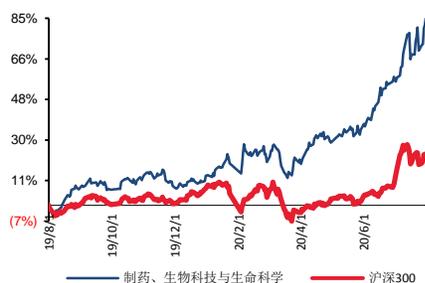


医疗保健 制药、生物科技与生命科学

## 预防性疫苗行业系列报告二——疫苗投资价值启示（下）：国内疫苗是一门好生意么

### ■ 走势比较



### ■ 子行业评级

#### 相关研究报告：

《第三轮国家药品集采文件公布，纳入 56 个新品种》--2020/07/30

《全球骨科手术机器人领军企业，未来市场应用空间广阔》--2020/07/13

《溢多利：业绩增长超预期，三大业务全面提速中》--2020/07/01

证券分析师：盛丽华

电话：15221905129

E-MAIL: shenglh@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190520070003

### 报告摘要

国内疫苗投资价值判断，以及是否是门好生意，判断的关键在于对进入壁垒分析，在于长期竞争格局判断，在于判断先发者能否持续保持优势。我们疫苗行业下篇报告将从以下几点尝试去回答这个问题？

#### ● 为什么日韩印没有ME-T00？为什么只有中国才有13价肺炎和HPV的ME-T00类产品？

日韩印没有创新类疫苗，我们认为创新疫苗投入产出低决定的。创新疫苗研发难度大，研究周期长（近15年），研发生产投入大，除了欧美疫苗巨头，其他企业不具备本土以外市场开发的能力，所以只有足够大的本土市场才能孵化创新疫苗研发成功。日韩市场因新生儿人口较少，市场规模较小，创新疫苗高投入对应较小的市场规模，印度则因为本土支付能力太差，使得创新疫苗开发并不划算。本土市场的规模的大小对创新类疫苗企业发展起着很关键的作用。

#### ● 创新疫苗技术壁垒有多高？如何量化？

**PCV:** 将肺炎结合疫苗（PCV）从技术上拆分，每一项技术单独来看都属于成熟技术，难点在于，各个环节相互作用共同决定疫苗免疫原性，需要一步步摸索，反复校验积累经验，在免疫原性和安全性找到最适合点；同时，规模化生产需要掌握一系列复杂的专有技术，需要长时间的积累，导致研发时间很长。我们认为不存在绝对的技术壁垒，但先发者具有先发优势，后发者无后发优势。

**HPV:** HPV疫苗本质上是分子生物学及基因工程等技术发展进步的结果，HPV疫苗开发面临的问题实质是基因重组表达、生物发酵、产物纯化的问题，以及如何放大化、低成本生产的问题。短期存在技术壁垒，随着分子生物学和基因重组技术不断成熟，进入壁垒在不断降低。

#### ● 什么在决定创新疫苗进入壁垒？

我们认为创新疫苗专利的设置没有形成的绝对的进入壁垒，短期存在一定的技术壁垒，随着时间的推移，技术进步导致进入壁垒在降低，

更多的主体进入市场。所以从长期看，没有绝对的技术进入壁垒，更多是基于投入回报的角度，最终影响竞争格局的将是创新疫苗投资回报率。

### ● 创新疫苗13价肺炎结合疫苗（PCV）会是第二个Hib么？

Hib疫苗随着竞争格局变坏，回报率逐步下降，但是更值得注意的是将Hib单苗升级到联苗的企业（例如智飞生物的三联苗、康泰生物的四联苗），摆脱了Hib疫苗回报率逐步下降的影响，通过联苗开辟新的赛道，仍然保持高的投资回报率。13价肺炎结合疫苗（PCV）会是第二个Hib，利润率将会逐步下降，但是并不意味着所有肺炎结合疫苗的利润率下降，企业同样可以通过不断升级肺炎结合疫苗，通过研发出更高价的肺炎疫苗（例如15价、20价肺炎），开辟新的赛道，继续保持高的盈利水平。

### ● 我们判断“产品升级换代空间+产品迭代先发优势保持”的逻辑在国内疫苗行业同样也成立。

疫苗产品存在升级换代需求，同时先发企业能持续在产品迭代速度快于后发者，使得头部企业将能持续保持竞争优势，被颠覆的可能小。同时，通过不断升级新产品，能持续保持高利润率水平。除此之外，还需要注意到国内先发企业凭借品种，将率先建立疫苗渠道优势，以及凭借品种搭建起技术平台的规模效应，这也是先发优势的另外一个来源。先发企业竞争优势不断被强化和夯实。

### ● 国内疫苗是门好生意：先发企业确能凭借持续稳固的先发优势，持续保持高的利润率

创新疫苗行业整体回报率高，先发企业享有存量市场释放，投资回报率高（先发者IRR达到40%，医药行业平均20%）。但能否长期保持高回报率？

国内创新疫苗行业与其他行业并没有太多不同，从长期看，脱离不了投资回报率回归均值的命运。但并不必然决定行业所有参与者的投资回报率下降。创新疫苗存在升级换代需求，先发者保持疫苗产品迭代速度的领先，通过不断升级新产品，开辟新赛道，能持续保持高利润率水平。

加上凭借先发品种建立的渠道优势，以及搭建起了技术平台的规模效应，使得先发企业竞争优势地位不断被夯实，具有长期竞争优势，被

颠覆可能小。从这个意义上讲，我们认为国内疫苗是门好生意。

## 二、投资建议：

相关标的：康泰生物、智飞生物、康希诺、沃森生物、万泰生物、康华生物

## 三、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。

## 目录

前言：国内疫苗是一门好生意么？ .....	7
一、什么在决定创新疫苗进入壁垒，技术？专利？还是投资回报率？ .....	8
(一) 为什么日韩印没有创新疫苗 ME-TOO？ .....	8
1、创新疫苗研发投入大，日韩印市场规模小导致投资回报率低 .....	8
(二) 创新类疫苗技术壁垒几何？如何量化？ .....	11
1、肺炎结合疫苗不存在绝对的技术壁垒，工艺需要长期摸索，研发时间长，具有先发优势 .....	11
2、HPV 疫苗本质上是分子生物学及基因工程等相关技术发展进步的结果 .....	14
(三) 专利壁垒分析 .....	17
1、疫苗专利并没有严重阻碍开发创新类疫苗 .....	17
(四) 总结：什么在决定创新疫苗的进入壁垒？ .....	19
二、国内创新类疫苗竞争格局判断 .....	19
(一) 国内市场 13 价肺炎结合疫苗技术壁垒和竞争格局演化 .....	20
1、什么样的在研企业大概率成功？ .....	20
2、未来 3-5 年国内肺炎结合疫苗竞争格局为 7 家企业并存：国产 5 家+外资 2 家 .....	21
3、肺炎疫苗生命周期：肺炎结合疫苗存在升级换代需求 .....	22
(二) 国内市场 HPV 进入壁垒和竞争格局演化 .....	23
1、国内疫苗药企在研 HPV 项目的成功可能性，什么样的在研企业大概率成功？ .....	23
2、HPV 竞争格局判断：未来 3-5 年 9 价 HPV 将有 5-6 家企业并存 .....	26
3、HPV 疫苗生命周期：9 价 HPV 预防性疫苗改善空间有限，HPV 生命周期将很长 .....	27
三、创新疫苗整体回报率较高，先发企业投资回报率更高 .....	28
(一) HPV 和 PCV 投资回报率情况 .....	28
1、研发成本、研发时间分布和成功率 .....	28
2、收入端：疫苗总体销售额和市场进入顺序的影响 .....	30
3、投资回报率测算 .....	32
(二) 创新疫苗高回报率能持续保持么？13 价肺炎结合疫苗会是第二个 HIB 么？ .....	33
1、13 价肺炎结合疫苗会是第二个 HIB，利润率会逐步下降，但并不意味着所有肺炎结合疫苗利润率下降 .....	33
2、“产品升级换代需求+先发优势保持”的逻辑同样在国内疫苗市场成立 .....	34
四、国内疫苗是一门好生意 .....	36
(一) 国内疫苗是门好生意么？是！ .....	36
五、投资建议： .....	38
六、风险提示： .....	38
七、附录：什么在决定某类疫苗总体销售额 .....	39
(一) 关于渗透率 .....	39
1、二类苗的渗透率？ .....	39
2、创新类疫苗放量节奏，更多主体参与进来，供给上来后也能实现迅速放量 .....	40
(二) HPV 和 PCV 的定价 .....	41

---

(三) 关于 HPV 和 PCV 海外市场 ; HPV 海外市场、男性市场和适应症拓展..... 41

## 图表目录

图 1、沃森生物和兰州所 H1B 批签发变化情况（单位：万支） .....	34
表 1、各家 H1B 疫苗及其联苗上市时间 .....	9
表 2、日韩印 HPV 和 PCV 在研情况 .....	9
表 3、万泰 HPV 疫苗研发和产业化投入情况 .....	10
表 4、不同规模带来 PCV 投资回报率率比较 .....	10
表 5、辉瑞 PCV13 生产过程 .....	11
表 6、肺炎结合疫苗载体比较 .....	12
表 7、全球已上市 4 种肺炎结合疫苗成分比较 .....	13
表 8、不同表达体系的比较 .....	16
表 9、PCV 专利各国壁垒环境比较 .....	17
表 10、PCV 专利各国壁垒环境比较 .....	18
表 11、疫苗临床研发成功率的情况 .....	21
表 12、肺炎结合疫苗竞争格局演化预测 .....	21
表 13、国内肺炎结合疫苗上市以及在研情况 .....	22
表 14、北京康乐士申请的部分专利 .....	24
表 15、万泰生物申请的部分专利 .....	25
表 16、万泰生物申请的部分专利 .....	25
表 17、：我国宫颈癌疫苗在研情况 .....	26
表 18、宫颈癌疫苗产业化资金投入 .....	29
表 19、万泰生物疫苗研发资金投入（亿元） .....	29
表 20、康希诺研发支出情况（单位：亿元） .....	29
表 21、各国肺炎结合疫苗价格 .....	31
表 21、各国 HPV 疫苗价格 .....	31
表 22、药品进入市场顺序对市场份额的影响 .....	32
表 22、PCV 不同市场顺序不同市场份额的 IRR .....	32
表 23、HPV 不同市场顺序不同市场份额的 IRR .....	33
表 24、各家 H1B 疫苗及其联苗上市时间 .....	34

## 前言：国内疫苗是一门好生意么？

我们在上篇行业报告《为什么海外疫苗市场没有ME-TOO：疫苗投资价值启示(上)》阐述了为什么欧美市场没有创新类疫苗ME-TOO，主要是因为：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。

但为什么日韩并无本土创新类疫苗上市，印度也无创新类疫苗？为什么只有中国才有13价肺炎和HPV的me-too类产品？是什么导致日韩印没有创新类疫苗？是什么在决定创新类疫苗进入壁垒，技术？专利？还是投资回报率？

国内疫苗投资价值判断，以及是否是门好生意，判断的关键在于对进入壁垒分析，对长期竞争格局判断，以及在于判断先发者能否持续保持优势。

本篇报告我们尝试从拆分创新类疫苗关键技术节点，尝试去量化技术壁垒、专利壁垒，来判断进入壁垒。

同时，对创新类疫苗投资回报率进行测算以及能否长期保持高回报率进行判断。

## 一、什么在决定创新疫苗进入壁垒，技术？专利？还是投资回报率？

### （一）为什么日韩印没有创新疫苗 ME-TOO？

#### 1、创新疫苗研发投入大，日韩印市场规模小导致投资回报率低

创新疫苗研发难度大，研究周期长（近1年），研发生产投入大，除了欧美疫苗巨头，其他企业基本不具备本土以外市场开发的能力，只有足够大的本土市场才能孵化创新疫苗研发成功，本土市场的规模的大小对创新疫苗企业发展起着很关键的作用。

日韩市场因新生人口较少，且海外企业产品进入国内时间比较长，不存在存量市场，仅考虑新增量市场，市场规模较小，例如韩国市场PCV整体市场规模约不足7亿元，日本8亿元，国内市场以1500万新生儿30%的渗透率计算，对应的市场空间在90-100亿元（500元/针\*4针），市场空间在日韩市场的10倍以上。

##### 1.1、中日韩印HPV和PCV市场规模比较

**韩国肺炎结合疫苗（PCV）整体市场规模约6.6亿元。**韩国HPV和PCV疫苗纳入国家免疫儿童计划，12岁以内的儿童可以免费接种。韩国CDC数据显示，2018年0-3岁儿童PCV接种率达到97%以上，主要有辉瑞的13价肺炎和GSK的10价肺炎疫苗，单剂价格为360元和310元左右。2018年韩国新生人口32.5万人，小儿接种PCV市场规模在4.7亿元左右（按PCV13价格接种4针测算），韩国CDC数据显示：2019年韩国PCV整体市场规模为1117亿韩元（约6.6亿人民币）。

**日本肺炎结合疫苗市场8亿元左右。**根据日本国立感染研究所数据，日本市场PCV疫苗进入小儿免费接种目录，2018年，日本PCV渗透率50%，日本新生儿不到90万人，肺炎结合疫苗市场：单人1800\*90=16亿元人民币，渗透率50%，则为8亿元（人民币）。考虑外资占比，以及国产降价，日本国内企业拿到市场销售额可能不足3-4亿元。日本HPV虽然纳入免疫规划中，2018年数据显示市场渗透率35%左右，市场规模小。

印度市场虽然人口庞大，本土支付能力差，冷链设施不完善，商业价值前景不明朗。印度疫苗企业订单主要来自慈善基金和联合国基金采购，订单量大，价格便宜。本土市场支付能力有限，慈善基金和联合国基金采购采购价格低，仅凭自我能力研发创新类疫苗，没有外部技术转移和研发资金资助，去投入研发是不划算的。

**国内市场：**以1500万新生儿、500元/针\*4针、30%的渗透率，对应的市场空间在90-100亿元。

表 1、各家Hib疫苗及其联苗上市时间

	日本	韩国	中国	印度
新生儿数量 (万人)	90	32.5	1500	2600
渗透率	80%	100%	40%	10%
肺炎 PCV 疫苗价格 (元)	500	360	500	50
肺炎 PCV 市场空间 (亿元)	14.4	4.68	120	5.2
本土企业占比	50%	50%	80%	90%
本土企业销售额 (亿元)	7.2	2.3	96	4.7

资料来源：韩国 CDC，日本国立感染研究所，印度血清研究所，太平洋研究院。

备注：印度 PCV 定价参考联合国采购 PCV 的价格

表 2、日韩印HPV和PCV在研情况

PV13 价肺炎	企业	产品研发状态	时间	备注
韩国	SK Chemical	13 价肺炎专利受限 (与 Sanofi 联合研发销售) / 临床 III 期 (婴儿)	2016 年 7 月 / 2020 年 4 月	预防 50 岁以上成年人，2026 年专利到期后才可销售
韩国	LG Chemical	临床 II 期	2019 年 8 月	2016 年在韩国临床一期，临床二东南亚开展
日本	日本没有 PCV 在研			
印度	印度血清研究所 (SIIL)	肺炎球菌三期完成 (与 PATH 合作)	2020/3/17	10 价血清，2019 年年底通过世界卫生组织预认证
<b>HPV 疫苗</b>				
印度	Shantha Biotechnics			赛诺菲子公司
	Bharat Biotech	HPV 产品在研	2020 年	
	印度血清研究所 (SIIL)	HPV2 价 (临床 1 期) / HPV4 价 (在研)	2015 年	
韩国	没有 HPV 在研			
日本	没有 PCV 在研			

资料来源：clinical trials.gov，太平洋证券研究院

## 1.2、中日韩印创新疫苗投资回报率情况

### 创新类疫苗投入到底有多大？

1) 国内宫颈癌疫苗从早期研发到商业化生产通常需要耗费10-15年的时间和5亿-8

亿元的投入。国内建设符合GMP要求的生产线通常需要约3亿-5亿元的资金投入。GSK和默沙东近生产线投入在10亿元以上。默克1998年的一份报告预估建设HPV疫苗生产线预计花费2.5亿美元，GSK披露2价HPV的产业化投入为1.5-2.0亿美元。国内沃森披露上海泽润HPV产业化投入3.4亿元；万泰生物招股书披露生产线投入为5.8亿元，研发费用为2.8亿元，预计总投入近8亿元。研发周期长，万泰生物2002年立项HPV疫苗，历经18年上市。

2) 结合肺炎疫苗研发和产业化投入预计在8-10亿元。从目前年报披露数据，预计国内沃森PCV产能建设预计花费5亿元（3000万支的产能），研发费用为2-3亿元，合计为8-10亿元。

表 3、万泰HPV疫苗研发和产业化投入情况

单位：亿元	HPV
研发费用化投入（亿元）	2.8
生产线建设（亿元）	5.8
时间周期（年）	18
总投入（亿元）	8.6

资料来源：万泰招股书，太平洋研究院，

预计日韩创新疫苗研发费用和生产投入费用不会低于国内，投入在5-8亿元，研发周期在10-15年。参考国内企业的研发投入情况对日韩市场开发HPV和PCV疫苗的投资回报率进行测算：

3) 不同市场规模带来的市场回报率率差异。以肺炎结合疫苗（PCV）为例，研发周期在10-15年，投入在8-10亿元，对应年收入3-4亿元市场内含投资回报率（IRR）在15%左右，投资回报率并不高，加上考虑研发的成功率，投资回报率更低。

同时，国内PCV疫苗市场假设30%渗透率，达到90亿元规模，若市占率为25%，销售年收入实现20亿元规模，则内含投资回报率（IRR）在35%左右。

表 4、不同规模带来PCV投资回报率率比较

单位：亿元	韩国	中国
市场规模（亿元）	7	90
行业渗透率	100%	30%
本土企业市占率	50%	25%
投资回报率率	15%	35%

资料来源：太平洋研究院，

创新疫苗研发投入大，研究周期长，需要本土市场足够大的情况下投入才划算，我们认为日韩印市场没有创新类疫苗ME-T00，主要原因在于日韩印本土市场规模太小，

导致投入产出低，企业没有动力去开发创新疫苗。日韩印市场没有创新类疫苗ME-T00是基于疫苗投资回报率低，而不是技术壁垒的因素。

## （二）创新类疫苗技术壁垒几何？如何量化？

### 1、肺炎结合疫苗不存在绝对的技术壁垒，工艺需要长期摸索，研发时间长，具有先发优势

13价肺炎生产流程非常复杂，研发时间长且成本高。辉瑞披露生产13价肺炎结合疫苗（沛儿）需要400种原材料，580道生产步骤、678个质量测试，耗费2.5年生产时间才能进入市场。

表 5、辉瑞PCV13生产过程

年份	过程和步骤
第一步	多糖原材料提炼，经历 287 个步骤、308 次测试，耗时 58 天
第二步	载体 CRM197，经历 31 个步骤、40 次测试，耗时 30 天
第三步	原材料活化与结合，经历 243 个步骤、326 次测试，耗时 46 天
第四步	制剂与分装，要经历 10 个步骤、23 次测试，耗时 56 天
第五步	说明书与包装制作，要经历 10 个步骤、2 次测试，耗时 10 天

资料来源：辉瑞公开资料，太平洋研究院，

1.1、肺炎结合疫苗生产流程长而复杂：关键节点多，需要长期摸索，不断试错，决定了研发时间长，专利限制不会形成绝对的进入壁垒，但先发者具有先发优势，无后发优势。

肺炎结合疫苗（PCV）从技术上拆分可分为：多糖分解、载体纯化、多糖和载体的结合、结合物纯化等步骤，以上每一项技术单独来看都属于成熟技术，结合疫苗技术的核心是将多糖连接到蛋白质载体上，多糖与蛋白载体的结合技术是1980年代发展起来的疫苗技术，并不属于有绝对进入壁垒的技术。结合疫苗难点在于，以上每个环节之间相互作用共同决定疫苗免疫原性，需要一步步摸索，反复校验积累经验。生产工艺放大、规模化生产需要掌握一系列复杂的专有技术，需要长时间的积累，导致研发时间很长。

#### 1) 蛋白载体的选择：不存在标准，一切以临床结果为准

每个环节相互作用决定免疫原性，载体蛋白质的选择是结合疫苗研制中的一个关键，但是对不同的多糖，同一种载体结合方法未必产生同样良好的结果。影响结合疫苗免疫学特性的因素很多，除结合方法外，多糖以及载体蛋白质都会影响。目前破伤

风 (TT)、白喉类毒素 (DT) 和 CRM197 是目前使用频率最高的载体。某种疫苗使用何种结合蛋白效果最佳, 需要最终临床效果的验证, 不存在一种适合各种结合疫苗的载体蛋白。

**以沃森13价肺炎的载体破伤风类毒素为例:**

在沃森制备的疫苗经三期临床试验验证之前, 国内外细菌多糖结合疫苗专家普遍认为采用破伤风类毒素作为多价肺炎结合疫苗的唯一载体蛋白难以取得成功, 主要担心在3-5月龄儿童接种百白破疫苗后产生的抗破伤风类毒素抗体将对肺炎结合疫苗(以破伤风类毒素为载体蛋白)的免疫原性产生影响。因为之前, 巴斯德发现以破伤风类毒素 (TT) 作为载体蛋白的肺炎结合疫苗和百白破共注射的时候, 发现确实会有干扰, 导致肺炎疫苗的效价显著降低。

根据沃森生物专利报告披露, 沃森生物在初期, 进行了肺炎球菌多糖与多种载体蛋白的结合工艺比较, 结果表明: 采用90%破伤风类毒素、白喉类毒素、重组 CRM197 作为载体蛋白均可以产生血清型特异免疫, 其中90%破伤风类毒素为载体蛋白的抗体滴度 GMT (几何平均滴度) 最高, 所以选择90%的破伤风类毒素作为13价肺炎结合疫苗的载体蛋白。

而从各企业结合疫苗的研发轨迹看到, 载体蛋白质的选择并非比对筛选, 而是具有明显的企业特征, 如默克使用OMP、辉瑞和诺华使用CRM197、巴斯德使用DT (或TT)、GSK TT (或PD)。所以沃森、惠氏/辉瑞公司一样, 从自身熟悉的路径出发, 选择载体和结合方式。

**表 6、肺炎结合疫苗载体比较**

疫苗	载体类型	是否上市
默沙东 7 价	OMP	否
巴斯德 11 价	破伤风类毒素	否
惠氏 7 价	白喉类毒素 CRM197	是
惠氏 13 价	CRM197	是
GSK11 价	多种载体蛋白	是

资料来源: CNKI 结合疫苗发展史, 太平洋研究院,

**2) 肺炎结合疫苗耗时长, 多糖的用量需要反复调整, 后者者在研发上投入的时间不会比先发者更少, 导致后者者难以具有后发优势。**

因为疫苗的免疫原性, 除了载体以外, 还与结合方法、多糖等相关。为绕开专利选择不一样载体, 决定了其研发过程没有前人可以借鉴, 结合蛋白和多糖的用量也

需要进行反复调整，有些亚型的剂量调整可能还会整体疫苗的免疫原性。

**以沃森生物13价肺炎为例：**沃森生物在肺炎结合疫苗领域全面使用破伤风类毒素结合蛋白，研发过程没有前人可以借鉴。从沃森价肺炎疫苗说明书中可以看到，13个肺炎球菌多糖有6种含量规格，分别是2.50、2.60、2.75、2.85、3.00、3.25和6.00 ug，而辉瑞沛13价的肺炎球菌多糖则只有两种含量规格（2.2和4.5ug）。为什么要如此精确调整各型肺炎球菌多糖的含量？背后的原因可能为：多重环节的相互影响，使得必须反复调试，在免疫原性和安全性上找到平衡点，最终摸索出好的免疫效果。沃森13价肺炎多糖和结合蛋白量剂量设置，可能是千百次不断试验调整摸索的结果，这也足以解释为什么肺炎结合疫苗耗时间长。除研发过程，生产工艺和生产过程如何控制质量都是长期积累和摸索的结果，每一家肺炎结合疫苗开发企业都难以逾越，使得后发者在研发上投入的时间不会比先发者更少，导致后发者难以具有后发优势。

表 7、全球已上市 4 种肺炎结合疫苗成分比较

单位：微克	辉瑞沛儿 7 价	GSK 10 价	辉瑞沛儿 13 价	沃森 13 价
1 型		1	2.2	2.60
3 型			2.2	2.50
4 型	2.2	3	2.2	3.00
5 型		1	2.2	2.50
6A 型			2.2	2.50
6B 型	4.4	1	4.4	6.00
7F 型		1	2.2	2.85
9V 型	2.2	1	2.2	2.50
14 型	2.2	1	2.2	2.75
18C 型	2.2	3	2.2	3.25
19A 型			2.2	2.60
19F 型	2.2	3	2.2	2.75
23F 型	2.2	1	2.2	3.00
<b>平均含量</b>	<b>2.51</b>	<b>1.6</b>	<b>2.37</b>	<b>2.98</b>
结合蛋白合计	20	17-32	34	80
结合蛋白平均含量	2.86	1.70~3.20	2.62	6.15
磷酸铝	125	111	125	111

资料来源：说明书，太平洋研究院，

## 1.2、肺炎结合疫苗越高价技术难度越大

肺炎结合疫苗存在多糖结合物竞争抗原提呈细胞 (APC) 效应，疫苗价数越高技术难度越大。

13价肺炎球菌多糖结合疫苗中的总体免疫原性比7价肺炎球菌多糖结合疫苗的免疫原性稍低。辉瑞将13价肺炎结合疫苗中的多糖含量与7价肺炎疫苗中相应血清型的多糖含量提高10%，但仍然在临床研究13价肺炎球菌多糖结合疫苗免疫原性稍低于7价肺炎球菌多糖结合疫苗。

同时，13价肺炎结合疫苗的13个血清型肺炎球菌多糖具有完全不同的多糖重复单元，相互影响，这使得13价结合疫苗的技术难度远远不只是13个型研究工作的相加，肺炎结合疫苗越高价技术难度越大。

**先发者具有先发优势。**因为肺炎结合疫苗研发难度大、工艺长后进入者摸索时间不会少于先发者，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，使得在肺炎结合疫苗领域，先发者具有明显先发优势，产品迭代速度上持续保持领先地位。

**我们认为：肺炎结合疫苗不存在绝对的技术壁垒，但研发周期长，先发者具有明显先发优势，后发者没有后发优势，具有疫苗结合技术积累的企业，在肺炎结合疫苗（PCV）研发上更具有优势。理由如下：**

1) 肺炎结合疫苗（PCV）从技术上拆分，每一项技术单独来看都属于成熟技术，而难点在于，以上每个环节之间相互作用共同决定疫苗免疫原性，需要一步步摸索，反复校验积累经验；肺炎结合疫苗研发周期长，同时，后发者难于参考学习先发者经验，研发时间不会短于先发者，导致后发者没有后发优势。

2) 肺炎结合疫苗血清型越多，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，使得在肺炎结合疫苗领域，先发者具有明显先发优势，产品迭代速度上持续保持领先地位。

3) 载体的选择上，结合技术，各家企业倾向于沿用熟悉路径，因为对know how的把握度高。所以具有疫苗结合技术积累的企业，在肺炎结合疫苗（PCV）研发上更具有优势。

## 2、HPV疫苗本质上是分子生物学及基因工程等相关技术发展进步的结果

**HPV疫苗本质上是分子生物学及基因工程等相关技术的发展进步的结果。**13价肺炎属于传统类疫苗，可以采用体外培养范围方式获得免疫原。HPV难以建立动物模型，难以通过传统疫苗的方法体外培养获得病毒颗粒。HPV疫苗开发面临的问题实质是：基因重组表达、生物发酵、产物纯化的问题，以及如何放大化、低成本生产等等问题。

**从技术节点上：**基因序列的选择、表达系统的选择、纯化工艺等等都需要一步一

步研究探索。HPV疫苗的稳定性和蛋白序列、表达系统、VLPs结构、纯化工艺等都有直接的关系。

总结下来，大概分为两大关键步骤：

一、制备类病毒颗粒（VLPs）；

二、如何实现产业化、规模化生产，以及降低成本？如何提高单位重组细胞表达的抗原蛋白量以及如何提高细胞发酵密度，降低疫苗生产成本？

### 1.1、制备类病毒颗粒（VLPs）是HPV疫苗研发的基础

HPV L1蛋白能自我组装成病毒样颗粒，是宫颈癌预防疫苗理想的靶蛋白，但HPV L1蛋白只有正确的折叠为类病毒样颗粒才具有生物学活性，因此必须选择一个合适的表达系统生产。原核表达系统，酿酒酵母和昆虫细胞都能够组装出病毒样颗粒。但每种表达体系制备类病毒颗粒都有痛点需要解决，成功开发出HPV疫苗，需要逐一解决以上痛点。

1) **原核表达体系痛点：后期的体外复性过程复杂，这是原核表达体系技术的主要瓶颈。**

原核系统虽然表达量很高，但往往容易形成包涵体，不能自我组装成类病毒颗粒（VLPs），需要经过复杂的变性和复性，才能恢复蛋白质的高级结构，不适合工业化生产。后期的体外复性过程复杂，这也是发展原核表达体系技术的主要瓶颈。使用该表达体系进行HPV疫苗研发的关键就是要有先进的蛋白表达和复性工艺。例如康乐士L1蛋白以融合蛋白的方式表达，经过处理，用于解决他人未能解决的L1可溶性问题。

其次原核表达体系缺点是蛋白提取液中内毒素含量高，进而造成后期分离纯化比较困难。但原核表达系统具有生产周期短、成本低廉、工艺简单等优势。

2) **酿酒酵母：部分亚型颗粒形态与天然状态的病毒形态相比，在尺寸上偏小，需要经过解聚和重聚成大颗粒。**

HPV病毒的衣壳蛋白在该表达系统中都能形成VLPs。在一些HPV亚型主要衣壳蛋白L1的表达中，酿酒酵母细胞均可以将这种蛋白装配成类似病毒颗粒的形态，但除HPV18型外，这种颗粒形态与天然状态的病毒形态相比，在尺寸上偏小，在稳定性方面比经过解聚和重聚的大颗粒差一些，所以需将这种颗粒进行了体外还原性解聚和重聚。

3) **毕赤姆表达系统：目标蛋白容易降解。**

毕赤姆酵母与其他任何表达系统相比，表达系统表达水平高，培养成本低，操作简单，易于工业化生产，该系统具有蛋白质处理，折叠和翻译后修饰加工的功能。以上海泽润为代表的毕赤姆酵母系统具有细胞密度高、生产规模易放大等优势，缺点是目标

蛋白容易降解。

#### 4) 汉逊酵母表达系统:

采用汉逊酵母（北京乐百胜/成都所/江苏瑞科/上海博唯采取该表达系统）具备安全性好、易于培养、成本低廉、表达量高及遗传稳定等优势。尤其重要的是与其他真核表达系统相比，汉逊酵母对表达的蛋白修饰程度要低得多，因此表达的外源蛋白热原性低，而成为理想表达系统。汉逊酵母表达的颗粒型抗原一致性程度方面较之其他酵母细胞有改善，但在粒径上小于天然颗粒。为了提高免疫特性，可能需要加合适的佐剂。

#### 5) 昆虫表达系统：蛋白表达量低、操作相对复杂，因此制造成本较高。

昆虫表达系统优势是有完善的蛋白表达后加工过程，最大限度地保持了外源蛋白的生物活性，产品一致性好。但相比于大肠杆菌和酵母细胞表达体系，该体系的蛋白表达量低、操作相对复杂，因此制造成本较高。

表 8、不同表达体系的比较

	优缺点	产量
原核表达系统	生产简单，可高效表达，生产为包涵体，可溶性蛋白的产量可能较低。通常不会组装哺乳动物病毒的 VLP。	外源蛋白 10% ~ 70%胞内表达，0.3% ~ 4%胞外表达
酵母表达系统	组装的 VLP 蛋白结构一致性低，与天然分子存在差异	外源蛋白占菌体总蛋白的 10~ 30%
昆虫细胞	相对有效的蛋白质生产商，能够将病毒结构蛋白表达和组装成具有比酵母更高的结构一致性但成本更高的 VLP，具有高等真核生物表达系统的优点，产物的抗原性、免疫原性和功能与天然蛋白质相似。	外源蛋白占菌体总蛋白的 1~ 500mg/L
哺乳动物细胞	产物的抗原性、免疫原性和功能与天然蛋白质最接近，糖基化等后加工最准确，但表达水平较低。	发酵液中表达产物含量为 0.2 ~ 200mg/L
	优缺点	产量

资料来源：CNKI，太平洋研究院，

### 1.2 如何实现产业化、规模化生产，降低成本

**病毒样颗粒（VLPs）规模化生产的难度限制了其应用前景。**病毒样颗粒（VLPs）在疫苗接种、基因治疗和药物传递等领域有着广泛的应用前景，但其潜力尚未得到充分发挥。主要是因为当放大规模时，难出现组成和架构上一致的产品，以及规模化生产如何降低成本。

**1) 提高单位重组细胞所能表达的抗原蛋白量。**不同表达系统蛋白表达量差异很大。从基因序列和载体的选择上来看，通过优化基因来改善蛋白的表达率，载体的选择也应该满足使宿主细胞高效表达抗原蛋白目的。

**2) 衡量发酵工艺先进性的重要指标就是细胞发酵密度，降低疫苗生产成本的重要步骤。**在保证单位细胞重组蛋白高产率的前提下，最大限度地提高细胞的发酵密度，也是降低疫苗生产成本的重要步骤。

我们认为：

1、HPV疫苗本质上是基因工程疫苗，制备类病毒颗粒（VLPs）是HPV疫苗研发的基础，但每种表达体系制备类病毒颗粒都有痛点需要解决，成功开发出HPV疫苗，需要逐一解决以上痛点。

2、病毒样颗粒（VLPs）规模化生产的难度限制了其应用前景，如何实现产业化、规模化生产，降低成本，是HPV疫苗生产的另一道难关。

3、HPV疫苗本质上则是分子生物学及基因工程等相关技术的发展进步的结果，HPV疫苗开发面临的问题实质是基因重组技术问题。随着分子生物学和基因重组技术不断成熟，进入壁垒在不断降低，更低成本，更多人掌握技术，将有更多进入者。从10年以上或更长时间维度来看，新进入者更多是基于投入产出比的考量决定是否进入市场。

### （三）专利壁垒分析

#### 1、疫苗专利并没有严重阻碍开发创新类疫苗

##### 1.1 中日韩印开发肺炎结合疫苗面临的专利壁垒情况相当

辉瑞13价肺炎核心专利为：用载体蛋白CRM197制备13价肺炎球菌结合疫苗。辉瑞宣称使用CRM197载体，会产生表位抑制现象，应避免使用CRM197载体，尤其是单独使用。辉瑞通过特殊技术，采用CRM197作为载体蛋白成功激发了免疫应答，而且降低了表位载体抑制现象，取得了预料不到的技术效果，具备创造性，所以申请专利。

2012年，辉瑞肺炎结合疫苗核心专利在国内生效，2015年，诉讼宣布辉瑞肺炎结合疫苗在中国的核心专利失效。不过，中国已获批的沃森、在研的康泰、智飞等等都绕过了该项专利。目前该核心专利在韩国和印度执行中，2014年欧洲专利局撤销该专利，2019年美国专利审查上诉委员会也取消了该项专利。

从中日韩印开发面临肺炎结合疫苗所的专利壁垒情况相当。国内企业沃森、在研的康泰、智飞和康希诺等等立项时因肺炎结合疫苗核心专利之行中，所以都选择绕开了该项专利。

表 9、PCV 专利各国壁垒环境比较

国家或地区	专利状态
-------	------

韩国	核心专利授权执行中
美国	2019年美国专利审查上诉委员会取消了这项专利
欧洲	2014年欧洲专利局撤销同等专利
中国	2015年，辉瑞肺炎结合疫苗在中国的核心专利失效，不过，中国已获批的沃森、在研的康泰、智飞等等都绕过了该项专利
印度	2017年印度授予该项专利

资料来源：SIPO专利网，太平洋证券整理

## 1.2 HPV专利壁垒：HPV疫苗专利并没有严重阻碍开发HPV疫苗

我们判断HPV疫苗的专利并没有严重阻碍其他进入者。默克公司围绕HPV疫苗产品构建专利，涵盖了核酸序列，抗原组合物、制备工艺、表达纯化方法以及制剂的专利组合，GSK的专利布局则是由添加佐剂的2价HPV疫苗专利为核心。为什么判断HPV疫苗的专利并没有严重阻碍其他进入者，HPV疫苗类似于生物药，例如核酸序列，抗原组合物、制备工艺等专利比较容易绕开。

具体如下：

**1、HPV型别L1蛋白及VLP的组合申请专利：**GSK在印度申请了HPV型别L1蛋白及VLP的四价组合申请专利，比较好突破，开发其他亚型组合就可突破四价组合的限制。

默克和GSK没有在国内对HPV型别L1蛋白及VLP的组合申请专利，是因为国内认为这是发现而不是发明。

**2、关于GSK的佐剂专利：**疫苗开发采用不同的佐剂配制，就不会侵犯专利。

**3、核苷酸序列：**L1蛋白的氨基酸序列或对应核苷酸序列申请专利保护，专利限定了具体的核苷酸序列，但保护范围相当窄，单个氨基酸序列或核苷酸序列变化即可突破专利，且不会对蛋白效果形成影响。

国内万泰和康乐士均采用原核表达系统，再通过对L1序列进行优化提高溶解性和表达量，以实现产业化，走出了一条不同于葛兰素史克与默沙东的新路线，也最大限度绕开了竞争对手的专利壁垒。HPV疫苗的专利并没有严重阻碍创新疫苗HPV疫苗的开发。

表 10、PCV 专利各国壁垒环境比较

专利类型	专利内容	时间
保护制备工艺	HPV 蛋白 70%纯度用途及制备方法，最终并没有获得授权（视撤）	1995
	HPV 蛋白 60%纯度用途及制备方法	
保护 DNA 分子	编码纯化 HPV18 及其衍生物的 DNA 分子	1996
	编码纯化 HPV11 型 L1 的 DNA 分子	
	HPV31 L1 蛋白质的合成 DNA 分子	2004
	编码 HPV58L1 蛋白的合成 DNA 分子	
	编码 HPV52L1 蛋白的合成 DNA 分子	2005

保护佐剂	HPV 疫苗组合物: HPV 的 VLPs+佐剂 (铝佐剂、ISCOM 型佐剂)	2008
保护核苷酸序列	针对在酵母细胞中高表达对所述核酸序列进行了密码子优化, 2025 年到期。	2010
	核苷酸序列经密码子优化以在酵母细胞中高水平表达, 2024 年到期。	2009

资料来源: SIPO 专利网, 太平洋证券整理

#### (四) 总结: 什么在决定创新疫苗的进入壁垒?

什么在决定创新药进入壁垒? 我们认为创新疫苗短期存在一定的技术壁垒, 从长期看, 没有绝对的技术进入壁垒和专利壁垒, 主要基于投入回报考量。日韩印没有创新类疫苗, 主要是创新疫苗研发投入大, 日韩印市场规模小导致投资回报率低。

- 1) **技术壁垒:** 短期存在一定的技术壁垒, 例如: HPV 表达体系痛点的解决, 以及规模化生产难度。但放长周期来看, 随着分析生物学和基因工作技术不断进步, 技术进入壁垒在不断降低。
- 2) **专利壁垒:** HPV 疫苗类似于生物药, 例如核酸序列, 抗原组合物、制备工艺等专利比较容易突破和绕开, 专利的设置没有形成的绝对的进入壁垒。肺炎结合疫苗可以通过更换载体和结合方法来绕过专利。
- 3) **投入回报率:** 从更长的时间周期来看, 随着技术进入壁垒的降低, 最终影响竞争格局的是投资回报率, 所以最后行业投资回报率逐步衰减趋于均值水平。

## 二、国内创新类疫苗竞争格局判断

关于国内创新疫苗竞争格局判断, 我们在上篇行业报告《为什么海外疫苗市场没有 ME-T00: 疫苗投资价值启示 (上)》, 判断国内难以出现海外成熟市场一家独大的格局, 将有可能出现几家企业共存局面。

因为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, 难以出现一家企业独大的场面。

而且, 国内市场不像日韩印市场规模比较小, 市场容量足够大, 足以容纳多家企业并存。对国内创新疫苗竞争格局进行判断: 未来 3-5 年维度竞争格局判断, 在于分析国内疫苗在研情况, 以及在研成功可能性, 核心判断在于短期的技术壁垒是否突破;

5-10年格局判断，必须得对疫苗产品的生命周期以及进入企业投资回报率进行判断。

## （一）国内市场 13 价肺炎结合疫苗技术壁垒和竞争格局演化

### 1、什么样的在研企业大概率成功？

关于13价肺炎结合疫苗未来3-5年竞争格局判断，我们将从13价肺炎结合疫苗目前在研情况去分析，去分析目前在研企业中，哪些企业将大概率研发成功？

根据上一节肺炎结合疫苗技术壁垒分析，生产工艺和生产过程具有一系列复杂过程，需要在实际规模化生产中不断摸索积累，以及发现各企业在结合疫苗的研发中倾向于从自身熟悉的路径出发，选择载体和结合方式，所以我们认为可以从企业结合疫苗开发经验，结合专利申请情况、披露的临床数据等多个维度来综合判断在研企业成功概率。

#### 1.1、是否具备结合疫苗丰富开发经验？

13价肺炎结合疫苗研发不存在关键性节点，难度在于工艺开发、规模化生产均需要掌握一系列复杂的专有技术，因此更需要长期的生产经验积累，具有相关的产品开发经验的公司更具有优势。13价结合肺炎工艺核心在于结合疫苗技术，所以之前具备结合疫苗开发经验的更具备优势，更大概率成功的。值得注意的是，目前国内已上市的沃森生物和临床比较靠前的肺炎结合疫苗在研企业也都是具有结合疫苗的开发经验的，沃森生物2007年上市了Hib疫苗（Hib是疫苗史上第一个结合疫苗）、兰州所在2006年上市了Hib疫苗，智飞生物和康泰生物也成功开发了Hib疫苗，康希诺开发了四价流脑结合疫苗（上市申请中）。

#### 1.2、我们预计研发进展在临床后期的企业，成功率比较高

1) 从结合疫苗开发的过程来看，抗体滴度和保护率的相关性很强，成功与否可以根据动物血清抗体的滴度来检测。根据WHO发布的肺炎结合疫苗制造和检定规程，疫苗接种后血清型特IgG浓度 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例(反应率)是评价肺炎结合疫苗免疫原性的关键指标。同时在动物实验中的结果具有很好的指引性，动物实验中注射3针后，抗体有了突然增高效应，是关键一步。动物实验中达到一定的IgG浓度，在人体实验上失败的机率很小，所以通过经验能够控制将失败控制到最小限度。基于此，我们预计研发进展推进到临床后期的企业，成功率会比较高。

2) 疫苗研发3期到上市通过率高。回溯历史上疫苗研发各个阶段的成功率，根据美国2000-2015年1869项临床实验数据，临床3期的通过率为85.4%，临床2期到3期通过了最低为42%，总体通过率为33.4%，详见表10。从以上统计数据的角度，疫苗研发3期

到上市通过率高达85%。

表 11、疫苗临床研发成功率的情况

Therapeutic group	1 期到 2 期		2 期到 3 期		3 期到获批		合计成功率	
	Total paths	POS(1,2)	Total paths	POS(2,3)	POS(1,3)	Total paths	POS	
疫苗	1869	76.8 %	1235	58.2 %	42.1 %	609	85.4 %	33.4 %

资料来源: Estimation of clinical trial success rates and related parameters, 太平洋证券整理

## 2、未来 3-5 年国内肺炎结合疫苗竞争格局为 7 家企业并存：国产 5 家+外资 2 家

我们判断未来3-5年国内肺炎结合疫苗的竞争格局为7家并存：国产5家+外资2家。国产5家已上市国产沃森，临床三期的康泰生物、智飞生物和兰州所，加上康希诺至少5家），加上外资2家（辉瑞，以及考虑默沙东15价肺炎上市之后，有可能在2022年左右进入），一共7家肺炎疫苗企业。

我们预计临床三期的国产4家大概率成功上市。虽然截止2020年上半年，康希诺13价肺炎结合疫苗处于临床1期，但康希诺具有丰富的结合疫苗开发经验（结合脑膜炎疫苗开发），以及根据公司披露的临床前数据，在13种血清型中引发了较高的几何平均滴度（GMT水平），9种血清型引发了与沛儿13相当的几何平均滴度（GMT）水平。基于以上，我们判断康希诺大概率能成功研发出13价肺炎结合疫苗。

**格局变化的节奏：**参考从沃森的上市流程，15年上临床，2017年年底揭盲，2019年年底获批。我们预计2021年初康泰获批，2022年智飞生物上市，2022年默沙东进入国内，2023年兰州所获批，2024年康希诺获批。2025年辉瑞20价有可能进入到市场。到2025年，国内市场肺炎结合疫苗参与主体7家左右。

表 12、肺炎结合疫苗竞争格局演化预测

疫苗	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年
肺炎结合疫苗竞争格局	2	3	4	5	6	7
	沃森+辉瑞	康泰生物 产上市	默沙东 15 价上市	兰州所上市/智飞 生物上市	康希诺 13 价上市	年辉瑞 20 价有可能 进入到市场

资料来源：太平洋研究院，

备注：武汉博沃和成都安特金技术处于比较前期阶段，武汉博沃多糖和载体结合采用新技术存在一定不确定性，难以判断。

2000-2015年疫苗三期临床的通过率，是否具有参考性？2000-2015年是欧美市场

创新类疫苗上市高峰期，可以认为是创新类疫苗三期临床通过率，具有一定的参考意义。

**表 13、国内肺炎结合疫苗上市以及在研情况**

肺炎结合疫苗	价数	是否上市	进度	状态开始时间	预计时间	适用年龄	技术来源	载体类型
沃森生物	13价		已上市		2019年底	三个月到5岁		破伤风
康泰生物	13价	否	申报上市		2020年底	2个月到55岁		DT+TT
智飞生物	15价	否	临床三期试验		预计2022年上市	2个月到23个月		
兰州所			临床III期	2019/9/19				
北京科兴	13价		临床I期(主动暂停),重新申请	2018/4/10			康希诺载体	
康希诺	13价		临床I期	2020/4/	2024	42日及以上		
武汉博沃			提交临床申请	2018/5/2				
成都安特金生物			提交临床申请	2020/4/21				
武汉博沃			提交临床申请	2018/5/2				

资料来源：药智网，太平洋证券整理

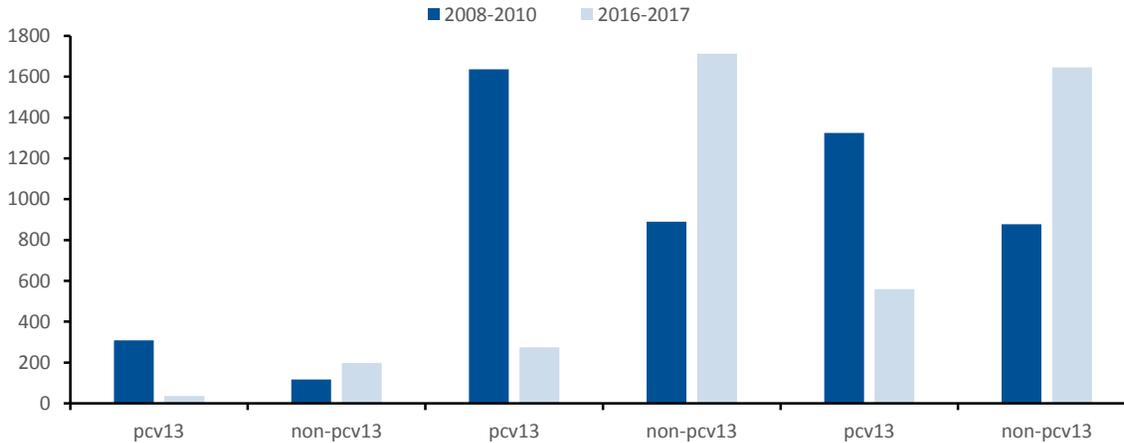
### 3、肺炎疫苗生命周期：肺炎结合疫苗存在升级换代需求

国内13价肺炎疫苗生命周期判断，预计13价肺炎大范围使用10年左右后，保护率将有所下降，15价或者20价肺炎需求增加。基于以下两点：

1) 国内创新类疫苗为自费的二类苗，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，所以使得即使辉瑞20价肺炎2025年国内上市后，13价肺炎还是有生存空间。

2) 因肺炎结合疫苗，存在流行血清型变化，所以有产品升级换代的需求，参照海外的情况，13价肺炎大范围使用10年左右，保护率将有所下降。回到国内市场产品需求的判断，预计到2030年左右，国内相对大范围使用接近10年，15价或者20价肺炎需求有所增加。肺炎结合疫苗存在升级换代需求，为保住现金流需要具有产品升级换代的能力。

图 1、英国肺炎13价覆盖和13价没有覆盖血清型引起的肺炎发病例数



资料来源：英国 CDC，太平洋研究院

备注：1-2列为5岁以下年龄组，3-4位5-65岁年龄组，5-6列为65以上老年人组。

## （二）国内市场 HPV 进入壁垒和竞争格局演化

### 1、国内疫苗药企在研 HPV 项目的成功可能性，什么样的在研企业大概率成功？

同样，关于HPV疫苗未来3-5年竞争格局判断，我们从目前HPV在研情况去判断哪些企业将大概率研发成功？根据上一节HPV疫苗技术壁垒分析，我们得出：

1) HPV疫苗的研发中制备类病毒颗粒（VLPs）是HPV疫苗研发的基础，必须选择合适表达系统生产，但每种表达体系制备类病毒颗粒都有痛点需要解决，成功开发出HPV疫苗，需要逐一解决以上痛点。

2) 病毒样颗粒（VLPs）规模化生产的难度限制了其应用前景。如何实现规模化、低成本生产是一大难题。

所以我们对在研的企业从目前披露的专利申请进行梳理，是否突破了难点，解决了规模放大化低成本生产的问题，从而来判断目前在研企业成功开发HPV疫苗情况。

**1.1 目前披露的专利申请是否解决了表达体系的痛点问题？是否解决了放大化的问题？**

目前进入临床3期的国内在研5家企业中，从披露的专利情况来看，除了上海博唯以外，其他企业在制备类病毒颗粒、优化提高表达水平，提高单细胞表达率都有相关专利布局。

1) 康乐士：目前披露的申请专利，基本是围绕如何制备类病毒颗粒、优化提高表达水平，提高单细胞表达率和产业化扩大，大概率解决了HPV疫苗研发的两大问题。

**如何制备类病毒颗粒：**康乐士采用原核表达体系，将L1蛋白以融合蛋白的方式表达，经过处理，用于解决他人未能解决的L1可溶性问题，在康乐士之前，HPV类病毒颗粒无法通过原核系统生产。

**优化提高表达水平，提高单细胞表达率。**例如申请专利对HPV58L1的核酸分子进行密码子优化。

**规模化扩大：**解决了规模放大化低成本生产的问题的相关专利有公开了一种HPV L1蛋白原核表达的高密度发酵方法，将HPV L1的单位产量提高为改良前的3-4倍。

表 14、北京康乐士申请的部分专利

专利类型	专利号	专利内容	申请日期
如何制备类病毒颗粒	CN1478790A	通过原核细胞特别是大肠杆菌表达和制备人和动物 HPV 的衣壳蛋白 L1 或 L2 或 L1+L2，经过可溶性处理(2mM ATP、3.3M 脲、5mM 氧化镁处理)能形成可溶多聚体 或 L1+L2 组合蛋白	2002 年 8 月
	CN101245099A	通过对 HPV L1 的序列进行截短和替换，实现 L1 溶于水，同时控制 L1 五聚体进一步组装。	2007 年 2 月
如何提高单细胞表达系统	CN101016542A	通过对 HPV58 L1 的核酸分子进行密码子，优化，实现了原核细胞高水平表达	2007 年 2 月
如何提高发酵密度	CN101139570A	公开了一种 HPV L1 蛋白原核 表达的高密度发酵方法，将 HPV L1 的单位产量提高为改良前的 3~4 倍。	2007 年 4 月
如何低成本生产	CN101481407A	公开了通过对 L1 序列中二硫键的破坏，以提高纯化效率，减少试剂消耗	2008 年 1 月
如何制备类病毒颗粒	CN101481408A	公开了通过对从 L1 序列中进行截短和突变，实现在不影响 L1 蛋白生物活性的前提下，使 HPV L1 中的 H4 $\alpha$ 螺旋不能形成。	2008 年 1 月
	CN103819543A CN104045695A CN104045696A	、 、 、	
如何制备类病毒颗粒	CN103936840A CN103992395A	和 分别公开了 N 端或 N 端与 C 端同时截短的 HPV6L1、 HPV18L1、 HPV16L1、 HPV33L1 和 HPV58L1 重组蛋白。	2013 年 10 月 ~2014 年 2 月
如何制备类病毒颗粒	CN104338126A	公开了一种 HPV L1 全长、截短或重组形成的 VLP 或五聚体 为有效成分的疫苗制剂	2014 年 8 月
	CN105177025A CN105002190A CN105039358A	、 、 分别公开了经密码子优化的 HPV18L1、 HPV11L1、 HPV58L1 基因序列。	2014 年 11 月
如何提高单细胞表达系统	CN104710515A	公开了对 HPV L1 C 末端进行突变，以提高 L1 蛋白可溶性、五聚体产率和 VLPs 产率。	2014 年 11 月
	CN105039359A CN104962567A CN106701796A	、 、 、	
如何提高单细胞表达系统	CN106701797A CN106399329A	、 分别公开了经密码子优化的 HPV16L1、 HPV6L1、 HPV52L1、 HPV31L1、 HPV33L1、 HPV45L1 基因序列。	2014 年 11 月 ~2015 年 8 月

CN106701798A

资料来源：SIPO专利网，太平洋证券整理

## 2) 上海泽润：

从上海泽润披露的专利显示，包含如何制备病毒颗粒，泽润采用毕赤酵母表达系统，2008年公司申请了用毕赤酵母表达系统制备HPV16/18型疫苗的方法的专利；如何优化提高表达水平，2013年申请专利经密码子优化而适于在毕赤酵母中表达的HPV52，HPV31，HPV45型人乳头瘤病毒主要衣壳蛋白L1的基因，以及含有该基因的载体、菌株及表达该基因的方法。

**表 15、万泰生物申请的部分专利**

专利类型	专利号	专利内容	申请日期
提高单细胞表达率	CN101440373B	一种截短型的 18 型人乳头状瘤病毒主要衣壳蛋白 L1 基因	2007. 11. 23
如何制备类病毒颗粒	CN101487009A CN101487009B	、 用毕赤酵母表达系统制备抗人乳头瘤病毒 16 型感染的疫苗的方法	2008. 01. 15
如何制备类病毒颗粒	CN101487010A CN101487010B	、 用毕赤酵母表达系统制备抗人乳头瘤病毒 18 型感染的疫苗的方法	2008. 01. 15
	CN104513826A	人乳头瘤病毒基因, 及载体, 菌株, 表达方法	2013. 09. 29

资料来源：SIPO专利网，太平洋证券整理

## 3) 万泰生物：

万泰生物和康乐士一样，同样采取原核表达体系。关于如何制备类病毒颗粒：2006年申请专利，提供了一种原核生物中纯化人乳头瘤病毒晚期蛋白L1的方法，解决了蛋白体外如何复性的问题。人乳头瘤病毒型别杂合病毒样颗粒及其制备方法。

**表 16、万泰生物申请的部分专利**

专利类型	专利号	专利内容	申请日期
如何制备类病毒颗粒	CN101153280A	公开了一种纯化乳头瘤病毒 L1 蛋白质的方法，该方法包括原核表达的 HPV L1，用 300~500mM 的盐溶液进行溶解，离心获得上清后再降低盐浓度，使 HPV L1 被选择性沉淀下来，之后经复溶、离子交换层析、疏水层析和复性得到电泳纯度 98% 以上的 VLP 颗粒	2006 年 9 月
	CN101293918A CN101570571A CN101343314A CN101343315A CN102229660A	、 、 、 、 、	
如何提高单细胞表达率	CN102268076A CN102336822A	、 分别公开了 HPV16、18、11、6、33、52、58 的 N 端截短的 L1 蛋白，以易于在大肠杆菌中表达。	2008 年 4 月~2011 年 7 月
如何制备类病毒颗粒	CN102747047A	公开了一种 HPV 的二价杂合病毒样颗粒，对一种 HPV L1 进行 C175 置换突变，置换为 A 或 S，对另一种 HPV L1 进行 C428 缺失突变，之后将二者按照摩尔比 1:1 混合组装成 VLP	2012 年 2 月
如何提高单细胞表达率	CN104212818A	公开了一种以 TAG 作为终止密码子的编码 HPV31L1 的核酸，提高终止效率，减少错误终止发生。	2013 年 6 月
如何制备类病毒颗粒	CN104211782A	公开了 N 端截短的 HPV45L1 蛋白，以易于在大肠杆菌中表达。	2013 年 6 月
如何制备类病毒颗粒	CN104231060A	公开了将 HPV16L1 中进行点突变，以抑制 L1 与 L2 的互作。	2014 年 5 月

资料来源：SIPO专利网，太平洋证券整理

#### 4) 江苏瑞科/北京安百胜:

2012-2013年，申请了一系列用汉逊酵母表达系统产生HPV多种亚型L1蛋白的方法。

同PCV疫苗，考虑到疫苗研发3期到上市通过率高。结合专利申请情况，判断接下来3-5年九价HPV预计有4家左右国内生产企业。

## 2、HPV 竞争格局判断：未来 3-5 年 9 价 HPV 将有 5-6 家企业并存

**未来竞争格局判断：预计以9价HPV为主。**我们判断未来3-5年9价HPV将有5-6家企业，目前处于临床三期的国产5家，上市成功率为80%，则为4家国产，加上外资默沙东，则预计5家左右HPV疫苗企业。

**时间节奏上判断：**2023年，9价HPV将有5-6家企业（含外资）、四价HPV将有3家企业（含外资1家），二价HPV将有2家企业。2023年之后，成都所的11价HPV有可能上市。3年之后，将有7-8家HPV生产企业。

**9价HPV 预计5家企业并存（4家国内企业+1家外资）：**上海博唯、江苏瑞科、万泰、沃森、康乐士9价于2020年上半进入临床3期，目前在商议以持续感染作为临床终点。若以持续感染作为临床终点，临床3期时间将大幅缩短，预计2022年-2023年临床结束，有望于2023-2024年上市。

**2价HPV：**预计2家企业（万泰+泽润），万泰2019年底上市，泽润2020年4月上报临床，预计于2021年上市。

**4价HPV：**成都所已进入三期，预计2023年上市。

表 17、：我国宫颈癌疫苗在研情况

种类	企业	表达系统	IND	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	申报上市
----	----	------	-----	--------	---------	----------	------

HPV-2 (2)	上海泽润	毕赤酵母	
	江苏瑞科/北京安百胜	汉逊酵母	
HPV-4 (4)	厦门万泰	大肠杆菌	
	成都生物制品所 (6, 11, 16, 18)	汉逊酵母	
	上海博唯 (6, 11, 16, 18)	汉逊酵母	
	上海生物制品所 (16, 18, 52, 58)	毕赤酵母	
HPV-9 (7)	北京双鹭药业人 (16, 18, 52, 58)	大肠杆菌	
	Merck 默沙东	酿酒酵母	
	厦门万泰	大肠杆菌	
	上海泽润	毕赤酵母	
	上海博唯	汉逊酵母	
	江苏瑞科/北京安百胜	汉逊酵母	
	北京康乐卫士	大肠杆菌	
其他	怡道生物/江苏中慧元通	毕赤酵母	
	厦门万泰 HPV-2 (6, 11)	大肠杆菌	
	江苏瑞科/北京安百胜 (6, 11)	汉逊酵母	
	北京康乐卫士 HPV-3 (16, 18, 58)	大肠杆菌	
	成都所 HPV-6 (6, 11, 16, 18, 52, 58)	汉逊酵母	
	北京诺宁 HPV-14	杆状病毒/昆虫细胞	
	北京/成都所 HPV-11	汉逊酵母	

资料来源：CDE，太平洋证券研究院

### 3、HPV 疫苗生命周期：9 价 HPV 预防性疫苗改善空间有限，HPV 生命周期将很长

**9价HPV预防性疫苗改善空间有限，HPV生命周期将很长。**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。

出于卫生经济效应，或者成本效益，成熟市场新一代HPV疫苗、更高价的乳头瘤病毒疫苗可能不会占据非常大的市场。但国内创新类疫苗不存在成熟市场的准入机制和集中采购机制，消费根据自己的支付能力和认知情况在市场上选择产品，在推广上的

差异化竞争，新一代HPV疫苗、更高价的乳头瘤病毒疫苗都会有市场。

**升级产品：更高价的乳头瘤病毒疫苗和第二代乳头瘤病毒疫苗：**11价或者14价HPV，虽然覆盖亚型更多，实际上提高的保护率不高，可能不具备多少经济效益，但能形成市场差异化竞争，在推广上具有一定的优势。第二代乳头瘤病毒疫苗，研发重点聚焦到L2蛋白上。目前，L2多肽与L1蛋白或其他蛋白组分的嵌合型疫苗代表了这类疫苗的主要研究方向，但这些相关疫苗实际保护效果需要最终临床研究证实。但基于L1蛋白第一代疫苗，反应率高，保护率好，提高了第二代疫苗的进入壁垒。我们预计主流应该还是9价HPV疫苗，HPV生命周期将很长。

### 三、创新疫苗整体回报率较高，先发企业投资回报率更高

参考德勤创新药投资回报率报告思路，尝试构建创新类疫苗投资回报率IRR模型，对HPV和13价肺炎代表性产品进行投资回报率测算，搭建模型需要解决的四个问题：1、新上市之后的收入预测；2、创新疫苗的研发成本分布；3、创新研发的时间分布；4、创新研发的成功概率；5、现金流：净现金流比例=净利润率+折旧摊销率

#### （一）HPV和PCV投资回报率情况

基于以上HPV和PCV未来5年的竞争格局分析以及渗透率判断，测算不同进入顺序下各参与主体的渗透率情况。

#### 1、研发成本、研发时间分布和成功率

##### 1.1 成本端：疫苗研发过程中成本分布和时间分布的假设

1) **PCV的研发费用，预计13价肺炎研发费用在2-3亿元。**参考沃森生物和康希诺公告披露的PCV研发费用数据。康希诺13价肺炎结合疫苗规划费用2.8亿元，其中临床前支出1.1亿元左右，临床1-3期费用1.7亿元。沃森13价肺炎临床1-3期费用是1.27亿元，结合康希诺临床前费用1.1亿，临床后规划1.7亿。预计13价肺炎研发费用在2-3亿元。

**研发时间周期和分布：**沃森生物研发13价肺炎疫苗历时15年，2015年上临床，19年年底获批，临床前时间10年，整个临床1-3期时间是3-4年，审批1-2年。

**PCV生产线投入费用：**5亿元左右（参考沃森三期疫苗生产基地的投入7.8亿元，大部分为PCV），整体费用在7-8亿元。

2) **宫颈癌疫苗的研发费用8亿元左右：**万泰研发费用2.7亿元（仅仅是费用化没有包括资本化的），泽润进入临床之后费用5.85亿元（不包括临床前）。预计研发费用在8亿元左右。

**生产线费用：**万泰生产线费用5.26亿，同时万泰披露1.5亿元建设3000万支(剂)的疫苗。沃森年报披露泽润HPV 3.4亿元建设产能。

**时间分布：**万泰二价宫颈癌疫苗项目从2003年启动，2019年底上市，历经18年。预计平均临床前10年，临床5年时间。

国内宫颈癌疫苗从早期研发到商业化生产通常需要耗费10-15年的时间和5亿-8亿元的投入，根据测算，企业如果要按照中国2010新版GMP和WHO的GMP建立符合要求的生产线通常需要约3亿-5亿元的资金投入。

表 18、宫颈癌疫苗产业化资金投入

产业化阶段	投入资金(万元)	主要成本
临床前研究	200~300	1. 工艺及方法开发, 0.5 万/批次, 不低于 200 批次; 2. 安全性评价 100 万~150 万
临床试验	3000~5000	1. 样品试制和检验 200 万~300 万; 2. 临床试验, 0.3 万/人份, 不低于 10000 人份
厂房建设	30000~50000	1. 设计费用 500 万~1000 万; 2. 厂房建筑和装修 8000 万~12000 万; 3. 设备设施 15000 万~20000 万(每条生产线: 发酵系统 500 万; 分离系统 700 万, 纯化系统 600 万, 辅助系统 500 万, 制剂系统 500 万, 公用系统 2000 万, 灌装线 1800 万; 包装线 1200 万; 针对宫颈癌疫苗的多抗原组分, 企业通常需要建立两条生产线以满足产能要求)
商业生产	20000~30000	1. 生产成本, 10 元/剂, 年产 2000 万剂; 2. 运营和维护成本 1000 万~2000 万

资料来源: CNKI, 宫颈癌疫苗的产业化价值, 太平洋证券整理

表 19、万泰生物疫苗研发投入(亿元)

研发项目	基本建设(包括设备)投入	研发等费用化投入	小计
戊肝疫苗	0.49	1.18	1.67
宫颈癌疫苗	5.26	2.7	7.96
水痘疫苗	0.54	1.16	1.71
合计	6.28	5.0	11.3

资料来源: 万泰生物招股书, 太平洋证券整理

表 20、康希诺研发支出情况(单位: 亿元)

项目名称	项目预算	研发投入金额 (包括资本化研发投入和费用化研发投入)				项目进度
		2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度	
PBPV-肺炎蛋白疫苗	2.20	0.09	0.09	0.03	0.09	临床阶段
PCV13i-十三价肺炎结合疫苗	2.84	0.29	0.47	0.24	0.11	临床阶段
TB-肺结核疫苗	2.48	0.01	0.014	0.016	0.036	临床阶段
早期研发项目	-	0.35	0.26	0.27	10.14	临床前阶段

资料来源: 康希诺招股书, 太平洋证券整理

## 2、收入端：疫苗总体销售额和市场进入顺序的影响

**疫苗总体销售额=价格\*渗透率\*目标人群**，疫苗市场规模由疾病负担（发病率、直接医疗支出）、消费者认知（推广）以及疫苗有效性等因素共同决定。

### 2.1 什么决定了小儿二类苗的渗透率？

影响小儿疫苗销售额和渗透率背后的原因有：1) **疾病负担（发病率、直接医疗支出）**；2) 儿科医生、接种点医生认知度；3) 消费者认知度；4) 渠道覆盖度；5) 支付能力。背后的关系则是：认知度重要性高于支付能力，消费者认知和医生认知情况影响疫苗渗透率，而影响消费者认知和接种医生认知的在过去很长时间是依赖政府推广力度，而政府推广力度某种程度上是疾病负担决定的，所以疾病负担是二类苗渗透率最大的影响因素。

**从疾病负担的角度和发病率的角度：**肺炎球菌和hib相当。

**认知能力的比较：**预计相当，都缺少企业推广。依赖政府CDC宣传智能。

创新类肺炎结合疫苗和HPV是大品种（之前的二类苗不是大品种），足以支撑起疫苗企业搭建学术推广团队，加大学术推广作用，提高渗透率。越来越多的参与者，一方面渠道覆盖上能提高，另一方面推广力度加大，提高渗透率。

**支付能力的比较：**创新类疫苗肺炎结合疫苗价格远高于hib，价格会影响渗透率，但影响渗透率关键因素应该还是对疾病认知和后遗症认知，疫苗不像慢性病，价格敏感。从根据之前辉瑞做的沛儿的调研数据显示，影响消费者决策的驱动力调查：对于疫苗接受度的驱动力方面，疾病的危害以及广泛的应用是影响家长决策的两大因素，降价所带来的销量增长不及于让家长认识到肺炎疾病感染后果所带来纯销的拉动，因此产品价值的传递极为重要。

**越来越多的参与者对渗透率提升的影响。**

创新类肺炎结合疫苗和HPV是大品种（之前的二类苗不是大品种），足以支撑起疫苗企业搭建学术推广团队，加大学术推广作用，提高渗透率。越来越多的参与者，一方面渠道覆盖上能提高，另一方面推广力度加大，提高渗透率。

**综合考虑考虑支付端的影响，从接种点（POV）医生认知度和消费者认知度来看，创新类疫苗PCV可以参考传统二类苗的渗透率。**

### 2.2 HPV和PCV的定价

海外成熟市场创新类疫苗定价基于成本效益。疫苗的替代品是治疗，直接医疗支

出和间接支出决定了疫苗价格。相对来讲，国内治疗的直接医疗支出和间接支出是要低于海外成熟市场。疫苗的替代品是治疗，相对来讲，从个人维度考虑，尤其是自费接种疫苗的角度，国内疫苗愿意支付的价格普遍是要低于海外成熟市场的。目前上市的PCV和HPV贴近美国的价格，有下行空间。

**参考生物类似药的定价（原研和国产仿制药）：**原研和me-too的进入成本类比更类似于生物药。仿制药成本低很多。生物类似药接受度较高，一般定价为原研药地70%-80%。例如利妥昔的定价，作为首个国产生物类似药正式上市，比原研药价格低三成。

沃森肺炎定价为598元，为沛儿（698元）的85%。万泰二价HPV为原研的50%。

**表 21、各国肺炎结合疫苗价格**

年份	国家	价格（以美元计）
2012	荷兰	77.83
2015	西班牙	53.4
2012	丹麦	68.82
2012	瑞典	49.25
2015	英国	52.08
2015	德国	63.37
2017	意大利	54.19
2016	韩国	50.48
2012	日本	63.45
2019	中国	99

资料来源：各国CDC网站，太平洋证券整理

**表 22、各国 HPV 疫苗价格**

类型	年份	国家	价格（以美元计）
4-valent vaccine	2016	德国	158.1
9-valent vaccine	2016	德国	165.5
9-valent vaccine	2019	西班牙	169.6
Cervarix	2010	比利时	162.3
4-valent vaccine	2016	澳大利亚	124.3
9-valent vaccine	2016	澳大利亚	124.3
9-valent vaccine	2012	日本	112.3
9-valent vaccine	2019	韩国	168
2/4-valent vaccine	2020	新加坡	132
9-valent vaccine	2020	新加坡	229.3
Gardasil	2020	泰国	82.7
Gardasil 9	2020	英国	188.8
Gardasil 9		中国	185

资料来源：各国CDC网站，太平洋证券整理

**表 23、药品进入市场顺序对市场份额的影响**

Total Products on Market	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
1	100					
2	58	42				
3	43	31	26			
4	35	26	21	18		
5	30	22	18	16	14	
6	26	19	16	14	13	12

资料来源：美国处方数据回溯结果，太平洋证券

### 3、投资回报率测算

#### 3.1 PCV 投资回报率情况

测算假设：

1) PCV 渗透率30%，价格500元，4针，新生儿1500万，整体市场新增容量为90亿元。市场份额按照进入顺序来划分。

2) 研发成本和时间分布参考沃森以及康希诺的情况。

3) 存量由第1位和第2位进入者分享，平均渗透率15%。

6家共存的情况下的各家投资回报率如下：

**表 24、PCV 不同市场顺序不同市场份额的 IRR**

	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位	第6位
销售收入(亿元)	16.1	12.4	11.9	10.9	10.9	11.2
市占率	26%	19%	16%	14%	13%	12%
IRR	34%	32%	30%	29%	29%	29%
IRR: 考虑出口(3000万支出口), 价格50元, 净利润15%	36%	34%	33%	32%	32%	32%
IRR: 考虑存量市场	40%					

资料来源：太平洋研究院

#### 3.2 HPV 投资回报率情况

测算假设：

1) 女性渗透率30%，9价国产价格900元，3针，新增量人口750万，整体市场新增

容量市场份额按照进入顺序来划分。

- 2) 研发成本和时间分布参考万泰以及泽润的情况。
- 3) 存量市场需求主要是默沙东供给。
- 4) 5家企业并存，进入市场顺序对市场份额。

5家共存的情况下的各家投资回报率如下：

表 25、HPV 不同市场顺序不同市场份额的 IRR

	第 1 位	第 2 位	第 3 位	第 4 位	第 5 位
销售额 (亿元)	18.2	13.4	10.9	9.7	8.5
市占率	30%	22%	18%	16%	14%
IRR	30%	27%	25%	24%	22%
IRR: 考虑出口 (2500 万支出 口), 价格 50 元, 净利润 15%	32%	30%	28%	27%	25%
IRR: 考虑存量市场					

资料来源：太平洋研究院

投资回报率比较：整体医药行业 IRR 为 20% 左右，疫苗行业整体回报率高。先发企业享有存量市场释放，具有先发者优势的疫苗企业投资回报率更高。

## (二) 创新疫苗高回报率能持续保持么？13 价肺炎结合疫苗会是第二个 Hib 么？

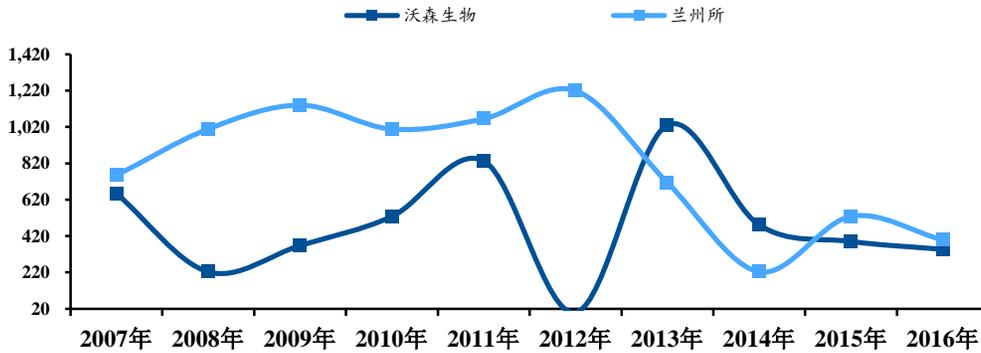
根据以上测算，目前开发创新疫苗内含回报率较高，先发者凭借存量市场的消化以及抢先占领市场获得更多份额，回报率更高。更长时间维度来看，更多的参与者进入，整个行业的投资回报率是否会回归到均衡水平？

通过上文关于创新药进入壁垒讨论，我们判断创新疫苗短期存在一定的技术壁垒，随着时间推移，更多人掌握技术，技术壁垒在降低。从长期看，没有绝对的技术进入壁垒和专利壁垒，企业是否进入市场，更多的是基于投入回报考虑，直到最后投资回报率回归平均水平，13 价肺炎结合疫苗从长期看会是第二个 Hib。

### 1、13 价肺炎结合疫苗会是第二个 Hib，利润率会逐步下降，但并不意味着所有肺炎结合疫苗利润率下降

兰州所 2006 年上市 Hib 疫苗 (b 型流感嗜血杆菌结合疫苗)，国内第一家，沃森 2007 年上市 Hib 疫苗，国内第二家，随着越来越多的厂商上市，兰州所和沃森的 Hib 批签发数从高峰时期的 1000 万支回落至不到 300 万支。

图 2、沃森生物和兰州所Hib批签发变化情况（单位：万支）



资料来源：中检院，太平洋研究院

表 26、各家Hib疫苗及其联苗上市时间

资料来源：药智网，太平洋研究院整理

产品	厂商	各产品上市时间
1 b型流感嗜血杆菌结合疫苗	兰州所	2006
2 b型流感嗜血杆菌结合疫苗	智飞	2012
3 b型流感嗜血杆菌结合疫苗	康泰	2012
4 b型流感嗜血杆菌结合疫苗	沃森	2007
5 b型流感嗜血杆菌结合疫苗	成都欧林	2018
6 AC-Hib 三联苗	智飞	2014
7 DTaP-Hib 四联苗	康泰生物	2013

随着越来越多的厂商进入Hib市场，使得Hib疫苗回报率逐步下降，但是同时需要注意到通过升级产品，将Hib单苗升级到联苗的企业，例如智飞生物的三联苗、康泰生物的四联苗，摆脱了Hib疫苗回报率逐步下降的影响，通过联苗开辟新的赛道，仍然保持高的投资回报率。

PCV同样存在升级换代需求，PCV血清型因肺炎结合疫苗，存在流行血清型变化，所以有产品升级换代的需求，参照海外的情况，13价肺炎大范围使用10年左右，保护率将有所下降，存在对更高价更具保护率肺炎结合疫苗的需求。疫苗企业通过研发出更高价的肺炎疫苗（例如15价、20价肺炎），通过不断升级迭代更好的产品，继续保持高的盈利水平和高的投资回报率，同样是非常挣钱的品种。

## 2、“产品升级换代需求+先发优势保持”的逻辑同样在国内疫苗市场成立

通过对上文分析，我们也在得知，PCV疫苗开发过程中存在明显的先发优势，后发者没有后发优势，先发者在产品升级换代上持续保持领先优势。

“产品升级换代需求+先发优势保持”导致疫苗企业后来者很难撼动目前格局，竞

争格局稳定，先发者能持续保持高利润率水平。

国内创新疫苗行业与其他行业并没有太多不同，从长期看，脱离不了投资回报率回归均值的命运。随着进入壁垒的下降，进入者增多，行业投资回报率下降，但并不必然决定行业所有参与者的投资回报率下降。创新疫苗存在“升级换代需求+先发企业持续保持产品迭代先发优势”，先发者保持疫苗产品迭代速度的领先，通过不断升级新产品，开辟新赛道，能持续保持高利润率水平。

## 四、国内疫苗是一门好生意

### (一) 国内疫苗是门好生意么？是！

**疫苗生意特点：**需求非常稳定，新增量疫苗接种需求不会消失。疫苗企业具有先发优势，且保持长期竞争优势。**长期竞争优势来源：**

1) 疫苗具备升级换代空间，先发企业保持先发优势，导致疫苗企业后来者很难撼动目前格局，竞争格局稳定，先发者能持续保持高利润率水平。疫苗的升级换代需求，例如：20价肺炎结合疫苗对13价的替代，四价流脑（MCV4）对二价流脑（MCV2）的替代，五联苗对四联苗的替代。

2) **搭建起了技术平台的规模效应，先发优势的另外一个来源。**技术平台的搭建，例如结合技术平台、VLPs构建表达平台的搭建，有望不断出现新品种。例如万泰生物构建大肠杆菌原核表达类病毒颗粒疫苗技术体系，不断孵化产品：全球首个戊肝疫苗、HPV疫苗以及轮状疫苗（VLPs），其中第三代HPV疫苗与GSK合作开发，轮状疫苗（VLPs）获得赛诺菲授权。上海泽润在真核表达类病毒颗粒疫苗技术体系，目前在研HPV疫苗、重组肠道病毒71型病毒疫苗VLPs）。康希诺**腺病毒载体技术**，埃博拉病毒疫苗和新冠疫苗等等；结合技术体系下的四价流脑（MSV4）、肺炎结合疫苗（PCV）

#### 3) 先发企业凭借品种，建立疫苗的渠道优势。

国内疫苗市场更类似于之前的仿制药市场，终端非常分散，对经销渠道能力有诉求。疫苗大品种出来之前，疫苗企业基本没有直销团队。先发企业凭借品种，将率先建立疫苗的渠道优势，覆盖面广的销售团队有利于提高市场率和实现快速放量。

#### 总结：

创新疫苗行业整体回报率高，先发企业享有存量市场释放，投资回报率高（先发者IRR 达到40%，医药行业平均20%）。

#### 但能否长期保持高回报率？

国内创新疫苗行业与其他行业并没有太多不同，从长期看，脱离不了投资回报率回归均值的命运。但并不必然决定行业所有参与者的投资回报率下降。**创新疫苗存在升级换代需求，先发者保持疫苗产品迭代速度的领先，通过不断升级新产品，开辟新赛道，能持续保持高利润率水平。**

加上凭借先发品种建立的渠道优势，以及搭建起了技术平台的规模效应，使得先发企业竞争优势地位不断被夯实，具有长期竞争优势，被颠覆可能小。从这个意义上讲，我们认为国内疫苗是门好生意。

表1: 各家疫苗研发管线

公司名称	疫苗	进展阶段
康泰生物	13价肺炎球菌结合疫苗	生产申请
	冻干b型流感嗜血杆菌结合疫苗	申请药品注册批件
	ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗	申请药品注册批件
	冻干人用狂犬病疫苗(人二倍体细胞)	准备申请药品注册批件
	ACYW135群脑膜炎球菌结合疫苗	III期临床
	甲型肝炎灭活疫苗	III期临床
	冻干水痘减毒活疫苗	III期临床
	Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero细胞)	III期临床
	重组肠道病毒71型疫苗(汉逊酵母)	II期临床
	重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母)	I期临床
	吸附无细胞百白破(组分)联合疫苗	临床准备中
	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和b型流感嗜血菌联合疫苗	临床前
	口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero细胞)	临床前
	腮腺炎减毒活疫苗	临床前
	新型佐剂乙肝疫苗	临床前
	麻腮风联合减毒活疫苗	临床前
	麻腮风水痘联合减毒活疫苗	临床前
	20价肺炎结合疫苗	临床前
	单纯疱疹病毒基因工程疫苗	临床前
	重组B群脑膜炎球菌疫苗	临床前
60微克鼻腔喷雾型乙型肝炎疫苗	临床前	
智飞生物	母牛分枝杆菌疫苗(结核感染人群用)	申报生产
	重组结核杆菌融合蛋白(EC)	申报生产
	冻干重组结合疫苗(AEC/BC02)	I期临床
	皮内注射用卡介苗	I期临床
	15价肺炎球菌结合疫苗	III期临床
	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗	II期临床
	23价肺炎球菌多糖疫苗	III期临床
	组份百白破疫苗	I期临床
	ACYW135群脑膜炎球菌结合疫苗	II期临床
	冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5细胞)	III期临床
	四价流感病毒裂解疫苗	III期临床
	肠道病毒71型灭活疫苗	I期临床
	流感病毒裂解疫苗	III期临床
冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)	I期临床	
四价重组诺如病毒疫苗(毕赤酵母)	I期临床	
康希诺	Ad5-EB0V	已获得新药证书及生产文号
	MCV4	新药注册申请获受理
	MCV2	新药注册申请获受理
	婴幼儿用DTcP	I期临床
	DTcP加强疫苗	I期临床
	青少年及成人用TdcP	申请临床
	DTcP-Hib联合疫苗	临床前研究
PBPV	I期临床	
PCV13i	I期临床	

	结核病加强疫苗	I 期临床
	CSB012-腺病毒	临床前研究
	CSB015-脑膜炎	临床前研究
	CSB016-带状疱疹	临床前研究
	CSB017-脊髓灰质炎	临床前研究
	CSB013-寨卡病毒	临床前研究
	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	已上市
	重组人乳头瘤病毒双价 (16/18 型) 疫苗 (酵母)	III 期临床
沃森生物	ACYW135 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	II 期临床
	4 价流感病毒裂解疫苗	II 期临床
	重组人乳头瘤病毒九价病毒样颗粒疫苗 (毕赤酵母)	II 期临床
	重组肠道病毒 71 型病毒样颗粒疫苗 (毕赤酵母)	II 期临床
	重组人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗 (大肠杆菌)	已上市
	冻干水痘减毒活疫苗	I 期临床
	重组人乳头瘤病毒 6/11 型双价疫苗 (大肠杆菌)	II 期临床
万泰生物	重组人乳头瘤病毒九价疫苗 (大肠埃希菌)	I 期临床
	新型轮状病毒疫苗 (vlp) 大肠埃希菌)	临床前
	冻干水痘减毒活疫苗 (VZV-7D)	I 期临床试验
	重组戊肝人乳头瘤病毒 6/11/16/18 型联合疫苗 (大肠埃希菌)	临床前研究
康华生物	吸附破伤风疫苗	临床前研究

资料来源：各公司公告，太平洋研究院

## 五、投资建议：

相关标的：康泰生物、智飞生物、康希诺、沃森生物、万泰生物、康华生物

## 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。

### 重点推荐公司盈利预测表

代码	名称	最新评级	EPS				PE				股价 20/07/31
			2019	2020E	2021E	2022E	2019	2020E	2021E	2022E	
300601.SZ	康泰生物	买入	0.89	1.25	2.08	3.29	99	180	108	68	224.86
300122.SZ	智飞生物	买入	1.48	2.09	2.75	3.43	34	89	68	54	186
6185.HK	康希诺生物-B	买入	-0.77	-0.03	2.83	6.43	-75	-7758	86	38	39.65
300142.SZ	沃森生物	买入	0.09	0.62	0.97	1.28	351	130	84	63	80.86
603392.SH	万泰生物	买入	0.54	1.04	1.82	2.74	--	252	144	96	262.71
300841.SZ	康华生物	买入	4.15	5.33	7.22	9.07	--	162	120	95	865

资料来源：Wind 资讯，太平洋研究院整理

## 七、附录：什么在决定某类疫苗总体销售额

疫苗的替代品是治疗，治疗费用的负担以及治疗的可及性都能影响疫苗的销售规模。但基于疫苗的认知情况，以及治疗市场更刚需，从个人维度考虑，预防市场一定是小于治疗市场的。疫苗市场规模由疾病负担（发病率、直接医疗支出）、消费者认知（推广）以及疫苗有效性等因素共同决定。

国内疫苗市场渠道类似于之前的仿制药市场，企业和经销商推广能力较弱（毕竟疫苗终端非常分散，对经销渠道能力有诉求。疫苗总体销售额=价格\*渗透率\*目标人群

### （一）关于渗透率

#### 1、二类苗的渗透率？

##### 1.1 没有政府参与和介入集中采购的疫苗渗透率，背后决定因素是什么？

疾病负担（发病率、直接医疗支出）、消费者认知和企业推广加政府主导的

影响疫苗销售额和渗透率背后的原因有：1) 疾病负担（发病率、直接医疗支出）；2) 儿科医生、接种点医生认知度；3) 消费者认知度；4) 渠道覆盖度；5) 支付能力。

背后的关系则是：认知度重要性高于支付能力，消费者认知和医生认知情况影响疫苗渗透率，而影响消费者认知和接种医生认知的在过去很长时间是依赖政府推广力度，而政府推广力度某种程度上是疾病负担决定的。

**影响消费者认知：**对于儿科类疫苗，能够影响消费者决策的场所分别为妇产医院、儿童医院、社区卫生服务中心等，而真正能够影响消费者作出购买决策的是社区卫生服务中心的医生推荐，因此通过社区卫生服务中心的医生向儿童家长传递小儿疫苗相关信息促进销售最佳方式。国内疫苗的接种流程决定销售者需要在疾控中心等POV(接种点)接种疫苗，消费者疫苗选择权掌握在POV医生手中，所以疫苗推广要到POV医生。

**儿科医生以及接种点医生认识：**和国内疫苗市场从渠道上来看更类似于之前的仿制药市场，终端非常分散。在创新类疫苗上市之前，二类苗企业缺乏大品种，除智飞生物以外，没有搭建好推广团队和直销团队，经销为主。企业和经销商覆盖以及推广能力较弱，使得医生和消费者认知度提高的很大力量需要政府去做，而政府会选择优先做发病率高疾病负担重的做推广。

**为什么二类苗渗透率停留在30%左右。背后影响因素为：认知度、支付能力，认知度重要性高于支付能力，两个维度的认知度（POV医生认知度和消费者认知度）**

目前国内市场上二类小儿苗（AC结合类流脑、Hib）的渗透率大约都在30%-40%左右，水痘苗在50%以上，（水痘苗渗透率比较高是因为部分地区从2011年开始推广2针和纳入医保）。

AC结合类流脑、Hib、水痘苗价格在100-150元，疫苗属于单次消费，较之长期使用的药品价格敏感度是不高的，带来的卫生经济效应是巨大的。Hib渗透率停留在30%左右，应该是属于消费者认知度不足，消费者认知度不足，以及儿科医生和PO接种医生认识不足，政府层面推动的疾病危害性以及预防认识推广不足。

为什么水痘疫苗渗透率更高达到100%。已有部分城市（如上海）已将其纳入一类疫苗免费接种，2014年上海纳入免疫规划，2017年改两针，纳入免疫规划。从2013年开始，福建省卫生厅、黑龙江省疾病预防控制中心推荐接种两剂次水痘疫苗等。目前国内已有上海市将两剂水痘疫苗纳入免疫规划，实施两剂免费接种。我们建议未接种两剂水痘疫苗的适龄人群，参照本省水痘疫苗接种指导意见，尽早接种两剂水痘疫苗。国内部分省市已经开始试点开展两剂次水痘疫苗的接种程序，如北京市疾控中心于2012年推出水痘疫苗常规两剂次的接种程序，山东省疾控中心建议在一剂次水痘疫苗接种率较高的东部地区

### 1.2 二类苗渗透率是否具有参考意义？

目前二类苗渗透率对小儿类肺炎结合疫苗渗透率的参考意义，关键在于疾病负担是二类苗渗透率最大的影响因素。

**从疾病负担的角度和发病率的角度：**肺炎球菌和hib相当。

**认知能力的比较：**预计相当，目前都缺少企业推广。依赖政府CDC宣传智能。

**支付能力的比较：**肺炎结合疫苗价格远高于hib，价格会影响渗透率，但影响渗透率关键因素应该还是对疾病认知和后遗症认知，疫苗不像慢性病，价格敏感。从根据之前辉瑞做的沛儿的调研数据显示，影响消费者决策的驱动力调查：对于疫苗接受度的驱动力方面，疾病的危害以及广泛的应用是影响家长决策的两大因素，降价所带来的销量增长甚至不及于让家长认识到“肺炎球菌疾病”这个概念所带来纯销的拉动，因此产品价值的传递极为重要。

### 越来越多的参与者对渗透率提升的影响。

创新类肺炎结合疫苗和HPV是大品种（之前的二类苗不是大品种），足以支撑起疫苗企业搭建学术推广团队，加大学术推广作用，提高渗透率。越来越多的参与者，一方面渠道覆盖上能提高，另一方面推广力度加大，提高渗透率。

综合考虑考虑支付端的影响，从POV医生认知度和消费者认知度来看，创新类疫苗PCV可以参考传统二类苗的的渗透率。

## 2、创新类疫苗放量节奏，更多主体参与进来，供给上来后也能实现迅速放量

国内疫苗市场更类似于之前的仿制药市场，终端非常分散，对经销渠道能力有诉求。区别于仿制药放量节奏被招标节奏影响，之前的传统二类苗基本是供给决定放量节奏（供给滞后于需求）从传统类二类疫苗放量节奏，一般是供给决定的。创新类疫苗，更多主体参与进来，供给上来后也能实现迅速放量来。

## （二）HPV 和 PCV 的定价

海外成熟市场创新类疫苗定价基于成本效益。疫苗的替代品是治疗，直接医疗支出和间接支出决定了疫苗价格。相对来讲，国内治疗的直接医疗支出和间接支出是要低于海外成熟市场。疫苗的替代品是治疗，相对来讲，从个人维度考虑，尤其是自费接种疫苗的角度，国内疫苗愿意支付的价格普遍是要低于海外成熟市场的。目前上市的PCV和HPV贴近美国的价格，有下行空间。

**越来越多的国产进入者，PCV和13价肺炎的价格会下行。**

**参考生物类似药的定价（原研和国产仿制药）：**原研和me-too的进入成本类比更类似于生物药。仿制药成本低很多。生物类似药接受度较高，一般定价为原研药地70%-80%。例如利妥昔的定价，作为首个国产生物类似药正式上市，比原研药价格低三成。

沃森肺炎定价为598元，为沛儿（698元）的85%。万泰二价HPV为原研的50%。

## （三）关于 HPV 和 PCV 海外市场； HPV 海外市场、男性市场和适应症拓展

PCV、HPV海外市场主要来自GAVI和WHO采购基金。国内企业能够切到的海外市场份由产能决定。

PCV：GAVI市场预计2020年出现每年2亿市场缺口（辉瑞、GSK每年供应1.3-1.6亿支，GAVI需求2亿支，辉瑞现在产能1亿支）考虑GAVI、一带一路国家出口需求。

HPV缺口、PCV缺口：GAVI需求2亿支，目前存在近2亿支需求缺口。

沃森公司肺炎系列疫苗有2条生产线，每条生产线的年设计产能在1500-2000万剂之间。沃森未来的目标是扩产之后产能要达到到2亿支。

**量和价格的判断：**

此外，据WHO数据测算，未来15年由联合国统一招标供应中低收入国家（不含中国）的宫颈癌疫苗市场总需求量约8亿剂，年需求量峰值可达8千万剂，以50元/剂的供应价格估计每年的市场需求约为40亿元，即发展中国家将具有每年40亿元的市场，利润率15%，则为6亿元。

国内企业能够切到的海外市场份额由产能决定，为了海外市场建设新产能并不划算。

## 投资评级说明

---

### 1、行业评级

看好：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；

中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；

看淡：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平 5% 以下。

## 2、公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15% 以上；

增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5% 与 15% 之间；

持有：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 -5% 与 5% 之间；

减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 -5% 与 -15% 之间；

## 销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售副总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	孟超	13581759033	mengchao@tpyzq.com
华北销售	韦珂嘉	13701050353	weikj@tpyzq.com
华北销售	韦洪涛	13269328776	weiht@tpyzq.com
华东销售总监	陈辉弥	13564966111	chenhm@tpyzq.com
华东销售副总监	梁金萍	15999569845	liangjp@tpyzq.com
华东销售	杨海萍	17717461796	yanghp@tpyzq.com
华东销售	杨晶	18616086730	yangjinga@tpyzq.com
华东销售	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
华东销售	王玉琪	17321189545	wangyq@tpyzq.com
华东销售	慈晓聪	18621268712	cixc@tpyzq.com
华东销售	郭瑜	18758280661	guoyu@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华南销售总监	张茜萍	13923766888	zhangqp@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafll@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	张靖雯	18589058561	zhangjingwen@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com



## 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

电话： (8610) 88321761

传真： (8610) 88321566

## 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号 13480000。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有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。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。