

提示：本期“行业专题”生物医药行业，“公司聚焦”关注恒瑞医药（600279）、安科生物（300009），组合一，总仓位29.91%；组合收益率7.02%。市场情绪彷徨，政策呵护市场，G20峰会即将召开，中美贸易谈判仍然存在和解可能，科创板推出临近，建议投资者谨慎。

行业瞭望

生物医学发展日新月异

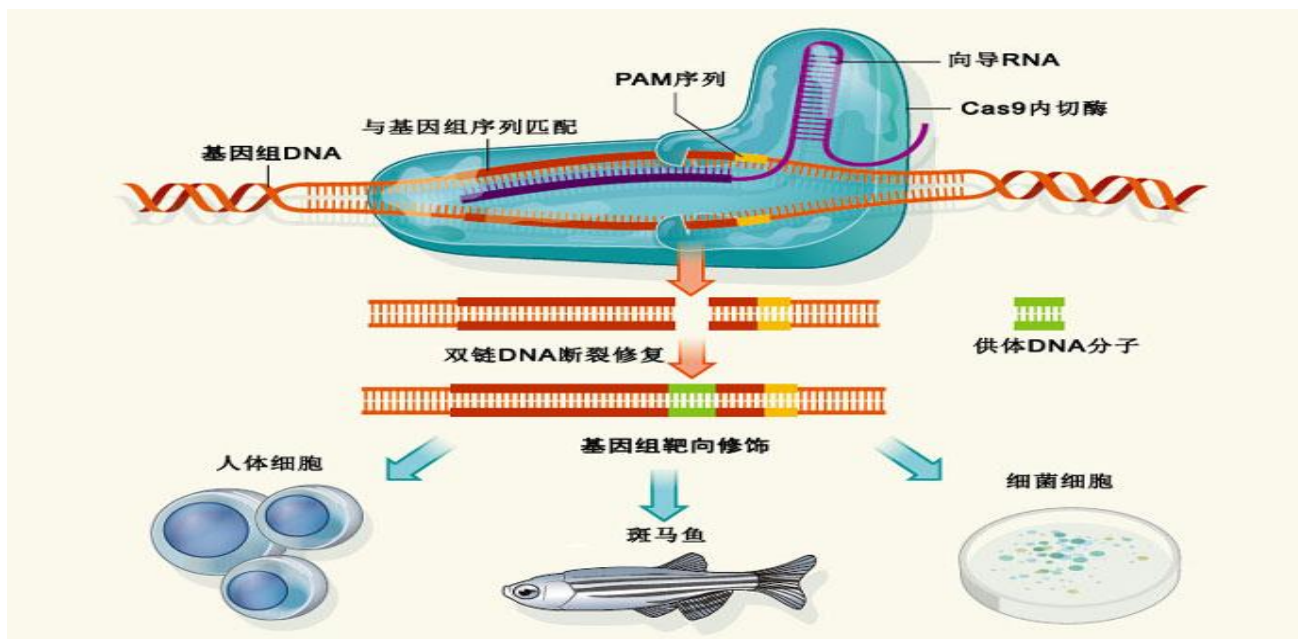
- **基因工程虽然遭遇伦理困境，但是仍然具有相当好的发展前景。**来自深圳的贺建奎宣布，一对名为露露和娜娜的基因编辑婴儿于11月在中国健康诞生。据称由于这对双胞胎的一个基因被编辑，她们出生后即能抵抗艾滋病。不过，“基因编辑婴儿”一事宣布后引来多方质疑，质疑的内容集中于该项研究涉及的伦理问题、必要性和安全性。目前用于人类生殖目的基因编辑尚未解决科学上的安全性问题，尤其是脱靶和嵌合体。在解决好以下的安全性问题之前，进行人类生殖目的的基因编辑是不负责任的。这一做法首先是违法自然法则，如果放任基因编辑，那么未来人的奋斗可能毫无意义，通过简单的基因编辑就可以获得竞争优势，谁还会努力奋斗？更为重要的是人类现在仍然未能知晓某段基因的全部性状和作用。CRISPR-Cas9技术实际并非创新技术，科学家在各类转基因农作物中就已经广泛应用，此次贺建奎用CRISPR-Cas9技术敲掉了CCR5 Δ 32，也就是说敲掉了CCR5片段的32个碱基，问题是CCR5除了易受HIV攻击外，是否对人体发育生长具有其他作用，目前不得而知，也许该婴儿的成长过程中会引发其他不可预知的疾病以及困难。所以目前所有人都反对基因编辑技术用于胚胎。但是该事件揭示，基因工程在治疗疾病方面具有很好的应用前景，经过严格的伦理框架管制，基因工程在经过探索研究之后，在治疗疾病方面将发挥很重要的作用。
- **CRISPR-Cas9是一种具有很高的医疗价值的生物技术。**CRISPR被称为规律成簇间隔短回文重复，实际上就是一种基因编辑器，原来是细菌用以保护自身对抗病毒的一个系统，也是一种对付攻击者的基因武器。后来，研究人员发现，它似乎是一种精确的万能基因武器，可以用来删除、添加、激活或抑制其他生物体的目标基因，这些目标基因包括人、老鼠、斑马鱼、细菌、果蝇、酵母、线虫和农作物细胞内的基因，这也意味着基因编辑器是一种可以广泛使用的生物技术。以CRISPR-Cas9为基础的基因编辑技术在一系列基因治疗的应用领域都展现出极大的应用前景，例如血液病、肿瘤和其他遗传疾病。目前，该技术成果已应用于人类细胞、斑马鱼、小鼠以及细菌的基因组精确修饰。但都只限于对成体疾病的研究，而从未应用于胚胎细胞，这样就将其未知的可能负面效应限制在该个体之内，因此只要合理规范，CRISPR是值得广泛研究应用的生物技术。
- **免疫疗法未来可能成为癌症治疗领域的钥匙。**免疫疗法是利用免疫系统来治疗疾病的一种概念，例如，发展抗病毒疫苗、HPV病毒、HSV病毒抗体培养等等。科学家发现癌细胞能持续生长的原因就在于绕过了身体免疫系统，免疫疗法可以通过激发人的免疫系统达到抑制癌细胞生长的目的。肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内，协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。目前成果最为显著的是PD-1和CAR-T疗法。PD-1疗法的原理是，使用抗体药物能够与免疫细胞的PD-1蛋白或者肿瘤细胞产生的PD-L1分子结合，从而让PD-1无法与PD-L1结合。这就有效地阻断了肿瘤细胞对免疫细胞的“蒙蔽”，让免疫细胞得以保持活性，对肿瘤细胞产生杀伤；CAR-T细胞免疫疗法是目前受到广泛关注的一种免疫疗法，这是一种基因改造与免疫原理结合的疗法，全称为嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。这是一个出现了很多年，但是近几年才被改良使用到临床上的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效，被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。肿瘤免疫治疗未来可能成为解决癌症问题的突破性手段。
- **肿瘤免疫治疗最近屡现突破。**癌症免疫疗法由于其卓越的疗效和创新性，在2013年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破。这种治疗方法有望成为继手术，化疗，放疗，靶向治疗后肿瘤治疗领域的一场革新。截至2017年9月，已有26种免疫疗法获得美国FDA批准，并且有17种癌症都至少有一种获批免疫疗法作为治疗选择。已经有940个品种处于临床开发阶段，1064个品种处于临床前阶段。此外，还有3042个活跃的临床试验正在评估这些临床阶段的免疫疗法。美国FDA批准了两款CAR-T疗法

上市，它们分别是诺华的 Kymriah (tisagenlecleucel) 与 Kite Pharma (已被吉利德收购) 的 Yescarta (axicabtagene ciloleucel)。这两款 CAR-T 疗法都靶向致癌性 B 细胞表面的 CD19 抗原：前者治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病，能取得高达 83% 的缓解率；后者则在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗中，取得了 72% 的缓解率。2017 年 9 月 6 日美国制药巨头默沙东 (Merck & Co) 免疫肿瘤学管线在欧盟监管方面获得成果，欧盟委员会 (EC) 已批准 PD-1 免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab) 作为一种单药疗法，用于局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC，膀胱癌的一种类型) 成人患者的治疗。

- 重点关注公司：天坛生物 (600161)、智飞生物 (300122)、达安基因 (002030)；千山药机 (300216)、安科生物 (300009)、迪安诊断 (300244)、华兰生物 (002007)、北陆药业 (300016)

(李勤)

图表 1: CRISPR CAS 9 原理



资料来源：网络

公司聚焦

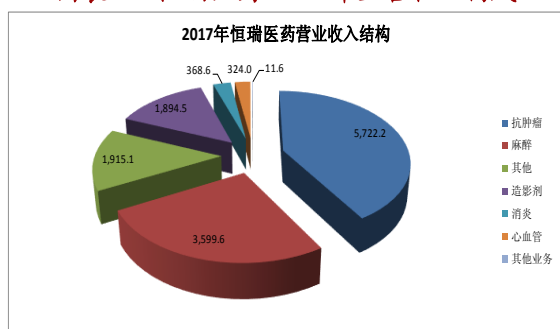
一、恒瑞医药 (600276)：积极开发抗肿瘤创新药

- **公司是国内首要的抗肿瘤药生产商：**恒瑞医药是我国肿瘤药行业的龙头企业，公司从 2008 年至 2016 年 8 年间保持了高速增长，营业收入复合增长率达到 21.8%，近 8 年间净利润的复合增长率达到 25.42%，公司从仿制药起家，在稳固经营的基础上开发创新药，我们预计随着未来公司创新药的集中上市，公司业绩还将快速增长。
- **公司产品线布局合理：**恒瑞医药产品线主要分布在：抗肿瘤药、麻醉药、造影剂、心脑血管、糖尿病、抗生素等。其研发实力在国内药企中处于领先地位，产品也逐步形成品牌优势。其中麻醉药、造影剂、心脑血管、糖尿病、抗生素是传统常规类药品，是公司的现金牛。抗肿瘤药则是公司医药产品中的成长品，抗肿瘤药销售已连续 7 年在国内排名第一，市场份额达 12% 以上。未来公司将加大抗肿瘤药的研发投入，使之成为公司业绩发动机。
- **仿制药奠定公司医药产品的基本规模：**恒瑞医药前期主要集中在仿制药大品种的开发上，2000 年后通过抢仿奥沙利铂、多西他赛、伊立替康等一系列大品种帮助公司实现第一轮高速增长，2004 年后碘伏醇、七氟烷等手术用药的获批带动了公司第二轮高速增长，2006-2009 年公司战略布局从仿制药

逐步推向创新药，恒瑞医药通过抢仿肿瘤药、麻醉药和造影剂等领域的几个大品种完成了业绩的两次腾飞，奠定了其在国内化学制药行业的地位，2014年首个创新药大品种阿帕替尼获批上市，带动公司第三轮业绩增长。目前公司有超过90个在研品种，超过20个创新药品种进入临床，经过多年潜伏，未来几年将逐步步入收获期。

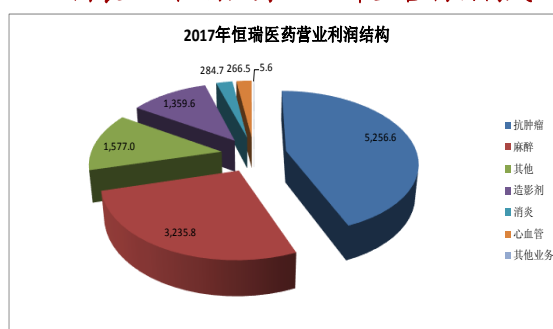
- **抗肿瘤药发展很快。**国际上前沿医学抗肿瘤领域靶向药为主，适应症集中，靶向药和单抗是目前肿瘤药的主流医药，免疫疗法正成为生理医学研究热点领域，有望在未来10-20年内成为解决癌症困扰的决定性手段。2000年之后以替尼类为代表的小分子靶向药和单抗大量进入临床应用，由于其效果佳、副作用小，成为肿瘤药市场增长的主要动力。2010年以后免疫疗法细胞检查点抑制剂PD-1/PD-L1和细胞治疗成为癌症治疗热点，通过激活人体自身免疫识别杀死肿瘤细胞，是目前肿瘤药领域最热门的研究方向之一。截止目前，已经有2个PD-1抑制剂和3个PD-L1抑制剂获FDA批准上市，首个CAR-T细胞治疗产品大概率有望于2017年获批上市。当前全球肿瘤药物为千亿美元巨大市场，其中抗肿瘤靶向药占比近50%，靶向生物药是未来肿瘤药主力。
- **恒瑞医药积极研发靶向治疗抗肿瘤药。**恒瑞医药通过“走出去、引进来”的方针逐步和国际接轨。公司多个创新药物获FDA批准临床，其中小分子靶向药吡咯替尼进展最快，目前处于临床I期研究。2015年公司自主研发的PD-1抗体海外市场的开发和销售权益，出售给了Incyte公司，里程碑高达7.95亿美元，轰动市场，是国内企业首个向海外转让的生物制品。同时公司引进美国Tesaro公司的止吐专利药Rolapitant扩充肿瘤辅助治疗管线，引进日本Oncolys公司的溶瘤病毒补充免疫治疗管线等。同时恒瑞医药还生产多个仿制药补充抗肿瘤线，在抗肿瘤仿制药领域，卡巴他赛、注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、盐酸伊立替康脂质体注射液、甲磺酸乐伐替尼、吉非替尼等药物均在获批生产或临床阶段。恒瑞医药的升白药——HHPG-19K（19K）是一种长效的聚乙二醇化重组粒细胞集落刺激因子，在每个化疗周期仅需给药一次，据分析它将成为下一个20亿元级别的重磅品种，市场价值不亚于阿帕替尼。在卫计委批准的56个进入了新药专项拟推荐的优先审评生物制品清单中。

图表 2、恒瑞医药 2017 年主营收入构成



资料来源：wind、中投证券

图表 3、恒瑞医药 2017 年主营利润构成



资料来源：wind、中投证券

- **投资建议：**我们预计公司2018、2019、2020 EPS分别为1.03元、1.33、1.61元/股。推荐

(李勤)

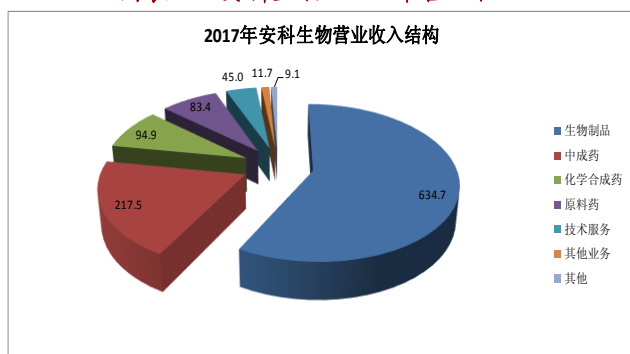
二、安科生物（300009）、提前布局抗肿瘤药物仿制与原研

- **安科生物医药产业布局良好。**安徽安科是一家以生物医药产业为主的具有自主创新能力的国家级高新技术企业，公司长期致力于基因工程、细胞工程、基因检测等生物技术产品的研究开发、生产、销售。目前公司形成了以生长激素为基础，以普通药物和精准医疗支撑的发展格局。公司主要业务涵盖生物制品、核酸检测产品、多肽药物、现代中成药、化学合成药等产业领域，逐步落实精准医疗的发展战略，形成基因检测、靶向抗肿瘤药物开发、细胞免疫治疗技术等一系列精准医疗全产业链布局。
- **生长激素是公司现阶段主要利润来源。**公司现阶段主要产品是重组人干扰素α2b“安达芬”系列制剂，应用于病毒性肝炎等病毒性疾病的治疗重组人生长激素“安苏萌”。用于内源性生长激素缺乏所致儿童生长缓慢、加速创伤愈合、术后营养支持等。生长激素（HGH）是一种肽类激素。它可以促进动物和人的发育以及细胞的增殖。它是一种一百九十一单链肽，含有191个氨基酸分子，由垂体中的生长激素细

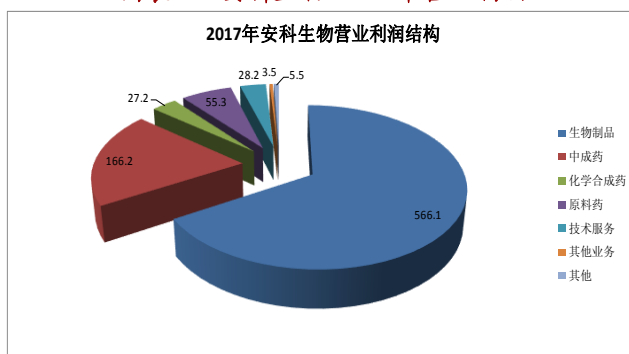
胞合成、存储和分泌。临床上生长激素被用于治疗儿童生长迟缓和成人的生长激素不足。生长激素(GH)对人体的正常生长是不可缺少的,除有增加身高的作用外,对心脏、肾脏等的功能和皮肤、内脏、骨骼、肌肉、性腺等的生长发育均起到重要作用;生长激素缺乏可引起矮小、骨质疏松、肌肉发育不良、易患心血管疾病、性发育不良、易衰老等一系列异常表现。据统计我国儿童矮身材患病率为3%左右,约有700万矮小症患者,90%以上矮身材患儿易产生自闭、孤立、离群,在集体生活和社交能力方面明显落后于正常儿童,进而发展为抑郁等,儿童矮身材不仅给患儿身心健康、人际交往、社会就业等带来严重危害。目前国内重组人生长激素主要分为三种剂型:粉针、水针、长效生长激素;粉针剂具有价格优势,水针由于避免了冷冻干燥过程能够更好地保持生长激素结构、活性,长效可以降低注射频率,减轻患者痛苦和提高患者依从性。目前,公司已开发出水针和长效生长激素。其中水针已经申报生产获受理,技术评审已结束,未来公司生长激素市占率仍将提升。

- **进入肿瘤精准医疗领域,公司通过自主研发和外部引进等手段,大举进军单抗领域。**目前,公司在研品种有曲妥珠、贝伐珠、PD-1和帕妥珠。公司注射用重组人HER2单克隆抗体曲妥珠III期临床入组已经启动,预计今年完成入组,2019年完成III期临床,2020年初申报生产,2020年底或者2021年初有望获批上市。公司采用生物类似物身份注册,缩短临床时间,有望成为公司第一个实现盈利的单抗产品。曲妥珠单抗双靶向联合紫杉类药物是NCCN指南推荐的HER2阳性晚期乳腺癌一线用药,我国目前仅有原研赫赛汀上市销售,尚未有国产HER2单克隆抗体获批。2017年,Herceptin全球年销售额为达到70.14亿瑞士法郎。我国乳腺癌患者HER2阳性比例约为28.74%。据人社部披露,赫赛汀已通过国家医保目录价格谈判,单支价格由21613元下降至7600元。曲妥珠未来市场空间相当大。
- **血液浆站仍然是行业的首要内在竞争力。**2018年1月24日,安科生物与江苏奥赛康药业签订了《技术转让合同书》,安科拟5000万元向奥赛康药业收购治疗用生物制品“重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液(贝伐珠单抗)”的临床研究批件及相关技术,在产品上市后的第一个10年和第二个10年内安科生物按照产品年度销售额的一定的比例每年向奥赛康药业支付销售提成,第二个10年结束后后者不再收取销售提成。公司贝伐珠单抗已经进入I期临床,预计今年年底有望开始III期临床贝伐珠单抗通过抑制新生血管形成的“血管内皮生长因子”,使肿瘤组织无法获得所需的血液、氧和其他养分供应而最终“饿死”肿瘤。2004年贝伐珠单抗被批准用于转移性结肠癌的治疗,适用于联合以5-FU为基础的化疗方案一线治疗转移性结直肠癌,随后陆续批准用于治疗非小细胞肺癌、恶性胶质瘤、转移性肾细胞癌等多种适应症。
- **公司进入肿瘤免疫治疗领域。**肿瘤免疫疗法可以通过激发人的免疫系统达到抑制癌细胞生长的目的,随着肿瘤免疫调控机制的逐渐清晰和基因改造技术的不断提高,肿瘤免疫治疗领域得到了空前发展。多项基于免疫原理的抗肿瘤疗法获得FDA和EMA批准进入临床试验,并取得丰硕成果,免疫疗法可能成为未来征服癌症的主流手段。2016年,公司与礼进生物医药科技(上海)有限公司签订了《技术转让许可合同》,公司受让礼进生物公司已经开发成功的自主PD-1人源化抗体SSI-361及其生产细胞株,公司在中国排他独占性使用细胞株以及相关抗体技术开发抗体用于临床治疗多种癌症疾病。
- **投资建议:** 我们预计安科生物2017、18、19年EPS可达0.37、0.50、0.67元/股,推荐

图表 4、安科生物 2017 年营业收入



图表 5、安科生物 2017 年营业利润



股票组合（一）

持股明细

股票名称	股票代码	当前持股	最新价	买入成本	股票市值	浮动盈亏	盈亏比列	持仓占比
恒瑞医药	600276	2600	64.46	56.08	167596	21782.8	14.9%	15.66%
乐普医疗	300003	5000	30.51	26.06	152550	22270	17.1%	14.3%

备注：1、本组合单只个股持仓仓位不得超过总资产的 20%；

收益率统计

初始日期	2018-1-24	初始资产	1,000,000 元	现总资产	1,070,264.2 元
可用资金	750,118.2 元	股票市值	320,146 元	仓位	29.91%
成功率	0.00%	回撤率	0.00%	正负收益天数	101/96

（李勤）

免责声明：《中投证券金理财》仅供中国中投证券客户参考，并不构成投资的依据。投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用本刊所载内容和信息，独立做出投资决策并自行承担相应风险，我公司及其雇员不对据此而引致的任何直接或间接损失负任何责任。投资者如有意见或建议，欢迎拨打中国中投证券客户服务电话 4006008008/95532，或电邮 ts@china-invs.cn。