



强于大市

公司名称	股票代码	股价 (人民币)	评级
康泰生物	300601.SZ	64.22	增持
智飞生物	300122.SZ	46.95	买入
沃森生物	300142.SZ	27.43	增持

资料来源：万得，中银国际证券
以2019年07月31日当地货币收市价为标准

未来十年为什么看好中国的疫苗产业？

预防性疫苗行业深度报告——品种篇（二）

摘要：未来十年看好中国疫苗产业，投资策略宜相对合适的位置买入并长期持有，选择最优秀的疫苗企业标准有三：重磅品种+技术积累+质控文化，将该标准进行拆解，短期看品种，即看品种的潜在成长性及品种的竞争力如何，长期看企业的技术和工艺积累。

支撑评级的要点

- 轮状病毒 (RV) 型别分布在世界各地差异较大，因此可以产生交叉保护作用。病毒株筛选至关重要。从1981年动物株疫苗开始至1998年人-猴基因重配疫苗 RotaShield 获批上市（因肠套叠退市），一直没有全球范围有效的 RV 疫苗上市，直至2006和2008年默克的5价口服疫苗 RotaTeq（人-牛基因重配株）和 GSK 的口服单价疫苗 Rotarix（人源株）分别在美国上市。RV 疫苗的使用使美国轮状病毒肠胃炎的总体发病率下降了69%，但在亚洲、非洲的一些临床结果表明两种疫苗在这些地区的保护率较低，在其主要原因一方面是非拉地区的 RV 型别分布与欧美等发达国家存在较大差异，另一个主要原因是母源的血清抗体和母乳中的抗体对口服 RV 疫苗产生了影响。中长期看可能需要重新审视 RV 疫苗在当地是否能够起到足够的保护作用，并结合当地流行株情况研发新的 RV 疫苗；另外，未来 RV 疫苗也会向着非复制型（如灭活注射疫苗）方向发展，以减少母乳对口服疫苗效果的不利影响。目前默克的 RotaTeq 已在中国上市，其他上市的 RV 疫苗为2000年获批的兰生所生产的羊株来源（第一代）的单价疫苗，兰生所另一款3价口服基因重配疫苗已在申报上市（第二代），其他进度较快的为武生所的6价口服基因重配疫苗（临床III期）。
- EV71 病毒分为 A、B、C 三个基因型，且在流行中易发生转换，但各型同源性大于80%，可以产生交叉免疫保护，因此其研发方向为联合疫苗而不是覆盖更多型别。目前尚未阐明 EV71 的毒力位点，因此出于安全性考虑，减毒活疫苗的研发受限，目前已经上市的三种 EV71 疫苗均为全病毒灭活疫苗，而基因工程疫苗仅康泰生物的重组疫苗处于临床II期。
- 水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 在分布上具有显著的地域特征，美国地区以基因型 E1 为主，中国以基因型 J 为主。VZV 具有潜伏-活化特性，原发感染可能引起水痘，当携带者进入老年阶段，VZV 会被重新激活，出现带状疱疹症状。在美国带状疱疹发病率非常高，在50岁以上人群中达到6-11人/千人。全球两款疫苗相比于 Zostavax（默克，减毒活疫苗）Shingrix（GSK）为基因工程疫苗对带状疱疹和带状疱疹引发的疱疹后神经痛均有更强的防护效果，并于2019年5月在中国获批上市。目前国内带状疱疹疫苗有5家企业正在研发中，但申报的均为减毒活疫苗（第一代疫苗），其中长春百克和上生所进度最快处于临床II期。
- H1N1 和 H3N2 流感病毒是对人类威胁较大的两种亚型，具有变异交替出现的特点，在流感爆发周期中具有早期特点，H1N1、H3N2 甲流病毒在后期逐渐过渡至乙流病毒的特点，甲流病毒和乙流病毒在灭活疫苗中，由于不同年龄段导致的发病率不同。当前的流感疫苗主要分为全病毒灭活疫苗、裂解疫苗和亚单位疫苗（组分疫苗），其灭活裂解疫苗由于免疫原性和安全性均较好而占据市场主流。亚单位疫苗保护效果优于裂解疫苗，而后者又优于全病毒灭活疫苗，虽然目前前工程疫苗非劣效于裂解疫苗，但成本较高。流感病毒的高突变率和频繁的基因重组是研制流感疫苗最大的障碍，GIHNS 的数据显示流感疫苗的有效率仅27%，因此针对所有变异型的通用疫苗成为发展趋势。
- 联合疫苗不是几种抗原组分的简单混合，各组分之间会发生化学或物理作用导致各抗原是否会产生相互影响，其次是保证联合后最核心的稳定性。以 DTaP 为基础的联合疫苗中最常见的抗原冲突为对乙肝的 HepB 的抑制，虽然佐剂、DTaP 短期会抑制 Hib PRP 抗体表达水平，但长期不会产生影响。野毒株（Salk 株），国产为减毒驯化株（Sabin 株）；进口五联疫苗百白破疫苗采用单独纯化工艺，国产四联疫苗还采用共纯化工艺，目前国产了五联组分色谱柱层析单独纯化的工艺已经摸索成熟，且百日咳抗原增加了一种组分。MMRV 四联疫苗四种毒株不容易出现返祖现象，疫苗制备工艺方面没有较大的难度，核心在于四种毒株的分离和减毒培养。

评级面临的主要风险

- 出现疫苗接种事故，市场竞争加剧，上市公司业绩不达预期

中银国际证券股份有限公司
具备证券投资咨询业务资格

医药生物:生物制品

柴博

(0755)82560525

bo.chai@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300518010003

邓周宇

075582560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300517050001



目录

品种篇 (二)	5
轮状病毒 (RV) 疫苗	6
手足口病 EV71 疫苗	12
带状疱疹疫苗	16
流感疫苗	20
联合疫苗	30
以 DTP 为基础的联合疫苗	30
麻腮风水痘联合疫苗 (MMRV):	34
风险提示	36

图表目录

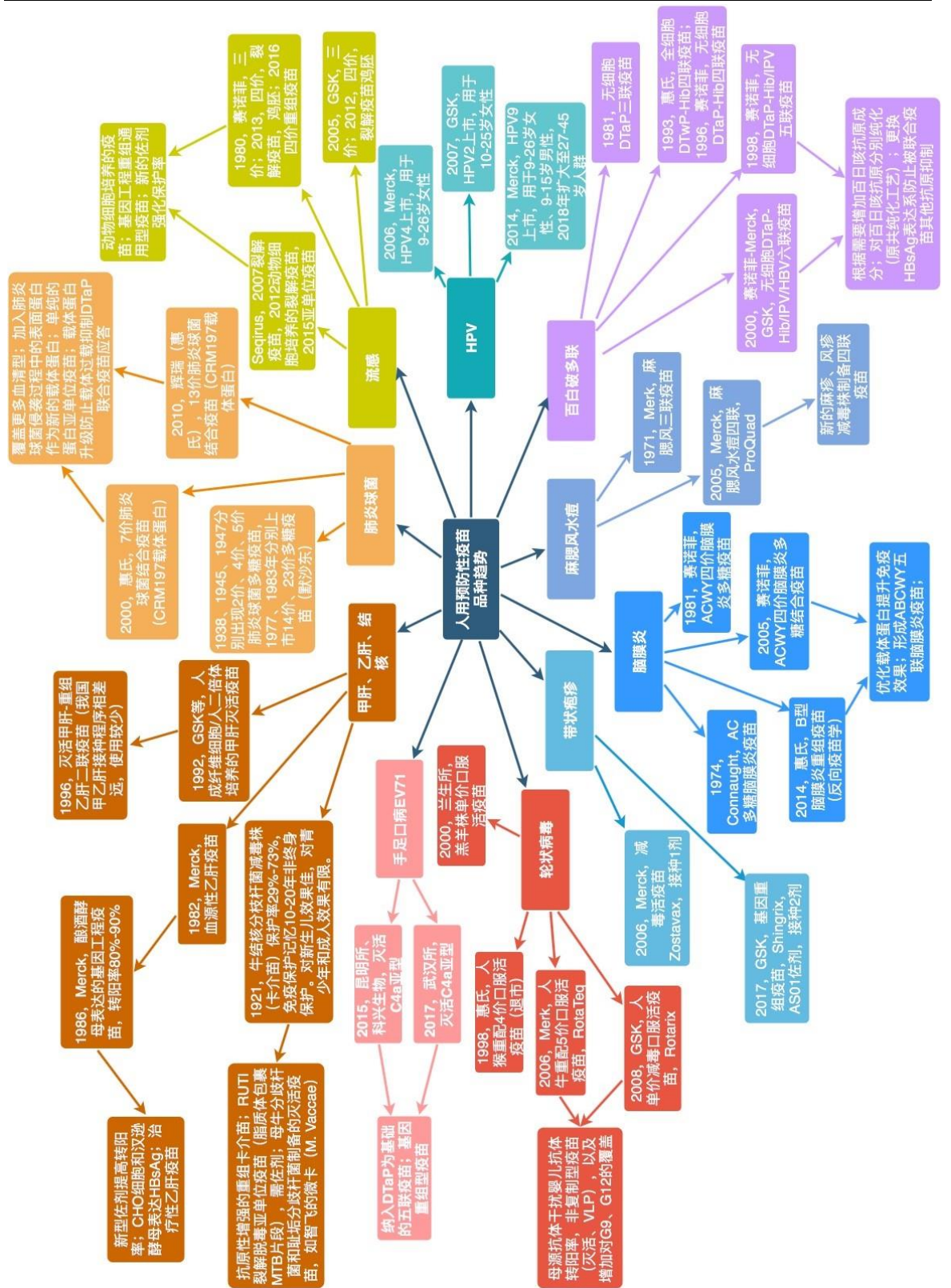
图表 1. 预防性疫苗已上市产品及发展趋势	5
图表 2. 1986-2000 年世界范围内由 RV 感染导致的儿童死亡主要集中在发展中国家 (单位: /10 万人)	6
图表 3. RV 的外形及结构示意图	6
图表 4. 1989-2004 年全球 RV 型别分布统计	7
图表 5. 1989-2004 年全球六大洲 RV 型别分布统计	7
图表 6. 国产在研 RV 疫苗临床进展情况	8
图表 7. 2000-2006 及 2007-2008 年经统计全美轮状病毒肠胃炎在各个月份发病曲线	9
图表 8. 肯尼亚 2009-2014 年 RV 型别分布	10
图表 9. 1983-2002 年全球报道检测到 RV G9 型别的国家数量	10
图表 10. 2012-2013 年在北京和甘肃省 5 岁以下儿童中 RV 型别分布情况	10
图表 11. 孟加拉国和越南婴儿在接种疫苗前后 RV 五种型别的血清抗体滴度水平	11
图表 12. 接种 3 剂 RotaTeq 后越南和孟加拉国婴儿对 RV 五种型别的血清抗体转阳率	11
图表 13. 疫苗接种前婴儿或母体血清中抗体滴度水平与接种后的有效率呈负相关关系	12
图表 14. 近年世界范围内 1 岁前婴儿获得母乳喂养的比例	12
图表 15. 人类肠道病毒 71 型全球流行趋势	13
图表 16. 2009-2013 年中国 CDC 统计全国手足口病发病例数 (单位: 例)	14
图表 17. 国产已上市及在研肠道病毒疫苗进展情况	14
图表 18. 已上市三种国产 EV71 疫苗临床 III 期试验方案及结果对比	15
图表 19. 采用质谱法对两家 Vero 细胞基质产的 EV71 疫苗中蛋白成分的分析	15
图表 20. 接种科兴或武生所 EV71 疫苗可以对 B4、B5、C2、C5 型病毒也产生较高的 中和抗体滴度	16
图表 21. 2003-2010 年 VZV 病毒各基因型世界范围内分布情况	16
图表 22. 1997-2012 年加拿大地区带状疱疹发病率逐年上升, 50 岁以上是高发年龄段 (每千人)	17
图表 24. Shingrix (GSK) 可以显著持续提升 50 岁以上人群的 CD4+T 细胞数量	18
图表 25. 2002-2009 年美国水痘和带状疱疹发病率, Zostavax (MER) 并未降低带状 疱疹发病率	19
图表 26. 在有相同支付意愿的患者中, Shingrix (GSK) 更容易达到药物经济性	19
图表 27. 2019 年美国地区 Shingrix (GSK) 经济性的敏感性分析	20
图表 29. 人类中流行的流感病毒分型情况	21



图表 30. H1N1 和 H3N2 是对人类威胁较大的两种甲流病毒，具有变异后交替出现的特点.....	22
图表 31. 2013-2014 年世界各主要城市流感疫情监控情况	23
图表 32. 2014-2015 年世界各主要城市流感疫情监控情况	23
图表 33. 2015-2016 年世界各主要城市流感疫情监控情况	24
图表 34. 2005-2016 年中国的流感监控数据说明 17 岁及以下人群是高发人群，50-70 岁人群对山形型乙流病毒和 H3N2 甲流病毒易感.....	25
图表 36. 四价流感疫苗对各型病毒都能诱导产生较高的抗体滴度，抗体转阳率在 60% 以上.....	26
图表 37. 四价流感疫苗对甲型 H1N1 和乙型流感病毒可以诱导产生更高的抗体滴度.....	27
图表 38. 2013-2015 年美国地区四价流感疫苗在各年龄段使用比例上升，三价流感疫苗比例下降.....	27
图表 39. 在 60 岁及以上群体中，Fluad 对流感病毒的抗体滴度高于裂解疫苗.....	28
图表 40. 在 50 岁及以上群体中，基因工程疫苗 Flublok 非劣效于流感裂解疫苗	28
图表 41. Flucelvax 对 H3N2 病毒各亚型的覆盖比例高于经鸡胚培养的裂解疫苗.....	29
图表 42. 2016-2017 年世界范围内流感疫苗有效率偏低.....	29
图表 44. GSK 的六联疫苗 Infanrix Hexa 核心抗原成分及生产来源	31
图表 45. 第 7 和第 19 个月五组新生儿在不同疫苗接种方案下乙肝 HBs 抗体转阳率.....	32
图表 46. 第 7 和第 19 个月五组新生儿在不同疫苗接种方案下 Hib PRP 抗体转阳率.....	32
图表 47. 六联疫苗 Vaxelis 核心抗原成分	32
图表 48. 基础免疫后 11 种抗原免疫应答水平无差异.....	33
图表 49. 接种后第 15 个月 aP 抗原免疫应答情况.....	33
图表 50. 接种 5 天内局部不良反应无差异	33
图表 51. 接种 5 天内系统性不良反应无差异.....	33
图表 52. 进行的对照试验中单独接种或四联疫苗接种第一剂疫苗后 0-45 天内发热的发生率	34
图表 53. 台湾采用新的麻疹和风疹毒种制备的四联疫苗或 GSK 的四联疫苗第一剂接种后 0-45 天发热的发生率.....	34
附录图表 54. 报告中提及上市公司估值表.....	35

品种篇 (二)

图表 1. 预防性疫苗已上市产品及发展趋势

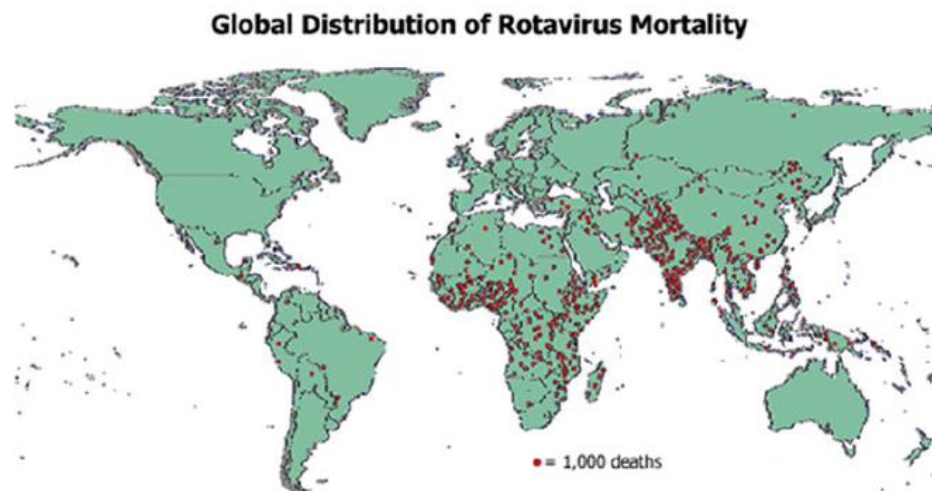


资料来源:《疫苗研究与应用》, 中银国际证券

轮状病毒 (RV) 疫苗

轮状病毒 (RV) 是全球儿童腹泻的重要原因之一, 据 WHO 统计, 全球每年轮状病毒腹泻 (RVGE) 1.2 亿人次, 230 万儿童因此住院治疗, 约占腹泻住院患儿的 40%。RVGE 每年导致 45-65 万 5 岁以下儿童死亡 (82% 发生在发展中国家), 占腹泻导致死亡人数的 20%-25%。其中 6 月龄-2 岁的婴幼儿 RVGE 发病率和死亡率最高 (6 月龄以下婴儿由于母体来源抗体及母乳喂养的保护发病率较低)。对于 RVGE 至今无特异有效的治疗手段, 临床主要采用补液、维持电解质平衡及对症治疗。2007 年 41% 因严重腹泻住院的患儿粪便中可以检测到 RV 病毒, 全球因 RV 腹泻导致死亡的儿童达到 3.84 万, 5 岁以下因 RV 引起的住院患儿约 33 万、门诊患儿 264 万。

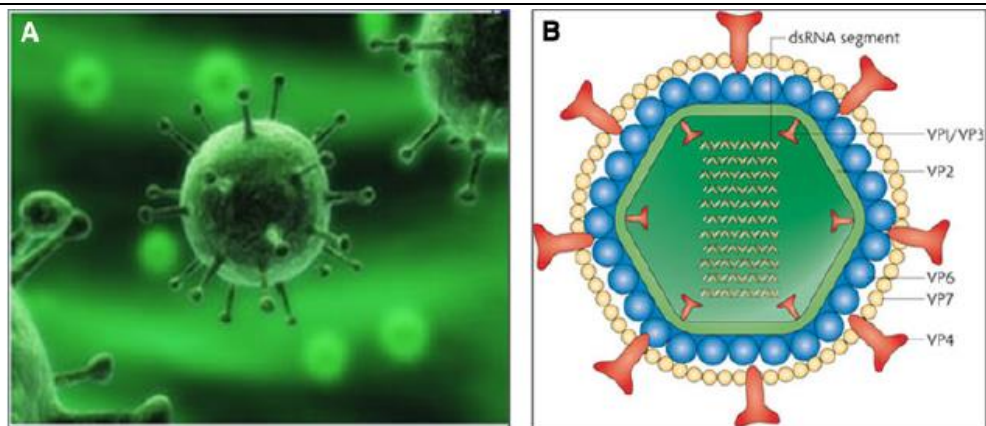
图表 2. 1986-2000 年世界范围内由 RV 感染导致的儿童死亡主要集中在发展中国家 (单位: /10 万人)



资料来源: Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children, 中银国际证券

RV 有 3 层衣壳 (直径 70-100nm), 外层为包含 780 个分子的 VP7 糖蛋白和 60 个二聚体或三聚体 VP4 蛋白, VP4 蛋白形成向外伸出的棘突并进入 VP7 层 11-12nm, 它锚定在由 780 个 VP6 蛋白分子形成的 260 个三聚体形式构成的中间层上, 内壳由 120 个分子的 VP2 蛋白构成。RV 的 11 个双链核糖核酸 dsRNA 分别编码 6 个结构蛋白 (VP1-4、VP6、VP7) 和 5 个非结构蛋白 (NSP1-NSP5), NSPs 在感染的细胞内合成, 在病毒复制循环中发挥作用。其中结构蛋白 VP4、VP6、VP7 为主要抗原, VP7 蛋白上有 6 个抗原决定簇, 决定了病毒 G 血清型, 同一 G 血清型的不同毒株之间, VP7 蛋白氨基酸序列的同源性很高 (91%-100%)。以 VP4 蛋白进行分型为 P 血清型, 其对应的编码基因为 P 基因 (用方括号加数字表示)。

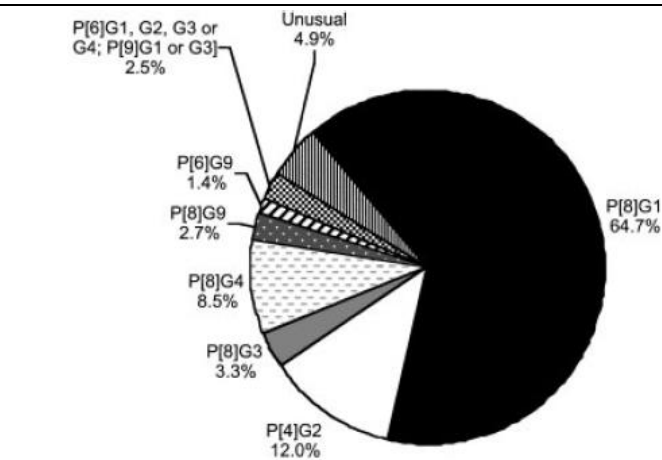
图表 3. RV 的外形及结构示意图



资料来源: Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations, 中银国际证券

全球 RV 型别分布差异较大，目前分离出的 RV 型别 G1、G3、G4 常见对应 P[8]基因型，G2 常见对应 P[4]基因型，世界范围内 80% 以上的 RVGE 常由 G1-G4 型引起(也有例外如印度发现有较多患者由 G9P[6] 或 G9P[11] 引起、巴西由 G5P[8] 引起等)。根据 Norma Santos 对 1989-2004 年全球 124 个研究结果统计发现，在北美 G1P[8] 占 73%、G2P[4] 占 11%、G3P[8] 占 6%、G4P[8] 占 1%；在欧洲 G1P[8] 占 71.6%、G2P[4] 占 9%、G3P[8] 占 2%、G4P[8] 占 11%。而这一分布比例，在亚洲、南美洲和非洲差异较大，如亚洲 G1P[8] 占 34%、G2P[4] 占 13%、G3P[8] 占 1%、G4P[8] 占 20%、G9P[6] 占 7%、G9P[8] 占 5%，还有 14% 为非常见型；在南美洲 G1P[8] 占 34%、G2P[4] 占 23%、G3P[8] 占 2%、G4P[8] 占 9%、G9P[8] 占 15%、G9P[6] 占 1%，非常见型占 11%；在非洲 G1P[8] 占 23%、G2P[4] 占 2%、G3P[8] 占 21%、G4P[8] 占 4%、G9P[8] 占 5%、G9P[6] 占 2%，尤其非常见型占 27%。目前在全球范围内 G9 型别的占比逐渐提升(六大洲的占比从 1.3%-9.6% 各有不同)；在印度、孟加拉国、泰国、尼泊尔、阿根廷、澳大利亚 G12 有上升的趋势；非洲从上世纪 90 年代起 G8 占比上升；在南美洲 G5 占比上升。

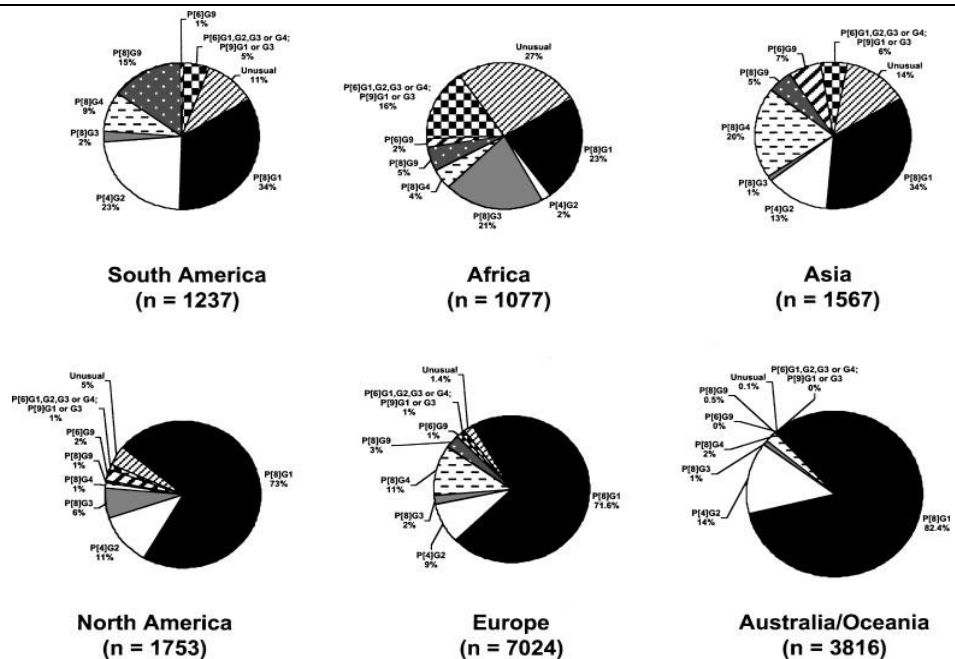
图表 4. 1989-2004 年全球 RV 型别分布统计



注：本结果是通过分析 1989-2004 年全球 124 个研究结果得到的统计结果

资料来源：Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine，中银国际证券

图表 5. 1989-2004 年全球六大洲 RV 型别分布统计



注：本结果是通过分析 1989-2004 年全球 124 个研究结果得到的统计结果

资料来源：Global distribution of rotavirus serotypes genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine，中银国际证券



从 1981 年动物株疫苗开始试验至 1998 年人-猴基因重配疫苗 RotaShield 获批上市（1999 年因肠套叠不良反应退市），一直没有全球范围有效的 RV 疫苗上市，直至 2006 年和 2008 年默克的 5 价口服疫苗 RotaTeq (RV5, 人-牛基因重配株, Vero 细胞表达) 和 GSK 的口服单价疫苗 Rotarix (RV1, 人源株, Vero 细胞表达) 分别在美国上市。2008 年美国 CDC 的免疫咨询委员会 (ACIP) 同时推荐了两种疫苗，认为二者在预防 RV 腹泻方面有同等的效果，且与 OPV（口服脊灰疫苗）和百白破联合疫苗同时使用不存在相互干扰。RV5 覆盖了 G1、G2、G3、G4 和 P[8] 五种型别的病毒，在 2、4、6 月龄分别接种 3 剂，根据美国新疫苗监测网络 (NVSN) 的临床数据 RV5 总体有效率为 84%（第一年有效率 85%、第二年有效率 89%），对 G1、G2、G3 的有效率都达到了 85% 以上。其 III 期临床试验也证实，RV5 对于轮状病毒肠胃炎 (RVGE) 的平均发生率降低了 74%、对严重腹泻降低了 98%，对目标人群的整体有效率为 68.8%-76.6%。

RV1 覆盖 G1P[8] 型别，只需要在 6 周和 14 周接种 2 剂，NVSN 的临床数据显示 RV1 在美国总体有效率为 70%（第一年有效率 56%、第二年有效率 86%），对 G1、G2 的有效率都达到 85% 以上，对 G3 的有效性也达到了 74%。

目前默克的 RotaTeq 已在中国上市，其他上市的 RV 疫苗为 2000 年获批的兰生所生产的羊株来源 (LLR) 的单价疫苗（第一代），覆盖 G10P[12] 型别，该疫苗的推荐接种程序为 2 月龄至 3 岁儿童每年接种 1 剂，3-5 岁再接种 1 剂。目前相关的研究数据较少，仅 Chuanxi Fu 2002-2004 年进行的研究显示，接种 1 剂 LLR 疫苗的有效率为 73.3%。兰生所另一款 3 价口服基因重配疫苗已在申报上市（第二代），其接种程序与 RotaTeq 类似。

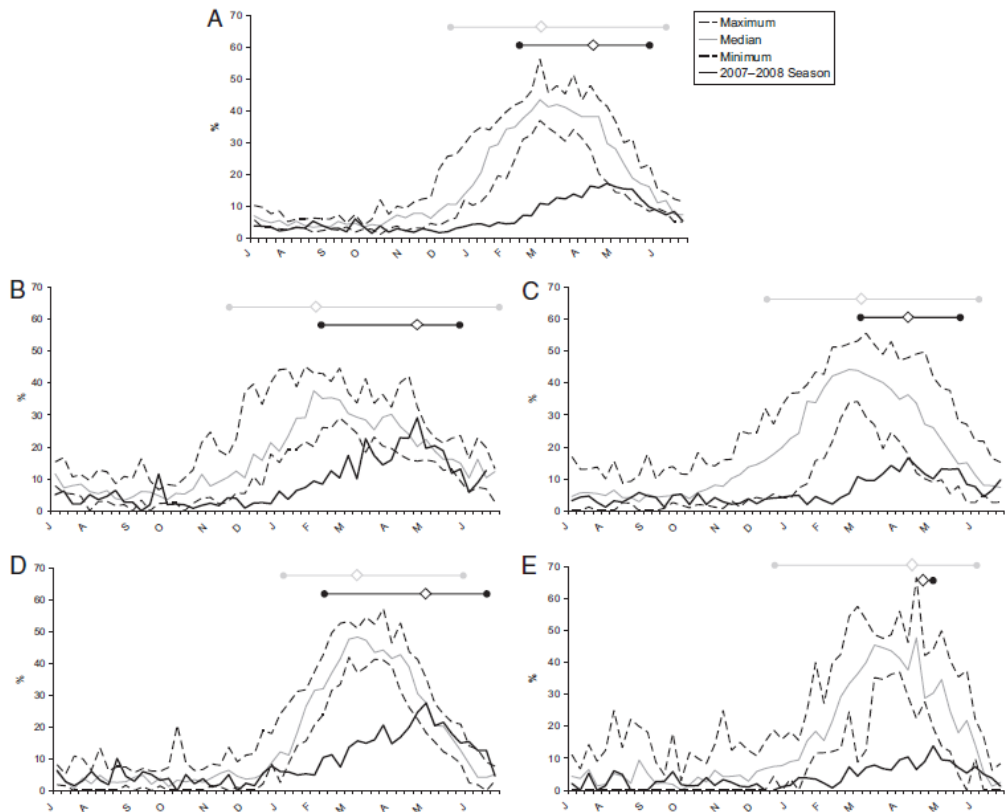
图表 6. 国产在研 RV 疫苗临床进展情况

公司名称	价型	进度	表达系	注册人群年龄
兰州生物制品所	3 价口服 (G2/G3/G4)，基因重配	申报生产	-	6-13 周
武汉生物制品所	6 价口服，基因重配	临床 III 期	Vero 细胞	6-12 周
武汉博沃生物	4 价口服 (冻干)，基因重配	申报临床	FRhL-2 细胞	-
康泰生物	5 价口服，基因重配	申报临床	-	-

资料来源：医药魔方，中银国际证券

RV 疫苗的引入使得美国轮状病毒肠胃炎的总体发病率下降了 69%。美国 33 个实验室对 2000-2006 年全美 RVGE 阳性率的监测数据绘制了发病率区间曲线，RVGE 一般在当年的 11 月末从美国西部爆发，十二月中旬南部发病率明显提高，次年一月开始在中西部和北部爆发。从时间节点，一般全美 RVGE 的高峰期集中在三月初至四月中，发病率的中位数为 44%，并最终在七月中结束（发病中位数在 10% 左右）。随着 2006 年默克的 RotaTeq 获批上市，对于防止 RVGE 起到了显著的作用，截止 2008 年初全美 3 月龄以下婴儿接种至少 1 剂 RV 疫苗的覆盖率为 58%，2 岁以下儿童至少接种 1 剂的覆盖率为 31%。首先 RVGE 的爆发时间在全美明显推迟，从以往统计的 11 月末，推迟到次年的 2 月末，与统计数据中位数比较，推迟了 15 周；其次其峰值时间也推迟了，从以往的三月初推迟至四月末（推迟了 8 周）；最后，全美峰值的发病率也由 44% 降低为 17%，如美国北部地区整个发病周期中仅有 2 周时间发病率超过 10%，而以往超过 10% 的时间为 23 周。

图表 7. 2000-2006 及 2007-2008 年经统计全美轮状病毒肠胃炎在各个月份发病曲线



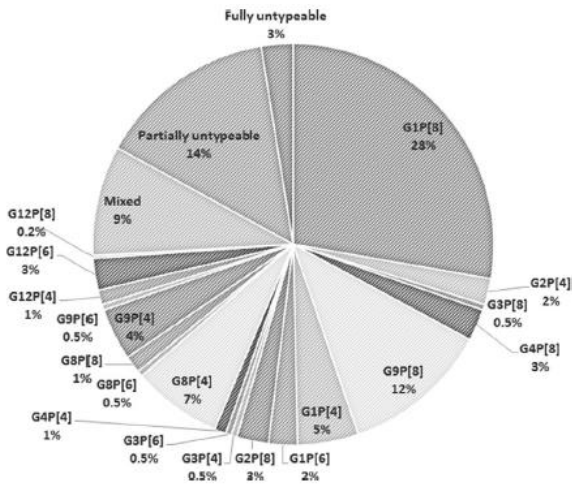
注：虚线曲线区间为轮状病毒肠胃炎发病率统计区间的上下限（灰色实线为中位数），黑色实线为 2007-2008 年监测数据（即 RV 疫苗上市后的效果）；A 为全美数据，B、C、D、E 分别为西部、南部、中西部、北部数据。

资料来源：Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine，中银国际证券

虽然 RotaTeq 和 Rotarix 有效防止了 RVGE 在欧美等发达国家的发生，但在亚洲、非洲的一些临床结果表明两种疫苗在这些地区的保护率较低，其主要原因一方面是亚非拉地区的 RV 型别分布与欧美等发达国家存在较大差异，另一个主要原因是母源的血清抗体和母乳中的抗体对口服 RV 疫苗产生了影响。因此，中长期看可能需要重新审视 RV 疫苗在当地是否能够起到足够的保护作用，并结合当地历史的流行株情况研发新的 RV 疫苗；另外，未来 RV 疫苗也会向着非复制型（如灭活注射疫苗）方向发展，以减少母乳对口服疫苗效果的不利影响。

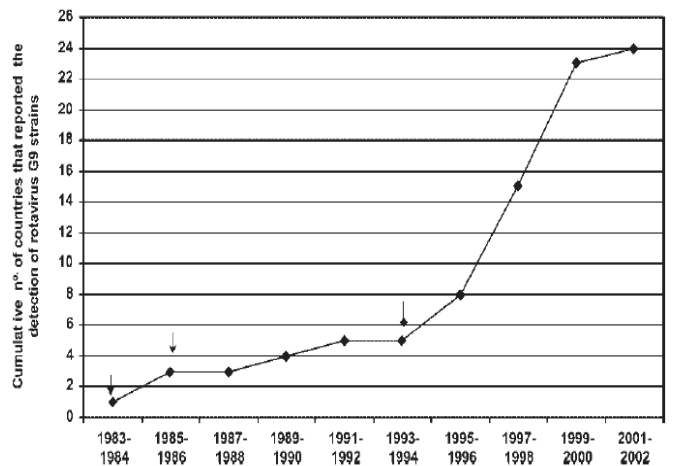
由于流行株地区和国别的差异，以及 RV 的持续变异，是目前 RV 疫苗在部分发展中国家临床试验显示保护率不高的原因之一。在南美洲、非洲或亚洲南部的印度 RV 型别分布与北美和欧洲等地存在较大差异，如 Wandera 对肯尼亚 2009-2014 年 6 年的 RV 感染发病数据研究显示，其中 42% 是常见型别，32% 是不常见的型别。常见型别如 G1P[8] 占 28%、G4P[8] 占 3%、G2P[4] 占 2%、G3P[8] 占 0.5%。又如之前提及 G9 型别在全球的占比逐渐提升，检测出该型别的国家自 1997 年以来显著增加（包含中国）。

图表 8. 肯尼亚 2009-2014 年 RV 型别分布



资料来源: Molecular Epidemiology of Rotavirus Gastroenteritis in Central Kenya Before Vaccine Introduction, 2009-2014, 中银国际证券

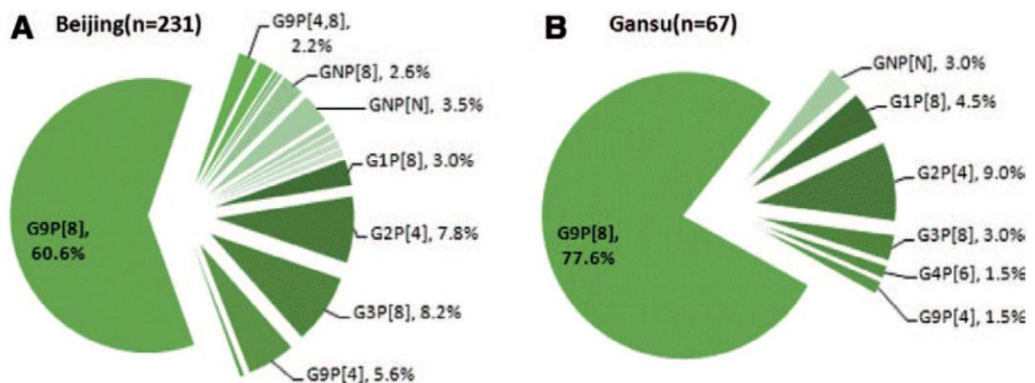
图表 9. 1983-2002 年全球报道检测到 RV G9 型别的国家数量



资料来源: Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine, 中银国际证券

中国各地区间 RV 型别存在差异且与发达国家也存在较大差异, RotaTeq 和 Rotarix 在国内的有效性有待进一步检验。如前所述, 亚洲地区 RV 型别主要是 G1P[8]、G2P[4]、G4P[8]、G9P[6]和 G9P[8], 四种型别总计占比 79%。由于缺乏全国性的大样本统计数据, 仅以地方统计数据看, Yu Jin 等对兰州 2001-2006 年 1019 个样本检测结果显示, G3 型占 40.9%、G2 型占 14.6%、G1 型占 22.2%、G9 型占 1.9%。Jing Zhang 等对北京和甘肃省 2012-2013 年 1939 个样本检测结果显示, G9P[8]是北京和甘肃最主要的型别, 分别占比 60.6%和 77.6%, 其次为 G2P[4]、G3P[8]、G1P[8]、G9P[4]等。这说明中国各地区间 RV 型别存在一定差异, 同时与欧美等发达国家也存在较大差异。目前 RotaTeq 和 Rotarix 在中国缺乏大量权威的临床试验, 二者在中国的有效性还有待进一步验证。仅从 Rong-cheng Li 等在国内进行的大样本试验 (样本量 3333 人) 显示, 在中国 6-16 周婴儿接种 2 剂 Rotarix 两年后, 对于预防严重的 RVGE 有效率为 72%, 对于预防轻中重度 RVGE 总体有效率为 58.1% (第一年有效率 70%、第二年有效率 45.6%), 对各型别的有效率分别为 G1P[8]为 60.1%、G2P[4]为 72.5%、G3P[8]和 G9P[8]为 100%。不良反应方面, 试验组与对照组没有显著差别, 两组最常见的严重不良反应为支气管炎 (与疫苗接种无关), 且并未发生与疫苗相关的肠套叠事件。

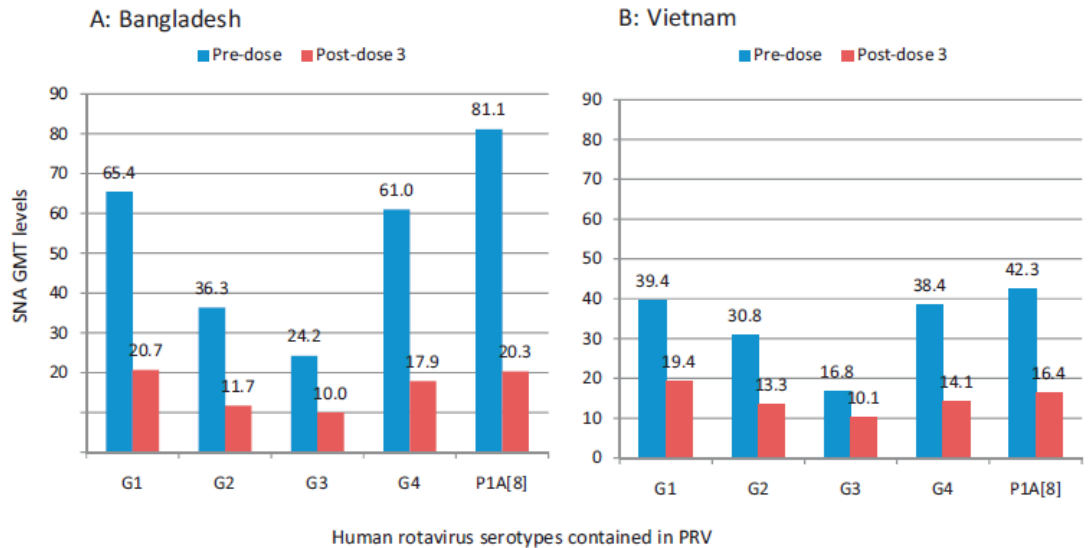
图表 10. 2012-2013 年在北京和甘肃省 5 岁以下儿童中 RV 型别分布情况



资料来源: Active, Population-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis in Chinese Children: Beijing Municipality and Gansu Province, China, 中银国际证券

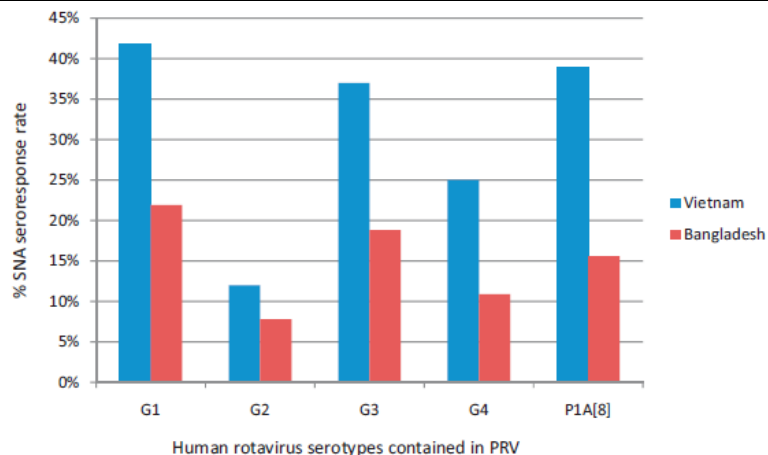
出生前通过胎盘获得的血清抗体和母乳中的抗体直接影响了 RV 疫苗的抗体应答率和保护效果。2007-2009 年 Sunheang Shina 在 303 例来自孟加拉国和越南的婴儿中进行的随机对照双盲试验显示：两个国家的试验组和对照组在第一剂接种前孟加拉国婴儿血清抗体滴度水平都高于越南婴儿，提示前者母体来源的抗体水平较高。在三剂接种后，五种型别的血清抗体滴度在两个国家的婴儿中都大幅下降（降低了 2-4 倍）。这也解释了为什么在孟加拉国婴儿对 RV 五种型别的抗体转阳率远低于越南，且比欧美、中国台湾、韩国等地低 10%-50%，而在非洲国家血清抗体的转阳率及疫苗的保护效果会更低。

图表 11. 孟加拉国和越南婴儿在接种疫苗前后 RV 五种型别的血清抗体滴度水平



资料来源：Immunogenicity of the pentavalent rotavirus vaccine among infants in two developing countries in Asia, Bangladesh and Vietnam，中银国际证券

图表 12. 接种 3 剂 RotaTeq 后越南和孟加拉国婴儿对 RV 五种型别的血清抗体转阳率

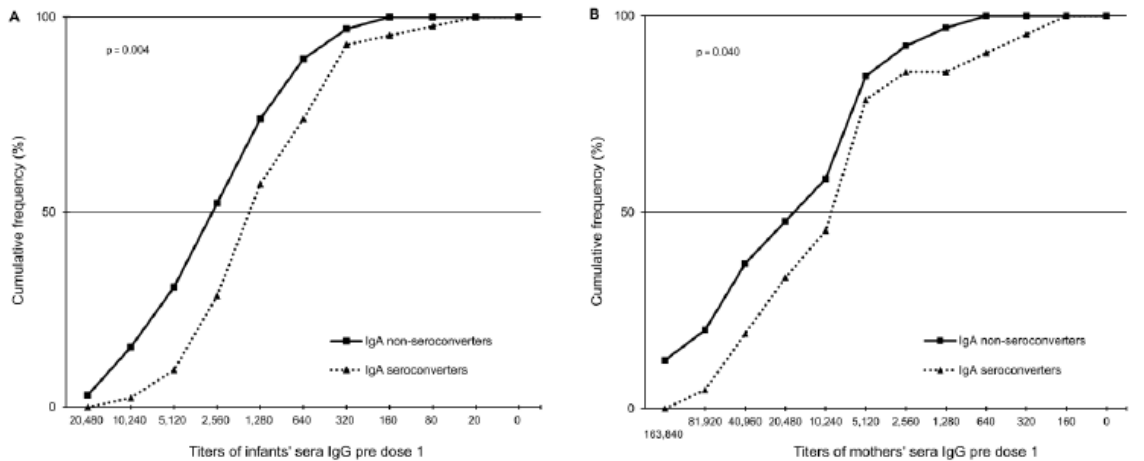


注：此处血清抗体转阳率（应答率）定义为血清抗体滴度在三剂接种后上升为接种前的三倍以上。图中 G3 型别转阳率较高原因是试验期间越南和孟加拉国流行的 RV 中 G3 恰好为优势株，因此导致婴儿自然免疫相应抗体滴度升高。

资料来源：Immunogenicity of the pentavalent rotavirus vaccine among infants in two developing countries in Asia, Bangladesh and Vietnam，中银国际证券

Moon SS、Appaiahgari、Becker-Dreps 等已经证实经胎盘或母乳获得的特异性抗体会对婴儿接种疫苗后抗体应答率产生负面影响，母体血清中 RV 特异性抗体与婴儿产生接种后应答率呈负相关。在世界范围内，非洲、南亚和部分拉美地区，12 月龄婴儿母乳喂养的比例超过 80%，而该比例在发达国家大多在 20% 以内，加之在发展中国家母体中的 RV 抗体水平由于自然免疫大概率高于发达国家的女性，因此在亚洲和拉美部分地区及非洲婴儿接种 RV 疫苗后应答率和保护效果低于发达国家。

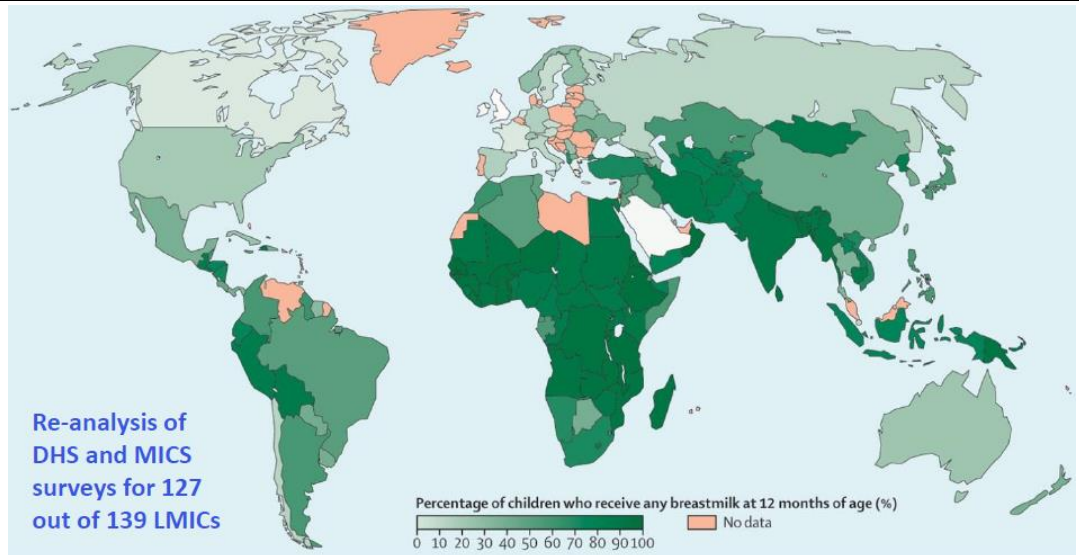
图表 13. 疫苗接种前婴儿或母体血清中抗体滴度水平与接种后的有效率呈负相关关系



注：图中纵轴为累计百分比，横轴为婴儿或母亲在接种第一剂 RV 疫苗前血清中特异性抗体滴度，接种疫苗前婴儿或母亲血清中抗体滴度越低，接种后抗体转阳率占比越高。

资料来源：Prevaccination Rotavirus Serum IgG and IgA Are Associated With Lower Immunogenicity of Live, Oral Human Rotavirus Vaccine in South African Infants, 中银国际证券

图表 14. 近年世界范围内 1 岁前婴儿获得母乳喂养的比例



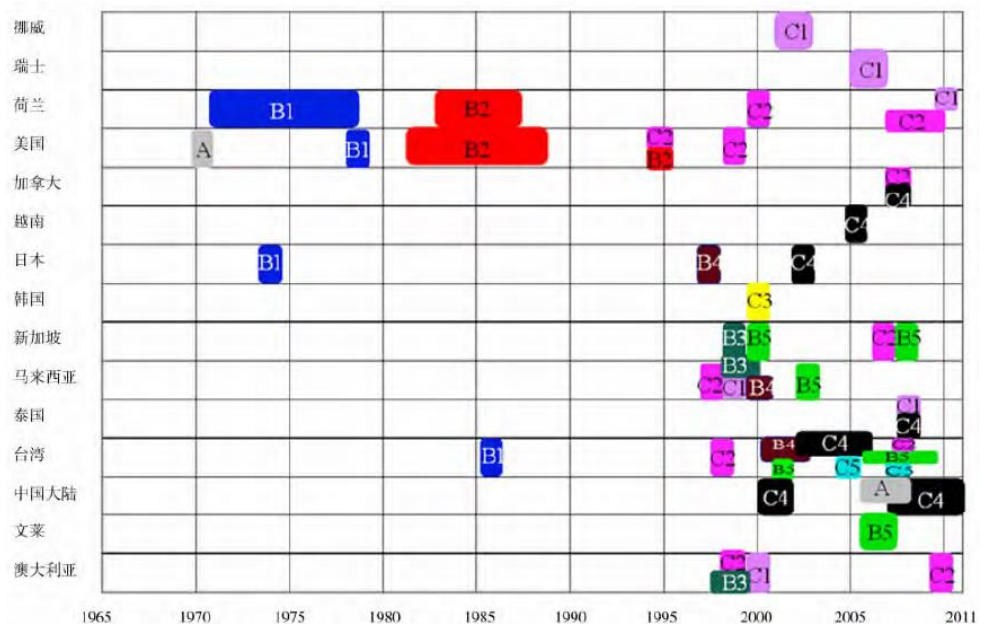
资料来源：Breastfeeding in the 21st century epidemiology, mechanisms and lifelong effects, 中银国际证券

手足口病 EV71 疫苗

肠道病毒 (enterovirus, EV) 包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 (Coxsackie virus, CoxA、CoxB)、埃可病毒 (Echovirus)、新型肠道病毒 (68-71)。EV71 属于新型肠道病毒，是婴幼儿 (5 岁以下) 手足口病 (HFMD) 的主要病原，同柯萨奇病毒 A 组 16 型 (CoxA16) 引起的手足口病相比在外观上无法区别，主要表现为发热、手、足、口腔部位的疱疹，CoxA16 感染症状仅局限于手足口部位症状，EV71 在婴幼儿中引起并发症或重症的机会较前者大 (如中枢神经系统并发症、心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜炎)、致死率也相对较高，但 HFMD 尚无有效的治疗药物和手段。

目前主要是根据病毒的 VP1 蛋白进行分型，它直接决定病毒的抗原性。一般根据 VP1 的全长序列的差异，将 EV71 分为 A、B、C 三个基因型，同一基因型内病毒株核苷酸同源性大于 88%，而不同基因型的毒株核苷酸同源性为 80.3%-83.5%。1969 年在美国加利福尼亚分离出首株 EV71，至 1995 年的 25 年间一直都是小规模低水平流行，从 1995 年开始在世界范围内大规模流行，其中亚太地区最为严重（以 B3、B4 亚型为主）。EV71 病毒在流行中易发生转换，日本 1998 年流行 B3、B4 株其后转为 C2、B4 株；中国台湾地区则在 1998 年为 C2、B4 株，其后转为 B4、C4、B5 和 C5 株；荷兰 1963-1986 年间 43% 为 B 型，其中 55% 为 B2 型、33% 为 B1 型，1986 年后流行的毒株全部为 C 型，其中 1987-1997 年间以 C1 型为主，1997-2000 年以 C2 型为主；美国自 20 世纪 70 年代早期至 80 年代晚期主要流行株为 B 型，但 1988 年后未再出现 B 型，2003-2005 年主要流行株为 C2 型。中国自 1998-2008 年分离到的所有毒株均为 C4 型，其中前期为 C4b，近期为 C4a 亚型，二者核苷酸同源性为 96%-98%，目前我国大陆研发的全病毒灭活疫苗候选株均为 C4a 亚型。

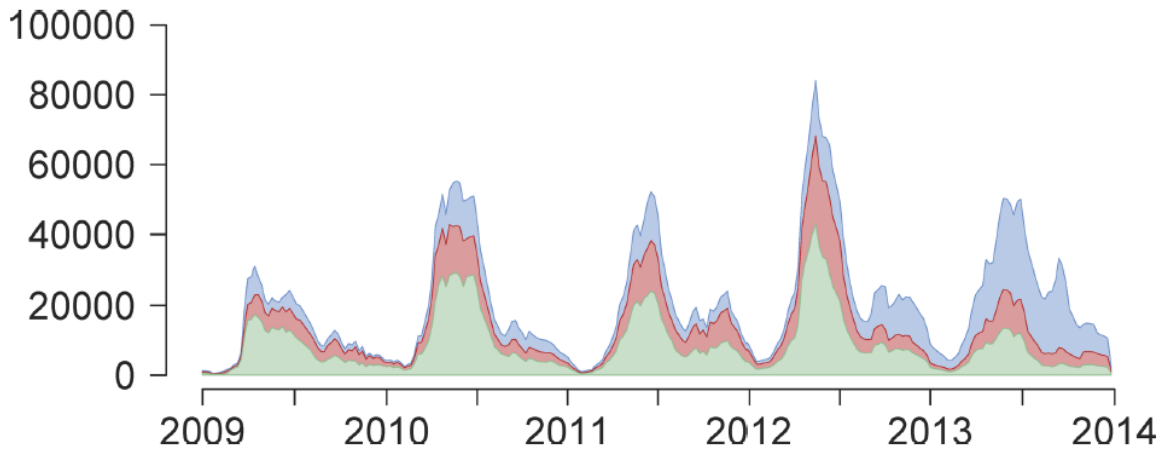
图表 15. 人类肠道病毒 71 型全球流行趋势



资料来源：1966-2011 年全球肠道病毒 71 型部分分离株的基因特征及流行病学分析，中银国际证券

2008-2013 年中国共报告了 900 多万例手足口发病例数，平均发病率为 147/10 万（近两年发病率有升高的趋势），其中重症发病率为 0.94%、死亡率为 0.02%，其中由 EV71 和 CoxA16 引起的病例占比为 73%（前者占 55%-58% 左右，后者占 15%-18%），重症病例中 EV71 阳性占比 74%、死亡病例中占 93%。发病时间主要集中在每年的 5-6 月和 9-10 月。

图表 16.2009-2013 年中国 CDC 统计全国手足口病发病例数 (单位: 例)



注: 绿色为 EV71 引起病例数, 红色为 CoxA16 引起的病例数, 蓝色为其他病毒引起的病例数。

资料来源: Hand, Foot, and Mouth Disease in China: Modeling Epidemic Dynamics of Enterovirus Serotypes and Implications for Vaccination, 中银国际证券

HFMD 主要在婴幼儿中发病的原因是, EV71 和 CoxA16 抗体阳性率及抗体水平随着年龄的增长而增加, 母亲抗体阳性率与新生儿抗体阳性率密切正相关。人群感染后产生的 EV71 中和抗体可有效预防病毒的再次感染。台湾对 HFMD 流行前后人群抗体水平的检测结果表明, 婴幼儿致死和严重病例数与流行前 EV71 中和抗体阳性率成反比。虽然母传抗体可保护婴幼儿免受 EV71 感染, 但母传抗体下降迅速, 2 月龄 EV71 母传抗体阳性率约 50%, 6-7 月龄时基本消失。

目前尚未阐明 EV71 的毒力位点, 因此出于安全性考虑, 减毒活疫苗的研发受限。而基因工程疫苗则由于需表达免疫原性高的 VLP 颗粒, 以及存在收率、纯度等工艺要求, 目前仅康泰生物的重组疫苗处于临床 II 期。目前已经上市的三种 EV71 疫苗均为全病毒灭活疫苗, 一般 Vero 细胞基质生产用毒种为 AHFY087VP5 株, 人二倍体细胞生产用毒种为 FY-23K-B。其中, 昆明所和科兴生物的疫苗于 2015 年上市, 武汉所的疫苗于 2017 年上市, 三个厂家疫苗株的 VP1 氨基酸序列相似度为 93.0%-99.8%, 仅在交叉中和表位存在差异。常规免疫程序为基础免疫 2 剂 (间隔 1 个月), 从 6 月龄开始接种。

图表 17. 国产已上市及在研肠道病毒疫苗进展情况

公司名称	价型/疫苗株	免疫程序	进度	表达系	注册人群年龄
昆明生物制品所	EV71 灭活/	基础免疫 2 剂	已上市, 临床 IV 期 (与人二倍体细胞麻风或乙脑疫苗联合免 (KMB-17) /转瓶疫苗)	培养	6 月-71 月
科兴生物	EV71 灭活/	基础免疫 2 剂	已上市, 临床 IV 期 (与麻腮风、乙脑疫苗联合疫苗)	Vero 细胞/细胞工厂	6 月-35 月
武汉生物制品所	EV71 灭活/	基础免疫 2 剂	已上市, 临床 IV 期	Vero 细胞/生物反应器	6 月-47 月
康泰生物	EV71 重组	基础免疫 2 剂	临床 II 期 (与昆明所疫苗对照)	汉逊酵母	2 月-71 月

资料来源: 医药魔方, 中银国际证券

临床 III 期数据显示三种国产疫苗的保护率都可以达到 90.0% 以上, 说明在保护效果方面不存在较大差异。虽然昆明所疫苗用人二倍体细胞基质生产, 但 III 期临床数据并未显示出其优越性, 相反由于人二倍体细胞缺乏无限传代能力, 限制了其规模化的生产, 因此也提高了生产成本。抗原比活值比较 (抗原含量 U/ml, 总蛋白含量 ug/ml, 抗原比活值=抗原含量/总蛋白含量), 据三家企业 EV71 疫苗质量标准数据计算的抗原比活值分别为: 科兴生物 400U/ug、武生所 640 U/ug、昆明所 50 U/ug, 该比值与中国食品药品检定研究院高帆发表的文献中数据趋同 (科兴生物和武生所分别为 291.8 U/ug 和 865.5U/ug)。

三家疫苗出现发热的比率，分别是41.6%（科兴生物，对照组为35.2%）、35.2%（武汉所，对照组为33.9%）、34.7%（昆明所，对照组为35.1%）；出现严重不良反应的比率分别为，1.2%（科兴生物，对照组为1.5%）、2.2%（武汉所，对照组为2.6%）、1.1%（昆明所，对照组为2.1%）。

图表 18. 已上市三种国产 EV71 疫苗临床 III 期试验方案及结果对比

公司名称	试验编号	受试者	给药方案	血清抗体滴度 (GMT) 或转阳率			对 HFMD 保护率
				给药前	2 剂后	第 8 个月	
科兴生物	NCT01507857	6-35 月龄	每剂 400U	7.5, 15%	165.8, 98.8%	92.1, 99.2%	97.5%
			安慰剂	8.2, 18%	8.9, 19.6%	13.2, 34.7%	
武汉生物制品所	NCT01508247	6-35 月龄	每剂 320U	11.5	325.3	187.3	90.0%
			安慰剂	12.1	13	18.2	
昆明生物制品所	NCT01569581	6-71 月龄	每剂 100U	1.04%	170.6, 100%	88.3, 99.3%	97.3%
			安慰剂	1.18%	3.5%	30.4%	

资料来源：EV71 vaccine, an invaluable gift for children, 中银国际证券

为了确定国产 EV71 疫苗比活值的差异，通过质谱法对 2 家疫苗原液鉴定分析发现，某家 B 疫苗中除了有效抗原 EV71 多聚蛋白外，还存在较多 Vero 细胞基质的残余蛋白（图中抗原 B）。但从蛋白浓度角度，两家企业 EV71 蛋白占总蛋白的百分数相近，A 疫苗为 96.7%、B 疫苗为 95.0%，二者都符合“原液蛋白纯度不低于 95%”的质量标准。推测不同生产工艺可能是造成比活值存在差异的原因（如生产工艺导致的蛋白结构、抗原特性的差异）。尽管如此，从两家疫苗接种 2 剂后引起的血清抗体滴度水平和发热的比率还是可以发现二者在质量方面存在细微差异。

2018 年科兴生物、武汉所、昆明所三家疫苗的批签发量分别为 1382 万剂、462 万剂和 1161 万剂。我们认为三家疫苗在技术水平和疫苗保护效果方面没有太大的差异，科兴生物及昆明所批签发量大除了获批上市较早的原因外，更重要的是市场销售能力的差异。因此对于同一代无显著差异的疫苗产品，销售能力才是企业在市场中获取市场份额的关键。

图表 19. 采用质谱法对两家 Vero 细胞基质产的 EV71 疫苗中蛋白成分的分析

条带编号	抗原 A			抗原 B		
	蛋白编号	蛋白来源	蛋白名称	蛋白编号	蛋白来源	蛋白名称
1	B5LFZ5	EV71	多聚蛋白	B2ZUN0	EV71	多聚蛋白
	E9RG98	EV71	多聚蛋白	E0WWC7	EV71	多聚蛋白
	F7HU82	猴	α-辅肌动蛋白-4	E9RG94	EV71	多聚蛋白
	F7B7A2	猴	未知蛋白	F7B786	猴	细胞角蛋白-1
				F7BK72	猴	肽基脯氨酸顺/反异构酶
				F7H4M5	猴	未知蛋白
				F7H2A5	猴	抑制蛋白
				F6UR30	猴	未知蛋白
2	B2ZUN0	EV71	多聚蛋白	B2ZUN0	EV71	多聚蛋白
				E0WWC7	EV71	多聚蛋白
3	D2CNR2	EV71	多聚蛋白 (片段)	D0PWE9	EV71	多聚蛋白
				B2ZUN0	EV71	多聚蛋白
				E0WWC7	EV71	多聚蛋白
				E5RPG9	EV71	多聚蛋白
				E5RPG0	EV71	多聚蛋白
4	E0WWC7	EV71	多聚蛋白	E5RPG0	EV71	多聚蛋白
				E5RPG6	EV71	多聚蛋白
				F7HCG9	猴	猴源未知蛋白
				F7B5G7	猴	猴源未知蛋白
				E0WWC7	EV71	多聚蛋白
5	B5LFZ5	EV71	多聚蛋白	B9VSH0	EV71	多聚蛋白
				D3YGU8	EV71	多聚蛋白
				D9HNS2	EV71	多聚蛋白
				D4QDT5	EV71	多聚蛋白 (片段)
				I2A606	EV71	VP1 蛋白
				F7D2J4	猴	未知蛋白
				F7B7A2	猴	未知蛋白
				B2ZUN0	EV71	多聚蛋白
				E0WWC7	EV71	多聚蛋白
				F7B786	猴	猴源细胞角蛋白
				F7AEK9	猴	猴源细胞角蛋白-2e
6	F7E526	猴	未知蛋白	F6UG95	猴	猴源未知蛋白
				F7B5G7	猴	猴源未知蛋白
				F7HGY2	猴	猴源未知蛋白
				F7H7V0	猴	猴源桥粒斑蛋白-3
				E0WWC7	EV71	多聚蛋白
				E5RPG0	EV71	多聚蛋白
7	E5RPG0	EV71	多聚蛋白	E5RPG9	EV71	多聚蛋白
				D3YGU8	EV71	多聚蛋白
				F7B5G7	猴	未知蛋白
				F7B7A2	猴	未知蛋白
				F7AEK9	猴	细胞角蛋白-2e

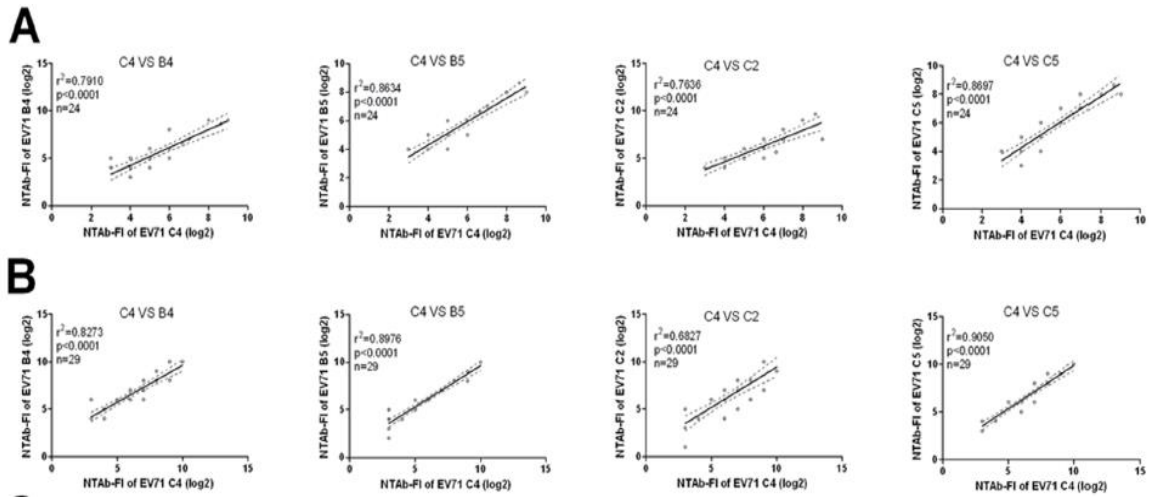
注：左侧的 1-6 是抗原 A 和 B 样品在电泳图下呈现出的不同条带，抗原 B 样品有 6 条带，说明其中含有多重不同分子质量的蛋白质成分。

资料来源：质谱法分析肠道病毒 71 型疫苗原液的主要蛋白成分，中银国际证券



虽然目前国内持续流行的EV为C4型，但EV存在流行转换的特点，不排除东南亚和中国台湾流行的C5和B5型病毒也在中国大陆产生流行。从科兴或武生所EV71疫苗接种者获取的血清经验证可以对B4、B5、C2、C5型病毒产生交叉中和保护反应，预计是不同基因型的毒株核苷酸同源性超过80%的原因。因此我们认为，未来国内EV71疫苗的研发方向更多向着联合疫苗的方向发展，而非覆盖更多型别。有学者在动物实验中证明将EV71纳入五联苗(DTaP-IPV-Hib)并不影响相互抗体反应，或将RV疫苗与EV71组成联合疫苗能够有效免疫小鼠。

图表 20.接种科兴或武生所EV71疫苗可以对B4、B5、C2、C5型病毒也产生较高的中和抗体滴度



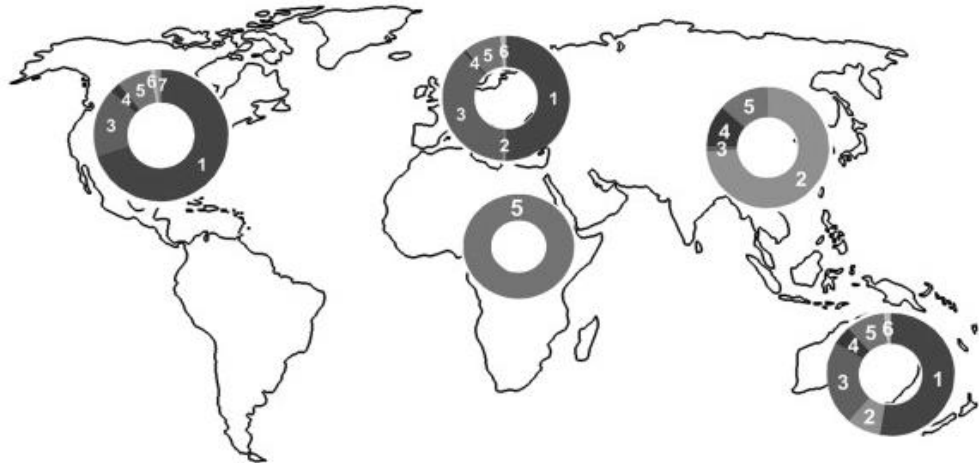
注：横轴表示针对C4型病毒中和抗体滴度增加的倍数，纵轴表示针对B4、B5、C2、C5型病毒中和抗体滴度增加的倍数，图中曲线表示这二者之间的相关性。A和B分别代表接种的两种国产EV71疫苗。

资料来源：The Cross-Neutralizing Activity of Enterovirus 71 Subgenotype C4 Vaccines in Healthy Chinese Infants and Children，中银国际证券

带状疱疹疫苗

带状疱疹和水痘共同的病原体为水痘-带状疱疹病毒（简称为VZV病毒），该病毒是双链DNA病毒，在遗传上相当稳定，核苷酸突变率比较低。VZV病毒分为E型、M型和J型，其中E型VZV病毒和最早完成全基因组测序的Dumas病毒株同源，可被进一步细分为E1、E2型，J型VZV病毒和最早用来制作水痘减毒活疫苗的pOka病毒株同源，M型VZV病毒介于两者之间，并被细分为M1、M2、M3和M4四个亚型。VZV病毒在分布上具有显著的地域特征，美国地区以基因型E1为主，中国以基因型J为主。

图表 21. 2003-2010年VZV病毒各基因型世界范围内分布情况



注：1代表E1，2代表J，3代表E2，4代表M2，5代表M1

资料来源：Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades，中银国际证券

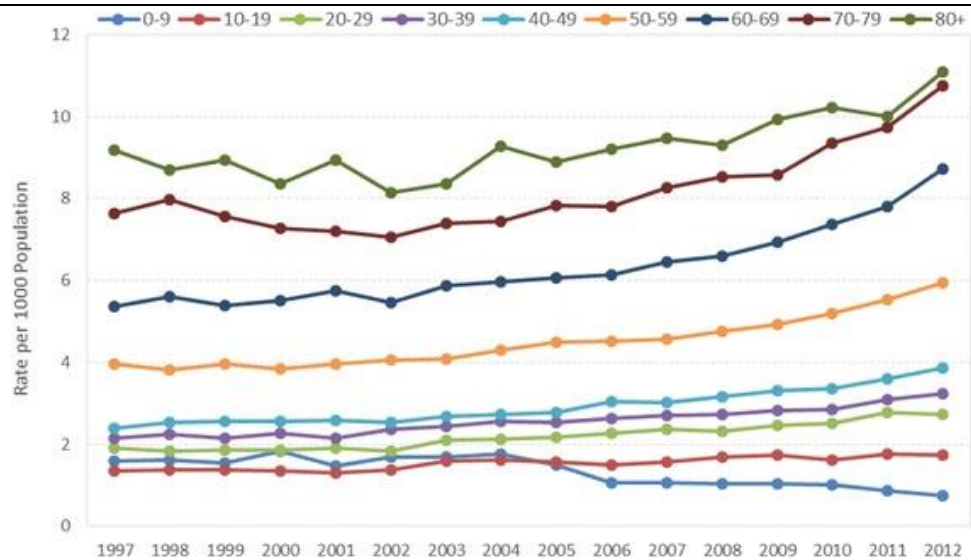


VZV 病毒具有潜伏-活化特性，原发感染可能引起水痘，再激活可能造成带状疱疹症状。人体初次感染 VZV 病毒后，如幼儿等免疫力较弱人群，可能会出现水痘症状。在水痘痊愈后，VZV 病毒并不能被特异性抗体完全清除，仍有部分 VZV 病毒会潜伏在感染者的背根神经节、颜面神经节等多处感觉神经节中。当携带者进入老年阶段，VZV 病毒会被重新激活，但不会再引起水痘，而是出现带状疱疹症状。带状疱疹会给患者带来极其强烈的痛觉，在带状疱疹痊愈后，有 10%到 20%的患者可能会患有疱疹后神经痛等后遗症。再激活过程的机理尚不完全清楚，有研究认为这一过程和 VZV 病毒特异性 CD4+T 细胞数量的减少有关。

带状疱疹发病率逐年上升，50 岁及以上人群是高发人群，带状疱疹疫苗仍是最重要的预防手段。根据美国 CDC 数据，在美国平均每 3 人中就有一人曾患过带状疱疹，每年美国约有 100 万带状疱疹患者。加拿大地区数据显示，1997 至 2012 年该地区带状疱疹发病率逐年上升。尽管带状疱疹和水痘都是由 VZV 病毒引起，但由于该病毒的潜伏活化特性，水痘疫苗对带状疱疹几乎没有免疫效果，带状疱疹疫苗才是最重要的预防手段。

当前美国市场上共有两种带状疱疹疫苗，Shingrix (GSK) 和 Zostavax (默克，简称 MER)，两种疫苗均覆盖了 50 岁及以上人群。根据相关理论，随着年龄增长，人体内 VZV 病毒特异性 CD4+T 细胞数量会自然减少，因此 VZV 病毒更容易在老年人体内被激活，因此当前两种带状疱疹疫苗都将 50 岁及以上人群设为目标人群。

图表 22. 1997-2012 年加拿大地区带状疱疹发病率逐年上升，50 岁以上是高发年龄段（每千人）



资料来源: Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada, 中银国际证券

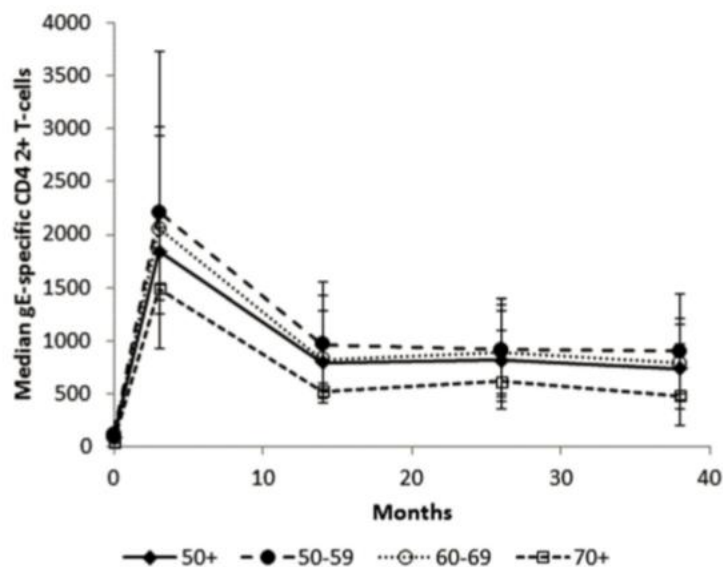
图表 23. Shingrix (GSK) 和 Zostavax (MER) 基本情况

	Shingrix	Zostavax
疫苗所属类型	基因重组结合疫苗	减毒活疫苗
生产商	GSK	默克
在美国首次获批时间	2017	2006
当前适用范围	50 岁及以上	50 岁及以上
接种剂数	2 剂	1 剂
单价 (美元)	151.00	225.30
ACIP 推荐情况	2018 年 ACIP 推荐 Shingrix 用于 50 岁及以上人群	2008 年 ACIP 推荐 Zostavax 用于 60 岁及以上人群
降低带状疱疹的有效率	50-59 岁人群: 96.6%	60-69 岁人群: 64%
	60-69 岁人群: 97.4%	70-79 岁人群: 41%
	70-79 岁人群: 91.3%	80 岁及以上人群: 18%
	80 岁及以上人群: 91.4%	
降低疱疹后神经痛的有效率	50-59 岁人群: 100%	60-69 岁人群: 65.7%
	60-69 岁人群: 100%	70-79 岁人群: 49.7%
	70-79 岁人群: 93.0%	
	80 岁及以上人群: 71.2%	

资料来源: CDC 官网, FDA 官网, Goodrx, Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention, 中银国际证券

Shingrix (GSK) 采用 DNA 重组技术, 在 CHO 细胞中表达水痘带状疱疹病毒糖蛋白 E (VZV 病毒中含量最丰富的糖蛋白, 具有较高免疫原性), 后与佐剂系统 AS01 结合制成。年龄增长引起的 CD4+T 细胞数量减少及免疫反应下降是激活 VZV 病毒的关键因素, 对特异性 T 细胞免疫力的增强是带状疱疹疫苗的核心竞争力, Shingrix(GSK) 所含的佐剂 AS01 可有效持续促进 50 岁以上人群体内特异性 CD4+T 细胞的发育和分化。相比于 Zostavax (MER), Shingrix (GSK) 对带状疱疹和带状疱疹引发的疱疹后神经痛均有更强的防护效果。从安全角度看, 由于 Shingrix (GSK) 中不含病毒 DNA, 接种 Shingrix (GSK) 后不会造成减毒毒株在人体中潜伏返祖现象, 因此相比于 Zostavax(MER) 更安全。尽管 Zostavax (MER) 在美国上市时间较早但效果不佳, Zostavax (MER) 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。

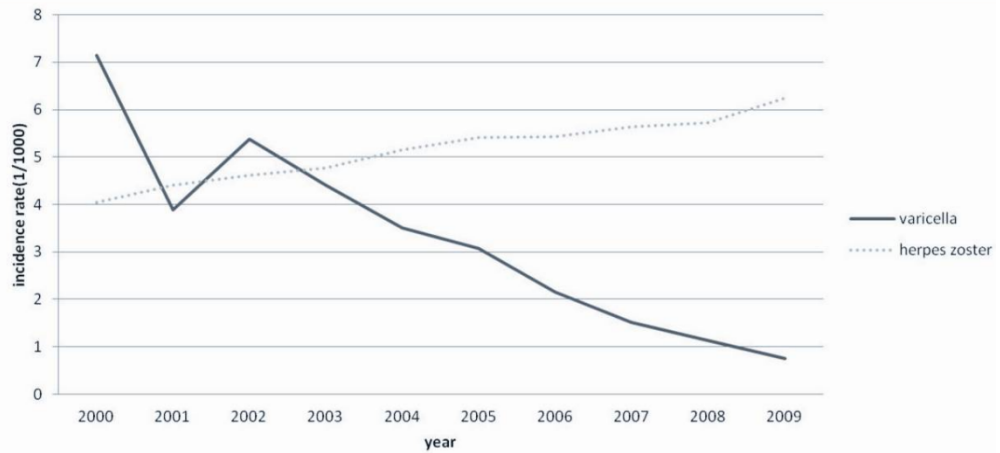
图表 24. Shingrix (GSK) 可以显著持续提升 50 岁以上人群的 CD4+T 细胞数量



注: 横轴为疫苗接种后月份, 纵轴为每 10^6 的 CD4 细胞中带状疱疹病毒特异性 T 细胞数量。

资料来源: Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention, 中银国际证券

图表 25. 2002-2009 年美国水痘和带状疱疹发病率，Zostavax (MER) 并未降低带状疱疹发病率

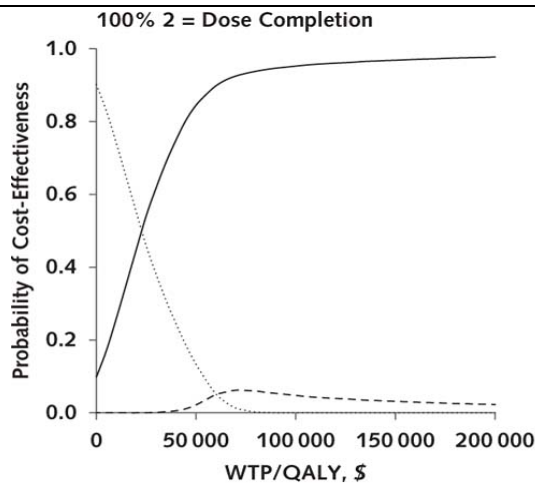


注：实线为美国地区水痘发病率，虚线为美国地区带状疱疹发病率。

资料来源：Varicella Vaccination Alters the Chronological Trends of Herpes Zoster and Varicella, 中银国际证券

Shingrix (GSK) 于 2019 年 5 月在中国获批上市，成为国内首个带状疱疹疫苗。由于缺少当前中国市场定价和流行病学数据，故此处使用 2019 年的美国数据进行经济性分析。对于有相同支付意愿的患者，Shingrix (GSK) 因其具有较好免疫效果而更容易达到药物经济性。分析结果显示，对于 50 至 59 岁的人群，接种 Shingrix (GSK) 后每提升一单位 QALY (质量调整寿命年) 的成本平均为 46000 美元，这一数字在 60 至 69 岁及 70 岁以上人群中分别为 25000 美元和 11000 美元。而接种 Zostavax (MER) 后在 60 至 69 岁人群中每提升一单位 QALY 的成本平均为 55000 美元。从敏感性分析角度，Shingrix (GSK) 的有效性已得到确证，影响其经济性的最大变量为持续有效的的时间。

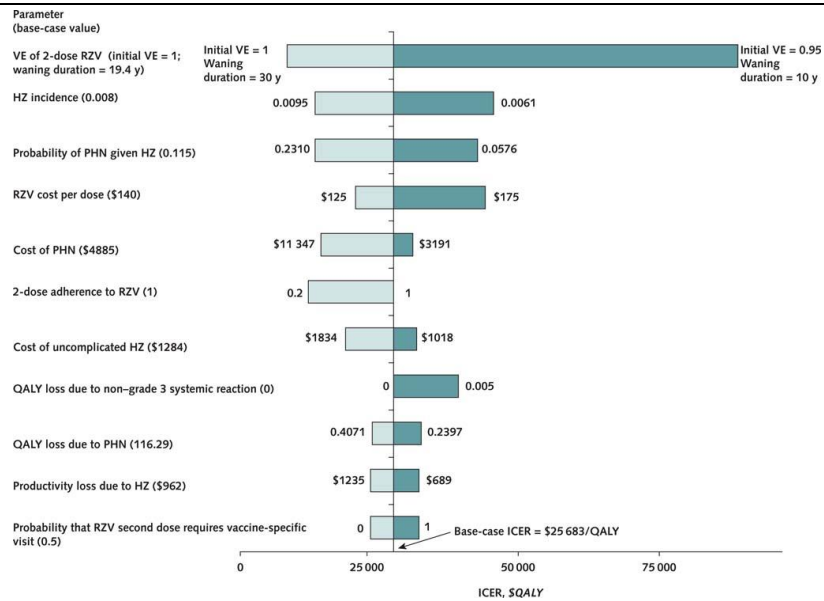
图表 26. 在有相同支付意愿的患者中，Shingrix (GSK) 更容易达到药物经济性



注：实线代表接种 Shingrix (GSK)，密集虚线代表未接种疫苗，稀疏虚线代表接种 Zostavax (MER)。WTP/QALY 为提升质量调整寿命年愿意支付的价格。

资料来源：A Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications: Input for National Recommendations, 中银国际证券

图表 27. 2019 年美国地区 Shingrix (GSK) 经济性的敏感性分析



资料来源：A Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications: Input for National Recommendations, 中银国际证券

目前国内带状疱疹疫苗有 5 家企业正在研发中，但申报的均为减毒活疫苗（第一代疫苗）。由于带状疱疹减毒活疫苗保护效果弱于基因重组带状疱疹疫苗，预计未来在国产重组带状疱疹疫苗出现之前，Shingrix (GSK) 将占有国内大部分带状疱疹疫苗市场。

图表 28. 国内带状疱疹疫苗研发进展

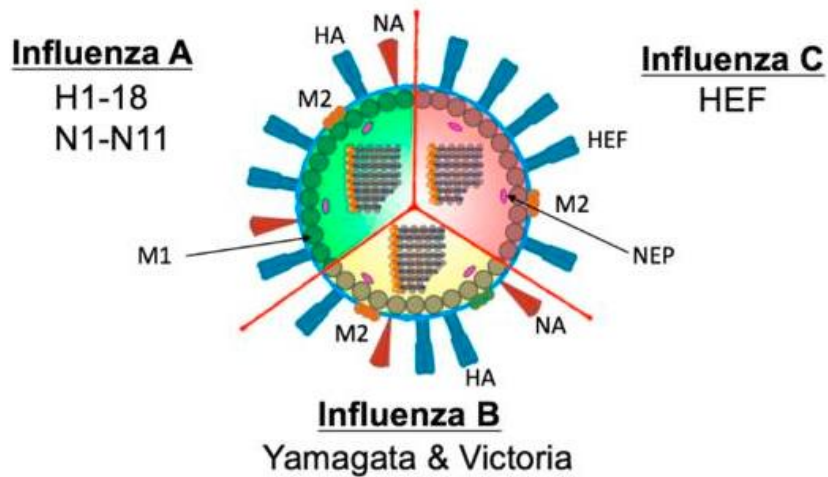
公司名	研发进展	状态
长春长生	III 期	2018 年停止
长春百克	II 期	进行中
上海生物制品研究所	II 期	进行中
北京万泰	I、II 期	2018 年 8 月已暂停
长春祈健	研究中	/
大连雅立峰	研究中	/

资料来源：医药魔方，中银国际证券

流感疫苗

人类流感病毒有三种类型：甲型、乙型和丙型，最常见的流感病毒主要是甲型和乙型流感病毒，据 WHO 数据全球每年患病率成人 5%-10%、儿童为 20%-30%。其中甲型流感病毒亚型较多，家禽和牲畜中流行的甲流病毒也可能感染人类，乙型流感病毒主要是山形型和维多利亚型。全球范围内人类甲型和乙型流感病毒几乎每年都会引起季节性疾病流行，而丙型流感感染通常只导致轻度呼吸道疾病，对人体的影响较小。根据病毒表面的糖蛋白血凝素（即“H”）和神经氨酸酶（即“N”）可将甲型流感病毒分为 18 种不同的血凝素亚型和 11 种不同的神经氨酸酶亚型（分别为 H1 至 H18 和 N1 至 N11）。在家禽和牲畜中流行的甲型流感病毒也可能进入人类甲流病毒的循环。乙型流感病毒不分亚型，但可进一步细分为谱系和毒株，目前流行的乙型流感病毒有两个谱系，山形型和维多利亚型。流感病毒感染的临床症状主要有急性畏寒、高热等中毒症状，咽痛、干咳、流鼻涕等呼吸症状和食欲减退等消化道症状。

图表 29. 人类中流行的流感病毒分型情况

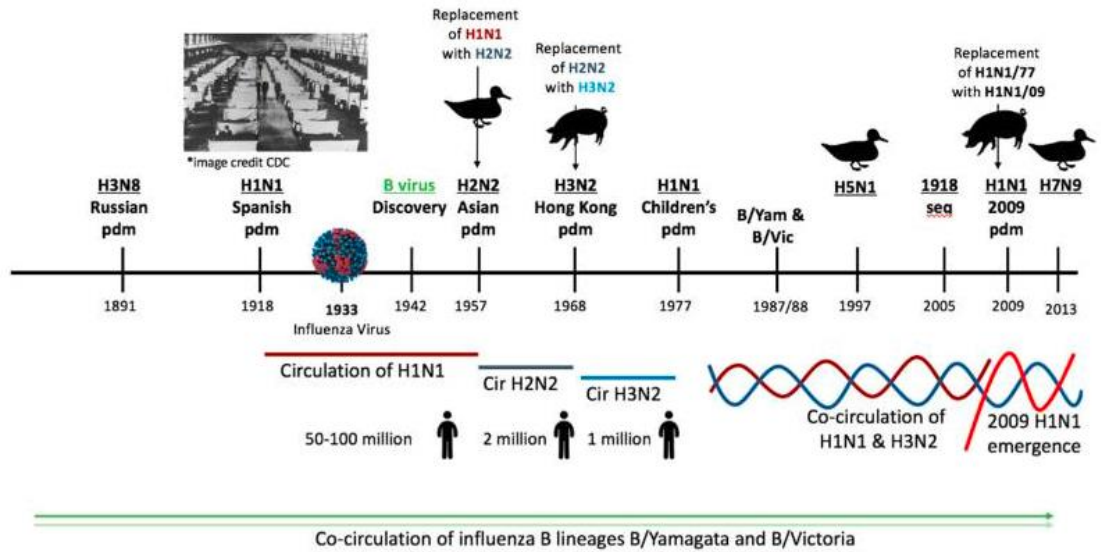


资料来源: Back to the Future for Influenza Preimmunity—Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections, 中银国际证券

在甲流众多亚型中，H1N1 和 H3N2 是对人类威胁较大的两种亚型，具有变异后交替出现的特点。人流感病毒是 RNA 病毒，病毒的高突变率和频繁的基因重组促进了 HA 和 NA 抗原发生各种变化，这也是研制流感疫苗最大的障碍。少量的点突变会导致抗原漂移，这种情况经常发生，每隔 2-5 年这些抗原漂移引起的变异导致疫苗株与流行株之间差异较大，抗原漂移使病毒避开免疫系统的识别，从而造成大流行期间反复发生流感爆发。另一种变异是抗原的剧烈改变，即抗原转换，如由人流感病毒和动物流感病毒发生基因错配。

1889 年以来，甲型流感病毒已在人类中造成了六次大流行。血清学分析表明，H1N1 病毒是 1918 年西班牙大流感的病原体，该病毒 1918-1919 年间在世界范围内造成约 5 千万人死亡。此后，有几种 H1N1 病毒从家禽传播到人类中进行循环。1957 年的亚洲大流感中，H1N1 被 H2N2 病毒取代，这次流感爆发导致约 200 万人死亡。1968 年香港大流感期间，由于人群具有对 H2N2 病毒的免疫力，H2N2 病毒被猪流感病毒亚型 H3N2 替代。H3N2 作为唯一的甲型流感病毒流行了 9 年，直到 1977 年甲型 H1N1 流感重新出现。当时老年人因之前的流感疫情而对 H1N1 流感病毒具有免疫力，因此 1977 年的 H1N1 流感主要在儿童中出现，被称作儿童流感大流行疫情。自 1977 年以来，H1N1 和 H3N2 在人类中共同传播。2009 年新型 H1N1 病毒引发了第六次流感大流行。这种 H1N1 病毒是人类、猪和禽流感病毒的重组病毒，并取代了自 1977 年以来流行的甲型 H1N1 病毒。

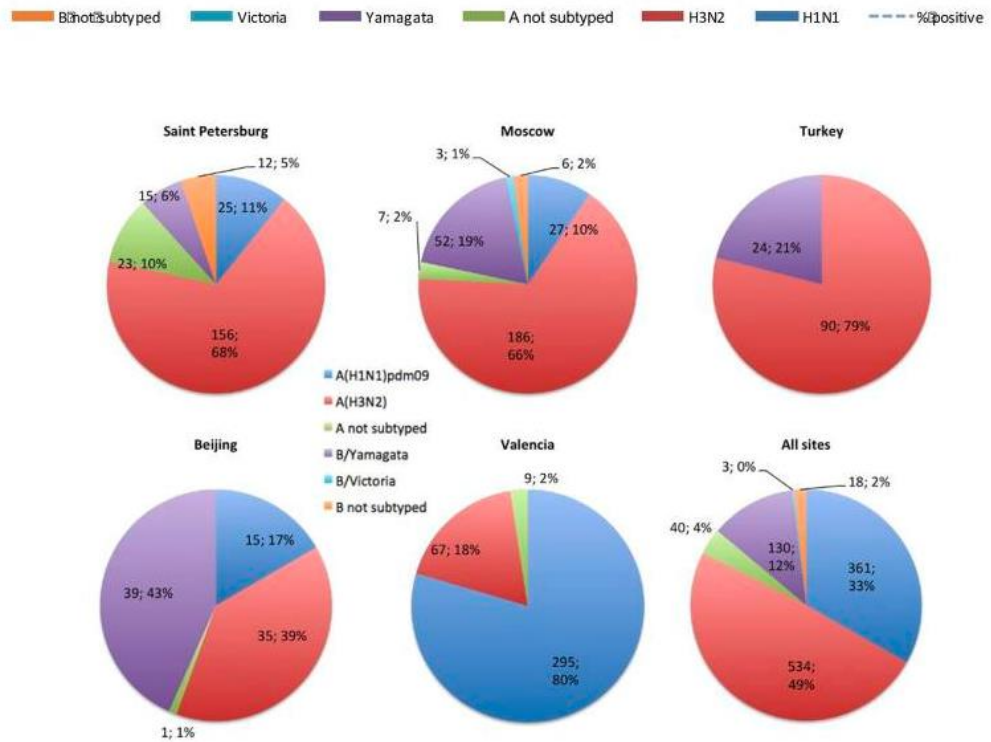
图表 30. H1N1 和 H3N2 是对人类威胁较大的两种甲流病毒，具有变异后交替出现的特点



资料来源：Back to the Future for Influenza Preimmunity—Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections，中银国际证券

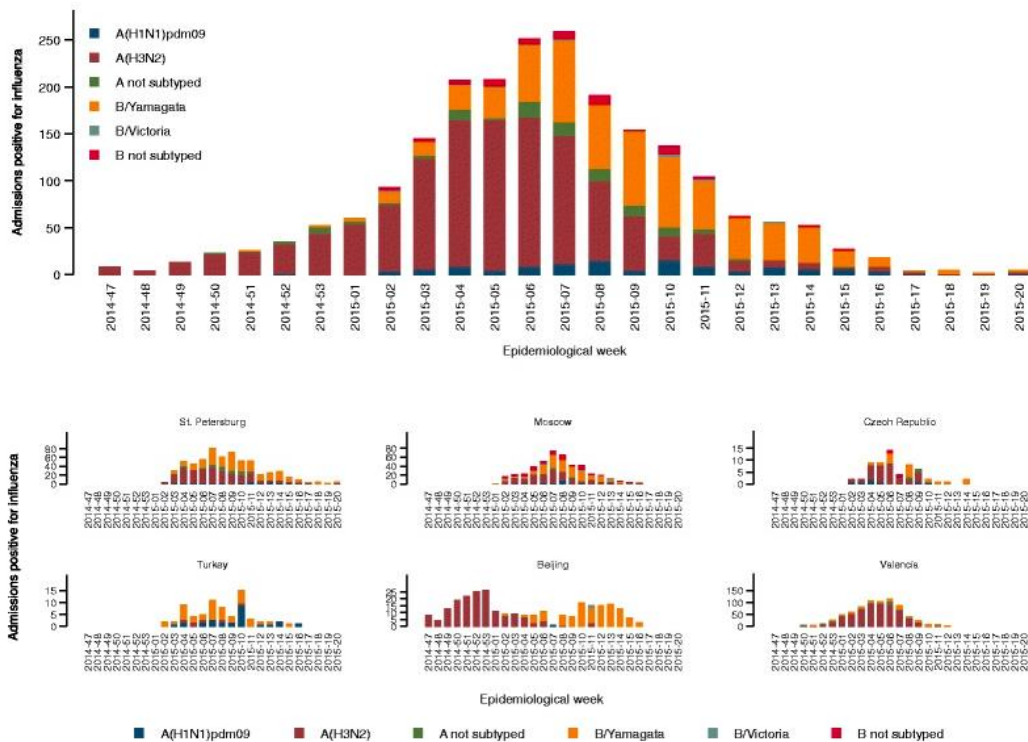
在流感爆发周期中具有，早期以 H1N1、H3N2 甲流病毒为主要致病源，中后期则逐渐过渡至山形型或维多利亚型乙流病毒的特点，总体来看甲流病毒致病率更高，因此在对流感病毒进行预防时应主要针对甲流病毒，同时兼顾乙流病毒。在 2013 年至 2016 年三个流感周期中的研究显示，世界范围内 H1N1、H3N2 甲流病毒比山形型或维多利亚型乙流病毒致病率更高，这四种流感病毒引起的病例占比超过 90%。在各个主要城市中，每年流感季的主要致病病毒类型不完全相同。以北京为例，2013-2014 年的流感季中，主要致病病毒株为山形型乙流病毒（引起的病例占总研究病例的 43%），其次是 H3N2 甲流病毒（引起的病例占总研究病例的 39%）；2014-2015 年的流感季中，H3N2 甲流病毒是主要致病病毒株；2015-2016 年 H1N1 甲流病毒和维多利亚型乙流病毒是主要致病病毒株，其次是 H3N2 甲流病毒。尽管主要流行致病病毒株会随时间变化，甲流、乙流依次出现的规律是确定的（一般乙流在甲流后出现）。如北京 2015-2016 年早期致病病毒株主要是 H1N1、H3N2 甲流病毒，进入流感季 6 周后开始出现维多利亚型乙流病毒，并在流感季后期成为主要致病病毒株。

图表 31. 2013-2014 年世界各主要城市流感疫情监控情况



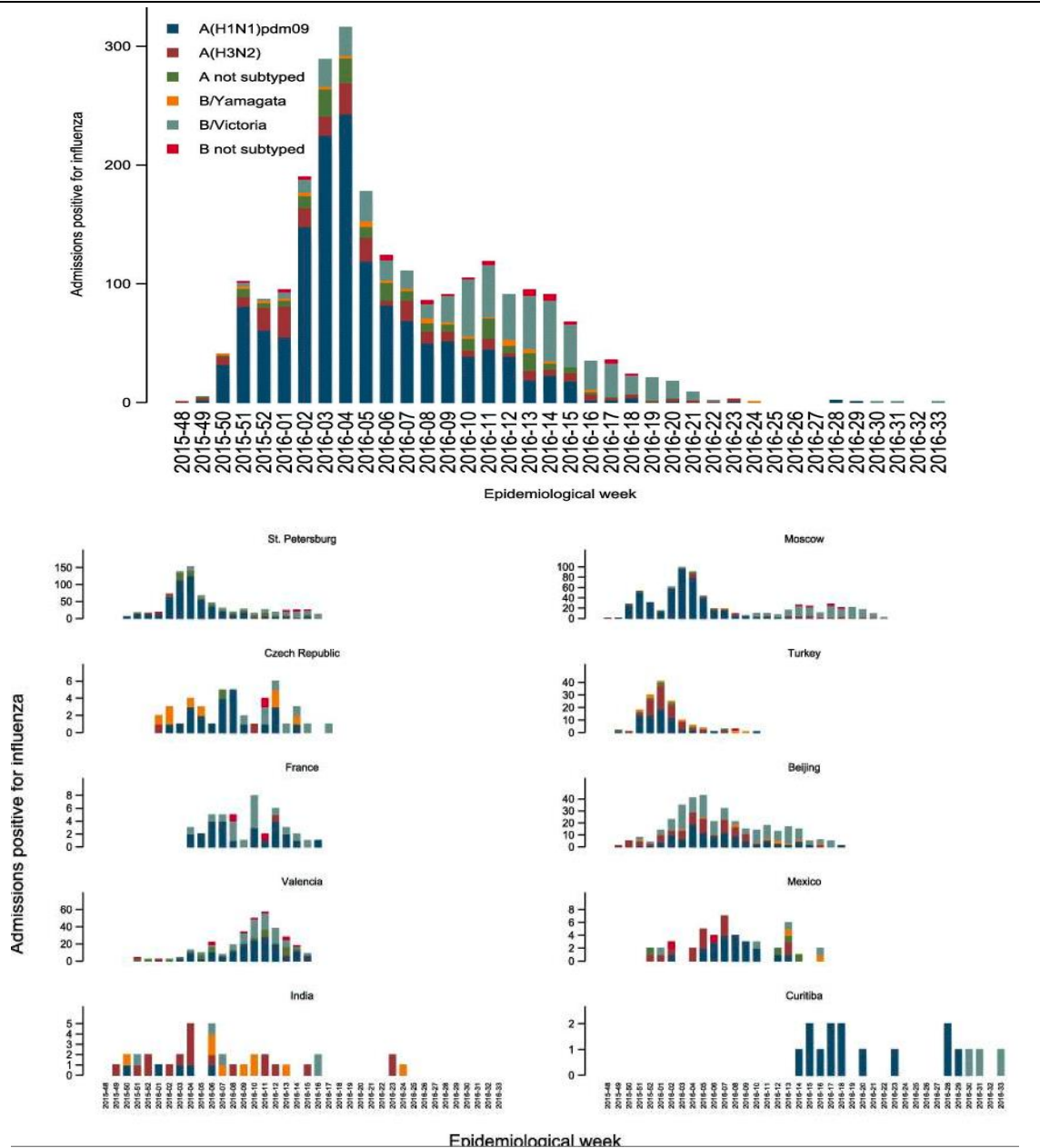
资料来源: *Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza Season: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network*, 中银国际证券

图表 32. 2014-2015 年世界各主要城市流感疫情监控情况



资料来源: *Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2014–2015 season: annual report from the Global Influenza Hospital Surveillance Network*, 中银国际证券

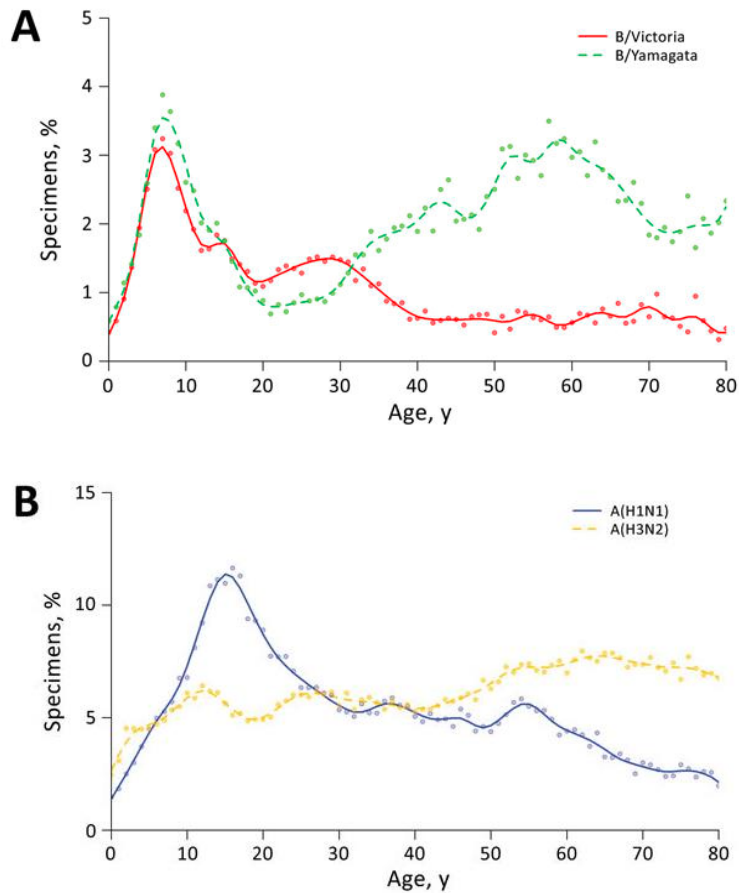
图表 33. 2015-2016 年世界各主要城市流疫情监控情况



资料来源: *Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015–2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network*, 中银国际证券

甲流病毒和乙流病毒在不同年龄段导致的发病率不同，在对流感病毒进行预防时需有针对性地考虑在儿童及青少年中的免疫效果。Juan Yang 等学者分析 2005 年至 2016 年间中国各地区省级医院的 249 万个流感病例后发现，乙流病毒在 10 岁以下儿童中致病率较高，而且山形型乙流病毒在 50 至 70 岁的人群中也有较高感染率。甲流病毒中，H1N1 甲流病毒在 10 岁至 20 岁年龄段感染率较高，H3N2 甲流病毒则在各年龄段中都保持一定的致病率（在 50 至 70 岁的人群中略高）。中国范围内流感病毒在 17 岁及以下年龄段中具有高致病率与 H1N1 甲流病毒和两种乙流病毒均有关。

图表 34. 2005-2016 年中国的流感监控数据说明 17 岁及以下人群是高发人群，50-70 岁人群对山形型乙流病毒和 H3N2 甲流病毒易感



资料来源: Variation in Influenza B Virus Epidemiology by Lineage, China, 中银国际证券

由于流感病毒株的耐药性演化，流感疫苗成为世界范围内更普遍的选择。当前的流感疫苗主要分三代，全病毒灭活流感疫苗、灭活裂解疫苗和亚单位疫苗（组分疫苗），其中灭活裂解疫苗由于免疫原性和安全性均较好而占据市场主流（唯一一种减活疫苗 FluMist 市场占有率较低，主要应用于 17 岁以下儿童，与灭活疫苗相比竞争力不高）。全病毒灭活疫苗保存了内外部抗原，具备免疫原性好的优点，但同时由于病毒颗粒大，未能剔除类脂质物质，副反应发生率也较高。灭活裂解疫苗是将病毒灭活裂解后，滤除类脂质，在疫苗中保留内外抗原，从而使其具有免疫原性和安全性俱佳的效果，在全球得到广泛应用。亚单位疫苗仅含有外部抗原，不含内部抗原和类脂质，特点是安全性好、副反应少、但免疫原性略差，保护率也相对较低。

图表 35. 美国获批流感疫苗市场情况

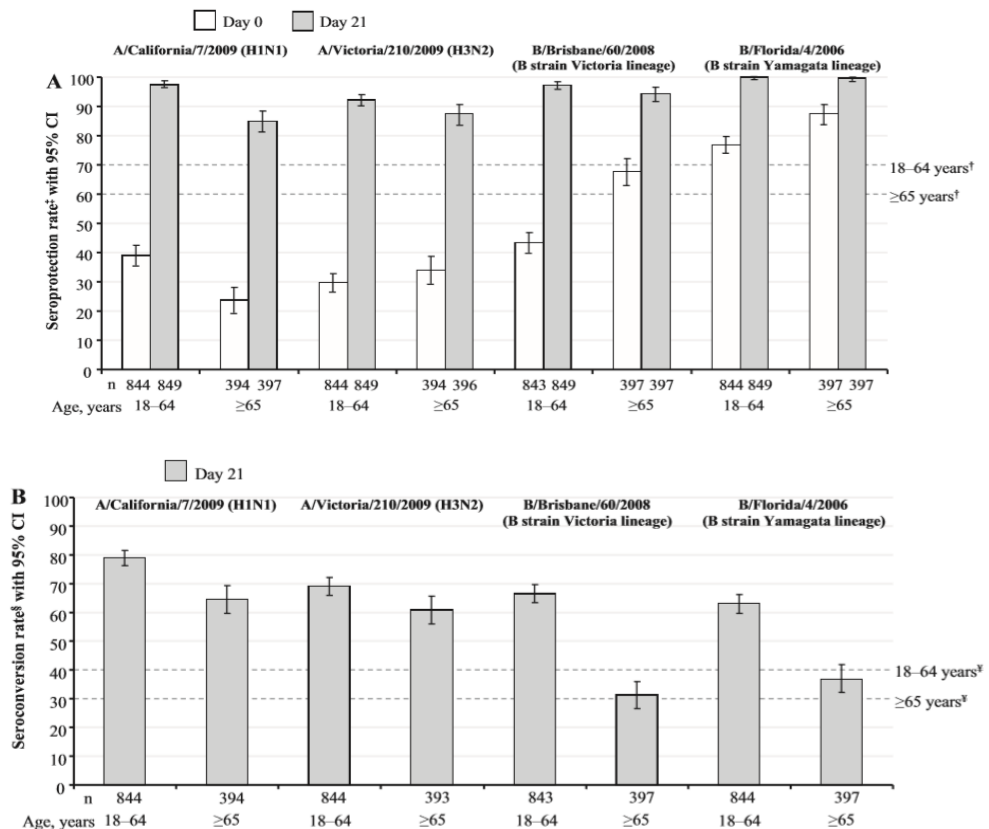
产品名	类型	价数	生产商	美国上市时间	适用年龄
Afluria	裂解流感疫苗	三/四价	Seqirus	2007(四价 2016 年获批)	5 岁及以上
Fluad	亚单位流感疫苗	三价	Seqirus	2015	65 岁及以上
Flucelvax	动物细胞培养的裂解流感疫苗	三/四价	Seqirus	2012(四价 2016 年获批)	4 岁及以上
Fluarix	裂解流感疫苗	三/四价	GSK	2005(四价 2012 年获批)	6 月龄及以上
Flulaval	裂解流感疫苗	三/四价	GSK	2006(四价 2016 年获批)	6 月龄及以上
FluMist	鼻喷式减活流感疫苗	四价	Medimmune (阿斯利康旗下企业)	2003	2 岁至 49 岁
Flublok	重组流感疫苗	三/四价	赛诺菲	2013(四价 2016 年获批)	18 岁及以上
Fluzone	裂解流感疫苗	三/四价	赛诺菲	1980(四价 2013 年获批)	6 月龄及以上
Fluzone High-Dose	裂解流感疫苗	三价	赛诺菲	2009	65 岁及以上
Fluzone Intradermal	裂解流感疫苗	四价	赛诺菲	2014	18 岁至 64 岁

注：无特殊标注的裂解流感疫苗均为鸡胚培养。CSL 收购诺华的 Flucelvax 并与自己的 Afluria、Fluad 合并成立专注流感疫苗的公司 Seqirus。

资料来源：美国 CDC 官网，观研天下，中银国际证券

相比三价流感疫苗，四价流感疫苗覆盖更多流感病毒亚型，且诱导产生的抗体滴度更高。2014 年 Tinoco 等人进行的随机对照试验显示四价流感疫苗对甲型和乙型流感病毒都可诱导产生更高的抗体滴度。但整体的抗体转阳率（抗体滴度达到 1:40 以上）并不太高，尤其是 65 岁以上老年人对乙型流感病毒抗体转阳率为 30%-40%，对其他各病毒亚型的转阳率在 60% 以上。

图表 36. 四价流感疫苗对各型病毒都能诱导产生较高的抗体滴度，抗体转阳率在 60% 以上



注：图 A 纵轴（SPR：Seroprotection rate）含义是受试者血清抗体滴度达到 1:40 的比例，图 B 纵轴（SCR：Seroconversion rate）含义是抗体转阳率，即疫苗接种前后抗体滴度升高 4 倍的受试者占比。

资料来源：Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: A phase III, randomized trial, 中银国际证券

图表 37. 四价流感疫苗对甲型 H1N1 和乙型流感病毒可以诱导产生更高的抗体滴度

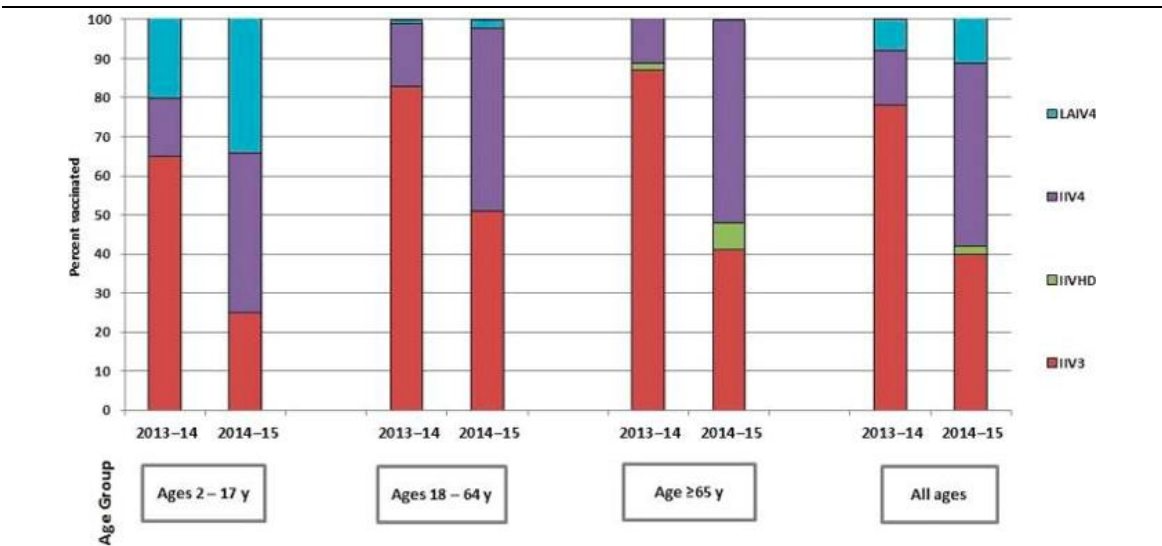
Vaccine antigen	TIV-Vic + TIV-Yam		QIV		TIV-Vic + TIV-Yam/QIV
	N	Adjusted GMT	n	Adjusted GMT	Adjusted GMT ratio (95% CI) ¹
A/California/7/2009 (H1N1)	414	160.0	1238	205.1	0.78 (0.68, 0.90)
A/Victoria/210/2009 (H3N3)	415	147.6	1237	124.2	1.19 (1.05, 1.35)
B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)	203	133.0	1240	177.2	TIV-Vic/QIV 0.75 (0.65, 0.87)
B/Florida/4/2006 (Yamagata lineage)	211	311.7	1241	396.2	TIV-Yam/QIV 0.79 (0.69, 0.90)

注：TIV-Vic、TIV-Yam 均为三价流感疫苗，QIV 为四价流感疫苗。

资料来源：Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: A phase III, randomized trial, 中银国际证券

由于四价流感疫苗覆盖病毒亚型多、免疫原性更好，因此正逐渐替代三价流感疫苗。美国地区 2013 年至 2015 年的数据说明，在各年龄段中四价流感疫苗接种比例呈上升趋势而三价流感疫苗的接种比例在下降。

图表 38. 2013-2015 年美国地区四价流感疫苗在各年龄段使用比例上升，三价流感疫苗比例下降

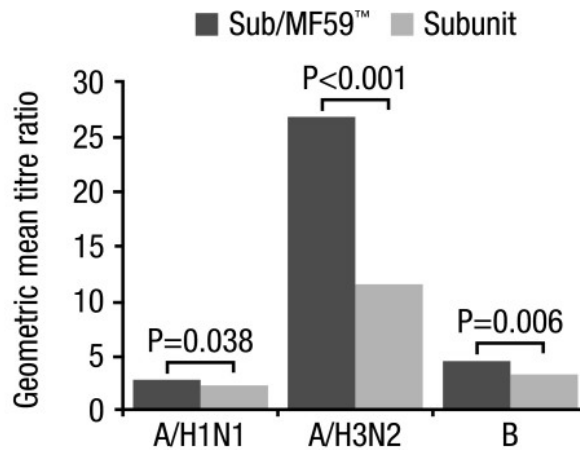


注：LAIV4 指鼻喷式减活四价流感疫苗 FluMist，IIV4 指四价灭活流感疫苗，IIVHD 指高剂量灭活三价流感疫苗，IIV3 指三价灭活流感疫苗。

资料来源：2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type, 中银国际证券

在 60 岁及以上群体中，亚单位结合疫苗 (Fluad) 效果优于裂解疫苗，这与 Fluad 使用的佐剂 MF59 相关。2008 年中国学者 Rongcheng Li 对 Fluad 在 60 岁以上老年群体中的效果进行了研究，受试者按 2:1 的比例分组接种 Fluad 和裂解疫苗，随后对受试者进行 22 天的随访并进行血清学分析和安全性评估。评估结果显示，Fluad 可产生更高的抗体滴度，且对于 H3N2 甲流病毒和乙流病毒的免疫反应更显著。Fluad 的免疫效果与其使用的佐剂 MF59 相关，该佐剂被证明能有效增强对流感病毒的免疫原性。

图表 39. 在 60 岁及以上群体中，Fluad 对流感病毒的抗体滴度高于裂解疫苗

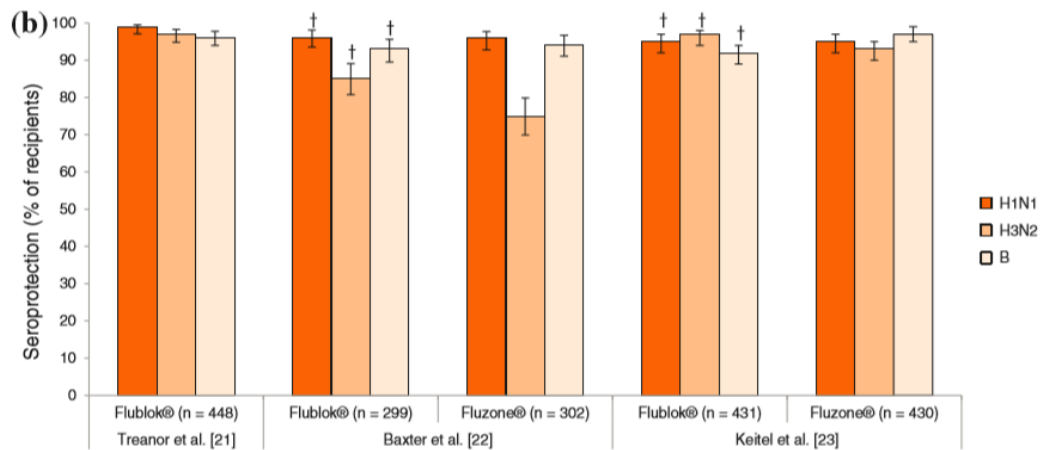


注：Sub/MF59 指亚单位疫苗 Fluad，Subunit 指不含 MF59 佐剂的流感裂解疫苗。

资料来源：Safety and immunogenicity of an MF59™-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects，中银国际证券

上述已有的研究表明，亚单位疫苗保护效果优于流感裂解疫苗，而后者又优于全病毒灭活疫苗，虽然目前基因工程疫苗非劣效于裂解疫苗但成本较高。P.H.Yang 的研究总结了基因工程疫苗 Flublok 在 50 岁及以上人群中的免疫效果，发现对于甲型和乙型流感病毒，Flublok 的免疫效果非劣效于裂解疫苗。

图表 40. 在 50 岁及以上群体中，基因工程疫苗 Flublok 非劣效于流感裂解疫苗

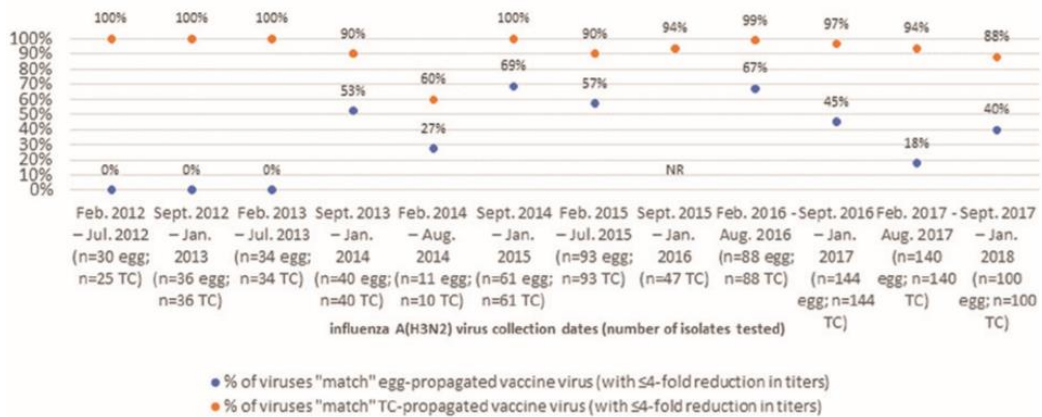


注：对比研究为左起第二和第三个研究。Flublok 为基因工程疫苗，Fluzone 为裂解疫苗。

资料来源：Recombinant Trivalent Influenza Vaccine (Flublok): A Review of Its Use in the Prevention of Seasonal Influenza in Adults，中银国际证券

从流感病毒培养的细胞基质发展看，动物细胞培养的流感裂解疫苗 Flucelvax 对流感病毒亚型的覆盖比例优于经鸡胚细胞培养的裂解疫苗（这与动物细胞基质培养的流感病毒不易发生变异有关）。H3N2 是世界范围内流感爆发早期的主要致病源，非洲、欧洲和部分亚洲地区的数据显示，在 2012 年至 2017 年每年的流感爆发期间，Flucelvax 对 H3N2 的各亚型均有较高的覆盖率（超过 60%）。相比于经鸡胚培养的裂解疫苗，Flucelvax 对 H3N2 有更好的防护效果。

图表 41. Flucelvax 对 H3N2 病毒各亚型的覆盖比例高于经鸡胚培养的裂解疫苗

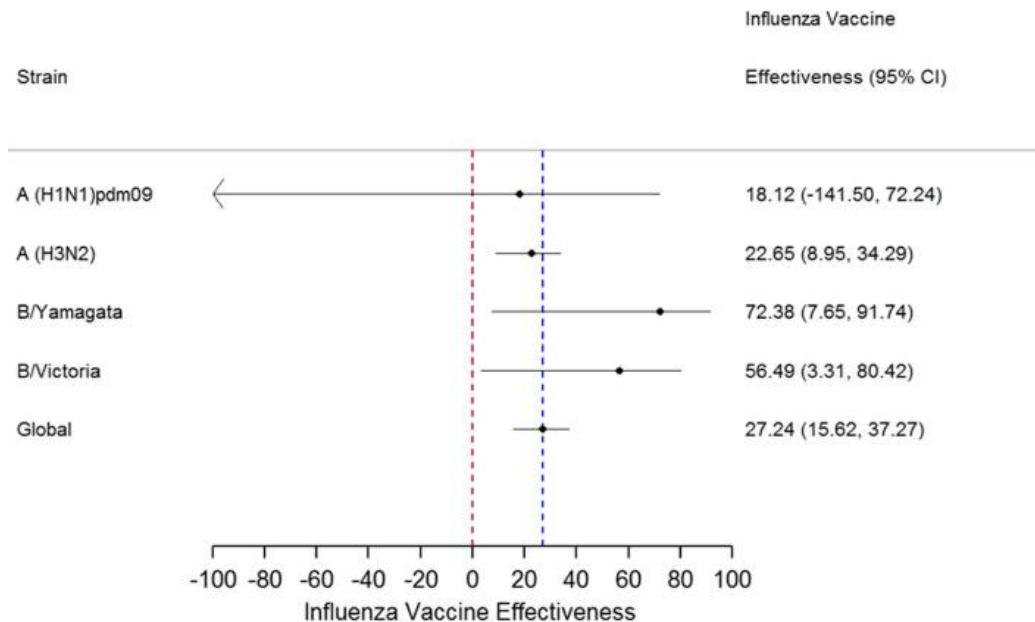


注：橙色点表示动物细胞培养的裂解流感疫苗 Flucelvax 覆盖 H3N2 各病毒亚型的比例，蓝色点表示鸡胚培养的流感裂解疫苗覆盖 H3N2 各病毒亚型的比例。

资料来源：Retrospective Evaluation of Mismatch From Egg-Based Isolation of Influenza Strains Compared With Cell-Based Isolation and the Possible Implications for Vaccine Effectiveness, 中银国际证券

流感疫苗有效率普遍偏低，通用型疫苗将成为发展趋势。2016 至 2017 年流感季期间，一项在全球 13 个城市中进行、涉及一万多人的研究分析了流感疫苗对甲流病毒（H1N1、H3N2）和乙流病毒（山形型、维多利亚型）的免疫效果。GIHSN 的分析结果显示，世界范围内经调整的流感疫苗有效率偏低，尽管对于乙流病毒的免疫效果好于对甲流病毒的免疫效果，但总体的有效率仅为 27%。流感疫苗有效率偏低与流感病毒容易变异的特性有关，因此为了提高整体有效率，针对所有变异亚型的通用流感疫苗成为发展趋势。

图表 42. 2016-2017 年世界范围内流感疫苗有效率偏低



资料来源：Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), 中银国际证券

当前中国已上市的四价流感疫苗生产厂家数量较少，且以流感裂解疫苗为主。为了提高流感疫苗的保护率和有效性，亚单位疫苗以及动物细胞培养基质培养的流感疫苗将会成为国内的发展趋势。



图表 43. 中国四价流感疫苗市场及在研情况

疫苗类型	剂量类型	生产商	目前状态
裂解流感疫苗	成人型	华兰生物	已上市
	儿童型	华兰生物	审批中
裂解流感疫苗	成人型	江苏金迪克	审批中
裂解流感疫苗	儿童型/成人型	长春所	审批中
裂解流感疫苗	成人型	武汉所	III 期
裂解流感疫苗	儿童型/成人型	北京科兴生物	III 期 (成人规格已完成 III 期)
裂解流感疫苗	成人型	上海所	III 期
裂解流感疫苗	成人型	智飞龙科马	III 期

资料来源：医药魔方，中银国际证券

联合疫苗

以 DTP 为基础的联合疫苗

1 岁以内儿童接种二类苗达 14 剂次，加上免疫规划的一类苗高达 30 剂次，因此联合疫苗是儿童疫苗发展的必然趋势。1948 年第一支全细胞百白破疫苗 (DTwP, 铝佐剂) 上市，但由于全细胞百日咳疫苗引起的不良反应发生率较高甚至产生神经毒性，1972 年 Sato 分离出保护性抗原丝状血凝素 (FHA) 使得无细胞百日咳疫苗成为可能，1981 年第一支无细胞百白破疫苗 (DTaP₂, 共纯化、铝佐剂) 上市，1993 年第一支全细胞四联疫苗 DTwP-Hib 上市 (惠氏 Lederle/Praxis)，1996 年第一支无细胞四联疫苗 DTaP₂-Hib 上市 (TriHiBit, 赛诺菲巴斯德)，1998 年第一支五联疫苗 DTaP₅-IPV/Hib 上市 (Pentacel, 赛诺菲巴斯德)，2000 年第一支六联疫苗 DTaP₅-IPV/Hib/HBV 在欧洲上市 (Hexavac, 巴斯德与默克合作开发)，2000 年上市的另一个六联疫苗为 DTaP₂-IPV/Hib/HBV (Infanrix Hexa, GSK, PRP-TT, HBV 组分由汉逊酵母表达)。

联合疫苗不是几种抗原组分的简单混合，各组分之间会发生化学或物理作用导致各类抗原的免疫原性发生改变，因此联合疫苗最核心的问题是解决各抗原间是否会产生相互影响，降低某抗原的免疫应答水平。以 DTaP 为基础的联合疫苗中最常见的抗原冲突为对乙肝 HepB 的抑制，虽然佐剂、DTaP 短期会抑制 Hib PRP 抗体表达水平，但是长期不会影响免疫应答。另外，有充分的临床证据表明，DTaP 为基础的联合疫苗与肺炎结合疫苗或脑膜炎结合疫苗同时使用并不会引起免疫应答的相互抑制 (第四部分技术篇提到的 TT 载体蛋白过载导致的免疫抑制情况除外)。其次为终产品的稳定性 (要求达到 2 年以上)，抗原外其他成分如佐剂、缓冲剂、防腐剂等都需要重新配伍，对于多价疫苗这个问题比较容易解决，因为疫苗中成分相同，但对于多联疫苗需要保证联合后的成品稳定。如 DTP-IPV/Hib 是预先填充在双室针筒内的液体 DTP-IPV 加上冻干的 Hib 结合抗原，在使用时即时混合，DTP 的防腐剂硫柳汞会破坏 IPV 活性，故不能混装在一个瓶中而用双室针筒，目前也有疫苗产品将硫柳汞替换为 2-苯氧基乙醇。

- **四联疫苗**：DTaP/Hib 四联初次免疫时虽然 Hib PRP 抗体水平下降，在加强免疫后 PRP 抗体水平升高，与单独接种 Hib 相比，四联苗长期保护率无显著差异。四联疫苗 DTaP/IPV 与单独接种 IPV 相比无显著差异。
- **五联疫苗**：我国临床试验显示，无论采用 2、3、4 或 3、4、5 月龄进行基础免疫 DTaP-IPV/Hib，并在 18-20 月龄进行加强免疫，其血清抗体滴度和抗体转阳率均不低于单独接种的效果，且局部不良反应和全身不良反应发生率相似。五联疫苗 DTaP-HepB/Hib，HepB 的转阳率低于单独接种的效果，因此含有 HepB 的五联或六联疫苗应在第 2、6 月接种。
- **六联疫苗**：2000 年上市的两款六联苗 DTaP-IPV/Hib/HBV 实际上最终临床应用都不太顺利，GSK 产的六联苗 Infanrix Hexa 中 Hib 相应抗体滴度降低未在美国获批上市。而赛诺菲巴斯德和默克合作的六联苗 Hexavac 因为 HepB 相应抗体不能提供长期免疫保护，而且 2 岁儿童在接种后的两天内死亡率有升高趋势，因此 Hexavac 于 2005 年在欧洲撤回。2012 年赛诺菲巴斯德的新款六联疫苗 Hexaxim 在欧洲上市 (又名 Hexyon/Hexacima)，该疫苗将 HBsAg 抗原含量提高了 10ug/剂 (汉逊酵母表达)，避免了 HepB 长期免疫应答不足的问题 (之前 Hexavac 中 HBsAg 抗原含量为 5ug/剂，而 Infanrix Hexa 为 10ug/剂)，且为全液体不含防腐剂硫柳汞的新型疫苗，并得到了 WHO 的推荐。



- **七联疫苗**：由于乙肝疫苗最佳接种时间为 0、2、6 月，因此六联疫苗 DTaP-IPV/HBV/Hib 在 2、6 月接种，在第 4 个月接种五联疫苗 DTaP-IPV/Hib。目前七联疫苗的升级方向为加入 C 群脑膜炎抗原 (MCC)，而脑膜炎疫苗在 2、4 月接种，若制备成联合疫苗接种计划变为：0 月接种乙肝疫苗，2 月接种七联疫苗、4 月接种含 MCC 的六联疫苗，6 月接种含 HepB 的六联疫苗。这样会使得整个免疫计划比较混乱，不利于临床的接种推广，而且无法覆盖 A、Y、W135 三种脑膜炎血清型，因此我们认为未来 10 年内国内多联疫苗的上限为六联，出现七联疫苗的概率较小。

HBsAg 吸附于磷酸铝时其免疫原性最佳，但 Hib 结合抗原被吸附至氢氧化铝或磷酸铝时会被水解失去抗原活性。在制备六联疫苗的吸附过程中，HBsAg 需要在适当的酸性环境中被磷酸铝吸附，然后依次加入 DTP 抗原并使溶液环境调整至接近中性，最后才能加入 Hib 结合抗原，最佳的方式是不含氢氧化铝。GSK 的六联苗 Infanrix Hexa 未在美国获批上市，通过分析其抗原成分及来源都不存在任何问题，最大的问题在于同时使用了氢氧化铝和磷酸铝佐剂来吸附抗原成分，由于温度、时间、PH、储藏运输条件等都会影响到抗原的吸附状态和稳定性，因此很有可能在相应条件发生变化后 Hib 结合抗原被铝佐剂吸附降解，导致 Hib 相应抗体滴度降低。

图表 44. GSK 的六联疫苗 Infanrix Hexa 核心抗原成分及生产来源

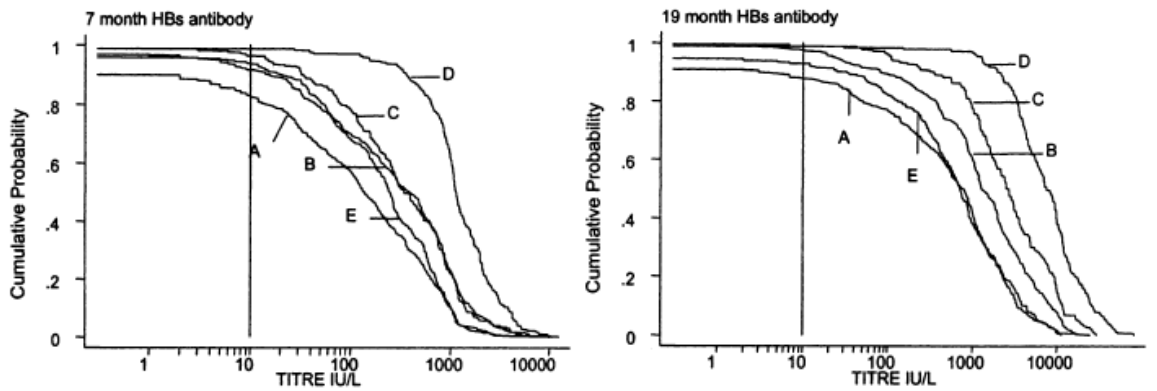
	抗原成分	临床有效性血清学抗体评价指标	抗原制备来源
D	甲醛脱毒白喉类毒素	≥0.1IU/ml	白喉棒状杆菌培养
T	甲醛脱毒破伤风类毒素	≥0.1IU/ml	破伤风杆菌培养
aP	PT、FHA、PRN、FIM2、FIM3	暂无	百日咳杆菌培养
IPV	Mahoney,MEF-1,Saukett 三种野毒株	抗体滴度≥1:8 短期保护达到≥	Vero 细胞
Hib	荚膜多糖 PRP 结合于 TT 蛋白	0.15ug/ml, 长期保护达到 ≥1.0ug/ml	B 型流感嗜血杆菌纯化
HepB	乙肝表面抗原 HBsAg	≥10mIU/ml	基因重组酿酒酵母表达

注：百日咳五种抗原蛋白，类毒素 PT、丝状血凝素 FHA、粘附素 PRN、菌毛蛋白 2FIM2、菌毛蛋白 3FIM3

资料来源：Combination Vaccines，中银国际证券

若以 DTP 为基础的联合疫苗中含有 HepB，出生 2 月以后接种联合疫苗 HepB 的有效应答率会低于其他抗原，中国作为乙肝高发国家，新生儿应在出生 24 小时内接种乙肝疫苗实现母婴阻断（尤其母亲为携带者的高危新生儿），这之后的三针再使用含有 HepB 的联合疫苗。Nolan 进行的试验证实除了乙肝 HBs 抗体，通过联合疫苗诱导产生的免疫应答水平与分开接种的单苗一致：在 2156 名婴儿中于 2、4、6、18 月接种疫苗，A 组接种五联苗 DTP-HepB/Hib (PRP-OMPC，下同) 和安慰剂；B 组接种四联苗 DTP-HepB 和 Hib；C 组接种二联苗 Hib-HepB 和三联苗 DTP；D 组分别单独使用 DTP、Hib、HepB；E 组采用单价 HepB 在出生时免疫（出生时母婴阻断），然后用五联苗 DTP-HepB/Hib 免疫。对于白喉、百日咳和破伤风抗体水平各组均高于保护水平，而对于乙肝在第 6 月接种后 HBs 抗体 ≥10mIU/ml 的接种者占比差异较大，A-E 组分别为 83.2%、91.7%、96.5%、98.8%、93.9%，在第 18 个月接种后相应占比分别为 87.9%、97.5%、98.8%、98.8%、92.8%。在第 18 个月接种后，对于抗 Hib PRP 抗体 ≥1.0ug/ml 的接种者占比都超过 97%。导致这一情况的可能原因是 Hib 和 DTP 抗原成分协同抑制了 HBs 抗体的产生。

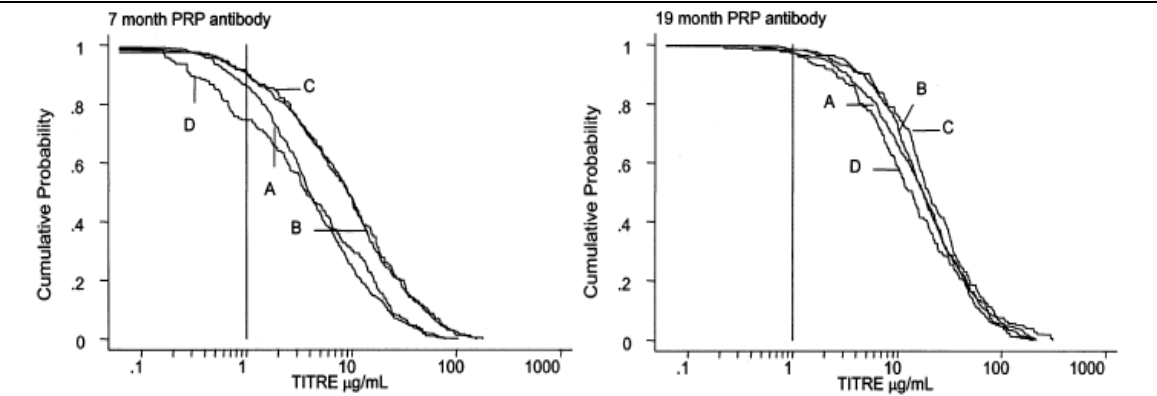
图表 45. 第 7 和第 19 个月五组新生儿在不同疫苗接种方案下乙肝 HBs 抗体转阳率



注：横轴为乙肝 HBs 抗体滴度值，纵轴为相应滴度下抗体转阳百分比。

资料来源：A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity, 中银国际证券

图表 46. 第 7 和第 19 个月五组新生儿在不同疫苗接种方案下 Hib PRP 抗体转阳率



注：横轴为 Hib 抗原 PRP 的抗体滴度值，纵轴为相应滴度下抗体转阳百分比。

资料来源：A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity, 中银国际证券

目前世界范围内上市的最佳六联疫苗为赛诺菲巴斯德和默克合作于 2016 年上市的 Vaxelis。该疫苗在美国上市前与五联疫苗 (Pentacel, DTaP₅-IPV/Hib) + 乙肝疫苗 (Recombivax HB) 进行的随机对照试验三期试验结果显示非劣效，且同时接种肺炎球菌疫苗 PCV13 和轮状病毒疫苗 RV5 对其没有影响。

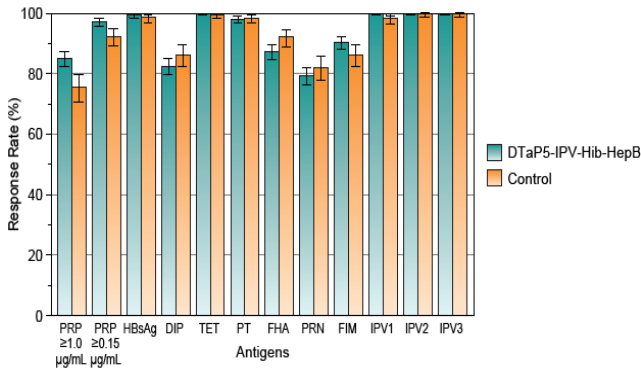
图表 47. 六联疫苗 Vaxelis 核心抗原成分

	抗原成分	含量	抗原制备来源
D	甲醛脱毒白喉类毒素	15Lf	白喉棒状杆菌培养
T	甲醛脱毒破伤风类毒素	5Lf	破伤风杆菌培养
aP	PT	20ug	百日咳杆菌培养
	FHA	20ug	
	PRN	3ug	
	FIM2&3	5ug	
IPV	Mahoney 毒株	40 D 抗原单位	Vero 细胞
	MEF-1 毒株	8 D 抗原单位	
	Saukett 毒株	32 D 抗原单位	
Hib	荚膜多糖 PRP 结合于 OMPC 蛋白	3ug, 50ug	B 型流感嗜血杆菌纯化
HepB	乙肝表面抗原 HBsAg	10ug	基因重组汉逊酵母表达
佐剂	磷酸铝	319ug	-

注：Lf 絮状沉淀反应单位；OMPC 大肠埃希菌外膜蛋白，将 TT 载体蛋白换为 OMPC 载体蛋白目的是为了减少 DTaP 抗原成分与 Hib PRP 竞争淋巴细胞表位，防止相应抗体表达不足。

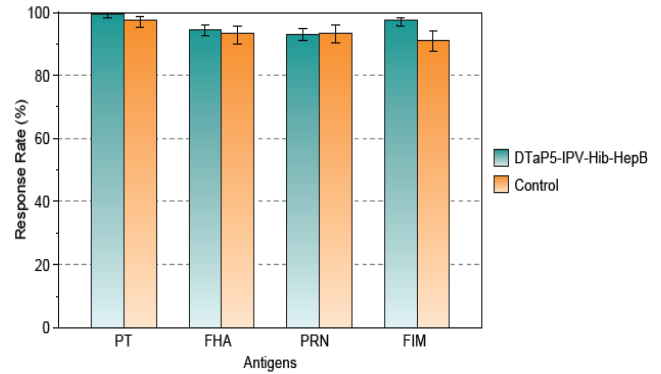
资料来源：Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP₅-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP-IPV-Hib), 中银国际证券

图表 48. 基础免疫后 11 种抗原免疫应答水平无差异



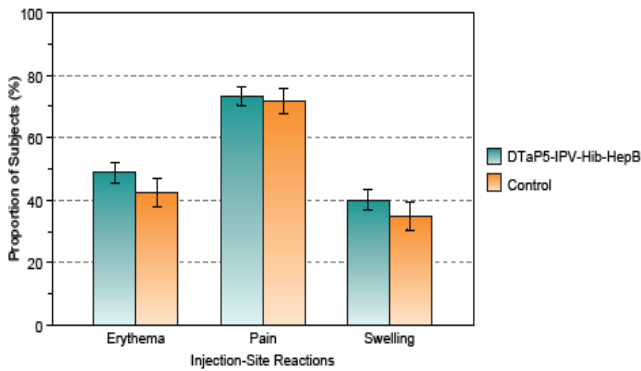
资料来源: hase III Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Combination Vaccine Against Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP5), Polio (IPV), Haemophilus influenzae type b (Hib; PRP-OMPC), and Hepatitis B (HepB) in US Infants, 中银国际证券

图表 49. 接种后第 15 个月 aP 抗原免疫应答情况



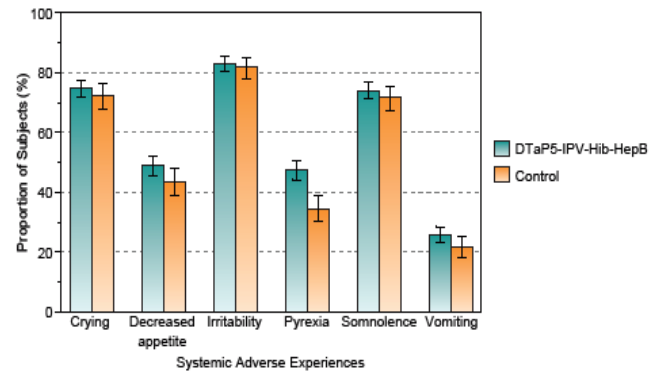
资料来源: A Phase III Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Combination Vaccine Against Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP5), Polio (IPV), Haemophilus influenzae type b (Hib; PRP-OMPC), and Hepatitis B (HepB) in US Infants, 中银国际证券

图表 50. 接种 5 天内局部不良反应无差异



资料来源: ase III Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Combination Vaccine Against Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP5), Polio (IPV), Haemophilus influenzae type b (Hib; PRP-OMPC), and Hepatitis B (HepB) in US Infants, 中银国际证券

图表 51. 接种 5 天内系统性不良反应无差异



资料来源: A Phase III Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Combination Vaccine Against Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP5), Polio (IPV), Haemophilus influenzae type b (Hib; PRP-OMPC), and Hepatitis B (HepB) in US Infants, 中银国际证券

赛诺菲巴斯德五联疫苗中脊灰是野毒株(Salk 株),DTaP 中百日咳抗原为 PT 和 FHA,Hib 抗原为 PRP-TT。康泰的 IPV 是减毒驯化株 (Sabin 株) 且 DTP 中百日咳抗原为三组分 PT、FHA 和 PRN。IPV 从野毒株替换为减毒株是 WHO 大力推荐的,因为野毒株对生产作业环境要求非常高,增加了生产成本同时也存在生物安全问题。

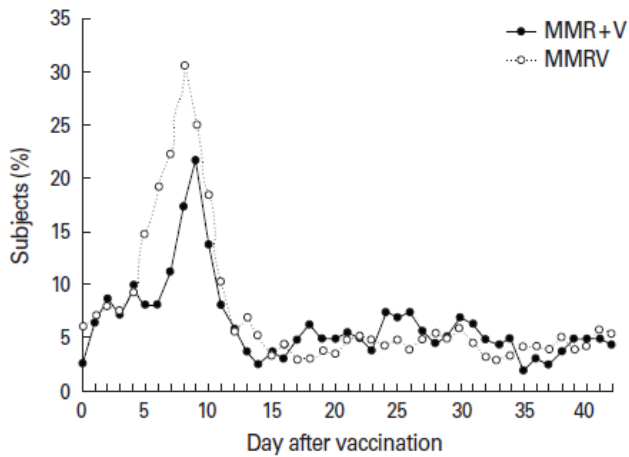
以 DTP 为基础的多联疫苗各产品间百日咳抗原种类存在差异,百日咳抗原组分有类毒素 PT、丝状血凝素 FHA、粘附素 PRN、菌毛蛋白 2、菌毛蛋白 3,根据选用的抗原数量不同,常见 DTaP₁、DTaP₂、DTaP₃、DTaP₅ 含有 1-5 个百日咳抗原组分的多联疫苗。联合疫苗中白喉和破伤风类毒素的产量较大,生产工艺稳定,无细胞百日咳抗原是通过硫酸铵盐沉淀抗原,然后采用蔗糖密度梯度离心去除内毒素,再用戊二醛或甲醛脱毒,最后加入氢氧化铝及白喉和破伤风类毒素制成 DTaP。该共纯化工艺中百日咳抗原 PT 和 FHA 等是同时纯化分离的,但共纯化工艺存在局限(含有未知抗原成分且主要抗原成分之间比例很难稳定控制),使得批间生产存在差异,其中的未知抗原可能会对联合疫苗的其他组分产生干扰。随着联合的抗原种类增加,疫苗龙头探索采用柱层析工艺纯化 aP 抗原,目前国产五联苗色谱柱层析单独纯化的工艺已经摸索成熟。

麻腮风水痘联合疫苗 (MMRV) :

麻腮风三联疫苗 (MMR, 默克) 于 1971 年上市, 2005 年麻腮风水痘四联疫苗 (ProQuad, 默克) 上市, 2006 年 GSK 的 MMRV 也于欧洲上市 (Prorix-tetra)。目前上市的 MMRV 疫苗包含了不同的麻疹和流行性腮腺炎毒株, 风疹毒株 (RA27/3) 和水痘毒株 (pOka) 大都相同。

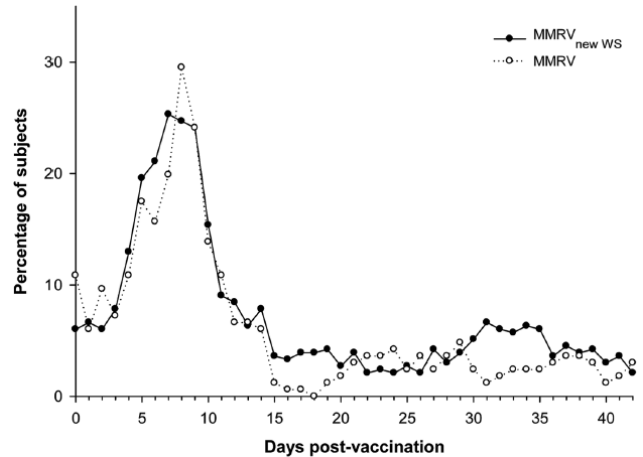
麻腮风和水痘的初免年龄为 12 月龄, 第二剂加强针在 4-6 岁接种, 接种后免疫效果可持续 3 年以上。大量临床研究证实, MMRV 四联疫苗与单独接种 MMR 三联疫苗和水痘疫苗具有相同的免疫保护效果, 一般第一剂接种后除了腮腺炎抗体转阳率在 90% 左右、其他三种抗体转阳率都在 97% 以上, 当接种 2 剂后四种抗体转阳率都能达到 100%。虽然 11-24 月龄儿童接种 MMRV 有增加高热惊厥的可能性 (一般在第一剂接种后的 5-12 天为高发期), 但是提高程度有限且发热情况基本可以耐受。无论是韩国进行的开放随机对照试验对比了 MMRV 和 MMR+V 接种后的不良反应情况, 还是中国台湾使用自主分离的麻疹和风疹毒种制备的 MMRV 四联疫苗与外企疫苗对照, 结果显示最常见的不良反应发热情况与单独接种 MMR+V 或与 GSK 的 Prorix-tetra 没有显著差别。**说明 MMRV 四种毒株不容易出现返祖现象, 疫苗制备过程工艺方面没有较大的难度, 核心在于四种毒株的分离和减毒培养。**

图表 52. 进行的对照试验中单独接种或四联疫苗接种第一剂疫苗后 0-45 天内发热的发生率



资料来源: *immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumpsrubella-varicella vaccine: an open-labeled, randomized trial in healthy Korean children*, 中银国际证券

图表 53. 台湾采用新的麻疹和风疹毒种制备的四联疫苗或 GSK 的四联疫苗第一剂接种后 0-45 天发热的发生率



资料来源: *Immunogenicity and safety of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine using new measles and rubella working seeds in healthy children in Taiwan and Singapore*, 中银国际证券

附录图表 54. 报告中提及上市公司估值表

公司代码	公司简称	评级	股价	市值	每股收益(元/股)		市盈率(x)		最新每股净
			(元)	(亿元)	2018A	2019E	2018A	2019E	资产 (元/股)
300601	康泰生物	增持	64.22	414	0.68	0.87	94	74	3.10
300122	智飞生物	买入	46.95	751	0.91	1.53	52	31	2.93
300142	沃森生物	增持	27.43	422	0.69	0.19	40	144	3.02
6185.HK	康希诺生物	未有评级	32.46	72	-0.90	-	-	-	3.12
SVA.O	科兴生物	未有评级	44.53	32	2.34	-	19	-	24.50

资料来源: 万得, 中银国际证券

注: 股价截止7月31日, 未有评级公司盈利预测来自万得一致预期



风险提示

出现疫苗接种事故：由于二类苗接种人群大都是6-7岁以下婴幼儿及儿童，如果出现大量不良反应或其他事故，会影响行业整体的疫苗销量；

市场竞争加剧：大品种会吸引企业投入研发和生产，随着时间推移，部分大品种存在竞争加剧的可能；

上市公司业绩不达预期：由于疫苗的供需除了受到需求端和市场推广的影响，还受到批签发进度的影响和进口疫苗供应量的影响，因此可能存在上市公司业绩无法达到指引的情况。

披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，将通过公司网站披露本公司授权公众媒体及其他机构刊载或者转发证券研究报告有关情况。如有投资者于未经授权的公众媒体看到或从其他机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

公司投资评级：

- 买入：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 20% 以上；
- 增持：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 10%-20%；
- 中性：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数变动幅度在 -10%-10% 之间；
- 减持：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数跌幅在 10% 以上；
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

行业投资评级：

- 强于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现强于基准指数；
- 中性：预计该行业指数在未来 6 个月内表现基本与基准指数持平；
- 弱于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现弱于基准指数。
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人士，或将此报告全部或部分内容发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司及其附属及关联公司版权所有。保留一切权利。

中银国际证券股份有限公司

中国上海浦东
银城中路 200 号
中银大厦 39 楼
邮编 200121
电话: (8621) 6860 4866
传真: (8621) 5888 3554

相关关联机构:

中银国际研究有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
致电香港免费电话:
中国网通 10 省市客户请拨打: 10800 8521065
中国电信 21 省市客户请拨打: 10800 1521065
新加坡客户请拨打: 800 852 3392
传真: (852) 2147 9513

中银国际证券有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
传真: (852) 2147 9513

中银国际控股有限公司北京代表处

中国北京市西城区
西单北大街 110 号 8 层
邮编: 100032
电话: (8610) 8326 2000
传真: (8610) 8326 2291

中银国际(英国)有限公司

2/F, 1 Lothbury
London EC2R 7DB
United Kingdom
电话: (4420) 3651 8888
传真: (4420) 3651 8877

中银国际(美国)有限公司

美国纽约市美国大道 1045 号
7 Bryant Park 15 楼
NY 10018
电话: (1) 212 259 0888
传真: (1) 212 259 0889

中银国际(新加坡)有限公司

注册编号 199303046Z
新加坡百得利路四号
中国银行大厦四楼(049908)
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371