

行业研究/深度研究

2020年07月14日

行业评级:

医药生物 增持(维持)  
生物制品II 增持(维持)

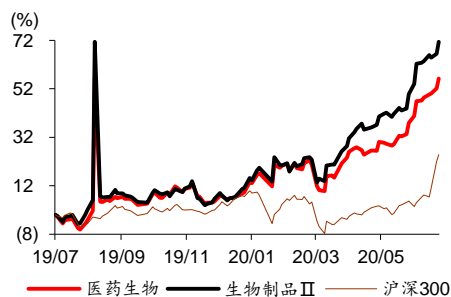
**代雯** 执业证书编号: S0570516120002  
研究员 021-28972078  
daiwen@htsc.com

**张云逸** 执业证书编号: S0570519060004  
研究员 021-38476729  
zhangyunyi@htsc.com

相关研究

- 1 《健帆生物(300529 SZ,买入): 灌注王者, 气指九霄》2020.07
- 2 《长春高新(000661 SZ,买入): 制药业务提速, 静待后续用药高峰》2020.07
- 3 《鱼跃医疗(002223 SZ,买入): 抗疫产品销售景气, 中报业绩大增》2020.07

一年内行业走势图



资料来源: Wind

# 救黎民于水火, 解百姓于倒悬

## 新冠疫苗专题研究

### 新冠疫苗: 利润贡献路径日益清晰

新冠疫苗研发始于2020年1月, 随着候选疫苗进入二期/三期临床, 其临床效果、定价、政府采购量愈发明朗, 我们认为新冠疫苗的利润贡献路径日益清晰, 有望从主题驱动转换为基本面驱动。我们中性测算全球政府采购对中国企业的利润弹性约430亿元, 中国疫苗研发公司包括智飞生物、沃森生物(艾博生物)、西藏药业(斯微生物)、康希诺、康泰生物等, 疫苗产业链相关公司包括海利生物、药明生物、山东药玻。

### 四大路径并行, 等待三期评估

由于病毒尚无特效药, 且可能长存于人群并发展为季节性流行, 疫苗成为全球防控的希望。得益于病毒基础研究与疫苗技术迭代, 疫苗的快速研发成为可能, mRNA/DNA/病毒载体等新型技术大放异彩, 灭活/减毒活/重组亚单位等传统技术迅速跟进。我们看好mRNA与重组亚单位技术, 基于其较高的免疫原性及其他技术的挑战(DNA的低转染效率、病毒载体的预存免疫、灭活的保护时长与潜在ERD副反应), 但仍需等待临床三期的保护效力评估。我们乐观预计, 候选疫苗3Q20进入三期临床, 4Q20中期揭盲, 如保护效果符合监管预期, 可能于2021年甚至更早批准上市。

### 核酸疫苗: 核心技术在于递送系统

mRNA疫苗由编码特异性抗原的mRNA链组成, 在人体内利用遗传信息翻译产生抗原, DNA疫苗系外源基因克隆至真核表达载体而成的重组质粒, 在人体内利用树突状细胞产生抗原, 核酸疫苗可诱导细胞免疫与体液免疫。mRNA/DNA疫苗目前全球尚无产品上市, 临床研究集中于肿瘤与传染病。由于核酸较易在人体内降解, 核酸疫苗核心技术在于递送系统, mRNA成熟系统包括脂质体纳米颗粒LNP、阳离子脂质体LPX等, DNA成熟技术包括电穿孔等。mRNA知名企业Moderna、BioNTech、CureVac、艾博生物、斯微生物等, DNA知名企业Inovio、艾棣维欣等。

### 病毒载体疫苗: 核心技术在于载体设计与预存免疫克服

病毒载体疫苗利用活病毒将DNA携至人类细胞, 其包含的DNA编码抗原可于受感染的人类细胞中表达, 诱导免疫反应。病毒载体疫苗目前上市的均为埃博拉疫苗, 临床研究常用载体为腺病毒与改良型痘苗病毒安卡拉株, 用于埃博拉、MERS、HIV、RSV等传染病。优化载体是企业的核心技术, 须探索具有插入容量大、高免疫原性、高滴度表达、预存免疫低等特征的载体。海外知名企业牛津大学、Themis、Janssen等, 国内企业为康希诺。

### 中国企业市场空间: 全球政府采购贡献利润体量中性预计在430亿元

我们中性预计全球政府采购对中国企业利润贡献约430亿元(弹性区间在130~900亿元): 1) 参考免疫规划疫苗、中央采购甲流、地方采购流感/肺炎、海外初步协议, 我们预计灭活/重组亚单位新冠疫苗的单支定价在30~60元, mRNA/DNA较高可能超百元; 2) 我们预计政府可能基于成本加成采购, 单人份利润可能在10~30元; 3) 考虑到中国企业的三期临床多在发展中地区, 我们预计中国生产的新冠疫苗覆盖中国3~13亿人次(覆盖率20~90%)、高收入地区0~2亿人次(覆盖率0~20%)、中低收入地区10~15亿人次(覆盖率20~30%)。

风险提示: 研发失败风险, 价格不达预期。

## 正文目录

投资要点 .....	5
新冠病毒 .....	6
新冠疫苗 .....	8
大流行期间的审批 .....	8
四大路径 .....	10
产品进度 .....	11
新冠疫苗试验一览 .....	13
新冠疫苗市场规模初探 .....	17
定价：采购价预计在 30~60 元 .....	17
销量：全球政府采购量预计 13~30 亿人次 .....	18
估值：临床二期产品市值弹性在 300~1300 亿元 .....	19
附录：mRNA 疫苗 .....	20
面面观 .....	20
全球领军者：Moderna (MRNA.O) .....	23
附录：DNA 疫苗 .....	24
面面观 .....	24
全球领军者：Inovio (INO.O) .....	26
附录：病毒载体疫苗 .....	27
面面观 .....	27
研发概览 .....	28
附录：冠状病毒与大流感病毒 .....	30
风险提示 .....	31

## 图表目录

图表 1: 新冠疫苗: 四大技术路径与临床候选产品 (截至 20200711)	5
图表 2: 中国新冠疫苗生产企业的潜在市场与利润测算	5
图表 3: 已发现的冠状病毒	6
图表 4: 新冠病毒与其他病毒的关键特征差异	6
图表 5: 新冠病毒疫情预测模型: 参数与结果	7
图表 6: 新冠病毒疫情预测模型	7
图表 7: 核酸、病毒载体等新技术在未满足防疫需求传染病中的应用	8
图表 8: 研发路径比较: 常规时期 vs 大流行时期	9
图表 9: 新发传染病的疫苗研发史	9
图表 10: 四大技术路径的疫苗特性	10
图表 11: 全病毒疫苗与核酸疫苗的作用原理	10
图表 12: 病毒载体疫苗与亚单位疫苗的作用原理	11
图表 13: 基于 Spike 蛋白的抗原设计	11
图表 14: 新冠疫苗: 临床试验一览 (截至 20200711)	12
图表 15: 新冠疫苗: 最高中和抗体 GMT	13
图表 16: mRNA-1273: 小鼠免疫原性测试与攻毒试验	13
图表 17: BNT162: 抗原设计	14
图表 18: BNT162b1: 免疫后的中和抗体水平	14
图表 19: Ad5-nCoV: 中和抗体水平	14
图表 20: Ad5-nCoV: T 细胞响应率	14
图表 21: ChAdOx1 nCoV-19: 恒河猴体液免疫与细胞免疫	15
图表 22: ChAdOx1 nCoV-19: 恒河猴攻毒后的临床症状和病毒载量	15
图表 23: PiCoVacc: 免疫后的小鼠/大鼠及恢复期患者的中和抗体水平	15
图表 24: PiCoVacc: 恒河猴攻毒的保护效力实验	15
图表 25: NVX-CoV2373: 狒狒的中和抗体水平及小鼠的攻毒实验	16
图表 26: INO-4800: 免疫后小鼠中和抗体水平	16
图表 27: 免疫规划疫苗: 中国采购价与全球采购价	17
图表 28: 2009 年甲流疫苗采购价	17
图表 29: 2019 年地方政府非免疫规划疫苗采购情况	17
图表 30: 中国新冠疫苗生产企业的潜在市场与利润测算	18
图表 31: AZD1222: 政府采购量规划	18
图表 32: 中国: 新冠病毒高危人群	18
图表 33: 全球人口分布: 按收入水平	18
图表 34: 新冠疫苗研发的上市公司市值变化	19
图表 35: 新冠疫苗研发的上市公司产品进展	19
图表 36: mRNA 疫苗示意图及抗原表达机制	20
图表 37: 不同类型 mRNA 疫苗的特性	20
图表 38: mRNA 疫苗在动物试验中的组合策略	21
图表 39: mRNA 疫苗的主流递送系统	21

图表 40: mRNA 疫苗的注射程序 .....	21
图表 41: mRNA 疫苗: 临床研究应用分布 (2001~2019) .....	22
图表 42: Moderna: 研发管线 (2020 年 5 月) .....	23
图表 43: Moderna: CMV 疫苗临床二期中期结果 .....	23
图表 44: DNA 疫苗作用原理 .....	24
图表 45: DNA 疫苗: 递送策略 .....	25
图表 46: DNA 疫苗: 传染病临床研究应用分布 (2015) .....	25
图表 47: DNA 疫苗: 肿瘤临床研究应用分布 (2019) .....	25
图表 48: Inovio: 研发管线 .....	26
图表 49: Inovio VGX-3100: 临床 2b 试验 (宫颈上皮内瘤变 2 级以上) .....	26
图表 50: 病毒载体疫苗作用原理 .....	27
图表 51: 主要病毒载体的优缺点 .....	27
图表 52: 病毒载体疫苗: 给药途径与免疫反应 .....	28
图表 53: 已上市的病毒载体疫苗 .....	28
图表 54: 病毒载体疫苗研发平台 .....	28
图表 55: rVSV-ZEBOV: 临床三期结果 .....	29
图表 56: 报告所涉公司信息 .....	29
图表 57: HCoV 感染率与年龄组 (2010-2018) .....	30
图表 58: HCoV 感染周期 (2006-2009) .....	30
图表 59: 下呼吸道感染、上呼吸道感染与无症状者的呼吸道病毒阳性检出率 .....	31
图表 60: 美国: 流感亚型分布 (2000-2019) .....	31

## 投资要点

我们看好 mRNA 与重组亚单位技术的新冠疫苗，基于其较高的免疫原性及其他技术的挑战（DNA 的低转染效率、病毒载体的预存免疫、灭活的保护时长与潜在 ERD 副反应），但仍需等待临床三期的保护效力评估。我们乐观预计，候选疫苗 3Q20 进入三期临床，4Q20 中期揭盲，如保护效果符合监管预期，可能于 2021 年甚至更早批准上市。

图表1：新冠疫苗接种：四大技术路径与临床候选产品（截至 20200711）

类型	特性	中国企业	海外企业
<b>全病毒疫苗</b>			
减毒活疫苗	1) 免疫原性强，保护作用更持久 2) 存在潜在感染隐患（毒力回升风险）	/	/
灭活疫苗	1) 安全性较高，无致病风险 2) 免疫原性相对较低，须增加剂量/接种次数 3) 技术路线发展成熟（须大量培养病毒），研发时间短	科兴生物（临床三期） 国药中生（临床三期） 医科所（临床一期）	/
<b>核酸疫苗</b>			
DNA	1) 尚无产品上市（尚无广泛监测副作用） 2) 生产速度较快	/	Cadila（临床一/二期） Inovio（临床一期） Genexine（临床一期） Osaka（临床一期）
mRNA	1) 无须进入细胞核，无整合宿主基因组风险 2) 稳定性较差、易于降解，须应用合适递送系统 3) 生产速度较快	艾博生物（临床一期）	Moderna（临床二期） BioNTech（临床一/二期） ICL（临床一期） CureVac（临床一期）
<b>病毒载体疫苗</b>			
复制型	1) 安全性高，免疫原性强	/	/
病毒载体疫苗	2) 存在预存免疫		
非复制型	1) 安全性高，免疫原性相对较弱，须多次给药	/	Oxford/AZ（临床三期） Gamaleya（临床一期） Symvivo（临床一期）
病毒载体疫苗	2) 存在预存免疫		
<b>蛋白疫苗</b>			
亚单位疫苗	1) 安全性高，无致病风险 2) 免疫原性较弱（仅表达部分病毒蛋白），须选择佐剂增强反应	智飞生物（临床二期） 四川三叶草（临床一期）	Novavax（临床一/二期） Vaxine Pty（临床一期）
VLP 疫苗	1) 安全性高，免疫原性强；生产难度较高		Medicago（临床一期）

资料来源：Nature, WHO, 华泰证券研究所

基于不同地区的覆盖率，在保守、中性、乐观情形下，我们预计中国企业将覆盖 12.9 亿、21.5 亿、30.2 亿人次，如政府采购下单人份利润在 10~30 元，利润弹性将在 130~900 亿元（如单人份利润与采购量负相关，利润区间将在 300~400 亿元）。

图表2：中国新冠疫苗生产企业的潜在市场与利润测算

	保守	中性	乐观
<b>覆盖率</b>			
中国	20%	55%	90%
高收入地区	0%	10%	20%
中低收入地区（剔除中国）	20%	25%	30%
<b>覆盖人次（亿人）</b>			
中国	2.8	7.7	12.6
高收入地区	0.0	1.2	2.5
中低收入地区（剔除中国）	10.1	12.6	15.1
合计	12.9	21.5	30.2
<b>利润（亿元）</b>			
10元/单人份	129	215	302
20元/单人份	258	430	603
30元/单人份	386	646	905

资料来源：World Bank Group, 华泰证券研究所

中国疫苗研发公司包括智飞生物（300122 CH，买入，目标价 86.55-93.57 元）、沃森生物（300142 CH，未评级）、西藏药业（600211 CH，未评级）、康希诺（6185 HK，未评级）、康泰生物（300601 CH，未评级）等，疫苗产业链相关公司包括海利生物（603718 CH，未评级）、药明生物（2269 HK，未评级）、山东药玻（600529 CH，增持，目标价 40.32-42.24 元）。

## 新冠病毒

**SARS-CoV2** 具有较强的传染性与较高的致死率，已引发全球大流行，目前尚不确定新冠病毒未来与人类长期共存(季节性冠状病毒、2009 H1N1 病毒)、小范围局部流行(MERS)或是完全消失(SARS)，哈佛大学公共卫生学院预测，除非感染者具备永久免疫力，否则新冠病毒每隔几年将流行一次。

历史上流行的冠状病毒分为两大类：

- 1) 季节性冠状病毒：HCoV-229E、HCoV-OC43 于 1960 年代被分离，HCoV-NL63、HCoV-HKU1 于 2004-05 年被分离，四种冠状病毒均为季节性流行，每年冬季高发，但较少引发下呼吸道感染；
- 2) 大流行冠状病毒：SARS 与 MERS 于 2002、2012 年引发区域流行，SARS-CoV 与 MERS-CoV 传染力较弱，在公共卫生干预措施下基本消失。

图表3：已发现的冠状病毒

分类	发现年度	宿主
HCoV-229E	1965	非洲蹄蝠，骆驼
HCoV-OC43	1967	-
HCoV-NL63	2004	非洲波斯叶鼻蝠
HCoV-HKU1	2005	-
SARS-CoV	2002	中华菊头蝠，果子狸
MERS-CoV	2012	蝙蝠，单峰骆驼
SARS-CoV2	2019	中华菊头蝠，穿山甲

资料来源：WHO，华泰证券研究所

相较于 SARS 病毒与大流行流感病毒，新冠病毒的人际传播速度更快、潜伏期更长，患者发病后即有最强传染性，且大量轻症患者会因未及时检测到并加以控制而加剧传播。同时，从疾病结局来说，新冠病毒也比 2009 年流感大流行更为烈性。尽管更多引起的是轻症，导致的重症和死亡也更多偏向老年人口，但感染新冠病毒的有症状患者住院比例高于 2009 年流感大流行，重症监护患者比例更是 2009 年流感大流行的 5-6 倍。

图表4：新冠病毒与其他病毒的关键特征差异

	新冠病毒	SARS 病毒	1918 年流感大流行	2019 年流感大流行
传播性 $R_0$	2.5	2.4	2	1.7
潜伏期(天)	4~12	2~7	na	2
首次症状与排毒高峰间隔(天)	0	5~7	2	2
轻症患者比例	高	低	高	高
住院患者比例	少数(20%)	大多数(>70%)	少数	少数
ICU 患者比例	1/16,000	大多数(40%)	na	1/104,000
死亡病例中 65 岁以下比例	0.6%~2.8%	na	0.95%	0.90%
重症关联因素	年龄，合并疾病	年龄，合并疾病	年龄(<60岁)	年龄(<60岁)

资料来源：Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics，华泰证券研究所

历史上引发大流行的病毒部分与人类共存、部分消失：

- 1) 季节性冠状病毒：目前四种 HCoV 已经传播数十年，尚不清楚最初如何出现或是否替代了以前传播的病毒；
- 2) 大流行冠状病毒：SARS 与 MERS 未在季节性呼吸系统疾病流行中固定存在；
- 3) 2009 年甲流病毒：2009 年流感大流行后，新病毒(2009 H1N1)成为季节性病毒，取代先前 A 亚型，每年在流感确诊病例中均有不同程度的检出。

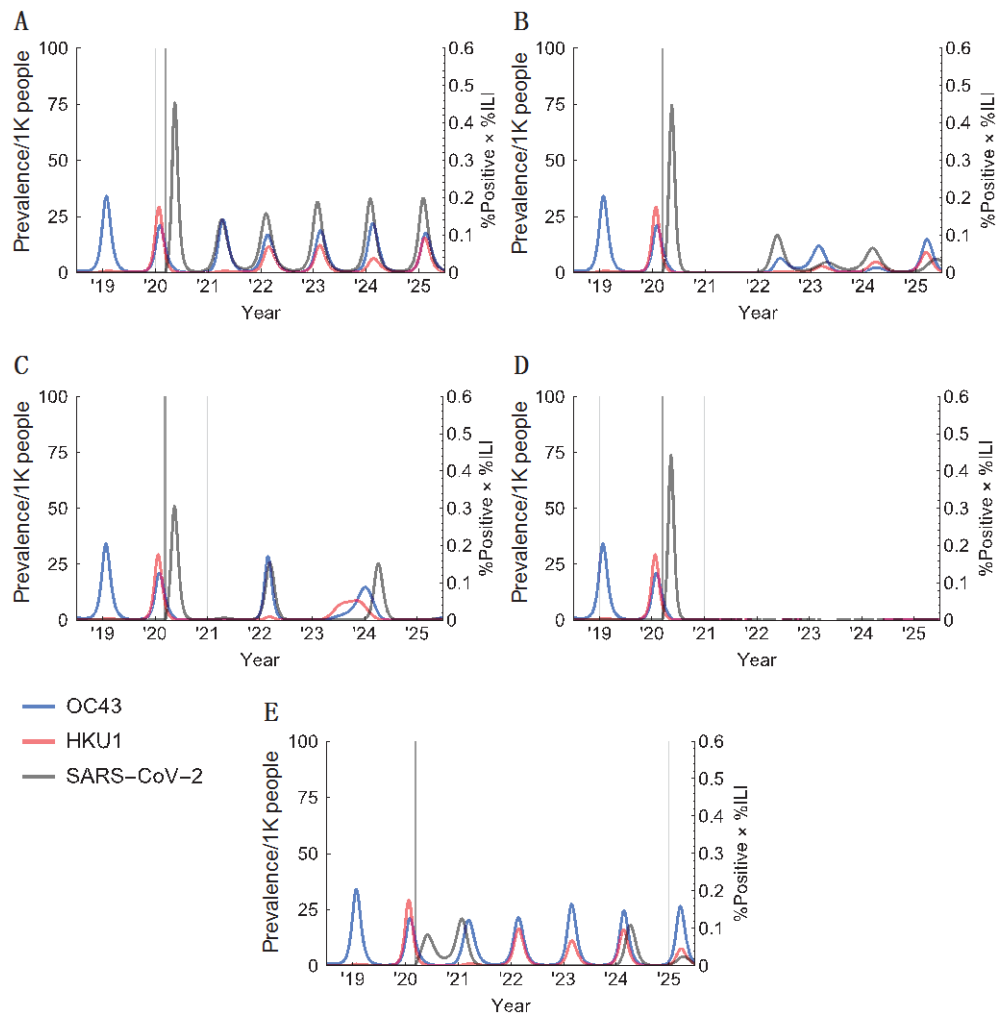
基于季节性冠状病毒与新冠病毒的特性，哈佛大学公共卫生学院预测，除非康复者获得终生免疫力，未来疫情会出现季节性流行，康复者免疫保护周期越短、新冠病毒的季节性越强，疫情的爆发频度与强度越高。

**图表5：新冠病毒疫情预测模型：参数与结果**

	A	B	C	D	E
新冠抗体对 HCoV 的交叉保护效力	0.3	0.7	0.7	0.7	0.3
HCoV 对新冠抗体的交叉保护效力	0	0	0	0	0.3
恢复者免疫保护周期	40 周	104 周	104 周	+	104 周
季节性 (R0 方差)	0.2	0.2	0.4	0.2	0.4
疫情预测	每一年秋冬季 大规模爆发	每两年秋冬季 小规模爆发	每两年秋冬季 大规模爆发	消失	每几年秋冬季 小规模爆发

资料来源：Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period, 华泰证券研究所

**图表6：新冠病毒疫情预测模型**



资料来源：Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period, 华泰证券研究所

## 新冠疫苗

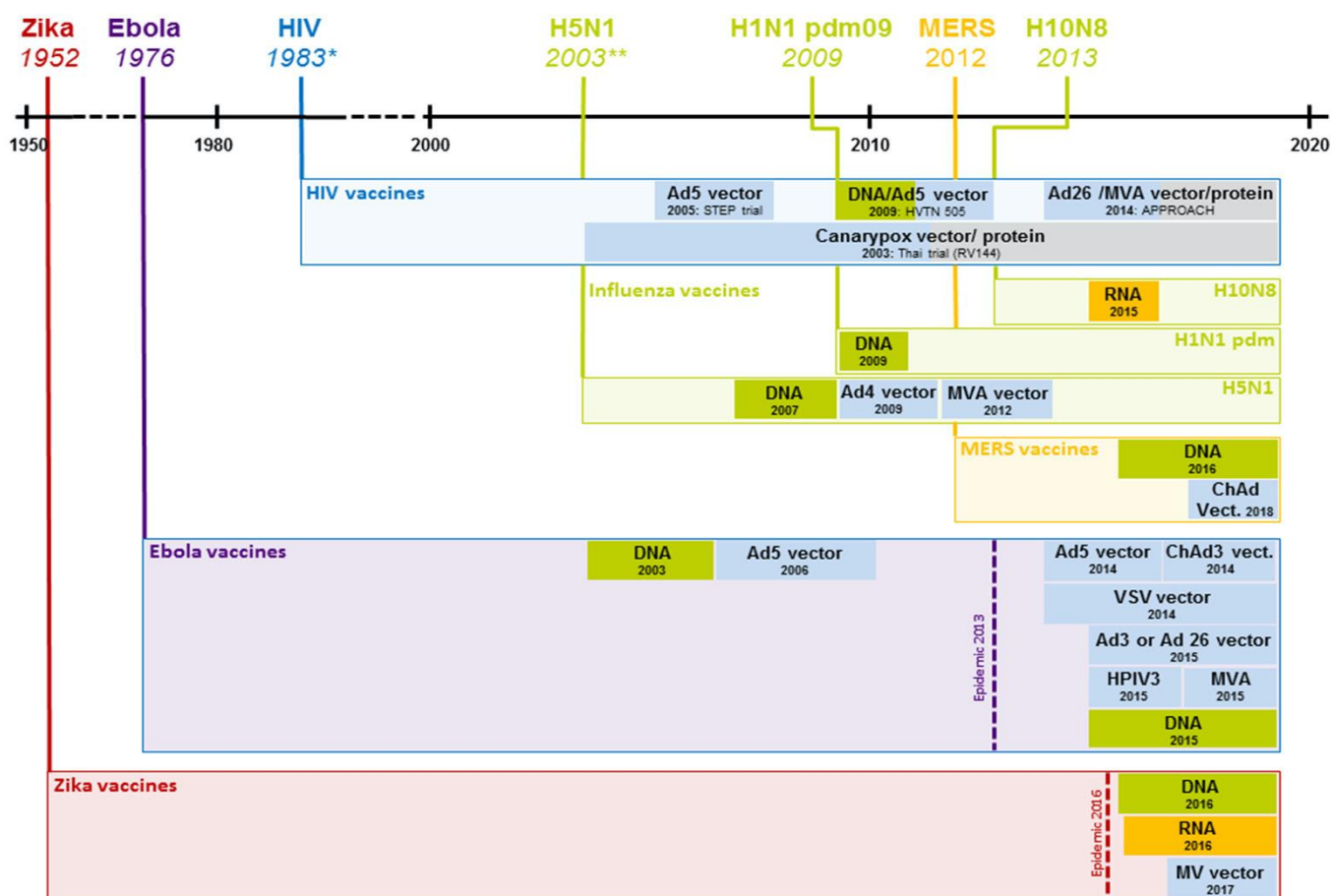
由于病毒尚无特效药，且可能长存于人群并发展为季节性流行，疫苗成为全球防控的希望。得益于冠状病毒的共同特性与疫苗技术的迭代，疫苗的快速研发成为可能，mRNA/DNA/病毒载体等新型技术大放异彩，灭活/减毒活/重组亚单位等传统技术迅速跟进。

### 大流行期间的审批

新冠病毒具备较好的疫苗研究基础。

- 1) 新冠病毒是目前人类已知的第七个冠状病毒，冠状病毒具有相似的结构与致病机理，即 S 蛋白（三聚体跨膜糖蛋白）识别人体 ACE2 蛋白从而感染人体。
- 2) 病毒是最小的病原体，相较于细菌、寄生虫等简单，本身可通过灭活等路径进行制备，同时此前 MERS 疫苗的研发经验对新冠疫苗研究有帮助。
- 3) 新技术的崛起（DNA/RNA 递送系统，病毒载体设计）使得疫苗的快速研发/快速生产成为可能。

图表7：核酸、病毒载体等新技术在未满足防疫需求传染病中的应用



资料来源：New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations，华泰证券研究所；注：蓝色为病毒载体疫苗，绿色为 DNA 疫苗，黄色为 RNA 疫苗

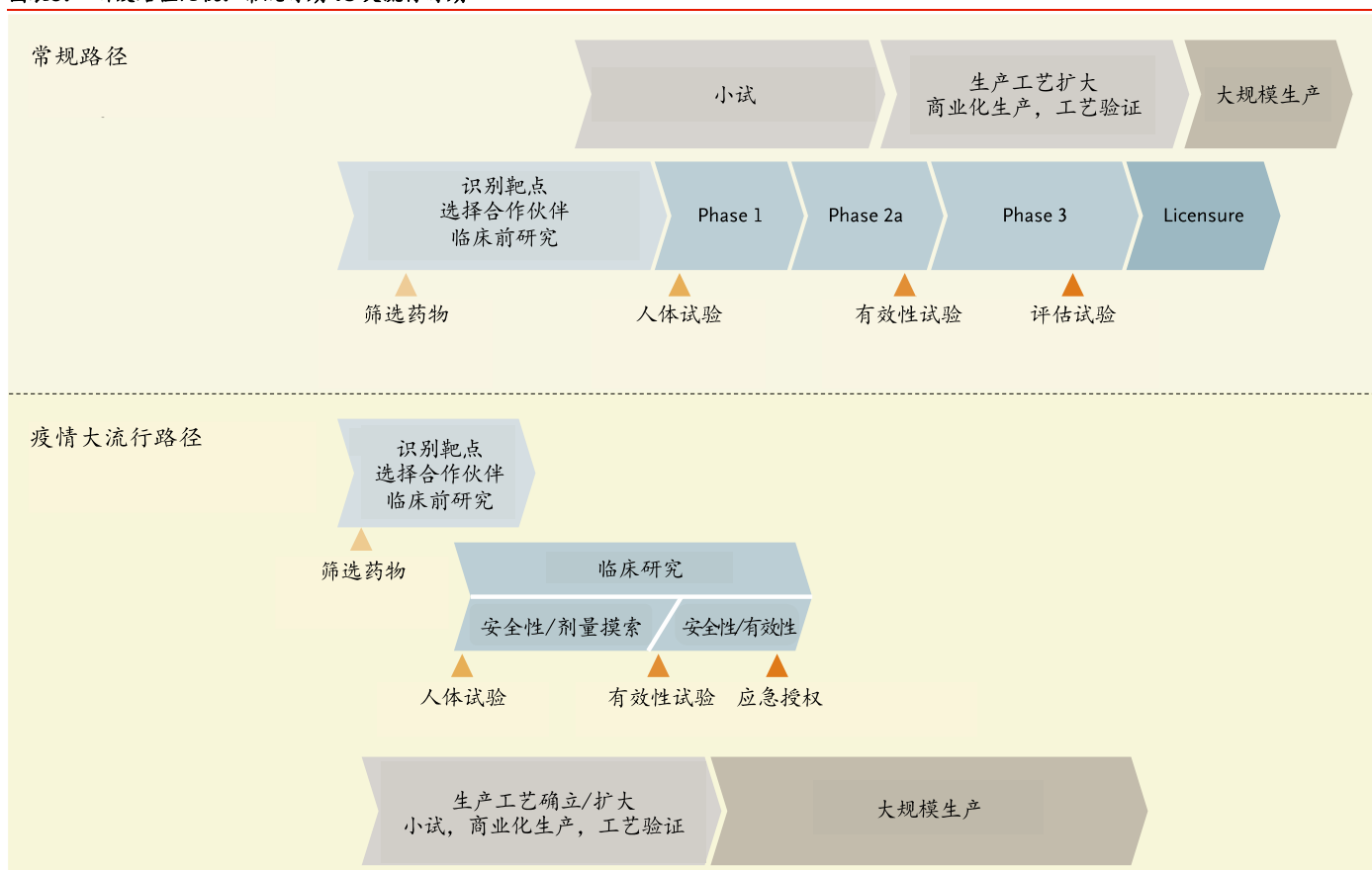
**标准审批路径:10~15 年研发,如履薄冰。**疫苗的标准研发路径包括 3~5 年的临床前研究、1~2 年的临床一期、2~3 年的临床二期、3~5 年的临床三期、1~2 年的上市申请，其研发关卡在于：

- 1) 疫苗构建：大部分病毒疫苗可通过灭活/减毒等技术完成，部分复制缓慢、致癌风险、易于变异的病毒（如 HPV、乙肝病毒、HIV 等）与结构相对复杂的细菌/寄生虫则须引入重组亚单位等技术实现疫苗构建；
- 2) 三期临床验证：二期临床抗体水平到三期临床保护效力验证的跨越，历史上诸多在二期临床显示诱导较好抗体水平的疫苗（RSV、HIV）在三期临床中因 ADE（抗体增强反应）、VERAD（疫苗关联呼吸道疾病增强）等因素未能产生实际保护效果。



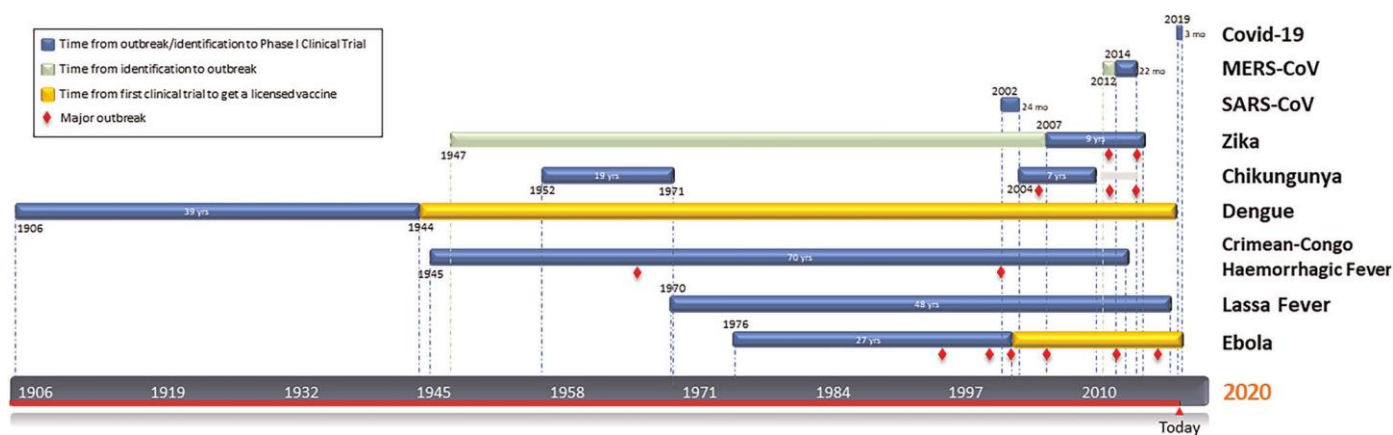
**大流行期间审批路径：上下协调，缩短至1~2年。**大流行期间疫苗的研发路径包括0.5年的临床前研究（视病原体特性）、0.25年的合并临床一二期、1年的临床三期，期间药监（临床申请、上市申请沟通过程大幅前置且非常迅速）与疾控的精力将集中于疫苗研发。

图表8：研发路径比较：常规时期 vs 大流行时期



资料来源：Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed, 华泰证券研究所

图表9：新发传染病的疫苗研发史



资料来源：NPJ, 华泰证券研究所；注：绿色为首次发现病毒到疫情爆发，蓝色为首次疫情爆发到首次I期临床试验，黄色为临床I期到疫苗获批，红色为疫情爆发点

### 四大路径

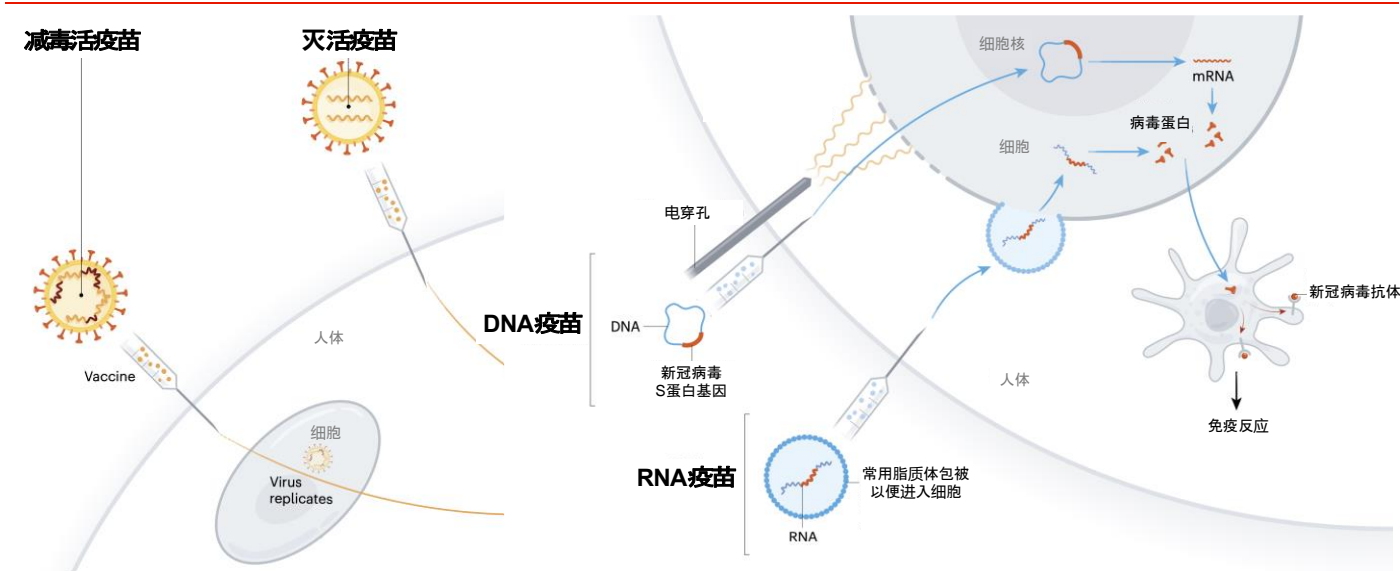
疫苗通常为基于病原体通过减毒、灭活、重组等形式制成的抗原，其通过模拟病原体，刺激人体的免疫反应，从而达到免疫效果。

图表10：四大技术路径的疫苗特性

类型	制备	特性
<b>全病毒疫苗</b>		
减毒活疫苗	对病原体进行减毒处理（利用体外传代或基因重组等方法）而得到的致病力减弱、免疫原性良好的病毒疫苗	1) 免疫原性强，保护作用更持久 2) 存在潜在感染隐患（毒力回升风险） 3) 研发（减毒株培育）过程较长
灭活疫苗	通过理化方法灭活病毒，使其失去致病能力又可激活人体免疫反应	1) 安全性较高，无致病风险 2) 免疫原性相对较低，须增加剂量/接种次数 3) 技术路线发展成熟（须大量培养病毒），研发时间短
<b>核酸疫苗</b>		
DNA	将病毒抗原基因片段 DNA 序列注入宿主，使病毒的抗原蛋白在宿主体内表达，激活体液免疫与细胞免疫	1) 尚无产品上市（尚无广泛监测副作用） 2) 生产速度较快
mRNA	将病毒抗原 mRNA 制为疫苗，注入宿主的 mRNA 可以表达病毒的抗原蛋白，从而诱发机体产生免疫应答	1) 无须进入细胞核，无整合宿主基因组风险 2) 稳定性较差、易于降解，须应用合适递送系统 3) 生产速度较快
<b>病毒载体疫苗</b>		
复制型	将 S 蛋白基因插入病毒载体，该载体可以自我复制（如麻疹病毒载体），最终在人体内表达 S 抗原	1) 安全性高，免疫原性强 2) 存在预存免疫
非复制型	将 S 蛋白基因插入病毒载体，该载体已敲除部分基因，因此不可自我复制（如腺病毒载体），最终在人体内表达 S 抗原	1) 安全性高，免疫原性相对较弱，须多次给药 2) 存在预存免疫
<b>蛋白疫苗</b>		
亚单位疫苗	体外合成病毒的核心蛋白（如 S 蛋白），辅佐佐剂增强人体识别能力	1) 安全性高，无致病风险 2) 免疫原性较弱（仅表达部分病毒蛋白），须选择佐剂增强反应 3) 稳定表达相对复杂，生产速度较慢
VLP 疫苗	体外合成病毒样颗粒（VLP），模拟病毒外壳、可刺激免疫反应	1) 安全性高，免疫原性强 2) 生产难度较高

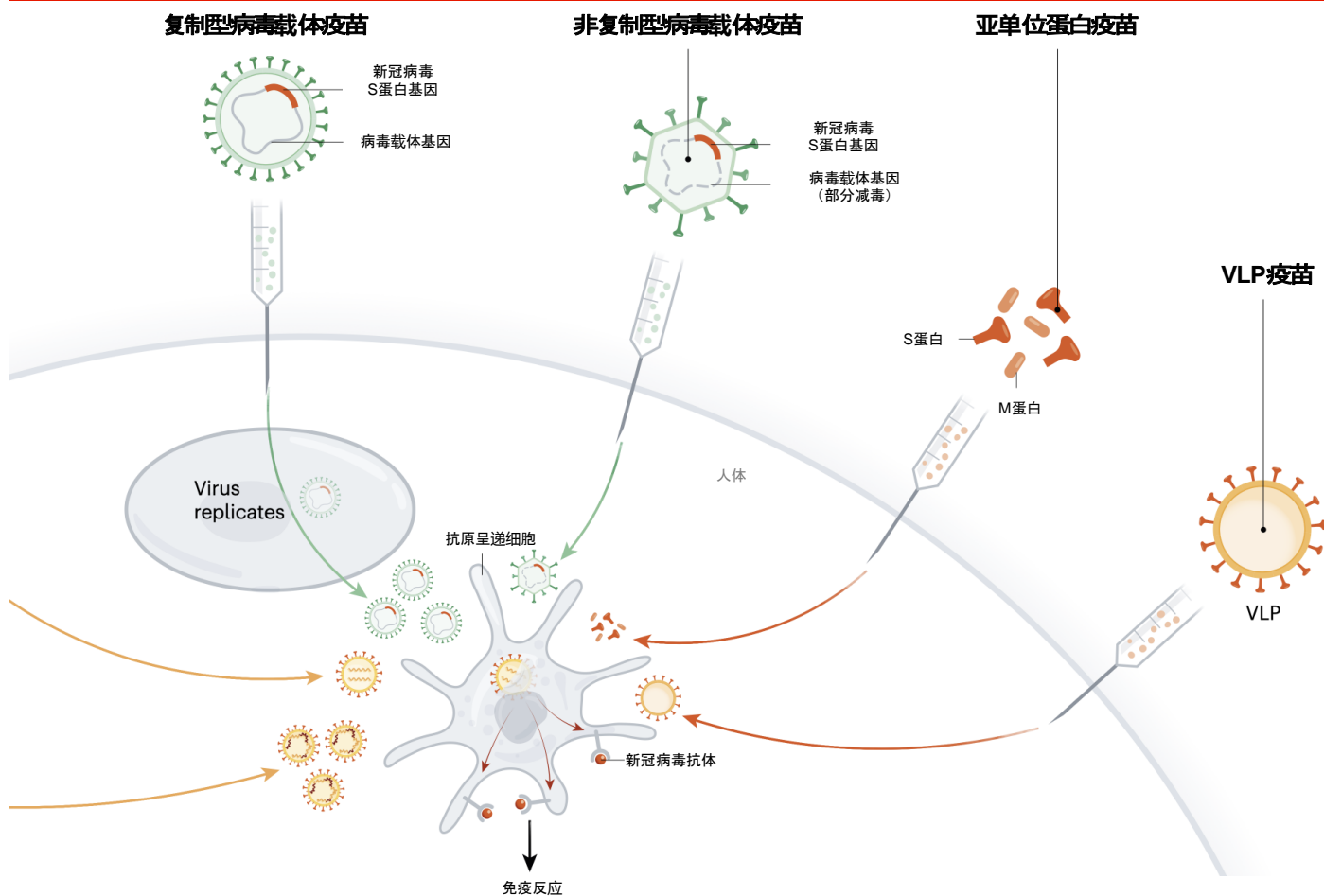
资料来源：康希诺招股说明书，华泰证券研究所

图表11：全病毒疫苗与核酸疫苗的作用原理



资料来源：Nature Reviews，华泰证券研究所

图表12: 病毒载体疫苗与亚单位疫苗的作用原理



资料来源: Nature Reviews, 华泰证券研究所

### 产品进度

基于 MERS、RSV 等相似结构病毒的疫苗研发经验, S 蛋白成为抗原设计共识, 研发单位针对包括全长 S、Prefusion-S、S1 亚基、RBD 等抗原设计疫苗。

图表13: 基于 Spike 蛋白的抗原设计

抗原	设计优势	代表性候选疫苗品种
全长 S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 涵盖大量中和抗原表位, 同时也有 T 细胞表位</li> <li>2) 多种 SARS 与 MERS 疫苗数据支持</li> <li>3) 改良类型, 删除跨膜域或加入三聚体化序列</li> </ol>	牛津大学的 ChAdOx1 腺病毒载体疫苗 Inovio 公司的 DNA 疫苗 康希诺公司的 Ad5 腺病毒疫苗 三叶草公司的重组三聚体 S 蛋白疫苗
Prefusion-S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 位于 S2 亚基 C 端的 2 个氨基酸变为脯氨酸, 形成稳定的融合前构象</li> <li>2) 相比未改构的 S 蛋白, RSV prefusion-F 与 MERS prefusion-S 已证明能够产生更高效的中和抗体</li> </ol>	Moderna 的 mRNA 疫苗 Novavax 公司的重组蛋白纳米颗粒疫苗
S1 亚基	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) S 蛋白的 B 细胞表位主要分布于 S1 亚基</li> <li>2) 避免同源性较高 S2 的部分, 减少产生与其他冠状病毒交叉识别的抗体而导致 ADE 的可能性</li> </ol>	匹兹堡大型的微针亚单位疫苗
受体结合域 RBD	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 靶向 RBD 的单抗可直接阻碍病毒与细胞受体 ACE2 的结合</li> <li>2) 与 S1/S2 相比, 恢复期轻症新冠患者血清 RBD 相关抗体与中和效价相关性最高</li> <li>3) 多个 MERS RBD 疫苗在动物中保护效力良好</li> <li>4) RBD 包含相对较少的抗原表位可能更容易受到病毒基因变异的影响</li> </ol>	中科院微生物所/智飞生物的亚单位疫苗

资料来源: 武汉博沃生物, 华泰证券研究所

**全球企业与病毒赛跑。**全球方面，已进入三期为牛津大学的 AZD1222，即将进入三期的包括科兴生物的 PiCoVacc、国药中生的两款灭活疫苗、Moderna 的 mRNA-1273、康希诺的 Ad5-nCoV。中国方面，除了上述企业，智飞生物的 RBD Dimer 已启动二期，艾博生物的 LNP-mRNA 正处于一期，四川三叶草的 Trimeric Spike 在澳洲进行一期。

**图表14：新冠疫苗：临床试验一览（截至 20200711）**

技术路径	候选疫苗	研发单位	临床阶段	注册编号	入组日期	入组年龄	入组人数	历史经验
病毒载体	ChAdOx1-S	Oxford/AZ	Phase 3	ISRCTN89951424	2020-06-15	18-55	2000	MERS, influenza,
			Phase 2b/3	2020-001228-32	2020-05-28	>5	10260	TB, Chikungunya,
			Phase 1/2	PACTR202006922165132	2020-06-24	18-65	2000	Zika, MenB, plague
灭活	Inactivated + alum	科兴生物	Phase 3	NCT04456595	2020-07 (E)	>18	8870	SARS
			Phase 1/2	NCT04352608	2020-04-16	18-59	744	
			Phase 1/2	NCT04383574	2020-05-20	>60	422	
病毒载体	Ad5 Vector	康希诺/军科院	Phase 2	ChiCTR2000031781	2020-04-12	>18	508	Ebola
			Phase 1	ChiCTR2000030906	2020-03-16	18-60	108	
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	Phase 2	NCT04405076	2020-05-29	>18	600	multiple candidates
蛋白亚单位	RBD-Dimer	智飞生物/中科院	Phase 1	NCT04283461	2020-03-16	18-99	155	
			Phase 2	/	2020-07 (E)	/	/	MERS
灭活	Inactivated	国药中生武汉所	Phase 1/2	ChiCTR2000031809	2020-04-11	>6	1456	
			Phase 1/2	ChiCTR2000032459	2020-04-29	>3	2128	
蛋白亚单位	Full length nanoparticle with Matrix M	Novavax	Phase 1/2	NCT04368988	2020-05-25	18-59	131	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Pfizer/复星医药	Phase 1/2	2020-001038-36 NCT04368728	2020-04-29	18-85	7600	
DNA	DNA plasmid	Cadila	Phase 1/2	CTR1/2020/07/026352	2020-07-13	18-55	1048	
灭活	Inactivated	医科所	Phase 1	NCT04412538	2020-05-15	18-59	942	
DNA	plasmid + electroporation	Inovio	Phase 1	NCT04336410	2020-06-22	19-64	160	multiple candidates
DNA	DNA (GX-19)	Genexine Consortium	Phase 1	NCT04445389	2020-06-17	18-50	190	
病毒载体	Adeno-based	Gamaleya Research	Phase 1	NCT04436471	2020-06-17	18-60	76	2020-06-17
			Phase 1	NCT04437875				
蛋白亚单位	Trimeric Spike	四川三叶草/GSK/Dynavax	Phase 1	NCT04405908	2020-06-19	18-75	131	HIV, REV Influenza
RNA	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	Phase 1	ISRCTN17072692	2020-04-01	18-75	320	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	CureVac	Phase 1	NCT04449276	2020-06-17	18-60	168	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DENV, NIPV
RNA	mRNA	艾博生物/军科院/沃森生物	Phase 1	ChiCTR2000034112	2020-06-24	>18	168	
DNA	DNA plasmid + Adjuvant	+Osaka/AnGes/Ta kara Bio	Phase 1	JapicCTI-205328	2020-06-25	20-65	30	
病毒载体	bacTRL-Spike	Symvivo	Phase 1	NCT04334980	2020-07 (E)	19-45	112	
蛋白亚单位	spike with Advax™	Vaxine Pty Ltd	Phase 1	NCT04453852	2020-06-30	18-65	40	SARS
病毒样颗粒	Plant-derived VLP	Medicago	Phase 1	NCT04450004	2020-07-10	18-55	180	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer

资料来源：WHO，华泰证券研究所

## 新冠疫苗试验一览

衡量疫苗的因素包括安全性、中和抗体水平、T细胞免疫水平、保护率等等。鉴于1)尚无产品完成三期；2)早期疫苗评价多以免疫原性为主；3)企业抗体检测方法不一致；4)尚不确定可抵御病毒感染的中和抗体最低水平（BioNTech 康复者血清中和抗体滴度均值94，FDA 血清治疗推荐血清中和滴度超过160或至少超过80），我们仅罗列不同产品的中和抗体水平，建议随着后续数据完善与三期保护效力试验作进一步判断。

图表15: 新冠疫苗: 最高中和抗体 GMT

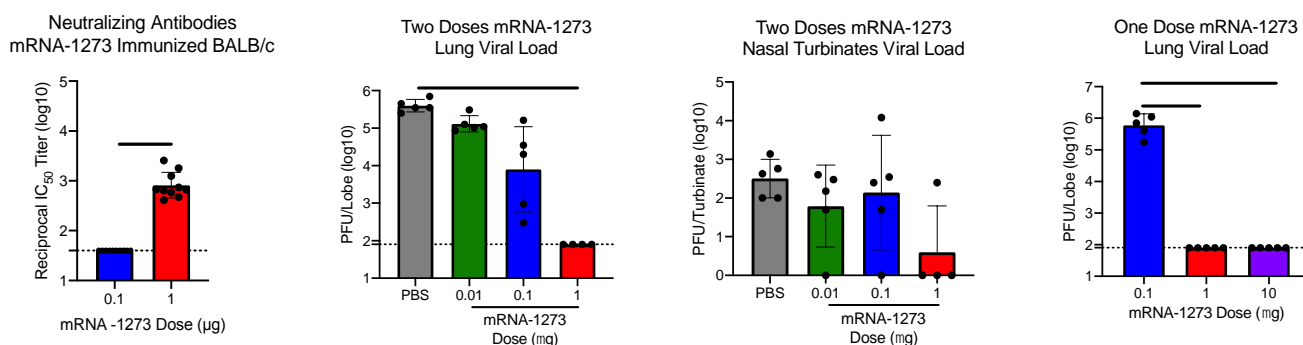
产品名称	研发单位	技术路径	最高中和抗体		
			小鼠	恒河猴	人体
PiCoVacc	Sinovac	Inactivated	~2000	~100	/
BBIBP-CorV	BIBP	Inactivated	~2000	~200	/
Ad5-nCoV	CanSino	AdHu5-vector	/	~100	~50 (一期)
AZD1222	Oxford/AstraZeneca	ChAdOx1-vector	~80	~20	/
NVX-CoV2373	Novavax	Subunit	~20000	>10000	/
INO-4800	Inovio	DNA	~100	/	/
mRNA-1273	Moderna/NIAID	mRNA	假病毒~1000	/	/
BNT162	BioNTech/Pfizer/Fosun	mRNA	/	/	267 (一期)

资料来源: Science, Cell, The Lancet, bioRxiv, 华泰证券研究所

### Moderna, mRNA-1273, 动物试验结果

- 1) **产品设计:** mRNA-1273 脂质体纳米颗粒疫苗，蛋白设计为 prefusion-spike 构象
- 2) **免疫程序:** 采用单剂或两剂（间隔三周）免疫，评价不同剂量；使用小鼠测试免疫原性与保护效力（使用能结合 mACE 与 hACE 受体的 SARS-CoV-2 MA 重组病毒进行攻毒）
- 3) **免疫原性:** 两剂免疫后能产生较高的结合抗体与中和抗体（假病毒），免疫反应强度随着剂量递增而增加，高剂量组诱导中和抗体滴度 GMT 均值为 819，高剂量在激活 Th1 偏向的 CD4 与 CD8 T 细胞免疫更明显（IgG2a/IgG1 比值略小于 1）
- 4) **保护效力:** 攻毒后，两剂 1 $\mu$ g 剂量组在肺部（7/7 mice）与鼻甲（6/7 mice）都未检测到病毒。另外单剂超高剂量 10 $\mu$ g 组能同样达到完全保护的作用

图表16: mRNA-1273: 小鼠免疫原性测试与攻毒试验

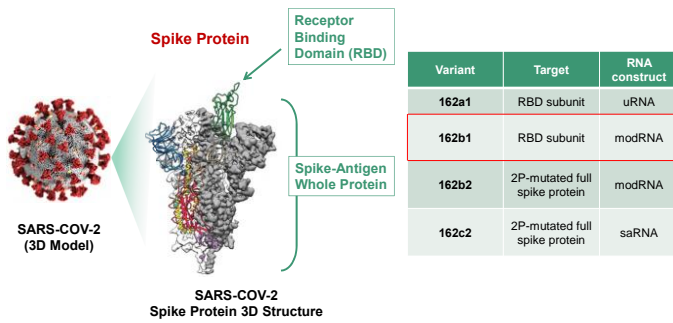


资料来源: SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness, 华泰证券研究所

### BioNTech, BNT162b1, 临床一期中期结果

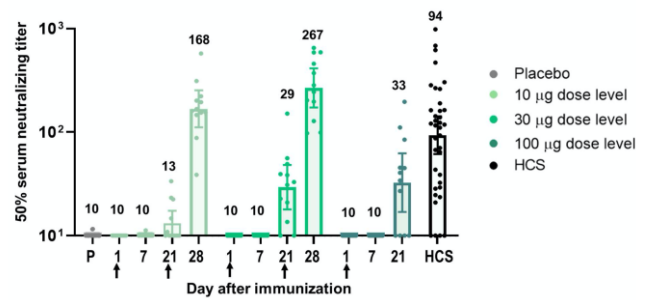
- 1) **产品设计:** 共有四个 mRNA 产品，a1/b1 为 RBD 抗原设计、b2/c2 为 prefusion-spike 抗原涉及，本次揭盲为 b1
- 2) **免疫程序:** 采用单剂或两剂（间隔三周）免疫，评价不同剂量
- 3) **免疫原性:** 两剂免疫后能产生较高的中和抗体，10  $\mu$ g（低剂量）与 30  $\mu$ g（中剂量）组 GMT 分别达到 168 与 267，是康复者血清的 1.8 倍与 2.8 倍

图表17: BNT162: 抗原设计



资料来源: BNT162 COVID-19 Vaccine Update Call, 华泰证券研究所

图表18: BNT162b1: 免疫后的中和抗体水平



资料来源: BNT162 COVID-19 Vaccine Update Call, 华泰证券研究所

康希诺生物, Ad5-nCoV, 临床一期结果

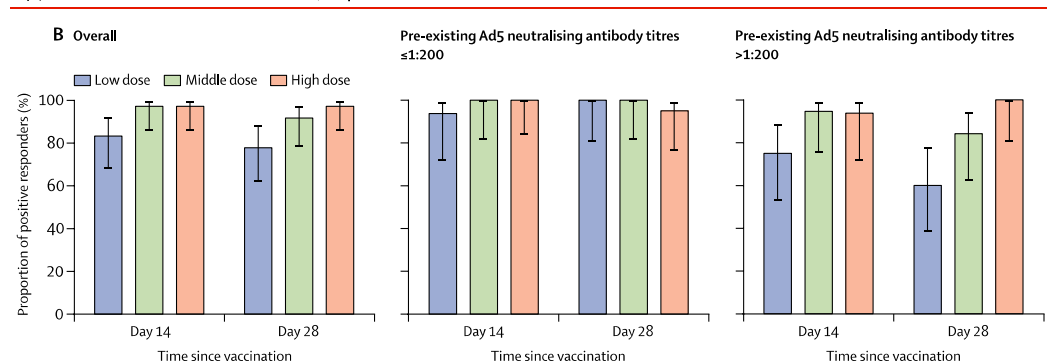
- 1) 产品设计: 复制缺陷5型腺病毒载体, 抗原设计为全长S蛋白
- 2) 免疫程序: 采用单剂, 评价不同剂量; 鉴于预存免疫影响较大, 临床三期(加拿大)将采用两剂法
- 3) 体液免疫: 单剂均产生中和抗体, 但滴度绝对水平一般, 低预存者 GMT~30、高预存者 GMT~10, 中剂量4倍增长比率为37%~65%, 具有进一步探索意义。
- 4) 细胞免疫: 单剂均产生细胞免疫, 低预存者细胞免疫整体显著, 高预存者T细胞响应率随着时间推移有下降趋势。

图表19: Ad5-nCoV: 中和抗体水平

	Day 14				Day 28			
	Low dose (37.6-103.2)	Middle dose (34.1-90.9)	High dose (75.2-180.4)	P value	Low dose (186.5-371.9)	Middle dose (153.3-402.7)	High dose (276.5-583.2)	P value
≥4-fold increase	4, 20%	8, 42%	10, 63%	0.034*	19, 95%	16, 84%	13, 81%	0.36
<b>Neutralizing antibodies to live SARS-CoV-2</b>								
Pre-existing Ad5≤200								
n	16	17	20		16	17	20	
GMT	16.1 (9.0-28.8)	17.3 (9.5-31.7)	25.3 (15.8-40.6)	0.40	30.6 (16.9-55.6)	27.8 (14.6-53.0)	50.2 (30.0-84.0)	0.26
≥4-fold increase	9, 56%	10, 59%	13, 65%	0.86	13, 81%	11, 65%	17, 85%	0.35
Pre-existing Ad5>200								
n	20	19	16		20	19	16	
GMT	4.8 (3.8-5.9)	5.7 (3.9-8.5)	5.3 (3.5-8.2)	0.72	8.0 (5.2-12.2)	10.0 (5.6-17.7)	20.8 (11.2-38.7)	0.031†
≥4-fold increase	1, 5%	1, 5%	2, 13%	0.67	5, 25%	7, 37%	10, 63%	0.070
<b>Neutralization antibodies to pseudovirus</b>								
Pre-existing Ad5≤200								
n	16	17	20		16	17	20	
GMT	46.1 (19.1-111.5)	34.1 (19.5-59.6)	58.9 (36.0-96.6)	0.43	61.2 (31.4-119.3)	45.5 (23.4-88.7)	63.8 (34.4-118.5)	0.71
≥4-fold increase	11, 69%	12, 71%	18, 90%	0.21	13, 81%	12, 71%	16, 80%	0.77
Pre-existing Ad5>200								
n	20	19	16		20	19	16	
GMT	8.9 (5.8-13.9)	8.5 (5.4-13.5)	12.2 (7.1-20.9)	0.51	16.8 (9.1-30.7)	17.3 (8.8-34.2)	29.9 (14.1-63.3)	0.39
≥4-fold increase	5, 25%	5, 26%	3, 19%	0.85	8, 40%	7, 37%	9, 56%	0.47

资料来源: Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial, 华泰证券研究所

图表20: Ad5-nCoV: T 细胞响应率

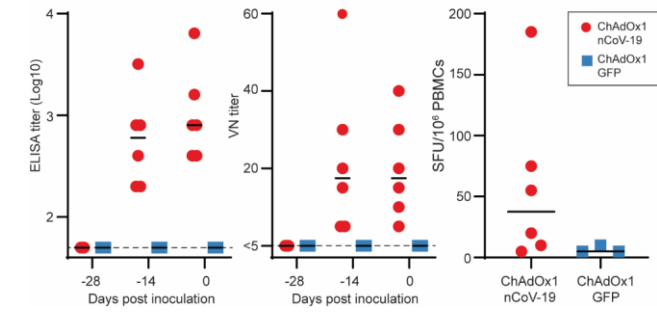


资料来源: Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial, 华泰证券研究所

**Oxford, AZD1222, 动物试验结果**

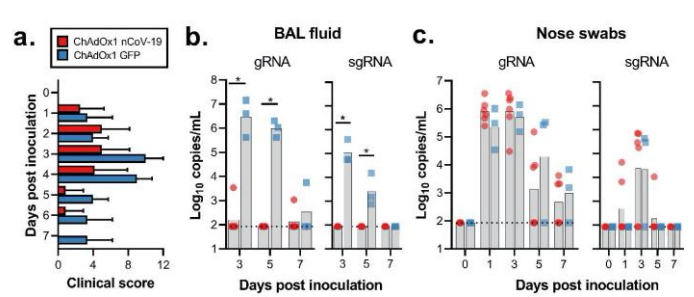
- 1) **产品设计:** 黑猩猩腺1型病毒载体, 抗原设计为全长S蛋白
- 2) **免疫程序:** 采用单剂, 评价不同剂量
- 3) **免疫原性:** 单价肌内免疫后, 小鼠与恒河猴均可检测出血清特异性IgG抗体与中和抗体, 可诱导特异性T细胞反应; 恒河猴中和抗体滴度偏低(1:20~1:40)
- 4) **保护效力:** 攻毒实验中, 免疫后的恒河猴肺部组织病理变化减轻, 未表现肺炎症状, 气管肺泡灌洗液与呼吸道组织中的病毒载量明显减少; 攻毒后, 疫苗组猴鼻拭子仍存在病毒且载量与对照组没有显著差异
- 5) 未观察到疾病增强(ADE反应)

图表21: ChAdOx1 nCoV-19: 恒河猴体液免疫与细胞免疫



资料来源: ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques, 华泰证券研究所

图表22: ChAdOx1 nCoV-19: 恒河猴攻毒后的临床症状和病毒载量

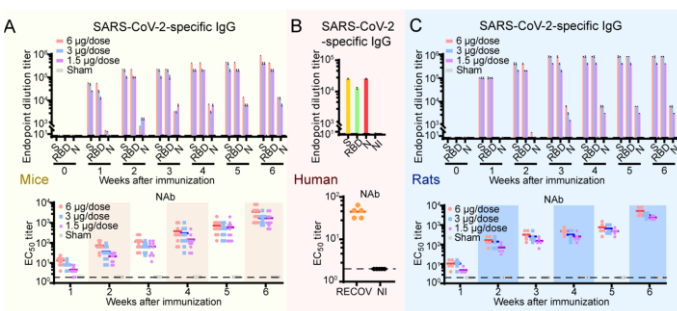


资料来源: ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques, 华泰证券研究所

**科兴生物, PiCoVacc, 动物试验结果**

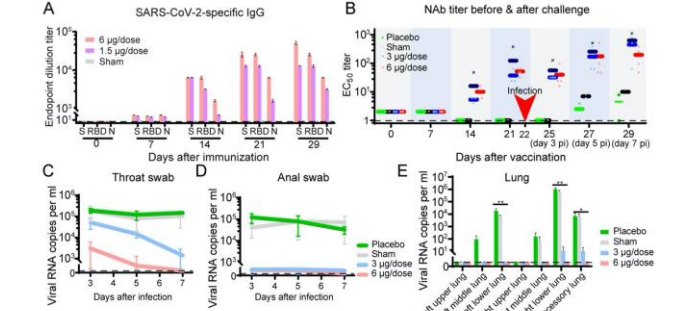
- 1) **产品设计:** 灭活病毒疫苗
- 2) **免疫程序:** 采用单剂, 评价不同剂量
- 3) **免疫原性:** 免疫后再小鼠、大鼠与恒河猴中均检测到较高滴度的结合抗体与中和抗体
- 4) **保护效力:** 攻毒后, 疫苗组的恒河猴肺部组织病理变化显著减轻, 病毒载量也显著下降, 高剂量组在咽喉、肛门与肺部都未检测到病毒
- 5) 未观察到疾病增强(ADE反应)

图表23: PiCoVacc: 免疫后的小鼠/大鼠及恢复期患者的中和抗体水平



资料来源: Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2, 华泰证券研究所

图表24: PiCoVacc: 恒河猴攻毒的保护效力实验

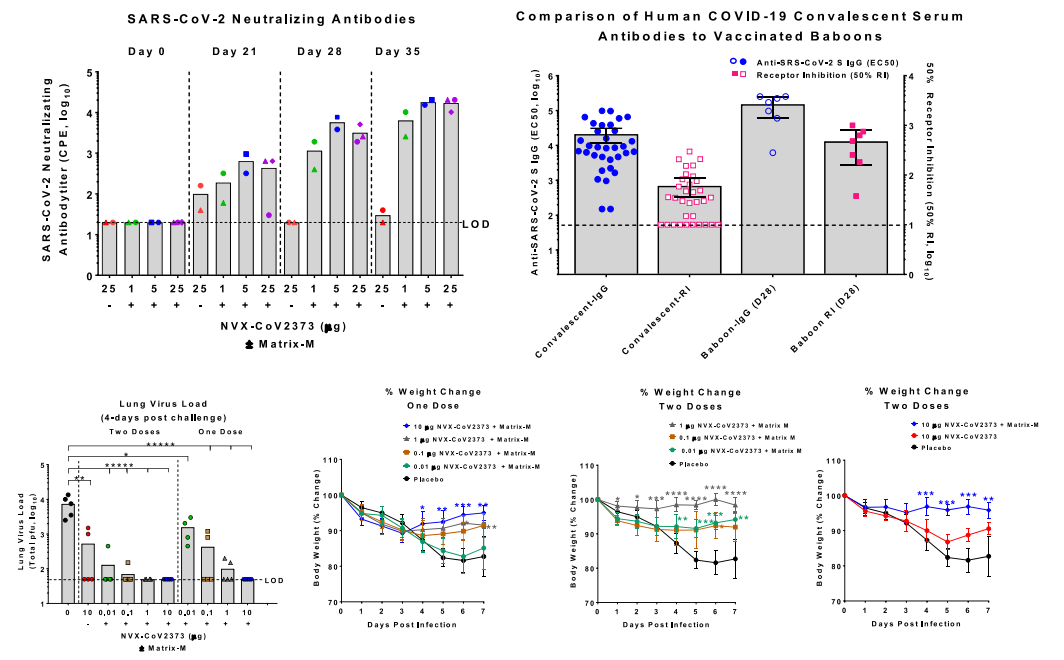


资料来源: Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2, 华泰证券研究所

**Novavax, NVX-CoV2373, 动物试验结果**

- 1) **产品设计:** 重组蛋白纳米颗粒疫苗, 抗原设计为 prefusion-S
- 2) **免疫程序:** 采用单剂与两剂 (小鼠间隔两周, 狒狒间隔三周) 评价不同剂量, 加入无佐剂组评价 Matrix-M 佐剂效果
- 3) **免疫原性:** 佐剂 Matrix-M 可显著提高小鼠与狒狒的中和抗体, 并增强 T 细胞响应; 与恢复期患者血清相比, 两剂肌内免疫的狒狒特异性 IgG 抗体为其 7 倍、RBD 抗体为其 8 倍, 中剂量组与高剂量组中和抗体滴度较高 (>1:1000)
- 4) **保护效力:** 攻毒实验中, 单剂及无佐剂免疫的小鼠保护有限, 含佐剂的两剂免疫保护显著, 尤其高剂量含佐剂组的病毒载量明显减少, 且体重变化较少
- 5) 小鼠攻毒实验低剂量组未观察到呼吸道疾病增强 (VAERD 反应)

**图表25: NVX-CoV2373: 狒狒的中和抗体水平及小鼠的攻毒实验**

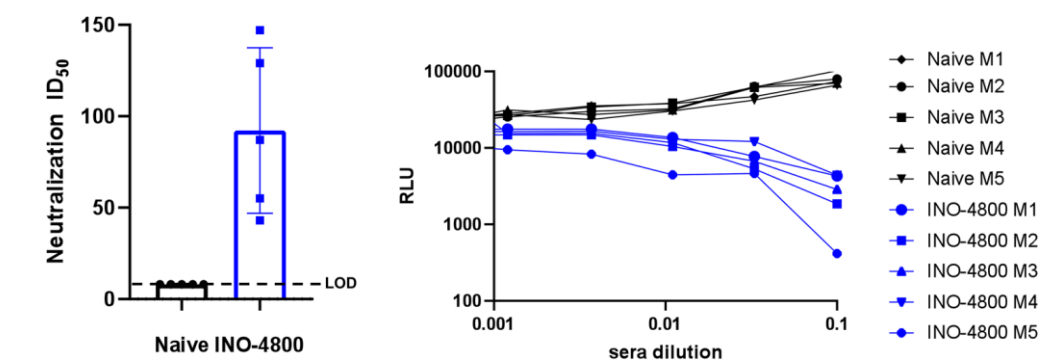


资料来源: SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice, 华泰证券研究所

**Inovio, INO-4800, 动物试验结果**

- 1) **产品设计:** 电穿孔递送 DNA 疫苗, 抗原设计为全长 S 蛋白
- 2) **免疫程序:** 采用两剂与三剂, 评价不同剂量
- 3) **免疫原性:** 单价免疫后, 小鼠与大鼠均可检测出血清特异性 IgG 抗体与中和抗体, 可诱导特异性 T 细胞反应, 但小鼠中和抗体滴度偏低 (~100)。

**图表26: INO-4800: 免疫后小鼠中和抗体水平**



资料来源: Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19, 华泰证券研究所



## 新冠疫苗市场规模初探

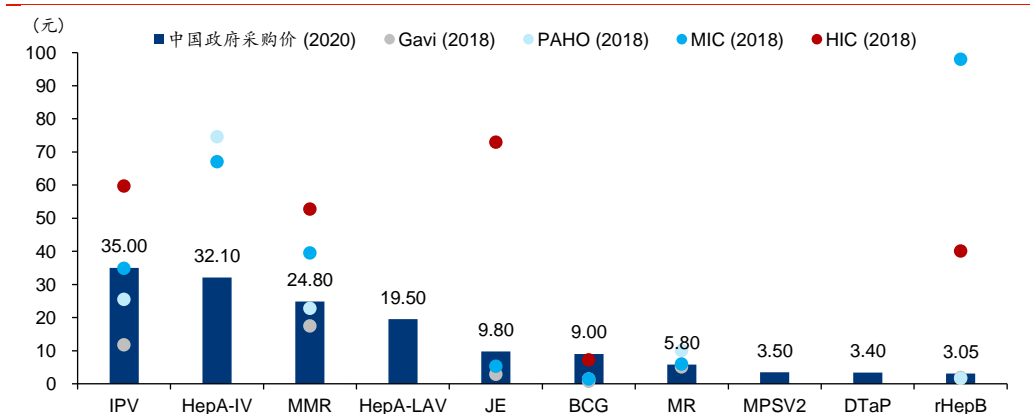
我们中性预计全球政府采购对中国企业利润贡献约430亿元(弹性区间在130~900亿元):  
1) 参考免疫规划疫苗(灭活、减毒活、亚单位)、中央采购甲流(灭活)、地方采购流感/肺炎(灭活、亚单位)、海外初步协议(重组亚单位),我们预计灭活/重组亚单位新冠疫苗的单支定价在30~60元, mRNA/DNA 较高可能超百元; 2) 我们预计政府可能基于成本加成采购, 单人份利润可能在10~30元; 3) 考虑到中国企业的三期临床多在发展中地区, 我们预计中国生产的新冠疫苗覆盖中国3~13亿人次(覆盖率20~90%)、高收入地区0~2亿人次(覆盖率0~20%)、中低收入地区10~15亿人次(覆盖率20~30%)。

### 定价: 采购价预计在30~60元

我们预计灭活/亚单位新冠疫苗的单支定价在30~60元, mRNA/DNA 较高可能超百元:

- 1) **中央采购参考25~35元:** 中国免疫规划疫苗定价在3~35元, 其中工艺成本相对较高的疫苗如脊灰灭活苗、甲肝灭活苗、麻腮风三联苗定价在25~35元每支。
- 2) **甲流采购参考20~22元:** 2009年甲流疫苗政府采购价在20~22元每支。
- 3) **地方采购参考24~88元:** 2019年北京政府与成都政府采购流感/肺炎多糖苗等用以老人接种, 其十万量级的采购量对应24~88元每支, 考虑到地方政府采购量偏小, 我们预计该值反映定价上限。
- 4) **海外采购参考10美金:** GSK与Sanofi计划向英国政府提供疫苗, 交易价值约5亿英镑、供货量计划6000万剂, 折合单支约10美金, 我们预计该值反映定价上限。
- 5) **mRNA/DNA 稍高:** 考虑到尚无产品上市, 且mRNA/DNA疫苗量产成本较高, 我们预计核酸疫苗定价将整体高于灭活疫苗, 可能超百元。

图表27: 免疫规划疫苗: 中国采购价与全球采购价



资料来源: 中国政府采购网, WHO, 华泰证券研究所

图表28: 2009年甲流疫苗采购价

	2009	2010
Panflu (科兴)	22.0	22.4
Panflu.1 (科兴)	20.1	21.4
甲型 H1N1 流感疫苗 (华兰)	21.7	20.6
甲型 H1N1 流感疫苗毛利率 (华兰)	86%	88%

资料来源: 各公司年报, 华泰证券研究所

图表29: 2019年地方政府非免疫规划疫苗采购情况

	采购价	采购量	采购价/中标价
IIV3—长春所 (北京, 2019)	25 元/支	200,000 支	~55%
IIV3—华兰疫苗 (北京, 2019)	25 元/支	300,000 支	~60%
IIV3—北京科兴 (北京, 2019)	24 元/支	500,000 支	~60%
IIV4—华兰疫苗 (北京, 2019)	60 元/支	550,000 支	~50%
PPSV23 (成都, 2019)	88 元/支	125,886 支	~45%

资料来源: 四川省政府采购网, 北京市政府采购网, 华泰证券研究所

### 销量：全球政府采购量预计 13~30 亿人次

2020年6月26日WHO更新COVAX，就新冠疫苗的全球供应计划作出布局。

- 1) **明确疫苗优先人群，占全球人口 20~25%：** i) 医疗卫生系统中的工作人员（占全球人口约 1%）； ii) 65 岁以上的成年人（占全球人口约 8%）； iii) 其它患有基础疾病（包括高血压、糖尿病等）的高风险成人（占全球人口约 15%）。
- 2) **2021 年末全球疫苗供应将达 20 亿剂，其中向低/中收入地区供应超 10 亿剂。**

**中国新冠疫苗企业：中国 3~13 亿人次、高收入地区 0~2 亿人次、中低收入地区 10~15 亿人次的市场机遇。**

- 1) 中国政府大概率采购本土企业，至少对老年人、卫生人员实行全覆盖、并覆盖 50% 的慢性病患者，我们预计中国政府最低采购量在 3 亿人次（覆盖率 20%），如参考欧美对阿斯利康的采购协议，我们预计中国政府最高采购量在 13 亿人次（覆盖率 90%）；
- 2) 高收入地区大概率采购阿斯利康、赛诺菲/GSK、Moderna、Novavax 等企业产品，中国企业的覆盖率预计在 0~20%；
- 3) 中低收入地区将采购中国企业产品（海外临床验证），按 WHO 优先供应计划，我们预计中低收入地区政府采购量可能在 10~15 亿人次（覆盖率 20~30%）。

图表30：中国新冠疫苗生产企业的潜在市场与利润测算

	保守	中性	乐观
<b>覆盖率</b>			
中国	20%	55%	90%
高收入地区	0%	10%	20%
中低收入地区（剔除中国）	20%	25%	30%
<b>覆盖人次（亿人）</b>			
中国	2.8	7.7	12.6
高收入地区	0.0	1.2	2.5
中低收入地区（剔除中国）	10.1	12.6	15.1
合计	12.9	21.5	30.2
<b>利润（亿元）</b>			
10元/单人份	129	215	<b>302</b>
20元/单人份	258	<b>430</b>	603
30元/单人份	<b>386</b>	646	905

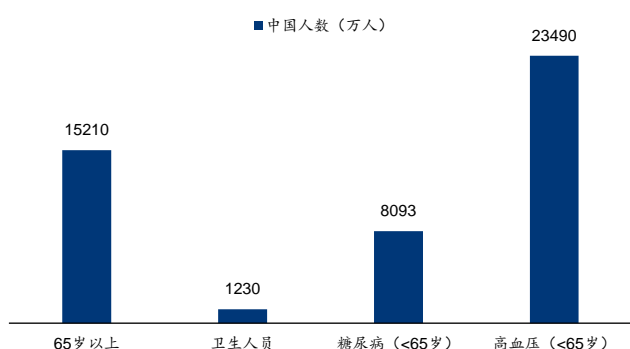
资料来源：World Bank Group, 华泰证券研究所

图表31：AZD1222：政府采购量规划

	剂次（百万剂）	人口（2019年，百万人）	覆盖人口
英国	100	66.83	150%
美国	300	328.24	91%
欧盟	400	447.51	89%
CEPI+GAVI	300		
中低收入地区	1000	6,437.68	20%

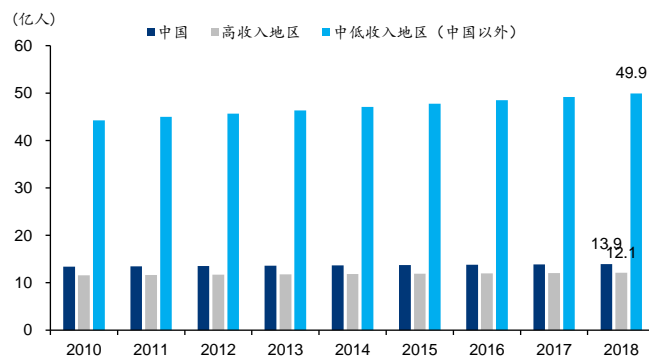
资料来源：阿斯利康官网, 华泰证券研究所

图表32：中国：新冠病毒高危人群



资料来源：World Bank, IDF, Status of Hypertension in China, 华泰证券研究所

图表33：全球人口分布：按收入水平

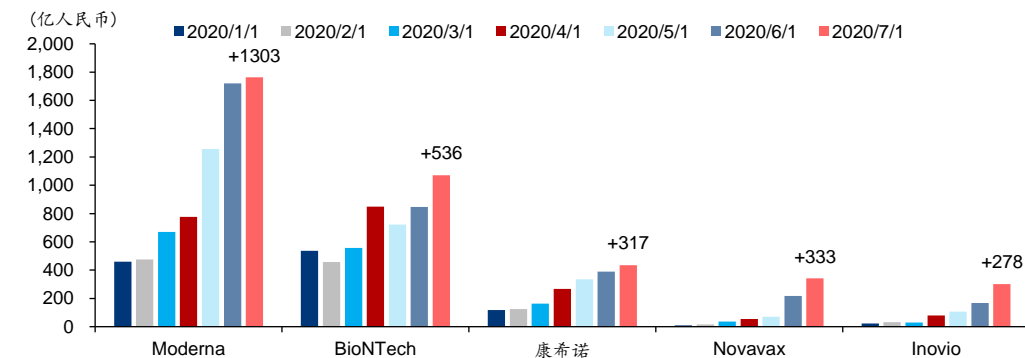


资料来源：World Bank Group, 华泰证券研究所

### 估值：临床二期产品市值弹性在 300~1300 亿元

截至7月1日，新冠疫苗的研发企业市值今年出现300~1300亿元的上浮，其中 Moderna 市值上涨约1300亿人民币，BioNTech 市值上涨约500亿人民币(其商业化权利交予 Pfizer 与复星医药)，康希诺、Novavax、Inovio 市值上涨约300亿人民币。

图表34：新冠疫苗研发的上市公司市值变化



资料来源：Bloomberg，华泰证券研究所；注：按当日汇率折算

图表35：新冠疫苗研发的上市公司产品进展

研发者	技术路径	临床一期首次公示	临床二期首次公示	临床三期
Moderna	mRNA	2月25日	3月25日	公司预计7月启动
BioNTech	mRNA	合并1/2期	4月20日	-
康希诺	病毒载体	3月17日	4月10日	-
Novavax	重组亚单位	合并1/2期	4月30日	-
Inovio	DNA	4月7日	-	-

资料来源：WHO，华泰证券研究所

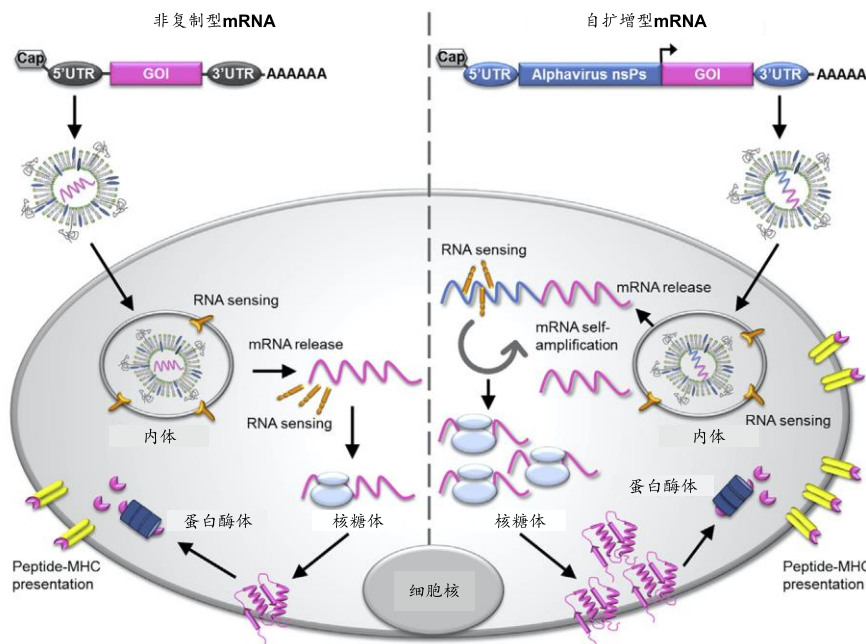
## 附录：mRNA 疫苗

mRNA 疫苗目前全球尚无产品上市，临床研究集中于肿瘤（黑色素瘤、前列腺癌等）与传染病（HIV、RSV 等）。由于 mRNA 较易在人体内降解，企业的递送系统成为核心技术，目前较为成熟的递送系统包括脂质体纳米颗粒（LNP）、阳离子脂质体（LPX）等，海外知名企业 Moderna、CureVac、BioNTech 等，国内企业包括艾博生物、斯维生物等。

### 面面观

mRNA 疫苗由编码特异性抗原的 mRNA 链组成，其进入人体细胞后，人体细胞就会利用遗传信息翻译产生抗原，从而达到免疫效果。

图表36： mRNA 疫苗示意图及抗原表达机制



资料来源：Molecular Therapy，华泰证券研究所

### mRNA 疫苗分为两大类：

- 1) 非复制型 mRNA：最简单 RNA 疫苗，直接递送至人体后在细胞质中产生抗原。
- 2) 自扩增型 mRNA：病原体的 mRNA 链与其他 RNA 链组装在一起，以确保疫苗进入细胞可自我扩张，其优势在于可通过更低剂量给药产生更多抗原、增强免疫原性，劣势在于载体可能加剧炎症反应。

图表37： 不同类型 mRNA 疫苗的特性

	非复制型 mRNA	自扩增型 mRNA (saRNA)
长度	较短	较长
表达时间	较短	较长
载体免疫反应	无	有
载体佐剂效果	无	有
所需剂量	较高	较低
其他正面特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 适用于核苷碱基修饰</li> <li>• mRNA 直接表达抗原</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 低剂量可能提高安全性</li> <li>• 可能导致转运细胞凋亡，增强交叉递呈</li> <li>• 单载体可递送多种抗原或复杂抗原</li> </ul>
其他负面特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 修饰核苷酸的潜在毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能加剧炎症反应</li> <li>• 生产难度可能更高</li> <li>• 非结构蛋白与宿主因素的相互作用尚待解决</li> </ul>

资料来源：Molecular Therapy，华泰证券研究所

mRNA 疫苗递送载体主要包括鱼精蛋白、阳离子纳米乳液、阳离子脂质胆固醇 PEG 纳米颗粒等，其中脂质体纳米粒 (LNP) 是目前主流的递送载体。

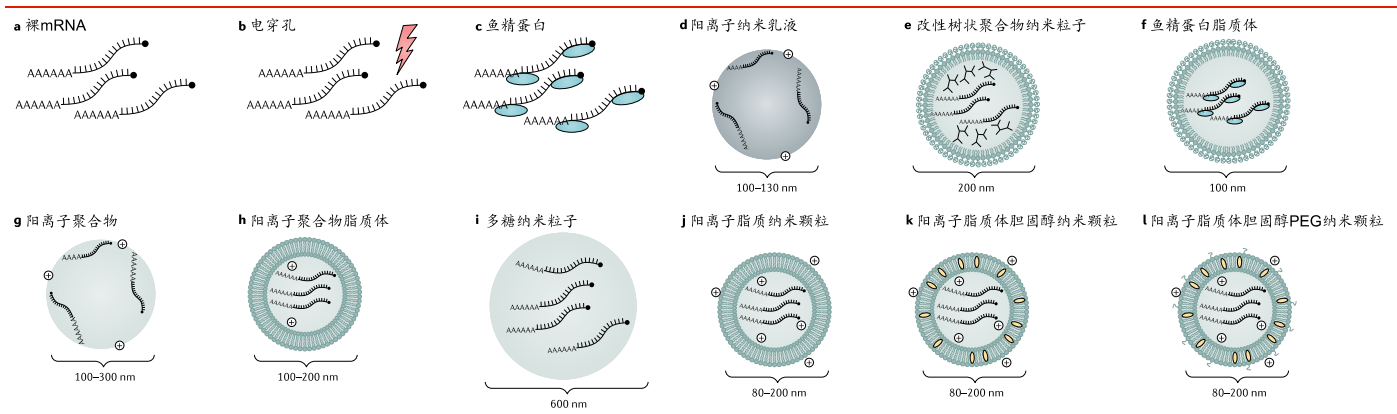
mRNA 疫苗的给药方式将影响 mRNA 疫苗在体内的代谢及目的抗原蛋白翻译的效率，常见方式包括静脉/肌肉/皮下/皮内注射，不同给药途径对诱导蛋白表达、给药频率及副作用强度具有重要影响，一般肌注与皮内注射相对于静脉注射可更持久表达。

**图表38: mRNA 疫苗在动物试验中的组合策略**

递送系统	给药途径	动物试验	目标疾病
转染试剂	鼻喷	小鼠	OVA 阳性恶性肿瘤
鱼精蛋白	皮内注射	小鼠、雪貂、猪、人	流感病毒，黑色素瘤，非小细胞肺癌，前列腺癌，狂犬病毒，OVA 阳性恶性肿瘤，Lewis 肺癌
鱼精蛋白脂质体	静脉注射	小鼠	肺癌
多糖颗粒	皮下注射	小鼠、兔	流感病毒
阳离子纳米乳液	肌肉注射	小鼠、兔、雪貂、恒河猴	流感病毒，呼吸道合胞病毒，HIV-1，人巨细胞病毒，链球菌，丙肝病毒，狂犬病毒
阳离子聚合物	皮下注射、鼻喷	小鼠	流感病毒，HIV-1
阳离子聚合物脂质体	静脉注射	小鼠	黑色素瘤，胰腺癌
阳离子脂质纳米颗粒	皮内注射、静脉注射、皮下注射	小鼠	HIV-1，OVA 阳性恶性肿瘤
阳离子脂质胆固醇纳米颗粒	静脉注射、皮下注射、脾内注射	小鼠	流感病毒，黑色素瘤，小鼠白血病病毒，OVA 阳性恶性肿瘤，HPV，结直肠癌
阳离子脂质胆固醇 PEG 纳米颗粒	皮内注射、肌肉注射、皮下注射	小鼠、大鼠、恒河猴	寨卡病毒，流感病毒，呼吸道合胞病毒，人巨细胞病毒，狂犬病毒，黑色素瘤
树枝状聚合物纳米颗粒	肌肉注射	小鼠	流感病毒，埃博拉病毒，弓形虫病，寨卡病毒

资料来源: Nature Reviews, 华泰证券研究所

**图表39: mRNA 疫苗的主流递送系统**



资料来源: Nature Reviews, 华泰证券研究所

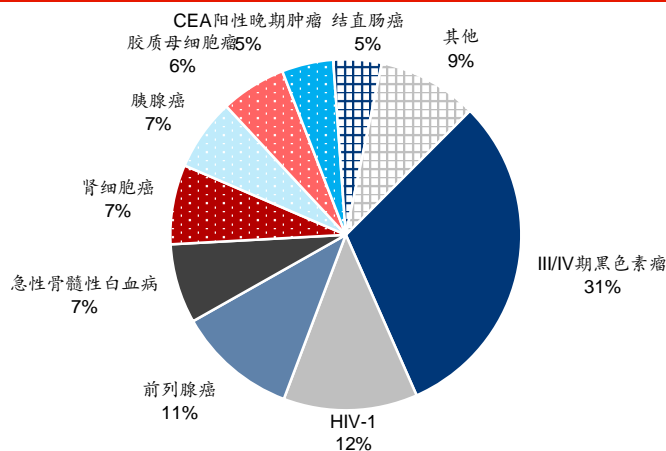
**图表40: mRNA 疫苗的注射程序**

接种途径	接种路径	原理	挑战
静脉注射	全身给药 (入血)	脂质体在静脉注射后首先被富含网状内皮细胞的脂质体中若残留有制备时产生的毒性溶剂，会对机体产生比组织 (肝、脾) 摄取，而后被单核巨噬细胞吞噬，其他给药方式更大的副作用 少量被肺、骨髓摄取	
皮下注射	递送至皮肤与骨骼肌间	可直接转染 mRNA 至淋巴结中的 DC 细胞	皮下注射对剂量有一定的限制，若给药剂量过多需要分点注入，操作难度大
肌肉注射	递送至肌肉组织内	易于实现大剂量给药	对粒径和电荷具有特殊的要求，粒径和电荷较大则会减少递送、影响药效
皮内注射	递送至表皮与真皮间	表皮与真皮间具有大量免疫细胞，皮内注射可高效诱导 Th1 型免疫应答	无法实现大剂量给药，需要分点注射或多次给药才能达到所需治疗剂量
DC 细胞转染	通过 DC 细胞的转染进在体外分离得到人体未成熟的 DC 细胞后，可以技术要求高，需要较长的体外培养，且首先需要获取人体的行给药，分为体内与体外通过电穿孔技术转染 mRNA，再将转染后的 DCDC 细胞 (在普通条件下难以实现)；此外可淋巴给药 (直接注射至淋巴，mRNA 可被固有 DC 细胞获取)，但须手术辅助、给药复杂	细胞过继入人体，产生被动免疫	

资料来源: Nature Reviews, 华泰证券研究所

**mRNA 疫苗临床研究集中在肿瘤与 HIV。**mRNA 疫苗可表达肿瘤相关抗原，激活细胞介导的特异性免疫反应，如典型的 T 淋巴细胞应答，清除或抑制肿瘤细胞，近年临床研究集中在黑色素瘤、前列腺癌等恶性肿瘤，此外也针对 HIV、CMV 等传染病。

**图表41： mRNA 疫苗：临床研究应用分布（2001~2019）**



资料来源：Ribonucleic Acid Engineering of Dendritic Cells for Therapeutic Vaccination，华泰证券研究所

**有何优势？**

**1) 相对安全**

- a) mRNA 疫苗并不由病原体制成，本身无传染性；
- b) 相对于 DNA 疫苗，mRNA 不会整合至宿主基因组，无插入诱变风险；
- c) 抗原合成后 mRNA 可自行降解；

**2) 快速生产**

- a) 无须鸡胚或细胞培育；
- b) 相较于重组蛋白、病毒载体等疫苗，生产速度更快、产能易于扩张。

**有何挑战？**

**1) 潜在副作用**

- a) 疫苗中的 mRNA 链可能引起免疫副反应，为了最小化副反应，一般将 mRNA 疫苗序列设计为模拟哺乳动物细胞产生的序列。

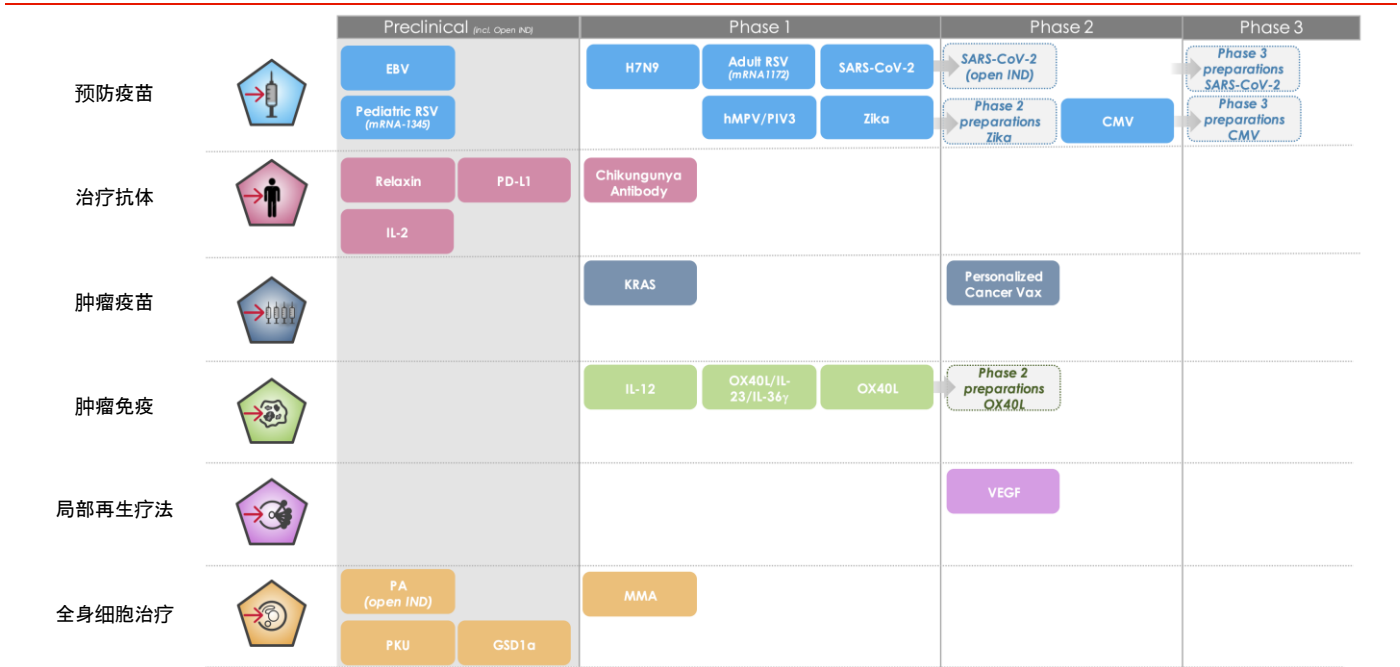
**2) 递送系统**

- a) 游离 RNA 在人体内会迅速分解，因此须寻找合适的载体、将 RNA 链包装为大分子（颗粒/脂质体），便于稳定递送。

### 全球领军者：Moderna (MRNA.O)

Moderna 2010 年成立于美国麻省剑桥，其管理层汇聚了生物细分领域的顶尖学者与 MNC 十余年运营经验的高管，公司专注于 mRNA 的研发，已与默沙东、阿斯利康等建立合作关系。研发管线上，巨细胞病毒 (CMV) 疫苗进度领先、正处于临床二期，此外广泛布局 RSV、PIV3、hMPV 等传染病与肿瘤治疗。

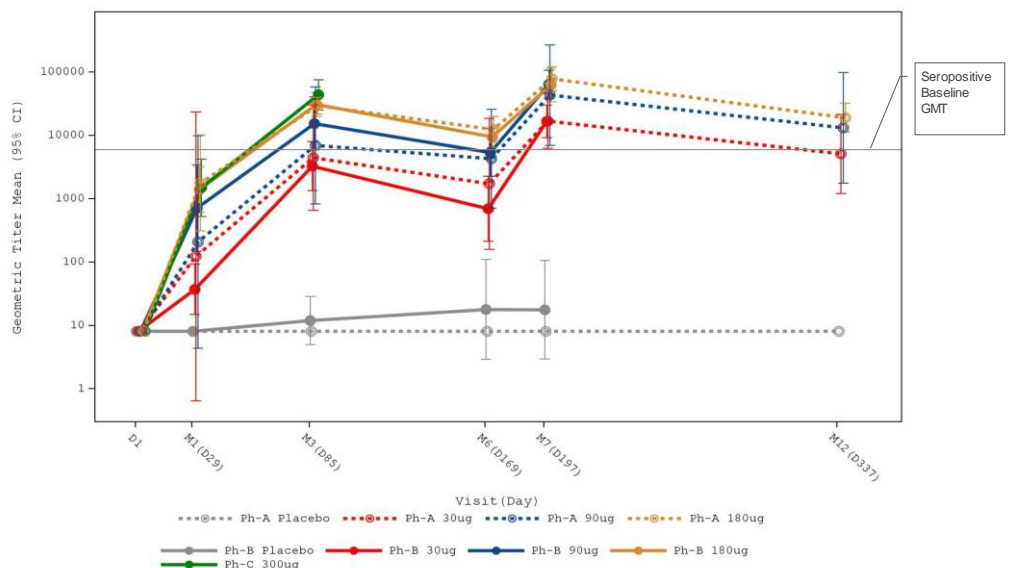
图表42： Moderna：研发管线（2020年5月）



资料来源：Moderna，华泰证券研究所

**进度最快：CMV 疫苗。** CMV 疫苗制备难点在于：1) 减毒活疫苗无法抵挡病毒侵袭且存在毒力回升风险；2) 亚单位疫苗保护效力不充分。公司研发的 mRNA-1647 是包含 6 条 mRNA（五个编码五聚体、一个编码糖蛋白 B 蛋白）。公司公布临床二期中期揭盲显示，接种者体内产生高水平中和抗体，公司预计产品峰值在 20~50 亿美金。

图表43： Moderna：CMV 疫苗临床二期中期结果



资料来源：Moderna R&D day (2020/04/14)，华泰证券研究所

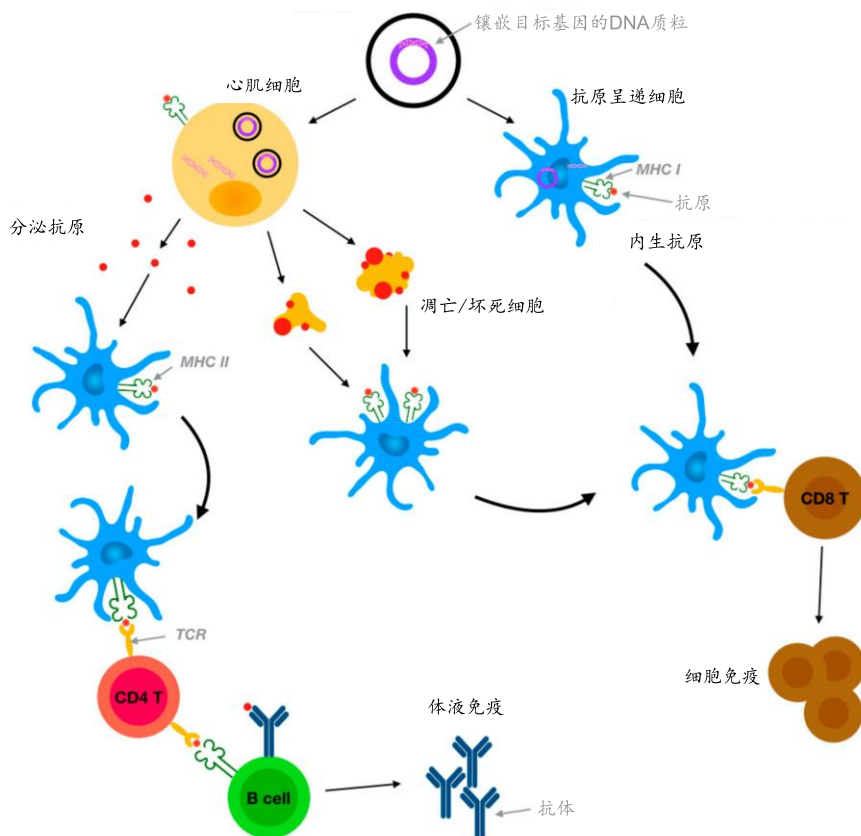
## 附录：DNA 疫苗

DNA 疫苗目前全球尚无产品上市，临床研究集中于肿瘤（前列腺癌、宫颈癌、乳腺癌等）与传染病（HIV、流感、肝炎等）。由于 pDNA 较易在人体内降解，企业的递送系统成为核心技术，目前较为成熟的递送系统为电穿孔，海外知名企业 Inovio，国内企业为艾棣维欣。

### 面面观

DNA 疫苗系外源基因克隆至真核表达载体而成的重组质粒，可直接注入人体，利用树突状细胞 MHC I 与 MHC II 产生抗原，从而诱导细胞免疫与体液免疫。尽管 DNA 疫苗自 2005 年以来就被许可用于兽用疫苗，但由于转染效率低，在人类临床试验中表现不佳，随着新型佐剂系统（例如纳米颗粒）的研发，DNA 疫苗技术逐步应用于人用疫苗。

图表44： DNA 疫苗作用原理



资料来源：Engineered Nano-delivery Systems to Improve DNA Vaccine Technologies，华泰证券研究所

DNA 疫苗的给药途径与递送系统相关，为了提高转染效率，往往应用脂质体等载体，同时通过微针、电穿孔等形式递送至细胞核内，静脉注射、口服、皮肤使用、肌肉注射是常见的给药途径。



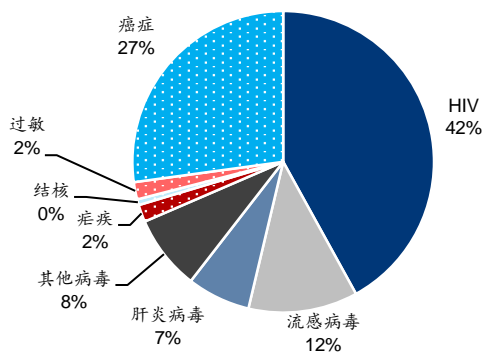
**图表45： DNA 疫苗：递送策略**

递送系统	特点
<b>物理递送</b>	
微针	使用 0.5 - 5μm 的微针直径，通过简单的机械力即可穿透细胞膜或核膜
基因枪	使用重金属微粒（如金/银/钨等）固定核酸并穿透靶细胞膜使这些颗粒渗透到组织，然后释放细胞 DNA
生物注射器	CO <sub>2</sub> 压力可在无针状态下产生可穿透皮肤的高压气流，将 DNA 透过小孔递送
电穿孔	利用电脉冲在细胞质膜中产生瞬时小孔，从而将 DNA 有效转移到细胞中。小孔形成非常迅速，大约 10ns，电孔一般小于 10 纳米半径。
超声	具有低毒性与低免疫原性特点，研究中可用于脑、角膜、胰腺、骨骼肌、肝脏、心脏、肾脏等器官组织的转染
<b>化学递送</b>	
脂质体	脂质体生物相容性、可降解、低毒性、低免疫原性，已在体外体内用于潜在的核酸载体
壳聚糖	壳聚糖/ DNA 复合物由质粒与壳聚糖组成，大小为 150-600 nm。正电荷使它易于与带负电荷的 DNA 络合，形成纳米胶囊，保护 DNA 免受核酸酶激活
聚乙烯亚胺	可携带基因的阳离子聚合物，在体外体内具有较高的转染效率，且成本较低
树状聚合物	可与 DNA 建立离子相互作用，从而形成具有高稳定性和分辨率的复合物
聚乳酸-乙醇酸共聚物	可通过人体血管而不会损坏肿瘤周围组织，可用于基于纳米颗粒的药物和基因传递系统，但封装核酸方面效率较低
聚乙二醇	可用于增强包裹颗粒在体内的稳定性与作用时间，且可靶向递送颗粒
聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯	用于 DNA 纯化、RNA 吸附、以及药物/酶的运输

资料来源：Current State of the Art in DNA Vaccine Delivery and Molecular Adjuvants，华泰证券研究所

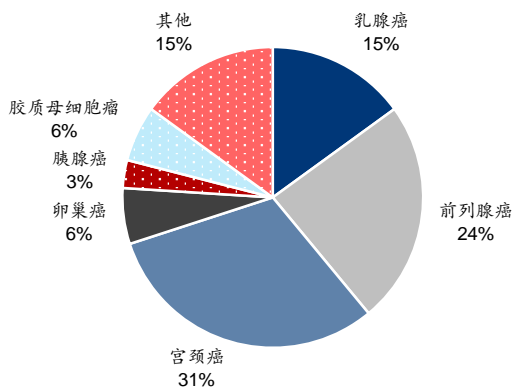
**DNA 疫苗应用集中于 HIV、肿瘤、流感、肝炎等疾病。与 mRNA 疫苗类似，DNA 疫苗广泛研究于肿瘤治疗，包括前列腺癌、宫颈癌、乳腺癌等癌种，同时也在 HIV、流感等未充分满足防控需求的传染病上也有临床布局。**

**图表46： DNA 疫苗：传染病临床研究应用分布（2015）**



资料来源：The past, current and future trends in DNA vaccine immunizations，华泰证券研究所

**图表47： DNA 疫苗：肿瘤临床研究应用分布（2019）**



资料来源：Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives，华泰证券研究所

**有何优势？**

- 1) **相对安全**：DNA 疫苗并不由病原体制成，本身无传染性；
- 2) **用于肿瘤**：肿瘤抗原只能被识别为人类与癌症基因组的 DNA 序列，DNA 疫苗可用于针对肿瘤抗原的制备；
- 3) **快速生产**：1) 相较于重组蛋白、病毒载体等疫苗，DNA 疫苗生产速度更快、产能易于扩张；2) DNA 疫苗在室温下稳定，易于运输。

**有何挑战？**

- 1) **潜在安全风险**：DNA 可能整合基因组，甚至激活致癌基因，目前研究中尚无该风险，但须长期跟踪；
- 2) **递送系统**：裸 DNA 疫苗的转染效率较低，导致免疫原性偏低，须寻找各种递送系统或佐剂系统防止 DNA 降解。

**全球领军者: Inovio (INO.O)**

Inovio 位于美国圣地亚哥, 专注于 DNA 研发, 其核心技术包括 SynCON®技术 (重组质粒平台) 与 CELLECTRA®设备 (注射 DNA 专利设备)。研发管线中, 公司针对 HPV 相关病变的 DNA 疫苗处于临床三期, 其余布局 HIV、埃博拉等传染病与肿瘤治疗。

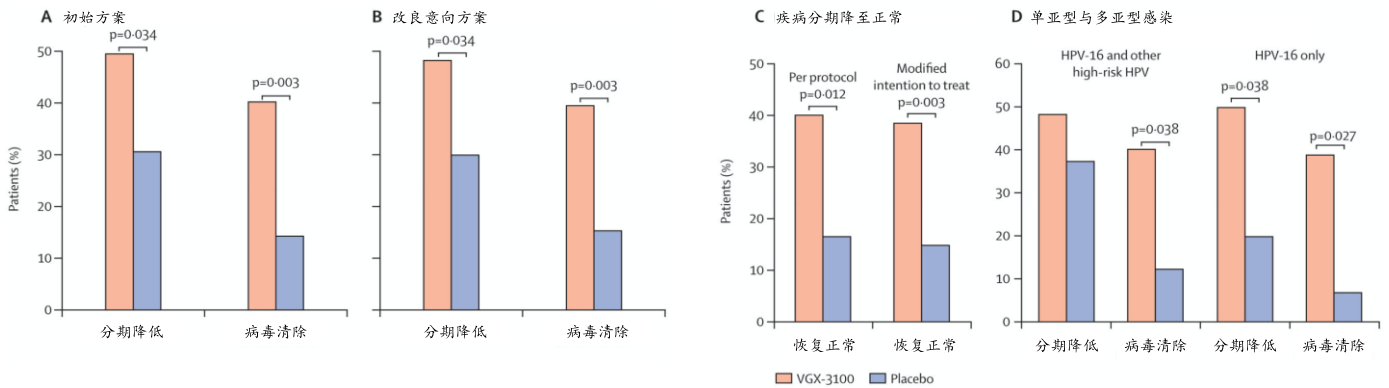
**图表48: Inovio: 研发管线**

产品	适应症	抗原	研发阶段	合作方
<b>HPV 相关</b>				
VGX-3100	高度鳞状上皮内病变	HPV 16&18 E6/E7	临床三期	东方略 (仅中国)
INO-3107	复发性呼吸道乳头瘤	HPV 6&11 E6/E7	临床二期	-
MEDI0457	头颈癌/宫颈肛门阴茎卵巢癌	HPV 16&18 E6/E7	临床二期	阿斯利康
<b>肿瘤相关</b>				
INO-5401	靶向恶性胶质瘤	WTi, PSMA, hTERT	临床二期	再生元
INO-5151	前列腺癌	PSA, PSMA	临床二期	癌症研究所等
<b>传染病</b>				
PENNAX-GP	HIV	Gag, pol, env	临床二期	NIH 等
INO-4201	埃博拉	糖蛋白	临床二期	DRPA
INO-4700	MERS	S 蛋白	临床二期	CEPI 等
INO-4600	Zika	糖蛋白	临床二期	
INO-4500	拉沙热	糖蛋白	临床一期	CEPI
INO-4800	COVID-19	S 蛋白	临床一期	CEPI 等
<b>dMAb</b>				
INO-A002	Zika	糖蛋白	临床一期	盖茨基金会

资料来源: Inovio, 华泰证券研究所

**进度最快: HPV 感染病治疗性疫苗。**公司针对 HPV 感染病的 DNA 疫苗处于临床三期, 其临床 2b 期取得良好结果, 在分期降低与病毒清除上, 试验组相比于对照组显示显著改善。由于全球 HPV 疫苗普种, HPV 感染病患者有下降趋势, 我们预计其商业化价值有限。

**图表49: Inovio VGX-3100: 临床 2b 试验 (宫颈上皮内瘤变 2 级以上)**



资料来源: Lancet, 华泰证券研究所

## 附录：病毒载体疫苗

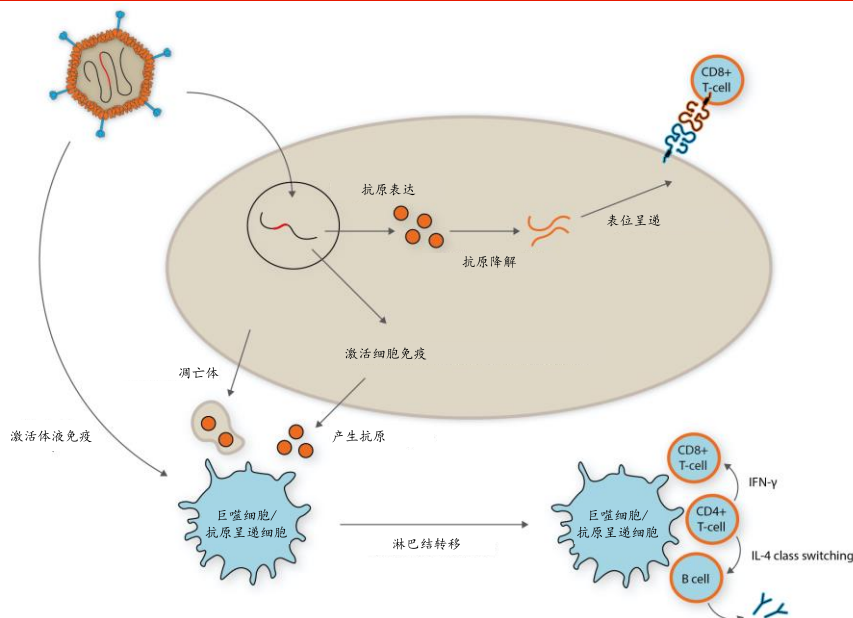
病毒载体疫苗系用病毒载体搭载目标病毒的 DNA 在人类细胞中表达，从而诱导免疫反应。常用载体为腺病毒与改良型痘苗安卡拉株，用于埃博拉、MERS、HIV、RSV 等传染病。优化载体是企业的核心技术，须探索具有插入容量大、高免疫原性、高滴度表达、预存免疫低等特征的载体。海外知名企业牛津大学、Themis、Janssen 等，国内企业为康希诺。

### 面面观

病毒载体疫苗使用活病毒将 DNA 携带到人类细胞中。病毒中包含的 DNA 编码抗原，该抗原一旦在受感染的人类细胞中表达，就会引发免疫反应。病毒载体疫苗结合了 DNA 疫苗与减毒活疫苗的优点：

- 1) 病毒载体疫苗将 DNA 携带到宿主细胞中以生产抗原蛋白，可以定制抗原蛋白以刺激一系列免疫反应，包括体液免疫与细胞免疫；
- 2) 病毒载体疫苗具有积极侵入宿主细胞并复制的潜力（类似于减毒活疫苗），其特性类似于佐剂，可进一步激活免疫系统。

图表50：病毒载体疫苗作用原理



资料来源：Vaccine Vectors，华泰证券研究所

病毒载体疫苗的特性取决于其病毒载体，不同载体具备不同特点。

- 1) 病毒载体通常选择经过基因工程改造以减少或消除致病性的病毒，大多数为复制缺陷型（如复制缺陷腺病毒、牛痘病毒等），少数为可复制型（如麻疹病毒、慢病毒等）。
- 2) 牛痘病毒（MVA）与腺病毒（Ad）是广泛应用的病毒载体，其优势在于高滴度表达，麻疹病毒（MV）亦是常见病毒载体，其优势在于无基因组整合风险与插入容量较大。

图表51：主要病毒载体的优缺点

病毒	优点	缺点
逆转录病毒	长期基因表达	病毒载体会自我复制；潜在致癌风险；仅感染分裂细胞
慢病毒	长期基因表达；可感染所有细胞	病毒载体会自我复制；潜在致癌风险
牛痘病毒	高免疫原性；安全（用作天花疫苗）；高滴度表达	预存免疫
腺病毒 Ad	高免疫原性；安全（用于临床试验）；高滴度表达	预存免疫
腺相关病毒 AAV	长期基因表达；非致病性病毒	生产滴度低
巨细胞病毒 CMV	诱导独特 CTL 反应；动物模型中可保护 SIV 感染	预存免疫；部分人群致病性风险
仙台病毒 SeV	高免疫原性	预存免疫
麻疹病毒	高免疫原性；安全；不与宿主基因组整合；插入容量大致病性风险	

资料来源：Developments in Viral Vector-Based Vaccines，华泰证券研究所

病毒载体疫苗机理即为自然感染，因此常见的疫苗给药途径即可适用于疫苗，包括肌肉注射、皮下注射等，无须如核酸疫苗一样专设递送系统。

**图表52：病毒载体疫苗：给药途径与免疫反应**

病毒载体	覆盖疾病	动物模型	给药途径	细胞免疫	体液免疫
腺病毒 Ad	马尔堡病毒，埃博拉病毒	食蟹猴	肌肉注射		✓
	埃博拉病毒	小鼠	腹腔注射、皮下注射	✓	✓
	流感	小鼠	肌肉注射	✓	✓
	马尔堡病毒	小鼠	腹腔注射		✓
柯萨奇病毒 B CVB	心肌炎	豚鼠	皮下注射		✓
		小鼠	腹腔注射		✓
人副流感病毒 3 型 HPIV3	麻疹	叙利亚仓鼠	鼻喷		✓
麻疹病毒 MV	乙肝	小鼠	鼻喷、腹腔注射		✓
	HPV 相关疾病	小鼠	腹腔注射		✓
	HIV	小鼠	腹腔注射	✓	✓
		食蟹猴	肌肉注射	✓	✓
	西尼罗河病毒	小鼠	腹腔注射		✓
	SARS	小鼠	腹腔注射		✓
	登革热	小鼠	腹腔注射		✓
	基孔肯雅热	小鼠	腹腔注射		✓
改良牛痘病毒安卡拉 MVA	H5N1 流感病毒	小鼠	肌肉注射		✓
水痘带状疱疹病毒 VZV	腮腺炎	豚鼠	皮下注射		✓

资料来源：Multivalent and Multipathogen Viral Vector Vaccines，华泰证券研究所

### 研发概览

全球上市 4 款病毒载体疫苗，均为埃博拉疫苗。已上市产品中仅 Merck 与 Janssen 产品通过临床三期、在欧美上市，康希诺产品仅完成临床二期、通过动物攻毒试验 2017 年中国上市，俄罗斯 Gamaleya 研究所产品在几内亚三期进行中、2015 年俄罗斯应急上市。

**图表53：已上市的病毒载体疫苗**

疫苗名称	商品名	生产企业	载体	上市时间	接种程序
-	GamEvac	俄罗斯卫生部 Gamaleya 研究所	VSV (首针)/Ad5 (次针)	2015 (俄罗斯)	基础免疫 1 剂次，间隔 21 天加强 1 剂次
Ad5-EBOV	-	康希诺	Ad5	2017 (中国)	接种 1 次
rVSV-ZEBOV	ERVEBO	Merck	VSV	2019 (欧盟/美国)	接种 1 次
Ad26.ZEBOV+ MVA-BN-Filo	-	Janssen	Ad26 (首针)/MVA (次针)	2020 (欧盟)	基础免疫 1 剂次，间隔 8 周天加强 1 剂次

资料来源：FDA，中国药监局，俄罗斯药监局，华泰证券研究所

目前临床研究最常应用的病毒载体为腺病毒 (Ad) 与改良型痘苗病毒安卡拉林 (MVA)，广泛应用于埃博拉、MERS、HIV、RSV 等传染病。

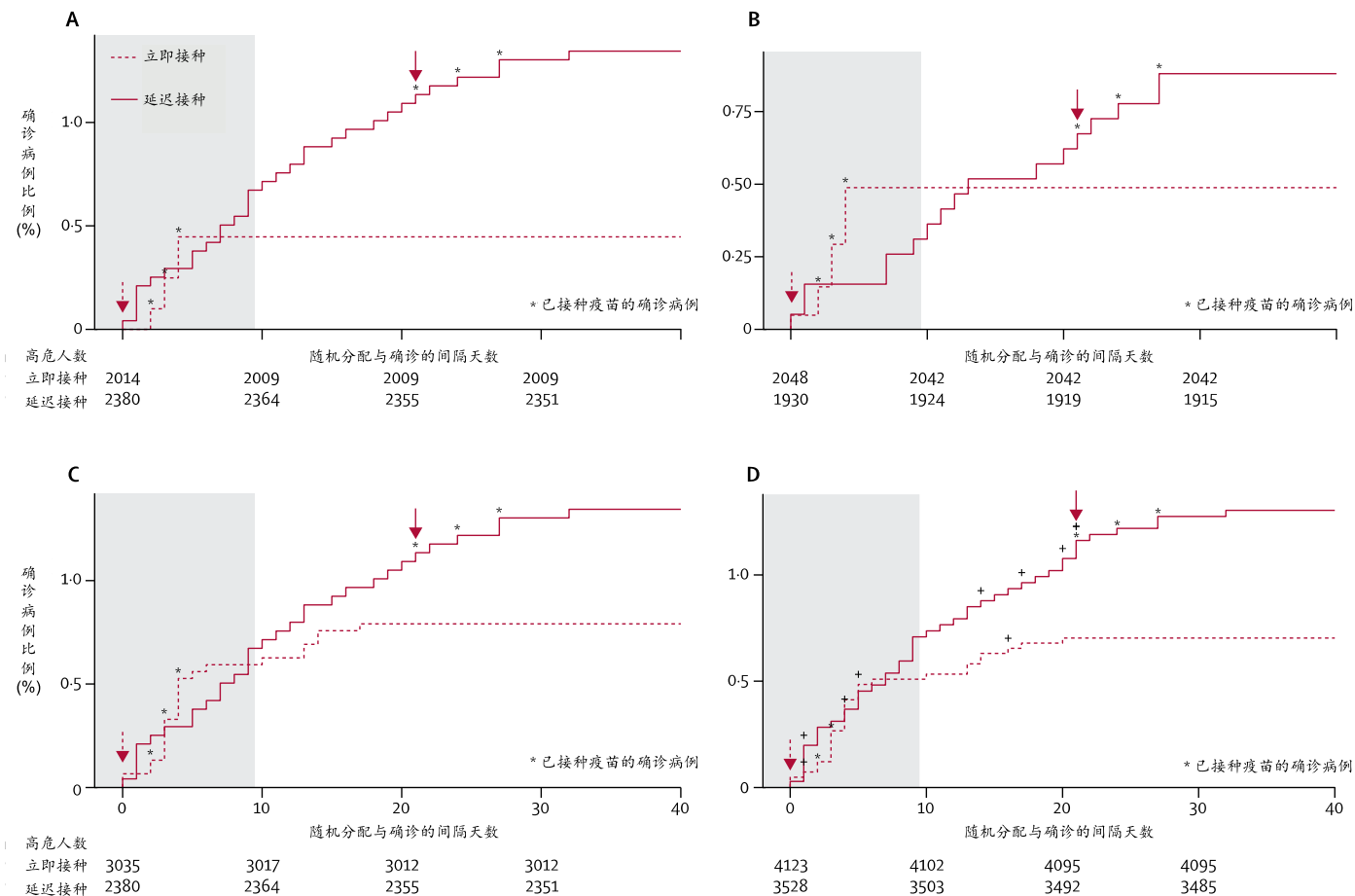
**图表54：病毒载体疫苗研发平台**

病毒载体	研发者	候选疫苗
Ad5	康希诺	埃博拉
ChAdOx1	牛津大学	MERS，流感病毒，结核病，奇昆古尼亚病毒，寨卡病毒，B 群流脑
MVA	GeoVax	拉沙热，埃博拉，马尔堡病毒，RSV
Ad26	Jassen	埃博拉，HIV，RSV
MVA	德国感染研究中心 (DZIF)	MERS，埃博拉，丙肝病毒，HIV，流感病毒，水痘带状疱疹
Ad	Altimune	流感病毒
Ad5	Greffex	MERS
-	Vaxart	甲流病毒，奇昆古尼亚病毒，拉沙热，诺如病毒；埃博拉，裂谷热，乙肝病毒，委内瑞拉马脑炎病毒
MVA	西班牙国家生物技术中心 (CNB)	HIV，丙肝病毒，奇昆古尼亚病毒，埃博拉，寨卡，疟疾，利什曼原虫
Measles	Themis Bio	奇昆古尼亚病毒，寨卡病毒，诺如病毒，RSV，巨细胞病毒，拉沙热，MERS

资料来源：WHO，各研发单位官网，华泰证券研究所

**rVSV-ZEBOV 在临床三期中显示良好保护效力。**Merck 临床三期采用“环形接种(Clusters)”策略，即将确诊病例的密切接触群体封闭管理，观察其发病人数。临床三期试验共纳入 90 个环形、7651 人，试验组在潜伏期后发病人数不再上升(潜伏期内确诊类似于偶合反应)，而对照组的发病人数持续上升，结果显示疫苗对埃博拉病毒具有显著保护效力。

**图表55: rVSV-ZEBOV: 临床三期结果**



资料来源: Merck, 华泰证券研究所

**图表56: 报告所涉公司信息**

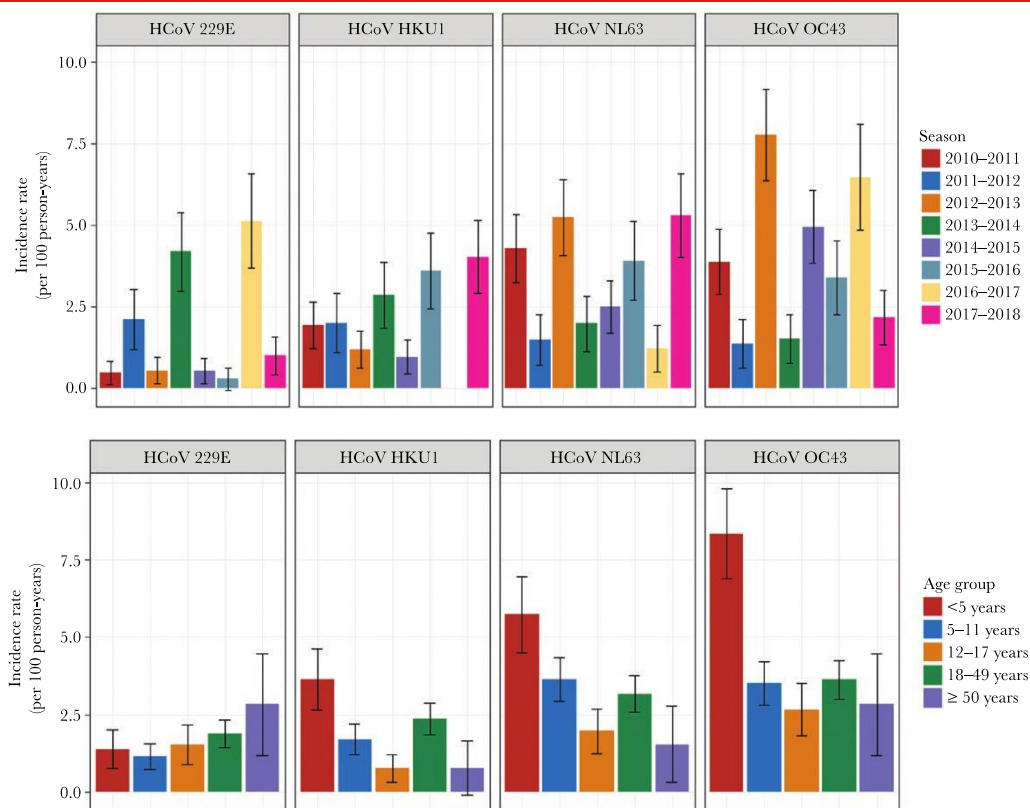
Company	Ticker	Company	Ticker
AstraZeneca	AZN LN	Dynavax	DVAX US
Pfizer	PFE US	Cadila Healthcare	CDH IN
GSK	GSK US	Genexine Consortium	095700 KS
Moderna	MRNA US	AnGes	4563 JT
BioNTech	BNTX US	Takara Bio	4974 JT
Novavax	NVAX US	Greffex	Unlisted
Inovio	INO US	Themis Bio	Unlisted
GeoVax	GOVX US	Curevac	Unlisted
Vaxart	VXRT US	Symvivo	Unlisted
Altimune	ALT US	Vaxine Pty Ltd	Unlisted
Sinovac	SVA US	Medicago	Unlisted

资料来源: Bloomberg, 华泰证券研究所; 注: 上述所有上市公司均为未评级

## 附录：冠状病毒与大流感病毒

季节性冠状病毒：感染率 2.5~7.5%，婴幼儿易感。

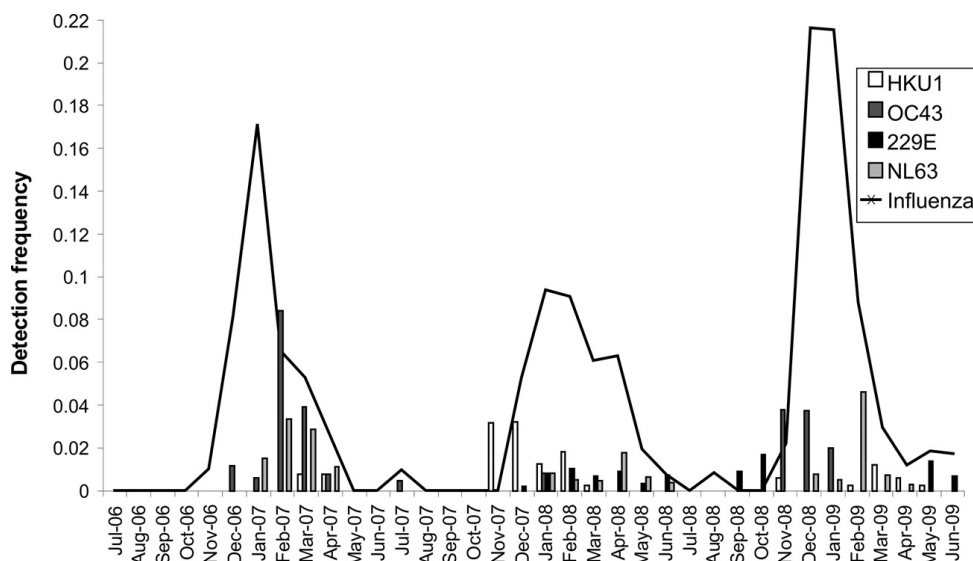
图表57： HCoV 感染率与年龄组 (2010-2018)



资料来源：Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan, 华泰证券研究所

季节性冠状病毒：类似流感，冬季易感。与呼吸道病毒相似，季节性冠状病毒具有显著季节性，冬季检出率高、夏季检出率低，其中 HCoV-229E 季节性稍弱、春夏季亦有检出。

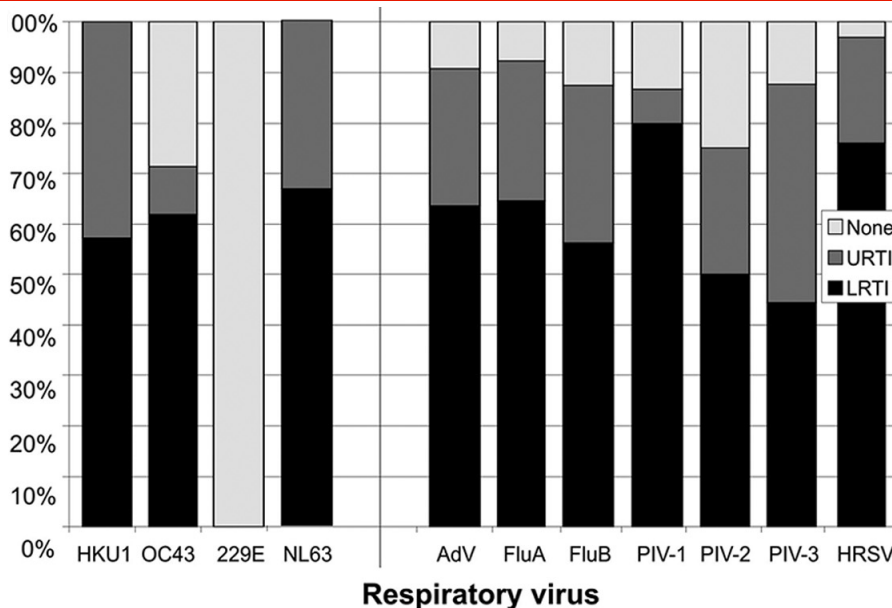
图表58： HCoV 感染周期 (2006-2009)



资料来源：Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses, 华泰证券研究所

季节性冠状病毒：感染症状较轻，较少引发呼吸道感染。

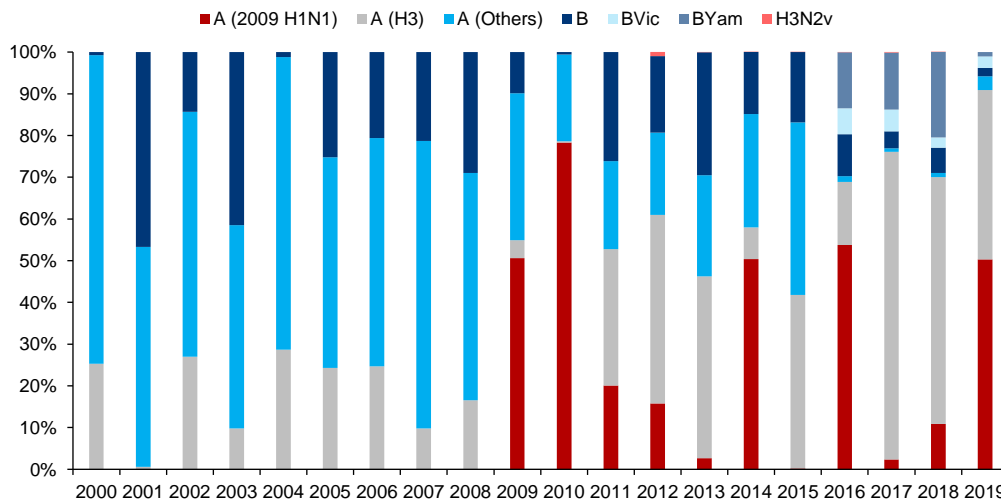
图表59：下呼吸道感染、上呼吸道感染与无症状者的呼吸道病毒阳性检出率



资料来源：Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses，华泰证券研究所

大流行流感：大流行后成为季节性病毒。2009 年流感大流行后，新病毒（2009 H1N1）成为季节性病毒，取代先前 A 亚型，每年在流感确诊病例中均有不同程度的检出。

图表60：美国：流感亚型分布（2000-2019）



资料来源：美国 CDC，华泰证券研究所；系指从前一年的 40 周到当年的 39 周

### 风险提示

**研发失败风险：**疫苗临床验证须通过临床三期的保护效力实验，历史上 RSV 灭活疫苗、HIV 病毒载体疫苗等均在保护效力实验中失败，目前尚无新冠病毒候选疫苗通过三期试验，存在研发失败的风险。

**价格不达预期：**鉴于新冠疫情对经济活动影响巨大，政府可能大规模采购疫苗，并将采购价谈判至较低的水平。

## 免责声明

### 分析师声明

本人，代雯、张云逸，兹证明本报告所表达的观点准确地反映了分析师对标的证券或发行人的个人意见；彼以往、现在或未来并无就其研究报告所提供的具体建议或所表达的意见直接或间接收取任何报酬。

### 一般声明

本报告由华泰证券股份有限公司（已具备中国证监会批准的证券投资咨询业务资格，以下简称“本公司”）制作。本报告仅供本公司客户使用。本公司不因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司认为可靠的、已公开的信息编制，但本公司对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告所载的意见、评估及预测仅反映报告发布当日的观点和判断。在不同时期，本公司可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。同时，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。以往表现并不能指引未来，未来回报并不能得到保证，并存在损失本金的可能。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。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。

本公司研究报告以中文撰写，英文报告为翻译版本，如出现中英文版本内容差异或不一致，请以中文报告为主。英文翻译报告可能存在一定时间延迟。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或征价。该等观点、建议并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对客户私人投资建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现，过往的业绩表现不应作为日后回报的预示。本公司不承诺也不保证任何预示的回报会得以实现，分析中所做的预测可能是基于相应的假设，任何假设的变化可能会显著影响所预测的回报。

本公司及作者在自身所知情的范围内，与本报告所指的证券或投资标的不存在法律禁止的利害关系。在法律许可的情况下，本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，也可能为之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。本公司的销售人员、交易人员或其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。投资者应当考虑到本公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一信赖依据。有关该方面的具体披露请参照本报告尾部。

本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布的机构或人员，也并非意图发送、发布给因可得到、使用本报告的行为而使本公司及关联子公司违反或受制于当地法律或监管规则的机构或人员。

本报告版权仅为本公司所有。未经本公司书面许可，任何机构或个人不得以翻版、复制、发表、引用或再次分发他人等任何形式侵犯本公司版权。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华泰证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。本公司保留追究相关责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

### 针对美国司法管辖区的声明

#### 美国法律法规要求之一般披露

本研究报告由华泰证券股份有限公司编制，在美国由华泰证券（美国）有限公司（以下简称华泰证券（美国））向符合美国监管规定的机构投资者进行发表与分发。华泰证券（美国）有限公司是美国注册经纪商和美国金融业监管局（FINRA）的注册会员。对于其在美国分发的研究报告，华泰证券（美国）有限公司对其非美国联营公司编写的每一份研究报告内容负责。华泰证券（美国）有限公司联营公司的分析师不具有美国金融监管（FINRA）分析师的注册资格，可能不属于华泰证券（美国）有限公司的关联人员，因此可能不受 FINRA 关于分析师与标的公司沟通、公开露面和所持交易证券的限制。任何直接从华泰证券（美国）有限公司收到此报告并希望就本报告所述任何证券进行交易的人士，应通过华泰证券（美国）有限公司进行交易。

### 所有权及重大利益冲突

分析师代雯、张云逸本人及相关人士并不担任本研究报告所提及的标的证券或发行人的高级人员、董事或顾问。分析师及相关人士与本研究报告所提及的标的证券或发行人并无任何相关财务利益。声明中所提及的“相关人士”包括 FINRA 定义下分析师的家庭成员。分析师根据华泰证券的整体收入和盈利能力获得薪酬，包括源自公司投资银行业务的收入。



### 重要披露信息

- 华泰证券股份有限公司和/或其联营公司在本报告所署日期前的 12 个月内未担任标的证券公开发行或 144A 条款发行的经办人或联席经办人。
- 华泰证券股份有限公司和/或其联营公司在研究报告发布之日前 12 个月未曾向标的公司提供投资银行服务并收取报酬。
- 华泰证券股份有限公司和/或其联营公司预计在本报告发布之日后 3 个月内将不会向标的公司收取或寻求投资银行服务报酬。
- 华泰证券股份有限公司和/或其联营公司并未实益持有标的公司某一类普通股证券的 1%或以上。此头寸基于报告前一个工作日可得的信息，适用法律禁止向我们公布信息的情况除外。在此情况下，总头寸中的适用部分反映截至最近一次发布的可得信息。
- 华泰证券股份有限公司和/或其联营公司在本报告撰写之日并未担任标的公司股票证券做市商。

### 评级说明

#### 行业评级体系

一报告发布日后的 6 个月内的行业涨跌幅相对同期的沪深 300 指数的涨跌幅为基准；

一投资建议的评级标准

增持行业股票指数超越基准

中性行业股票指数基本与基准持平

减持行业股票指数明显弱于基准

#### 公司评级体系

一报告发布日后的 6 个月内的公司涨跌幅相对同期的沪深 300 指数的涨跌幅为基准；

一投资建议的评级标准

买入股价超越基准 20%以上

增持股价超越基准 5%-20%

中性股价相对基准波动在-5%~5%之间

减持股价弱于基准 5%-20%

卖出股价弱于基准 20%以上

### 华泰证券研究

#### 南京

南京市建邺区江东中路 228 号华泰证券广场 1 号楼/邮政编码：210019

电话：86 25 83389999/传真：86 25 83387521

电子邮件：ht-rd@htsc.com

#### 深圳

深圳市福田区益田路 5999 号基金大厦 10 楼/邮政编码：518017

电话：86 755 82493932/传真：86 755 82492062

电子邮件：ht-rd@htsc.com

#### 北京

北京市西城区太平桥大街丰盛胡同 28 号太平洋保险大厦 A 座 18 层

邮政编码：100032

电话：86 10 63211166/传真：86 10 63211275

电子邮件：ht-rd@htsc.com

#### 上海

上海市浦东新区东方路 18 号保利广场 E 栋 23 楼/邮政编码：200120

电话：86 21 28972098/传真：86 21 28972068

电子邮件：ht-rd@htsc.com

### 法律实体披露

本公司具有中国证监会核准的“证券投资咨询”业务资格，经营许可证编号为：91320000704041011J。

华泰证券全资子公司华泰证券(美国)有限公司为美国金融业监管局(FINRA)成员，具有在美国开展经纪交易商业业务的资格，经营业务许可编号为：CRD#.298809。

电话：212-763-8160

电子邮件：huatai@htsc-us.com

传真：917-725-9702

http://www.htsc-us.com

©版权所有2020年华泰证券股份有限公司