



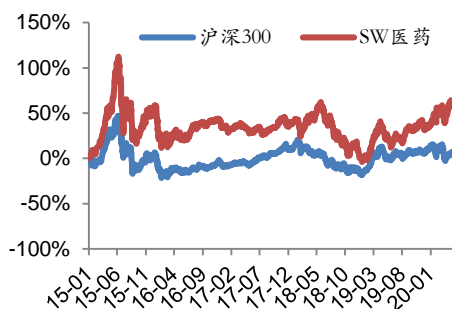
风口下的 Moderna，兼评新冠灭活及核酸疫苗项目进展

——新冠疫苗研发系列报告 3

行业评级：增 持

报告日期：2020-5-20

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

- 1.《各技术平台在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-11
- 2.《灭活疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-19

主要观点：

各技术平台特点及相关 COVID-19 疫苗产品概况

总结了疫苗研发各技术路径优劣势及 COVID-19 疫苗项目平台、靶点、进展及该平台项目情况，在 SARS 疫苗的的动物实验中，S 蛋白和 RBD 蛋白为靶点的疫苗安全性高于全病毒疫苗和病毒其他部位为靶点疫苗，中和抗体效果也较好。此次 COVID-19 疫苗研发各技术路线都选择了其 S 蛋白以及更为精确的 RBD 靶点。基于目前各技术路径项目互补性强、进展较顺利，未来至少一款疫苗上市概率较大。

灭活疫苗详情

诸多 COVID-19 研发平台中，灭活疫苗最为传统，生产工艺成熟、质量标准可控、进展也靠前，各开发主体在 SARS 项目上积累了一定经验，目前，各项目未出现严重不良反应，且基于多种动物实验接种灭活疫苗 29 天时间安全性较好，为后期大规模临床做了较好铺垫。产能也在逐步建设中，基于三期临床周期所需三个月到五个月判断，预期 2020 年底可获得三期临床结果。

核酸疫苗详情

目前开发的质粒 DNA、病毒载体和 RNA 疫苗三个疫苗，进展顺利，康希诺将于近期公布其二期临床结果，Moderna 的 RNA 疫苗 5 月 18 日公布一期临床结果正面，给了市场较大信心。由于 Moderna 对外公布的临床数据有限，疫苗产生抗体的滴度数据，以及抗体水平在体内的滴度曲线的缺失，具体效果仍需等待后期试验验证，且对 COVID-19 病毒认识并不充分，疫苗的安全、有效仍需三期临床检验。

投资建议

目前临床中各技术路线的 COVID-19 疫苗前期都产生了较好的免疫反应，未有严重不良反应事件暴露。传统技术平台和创新平台疫苗产品都需要通过大规模临床以检验其安全性和有效性，因为疫苗不仅与蛋白本身有关，还与病毒自身特征有关。各技术路径项目进展不一，随着临床数据的披露，疫苗板块将得到市场持续关注。经过近几年法律和政策法规对行业的规范，我国疫苗产业逐渐步入良性发展轨道。生命科学领域大量海归人才和国家经济发展后对相关硬件的大幅投入，先进生物研发和生产技术逐渐推广，叠加前期投入带来的仿制类产品（如 HPV 疫苗、13 价肺炎多糖疫苗等）步入上市期，我国疫苗产业前景良好。建议关注国内上市疫苗公司，重点关注研发实力较强、新冠疫苗研发进度靠前和重磅疫苗产品布局良好的公司，如康希诺、沃森生物、康泰生物等。

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。

公司盈利预测：

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 各疫苗研发技术特点及 COVID-19 相关疫苗产品概况	5
1.1 各技术路径优劣势	5
1.2 各技术路径的 COVID-19 疫苗概况	6
2 灭活疫苗项目详情	6
3 核酸疫苗项目详情	9
3.1 腺病毒载体疫苗	11
3.2 RNA/DNA 疫苗	13
3.2.1 MODERNA 的 mRNA 疫苗	13
3.2.2 BIONTECH 的 mRNA 疫苗	15
3.2.3 INOVIO 公司 DNA 疫苗	16
5 投资策略	18
风险提示:	18

图表目录

图表 1 COVID-19 研发技术平台概况.....	5
图表 2 各技术路径的 COVID-19 疫苗概况.....	6
图表 3 武汉所灭活疫苗研发进展时间轴.....	7
图表 4 科兴中维灭活疫苗研发进展时间轴.....	7
图表 5 武汉所灭活疫苗 I / II 期临床方案.....	8
图表 6 北京所灭活疫苗 I / II 期临床方案.....	8
图表 7 科兴中维灭活疫苗 I / II 期临床方案.....	8
图表 8 DNA 和 mRNA 疫苗入胞屏障的异同.....	9
图表 9 基因疫苗的优化策略.....	10
图表 10 裸 DNA 和 mRNA 疫苗的生产和功能.....	10
图表 11 康希诺 AD5-NCov 疫苗研发进展时间轴.....	11
图表 12 康希诺 AD5-NCov 疫苗 II 期临床方案.....	12
图表 13 牛津大学 CHADOX1 NCov-19 疫苗研发进展时间轴.....	12
图表 14 牛津大学 CHADOX1 NCov-19 疫苗 I / II 期临床方案.....	12
图表 15 公司研发管线.....	14
图表 16 MODERNA 的 mRNA 疫苗研发进展时间轴.....	14
图表 17 BIONTECH 的 mRNA 疫苗进展时间轴.....	16
图表 18 BIONTECH 的 mRNA 疫苗 I 期临床方案.....	16
图表 19 公司 DNA 技术平台的研发管线.....	17
图表 20 INOVIO 公司 DNA 疫苗进展时间轴.....	17
图表 21 INOVIO 公司 DNA 疫苗 I 期临床方案.....	18

1 各疫苗研发技术特点及 COVID-19 相关疫苗产品概况

1.1 各技术路径优劣势

各技术路线优劣势不同，总体而言，传统路径技术成熟，平台获批产品较多；创新技术平台能较好的激活免疫系统，成本低、效果好，但是获批品种少，或无产品上市。此次 COVID-19 疫情中，部分核酸疫苗产品，如 Moderna 的 mRNA 疫苗，凭借该平台其他项目积累的临床前数据很快进入临床，在前期实验中达到了预期效果。

图表 1 COVID-19 研发技术平台概况

平台	该平台已获批疫苗	优势	劣势
RNA 疫苗	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性问题
DNA 疫苗	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
重组蛋白疫苗	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
载体蛋白疫苗	VSV（埃博拉疫苗），Ad5（埃博拉，中国）	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）
减毒疫苗	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
灭活疫苗	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	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）	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
蛋白质纳米颗粒/Matrix-M	未知	不易降解，诱导多能 T 细胞和杀伤 T 细胞免疫；配方具有剂量节约能力，提高免疫反应质量和可接受的安全性	未知

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

1.2 各技术路径的 COVID-19 疫苗概况

COVID-19 通过 S 蛋白的 RBD 区域与人体细胞上的 ACE2 结合，从而感染细胞，感染路径与 SARS 相同。在 SARS 疫苗的动物实验中，S 蛋白和 RBD 蛋白为靶点的疫苗安全性高于全病毒疫苗和病毒其他部位为靶点疫苗，中和抗体效果也较好。通过查询 WHO 公布的临床项目及文献调研，目前，创新型的疫苗研发技术路线所选择的疫苗靶点，基本遵循阻断 COVID-19 感染细胞路径而选择靶点的认识和 SARS 积累的经验，从而确定为 S 蛋白或 RBD 部位。

在 12 个进入临床的疫苗项目中，中国科兴中维的灭活疫苗于 5 月 10 日结束临床 II 期，康希诺生物腺病毒载体疫苗和武汉所的灭活疫苗共两个项目处于临床 II 期；Moderna 的 mRNA 疫苗 5 月 18 日结束 I 期临床，准备进入 III 期；其他 8 个技术路线产品都在 I 期临床。

图表 2 各技术路径的 COVID-19 疫苗概况

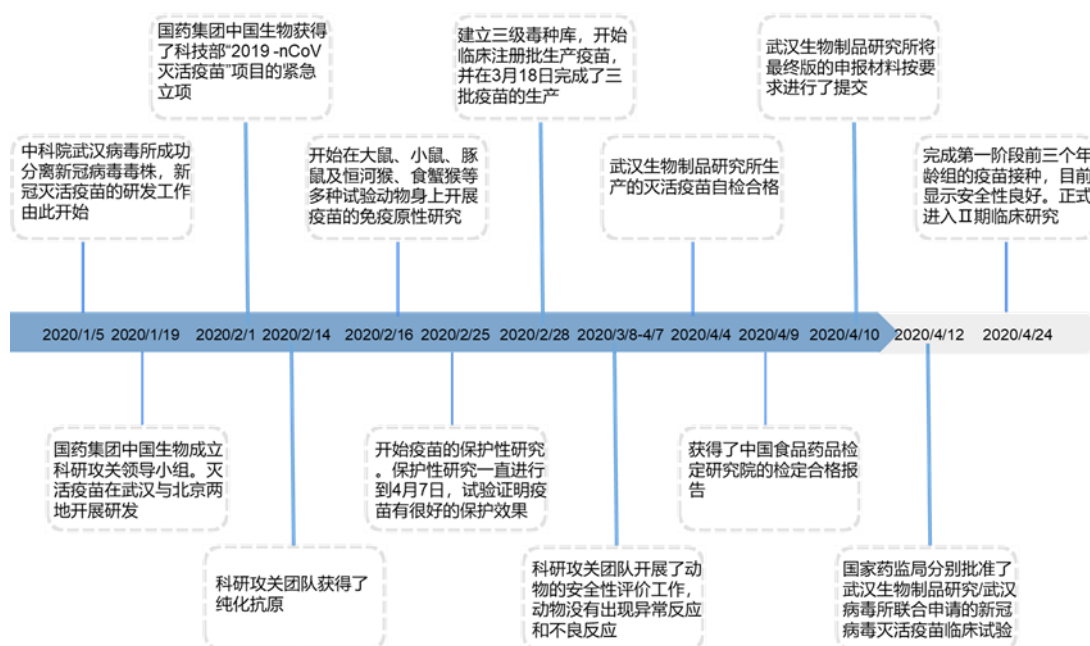
平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展
非复制病毒载体	Ad5-nCoV	康希诺/北京生物技术研究所	S 蛋白	临床 II 期： ChiCTR2000031781 临床 I 期： ChiCTR2000030906
非复制病毒载体	ChAdOx1(黑猩猩腺病毒)	牛津大学	S 蛋白	临床 I/II 期： NCT04324606
DNA	电穿孔 DNA 质粒疫苗	Inovio	S 蛋白	临床 I 期： NCT04336410 (INO-4800)
灭活疫苗	灭活疫苗	武汉生物制品研究所	全病毒	临床 I/II 期： ChiCTR2000031809
灭活疫苗	灭活疫苗	北京生物制品研究所	全病毒	临床 I/II 期： ChiCTR2000032459
灭活疫苗	灭活疫苗+铝佐剂	北京科兴	全病毒	临床 II 期： NCT04352608
RNA	LNP-包裹 mRNA	Moderna/NIAID	S 蛋白	临床 I 期完成： NCT04283461 ，准备进入临床 III 期
RNA	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	S 蛋白/RBD 蛋白	临床 I/II 期： NCT04368728 (BNT162)
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
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
细菌载体	口服疫苗	Symvivo Corporation	S1 蛋白	临床 I 期： NCT04334980

资料来源：截止 2020 年 5 月 19 日，《NATURE》，WHO，各公司官网，华安证券研究所

2 灭活疫苗项目详情

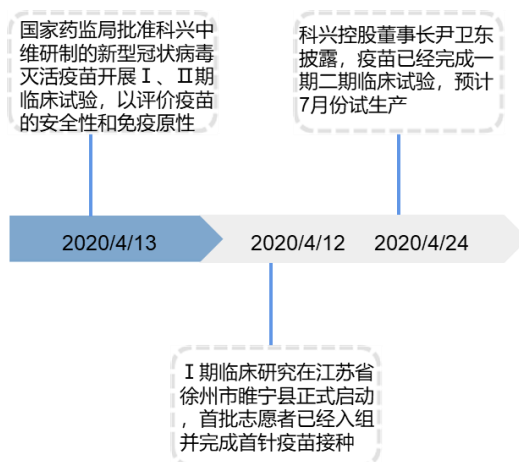
除了进展较快的武汉生物制品研究所有限责任公司（以下简称：武汉所）和科兴中维的灭活疫苗，4 月 28 日北京生物制品研究所有限责任公司（以下简称：北京所）灭活疫苗项目进入临床 I 期，中国合计三款灭活疫苗。研发进展如下：

图表 3 武汉所灭活疫苗研发进展时间轴



资料来源：截止 2020 年 5 月 19 日，华安证券研究所整理

图表 4 科兴中维灭活疫苗研发进展时间轴



资料来源：截止 2020 年 5 月 19 日，华安证券研究所整理

北京所于 4 月 28 日获得国家药监局对公司新冠病毒灭活疫苗临床试验申请的批准。三款疫苗在年龄选择及试验方案稍有差别，具体如下：

图表 5 武汉所灭活疫苗 I / II 期临床方案

项目	内容
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 (6岁及以上) 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: 截止 2020 年 5 月 19 日, 华安证券研究所整理

图表 6 北京所灭活疫苗 I / II 期临床方案

项目	内容
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 (3岁及以上) 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	I期低剂量、中剂量、高剂量、安慰剂
入组人数	合计2128人 (I期临床试验480人, II期临床试验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/事件的发生率
次要临床指标	I 期受试者每剂疫苗接种后第4天肝肾功能、血常规、尿常规异常指标发生率; 每剂疫苗接种后8~28/30天、0~28/30天 不良反应/事件的发生率等

资料来源: 截止 2020 年 5 月 19 日, 华安证券研究所整理

图表 7 科兴中维灭活疫苗 I / II 期临床方案

项目	内容
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: 截止 2020 年 5 月 19 日, 华安证券研究所整理

比较三个试验方案，北京所考虑的患者人群较武汉所宽，科兴中维主要患者人群为成年人，且考虑紧急使用情况下的方案。此外，科兴中维考虑添加铝佐剂以增强免疫反应。

灭活疫苗毒力相对较弱。同其它类型的疫苗相比，灭活疫苗研发技术先进、生产工艺成熟、质量标准可控、保护效果良好。即使接种于免疫缺陷者也不会造成感染而致病。灭活疫苗主要激活体液免疫，中和抗体滴度随时间而下降，可能多次加强接种。需要抗原量比较大，成本比较高。

中国疾病预防控制中心流行病学首席专家吴尊友曾说，即使特事特办，完成三期临床试验最后得出结论疫苗有效，最短也需要六个月的时间：一期要做安全性试验，最短不少于 20 天；二期测试疫苗接种的程序，志愿者招募完成最短需要一个月；三期评估疫苗的有效性，最短也要三个月到五个月不等。因此，按照此周期，加上科兴控股董事长尹卫东表示灭活疫苗将在七月试生产，预计三期临床结束将到年底，疫苗最快也将在明年上市。

产能方面，科兴中维、武汉所、北京所等 6 家单位正筹建安全要求较高的符合 P3 实验室（BSL3）条件的生产车间。其中国药集团年产 1 亿剂产能车间已完工，6 月底合计可达 2 亿剂产能。

3 核酸疫苗项目详情

核酸疫苗包括质粒 DNA、病毒载体和 RNA 疫苗，它们既综合了减毒活疫苗的优势（刺激产生细胞免疫和体液免疫），又避免了减毒活疫苗的安全性（毒力恢复）和生产复杂等问题。病毒载体疫苗因解决了核酸稳定性和进入细胞的问题，应用进展较快，目前的载体包括腺病毒、流感病毒等。

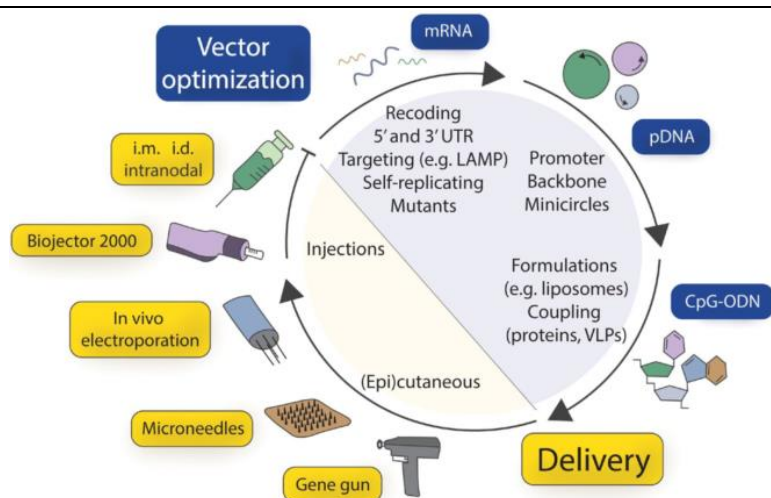
不同之处是 DNA 疫苗需要穿过细胞质进入细胞核，通过转录翻译后产生疫苗，而 RNA 只需要进入细胞质便可以翻译出蛋白质形成免疫反应。因为 DNA 疫苗需要入核，它们递送进入细胞方式也不同。但是都能产生细胞免疫和体液免疫，且免疫效果都较强。

图表 8 DNA 和 mRNA 疫苗入胞屏障的异同

项目	DNA疫苗	RNA疫苗
胞外屏障	血清核酸酶 胞外基质 注射部位淋巴流动不畅 组织通透性差，粘液纤毛清除差 组织PH	
胞内屏障	细胞膜 DNA核酸酶 核膜	细胞膜 RNA核酸酶
细胞摄取核酸机制	温度和剂量相关 内吞作用 到达胞浆的内体机制 通过细胞核定位信号序列进入细胞核	温度和剂量相关 通过内吞和/或脂质体机制 胞饮 到达胞浆的内体机制

资料来源：《Drug Discovery Today》，华安证券研究所整理

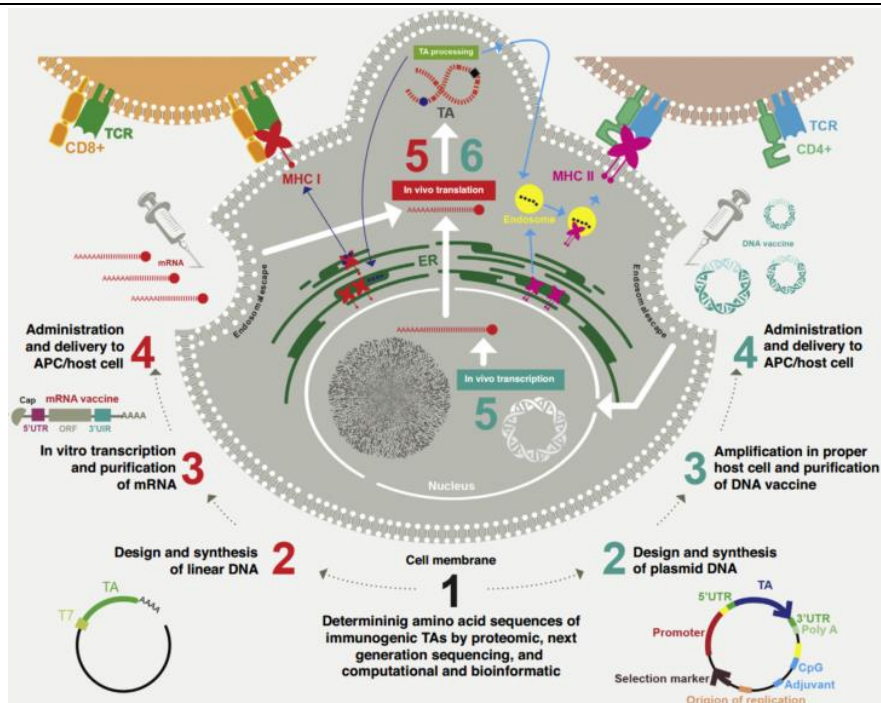
图表 9 基因疫苗的优化策略



资料来源：《Pediatr Allergy Immunol》，华安证券研究所

对所述编码抗原的遗传序列的修改包括重新编码核酸序列以适应密码子的使用、调整 GC 的比例、删除妨碍有效翻译的序列、优化 5'和 3'UTRs 以增强 mRNA 的稳定性和转译性、利用目标序列将翻译后的蛋白质运送到特定的细胞间隔中、通过整合甲病毒复制酶的 RNA 实现核酸序列的自我复制、突变抗原本身以影响其免疫原性和/或反应原性。这种优化的序列可以直接作为 mRNA 疫苗使用，或从质粒 DNA 载体表达 (pDNA)。通过选择不同的启动子，可以调节表达强度和细胞特异性。目标抗原与免疫刺激型 CpG-ODN 共价连接，或与脂质体制剂或病毒样颗粒(VLP)结合以增强其疗效。

图表 10 裸 DNA 和 mRNA 疫苗的生产功能



资料来源：《Drug Discovery Today》，华安证券研究所

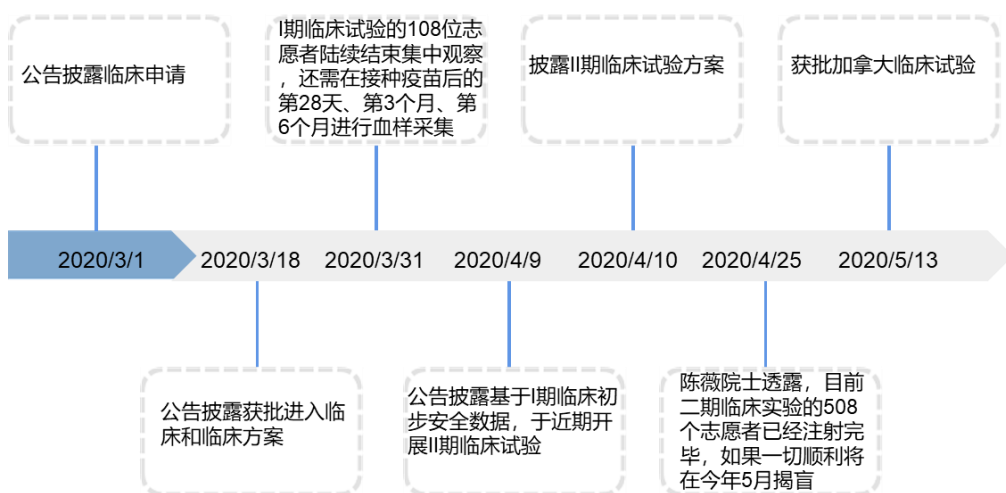
疫苗靶点确定后，再选择合适的抗原(TAs)序列，将对应的 DNA 或 mRNA 骨架用于两种类型的疫苗制备。对于 DNA 疫苗，将纯化的 DNA 质粒转染后，在合适的宿主细胞(如细菌)中进行扩增，分别在宿主靶细胞的细胞核和细胞质中进行转录和翻译(右

侧)；对于 mRNA 疫苗，体外常用 T7 RNA 聚合酶对 mRNA 疫苗进行扩增，转染后仅对 TAs 进行翻译（左侧）。细胞内的 TA 蛋白可以被蛋白酶体降解并路由到内质网，抗原肽表位(正方形和球形)被加载到主要组织相容性复合体(MHC) I 上，然后呈现给 CD8+ T 细胞。从而产生免疫效果较好的杀伤性 T 细胞免疫反应。细胞外的 TAs 可以被内吞作用吸收，加载到 MHC II 上呈现给辅助 T 细胞，从而产生致敏 T 细胞释放的细胞因子的协同杀伤作用。

3.1 腺病毒载体疫苗

腺病毒载体疫苗项目进入临床的有我国康希诺生物的 Ad5-nCoV 和牛津大学 ChAdOx1 载体疫苗。Ad5 型腺病毒载体存在一定比例人群的预存免疫（即体内含有针对人源腺病毒的抗体），使其作用受到很大限制，我国广州地区健康人群人 5 型腺病毒 (Ad5) 抗体阳性率达 77.34%，美国的 Ad5 抗体阳性率达 35%，南非的 Ad5 抗体阳性率甚至达到 90%，预存免疫现象会直接削弱腺病毒疫苗载体的免疫效力。2007 年默克公司艾滋病腺病毒疫苗就是由于该原因导致 II 期临床试验宣告失败。此次康希诺的 Ad5 型腺病毒经过恒河猴等大动物模型验证，如何解决预存免疫现象，后期临床试验中效果将偏正面。牛津大学腺病毒载体为黑猩猩来源的载体，预存免疫较小。

图表 11 康希诺 Ad5-nCoV 疫苗研发进展时间轴



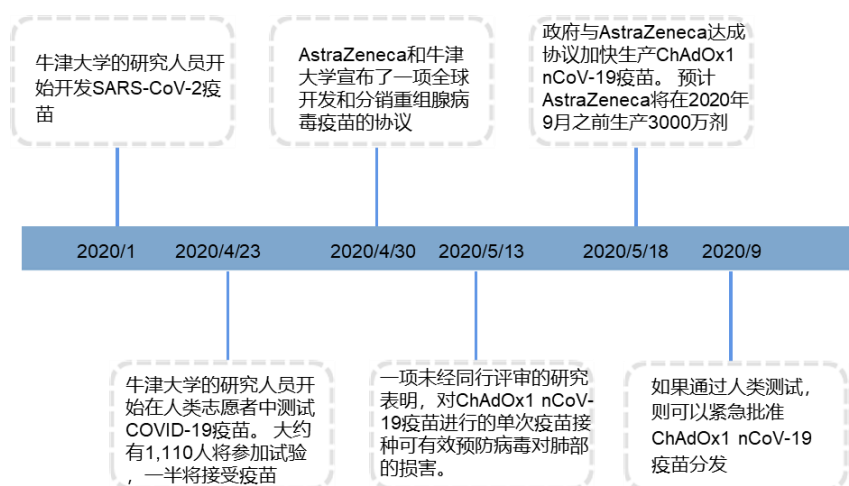
资料来源：华安证券研究所整理

图表 12 康希诺 Ad5- nCoV 疫苗 II 期临床方案

项目	内容
临床试验题目	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
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-nCoV)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）；安慰剂组（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：华安证券研究所整理

图表 13 牛津大学 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗研发进展时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

图表 14 牛津大学 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗 I / II 期临床方案

项目	内容
正式科学名称 (Official Title)	A Phase I/II Study to Determine Efficacy, Safety and Immunogenicity of the Candidate Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK Healthy Adult Volunteers 健康成人（18-55岁）接种ChAdOx1疫苗的有效、安全、免疫原性的I/II期临床试验
研究目的	新冠候选疫苗研究
研究设计	随机、多中心、盲法的临床试验
实验分组	预期4个研究组共1112个志愿者参与
入组人数	共1090人
研究实施时间	2020/4/23至2021/3
主要检测指标	6个月内PCR阳性感染者有效性；6个月内接种者严重不良反应
次要临床指标	0-7天局部反应和不良症状等

资料来源：clinicaltrials，华安证券研究所

腺病毒疫苗能侵入体细胞，产生较好的 T 细胞免疫和中和抗体。两个方案时间节点上康希诺较快，按照 4 月 25 日进入临床 II 期和 28 试验周期，五月底将得出临床二期结果。牛津方案时间节点较长。按 6 个月临床试验周期，得出 II 期临床试验结果约到年底。

康希诺已有产能 7000-8000 万剂，募投产能 5000 万剂（主要用于 PVC、DTcP-Hib、PPV），牛津大学产能在筹建中。

3.2 RNA/DNA 疫苗

mRNA 在人类生物学中扮演着重要的角色，它传递储存在 DNA 中的指令，生成每个活细胞所需的蛋白质。20 年前，研究人员使用 RNA 肌肉注射小鼠导致局部产生编码的报告蛋白，并诱导对编码抗原的免疫应答，提供了 RNA 疫苗的概念证明。

随着外源 RNA 在体内稳定性问题的解决，RNA 疫苗技术才逐渐得到运用。核酸疫苗进入体内要进入细胞，需克服“核酸的分子量和负电荷使其不能自由通过生物膜；RNA 容易被血浆和组织中 RNase 酶降解，被肝脏和肾脏快速清除和被免疫系统识别；进入细胞后“卡”在内吞小体中无法发挥功能”三个问题，解决递送问题主要有两个方法：一个是改造核酸分子，让其稳定并躲避免疫系统的识别；另外一个就是利用药物传输系统，比如说脂质纳米颗粒（LNP）和 GalNAc（N-乙酰化的半乳糖胺）偶联技术。解决 mRNA 疫苗的代谢稳定性和免疫活性及穿过具有磷脂双分子层细胞膜的方法是运用鱼精蛋白载体技术、纳米颗粒脂质体载体技术、多聚体载体技术等载体技术。本文所述 Moderna 的 mRNA 疫苗即采用纳米颗粒脂质体载体技术。

纳米颗粒脂质体（Lipid nanoparticles, LNPs）载体递送 RNA 的原理目前还不完全清楚，但是通常认为，LNP 通过非共价亲和力和细胞膜结合并通过内吞作用被摄取，进入细胞后 mRNA 逃离内吞小泡，被释放到细胞质中表达靶蛋白。LNP 还可以通过相反的胞吐作用被排出细胞外，这也是通过 LNP 进行 mRNA 给药需要注意的点。

3.2.1 Moderna 的 mRNA 疫苗

Moderna 的是美国 RNA 创新药物公司，使用 mRNA 药物指导病人自己的细胞产生可以预防、治疗或治愈疾病的蛋白质。开创一类由信使核糖核酸(mRNA)制成的新药物。使用 mRNA 作为药物可以改善药物的发现、开发和制造

（1）公司研发概况

公司在研管线覆盖预防疫苗、肿瘤疫苗、肿瘤免疫等。

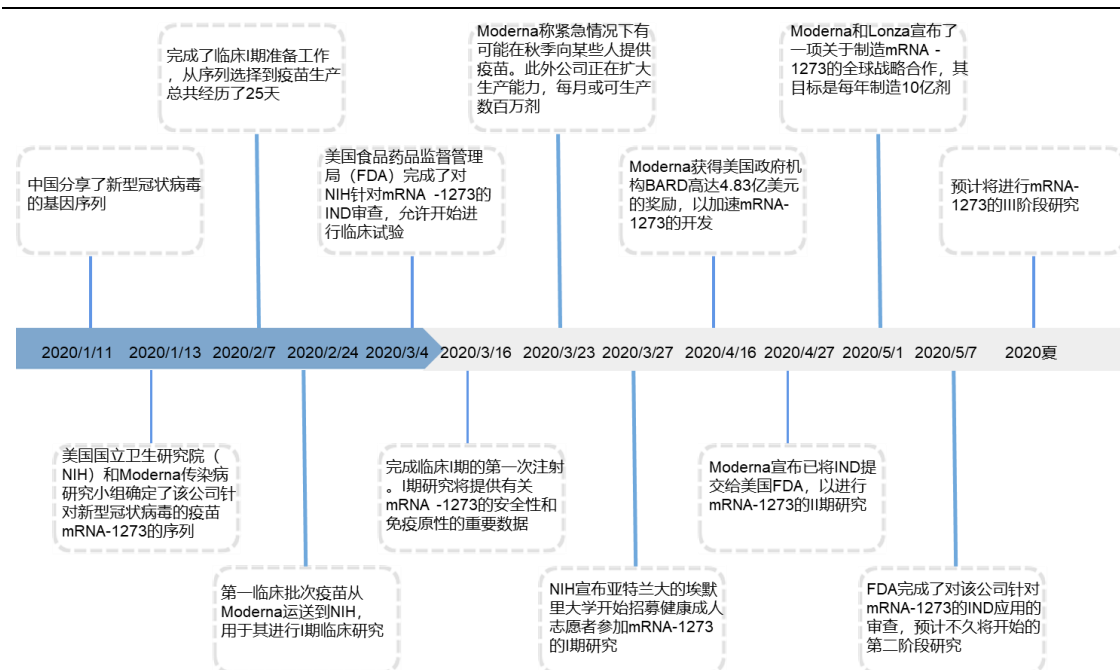
图表 15 公司研发管线

疾病种类	项目	项目	研究阶段	内容
mRNA预防性疫苗	巨细胞病毒(CMV)	mRNA-1647	临床 I 期	巨细胞病毒疫苗mRNA-1647在健康成年人中的安全性、反应原性和免疫原性
	Zika	mRNA-1893	临床 I 期	寨卡疫苗mRNA-1893在健康的黄病毒阳性和血清阴性成年人中的安全性、耐受性和免疫原性(KEYNOTE-603)
mRNA癌症疫苗	实体瘤	mRNA-4157	临床 I 期	单用mRNA-4157治疗切除实体肿瘤患者的安全性、耐受性和免疫原性，联合使用Pembrolizumab治疗不可切除实体肿瘤患者的安全性、耐受性和免疫原性(KEYNOTE-942)
	黑色素瘤	mRNA-4157	临床 II 期	个性化肿瘤疫苗mRNA-4157和Pembrolizumab辅助治疗高危黑色素瘤患者的有效性研究 (KEYNOTE-942)
瘤内mRNA	晚期/转移性实体瘤或淋巴瘤	mRNA-2416	临床 I 期	晚期恶性肿瘤患者肿瘤内注射用mRNA-2416剂量递增研究
	复发/难治性实体肿瘤，恶性肿瘤或淋巴瘤	mRNA-2752	临床 I 期	晚期恶性肿瘤患者肿瘤内注射mRNA-2752剂量递增研究
mRNA系统分泌&细胞表面疗法	基孔肯雅病毒	mRNA-1944	临床 I 期	mRNA-1944在健康成人体的安全性、耐受性、药动学和药效学
mRNA系统细胞内治疗	反应型甲基丙二酸血症	mRNA-3704	Phase 1/2	mRNA-3704在分离的甲基丙二酸血症患者中的开放标记研究
	甲基丙二酸血症，丙酸血症	mRNA-3704、mRNA-3927	实验室研究	MMA患者由于mut缺乏症和PA的纵向、探索性、自然史研究

资料来源：公司官网，华安证券研究所

(2) Moderna 的 mRNA 疫苗详情

图表 16 Moderna 的 mRNA 疫苗研发进展时间轴



资料来源：公司官网，华安证券研究所

(3) 公司在 COVID-19 疫苗研发取得快速进展原因

mRNA 是一种信息分子，利用病毒的序列来设计 mRNA 疫苗，而不是通过研究病毒本身。公司的 mRNA 平台跨越基础科学、制造和临床开发，在速度和效率方面具有显著优势。Moderna 目前在预防疫苗模式方面有 9 个候选开发项目。迄今为止，Moderna 已证实 6 种预防性疫苗(H10N8、H7N9、RSV、基孔肯雅病毒、hMPV/PIV3 和 CMV)的 1 期数据读数为阳性。对于 mRNA-1273，公司能够利用我们在疫苗方面的经验迅速取

得进展。

(4) 针对公司一期结论的解读

5月18日，公司宣布其针对新型冠状病毒的 mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 的中期阳性数据宣布其针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的候选疫苗 mRNA-1273 的中期临床阳性数据。根据公告，三种剂量在给药后 15 天都可观察到免疫原性增加，在 25 微克和 100 微克剂量组，初次接种和加强接种之间均观察到增加。第二次注射后两周，25 微克组抗体达到新冠肺炎患者痊愈后的水平，100 微克剂量组则超过这一水平。最初的 8 位受试者中 (25 微克和 100 微克剂量组各前四位)，产生了中和抗体，可有效阻止病毒感染细胞。试验中没有发现重大安全问题，在 25 微克和 100 微克剂量组中，只有一例 3 级不良反应，注射部位周围出现 3 级红斑。迄今为止，最明显的不良反应案例发生在 250 微克剂量组的，但所有不良反应案例都是暂时性的，且可以自愈。在同时发布的与 NIAID 合作的小鼠临床结果显示，mRNA-1273 的疫苗接种可预防 SARS-CoV-2 在动物肺中的病毒复制。

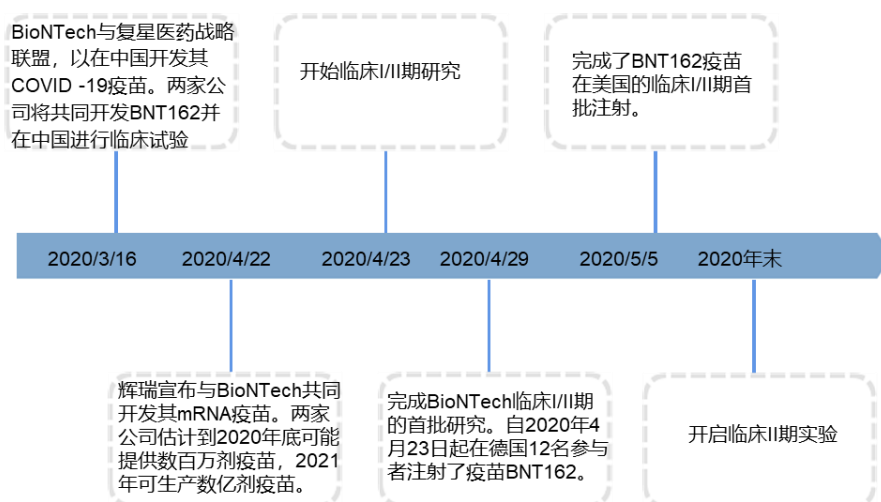
Moderna 首席医学官塔尔·扎克斯 (Tal Zaks) 认为：这些只是早期的第一阶段数据，但表明只接种 25 微克的 mRNA-1273 疫苗也能在新冠病毒感染患者体内产生免疫反应。结合此前开展成功的一项临床前挑战模型，这些数据证实了 mRNA-1273 疫苗具有预防新冠肺炎并为关键试验选择剂量的能力。根据第一阶段的数据，第二阶段研究将修正为研究 50 微克和 100 微克两种剂量水平，以选择疫苗剂量。预计第三阶段研究的剂量在 25 微克至 100 微克之间，并预计 7 月份进行三期试验，具体取决于临床试验方案。而根据此前报道，Moderna 公司 CEO 斯蒂芬·班塞尔 (Stephane Bancel) 表示，疫苗最早将于 7 月开始批量生产，预计未来年产量能够达到 10 亿制剂。另外，FDA 已授予这款疫苗快速通道认证资格，最早将于今年秋季推向医疗第一线。

我们认为，基于公司平台技术的案例，制备 S 蛋白的疫苗并递送进入体细胞是可行的，能激活免疫系统产生抗体可以理解，因为公司选择全长 S 蛋白，且在 25 微克的 mRNA-1273 疫苗也能在新冠病毒感染患者体内产生免疫反应以及较低程度的不良反应，让市场感觉乐观。公司前期跳过动物试验进入临床，此次也补上动物实验数据。据彭博社报道，投行高盛对 Moderna 疫苗成功概率的预测是 75%，而此前这个数据为 70%。然而，因为并无 mRNA 疫苗产品上市，武汉生物制品研究所灭活疫苗临床研究的负责人下胜利所述“血清抗体水平只是理论上可以中和病毒，需要临床三期数千人规模的验证。因为只要有病原体侵袭人体，人体就会产生抗体，而疫苗产生的抗体是否为新冠病毒的特异性有效抗体，还需要验证。此外，疫苗是否能产生足够滴度的抗体水平，也需要探索验证。”同在进行 COVID-19 mRNA 疫苗研发清华大学全球健康与传染病研究中心主任张林琦认为：Moderna 的初步结果还是不错的，但需要看产生抗体的滴度是多少，这些抗体在体内持续存在多长时间，以及其滴度下降的快慢，而这些数据还需要更长时间去研究。瑞典卡罗林斯卡医学院助理教授李林鲜亦认为：因为新冠康复者的血清抗体滴度水平有很大的浮动范围，那么 Moderna 采用的新冠康复者的血清抗体参照指标也就显得尤为重要。因此对项目的质量仍需进一步跟踪。公司选取全长 S 蛋白潜在的风险 (如基于 Robert B. Couch 实验室 SARS 疫苗动物模型，仍有接种了 S 蛋白的小鼠产生了轻微肺部浸润的病理免疫反应)，仍需后期大规模人群的临床验证。

3.2.2 BioNTech 的 mRNA 疫苗

BioNTech 是德国 mRNA 创新药物研发公司，其 COVID-19 的 mRNA 疫苗于 4 月 23 日开始临床 I/II 期研究，之前的 3 月 16 日，公司宣布了与复星医药的战略联盟，4 月 22 日也与辉瑞达成合作协议。

图表 17 BioNTech 的 mRNA 疫苗进展时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

图表 18 BioNTech 的 mRNA 疫苗 I 期临床方案

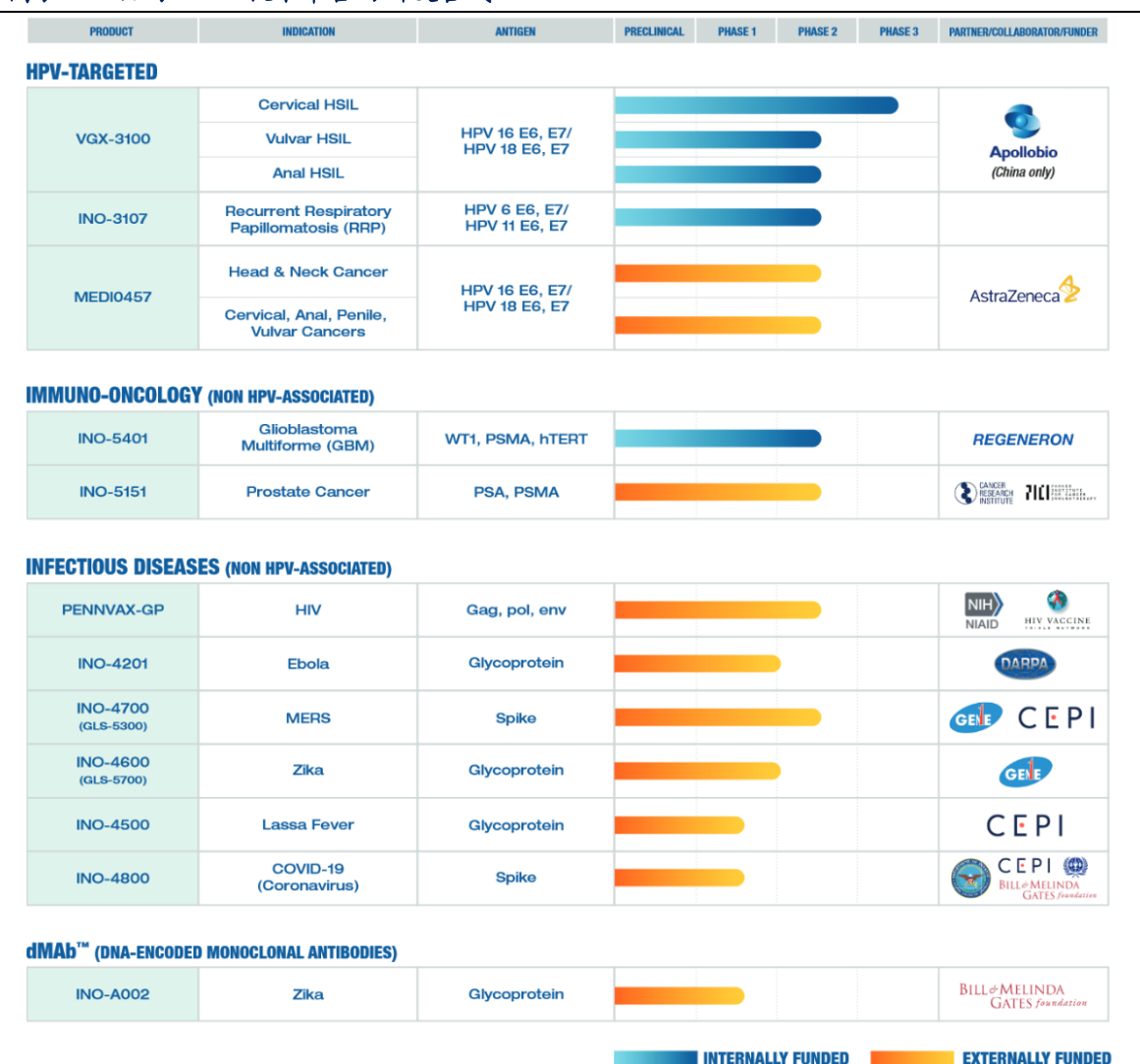
项目	内容
正式科学名称 (Official Title)	A PHASE 1/2, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO DESCRIBE THE SAFETY, TOLERABILITY, IMMUNOGENICITY, AND POTENTIAL EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY ADULTS 健康成人中随机、双盲、对照的疫苗安全、耐受、免疫原性和潜在效应 I/II 临床研究
研究目的	健康成人新冠RNA疫苗的安全、耐受、免疫原性和潜在效应研究
研究设计	随机、双盲、平行对照临床试验
实验分组	单剂和双剂两个给药组；每个给药组分三个剂量组（每组再分18-55岁；65-85岁；18-85岁三个年龄组），每组0.5 mL
入组人数	共7600人
研究实施时间	2020/4/29至2021/8/11
主要检测指标	第一剂和第二剂后7天内的局部不良反应率；第一剂和第二剂后7天内的全身不良反应率等

资料来源：clinicaltrials，华安证券研究所

3.2.3 Inovio 公司 DNA 疫苗

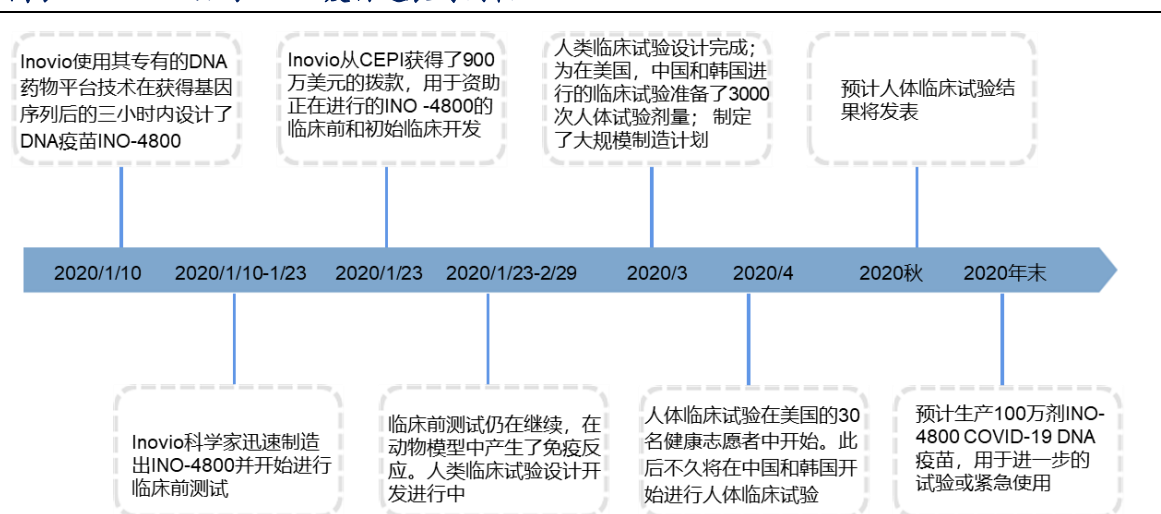
Inovio 公司自成立以来，在 DNA 药物的发展方面处于领先地位。公司的 DNA 药物优势在于，不会干扰或改变一个人的 DNA，相反，它是由优化过的 DNA 质粒组成的，这些质粒是双链 DNA 的小圆圈，由公司专利计算机测序技术合成或重组，设计用于在体内产生特定反应。DNA 药物通过一种智能设备直接进入细胞，指导身体从内部对抗疾病，产生针对目标病原体和癌症的安全、强劲和全功能的免疫反应。此外，公司的 DNA 疫苗技术平台开发的 MERS 疫苗进入了临床 I 期临床中症状轻微，目前处于 II 期临床中。

图表 19 公司 DNA 技术平台的研发管线



资料来源：公司官网，华安证券研究所

图表 20 Inovio 公司 DNA 疫苗进展时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

图表 21 Inovio 公司 DNA 疫苗 I 期临床方案

项目	内容
正式科学名称 (Official Title)	Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800, a Prophylactic Vaccine Against SARS-CoV-2, Administered Intradermally Followed by Electroporation in Healthy Volunteers 健康成人（18-50岁）皮内注射和电穿孔接种INO-4800疫苗的安全、耐受、免疫原性 I 期临床试验
研究目的	健康志愿者接种INO-4800疫苗的安全、耐受、免疫原性
研究设计	开放标签、非随机、干预性的循序判定临床试验
实验分组	分接种一剂（每剂1mg）和两剂（0/28天两次，每次接种1mg）两个组
入组人数	共40人
研究实施时间	2020/4/3 至 2021/4
主要检测指标	基线至52周不良反应率；0-52周接种位点不良反应率；基线至52周特别事件不良反应率；基线至52周抗体滴度；基线至52周细胞免疫反应率

资料来源：clinicaltrials，华安证券研究所

目前没有 Inovio 和 BioNTech 公司 COVID-19 疫苗仍在临床中，未有最新报道。

5 投资策略

目前临床中各技术路线的 COVID-19 疫苗前期都产生了较好的免疫反应，未有严重不良反应事件暴露。传统技术平台和创新平台疫苗产品都需要通过大规模临床以检验其安全性和有效性，因为疫苗不仅与蛋白本身有关，还与病毒自身特征有关。各技术路径项目进展不一，随着临床数据的披露，疫苗板块将得到市场持续关注。经过近几年法律和政策法规对行业的规范，我国疫苗产业逐渐步入良性发展轨道。生命科学领域大量海归人才和国家经济发展后对相关硬件的大幅投入，先进生物研发和生产技术逐渐推广，叠加前期投入带来的仿制类产品（如 HPV 疫苗、13 价肺炎多糖疫苗等）步入上市期，我国疫苗产业前景良好。建议关注国内上市疫苗公司，重点关注研发实力较强、新冠疫苗研发进度靠前和重磅疫苗产品布局良好的公司，如康希诺、沃森生物、康泰生物、万泰生物等。

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。