

· 综述 ·

疫苗市场概况和发展趋势

范红 于振行 苏月 李少伟 张云涛 于晓辉

100039 北京,中国生物技术发展中心(范红、于振行、苏月);361102 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心(李少伟);100029 北京,中国生物技术股份有限公司科研管理部(张云涛、于晓辉)

通信作者:于晓辉,Email: yuxiaohui@sinopharm.com

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.06.034

【摘要】 疫苗是公共卫生领域最大的成就之一,疫苗的接种是预防和控制传染病最经济有效的手段。目前,全球共批准预防性疫苗 77 种,用于预防 41 种疾病。全球疫苗市场总额近年来稳步增长,2017 年达到 277 亿美元。国际疫苗四大巨头葛兰素史克、默沙东、辉瑞和赛诺菲巴斯德在不断的并购整合下,占据全球 90% 的销售额。我国疫苗市场发展迅速,2017 年市场总额达 224 亿元,且疫苗品种不断丰富。但我国疫苗产业水平与发达国家仍存在明显差距。需加大疫苗研究投入、合理布局、完善监管制度以推动技术创新,实现我国从疫苗大国迈向疫苗强国。

【关键词】 疫苗产业; 企业; 市场; 发展趋势**【中图分类号】** R 392 **【文献标识码】** A

Survey and development tendency of vaccine market Fan Hong, Yu Zhenhang, Su Yue, Li Shaowei, Zhang Yuntao, Yu Xiaohui

China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039 (Fan H, Yu ZH, Su Y); National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen University, Xiamen 361102 (Li SW); Department of Scientific Research Management, China National Biotec Group Company Ltd., Beijing 100029 (Zhang YT, Yu XH)

Corresponding author: Yu Xiaohui, Email: yuxiaohui@sinopharm.com

【Abstract】 Vaccines are one of the greatest achievements in public health, and vaccination is the most cost-effective means of preventing and controlling infectious diseases. Currently, 77 preventative vaccines are approved worldwide to treat 41 diseases. Global vaccine market has grown steadily, reaching 27.7 billion dollars in 2017. The four major global vaccine giants, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer and Sanofi Pasteur, account for 90% of global sales through continuous mergers and acquisitions. Vaccine industry is developing rapidly in China, with a total market value of 22.4 billion yuan in 2017, and the varieties of vaccines are constantly enriched. However, there is still a significant gap of vaccine industry in China compared with that in developed countries. It is necessary to increase investment of vaccine research, make rational distribution and improve the regulatory system to promote technological innovation and realize China's transformation to a great power in vaccine industry.

【Key words】 Vaccine industry; Enterprise; Marketplace; Development trend

疫苗是为了预防或者治疗某种特定疾病、为机体提供主动免疫的生物制剂,通常由削弱或被杀死的病原体、毒素、表面蛋白或者其他的疾病相关抗原制成^[1]。作为 20 世纪公共卫生最大的成就之一,疫苗是保护易感人群、预防和控制传染病的最经济、最有效的手段,也是生命科学研究的热点和生物产业发展的重点。疫苗的推广彻底根除了天花,使得脊髓灰质炎也仅有个别的国家发生,控制了大多数传染性疾病的肆意蔓延^[2]。不仅如此,乙型肝炎疫苗的推广和人乳头瘤病毒(HPV)疫苗的上市,显著降低了肝癌和宫颈癌的发病率。近年来多个治疗性肿瘤疫苗上市或进入临床,为人类攻克癌症带来了曙光。另外,疫苗在自身免疫性疾病、阿尔茨海默病等慢性病的研究中也不断取得新进展。

近年来全球疫苗市场产值逐年增大,据估算 2030 年前产值将达到 1 000 亿美元以上^[3]。我国约 14 亿的人口基数

蕴藏着巨大的疫苗需求,随着人民生活水平的提高和防病意识的增强,疫苗的需求会进一步加大。由于科研水平的提高,我国疫苗领域发表的论文和获得的专利数已经稳居世界前列。我国已经建立了覆盖疫苗“研发-生产-流通-接种”的全周期体系,未来中国有望为“一带一路”沿线国家、第三世界发展中国家的公共卫生做出贡献,这也是树立我国大国形象的高效低成本手段。但整体上我国在疫苗市场领域与国际领先水平仍存在明显差距,需要多维度努力推进我国疫苗市场国际化进程。

1 国际疫苗市场

1.1 国际疫苗市场概况 截至 2017 年底,全球共批准预防性疫苗 77 种,用于预防 41 种疾病。2017 年,全球疫苗市场经济规模为 277 亿美元,占全球药物市场的 3.4%。预计到 2024 年,全球疫苗市场规模将达到 446 亿美元^[3]。多年来,

四大国际疫苗巨头企业葛兰素史克、默沙东、辉瑞和赛诺菲巴斯德总占比均维持在全球市场总额的 90% 左右(各自为 24%、23%、22%、21%) 其中,葛兰素史克、默沙东、赛诺菲巴斯德的疫苗年销售额均在 50 亿美元左右(依次为 66.5、65.5、57.6 亿美元)。全球其他疫苗企业瓜分剩余的 10% 份额(27.2 亿美元左右)^[3]。

从疫苗单品上看,最畅销的疫苗单品当属辉瑞公司的 13 价肺炎结合疫苗 2017 年销售额在 56 亿美元左右,其次是默沙东的 HPV 疫苗和赛诺菲巴斯德的吸附无细胞百日破疫苗-脊髓灰质炎灭活疫苗-B 型流感嗜血杆菌(结合)疫苗联合疫苗。从疫苗大类上来看,国际疫苗的畅销大品种为肺炎疫苗系列、HPV 疫苗、吸附无细胞百日破疫苗及其联疫苗系列、麻腮风-水痘带状疱疹疫苗系列等(表 1)。据预测,到 2020 年,Prevnar 13[®]、Gardasil[®]、Vaxigrip[®]/Fluzone[®]、Pentaxim[®]/Pentacel[®]、Pediarix[®]/Infanrix[®] 仍然是最畅销的五大疫苗品种^[3]。

表 1 2017 年全球十大畅销疫苗单品信息

| 商品名 | 通用名 | 销售额 (亿美元) | 厂家 |
|------------|---------------|--------------|--------|
| Prevnar 13 | 13 价肺炎球菌疫苗 | 56.01 | 辉瑞 |
| Gardasil | 人乳头瘤病毒疫苗 | 23.08 | 默沙东 |
| Pentacel | DTaP-IPV-Hib | 21.66 | 赛诺菲巴斯德 |
| Fluzone | 流感疫苗 | 18.83 | 赛诺菲巴斯德 |
| ProQuad | MMRV | 16.76 | 默沙东 |
| Prodarix | DTaP-Hib-乙型肝炎 | 9.57 | 葛兰素史克 |
| Engerix | 肝炎疫苗 | 9.38 | 葛兰素史克 |
| RotaTeq | 5 价轮状病毒疫苗 | 6.86 | 默沙东 |
| Zostvax | 带状疱疹疫苗 | 6.68 | 默沙东 |
| Synflorix | 10 价肺炎球菌疫苗 | 6.55 | 葛兰素史克 |

注:DTaP 为吸附无细胞百日破疫苗;IPV 为脊髓灰质炎灭活疫苗;Hib 为 B 型流感嗜血杆菌(结合)疫苗;MMRV 为麻疹、流行性腮腺炎、德国麻疹及水痘四痘混合疫苗

1.2 国际疫苗市场发展趋势 从全球疫苗市场发展来看,疫苗领域的重组并购整合是大趋势。2014 年 3 月,赛诺菲巴斯德与韩国 SK Chemical 合作开发肺炎球菌结合疫苗;2014 年 11 月,默沙东收购 NewLink Genetics 埃博拉实验性疫苗的全球商业化权利;2014 年 12 月,辉瑞斥资 6.35 亿美元收购 Baxter 2 种脑膜炎疫苗;2015 年 3 月,葛兰素史克花费 52.5 亿美元巨资收购诺华疫苗业务;2015 年 6 月,辉瑞收购 Rwdvax GmbH 获得疱疹病毒疫苗和相关技术平台,同月又以 1.3 亿美元收购葛兰素史克 4 价脑膜炎球菌 ACWY 疫苗;2017 年 7 月,赛诺菲巴斯德以 7.5 亿美元收购 Protein Science 以拓展流感疫苗产品线。四大疫苗巨头不断重组并购以增强其竞争力,巩固其在疫苗领域的垄断地位^[4]。

另一方面,国际疫苗企业越来越重视对创新性疫苗的研发。传统疫苗市场已趋于稳定,增量主要在于创新疫苗。虽然创新性疫苗的研发往往需要巨大的资金投入、较长的研发周期并存在更大的不确定性,但创新疫苗的成功上市往往会带来巨额的回报,形成企业更有力的“护城河”。除了一些重大传染病预防性疫苗的研发,目前的研究热点已经倾向于治疗性疫苗。现已有多个肿瘤治疗性疫苗上市,如前

列腺癌疫苗(Provenge)、膀胱癌疫苗(TheraCys)、结肠癌疫苗(Oncovax)、黑色素瘤疫苗(M-VAX 和 Melacine)等^[5]。最近,美国个性化肿瘤治疗性疫苗已进入临床试验,有望开启疫苗的个性化时代^[6-7]。其他还有糖尿病、自身免疫性疾病、阿尔茨海默病等慢性病疫苗正在研发中。

2 我国疫苗市场

2.1 我国疫苗市场概况 我国疫苗产业规模增长快速,2016 年和 2017 年,我国疫苗市场规模分别达到 180 亿元(一类疫苗 28.41 亿元、二类疫苗 151.62 亿元)和 224 亿元(一类疫苗 31.56 亿元、二类疫苗 193.10 亿元)^[8]。较早期预计 2018 年市场规模突破 300 亿元(一类疫苗 27.77 亿元、二类疫苗 274.44 亿元)较 2017 年增幅达 34.82%。到 2020 年市场规模有望达到 400 亿元。一类疫苗市场规模保持在 30 亿元左右,但 2018 年由于受长春生物事件影响呈现明显下降趋势。二类疫苗市场规模占据总规模的 80% 以上,且比重连年上升。因此,二类疫苗增长是行业的主要驱动力。随着二类疫苗价格体系的重构以及创新性疫苗的上市,我国疫苗市场将保持快速增长^[8]。

从疫苗销售数量上看,2017 年,我国批签发量最高的为百日破疫苗,超过 1 亿剂。其次分别是乙型肝炎疫苗和狂犬病疫苗,均接近 8 000 万剂^[8](图 1)。2018 年,我国二类疫苗市场格局相比于 2017 年发生了非常显著的变化(图 2),HPV 疫苗和肠道病毒 71 型灭活疫苗快速放量,超过多年的行业老大狂犬病疫苗,分别位列第一、二位。以 HPV 疫苗、肺炎疫苗等为代表的成人二类疫苗市场持续扩容,代表了未来市场的重要发展方向。

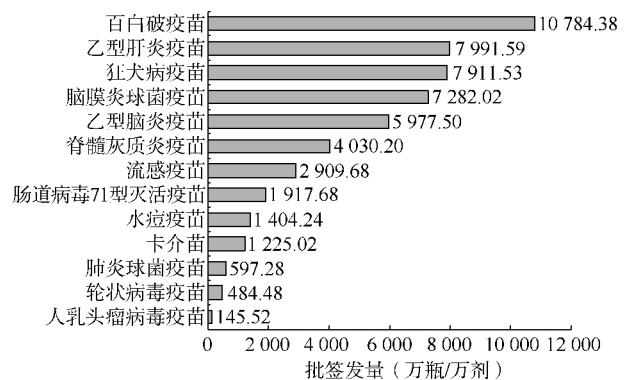
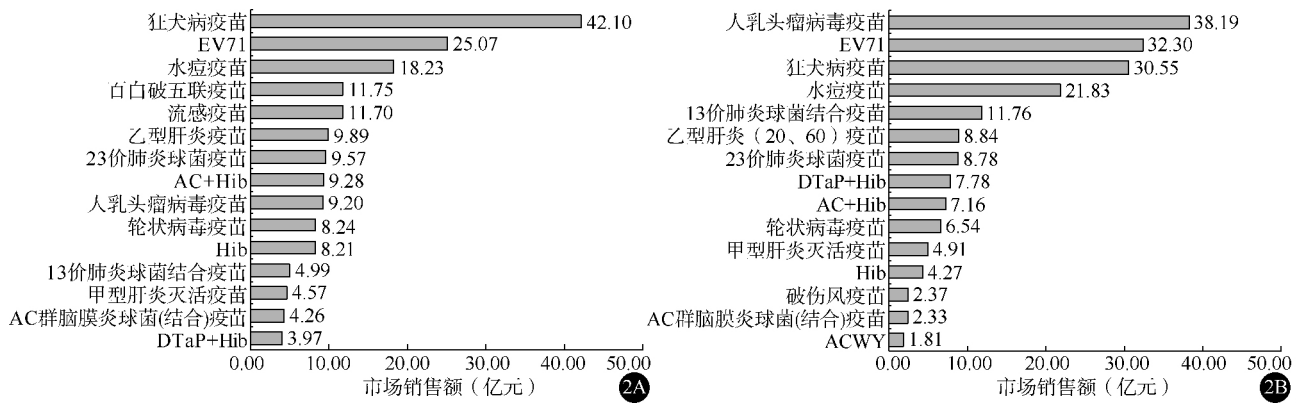


图 1 2017 年我国部分疫苗批签发量

中国疫苗企业数量众多,占全球疫苗企业 30% 左右。2017 年,中国具有批签发疫苗企业 45 家。截至 2018 年 8 月,中国食品药品检定研究院批签发数据显示共 39 家有批签发的疫苗企业(其中包括进口企业 4 家,分别为葛兰素史克、默沙东、赛诺菲巴斯德、辉瑞;国有控股企业 11 家,分别为华北制药、辽宁成大、昆明所、武汉生物、兰州生物、成都生物、北生研、上海生物、长春生物、长春祈健、长春百克;民营企业 24 家,分别为北京科兴、北京民海、智飞绿竹、成都康华、成都欧林、大连汉信、大连雅立峰、广州诺诚、河南远大、华兰生物、吉林迈丰、江苏康淮、科兴大连、罗益无锡、宁波荣安、厦门万泰、上海联合赛尔、上海荣盛、深圳康泰、玉溪沃森、长春卫尔赛、浙江普康、浙江卫信、中科生物)。行业集中度低,竞争数量全球第一^[8]。



注: EV71 为肠道病毒 71 型灭活疫苗; AC + Hib 为 AC 群脑膜炎球菌(结合) B 型流感嗜血杆菌(结合) 联合疫苗; Hib 为 B 型流感嗜血杆菌(结合) 疫苗; DTaP + Hib 为吸附无细胞百白破 B 型流感嗜血杆菌(结合) 联合疫苗; ACWY 为 ACWY 群脑膜炎球菌多糖(结合) 疫苗

图 2 2017 年全年和 2018 年 1—8 月我国人用二类疫苗前 15 大品种市场销售额对比 2A 为 2017 年全年数据; 2B 为 2018 年 1—8 月数据

近年来,我国疫苗市场上,一类疫苗占总批签数 70% 以上,产值却不超过 15%,其中 75% 以上由国企供应(其中国药中生 2016 年 67.74%、2017 年 67.67%、2018 年 69.91%); 二类疫苗占总批签数 30% 以下,其产值却超过 85%,其中 80% 以上由民企和外企供应(国药中生 2016 年 19.45%、2017 年 17.82%、2018 年 13.77%)^[8]。

2.2 我国疫苗市场发展趋势 我国疫苗品种逐渐丰富。我国目前可生产 64 种疫苗,预防 35 种疾病。根据国家药品监督管理局药品审评中心的公开数据显示^[9],我国已申请临床或在临床阶段的疫苗共 248 个,处于临床阶段的疫苗品种主要包括肺炎多糖疫苗、肺炎结合疫苗、轮状病毒疫苗、流感疫苗、禽流感疫苗、狂犬病疫苗、HPV 疫苗(2、4、6、9 价)、B 型流感嗜血杆菌(结合)疫苗、流行性脑脊髓膜炎疫苗(多糖疫苗、结合苗)、百白破及其联合疫苗、甲型肝炎灭活疫苗、新型乙型肝炎疫苗、甲乙型肝炎联合疫苗、脊髓灰质炎疫苗、手足口病联合疫苗(EV71 + CA16 型)、麻腮风水痘联合疫苗、幽门螺杆菌基因工程活菌载体苗、带状疱疹减毒活疫苗、重组结核疫苗、重组金黄色葡萄球菌疫苗等。这些疫苗将在“十三五”期间陆续投入市场,疫苗品种也将更加丰富。

2011 年,中国的疫苗监管体系正式通过了世界卫生组织(WHO) 的评估,为中国疫苗走向世界打开了大门。2013 年,随着成都生物制品研究所有限责任公司的流行性乙型脑炎减毒活疫苗通过 WHO 预认证,我国的疫苗也开始出口海外走向了世界。目前我国共有乙型脑炎减毒活疫苗、流感疫苗、2 价口服脊髓灰质炎减毒活疫苗和甲型肝炎疫苗 4 款疫苗产品通过 WHO 预认证。未来中国有望为“一带一路”沿线国家、第三世界发展中国家的公共卫生做出更大贡献^[10]。

我国虽然在研疫苗产品数量众多,但大多数企业仍以研发跟跑为主,在研疫苗多是国外已经上市的疫苗品种,属于国内的“替代创新”,真正属于全球创新的疫苗重磅产品依然稀少^[11-15]。但通过产学研合作等方式,我国创新性疫苗也取得了一些进展。比如,我国研制的全球首个戊型肝炎疫苗^[16]、幽门螺杆菌疫苗^[17]、肠道病毒 71 型灭活疫苗^[18]和国内首个重组埃博拉病毒疫苗^[19]等产品已经实现上市或进入临床。

3 我国疫苗市场存在的问题及对策建议

3.1 我国疫苗市场存在的问题

3.1.1 行业集中度低 随着我国经济水平和科技水平的提升,以及资本涌向生物医药领域,我国新兴疫苗企业如雨后春笋般出现。虽然我国疫苗企业数量众多,但绝大多数企业小而不强,很多企业仅有一种疫苗产品在售,行业集中度很低。这也导致我国研发疫苗品种的严重重复,形成的恶性竞争进一步压缩了企业利润空间,使得企业没有精力和能力研发风险大、投入大的创新性疫苗,导致我国疫苗企业进一步落后于国际疫苗巨头。另外,我国疫苗企业的多而不强,也严重影响联合疫苗的研发。

3.1.2 管理不科学 疫苗行业涉及面广,政策性强,尽管出台了支持疫苗研发及产业化的政策,但是部门之间缺乏协调机制,未能形成有效合力。创新疫苗本身就具有周期长、投入大、风险高的特点,但目前我国从开发研究到受种者中要经历研发、审批、生产、销售、定价、招标和监管等诸多环节,涉及科学技术部、国家药品监督管理局、国家发展和改革委员会、国家卫生健康委员会等诸多部门和各地方政府,尚需完善全链条的顶层设计和布局。我国疫苗管理体系有重审核轻监管的问题^[20-21]。近年来一系列疫苗安全事件,引起了公众的忧虑,助长了反疫苗情绪,极不利于我国疫苗事业发展和公共卫生健康。从长生疫苗事件看,疫苗生产销售缺乏顶层设计,缺失疫苗安全管理的长效机制,无法做到事前事中事后全链条监管,亟需建立更加科学、高效、完善的跨部门协调机制,加快促进我国疫苗行业的快速应用及发展。我国药监部门对疫苗制品的审批和监管非常严格,疫苗从研发到生产上市,需历经多个环节和部门的审评、审批,消耗漫长的时间,往往晚于国外同期研发产品的上市时间,这也是限制企业创新发展的关键因素。新型疫苗从研发到临床到产品上市,至少要经过 5 到 10 年的时间,在这个过程中,工艺设备及技术等会发生很大的变化,国家监管部门的法律法规也随之变化,如果变更的门槛过高,就会阻挡一些疫苗的工艺改进,尤其是老疫苗的升级换代。此外,对于全球新的多联疫苗,为提高研发成功率和有效管控风险,监管部门允许开展探索性临床研究。我国对联合疫苗与普通疫苗的审批程序尚无有差别、优先对待等审批制度,审评、审批也缺乏

相应的激励政策。

3.1.3 疫苗创新投入布局不合理 我国疫苗研发基础研究、共性关键技术、疫苗免疫程序和临床研究以及产业开发投入严重不足。目前,国内疫苗企业研发投入仍然相对较低,而销售费用普遍高于研发投入。研发投入的不足,严重限制了疫苗技术创新能力的提升及产业化进程。对国家重点实验室等基地和平台建设少,研发布局不尽合理。我国在疫苗研发和产业化发展的基础性研究和的关键共性技术问题基础薄弱积累不足。另外我国还没有建立成体系的针对重大新发突发传染病疫苗研究、制备的应急反应体系,目前的状态是各研发机构独立研发,效率偏低,缺乏统筹考虑。我国投入的布局不合理,重视品种研发,免疫基础和原创研究投入少;重视技术研究,但质量控制和检测方法相对投入少;也表现在对免疫机理和机制、流行病学等基础研究重视程度不够,对免疫程序和临床评价重视不足。

3.1.4 疫苗临床试验涉及的内容少 疫苗临床试验是疫苗研发过程中投入大、风险高的阶段,目前我国疫苗临床试验主要由企业主导,试验数据用于企业的疫苗注册上市使用。这就导致疫苗临床试验的研究内容仅限于注册的基本要求,而国外企业在开展疫苗临床试验涉及的研究内容远多于我国,尤其在疫苗上市后的安全性和有效性的监测方面持久开展。

3.2 对策及建议

首先,应加大科普宣传,使人们认识到打了疫苗不能保证百分之百有效,同时可能会出现异常反应,不必过度反应;疫苗的受众是健康人群,更加开放的宣传疫苗及其可预防疾病,从而增大接种率,提高民众的集体健康水平。

其次,要突破管理困境。①建议成立国家疫苗技术创新战略专家指导委员会,由国内外著名专家、企业家和管理人员组成,包括法律、金融、医疗、安全、知识产权、国际合作等多方面专业人士组成,主要开展疫苗行业前瞻性、战略性重大问题研究,对疫苗行业政策措施、前沿领域、重大项目提供咨询评估。②进一步梳理和规范疫苗申报、注册、批准、使用各环节的法律法规和技术指导原则,促进新疫苗研发。加强技术指导原则的制定修订,加强标准品的研制和供应,充分发挥引领指导作用。充分发挥协会、学会等作用,积极参与管理。③推进疫苗产业国际化,促进法规政策与国际接轨。加大对疫苗产品国际注册、WHO 预认证和疫苗产品出口的支持力度,为中国生物医药企业参与 WHO、联合国儿童基金会等的集中采购创造条件,从而促进我国疫苗产业的新发展。

再次,要加大投入,合理布局。①加大科技投入,尽快设立疫苗重点专项吸引社会资本进入,调动各方积极性。《疫苗法》实施后,预计疫苗研发周期会延长,研发风险会大幅度提高,更加需要国家支持疫苗研究开发,降低研发机构风险,提高创新积极性。②夯实基础性研究,加强技术创新体系建设。生命科学领域的基础研究以及多学科的交叉应用是疫苗产业原始性创新的根本动力,强化基础研究有利于我国疫苗的跨越式发展,以实现在疫苗技术创新上的并跑甚至领跑。③巩固现有基础,研制创新性疫苗大品种。继续加强我国在传统疫苗制造领域的优势,充分利用我国在近 10 年内

已经基本建设完成的疫苗研发技术体系,推出联合疫苗新产品、我国人民急需的 HPV 疫苗、多价手足口病疫苗、多糖结合疫苗等品种,夯实我国的疫苗研发能力。根据我国流行性疾病、非传染性慢病、肿瘤性疾病的特点,瞄准国际研发趋势,分阶段布局一些新产品及新技术研究的基础工作以应对行业发展的需求。更新一批疫苗单品,提高安全性和有效性。我国现有的多个疫苗产品的技术还停留于上世纪八九十年代,尤其是计划免疫品种,如百白破疫苗、麻腮风疫苗、脊髓灰质炎疫苗、卡介苗等。开展丰富的临床研究,为优化免疫规程做支撑。对现有疫苗中,免疫程序不一致的疫苗品种开展上市后再评价,进一步规范疫苗的免疫程序。④开展疫苗质量控制与上市后监测,保障疫苗安全使用。不断完善疫苗产品的质量控制技术和评价技术方法,解决我国在疫苗研发中的质量控制技术难题。

4 结语

我们首先意识到我国虽然疫苗生产量和使用量都世界第一,疫苗企业数也最多,已是不可否认的疫苗大国。但我国与发达国家相比,疫苗产业整体水平还存在很大的差距。首先,自主创新能力相对落后,创新品种、创新技术、创新人才都比较缺乏,新疫苗上市速度也相对较慢;其次,疫苗生产企业数量大但规模较小,多数企业只能生产一种两种或少数的疫苗产品,没有像辉瑞、赛诺菲、葛兰素史克一样的疫苗航空母舰,也不利于多价多联疫苗的开发。第三,国际化水平低。我国的疫苗质量并不低于国际水平,但仅有个别品种通过 WHO 预认证,我国的疫苗并没有真正走上国际舞台。最重要还有疫苗创新软环境差,投入还严重不足,而监管往往由“疫苗事件”推动,迅速出台的政策法规往往理性不足,不仅不能推动行业发展,反而制约和限制发展,埋下隐患。急需建设系统性、严谨性、符合逻辑的、前瞻性的管理体系,释放疫苗研发活力。

在新形势下疫苗强国之路需要突破传统观念,加强科普宣传;突破管理困境,建立科学管理体系,激发创新活力;突破创新瓶颈,需要有远见布局 and 加大投入。长远谋划疫苗原创性基础研究,推动研发创新共享体系建设,加强临床研究和疫苗评价体系研究,提升疫苗全链条监管技术,引导肿瘤和慢性病创新疫苗研发,提高预防控制重大疾病和传染病的能力,整体提升我国疫苗产业的自主创新能力,实现我国从疫苗大国迈向疫苗强国,以满足健康中国国家战略需求,服务于一带一路和发展中国国家,造福于“人类命运共同体”。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 高云华,吴曙霞,刁天喜. 预防疫苗产业市场的现状与发展趋势[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(20): 1736-1738. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2008.20.003.
Gao YH, Wu SX, Diao TX. The current status and trends of the preventive vaccine market [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2008, 17(20): 1736-1738. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2008.20.003.
- [2] 王斌,曾明. 疫苗对于人类健康的贡献[J]. 中国食品药品监管 2018(8): 74-77.
Wang B, Zeng M. The contribution of vaccines to human health [J].

- China Food Drug Administration, 2018(8): 74-77.
- [3] EvaluatePharma World Preview 2018, Outlook to 2024 [EB/OL]. (2018-06-06) [2019-02-20]. <http://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024>.
- [4] 李敏. 疫苗市场概况分析[J]. 中国生物工程杂志 2017 37(1): 111-118. DOI: 10.13523/j.cb.20170116.
Li M. The analysis of vaccine market [J]. China Biotechnology, 2017 37(1): 111-118. DOI: 10.13523/j.cb.20170116.
- [5] 杜海洲. 国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究进展[J]. 药学进展 2018 42(9): 685-696.
Du HZ. Progress in international research and development of therapeutic cancer vaccine [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2018 42(9): 685-696.
- [6] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer [J]. Nature, 2017, 547(7662): 222-226. DOI: 10.1038/nature23003.
- [7] Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma [J]. Nature, 2017, 547(7662): 217-221. DOI: 10.1038/nature22991.
- [8] 中国食品药品检定研究院. 批签发数据 [EB/OL]. [2019-02-20]. <http://www.nifdc.org.cn/CL0006/>.
National Institutes for Food and Drug Control. Lot release data [EB/OL]. [2019-02-20]. <http://www.nifdc.org.cn/CL0006/>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验登记 [EB/OL]. [2019-02-20]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=3>.
Center For Drug Evaluation, NMPA. Registration of clinical trials [EB/OL]. [2019-02-20]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=3>.
- [10] Xu M, Liang Z, Xu Y, et al. Chinese vaccine products go global: vaccine development and quality control [J]. Expert Rev Vaccines, 2015, 14(5): 763-773. DOI: 10.1586/14760584.2015.1012503.
- [11] 杨万秋, 张旭东, 陈清江. 免疫治疗在晚期胃癌中的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(8): 845-849. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201808001.
Yang WQ, Zhang XD, Chen QJ. Research progress in immunotherapy for advanced gastric cancer [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2018, 21(8): 845-849. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201808001.
- [12] 高东旗, 杨会锁, 邓兵, 等. 三种流感疫苗对 H7N9 禽流感病毒的免疫交叉反应 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(12): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.12.005.
Gao DQ, Yang HS, Deng B, et al. Immunologic cross-reactivity of three kinds of influenza vaccine against H7N9 avian influenza virus [J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016, 28(12): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.12.005.
- [13] 虞修简, 王志敏. 基于自体的诱导性多能干细胞疫苗可引发生体抗肿瘤反应 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5): 474. DOI: 10.3760/j.issn.0253-9624.2018.05.005.
Yu XJ, Wang ZM. Autologous induced pluripotent stem cell vaccine can induce in vivo anti-tumor response [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 52(5): 474. DOI: 10.3760/j.issn.0253-9624.2018.05.005.
- [14] 聂建辉, 王佑春, 黄维金. 人乳头瘤病毒疫苗临床免疫原性评价方法研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(8): 629-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2018.08.012.
Nie JH, Wang YC, Huang WJ. Advances in methods for evaluating clinical immunogenicity of human papillomavirus vaccines [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2018, 38(8): 629-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2018.08.012.
- [15] 王盖昊, 于舒芃, 于晓辉. 幽门螺杆菌疫苗免疫保护机制的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1): 128-132.
Wang GH, Yu SP, Yu XH. Research progress on immune protection mechanism of Helicobacter pylori vaccine [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2017, 33(1): 128-132.
- [16] Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 914-922. DOI: 10.1056/NEJMoa1406011.
- [17] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1457-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5.
- [18] Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China [J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 818-828. DOI: 10.1056/NEJMoa1304923.
- [19] Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10069): 621-628. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32617-4.
- [20] 普云飞. 疫苗生产企业二类疫苗销售实行“一票制”后的改变 [J]. 中国卫生产业, 2018, 15(18): 172-173. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2018.18.172.
Pu YF. Change of class II vaccine sales in vaccine manufacturing enterprises after implementation of "One Vote System" [J]. China Health Industry, 2018, 15(18): 172-173. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2018.18.172.
- [21] 李朝阳. 我国疫苗行业的监管问题及其完善机制 [J]. 当代化工研究, 2018(11): 16-17.
Li ZY. Supervision problem and its improvement mechanism of vaccine industry in China [J]. Contemporary Chemical Research, 2018(11): 16-17.

(收稿: 2019-02-18)

(本文编辑: 董帅)