



德邦证券  
Topsperity Securities

2023年4月14日  
证券研究报告 | 行业专题

# 耐药性高血压市场空间过百亿， 新药研发捷报频传



**证券分析师**

姓名：陈铁林

资格编号：S0120521080001

邮箱：chentl@tebon.com.cn

更多免费行业报告

并购家

[www.ipopo.cn](http://www.ipopo.cn)

- **全球耐药性高血压患者或超4亿，且目前无任何上市新药**：在未来十年，全球将有近15亿成年人罹患高血压，其中约4.0亿RHTN患者。目前市场上并无任何专门为耐药性高血压开发的新药。
- **虽然高血压领域相对成熟，但依旧有巨大未被满足需求**：RHTN的主要危害是终末器官损害，包括心力衰竭、中风、缺血性心脏病和肾衰竭，RHTN是全球心血管病过早死亡的主要危险因素。美国2020年因高血压死亡人数为67万，高于同年肿瘤死亡人数。
- **中国高血压市场呈双位数增长，耐药性高血压市场或远超预期**：2021年中国高血压市场规模超过1000亿，5年CAGR超过12%。我们认为耐药性高血压的增速可能会在新药获批之后超越普通高血压市场增长。
- **4种新机制+2种新modality+1种新术式催生高血压新市场**：1) 非甾体盐皮质激素拮抗剂，副作用小，适合长期使用；2) 氨肽酶A抑制剂，作用于大脑；3) 双重内皮素拮抗剂，首次在肺动脉高血压基础上的突破；4) 没有糖皮质激素活性的醛固酮合成酶抑制剂；5) RNAi可半年注射一次，解决依从性不好带来的假耐药问题；6) 肾动脉消融手术一劳永逸。
- **目前多款品种已进入临床后期阶段，最快或将于2023年迎来首个产品获批上市**：1) 强生+Idorsia的Aprocitan已于2022年完成NDA提交，预计2023年获批；2) Medtronic的RDN手术器械也已完成提交上市申请，预计2024年获批；3) 亨利医药的Ocedurenone预计2024年完成3期临床；4) Alnylam和Ionis的RNAi疗法目前在临床2期，其中2023年Alnylam的zilebesiran将会有两项重磅数据读出。
- **国内外相关投资标的**：
  - **海外建议关注**：强生、阿斯利康、Alnylam、Ionis、Medtronic；
  - **A/H建议关注**：信立泰、百心安、贵州百灵、同仁堂
- **风险提示**：临床失败风险，上市失败的风险，医疗事故的风险，美联储超预期加息的风险，竞争格局恶化风险，销售不及预期风险，行业政策风险等。

# 目录 CONTENTS

- 01 RHTN流行病学与治疗指南
- 02 HTN与RHTN市场现状
- 03 RHTN新药研发
- 04 投资建议
- 05 风险提示



# 01

## RHTN流行病学与治疗指南

# 耐药性高血压定义： $\geq 3$ 种降压药仍无法控制血压，危害终末器官

## □ 高血压标准：

- 2017年版《ACC(美国心脏病学会)/AHA(美国心脏协会)成人高血压管理指南》将血压分成**正常血压**、**血压升高**、**1级高血压**和**2级高血压**四类。
- 收缩压 ( SBP )  $\geq 130$  mm Hg和(或)舒张压 ( DBP )  $\geq 80$  mm Hg即诊断为高血压
- SBP $\geq 140$  mm Hg或DBP $\geq 90$  mm Hg即诊断为2级高血压。
- 除美国外，其他权威指南的诊断阈值均为140/90 mmHg。
- 2023年，中国高血压防治指南公布的高血压诊断界值仍为**140/90 mmHg**。
- 2022年11月13日，我国首部《中国高血压临床实践指南》发布，**建议下调为130/80 mmHg**。

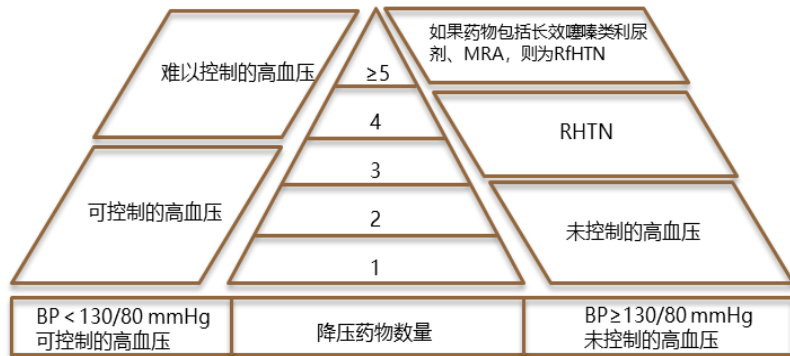
□ **耐药性高血压**(Resistant Hypertension, RHTN)是指在应用了 $\geq 3$ 种降压药（最大剂量或最大耐受剂量）治疗后血压(blood pressure, BP)仍未得到控制的疾病(BP $>140/90\sim 130/80$ mmHg)。所用药物必须包括**利尿剂**在内。

□ **难治性高血压** ( Refractory Hypertension, RfHTN ) 是RHTN的一个亚组，定义为尽管使用 $\geq 5$ 种不同级别的降压药，包括**长效噻嗪类利尿剂和盐皮质激素受体拮抗剂 ( MRA )**，仍未控制的高血压。RfHTN主要归因于**交感神经活性的增加**，而RHTN主要是由于醛固酮增多症和慢性过量钠摄入引起的血管内液量增加。

□ **致病因素**：1) 生活习惯导致：患者依从性差、医生的治疗惰性、降压药剂量不足或组合不当；2) 患者病理性耐药。

□ **RHTN的主要危害是终末器官损害**，包括心力衰竭、中风、缺血性心脏病和肾衰竭，RHTN是全球心血管病过早死亡的主要危险因素。

图：高血压的表型



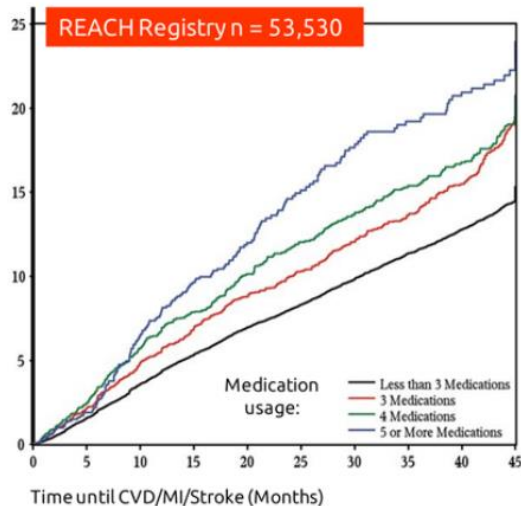
资料来源：2017ACC/AHA高血压指南，《Resistant hypertension: a review》Anant Parasher等，《An Update on Refractory Hypertension》Faris Matanes等，《Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association》Robert M. Carey等，丁香园，医脉通，北京康旭医学微信公众号，德邦研究所

## RHTN疾病负担：严重并发症发生率显著升高，催生庞大临床需求

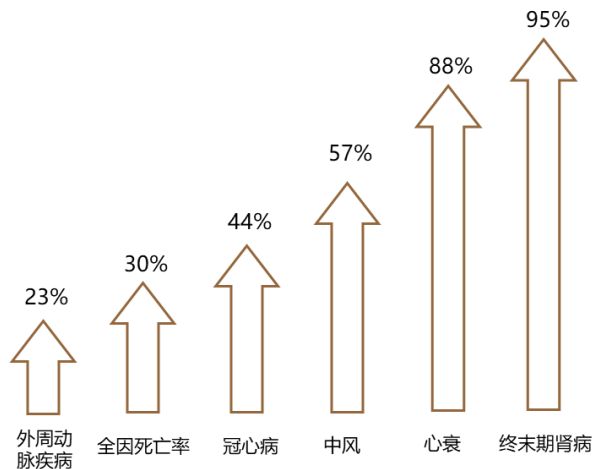
### □ RHTN患者发生严重心血管疾病的概率显著升高，催生庞大临床需求。

- **死亡人数多**：虽然高血压市场相对肿瘤、免疫等比较成熟，但依旧有巨大的未被满足临床需求；2020年，美国因高血压直接或间接导致的死亡病例超过67万，高于同年肿瘤死亡人数。
- **耐药性高血压更加危险**：与可以被长期稳定控制的高血压相比，控制效果不佳的高血压的并发症发生概率显著提高。其中中风、心衰和终末期肾病的发生率均超过50%，对患者危害极大。

图：高血压耐药导致重大心血管事件发生率升高



图：未控制的高血压的并发症发生率



资料来源：CDC数据，Idorsia公司官网，德邦研究所

# RHTN流行病学：全球约4亿患者，我国高血压控制率低，用药前景广阔

## □ RHTN影响全球约4亿人：

- 据《International Journal of Advances in Medicine》杂志发表的数据，在**未来十年**，全球将有**近15亿成年人**罹患高血压，其中RHTN占比可达**20-35%**，若取中值27%，则对应**4.0亿RHTN**患者。
- 慢性肾脏疾病(CKD)或肾移植患者种RHTN占比更大，约**29%-56%**。
- RfHTN占比相对较少，大约在未控制的RHTN患者中占比**5%**。
- 使用2017 ACC/AHA标准后，**美国成人高血压患病率达到47.3%**，即接近一半人口，其中即使用药还无法控制血压的患者达到**2000万**。

## □ 中国高血压患病率近年呈增高趋势，控制率低，市场处于双位数扩展阶段：

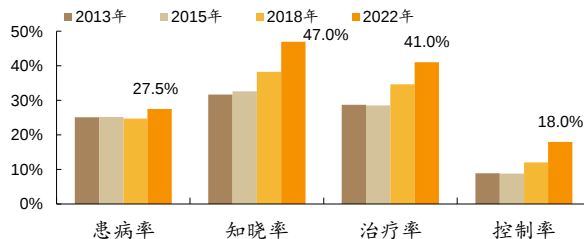
- 据弗若斯特沙利文的统计数据，2022年，我国成人高血压患者人数**3.38 亿**。
- 据上游新闻网报道，2021年我国药物市场规模达到**1035亿元**，**5年CAGR达到10%**。
- 近5年来，我国成人高血压患病率呈增高趋势，**2022年达到27.5%**，知晓率 **47.0%**，治疗率 **41.0%**，控制率只有 **18.0%**。若取中值23%，则对应**7600万RHTN**患者。

表：年美国高血压患病率、治疗率与控制率统计

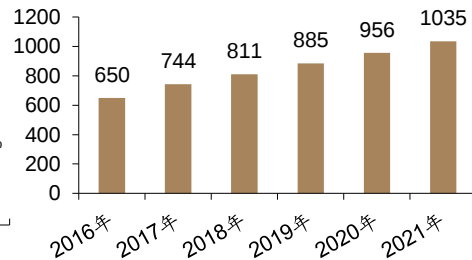
| 美国成年高血压患者 <b>47.3%(1.16亿)</b> |                         |                             |                             |   |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| 推荐的干预类型                       | 仅改变生活方式21.0%<br>(2430万) |                             | 生活方式的改变加上药物治疗79.0%(9170万)   |   |
| 血压控制状态                        | 控制不佳100%<br>(2430万)     | 控制不佳73.9%<br>(6780万)        | 血压达标26.1%<br>(2390万)        |   |
| 血压治疗现状                        | -                       | 治疗<br>49.6%<br>(3360万)      | 未经治疗<br>50.4%<br>(3410万)    | - |
| 当前的血压水平<br>(mm Hg)            | -                       | ≥140/90<br>59.5%<br>(2000万) | ≥140/90<br>68.0%<br>(2320万) | - |

资料来源：中国继发性高血压临床筛查多学科专家共识（2023），《Resistant hypertension: a review》Anant Parasher等，《Estimated Hypertension Prevalence, Treatment, and Control Among U.S. Adults》，《Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China, 2004-18: findings from six rounds of a national survey》Mei Zhang等，中国疾控中心，德邦研究所

图：历年中国高血压治疗率与控制率统计



图：2016-2021年中国高血压药物市场规模(亿元)



# 高血压分型：不同类型高血压的发病机制存在差异，诊疗方式不同

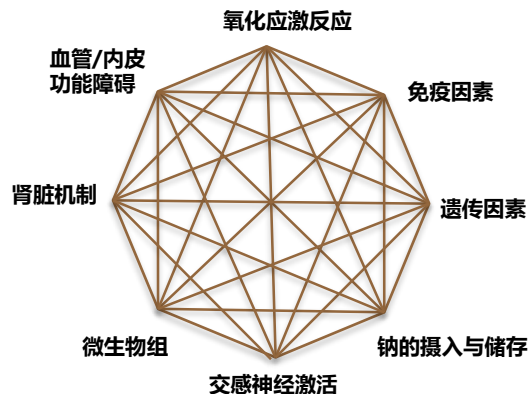
## □ 高血压分型：

- **原发性**：占比90%-95%，病因多样，主要有不良生活方式和遗传因素。不良生活方式包括饮食中摄入过量的盐、吸烟、饮酒以及超重等。
- **继发性**：占比5%-10%，由其他疾病引起，包括糖尿病、肥胖、肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤、肾上腺腺瘤或单基因突变等。

□ **原发性高血压治疗**：治疗目标是降低血压，使血压恢复至正常(<140 /90mmHg)或理想水平(<120 /80mmHg)，对中青年患者(<60岁)，高血压合并肾病患者应使血压降至130/80mmHg以下。老年人尽量降至150 /90mmHg。治疗方案主要包括非药物治疗与药物治疗。

□ **继发性高血压治疗**：需要进行系统的筛查、排除原发性病因，针对诱导疾病治疗等。

图：阐释原发性高血压发病机制的马赛克理论



表：我国高血压住院患者继发性高血压构成

| 项目    | 内容                                                                               |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 肾脏疾病  | 肾小球肾炎；慢性肾盂肾炎；先天性肾脏病变(多囊肾病)；继发性肾脏病变( 结缔组织病、糖尿病肾病、肾淀粉样病变等)；肾动脉狭窄；肾肿瘤               |
| 内分泌疾病 | 库欣综合征( 皮质醇增多症)；嗜铬细胞瘤；原发性醛固酮增多症；肾上腺性变态综合征；甲状腺功能亢进；甲状腺功能减退；甲状旁腺功能亢进；腺垂体功能亢进；绝经期综合征 |
| 心血管病变 | 主动脉瓣关闭不全；完全性房室传导阻滞；主动脉缩窄；多发性大动脉炎                                                 |
| 颅脑病变  | 脑肿瘤；脑外伤；脑干感染                                                                     |
| OSAS  | 略                                                                                |
| 其他    | 妊娠高血压综合征；红细胞增多症；药物；高原；Liddle 综合征；肥胖；精神心理问题                                       |

注：OSAS:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

资料来源：《Pathophysiology of Hypertension The Mosaic Theory and Beyond》David G. Harrison等，MSD诊疗手册，中国继发性高血压临床筛查多学科专家共识（2023），《Hypertension》Neil R Poulter等，德邦研究所

# 原发性高血压治疗方案：病因不明，药物治疗与改善生活方式结合

## □ 非药物治疗：

- 改善生活方式：消除不利于身心健康的因素，控制体重，保持乐观心态，提高应激能力等；
- 减少膳食中脂肪的摄入量、适当限盐；
- 保持适当运动、戒烟限酒。

## □ 主要药物治疗方案：

- **我国5类1线用药**：1) 利尿剂，2) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)，3) 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)，4) 钙通道阻滞剂(CCB)，5)  $\beta$ 受体阻滞剂。
- **$\beta$ 受体阻滞剂受限于安全性**：2021WHO高血压指南已将 $\beta$ 受体阻滞剂踢出一线降压药物之列。但同时明确指出，对于合并心衰、心绞痛、陈旧心梗及房颤等患者，仍应考虑选用 $\beta$ 受体阻滞剂降压治疗。

## □ 差异化combo疗法：

- 合并心衰者，宜选择ACEI/ARB、利尿剂。
- 老年收缩期高血压患者宜选用利尿剂、长效二氢吡啶类CCB。
- 合并糖尿病、蛋白尿或轻中度肾功能不全患者可选用ACEI/ARB。
- 心肌梗死后患者可选择无内在交感活性的 $\beta$ 受体阻滞剂和ACEI/ARB，对稳定型心绞痛患者也可选用CCB。

表：原发性高血压一线治疗药物简介

| 种类            | 机制介绍                                             | 线数 | 常用药物                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 利尿剂           | 利尿，长期应用可引起血钾降低及血糖、尿酸、血胆固醇升高，糖尿病及高脂血症患者慎用，痛风患者禁用。 | 一线 | 排钾利尿药：氢氯噻嗪、氯噻嗪(噻嗪类)。<br>袢利尿药：呋塞米、布美他尼、托拉塞米。兼有排钾及扩血管作用的利尿药：呋达帕胺。排钾、保钾双重作用的固定复方制剂：氢氯噻嗪/阿米洛利 |
| $\beta$ 受体阻滞剂 | 降低心率及交感活性使心排量降低                                  | 一线 | 降低心率及交感活性使心排量降低                                                                           |
| 钙离子通道阻滞剂      | 二氢吡啶类拮抗平滑肌上的L-型钙离子通道而发挥扩张血管的作用；非二氢吡啶类降低心排量       | 一线 | 二氢吡啶类：硝苯地平、非洛地平、尼群地平、氨氯地平、左旋氨氯地平、尼卡地平、拉西地平。<br>非二氢吡啶类：地尔硫卓，维拉帕米。                          |
| 血管紧张素转换酶抑制剂   | 抑制ACE酶使血管紧张素II减少，增加缓激肽生成                         | 一线 | 卡托普利、依那普利、贝那普利、雷米普利、福辛普利、赖诺普利、咪唑普利等                                                       |
| 血管紧张素受体拮抗剂    | 通过拮抗血管紧张素II的AT1受体有可能继而激活AT2受体发挥降压作用              | 一线 | 氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、奥美沙坦                                                               |

资料来源：《2020版加拿大难治性高血压管理指南》解读，原发性高血压临床诊疗指南，高血压达标中心微信公众号，安徽华图医疗卫生招考新闻，丁香园，德邦研究所

## 耐药原因1)：依从性问题导致假性耐药

### □ 依从性不佳：

- 长期每日服药导致患者依从性差，药物治疗不足，存在大量假耐药性患者。
- 患者依从性问题上在西方国家慢病药物研发领域已经受到了高度重视，不少企业通过制剂“长效化”来解决该问题。

### □ 不良生活方式同样也是假性耐药的核心原因

- 饮食中盐的过量摄入可以削弱大多数抗高血压药物的降压作用，包括利尿剂和肾素-血管紧张素系统抑制剂。
- 肥胖也会导致治疗耐药性，肥胖引起的高血压的发病机制包括胰岛素抵抗、交感神经系统过度活跃、钠潴留和肾血管紧张素系统的激活。
- 酗酒是导致血压升高的另一个重要因素，抗高血压药物依从性差，酗酒者控制血压更困难。
- **继发性高血压是导致耐药的重要因素。**

□ **其他非病理因素**包括处方药半衰期短、血压测量技术错误、“白大衣”高血压以及**导致血压升高的药物的使用。**

表：RHTN的常见病因和患者特征概述

| 耐药性高血压患者特征                     | 继发性高血压的常见病因 | 引起继发性高血压的药物 |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| 年龄 > 75岁且为黑人                   | 慢性肾病        | 口服避孕药       |
| 肥胖                             | 肾动脉狭窄       | NSAIDs      |
| 高钠摄入                           | 原发性醛固酮增多症   | 三环类抗抑郁药     |
| 并发症，如慢性肾病、动脉粥样硬化、糖尿病、LVH、主动脉硬化 | 阻塞性睡眠呼吸暂停   | 单胺氧化酶抑制剂    |
|                                | 嗜铬细胞瘤       | 类固醇         |
|                                | 甲状腺功能亢进     | 环孢菌素和他克莫司   |
|                                | 甲状旁腺功能亢进    | 交感神经药物      |
|                                | 库欣病         | 可卡因         |
|                                | 主动脉缩窄       | VEGF抑制剂     |
|                                | 纤维肌发育不良     | 促红细胞生成素     |

## 耐药原因2)：“真”耐药的分子机制

### □ 钠和液体潴留（无法将多余盐分、水分排出体外）

- 在正常情况下，血压上升会增加钠排泄，以维持血压稳定。
- **RHTN患者的钠敏感性增加，导致这些维持血压稳定的反式调节作用减弱**，在高钠摄入的情况下，无法增加钠的排泄，导致细胞外液膨胀。
- 确切机制尚不清楚，潜在的影响因素包括CKD、肥胖和醛固酮增多症。其中肥胖引起的内脏脂肪和腹膜后脂肪的增加导致肾脏的物理压迫，可能影响肾脏功能，导致高血压。

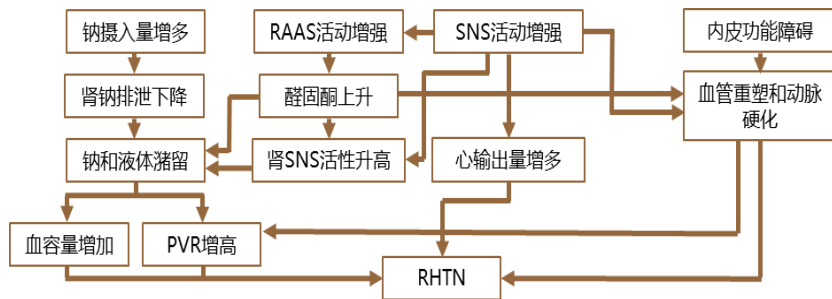
### □ RAAS的过度激活：RAAS的激活使BP升高。

- 血管紧张素II通过激活1型血管紧张素受体(AT1R)，并促进钠和液体潴留，而钠的排泄是通过肾中血管紧张素II受体(AT2R)的激活发生的内皮型一氧化氮合酶途径有助于调节RAAS的血管效应。
- 在RHTN患者中，这一途径可能受损，从而使RAAS的bp升高作用增强。
- 醛固酮是肾上腺皮质在血管紧张素II的作用下分泌的一种盐皮质激素，**原发性醛固酮增多症(PA)在约14 - 21%的TRH患者中普遍存在，是高血压患者耐药的主要原因。**
- RAAS的过度激活可能进一步导致RHTN患者病情加重，CKD和肥胖都与RAAS过度激活有关。

### □ SNS的活动增强：SNS在高血压的发展和维持中所起的作用已被证实。

- 高血压人群中的周围交感神经活动和去甲肾上腺素从肾脏溢出的比率增加。
- 此外，通过交感神经激活增加肾神经活性也可能增强肾小管钠重吸收，促进肾素分泌。
- SNS活性增强与各种共病有关，包括肥胖、OSA和CKD，并可能导致胰岛素抵抗。

图：高血压耐药机制示意图

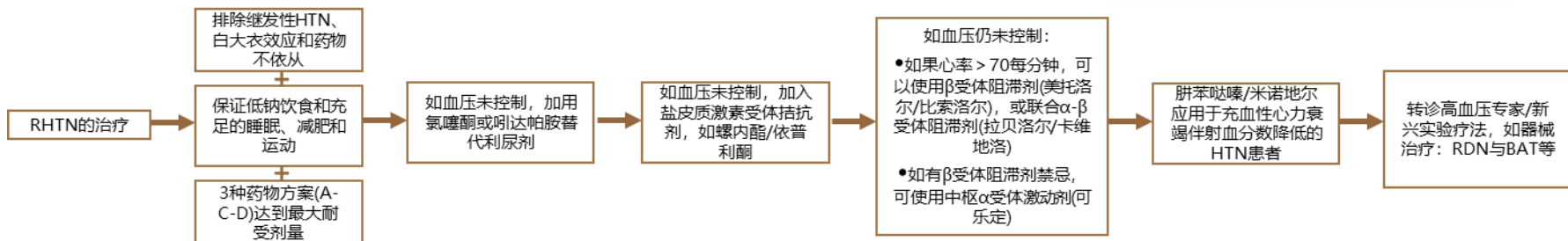
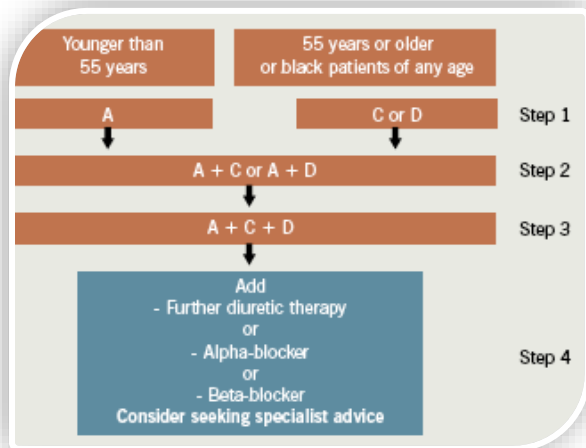


- ❑ ACEI/ARB + CCB + 利尿剂为耐药性高血压一线疗法。
- ❑ 在患者不能耐受某种一线药物时，需要选择其他降压药物。

- ❑ 在ACD的基础上，加用螺内酯(Spironolactone)、比索洛尔、多沙唑嗪、阿米洛利或可乐定等均能显著降低血压。
- ❑ 其中**螺内酯**作为add-on治疗药物降压作用可能是最强的。

- 部分患者存在安全、耐受、依从性等问题，如螺内酯可能导致高钾血症和肾功能不全，男性乳腺发育、勃起障碍以及女性月经不调等不良反应。
- 有研究显示螺内酯对假性耐药患者疗效优于真耐药。

- 包括肾动脉去交感神经消融术(RDN)与颈动脉窦刺激(压力感受器激活,BAT)等。
- 对于RDN手术,美国FDA也已放开手术标准,不再受限于用药数量。



请务必阅读正文之后的信息披露及法律声明。

# 02

## HTN与RHTN市场现状

# RHTN全球市场规模超百亿美元，众多新药蓄势待发

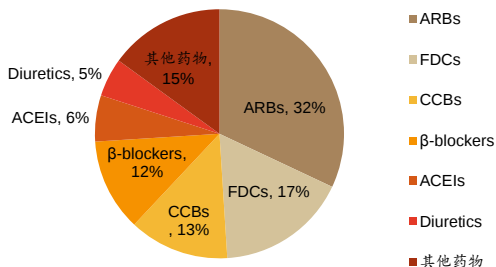
## □ 虽无新药上市，但已有百亿市场规模。

- 根据DelveInsight对7国(美国，EU5(英国，意大利，西班牙，法国和德国)和日本)的分析，2021年市场规模已超过**134亿**。预计到2032年将进一步增加，**CAGR为3.2%**。
- **RHTN新药研发玩家众多**：Idorsia+JNJ(Aprocitentan)、Quantum Genomics SA(Firibastat)、CinCor(CIN-107)、Ionis(IONIS-AGT-LRx)、Alnylam(Zelebisiran)、KBP Biosciences(Ocedurenone)等。

## □ 中国HTN市场规模快速扩大，带动RHTN药物市场增长。

- 根据沙利文数据显示，2013-2019年中国抗高血压药物市场规模平均年复合增长率达到12.2%。
- 国内抗高血压药物市场份额由2013年的456.8亿元飞速扩张至2021年的1035亿元。
- 沙利文研究院预测，中国抗高血压药物市场规模将继续扩张。若按RHTN患者占HTN药物治疗患者的5-30%推测，我国RHTN市场约200亿元

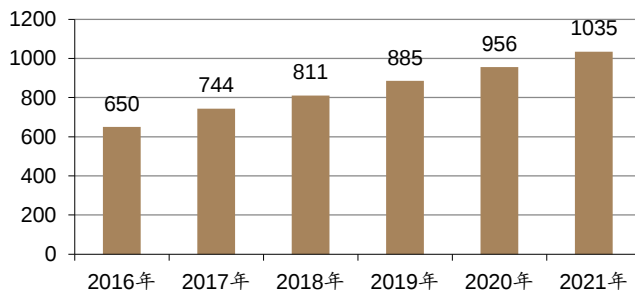
图：2015年抗高血压药物的全球销售



2015年282亿美元

注：FDCs为fixed-dose combinations，固定剂量复方制剂

表：2016-2021年中国抗高血压药物市场规模(亿元)



资料来源：《Trends in the market for antihypertensive drugs》M. Adam Ali等，CISION，ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS MARKET - GROWTH, TRENDS, COVID-19 IMPACT, AND FORECASTS (2023 - 2028)，沙利文研究院，德邦研究所

# 全球治疗HTN的主要上市药物

□ 全球目前共有229个抗高血压上市药物（包括复方），暂无已上市新机制的HTN药物。

表：全球治疗HTN的主要上市药物

| ACE   |                          | AT1R  |                         | CCB    |                 | 利尿剂  |                  | α-adrenergic receptor |                        | β-adrenergic receptor |                         |
|-------|--------------------------|-------|-------------------------|--------|-----------------|------|------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 药品名称  | 研发机构                     | 药品名称  | 研发机构                    | 药品名称   | 研发机构            | 药品名称 | 研发机构             | 药品名称                  | 研发机构                   | 药品名称                  | 研发机构                    |
| 佐芬普利  | BMS                      | 依普沙坦  | SmithKline Beecham(GSK) | 丁酸氯维地平 | Novartis/AZ     | 吡咯他尼 | Hoechst(Sanofi)  | 乌拉地尔                  | Takeda Pharmaceuticals | 他林洛尔                  | --                      |
| 依那普利  | Merck & Co.              | 厄贝沙坦  | BMS、Sanofi              | 乐卡地平   | Recordati       | 吲哒帕胺 | Servier,Sanofi   | 可乐定                   | Boehringer Ingelheim   | 倍他洛尔                  | Alcon,Novartis          |
| 依那普利拉 | Merck & Co.              | 坎地沙坦酯 | Takeda, AstraZeneca     | 伊拉地平   | GSK             | 希帕胺  | Eli Lilly        | 吲哚拉明                  | Wyeth(Pfizer)          | 卡替洛尔                  | Otsuka,AbbVie, Novartis |
| 卡托普利  | Bristol-Myers Squibb     | 奥美沙坦酯 | Daiichi Sankyo          | 依福地平   | Shionogi        | 托拉塞米 | MEDA(Viatris)    | 哌唑嗪                   | Pfizer                 | 卡维地洛                  | Boehringer, GSK         |
| 咪达普利  | Mitsubishi Tanabe Pharma | 替米沙坦  | Astellas, BI            | 尼伐地平   | Astellas        | 曲帕胺  | Eisai            | 多沙唑嗪                  | Pfizer                 | 吲哚洛尔                  | Novartis                |
| 喹那普利  | Pfizer                   | 氯沙坦   | Merck & Co.,DuPont      | 尼卡地平   | Rafael          | 氢氟噻嗪 | Takeda           | 布那唑嗪                  | Eisai                  | 噻吗洛尔                  | Merck & Co.             |
| 地拉普利  | Takeda Pharmaceuticals   | 缬沙坦   | Novartis                | 尼索地平   | Bayer           | 氢氯噻嗪 | Merck & Novartis | 拉贝洛尔                  | GSK、Merck              | 塞利洛尔                  | Sanofi                  |
| 培哚普利  | Servier Symplmed         | 美阿沙坦  | Takeda Pharmaceuticals  | 尼群地平   | Bayer           | 氯噻嗪  | Merck & Co.      | 曲马唑嗪                  | Pfizer                 | 奈必洛尔                  | JNJ、AbbVie              |
| 替莫普利  | Daiichi Sankyo           | 阿利沙坦酯 | 艾力斯,信立泰                 | 巴尼地平   | Astellas Pharma | 氯噻酮  | Novartis         | 特拉唑嗪                  | Abbott                 | 布拉洛尔                  | --                      |
| 福辛普利  | Bristol-Myers Squibb     | 阿齐沙坦  | Takeda Pharmaceuticals  | 戈洛帕米   | Abbott          | 氯帕胺  | Novartis         | 甲基多巴                  | Merck & Co.            | 普萘洛尔                  | Pfizer                  |
| 群多普利  | Sanofi , AbbVie          | 非马沙坦  | Boryung Pharmaceutical  | 拉西地平   | GSK             | 环戊噻嗪 | Novartis         | 甲基多巴乙酯                | Merck & Co.            | 替利洛尔                  | Toyama Chemical         |

资料来源：医药魔方，德邦研究所

请务必阅读正文之后的信息披露及法律声明。

更多免费行业报告

并购买

www.ipoipo.cn

## 全球销售额排名靠前的抗高血压药物：AT1R靶点药物为主

□ ACEI/ARB机制药物为全球高血压市场主要畅销药

➢ 全球销售额排名靠前的抗高血压药物以AT1R靶点药物为主。

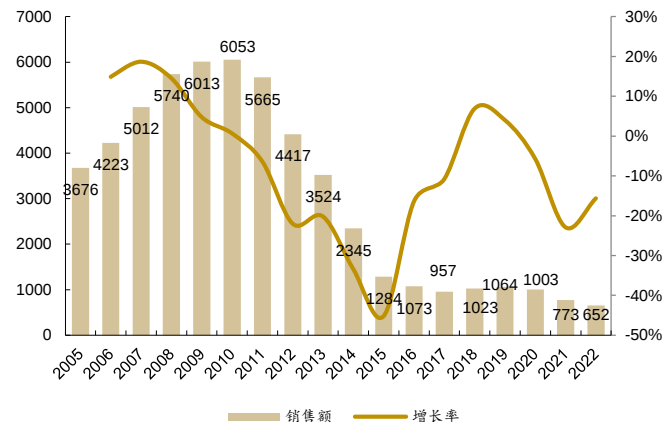
➢ Novartis公司药物Diovan+Co-Diovan和Exforge占据了较大的市场份额。Diovan+Co-Diovan在2010年达到销售峰值60.53亿美元。

➢ Novartis公司药物Tektura在2011年达到销售峰值5.57亿美元，2015年陷入诉讼。

表：全球销售额排名靠前的抗高血压药物

| 药物名称                                     | 公司                      | 靶点                             | 2011年销售额<br>(百万美元) | 2019<br>(百万美元) | 2020<br>(百万美元) | 2021<br>(百万美元) | 2022<br>(百万美元) |
|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Diovan(缬沙坦) +<br>Co-Diovan<br>(氢氯噻嗪/缬沙坦) | Novartis                | AT1R                           | 5665               | 1064           | 1003           | 773            | 652            |
| Norvasc<br>(氨氯地平)                        | Pfizer                  | L-type calcium<br>channel      | --                 | 950            | --             | --             | --             |
| Cozaar<br>(氯沙坦)                          | Merck & Co.             | AT1R                           | --                 | 442            | 386            | --             | --             |
| Benicar<br>(奥美沙坦酯)                       | Daiichi<br>Sankyo       | AT1R                           | --                 | 347            | 300            | --             | --             |
| Micardis<br>(替米沙坦)                       | Boehringer<br>Ingelheim | AT1R                           | --                 | 822            | --             | --             | --             |
| Avapro<br>(厄贝沙坦)                         | BMS/sanofi              | AT1R                           | --                 | --             | --             | 496            | 504            |
| Exforge<br>(氨氯地平+缬沙坦)                    | Novartis                | AT1R,L-type<br>calcium channel | --                 | 1025           | 980            | 901            | 743            |
| Atacand(坎地沙坦酯)                           | AZ                      | AT1R                           | --                 | 221            | 243            | 97             | --             |
| Tektura(阿利吉仑)                            | Novartis                | renin                          | 557                | --             | --             | --             | --             |
| Cozaar+Hyzaar<br>(氯沙坦+氢氯噻嗪)              | Merck & Co.             | AT1R,NCC                       | --                 | 442            | 386            | --             | --             |

图：Diovan+Co-Diovan销售数据(单位：百万美元)



资料来源：诺华公司历年年报，医药魔方，德邦研究所

## 国内竞争格局：跨国企业依旧占据主导地位

### □ 2021年国内市场销售额TOP10中，7个为进口品种

- 拜耳的硝苯地平控释片以超过48亿元的销售额位列榜首；
- 阿斯利康、诺华各有2个品牌上榜，
- 国产品牌仅有施慧达药业的苯磺酸左氨氯地平片、现代制药的硝苯地平控释片、石药欧意的马来酸左氨氯地平片。
- 此外，武田的盐酸乌拉地尔注射液是唯一上榜的注射剂产品。

### □ 虽是成熟市场，但大多有双位数增长

- 从销售额增速来看，9个品牌销售额均实现正增长。2021年，7个品牌增速超过10%。
- 其中，现代制药的硝苯地平控释片销售额同比增长21.20%，石药欧意的马来酸左氨氯地平片增速为19%。

### □ 集采负面影响

- 诺华的缬沙坦氨氯地平片受第四批集采影响，2021年在中国公立医疗机构终端销售额同比下滑30.79%。

表：2021年中国公立医疗机构终端高血压用药TOP10品牌

| 排名 | 产品名称        | 企业简称  | 销售额增长率  |
|----|-------------|-------|---------|
| 1  | 硝苯地平控释片     | 拜耳    | 18.90%  |
| 2  | 琥珀酸美托洛尔缓释片  | 阿斯利康  | 12.13%  |
| 3  | 苯磺酸左氨氯地平片   | 施慧达药业 | 1.60%   |
| 4  | 沙库巴曲缬沙坦钠片   | 诺华    | 160.17% |
| 5  | 非洛地平缓释片     | 阿斯利康  | 12.70%  |
| 6  | 苯磺酸氨氯地平片    | 辉瑞    | 1.16%   |
| 7  | 硝苯地平控释片     | 现代制药  | 21.20%  |
| 8  | 缬沙坦氨氯地平片(I) | 诺华    | -30.79% |
| 9  | 马来酸左氨氯地平片   | 石药欧意  | 19.00%  |
| 10 | 盐酸乌拉地尔注射液   | 武田药品  | 14.68%  |

资料来源：医药网，米内网数据库，德邦研究所

请务必阅读正文之后的信息披露及法律声明。

更多免费行业报告

并购买

www.ipoipo.cn

# 03

## RHTN新药研发

# RHTN正在研发多种新药：4大新机制+2种新Modality

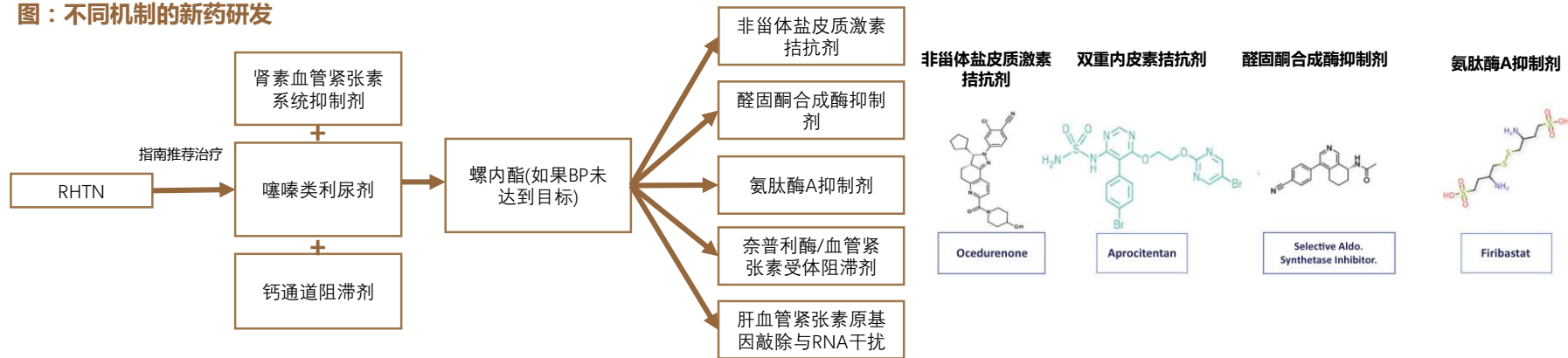
## □ 四种新机制：

- 非甾体盐皮质激素拮抗剂，较螺内酯副作用大幅降低，适合长期使用。
- 氨肽酶A抑制剂，作用于大脑。
- 双重内皮素拮抗剂，首次在肺动脉高血压基础上的突破。
- 没有糖皮质激素活性的醛固酮合成酶抑制剂。

## □ 两种新Modality：

- siRNA，可半年注射一次，解决依从性不好带来的耐药性问题。
- ASO，每周一次给药。

图：不同机制的新药研发



资料来源：《Novel antihypertensive agents for resistant hypertension: what does the future hold?》Vincent D. Salvador 等，德邦研究所

# Aprocitentan : 2023年有望成为首个上市的耐药性高血压新药

## □ 全球首个，有望2023年上市：

- Aprocitentan由Idorsia开发，强生引进的一款口服的双重内皮素受体(ETA和ETB)拮抗剂；
- 公司已于2022年完成向FDA提交NDA，有望于今年上市。
- 目前国内已进展到3期临床阶段。

## □ 机制：抑制ET-1与ETA和ETB受体的结合，阻断内皮素系统对血管重塑作用，抑制血管平滑肌收缩，降低血压。

## □ 优势：

- 该品种是马西替坦的活性代谢产物，半衰期双倍延长，可在一定程度上解决患者依从性问题。
- 药物相互作用的可能性低。
- 在动物模型中证明对肾脏和心脏有保护作用，且对原发性高血压患者的血压控制效率高。

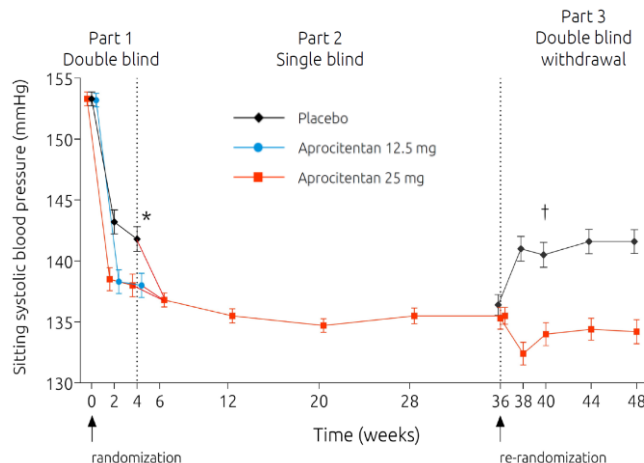
## □ 3期临床疗效显著

- PRECISION(NCT03541174)是一项多中心、盲法、随机、平行组的3期研究。
- 在4周的双盲期，**该研究达到了主要疗效终点**，与安慰剂相比，12.5 mg组的差异为-3.8 mmHg (  $p=0.0042$  ) 和25 mg组为-3.7 mmHg (  $p=0.0046$  ) 疗效显著优于安慰剂。
- 在随后的32周cross-over期间，原安慰剂组患者血压明显降低。
- 在最后12周双盲withdrawal阶段，安慰剂与用药组血压再次显示出明显差异。

## □ 不良反应不可忽视：最常见的不良事件是轻中度液体潴留，7例患者因此而停药。

资料来源：《Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial》Markus P Schlaich等，《The Lancet and AHA late-breaking science session reports the results of Phase 3 study of aprocitentan》Idorsia官网，医药魔方，德邦研究所

图：Aprocitentan临床3期48周数据



# Ocedurenone：国产创新品种，专攻CKD RHTN，预计2024年完成3期

□ **国产FIC**：Ocedurenone是由亨利医药自主研发的一款新型非甾体类选择性盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)。

□ **机制**：通过选择性地拮抗盐皮质激素受体，阻止醛固酮发挥作用，促进排尿，阻断RAAS通路，降低血压。

□ **优势**：

- 与甾体类MRA(如螺内酯和依普利酮)相比，高选择性的ochedurenone副作用更小。
- ocedurenone具有抗炎和抗纤维化作用，对心肾具有保护作用。
- 在控制晚期肾病(3b和4期)的RHTN方面有很好的作用，具有极低的脱靶效应，如发生高钾血症的风险较低。由于高钾血症的风险增加，特别是当eGFR<45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>和/或血钾>4.5 mmol/L时，**螺内酯**不适用于CKD人群。这一未满足的临床需求有可能被Ocedurenone 所弥补。

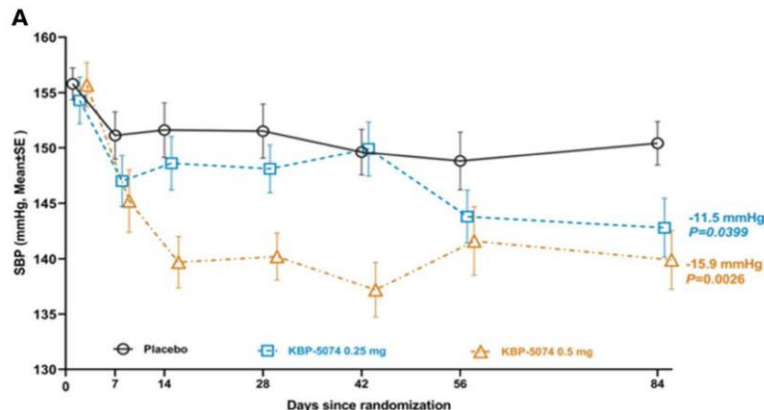
□ **临床2期疗效显著优于安慰剂，安全性二者相当**：

- BLOCK-CKD是一项2b期、随机、双盲、安慰剂对照研究(NCT03574363)，评估该品种治疗3b/4期CKD RHTN的安全性、疗效和药代动力学。
- 患者(N=162)被随机分配为1:1:1，每日口服一次安慰剂， ocedurenone 0.25 mg或0.5 mg。
- 主要终点为第84天SBP基线变化：0.25mg组较安慰剂组的平均差值为-7mm Hg，0.5mg组为-10.2mm Hg。
- 安全性好：安慰剂组、0.25 mg组和0.5 mg组患者的高钾发生率相似。未见高钾血症。

□ **临床3期预计于2024年完成**：

- 该试验涉及CKD 3B/4期患者，未控制的高血压定义为180 mmHg > SBP ≥140 mmHg，并已经使用至少两种抗高血压药物(NCT04968184)。
- 该项研究预计将于2024年完成。

图：Ocedurenone SBP较安慰剂组变化



# Baxdrostat (CIN-107) : 2期研究一成一败，公司计划2025年递交NDA

## □ Baxdrostat :

- 该品种最初由Cincor与Roche公司合作研发，是一款高选择性 aldosterone synthase 抑制剂。
- Cincor现已被阿斯利康收购。

## □ 临床2期BrigHTN数据亮眼：

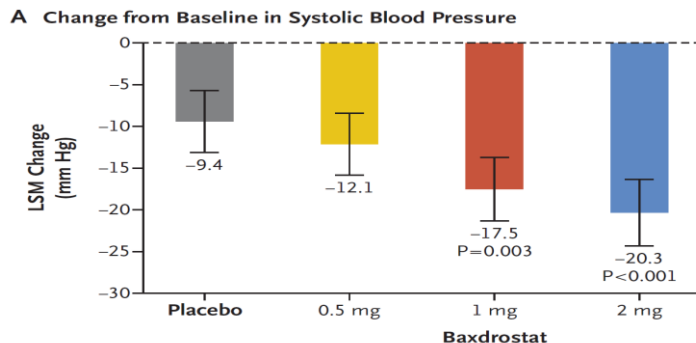
- BrigHTN2期研究是一项多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照、研究，纳入**248名RHTN患者**，治疗12周。
- 所有患者均使用利尿剂，91%-96%的参与者接受ACEI或ARB治疗，64%-70%接受钙通道阻滞剂治疗，52%-68%接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗。
- **达到主要终点**：2 mg治疗组的患者收缩压水平降低超过20 mmHg；安慰剂调整后，2 mg组收缩压平均降低**11.0 mmHg**。
- 安全性和耐受性良好，未发现严重不良事件

## □ HALO临床研究失败：

- 与BrigHTN研究不同的是HALO研究入组条件降低至“血压控制不良”，而非严格的“耐药性高血压”。
- 临床失败主要因安慰剂组血压控制异常良好，导致最终大部分用药组数据没有达到统计学显著意义。
- 由于HALO的失败，公司当日股价下滑47%(2022/11/28)，随后阿斯利康对Cincor的收购offer也从32亿美元下降到了18亿美元。

## □ 有望于2025~2026年上市：公司预计2023H1启动3期临床，并计划于2025年向FDA提交NDA。

图：BrigHTN研究临床数据



图：HALO研究临床数据

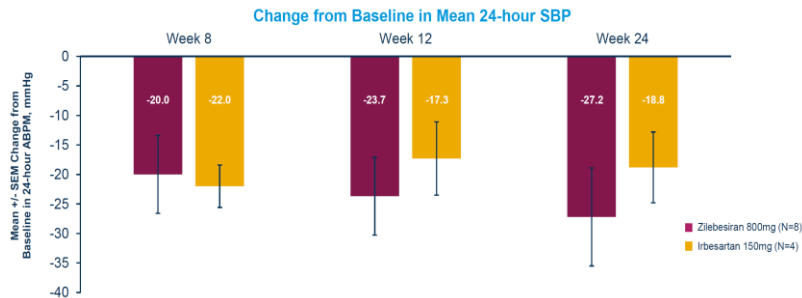
| Change from baseline to Week 8, mean seated SBP | Dose of baxdrostat | Intent to Treat (ITT) N = 249 | Hispanic Prespecified Subgroup N = 133 | Non-Hispanic Prespecified Subgroup N = 116 |
|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Total Placebo-adjusted Nominal P-value          | 2 mg               | -20.0, -3.8 NS*               | -16.3, 1.9 NS*                         | -26.8, -12.6 0.001                         |
| *Not significant (NS)                           | 1 mg               | -16.1, 0.1 NS*                | -14.1, 4.0 NS*                         | -18.0, -3.8 NS*                            |
|                                                 | 0.5 mg             | -17.0, -0.8 NS*               | -17.1, 1.1 NS*                         | -16.2, -2.0 NS*                            |

资料来源：《Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension》Mason W Freeman, NEJM, Cincor官网等，德邦研究所

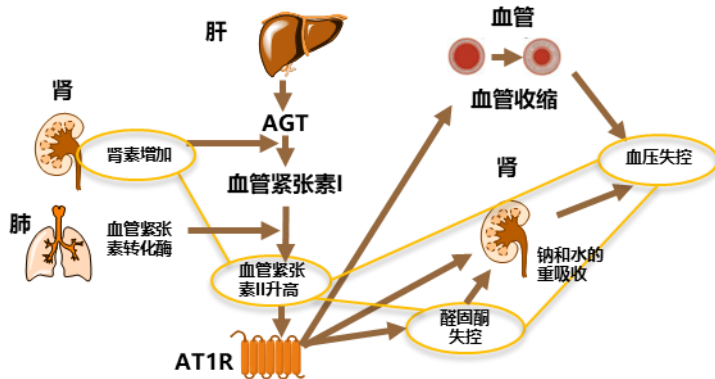
## Zilebesiran：超长效解决依从性问题，2023年两项2期数据万众瞩目

- ❑ **Zilebesiran**：来自Alnylam的siRNAi疗法。其机制为降低RAAS通路中的AGT表达。
- ❑ **siRNA疗法主要优势：长效、绕开高血压耐药机制**
  - ❑ Alnylam多年深耕RNA技术，目前的长效技术最长可支持一年一针，Zilebesiran注射频率为每年两次，从依从性的角度来讲，显著优于目前绝大多数口服药。有望通过提升依从性解决假耐药问题。
  - ❑ 目前科学界提出高血压耐药的其中一个机制为RAAS-escape，即抑制AT1R可能会使AGT表达量提升；而Zilebesiran直接作用于降低AGT的表达，理论上可以绕开这条耐药机制。
- ❑ **临床1期研究显示其疗效优于ARB类药物：**
  - ❑ 患者在12周、24周的24 h动态血压监测均下降10 mmHg以上。
  - ❑ 24周数据显示其中、高剂量组降压效果优于厄贝沙坦。
  - ❑ 安全性：1期数据显示安全耐受性良好，大多数不良事件（AE）的严重程度为轻度或中度，无需干预即可自然缓解。
- ❑ **临床进度：2023年中、2023H2两大催化剂**
  - ❑ 目前，公司在更大规模的临床研究中对zilebesiran进一步评估，包括2项KARDIA 2期研究。
  - ❑ KARDIA1: zilebesiran单药，预计数据将于2023年年中读出。
  - ❑ KARDIA2: zilebesiran+ARB、CCB或利尿剂的combo疗法，预计初步数据将于2023年底读出。
- ❑ **重大意义：改写慢病管理规则**
  - ❑ Alnylam如今已开始转型做常见病药物，正式跨入从10到100的阶段；
  - ❑ Zilebesiran是在inclisiran(PCSK9)之后第二个长效化心脑血管品种，一旦研发成功，公司有望改写慢病管理规则，从治疗逐渐走向预防。

图：Zilebesiran临床1期数据



图：AGT影响血压的机制

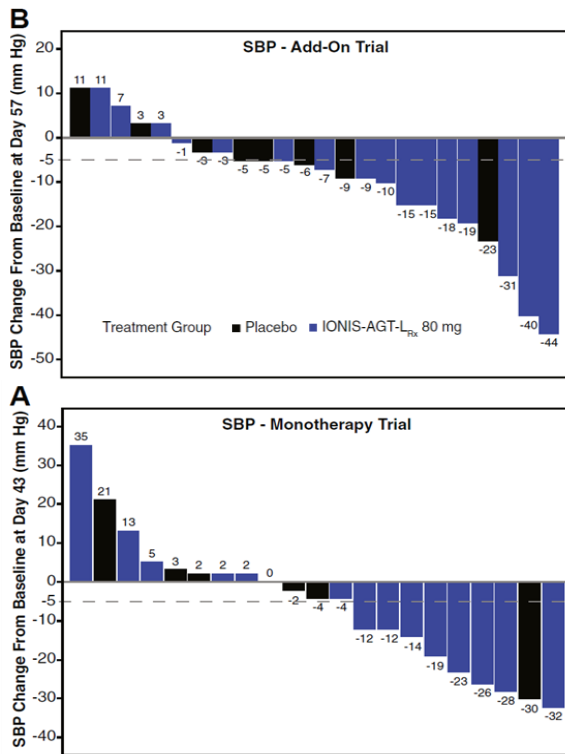


资料来源：《Alnylam Presents New Data for Zilebesiran, an Investigational RNAi Therapeutic for the Treatment of Hypertension, at the AHA Scientific Sessions 2021》，《Hyperglycemia and Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Pulmonary Function in the Context of SARS-CoV-2 Infection》Jose R. Vargas-Rodriguez等，德邦研究所

# IONIS-AGT-LRx：2期临床数据积极，靶向AGT的机制在RHTN治疗上具备优势

- **IONIS-AGT-LRx**：由IONIS公司开发的靶向AGT的ASO疗法。
- **机制与Alynlyam的Zilebesiran同理**：通过降低AGT的表达，从而抑制RAAS通路来降低血压。注射周期为每周一针。
- 临床2期疗效明确：
  - **AGT表达量显著下降**：
    - 单药研究中给药6周后，用药组相较安慰剂组AGT表达量下降 $54 \pm 24.8\%$  vs  $12.6 \pm 23.3\%$ ,  $p < 0.001$ 。
    - 作为Add-on，用药八周后二者分别为 $67 \pm 14.1\%$  vs.  $3.4 \pm 17.8\%$ 。
  - **降压效果明显**：
    - 单药研究中：IONIS-AGT-LRx组SBP降低8mmHg，安慰剂组2mmHg。
    - 作为Add-on：IONIS-AGT-LRx组SBP降低12mmHg，安慰剂组5mmHg。
- **IAL药物的安全性、耐受性及靶向性良好**，显著降低了血浆AGT水平，并降低了患者的收缩压和舒张压。开展中的相关试验正在评估该药物在治疗高血压和心衰中的疗效。
- **缺乏优势**：相比于Alynlyam半年一次的Zilebesiran，IONIS-AGT-LRx在便捷性方面缺乏一定优势。且疗效方面横向对比数据不如Zilebesiran。

图：单药、Combo临床2期数据



资料来源：《Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-LRx Results of Phase 1 and Phase 2 Studies》Erin S. Morgan等，德邦研究所

# 04

## 投资建议

- **海外**：高血压发病率高，已成熟市场美国为例发病人数接近总人口的一半。虽然目前全球已上市药物超过200个，但依旧有10-20%的高血压患者无法将血压控制在正常范围内，因此高血压致死数量依旧排在肿瘤等疾病前面。目前，海外市场已有多款专门为耐药性高血压开发的新药/医疗器械在临床后期即上市申报阶段，建议关注：强生(JNJ)、阿斯利康(AZN)、Alnylam(ALNY)、Ionis(IONS)、Medtronic(MDT)。
- **国内**：由于高血压属于高发疾病，国内高血压患者总数3.4亿，且市场保持近10%的高增长，药物机制研发出现突破，创新空间大。建议关注：信立泰(002294.SZ)、百心安(2185.HK)、贵州百灵(002424.SZ)、同仁堂(600085.SH)。

# 05

## 风险提示

# 风险提示

- 临床失败风险
- 上市失败的风险
- 医疗事故的风险
- 美联储超预期加息的风险
- 竞争格局恶化风险
- 销售不及预期风险
- 行业政策风险等

## 分析师与研究助理简介

陈铁林 德邦证券研究所副所长，医药首席分析师。研究方向：国内医药行业发展趋势和覆盖热点子行业。曾任职于某疫苗上市公司、西南证券、国海证券。所在团队获得医药生物行业卖方分析师2019年新财富第四名，2018年新财富第五名、水晶球第二名，2017年新财富第四名，2016年新财富第五名，2015年水晶球第一名。

## 投资评级说明

| 类 别                                                                                         | 评 级  | 说 明                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|
| 1. 投资评级的比较和评级标准：<br>以报告发布后的6个月内的市场表现为比较标准，<br>报告发布日后6个月内的公司股价（或行业指数）<br>的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅； | 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。                 |
| 2. 市场基准指数的比较标准：<br>A股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市<br>场以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳<br>斯达克综合指数为基准。           | 优于大市 | 预期行业整体回报高于基准指数整体水平10%以上；      |
|                                                                                             | 中性   | 预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与10%之间； |
|                                                                                             | 弱于大市 | 预期行业整体回报低于基准指数整体水平10%以下。      |

# 特别声明

**适当性说明：**《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，通过本微信订阅号/本账号发布的观点和信息仅供德邦证券的专业投资者参考，完整的投资观点应以德邦证券研究所发布的完整报告为准。若您并非德邦证券客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消订阅、接收或使用本订阅号/本账号中的任何信息。本订阅号/本账号难以设置访问权限，若给您造成不便，敬请谅解。市场有风险，投资需谨慎。

**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，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来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收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此证明。

## 免责声明：

德邦证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，德邦证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。德邦证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究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。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

本资料不是德邦证券研究报告的发布平台，所载内容均来自于德邦证券已正式发布的研究报告，或对研究报告进行的整理与解读，因此在任何情况下，本订阅号中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。



德邦证券  
Topsperry Securities

## 德邦证券股份有限公司

地 址：上海市中山东二路600号外滩金融中心N1幢9层

电 话：+86 21 68761616      传 真：+86 21 68767880  
400-8888-128