

2009 年 04 月 30 日

乙肝疫苗专题分析报告

——免疫扩容催生行业高景气

本报告的主要看点：

1. 从综合生产要素率角度论述了中国转变经济增长方式的必要性。
2. 从转变经济增长方式角度对宏观经济政策的倾向以及对产业的影响做出了判断。
3. 对明年的利率上调空间进行了模拟测算。

基本结论

- 我国乙肝携带人数庞大，据统计在 1.2 亿人左右，是著名的乙肝大国，这对国民健康和公共卫生都形成了巨大的压力，国家对乙肝防治的力度日益加强：
 - ◆ 乙肝对人体健康危害非常大，并且很难彻底治愈，对健康人群进行防疫保护是控制乙肝疾病的最有效方法。
 - ◆ “乙肝大国”现状引起政府高度注意，政府非常重视乙肝的防治工作，于 2002 年将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫。2009 年“两会”期间，卫生部陈竺部长接受媒体采访时透露乙肝计划免疫范围将进一步扩大至 15 岁以下青少年。
- 目前乙肝疫苗的主体市场是预防性乙肝疫苗，而治疗性乙肝疫苗的研发尚待时日：
 - ◆ 预防性乙肝疫苗中啤酒酵母疫苗在国内应用最为广泛；汉逊酵母疫苗投放市场时间不长，但免疫效果要好于啤酒酵母疫苗，是未来的发展方向；CHO 细胞疫苗由于存在致命缺陷而暂停生产销售。
 - ◆ 已经完成的治疗性乙肝疫苗的研究结果来看，目前治疗性乙肝疫苗的研究并没有实质性进展，要达到治愈乙肝患者的目的还需走很长一段路。
- 国家扩大乙肝计划免疫人群后，预防性乙肝疫苗需求大增：
 - ◆ 目前我国每年乙肝的疫苗需求量在 3500 万-4000 万人份。假设乙肝免疫扩容从明年开始实施，未来两年处于补种期，我们预计未来两年每年新增乙肝疫苗需求 5000 万-6000 万人份，补种期过后我国每年乙肝疫苗需求量为 8000-9000 万人份。
 - ◆ 乙肝免疫扩容后，疫苗市场将处于供不应求状况。根据企业披露的规划产能数据，我们预计目前国内企业乙肝疫苗的产能为 6500 万人份/年，与年需求量 8000-9000 万人份还有一定差距。
- 我们预计能受惠于此的上市公司有天坛生物和华兰生物，天坛生物是我国目前主要的乙肝疫苗供应商之一，而华兰的乙肝疫苗鉴于其菌种的独特性也值得期待。

医药行业研究小组**黄挺**

(8621)61038218
huangting@gjzq.com.cn

李龙俊

(8621)61038315
lijl@gjzq.com.cn

联系人：朱莉

(8621)61038271
zhuli@gjzq.com.cn
中国上海黄浦区中山南路 969 号谷泰滨江大厦 15A 层 (200011)

我国是乙肝人口大国，防治工作严峻

我国乙肝病毒携带人群庞大

- 1992 年~1995 年全国病毒性肝炎血清流行病学调查显示，我国人群乙肝病毒感染率为 57.6%，乙肝病毒携带率为 9.75%，据此推算全国有 6.9 亿人曾感染过乙肝病毒，其中 1.2 亿人长期携带乙肝病毒。
- 卫生部最新统计结果，我国乙肝病毒携带者数目下降至 9300 万，约占全世界乙肝病毒携带者的 1/3。我国现有慢性乙肝患者数据大约在 2800 万。

乙肝病毒对人体健康危害大

- 慢性乙肝是进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌的首要危险因素。国内外的统计数据显示，5 年中从慢性乙肝发展为肝硬化的发生率为 2-20%；从代偿性肝硬化发展到肝脏失代偿的发生率为 20-23%；从代偿肝硬化发展到肝癌发生率为 6-15%。
- 乙肝不仅对患者的身体甚至生命造成危害，而且对心理上的打击也是十分沉重的。无论是患者还是病毒携带者，在生活、社交、求职、升学等方面都会受到影响。

慢性乙肝难以治愈，以预防为主

- 尽管国内外在慢性乙肝治疗研究不断取得新的进展，但慢性乙肝治疗的难题依然还未完全解决。目前的治疗策略以抗病毒为主，达到清除 HBV 病毒和控制病毒复制的目的。只有少数患者能达到彻底清除 HBV 病毒的目的，多数患者还是以控制病毒复制为主。
- 乙肝主要经过血液、体液和母婴传播。在实施新生儿乙肝疫苗免费接种之前，母婴传播是我国乙肝传播的主要途径，目前母婴传播的比例在逐步下降。目前我国乙肝病毒携带率非常高，慢性乙肝患者又很难治愈，因此对健康人群进行防疫保护是控制乙肝疾病的最有效方法。

国家不断加大乙肝防疫投入

“乙肝大国”引起政府的高度重视

- 我国于 1979 年和 1992 年开展了两次全国病毒性肝炎血清流行病学调查，基本摸清病毒性肝炎在人群中的流行情况。
- 自 20 世纪 90 年代起，我国开始大力推行新生儿接种乙肝疫苗策略，使乙肝的预防控制进入了一个新的阶段。
 - ◆ 1992 年，卫生部将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫管理，并颁布了《全国乙肝疫苗免疫接种实施方案》；
 - ◆ 2002 年，经国务院批准，乙肝疫苗被纳入儿童计划免疫。

《2006-2010 年防治规划》凸显政府防控决心

- 《2006-2010 年全国乙型肝炎防治规划》提出这 5 年的总体工作目标为：
 - ◆ 采取免疫预防为主、防治兼顾的综合措施，优先保护新生儿和重点人群，有效遏制乙肝的高流行状态，至 2010 年使我国人群乙肝发病率和乙肝表面抗原携带率有显著下降，并降低由乙肝引发的肝硬化和肝癌的死亡。

- 《2006-2010 年防治规划》同时对表面抗原携带率提出了具体的控制目标：
 - ◆ 5 岁以下儿童乙肝表面抗原携带率降至 1%以下；
 - ◆ 全人群乙肝表面抗原携带率降至 7%以下；
 - ◆ 全人群乙肝表面抗原携带率已低于 7%的省份，在原乙肝表面抗原携带率基础上降低 1 个以上百分点。
- 《2006-2010 年防治规划》重点抓住新生儿等特定人群的接种工作：
 - ◆ 到 2010 年，新生儿全程接种率以乡为单位达到 90%以上；新生儿首针及时接种率以县为单位东部省区、中部省区、西部省区分别达到 90%、80%、75%；2002 年后出生未接种乙肝疫苗的儿童 95%以上得到补种。

乙肝免疫范围将扩大至 15 岁以下青少年

- 卫生部部长陈竺在“两会”期间接受媒体采访时透露，“另外还有公共卫生的若干重大专项，比方说像乙型肝炎的疫苗，15 岁以下的人群全部接种，我们一定要把中国乙肝大锅的帽子扔掉”。
- 目前各地政府有关机构正在为乙肝免疫范围的扩大而在做准备，我们预计今年底或明年初此次免疫范围扩大将在全国各地陆续得到落实。

乙肝疫苗是一个大市场

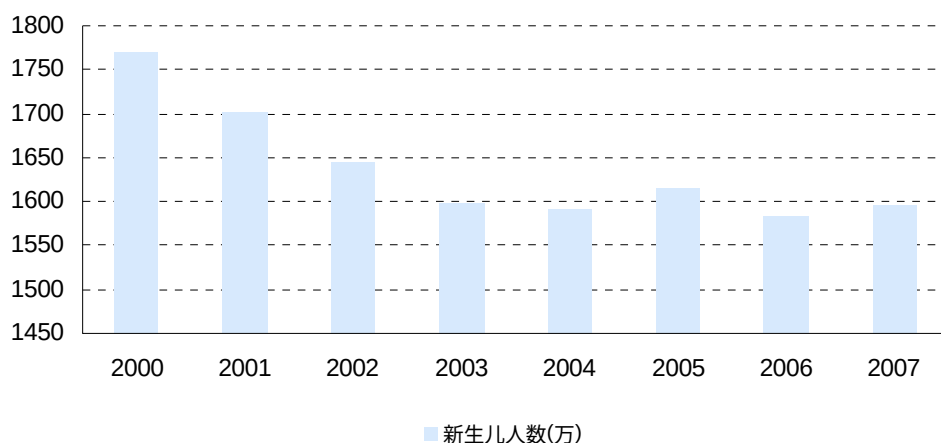
乙肝疫苗的接种方法

- 接种乙肝疫苗并不能获得终身免疫，随着时间延长，免疫力会降低。免疫状况正常的成人和儿童，接种后 5—7 年需加强接种一次；高危人群在 3—5 年时需加强接种一次。
- 乙肝疫苗主要的接种对象为新生儿和免疫效力退化的易感人群。目前，我国仅仅将新生儿接种纳入国家计划免疫范围，免疫程序为：新生儿出生时、1 月龄和 6 月龄各接种一针。其他人群需要付费接种

我国新生儿数量约为 1600 万

- 从 2000 年开始，我国每年出生的新生儿数目呈现减少的趋势。但 2003-2007 年我国新生儿人数基本稳定在 1580-1620 万。我们预计未来每年出生的新生儿约为 1600 万。

图表1：2000-2007 年我国新生儿数目



来源：国金证券研究所

免疫范围扩容将大大增加乙肝疫苗的需求量

- 目前我国每年乙肝的疫苗需求量在 3500 万-4000 万人份，其中 1500 万左右是计划免疫内的新生儿需求，另有 2500-3000 万人份是易感人群的自费接种。
- 我国自 2002 年起将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫，对新生儿进行接种。1994-2001 年出生的新生儿数目约为 1.3 亿人，2002-2003 年出生的新生儿数目为 3244 万。我们预计在未来两年内国家会对 5-15 岁的青少年进行乙肝疫苗集中补种。考虑在国家出台计划免疫乙肝疫苗之前，部分地区已经实行了免费接种乙肝疫苗，综合考虑接种率和保护期等各项因素，我们预计未来两年每年新增乙肝疫苗需求 5000 万-6000 万人份。
- 假设政府重新修订的计划免疫乙肝疫苗接种程序为：出生时接种 3 针，5 岁、10 岁和 15 岁时各补种一次。那么 15 岁以下青少年每年对乙肝疫苗的需求达到 6400 万人份。考虑到目前自费接种乙肝疫苗的易感人群中已包括 15 岁以下青少年，我们预计补种期过后我国每年乙肝疫苗需求量为 8000-9000 万人份。

目前国内啤酒酵母疫苗是主流，汉逊酵母疫苗值得期待

预防性疫苗以基因重组疫苗为主

- 基因重组乙肝疫苗是目前我国广泛使用乙肝疫苗类型。
 - ◆ 基因重组乙肝疫苗是用基因工程技术将编码 HBsAg 的基因拼接到宿主细胞的基因组中，在宿主细胞扩增过程中大量表达 HBsAg，纯化后吸附佐剂制成的疫苗。
- 血源乙肝疫苗在我国已经停用。
 - ◆ 血源乙肝疫苗是用从慢性 HBV 感染者血浆中提纯 HBsAg、经多种手段联合灭活处理后吸附铝佐剂制备的。我国生产的血源疫苗于 1986 年获准上市，2000 年停用。
- DNA 乙肝疫苗代表了疫苗技术的研发前沿，但目前还需更深入的研究。
 - ◆ DNA 疫苗又称基因疫苗或核酸疫苗，由编码能引起保护性免疫反应的病原体基因片断和适当载体构建而成。质料 DNA (sdNA) 构建物导入动物组织后，宿主细胞吸收外源 DNA 表达病原基因，并于细胞内产生相应的病原体蛋白。
 - ◆ DNA 疫苗具有亚单位或灭活疫苗的安全性，同时具有减毒疫苗或重组疫苗才具有的诱导保护性细胞免疫应答的特点。
 - ◆ 乙肝 DNA 疫苗尚有许多问题亟需解决，如抗 DNA 抗体的产生、感染过程和保护时效的关系以及如何提高免疫效果等。

目前国内啤酒酵母疫苗是主流，汉逊酵母疫苗值得期待

- 目前国内应用最为广泛的乙肝疫苗是啤酒酵母乙肝疫苗。
 - ◆ 啤酒酵母乙肝疫苗主要技术是将 HBsAg 的基因插入可在酿酒酵母细胞内复制的质粒中，含该质粒的细胞在发酵扩增时表达 HBsAg，经纯化后均匀吸附在氢氧化铝佐剂颗粒的内外制成。
 - ◆ 我国在 1995 年从美国默克公司引进制备啤酒酵母乙肝疫苗的种子及技术，并投入生产。

- ◆ 目前国内拥有啤酒酵母乙肝疫苗生产批文的企业主要有：天坛生物、深圳康泰生物和 GSK（葛兰素史克）。另外还有 LG 生命科学和北京民海生物两家公司处于临床审评阶段。
- 汉逊酵母乙肝疫苗逐渐显现出优势：
 - ◆ 汉逊酵母乙肝疫苗是将编码 HBsAg 的基因整合到汉逊酵母细胞的染色体中，细胞在发酵扩增后经甲醇诱导表达 HBsAg，纯化后吸附氢氧化铝佐剂制成。
 - ◆ 汉逊酵母乙肝疫苗具有免疫原性强、安全性好、母婴传播阻断率高、抗体阳转率高和滴度高等特性，其乙肝表面抗原单位表达量高于酿酒酵母 10 倍以上，疫苗免疫接种后产生高滴度抗体。
 - ◆ 汉逊酵母乙肝疫苗为我国完全自主知识产权产品，目前国内仅有大连汉信生物拥有生产批文，预期华兰生物在数月以内也会拿到生产批文。另外还有玉溪沃森生物处于临床审评阶段。
- CHO 细胞乙肝疫苗由于存在致命缺陷而暂停生产销售。
 - ◆ 此项技术是我国自主开发研制的，即将编码 HBsAg 的基因拼接到 CHO 细胞的染色体中，细胞在培养扩增时表达 HBsAg，纯化后吸附氢氧化铝佐剂制成。
 - ◆ CHO 细胞乙肝疫苗由于存在抗生素滞留问题而难以广泛应用。其在细胞培养过程中使用抗生素，并且抗生素在以后的纯化过程中很难进行去除。除中国以外，世界上没有一个国家用 CHO 细胞培养生产防疫制品。

预防性疫苗的研究集中于疫苗应用过程的改进和适用于特定人群的疫苗

- 现用的乙肝疫苗对绝大多数易感人群都具有很好的免疫效果，因此，预防性疫苗的研究集中于疫苗应用过程的改进上：
 - ◆ 疫苗剂型、佐剂和传递系统的改进，如利用植物表达系统生产的口服疫苗；
 - ◆ 多种疫苗的联合，以减少接种针次，如四联疫苗(乙肝疫苗与白喉-破伤风-百日咳疫苗的联合)；
 - ◆ 特定人群的乙型肝炎预防，如针对艾滋病患者的乙肝疫苗。

图表2：部分在研的预防性乙肝疫苗

疫苗名称	研发单位	试验阶段	研究目的
HBV AXPRO	伊拉兹马斯医学中心	临床Ⅳ期	艾滋病患者的乙肝预防
HB-AS02V	GSK（葛兰素史克）	临床Ⅲ期	透析前、腹膜透析和血液透析患者的乙肝预防
HB-AS03V	GSK（葛兰素史克）	临床Ⅲ期	尿毒症患者的乙肝预防
Engerix-B	St. Joseph's保健	临床Ⅳ期	血液透析患者的乙肝预防
Twinrix	美国国家儿童健康与人类发展研究院	临床Ⅳ期	成年艾滋病患者的乙肝预防
DTaP-IPV-HB-PRP	赛诺菲巴斯德	临床Ⅲ期	该疫苗与PENTAXIM和ENERGIX-B的效果比较
DTPw-HBV	GSK（葛兰素史克）	临床Ⅲ期	用于已给予轮状病毒疫苗免疫的婴儿，预防乙肝、白喉-破伤风-百日咳
DTPw-HBV/Hib	GSK（葛兰素史克）	临床Ⅲ期	婴儿初次免疫后的免疫记忆研究，以及15-18周岁儿童加强免疫的免疫原性和反应原性研究

来源：国金证券研究所

治疗性乙肝疫苗的研发尚需时日

- 现有的治疗性疫苗主要集中于利用前 S 抗原和 S 抗原来激活 T 细胞清除感染 HBV 的肝细胞，但存在一定的局限性。并且从表 3 列举的治疗性乙肝疫苗的研究结果来看，目前治疗性乙肝疫苗并无法实现彻底治愈的功能。

图表3：已完成的治疗性乙肝研究并无实质性进展

免疫策略	完成时间、国家或地区	研究结果
preS2或S	2001, 法国	疫苗可降低慢性乙肝患者体内的HBV复制水平
preS2,分阶段进行	2002, 土耳其	疫苗可降低部分慢性乙肝患者体内的HBV DNA水平，疫苗与干扰素α的联合治疗效果优于干扰素α单独治疗
preS2,preS1,S	2002, 德国	疫苗促进HBsAg特异性T细胞的增殖和Th2细胞因子的产生，但未能诱导Th1淋巴因子的产生
pre S2/S 疫苗	2003, 土耳其	对于高转氨酶水平，高病毒载量的免疫耐受儿童，疫苗未能实现血清转化，也未能降低其HBV DNA水平
糖基化/未糖基化HBsAg环状颗粒，少量preS2	2003, 日本	包膜特异性CD4 T细胞降低HBV复制水平，其机制是产生抗病毒细胞因子，而不是促进细胞毒性T细胞的产生
preS2/S疫苗	2003, 土耳其	疫苗未能对免疫耐受期的慢性乙肝患者起作用
preS2/S疫苗	2003, 土耳其	疫苗未能对HBsAg非活性的患者血清转化起作用
自体树突状细胞疫苗	2004, 中国	临床研究表明，自体树突状细胞疫苗能较好地抑制HBV复制，降低血清病毒载量，促进HBeAg转化
pCMV-S2,S DNA 疫苗	2004, 中国	DNA疫苗安全有效，可对部分抗病毒治疗无效的患者特异，暂时地激活T细胞应答
HBsAg抗HBs免疫，复合物型治疗性疫苗	2006, 中国	治疗性乙型肝炎疫苗在健康志愿者中安全有效地产生的特异性体液免疫和细胞免疫效应，尤其是特异性体液免疫效应

来源：国金证券研究所

乙肝免疫扩容后，短期有可能出现乙肝疫苗供不应求状况

- 从全球范围来看，约有 20 家企业被世界卫生组织认定为疫苗生产商，然而疫苗市场实际上被 4 家跨国企业所垄断，分别是原史克必成公司（SKB）、巴斯德梅里公司（Pasteur Merieux, PMSV）、默克公司（MSD）和立达公司（Lederle）。这 4 家公司掌握着全球约 3/4 的疫苗市场。
- 国内生产乙肝疫苗的企业并不多，只有天坛生物、深圳康泰、大连汉信等几家企业。其中，上海生物制品研究所仅仅拥有一条封装线，华兰生物的生产批文也尚未拿到。
- 根据各个企业披露的规划产能数据，我们统计出来国内企业乙肝疫苗的产能为 6500 万人份，与我们估计的年需求量 8000-9000 万人份还有一定差距。我们预计进口疫苗短期内会填补缺口。同时，各个生产企业也会迅速扩大产能以应对突增市场，因为乙肝疫苗的产能扩张比较容易。

图表4：国内乙肝疫苗生产企业规划产能

公司	产能（人份）	备注
华兰生物	1500万	汉逊酵母苗，预计年内拿到生产批文
天坛生物	1500万	啤酒酵母苗
深圳康泰生物	2000万	啤酒酵母苗
大连汉信生物	1000万	汉逊酵母苗
上海生物制品研究所	500万	公司进口疫苗原液，自行封装

来源：国金证券研究所

- 我们预计能受惠于此的上市公司有天坛生物和华兰生物，天坛生物是我国目前主要的乙肝疫苗供应商之一，而华兰的乙肝疫苗鉴于其菌种的独特性也值得期待。

特别声明：

本报告版权归“国金证券研究所”所有，未经事先书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“国金证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。本报告基于我公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但我公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，可能会随时调整。报告中的信息或所表达意见不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，我公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。在法律允许的情况下，我公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。