



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——政策篇

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

■ 对于疫苗行业的投资特点，我们认为符合相对合适位置买入并长期持有的策略，依据有三：1. 无论从美国百年疫苗发展史看还是未来国内外的监管趋势，在监管趋严的背景下，势必会提高疫苗在中国市场的技术门槛，疫苗行业集中度会不断提升；2. 新一代疫苗上市使用或生产需要30-40年左右的时间，一代技术从逐渐成熟到疫苗上市使用或生产技术的再次升级需要10-15年（即一代疫苗的生命周期在15年左右），现有的企业在2005-2006年就已经开始立项研发，通过技术引进及十多年的消化吸收和工艺摸索，目前已经达到相对成熟水平，后续仍处于一个成本持续下降的通道，未来5-10年内中国市场更多企业之间的竞争。最优秀疫苗生产企业的筛选标准有三：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。

■ 由于疫苗技术及市场的特性决定了头部效应非常明显，美国疫苗行业具备典型的“二八原则”。1901年美国有8家疫苗生产企业，至2018年共备有17家企业，117年间共有31家疫苗企业退出。其中23家是因为并购而淡出（包含出现事故而被收购的企业），另外8家是由于行业负面事件的影响导致其彻底退出，产业整合成为行业集中度提升的重要原因之一。回顾美国疫苗行业出现的问题主要集中在：疫苗株出现问题（返祖）；灭活等工艺出现缺陷；佐剂性质认识不充分；原辅料安全问题（出现质量问题）；疫苗添加剂对疫苗性质的改变认知不足；上市后评价及索赔机制的建立等。由于若干次事故的出现，美国疫苗产业1902、1944和1986年经历了三次重大立法并对行业影响深远。一百多年间美国疫苗产业共经历了两段“波折”时期，使得疫苗生产企业数量下降，分别是20世纪初（8家减少到了2家）和20世纪70、80年代（18家减少到11家）。第一次主要是行业事故导致法规出台实行生产销售许可制使得企业的退出，第二次是由于无过失责任制“判定”导致针对疫苗生产企业的诉讼增加，很多企业因无力承担赔偿责任而退出。美国疫苗行业监管模式的建立是生物制品中最严格的板块，也是在多次重大事故锤炼后才有了今天的局面，因此中国的疫苗事故同样是行业发展过程中必然经历。区别于美国，疫苗行业发展历程中，中国疫苗行业《疫苗管理法》将更多依靠行政力量推动（主要是审批制度）。中国疫苗行业《疫苗管理法》两大关键词为全程管控、风险管理，同时也鼓励疫苗技术进步，对于生产企业的规模、质控、技术工艺提出了更高的要求，监管的趋势和要求完全向美国靠拢。

■ 中美两国对于疫苗上市具有相似的审批流程和要求，不同之处在于美国拥有更为完善的日常检查机制和上市后监控体系。美国的生物制品稽查模式于1997年由FDA建立，1999年将疫苗纳入监管范围，生物制品稽查整改增加了疫苗生产企业的成本，美国CDC作为最大的儿童疫苗购买方对这些疫苗价格设定了上限，而生产企业又不能通过涨价转移稽查整改的成本，曾一度影响了市场的供给，在2000-2002年造成美国市场上部分疫苗品种的短缺。FDA规定生物制品稽查采取Level I或Level II两种方式，Level I一般是在初次CGMP认证或出现药品严重不良反应或被反复投诉等问题时进行。Level II一般是对质量和生产系统及其他一个系统进行的两年一次的定期审查，标准流程有签发483表格（Form 483）、制作确定检查报告（EIR）、签发警告信（Warning Letter）、签发同意判决书（Consent Decree）及雇佣第三方帮助和监督企业进行系统整改和罚款等。美国对疫苗的上市后监控体系更为完善、数据信息挖掘更加智能，该系统由三部分构成，被动监控系统（不良事件报告系统VAERS和疫苗安全数据链接VSD）、主动监控系统（哨点系统Sentinel Initiative，包括迷你哨点和联邦合作伙伴系统）以及上市后研究。

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

(0755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001



目录

未来十年看好中国疫苗产业，投资策略宜相对合适位置买入并长期持有4

最优秀的疫苗生产企业具备三大标准：重磅品种+技术积累+质控文化 4

例一：对惠氏的收购并获得肺炎球菌结合疫苗，使得辉瑞成为疫苗行业龙头之一5

例二：GSK 四价脑膜炎疫苗优于赛诺菲，技术的升级来自从诺华收购的 Chiron 公司..9

政策篇 13

美国百年疫苗行业经历两次重大波折，监管升级提升行业门槛和市场集中度 13

美国疫苗行业事故研究——从卡特实验室事件看事故成因及行业影响 16

中美疫苗审批流程和上市后监管对比 21

中国疫苗事故及监管政策的变化升级 23

风险提示 26



图表目录

图表 1. 从 2009 年收购惠氏获得沛儿系列后辉瑞逐渐奠定了其在疫苗市场的龙头地位.....	5
图表 3. 2018 年辉瑞各业务占总营收的比重	6
图表 4. 2018 年辉瑞各疫苗营收占比	6
图表 5. 2010-2018 沛儿系列营收及同比增速.....	7
图表 6. 2012-2018 年沛儿系列与 PPV23, PCV10 销售收入对比.....	7
图表 11. 美国脑膜炎疫苗发展趋势为从单价到多价, 从多糖疫苗到结合疫苗.....	10
图表 13. GSK 的两款脑膜炎疫苗 Menveo 及 Bexsero 的技术来源	10
图表 14. Menomune (多糖疫苗,SP), Menactra(结合疫苗,SP)和 Menveo(结合疫苗,GSK) 的营收情况.....	11
图表 16. 在 11-18 岁青少年中 Menveo(GSK)比 Menactra(SP)具有更好的免疫原性.....	12
图表 17. 在 19-55 岁人群中 Menveo(GSK) 比 Menactra (SP) 具有更好的免疫原性..	12
图表 18. 1902-2018 年美国人用疫苗生产企业家数	13
图表 20.1901-2001 年美国疫苗品种数的变化	15
图表 21.索尔克脊髓灰质炎病毒灭活疫苗实际灭活效果低于理论预期.....	16
图表 22. 5 家企业生产的索尔克疫苗中不合格 (含有活病毒) 产品比例.....	16
图表 23.1955 年 4 月 15 至 5 月 7 日各公司索尔克疫苗接种后不良反应情况.....	17
图表 24.卡特实验室索尔克疫苗生产过程与其他企业操作过程对比.....	17
图表 25.1910-2008 年美国脊髓灰质炎病毒致死人数.....	18
图表 26. 生物制品实验室对索尔克疫苗生产过程要求的变化.....	18
图表 27.1983 至 2005 年与 DTP/DTaP 疫苗有关的生产企业被诉讼案件数.....	19
图表 28. 1975 至 1993 年 DTP 与 DT 疫苗价格的变化.....	19
图表 29. 1975 至 1993 年部分疫苗价格的变化	19
图表 30.2000-2008 年美国流感疫苗市场份额变化情况.....	20
图表 31. 1970-2019 年美国疫苗行业部分大型兼并事件.....	20
图表 32. 美国疫苗上市审批流程	21
图表 33. 中国疫苗上市审批流程	21
图表 34. VAERS 和 VSD 的监管合作网络.....	22
图表 35. 2018 年以前我国疫苗相关监管政策一览.....	24
图表 36. 《疫苗管理法》的两大核心关键词为全程管控、风险管理.....	25
附录图表 37. 报告中提及上市公司估值表.....	27

未来十年看好中国疫苗产业，投资策略宜相对合适位置买入并长期持有

最优秀的疫苗生产企业具备三大标准：重磅品种+技术积累+质控文化

本报告与市场的差异：

- 市场提出《疫苗管理法》的出台会提升行业集中度实现强者恒强，但是并未分析怎么看待行业的监管升级和行业的未来，以及在这种情况下看好行业和个股的依据是什么。我们从美国疫苗行业上百年的发展历程中剖析过往事故和现象、寻找其发展规律，并以此为鉴提出中国疫苗行业的投资特点及选择个股的标准，并对“短期看品种、长期看技术和工艺”从监管政策、市场规模及增速、疫苗关键技术三大部分做了分析。
- 市场对于疫苗行业提出品种驱动的概念，但是为什么这个市场是品种驱动、重磅品种有什么特点、对公司的业绩会有什么影响并没有做出明确的分析。我们从 GSK 和辉瑞两类代表公司疫苗收入与上市品种之间的关系说明了品种对于公司持续增长的作用。并从 13 个全球大品种历史销售额分析了大品种的现金流特点及与药品现金流的差异、品种大小与发病率间的关系以及什么样的品种会成为重磅品种，通过合理假设测算出 9 类新型疫苗至 2030 年的销售规模及行业复合增速。
- 市场对于疫苗品种的分析更侧重渗透率、规模的假设和测算，实际上忽略了同样通用名的疫苗和疫苗间差距很大，由于选择的工艺路线和质控标准不同导致各家的疫苗在保护效果方面存在差别，因此对于疫苗关键技术和工艺的难点理解就至关重要。除此之外，我们从疫苗技术发展的上百年历史中总结了一代技术的跨越需要 30-40 年左右的时间，一代技术从逐渐成熟到疫苗上市使用或产品/技术的再次升级需要 10-15 年（即生命周期）。这有助于判断国内市场未来的竞争格局以及全球四大巨头品种的发展方向。
- 同时市场对于品种的免疫效果、同类各代疫苗的不同以及未来趋势缺少分析，我们深入分析了肺炎球菌疫苗、HPV 疫苗、轮状病毒疫苗、手足口病疫苗、带状疱疹疫苗、流感疫苗和联合疫苗的流行病学、免疫效果、品种间的差异和发展趋势等，对于判断不同企业管线中在研品种的价值具有借鉴意义。

对于疫苗行业的投资特点，我们认为宜采用相对合适位置买入并长期持有的策略，依据有三：

- 第一，从美国疫苗行业发展历程和监管的不断升级角度，在监管趋严的大趋势下，势必会提高对规模、成本和技术水平的要求，疫苗行业集中度会不断提升，重磅疫苗只会从技术和工艺积累深厚的企业孕育而出，这一特点国内市场也适用（见“政策篇”的分析）；
- 第二，通过对重磅品种的特性及现金流模式分析，新型疫苗在中国市场方兴未艾，根据我们的测算，2016-2030 年中国儿童&青少年新型疫苗市场的 CAGR 为 10.83%；若叠加成人疫苗市场，则 2016-2030 年总体疫苗市场的 CAGR 为 12.16%（见“市场篇”的分析）；
- 第三，从疫苗技术和产品的发展历史看，一代技术的跨越需要 30-40 年左右的时间，一代技术从逐渐成熟到疫苗上市使用或产品/技术的再次升级需要 10-15 年（即一代疫苗的生命周期在 15 年左右），现有的多联多价进口疫苗，到 2020 年已历时 40 年发展相当成熟，国内企业在 2005-2006 年就已经开始立项研发，通过技术引进及十多年的消化吸收和工艺摸索，目前已经达到相对成熟水平，后续将处于一个成本持续下降的通道，未来 5-10 年内中国市场更多是国内企业之间的竞争（见“技术篇”的分析）。

最优秀的疫苗生产企业我们认为有三个标准：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。之所以长期关注技术和工艺的积累，其原因是：

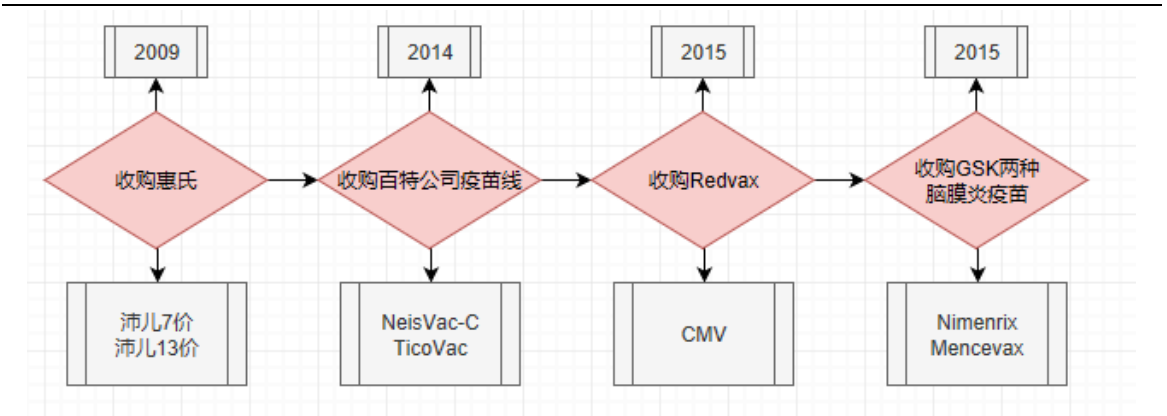
- 疫苗的产业化需要长期的经验积累。美国疫苗市场经过上百年的发展，二八格局非常明显，最终存留下来的巨头都是产业化经验非常丰富的企业。疫苗不同于其他生物药，有效的靶点及信号通路的筛选不完全适用于疫苗产业，抗体药物的分子大小为 5-10nm，而疫苗的抗原尺寸为 30-100nm，再通过铝佐剂吸附后大小达到 5000-20000nm，随着分子变大疫苗抗原组合物的稳定性要低于单抗类药物，因此疫苗对生产和质控的要求也会更高。疫苗受众的特殊性及受众面之广决定了其特殊的社会意义，发现新的抗原仅仅是创造价值的的第一步，另一个核心竞争力是工艺路线，即如何把该抗原制备成安全有效可商业化的疫苗。因此产品安全并保证免疫效果、大规模生产工艺路线的摸索、工艺的成熟稳定、生产过程的质量控制，都是围绕病毒学、免疫学和生产工艺长期积累的结果。
- 技术和工艺长期积累的价值除了产业化经验，还在于创新突破能力，纵观疫苗发展史中大品种的诞生都出自具有长期技术积累的企业。

接下来将分别通过辉瑞并购获得肺炎球菌结合疫苗（PCV）的意义，GSK 的四价脑膜炎疫苗（MCV4）为何成为后起之秀两个例子来说明：重磅品种对疫苗企业的价值，免疫效果是疫苗品种的核心竞争力，以及优秀品种的诞生都不是偶而是长期技术积累和传承的结果。

例一：对惠氏的收购并获得肺炎球菌结合疫苗，使得辉瑞成为疫苗行业龙头之一

辉瑞成立于 1849 年，早期辉瑞主要涉足制药领域，柠檬酸及二战期间青霉素的供应为辉瑞积累大量财富。1963 年辉瑞曾使用 John Enders 研制的埃德蒙顿 B 型麻疹株制造灭活疫苗 Pfizer-Vax Measles-K，尽管该疫苗在接种人群中的不良反应小于默克公司的减毒活疫苗 Rubeovax，但大多数接种疫苗的儿童一年后没有可检测到的麻疹抗体，因此该疫苗在 1968 年退出市场。1965 年辉瑞上市的麻疹减毒疫苗 Pfizer-Vax Measles-L 也在 1975 年被默克生产的 Attenuvax 减毒活疫苗替代。在疫苗方面连续失败的尝试使辉瑞长期在疫苗市场份额微弱，直至 2009 年收购惠氏获得沛儿 7 价肺炎球菌结合疫苗后才成为行业龙头之一。2014 及 2015 年，通过收购和自主研发推出 B 型、C 型以及 ACWY 型脑膜炎疫苗，但辉瑞的脑膜炎等疫苗相对 GSK 缺乏竞争力，目前疫苗业务收入仍较单一。

图表 1. 从 2009 年收购惠氏获得沛儿系列后辉瑞逐渐奠定了其在疫苗市场的龙头地位

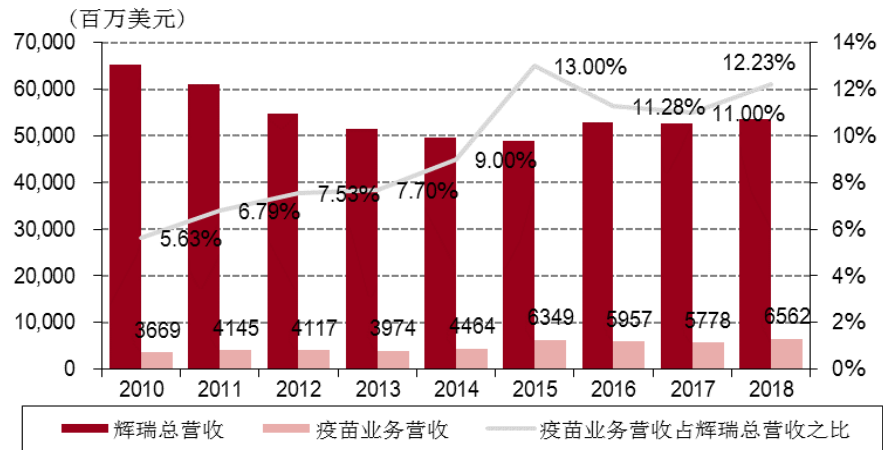


注：CMV 为巨细胞病毒疫苗、NeisVac-C 为 C 型脑膜炎疫苗、TicoVac 为森林脑膜炎疫苗

资料来源：辉瑞官网，中银国际证券

从公司财务数据看，2010-2018 年辉瑞的疫苗业务营收呈现持续上升趋势，在总营收中占比逐年增加，2018 年已超过 12%，疫苗业务在辉瑞的所有业务中逐渐占有越来越重要的地位。

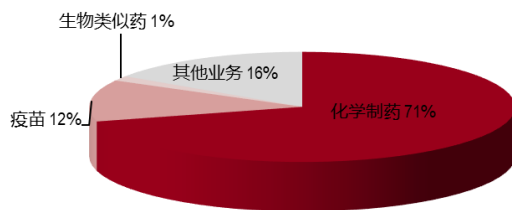
图表 2. 2010-2018 年辉瑞疫苗业务（主要是沛儿系列）占总营收比重逐年上升



资料来源：辉瑞年报，中银国际证券

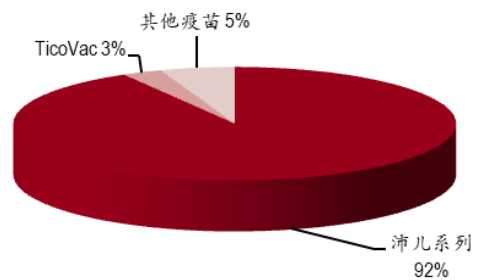
2018 年公司整体收入中 12% 来自疫苗业务，其中最核心的疫苗品类为沛儿系列（主要是 PCV13），而森林脑炎 (TicoVac) 占比仅 3%，剩下的 5% 主要来自 ACWY 四价脑膜炎疫苗和 B 型脑膜炎疫苗。2010 年 PCV13 (也称沛儿 13) 上市后表现不俗，获批之初用于 6 周-5 岁婴幼儿，适用年龄段的扩大是 PCV13 营收增长的主要驱动力。2011 年获准用于 50 岁及以上的成人；2012 年 6 月美国 CDC 的免疫咨询委员会 (ACIP) 推荐 PCV13 用于 19 岁及以上免疫功能不全的成人；2013 年获准用于 6-17 岁儿童及青少年；2014 年 ACIP 委员会再次推荐 PCV13 作为 65 岁及以上的成年人预防肺炎球菌感染的常规疫苗；2016 年 7 月获准用于 18-49 岁的成人，PCV13 至此实现了全年龄段覆盖，从而推动 PCV13 及沛儿系列进入持续增长轨道 (2016-2017 年政府采购项目的短暂变动导致沛儿系列收入下滑)。从市场销售数据看，在各年龄段免疫保护效果更优的沛儿系列相比默沙东的 PPV23 与 GSK 的 PCV10 销售额遥遥领先。

图表 3. 2018 年辉瑞各业务占总营收的比重



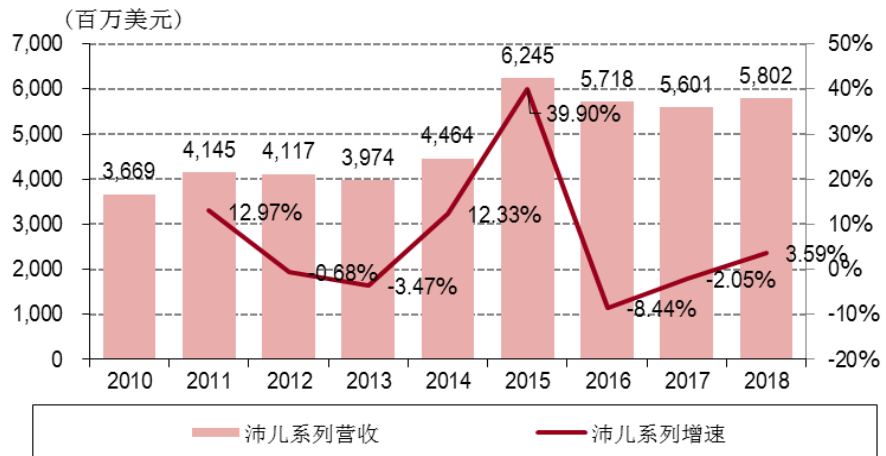
资料来源：辉瑞官网，bloomberg，中银国际证券

图表 4. 2018 年辉瑞各疫苗营收占比



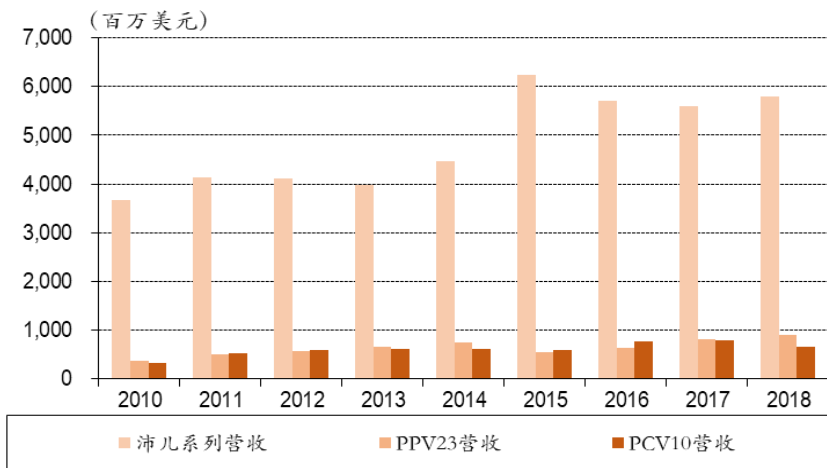
资料来源：辉瑞官网，bloomberg，中银国际证券

图表 5. 2010-2018 沛儿系列营收及同比增速



资料来源：辉瑞年报，中银国际证券

图表 6. 2012-2018 年沛儿系列与 PPV23, PCV10 销售收入对比



注：PCV10 营收数据转换汇率为 2010 年英镑兑美元汇率 1.5456

资料来源：辉瑞年报，中银国际证券

辉瑞疫苗业务的核心技术来自惠氏的传承，百年惠氏拥有深厚的大分子研究积淀

辉瑞在疫苗市场的成功，实际上是沛儿系列的成功，从本质上讲是惠氏长期积累的成果。辉瑞在收购惠氏后将研发团队分成两组，大分子和疫苗业务由原惠氏高级副总裁 Mikael Dolsten 及生物创新中心团队负责，辉瑞前全球研发主管 Martin Mackay 则领导 Pharma 子公司专注小分子。除惠氏疫苗业务原部门总经理兼执行副总 Jim Connolly 在 2009 年离职加入结核病疫苗非营利组织 Aeras 外，原惠氏的疫苗研发团队大部分加入辉瑞疫苗部门。

图表 7. 辉瑞疫苗团队高管及首席科学家变动

姓名	在辉瑞担任职务	加入辉瑞疫苗部门时间	加入辉瑞前所在公司	是否离职	离职后去向
SUSAN SILBERMANN	疫苗部门总经理	2012 至今	辉瑞	否	
MIKAEL DOLSTEN	首席科学官兼全球研究总裁	2009 至今	惠氏	否	
KATHRIN U. JANSEN	高级副总裁，疫苗研究与开发主管	2009 至今	惠氏	否	
WILLIAM C. GRUBER	疫苗临床高级副总裁	2009 至今	惠氏	否	
NICHOLAS KITCHIN	疫苗部门高级主管	2011 年至今	/	否	
NAGLAA MOHAMED	疫苗部门首席科学家	2012 至今	/	否	
Emilio A. Emini	疫苗研究和开发高级副总裁	2009-2015	惠氏	是	盖茨基金会

资料来源：领英，中银国际证券



图表 8. 原惠氏高管及首席科学家研究及从业经历



Mikael Dolsten 博士

原惠氏高级副总裁，现辉瑞首席科学官兼全球研究，发展及医疗总裁

研究成果：大规模无偏序列在药物开发中的当前和未来作用；精准医疗在药物研发中的作用；肿瘤异质性在耐药性发展中的作用；治疗注意力缺陷多动障碍的方法等



KATHRIN U. JANSEN 博士

前惠氏高级副总裁兼首席科学家，现辉瑞高级副总裁，疫苗研究与开发主管

研究成果：人乳头瘤病毒 11 型重组病毒样颗粒的 L1 主要衣壳蛋白与人角质形成细胞上的肝素和细胞表面糖胺聚糖作用机理；通过多重 Luminex 检测同时定量针对 6 型，11 型，16 型和 18 型人乳头瘤病毒的病毒样颗粒中和表位的抗体；金黄色葡萄球菌对丛生因子 A 和荚膜多糖的异质体内表达；培养与非培养侵袭性脑膜炎球菌因子 H 结合蛋白分布的差异；艰难梭菌类毒素 A 和 B 的生物物理特征等



WILLIAM C. GRUBER 博士

前惠氏临床疫苗研究副总裁，现辉瑞临床研究高级副总裁

研究成果：针对甲型流感 (H3N2) 和乙型肝炎的儿童减毒冷适应三价鼻内流感病毒疫苗；复发性呼吸道感染幼儿流感减毒活疫苗与灭活流感疫苗相对功效；使用针对呼吸道合胞病 (RSV) F 蛋白的人源化单克隆抗体减少插管婴儿气管吸出物中的 RSV 等



Emilio A. Emini 博士

前惠氏制药疫苗研发部门执行副总裁，曾任疫苗研究和开发高级副总裁，现加入盖茨基金会

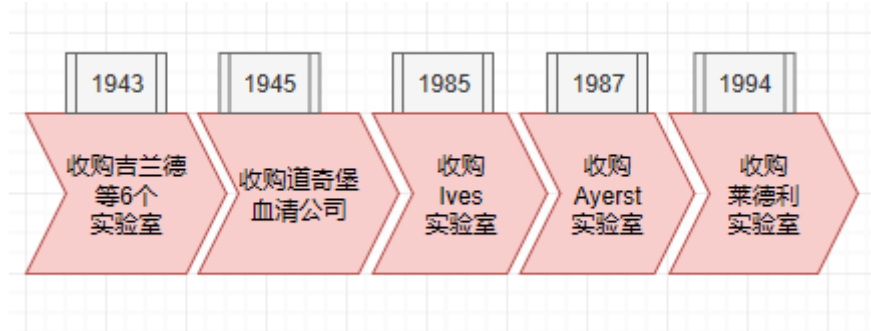
研究成果：HIV 1 型病毒体内复制的动力学；脊髓灰质炎病毒 RNA 的一级结构，基因组织和多肽表达；复制缺陷型腺病毒载体引发有效免疫的效果评估等

资料来源：辉瑞官网，中银国际证券

可以说辉瑞的疫苗技术和研发团队主要传承自惠氏，惠氏最早的疫苗生产记录可追溯至 1941 年，在近八十年的发展历程中惠氏通过收购、合作及自研完成了技术积累。1862 年 John 和 Frank Wyeth 开了一家带有小实验室的药店即惠氏的前身；1872 年惠氏发明了压片机并开始大规模生产药品；1943 年惠氏收购了吉兰德实验室等六个实验室，吉兰德实验室前身是天花疫苗先驱哈米尔亚历山大于 1882 年建立的兰卡斯特疫苗农场，通过从患者身上获得的天花病毒接种母牛并采集病变样本的方式获得纯化天花疫苗。该收购为惠氏带来天花疫苗、破伤风疫苗和伤寒疫苗及其技术，是惠氏后续研发全细胞百白破疫苗的基础。

惠氏结合疫苗技术来源是 1994 年对莱德利实验室 (Praxis, American Cyanamid) 的收购。莱德利实验室 (Lederle Laboratories) 最早隶属于 American Cyanamid, 1994 年随 Cyanamid 一起被惠氏收购, 而莱德利实验室多糖蛋白结合技术来自 1988 年被收购的 Praxis。莱德利是集疫苗生产与研发为一体的重量级实验室, 截至收购时, 拥有包括 23 价肺炎多糖疫苗, 流感疫苗, 无细胞百白破疫苗在内的多种疫苗及结合疫苗技术。1902 年美国开始执行生产许可制度后, 莱德利实验室是少数获得生产许可的实验室之一, 上市了美国生产许可制下的第一个白喉疫苗。1983 年莱德利实验室的 23 价肺炎球菌多糖疫苗 Pnu-Imune 23 获批上市, 但 Pnu-Imune 23 在婴幼儿和 50 岁以上的老人中疗效不佳 (与多糖疫苗的特性有关)。1994 年收购莱德利实验室后惠氏才具备了多糖蛋白结合技术, 随后放弃多糖疫苗转向开发肺炎球菌结合疫苗, 并于 2000 年推出 7 价肺炎球菌结合疫苗 Prevenar 7。

图表 9. 惠氏疫苗业务发展历史



资料来源: 惠氏官网, 中银国际证券

图表 10. 惠氏主要疫苗品种研发历史概览

疫苗类型	疫苗商品名	上市时间	技术来源
伤寒疫苗		1941	收购
天花疫苗		1943	收购
白喉疫苗	AIM	1943	收购
DTP		1948	自研
IPV		1955	公开技术
OPV		1963	公开技术
冻干天花疫苗	Dryvax	1968	收购
狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)	Wyvac	1980	自研
23 价肺炎多糖疫苗	Pnu-Imune 23	1983	收购
Hib 结合疫苗	HibTITER	1988	收购
DTaP	Acel-Immune	1991	收购
DTwP-Hib	Tetramune	1993	收购
C 型脑膜炎疫苗	Meningitec	1999	自研
7 价肺炎球菌结合疫苗	Prevenar 7	2000	自研

资料来源: 惠氏官网, The History of Vaccines, 中银国际证券

例二: GSK 四价脑膜炎疫苗优于赛诺菲, 技术的升级来自从诺华收购的 Chiron 公司

脑膜炎疫苗种类较多, 美国市场上市的有单价、双价和四价脑膜炎疫苗, 最早出现的脑膜炎疫苗是默克生产的 C 型脑膜炎多糖疫苗, 此后陆续出现了 A 型和 AC 型脑膜炎多糖疫苗、ACWY 四价脑膜炎结合疫苗, 单价疫苗也逐渐被替代。

图表 11. 美国脑膜炎疫苗发展趋势为从单价到多价，从多糖疫苗到结合疫苗



注：标注时间是在美国市场上市时间。

资料来源：2015-2017 年中国流行性脑脊髓膜炎流行特征分析，中银国际证券

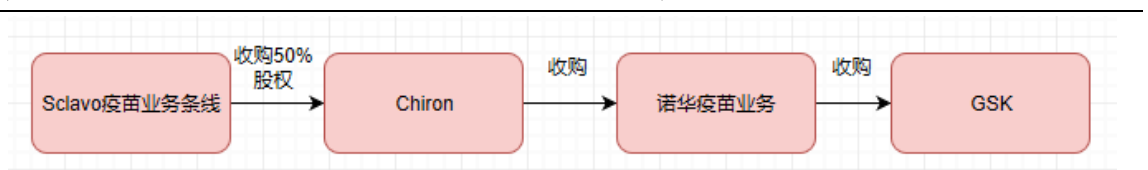
图表 12. 美国上市的脑膜炎疫苗情况

类型	商品名	生产商	美国上市时间
ACWY 型多糖疫苗	Menomune	赛诺菲	1981
ACWY 型结合疫苗	Menactra	赛诺菲	2005
	Menveo	GSK	2010
CY 型结合疫苗	MenHibrix	GSK	2012
B 型结合疫苗	Trumenba	辉瑞	2014
	Bexsero	GSK	2015

资料来源：美国 CDC 官网，中银国际证券

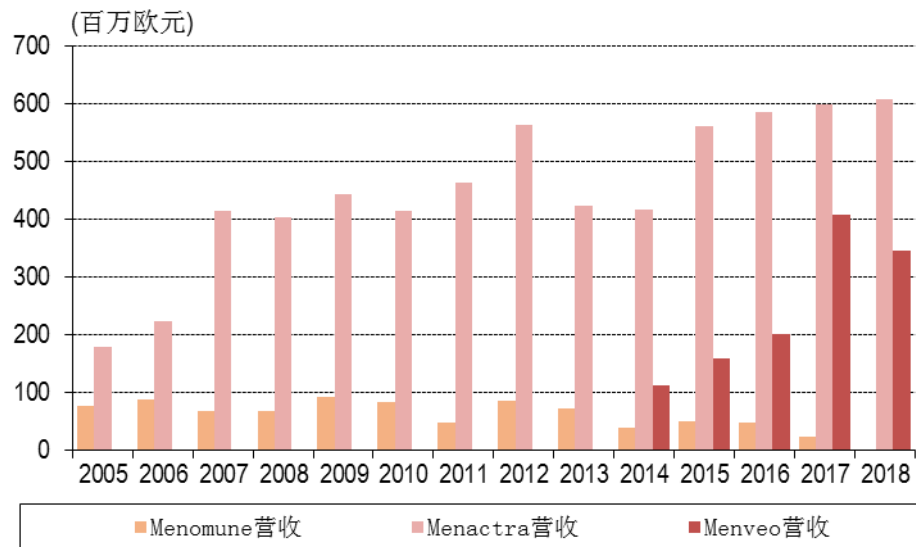
由于结合疫苗在免疫力较低的人群中有较好的免疫效果，故美国市场上主要是 Menveo (GSK) 和 Menactra (赛诺菲，简称 SP) 的竞争。从技术角度，Menveo (GSK) 使用了 CRM197 载体蛋白，免疫效果好于使用白喉类毒素 (DT) 的 Menactra (SP)。GSK 的 Menveo 来自 2014 年与诺华的资产置换，彼时诺华斥资 160 亿美元收购 GSK 的癌症药物资产，同时诺华将疫苗业务连同专利 (主要是 Chiron 公司，但不含流感疫苗业务) 作价 71 亿美元出售给 GSK，在这次置换中 GSK 还获得了 B 型脑膜炎疫苗 Bexsero，更重要的是并入了 Chiron 公司，它是全球第一家利用反向疫苗学制备疫苗的公司。随后 GSK 将自研的四价脑膜炎结合疫苗 Nimenrix (TT 载体蛋白) 和四价脑膜炎多糖疫苗 Mencevax 于 2015 年出售给了辉瑞。

图表 13. GSK 的两款脑膜炎疫苗 Menveo 及 Bexsero 的技术来源



资料来源：维基百科，中银国际证券

图表 14. Menomune (多糖疫苗,SP), Menactra(结合疫苗,SP)和 Menveo(结合疫苗,GSK)的营收情况



注: Menveo 实际上于 2010 年在美国上市,但诺华财报中缺少相关数据。SP 指赛诺菲巴斯德, GSK 指葛兰素史克。

资料来源: GSK 财报, 中银国际证券

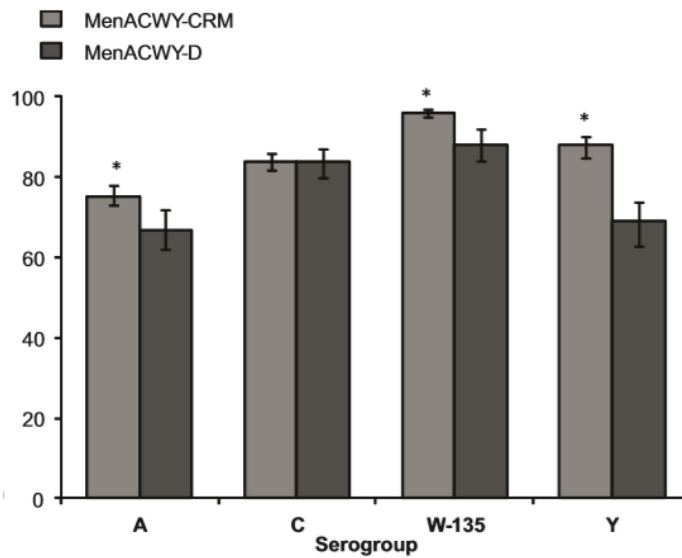
图表 15. ACWY 型四价结合疫苗 Menactra (SP) 和 Menveo (GSK) 对比

	Menactra	Menveo
生产商	赛诺菲巴斯德	诺华 (疫苗线被 GSK 收购)
载体蛋白	白喉类毒素 DT	CRM197
美国初次上市时间	2005	2010
当前适用年龄段	9 月龄至 55 岁	2 月龄至 55 岁
接种剂数	9 月龄至 23 月龄: 2 剂 2 岁至 55 岁: 1 剂	2 月龄至 6 月龄: 4 剂 此前未接种的在 7 月龄至 23 月龄: 2 剂 2 岁至 55 岁: 1 剂
单剂销售价格 (美元)	93.45	94.84
是否经 ACIP 推荐	是	是
ACIP 推荐时间 (如有)	2013	2013, 2014 (对适用范围进行扩充)
ACIP 推荐适用范围	9 月龄至 55 岁	2 月龄至 55 岁

资料来源: FDA 官网, 美国 CDC 官网, 中银国际证券

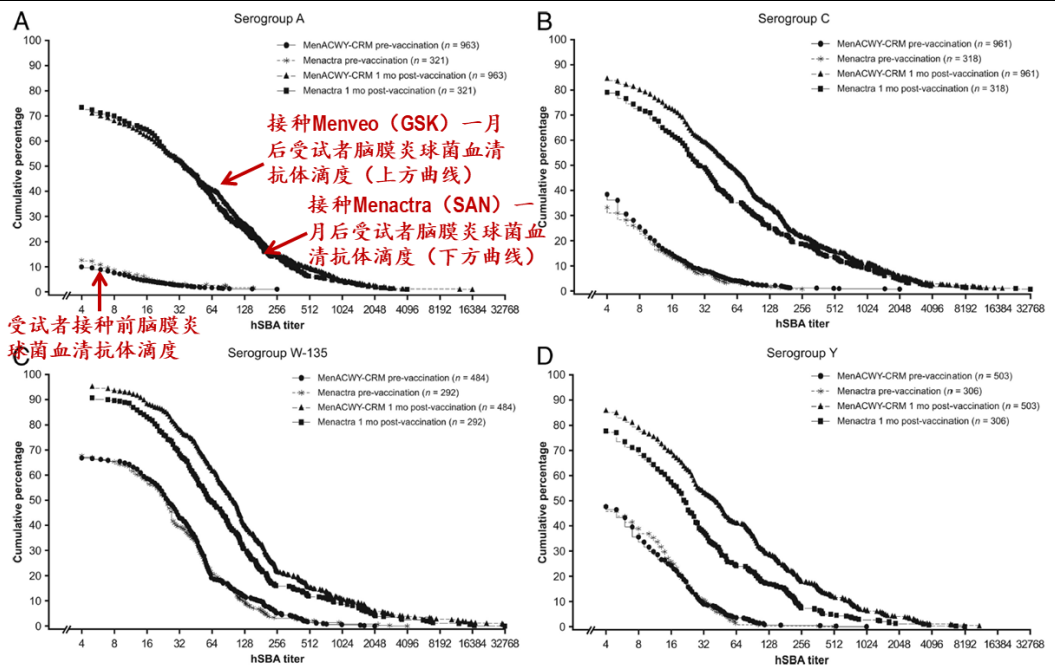
由于载体蛋白的差异, Menveo (GSK) 比 Menactra (SP) 能在更多青少年和成人中诱导高水平抗体产生。Peter M. Dull 等人对 Menveo (GSK) 和 Menactra (SP) 进行对比, 共计 2180 名 11-18 岁的青少年随机接种两种疫苗, 并分析接种一月以后受试者体内血清抗体滴度(hSBA)水平。结果显示接种 Menveo (GSK) 的人群中抗体滴度水平较高者占比更大。2007 年一项试验招募了 1359 名未经接种者 (19-55 岁), 在接种 Menveo (GSK) 和 Menactra (SP) 疫苗一月后, 受试者体内四种血清型抗体滴度均大幅增加。Menveo (GSK) 对 A 型脑膜炎球菌的免疫效果非劣于 Menactra (SP), 同时对 C, W135, Y 型脑膜炎球菌的免疫效果更佳。2014 年美国免疫咨询委员会 (ACIP) 对 Menveo (GSK) 的推荐使用年龄进行了扩大, 由 9 月龄至 55 岁扩展至 2 月龄至 55 岁, 促使 Menveo (GSK) 的营收快速增长。由此可见, GSK 四价脑膜炎疫苗免疫效果更好带动了销售额的高增长, 而其核心技术传承自大名鼎鼎的 Chiron 公司。

图表 16. 在 11-18 岁青少年中 Menveo(GSK) 比 Menactra(SP) 具有更好的免疫原性



注：MenACWY-CRM 指 Menveo，MenACWY-D 指 Menactra。纵轴为出现高水平抗体滴度 (hSBA>=8) 的受试者占比。
资料来源：Meningococcal vaccine development-from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB-potential for broad protection against meningococcal disease，中银国际证券

图表 17. 在 19-55 岁人群中 Menveo(GSK) 比 Menactra (SP) 具有更好的免疫原性



资料来源：Quadrivalent Meningococcal Vaccination of Adults: Phase III Comparison of an Investigational Conjugate Vaccine, MenACWY-CRM, with the Licensed Vaccine, Menactra，中银国际证券

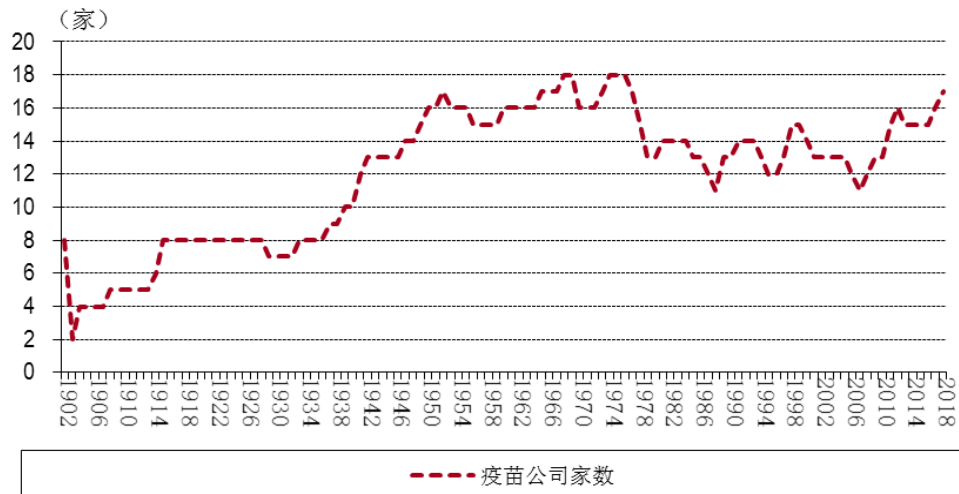
政策篇

美国百年疫苗行业经历两次重大波折，监管升级提升行业门槛和市场集中度

由于疫苗技术及市场的特性决定了头部效应非常明显，美国疫苗行业具备典型的“二八原则”。1901年美国有8家疫苗生产企业，至2018年共有17家企业，117年间共有31家疫苗企业退出。其中23家是因为并购而淡出（包含出现事故而被收购的企业），另外8家是由于行业负面事件的影响导致其彻底退出，产业整合成为行业集中度提升的重要原因之一。

产业整合的背后，实则是监管升级的推动，由于若干次事故的出现，美国疫苗产业1902、1944和1986年出台了三次重大立法并对行业影响深远。而这一百多年间美国疫苗产业共经历了两段“波折”时期，使得疫苗生产企业数量大幅下降，分别是20世纪初和20世纪70、80年代，第一次主要是行政许可的力量使得企业退出，第二次是由于“无过失责任制”的判定导致法律诉讼增加，很多企业因无力承担赔偿责任而退出。我们认为，区别于美国疫苗行业发展历程，中国疫苗行业集中度的提高将更多依靠行政力量的推动（主要是审批制度）。

图表 18. 1902-2018 年美国用疫苗生产企业家数



资料来源: cribdb.wustl.edu, 中银国际证券

由于疫苗等生物制品生产过程的不可控性，生产工艺的稳定性和安全性便成为行业最基本也是最重要的要求，负面事件的出现促使美国疫苗行业监管法规的完善和升级，尤其是对生产过程的安全性、半成品及成品的纯度、效价等标准的制定及检测手段规范化的要求。从20世纪初疫苗生产、销售、品种注册、流通、上市后监测等法规的逐步出台和机构的设立，奠定了美国疫苗安全管理体系的架构。

图表 19. 美国人用预防性疫苗行业监管法规出台历程

时间	法规名	内容	对应事件	状态
1813	《鼓励免疫接种法》	总统可以指定疫苗供应商储存真正的疫苗； 成立国家疫苗管理局 ，保障任何美国公民通过申请均能获得疫苗		1822 年因指定疫苗供应商产品出现污染而废除
1902	《生物制品控制法》	对疫苗产品的纯度和效力提出要求；实行生产及销售许可制 ，规定公共卫生部（PHS）每年检查并更新许可；对于不合格产品的制造商，PHS 可勒令其 15 日内召回产品及撤销其特许生产许可	1901 年白喉疫苗和天花疫苗污染事故造成 22 名儿童死亡	1944 年被纳入《公共卫生服务法案》
1938	《联邦食品、药品和化妆品法案》	首次将生物制品纳入药品范围		沿用至今
1944	《公共卫生服务法案》	第 351 条确立了生物制品的监管体系，具体而言 351 (a) 确立以生产许可为中心的生物制品上市的基本要求和审批的基本原则	1942 年因接种的人免疫血清被肝炎病毒污染，美国军队中有 2.86 万人发生黄疸性肝炎，其中 62 人死亡	沿用至今
1986	《国家儿童疫苗伤害法案》	成立疫苗不良反应监测系统 (VAERS) 和国家疫苗项目办公室 (NVPO) ；要求接种点在接种疫苗前，必须向本人或其监护人提供“疫苗信息声明” (VIS)； 建立国家疫苗伤害赔偿项目 ；建立委员会审阅有关疫苗副作用的文献资料	1970 至 1986 年间，由于针对疫苗生产企业的诉讼数量增加，部分疫苗企业缩减产品品种，造成市场上疫苗种类的急剧减少	沿用至今
1994	《全国疫苗发展规划》	强调增加无疫苗覆盖疾病的疫苗开发，针对所有流感病毒的单一疫苗等新型疫苗的研发比例；建立常设小组就安全问题向政府提供建议；增加推荐疫苗的健康计划覆盖面及提高对疫苗接种补偿		2010 年修订后沿用至今

资料来源：CDC 官网，丁香园，中银国际证券

回顾美国人用疫苗行业出现的问题主要集中在：疫苗株出现问题（返祖）；灭活等工艺出现缺陷；佐剂性质认识不充分；原辅料安全性出现问题；疫苗添加剂对疫苗性质改变的认知不足；上市后评价及索赔机制的建立等。

- **疫苗株的稳定性出现问题（返祖）**：1986 年美国堪萨斯地区的一名婴儿因接种美国 Cyanamid 生产的口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（OPV 疫苗）Orimune 后感染脊髓灰质炎。研究发现 OPV 疫苗存在一定缺陷，减毒的脊髓灰质炎病毒有极小的可能会在某些免疫缺陷者体内以及在外环境中发生基因突变，返祖为致病力强的脊灰衍生病毒。美国 Cyanamid 公司因此赔偿一千万美元并在 1994 年被收购。
- **灭活工艺出现缺陷**：1955 年美国发生了一起非常严重的脊髓灰质炎灭活疫苗的接种事故，共有 12 万儿童接种了由加州柏克莱 Cutter 实验室制备的两个批号的脊髓灰质炎疫苗，结果有 60 名接种儿童发生小儿麻痹症。事故的原因是由于福尔马林对病毒灭活不彻底，以及使用了不恰当的疫苗安全检查方法。为了加强疫苗的管制，美国政府成立了专门的生物制品标准局来执行政府的相应法规。
- **佐剂性质认识不充分**：1959 年帕克戴维斯的全细胞百白破和脊髓灰质炎结合疫苗 Quadragen 获得上市批准，在这种疫苗中使用了一种新的佐剂苜蓿素。该疫苗上市后造成若干例不良反应，其中一名婴儿因接种疫苗而瘫痪并永久智力受损。研究发现当温度变化时苜蓿素会与具有相反电荷的破伤风梭菌细胞壁结合从而造成佐剂失活和细胞壁破裂，使疫苗的效力降低、毒性增加。1968 年帕克戴维斯因对佐剂性质研究不足和送检过程中操作不当而被判处 65 万美元罚金，随后帕克戴维斯撤回了相应产品，该事件最终导致帕克戴维斯 1970 年退出疫苗市场。
- **原辅料的质量检验不到位**：19 世纪末美国用白喉杆菌免疫的马血清制备白喉疫苗，在 1901 年，美国圣路易斯州出现白喉疫苗污染事件造成 13 名儿童死亡，事故原因是制备疫苗的实验室未经检验而使用了被破伤风梭菌污染的血清。同年由于类似原因，美国新泽西州出现天花疫苗被破伤风梭菌污染事件，导致 9 名儿童死亡。这两起事件促使美国在 1902 年出台《生物制品控制法》，首次对疫苗产品的纯度和效力提出要求。

2. 1942年，在第二次世界大战时，美国的参战人员在接种黄热病疫苗的同时还注射人免疫血清以提高抵抗力，结果大约2500万接种者中有2.86万发生黄疸性肝炎，其中62人死亡。调查发现，有些批号的人免疫血清被肝炎病毒污染。这起污染事件的发生，促使对生物制品生产过程和上市前进行产品纯度等质量控制，美国国会1944年对1902年的法规进行了补充，严格规定了生物制品如疫苗的安全性、纯度和效价的定义，及其标准测定方法等。

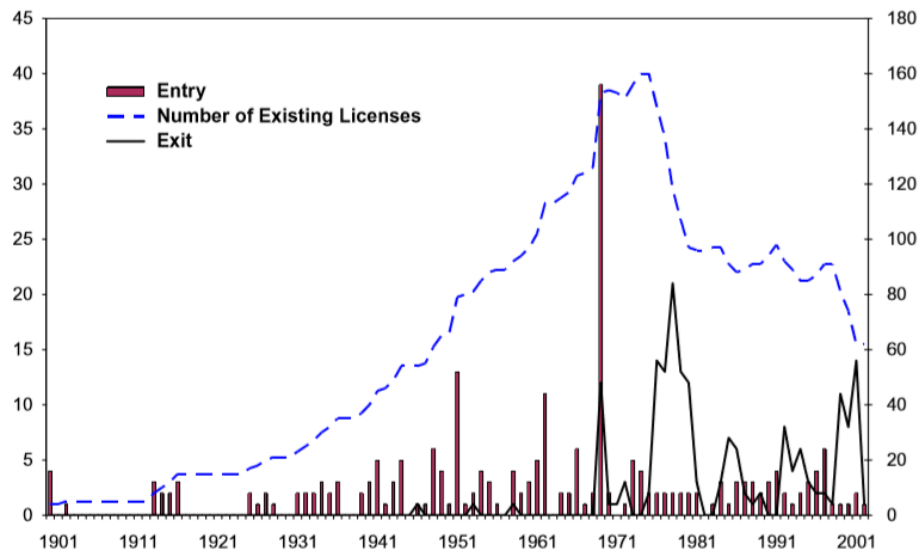
■ **疫苗添加剂对疫苗性质改变的认知不足：**硫柳汞是一种含有49.6%乙基汞的有机化合物，礼来在1929年开发了硫柳汞并注册商用。作为疫苗中最广泛使用的防腐剂之一，硫柳汞与自闭症的关系长期以来是争论的焦点。作为硫柳汞的开发商，礼来面临数百起民事诉讼而且不能由疫苗伤害赔偿计划进行覆盖，这导致礼来在20世纪80年代停止生产含有硫柳汞的产品并最终于1988年退出疫苗市场。1999年美国疾控中心和FDA也要求制造商从儿童疫苗中去除硫柳汞。

■ **上市后评价是疫苗质量控制与监管的重要组成部分：**1. 1976年在美国发生了两例重症流感病毒感染，并从患者身上分离到猪流感病毒，血清学研究发现病毒抗原性和1918年流感大流行的病毒血清型相同，便应急进行了上市审批，并采取了在全国范围内接种猪流感疫苗的紧急措施，大约接种了4500万剂疫苗。检测发现在新近接种的人群中，出现了患格林-巴林综合征的患者。经调查证明在接种猪流感疫苗后其格林-巴林综合征的发病率比通常发病率高3.96-7.75倍。

2. 轮状病毒疫苗Rotashield和莱姆病疫苗LYMERix的上市及撤回同样反映了疫苗上市后评价的重要性。1998年惠氏实验室的轮状病毒四价减毒活病毒疫苗Rotashield获得FDA批准，随后在当年9月至次年10月，美国疫苗不良事件报告系统VAERS共计收到101例与Rotashield有关的经证实和推定的肠套叠病例，1999年底惠氏宣布从市场上撤回该疫苗。1998年FDA批准了史密斯凯恩公司生产的莱姆病疫苗LYMERix。莱姆病是一种由螺旋体细菌伯氏疏螺旋体造成的蜱传疾病，尽管存在有效的治疗手段，针对莱姆病的预防仍然是最佳选择。在获得许可的一年内，LYMERix造成约66名接种者出现严重关节炎。研究发现在具有人白细胞相关抗原基因型的人群中，LYMERix可能会导致这些遗传易感个体的自身免疫。最终史密斯凯恩公司在2002年撤回了该产品。

■ **完善的索赔机制保障了行业的良性发展：**1970至1986年间，由于针对疫苗生产企业的诉讼数量增加，部分疫苗企业缩减产品品种，造成市场上疫苗种类的急剧减少。美国国会于1986年通过了《国家儿童疫苗伤害法》，成立了疫苗不良反应监测系统(VAERS)，并从每支疫苗的销售额中缴纳0.75美元税收作为救济基金的来源，从国家层面对受疫苗影响的个人给予补偿。1988年在此基础上又通过了《疫苗伤害赔偿程序》，大大简化了疫苗伤害赔偿申请手续。相应法案及赔偿计划建立后，因诉讼导致的疫苗生产商数量下降的趋势在此后的十年内有所缓解。

图表 20.1901-2001 年美国疫苗品种数的变化



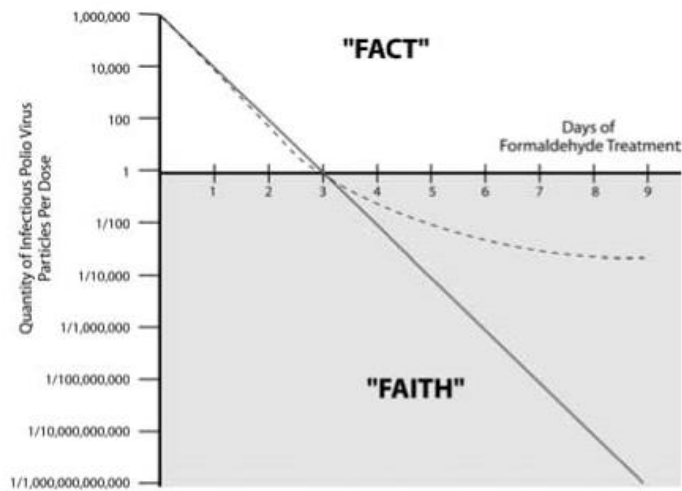
资料来源: Vaccine Supply: Effects of Regulation and Competition, 中银国际证券

美国疫苗行业事故研究——从卡特实验室事件看事故成因及行业影响

美国疫苗历史上最重大的事故之一当属 1955 年 4 月末卡特实验室的索尔克 (Salk) 脊髓灰质炎灭活疫苗事件 (索尔克疫苗是由 Mahoney、MEF-1、Saukett 三种脊髓灰质炎病毒毒株经 Vero 细胞培养后, 经福尔马林灭活制成的疫苗, 该疫苗于 1954 年 6 月首次在美国进行大规模的随机对照双盲试验, 并于 1955 年 4 月初证实其安全有效保护率达到 85%-90%)。1955 年 4 月该实验室最初生产的 8 批针剂中有 2 批病毒未被完全灭活, 最终导致 200 人永久瘫痪和 10 人死亡, 卡特实验室因此被起诉。回顾分析可知, 事故最核心成因是卡特实验室的操作不规范、质控环节不严谨, 以及美国监管部门的失职造成的。

从理论层面来看, 量产的灭活病毒疫苗有一定概率出现活病毒。根据索尔克的理论, 经甲醛处理时间与单剂疫苗中活病毒数量间呈现线性递减关系。但在各公司实际操作中发现, 这一负向关系是非线性的, 甲醛处理时间超过一定限度后灭活效果逐渐减弱。5 家大批量生产索尔克疫苗的公司均有不合格产品出现。

图表 21. 索尔克脊髓灰质炎病毒灭活疫苗实际灭活效果低于理论预期



资料来源:《卡特事故: 美国第一支脊髓灰质炎疫苗如何引发疫苗危机》, 中银国际证券

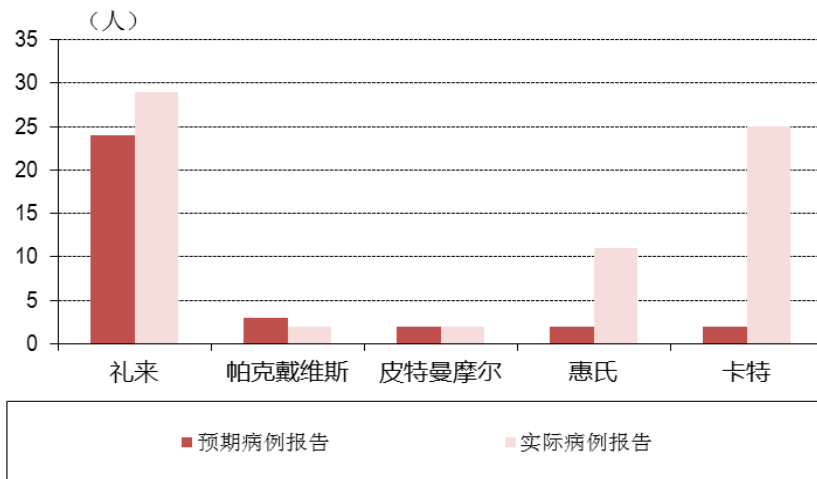
图表 22. 5 家企业生产的索尔克疫苗中不合格 (含有活病毒) 产品比例

企业名	生产批数	不合格 (含有活病毒) 产品比例 (%)
卡特	97	21
帕克戴维斯	234	21
礼来	85	8
惠氏	267	5
皮特曼摩尔	126	2

资料来源:《卡特事故: 美国第一支脊髓灰质炎疫苗如何引发疫苗危机》, 中银国际证券

从生产角度看, 卡特实验室操作不规范是事故产生的主要原因, 尽管各公司均出现不合格产品, 但卡特实验室的疫苗对接种者的危害最大。礼来、帕克戴维斯和皮特曼摩尔制造的疫苗接种后报告病例数量在预期范围内, 惠氏与卡特实验室的产品不良反应却超出预期。而且根据统计结果, 卡特实验室疫苗的致残率是惠氏同产品的十倍左右。

图表 23.1955 年 4 月 15 至 5 月 7 日各公司索尔克疫苗接种后不良反应情况



资料来源：《卡特事故：美国第一支脊髓灰质炎疫苗如何引发疫苗危机》，中银国际证券

相比于其他企业，卡特实验室在疫苗生产过程中明显存在操作不规范行为，为缩短过滤时间，卡特实验室使用过滤不彻底的玻璃过滤器。玻璃过滤器偶尔会使少量含有病毒的细胞碎片通过，由于采用毒性最强的 Mahoney 毒株，含有细胞碎片的未完全灭活疫苗致病效果比自然毒株更强。尽管索尔克在实验过程中也使用玻璃过滤器，但其在几天之内就对过滤产物进行处理，而卡特实验室未确定甲醛灭活的时间，对过滤产物的放置时间长达数周甚至数月，这会使烧瓶底部形成细小的 Vero 细胞碎片。甲醛处理 16 小时后会发现 14500 个传染性病毒颗粒，而在处理 28 小时后传染性病毒颗粒的数目为 38000 个，经甲醛处理时间更长的样本中含有更多的病毒数。卡特实验室的不规范行为还包括在给爱达荷州儿童的疫苗灭活过程中只检测了两个样本，没有及时发现活病毒的存在。

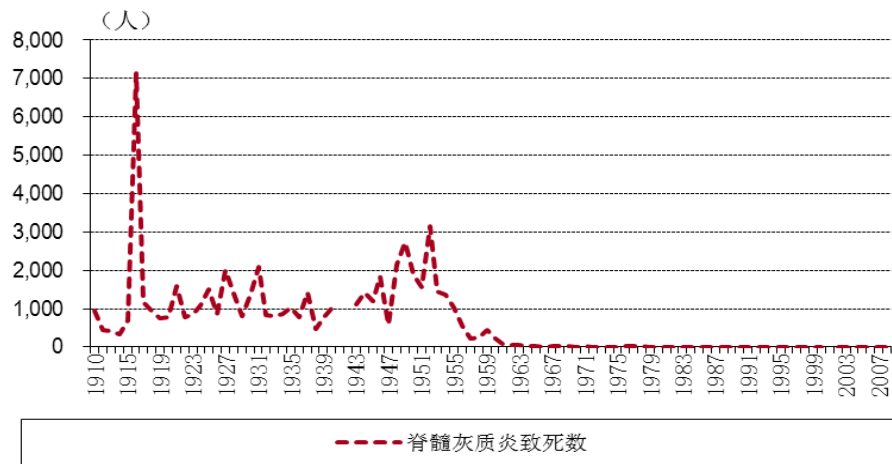
图表 24.卡特实验室索尔克疫苗生产过程与其他企业操作过程对比

企业名	卡特实验室	其余四家企业
过滤方法	玻璃过滤器	赛兹过滤器
安全性检测	1 剂	十剂或以上
过滤后的病毒放置时间	几周甚至数月	几日之内
是否确定甲醛灭活时间	否	是

资料来源：《卡特事故：美国第一支脊髓灰质炎疫苗如何引发疫苗危机》，中银国际证券

从监管角度看，卡特事故与美国生物制品实验室取消了连续批次生产经验的要求及监管放松有关。由于 1952 年脊髓灰质炎致死率达到 1920 年以来的高峰，美国政府迫切需要保证脊髓灰质炎疫苗的供应以稳定疫情。1954 年在脊髓灰质炎国家基金会的资助下（由罗斯福总统推动设立），索尔克发起脊髓灰质炎疫苗大规模人体试验。试验分为三个部分：作业规划、疫苗试生产和统计评估。其中疫苗试生产部分由礼来和帕克戴维斯负责，安全性由国立卫生研究院进行检验。由于灭活病毒疫苗有一定概率出现活病毒，国立卫生研究院与脊髓灰质炎国家基金会要求礼来和帕克戴维斯连续制造出 11 批稳定安全的疫苗。1955 年临床试验成功后，脊髓灰质炎疫苗正式进入商业化生产阶段，美国生物制品实验室为了提高生产速度取消了对疫苗生产商连续批次生产的经验要求，这使得除礼来和帕克戴维斯之外的生产商缺乏连续大批量安全生产脊灰疫苗的能力。同时在之前临床试验试生产中，国立卫生研究院对每一批疫苗都进行了组织培养和动物活体测试。而在后续商业化生产时出于成本和效率考虑，美国生物制品实验室未对每一批次都进行检验，导致卡特的不合格疫苗得以上市。

图表 25.1910-2008 年美国脊髓灰质炎病毒致死人数



资料来源：美国公共卫生局及公共卫生控制中心，中银国际证券

卡特事故发生后，美国当局在技术要求及监管部门的设置方面均作出修改。由于卡特事故的主要原因是操作不规范，生物制品实验室在索尔克疫苗生产方式上开发了更好的过滤、储存和安全测试程序。同时，针对监管方面存在的漏洞，联邦政府赋予美国国立卫生研究院更大的监管责任，将生物制品实验室从单独的实验室升格为下辖 7 个实验室的国家卫生研究院的一个独立部门，即生物制品标准局。到 1956 年，该部门管理疫苗的专业人员从 10 人增加到 150 人。1972 年疫苗监管责任被转移至 FDA，1987 年 FDA 将生物制品标准局并入生物制品评估研究中心 (CBER)，负责疫苗监管的人员被进一步增加至 250 多人。

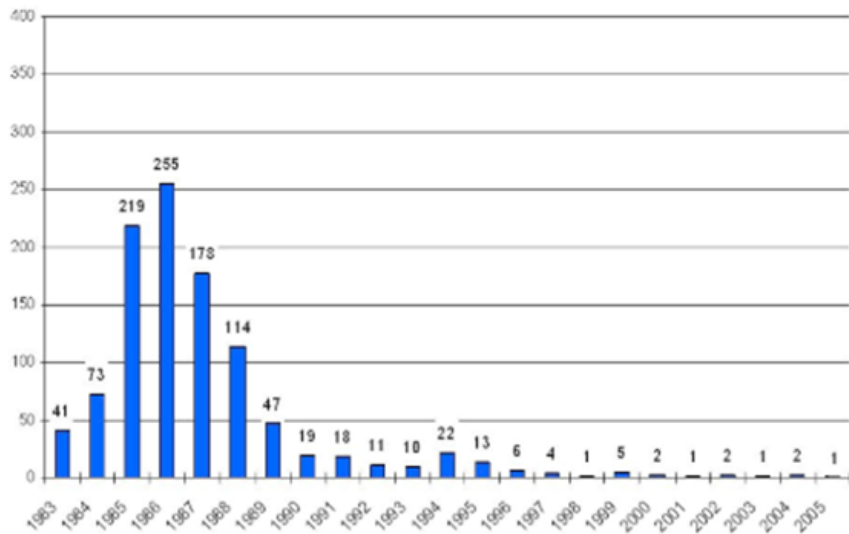
图表 26. 生物制品实验室对索尔克疫苗生产过程要求的变化

	事故发生前	事故发生后
过滤方式	无特别要求	一系列标准过滤器
安全性检测	每批至少使用一剂(半针)疫苗进行组织培养试验	含有至少 1500 毫升成品疫苗的样本进行检测
过滤后的病毒放置时间	无明确要求	在病毒开始失活前的 72 小时内进行过滤

资料来源：《卡特事故：美国第一支脊髓灰质炎疫苗如何引发疫苗危机》，中银国际证券

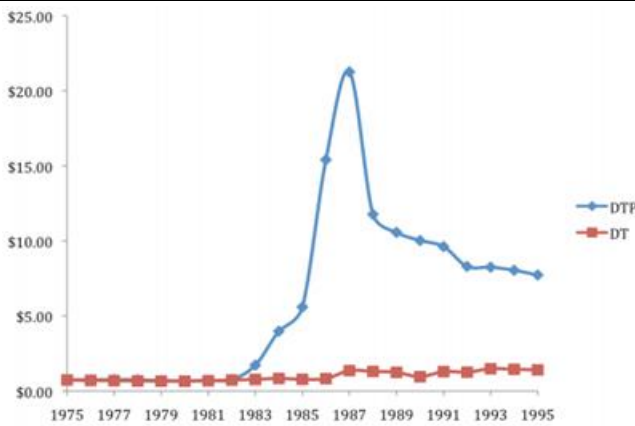
卡特事故开启的“无过失责任”制度（指疫苗不良反应的受害者无需证明该企业是否在相应疫苗生产过程中出现过失，可直接要求疫苗生产企业赔偿）为 1970-1986 年间疫苗行业集中度的提高及疫苗价格的上升埋下伏笔。尽管在审理过程中并未发现卡特实验室生产中的过失（但存在不规范），法院仍责令其向受害者支付赔偿并禁止其再次生产疫苗。1955 年至 1970 年间上市的疫苗种类较少，生产企业并未受到该制度的太多影响，直至 1982 年缺乏依据的研究称百白破疫苗 (DTP) 会造成婴幼儿的永久性脑损伤，截至 1987 年总计有超过 2100 万美元的 800 起诉讼出现。为支付巨额补偿费用，疫苗企业不得不提高包括 DTP 疫苗在内的产品价格，尽管如此，仍有不少企业无力承担赔偿费用而选择退出市场。在美国生产百日咳疫苗的公司数量从四家（惠氏，康诺，斯克拉沃和莱德利）减少到一家（莱德利）。直到 1986 年《国家儿童疫苗伤害法》的通过及 1988 年国家疫苗伤害补偿计划的建立，疫苗厂商数量减少的趋势才得到缓解，疫苗价格也有所下降。

图表 27.1983 至 2005 年与 DTP/DTaP 疫苗有关的生产企业被诉讼案件数



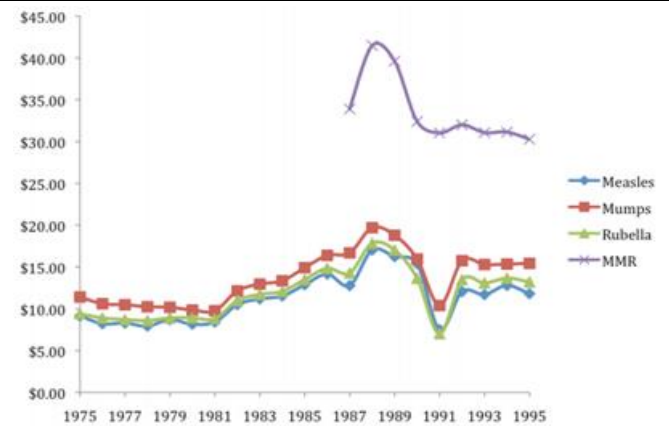
资料来源: Slideplayer, 中银国际证券

图表 28. 1975 至 1993 年 DTP 与 DT 疫苗价格的变化



资料来源: THE EFFECTS OF PRODUCT LIABILITY EXEMPTION IN THE PRESENCE OF THE FDA, 中银国际证券

图表 29. 1975 至 1993 年部分疫苗价格的变化



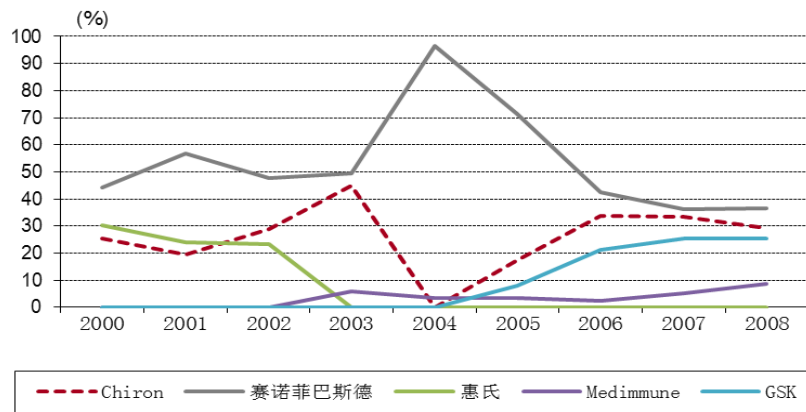
注: Measles: 麻疹、Mumps: 腮腺炎、Rubella: 风疹、MMR: 麻腮风联合疫苗

资料来源: THE EFFECTS OF PRODUCT LIABILITY EXEMPTION IN THE PRESENCE OF THE FDA, 中银国际证券

美国疫苗行业内大型的并购行为主要集中在 20 世纪 70、80 年代及 21 世纪初两个时间段，造成疫苗行业集中度在这两个时间段内明显提高。从发生的驱动因素角度可将疫苗行业内发生的并购行为分为两类，事故原因和正常经营。其中以正常经营为目的的收购还可以分为两类，大型企业通过收购吸纳技术、补充产品线，小型企业通过并购整合资源提高竞争力。

疫苗企业因出现安全事故而被收购：1968 年帕克戴维斯在 DTP-脊髓灰质炎疫苗 Quadrigen 中使用未经充分研究的佐剂苜蓿素氯铵，造成一名婴儿出现严重不良反应，帕克戴维斯被判处 65 万美元罚金并于 1970 年被制药公司华纳兰伯特收购。1986 年美国 Cyanamid 公司因 OPV 疫苗接种后出现返祖，并导致接种者出现严重不良反应而收到千万美元的罚单，随后在 1994 年被 AHP 公司收购（惠氏子公司）。Chiron 在 2004 年因生产车间不达标而停产，它曾是美国主要的两家流感疫苗生产商之一，占有约 50% 的市场份额，2005 年诺华通过收购 Chiron 进入美国疫苗市场。

图表 30.2000-2008 年美国流感疫苗市场份额变化情况



资料来源: semantic scholar, 中银国际证券

大型企业通过收购吸纳技术、补充产品线: 辉瑞在 1979 年因生产的麻疹疫苗 Pfizer-Vax Measles-K 及 Pfizer-Vax Measles-L 表现不佳而退出疫苗市场, 在 2000 年及 2009 年辉瑞通过收购华纳兰伯特及惠氏重新回到疫苗行业, 通过收购惠氏获得的沛儿 13 价疫苗, 使辉瑞成为美国疫苗巨头之一。2007 年阿斯利康通过对流感疫苗生产商 Medimmune 的收购获得流感疫苗 FluMist, 2008 年该疫苗约占有美国 10% 的市场份额。通过类似的收购行为, 大型企业获得关键的疫苗品种或重要的疫苗技术, 从而占据一定的市场份额。

中小型企业通过并购整合资源提高竞争力: 1989 年赛诺菲前身法国疫苗生产机构 Mérieux Institute 对 Connaught 实验室进行收购, 此前 Mérieux Institute 缺少在美国市场上获批的产品, 而 Connaught 在美国市场拥有包括葡萄球菌毒素、结核菌素、四价脑膜炎疫苗及 Hib 疫苗等产品。1989 年美国 Cyanamid 的子公司莱德利实验室耗资 2.38 亿收购 Praxis 公司获得 Hib 疫苗, 并与自身拥有的百白破疫苗结合于 1994 年推出 DTP-Hib 联合疫苗。

图表 31. 1970-2019 年美国疫苗行业部分大型兼并事件

发生时间	收购方	被收购方	涉及金额 (亿美元)	收购是否与疫苗安全事故相关	相关安全事件
1970	华纳兰伯特	帕克戴维斯	4	是	1966 年帕克戴维斯 DTP-脊髓灰质炎疫苗 Quadrigen 造成两名婴儿的严重不良反应, 帕克戴维斯赔偿总额为 115 万美元
1988	美国 Cyanamid	Praxis	2.38	否	/
1989	Mérieux Institute	Connaught 实验室	9.4	否	/
1994	Wyeth	美国 Cyanamid	95	是	1986 年美国 Cyanamid 公司因 OPV 疫苗造成的不良反应赔偿千万美元
1995	Glaxo	Burroughs Wellcome	140	否	/
2000	Glaxo Wellcome	Smithkline Beecham	1800	是	1999 年, Smithkline Beecham 产品 LYMERix 造成约 66 名接种者出现严重关节炎
2004	赛诺菲	安万特	520	否	/
2005	诺华	Chiron	45	是	2004 年由于质量问题, 英国和德国监管机构迫使 Chiron 关闭生产当地生产车间
2007	阿斯利康	Medimmune	147	否	/
2009	辉瑞	Wyeth	680	否	/
2013	Ares 生命科学	吉瑞尔实验室	/	否	/
2015	辉瑞	百特国际	6.35	否	/
2015	辉瑞	Redvax	/	否	/
2017	赛诺菲	Protein Sciences Corp	6.5	否	/

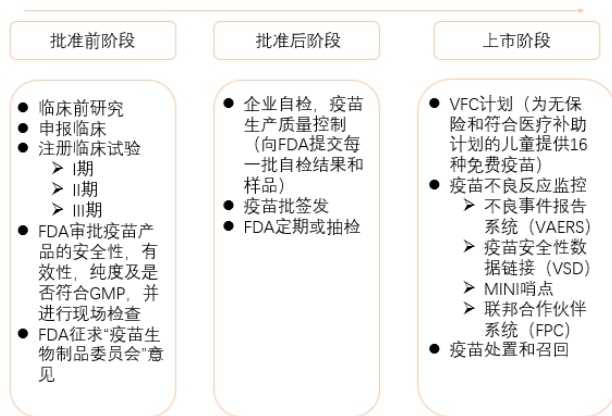
资料来源: 维基百科, 中银国际证券

中美疫苗审批流程和上市后监管对比

中美两国对于疫苗上市具有相似的审批流程和要求，不同之处在于美国拥有更为完善的日常检查机制和上市后监管体系。在中国，疫苗上市前审批环节较为重要的是 GMP 认证和第三批疫苗一致性系统验证，后者是在药监局检查组现场核查期间进行，对关键中间品进行抽样、检定，最终由中检院负责对样品进行检定。在疫苗获批后，只有企业自检和中检院的批签发（2016 年以前飞检相对较少）。

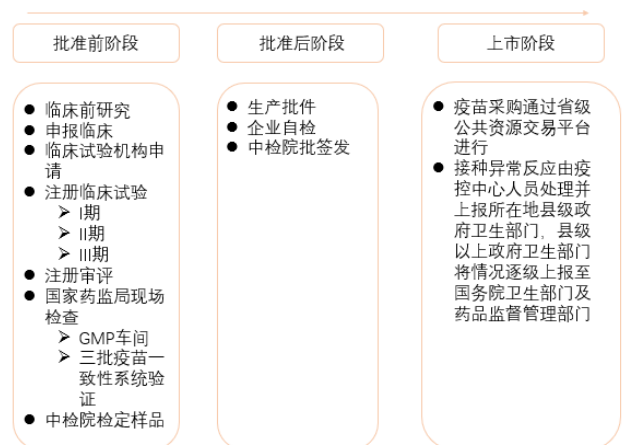
美国自 1902 年起对疫苗产业实行生产销售许可制度，GMP 是药品（含疫苗）生产企业需要达到的最低标准之一。FDA 设有专门负责疫苗检定的部门 OVRP，对疫苗的安全性、纯度及有效性进行检测。根据美国药典 USP35 所写流程，制造商需提供每个批次半成品和成品的样本以及自行检验的稳定性、效力试验及其他一般试验（安全性，酸碱度等）的结果给 FDA。在 FDA 对结果进行评估及对样本的安全、纯度和效力进行确认检测的同时，OVRP 的专业人员和生物制品委员会的成员对企业进行现场抽检，FDA 检测及核查通过后企业即可获得生产许可。上市后生产企业要向 FDA 提交每一批自检结果和样品，且 FDA 会对疫苗企业进行核准后检查。

图表 32. 美国疫苗上市审批流程



资料来源：FDA，美国疫苗技术规范 and 监管制度分析，中银国际证券

图表 33. 中国疫苗上市审批流程



资料来源：中国食药监局，中银国际证券

在日常检查方面，中国目前采取的飞检制度正逐渐向美国 FDA 生物制品稽查制度（Team Biologics Inspection）的过程管理理念靠拢，但仍存在较多差异，如惩戒的力度不同、核查的细致程度不同等。2015 年中国药监局出台《药品医疗器械飞行检查办法》，提出加强对药品安全风险的防控，明确在核查投诉举报问题、调查产品质量风险、调查药品不良事件、随机监督抽查的情况下进行飞检，并且飞检的主体权限由国家一级监管部门下放至省一级监管部门。同时对飞检后的处理方式也有了更多针对性的办法，如限期整改、发告诚信、约谈被调查单位、召回涉事产品、收回认证证书、暂停生产、立案查处等决定。

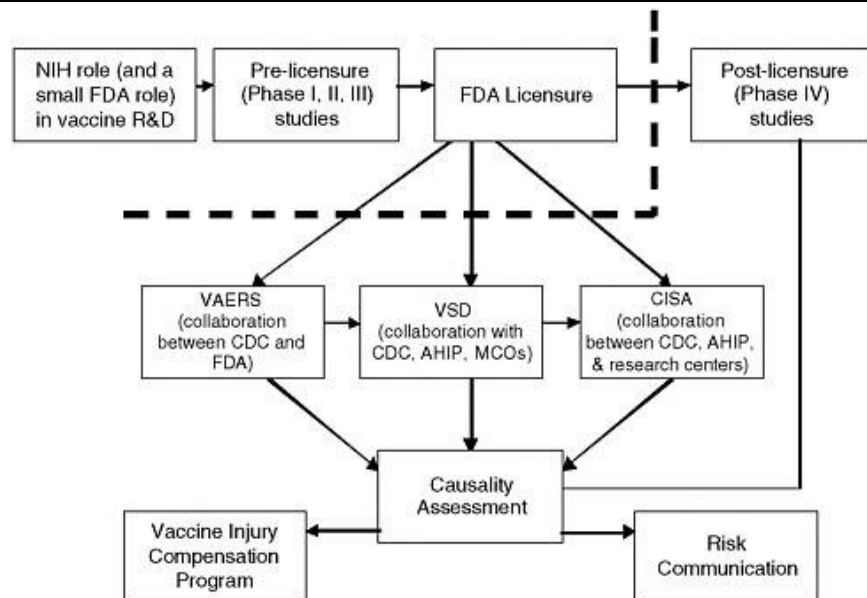
美国的生物制品稽查模式于 1997 年由 FDA 建立，1999 年将疫苗纳入监管范围，由监督事务办公室（ORA）牵头进行。1999 年以前 FDA 对疫苗企业的核查仅局限于一些科学技术问题，这之后更多全面核查质量控制、生产记录的留档、生产设备的清洁、人员的资质、实验室控制等问题。如 1999 年核查发现 Parkedale 公司在流感病毒疫苗的生产 and 过程控制存在不符合 CGMP 的缺陷，2000 年的检查中发现其仍有不合规的地方随即叫停了 Parkedale 流感疫苗的生产，经过反复的交涉、检查和整改，由于错过流感季承受了较大的损失以及整改的高额成本，最终 Parkedale 退出了流感疫苗市场。2002 年检查发现惠氏违反了 CGMP 的规定，因此对惠氏处以 3000 万美元罚款，随着监管趋严而流感疫苗由政府采购、价格较低、市场需求也无法准确预测，惠氏在该品种连续多年无法盈利，也因此退出流感疫苗市场。生物制品稽查整改增加了疫苗生产企业的成本，而美国 CDC 作为最大的儿童疫苗购买方（购买量占美国的一半以上）对这些疫苗价格设定了价格上限，而生产企业又不能通过涨价转移稽查整改的成本，最终影响了市场的供给，甚至在 2000 年至 2002 年造成美国市场上部分疫苗品种的短缺。如 2000 年秋季开始美国儿童疫苗出现短缺，一开始是白喉破伤风疫苗（TD）和流感疫苗，2001 年 1 月 DTaP 疫苗和肺炎链球菌疫苗（PCV）开始出现短缺，随后是麻腮风疫苗（MMR）和水痘疫苗在 2001 年 10 月出现短缺，同时乙肝和 Hib 疫苗也出现短缺。

FDA 规定生物制品稽查采取 Level I 或 Level II 两种方式，Level I 是对质量体系、厂房设施设备系统、物料系统、生产系统、包装和贴签系统、实验室控制系统这六大系统进行深度综合的审查，以评估企业是否符合 CGMP，这种方式一般是在初次 CGMP 认证或出现药品严重不良反应或被反复投诉等问题时进行。Level II 一般是对质量和生产系统及其他一个系统进行的两年一次的定期审查，这种例行检查一般是有证书更新或有不符合 GMP 历史等情况进行。为了保证执法过程的严格合法，审查的过程和结果有标准的流程（如存在缺陷）：

- 检查员签发 483 表格 (Form 483)，制作确定检查报告 (EIR) 交由 FDA 地区办公室或中央办公室负责人；
- 受检企业对 483 表格中所列缺陷在签署后的 15 个工作日内进行回复，并会收到 FDA 签发的 EIR；
- （发现严重缺陷且对 483 表格的回复不被认可）FDA 对受检企业签发警告信 (Warning Letter)，企业必须在 15 个工作日内回复，详细解释如何解决这些缺陷，以及如何防止其再次发生；
- 收到警告信后可能禁止企业的药品出口至美国，不再审批该企业申报的药品资料，收到同意判决书 (Consent Decree)，收到 Consent Decree 会要求受检企业雇佣第三方帮助和监督企业进行系统整改，第三方会直接向 FDA 汇报进度，如果未按时完成整改（一般是 30 天期限）会予以按天计算的罚款。

除生物制品稽查外，完善的疫苗上市后监控系统为美国疫苗的安全保障体系提供全面支持。中国疫苗的上市后监控主要形式为疾控中心对接收到的疑似不良反应病例进行上报，由省级或以上部门组织专家审评鉴定，确认疑似不良反应是否与疫苗接种相关。相比之下，美国对疫苗的上市后监控体系更为完善、数据信息挖掘更加智能，该系统由三部分构成，被动监控系统（不良事件报告系统 VAERS 和疫苗安全数据链接 VSD），主动监控系统（哨点系统 Sentinel Initiative，包括迷你哨点和联邦合作伙伴系统）以及上市后研究。被动监控系统是 FDA 最早建立的上市后监控体系，通过接收不良反应报告在疫苗上市后评估其安全性和有效性，并为国家疫苗伤害赔偿系统提供数据支持。

图表 34. VAERS 和 VSD 的监管合作网络



注：AHIP 美国健康保险计划，MCOs 管理式医疗组织，CDC 美国疾病预防控制中心，CISA 临床免疫安全评价项目（CDC 与 7 个医学研究中心的合作项目）。

资料来源：frontiersin，中银国际证券



美国不良反应报告系统 VAERS 是上市后评价的重要数据来源，惠氏轮状病毒疫苗 Rotashield 和莱姆病疫苗 LYMERix 的撤回是 VAERS 发挥上市后评价作用的典型案例。1. Rotashield 是美国首个轮状病毒四价减毒活疫苗，获得 FDA 许可前的多次临床试验证实了 Rotashield 的安全性，但由于临床试验样本量的局限性在 1999 年商业化接种过程中，VAERS 的数据提示 Rotashield 有增加肠套叠（接种后的严重不良反应之一）的风险最终使得该疫苗撤回。据美国免疫咨询委员会（ACIP）估计，Rotashield 的撤回每年减少大约 1200 例潜在的肠套叠病例出现。2. 1998 年 FDA 批准了史密斯凯恩公司生产的莱姆病疫苗 LYMERix（由伯氏疏螺旋体所致的自然疫源性疾病）。LYMERix 使用重组伯氏疏螺旋体的表面蛋白 OspA 作为抗原，在 III 期临床试验上万名接种者中证实其安全性和有效性。LYMERix 上市后，美国范围内的莱姆病发病率得到控制，但后续 VAERS 收到 905 份接种后出现不良反应事件的报告。深入研究发现在具有人白细胞相关抗原（HLA）型 DR4 + 基因型的人群中，OspA（莱姆疫苗 LYMERix 使用的抗原）与淋巴细胞功能相关抗原高度相似，因此 OspA 抗体可能会对自身免疫靶点产生反应从而导致接种者出现自身免疫型关节炎。最终史密斯凯恩公司于 2002 年撤回了 LYMERix。

2008 年 5 月 FDA 建立了哨点系统，包括迷你哨点（MINI-Sentinel）和联邦合作伙伴（FPC）两个项目。迷你哨点是哨点系统的第一阶段，其数据来源包括医院、大学和研究所在内的 18 家合作单位，覆盖人口超过 1.8 亿。联邦合作伙伴系统则是基于 FDA 与退伍军人事务部等联邦政府部门的合作，对每个部门的数据分别运行分析。美国利用哨点系统已开展了多项流行病学研究，FDA 也通过哨点系统对受监管疫苗的安全性进行主动评估，以此作为 VAERS 的补充。

中国疫苗事故及监管政策的变化升级

从美国疫苗行业发展历程看，生物制品行业最大的风险是产品的安全性问题，每一次事故都催生了强化监管行为、提升了生产企业的质控理念，监管的升级即是对行业的一次洗牌，最终诞生了一批疫苗巨头企业，因此中国的疫苗事故同样是行业发展过程中的必然经历。而在中国疫苗安全事故主要发生在生产和流通环节，如生产记录造假、流通过程混乱、运输条件缺乏保证等方面。未来几年中国的疫苗市场也会通过监管升级重新洗牌，技术和工艺的积累水平，将会以品种的方式在市场竞争中体现并拉开差距。

- 流通过程混乱：2005 年安徽泗水县基层防疫站为当地 19 所学校的中小學生接种甲肝疫苗前，未要求疫苗厂家提供生产资质和相关材料而使用了不合格的产品，造成约 120 名学生在接种后出现了不同程度的过敏反应、一名儿童死亡。这起事件促使相关机构重视对疫苗流通过程的控制。2005 年《疫苗流通和预防接种管理条例》中明确规定疾病预防控制机构在购进疫苗时应当向疫苗生产企业和疫苗批发企业索取相关证明，审核企业生产和销售疫苗的资质。2009 年 10 月广西一名注射了狂犬疫苗的男童被咬伤后，因狂犬病病发致死，调查发现所用的狂犬病疫苗在个人之间经多次转卖，批签发合格证、批号和日期均系伪造，随后法院判决 8 名被告有期徒刑一年至有期徒刑二年六个月不等。
- 运输条件缺乏保障：2016 年山东疫苗非法经营案中涉案人员从上线疫苗批发企业人员及其他非法经营者处非法购进 25 种儿童、成人用二类疫苗，未经严格冷链存储运输销往全国 24 个省市，最终造成一名儿童死亡。事件发生后，食药监局紧急修改《疫苗流通和预防接种管理条例》，规定第二类疫苗由省疾控集采或县疾控直接采购，禁止向其他单位或个人销售二类疫苗。2017 年国家药监局出台了单独的《疫苗储存和运输管理规范》，对疫苗储存运输设备提出要求，细化温度检测机制，要求疫苗配送企业、疾病预防控制机构、接种单位对疫苗运输全程进行温度监测。
- 生产记录造假，系统抽检不足以满足监管需求：飞行检查是国际上通用的提高工厂检查有效性的手段之一，我国于 2015 年建立飞检制度，在此之前，对疫苗行业的监管依赖于大规模系统抽查。2008 年药监局曾在大规模系统抽查中发现河北福尔生物和江苏延申生物生产的狂犬病疫苗存在违规添加核酸类注射液以提高效力数据的质量问题。虽然大规模系统检查能够较为全面地发现疫苗生产过程中存在的问题，但由于规模大和持续时间长，系统抽检发生频率较低，不能满足行业监管的需要。飞行检查则避免了大规模系统检查的缺陷，对加强疫苗监管具有积极的作用。2018 年国家药监局通过飞检发现长生生物冻干人用狂犬病疫苗生产记录存在造假等行为。



图表 35. 2018 年以前我国疫苗相关监管政策一览

涉及环节	法规名称	颁布时间	重要内容/具体条款	状态
研发	疫苗临床试验技术指导原则	2004 年 12 月	对受试人群和 I, II, III, IV 期试验流程进行规定, 确定试验判定结果为安全性, 免疫原性, 疫苗效力和疫苗群体保护效果, 不良事件监控途径主要为被动调查	2013 年食药监局印发《一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规划》, 要求不具备临床实验资格的中心开展试验需经过相应认定
	药品生产质量管理规范认证管理办法	2011 年 8 月	规定由国家食药监局负责生物制品等药品 GMP 认证和跟踪检查工作, 对现场检查 and 审批流程进行规定, 要求药监部门需在 GMP 有效期内至少进行一次跟踪检查	
生产	中华人民共和国药典	2015 年 12 月	对 48 种疫苗的检查标准以及多糖含量测定法和效价测定法进行了详细规定	
	生物制品批签发管理办法	2004 年 7 月	对疫苗和血液制品实行批签发管理, 由中检院负责检定和对申报资料进行审核	2017 年食药监局对该办法进行修订, 明确强调了 批签发机构在工作过程中需要主动进行现场核实 , 明确发现产品缺陷后各部门的职责, 要求企业质量授权人对批签发申报资料进行审核
流通	疫苗流通和预防接种管理条例	2005 年 6 月	具备规定条件的药品批发企业经批准后可以经营疫苗, 规定疫苗需要在一定的低温条件下储存和运输	2016 年修改, 规定 第二类疫苗由省疾控集采或县疾控直接采购, 禁止向其他单位或个人销售二类疫苗 , 疫苗生产企业的销售记录应当保存至超过有效期两年
	疫苗储存和运输管理规范	2017 年 12 月	对疫苗储存运输设备提出要求, 细化温度检测机制, 要求疫苗配送企业、疾病预防控制机构、接种单位对疫苗运输全程进行温度监测	
监督检查	药品医疗器械飞行检查办法	2015 年 7 月	药监部门接到举报或不良反应监测系统提示风险等情况下可开展飞行检查	
异常反应处理	预防接种异常反应鉴定办法	2008 年 7 月	疾控中心和接种单位发现或接收异常反应报告的, 需逐级上报, 由专家库成员进行鉴定	
	全国疑似预防接种异常反应监测方案	2010 年 6 月	对疑似预防接种异常反应按照时限分类, 要求县疾控中心收到报告后 2 天内进行调查和网络报告	

资料来源: 国家食药监局官网, 中国卫生部官网, 观研天下, 中银国际证券

由于 2018 年疫苗事件的社会影响, 全球首部疫苗相关的法律加速出台, 2019 年 6 月 29 日十三届全国人大通过《疫苗管理法》, 并将于 12 月 1 日正式实施。《疫苗管理法》是以最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责制定监管方法。全法强调疫苗上市许可持有人应加强疫苗生命周期质量管理, 对疫苗安全性、有效性和质量可控性负责; 鼓励疫苗上市许可持有人加大研制和创新资金投入、优化生产工艺、提升质控水平、推动疫苗技术进步; 鼓励疫苗生产规模化、集约化、支持疫苗基础研究和应用研究, 促进疫苗研制和创新, 将预防、控制重大疾病的疫苗研制、生产和储备纳入国家战略。



全法不算附则一共 96 条，通篇仅 6 条不涉及全程管控和风险管理，其他法条从上市许可持有人、监管机构、免疫接种单位角度对如何防控风险和履行职责进行了细化，尤其是大幅提高了上市许可持有人作假、质控不到位产生危害的惩处力度（假疫苗处 15-50 倍、劣疫苗处 10-30 倍、作假欺骗处 15-50 倍罚款，相比之下《药品管理法》对生产销售劣药处 10-20 倍罚款）。**全法的两大核心关键词为全程管控、风险管理，对于生产企业的规模、质控、技术工艺提出了更高的要求，监管的趋势和要求完全向美国靠拢，这也更加印证了我们提出的最优疫苗生产企业具备的三大标准，短期看品种、长期看企业的技术和工艺积累。**根据中检院数据，目前我国共有 45 家疫苗生产企业，但真正有批签发记录的疫苗企业为三十家左右，未来几年无论是疫苗生产企业数量或重复注册的疫苗品种将会有所下降。国家对疫苗生产实行严格准入制度，上市许可持有人应当具备疫苗生产能力，超出生产能力确实需要委托，需经国家药监部门批准；而且不断提高疫苗的质量和技术标准，根据疾病防控、行业发展对疫苗品种开展上市后评价，对产品设计、生产工艺、安全性或有效性明显劣于预防同类疾病的其他类疫苗，注销该类所有疫苗的注册证并废止相应国家药品标准，因此行业门槛将会越来越高、落后品种将逐渐被淘汰，强者恒强、良性循环的成长逻辑将在龙头企业身上逐步兑现。

图表 36. 《疫苗管理法》的两大核心关键词为全程管控、风险管理

全程管控

- 制定统一的疫苗追溯标准，建立全国疫苗电子追溯协同平台；
- 国家免疫规划外疫苗由各省公共资源交易平台组织采购；
- 上市许可持有人将疫苗配送至疾控机构，由疾控机构配送至接种单位，疫苗储存、运输全过程应当处于规定的温度环境，并定时监测、记录温度，不符合温度控制要求的不得接收或购进；
- 疫苗临床试验由三级医疗机构或省级以上疾控实施；
- 疫苗生产具备适度规模和足够产能储备，按照核准的生产工艺和质控标准进行生产和检验；
- 上市许可持有人应当加强偏差管理，采用信息化手段记录生产、检验过程中形成的所有数据；
- 每批疫苗销售前或进口时均需经批签发机构审验；
- 国务院监管部门可根据需要责令上市许可持有人或自行组织疫苗品种上市后评价，发现疫苗产品设计、生产工艺、安全性、有效性、或质量可控性明显劣于同类疫苗，应注销该品种所有疫苗药品注册证书，或注销该疫苗药品注册证书；
- 建设中央和省级两级职业化、专业化药品检查员队伍，加强对疫苗的监督检查，省药监部门选派检查员驻疫苗上市许可持有人，监督 GMP 执行情况、收集疫苗质量风险和信息共享平台

风险管理

- 疫苗研制、生产、检验等使用的菌株和细胞株应当明确历史、生物学特征、代次、建立详细档案；
- 疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力，超出生产能力确实需要委托，需经国家药监部门批准；
- 生产工艺、场地、关键设备变更需备案或报告，变更可能影响疫苗安全性、有效性和质量可控性应经国务院药监部门批准；
- 批签发发现重大质量风险，应对上市许可持有人进行现场检查，根据检查结果对其相关产品或全部产品不予批签发或暂停批签发，并责令整改；
- 接种过程或接种后出现死亡、严重残疾、器官组织损伤，属于预防接种异常反应或者不能排除的给予补偿，非免疫规划疫苗所需补偿费用由疫苗上市许可持有人承担；
- 疫苗上市许可持有人应当开展上市后研究，对疫苗安全性、有效性和质量可控性进一步确证，每年将疫苗生产流通、上市后研究、风险管理等情况如实向国务院药监部门报告；
- 疫苗上市许可持有人应投保疫苗责任强制保险，因疫苗质量问题造成受种者损害的，保险公司在承保责任限额内予以赔付；
- 疫苗质量管理存在安全隐患，许可持有人未及时采取措施消除的，药监部门责任约谈、限期整改，严重违法 GMP 的，暂停生产、销售并立即整改；
- 建立疫苗安全信息统一公布制度，除接种异常反应报告、安全风险警示信息等，还要公布重大疫苗安全信息、及时、准确、全面评估，作出必要解释说明；
- 生产、销售的疫苗属于假药的，除没收违法所得并停产、吊销许可证外，处货值十五倍以上五十倍以下罚款。生产、销售的疫苗属于劣药的，处货值十倍以上三十倍以下罚款，终身禁止从事药品生产经营活动；
- 申请临床试验、注册、批签发提供虚假数据、资料、样品或其他欺骗行为，编造生产、检验记录或更改产品批号等证，责令停产整顿，处货值十五倍以上五十倍以下罚款，情节严重的吊证，对法人、主要负责人、直接主管处收入百分之五十以上十倍以下罚款，十年内至终身禁止从事药品生产经营活动

资料来源：监管部门官网，中银国际证券



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。

附录图表 37. 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

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