

2009 年 12 月 30 日

医药细分子行业研究报告

评级：看好

刘亚明 薛章

太平洋证券研究院 研究员

010-88321822

liuym@tpyzq.com.cn

北京市西城区北展北街 9 号

华远·企业号 D 座

投资要点：

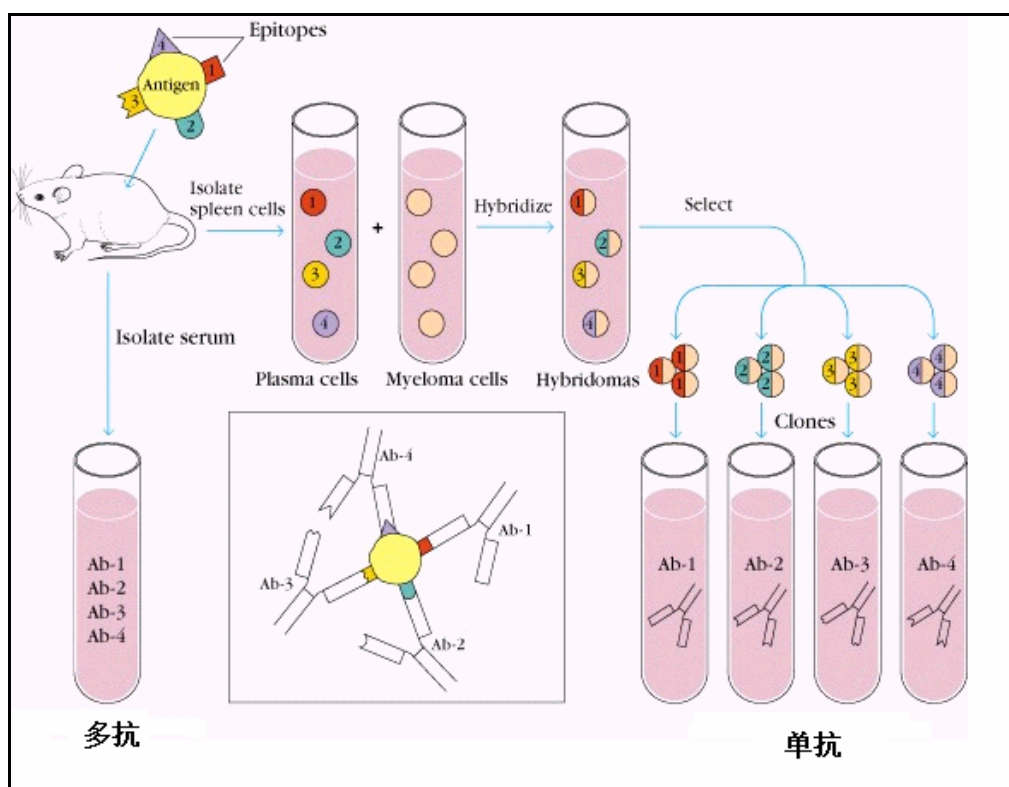
- 抗体药物具有靶向性，直接与目标特异结合，这一特点在其他药物很难实现；同时药物副作用小，在临床上具有广阔的应用前景，目前主要用于肿瘤、自身免疫等疾病的治疗。
- 近十一年来，全球抗体药物市场经历了一个快速发展的阶段，总销售额从 1997 年的 3.1 亿美元增长到 2008 年的 400 亿美元，复合增长率高达 55%，而且增长势头还在持续，市场远未饱和。很大一部分抗体药物都已迈入重磅炸弹行列，在 2008 年全球 15 大药品中，抗体药物占据了 1/3，且排名仍在上升。受益于此，全球主要的生物技术公司都获益颇丰，其中基因泰克最为典型，是名符其实的 tenbagger。
- 我国生物技术药物产业化水平与世界平均水平相差不大，但抗体药物发展远远落后，销售额仅占全部生物技术药物 1.7%，远低于全球 34% 的平均水平，发展潜力巨大。近年来我国抗体药物市场快速发展，样本医院利妥昔和曲妥珠抗体的复合增速高达 64% 和 111%，而且增速还在逐年提升，预示抗体药物市场开始成熟，即将进入黄金时代。
- 抗体药物生产由于技术门槛高和资金需求大的限制，医药企业难以进入。迄今实现产业化的仅有北京百泰生物和上海中信国健两家。
- 相关上市公司评级：华神集团（000790），卖出；兰生股份（600826），买入。

一、抗体药物的概念和特点

抗体是免疫系统的重要组成部分，通过特异识别入侵的病原体或体内变异成分而发挥保护作用。人体内随时存在着众多种抗体，每种抗体特异识别一种物质。正是由于其特异识别的特性，抗体自从发现以来就一直为学术界和产业界所关注。

抗体由B淋巴细胞分泌产生，每个B细胞产生一种抗体。当受到刺激时，其对应抗体的B细胞通过快速分裂增殖形成细胞群而“扩大产能”，从而发挥保护作用。针对同一种物质，往往有多种抗体能够识别，这种抗体混合物称之为多克隆抗体，简称多抗。若将其中一种纯化出来，即为单克隆抗体，简称单抗（图1）。由于多抗成分的不确定性和复杂性，有效性和安全性都难以评价，在临床应用上受到很大限制，通常血液制品中丙种球蛋白属于此类。而单抗成分明确，效果稳定，适合大规模开发生产，现有的抗体药物大都属于此类。

图1 抗体制备示意图



资料来源：太平洋证券

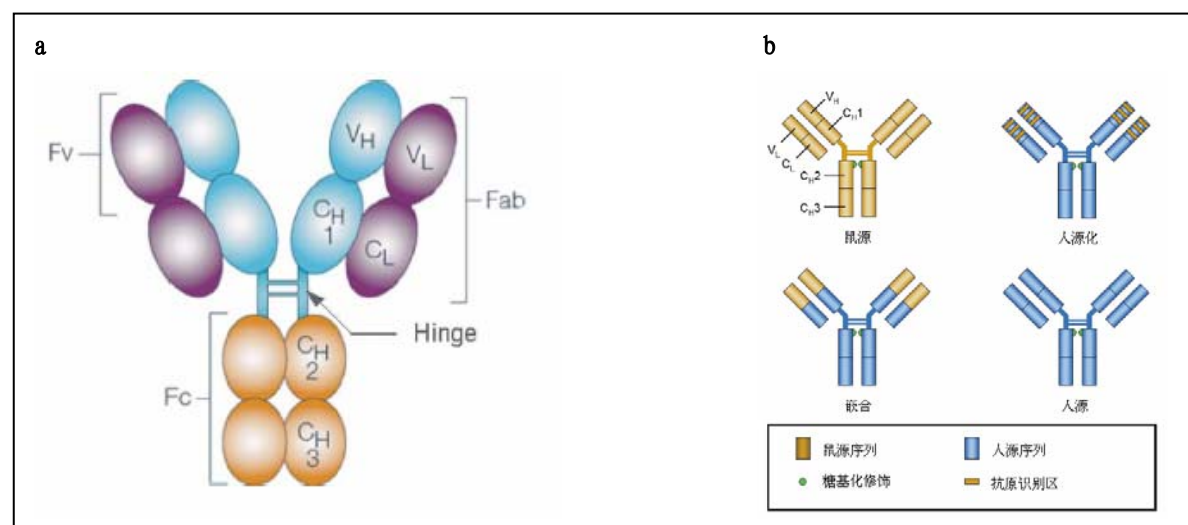
抗体药物是由单克隆抗体经过一系列基因工程改造而来，具有特异性强、副作用小等临床优势。抗体药物直接与目标（病原体、肿瘤细胞等）结合，通过阻断、直接杀伤或激活免疫反应发挥保护作用。靶向特异性强，不会错误识别而攻击正常细胞，这一优点在其他药物上难以实现，尤其令人看到了肿瘤治愈的希望。同时，抗体识别目标的灵敏度很高，用药量少；再加上抗体药

物本身属于蛋白质，其在体内代谢与其他内在抗体和蛋白质过程相同，不会额外对肝肾造成负担，因而一般副作用很小，具有广阔的应用前景，目前主要用于肿瘤、自身免疫等疾病的治疗。

1975年Kohler和Milstein发明了杂交瘤技术制备单克隆抗体，后得以推广使用至今，两人凭借此项成就获得1984年诺贝尔生理学奖。1986年，应用此技术制备的第一个单克隆抗体药物OKT3被美国FDA批准上市，被用于治疗器官移植后的免疫排斥。但由于抗体是鼠源的，在病人中引发了严重的免疫反应，促使各制药公司开始研究抗体的人源化改造技术。

抗体分子结构大体为“Y”字型（图2a），其中“v”部分的顶端即Fv区为特异识别靶分子的区域。人的各种抗体之间只有Fv区不同，而其他部分均是相同的。抗体的人源化改造即针对Fv区进行。1994年，第一个人源化改造抗体ReoPro获准上市，临床应用表明其免疫原性远优于鼠源抗体。之后，为进一步降低免疫反应的发生，多种人源化改造技术被成功开发并得以应用。迄今，按照人源化程度的高低大体可分为三种技术：嵌合、人源化和人源，其基因中人源序列占比分别为75%、95%和100%（图2b）。

图2 抗体结构和人源化改造示意图

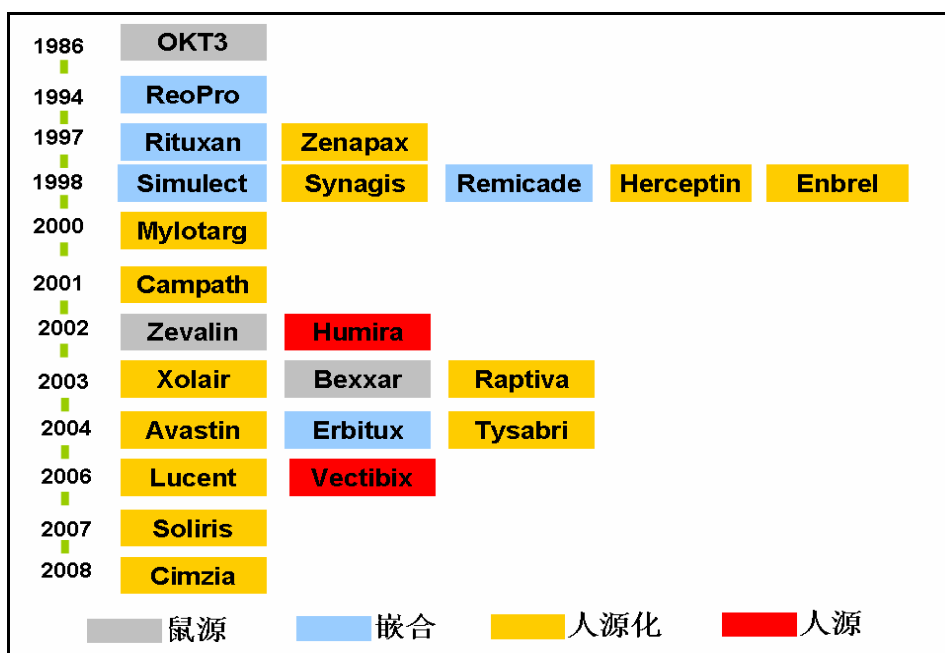


资料来源：太平洋证券

二、全球抗体药物市场快速发展

单抗人源化改造技术的应用打破了抗体药物产业化的瓶颈，从1997年开始，大批的单抗药物被FDA批准上市（图3）。值得注意的是，鼠源单抗自2003年以后就没有再被批准，而且除OKT3外其他两个均为放射性标记药物，一般在其他药物无效时才考虑使用。以Zevalin为例，上市两年后销量开始下滑，由2004年最高2300万美元降到2008年的480万美元，说明其逐渐被市场淘汰。而人源化抗体已成为现今的主流，占据了全部获准抗体药物数量的半壁江山。

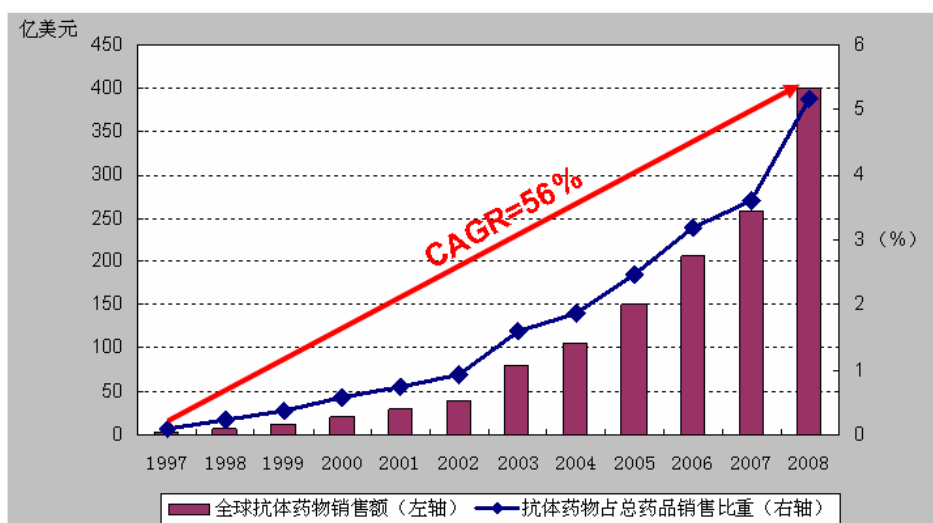
图3 FDA已批准的抗体药物



资料来源：太平洋证券

从抗体药物获批的数量上可能我们还不能完全体会到市场发展的情况，毕竟截至2008年也仅有23个抗体药物获批，其中还包括三个鼠源性抗体。但全球抗体药物市场的销售数据会让我们完全震惊于市场的火热：如图4所示，1997年全球抗体药物销售额仅3.1亿美元，同期全球药品销售额为3028亿美元，市场份额为千分之一；2008年全球抗体药物销售已超过400亿美元，同期全部药品销售7730亿美元，市场份额提升至5.2%。在这十一年中，抗体药物年销售额复合增速高达56%，是总药品销售增速的6倍。

图4 1997-2008全球抗体药物销售及占比



资料来源：太平洋证券

平均下来，每个单抗药物的销售额接近 20 亿美元。国际上通常把年销售额超过 10 亿美元的品牌药成为“重磅炸弹”药物，而 23 个单抗药物中就有 9 处于“重磅炸弹”行列，还有 2 个有望在 2 年内进入，“重磅炸弹”的比例非常高，这意味着几乎每种单抗药物的成功开发都代表着巨大的市场前景。2008 年全球销售额前五名药品中有五种是抗体药物（图 5，黄色标注为抗体药物），而且从销售额增速来看，抗体药物要高于其他药品，说明未来抗体药物的销售排名仍然会继续上升。

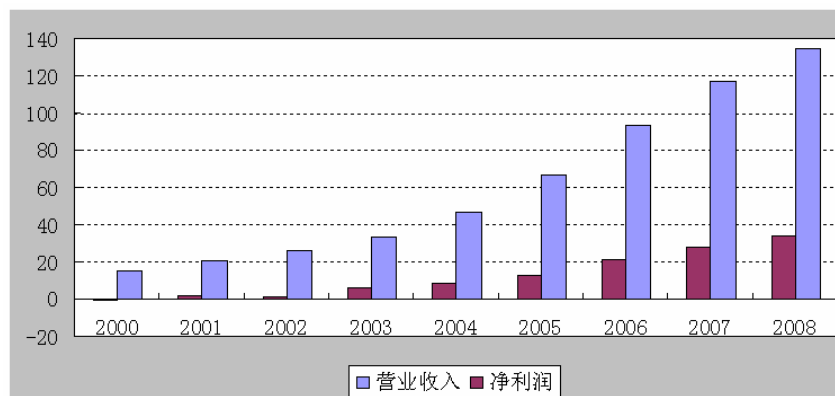
图 5 2008 年全球 Top15 药品销售及增速

药品	2008 销售额 (亿美元)	排名	药品	2008 年销售 增速 (%)	排名	药品	2004-2008 销售 增长 (%)	排名
Lipitor	136.55	1	Humira	39.5	1	Avastin	469990.1	1
Plavix	86.34	2	Avastin	37.4	2	Humira	189.2	2
Nexium	78.42	3	Plavix	16.9	3	Enbrel	63.5	3
Seretide	77.03	4	Seroquel	14.9	4	Seroquel	33.8	4
Enbrel	57.03	5	Remicade	14.0	5	Plavix	32.5	5
Seroquel	54.04	6	Mabthera	12.9	6	Nexium	26.0	6
Zyprexa	50.23	7	Lovenox	8.9	7	Mabthera	25.1	7
Remicade	49.35	8	Nexium	7.8	8	Singulair	24.3	8
Singulair	46.73	9	Seretide	7.0	9	Seretide	23.1	9
Lovenox	44.35	10	Enbrel	5.6	10	Remicade	22.0	10
Mabthera	43.21	11	Effexor	3.4	11	Effexor	21.1	11
Takepron	43.21	12	Singulair	3.1	12	Lovenox	19.0	12
Effexor	42.63	13	Lipitor	-0.9	13	Lipitor	14.4	13
Humira	40.75	14	Zyprexa	-1.8	14	Takepron	-1.1	14
Avastin	40.16	15	Takepron	-3.6	15	Zyprexa	-1.9	15

资料来源：IMS 太平洋证券

受益于抗体药物行业的快速发展，全球主要的生物技术企业也呈现爆发式增长，其中以基因泰克（Genetech）最为典型。2000 年，基因泰克的营业收入和净利润分别为 15.14 和 -0.74 亿美元，而 2008 年数字已跃升至 134.18 和 34.27，复合增长率分别为 31%和 61%，是名副其实的 tenbagger（图 6）。

图 6 2000-2008 基因泰克营业收入及净利润

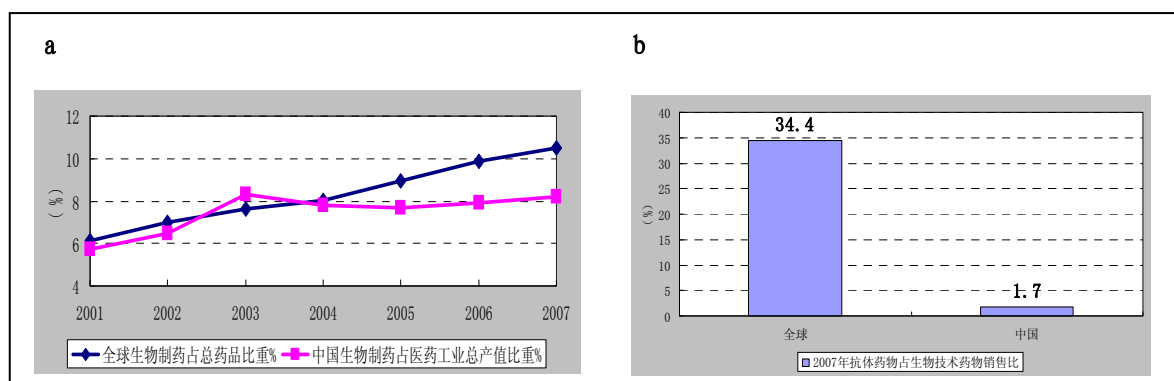


资料来源: Genetech 太平洋证券

三、我国抗体药物市场尚在起步阶段

从生物制药占总药品比重来看,我国生物制药产业化水平与国际平均水平基本相当(图 7a)。从 2003 年开始逐步落后,当年全球生物制药占总药品比重为 7.6%,而我国为 8.3%,比全球平均水平还高。但到 2007 年,全球上升至 10.5%,而我国反而下降至 8.2%,差距在逐步扩大。究其原因,最主要是抗体药物发展的滞后所致。2007 年全球抗体药物已占整个生物技术药物市场份额的 34.4%,而我国仅为 1.7%,远低于全球平均水平(图 7b)。

图 7 生物制药及抗体药物占比



资料来源: 太平洋证券

这种情况一方面说明了我国抗体药物市场的落后,另一方面也提示了我国市场巨大的市场潜力。迄今为止,我国共批准了 14 个抗体药物上市(图 8),7 种为进口,7 种为自主研发(黄色部分)。其中,现代的主流抗体药物包括进口的利妥昔(MabThera)、抗 Tac 单抗(Zenapax)、曲妥珠(Herceptin)、巴利昔(Simulect)、西妥昔(Erbitux)、英夫利昔(Remicade)和国产的泰欣生、益赛普。

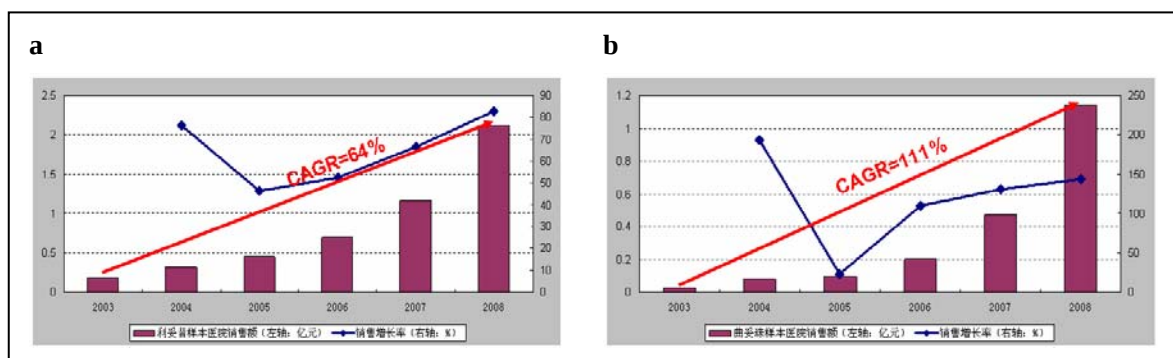
图 8 我国已批准的抗体药物

	产品名称	商品名	生产企业	批准年份
1	鼠源 CD3 单抗	爱欧山	古巴分子免疫学中心	1999
2	抗 Tac 单抗注射液	赛尼哌	Roche	2000
3	利妥昔单抗注射液	美罗华	Roche	2000
4	注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体		武汉生物制品研究所	2002
5	注射用曲妥珠单抗	赫赛汀	Roche	2002
6	抗人白细胞介素-8 单克隆抗体乳膏	恩博克	大连亚维药业有限公司	2003
7	抗人白细胞介素-8 单克隆抗体乳膏		东莞宏逸士生物技术药业有限公司	2003
8	注射用巴利昔单抗	舒莱	Novartis	2004
9	注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	上海中信国健药业有限公司	2005
10	西妥昔单抗注射液	爱必妥	Merck	2005
11	碘[131I]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液	唯美生	上海美恩生物技术有限公司	2006
12	碘[131I]美妥昔单抗皮试制剂		成都华神生物技术有限责任公司	2006
13	注射用英夫利西单抗	类克	Cilag AG	2006
14	尼妥珠单抗注射液	泰欣生	百泰生物药业有限公司	2008

资料来源：SFDA 太平洋证券

从医院终端的销售数据表明，我国正处于抗体药物快速发展的起步阶段。以上市时间较早的利妥昔和曲妥珠单抗为例，两者 2003 年在样本医院的销售额仅为 0.177 亿和 0.027 亿，而 2008 年销售额已上升至 2.12 亿和 1.14 亿，2003-2008 年复合增速高达 64%和 111%，远高于总药品 18%的复合增速。而且可以看到，从 2006 年起，两种抗体药品的销速增速还在逐年上升，这可能与我国加大卫生投入和居民收入水平不断提升有关。其他抗体药品也呈现快速发展趋势：西妥昔单抗 2006 年 7 月在上海举行中国上市会，2007 年样本医院的销售额为 3718 万元，2008 年增长 121.75%达到 8245 万元；我国第一个人源化表皮生长因子受体单抗泰欣生于 2008 年 6 月 28 日正式上市，当年销售额达 6000 万，2009 年前三季度销售已突破 1 亿，全年有望达到 1.5 亿元；抗体药物公司中信国健 2006 年营业收入仅 5700 万，2008 年已经达到 1.6 亿……这些都表明我国的抗体药物市场发展迅速。如果按照全球抗体市场过去十一年的复合增速 55%计算，我国的抗体药物销售规模在 2011 年也将突破 40 亿元！生产抗体药物的主要企业将从行业的快速发展中获益。

图 9 主要单抗药物 2003-2008 样本医院销售额及增速



资料来源：医药经济报 太平洋证券

四、国内单抗药物企业现状

抗体药物生产技术门槛高，需要掌握抗体筛选、抗体重组、高表达细胞株构建和大规模悬浮培养等核心技术，主要有两大瓶颈：一是上游的抗体筛选，现行抗体研发还无法实现人工设计，均通过大规模筛选获得。同时由于抗体药物还需要具有封闭或激活等功能，进一步增加了筛选的难度；二是下游的哺乳动物细胞发酵，目前国内真核表达水平普遍较低，普通实验室大都在 1mg/L 以下，即使专业从事研发外包的生物公司，生产 10mg 蛋白的报价也接近 10 万元，这种程度的表达水平根本无法实现产业化（大多数抗体药物的售价为 1000 美元/200mg）。

同时，资金需求大也是限制医药企业进入的一个重要原因。以上海中信国健为例，目前投资已超过 10 亿元。因为上述原因，迄今为止，国内实现抗体药物产业化的仅有北京百泰生物和上海中信国健两家。

百泰生物

百泰生物药业有限公司成立于 2000 年 8 月，是中国和古巴在生物技术领域水平最高、投资规模最大的合作项目，公司以研发和生产治疗恶性肿瘤的人源化性单克隆抗体和疫苗为主营方向，现有产品包括已上市的 EGFR 单抗（泰欣生）和已完成临床的 CD6 单抗。泰欣生是全球第一个以 EGFR 为靶点的人源化单抗药物，由古巴学者率先研制，并由我国学者参与研究正式投产，也是我国正式上市的第一个人源化单克隆抗体药物。目前，泰欣生已在中国、美国、德国、加拿大、日本、古巴、印度等 20 多个国家进行多项临床研究，已经完成或正在进行的临床试验共计 60 余项，包括泰欣生联合放疗、化疗，治疗鼻咽癌、头颈部肿瘤、神经胶质瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤，已入组患者逾 3000 人。CD6 单抗对于 T 细胞淋巴瘤、类风湿性关节炎和牛皮癣有较好的疗效。公司采用连续灌流培养 NS0 细胞进行生产，主发酵罐 1000 升，抗体表达水平约 300-500mg/L，总体回收效率达 70%。按此计算，年产能最高可达 17.5 公斤。另外，公司还计划

投资新建 2500 升发酵罐以扩大产能。从市场销售来看，2009 年公司产品泰欣生已超过默克的同类产品爱必妥，未来有望继续保持高增长。

兰生股份（600826）

公司主营进出口贸易，基本不盈利。其他资产包括：2.03 亿股海通证券，按现行市价计算，总价值超过 38 亿元；48% 兰生房产股权，资产重估后超过 6 亿元。

公司间接持有 17% 上海中信国健股权。上海中信国健药业有限公司是由香港中信泰富有限公司和上海兰生(集团)有限公司共同投资的生物医药高新技术企业，最初为 1998 年成立。公司主要从事人源化单克隆抗体新药的研制和产业化，已掌握抗体药物研发的全部关键技术。产品储备丰富，包括已上市的 II 型肿瘤坏死因子受体融合蛋白（益赛普）和白介素 11，以及完成临床实验的 HER2 单抗（塞普汀）和 CD25 单抗（健尼哌），另有一大批产品处于临床阶段。2008 年公司营业收入已超过 1.6 亿元，实现净利润 0.57 亿元。保守估计 2009 年将实现 30% 以上增长，净利润超过 0.75 亿元。未来随着多种抗体药物的上市，公司业绩将会呈现快速增长。

由于中信国健即将有多种药品上市，按照 A 股生物制药公司估值水平，我们认为其价值在 60 亿元以上。加总可得兰生股份所持资产总值超过 54 亿元，合每股 19.36 元，尚有 16% 的上行空间，给予“买入”的投资评级。主要风险在于海通证券股价下跌。

华神集团（000790）

公司产品碘[131I]美妥昔单抗由陈志南院士领衔研发成功，是 CD146 单抗的 Fab 段，主要用于肝癌治疗，商品名为利卡汀。鉴于国外放射性标记的抗体药物市场销售萎缩情况，我们认为利卡汀的前景不乐观，难以支持现有估值，建议卖出。

太平洋证券投资评级说明

1、公司评级

买入：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅在15%以上；

增持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于5%与15%之间；

持有：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与5%之间；

减持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

2、行业评级

看好：我们预计未来6个月内，行业整体回报高于市场整体水平5%以上；

中性：我们预计未来6个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与5%之间；

看淡：我们预计未来6个月内，行业整体回报低于市场整体水平5%以下。

重要声明：本报告内容仅代表作者个人观点，本公司和作者本人力求报告内容准确完整，但不因使用本报告而产生的任何后果承担法律责任。本报告的版权归太平洋证券股份有限公司和作者共同拥有，如需引用和转载，需征得版权所有者的同意，任何人使用本报告，视为同意以上声明。