泰         | II 期  | 胃癌                                      |
| GR1405             | 智翔医药        | II 期  | 鼻咽癌、头颈鳞癌等                               |
| HX008              | 中山康方        | II 期  | 胃癌、胃食管交界处癌、黑色素瘤                         |
| KL-A167            | 科伦药业        | II 期  | 经典型霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、淋巴瘤                       |
| LP002              | 厚德奥科        | II 期  | 皮肤鳞状细胞癌                                 |
| LZM009             | 丽珠单抗        | II 期  | 胸腺癌                                     |
| QL1604             | 齐鲁制药        | II 期  | 实体瘤                                     |
| F520               | 新时代         | I 期   | 恶性肿瘤                                    |
| HS636              | 海正药业        | I 期   | 恶性肿瘤                                    |
| MSB2311            | 迈博斯生物       | I 期   | 实体瘤                                     |
| PD1 单抗-609A        | 三生国健        | I 期   | 实体瘤                                     |
| RC98               | 荣昌生物        | I 期   | 实体瘤                                     |
| SG 001             | 石药集团        | I 期   | 癌症                                      |
| STW204             | 思坦维生物       | I 期   | 实体瘤                                     |
| 重组全人源抗 PD-L1 单克隆抗体 | 怀瑜药业        | I 期   | 恶性肿瘤                                    |
| 重组全人源抗 PD-L1 单克隆抗体 | 桂林三金        | I 期   | 实体瘤                                     |

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度。

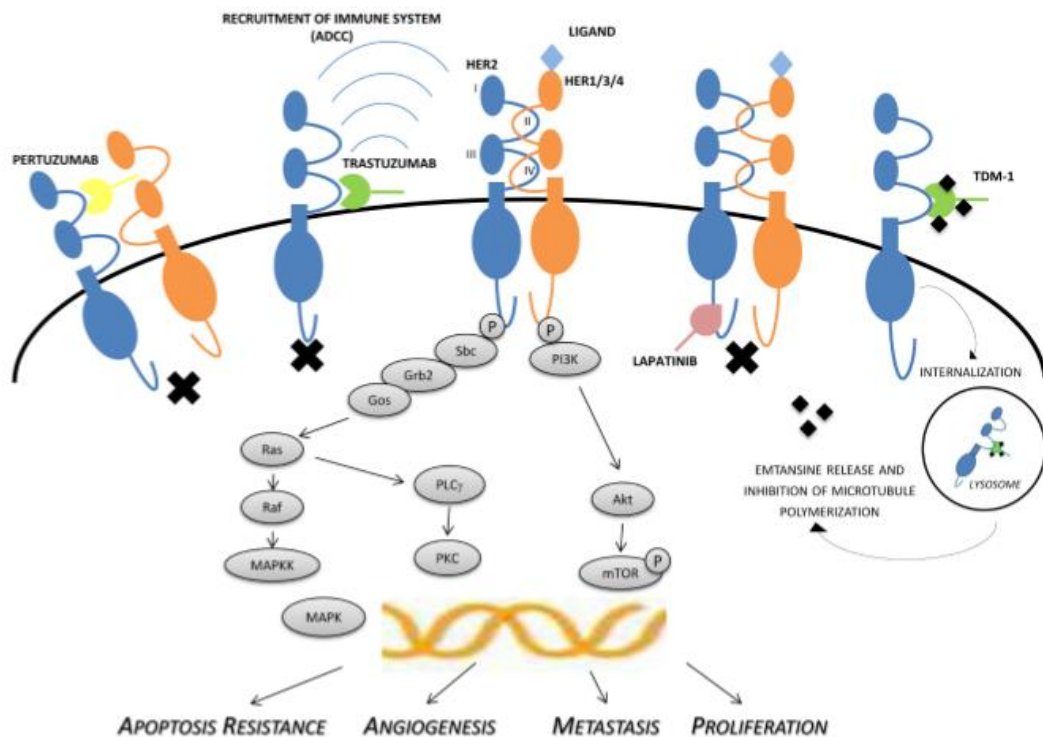
## 4.2 HER-2 单抗：国内市场快速增长，类似物研发竞争激烈

人类表皮生长因子受体 2（Human Epidermal Growth Factor Receptor-2，HER-2）是 EGFR 家族的一种蛋白，通常只在胎儿时期表达，成年以后只在极少数组织内低水平表达。HER-2 在许多肿瘤中均有表达，

常见于乳腺癌（25%）、胃癌中（中国阳性率 13%）。

抗 HER-2 单克隆抗体通过将自身附着在 HER-2 上来阻止人体表皮生长因子在 HER-2 上的附着，从而阻断癌细胞的生长，并可以刺激人体自身的免疫细胞去摧毁癌细胞，其作用机理包括：（1）抗 HER-2 单抗可以结合 HER2 的细胞外结构域，并且在与受体结合后，下调 HER-2 的表达；（2）与 HER-2 结合后，抗 HER-2 单抗下调了 PI3K 通路信号传导和细胞周期进展的下游介质，例如细胞周期蛋白 D1；（3）抗 HER-2 单抗不仅抑制 HER-2 信号传导途径，还引发针对 HER-2 过表达细胞的免疫介导的应答。

图 25 HER-2 单抗作用机制

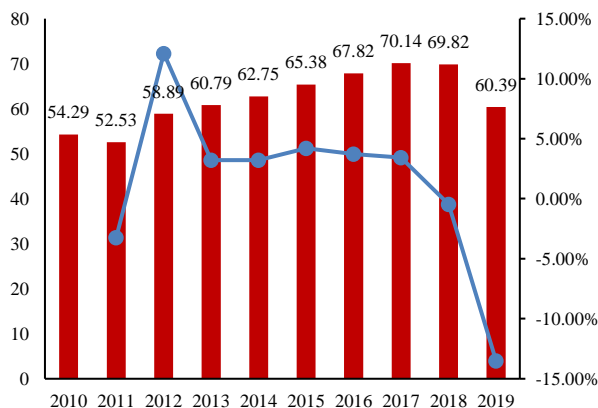


资料来源：《HER-2 inhibition in gastric and colorectal cancers: tangible achievements, novel acquisitions and future perspectives》，山西证券研究所

目前全球批准上市 2 款 HER-2 单抗，为罗氏的曲妥珠单抗与帕妥珠单抗，适应症主要为乳腺癌及胃癌。曲妥珠单抗于 1998 年上市，至 2018 年已连续八年闯入全球药品销售前十榜单，受类似物上市影响，2018 年起曲妥珠单抗原研销售开始下降，2019 年同比下降 13.51%。帕妥珠单抗于 2012 年批准上市，销售额持续高速增长，2019 年仍同比增长 27.01%。

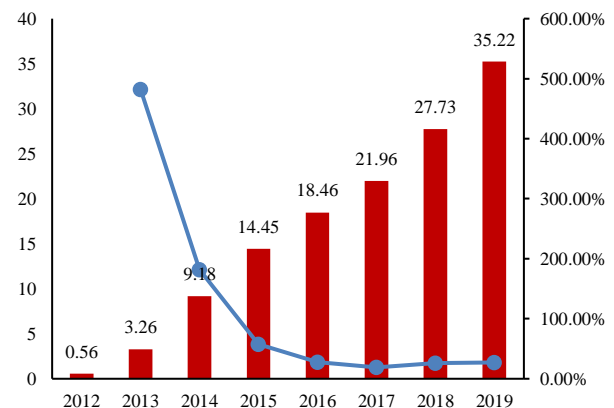


图 26 2010-2019 年曲妥珠单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比



资料来源：罗氏公告，山西证券研究所

图 27 2012-2019 年帕妥珠单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比

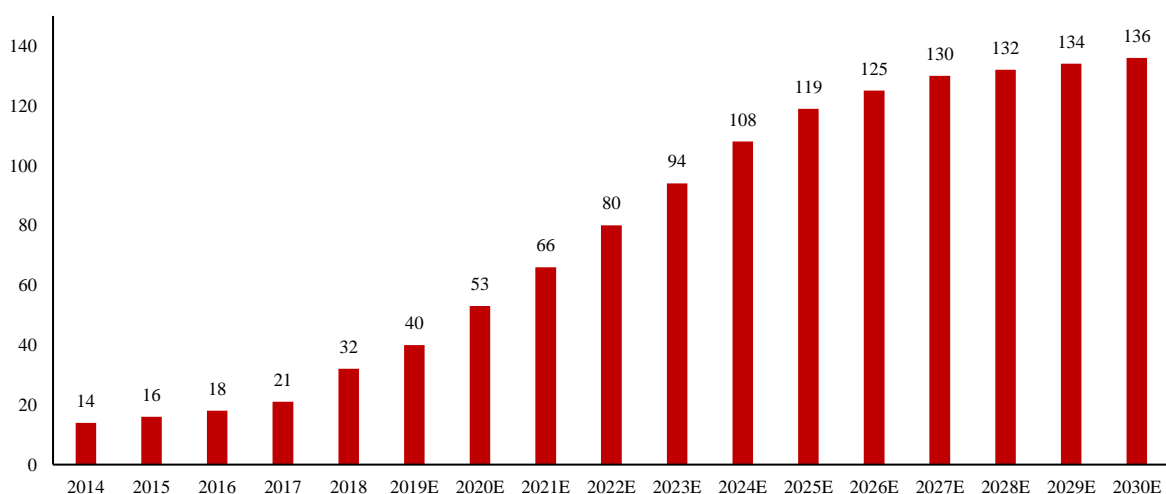


资料来源：罗氏公告，山西证券研究所

注：不包括生物类似物销售数据

目前 2 款 HER-2 单抗均已在中国上市，曲妥珠单抗于 2002 年在中国获批上市，获批适应症包括 HER-2 阳性早期/转移性乳腺癌和 HER- 阳性转移性胃癌，并进入 2019 年国家医保目录乙类；帕妥珠单抗于 2018 年在中国获批上市，获批适应症为与曲妥珠单抗和化疗联合作为具有高复发风险 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的辅助/新辅助治疗。依据弗若斯特沙利文报告分析，中国 HER-2 单抗药物市场已从 2014 年的约 14 亿元增长至 2018 年的约 32 亿元，期间复合年增长率为 23.9%。随着乳腺癌新药的加速上市，更多新药和生物类似药的可及性提高，抗 HER-2 单抗药物市场未来将快速发展，预计在 2023 年、2030 年分别达到约 94 亿元、136 亿元的市场规模。

图 28 中国 HER-2 单抗药物市场规模



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

依据 Insight 数据库，目前国内正在进行的 HER-2 单抗临床试验有 40 项，涉及企业约 15 家，其中处于

I 期临床试验的有 18 项，II 期临床试验 1 项，III 期临床试验 18 项，其他临床试验 3 项，基本用于乳腺癌的治疗。国产 HER-2 单抗主要集中于曲妥珠单抗类似物的研发，涉及临床试验 21 项，商品 11 种，其中安科生物、华兰生物、正大天晴、海正药业、嘉和生物均处于 III 期临床试验阶段。而进度较快的复宏汉霖与三生国健已处于上市申请阶段。

表 9 国产 HER-2 单抗研发情况

| 药物名称         | 公司名称   | 研发进度  | 适应症 |
|--------------|--------|-------|-----|
| 曲妥珠单抗（类似物）   | 三生国健   | 申请上市  |     |
|              | 复宏汉霖   | 申请上市  |     |
|              | 嘉和生物   | III 期 |     |
|              | 海正药业   | III 期 |     |
|              | 正大天晴   | III 期 |     |
|              | 华兰生物   | III 期 | 乳腺癌 |
|              | 安科生物   | III 期 |     |
|              | 上海所    | III 期 |     |
|              | 齐鲁制药   | I 期   |     |
|              | 万乐药业   | I 期   |     |
|              | 迈博太科   | I 期   |     |
| Margetuximab | 再鼎医药   | II 期  | 乳腺癌 |
| 帕妥珠单抗（类似物）   | 齐鲁制药   | I 期   |     |
|              | 中国生物制药 | I 期   | 乳腺癌 |
|              | 恒瑞医药   | I 期   |     |
| LZM005       | 丽珠单抗   | I 期   | 乳腺癌 |
| B002         | 上海医药   | I 期   | 乳腺癌 |
| HLX22        | 复宏汉霖   | I 期   | 实体瘤 |

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度

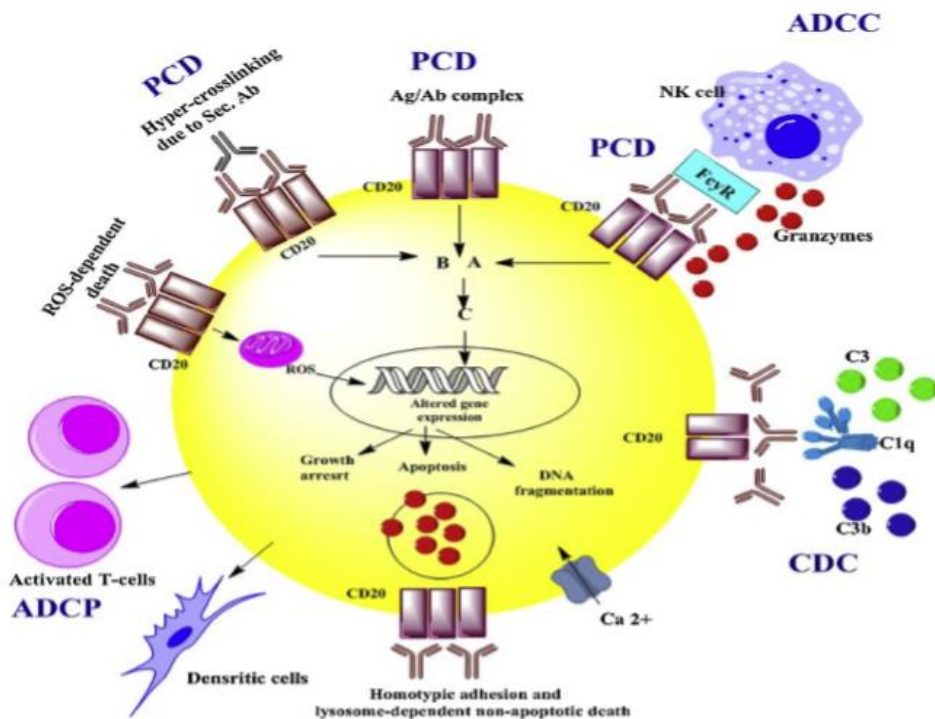
### 4.3 CD20 单抗：国产首款已上市，未来类似物竞争激烈

CD20（Cluster of Differentiation 20）是人类 B 淋巴细胞表面特有的标识，对 B 淋巴细胞的增殖和分化具有调节作用。CD20 仅表达于 B 淋巴细胞、未成熟 B 淋巴细胞、成熟 B 淋巴细胞、激活 B 淋巴细胞中，在浆细胞、淋巴多能干细胞及其它组织中均无表达。超过 95% 的 B 淋巴细胞瘤都有 CD20 的表达，而且其容易与抗体结合，结合后不易脱落，因此 CD20 分子是治疗 B 细胞淋巴瘤的理想靶抗原。由于 CD20 在免疫通路上的作用，该类单抗也可用于一些自身免疫疾病的治疗。

CD20 单克隆抗体可以通过几种方式诱导杀伤肿瘤：（1）CD20 的单克隆抗体直接引发多个 CD20 分子的交联结合，通过诱导非经典细胞凋亡导致细胞死亡；（2）补体的激活导致补体依赖性毒性产生；（3）通

过免疫效应细胞上表达的 FcγR 识别调理的肿瘤细胞引发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性；（4）FcγR 可作为交联平台，从而增强肿瘤细胞中的抗原信号传导；（5）抗体启动的补体激活产生补体切割片段的沉积，其可以通过补体增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用过程中的补体受体（CR）识别来增强肿瘤杀伤能力。

图 29 CD20 单抗的作用机制



资料来源：《The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders》，山西证券研究所

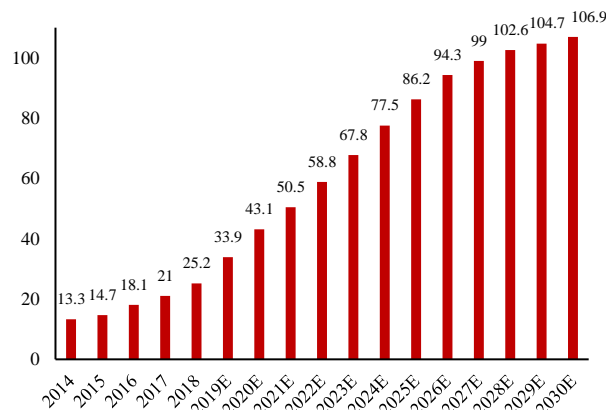
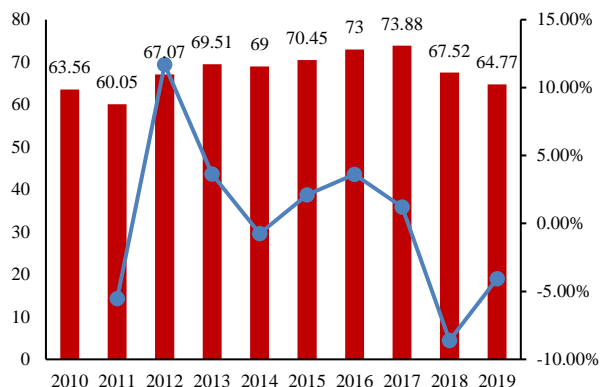
目前全球共有 6 款 CD20 单抗药物上市，可分为三代：（1）第一代：鼠源或嵌合抗体，代表药物利妥昔单抗于 1997 年上市，已连续十几年闯入全球药品销售前十榜单，受类似物上市影响，2019 年销售同比下降 4.07%；（2）第二代：人源化单抗，为降低第一代的免疫原性；（3）第三代：Fc 片段经过糖基化改造修。

表 10 已上市 CD20 单抗情况

|    | 药品    | 上市时间   | 公司               | 适应症   | 国内是否上市 |
|----|-------|--------|------------------|---|--------|
| 一代 | 利妥昔单抗 | 1997 年 | 罗氏               | 滤泡性非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎 | 是      |
|    | 替伊莫单抗 | 2002 年 | IDEC             | 难治复发 B 细胞非霍奇金淋巴瘤                              | 否      |
|    | 托西莫单抗 | 2003 年 | 科雷莎/葛兰素史克        | 复发性或难治的滤泡非霍奇金淋巴瘤                              | 否      |
| 二代 | 奥法木单抗 | 2009 年 | Genemab/葛兰素史克/诺华 | 慢性淋巴细胞白血病                                     | 否      |
|    | 奥瑞珠单抗 | 2017 年 | 罗氏               | 多发性硬化症  | 否      |
| 三代 | 阿妥珠单抗 | 2013 年 | 罗氏               | 慢性淋巴细胞白血病、复发性滤泡性淋巴瘤                           | 否      |

资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

图 30 2010-2019 年利妥昔单抗销售额（亿瑞士法郎）及同比 图 31 中国抗 CD20 单抗药物市场规模（亿元）



资料来源：罗氏公告，山西证券研究所

资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

注：不包括类似物销售额

目前国内上市的 CD20 单抗仅利妥昔单抗一种，并已纳入医保。国产方面，复宏汉霖的利妥昔单抗类似物于 2019 年 2 月获批上市，为中国首个上市的生物类似物，获批适应症为非霍奇金淋巴瘤；研进度较快的信达生物与神州细胞也已处于上市申请阶段；依据 Insight 数据库，目前国内正在进行 CD20 单抗临床试验的有 28 项，其中处于 I 期临床试验的有 13 项，II 期临床试验 2 项，III 期临床试验 10 项，其他临床试验 3 项，国产 CD20 单抗主要集中于利妥昔单抗类似物的研发，涉及临床试验达 18 项，商品 9 种，其中优科生物、中国生物制药、华兰生物、上海所均处于临床 III 期试验阶段，未来国内 CD20 单抗类似物竞争激烈。预计随着国产 CD20 单抗的陆续上市，国内市场也将快速成长，依据弗若斯特沙利文报告分析，中国抗 CD20 单抗药市场将以 21.9% 的年复合增长率，由 2018 年的 25.2 亿增长至 2023 年的 67.8 亿。并在之后几年里保持平稳增长，以 6.7% 的年复合增长率于 2030 年达到 106.9 亿人民币。

表 11 国产 CD20 单抗研发情况

| 药物名称       | 公司名称   | 研发进度  | 适应症                |
|------------|--------|-------|--------------------|
| 利妥昔单抗（类似物） | 神州细胞   | 申请上市  | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤       |
|            | 信达生物   | 申请上市  |                    |
|            | 海正药业   | III 期 |                    |
|            | 优科生物   | III 期 |                    |
|            | 中国生物制药 | III 期 | 非霍奇金淋巴瘤            |
|            | 华兰生物   | III 期 |                    |
|            | 上海所    | III 期 |                    |
|            | 丽珠单抗   | I 期   |                    |
|            | 上海医药   | I 期   | B 细胞非霍奇金淋巴瘤        |
| MIL62      | 天广实生物  | II 期  | 滤泡性淋巴瘤，边缘区淋巴瘤      |
| BAT 4306F  | 百奥泰    | I 期   | B 细胞非霍奇金淋巴瘤、视神经脊髓炎 |

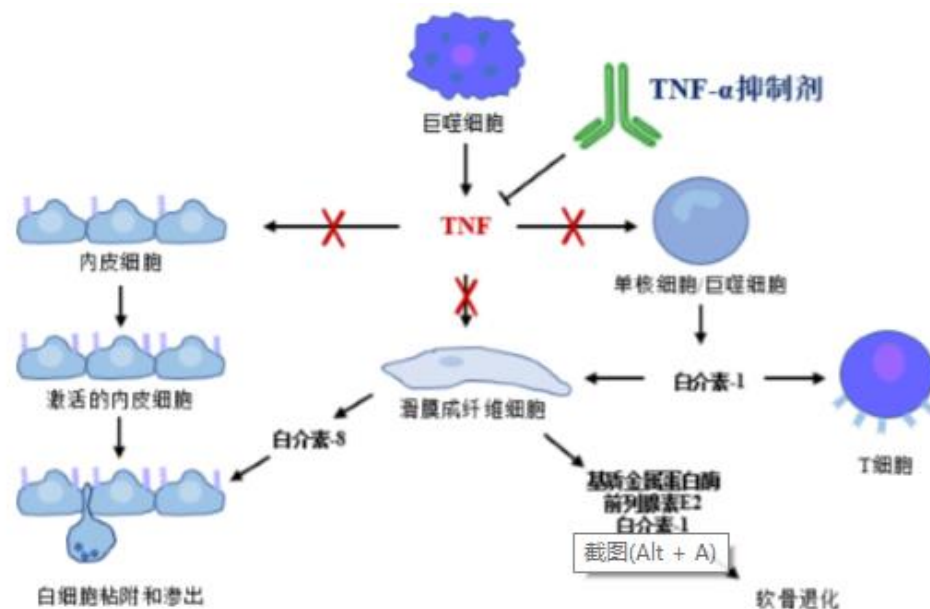
资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度

## 4.4 TNF- $\alpha$ 单抗：类似物对原研冲击较大，国产即将进入激烈竞争阶段

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) 为炎症反应的强效诱导剂和先天免疫的关键调节器。它是主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生的一种促炎细胞因子，处于炎症级联反应的上游启动阶，介导了多种炎性疾病，发挥着直接致病作用和诱导产生其它炎性因子及发挥组织破坏的作用。研究显示，TNF- $\alpha$  是治疗包括类风湿关节炎 (RA)、强直性脊柱炎 (AS)、银屑病 (PS) 等在内的自身免疫性疾病的重要靶点。TNF- $\alpha$  抑制剂是一类用于治疗自身免疫性疾病的生物制剂，通过其特异性和高亲和力与 TNF- $\alpha$  结合，阻止它与细胞表面的 TNF- $\alpha$  受体结合，从而抑制 TNF- $\alpha$  的生物活性，达到治疗自身免疫性疾病的效果。

图 32 TNF- $\alpha$  抑制剂作用机制



资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

目前全球已批准上市的 4 款 TNF- $\alpha$  单抗，其中英夫利西单抗是由强生与默沙东联合开发，于 1998 年上市，为全球第一个上市的 TNF- $\alpha$  抑制剂，开启了以 TNF- $\alpha$  抑制剂为首的生物制剂治疗 RA 等风湿疾病的时代。阿达木单抗是首个 TNF- $\alpha$  人源化单抗，于 2002 年获批上市，已连续 10 年为全球最畅销药物。受生物类似药的冲击，英夫利昔单抗与阿达木单抗原研药分别从峰值的 82.34 亿美元、199.36 亿美元下降到 47.91 亿美元、191.69 亿美元。由于生物类似药的占比不断提升，且价格要低很多，未来两者原研药整体的市场规模呈下降趋势。

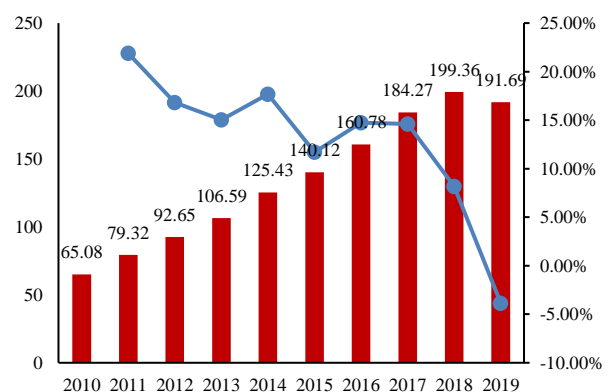
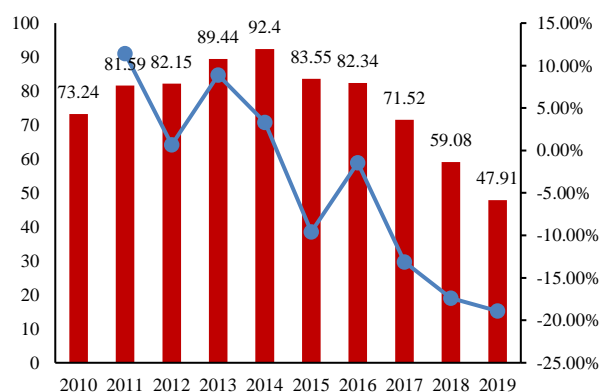


表 12 已上市 TNF-α 单抗情况

| 药品     | 上市时间   | 公司     | 适应症   | 国内是否上市 |
|--------|--------|--------|---|--------|
| 英夫利单抗  | 1998 年 | 默沙东&强生 | 克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、斑块性银屑病      | 是      |
| 阿达木单抗  | 2002 年 | 艾伯维    | 溃疡性结肠炎、慢性牛皮癣、化脓性汗腺炎和幼年特发性关节炎等                 | 是      |
| 培塞利珠单抗 | 2008 年 | 优时比    | 克罗恩病、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、非放射性轴性脊柱关节炎、斑块型银屑病 | 是      |
| 戈利木单抗  | 2009 年 | 杨森     | 类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎                         | 是      |

资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

图 33 2010-2019 年英夫利昔单抗销售额（亿美元）及同比 图 34 2010-2019 年阿达木单抗销售额（亿美元）及同比



资料来源：强生、默沙东公告，山西证券研究所

资料来源：艾伯维公告，山西证券研究所

注：不包括类似物销售数据

4 款 TNF-α 单抗国内均有上市。国产方面，百奥泰及海正药业的国产阿达木单抗类似物均已于 2019 年底获批上市；研发进度较快的信达生物、复宏汉霖、君实生物、迈博太科已处于上市申请阶段；依据 Insight 数据库，目前国内正在进行 TNF-α 单抗临床试验的有 29 项，其中处于 I 期临床试验的有 12 项，II 期临床试验 1 项，III 期临床试验 7 项，其他临床试验 3 项，国产 TNF-α 单抗主要集中于类似物的研发，涉及临床试验达 19 项，商品 12 种，其中百迈博、精鼎医药、通化东宝、神州细胞及华兰生物均已进入 III 期临床试验阶段。国产 TNF-α 单抗市场即将进入激烈竞争阶段，预计随着类似物的陆续上市，中国市场 TNF-α 单抗渗透率将快速提高，市场规模有望快速提升，依据预计弗若斯特沙利文报告分析，预计阿达木单抗类似物于 2023 年将达到 47 亿元，2019 年到 2023 年的年复合增长率为 291.4%，预计 2030 年将达到 115 亿元，2023 年到 2030 年的年复合增长率为 13.7%。



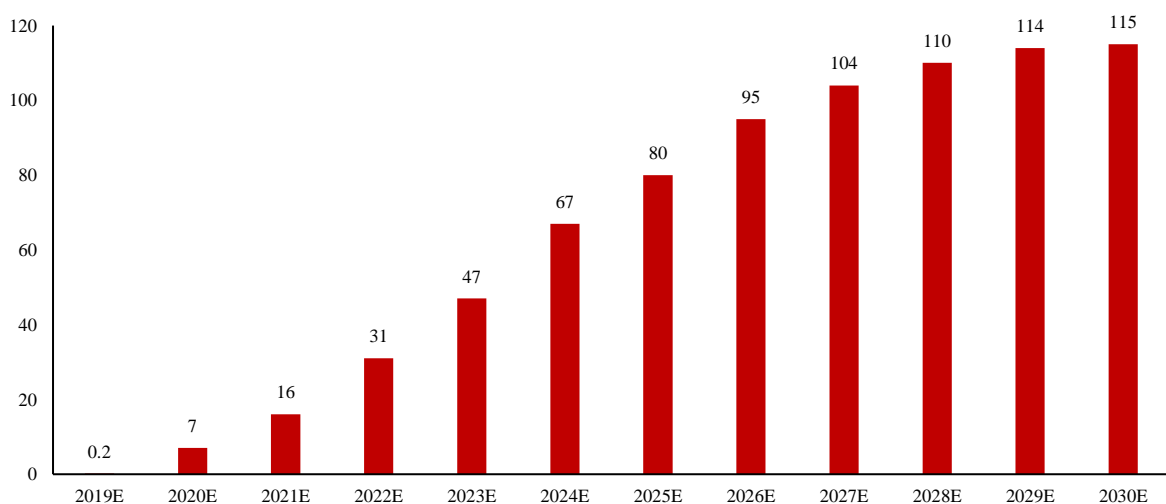
表 13 国产 TNF- $\alpha$  单抗研发情况

| 药物名称        | 公司名称 | 研发进度  | 适应症                  |
|-------------|------|-------|----------------------|
| 阿达木单抗（类似物）  | 信达生物 | 申请上市  | 强直性脊柱炎               |
|             | 复宏汉霖 | 申请上市  | 中重度斑块状银屑病            |
|             | 君实生物 | 申请上市  | 中重度活动性类风湿关节炎         |
|             | 通化东宝 | III 期 | 中重度斑块状银屑病            |
|             | 神州细胞 | III 期 | 中重度斑块状银屑病            |
|             | 华兰生物 | III 期 | 类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病   |
|             | 智飞生物 | I 期   | 类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病   |
|             | 东方百泰 | I 期   | 类风湿关节炎、强直性脊柱炎        |
|             | 华北制药 | I 期   | 类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病   |
| 英夫利昔单抗（类似物） | 迈博太科 | 申请上市  | 类风湿关节炎               |
|             | 海正药业 | 申请上市  |                      |
|             | 百迈博  | III 期 |                      |
|             | 精鼎医药 | III 期 |                      |
|             | 嘉和生物 | I 期   |                      |
|             | 张江生物 | I 期   |                      |
| 戈利木单抗（类似物）  | 百奥泰  | I 期   | 银屑病关节炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎 |
| AT132       | 丽珠单抗 | I 期   | 类风湿性关节炎              |
| SSS07       | 三生制药 | I 期   | 类风湿性关节炎              |

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度

图 35 中国阿达木单抗生物类似物药市场规模（亿元）

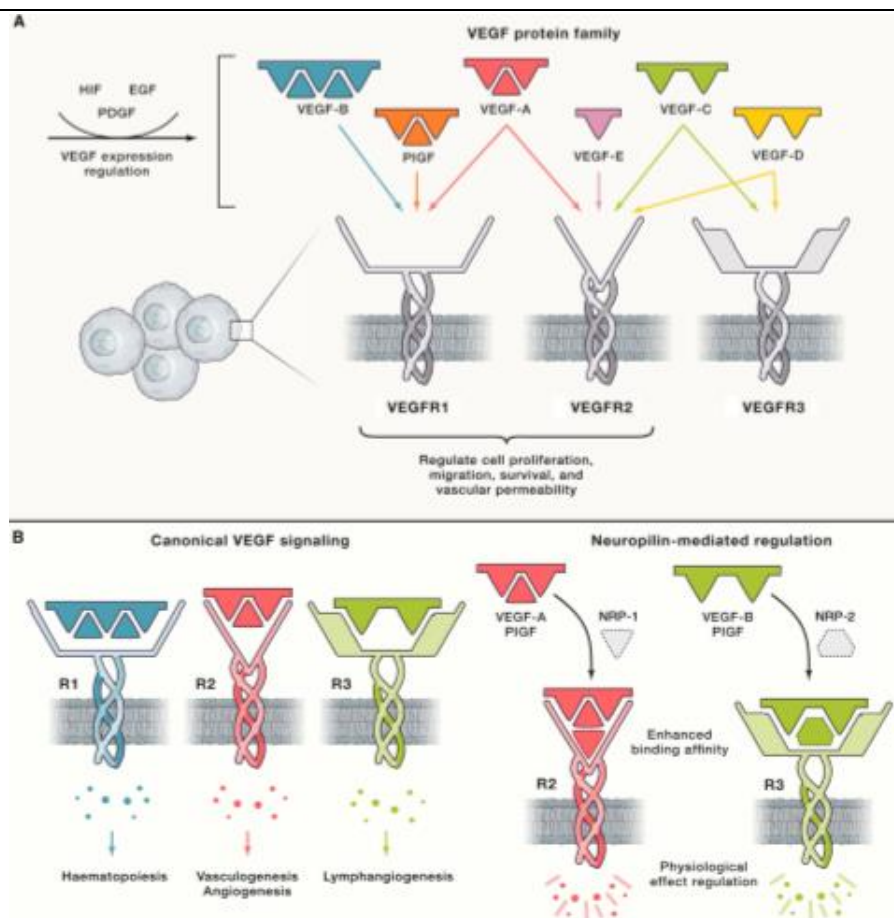


资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

## 4.5 VEGF 单抗：国产类似物已开始陆续上市，未来市场竞争激烈

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF），又称血管通透因子（vascular permeability factor, VPF）是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子，具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。VEGF 参与许多血管生成依赖性疾病的发病及其进展，包括癌症、某些炎症疾病以及糖尿病视网膜病变等。

图 36 VEGF 信号通路



资料来源：《VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development》，山西证券研究所

目前全球共批准上市 4 款 VEGF 单抗，其中贝伐珠单抗是美国第一个获批的抑制肿瘤血管生成的药物，已连续十几年闯入全球药品销售前十榜单，2019 年销售额高达 71.15 亿美元。

表 14 已上市 VEGF 单抗情况

| 药品           | 上市时间   | 公司    | 适应症  | 国内是否上市 |
|--------------|--------|-------|--|--------|
| 贝伐珠单抗        | 2004 年 | 罗氏    | 结直肠癌、非小细胞肺癌                                  | 是      |
| 雷珠单抗         | 2004 年 | 罗氏&诺华 | 糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变 | 是      |
| 雷莫芦单抗        | 2014 年 | 礼来    | 胃食管交界腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌                          | 否      |
| Brolucizumab | 2019 年 | 诺华    | 年龄相关性湿性黄斑变性                                  | 否      |

资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

图 37 2010-2019 年贝伐珠单抗销售额（亿美元）及同比

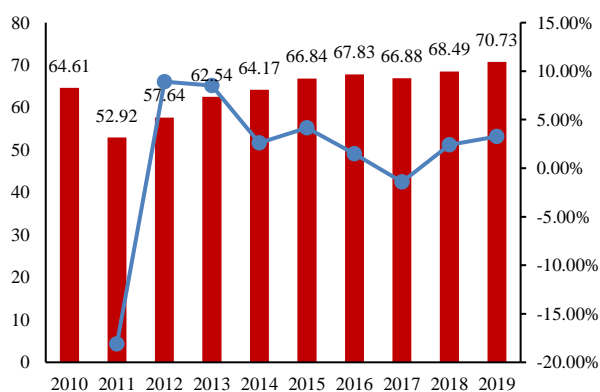
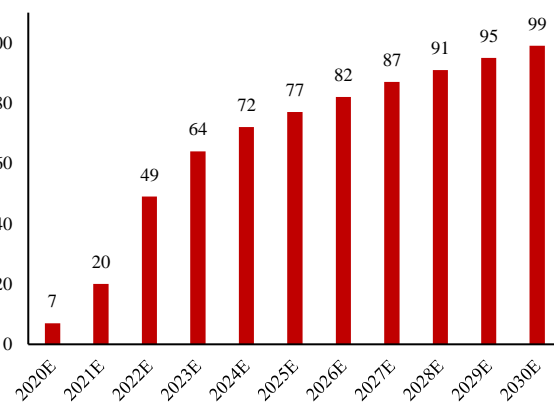


图 38 中国贝伐珠单抗生物类似物药市场规模（亿元）



资料来源：罗氏公司，山西证券研究所

资料来源：弗若斯特沙利文，山西证券研究所

目前国内上市的 VEGF 单抗共有 2 款，分别为贝伐珠单抗与雷珠单抗，均已纳入医保，2016-2018 年贝伐珠单抗在中国的销售额分别为 15 亿元、17 亿元和 32 亿元。国产方面，齐鲁制药的贝伐珠单抗类似物已于 2019 年底上市；研发进度较快的绿叶制药、恒瑞医药及信达生物的贝伐珠单抗类似物已处于上市申请阶段；依据 Insight 数据库，目前国内正在进行 VEGF 单抗临床试验的有 57 项，其中处于 I 期临床试验的有 31 项，II 期临床试验 2 项，III 期临床试验 29 项，其他临床试验 3 项，国产 VEGF 单抗主要集中于类似物（主要为贝伐珠单抗）的研发，涉及临床试验高达 32 项，商品 21 种，其中复宏汉霖、安科生物、华兰生物等多家企业均已进入 III 期临床试验阶段。预计随着中国上市的贝伐珠单抗生物类似药数量的增加，中国贝伐珠单抗生物类似药的市场规模将呈稳步增长，依据预计弗若斯特沙利文报告分析，该市场于 2023 年增至 64 亿人民币，并于 2030 年达到 99 亿人民币规模。

表 15 国产 VEGF 单抗研发情况

| 药物名称       | 公司名称   | 研发进度  | 适应症            |
|------------|--------|-------|----------------|
| 贝伐珠单抗（类似物） | 信达生物   | 申请上市  | 非鳞状非小细胞肺癌      |
|            | 恒瑞医药   | 申请上市  | 非鳞状非小细胞肺癌      |
|            | 绿叶制药   | 申请上市  | 非小细胞肺癌、结直肠癌    |
|            | 东曜药业   | III 期 |                |
|            | 天广实    | III 期 |                |
|            | 百奥泰    | III 期 |                |
|            | 嘉和生物   | III 期 |                |
|            | 中国生物制药 | III 期 | 非鳞状非小细胞肺癌      |
|            | 华兰生物   | III 期 |                |
|            | 神州细胞   | III 期 |                |
|            | 安科生物   | III 期 |                |
|            | 上海所    | III 期 |                |
|            | 复宏汉霖   | III 期 | 结直肠癌           |
|            | 智飞生物   | I 期   | 非小细胞肺癌、结直肠癌    |
| 雷莫芦单抗（类似物） | 东方百泰   | I 期   | 湿性年龄相关性黄斑变性    |
|            | 康岱生物   | I 期   | 非小细胞肺癌、结直肠癌    |
|            | 科伦药业   | I 期   | 实体瘤            |
|            | 复宏汉霖   | I 期   | 胃癌             |
|            | 中国生物制药 | I 期   | 非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌 |
| BAT 5906   | 百奥泰    | II 期  | 湿性年龄相关性黄斑变性    |
| AK109      | 中山康方   | I 期   | 实体瘤            |
| 赛伐珠单抗      | 先声东元   | I 期   | 实体瘤、结直肠癌       |
| TK 001     | 绿叶制药   | I 期   | 湿性年龄相关性黄斑变性    |
| hPV19      | 思坦维    | I 期   | 实体瘤            |
| 金妥昔单抗      | 长春高新   | I 期   | 实体瘤            |
| TAB014     | 东曜药业   | I 期   | 湿性年龄相关性黄斑变性    |
| 601A       | 三生国健   | I 期   | 湿性年龄相关性黄斑变性    |
| BC001      | 步长制药   | I 期   | 实体瘤            |
| JY025      | 东方百泰   | I 期   | 实体瘤            |
| MSB0254    | 迈博斯    | I 期   | 实体瘤            |

资料来源：Insight，山西证券研究所

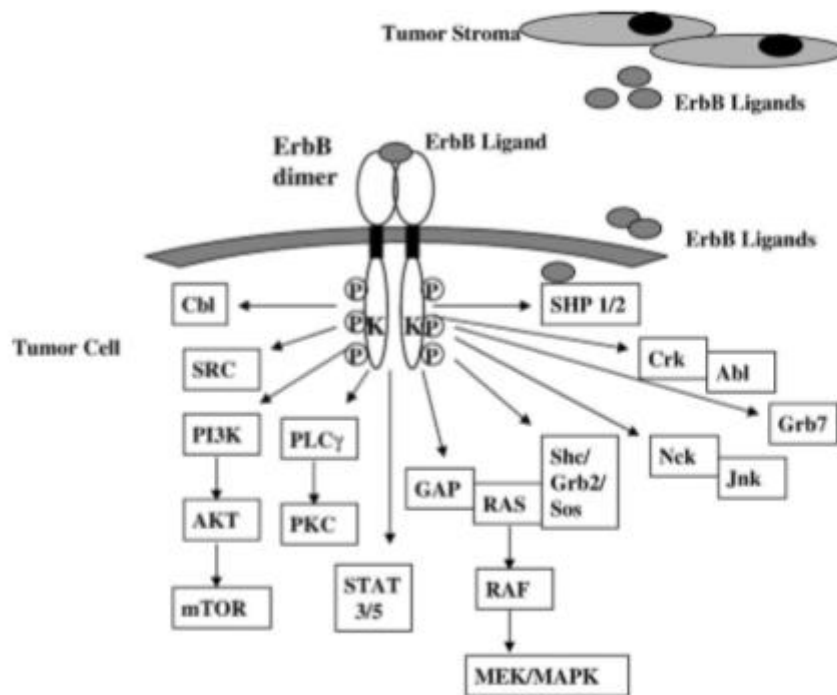
注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度

## 4.6 EGFR 单抗：诞生中国第一个功能性单抗，国产类似物上市可期

表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）是上皮生长因子（EGF）细胞增殖和信号传导的受体，为表皮生长因子受体（HER）家族成员之一。EGFR 是一种糖蛋白，属于酪氨酸激酶型受体，细胞膜贯通细胞上的穿膜受体，与配体结合激活后，由单体转化为二聚体，激活细胞内下游通路，诱

导细胞增殖。研究表明在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的高表达或异常表达。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。而抗 EGFR 单克隆抗体会特异性地结合 EGFR 靶点地细胞外区域，成为内源性配体的竞争性拮抗药，同时通过 EGFR 拮抗作用和细胞介导的抗体依赖细胞毒性作用，发挥它的抗肿瘤效力。

图 39 EGFR 在肿瘤细胞中的作用机制



资料来源：《Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer》，山西证券研究所

目前全球范围内共有 4 款 EGFR 单抗获批上市，其中西妥昔单抗作为重组抗 EGFR 嵌合单抗，被 FDA 批准作为与 FOLFIRI 联合治疗转移性结直肠癌和头颈癌的一线药物。

表 16 已上市 EGFR 单抗情况

| 药品     | 上市时间   | 公司 | 适应症              | 国内是否上市 |
|--------|--------|----|------------------|--------|
| 西妥昔单抗  | 2004 年 | 默克 | 结肠直肠癌、鼻咽癌、肺癌、头颈癌 | 是      |
| 帕尼单抗   | 2006 年 | 安进 | 结肠直肠癌            | 否      |
| 尼妥珠单抗  | 2008 年 | 百泰 | 鼻咽癌              | 是      |
| 耐昔妥珠单抗 | 2015 年 | 礼来 | 鳞状非小细胞肺癌         | 否      |

资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

国内目前有 2 款 EGFR 单抗药物上市，分别为西妥昔单抗及尼妥珠单抗，均已进入医保，并迎来迅速的销售增长，两者在鼻咽癌和结直肠癌中的治疗渗透率分别在其进入医保当年提升 121.4%和 239.5%。尼妥珠单抗是我国第一个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗药物，商品名为泰欣生，临床上主要试用于与放疗联

合治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌。依据 Insight 数据库，目前国内正在进行 EGFR 单抗临床试验的有 33 项，其中处于 I 期临床试验的有 16 项，II 期临床试验 4 项，III 期临床试验 9 项，其他临床试验 4 项。国产 EGFR 单抗类似物的研发主要为西妥昔单抗，涉及临床试验达 9 项，商品 7 种，其中迈博太科、科伦药业、安普泽均已进入 III 期临床试验阶段。依据预计弗若斯特沙利文报告分析，中国抗 EGFR 单抗药物市场由 2014 年的 5.7 亿人民币增长至 2018 年的 12.8 亿人民币，期间年复合增长率为 22.4%。预计在未来，中国抗 EGFR 单抗药物市场将持续增长，在 2023 年以 24.6% 的年复合增长率增长至 38.5 亿人民币，并于 2030 年达到 66.2 亿人民币，期间年复合增长率为 8.0%。

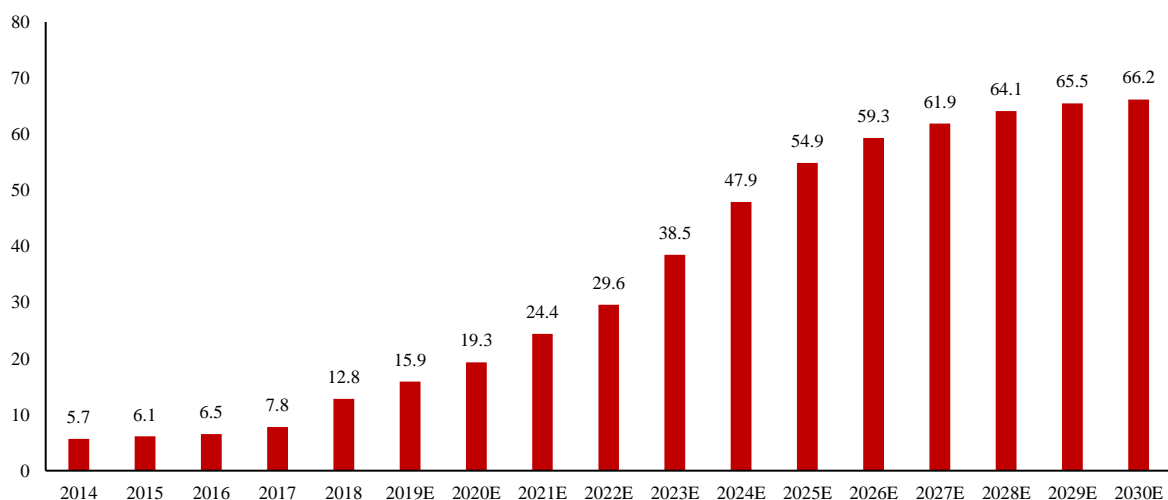
表 17 国产 EGFR 单抗研发情况

| 药物名称       | 公司名称 | 研发进度  | 适应症                       |
|------------|------|-------|---------------------------|
| 西妥昔单抗（类似物） | 迈博太科 | III 期 | 结直肠癌                      |
|            | 科伦药业 | III 期 | 结直肠癌                      |
|            | 安普泽  | III 期 | 结直肠癌                      |
|            | 景峰制药 | I 期   | 结直肠癌                      |
|            | 齐鲁制药 | I 期   | 实体瘤                       |
|            | 景泽生物 | I 期   | 颈部鳞状细胞癌                   |
|            | 龙瑞药业 | I 期   | 结直肠癌                      |
|            | 桂林三金 | III 期 | 实体瘤                       |
| 帕尼单抗（类似物）  | 海正药业 | I 期   | 乳腺癌                       |
| QL1203     | 齐鲁制药 | III 期 | 结直肠癌                      |
| SCT 200    | 神州细胞 | II 期  | 结直肠癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌         |
| 安美木单抗      | 赛伦生物 | II 期  | 结直肠癌                      |
| JMT 101    | 津曼特  | I 期   | 实体瘤                       |
| GR 1401    | 智翔金泰 | I 期   | 实体瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、食管癌、头颈部肿瘤 |

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日，药品研发进度不包括所有临床试验，仅为最快进度

图 40 中国 EGFR 单抗药物市场规模（亿元）



资料来源：Insight，山西证券研究所

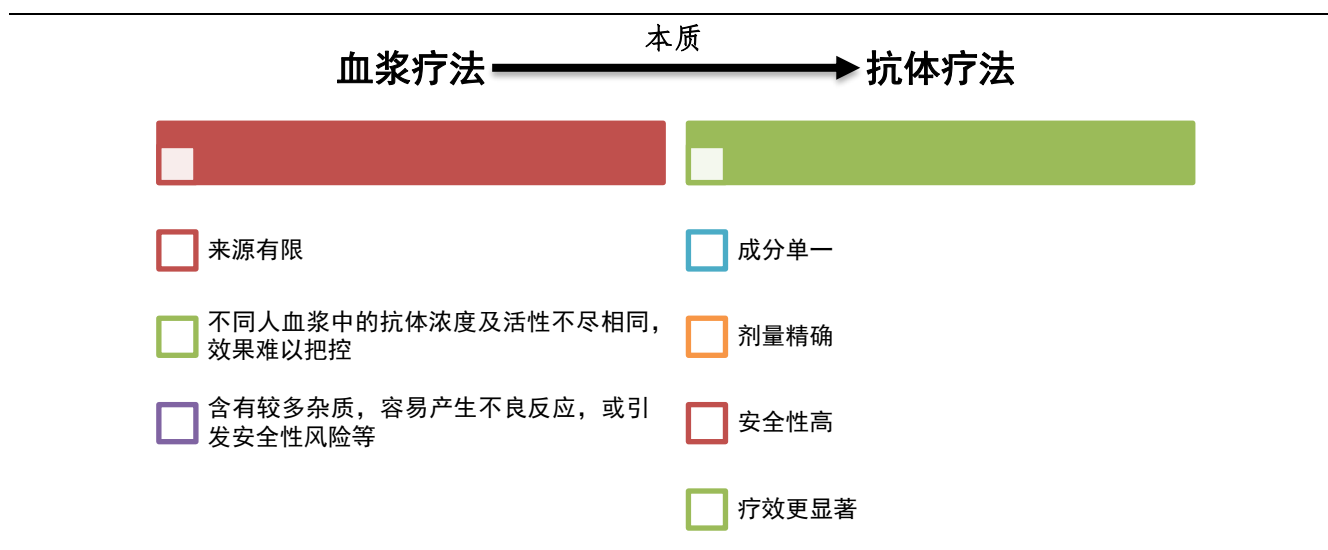


## 5.新冠肺炎药物研发积极开展，托珠单抗已被广泛使用

新冠肺炎疫情全球持续已近半年，各种潜在的治疗方法研究也在各国紧张开展，**抗体疗法**为其中之一。研究发现，人体感染新冠病毒后 1~2 周会产生 IgG 抗体，属于中和抗体，在 3~4 周达到高峰，可持续存在几个月甚至更长时间，在阻击病毒方面，IgG 抗体发挥主要作用。新冠肺炎恢复者的血浆可用来救治尚未产生足够抗体的患者，中国已率先将血浆疗法用于临床危重患者的救治，初步临床试验显示大多数患者症状得到好转，部分甚至得以康复出院。**血清（浆）法，本质上就是一种抗体疗法。**

血浆疗法看似天然，实际上不确定因素很多。如治疗性血浆来源有限；不同人血浆中的抗体浓度及活性不尽相同，效果难以把控；除有用抗体外，血浆中也含有较多杂质，容易产生不良反应，或引发安全性风险等。相对而言，成分单一、剂量精准的抗体药物比血浆的安全性更高，疗效更显著。单抗药物最为常用，针对新冠病毒肺炎，单抗药物的研发已在全球积极开展。

图 41 血浆疗法与抗体疗法比较



资料来源：公开资料整理，山西证券研究所

**托珠单抗治疗新冠肺炎重症患者已被全球广泛使用。**正常情况下，当外来病原体入侵机体时，机体免疫系统会在清除这些有害物质的同时，会释放促炎细胞因子，来战胜病原体，而一旦免疫系统被过度激活时，会产生过多细胞因子，形成细胞因子风暴，无差别地攻击包括病原体在内的一切细胞，进而引发全身炎症，多器官衰竭乃至死亡。在这次新冠肺炎患者，尤其是重症患者中，有多项研究也检测到了明显的炎症因子风暴发生，如人源化抗人白介素 6（IL-6）水平高的提高。

托珠单抗是一种 IL-6 受体单克隆抗体，2 于 2010 年 1 月 8 日经美国 FDA 批准用于治疗中度至严重活动性类风湿关节炎。2020 年 2 月 5 日到 2 月 14 日，中国科技大学第一附属医院（安徽省医院）和安徽阜阳

第二人民医院组织开展了一个小型的关于托珠单抗治疗重症新冠肺炎的临床研究，研究发现在注射托珠单抗之后，患者体温全部恢复正常，并且持续保持正常体温，大部分患者肺病变有吸收，少部分也有多改善。而后我国国家卫生健康委办公厅在汇集一线临床治疗经验之后，在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》中建议“对于双肺广泛病变者及重型患者，且实验室检测 IL-6 水平升高者，可试用托珠单抗治疗”，之后托珠单抗获美国等越来越多国家关注与使用，截止 4 月下旬，全世界已有 20 多个国家使用托珠单抗治疗新冠肺炎重症患者。

3 月 19 日，罗氏制药启动全球首个评估托珠单抗治疗重症新冠患者的安全性和有效性的随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验。近期，公司表示将测试托珠单抗(Actemra)与吉利德科学的瑞德西韦(remdesivir)联合使用，以确定这种“鸡尾酒”疗法是否比单一使用瑞德西韦更能治疗严重的新冠肺炎患者。国内也已开启托珠单抗、托珠单抗联合阿达木单抗、托珠单抗联合法匹拉韦的临床研究。

除了在已批准上市的单克隆抗体药物（托珠单抗、阿达木单抗、依奇珠单抗等）中寻找新冠肺炎的候选药物，针对新冠病毒的新抗体药物研发也在积极展开，如近期中国首都医科大学等多家单位从新冠康复患者的血浆中分离发现两种可有效能够阻断新冠病毒刺突蛋白的受体结合域与其受体“血管紧张素转化酶 2（ACE2）”的结合。未来随着研究的不断深入，相信单克隆抗体疗法的价值将得到更多印证，有望在治愈新冠肺炎乃至未来其他感染性疾病的救治中发挥更重要的作用。

**表 18 国内单抗药物针对新冠肺炎的研究**

| 药物名称          | 研究单位名称          | 相关内容   |
|---------------|-----------------|--|
| 托珠单抗          | 中国科学技术大学附属第一医院  | 有效性及安全性的多中心、随机对照临床研究                                 |
| 托珠单抗+阿达木单抗    | 上海市第一人民医院       | 用于重症和危重症患者的有效性及安全性研究                                 |
| 托珠单抗+法匹拉韦     | 北京大学第一医院        | 多中心、随机、对照临床试验研究                                      |
| 阿达木单抗         | 上海长征医院          | 用于重症和危重症患者的有效性及安全性研究                                 |
| PD-1 单抗       | 四川大学华西医院        | 用于重型或危重型患者的临床对照研究                                    |
| 依奇珠单抗+常规抗病毒药物 | 中南大学湘雅医院/太平洋美诺克 | 有效性和安全性的随机盲法对照多中心临床试验                                |
| 美普拉珠单抗        | 第四军医大学          | 小型临床试验显示，美普拉珠单抗能显著改善新冠肺炎症状，并将病毒核酸转阴时间从平均 13 天缩短到 3 天 |
| 全人源单抗         | 三优生物、之江生物、复宏汉霖  | 已在细胞水平、转基因动物水平上完成活病毒中和活性验证，表现出很好的抗病毒活性，且未发现毒副作用      |
| 全人源单抗         | 君实生物与中科院微生物     | 已完成临床前研究，并与美国企业礼来制药达成覆盖全球的合作协议，推进候选抗体药物的临床研究。        |

资料来源：中国临床试验中心，公开资料整理，山西证券研究所

## 6.代表公司：国内领先水平，加速驱动行业发展

### 6.1 恒瑞医药：国内医药创新领头羊

恒瑞医药（600276.SH）是国内医药创新 and 高质量发展的代表企业，技术创新能力在国内位列前茅。公司拥有 3400 多人的研发团队，先后在连云港、上海、成都和美国设立了研发中心和临床医学部，坚持每年投入销售额 10% 以上的研发资金，2019 年公司累积研发投入 38.69 亿元，同比增长 45.90%，研发占销售收入的比重高达 16.73%。截至目前，公司创新药艾瑞昔布、阿帕替尼、硫培非格司亭、吡咯替尼、卡瑞利珠单抗和甲苯磺酸瑞马唑仑均已上市。

公司创新药布局正在从小分子药物向大分子药物转变，在代表着全球医药产业发展方向的生物技术领域，搭建了一系列研发平台。公司单抗研发管线丰富，梯度合理，大多为原研，治疗领域包括肿瘤（主要）、自身免疫疾病、代谢疾病，覆盖靶点广泛，涉及 PD-1/PD-L1、VEGF、HER-2 等 10 种以上，未来将持续为公司带来利润增长。其中卡瑞利珠单抗治疗经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤已于 2019 年 5 月上市，业内估计 2019 年收入高达 10 亿元，新增既往经过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝癌于近期获批，晚期非小细胞肺癌、食管癌也已提交上市申请，并已纳入优先审评。

表 19 恒瑞医药单抗研发管线

| 靶点   | 药品名称                 | 进度        | 适应症                          |
|------|----------------------|-----------|------------------------------|
| PD-1 | 卡瑞利珠单抗<br>(SHR-1210) | 已上市       | 经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤     |
|      |                      | 申请上市（已批准） | 既往经过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝癌  |
|      |                      | 申请上市      | 晚期非小细胞肺癌（联用培美曲塞+卡铂）<br>晚期食管癌 |
|      |                      | III 期     | 肺鳞癌                          |
|      |                      |           | 晚期食管癌（联用紫杉醇+顺铂）              |
|      |                      |           | 晚期鼻咽癌（联用吉西他滨+顺铂）             |
|      |                      |           | 晚期肝癌（联用阿帕替尼）                 |
|      |                      |           | 胃癌或胃食管交界处癌                   |
|      |                      |           | 晚期肝癌（FOLFOX4）                |
|      |                      |           | 晚期胃癌（联用阿帕替尼）                 |
|      |                      |           | 晚期非小细胞肺癌（单用或联用阿帕替尼）          |
|      |                      |           | 乳腺癌（联用白蛋白紫杉醇+阿帕替尼）           |
|      |                      |           | 经典型霍奇金淋巴瘤                    |
|      |                      | II 期      | 复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）      |
|      |                      |           | 小细胞肺癌（联合艾坦）                  |
|      |                      |           | 经二线及以上化疗失败的复发或转移的鼻咽癌患者       |

| 靶点         | 药品名称            | 进度     | 适应症  |     |                      |
|------------|-----------------|--------|--|-----|----------------------|
| PD-L1      | SHR-1316        |        | 转移性结直肠癌（联用贝伐单抗+XELOX）<br>非小细胞肺癌（联用贝伐珠单抗）<br>软组织肉瘤（联用阿帕替尼）<br>泌尿、妇科肿瘤（联用法米替尼）<br>KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌（联用阿帕替尼）<br>晚期实体瘤（联用法米替尼） |     |                      |
|            |                 | I 期    | 黑色素瘤<br>晚期实体瘤<br>复发或转移性鼻咽癌   |     |                      |
|            |                 | III 期  | 广泛期小细胞肺癌（联用卡铂+依托泊苷）  |     |                      |
|            |                 | I 期    | 小细胞肺癌（联用氟唑帕利）<br>晚期恶性肿瘤  |     |                      |
|            |                 | 批准临床   | 标准治疗失败的晚期恶性肿瘤（联用 SHR-1501）   |     |                      |
|            |                 | 批准临床   | 晚期食管癌（联用伊立替康+5-FU）   |     |                      |
|            |                 | 批准临床   | 复发性非小细胞肺癌（联用氟唑帕利+替莫唑胺）   |     |                      |
|            |                 | CD47   | SHR-1603   | I 期 | 恶性肿瘤                 |
|            |                 | TIM-3  | SHR-1702   | I 期 | 晚期实体瘤（单用或联用 PD-1 单抗） |
|            |                 | IL-17A | Vunakizumab(SHR-1314)  | I 期 | 银屑病、脊柱关节炎等多种自身免疫性疾病  |
| VEGF       | 贝伐珠单抗类似物（BP102） | 申请上市   | 非鳞非小细胞肺癌   |     |                      |
|            |                 | III 期  | 非鳞非小细胞肺癌（联用 PD-1 单抗）   |     |                      |
|            |                 | I 期    | 转移性结直肠癌，晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌   |     |                      |
| PCSK9      | SHR-1209        | II 期   | 高胆固醇血症   |     |                      |
| Sclerostin | SHR-1222        | I 期    | 骨质疏松   |     |                      |
| HER-2      | 帕妥珠单抗（SHR-1309） | I 期    | 晚期/转移性乳腺癌，早期乳腺癌  |     |                      |
| LAG-3      | SHR-1802        | I 期    | 晚期恶性肿瘤   |     |                      |
| CD40       | SHR-1704        | 批准临床   | 肿瘤   |     |                      |

资料来源：Insight，公司公告，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日

## 6.2 复宏汉霖：致力于生物类似药及改良药、创新型单抗的研发与产业化的先行者

复宏汉霖（2696.HK）是由复星医药（间接持有 53.33%股权）与美国汉霖生物制药于 2010 年合资建立，主要致力于生物类似药、生物改良药和创新型单抗的研发和产业化。

目前公司布局了一个多元化、高质量的产品管线，涵盖 20 多种创新单克隆抗体，并全面推进基于自有抗 PD-1 单抗 HLX10 的肿瘤免疫联合疗法。截至目前：公司已于 2019 年 2 月成功上市国内首个生物类似药汉利康（利妥昔单抗），全年销售额 7900 万元；HLX02 曲妥珠单抗、HLX03 阿达木单抗申请上市已获得受

理，有望于今年上市；就 10 个产品、8 个联合治疗方案于全球范围内开展 20 多项临床试验，产品对外授权覆盖全球近 100 个国家和地区。此外，公司联合商业合作伙伴 Accord 推动 HLX02 曲妥珠单抗已于 5 月获得欧洲药品管理局上市许可，成为首个在欧盟上市的国产生物类似物。

公司于上海市漕河泾新兴技术开发区建成以一次性生物反应器等设备为核心技术的生物药生产基地，并已通过欧盟质量受托人（QP）检查及中国国家药品监督管理局的 GMP 认证。该生产基地拥有 14,000 产能，占地总面积约 11,000 平方米。为进一步完善产能规划，公司已于 2019 年启动松江基地（一）的建设，产能规划为 24,000 升。

表 20 复宏汉霖单抗研发管线

|     | 靶点            | 药品名称         | 进度           | 适应症                                  |
|-----|---------------|--------------|--------------|--------------------------------------|
| 类似物 | CD20          | 利妥昔单抗（HLX01） | 已上市<br>III 期 | 非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病<br>类风湿关节炎   |
|     | HER-2         | 曲妥珠单抗（HLX02） | 申请上市         | 乳腺癌、转移性胃癌                            |
|     |               | 帕妥珠单抗（HLX11） | 临床申请         | 乳腺癌                                  |
|     | TNF- $\alpha$ | 阿达木单抗（HLX03） | 申请上市         | 银屑病、强直性脊柱炎、类风湿关节炎                    |
|     | VEGF          | 贝伐珠单抗（HLX04） | III 期        | 转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞癌                     |
|     |               |              | 临床申请         | 湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变                |
|     | VEGFR-2       | 雷莫芦单抗（HLX12） | I 期          | 胃癌、转移性非小细胞癌、转移性结直肠癌                  |
|     | EGFR          | 西妥昔单抗（HLX05） | I 期          | 转移性结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌                     |
|     | CTLA-4        | 伊匹木单抗（HLX13） | 获批临床         | 黑色素瘤、肾细胞癌、转移性结直肠癌                    |
| 创新药 | RANKL         | 地舒单抗（HLX14）  | 获批临床         | 骨质疏松症                                |
|     | CD38          | 达雷木单抗（HLX15） | 临床前          | 多发性骨髓瘤                               |
|     | PD-1          | HLX10        | III 期        | 联合化疗：转移性食道鳞状上皮癌、鳞状非小细胞癌、广泛期非小细胞肺癌、胃癌 |
|     |               |              | III 期        | 非鳞状非小细胞肺癌（联用贝伐珠单抗）                   |
|     |               |              | II 期         | 宫颈癌（联合化疗）                            |
|     |               |              | II 期         | 单药：实体瘤、慢性乙型肝炎                        |
|     |               |              | II 期         | 肝细胞癌（联用贝伐珠单抗）                        |
|     |               |              | 临床申请         | 头颈部鳞状细胞癌（联用 HLX07）                   |
|     |               | HLX20        | I 期          | 实体瘤                                  |
|     | EGFR          | HLX07        | II 期         | 实体瘤                                  |
|     | VEGFR-2       | HLX06        | I 期          | 实体瘤                                  |
|     | HER-2         | HLX22        | I 期          | 乳腺癌、胃癌                               |
|     | C-met         | HLX55        | I 期          | 实体瘤                                  |
|     | DR            | HLX56        | 临床前          | 实体瘤                                  |
|     | LAG3          | HLX26        | 临床前          | 实体瘤                                  |
|     | CD73          | HLX23        | 临床前          | 实体瘤                                  |
|     | CTLA-4        | HLX09        | 临床前          | 实体瘤                                  |
|     | CD47          | HLX24        | 临床前          | 实体瘤                                  |
|     | CD27          | HLX59        | 临床前          | 实体瘤                                  |



| 靶点           | 药品名称  | 进度  | 适应症 |
|--------------|-------|-----|-----|
| OX40         | HLX51 | 临床前 | 实体瘤 |
| TIM-3        | HLX52 | 临床前 | 实体瘤 |
| TIGIT        | HLX53 | 临床前 | 实体瘤 |
| Claudin 18.2 | HLX58 | 临床前 | 实体瘤 |
| GPC3         | HLX63 | 临床前 | 实体瘤 |

资料来源：公司公告，山西证券研究所

### 6.3 信达生物：专注于抗肿瘤单抗等创新药的优质企业

信达生物（1801.HK）成立于 2011 年，致力于开发、生产和销售用于治疗肿瘤等重大疾病的创新药物。公司在研产品涵盖一系列新型及经验证的治疗靶点及药物形式（包括单克隆抗体、双特异性抗体、融合蛋白、CAR-T 及小分子药），遍及多个主要治疗领域，包括肿瘤、代谢、免疫学及眼底病。公司已建立起一条 22 种陆续开发中之高价值产品的产品链，覆盖肿瘤、代谢疾病等多个疾病领域，产品链中有 6 个品种入选国家“重大新药创制”专项，17 个品种超过 50 项进入临床研究，5 个品种进入临床 III 期或关键性临床研究。

单抗方面，信迪利单抗已于 2018 年 12 月获批上市，适应症为复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤，2019 年 3 月正式上市销售，并于 11 月成为唯一一个进入新版国家医保目录的 PD-1 抑制剂，全年销售高达 10 亿元。信迪利单抗新增适应症非鳞状非小细胞肺癌均已提交上市申请，此外，公司仍持续针对信迪利单抗注射液开展广泛的临床发展计划，包括进行超过 10 项针对中国最常见适应症的晚期注册或关键性试验。另阿达木单抗、贝伐珠单抗、利妥昔单抗类似物也均已提交上市申请，并被纳入优先审评。

公司已完成设有六套 3,000 升不锈钢反应器的生产设施的第二期 GMP 调试及工艺验证，开始 GMP 生产。本次设施的扩建使公司的总产能提高至 23,000 升，跻身中国生物制药公司最高产能之列。

表 21 信达生物单抗研发管线

| 靶点   | 药品名称  | 进度    | 适应症                        |
|------|-------|-------|----------------------------|
| PD-1 | 信迪利单抗 | 已上市   | 至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 |
|      |       | 上市申请  | 非鳞状非小细胞肺癌                  |
|      |       | III 期 | 晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌             |
|      |       |       | 胃及胃食管交界腺癌（联用 XELOX）        |
|      |       |       | 食管鳞癌（联合化疗）                 |
|      |       |       | 肺癌（联合化疗）                   |
|      |       |       | 一线标准化疗失败的经典型霍奇金淋巴瘤         |
|      |       | II 期  | 晚期食管癌患者                    |
|      |       |       | 复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤            |
|      |       |       | 复发或难治性 NK/T 细胞淋巴瘤          |



| 靶点            | 药品名称            | 进度    | 适应症                         |
|---------------|-----------------|-------|-----------------------------|
| CD20          | 利妥昔单抗 (IBI301)  | I 期   | 晚期恶性肿瘤                      |
|               |                 |       | 晚期非小细胞肺癌                    |
|               |                 | 上市申请  | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤                |
|               |                 | I 期   | CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤             |
| VEGF          | 贝伐珠单抗 (IBI 305) | I 期   | 非霍奇金淋巴瘤                     |
|               |                 | 上市申请  | 晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)     |
| TNF- $\alpha$ | 阿达木单抗 (IBI303)  | I 期   | 晚期肝癌                        |
|               |                 | 上市申请  | 强直性脊柱炎 (AS)、类风湿性关节炎、银屑病     |
| CTLA4         | 伊匹木单抗 (IBI310)  | III 期 | 黑色素瘤                        |
|               |                 | II 期  | dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌 (联合信迪利单抗) |
|               |                 | I 期   | 实体瘤                         |
|               |                 |       | 晚期恶性肿瘤                      |
| PCSK9         | IBI306          | III 期 | 晚期肝癌                        |
| CD47          | IBI188          | I 期   | 家族性高胆固醇血症                   |
| LAG-3         | IBI110          | I 期   | 晚期恶性肿瘤                      |
| TNFSF4        | IBI101          | I 期   | 晚期恶性肿瘤                      |
| TIGIT         | IBI 939         | I 期   | 晚期恶性肿瘤                      |

资料来源：Insight，山西证券研究所

注：数据截止 2020 年 5 月 27 日

## 6.4 君实生物：处于领先地位的创新型生物制药公司

君实生物 (1877.HK) 成立于 2012 年，2015 年在新三板挂牌上市，2018 年于港交所成功上市，是首家“新三板+H 股”上市药企。2020 年 3 月 30 日，上交所发布科创板审议同意君实生物科创板首发上市，公司有望成为首家“新三板+H+科创板”的上市公司。公司是一家创新驱动型生物制药公司，致力于创新药物的发现和开发，利用蛋白质工程的核心平台技术，已处在大分子药物的研发前沿，在肿瘤免疫疗法、自身免疫性疾病及代谢疾病治疗方面处于领先地位。

单抗研发反面，特瑞普利单抗 (JS001) 是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗 PD-1 单克隆抗体，用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤，2019 年全年销售额高达 7.74 亿元；JS002 和 UBP121 是中国本土公司第一次获得国家药监局临床试验批准的抗 PCSK9 单克隆抗体和抗 BLYS 单克隆抗体；JS004 是公司自主研发、全球首创的抗 BTLA 单克隆抗体，已获得美国 FDA 和 NMPA 的临床试验批准，目前正在中美两地开展一期临床试验。

公司拥有 2 个生产基地。其中苏州吴江生产基地已获 GMP 认证，拥有 3,000L 发酵能力，正在进行公司产品的商业化生产和临床试验用药的生产。上海临港生产基地按照 cGMP 标准建设，其中一期项目已于

2019 年底投入试生产，一期项目产能 30,000L。

表 22 君实生物单抗研发管线

| 靶点            | 药品名称            | 进度    | 适应症                                    |
|---------------|-----------------|-------|--|
|               |                 | 已上市   | 既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤                 |
|               |                 | 上市申请  | 既往接受过二线及以上<br>系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌         |
|               |                 | 上市申请  | 既往接受过系统治疗的<br>局部进展或转移性尿路上皮癌            |
| PD-1          | 特瑞普利单抗 (JS001)  | III 期 | 黑色素瘤                                   |
|               |                 |       | 晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌                         |
|               |                 |       | 鼻咽癌（联合化疗）                              |
|               |                 |       | 三阴性乳腺癌（联用紫杉醇）                          |
|               |                 |       | 肝癌（术后辅助）                               |
|               |                 |       | 肝癌（联用贝伐珠单抗）                            |
|               |                 |       | 肾癌（联用阿西替尼）                             |
|               |                 |       | EGFR 阴性非小细胞肺癌（联合化疗）                    |
|               |                 |       | 广泛期非小细胞肺癌（联合化疗）                        |
|               |                 |       | 非小细胞肺癌（新辅助治疗）                          |
|               |                 | I 期   | 胃癌                                     |
| PCSK9         | JS002           | II 期  | 多种实体瘤                                  |
| PD-L1         | JS003           | I 期   | 家族性高胆固醇血症                              |
|               |                 | I 期   | 尿路上皮癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、食管癌、鼻咽癌和肝细胞癌等 |
| BTLA          | JS004           | I 期   | 黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤                            |
|               |                 | I 期   | 肿瘤                                     |
| IL-17A        | JS005           | I 期   | 斑块状银屑病                                 |
| TIGIT         | JS006           | 临床前   | 多种实体瘤                                  |
| CTLA4         | JS007           | 临床前   | 肺癌、黑色素瘤                                |
| BLyS          | UBP1213         | 临床前   | 系统性红斑狼疮                                |
| TNF- $\alpha$ | 阿达木单抗 (UBP1211) | 申请上市  | 类风湿性关节炎，强直性脊柱炎，银屑病关节炎                  |
| VEGF          | 贝伐珠单抗 (JS501)   | I 期   | 转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌               |

资料来源：公司公告，山西证券研究所

## 6.5 百济神州：开发及商业化一体的全球生物技术公司

百济神州（6160.HK）成立于 2010 年，是一家全球生物技术公司，专注于开发及商业化创新分子靶向及肿瘤免疫疗法，目前已有泽布替尼（美国）与替雷利珠单抗两款内部开发产品及白蛋白结合紫杉醇、来那度胺、注射用阿扎胞苷三款合作授权产品在售。

公司拥有一支 1100 多人的全球临床开发团队，超过 60 项正在进行或计划中的临床试验，其中包括 26

项针对对泽布替尼及替雷丽珠单抗的 15 类离散型癌症适应症的注册或在注册临床试验。替雷丽珠单抗用于治疗至少经过二线系统化疗的经典霍奇金淋巴瘤于 2020 年 3 月正式上市销售，用于治疗既往接受过含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌第二适应症于 2020 年 4 月获批，联合化疗用于治疗一线晚期鳞状非小细胞肺癌的新适应症上市申请也已获受理。

合作方面，除新基公司授权的自 2017 年在国内销售的三款产品外，公司还与安进、EUSA Pharma 合作，计划在国内推出授权产品地舒单抗、卡非佐米、倍林妥莫单抗、司托昔单抗及 Dinutuximab beta。

产能方面，公司在苏州拥有 11,000 平方米的多功能生产设施，用于生产用于临床供应的小分子和生物制剂候选药物；在广州建立商业规模的生物制剂生产工厂，已于 2019 年 9 月完成首期施工，该设施设计面积为 100,000 平方米，设计产能高达 50,000 升。

表 23 百济神州自主单抗研发管线

| 靶点    | 药品名称      | 进度        | 适应症                                       |
|-------|-----------|-----------|---|
| PD-1  | 替雷丽珠单抗    | 已上市       | 至少经过二线系统化疗的经典霍奇金淋巴瘤                       |
|       |           | 上市申请（已批准） | 既往接受过含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌                   |
|       |           | 上市申请      | 晚期鳞状非小细胞肺癌（联合化疗）                          |
|       |           | III 期     | 非小细胞肺癌                                    |
|       |           |           | 肝癌  |
|       |           |           | 食管鳞状细胞癌（联合化疗）                             |
|       |           |           | 非鳞状非小细胞肺癌（联合化疗）                           |
|       |           |           | 胃或胃食管结合部腺癌（联合化疗）                          |
|       |           |           | 复发或转移鼻咽癌（联合化疗）                            |
|       |           |           | 广泛期小细胞肺癌（联用顺铂/卡铂+依托泊苷）                    |
|       |           |           | 局限性食管鳞状细胞癌                                |
|       |           |           | 非小细胞肺癌                                    |
|       |           | II 期      | 复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤                            |
|       |           |           | 局部晚期或转移性膀胱尿路上皮癌                           |
|       |           |           | 不可切除或转移性高度微卫星不稳定型（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）实体瘤 |
|       |           |           | 不可切除的肝癌                                   |
|       |           |           | 复发或难治性成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤                    |
|       |           |           | 肺癌（联合化疗）                                  |
|       |           | I 期       | 晚期实体瘤                                     |
| PD-L1 | BGB-A333  | I 期（全球）   | 实体瘤（单用/联用替雷丽珠单抗）                          |
| TIM-3 | BGB-A425  | I 期（全球）   | 实体瘤（单用/联用替雷丽珠单抗）                          |
| TIGIT | BGB-A1217 | I 期（全球）   | 实体瘤（单用/联用替雷丽珠单抗）                          |

资料来源：Insight，公司公告，山西证券研究所

## 7.投资建议

单抗药物是生物药中最大类别，其具备特异性强、灵敏度高、安全性高的独特优势，是全球制药领域发展主流之一。随着国内需求端及支付能力的持续提升，医保覆盖面及上市品种的持续扩大，我国单抗市场将迎来快速发展时期。目前国内单抗研发较为火爆，参与者众多，尤其在 PD-1 单抗及热门靶点明星单抗类似物领域。国产单抗已开启上市之路，即将进入竞争激烈阶段，我们认为研发技术实力较强，研发管线丰富、梯度合理，研发进度较快，生产规模较大及成本控制能力较好的优质企业更具竞争能力，建议关注恒瑞医药、复宏汉霖、信达生物、君实生物等。

## 8.风险提示

研发不达预期风险；

市场竞争风险；

药品安全风险；

行业政策风险。

## 参考文献

- [1] Nuray Gül, Egmond M V . Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer[J]. Cancer Research, 2015, 75(23):5008-13.
- [2] Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. Clin Med (Lond). 2017;17(3):220-232.
- [3] An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. Oncogene.
- [4] Fanotto V, Ongaro E, Rihawi K, et al. HER-2 inhibition in gastric and colorectal cancers: tangible achievements, novel acquisitions and future perspectives. Oncotarget. 2016;7(42):69060-69074.
- [5] 徐亚文, 黄萍, 周玉兰, 李菲. PD-1/PD-L1 抑制剂在血液肿瘤中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2020,01:150-154.
- [6] Salmaninejad A, Khoramshahi V, Azani A, et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. Immunogenetics. 2018;70(2):73-86.
- [7] Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpoor R, et al. The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders. Biomed Pharmacother. 2019;109:2415-2426.
- [8] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell. 2019;176(6):1248-1264.
- [9] 范娜娜, 丁倩, 赵田田等. 单克隆抗体药物与血液系统恶性肿瘤的治疗[J]. 中国细胞生物学学报, 2011(09):75-81.
- [10] 高倩, 江洪, 叶茂等. 全球单克隆抗体药物研发现状及发展趋势[J]. 中国生物工程杂志, 2019(3):111-119.
- [11] 陶维红, 李宗海, 李荣秀. 我国单克隆抗体药物产业化进展浅谈[J]. 生物产业技术, 2019, 70(02):76-81.
- [12] 李婷婷. 我国与全球单克隆抗体药物产业的对比分析及发展趋势预测[D]. 2014.
- [13] 孙琦, 李晓冰, 何晓静, 菅凌燕. 自身免疫性疾病治疗中单克隆抗体药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,22:2934-2938.
- [14] 贾茹, 靳彦文, 曹诚. 抗 CD20 单克隆抗体研究进展[J]. 生物技术通讯, 2014,25(04):579-581.
- [15] 中国生物药市场研究报告[M]. 弗若斯特沙利文, 2019.
- [16] 中国生物类似物市场研究报告(上)[M]. 弗若斯特沙利文, 2019.
- [17] 中国生物类似物市场研究报告(中)[M]. 弗若斯特沙利文, 2019.
- [18] 中国生物类似物市场研究报告(下)[M]. 弗若斯特沙利文, 2019.

### 分析师承诺：

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，本人承诺，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接受到任何形式的补偿。本人承诺不利用自己的身份、地位和执业过程中所掌握的信息为自己或他人谋取私利。

### 投资评级的说明：

——报告发布后的 6 个月内上市公司股票涨跌幅相对同期上证指数/深证成指的涨跌幅为基准

——股票投资评级标准：

买入： 相对强于市场表现 20%以上

增持： 相对强于市场表现 5~20%

中性： 相对市场表现在-5%~+5%之间波动

减持： 相对弱于市场表现 5%以下

——行业投资评级标准：

看好： 行业超越市场整体表现

中性： 行业与整体市场表现基本持平

看淡： 行业弱于整体市场表现

### 免责声明：

山西证券股份有限公司(以下简称“本公司”)具备证券投资咨询业务资格。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。入市有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本所于发布本报告当日的判断。在不同时期，本所可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司或其关联机构在法律许可的情况下可能持有或交易本报告中提到的上市公司所发行的证券或投资标的，还可能为或争取为这些公司提供投资银行或财务顾问服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。本公司在知晓范围内履行披露义务。本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。

依据《发布证券研究报告执业规范》规定特此声明，禁止我司员工将我司证券研究报告私自提供给未经我司授权的任何公众媒体或者其他机构；禁止任何公众媒体或者其他机构未经授权私自刊载或者转发我司的证券研究报告。刊载或者转发我司证券研究报告的授权必须通过签署协议约定，且明确由被授权机构承担相关刊载或者转发责任。

依据《发布证券研究报告执业规范》规定特此提示我司证券研究业务客户不要将我司证券研究报告转发给他人，提示我司证券研究业务客户及公众投资者慎重使用公众媒体刊载的证券研究报告。

依据《证券期货经营机构及其工作人员廉洁从业规定》和《证券经营机构及其工作人员廉洁从业实施细则》规定特此告知我司证券研究业务客户遵守廉洁从业规定。

### 山西证券研究所：

#### 太原

太原市府西街 69 号国贸中心 A 座 28 层

电话：0351-8686981

<http://www.i618.com.cn>

#### 北京

北京市西城区平安里西大街 28 号中海

国际中心七层

电话：010-83496336

