

证券研究报告—动态报告/公司快评

医药保健

制药与生物

华海药业 (600521)

重大事件快评

买入

(维持评级)

2018年07月12日

缬沙坦欧洲被召回，是挑战更是机遇

证券分析师：谢长雁

0755-82133263

xiecy@guosen.com.cn

证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

联系人：张智聪

021-60933151

zhangzhicong@guosen.com.cn

事项：

华海药业公告：欧洲药品管理局 EMA 正在对使用华海药业的原料药生产的缬沙坦制剂进行审查，主要由于华海药业出口欧洲的缬沙坦原料药中发现极微量的基因毒性杂质亚硝基二甲胺 NDMA；EMA 正在评估缬沙坦制剂中的 NDMA 对于患者的潜在影响，而作为预防性措施，EMA 发布了召回公告，欧盟多国政府正在召回由华海提供原料药的缬沙坦制剂。

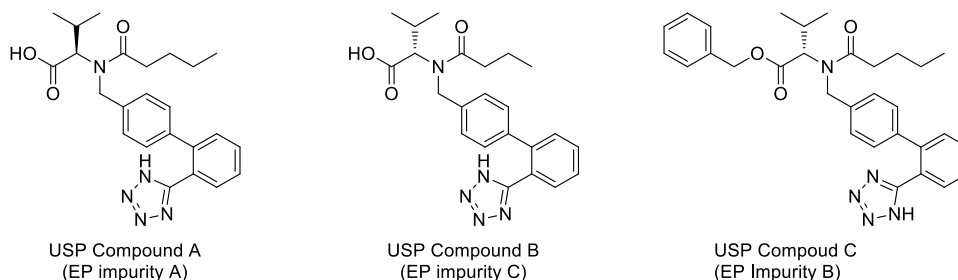
国信医药观点：1) 华海出口的缬沙坦原料药符合欧盟和美国标准，NDMA 杂质为公司主动向 EMA 通报。2) NDMA 杂质是溶剂 DMF 与氧化剂亚硝酸钠在酸性条件下反应生成的副产物，其他合成工艺和其他沙坦类原料药不受 NDMA 影响。3) 欧盟可能出台原料药 NDMA 杂质的限量标准，美国 FDA 的态度可能会更加宽松。4) **投资建议：**短期业绩可能受到一次性影响，长期制剂出口+共线产品国内申报的逻辑未变，由于欧盟 EMA 和美国 FDA 的政策仍未出台，欧洲缬沙坦制剂召回和退货工作进度、业绩补偿等商业条款等仍存在较大不确定性，因此我们暂不调整盈利预测，预计 2018-2020 年的 EPS 分别为 0.62/0.84/1.04 元，对应 PE 分别为 34.7/25.7/20.6X，维持“买入”评级。

评论：

■ 华海出口的缬沙坦原料药符合欧盟和美国标准，NDMA 杂质为公司主动申报向 EMA 通报

华海出口欧洲和美国的缬沙坦原料药符合药典标准。华海药业是国内较早实现出口的特色原料药生产企业，2007 年缬沙坦原料药就已通过美国 DMF 认证，2010 年符合美国药典标准的缬沙坦原料药通过 DMF 认证，多年以来出口业务增长平稳，未发生过质量问题。本次发现的 NDMA 为工艺调整中产生的未知杂质，欧盟和美国药典中并无相应的限量标准。最新版美国药典 USP40 和欧洲药典 EP9.0 中，对于缬沙坦原料药的杂质检测要求主要为三个特定杂质的限量检测以及其他单杂（每个限量）、总杂质的限量检测，并没有针对 NDMA 的限量检测。因此，本次召回事件实际上是生产企业的技术发展触及了监管的空白。

图 1：美国药典和欧洲药典中缬沙坦原料药检测特定杂质的结构



资料来源：美国药典 USP40、欧洲药典 EP9.0，国信证券经济研究所整理

表 2: 欧洲药典 EP9.0 中缬沙坦原料药杂质检测标准

杂质种类	限度 (不超过)
杂质 A	1.0%
杂质 C	0.2%
单杂 (每个)	0.1%
总杂	0.3%
可忽略限度	0.05%

资料来源: 欧洲药典、国信证券经济研究所整理

表 3: 美国药典 USP40 中缬沙坦原料药杂质检测标准

杂质种类	限度 (不超过)
化合物 A	1.0%
化合物 B	0.2%
化合物 C	0.1%
单杂 (每个)	0.1%
总杂	0.3%

资料来源: 美国药典、国信证券经济研究所整理

公司发现、鉴定新杂质后主动与制剂厂商客户和监管部门沟通, 一方面树立了负责任的、高品质原料药供应商的良好形象, 另一方面华海首先发现 NDMA 杂质的问题, 开发出相应的检测技术 (相关技术正在申请专利), 在未来 EMA 制定缬沙坦原料药 NDMA 杂质标准时, 将拥有更高的参与度, 并可能获得额外的竞争优势。

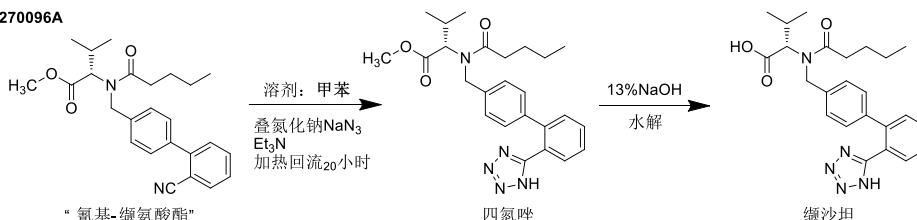
■ NDMA 杂质是溶剂 DMF 与氧化剂亚硝酸钠反应生成的副产物, 其他沙坦类原料药不受 NDMA 影响

通过分析华海药业与诺华等主要生产商的专利, 可知 NDMA 杂质产生于四氮唑合成环节, 是溶剂 DMF 与氧化剂亚硝酸钠在酸性环境下生成的副产物。四氮唑的合成是缬沙坦合成工艺中的关键步骤, 需要使用易爆炸的叠氮化钠, 反应完成后, 使用亚硝酸钠在酸性环境下将其氧化为氮气, 同时终止反应。

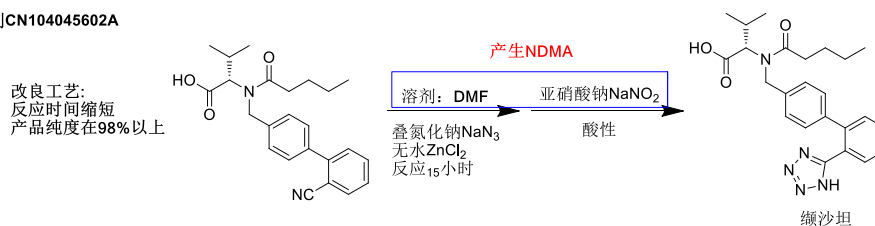
在公司 2007 年的缬沙坦合成专利 (公开号 CN101270096A) 中, 采用甲苯作为溶剂, “氰基-缬氨酸酯” 中间体经过戊酰化、四氮唑合成等步骤, 得到缬沙坦产物, 同时避免了使用剧毒的有机锡化合物和较为昂贵的金属 Pd 催化剂。在 2014 年的合成专利中, 华海药业将四氮唑合成工艺的溶剂从甲苯变更为 DMF, 使得反应时间缩短, 同时产品缬沙坦的纯度在 98% 以上, 而 DMF 可以在酸性条件下与亚硝酸钠反应生成微量的 NDMA 杂质。因此, 四氮唑合成一步采用 DMF 为溶剂、使用亚硝酸钠作为氧化剂的合成路线都有 NDMA 的产生, 欧洲也有部分缬沙坦原料药厂商使用这条工艺路线, 但目前只有华海一家最早发现并鉴定该杂质, 也从一定程度上显示了华海药业在合成工艺控制方面的技术优势。

图 4: NDMA 杂质是溶剂 DMF 与亚硝酸钠在酸性条件下产生的副产物

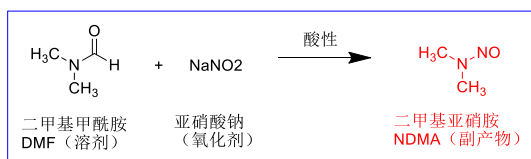
2006, 华海药业合成专利 CN101270096A



2014, 华海药业合成专利 CN104045602A



NDMA杂质产生原理:

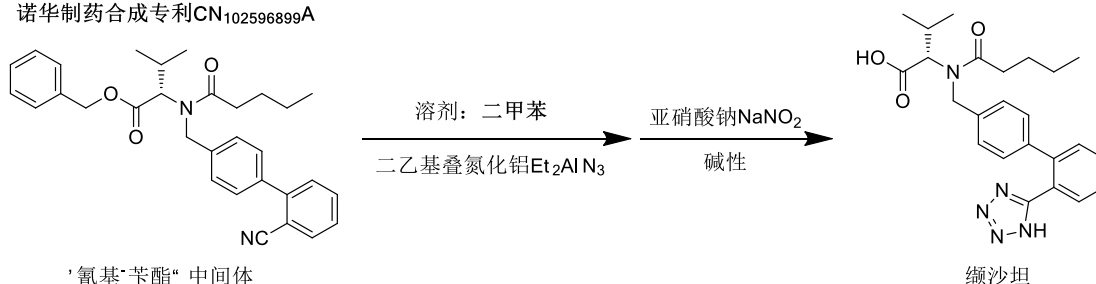


资料来源: 中国专利局, 国信证券经济研究所整理

诺华的缬沙坦合成专利中, 四氮唑合成一步使用二甲苯作为溶剂, 以二乙基叠氮化铝代替叠氮化钠, 虽然也需要使用亚硝酸钠淬灭反应, 但反应过程中未使用 DMF, 故不会产生 NDMA 杂质。

图 5: 诺华制药缬沙坦合成专利 (不会产生 NDMA 杂质)

2012, 诺华制药合成专利CN102596899A



资料来源: 中国专利局, 国信证券经济研究所整理

华海药业通过修改工艺达到消除或减少 NDMA 杂质的方法主要有两种: 1) 更换 DMF 以外的溶剂, 或更换亚硝酸钠以外的氧化剂 (如次氯酸钠、过硫酸盐等), 从而彻底避免 NDMA 杂质的产生; 2) 增加后续纯化环节, 将杂质的含量进一步降低。

四氮唑结构是沙坦类药物的重要特征, 四氮唑结构的合成是沙坦类药物合成中的关键环节。我们对氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、阿利沙坦等其他沙坦药物的合成专利进行研究, 发现它们的四氮唑合成环节大部分采用传统的甲苯等溶剂, 因此不会产生 NDMA 杂质。

■ 欧盟可能出台原料药 NDMA 杂质的限量标准, 美国 FDA 的态度可能会更加宽松

华海药业目前已向 EMA 和 FDA 通报了 NDMA 杂质的情况, 目前欧盟 EMA 已对药店等渠道中的缬沙坦制剂进行召回, FDA 尚未启动产品召回或限量标准出台。

EMA 对于含有 NDMA 杂质的缬沙坦制剂进行的是预防性召回, 即只召回诊所、药店等渠道中的存货, 而未召回患者手中正在使用的药品, 说明 EMA 认为 NDMA 的影响可能并不十分严重。但考虑到缬沙坦作为降血压的慢病用药, 患者需长期连续使用, 可能 EMA 更在关注长期接触微量 NDMA 对于患者身体的影响。欧盟对于基因毒性杂质的要求比 FDA 高, 目前 NDMA 已进入 EMA 的致癌物质列表, **EMA 可能未来会对 NDMA 杂质的限量提出要求, 我们估计在 1ppm 以下。**

FDA 目前对于 NDMA 杂质还未做出明确反馈, FDA 之前也未把 NDMA 列入基因毒性杂质清单, 说明 FDA 对于 NDMA 更加宽松, 短期内可能影响不大, 当然不排除 FDA 未来出台 NDMA 杂质限量的质量标准。

华海药业 2017 年出口到欧洲的缬沙坦原料药实现收入 3.28 亿元, 出口美国的主要是缬沙坦仿制药制剂。华海药业的缬沙坦制剂已成功通过国内的一致性评价, 我们认为 CFDA 会参照 FDA 和欧盟对于 NDMA 限量要求, 在 FDA 提出明确意见之前, 缬沙坦仿制药的国内上市可能暂缓。

国内 CFDA 目前也未对 NDMA 做出相应的限量标准, 国内仅食品行业有对于亚硝酸盐的限量标准, 根据国家标准 GB2762-2017, 对肉制品和水产制品的亚硝酸盐的限量标准为 3 微克和 4 微克。因此, ICH、FDA 和 EMA 等国际监管部门对于基因毒性杂质的限量标准将作为 CFDA 的重要参考。

■ 原料药中 NDMA 杂质含量测算：应低于 1ppm

按照世界卫生组织 WHO 的分类标准，**NDMA 属于 2A 级致癌物质**，即在动物实验中有充分的致癌证据，很可能对人体致癌，但对人体致癌的证据不充足。在动物实验中，NDMA 对大鼠和小鼠的半数致癌剂量 TD50 分别为 0.0959mg/kg/天、0.189mg/kg/天。

根据 ICH 对于基因毒性杂质的限量原则，对于在较低水平时也可能直接引起 DNA 损伤，导致基因突变，可能引发癌症的杂质，通常采用细菌回复突变（致突变性）试验检测。同时，ICH 开发了毒理学关注阈值（TTC）概念，用以确定杂质的风险可接受的摄入量。TTC 方法是非常保守的，它基于最敏感物种的肿瘤发生的最敏感部位的 50% 肿瘤发生率（TD50）剂量的简单线性外推到十万分之一发生率的剂量。在使用 TTC 概念评估原料药和制剂中致突变杂质的可接受限度时，1.5 微克/天的剂量是合理的，其对应理论上寿命发生肿瘤的风险为十万分之一，此时风险被认为是可以忽略的。该方法一般用于长期治疗使用（大于 10 年）药物中存在的且无致癌数据的致突变杂质。

表 6: ICH 对于基因毒性杂质的可接受摄入量规定

治疗期	≤ 1 月	> 1~12 月	> 1~10 年	> 10 年至寿命
日摄入量 (μg/天)	120	20	10	1.5

资料来源：中国专利局，国信证券经济研究所整理

根据 TTC 方法对 NDMA 的安全摄入量进行测算：

根据 NIH CPDB 数据库，NDMA 的半数致癌剂量 TD50 为 0.0959 mg/kg 体重/天(大鼠)和 0.189 mg/kg 体重/天(小鼠)。在计算可接受摄入量时，采用较低的大鼠实验值。

TD50 为 50% 致癌率，为推导十万分之一的致癌率应处以 50000:

$$0.0959 \text{ mg/kg} \div 50000 = 0.001918 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

推导人类每日总摄入量:

$$0.001918 \text{ } \mu\text{g/kg/天} \times 50\text{kg 体重} = 0.0959 \text{ } \mu\text{g/人/天 (近似等于 } 0.1 \mu\text{g/人/天)}$$

(一般人体重 60~70kg, 考虑部分人体重小于 50kg, 采用 50kg 计算更为保守)

因此，在寿命内每日摄入 0.1μg 的 NDMA 对应的致癌风险为十万分之一，也可作为 NDMA 作为原料药杂质存在的是的可接受摄入量。

缬沙坦制剂的常见规格为 80mg、160mg，每日服药两次，每日的最大剂量为 160mg~320mg。若考虑每日摄入 NDMA 的剂量在可接受摄入量以下，则原料药中 NDMA 杂质的限量应该在 0.3~0.6ppm，因此我们估算欧盟对于缬沙坦原料药中 NDMA 限量应该在 1ppm 以下。

$$\text{缬沙坦原料药中 NDMA 杂质限量} = \text{可接受摄入量 (} 0.1 \mu\text{g/天)} \div \text{缬沙坦每日最大剂量 (} 160\sim 320\text{mg)} = 0.31\sim 0.62\text{ppm}$$

■ 投资建议：短期业绩可能受到一次性影响，长期制剂出口+共线产品国内申报的逻辑未变，维持投资评级

短期来看，公司业绩可能遭受一次性影响：1) 客户库存原料药召回国内的运输费用；2) 产品再次精制以去除 NDMA 杂质的费用；3) 可能承担制剂召回的连带责任，根据商业合同对客户进行补偿；4) 工艺调整带来的费用。但华海能够与制剂厂商和 EMA、FDA 保持良好沟通，召回事件可以在一年之内妥善解决。同时，华海药业首家通报 NDMA 杂质，若未来出台限量标准，则华海可能对产品质量标准的制定拥有更强的影响力，提升行业地位。因此，本次的召回事件对于华海是制剂出口过程中一次重大挑战，但也有机遇蕴含其中。

公司已有 12 个品种（涉及 28 个受理号）获得国内优先审评，缬沙坦、伏立康唑率先获批，逻辑逐步验证，因此制剂出口+共线产品国内申报的长期逻辑未变。由于目前 EMA 和 FDA 对于 NDMA 杂质的政策仍未落地，欧洲缬沙坦制剂召回工作进度和后续退货、业绩补偿等商业条款仍存在较大不确定性，因此我们暂不调整盈利预测，预计 2018-2020 年的 EPS 分别为 0.62/0.84/1.04 元，对应 PE 分别为 34.7/25.7/20.6X，维持“买入”评级。

■ 风险提示

- 1、 欧洲药品管理局对应产品召回和评估进度低于预期，影响制剂订单；
- 2、 承担制剂召回的连带责任，对客户进行补偿；
- 3、 有患者提起补偿诉讼的风险；
- 4、 国内一致性评价品种的申报进展、销售情况低于预期。

附表：财务预测与估值

资产负债表 (百万元)	2017	2018E	2019E	2020E
现金及现金等价物	691	741	741	741
应收款项	1666	2011	2457	2996
存货净额	1594	1955	2344	2895
其他流动资产	121	62	76	93
流动资产合计	4072	4769	5618	6726
固定资产	2938	2952	2991	2899
无形资产及其他	562	543	525	506
投资性房地产	359	359	359	359
长期股权投资	335	335	335	335
资产总计	8267	8959	9828	10825
短期借款及交易性金融负债	1589	1486	1402	1172
应付款项	759	965	1157	1430
其他流动负债	486	608	736	904
流动负债合计	2835	3060	3295	3505
长期借款及应付债券	222	222	222	222
其他长期负债	155	155	155	155
长期负债合计	377	377	377	377
负债合计	3212	3437	3672	3882
少数股东权益	172	157	137	111
股东权益	4882	5365	6019	6832
负债和股东权益总计	8267	8959	9828	10825

关键财务与估值指标	2017	2018E	2019E	2020E
每股收益	0.61	0.62	0.84	1.04
每股红利	0.10	0.23	0.32	0.39
每股净资产	4.68	4.29	4.81	5.46
ROIC	11%	12%	15%	17%
ROE	13%	14%	17%	19%
毛利率	56%	56%	57%	57%
EBIT Margin	17%	16%	18%	18%
EBITDA Margin	22%	22%	23%	22%
收入增长	22%	24%	22%	22%
净利润增长率	28%	21%	35%	24%
资产负债率	41%	40%	39%	37%
息率	1.1%	1.3%	1.8%	2.2%
P/E	35.2	34.7	25.7	20.6
P/B	4.6	5.0	4.5	3.9
EV/EBITDA	22.9	22.2	17.7	15.0

利润表 (百万元)	2017	2018E	2019E	2020E
营业收入	5002	6220	7601	9268
营业成本	2203	2730	3238	3944
营业税金及附加	61	62	76	92
销售费用	905	1182	1444	1761
管理费用	1000	1232	1501	1826
财务费用	110	108	102	91
投资收益	(2)	7	7	7
资产减值及公允价值变动	8	8	8	8
其他收入	63	0	0	0
营业利润	791	922	1255	1568
营业外净收支	(12)	25	25	25
利润总额	779	947	1280	1593
所得税费用	156	189	256	318
少数股东损益	(16)	(19)	(26)	(32)
归属于母公司净利润	639	777	1050	1307

现金流量表 (百万元)	2017	2018E	2019E	2020E
净利润	639	777	1050	1307
资产减值准备	(34)	8	0	0
折旧摊销	290	355	388	418
公允价值变动损失	(8)	(8)	(8)	(8)
财务费用	110	108	102	91
营运资本变动	(555)	(311)	(529)	(667)
其它	24	(23)	(21)	(26)
经营活动现金流	357	797	881	1024
资本开支	(612)	(350)	(400)	(300)
其它投资现金流	0	0	0	0
投资活动现金流	(947)	(350)	(400)	(300)
权益性融资	0	0	0	0
负债净变化	(313)	0	0	0
支付股利、利息	(242)	(293)	(397)	(494)
其它融资现金流	1598	(103)	(84)	(230)
融资活动现金流	490	(397)	(481)	(724)
现金净变动	(100)	50	0	0
货币资金的期初余额	792	691	741	741
货币资金的期末余额	691	741	741	741
企业自由现金流	(210)	505	533	766
权益自由现金流	1076	316	368	463

资料来源：Wind、国信证券经济研究所预测

相关研究报告

- 《华海药业-600521-海外制剂转报国内逻辑证实，一致性评价助力弯道超车》 ——2017-12-18
- 《华海药业-600521-2017 年半年报点评：业绩基本符合预期，下半年国内制剂销售增长有望加快》 ——2017-08-21
- 《华海药业-600521-2016 年年报点评&2017 年一季报点评：一致性评价的政策利好有望逐步兑现》 ——2017-04-25

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计 6 个月内，股价表现优于市场指数 20%以上
	增持	预计 6 个月内，股价表现优于市场指数 10%-20%之间
	中性	预计 6 个月内，股价表现介于市场指数 $\pm 10\%$ 之间
	卖出	预计 6 个月内，股价表现弱于市场指数 10%以上
行业 投资评级	超配	预计 6 个月内，行业指数表现优于市场指数 10%以上
	中性	预计 6 个月内，行业指数表现介于市场指数 $\pm 10\%$ 之间
	低配	预计 6 个月内，行业指数表现弱于市场指数 10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

国信证券经济研究所

深圳

深圳市罗湖区红岭中路 1012 号国信证券大厦 18 层
邮编: 518001 总机: 0755-82130833

上海

上海浦东民生路 1199 弄证大五道口广场 1 号楼 12 楼
邮编: 200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街 6 号国信证券 9 层
邮编: 100032