



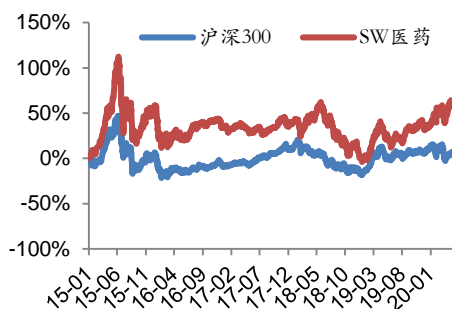
灭活疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用及进展

——新冠疫苗研发系列报告 2

行业评级：增 持

报告日期：2020-5-19

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

主要观点：

灭活疫苗技术概况

介绍了疫苗技术演进历史，灭活疫苗的发展概况、获批品种、技术路线优势、免疫机理、生产工艺和运输等方面情况，并重点介绍佐剂方面的机理和使用及新冠灭活疫苗选择铝佐剂的研究基础。

SARS 和 MERS 灭活疫苗研发进展

介绍了冠状病毒及 SARS 和 MERS 的特点，SARS 和 MERS 传播情况及疫苗的研发概况，这些前期经验为 COVID-19 灭活疫苗的研发打下较好基础，特别是科兴的 SARS 疫苗推进到临床一期，参与了该项目的单位也是当前新冠灭活疫苗项目领导者，这是新冠疫苗前期快速推进的技术和经验基础。同时 SARS 在动物模型出现上的病理情况，为基因序列相似度较高、感染路径相同的 COVID-19 疫苗研发做了预警和提示。

COVID-19 灭活疫苗概况和近期研发生产进展

简述了 COVID-19 的传播和研发概况，当前灭活疫苗项目进展详情，重点介绍了国药集团中国生物和科兴中维在灭活疫苗项目上的技术和经验积累，产能建设情况和近期进展。目前有 7 家单位筹建灭活疫苗研发和生产所需 P3 实验室和生产车间，中国生物年产 1 亿剂的灭活疫苗车间已通过验证，六月将有望达 2 亿剂的产能建设完成。

投资建议

接种疫苗的社会经济效益显著，可较大幅度降低传染病等发病率，节约社会成本，此次疫情再次激起人们对疫苗价值的认识，激起国家对疫苗的重视，将提高接种意愿和经济投入。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重磅疫苗产品（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、智飞生物等。

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 灭活疫苗技术概况	5
1.1 疫苗技术发展历史	5
1.2 灭活疫苗发展概况	5
1.3 灭活疫苗研发	6
1.3.1 免疫机理	6
1.3.2 研发流程与周期	6
1.3.3 佐剂选择	7
1.4 生产工艺	8
1.5 运输	9
2 SARS 和 MERS 灭活疫苗研发进展	9
2.1 SARS 灭活疫苗研发进展	9
2.2 MERS 灭活疫苗研发进展	11
3 COVID-19 灭活疫苗概况和近期研发生产进展	12
3.1 新冠病毒概况	12
3.2 新冠灭活疫苗研发进展	13
3.3 新冠灭活疫苗项目详情	13
3.3.1 国药集团中国生物	13
3.3.2 科兴中维	14
3.4 产能建设情况	14
4 总结	15
5 投资策略	15
风险提示:	16

图表目录

图表 1 人类疫苗技术经历了三次革命	5
图表 2 获批灭活疫苗	6
图表 3 研发流程与周期	7
图表 4 不同佐剂组抗 SARS 病毒 IGG 抗体的动态变化	8
图表 5 病毒性细胞疫苗制造工艺流程	9
图表 6 SARS 传播时间轴	10
图表 7 SARS 研发时间轴	10
图表 8 科兴生物 SARS 灭活疫苗临床方案	11
图表 9 MERS 传播时间轴	12
图表 10 MERS 疫苗研发情况	12
图表 11 COVID-19 传播时间轴	13
图表 12 COVID-19 研发时间轴	13
图表 13 国药集团中国生物 COVID-19 灭活疫苗临床进展时间表	14
图表 14 科兴中维 COVID-19 灭活疫苗临床进展时间表	14
图表 15 筹建中的生物安全设施设计项目	15
图表 16 国内外疫苗开发进展	16

1 灭活疫苗技术概况

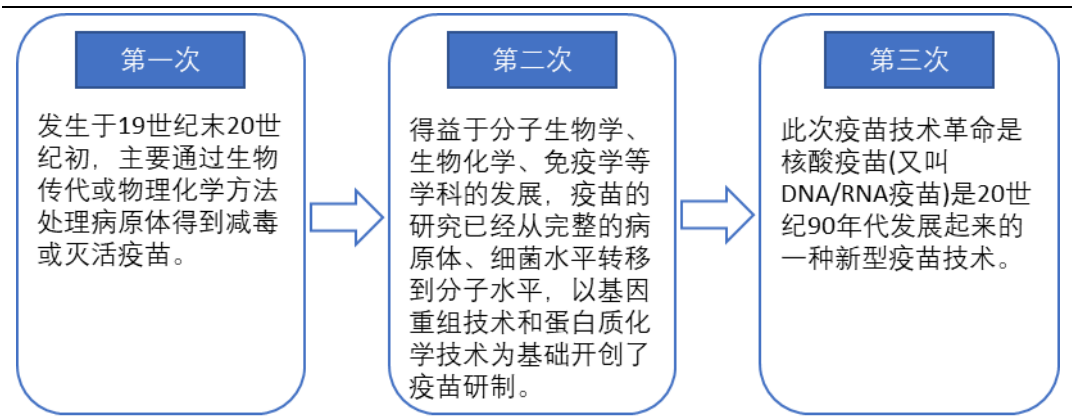
传染病是引起人和动物死亡的重要疾病，在疫苗和抗生素出现之前，人类寿命曾经因此长期徘徊在 30 岁，随着抗生素的发现有了提高，但抗生素影响正常微生物区系、易引起耐药性等缺点，疫苗接种已成为防止传染病的主要手段。随着分子生物学、免疫学、基因组学的发展，新技术在疫苗研发中得到广泛引用，未来，疫苗仍将是预防传染病的最有效手段。

1.1 疫苗技术发展历史

疫苗是帮助训练免疫系统识别和销毁有害物质，从而保护身体不受疾病侵害的药物。他们通过刺激机体免疫系统产生保护性体液免疫反应、细胞免疫反应或者两者兼有，属于主动免疫。

人类疫苗技术经历了三次革命，第 1 次疫苗革命发生于 19 世纪末 20 世纪初，主要通过生物传代或物理化学方法处理病原体得到减毒或灭活疫苗，第 2 次革命得益于分子生物学、生物化学、免疫学等学科的发展，疫苗的研究已经从完整的病原体、细菌水平转移到分子水平，以基因重组技术和蛋白质化学技术为基础开创了疫苗研制；第三次疫苗技术革命是核酸疫苗(又叫 DNA/RNA 疫苗)是 20 世纪 90 年代发展起来的一种新型疫苗技术。

图表 1 人类疫苗技术经历了三次革命



资料来源：华安证券研究所整理

1.2 灭活疫苗发展概况

第一代疫苗技术处理的病原体保留了全细胞或全病毒结构。获得减活的病毒的方式是在体内或体外，在一定的条件下（如低温）不断的传代培养，这种方法可以培育出致病性低，但仍然保持较高的免疫原性的减活病毒疫苗。1870 年，法国科学家巴斯德(Pasteur)在研究鸡霍乱病时发现，鸡霍乱弧菌经过连续几代培养，其毒力可降低，将这种减毒菌接种到鸡身上后，鸡不但不致病，还获得了对霍乱弧菌的免疫力，从而发明了首个细菌减毒活疫苗。据此原理，巴斯德又于 1881 年制备了炭疽杆菌减毒疫苗，1884 年研制了首个病毒减毒活疫苗——狂犬病疫苗。

由于有些微生物不易减毒，有的即使毒力消失，往往其免疫原性也随之消失，有些弱毒株存在发生突变以及产生一定的回复感染的危险，尤其在免疫抑制或营养不良的个体中以及存在其它病毒污染的情况下。活疫苗最大的特点就是它仍然保留病毒的各种特性，因此安全性不高。比如牛痘病毒对于正常人来说可能只是出现一些轻微的感染症状，而对于那些免疫功能缺陷患者而言，它的感染却可以是致命的。为了扩大疫苗的接种范围并提高它的安全性，灭活的病毒疫苗就应运而生。

灭活疫苗是对抗原性强的病原微生物,经人工大量培养后,用物理方法(紫外线、热处理等)或化学方法(甲醛 β -丙内脂或福尔马林等处理)使得病毒失去复制能力和致病能力,但保持免疫原性的死病原体后制成。灭活疫苗即可由整个病毒或细菌组成,广义而言,还包括它们的裂解片段组成的裂解疫苗。不同的灭活疫苗之间通常不产生干扰作用,因此三联或五联疫苗多为此类疫苗。

德国科学家柯利(Kolle)在减毒活疫苗的基础之上,于1896年用琼脂培养霍乱弧菌后再将其加热处理,经过多次改进制成了灭活疫苗。这种灭活疫苗在1902年日本爆发霍乱大流行时得到了大规模应用,并取得成功。此后,德国科学家 Preifer 和 Kolle(1896)、英国科学家 Wright(1897)又分别研制了灭活伤寒疫苗。

图表 2 获批灭活疫苗

生产工艺	获批疫苗
减毒疫苗	伤寒疫苗,霍乱疫苗,鼠疫疫苗,百日咳疫苗,流感疫苗,斑疹伤寒疫苗,结核疫苗(卡介苗),狂犬病疫苗,日本脑炎疫苗,蜱传脑炎疫苗,甲型肝炎疫苗
灭活疫苗	天花疫苗,狂犬病疫苗,结核疫苗(卡介苗),黄热病疫苗,脊髓灰质炎疫苗,麻疹疫苗,腮腺炎疫苗,麻疹疫苗,伤寒疫苗,水痘疫苗,轮状病毒疫苗,流感(冷适应)疫苗,带状疱疹疫苗

资料来源:《Molecular Medicine》,华安证券研究所

1.3 灭活疫苗研发

1.3.1 免疫机理

主动免疫过程中,减毒活疫苗可入侵正常体细胞,病毒特征性蛋白被展示于细胞表面,从而被NK细胞识别和杀灭,产生T细胞免疫(核酸疫苗原理与此类似);灭活疫苗失去感染细胞能力,被B细胞产生的抗体中和后,被清除出体外。此外,如果诱导Th1型免疫,其细胞因子可以引导先天免疫系统和获得性免疫系统产生对抗病毒和细菌特别有效的细胞和抗体,如果诱导Th2型免疫,其细胞因子促使产生大量IgE抗体和IgA抗体,其中IgE抗体易引起组织浸润和细胞因子风暴带来的器官功能损伤。

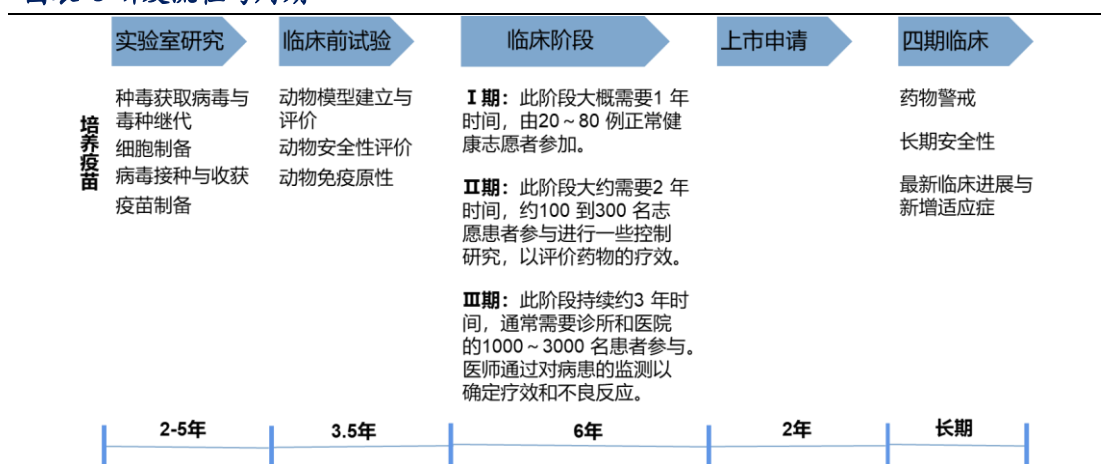
因此后面的疫苗制备技术的发明和改进过程中,围绕促进中和抗体产生和诱导T细胞免疫,在抗原选择、技术类型(蛋白疫苗、核酸疫苗)、佐剂选择等方面进行优化。

1.3.2 研发流程与周期

开发一种安全有效的灭活疫苗,必须在敏感动物身上做安全实验和效力实验,人用疫苗还必须用灵长类动物做上述实验,即将灭活疫苗注入动物,判断疫苗的安全性。如果安全实验没有问题,还得做效力实验,即把活的病毒输入已注射疫苗的动物体内后,如果动物没有生病或死亡,则说明产生了抗体并起到了作用。

灭活疫苗与其他疫苗的研制过程相比,还有周期最短、方法也最简单等优势。因此在新型突发性传染病爆发时,在明确病原体且可大量人工繁殖病原体的前提下,接种灭活疫苗是首选的措施。灭活疫苗的缺点就是其在机体内不生长繁殖,没有“感染”过程,机体内停留短暂,刺激性弱,因此注射剂量大,注射次数多,一般需要注射2~3次,有的还要加强才能产生比较满意的免疫效果。所以,灭活疫苗近年的研究方向主要是针对其不足的部分进行改进和完善,并探索新的研制途径,主要研究如何进一步增强其诱导机体产生的免疫反应、延长持续时间、选择新的灭活剂并探索灭活剂对病原体的作用原理。

图表 3 研发流程与周期



资料来源: IFPMA, 华安证券研究所

1.3.3 佐剂选择

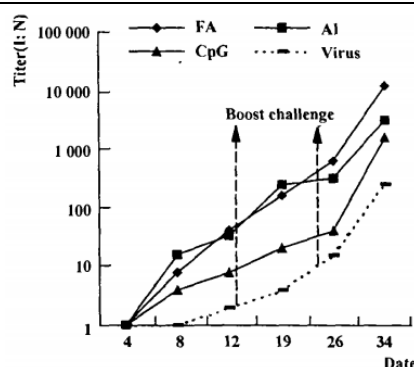
免疫佐剂是掺入疫苗制剂后能促进、延长或增强对疫苗抗原特异性免疫应答的物质。作用机理包括: (1)提高疫苗抗原的生物学或免疫学半衰期; (2)增进将抗原递送至抗原提呈细胞(APC)及 APC 对抗原的加工和提呈; (3)诱导免疫调节因子的产生。通过细胞因子应答的调节, 能将含佐剂疫苗设计成以诱导 Th1 或 Th2 型应答为主的疫苗。

已确认的佐剂的作用机理是储存作用, 在此作用机理中, 凝胶型佐剂(如氢氧化铝)或乳化佐剂(如弗氏不完全佐剂)与抗原相连, 并促进将抗原转运至淋巴结, 产生免疫应答。能迅速从注射部位和淋巴结被清除的小抗原(如合成肽)的免疫原性能通过佐剂形成颗粒或以其他形式连接和包裹抗原而得到提高。

将佐剂掺入疫苗制剂以增强疫苗免疫原性的裨益必须与其引起不良反应的危险性进行权衡。局部不良反应包括注射部位的局部炎症及罕见的肉芽肿或无菌性脓肿的形成。在实验动物中观察到的对佐剂的全身反应包括不适、发热、佐剂性关节炎和前眼色素层炎。这些反应常由佐剂与抗原本身的相互作用而引起, 或可能由于佐剂引起的对特定抗原的应答类型, 或疫苗中佐剂引起的细胞因子类型。因此, 即使已对佐剂和疫苗抗原均进行了单独和广泛的临床前毒理学和安全性研究, 仍必须对计划进入 I 期临床试验的人用候选疫苗进行最后的安全性评估。

2004 年, 中山大学、中国药品生物制品鉴定所等单位在探索氢氧化铝佐剂(最为常用的人用疫苗佐剂, 主要促进 Th2 型体液免疫应答)、弗氏佐剂(FA, 经典的动物疫苗用佐剂)、CpG 佐剂(一种新型免疫刺激佐剂, 多项研究表明, cpG 可以诱导较强的 Th1 相关的细胞免疫反应以及 CTL 反应, 与 AL(OH)₃ 联合使用时具有协同作用) SARS 灭活疫苗对小鼠模型免疫作用影响时发现, 在初次免疫后 34 天, SARS 灭活疫苗三种佐剂组抗体水平的强弱顺序是 FA>AL(OH)₃>CpG, 但后期的实验结果表明, 三个实验组抗体水平的相对关系是 AL(OH)₃>FA>CpG。这初步说明在制备 SARS 灭活疫苗时, AL(OH)₃ 仍是有效的免疫刺激剂。根据结合佐剂的应用现状可以推论, 在制备人用 SARS 灭活疫苗时, 选择 AL(OH)₃ 作为佐剂是较好的选择。

图表 4 不同佐剂组抗 SARS 病毒 IgG 抗体的动态变化



资料来源：《中国免疫学杂志》，华安证券研究所

2012 年，Robert B. Couch 实验室探索发现 SARS 灭活疫苗和 S 蛋白都能产生中和抗体，且与铝佐剂计量正相关。同时认为 N 蛋白（即核衣壳，存在于灭活疫苗中）是肺部病理学反应的主要刺激抗原，S 蛋白（棘突蛋白）刺激 Th2 型免疫反应的证据并不明显。

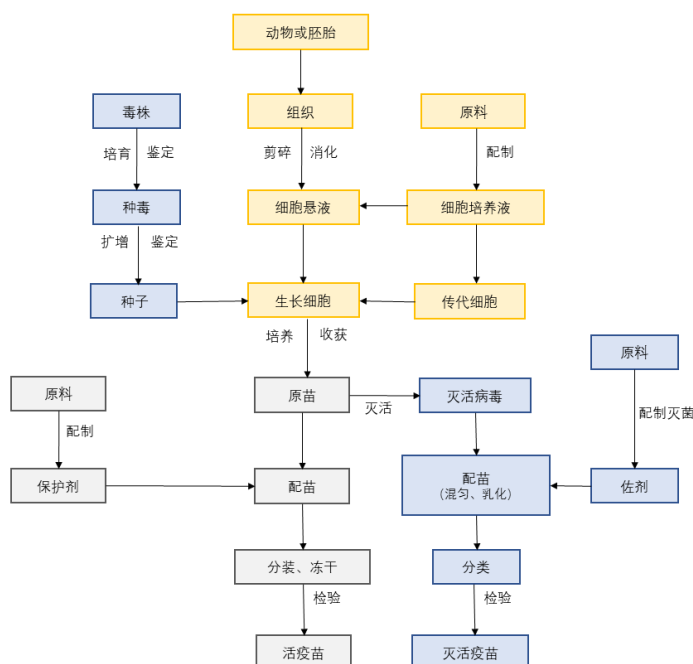
2020 年 5 月 6 日，中国医学科学院秦川团队联合中国疾控中心、科兴生物等多家机构的研究显示，在接种 COVID-19 灭活疫苗 29 天后，没有引起模式动物恒河猴的包括肺、心、脾、肝、肾和脑在内的各种器官组织显著的病理学特征，表明候选疫苗在恒河猴中具有安全性。

综上所述，我国布局的进展较快的两个 COVID-19 灭活疫苗，其中国药集团中国生物负责项目（未加铝佐剂）和科兴中维负责项目（加铝佐剂），目前国内两个项目都进入临床二期，初步探索疫苗在人体内的有效性，目前未有不良反应披露。秦川教授团队的研究结果为 COVID-19 疫苗后期大规模临床奠定了较好基础。佐剂的添加与否也为三期有效性差异研究提供机会，为后期生产等提供了可选择方案。

1.4 生产工艺

细胞培养疫苗分为细胞培养灭活疫苗和细胞培养活疫苗两类，前者多以强毒毒株增殖增殖制造，后者常用于弱毒毒株增殖生产。由于病毒及疫苗性质不同，所采用的细胞及细胞培养方法也有所差别。

图表 5 病毒性细胞疫苗制造工艺流程



资料来源：华安证券研究所整理

1.5 运输

冷链系统是指为保证疫苗从疫苗生产企业到接种单位运转过程中的质量而装备的储存、运输冷藏设施、设备，冷链系统是储运生物制品、保证疫苗质量必不可少的条件。

灭活疫苗同其他疫苗一样有着严格要求，一般灭活疫苗要求在 2℃-8℃ 条件下运输或保存。灭活疫苗因由蛋白质、多糖等“活性”物质组成，所以多不稳定，受光和热作用可使蛋白质变性，或使多糖抗原降解，此时疫苗不但失去应有的免疫原性，甚至会形成有害的物质而发生不良反应。但是，若保存温度过低导致疫苗冻结，发生蛋白沉淀，或含有吸附制剂的疫苗冻结后析出，形成沉积物，接种了这种疫苗不但会使效果下降或无效，还可能在注射部位出现无菌性脓肿，如百白破制剂、乙肝疫苗等。

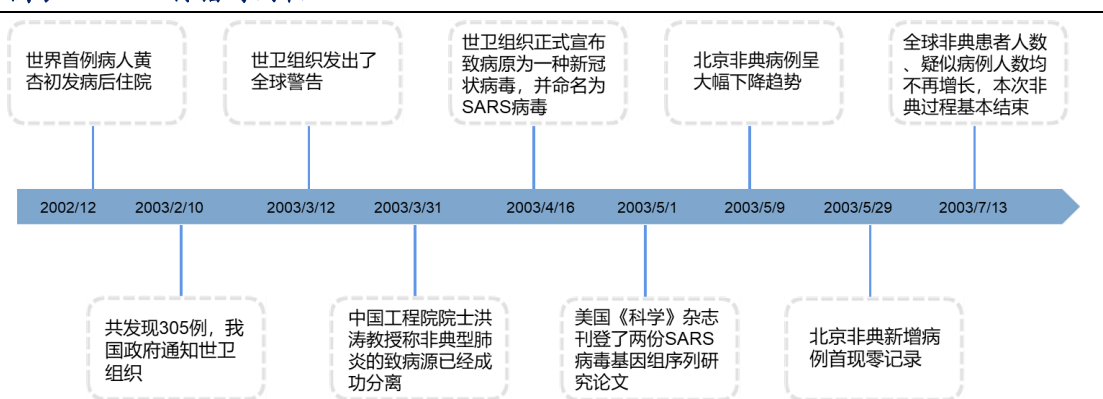
2 SARS 和 MERS 灭活疫苗研发进展

冠状病毒是一组有包膜的正义单链 RNA 病毒。6 种已知冠状病毒可引发人类疾病，分别为 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV。2019 年底在武汉爆发的大规模呼吸系统疾病中分离得到的 2019-nCoV，是第七个能够引发人类疾病的冠状病毒，表征为 β-冠状病毒。

2.1 SARS 灭活疫苗研发进展

SARS (Severe acute respiratory syndrome, 即严重急性呼吸综合征) 是由冠状病毒引起的呼吸系统疾病，于 2002 年 11 月起源于广东省，之后发展成为全球健康威胁，全球五大洲 33 个国家和地区皆有对 SARS 的报告，其中，中国受影响最大；《柳叶刀》的研究表明，全球人口的高度流动与疫情的快速传播与密切相关。SARS 突变概率较小，不同的 SARS-CoV 分离株核苷酸序列仅有个别位点存在差异。

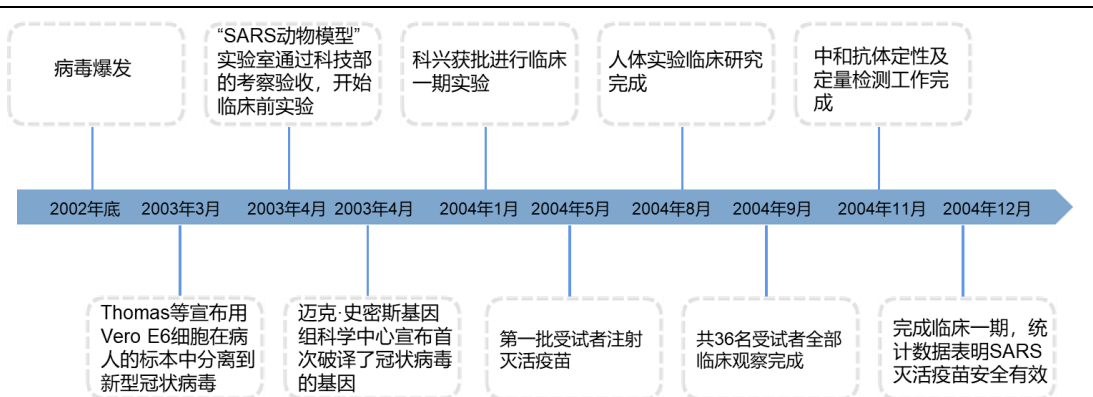
图表 6 SARS 传播时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

SARS 于 2002 年底在广东爆发，受当时技术条件限制，经过较长时间，病毒分离后在美国测序鉴定完成。秦川教授受命建立 SARS 动物模型和开展 SARS 病毒感染实验的 P3 实验室，而被科学界认为是 SARS 研究瓶颈的“SARS 动物模型”实验室于 2003 年 4 月 10 通过科技部考察验收，从而开始临床前试验。经过 6 个多月的努力，我国已基本完成 SARS 病毒灭活疫苗的临床前研究。2004 年 1 月科兴获批进行临床一期试验，主要目的是评价其安全性，并得出初步免疫原性。而第一批获灭活疫苗的受试者是 2004 年 5 月 22 日，2004 年 12 月 5 日完成临床一期，《医学频道》发文表示该临床试验统计数据说明 SARS 灭活疫苗安全有效。这是世界上第一个完成 I 期临床试验的 SARS 疫苗，且具备了在紧急状态下用来保护高危人群的潜力。

图表 7 SARS 研发时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

图表 8 科兴生物 SARS 灭活疫苗临床方案

临床试验题目	评价SARS病毒灭活疫苗(SARS-Cov)(Vero细胞)在21-44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 期临床试验
研究目的	通过对不同年龄人群接种不同剂量SARS病毒灭活疫苗 (Vero细胞) 后的观察, 评价SARS病毒灭活疫苗 (Vero细胞) 在相应年龄健康人群中的安全性和免疫原性
研究设计	随机、双盲、平行对照
实验分组	I 期16 SU、32 SU、安慰剂三组, 各12人
入组人数	合计36人
研究实施时间	无披露
检测指标	0-7天内的不良反应 (局部症状 (如疼痛, 红斑和肿胀) 和全身反应 (如发烧、头痛、不适、疲劳、恶心和呕吐)
其他临床指标	0/28两次接种后56天观测期内血清中和抗体水平等

资料来源: 华安证券研究所整理

2004 年, 科兴发言人强调, 之所以进入临床, 因为公司在一系列动物模型如小鼠、大鼠、兔、恒河猴进行临床前研究, 均显示了产生了正面结果, 且没有发现免疫增强效应。之后的实验室验证时, Naomi Takasuka 等认为灭活疫苗诱导了中和抗体产生及局部的 T 细胞免疫, 而 2012 年 Robert B. Couch 实验室发文, 灭活疫苗和 S 蛋白诱导中和抗体同时, 产生了动物模型大鼠肺部浸润的病理学变化, 2014 年 Jason C. Huang 发表实验文章认为 S 蛋白诱导中和抗体及 ADE 效应。

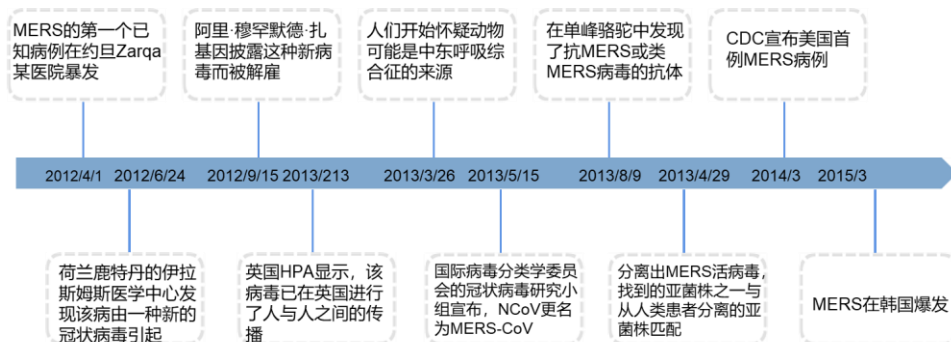
由以上可知, 灭活疫苗能够诱导较好的体液免疫, 在动物模型中, 发现了组织病理免疫及 ADE 效应, 因为 SARS 灭活疫苗没有条件进行大样本临床试验, 这种潜在的风险并未充分体现。在研发 COVID-19 灭活疫苗时, 因为实验室和临床前研究时间较短, 目前在小鼠和非人灵长类实验的研究还没有发现有关 ADE 效应或肺部病理免疫的证据。基于 SARS 疫苗的经验, COVID-19 疫苗研发前期较快推进且风险较小, 但随着临床样本的扩大, 模型动物中出现的风险可能在部分人群中体现, 值得开发者关注。

2.2 MERS 灭活疫苗研发进展

MERS (Middle East respiratory syndrome, 即中东呼吸综合征) 是由新型 β 冠状病毒 MERS-CoV 引发的急性呼吸道疾病。由于该病毒可引起人畜共患疾病并且病死率较高 (约 35%), 因此在全世界引起广泛关。与 SARS-CoV 通过 ACE2 (血管紧张素转化酶 2) 感染细胞不同, MERS-CoV 通过二肽基肽酶 4 (DPP4 亦名 CD26) 感染细胞。

MERS 的传染系数小 ($R_0=0.7$), 且致死率较高, 导致病毒传播的宿主较少。除了医疗救治措施, 随着隔离措施实行彻底及气温回暖, MERS 疫情基本得到控制, 从 2012 年到 2019 年 12 月 29 日, 全球向世卫组织报告的中东呼吸综合征冠状病毒感染实验室确诊病例总数为 2494 例, 伴有 858 例相关死亡。80%病例都发生在沙特。

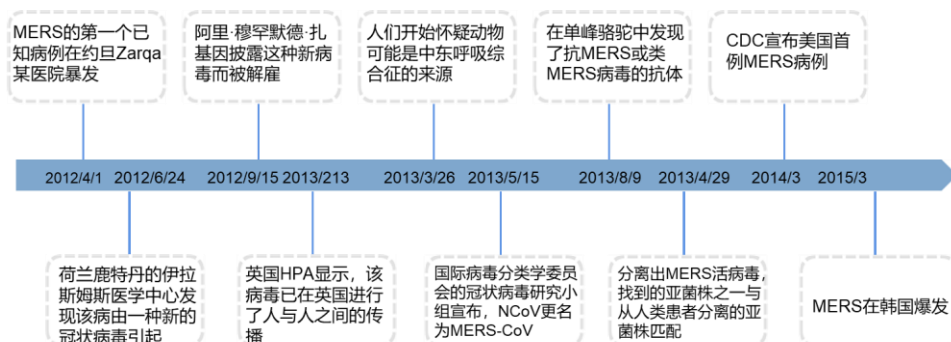
图表 9 MERS 传播时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

MERS 疫苗研发的技术路线中，灭活疫苗进展较慢，目前仅见于临床前研究阶段。从有限灭活疫苗动物模型研究显示，种灭活疫苗产生与 S 蛋白相近的中和作用，小鼠模型再次感染后肺部病理损伤较轻，肺部抗原和病毒滴度减小。此外，灭活疫苗对胞膜蛋白、膜蛋白和核酸蛋白也都产生了免疫反应，但没检测到 T 细胞免疫。Chien-Te K. Tseng 实验室发现 MERS 灭活疫苗产生了与 SARS 灭活疫苗相似的肺部浸润现象。

图表 10 MERS 疫苗研发情况



资料来源：华安证券研究所整理

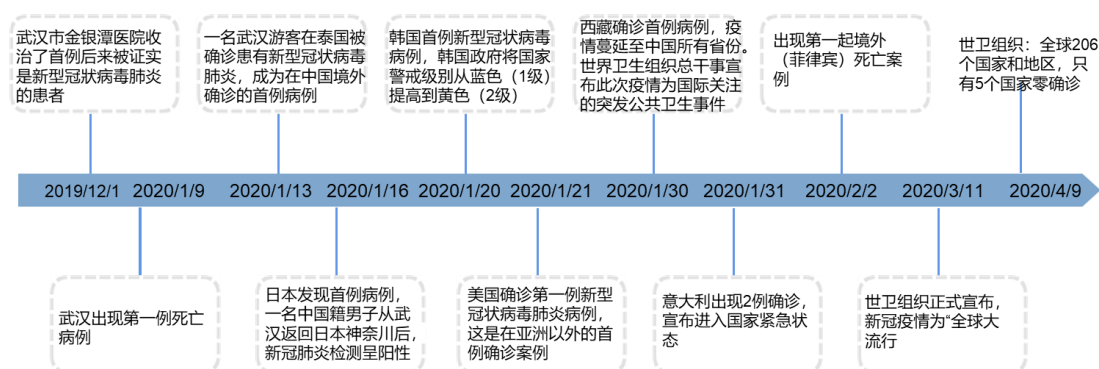
3 COVID-19 灭活疫苗概况和近期研发生产进展

3.1 新冠病毒概况

COVID-19（Corona Virus Disease 2019，新型冠状病毒肺炎 2019），2019 年底于武汉爆发，也是 β 冠状病毒引发的急性呼吸道疾病，与 SARS-CoV 的基因序列相似性约 80%，与 SARS-CoV 感染路径相同，即通过 ACE2（血管紧张素转化酶 2）感染细胞。其感染率极高（ $R_0=3.77$ ），致死率介于流感和 SARS 之间，约 3%-4%。病毒核酸突变概率与 SARS 相近。目前吉利德的瑞德西韦获 FDA 紧急使用授权，用于治疗成人和儿童患者（10 天或 5 天给药方案）。多种技术路线疫苗正在开发中。

COVID-19 自 2020 年 1 月与武汉发现首例患者，陆续在日本、韩国、泰国等亚洲国家发现，且流行病学研究显示都来自武汉。之后逐渐在全球各地发现感染者，流行病学追溯时传染源逐渐复杂。目前，疫情较重的地方多在老龄化较严重的欧美地区及医疗设施较落后的国家，如法国、意大利、伊朗等疫情严重。截止 2020 年 5 月 17 日，全球确诊 261 万，死亡约 32 万。

图表 11 COVID-19 传播时间轴

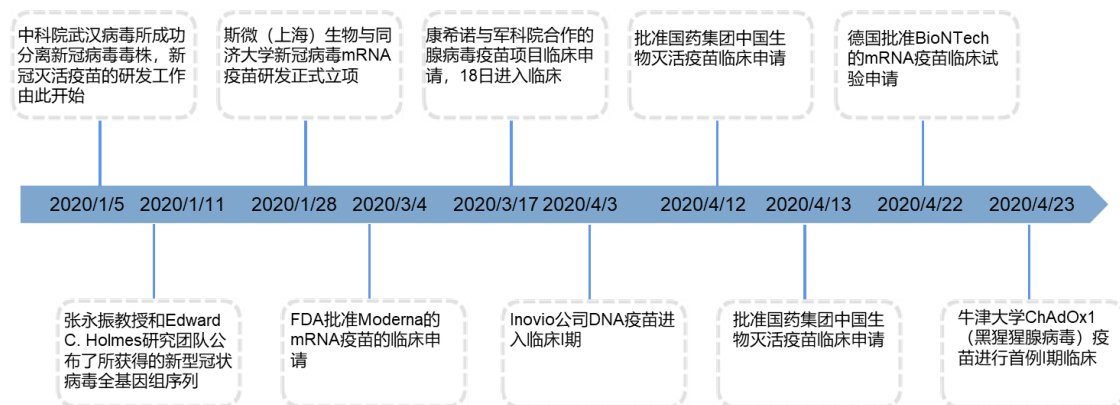


资料来源：华安证券研究所整理

3.2 新冠灭活疫苗研发进展

2020年1月5日，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年1月11日，研究团队在《病毒学组织》网站（virological.org）公布了所获得的新型冠状病毒全基因组序列，1月26日国家药监局应急审批通过华大基因等4家企业4个新冠病毒检测产品。1月28日斯微（上海）生物与同济大学新冠病毒 mRNA 疫苗研发正式立项。3月17日，康希诺与军科院合作的腺病毒疫苗项目临床申请，18日进入临床。4月12日和13日，分别批准国药集团中国生物和科兴中维的灭活疫苗临床申请。国内陆续披露有流感病毒载体疫苗、重组疫苗、治疗性疫苗等项目立项和推进，同时，康泰生物、艾棣维欣合作 DNA 疫苗、复星医药与 BioNTech 合作 mRNA 疫苗等。国际上，3月4日 FDA 批准 Moderna 的 mRNA 疫苗的临床申请，4月3日，Inovio 公司 DNA 疫苗进入临床 I 期，4月22日德国批准 BioNTech 的 mRNA 疫苗临床试验申请，牛津大学 ChAdOx1（黑猩猩腺病毒）疫苗于4月23日进行首例 I 期临床。

图表 12 COVID-19 研发时间轴



资料来源：华安证券研究所整理

3.3 新冠灭活疫苗项目详情

3.3.1 国药集团中国生物

（1）、项目进展

该灭活疫苗项目仍处于二期。另据中国生物公众号披露，4月27日，中国生物旗下北京生物制品研究所研发的新冠灭活疫苗也获得国家药监局临床试验批件，中国生

物董事长杨晓明表示，就灭活疫苗技术路线而言，这两个团队研发能力都非常强，都有过 2003 年应急研发 SARS 疫苗的成熟经验，布下双保险就是为了确保疫苗研发和生产的万无一失。截止 5 月 14 日，武汉生物制品研究所灭活疫苗开展的临床已经有 1040 名志愿者接种疫苗，北京生物制品研究所开展的一期、二期临床合计起来有 170 多人。

图表 13 国药集团中国生物 COVID-19 灭活疫苗临床进展时间表

时间	事项
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)、开发主体背景

国药集团中国生物归属国务院，其疫苗业务分布于所控制的北京北生研生物制品有限公司（2017 年由天坛生物剥离）及北京、长春、成都、兰州、上海、武汉六个生物制品有限公司。是中国一类疫苗主要提供者。中国生物提供了包括脊髓灰质炎灭活疫苗、狂犬病毒灭活疫苗、EV 71 型灭活疫苗等数个灭活疫苗产品。中国生物灭活疫苗往年批签发峰值超过 3500 万剂/年，而国内灭活疫苗年批签发峰值约 1.1 亿剂。

3.3.2 科兴中维

(1) 临床进展

图表 14 科兴中维 COVID-19 灭活疫苗临床进展时间表

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临床试验
2020/4/16	科兴中维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
2020/5/10	科兴控股董事长尹卫东披露，科兴研制的新冠病毒灭活疫苗已经完成一期二期临床试验，预计7月份试生产

资料来源：华安证券研究所整理

(2)、开发主体背景

科兴中维是香港科兴控股子公司，美国中概股科兴生物的孙公司。科兴生物以北京科兴为生产主体，灭活疫苗研发生产技术成熟，多个产品获批上市，如国内首支甲肝灭活疫苗、首支 H1N1 灭活疫苗等，曾经将 SARS 灭活疫苗项目推进到了临床一期，是当是临床推进最靠前的，也为此次 COVID-19 灭活疫苗研发打下深厚基础。科兴 2018 年灭活疫苗批签发达 2200 万剂。

3.4 产能建设情况

新型冠状病毒毒力相对流感较强，之前有关病毒的检测、研发和生产都在安全要求较高的 P3 实验室（BSL3）条件下进行，疫苗前期研发亦是如此。因此未来生产也需在具备 P3 资质的条件下生产车间，而我国疫苗企业之前没有此方面储备。

近日，《生物制品圈》披露中国建筑科学研究院已陆续承担了国内首批全病毒灭活疫苗高级别生物安全疫苗生产车间和其它同类别相关实验室的设计和咨询任务，包括北京生物制品研究所有限责任公司、武汉生物制品研究所有限责任公司、北京科兴中维生物技术有限公司、华兰生物工程股份有限公司、深圳康泰生物制品股份有限公司实

验室及车间、华西医科大学生物医学研究与转化中心、国药中生生物技术研究有限公司等 7 家单位正在筹建相关 P3 生产车间和实验室。

随着疫苗临床安全性、有效性评价和高级别生物安全生产车间建设工作的同步推进，新型冠状病毒灭活疫苗有望为 COVID-19 的应急预防和可能发生的新一轮流行防控提供重要支撑。

图表 15 筹建中的生物安全设施设计项目

序号	项目名称	项目类型	负责人	项目内容
1	北京生物制品研究所有限责任公司 新冠疫苗P3车间综合设计	P3实验室及车间	崔磊	全病毒新冠灭活疫苗高级别生物安全生产车间
2	北京生物制品研究所有限责任公司 新冠疫苗P3车间及大动物P3实验室 综合设计	P3实验室及车间	王燕芹	全病毒新冠灭活疫苗高级别生物安全生产车间及研发用非人灵长类大动物P3实验室
3	北京科兴中维生物技术有限公司新 冠疫苗P3车间设计	P3实验室及车间	张丽娜	全病毒新冠灭活疫苗高级别生物安全生产车间
4	华兰生物工程股份有限公司新冠疫 苗P3车间设计及检测咨询	P3实验室及车间	张丽娜	全病毒新冠灭活疫苗高级别生物安全生产车间及P3实验室
5	国药中生生物技术研究有限公司 P3实验室综合设计	P3实验室	周权	新冠疫苗研发及工艺开发用高级别生物安全实验室
6	华西医科大学生物医学研究与转化中 心建设项目	P3实验室及车间	牛维乐	疫苗、单抗、基因治疗研发实验室、高级别生物安全实验室，疫苗中试平台及生物制药中试生产车间
7	深圳康泰生物制品股份有限公司新 冠疫苗P3车间及P3实验室综合设计	P3车间实验室	崔磊	全病毒新冠灭活疫苗高级别生物安全生产车间及配套P3实验室

资料来源：生物制品圈，华安证券研究所

4 总结

灭活疫苗作为成熟的疫苗制备技术，有应对 SARS 和 MERS 的经验积累，目前在 COVID-19 应用上进展顺利。我国在 COVID-19 灭活疫苗研发领域推进速度最快，中国生物旗下武汉生物制品研究所项目都在二期，科兴中维近期也完成二期临床，7 月试生产，加上新发表的动物实验数据，为后期大规模临床做了较好铺垫。目前 7 家企业灭活疫苗生产车间正在建设中，国药集团年产 1 亿剂车间已完工，6 月底合计可达 2 亿剂。

5 投资策略

目前新冠疫情仍在快速传染中，给各国经济较大创伤，有效治疗药物和疫苗的短缺，国内外复工复产仍艰难推进。但随着人们对病毒认识的加深，及局部地区被动群体免疫的获得，区域内经济活动将逐步恢复。防止大范围疫情再次爆发，在疫苗上市前，传统的隔离和良好卫生习惯是最佳预防选择。

接种疫苗的社会经济效益显著，可大幅降低传染病等发病率，节约社会成本，此次疫情再次激起人们对疫苗价值的认识，激起国家对疫苗的重视，将大幅提高接种意愿和经济投入。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。

图表 16 国内外疫苗开发进展

目前临床中的候选疫苗 (12 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	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	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 17 日,《NATURE》, WHO, CDE, 各公司官网, 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。