

生物制品

mRNA 疫苗究竟是“何方神圣”？

——新冠病毒疫苗研究系列 2

评级：增持（维持）

分析师 江琦

执业证书编号：S0740517010002

电话：021-20315150

Email: jiangqi@r.qlzq.com.cn

分析师 赵磊

电话：

执业证书编号：S0740518070007

Email: zhaolei@r.qlzq.com.cn

重点公司基本状况

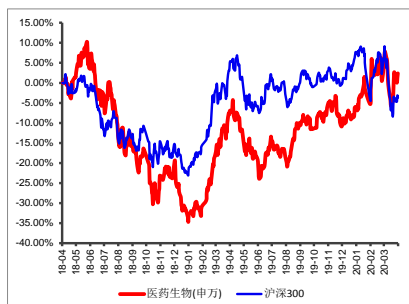
简称	股价 (元)	EPS				PE				PEG	评级
		2018	2019E	2020E	2021E	2018	2019E	2020E	2021E		
复星医药	33.87	1.06	1.30	1.43	1.74	32.0	26.13	23.65	19.42	1.63	买入
智飞生物	69.66	0.91	1.51	2.14	2.80	76.7	46.19	32.51	24.85	1.27	买入
康泰生物	126.21	0.68	0.89	1.22	2.09	186.	142.1	103.3	60.32	2.66	买入
华兰生物	51.20	0.81	0.91	1.22	1.43	63.0	55.99	41.81	35.76	2.23	买入
康希诺生 物-B	135.20	-0.90	-1.05	-0.50	0.17	--	--	--	--	--	未覆盖

备注：截止 2020.04.07

基本状况

上市公司数	319
行业总市值(百万元)	5065294.62
行业流通市值(百万元)	3832676.40

行业-市场走势对比



相关报告

1 专题研究报告：新冠病毒疫苗离我们有多远？-增持-(中泰证券_江琦_赵磊)-20200315

投资要点

- 2020年3月11日 Moderna 公司 mRNA-1273 获批临床，成为全球首个获批临床试验的新冠病毒疫苗。在上一篇报告《新冠病毒疫苗离我们有多远？》中，我们对新型冠状病毒疫苗研发概况进行梳理。此文我们主要对 mRNA 疫苗进行梳理，带大家了解 mRNA 疫苗究竟是“何方神圣”？
- mRNA 疫苗是什么？顾名思义，mRNA 疫苗就是以病原体抗原蛋白对应的 mRNA 结构为基础，通过不同的递送方式递送至人体细胞内，经翻译后能刺激细胞产生抗原蛋白、引发机体特异性免疫反应的疫苗产品。
- 为什么新冠病毒 mRNA 疫苗能第一个进入临床？相比于第一二代疫苗，mRNA 疫苗具有研发周期短（3-5 年）、相对安全性、免疫应答时间长、生产周期短（40 天）等优势。同时，mRNA 疫苗的应用需要解决其稳定性较差、容易被降解的问题。
- mRNA 疫苗是如何发挥作用的？（1）基于已获得的病原体抗原序列制备出对应的 mRNA，通过递送载体包裹 mRNA；（2）将其注射至人体；（3）mRNA 在细胞内释放并表达抗原蛋白，人体的免疫系统会识别这些特异性抗原，刺激人体产生免疫反应。
- mRNA 疫苗的生产流程和关键技术点是什么？ mRNA 疫苗的生产流程包括 mRNA 的合成修饰、递送和放大生产三个部分。其中，最核心的开发难点和关键技术点在于合成修饰（提高 mRNA 分子的稳定性，防降解）和递送系统（提高进入人体细胞的效率，使得产生抗原刺激人体产生免疫反应）。mRNA 的合成修饰部位包括 5'帽子结构、多聚腺苷酸 Poly(A)、非翻译区等，进而增强 mRNA 疫苗的稳定性提高半衰期。mRNA 的递送方式有载体递送、原位注射、物理递送等，脂质纳米颗粒（LNPs）递送因其独有的递送优势成为目前最常用的 mRNA 疫苗的递送手段。
- mRNA 疫苗主要应用在哪些领域？ mRNA 疫苗目前主要应用在肿瘤、传染性疾病和罕见病领域。（1）抗肿瘤 mRNA 疫苗：Moderna 的针对实体瘤的 mRNA-4157 与 BioNTech 的针对转移性黑色素瘤的 BNT122 进展最快，均已开展临床 II 期试验。（2）抗感染领域：进度最快的为 Moderna 针对巨细胞病毒的 mRNA-1647，处于临床 II 期。此外，受益于临床前研发时间短、产业化快等优势，mRNA 新冠病毒疫苗进度领先。
- mRNA 疫苗的临床安全性如何？ CureVac 公布的 mRNA 肿瘤疫苗 CV9202 的 I b 期数据以及 Moderna 公布的两项针对流感病毒 H10N8 和 H7N9 的 I 期数据结果表明 mRNA 疫苗在肿瘤和传染病领域的治疗上均具有良好的

耐受性和安全性。

- **mRNA 疫苗国内外头部企业有哪些？**国外企业以美国 Moderna Therapeutics、德国 BioNTech 及德国 CureVac 为主。国内起步相对较慢，领先企业有斯微生物。(1) **Moderna**：行业先行者，已有 3 个候选产品进入临床 II 期，获批首个新冠病毒 mRNA 疫苗临床。参考目前公布的临床试验方案，预计有望在 2020 年 6 月完成全部受试者接种，2021 年 6 月完成整体临床试验。(2) **BioNTech**：4 大免疫疗法平台，进度最快的产品已进入临床 II 期。其新冠疫苗产品 BNT162 与辉瑞、复星医药分别签署合作协议，预计在 4 月下旬启动临床试验。(3) **CureVac AG**：老牌 mRNA 疫苗研发企业，3 个产品进入临床 I 期。其新冠疫苗产品预计到 6-7 月申报临床。(4) **斯微生物**：新冠病毒 mRNA 疫苗处在临床前阶段。(5) **复星医药**：引进 BioNTech 的 mRNA 技术平台开发新冠病毒疫苗，临床前阶段。
- **投资建议**：如果新冠病毒疫苗能够成功研发并顺利实现产业化，将为民众提供新型冠状病毒免疫选择，同时为国家疾病预防控制贡献力量，建议关注相关企业**复星医药、智飞生物、康泰生物、康希诺生物-B**等。长期来看，2020 年起重磅爆款国产 13 价肺炎疫苗、2 价 HPV 疫苗逐步上市，疫苗认知度持续提升，推动行业继续保持较快增长，推荐**智飞生物、康泰生物、华兰生物**。
- **风险提示**：新冠肺炎临床试验进展不及预期的风险，同类产品竞争加剧风险，政策扰动风险。

内容目录

什么是 mRNA 疫苗?	- 5 -
mRNA 疫苗的组成.....	- 5 -
mRNA 疫苗是如何发挥作用的?	- 5 -
mRNA 疫苗技术的优势在哪里?	- 6 -
疫苗研发的技术路线有哪些?	- 6 -
mRNA 疫苗的优势和特点?	- 7 -
mRNA 疫苗的生产流程和关键技术点是什么?	- 8 -
mRNA 疫苗的生产流程	- 8 -
mRNA 的合成修饰——提高稳定性	- 8 -
mRNA 的递送——提高免疫效果.....	- 10 -
mRNA 疫苗主要应用在哪些领域?	- 11 -
抗肿瘤 mRNA 疫苗	- 11 -
传染病 mRNA 疫苗	- 11 -
针对罕见病的 mRNA 疫苗	- 12 -
mRNA 疫苗的临床安全性如何?	- 12 -
部分产品已公布临床 I 期数据, 显示良好的耐受性和安全性.....	- 12 -
mRNA 疫苗国内外主要企业有哪些?	- 13 -
Moderna Therapeutics: 行业先行者, 获批首个新冠病毒 mRNA 疫苗临床.....	- 13 -
BioNTech: 4 大免疫疗法平台, 进度最快的产品已进入临床 II 期.....	- 15 -
CureVac AG: 老牌 mRNA 疫苗研发企业, 3 个产品进入临床 I 期.....	- 16 -
国内 mRNA 疫苗领先企业——斯微(上海)生物科技有限公司.....	- 18 -
投资建议.....	- 18 -
刚需行业, 2020 年国产大品种进入放量期	- 18 -
风险提示.....	- 19 -
新冠肺炎疫苗临床试验进展不及预期的风险	- 19 -
同类产品竞争加剧风险	- 19 -
政策扰动风险.....	- 19 -

图表目录

图表 1: mRNA 在 DNA 与蛋白质之间充当桥梁的作用	- 5 -
图表 2: mRNA 疫苗在人体内的作用机理	- 6 -
图表 3: 常见疫苗研发技术路线.....	- 7 -
图表 4: 不同疫苗技术路线的特性对比.....	- 8 -
图表 5: mRNA 疫苗研发生产流程示意图	- 8 -
图表 6: mRNA 疫苗的分子结构设计	- 9 -
图表 7: mRNA 的修饰合成的步骤.....	- 9 -
图表 8: 经脂质体递送的 mRNA 疫苗在体内的释放过程.....	- 10 -

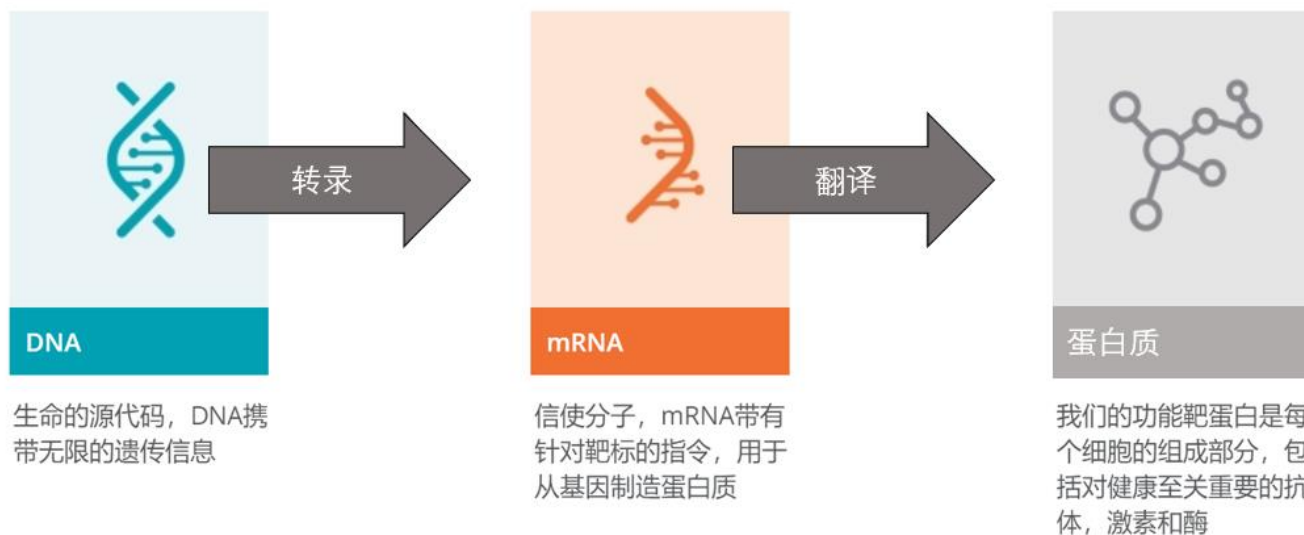
图表 9: 主要抗肿瘤 mRNA 疫苗的研发情况一览	- 11 -
图表 10: 主要传染病 mRNA 疫苗的研发情况一览	- 12 -
图表 11: 部分已完成的 mRNA 疫苗临床试验结果	- 13 -
图表 12: Moderna Therapeutics 在研产品管线一览	- 14 -
图表 13: Moderna 开发的全球首个新冠病毒疫苗 mRNA-1273 临床试验方案	- 15 -
图表 14: BioNTech 的 mRNA 疫苗研发管线	- 16 -
图表 15: CureVac 研发管线一览	- 17 -
图表 16: 斯微生物研发管线	- 18 -
图表 17: A 股疫苗相关业务公司一览	- 19 -

什么是 mRNA 疫苗？

mRNA 疫苗的组成

- mRNA 又称为信使 RNA, 在遗传过程中充当 DNA 与蛋白质之间的桥梁。顾名思义, mRNA 疫苗就是以病原体抗原蛋白对应的 mRNA 结构为基础, 通过不同的递送方式递送至人体细胞内, 经翻译后能刺激细胞产生抗原蛋白、引发机体特异性免疫反应的疫苗产品。

图表 1: mRNA 在 DNA 与蛋白质之间充当桥梁的作用



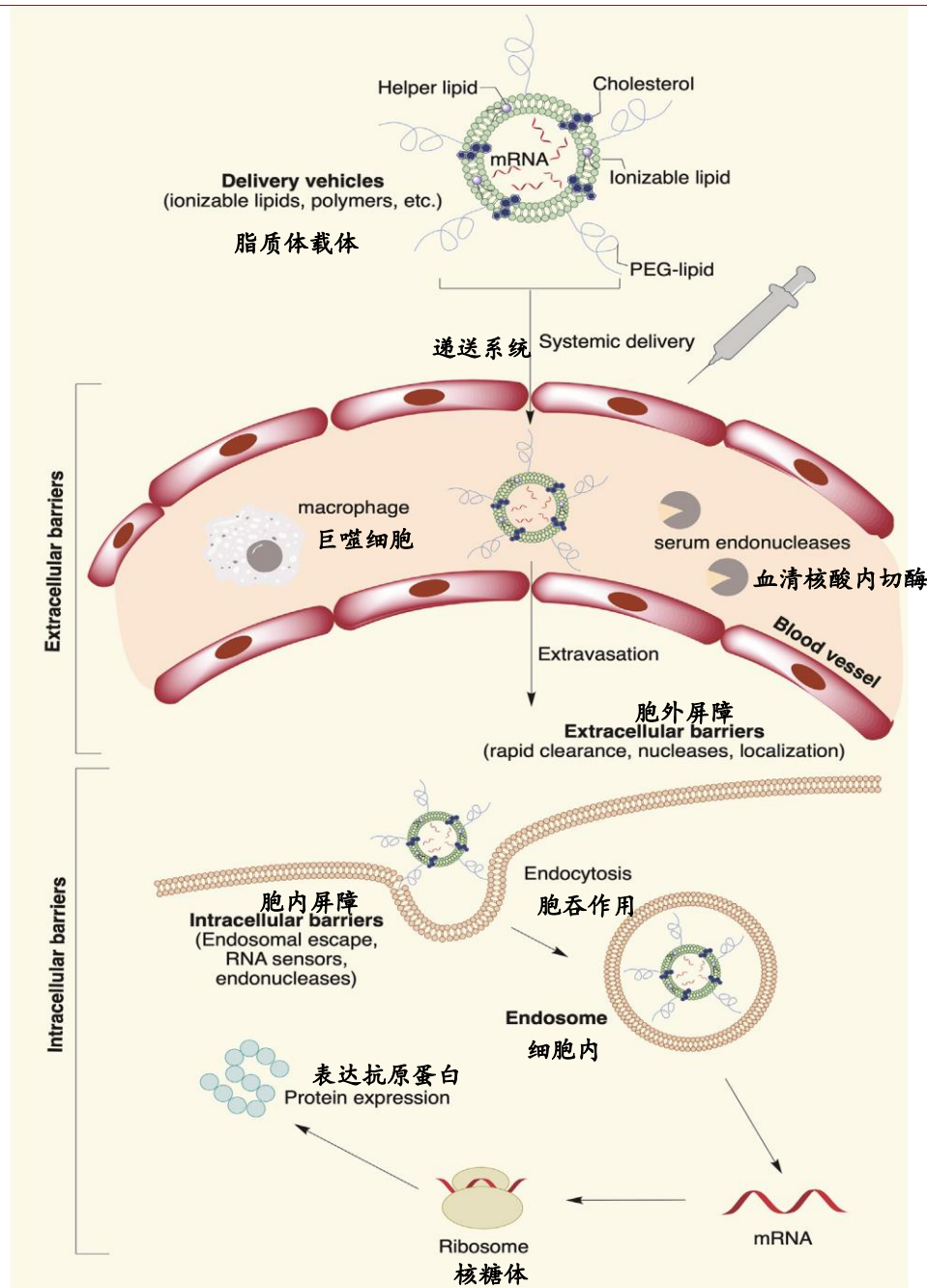
来源: CureVac AG 官网, 中泰证券研究所

- mRNA 疫苗的发现始于 20 世纪 90 年代, 美国科学家 Jon Wolff 团队将体外合成的 mRNA 经肌肉注射至小鼠骨骼肌内, 发现在骨骼肌细胞内有特定表达的蛋白生成, 产生免疫反应。之后, mRNA 相关诊疗方式开始研究应用。起初, mRNA 因其高免疫原性、低稳定性和生产制备的局限性受到限制。近年来随着 mRNA 合成、化学修饰和递送技术的发展, mRNA 的稳定性和翻译效率大幅提高, 免疫原性逐步可控, 在肿瘤免疫治疗领域和突发传染病领域显示出巨大的商业价值。

mRNA 疫苗是如何发挥作用的？

- mRNA 疫苗是通过以下步骤发挥免疫作用：
 - (1) 基于已获得的病原体抗原序列制备出对应的 mRNA, 通过各种脂质体递送载体包裹 mRNA;
 - (2) 将其注射至人体;
 - (3) mRNA 在细胞内释放表达抗原蛋白, 人体的免疫系统会识别这些特异性抗原, 刺激人体产生免疫反应。

图表 2: mRNA 疫苗在人体内的作用机理



1、通过各种脂质体递送载体包裹mRNA，可以保护mRNA且模仿病毒渗入细胞的机制

2、注射进入人体

3、包裹mRNA的脂质体胞吞进入细胞

4、mRNA在细胞内释放，利用人体的细胞器翻译表达抗原蛋白，刺激人体产生免疫反应

来源: Molecular Therapy Vol. 27 No 4 April 2019, 中泰证券研究所

mRNA 疫苗技术的优势在哪里？

疫苗研发的技术路线有哪些？

- **传统的灭活和减毒疫苗：**优点是免疫力持久、产量相对较高，但研发速度慢、筛选难度高，针对新型传染病病原体存在未知的不良反应以及高风险。
- **重组蛋白疫苗（基因工程亚单位疫苗的一种）：**是将可以表达病毒表面抗原的基因序列通过基因工程方式转入原核生物等表达系统中，在其表达抗原蛋白后进行提取纯化进而用于接种。优点在于生产工艺非常成熟，

安全性和稳定性都很好；缺点是免疫原性相对较弱、需要添加佐剂，且生产工艺较为复杂。重组蛋白疫苗是目前最为常用的疫苗开发技术，多个疫苗大品种是采用这个技术路线进行开发。

- **病毒载体疫苗（基因工程活载体疫苗）**：利用非致病性微生物搭载编码抗原蛋白的基因序列，直接递送至人体内，利用人体细胞生产病毒抗原并引起机体的特异性免疫反应。病毒载体疫苗具有相关的突发传染病疫苗的成功经验，目前的代表性品种是埃博拉病毒疫苗。
- **核酸疫苗（包括 DNA 疫苗、mRNA 疫苗）**：将编码抗原蛋白的基因序列与相关载体组合，直接递送至人体内，利用人体细胞生产病毒抗原蛋白并引起机体的特异性免疫反应。DNA 疫苗和 mRNA 疫苗在递送方式相对简单，且不会因为载体而引发机体免疫反应。但目前尚无用于人体的疫苗产品获批上市，因此对于该类疫苗的认知尚不够充分。

图表 3：常见疫苗研发技术路线

分类	类别	代表品种	原理	优点	缺点
传统疫苗	灭活疫苗	百日咳、乙脑、脊灰灭活苗等	灭活病原体	病毒不具有感染性，安全；保存方便，工艺简单	免疫效果一般低于减毒活疫苗，需要多次接种，需要添加佐剂
	减毒疫苗	脊灰减毒苗、水痘疫苗等	人工致弱或自然筛选弱毒株培养后制备	诱导包括体液免疫和细胞免疫，具有较强和持续长期的免疫力；接种方式多样	仍保留有一定的毒力，可能出现病毒毒力回复；通常采用真空冻干工艺，对保存和运输的要求较高
	亚单位疫苗	A 群脑膜炎多糖疫苗、流感亚单位疫苗	提取或合成细菌、病毒外壳的特殊结构，即抗原决定簇制成的疫苗	可以去除病毒颗粒中一些引起不良反应的成分，安全性和稳定性好	体积较小，免疫原性差，有些甚至是半抗原，需要与蛋白载体偶联后使用
新型疫苗	基因工程亚单位疫苗	乙肝疫苗、HPV 疫苗	将编码目标抗原的基因和载体质粒重组后转入受体中使之表达，提取表达的蛋白制成疫苗，包括病毒样颗粒疫苗（VLP）	安全性好，稳定性高	生产工艺复杂
	基因工程活载体疫苗	埃博拉病毒疫苗	使用非致病性微生物，通过基因工程插入特点病原体抗原决定簇基因，如腺病毒载体疫苗、痘病毒载体疫苗等	相对安全，可同时携带几种病原体基因进而同时免疫	接种者对病毒载体产生免疫反应
	核酸疫苗	暂无上市品种	将病原体抗原的基因与相关载体直接重组，注射入人体，如 DNA 疫苗、mRNA 疫苗	制备简单快速，免疫力持久	安全性尚有争议

来源：CNKI、智飞生物招股说明书，中泰证券研究所

mRNA 疫苗的优势和特点？

- 相比于第一二代疫苗，mRNA 疫苗具有研发周期短（3-5 年）、相对安全性、免疫应答时间长、生产周期短（40 天）等优势。《mRNA 疫苗的开发及临床研究进展》等文献认为，mRNA 疫苗保持了 DNA 疫苗能够表达胞内抗原的优点，同时克服了其免疫原性低、可能产生抗载体的非特异性免疫的缺点，且没有整合到宿主 DNA 的风险。但同时，mRNA 疫苗的应用需要解决其稳定性较差、容易被降解的问题。

图表 4: 不同疫苗技术路线的特性对比

疫苗种类	免疫原性	安全性	抗体特异性	成分	制备工艺	研发周期	生产周期	免疫应答特征	适应范围
减毒/灭活疫苗	强	低	低	不明确	简单	8年以上	5~6个月	细胞免疫、体液免疫	预防性疫苗
亚单位疫苗	弱	高	高	明确	复杂, 需要佐剂	8年以上	5~6个月	体液免疫或细胞免疫, 与佐剂有关	预防性疫苗、治疗性疫苗
核酸疫苗DNA	弱	有争议	低	明确	简单	3~5年	40天	体液免疫、细胞免疫	胞内菌感染预防及治疗性疫苗、肿瘤治疗性疫苗
mRNA疫苗	高	高	高	明确	简单	3~5年	40天		

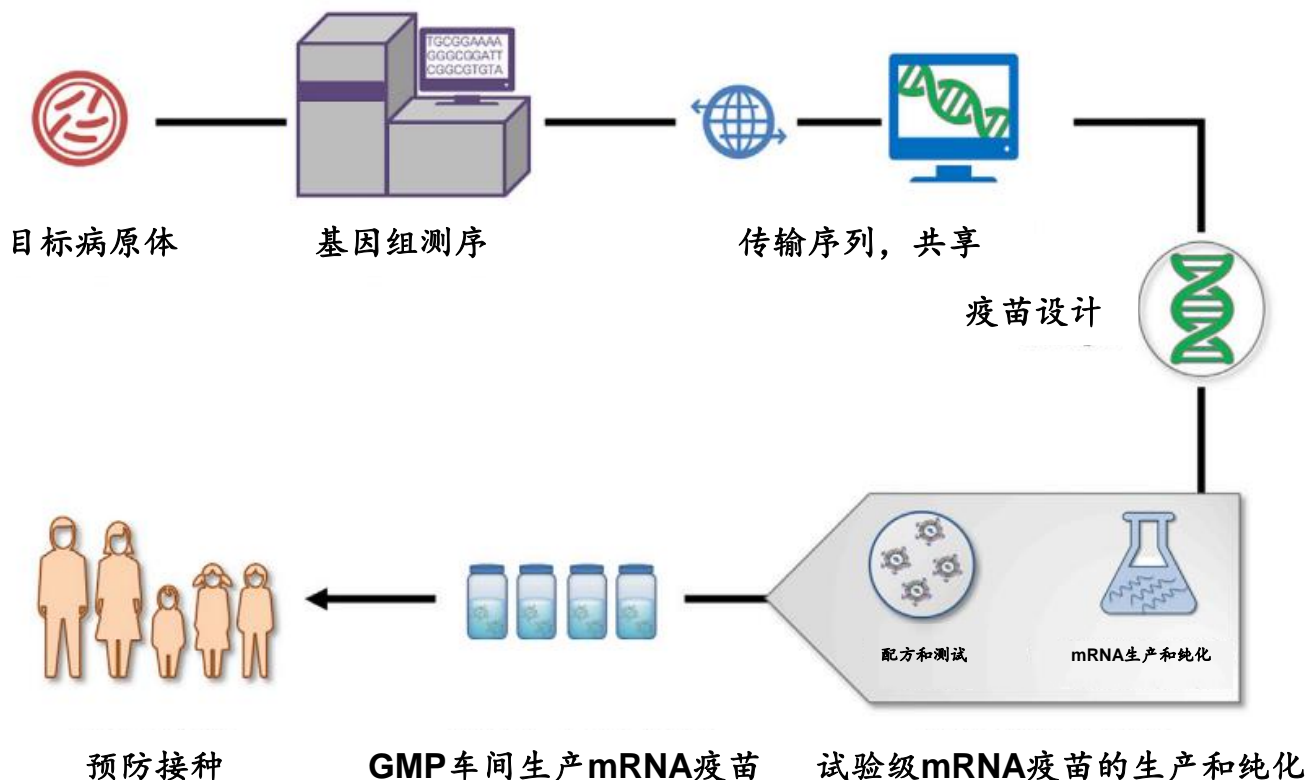
来源: China Biotechnology 2019, 39(11), 中泰证券研究所

mRNA 疫苗的生产流程和关键技术点是什么?

mRNA 疫苗的生产流程

- mRNA 疫苗的生产流程包括 mRNA 的合成修饰、递送和放大生产三个部分。其中, 最核心的开发难点和关键技术点在于合成修饰(提高 mRNA 分子的稳定性, 防降解)和递送系统(提高进入人体细胞的效率, 使得产生抗原刺激人体产生免疫反应)。

图表 5: mRNA 疫苗研发生产流程示意图



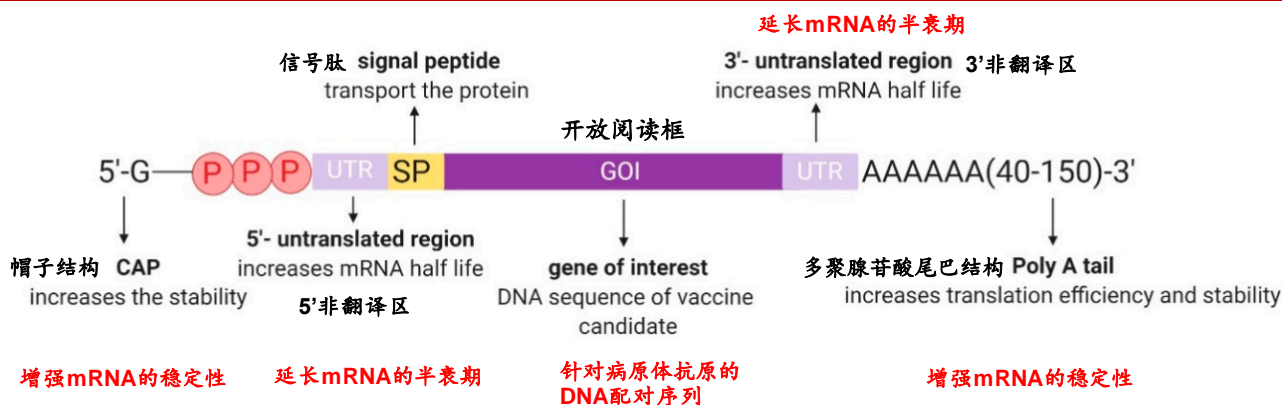
来源: Molecular Therapy Vol. 27 No 4 April 2019, 中泰证券研究所

mRNA 的合成修饰——提高稳定性

- (1) 利用基因工程制备出用于转录的质粒 DNA, 以编码特定 mRNA 序列, 关系到 mRNA 的稳定性。一般质粒 DNA 的分子结构包括 5'帽子

结构 (Cap), 5'非翻译区 (UTR), 信号肽区 (SP), 编码病原体抗原蛋白的开放阅读框(ORF)、里面包括抗原目的基因 DNA (GOI) 的配对序列, 3'非翻译区 (UTR) 和多聚腺苷酸 Poly(A)尾巴结构。其中 5'帽子结构和多聚腺苷酸 Poly(A)尾巴结构用以增强 mRNA 疫苗的稳定性的, 使其可以在在 5-25°C 中暴露数周至 36 个月仍能保持其全部生物活性。通过修饰 5'非翻译区和 3'非翻译区结构可以增强 mRNA 疫苗的半衰期, 延长疫苗的作用时间。

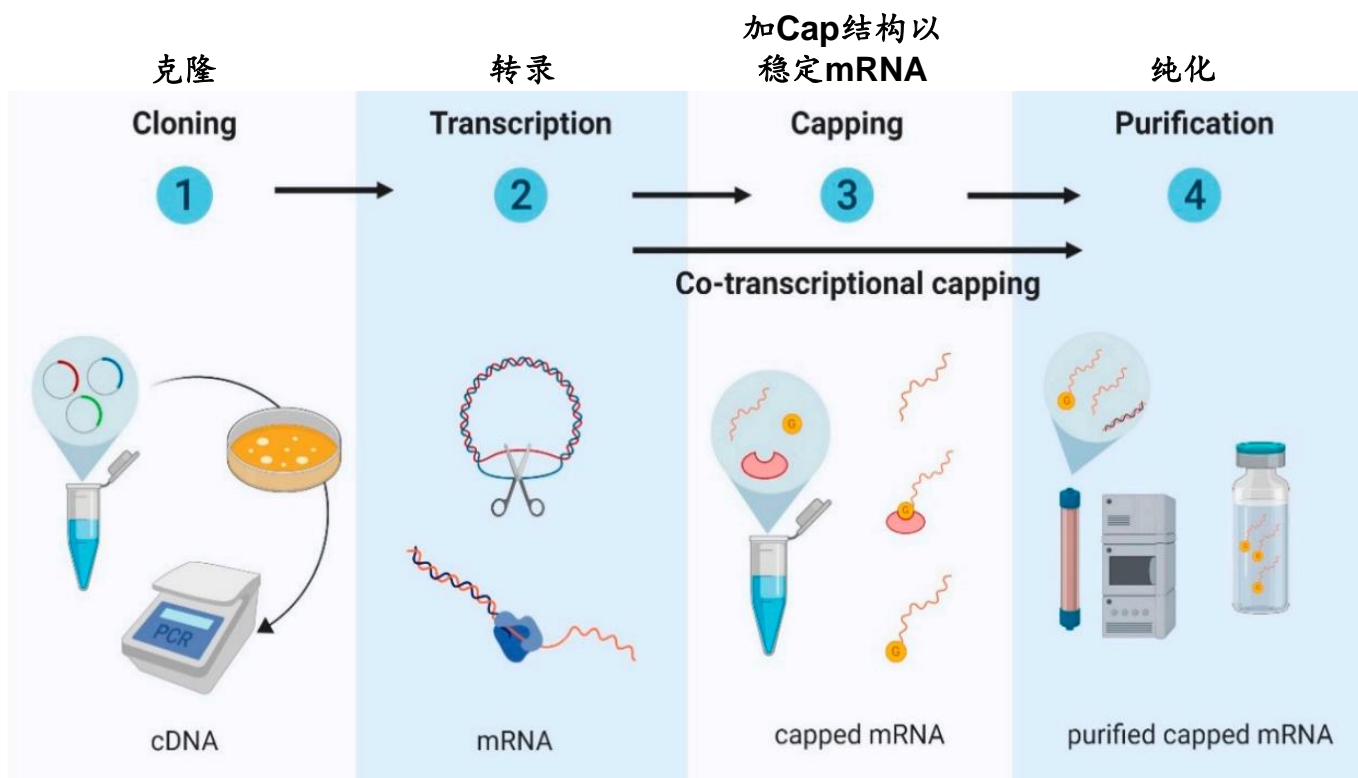
图表 6: mRNA 疫苗的分子结构设计



来源: Vaccines 2019, 7, 122, 中泰证券研究所

- (2) 以 DNA 为模板转录 RNA, 获得初始的 mRNA 分子。
- (3) 将帽子结构 (Cap) 添加至 mRNA 的 5'端完成 mRNA 的合成, 提高 mRNA 的稳定性;
- (4) 将合成的 mRNA 放入色谱柱中进行纯化, 除去杂质。

图表 7: mRNA 的修饰合成的步骤

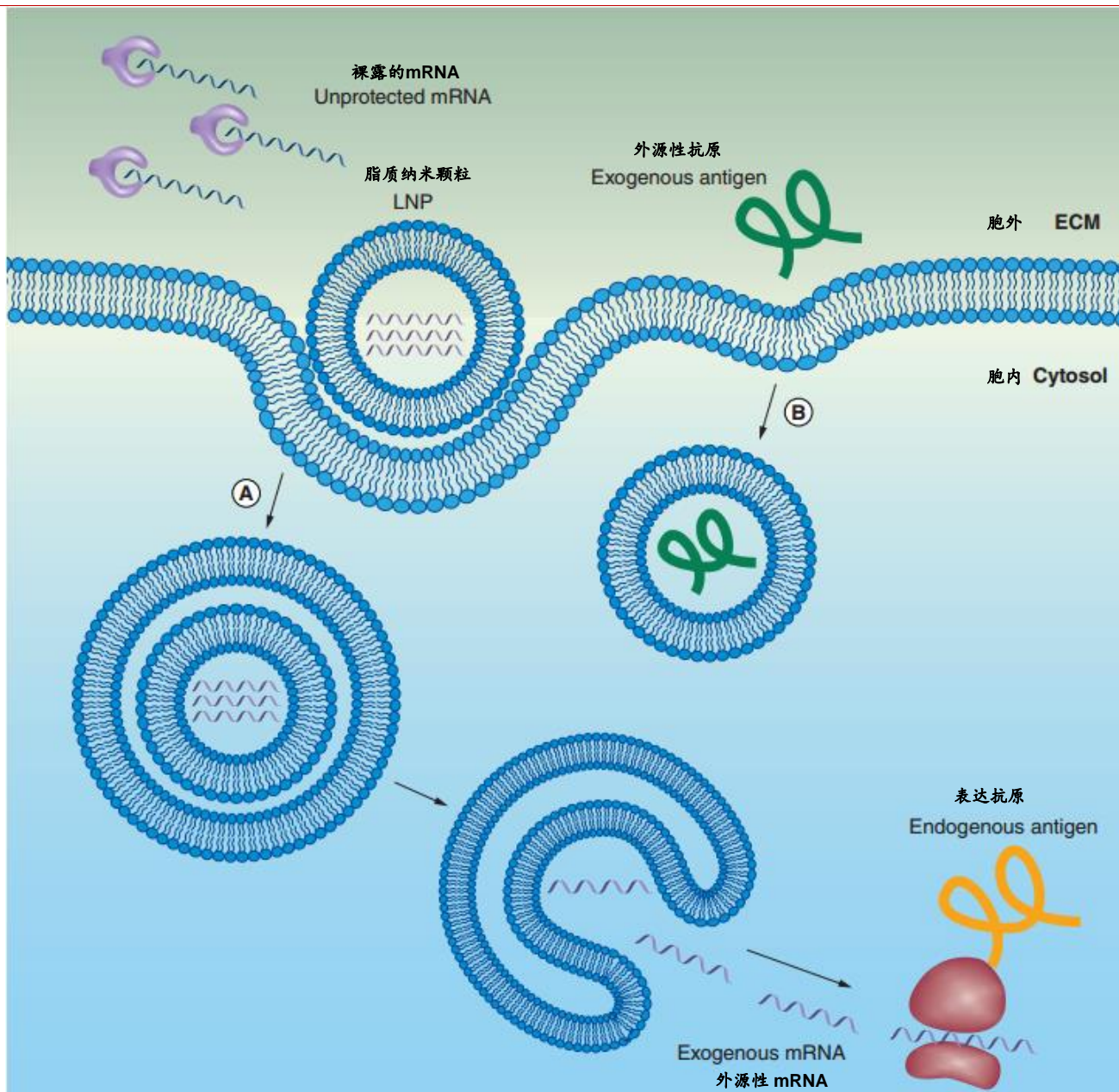


来源: Vaccines 2019, 7, 122, 中泰证券研究所

mRNA 的递送——提高免疫效果

- (1)利用载体递送:早期 mRNA 疫苗主要利用病毒作为载体进行递送,但由于病毒本身也会刺激人体产生免疫反应,可能会限制其运载能力。近年来非病毒载体如脂质体纳米颗粒(LNPs)、树状大分子、无机纳米粒子、阳离子细胞穿膜肽等应用广泛。其中,脂质体纳米颗粒(LNPs)具有独特的优势:1)为球形囊泡,可将 mRNA 包裹在内,防止核酸酶的水解。2)结构类似于细胞膜的脂质双分子层,易与细胞融合,转染效率高。3)载样量大,可递送各种大小片段的 mRNA。4)不具有生物特性,不产生免疫反应。因此,脂质体递送是目前最常用的 mRNA 疫苗递送手段。

图表 8: 经脂质体递送的 mRNA 疫苗在体内的释放过程



来源: Ther. Deliv. (2016) 7(5), 中泰证券研究所

- (2) 原位注射: 是直接将裸露的 mRNA 注射在皮下、淋巴结、瘤内等部位。

- (3) 物理递送：除了以上两种方法，还有使用物理方法使得 mRNA 穿透细胞膜，比如电基因枪、电穿孔法等。

mRNA 疫苗主要应用在哪些领域？

抗肿瘤 mRNA 疫苗

- 抗肿瘤 mRNA 疫苗根据作用机理一般分为两类，基于树突状细胞(DC)给药的 mRNA 疫苗和直接注射的 mRNA 疫苗。(1) DC 疫苗：通过体外转录后的 mRNA 转染至 DC 后，在细胞质中翻译形成抗原，和 DC 细胞作用激活 DC 细胞。将已激活的 DC 细胞注入人体，激发体内免疫系统应答，达到杀死肿瘤细胞的目的。(2) 直接注射的 mRNA 疫苗：以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 作为佐剂，将编码相关抗原的 mRNA 皮下注射入患者体内，从而刺激机体产生抗原抗体，抑制癌细胞的增长。
- 目前临床上抗肿瘤 mRNA 疫苗主要有 Moderna Therapeutics、BioNTech SE 及 CureVac AG 三家企业在研，其中 Moderna 的针对实体瘤的 mRNA-4157 与 BioNTech 的针对转移性黑色素瘤的 BNT122 进展最快，均已开展临床 II 期试验。

图表 9：主要抗肿瘤 mRNA 疫苗的研发情况一览

公司名称	候选药物	项目内容	适应症	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	上市
Moderna	mRNA-4157	个体化肿瘤疫苗	实体瘤			√		
	mRNA-5671	KRAS 疫苗	结直肠癌，非小细胞肺癌，胰腺癌		√			
	mRNA-2416	OX40L 疫苗	实体瘤或淋巴瘤，晚期卵巢癌		√			
	mRNA-2752	OX40L、IL-23、IL-36γ 疫苗	实体瘤或淋巴瘤		√			
	MEDI1191	IL-12	实体瘤		√			
BioNTech	BNT111		晚期黑色素瘤		√			
	BNT112		前列腺癌		√			
	BNT113	FixVAC (多种癌症抗原联合)	HPV16 阳性的头颈癌		√			
	BNT114		三阴性乳腺癌		√			
	BNT115		卵巢癌		√			
	BNT116		NSCLC	√				
	RO7198457 (BNT122)	iNeST (病人特异性抗原)	和免疫检查点抑制剂联用治疗转移性黑色素瘤			√		
CureVAC	SAR441000 (BNT131)	IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFNα 疫苗	实体瘤		√			
	CV8102	自佐剂 mRNA 疫苗	黑色素瘤，腺样囊性癌，皮肤/头颈部鳞状细胞癌		√			
	CV0903	瘤内混合物鸡尾酒疗法	实体瘤	√				
	礼来合作	新抗原 (未披露)	-	√				
		CV9202 (B11361849)	TLR7/8/RIG-1 疫苗	非小细胞肺癌		√		

来源：Clinical Trials, 公司主页，中泰证券研究所

传染病 mRNA 疫苗

- 针对传染性病原体开发预防性疫苗是控制和阻止流行病大规模爆发的关键。传统的疫苗通常建立在整个病毒株的基础之上，包括减毒疫苗、灭活疫苗，也有基于病毒蛋白亚单位的重组蛋白疫苗。虽然这些传统疫苗在许多疾病的预防上起到了重要作用，但是面对急性暴发的传染病，例如此次的新型冠状病毒，传统疫苗的研发和生产周期太长，难以满足控制疫情的需要，因此我们需要更加有效、更加通用的疫苗开发平台，而

mRNA 疫苗就是破局的一个潜在方案。mRNA 疫苗能够靶定病毒的保守区域,直接在细胞中表达产生特定抗原,激活机体的免疫应答产生抗体,从而达到预防传染性疾病的目。

- 目前开发的传染病 mRNA 疫苗主要针对流感、呼吸道合胞病毒 RSV、HIV 等,其中进度最快的为 Moderna 针对巨细胞病毒的 mRNA-1647,处于临床 II 期。此外,针对 2019 年新冠病毒也开发了相关疫苗。

图表 10: 主要传染病 mRNA 疫苗的研发情况一览

公司名称	候选药物	针对病原体	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	上市
Moderna	mRNA-1647	巨细胞病毒 (Cytomegalovirus)			✓		
	mRNA-1893	Zika 病毒		✓			
	mRNA-1172	老年人呼吸道合胞病毒 (RSV)		✓			
	mRNA-1777	老年人呼吸道合胞病毒 (RSV)		✓			
	mRNA-1653	人偏肺病毒和副流感病毒 3 型		✓			
	mRNA-1345	儿童呼吸道合胞病毒 (RSV)	✓				
	mRNA-1851	H7N9 流感		✓			
	mRNA-1189	EB 病毒	✓				
	mRNA-1273	2019 新冠病毒 (SARS-CoV-2)			✓		
BioNTech	BNT161	流感	✓				
	BNT162	2019 新冠病毒 (SARS-CoV-2)	✓				
	暂未定	HIV	✓				
	暂未定	结核杆菌	✓				
CureVAC	CV7202	狂犬病病毒		✓			
	CV7301	流感	✓				
	CEPI 赞助	2019 新冠病毒 (SARS-CoV-2)	✓				

来源: 公司主页, 中泰证券研究所

针对罕见病的 mRNA 疫苗

- 除肿瘤和传染性病外, mRNA 疫苗同样应用于罕见病治疗领域, 如 Moderna 公司用于治疗甲基丙二酸血症 (MMA) 的 mRNA-3704 和治疗丙酸血症 (propionic acidemia, PA) 的 mRNA-3927 等。
- mRNA-3927 项目: 丙酸血症是一种罕见的遗传性代谢紊乱, 由线粒体酶丙酰辅酶 A 羧化酶 (PCC) 缺陷所致, 患者呈现包括肌肉张力弱、喂养不良、呕吐以及更严重的心脏异常, 癫痫和昏迷等症状。重症患者唯一有效的治疗方法是肝脏移植。由于 PCC 酶的复杂性需要线粒体定位, 目前还没有批准可治疗丙酸血症的根治性疗法。mRNA-3927 通过编码线粒体酶丙酰辅酶 A 羧化酶的 α 和 β 亚基, 经由脂质纳米颗粒递送进患者体内, 尝试使机体恢复 PCC 酶表达功能。该产品计划在美国和欧洲启动一项开放标签、多中心、剂量递增 I/II 期临床试验。

mRNA 疫苗的临床安全性如何?

部分产品已公布临床 I 期数据, 显示良好的耐受性和安全性

- CureVac 公司的 mRNA 肿瘤疫苗 BI1361849(CV9202) I (b) 期数据: 在入组的 26 位患者中仅有 4 位患者 (15.4%) 出现了 ≥ 3 级不良反应事件 (AEs), 其中两例为疲劳症状, 一例吞咽困难, 一例出现发热症状。达到预先设定患者的 ≥ 3 级不良反应事件率 $\leq 30\%$ 的主要终点, 且没有患者出现免疫细胞因子风暴或死亡等临床紧急不良反应事件 (TEAEs)。试验达

到主要终点。

- Moderna 公司的针对 H10N8 流感的 mRNA 疫苗临床 I 期数据: 201 位受试者中有 124 位(61.7%)出现了上呼吸道感染, 背痛, 咽炎和口痛等轻微不良反应, 没有严重不良反应事件(SAEs)发生。试验达到主要终点。
- Moderna 公司的针对 H7N9 流感的 mRNA 疫苗(mRNA-1851)临床 I 期数据: 156 位受试者中仅有 4 例严重的不良反应事件发生(SAEs)。两例丙氨酸转氨酶升高, 一例天冬氨酸转氨酶升高, 一例出现血小板数目减少。但这些指标异常的受试者均没有表现出症状, 无需干预便恢复正常了。试验达到主要终点。

图表 11: 部分已完成的 mRNA 疫苗临床试验结果

试验药物	公司	试验名称	适应症	试验阶段	试验人数	终点指标	临床结果	临床编号
BI1361849 (CV9202)	CureVac	mRNA 肿瘤疫苗联合局部放疗治疗 IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC)	IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC)	临床 I 期	26 名	与治疗相关的 ≥ 3 级不良事件 (AE) 的参与者人数。	4 位患者 (15.4%) 出现了 ≥ 3 级不良反应事件, 其中两例为疲劳症状, 一例吞咽困难, 一例出现发热症状	NCT01915524
VAL-506440	Moderna	VAL-506440 在健康成人受试者中的安全性, 耐受性和免疫原性	H10N8 流行性感冒	临床 I 期	201 名	严重不良事件 (SAE), 特殊关注不良事件 (AESI) 的类型, 频率和严重性	201 位受试者中有 124 位 (61.7%) 出现了上呼吸道感染, 背痛, 咽炎和口痛等轻微不良反应, 没有严重不良反应事件发生	NCT03076385
VAL-339851 (mRNA-1851)	Moderna	VAL-339851 在健康成人受试者中的安全性, 耐受性和免疫原性	H7N9 流行性感冒	临床 I 期	156 名	严重不良事件 (SAE), 特殊关注不良事件 (AESI), 医疗照护 AE 以及新的慢性疾病发作的频率	4 例严重的不良反应事件发生, 两例丙氨酸转氨酶升高, 一例天冬氨酸转氨酶升高, 一例出现血小板数目减少	NCT03345043







来源: Clinical Trials, 中泰证券研究所

mRNA 疫苗国内外主要企业有哪些?

Moderna Therapeutics: 行业先行者, 获批首个新冠病毒 mRNA 疫苗临床

- Moderna 公司创立于 2010 年, 创始人团队来自哈佛, 被称为 mRNA 药物开发的先行者。公司专注于 mRNA 药物研发, 涵盖传染病, 肿瘤, 心血管疾病和罕见遗传疾病等领域。自 2014 年开启第一个项目以来, Moderna 和默克、阿斯利康、Vertex 等战略合作伙伴推进 24 项研发项目, 其中 12 项已进入临床研究, 进度最快的为针对实体瘤的治疗性肿瘤疫苗 mRNA-4157 与针对巨细胞病毒的预防性疫苗 mRNA-1647, 处于临床 II 期。
- 目前针对新型冠状病毒的 mRNA 疫苗研发进度最快的便是 Moderna 公司开发的 mRNA-1273, 针对新型冠状病毒表面刺突蛋白 (S 蛋白)。3 月 11 日获批进入临床 I 期 (NCT04283461)。此临床试验旨在评估 3 种剂量的 mRNA-1273 疫苗接种对健康成人的安全性和免疫原性, 以 28 天的时间间隔接种两次。参考目前公布的临床试验方案, 预计有望在 2020 年 6 月完成全部受试者接种, 2021 年 6 月完成整体临床试验。

图表 12: Moderna Therapeutics 在研产品管线一览

Modality	Program #	Program Indication	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3 and commercial	Moderna rights
Core modalities							
 Prophylactic Vaccines	mRNA-1647	Cytomegalovirus (CMV) vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				Worldwide
	mRNA-1893	Zika vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide BARDA funded
	mRNA-1172	Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Merck to pay milestones and royalties
	mRNA-1777	Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				
	mRNA-1653	hMPV/PIV3 vaccine	[Progress bar: Phase 1b (pediatrics) to Phase 1 (adults)]				Worldwide
	mRNA-1345	Pediatric respiratory syncytial virus (RSV) vaccine <i>Future respiratory combo</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-1851	Influenza H7N9 vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				Worldwide <i>Advancing subject to funding</i>
	mRNA-1189	Epstein-Barr virus (EBV) vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-1273	Novel coronavirus (SARS-CoV-2) vaccine	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide CEPI funded
 Systemic Secreted & Cell Surface Therapeutics	mRNA-1944	Antibody against Chikungunya virus	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				Worldwide
	AZD7970	Relaxin <i>Heart failure</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				50-50 U.S. profit sharing; AZ to pay royalties on ex-U.S. sales
	mRNA-3630	α-GAL <i>Fabry disease</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-6981	PD-L1 <i>Autoimmune hepatitis</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-6231	IL-2 <i>Autoimmune disorders</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
Exploratory modalities							
 Cancer Vaccines	mRNA-4157	Personalized cancer vaccine (PCV)	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				50-50 global profit sharing with Merck
	mRNA-5671	KRAS vaccine <i>CRC, NSCLC, pancreatic cancer</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				50-50 global profit sharing with Merck
 Intratumoral Immuno-Oncology	mRNA-2416	OX40L <i>Solid tumors/lymphoma Advanced ovarian carcinoma (Ph 2 cohort)</i>	[Progress bar: Solid tumors/lymphoma to Ovarian]				Worldwide
	mRNA-2752	OX40L/IL-23/IL-36γ (Triplet) <i>Solid tumors/lymphoma</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	MEDI1191	IL-12 <i>Solid tumors</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				50-50 U.S. profit sharing; AZ to pay royalties on ex-U.S. sales
 Localized Regenerative Therapeutics	AZD8601	VEGF-A <i>Myocardial ischemia</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]				AZ to pay milestones and royalties
 Systemic Intracellular Therapeutics	mRNA-3704	MUT <i>Methylmalonic acidemia, MMA</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-3927	PCCA/PCCB <i>Propionic acidemia, PA</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-3283	PAH <i>Phenylketonuria, PKU</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide
	mRNA-3745	G6Pase <i>Glycogen Storage Disorder Type 1a, GSD1a</i>	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]				Worldwide

来源: Moderna Therapeutics 官网, 中泰证券研究所

图表 13: Moderna 开发的全球首个新冠病毒疫苗 mRNA-1273 临床试验方案

试验名称	用于预防 SARS-Cov-2 感染的新冠病毒疫苗 mRNA-1273 的安全性和免疫原性研究			
试验编号	NCT04283461			
试验药物	mRNA 疫苗 mRNA-1273			
试验阶段	临床 I 期			
试验人数	45 名 18 至 55 岁的健康志愿者			
试验设计	试验分组	分组 1	分组 2	分组 3
	剂量 (mcg 微克)	25 mcg	100 mcg	250 mcg
	接种方式及程序	上臂注射, 两剂, 间隔 28 天		
	人数	15	15	15
	随访时间	12 个月		
终点指标	不良事件/反应发生率, 严重不良事件 (SAE) 发生情况, 血清抗体效价等			
试验开始时间	2020 年 3 月 16 日			
试验预计结束时间	2021 年 6 月 1 日			

来源: Clinical Trials, 中泰证券研究所

BioNTech: 4 大免疫疗法平台, 进度最快的产品已进入临床 II 期

- BioNTech SE 成立于 2008 年, 结合了免疫学、尖端治疗平台以及各种患者分析和生物信息学工具, 开发针对癌症以及其他疾病的个体化免疫疗法。BioNTech 拥有四大技术平台, mRNA 疗法平台、细胞和基因治疗平台、蛋白质治疗平台和小分子治疗平台, 涵盖肿瘤、传染病和罕见疾病等治疗领域。临床管线主要集中在 mRNA 肿瘤治疗方面, 其中与 Genentech 公司联合开发的个体化 mRNA 肿瘤疫苗 iNeST (BNT122) 和免疫检查点抑制剂联用治疗转移性黑素瘤进展最快, 处于临床 II 期。
- 在新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发方面, BioNTech 新冠病毒候选疫苗 BNT162 已与辉瑞、复星医药分别达成开发合作协议。临床试验预计有望在 4 月下旬启动。

图表 14: BioNTech 的 mRNA 疫苗研发管线
Oncology

Drug Class	Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
mRNA	FixVac (fixed combination of shared cancer antigens)	BNT111	Advanced melanoma (Adjuvant & Metastatic)	█	█			Global
		BNT112	Prostate cancer	█	█			Global
		BNT113	HPV16+ head and neck cancer ¹	█	█			Global
		BNT114	Triple negative breast cancer	█	█			Global
		BNT115	Ovarian cancer ¹	█	█			Global
		BNT116	NSCLC	█				Global
	iNeST (patient specific cancer antigen therapy)	RO7198457 (BNT122 ²)	1L melanoma with CPI ³	█	█	█		Genentech (global 50:50 profit/loss share)
			Multiple solid tumors	█	█			
	Intratumoral Immunotherapy	SAR441000 (BNT131)	Solid tumors (IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFNα)	█	█			Sanofi (global profit/loss share)
	RiboMabs (mRNA-encoded antibodies)	BNT141	Multiple solid tumors	█				Global
			Multiple solid tumors (CD3+CLDN6)	█				Global
	RiboCytokines (mRNA-encoded cytokines)	BNT151	Multiple solid tumors (Optimized IL-2)	█				Global
Multiple solid tumors (IL-7, IL-2)			█				Global	

Other

Drug Class	Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
mRNA	Infectious Disease Immunotherapies	BNT161	Influenza	█				Pfizer
		BNT162	COVID-19	█				Fosun Pharma (China), BioNTech (Global, except China)
		To be selected	Up to 10 indications	█				Penn ⁶
		To be selected	HIV	█				Bill & Melinda Gates Foundation
		To be selected	Tuberculosis	█				Bill & Melinda Gates Foundation
	Rare Disease PRT ⁷	BNT171	Not disclosed	█				Genevant (global 50:50 profit/loss share)
			To be selected	4 more rare disease indications	█			

来源: BioNTech SE 官网, 中泰证券研究所

CureVac AG: 老牌 mRNA 疫苗研发企业, 3 个产品进入临床 I 期

- CureVac 成立于 2000 年, 是最早利用 mRNA 进行疾病预防和治疗的生物制药公司。公司拥有 4 种 RNA 技术平台: RNActive、RNArt、RNAntibody 和 RNAdjuvant, 专注于开发针对肿瘤、罕见病和传染性疾病的疗法 mRNA 疗法。2017 年 10 月, 礼来与 CureVac 签署 18 亿美金的合作协议, 开发新型 mRNA 癌症疫苗。目前公司针对黑色素瘤等的肿瘤疫苗 CV8102、针对非小细胞肺癌的肿瘤疫苗 CV9202 和针对狂犬病病毒的预防性疫苗 CV7202 均已进入临床 I 期。
- CureVac 的新冠病毒疫苗处于临床前研发阶段, 预计到 2020 年 6-7 月申报进入临床试验。

图表 15: CureVac 研发管线一览

		Collaborations	Pre-Clinical Discovery	Pre-Clinical Development	Phase 1	Phase 2
Oncology	+ CV8102 (Melanoma, Adenoidcystic Carcinoma, Squamous Cell Cancer of Skin, Head and Neck)					
	CV0903 (Solid tumor program: mRNA intratumoral cocktail)					
	Shared neoantigens (5 programs, targets undisclosed)					
	+ CV9202 (NSCLC)	 				
Rare Diseases	+ Cas9 gene-editing (Liver)					
	Rare Diseases (Liver)					
	Antibody-encoding mRNA					
	Undisclosed programs (Eye, Lung)					
Infectious Disease / Prophylactic Vaccines	+ CV7202 (Rabies)					
	+ CV7301 (Influenza)					
	CEPI (COVID-19; mRNA mobile unit)	 				
	+ Diverse Projects (Malaria, Rota, Universal Influenza)					

来源: CureVac AG 官网, 中泰证券研究所

国内 mRNA 疫苗领先企业——斯微（上海）生物科技有限公司

- 斯微生物 2016 年 5 月在上海成立，是国内领先的 mRNA 药物研发创新型企业，专注于利用自主知识产权的脂质多聚物纳米载体技术平台（LPP/mRNA[®]）进行创新 mRNA 药物的研究和开发，治疗领域包括癌症、传染病、蛋白缺陷类疾病和遗传病等治疗领域。2020 年 2 月 5 日，君实生物公告出资 1000 万元参与斯微生物的 A+轮融资并获得其 2.86% 的股权。
- 公司与同济大学附属东方医院转化医学平台合作，快速推动新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发，目前处在临床前研发中。

图表 16：斯微生物研发管线

治疗领域	研发产品	探索研究	概念验证	临床申报	一期临床
肿瘤免疫学	个性化肿瘤疫苗(PCV)	[Progress bar from Exploration to Clinical Declaration]			
	瘤内注射	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
	KRAS肿瘤疫苗	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
	EBV疫苗	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
	AML疫苗	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
传染病预防	流感疫苗	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
	冠状病毒疫苗	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			
mRNA诱导干细胞	心血管疾病	[Progress bar from Exploration to Concept Validation]			

来源：斯微生物官网，中泰证券研究所

投资建议

刚需行业，2020 年国产大品种进入放量期

- 疫苗是抗击传染性疾病的有利武器，随着近年来疫苗开发技术的进步、企业产品积累的深入针对新型传染病的疫苗研发有望逐步加速，从病原体发现到候选疫苗进入临床试验的周期不断缩短。如果新冠病毒疫苗能够成功研发并顺利实现产业化，将为民众提供新型冠状病毒免疫选择，同时为国家疾病预防控制贡献力量，建议关注相关企业复星医药、智飞生物、康泰生物、康希诺生物-B 等。
- 长期来看，2020 年起重磅爆款国产 13 价肺炎疫苗、2 价 HPV 疫苗逐步上市，疫苗认知度持续提升，推动行业继续保持较快增长，推荐智飞生物、康泰生物、华兰生物等。

图表 17: A 股疫苗相关业务公司一览

股票代码	公司名称	营收 (2018)	近3年营 收 CAGR(%)	净利润 (2018)	近3年净 利润 CAGR(%)	净利率	PE(2019)	PE(2020)	PE(2021)	PE(2022)	总市值
300122	智飞生物	5,228.31	94.30	1,451.37	94.45	27.8%	33.5	32.1	25.0	0.0	1,068.00
300601	康泰生物	2,016.90	64.54	435.69	90.70	21.6%	98.8	94.1	54.5	30.1	758.46
300142	沃森生物	879.04	-4.40	1,062.69	48.04	120.9%	343.9	54.8	36.6	29.6	491.67
002007	华兰生物	3,216.90	29.78	1,209.54	24.60	37.6%	38.4	41.0	34.9	30.3	688.48
000661	长春高新	5,374.99	30.80	1,462.82	37.82	27.2%	51.0	40.6	31.3	23.9	1,086.23
平均值							113.1	52.5	36.5	28.5	

来源: Wind, 中泰证券研究所 (截止 2020.04.06)

风险提示

新冠肺炎疫苗临床试验进展不及预期的风险

- 目前全球还没有一款 mRNA 疫苗产品获批上市。按照科学规律疫苗从实验室阶段到获批上市需要经历 5-10 年的周期, 突发传染病疫苗研发进度有望加快; 但研发过程中会碰上各种各样的困难, 存在研发失败、进度不及预期、无法商业化上市等风险。

同类产品竞争加剧风险

- 目前研发新冠病毒 mRNA 疫苗的企业较多, 未来存在有同类产品竞争加剧的风险。

政策扰动风险

- 医药行业是一个政策高度相关性行业, 存在政策的不确定性。

投资评级说明：

	评级	说明
股票评级	买入	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 15%以上
	增持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
	持有	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在-10%~+5%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数跌幅在 10%以上
行业评级	增持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在 10%以上
	中性	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数跌幅在 10%以上

备注：评级标准为报告发布日后的 6~12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

重要声明：

中泰证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。但本公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，可能会随时调整。本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。

市场有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

投资者应注意，在法律允许的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司及其本公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。

本报告版权归“中泰证券股份有限公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“中泰证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。