

狂犬病疫苗的未来：从人用转向兽用

2018-07-31

证券分析师:谢长雁 电话: 0755-82133263 E-MAIL: 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 E-MAIL: zhangzhicong@guosen.com.cn

联系人: 朱寒青 电话: 0755-81981837 E-MAIL: zhuhanqing@guosen.com.cn

联系人: 马步云 电话: 0755-81981847 E-MAIL: mabuyun@guosen.com.cn



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

前言

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保护容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。结合医保支付体系改革，未来的医药市场将逐渐转变为以卫生经济学为依托的“产品”>“销售”的科学体系。创新药具备的优效或更高性价比的优点将迅速凸显，结合鼓励政策迅速取代原有的“辅助用药”市场空间。
- **我国创新药研究需要对个别产品的竞争格局特别关注。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速仿制。仿制药与创新药最大的商业模式区别在于后发者研发风险较低，但是竞争格局变化的风险加大。因此我们在这一创新药系列报告中，**将按照产品为主线，而非个别公司的产品管线为主线**，对国内外的产业方向、未来的格局变化深入探讨。
- **上期报告回顾：《创新药盘点系列报告（7）》：**上一份报告中我们介绍了今年6月8日获批的四价流感病毒裂解疫苗。华兰生物等公司四价流感疫苗已于近期获批上市，上市时间早于预期。流感疫苗是预防流感的基石，未来发展的趋势是构建快速生产平台。他山之石美国市场目前流感疫苗已经步入成熟期，疫苗覆盖率很高，并且四价已经成为主流。国内市场目前华兰生物和赛诺菲的三价疫苗遥遥领先，而四价流感疫苗上市或将颠覆现有竞争格局。推荐买入华兰生物，以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。
- **本期报告：《创新药盘点系列报告（8）》：**本期我们将会介绍狂犬病疫苗。近期长生生物狂犬疫苗事件引起广泛关注，未来将引起格局变化。我国是人用狂犬苗第一消费大国：近年来我国狂犬苗消费稳定在每年1100-1300万人份左右，总体市场约在25-30亿。狂犬苗有刚需属性，市场总量估计受近期疫苗事件影响较小。根据多个国家成功消除狂犬病的经验，野生动物的口服疫苗和犬类的暴露前免疫接种最为经济有效。若我国狂犬病的防控参照海外经验，长期来看人用狂犬苗市场会随着兽用疫苗的推广而逐渐萎缩。**投资建议：买入长春高新（主业生长激素50%高增长，孙公司吉林迈丰狂犬苗边际改善），新三板成大生物（独家国际标准2-1-1接种方式，同类产品价格最低）。**

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（1）——《特立帕肽：骨质酥松药物升级在即》

- 关注特立帕肽：信立泰已经报产，翰宇药业获批临床。首个促进骨形成机制药物，海外销售17亿重磅品种。老龄化及辅助用药替代，国内市场空间巨大。投资建议：关注信立泰、翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（2）——《GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药》

- 降糖药物升级，众多企业布局。他山之石：疗效好份额高，临床优势逐渐体现。国内市场格局：利拉鲁肽+艾塞纳肽微球，格局变化在即。投资建议：推荐买入三生制药、恒瑞医药、乐普医疗、华东医药、通化东宝，关注翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（3）——《抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量》

- 关注抗VEGF眼科药物：医保放量在即。中老年人群失明主因：湿性AMD。巨头竞争的百亿全球市场：海外抗VEGF药物分析。疗效优秀+依从性好+进入医保：康柏西普竞争国内市场。投资建议：增持康弘药业

■ 创新药盘点系列报告（4）——《HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金五年》

- 关注HPV疫苗：2, 4, 9价疫苗陆续获批，9家获批大超预期，重磅品种迎来放量。他山之石：海外重磅品种依托国家支付。未来方向：继续新增毒株数量，边际效益递减。国内格局：9价超预期上市，智飞生物统领存量消化5年黄金期。投资建议：增持智飞生物

■ 创新药盘点系列报告（5）——《SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀》

- 口服降糖药物升级，龙头企业已布局。他山之石：肾糖原控制弥补传统路径，心血管获益减轻并发症风险。国际市场三分天下局面已定，达格列净后军突起。国内格局：中长期有望突破二十亿规模，研发热情高涨。投资建议：推荐买入恒瑞医药、乐普医疗、华东医药

■ 创新药盘点系列报告（6）——《多发性骨髓瘤：小病种、大市场，中国蓝海》

- 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起；中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长；CAR-T细胞免疫法是癌症治愈的希望、未来10年生物科技领域研发投资热点，中国企业有望弯道超车。投资建议：推荐买入金斯瑞生物科技，增持双鹭药业、中国生物制药，关注索伦托生物制药等相关公司。

■ 创新药盘点系列报告（7）——《四价流感疫苗：百亿市场潜力》

- 缘起：华兰生物等公司的四价流感疫苗获批上市；流感疫苗是预防流感的基石，未来趋势是快速生产；美国市场流感疫苗已经成熟，四价成为主流；国内市场四价流感疫苗上市或颠覆国内竞争格局。推荐买入华兰生物、以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。

■ 创新药盘点系列报告（8）——《狂犬病疫苗：从人用转向兽用》

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗。狂犬病在我国发病众多且分布广，多发于农村地区。他山之石：狂犬病可以从源头消除。人用狂犬病疫苗经历了从神经组织疫苗到纯化细胞疫苗的发展。我国人用狂苗市场总量短期稳定，Vero细胞狂苗占绝对主导；长期看可能随着兽用狂苗的推广而萎缩甚至消失。投资建议：买入长春高新、新三板成大生物。

投资摘要：人用狂犬苗短期稳定，长期呼唤国际接轨

- **缘起：长生生物事件引起关注，此前多家企业布局狂犬苗。**今年7月长生生物被查出在狂犬苗生产中编造生产、检验记录，擅自更改生产工艺等违法行为而停产。此次事件引起社会广泛关注，习近平主席、李克强总理对事件做出重要指示批示。长生的停产未来将引起格局变化。现有国产狂犬苗企业十余家（包括辽宁成大、广州诺诚、吉林迈丰等），并且包括华兰疫苗、北京民海等的多家企业狂犬苗研发已进入/完成临床3期。
- **他山之石：狂犬病是致死率极高的人兽传染病，亚非发展中国家疫情较为严重，欧美多国已消除。**狂犬病是由狂犬病毒引起的急性传染病，人兽共患。绝大部分的狂犬病发病在亚非发展中国家。狂犬病疫情最严重的国家是印度，中国紧随其后。西欧多国、美国、日本等国家已经消除了狗传播的狂犬病，主要手段是控制传染源，用兽用接种疫苗和野生动物口服疫苗来免疫犬类和一些野生动物，安全有效，符合卫生经济学，值得我国学习借鉴。我国有超过85%的狂犬病病例位于农村，农村饲养狗、流浪狗导致的狂犬病占多数。从职业分布来看，农民占到接近3/4的比例。总的来说，狂犬病在较为落后的农村地区和收入不高的人群中发病率较高。
- **人用狂犬病疫苗经历了神经组织疫苗到纯化细胞疫苗的发展。**1885年，巴斯德发明了第一个兔脊髓狂犬病疫苗，此后生产了许多神经组织疫苗。20年代中后期细胞培养技术的发展产生了纯化细胞狂犬病疫苗，有效性和安全性得到提高，目前我国使用的主要是Vero细胞狂犬苗、人二倍体细胞狂犬苗、地鼠肾细胞狂犬苗、鸡胚细胞狂犬苗等。
- **我国狂犬苗市场总量稳定。**近年来我国狂犬苗市场消费量稳定在每年1100-1300万人份左右，总体市场约在25~30亿。狂犬苗有较强刚需属性，渗透率已经较高，总体上行空间不大，预计未来几年会继续保持稳定，受近期疫苗事件影响可能有小幅下滑。品种方面，性价比占优的Vero细胞狂犬苗占绝对主导地位。狂犬苗前期的研发和产能建设投入较大，拥有一定壁垒；在监管趋严，淘汰产品安全性、效价不足的企业后，目前国产企业12家，前四大占比在80%以上，行业集中度较高。人二倍体细胞狂犬苗价格高，考虑终端用户人群支付能力，预计不会形成大幅替代，不会影响Vero细胞狂犬苗的市场主体地位。若政策端大力推广兽用接种疫苗和野生动物口服疫苗，则会对人用狂犬苗市场形成巨大冲击。
- **风险提示：行业安全性事件、人用狂犬病疫苗市场萎缩。**
- **投资建议：买入长春高新、新三板成大生物，但参考国际经验，未来可能逐渐转变为野生动物口服疫苗。**长春高新主要业务生长激素保持50%高速增长，孙公司吉林迈丰解决狂犬苗技术问题之后开始成规模销售，享有边际改善。成大生物是国内市占率第一的人用狂犬苗龙头，独家国际标准2-1-1接种方式，同类产品价格最低。

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗

长生生物事件影响恶劣

- 2018年7月6日至8日，药品监管部门对长春长生公司进行飞行检查时，发现企业违法违规生产行为，随即责令企业停产。
- 7月15日，国家药监局检查组再次进驻长春长生公司进行调查。当日在网站上披露公告称，长春长生冻干人用狂犬病疫苗生产存在记录造假等严重违反《药品生产质量管理规范》行为，并收回其GMP证书。
- 7月18日，长春长生因25.3万支百白破疫苗效价不符合规定被罚款，且百白破车间停产。
- 长生疫苗事件受到社会的广泛关注，7月23日，习近平主席、李克强总理对事件做出重要指示批示。公司所有产品批签发暂停。
- 7月23日，长春长生立案调查，董事长及四名高管被带至公安机关依法审查。截至25日，公安机关依法对长春长生公司董事长高某芳等16名涉嫌犯罪人员刑事拘留，冻结涉案的企业账户、个人账户。案件侦办工作正在进行中。
- 新华社披露，目前已基本查清企业违法违规生产狂犬病疫苗的事实。按照有关规定，疫苗生产应当按批准的工艺流程在一个连续的生产过程内进行。但该企业为降低成本、提高狂犬病疫苗生产成功率，违反批准的生产工艺组织生产，包括使用不同批次原液勾兑进行产品分装，对原液勾兑后进行二次浓缩和纯化处理，个别批次产品使用超过规定有效期的原液生产成品制剂，虚假标注制剂产品生产日期，生产结束后的小鼠攻毒试验改为在原液生产阶段进行。为掩盖上述违法违规行为，企业有系统地编造生产、检验记录，开具填写虚假日期的小鼠购买发票，以应付监管部门检查。
- 7月27日，证监会对退市制度进行了修改，涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全和公众健康安全等领域的重大违法行为，将依法作出暂停、终止上市处理。在新规下，ST长生很可能退市。

多家企业布局狂苗研发，辽宁成大曾经布局兽用狂苗

我国狂犬病疫苗在研情况

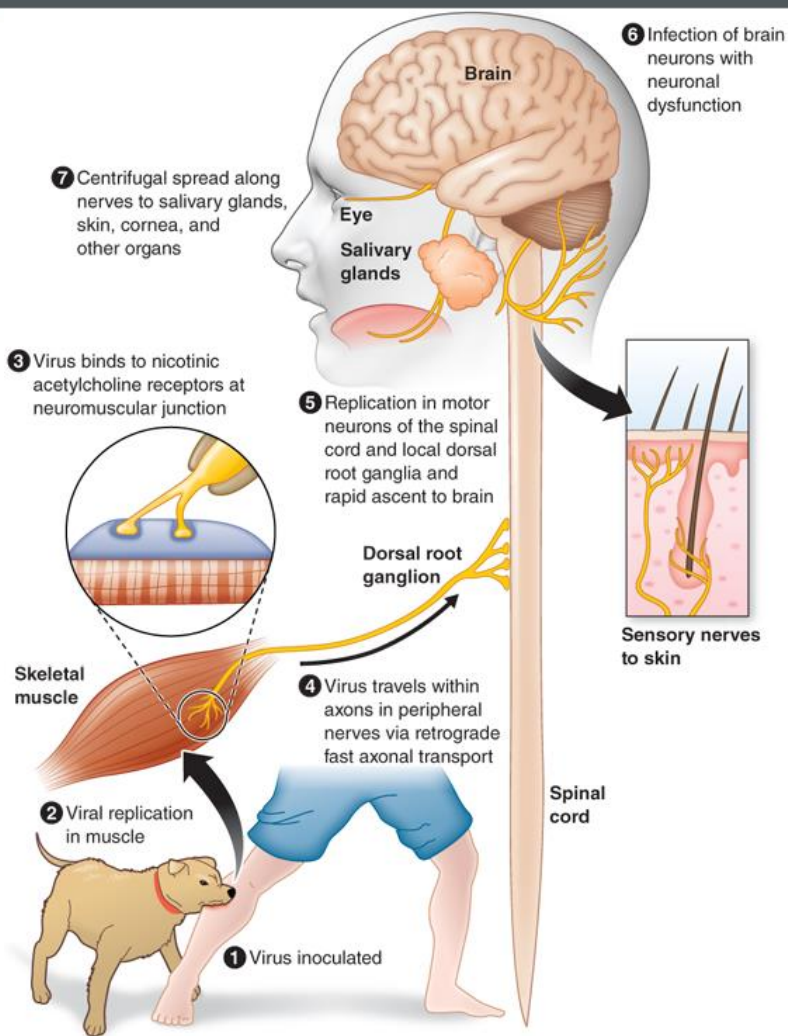
登记号	试验题目	药物名称	试验分期	申办单位	登记时间	终止时间	试验状态
CTR20131315	冻干人用狂犬病疫苗（MRC-5细胞）I-III期临床试验	冻干人用狂犬病疫苗（MRC-5细胞）	3期	北京民海	2014-09-01	2015-04-28	已完成
CTR20140095	评价冻干狂犬病疫苗（Vero细胞）的安全性	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	其它	武汉所	2014-09-12		进行中（招募完成）
CTR20140507	评价冻干狂犬病疫苗（Vero细胞）免疫原性和安全性	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	3期	武汉所	2014-10-20		进行中（招募完成）
CTR20140821	冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）III期临床试验	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	3期	华兰疫苗	2015-03-20	2016-05-25	已完成
CTR20140653	冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）安全性和有效性研究	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	3期	江苏先声卫科	2015-04-24		进行中（招募中）
CTR20150309	评价冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）的安全性和有效性研究	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	3期	长春所	2015-04-30	2016-09-06	已完成
CTR20150493	狂犬病疫苗4针法的安全性和有效性研究	冻干人用狂犬病疫苗(人二倍体细胞)	3期	成都康华	2015-12-08	2017-01-16	已完成
CTR20170384	冻干人用狂犬病疫苗（2BS细胞）III期临床试验	冻干人用狂犬病疫苗(2BS细胞)	3期	成都所	2017-05-10		进行中（招募完成）
CTR20170413	评估接种人用狂犬病疫苗的一年免疫应答长期持久性	人用狂犬病疫苗(鸡胚细胞)	4期	GSK	2017-06-14	2017-12-21	主动暂停
CTR20170411	评估接受人用鸡胚细胞狂犬病疫苗的免疫应答长期持久性	人用狂犬病疫苗（鸡胚细胞）	4期	GSK	2017-07-28	2017-03-12	已完成
CTR20170963	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）I、III期临床研究	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	3期	北京民海	2017-08-23		进行中（招募中）
CTR20171327	评价冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）的免疫原性和安全性	冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	3期	金迪克生物	2017-12-20		进行中（招募中）
CTR20130859	评价冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）的免疫原性和安全性	冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	3期	吉林迈丰	2018-01-02		进行中（招募中）

资料来源:药智数据、国信证券经济研究所整理

- 目前有多家企业的狂苗已进入/完成临床3期，包括华兰疫苗、武汉所、长春所、成都所、北京民海等。
- 成大生物子公司动物药业的兽用灭活狂犬病疫苗于2014年初上市，但由于销量长期低于预期，于2017年初停产。成大兽用狂苗14-16年分别销售473、695、29万元。（成大生物新三板上市，具体详情请参考国信证券此前外发深度报告：**成大生物-831550-狂犬疫苗龙头企业，低估值+现金牛-171016**）

- 狂犬病流行病学分析：
集中在亚非，我国发病众多分布广

狂犬病的传播和发病机理



- 狂犬病是由狂犬病毒引起的急性传染病，人兽共患。人类主要通过被患狂犬病的兽类（主要是狗）咬伤而感染。初期的症状是发热和暴露处的刺痛，继而发生恐水、咽肌痉挛、高度兴奋、肌肉瘫痪、失去意识等。狂犬病发后致死率几乎为100%，故预防是最重要的手段。
- 狂犬病毒是表面有包膜的单链RNA病毒，侵入人体后，先在暴露处增值，然后进入附近的神经末梢，通过神经轴突向中枢神经扩散，在神经系统大量繁殖，主要影响大脑和小脑。最后，病毒向周围神经扩散，侵入唾液神经核、舌咽神经核等外周组织、器官。

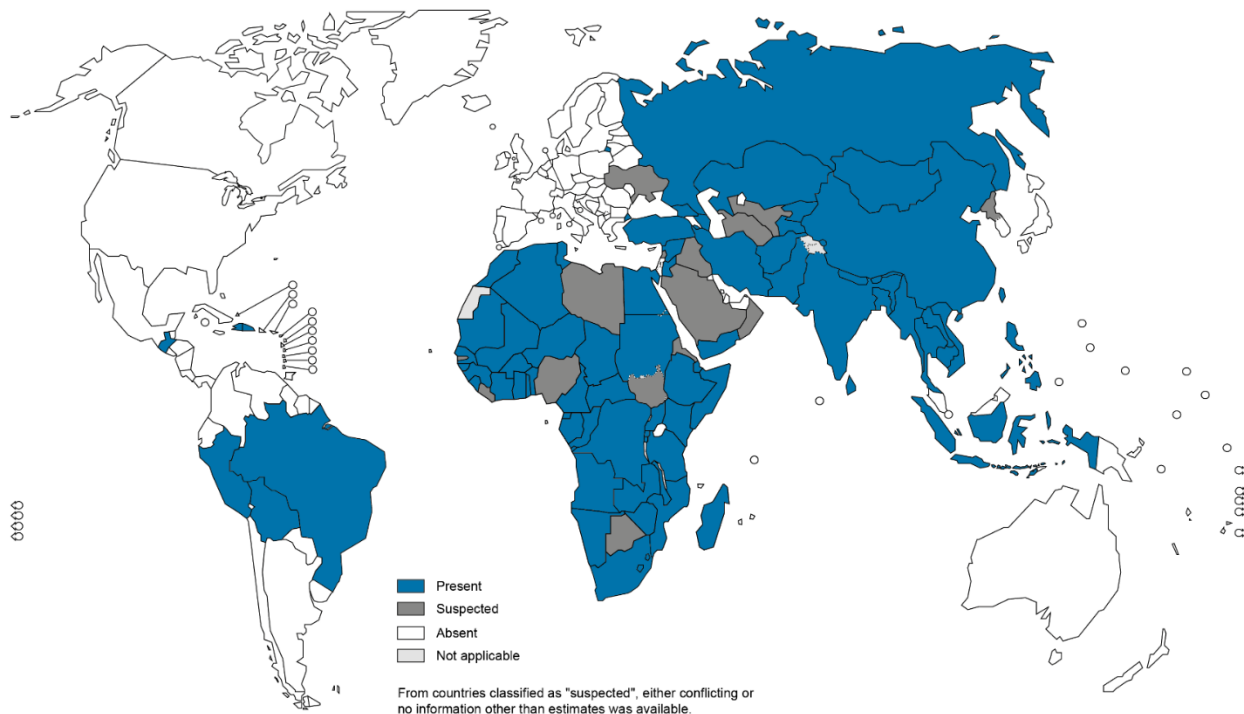
资料来源：Harrison's Principle of Internal Medicine、国信证券经济研究所整理

狂犬病疫苗是对抗狂犬病唯一有效手段

- 狂犬病病毒RNA 编码核蛋白（N）、M1、M2、病毒包膜糖蛋白（G）和L五种蛋白，其中G蛋白是狂犬病病毒最主要的抗原，可有效刺激特异性辅助性T细胞（Th）和细胞毒性T细胞（CTL）增生，并诱导机体产生特异性抗体。G蛋白特异性抗体是狂犬病疫苗最重要的保护性抗体，免疫效果主要依赖其抗原表位、结构、蛋白折叠及糖基化等。N蛋白也是一种有效的保护性抗原，能够刺激B细胞和Th细胞诱导产生细胞和体液免疫。磷蛋白（P）可诱导CTL，但保护作用较弱。机体在接种狂犬病疫苗约7天左右产生IgM抗体，在约14天后产生IgG抗体并迅速升高。IgM和IgG抗体均具有中和病毒的能力，有些中和抗体能进入感染狂犬病病毒的神经细胞内抑制病毒复制。
- 由于狂犬病病毒核蛋白序列高度保守，氨基酸同源性达78%至93%，故病毒之间在核壳体水平上存在着广泛的抗原交叉反应。狂犬病病毒的主要抗原部位为G蛋白外功能区，当其氨基酸同源性>74%时，病毒之间能够交叉中和，为同一遗传谱系内的病毒；膜外区的氨基酸同源性<62%时，则无交叉中和反应。目前疫苗株均属于遗传谱系I，对遗传谱系II中的病毒感染不具保护作用。
- 狂犬病的潜伏期在一周到一年以上不等，多在三个月以内。狂犬病疫苗是目前人类对抗狂犬病唯一有效的方法，人用狂犬疫苗需在暴露后及时接种。目前正在使用的有多种人用狂苗，根据制备方法主要可分为Vero细胞狂苗、人二倍体细胞狂苗（HDCV）、原代地鼠肾（PHK）细胞狂苗、鸡胚细胞狂苗等。
- 因为人狂犬病是由患病兽类（主要是犬类）传播，除了人用狂苗，兽用接种狂苗和兽用口服狂苗也被广泛用于预防狂犬病，前者主要用于城市中动物（宠物犬等）的预防性接种，后者主要用于野生动物的狂犬病免疫。兽用疫苗被欧美、日本等国广泛用于预防狂犬病，是世界范围预防狂犬病的主要方法。

狂犬病发病主要集中在亚非国家，部分国家已消除

2010-2014年全球由犬类传播的人狂犬病发病情况



资料来源：WHO，蓝色：有发病，灰色：疑有发病，白色：没有发病

- 狂犬病疫情主要集中在亚非国家，其中印度发病数最多，中国次之。
- 许多西欧国家、加拿大、美国、日本、马来西亚、澳大利亚和一些拉美国家已经消除了由犬类传播的狂犬病；另有一些太平洋岛国也没有狂犬病的威胁。这些国家和地区消除狂犬病的主要手段为家养动物的预防性接种，野生动物的口服狂犬病疫苗、边境的防疫、隔离和旅行人群的接种。

亚洲是狂犬病发病最多的地区

- 据估计，每年全球约有60000人死于狂犬病，是致死人数最多的动物源性传染病。
- 绝大部分的狂犬病发病在发展中国家，其中亚洲每年死亡数约30000人。狂犬病疫情最严重的国家是印度，中国紧随其后，高峰期（2007）年报告病例达3300例。此外，有数据显示，部分地区狂犬病漏报率高达35%，提示我国狂犬病疫情可能被低估。
- 估计全球狂犬病的负担约为60亿美元，包括20亿因狂犬病死亡人群可能的产出和约16亿美元的暴露后预防的直接费用。在2004年的一项研究中，估计亚洲因狂犬病导致的花费接近每年6亿美元，如今这一数字有所增长。

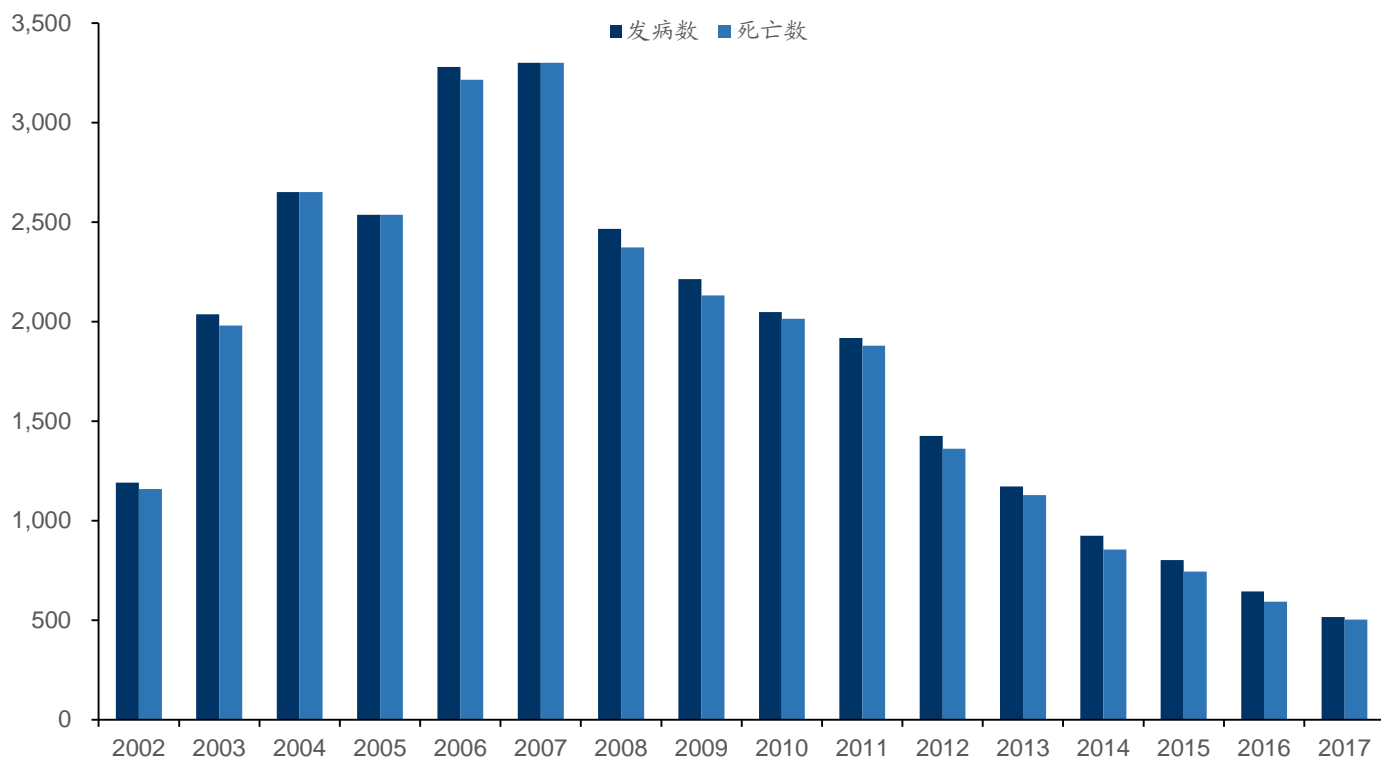
2004年估计非洲、亚洲地区因狂犬病导致花费（百万美元）

Category	Cost ^a		
	Africa	Asia	Total
PET costs^{b,c}	9.1 (8.2–10.0)	475.9 (435.0–520.5)	485.0 (443.4–530.1)
Direct (medical)	5.9 (5.2–6.6)	190.3 (171.4–210.5)	196.2 (176.9–216.7)
Indirect (patient)	3.2 (2.9–3.5)	285.6 (259.2–312.1)	288.7 (262.2–315.4)
Income loss	1.3 (1.2–1.4)	113.5 (104.4–122.9)	114.7 (105.7–124.1)
Transport costs	1.9 (1.7–2.1)	172.1 (154.1–190.5)	174.0 (155.9–192.5)
Dog rabies control costs	9.7 (8.8–10.6)	77.0 (71.5–82.3)	86.7 (80.7–92.8)
Vaccination costs	8.7 (7.8–9.6)	52.0 (47.1–57.0)	60.7 (55.4–66.3)
Population control costs	1.0 (0.9–1.1)	25.0 (22.5–27.5)	26.0 (23.4–28.6)
Livestock losses	1.7 (1.5–1.9)	10.5 (9.4–11.8)	12.3 (11.0–13.7)
Surveillance costs	0.03 (0.026–0.032)	0.09 (0.08–0.10)	0.12 (0.11–0.13)
Total	20.5 (19.3–21.8)	563.0 (520.0–605.8)	583.5 (540.1–626.3)

资料来源：Bulletin of World Health Organization、国信证券经济研究所整理

2007年后我国狂犬病发病人数逐年下降

2002-2017年我国狂犬病发病、死亡人数

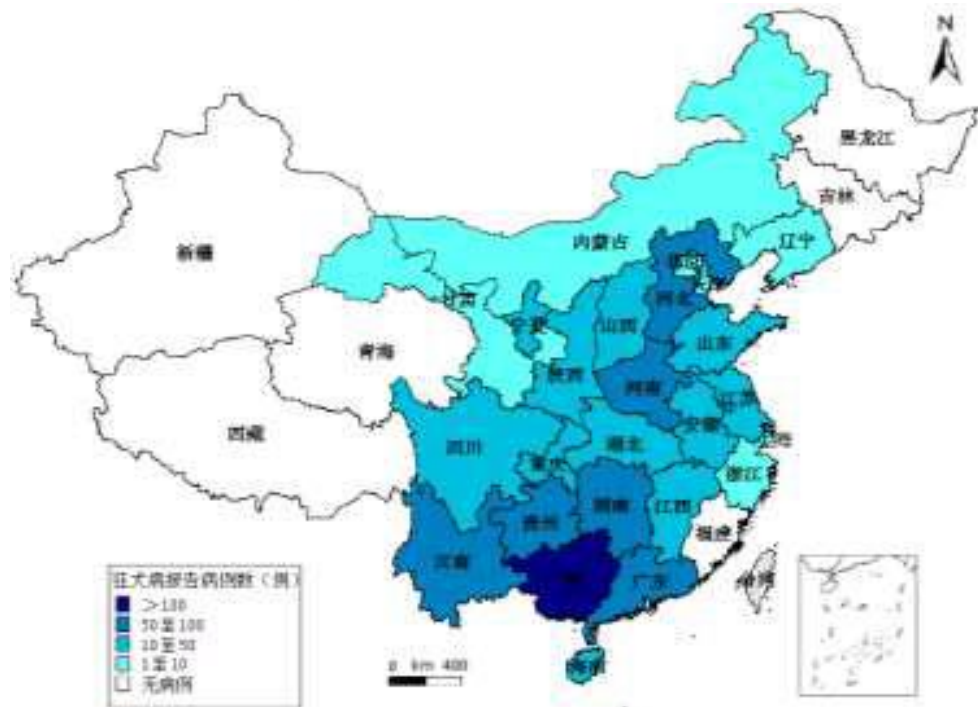


资料来源：卫生部、国信证券经济研究所整理

2000年后，我国狂犬病发病、死亡人数在2007年达到峰值（3300/3300），之后逐年下降，到2017年发病、死亡人数为516/502人。养犬的管理、疫苗的大量使用、疫苗的效价提高、狂犬、狂兔的监管提高在狂犬病发病人数的下降起到关键作用。

我国狂犬病疫情分部较广，总体有下降趋势

2014年全国报告狂犬病发病地区分布

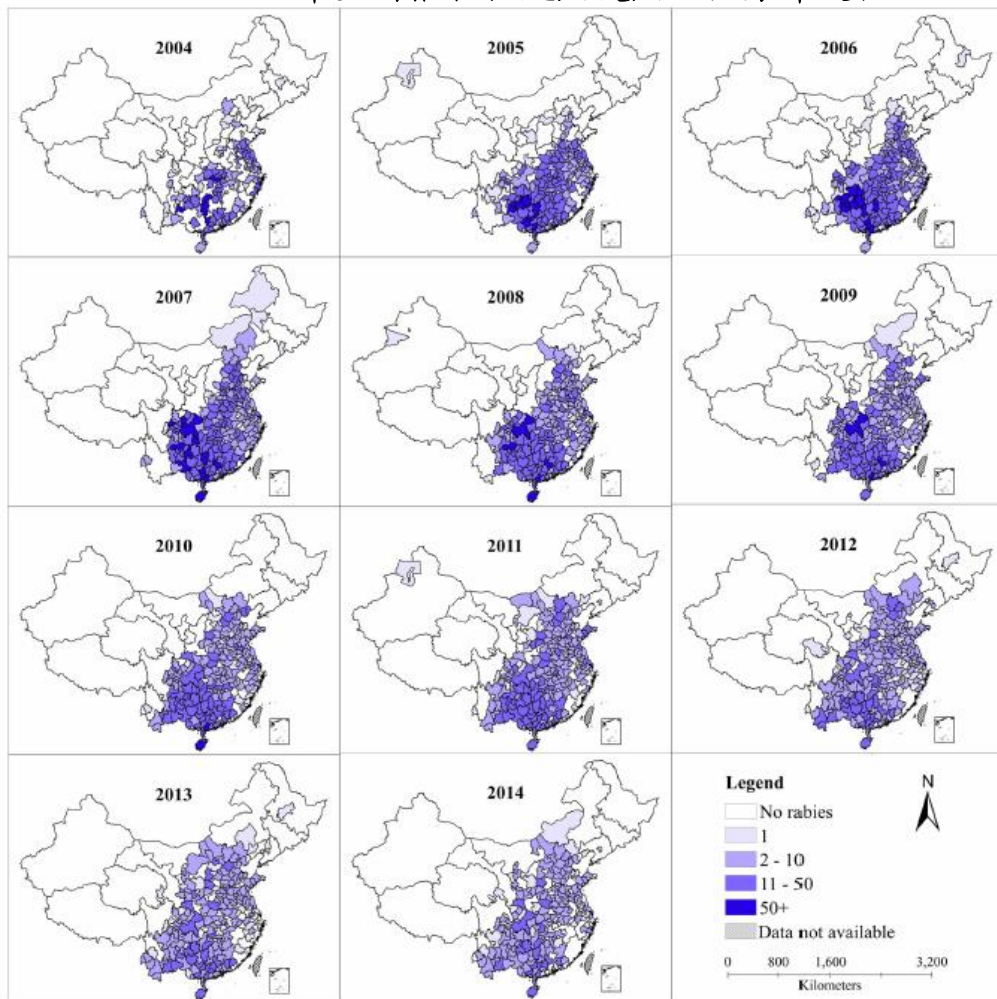


资料来源：狂犬病预防控制技术指南（2016版）、颜色越深代表发病越多，国信证券经济研究所整理

我国狂犬病疫情主要分布在人口稠密的华南、西南、华东地区，但其他省份也时有疫情报告；报告病例数排名前10位的省份为广西、湖南、贵州、广东、江西、江苏、湖北、河南、四川和安徽，报告病例占全国总数的86.9%。2007年以来，狂犬病波及地区数呈下降趋势，但速度相对缓慢。2007年全国23省共993个县（区）报告病例，2014年仍有567个县（区）报告病例。2007年后，多数省份狂犬病疫情呈下降趋势，特别是疫情较重的省份下降显著。

我国狂犬病发病区域逐渐扩大，07年后例数减少

2004-2014年全国报告狂犬病发病地区分布变化

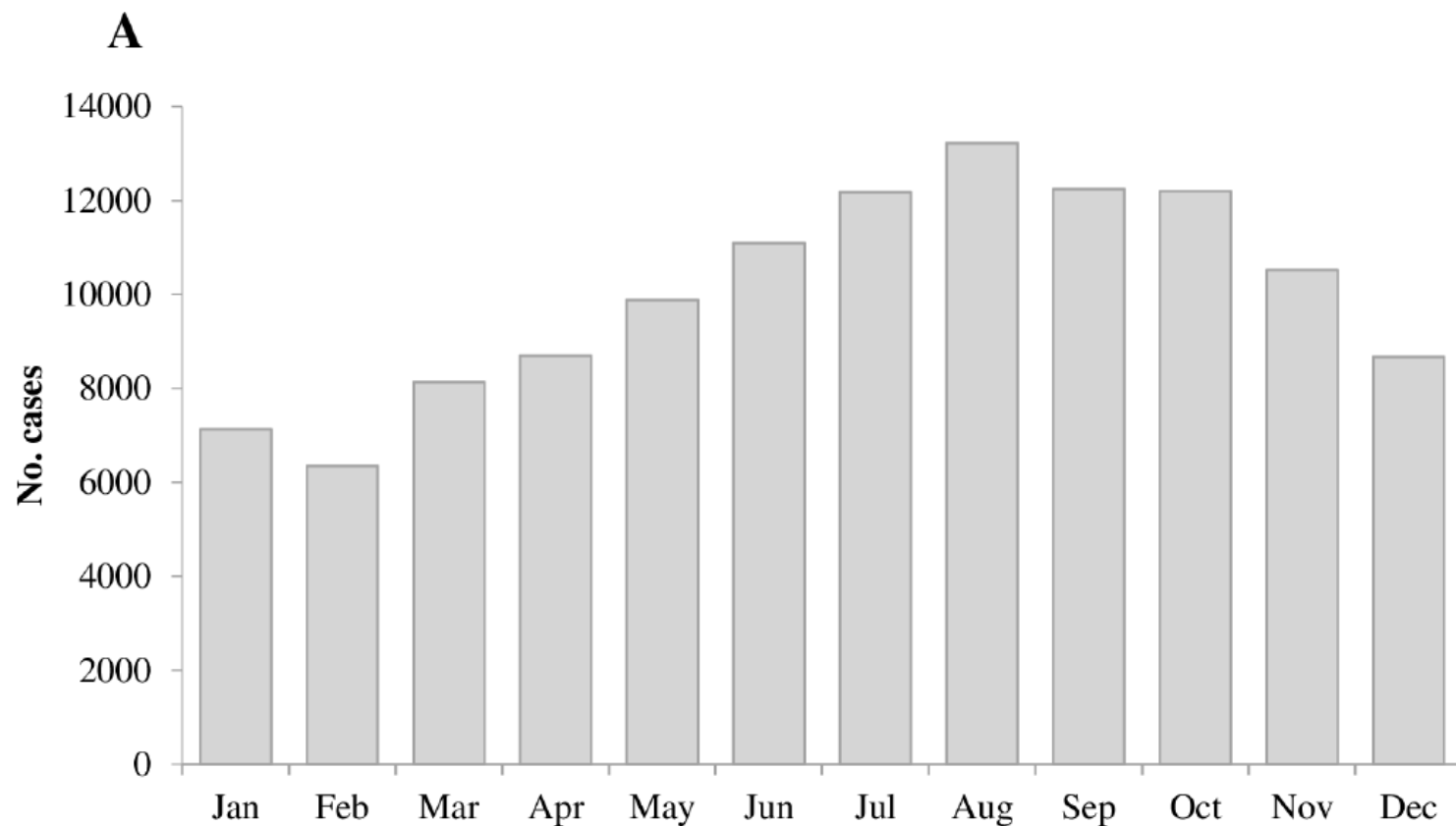


- 从2004-2014年，狂犬病发病主要集中在南部省份，广西、贵州、广东、湖南的发病例数总和超过全国的一半。
- 2007年以来，南方的发病数逐年减少，于此相反的是，北部的发病例数却有所增多。
- 在发病例数减少的同时，我国狂犬病发病区域却有显著的扩大：2004年共有162个县级行政单位报告了2651起狂犬病，到2014年这一数字则为200个县和924起狂犬病。

资料来源：PLOS Neglected Tropical Diseases，国信证券经济研究所整理

我国狂犬病发病多在夏秋季节，8月份最多

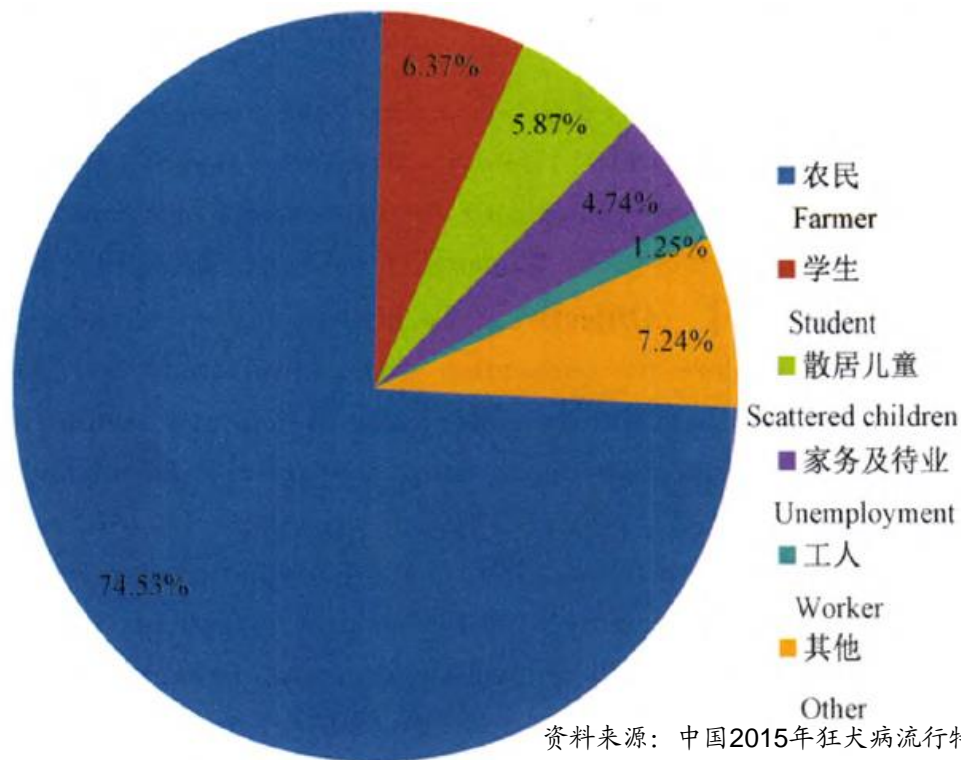
1960-2014年我国狂犬病发病每月统计情况



资料来源：PLOS Neglected Tropical Diseases，国信证券经济研究所整理

我国狂犬病发病多在农村地区，农民居多

2015年全国报告狂犬病病例职业构成



- 流行病学研究表明，我国有超过85%的狂犬病病例位于农村，农村饲养狗、流浪狗导致的狂犬病占多数。从职业分布来看，2015年的数据显示，农民占到接近3/4的比例，第二到第五为学生、散居儿童、家务及待业和工人。
- 总的来说，狂犬病在较为落后的农村地区和收入不高的人群中发病率较高。

我国野生动物传播的狂犬病也屡有报道

我国野生动物狂犬病及野生动物传播的人狂犬病情况

类别	动物	省份	县区	时间	狂犬病例数	检查例数
野生动物狂犬病	中国鼬獾	浙江	丽水	2008	1	23
		江西	抚州	2009	1	23
		浙江/安徽/江西		2010	9	265
	蝙蝠	广西	南宁/博白	2000	3	320
		广西	南宁/宁明	2005-2006	6	268
		海南	博鳌	2005-2006	2	183
		广东	阳春	2005-2006	7	207
		吉林	通化	2012	1	261
	老鼠	河南	南阳	1987	3	97
		广西	南宁	2000	2	65
		浙江	丽水	2008	1	57
	狼	内蒙古		1991	2	
	狐狸	内蒙古		1999	1	
	狸猫	辽宁	清远	1982	1	
内蒙古		正镶白旗	2007	15		
野生动物传播的人狂犬病	中国鼬獾	浙江	湖州	1994	7	
		浙江	长兴	1994-1995	6	
		浙江	临安/淳安/桐庐/建德/衢州/湖州/长兴	1996-2004	29	
		浙江		2002-2004	7	
		浙江	杭州	2006-2007	2	
		浙江	青田/丽水	2008	2	
		安徽	宣城/歙县/黄山/泾县	2002-2005	29	
		江西	婺源	2007-2008	4	
		四川	雅安	2004	1	
	蝙蝠	吉林	通化	2002	1	
		吉林	龙井	2010	1	
	老鼠	四川	三台	1989	2	
		浙江	台州	1981-2003	1	
		江苏	滨海	1991	1	
	狼	内蒙古		1991	6	
		新疆		1996	1	

资料来源: International Journal of Infectious Diseases、国信证券经济研究所整理

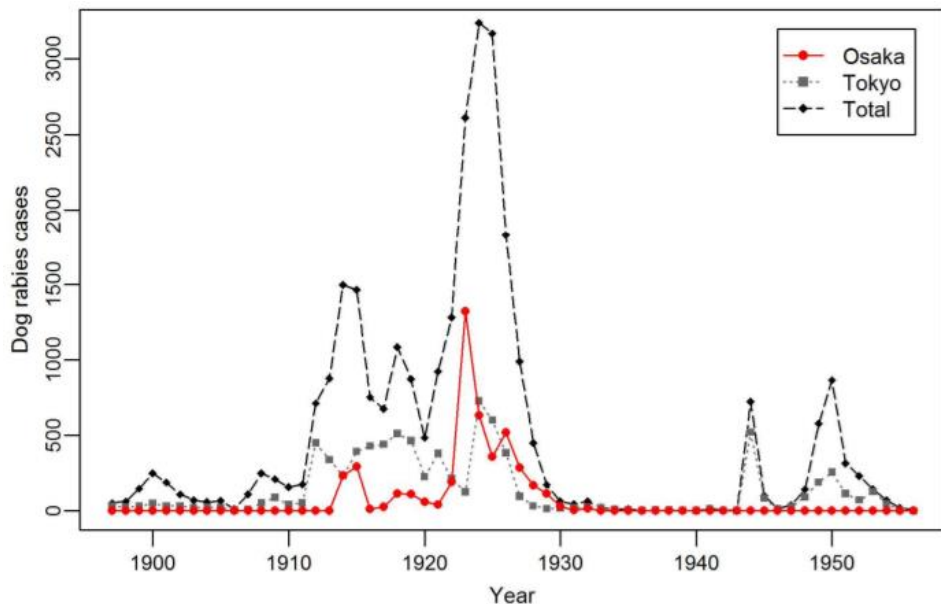
小结：我国狂犬病发病分布广泛，例数逐年减少

- 狂犬病是由狂犬病毒引起的急性传染病，人兽共患。疫苗是对抗狂犬病唯一有效的方法。目前有人用狂苗，兽用接种狂苗和兽用口服狂苗在全世界范围内使用。
- 狂犬病发病主要集中在亚洲、非洲等发展中国家，欧美、日本等部分国家已通过大范围接种兽用狂犬疫苗及为野生动物投放兽用口服疫苗消除狂犬病。
- 我国是人用狂犬疫苗消费第一大国，狂犬病发病第二大国，仅次于印度。2007年全国23省共993个县（区）报告病例，2014年仍有567个县（区）报告病例。2007年后，多数省份狂犬病疫情呈下降趋势，特别是疫情较重的省份下降显著。
- 流行病学研究表明，我国有超过85%的狂犬病病例位于农村，农村饲养狗、流浪狗导致的狂犬病占多数。从职业分布来看，2015年的数据显示，农民占到接近3/4的比例。总的来说，狂犬病在较为落后的农村地区和收入不高的人群中发病率较高。
- 狂犬病发病人数在夏秋季节较高，统计数据来看8月是发病的最高峰。
- 除了犬类传播的狂犬疫苗，我国野生动物狂犬病及野生动物传播的人狂犬病也屡有报导。
- 从人民安全角度和经济学角度考虑，我国都应效仿其他国家消除狂犬病的成功经验，通过大范围接种兽用狂犬疫苗和投放野生动物的口服疫苗来控制并最终消除狂犬病。

●他山之石：狂犬病可以从源头消除

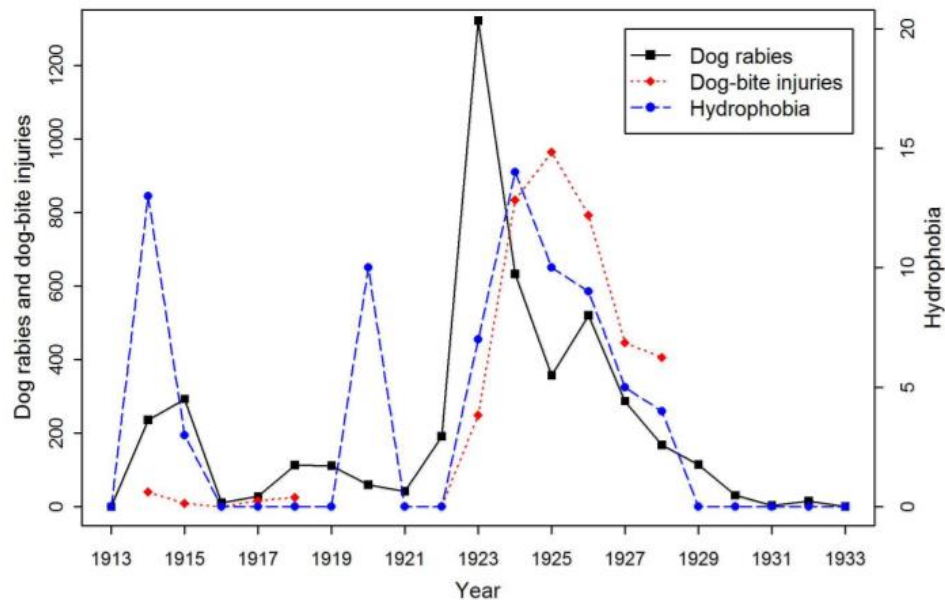
日本：1956年后无狂犬病报导

1897-1956年日本狗狂犬病发病情况



资料来源：Plos Neglected Tropical Diseases，国信证券经济研究所整理

1913-1933年大阪狗和人狂犬病情况



- 日本在20世纪初有两次狗狂犬病爆发，分别在1914-1921年以及1922-1933年，总共有4632起动物狂犬病，99%患病的是狗（4584起）。1956年后，日本再无狂犬病报导。
- 人患狂犬病的数量与狗患狂犬病的数量息息相关，1913-1933年，在狗患狂犬病爆发期间，人患狂犬病的数量也会大幅上升，从传染源头解决狂犬病问题是关键。

大阪控制狂犬病主要控制患病的狗

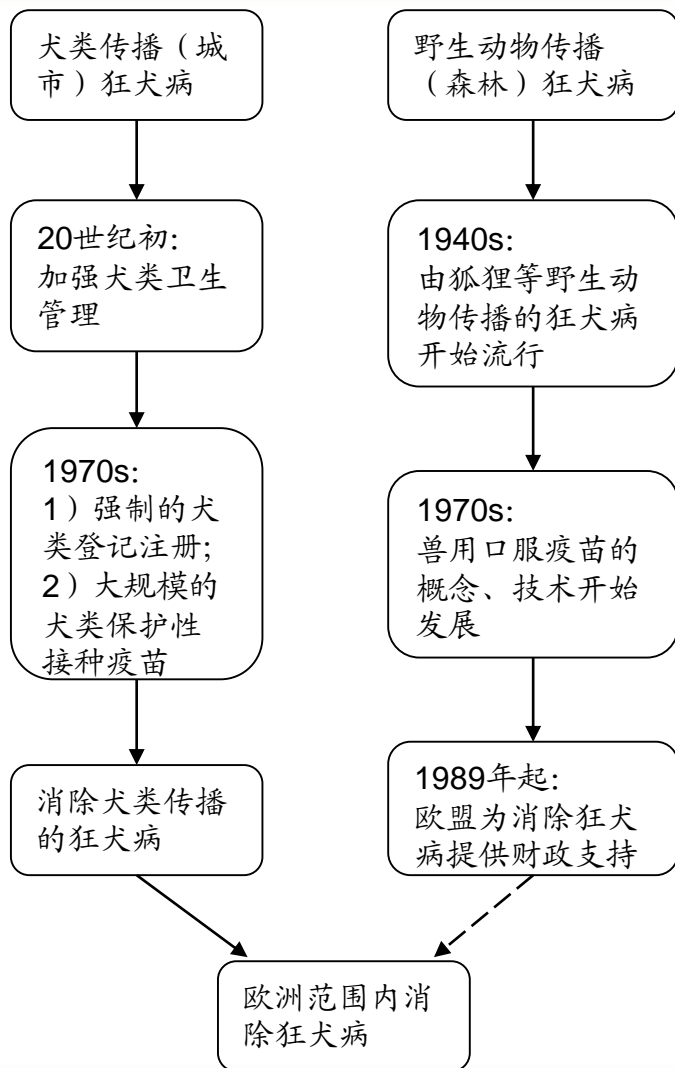
1914-1933年大阪控制狂犬病的措施

年份	事件	年份	事件
1914	7月25日起杀了150只流浪狗；检查狗的临床症状并用红色标注已检查的；为被狗咬伤的人免费提供疫苗接种	1919	禁止大阪的狗进入香川县Shodo区（香川县政府）
	把狗脑匀浆接种到兔子上以诊断狗狂犬病；紧急命令拴住自己的狗	1922	国内动物传染病控制法案确立
	杀了超过3万只流浪狗		在县内，禁止过去六个月内未注射狂犬疫苗的狗从狂犬病流行地区流出
1915	修改养狗管理规定，要求养狗注册：报告出生、迁移和死亡，带有名字和住址的项圈，攻击性强的狗需戴口罩	1923	注册并拴住自己的狗是主人的职责；任何的流浪狗都会被杀死
	延长拴住自己的狗的紧急命令		6月起进行大规模的疫苗接种
	宣传加强狂犬病意识；鼓励报告疑似狂犬病的狗	1925	大规模疫苗接种的通告
	没有拴住自己的狗的主人会被判监禁		奖励捕捉流浪狗
	捕捉并杀死所有流浪狗	1926	表彰为控制狂犬病做出贡献的四位兽医；宣布狂犬疫苗接种周，奖励捕捉流浪狗
	共捕捉36399只流浪狗，注册14389只狗	1928	大规模疫苗接种的通告
1916	通告大量捕捉流浪狗的时间和地点	1929-1933	多次大规模疫苗接种的通告

资料来源:Plos Neglected Tropical Diseases、国信证券经济研究所整理

- 控制流浪犬、大规模进行犬只的疫苗接种工作是日本控制并消除狂犬病的重要手段。

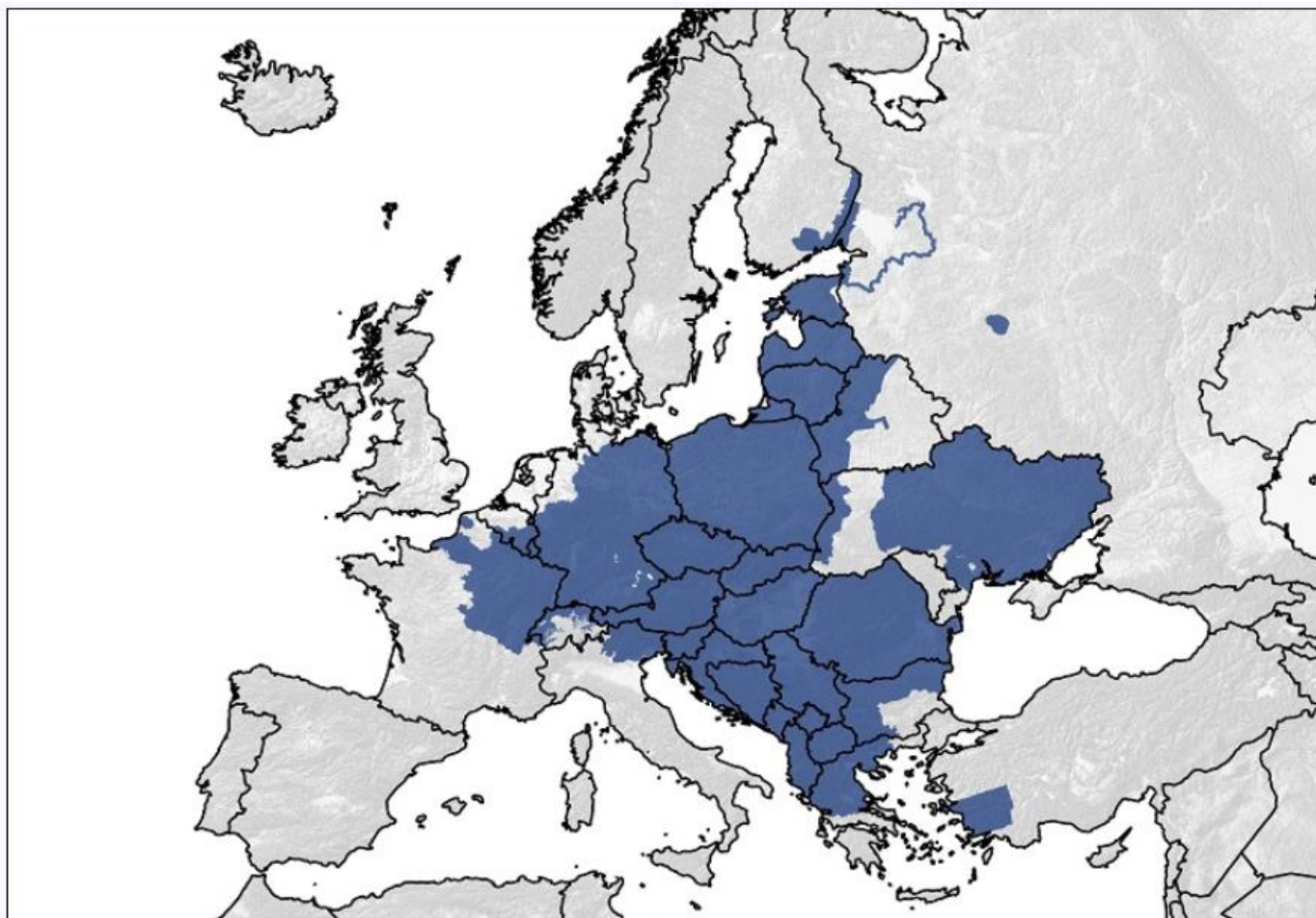
欧洲：消除狂犬病的成功案例



- 在西欧、中欧和北欧的大部分地区已经确认没有动物携带狂犬病（除蝙蝠），这一成就主要来源于两方面的努力：通过加强注册管理和大规模接种保护性疫苗消除犬类传播的狂犬病和通过投放兽用口服疫苗来消除野生动物传播的狂犬病。犬类传播的狂犬病在大部分地区已经消除，野生动物传播的途径也得到了很好的控制，正在努力消除。
- 从传染源头控制狂犬病是经济有效的方法，若仅仅加强人暴露后的疫苗接种和医疗，不仅会消耗大量社会和医疗资源，也会造成一些暴露后的病人死亡，社会负担极重。
- 20世纪70年代起，全欧洲范围内消除了犬类传播的狂犬病。
- 德国从1989年开始兽用口服疫苗项目，到2008年正式宣布消除狂犬病。20年累计花费仅1亿欧元左右，其中，投放疫苗成本8380万欧元，其他测试等花费1740万欧元。兽用口服疫苗经济有效，值得我国借鉴使用。

欧洲各国采用兽用口服狂犬疫苗

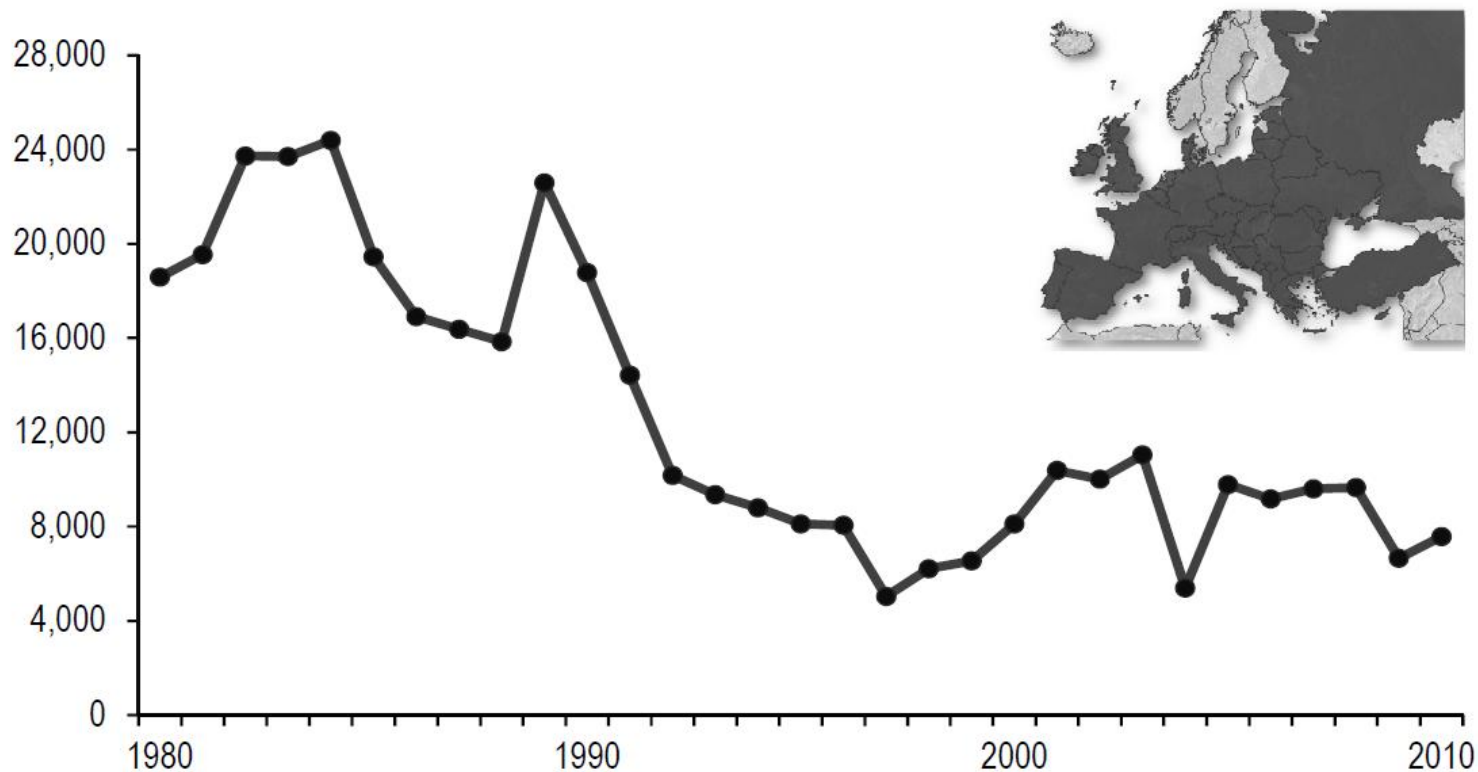
欧洲开展兽用口服狂犬疫苗的国家/地区（深蓝色）



资料来源：Rabies Bulletin Europe、国信证券经济研究所整理

欧洲动物狂犬病数量显著下降

1977-2010年欧洲动物狂犬病例数

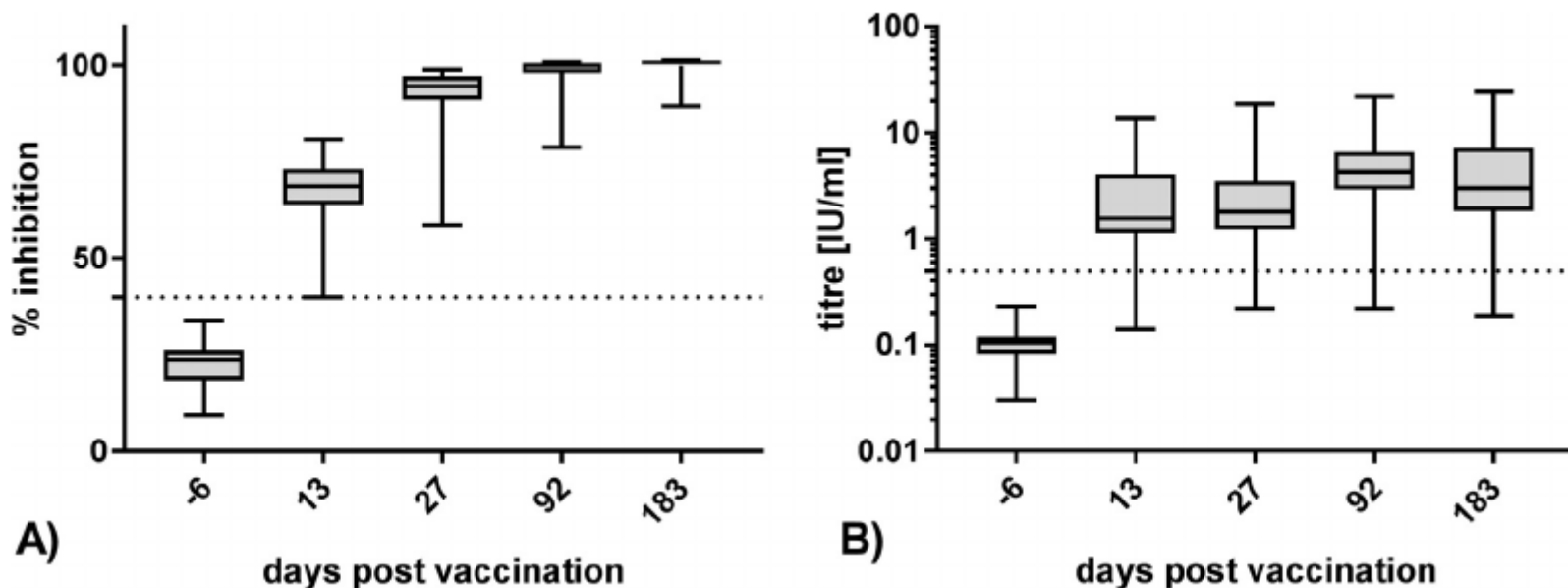


资料来源: Rabies Control Towards Sustainable Prevention at the Source, 国信证券经济研究所整理

多个国家使用兽用口服狂犬疫苗消除狂犬病

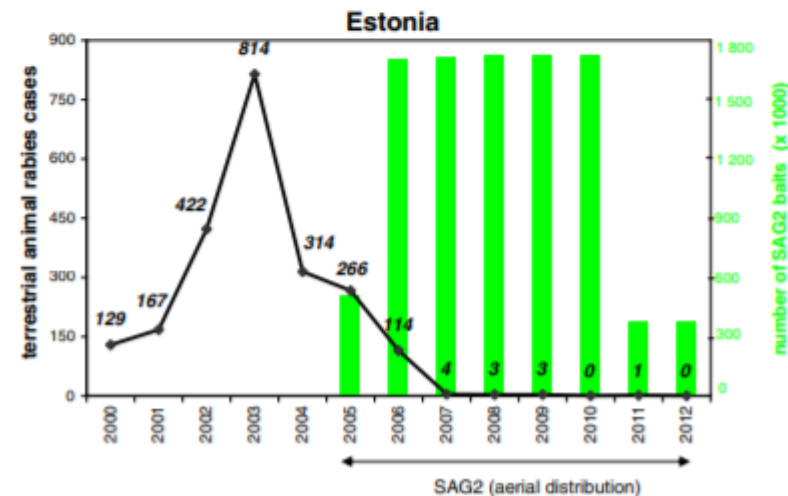
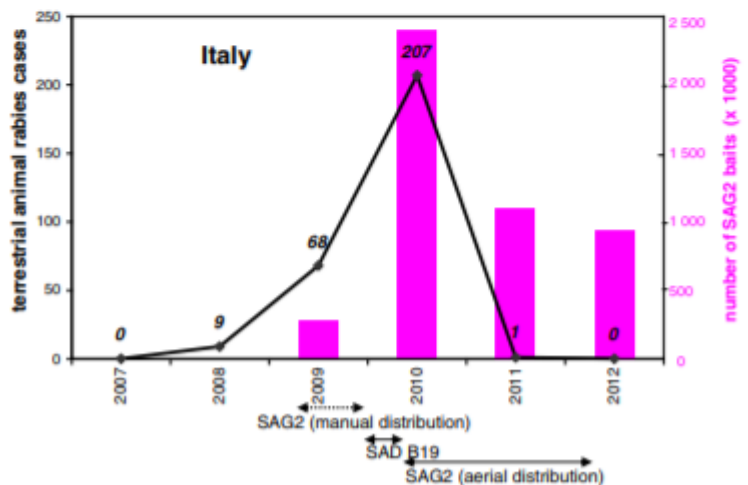
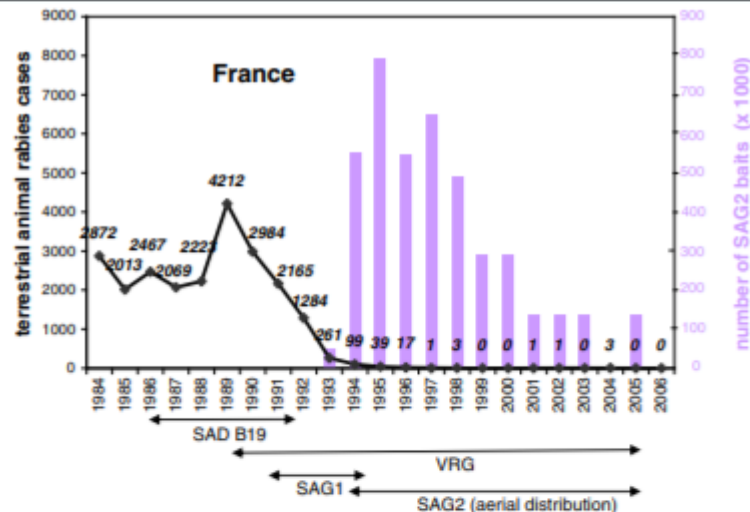
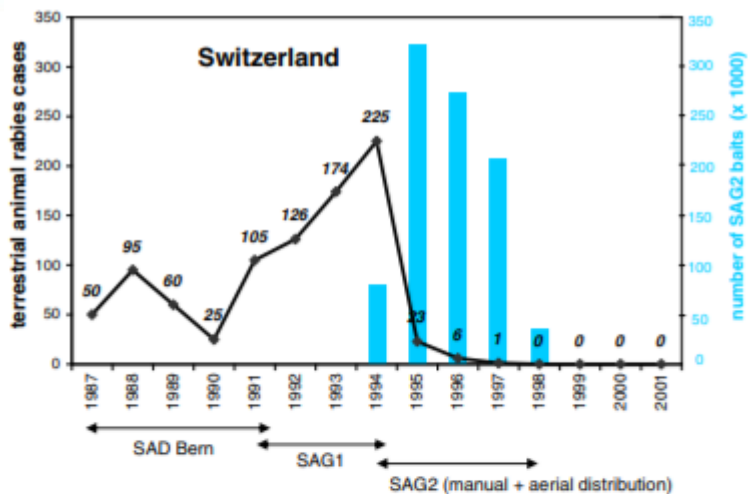
- 狂犬病在西欧多个国家已被消除，兽用口服狂犬疫苗经济、有效，在这些地区被广泛使用。
- 多项研究表明兽用口服狂犬疫苗的免疫原性和安全性都良好。

兽用口服狂犬疫苗有良好的免疫原性



资料来源: Vaccine、国信证券经济研究所整理

兽用口服狂犬疫苗在欧洲各国用于消除狂犬病



兽用口服狂犬疫苗符合卫生经济学

- 欧洲及北美各国的经验表明，兽用口服狂犬疫苗可有效防止野生动物的狂犬病；
- 多个报道表示，兽用口服疫苗的密度多在15-25个/km²；
- 兽用口服狂犬疫苗的成本极低，在美国一项研究中，采用疫苗密度为75个/km²，总成本仅为15美元/km²。与动物预防接种疫苗和人暴露后接种疫苗的费用相比，兽用口服狂犬疫苗的费用十分低廉。
- 兽用口服狂犬疫苗经过多国实践，是消除狂犬病的一种成功手段，且符合卫生经济学，是一种值得我国借鉴的免疫方式。若政策上推行兽用口服狂犬疫苗，将会对人用狂苗市场形成很大冲击。

美国一项兽用口服狂犬疫苗项目的成本估计

Program cost components	Average values	Probability distribution	Range of values
Barrier area in km ²	102,650	Uniform	84,500-120,800
Bait density/km ²	75	Triangular	50-75-100
Bait cost/unit	US\$1.30	Uniform	US\$1.20-US\$1.40
Aerial distribution cost/km ²	US\$8.62	Uniform	US\$6.92-US\$10.32
Cost/km ²	US\$15.00	Uniform	US\$12.00-US\$18.00

资料来源：Human Conflicts with Wildlife: Economic Considerations，国信证券经济研究所整理

- 人用狂犬病疫苗：从神经组织疫苗到纯化细胞疫苗

狂苗从组织疫苗发展为纯化的原代/传代培养细胞疫苗

狂犬病疫苗技术发展概述

时间	事件	疫苗成分	优点	缺点
1885	巴斯德发明最早的狂犬病疫苗	感染病毒的兔脊髓匀浆，不同程度地脱水灭活	有效性较高	1) 安全性不足：每次灭活程度难以控制，可能导致接种者感染病毒；2) 兔脊髓疫苗产能不足；3) 疫苗中含有大量髓磷脂，可致敏，甚至导致致命的脑炎
1908-1911	Fermi 和 Semple 改进巴斯德疫苗	感染病毒的羊脑匀浆，用苯酚灭活	产能提高、安全性提高、灭活易控制	1) 苯酚可导致部分蛋白变性，破坏疫苗抗原性；2) 疫苗中含有大量髓磷脂，可致敏，甚至导致致命的脑炎
1955-1964	Fuenzalida 发明无髓磷脂的疫苗	灭活的感染病毒的新生小鼠脑匀浆	髓磷脂含量大大减少	仍含有少量髓磷脂及其他成分，引起一些严重副反应
1950s-1960s	鸡胚/鸭胚组织狂犬病疫苗	感染病毒的鸡胚/鸭胚匀浆，用丙内酯灭活	无髓磷脂	1) 免疫原性不强；2) 引起一些严重副反应
1960s-1980s	地鼠肾细胞（胎牛肾细胞/狗肾细胞）狂犬病疫苗	灭活的用原代培养的地鼠肾细胞培养的狂犬病毒固定株	不良反应较轻微，安全性、有效性较好	原代细胞，难以量产
1974	人二倍体细胞狂犬病疫苗	灭活的用人二倍体细胞株 WI-38（后改用MRC-5）培养的狂犬病毒固定株	安全性更佳、副反应少、免疫效果好	二倍体细胞增殖慢，病毒产量低，疫苗成本高，价格贵，应用不广
1984	由于神经组织疫苗全程免疫后仍有0.1%的死亡病例，且疫苗中含有髓磷脂，接种后可能引起神经性麻痹反应，副反应严重，WHO 建议停止生产和使用神经组织疫苗。			
1985	纯化的Vero细胞狂犬病疫苗	灭活的用Vero细胞系培养的狂犬病毒固定株	安全性、有效性与二倍体疫苗相当，且可工业化生产，产量多，价格便宜，在多个国家广泛使用	有理论上的致癌性
1985-1997	纯化的鸡胚/鸭胚细胞狂犬病疫苗	灭活的用鸡胚/鸭胚细胞培养的狂犬病毒固定株	安全性更佳、副反应少、免疫效果好	产量较低、价格较贵

资料来源:From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development、狂犬病预防控制技术指南（2016版）、国信证券经济研究所整理

我国狂犬病疫苗技术和监管的发展

我国狂犬病疫苗技术和监管的发展

时间	事件
1980年前	使用羊脑组织疫苗（石炭酸灭活）
1980年	原代地鼠肾细胞灭活狂苗上市，以氢氧化铝为佐剂，需皮下注射14针，后改为5针，疫苗效价较弱（1.3IU/2mL） 浓缩病毒原液，疫苗效价达到 ≥ 2.5 IU/mL标准，但因杂质蛋白也被浓缩，不良反应发生率增高且加重，严重不良反应率达5%-10% 引入层析柱等纯化技术去除杂质蛋白，保证效价的同时减少不良反应
1990年	Vero细胞狂苗大量上市
2005年	因氢氧化铝会导致机体免疫反应减缓，CFDA要求去除氢氧化铝佐剂 狂犬疫苗实施批签发，有佐剂疫苗停止签发 2005版药典规定疫苗DNA残留量不超过100pg/剂（但在批签发中并未检测）
2007年	加强监管，多次飞行抽查
2009年	狂犬疫苗DNA残留量检测纳入批签发检测 上市后疫苗的市场监管评价性抽验
2010年	药典增加了抗生素、宿主蛋白指标、放行效价不低于4.0IU/剂
2014年	人二倍体狂苗上市

资料来源:狂犬病预防控制技术指南（2016版）、人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理

- 我国狂犬疫苗的发展也经历了从动物神经组织疫苗到原代/传代疫苗的过程，现售疫苗包括Vero细胞苗、人二倍体细胞苗（HDCV）、原代地鼠肾（PHK）细胞苗、鸡胚细胞苗（进口）。
- 我国自2005年起对狂犬疫苗实行批签发制度，药典对狂苗要求较高，对效价、DNA残留、抗生素、宿主蛋白残留等都提出了高要求；对企业的监管也趋严。

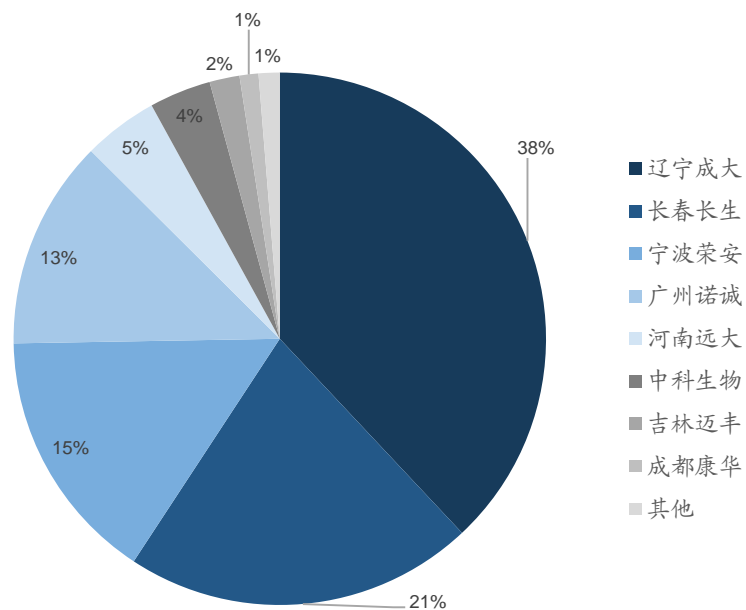
我国狂犬疫苗生产企业

2017年狂犬疫苗批签发格局

我国主要狂犬疫苗生产企业

企业名称	生产用毒种	细胞病毒培养	生产基质	接种程序
辽宁成大	PV	发酵罐	Vero细胞	4针
广州诺诚	aG	发酵罐	Vero细胞	5针
辽宁依生	CTN	转瓶	Vero细胞	5针
吉林迈丰	aG	发酵罐	Vero细胞	5针
长春长生	aG	发酵罐	Vero细胞	5针
宁波荣安	aG	转瓶	Vero细胞	5针
吉林亚泰	aG	转瓶	PHK细胞	5针
大连汉信	aG	转瓶	PHK细胞	5针
兰州所	aG	转瓶	PHK细胞	5针
河南远大	aG	转瓶	PHK细胞	5针
中科生物	aG	转瓶	PHK细胞	5针
成都康华	PM	发酵罐	MRC-5细胞	5针

资料来源:人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理



资料来源:中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

- 国产狂苗有Vero细胞苗、PHK细胞苗和HDCV三种，生产企业合计十余家；除了辽宁成大采用4针接种，其余企业均采用5针法接种。
- 2017年批签发占比辽宁成大领先，占到38.00%，长春长生占比21.24%排第二，前四企业占比合计87.46%，前六企业占比95.76%，集中度较高。

我国企业生产Vero细胞狂犬苗为主

- Vero细胞狂犬苗产量大、质量可控，是我国狂犬苗的主要产品，占到每年狂犬苗批签发的90%左右，市场占比前四的企业均为生产Vero细胞狂犬苗的企业。目前只有成都康华一家生产HDCV，北京民海的产品已经报产。
- WHO在2005年的Recommendation for Inactivated Rabies Vaccine中明确提出用细胞（原代细胞、人二倍体细胞或Vero细胞等传代细胞）或鸡胚（鸭胚）代替神经组织用以生产狂犬疫苗。原代地鼠肾细胞、人二倍体细胞、Vero细胞等均被推荐并鼓励使用。并且，WHO建立了生物标准下的Vero细胞库，可作为生产企业的生产原料。
- 虽然Vero细胞狂犬苗有理论上的致癌性，但在实践中并未有疫苗致癌的报告。并且，在许多研究中，Vero细胞狂犬苗和HDCV的安全性类似。另一方面，Vero细胞狂犬苗在广泛的接种中，提供了良好的保护效应，Vero细胞狂犬苗和HDCV的有效性并无显著性差异。

北京民海人二倍体狂犬苗报产时间轴

注册受理



2015
07/14

费用收到日



2015
07/24

进入审评中心



2015
09/06

进入序列



2015
09/06

审评启动



2015
10/12

补充申请



2017
03/24

审评完成



2017
12/08

资料来源：药智数据，国信证券经济研究所整理

Vero细胞狂苗和HDCV安全性类似

人二倍体细胞狂苗与Vero细胞狂苗接种后局部反应检测结果

不良反应	组别	例数	事件分级 (例数)				总计	不良反应发生率 (%)			组间比较 P 值
			I	II	III	IV		I 级	II 级	I + II 级	
红晕	试验组	600	9	1	0	0	10	1.50	0.17	1.67	0.675 0
	对照组	600	9	4	0	0	13	1.50	0.67	2.17	
疼痛	试验组	600	18	10	0	0	28	3.00	1.67	4.67	0.128 0
	对照组	600	14	3	0	0	17	2.33	0.50	2.83	
硬结	试验组	600	6	2	0	0	8	1.00	0.33	1.33	0.579 0
	对照组	600	4	1	0	0	5	0.67	0.17	0.84	
肿胀	试验组	600	3	3	0	0	6	0.50	0.50	1.00	0.234 0
	对照组	600	9	3	0	0	12	1.50	0.50	2.00	
注射部位疹	试验组	600	1	0	0	0	1	0.17	0.00	0.17	1.000 0
	对照组	600	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00	
瘙痒	试验组	600	4	0	0	0	4	0.67	0.00	0.67	1.000 0
	对照组	600	5	0	0	0	5	0.83	0.00	0.83	

资料来源：中国生物制品学杂志，实验组：人二倍体细胞狂苗，对照组：Vero细胞狂苗，国信证券经济研究所整理

虽然Vero细胞狂苗有理论上的致癌性，但在实践中并未有疫苗致癌的报告。并且，在许多研究中，Vero细胞狂苗和人二倍体细胞狂苗的安全性类似。

Vero细胞狂苗和HDCV安全性类似（2）

人二倍体细胞狂苗与Vero细胞狂苗接种后全身反应检测结果

不良反应	组别	例数	事件分级 (例数)				总计	不良反应发生率 (%)			组间比较 P 值
			I	II	III	IV		I 级	II 级	I + II 级	
恶心呕吐	试验组	600	8	0	0	0	8	1.33	0.00	1.33	0.789 0
	对照组	600	6	0	0	0	6	1.00	0.00	1.00	
腹泻	试验组	600	5	0	0	0	5	0.83	0.00	0.83	0.579 0
	对照组	600	8	0	0	0	8	1.33	0.00	1.33	
肌肉痛	试验组	600	1	0	0	0	1	0.17	0.00	0.17	1.000 0
	对照组	600	1	0	0	0	1	0.17	0.00	0.17	
疲倦乏力	试验组	600	6	0	0	0	6	1.00	0.00	1.00	1.000 0
	对照组	600	5	0	0	0	5	0.83	0.00	0.83	
其他不适	试验组	600	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00	1.000 0
	对照组	600	1	0	0	0	1	0.17	0.00	0.17	
体温异常	试验组	600	3	5	0	0	8	0.50	0.83	1.33	0.579 0
	对照组	600	5	0	0	0	5	0.83	0.00	0.83	
头痛	试验组	600	5	0	0	0	5	0.83	0.00	0.83	1.000 0
	对照组	600	6	0	0	0	6	1.00	0.00	1.00	

资料来源：中国生物制品学杂志，实验组：人二倍体细胞狂苗，对照组：Vero细胞狂苗，国信证券经济研究所整理

Vero细胞狂苗和HDCV有效性类似

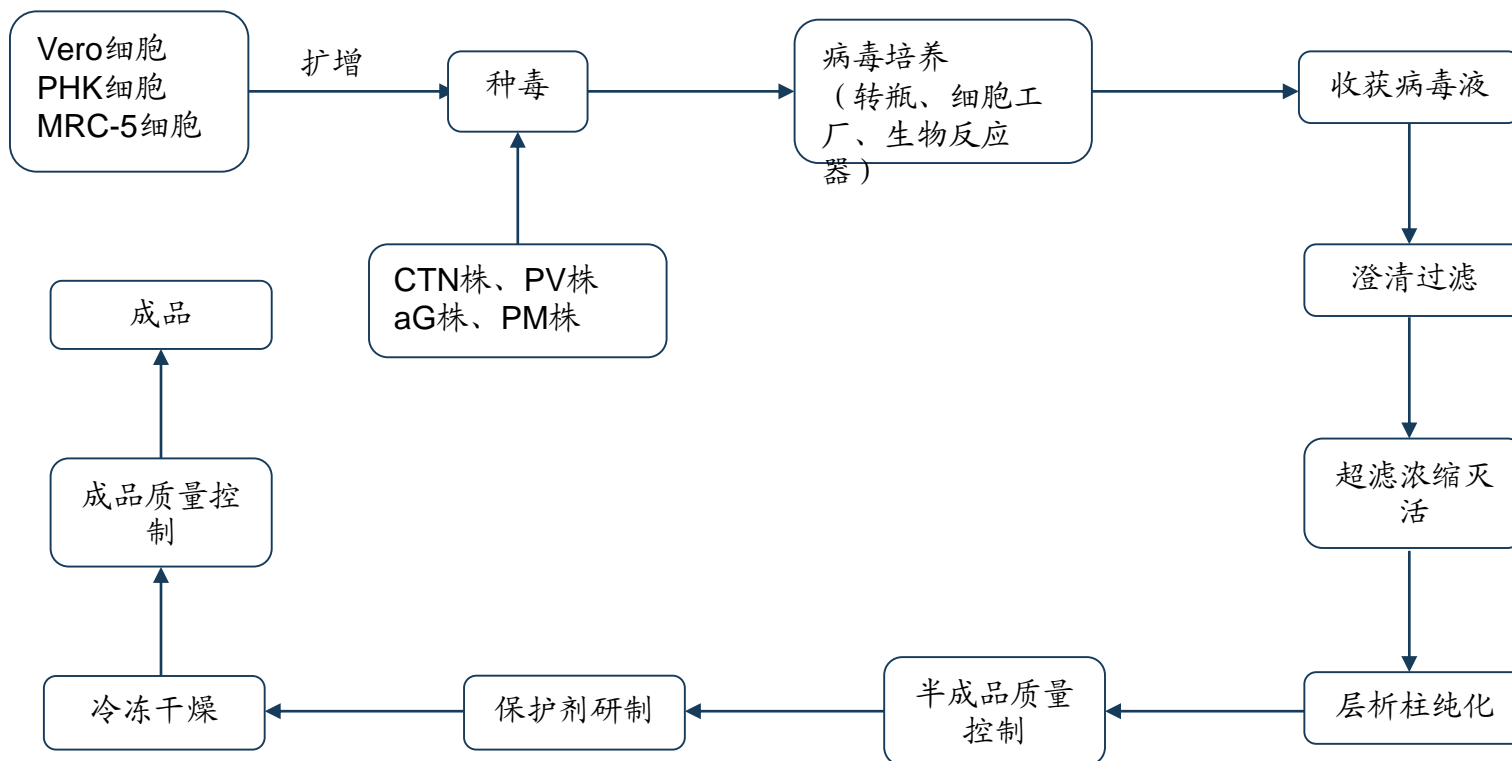
人二倍体细胞狂苗与Vero细胞狂苗接种后血清中和抗体GMT水平

首剂免疫后时间 (d)	组别	例数	血清中和抗体 (IU/ml)			95% CI	组间比较 P 值
			最小值	最大值	GMT		
免疫前	试验组	292	0.05	0.14	0.072 7	(0.069 7, 0.075 8)	0.305 8
	对照组	289	0.05	0.14	0.075 0	(0.071 9, 0.078 3)	
7	试验组	292	0.07	5.94	0.274 8	(0.230 2, 0.328 1)	0.403 3
	对照组	289	0.07	5.94	0.247 4	(0.208 2, 0.294 0)	
14	试验组	292	2.29	92.59	19.744 3	(16.951 4, 22.997 4)	0.243 4
	对照组	289	0.30	92.59	17.327 4	(14.784 2, 20.308 2)	
42	试验组	292	4.51	160.37	37.575 0	(33.740 7, 41.845 1)	0.961 0
	对照组	289	0.71	160.37	37.723 1	(33.591 6, 42.362 7)	

资料来源：中国生物制品学杂志，实验组：人二倍体细胞狂苗，对照组：Vero细胞狂苗，国信证券经济研究所整理

另一方面，Vero细胞狂苗在广泛的接种中，提供了良好的保护效应，按程序及时、全程接种Vero细胞狂苗之后也未有发病的报导。在头对头的试验中，Vero细胞狂苗和人二倍体细胞狂苗的有效性并无显著性差异。

人用狂犬病疫苗的生产工艺



资料来源：国信证券经济研究所整理

我国狂犬疫苗的质量标准（Vero细胞苗批签发依据）

Vero细胞人用狂犬病疫苗（冻干）质量标准

检验项目	质量标准	检验方法
鉴别试验	采用酶联免疫法检查，应证明含有狂犬病病毒抗原	酶联免疫法
外观	应为澄明液体，无异物	灯检法
水分（冻干）	应不高于3.0%	费休氏法
pH值	7.2~8.0	电位法
效价测定	不低于2.5IU/剂，出厂标准 \geq 4.0IU/剂	NIH法
牛血清白蛋白残留量	应不高于50ng/剂	酶联免疫法
抗生素残留量	应不高于50ng/剂	酶联免疫法
Vero细胞DNA残留量	应不高于100pg/剂	斑点杂交法
Vero细胞宿主蛋白质残留量	应不高于4 μ g/剂	酶联免疫法
无菌检查	应无菌生长	薄膜过滤法
异常毒性检查	接种小鼠和豚鼠，结果判定时应动物健存，体重增加，无异常反应	动物法
细菌内毒素	应不高于50EU/剂	凝胶限度法

资料来源:中国药典、人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理

我国狂犬疫苗的质量标准（PHK细胞苗批签发依据）

地鼠肾细胞人用狂犬病疫苗质量标准

检验项目	质量标准	检验方法
鉴别试验	采用酶联免疫法检查，应证明含有狂犬病病毒抗原	酶联免疫法
外观	应为澄明液体，无异物	灯检法
装量	应不低于标示量	重量法
pH值	7.2~8.0	电位法
硫柳汞	应不高于50 μ g/ml	滴定法
效价测定	不低于2.5IU/剂,出厂标准 \geq 4.0IU/剂	NIH法
牛血清白蛋白残留量	应不高于50ng/剂	酶联免疫法
抗生素残留量	应不高于50ng/剂	酶联免疫法
地鼠肾细胞宿主蛋白质残留量	应不高于24 μ g/剂	酶联免疫法
无菌检查	应无菌生长	薄膜过滤法
异常毒性检查	接种小鼠和豚鼠，结果判定时应动物健存，体重增加，无异常反应	动物法
细菌内毒素	应不高于50EU/剂	凝胶限度法

资料来源:中国药典、人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理

我国狂犬病疫苗标准与国际标准比较（原液生产）

我国狂犬病疫苗标准与国际标准比较（原液生产）			
项目	中国药典	欧洲药典	WHO规程
毒种	aG株：PHK或Vero细胞 CTN株：Vero细胞生产 PM株：人二倍体细胞，国外引进 PV株：Vero，国外引进	PM株：Vero和二倍体细胞 Flury株：鸡胚细胞	例举出的毒种： CTN Vnukovo -32; PM Flury
生产用细胞	地鼠肾原代细胞(PHK) Vero细胞 二倍体细胞	Vero细胞 二倍体细胞 鸡胚原代细胞 鸭胚	全部推荐
病毒收获液的病毒滴度	6.0logLD50 (Vero细胞) 5.5logLD50 (PHK细胞)	需检测，无标准	要求测定，不规定合格标准
病毒收获无菌和支原体检查	无菌、支原体	无检测项	无菌、真菌、支原体
病毒收获液鉴别	无要求	无检测项	要求鉴别实验，确认为狂犬病毒
原液检定	病毒灭活验证 蛋白残留量： 不高于80μg/剂 抗原含量： ELISA法检测，按批准的标准执行	病毒灭活验证 无检测项 免疫学方法，检测糖蛋白含量，在允许的限度内	病毒灭活验证 无检测项 抗原含量： EELISA法检测糖蛋白
原液生产的一致性监测体系	无要求	无要求	要求：企业内部建立以病毒滴度和抗原含量为指标的生产一致性监测体系

资料来源:中国药典、欧洲药典、WHO、人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理

我国狂犬病疫苗标准与国际标准比较（成品）

我国狂犬病疫苗标准与国际标准比较（成品）

项目	中国药典	欧洲药典	WHO规程
pH	7.2-8.0	无检测项	无要求
硫柳汞	< 100µg/剂， 冻干剂不允许添加	无检测项	如添加则需检测，按NRA标准执行
灭活剂	甲醛100µg/ml β-丙内酯不检测	无检测项	无要求
效价	出厂标准≥4.0IU/剂 效期内2.5IU/剂	效期内2.5IU/剂	效期内2.5IU/剂
热稳定性液	液体：37×14天 冻干：37×28天 效价仍≥2.5IU/剂	无检测项	无要求
抗生素残留	< 50ng/剂	无检测项	无要求
宿主细胞蛋白残留	PHK: 24 µg/剂 Vero: 4 µg/剂	无要求	无要求
Vero细胞DNA	不高于100pg/剂	不高于10ng/剂（原液中检测）	不高于10ng/剂（原液中检测）

资料来源:中国药典、欧洲药典、WHO、人用狂犬病疫苗质量控制研究、国信证券经济研究所整理

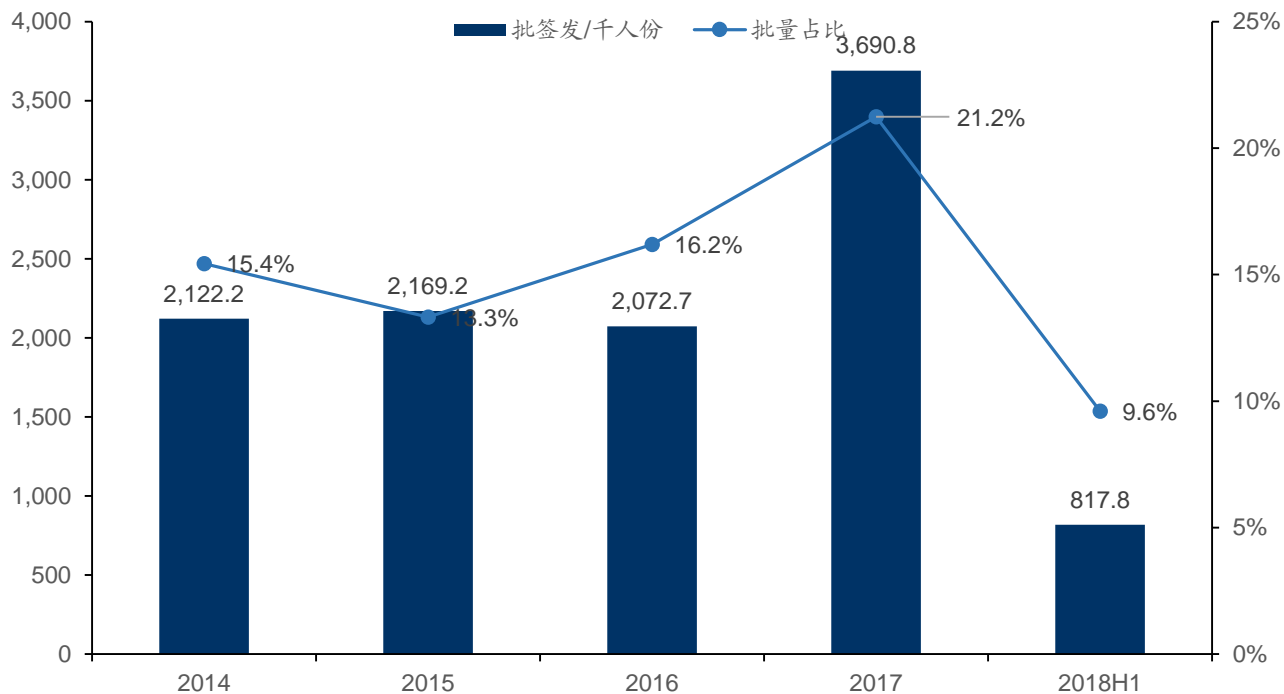
我国狂苗质量标准十分严格，部分指标（效价、Vero细胞DNA残留等）比国际标准更严，另有多项指标（灭活剂、热稳定性等）在国际标准中并无要求。

行业安全性事件整理

- 2009年1月，CFDA通报大连金港安迪2008年生产的狂犬疫苗中故意添加成份外核酸物质，大连金港安迪因故意造假被停产。
- 2009年4月，Vero细胞苗批签发中实施DNA残留量检验，高于100pg/剂标准的产品不予签发。大部分企业达不到100pg/剂的标准，纷纷停产进行技术改造。
- 2009年12月，食药监局发布公告称，河北福尔和江苏延申的狂犬疫苗共7个批次21.58万人份效价不足，被紧急叫停。经调查后，两家企业均被收回GMP证书，罚款合计三千余万。
- 2010年，赛诺菲巴斯德的狂犬疫苗因DNA残留超标退出中国市场（美国和欧盟要求不超过10ng/剂，是中国要求的100倍）。
- 2013年2月，辽宁依生120批狂犬疫苗批签发中3批无菌检验不合格；8月飞行检查发现生产无菌保障水平不完善并收回GMP证书；2014年8月CFDA公告称辽宁依生产品有安全隐患，剩余117批狂犬疫苗不予批签发。
- 2018年7月，长春长生的冻干Vero细胞狂苗因生产存在记录造假等，被收回GMP证书。
- 在监管趋严的大环境下，部分产品效价低、安全性差的企业被淘汰，生产企业从二十多家下降到十二家。

长春长生停产将会引起未来格局变化

2014-2018H1长春长生狂苗批签发及占比情况



资料来源：中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

- 2014年来，长春长生狂苗市场占比均列前三，此次停产后其市场份额预计会被辽宁成大、广州诺诚、宁波荣安等企业的同类产品占据。
- 我们预计长生疫苗事件会对市场造成一定负面影响，但由于狂犬疫苗是刚需，市场总量受长生疫苗事件影响大幅下滑的可能性不大。

- 我国狂苗市场：市场总量稳定，Vero 细胞狂苗占绝对主导

我国兽用狂犬苗覆盖率低，应坚持预防为主方针

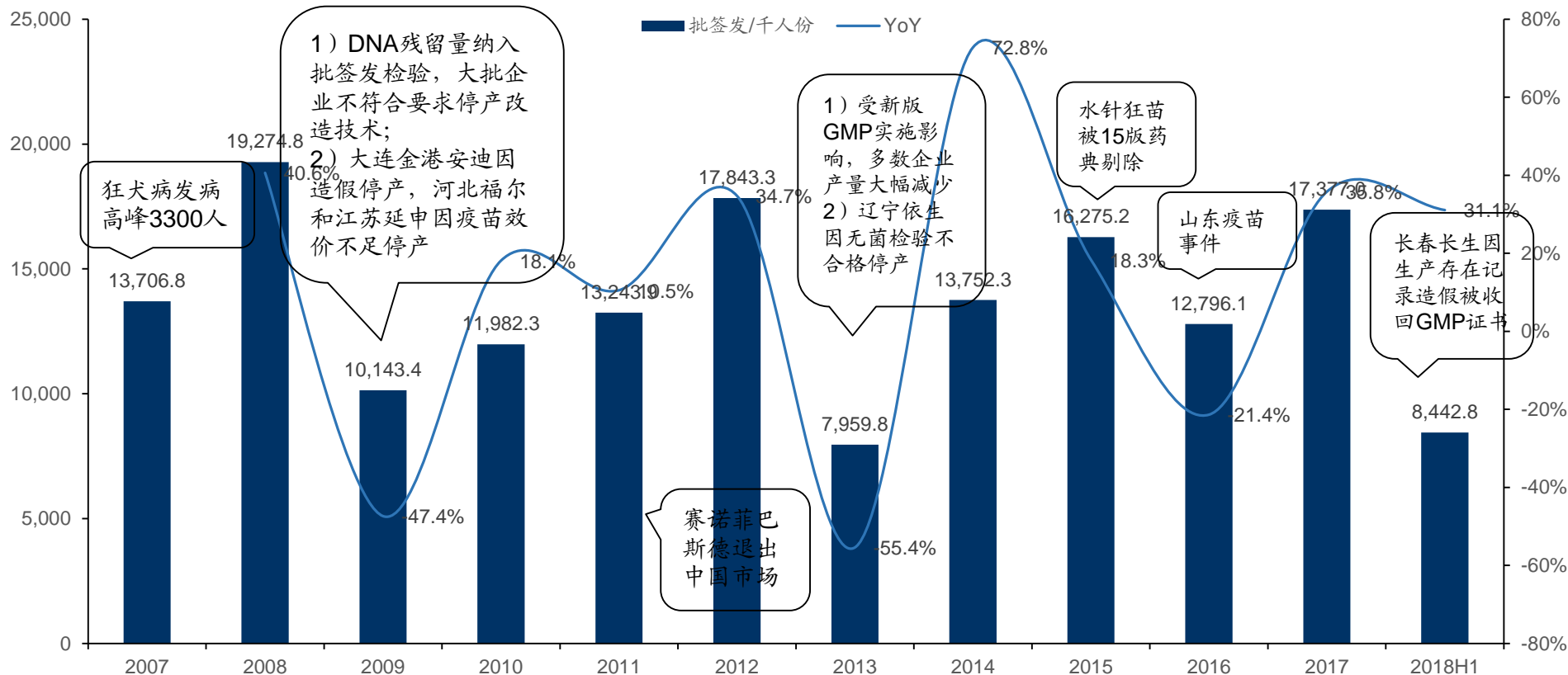
- 与欧美、日本等其他国家不同，我国在兽用狂犬苗的投入很少，而人用狂犬苗的直接费用在每年30-50亿，是世界最大人用狂犬苗消费国。我国犬类狂犬疫苗覆盖率极低，是引起狂犬病的主要原因。
- 2005年，农业部启动年度狂犬病免疫和检测计划。2008年，农业部宣布全国范围内犬只的免疫计划。2017年6月，农业部印发的《国家动物狂犬病防治计划（2017-2020年）》明确提出要全面建立动物狂犬病免疫点，服务范围实现全覆盖。工作指标中提出，要实现注册犬或可管理的犬免疫密度达90%以上，免疫犬建档率达到100%。计划要求坚持**预防为主**的方针。
- 2013年至2015年，世界动物保护协会与中国动物疫病预防控制中心合作，在陕西韩城、安徽界首、贵州桐梓县开展以犬只的大规模免疫来预防狂犬病的试点项目。项目完成时，这三个地区内犬只的平均免疫率达到94%，试点开始后项目地没有出现一例人感染狂犬病而死亡的事件，成功阻断了狂犬病的传播。
- 目前，我国犬只在大城市中的注册管理较为规范，疫苗覆盖率高，但在绝大多数农村地区，疫苗平均覆盖率仅在10%-20%之间。监管不规范、缺乏疫苗专项资金、居民给犬类接种疫苗意识不强、国产疫苗效价不足等问题是限制我国兽用狂犬苗覆盖率提升的问题。
- WHO提出2030年在世界范围内消除人患狂犬病，指导思路是从源头（犬类、野生动物）消除狂犬病。多项研究指出，一个地区的犬类狂犬病疫苗覆盖率达70%以上时，可以建立起有效的免疫屏障，阻止狂犬病病毒扩散和传播。犬类疫苗覆盖率的提升可以通过大规模免疫接种实现，我国在大城市中已进行了推广，覆盖率也显著提高；但在其他地区，特别是农村地区，犬类的免疫覆盖仍有挑战。
- 本着人命至重的精神，以及卫生经济学的考虑，我们认为，若有政策端的推动，我国狂犬病的防控会参照世界其他国家的成功经验，以预防为主，加强犬类和野生动物预防性疫苗的使用。长期来看，人用狂犬苗市场应随着兽用疫苗的大力推广而逐渐萎缩，直至消失。

北京市动物狂犬病的防控

- 北京市常住人口超过2000万，2011年注册犬数量超过90万条，估计全市共有犬只超150万条。
- 上世纪70-80年代，北京市以减毒疫苗作为主要防控手段，狂犬病曾散发流行；90年代后，在城区实行严格限制养犬和灭活苗免疫措施，连续11年没有狂犬病发生；21世纪后，每年发生1-4例（主要是流浪犬造成）。
- 2003年10月15日实施《北京市养犬管理规定》，主要管理手段为：
 - ✓ 明确公安机关是养犬管理工作的主管机关；
 - ✓ 提升免疫密度，注册犬免疫率接近100%；
 - ✓ 对注册犬免疫列入财政预算，提供免费免疫接种服务；
 - ✓ 统筹设置狂犬病疫苗免疫注射点；
 - ✓ 组织动员与宣传培训；
 - ✓ 建立长效机制，开展无主犬收容；
 - ✓ 选用高效安全疫苗，实行程序化免疫。
- 我国大城市动物狂犬病的防控已取得一定成效，应致力于维持并推广。

批签发：狂犬病疫苗市场总量稳定

2007-2018H1 狂犬病疫苗批签发情况



资料来源：中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

狂犬病疫苗是市场刚需，除了2016年受疫苗事件影响略有下滑，近年来批签发稳定在1600-1800万人份。

生产企业市场占比受技术、产品质量等影响大

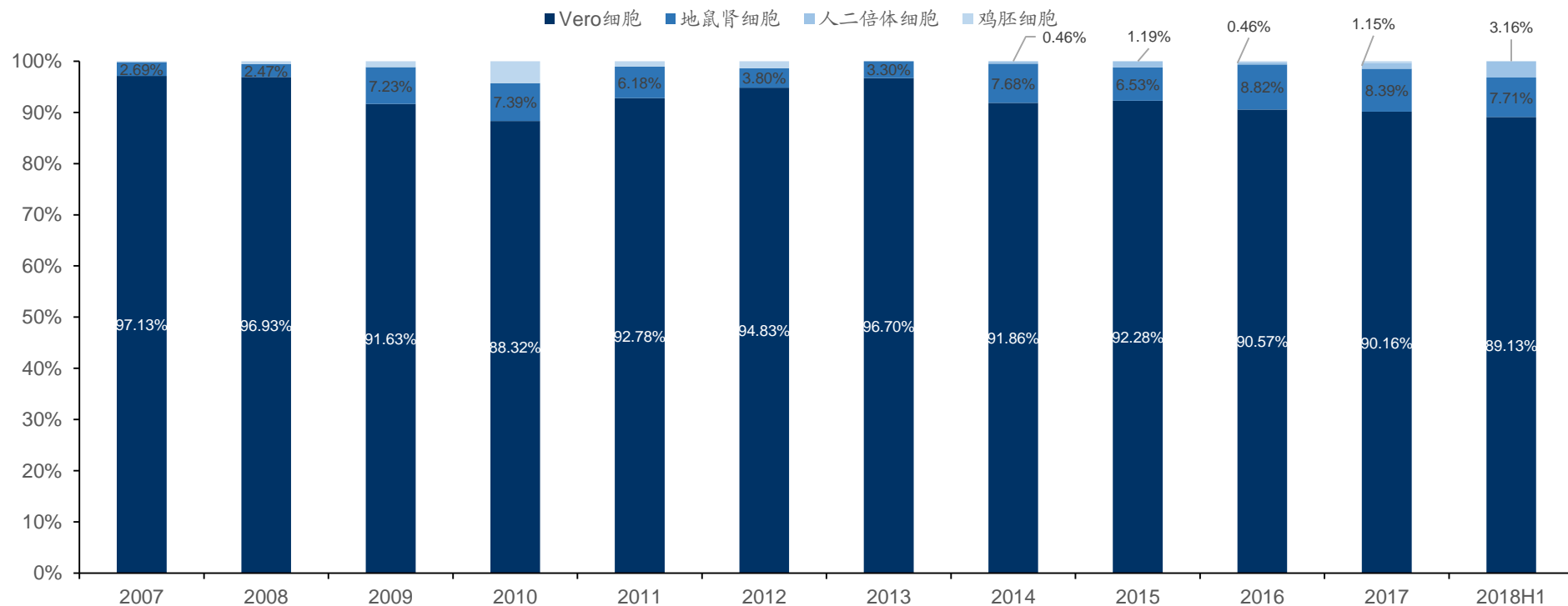
2007-2017年主要企业批签发占比及行业重要事件

产品	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
事件			1) DNA残留量纳入批签发检验, 大批企业不符合要求停产改造; 2) 大连金港安迪因造假停产, 河北福尔和江苏延申因疫苗效价不足停产	中国Vero细胞苗DNA残留高于国际标准, 赛诺菲退出中国市场		长春长生技术改造	1) 受新版GMP实施影响, 多数企业产量大幅减少; 2) 辽宁依生因无合格停产	吉林迈丰技术改造	水针狂犬苗被15版药典剔除	山东疫苗事件		
辽宁成大	Vero细胞苗(冻干、液体)	22.39%	21.04%	50.49%	69.42%	65.30%	47.49%	59.32%	45.15%	56.45%	31.18%	38.00%
长春长生	Vero细胞苗(冻干、液体)	8.77%	9.19%	6.13%	0.00%	0.22%	0.46%	0.00%	15.43%	13.33%	16.20%	21.24%
宁波荣安	Vero细胞苗(冻干、液体)	5.95%	3.00%	5.20%	1.21%	1.08%	0.33%	0.26%	7.03%	14.51%	21.43%	15.48%
广州诺诚	Vero细胞苗(冻干)			4.43%	3.21%	8.80%	16.03%	13.47%	21.87%	7.72%	19.63%	12.74%
吉林迈丰	Vero细胞苗(液体)		0.72%	4.50%	1.31%	0.61%	4.20%	6.51%	0.33%	0.28%	2.14%	1.82%
成都康华	HDCV(冻干)							0.46%	1.19%	0.46%	1.15%	
SANOPI PASTEUR	Vero细胞苗(液体)	4.47%	4.64%	5.15%	3.86%							
大连汉信	PHK细胞苗(液体)	1.89%	0.87%	7.23%	5.21%	2.83%	1.30%	2.03%	0.66%			
大连金港安迪	Vero细胞苗(冻干、液体)	19.98%	15.32%									
福尔生物	Vero细胞苗(液体)	8.09%	6.88%	0.15%								
河南普新	PHK细胞苗(液体)	3.94%	3.28%	5.56%	7.85%							
江苏延申	Vero细胞苗(冻干、液体)	5.82%	11.09%	1.88%								
辽宁依生	Vero细胞苗(冻干)	12.39%	16.75%	0.00%	1.08%	16.77%	26.33%	17.14%	2.04%			
其他		6.32%	7.21%	9.27%	6.85%	4.38%	3.86%	1.27%	7.02%	6.53%	8.97%	9.57%

资料来源:中检院及各分所、国信证券经济研究所整理。红色:受事件影响停产;黄色:因事件影响或技术改造等产能受影响;绿色:受事件影响占比提升

市场格局：Vero细胞狂犬疫苗占绝对主导

2012-2018H1狂犬病疫苗市场格局

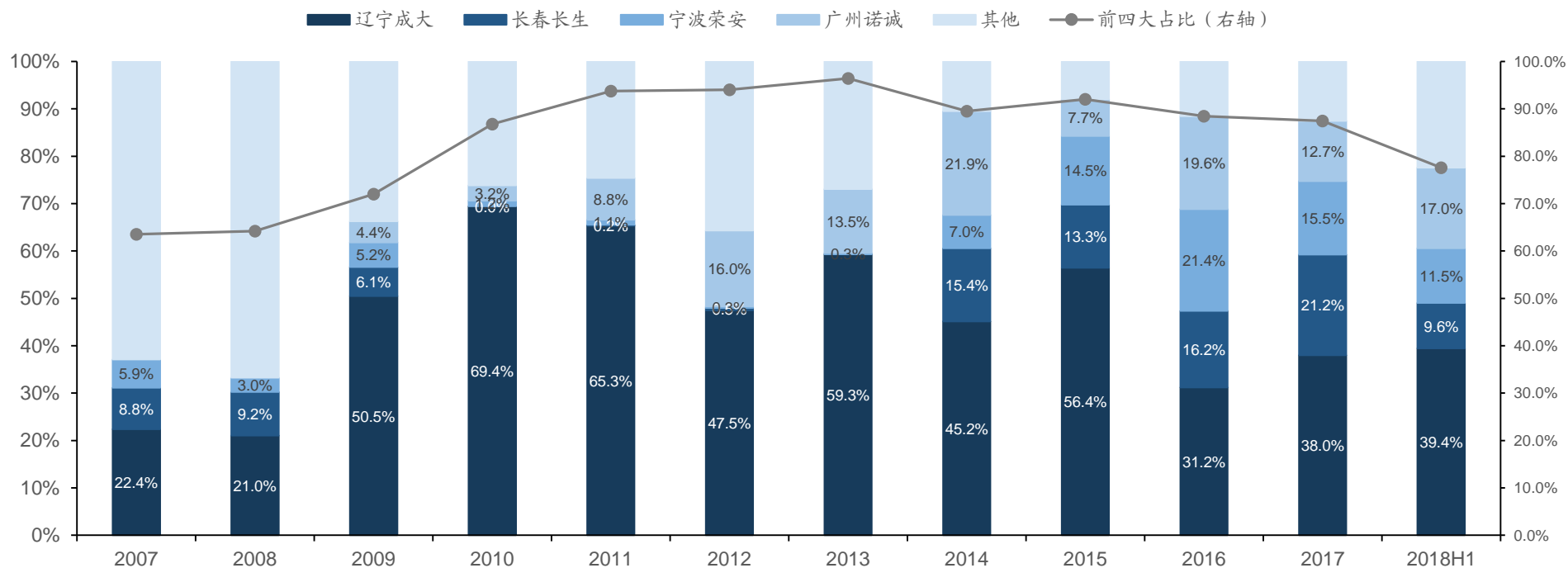


资料来源：中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

由于产量高、价格便宜且有效性、安全性与其他疫苗等效，Vero细胞狂犬疫苗市场份额基本在90%以上，地鼠肾细胞狂犬疫苗占比在6%-9%之间。HDCV、鸡胚细胞狂犬疫苗价格较高，市占率较低。预计HDCV市场占比可能会有小幅提升，Vero细胞疫苗仍将占据主导。

市场格局：辽宁成大居首，前四占比高

2012-2018H1狂犬病疫苗市场格局

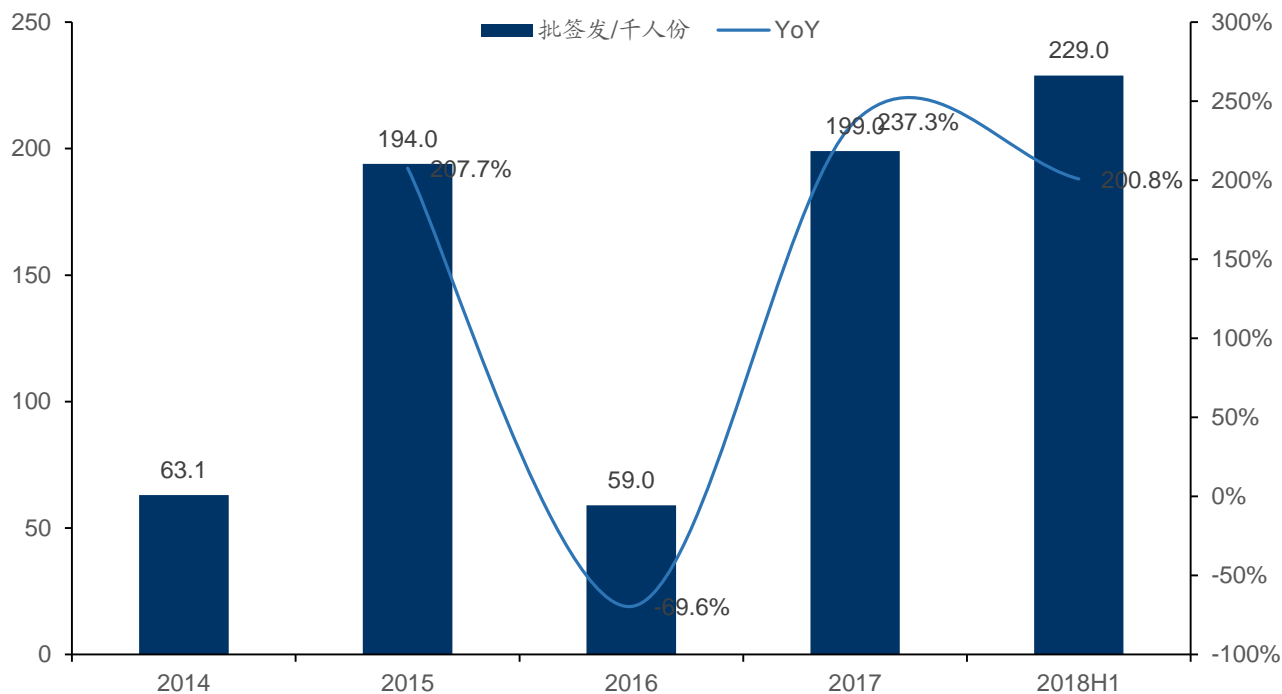


资料来源：中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

- 辽宁成大的冻干Vero细胞狂犬疫苗连续多年占据市场首位，2010-2017年前四大企业占比均在80%以上。在严格的监管下，产品效价低、安全性不佳的企业被淘汰，市场集中度迅速提高。
- 2016年起由于新加入的长春卫尔赛、大连雅立峰和完成技术改造的吉林迈丰等批签发的增加，前四占比略有下降。2018H1仅有十家企业有批签发，总体来说狂犬疫苗市场集中度较高，生产企业较少。

人二倍体狂苗：成都康华产品上市后表现一般

2014-2018年4月人二倍体狂苗批签发情况



资料来源：中检院及各分所、国信证券经济研究所整理

由于生产难度较大、价格较高，成都康华的HDCV自2014年上市后批签发一直处于较低水平。2018H1的批签发量大幅上升，达22.9万人份，已超过17年全年。

狂犬疫苗研发、产能建设投入较大

大连雅立峰狂犬研发投入

产品	公司	研发费用(万)	研发历程
Vero细胞狂犬注射液	大连雅立峰 (复星医药控股子公司)	5800	2008年8月, 临床申请获受理 2010年2月, 临床申请获批 2013年10月, 报产获受理 2016年10月, 获批上市

资料来源:公司公告、国信证券经济研究所整理

长生生物水痘疫苗狂犬疫苗车间技术改造项目投资(万元)

序号	项目	金额	比例
1	建筑工程费	8,086.78	10.73%
2	设备购置费	50,882.83	68.03%
3	安装工程费	6,551.92	8.69%
4	其他费用	9,452.93	12.54%
	合计	75,365.08	100.00%

资料来源:公司公告、国信证券经济研究所整理

- 狂犬的研发周期较长,投入较大,大连雅立峰Vero细胞狂犬注射液研发费用达5800万。
- 长生生物在15年借壳上市的重大资产置换报告中披露水痘疫苗狂犬疫苗车间技术改造项目,主要为改造原有产能(冻干水痘减毒苗从500万人份到1000万人份,狂犬疫苗从300万人份到400万人份),以及新建产能(冻干水痘减毒苗2000万人份,冻干狂犬疫苗1000万人份)。项目总投资7.54亿元,其中设备购置费5.09亿元,占到68%。假设投资中一半为狂犬疫苗,则狂犬1000万人份产能投资超过3亿元。
- 目前国内狂犬生产企业十余家,行业集中度较高,预计未来3-5年竞争格局稳定。

HDCV和Vero细胞苗专利技术比较

HDCV和Vero细胞苗专利技术比较

产品(公司)	HDCV(北京民海)	HDCV(成都康华)	Vero细胞苗(辽宁成大)
专利号	CN103060276B	CN102000326B、CN101716341A	CN101028514A
步骤			
1.细胞的复苏与扩增	细胞扩增按照1:2~1:4的比例传代扩增培养,后得到细胞悬液	复苏人二倍体细胞(MRC-5),接种到方瓶中;待细胞长满方瓶后,按1:3的比例放大传代;待细胞生长到一定数量时,将细胞接种到即细胞密度达到106/ml以上时,将细胞接种到3L生物反应器中;生物反应器的工作体积2L;配有2-20g/L微载体;通过两级放大,最终接种到300L生物反应器中	采用转瓶传代扩增VERO细胞,使细胞密度达到 1×10^6 /ml以上时,接种到装有浓度为25g/L的Cytodex1微载体的5L(5-50L)生物反应器中,采用含有3-10%牛血清的标准MEM培养基培养7天。灌注速度从0.5个罐体到4个罐体随细胞密度调整,最终的细胞密度可达到 $1-2 \times 10^7$ 个/ml。
2.种毒	1)按照0.05-0.1MOI接种狂犬病毒至细胞悬液,36°C_38°C水浴保温13-17min,之后继续培养;2)按照1:2~1:4的比例分种36~38°C培养20-25h后,调温至33~36°C继续培养	待300L生物反应器内的微载体长满细胞即细胞密度达到106/ml以上时,接种PV病毒株毒种	当细胞密度达到 $1-2 \times 10^7$ 个/ml后,应用病毒感染细胞的比例(MOI)为1:200-700,病毒培养的温度控制在30-35°C之间
3.种毒后细胞的扩增	先用PBS溶液洗涤细胞面,再用胰酶消化细胞,用细胞培养液重悬细胞,制成病毒细胞悬液。按照1:2~1:4的比例分种。		
4.加入病毒培养液培养	第一次冲洗细胞面,先用冲洗液冲洗表面,然后加入人白培养液培养细胞16_20h后,进行第二次冲洗,用冲洗液冲洗细胞表面之后,加入病毒培养液培养3-4d收获病毒细胞的上清液。单次收获后,继续补加0.6-0.9ml/cm2的病毒培养液继续33°C_36°C培养。可连续收获3至5次。病毒液的滴度不低于6.5lgCCID50/ml		采用含有1-5%牛血清的标准MEM培养基培养25天
5.收获病毒液	使用1KB超滤膜包超滤进行浓缩,浓缩倍数为10.0-20.0倍。浓缩后病毒液的滴度不低于7.5lgCCID50/ml且效价不低于4.0IU/ml。	每天收获上清液180L,同时取样检测滴度,不低于8.0LD50/mL;连续收获20-25天病毒原液;	检测样品中病毒糖蛋白含量小于0.5IU/ml后,停止收获病毒液。病毒滴度在7-8.5LD50/ml之间。
6.超滤浓缩	步骤1-3中使用含10%~20%胎牛血清的BME培养液;步骤4-5中使用的冲洗液为BME液,人白培养液和病毒培养液均为含0.2%~0.5%人血白蛋白的BME液;	培养液为含15%~20%牛血清的MEM培养液	收获病毒液采用0.45-1.0um滤芯澄清,再用300KD-0.1um超滤膜包浓缩15到30倍
说明			
技术特点	采用带毒细胞连续传代的工艺,延长了细胞的带毒时间,提高了病毒液中病毒的收获量,短时间内达到希望的病毒量,从而缩短了制备工艺的时间,节省了狂犬病毒PM株毒种的用量。	采用三级或三级以上生物反应器线性放大技术培养人二倍体细胞株,在每一级的生物反应器中的人二倍体细胞株达到107ml后进行下一级的生物反应器的接种;在最后一级生物反应器中的人二倍体细胞在微载体上生长到密度达到107ml以上后,再将狂犬病毒毒株接种;接种病毒株使得该病毒在细胞上进行增殖,然后收获病毒原液,将收获的病毒原液进行灭活、浓缩、纯化处理过程后,制备成人用狂犬疫苗。	通过应用5-50L生物反应器和25g/L高密度微载体技术,改进培养系统的氧传递方式,以及减少剪切力,降低有害代谢废物浓度,大规模连续灌注培养高密度宿主细胞,可达到 1.5×10^7 /毫升的细胞密度,收获液病毒滴度达到7-8.5LD50/毫升以上,经连续柱层析纯化后,制备优质人用狂犬病疫苗。

资料来源:中国知识产权局、国信证券经济研究所整理

从专利技术比较,Vero细胞苗的成本和产量优势明显。同为HDCV专利技术,北京民海接种毒株的用量较少,成都康华的专利技术包括采用生物反应器多次线性放大。

辽宁成大价格较低，HDCV中标价格为Vero苗的5倍

人狂犬病疫苗2018年最新中标价

产品	公司	单价	注射程序	每人份价格
人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	辽宁成大	42.09	4针	168.36
人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	吉林迈丰	49	5针	245
人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	大连雅立峰	48	5针	240
冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	辽宁成大	64.5	4针	238
冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	宁波荣安	44-57	5针	220-285
冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	广州诺诚	53	5针	265
冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	长春长生	53-62	5针	265-310
冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	长春卫尔赛	58	5针	290
人用狂犬病疫苗（地鼠肾细胞）	河南远大	53	5针	265
人用狂犬病疫苗（地鼠肾细胞）	中科生物	43.6-49	5针	218-245
冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	成都康华	255	5针	1275
人用狂犬病疫苗（鸡胚细胞）	CSL Behring	197	4针	788

资料来源:药智数据、国信证券经济研究所整理

Vero细胞苗细胞质量可高度控制，可用生物反应器大规模生产，成本低产量高，性价比较高，中标价格多在240-280元/人份（按5针/人份计算）。

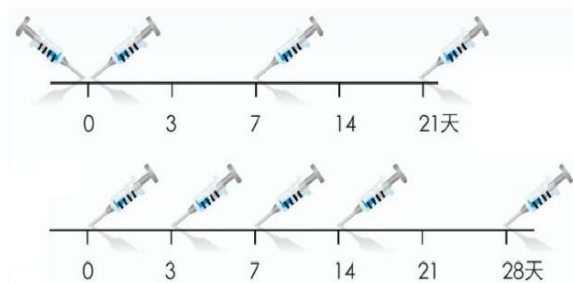
由于辽宁成大采用4针3次接种方法，且单支疫苗单价略低于其他企业，每人份价格低于170元，约为同类产品的60%-70%，价格较低。因为我国狂犬病多发病在农村地区，少一针的价格差距成为辽宁成大的一大优势。

HDCV技术难度大，产量低，价格高，成都康华的产品中标价格在1275元/人份。我们估计北京民海的HDCV上市后定价约在1300元/人份，与成都康华产品相近。

“2-1-1” 接种程序与 “5针法” 有效性相同

- 我国目前有两种接种方式，“2-1-1”即在d0接种两针，d7、d21各接种一针，共3次4针；“5针法”分别在d0、d3、d7、d14、d28接种一针，共5次5针。除辽宁成大Vero细胞疫苗采用“2-1-1”接种外，其他厂商产品均采用“5针法”。
- WHO 1992年开始推荐使用“2-1-1”接种，现在全球多个国家实行，20多年来未有免疫失败病例。
- 2011年的一项研究显示，“2-1-1”在GMT和转阳率两项有效性指标上与“5针法”相同，甚至在早期（D7）“2-1-1”的有效性还优于“5针法”。另外，“2-1-1”注射后的副反应与“5针法”也没有明显差异。

“2-1-1” 和 “5针法” 接种流程示意图



资料来源：苏州市疾病预防控制中心，国信证券经济研究所整理

狂犬疫苗不同接种程序有效性比较

时间	疫苗（接种程序）	例数	GMTs(IU/mL)	转阳率/%
D0	Vero细胞苗（2-1-1）	50	0.028	0
	鸡胚细胞苗（2-1-1）	32	0.038	0
	Vero细胞苗（5针法）	30	0.030	0
D7	Vero细胞苗（2-1-1）	49	0.694	69.40
	鸡胚细胞苗（2-1-1）	32	0.717	68.75
	Vero细胞苗（5针法）	30	0.421	46.67
D14	Vero细胞苗（2-1-1）	50	14.57	100
	鸡胚细胞苗（2-1-1）	31	14.72	100
	Vero细胞苗（5针法）	30	14.25	100
D45	Vero细胞苗（2-1-1）	47	32.85	100
	鸡胚细胞苗（2-1-1）	32	33.66	100
	Vero细胞苗（5针法）	28	35.24	100

资料来源:Human Vaccine、国信证券经济研究所整理

“2-1-1” 具有更好依从性和更低经济成本

- 狂犬病死亡病例大部分为未接种狂犬疫苗或未按流程全程接种疫苗，所以提高依从性对狂犬疫苗来说非常重要。“2-1-1”只需要接种3次（4针），相比“5针法”具有更好的依从性。
- 另外，“2-1-1”还能节约疫苗数量、卫生资源的使用，以及接种者的误工和交通时间，更复合卫生经济学。2010年的一项研究指出，根据当时的人口基数、流行病学特征，以及中检院的批签发数据，若采用2-1-1接种程序，每年可节约29.6亿元的接种成本。
- 我国企业绝大部分采用“5针法”，只有辽宁成大获批采用“2-1-1”接种。辽宁成大狂犬苗拥有价格优势。

浙江某医院狂犬疫苗接种依从性

暴露等级	2-1-1			5针法		
	人数	接种依从例数	全程接种依从率(%)	人数	接种依从例数	全程接种依从率(%)
I级	1	/	/	1	/	/
II级	112	104	92.86	134	111	82.83
III级	114	103	90.35	97	77	79.38

资料来源:预防医学、国信证券经济研究所整理

中国采用不同接种程序的就诊成本比较（万元）

成本类型	5针法	2-1-1	2-1-1节约成本
直接医疗成本	460,252	368,202	92,050
直接非医疗成本	69,947	41,968	27,979
间接成本	400,667	26,440	176,267
总成本	970,866	674,570	296,296

资料来源:中国疫苗和预防杂志、国信证券经济研究所整理

人用狂犬病疫苗格局：Vero苗绝对主导，HDCV替代率较低

- 我国人用狂犬病疫苗市场需求稳定，渗透率较高，短期看市场总量稳定；疫苗市场具有一定壁垒且行业前四企业集中度较高，Vero细胞苗将会继续占据绝对主导地位。长生生物停产后其市场份额预计会被辽宁成大、广州诺诚、宁波荣安等企业的同类产品占据。
- Vero细胞苗和HDCV在有效性、安全性上均无显著差别。
- 我国狂犬病发病多在农村地区，居民收入水平不高。HDCV价格预计是Vero细胞狂犬病的5倍，估计不会对Vero细胞狂犬病形成大量替代。
- 康泰生物的HDCV（MRC-5细胞）估计下半年上市，公司披露产能超过100万人份，另有冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）是在现有冻干人用狂犬病疫苗（MRC-5细胞）的基础上进行工艺优化的项目，改进了生产工艺，提升了产能，设计产能300万人份左右，预计2020年上市。估计HDCV上市后的价格在1300元/人份，由于需要支付巴斯德的销售分成，预计净利率在30%-40%之间，跟据我们的假设，若HDCV渗透率2%，即年销售32万人份，价格1300元/人份，则年销售额达4.2亿，净利润1.7亿。

康泰生物HDCV市场估计

估计	狂犬病市场 (万人份)	替代率	人份(万)	价格/人份	净利率	峰值销售/ 亿	净利润/亿
乐观	1600	4%	64	1300	40%	8.3	3.3
中性	1600	2%	32	1300	40%	4.2	1.7
悲观	1400	1%	14	1300	30%	1.8	0.5

资料来源:国信证券经济研究所预测

总结：人用狂苗短期稳定，长期呼唤国际接轨

- **缘起：长生生物事件引起关注，此前多家企业布局狂苗。**今年7月长生生物被查出在狂苗生产中编造生产、检验记录，擅自更改生产工艺等违法行为而停产。此次事件引起社会广泛关注，习近平主席、李克强总理对事件做出重要指示批示。长生的停产未来将引起格局变化。现有国产狂苗企业十余家（包括辽宁成大、广州诺诚、吉林迈丰等），并且包括华兰疫苗、北京民海等的多家企业狂苗研发已进入/完成临床3期。
- **他山之石：狂犬病是致死率极高的人兽传染病，亚非发展中国家疫情较为严重，欧美多国已消除。**狂犬病是由狂犬病毒引起的急性传染病，人兽共患。绝大部分的狂犬病发病在亚非发展中国家。狂犬病疫情最严重的国家是印度，中国紧随其后。西欧多国、美国、日本等国家已经消除了狗传播的狂犬病，主要手段是控制传染源，用兽用接种疫苗和野生动物口服疫苗来免疫犬类和一些野生动物，安全有效，符合卫生经济学，值得我国学习借鉴。我国有超过85%的狂犬病病例位于农村，农村饲养狗、流浪狗导致的狂犬病占多数。从职业分布来看，农民占到接近3/4的比例。总的来说，狂犬病在较为落后的农村地区和收入不高的人群中发病率较高。
- **人用狂犬病疫苗经历了神经组织疫苗到纯化细胞疫苗的发展。**1885年，巴斯德发明了第一个兔脊髓狂犬病疫苗，此后生产了许多神经组织疫苗。20年代中后期细胞培养技术的发展产生了纯化细胞狂犬病疫苗，有效性和安全性得到提高，目前我国使用的主要是Vero细胞狂苗、人二倍体细胞狂苗、地鼠肾细胞狂苗、鸡胚细胞狂苗等。
- **我国狂苗市场总量稳定。**近年来我国狂苗市场消费量稳定在每年1100-1300万人份左右，总体市场约在25~30亿。狂苗有较强刚需属性，渗透率已经较高，总体上行空间不大，预计未来几年会继续保持稳定，受近期疫苗事件影响可能有小幅下滑。品种方面，性价比占优的Vero细胞狂苗占绝对主导地位。狂苗前期的研发和产能建设投入较大，拥有一定壁垒；在监管趋严，淘汰产品安全性、效价不足的企业后，目前国产企业12家，前四大占比在80%以上，行业集中度较高。人二倍体细胞狂苗价格高，考虑终端用户人群支付能力，预计不会形成大幅替代，不会影响Vero细胞狂苗的市场主体地位。若政策端大力推广兽用接种疫苗和野生动物口服疫苗，则会对人用狂苗市场形成巨大冲击。
- **风险提示：行业安全性事件、人用狂犬病疫苗市场萎缩。**
- **投资建议：买入长春高新、新三板成大生物，但参考国际经验，未来可能逐渐转变为野生动物口服疫苗。**长春高新主要业务生长激素保持50%高速增长，孙公司吉林迈丰解决狂苗技术问题之后开始成规模销售，享有边际改善。成大生物是国内市占率第一的人用狂苗龙头，独家国际标准2-1-1接种方式，同类产品价格最低。

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±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±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。

全球视野 本土智慧
GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM