

# 医药行业：新冠疫苗研发步入关键阶段— 现有数据怎么看，III期临床如何开展？

2020年06月25日

看好/维持

医药

行业报告

分析师	胡博新 电话：010-66554032 邮箱：hubx@dxzq.net.cn	执业证书编号：S1480519050003
研究助理	王敏杰 电话：010-66554041 邮箱：wangmj_yjs@dxzq.net.cn	从业证书编号：S1480119070047

## 投资摘要：

当前全球在研新冠疫苗项目超140项，其中15项已经进入临床试验阶段，8项项目已经注册临床II期试验，中国生物武汉所灭活疫苗项目已于海外获批III期临床试验。当前超8项项目已公布或部分公布动物实验数据，康希诺、Moderna、北京科兴、中国生物武汉所已公布或部分公布临床试验数据。

现有数据表明，试验疫苗接种后可诱导中和抗体产生，且无严重不良反应发生。动物攻毒实验中亦未发现ADE现象产生。这对新冠疫苗研发工作而言是可喜进展。以具体项目分析：**①动物实验方面**，基于接种疫苗后诱导的中和抗体滴度，攻毒后动物体内的病毒载量水平以及肺部病理变化等核心指标，灭活疫苗的动物试验结果相对具备优势；**②临床试验数据**：**a. 康希诺腺病毒载体疫苗**接种后所诱导中和抗体滴度处于康复者血清抗体水平较低区间，但其可诱导细胞免疫反应是优势之一。预存免疫问题能否得以解决有待加拿大I/II期临床试验数据验证。**b. Moderna**仅公布部分I期临床数据，其中中剂量组前4位接种者中和抗体滴度远高于1:160，若后续揭盲受试者仍有此抗体滴度水平，则Moderna疫苗免疫原性优于康希诺。**c. 灭活疫苗项目**：北京科兴中和抗体转阳率超过90%，武汉所中和抗体转阳率可达100%，均优于康希诺中和抗体转阳率，但中和抗体绝对滴度未知。结合当前动物数据和临床试验数据比较，我们初步判断国内研发项目中灭活疫苗相对具备优势。

安全和有效是新冠疫苗上市的必备条件，当前临床数据仅为安全性以及初步免疫原性数据，现有中和抗体水平能否有效保护接种者免患新冠肺炎仍是未知。在研疫苗的保护效力仍有待大型III期临床试验验证，在老年、基础疾病患者群体中的免疫原性和保护效力为后续验证重点。根据开展（拟开展）III期临床试验项目的拟入组人数和当前预期发病率，约需3-6个月可获得疫苗保护效力结果。若III期临床试验顺利，疫苗有望于2020年8-9月获得有条件批准上市，并有望于2020年底前获得正式批准上市。

我国企业供应的新冠疫苗的市场空间有望超过1500亿元，研发成功企业业绩增量可观。假设①我国企业供应国内市场和亚洲其他国家、非洲国家、中南美洲国家部分市场；②新冠疫苗定价参考现有预防急性呼吸道病毒感染性疾病疫苗，约100元/人份；③国内接种率达60%，亚洲部分国家、非洲、中南美洲国家接种率达30%（其中50%由我国供应），据此我国企业供应的新冠疫苗的国内市场则有望超800亿元，海外市场有望达700亿元，累计市场空间有望超1500亿元。疫苗研发成功的企业有望获得可观的业绩增量。

**投资建议及相关标的**：基于国内外市场弹性测算，我国企业供应的新冠疫苗的市场空间巨大。根据当前在研疫苗的免疫程序，以及各企业预期的规模化生产能力，我们预计新冠疫苗产品将有至少2年时间的市场机遇。相关研发企业有望获得相应回报。

**①灭活疫苗**：基于当前已有动物实验、临床试验数据，以及项目研发进度，我们看好灭活疫苗的上市前景。推荐华兰生物（002007.SZ）（灭活疫苗和减毒流感病毒载体疫苗）；**②重组蛋白疫苗**：推荐智飞生物（300122.SZ），其重组蛋白新冠疫苗获批临床，预期产能具备优势；**③mRNA疫苗**：此外，布局新型mRNA疫苗的西藏药业（600211.SH）（购买斯微生物mRNA疫苗）、沃森生物（300142.SZ）（与苏州艾博合作开发mRNA疫苗）亦值得关注。

**风险提示**：研发进展不达预期；疫情发展不达预期。

## 目 录

1. 全球逾 140 项在研，15 项进入临床阶段 .....	4
2. 动物实验解读.....	5
2.1 动物实验评价要点 .....	5
2.2 动物实验数据对比 .....	6
3. 临床试验解读.....	9
3.1 临床试验结果分析标准 .....	9
3.2 康希诺临床试验结果 .....	10
3.2.1 安全性 .....	10
3.2.2 体液免疫 .....	12
3.2.3 细胞免疫 .....	13
3.2.4 预存免疫问题 .....	14
3.3 Moderna 临床试验结果.....	16
3.3.1 安全性 .....	17
3.3.2 免疫原性 .....	17
3.4 灭活疫苗临床试验结果 .....	18
4. 后续研发进展前瞻.....	19
4.1 三期临床试验 .....	19
4.2 后续研发进展前瞻 .....	22
4.3 重症高危人群的保护效力验证 .....	23
5. 新冠疫苗量产布局.....	24
6. 市场空间.....	25
7. 总结.....	27
8. 投资建议及相关标的 .....	27
9. 风险提示.....	28

## 插图目录

图 1: 海外新冠新增确诊病例及增速 .....	4
图 2: 康希诺 Ad5 载体新冠疫苗临床 I 期试验设计.....	10
图 3: 康希诺 Ad5 载体新冠疫苗和埃博拉疫苗临床 I 期不良反应率对比.....	11
图 4: 康希诺 Ad5 载体新冠疫苗和埃博拉疫苗临床 I 期 3 级不良反应率对比 .....	11
图 5: 季节性流感疫苗接种不良反应率 .....	12
图 6: 康希诺 I 期分泌 IFN $\gamma$ 的特异性 T 细胞的计数 .....	14
图 7: 康希诺 I 期特异性 T 细胞 ELISpot 阳性者比例.....	14
图 8: 6 年内 SARS 康复者体内抗体水平下降曲线.....	14
图 9: SARS 患者康复 6 年后仍可诱发记忆 T 细胞应答.....	14
图 10: 预存 Ad5 抗体影响接种后新冠中和抗体滴度.....	15

图 11: 预存 Ad5 抗体影响接种后新冠中和抗体转阳率 .....	15
图 12: 新冠和埃博拉疫苗临床试验 Ad5 预存抗体平均滴度 .....	15
图 13: 新冠和埃博拉疫苗临床试验 Ad5 预存抗体高滴度比例 .....	15
图 14: 病毒载体疫苗异源初免-加强免疫方案示意图 .....	16
图 15: mRNA-1273 临床 I 期试验设计 .....	17
图 16: mRNA-1273 临床 I 期公布部分数据 .....	17
图 17: 疫苗临床三期试验设计方案 .....	21
图 18: 新冠疫苗三期临床预计试验时间 .....	22
图 19: 新冠疫苗研发关键事件前瞻 .....	23
图 20: 新冠疫苗各项目年生产能力 (万剂) .....	24

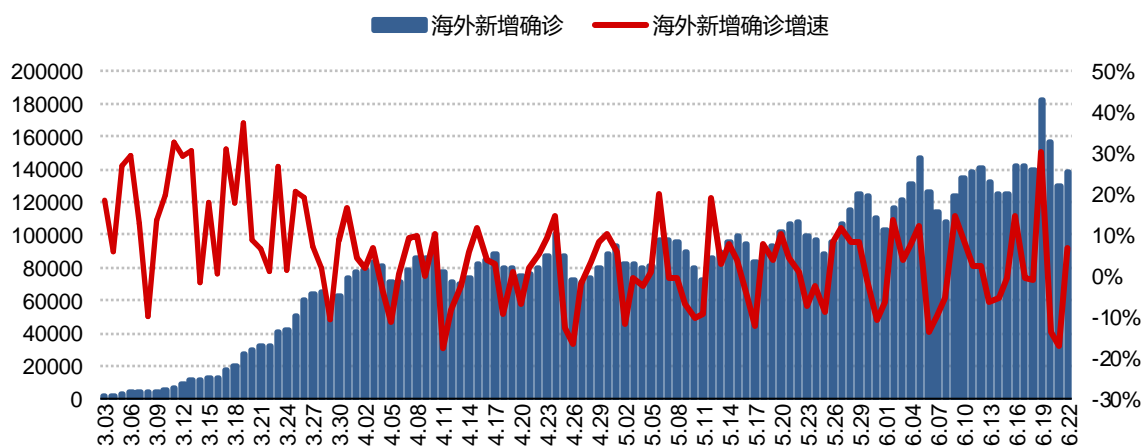
## 表格目录

表 1: 15 项新冠疫苗进入临床阶段 .....	4
表 2: 新冠疫苗非临床研究评价内容 .....	5
表 4: 疫苗各期临床试验目标和观察指标 .....	9
表 5: 疫苗免疫原性评价指标 .....	9
表 7: 康复者血浆中和抗体滴度差异较大 .....	13
表 9: mRNA-1273 临床 I 期部分安全性数据 .....	17
表 10: mRNA-1273 临床 I 期部分免疫原性数据 .....	18
表 11: 新冠灭活疫苗临床试验数据 .....	18
表 13: 疫苗临床三期试验主要终点 .....	21
表 14: CEPI 及 Operation Warp Speed 项目 .....	22
表 15: 新冠疫苗临床试验目标人群 .....	24
表 16: 我国企业供应的新冠疫苗的市场空间测算 .....	26

## 1. 全球逾 140 项在研，15 项进入临床阶段

截至 2020 年 6 月 22 日，全球确诊新冠肺炎病例逾 900 万人，累计死亡约 47 万人。6 月 22 日全球每日新增约 14 万人，拉美成为继欧洲、美国之后的疫情中心。在巨大的防疫压力下，有效疫苗成为恢复正常生产生活的最重要希望。

图1：海外新冠新增确诊病例及增速



资料来源：Wind，东兴证券研究所

当前全球超 140 项新冠疫苗在研，15 项已进入临床试验阶段。其中 7 项为我国主导开展的研发项目，包括康希诺 Ad5 载体疫苗项目，北京所、武汉所、昆明所、北京科兴灭活疫苗项目，以及智飞生物重组蛋白疫苗项目。此外 Moderna 公司和 BioNTech 公司 RNA 疫苗、Inovio 公司 DNA 疫苗、Oxford ChAd 载体疫苗以及 Novavax 蛋白亚单位疫苗研发进展亦领先。

表 1: 15 项新冠疫苗进入临床阶段

类别	技术平台	上市先 例	研发单位	研发阶段
领先项目 (15 项)	RNA	无	Moderna/NIAID /BARDA	Phase 2 NCT04405076
	RNA	无	BioNTech/Pfizer/复星	Phase1 NCT04283461
	RNA	无	Curevac	Phase1/2 2020-001038-36
	RNA	无	Imperial College London	NCT04368728
	RNA	无	苏州艾博（军科院/沃森生物）	Phase 1
	RNA	无	Imperial College London	Phase 1
	DNA	无	Inovio Pharmaceuticals/康泰生物/艾棣维欣	Phase 1 NCT04336410

			Phase2b/3
病毒载体	有	University of Oxford/AstraZeneca	2020-001228-32
			Phase 1/2
			2020-001072-15
			Phase2
			ChiCTR2000031781
病毒载体	有	康希诺（军科院合作）	Phase1
			ChiCTR2000030906
			Phase1/2 (Canada)
			NCT04398147
病毒载体	有	Gamaleya Research Institute	Phase 1
			Phase 3 (Approval)
灭活疫苗	有	武汉生物制品研究所/中科院武汉病毒所	Phase1/2
			ChiCTR2000031809
灭活疫苗	有	北京生物制品研究所/中国 CDC 病毒预防控制所	Phase1/2
			ChiCTR2000032459
灭活疫苗	有	北京科兴	Phase1/2
			NCT04383574
			NCT04352608
灭活疫苗	有	中国医学科学院医学生物学研究所	Phase 1
			NCT04412538
蛋白亚单位	有	Novavax	Phase 1/2
			NCT04368988
蛋白亚单位	有	智飞生物	获批临床

资料来源：WHO、东兴证券研究所

## 2. 动物实验解读

### 2.1 动物实验评价要点

动物实验为疫苗进入临床试验前的必经阶段。既往研发经验表明，相比于肿瘤等疾病，传染性疾病的动物实验数据（尤其是攻毒实验）具有良好的预示意义，国内外传染性疫苗监管实践中亦存在基于动物攻毒实验所得有效性数据批准产品的经验。

新冠疫苗动物实验可采用转基因小鼠、恒河猴、雪貂等动物模型进行，主要目的是探索疫苗在动物体内的安全性和免疫原性，亦可通过动物攻毒实验判断疫苗在受试动物中的保护效力以及免疫病理（如 ADE）风险。新冠疫苗动物实验中，接种疫苗后诱导的中和抗体滴度、攻毒后动物体内病毒载量、攻毒后肺部病理改变、是否出现 ADE 现象是核心观察指标。

**表 2: 新冠疫苗非临床研究评价内容**

评价类别	评价项目	评价内容	评价详情
------	------	------	------

免疫原性评价	体液免疫	<ul style="list-style-type: none"> <li>探索不同免疫剂量、免疫途径、免疫程序与免疫持续时间关系</li> <li>通过试验优化免疫程序，确定最低有效剂量</li> </ul>	
	细胞免疫	对于可同时诱导体液免疫和细胞免疫的疫苗（如核酸疫苗）等，还需对疫苗诱导的动物细胞免疫反应类型及程度进行研究	
有效性评价	实验模型	恒河猴、雪貂、hACE2 转基因小鼠攻毒模型等	
	攻毒方式	滴鼻或气管内插管等	
	动物攻毒实验（非临床有效性的直接证据）	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般攻毒后 7d 达到病毒复制和组织损伤高峰</li> <li>应根据疫苗免疫应答特点和动物毒性表现等设计观察时间</li> </ul>	
	观察指标	<ul style="list-style-type: none"> <li>以肺部病毒载量和肺部病理为主要观察评价指标</li> <li>并结合咽拭子、鼻拭子、肛拭子病毒载量及肺部影像学等指标</li> <li>探索抗体水平与病毒载量及肺部病理改变的相关性</li> </ul>	
安全性评价	评价方式	单次/重复给药 毒性试验 逆性	
	考察因素	不良反应	接种部位和全身不良反应
		不良事件	非预期的免疫应答反应和持续时间
其他	ADE	ADE 是新冠疫苗研发的重点，攻毒试验中结合观察 ADE 指标	

资料来源：尹华静等（2020），《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》（2010），《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》（2008），东兴证券研究所

## 2.2 动物实验数据对比

当前已有约 8 项项目以公开发表或会议报告等方式公布动物实验数据，包括北京科兴和北京所两项灭活疫苗、康希诺和牛津大学两项腺病毒载体疫苗、Moderna 和上海交通大学两项 mRNA 疫苗、Inovio 和哈佛两项 DNA 疫苗。动物实验中，各项目免疫剂量、免疫程序、攻毒剂量、攻毒方式均有差异，不具备直接比较条件。此处假设各试验结果是基于各自条件优化所得，基于中和抗体、攻毒后病毒载量、攻毒后肺部病理变化等指标对各临床试验结果进行粗略比较。

### 动物实验数据：

①**中和抗体**：北京科兴和北京所灭活苗、康希诺腺病毒载体疫苗可于接种动物体内诱导相对较高的中和抗体滴度，牛津大学于小鼠和恒河猴体内诱导的中和抗体水平均较低。相比于中和抗体滴度数据，更重要的是攻毒实验后动物感染及发病情况，此为疫苗保护效力的直接验证。**攻毒后数据表明**，②**病毒载量**：8 项项目中，仅有科兴灭活苗高剂量组明确实现了被攻毒恒河猴的完全保护，攻毒后 7 天肺部和咽部均未检测到病毒。北京所灭活苗实现了肺部感染保护，上呼吸道仍可检测出病毒，但病毒载量较对照组下降显著。牛津大学上呼吸道病毒载量相较对照组无差异，亦有 1/6 动物可检测到肺部病毒复制，攻毒载量和攻毒方式的差异或为其病毒感染保护效果相对较差的原因之一。③**肺部病理变化**：科兴、北京所以及牛津公开了攻毒后动物肺部病理改变数据，其中牛津大学项目肺部组织学均正常；科兴和北京所项目的对照组均出现严重间质性肺炎，但科兴实验组仅少数肺叶出现局部轻微病理改变，北京所极少肺叶出现局部轻微病理改变，但仍可诊断为正常肺。④**ADE**：当前无动物实验报告 ADE 证据，但动物试验中未出现 ADE 现象不代表人体中不会出现，疫苗安全性仍有待临床试验谨慎观察。

### 动物实验数据评论：

结合接种疫苗后诱导的中和抗体滴度，攻毒后动物体内的病毒载量水平以及肺部病理变化，我们认为灭活疫苗的**动物实验数据相对具备优势**。

此外，**攻毒后病毒载量是近期争议较大的一项观察指标**。对此我们认为：①多项研究表明，相较下呼吸道，上呼吸道更难实现攻毒后病毒感染保护，或与上/下呼吸道 ACE2 受体分布差异相关。且相较上呼吸道，下呼吸道与新冠肺炎疾病进程的关系更密切，因而我们判断肺部病毒载量是较上呼吸道病毒载量更重要的观察指标。②动物实验中直接采用活病毒攻毒，相较于检测攻毒病毒基因组 RNA (gRNA)，**复制病毒的病毒亚基因组 RNA (sgRNA) 是是否发生感染的更合理依据**，部分实验未对两者进行区分。③此外，当前新冠疫苗效力试验以“防疾病”而非“防感染”为主要终点，被攻毒动物体内未检测出病毒表明实现级别更高的“防感染”，但实验动物体内仍可检测出病毒并非疫苗无效的直接证据。

表 3：新冠疫苗动物实验数据比较

研发单位	科兴	北京所	牛津大学	康希诺	Moderna	上海交大/复旦	Harvard/MIT/UNC	Inovio
疫苗名称	PiCoVacc	BBIBP-CorV	ChAdOx1 nCoV-19	Ad5-nCoV/Sopt	mRNA-1273	ShaCoVacc	-	INO-4800
疫苗类型	灭活疫苗	灭活疫苗	腺病毒载体疫苗	腺病毒载体疫苗	mRNA疫苗	病毒样颗粒包裹 mRNA	DNA疫苗	DNA疫苗
疫苗抗原	全病毒	全病毒	S蛋白	S蛋白	S蛋白	S蛋白	S蛋白	S蛋白
免疫程序	2剂 (0d, 7d)	2剂 (0, 21d)	1剂	1剂	小鼠试验	1剂		2剂 (0d, 14d)
中和抗体滴度	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量组接近100 (21d)</li> <li>高/中/低剂量组<math>\sim 10^3</math> (7w)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高/中剂量组<math>&gt; 1024</math> (28d)</li> <li>低剂量组接近1024 (28d)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\sim 40</math> (9-14d, BALB/c mice)</li> <li><math>\sim 80</math> (9-14d, CD1 outbred)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>与I期临床试验滴度一致</li> <li>(I期已知数据高于康复者血清均值)</li> </ul>	800 (14d)		<ul style="list-style-type: none"> <li>97.5 (21d, BALB/c mice)</li> <li>340 (21d, C57BL/6)</li> </ul>
结合抗体滴度	$10^5$ (21d)	-	$10^2-10^3$ (9-14d)	$10^4-10^5$ (2w)				$10^3-10^4$ (1剂, 14d)
细胞免疫	未发现T细胞和关键细胞因子百分比有显著变化	-	强细胞免疫应答 (Th1偏向)	可以诱导显著T细胞反应		未发现T细胞和关键细胞因子百分比有显著变化		检测到特异性T细胞应答
猴子试验								
免疫程序	3剂 (0d, 7d, 14d)	2剂 (0d, 14d)	1剂	1剂			2剂 (0w, 3w)	
中和抗体滴度	50-61 (21d)	215-256 (24d)	5-40 (28d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量: 300-350 (8d)</li> <li>低剂量: 150-200 (11d)</li> </ul>			74 (5w)	
结合抗体滴度	$10^4$ (21d)	-	400-6,400 (28d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量: <math>&gt; 10^5</math> (15d)</li> <li>低剂量: <math>10^4-10^5</math> (15d)</li> </ul>			$10^2$ (5w)	
细胞免疫	未发现T细胞和关键细胞因子百分比有显著变化	未发现T细胞和关键细胞因子百分比有显著变化	检测到S蛋白特异性T细胞应答	可以诱导显著T细胞反应			诱导了Th1偏向的细胞免疫反应	
攻毒实验								
攻毒动物	恒河猴	恒河猴	恒河猴	雪貂	小鼠		恒河猴	
攻毒剂量	$1 \times 10^6$ (22d)	$1 \times 10^6$ (24d)	$2.6 \times 10^6$ (28d)	-(21d)			$1.6 \times 10^4$ (6w)	
攻毒方式	气管内	气管内	气管内/鼻内/口服/眼内	鼻内			气管内、鼻内	
中和抗体 (攻毒后7天)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量组: <math>\sim 145</math></li> <li>中剂量组: <math>\sim 400</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量组: 平均860, 最高2048</li> <li>低剂量组: 平均512, 最高1024</li> </ul>						
病毒载量 (攻毒后7天)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高剂量组: 肺部、咽部、肛门均未检测到病毒</li> <li>中剂量组: 肺部 (1/4), 咽部 (3/4), 肛门 (2/4) 检测到病毒 (载量较对照组下降95%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺部: 高/低剂量组均未检测到病毒</li> <li>上呼吸道: 高剂量组2/4 检测出病毒, 低剂量组1/4 可检测出病毒 (载量较对照组显著下降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺部: 病毒载量显著降低, 1/6 动物可检测到复制病毒;</li> <li>上呼吸道: 病毒载量和对照组无差异</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接种疫苗可以抑制病毒的复制</li> <li>1/8雪貂仍可检测到病毒</li> </ul>	阻止肺部病毒复制		<ul style="list-style-type: none"> <li>鼻拭子病毒水平降低超5000倍</li> <li>肺泡灌洗液病毒水平降低超1200倍</li> <li>8/25只动物NS和BAL样本中没有检测到复制病毒</li> </ul>	
肺部病理	总体保护 (少肺叶出现局部轻微病理改变)	正常肺 (极少肺叶出现局部轻微病理改变)	肺部组织学均正常					
ADE证据	未发现	未发现	未发现					

资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所



### 3. 临床试验解读

#### 3.1 临床试验结果分析标准

临床试验包括 I 期/II 期/III 期三个阶段，在临床试验的早期阶段，验证安全性是主要目标，I 期临床试验通常以不良反应或不良医学事件为主要观察指标。II 期临床阶段主要评价疫苗的免疫原性，主要观察指标通常为疫苗接种后抗体转阳率、抗体滴度以及细胞免疫指标（若有）等；免疫原性对于是否能实现具有临床意义的保护有一定指示意义，但仍需大型 III 期临床试验检验疫苗在真实环境中的保护效力，III 期临床通常以发病率、重症率等为观察指标。

表 4: 疫苗各期临床试验目标和观察指标

试验目的		入组人数	安全性	免疫原性	保护效力
I 期	重点观察安全性	20-100 人	✓	✓	
II 期	评价疫苗在目标人群中的免疫原性和安全性	≥100 例	✓	✓	✓
III 期	评价疫苗的保护效力和安全性，该期是获得批准的基础	≥1000 例	✓	✓	✓

观察指标	
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>局部不良反应（如疼痛，硬结，红斑等）</li> <li>全身不良反应（如发热，恶心，不适，头痛，过敏反应等）</li> <li>严重不良反应</li> <li>非预期不良医学事件</li> </ul>
免疫原性	评估与保护作用相关的特定免疫应答，观察指标： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清阳转率</li> <li>抗体水平、型别、特异抗体功能以及抗体滴度出现和持续时间</li> <li>细胞免疫</li> </ul>
保护效力	评估对受试者的临床保护力疫苗效力，观察指标： <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫人群相对于未免疫人群发病率下降的百分率（直接保护作用）</li> </ul> 注 1：若含相同抗原成分的疫苗已广泛应用，免疫学指标和保护作用的相关关系已建立，可考虑选择免疫学指标做替代终点 注 2：若疫苗相关疾病的发病率极低，无法进行保护效力试验，可考虑用免疫学指标作替代终点 注 3：为准确评价效力，若受试人群预期发病率较低，则需大量受试者；若疾病发病率高，较小样本即可

注：黑色“✓”表示试验目标，橙色“✓”表示可选试验目标

资料来源：WHO、东兴证券研究所

当前部分试验已公布 I 期临床试验数据，I 期临床主要目标为安全性验证，但 I 期临床所得数据亦初步提示了受试疫苗的免疫原性。在免疫原性评价中，①体液免疫水平（抗体转阳率和抗体滴度）是主要观察指标，其中可以直接阻断病原体与细胞表面受体结合的中和抗体的滴度是最核心观察指标。②除体液免疫外，细胞免疫亦是抗病毒免疫的重要构成部分。若疫苗可同时诱导细胞免疫应答，则 a. 更接近真实病毒感染效果，b. 降低出现 ADE 现象的风险，c. 有利于实现更长久的保护。细胞免疫的评价指标主要为特异性 T 细胞计数比例和相关细胞因子表达水平。③若疫苗可诱导黏膜免疫，则 IgA 抗体水平亦是重要观察指标。

表 5: 疫苗免疫原性评价指标

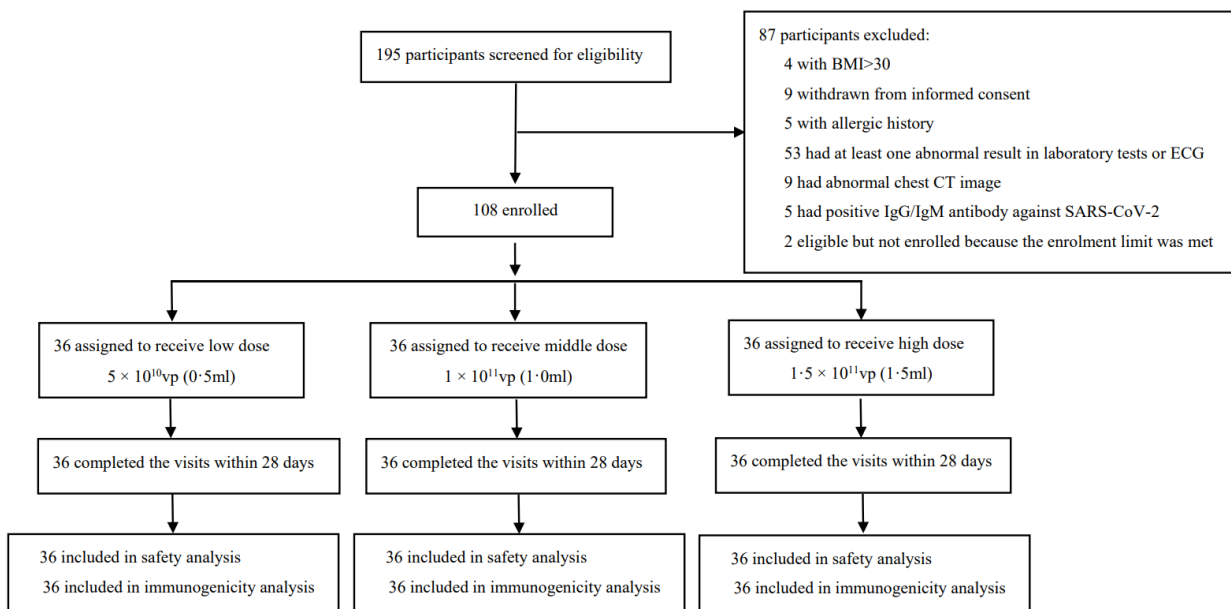
指标	检测方法	特点
体液免疫	特异性总抗体	可同时检出 IgG/IgA/IgM 等抗体
	特异性 IgG 抗体	血清 IgG 是疫苗持久发挥保护作用的主要全身性效应分子
	特异性 IgA 抗体	分泌型 IgA 是局部黏膜抗感染免疫的主要效应分子
中和抗体 (功能性抗体/ 保护性抗体)	真病毒中和/假病毒中和试验	评价疫苗免疫原性最直接的功能性指标，可反映疫苗诱导的免疫应答对病毒感染的直接保护效应
细胞免疫	CD4+T 细胞/ CD8+T 细胞	流式细胞仪  CD4/CD8 为细胞表面表达的标记分子。 Th (辅助性 T 细胞) 均表达 CD4，通常所称的 CD4+T 细胞即指 Th；CTL (细胞毒性 T 细胞) 表达 CD8，通常所称的 CD8+T 细胞即指 CTL
	IL-2/IL-6/ IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$ 等细胞因子	ELISPOT  可以促进 T 细胞的活化、增殖、分化，或由活化的 T 细胞产生；亦可通过细胞因子检测判断 Th1/Th2 效应平衡

资料来源：中国疫苗行业协会、东兴证券研究所

### 3.2 康希诺临床试验结果

康希诺腺病毒载体项目临床 I 期是一项开放性、剂量递增、非随机对照试验，该试验将 108 名受试者纳入高、中、低三个剂量组，并进行单次疫苗接种。主要观察指标是接种后 7 天内的不良反应，亦将中和抗体滴度等免疫原性指标纳入观察。

图2：康希诺 Ad5 载体新冠疫苗临床 I 期试验设计



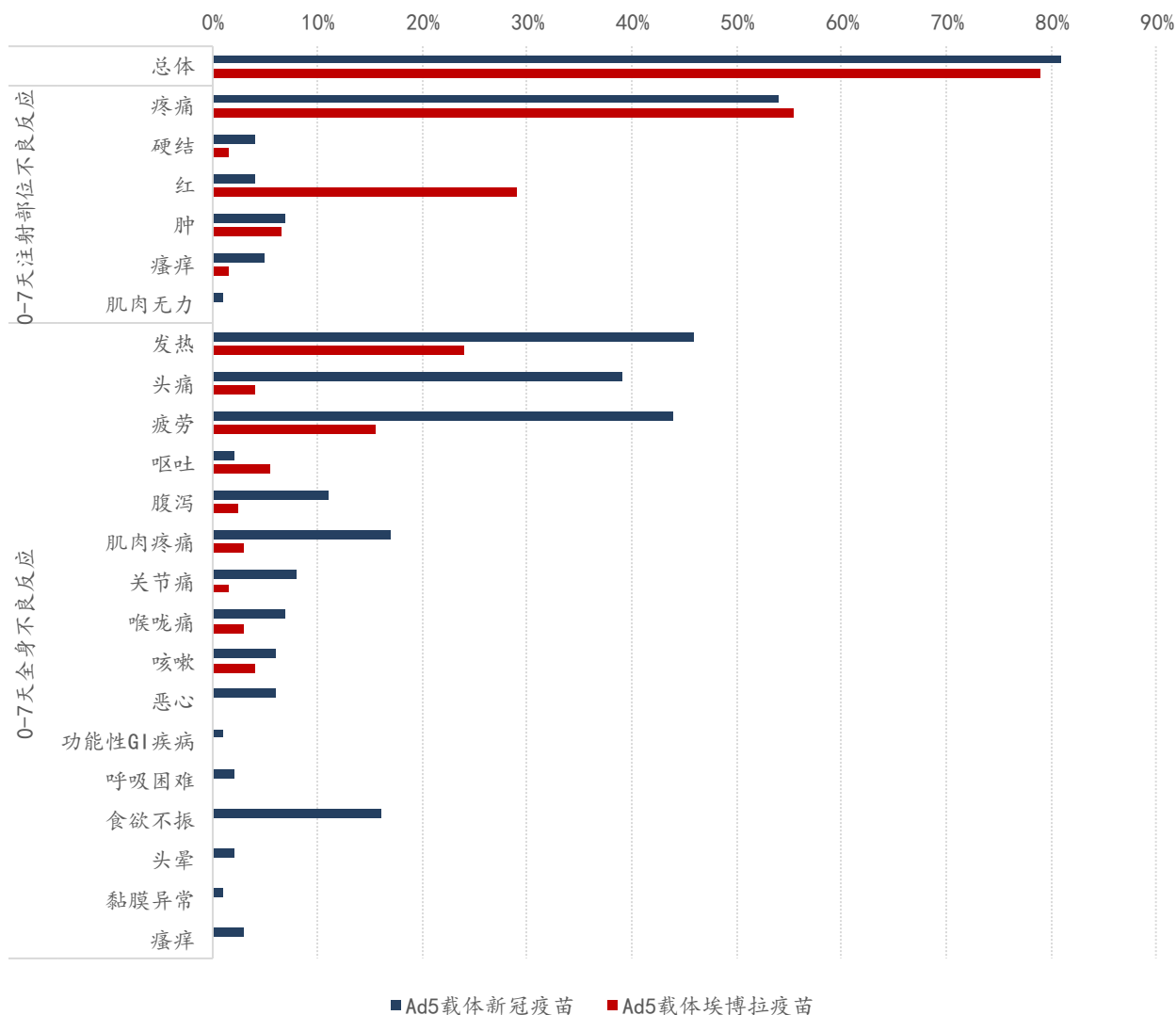
资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

#### 3.2.1 安全性

康希诺临床 I 期数据表明，接种后 0-7 天内不良反应发生率为 81%，所报告不良反应多数为轻度或中度，3 级不良反应发生率 9%，其中高剂量组为 17%。最常见不良反应包括注射部位疼痛（54%）、发热（46%）、头痛（39%）、疲劳（44%）等。

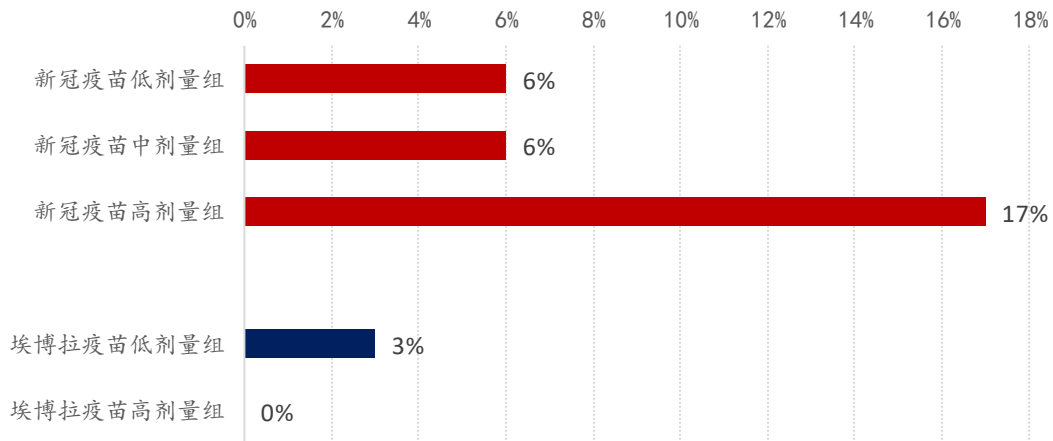
安全性评论：①Ad5 载体新冠疫苗不良反应率高于此前 Ad5 载体埃博拉疫苗，亦远高于当前常规使用的疫苗（季节性流感疫苗不良反应发生率 5%以下）；②高剂量组虽然较低剂量组具备更高的免疫原性，但具有更高的反应原性。高剂量组 5/36 位受试者体温升高至 38.5 以上。康希诺 II 期临床试验中排除高剂量组，仅设置了中、低剂量组。

图3：康希诺 Ad5 载体新冠疫苗和埃博拉疫苗临床 I 期不良反应率对比



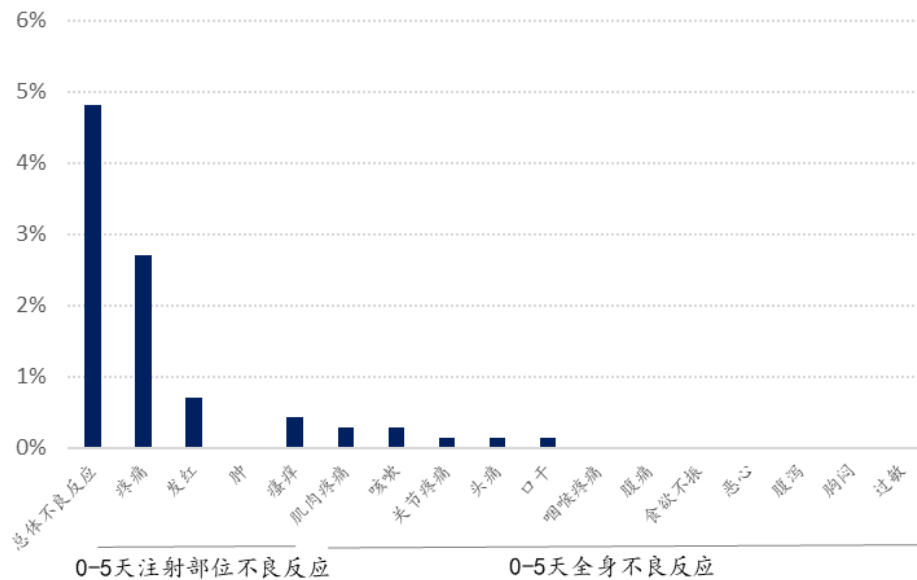
资料来源：Chen W et al., 2020, Zhu FC et al., 2020, 东兴证券研究所

图4：康希诺 Ad5 载体新冠疫苗和埃博拉疫苗临床 I 期 3 级不良反应率对比



资料来源：Chen W et al., 2020, Zhu FC et al., 2020, 东兴证券研究所

图5：季节性流感疫苗接种不良反应率



资料来源：赵月琳等 (2019)，东兴证券研究所

### 3.2.2 体液免疫

康希诺 Ad5 疫苗接种后 28 天，高剂量组中和抗体转阳率为 75%，中、低剂量组中和抗体转阳率为 50%。高剂量组中和抗体平均低度约为 34，中、低剂量组中和抗体平均滴度约为 14.5-16.2。当前抗体滴度和保护效力的相关关系尚未建立，康复者血清抗体水平成为比较疫苗所诱导中和抗体水平高低的参考。既有新冠肺炎康复患者血清中和抗体研究表明，康复者血清中和抗体滴度存在较大差异，康希诺疫苗接种后诱导的中和

抗体水平处于康复者血清中和抗体水平的较低区间。但当前何种中和抗体水平可实现有效保护仍未确定，疫苗效力有待 III 期临床试验验证。

**表 6：康希诺 Ad5 载体新冠疫苗临床 I 期体液免疫数据**

	Day 14			p value
	Low-dose (n=36)	Middle-dose (n=36)	High-dose (n=36)	
ELISA antibodies to the receptor binding domain				
GMT	76.5 (44.3 - 132.0)	91.2 (55.9 - 148.7)	132.6 (80.7 - 218.0)	0.29
≥4-fold increase	16 (44%)	18 (50%)	22 (61%)	0.35
Neutralising antibodies to live SARS-CoV-2				
GMT	8.2 (5.8 - 11.5)	9.6 (6.6 - 14.1)	12.7 (8.5 - 19.0)	0.24
≥4-fold increase	10 (28%)	11 (31%)	15 (42%)	0.42

	Day 28			p value
	Low-dose (n=36)	Middle-dose (n=36)	High-dose (n=36)	
ELISA antibodies to the receptor binding domain				
GMT	615.8 (405.4 - 935.5)	806 (528.2 - 1229.9)	1445.8 (935.5 - 2234.5)	0.016
≥4-fold increase	35 (97%)	34 (94%)	36 (100%)	0.77
Neutralising antibodies to live SARS-CoV-2				
GMT	14.5 (9.6 - 21.8)	16.2 (10.4 - 25.2)	34 (22.6 - 50.1)	0.0082
≥4-fold increase	18 (50%)	18 (50%)	27 (75%)	0.046

资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

**表 7：康复者血浆中和抗体滴度差异较大**

资料来源 单位	复旦大学	中国生物	康希诺	科兴	Harvard/MIT	FDA
资料来源	Fan W et al., 2020	Duan K et al., 2020	康希诺	科兴	Yu JY et al., 2020	COVID-19 恢复期 血浆使用指南
调查区域	中国	武汉, 中国	-	-	波士顿, 美国	-
样本数	175	40	-	-	27	-
康复者血 浆中和抗 体滴度	6% (10/175) : <40 24% (42/175) : 40-500 17% (29/175) : 500-999 39% (69/175) : 1000-2500 13% (23/175) : 2500-10000 1% (2/175) : >10000	2.5% (1/40) : 32 97.5% (39/40) : ≥160	~350	~50	93 (中值)	≥160 (建议滴度) ≥80 (亦可接受)
备注	流行病学调查	康复期血浆用于重症 治疗的研究	疫苗动物 实验对标	疫苗动物 实验对标	疫苗动物实 验对标	用于治疗的康复 期血浆抗体滴度 标准

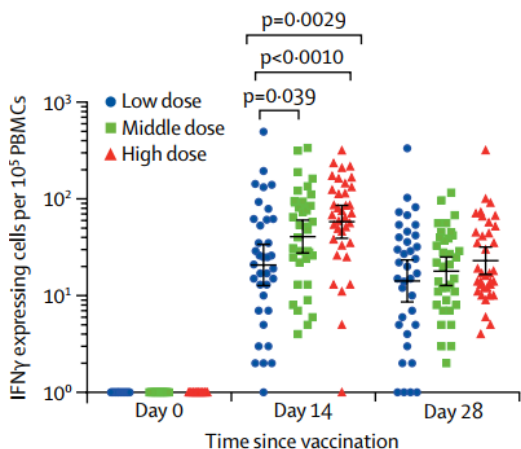
资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所

### 3.2.3 细胞免疫

康希诺 Ad5 载体疫苗可诱导细胞免疫应答是其优势之一。数据表明，接种后 14 天特异性 T 细胞阳性反应者比例达 83%-97%，特异性 T 细胞计数于接种后 14 天达到峰值。此前，针对 SARS 和 MERS 的研究均提示

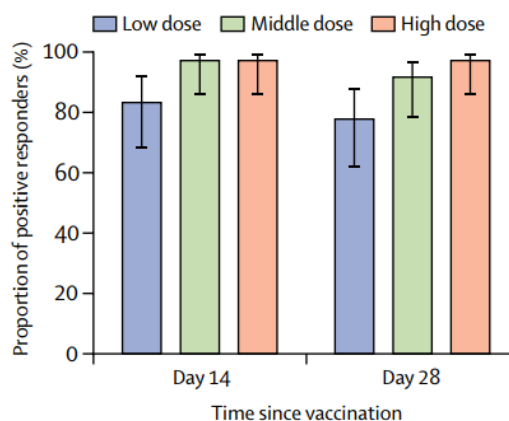
了细胞免疫在抗冠状病毒免疫过程中的重要作用。Fang T (2011) 通过对 SARS 患者的回顾性研究表明，针对 SARS 病毒的细胞免疫在人体内持续时间可长达 6 年以上。此时，患者体内针对 SARS 的体液免疫水平在检测线以下。我们认为康希诺 Ad5 载体疫苗兼顾体液免疫和细胞免疫的特性有助于其实现更持久的保护效果。

图6：康希诺 I 期分泌 IFN $\gamma$  的特异性 T 细胞的计数



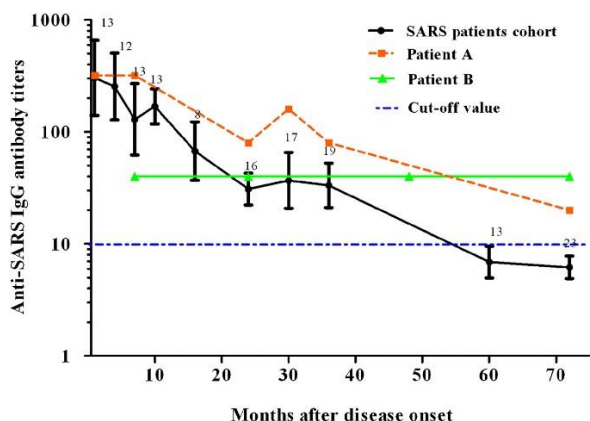
资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

图7：康希诺 I 期特异性 T 细胞 ELISpot 阳性者比例



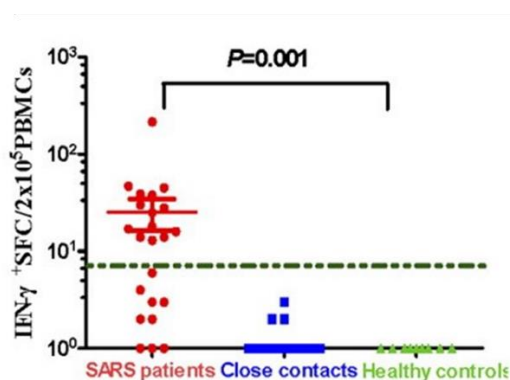
资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

图8：6 年内 SARS 康复者体内抗体水平下降曲线



资料来源：Fang T et al., 2011, 东兴证券研究所

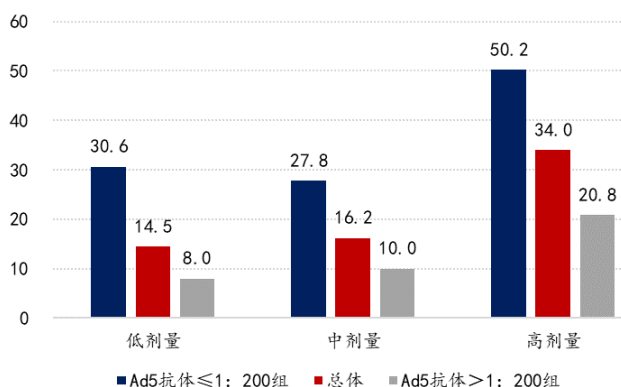
图9：SARS 患者康复 6 年后仍可诱发记忆 T 细胞应答



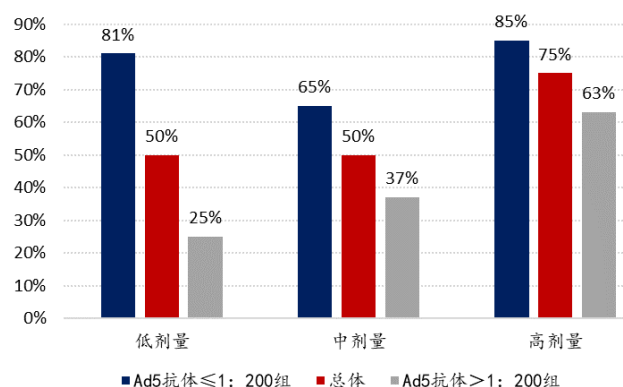
资料来源：Fang T et al., 2011, 东兴证券研究所

### 3.2.4 预存免疫问题

康希诺 Ad5 载体新冠疫苗 I 期试验中，表现出了明显的 Ad5 载体预存免疫影响。低剂量组 56% 参与者，中剂量组中 53% 参与者，高剂量组中 44% 参与者存在较高水平预存 Ad5 载体抗体 (> 1:200)。接种疫苗后，Ad5 载体预存抗体滴度较高的亚组中和抗体转阳率和中和抗体平均滴度均较低。预存抗体对于细胞免疫水平亦有负面影响。

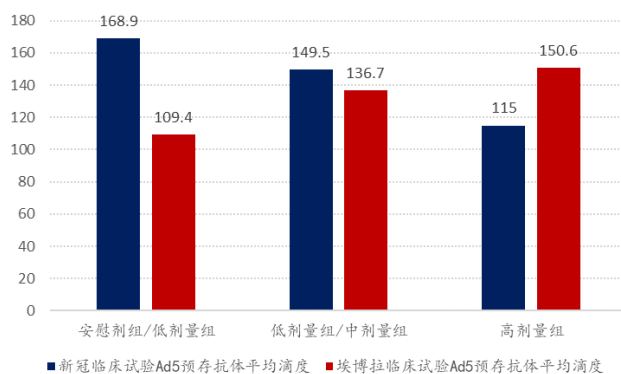
**图10：预存 Ad5 抗体影响接种后新冠中和抗体滴度**


资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

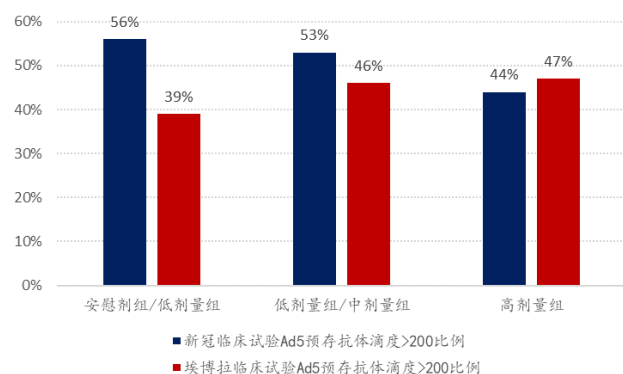
**图11：预存 Ad5 抗体影响接种后新冠中和抗体转阳率**


资料来源：Chen W et al., 2020, 东兴证券研究所

Ad5 载体疫苗中出现较高中和抗体水平影响的问题并非首次,康希诺 Ad5 埃博拉疫苗临床试验中亦出现 Ad5 载体预存抗体问题。在埃博拉疫苗 I 期临床试验中,安慰剂组中 39%参与者,低剂量组中 53%参与者,高剂量组中 47%参与者体内存在高滴度 Ad5 预存抗体 (>200)。尽管存在预存抗体问题,埃博拉疫苗仍获批准使用,基于埃博拉和其他载体疫苗的研发经验,预存抗体问题存在多种解决路径。

**图12：新冠和埃博拉疫苗临床试验 Ad5 预存抗体平均滴度**


资料来源：Chen W et al., 2020, Zhu FC et al., 2020, 东兴证券研究所

**图13：新冠和埃博拉疫苗临床试验 Ad5 预存抗体高滴度比例**


资料来源：Chen W et al., 2020, Zhu FC et al., 2020, 东兴证券研究所

**路径一：提高接种剂量。**在埃博拉疫苗临床试验中,I 期临床数据表明,低剂量组中,高预存抗体亚组的中和抗体转阳率和中和抗体滴度均较低,但高剂量组中,高预存抗体亚组中和抗体转阳率可达 100%,中和抗体滴度亦可达到较高水平,表明接种高剂量疫苗可克服 Ad5 载体预存抗体的影响。埃博拉 II 期临床试验中,将 I 期临床中的低剂量组接种剂量加倍,进一步验证了提高接种剂量有克服预存抗体影响的作用。然而新冠疫苗 I 期临床数据表明,即使在高剂量组中,高预存抗体滴度依然折损疫苗所诱导的免疫应答水平。结合当前高剂量组不良反应比例数据,我们认为**新冠疫苗较难通过进一步提高接种剂量克服预存免疫负面问题。**

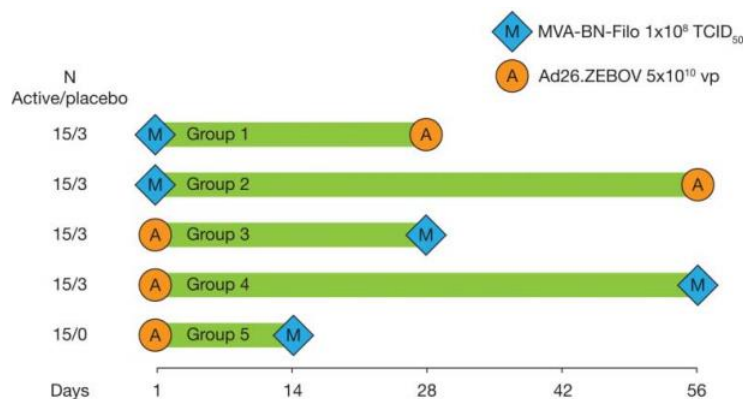
**表 8：高剂量埃博拉 Ad5 载体疫苗可克服预存免疫负面影响**

Day 14				
	Placebo group (n=40)	Low-dose group (n=40)	High-dose group (n=40)	p value
GMT (95% CI)	5.0(..)	421.4 (249.7–711.3)	820.5(598.9–1124.0)	<0.0001
Responders	0	37 (93%)	40 (100%)	<0.0001
<b>Pre-existing adenovirus type-5 antibody titres ≤1:200</b>				
N	16	18	15	
GMT(95%CI)	5.0(..)	842.3(460.7–1539.7)	1493.4(888.5–2510.1)	<0.0001
Responders	0	18 (100%)	15 (100%)	<0.0001
<b>Pre-existing adenovirus type-5 antibody titres &gt;1:200</b>				
N	24	22	25	
GMT(95%CI)	5.0(..)	239.2(110.5–517.9)	572.8(405.3–809.6)	<0.0001
Responders	0	19 (86%)	25 (100%)	<0.0001
Day 28				
	Placebo group (n=40)	Low-dose group (n=40)	High-dose group (n=40)	p value
GMT (95% CI)	5.0(..)	682.7(424.3–1098.5)	1305.7(970.1–1757.2)	<0.0001
Responders	0	38 (95%)	40 (100%)	<0.0001
<b>Pre-existing adenovirus type-5 antibody titres ≤1:200</b>				
N	16	18	15	
GMT(95%CI)	5.0(..)	1592.5(1029.4–2463.6)	2231.8(1268.6–3926.2)	<0.0001
Responders	0 (0.0–20.6)	18 (100%, 81.5–100.0)	15 (100%)	<0.0001
<b>Pre-existing adenovirus type-5 antibody titres &gt;1:200</b>				
N	24	22	25	
GMT(95%CI)	5.0(..)	341.4(172.6–675.3)	946.5(705.4–1270.1)	<0.0001
Responders	0	20 (91%)	25 (100%)	<0.0001

资料来源: Zhu FC et al., 2020, 东兴证券研究所

**路径二：采用初免-加强免疫程序。**初免-加强免疫程序是克服病毒载体类疫苗预存免疫问题的最重要途径之一。Dolzhikova I.V(2016), Shukarev G (2017), Venkatraman N (2018) 等均验证了异源初免-加强免疫可以有效提高受试者体内中和抗体滴度。同源或同种疫苗初免-加强免疫程序所诱导的中和抗体水平可能较异源免疫低，但亦是推动克服预存载体抗体问题的重要希望。康希诺于加拿大开展的 I/II 期临床试验，设置低/中剂量组双次接种组，该试验结果将提示预存抗体问题是否能得以进一步解决。

图 14：病毒载体疫苗异源初免-加强免疫方案示意图



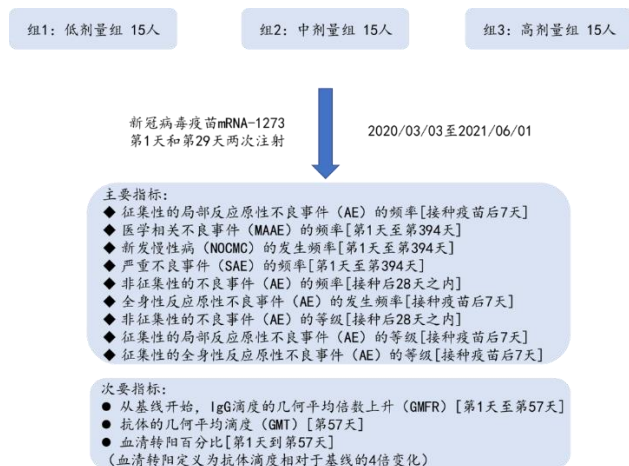
资料来源: Shukarev G et al., 2020, 东兴证券研究所

### 3.3 Moderna 临床试验结果

Moderna 公布了 I 期临床试验部分结果。该 I 期临床试验将受试者纳入低、中、高三剂量组，每组 15 人，接种程序为双次接种。目前仅公布①低、中、高三组初步安全性数据；②低、中剂量组双次接种后和高剂量组单次接种后的结合抗体数据；③中、低剂量组前 8 位受试者的中和抗体数据。

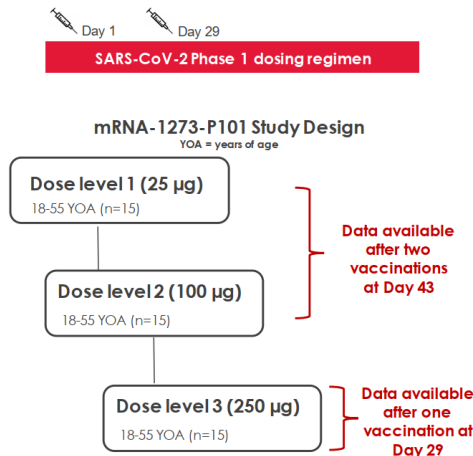


图15: mRNA-1273 临床 I 期试验设计



资料来源: Moderna, 东兴证券研究所

图16: mRNA-1273 临床 I 期公布部分数据



资料来源: Moderna, 东兴证券研究所

### 3.3.1 安全性

基于现有数据, 所有受试者中未出现严重不良反应, 低剂量组无受试者出现 3 级 (重度) 不良反应, 中、高剂量组中 6.7%、20% 受试者出现 3 级不良反应。Moderna 疫苗中剂量组安全性数据优于康希诺疫苗, 中、高剂量组与康希诺相当。同康希诺, moderna 于后续临床试验中剔除高剂量组。此外, 其计划于 II 期临床中将低剂量组的剂量加倍, 旨在进一步提高免疫反应水平。

表 9: mRNA-1273 临床 I 期部分安全性数据

组别	剂量	3 级不良反应率			4 级不良反应
		不良反应率	受试者数	不良反应详情	
低剂量	25 µg	0	0/15	无	无
中剂量	100 µg	6.7%	1/15	3 级接种部位不良反应 (红斑)	无
高剂量	250 µg	20%	3/15	3 级全身不良反应 (仅在第二针接种后)	无

资料来源: Moderna, 东兴证券研究所

### 3.3.2 免疫原性

据 Moderna 数据, **结合抗体:** 接种疫苗后所有受试者体内结合抗体均转阳。第二针接种后 2 周, 低剂量组 15 位受试者血清抗体滴度超过康复者血清抗体中值, 中剂量组 10 位受试者血清抗体滴度大幅超过康复者血清抗体水平。**中和抗体:** 公司仅披露低、中剂量各组前 4 位受试者中和抗体水平。其中低剂量组 4 位受试者中和抗体水平达到或超过康复者血清水平, 中剂量组 4 位受试者血清中和抗体水平大幅超过 1:160 (美国 FDA 建议治疗用恢复期血浆中和抗体滴度标准)。

Moderna 所参照的康复者血清抗体滴度为其研究合作方美国 NIH 调查数据, 该数据暂未公开发布。若该调查数据和现有已发表康复者血清抗体滴度调查文献一致, 则①moderna 疫苗诱导体液免疫的表现优于康希诺;

②其诱导中和抗体滴度达到或超过康复者血清水平，基于目前尚未出现确证的康复者二次感染，经验性表明短期内的保护力。但目前仅有8例受试者数据，仍有待进一步披露。保护效力也有待III期临床验证。

表 10: mRNA-1273 临床 I 期部分免疫原性数据

组别	剂量	结合抗体		中和抗体	
		已知数据	抗体滴度	已知数据	抗体滴度
低剂量	25 μg	day43, n=15/15	抗体转阳率 100%, 滴度达到康复者血清水平 (超过中值)	day43, n=4/15	均产生中和抗体, 滴度达到或超过康复者血清水平
中剂量	100 μg	day43, n=10/15	抗体转阳率 100%, 滴度大幅超过康复者血清水平 (无 CI 重叠)	day43, n=4/15	均产生中和抗体, 滴度大幅超过 1:160
高剂量	250 μg	day29, n=15/15	抗体转阳率 100%	-	-

资料来源: Moderna, 东兴证券研究所

### 3.4 灭活疫苗临床试验结果

当前已有北京科兴和中国生物武汉所两项灭活疫苗项目公布部分临床试验结果。

**安全性:** 同康希诺和 Moderna, 两项灭活疫苗临床试验中均无严重不良反应报告, 但两项项目均未公布 1-3 级不良反应比例。

**免疫原性:** 北京科兴 0/14 接种程序组中和抗体转阳率超过 90%, 武汉所 0/28 天接种程序组中和抗体转阳率达 100%, 均高于康希诺项目中高剂量组的中和抗体转阳率。但两项临床试验中接种疫苗所诱导的中和抗体滴度绝对数值尚未公布。

不同于康希诺腺病毒载体疫苗, 灭活疫苗难以诱导有效细胞免疫应答, 因此其接种后保护持续时间可能相对较短, 此为灭活疫苗短板之一。但我们认为目前冠状病毒疫苗需求紧迫, 当下第一目标为获得安全、有效的疫苗, 保护时间短可通过后续加强针接种解决, WHO 亦表示新冠疫苗保护时间短至 6 个月也可接受。

表 11: 新冠灭活疫苗临床试验数据

研发单位	项目	数据
北京科兴	入组病例数	743 人
	接种程序	0, 14, 0, 28
	接种剂量	低、中、高剂量
	安全性	0, 14 程序 I / II 期安全性数据显示 • 疫苗不良反应以 1 级为主, 主要表现为接种部位轻度疼痛, 个别受试者出现乏力及低热等 • 无严重不良反应报告
	免疫原性	II 期临床研究 0, 14 天程序免疫原性结果显示 • 全程免疫 14 天后中和抗体阳转率均超过 90%
中国生物武汉	入组病例数	1120 人

所	接种程序	0, 14、0, 21、0, 28
	接种剂量	低、中、高剂量
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>无一例严重不良反应</li> <li>疫苗组接种者均产生高滴度抗体</li> </ul>
	免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-59岁组中剂量按照0, 14天和0, 21天程序接种两剂后中和抗体阳转率达97.6%</li> <li>按照0, 28天程序接种两剂中和抗体阳转率达100%</li> </ul>

资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所

## 4. 后续研发进展前瞻

### 4.1 三期临床试验

当前多项项目已步入II期临床试验，其中我国北京所、武汉所、康希诺等项目已经完成II期临床试验受试者接种，并陆续揭盲。由于III期临床试验需要有真实感染风险暴露，当前III期临床试验如何开展成为我国各研发单位面临的考验。当前III期临床试验存在多项设计选择，例如进行国际合作试验、在回国人员进行试验、在出国人员进行试验等。但结合试验效率，开展国际合作成为当前数个领跑项目的首选。中国生物武汉所灭活疫苗已获批于阿拉伯联合酋长国开展III期临床试验。

表 12：新冠疫苗 III 期临床试验人群选择

实施要点	优势	劣势	难点/风险
<b>1. 在国外高流行地区的风险人群中开展随机、双盲、安慰剂对照试验</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>选择当地合适的主要研究者（有疫苗临床试验经验、具有新冠疫情影响和防控资源的卫生主管）</li> <li>愿意积极配合中国的新新冠疫苗临床试验</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>经典设计，易被认可</li> <li>真实病毒暴露场景</li> <li>可扩大国际影响力</li> <li>较短时间内可获得直接保护数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非中国人群的保护效力数据</li> <li>需要依赖当地的疾病监测体系</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>语言障碍（特别非英语国家）</li> <li>获得当地FDA和伦理批准</li> </ul>
<b>2. 从国外回国人群中开展随机、双盲、安慰剂对照试验</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>早期筛查出感染/已暴露的人，排除入组</li> <li>可能适合1针免疫程序且可快速诱导机体产生保护的疫苗</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>设计简单、实施难度较低</li> <li>病例监测容易实施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>对于免疫程序较长的疫苗不适用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>受试者先暴露、后接种的风险较大，可能失败</li> </ul>
<b>3. 在出国人群中开展随机、双盲、安慰剂对照试验</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>选择前往疫情高风险地区的人员，提前接种疫苗</li> <li>病例监测依赖国外诊断和监测体系，可能难以获得病例的生物样本和检测结果</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>真实暴露情景</li> <li>适用于1针或2针免疫程序的候选疫苗</li> <li>可以安排出国前提前接种，产生抗体后再前往高风险地区</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>过度防护可能无法观察到病例</li> <li>出国的人员构成单一，不能覆盖各类人群（如老年人）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>涉及国外多地开展疾病监测，需要依赖当地的疾病监测体系</li> </ul>
<b>4. 在归国人群的家属中，开展随机对照的环状设计临床试验</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>适当放松归国人群的隔离政策，允许居家隔离，密切观察</li> <li>可提前排除危重症的高风险人群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接近真实暴露场景</li> <li>病例监测易于早期发现</li> <li>可以安排潜在的密切接触者提前接种疫苗，保证暴露发生在疫苗产生抗体后</li> <li>较短时间内可获得直接保护数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能不能观察到疫苗对重症的保护效力</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>需要充分的知情同意</li> <li>放宽目前的归国人群的隔离政策</li> </ul>
<b>5. 应急接种部分抗疫一线人员，在应急接种人群中开展临床观察</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>医护人员自愿接种疫苗或不接种疫苗</li> <li>灵敏的检测，早期治疗，尽量降低危重的风险</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>设计简单、实施难度较低</li> <li>真实的暴露场景</li> <li>伦理挑战较低</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>过度防护/风险较低可能无法观察到病例</li> <li>需要很大的样本量</li> <li>可能需要较长的观察时间</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>存在选择偏倚：接种过疫苗的医护可能放松保护，暴露风险提高；未接种疫苗的医护防护得当无暴露机会</li> </ul>
<b>6. 人体攻毒试验</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>攻毒的剂量选择，既能产生疾病，又不要危及受试者生命</li> <li>挑选风险最低的健康人群为受试者</li> <li>攻毒的环境和设施保障</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病例监测易于早期发现</li> <li>充足的医疗保障</li> <li>最短时间内可获得直接保护数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能不能观察到疫苗对重症的保护效力</li> <li>受试者人群非常单一</li> <li>与真实世界病毒暴露存在差异</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>伦理和法规的许可</li> <li>控制重症和死亡的风险</li> <li>病毒泄露的风险</li> </ul>

资料来源：中国疫苗行业协会、东兴证券研究所

**三期临床观察指标：**一般传染性疾病预防效力验证的主要终点为“有临床表现的感染”，需要临床表现和实验室检查的双重验证。亦有特殊感染相关疾病选择以慢性感染(HPV)或潜伏感染是否复发(带状疱疹)等其他指标作为主要终点。当前 WHO 新冠疫苗国际多中心临床试验以经病毒学确认的新冠肺炎发病率为主要指标，牛津大学 III 期临床试验亦选择以经病毒学确认的有症状的新冠肺炎病例数为主要终点。

**表 13: 疫苗临床三期试验主要终点**

The primary end-point(s) in vaccine efficacy trail( s)		
	Primary End-point	Example
In most cases	Prevention of <b>clinically apparent infections</b> that fit the case definition based on clinical and laboratory criteria	
Alternative end point	Clinical manifestations of <b>reactivated latent infection</b>	<b>Herpes zoster</b>
	<b>Established chronic infections</b> that may be asymptomatic but predispose to infection-related disease later in life	<b>Chronic hepatitis B infection</b> or persistent infection with HPV
	<b>Other markers</b> that predict progression to clinically apparent disease	<b>Histological changes associated with HPV infection</b> that are established precursors of malignant neoplasia

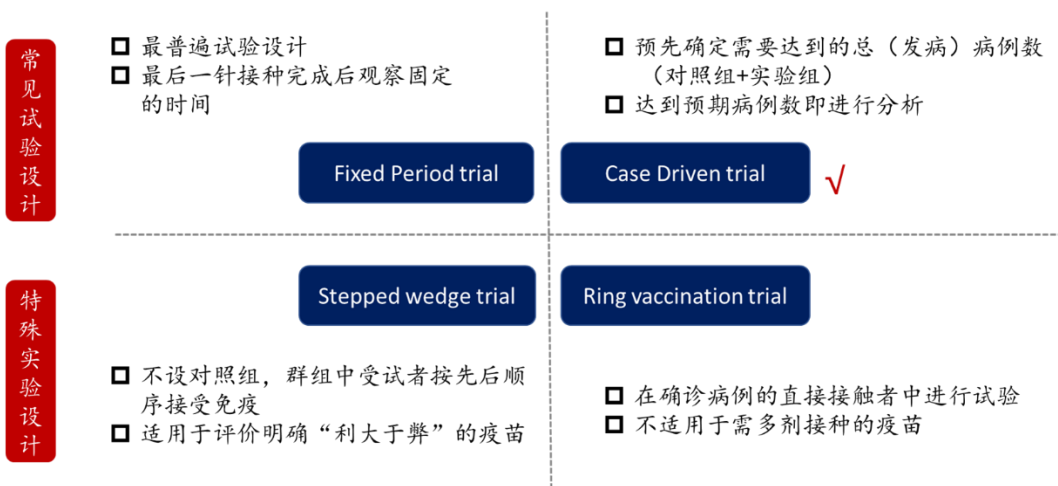
  

The primary end-point(s) in COVID-19 vaccine efficacy trail( s)		
Program	Primary End-point	Comment
WHO	Rate of virologically confirmed COVID-19 disease	Rate of infection with SARS-CoV-2 could be secondary endpoint
Oxford	Number of virologically confirmed (PCR positive) symptomatic cases of COVID-19	-

资料来源：WHO, Clinicaltrials, 东兴证券研究所

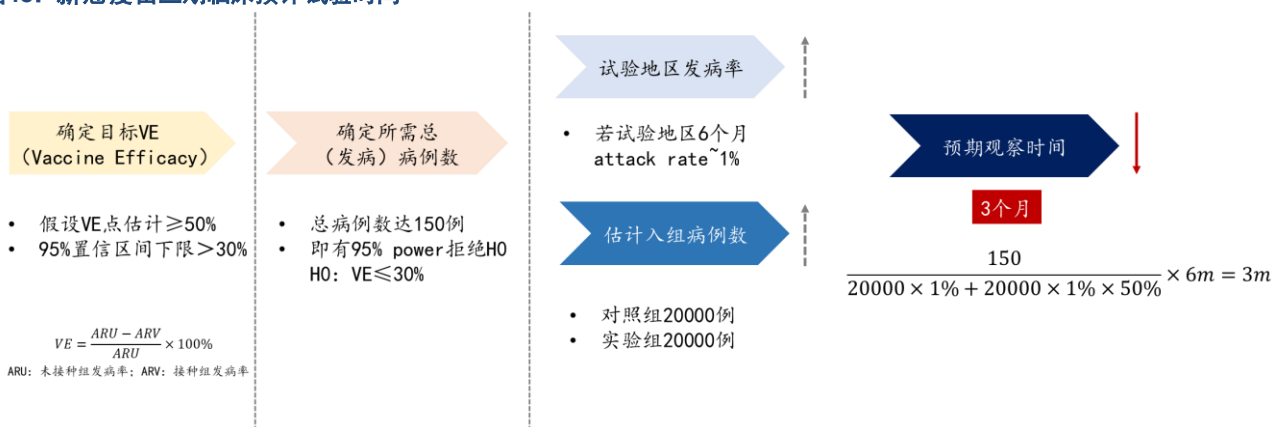
**三期临床试验观察时间：**当前新冠疫苗临床试验多采用或计划采用 case driven study 的试验设计，即预先假定需要达到的发病病例数，当对照组和实验组累计发病病例数达到该目标时即可进行数据分析。在该类型的试验设计下，试验所需的时间由试验地区的发病率与受试者的人数共同决定。若入组人数较多，试验地区的发病率较高，则可较快确定受试疫苗是否能达到目标保护率；若入组人数较少，试验地区发病率较低，则试验所需的时间相应延长。根据当前试验项目预计入组人数和现阶段疫情进展，预计三期临床试验开始后 3-6 月可得出疫苗保护效力结果。

**图 17: 疫苗临床三期试验设计方案**



资料来源：WHO，东兴证券研究所

图18：新冠疫苗三期临床预计试验时间



资料来源：WHO，东兴证券研究所

## 4.2 后续研发进展前瞻

当前已有 15 个项目进入临床试验阶段，数个项目已经获得初步安全性和免疫原性数据。我们以当前我国处于临床阶段的项目、CEPI 组织资助的项目、美国 Operation Warp Speed 计划纳入的项目等为重点，对新冠疫苗研发进展进行前瞻。预计 2020 年 3 季度即有 5 个以上项目进入 3 期临床试验阶段；2020 年 8-9 月，当前领跑项目有望获得有条件批准上市；2020 年底，新冠疫苗有望正式申请上市。

表 14: CEPI 及 Operation Warp Speed 项目

技术路线	研发单位	研发进展	CEPI (资助金额/百万\$)	Operation Warp Speed
核酸疫苗	Moderna/NIAID /BARDA	Phase2	✓ (1)	✓
	Inovio Pharmaceuticals	Phase1	✓ (17.2)	
	Curevac	Phase1	✓ (15.3)	
	BioNTech/Pfizer	phase1/2		✓

病毒载体疫苗	Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg	临床前	√ (5)	
	University of Hong Kong	临床前	√ (0.62)	
	University of Oxford/Astrazeneca	Phase2b/3	√ (384.1)	√
	Johnson & Johnson	临床前		√
	Merck/IAVI	临床前		√
蛋白亚单位	Novavax	phase1/2	√ (388)	
	University of Queensland/GSK/Dynavax	临床前	√ (10.6)	
	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK	临床前	√ (3.5)	

资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所

**图19：新冠疫苗研发关键事件前瞻**

	2020年6月	2020/Q3	2020/Q4	2021/Q1	2021/H2
乐观进展	<ul style="list-style-type: none"> <li>超10项进入临床</li> <li>初步安全性、免疫原性数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>超20项进入临床，超5项进入3期</li> <li>秋初获初步有效性数据，支持EUA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>超30项进入临床</li> <li>EUA品种已于部分高风险人员中使用</li> <li>年底前获3期数据，支持上市申请</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内外均已品种正式获批</li> <li>开始优先人群接种</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>开始人群广泛接种</li> </ul>
临床试验		Cansino进3期 Moderna进3期 J&J进1/2a期 CureVac进1/2a期 Queensland进1期 科兴进3期 中国生物进3期	Sanofi进1/2期 Inovio进2/3期		
临床数据		Moderna 1期数据 Inovio 1期初步数据 Novavax 1/2期关键数据 BioNTech 1/2期初步数据 牛津 1/2期初步数据 科兴 2期部分揭盲 中国生物 2期部分揭盲	牛津 3期数据	J&J初步数据	
上市申请			Cansino: EUA Moderna: EUA 牛津: EUA BioNTech: EUA	科兴: 上市 中国生物: 上市 J&J: EUA	Sanofi: EUA

资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所

### 4.3 重症高危人群的保护效力验证

疫苗研发的目标人群纳入是循序渐进的过程。在临床研究早期安全性数据缺乏的情况下，为规避脆弱人群的安全风险，一般纳入健康成人（18-60岁）。二期临床试验初步考虑上市使用重点人群（包括60岁以上健康老人）。三期临床试验则需要考虑疫苗实际需要优先保护的人群，包括老年和基础疾病患者等重症高危人群。当前在进行的各项新冠疫苗临床试验入组人群主要为非重症高危风险人群，在研疫苗在脆弱群体中的免疫原性以及保护性数据有待后续三期临床试验进一步验证。

表 15: 新冠疫苗临床试验目标人群

研究地点	研发单位	疫苗平台	目标人群		
			I 期	II 期	III 期
美国	Moderna	RNA	18~55 岁健康人	18 岁~健康人	广泛覆盖, 18~65 岁为主体, 亦包括老年和患基础疾病者
英国	牛津大学	ChAd 载体	18~55 岁健康人		
				18 岁~健康人/5~12 岁健康儿童	
中国	康希诺	Ad5 载体	18~60 岁健康人	18 岁~健康人	(中国)
			18~55 岁/55~85 岁健康人先后纳入		(加拿大)
中国	科兴	灭活+铝佐剂	18~59 岁/60 岁~健康人先后纳入		
澳大利亚	Novavax	蛋白亚单位	18~59 岁健康成人		
德国	BioNTech	RNA	18~55 岁健康成人		(德国)
			18~85 岁健康成人		(美国)
中国	武汉所	灭活	6 岁~健康人		
中国	北京所	灭活	3 岁~健康人		
美国	Inovio	DNA	18~健康人		

资料来源: WHO, Clinicaltrials, 东兴证券研究所

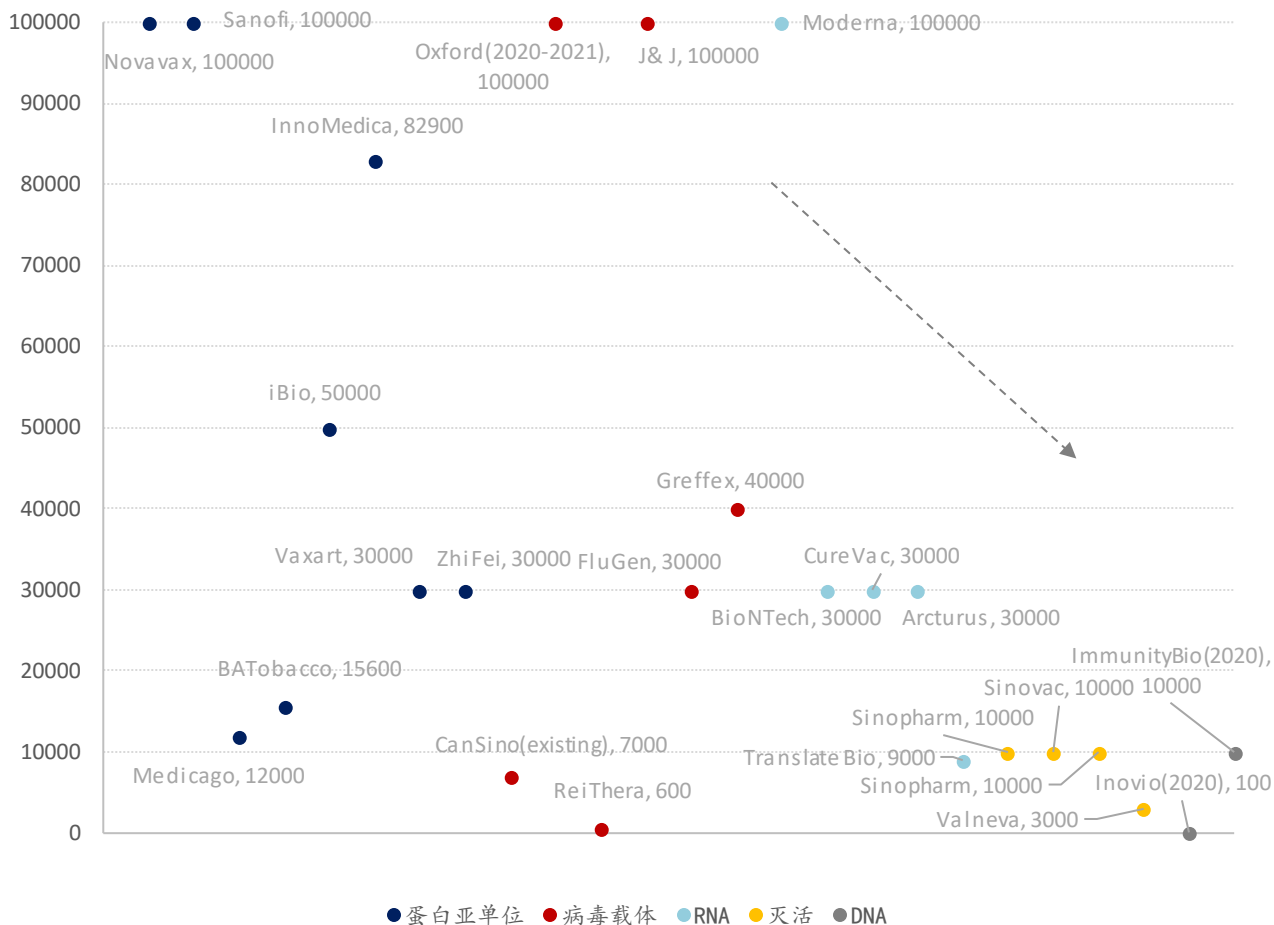
## 5. 新冠疫苗量产布局

当前已有超过 20 项项目公布量产布局信息, 根据当前各项目产能预期, 各技术路线综合生产能力: 蛋白亚单位 > 病毒载体 > RNA > 灭活 > DNA。其中 Moderna, Novavax, Sanofi, J&J 等项目均报告了 2021 年可生产 10 亿剂的产能预期。我国中国生物也已完成年产能可达 2 亿剂的灭活疫苗生产车间建设, 智飞生物重组蛋白疫苗产能预计可达 3 亿剂。

但是, 一方面: 由于当前疫苗尚处于临床试验阶段, 接种剂量和接种程序等尚未明确, 因而当前量产剂数仅为估计数, 可能和最终量产剂数存在较大差异。另一方面: 由于新冠疫苗需求的紧迫性, 相较于全年累计产能, 单批次生产周期和单批次产能或为更重要的关注指标。

图 20: 新冠疫苗各项目年生产能力 (万剂)





资料来源：公开资料整理、东兴证券研究所

注：除特殊标注，取2021年生产能力

## 6. 市场空间

我们基于供应区域、供应价格、接种率等三项假设，对我国企业供应的新冠疫苗的市场空间进行预测。

### 供应区域：

假设美国、欧洲可实现疫苗自我供应；中国向本国，部分亚洲国家（假设印度、日本、韩国自我供应），非洲国家、中南美洲国家供应疫苗；

### 供应价格：

乐观：新冠疫苗为预防新疾病性质的新型疫苗，且具备供需不平衡属性，参考新型疫苗定价偏高的特点，假设单人份定价可高达 300 元；中性：假设定价与当前预防急性呼吸道病毒感染的疫苗一致，参考 4 价季节性流感疫苗价格，假设单人份定价 100 元；悲观：假设新冠疫苗供应价格与 2009 年甲型 H1N1 单价流感疫苗供应价格相当（25 元）；

### 接种率：

**国内：**乐观：假设疫苗正式上市后推行全人群接种，最终实现 95%人口接种；中性：假设 60%人口接种疫苗（群体免疫阈值），此场景相当于医务人员+65 岁及以上+18 岁及以下+患基础疾病人群全部接种，且非此类人群实现 30%接种；悲观：参考 2009 甲型 H1N1 疫苗批签发量（约 1.6 亿剂）对应的接种率，假设全国仅有 12%人口接种新冠疫苗。

**海外（部分亚洲、非洲、中南美洲）：**乐观：假设 60%人口接种疫苗（群体免疫阈值）；悲观：2009 年 WHO 甲型 H1N1 疫苗供应目标为“提供覆盖 95 个发展中国家 10%人口的疫苗”，据此假设新冠疫苗接种率为 10%；中性：假设接种率达 30%。此外，假设中国企业承担该区域市场 50%疫苗供应。

基于上述假设，我们预计新冠疫苗国内市场有望达 840 亿元人民币，我国企业所占有的海外市场有望达 700 亿元人民币，我国企业供应的新冠疫苗合计市场有望超 1500 亿元人民币。

**表 16：我国企业供应的新冠疫苗的市场空间测算**

国内市场							
人口（百万）							
总人口	1400	优先人群 1	12				
			其中：医务工作者	12			
		优先人群 2	554				
			其中：65 岁及以上	176			
			其中：18-65 岁患基础疾病者	140			
			其中：18 岁及以下	238			
		一般人口	834				
市场（亿元）							
接种率	接种人口（百万）	我国供应比例	价格（元）				
			25	50	100	200	300
12%	168		42	84	168	336	504
30%	420		105	210	420	840	1260
60%	840	100%	210	420	840	1680	2520
75%	1050		263	525	1050	2100	3150
95%	1330		333	665	1330	2660	3990

海外市场							
人口（百万）							
供应总人口	3465	亚洲（部分）	1536	非洲	1288	中南美洲	641
市场（亿元）							
接种率	接种人口（百万）	我国供应比例	价格（元）				
			25	50	100	200	300
10%	350		44	88	175	350	525
25%	875		109	219	438	875	1313
40%	1400	50%	175	350	700	1400	2100
50%	1750		219	438	875	1750	2625
60%	2100		263	525	1050	2100	3150

资料来源：公开资料整理，东兴证券研究所

## 7. 总结

当前全球在研新冠疫苗项目超 140 项，其中 15 项已经进入临床试验阶段，8 项项目已经注册临床 II 期试验，中国生物武汉所灭活疫苗项目已于海外获批 III 期临床试验。当前超 8 项项目已公布动物实验数据，康希诺、Moderna、北京科兴、中国生物武汉所已公布或部分公布临床试验数据。

**现有数据**表明，试验疫苗接种后可诱导中和抗体产生，且无严重不良反应发生。动物攻毒实验中亦未发现 ADE 现象产生。这对新冠疫苗研发工作而言是可喜进展。以具体项目分析：**①动物实验方面**，基于接种疫苗后诱导的中和抗体滴度，攻毒后动物体内的病毒载量水平以及肺部病理变化等核心指标，灭活疫苗的动物试验结果相对具备优势；**②临床试验数据**：**a.康希诺腺病毒载体疫苗**接种后所诱导中和抗体滴度处于康复者血清抗体水平较低区间，但其可诱导细胞免疫反应是优势之一。预存免疫问题能否得以解决有待加拿大 I/II 期临床试验数据验证。**b.Moderna** 仅公布部分 I 期临床数据，其中中剂量组前 4 位接种者中和抗体滴度远高于 1:160，若后续揭盲受试者仍有此抗体滴度水平，则 Moderna 疫苗免疫原性优于康希诺。**c.灭活疫苗项目**：北京科兴中和抗体转阳率超过 90%，武汉所中和抗体转阳率可达 100%，均优于康希诺中和抗体转阳率，但中和抗体绝对滴度未知。结合当前动物数据和临床试验数据比较，我们初步判断国内各项目中灭活疫苗相对具备优势。

**在研疫苗的保护效力仍有待大型 III 期临床试验验证**。安全和有效是新冠疫苗上市的必备条件，当前临床数据仅为安全性以及初步免疫原性数据，现有中和抗体水平能否有效保护接种者免患新冠肺炎仍是未知。在研疫苗的保护效力仍有待大型 III 期临床试验验证，在老年、基础疾病患者群体中的免疫原性和保护效力为后续验证重点。根据开展（拟开展）III 期临床试验项目的入组人数和当前预期发病率，约需 3-6 个月可获得疫苗保护效力结果。若 III 期临床试验顺利，疫苗有望于 2020 年 8-9 月获得有条件批准上市，并有望于 2020 年底前获得正式批准上市。

**我国企业供应的新冠疫苗的市场空间有望超过 1500 亿元，研发成功企业业绩增量可观**。假设①我国企业供应国内市场和亚洲其他国家、非洲国家、中南美洲国家部分市场；②新冠疫苗定价参考现有预防急性呼吸道病毒感染性疾病疫苗，约 100 元/人份；③国内接种率达 60%，亚洲部分国家、非洲、中南美洲国家接种率达 30%（其中 50%由我国供应），据此我国企业供应的新冠疫苗的国内市场则有望超 800 亿元，海外市场有望达 700 亿元，累计市场空间有望超 1500 亿元。疫苗研发成功的企业有望获得可观的业绩增量。

## 8. 投资建议及相关标的

基于国内外市场弹性测算，我国企业供应的新冠疫苗的市场空间巨大。根据当前在研疫苗的免疫程序，以及各企业预期的规模化生产能力，我们预计新冠疫苗产品将有至少 2 年时间的市场机遇。相关研发企业有望获得相应回报。**①灭活疫苗**：基于当前已有动物实验、临床试验数据，以及项目研发进度，我们看好灭活疫苗的上市前景。推荐**华兰生物（002007.SZ）**（灭活疫苗和减毒流感病毒载体疫苗）；**②重组蛋白疫苗**：推荐**智飞生物（300122.SZ）**，其重组蛋白新冠疫苗获批临床，预期产能具备优势；**③mRNA 疫苗**：此外，布局新型 mRNA 疫苗的**西藏药业（600211.SH）**（购买斯微生物 mRNA 疫苗）、**沃森生物（300142.SZ）**（与苏州艾博合作开发 mRNA 疫苗）亦值得关注。

## 9. 风险提示

研发进展不达预期；疫情发展不达预期。

## 分析师简介

### 医药首席分析师：胡博新

药学专业，10年证券行业医药研究经验，曾在医药新财富团队担任核心成员。对原料药、医疗器械、血液制品行业有长期跟踪经验。

## 研究助理简介

### 研究助理：王敏杰

医药生物行业分析师，中央财经大学金融学硕士，中山大学医学学士、理学学士，2019年加盟东兴证券研究所，主要覆盖疫苗、血液制品、中药领域。

## 分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映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。

## 风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

## 免责声明

本研究报告由东兴证券股份有限公司研究所撰写，东兴证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我公司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头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。本报告版权仅为我公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发，需注明出处为东兴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供东兴证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和法律责任。

## 行业评级体系

公司投资评级（以沪深 300 指数为基准指数）：

以报告日后的 6 个月内，公司股价相对于同期市场基准指数的表现为标准定义：

强烈推荐：相对强于市场基准指数收益率 15% 以上；

推荐：相对强于市场基准指数收益率 5% ~ 15% 之间；

中性：相对于市场基准指数收益率介于-5% ~ +5% 之间；

回避：相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上。

行业投资评级（以沪深 300 指数为基准指数）：

以报告日后的 6 个月内，行业指数相对于同期市场基准指数的表现为标准定义：

看好：相对强于市场基准指数收益率 5% 以上；

中性：相对于市场基准指数收益率介于-5% ~ +5% 之间；

看淡：相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上。

## 东兴证券研究所

北京

西城区金融大街 5 号新盛大厦 B 座 16 层

邮编：100033

电话：010-66554070

传真：010-66554008

上海

虹口区杨树浦路 248 号瑞丰国际大厦 5 层

邮编：200082

电话：021-25102800

传真：021-25102881

深圳

福田区益田路 6009 号新世界中心 46F

邮编：518038

电话：0755-83239601

传真：0755-23824526