

化学制药

超级细菌警示抗生素滥用行为

评级: 增持
前次:

分析师

分析师

胡德军

傅苏

消费品小组

S0740208100090

0531-81776395

021-58206417

hudj@qlzq.com.cn

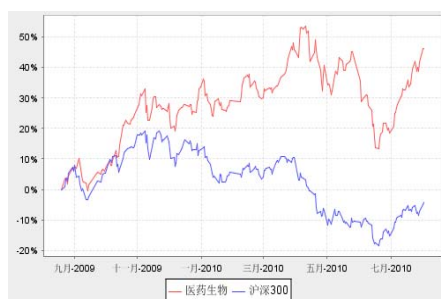
fusu@qlzq.com.cn

2010年8月19日

基本状况

上市公司数	42
行业总市值(百万元)	
行业流通市值(百万元)	

行业-市场走势对比



重点公司基本状况

重点公司	指标	2009A	2010E	2011E
联环药业	股价(元)	--	13.95	--
	摊薄每股收益(元)	0.19	--	--
	总股本(亿股)	1.17	1.17	1.17
	总市值(亿元)	--	16.32	0.00
浙江医药	股价(元)	--	36.62	--
	摊薄每股收益(元)	2.70	3.24	3.60
	总股本(亿股)	4.50	4.50	4.50
	总市值(亿元)	--	164.81	--
鲁抗医药	股价(元)	--	8.74	--
	摊薄每股收益(元)	0.06	0.32	0.45
	总股本(亿股)	5.82	5.82	5.82
	总市值(亿元)	--	50.83	-

备注: 每股收益取自 WIND 的市场一致预期

投资要点

事件: 近日一名身染超级细菌 NDM-1 的比利时男子不治身亡, 这是全球报告的首例受 NDM-1 感染死亡病例。

- **NDM-1 不是细菌, 而是基因, 具有抗药性的传播功能。**此次发现的超级细菌不是传统熟悉的 MRSA, 而是一种发源于印度的新德里金属 β 内酰胺酶-1(NDM-1)。作为一种耐药基因, 它能够在细菌之间传递, 如果外源性的获得该基因后, 普通细菌也有可能变身为超级耐药细菌, 因此威胁巨大;
- **NDM-1 再次挑战传统和强效抗生素。**万古霉素在医学界被认为是“对付细菌的最后一道防线”, 但如今越来越多的研究表明所有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌都已经对万古霉素存在一定的耐药性, 而耐万古霉素肠球菌(简称 VRE)的发现更加剧了人们的担忧, 而此次发现的 NDM-1 具有耐药传递功能, 目前只有黏菌素和替加环素具有一定疗效;
- **抗生素滥用行为催生超级细菌, 行业规范由远及近。**滥用抗生素的直接恶果就是耐药性的日渐严重。以我国为例, 每年有 20 万人死于药物不良反应, 其中因抗生素滥用造成的死亡占到 40%。抗生素滥用使得超级细菌由原来的 MRSA 进化到了 NDM-1, 其耐药性和传播能力越来越强, 因此未来不仅要不断规范抗生素使用界限, 同时要规范生产企业, 调整产品结构, 实现产品多元化, 淘汰盲目扩张的落后产能;
- **投资建议:** 1: 我们认为, 超级细菌的出现和蔓延意味着强效抗生素的应用将不得不增加, 临床地位将不断提高, 而黏菌素则是因为 NDM-1 而第一次进入人们视野, **建议关注主要强效抗生素生产企业浙江医药和黏菌素生产企业联环药业的交易性机会**; 2: 抗生素产业作为一个刚性需求产业, 长期使用后必然伴随着耐药菌的产生, 因此产品升级和多样化是未来发展的主要动力之一, 产业一体化将推动行业不断集中, **我们建议长期关注抗生素龙头企业如鲁抗医药、华北制药和哈药股份**。其中鲁抗医药受益行业不断集中和市场规模, 加上产品结构调整突出, 10 年一季度制剂业务增长达 30% 以上, 公司上半年业绩预告净利润 8000 万元, 比去年同期增长 700%, 我们认为其下半年业绩有望延续, 建议投资者重点关注。

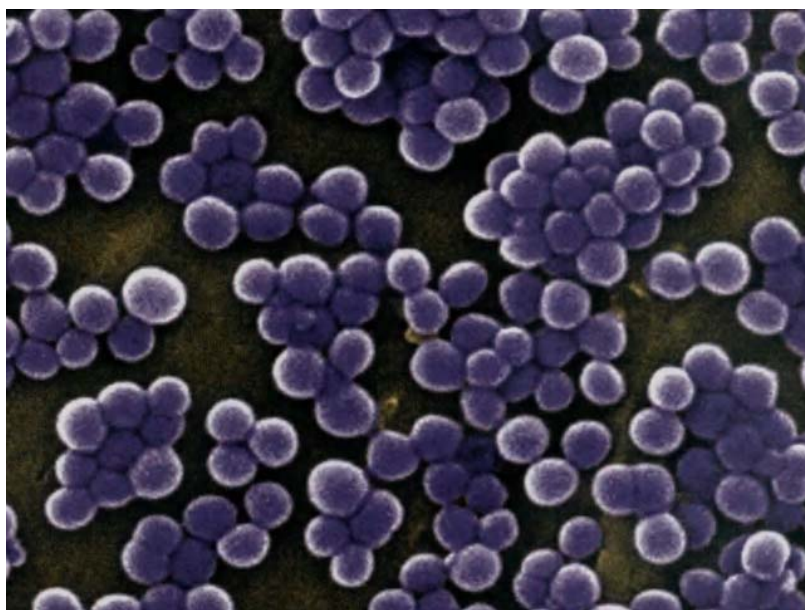
新型超级细菌来袭

NDM-1 来者不善

■ 什么是“超级细菌”

“超级细菌”是一个统称，泛指对药物具有抗性，具有强烈耐药性的细菌。其中最著名的是“耐甲氧西林金黄色葡萄球菌”，简称 MRSA，它对大部分抗生素都不敏感，是目前发生率最高的医院内感染病原菌之一。另外还有一种名叫“艰难梭菌”的细菌，主要寄生于人的肠道，感染后会出现腹泻、呕吐发烧等症状。

图表 1: MRSA 显微图



来源：齐鲁证券研究所

■ 最新出现的超级细菌不是细菌，而是名叫 NDM-1 的基因，

此次发现的超级细菌不是指的 MRSA，而是一种发源于印度的新德里金属 β 内酰胺酶-1(New Delhi metallo- β -lactamase 1，简称 NDM-1)。NDM-1 并不是细菌的名称，而是一种耐药基因，能够在细菌之间传递，一旦细菌外源性获得这一基因，整合到细菌本身染色体后具有了多重抗药性，由此可能变身为超级耐药细菌；目前业界担心的是如果其传递给某些严重感染的菌群上，将成为全球性的健康威胁；

■ NDM-1 超级耐药基因将增加耐药菌出现几率，预防大于治疗

据研究报道，目前还没有针对 NDM-1 相关超级细菌的特效抗生素。由于 NDM-1 多发现于大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌，属于条件致病菌，因此要阻止 NDM-1 的传播，一方面要尽快识别 NDM-1 感染病例，并将任何感染者隔离起来。另一方面加强对感染控制措施，例如对医院设备进行消毒、医生和护士用抗菌香皂洗手等，减少感染几率。

- **NDM-1 对替加环素 (tigecyclin) 和多黏菌素 E (colistin) 仍然敏感。**由于目前国内并没有 NDM-1 感染者，我们从国外的信息了解到，目前医院通过对感染者病菌进行检测，发现**该类菌对亚胺培南 (imipenem) 和美罗培南 (meropenem) 存在抗性，有碳青霉烯酶产生**，因此目前试验表明 NDM-1 传递的耐药性只有多黏菌素类 (polymyxins) 最为有效 (替加环素也有部分效果)；
- **多黏菌素 E (colistin) 属于多黏菌素类抗生素**，其抗菌作用机理与 polymyxin B 相似，首先吸附细菌细胞壁，结合细胞膜中脂蛋白的游离磷酸盐，使细胞成分(嘌呤和嘧啶)脱逸，从而细胞死亡，故具有杀菌作用。目前国内生产该类药物的有**新先锋、北京燕京药业和联环药业**，其中只有联环药业为上市公司。

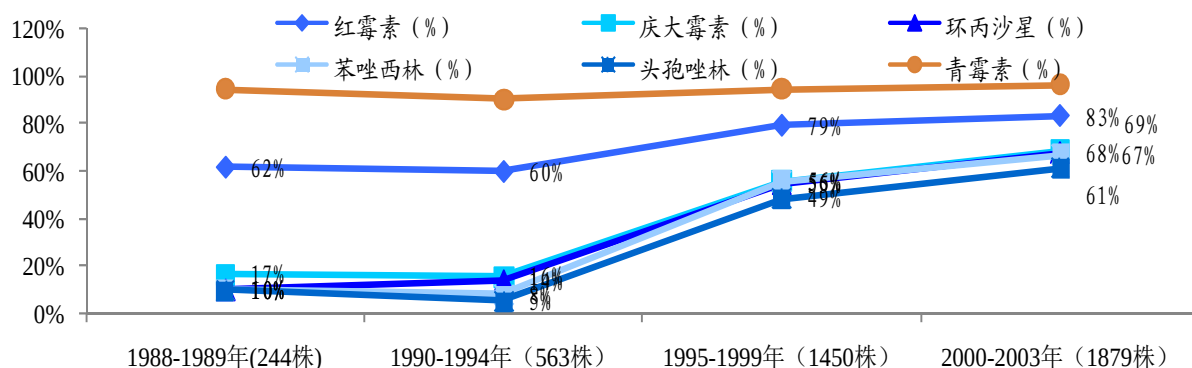
图表 2：生产黏菌素主要厂商

药品成分	生产厂家							
黏菌素	硫酸抗敌素 (国药准字 H31020935 上海新先锋药业有限公司 86900792001707)							
(colistin)	硫酸黏菌素 (国药准字 H32021321 扬州制药有限公司 86901743000121)							
	注射用硫酸抗敌素 (国药准字 H31020822 上海新先锋药业有限公司 86900792000939)							
	硫酸黏菌素片 (国药准字 H11020474 北京市燕京药业有限公司 86900135000404)							
	硫酸黏菌素片 (国药准字 H32021260 江苏联环药业股份有限公司 86901467000445)							

来源：齐鲁证券研究所

NDM-1 仅仅是开始，未来抑制超级细菌面临挑战

- **超级细菌产生的源头--滥用抗生素**
 滥用抗生素是人类自觉或不自觉的一种行为，其结果是有效的抗菌药物不断减效或失效。一方面，抗生素作为一种选择压力导致耐药菌大量繁殖；另一方面抗生素不断的杀死体内有益菌群，导致体内菌群失调，间接的帮助了耐药菌的乘虚而入。最近流行的 **NDM-1 酶**属于金属酶，就是对抗已知对碳青霉烯类抗生素的结果，而碳青霉烯类抗生素通常被认为是紧急治疗抗药性病症的最后方法；
- **超级细菌引发重大公共卫生问题**
 随着抗生素的大量使用，细菌耐药性越来越强，有专家预言，未来人类可能真的无药可用，因为细菌太强大，不断的进化导致没有药可以抑制其蔓延。早在 2004 年英格兰和威尔士地区就有 2247 人死于“艰难梭菌”，而 MRSA 导致的死亡也有 1100 人。虽然近期报道比利时男子是 NDM-1 致死第一人，但感染者已超过 170 例，可以说目前超级细菌正在全世界快速蔓延，已发展成为世界性难题；

图表 3: MRSA 耐药性转变情况


来源: 齐鲁证券研究所

■ 最后一道防线即将崩塌—万古霉素

虽然本次 NDM-1 对万古霉素存在抗性,但是医院对该类患者隔离后的环境消毒和防御还是用到了万古霉素及其它相关高效抗生素,以防患者接触重感染病菌。万古霉素作为治疗多重耐药的革兰阳性球菌的最好药物之一,在医学界被认为是“对付细菌的最后一道防线”,但如今越来越多的研究表明所有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌都已经对万古霉素存在一定的耐药性,而耐万古霉素肠球菌(简称 VRE)的发现更加剧了人们的担忧。虽然有报道称改变万古霉素结构可以起到抑制超级细菌的作用,但目前还没有得到证实,人类目前最有效的办法就是减少抗生素的使用,抑制耐药菌的传播。

图表 4: 部分药物对葡萄球菌的敏感性分析 (2006 年数据)

抗菌药物	MRSA		MSSA	
	菌株数	敏感率%	菌株数	敏感率%
替考拉宁	618	100	1011	100
万古霉素	1421	100	1852	100
头孢呋辛	-	-	106	100
头孢唑林	-	-	232	97.4
青霉素	1398	0	1819	10.3
阿奇霉素	157	5.1	149	41.6
庆大霉素	1265	11.1	1548	85.3
左氧氟沙星	384	14.3	680	93.8
加替沙星	97	35.1	167	97
洛美沙星	23	4.3	35	88.6
利福平	296	79.1	280	91.8
复方磺胺甲噁唑	1382	48.6	1791	83.2

来源: 齐鲁证券研究所

■ 平板霉素—未来的救命稻草?

尽管发现新型抗生素的难度越来越大,但是最近,默克公司的研究小组利用全细胞筛选技术发现了一种对革兰氏阳性菌敏感的广谱、强效抗生素——平板霉素。这种抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌等有效;更值得关注的是,目前尚未发现平板霉素与现有其他抗生素之间存在交叉耐药性,在动物实验中也未发现这种新型抗生素

具有明显的毒性反应。

相关上市公司影响

黏菌素生产企业—受益未来的不确定性

- 从 SFDA 上我们目前查到生产黏菌素 E 的生产厂家有三个，其中联环药业是唯一生产该类药品的上市公司，但其收入占比很小，目前对公司业绩贡献非常有限；虽然目前 NDM-1 并没有在我国蔓延，但是不排除其有大规模传播的可能性，建议关注公司未来产品的订单情况。

强效抗生素生产企业—受益未来需求的不断增加

- 超级细菌出现催生强效抗生素需求的增加。我们认为，耐药菌的出现将导致两个现象：一是感染人数增多，强效抗生素使用量增加；二是未来将不断推出新品，寻求新型的能够专门对付耐药菌株的抗生素产品，研发能力出众的企业将在未来表现突出。
- 强效抗生素未来不得不走进临床一线。据国家疾病预防控制中心发表的报告中提到，在过去 8 年来，我国各地大医院葡萄球菌耐药率总体增加 10%~30%。特别是对传统抗生素的耐药性增长更为明显，强效抗生素的使用率未来会不断增加；
- 国内强效抗生素以万古霉素和替考拉宁为主。目前我国医院对付耐药菌的王牌药并不多，除了国产去甲万古霉素制剂外，还有盐酸万古霉素和最新抗耐药菌新药替考拉宁，目前国内生产企业主要由浙江医药和海正药业把持，原料药和制剂产品均有生产和销售。

图表 5：强效抗生素相关上市公司

药品名	上市公司	产品备注
万古霉素、去甲万古霉素	华北制药、海正药业、浙江医药	万古霉素由礼来公司研发成功，1958 年获得 FDA 许可。糖肽类抗生素，作用于革兰氏阳性菌的脂质循环，从而抑制了细菌细胞壁聚糖的合成；30 年的使用中扮演着“最后防线”角色。但是随着 VRE 的出现，其地位也受到了挑战。
替考拉宁	浙江医药、海正药业	与万古霉素类似的新糖肽类抗生素，其抗菌谱及抗菌活性与万古霉素相似。对金葡萄菌的作用比万古霉素更强，不良反应更少。
达托霉素	海正药业	继万古霉素之后第二代糖肽类脂肽类抗生素，用于治疗由一些革兰氏阳性敏感菌株引起的并发性皮肤及皮肤结构感染，如脓肿、手术切口感染和皮肤溃疡。达托霉素的作用机制与其他抗生素不同，它通过扰乱细胞膜对氨基酸的转运，从而阻碍细菌细胞壁聚糖的生物合成，改变细胞质膜的性质。
利奈唑胺	-	利奈唑胺由美国辉瑞公司研发成功，是第一只应用于临床的新型噁唑烷酮类抗生素，为细菌蛋白质合成抑制剂。用于治疗革兰阳性 (G+) 球菌引起的感染，包括由 MRSA 引起的疑似或确诊院内获得性肺炎 (HAP)、社区获得性肺炎 (CAP)、复杂性皮肤或皮肤软组织感染 (SSTI) 以及耐万古霉素肠球菌 (VRE) 感染。
亚胺培南	海正药业、健康元 (海滨制药)	对革兰氏阳性、阴性的需氧和厌氧菌具有抗菌作用。临床主要用于革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌所致的呼吸道、感染、胆道感染、泌尿系统和腹腔感染、皮肤软组织、骨和关节、妇科感染等。
美罗培南	海正药业、健康元 (海滨制药)	为人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素，通过抑制细菌细胞壁的合成而产生抗菌作用，美罗培南容易穿透大多数革兰阳性和阴性细菌的细胞壁，而达到其作用靶点青霉素结合蛋白。

来源：齐鲁证券研究所

传统抗生素龙头企业--抗生素滥用加快行业整合和规范步伐

- 医改促进抗感染市场快速增长，行业规范紧迫。目前抗感染类药物的销售额占世界药品销售额的 15% 左右，位居全球药品市场各大类药物销售额第二位。在我国医药市场中，抗感染药物的销售额始终位居第一位，而且近几年来抗感染药物市场销售额年平均增长率保持 20% 以上。随着抗生素用量的不断增加，耐药性将是未来的一个重要话题，因此如何规范医生的用药界限，控制行业的盲目扩张都是抗生素产业的重要任务；
- 行业将不断集中和规范。我们认为行业集中是内生性需求，而国家政策和用药规范的实施将引导产业健康发展。其中行业集中的推力表现在：
 - 上下游一体化趋势更加明显。随着国家对产品价格限制以及人力成本的提高，抗生素行业已成为一个低毛利市场，原料药市场受供需关系影响巨大，因此单一的原料药或制剂销售都将在盈利能力和抗风险能力上存在巨大缺陷，未来上下游一体化方式将是主流；
 - 环保压力促使低端产能快速淘汰。自 2007 年以来，制药行业被列入高污染、高耗能目录，行业面临的环保政策日趋严格，而《制药工业污水排放标准》的实施使得相关生产企业环保压力不断增加，相应投入无疑增加生产成本，削弱公司盈利能力，不规范小企业将陆续得到清洗；
 - 产业升级发挥龙头企业的资本和技术优势。传统的抗生素生产工艺简单，质量控制低，因此生产企业众多，但随着社会对治疗质量的提高，产品需求多元化，高端抗生素需求不断增加，质量提升、技术创新以及产品升级才能保持公司所在行业竞争力。
- 鲁抗集团、华北制药、哈药股份和石药集团是传统的抗生素四大家族，产品以传统抗生素为主，包括头孢类和青霉素类的相关产品，产品规格多，覆盖面广，具备规模和技术优势，未来将受益产业一体化趋势。

投资建议

- 强效抗生素需求随着超级细菌的蔓延不断增加。我们认为，作为目前最有效的两种强效抗生素万古霉素和替考拉宁将在未来扮演重要角色，其国内主要原料和制剂生产企业浙江医药和海正药业将从中受益。其中浙江医药为万古霉素主要生产商，生产和分离工艺均处于国内领先水平，公司 09 年实现收入 0.89 亿元，占其总收入的 1.56%；海正药业的万古霉素是和雅塞利合资生产，产品主要供给雅塞利自身需求。另外 NDM-1 的出现使得人们对黏菌素生产企业联环药业备受关注，但该产品在公司销售中占比很少，对业绩贡献有限，我们建议投资者关注浙江医药和联环药业由于超级细菌带来的交易性机会。
- 虽然超级细菌不断出现新的品种，但是抗生素需求属于刚性需求；而致病菌耐药性的增加只能加快相关生产企业产品的更新换代，行业龙头企业仍将受益，我们推荐关注鲁抗医药、华北制药、哈药股份；其中鲁抗医药受益行业不断集中和市场不断规范，加上自身产品结构调整突出，10 年一季度制剂业务增长达 30% 以上，公司上半年业绩预告净利润超过 8000 万元，同比增长 700%，我们认为其下半年业绩有望延续，建议投资者重点关注。

投资评级说明

增持：预期未来 6 个月内上涨幅度在 5%以上

中性：预期未来 6 个月内上涨幅度在-5%~+5%

减持：预期未来 6 个月内下跌幅度在 5%以上

重要声明:

本报告仅供齐鲁证券有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。但本公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，可能会随时调整。本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。

市场有风险，投资需谨慎。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。

投资者应注意，在法律允许的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司及其本公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。

本报告版权归“齐鲁证券有限公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“齐鲁证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

上海
联系人:王莉本
电话:021-58303470
手机:13641659577
传真:021-58318543
邮编:200122
地址:上海市浦电路 438 号双
鸽大厦 19 楼

深圳
联系人:李霖
电话:0755-23819303
手机:15816898448
传真:0755-82717806
邮编:518048
地址:深圳市福田区深南大道
4011 号港中旅大厦 6 楼

北京
联系人:张哲
电话:021-58206173
手机:18621368050
传真:021-58318543
邮编:200122
地址:上海市浦电路 438 号双
鸽大厦 19 楼

济南
联系人:韩丽萍
电话:0531-81283786
手机:15806668226
传真:0531-81283791
邮编:250010
地址:山东济南经十路 17703
号华特广场 B501