

为什么海外疫苗市场没有 ME-T00：疫苗投资价值启示（上）

—预防性疫苗行业系列报告一

深度研究报告/医药

2020年05月12日

报告摘要：

● 为什么海外疫苗集中程度如此之高？

为什么海外疫苗集中程度如此之高，很多人倾向于从进入壁垒高，以及从疫苗市场规模小、回报率低，企业进入疫苗领域积极性不高来解释。我们认为仅以上不能很好的解释海外疫苗市场的高集中程度。疫苗市场区别于其他药品的最大特点是政府参与度远高于其他制药领域，我们认为欧美政府在疫苗准入和采购上发挥着重要作用，政府行为很大程度上影响了海外疫苗市场的供给结构。

海外疫苗市场目前高集中度的形成可分为两个过程：

- 1) 1960-2003 年大量疫苗企业退出市场，行业集中程度提升：海外疫苗市场目前的高集中度是 1960-2003 年这 40 多年中许多制造商退出疫苗行业以及低进入率的结果，1960-1998 年政府采购比例不断增加以及采取“赢家通吃”竞标策略，疫苗生产商面临低价和需求的不确定性，行业利润率下降，行业集中程度提升。
- 2) 2004 年-至今：“先发企业优势+政府推荐增强优势”导致疫苗企业后来者很难撼动主流疫苗市场，疫苗市场竞争格局非常稳定，保持高度集中状态。

● 为什么海外疫苗市场没有 me-too？

我们认为创新疫苗没有 me-too 类局面的形成，政府介入准入和采购在起着很关键的作用。免疫推荐+政府采购，使得预防效果更有优势且具成本效益的新产品上市的速度放量，加快了产品的更新换代，挤压了老产品的市场，从而压缩了疫苗的生命周期，也使得不具备优势的 me-too 类疫苗没有生存空间。

● 为何海外近15年持续保持30%左右高利润率？

海外疫苗近 15 年持续保持高利润率背后原因来自于 2000-2020 年疫苗市场竞争格局的稳定。传统小儿疫苗 2005 年前后完成升级换代后，改善空间小，竞争格局非常稳定；政府免疫推荐增强了产品的优势，加快创新类疫苗产品的更新换代，压缩了 me-too 类产品生存空间，创新类疫苗产品竞争格局也很稳定。同时，2000-2010 年创新疫苗升级换代属于微创新过程，研发成本不高，财报表现为利润率高且非常稳定。

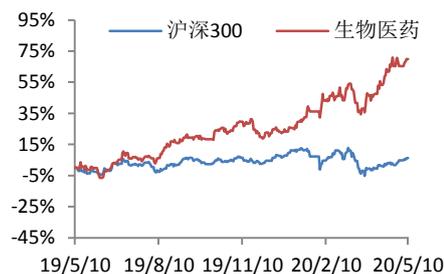
● 海外四大家占主导地位的竞争格局是否会被突破？高利润率能否继续维持？

我们分析目前海外高集中程度格局难打破，也预计海外疫苗高利润率继续保持。市场新进入者的突破口在于：疫苗新技术带来的突破，解决未满足的预防性疾病需求，以及在位企业更新迭代速度放缓。目前市场份额占比较大的传统传染性小儿疫苗和创新类疫苗，格局被颠覆可能性小，因为：

- 1、传统小儿疫苗发展进入成熟阶段，改善需求空间小，所以技术突破空间小；
- 2、创新类重磅品种：HPV 预防性疫苗改善空间有限，现有产品竞争格局被颠覆可能性小，PCV 疫苗 5-10 年多价为主的方向不变，在位企业凭借积累的先发优势，持续保持领先优势，目前的竞争格局很难被打破。
- 3、新疫苗领域：未来 5 年 Novavax 是唯一潜在的比较强劲的新进入者，带着新疫苗呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗进入市场。

推荐

维持评级



分析师：盛丽华

执业证号：S0100519110002
电话：021-60876730
邮箱：shenglihua@mszq.com

分析师：孙建

执业证号：S0100519020002
电话：021-60876703
邮箱：sunjian@mszq.com

相关研究

1. 行业周（月）报：超额收益持续，推荐加仓 API、医疗器械
2. 行业深度研究：医药主线：“补短板”和供给侧改革

因为进入者通过新技术挤进市场,打破目前现有疫苗产品竞争格局很难, 以及未来 5 年新疫苗呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗进入市场有可能上市, Novavax 是唯一潜在的比较强劲的新进入者, 目前海外高集中格局基本还是维持稳定。鉴于竞争格局的稳定和需求的稳定性, 我们也判断海外疫苗高利润率继续保持。

● 启示：国内疫苗产品生命周期将更长

1、国内市场和海外市场最大的区别在于国内目前创新类疫苗基本属于二类苗(自费苗), 没有政府招标采购, 使得疫苗价格敏感性更强, 需求非常分散, 不同收入水平、不同认知水平等对产品需求不同, 使得me-too类的产品生存空间将远大于海外市场, 难以出现海外一家独大场面, 将有可能出现几家企业共存的局面, 研发的先发优势也在弱化。

2、所谓的在海外市场, 疫苗“微创新”单品能够在上市后短时间成为爆款, 以及技术升级迭代风险高, 背后的推动力量是欧美政府推荐和政府采购对这一过程的强化。没有政府采购与推荐的参与, 微创新类产品的优效性需要做大量的市场宣传与教育, 对旧品种的替代过程将会更慢, 加上价格敏感, 替代旧产品过程会非常缓慢, 疫苗产品生命周期将更长, 因此国内市场很难复制海外市场 “微创新” 疫苗单品能够在上市后短时间成为爆款的情况。

我们将在下一篇报告《疫苗投资价值启示(下): 国内疫苗是否是一门好生意》中, 从海外疫苗发展的变迁的启示, 来判断国内疫苗的发展趋势, 来回答国内疫苗行业投资价值几何?

● 投资建议：

相关标的：康泰生物、智飞生物。

● 风险提示：

政策性风险, 安全性生产风险, 技术颠覆性风险, 研发进展不及预期风险。

盈利预测与财务指标

代码	重点公司	现价 5月11日	EPS			PE			评级
			2019	2020E	2021E	2019	2020E	2021E	
300601	康泰生物	133.80	0.87	1.27	2.33	152	104	57	谨慎推荐
300122	智飞生物	80.00	1.48	2.13	2.69	52	36	29	推荐

资料来源：公司公告、民生证券研究院。备注：沃森生物业绩预测为 wind 一致预期业绩。

目录

前言：为什么海外疫苗没有 ME-T00?	5
一、海外疫苗市场集中程度高	6
1、北美和欧洲市场占全球疫苗市场主导地位，重磅大品种占据大部分的市场份额	6
2、四大家疫苗公司占全球疫苗市场约 85% 份额	7
二、政府采购导致行业集中度提升，加快疫苗更新换代，压缩 ME-T00 生存空间，高集中度得以维持	9
(一) 欧美疫苗市场政府参与度极高	9
1、欧美疫苗市场政府是儿童疫苗主要采购方	9
2、政府在疫苗市场准入环节起着关键作用：ACIP 推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和私人健康保险覆盖	10
(二) 政府竞争性招标和集中采购压低了行业利润率，疫苗企业退出市场，集中程度提升	12
1、政府采取赢者通吃竞争性招标和集中采购，压低了行业利润率	12
2、1960-2004 年出现过两波疫苗企业退出市场潮，归根结底是政府集中采购导致利润率水平低	13
3、2000 年以后，市场稳态保持每个疫苗品种只有 1 到 2 家供应商，双重垄断结构非常稳定	14
(三) 免疫规划推荐增强了产品的优势，加快疫苗产品的更新换代，导致海外没有 ME-T00 品种	14
1、“免疫推荐和政府采购”流程下，压缩了疫苗的生命周期，使得 me-too 类的产品没有生存空间	15
2、先发企业产品升级迭代领先，导致一般中小企业很难撼动甚至进入主流疫苗市场，竞争格局稳定	17
3、启示：国内疫苗产品生命周期将更长	19
三、海外集中的格局能否被打破?	21
(一) 传统传染性疫苗发展进入成熟阶段，改善性需求空间小	22
1、多联疫苗的改善性需求不强，麻腮风水痘、DTaP 为基础的多联疫苗接近多联的上限	22
(二) 重磅疫苗 HPV 预防性疫苗改善空间有限	24
(三) 肺炎疫苗：广谱蛋白疫苗技术难度大，预计未来 5-10 年多价结合肺炎为主	25
1、肺炎球菌结合疫苗控制 IPD 起到积极作用，由于未覆盖血清型 IPD 发病率增加，更多价结合疫苗存在必要性	25
2、流行株的变化使广谱性的肺炎疫苗研发存在必要性，但广谱性疫苗技术难度较大	26
(四) 流感疫苗升级需求：广谱性流感疫苗	27
1、季节性疫苗保护效果受制于疫苗株与流行株表面抗原匹配程度，通用流感疫苗是重要方向	28
2、广谱流感病毒疫苗有需求，但技术突破难度较大	28
(五) 新疫苗领域是否存在弯道超车可能性?	30
1、从“商业化价值+技术可行性”角度来看目前在研传染病预防性疫苗	30
2、下一个重磅品种：呼吸道合胞病毒 (RSV)，疾病负担重，市场潜力大	31
(六) 结论：海外四大家现有疫苗产品集中格局比较难以打破	34
四、疫苗是门好生意？能否继续保持高利润率?	36
(一) 利润率高而且非常稳定，高利润率有望继续保持	36
(二) 需求稳定增长，竞争格局稳定，技术颠覆可能性小	37
1、小儿传统疫苗的需求长期存在以及新兴市场疫苗升级换代，需求有望继续增长。	37

2、维持现有的现金流投入不大，产品微创新为主（例如多联多价式的创新）	39
3、疫苗行业容易产生护城河，规模经济明显，竞争格局稳定。	39
四、国内疫苗发展：疫苗是否是一门好生意？	40
五、投资建议：	40
六、风险提示：	40
附录：	41
1、九价 HPV 和四价 HPV 的比较	41
2、联合疫苗升级过程和面临的问题	41
插图目录.....	43
表格目录.....	44

前言：为什么海外疫苗没有 me-too?

为什么海外疫苗企业集中程度如此之高？很多投资者倾向于用进入壁垒高（疫苗监管严格、研发生产投入大）等来解释，以及从疫苗市场规模小、回报率低，企业进入疫苗领域积极性不高来解释。我们认为仅以上不能很好的解释海外疫苗市场的高集中程度。首先对于进入壁垒这一条，疫苗作为生物药并不比其他生物药研发投入更高，但海外的疫苗行业集中程度远高于生物制药行业。疫苗市场规模小可以用来解释进入传统疫苗领域积极性不强，但像沛儿这种全球销售额达 58 亿元的品种，从 7 价肺炎结合疫苗 2000 年上市以来，近 20 年来基本都是辉瑞惠氏一家独大，同样的还有 HPV 疫苗。海外肺炎结合疫苗和 HPV 疫苗市场独大的格局也很难仅用进入壁垒来解释，因为毕竟国内 13 价结合肺炎沃森已获批，接下来更多厂家进入。

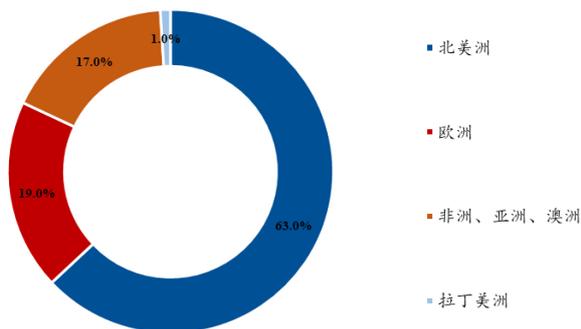
所以我们本篇报告不打算花大篇幅从疫苗行业技术上的壁垒来阐述海外疫苗市场，我们将从疫苗本身特点和行业所处发展阶段维度来阐述为何海外疫苗没有 me-too，集中程度如此之高。疫苗市场区别于其他药品的最大特点是疫苗接种具有公共事业属性，政府的参与度远高于其他制药领域。预防性疫苗防未病，目前小儿传统预防疫苗行业的发展趋于成熟，技术带来的改善空间有限，带来的是市场格局竞争稳定。我们也将从剖析海外疫苗发展的变迁来阐述疫苗行业的投资价值，对国内疫苗的发展趋势进行预判，以及分析国内疫苗投资价值。

一、海外疫苗市场集中程度高

1、北美和欧洲市场占全球疫苗市场主导地位，重磅大品种占据大部分的市场份额

根据 Evaluate Pharma 数据，2018 年全球疫苗市场达到 305 亿美元，主要市场在北美和西欧市场。2016 年数据显示，北美洲占据着绝对优势地位（占比 62.9%），其次为欧洲（18.8%），合计约达到 82%，具体见图 1。2018 年 WHO 数据显示，成熟市场北美和欧洲市场占比约 70%，占全球疫苗市场主导地位。

图1：全球疫苗行业市场区域竞争格局



资料来源：医药经济报 2016，民生证券研究院

从疫苗品种上看，2019 年全球销售额排名前 5 的疫苗品种分别为辉瑞 13 价肺炎球菌结合疫苗（销售额 58.5 亿美元）、默沙东 HPV 疫苗（销售额 37.4 亿美元）、GSK 重组带状疱疹疫苗（销售额 23.3 亿美元）、DtaP-Hib-IPV 五联疫苗、麻腮风-水痘带状疱疹疫苗系列和流感疫苗，重磅大品种占绝大部分的市场份额。

表1：2019 年全球 top15 品种情况

排名	疫苗	厂家	销售收入（百万美元）	单价（美元）
1	13 价肺炎	辉瑞	5847	\$125.07
2	四价九价 HPV	默沙东	3737	\$144.99
3	带状疱疹（SHINGRIX）	GSK	2298	\$59.42
4	麻腮风水痘四联苗	默沙东	2275	\$48.50
5	五联苗	赛诺菲	2265	\$49.54
6	流感疫苗（Fluzone）	赛诺菲	2080	\$59.05
7	HepA.HepB	GSK	1110	\$58.63
8	百白破 HepB（Pediarix）	GSK	931	\$66.20
9	23 价肺炎多糖疫苗	默沙东	926	\$24.49
10	B 型脑炎（Bexsero）	GSK	862	\$103.94
11	轮状病毒（rotateq）	默沙东	791	\$12.22
12	四价脑炎（Menactra）	赛诺菲	750	\$70.49
13	百白破（Boostrix）	GSK	742	\$75.07
14	流感疫苗（Flulaxal）	GSK	687	\$24.49
15	百白破（Adacel）	赛诺菲	363	
	以上合计		25664	

资料来源：彭博，GSK 年报，赛诺菲年报，默沙东年报，民生证券研究院

2、四大家疫苗公司占全球疫苗市场约 85%份额

目前海外欧美疫苗市场高度集中，根据 Evaluate Pharma 数据，2018 年葛兰素史克、默克、辉瑞和赛诺菲巴斯德四家公司疫苗销售额，约占全球疫苗市场 84%，远高于前五大制药公司占比 29%，以及生物制药销售的占比 44%（见表 2）。

表2: 2017 年疫苗和制药 top5 市占率比较 (单位: 亿美元)

疫苗企业	2018 年疫苗销售额	占比	制药企业	2017 年销售额	占比	生物制药企业	2017 年生物药销售	占比
1 葛兰	65	21%	强生	7645	8%	罗氏	344	17%
2 默沙	70	23%	罗氏	541	5.8%	赛诺菲	136	6.5%
3 赛诺	56	18%	辉瑞	526	5.6%	默沙东	110	5.3%
4 辉瑞	65	21%	诺华	501	5.4%	安进	191	9.2%
5 CSL	10	3%	赛诺菲	409	4.4%	强生	140	6.7%
合计	267	87%		2742	29%		921	44%

资料来源: Evaluate Pharma 2018, 民生证券研究院

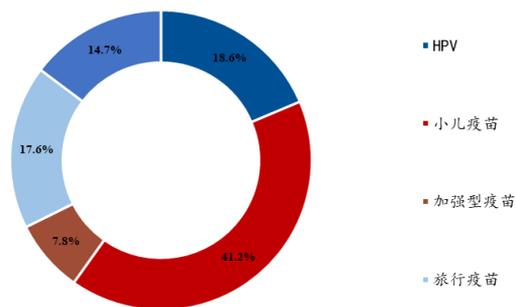
2008 年美国免疫实践咨询委员会 (ACIP) 推荐疫苗的 30 个疫苗 (分年龄组) 中，只有一家企业供应疫苗占 57%，两家供应商的占 33%，只有 3 种疫苗生产商有 3 到 5 个 (具体见表 4)，以上格局情况一直持续到 2019 年。在西欧，赛诺菲、葛兰素史克、辉瑞三家公司占据了 94% 的儿科疫苗市场，葛兰素史克和默沙东两家公司占据了 100% 的 HPV 疫苗市场 (见图 2-3)，创新型疫苗的集中程度也高于传统疫苗。

表3: 美国 ACIP 推荐疫苗的供应商数目

(疫苗/年龄组) 制造商数量	对应的 (疫苗/年龄组) 组别数量	占比
1 家	17 组	57%
2 家	10 组	33%
3 家	1 组	3%
4 家	1 组	3%
5 家	1 组	3%
合计 (疫苗/年龄组) 组别数量	30 组	100%

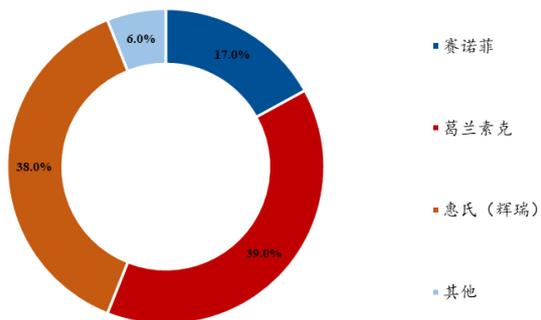
资料来源: 美国 CDC, 民生证券研究院

图2: 西欧疫苗市场



资料来源: Sanofi Aventis Vaccines IR Seminar December 17th 2009, 民生证券研究院

图3：西欧儿科疫苗供应商格局



资料来源：Sanofi Aventis Vaccines IR Seminar December 17th 2009，民生证券研究院

二、政府采购导致行业集中度提升，加快疫苗更新换代，压缩 me-too 生存空间，高集中度得以维持

我们认为海外疫苗市场目前的高集中度形成，欧美市场政府在疫苗准入和采购上发挥着重要作用。海外疫苗市场目前的高集中度的形成可分为两个过程：

1) 1960-2003 年大量疫苗企业退出市场，行业集中程度提升：海外疫苗市场目前的高集中度是 1960-2003 年这 40 多年中许多制造商退出疫苗行业以及低进入率的结果，1960-1998 年政府采购比例不断增加以及采取“赢家通吃”竞标策略，疫苗生产商面临低价和需求的不确定性，行业利润率下降。疫苗责任险风险增加和监管要求的提高，直接导致大量疫苗企业退出市场，行业集中程度提升。

2) 2004-至今：“先发企业优势+ACIP 推荐增强优势”导致疫苗企业后来者很难撼动主流疫苗市场，疫苗市场竞争格局非常稳定，保持高度集中状态。

（一）欧美疫苗市场政府参与度极高

全球疫苗的主要市场在北美和西欧市场，欧美市场政府在疫苗准入和采购上发挥着重要作用，政府行为影响了全球市场疫苗的供给结构。

1、欧美疫苗市场政府是儿童疫苗主要采购方

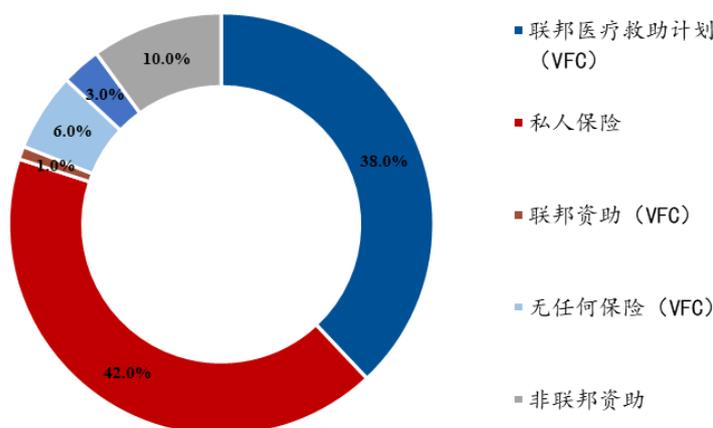
儿童疫苗市场占总体市场 60%以上份额，欧美疫苗市场政府是儿童疫苗主要的出资方和采购方，也是整体疫苗市场最大的采购主体。

根据 Evaluate Pharma 数据，2017 年全球疫苗市场达到 277 亿美元，其中儿童疫苗市场 167 亿美元，主要是辉瑞肺炎球菌等新型疫苗驱动，成人疫苗市场规模达到 110 亿美元，主要是流感疫苗等驱动。根据 Evaluate Pharma 预测，2018-2024 年，全球疫苗市场将以 7%的复合增长率快速增长，并在 2024 年达到 446.3 亿美元，其中儿童疫苗市场规模预计在 272 亿美元，成人疫苗市场规模约为 174 亿美元。儿童疫苗市场占总体市场 60%以上份额。

美国政府采购占到儿童疫苗市场的 50%以上的份额，是市场上最大的采购主体。英国实现全面免费接种疫苗，英卫生部是唯一合法的疫苗买家，垄断的购买力使其在与疫苗生产商的谈判中具有很大发言权。德国儿童疫苗接种的费用全部由医保承担，德国联邦政府的卫生部授权 STKIO（疫苗防疫国家委员会）负责确定某种疫苗是否可以推广，以及如何被纳入本国的疫苗推荐体系，法国儿童接种疫苗费用由社保承担，6 岁以下儿童和孕妇在防疫站、疾控中心等地点接种指定疫苗免费。

美国疾病预防控制中心（CDC）估计，2002 年私营部门购买了美国 43%的儿童疫苗，VFC 购买了 41%，联邦 317 法案疫苗专项基金购买了 11%，州与地方政府购买了 5%。

图4：美国 19-35 月龄儿童保险情况



资料来源：phi smith et al. public health reports 2011，民生证券研究院；备注：VFC 指美国儿童疫苗计划

表4：主要欧洲国家疫苗免疫推荐与采购情况

国家	出资方	采购方	免疫推荐
美国	美国政府采购占到儿童疫苗市场的 50% 以上的份额	州政府	美国免疫咨询委员会 (ACIP) 推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和疫苗健康保险覆盖
英国	英国提供全民免费医疗服务，英国民众所需的全部疫苗都由英国卫生部统一采购。	英国卫生部统一采购	英国疫苗接种和免疫联合委员会 (JCVI) 负责推荐
德国	德国 90% 的疫苗通过法定医疗保险进行报销 (类似于国家医保)。儿童疫苗费用由父母的法定医疗保险进行报销，没有针对儿童疫苗的中央政府筹资。剩下的 10% 的疫苗由私人医疗保险报销或使用者支付。	90% 疫苗由私有部门购买，10% 由政府为特殊免疫计划购买	常备疫苗接种委员会 STIKO 推荐疫苗，非强制性免疫计划，
法国	儿童接种疫苗费用由社保承担，6 岁以下儿童和孕妇在防疫站、疾控中心等地点接种指定疫苗免费。其他情况下，接种指定或推荐疫苗的费用将由全民医保承担 65%，剩余的 35% 视个人选择的补充保险而定。	法国 85% 的疫苗在私立医疗机构接种	疫苗技术理事会负责推荐，11 种儿童疫苗强制接种

资料来源：《国际卫生保健体系疫苗筹资机制借鉴》，NHS，民生证券研究院

2、政府在疫苗市场准入环节起着关键作用：ACIP 推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和私人健康保险覆盖

除了政府采购的作用，政府在疫苗市场准入环节也起着关键作用，不同于我们国内免疫推荐没有强制性作用，美国免疫咨询委员会（以下简称 ACIP）推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和疫苗健康保险覆盖，且美国 ACIP 投票提出购买所需疫苗的资金数量。

ACIP 的作用：1993 年的《儿童疫苗接种项目》和 2010 年的《可负担的保健法案》，保证了所有经 ACIP 推荐的疫苗都能无偿的提供给所有儿童。成人疫苗由民营保险和联邦医疗保险 (Medicare) 项目所覆盖，所以，按照法律 ACIP 在制定政府项目及民营保险项目中发挥着重要作用。

一旦疫苗获得 ACIP，疫苗企业基本不需要做市场推广和市场教育就可以迅速覆盖到基本上美国所有的消费者，覆盖率高，渗透率提升速度非常快。例如 2000 年 PCV7 获批上市，2000 年 7 月获得 ACIP 推荐，2001 年 PCV7 进入免疫推荐，据统计，在 ACIP 推荐后的 1 年内，99% 的儿科医生和 68% 的家庭医生向他们的病人推荐这种疫苗。进入免疫推荐两年后，即 2003 年时 19-35 月幼儿完成三针基础免疫比例达到 68%。ACIP 推荐某种疫苗，从而也对其他相应没有进入推荐疫苗销售形成影响。例如 GSK10 价肺炎疫苗没有进入免疫推荐，上市放量速度和销售峰值远不及沛儿系列。

表5: 美国 ACIP 在疫苗准入中的关键作用

时间	ACIP 的作用	备注
1964 年	美国公共卫生部设立 ACIP(美国免疫实施咨询委员会)	
1986 年	所有 ACIP 推荐的疫苗均被纳入到国家疫苗伤害补偿计划项目中	
1993 年	ACIP 应当制定列入儿童疫苗计划 (VFC) 的疫苗	给予 ACIP 授权, 为贫穷儿童给予免费接种疫苗建议, ACIP 投票即可提出购买所需 疫苗的资金数量
2002 年	ACIP 的建议得到大多数民营保险公司的遵守和采纳 发布成人的疫苗免疫程序、涵盖年龄组及基本医疗条件的建议, 更新版被 AAFP (美国家庭医生会) 和 ACOG (美国妇产科医生学会) 所认同)	
2010 年	《可负担的保健法案》通过, 该法案要求民营健康保险应覆盖所有 ACIP 推荐的疫苗种类, 既包括成人, 也包括儿童疫苗。	保证了所有经 ACIP 推荐的疫苗都能无偿的 (不分担费用) 提供给所有儿童, 成人疫苗由民营保险和联邦医疗保险 (Medicare) 项目所覆盖。

资料来源:《美国免疫规划的决策体系及其演变》, 民生证券研究院

表6: 美国疫苗筹资体系变迁

疫苗筹资	具体内容	意义
1955 年	脊髓灰质炎 (脊灰) 疫苗首次上市, 国会在 1955 年通过了脊灰疫苗预防接种扶持法案, 加速各州为易感的儿童和孕妇购买疫苗	
1962 年	实行了预防接种补助法案, 为州和地方政府购买口服脊灰疫苗以及百白破联合疫苗提供资金。	这项法案形成了联邦政府为儿童疫苗提供财政支持, 但非直接购买疫苗的方式
1966 年	第一次通过统一联邦合同的批量疫苗购买, 以财政拨款的形式将资金提供给各个州和地方的卫生机构	这次政策变化的目的是通过统一合同并获得低价格, 为州和地方财政减轻负担
1972 年	国会通过了《公共卫生服务法案》的第 317 条款, 为州和地方政府的预防接种基础建设和购买疫苗提供资金	
1993 年	《儿童疫苗接种项目》被列入联邦法律, 该法律确定由 ACIP 来决定联邦政府购买哪些疫苗为美国贫穷孩子接种	给予 ACIP 授权, 去支持为贫穷儿童给予免费接种疫苗建议的制定。ACIP 投票即可提出购买所需 疫苗的资金数量
2010 年	《可负担的保健法案》通过, 该法案要求民营健康保险应覆盖所有 ACIP 推荐的疫苗种类, 既包括成人, 也包括儿童疫苗。	保证了所有经 ACIP 推荐的疫苗都能无偿的 (不分担费用) 提供给所有儿童, 成人疫苗由民营保险和联邦医疗保险 (Medicare) 项目所覆盖。

资料来源:《美国免疫规划的决策体系及其演变》, 民生证券研究院

(二) 政府竞争性招标和集中采购压低了行业利润率，疫苗企业退出市场，集中程度提升

海外疫苗市场目前的高集中度是 1960-2003 年这 40 多年中许多制造商退出疫苗行业以及低进入率的结果，1960-1998 年政府采购比例不断增加以及采取赢家通吃竞标策略，疫苗生产商面临低价和需求的不确定性，行业利润率下降。疫苗责任险风险增加和监管要求的提高，直接导致大量疫苗企业退出市场，行业集中程度提升。

1、政府采取赢者通吃竞争性招标和集中采购，压低了行业利润率

政府采购比重不断增加。美国政府从 1966 年开始为低收入儿童购买疫苗，20 世纪 80 年代，疾控中心采购份额不断增加，采购的疫苗占比 30-40% 增加到 40-50%，1993 年制定了儿童疫苗计划，儿童疫苗的公共采购份额增加到了 50% 以上。

竞争性招标，赢者通吃。1998 年以前，美国 CDC 采了赢家通吃竞标策略，给供应商带来了低价和需求的不确定性。传统小儿疫苗可替代性强，基本接近于产品同质，政府介入采购造成需求的高度集中，从而形成价格敏感性。采购招标的唯低价，加剧价低者拿下全盘，定价高者将失去市场的局面。政府采购占比大，导致政府议价能力太强，有数据显示，1987 年 CDC 采购的平均折扣率达到 75%，远高于现在 30%-50% 的折扣率。1998 年以来，CDC 每年都会征求投标价格，供应商可以每月调整，但只能向下调整，导致疫苗行业利润空间不够，可容纳的厂商数有限。

表7: 1987 年和 2003 年 CDC 采购价和折扣率的变化

疫苗/年份	CDC 采购价 (美元)	商品目录价 (美元)	折扣率
1987 年			
4 针 OPV	5.72	34.7	84%
5 针 DTP	15.1	56.1	73%
1 针 MMR	10.7	17.9	40%
1 针 Hib	2.2	6.7	68%
1 针 DTP	0.09	0.65	86%
2003 年			
4 针 IPV	39.84	87.2	54%
5 针 DTaP	63.75	98.3	35%
2 针 MMR	31.98	69.5	54%
3 针 Hib	29.3	87.1	66%
3 针 HePB	27	72.6	63%
1 针 TD	7.9	7.9	0%
1 针 Varicella	44.1	58.1	24%
4 针 PCV	193	246.6	22%
2020 年			
5 针 DTaP	18.55	31.7	41%
4 针 IPV	13.85	35.7	61%
1 针 DTaP-IPV	41.78	54.6	23%
2 针 MMR	21.71	78.7	72%
3 针 Hib	13.51	26.2	48%
2 针 Varicella	109.26	135.7	20%

2 针 HPV	187.01	227.9	18%
4 针 PCV-13	143.82	202	29%
4 针 HePB	17.39	23.7	27%
3 针 TD	21.18	34.8	39%

资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

2、1960-2004 年出现过两波疫苗企业退出市场潮，归根结底是政府集中采购导致利润率水平低

1960-2004 年经历过两波疫苗企业退出市场潮后，导疫苗市场上产品数量大减，美国宾夕法尼亚儿童医院传染病科主任 Paul Offit 2005 年在《卫生事务》杂志上发表的文章中称，1960-2005 年期间美国疫苗生产公司大量减少，疫苗生产企业从 1967 年的 26 家减少到 1980 年的 17 家，2004 年减少到 4 家。美国市场疫苗生产批文从高峰时期的 160+，一直减少到 2004 年的 48 个，详见图 6。

表面上看是因为“产品责任制度”带来的赔偿风险过高和监管要求提高等原因，我们认为实际上归根结底是政府集中采购导致行业市场规模缩小以及利润空间不够，可容纳的厂商数有限，导致企业不断退出。因为：

1) 1988 年以后责任险出台后，疫苗企业责任风险已经下降，但疫苗企业还是在退出市场，1988 年，礼来公司撤回了最后一款产品并退出了市场，1994 年 Wellcome 和 2001 年 Parkedale 退出市场。

2) 市场上疫苗产品存量大幅度下降，除了退出市场产品和厂商增多之外，进入市场的厂商也少。若按照产品责任制度风险导致大量疫苗企业退出市场的主要原因，在风险解除后，应该有大量疫苗企业进入市场，而事实上，进入市场企业数量持续保持低位，且市场上总体疫苗产品数量不断减少。

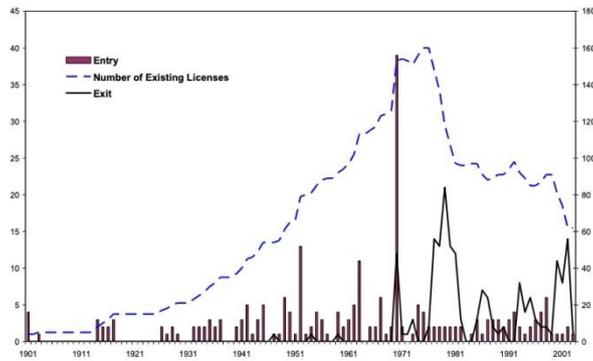
1960-2004 年出现过两波疫苗企业退出市场潮：

第一波 1977-1981 年疫苗许可证大量退出：可能与 70 年代中期的责任“危机”有关，卡特事故之后建立“无过错责任”即“严格产品责任制度”，具体是指疫苗不良反应的受害者无需证明该企业是否在相应疫苗生产过程中出现过失，可直接要求疫苗生产企业赔偿。不少企业无力承担赔偿责任，且疫苗不良反应事件影响导致接种率下降，大量生产企业退出。

第二波 2000-2003 年产品退出数量大增，预计与监管要求提高有关，1999 年要求制造商移除硫柳汞，要求重新设计产品和工厂，并重新批准制造工艺和设施，投入过大且审批时间长，2000 年至 2003 年，产品退出市场数量大增，包括生物港 5 个产品，安万特巴斯德 4 个产品，以及惠氏 14 个产品。

图5：美国 1901 年-2001 年疫苗生产批文变动指引的退出和进入情况

Figure 1 – Entry and Exit of Vaccine Products (FDA-approved Licenses) 1901-2001



资料来源：VACCINE SUPPLY: EFFECTS OF REGULATION AND COMPETITION, 民生证券研究院

3、2000 年以后，市场稳态保持每个疫苗品种只有 1 到 2 家供应商，双重垄断结构非常稳定

经历过两波疫苗企业退出市场潮后，疫苗市场上产品数量大减，每个疫苗品种在稳定只有 1 到 2 家供应商。我们认为背后的真正原因是：疫苗本身的固定投入大、边际成本低，相对于既定的规模疫苗市场，存在市场最低有效规模，只能容纳 1-2 家生产企业。政府集中采购带来的需求集中和强议价能力，多次动态博弈之下，使得幸存的疫苗生产企业达到最低有效规模，政府以最低的成本采购疫苗来满足接种需求，企业获得稳定的需求和以最低成本生产。同时，这种双重垄断市场结构也非常稳定，政府没有任何理由再去引入 me-too 类品种，除非出现更有优势的产品。加上 2000 年附近，海外小儿传统疫苗基本升级换代需求基本结束，导致供应格局非常稳定。

集中程度提升后，疫苗价格上升，利润率提升：生产厂家数量减少，供给集中程度提升后，CDC 的折扣随之减少，从 1987 年供应商目录价格的平均 75% 下降到 1997 年的 50%，单一的制造商疫苗折扣更少，如水痘（折扣率 9%）和肺炎球菌结合疫苗（折扣率 22%）。疫苗生产厂商不断退出市场，生产厂家数量减少导致疫苗供应短缺事件不断出现，为提高疫苗行业吸引力，1998 年以后政府放开定价，加上疫苗产品升级，例如，无细胞百日咳代替了全细胞百日咳；灭活脊髓灰质炎代替了口服脊髓灰质炎，以及联合疫苗的上市，疫苗价格空间打开，企业利润率有所提升。

（三）免疫规划推荐增强了产品的优势，加快疫苗产品的更新换代，导致海外没有 me-too 品种

上一节我们阐述了政府集中采购导致利润率低，进入吸引力不足，使得传统类疫苗形成垄断或寡头格局，但却不能用来解释为什么 PCV（肺炎结合疫苗）和 HPV 创新类疫苗在海外基本上是一家独大的格局（基本没有 me-too 类疫苗），因为 PCV（肺炎结合疫苗）和 HPV 回报率很高，足以吸引其他进入者。我们认为创新疫苗没有 me-too 类局面的形成，政府介入准入和采购在起着很关键的作用。ACIP 推荐增强了产品的优势，加快疫苗产品

的更新换代，压缩了疫苗的生命周期，更压缩了 me-too 类的产品生存空间，导致海外没有 me-too 品种。

1、“免疫推荐和政府采购”流程下，压缩了疫苗的生命周期，使得 me-too 类的产品没有生存空间

政府介入准入和采购，如何压缩了疫苗的生命周期，导致海外没有 me-too 品种？

以美国市场为例，ACIP 负责推荐疫苗进入免疫规划，一旦新疫苗上市，ACIP 从预防效果、免疫原性和安全性和成本效益等因素考量是否纳入免疫推荐，只要预防效果更有优势且具成本效益的新产品上市，ACIP 才会将其纳入免疫规划。例如 GSK 10 价肺炎结合疫苗，虽然比辉瑞 7 价肺炎结合疫苗多覆盖 3 个血清型，但并不更具备成本效益，没有进入到免疫推荐目录。

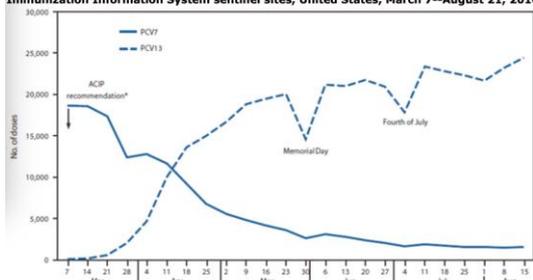
因为 ACIP 推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和疫苗健康保险覆盖，市场上最大的采购主体政府优先采购更有优势具成本效益的新产品。这样一套流程走下来，导致一旦新疫苗获得 ACIP 推荐，疫苗企业基本不需要做市场推广和市场教育就可以迅速覆盖到基本上美国所有的消费者，覆盖率高，渗透率提升速度非常快，疫苗单品能够在上市后短时间成为爆款，同时，对没有获得推荐的产品形成很大的挤压。

可以参考的例子有辉瑞 13 价结合肺炎对 7 价结合肺炎的替代，默沙东 9 价 HPV 对 4 价 HPV 替代，GSK 带状疱疹疫苗 Shingrix 上市以后对默沙东老产品带状疱疹疫苗 Zostavax 市场的挤压。

默沙东 9 价 HPV 对 4 价 HPV 替代。2006 年 FDA 批准默沙东 4 价 HPV 上市，2014 年 9 价 HPV 上市，9 价 HPV 疫苗，在 4 价基础上新增 5 个血清型，对宫颈癌的预防效用由 70% 升至 90%。2016 年 4 月起美国 CDC 仅建议采购九价 HPV 疫苗，同时 GSK 的二价 HPV 疫苗和默沙东四价 HPV 疫苗由于市场萎缩退出了美国市场。

辉瑞 13 价结合肺炎对 7 价结合肺炎的替代。2010 年 2 月辉瑞 13 价肺炎上市以后，大量临床试验证实 PCV13 非劣效于 PCV7 包含的 7 个血清型，其他 6 个额外血清型的保护效果 PCV13 要显著优于 PCV7，2010 年 3 月进入免疫规划推荐，同时辉瑞 7 价肺炎退出免疫规划。PCV13 进入推荐后不到 5 个月美国市场 PCV13 对 PCV7 替代率达到 90% 以上，详见图 7。

图6：美国市场 PCV13 进入免疫推荐后对 PCV7 替代率情况

FIGURE 2. Pneumococcal conjugate vaccine doses administered to children aged 0 through 59 months, by vaccine type and week --- Immunization Information System sentinel sites, United States, March 7--August 21, 2010


资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

GSK 带状疱疹疫苗 Shingrix 对默沙东老产品 Zostavax 市场的挤压。GSK 带状疱疹疫苗 Shingrix 在 2017 年 10 月获得加拿大和美国的批准，美国推荐 50 岁以上老人接种，2018 年销售收入达到 10 亿美元，占美国市场 98% 的份额，默沙东老牌产品 Zostavax 的销售从 2017 年的 6.68 亿美元挤压到 2.17 亿美元，2019 年 Shingrix 总体销售额达到 18 亿美元，Zostavax 基本退出市场。

除美国市场外，因 PCV10 覆盖率较之 PCV7 没有太大提升，没有更具备成本效益，欧洲主要国家也没有将 PCV10 纳进免疫计划（例如：英国、法国和意大利等）。德国引入了 10 价，但在 2010-2012 年间：10 价市场份额约为 9%，13 价市场份额为 91% 占主导位置。欧洲市场与美国情况一样，PCV13 一上市就替代了 PCV7，具体见表 9。

表8：欧洲主要国家对肺炎结合疫苗的免疫推荐情况

国家	PCV 7		PCV 10	PCV 13
	引入时间	退出时间	引入时间	引入时间
英国	2006.9	退出	未引入	2010
法国	2003	退出	未引入	2010.7
德国	2006.7	2009.12	2009.4	2009.12
瑞典	2009.1	2010	2010	2010
西班牙	2006		未引入	2010.6
意大利	2005.5	2010	未引入	2010
瑞士	2005.12	2011	未引入	2011

资料来源：欧洲各国 CDC 网站，民生证券研究院

表9：欧洲主要国家对三种 HPV 疫苗的免疫推荐情况

国家	Cervarix 2 价		Gardasil 4 价		Gardasil 9 价
	进入时间	退出时间	时间	退出时间	进入时间
英国	2008.9	2012.9	2012.9	未退出	2016.10 (未纳入国家免疫计划)
法国	2008		2007	未退出	2016
德国	2007		2007	未退出	2016
意大利			2007	未退出	2016

资料来源：欧洲各国 CDC 网站，民生证券研究院

通过对美国及欧洲主要国家市场疫苗的准入和采购流程梳理,我们可以得出以下判断:**ACIP 免疫推荐+政府采购,使得预防效果更有优势且具成本效益的新产品上市快速放量,加快了产品的更新换代,挤压了老产品的市场,从而压缩了疫苗的生命周期。任何一种疫苗产品要进入市场获得免疫推荐必须比现有产品更具优势,也使得不具备优势的 me-too 类疫苗基本没有生存空间。任何 me-too 类疫苗从投入产出角度看,面临极大的收入不确定风险,非常不划算。在某种程度上,ACIP 免疫推荐提高了疫苗行业进入壁垒,导致海外没有 me-too 品种。**

2、先发企业产品升级迭代领先,导致一般中小企业很难撼动甚至进入主流疫苗市场,竞争格局稳定

ACIP 推荐增强了产品的优势,使得更有优势且具成本效益的新产品上市加速放量,同时,疫苗行业大规模生产技术、质量控制体系要求高等导致进入壁垒高,疫苗企业先发优势明显,在产品升级换代上持续处于领先地位。“ACIP 推荐+先发企业优势”导致疫苗企业后来者很难撼动现有格局进入主流疫苗市场,竞争格局非常稳定,海外疫苗企业市场份额保持高度集中状态。

(1) 为什么疫苗企业先发优势明显,在产品升级换代上保持领先地位?

疫苗的预防属性,要求产品稳定性要高,但生物制品生产本身稳定性不高,导致疫苗的质量和安全性高度依赖于其生产过程,生产工艺也是疫苗公司核心竞争力。生产工艺落后,会最终影响使用效果。疫苗产品不仅仅考验研发,同时也考验生产工艺的稳定性,稳定的生产工艺能力决定恒定效力。大规模生产工艺路线、稳定成熟的生产工艺和生产过程质量控制都是长期积累和摸索的结果。

区别于前端研发,疫苗公司不会发布生产工艺的论文和申请相关专利,后发疫苗企业基本没有渠道学习借鉴只能自己摸索;同时生产过程的质量控制操作性非常强,需要后来者长时间积累摸索,导致没有后发优势。

所以说，虽然创新类疫苗例如 PCV 和 HPV 疫苗在前端研发设置专利壁垒，但是疫苗专利可以通过更换载体、不同结合方法以及改变表达体系可绕过专利，真正拉开疫苗企业之间的差距在于生产工艺。

先发企业在大规模生产技术、质量控制体系的优势，使得疫苗企业的先发优势明显，疫苗产品升级换代上领先优势得以保持。以肺炎结合疫苗为例：辉瑞 2000 年上市 7 价肺炎疫苗，2010 年上市 13 价肺炎，很快将推出 20 价肺炎疫苗，产品迭代周期约为 10 年。因为肺炎结合疫苗研发难度大、工艺长，不考虑专利影响，后进入者摸索周期都在 10 年以上，研发 me-too 的节奏落后于先发企业迭代 me-better 产品的速度。加上覆盖越多血清型时技术难度越大，后发者在更高价的 me-better 产品研发进度上更是无法追赶上具有先发优势的企业，例如：GSK 2009 年 10 价肺炎结合疫苗上市，2010 年辉瑞更高价的 13 价肺炎上市。

表10: 肺炎结合疫苗和 HPV 疫苗迭代情况

疫苗	美国上市时间	生产厂商
肺炎 7 价结合疫苗	2000	辉瑞
肺炎 10 价疫苗	2009	GSK
肺炎 13 价疫苗	2010	辉瑞
肺炎 20 价疫苗	2022 (预计)	辉瑞
疫苗	美国上市时间	生产厂商
九价 HPV 疫苗	2014	默沙东
四价 HPV 疫苗	2006	默沙东
二价 HPV 疫苗	2007	GSK

资料来源：美国 FDA，民生证券研究院

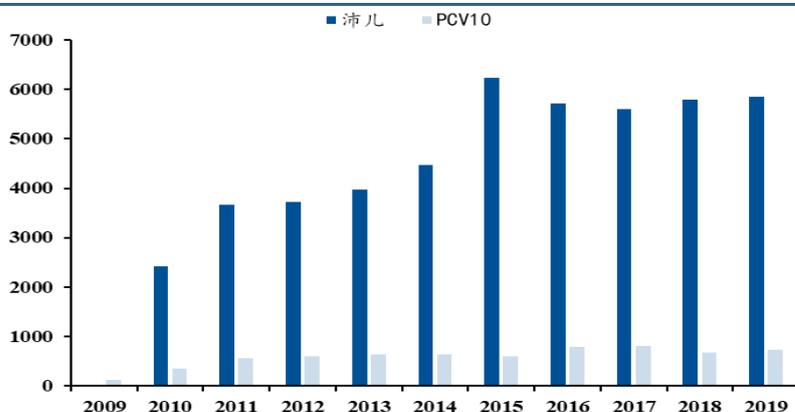
(2) 企业先发优势+免疫推荐增强产品优势，使得后发企业 me-too 类产品几乎没有生存空间。

辉瑞在肺炎结合疫苗(PCV)领域以及默沙东在 HPV 疫苗的优势地位得以巩固夯实，一方面来自于辉瑞在肺炎结合疫苗疫苗和默沙东在 HPV 在产品迭代速度远快于后来者(背后的原因为疫苗企业的先发优势)；另一方面是 ACIP 推荐的准入过程增强产品优势，使得 me-too 类或者优势不明显的产品没有生存空间。

2000 年辉瑞惠氏 7 价肺炎疫苗上市，2004 年成为重磅品种，疫苗巨头 GSK 和巴斯德看上了肺炎结合疫苗市场。巴斯德开发 11 价肺炎球菌结合疫苗，但是研发在 III 期临床试验中未达到预设终点，而终止了肺炎结合疫苗研发。葛兰素克 (GSK) 10 价肺炎结合疫苗 2008 年上市，虽然较之辉瑞 7 价结合肺炎疫苗多覆盖 3 个血清型，但因成本效益较 7 价不明显，没有进入美国免疫推荐，欧洲地区英国、法国、西班牙等也没有引进。很快辉瑞的新一代产品 13 价肺炎 2010 年上市，较之 7 价多覆盖 6 个血清型，更具有保护优势以及具有成本效益，进入美国和欧洲主要国家免疫推荐。GSK 的 10 价肺炎疫苗和 13 价肺炎销售额差距非常明显，10 价肺炎峰值销售额不足 13 价肺炎销售额的 1/10，详见图 4。

“ACIP 推荐+先发企业优势”导致疫苗企业后来者很难撼动目前格局进入主流疫苗市场，竞争格局非常稳定，海外疫苗企业市场份额保持高度集中状态。

图7：沛儿 13 价 PCV 与 10 价 PCV12009-2019 年 10 年年销售额比较（单位：百万美元）



资料来源：GSK 和辉瑞年报，民生证券研究院

表11：肺炎结合疫苗研发史

	研发企业	时间	备注
7 价	惠氏上市	2000	
7 价	默沙东失败		
10 价	GSK	2009	研发的 11 价疫苗，但其在 III 期临床中肺炎球菌 3 型未诱发保护性抗体，最终推出不含肺炎球菌 3 型的 10 价肺炎球菌结合疫苗。
11 价	巴斯德失败		开发了 11 价但是研发在 III 期临床试验中未达到预设终点
13 价	惠氏	2010	
15 价	默沙东		沿用辉瑞肺炎结合疫苗的载体系统
20 价	辉瑞		

资料来源：公开信息，民生证券研究院

3、启示：国内疫苗产品生命周期将更长

国内市场和海外市场最大的区别在于国内目前创新类疫苗基本属于二类苗(自费苗)，没有政府招标采购，使得疫苗价格敏感性更强，需求分散，不同收入水平、不同认知水平等对产品需求不同，所以 me-too 类的产品生存空间将远大于海外市场，难以出现海外一家独大场面，将有可能出现几家企业共存产品局面，研发的先发优势也在弱化。

所谓的在海外市场，疫苗“微创新”单品能够在上市后短时间成为爆款，以及技术升级迭代替代风险高，背后的推动力量是欧美政府推荐和政府采购对这一过程的强化，没有政府采购与推荐的参与，微创新类产品的优效性需要做大量的市场宣传与教育，对旧品种的替代过程将会更慢，尤其在价格还不占优势的情况下。在国内疫苗产品微创新类产品的优效性需要做大量的市场宣传与教育这个过程将会更为缓慢，加上价格敏感，替代旧产品过程会非常缓慢，疫苗产品生命周期将更长，很难复制海外市场上疫苗“微创新”单品能够在上市后短时间成为爆款。

三、海外集中的格局能否被打破？

正如上文所讨论，海外成熟疫苗市场高度集中的格局形成与政府采购压低利润率有关，以及 2000-2020 年“企业先发优势+政府推荐和采购增强优势”双管齐下，导致没有 me-too 类疫苗，竞争格局稳定。目前海外四大家占主导地位的竞争格局未来是否会被突破，以及可能通过什么样的方式被突破？

首先对于欧美疫苗市场政府参与度的判断，鉴于现行疫苗政策对公共卫生的重要性，国家卫生局不太可能在疫苗建议和采购上下放自主权。欧美疫苗市场现行的免疫推荐和采购政策不会有多少变化，则留给市场新进入者的突破口在于：疫苗新技术带来的突破，满足预防性疾病需求，以及在位企业更新迭代速度放缓。

我们接下来将从需求方面：目前已有疫苗升级换代需求以及可行性、目前尚未有疫苗的传染病疫苗开发的商业化价值和技术可实行性，去分析进入者通过新技术挤进市场打破目前的竞争格局可能性。

目前已有疫苗升级换代需求以及可行性，我们选取了目前疫苗市场比较重磅的品种（以 Dtap 和麻腮风水痘为基础的联苗、流感疫苗、肺炎结合疫苗和 HPV 疫苗等），分析这些品种的升级换代需求以及可行性，判断多大程度上会被新进入者颠覆现有的格局。

目前尚未有疫苗的传染病疫苗，主要选取目前四大家中的在研品种，分析其开发的商业化价值和技术可行性，以及比较目前四大家疫苗和新进入者的研发进展情况，以此判断在新疫苗领域，新进入者通过新技术挤进市场打破目前的竞争格局可能性。

我们的结论是：目前海外四大家**现有疫苗产品**集中格局比较难以打破，因为进入者通过新技术挤进市场打破目前的竞争格局可能性很小。未来 5 年内潜在的比较强劲的新进入者，是 Novavax 带着新疫苗呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗进入市场。基于：

1、传统传染性疫苗发展进入成熟阶段，改善性需求空间小，引进新技术动力小，加上目前欧美政府没有任何理由再去引入 me-too 类品种，导致新进入者进入难度大；

2、创新类品种 HPV 预防性疫苗改善空间有限，决定了现有默沙东独大的海外竞争格局被颠覆可能性小。

3、通用肺炎疫苗是肺炎疫苗发展方向，目前在研的广谱性蛋白疫苗，技术难度较大，多处于临床 1/2 期阶段，存在很大的不确定性。短期看不到相关产品上市，预计未来 5-10 年还是多价结合肺炎为主，海外辉瑞独大的格局难以改变。

4、目前现行的季节性流感疫苗升级方向是通用流感疫苗，但技术实现难度大，在临床应用还有很长的路要走。据目前的情况来判断，预计未来 5-10 年季节性流感疫苗为主，目前的流感疫苗格局难以打破。

5、新疫苗领域。呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗有可能成为下一个重磅品种：疾病负担重，市场潜力大，预计空间与肺炎结合疫苗相当。未来 5 年内潜在的比较强劲的新进入者，是 Novavax 带着新疫苗呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗进入市场。

（一）传统传染性疫苗发展进入成熟阶段，改善性需求空间小

1、多联疫苗的改善性需求不强，麻腮风水痘、DTaP 为基础的多联疫苗接近多联的上限

北美和西欧儿童常规免疫接种预防的疾病达到 16 种，麻腮风水痘、DTaP 等传统传染性疫苗保护情况良好，保护率在 90% 以上，部分达到 100%，所以免疫保护率提升空间相对有限，详见表 14。海外欧美市场过去 20 年的疫苗的升级换代为多联苗替代单苗，减少小儿接种疫苗次数，提高接种的便利性和依从性。1990 年-2000 年第一代多联疫苗集中上市，2010 年左右完成了升级，以 DTaP 为基础的五联、六联疫苗和麻腮风水痘四联苗为欧美市场小儿接种主要疫苗。

表12: 1964-2017 年美国儿童常规免疫程序疫苗

1964 (6)	1985 (7)	1995 (10)	2017 (16)
天花	小儿麻痹症	小儿麻痹症	小儿麻痹症
小儿麻痹症	白喉	白喉	白喉
白喉	百日咳	百日咳	百日咳
百日咳	破伤风	破伤风	破伤风
破伤风	麻疹	麻疹	麻疹
麻疹	水痘	水痘	水痘
	风疹	风疹	风疹
		b 型流感嗜血杆菌	b 型流感嗜血杆菌
		乙型肝炎	乙型肝炎
		水痘	甲型肝炎
			水痘
			肺炎球菌
			流感
			脑炎球菌
			轮状病毒

资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

表13: 本报告对传统性疫苗和创新类疫苗分类

分类	疫苗种类
传统疫苗	麻腮、百白破、水痘、脊髓灰质疫苗、轮状病毒、乙肝疫苗、甲肝疫苗、ACYW 四价脑膜炎等
创新类疫苗	肺炎结合疫苗、HPV 疫苗、带状疱疹疫苗、B 型脑膜炎等等

资料来源：公开信息，民生证券研究院

表14: 小儿传统性疫苗保护率情况

疾病	20世纪年发病数(例)	2016年报告病例数(例)	减少幅度
天花	29005	0	100%
白喉	21053	0	100%
麻疹	530217	85	>99%
流行性腮腺炎	162344	6369	96%
百日咳	200752	17972	91%
小儿麻痹症	16316	0	100%
风疹	47745	1	>99%
先天性风疹综合征	152	2	99%
破伤风	580	34	94%
流感嗜血杆菌	20000	30*	>99%

资料来源: 美国 CDC, 民生证券研究院

1) DTaP 为基础六联基本接近多联上限, 更多联苗的瓶颈在于: 免疫程序不统一+不同开发厂家利益冲突+技术

小儿联苗的发展方向是在出生之后的几个月内获得对百白破、脊髓灰质炎、b 型流感嗜血杆菌、呼吸道合胞病毒、肺炎球菌感染、脑膜炎感染、甲型、乙型和丙型肝炎、轮状病毒、腺病毒和结核病等 10 多种疾病保护。随着小儿出生后需接种的疫苗越来越多, 美国免疫实施咨询委员会 (ACIP) 建议, 尽可能使用联合疫苗。但在目前六联苗的基础上继续增加, 7 联甚至更多联数疫苗难度较大。除了技术上难度之外, 还面临着商业化难度, 比如存在免疫程序不统一以及不同厂家知识产权问题、厂家利益冲突等问题。

免疫程序不统一的问题: 目前 DTP 为基础在研的 7 联的方向为 DTaP-HepB-IPV- Hib 与肺炎球菌多糖结合疫苗、脑膜炎球菌多糖疫苗联合。

以 DTaP-HepB-IPV- Hib+脑膜炎球菌多糖疫苗在研 7 联苗为例: 加入脑膜炎疫苗的 7 联苗接种程序将会变得很复杂。小儿乙肝疫苗最佳接种时间为出生后 0、2、6 月, 在美国 DTaP-IPV-Hib 免疫程序为 2、4、6 月龄 (国内则为 3、4、5 月龄, 所以国内不适用 DTaP 和乙肝的联合疫苗), 脑膜炎疫苗在 2、4 月接种。目前六联苗的接种程序为, 小儿接种程序为 0 月接种乙肝疫苗, 2 月接种 6 联苗, 4 月接种 5 联苗, 6 月接种 6 联苗, 小儿出生之后 0-6 月接种了 3 种不同的疫苗。

加入脑膜炎疫苗的 7 联苗接种后, 小儿接种程序为 0 月接种乙肝疫苗, 2 月接种含脑膜炎疫苗的 7 联苗, 4 月接种含脑膜炎疫苗 6 联疫苗, 6 月接种含乙肝疫苗的 6 联疫苗。小儿出生之后 0-6 月接种了 4 种不同的疫苗, 整个免疫过程变得很复杂, 难以推广。

更多联的疫苗开发还涉及知识产权、开发厂家利益冲突问题: 为了开发更多联的疫苗, 以 DTaP-HepB-IPV- Hib 为基础, 结合创新类疫苗 HPV、肺炎多糖疫苗、脑膜炎多糖结合疫苗、轮状病毒疫苗, 创新类疫苗大多存在专利壁垒问题、开发厂家间有利益冲突等。

2) 为了解决联合疫苗的技术、临床以及使用等问题需要大量投入,从投入产出的角度不一定划算。

开发联合疫苗需要证实联合疫苗的免疫原性和安全性与单价疫苗非劣效时,才能批准使用联合疫苗。开发联苗面临诸多技术难题,联合疫苗的各抗原成分之间是否存在着免疫反应的干扰,联合疫苗中的一个或者更多的疫苗株是否会发生抗原竞争,载体蛋白、稳定剂、佐剂、防腐剂与抗原之间的比例等等需要摸索。为解决联合疫苗的技术、临床以及使用等问题,需要大量研发投入,与其他新疫苗的开发抢夺资源,从投入产出的角度不一定划算。

因此我们认为多联的改善性需求不强,目前的麻腮风水痘、DTaP 为基础的六联疫苗已经接近到多联的上限,传统传染性疫苗发展进入成熟阶段,改善性需求空间小。

(二) 重磅疫苗 HPV 预防性疫苗改善空间有限

HPV 预防性疫苗改善空间有限。目前九价 HPV 疫苗已经可以预防 90% 以上的宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肛门癌以及生殖疣等,且按免疫程序接种完 3 剂量后,受种者相关型别的血清抗体阳转率都几乎能达到 100%,疫苗再增加更多价型并不能显著提升疫苗的保护效果。加上 HPV 亚型非常稳定,不会出现流行株改变的情况,不像肺炎球菌疫苗,需要不断增加新流行的血清型来提升疫苗的保护效果。这也是为什么 HPV 巨头默沙东在研管线上并没有出现更高价和广谱的 HPV 升级疫苗的原因。海外疫苗 Bio-tech 的研究方向也主要放在了 HPV 治疗性疫苗研发上,治疗性疫苗主要以 E6、E7 为靶点,通过激活细胞免疫以清除病毒和病毒感染细胞,详见表 15。

表15: 部分海外 HPV 治疗性疫苗研发

公司	候选疫苗	类型	适应症	临床阶段
The Vax	TVGV-1	融合蛋白治疗性疫苗	宫颈癌	II 期
VGX	VGX-3100 , E6/E7	DNA 治疗性疫苗	CIN2/CIN3	III 期/II 期
Immunovaccine	DPX E7	多肽类肿瘤治疗性疫苗	HPV 相关癌	I/II 期
Inovio/Medimmun e (阿斯利康子公 司)	MEDI0457 (INO-3112)	DNA 肿瘤治疗性疫苗	HPV 相关的宫颈癌、肛 门癌等	I/II 期
Cantab/Xenova	L2-E7 VLP	融合蛋白治疗性疫苗	尖锐湿疣	II 期临床
Cantab/Xenova	L2-E6-E7 VLP	融合蛋白治疗性疫苗		I 期临床
Cantab/Xenova	E6/E7TA-HPV	病毒载体治疗性疫苗	宫颈癌晚期	I 期临床
Cantab/GSK	TA-GW	HPV-6 L2E7 融合蛋白 治疗性疫苗		II 期临床
GSK	PD-E7&AS02 B77	融合蛋白治疗性疫苗	CIN1/CIN3	I/II 期
CSL	E6/E7	融合蛋白治疗性疫苗	CIN1/CIN3	I 期临床

资料来源:《宫颈癌研究现状及展望》,Phmra,民生证券研究院

表16: 2价 HPV、4价 HPV 和 9价 HPV 疫苗比较

	2价 HPV	4价 HPV	9价 HPV
Brand name	Cervrix	Gardasil	Gardasil 9
血清型	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18,31,33,45,52,58
生产企业	GSK	默沙东	默沙东
表达系统	重组杆状病毒 L1, 昆虫细胞表达系统	酵母真菌表达系统, L1	酵母真菌表达系统, L1
佐剂	AS04 (500µg 氢氧化铝+ 单磷酰脂质 A)	羟基磷酸铝硫酸盐	羟基磷酸铝硫酸盐
剂量	0.5ml	0.5ml	0.5ml
海外上市时间	2009 年	2006 年	2017 年
年龄	9-45 岁(女性), 9-15 岁(男性)	10-45 岁	9-45 岁
注射方式	肌肉注射	肌肉注射	肌肉注射
价格	360 欧元 (三针)	360 美元 (三针)	435 元 (三针)

资料来源: 美国 CDC、FDA, 民生证券研究院

(三) 肺炎疫苗: 广谱蛋白疫苗技术难度大, 预计未来 5-10 年多价结合肺炎为主

肺炎球菌结合疫苗 (PCV) 对于降低侵袭性肺炎 (IPD) 的发生率起着重要的作用, 但肺炎结合疫苗因受到肺炎球菌流行株的变化 (血清型突变、血清型间替换) 和血清型覆盖有限的影响, 导致覆盖率下降, 更多价或广谱性的疫苗研发存在必要性。但广谱性蛋白疫苗技术难度大, 目前多处于临床 1/2 期阶段, 存在很大的不确定性, 即广谱性的疫苗需求空间大但技术实现难度大。我们预计未来 5-10 年还是多价结合肺炎为主, 目前肺炎疫苗以辉瑞占绝对主导地位的格局难以改变。

1、肺炎球菌结合疫苗控制 IPD 起到积极作用, 由于未覆盖血清型 IPD 发病率增加, 更多价结合疫苗存在必要性

2000 年美国惠氏 (2009 年被辉瑞收购) 研发的 7 价 PCV 获准用于 5 岁以下婴幼儿及儿童, 7 价 PCV 覆盖血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F, 以上这些血清型属于耐药性球菌, 也基本覆盖美国儿童中 80% 的致病肺炎球菌血清型。据统计, 美国自 7 价 PCV 疫苗使用 7 年来侵袭性肺炎链球菌疾病 (IPD) 下降了 76%, PCV7 覆盖的血清型侵袭性肺炎 (IPD) 下降 99%, 7 价 PCV 疫苗基本上满足了抗生素带来的耐药性球菌儿童需求。从 7 价 PCV 疫苗推广后的第 7 年开始, 流行株有所变化, 疫苗没有覆盖血清型的 IPD 发生率有所增加 (例如: 3、19A、22F、33F 型), 例如: 在美国 2000-2005 年, 7 价 PCV 没有覆盖的血清型 19A 导致的 IPD 增加超过 330%, 1998-1999 年 19A 型仅占 IPD 的 2.5%, 2005 年则达到 36%, 导致 PCV7 疫苗覆盖率由 65.5% 下降到 27.0%。

2010 年 PCV13 上市, 较之 PCV7 新增 1、3、5、6A、7F 和 19A 血清型, 2014 年数据显示, 新增的 1、3、5、6A、7F 和 19A 血清型的发病率显著下降。根据美国 CDC 流行病

学数据, PCV13 上市后, 总体 IPD 发病率进一步下降, 7 年间降低了 33%, 尤其 PCV13 适用人群的扩大, 其包含的 13 个血清型相关 IPD 病率下降了 67%。但 PCV13 在美国上市后, 其未覆盖的其他血清型相关 IPD 发生率仍然较高, 尤其是在 5 岁以下的婴幼儿及 50 岁以上的老人中, 肺炎球菌结合疫苗对于控制 IPD 的发生起到了积极的作用, 但肺炎结合疫苗因受到肺炎球菌流行株的变化 (血清型突变、血清型间替换) 和血清型覆盖有限的影响, 导致覆盖率下降, 因此更多价的 PCV 仍然有其研发的必要性。

辉瑞目前在三期临床的 20 价肺炎球菌结合疫苗, 包括了沛儿 13 价 PCV 所包含的 13 种血清型以及 7 种新的血清型, 这 7 种新的血清型均为侵袭性肺炎球菌病的全球病因, 其中 6 种与高病死率相关, 4 种与抗生素耐药性和或脑膜炎相关。

表17: 已上市和即将上市的肺炎球菌疫苗比较

药品	厂商	适用年龄	覆盖血清类型	上市时间
PCV7	辉瑞	2 月龄以上	4/6B/9V/14/18C/19F/23F	2000
PCV13	辉瑞	2 月龄以上	1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/23F	2010
PCV10	GSK	2 月龄以上	1/4/5/6B/7F/9V/14/18C/19F/23F	2009
PCV15	默沙东	2 月龄以上	1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/23F/22F/33F	预计 2020 年
PCV20	辉瑞	2 月龄以上	1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/23F/8/10A/11A/12F/15B/22F/33F	预计 2021 年
PPSV23	/	2 岁以上	1/2/3/4/5/6B/7F/8/9N/9V/10A/11A/12F/14/15B/17F/18C/19A/19F/20/22F/23F/33F	1983

资料来源: FDA, 民生证券研究院

2、流行株的变化使广谱性的肺炎疫苗研发存在必要性, 但广谱性疫苗技术难度较大

结合疫苗因受到血清型突变、血清型间替换和血清型覆盖有限的影响, 导致覆盖率下降, 广谱性的肺炎疫苗研发存在必要性。多个非疫苗血清型 IPD 发病率增加说明, 疫苗使用前自然感染免疫所获的的免疫保护具有非血清型特异性, 提示通用保护型抗原疫苗的研究是可能的。

目前疫苗研究的方向集中在广谱性蛋白疫苗。肺炎链球菌毒力蛋白被广泛作为肺炎球菌的通用保护型疫苗的抗原, 肺炎链球菌表面蛋白 A/C、肺炎链球菌表面黏附素 A(PcpA)、肺炎链球菌溶血素 (Ply) 和肺炎链球菌组氨酸三联蛋白 (PhtD), 基于这 5 种毒力蛋白的单独、联合或作为融合蛋白而设计的肺炎链球菌蛋白疫苗目前已先后进入临床。目前进入临床阶段的肺炎蛋白疫苗:

- 1) GSK 引入 Ply 组分到多糖疫苗、结合疫苗或重组蛋白疫苗, 安全性和免疫原性良好, 所有含脱毒 Ply 的疫苗均可以诱导出显著的针对 Ply 的免疫反应。
- 2) 赛诺菲巴斯德完成了含有 PhtD1 的三组分蛋白疫苗的安全性和免疫原性 1 期临床, 安全性和疫苗原性良好。
- 3) 康希诺 PBPV 疫苗, 包含了四种蛋白: 三种 PspA 蛋白 (PSPA-RX1, PSPA-5668, PSPA-3296) 和溶血素突变体 (Ply-L460D), 可针对同一家族菌株提供有效保护,

并可对其他家族和亚类的菌株提供有效的交叉反应保护。更多广谱性蛋白疫苗研究情况详见下表 15。

广谱性蛋白疫苗技术难度较大，目前多处于临床 1/2 期阶段，存在很大的不确定性。短期看不到相关产品上市，且基于肺炎结合疫苗 PCV 在降低侵袭性肺炎方面取得了显著的成功，非 PCV 疫苗在预防 IPD 方面达到非劣效标准的门槛非常高，预计未来 5-10 年还是多价结合肺炎为主。

表18： 广谱性肺炎球菌在研究疫苗

疫苗	载体类型	覆盖血清类型	目前进展	厂商
PCV8	CRM197&PlyD1 D 蛋白和内毒素	更广的覆盖率	临床 I/II 期	Path partners
PCV10+PROTEINS	+PlyD1+PhtD	更广的覆盖率	临床 I/II 期	GSK
Protein-based	PcpA	更广的覆盖率		赛诺菲-巴斯德 赛诺菲-巴斯德赛
Protein-based	PcpA+PhtD	更广的覆盖率	临床 I 期	诺菲-巴斯德
Protein-based	PcpA+PhtD+dPly	更广的覆盖率	临床 I 期	赛诺菲-巴斯德
Protein-based	PlyD1 monovalent	更广的覆盖率	临床 I 期	赛诺菲-巴斯德
Protein-based	ProteinD+dPly+P htDtrivalent	更广的覆盖率	临床 I 期	赛诺菲-巴斯德
Protein-based	PhtD monovalent	更广的覆盖率	临床 I 期/III 期	GSK
Live, attenuated whole cell	Whole cell	更广的覆盖率	临床 I 期	

资料来源：Pneumococcal vaccines: an update on current strategies，民生证券研究院

（四）流感疫苗升级需求：广谱性流感疫苗

疫苗是应对流感最好的工具，2010 年全球流感疫苗市场规模为 27.7 亿美元，2015 年增长至 34.2 亿美元，年增速保持在 3% 左右。赛诺菲巴斯德为全球流感疫苗市场的领导者，其 2019 年流感疫苗的销售额达超过 19 亿元。

表19： 目前美国上市的疫苗情况

流感疫苗	适应人群	价数	厂商	CDC 采购价	目录价
Fluarix Tetra	6 个月以上	四价	GSK	\$12.45	\$17.30
FluLaval	6 个月以上	四价	GSK	\$12.45	\$17.30
Fluzone	6 个月以上	四价	赛诺菲	\$13.71	\$18.14
Fluzone® High-Dose	65 岁及以上老人	四价	赛诺菲		
Flublok	18 岁以上成年人	四价	赛诺菲		
Flucelvax	四岁以上	四价	seqirus	\$15.45	\$32.47
Afluria	6 个月以上	四价	seqirus	\$11.67	\$20.56
FluMist	2-49 岁	四价	阿斯利康	\$18.19	\$23.70

资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

1、季节性疫苗保护效果受制于疫苗株与流行株表面抗原匹配程度，通用流感疫苗是重要方向

目前广泛使用的流感疫苗为季节性流感疫苗，由于甲型流感病毒表面抗原能连续不断地发生抗原漂移及抗原转换，所以需要监测病毒流行情况，WHO 负责收集和发布当年流行的毒株信息，预测流行的病毒株。流感疫苗保护效果严重受制于疫苗株与流行株表面抗原匹配程度的影响。加上流行病毒疫苗株的选育费时费力，生产周期长，也难以适应防控大流行流感的需要，开发能够诱导广谱而持久的免疫反应的通用流感疫苗是重要方向。

2、广谱流感病毒疫苗有需求，但技术突破难度较大

目前的季节性流感疫苗主要是通过 H 和 N 抗原等激活机体免疫系统产生抗体，发挥预防作用。H 抗原和 N 抗原易突变，研发通用流感疫苗必须找到所有流感病毒株的共同抗原，目前通用流感疫苗集中在流感病毒 M2 蛋白高度保守的胞外结构域或 NP、M1 和 HA 蛋白的保守区域。

通用流感疫苗研发面临很大困难，大量的通用类疫苗止步于 I/II 期临床。最先被寄予厚望的 M2 蛋白候选疫苗，在临床试验中接种疫苗的人确实产生了对 M2 的抗体，但抗体并不能完全预防感染。VaxInnate 候选 M2e 疫苗 VAX102,2007 年 9 月进入临床 I 期研究，试验显示该疫苗具有较好的安全性和免疫原性，很可惜截止到 2020 年初并没有新的进展。赛诺菲巴斯德旗下的 Acambis 公司研制的基于 M2e 流感疫苗，2007 年在美国进行 I 期临床，结果表明候选疫苗安全且具有良好的免疫原性，截止到 2020 年初也没有继续进入到下一轮临床。Dynavax 公司开发的选通用疫苗（M2e+NP 联合），2010 年 7 月份进入 I 期临床研究，截止到 2020 年初公开临床数据显示尚处在临床 I 期。Oxford 大学研发的以 M1 和 NP 为靶点的重组修饰的 Ankara 痘病毒(MVA)为载体候选流感通用疫苗，2013 年期开展的 IIa 期临床，截止目前仍处在 II 期临床。

目前进展最快的是以色列 Biond Vax 公司开发的 Multimeric-001 (M-001) 处于 III 期临床试验，2009 和 2010 年在 18~49 岁和 55~75 岁人群中进行 I/II 临床研究，两项临床研究结果均表明该疫苗具有好的安全性，接种健康人体后能够产生良好的体液和细胞免疫应答疗效。在疗效方面，免疫后抗体滴度增加了 50 倍 ($p \leq 0.05$)，IgG 滴度增加了 37 倍 ($p \leq 0.05$)。但 M-001 是否真的能通过 1 次或多次“广谱流感疫苗”的免疫，使得人体获得对流感病毒株的广谱有效保护，还需要更多临床数据来验证和支持。

研究显示，流感通用疫苗，比较隐蔽的保守部位的免疫原性通常比 HA 差得多，引起的免疫反应较弱。在保护某一类病毒方面，效果不如传统疫苗。通用型流感疫苗大部分使用的是非中和性抗原，这些抗原在自然感染中并不能诱发不同亚型间明显的交叉保护，因此增强这类疫苗的免疫原性，提高其交叉保护效果，仍是通用疫苗需要解决的关键问题。所以，虽然通用疫苗开发取得一定的进展，但距离临床应用还有很大一段距离

在一项新的研究中，美国洛克菲勒大学的研究员揭示了为何制造一种能够预防所有类型的流感病的通用疫苗困难的原因：免疫系统对新流感病毒变种的免疫反应是从头开始建

立的，主要是利用对这种病毒没有记忆的免疫细胞建立的，而不是改善对之前的流感病毒版本的免疫记忆。免疫系统无法在已有的知识基础上持续建立免疫记忆，这使得对于变异能力特别强的流感病毒、HIV、丙型肝炎病毒很难开发出更好的疫苗。

结论：通用流感疫苗需求大，但技术实现难度大，虽然通用流感疫苗的研发已初具成效，在临床应用还有很长的路要走。从在研进度来看，通用流感疫苗进展最快的是以色列的 BiondVax 公司开发的 Multimeric-001，目前处在临床三期，但人体获得对流感病毒株的广谱有效保护，还需要更多临床数据来验证和支持。其余通用流感疫苗处在 I/II 期，但预计很难有新的临床进展，四大疫苗巨头中中赛诺菲、辉瑞和葛兰素克通用流感疫苗目前处于临床 1 期。据目前的情况来判断，预计未来 5-10 年季节性流感疫苗为主，目前的流感疫苗格局难以打破。

表20: 全球目前在研的通用流感疫苗情况

目标反应	疫苗抗原成分	疫苗平台	临床阶段	在研疫苗名称	研究机构	
B 细胞 (抗体) 对病毒保守区 域的反应	NA、HA gene suppression HA	LAIV	1	CodaVax	Codagenix, Inc. (US)	
	HA	mRNA	1	Modified mRNA lipid nanoparticles	Moderna, Inc. (US)	
	HA stalk	铁蛋白纳米 颗粒	1	H1ssF_3928	NIAID Vaccine Research Center (US)	
	M2e	重组亚单位 VLP	1	ACAM-FLU-A	Sanofi Pasteur (US)	
	HA (H1)	病毒载体	2	VXA-A1.1	Vaxart, Inc. (US)	
对病毒内部蛋 白的交叉保护 性 T 细胞反应	M2e	重组融合蛋 白	1	Vax102	VaxInnate Corp (US)	
	NP, M1, PB1, PB2	合成肽	1	FP-01.1	Altimmune (US)) Immune Targeting Systems Ltd)	
	M2-deficient	LAIV	2	M2SR	Flugen, Inc. (US)	
	NP, M1, M2	合成肽	2	FLU-v	Imutex Ltd (SEEK/hVIVO) (UK)	
	NP,M1	病毒载体	1	MVA/ChAdOx1 -NP+M1	Jenner Institute/University of Oxford(UK)	
	NP	纳米粒子	2	OVX836	Osivax SAS(France)	
	NP,M1	病毒载体	2	MVA-NP+M1	Vaccitech (UK)	
	B and T cell responses	HA(H1)	病毒载体	2	NasoVAX	Altimmune,Inc.(US)
		NP, M1,HA2	重组肽	3	Multimeric-001	BiondVax Pharmaceuticals(Israel); Seventh Framework Program (EU)
		NP,M2e	融合蛋白	1	N8205	Dynavax (US)
NP,M2e		DNA	1	VGX-3400	GeneOne Life Sciences,Inc	
NA, cHA, HA		功能性的	1	Chimeric HA	Mount Sinai School of	

head, HA stalk	cHA33		(cHA)-based vaccines	Medicine (US); GSK (US); PATH (US)
NP, NA, HA	DNA	1	INO-4301	Inovio Pharmaceutical (US)
M2e, HA2 stalk 表位	重组蛋白	1	Uniflu	VA Pharma LLC (Russia); Russian Federation Ministry of Health
NS1-缺陷	LAIV	1	deltaFLU	Vivaldi Biosciences (US); Icahn School of Medicine at Mount Sinai(US); AVIR Green Hills Biotechnology AG(Austria)

资料来源: CIDRAP, Universal Influenza vaccine Technology landscape, 民生证券研究院

(五) 新疫苗领域是否存在弯道超车可能性?

目前可通过疫苗预防的传染病大概有 36 种, 剩下尚未有疫苗的传染病疫苗都是比较“难啃的骨头”, 要么在技术上难以实现, 要么商业化价值不大。例如 HIV、丙型肝炎 HCV 病毒变异太快, 缺乏动物模型, 研发面临很大的困难; 新型病毒寨卡病毒、中东呼吸综合征冠状病毒等, 技术上可实现, 是能开发出疫苗, 但是需求存在不确定。随着分子生物学等新技术进步, 疫苗的研发技术提升, 原来开发不了的疫苗存在技术的突破可能性。我们拟从四大海外疫苗巨头临床在研项目入手, 去分析其开发的商业化价值和技术可实行性, 新进入者是否存在通过新技术弯道超车挤进市场, 打破目前的竞争格局可能性。

1、从“商业化价值+技术可行性”角度来看目前在研传染病预防性疫苗

判断疫苗是否具备商业化价值: 需要从疾病总负担、支付能力、政府是否推荐制定相关的免疫计划以及是否有完善成熟的商业渠道等多方面考虑。

针对目前尚未有疫苗的传染病预防性疫苗, 四大海外疫苗巨头临床在研主要有: HIV 疫苗、呼吸道合胞病毒、艰难梭菌疫苗、金黄色葡萄球菌疫苗、结核病疫苗、痢疾疫苗、埃博拉病毒疫苗、登革热病毒、巨细胞病毒疫苗等。

目前疾病负担重、商业价值高的有艾滋病毒、呼吸道合胞病毒和广谱性流感疫苗, 艾滋病毒疫苗和广谱性流感疫苗技术实现难度高, 呼吸道合胞病毒很有可能成为下一个大品种。目前临床进展领先的是 Novavax 公司研制的 RSVF 蛋白重组纳米颗粒疫苗, 为首个在 III 期临床研究中表现出有效性的 RSV 疫苗。

艰难梭菌、金黄色葡萄球菌感染, 属于医院获得性疾病, 具备技术可行性但是商业价值存在不确定性, 主要是商业模式和适应症均不明确, 看不到明确的政府免疫计划, 成为重磅品种可能性小。目前在研情况: 辉瑞艰难梭菌辉瑞临床三期、葡萄球菌感染临床二期。

疟疾、肺结核等传染病疫苗具有技术可行性, 但因为疾病高发地区在低收入地区, 存在支付能力的问题。在研情况: GSK 目前疟疾和肺结核疫苗处在临床 II 期。

新型病毒：登革热病毒、埃博拉病毒等疫苗从技术上实现上是能开发出疫苗，但是需求不确定，没有有支付能力的出资方。

表21： 疫苗四大巨头在研疫苗情况

公司名称	疫苗	阶段
葛兰素克	麻疹、腮腺炎、风疹预防	Phase III
	脑膜炎球菌 B 型（婴儿）	Phase III
	慢性阻塞性肺疾病	Phase II
	痢疾疫苗（志贺氏菌）	Phase II
	新疟疾疫苗	Phase II
	结核病	Phase II
	脑膜炎球菌 ACWY 型（青少年）	Phase II
	脑膜炎球菌 ABCWY 型（青少年）	Phase II
	呼吸道合胞病毒（儿童）	Phase II
	艾滋病	Phase II
	呼吸道合胞病毒（老年人）	Phase I/II
	呼吸道合胞病毒（孕妇）	Phase II
	狂犬病毒预防	Phase I
	原发性丙型肝炎	Phase I
	乙型肝炎病毒治疗（功能性消除免疫系统介导的慢性感染）	Phase I/II
默克	15 价肺炎球菌	Phase III
	巨细胞病毒	Phase II
	艰难梭菌感染	Phase III
辉瑞	20 价肺炎球菌疫苗（18 岁及以上成人）	Phase III
	B 组链球菌	Phase I/II
	呼吸道合胞病毒	Phase I/II
	前列腺癌疫苗免疫治疗方案	Phase I
赛诺菲	小儿六价	Phase III
	狂犬病	Phase III
	脑膜炎球菌 ACWY 型（婴儿六周+）	Phase III
	呼吸道合胞病毒（婴儿）	Phase III
	TDap（64 岁+）	Phase II
	单纯疱疹病毒	Phase I
	呼吸道合胞病毒（婴儿 4 月+）	Phase I
	肺炎球菌	Phase I
黄热病	Phase I	

资料来源：GSK、辉瑞、默沙东、赛诺菲年报，证券研究院

2、下一个重磅品种：呼吸道合胞病毒（RSV），疾病负担重，市场潜力大

1) 呼吸道合胞病毒（RSV）疾病负担重，市场潜力大，预计空间与肺炎结合疫苗相当

疾病负担重：呼吸道合胞病毒（Respiratory syncytial virus,RSV）是引起婴幼儿和儿童下呼吸道感染的主要病原体之一，根据世界卫生组织（WHO）报告，超过 60% 的儿童急性呼

呼吸道感染和超过 80% 的婴幼儿肺炎和支气管炎与 RSV 感染相关。另外，RSV 感染也是引起老年人住院和死亡的一个主要原因，在其流行季节甚至超过流感病毒成为最主要的呼吸道感染病毒。根据美国疾病控制和预防中心（CDC）数据，仅在美国，在 5 岁以下儿童群体中，RSV 每年导致 5.8 万例住院治疗、210 万例门诊就诊；在 65 岁以上老年群体中，RSV 每年导致 17.7 万例住院和 1.4 万例死亡。

呼吸道合胞病毒（RSV）治疗药物种类少而且昂贵：美国 FDA 批准用于 RSV 感染治疗的药物仅 2 种：吸入型利巴韦林和人单克隆 RSVF 蛋白抗体帕利珠单抗，1996 年获批的 RSV 免疫球蛋白可显著降低儿童的住院率但因其需要静脉注射以及存在血液传播病原体的潜在风险，从 2004 年开始逐渐退出市场。帕利珠单抗目前是唯—获得美国 FDA 批准治疗呼吸道合胞病毒（RSV）引起肺炎的人源化单克隆抗体，由于高成本，2014 年起，美国仅推荐在出生后 29 周以下的高危幼儿。广谱的抗病毒临床药物利巴韦林因出现不良反应且毒性高，也较少用于 RSV 感染的治疗。因此，研制安全有效的 RSV 疫苗十分重要，世界卫生组织也将研制 RSV 疫苗列为全球疫苗计划的优先发展计划之一。

市场潜力大，预计空间与肺炎结合疫苗相当。RSV 疫苗针对的免疫对象包括新生儿（<6 个月）、婴幼儿（6 个月-2 岁）、孕妇和老人。《柳叶刀》研究结果表明，以 RSV 为主的病毒成为中低收入国家儿童重症肺炎的主要病因，大多数重症儿童肺炎并不是肺炎球菌引起，RSV 感染导致的肺炎占全部病例的 31.1%，细菌感染引发的肺炎比例为 27.3%，其中结核杆菌占 5.9%；其余 11.3% 为真菌和其他病原体。只针对肺炎球菌的肺炎疫苗并不能防止 RSV 病毒导致的儿童肺炎和死亡。考虑到疫苗的预防特性，同时有专家建议为了更好的预防肺炎的发生，婴幼儿应同时接种细菌性疫苗和病毒性疫苗，考虑到 RSV 感染导致的肺炎高致病率和疾病负担，推测 RSV 疫苗的理论市场空间至少不会低于沛儿系列产品的销售额，空间可能上百亿元。Evaluate Pharma 2018 预测 Novavax 的 RSV 疫苗（III 期临床中）2024 年销售额达到 6.7 亿美元，预测 Novavax 的另外一款在研的流感-RSV 组合疫苗的销售额达 18.21 亿美元。

2) 处于领先的是由 Novavax 公司研制的 RSVF 蛋白重组纳米颗粒疫苗，为首个在 III 期临床研究中表现出有效性的 RSV 疫苗。

RSV 疫苗的研究近 60 年没有相应疫苗上市。研发难点在于：RSV 亚型之间抗原易变，不同流行季节存在多种病毒亚型，且 RSV 病毒可以抑制天然免疫和适应性免疫，干扰疫苗的效果，以及常用的 RSV 感染动物模型不能完全模拟 RSV 在人体中的免疫反应。

目前 RSV 疫苗开发的主要抗原靶点是 F 蛋白，F 蛋白是 RSV 囊膜蛋白之一，在病毒感染过程中发挥重要作用。葛兰素史克（GSK）成功开发融合前 F 蛋白亚单位疫苗（GSK3003891A），目前在临床 II 期阶段，被认为是目前最有希望成功的融合前亚单位疫苗，目前在临床 II 期阶段。MedImmune（阿斯利康子公司）研制由融合后 F 蛋白和化学合成的 TLR-4 受体激动剂组成的亚单位疫苗（MEDI-7510），目前正在进行 II 期临床试验，评估在老年人群急性呼吸道患者中的安全性和免疫原性，以及在 RSV 流行季节的免疫反应和预防效果。

呼吸道合胞病毒（RSV）研究进展最快的是 Novavax 公司，处于临床 III 期，四大家中 GSK 呼吸道合胞病毒研究目前处于临床 II 期，辉瑞和赛诺菲处于临床 I 期。

目前处于领先地位的是由 Novavax 公司研制的 RSVF 蛋白重组纳米颗粒疫苗(ResVax)，将由昆虫细胞表达修饰后的 F 蛋白展示于纳米微球表面，在成年人和健康的 1-3 岁儿童的 I 期临床试验发现其具有较好的兼容性，增加了抗 F 蛋白的 IgG 滴度，减少住院率；在妊娠晚期的健康孕妇和健康老年人中进行 II 期临床试验显示其安全性和免疫原性优异，具有较高的耐受性，对病毒预防效果良好。但是，在妊娠晚期的健康孕妇中进行的 III 期临床试验，未能达到将免疫力通过母体传递至婴儿的预期效果，即未能使婴儿在出生 3 个月内达到预防 RSV 下呼吸道感染(LRTI)的主要终点。但在次要终点达到了，一显著降低了 RSV 相关住院人数，二降低了严重的 RSV 低氧血症，使得 ResVax 成为首个在 III 期临床研究中表现出有效性的 RSV 疫苗。虽然 ResVax 在孕妇中应用存在一定问题，但在老年人和儿童中将有巨大的应用潜力。

表22: 部分在研的 RSV 疫苗

临床分期 Clinical phase	减毒活疫苗 Attenuated live vaccine	载体疫苗 Vector-based vaccine	亚单位疫苗 Subunit vaccine	颗粒疫苗 Nanoparticle vaccine
临床前	PIVI-3/RSV	仙台病毒载体疫苗	F 蛋白亚单位疫苗	病毒样颗粒疫苗
	SeV/RSV	甲病毒载体疫苗	融合前状态 F 蛋白亚单位疫苗	类病毒颗粒疫苗
临床 I 期	Delta-G RSV	腺病毒载体疫苗	多肽疫苗	纳米颗粒疫苗
		修饰的痘苗安卡拉病毒载体疫苗	SH 蛋白亚单位疫苗	
	RSV MEDI-559	RSV001	G 蛋白亚单位疫苗 MEDI-7510	RSV F 蛋白重组纳米颗粒疫苗
	RSV cps2	MEDI-534	GSK3 003 891A	
	RSV ΔNS2Δ1313/1 314L			
	RSV MEDIΔM2-2			
	RSV LIDΔM2-2			
	RSV D46cpΔM2-2			
临床 II 期			MEDI-7510	RSV F 蛋白重组纳米颗粒疫苗
			GSK3 003 891A	
临床 III 期				RSV F 蛋白重组纳米颗粒疫苗

资料来源：《呼吸道合胞病毒疫苗的研究进展》，民生证券研究院

表23: 世界正处在研发中的前五(预计销售规模)疫苗产品

Rank	Product	Generic name	厂商	预计 2024 销售额 (百万美元)	总市场 占比	阶段
1	联合呼吸道疫苗	RSV&流感联合疫苗	Novavax	1821	4.1%	临床前
2	炭疽疫苗 NuThrax	炭疽菌苗	Emergent BioSolutions	1102	2.5%	临床三期
3	V114	15价肺炎结合疫苗	Merck&Co	774	1.7%	临床二期
4	F 蛋白呼吸道合胞病毒	呼吸道合胞病毒疫苗 (RSV)	Novavax	668	1.5%	临床三期
5	VGX-3100	治疗性 HPV 疫苗	Inovio Pharmaceuticals	622	1.4%	临床三期

资料来源: Evaluate Pharma 2018, 民生证券研究院

(六) 结论: 海外四大家现有疫苗产品集中格局比较难以打破

我们的结论是: 目前海外四大家现有疫苗产品集中格局比较难以打破, 因为进入者通过新技术挤进市场打破目前的竞争格局可能性很小。未来 5 年内潜在的比较强劲的新进入者, 是 Novax 带着新疫苗呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗进入市场。基于:

1、传统传染性疫苗发展进入成熟阶段, 改善性需求空间小, 引进新技术动力小, 加上目前欧美政府没有任何理由再去引入 me-too 类品种, 导致新进入者进入难度大;

2、创新类品种 HPV 预防性疫苗改善空间有限, 决定了现有默沙东独大的海外竞争格局被颠覆可能性小。

3、通用肺炎疫苗是肺炎疫苗发展方向, 目前在研的广谱性蛋白疫苗, 技术难度较大, 多处于临床 1/2 期阶段, 存在很大的不确定性。短期看不到相关产品上市, 且基于肺炎结合疫苗 PCV 在降低侵袭性肺炎方面取得了显著的成功, 非 PCV 疫苗在预防 IPD 方面达到非劣效标准的门槛非常高, 预计未来 5-10 年还是多价结合肺炎为主, 海外辉瑞独大的格局难以改变。

4、目前现行的季节性流感疫苗升级方向是通用流感疫苗, 但技术实现难度大, 在临床应用还有很长的路要走。从在研进度来看, 通用流感疫苗进展最快的是以色列的 BiondVax 公司开发的 Multimeric-001, 目前处在临床三期, 但人体获得对流感病毒株的广谱有效保护, 还需要更多临床数据来验证和支持, 其余通用流感疫苗处在 I/II 期, 但预计很难有新的临床进展, 四大家中赛诺菲、辉瑞和葛兰素克, 目前处于临床 I 期。据目前的情况来判断, 预计未来 5-10 年季节性流感疫苗为主, 目前的流感疫苗格局难以打破。

5、新疫苗领域。呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗有可能成为下一个重磅品种：疾病负担重，市场潜力大，预计空间与肺炎结合疫苗相当。RSV 研究进展最快的是 Novavax，目前处于临床 3 期。四大疫苗巨头中，GSK 呼吸道合胞病毒研究目前处于临床 II 期，辉瑞和赛诺菲处于临床 I 期。Novavax 是潜在的比较强劲的新进入者，带着新疫苗呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗进入市场。

四、疫苗是门好生意？能否继续保持高利润率？

我们认为疫苗是门好生意，长期保持稳定的高利润率，与创新药企持平，且能继续保持：需求稳定增长，小儿产品的需求长期存在，增量来自于新兴市场疫苗升级换代；海外欧美成熟市场“企业先发优势+政府推荐和采购增强优势”导致没有 me-too 类疫苗，行业内很容易产生护城河，规模经济明显，竞争格局稳定。从资本性支出的角度，维持现有的现金流基本上不需要投入，产品微创新（例如多联多价式的创新），研发成本不高，为维持住现有现金流和保持行业地位资本性支出不大，技术颠覆带来的压力小。

（一）利润率高而且非常稳定，高利润率有望继续保持

海外欧美成熟市场疫苗行业利润率高，巨头葛兰素克 2013-2018 年疫苗板块营业利润率基本处在 30% 左右，赛诺菲 2006-2019 年疫苗板块营业利润率基本处在 30% 左右，与海外创新药企平均 30% 的利润率相当。

表24： 2006-2019 年赛诺菲疫苗业务利润率情况（单位：百万欧元）

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
疫苗销售额	2533	2778	2861	3483	3808	3469	3897
疫苗毛利率	-	66%	63%	63%	65%	60%	59%
疫苗经营利润率	-	31%	31%	34%	36%	29%	30%
疫苗净利润率	-	22%	21%	-	-	-	-
公司销售额	28373	28052	27568	29306	32367	33389	34947
公司毛利率	77%	77%	78%	78%	76%	72%	71%
公司净利润率	16%	20%	16%	19%	18%	18%	17%
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
疫苗销售额	3716	3660	4262	4577	5101	5118	5731
疫苗毛利率	53%	52%	56%	62%	62%	63%	63%
疫苗经营利润率	24%	27%	33%	34%	35%	38%	38%
疫苗净利润率	-	-	-	-	-	-	-
公司销售额	32951	31694	34060	33821	35072	34463	36126
公司毛利率	68%	68%	69%	71%	70%	70%	71%
公司净利润率	15%	12%	13%	14%	24%	13%	8%

资料来源：赛诺菲年报，民生证券研究院。

表25： 2011-2018 年葛兰素克业务情况（单位：百万欧元）

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
疫苗业务销售额	3497	3325	3420	3192	3657	4592	5160	5894
疫苗业务营业利润率	34%	35%	32%	35%	26%	32%	32%	33%
公司销售额	27387	26431	26505	23006	23923	27889	30186	30821
公司毛利率	73%	70%	68%	68%	69%	70%	66%	67%
公司净利润率	20%	18%	21%	21%	17%	20%	21%	21%
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
公司净利润率	16%	20%	16%	19%	18%	18%	17%	15%

资料来源：葛兰素克年报，民生证券研究院。

疫苗业务毛利率 60%左右，低于其他制药毛利率，主要是疫苗市场政府采购为主，压低毛利率，以及行业研发投入高，生产过程复杂，质量要求高。销售费用和管理费用率较低，由于政府购买的疫苗份额高，以及政府推荐疫苗，市场推广销售费用少。例如：美国市场 ACIP 推荐的疫苗必须被国家免疫规划项目和疫苗健康保险覆盖，所以，一旦疫苗获得 ACIP，疫苗企业基本不需要做市场推广和市场教育就可以迅速覆盖到基本上美国所有的消费者，研发费用率与创新药企相当。

利润率逐步提升：进入 2000 年后海外疫苗主流市场欧美市场对疫苗价格不再管制；经历 1960-2000 年疫苗企业大量退出，市场企业参与者已减少，少儿疫苗产品升级替代，疫苗价格上升，利润率提升；2000-2010 年创新疫苗 HPV 和 PCV 等上市，定价基于成本效益和支付意愿定价，利润率更高，随着创新疫苗销售占比提升，利润率逐步提升。

为何近 15 年持续保持高利润率，传统小儿疫苗 2005 年前后完成升级换代后，改善空间小，疫苗生命周期开始变长；“先发企业优势+ACIP 推荐增强优势”导致疫苗企业后来者很难撼动甚至进入主流疫苗市场，竞争格局非常稳定；加上 2000-2010 年创新疫苗 HPV 和 PCV 等升级换代属于微创新过程（HPV 从 4 价升级到 9 价，PCV7 价到 13 价），研发成本不会太高，财报表现为利润率高且非常稳定。

接下来高利润率继续保持。报告上一节，我们分析目前海外高集中度格局很难打破，预计海外疫苗高利润率继续保持。传统传染性小儿疫苗发展进入成熟阶段，改善需求空间小；创新类重磅品种 HPV 预防性疫苗改善空间有限，现有产品竞争格局被颠覆可能性小，PCV 疫苗需求多价为主的方向 5-10 年都难看到变化，在位企业凭借积累的先发优势，持续保持领先优势，目前的竞争格局很难被打破，预计海外疫苗高利润率继续保持。

表26： 海外欧美成熟市场疫苗产品利润结构情况

	GSK 疫苗	赛诺菲疫苗	创新药企
毛利率	62%	59%	79%
R&D	17%	14%	18%
Marketing, Sales & Administrative	17%	17%	31%
营业利润率	29%	31%	30%

资料来源：GSK 年报和赛诺菲年报，European Commission, 2009，民生证券研究院（1：GSK 数据为 2011 年 1 季度数据；2：赛诺菲为 2008-2016 年平均数据；3：32 家创新企业平均值，Source：European Commission, 2009）

（二）需求稳定增长，竞争格局稳定，技术颠覆可能性小

1、小儿传统疫苗的需求长期存在以及新兴市场疫苗升级换代，需求有望继续增长。

小儿传统疫苗接种需求的稳定性非常强，DTaP\MMR\Hib\HepB 等等疫苗近 20 年保持高接种率，背后的原因为疫苗预防疾病保护率高，带来了巨大的公共卫生经济效益，政府致力于保持高接种率。

接下来传统小儿疫苗需求也不会消失：北美和西欧儿童常规免疫接种预防的疾病达到 16 种，疫苗的普及使得麻疹、百日咳、白喉、脊髓灰质炎、结核、破伤风等等疾病的发病率和死亡率大大下降。通过接种疫苗，97% 的人可以对病毒免疫。根据医学上的群体免疫

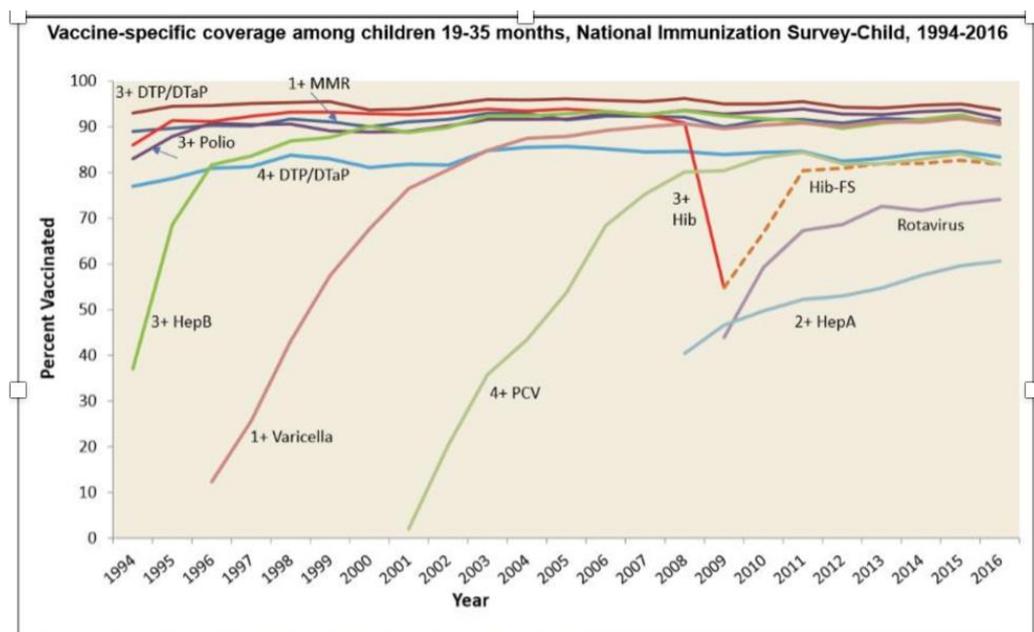
理论，只要绝大部分人接种疫苗后获得免疫力，病毒的传播途径将会阻断，没有免疫力的个体也能够确保安全。但由于病毒传染性强和菌株进化等等因素，传染类疾病在高接种率情况下，一旦停止接种，将出现发病率反弹，所以我们预计传统小儿疫苗接种需求不会消失，接种需求非常稳定。

由于疫苗的普及，美国本土的麻疹病毒曾于2000年左右基本灭绝，反疫苗言论和疫苗犹豫导致疫苗接种率有所下降，麻疹卷土重来。据美国疾控中心发布的数据显示，截至2019年4月，美国20州共出现了555例麻疹病例。因为反疫苗言论，英国麻疹疫苗接种率一路下降，1998年英国只有56个麻疹病例，而2006年上半年就有近500个病例，感染率增20倍。到2012年，英格兰、威尔士共确诊麻疹2016例。麻疹病毒的传播能力非常强，麻疹病毒可经飞沫传播或者直接接触感染者的鼻炎分泌物传播，是传染性最强的病毒之一。

百日咳曾经是婴幼儿病死率最高的传染性疾病，百白破联合疫苗(DTP)的大规模应用后显著降低了百日咳发病率，但迄今为止百日咳在疫苗可预防疾病中仍是发病率最高的一种疾病。20世纪90年代以来，在西方发达国家陆续出现百日咳的集中暴发流行，发病人群中青少年和成人的比比例显著升高，这种现象称为百日咳重现。百日咳重现一方面可能源于百日咳菌在疫苗的选择性压力下不断地发生着进化，另一方面是百日咳疫苗接种或自然感染后的抗体自然消退。

新兴市场疫苗升级换代，需求继续增长。与成熟市场相比，新兴市场例如中国地区大多数常用疫苗仍是旧款疫苗，存在疫苗升级换代需求，例如多联疫苗等对单苗替代，成人疫苗的带状疱疹病毒和HPV疫苗等在新兴市场的放量。

图8: 美国 19-35 月龄儿童传统疫苗 1994-2016 年接种率情况



资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

2、维持现有的现金流投入不大，产品微创新为主（例如多联多价式的创新）

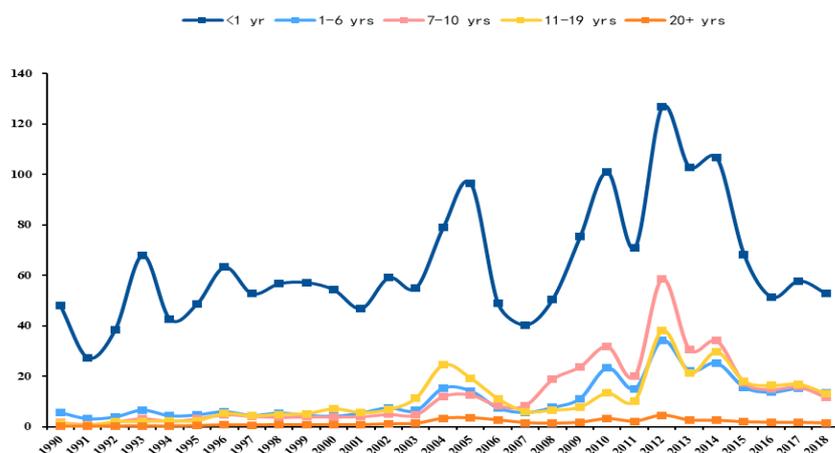
传统小儿疫苗 2005 年前后完成升级换代后，接下来的改善空间小（无论是从保护率还是便利性角度），疫苗生命周期延长。创新类疫苗以微创新为主（例如多联多价式的创新），研发成本并不高，即维持住现有现金流和保持行业地位资本性支出不大。

3、疫苗行业容易产生护城河，规模经济明显，竞争格局稳定。

海外欧美成熟市场“企业先发优势+政府推荐和采购增强优势”导致没有 me-too 类疫苗，竞争格局稳定。疫苗行业进入壁垒高（临床研究费用高以及研发周期长），颠覆性创新少（技术更新周期较长），原有企业凭借先发优势产品迭代速度快，可以继续保持领军位置。政府推荐和采购的流程增强产品优势，导致没有 me-too 类疫苗，竞争格局稳定。2000-2020 年产品的更新换代基本是在位者保持领先优势，除了带状疱疹（Zostavax 和 Shingrix）以外。

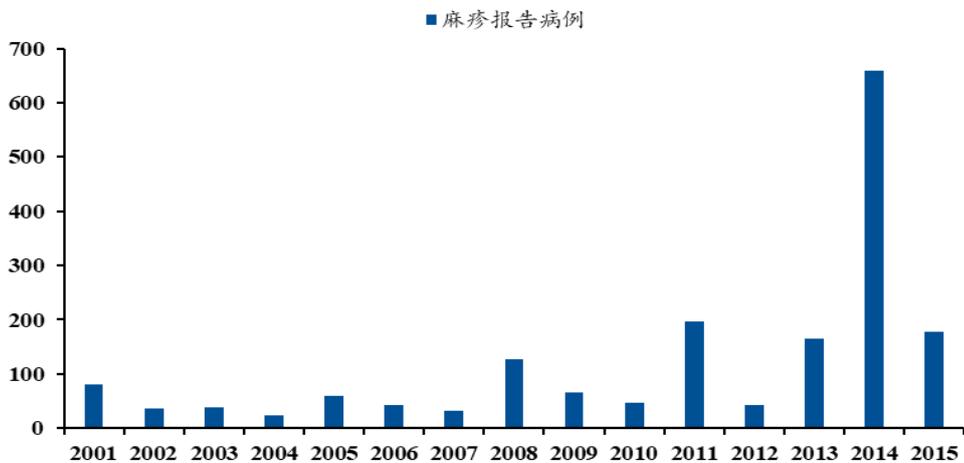
默沙东 Zostavax 先于 GSK 的带状疱疹疫苗 Shingrix 上市，Zostavax 2006 年上市，为减毒病毒疫苗，Shingrix 为 2017 年美国上市，为灭活重组亚单位佐剂疫苗。两种疫苗均覆盖了 50 岁及以上人群。临床数据表明，Shingrix 在 50 岁及以上老年群体使感染带状疱疹的风险降低 97.2%，Zostavax 在 50-59 岁老年群体中的有效率为 69.8%。从安全角度看，由于 Shingrix 中不含病毒 DNA，接种 Shingrix 后不会造成减毒毒株在人体中潜伏返祖现象，因此相比于 Zostava 更安全，且具有更高的预防率。Zostavax 上市后并未有效降低美国地区带状疱疹发病率，Shingrix(GSK)上市后由于免疫效果更好，迅速挤占了 Zostavax 的市场份额。

图9：美国百日咳情况



资料来源：美国 CDC，民生证券研究院

图10: 2001-2015年美国麻疹发病率情况



资料来源: 美国 CDC, 民生证券研究院

四、国内疫苗发展：疫苗是否是一门好生意？

我们将在下一篇报告《疫苗投资价值启示（下）：国内疫苗是否是一门好生意》中，从海外疫苗发展的变迁的启示，来判断国内疫苗的发展趋势，来回答国内疫苗行业投资价值几何？

五、投资建议：

相关标的：康泰生物、智飞生物、康希诺、沃森生物

六、风险提示：

政策性风险，安全性生产风险，技术颠覆性风险，研发进展不及预期风险。

附录:

1、九价 HPV 和四价 HPV 的比较

2006 年 FDA 批准默克的 HPV4 疫苗(Gardasil 4)上市, 2014 年九价 HPV 上市, 4 价 HPV 疫苗可用于预防 6、11、16、18 四种 HPV 病毒亚型, 9 价 HPV 疫苗, 在 4 价基础之上, 新增了 31、33、45、52 和 58 五种 HPV 病毒亚型, 对宫颈癌的预防效用由 70% 升至 90%。九价疫苗对 HPV6/11/16/18 相关感染、癌前病变及宫颈癌的保护效果与四价疫苗相当, 对 HPV31/33/45/52/58 型相关的 CINII/III、宫颈原位腺癌或宫颈癌的保护率可达 97%。

表27: 九价 HPV 和四价 HPV 的保护率比较

临床终点	9vHPV		4vHPV		疫苗保护率	
	入组人数	发生例	入组人数	发生例	%	(95%CI)
HPV 31,33,45,52,58 ≥癌前病变 II 期 (CIN2), 外阴上皮内瘤样病变 2/3 级 (VIN2/3), 阴道壁病变 2/3 期 (VaIN2/3)	6016	1	6017	30	96.7	(80.9-99.8)
HPV 6,11,16,18 癌前病变 II 期 (CIN2)	5948	1	5943	27	96.3	(79.5-99.8)
6 个月持续感染	5939	35	5953	810	96	(94.4-97.2)
HPV 6,11,16,18 ≥癌前病变 II 期 (CIN2) §	5823	1	5832	1	-	-
肛门生殖器疣;	5876	5	5893	1	-	-

资料来源: Results of a Phase III efficacy trial comparing 9-valent human papillomavirus(HPV) vaccine (9vHPV) with quadrivalent HPV vaccine (4vHPV), per protocol population* in females aged 16 through 26 years, 民生证券研究院

2、联合疫苗升级过程和面临的问题

联合疫苗产品升级的过程。目前美国市场仅有五联苗在售, FDA 批准的两个 DTaP 五联疫苗分别是 GSK 的 Pediarix (DTaP-IPV-HepB) 和赛诺菲的 Pentacel (DTaP-IPV-Hib), 在欧洲批准上市的 GSK 六联疫苗 Infanrix -Hexa (DTaP-IPV-HepB-Hib) 疫苗中 Hib 组分的抗体滴度降低的原因, 并未在美国获得批准。另外一个六联苗赛诺菲和默沙东合作的 Hexavac 却因为其中的乙肝抗原组分不能为受种者提供长期的免疫保护, 2005 年在欧洲停用。2012 年赛诺菲和默沙东公司又研发出了一种新型的六联疫苗 Hexaxim (DTaP-IPV-HepB-Hib) 已在欧洲获批上市, 在美国 2018 年获得 FDA 批准, 因产能受限, 目前尚未有产品上市, 预计 2021 年之前能上市。

以 DTaP 为基础六联苗面临的问题:DTaP 与 Hib 联合时, Hib 的免疫原性会受到影响, 其抗体滴度与单苗免疫相比会下降; DTaP 与 HepB 联合时 HepB 组分存在免疫持久性的问题; DTaP 与 IPV 联合时, 其中的防腐剂会削弱 IPV 的免疫原性, 且生产 Salk 株 IPV 的工

艺复杂、成本较高，在 DTaP 与 IPV 联合的问题上，以 sIPV 替代 Salk 株 IPV。开发新的载体蛋白以替代目前以 TT 为主的载体蛋白，以提高 Hib 的免疫原性。以汉逊酵母替代酿酒酵母系统来发酵生产 HepB 组分，以提高联合疫苗中 HepB 的免疫持久性。在 DTaP 与 IPV 联合的问题上，以 sIPV 替代 Salk 株 IPV。

表28: DTaP 为基础的联合疫苗种类

疫苗	商品名	生产厂家	适用人群	上市时间	备注
DTP	Tripedia	赛诺菲	6周-7岁儿童	1996年美国上市	
DTP	Infanrix	gsk	6周-7岁儿童	1997年	
DTP	Daptacel	赛诺菲	6周-6岁儿童	2002年	无细胞百日咳，tripedia的新产品
DTP-Hib	Trihibit	赛诺菲	15-18月龄儿童		
DTaP-IPV	Kinrix	gsk	4-6岁儿童	2008年美国上市	
DTaP-IPV-Hib	Pentacel	赛诺菲	6周-4岁儿童	1993年在欧洲上市，2008年美国上市	
DTaP-IPV-HepB	Pediarix	gsk	6周-6岁儿童	2002年	Infanrix的下一代产品，五联苗
DTaP-IPV-HepB-Hib	Infanrix-hexa	gsk	6周-6岁儿童	2000年欧洲上市	欧洲，未在美国获批
DTaP-IPV-HepB-Hib	Hexavac	赛诺菲巴斯德与默沙东合作	6周-6岁儿童	2000年欧洲上市	2005年欧洲退市，因乙肝长期保护效果不佳而撤市
DTaP-IPV-HepB-Hib	Hexaxim	赛诺菲	6周-6岁儿童	2012年欧洲上市	美国以外的100多个国家
DTaP-IPV-HepB-Hib	Vaxelis	赛诺菲与默沙东	6周-4岁儿童	2018年美国获批，	拟于2021年美国欧洲商业化生产

资料来源：《联合疫苗的研究与发展》，民生证券研究院

插图目录

图 1:	全球疫苗行业市场区域竞争格局.....	6
图 2:	西欧疫苗市场.....	7
图 3:	西欧儿科疫苗供应商格局.....	8
图 4:	美国 19-35 月龄儿童保险情况	10
图 5:	美国 1901-2001 疫苗生产批文变动指引的退出和进入情况	14
图 6:	美国市场 PCV13 进入免疫推荐后对 PCV7 替代率情况	15
图 7:	沛儿 13 价 PCV 与 10 价 PCV12009-2019 年 10 年年销售额比较 (单位: 百万美元)	19
图 8:	美国 19-35 月龄儿童传统疫苗 1994-2016 年接种率情况.....	38
图 9:	美国百日咳情况.....	39
图 10:	2001-2015 年美国麻疹发病率情况.....	40

表格目录

表 1:	2019 年全球 top15 品种情况	6
表 2:	2017 年疫苗和制药 top5 市占率比较 (单位: 亿美元)	7
表 3:	美国 ACIP 推荐疫苗的供应商数目	7
表 4:	主要欧洲国家疫苗免疫推荐与采购情况	10
表 5:	美国 ACIP 在疫苗准入中的关键作用	11
表 6:	美国疫苗筹资体系变迁	11
表 7:	1987 年和 2003 年 CDC 采购价和折扣率的变化	12
表 8:	欧洲主要国家对肺炎结合疫苗的免疫推荐情况	16
表 9:	欧洲主要国家对三种 HPV 疫苗的免疫推荐情况	17
表 10:	肺炎结合疫苗和 HPV 疫苗迭代情况	18
表 11:	肺炎结合肺炎结合疫苗研发史	19
表 12:	1964-2017 年美国儿童常规免疫程序疫苗	22
表 13:	本报告对传统性疫苗和创新类疫苗分类	22
表 14:	小儿传统性疫苗保护率情况	23
表 15:	部分海外 HPV 治疗性疫苗研发	24
表 16:	2 价 HPV、4 价 HPV 和 9 价 HPV 疫苗比较	25
表 17:	已上市和即将上市的肺炎球菌疫苗比较	26
表 18:	广谱性肺炎球菌在研疫苗	27
表 19:	目前美国上市的疫苗情况	27
表 20:	全球目前在研的通用流感疫苗情况	29
表 21:	疫苗四大巨头在研疫苗情况	31
表 22:	部分在研的 RSV 疫苗	33
表 23:	世界正处在研发中的前五 (预计销售规模) 疫苗产品	34
表 24:	2006-2019 年赛诺菲疫苗业务利润率情况 (单位: 百万欧元)	36
表 25:	2011-2018 年葛兰素克业务情况 (单位: 百万欧元)	36
表 26:	海外欧美成熟市场疫苗产品利润结构情况	37
表 27:	九价 HPV 和四价 HPV 的保护率比较	41
表 28:	DTap 为基础的联合疫苗种类	42

分析师简介

盛丽华，2年医药产业经验，5年医药行研从业经验，2019年11月加入民生证券。

孙建，博士，研究院院长助理，医药行业首席分析师，毕业于北京大学医学部生药学专业，7年医药行行业研究从业经验，2019年1月加入民生证券。

分析师承诺

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，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。

评级说明

公司评级标准	投资评级	说明
以报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅为基准。	推荐	分析师预测未来股价涨幅 15%以上
	谨慎推荐	分析师预测未来股价涨幅 5%~15%之间
	中性	分析师预测未来股价涨幅-5%~5%之间
	回避	分析师预测未来股价跌幅 5%以上
行业评级标准		
以报告发布日后的 12 个月内行业指数的涨跌幅为基准。	推荐	分析师预测未来行业指数涨幅 5%以上
	中性	分析师预测未来行业指数涨幅-5%~5%之间
	回避	分析师预测未来行业指数跌幅 5%以上

民生证券研究院：

北京：北京市东城区建国门内大街28号民生金融中心A座17层； 100005

上海：上海市浦东新区世纪大道1239号世纪大都会1201A-C单元； 200122

深圳：广东省深圳市深南东路 5016 号京基一百大厦 A 座 6701-01 单元； 518001

免责声明

本报告仅供民生证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，且预测方法及结果存在一定程度局限性。在不同时期，本公司可发出与本报告所刊载的意见、预测不一致的报告，但本公司没有义务和责任及时更新本报告所涉及的内容并通知客户。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户的投资建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。客户不应单纯依靠本报告所载的内容而取代个人的独立判断。本公司也不对因客户使用本报告而导致的任何可能的损失负任何责任。

本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

本公司在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或参与本报告所提及的公司的金融交易，亦可向有关公司提供或获取服务。本公司的一位或多位董事、高级职员或/和员工可能担任本报告所提及的公司的董事。

本公司及公司员工在当地法律允许的条件下可以向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务以及顾问、咨询业务在内的服务或业务支持。本公司可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

若本公司以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构独自为此发送行为负责。该机构的客户应联系该机构以交易本报告提及的证券或要求获悉更详细的信息。

未经本公司事先书面授权许可，任何机构或个人不得更改或以其他方式发送、传播本报告。本公司版权所有并保留一切权利。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为本公司的商标、服务标识及标记。