



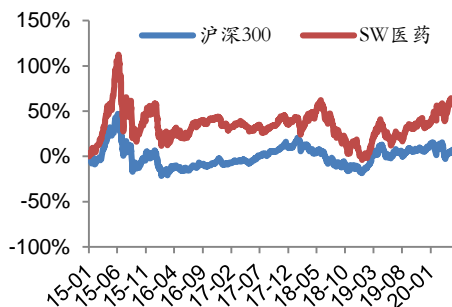
各技术平台在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展

——新冠疫苗研发系列报告

行业评级：增 持

报告日期：2020-5-11

生物医药（申万）与沪深 300 走势比较



分析师：邹坤

执业证书号：S0010520040001

邮箱：zoukun@hazq.com

研究助理：王晓羽

执业证书号：S0010119100009

电话：18621986076

邮箱：wangxy@hazq.com

相关报告

主要观点：

SARS 和 MERS 研发经验为 COVID-19 疫苗研发快速推进提供较好基础

COVID-19 是与 SARS 和 MERS 结构相似的冠状病毒，全基因组序列上与 SARS 有 79% 左右的相似性，且感染路径形同，因此 COVID-19 可借鉴之前 SARS 和 MERS 的疫苗开发经验，在动物模型、抗原位点、佐剂等的选择上优化，并结合新的技术开发疫苗，优选出促进 T 细胞免疫和中和抗体产生的疫苗，达到最优免疫效果。

传统疫苗研发平台技术成熟，创新研发平台的加入提高 COVID-19 疫苗研发成功概率

传统疫苗研发平台上，全球已有 70 余种疫苗上市，相关技术成熟稳定，但须知疫苗的免疫反应不仅与抗原，更与疫苗自身有关，才能开发出安全有效的疫苗，创新疫苗研发平台弥补了传统技术的不足，或可与传统技术形成互补，且为安全、有效的疫苗开发提供了更多选择。目前基于传统疫苗研发技术和新型疫苗技术的在研 COVID-19 疫苗项目有多个，在全球合作背景下，其中至少一款成功概率较大。

SARS 动物模型中肺部浸润和 ADE 效应需 COVID-19 疫苗开发时警惕

科学家在研发 SARS 疫苗时，发现动物模型部分发生肺部浸润的病理学免疫反应，或者出现抗体依赖感染增强效应（ADE），这在埃博拉疫苗等其他疫苗研发时也有碰到，COVID-19 疫苗开发因疫情紧迫，基础研究夯实不够，需警惕后期疫苗临床试验或使用中出现此类未知风险。中国团队最新研究显示，非人灵长类动物模型接种 COVID-19 灭活疫苗 29 天仍未发现其的病理学特征。

我国开展 COVID-19 疫苗研发的技术路线多，进展较快

我国疫苗事业虽然发展较晚，但传统研发技术依然成熟，部分创新企业技术也较为领先，目前进展靠前。且通过合作开发，我国也参与到更多创新平台的疫苗研发中。

投资建议

建议关注中国疫苗上市公司 COVID-19 疫苗研发进展。

风险提示

研发失败的风险：COVID-19 为新疫苗，基础研究不充分，且当前疫情紧急，临床推进较快，后期仍可能失败；候选疫苗面临患者不足的风险：SARS 和 MERS 疫苗后期因疫情消失，候选疫苗无法开展临床，COVID-19 后期可能面临类似风险；市场波动风险：疫苗研发前景不明，疫情带来的生产停顿等导致市场波动。

推荐公司盈利预测与评级：

公 司	EPS (元)			PE		
	2020E	2021E	2022E	2020E	2021E	2022E
康泰生物	104.55	62.04	38.69	1.28	2.16	3.46
智飞生物	37.96	28.64	23.02	2.09	2.76	3.44
华兰生物	42.62	36.34	31.21	0.91	1.07	1.25
沃森生物	66.80	44.98	35.02	0.61	0.90	1.16
复星医药	23.81	20.05	16.89	1.41	1.68	1.99
康希诺生物—B	-2,886.46	76.42	44.72	-0.05	1.80	3.08

资料来源：wind 一致预期，华安证券研究所

正文目录

1 SARS 和 MERS 研发经验为 COVID-19 疫苗研发快速推进提供较好基础	4
2 传统疫苗研发平台技术成熟，创新研发平台的加入提高 COVID-19 疫苗研发成功概率	6
3 SARS 动物模型中肺部浸润和 ADE 效应值得 COVID-19 疫苗开发时警惕	7
4 我国开展 COVID-19 疫苗研发的技术路线多，进展较快	9
4.1 腺病毒载体疫苗研发进展	9
4.2 灭活疫苗研发进展	10
5 总结和展望	12
风险提示:	15

图表目录

图表 1 SARS 疫苗研发概况	4
图表 2 MERS 疫苗研发概况	5
图表 3 COVID-19 研发技术平台概况	6
图表 4 COVID-19 示意图	8
图表 5 康希诺与军科院 COVID-19 腺病毒疫苗进展时间表	9
图表 6 Ad5-NCov II 期临床试验方案	9
图表 7 国药集团中国生物 COVID-19 灭活疫苗进展时间表	10
图表 8 COVID-19 灭活疫苗 II 期临床试验方案	11
图表 9 科兴中维 SARS-CoV-2 灭活疫苗进展时间表	11
图表 10 SARS-CoV-2 灭活疫苗 I/II 期临床试验方案	11

1 SARS 和 MERS 研发经验为 COVID-19 疫苗研发快速推进提供较好基础

针对重症急性呼吸道综合症冠状病毒 (SARS)，对其减毒或灭活、重组病毒载体、DNA、病毒样颗粒 (VLP) 和可溶性蛋白的疫苗进行临床前研究，其中北京科兴的灭活疫苗、美国疫苗研究中心和传染病研究中心基于 SARS 的棘突 S 的可溶性蛋白和 DNA 疫苗进入临床 I 期。

图表 1 SARS 疫苗研发概况

疫苗	靶点	结果	报道的副作用	现状
灭活的 SARS 病毒 (β-丙内酯, 福尔马林, 紫外线照射)	所有病毒结构蛋白	人：在两次免疫后诱导显著的中和抗体滴度（参与者的血清转化率为 100%）。疫苗耐受性良好，无严重不良反应；动物模型：两次给药后对小鼠模型的完全保护作用（根据肺部病毒载量测定）；两次给药后对恒河猴的完全保护作用（也没有证据表明接种疫苗后对猕猴有不良反应影响）	人：少数病例有轻微不良反应，但在 24 小时内（局部疼痛、红斑、腹痛和腹泻）消失。在 32 个人中有 4 个人报告在一定剂量下 ALT(谷丙转氨酶) 水平升高 动物模型：小鼠模型接种后，某种程度上的肺免疫病理学证据	临床前和 I 期临床试验
减毒/适应宿主的减毒活病毒	所有基因组（包膜蛋白除外）	小鼠中和抗体的诱导及 CD4/CD8+T 细胞的反应	无报告	临床前
减毒活重组病毒（副流感病毒，水泡性口腔炎病毒，委内瑞拉马脑炎病毒，新城疫病毒）	S 糖蛋白，核衣壳 (N) 蛋白	非洲绿猴肺内病毒复制和病毒脱落防护的诱导 小鼠肺病毒复制的短期和长期保护作用 仅使用 CD4+T 细胞肽即可诱导长期保护，对小鼠的 MERS-CoV 也具有交叉保护作用	当使用委内瑞拉马脑炎病毒编码的 N 蛋白时，接种后增强的肺免疫病理学	临床前
重组改良 MVA 疫苗	棘突糖蛋白或核衣壳 (N) 蛋白	小鼠肺中和抗体的诱导及对 SARS 病毒复制的保护作用 兔和恒河猴中和抗体的诱导 不能防止 SARS 病毒在雪貂体内复制和脱落，在该动物模型中诱导抗 S 而非 N 蛋白的中和抗体	高水平 ALT，表示 SARS 诱导雪貂肝脏 S 蛋白表达及对肝炎的影响	临床前
重组非复制腺病毒	S 糖蛋白/核衣壳 (N) 蛋白	与小鼠肌肉内免疫相比，鼻内和舌下免疫后肺部细胞免疫应答更高 减少小鼠和雪貂的病毒复制和病毒脱落（不完全保护）	在小鼠中，通过鼻内给药将载体重新定向至嗅球	临床前
DNA 疫苗	全棘突糖蛋白或片段	人：接种 2-3 次，诱导中和抗体（8/10 受试者）和 T 细胞反应（10/10 受试者） 动物模型：在小鼠中诱导中和抗体和 CD4+CD8+T 细胞反应。防止肺病毒复制取决于体液反应而非 T 细胞反应	小鼠模型接种后某种程度上的肺免疫病理学证据	临床前和 I 期临床试验

可溶性蛋白/佐剂	全棘突糖蛋白或片段	对仓鼠和小鼠肺部病毒复制和肺炎的保护作用 诱导免疫中和抗体	疫苗诱导增强病毒进入仓鼠和小鼠 B 细胞的证据	临床前和 I 期临床试验
病毒样颗粒 (VLP)/佐剂	棘突糖蛋白	诱导小鼠中和抗体并防止 SARS 病毒在肺中复制	小鼠模型接种后某种程度上的肺免疫病理学证据	临床前
疫苗方法组合 (DNA/肽, DNA/重组病毒载体, 病毒载体/肽)	棘突糖蛋白或片段	诱导有效滴度的中和抗体和 T 细胞反应	无报道	临床前

资料来源:《Infect Dis Ther》, 华安证券研究所

针对中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS), 人们对其灭活和减毒、重组病毒载体、纳米颗粒、DNA 和可溶性蛋白质的疫苗进行开发并主要在动物模型中进行了测试, 其中基于 Inovio 公司 DNA 疫苗技术平台的 MERS 棘突 S 的 DNA 疫苗完成 I 期临床, 牛津大学 Saudi Arabia 实验室的腺病毒载体疫苗 (同时基于该平台参与了 COVID-19 的研发) 和德国菲利普大学等机构基于 MERS 棘突 S 的安卡拉改良痘苗病毒 (一种减弱且复制缺陷的病毒疫苗) 进入临床 I 期。

图表 2 MERS 疫苗研发概况

疫苗	靶点	结果	报道的副作用	现状
减毒 MERS 活疫苗 (E 胞膜蛋白缺失)	所有病毒结构蛋白 (除 E 蛋白)	未进行生物测试	无报道	研究阶段
化学或物理灭活疫苗	S 糖蛋白和 S 亚单位	诱导高滴度中和抗体, 对人源化小鼠肺部感染的病理学损伤有保护	导致肺部嗜酸性粒细胞的渗透	临床前
重组非复制腺病毒 (痘病毒, 腺病毒, 麻疹, 狂犬病)	S 糖蛋白和 S 亚单位	诱导动物模型中和抗体反应和 T 细胞免疫; 减弱人源化小鼠中肺部 MERS 的复制; 去除骆驼中病毒量	使用腺病毒载体 S1 亚单位疫苗导致肺部病理	临床 I 期
可溶性蛋白疫苗/佐剂	S 糖蛋白和片段	动物模型中诱导中和抗体和 T 细胞免疫; 减弱人源化小鼠中肺部 MERS 的复制; 去除骆驼中病毒量; 对恒河猴有部分保护作用	无报道	临床前
纳米颗粒疫苗	S 糖蛋白	诱导中和抗体, 减少小鼠肺部病毒复制	无报道	临床前
DNA 疫苗	S 糖蛋白和 S 亚单位	人: 接种后诱导中和抗体 (48%受试者) 和 T 细胞免疫 (76%受试者); 动物模型: 观察肺部病毒载量和肺炎中对非人灵长类中起部分保护作用; 诱导中和抗体和 T 细胞免疫	I 期临床中症状轻微	临床 I/IIa 期 (韩国); 临床 II 期 (中东)
结合疫苗 (蛋白和 DNA)	S 糖蛋白和 S 亚单位	诱导作用持久的中和抗体, 防止非人灵长类肺部炎症	无报道	临床前

资料来源:《Infect Dis Ther》, 华安证券研究所

COVID-19 是与 SARS 和 MERS 结构相似，同属于 β -冠状病毒，具有较高的传染性和一定的致死率。COVID-19 全基因组序列上与 SARS 有 79% 左右的相似性，且感染路径形同，都是通过通过细胞受体血管紧张素转化酶 II (ACE2) 进入宿主细胞，只是 COVID-19 与 ACE2 亲和力高于 SARS，导致其感染性强。SARS 和 MERS 期间开发的转基因小鼠模型等动物模型，为 COVID-19 疫苗开发前期快速推进提供了基础。

2 传统疫苗研发平台技术成熟，创新研发平台的加入提高 COVID-19 疫苗研发成功概率

过去 20 年，包括 RNA 和 DNA 疫苗在内的疫苗研发技术取得较大进步。根据 WHO 披露，目前全球上市预防性疫苗约 70 种，可预防 37 种疾病。基于成熟疫苗开发技术如减毒疫苗、灭活疫苗及基因工程疫苗，和通过 SARS 和 MERS 的疫苗研发积累的对冠状病毒疫苗研发经验，COVID-19 在获取毒株和基因组序列公布后，迅速进入疫苗开发阶段。目前，代表性技术路径、优劣势等如图表 3 所示。

图表 3 COVID-19 研发技术平台概况

平台	靶点	该平台已 获批有疫 苗获批	优势	劣势	相关公司
RNA 疫苗	S 蛋白	无	无病毒需要处理，疫苗通常是免疫原性的，生产快速	有报道免疫原性的安全问题	Moderna / NIAID (美国)，CureVac (德国)，伦敦帝国学院 (英国)，Arcturus Therapeutics / 杜克国立医学院 (美国)，复旦大学/上海交通大学/ RNACure Biopharma (中国)，中国疾病预防控制中心/同济大学/ Stermina (中国)，BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer (德国/中国/美国)
DNA 疫苗	S 蛋白	无	无病毒需要处理，生产成本低，易扩产，稳定性高，SRAS 中有测试，可能快速生产。诱导 B 细胞和 T 细胞免疫	疫苗接种需要特殊装置才能达到较好免疫效果	Inovio Pharmaceuticals (美国)，Zydus Cadila (印度)，Takis Biotech / Applied DNA Sciences / Evvix (美国/意大利)，Sanofi Pasteur / BARDA (法国/美国)
重组蛋白疫苗	S 蛋白	大肠杆菌 (如流感疫苗) 可表达	无需处理病毒本身，安全性高，佐剂可增强免疫效果	全球产能有限，抗原/表位完整性需确定，收益率需足够高	WRAIR/ USAMRIID (美国)，Clover 生物制药公司/ GSK (中国/英国)，Vaxil Bio (以色列)，Generex / EpiVax / 乔治亚大学 (加拿大/美国)，赛诺菲巴斯德 (法国)，昆士兰大学 (澳大利亚)，贝勒医学院/纽约血液中心 (美国)，复旦大学 (中国)，iBio Pharma / CC-Pharming (美国/中国)，AJ 疫苗 (丹麦)，Heat Biologics/迈阿密大学 (美国)
载体蛋白疫苗	S 蛋白	VSV (埃博拉疫苗)，Ad5 (埃博拉疫苗)	无需处理病毒本身，包括 MERS 在内许多病毒临床前和临床数据较好	对载体免疫可能导致疫苗有效性较差 (取决于载体选择)	Altimmune (美国)，牛津大学 (英国)，CanSino Biologics/北京生物技术研究所 (中国)，Vaxart (美国)，Greffex (美国)，Janssen Pharmaceutical (比利时)，GeoVax / BravoVax (美国/中国)

博拉，中国)

减毒疫苗	全病毒	是	已有人用疫苗品种获批，现有设施可利用	基因组较大，为减毒疫苗种子创建感染性克隆需要时间，安全测试成本高	Codagenix / 印度血清研究所 (美国/印度)
				需处理传染性病毒量较大 (可通过减毒种子病毒缓解)，抗原/表位完整性需确定	
灭活疫苗	全病毒	是	已有人用疫苗品种获批，现有设施可利用，SARS 中有测试，佐剂可增强免疫反应	性病毒量较大 (可通过减毒种子病毒缓解)，抗原/表位完整性需确定	中国生物、科兴中维
				需处理传染性病毒量较大 (可通过减毒种子病毒缓解)，抗原/表位完整性需确定	
病毒样颗粒 (VLP)	RBD、S 蛋白或 S1 蛋白	酵母 (HBV 和 HPV 疫苗) 可表达	粘膜接种途径保护效力优于肌肉接种，多聚体或病毒样颗粒结构可有效增强其免疫原性，佐剂增强免疫效率	全球产能有限，抗原/表位完整性需确定，收益率需足够高	Medicago (加拿大)，ExpreS2ion Biotechnologies ApS (丹麦)，Griffith University (澳大利亚)
				全球产能有限，抗原/表位完整性需确定，收益率需足够高	
蛋白质纳米颗粒/Matrix-M	S 蛋白	未知	不易降解，较可溶性蛋白诱导免疫反应强	未知	Novavax / Emergent Biosolutions (美国)

资料来源：《Infect Dis Ther》，《APJAI》，《Cell》，《Nature Communications》，华安证券研究所

3 SARS 动物模型中肺部浸润和 ADE 效应值得 COVID-19 疫苗开发时警惕

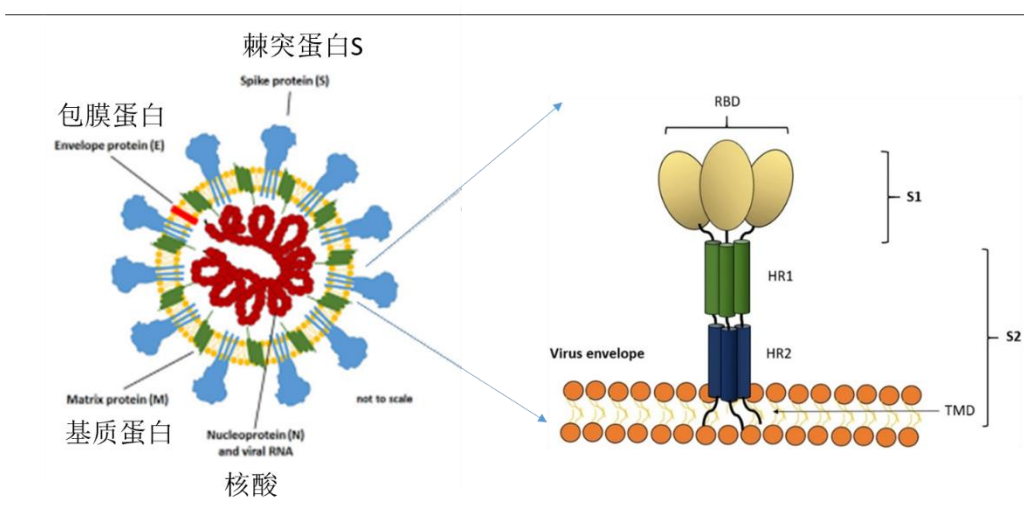
动物模型选择和评价中，我们可以选择转基因模式动物进行临床前疫苗接种后安全性及抗体产生的有效性研究，但模式动物本身对病毒的症状和人类感染后严重程度不同，疫苗接种后感染防护持续时间不长，以及适应性 T 细胞反应（免疫系统的另一个分支，可减少炎症反应带来的细胞浸润和损伤）是否也能在提供保护方面发挥作用等问题并无满意答案，因此，疫苗诱导的保护可能取决于不同的因素，如选择的疫苗接种平台、抗原、动物模型和疫苗接种途径。更甚者，接种疫苗后的动物模型出现肺部病理性免疫，以及 ADE 效应等。如前期 SARS 疫苗研究发现如果候选疫苗诱导产生针对病毒的非中和抗体，会引起抗体依赖感染增强效应 (Antibody-dependent enhancement, ADE)，且 ADE 效应短期内不易被发现，机制是病毒特异抗体 Fc 段通过与巨噬细胞 Fc 受体结合，从而使得 SARS-CoV 可以感染不含 ACE2 受体的巨噬

细胞，增强了病毒的感染性，出现疫苗接种反而加重病毒感染的问题，而中和抗体水平越低感染越严重，该现象在其他冠状病毒中较为常见，而且也在登革病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和埃博拉病毒等病原上存在。Plos-one2012 年发表文章表明动物试验 SARS 中包含 N 蛋白制成的疫苗易引起肺部浸润的病理性免疫反应，这对包含 COVID-19 N 蛋白的灭活和减毒疫苗开发引起警惕。SARS 中 S 蛋白疫苗也引起动物模型轻微的该病理免疫现象，但证据并不明显。

目前，COVID-19 疫苗在小鼠和非人灵长类实验的研究还没有发现有关 ADE 或肺部病理免疫的证据。2020 年 5 月 6 日，中国医学科学院秦川团队联合中国疾控中心、科兴生物等多家机构的研究显示，在接种 COVID-19 灭活疫苗 29 天后，没有引起模式动物恒河猴的包括肺、心、脾、肝、肾和脑在内的各种器官组织显著的病理学特征，表明候选疫苗在恒河猴中具有安全性。

此外，流行病和冠状病毒专家 Ralph Baric 在 PNAS 上表示，相比潜在 ADE 效应，更大的问题是接种疫苗可能带来的 Th2 型免疫反应（导致肺部病理性免疫反应）的发生。而 Regalado 等在综述中表示，使用相同蛋白的截短形式，解决了动物试验中 COVID-19 使用 S 糖蛋白诱导 ADE 的问题，即使用受体结合域 (RBD) 或 S 糖蛋白的 S1 亚单位可以在避免 ADE 的同时诱导中和抗体的产生，4 月 20 日 NATURE 有文章研究也证明 COVID-19 康复者血浆中产生了抗 S1 和抗 RBD 的抗体。Hotez's 等团队和公司正利用 NIH 的基金进行 COVID-19 中 S 蛋白 RBD 的生产和临床准备。

图表 4 COVID-19 示意图



资料来源：《Cell》，《Infect Dis Ther》，华安证券研究所

佐剂就是一种能够增强对疫苗组分抗原特异性免疫应答或者改变免疫反应的物质。它的主要作用有：把无抗原性的物质转变为有效的抗原、增强细胞介导的超敏反应能力、增强循环抗体的水平或者产生更有效的保护性免疫、保护抗原不受体内酶的分解，尤其对 DNA、RNA 具有重要的保护作用。铝佐剂作为一种吸附性的药剂，能够从溶液中强烈吸附蛋白质抗原，并形成沉淀。在它接种到其它机体后就会形成一个抗原库，在被应用的过程中，缓慢的将抗原释放出来，延长抗原作用的时间，加强免疫系统的免疫能力。Tseng 在 Plos-one 文章中表述，铝佐剂对灭活和 VLP 疫苗中和抗体产生影响小，而与 S 蛋白疫苗中和抗体产生正相关。同时，Suh-Chin Wu 在疫苗实验中显示，铝佐剂促进 Th2 型免疫反应，导致肺部浸润和损伤，但促进 Th1 免疫反应的佐剂与铝佐剂是否更能避免病理和 ADE 效应的说法仍有待验证。

4 我国开展 COVID-19 疫苗研发的技术路线多，进展较快

我国目前有5条预防性疫苗研发技术路线和1条治疗性疫苗技术路线在同步开展，分别是灭活疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗、流感病毒载体疫苗、核酸疫苗和DC治疗疫苗/抗原特异性aAPC。进展较快的分别是康希诺与军事医学研究院合作的腺病毒载体疫苗（Ad5-nCoV，临床二期）；中国生物武汉生物制品研究所和中国科学院武汉病毒研究所联合申请的新冠病毒灭活疫苗，北京科兴中维生物技术有限公司研制的灭活疫苗（临床一期），及治疗性疫苗（临床一期）。其他3种类型疫苗由厦门大学、四川大学、清华大学、北京大学等高校科研团队，协同科研院所和相关企业加快开展新冠病毒疫苗的科研攻关。康泰生物与艾棣维欣合作的DNA疫苗处于临床前；智飞生物的基因工程亚单位疫苗处于临床前。

4.1 腺病毒载体疫苗研发进展

4.1.1 进展详情

图表 5 康希诺与军科院 COVID-19 腺病毒疫苗进展时间表

时间	事项
2020/3/17	公告披露临床申请
2020/3/18	公告披露获批进入临床和临床方案
2020/3/31	I期临床试验的108位志愿者陆续结束集中观察，还需要在接种疫苗后的第28天、第3个月、第6个月进行血液样本采集
2020/4/9	公告披露基于I期临床初步安全数据，于近期开展II期临床试验
2020/4/10	披露II期临床试验方案
2020/4/25	军事科学院军事医学研究院陈薇院士透露，目前，腺病毒载体重组新冠病毒疫苗二期临床实验的508个志愿者已经注射完毕，现在正处于观察期，如果一切顺利将在今年5月揭盲
2020/4/27	申请加拿大临床试验获受理

资料来源：公司公告、华安证券研究所

4.1.2 临床方案

图表 6 Ad5-nCoV II 期临床试验方案

临床试验题目	重组新型冠状病毒(2019-COV)疫苗（腺病毒载体）随机、双盲、安慰剂对照设计的II期临床试验
正式科学名称	在18周岁及以上健康成人中开展重组新型冠状病毒(2019-nCoV)疫苗（腺病毒载体）随机、双盲、安慰剂对照设计的II期临床试验
研究目的	评价18周岁及以上健康成人接种重组新型冠状病毒(2019-COV)疫苗（腺病毒载体）的免疫原性和安全性
研究设计	随机、双盲、平行对照临床试验
实验分组	分三个剂量组；中剂量组（1E11vp，250人）；低剂量组（5E10vp，125人）；
入组人数	共500人
研究实施时间	2020/4/21 至 2021/1/31
主要检测指标	0-14天内不良反应，第28天抗COVID-19 S蛋白抗体滴度，第28天抗COVID-19中和抗体滴度
次要临床指标	0-28天内不良反应事件，6个月内严重不良反应；第14天、第6个月抗COVID-19S蛋白抗体滴度；第14天、第6个月抗COVID-19S中和抗体滴度；第28天、第6个月抗Ad5载体中和抗体滴度

资料来源：中国临床注册中心、华安证券研究所

腺病毒载体疫苗模拟病毒入侵人体，但无传染性，通过刺激 B 细胞及 T 细胞（T 辅助细胞/杀伤 T 细胞）来诱发人体免疫力。有埃博拉疫苗成功的先例，前期对受试者风险小，技术路线成功概率大，最终保护效果需临床数据验证。相对于康希诺的 Ad5，牛津大学的黑猩猩腺病毒（非人灵长类）和强生的 Ad26 在人群中血清阳性率较低（即载体免疫原性低），其中牛津大学于 4 月 23 日开始临床试验。腺病毒载体 2019 冠状病毒疫苗的人体试验只安排了 1 剂，美国同时开展的 mRNA 疫苗，则需要间隔 1 个月接种 2 剂。目前掌握的信息，其他技术路线的 2019 冠状病毒疫苗估计都至少需要 2 剂。所以，腺病毒载体疫苗在节约疫苗、节约医疗资源、减少受种者就医成本方面具有明显优势。

4.2 灭活疫苗研发进展

4.2.1 国药集团中国生物

(1) 进展详情

图表 7 国药集团中国生物 COVID-19 灭活疫苗进展时间表

时间	事项
2020/1/5	中科院武汉病毒所成功分离新冠病毒毒株，新冠灭活疫苗的研发工作由此开始
2020/1/19	国药集团中国生物成立科研攻关领导小组，布局三个研究院所，在两条技术路线上开发新冠疫苗。灭活疫苗由武汉生物制品研究所与中科院武汉病毒所、北京生物制品研究所与中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所分别在武汉与北京两地开展研发，基因工程疫苗则由中国生物技术研究院牵头推进
2020/2/1	国药集团中国生物作为牵头单位，获得了科技部国家重点研发计划“公共安全风险防控与应急技术装备”重点专项“2019-nCoV 灭活疫苗”项目的紧急立项，科研攻关团队加班加点将工作向前推进
2020/2/14	科研攻关团队获得了纯化抗原
2020/2/16	开始在大鼠、小鼠、豚鼠及恒河猴、食蟹猴等多种试验动物身上开展疫苗的免疫原性研究
2020/2/25	开始疫苗的保护性研究，通过动物攻毒试验，证明疫苗能够使动物体内的病毒载量下降，不发病。保护性研究一直进行到 4 月 7 日，在恒河猴等动物身上的试验证明，疫苗有很好的保护效果
2020/2/28	建立了三级毒种库，开始临床注册批生产疫苗，并在 3 月 18 日完成了三批疫苗的生产
2020/3/8-2020/4/7	科研攻关团队开展了动物的安全性评价工作，研究结果非常理想，动物没有出现任何异常反应和不良反应
2020/4/4	武汉生物制品研究所生产的灭活疫苗自检合格
2020/4/9	获得了中国食品药品检定研究院的检定合格报告
2020/4/10	武汉生物制品研究所将最终版的申报材料按要求进行了提交
2020/4/12	国家药监局分别批准了武汉生物制品研究/武汉病毒所联合申请的新冠病毒灭活疫苗临床试验
2020/4/24	完成第一阶段前三个年龄组 96 人的疫苗接种，目前接种情况显示安全性良好。并正式进入 II 期临床研究

资料来源：华安证券研究所整理

(2) 临床方案

图表 8 COVID-19 灭活疫苗 II 期临床试验方案

临床试验题目	评价新型冠状病毒灭活疫苗(2019-CoV)(Vero细胞)在3岁及以上健康人群中接种的安全性和免疫原性的随机、双盲、安慰剂平行对照 I / II 期临床试验
研究目的	通过对不同年龄人群接种不同剂量新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero细胞) 后的观察, 评价新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero细胞) 在相应年龄健康人群中的安全性, 并初步探索免疫原性和持久性
研究设计	随机平行对照
实验分组	II期低剂量、中剂量、高剂量、安慰剂
入组人数	合计1648人
研究实施时间	2020/4/28 至 2021/11/28
主要检测指标	0-7天内的不良反应
次要临床指标	0-28/30天内的不良反应/事件、首剂接种开始至全程免疫后 12个月内严重不良反应、抗新型冠状病毒血清抗体4倍增长率、抗体水平和细胞免疫等

资料来源: 中国临床注册中心、华安证券研究所

4.2.2 科兴中维

(1) 进展详情

图表 9 科兴中维 SARS-CoV-2 灭活疫苗进展时间表

时间	事项
2020/4/13	4月13日, 国家药品监督管理局批准科兴中维研制的新型冠状病毒灭活疫苗开展随机、双盲、安慰剂对照的 I、II 期临床试验, 以科学、系统地评价新型冠状病毒灭活疫苗的安全性和免疫原性
2020/4/16	北京科兴中维生物技术有限公司研制的新型冠状病毒灭活疫苗 I 期临床研究在江苏省徐州市睢宁县正式启动, 首批志愿者已经顺利入组并完成首针疫苗接种. 第一阶段共招募144名18岁至59岁的健康志愿者

资料来源: 华安证券研究所整理

(2) 临床方案

图表 10 SARS-CoV-2 灭活疫苗 I/II 期临床试验方案

临床试验题目	评价SARS-CoV-2灭活疫苗在18~59岁健康人群中接种的安全性和免疫原性的随机、双盲、安慰剂平行对照I/II期临床试验
研究目的	评价SARS-CoV-2灭活疫苗的安全性和免疫原性
研究设计	随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验
实验分组	紧急接种 (第0/14天) 和常规接种 (第0/28天) 两类, 各包含高剂量、中剂量、安慰剂三组
入组人数	合计744人 (I期临床试验144人, II期临床试验600人)
研究实施时间	2020/4/11 至 2021/11/10
主要检测指标	0-28天内的不良反应、0-14天应急接种/0-28天常规接种计划中和抗体血清转化率
次要临床指标	0-7天内的不良反应/事件、实验室安全检查异常发生、6个月内严重不良反应、中和抗体血清转化率等

资料来源: 华安证券研究所整理

灭活疫苗上市品种较多, 因为技术路径成熟, 历史品种安全性和有效性数据较多, 进展较快。但在 SARS 开发过程中, 灭活疫苗产生动物模型肺部浸润的病理学免疫现象和 ADE 效应, 随着临床试验推进, 该风险值得警惕。

5 总结和展望

前期 SARS 和 MERS 的研发为 COVID-19 疫苗较快推进提供了基础，但 SARS 和 MERS 并无疫苗上市，且 COVID-19 毕竟是新病毒，研究时间短，前期安全性仍有待验证。WHO 和 CEPI 协调和领导促进各国家和研发企业分享技术、经验和进展，或许是首次使用“大科学”的方法进行全球合作的疫苗开发。研究表明细胞免疫反应在清除冠状病毒和被感染细胞过程中起着关键作用，而且粘膜免疫反应相比血清中和抗体在机体保护中更具优势。DNA 疫苗可诱导生成体液和细胞免疫，亚单位疫苗可诱导体液免疫和粘膜免疫，目前两者走在独自开发的路径上，未来如能结合，有望弥补各自不足，达到更好的免疫效果。

附：国内外疫苗开发进展
临床中的候选疫苗（11 个）

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例
非复制病毒载体	Ad5-nCoV	康希诺/北京生物技术研究所	S 蛋白	临床II期： ChiCTR2000031781 临床I期： ChiCTR2000030906	Ebola
非复制病毒载体	ChAdOx1(黑猩猩腺病毒)	牛津大学	COVID-19	临床I/II期： NCT04324606	MERS, influenza, TB,Chikungunya, Zika,MenB, plague
DNA	电穿孔DNA 质粒疫苗	Inovio	S 蛋白	临床I期： NCT04336410 (INO-4800)	Lassa,, Nipah, HIV, Filovirus, HPV, Cancer indications, Zika, Hepatitis B
灭活疫苗	灭活疫苗	北京生物制品研究所/武汉生物制品研究所	全病毒	临床II期： ChiCTR2000032459	
灭活疫苗	灭活疫苗+铝佐剂	北京科兴	全病毒	临床I期： NCT04352608	SARS
RNA	LNP-包裹mRNA	Moderna/NIAID	S 蛋白	临床I期完成： NCT04283461 ，准备进入临床II期	Zika、H7N9等多个候选疫苗
RNA	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	COVID-19	临床I/II期： NCT04368728 (BNT162)	转移黑色素瘤等
免疫治疗	DC治疗性疫苗、抗原特异性aAPC	深圳基因免疫治疗所	COVID-19	临床I期： NCT04276896 临床I期： NCT04299724	肿瘤疫苗
亚单位疫苗（重组纳米颗粒疫苗）	Matrix M佐剂增强 SARS CoV-2 重组全长糖蛋白纳米颗粒	Novavax	COVID-19	临床I期： NCT04368988	RSV; CCHF, HPV,VZV, EBOV
细菌载体	口服疫苗	Symvivo Corporation	S1 蛋白	临床I期： NCT04334980	实体瘤

资料来源：截止 2020 年 5 月 10 日，《NATURE》，CEPI，各公司官网，华安证券研究所
临床前候选疫苗（70 个,不完全统计）

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例
DNA	电穿孔DNA 质粒疫苗	Karolinska Institute / Cobra Biologics (OPENCORONA Project)	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	COVID-19	临床前	
DNA	DNA	Takis/ Applied DNA Sciences/Evvivax	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗(无针头递送系统)	Immunomic Therapeutics,Inc./ EpiVax,Inc./Pharmajet, Inc.	COVID-19	临床前	SARS
DNA	DNA 质粒疫苗	Zydus Cadila	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗	BioNet Asia	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗	University of Waterloo	COVID-19	临床前	
疫苗灭活	TBD	Osaka University/ BIKEN/ NIBIOHN	COVID-19	临床前	
疫苗减毒	优化减毒活疫苗	Codagenix/Serum Institute of India	COVID-19	临床前	HAV, InfA, ZIKV,FMD, SIV, RSV, DENV
病毒减毒	麻疹病毒载体表达的S蛋白和N蛋白	DZIF – German Center for Infection Research	S 蛋白和N蛋白	临床前	Zika, H7N9, CHIKV
非复制病毒载体	MVA encoded VLP(改良的安卡拉牛痘病毒样颗粒疫苗)	GeoVax/BravoVax	COVID-19	临床前	LASV, EBOV, MARV, HIV
非复制病毒载体	Ad26 (alone or with MVA boost)	Janssen Pharmaceutical Companies	COVID-19	临床前	Ebola, HIV, RSV
非复制病毒载体	复制缺陷猴腺病毒 (GRAd)编码 SARS- CoV-2 S 蛋白	ReiThera	S 蛋白	临床前	
非复制病毒载体	改良安卡拉牛痘病毒载体编码S蛋白	DZIF – German Center for Infection Research	S 蛋白	临床前	Many
非复制病毒载体	基于NasoVAX腺病毒表达的S蛋白	Altimmune	S 蛋白	临床前	influenza
非复制病毒载体	Ad5 S(GREVAX™ platform)	Greffex	S 蛋白	临床前	MERS
非复制病毒载体	口服疫苗	Vaxart	COVID-19	临床前	InfA, CHIKV, LASV,NORV; EBOV, RVF,HBV, VEE
非复制病毒载体	改良安卡拉牛痘病毒载体编码的结构蛋白	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	COVID-19	临床前	HIV, HCV, chikungunya,Ebola, zika, malaria,leishmania
非复制病毒载体	基于树突细胞疫苗	University of Manitoba	COVID-19	临床前	

续表:

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例
亚单位疫苗	Capsid-like Particle	AdaptVac (PREVENT-nCoV consortium)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	昆虫细胞Drosophila S2 表达病毒样颗粒i	ExpreS2ion Biotechnologies	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	脂质纳米颗粒包裹的多肽抗原	IMV Inc	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	s蛋白	WRAIR/USAMRIID	s蛋白	临床前	
亚单位疫苗	s蛋白+佐剂	National Institute of Infectious Disease, Japan	s蛋白	临床前	Influenza
亚单位疫苗	重组病毒样颗粒+佐剂	Osaka University/ BIKEN/ National Institutes of Biomedical Innovation, Japan	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	原生三聚体s蛋白疫苗	三叶草生物制药有限公司/GSK/Dynavax	s蛋白	临床前	HIV, REV Influenza
亚单位疫苗	微针S1亚单位阵列	Univ. of Pittsburgh	s1蛋白	临床前	MERS
亚单位疫苗	多肽	Vaxil Bio	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	佐剂增强蛋白亚单位(RBD)	Biological E Ltd	RBD	临床前	
亚单位疫苗	多肽	Flow Pharma Inc	COVID-19	临床前	Ebola, Marburg, HIV, Zika, Influenza, HPV therapeutic vaccine, BreastCA vaccine
亚单位疫苗	S蛋白	AJ Vaccines	s蛋白	临床前	
亚单位疫苗	Ii-Key 多肽	Generex/EpiVax	COVID-19	临床前	Influenza, HIV,SARS-CoV
亚单位疫苗	S蛋白	EpiVax/Univ. of Georgia	s蛋白	临床前	H7N9
亚单位疫苗	S蛋白(大肠杆菌表达)	Sanofi Pasteur/GSK	s蛋白	临床前	Influ+A27:F49enza, SARS-CoV
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	Matrix M佐剂增强SARs CoV-2 重组全长糖蛋白纳米颗粒	Novavax	COVID-19	临床前	RSV; CCHF, HPV,VZV, EBOV
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	gp-96 backbone	Heat Biologics/Univ. Of Miami	COVID-19	临床前	NSCLC, HIV, malaria, Zika
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	分子钳稳定的S蛋白	University of Queensland/GSK/Dynavax	s蛋白	临床前	Nipah, influenza,Ebola, Lassa
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	S1 或RBD蛋白	Baylor College of Medicine	S1 或RBD蛋白	临床前	SARS
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	亚单位(植物表达)	iBio/CC-Pharming	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	纳米颗粒重组蛋白(基于S蛋白或其他多肽)	Saint-Petersburg scientific research institute of vaccines and serums	S蛋白或其他多肽	临床前	
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	S蛋白截断体XWG-03	Innovax/Xiamen Univ./GSK	S蛋白截断体	临床前	HPV
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	佐剂增强多肽微球	VIDO-InterVac, University of Saskatchewan	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	合成s蛋白和m蛋白长多肽	OncoGen	s蛋白和m蛋白	临床前	
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	口服大肠杆菌表达S蛋白和M蛋白	MIGAL Galilee Research Institute	s蛋白和m蛋白	临床前	
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	S蛋白	University of Alberta	S蛋白	临床前	Hepatitis C
复制病毒载体	麻疹病毒载体	ZyduS Cadila	COVID-19	临床前	
复制病毒载体	麻疹病毒载体	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg Center for Vaccine Research	COVID-19	临床前	West Nile, chik,Ebola, Lassa, Zika
复制病毒载体	马痘病毒载体表达的S蛋白	Tonix Pharma/Southern Research	S蛋白	临床前	Smallpox, monkeypox
复制病毒载体	减毒流感病毒载体表达疫苗(鼻内)	BiOCAD and IEM	COVID-19	临床前	
复制病毒载体	流感病毒载体表达 RBD	University of Hong Kong	RBD	临床前	
复制病毒载体	水泡病毒嵌合技术(VSVΔG)递送的s蛋白	IAVI/Batavia	S蛋白	临床前	Ebola, Marburg,Lassa
复制病毒载体	水泡性口炎病毒载体表达S蛋白	University of Western Ontario	S蛋白	临床前	HIV, MERS

续表:

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例
RNA	LNP-包裹编码RBD的mRNA	复旦大学/上海交大/RNACure Biopharma	RBD	临床前	
RNA	复制缺陷SARS- CoV-2衍生RNA	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	COVID-19	临床前	
RNA	LNP-包裹mRNA	University of Tokyo/Daiichi-Sankyo	COVID-19	临床前	MERS
RNA	脂质体包裹 mRNA	BIOCAD	COVID-19	临床前	
RNA	mRNA	中国疾控中心/同济大学/Stermina	COVID-19	临床前	
RNA	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	COVID-19	临床前	multiple candidates
RNA	自扩增RNA疫苗 (saRNA)	Imperial College London	COVID-19	临床前	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	Curevac	COVID-19	临床前	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DengV, NIPV
VLP	基于RBD病毒样颗粒	Saiba GmbH	RBD	临床前	
VLP	植物表达的VLP	Medicago Inc.	COVID-19	临床前	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer
VLP	多表位展示病毒样颗粒 (ADDomerTM)	Imphoron Ltd and Bristol University's Max Planck Centre	COVID-19	临床前	
VLP	Unknown	Peter Doherty Institute for Infection and Immunity	COVID-19	临床前	
VLP	自复制RNA和纳米颗粒非病毒传递系统	Arcturus Therapeutics and Duke-NUS	COVID-19	临床前	
Unknown	Unknown	ImmunoPrecise	COVID-19	临床前	
Unknown	Unknown	Tulane University	COVID-19	临床前	
Unknown	Unknown	Université Laval	COVID-19	临床前	
Unknown	Not revealed	Walter Reed and USAMRIID	COVID-19	临床前	
Unknown	Not revealed	AJVaccines	COVID-19	临床前	

资料来源: 截止 2020 年 4 月 20 日,《BIOTECHNOL》、《NATURE》, 华安证券研究所

风险提示:

- 1、研发失败的风险: COVID-19 为新疫苗, 基础研究不充分, 且当前疫情紧急, 临床推进较快, 后期仍可能失败;
- 2、候选疫苗面临患者不足的风险: SARS 和 MERS 疫苗后期因疫情消失, 候选疫苗无法开展临床, COVID-19 后期可能面临类似风险;
- 3、市场波动风险: 疫苗研发前景不明, 疫情带来的生产停顿等导致市场波动。

分析师与研究助理简介

分析师：邹坤，北京大学统计学硕士，现任华安证券研究所高级分析师

研究助理：王晓羽，传媒行业，上海财经大学金融硕士，覆盖网络游戏与互联网板块研究。

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，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，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，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。华安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，未经华安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。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起 6 个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

- 增持—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%以上；
- 中性—未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持—未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 5%以上；

公司评级体系

- 买入—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上；
- 增持—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
- 中性—未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
- 卖出—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
- 无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。 市场基准指数为沪深 300 指数。