

疫苗行业深度

—如何理解当前市值及何处寻找
长期信仰



孙炜

sunwei7@cmschina.com.cn

SAC: S1090520030002

CMS  招商证券

2021年3月2日

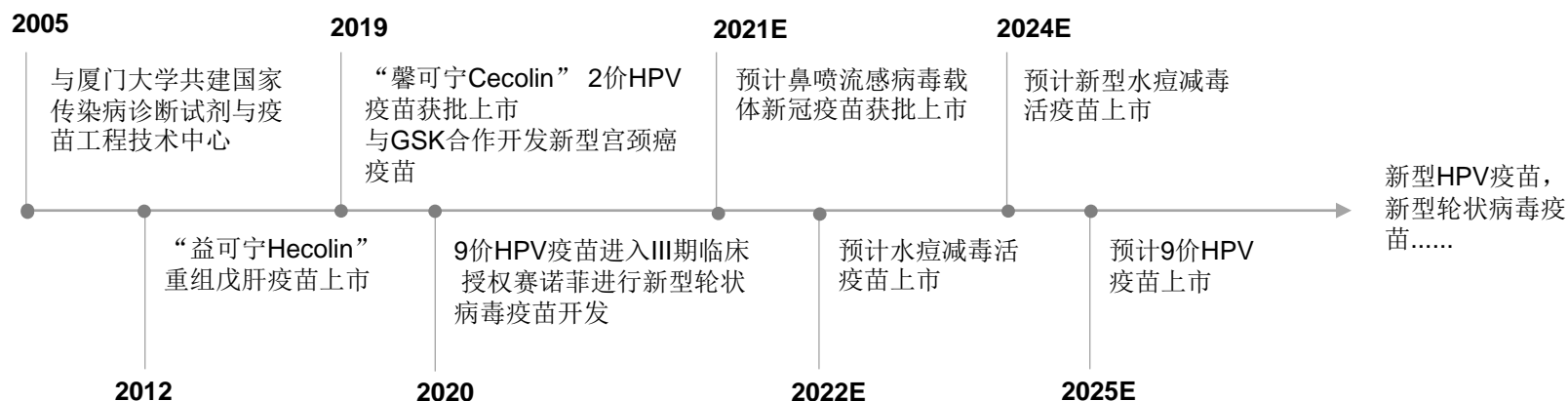
- 我们在**2021**年年度策略报告里提出疫苗是药品板块中最具弹性的领域，具有回报高（价格稳定可提价/竞争格局明确）、投入可控（临床费用相对低）、回收快（放量曲线远优于创新药）等无与伦比的特点；也正是由于上述认知不断演绎，疫苗相关企业在资本市场静态估值相对较高且比较独立。因此我们认为当前时点深度报告需要解决两个问题：当前市值到底隐含什么假设（即短期管线是否透支），企业需要何种特质才能成长10年甚至20年（即能否不断贴现远期管线）。
- 按照上述思路，本文分为两部分：
 - 如何理解当前市值：借助第二部分对疫苗技术平台和病原体未满足需求的判断，将企业管线从成功概率、商业化价值和上市远近等角度进行梳理，我们对可预见管线进行贴现，同时纳入远期重磅品种预期，我们认为合理市值应该介于两者价格之间。
 - 何处寻找长期信仰：依次从三个维度展开，
 - 1) 从人体免疫机制与病原体特点的角度出发，判断疫苗技术平台的演进和针对不同病原体的比较优势，再结合病原体未满足需求预判未来品种发展趋势和潜力。
 - 2) 在明确疫苗技术平台发展趋势的前提下，对主流平台研发过程中的关键性技术进行讨论，为判断疫苗企业技术优劣提供判据。
 - 3) 复盘国外行业演变和三类有代表性疫苗企业成长史，探究中国疫苗行业远期格局及企业成长路径。
- 投资建议：
 - 建议关注 万泰生物（具备可持续性研发管线+国际化预期）、康希诺（研发驱动，布局潜在的全球创新疫苗企业）、智飞生物（管线品种储备丰富+渠道优势明显）、康泰生物（具备联苗技术储备，产品步入收获期）
- 风险提示：研发不达预期风险，商业化不达预期风险，国际化不及预期风险，新冠疫苗不达预期风险。

如何理解当前市值

何处寻找长期信仰

- 1) 从人体免疫机制和病原体角度推导技术平台演进和未来品类潜力
- 2) 主流技术平台关键性技术探讨及企业技术优劣
- 3) 复盘国外行业和企业，探究中国行业远期格局及企业成长路径

疫苗企业	当前市值	已上市+可预期管线品种DCF (亿元)		新冠疫苗DCF (亿元)		远期重磅品种
		WACC=8%	g=2%	疫情消散 (3年期销售)	疫情常态化	
万泰生物	1075	HPV2 (国内)	172	56	204	新型HPV疫苗 (全球最佳)
		HPV2 (国际)	134	鼻喷流感病毒载体新冠疫苗		轮状病毒VLPs疫苗 (全球最佳)
		HPV9 (国内)	300	II期临床		PCV20
		HPV9 (国际)	112			
		水痘疫苗 (VO-ka+VZV-7Z)	132			
		IVD板块	200	IVD板块21年利润4亿, 45倍PE		
		合计	1050	1050+56=1106	1050+204=1254	
康希诺	1234 (科创板) 933港币 (港股)	脑膜炎球菌结合苗 MCV2/4	133	308	612	PBPV拓展婴幼儿群体 (全球最佳)
		百白破疫苗	48	获巴基斯坦, 墨西哥紧急授权, 中国获批上市		重组B群脑膜炎球菌疫苗 (国内空白)
		PCV13i	330	腺病毒载体疫苗单针接种28天后, 保护效力65.28%		DTcP-Hib联苗
		PBPV	242			带状疱疹疫苗 (国内空白)
		合计	753	753+308=1061	753+612=1365	
智飞生物	2976	HPV 4	301	304	614	重组带状疱疹疫苗 (国内空白)
		HPV 9	674	巴基斯坦III期临床		呼吸道合胞病毒疫苗 (国内空白)
		轮状病毒	153	重组蛋白疫苗预计保护效力高于腺病毒载体疫苗		重组B群脑膜炎球菌疫苗 (国内空白)
		AC-Hib三联苗	123			
		ACYW结合苗	133			
		重组结核杆菌融合蛋白	65			
		预防用微卡	245			
		PCV15	295			
		人二倍体狂苗	91			
		四价流感裂解苗	212			
		合计	2292	2292+304=2596	2292+614=2906	
康泰生物	1064	PCV13	171	108	360	
		ACYW结合苗	137	阿斯利康合作引进腺病毒载体疫苗桥接实验		
		23价肺炎多糖苗	55	灭活疫苗VII期临床		
		水痘疫苗	36			
		四联苗/五联苗	318			
		人二倍体狂苗	92			
		乙肝疫苗	45			
		合计	854	854+108=962	854+360=1214	



	(预计)上市时间	销售额峰值(亿元)	量	核心假设	价	疫苗亮点	DCF (亿元) WACC=8% g=2%
可预期管线品种							
HPV 2（国内）	2019	33	1000万支（国内HPV疫苗年需求天花板4700万支）		329元/剂		172
HPV2（国际）	2023	42	2000万支		197元/剂(国内价格6折)	遵循WHO预认证体系，获盖茨基金会支持国际化推广	134
HPV 9（国内）	2024	42	830万支（国内HPV疫苗年需求天花板4700万支）		779元/剂（MSD HPV9价格6折）		300
HPV9（国际）	2025	36	670万支		545元/剂（国内价格7折）	遵循WHO预认证体系，获盖茨基金会支持国际化推广	112
水痘疫苗V-Oka/VZV-7D株	2024	27	2020批签发水痘疫苗共2700支，预计远期万泰销量1200万支		V-Oka株单价155*2=310元/剂	VZV-7D株为去除毒力基因的改良苗，消除引发带状疱疹风险	132
远期弹性品种							
新型HPV						潜在全球最佳HPV疫苗，与GSK合作，发达国家国际化预期	
新型轮状病毒						依托VLPs平台，有望提高保护率，授权赛诺菲开发	
PCV20							
流感病毒载体新冠疫苗预期							
疫情最终消散（销售截至2023年）	2022	120	22年5千万支，23年1.5亿支		80元/剂		56
疫情常态化	2022	120	由1.5亿剂逐步降低		价格逐步降低至50元/剂		204
企业价值							
疫情最终消散（销售截至2023年）							906
疫情常态化							1054
IVD业务							200

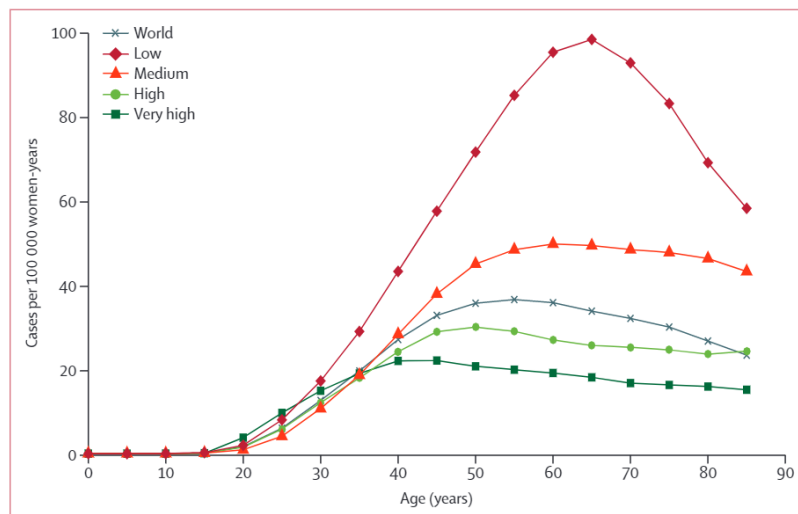
■ 万泰生物HPV疫苗生产设计符合WHO“疫苗预认证体系”要求，已经着手对接国际组织为国际化做准备

- 万泰生物HPV疫苗生产设计遵循WHO“疫苗预认证体系”及国际主流监管要求，2017年获得盖茨基金会支持，2019年获得德国开发银行支持进行国际化推广，同时已经与泰国，印尼，南非等多家厂商进行洽谈出口2/9价HPV。
- 从产能角度，目前万泰生物设计产能2价HPV疫苗年产3000万支，9价HPV疫苗预计2021年竣工产能800万支。除去满足国内HPV疫苗需求，预计可供给国际市场2000万支2价HPV，600万支9价HPV，而根据MSD年报，其供给中国的4价/9价HPV约占比除去美国市场的1/4，2020年MSD在中国批签发HPV1200万剂，由此简单测算供给除去中美市场约3600万剂，MSD在全球市场的销售仍在放量期，因此国际上有充足的空间消化万泰的HPV供给。

■ HPV疫苗在国际市场放量的基础为需求强烈，目前消除宫颈癌成为国际共识，HPV疫苗在发展中国家通常供不应求

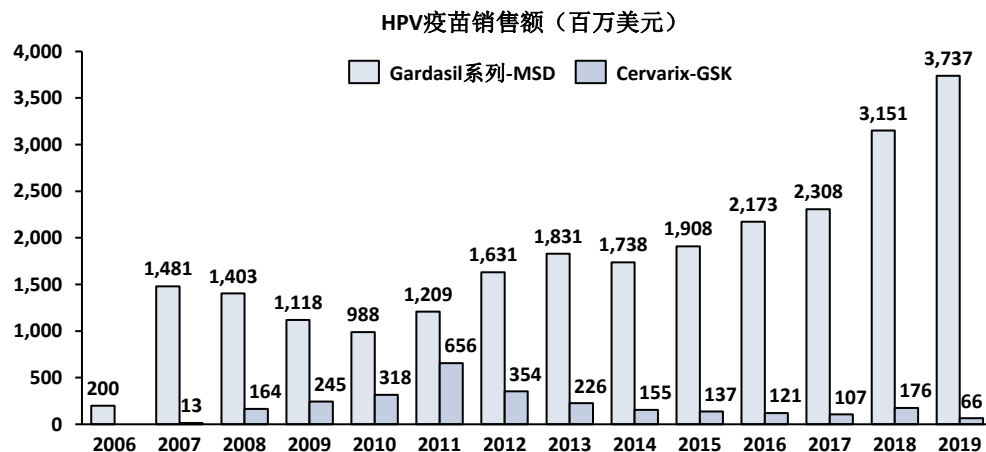
- 宫颈癌作为首个可以预防的肿瘤，因为HPV疫苗而出现可以永久消除的机会，2020年11月，WHO启动“加速消除宫颈癌全球战略”，提出到2030年，所有国家达到15岁前的女孩HPV疫苗覆盖率90%的目标，需求强烈但供给有限，供需上存在巨大缺口，且宫颈癌在欠发达地区发病率更高，因此国际组织通常在HPV疫苗的采购中扮演重要角色，因此渠道问题无需担心。

不同发展水平的国家宫颈癌患病率



■ 管线上两款潜在全球领先疫苗已经获得国际疫苗巨头背书，具备打入成熟市场潜力

- 万泰生物新型HPV疫苗设计为20价，与GSK公司合作开发，表达体系采用万泰大肠杆菌表达体系，联合GSK佐剂技术，与现有9价HPV相比，额外增加高危型别39，51，56，66，68的保护，同时在6，11型别的基础上额外增加6种低危型别的保护，对宫颈癌保护率有望从90%上升至99%，形成全方位保护，是全球疫苗研发管线中为独家领先疫苗，GSK曾在2价HPV上被MSD的9价HPV严重挤压销售额，同时也在侧面表明，更优质的疫苗在国际市场上拥有绝对的话语权，因此GSK正欲借助万泰生物20价HPV扳回一城。而万泰生物将借助GSK的全球销售体系，在HPV疫苗管线上拥有不断贴现的预期。
- 基因工程轮状病毒疫苗将对现有轮状病毒疫苗形成替代，每年全球轮状病毒腹泻发病可达1.2亿人次，230万儿童住院治疗，60万5岁以下儿童死亡，疾病负担极重，疫苗需求强烈，目前全球范围内获批的轮状病毒均为基因重配疫苗，主要有MSD五价减毒活疫苗，GSK单价轮状减毒活疫苗，目前轮状病毒保护效力约为70%，保护效力受限很大程度原因为减毒活疫苗受到母乳哺乳所含轮状病毒抗体中和，因此存在开发基因工程重组疫苗需求，万泰生物以病毒样颗粒平台研发出全球独家领先的基因工程重组轮状病毒疫苗，并授权赛诺菲进行开发，享受里程碑款及国际市场销售分成。



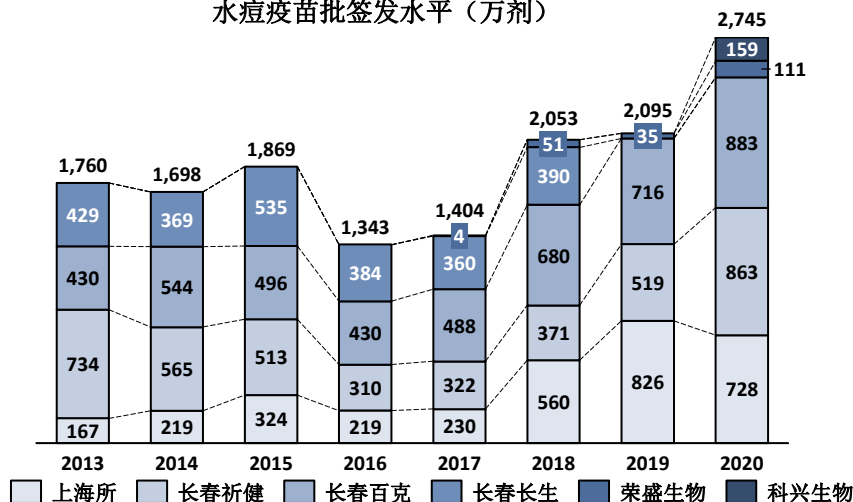
■ 水痘疫苗维持较高接种率水平，接种程序从1剂转向2剂带来市场规模增长

- 我国水痘发病病例数在0-14岁组占比95%，是高发人群，而目前中国儿童接种水痘疫苗合并比例约为61.1%，从批签发数据看，水痘疫苗批签发总数近年来不断提升，主要驱动因素为接种程序由1剂向2剂进行转变，健康儿童接种一剂水痘疫苗后，保护效力约为70%，接种2剂水痘疫苗后，保护效力可以达到99%，2006年起，美国免疫咨询委员会建议13岁以下儿童常规接种2剂水痘疫苗，我国自2012年起从北京开始试点推广2剂接种程序，目前正在全国推进过程中。

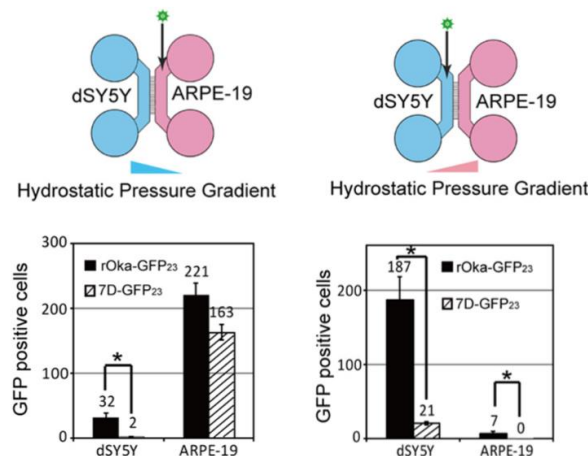
■ 万泰生物V-Oka株减毒活疫苗预计2021年上市，将为公司提供稳定现金流，VZV-7D株减毒活疫苗消除带状疱疹潜在致病风险，为全球领先疫苗，预计2024年上市

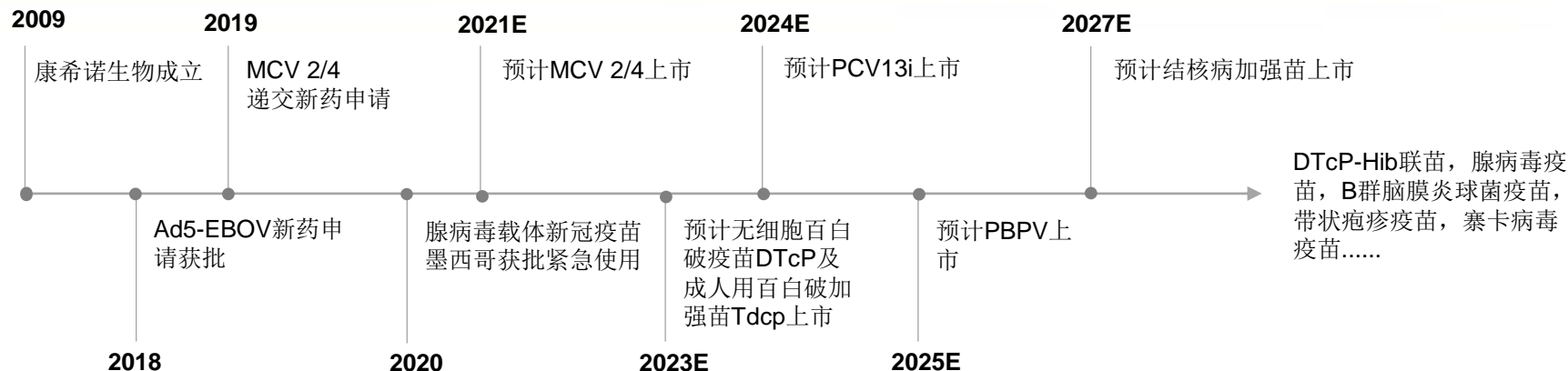
- 水痘减毒活疫苗V-Oka株接种后存在侵入神经细胞后潜伏风险，可能在接种者高龄后引发带状疱疹，VZV-7D株通过去除向神经细胞侵入关键毒力基因ORF7，使疫苗活病毒失去感染神经细胞能力，同时保留针对水痘的免疫原性，消除带状疱疹潜在致病风险，是全球首创疫苗，未来有望对现有水痘疫苗形成替代。

水痘疫苗批签发水平（万剂）



Oka株于7D株病毒侵入神经细胞实验





	(预计)上市时间	销售额峰值(亿元)	核心假设		疫苗亮点	DCF（亿元）	
			量	价		WACC=8%	g=2%
可预期的管线品种							
脑膜炎球菌结合苗 MCV2/4	2021	23	新生儿1500万人，PCV接种率远期升至60%，考虑与辉瑞，沃森，康泰PCV13，智飞PCV15竞争，康希诺市占率30%，远期销量800万支	PCV13 700元/剂 PCV13i 假设800元/剂	PCV13升级苗，存在向老年人群体拓展适应症预期，存在向老年群体推广预期		133
百白破疫苗	2024	10					48
PCV13i	2024	64					330
PBPV	2025	51					242
远期弹性品种							
结核病加强苗					全球创新疫苗，技术平台选取合理		
PBPV拓展婴幼儿群体							
重组B群脑膜炎球菌疫苗					填补国内空白，有与ACYW脑膜炎球菌结合苗联用潜力		
DTcP-Hib联苗							
腺病毒疫苗							
带状疱疹疫苗					暂未有国内疫苗企业覆盖的大品种		
重组新冠疫苗预期							
疫情最终消散（销售截至2023年）	2021	320	21年2亿支，22，23年4亿支	21年100元/支，22，23年80元/支			308
疫情常态化	2021	320	由4亿逐步降低	价格逐步降低至50元/支			612
企业价值							
疫情最终消散（销售截至2023年）							1061
疫情常态化							1365

■ 康希诺腺病毒载体新冠疫苗已经在墨西哥巴基斯坦获得紧急授权，中国有条件上市批准

- 康希诺腺病毒载体新冠疫苗在巴基斯坦，墨西哥，俄罗斯，智利，阿根廷共同开展III期临床试验，单剂接种疫苗后28天保护效力可达65.28%，重症保护率90.07%，并且可以在2-8℃进行保存，方便储存与运输。
- 目前康希诺已经建设年产3亿支产能，并进一步规划至2022年末，将产能提升至5亿支，按照2021年3亿支产能为约束，21年销售按2亿之计，定价参考国内灭活疫苗招标价200元/支，按照100元/支假设，由于康希诺为单剂接种程序，单人份用疫苗价格更是低于灭活疫苗，次年提升产能至4亿支，单价调整为80元/支，预计自2021年开始新冠疫苗即可为康希诺贡献不菲利润。

■ 新冠病毒存在长期与人类共存的可能性，腺病毒载体疫苗在应对病毒变异时具备优势

- 新冠病毒与人类长期共存的依据主要有1) 新冠病毒具有动物宿主，目前为止还没有一种具有动物宿主的病毒被完全消灭，尤其是新冠病毒已经在全世界范围内流行。2) 新冠病毒的变异性较强，且已经有变异毒株显示出免疫逃逸特性，病毒持续性的变异最终可能导致新冠病毒“流感化”，即致命性降低，但每年会以不同亚型流行。
- 在应对新冠病毒的变异上，腺病毒载体在针对变异毒株进行疫苗改造的开发时间和大规模扩产上具有优势，主要与腺病毒载体的生产方式相关，如果新冠病毒持续性存在，则新冠疫苗对应市值将会被进一步打开。

■ PCV13i双载体联用以获更佳免疫原性，PBPV是不区分血清型的广谱型肺炎球菌蛋白疫苗

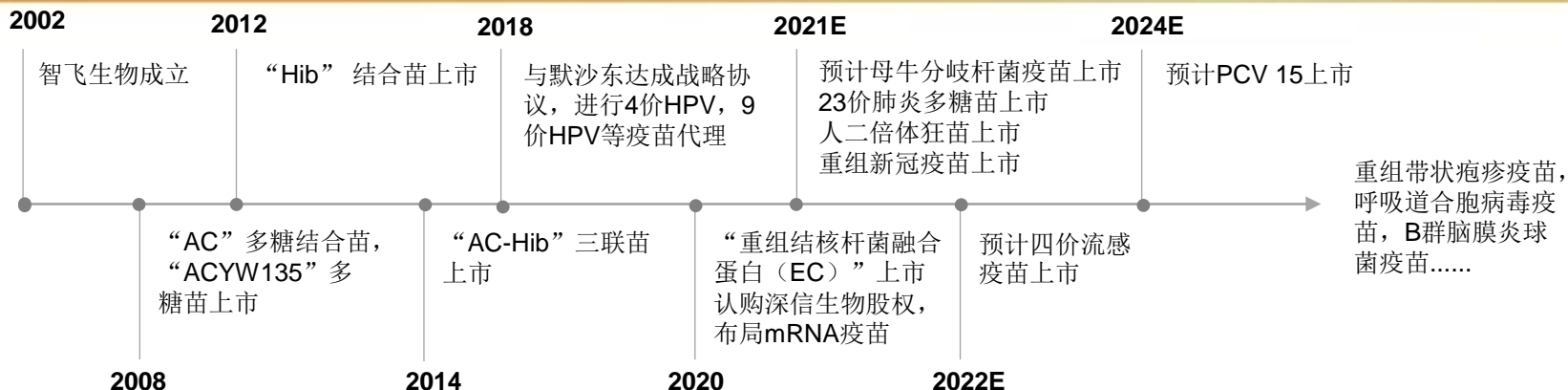
- 康希诺设计PCV13i与现有辉瑞PCV13，沃森PCV13及康泰待批PCV13的差别在于载体蛋白的选择，载体蛋白选择常见有白喉毒素类（包含DT与CRM197），破伤风毒素类（TT），辉瑞PCV13载体蛋白选择为CRM197，沃森PCV13载体蛋白选用TT，康泰PCV13载体蛋白选择DT与TT联用，而康希诺设计PCV13i选用载体蛋白CRM197与TT联用，同为白喉毒素类载体蛋白，DT诱导免疫原性弱于CRM197，而TT单用则会产生相对较强的载体诱导的抗原表位抑制。
- PBPV改变疫苗技术平台，采用重组蛋白疫苗，选取肺炎球菌保守抗原结构，实现肺炎球菌所有血清型覆盖，并可以解决PCV13等有限血清型疫苗覆盖接种后流行型别改变的问题。PBPV在研适应症为65岁以上老年人群体，未来计划拓宽适用范围至婴幼儿群体，是潜在的全球最佳疫苗。

■ 腺病毒载体技术路径开发结核病加强苗走在正确道路上，B群脑膜炎球菌疫苗，带状疱疹疫苗均是填补国内空白品种

- 我国目前存量潜伏感染结核病人约3.5亿，卡介苗仅能预防新生儿结核，对成人无效，结核分枝杆菌可经过空气传播，针对成人预防性加强疫苗对控制结核病至关重要，目前还未针对成人开发出结核杆菌预防性疫苗。而康希诺采用腺病毒载体技术路径开发结核病加强苗走在正确道路上，预计开发成功率较高（具体见本报告第二部分论述）。同时远期管线中B群脑膜炎球菌疫苗，带状疱疹疫苗均是填补国内空白的品种，除去新冠疫苗短期兑现业绩，远期仍有想象空间。

多糖蛋白结合苗载体蛋白差异

载体蛋白	DT	CRM197	TT
来源	白喉毒素经甲醛脱毒处理后制成	白喉毒素52位氨基酸被替代，消除毒性	破伤风杆菌毒素经甲醛脱毒处理后制成
分子量	58KD	58KD	151KD
载体效应	较弱	强	强
是否引起CIES	弱	弱	较强
代表性疫苗	菲四价脑膜炎疫苗Men	辉瑞PCV13 Prevenar	沃森PCV13



	(预计)上市时间	销售额峰值(亿元)	核心假设	价	疫苗亮点	DCF (亿元) WACC=8% g=2%
可预期管线品种						
代理业务						
HPV 4	已上市	79	900万支 (20年批发700万支)	810元/支		301
HPV 9	已上市	147	1100万支 (20年批发500万支)	1288元/支		674
五价轮状病毒疫苗	已上市	34				153
自研疫苗						
重组结核杆菌融合蛋白 (EC)	2020	12				65
预防用微卡	2021	47	入学人群+高危人群总检测总数可达7千万, 感染比例20%, 接种比例25%, 每人接种6支, 接种支数1300万支	350元/剂 接种6剂	目前为可预防结核杆菌潜伏患者发病唯一疫苗	245
人二倍体狂苗	2022	17				91
四价流感疫苗	2022	40	流感疫苗接种率由3.6%远期上升至11%, 四价流感疫苗占比80%, 智飞市占率25%, 远期销量3000万剂	128元/剂		212
AC-Hib三联苗	2022	21				123
ACYW结合苗	2023	25				133
PCV15	2024	75	新生儿PCV接种率远期升至60%, 考虑与辉瑞, 沃森, 康泰PCV13, 康希诺PCV13i竞争, 智飞PCV15市占率35%, 远期销量900万剂	PCV13 700元/剂 PCV15假 设800元/剂	PCV13升级苗	295
远期弹性品种						
重组带状疱疹疫苗					暂未有国内企业覆盖的大品种	
呼吸道合胞病毒疫苗					暂未有疫苗覆盖的大品种	
重组B群脑膜炎球菌疫苗						
重组新冠疫苗预期						
疫情最终消散 (销售截至2023年)	2021	360	21年1.5亿支, 22, 23年6亿支	60元/支	预计保护效力优于灭活/腺病毒载体	304
疫情常态化	2021	360	由6亿剂逐步降低	价格逐步降低至40元/支		614
企业价值						
疫情最终消散 (销售截至2023年)						2596
疫情常态化						2906

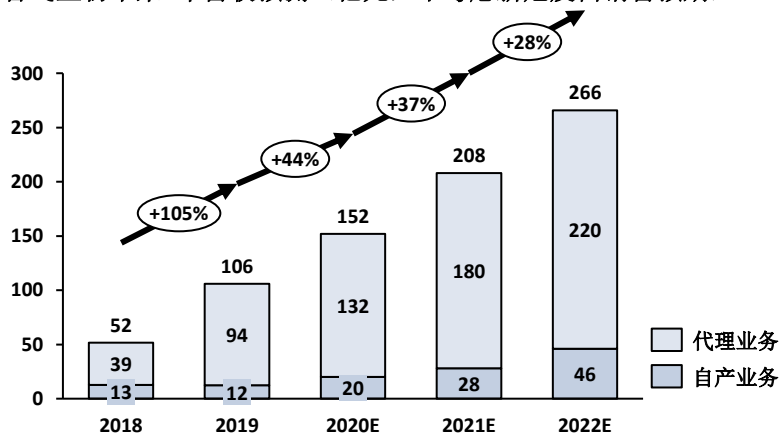
■ 代理业务保障稳定基本盘，自研创新疫苗未来空间广阔

- 智飞生物与默沙东在中国疫苗业务深度绑定，代理HPV 4/9疫苗未来3年预计将保持高速增长，同时公司自研产品逐渐上市放量贡献业绩。公司自研品种预防用“微卡”是目前唯一可以降低潜伏感染患者发病几率的疫苗，而目前我国存量潜伏感染结核病人约3.5亿，预防用“微卡”空间预期建立在检测人群上，预计在学生入学及军队入伍人群必检人群远期实现检测率90%以上，结核病人密切接触者，糖尿病患者，类风湿及HIV患者等高危人群检测率达到10%，检测人数共计可达5千万，检出人数1千万，接种比例按25%计，单人次金额2100元，销售额峰值可达47亿。PCV15是PCV13的升级替代品种，价格上预期较PCV13定价更具有弹性，远期销售峰值预计可达75亿。
- 远期弹性品种中，重组带状疱疹疫苗，呼吸道合胞病毒疫苗，B群脑膜炎球菌疫苗均是国内空白销售额预期50亿以上的大品种。

■ 渠道优势助力即将上市疫苗快速放量，体现竞争优势

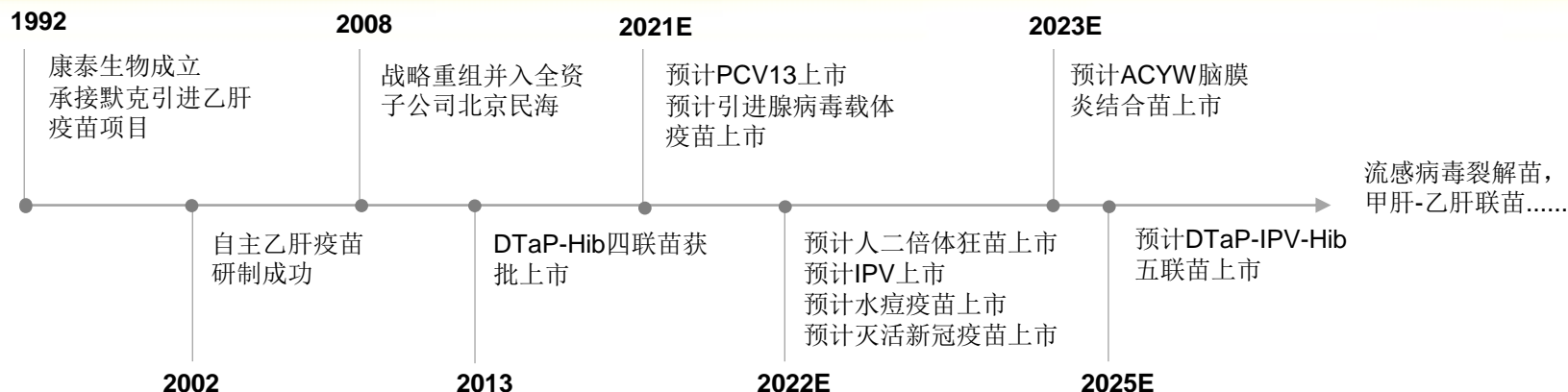
- 针对预计21年及22年上市的人二倍体狂犬苗，四价流感疫苗等市场上已经有同质化产品的疫苗品种，渠道优势在竞争相对激烈的疫苗品种上将得以显现，进而保证销售业绩。智飞生物渠道优势曾体现在在AC-Hib三联苗注册未通过时，迅速增加AC结合苗，Hib苗批签发及销售补充业绩缺口。

智飞生物未来3年营收预测（亿元，不考虑新冠疫苗销售预期）



智飞生物含脑膜炎球菌疫苗批签发数据

疫苗种类	2019年	2020年	yoy
AC-Hib三联苗	428	0	
A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	67	440	558%
b型流感嗜血杆菌结合疫苗	43	370	764%



	(预计)上市时间	销售额峰值(亿元)	核心假设		疫苗亮点	DCF（亿元）	
			量		价	WACC=8%	g=2%
可预期的管线品种							
乙肝疫苗	已上市	7					45
23价肺炎多糖苗	已上市	10					55
四联苗/五联苗	四联苗已上市，五联苗预计2025上市	57	新生儿1500万人，百白破-Hib联苗接种率远期升至20%，4剂接种，远期销量900万剂	四联苗368元/支，赛诺菲五联苗599元/支，康泰五联苗599*0.8=480元/支			318
PCV13	2021	40	新生儿1500万人，国内第二家上市，PCV接种率远期升至50%，市占率25%		国产PCV13 598元/剂		171
人二倍体狂苗	2022	17					92
水痘疫苗	2022	6					36
ACYW脑膜炎球菌结合苗	2023	25					137
远期弹性品种							
流感病毒裂解苗							
新冠疫苗预期							
疫情最终消散（销售截至2023年）	2021	195	腺病毒载体疫苗1亿支，灭活疫苗2亿支	腺病毒载体疫苗国际定价5美元/支，价格按35元/支计，灭活疫苗定价80元/支			108
疫情常态化	2021	195	由3亿逐步减低	灭活疫苗降价至50元/支			360
企业价值							
疫情最终消散（销售截至2023年）							962
疫情常态化							1214

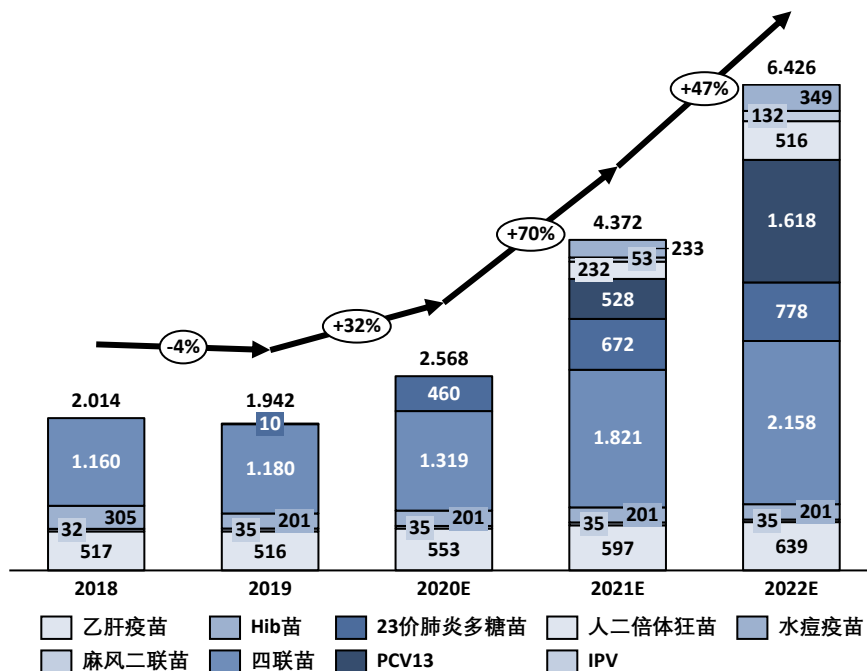
■ PCV13国内企业第二家上市，销售额峰值预计可达30亿，提供业绩支撑

- 康泰生物的PCV13预计2021年上市，为国产第二家上市PCV13，将成为康泰未来3年业绩增长的主要动力，销售额峰值可以达到40亿。人二倍体狂苗是目前主流Vero细胞培养狂苗的替代品种，预计2022年上市销售额峰值可达15亿。

■ 管线储备品种IPV，水痘疫苗均有联苗预期

- 康泰生物管线中IPV，水痘疫苗均为联苗储备品种，IPV可以与现有四联苗联用升级为五联苗，预计2025年五联苗获批上市，上市后含有联苗替代单苗覆盖率达到20%，销售额即可达到57亿。水痘疫苗可以与麻风二联苗组成三联苗，隐含麻腮风水痘四联苗预期，以百白破和麻腮风为基础的联苗是国际主流联苗的两条路线。

康泰生物未来3年营收预测（百万元，不考虑新冠疫苗销售预期）

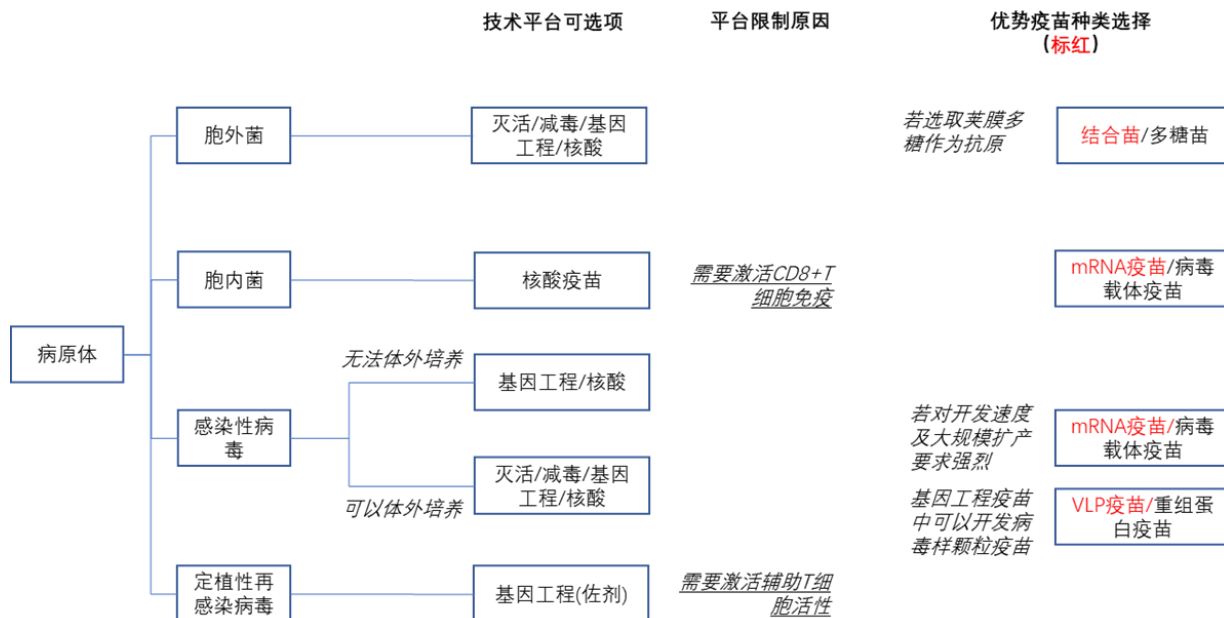


如何理解当前市值

何处寻找长期信仰

- 1) 从人体免疫机制和病原体角度推导技术平台演进和未来品类潜力
- 2) 主流技术平台关键性技术探讨及企业技术优劣
- 3) 复盘国外行业和企业，探究中国行业远期格局及企业成长路径

- 按照疫苗的制备方式，我们首先将疫苗分为减毒活疫苗，灭活疫苗，基因工程重组疫苗与核酸疫苗四种技术平台及十种具体种类，并且从人体面临病原体入侵时的免疫机制出发，理解各技术平台的疫苗引起人体免疫过程与活病原体引起人体免疫过程的差异（例如：减毒活疫苗既可以引发CD4+T细胞免疫过程，又可以引发CD8+T细胞免疫过程，能够最好的还原活病原体诱导免疫反应的全过程）。由于制备方式以及引起人体免疫过程的差异的存在，使得各技术平台及具体疫苗品种在针对不同病原体制备疫苗可满足的需求上不同，实际上在疫苗的发展历史演进过程中，新技术平台或新种类疫苗的出现正是由针对不同病原体开发疫苗的未满足需求而驱动（例如：减毒活疫苗及灭活疫苗无法针对难以体外培养的病原体开发疫苗，将DNA重组技术应用在疫苗开发上开发出的基因工程重组疫苗解决了此问题，开发出乙肝重组蛋白疫苗）。也正因此，在我们预测针对各病原体开发疫苗的疫苗平台和品种的潜力时，更需要站在病原体的角度，首先明确针对不同类型病原体开发疫苗的需求（例如：针对胞内菌开发疫苗，需要疫苗引发CD8+T细胞免疫过程）。这里我们提出“**针对不同病原体开发疫苗技术平台及具体疫苗种类选取原则**”，并结合具体有未满足需求的病原体，划定各疫苗技术平台及具体苗种的应用空间。



减毒活疫苗：
将减毒活疫苗
作为抗原成分

1798

减毒活疫苗

天花病毒疫苗-牛痘
将野生毒株连续传代
或在不利条件下培养，
获得毒性减弱，但保
留免疫原性的病原体

灭活疫苗：
将灭活病原体或具
有免疫原性的部分
作为抗原成分

1896

灭活全病原体疫苗

灭活霍乱弧菌疫苗
将野生毒株经过物理
或化学方法灭活，获
得无毒但保留免疫原
性的全病原体

1968

裂解苗

流感病毒裂解苗
将灭活菌体加入
裂解剂裂解，去
除遗传物质后保
留具有免疫原性
的组分

1972

组分蛋白疫苗

无细胞百日咳疫苗
将灭活病原体体
裂解后进一步纯
化至仅含有免疫
原性蛋白

1972

多糖疫苗

A群脑膜炎球菌多糖苗
将有荚膜多糖的
细菌的荚膜多糖
提纯制成的疫苗

1980

多糖蛋白结合苗

Hib多糖蛋白结合苗
将荚膜多糖与载
体蛋白通过化学
方法结合制成的
疫苗

基因工程重组疫苗：
利用基因工程重组
技术，体外表达抗
原成分

基因工程重组疫苗：

疫苗制备上需要明确抗原成分对应的基因序列，生产上需要将基因序列转入稳定的表达载体体外表达蛋白。

1986

重组蛋白疫苗

乙肝重组蛋白疫苗
利用DNA重组技术，在
体外表达体系中表达
具备免疫原性的蛋白，
经纯化制成的疫苗

2006

病毒样颗粒疫苗

4价HPV疫苗
由重组蛋白自
组装成不含核
酸的病毒样颗
粒制成的疫苗

核酸疫苗：
将核酸递送至机
体内，在体内产
生抗原成分

核酸疫苗：

疫苗制备上需要明确抗原成分对应的基因序列，生产上针对抗原成分对应序列做扩增，对生产条件要求低，产能扩增快。

2015

病毒载体疫苗

VSV病毒载体埃博疫苗
将表达免疫原成分对应
的遗传物质转入至病毒
载体中，将载体转染入
机体，在体内表达免疫
原物质

2020

mRNA疫苗

新冠病毒mRNA疫苗
直接将mRNA转入
机体，利用机体翻
译系统合成具有免
疫原性蛋白的疫苗

减毒活疫苗，灭活疫苗：

疫苗制备上需要体外大规模培养病原体，生产上涉及活病原体，需要生物安全防护等级实验室，对生产条件要求高。

人体免疫机制

面对病原体入侵，人体免疫反应从固有免疫细胞通过模式识别受体（PRR）识别病原相关分子模式（PAMPs）开始

CD4+T细胞免疫过程

1.1 抗原提呈细胞吞噬病原体，将其水解为抗原肽后，提呈给CD4+T细胞

1.2 CD4+T细胞分化为辅助T细胞（Th细胞），1)对B细胞共刺激信号，促使其大量增殖，2)分泌细胞因子，增强免疫反应过程

1.3 B细胞分化为1)浆细胞产生抗体，2)记忆B细胞

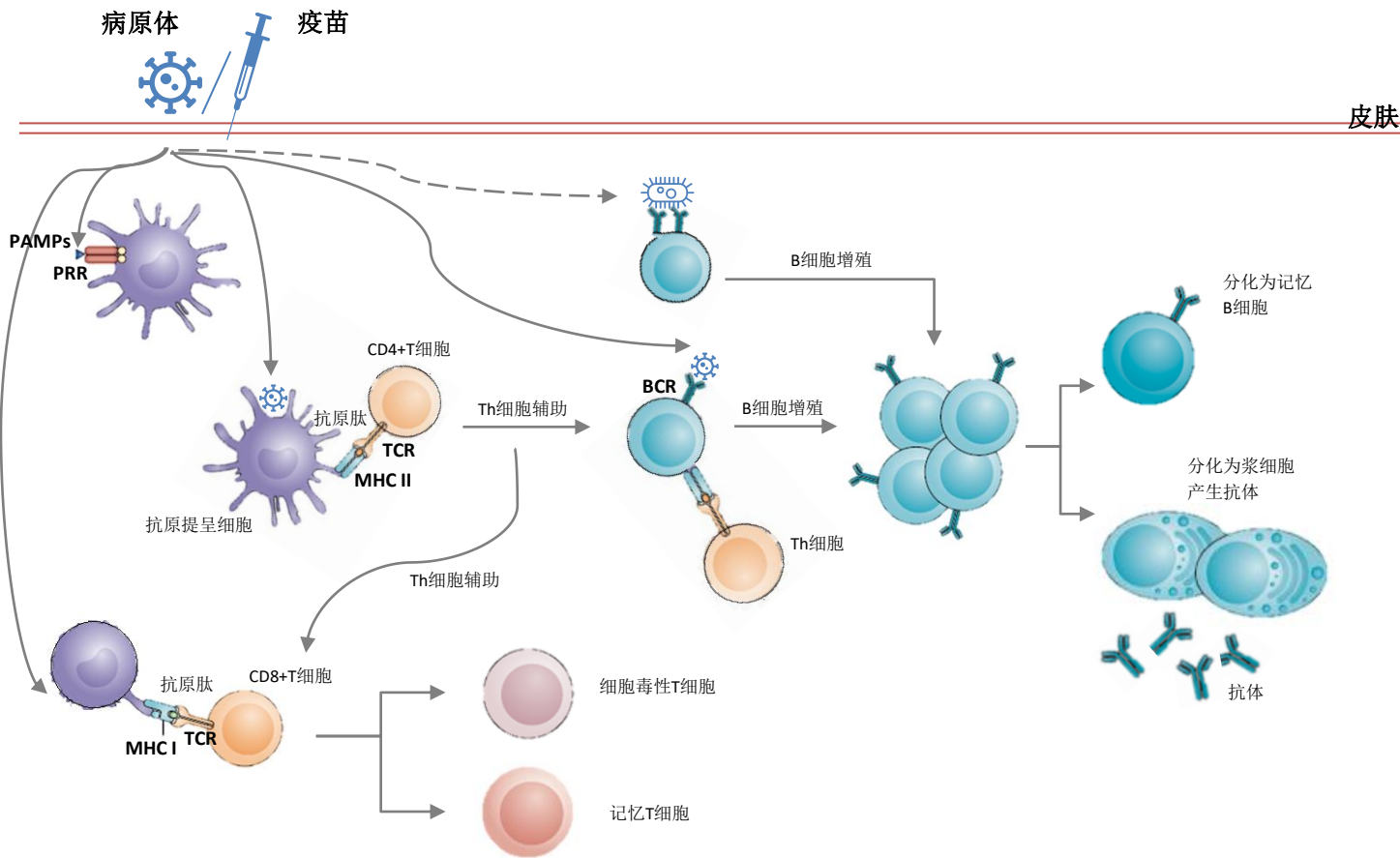
TI免疫过程

1.4 如果病原体具有重复的抗原表位（例如细菌的荚膜多糖），则可以直接刺激B细胞增殖分化产生抗体，不需要Th细胞辅助

CD8+T细胞免疫过程

2.1 若病原体侵入细胞，其在细胞内新合成的蛋白会被水解为抗原肽，提呈给CD8+T细胞

2.2 CD8+T细胞在Th细胞辅助下分化为1)细胞毒性T细胞，2)记忆T细胞



疫苗

减毒活疫苗

即可以引发CD4+T细胞免疫过程，又可以引发CD8+T细胞免疫过程，诱导全面的免疫反应

灭活疫苗

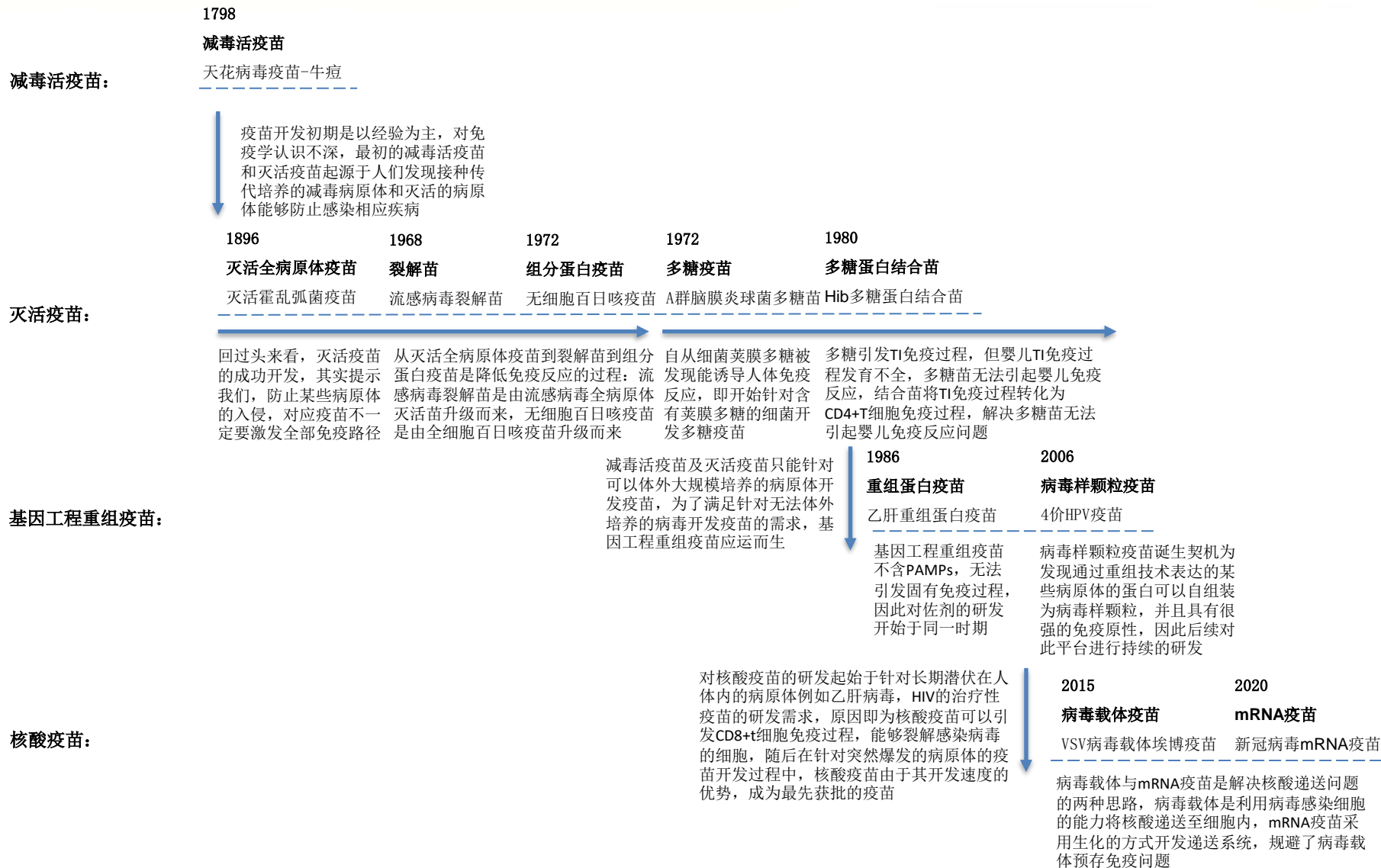
只能引发CD4+T细胞免疫过程
其中，多糖苗引发的是TI免疫过程

基因工程重组疫苗

只能引发CD4+T细胞免疫过程

核酸疫苗

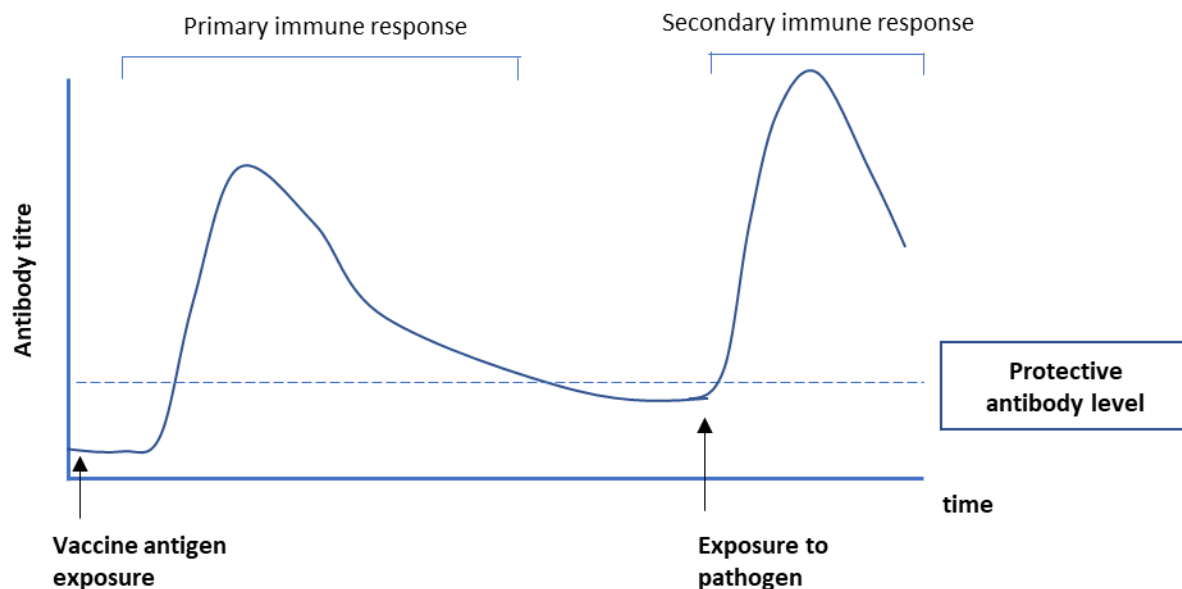
即可以引发CD4+T细胞免疫过程，又可以引发CD8+T细胞免疫过程，诱导全面的免疫反应



■ 针对大多数病原体，疫苗保护作用体现在诱导机体产生中和抗体

- 接种疫苗后，诱导机体产生的中和抗体将维持一定阈值之上一段时间，在此时有病原体入侵机体，中和抗体将直接发挥中和作用，使病原体大量繁殖即被清除体内，防止疾病发生，直接体现保护作用。
- 若抗体水平已经降低到保护阈值之下，此时面临病原体入侵，机体依靠记忆B细胞的直接识别病原体，并快速分化为浆细胞产生抗体，产生抗体的时间窗口大大缩短，短于病原体体内潜伏期，在病原体大量复制之前将中和抗体恢复较高水平，进而对病原体起中和作用，防止疾病发生。

■ 就诱导机体产生抗体及记忆B细胞层面，在各个技术平台开发疫苗均能够满足此要求，没有绝对差别



■ 定植性再感染病毒定义：

- 长期定植于人体内，与人体形成免疫抑制平衡，但当人体免疫细胞活性降低时，将再度感染人体导致发病的病毒，免疫细胞活性减低原因可能为年龄增长，免疫失调（HIV，器官移植等），定植性再感染病毒典型示例如水痘-带状疱疹病毒，单纯疱疹病毒等。

定植性再感染病毒发病原因：人体免疫细胞活性降低

■ 定植性再感染病毒打破免疫抑制平衡的再发病原因为人体免疫细胞活性降低，针对其开发疫苗需要激活免疫细胞活性

- 由于针对定植性再感染病毒设计的疫苗注射人群为免疫细胞活性低下人群，通常注射普通疫苗引发机体免疫反应不够强烈，无法诱导产生高水平抗体及免疫记忆，使疫苗有效性不足而开发失败。开发针对此类病原体的疫苗的关键，即为激活免疫细胞的活性。

疫苗引发免疫反应不强烈，疫苗无效

■ 免疫细胞活性可以通过特殊佐剂完成激活，通过叠加特殊佐剂的基因工程重组疫苗技术平台完成针对定植性再感染病毒疫苗的研发

- 免疫细胞活性受到固有免疫水平调控，引发固有免疫的关键在于PRR接收PAMPs的刺激信号，通过特殊佐剂可以刺激PRR，进而增强固有免疫水平，提高免疫细胞活性，因此叠加特定佐剂的基因工程重组疫苗满足了其余疫苗平台无法对定植性再感染病毒开发有效疫苗的需求。

通过佐剂激活免疫细胞活性

■ 为什么只有基因工程重组疫苗能依托特定佐剂激活辅助T细胞活性？

- 以激活免疫细胞活性为目的的特殊佐剂通常成分较为复杂，例如带状疱疹疫苗中用以激活辅助T细胞的佐剂AS01B，成分为PRR激动剂MPL+皂苷+磷脂三组分，减毒活疫苗与灭活疫苗受制于抗原成分本身的复杂，核酸疫苗受制于递送系统，基因工程重组疫苗抗原成分单一，是唯一能够应用特殊佐剂的技术平台。

只有基因工程重组疫苗能联合佐剂发挥作用

■ 针对定植性再感染病毒开发疫苗，叠加特殊佐剂的基因工程重组疫苗具有独家优势

定植性再感染病毒依赖基因工程重组疫苗技术平台开发疫苗

■ 胞内菌定义：

- 侵入人体后可以停留在细胞内并繁殖的病原菌称胞内寄生菌，简称胞内菌。典型示例为结核分枝杆菌，麻风杆菌等。

■ 胞内菌可以通过自身特殊机制逃逸抗原提呈细胞内吞及水解作用并在其中繁殖，仅通过抗体中和作用无法完成胞内菌清除

- 病原体入侵人体后，体内预先存在的抗体对病原体进行中和，同时抗原提呈细胞会针对侵入体内的病原体进行主动的内吞及水解，中和抗体无法阻止抗原提呈细胞的主动吞噬作用，而胞内菌被抗原提呈细胞内吞后，可以通过自身的特殊机制逃逸抗原提呈细胞的水解作用，并且在抗原提呈细胞中大量繁殖，仅通过抗体的中和作用无法完成对机体的保护。

■ 针对胞内菌的保护需要CTL裂解被感染的细胞，CTL的快速响应依赖CD8+T细胞免疫过程

- 针对在胞内大量繁殖的病原体，需要CTL发挥作用，裂解被病原体感染过的抗原提呈细胞，CTL的快速响应的前提是CD8+T细胞免疫记忆，引发CD8+T细胞免疫记忆过程需要疫苗诱导CD8+T细胞免疫反应。

■ 针对胞内菌开发疫苗，核酸疫苗具有独家优势

胞内菌通过自身机制逃逸抗原提呈细胞水解作用，并在其中大量繁殖

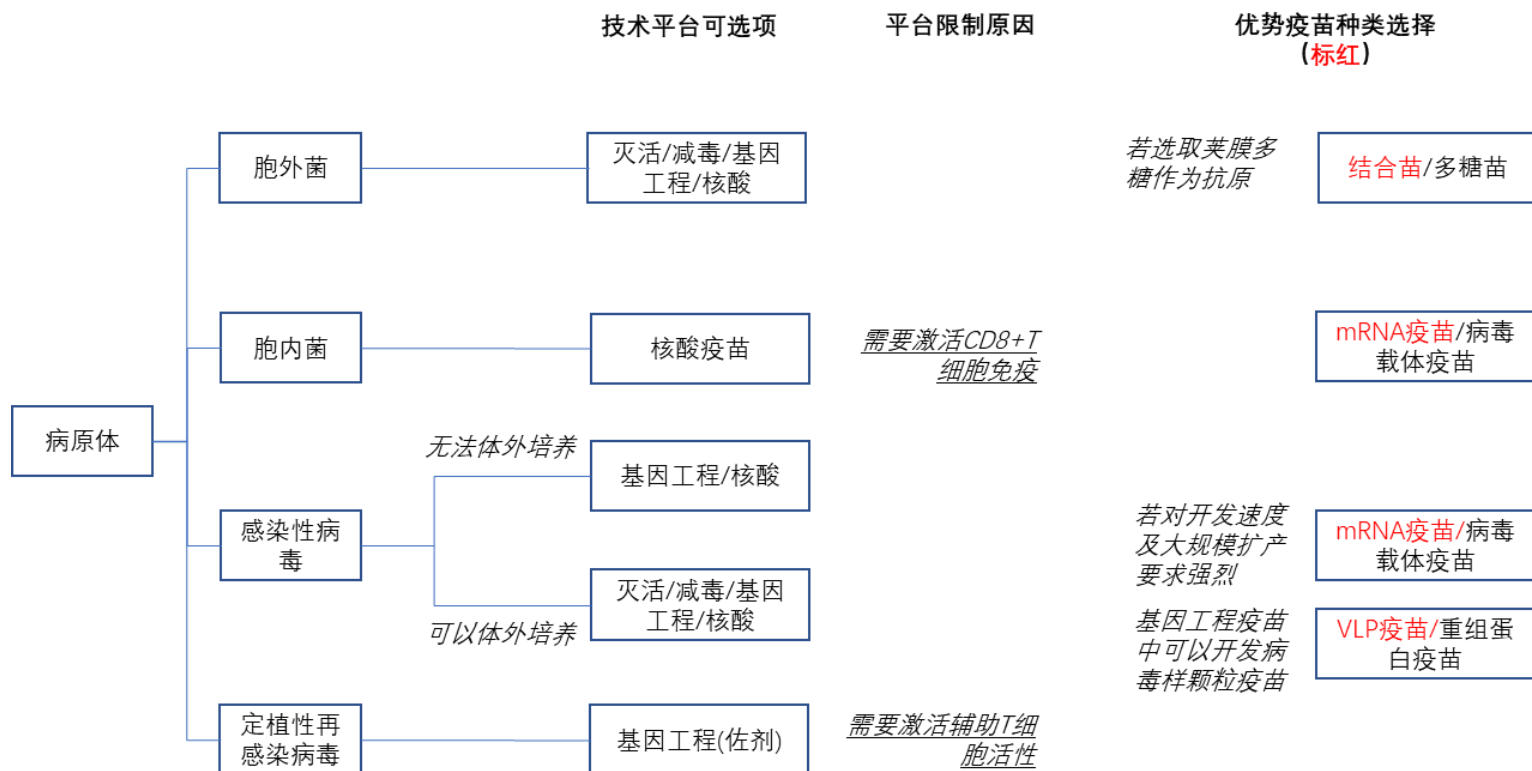
中和抗体无法阻止胞内菌被抗原提呈细胞主动吞噬的过程

针对被病原体感染的细胞，需要CTL快速响应发挥裂解作用

CTL的快速响应的前提是疫苗诱导CD8+T细胞免疫过程，形成CD8+T细胞免疫记忆

胞内菌将依赖核酸疫苗技术平台开发疫苗

- 从病原体角度考虑疫苗开发应选取的技术平台，如果是特殊病原体，只能在相应平台进行开发，其次考虑生产等相关因素：
- 针对定植性再感染病毒，应该选用叠加特殊佐剂的基因工程重组疫苗技术平台开发疫苗，针对胞内菌，应该选用核酸疫苗技术平台开发疫苗。
 - 针对具备荚膜多糖的病原菌，如果要开发婴儿应用的疫苗，应该开发多糖结合苗。如果对开发速度及大规模扩产需求强烈，核酸疫苗具备优势，针对可以制成VLP形式的病原体开发疫苗，制成VLP可以增强免疫原性，应当优先考虑。



- 将对应具体病原体的疫苗进行分类：1) 相对成熟的疫苗已经满足所有需求，2) 有改进空间的疫苗品种，我们讨论采用何种技术平台针对未满足的需求进行改进，3) 暂时没有疫苗覆盖的病原体，其中原因可能未i) 是由于病原体发现较晚，暂时未完成疫苗开发的病原体，我们针对需要满足的需求给出理想开发平台。ii) 反复开发但均遭遇失败，反复开发代表疫苗需求强烈，我们讨论开发难点以及是否有预期平台可以解决此难点。

相对成熟的疫苗品种

甲肝灭活疫苗
狂犬病毒灭活疫苗
Hib结合苗
乙肝重组蛋白疫苗
脑膜炎球菌疫苗
带状疱疹疫苗：
典型定植性再感染
病毒，叠加特定佐
剂的基因工程重组
疫苗是最佳选择

有改进空间的疫苗品种

脊髓灰质炎疫苗：
安全性上具备改进空间，减毒活疫苗可能引发小儿麻痹症，OPV正在向IPV转化

水痘疫苗：
安全性上具备改进空间，减毒活疫苗存在引发带状疱疹的可能，正在向去除毒力因子的减毒活疫苗研发

轮状病毒疫苗：
有效性上具备提升空间，减毒活疫苗会受到重组疫苗替代，轮状病毒可以制成VLPs

流感疫苗：
由于流感疫苗的易变异的特点，裂解苗有效性具备提升空间，针对每年更新毒株的需求，mRNA疫苗在响应时间上具备优势，若针对流感开发通用型疫苗，可以采用基因工程重组及核酸疫苗，核心在于保守抗原的发现

肺炎球菌疫苗：
向更多价覆盖或开发通用型疫苗，开发通用型疫苗技术平台可以选择基因工程重组或核酸疫苗技术平台

HPV疫苗：
向更高价次覆盖，开发平台选用VLPs

联苗：
以百白破为基础的联苗，进一步联合IPV，乙肝疫苗等
以麻腮风为基础的联苗，进一步联合水痘疫苗

暂时没有疫苗覆盖的病原体

结核杆菌预防疫苗：
典型的胞内菌，应该用核酸疫苗平台进行开发

呼吸道合胞病毒，巨细胞病毒，诺如病毒：
可以被制成VLPs，应优先选择VLPs开发疫苗

基孔肯亚病毒，拉萨热病毒，刚果出血热病毒，汉坦病毒，寨卡病毒：
考虑其烈性传染性，应以基因工程重组苗或核酸疫苗平台开发疫苗，核酸疫苗具有开发时间优势

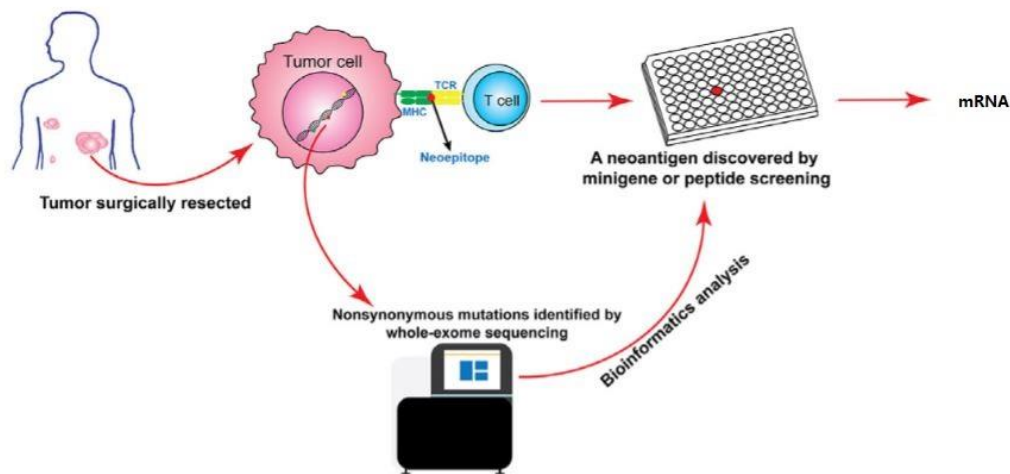
HIV预防性疫苗：
频发变异，预计无法通过技术平台升级解决，开发关键在于能否找到保守性抗原

金黄色葡萄球菌疫苗：
耐药菌，具备多重免疫逃逸机制，预计无法通过平台升级完成开发，需要进一步认知其免疫逃逸过程

■ 肿瘤治疗性疫苗为主动免疫治疗范畴，根据个性化基因序列开发疫苗，对开发速度有要求，需要诱导CD8+T细胞分化为CTL杀伤肿瘤，并且通常需要多次注射，mRNA疫苗特点最为契合

- 在肿瘤组织中，存在正常组织中不表达，而仅在肿瘤组织表达的抗原，通常由基因组突变蛋白产生，新抗原具有很高的特异性，且通常免疫原性较强，称为肿瘤新抗原（neoantigen）。理论上如果可以诱导针对此类抗原的细胞毒性T细胞对肿瘤细胞进行裂解，可以达到治疗肿瘤的目的。
- 针对恶性肿瘤患者，肿瘤细胞所表达的抗原具有各异性，每位患者情况各不相同，因此需要开发个性化治疗方案；其次肿瘤患者对治疗的及时性要求很高；且大概率面临多次重复治疗的需求。
- 可以诱导CD8+T细胞分化，病毒载体和mRNA疫苗均符合要求，但病毒载体由于预存免疫问题无法完成多次注射的要求，而快速与个性化开发本身就是mRNA疫苗开发的特点，因此在肿瘤治疗上，mRNA疫苗有更广阔预期。

特异性肿瘤治疗疫苗开发过程



如何理解当前市值

何处寻找长期信仰

- 1) 从人体免疫机制和病原体角度推导技术平台演进和未来品类潜力
- 2) 主流技术平台关键性技术探讨及企业技术优劣
- 3) 复盘国外行业和企业，探究中国行业远期格局及企业成长路径

- 在技术平台演进和未来品类潜力有响应判断之后，我们已经知晓各技术平台发展潜力及空间。接下来将对疫苗研发过程中具体的技术壁垒进行讨论，其中技术本身包括两类1) 要拓展新技术平台而必需跨越的关键性技术，2) 在疫苗开发过程中可以提高成功率或加快开发速度的技术。对于技术的讨论主要关注突破难点，壁垒主要涉及1) 具备迭代性，注重布局积累的技术壁垒，2) 将关键技术通过专利进行保护的新技术壁垒。前者将构成提前布局的先发企业的持续性优势，后者则作为疫苗行业中创新动力的来源。同时这些关键性技术是我们考量疫苗企业之间相互比较技术优势的判断依据。
- 要拓展新技术平台而必需跨越的关键性技术：
 - 基因工程重组疫苗中极其重要的**佐剂技术**。佐剂开发过程涉及大量经验过程，是需要企业提前布局，技术迭代属性十分典型的技术，且佐剂开发与基因工程重组疫苗研发能力形成闭环。
 - 核酸疫苗需要解决**递送技术**。其中病毒载体疫苗的病毒型别选择是预存免疫问题的关键；mRNA疫苗最为成熟的递送系统为脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles, LNPs），核心为可离子化脂质结构设计以及纳米颗粒中确认各组分比例，病毒型别选择以及脂质纳米颗粒的构建均涉及到专利壁垒。
 - 病毒样颗粒疫苗需要构建**表达系统**。稳定高效的表达系统对病毒样颗粒的组装，表达产量至关重要，表达系统的构建需要累积，并且具有一定可拓展性。
- 在疫苗开发过程中可以提高成功率或加快开发速度的技术：
 - **反向疫苗学技术**可以缩短开发疫苗的时间并且可能发现保守抗原，技术关键点在计算机辅助算法的高效性与精确性。
 - 对抗原进行**结构疫苗学设计**能提高疫苗开发成功率或有效性，结构设计通常通过点位突变或构建特殊表达体来完成。具体突变位点的选取及突变方式设计具备较高壁垒，且通常会进行专利保护，特殊表达体系构建的实现过程更复杂，难度更大，需要较长时间技术累积。
 - **联苗构建**关键在于各单苗之间的平衡，并且需要有单苗的项目储备，开发具有迭代性。

■ 激活免疫细胞活性的佐剂开发依赖经验，与重组疫苗研发能力形成闭环

- 通过佐剂激活免疫细胞活性的关键在于刺激抗原提呈细胞上的PRR，目前由于PRR具体响应机制的不明确，刺激PRR的物质仍通过筛选过程完成，难以通过设计实现，目前已经发现的可以激活PRR的物质有限，包括可以激活TLR4（PRR的一种）的MPL（3-O-去酰基-4'-单磷酸脂A，一种脂多糖），激活TLR9的CpG（一种寡核苷酸），此外，佐剂设计中通常混有两亲性物质，例如皂苷QS21，角鲨烯等，其作用机理不明，以经验为主的开发方式决定佐剂开发的技术难度很大。
- 佐剂引起固有免疫的表现表现为普遍的炎症反应，而炎症反应是作为疫苗安全性评估的重要指标，佐剂是疫苗获批的潜在风险点。佐剂的首次获批与疫苗产品绑定，会导致整个临床试验流程及审批更加严格，开发针对新病原体或有效性上有极大改进空间疫苗是使佐剂获批的策略，因此对企业的研发能力及抗风险能力要求较高。因此佐剂技术与优质重组疫苗产品形成闭环，佐剂一旦有获批先例，后续再应用的批准难度会大大降低，进一步增强疫苗的保护效果，因此巨头企业通常在佐剂的开发上具有持续性的优势。

目前获批的佐剂及应用疫苗种类

佐剂名称	佐剂类型	开发公司及用途	获批范围
铝盐	无机盐佐剂	20世纪20年代开发，广泛应用	全球范围广泛应用
MF59	水包油乳剂	Chiron公司开发，获批用于季节性流感疫苗（Fluad）（被诺华收购，置换至GSK）	欧盟
AS03	水包油乳剂	GSK公司开发，用于H1N1及H5N1疫苗	欧盟
AS04	TLR4激动剂（MPL）+铝盐	GSK公司开发，用于HBV疫苗（Fendrix）及HPV疫苗（Cervarix）	美国，欧盟
AS01B	TLR4激动剂（MPL）+皂苷（QS21）+磷脂	GSK公司开发，用于带状疱疹疫苗（Shingrix）及疟疾疫苗（Moxquirix）	美国，欧盟
1018 ISS	TLR9激动剂（CpG）	Dynavax公司开发，用于成人用乙肝疫苗（Hepelisav）	美国

■ 病毒载体的预存免疫与选择病毒型别相关，可以通过不同型别混合注射或改造载体病毒缓解预存免疫问题

- 以应用广泛的腺病毒载体为例，不同腺病毒型别在人群中预先流行率不同，为减少预存免疫的影响，可以采取流行率较低的腺病毒型别开发载体，例如 Ad26，可以感染人体细胞的黑猩猩腺病毒。为降低多剂次注射而导致的预存免疫问题影响，可采取不同型别腺病毒分别注射的策略，例如首次注射Ad26 型别，二次注射 Ad5 型别的载体。腺病毒载体构筑需要野生型腺病毒基因突变改造，大规模培养等技术，各企业分别开发储备成熟型别，构筑专利。

■ mRNA疫苗最为成熟的递送系统为脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles, LNPs），核心为可离子化脂质选取及确认各组分比例

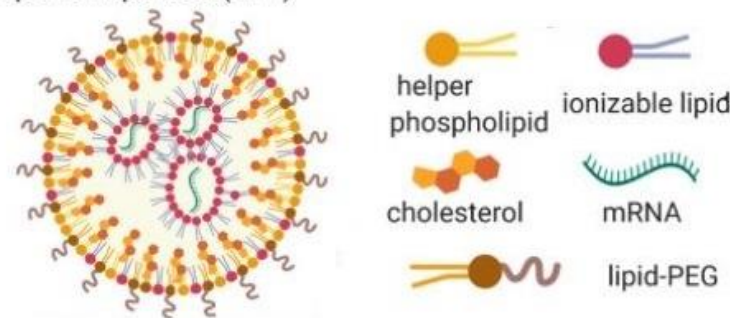
- 脂质纳米颗粒通过可离子化脂质负载mRNA片段，磷脂组成脂质体结构，固醇增强结构稳定性，PEG增强体内循环稳定性。可离子化脂质在较低pH范围内显示正电性，利于负电性的mRNA片段的负载，在生理环境种显示电中性，减小细胞毒性，在被抗原提呈细胞吞噬后，在内吞体的酸性环境中，将再次转化为正电性，利于mRNA的释放，可离子化脂质结构设计对负载量有很大影响；固醇，磷脂，PEG的相对比例对LNPs产生影响。企业通常会针对mRNA递送系统构筑专利，形成专利壁垒。

腺病毒不同型别人群流行率

腺病毒型别	中国流行率	欧美地区流行率	非洲地区流行率
Ad5	60%-82%	/	≈100%
Ad26	35%	<12%	88%
Ad11	<10%	<10%	20-30%
Ad35	<10%	<10%	20-30%
ChAd6（黑猩猩）	12%	/	/
ChAd7（黑猩猩）	13%	/	/
ChAd68（黑猩猩）	13%	/	/

LNPs构成示意图

Lipid nanoparticle (LNP)



■ 病毒样颗粒疫苗的抗原结构是影响其免疫原性及组装效率的关键，抗原结构取决于病原体与表达系统的契合度

- 病原体与表达系统的契合度决定了目的蛋白的表达效率，蛋白翻译后加工过程，规模化生产模式及成本，宿主安全性问题等。针对不同目的蛋白，应根据蛋白特定选择特定表达系统，常见的表达系统有：大肠杆菌表达系统，酵母表达系统，杆状病毒-昆虫细胞系统，哺乳细胞表达系统，具体差异见下表。
- 在获得表达的抗原蛋白后，通常需要经过纯化，复性，再组装，配合佐剂等后续步骤，形成完整的病毒样颗粒疫苗。
- 在成功开发表达载体形成VLPs平台后，可以在合适的疫苗种类上进行拓展。

四种表达系统用以生产VLPs疫苗的差异

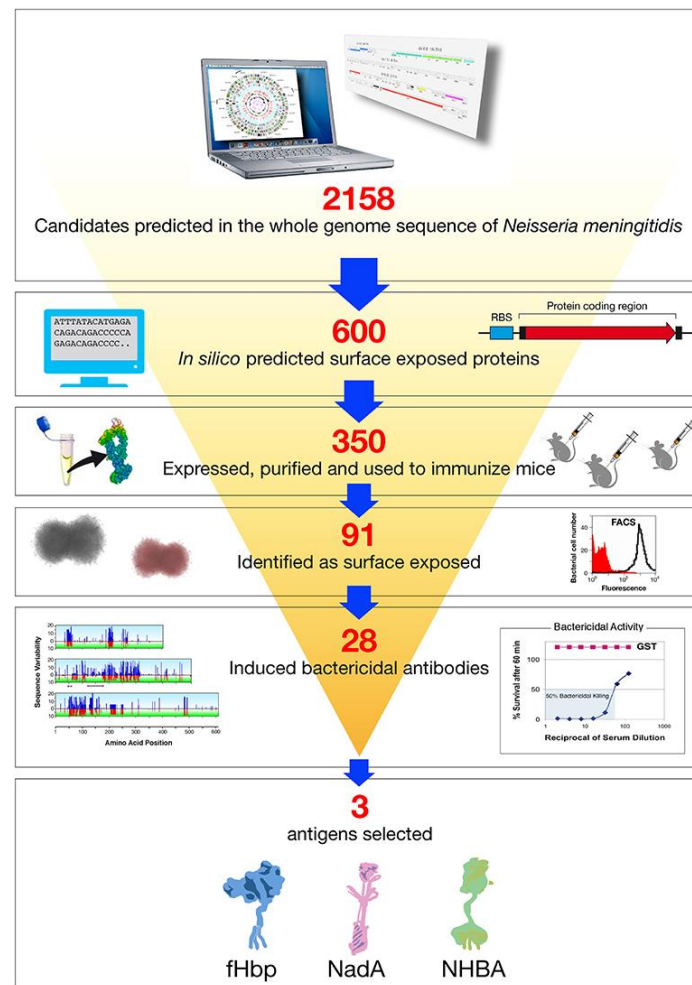
	大肠杆菌表达系统	酵母表达系统	杆状病毒-昆虫细胞系统	哺乳细胞表达系统
生产速度	☆☆☆☆	☆☆☆	☆☆	☆
产量	☆☆☆	☆☆☆☆	☆☆	☆
成本	☆	☆☆	☆☆☆☆	☆☆☆
不利因素	缺乏真核细胞系列细胞器，导致无法进行翻译后修饰，结构表达不完善导致组装效率低，需要进行复性后再组装	分泌的目的蛋白具备大量特殊糖基化位点，可能导致过表达后修饰	除去表达目的蛋白，杆状病毒颗粒也会同样表达，需要使用化学灭火剂除去杆状病毒的感染性及精细化提纯	细胞生产缓慢，表达目的单板产量低
应用实例	万泰生物2价HPV疫苗 馨可宁	MSD 4/9价HPV疫苗 Gardasil	GSK 2价HPV Cervarix	赛诺菲 乙肝疫苗 GenHevac B

■ 反向疫苗学指从病原体的基因组学出发进行抗原成分的筛选，缩短开发时间且可能发现保守抗原

- 传统方法确定抗原成分从病原体培养出发，收集表达的潜在抗原成分，或将病原体裂解以获取病原体上抗原成分，纯化后进行体外体内的免疫原性试验，最终确认抗原。基于培养及提纯过程本身有仅能识别含量丰富的抗原的局限，但某些病原体具有表达微量的保护性抗原，甚至有病原体的抗原仅在感染机体后表达，且传统方法确认抗原成分，开发疫苗周期较长，往往需要10年以上。反向疫苗学从基因组出发，通过计算机辅助计算，高通量筛选确认抗原成分，可发现表达微量的抗原，开发周期缩短为3-4年。
- 覆盖多个血清型的多价苗随价态上升而难度加大，抗原表位易突变的病原体例如丙肝病毒，HIV开发仍然空白，通过反向疫苗学筛选出保守抗原表位可解决此问题。
- 反向疫苗学中技术关键点在计算机辅助算法的高效性与精确性。

■ 举例：应用反向疫苗学开发B型脑膜炎球菌疫苗

- B型脑膜炎球菌荚膜多糖与人体神经组织具有同源性，针对荚膜多糖开发的疫苗会产生免疫耐受。
- 针对B型脑膜炎球菌，应用反向疫苗学筛选出2158个潜在抗原，经过层层筛选最终确认出3个保护性抗原，最终制成B型脑膜炎球菌疫苗Bexsero（GSK），2015年欧盟获批上市。
- 反向疫苗学正在应用在针对肺炎球菌及HIV保守抗原筛选上。

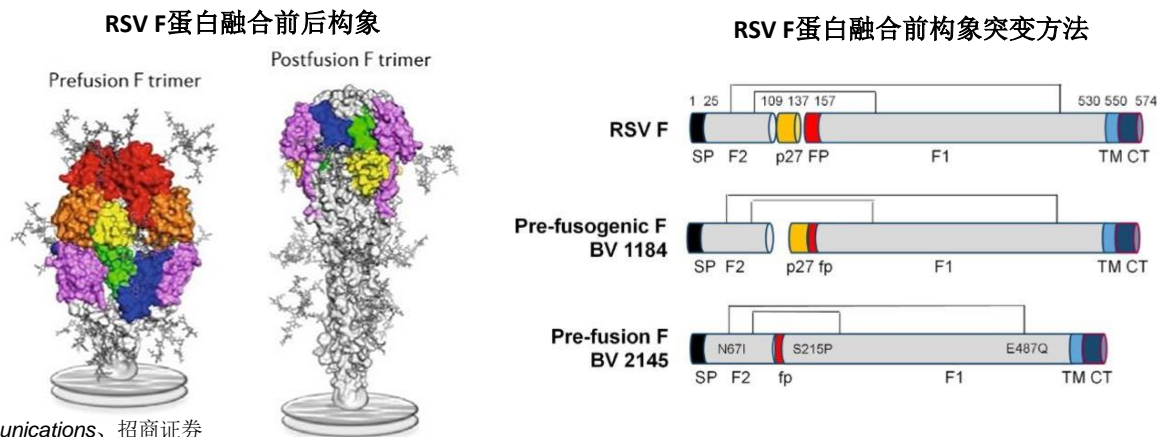


■ 抗原结构与野生型一致程度越高，免疫原性越强，疫苗开发成功率或有效性越高

- 抗原结构与野生型一致程度越高，抗原表位越丰富，诱导产生抗体的中和能力越强。
- 多种病原体抗原在与细胞融合前后构象不同（呼吸道合胞病毒，冠状病毒等），抗原以多聚体存在的形式（目前已知病原体有：流感病毒，呼吸道合胞病毒，麻疹病毒，风疹病毒，埃博拉，单纯疱疹病毒，EB病毒，萨拉热病毒，狂犬病毒，HIV）。最理想设计应保持抗原天然构象形式，对抗原进行结构上设计的技术称之为结构疫苗学。
- 对抗原结构的保持或设计通过具体点位的突变实现，决定突变位点体现设计能力，并需要注意避开专利问题。多聚体结构的保持需要构建特定表达体系，实现上技术壁垒更高。

■ 举例：基于pre-fusion F protein抗原结构的RSV疫苗设计

- 呼吸道合胞病毒抗原选取为F蛋白，分为融合前构象（pre-fusion F）及融合后构象（post-fusion F），Novavax公司的基因工程重组蛋白疫苗NVX757基于post-fusion F设计抗原，曾是呼吸道合胞病毒进展最快的疫苗，III期临床有效<50%，开发失败，现已针对pre-fusion F protein抗原构象进行重新开发。
- 目前RSV疫苗开发进度较快的有强生及Novavax，强生pre-fusion F抗原设计依靠N67I,S215P,E487Q突变（BV2145），Novavax重新开发的抗原设计进行了缺失突变（BV 1184），突变本身的设计具有技术壁垒，并且均进行了专利保护。

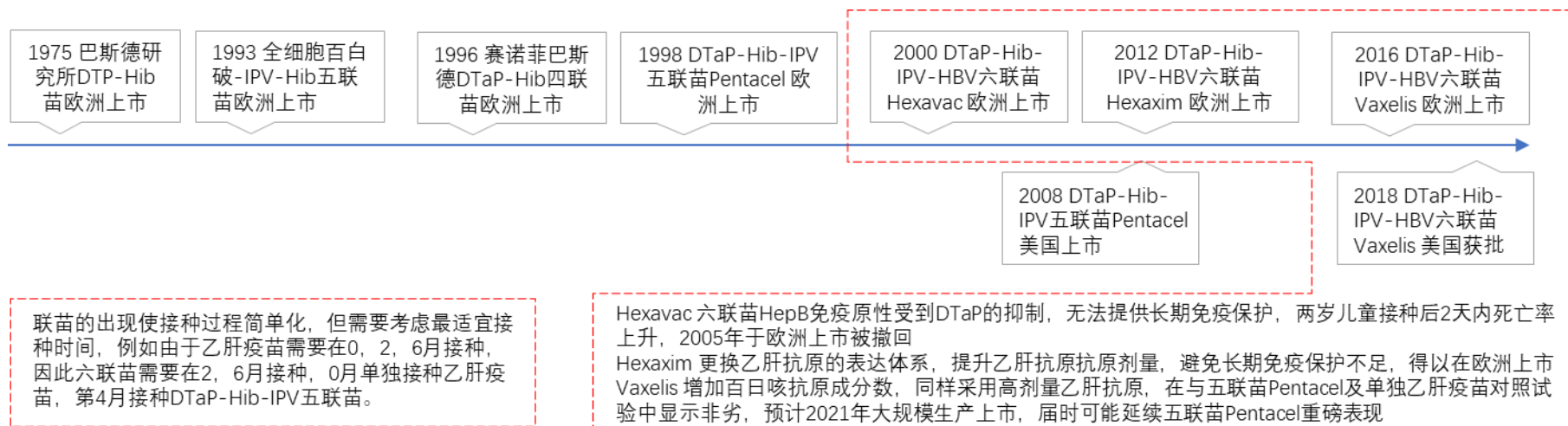


■ 联苗的发展对接种者来说具备必要性，对生产企业来说具备商业价值

- 随着越来越多疫苗被成功开发，各个国家免疫规划范围的逐渐扩大，一个学龄前儿童需要接种的疫苗剂次可达30余次，不仅加大了儿童接种疫苗的痛苦，也为医务工作者和家长带来负担，同时增加了免疫规划的管理运输等成本，联苗的出现具有必要性，而站在企业角度，联苗是形成差异化竞争的手段，且无需进行风险性创新，具有较好商业价值。

■ 技术上难点在于做好各单苗免疫效果的平衡，审批上以单苗为基础

- 目前联苗主要有以为百白破为基础和麻腮风基础的两类，技术上难点在于解决各抗原间相互影响免疫应答水平的问题及考虑接种时间的匹配。以百白破为基础的联苗目前产品线集中在赛诺菲-巴斯德手中，从巴斯德研究所1975年DTP-Hib苗上市，已经有40余年技术积累，更多联苗的发展是在已有联苗上逐渐增加品种。以麻腮风为基础的联苗掌握在默沙东手中，进一步发展为增加水痘的四联苗，具有同样迭代趋势。
- 在联苗的审批端，国内要求需要联苗中覆盖的单苗均进入III期临床后，联苗才能进行临床试验申请，对企业的单苗储备提出要求，后进入企业若想从联苗赛道进行追赶，需要跨越技术及审批时间差两道壁垒。
- 技术与审批两道壁垒叠加之下，已经建立起优势的企业将具有持续的优势。



如何理解当前市值

何处寻找长期信仰

- 1) 从人体免疫机制和病原体角度推导技术平台演进和未来品类潜力
- 2) 主流技术平台关键性技术探讨及企业技术优劣
- 3) 复盘国外行业和企业，探究中国行业远期格局及企业成长路径

- 在完成对体现企业竞争优势的技术关键点的讨论后，我们希望能够归纳出优秀疫苗企业的发展路径，技术储备是需要考虑的重要因素，但是构建疫苗企业竞争实力判断框架不应只站在技术角度，还需要叠加考量市场环境因素。国内疫苗行业现状处于行业发展阶段的成长早期，二类苗接种率，疫苗产品结构相较于成熟市场均有差距，疫苗行业现有市场规模**630**亿，现有行业空间测算**2262**亿，参与玩家重多，集中度较低。对疫苗行业格局未来的判断我们参考国际成熟市场，成熟疫苗市场由**GSK, MSD, 辉瑞, 赛诺菲**四家占据**70%**以上份额，形成高集中度格局的重要原因为买方的较强的话语权，优质疫苗通吃市场，国内疫苗企业对接接种点，针对同一病原体疫苗多品类共存，未来集中度提升预期来自疫苗品类结构升级，但节奏会相对缓慢。发展中国家疫苗接种的推动者及采购方为国际组织，疫苗经济性为其采购考量的主要因素，同样是国际市场的重要组成。疫苗行业的空间弹性在于新疫苗研发以及国际化预期，其中打入成熟疫苗市场对研发能力提出要求，需要做到全球创新或全球最佳疫苗品种，而销售体系相对不构成壁垒，打入发展中国家疫苗市场需要企业完成国际认证，以及疫苗具备优良性价比。
- 在对国内疫苗行业格局及空间进行判断后，通过对三类国际上有代表性的疫苗企业1) 疫苗巨头**GSK**，2) 疫苗行业后起之秀**Novavax**，3) mRNA企业**Moderna**进行复盘，分别对应国内相对成熟的疫苗企业，疫苗行业后入局者，mRNA企业，归纳总结三类国内疫苗企业预期发展路径，最终将成为我们站在投资角度判断国内疫苗企业竞争实力的依据。

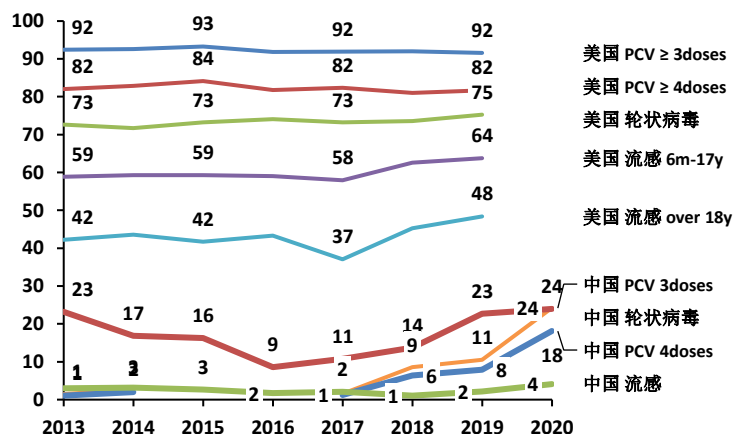
■ 我国二类苗覆盖率目前处于较低水平，近年来有逐年提升趋势

- 与美国对比，肺炎球菌结合苗在婴儿中接种率水平差距在3倍以上，轮状病毒疫苗接种率差距接近3倍，流感病毒疫苗接种率差距更为明显，中国明显偏低，但在接种率趋势上，近年来有逐年上升趋势（美国疫苗接种率数据来源于CDC公布，中国疫苗接种率数据为批签发推算，其中肺炎球菌结合苗按照注射3剂及4剂分别讨论，且不考虑存量人群，仅考量新生儿接种，新生儿数量按照1500万人计，实际情况考虑存量人群，接种率水平更低，轮状病毒接种率按照3剂计算，流感病毒理论接种人群考虑全部人口14亿）。

■ 从疫苗种类来看，中国二类苗品种与国际大品种品种差距较大

- 带状疱疹疫苗，B型脑膜炎球菌疫苗国内企业未有进入临床的管线布局，HPV4/9，四价脑膜炎结合苗，麻腮风-水痘四联苗没有国内企业产品上市。

中美部分疫苗接种率对比（%）



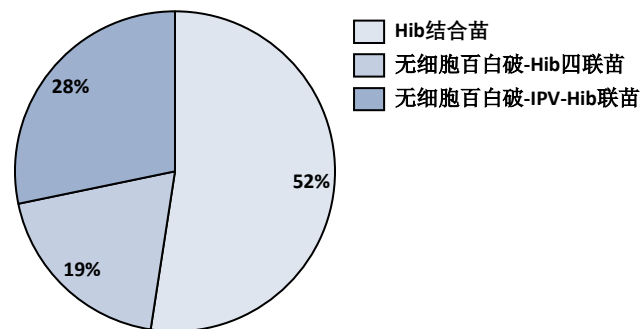
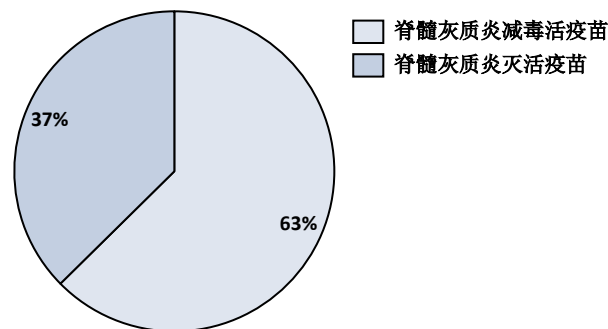
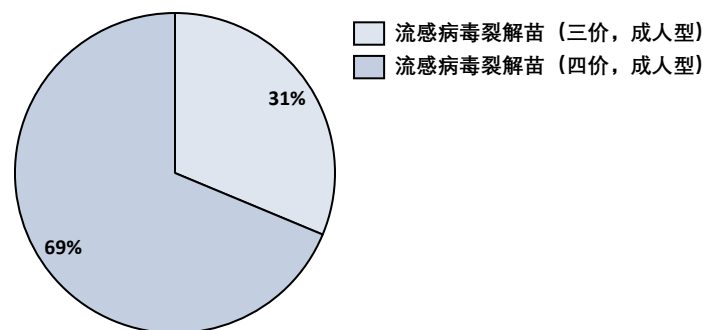
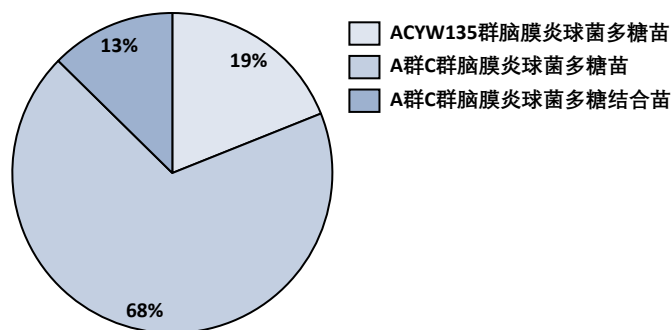
国际市场疫苗前十五大品种

排序	疫苗	生产企业	销售收入（百万美元）
1	PCV13	辉瑞	5847
2	HPV 4/9	MSD	3737
3	带状疱疹疫苗 (Shingrix)	GSK	2298
4	麻腮风水痘四联苗	MSD	2275
5	百白破-脊灰-Hib五联苗	赛诺菲	2265
6	四价流感疫苗	赛诺菲	2080
7	甲肝/乙肝疫苗	GSK	1110
8	百白破-HepB四联苗	GSK	931
9	PPV23	MSD	926
10	B型脑膜炎球菌疫苗 (Bexsero)	GSK	862
11	轮状病毒疫苗 (Rotateq)	MSD	791
12	四价脑膜炎结合苗 (Menactra)	赛诺菲	750
13	百白破疫苗 (Boostrix)	GSK	742
14	流感疫苗 (Flulaxal)	GSK	687
15	百白破疫苗 (Adacel)	赛诺菲	363

■ 国内疫苗市场产品结构上仍有弱势品种，存在升级替代预期

- 脑膜炎球菌疫苗会经历由多糖苗向结合苗的转变，目前国内市场还没有ACYW135群脑膜炎球菌结合苗，现有3中脑膜炎球菌疫苗均为被替代品种。流感疫苗将逐渐由三价向四价转变。脊髓灰质炎疫苗将逐渐从减毒活疫苗向灭活疫苗过度。含有Hib的联苗对Hib单苗有替代预期。

2020我国疫苗品类批签发各品种占比

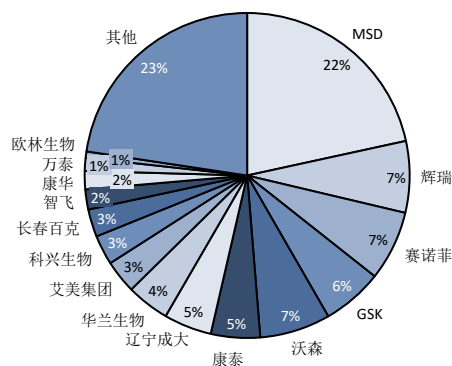


■ 以我国现有的疫苗种类来计算，国内疫苗行业市场空间2262亿

- 核心假设：考虑现有所有疫苗品种，按平均中标价与接种剂次分别计算每人金额，其中流感疫苗每年度接种，按照人均寿命75岁计算，总人口14亿，一类苗接种率100%，二类苗接种率50%，人用狂犬病疫苗固定市场空间35亿计，疫苗行业空间为2262亿。

■ 2020年根据批签发及中标价计算，我国疫苗产值为630亿，进口企业产值约262亿，占比40%

2020年我国疫苗市场各企业产值（按批签发计）占比



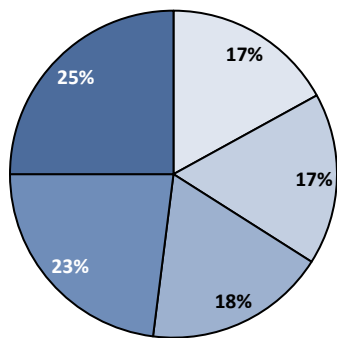
国内疫苗行业市场空间测算

疫苗种类	疫苗分类	单剂中标价	接种剂次	合计金额
0-18岁				
卡介苗	一类苗	24.4	1	24.4
重组乙肝疫苗	一类苗	7.2	3	21.6
甲肝灭活疫苗	二类苗	20	2	40
百白破-IPV-Hib五联苗	二类苗	599	4	2396
麻腮风三联苗	一类苗	24	1	24
ACYW135群脑膜炎球菌多糖苗	二类苗	62	2	124
乙脑减毒活疫苗	二类苗	37	2	74
PCV13	二类苗	698	4	2792
五价轮状病毒减毒活疫苗	二类苗	295	3	885
肠道病毒71灭活苗	二类苗	188	2	376
水痘减毒活疫苗	二类苗	148	1	148
四价流感病毒裂解苗	二类苗	128	18	2304
18岁以上				
HPV 9	二类苗	1298	3	3894
重组带状疱疹疫苗	二类苗	1598	2	3196
23价肺炎球菌多糖苗	二类苗	200	1	200
四价流感病毒裂解苗	二类苗	128	57	7296
总计（元）				23795
平均寿命假设（岁）				75
总人口假设（亿）				14
二类苗接种率				50%
意外用				
人用狂犬病疫苗	二类苗	按现有批签发量推算35亿		
市场空间（亿）				2262

■ 全球疫苗市场规模约400亿美元，葛兰素史克，默沙东，辉瑞，赛诺菲四家占据80%以上市场份额，优势苗种清晰

- 葛兰素史克佐剂技术遥遥领先，基因工程重组疫苗中带状疱疹疫苗独家，甲肝乙肝疫苗占据优势。默沙东率先研制出23价肺炎球菌多糖苗，HPV 4/9疫苗是其优势苗种。辉瑞从7价肺炎球菌多糖结合苗，到13价肺炎球菌多糖苗，再到管线中20价肺炎球菌多糖结合苗在肺炎球菌多糖结合苗上一直保持优势。赛诺菲在联苗，脑膜炎球菌结合苗上占据优势，产品之间错位竞争。
- 在四大疫苗企业发展历史中，收购动作常见于针对管线品种及关键性技术。

2019全球市场疫苗竞争格局



■ GSK ■ 辉瑞 ■ 其他
■ MSD ■ 赛诺菲

GSK

2005, 收购Corixa
获得重要疫苗佐
剂MPL

2005, 收购ID
Biomedical 获得
抗流感疫苗

2013, 收购Okairos AG
获得疟疾, HIV, 丙肝
病毒疫苗管线

2015, 收购瑞士疫
苗研发企业
GlycoVaxyn AG

2015, 用肿瘤业务线与
诺华置换获得除流感疫
苗外的疫苗业务, 其中
包含B型脑膜炎球菌疫苗

MSD

2014, 收购new
link旗下埃博拉
疫苗产品

2017, 收购疫苗生产
企业Matrix Separations
(疫苗工艺)

2019, 收购Immune
Design 增强在传染性疾
病和癌症领域疫苗研发
能力

2020, 收购Themis
Boiscience 麻疹病毒
载体平台

辉瑞

2006, 收购
PowerMed 布局
DNA疫苗

2007, 收疫苗
研发辅助技术
企业Coley

2009, 680亿美元收
购惠氏, 获得PCV13
及其他5种在研疫苗
管线

2014, 收购
Baxter 两种脑
膜炎疫苗

2015, 收购Redvax
GmbH获得候选CMV
疫苗, 收购GSK旗下
两款脑膜炎疫苗

赛诺菲

2008, 收购
Acambis plc 公司

2009, 收购印度疫苗
生产商Shantha
Biotechnics 公司

2010, 收购VaxDesign

2012, 收购NewPort
Lab, 增强其疫苗研
发技术

2017, 收购Protein
Science, 获得四价
流感疫苗

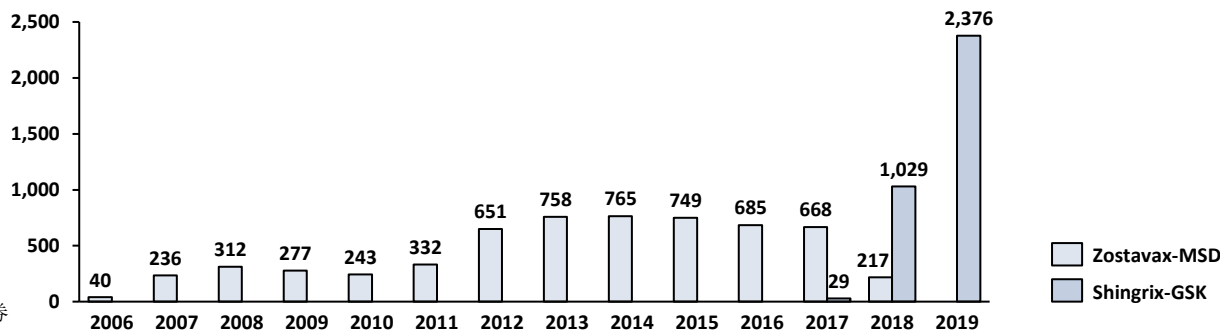
■ 成熟市场疫苗行业高集中度格局形成原因：支付方具有强话语权+产品结构以优势苗创新苗为主

- 美国体系中，美国免疫咨询委员会（ACIP）出具推荐疫苗品种，ACIP推荐具备很强的效力，被推荐的品种必须被纳入国家免疫规划和医疗健康保险，政府采购儿童疫苗数量占总量比例50%以上。
- 欧洲市场中，英国全面免费接种，英国卫生部是唯一合法疫苗买家；德国儿童疫苗接种费用由医保承担，德国卫生部授权疫苗防疫国家委员会确认推广疫苗种类；法国儿童疫苗接种费用由社会保险承担，儿童终端接种疫苗免费。
- ACIP推荐疫苗基于经济效益角度，有效性具有显著优势的疫苗经济效益更高，一旦被ACIP推荐，即迅速占领市场，具有**赢家通吃**的特点。同时疫苗产品本身安全性考量占比重较大，非明显优势疫苗市场端不具备优势；欧美市场产品结构以优势苗创新苗为主，已有大品种疫苗通常保护效果已经足够好，改良空间小；覆盖更多价态的升级苗，覆盖更多病原体的联苗是需要逐步积累发展；关键性技术例如佐剂等开发需要经验积累，因此巨头企业将持续掌握大部分市场。

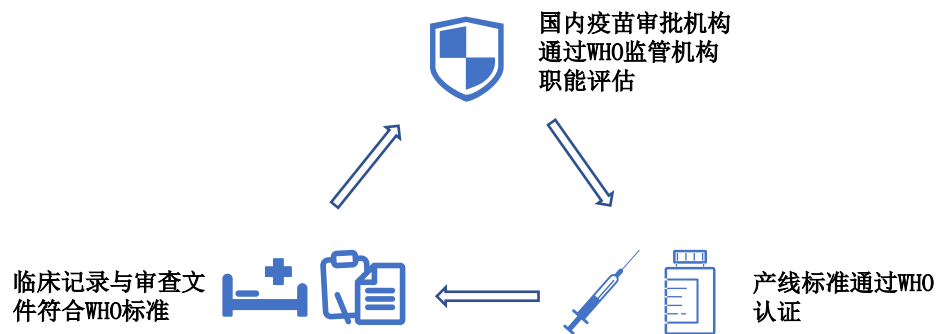
■ 小企业发展方向可以瞄准现有改良空间大的疫苗（例：流感病毒疫苗），目前开发空白疫苗（例：呼吸道合胞病毒疫苗），或进行新技术平台开发（例：mRNA疫苗），大企业则以合作方式入局

- BiondVax的流感疫苗M-001，Novavax的流感疫苗NanoFlu分别处于III期临床阶段，未来将与现有产品展开竞争。
- 巨头企业选择与新技术平台公司合作方式进行布局：CureVac的合作伙伴有赛诺菲，葛兰素史克；BioNTech合作伙伴有辉瑞；Moderna合作伙伴则有默沙东，其在治疗性疫苗领域与礼来，阿斯利康等同样有合作。

带状疱疹疫苗销售额（百万美元）（Shingrix2018年进入ACIP推荐替代 Zostavax）



- 在发展中国家尤其是相对贫困地区，疫苗通常由国际组织统一采购后发放
 - 国际组织主要有联合国儿童基金会(UNICEF)，全球疫苗免疫联盟(GAVI)，流行病防范创新联盟(CEPI)，UNICEF与GAVI提供财政支持推广疫苗全球化发展，CEPI资助针对贫困地区有强烈需求的疫苗的研发及采购分发，联盟成员包括捐助国政府，WHO，世界银行，盖茨基金会等。
- 进入采购目录的疫苗需要通过WHO“疫苗预认证体系”，通过认证后，生产成本将是重要考量指标
 - 疫苗预认证体系起于1987年，通过疫苗预认证是国际化销售的前提，“疫苗预认证”体系是涵盖生产，申报，审查全过程的认证体系，首先需要我国疫苗审批机构通过WHO国家监管机构职能评估，2011年3月，国家食品药品监督管理局通过了WHO国家监管机构职能评估，为中国疫苗生产企业向WHO申请预认证铺平道路，其次需要生产环境标准符合WHO要求，对企业来说需要构建标准产线，临床记录与审查文件符合WHO标准，可能需要在海外桥接临床。
 - 国际组织关注的疫苗是1) 在贫困地区发病率或致死率高的疫苗，如脊髓灰质炎(IPV)，可以导致肠道和腹泻疾病的伤寒/副伤寒杆菌疫苗，志贺氏菌疫苗，轮状病毒疫苗，霍乱弧菌疫苗等，可以导致肺炎的肺炎球菌疫苗，脑膜炎球菌疫苗，呼吸道合胞病毒疫苗，存在的大量患病人群的结核病疫苗等，2) 经济极高的疫苗，如HPV疫苗。
 - 在通过“疫苗预认证体系”认证后，国际组织考量的主要因素即为成本，成本较低的疫苗有较高的推广预期。



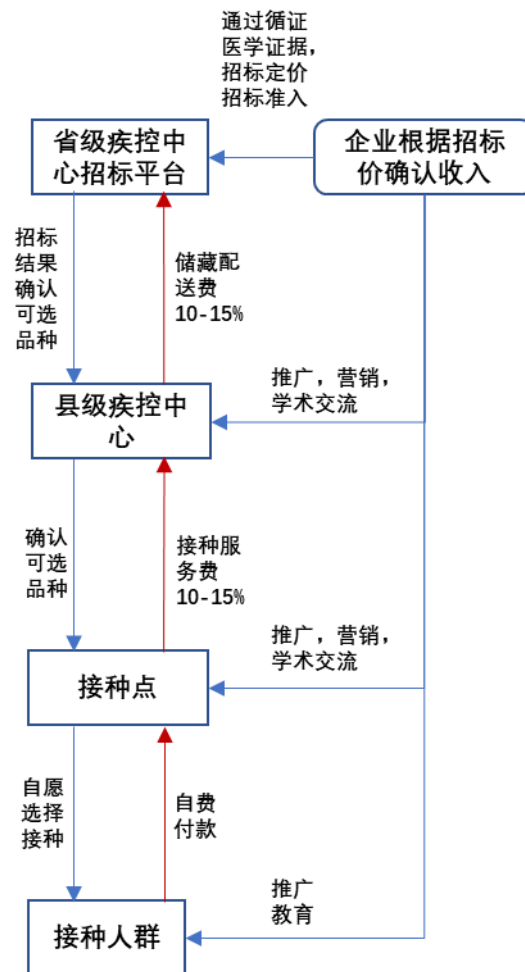
■ 国内疫苗市场存量玩家将会随着产品结构升级而做减法，但支付方相对分散，节奏上可能相对缓和

- 根据前述讨论，在我国二类苗产品中现有结构有较大的替代预期，在替代过程中，主要产品线为被替代产品的规模较小的企业将面临被淘汰整合的风险。
- 由于我国疫苗的市场准入机制为省级招标平台招标，企业对接各县区级CDC，覆盖接种点动销，接种点有较大的产品选择权，定价上，省级招标确定终端价格，县级CDC可以征收储藏配送费，接种点加收接种服务费。二类苗自费接种，因此存在销售空间，因此优势品种整体替代过程节奏上可能相对缓和。

■ 新企业同样存在依靠新品种或新技术平台入局的机会，借助成熟企业生产销售体系双赢局面更大

- 国内企业苗种未覆盖的空间更大，例如带状疱疹疫苗，例如B群脑膜炎球菌疫苗，关键性技术中佐剂技术，结构疫苗学技术均不成熟，技术平台上核酸疫苗平台刚刚起步，均为新企业入场提供机会。同样也正是由于支付方相对分散，销售上存在一定壁垒，同时疫苗产品生产上安全性要求高，审批严格，因此新入局企业与成熟企业合作将是比较好的模式。

二类苗流通及市场准入



■ 疫苗将保持价格稳定，并存在提价预期

- 提价可以由价次升级驱动，例如PCV由10价升为13价，可以由联苗覆盖驱动，例如百白破疫苗向百白破-Hib苗升级，可以由剂型转变驱动：例如转为冻干剂型，包装更换驱动：例如由西林瓶向预灌封转变，培养体系改变驱动：例如狂犬病疫苗转向人二倍体培养体系。

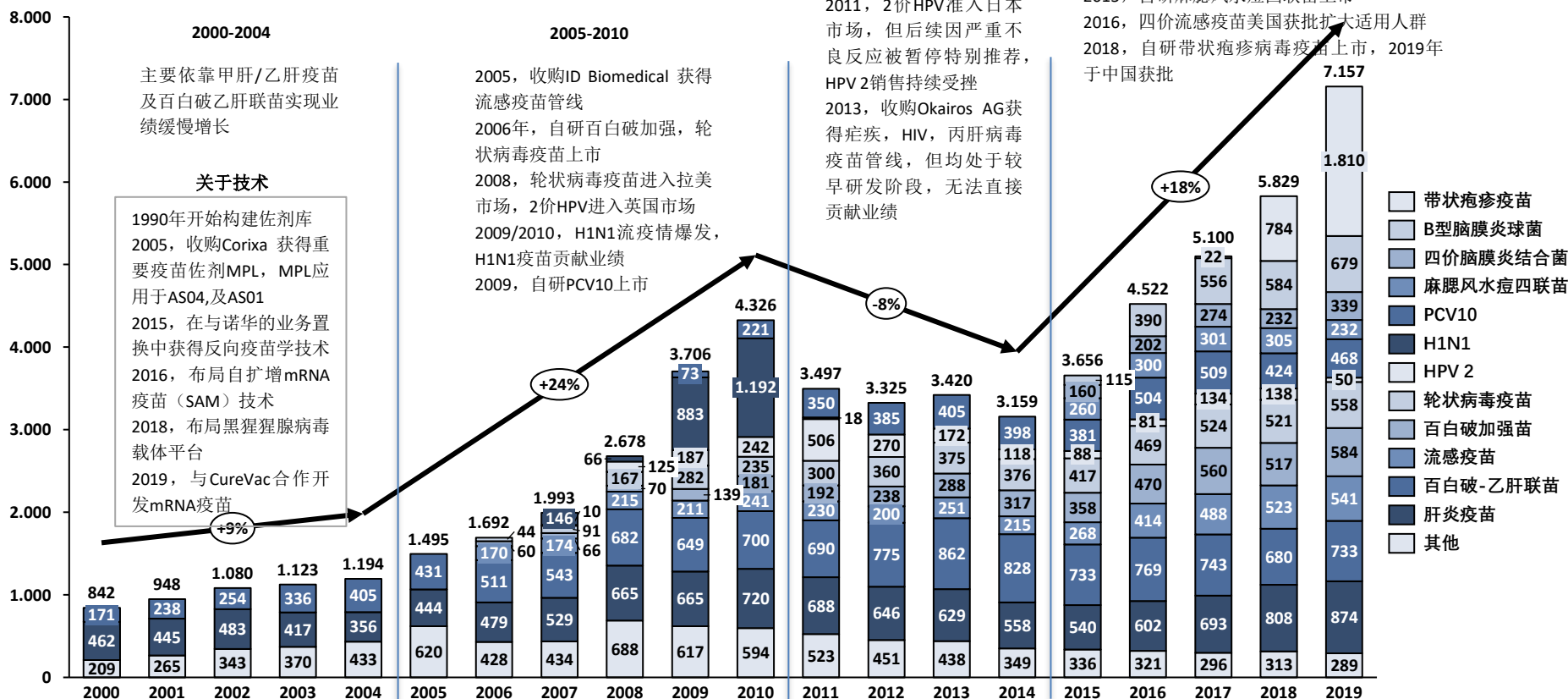
■ 疫苗行业量的增长由新疫苗的研发以及国际化驱动，国际化潜力回归疫苗本身品质

- 新疫苗种类不断覆盖将为疫苗行业提供量的增长，目前国内空白，国际市场已经有大规模接种的疫苗种类有B群脑膜炎球菌疫苗。
- 对国内疫苗市场来说，提价或新增疫苗使每人次使用金额提高2000元，国内市场空间在现有2200亿水平上提升10%（按新生人口计），如果研发成人用疫苗，空间更大，国际化空间看具体苗种，全球领先或独家疫苗潜在空间极大，可以达到10亿美元级别。
- 在疫苗国际化预期中，向成熟市场渗透需要疫苗临床保护效果占据明显优势，做到全球领先或独家创新疫苗，对企业研发能力提出高要求，同时在大买家的环境下，不需要过分担心销售问题；向发展中国家渗透，通过WHO“疫苗预认证体系”是硬性要求，因此需要从研发开始即做响应准备，并且应该关注是否具有成本优势。

■ 为什么选取GSK作为复盘标杆？

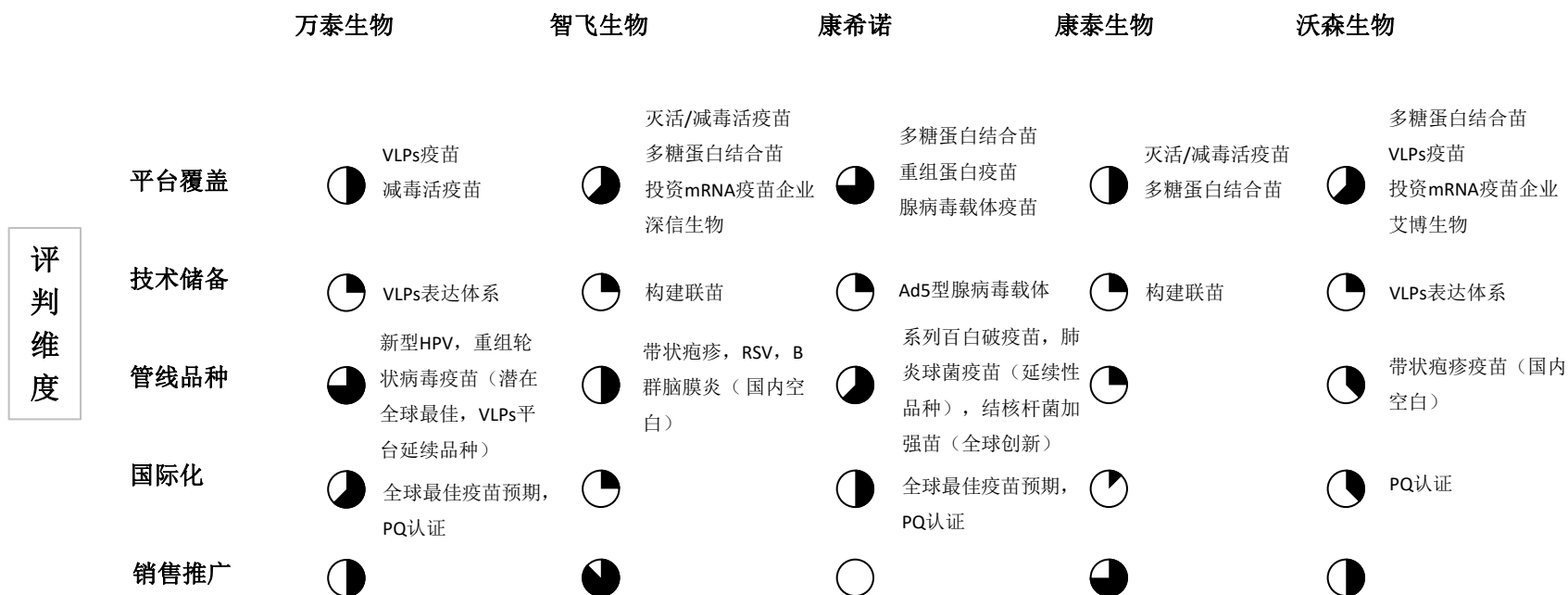
- GSK是疫苗业务营业收入第一的企业，营业收入的增长来源于外沿并购（流感疫苗，脑膜炎球菌疫苗），内生研发（带状疱疹疫苗，百白破加强苗，PCV10疫苗，2价HPV疫苗）与国际市场开拓。
- GSK是技术布局最全面的疫苗企业（佐剂技术，黑猩猩腺病毒载体，mRNA疫苗，反向疫苗学，结构疫苗学，联苗），对其关键技术来源复盘可以为国内企业提供参考。

GSK疫苗线销售额（百万英镑）



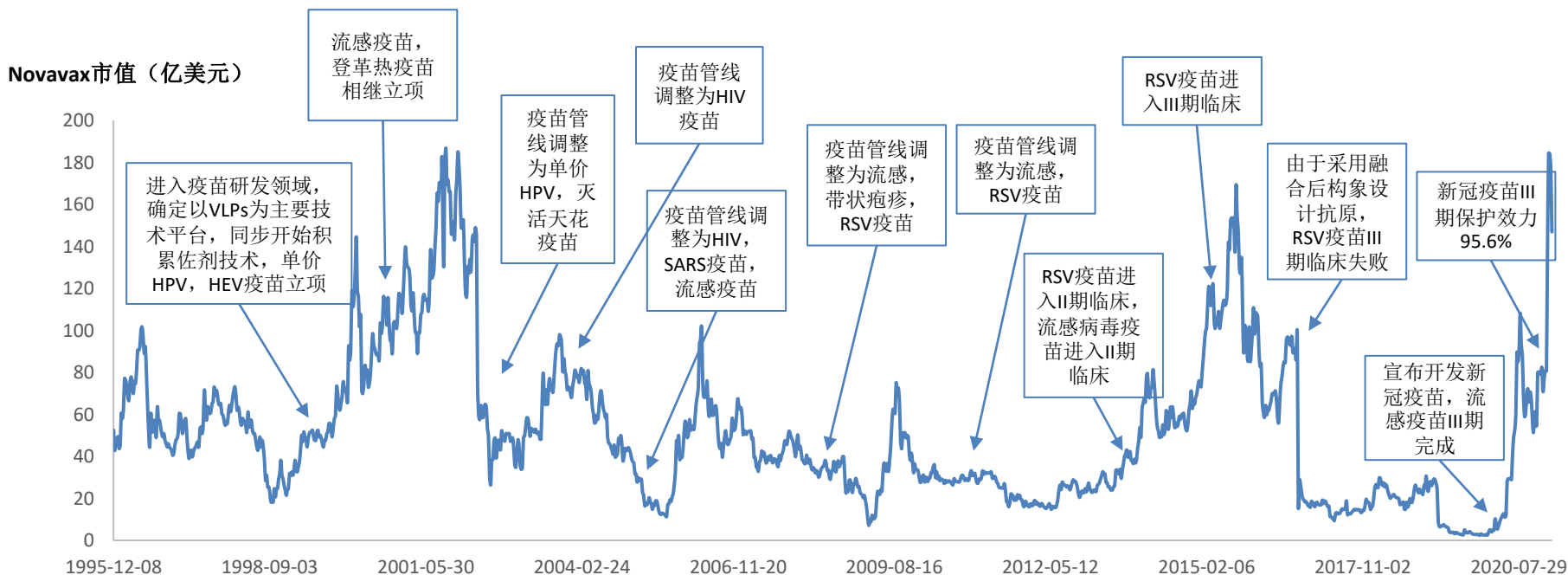
- 技术布局上，在自身优势领域不断通过自研与并购加深壁垒，同时对新技术抱以开放的态度研发接纳
 - GSK的佐剂技术是其研发成功带状疱疹疫苗的基础，其本身在佐剂领域无出其右，除去自身不断研发积累，同样采用收购的方式加深壁垒，例如带状疱疹疫苗关键佐剂AS01B中成分MPL来自收购，皂苷及磷脂配比来自其自研技术积累。
 - 面向未来发展趋势，GSK自研布局黑猩猩腺病毒载体，自我扩增型mRNA技术，并且与CureVac合作布局mRNA疫苗。
- 营收增长的驱动分为两类：1) 开拓新品种疫苗，2) 将已有疫苗产品不断拓宽市场
 - 在已有管线的基础上不断挖掘，GSK在婴儿用百白破疫苗的基础上研发10岁以上人群用百白破加强苗（辉瑞在PCV7基础上开发PCV13，进一步开发PCV20，MSD在4价HPV基础上开发9价HPV），相比完全针对全新病原体研发难度低，性价比高，包括在已有疫苗基础上开发联苗，GSK的百白破-乙肝联苗，麻腮风-水痘联苗。
 - 除去自我研发，关于疫苗品种的扩充可以采用收购的方式，GSK收购的流感疫苗，ACYW135群脑膜炎结合苗，B群脑膜炎疫苗均是成功商业化品种，GSK曾经自研流感疫苗，但进度相对落后，因此采用收购的方式进行防御。在收购过程中，需要注意收购疫苗的潜力，GSK收购的HIV，丙肝，B族链球菌，结核杆菌等项目已经停止研发。
 - GSK积极进行国际市场开拓，而国际化市场开拓顺利的前提是拥有优秀疫苗，优秀的疫苗对国家政府来说可以减少公共卫生开支，具有强烈的需求，通常可以通过快速审批途径，例如GSK的带状疱疹疫苗2018年FDA批准上市，2019年即进入中国市场，而国际化市场开拓是提升销售额的重要方式。
- 对于国内企业的借鉴：1) 对有未来发展趋势的平台，应该提前布局，在内生技术水平有限的情况下，可以采用收购，合作的方式：迭代性关键技术例如佐剂，联苗储备，自研追赶难度大，周期长，尤其适合采用合作的方式进行开发或技术引进；2) 在已有管线上不断挖掘潜力是性价比很高的研发路径，因此需要关注已有品种的拓展潜力，并布局有拓展潜力的品种；3) 采用收购的方式进行品类扩充可能面临标的受限问题，但是可以采用与科研机构合作的方式完成成果转化，同时收购也是面临新企业冲击很好的防御方式；4) 应该积极开拓国际化市场，前提是拥有较高品质的疫苗。

- 对标GSK的国内疫苗企业应为较为成熟的上市公司，判断比较优势在于1) 平台覆盖角度，未来能够保持研发持续性的企业一定是多平台覆盖布局的企业，2) 技术储备角度，技术储备是跨越疫苗技术平台或体现研发能力的基础，尤其注意企业是否有迭代性技术的积累，3) 管线品种角度，管线品种的可拓展性一定程度决定了企业的可持续性预期，品种重磅程度决定远期空间，4) 国际化角度，国际化是进一步打开市场空间的钥匙，国际化的基础是技术平台以及技术储备，能研发出全球创新或全球最佳疫苗品种向成熟市场拓展，或者具有高经济性品种向发展中国家拓展，5) 销售推广角度，在国内招标制以及对接接种点的疫苗销售体系下，销售推广能力是疫苗上市后快速释放业绩的保障。



■ Novavax作为美国疫苗行业的后进入者，开发创新疫苗并不顺利，通过新冠疫苗面开发完成破局，当前市值157亿美元

- Novavax成立于1987年，1995年上市，成立之初以激素类药物研发为主，1999年进入疫苗研发领域，属于疫苗行业内后进入玩家，在疫苗开发规划上选取品种均为未覆盖疫苗/有未满足需求的改进疫苗品种。
- 针对未有疫苗品种覆盖的病原体开发创新苗往往代表高研发难度，因此HIV，登革热疫苗研发均以失败告终，HPV疫苗，带状疱疹疫苗研发落后同期MSD，GSK脚步，后期均中止项目，RSV疫苗曾进度最快，但由于采用融合后构象的抗原设计，III期临床失败，后改用融合前构象的抗原设计重新开发RSV疫苗。
- Novavax的病毒样颗粒新冠病毒疫苗是其III期临床完成且进行上市申请的第一款疫苗，其III期临床保护效力显示为95.6%，中和抗体水平为处于在研及已上市新冠疫苗中前列，预计即将获批。同时Novavax的病毒样颗粒流感疫苗已完成III期临床，正在上市申请中。未来管线布局流感+RSV疫苗联苗，埃博拉病毒疫苗。



■ Novavax选择创新苗进行研发是正确的思路，但要接受高风险的事实

- 在发达国家赢者通吃的局面下，新玩家破局只能通过新疫苗和有巨大改进空间的疫苗，但同时代表高风险，需要企业具备一定抗风险能力，并坚持投入研发，Novavax在2017-2019年连续三年共亏损50亿美元，但研发投入仍保持在10亿美元以上。

■ 新冠疫苗的成功开发既是机遇使然，同时也离不开Novavax过往不断的技术布局与积淀

- Novavax高保护效力原因体现在其采用S蛋白融合前构象作为抗原成分，叠加Matrix-M佐剂的使用
- 将S蛋白进行融合前构象的保持的结构疫苗技术即来自RSV疫苗采用融合后构象的F蛋白作为抗原成分而失败的教训。
- 虽然在疫苗开发上接连受挫，但在公司开始布局疫苗业务时，即同步开始布局积累佐剂技术，VLPs疫苗平台也从2003年开始同HPV疫苗的研发进行积累，最终促成新冠病毒疫苗的成功。

■ Novavax对标国内疫苗行业新进入者，可以先将目光瞄准国外已经研发成功，但国内空白的疫苗品种控制风险，集中在某一技术领域进行深耕

- 比较典型的国外成功上市，但国内仍处空白的疫苗有重组带状疱疹疫苗，B群脑膜炎球菌疫苗。开发重组带状疱疹疫苗需要同步开发佐剂技术，B群脑膜炎球菌疫苗需要反向疫苗学技术，因此需要新进入者对相关技术进行布局。否则等此类疫苗在国内研发窗口期关闭，留给新进入者机会将进一步减少。
- 三叶草生物依靠自身储备的三聚体技术，在新冠疫苗的研发上已经显示出潜力，成都迈科康生物通过储备的疫苗佐剂技术，管线布局带状疱疹疫苗，计划近期申报临床，重组轮状病毒疫苗已经进行IND申请，管线规划路径合理。

■ Moderna成立于2010年，2018年12月上市，从上市至今市值从80亿美金上升至600亿美金

- 创始团队：Moderna创始团队背靠哈佛，MIT，具备顶级技术储备，能发掘mRNA技术在疫苗及治疗上的潜力。
- 技术原创与独立性：以技术为发展基础，开发出1-甲基假尿嘧啶修饰mRNA技术，于2014年获得专利授权，LNPs递送技术先由Acuitas引进后进行自主开发，目前，Moderna已在全球被授予了240多项专利保护期mRNA治疗领域的基础发明，涵盖化学修饰、递送系统物质组成、配比、路线管理和给药路径等等。
- 积极对外合作：从创立第3年开始，Moderna不断开展对外合作，合作对象包括阿斯利康，Alexion，MSD，福泰制药。
- 拥抱资本：Moderna自创立开始不断融资，IPO前累计融资17亿美元，IPO融资6亿美元，IPO后融资4.8亿美元，总计共融资约28亿美元。
- 全面管线布局：Moderna在预防性疫苗，癌症疫苗，罕见病，心血管疾病，自身免疫病等多个领域布局24各mRNA开发药物，12个步入临床研究。

Moderna市值（亿美元）



■ **Moderna企业定位绝不仅是mRNA疫苗企业，而是希望引领疾病预防与治疗的mRNA技术革命**

- 在研发新冠疫苗之前，Moderna在巨细胞病毒疫苗，癌症特异性疫苗，针对OX40L的免疫疗法的研发上已经推进至II期临床。从Moderna广泛覆盖的疾病领域上也能够看出企业本身定位绝对不止为疫苗企业，而mRNA技术在肿瘤特异性抗原领域，诱导细胞分化等方面确实具备潜力。

■ **拥有丰富的技术储备，才能在机会来临之时大展身手**

- 在新冠疫苗前，Moderna已经储备了mRNA修饰技术，LNPs递送技术，才能在新冠疫情爆发时做到快速响应，再利用mRNA疫苗本身仅需要序列即可进行疫苗开发的特点完成快速研发，生产，上市，最终转化为利润。

■ **在预防性疫苗的研发管线布局上，策略上瞄准有未满足需求的疫苗品种**

- 在Moderna的预防性疫苗管线中，主要包括两类，1）针对没有疫苗覆盖的病原体开发疫苗，主要包括巨细胞病毒疫苗，EB病毒疫苗，呼吸道合胞病毒疫苗，寨卡病毒疫苗，尼帕病毒疫苗，HIV疫苗，2）有升级空间的疫苗，主要包括流感疫苗。

■ **Moderna对标国内的mRNA企业，新冠疫情爆发是推动行业进展的大契机，多从预防性疫苗起家，重点关注其本身技术储备，管线设计，后续向多领域拓展规划**

- 目前国内mRNA企业有艾博生物、斯微生物、瑞博生物、蓝鹊生物、深信生物、珠海立凡达等，有新冠疫苗布局的企业有艾博生物，斯微生物，珠海立凡达，艾博生物进展最快，已经推进至II期临床。在技术储备上，分别拥有具有各自递送体系响应专利。
- 在其分别的管线布局上，艾博生物除去新冠疫苗，还有流感疫苗，带状疱疹疫苗布局，斯微生物布局流感疫苗，结核病疫苗布局，珠海丽凡达生物则布局流感病毒疫苗，呼吸道合胞病毒疫苗与狂犬病疫苗。
- 未来的mRNA技术将会面向预防与治疗需求全方位发展，关注国内mRNA企业在不同领域的规划进展。

- **研发不达预期风险：**疫苗行业研发具备一定不确定性，若研发不达预期，将对公司业绩造成影响。
- **商业化不达预期风险：**疫苗产品研发成功后，疫苗企业将对接各级疾控中心及接种点进行推广，若商业化不达预期，将对公司业绩造成影响。
- **国际化不及预期风险：**疫苗的国际化受到多方面因素影响，包括但不限于出口国政策，认证完成日期等，若国际化不达预期，将对公司业绩造成影响。
- **新冠疫苗不达预期风险：**随着新冠疫情逐渐得到控制及多品种疫苗集中上市，新冠疫苗价格及销售均可能受到影响，进而影响公司业绩。

负责本研究报告的每一位证券分析师，在此申明，本报告清晰、准确地反映了分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与，未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

孙 炜 医药行业首席分析师

Email: sunwei7@cmschina.com.cn

执业证书编号: S1090520030002

复旦大学金融学硕士，5年卖方研究经验，3年医疗咨询和PE投资经历。2020年2月加入招商证券，曾先后在CBC Group、国金证券担任医药分析师。

投资评级定义

公司短期评级

以报告日起6个月内，公司股价相对同期市场基准（沪深300指数）的表现为标准：

强烈推荐：公司股价涨幅超基准指数20%以上

审慎推荐：公司股价涨幅超基准指数5-20%之间

中性：公司股价变动幅度相对基准指数介于±5%之间

回避：公司股价表现弱于基准指数5%以上

公司长期评级

A：公司长期竞争力高于行业平均水平

B：公司长期竞争力与行业平均水平一致

C：公司长期竞争力低于行业平均水平

行业投资评级

以报告日起6个月内，行业指数相对于同期市场基准（沪深300指数）的表现为标准：

推荐：行业基本面向好，行业指数将跑赢基准指数

中性：行业基本面稳定，行业指数跟随基准指数

回避：行业基本面向淡，行业指数将跑输基准指数

重要声明

本报告由招商证券股份有限公司（以下简称“本公司”）编制。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告基于合法取得的信息，但本公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。除法律或规则规定必须承担的责任外，本公司及其雇员不对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失负任何责任。本公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。

本报告版权归本公司所有。本公司保留所有权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人均不得以任何形式翻版、复制、引用或转载，否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。



感谢聆听
Thank You