

疫苗行业专题：从全球化视野，看国内重磅疫苗市场空间

■二类苗行业步入黄金发展期，迎来新一轮扩容。此前，国内疫苗市场波澜不惊，最主要的原因是多个重磅品种未登陆国内市场，造成了疫苗市场整体停滞不前。自2013年DTaP-Hib四联苗、2014年AC-Hib三联苗、2016年EV71疫苗与二价HPV疫苗、2017年四价HPV疫苗与13价肺炎结合疫苗、2018年九价HPV疫苗、五价口服轮状病毒疫苗与四价流感等重磅疫苗相继获批上市后，叠加未来几年内其他国内重磅疫苗的陆续上市，我国二类苗市场有望新一轮的扩容期。

■步入2018年以来，疫苗是医药生物行业中市场表现最为亮眼的子版块。年初至今（截止6月13日），康泰生物、长生生物、智飞生物、沃森生物分别涨幅102%%、68%、63%、21%。其股价大幅上涨的背后因素在于重磅疫苗步入快速放量期带来了业绩大幅增厚以及研发管线的价值重估。疫苗本身就是品种为王的行业，纵观国内疫苗企业的产品梯队以及研发管线，我们认为未来5年时间维度内将是疫苗行业的黄金发展期，也是最佳的投资主线之一。

■由此，本文以重磅疫苗为研究对象，从新型疫苗（代表着增量市场）与多价多联疫苗（代表着存量市场的替代）两个维度，以全球化视野梳理了相关疫苗的临床亟需性、适龄接种人群与接种率、市场竞争格局与空间、在研情况等方面内容，通过对比国内外的共性与差异化客观剖析了国内重磅疫苗的市场空间。

■重点推荐上市公司：1) 智飞生物：核心自主产品AC-Hib三联苗步入快速放量期，独家代理的默沙东的四价与九价HPV疫苗、五价口服轮状病毒疫苗将大幅提升公司业绩弹性，重磅在研品种微卡报产获得受理并被纳入优先评审名单，将与EC诊断试剂盒形成肺结核“诊断筛查+预防+治疗”全产品链布局，嫁接公司业内较强的销售能力，未来成长空间巨大；2) 康泰生物：研发管线最为丰富的疫苗企业之一。核心产品四联苗正处于高速放量期，且研发管线中不乏第三代狂犬病疫苗、13价肺炎结合疫苗、sIPV等重磅品种，未来几年内将陆续上市，为公司的持续高增长提供保障，具备成长成业内龙头的潜质。

■风险提示：行业政策调整风险，疫苗销售不达预期，研发进度不达预期

投资评级 领先大市-A
维持评级

首选股票	目标价	评级
300122 智飞生物	56.00	买入-A
300601 康泰生物	72.00	增持-A

行业表现



资料来源：Wind 资讯

%	1M	3M	12M
相对收益	0.13	5.34	-0.87
绝对收益	-3.35	-2.02	5.87

崔文亮

分析师

SAC 执业证书编号：S1450517040006
cuiwl@essence.com.cn
010-83321412

孔令岩

报告联系人

kongly@essence.com.cn

相关报告

糖尿病系列报告：从国内外临床用药代差看中国降糖药市场发展趋势
2018-04-16

把握结构性机会，短中期密切关注业绩超预期和年报业绩落地支撑盈利向上的个股
2018-03-18

内容目录

1. 前言	6
2. 未来几年将是国内疫苗行业发展的黄金时期	6
2.1. 全球疫苗市场：重磅产品频出，市场规模近 300 亿美元	6
2.2. 中国疫苗市场：伴随着众多重磅品种陆续上市，已步入黄金发展期	8
3. 13 价肺炎球菌结合疫苗：全球最畅销的重磅疫苗	11
4. HPV 疫苗：国内存量市场巨大，未来几年内将快速增长	15
5. 五价口服轮状病毒疫苗：有望于 18 年下半年上市，对单价疫苗替代空间较大	21
6. 人二倍体狂犬疫苗：定位高端市场，产能决定其未来销售峰值	26
7. EV71 疫苗：上市具有里程碑意义，最具增长潜力的重磅疫苗之一	31
8. IPV 疫苗：未来将全面取代 bOPV 疫苗，市场存在翻倍空间	34
9. 微卡：新型成人肺结核预防疫苗，市场空间广阔且预期差较大	39
10. 四价流感疫苗：华兰生物与长生生物已获批，上市后今年有望实现 15 亿元以上销售额 ..	43
11. 带状疱疹疫苗：随着老龄化社会发展，未来发展空间巨大	48
12. 多联苗：重点关注 AC-Hib 三联苗与 DTaP-Hib 四联苗	50
12.1. AC-Hib 三联苗：智飞生物独家品种，正处于快速放量期	52
12.2. 五联苗（DTaP-IPV-Hib）与四联苗（DTaP-Hib）	53
12.3. 麻腮风-水痘四联苗：未来国内潜力重磅品种	54
13. 重点上市公司	55
13.1. 智飞生物：重磅品种陆续获批，助推公司未来业绩持续高增长	55
13.2. 康泰生物：研发管线最为丰富的疫苗企业之一	56
14. 风险提示	57

图表目录

图 1：全球疫苗历年销售总额	6
图 2：国内疫苗历年总批签发数量	8
图 3：国内疫苗历年产值（按批签发口径测算）	8
图 4：2015 年具有疫苗批签发许可的国内企业地域分布	8
图 5：国家疫苗免疫规划	9
图 6：Prenar7/13 疫苗上市后美国 5 岁以下儿童肺炎发病人数下降明显	11
图 7：辉瑞 Prenar7/13 历年销售额（亿美元）	12
图 8：葛兰素史克 Synflorix 历年销售额（亿美元）	12
图 9：肺炎球菌结合疫苗纳入各国国家免疫规划情况（时间截止 18 年 1 月 26 日）	13
图 10：2016 年美国肺炎球菌结合疫苗在 19-35 月龄婴幼儿人群中的接种率情况	13
图 11：美国 19-64 岁人群肺炎球菌结合疫苗接种率	14
图 12：美国 65 岁及以上人群肺炎球菌结合疫苗接种率	14
图 13：国内 Prenar7/13 历年批签发情况	14
图 14：HPV 感染导致宫颈癌机理	15
图 15：全球 HPV16/18 感染率情况	15
图 16：HPV 高危亚型与低危亚型	16
图 17：Gardasil 9 覆盖亚型与相关预防疾病	16
图 18：Gardasil 9 预防与覆盖相关疾病情况	16
图 19：国内 HPV 疫苗批签发情况	17
图 20：Cervarix、Gardasil/Gardasil9 历年销售额	18

图 21: HPV 疫苗纳入各国国家免疫规划情况 (时间截止 2018 年 1 月 26 日)	18
图 22: 2016 年美国 13-17 女性接种 1 剂 HPV 疫苗比例	19
图 23: 2016 年美国 13-17 男性接种 1 剂 HPV 疫苗比例	19
图 24: 美国 19-26 女性 HPV 疫苗历年接种率	19
图 25: 美国 19-26 男性 HPV 疫苗历年接种率	19
图 26: 2013 年世界主要国家 5 岁以下儿童轮状病毒死亡率 (每 10 万人)	21
图 27: 口服轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划的国家分布 (截止 2018 年 1 月 26 日)	23
图 28: GSK 口服轮状病毒疫苗历年销售额 (亿美元)	23
图 29: 五价口服轮状病毒疫苗历年销售额 (亿美元)	23
图 30: 美国口服轮状病毒疫苗覆盖率	23
图 31: 全球历年各疫苗接种率情况 (绿框标注为 2016 年)	24
图 32: 历年口服轮状病毒在各收入水平地区及 GAVI 疫苗联盟国的接种率情况	24
图 33: 我国狂犬病历年发病率、死亡率以及病死率情况	26
图 34: 狂犬病免疫球蛋白与疫苗的作用机制	28
图 35: 历年各类狂犬疫苗批签发数量 (万支)	28
图 36: 历年各类狂犬疫苗产值 (亿元, 以批发签口径计算)	28
图 37: 成大生物与长生生物狂苗 (Vero 细胞) 历年销售额与毛利率情况	30
图 38: 手足口病疫情爆发主要集中在亚太地区	31
图 39: EV71 毒株各基因型/亚型流行的地理和年代分布	31
图 40: 历年全国手足口病疫情概况	31
图 41: 各省 3 岁及以下儿童发病率情况	31
图 42: 手足病例中各病毒引发疾病的比例	32
图 43: EV71 病毒在不同症状病例中的病原体比例	32
图 44: 2013-2018 年消灭脊髓灰质炎最后阶段战略计划	35
图 45: 全球 IPV 疫苗上市国家以及待上市国家分布 (截止 18 年 3 月 14 日)	36
图 46: 2016 年美国 IPV 接种率	37
图 47: 2016 年全球 IPV 接种率	37
图 48: 昆明所 IPV 疫苗接种程序	38
图 49: 2016 年全球肺结核发病率 (1/10 万人) 情况	39
图 50: 我国历年肺结核发病率以及死亡率情况	40
图 51: 中国是肺结核负担最严重的国家之一	40
图 52: 我国肺结核病经济负担严重	40
图 53: 世界卫生组织 (WHO) “终止结核病战略”	41
图 54: 全球新型结核病疫苗研发情况	42
图 55: 历年我国流感发病人数及死亡人数	43
图 56: 2017 年以来我国各月流感发病人数	43
图 57: 历年全球流感病毒亚型占比情况	44
图 58: 历年东亚流感病毒亚型占比情况	44
图 59: 历年中国流感病毒亚型占比情况	44
图 60: 美国 19 岁以上人群历年接种流感疫苗情况	46
图 61: 2016 年美国各年龄段接种流感疫苗情况	46
图 62: 带状疱疹随着年龄增长发病率持续提升	48
图 63: Zostavax 历年销售额	49
图 64: 美国 60 岁及以上人群带状疱疹疫苗接种情况	50
图 65: AC-hib 疫苗上市历程	52

图 66: AC-hib 疫苗历年批签发数量	52
图 67: 百白破-hib 四联苗历年批签发数量	54
图 68: 百白破-hib-IPV 五联苗历年批签发数量	54
图 69: 美国麻腮风疫苗以及水痘疫苗历年接种率情况	54
图 70: 默沙东麻腮风/水痘及其联苗历年销售额	54
图 71: 国内麻腮风联合减毒活疫苗历年批签发数量	55
图 72: 国内水痘减毒活疫苗历年批签发数量	55
表 1: 全球四大疫苗巨头历年疫苗业务收入情况 (亿美元)	7
表 2: 2016 年全球销售额前十大重磅疫苗	7
表 3: 全球已上市疫苗产品可预防的疾病种类	8
表 4: 国内一类疫苗和二类疫苗市场中各企业的批签发占比	10
表 5: 2017 年国内前 20 大产值疫苗情况 (以批发签数量为口径)	10
表 6: 已上市肺炎结合疫苗对比	12
表 7: 国内多价肺炎球菌结合疫苗注册申请以及临床开展情况	15
表 8: 国内 13 价肺炎球菌结合疫苗市场空间测算	15
表 9: 国内外获批上市的 HPV 疫苗对比	17
表 10: 国内 HPV 预防与治疗疫苗注册与临床开展情况	20
表 11: 国内 HPV 疫苗存量市场空间测算	21
表 12: 上市口服轮状病毒疫苗对比	22
表 13: 兰州所单价口服轮状病毒疫苗历年批签发数量	25
表 14: 独家代理五价口服轮状病毒疫苗对智飞生物业绩增厚的预测	25
表 15: 国内口服轮状病毒疫苗研发进度	26
表 16: 狂犬病暴露后免疫预防处置方法	27
表 17: WHO 推荐的暴露后狂犬疫苗接种方法	27
表 18: 我国目前批准上市应用的人用狂犬病疫苗种类	28
表 19: 接种 5 剂不同狂犬病疫苗后的中和抗体几何平均滴度 (GMT) 和血清转阳率对比	29
表 20: 国内人二倍体狂犬病疫苗注册与临床开展情况	30
表 21: 国内 EV71 疫苗已上市产品对比	32
表 22: 国内 EV71 疫苗已上市产品详细对比	33
表 23: 国内 EV71 疫苗市场规模测算	33
表 24: OPV 与 IPV 对比	34
表 25: 我国预防脊髓灰质炎进程	35
表 26: 全球具有代表性的 IPV 及其联苗产品情况	36
表 27: 国内 bOPV、IPV 及五联苗历年批签发情况 (万支)	37
表 28: 国内 IPV 及 bOPV 疫苗临床进展与上市注册情况	38
表 29: 脊髓灰质炎疫苗市场规模测算	38
表 30: 《“十三五”全国结核病防治规划》	41
表 31: 国内微卡存量市场规模测算	42
表 32: 国内治疗流感药物分类	45
表 33: 美国上市四价流感裂解疫苗 (儿童型) 情况	45
表 34: 美国上市四价流感裂解疫苗 (成人型) 情况	46
表 35: 国内四价流感裂解疫苗报产情况	47
表 36: 国内四价流感裂解疫苗临床开展情况	47
表 37: 国内三价流感裂解疫苗历年批签发数量	47

表 38: 2017 年国内三价流感裂解疫苗产值测算.....	48
表 39: 美国上市带状疱疹疫苗对比	49
表 40: 美国已上市带状疱疹价格对比.....	49
表 41: 国内带状疱疹减毒活疫苗注册与临床开展情况	50
表 42: 美国已上市的主要联合疫苗	51
表 43: 国内在研多联苗情况	51
表 44: AC-hib 疫苗与单苗对比.....	53
表 45: AC-Hib 三联疫苗未来三年销售预测.....	53
表 46: 五联苗、四联苗与其单苗对比.....	53
表 47: 麻腮风、水痘及其联苗对比	55

1. 前言

步入 2018 年以来，疫苗版块是医药生物子行业中市场表现最为亮眼的。年初至今（截止 6 月 13 日），康泰生物、长生生物、智飞生物、沃森生物分别涨幅 102%%、68%、63%、21%。其股价大幅上涨的背后因素在于重磅疫苗步入快速放量期带来了业绩大幅增厚以及研发管线的价值重估。疫苗本身就是品种为王的行业，纵观国内疫苗企业的产品梯队以及研发管线，我们认为未来 5 年时间维度内将是疫苗行业的黄金发展期，重磅品种的快速放量或即将获批上市将带来新一轮的二类苗市场扩容。

由此，本文以重磅疫苗为研究对象，从新型疫苗（代表着增量市场）与多价多联疫苗（代表着存量市场的替代）两个维度，以全球化视野梳理了相关疫苗的临床亟需性、适龄接种人群与接种率、市场竞争格局与空间、在研情况等方面内容，通过对比国内外的共性与差异化客观剖析了国内重磅疫苗的市场空间。

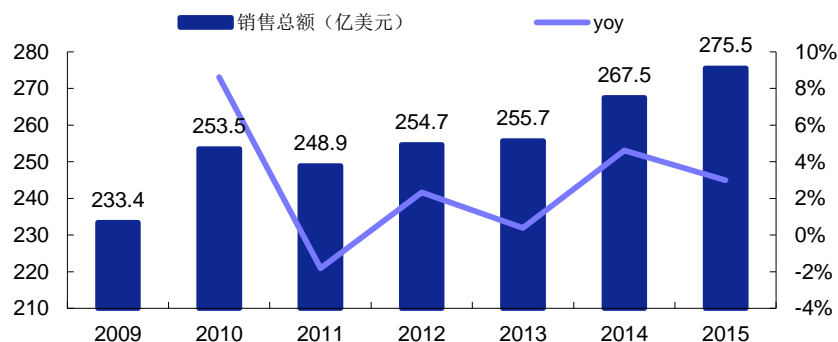
总体而言，疫苗是医药生物子行业中一门相对不错的好生意。①**行业进入壁垒高、竞争格局相对稳固**。疫苗研发周期长且技术壁垒较高，此前疫苗行业主要由中生集团旗下六大所以及昆明所垄断，近十年才有为数不多的几家民企崭露头角，拥有相对丰富研发管线的企业更是少之更少。②**预防属性决定了疫苗上市后放量的节奏较快，3-5 年就有望达到销售峰值**。相较于创新药，疫苗的预防属性决定了其面对的人群基数较大，近年来新生儿数量均维持在 1500 万以上，与此同时叠加招标周短期（基本每年都有且补标较为灵活）、不受医保控费、招标降价影响等因素，放量节奏较快。③**优质疫苗具有一定的定价权，且一票制的流通新规可以使得更多利润截留在上游生产企业**。一方面，疫苗流通新条例执行后，二类苗均在各省公共资源交易平台挂网采购，新型疫苗与多价多联疫苗等优质疫苗往往是独家产品，竞争环境相对宽松，具有一定的定价权。另一方面，二类苗流通新规执行一票制后，疫苗经销商的退出导致中间流通环节的利润必将向上下游两点分流。④**生产周期短且规模优势明显，疫苗盈利能力相对较强**。疫苗生产周期短则一两个月、长则半年左右，生产周期短，且随着微载体与生物反应器技术的应用使得疫苗可以大规模生产，规模优势明显，二类苗企业的毛利率平均在 90% 以上。⑤**受益于消费升级，家长对婴幼儿接种新型疫苗与多价多联疫苗等二类苗的意愿增强**。

2. 未来几年将是国内疫苗行业发展的黄金时期

2.1. 全球疫苗市场：重磅产品频出，市场规模近 300 亿美元

近年来，全球疫苗行业市场年均复合增速约 2.8%，据 EvaluatePharma 估测，2015 年市场规模约 275.5 亿美元，占全球药品市场的 3.4%，预计 2017 年、2020 年全球疫苗市场年销售总额分别达到 300 亿美元、347 亿美元。

图 1：全球疫苗历年销售总额



资料来源：Evaluate Pharm 2015，安信证券研究中心

全球疫苗市场为寡头竞争，近年来前四大疫苗巨头（葛兰素史克、赛诺菲、默沙东、辉瑞）合计销售额占比维持在全球市场总额的 80% 以上，2017 年上述四大巨头的疫苗业务分别实现销售额 66.5 亿美元、57.6 亿美元、61.6 亿美元、56 亿美元，合计实现销售额 241.7 亿美元。

表 1：全球四大疫苗巨头历年疫苗业务收入情况（亿美元）

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
葛兰素史克	39.9	47	58	66.9	56.1	52.7	53.5	52.6	55.9	62.2	66.5
赛诺菲	38.1	42.1	48.6	50.5	48.3	50.1	49.4	52.8	47.3	50.7	57.6
默沙东	42.8	41.5	38.2	37.9	38.9	50.6	55.5	56.8	57.2	62.5	61.6
辉瑞			2.9	36.7	41.5	41.2	39.7	44.6	63.5	58.3	56
合计	120.8	130.6	147.7	192	184.8	194.6	198.1	206.8	223.9	233.7	241.7

资料来源：Bloomberg，安信证券研究中心

疫苗行业本身就是品种为王的行业，如 2009 年辉瑞以 680 亿美元对价收购了惠氏获得了重磅品种 Prevnar 13，单靠这个品种辉瑞就可以位列全球前四大疫苗巨头。根据各公司年报披露，国外疫苗畅销的大品种主要为新型疫苗与多价多联疫苗，其中肺炎疫苗系列、HPV 疫苗系列、DTaP 及其联苗系列、麻腮风-水痘带状疱疹疫苗系列、口服轮状病毒疫苗系列等往往是盛产重磅品种的摇篮。

未来几年中，国际上仍有众多重磅品种即将上市。根据各公司年报披露，如默沙东与赛诺菲合作研发的六联苗 Vaxelis®（DTaP-IPV-Hib-HepB）即将于美国上市，默沙东在研的 15 价肺炎球菌结合疫苗（处于临床 3 期）以及辉瑞的 20 价肺炎球菌结合疫苗（处于临床 2 期）有望于 2020 年左右上市。

表 2：2016 年全球销售额前十大重磅疫苗

排名	疫苗英文商品名	疫苗通用名	厂家	2016 销售额（亿美元）
1	Prevnar 13 TM	13 价肺炎疫苗	辉瑞	57.2
2	Gardasil®9	人乳头瘤病毒疫苗	默沙东	21.7
3	ProQuad®	麻腮风-水痘疫苗	默沙东	16.4
4	Fluzone®	四价流感疫苗	赛诺菲	16.2
5	Pentacel®	百白破-脊髓灰质-b 型流感五联苗	赛诺菲	16
6	Pediarix®	百白破-b 型流感-乙肝五联苗	GSK	10.5
7	Engerix B®	肝炎疫苗	GSK	8.2
8	Zostavax®	带状疱疹疫苗	默沙东	6.9
9	Synflorix	10 价肺炎疫苗	GSK	6.9
10	RotaTeq®	五价口服轮状病毒疫苗	默沙东	6.5

资料来源：各公司年报，安信证券研究中心

目前，全球各国家/地区经济和社会发展程度参差不齐，使用及上市的疫苗种类繁杂，综合世界卫生组织（WHO）、美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）、国家食品药品监督管理局（CFDA）等国内外疫苗监管机构和疫苗制造企业官网信息，按多糖或结合、单价或多价、单组分或多联、减毒或灭活，以及重组疫苗分开统计，而液体剂型或冻干剂型、不同细胞基质的同病原疫苗合并统计的分类方式，全球上市的预防性疫苗种类约 70 种，可预防 36 种感染性疾病。其中我国国产疫苗能预防除腺病毒、登革热和带状疱疹外的 33 种感染病。但从品种结构上来看，国内新型疫苗与多价多联的种类相对较少。

表 3：全球已上市疫苗产品可预防的疾病种类

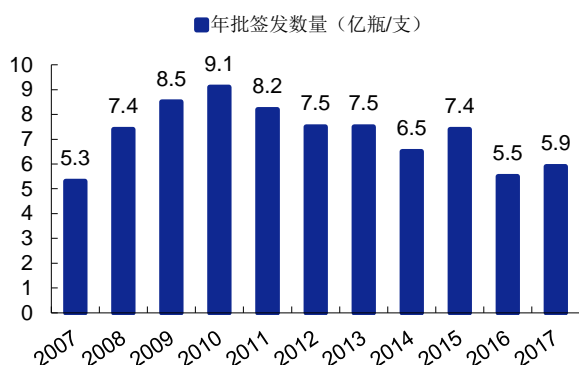
分类	种数	疾病
细菌类	13 种	白喉、百日咳、破伤风、脑膜炎球菌感染、b 群流感嗜血杆菌感染、肺炎球菌感染、伤寒、鼠疫、布鲁氏菌病、炭疽、霍乱、结核、钩端螺旋体病
病毒类	在产 20 种	麻疹、腮腺炎、风疹、水痘、带状疱疹、甲型肝炎、乙型肝炎、戊型肝炎、人乳头瘤病毒感染、脊髓灰质炎、狂犬、季节性流感、轮状病毒感染、乙型脑炎、森林脑炎、黄热、流行性出血热、腺病毒感染、登革热、肠道病毒 71 型感染 (EV71)
	储备 3 种	天花、甲流 H1N1、禽流感 H5N1

资料来源：CNKI，安信证券研究中心

2.2. 中国疫苗市场：伴随着众多重磅品种陆续上市，已步入黄金发展期

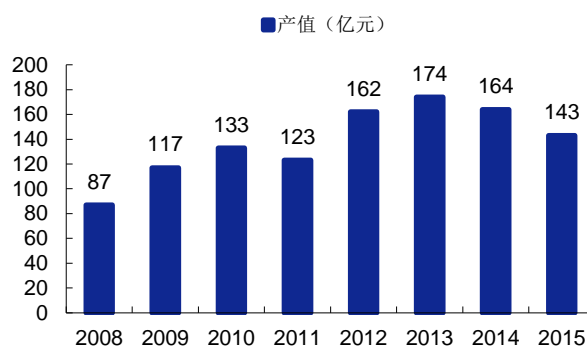
中国是全球最大的人用疫苗生产国，根据中检院数据披露，我国每年批签发疫苗 5 亿-10 亿瓶（支），全球排名第一。2012-2015 年由于国内缺少重磅品种上市，疫苗产值均保持在 150 亿元左右，行业增长陷入停滞。

图 2：国内疫苗历年总批签发数量



资料来源：中检院，安信证券研究中心

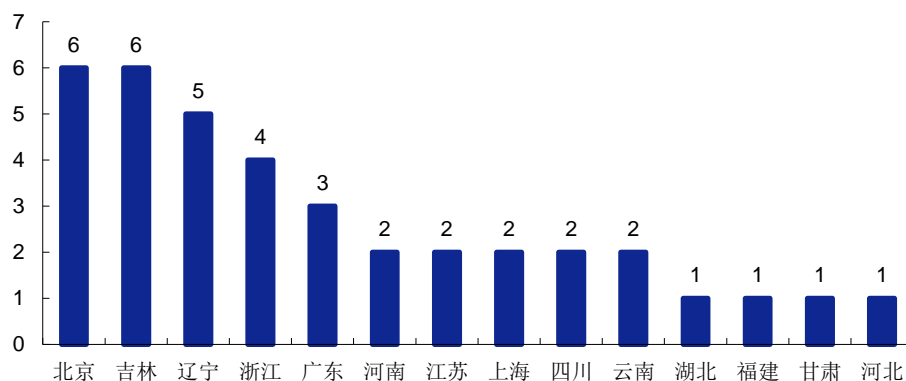
图 3：国内疫苗历年产值（按批签发口径测算）



资料来源：中检院，安信证券研究中心

根据中检院数据披露，2015 年国内具有疫苗批签发许可的企业共 43 家。其中，国外企业 5 家，本土企业 38 家（中国生物技术股份有限公司下属企业 7 家与其他国内企业 31 家）。国内的 38 家企业按厂址分布在 14 个省/直辖市。其中，除中生外的国内具有批签发许可的其他厂家中，半数以上的企业仅能生产 1 种产品，2012-2015 年能生产 3 种以上产品的企业成增长趋势，占比由 20% 增长到 36%。

图 4：2015 年具有疫苗批签发许可的国内企业地域分布

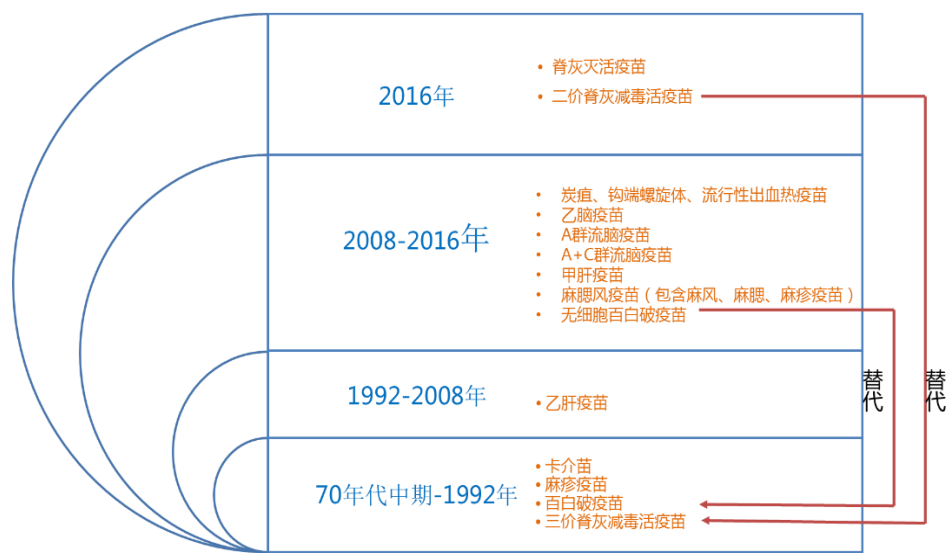


资料来源：中检院，安信证券研究中心

我国疫苗主要分为一类疫苗和二类疫苗。第一类疫苗，是指政府免费向公民提供，公民应当依照政府的规定受种的疫苗，包括国家免疫规划确定的疫苗，省级人民政府在执行国家免疫规划时增加的疫苗，以及县级以上人民政府或者其卫生行政部门组织的应急接种或者群体性预防接种所使用的疫苗。第二类疫苗，是指由公民自费并且自愿受种的其他疫苗。

- ✓ 一类疫苗经过 1992、2008、2016 年三次增补，目前共有卡介苗（BCG）、百白破、乙肝疫苗等 14 种，覆盖率均超过 90% 以上。另外，由于禽流感的疫情爆发，2009 年国家将甲型 H1N1 疫苗暂列一类疫苗目录。一类疫苗的生产企业主要为国企，如中生集团等。
- ✓ 二类疫苗主要包括 Hib 结合疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗、口服轮状疫苗、狂犬疫苗、流感疫苗等。二类苗由于不在国家疫苗接种规划目录里，费用由接种人员自行承担，接种率相对较低。此外，部分一类苗乙肝疫苗、甲肝疫苗再次接种或成人接种费用由接种人员自行负责，性质上也属于二类疫苗。二类疫苗生产企业多为民营企业。

图 5：国家疫苗免疫规划



资料来源：CDC，安信证券研究中心

国内疫苗市场仍由一类苗为主导，但占比呈现逐年下降趋势。一类疫苗市场主要由国有企业（六大所+昆明所）主导，2015 年国有企业在 一类苗市场的占比约 79%，一类苗占整体疫苗市场数量的 59%。二类疫苗市场主要由民营企业主导，2015 年整体市场占比约 41%，呈现逐年增长态势。

表 4：国内一类疫苗和二类疫苗市场中各企业的批签发占比

疫苗类别	主要企业	市场占比				市场情况
		2009	2011	2013	2015	
一类疫苗	国有企业（六大所+昆明所）	83%	89%	76%	79%	基本由中生和昆明所供应
	民营企业	16%	10%	23%	20%	
	外资企业	1%	1%	1%	1%	
	一类疫苗批签发数量占批签发总量的百分比	80%	66%	70%	59%	
二类疫苗	国有企业（六大所+昆明所）	35%	46%	26%	39%	竞争激烈，产品为王
	民营企业	49%	46%	61%	52%	
	外资企业	17%	8%	13%	9%	
	二类疫苗批签发数量占批签发总量的百分比	20%	34%	30%	41%	

资料来源：中检院，安信证券研究中心 *六大所即中生下属的北京、长春、成都、兰州、上海、武汉 6 个生物制品研究，昆明所即中国医学科学院医学生物学研究所

此前，国内疫苗市场波澜不惊，最主要的原因是多个重磅品种未登陆国内市场，造成了疫苗市场整体停滞不前。自 2013 年 DTaP-Hib 四联苗、2014 年 AC-Hib 三联苗、2016 年 EV71 疫苗与二价 HPV 疫苗、2017 年四价 HPV 疫苗与 13 价肺炎结合疫苗、2018 年九价 HPV 疫苗、五价口服轮状病毒疫苗与四价流感等重磅疫苗相继获批上市后，叠加未来几年内其他国产重磅疫苗的陆续上市，我国二类苗市场有望新一轮的扩容期。

从 2017 年国内前 20 大产值疫苗品种中可以看出，一方面新上市的新型疫苗以及多价多联疫苗由于上市时间短叠加 16 年山东疫苗事件影响延缓了放量的节奏，大多数仍尚未列榜单，但有望自 2018 年开始步入快速放量阶段，给二类苗市场带来增量；另一方面，狂犬疫苗、流感病毒裂解疫苗、口服轮状病毒疫苗等市场规模巨大，随着升级版的产品如人二倍体狂犬疫苗、五价口服轮状病毒疫苗等上市后，对现有存量市场存在较大的替代空间。因此，在上述两个因素驱动下，我国二类苗市场将焕发新生，未来几年步入黄金发展期。

表 5：2017 年国内前 20 大产值疫苗情况（以批发签数量为口径）

序号	产品名称	销售额（亿元）
1	冻干人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)	38.81
2	A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗	26.20
3	乙型脑炎减毒活疫苗	24.35
4	重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)	23.86
5	水痘减毒活疫苗	20.11
6	麻腮风联合减毒活疫苗	19.59
7	肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)	16.69
8	脊髓灰质炎灭活疫苗	14.34
9	肠道病毒 71 型灭活疫苗(人二倍体细胞)	14.20
10	流感病毒裂解疫苗	13.70
11	重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母)	13.17
12	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	12.73
13	A 群 C 群脑膜炎球菌(结合)b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	10.16
14	冻干甲型肝炎减毒活疫苗	9.96
15	23 价肺炎球菌多糖疫苗	9.94
16	b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	9.93
17	麻疹风疹联合减毒活疫苗	9.93
18	口服轮状病毒活疫苗	8.33
19	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero 细胞)	7.91
20	重组乙型肝炎疫苗(CHO 细胞)	6.91

资料来源：中检院，安信证券研究中心

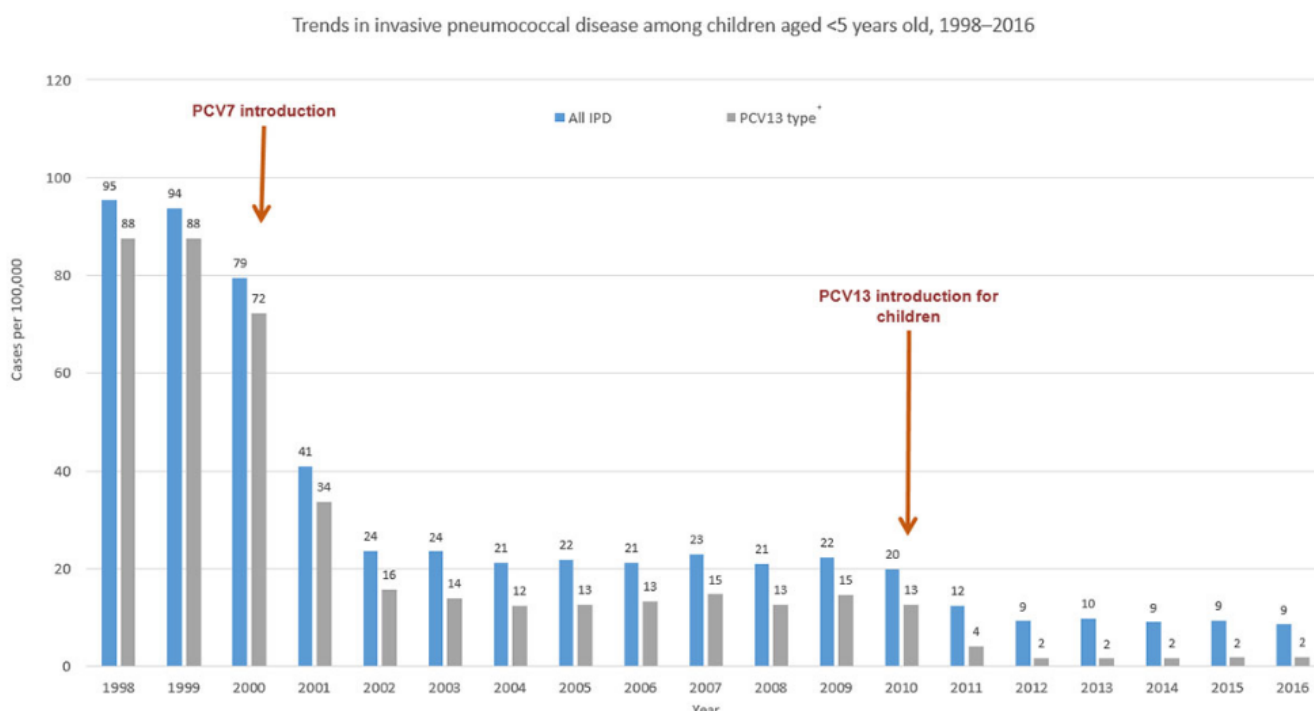
3.13 价肺炎球菌结合疫苗：全球最畅销的重磅疫苗

根据世界卫生组织统计，肺炎是全球儿童感染性死亡的首要原因。肺炎球菌是肺炎最重要致病菌之一，也是引起中耳炎、脑膜炎和菌血症的主要病原菌。由于革兰氏阳性菌的多糖荚膜特性，肺炎球菌难以引发免疫系统尚未发育完全的婴幼儿的体液免疫反应，最终导致从肺部扩散至血液中引发菌血症等严重后果。目前，肺炎链球菌对常用抗生素耐药日趋严重，接种疫苗是降低肺炎链球菌耐药率的有效手段之一。

肺炎球菌有 90 种以上的血清型，但造成侵袭性感染的血清型相对集中在部分亚型。成人与儿童的主要致病菌不同，其中成人致病菌多属 1~9 及 12 型，而儿童致病菌为 6、14、19 及 23 型。目前，针对成人的肺炎疫苗为 23 价肺炎球菌多糖疫苗，可用于 2 岁及以上人群接种使用，但不能用于 2 岁以下婴幼儿，主要原因是多糖疫苗由多糖抗原构成，而肺炎球菌多糖是非 T-细胞依赖性抗原，2 岁以下婴幼儿免疫力一般较弱，难以诱导产生免疫记忆。因此，多糖蛋白结合疫苗成为婴幼儿肺炎球菌疫苗研发的热点，通过化学方法将多糖抗原与载体蛋白共价结合，抗原类型从胸腺非依赖性抗原转变为胸腺依赖性抗原从而激发 2 岁以下婴幼儿、老年人和免疫缺陷者体内产生有效的免疫应答，并产生免疫记忆。

Prevnar 7 是全球第一款肺炎结合疫苗，由惠氏(Wyeth)研发并于 2000 年上市，其覆盖了 7 种肺炎球菌血清亚型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 和 23F)。但，随后某些肺炎球菌“逃逸株”逐渐成为儿童和成人侵袭性肺炎球菌感染者的优势菌株，其中主要感染的血清型为 19A 和 6A，而 Prevnar7 并不覆盖这两种菌株。惠氏随后专注于研发覆盖血清亚型更广的 13 价 Prevnar，2009 年获得 FDA 批准，在即将获批之际辉瑞以 680 亿美元对价收购了惠氏。根据美国 CDC 研究统计，Prevnar7/13 上市后大大降低了 5 岁以下儿童侵袭性肺炎球菌疾病 (IPD) 的发病率。

图 6：Prevnar7/13 疫苗上市后美国 5 岁以下儿童肺炎发病人数下降明显



资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

随着 Prevnar13 的上市，Prevnar7 逐渐退出市场，目前国际上在销的肺炎球菌结合疫苗有辉瑞的 13 价肺炎球菌结合疫苗 (Prevnar13) 与葛兰素史克的 10 价肺炎球菌结合疫苗

(Synflorix):

- ✓ **Prevenar 13:** 是一款 13 价肺炎链球菌结合型疫苗，是目前唯一一种获 FDA 和欧盟批准用于全年龄段（从婴儿期至成年期）的肺炎球菌结合疫苗，用于预防 13 株肺炎链球菌菌株（1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F）导致的肺炎球菌性肺炎和侵入性疾病。2010 年上市后，次年获批用于 50 岁以上人群，16 年 7 月获批 19-49 岁人群可在特定条件下接种。根据美国 CDC 披露，目前婴幼儿与成人接种价格分别为 132 美元/支、113 美元/支。
- ✓ **Synflorix:** 2009 年 3 月，GSK 开发的 10 价肺炎球菌结合疫苗 Synflorix 获批在欧盟上市，用于 6 周~2 岁婴幼儿以预防侵袭性肺炎球菌疾病(IPD)及由肺炎链球菌导致的急性中耳炎(AOM)。2013 年 12 月，欧盟批准 Synflorix 适应症扩大到 6 周~5 岁婴幼儿。Synflorix 适龄接种人群相对 Prevenar 13 较窄，并没有被 FDA 批准在美国上市。

目前，国际上在研的多价肺炎球菌结合疫苗主要有默沙东的 15 价肺炎球菌结合疫苗（处于临床 3 期）以及辉瑞的 20 价肺炎球菌结合疫苗（针对金黄葡萄球菌感染的多价肺炎球菌结合疫苗，目前处于临床 2 期），我们预计将于 2020 年左右获批上市。

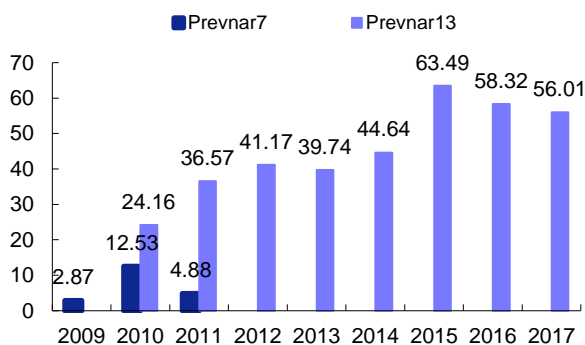
表 6: 已上市肺炎结合疫苗对比

肺炎结合疫苗	Prevnar 7	Prevnar 13	Synflorix
上市时间	2000 (美国)	2010.3.12 (美国)	2009.3.30 (欧盟)
生产厂家	辉瑞 (惠氏)	辉瑞 (惠氏)	葛兰素史克
预防肺炎球菌血清型	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 和 23F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 和 23F	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 和 23F
适龄接种人群	6 周-5 岁婴幼儿	<ul style="list-style-type: none"> •6 周龄至 5 岁龄婴幼儿 •65 岁及以上人群 	6 周-5 岁婴幼儿
常规接种程序	4 针: 2、4、6 月龄进行基础免疫, 12~15 月龄加强免疫	<ul style="list-style-type: none"> •2 岁以下婴幼儿 (4 针): 2、4、6 月龄进行基础免疫, 12~15 月龄加强免疫 •19-64 岁人群 (1 针): 特定条件下 •65 岁及以上人群 (1 针) 	4 针: 2、4、6 月龄进行基础免疫, 12~15 月龄加强免疫

资料来源: FDA、EMA, 安信证券研究中心

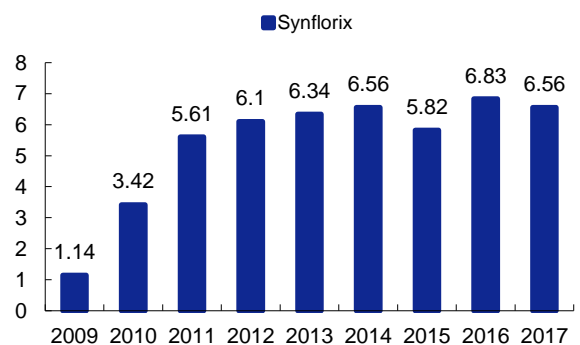
Prevnar13 是目前全球最为畅销的重磅疫苗。2014 年 8 月，美国 CDC 推荐将 Prevnar13 纳入 65 岁以上老人的免疫计划，2015 年 Prevnar 13 在美国本土销售额增长了 102%，且在全球销售额达到 63.49 亿美元，成为全球销售额前十的药品中唯一的疫苗产品。葛兰素史克的 Synflorix 由于血清亚型覆盖不如 Prevnar13，近年来销售额维持在 6 亿美元以上水平。

图 7: 辉瑞 Prevnar7/13 历年销售额 (亿美元)



资料来源: Bloomberg, 安信证券研究中心

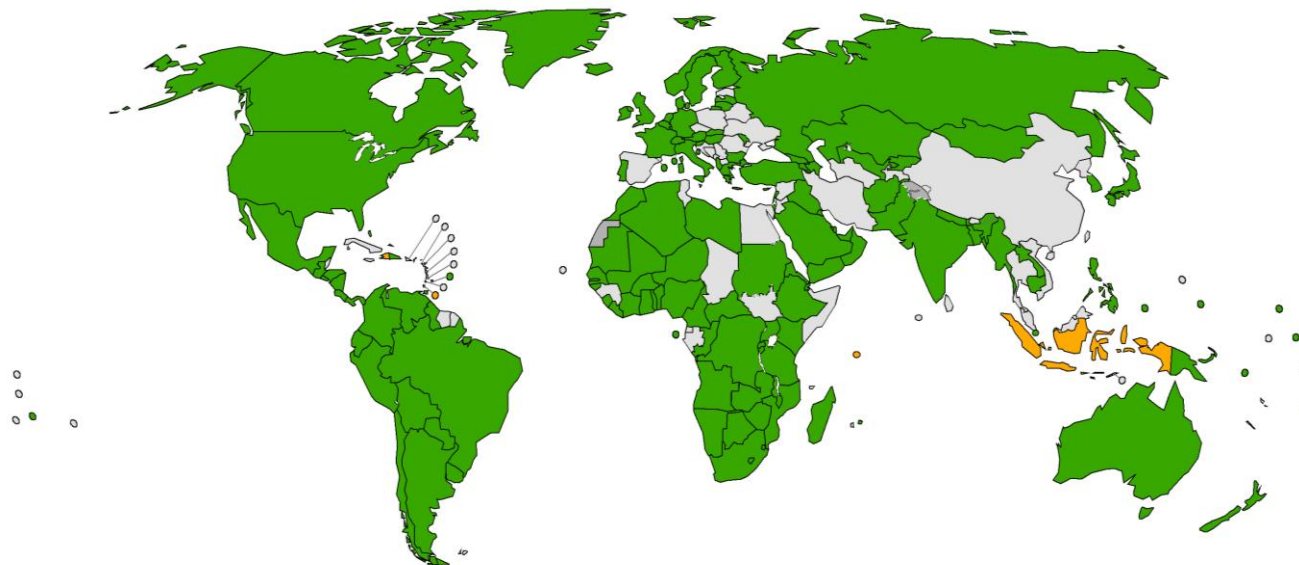
图 8: 葛兰素史克 Synflorix 历年销售额 (亿美元)



资料来源: Bloomberg, 安信证券研究中心

鉴于肺炎球菌结合疫苗良好的预防效果以及接种后所带来的经济效益,截止 18 年 1 月 26 日,已有 137 个国家将肺炎球菌结合疫苗纳入国家免疫规划, 4 个国家正计划于 18 年纳入, 目前中国尚未将其纳入。

图 9: 肺炎球菌结合疫苗纳入各国国家免疫规划情况 (时间截止 18 年 1 月 26 日)

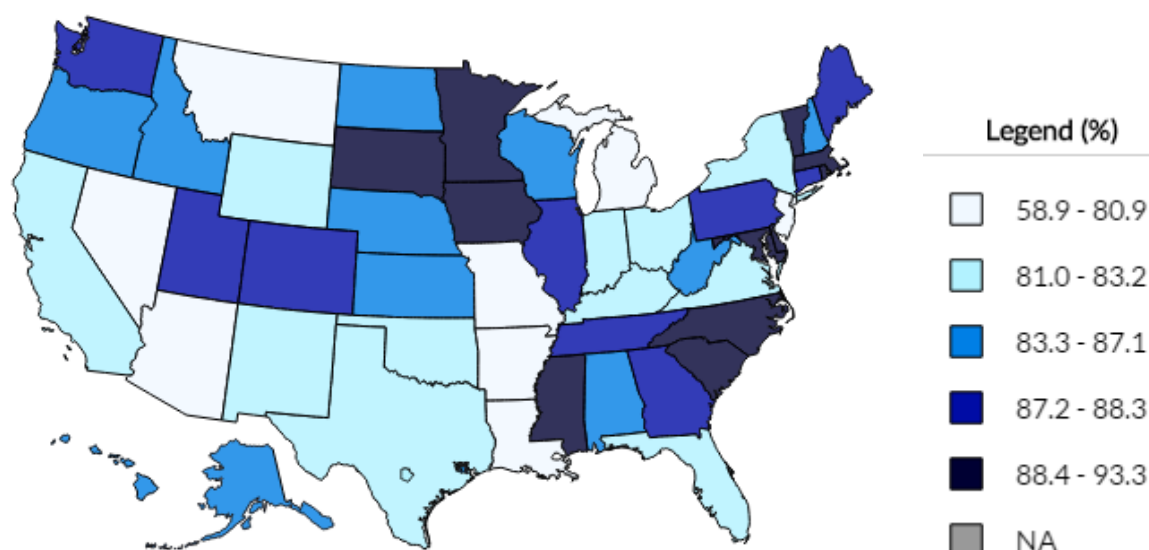


资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心 *绿色代表纳入、黄色代表计划 18 年纳入、灰色代表尚未纳入

Prevnar13 在美国儿童与 65 岁及以上人群接种率较高。根据美国 CDC 披露, 2016 年 19-35 月龄儿童的平均接种率在 84%左右, 65 岁及以上人群接种率约 66.9%, 19-64 岁人群接种率约 24%, 易感高危人群 (儿童及 65 岁以上人群) 接种率较高。

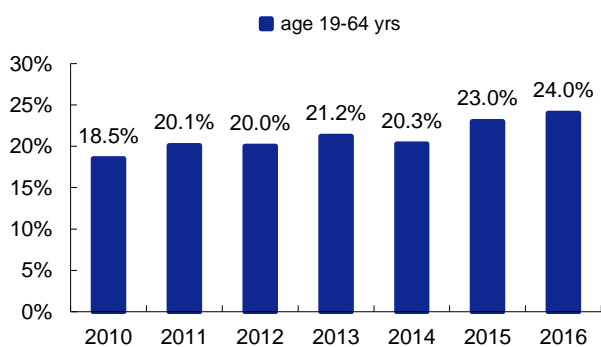
图 10: 2016 年美国肺炎球菌结合疫苗在 19-35 月龄婴幼儿人群中的接种率情况

Currently Viewing: ≥ 1 dose PCV Vaccination >> Age >> 3 Months >> Coverage for 2016



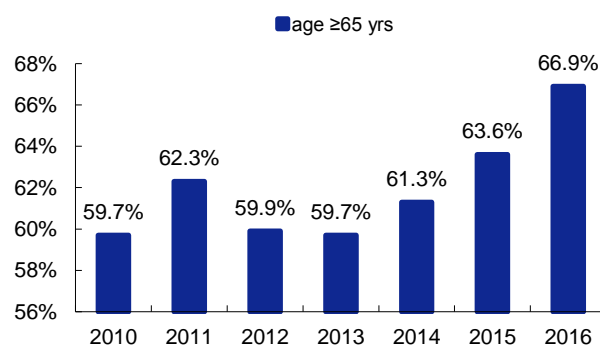
资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 11: 美国 19-64 岁人群肺炎球菌结合疫苗接种率



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 12: 美国 65 岁及以上人群肺炎球菌结合疫苗接种率

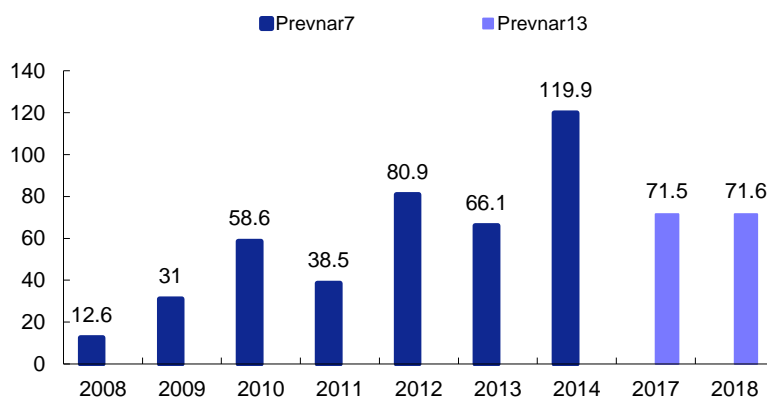


资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

Plevnar 7 曾于 2008 年引入中国市场, 2013 年和 2014 年批签发数量分别为 66 万支和 120 万支, 注射方式为 4 支/人份, 因此, 相当于 16.5 万人份和 30 万人份, 按照 1600 万新生儿测算, 接种率约 1%和 1.9%。2015 年 4 月, 因许可证到期而新疫苗尚未拿到注册证, **Plevnar 7** 正式暂停了在国内的销售。

Plevnar 13 已于 2017 年 3 月在国内获批上市, 由于国内尚无首剂应用于 6 月龄以上婴幼儿相应免疫程序的临床试验数据, 因此国内获批接种年龄段为 6 周龄至 15 月龄, 与国外有所差别。截止 18 年 6 月 5 日共获得批签发数量 143.1 万支, 按照各省最新采购价格 698 元/支计算, 市场销售额近 10 亿元。由于辉瑞产能供应紧张, 目前各地出现了供不应求断苗的现象, 家长给小孩接种的意愿非常强烈。

图 13: 国内 Plevnar7/13 历年批签发情况



资料来源: 中检院, 安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 5 日

目前, 国内厂商共有 4 家步入临床阶段, 其中沃森生物的 13 价肺炎球菌结合疫苗已完成报产并被纳入优先评审名单, 康泰生物旗下的民海生物正处于临床 3 期、兰州所正处于临床 2 期、北京科兴处于临床 1 期。智飞生物在研的 15 价肺炎球菌结合疫苗已获得临床批件, 尚未开展临床。

沃森生物 13 价肺炎球菌结合疫苗有望于年底前获批 (已经完成药理毒理技术评审环节), 且相较于辉瑞产品适龄接种人群更广, 前景空间广阔。沃森生物 3 期临床试验的临床试验对象为 6 周-5 岁婴幼儿, 因此我们判断上市获批的接种年龄段较辉瑞产品 (国内获批 6 周龄至 15 月龄) 更广, 市场潜力更大。

表 7: 国内多价肺炎球菌结合疫苗注册申请以及临床开展情况

受理号	药品名称	企业名称	办理状态	状态开始日	进度
CXSS1800003	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	玉溪沃森生物技术有限公司	在审评审批中	2018-02-05	已完成药理毒理评审
CXSL0900041	13 价肺炎球菌结合疫苗	北京民海生物科技有限公司	批准临床	2014-06-25	临床 3 期 (招募中)
CXSL1300023	13 价肺炎球菌结合疫苗	兰州生物制品研究所有限责任公司	批准临床	2015-09-08	临床 2 期 (招募完成)
CXSL1100016	13 价肺炎球菌结合疫苗	北京科兴中维生物技术有限公司	批准临床	2015-02-05	临床 1 期 (尚未招募)
CXSL1600014	13 价肺炎球菌结合疫苗	成都安特金生物技术有限公司	批准临床	2018-01-17	-
CXSL1300124	15 价肺炎球菌结合疫苗	北京智飞绿竹生物制药有限公司	批准临床	2017-09-27	-
CXSL1800049	13 价肺炎球菌结合疫苗	武汉博沃生物科技有限公司	在审评审批中	2018-04-27	-

资料来源: 药智网、CDE, 安信证券研究中心

随着国产 13 价肺炎球菌结合疫苗上市以及接种率的持续提升, 我们测算 2025 年国内市场有望达到百亿元。假设①沃森生物产品于 19 年上市、康泰生物产品于 2020 年上市、其他厂商 2020 年后获批, 产能供给能够满足市场接种需求; ②定价为 500 元/支, 较辉瑞便宜; ③每人份 4 支, 接种率逐步提升, 如下表所示; ④净利率约 50%, 我们测算 2025 年国内市场规模约 96 亿元, 净利润 48 亿元, 市场前景广阔。

表 8: 国内 13 价肺炎球菌结合疫苗市场空间测算

	2018E	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E
新生儿数量 (万人)	1600	1600	1600	1600	1600	1600	1600	1600
接种率	1.5%	3%	5%	10%	15%	20%	25%	30%
接种数量 (万支)	96	192	320	640	960	1280	1600	1920
单价 (元/支)	500	500	500	500	500	500	500	500
销售额 (亿元)	4.8	9.6	16	32	48	64	80	96
净利率	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
净利润 (亿元)	2.4	4.8	8	16	24	32	40	48

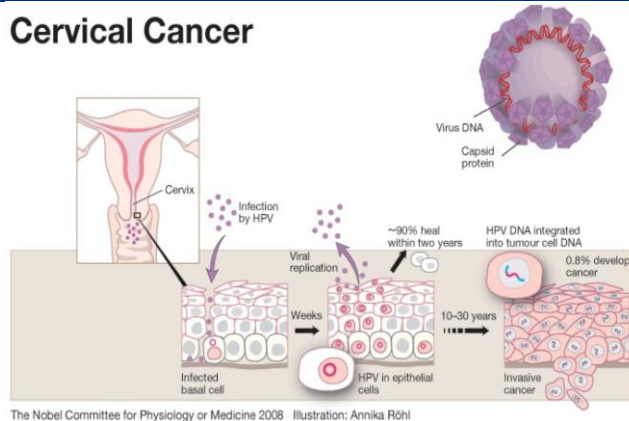
资料来源: 安信证券研究中心

4. HPV 疫苗: 国内存量市场巨大, 未来几年内将快速增长

宫颈癌是致死率仅次于卵巢癌的女性生殖道恶性肿瘤, 我国妇女患宫颈癌的比例 15/10 万, 是仅次于智利的全球第二大宫颈癌高发国家。全球每年新发病例接近 60 万, 死亡约 30 万。目前国内患者约 40 万, 每年新增 14 万, 居女性生殖道肿瘤首位。我国的宫颈癌死亡率为 11.34%, 在西部地区, 宫颈癌居女性癌症死亡率之首。

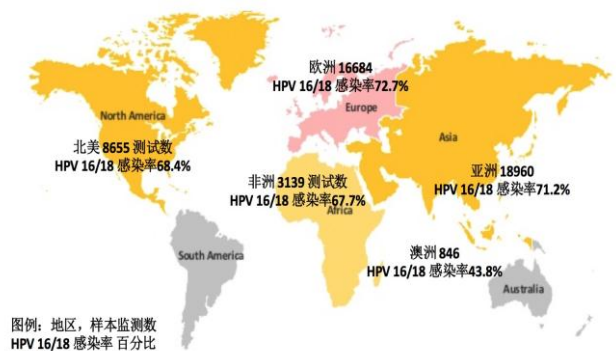
人乳头状瘤病毒 (HPV) 与宫颈癌之间具有高相关性。1995 年国际癌症研究协会 (IARC) 认定 HPV 感染是导致宫颈癌的主要原因, 临床证明, 几乎所有 (99.7%) 的宫颈癌都是 HPV 感染所引起, HPV 感染不仅仅导致宫颈癌, 85-90% 的肛门癌、70-75% 的阴道癌、30% 的外阴癌与 HPV 感染密切相关。

图 14: HPV 感染导致宫颈癌机理



资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

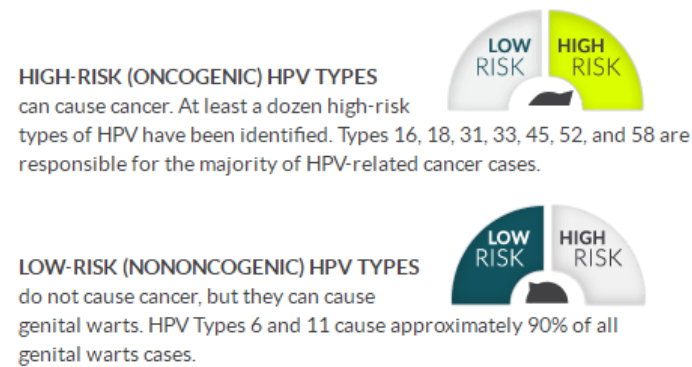
图 15: 全球 HPV16/18 感染率情况



资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

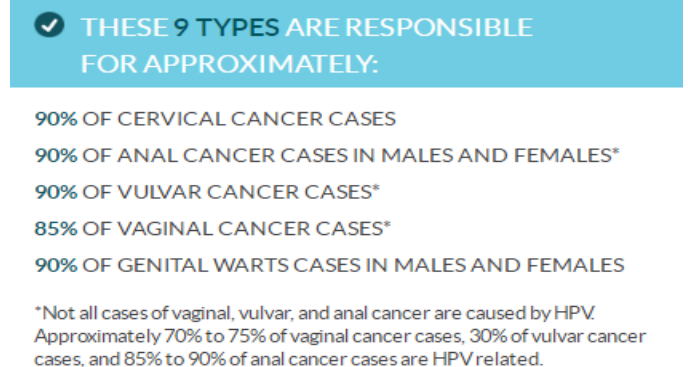
HPV 感染非常普遍，有性生活的妇女一生中感染过一种 HPV 的可能性高达 40%~80%。但是超过 80% 的 HPV 感染 8 个月内会自然清除，并不是感染了 HPV 就一定会发展成宫颈癌。HPV 有 100 多种亚型，分为低危型和高危型，只有高危型 HPV 的持续感染，才会进展为恶性病变。HPV 16 和 18 是最主要的高危型 HPV，70% 的宫颈癌都是由这两型 HPV 导致的，31、33、45、52 与 58 等其他高危亚型可导致另外 20% 左右的宫颈癌。另外，6、11 低危亚型主要与肛门癌与生殖器疣相关。因此，只要预防高危型 HPV 的持续感染，就能很大程度上预防宫颈癌。

图 16: HPV 高危亚型与低危亚型



资料来源：默沙东官网，安信证券研究中心

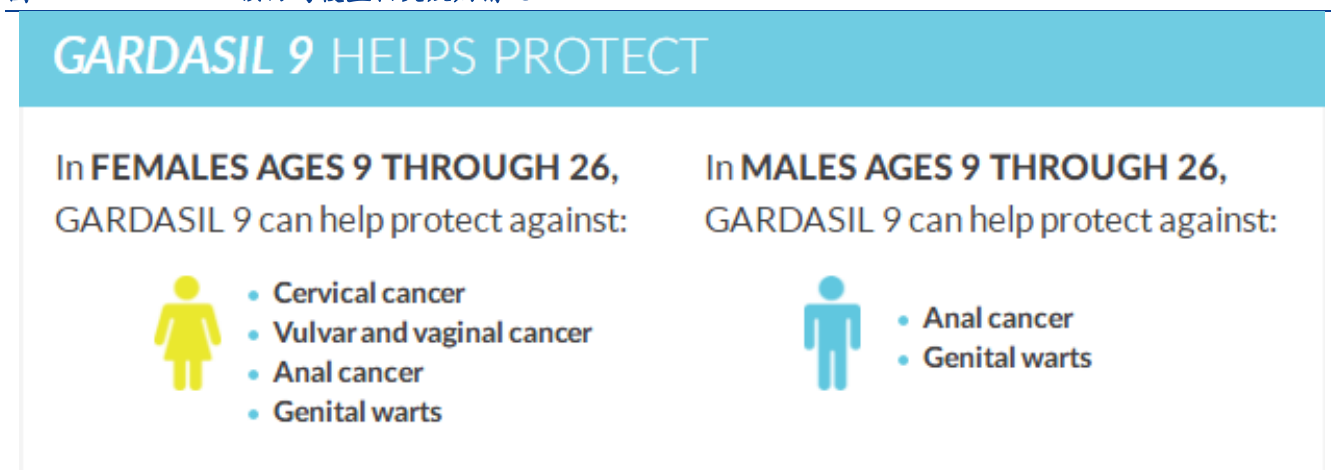
图 17: Gardasil 9 覆盖亚型与相关预防疾病



资料来源：默沙东官网，安信证券研究中心

HPV 疫苗是全球第一个用于预防肿瘤的疫苗，预防效果显著且相对安全。HPV 疫苗可分为预防性和治疗性两类，其中预防性 HPV 疫苗已经上市，治疗性 HPV 疫苗则还处于临床前研发阶段。2 价（16/18 型）与 4 价（6/11/16/18 型），9 价（6/11/16/18/31/33/45/52/58 型）HPV 疫苗分别对 70%、92% 左右的宫颈癌有显著预防效果，另外 4 价与 9 价 HPV 疫苗由于覆盖 6、11 两个低危亚型可以预防男性与女性的肛门癌以及生殖器疣。HPV 疫苗是利用病毒上的一种特别的蛋白质外壳，来引发人体的免疫力，因此疫苗本身不是病毒而是蛋白，没有病毒的功能，不会造成病毒感染，因此接种相对安全。

图 18: Gardasil 9 预防与覆盖相关疾病情况



资料来源：默沙东官网，安信证券研究中心

目前，全球已上市的 HPV 疫苗主要有葛兰素史克的 2 价疫苗 Cervarix 以及默沙东的 4 价与 9 价疫苗 Gardasil、Gardasil 9，近两年均在国内上市。由于国内外临床开展情况略有不同，所获批接种年龄区间、性别人群以及常规接种程序有所不同，详情请参考下表。Cervarix、Gardasil、Gardasil 9 分别于 2016 年 7 月、2017 年 5 月、2018 年 4 月在国内相继获批，各

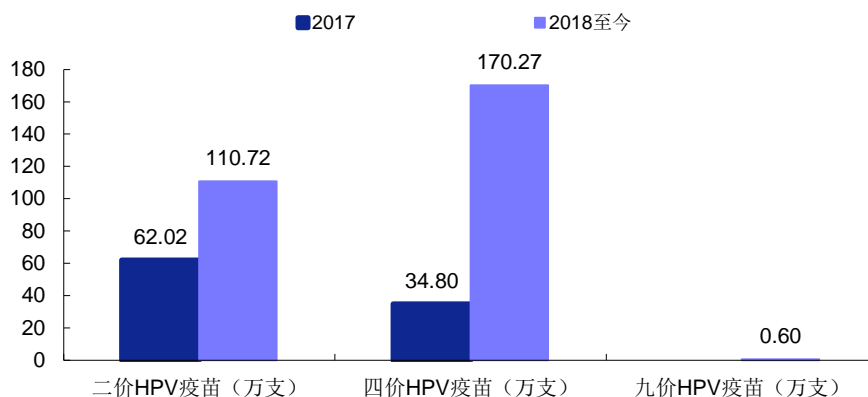
省 CDC 采购价格分别为 580 元/支、798 元/支、1298 元/支，截止 18 年 6 月 8 日批签发数量分别为 172.7 万支、205 万支、6022 支。

表 9：国内外获批上市的 HPV 疫苗对比

商品名	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
首次上市时间	2007 年 9 月	2006 年 6 月	2014 年 12 月
国内上市时间	2016 年 7 月	2017 年 5 月	2018 年 4 月
生产商	葛兰素史克	默沙东	默沙东
覆盖亚型	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
宫颈癌覆盖率	70%	70%	92%
国外获批接种人群	9-26 岁女性	9-26 岁女性与男性	9-26 岁女性与男性
国内获批接种人群	9-25 岁女性	20-45 岁女性	16-26 岁女性
国外接种程序	<ul style="list-style-type: none"> ■9-14 岁 (2 针): 0、5-13 月 分别接种 1 剂 ■15-26 岁 (3 针): 0、1、6 月 分别接种 1 剂 	<ul style="list-style-type: none"> 9-26 岁 (3 针): 0、2、6 月 分别接种 1 剂 	<ul style="list-style-type: none"> ■9-14 岁 (2 针): 0、6-12 月分 别接种 1 剂 ■9-14 岁 (3 针): 0、2、6 月分 别接种 1 剂 ■15-26 岁 (3 针): 0、2、6 月分 别接种 1 剂
国内接种程序	0、1、6 月分别接种 1 剂	0、2、6 月分别接种 1 剂	0、2、6 月分别接种 1 剂
国内 CDC 采购价格	580 元/支	798 元/支	1298 元/支

资料来源: FDA、EMA、CFDA, 安信证券研究中心

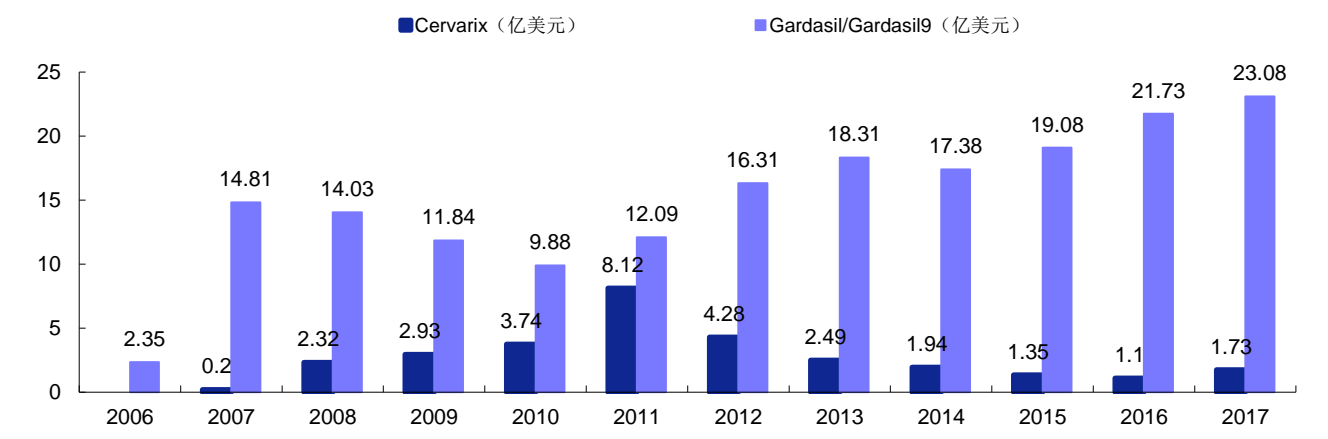
图 19：国内 HPV 疫苗批签发情况



资料来源: 中检院, 安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 8 日

HPV 疫苗是全球销售额仅次于 13 价肺炎球菌结合疫苗的重磅品种, 2017 年 Gardasil/Gardasil 9 合计销售额约 23.08 亿美元, Cervarix 由于四价苗与九价苗的竞争, 2017 年销售额仅 1.73 亿美元 (16 年在中国获批后销售增长明显)。由于中国存量市场巨大, 我们预计未来几年内上述三款 HPV 疫苗仍将保持快速增长。

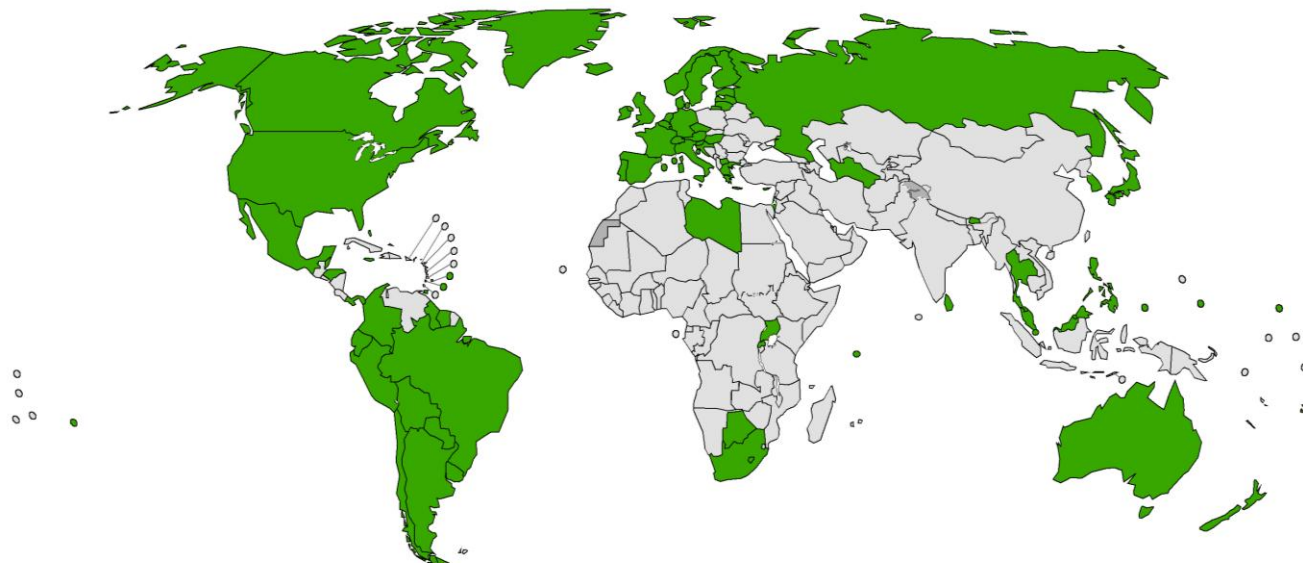
图 20: Cervarix、Gardasil/Gardasil9 历年销售额



资料来源: Bloomberg, 安信证券研究中心

根据美国 CDC 统计,截止 2018 年 1 月 26 日,全球共有 79 个国家将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划,相较于 17 年增加 11 个国家,多为经济发达的国家与地区。考虑到 HPV 疫苗较高的卫生经济学价值,我们预计未来将会有更多的国家与地区将其纳入国家免疫规划。

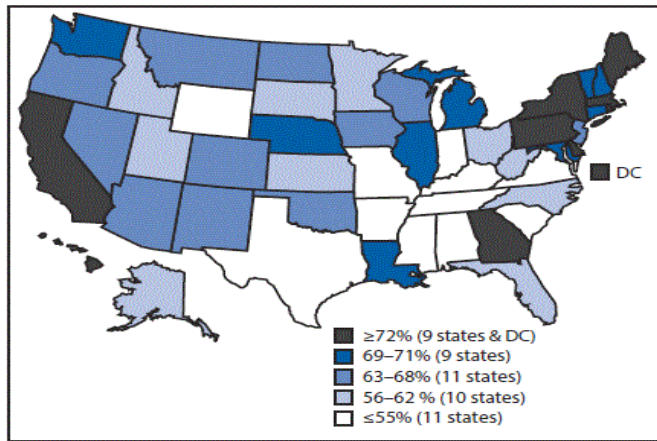
图 21: HPV 疫苗纳入各国国家免疫规划情况 (时间截止 2018 年 1 月 26 日)



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心 *绿色代表纳入、灰色代表尚未纳入或尚未获批

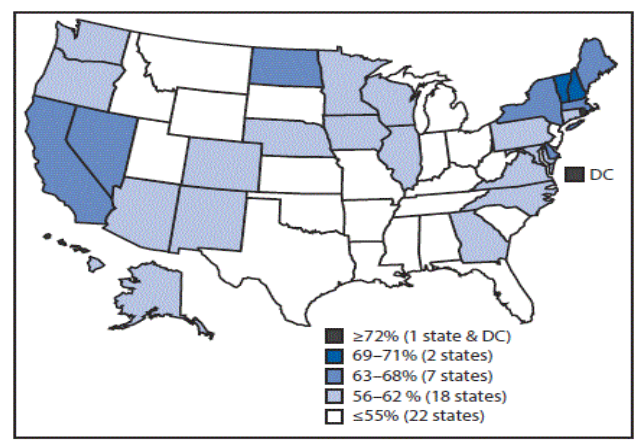
由于美国 2007 年就将 HPV 疫苗纳入 NIP 且由多种商业医疗保险覆盖,因此 HPV 疫苗接种率较高。根据美国 CDC 调查显示,2016 年 13-17 岁女性与男性中 HPV 疫苗接种 1 剂的比例分别为 65.1%、56%,且在 19-26 岁成年人群中女性与男性的接种率分别为 48.5%、13.5%,近年来呈现不断提升态势。

图 22: 2016 年美国 13-17 女性接种 1 剂 HPV 疫苗比例



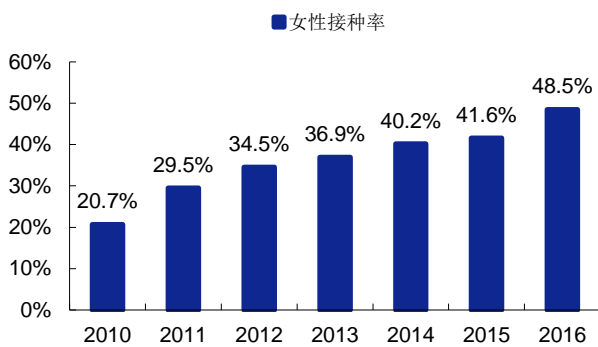
资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 23: 2016 年美国 13-17 男性接种 1 剂 HPV 疫苗比例



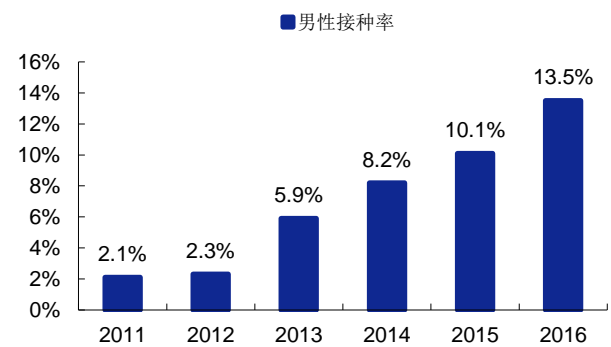
资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 24: 美国 19-26 女性 HPV 疫苗历年接种率



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 25: 美国 19-26 男性 HPV 疫苗历年接种率



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

目前, 国内厂商在研的 HPV 疫苗尚未上市, 均处于临床阶段, 目前仅一家企业报产。根据 CDE 以及药智网披露, 我们梳理了目前国内各类 HPV 疫苗的临床注册与进展情况:

- ✓ **二价 HPV 疫苗:** 目前共有 5 家企业获批临床, 其中进度最快的是厦门万泰沧海生物, 已经完成报产, 我们预计将于 2019 年获批上市。沃森生物旗下的润泽生物以及厦门大学均处于 3 期临床末期, 其他厂商尚未见临床信息。
- ✓ **三价 HPV 疫苗:** 北京康乐卫士生物的三价 HPV 疫苗 (16/18/58 型) 正处于临床 2 期。
- ✓ **四价 HPV 疫苗:** 目前共有四家企业报批临床, 其中成都所、上海博唯生物分别处于临床 3 期以及临床 2 期, 上海所尚未开展临床, 北京双鹭药业临床申请正处于审批状态。
- ✓ **六价 HPV 疫苗:** 上海所正处于临床申请评审阶段。
- ✓ **九价 HPV 疫苗:** 目前共有 5 家企业报批临床, 其中润泽生物、上海博唯生物、万泰沧海获批临床但均尚未开展临床, 其他两家处于审批状态。
- ✓ **十一价与十四价 HPV 疫苗:** 各有一家企业报批临床, 目前处于审批状态。
- ✓ **治疗性 HPV 疫苗:** 目前浙江普康生物、上海润泽生物均已获得临床批准。

表 10: 国内 HPV 预防与治疗疫苗注册与临床开展情况

受理号	药品名称	企业名称	办理状态	状态开始日	临床进展
CXSS1700036	重组人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗 (大肠杆菌)	厦门万泰沧海生物	审评审批中	2018-03-29	排队评审
CXSL0900008	重组人乳头瘤病毒双价(16/18 型)疫苗(酵母)	上海泽润生物	批准临床	2011-06-10	临床 3 期 (招募完成)
CXSL0700015	重组(大肠杆菌)人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗	厦门大学	批准临床	2010-03-11	临床 3 期 (招募完成)
CXSL0900046	重组(大肠杆菌)人乳头瘤病毒 6/11 型双价疫苗	厦门万泰沧海生物	批准临床	2013-11-20	-
CXSL1500086	重组(毕赤酵母)人乳头瘤病毒双价(16/18 型)疫苗	珠海健康元生物	批准临床	2017-03-29	-
CXSL1600042	重组人乳头瘤病毒 6/11 型二价疫苗 (汉逊酵母)	江苏瑞科生物	批准临床	2018-06-06	-
CXSL1500069	重组人乳头瘤病毒 16/18 型二价疫苗(汉逊酵母)	江苏瑞科生物	批准临床	2017-11-01	-
CXSL1500033	重组三价人乳头瘤病毒(16/18/58 型)疫苗(大肠杆菌)	北京康乐卫士生物	批准临床	2017-10-17	临床 2 期 (尚未招募)
CXSL1400135	重组四价人乳头瘤病毒(16/18/52/58 型)病毒样颗粒疫苗(毕赤酵母)	上海生物制品研究所	批准临床	2018-01-23	-
CXSL1400144	四价重组人乳头瘤病毒(6/11/16/18 型)疫苗(汉逊酵母)	上海博唯生物	批准临床	2016-08-04	临床 1 期 (尚未招募)
CXSL1300106	四价重组人乳头瘤病毒疫苗 (6,11,16,18 型) (汉逊酵母)	成都生物制品研究所	批准临床	2015-12-30	临床 3 期 (尚未招募)
CXSL1700115	四价重组 (大肠杆菌) 16/18/52/58 型人乳头瘤病毒类病毒颗粒疫苗	北京双鹭药业	审评审批中	2018-03-15	-
CXSL1400044	六价重组人乳头瘤病毒疫苗(6,11,16,18,52,58 型)(汉逊酵母)	成都生物制品研究所	在审评审批中	2014-07-15	-
CXSL1600090	重组人乳头瘤病毒九价病毒样颗粒疫苗 (6、11、16、18、31、33、45、52、58 型 L1 蛋白) (毕赤酵母)	上海泽润生物	批准临床	2018-01-10	-
CXSL1600087	重组人乳头瘤病毒 (6/11/16/18/31/33/45/52/58 型) 九价疫苗 (汉逊酵母)	上海博唯生物	批准临床	2017-11-21	-
CXSL1500061	重组人乳头瘤病毒 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型九价疫苗(大肠埃希菌)	厦门万泰沧海生物	批准临床	2017-11-21	-
CXSL1700219	重组九价人乳头瘤病毒 (6/11/16/18/31/33/45/52/58 型) 疫苗 (大肠埃希菌)	北京康乐卫士生物	审评审批中	2018-05-04	-
CXSL1700214	重组人乳头瘤病毒 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型九价疫苗 (汉逊酵母)	江苏瑞科生物	审评审批中	2018-02-12	-
CXSL1800033	11 价重组人乳头瘤病毒疫苗 (汉逊酵母)	国药中生生物	审评审批中	2018-04-10	-
CXSL1800003	重组十四价人乳头瘤病毒疫苗 (6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) (昆虫细胞)	北京诺宁生物	审评审批中	2018-01-24	-
CXSL1300046	治疗用人乳头瘤病毒 16 型重组腺病毒载体疫苗	浙江普康生物	批准临床	2017-11-09	-
CXSL1200076	治疗用重组人乳头瘤病毒 16 型 E7 融合蛋白疫苗	上海泽润安珂生物	批准临床	2016-08-01	-
CXSL1200006	治疗用人乳头瘤病毒 16 型重组蛋白疫苗	浙江普康生物	批准临床	2015-01-07	-

资料来源: 药智网, 安信证券研究中心

国内 HPV 疫苗存量市场巨大, 保守估计超过百亿元。核心假设: 1) 由于九价 HPV 疫苗产能供应紧张, 二价 HPV 疫苗亚型覆盖率有限, 我们判断未来几年四价 HPV 疫苗是主流, 因此本文仅保守测算四价 HPV 疫苗的市场空间; 2) 适龄接种人群只限制在 9-26 岁女性, 约 1.43 亿人: 假设四价 HPV 疫苗接种年龄未来有望拓展到 9-20 岁即覆盖人群为 9-45 岁女性人群, 但从预防效果来看 9-26 岁为最佳接种年龄段, 因此本文仅按 9-26 岁女性人群基数为测算标准, 根据国家统计局数据, 适龄接种人群基数约 1.43 亿人。3) 每人份 3 支, 每支四价 HPV 疫苗价格为 798 元/支。基于以上假设, 我们做了敏感性分析, 假设未来渗透率超过 5%, 则国内存量市场约 170 亿元, 若渗透率超过 10%, 则存量市场超过 300 亿元, 市场空间广阔。

表 11: 国内 HPV 疫苗存量市场空间测算

人口基数 (亿人)	渗透率	接种人数 (亿人)	接种次数	每支价格 (元)	市场规模 (亿元)
1.43	1%	0.01	3	798	34.1
	5%	0.07			170.4
	10%	0.14			340.8
	20%	0.28			681.6

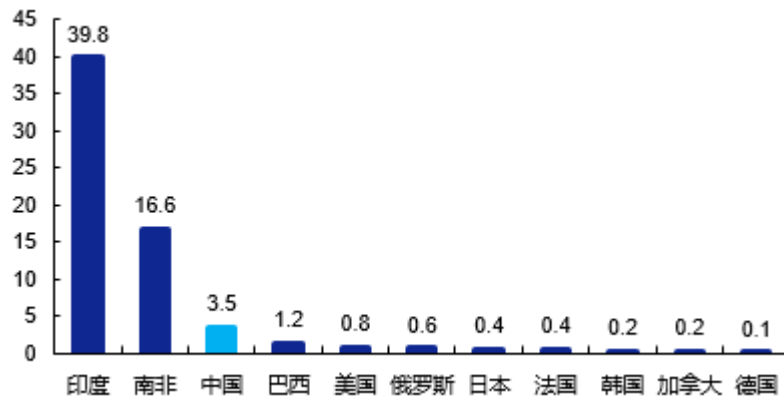
资料来源: 国家统计局等, 安信证券研究中心

5. 五价口服轮状病毒疫苗: 有望于 18 年下半年上市, 对单价疫苗替代空间较大

人类轮状病毒 (human rotavirus, HRV) 是导致全球儿童急性重症腹泻的主要原因, 每年约有 52.5 万名五岁以下儿童死于腹泻病。我国已将其列为国家重点防治的“小儿四病”之一。据 CDC 估算, 在我国 5 岁以下儿童中, 每年约发生轮状病毒腹泻 1300 万人次, 每年轮状病毒腹泻门诊病例约 250 万人次, 每年轮状病毒腹泻住院病例约 23 万人, 据相关卫生部门统计, 每年儿童轮状病毒腹泻累计医疗花费近 8 亿元。

相比于发达国家和发展中国家 (以金砖五国和部分亚洲国家为例), 我国轮状病毒发病致死率较高。在 5 岁以下儿童中, 每 10 万人中就有 3.5 人会因轮状病毒死亡, 远高于其他发达国家。而与发展中国家相比, 中国的死亡率是俄罗斯的 6 倍, 巴西的 3 倍。针对婴幼儿感染轮状病毒, 目前尚无特异治疗方法, 有效的疫苗预防尤为重要。

图 26: 2013 年世界主要国家 5 岁以下儿童轮状病毒死亡率 (每 10 万人)



资料来源: WHO, 安信证券研究中心

目前, 全球上市的口服轮状病毒疫苗主要有单价苗以及多价苗, 最为畅销的是默沙东的 RotaTeq 以及 GSK 的 RotaRix, 国内目前仅有兰州所的单价口服轮状病毒疫苗-罗特威上市, 18 年 4 月 RotaTeq 已经获得生产批件, 预计将于下半年上市。

- ✓ **默沙东-RotaTeq:** 为五价口服轮状病毒疫苗, 2006 年 2 月获得 FDA 批准上市, 2008 年 10 月 17 日经 WHO 认定为优先发展疫苗之一, 截止 2017 年该疫苗已在 95 个国家和地区投入使用, 累计接种剂量近 2.22 亿剂次, 为全球 7900 万婴幼儿提供保护, 是全球使用最为广泛的轮状病毒疫苗之一。RotaTeq 适用于 6 到 32 周的婴儿, 口服接种三剂用于预防轮状病毒肠胃炎, 根据美国 CDC 披露, 目前接种价格为 69.12 美元/剂。

- ✓ **GSK-RotaRix:** 为减毒活疫苗, 2008 年 4 月获得 FDA 批准上市。RotaRix 适用于 6-24 周婴幼儿, 6 周左右接种一剂, 至少间隔 4 周后即 10-24 周之间接种第二剂, 共计两剂。根据美国 CDC 披露, 目前接种价格为 91.05 美元/剂。
- ✓ **兰州所-罗特威:** 为单价轮状病毒活疫苗, 用于预防婴儿 A 群轮状病毒引起的腹泻。罗特威采用羊轮状病毒 (LLR 弱毒株) 接种新生牛肾细胞, 经培养、收获新毒液、加稳定剂后制成。自 2000 年上市以来, 已累计接种超过 3000 万剂, 安全有效, 对重症腹泻的保护率达 90% 以上。罗特威接种针次为 3 剂/人份, 最新招标价为 172 元/剂。

表 12: 上市口服轮状病毒疫苗对比

疫苗	羊轮状病毒疫苗	基因重配 5 价人牛株轮状病毒疫苗	减毒人轮状病毒株疫苗
商品名	罗威特	RotaTeq	RotaRix
生产商	兰州所	默克 (默沙东)	葛兰素史克
上市时间	2000 年	2006 年	2008 年
剂量	3	3	2
接种次序	2 月-3 岁, 每年接种一剂	2、4、6 月分别接种一剂	6 周接种一剂, 10-24 周接种一剂
抗原	G10P	G1, G2, G3, G4, P1A	G1、G3、G4、G9
剂型	3ml	2ml	1ml
价格	172 元/剂	69.12 美元/剂	91.05 美元/剂

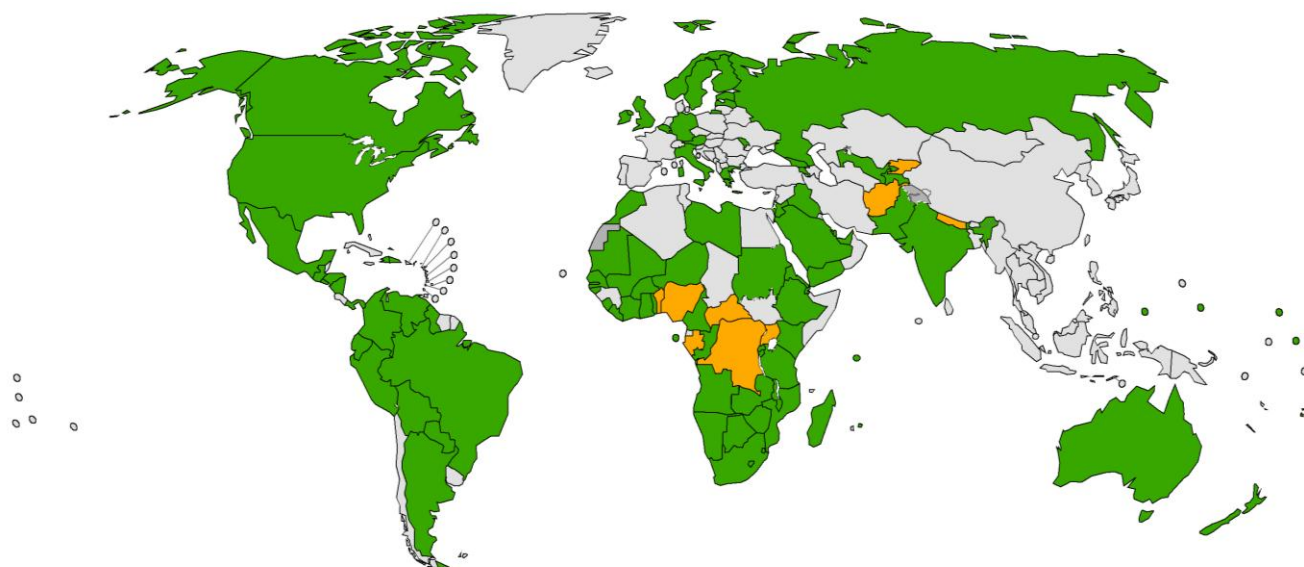
资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

五价轮状病毒疫苗在接种有效性和安全性方面均优于国内现有的单价品种, 在国内上市后, 有巨大的增长空间。相比国内单价轮状病毒疫苗 (罗特威) 来说, 五价轮状病毒疫苗 (RotaTeq) 具有更好的保护效果和更高的安全性。国外研究者 JONESON 曾针对 RotaTeq 的有效性和安全性做过为期 2 年的临床试验, 试验包含了来自亚洲 (孟加拉国和越南) 和非洲 (加纳、肯尼亚和马里) 5 个发展中国家的 7,500 多例 4~12 周龄婴儿。试验结果表明:

- ①**有效性方面:** 在亚洲, 1,018 例婴儿随机接受 RotaTeq, 接种疫苗后发生 38 例重症轮状病毒胃肠炎, 发病率为 3.7%; 在非洲, 2,733 例婴儿随机接受 RotaTeq, 接种疫苗后发生 79 例重症轮状病毒胃肠炎, 发病率为 2.9%;
- ②**安全性方面:** 发生严重不良事件 (包括上呼吸道感染、腹泻、呕吐、发热、中耳炎、激惹和咳嗽等) 的受试者分别为亚洲 2.5% 和非洲 1.5%。
- ③在国内, 罗特威在不同地区的多次临床观察数据显示, 接种疫苗后儿童仍然发病的概率均值为 6.53%, 产生上呼吸道感染、腹泻、呕吐、发热等等不良反应的概率均值为 4.51%。

据世界卫生组织公布的数据显示, 截止 2018 年 1 月 26 日, 已有 93 个国家均将口服轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划, 8 个国家正计划于 18 年纳入, 然而中国并未将单价口服轮状病毒疫苗-罗特威纳入, 需要患者自费。

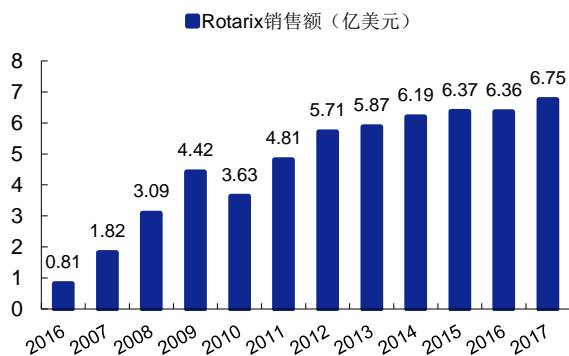
图 27：口服轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划的国家分布（截止 2018 年 1 月 26 日）



资料来源：WHO，安信证券研究中心 *注：绿色代表以已纳入，黄色代表计划纳入

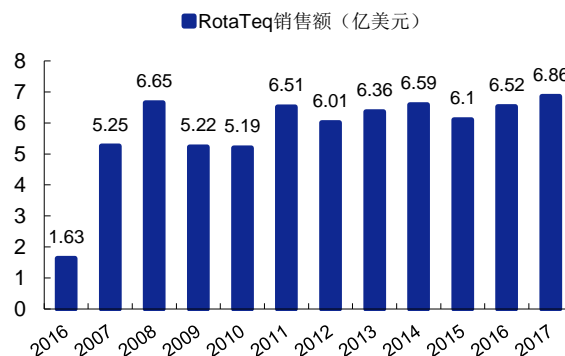
2017 年默沙东的 RotaTeq 与 GSK 的 RotaRix 销售额分别为 6.86 亿美元、6.75 亿美元，合计 13.61 亿美元，位列全球销售额前十大疫苗。随着口服轮状病毒疫苗纳入美国免疫计划后，其接种率逐渐上升，根据 WHO 统计 2016 年美国口服轮状病毒疫苗的接种率高达 73%，近几年较为稳定。

图 28：GSK 口服轮状病毒疫苗历年销售额（亿美元）



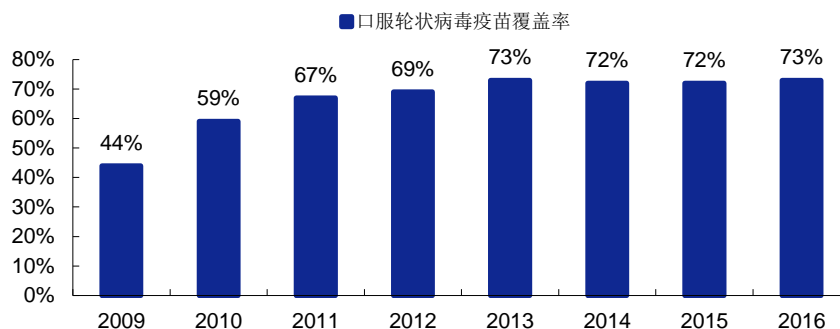
资料来源：公司年报，安信证券研究中心

图 29：五价口服轮状病毒疫苗历年销售额（亿美元）



资料来源：公司年报，安信证券研究中心

图 30：美国口服轮状病毒疫苗覆盖率



资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

然而由于口服轮状病毒疫苗在许多国家尚未获批上市或者尚未纳入国家免疫规划，根据 WHO 统计，2016 年全球新生儿接种率仅 25%，与美国本土差距较大。

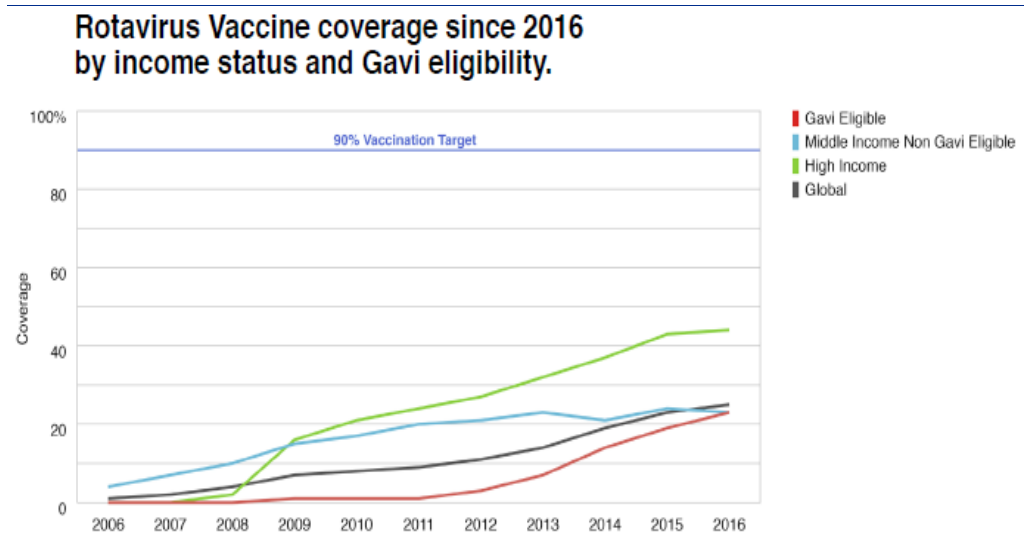
图 31：全球历年各疫苗接种率情况（绿框标注为 2016 年）

Percentage of target population vaccinated, by antigen <i>based on WHO-UNICEF estimates</i> <i>TT2plus is based on reported coverage</i>								
BCG	88	88	89	89	90	80	81	15
DTP1	91	90	91	90	90	83	88	31
DTP3	86	85	85	85	85	72	75	21
HepB_BD	39	38	37	37	34	6	-	-
HepB3	84	83	82	80	80	29	1	-
Hib3	70	63	55	51	44	14	0	-
IPV1	46	22	-	-	-	-	-	-
MCV1	85	85	84	84	84	72	73	17
MCV2	64	60	56	54	49	15	-	-
PCV3	42	37	32	26	19	-	-	-
Pol3	85	85	85	85	85	73	75	22
RCV1	47	47	44	42	40	21	8	3
RotaC	25	23	19	14	11	-	-	-
TT2plus	72	69	67	66	75	62	55	9
YFV	45	45	45	41	37	12	-	-

资料来源：WHO，安信证券研究中心

另外，口服轮状病毒疫苗的接种率与地区的收入水平呈现明显的正相关关系，这不仅仅与当地政府有没有经济能力将其纳入国家免疫计划有关，还与居民可支配收入水平有关，是明显受益于消费升级的产品。WHO 给出未来口服轮状病毒疫苗的目标接种率：90%。从接种率提升潜力来看，口服轮状病毒疫苗未来预计仍有几倍的成长空间和较长的产品生命周期。

图 32：历年口服轮状病毒在各收入水平地区及 GAVI 疫苗联盟国的接种率情况



资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

国内口服轮状病毒疫苗市场规模近 10 亿元。目前，国内上市的仅有兰州所单价苗罗特威，按照 17 年批签发数量 484.48 万剂、中标价 172 元/剂（3 月 14 日贵州省最新中标价）估算，国内市场规模近 10 亿元。

我国口服轮状病毒疫苗的接种率不到 10%，远低于发达国家水平，甚至近是全球平均接种水平的一半。根据国家统计局对全国人口变动抽样调查数据推算，2017 年我国出生人口 1723 万人，兰州所单价口服轮状病毒疫苗的批签发量为 484 万支即 161 万人份，由此测算我国口服轮状病毒疫苗的接种率仅 9.36%。接种率较低，一方面与国内产品较为单一且疗效、安全性方面不足有关，造成了家长给小孩接种意愿不强；另一方面，口服轮状病毒疫苗尚未纳入

国家免疫计划，需要家长自费接种。

表 13：兰州所单价口服轮状病毒疫苗历年批签发数量

年份	兰州所罗特威批签发数量 (万支)
2007	176
2008	175
2009	649
2010	696
2011	582
2012	978
2013	1043
2014	761
2015	733
2016	389
2017	484

资料来源：中检院，安信证券研究中心

然而二类苗属于典型的受益于消费升级的产品，只要疫苗具有较好的预防效果和较高的安全性，即使相关疫苗价格较高，家长对小孩的接种率意愿仍然较强，比如国内上市的 13 价肺炎疫苗、EV71 疫苗等重磅二类苗放量非常迅速。假定未来我国年均新生儿数量约 1600 万，五价口服轮状病毒疫苗接种率将达到 40% 以上，按照每剂 300 元/支即每人份 900 元计算(美国每剂价格 62 美元、香港每剂 600 港元，国内定价打个折扣)，国内市场规模约 58 亿元。

2012 年 6 月 5 日智飞生物公告，公司与默沙东的关联公司美国默沙东药厂有限公司就五价口服轮状病毒疫苗签署了《开发、推广和经销协议》。根据《协议》，产品取得上市许可后，默沙东授权智飞在中国大陆以默沙东商标独家进口、推广、经销和销售协议产品。(1) 预期采购计划：上市第一年度约 3.5 亿元，以后逐年增加，上市第六年预期达到约 11.6 亿元。(2) 上市推广费：协议产品上市年度内每个销售计划年默沙东向智飞支付上市推广费。前三个上市年度向智飞支付的上市推广费为当年协议产品出厂销售额的 2%。

因此，保守按以上协议进行盈利预测，即第一年采购额约 3.5 亿元至第六年采购额约 11.6 亿元，期间采购额稳步提升，以 45% 毛利率（不考虑推广费情况下）、15% 净利润率估算，五价口服轮状病毒疫苗上市第一年有望为公司带来净利润 1.1 亿元，此后逐年提升，2024 年有望实现净利润 3.2 亿元。

表 14：独家代理五价口服轮状病毒疫苗对智飞生物业绩增厚的预测

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
采购金额 (亿元)	3.5	4.9	6.62	8.6	10.32	11.6
销售额 (亿元)	6.36	8.91	12.03	15.64	18.76	21.09
市场推广费 (亿元)	0.13	0.18	0.24	-	-	-
总收入 (亿元)	6.49	9.09	12.27	15.64	18.76	21.09
营业成本 (亿元)	2.86	4.01	5.41	7.04	8.44	9.49
毛利率	55.88%	55.88%	55.88%	54.99%	55.01%	55.00%
净利润 (亿元)	1.08	1.51	2.04	2.35	2.81	3.16

资料来源：公司公告，安信证券研究中心 *后三年的市场推广费用以实际销售情况另行商定

当前国内多家疫苗企业正在研发多价口服轮状病毒疫苗，根据 CDE 披露，目前进度最快的是兰州所的 III 价轮状病毒基因重配疫苗，已经报产且处于技术评审阶段。另外进度较快的厂商是武汉所，其在研的口服六价重配轮状病毒活疫苗(Vero 细胞)正处于临床 II 期。从国内各疫苗企业的研发进度来看，未来几年内默沙东的五价口服轮状病毒疫苗竞争格局将会非常良

好。

表 15：国内口服轮状病毒疫苗研发进度

药品名称	公司	受理号	受理类型	状态开始时间	评审与审批状态
口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗 (Vero 细胞)	默沙东研发(中国)有限公司	JXSS1600001	申请上市	2018/4/13	已发件
III 价轮状病毒基因重配疫苗	兰州生物制品研究所	CXSS1600009	申请上市	2011-04-27	在评审在审批
人类轮状病毒减毒活疫苗	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	JXSS1200008	申请上市	2015-09-11	-
人类轮状病毒减毒活疫苗	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	JXSS1200009	申请上市	2015-09-11	-
口服六价重配轮状病毒活疫苗 (Vero 细胞)	武汉生物制品研究所有限责任公司	CXSL1300002	申请临床	2017/6/21	临床 II 期
轮状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)	中国医学科学院医学生物学研究所	CXSL1600129	申请临床	2017-02-09	-
冻干四价口服轮状病毒活疫苗 (FRhL-2 细胞)	武汉博沃生物科技有限公司	CXSL1600031	申请临床	2016-05-24	-
口服轮状病毒活疫苗	鑫科贤(北京)生物技术有限公司	CXSL1200002	申请临床	2014-11-21	-
口服轮状病毒活疫苗	鑫科贤(北京)生物技术有限公司	CXSL0900012	申请临床	2010-05-26	-
五价口服轮状病毒活疫苗	深圳康泰生物制品股份有限公司				临床前研究
灭活轮状病毒疫苗	重庆智飞生物				临床前研究

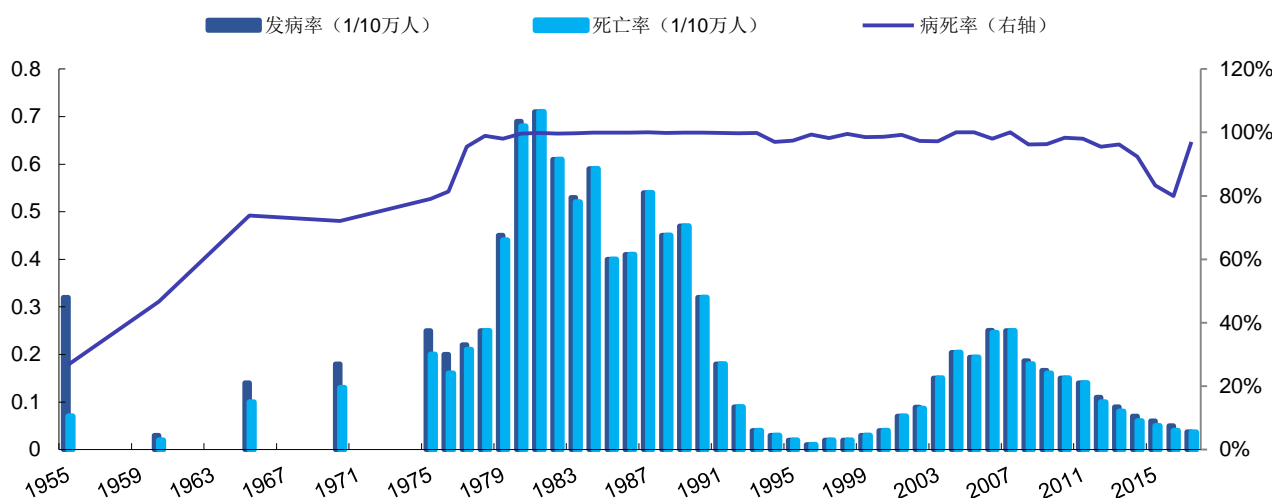
资料来源：CDE, 安信证券研究中心

6. 人二倍体狂犬疫苗：定位高端市场，产能决定其未来销售峰值

狂犬病 (Rabies) 是由狂犬病病毒 (Rabies virus) 感染引起的一种动物源性传染病。狂犬病病毒主要通过破损的皮肤或粘膜侵入人体，嗜神经性是狂犬病病毒感染的主要特征，临床大多表现为特异性恐风、恐水、咽肌痉挛、进行性瘫痪等症状。

近年来，狂犬病报告死亡数一直位居我国法定报告传染病前列，给人民群众生命健康带来严重威胁，1975 年-1990 年、2004-2010 年国内出现两次大流行周期，此外根据调查显示部分地区狂犬病漏报率可能高达 35%，提示我国狂犬病的疾病负担可能存在低估的可能性。根据国家疾控中心披露，2017 年我国狂犬病发病人数为 516 人、死亡人数为 502 人，近年来病死率维持在 90% 以上，临床上尚无有效的治疗办法，因此预防狂犬病发病是关键。

图 33：我国狂犬病历年发病率、死亡率以及病死率情况



资料来源：CDC, 安信证券研究中心

暴露后处置是暴露后预防狂犬病的唯一有效手段。WHO 将狂犬病暴露分为三级程度，II 暴露需要接种狂犬疫苗，III 级暴露需要注射狂犬病被动免疫制剂（抗狂犬病血清/狂犬病人免疫球蛋白）与接种接种狂犬疫苗双重保险。另外，无论什么暴露程度，均需要确认接触方式和处理伤口，更大限度地避免感染狂犬病毒。

表 16：狂犬病暴露后免疫预防处置方法

暴露类型程度	接触方式	暴露程度	暴露后免疫预防处置
I	符合以下情况之一者： 1.接触或喂养动物； 2.完整皮肤被舔舐； 3.完好的皮肤接触狂犬病动物或人狂犬病病例的分泌物或排泄物	无	确认接触方式可靠则不需处置
II	符合以下情况之一者： 1.裸露的皮肤被轻咬； 2.无出血的轻微抓伤或擦伤	轻度	1.处理伤口； 2.接种狂犬病疫苗
III	符合以下情况之一者： 1.单处或多处贯穿皮肤的咬伤或抓伤； 2.破损的皮肤被舔舐； 3.开放性伤口或粘膜被唾液污染（如被舔舐）； 4.暴露于蝙蝠	严重	1.处理伤口； 2.注射狂犬病被动免疫制剂（抗狂犬病血清/狂犬病人免疫球蛋白）； 3.注射狂犬病疫苗

资料来源：CDC，安信证券研究中心

目前，WHO 推荐的暴露后免疫肌内注射程序包括“5 针法”（Essen 法）、“2-1-1”程序（Zagreb 法）以及 ACIP 推荐的“简易 4 针法”三种。我国批准上市的狂犬病疫苗的暴露后免疫程序包括“5 针法”和“2-1-1”程序（仅成大生物获批）两种。

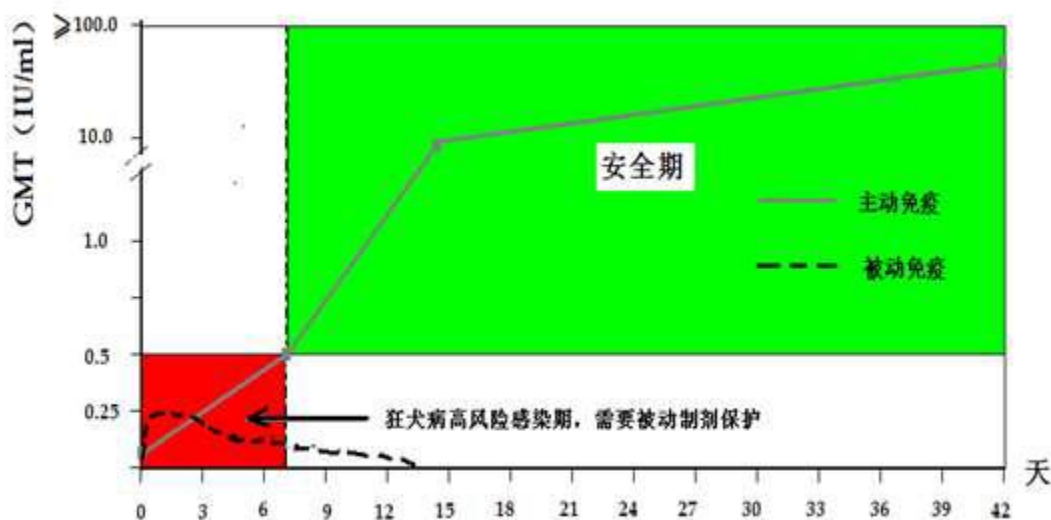
表 17：WHO 推荐的暴露后狂犬疫苗接种方法

接种方法	接种程序
5 针法（Essen 法）	0、3、7、14、28 天分别接种 1 剂
2-1-1 程序法（Zagreb 法）	0 天左右上臂三角肌各接种 1 剂，7、21 天再分别接种 1 剂
简易 4 针法	在规范处置的情况下，0、3、7、14 天分别接种 1 剂

资料来源：WHO，安信证券研究中心

狂犬病毒潜伏期短，III 级暴露的人群需要及时注射被动免疫制剂。狂犬病潜伏期从 5 天至数天不等，潜伏期较短。血清中中和抗体水平等于或高于 0.5IU/ml 时，狂犬疫苗接种者才具备了有效的保护能力，然而狂犬疫苗诱导达到保护抗体水平需 1-2 周的时间。因此，在高风险感染期伤口周围浸润注射的被动免疫制剂，可使伤口局部获得高浓度的中和抗体，阻断病毒在伤口中的扩散是十分必要，被动免疫制剂主要包括抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白。

图 34: 狂犬病免疫球蛋白与疫苗的作用机制



资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

目前,按照狂犬疫苗生产所用基质细胞分类,我国上市的人用狂犬疫苗分为原代鸡胚细胞纯化疫苗、地鼠肾原代细胞纯化疫苗、Vero 细胞纯化疫苗以及人二倍体细胞疫苗四类。其中,Vero 细胞纯化疫苗是国内使用的主流疫苗,人二倍体细胞狂犬病疫苗由于生产厂家仅成都康华一家且产能不足,尚未广泛使用。然而,人二倍体细胞狂犬病疫苗是世界范围内公认的免疫效果和安全性最好的一种疫苗,采用和人体同源的细胞基质,无过敏,抗体持续时间长,被誉为金标准 (Golden Standard) 狂犬病疫苗,是国内狂犬未来发展的主要方向。

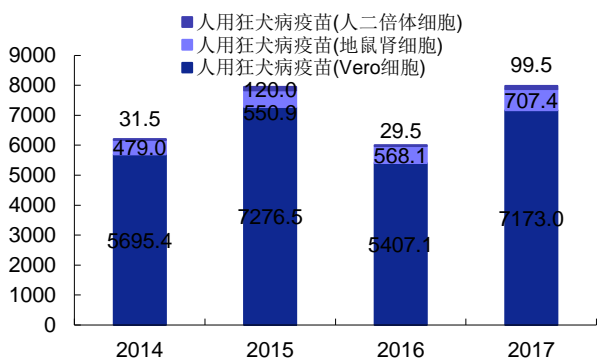
表 18: 我国目前批准上市应用的人用狂犬病疫苗种类

疫苗名称	病毒毒种	基质	国内上市时间
Vero 细胞纯化疫苗	PV、CTN 和 aG 株	Vero 细胞	1990
人二倍体细胞疫苗	PM 株 MRC-5	人二倍体细胞	2014
地鼠肾原代细胞纯化疫苗	aG 株	原代地鼠肾细胞	1980
原代鸡胚细胞纯化疫苗	Flury-LEP 株	鸡胚成纤维细胞	-

资料来源: CFDA, 安信证券研究中心

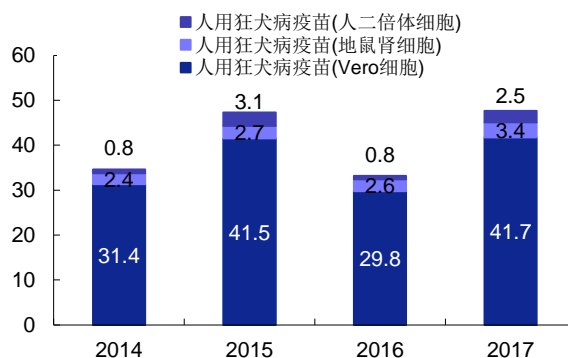
近年来,国内狂犬疫苗每年的批签发总数量维持在 6000-8000 万支,即 1200-1600 万人份,市场使用量较大。目前,Vero 细胞纯化狂犬疫苗仍是国内使用的主流疫苗,2017 年市占比(数量)约 90%,人二倍体细胞狂犬疫苗由于产能问题,2017 年仅批签发 99.5 万支。以批签发数量为口径,根据各年各种类狂犬疫苗的采购均价计算,近年来国内狂犬疫苗年产值维持在 30-50 亿元之间,2017 年位列国内疫苗之首,市场空间巨大。

图 35: 历年各类狂犬疫苗批签发数量 (万支)



资料来源: 中检院, 安信证券研究中心

图 36: 历年各类狂犬疫苗产值 (亿元, 以批发签口径计算)



资料来源: 中检院, 安信证券研究中心

Vero 细胞纯化狂犬病疫苗 VS 人二倍体细胞狂犬病疫苗：总体而言，人二倍体细胞狂犬病疫苗在接种后中和抗体达到保护水平的速度与转阳率（特定时间内血清中和抗体达到保护水平的人群比例）方面具有一定优势，然而 Vero 细胞纯化狂犬病疫苗在规模化生产以及成本方面具有显著优势。因此，从市场的角度来看，在目前人二倍体细胞狂犬病疫苗产能不足的情况下，我们判断未来 Vero 细胞纯化狂犬病疫苗仍将是国内主流，人二倍体细胞狂犬病疫苗定位于高端市场，后续的产能问题将决定其未来销售的峰值。

- ✓ **安全性方面：**人们对 Vero 细胞疫苗的担忧主要在于病毒 DNA 残留的致癌性和外源性蛋白造成的过敏反应。一方面，2010 版中国药典对 DNA 残留提升了标准（狂犬病疫苗 DNA 残留量应不高于 100pg/剂即 0.1 ng），此标准比欧洲和 WHO 标准(10ng)提高了 100 倍（标准的提高，法国维尔博疫苗近几年不得不退出中国市场），且现有临床数据尚未发现致癌病例。目前，中国市场上绝大部分狂犬病疫苗是在国内用 VERO 细胞生产的，是按药典规定的新标准生产的。另一方面，国内利用柱层析技术将疫苗纯化降低了外源性蛋白从而降低了不良反应，现有国内临床数据证实了人二倍体疫苗和 Vero 细胞疫苗的不良反没有统计学差异，因此在国内人二倍体疫苗的安全性相对优势并不明显。
- ✓ **产生中和抗体的时效性与转阳率方面：**由于狂犬病疫苗主要用于暴露后免疫，疫苗诱导免疫的时效性非常重要。根据国外 Jones RL 学者研究表明，在高危险期（暴露后一周内）接种人二倍体细胞狂犬病疫苗的人群血清转阳率明显较接种 Vero 细胞纯化狂犬病疫苗的人群高，且中和抗体几何平均滴度(GMT)水平更高且维持在保护水平（ $\geq 0.5\text{IU/ml}$ ）之上的时间更长，因此相对而言人二倍体细胞狂犬病疫苗保护力更强。

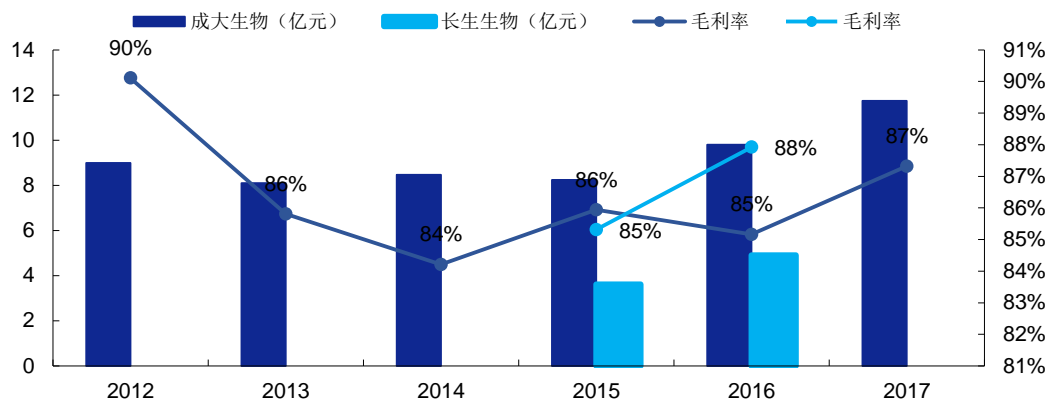
表 19：接种 5 剂不同狂犬病疫苗后的中和抗体几何平均滴度（GMT）和血清转阳率对比

首剂后天数	Vero 细胞纯化狂犬病疫苗		人二倍体细胞狂犬病疫苗	
	血清转阳率 (%)	GMT(IU/ml)	血清转阳率 (%)	GMT(IU/ml)
0	0	0.025	0	0.025
7	1.7	0.17	4.03	0.18
14	100	6.9	100	10.3
28	100	14.6	100	20.5
42	100	16.9	100	19.4
90	100	7.8	100	15.4
180	98.3	3.4	99.2	7.2
365	92.2	1.6	98.3	3.7

资料来源：CNKI，安信证券研究中心

- ✓ **成本与盈利能力方面：**狂犬疫苗的生产成本主要在两块，一块是获取细胞基质、病毒和培养液等原材料成本，另外一块就是生产线的折旧成本。因为 Vero 细胞可通过微载体与生物反应器大规模复制，无传代次数限制，且当生产规模达到一定水平时，平均分摊到每个产品的折旧费用相对就非常少，虽然其各省采购价格平均在 40-60 元/支之间，然而近年来长生生物以及成大生物狂苗的毛利率都在 85% 以上，仍然较高。人二倍体细胞基质只能限定在有限传代范围内使用，相对而言扩大产能就需要购买更多的原始细胞，成本相应就高了，且人二倍体细胞基质接种病毒株所产生的滴度不高，因此在成本和产能方面均较 Vero 疫苗处于劣势且在盈利能力方面并未有绝对优势。

图 37: 成大生物与长生生物狂苗 (Vero 细胞) 历年销售额与毛利率情况



资料来源: wind, 安信证券研究中心 *17 年长生生物未披露相关数据

✓ **市场层面:** 基于以上逻辑, 即使人二倍体细胞狂犬疫苗定价较高 (成都康华产品每支 255 元), 其毛利率相较于成大生物、长生生物并无绝对优势, 因此在现有稳定的存量市场中维持市占率是关键, 市场份额决定了盈利规模。在目前人二倍体细胞狂犬病疫苗产能不足的情况下, 我们判断未来 Vero 细胞纯化狂犬病疫苗仍将是国内主流, 人二倍体细胞狂犬病疫苗定位于高端市场, 后续的产能问题将决定其未来销售的峰值。

目前, 国内人二倍体细胞狂犬疫苗获批的厂家仅有成都康华 (细胞基质为 2BS 细胞), 在研厂家进度较快的主要有康泰生物旗下的北京民海生物以及成都所。目前, 民海生物的狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞) 已经报产, 我们预计年底前有望获批, 产能在 100-200 万支之间, 另一改进版的人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞) 正处于临床 3 期, 我们预计有望在 2020 年左右获批, 产能在 300-400 万支左右。另外, 成都所的人用狂犬病疫苗 (2BS 细胞) 也处于临床 3 期中, 预计也有望在 2020 年左右获批。

由于国内狂犬疫苗年使用量基数较大, 人二倍体细胞狂犬疫苗获批厂家产能以及在研厂家的规划产能仍不能满足市场需求, 因此我们判断未来人二倍体细胞狂犬疫苗市场前景较为广阔, 产能的拓展决定其未来销售的峰值。

表 20: 国内人二倍体狂犬病疫苗注册与临床开展情况

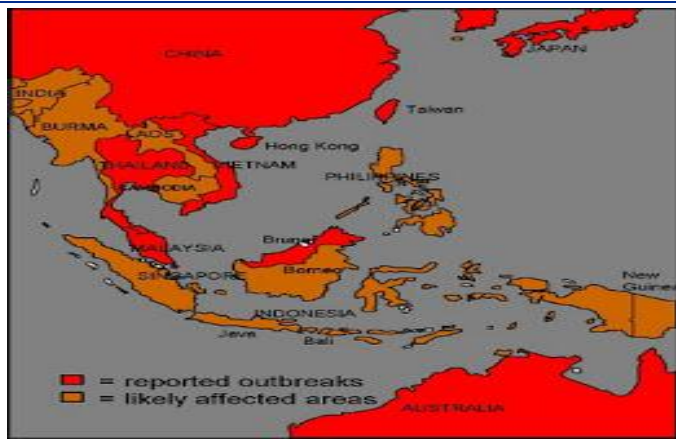
受理号	药品名称	企业名称	办理状态	状态开始日	备注
CXSS1500013	冻干人用狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞)	北京民海生物	在审评审批中	2015-09-02	已完成药学评审
CXSL1500013	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	北京民海生物	批准临床	2017-01-23	临床 3 期 (招募中)
CXSL1200003	冻干人用狂犬病疫苗 (2BS 细胞)	成都生物制品研究所	批准临床	2015-10-13	临床 3 期 (招募完成)
CXSL1500073	冻干人用狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞)	安徽智飞龙科马	批准临床	2017-05-26	-
CXSL1200010	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	浙江普康生物	批准临床	2014-08-26	-
CXSL1100052	人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	施耐克江苏生物	批准临床	2011-11-23	-
CXSL1600074	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	辽宁成大生物	在审评审批中	2016-10-17	-
CXSL1800024	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	施耐克江苏生物	在审评审批中	2018-03-07	-

资料来源: 药智网, 安信证券研究中心 *2BS 细胞与 MRC-5 细胞均为人二倍体细胞

7. EV71 疫苗：上市具有里程碑意义，最具增长潜力的重磅疫苗之一

手足口病传染性极强、预防刻不容缓。手足口病是肠道病毒引起的常见传染病之一，在夏秋季（4-9月）比较常见，多发生于3岁以下的婴幼儿，可引起发热和手足、口腔等部位的丘疱疹、溃疡，个别患者可引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜脑炎等致命性并发症。自2000年以来，我国和亚洲地区都出现了多次儿童手足口病的大规模暴发流行，对数以万计的儿童生命健康造成巨大威胁。2008年，国家卫生部正式将手足口病纳入全国法定传染病丙类病例报告管理并进行网络直报。

图 38：手足口病疫情爆发主要集中在亚太地区



资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

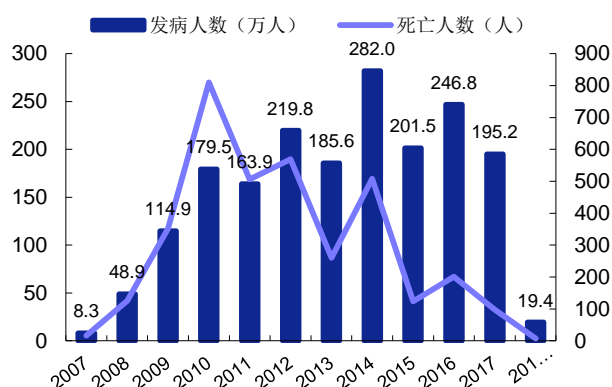
图 39：EV71 毒株各基因型/亚型流行的地理和年代分布

基因型	流行地区	流行时间
A	美国	1970
B1	美国、澳大利亚、中国台湾、匈牙利、保加利亚、日本	1972~1987
B2	美国	1981~1987
B3	马来西亚、澳大利亚、新加坡	1997~1999
B4	马来西亚、新加坡、中国台湾、日本	1997~2002
B5	马来西亚	2003
C1	美国、澳大利亚、马来西亚、新加坡、越南、泰国、日本	1986~2005
C2	美国、澳大利亚、日本、中国台湾	1995~2002
C3	中国、韩国	1997、2003
C4	中国、越南、日本、中国台湾	1998~2009
C5	越南	2005

资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

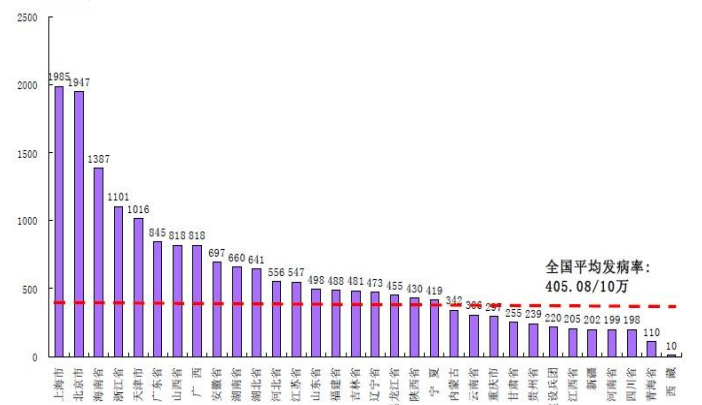
由于手足口病传染性极强，在短时间内即可造成大流行，我国曾经爆发过几次大规模的疫情，比如2007年山东临沂，2008年安徽阜阳、海南、广州、河北，2009年山东、河北等地均出现了不同程度的疫情。根据中国疾病预防控制中心披露数据来看，近年来我国手足口病患者人数维持高位，2017年我国发病人数约195.2万、死亡人数为98人，均位列丙类传染病中发病人数与死亡人数第一位，因此防范手足口病大规模流行的紧迫性刻不容缓。从各省3岁及以下儿童发病率情况来看，上海、北京、海南、浙江等省为高发地区。

图 40：历年全国手足口病疫情概况



资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

图 41：各省 3 岁及以下儿童发病率情况

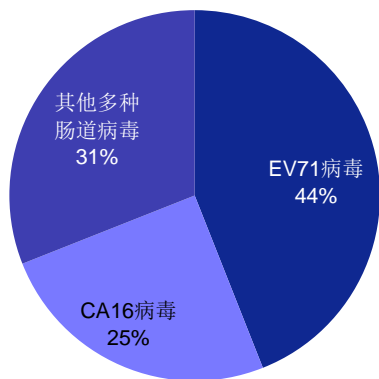


资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

目前，可引起手足口病肠毒有20多种，主要有柯萨奇病毒A组的16、4、5、9、10等型、B组的2、3、4等型，埃可病毒4、6、9、11等型，肠道病毒71型（分为A、B、C3个基因型，其中B型和C型，又进一步分为B1、B2、B3、B4以及C1和C2亚型）等。其中，肠道病毒71型（EV71）和柯萨奇A16(CA16)为我国手足口病的主要病原，在有实验室诊断

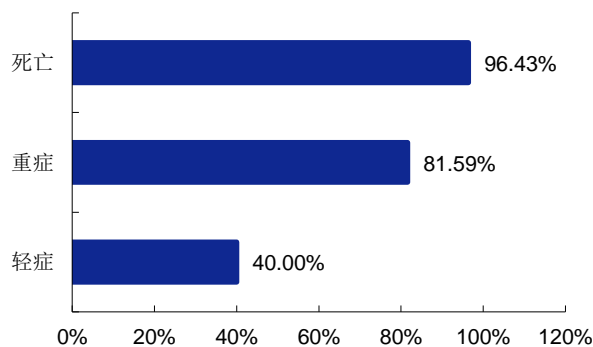
的 57 万余手足口病例中，EV71 占 43.7%，CA16 占 25.0%，其他肠道病毒占 31.3%，并证实 EV71 的 C4a 基因亚型是中国内地流行的绝对优势亚型。相关分子流行病学研究结果表明，EV71 是导致手足口病重症和死亡的主要病原，可导致 82% 的重症病例、96% 的死亡病例，因此疫苗只要针对 EV71 病毒预防的话就能大幅减少手足口病的重症病率与死亡率。

图 42：手足病例中各病毒引发疾病的比例



资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

图 43：EV71 病毒在不同症状病例中的病原体比例



资料来源：中国疾病预防控制中心，安信证券研究中心

手足口病多数为自限性疾病，未经治疗 7-10 天可自愈。但少数患者会发展为重症病例，伴有严重的并发症如脑干脑炎、心脏衰竭、肺水肿、肺出血等，以 2 岁以内患儿多见，大多持续高热，重症病例多在发病后 3-7 天内出现中枢神经系统、呼吸系统、循环系统等严重并发症并可引起死亡，目前临床上较难做到重症病例的早期识别且病情进展迅速是其最明显的发病特点，待到患者发展为重症病例之时尚无特效的抗病毒药物治疗，因此婴儿尽早接种预防病毒疫苗的重要性不言而喻。

根据临床研究发现，EV71 母传抗体水平出生后逐渐衰减，在婴儿 5-11 月龄时最低，而发病率最高的年龄组在 1-2 岁。因此，6 月龄开始接种可及时为易感儿童提供保护。由于 5 岁以上儿童和成人的发病率很低，我们认为 5 岁以上人群使用 EV71 疫苗，无论在个体层面还是群体层面，其公共卫生意义有限、成本效益欠佳。因此，建议 EV71 疫苗接种对象为 ≥ 6 月龄易感儿童，越早接种越好，鼓励在 12 月龄前完成接种程序，以便尽早发挥保护作用。

目前市场获批上市的 EV71 疫苗厂商共有三家，分别为中国医学科学院医学生物学研究所（昆明所）、北京科兴生物以及武汉所。其中，昆明所产品的生产用细胞株为人二倍体细胞，北京科兴与武汉所为 Vero 细胞，由于细胞株的不同造成了昆明所产品的血清抗体转阳性率较高且副反应较低。根据各省公共资源交易平台披露，三家厂商的产品价格相同，西林瓶为 168 元/支、预充式为 188 元/支。另外，根据 CFDA 新药审评中心的收审数据，目前仅有成都所与北京绿竹提交临床申请（仍处于评审状态），短期内其他厂商进入市场的可能性不大，因此未来几年内市场有望维持三家公司竞争的良好格局。

表 21：国内 EV71 疫苗已上市产品对比

药品名称	生产企业	规划产能 (万瓶/年)	批准日期	上市时间	批准文号
肠道病毒 71 型灭活疫苗(人二倍体细胞)	昆明所	1000	2015/12/3	2016/3/18	国药准字 S20150016
肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)	北京科兴	2000	2015/12/30	2016/5/1	国药准字 S20150017
肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)	武汉所	2000	2016/12/13	2016/5/12	国药准字 S20160008

资料来源：CDE，安信证券研究中心

表 22：国内 EV71 疫苗已上市产品详细对比

对比	昆明所-EV71 疫苗	北京科兴-EV71 疫苗	武汉所-EV71 疫苗
细胞株	人二倍体细胞	Vero 细胞	Vero 细胞
全身不良反应	疫苗 33.8%，安慰剂 24.9%	疫苗 51.7%，安慰剂 52.8%	疫苗 40.73%，安慰剂 39.14%
局部不良反应	疫苗 5.9%，安慰剂 2.3%	疫苗 13.9%，安慰剂 13.6%	疫苗 11.06%，安慰剂 10.15%
临床试验总人数	14848	12185	11905
III 期临床试验人数	12000	10077	10245
抗体效价	100IU/0.5ml，不低于 3.0EU	400IU/0.5ml，不低于 3.0EU	320IU/0.5ml，不低于 3.0EU
使用人群	6 月龄-5 岁健康婴儿	6 月龄-3 岁健康婴儿	6 月龄-3 岁健康婴儿
十分常见不良反应 (≥10%)	发热	发热、腹泻	发热
EV71 保护效力	97.30%	94.80%	98.20%
血清抗体转阳率	100%	88.10%	95.76%
交叉中和基因型	9	7	5
EV71 毒株	EV71 C4 亚型 F _γ -23K-B	EV71 C4 亚型 HO7 毒株	EV71 AHFY087VP51
佐剂	氢氧化铝、甘氨酸	氢氧化铝、氯化钠、磷酸氢二钠等	氢氧化铝、氯化钠、磷酸氢二钠等
防腐剂	无	无	无
有效期	24 个月	36 个月	36 个月
县级供应价格	西林瓶 168 元，预充式 188	西林瓶 168 元，预充式 188	西林瓶 168 元，预充式 188

资料来源：CDE、药智网，安信证券研究中心

2017 年 EV71 疫苗接种率约 46%，若考虑存量市场上述接种率存在高估，未来提升空间较大。2017 年昆明所、武汉所、北京科兴合计批签发 1574.5 万支，按照 2 支/人份、17 年新生儿数量 1723 万人计算，2017 年接种率约 46%。由于 EV71 疫苗上市时间不长，且接种程序为新生儿 6 个月至 3 岁、间隔一个月接种两次，因此考虑到国内存量市场（6 个月-3 岁适龄新生儿数量近 5000 万），实际接种率应大幅低于 46%，未来进一步提升的空间较大。因此，存量市场的红利有望在近两年内快速释放，成为近几年来最具增长潜力的重磅疫苗之一。

目前，EV71 疫苗的市场规模超过 26 亿元，随着国内接种率的进一步提升以及存在有望出口国外的可能性，未来仍有较大的成长空间。以西林瓶 168 元/支保守估算，2017 年 EV71 疫苗市场规模约 26.45 亿元，未来随着国内接种率的提升，仍有翻倍增长空间。另外，目前全球范围内仅我国 EV71 疫苗获批上市，未来不排除向手足口病高发的其他亚太国家出口，进一步打开成长空间。

表 23：国内 EV71 疫苗市场规模测算

年份	2016	2017	2018.1-5
昆明所-批签发数量（万支）	415.5	797.8	354.2
北京科兴-批签发数量（万支）	460	280.4	697.7
武汉所-批签发数量（万支）		496.3	
合计（万支）	875.5	1574.5	1051.9
单价（元/支）	168	168	168
市场规模（亿元）	14.71	26.45	17.67

资料来源：中检院，安信证券研究中心

8. IPV 疫苗：未来将全面取代 bOPV 疫苗，市场存在翻倍空间

脊髓灰质炎(简称“脊灰”)是由 1、2、3 型脊髓灰质炎病毒感染引起的急性传染病，好发于婴幼儿，具有一定的致死率和肢体麻痹后遗症，被医学界称为“威胁儿童生命和健康的最大杀手”。脊灰病毒通过污染的食物和水传播，并在肠道中增殖，最终侵袭神经系统，导致出现发热、头痛和肢体疼痛，部分患者可发生弛缓性麻痹，常伴随终身。许多感染者并无症状表现，但可在粪便中排出病毒，从而感染他人。脊灰仅能通过接种疫苗进行预防，也是继天花之后人类拟限期消灭的第二种传染病，其消灭计划的推进已被世界卫生组织列入当前最为重要的工作之一。

目前国际上使用的脊灰疫苗主要有两种：口服脊灰减毒活疫苗(OPV)和注射脊灰病毒灭活疫苗(inactivated polio vaccine, IPV)。但 OPV 使用后有极低的概率引起疫苗相关麻痹型脊灰(vaccine associated paralytic poliomyelitis, VAPP)和疫苗衍生脊灰病毒(vaccine derived poliovirus, VDPV)引起的病例，为彻底杜绝 VAPP 及 VDPV 的发生，最有效的办法是全面使用 IPV 疫苗。

- ✓ 据国内外文献报道，在 OPV 使用国家中，VAPP 的年发生率为 4.7 例/100 万人，大多发生于首剂服用疫苗后；我国每年 VAPP 的发生率为 0.27/100 万--2.74/100 万，平均每年报道的 VAPP 病例数约为 76--161 例，且约 89% 的病例发生在首剂服用疫苗后。
- ✓ 据国内文献报道，我国自 2001 年至今分离到的 VDPV 病例数约为 37 例，多发生于免疫覆盖率低的人群，平均每年的发生率为 2--3 例，且大多数病例由 tOPV 疫苗中的 2 型 Sabin 病毒衍生流行感染所致。

表 24：OPV 与 IPV 对比

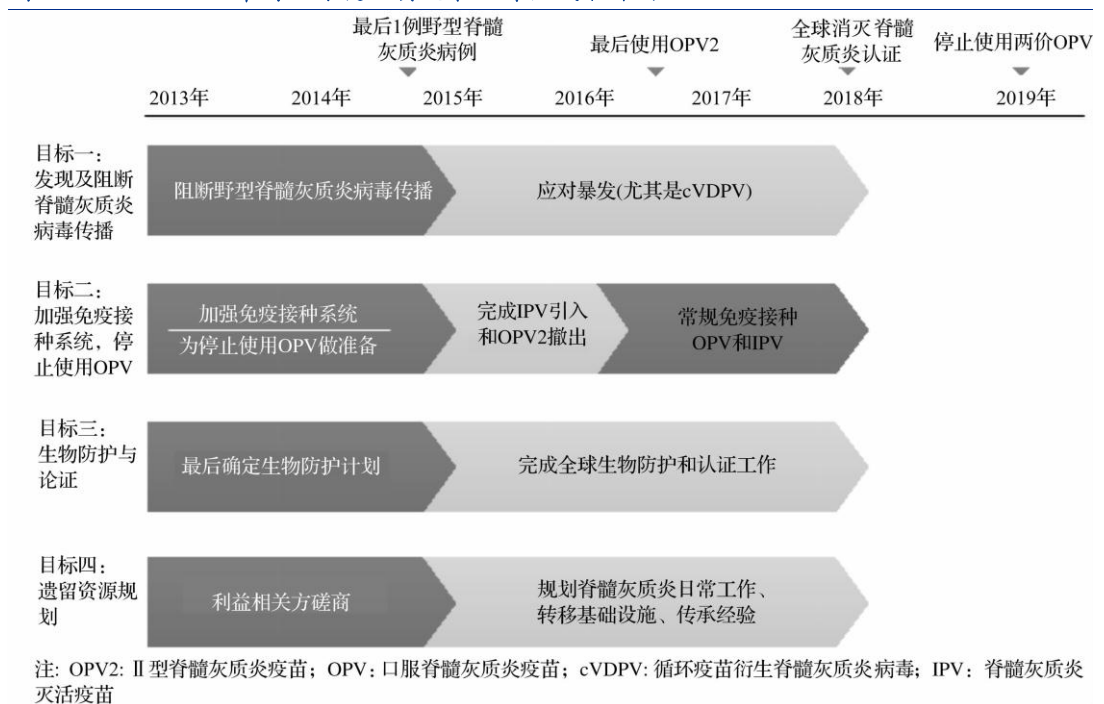
	tOPV (三价)、bOPV(二价)	IPV
优点	<ul style="list-style-type: none"> ▪接种方便、生产成本低廉，适合在大规模接种活动中使用 ▪口服免疫后能诱导较强的肠道黏膜免疫抵御野病毒侵袭，从而减少野病毒排出量，达到降低野病毒传播的目的 	<ul style="list-style-type: none"> ▪能够诱导产生足够的体液免疫应答，预防 OPV 疫苗中毒力回升毒株感染引起的麻痹病例，同时可增强接触过野病毒或疫苗毒株人群的肠道免疫力限制口腔黏膜的排毒，从而降低口腔传播的风险
缺点	<ul style="list-style-type: none"> ▪使用后有极低的概率引起疫苗相关麻痹型脊灰和疫苗衍生脊灰病毒病例 	<ul style="list-style-type: none"> ▪IPV 免疫人群后，病毒并不在肠道进行复制，因而诱导产生较低的肠道免疫反应，在减少粪-口传播感染中的作用不及 OPV ▪产能不足以及生产成本高

资料来源：CNKI，安信证券研究中心

目前，全球报告的病例均由 I 型脊灰野病毒引起，II 型野脊灰病毒已于 1999 年得到消灭，2015 年世界卫生组织宣布 II 型脊灰野病毒已经在全球范围内被消灭，接种含 II 型毒株的减毒活疫苗已经没有必要。为此，世界卫生组织决定全球停用三价脊灰减毒活疫苗，改用含有 I 型、III 型两个血清型的二价减毒活疫苗，同时要求各国应引入至少一剂次脊灰灭活疫苗。自 2013 年以来全球未再发现和报告 III 型脊灰野病毒病例。

2013 年 1 月，在全球消灭脊髓灰质炎行动展现胜利曙光之时，全球消灭脊髓灰质炎行动(GPEI)发布了新制订的《2013-2018 年消灭脊髓灰质炎最后阶段战略计划》，旨在完全消灭和防范 WPV、疫苗相关脊灰病毒(PV)和 SabinPV，提出在全球确认完全消灭 2 型、3 型脊灰病毒感染病例后将最早于 2016 年全面停止使用 tOPV，逐步撤出 OPV2 型，转向使用 OPV 2 + 3 型(bOPV)，以减少 OPV2 对 OPV1 和 OPV3 免疫力产生的干扰，降低 VDPV 从尚在使用 tOPV 国家产生和输入的风险。同时，为了应对因 OPV2 型撤出后未免疫人群的 2 型免疫力下降而可能导致重新出现的脊灰病例，要求所有目前使用 OPV 的国家，于 2015 年 10 月在常规免疫程序中引入至少 1 剂 IPV，一定程度上增强 2 型免疫空白，而且，可以减少 VAPP 的发生率。2019 年后，逐渐停止使用 bOPV，全面用 IPV 疫苗取代。

图 44：2013-2018 年消灭脊髓灰质炎最后阶段战略计划



资料来源: GPEI, 安信证券研究中心

2016 年 5 月 1 日, 我国实施新的脊髓灰质炎(脊灰)疫苗免疫策略, 停用三价脊灰减毒活疫苗(tOPV), 用二价脊灰减毒活疫苗(bOPV)替代 tOPV, 并将脊灰灭活疫苗(IPV)纳入国家免疫规划, 意味着 IPV 将由二类疫苗转变一类疫苗。本次调整, 包括中国在内的仍在使用脊灰减毒活疫苗的 155 个国家同步实施。

- ✓ 从 2015 年下半年开始, 在北京市、天津市、吉林省、湖北省、广东省和宁夏回族自治区实施首剂 IPV 纳入常规免疫试点工作。
- ✓ 2016 年 5 月 1 日开始, 中国依据国情调整 PV 免疫策略, 将首剂 IPV 纳入国家免疫规划(EPI), 由 4 剂次三价口服脊灰减毒活疫苗 tOPV 调整为 1 剂次 IPV 和 3 剂次二价 bOPV 免疫程序, 即采取“1IPV+3OPV”的序贯免疫疗程。

表 25: 我国预防脊髓灰质炎进程

时间	国内预防脊髓灰质炎进程
1965-1977	开始全国范围内接种口服脊灰减毒活疫苗(OPV), 脊灰病例数开始下降, 1965-1977 年间, 每年脊灰病例报告数在 4500-29000 例之间
1978-1988	1978 年开始实施扩大免疫后, 与实施扩大免疫前相比, 脊灰病例数下降了 70%。至 1988 年, 随着脊灰疫苗接种率的提高, 脊灰病例报告数下降至 667 例
1989-1993	1989-1990 年间, 我国脊灰疫情出现反弹, 随后部分省份开始实施 OPV 强化免疫活动, 1993 年起强化免疫活动扩展到全国范围, 有效的阻断了脊灰野病毒的传播。
1994-2000	由于全球仍有国家脊灰流行, 我国 1995 年、1996 年在云南省发生过输入脊灰野病毒病例, 1999 年在青海省监测到由印度输入脊灰野病毒引起的病例, 2011 年新疆维吾尔自治区发生了由巴基斯坦输入的脊灰野病毒引起的疫情。
2000-2015	2000 年通过世界卫生组织认证, 基本实现了无脊灰目标, 但国内广泛性使用 OPV 仍存在周边国家病例输入风险
2015-至今	2016 年 IPV 纳入国家免疫规划, 采用“1IPV+3OPV”序贯免疫

资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

国际上，脊髓灰质炎灭活疫苗主要分为单苗与联苗，主要产品有赛诺菲的 IPV 单苗-IPOL，以及四联苗 DTaP/IPV、五联苗 DTaP/IPV/Hib 或/Hep B、六联苗 DTaP/IPV/Hib/HB，生产主要厂家为赛诺菲巴斯德、葛兰素史克。

表 26：全球具有代表性的 IPV 及其联苗产品情况

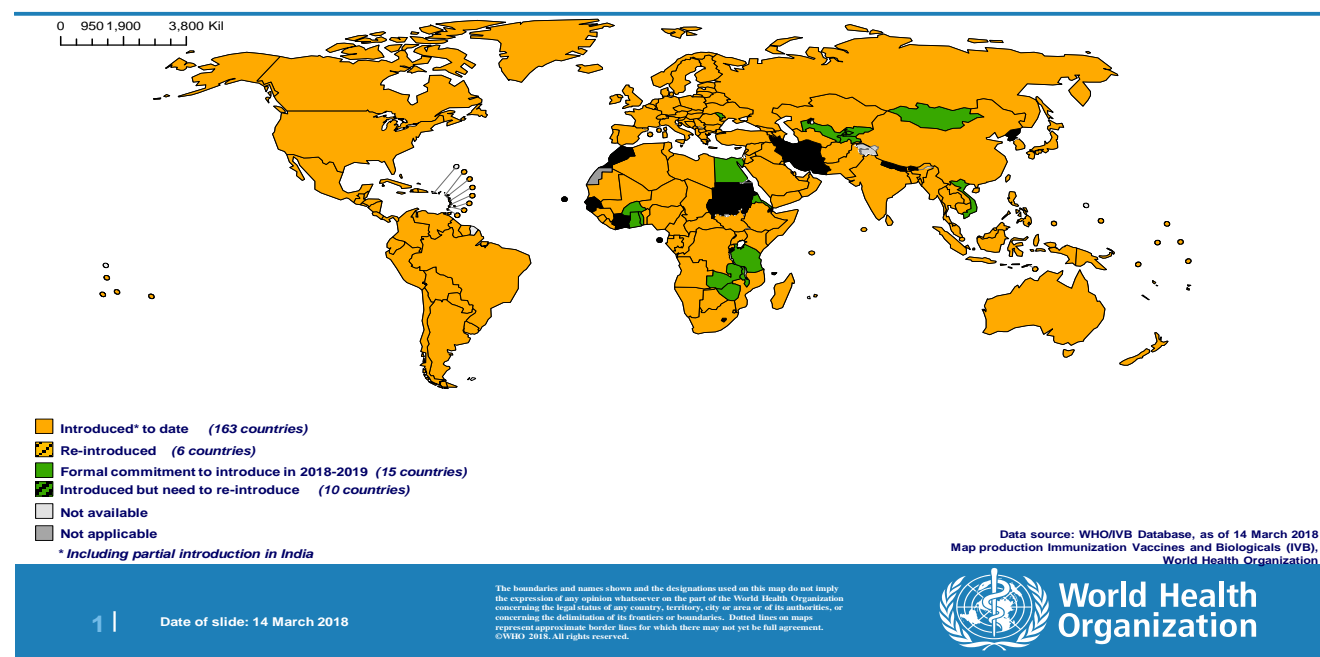
疫苗名称	组分	厂商
IPOL	IPV	赛诺菲巴斯德
Kinrix	DTaP/IPV	葛兰素史克
Quadral	DTaP/IPV	赛诺菲巴斯德
Pediarix	DTaP/IPV/Hep B	葛兰素史克
Pentacel	DTaP/IPV/Hib	赛诺菲巴斯德
Infanrix hexa	DTaP/IPV/Hib/HB	葛兰素史克

资料来源：CNKI，安信证券研究中心

根据世界卫生组织 (WHO) 披露，截止 2018 年 3 月 14 日 IPV 疫苗已经在 169 个国家上市，其中包括新上市国家 163 个以及重新上市国家 6 个，2018-2019 年计划上市国家预计 15 个，除了一些经济落后以及尚未开放的国家与地区，IPV 疫苗基本在全球实现了全覆盖。

图 45：全球 IPV 疫苗上市国家以及待上市国家分布（截止 18 年 3 月 14 日）

Countries using IPV vaccine to date and formal decision to introduce



资料来源：WHO，安信证券研究中心 *黄色代表已引入或重新已入 IPV 疫苗，绿色代表准备引入

自 2015 年后，IPV 疫苗接种率在全球范围内迅速提升。2015 年 WHO 宣布 II 型脊灰野病毒已经在全球范围内被消灭，全球开始停用 tOPV 改用 bOPV，同时引入至少一剂次脊灰灭活疫苗，在政策推动下 IPV 疫苗的接种率开始大幅提升。根据美国 CDC 披露，2016 年美国 IPV 的接种率为 79%，较 15 年提升 17 个百分点，而 2016 年全球接种率仅为 46%，但较 15 年提升 24 个百分点，未来随着 IPV 疫苗产能的扩大、生产成本的降低以及 bOPV 疫苗 19 年开始逐步停用，我们预计 IPV 疫苗接种率将迅速提升。

图 46: 2016 年美国 IPV 接种率

Percentage of target population vaccinated, by antigen based on WHO-UNICEF estimates TT2plus is based on reported coverage					
BCG	95	96	96	94	97
DTP1	95	96	95	95	96
DTP3	91	91	90	91	93
HepB_BD	66	69	67	66	66
HepB3	89	89	89	89	91
Hib3	90	91	90	91	92
IPV1	79	62	-	-	-
MCV1	92	92	92	92	94
MCV2	54	53	54	45	49
PCV3	84	85	83	79	77
Pol3	92	92	90	89	93
RCV1	92	92	92	92	94
RotaC	74	76	72	72	71
TT2plus	73	48	54	69	71
YFV	53	57	57	56	54

资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 47: 2016 年全球 IPV 接种率

Percentage of target population vaccinated, by antigen based on WHO-UNICEF estimates TT2plus is based on reported coverage					
BCG	88	88	89	89	90
DTP1	91	90	91	90	90
DTP3	86	85	85	85	85
HepB_BD	39	38	37	37	34
HepB3	84	83	82	80	80
Hib3	70	63	55	51	44
IPV1	46	22	-	-	-
MCV1	85	85	84	84	84
MCV2	64	60	56	54	49
PCV3	42	37	32	26	19
Pol3	85	85	85	85	85
RCV1	47	47	44	42	40
RotaC	25	23	19	14	11
TT2plus	72	69	67	66	75
YFV	45	45	45	41	37

资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

目前, 国内 tOPV 疫苗已于 16 年 3 月停止批签发, 现有脊髓灰质炎疫苗主要为二价的 bOPV 疫苗以及 IPV 疫苗。

- ✓ **bOPV 疫苗:** 目前, 国内仅北生研于 2015 年获批, 2017 年批前批签发数量为 1616.5 万支。2017 年 7 月 11 日, 昆明所的 bOPV 疫苗的上市申请获得优先评审资质, 现已完成三合一评审, 我们预计将于今年三季度获批, 届时将缓解国内接种的供需缺口。
- ✓ **IPV 疫苗:** 1) 赛诺菲巴斯德的 IPV 单苗以及五联苗分别于 2009 年、2011 年获准在国内上市, 2017 年批签发数量分别为 1010 万支、212 万支, 其中 2017 年四季度五联苗由于连续 8 批次未通过批签发暂停供应, 我们预计今年三季度末有望重新上市。2) 国产的 IPV 疫苗厂家有昆明所和北生研, 分别于 2015 年 1 月以及 2017 年 8 月相继获批, 2017 年批签发数量分别为 569.3 万支、834.78 万支。3) 国内 IPV 疫苗在研情况: 武汉所、康泰生物旗下的北京民海、未名医药旗下的北京科兴的在研产品均步入 III 期临床, 我们预计将于 2020 年左右上市。

表 27: 国内 bOPV、IPV 及五联苗历年批签发情况 (万支)

年份	昆明所		北生研		赛诺菲	
	IPV	IPV	bOPV	IPV	DTaP/IPV/Hib	
2009	-	-	-	42.13	-	
2010	-	-	-	58.21	-	
2011	-	-	-	197.87	33.57	
2012	-	-	-	271.34	119.39	
2013	-	-	-	825.96	141.26	
2014	-	-	-	951.8	296.8	
2015	222.15	-	-	459.62	113.64	
2016	408.03	-	1010.35	728.54	279.44	
2017	569.3	834.78	1616.5	1009.62	212.1	
2018 至今	194.84	696.83	560.63	442.22	0	
备注	15 年 6 月开 始批签发	17 年 9 月开 始批签发	16 年 4 月开 始批签发	09 年 9 月开 始批签发	11 年 5 月开 始批签发	

资料来源: 中检院, 安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 3 日

表 28: 国内 IPV 及 bOPV 疫苗临床进展与上市注册情况

登记号	疫苗名称	试验状态	试验分期	申办单位	开始时间
CTR20170648	脊髓灰质炎灭活疫苗 (Sabin 株)	进行中 (招募中)	3 期	武汉所	2017-06-02
CTR20170982	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗 (Vero 细胞)	进行中 (招募中)	3 期	北京民海	2017-08-31
CTR20170269	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero 细胞)	进行中 (尚未招募)	3 期	北京科兴	2017-08-20
受理号	药品名称	上市申请	现场检查	企业名称	预计上市时间
CXSS1700011	I 型+III 型脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸 (人二倍体细胞)	三合一审评已完成	2018/5/10	昆明所	2018 年三季度

资料来源: CDE, 安信证券研究中心

2017 年国内 IPV 疫苗接种率约 38%，2020 年后预计将提升至 90%以上。考虑到 2020 年后武汉所、北京民海、北京科兴在研的 IPV 疫苗陆陆续续上市以及产能逐步释放，bOPV 疫苗后续将被 IPV 疫苗全面替代，因此本文仅以 4 支 IPV 疫苗/人份计算其渗透率。2017 年 IPV+五联苗总批签发数量为 2625.8 万支即 656.45 万人份，以去年 1723 万新生儿数量计算，2017 年 IPV 疫苗的接种率约 38%，2020 年后我们预计将提升至 90%以上。

图 48: 昆明所 IPV 疫苗接种程序



资料来源: 昆明所官网, 安信证券研究中心

目前, IPV 市场规模约 8.85 亿元, 未来几年存在翻倍空间。2017 年昆明所、北生研、赛诺菲 IPV 疫苗合计批签发数量为 2413.7 万支, 16 年 5 月份纳入一类苗目录后现招标价为 35 元/支 (昆明所、北生研)、39 元/支 (赛诺菲), 因此测算 2017 年 IPV 疫苗市场规模约 8.85 亿元。随着未来 bOPV 疫苗逐渐退出接种程序且相关 IPV 疫苗生产厂家增多带来的产能扩张, 我们预计 IPV 疫苗接种率将提升至 90%以上, 按照未来年平均年新生儿数量 1500 万计算, 届时市场规模有望达到 20 亿元, 相较于现有市场规模存在翻倍空间。

表 29: 脊髓灰质炎疫苗市场规模测算

	IPV 疫苗	bOPV 疫苗	DTaP/IPV/Hib 疫苗
昆明所(万支)	569.3	-	-
北生研(万支)	834.78	1616.5	-
赛诺菲(万支)	1009.62	-	212.1
单价 (元/支)	35 (昆明所、北生研) 39 (赛诺菲)	2.72	600
市场规模 (亿元)	8.85	0.44	12.73

资料来源: 中检院, 安信证券研究中心

9. 微卡：新型成人肺结核预防疫苗，市场空间广阔且预期差较大

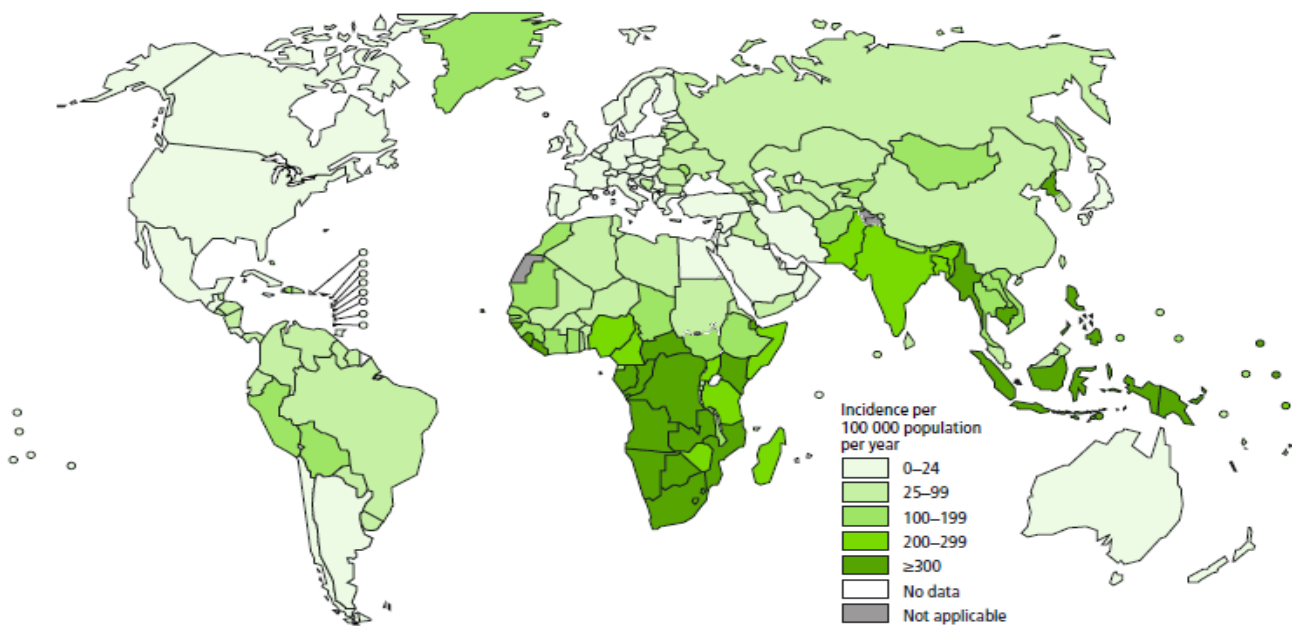
结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，可侵及许多脏器，以肺部结核感染最为常见，排菌者为其重要的传染源。人体感染结核菌后不一定发病，当抵抗力降低或细胞介导的变态反应增高时将进展为结核病。目前若能及时早期诊断，并予合理治疗，大多可获临床痊愈。

卡介苗(bacille calmet te-guérin ,BCG)是一种针对儿童预防结核病的疫苗,目前全球接种率超过 90%。但卡介苗最多能预防 80 %的结核病,对于儿童而言最大的作用可能是预防粟粒性结核病和结核性脑膜炎(非肺部结核病),且有效性仅 15 年左右,随着接种时间的延长预防效果递减。因此卡介苗不能用于成人肺部结核病的预防,而成人结核病才是全球肺结核病负担的主要部分。与此同时,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的可使相关患者的结核发病的可能性增加 25 倍,并且结核分枝杆菌的耐药性也逐渐增加,全球结核病防治形势变得更加严峻。

根据世界卫生组织披露,2016 年全球肺结核分枝杆菌潜在感染者约 17 亿人,约占全球人口 1/3,绝大多数发生在中低收入国家与地区,其中 10%左右的感染人群将在其一生中发病。2016 年全球肺结核新发病例约 1040 万人,病死人数约 170 万人,肺结核给全球高发国家带来了沉重的负担。

图 49：2016 年全球肺结核发病率（1/10 万人）情况

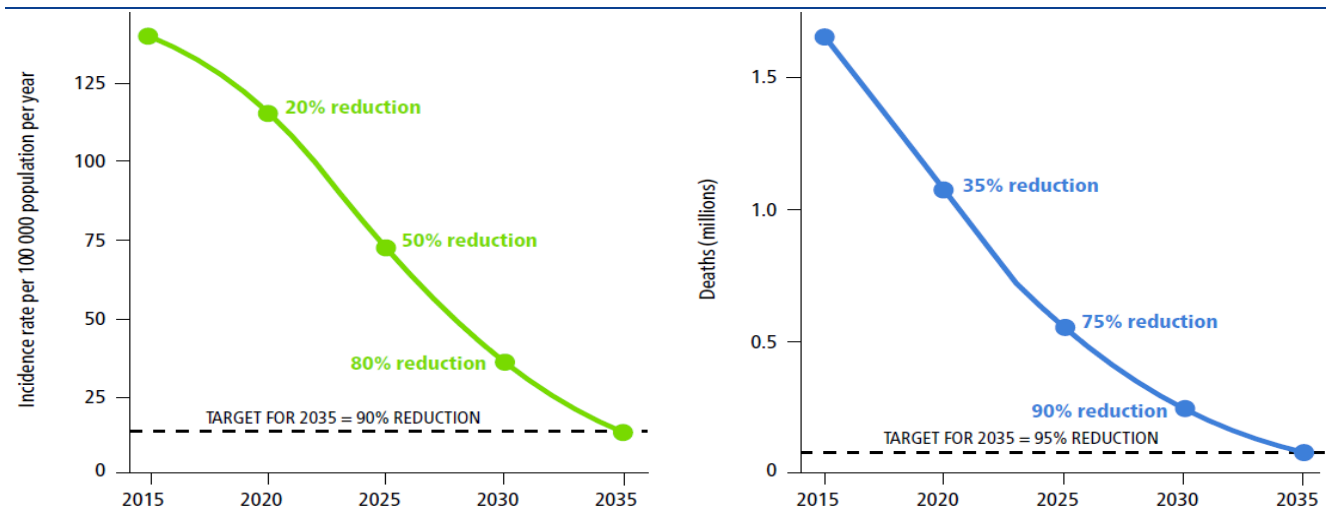
Estimated TB incidence rates, 2016



资料来源：WHO，安信证券研究中心

根据全球肺结核报告显示,目前我国约有 5.5 亿结核菌潜在感染者,仍是全球 30 个结核病高负担国家之一,近几年年均新发结核病患者约 90 万例,位居全球第 3 位。2017 年我国肺结核发病人数 83.5 万人,死亡人数 2823 人,结核病发病人数仍然较多,中西部地区、农村地区结核病防治形势严峻。

图 53: 世界卫生组织 (WHO) “终止结核病战略”



资料来源: WHO, 安信证券研究中心

表 30: 《“十三五”全国结核病防治规划》

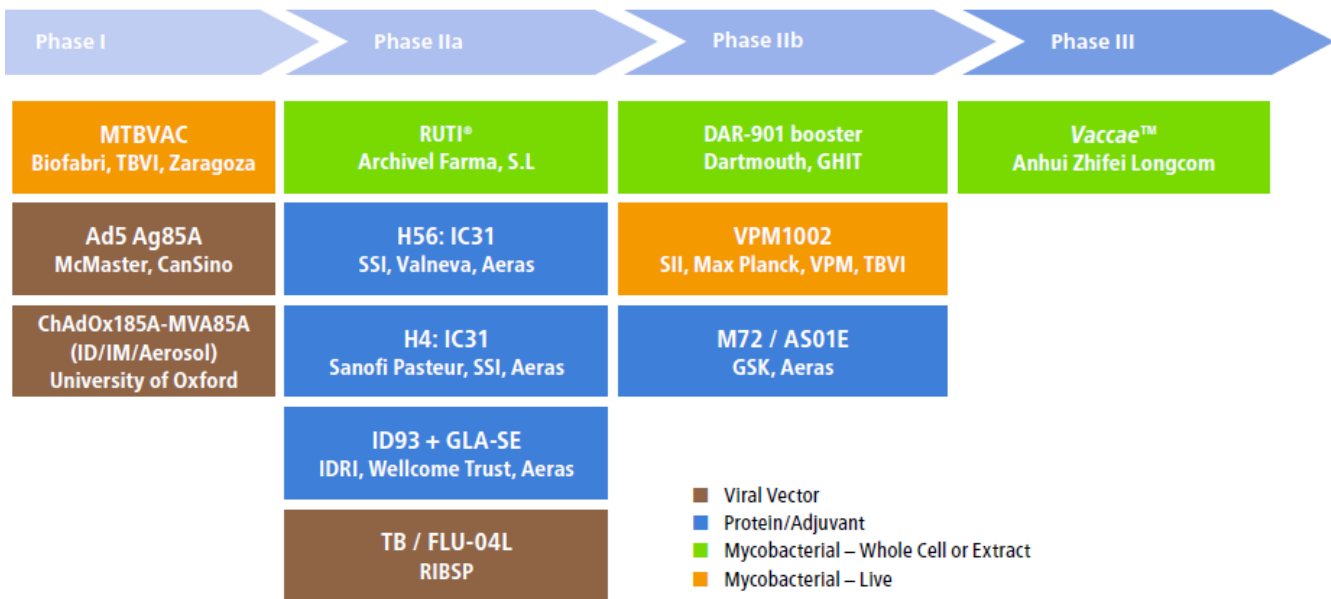
目标	《“十三五”全国结核病防治规划》核心内容
1	2020 年全国肺结核发病率下降到 58/10 万以下, 疫情偏高地区肺结核发病率较 2015 年下降 20%。
2	报告肺结核患者和疑似肺结核患者的总体到位率达到 95% 以上。病原学检查阳性肺结核患者的密切接触者筛查率达到 95%。肺结核患者病原学阳性率达到 50% 以上。耐多药肺结核高危人群耐药筛查率达到 95% 以上。
3	肺结核患者成功治疗率达到 90% 以上。基层医疗卫生机构肺结核患者规范管理率达到 90% 以上
4	学生体检结核病筛查比例明显提高。艾滋病病毒感染者的结核病检查率达到 90% 以上。公众结核病防治核心知识知晓率达到 85% 以上。
5	所有地市级定点医疗机构具备开展药敏试验、菌种鉴定和结核病分子生物学诊断的能力。所有县级定点医疗机构具备痰涂片和痰培养检测能力。东中部地区和西部地区分别有 80% 和 70% 的县(市、区)具备开展结核病分子生物学诊断的能力。
6	实现基本医疗保险、大病保险、医疗救助等制度与公共卫生项目的有效衔接。增加抗结核药品供给, 提高患者门诊和住院医疗费用保障水平, 减少患者因经济原因终止治疗, 减轻患者负担, 避免因病致贫、因病返贫。

资料来源: 国务院, 安信证券研究中心

从现有肺结核防治措施来看, 要想达到上述目标, 取决于未来引入新的、更有效的预防、诊断和治疗结核病的方法, 因此新型结核病疫苗是目前国际上研究的热点。根据 2017 年世界卫生组织的结核病报告(《Global Tuberculosis Report 2017》), 截止 2017 年 7 月, 国际上处于在研 I、II、III 期结核病疫苗临床研究中产品仅有 11 家。智飞生物子公司安徽龙科马自主研发的“母牛分枝杆菌疫苗(结核感染人群用)”即微卡是全球唯一进入 III 期临床研究的结核病疫苗。目前, 此疫苗 III 期临床试验已按期完成研究并完成报产, 6 月 5 日纳入优先评审名单, 标志着我国成为在国际上首个完成结核潜伏感染预防用疫苗临床研究的国家, 对结核杆菌潜伏感染人群预防结核病意义重大。此外, 智飞生物已开展的第二代结核潜伏感染人群预防用重组结核杆菌 AEC (BC02) 疫苗(临床批件号 2015L00704) I 期临床研究提。

图 54：全球新型结核病疫苗研发情况

The global development pipeline for new TB vaccines, August 2017^a



资料来源：《Global Tuberculosis Report 2017》，安信证券研究中心

目前，智飞生物研发的微卡拟用于结核分枝杆菌潜伏感染人群的预防，以改善患者的细胞免疫功能。根据其动物实验中发现，此疫苗预防与治疗肺结核的机制为①对T淋巴细胞增殖反应有明显促进作用，其效果优于BCG；②对巨噬细胞有激活作用，能提高巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数。同时促使巨噬细胞产生更多溶酶体酶以及H₂O₂，通过细胞毒作用杀死分枝杆菌。根据微卡III期临床试验（登记号CTR20130462）文件披露，微卡用于15-65岁结核菌素纯蛋白衍生物(TB-PPD)皮肤试验强阳性者，每两周一次、共6次，以结核病发病率为主要临床终点。根据初步临床结果来看，微卡具有预防效果显著且无明显副作用等优点，我们预计微卡有望于18年底前获批，上市后对结核菌潜伏感染人群的预防具有重大意义。

中性预测下，我们预计国内微卡存量市场近40亿元，市场空间广阔且预期差较大。我国约有5.5亿人结核分枝杆菌潜伏感染人群，假设微卡上市后定价每支400元、每人份6支、每支净利率为40%，按照渗透率分别为0.1%、0.3%、0.5%情形下测算，中性情况下市场规模有望达到39.6亿元、实现净利润15.84亿元，乐观情况下市场规模有望达到66亿元、实现净利润26.4亿元，市场空间巨大。且当前资本市场对微卡尚未形成充分认识，存在较大预期差。

表 31：国内微卡存量市场规模测算

情形	悲观	中性	乐观
潜在感染人群人数 (亿人)		5.5	
渗透率	0.1%	0.3%	0.5%
接种人次 (万人)	55	165	275
接种次数/人份	6	6	6
疫苗价格 (元/支)	400	400	400
收入 (亿元)	13.2	39.6	66
净利率率	40%	40%	40%
净利润 (亿元)	5.28	15.84	26.4

资料来源：安信证券研究中心

10. 四价流感疫苗：华兰生物与长生生物已获批，上市后今年有望实现 15 亿元以上销售额

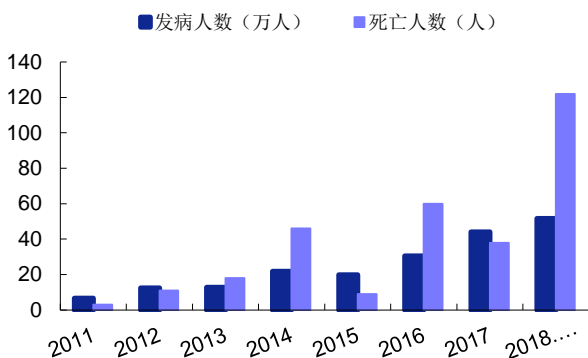
流感是流行性感冒的简称，是由于流感病毒导致的呼吸道和其他脏器的疾病，每年均会在春冬春季有不同程度的流行。在健康儿童和成人中，通常是一种急性、自限性的疾病。流感病毒是一种 RNA 病毒，主要分为 A（甲）、B（乙）、C（丙）三种亚型，其中 A（甲）、B（乙）较易造成大范围流行。

流感病毒表面分布有血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）是流感病毒最重要的表面抗原，是中和抗体的主要靶点。但这两个靶点的遗传多样性非常高，有不同的 HA 和 NA 亚型，在此基础不同的组合导致其亚型有上百种之多。目前，通行的方式是将流感病毒粗分为季节性流感、禽流感和其他动物源性流感（比如猪流感），主流疫苗也主要是针对季节性流感病毒。2013 年，国家卫计委和疾控中心（CDC）将 H1N1、H3N2、B 型一起作为季节性流感（流行性感冒），纳入国家法定传染病的丙类，而禽流感 H7N9 作为乙类传染病。

流感病毒易发生突变，预防难度较大。由于流感病毒的复制无 RNA 校正酶参与，因此 RNA 聚合酶每复制大约 1 万个核苷酸就会出错。流感病毒存在两种形式的变异方式，即抗原漂移和抗原转变，前者在甲型和乙型流感中都会发生，后者主要发生在甲型流感中。抗原漂移使得感染过的宿主可以再次发生感染。抗原转变使病毒可以产生新的亚型，并且不同保存宿主的病毒之间可以重配发生变异，而跨越物种的屏障直接感染人类。因此，由于流感病毒易发生突变导致了预防流感的难度较大。

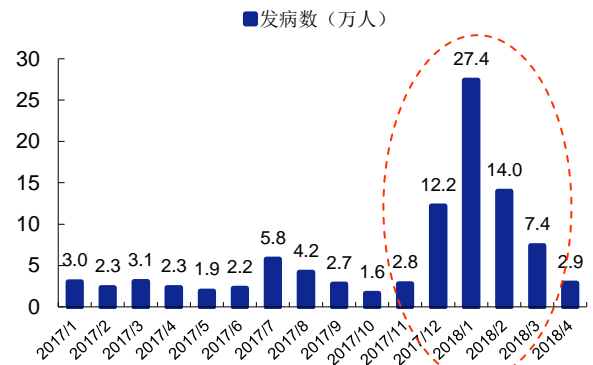
2017 年入冬以来，我国进入流感流行的高发季节且流行强度显著强于往年同期水平。尤其自进入 12 月份以来国内流感发病人数与死亡人数呈现高发态势。根据疾控中心披露，17 年 12 月份、18 年 1 月份与 2 月份国内流感发病人数分别为 12.2 万人、27.4 万人、14 万人，死亡人数分别为 5 人、56 人、50 人，显著高于较往年同期水平。

图 55：历年我国流感发病人数及死亡人数



资料来源：wind，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 4 月

图 56：2017 年以来我国各月流感发病人数



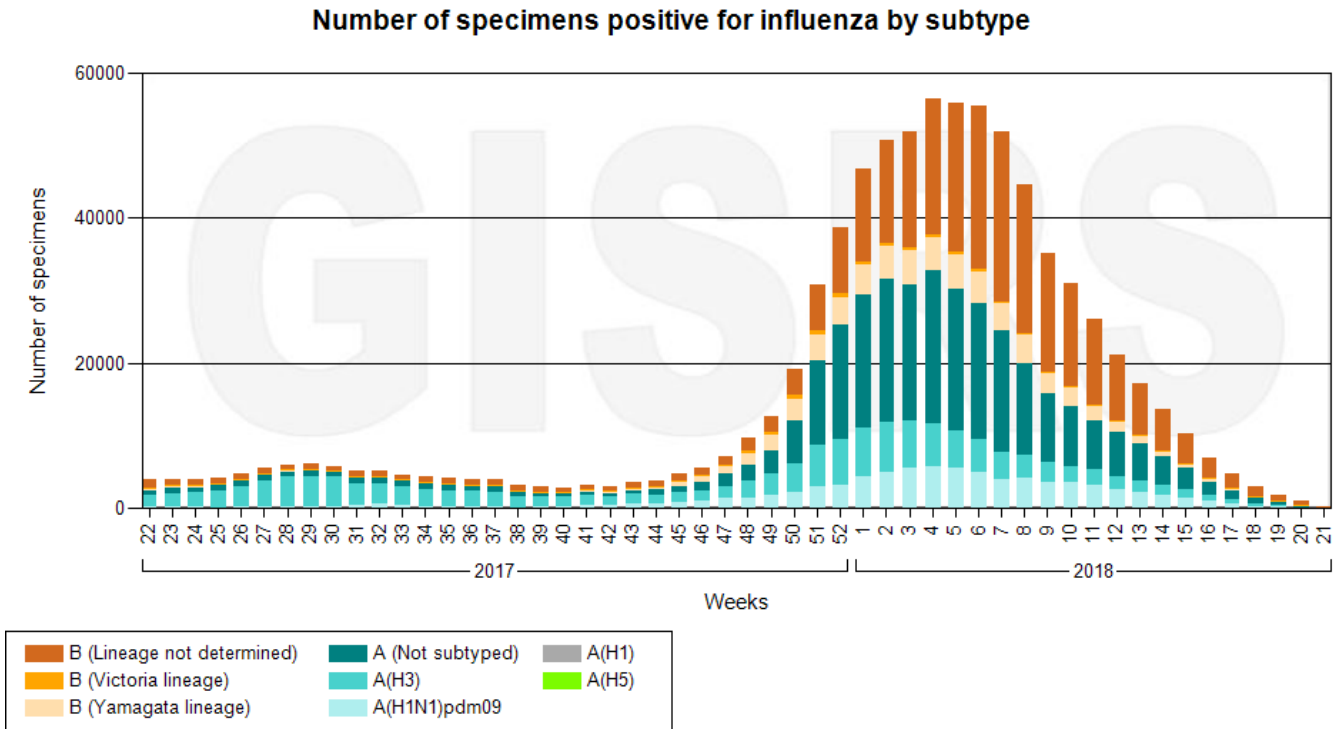
资料来源：wind，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 4 月

国内流感疫苗株和流行株不匹配是导致此次流感季节性大爆发的主要原因。目前，国内疫苗主要针对感染了 A（H1N1）和 A（H3N2）季节性流感病毒以及 B 型流感病毒人群的预防。B 型常见的流行株系有两种，分为 Yamagata 系和 Victoria 系。我国当前常用的流感疫苗为三价疫苗，主要是覆盖 A（H1N1）和 A（H3N2）以及 B 型两个株系的 Victoria 系，并未包含此次流感的优势流行株 Yamagata 系。

WHO 在 1952 年建立了全球流感监测网络（GISN），中国 CDC 也建立了自己的流感监测网络，每周通报流感疫情。根据 WHO 数据披露，2017 年入冬以来包括中国在内的东亚地区

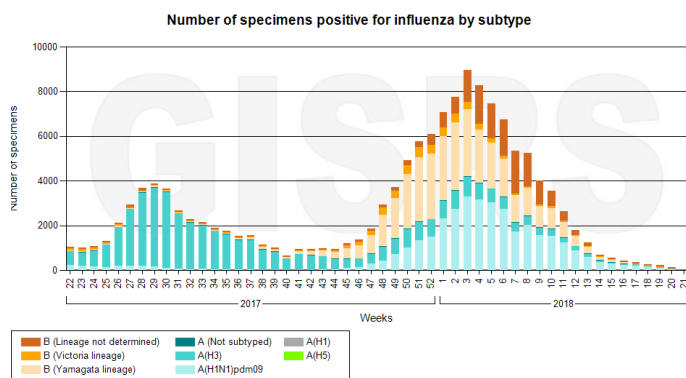
流行株中 B 型中的 Yamagata 系占比呈现明显提升态势，与全球整体情况形成鲜明对比。从往年数据来看，Yamagata 系毒株已有多年未成为优势毒株，长期在人群中传播感染人数较少，整个人群对它的免疫力低，因此是造成了此次流感爆发的主要原因。

图 57：历年全球流感病毒亚型占比情况



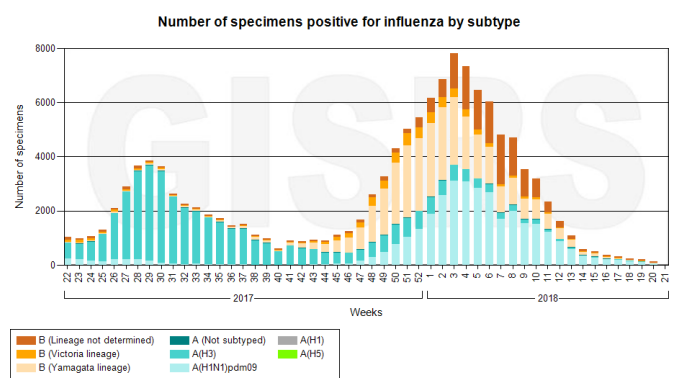
资料来源：WHO，安信证券研究中心

图 58：历年东亚流感病毒亚型占比情况



资料来源：WHO，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 3 日

图 59：历年中国流感病毒亚型占比情况



资料来源：WHO，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 3 日

目前，针对流感治疗的药物，大体分为烷胺类（金刚烷胺、金刚乙胺）、神经氨酸酶抑制剂类（奥司他韦、扎米那韦、帕米拉韦等）和其他类（利巴韦林、中成药等）。但由于流行毒株已经对烷胺类药物产生耐药，且利巴韦林不良反应较大，因此神经氨酸酶抑制剂类药物是目前临床应用的主流药物。《流行性感冒诊疗方案（2018 年版）》将奥司他韦作首选药物，扎米那韦和帕拉米韦通常仅作为重症流感或者耐药的替代治疗。

但鉴于我国往年流感患病人数较高，且易发生在孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群，每年造成的直接医疗成本较高，因此接种流感疫苗仍是目前预防流感、降低流感疾病负担最有效的手段。

表 32：国内治疗流感药物分类

分类	代表药物	临床疗效	临床应用
烷胺类	金刚烷胺、金刚乙胺以及复方制剂	所有甲型 H1N1 和 A (H3N2) 亚型流感毒株均对烷胺类药物耐药	全部耐药，无临床价值
神经氨酸酶抑制剂类	奥司他韦、扎米那韦、帕米拉韦等	<ul style="list-style-type: none"> ▪所有甲型 A (H3N2) 亚型和 B 型流感病毒均对神经氨酸酶抑制剂敏感； ▪部分甲型株 H1N1 对神经氨酸酶抑制剂敏感度降低 	<ul style="list-style-type: none"> ▪奥司他韦作为针对流感病毒的首选药物 ▪扎米那韦和帕拉米韦通常仅作为重症流感或者耐药的替代治疗
其他类	利巴韦林、中成药	-	利巴韦林业由于其强致畸性和不良反应而应避免使用

资料来源：CNKI，安信证券研究中心

流感疫苗的有效性主要依赖于疫苗株和流行株的匹配程度，必须及时的更新疫苗株才能起到有效的保护作用。2012 年起 WHO 建议在三价的基础上，也推荐同时覆盖两个株系的四价疫苗生产。目前，美国葛兰素史克的 Fluarix®与 FluLaval、赛诺菲巴斯德的 Fluzone®、CSL 旗下 Seqirus 的 Flucelvax®与 Afluria®等四价流感疫苗先后获批上市。四价流感裂解疫苗分为儿童型和成人型，其中赛诺菲巴斯德与葛兰素史克的儿童型产品较 Seqirus 覆盖的年龄段更全。根据美国 CDC 披露，儿童型四价流感疫苗的医保价格在 13-15 美元/支，而成人型医保价格在 11-14 美元/支。

表 33：美国上市四价流感裂解疫苗（儿童型）情况

Vaccine	Brandname/ Tradename	Packaging	CDC Cost/ Dose	Private Sector Cost/ Dose	Manufacturer
Influenza (Age 6 months and older)	Fluzone® Quadrivalent	10 dose vial	\$14.15	\$16.62	Sanofi Pasteur
Influenza (Age 6-35 months)	Fluzone® Quadrivalent Pediatric dose	10 pack – 1 dose syringe	\$15.11	\$19.26	Sanofi Pasteur
Influenza (Age 36 months and older)	Fluzone® Quadrivalent	10 pack – 1 dose syringe 10 pack – 1 dose vial	\$15.11 \$15.11	\$17.97 \$17.97	Sanofi Pasteur
Influenza (Age 6 months and older)	Fluarix® Quadrivalent	10 pack- 1 dose syringe	\$13.50	\$15.77	GlaxoSmithKline
Influenza (Age 6 months and older)	FluLaval Quadrivalent	10 dose vial 10 pack – 1 dose syringe	\$13.55 \$13.50	\$16.82 \$16.82	GlaxoSmithKline
Influenza (Age 4 years and older)	Flucelvax® Quadrivalent	10 pack – 1 dose syringe 10 dose vial	\$14.43 \$13.55	\$21.22 \$20.12	Seqirus USA, Inc
Influenza (Age 5 years and older)	Afluria® Quadrivalent	10 pack – 1 dose syringe 10 dose vial	\$14.43 \$13.55	\$17.97 \$16.62	Seqirus USA, Inc

资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

表 34: 美国上市四价流感裂解疫苗 (成人型) 情况

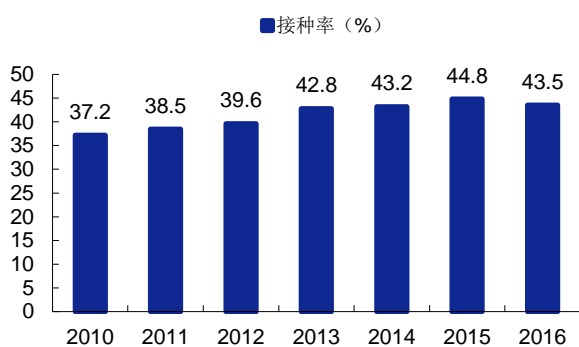
Vaccine	Brandname/ Tradename	Packaging	CDC Cost/ Dose	Private Sector Cost/ Dose	Manufacturer
Influenza [5] (Age 6 months and older)	Fluzone® Quadrivalent	10 dose vial	\$12.57	\$16.62	Sanofi Pasteur
Influenza [5] (Age 36 months and older)	Fluzone® Quadrivalent	10 pack-1 dose vial 10 pack-1 dose syringe	\$13.58 \$13.58	\$17.97 \$17.97	Sanofi Pasteur
Influenza [5] (Age 6 months and older)	Fluarix® Quadrivalent	10 pack- 1 dose syringe	\$12.22	\$15.77	GlaxoSmithKline
Influenza [5] (Age 6 months and older)	FluLaval Quadrivalent	10 pack- 1 dose syringe 10 dose vial	\$12.22 \$11.94	\$16.82 \$16.82	GlaxoSmithKline
Influenza [5] (Age 4 years and older)	Flucelvax Quadrivalent	10 pack-1 dose syringe 10 dose vial	\$12.13 \$11.35	\$21.22 \$20.12	Seqirus USA, Inc
Influenza [5] (Age 5 years and older)	Afluria® Quadrivalent	10 pack-1 dose syringe 10 dose vial	\$12.13 \$11.35	\$17.97 \$16.62	Seqirus USA, Inc

资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

据美国 CDC 数据显示, 2016 年美国供应了约 1.45 亿剂四价流感疫苗, 儿童与成人的接种率分别为 59%、43.5%, 近年来总体接种率维持在 45% 左右。儿童与老年人属于易感染的高危人群, 接种率较高, 2016 年美国儿童与 65 岁以上人群接种率分别为 59%、70.4%。

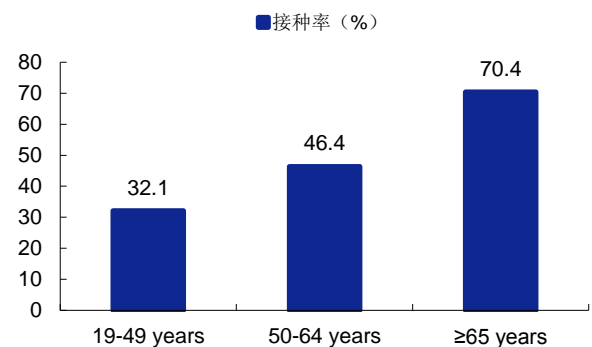
2016 年美国四价流感疫苗市场规模超过 20 亿美元, 赛诺菲的 Fluzone® 销售额约 16.2 亿美元 (包含美国之外销售), 位列全球销售额前十大产品中第四位。四价流感疫苗接种人群基数较大, 且每年都需要接种一剂, 因此潜在市场空间广阔。2016 年美国四价流感疫苗供应量约 1.45 亿剂, 保守按照 14 美元/剂计算, 2016 年美国四价流感疫苗市场规模约 21 亿美元。

图 60: 美国 19 岁以上人群历年接种流感疫苗情况



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

图 61: 2016 年美国各年龄段接种流感疫苗情况



资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

目前, 国内厂商华兰生物、长生生物、金迪克三家企业均已报产, 6 月 8 日国家药监局披露华兰生物与长生生物的成人型疫苗已经获批, 我们预计有望赶在 9-11 月接种高峰期前上市。其中, 长生生物与华兰生物报产产品均包含成人型与儿童型。另外, 长春生物与武汉所在研产品正处于临床三期, 短期四价流感疫苗市场竞争格局较为稳固。

表 35：国内四价流感裂解疫苗报产情况

受理号	药品名称	类型	技术评审			企业名称
			药理毒理专业	临床专业	药学专业	
CXSS1700015	流感病毒裂解疫苗（四价）	成人型	✓	✓	✓	长生生物
CXSS1800002	四价流感病毒裂解疫苗	儿童型	✓	排队待审	✓	长生生物
CXSS1700014	四价流感病毒裂解疫苗	成人型	✓	✓	✓	华兰生物
CXSS1800011	四价流感病毒裂解疫苗	儿童型	排队待审	排队待审	排队待审	华兰生物
CXSS1600008	流感病毒裂解疫苗（四价）	成人型	✓	排队待审	✓	金迪克

资料来源：药智网，安信证券研究中心

表 36：国内四价流感裂解疫苗临床开展情况

登记号	药物名称	类型	试验状态	试验分期	申办单位	开始时间
CTR20170983	流感病毒裂解疫苗(四价)	儿童型	进行中（招募中）	3期	长春生物制品研究所	2017-10-19
CTR20170977	流感病毒裂解疫苗(四价)	成人型	进行中（招募中）	3期	长春生物制品研究所	2017-09-28
CTR20160364	四价流感病毒裂解疫苗	成人型	进行中（招募完成）	3期	武汉生物制品研究所	2016-05-14

资料来源：CDE，安信证券研究中心

2017 年国内流感疫苗接种率约 2%，未来仍有较大提升空间。近年来，我国三价流感裂解疫苗总批签发量平均每年维持在 3000 万人份左右，接种人群分为儿童（6-35 月龄）与成人（三岁以上儿童与成人）且每年需要接种一剂，因此测算目前国内三价流感疫苗的接种率约 2%，较发达国家差距明显。国内接种率不理想主要有以下原因：1) 流感疫苗在我国属于二类疫苗，公民自费自愿接种，加之宣传力度不足、群众信任不足等因素直接影响了大众对流感疫苗的认知度。2) 接种流感疫苗后体内两周后才能产生有效保护抗体。许多人到了流感季节才想起接种，不能及时看到疫苗效果，也使其对流感疫苗信心不强。3) 流感疫苗需要每年接种，大多数人认为比较麻烦且并不是每年都有流感大爆发。

但，鉴于此次流感爆发强度显著高于往年，且一度出现抗流感病毒药断货的情况，大众对预防流感的重要性有了新的认识。与此同时，伴随着四价流感疫苗即将上市，各相关厂商已在全国各地开展推广活动，因此我们认为国内流感疫苗接种率有望进一步获得提升。

表 37：国内三价流感裂解疫苗历年批签发数量

年份	成人型（0.5ml，万支）	儿童型（0.25ml，万支）	合计
2012	2633.4	1754.1	4387.5
2013	2404.2	1755.7	4160.0
2014	2927.2	1414.8	4342.0
2015	2611.7	1219.3	3831.0
2016	1800.2	614.5	2414.7
2017	2057.9	837.0	2895.0

资料来源：中检院，安信证券研究中心

2017 年国内三价流感裂解疫苗产值约 11.38 亿元，我们保守估计今年四价流感疫苗（成人型）有望实现 15 亿元以上销售额。根据福建省最新二类苗采购目录披露，三价流感疫苗成人型平均价格约 44.6 元/支、儿童型 26.4 元/支，按照 17 年批发签量测算，各自产值分别为 9.17 亿元、2.21 亿元，合计产值约 11.38 亿元。假设今年流感疫苗维持 17 年批签发量，四价流感疫苗替代 75%左右的三价疫苗且前者成人型定价约 100 元/支、儿童型定价约 50 元/支（假设今年能够获批），基于以上假设测算，18 年四价流感疫苗成人型与儿童型有望分别实现销售 15.4 亿元、3.1 亿元，合计实现销售 18.5 亿元。随着未来四价流感疫苗全面取代三价疫苗以及接种率持续提升，四价流感疫苗的市场空间巨大。

表 38: 2017 年国内三价流感裂解疫苗产值测算

	成人型 (元/支)	儿童型 (元/支)
上海所	47	27.2
北京科兴	39	23
长生生物	47	27
长春所	45	27
华兰生物	44.5	25
赛诺菲	45	29
均价 (元/支)	44.6	26.4
2017 年批签发量 (万支)	2057.9	837
产值 (亿元)	9.17	2.21
合计产值 (亿元)	11.38	

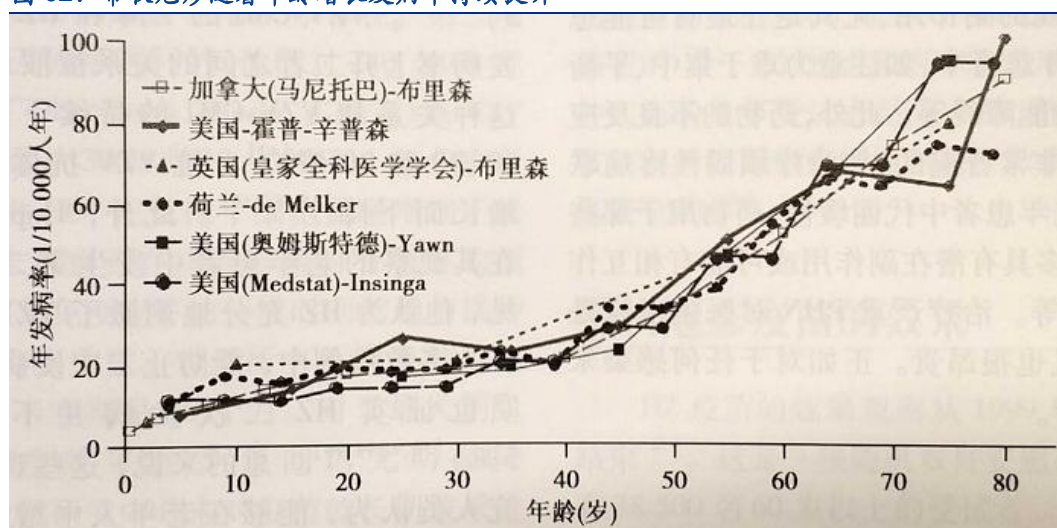
资料来源: 中检院, 安信证券研究中心 *疫苗价格选取福建省最新二类苗采购价格

11. 带状疱疹疫苗: 随着老龄化社会发展, 未来发展空间巨大

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(Varicella-Zoster Virus, VZV)引起的急性感染性皮肤病。病毒经上呼吸道或睑结膜侵入人体引起全身感染, 初次感染在幼儿表现为水痘, 在成人可为隐性感染。由于病毒具有亲神经性, 感染后可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内, 当机体免疫功能低下时, 潜伏的病毒再活化, 大量复制并沿感觉神经纤维向所支配的皮节扩散, 发生带状疱疹。皮疹一般有单侧性和按神经节段分布的特点, 有集簇性的疱疹组成, 并伴有疼痛, 年龄愈大神经痛愈重。本病好发于成人, 春秋季节多见, 发病率随年龄增大而呈显著上升。

带状疱疹后神经痛 (PHN) 是带状疱疹最常见的并发症。PHN 定义为皮疹出现后 90 天存在的疼痛, 当 PHN 出现后, 年龄是最重要的预后因素, 对于超过 50 岁的患者发病率很普遍。部分老年患者神经痛可持续数月或年余, 可严重影响睡眠和情绪, 疼痛程度较重, 持续时间较长者可导致精神焦虑、抑郁等表现, 显著影响患者的生活质量。

图 62: 带状疱疹随着年龄增长发病率持续提升



资料来源: CNKI, 安信证券研究中心

带状疱疹急性期治疗应在 72 小时内使用核苷类似物 (如阿昔洛韦、伐昔洛韦、伐昔洛韦) 治疗, 但考虑到临床鉴别诊疗等时间, 有时候难以及时获得治疗, 且带状疱疹并发症常发显著影响了患者的生活质量, 因此采用疫苗主动预防十分重要。

目前，已上市的带状疱疹疫苗主要有默沙东的 Zostavax 与葛兰素史克的 Shingrix：

- ✓ **Zostavax:** 是全球第一款带状疱疹疫苗，2006 年上市，为减毒活疫苗，其对于 50-59 岁人群预防效果较好，但对 60 岁及以上人群，随着年龄的增大预防效果愈差。2017 年全球销售额约 6.68 亿美元。
- ✓ **Shingrix:** 2017 年 10 月，葛兰素史克研发的新一代带状疱疹灭活疫苗 Shingrix 获批上市，能够预防 90% 以上的带状疱疹以及带状疱疹后神经痛（PHN）并发症的发生，且各年龄段预防效果相当，并未出现随着年龄的增大预防效果递减的现象。目前，Zostavax 美国价格约 134 美元/支，Shingrix 价格约 102 美元/支即 204 元/人份，我们判断 Shingrix 未来几年内有望凭借着良好的预防效果以及性价比优势快速取代 Zostavax 成为主流的带状疱疹疫苗。

表 39：美国上市带状疱疹疫苗对比

	Zostavax	Shingrix
上市时间	2006 年 5 月 25 日	2017 年 10 月 20 日
厂家	默沙东	葛兰素史克
类型	减毒活疫苗	灭活疫苗
适龄人群	50 及以上人群	50 及以上人群
接种程序	1 针	2 针：0、2-6 月分别接种 1 剂
预防效果	<ul style="list-style-type: none"> ▪50-59 岁人群：能够预防 70% 左右的带状疱疹，预防不到 50% 带状疱疹后神经痛（PHN）并发症的发生 ▪随着年龄段越大，预防效果越差 	<ul style="list-style-type: none"> ▪能够预防 90% 以上的带状疱疹以及带状疱疹后神经痛（PHN）并发症的发生； ▪各年龄段预防效果相当

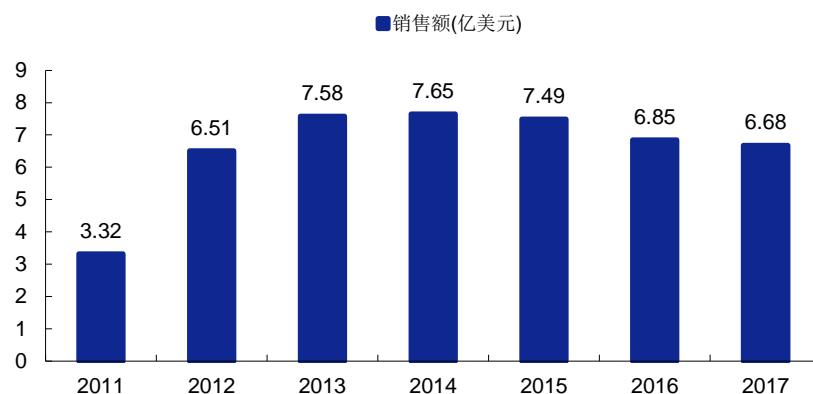
资料来源：FDA，安信证券研究中心

表 40：美国已上市带状疱疹价格对比

Vaccine	Brandname/ Tradename	Packaging	CDC Cost/ Dose	Private Sector Cost/ Dose	Manufacturer
Zoster Vaccine Live	Zostavax®	10 pack – 1 dose vial	\$134.16	\$212.67	Merck
Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted	Shingrix	1 pack – 1 dose vial	\$102.19	\$140.00	GlaxoSmithKline
		10 pack – 1 dose vial	\$102.19	\$140.00	

资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

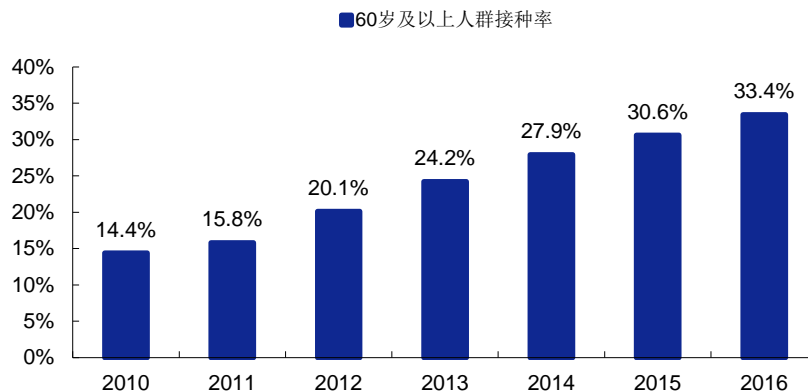
图 63：Zostavax 历年销售额



资料来源：Bloomberg，安信证券研究中心

根据美国 CDC 调查研究，2010 年美国 60 岁及以上人群接种带状疱疹疫苗比例约 14.4%，随后几年逐渐提升，2016 年接种达到 33.4%。随着葛兰素史克 Shingrix 2017 年上市后，我们预计接种率有望持续提升。

图 64：美国 60 岁及以上人群带状疱疹疫苗接种情况



资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

目前，国内尚未有带状疱疹疫苗上市，报批临床的厂商共有 6 家且报批的均为减毒活疫苗。其中，进展较快的主要有长生生物与长春高新旗下的百克生物，分别处于临床 3 期、2 期，我们预计有望于 2020 年前后获批上市。随着我国老龄化社会的发展，考虑到带状疱疹疫苗的临床急需性，我们判断其未来市场空间巨大。

表 41：国内带状疱疹减毒活疫苗注册与临床开展情况

受理号	药品名称	企业名称	审评结论	状态开始日	临床进度
CXSL1200074	带状疱疹减毒活疫苗	长春长生生物科技股份有限公司	批准临床	2014-08-26	临床 3 期（招募完成）
CXSL1100051	带状疱疹减毒活疫苗	长春百克生物科技股份公司	批准临床	2014-07-02	临床 2 期（招募完成）
CXSL1300054	冻干带状疱疹减毒活疫苗	北京万泰生物药业股份有限公司	批准临床	2015-10-13	-
CXSL1600091	带状疱疹减毒活疫苗	上海生物制品研究所有限责任公司	批准临床	2017-08-21	-
CXSL1400099	带状疱疹减毒活疫苗	长春祈健生物制品有限公司	批准临床	2017-08-21	-
CXSL1300054	冻干带状疱疹减毒活疫苗	北京万泰生物药业股份有限公司	批准临床	2015-10-13	-
CXSL1700087	带状疱疹减毒活疫苗	大连雅立峰生物制药有限公司	在审评审批中	2017-11-02	-

资料来源：药智网，安信证券研究中心

12. 多联苗：重点关注 AC-Hib 三联苗与 DTaP-Hib 四联苗

除了上述重磅新型疫苗外，多联苗同样也是盛产重磅产品的摇篮，例如 DTaP 及联苗系列、麻腮风-水痘及其联苗系列均是全球销售额前十大的品种。多联苗的核心优势在于可以集多个单苗为一体来预防多种疾病，不仅可以大幅减少婴幼儿接种的针次并且可以简化接种过程增强家长和婴幼儿接种的依从性。

将多个单苗组合成多联疫苗的前提是各单苗的接种免疫时间必须具有相对一致性，因此全球上市的多联苗多为 DTaP 及联苗系列、麻腮风-水痘及其联苗系列。目前，美国已上市的五联苗主要有赛诺菲的 DTaP-IPV-Hib 疫苗、葛兰素史克的 DTaP-HepB-IPV 疫苗，四联苗主要有 DTaP-IPV 疫苗以及 MMR/Varicella 疫苗（麻腮风-水痘），三联苗主要有 DTaP 与 MMR。另外，六联苗 DTaP-IPV-Hib-HepB 是基于赛诺菲 DTaP-IPV 疫苗与默沙东 Hib-HepB 疫苗联合开发的，商品名为 Vaxelis，2018 年有望上市成为美国第一款六联苗。

表 42: 美国已上市的主要联合疫苗

Vaccine	Brandname/ Tradename	Packaging	CDC Cost/ Dose	Private Sector Cost/ Dose	Manufacturer
DTaP	Daptacel®	10 pack – 1 dose vial	\$17.61	\$30.00	Sanofi Pasteur
DTaP	Infanrix®	10 pack – 1 dose vial	\$18.19	\$24.05	GlaxoSmithKline
		10 pack – 1 dose syringe	\$18.19	\$24.05	
DTaP-IPV	Quadracel™	10 pack – 1 dose vial	\$39.57	\$51.67	Sanofi Pasteur
DTaP-IPV	Kinrix®	10 pack – 1 dose vial	\$40.64	\$50.70	GlaxoSmithKline
		10 pack – 1 dose syringe	\$40.64	\$50.70	
DTaP-Hep B-IPV	Pediarix®	10 pack – 1 dose syringe	\$57.97	\$76.95	GlaxoSmithKline
DTaP-IPV-Hib	Pentacel®	5 pack – 1 dose vial	\$58.33	\$92.58	Sanofi Pasteur
Measles, Mumps and Rubella (MMR)	M-M-R®II	10 pack – 1 dose vial	\$21.05	\$70.92	Merck
MMR/Varicella	ProQuad®	10 pack – 1 dose vial	\$125.11	\$202.41	Merck
Tetanus and Diphtheria Toxoids	Tenvirac®	10 pack – 1 dose syringe	\$20.05	\$32.89	Sanofi Pasteur
		10 pack – 1 dose vial	\$20.05	\$32.89	
Tetanus and Diphtheria Toxoids	Td Vaccine	10 pack – 1 dose vial	\$12.53	\$23.93	Grifols
Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis	Boostrix®	10 pack – 1 dose vial	\$31.37	\$40.05	GlaxoSmithKline
		10 pack – 1 dose syringe	\$31.37	\$40.05	
Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis	Adacel®	10 pack – 1 dose vial	\$30.89	\$44.24	Sanofi Pasteur
		5 pack – 1 dose syringe	\$30.89	\$44.24	

资料来源: 美国 CDC, 安信证券研究中心

目前, 国内已上市的多联苗主要有赛诺菲巴斯德的 DTaP-IPV-Hib 五联苗、康泰生物的 DTaP-Hib 四联苗、智飞生物的 AC-hib 三联苗。从国内临床申报与临床进展来看, 国内已有多家企业正在申报多联苗, 但临床进展缓慢, 我们预计未来五年内上述已上市的多联苗市场竞争格局较为稳固。

表 43: 国内在研多联苗情况

受理号	药品名称	企业名称	状态开始日	状态	临床进展
CXSL1400114	吸附无细胞百白破/b 型流感嗜血杆菌/AC 群脑膜炎球菌联合疫苗	武汉所	2016/12/8	批准临床	-
CXSS1300019	AC 群脑膜炎球菌多糖-b 型流感嗜血杆菌结合疫苗	罗益生物	2018/1/10	批准临床	-
CXSL1300121	吸附无细胞百白破/b 型流感嗜血杆菌联合疫苗	武汉所	2015/4/22	批准临床	临床 1 期
CXSL1400145	A 群 C 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	欧林生物	2017/1/11	批准临床	-
CXSL1000027	吸附无细胞百白破/b 型流感嗜血杆菌联合疫苗	沃森生物	2012/4/25	批准临床	-
CXSL1400126	吸附无细胞百(三组分)白破联合疫苗	康希诺生物	2018/1/17	批准临床	-
CXSL1200012	吸附无细胞百(三组分)白破联合疫苗	北生研	2016/12/30	批准临床	-
CXSL1700096	无细胞百白破-Sabin 株脊髓灰质炎联合疫苗	昆明所	2017/9/29	临床审评中	-
CXSL1700119	吸附无细胞百(三组分)白破联合疫苗	华兰生物	2017/12/12	临床审评中	-
CXSL1700079	吸附无细胞百白破(组分)联合疫苗	康泰生物	2017/9/6	临床审评中	-
CXSL1600098	吸附无细胞百白破联合疫苗(组分)	武汉所	2017/5/10	临床审评中	-

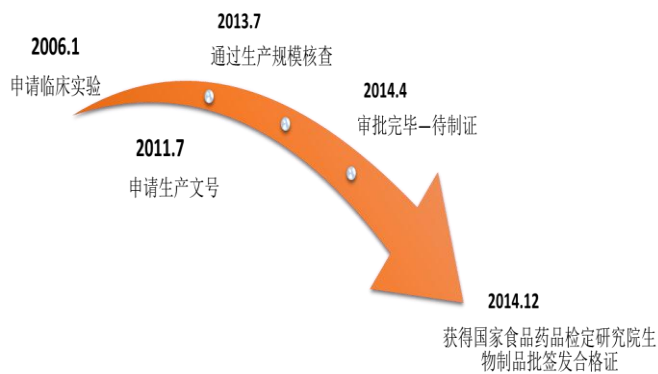
资料来源: CDE, 安信证券研究中心

12.1. AC-Hib 三联苗：智飞生物独家品种，正处于快速放量期

Ac-Hib 三联疫苗是智飞生物研发的重磅品种，于 2014 年 12 月获批、2015 年第二季度开始上市销售，为全球独家产品。Ac-Hib 三联疫苗主要用于预防 A 群、C 群脑膜炎球菌和 B 型流感嗜血杆菌引起的疾病，可以同时起到 AC 结合疫苗与 Hib 疫苗的作用。

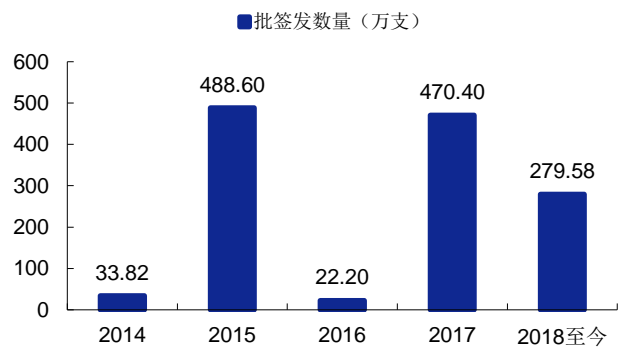
2016 年受山东疫苗事件的影响，二类苗行业销售渠道陷入停滞状态，延缓了三联苗的快速放量的节奏。随着上述事件的影响逐渐淡去以及销售渠道重塑完毕后，根据公司年报，2017 年三联苗销售近 400 万支，恢复了高增长态势。2017 年以及 18 年至今三联苗分别获得批签发数量 470.4 万支、279.58 万支。

图 65：AC-hib 疫苗上市历程



资料来源：CDE，安信证券研究中心

图 66：AC-hib 疫苗历年批签发数量



资料来源：中检院，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 12 日

我们判断 AC-Hib 三联疫苗对传统的单价或二价疫苗存在较大替代空间，主要基于以下两点：

- ✓ **接种针次从传统单苗合计的 7 次降为 4 次，具有显著的优势。** AC-Hib 三联疫苗全程需要接种 4 次，而 AC 结合疫苗（4 次）和 Hib 结合疫苗（3 次）共需接种 7 次。因此，AC-Hib 三联疫苗具有针次数少而降低接种者痛苦、降低多次接种不良反应的累计风险等优点，对传统的 AC 结合疫苗和 Hib 疫苗替代优势明显。
- ✓ **AC-Hib 三联苗的接种费用和 AC 结合疫苗、Hib 结合疫苗合计费用相差不大。** 根据最新的贵州省二类苗采购目录，公司的 AC-Hib 三联疫苗价格为 216 元/支，每人份共计 864 元。而 AC 结合疫苗价格为 83 元/支，每人份共计 332 元，Hib 结合疫苗价格为 78 元/支，每人份共计 234 元，联合接种总费用为 566 元，与三联苗接种费用相差不大。且 AC-Hib 三联疫苗、AC 结合疫苗和 Hib 疫苗同为二类疫苗，都由接种者自费，在二者费用差别不大的情况下，接种者的家长必然会选择针试次数少、不良反应累计风险小的 AC-Hib 三联疫苗。

表 44: AC-hib 疫苗与单苗对比

疫苗名称	AC-Hib 三联疫苗	A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	Hib 结合疫苗
获批时间	2014.12	2007	2011
预防疾病	预防 A 群、C 群脑膜炎球菌和 b 型流感嗜血杆菌引起的疾病	预防 A 群、C 群脑膜炎球菌引起的疾病	预防 b 型流感嗜血杆菌引起的流脑以及细菌性肺炎
类型	二类苗	二类苗	二类苗
接种对象	2 月龄及以上婴幼儿	3 月龄以上婴幼儿	2 月-5 岁龄的婴幼儿
接种程序	3、4、5 月 (基础), 12 月加强	3、4、5 月 (基础)、24 月加强	2、4 月 (基础), 12-15 月 (加强)
接种剂量	4 针	4 针	3 针
终端价格 (元/支)	216	83	78
总价格 (元/人份)	864	332	234
17 年批签发数量 (万支)	470.40	539.84	1155.97
17 年毛估接种率	7%	8%	22%

资料来源: 公司公告、中检院等, 安信证券研究中心

我们判断 AC-Hib 三联疫苗已经步入了快速放量阶段, 未来三年有望分别实现 600 万支、800 万支、900 万支销售量, 按照每支 216 元/支 (含税)、每支净利润约 100 元测算, 2018-2020 年有望分别实现销售额 12.6 亿元、16.8 亿元、18.9 亿元, 分别贡献净利润 6 亿元、8 亿元、9 亿元。

表 45: AC-Hib 三联疫苗未来三年销售预测

	2017	2018E	2019E	2020E
销量 (万支)	400	600	800	900
价格 (元/支, 含税)	216	216	216	216
净利润 (元/支)	95	100	100	100
收入 (亿元)	8.4	12.6	16.8	18.9
净利润 (亿元)	3.8	6	8	9

资料来源: 安信证券研究中心

12.2. 五联苗 (DTaP-IPV-Hib) 与四联苗 (DTaP-Hib)

目前, 国内上市的 DTaP 联苗系列产品主要有康泰生物的四联苗 (DTaP-Hib) 四联苗与赛诺菲巴斯德五联苗 (DTaP-IPV-Hib), 分别于 2012 年 7 月、2011 年获批上市。相较于其单苗而言, 四联苗与五联苗每人份接种数量均为 4 支, 具有明显降低接种针次数量的优势。虽然四联苗与五联苗为二类苗且价格相对较高, 但市场仍出现供不应求的现象。

表 46: 五联苗、四联苗与其单苗对比

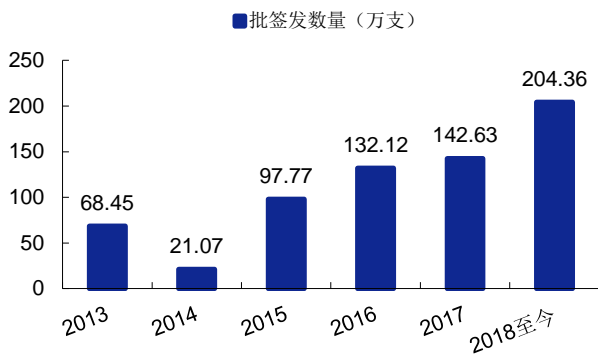
疫苗名称	百白破 (DTaP)	灭活脊髓灰质疫苗 (IPV)	b 型流感嗜血杆菌结合疫苗 (Hib)	四联苗 (DTaP-Hib)	五联苗 (DTaP-Hib-IPV)
类型	一类苗	一类苗	二类苗	二类苗	二类苗
接种对象	3 月龄至 6 周岁婴幼儿	2 月龄以上婴幼儿	2 月龄-5 周岁的婴幼儿	3 月龄以上婴儿	2 月龄以上婴幼儿
接种程序	3、4、5、18 月龄分别接种 1 剂	2、3、4、18 月龄分别接种 1 剂	2、4、12-15 月龄分别接种 1 剂	3、4、5、18-24 月龄分别接种 1 剂	2、3、4、18 月龄分别接种 1 剂
接种剂量	4	4	3	4	4
终端价格 (元/支)	3.4	35	78	275	600
总价格 (元/人份)	13.6	140	234	1100	2400

资料来源: 公司公告、中检院等, 安信证券研究中心

四联苗迎来发展契机, 已步入快速放量阶段且具有持续性。根据药监局及中检院披露, 去年四季度赛诺菲巴斯德的五联苗 8 批次未通过批签发暂停供应 (预计 18 年三季度末才能重新上市) 叠加 11 月份长生生物与武汉所百白破疫苗效价检测不合格, 造成了市面疫苗供应紧张,

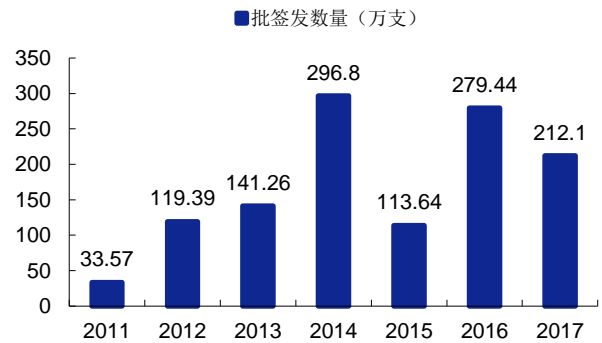
康泰生物的四联苗作为最佳替代产品助推了销量的快速提升。2017年及18年一季度四联苗分别实现150万支、85万支销售量，18年全年有望实现400万支以上销量。与此同时，康泰生物正加强销售队伍的建设，补足短板，我们预计即使赛诺菲巴斯德的五联苗重新上市，对四联苗的放量节奏影响不会太大。

图 67：百白破-hib 四联苗历年批签发数量



资料来源：中检院，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 12 日

图 68：百白破-hib-IPV 五联苗历年批签发数量

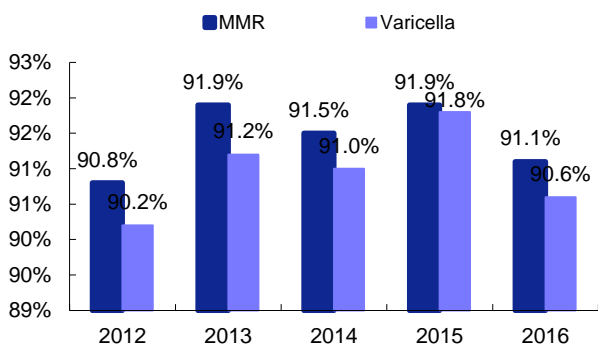


资料来源：中检院，安信证券研究中心 *时间截止 18 年 6 月 12 日

12.3. 麻腮风-水痘四联苗：未来国内潜力重磅品种

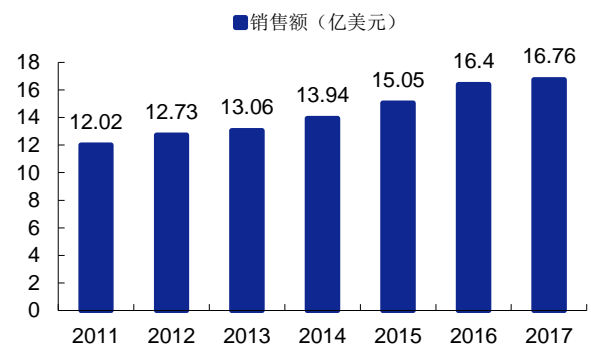
2015年9月，默沙东的MMR（麻腮风）/Varicella（水痘）四联苗获得FDA批准上市，商品名为ProQuad®，用于预防麻疹、腮腺炎、风疹、水痘等疾病，适用人群为12个月至12岁的儿童。根据美国CDC披露，近年来麻腮风以及水痘接种率均维持在90%以上，2017年默沙东MMR/Varicella及其联苗ProQuad的销售额共计16.76亿美元。

图 69：美国麻腮风疫苗以及水痘疫苗历年接种率情况



资料来源：美国 CDC，安信证券研究中心

图 70：默沙东麻腮风/水痘及其联苗历年销售额



资料来源：Bloomberg，安信证券研究中心

目前，国内尚未有麻腮风-水痘联合疫苗上市，国内厂商均处于临床前研究阶段。鉴于国内麻腮风联合减毒疫苗以及水痘减毒活疫苗市场空间较大，按照2017年批签发数量进行测算，二者合计产值超过20亿元，麻腮风-水痘联合疫苗必然成为各疫苗企业研发的热点。联苗的研发必须以单苗技术为基础，康泰生物从国外引进了“腮腺炎疫苗”毒株，有望凭借国内领先的联苗技术，最先突破“麻腮风+水痘”四联苗。

- ✓ **麻腮风联合减毒活疫苗**：国内仅北生研和上海所两家企业获批，对于儿童而言是一类苗，2016年北京招标价格为20.8/支，对于成人而言是二类苗，最新贵州采购价格为76元/支。由于成人接种麻腮风联合减毒活疫苗的人数较少，因此我们保守按照儿童接种价格

和 2017 年批签发数量 2578 万支测算，2017 年产值约 5.4 亿元。

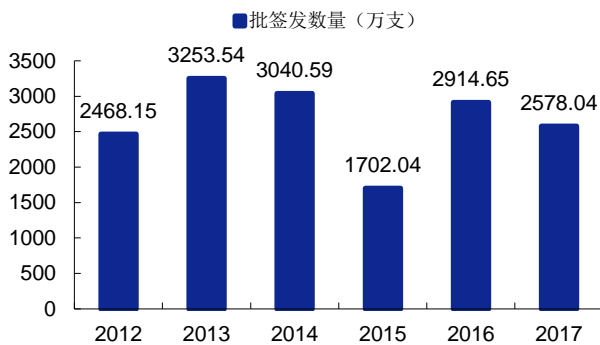
- ✓ **水痘减毒活疫苗：**国内获批厂家主要有上海所、北生研、长生生物等 7 家企业，为二类苗，最新贵州省采购价格为 131 元/支，按照 17 年批签发数量 1432.93 万支计算，17 年产值约 18.8 亿元。

表 47：麻腮风、水痘及其联苗对比

疫苗名称	麻腮风联合减毒活疫苗	水痘减毒活疫苗	麻腮风-水痘联合疫苗
类型	<ul style="list-style-type: none"> 儿童：一类苗 成人：二类苗 	二类苗	国内尚未上市
接种对象	12 月龄以上人群	12 个月至 12 岁的儿童	12 个月至 12 岁的儿童
接种剂量	1 剂	1 剂	1 剂
终端价格 (元/支)	<ul style="list-style-type: none"> 儿童型：20.8 成人：76 	131	美国 CDC 价格：125.11 美元/支

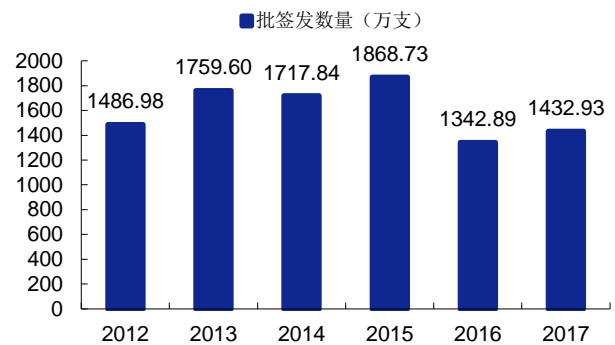
资料来源：CDC，安信证券研究中心 *水痘疫苗价格为长生生物在贵州省最新采购价格

图 71：国内麻腮风联合减毒活疫苗历年批签发数量



资料来源：中检院，安信证券研究中心

图 72：国内水痘减毒活疫苗历年批签发数量



资料来源：中检院，安信证券研究中心

13. 重点上市公司

13.1. 智飞生物：重磅品种陆续获批，助推公司未来业绩持续高增长

AC-Hib 疫苗步入高速放量期，今年有望实现实现销量 600 万支。2016 年受山东疫苗事件的影响，二类苗行业销售渠道陷入停滞状态，延缓了三联苗的快速放量的节奏。随着上述事件的影响逐渐淡去以及销售渠道重塑完毕后，根据公司年报，2017 年三联苗销售近 400 万支，恢复了高速增长态势。AC-Hib 三联疫苗已经步入了快速放量阶段，我们预计未来三年有望分别实现 600 万支、800 万支、900 万支销售量，按照每支 216 元/支（含税）、每支净利润约 100 元测算，2018-2020 年有望分别实现销售额 12.6 亿元、16.8 亿元、18.9 亿元，分别贡献净利润 6 亿元、8 亿元、9 亿元。

四价 HPV 疫苗销售态势非常良好，九价 HPV 疫苗上市后实现了 16-45 年龄段全覆盖。我们预计一季度公司四价 HPV 疫苗销量约 70 万左右，销售态势非常良好。根据各省公共资源平台及中检所披露，截止目前四价 HPV 疫苗已在 27 个省份中标，共计获得批签发数量 205 万支，我们预计全年有望实现 500 万左右销量。九价 HPV 疫苗获批适龄接种人群为 16-26 岁女性，与四价 HPV 疫苗的适龄接种年龄段形成互补，随着国内批签发数量的提升，我们预计将成为四价 HPV 疫苗的有益补充，截止目前九价 HPV 疫苗已获得批签发数量 6022 支。

五价口服轮状病毒疫苗获批，公司产品线再填重磅品种。4 月 20 日公司公告，公司独家代

理默沙东的五价口服轮状病毒疫苗获批，产品线再填重磅品种。根据默沙东年报，五价口服轮状病毒疫苗 2017 年销售额约 6.9 亿美元，位居全球销售额前十大疫苗之列，市场空间巨大。假定未来我国年均新生儿数量约 1600 万，五价口服轮状病毒疫苗接种率将达到 40% 以上，按照每剂 300 元/支即每人份 900 元计算（美国每剂价格 62 美元、香港每剂 600 港元，国内定价打个折扣），国内市场规模约 58 亿元。根据公司此前公告与默沙东签订的代理合同测算，未来每年有望为公司带来 3 亿元以上净利润。

微卡报产获得受理，将与 EC 诊断试剂盒形成肺结核“诊断筛查+预防+治疗”全产品链布局，未来前景广阔。公司公告，子公司龙科马的母牛分枝杆菌疫苗即微卡报产获得 CDE 受理，并于 6 月 13 日正式被纳入优先评审名单，我们预计有望于年底前获批。微卡为全球唯一完成 III 期临床的成人肺结核预防疫苗，我国约有 5.5 亿人感染了结核菌，结核菌潜伏感染人群在特定条件下将进展为结核病，因此微卡用于结核菌潜伏感染人群的免疫预防的市场前景巨大。另外，与微卡是配套用于潜在感染结合杆菌人群的筛查的 EC 诊断试剂盒目前处于 III 期临床末期，我们预计有望于明年上市。因此，待到微卡与 EC 诊断试剂盒全部上市后，公司将形成肺结核“诊断筛查+预防+治疗”全产品链的布局，未来发展前景非常广阔。

投资建议：我们预计公司 2018 年-2020 年的净利润分别为 12.87 亿元、19.95 亿元、24.68 亿元，EPS 分别为 0.8 元、1.25 元、1.54 元。考虑到公司核心品种 AC-Hib 疫苗逐渐恢复放量，重新独家代理默沙东的 23 价肺炎疫苗与灭活甲肝疫苗带来额外的利润增厚，HPV 疫苗上市开始大幅提升公司业绩弹性，五价口服轮状病毒疫苗、微卡（预防适应症）、EC 诊断试剂盒等重磅产品后续有望陆续上市，公司价值有望得到新一轮重塑，估值中枢进一步上移，给予公司买入-A 的投资评级，上调 6 个月目标价为 56 元，相当于 2019 年 45 倍动态市盈率。

风险提示：疫苗销售不达预期；在研产品审批进度延迟；

13.2. 康泰生物：研发管线最为丰富的疫苗企业之一

四联苗迎来发展契机，已步入快速放量阶段且具有持续性。根据药监局及中检院披露，去年四季度赛诺菲巴斯德的五联苗 8 批次未通过批签发暂停供应（预计 18 年三季度末才能重新上市）叠加 11 月份长生生物与武汉所百白破疫苗效价检测不合格，造成了市面疫苗供应紧张，康泰生物的四联苗作为最佳替代产品助推了销量的快速提升。2017 年及 18 年一季度四联苗分别实现 150 万支、85 万支销售量，18 年全年有望实现 400 万支以上销量。与此同时，康泰生物正加强销售队伍的建设，补足短板，我们预计即使赛诺菲巴斯德的五联苗重新上市，对四联苗的放量节奏影响不会太大。

公司研发管线梯队丰富逐渐步入收获期，公司价值有望得到重塑。1) **报产品种：**主要有 23 价肺炎球菌多糖疫苗、吸附无细胞百白破联合疫苗、冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)、四价流脑、冻干 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗等，前两个产品均已完成现场核查。狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)为世界卫生组织推荐使用的“金标准”疫苗，具有免疫原性强、副反应少、无致癌性等优点，目前国内厂家仅成都康华获批，但由于生产工艺复杂、产率低，近年来批签发数量不高，公司产品目前正处于现场检查阶段，我们预计 2018 年底左右获批，届时将成为公司另一重磅疫苗品种。2) **处于 III 期临床品种：**主要有 13 价肺炎球菌结合疫苗、Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero 细胞)、冻干人用狂犬病疫苗(人二倍体细胞)等品种。①13 价肺炎球菌结合疫苗为全球最为畅销的疫苗品种，17 年销售额约 56 亿美元（辉瑞年报），目前公司产品进度仅次于沃森生物，我们预计有望于 2020 年获批。②Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(sIPV)同样为重磅品种，目前 WHO 全面推行 IPV 取代 OPV，由于国内产能不足仅北生

研和昆明所的产品获批，因此采取“1IPV+3OPV”的序贯免疫策略是减少 IPV 使用剂次又能保证更多婴幼儿接种的折中之选。2016 年 IPV 被纳入国家免疫规划，未来随着产能逐步爬坡，IPV 将全面取代 OPV，替代空间巨大，我们预计公司的产品有望于 2020 年获批。**3) 获批临床或临床前研究品种：**主要有重组肠道病毒 71 型疫苗(汉逊酵母)、无细胞百白破-脊髓灰质-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗、五价口服轮状病毒活疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗(HPV)等重磅潜力品种。

投资建议：由于四联苗销售超预期，我们上调公司 18 年盈利预测，预计公司 2018 年-2020 年的净利润分别为 4.6 亿元、6.51 亿元、10.45 亿元。考虑到四联苗正处于高速放量期，且公司在研管线丰富，其中不乏第三代狂犬病疫苗、13 价肺炎结合疫苗、sIPV 等重磅品种，未来几年内将陆陆续续上市，为公司的持续高增长提供保障。给予增持-A 的投资评级，6 个月目标价为 72 元。

风险提示：市场拓展不达预期，研发进度不达预期

14. 风险提示

行业政策调整风险，疫苗销售不达预期，研发进度不达预期

■ 行业评级体系

收益评级:

领先大市 — 未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 10%以上;

同步大市 — 未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-10%至 10%;

落后大市 — 未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 10%以上;

风险评级:

A — 正常风险, 未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动;

B — 较高风险, 未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动;

■ 分析师声明

崔文亮声明, 本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格, 勤勉尽责、诚实守信。本人对本报告的内容和观点负责, 保证信息来源合法合规、研究方法专业审慎、研究观点独立公正、分析结论具有合理依据, 特此声明。

■ 本公司具备证券投资咨询业务资格的说明

安信证券股份有限公司(以下简称“本公司”)经中国证券监督管理委员会核准, 取得证券投资咨询业务许可。本公司及其投资咨询人员可以为证券投资人或客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或间接的有偿咨询服务。发布证券研究报告, 是证券投资咨询业务的一种基本形式, 本公司可以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, 并向本公司的客户发布。

■ 免责声明

本报告仅供安信证券股份有限公司(以下简称“本公司”)的客户使用。本公司不会因为任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告基于已公开的资料或信息撰写, 但本公司不保证该等信息及资料的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映本公司于本报告发布当日的判断, 本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收入可能会波动。在不同时期, 本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。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态, 本公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料, 但不保证及时公开发布。同时, 本公司有权对本报告所含信息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。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, 一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准, 如有需要, 客户可以向本公司投资顾问进一步咨询。

在法律许可的情况下, 本公司及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或期权并进行证券或期权交易, 也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务, 提请客户充分注意。客户不应将本报告为作出其投资决策的惟一参考因素, 亦不应认为本报告可以取代客户自身的投资判断与决策。在任何情况下, 本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议, 无论是否已经明示或暗示, 本报告不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证。在任何情况下, 本公司亦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。

本报告版权仅为本公司所有, 未经事先书面许可, 任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表、转发或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的, 需在允许的范围内使用, 并注明出处为“安信证券股份有限公司研究中心”, 且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

安信证券股份有限公司对本声明条款具有惟一修改权和最终解释权。

■ 销售联系人

上海联系人	朱贤	021-35082852	zhuxian@essence.com.cn
	孟硕丰	021-35082788	mengsf@essence.com.cn
	李栋	021-35082821	lidong1@essence.com.cn
	侯海霞	021-35082870	houhx@essence.com.cn
	林立	021-68766209	linli1@essence.com.cn
	潘艳	021-35082957	panyan@essence.com.cn
	刘恭懿	021-35082961	liugy@essence.com.cn
北京联系人	孟昊琳	021-35082963	menghl@essence.com.cn
	温鹏	010-83321350	wenpeng@essence.com.cn
	田星汉	010-83321362	tianxh@essence.com.cn
	王秋实	010-83321351	wangqs@essence.com.cn
	张莹	010-83321366	zhangying1@essence.com.cn
	李倩	010-83321355	liqian1@essence.com.cn
	姜雪	010-59113596	jiangxue1@essence.com.cn
深圳联系人	王帅		
	胡珍	0755-82558073	huzhen@essence.com.cn
	范洪群	0755-82558044	fanhq@essence.com.cn
	杨晔		
	巢莫雯	0755-82558183	chaomw@essence.com.cn
	王红彦		wanghy8@essence.com.cn
	黎欢	0755-82558045	lihuan@essence.com.cn

安信证券研究中心

深圳市

地址：深圳市福田区深南大道 2008 号中国凤凰大厦 1 栋 7 层

邮编：518026

上海市

地址：上海市虹口区东大名路 638 号国投大厦 3 层

邮编：200080

北京市

地址：北京市西城区阜成门北大街 2 号楼国投金融大厦 15 层

邮编：100034