



行业专题

结核病防控专题报告：EC+微卡或为结核防控提供更优解

证券分析师

陈铁林

资格编号：S0120521080001

邮箱：chentl@tebon.com.cn

王绍玲

资格编号：S0120521090003

邮箱：wangsl@tebon.com.cn

单击或点击此处输入文字。

相关研究

投资要点

- **投资逻辑：1) 我国结核疾病负担第二，创新诊疗手段需求迫切：**我国结核潜伏感染人群（LTBI）逾2亿，预防性治疗进展缓慢，创新诊疗手段需求迫切；**2) 现有三级预防手段无法完全阻止结核蔓延：**卡介苗对主要易感人群：成人的保护效力低，复种无效；预防性治疗停药复发；**3) EC+微卡上市，有望成为同品类最优解：**EC有望逐步替代TST检测，微卡是首个针对LTBI的预防+治疗性产品。
- **我国结核疾病负担第二，创新诊疗手段需求迫切：**据WHO《2021年全球结核病报告》估算，我国结核疾病负担排名第二，结核病传染性强，潜伏感染人群（LTBI）众多，耐药后治疗难度大，创新诊疗手段必不可少。
- **现有三级预防手段无法完全阻止结核蔓延：**1) 一级预防：卡介苗保护效力仅能维持15年，且逐年递减，复种无效，对15岁以上的主要易感人群保护效力低；2) 二级预防：TST检测无法区分卡介苗接种者，有假阳性结果、IGRA价格昂贵，对设备要求高，不利于广泛使用；3) 三级预防：预防性治疗停药后易复发。
- **重磅产品 EC 试剂+微卡上市，有望成为同品类最优解：**智飞两大自研重磅产品EC、微卡获批上市，或成同品类最优解：1) EC诊断试剂兼顾效果与可及性，有望逐步替代TST检测手段。2) 微卡是首个针对潜伏感染人群（LTBI）的预防+治疗性产品，根据临床数据，微卡的保护率达到54.7%、完成率为95.2%。
- **智飞生物结核矩阵布局全面，“诊断+预防+治疗”体系完善：**公司目前针对结核病的上市产品有注射用母牛分枝杆菌（微卡）、重组结核杆菌融合蛋白（EC）（宜卡），在研产品有皮内注射用卡介苗、卡介菌纯蛋白衍生物以及冻干重组结核疫苗（AEC/BC02），均处于临床I期阶段。
- **投资建议：**结核病传染性强、耐药后治疗难度大，且我国结核疾病负担全球第二，国内LTBI人数逾2亿，形式依旧严峻。现有三级预防手段无法完全阻止结核蔓延：卡介苗对成人保护效力低，复种无效、预防性治疗停药后复发。智飞的EC检测无假阳性，灵敏度、特异度优于TST检测、微卡是首个针对LTBI的预防+治疗性产品，有望成为同品类最优解。乐观估计微卡累计市场空间或超400亿元。同时康希诺的结核加强疫苗研发进展顺利，同样值得关注。推荐关注布局EC、微卡等结核产品序列的智飞生物，建议关注积极推进结核病加强疫苗研发的康希诺。
- **风险提示：**研发进度不及预期、疫苗销售不及预期、政策风险、疫苗安全事故风险

内容目录

1. 结核病：我国疾病负担全球第二.....	4
1.1. 疾病概况：传染性强，病原携带者众多，极易出现耐药.....	4
1.2. 流行病学：我国疾病负担全球第二，潜在感染者逾 2 亿.....	5
1.3. 防控策略：全球结核病防控偏离预期，现状依旧严峻.....	6
2. 结核防控的重中之重：潜伏感染人群的筛查与干预.....	9
2.1. 一级预防：卡介苗应用广泛，但无法完全阻止结核病情蔓延.....	9
2.2. 二级预防：肺结核诊断尚无金标准，EC 或将成为高性价比筛查方法.....	9
2.3. 三级预防：针对 LTBI 的预防性治疗意义重大.....	11
3. 全球加速研发结核疫苗，中国率先推出诊断+微卡方案.....	13
3.1. 智飞龙科马预防用产品率先上市，康希诺加强苗研发进展顺利.....	13
3.2. EC 诊断试剂（宜卡）：针对 LTBI 检测的诊断新技术.....	13
3.3. 微卡：首个针对 LTBI 人群的预防用生物制品.....	14
3.4. 微卡累计市场空间或超 400 亿.....	15
4. 相关上市公司：.....	16
4.1. 智飞生物：结核矩阵布局全面，EC+微卡重磅上市.....	16
4.2 康希诺生物：结核加强针.....	17
5. 投资建议.....	18
6. 风险提示.....	19

图表目录

图 1: 我国肺结核分类标准.....	4
图 2: 肺结核感染与发病过程.....	5
图 3: 几种常见传染病的基本传染数 R0 对比.....	5
图 4: 2020 年新发结核病患者比例.....	6
图 5: 全球历年结核病患者死亡人数 (万人).....	6
图 6: 2020 年结核高负担国家中前八位新发患者数.....	6
图 7: 我国历年结核项目预算 (分来源) (百万美元).....	8
图 8: 我国历年结核项目预算 (分用途) (百万美元).....	8
图 9: 我国历年卡介苗批签发情况 (万人次).....	9
图 10: 全球新型结核疫苗研发管线 (截至 2019 年 8 月).....	13
图 11: 三种检测方法在不同感染状态人群上的阳性诊断结果比较.....	14
图 12: 微卡临床试验过程.....	15
图 13: 公司主要在研产品管线.....	17
图 14: 康希诺主要在研管线.....	17
表 1: 全球结核病防控阶段性目标及实现情况.....	7
表 2: 国家结核防控相关政策.....	7
表 3: 我国肺结核诊断标准.....	10
表 4: 需要开展结核预防性治疗的人群.....	10
表 5: 不同疗法常用抗结核药物及用量.....	11
表 6: 常用抗结核药物不良反应.....	12
表 7: 结核分枝杆菌潜伏感染者化学预防性治疗方案.....	12
表 8: EC 与其他两种诊断技术对比.....	14
表 9: 微卡与化学药物预防效果对比.....	15
表 10: 微卡累计市场空间测算.....	15
表 11: 公司结核产品矩阵.....	16

1. 结核病：我国疾病负担全球第二

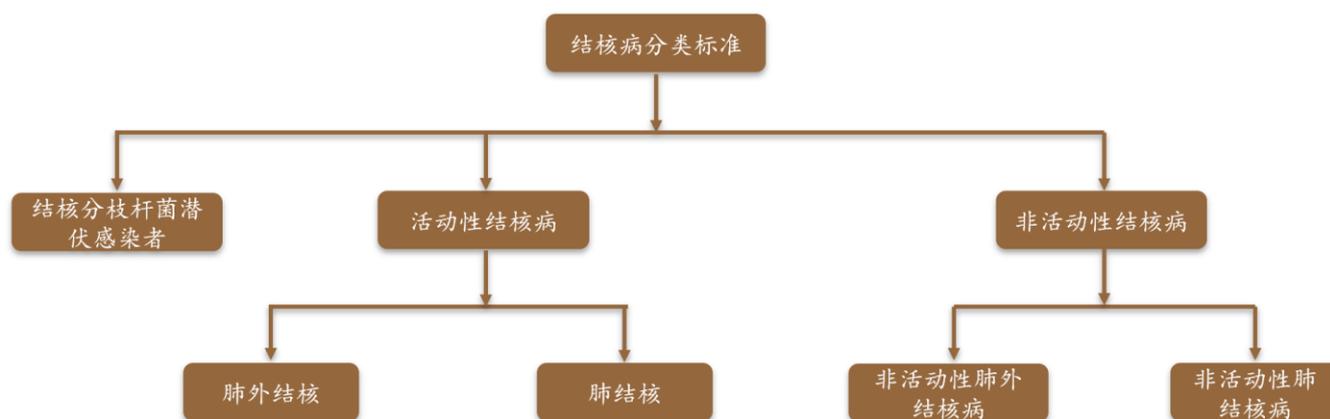
结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，其主要表现为肺结核病（俗称“肺癆”），占各器官结核病总数的80%~90%。据WHO 2019年公布的全球死因数据，结核病是单一传染源的头号死亡原因，也是全球第13大死因，而我国结核病负担全球第二，且潜在感染人群占全人群的17%。

1.1. 疾病概况：传染性强，病原携带者众多，极易出现耐药

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病，人体各器官系统都有可能受到结核菌感染。根据我国《结核病分类》，结核病分为：1) 结核分枝杆菌潜伏感染者；2) 活动性结核病；3) 非活动性结核病。其中按照病变部位，活动性结核病可分为肺外结核与肺结核、非活动性结核病可分为非活动性肺外结核与非活动性肺结核病。

结核病中，以肺结核、乳房结核及肠结核最为常见，或导致严重并发症。肺结核患者主要症状为长期顽固性干咳，严重可致呼吸困难。乳房结核患者主要症状为乳房淋巴结肿大，严重可致乳腺萎缩和泌乳停止。肠结核主要表现为消瘦、便秘，严重可致粪便带血或脓汁。

图 1：我国肺结核分类标准

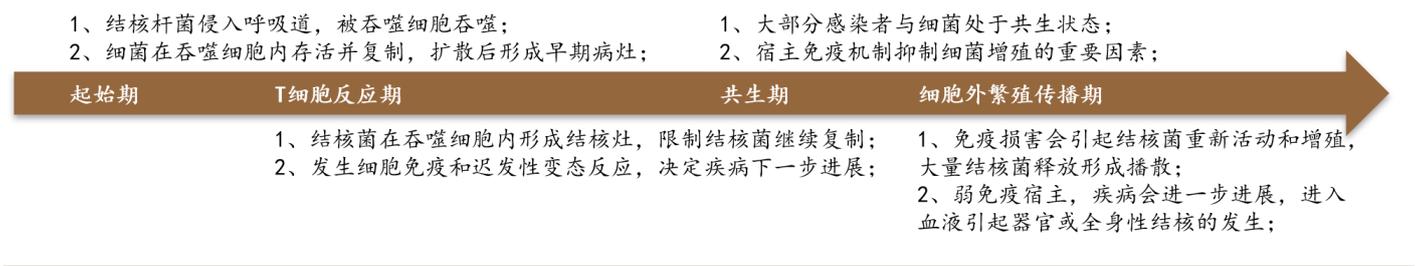


资料来源：《中华人民共和国卫生行业标准：结核病分类》，德邦研究所

大部分感染者与细菌共存，潜在感染者众多，弱免疫感染者可能发生疾病进展。结核杆菌侵入机体后的感染和发病过程可分为起始期、T细胞反应期、共生期和细胞外繁殖传播期。大多数感染者发展至T细胞反应期，仅少数发生原发性结核病。大部分感染者会与细菌处于共生状态，成为潜在感染人群，如果机体的抵抗力很弱，则疾病会进展，可能进入血液系统，散布全身，引起其它组织器官或者脏器的结核病的发生，或者引发全身性结核的发生。

结核耐药后治疗难度大，预防性治疗意义重大。据WHO估算，首次诊断患有耐多药结核病的结核病人比例为3-4%，接受过结核病治疗后的耐多药结核病人18-21%。当前我国耐多药结核病的治愈率仅52%，因此，结核病患者一旦出现耐药，预后极差，并且对患者及家属、社会都会造成极大的负担。因此，预防性治疗的意义重大。

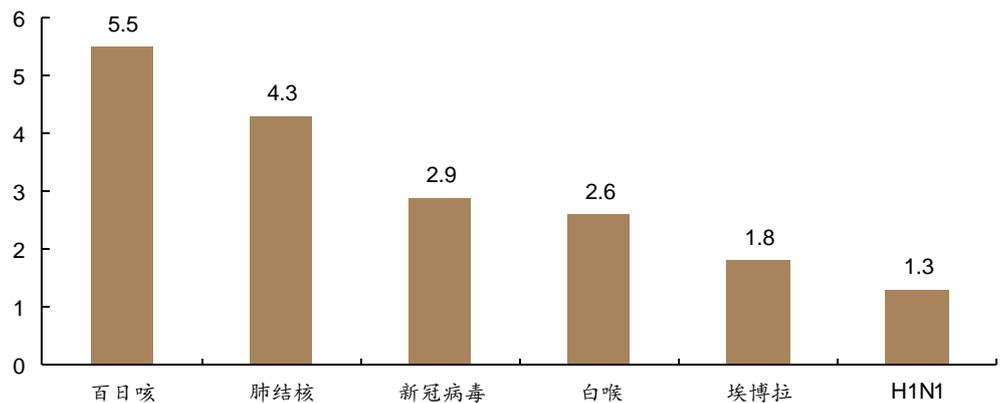
图 2：肺结核感染与发病过程



资料来源：公共卫生科学数据中心，德邦研究所

结核杆菌主要通过飞沫核传染，传染性较强。结核菌感染主要见于人与人之间，传染源是肺结核病患者，患者急剧呼气时（咳嗽、喷嚏、大声说话）通过呼吸道将含有结核菌的飞沫传播到空气中，形成以单个结核菌为核心的较轻飞沫核在空气中飘浮，未被太阳光杀死的结核菌被未受感染的人吸入，结核菌便会侵入新宿主，因此，结核病的传染性相对较强，基本传染数 R_0 为 4.3 约是新冠原始株的 1.5 倍。

图 3：几种常见传染病的基本传染数 R_0 对比



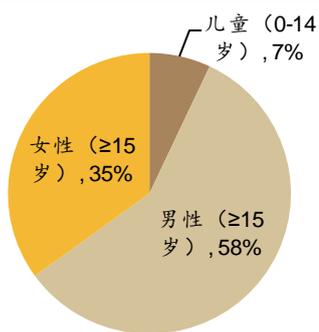
资料来源：维基百科，德邦研究所 注：新冠病毒原始株 R_0 为 2.6，最强的 Delta 突变株为 7.5；

1.2. 流行病学：我国疾病负担全球第二，潜在感染者逾 2 亿

据 WHO《2021 年全球结核病报告》估算，2020 年全球新发结核病患者 987 万，发病率为 127/10 万，其中 HIV 感染者约占 8%，在所有结核病新发病例中，大于 15 岁的男性患者占 58%，大于 15 岁的女性占 35%，儿童占 7%。

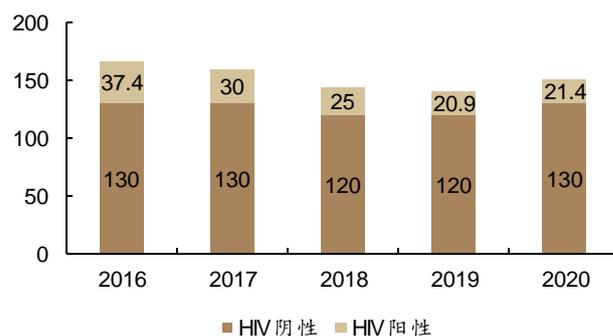
新冠大流行逆转全球减少结核死亡人数的进展，首次同比增加。2020 年，全球 HIV 阴性人群的结核病死亡数从 2019 年的 120 万增加到 130 万，HIV 阳性人群的结核死亡人数由 2019 年 20.9 万人增加至 21.4 万人，这是自 2005 年以来结核病死亡数首次增加。

图 4：2020 年新发结核病患者比例



资料来源：WHO，德邦研究所

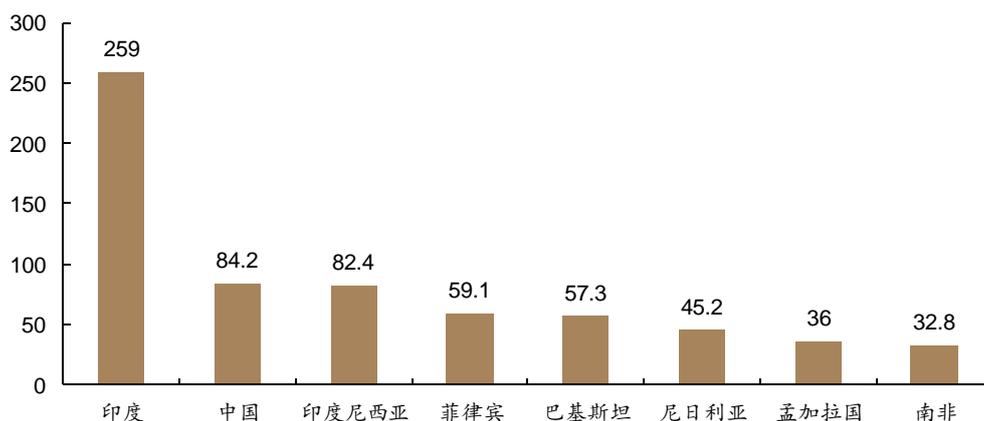
图 5：全球历年结核病患者死亡人数（万人）



资料来源：WHO，德邦研究所

在 30 个结核病高负担国家中我国估算结核病发病数排第 2 位，仅次于印度（259 万）。据估算，2020 年我国结核新发患者数为 84.2 万，总发病率为 59/10 万人。HIV 阳性结核病发病人数 1.2 万，发病率为 0.84/10 万人。同时 HIV 阴性结核病死亡数 3 万，结核死亡率为 2.1/10 万，HIV 阳性结核病死亡数 2100 人，结核死亡率为 0.15/10 万。整体上，我国疾病负担巨大主要系我国人口基数庞大所致。

图 6：2020 年结核高负担国家中前八位新发患者数



资料来源：WHO，德邦研究所

结核分枝杆菌潜伏感染者 (LTBI) 数量众多，预防性治疗进展缓慢。据估算，全球近 1/3 的人感染结核杆菌，感染人数约 20 亿。我国潜在感染人群占全人群的 17%，估算我国 LTBI 数逾 2 亿。研究表明，5%-10% 的 LTBI 者将会在一生的某个时期发生结核病。2018 年“第 73 届联合国大会防治结核病问题高级别会议”曾提出阶段性目标：2018-2022 年全球要完成 3000 万 LTBI 高危人群的抗结核预防性治疗，而据 WHO《2021 年全球结核病报告》统计，截至 2020 年，全球完成抗结核预防性治疗的人数为 870 万，完成率仅为 29%。

1.3. 防控策略：全球结核病防控偏离预期，现状依旧严峻

全球结核病防控偏离预期，创新诊疗手段需求迫切。WHO《终止结核病战略》的目标是，到 2030 年，以 2015 年为基线，将结核病死亡数减少 90%，结核病发病率减少 80%。该战略为 2020 年确定的目标是，将结核病发病率降低 20%，结核病死亡数减少 35%。据 WHO《2021 年全球结核病报告》，全球结核病防控阶

阶段性目标实现情况并不理想，2020年结核发病率降低11%（目标20%），结核病死亡数降低9.2%（目标35%）。WHO指出，为实现2030年全球结核病目标，需要在2025年年底前实现技术突破，提供快速简便且可负担的医疗点检测，并提供新的、更安全和更有效的治疗工具和疫苗。

表 1：全球结核病防控阶段性目标及实现情况

年份		目标	实际	
2015-2020 年	结核防控里程碑	结核发病率降低	20%	11%
		结核病死亡数降低	35%	9.2%
		面临灾难性支出的患者比例	0	47%
2018-2022	患者治疗目标 (万人)	治疗人数 (全人群)	4000	1980
		治疗人数 (儿童)	350	140
		MDR/RR 治疗人数 (全人数)	150	48.3
		MDR/RR 治疗人数 (儿童)	11.5	1.22
2018-2022	结核病预防性治疗目标 (万人)	全人群 (万人)	3000	870
		HIV 感染者 (万人)	600	720
		家庭密切接触者 (<5岁)	400	120
		家庭密切接触者 (≥5岁)	2000	32
每年, 至2022年	经费目标实现情况 (亿美元)	普及预防、诊断、治疗、关怀	130	53
2018-2022		结核病研究 (2019年)	20	9.01

资料来源：WHO《2021年全球结核病报告》，德邦研究所

我国高度重视结核防控，政策频出。2013年，卫生部发布《结核病防治管理办法》明确各级卫生行政部门与结核病防治相关机构的职责；2017年，国务院办公厅发布《“十三五”全国结核病防治规划》提出到2020年，全国肺结核发病率下降到58/10万的总体目标；2017年，国家卫计委与教育部联合发布《关于印发学校结核病防控工作规范（2017版）的通知》，**提出将结核病检查项目作为学校新生入学体检和教职员工常规体检的必查内容**；2019年，卫健委联合其他七部门发文《遏制结核病行动计划（2019—2022年）》，指出我国结核病流行形势仍然严峻的现状，并且提出到2022年，要将全国肺结核发病率降至55/10万以下，死亡率维持在较低水平（3/10万以下）。

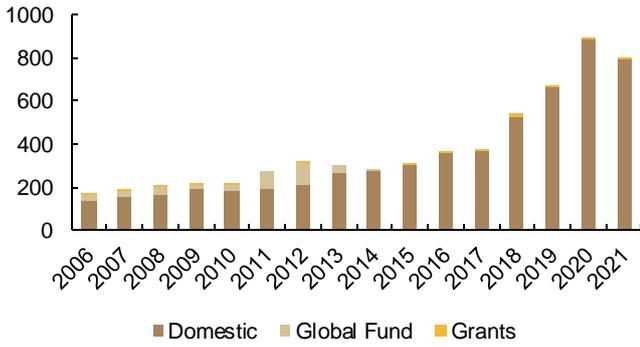
表 2：国家结核防控相关政策

相关政策	主要内容
《结核病防治管理办法》	明确各级卫生行政部门与结核病防治相关机构的职责
《“十三五”全国结核病防治规划》	提出到2020年，全国肺结核发病率下降到58/10万的总体目标。从患者及早发现、规范治疗管理、关怀救助、重点人群防治、服务体系建设和等5个方面提出可量化的具体工作指标
《关于印发学校结核病防控工作规范（2017版）的通知》	重视学校结核病防控工作，提出将结核病检查项目作为学校新生入学体检和教职员工常规体检的必查内容
《普通高等学校传染病预防控制指南》	要求高校应定期对学生、教职员工进行传染病预防控制知识、技能的健康教育
《遏制结核病行动计划（2019-2022）》	指出我国结核病流行形势仍然严峻的现状，并且提出到2022年，要将全国肺结核发病率降至55/10万以下，死亡率维持在较低水平（3/10万以下）

资料来源：卫生部，国务院办公厅，卫健委，教育部，德邦研究所

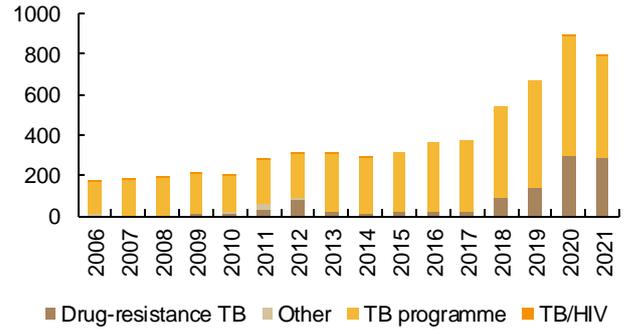
我国结核病形式仍然严峻，高质量诊断及预防技术需求迫切。肺结核根治疗程长、易复发、且容易产生耐药，因此肺结核的防治是一项世界难题。《遏制结核病行动计划（2019—2022年）》在结核病诊疗服务质量提升行动中指出，**需要推广方便、快捷的结核病检测技术，提高患者诊断准确性，以最大限度发现患者**。在结核病科学研究和防治能力提升行动中指出，需要探索拥有自主知识产权的结核病新型诊断技术，支持新型疫苗自主研发，鼓励国产抗结核药创新。

图 7：我国历年结核项目预算（分来源）（百万美元）



资料来源：WHO，德邦研究所

图 8：我国历年结核项目预算（分用途）（百万美元）



资料来源：WHO，德邦研究所

2. 结核防控的重中之重：潜伏感染人群的筛查与干预

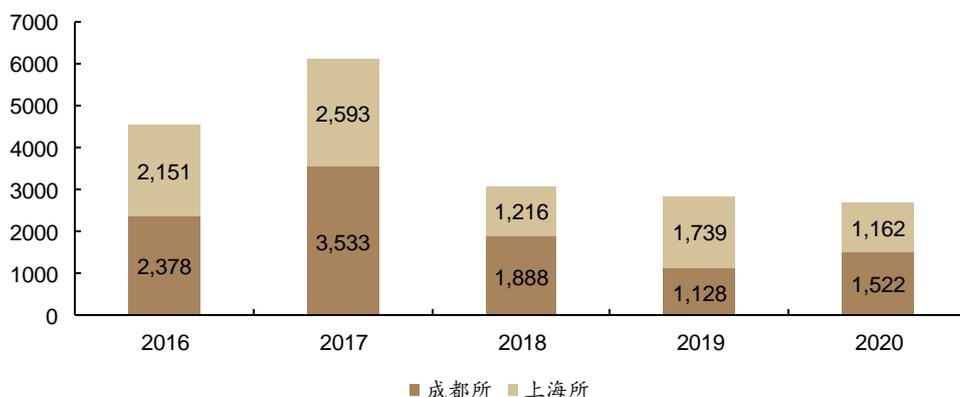
结核病的防控需要三级预防协同发力，从各个阶段干预结核病对人群的影响：

1) 结核的第一级预防是预防结核菌感染的发生和阻止结核病的根本措施，其中包括卡介苗的接种、自我保健和健康教育；2) 第二级预防为筛查，早发现、早诊断、早治疗；3) 第三级预防为预防性治疗，防止肺结核患者病情恶化。

2.1. 一级预防：卡介苗应用广泛，但无法完全阻止结核病情蔓延

自 1921 年以来，BCG 疫苗（卡介苗）一直被广泛用于预防抗结核病疫苗，该疫苗由牛结核分枝杆菌减毒而来，对婴幼儿播散性结核病具有很好的保护作用，在全球范围内已经接种超过 40 亿人，据 WHO 统计，卡介苗全球覆盖率 >84%，并且我国已将卡介苗纳入国家免疫规划，新生儿在出生时均须接种卡介苗，和乙肝疫苗一起被称为“出生第一针”。

图 9：我国历年卡介苗批签发情况（万人次）



资料来源：中检院，德邦研究所

卡介苗的广泛接种并不能有效阻止结核病情蔓延。事实上，BCG 的广泛接种并没有阻止结核病在全球范围内的蔓延，主要基于两点原因：1) 保护效果仅能持续 15 年，其保护效果会随着接种时间的延长而逐步降低，并不能对青少年及成年人群产生较好的保护作用。据报道，BCG 对成人型肺结核的保护率一般为 40%-60%，如上所述，在 2020 年全球所有结核病新发病例中，大于 15 岁的男性患者占 58%，其是结核病的主要易感人群。2) 复种不能增强免疫效果，WHO 曾发表《关于卡介苗复种预防结核病声明》，提出卡介苗的复种效果无法得到证实，不提倡复种，因此卡介苗并不能完全满足结核防控的需求，需要更多有效的防控方案协同防控结核病。

2.2. 二级预防：肺结核诊断尚无金标准，EC 或将成为高性价比筛查方法

肺结核的诊断是以细菌学实验室检查为主，结合胸部影像学、流行病学和临床表现、必要的辅助检查及鉴别诊断，进行综合分析作出的。咳嗽、咳痰 ≥ 2 周或咯血是发现和诊断肺结核的重要线索。痰涂片显微镜检查是发现传染性肺结核患者最主要的方法。

表 3：我国肺结核诊断标准

诊断标准	症状	结核菌素培养/TST/IGRA 测试	影像学检查	痰涂片诊断	其他		
疑似病例	符合条件之一	条件一 有肺结核可疑症状	伴有与痰涂片阳性肺结核患者密切接触史或结核菌素皮肤试验 (TST) 强阳性或 γ -干扰素释放试验 (IGRA) 阳性	—	—	5 岁以下儿童	
		条件二	—	—	胸部结果显示有与活动性肺结核相符的病变	—	
临床诊断符合病例之一	条件一	伴有咳嗽、咳痰、咯血等肺结核可疑症状	—	—	胸部检查显示有与活动性肺结核相符的病变	痰涂片 3 次阴性	
	条件二	—	TST 强阳性	—	胸部检查显示有与活动性肺结核相符的病变	痰涂片 3 次阴性	
	条件三	—	—	—	胸部检查显示有与活动性肺结核相符的病变	痰涂片 3 次阴性	结核抗体检查阳性
	条件四	—	—	—	胸部检查显示有与活动性肺结核相符的病变	痰涂片 3 次阴性	肺外组织病理检查证实为结核病变
	条件五	—	—	—	—	痰涂片 3 次阴性	疑似肺结核病例，经诊断性治疗或随访观察可排除其他肺部疾病者
	条件六	—	—	—	—	—	支气管镜检查符合气管、支气管结核改变
	条件七	—	TST 阳性或 IGRA 阳性	—	—	—	单侧或双侧胸腔积液，胸水检查提示渗出液，胸水腺苷脱氨酶 (ADA) 明显升高
确诊病例符合条件之一	条件一	—	—	—	2 份痰涂片阳性	—	
	条件二	—	—	肺部检查符合活动性肺结核影像学表现	1 份痰涂片阳性	—	
	条件三	—	1 份痰标本结核菌培养阳性	—	1 份痰涂片阳性	—	
	条件四	—	1 份痰标本结核菌素培养阳性	肺部检查符合活动性肺结核影像学表现	痰涂片阴性	—	
	条件五	—	—	肺部检查符合活动性肺结核影像学表现	—	—	分子生物学检测阳性
	条件六	—	—	—	—	—	肺或胸膜病变标本病理学诊断为结核病变者

资料来源：《肺结核基层合理用药指南》，德邦研究所

指南中指出，若影像学表现不典型、结核菌检查阴性，无法确定是否为肺结核时，可进行以下检查：1) TST；2) IGRA、结核抗体检测；3) 胸部 CT（需与其他疾病鉴别诊断时）；4) 支气管镜检查（疑存在气管、支气管结核或肿瘤者）；5) 气管、支气管黏膜、胸膜、肺组织活体组织检查。

2.2.1. LTBI 诊断缺乏金标准，诊断新技术需求迫切

针对重点人群筛查及预防治疗。LTBI 人数众多，若均进行筛查及预防治疗，医疗花费巨大，管理困难，因此 WHO 推荐对特定人群进行筛查：并发 HIV 感染、成人及儿童结核病密切接触者、接受免疫抑制剂治疗的患者，以及透析、器官移植、矽肺病患者进行 LTBI 筛查，除此之外，学校结核疫情时有发生，因此新生入学体检 LTBI 的筛查同样重要。同时，《中国结核病预防控制工作技术规范（2020 年版）》要求对特定人群开展结核预防性治疗。

表 4：需要开展结核预防性治疗的人群

重点对象	与病原学阳性肺结核患者密切接触的 5 岁以下儿童 LTBI 者
	HIV 感染者中的结核潜伏感染者，或感染监测未检出阳性而医生认为确有必要进行治疗的个体
	与活动性肺结核患者密切接触的学生等新近潜伏感染者
	其他人群：需使用肿瘤坏死因子治疗、长期应用透析治疗、准备做器官移植或骨髓移植者、矽肺患者及长期应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂的结核潜伏感染者

资料来源：《中国结核病预防控制工作技术规范（2020 年版）》，德邦研究所

目前 LTBI 诊断缺乏金标准，因为没有检测技术可找到机体内的结核杆菌，因此和诊断 LTBI 的原理是检测结核病特异性免疫反应。在微卡上市前，结核病的筛查手段主要为结核菌素皮肤试验 (TST)、 γ 干扰素释放试验分析技术 (IGRA)。

TST: 通过皮内注射结核菌素，并根据注射部位的皮肤状况诊断结核杆菌感染。其具有价格便宜，操作简单等优点，被广泛用于结核病的筛查。由于结核菌素有 200 多种抗原成分，其中部分与卡介苗 (BCG) 和非结核分枝杆菌的抗原成分相同，因此检测结果会出现假阳性。

IGRA: 结核感染者体内存在特异的效应 T 淋巴细胞，再次受到结核抗原刺激时会分泌 INF-r。IGRA 利用结核分枝杆菌株系表达的抗原刺激外周血单核细胞产生 IFN- γ 来进行结核病诊断。IGRA 的灵敏度及特异性高，获得有意义结果的几率均超过 96%，但其检测过程需要抽血，并且对设备要求高，不利于广泛应用。

2.3. 三级预防：针对 LTBI 的预防性治疗意义重大

2.3.1. 联合用药治疗：化药副作用大、依从性差

根据《中国结核防治规划实施工作指南》凡被确诊为活动性肺结核的患者都是化疗的对象，其中痰涂片阳性的肺结核患者是化疗的主要对象，尤以新涂阳肺结核患者为重点。**免费化疗对象：**1) 初治活动性肺结核患者；2) 复治涂阳肺结核患者（对复治涂阳患者提供一次标准短程化疗方案治疗）。**免费内容：**由结防机构或定点医院为患者免费提供指南化疗方案中规定的抗结核治疗药品等。

表 5：不同疗法常用抗结核药物及用量

药名	每日疗法			间歇疗法	
	成人 (g)		儿童	成人 (g)	
	<50kg	≥50kg	(mg/kg)	<50kg	≥50kg
异烟肼	0.3	0.3	10~15	0.6	0.6
链霉素	0.75	0.75	20~30	0.75	0.75
利福平	0.45	0.6	10~20	0.6	0.6
利福喷汀	-	-	-	0.6	0.6
乙胺丁醇	0.75	1.0	-	1.0	1.25
吡嗪酰胺	1.5	1.5	30-40	1.5	2.0

资料来源：《中国结核防治规划实施工作指南》，德邦研究所

目前的临床疗法多为联合用药，根据《肺结核基层合理用药指南》，对于初治活动性肺结核，通常选用 2HRZE/4HR 方案，即强化期使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇，1 次/d，共 2 个月；巩固期使用异烟肼、利福平，1 次/d，共 4 个月。若强化期第 2 个月末痰涂片仍阳性，强化方案可延长 1 个月，总疗程 6 个月不变。对粟粒型肺结核或结核性胸膜炎上述疗程可适当延长，强化期为 3 个月，巩固期 6~9 个月，总疗程 9~12 个月。在异烟肼高耐药地区，可选择 2HRZE/4HRE 方案。联合用药对多药耐药菌株的产生具有预防作用，但易引起较多不良反应，联合用药治疗需要坚持 6 个月以上，患者的临床依从性差。

表 6：常用抗结核药物不良反应

药名	常见不良反应
异烟肼	肝毒性、末梢神经炎
链霉素	听力障碍、眩晕、过敏反应
利福平	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
利福喷汀	(同利福平)
乙胺丁醇	视力障碍、视野缩小
吡嗪酰胺	肝毒性、胃肠反应、痛风样关节炎

资料来源：《中国结核防治规划实施工作指南》，德邦研究所

2.3.2. 预防性治疗：疗程长、不良反应大且停药后保护效果迅速消失

目前预防 LTBI 人群发生疾病进展的常用方法为化学预防性治疗，主要药物有异烟肼、利福喷丁及利福平，治疗方案为：1) 每日 1 次，6~9 个月服用异烟肼；2) 每周 2 次，3 个月服用异烟肼联合利福喷丁；3) 每日 1 次、3 个月服用异烟肼联合利福平；4) 每日 1 次、4 个月服用利福平。

预防性治疗仍存在停药后发病率上升的问题。对 LTBI 人群进行筛查并预防性治疗可降低高危人群发病率，但化学预防性治疗疗程长、且可能有药物不良反应以及耐药性等问题；且有研究显示在结核高负担国家，预防性治疗期间，结核病发病率下降，停药 12-18 个月，发病率逐渐上升，保护效果迅速消失，因此预防性治疗可能并不是最优的 LTBI 患者干预手段。

表 7：结核分枝杆菌潜伏感染者化学预防性治疗方案

治疗方案	成人剂量		儿童剂量		用法	疗程
	体质量<50kg 者 (mg/次)	体质量≥50kg 者 (mg/次)	体质量 (kg)	最大剂量 (mg/次)		
单用异烟肼方案						
异烟肼	300	300	10	300	每日 1 次	6-9 个月
异烟肼联合利福喷汀方案						
异烟肼	500	600	10~15	300	每周 2 次	3 个月
利福喷汀	450	600	10 (>5 岁)	450 (>5 岁)	每周 2 次	3 个月
异烟肼联合利福平方案						
异烟肼	300	300	10	300	每日 1 次	3 个月
利福平	450	600	10	450	每日 1 次	3 个月
单用利福平方案						
利福平	450	600	10	450	每日 1 次	4 个月

资料来源：《高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识》，德邦研究所

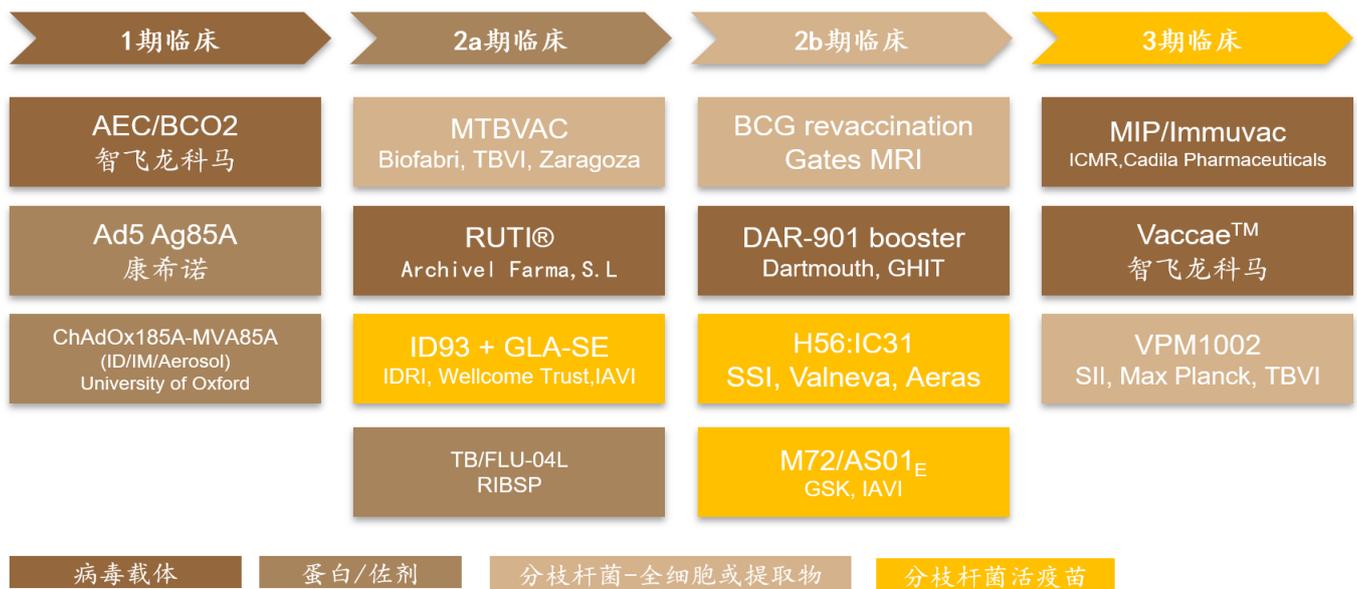
3. 全球加速研发结核疫苗，中国率先推出诊断+微卡方案

由于卡介苗预防效果有限，全球正在加速研发新型结核疫苗，据 WHO 统计，截至 2019 年，全球一共有 14 种在研新型结核疫苗，按照技术工艺主要可分为基因工程疫苗、亚单位疫苗、活疫苗等。

3.1. 智飞龙科马预防用产品率先上市，康希诺加强苗研发进展顺利

智飞微卡成为全球第一个获批预防用生物制品，康希诺结核加强苗研发进展顺利：中国制药企业积极参与新型结核疫苗上市研发，2021 年 6 月，智飞龙科马的注射用母牛分枝杆菌获得中国 NMPA 批准，用于预防潜伏感染人群发生肺结核疾病，成为全球第一个成人用预防用生物制品。康希诺正在研发一款针对适用年龄为 4-18 岁的卡介苗初免人群的结核病加强疫苗，该疫苗在 I a 期临床试验中显示出良好的安全性与耐受性，目前正在加拿大进行 I b 期临床试验，评价其安全性及其在血液及肺部刺激所产生的免疫应答。同时，智飞正在研发一款基础免疫用结核病疫苗 (AEC/BCO2) 正在进行 I 期临床试验。加强苗虽然临床进展顺利，但均处于临床早期，短期内结核防控仍需其他解决方案。

图 10：全球新型结核疫苗研发管线（截至 2019 年 8 月）



资料来源：WHO，德邦研究所

3.2. EC 诊断试剂（宜卡）：针对 LTBI 检测的诊断新技术

EC 诊断试剂兼顾效果与可及性，有望逐步替代 TST 检测。智飞的 EC 诊断试剂于 2013 年 5 月份获得临床批件，于 2017 年完成 III 期安全性、有效性验证。用法为通过皮试反应，诊断结核杆菌感染。其检测结果不受卡介苗接种的影响，灵敏度、特异度优于 TST 检测，在临床试验中，卡介苗接种后诊断结核杆菌感染的特异性结果显示：EC 的诊断特异度为 92.7%，而 TST 检测的诊断特异度为 26.6%。EC 用法为皮内注射，无须抽血，操作方便，能够大规模推广使用。并且宜卡可与结核菌素皮肤试验联合使用，可进一步区分卡介苗接种的阳性结果。

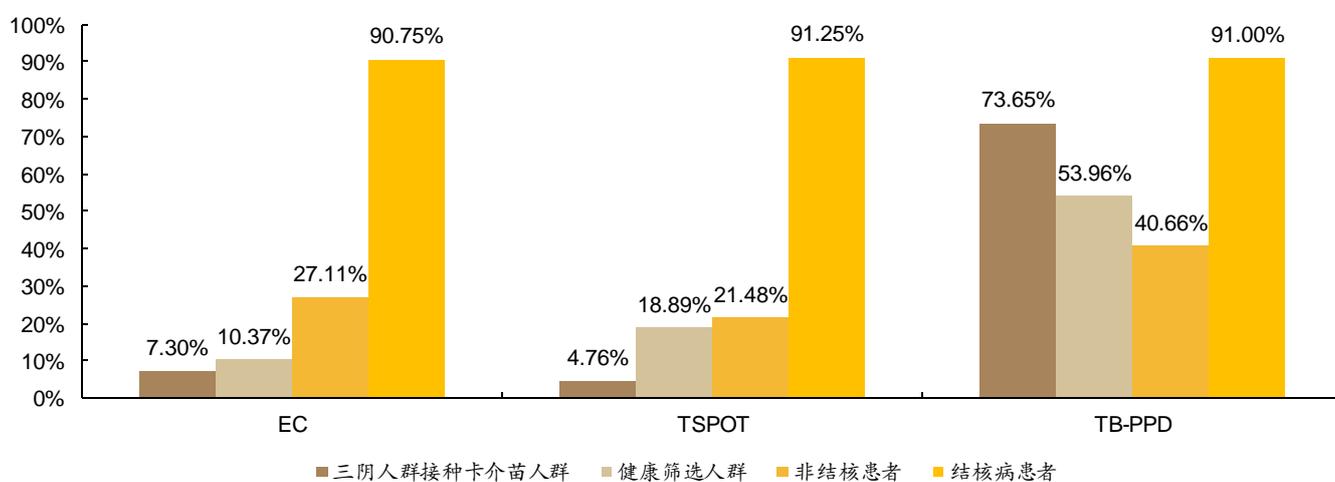
表 8：EC 与其他两种诊断技术对比

技术	价格	操作性	便利性	准确性
TST	价格低廉	操作方便	无设备要求	无法区分卡介苗接种者、会有假阳性结果
IGRA	价格昂贵	需要抽血、操作复杂	设备要求高	灵敏度、特异性高
EC	价格低廉	操作方便	无设备要求	结果不受卡介苗接种的影响 灵敏度高、特异性强

资料来源：说明书，德邦研究所

据 2021 结核潜伏感染筛查与预防治疗新技术发布会暨高峰论坛数据：1) 在结核病辅助诊断效果上，EC、特异性 γ -IFN 与 TB-PPD 在结核病患者中的检测结果一致性较好，阳性检出率均在 90% 以上；2) 在卡介苗接种与结核杆菌感染鉴别效果上，EC 与 T-SPOT 法具有非常高的一致性，表明 EC 能够很好地区分卡介苗接种者与结核杆菌感染者。

图 11：三种检测方法在不同感染状态人群上的阳性诊断结果比较

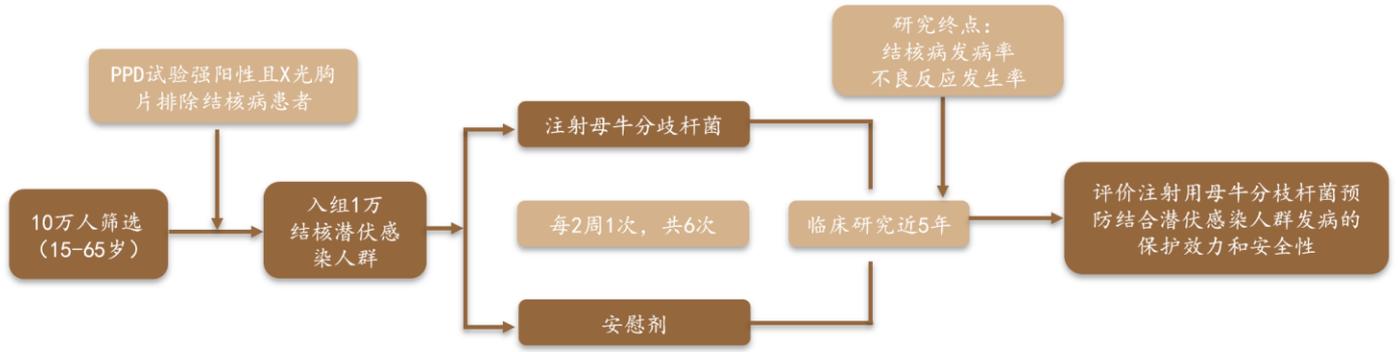


资料来源：2021 结核潜伏感染筛查与预防治疗新技术发布会暨高峰论坛，德邦研究所

3.3. 微卡：首个针对 LTBI 人群的预防用生物制品

注射用母牛分枝杆菌（微卡）是首个针对潜伏感染人群（LTBI）的预防性生物制品，是 WHO 在“结核病研究与发展战略划”中推荐的唯一免疫制剂，临床试验入组 1 万结合潜伏感染人群，研究持续近 5 年，于 2021 年 6 月获得国家药品注册证书，适用于 15-65 岁结核分枝杆菌潜伏感染人群，预防潜伏感染人群发生肺结核疾病。

图 12：微卡临床试验过程



资料来源：2021 结核潜伏感染筛查与预防治疗新技术发布会暨高峰论坛，德邦研究所

据 2021 结核潜伏感染筛查与预防治疗新技术发布会暨高峰论坛数据：微卡的保护率达到 54.7%、完成率为 95.2%。相比于化学药物，微卡具有较高且明确的保护率、更高的完成率、更简便的用药程序、更长的保护周期、更高的安全性，且不产生耐药。微卡的上市为我国 LTBI 者预防性治疗提供了更优解，对结核防控具有重要的促进作用。

表 9：微卡与化学药物预防效果对比

	微卡	化学药物
保护率	54.7%	36.76%-69.12%
完成率	95.2%	59.70%
用药程序	每 2 周注射 1 针，共 6 针	3-9 个月
保护周期	长达数年	作用局限，存在停药即发病风险
安全性	安全性好、无肝毒性	转氨酶升高（10-20%） 肝毒性（0.7-17%） 严重者可导致死亡
诱发耐药	不产生耐药	存在着诱发耐药的可能性

资料来源：2021 结核潜伏感染筛查与预防治疗新技术发布会暨高峰论坛，德邦研究所

3.4. 微卡累计市场空间或超 400 亿

乐观预计国内结核苗的累计市场空间或超 400 亿。预计未来接受 EC 筛查人数达到 2 亿人，在乐观/中性/保守估计下，微卡未来接种率能达到 60%/50%/40%，按照微卡当前中标价进行估算，乐观估计微卡未来累计市场空间超过 400 亿。

表 10：微卡累计市场空间测算

EC 筛查人数 (万人)		20000	
潜伏比例		15%	
筛查出的 LTBI 人数 (万人)		3000	
微卡接种率	60%	50%	40%
接种人数 (万人)	1800	1500	1200
单价 (元)		2388	(398*6)
累计空间 (亿元)	429.8	358.2	286.6

资料来源：药智网，德邦研究所

4. 相关上市公司：

4.1. 智飞生物：结核矩阵布局全面，EC+微卡重磅上市

智飞生物结核矩阵布局全面，“诊断+预防+治疗”体系完善。公司目前针对结核病的上市产品有注射用母牛分枝杆菌（微卡）、重组结核杆菌融合蛋白（EC）（宜卡），在研产品有皮内注射用卡介苗、卡介菌纯蛋白衍生物以及冻干重组结核疫苗（AEC/BC02），均处于临床 I 期阶段。

表 11：公司结核产品矩阵

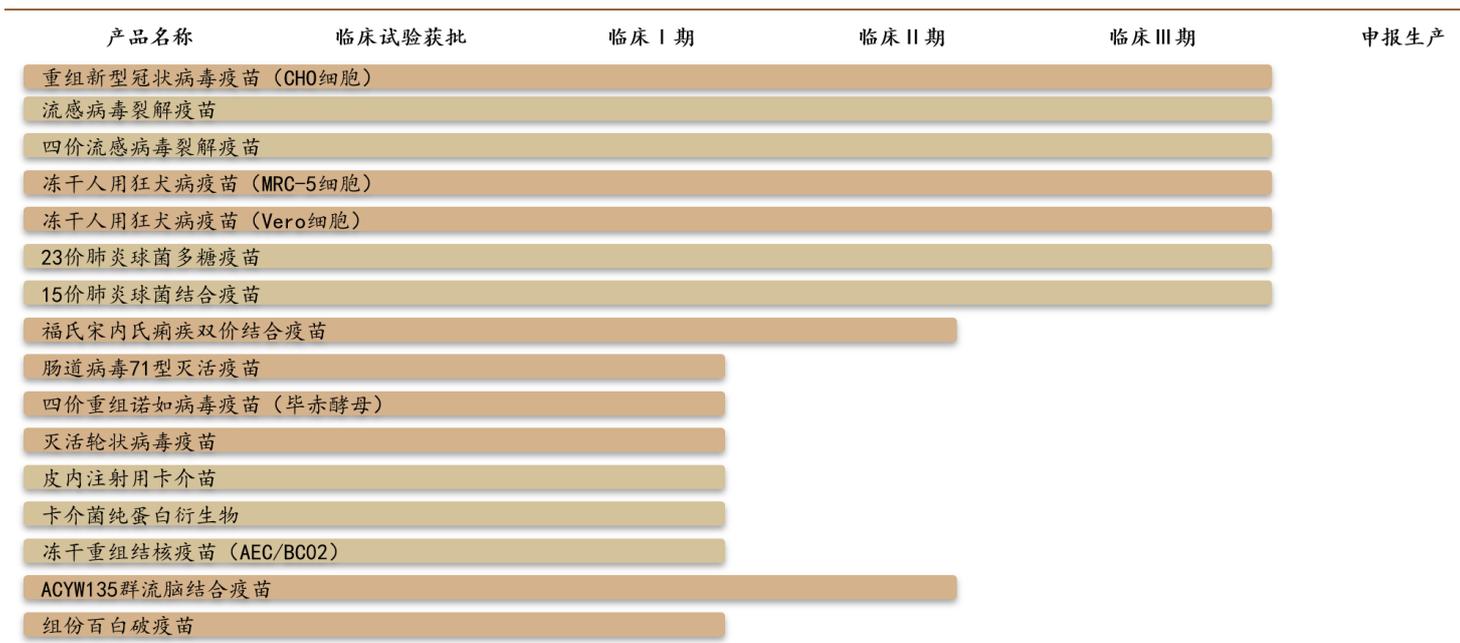
药物名称	适应症	进展
注射用母牛分枝杆菌（微卡）	1. 适用于 15~65 岁结核分枝杆菌潜伏感染人群，预防潜伏感染人群发生肺结核疾病 2. 可联合用药用于结核病化疗的辅助治疗	已上市
重组结核杆菌融合蛋白（EC）（宜卡）	用于结核杆菌感染诊断	已上市
皮内注射用卡介苗	用于预防结核病	I 期临床
卡介菌纯蛋白衍生物	用于结核病的临床辅助诊断、结核病流行病学调查及卡介苗接种后机体免疫反应的监测	I 期临床
冻干重组结核疫苗（AEC/BC02）	预防结核分枝杆菌潜伏感染人群结核病发病	I 期临床

资料来源：公司公告，德邦研究所

EC+微卡重磅上市，有望成为同品类最优解。1) EC 诊断试剂兼顾效果与可及性，其检测结果不受卡介苗接种的影响，在临床试验中，卡介苗接种后诊断结核杆菌感染的特异性结果显示：EC 的诊断特异度为 92.7%，而 TST 检测的诊断特异度为 26.6%，未来有望逐步替代 TST 检测；2) 微卡是首个针对潜伏感染人群（LTBI）的预防性疫苗，根据临床数据，微卡的保护率达到 54.7%、完成率为 95.2%。相比于化学药物，微卡具有较高且明确的保护率、更高的完成率、更简便的用药程序、更长的保护周期、更高的安全性，且不产生耐药。EC+微卡的上市为我国 LTBI 者预防性治疗提供了更优解，对结核防控具有重要的促进作用。

智飞研发管线民营第一，自研产品进入收获期：1) 公司研发管线已成民营企业第一，积极布局 mRNA 疫苗技术；2) 重磅产品 EC 试剂+微卡 2022 年开始放量，有望成为同品类最优解；3) 重磅代理产品 HPV 疫苗供不应求，存量空间巨大，中短期快速增长；4) 重组新冠产疫苗 III 期临床数据优异，出口市场值得期待。

图 13：公司主要在研产品管线



资料来源：药智网，公司公告，德邦研究所

4.2 康希诺生物：结核加强针

康希诺结核加强苗研发进展顺利：康希诺正在研发一款针对适用年龄为 4-18 岁的卡介苗初免人群的结核病加强疫苗，该疫苗在 I a 期临床试验中显示出良好的安全性与耐受性，目前正在加拿大进行 I b 期临床试验，评价其安全性及其在血液及肺部刺激所产生的的免疫应答。

康希诺是疫苗行业实力新秀，在研管线丰富：1) 推出国内首个获批上市的腺病毒载体新冠疫苗，研发实力强；2) 首个产品埃博拉疫苗 Ad5-EBOV 已于 2017 年获新药批准；3) 2 款流脑疫苗和 13 价肺炎疫苗有望陆续上市贡献收入。

图 14：康希诺主要在研管线



资料来源：公司 2021 年半年报，德邦研究所

5. 投资建议

结核病传染性强、耐药后治疗难度大，且我国结核疾病负担全球第二，国内 LTBI 人数逾 2 亿，形式依旧严峻。现有三级预防手段无法完全阻止结核蔓延，卡介苗对成人保护效力低，复种无效、预防性治疗停药后复发。智飞的 EC 检测无假阳性，灵敏度、特异度优于 TST 检测、微卡是首个针对 LTBI 的预防+治疗性产品，有望成为同品类最优解，乐观估计微卡累计市场空间或超 400 亿。同时康希诺的结核加强疫苗研发进展顺利，同样值得关注。推荐关注布局 EC、微卡等结核产品序列的**智飞生物**，建议关注积极推进结核病加强苗研发的**康希诺**。

6. 风险提示

研发进度不及预期：临床研究和申报生产均具有不确定性，可能会出现研发进度不及预期的风险。

疫苗销售不及预期：受疫情冲击，且新上市产品可能会出现不被市场接受的情况，会对行业产生较大影响。

政策风险：《疫苗管理法》配套细则可能会在未来陆续落地，可能会出现对行业造成较大影响的新规定。

疫苗安全事故风险：疫苗接种后的不良反应大多较轻，但若出现较为严重的耦合反应，可能会对行业产生较为严重的影响。

信息披露

分析师与研究助理简介

陈铁林 德邦证券研究所副所长，医药首席分析师。研究方向：国内医药行业发展趋势和覆盖热点子行业。曾任职于康泰生物、西南证券、国海证券。所在团队获得医药生物行业卖方分析师 2019 年新财富第四名，2018 年新财富第五名、水晶球第二名，2017 年新财富第四名，2016 年新财富第五名，2015 年水晶球第一名。

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人不保证该等信息的准确性或完整性。分析逻辑基于作者的职业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

投资评级说明

	类别	评级	说明
1. 投资评级的比较和评级标准： 以报告发布后的 6 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后 6 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅；	股票投资评级	买入	相对强于市场表现 20%以上；
		增持	相对强于市场表现 5%~20%；
		中性	相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
		减持	相对弱于市场表现 5%以下。
2. 市场基准指数的比较标准： A 股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普 500 或纳斯达克综合指数为基准。	行业投资评级	优于大市	预期行业整体回报高于基准指数整体水平 10%以上；
		中性	预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与 10%之间；
		弱于大市	预期行业整体回报低于基准指数整体水平 10%以下。

法律声明

本报告仅供德邦证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。在法律许可的情况下，德邦证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营范围包括证券投资咨询业务。