

新冠疫苗专题报告：

守以待时，未来可期

证券分析师：朱国广
执业证书编号：S0600520070004
联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

2020年8月30日

- 当前时间节点，市场处于新冠疫苗研发出现新进展和国内产品定价落地之前的“真空期”，国内外大规模三期临床数据短期内无法得知（国外最乐观估在10月份会有三期临床数据披露，辉瑞公司计划10月寻求监管部门对该公司新冠疫苗的评估等），虽然近期俄罗斯的新冠疫苗获批上市，国内方面灭活疫苗也于7月22日开始紧急使用，**但我们认为对于全球新冠疫苗整体研发进度并没有实质上影响。**
- 价格（或利润）方面，国外公司定价各有千秋，同时考虑到国内外生产和研发投入成本不同，以及社会经济环境也不一样，我们认为国外定价对国内产品最终定价没有太大参考意义。**国内方面定价方面，此前卫健委官员表明国内新冠疫苗要以公共卫生安全产品定价，即成本加成模式，企业可获得合理的利润，这一点我们认为符合市场预期。**
- 市场关注度方面，前期市场对新冠疫苗的超高关注度似乎有所冷却，对新冠疫苗未来的商业化市场前景看待的也更为理性，在当前时间节点，本篇报告我们想和市场分享我们对新冠疫苗的最新观点。

市场关心的几个方面：

- 1) 新冠疫苗为全球创新品种，研发周期相比于过往也是大幅压缩，虽然目前已经披露的临床一、二期数据都显示出不错的免疫原性和安全性，但最终可能会出现三期临床保护率远不及预期或出现重大不良反应事件的风险，新冠疫苗研发存在失败可能吗？**我们的观点：只要三期临床试验没有出现不可接受的严重不良反应（如ADE反应等），同时保护率超过50%，最终成功获批上市的可能性会相当大。**
- 2) 新冠目前仍在全球肆虐，近段时间每天新增病例都超过20万人，但是假若随着未来各个国家加强疾病防控措施，未来或存在新冠疫情得到控制，疫情在几年内或将消亡，新冠疫苗长期接种需求怎么看？**我们的观点：目前没有证据能表明新冠疫情会马上消失，考虑到新冠病毒与流感病毒相似性，新冠病毒或存在与人类长期共存的可能。**
- 3) 每支疫苗最终利润水平如何？**我们的观点：预计国内大概率将采取成本加成的定价模式，考虑到新冠疫苗的巨大需求量，相关疫苗企业依然有较大利润空间。**

未来关键的时间节点：

- 1) 三期临床数据披露；2) 2020-2021年流行季新冠疫情情况；3) 第一批新冠疫苗最终定价落地。

重点推荐标的：

- 从两个维度来考虑：临床进度和盈利确定性（成本+产能），重点推荐康泰生物、智飞生物等，建议关注沃森生物。

风险提示：研发失败的风险；定价不及预期的风险；接种量不及预期的风险。

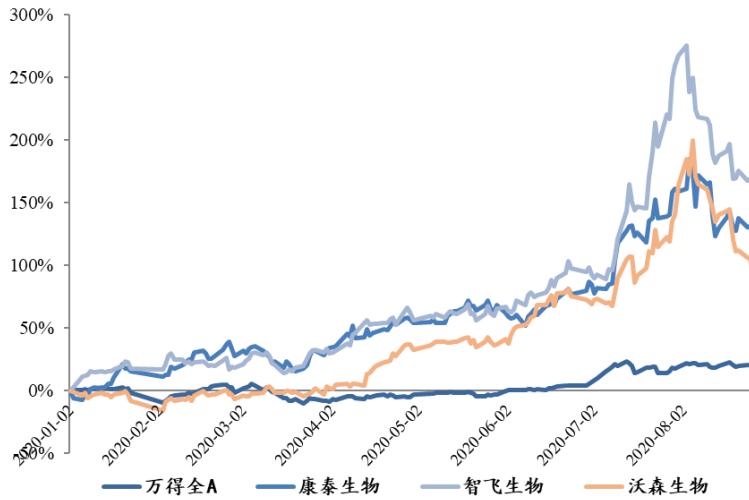
- 一、新冠疫苗市场关心的几个方面
- 二、相关投资标的梳理
- 三、风险提示
- 四、附录一：新冠疫苗技术路线对比
- 五、附录二：新冠疫苗临床数据詳解

今年以来新冠疫苗相关公司股价走势情况



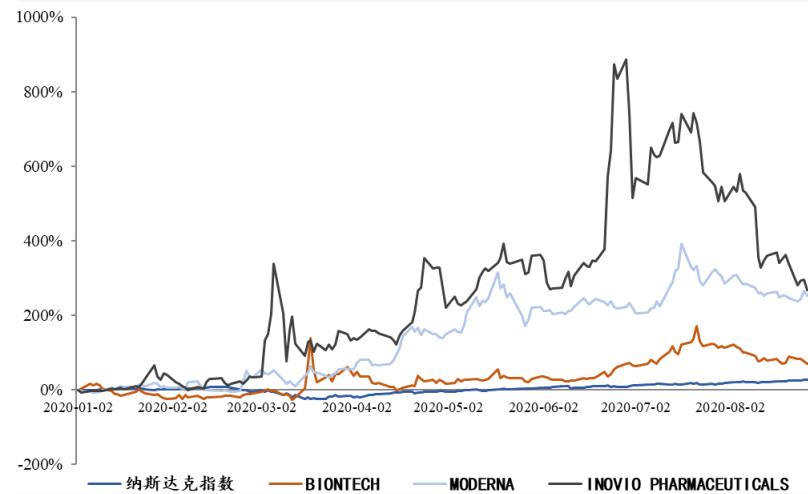
- 海外新冠疫苗研发进度最快的公司包括Moderna和bioNtech，今年以来（截止2020.8.29，下同），两家公司股价涨幅分别达到**254%**和**70%**，美股市值分别达到266亿美元和152亿美元。
- 国内方面，康泰生物、智飞生物、沃森生物和康希诺（港股）股价涨幅分别为**128%**、**170%**、**99%**和**190%**，市值分别达到1388亿元、2289亿元、995亿元和568亿港币。

2020年以来A股新冠疫苗公司股价涨幅情况

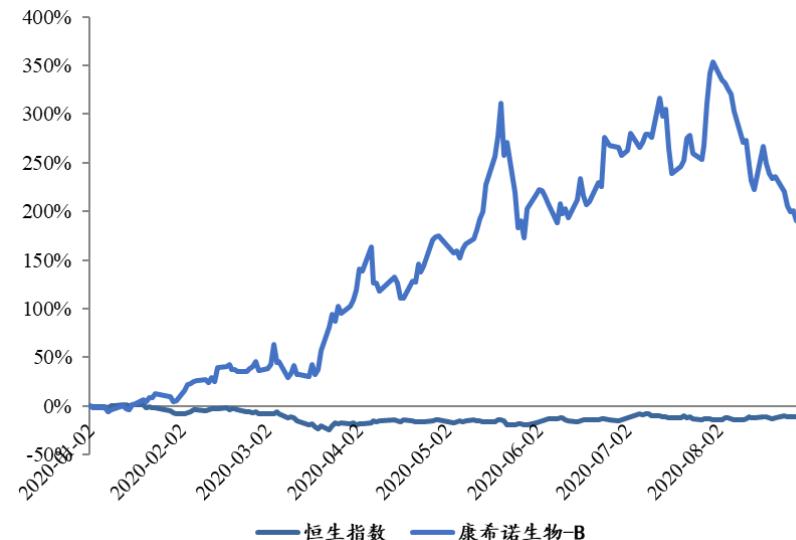


数据来源：Wind, 东吴证券研究所（截止2020.8.29）

2020年以来美股新冠疫苗公司股价涨幅情况



2020年以来港股康希诺股价涨幅情况



新冠疫苗研发时间轴一览



公司	3月	4月				5月				6月				7月				8月				9月	10月	11月	12月		
		W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4						
武汉所										I / II 期 临床揭盲								I / II 期 临床数 据发 paper					申报上市				
北京所										I / II 期 临床揭盲														申报上市			
科兴生 物										I / II 期 临床揭 盲								I / II 期 临床数 据发 paper					申报上市				
康希诺										II 期临 床试验 揭盲								I / II 期 临床数 据发 paper					进入三 期				
智飞生 物																								完成二期临 床	进入三期临 床		
沃森生 物																								进入二 期临床			
阿斯利 康/牛津 大学																		I / II 期 临床数 据发 paper					申报FDA上市				
bioNte ch/辉 瑞/复星																		I / II 期 临床数 据发 paper					申报FDA上市				
moder na										I 期临 床试 验中 期结 果公 布							I 期临 床试 验中 期数 据发 paper					申报FDA上市					

临床1期

临床1/2期

临床3期

东吴证券医药团队预测时间，仅供参考

数据来源：公司公告，东吴证券研究所

疫苗上市可能性的判断：

- 新冠疫苗研发进展最快的是进入到临床三期，但是三期临床数据目前尚未发表，暂不能通过其一、二期临床数据好（主要是免疫原性数据）得到其三期临床保护率数据一定好的结论，同时新冠疫苗的保护周期也需要较长时间的临床观察期（CDE要求保护周期至少6个月，可通过上市后积累数据）。
- 总体来看，部分产品的临床一、二期临床数据已经显示出较为积极的趋势，同时考虑到目前疫情防控的紧迫性，以及俄罗斯已经有新冠疫苗获批上市，以及美国计划在11月份举行大选，综合各方面诉求，我们认为只要三期临床试验没有出现不可接受的严重不良反应（如ADE反应等），同时三期试验保护率超过50%，最终成功获批上市的可能性会相当大，即我们认为国内外大概率都会有新冠疫苗获批上市。

各技术路径成功的预判：

- 国外研发进展最快的是阿斯利康/牛津大学的腺病毒载体疫苗、辉瑞/BioNTech的mRNA疫苗以及Moderna的mRNA疫苗；国内方面，研发进展最快的科兴生物、武汉所和北京所三家单位的灭活疫苗，智飞生物的重组蛋白新冠疫苗已经进入到二期临床阶段，沃森生物/艾博生物的mRNA疫苗目前处于临床一期阶段。
- 从临床数据来看，海外已经披露一、二期临床数据的三款新冠疫苗均展现出较好的免疫原性和安全性；国内方面，康希诺腺病毒载体疫苗除了预存免疫问题外其他临床数据均较好，国药集团灭活疫苗也展现出相对较好的免疫原性，从目前已有的临床数据来看，有理由相信这些品种获批上市的可能性较大。

中长期新冠疫苗市场格局判断：

- 在市场需求持续存在的前提下，“临床效果+定价+产能弹性”将成为新冠疫苗未来市场格局的重要参考指标，最先上市的产品不一定会是后面一直用的产品。

- 按照临床研发进度来看，中生集团武汉所、北京所和昆明所的产能合计超过2.5亿剂，科兴生物产能超过3亿剂，智飞生物产能我们预计可达3亿剂，康希诺设计产能为2亿剂，康泰生物和阿斯利康合作的腺病毒载体疫苗产能2020年底拥有至少1亿剂产能，2021年底至少2亿剂产能，沃森生物的mRNA疫苗由于其本身的技术优势，在产能扩充方面具有优势。
- 国内新冠疫苗产能已经形成相当规模，若中性假设2020年国内只有中生集团的灭活疫苗可获批上市，则2020年有望上市2.2亿剂新冠疫苗，2021年国内有望实现超过10亿剂产能，**可基本满足国内需求**。

国内外部分公司的新冠疫苗产能情况

公司	技术路线	临床进度	设计产能
中生集团	北京所	灭活	1-1.2亿剂
	武汉所	灭活	1亿剂
科兴生物	灭活	三期	3亿剂
中国医学科学院	灭活	二期	4000万剂
智飞生物	重组蛋白	二期	预计3亿剂
康希诺	腺病毒载体	二期	2亿剂
沃森生物	mRNA	一期	mRNA技术路线产能弹性大
康泰生物	灭活	临床前	1-2亿剂
	腺病毒载体（阿斯利康）	国内临床前（授权产品）	2020年底至少1亿剂，2021年底至少2亿剂
强生	腺病毒载体	二期	2021年底提供10亿剂
BioNTech/辉瑞	mRNA	三期	2021年提供超过13亿剂
Moderna	mRNA	三期	2021年底提供10亿剂
Novavax	重组蛋白	二期	计划2020年底提供1亿剂，2021年生产10亿剂
牛津大学/阿斯利康	腺病毒载体	三期	2021年生产20亿剂

数据来源：公司公告，公司官网，东吴证券研究所

- 关于定价，国外目前价格最低的是阿斯利康的新冠疫苗，公司CEO表示要以成本价提供新冠疫苗，阿斯利康在墨西哥和阿根廷生产的新冠疫苗价格预计在3-4美元之间（但阿斯利康于2020年5月份获得美国12亿美元研发资金资助）。其它价格较高的产品，如Moderna计划定价25-30美元/支，BioNtech出售给美国政府的价格是19.5美元/支。在政府或他机构资助方面，很多企业也已经获得大额补助，提前锁定利润。
- 国内方面，此前卫健委官员表示，新冠疫苗属于公共卫生产品，将以成本加成定价，企业可获得合理的利润，我们认为在新冠疫苗巨大接种需求下，国内新冠疫苗研发企业依然存在较大利润空间。

国外部分公司新冠疫苗补助或订单情况

企业	金额	具体情况	协议
Moderna	9.55亿美元	美国生物医学高级研究与开发局（BARDA）资助9.55亿美元	--
辉瑞/BioNtech	19.5亿美元	美国政府以19.5亿美元的价格下达1亿剂初始订单，并且可以再购买多达5亿剂	与英国达成3000万剂的协议，与美国政府达成高达6亿剂的协议
阿斯利康/牛津大学	19.5亿美元	12亿美元资助(BARDA)+7.5亿美元订单(CEPI+GAVI)	与美国BARDA、Gavi与CEPI、印度IIS、欧洲IVA、巴西、日本、阿根廷、墨西哥签署AZD1222采购协议
强生	10亿美元	BARDA与美国国防部合作，共同投入超10亿美元	强生与美国政府达成10亿美元新冠疫苗供应协议，将在美国内大规模生产和使用1亿剂新冠疫苗
赛诺菲/GSK	21亿美元	美国政府投资21亿美元，超过一半的资金将用于进行临床试验，其余的将用于扩大生产规模	向美国交付1亿剂疫苗，美国政府还有权获得5亿剂的长期供应
Novavax	19.84亿美元	CEPI资助3.84亿美元，美国政府投资16亿美元	美国政府将拥有预期产生1亿剂的新冠疫苗
inovio	8290万美元	梅琳达·盖茨基金会补助500万美元，CEPI补助690万美元，美国国防部资助7100万美元开发疫苗接种装置	--
印度血清研究所	1.5亿美元	梅琳达·盖茨基金会资助	印度血清研究所将生产牛津大学和Novavax研发并授权的两种候选新冠疫苗，1.5亿美元将为印度血清研究所提供前期资本，帮助该机构提高新冠疫苗生产能力
沃森生物	100万美元	梅琳达·盖茨基金会资助	--
三叶草生物	6950万美元	CEPI	--
CureVac	830万美元	CEPI	--
昆士兰大学	1060万美元	CEPI	--

数据来源：公司公告，公司官网，东吴证券研究所

甲流疫苗举例：华兰生物净利率接近80%



- 2009年4月，甲流疫情在美国爆发，后蔓延到214个国家和地区，导致近130万人感染。国内方面，2009年5月，四川确诊第一例甲型H1N1病例，随后在国内大规模流行。
- 在甲流疫苗研发方面，科兴生物和华兰生物的甲流疫苗分别于2009年8月底和9月初获批上市，根据华兰生物2010年报，2010和2009年甲流疫苗毛利率分别为87.7%和86.1%。2010年公司确认1500余万剂甲流疫苗收入，2009年公司甲流疫苗获得批签发2974万支（假设政府全部采购）。根据公司公告，我们估算得到2009年公司甲流疫苗净利率在84%左右，2010年净利率约为80%。

2009-2010年华兰生物甲流疫苗盈利情况

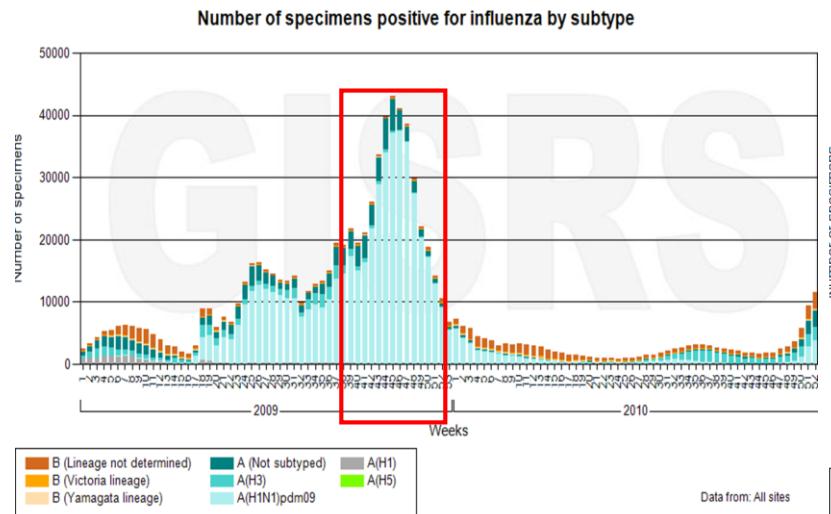
疫苗业务	2010	2009	2008
营业收入（亿元）	5.12	7.14	0.73
净利润（亿元，疫苗子公司）	3.31	5.83	0.31
整体疫苗业务净利率	64.66%	81.69%	41.96%
甲流疫苗			
甲流疫苗销量（万支）	1500	2974	
甲流疫苗收入（亿元）	3.09	6.41	
平均单价（元）	20.6	21.5	
甲流疫苗毛利率	87.75%	86.09%	
甲流疫苗净利润（亿元）	2.46	5.40	
甲流疫苗净利率	79.59%	84.27%	
其他疫苗收入	2.03	1.03	
其他疫苗净利润（假设净利润不变）	0.85	0.43	

数据来源：公司年报，中检院，东吴证券研究所

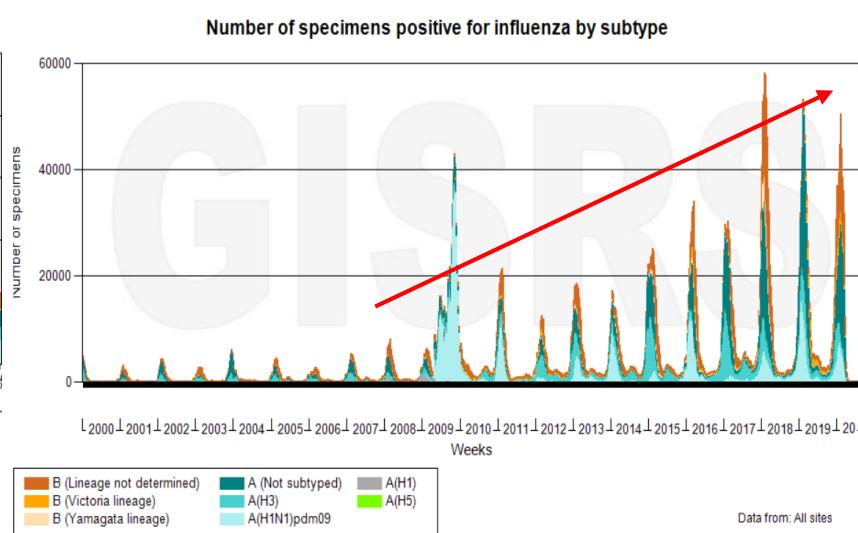
2020-2021年流行季：警惕新冠和流感同时爆发

- 国内外已有多位专家表示，2020-2021年流行季流感病毒和新冠病毒可能将同时爆发，新冠疫情会不会和季节性流感、某种新型流感等呼吸道传染病伴随出现、交互影响，从而增加疫情的复杂性这些都不能确定。
- 以2009年甲流疫情为例，其正是在2009Q3-Q4流行季期间出现明显爆发。此外，全球流感近年来呈现逐步上升的趋势，在2017-2018年流行季达到高峰，近几个流行季流感也处于高峰期，对2020-2021年流行季期间对新冠疫情的防控也带来了更大的压力。
- 对此我们的观点：**10月之后，流感季来临，假如流感病毒与新冠病毒同时流行，两者初期症状较为类似，我们认为会导致新冠疫苗接种需求很大。

2009-2010年全球流感流行情况



2000-2020年全球流感流行情况



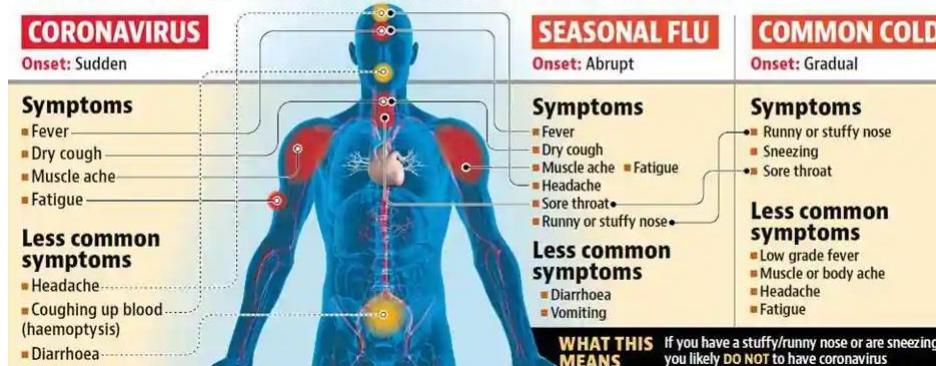
数据来源：WHO, 东吴证券研究所

- **相似性方面**：1) 都是单链RNA病毒；2) 均可攻击人类的呼吸系统；3) 均可通过空气和接触传播；4) 两者均可引起轻度至重度疾病，且症状较为相似，包括发烧、疲倦、咳嗽和肺炎；5) 变异能力较强。
- **差异性方面**：1) 新冠病毒是单股正链RNA，流感病毒是单股负链RNA；2) 新冠传播速度慢于流感，但中位潜伏期更长；3) 流感传播主要发生在出现症状后3-5天内，新冠可在症状出现前24至48小时传播；4) 新冠传染力强于流感；5) 新冠严重和极严重感染比例高于流感；6) 流感对儿童高度易感，新冠对老年人高度易感；7) 新冠肺炎病亡率远高于流感，但低于SARS。
- **关于新冠病毒长期存在的可能性**，国内外已有包括WHO在内多个科研机构、专家给出解答，新冠传染力强于流感，但死亡率低于SARS，同时也具有很强的变异性，再考虑到近期香港等地区出现康复者二次感染新冠病毒的案例，**未来新冠病毒或将像流感病毒一样与人类长期共存，若是如此，新冠疫苗将是一个具有长期需求的产品。**

冠状病毒和流感病毒症状情况

CORONAVIRUS, FLU, COLD?

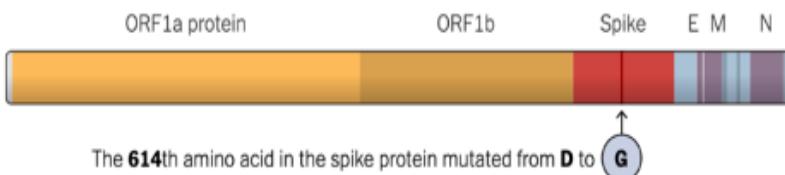
As the number of coronavirus cases rise, some key differences set coronavirus apart from the seasonal flu and the common cold — mainly the intensity of the symptoms and the recovery period. A guide at identifying the differences in the three conditions
All three, however, are spread by air-borne respiratory droplets and contaminated surfaces



数据来源：WHO, 东吴证券研究所

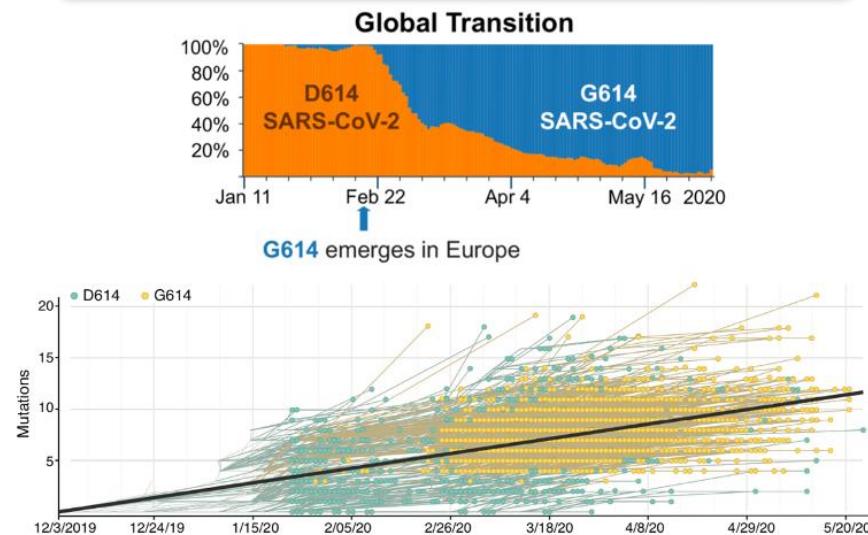
- 关于新冠病毒的D614G突变目前引起了较为广泛的关注，其具体是指位于S蛋白的第614氨基酸位点 D (天冬氨酸) 到 G (甘氨酸) 的突变。根据发表在Cell上的文章显示，D614G突变目前已成为世界范围内传播的主要新冠病毒基因型。
- 由于D614G突变不在S蛋白的受体结合区域 (RBD) 区域内，目前来看不影响表达RBD区域的疫苗诱导人体免疫反应的能力，但考虑到新冠病毒属于RNA病毒，具有较强的变异性，理论上未来不排除会产生影响到RBD的变异毒株，从而对目前正在研发的新冠疫苗产生影响。

新冠病毒D614G突变位点示意图



数据来源：Cell, bioRxiv, 东吴证券研究所

D614突变病毒全球流行变化情况



全球进入临床阶段的新冠疫苗（截止2020.8.25）-WHO统计



研究机构	技术平台	具体技术路线	剂数	接种程序	临床阶段				相同技术路线
					Phase1	Phase1/2	Phase2	Phase3	
科兴生物	灭活疫苗	灭活+明矾佐剂	2	0, 14days		NCT04383574 NCT04352608		NCT04456595	SARS
牛津大学/阿斯利康	非复制病毒载体	ChAdOx1-S腺病毒载体	1			PACTR202006922165132 2020-001072-15	2020-001228-32	ISRCTN89951424	MERS, 流感, TB, 奇昆古尼亞病毒, 塞卡, 乙脑, 鼠疫
武汉研究所/国药集团	灭活疫苗	灭活	2	0, 14or21days		ChiCTR2000031809		ChiCTR2000034780	
北京研究所/国药集团	灭活疫苗	灭活	2	0, 14or21days		ChiCTR2000032459		ChiCTR2000034780	
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulatedmRNA	2	0, 28days	NCT04283461		NCT04405076	NCT04470427	多种
BioNTech/复星医药/辉瑞	RNA	3LNP-mRNAs	2	0, 28days		Phase1/2: 2020-001038-36		NCT04368728	
康希诺生物/军科院	非复制病毒载体	AdenovirusType5Vector腺病毒载体	1		ChiCTR2000030906		ChiCTR2000031781		埃博拉
智飞生物/中国科学院微生物研究所	重组蛋白	佐剂+重组蛋白	2or3	0, 28 or 0, 28, 56days	NCT04445194		NCT04466085		MERS
Curevac	RNA	mRNA	2	0, 28days	NCT04449276		NCT04515147		RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DENV, NIPV
中国医学科学院	灭活疫苗	灭活	2	0, 28days	NCT04412538	NCT04470609			
Inovio/International Vaccine Institute	DNA	DNA质粒(电穿孔)	2	0, 28days		NCT04447781 NCT04336410			多种
Osaka University/AnGes/TakaraBio	DNA	DNA质粒疫苗+佐剂	2	0, 14days		NCT04463472			
Cadila Healthcare	DNA	DNA质粒疫苗	3	0, 28, 56days		CTRI/2020/07/026352			
Genexine Consortium	DNA	DNA Vaccine (GX-19)	2	0, 28days		NCT04445389			
Bharat Biotech	灭活疫苗	全病毒灭活	2	0, 14days		NCT04471519			
Janssen Pharmaceutical Companies	非复制病毒载体	Ad26COVS1	2	0, 56days		NCT04436276			
Novavax	重组蛋白	佐剂+重组蛋白	2	0, 21days		NCT04368988			呼吸道合胞病毒: CCHF, HPV
Kentucky Bioprocessing, Inc	重组蛋白	RBD-based	2	0, 21days		NCT04473690			
Arcturus/Duke-NUS	RNA	mRNA			NCT04480957				
Gamaleya Research Institute	非复制病毒载体	腺病毒载体	1		NCT04436471 NCT04437875				
三叶草生物/GSK/Dynavax	重组蛋白	重组蛋白亚基(蛋白三聚体化平台)	2	0, 21days	NCT04405908				HIV, REV, Influenza
Vaxine Pty Ltd/Medytox	重组蛋白	Advax™佐剂重组蛋白	1		NCT04453852				
University of Queensland/CSL/Seqirus Imperial College London	重组蛋白	MF59佐剂重组蛋白	2	0, 28days	ACTRN12620000674932p				Nipah, 流感, 埃博拉, Lassa
军科院/沃森生物/艾博生物	RNA	mRNA	2	0, 14or0, 28days	ChiCTR2000034112				埃博拉; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
Medicago Inc.	VLP病毒颗粒	VLP	2	0, 21days	NCT04450004				
Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	重组蛋白	S-2P protein + CpG 1018	2	0, 28days	NCT04487210				感, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer

- 此外，国内还有多家公司或机构正在开展新冠疫苗研发，其中包括民海生物、华兰生物、沃森生物、万泰生物等传统疫苗企业。

临床前阶段部分新冠疫苗研发情况（国内）

技术平台	具体技术路线	研发机构	当前临床阶段
RNA	LNP-encapsulated mRNA cocktail encoding VLP	复旦大学/上海交通大学/RNA Cure Biopharma	临床前
RNA	LNP-encapsulated mRNA encoding RBD	复旦大学/上海交通大学/RNA Cure Biopharma	临床前
RNA	mRNA	同济大学/中国疾病预防控制中心/Stermina	临床前
RNA	LNP-mRNA	康希诺/Precision NanoSystems	临床前
灭活疫苗	灭活	民海生物	临床前
灭活疫苗	灭活	华兰生物	临床前
重组蛋白	Recombinant protein	翌圣生物	临床前
重组蛋白	COVID-19XWG-03 truncated S(spike)proteins	厦门万泰沧海生物/厦门大学/GSK	临床前
复制型病毒载体	流感病毒载体疫苗平台（DelNS1 LAIV）	厦门大学/香港大学/长春百克/华兰生物	临床前
mRNA	mRNA	西藏药业/斯微生物	临床前
未披露	未披露	沃森生物/泽润生物	临床前

数据来源：WHO, 东吴证券研究所

➤ 从目前进入三期临床的试验方案来看，大多采用2剂接种程序。考虑到此前CDE发布新冠疫苗研发指导原则，明确疫苗的保护持久性可通过上市后持续的人体试验或动物研究积累数据，同时考虑到新冠疫苗的急迫性，**我们预计2020年底前国内外将有新冠疫苗获批上市（暂不考虑俄罗斯的新冠疫苗）。**

进入临床阶段的部分新冠疫苗临床试验情况

临床注册号	机构	技术路线	临床阶段	入组人数	入组年龄	首次披露时间	地点	主要终点指标	对照品	接种程序	预计时间	
											主要指标完成时间	研究完成时间
NCT04456595	科兴生物	灭活	3期	8870	18岁以上	2020/7/2	巴西	1.两次接种免疫程序后COVID-19发病率（1年）；2.每次免疫后7天内的不良事件发生率；	安慰剂	2剂	2021/09	2021/10
NCT04400838	牛津大学/阿斯利康	腺病毒载体	3期	20000	5-12岁，18岁以上	2020/5/26	英国、巴西、南非	COVID-19病例数（6个月）	4价流脑结合	部分年龄段选择2剂，其他1剂	2021/08	2021/08
ChiCTR2000034780	武汉研究所/北京研究所/中科院	灭活	3期	15000	18岁以上	2020/7/18	阿联酋	评价接种2剂新型冠状病毒灭活疫苗14天后预防新型冠状病毒肺炎重症病例和死亡病例的保护效力	安慰剂	2剂	NA	NA
NCT04470427	Moderna/NIAID	mRNA	3期	30000	18岁以上	2020/7/31	美国	1.第二次给药后首次发生COVID-19的受试者数量（第2剂后2年） 2.发生导致退出的不良事件（AE）或医学上关注的AE（MAAE）的受试者数量（第2剂后2年） 3.发生局部和全身不良反应（AR）的受试者数量（第2剂后7天） 4.主动性不良反应数量（第2剂后28天）	安慰剂	第1、29天各接种1剂（100ug）	2022/10/27	2022/10/27
NCT04368728	BioNTech/辉瑞	mRNA	3期	32000	18-85岁	2020/7/31	英国、巴西、南非	COVID-19病例数（2年）	安慰剂	1剂/2剂（两种接种方案）	2021/6/28	2023/1/23
ChiCTR2000031781	康希诺/军科院	腺病毒载体	2期	500	18岁以上		中国	安全性和免疫原性	安慰剂	1剂		
NCT04466085	智飞生物/微生物所	重组蛋白	2期	900	18-59岁	2020/7/10	中国	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂/3剂（两种接种方案）		
NCT04470609	昆明所	灭活	1/2期	471	60岁以上	2020/7/14	中国	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04447781	Inovio	DNA	1/2期	160	19-64岁	2020/6/25	美国	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04463472	Osaka University/AnGes/Takara Bio	DNA	1/2期	30	20-65岁	2020/7/9	日本	安全性和免疫原性		2剂		
CTR / 2020/07/026352	Cadila Healthcare Limited	DNA	1/2期	1048	18-55岁	2020/7/13	印度	安全性和免疫原性	安慰剂	3剂		
NCT04445389	Genexine	DNA	1/2期	210	18-50岁	2020/6/24	韩国	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04471519	Bharat Biotech	灭活	1/2期	1125	12-65岁	2020/7/15	印度	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04436276	强生	非复制型病毒载体	1/2期	1045	18-55岁	2020/6/18	美国	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04480957	Arcturus/Duke-NUS	mRNA	1/2期	85	21-80岁	2020/7/22	新加坡	安全性和免疫原性	安慰剂	1剂		
NCT04368988	Novavax	重组蛋白	1/2期	131	18-59岁	2020/4/30	澳大利亚	安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		
NCT04473690	Kentucky Bioprocessing, Inc	重组蛋白	1/2期	180	18-70岁	2020/7/16		安全性和免疫原性	安慰剂	2剂		

数据来源：clinicaltrials, 东吴证券研究所

新冠疫苗已披露临床数据汇总



产品名称	公司	技术路径	研发进度	披露的临床数据	安全性	细胞免疫	体液免疫
AZD 1222	牛津大学/阿斯利康	腺病毒载体	三期	1/2期数据	没有报告与疫苗有关的严重不良事件，疲劳和头痛是最常见不良反应。其他副作用包括肌肉疼痛、疫苗接种部位疼痛、发冷和发烧等。	接种后7天出现细胞免疫，在接种后14天达峰，并在接种后第56天维持在高水平。第二次接种没有显著提高特异性细胞免疫反应。	<ul style="list-style-type: none"> 接受一剂疫苗后，中和抗体水平在28天达峰，并在接种后56天仍维持在高水平。 在两次接种疫苗的受试者中，中和抗体水平显著高于一剂接种者。 接种后28天，91%接种一剂受试者和100%接种两剂受试者中观察到了中和抗体。
BNT 162	BioNtech/辉瑞	mRNA	三期	1/2期数据 (BNT161)	最常见副作用是轻度至中度疼痛，10μg或30 μg剂量受试者在第二次剂量后更常出现低级发热，8.3%的10ug组和75%的30ug组出现38°C的发热。	可诱导针对RBD区域高水平细胞免疫应答，接受两剂疫苗的受试者均产生CD4+T细胞应答，其中29人产生了CD8+T细胞应答。	<ul style="list-style-type: none"> 第二次接种后，疫苗产生剂量依赖性高水平中和抗体，接种第43天后，剂量50ug的疫苗接种者的中和抗体滴度达到COVID-19恢复期患者的3倍以上。 在第28天第二次注射后观察到血液中RBD结合IgG抗体浓度升高，分别比COVID-19幸存者血清中IgG浓度高8倍和46.3倍。 接受最高单剂量治疗组在21天后，RBD结合IgG浓度和中和滴度也高于恢复期血清，分别高出3倍和0.35倍。
mRNA-1273	Moderna	mRNA	三期	1期数据	超过一半受试者发生疲劳、发冷、头痛、肌痛等。二次疫苗接种后，全身不良反应更为常见，但总体安全耐受。	第二次接种后，mRNA-1273引起Th1偏倚的CD4阳性T细胞应答，而Th2偏倚的CD4阳性T细胞应答无显著升高。	<ul style="list-style-type: none"> 两次接种后，mRNA-1273引起高水平中和抗体免疫反应。第43天时，所有评价受试者中观察到中和抗体活性 (PRNT)。在100μg剂量下，几何平均滴度水平是参比康复患者血清 (n=3) 中观察到水平的4.1倍。 第二次接种后，在所有剂量队列的受试者中检测到PsVNA中和抗体滴度。100μg剂量下第57天的几何平均滴度比恢复期血清 (n=38) 中观察到的滴度高2.1倍。
Ad5-nCoV	康希诺	腺病毒载体	准备三期	2期数据	72% (高剂量组) 和74% (低剂量组) 受试者报告出现不良事件，其中3级不良事件出现几率为9% (高剂量组) 和1% (低剂量组)，没有严重不良事件出现。	中剂量组和低剂量组细胞免疫 (IFN γ-ELISpot) 的反应率分别为90%和88%。	<ul style="list-style-type: none"> 接种后第28天，中剂量组的ELISA抗体峰值为656.6，低剂量组的ELISA抗体峰值为571，两个剂量组的血清抗体阳转率分别为96%和97%；从ELISA抗体水平来看，高剂量组略高于低剂量组，说明低剂量组单针可以激发体液免疫应答。高低剂量组中和抗体几何平均滴度 (GMT) 分别为19.5和18.3。
Coronavac	科兴生物	灭活	三期	2期数据	大多数的不良反应都属于征求意见范畴，而且严重程度较轻。注射部位疼痛是最常见的报告症状。未见3级不良反应及疫苗相关急性心肌梗死的报道。	NA	<ul style="list-style-type: none"> 具有良好的免疫原性，剂量<3ug时在第0/14天和第0/28天组的血清转化率分别为92.4%和97.4%。两剂疫苗接种后28天，在98种不同剂量和疫苗接种计划中，Nab水平从23.8到65.4不等。
COV ID-19灭活疫苗	中生集团	灭活	三期	2期数据	接种疫苗7天内，320名试验对象中有48位参与者报告了不良反应，均为轻微、短暂和自限式的，不需进行任何治疗。注射后第8至28天未报告其他不良反应，研究中也无任何与疫苗有关的严重不良事件发生。	NA	<ul style="list-style-type: none"> 接种三次疫苗后14天，低、中、高剂量的疫苗在志愿者中诱导产生的血清中和抗体几何平均滴度分别为316, 206和297，大多数试验参与者在I期试验中第二次注射后开始产生抗体反应，而在第三次注射后的14天抗体保持高水平；接种两次中剂量疫苗后14天，疫苗在志愿者中诱导产生的血清中和抗体几何平均滴度分别为121和247。

数据来源：公司公告，公司官网，东吴证券研究所

目前进入三期的入组人群年龄：

- ✓ 1) 科兴生物：18岁以上；2) 牛津大学：2-15岁，18岁以上；3) 国药集团：18岁以上；4) bioNtech：18-85岁；

国内市场测算：

- ✓ 目标人群：假设获批年龄段为18岁以上，国内目前人群数量约9亿人；
- ✓ 接种剂次：每人2剂次；
- ✓ 渗透率：50%；
- ✓ 价格：50元/支；利润：15元/支
- ✓ 市场规模： $9亿 \times 2 \times 50\% \times 50元 = 450亿元$ ；
- ✓ 对应利润为 $15元/支 \times 9亿 \times 2 \times 50\% = 135亿元$ 。

国内市场敏感性分析（亿元）

	30%	40%	50%	60%	70%
10	54	72	90	108	126
30	162	216	270	324	378
50	270	360	450	540	630
70	378	504	630	756	882
90	486	648	810	972	1134

国外市场敏感性分析（亿美元）

	10%	15%	20%	25%	30%
5	40	60	80	100	120
8	64	96	128	160	192
10	80	120	160	200	240
12	96	144	192	240	288
15	120	180	240	300	360

海外市场假设：

- ✓ 目标人群：40亿
- ✓ 接种剂次：每人2剂次；
- ✓ 渗透率：20%；
- ✓ 价格：10美元/支；
- ✓ 市场规模： $40亿 \times 2 \times 20\% \times 10美元 = 160亿美元$ 。

风险提示：以上为东吴医药团队预测，仅供参考，未来或存在定价及接种量不及预期的风险。

- 一、新冠疫苗市场关心的几点方面**
- 二、相关投资标的梳理**
- 三、附录一：新冠疫苗不同技术路线对比**
- 四、附录二：部分新冠疫苗临床数据详解**
- 五、风险提示**

核心观点

- 2020年8月7日，公司与阿斯利康签署《约束性交易条款清单》，独家授权公司在内地的ChAdOx1腺病毒载体新冠疫苗（AZD1222）研发、生产及商业化，公司确保在2020年底前拥有至少每年生产1亿剂许可产品的产能，在2021年底前拥有至少每年生产2亿剂许可产品的产能。
- **基于本次合作，公司在新冠疫苗上的布局进度大幅提前。** 1) 阿斯利康新冠疫苗在海外已进入临床3期阶段，同时也是海外较早进入3期临床阶段的新冠疫苗，1/2期临床数据显示该产品具有较好的免疫原性和安全性，阿斯利康已与多个国家签署新冠疫苗采购协议。我们认为公司获得授权后，与国内其他新冠疫苗研发公司相比，在临床进度、成本等方面都具有显著优势。 2) 此外，公司的疫苗产品管线丰富，阿斯利康在国际市场上销售渠道极强，同时阿斯利康在国内本土化较为成功，我们认为本次合作为将来公司与阿斯利康建立更深层次合作建立良好基础。
- **公司为国内在研疫苗产品最丰富的民营企业。** 在重磅品种方面：1) 百白破-Hib四联苗：已上市，独家品种；同时正向五联苗、六联苗、七联苗进行升级；2) 13价肺炎结合疫苗：超重磅品种，目前已纳入优先审评，预计2021年上半年有望获批；3) 冻干人二倍体狂犬：国内进度仅次于康华生物，为狂犬疫苗未来接种的主流品种。
- **盈利预测与估值**
- 预计2020-2022年归母净利润为8.3亿元/13.5亿元/20.9亿元，对应PE为167/102/66倍，公司为持续成长性最强疫苗上市公司，通过自研+对外合作，公司目前已构建国内最丰富的疫苗产品梯队，多个重磅产品即将获批上市，公司业绩将迎来快速成长阶段，中长期看好公司发展逻辑，维持“买入”评级。

风险提示：四联苗放量不及预期的风险；研发失败的风险。

投资逻辑

- **新冠疫苗**：2020年6月19日，公司与中科院微生物所合作研发的新冠疫苗（重组蛋白）拿到临床批件；7月10日，该产品进入临床二期阶段，目前在国内的研发进度处于国内第一梯队，仅次于国药集团和科兴生物的灭活疫苗。我们认为基于重组蛋白技术路线，预计公司的新冠疫苗在产能和成本上均优势明显。
- **自产和代理品种市场空间巨大。** 1) 三联苗和结核防治产品线均为10亿利润量级重磅产品。结核预防产品线：为全球首创，结核病防治市场空间巨大，微卡疫苗+EC有望成为重磅品种，2025年净利润或达15亿元。AC-Hib三联苗：2025年净利润或达10亿元；2) 短期内HPV和五价轮状疫苗等代理品种将驱动公司业绩爆发。公司销售能力为国内疫苗企业中最强，覆盖接种点网络最广，国内HPV疫苗渗透率目前依然较低，国产HPV疫苗上市短期内对公司影响较小，预计未来3年代理HPV仍供不应求，2021年HPV疫苗峰值净利润或达36亿元；五价轮状疫苗：目前正快速放量，2023年利润峰值或达5亿元。
- **研发管线进度不断推进，2020年迎来众多催化剂。** 公司管线中有多个重磅产品：1) 15价肺炎疫苗：一期临床已完成，预计2020年启动三期临床入组，该产品目前为国内最高价，预计为10亿净利润量级产品；2) 人二倍体狂犬疫苗：预计2020年完成三期临床，有望在2021年报产；3) 四价流感疫苗：目前处于临床三期阶段，预计2021年有望报产；4) 四价流脑结合疫苗：二期临床完成，预计2020年完成三期临床；5) 四家诺如病毒疫苗：临床准备中，全球独家产品；6) 组分百白破：临床准备中；

盈利预测与投资建议

- 预计公司2020-2022年归母净利润分别为33.3/42.8/56.1亿元，当前市值对应PE为65倍/50倍/37倍，维持“买入”评级。

风险提示：代理业务被取消的风险；市场竞争加剧的风险；研发失败的风险。

投资逻辑：

- **新冠疫苗**：2020年6月28日，公司和艾博生物合作的新冠疫苗（mRNA）取得临床批件，目前该产品处于一期临床阶段，该产品为国内首个取得临床批件的mRNA新冠疫苗，临床前数据显示，在小鼠和非人灵长类动物模型中，该疫苗能够激发免疫反应，诱导产生中和抗体，且热稳定性良好（室温下储存一周后可实现高表达）。
- **13价肺炎疫苗下半年有望快速放量，HPV疫苗即将进入兑现期**：公司的产品为国内首个国产13价肺炎疫苗，于2019年12月底获批上市，于2020年4月22日实现首针接种；2020上半年，公司的13价肺炎疫苗获得约120万剂的批签发，其中预冲剂型的13价肺炎疫苗在2020上半年实现营业收入1.12亿元，截止目前，公司的13价肺炎疫苗已在全国22个省（自治区、直辖市）获得准入，并在20个省（自治区、直辖市）实现销售，随着近期公司13价肺炎疫苗市场准入加速，我们预计下半年13价肺炎疫苗有望实现快速放量，全年或有望实现300万支销量。在HPV疫苗方面，公司的2价HPV疫苗于2020年6月中旬获得NPMA受理，9价HPV疫苗临床试验稳步推进中。
- **盈利预测**：根据Wind一致预期，预计2020-2022年业绩为9.9亿/15.3亿/20.5亿元，对应当前市值PE为100/65/49倍，建议关注。
- **风险提示**：13价肺炎疫苗放量不及预期的风险；研发失败的风险。

- 一、新冠疫苗市场关心的几个方面
- 二、相关投资标的梳理
- 三、风险提示
- 四、附录一：新冠疫苗技术路线对比
- 五、附录二：新冠疫苗临床数据詳解

- 研发失败的风险；
- 产品定价不及预期的风险；
- 疫苗接种需求量不及预期的风险；

- 一、新冠疫苗市场关心的几个方面
- 二、相关投资标的梳理
- 三、风险提示
- 四、附录一：新冠疫苗技术路线对比
- 五、附录二：新冠疫苗临床数据詳解

- 疫苗研发目前的五条技术路线，包括灭活疫苗、基因工程重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗、减毒流感病毒疫苗载体疫苗。

新冠临床技术路线对比

路径	原理	国内代表企业	国际代表企业	优点	缺点
灭活疫苗	先对病毒或细菌进行培养，然后用加热或化学剂(通常是福尔马林)将其灭活。灭活疫苗即可由整个病毒或细菌组成，也可由它们的裂解片段组成为裂解疫苗	中生集团武汉所、中生集团北京所、科兴生物、康泰生物等	Bharat Biotech等	安全有效、简单方便	生产过程复杂、生产周期长、需要多次接种、需要佐剂辅助
基因工程重组亚单位疫苗	使用DNA重组生物技术，将保护性抗原基因在原核或真核细胞中表达，并以基因产物—蛋白质或多肽，经纯化后而制得的疫苗	智飞生物等	Novavax等	安全有效、副作用小、产量高	生产过程复杂、需要佐剂辅助
腺病毒载体疫苗	以腺病毒作为载体，将保护性抗原基因重组到腺病毒基因组中，使用能表达保护性抗原基因的重组腺病毒制成疫苗	军科院/康希诺	牛津大学/阿斯利康	免疫性好、对人致病性低、滴度高，可有效增值，可快速放量	人群中普遍存在针对常见的人血清型腺病毒的中和抗体，削弱相应腺病毒载体诱导的免疫反应
核酸疫苗	核酸疫苗是将编码某种抗原蛋白的外源基因(DNA或RNA)直接导入动物体细胞内，并通过宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白，诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答	沃森生物/苏州艾博等	Moderna、BioNTech/辉瑞、Inovio/康泰生物/艾棣维欣	研发设计所需时间较短、制备简单	该方法未被验证过
减毒流感病毒疫苗	利用流感病毒作为载体，携带冠状病毒抗体蛋白，人工致弱或自然筛选弱毒株培养后制备	华兰生物等	--	免疫力强、作用时间长	具有潜在的致病危险、人体中可能存在相应的流感病毒抗体、该方法未被验证过

数据来源：药智网，东吴证券研究所

- 人类公认最早的疫苗为牛痘疫苗，其属于减毒活疫苗，国内现有的减毒活疫苗包括：卡介苗、脊灰活疫苗（OPV）、麻腮风疫苗、水痘疫苗等。
- **技术原理**：从野毒株或致病病毒衍生而来，经典筛选方法是将毒株在实验室反复传代，逐步获得对人体致病力降低的减毒株。
- **优点**：1) 模拟病毒的自然感染，免疫效果好，免疫应答速度快，可产生体液免疫和细胞免疫，预防效果通常优于非活疫苗，一般只需要接种一剂次；2) 生产成本不高，相比灭活更易量产。
- **缺点**：1) **研发周期长**，合格的候选株往往要经过多种细胞培养、多次传代以及多次试验才能获得，对于新冠疫情来说，研发时间相对较久；2) **毒株关键指标-残余毒力评估难度大**；3) 即使研发成功，也存在疫苗衍生株传播的可能性，即个别减毒株接种者（往往是免疫缺陷者）体内发生变异重组后，导致未接种者感染；4) 研发和生产过程涉及病毒培养，对生物安全要求较高，存在一定生物安全风险。
- **由于传统减毒活疫苗研发费时费力，近年来相关的疫苗开发很少有应用。**
- **新冠疫苗研发进展**：目前国外仅有Indian Immunologicals等少数几个公司正在开发减毒活疫苗，目前尚处于临床前阶段。

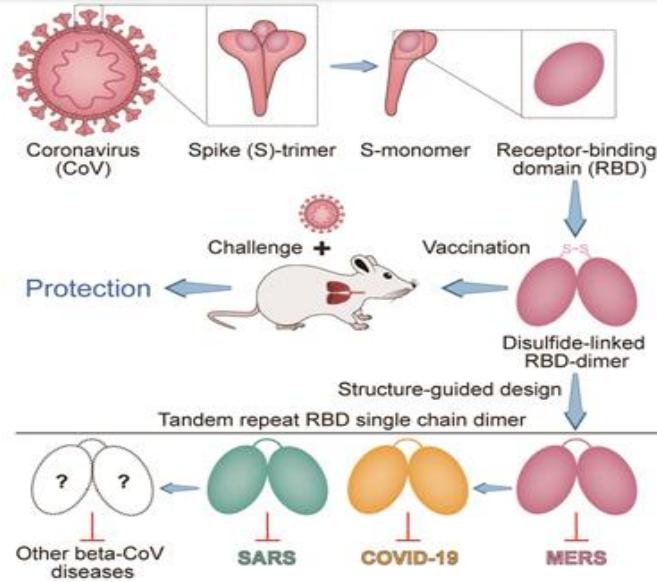
- **代表产品：**狂犬病疫苗、脊灰灭活疫苗（IPV）、手足口病疫苗等。
- **技术原理：**在细胞基质上对病毒进行培养，然后用物理（加热）或化学（通常采用甲醛溶液或者β-丙内酯）方法将具有感染性的完整病毒杀死，使其失去致病力而保留抗原性。
- **优点：**1) 技术相对成熟，只要成功分离并筛选出免疫原性合格且可以在细胞上进行培养的毒株，并能够应用于规模化生产即可；2) 质控点和评价方法明确。
- **缺点：**1) 生产过程需要进行细胞和病毒培养、建立毒株以及作为基质的细胞株的多级种子库，因此实现产能迅速放大存在一定难度；2) 灭活过程会影响其免疫原性，一般需要多次接种才能产生足够保护力的抗体；3) 研发和生产过程涉及病毒培养，对生物安全要求较高，存在一定生物安全风险；4) 成分较为复杂，不良反应较大；
- **新冠疫苗研发进展：**灭活新冠疫苗研发进展最快的是科兴生物和武汉所，目前已进入临床三期阶段。此外，国内还有康泰生物、华兰生物等多家公司的灭活疫苗处于临床前阶段。

- **代表产品**：乙肝疫苗、戊肝疫苗、HPV疫苗等。
- **技术原理**：基于已发布的病毒基因序列，将病毒目的抗原基因构建在表达载体上，再转化到细菌、酵母、哺乳动物或昆虫细胞中，诱导表达出抗原蛋白，最后纯化后制成疫苗。
- **优点**：1) 安全性高，除了部分评价工作，生产及研发无需高等级生物实验室；2) 生产工艺确定，易于大规模生产。
- **缺点**：利用不同表达系统表达病毒部分蛋白作为抗原，所表达蛋白三维结构与病毒蛋白天然构想可能存在差异，其最终的免疫原性至关重要，为解决免疫原性问题，病毒类重组蛋白疫苗通过病毒样颗粒（VLP）构建技术或添加疫苗佐剂，如微生物所/智飞生物的重组蛋白新冠疫苗采用了佐剂技术。
- **新冠疫苗研发进展**：国内重组蛋白疫苗进展最快的是智飞生物，目前已进入临床二期阶段，三叶草生物目前正在开展一期临床；国外方面，Novavax公司的重组蛋白疫苗进入1/2期临床。

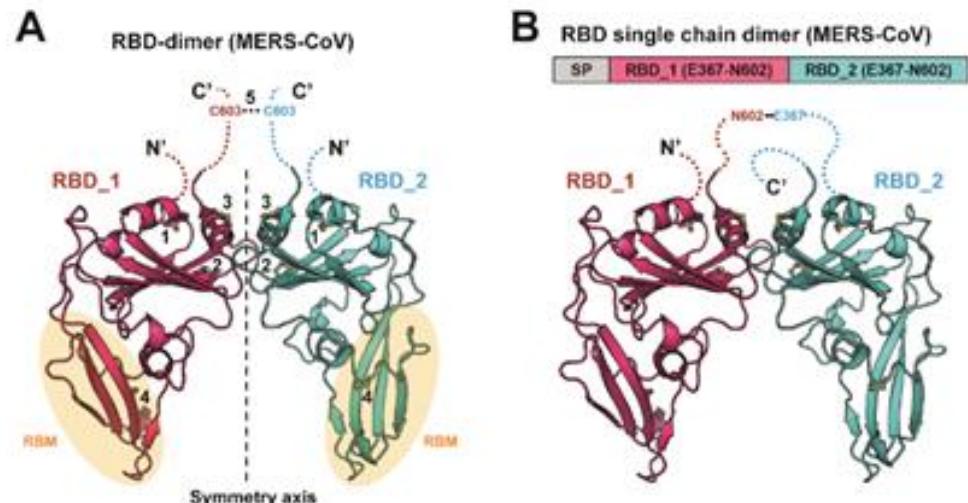
例：微生物所灭活疫苗技术原理（智飞生物）

- 高福团队构建了MERS冠状病毒 RBD二聚体抗原，发现这种通过二硫键连接的RBD二聚体与传统的单体形式相比，能诱导产生更高的中和抗体，团队基于结构进一步优化了二聚体蛋白设计，获得了一种串联重复的RBD单链二聚体（RBD-sc-dimer）。
- 基于这种设计策略在MERS疫苗中取得的成功，高福团队也将此策略运用于COVID-19病毒疫苗设计上。

微生物所针对β冠状病毒的通用疫苗策略



MERS冠状病毒RBD二聚体结构以及串联重复RBD单链二聚体设计策略



数据来源：中国科学院微生物所，东吴证券研究所

- **代表产品**：埃博拉病毒疫苗（康希诺）。
- **技术原理**：使用活病毒作为载体，将编码外源性抗原的基因通过病毒载体呈递到宿主细胞，使得抗原在宿主中进行表达并诱导产生相应的免疫应答。
- **研究较多的腺病毒载体**：腺病毒、细小病毒（如腺相关病毒）、副粘病毒（如麻疹病毒、新城疫病毒或人副流感病毒）
- **优点**：1) 可诱导产生强烈免疫应答（体液免疫和细胞免疫），通常不需要额外的佐剂；2) 接种方便，除了肌肉接种，还可鼻腔、皮内和口服接种；
- **缺点**：1) 某些载体病毒可能存在潜在的宿主基因整合能力，需要在临床前和临床阶段仔细评估；2) 如果病毒载体是来自能够感染人的病毒，比如麻疹、流感、腺病毒等，可能因为原有的中和抗体或者免疫记忆，对病毒载体免疫原性产生影响，从而最终影响疫苗的保护效果（预存免疫）。
- **新冠疫苗研发进展**：国内方面，康希诺/军科院的腺病毒载体新冠疫苗完成了临床II期，正计划开展三期临床试验，厦门大学/香港大学/华兰生物/长春百克合作的减毒流感病毒载体（DelNS1 LAIV）新冠疫苗目前处于临床前优化阶段。国外方面，阿斯利康/牛津大学正在开展三期临床试验。

技术路线五：核酸疫苗（包括DNA、RNA疫苗）

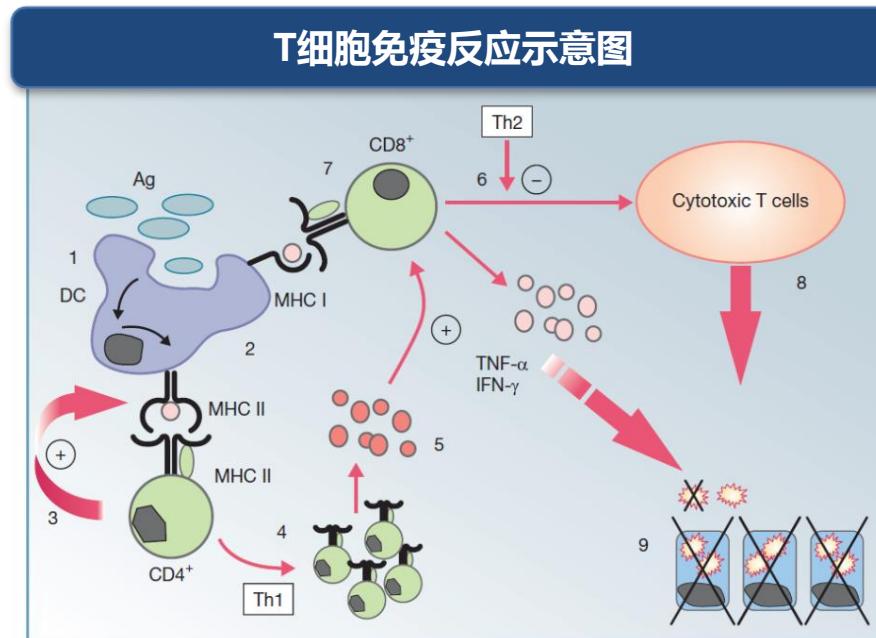


- **代表产品**：全球尚无成功上市的人用核酸疫苗。
- **技术原理**：疫苗成分不是基因表达产物或重组微生物，而是基因本身。其原理是将含有编码抗原基因的真核表达质粒DNA直接接种到机体内，被体细胞摄取并转录翻译，表达出相应的抗原。DNA疫苗一般通过肌肉注射或基因枪（一种将DNA吸附于细微的金颗粒表面通过高压气流将DNA导入机体皮下的方式）导入机体后，或是被局部的上皮细胞、肌细胞通过内吞的方式将质粒DNA摄入胞内表达；或是DNA直接被组织局部的抗原提呈细胞（APC）吞入。未被摄取的游离DNA多数可被降解，少数可能随循环系统而进入淋巴结或脾中，被那里的APC摄取进入下一步的表达、加工和抗原提呈阶段。
- **优点**：1) 核酸疫苗安全性好，可在同一个质粒载体上克隆多个目的基因从而达到一种疫苗预防多种疾病的效果，更重要的是它模拟了自然状态下机体感染外源性病原微生物后在体内表达抗原及诱生免疫反应的过程。2) 外源性基因可长时间存在于体内，并不断表达外源性蛋白，因此可不断刺激免疫系统，使之产生强而持久的免疫应答。3) 不同的疫苗所需生产、纯化和验证方法都是相同的，更重要的是核酸疫苗的生产原料主要依赖于化学合成，大规模生产更容易；不同核酸疫苗制造所需的设备设施相同，研发、生产和生产线建设相对其他路线所需时间大幅减少。
- **缺点**：存在的问题是外源核酸是否会整合到染色体中引起癌变，能否引起免疫病理作用，目前RNA疫苗的安全性理论上市优于DNA疫苗的（无需进入细胞核）。

- **技术原理**：将体外合成的mRNA直接递送到体内，由体内的细胞翻译成抗原蛋白，达到激活免疫系统，引起特异性免疫的效果。
- **技术难点**：mRNA疫苗能够顺利被递送到细胞内是其发挥作用的前提，但裸露的mRNA直接进入体内会被降解；其次，mRNA需要穿过带负电荷的磷脂双分子层的细胞膜才能进入细胞内，而裸mRNA作为一种分子量较大且带负电荷的分子，如何实现高效的mRNA传递是技术上的最大难题。
- **递送装置选择**：目前常见的是利用载体辅助mRNA的递送，常用载体包括树突细胞、鱼精蛋白、脂质体和高分子载体等，其中脂质纳米粒载体目前是mRNA最常用的载体之一，此外，也有使用物理方法辅助mRNA穿透细胞膜的，比如电基因枪、电穿孔法等。
- **新冠疫苗研发进度**：目前海外进入三期临床阶段的三个新冠疫苗，除了牛津大学/阿斯利康采用的是腺病毒载体技术路线，BioNtech/辉瑞和Moderna均采用的是mRNA技术路线，国内方面，mRNA新冠疫苗研发进度最快的是艾博生物/沃森生物的mRNA新冠疫苗，目前已经进入临床一期阶段。

- 一、新冠疫苗市场关心的几个方面**
- 二、相关投资标的梳理**
- 三、风险提示**
- 四、附录一：新冠疫苗技术路线对比**
- 五、附录二：新冠疫苗临床数据详解**

- **体液免疫**：人体免疫反应本身包含了多种效应机制，其中通过B淋巴细胞产生的抗体能够特异性结合病原体产生的毒素或者抗原，帮助清除细胞外的病原体，这一免疫反应通常称为体液免疫反应（humoral immunity）。
- **细胞免疫**：T细胞的免疫反应可以分为两大类（CD8阳性T细胞反应和CD4阳性T细胞反应），CD8阳性T细胞能够减弱、控制和清除细胞内的病原体（包括直接杀死受到感染的细胞、释放抗菌的细胞因子），CD4阳性T细胞可以通过多种方式帮助细胞外和细胞内病原体的清除，**目前关于细胞免疫在新冠疫苗预防中起到的作用的研究愈发得到重视**。



数据来源：Cell, 东吴证券研究所

- 选用载体：**人源5型腺病毒 (Ad5，非复制型)**
- 临床方案：**II期临床入组508名受试者，18岁以上人群，其中高剂量组253人（55岁以上占13%），低剂量组129人（55岁以上占13%），对照组126人（安慰剂）。剂次：一针。**
- 临床试验结果：
- **体液免疫方面**，接种后第28天，高剂量组的ELISA抗体峰值为656.5，低剂量组的ELISA抗体峰值为571，两个剂量组的结合抗体阳转率分别为96%和97%，**中和抗体阳转率分别为59%和47%**；从ELISA抗体水平来看，高剂量组略高于低剂量组，说明低剂量组单针可以激发体液免疫应答。高、低剂量组**中和抗体几何平均滴度 (GMT)**分别为**19.5**和**18.3**。
- **细胞免疫方面**，中剂量组和低剂量组IFN γ -ELISpot的反应率分别为90%和88%。

试验分组

	Vaccine at 1×10^{11} vp (n=253)	Vaccine at 5×10^{10} vp (n=129)	Placebo (n=126)
Age, years			
18-44	152 (60%)	80 (62%)	77 (61%)
45-54	67 (26%)	32 (25%)	35 (28%)
≥ 55	34 (13%)	17 (13%)	14 (11%)

高剂量和低剂量疫苗后28天时志愿者的RBD结合抗体和中和抗体水平

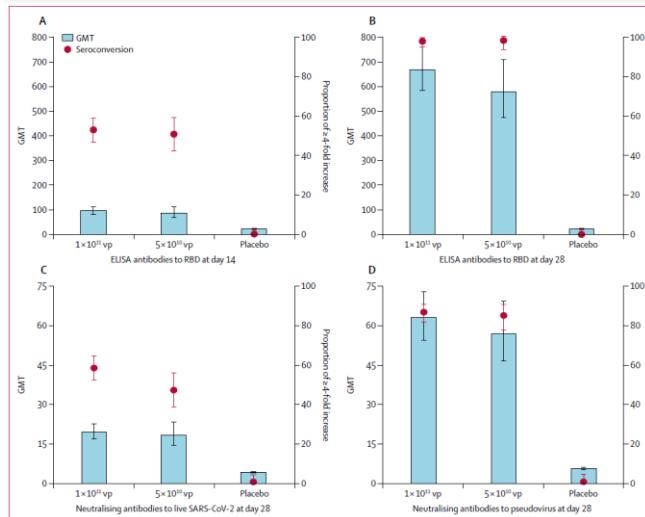


Figure 2: Specific antibody responses to RBD, neutralising antibodies to live severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pseudovirus post vaccination

接种疫苗后患者的T细胞免疫反应

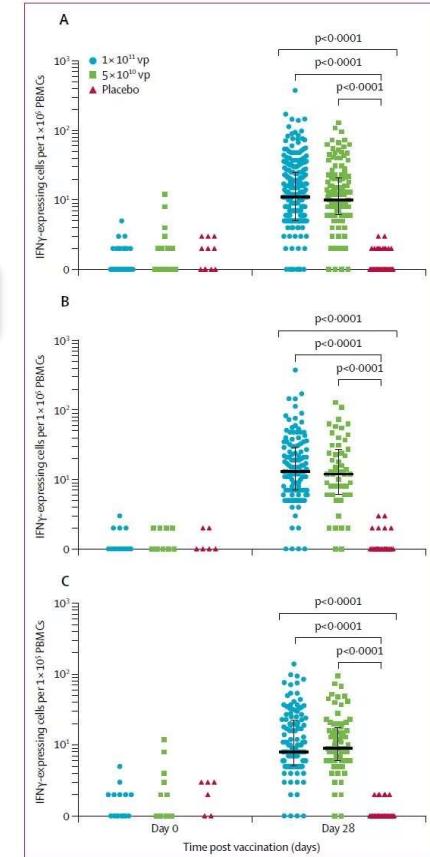


Figure 3: Specific T-cell responses measured by ELISpot

数据来源：The lancet, 东吴证券研究所

➤ **安全性**：72%（高剂量组）和74%（低剂量组）的志愿者报告出现不良事件，其中3级不良事件出现的几率为9%（高剂量组）和1%（低剂量组），没有严重不良事件出现。

➤ **关于预存免疫的讨论**：体内已对Ad5产生高水平中和抗体的志愿者，以及年龄较大的志愿者对新冠疫苗的抗体响应相对不良（但仍然高于安慰剂），但细胞免疫应答并没有受到影响。**对于这些存在预存免疫的受试者来说，可能需要再接种一剂疫苗。**

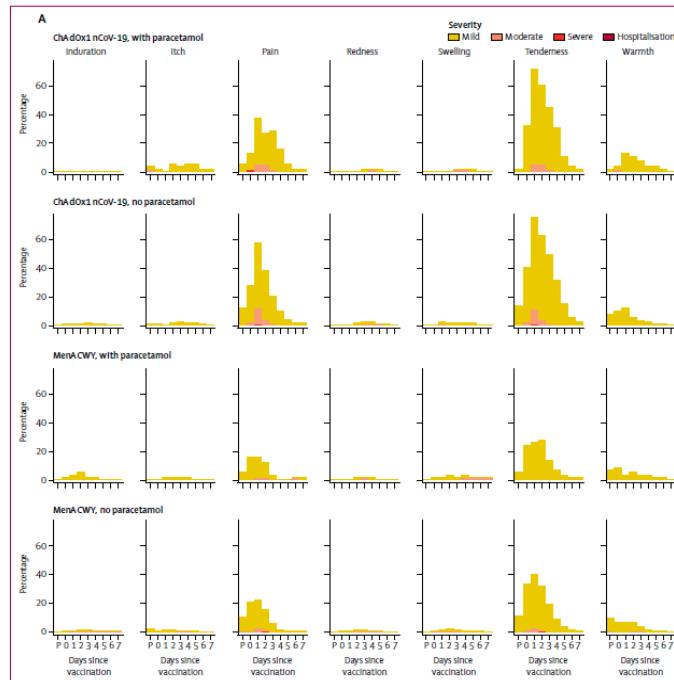
疫苗接种后不良反应情况

	Vaccine at 1×10^{13} vp (n=253)	Vaccine at 5×10^{13} vp (n=129)	Placebo (n=126)	p value
Solicited adverse reactions within 14 days				
Any	183 (72%)	96 (74%)	46 (37%)	<0.0001
Grade 3	24 (9%)	1 (1%)	0	<0.0001
Injection site adverse reactions				
Pain	145 (57%)	72 (56%)	11 (9%)	<0.0001
Induration	12 (5%)	2 (2%)	0	0.014
Grade 3 induration	2 (1%)	0	0	0.75
Redness	5 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	0.81
Swelling	10 (4%)	5 (4%)	0	0.049
Grade 3 swelling	1 (<1%)	0	0	1.0
Itch	14 (6%)	3 (2%)	0	0.0075
Systemic adverse reactions				
Fever (all grades)	82 (32%)	21 (16%)	12 (10%)	<0.0001*
Grade 3 fever	20 (8%)	1 (1%)	0	0.0001†
Headache	73 (29%)	36 (28%)	17 (13%)	0.0031
Grade 3 headache	2 (1%)	0	0	0.75
Fatigue	106 (42%)	44 (34%)	21 (17%)	<0.0001
Grade 3 fatigue	1 (<1%)	0	0	1.0
Vomiting	4 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0.88
Diarrhoea	19 (8%)	10 (8%)	4 (3%)	0.22
Muscle pain	39 (15%)	23 (18%)	3 (2%)	0.0002
Grade 3 muscle pain	1 (<1%)	0	0	1.0
Joint pain	34 (13%)	13 (10%)	4 (3%)	0.0074
Grade 3 joint pain	1 (<1%)	0	0	1.0
Oropharyngeal pain	22 (9%)	7 (5%)	6 (5%)	0.27
Cough	12 (5%)	2 (2%)	3 (2%)	0.24
Nausea	20 (8%)	6 (5%)	4 (3%)	0.14
Hypersensitivity	0	0	2 (2%)	0.061
Dyspnoea	1 (<1%)	0	0	1.0
Grade 3 dyspnoea	1 (<1%)	0	0	1.0
Appetite impaired	27 (11%)	7 (5%)	3 (2%)	0.0089
Syncope	1 (<1%)	1 (1%)	0	1.0
Mucosal abnormality	2 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	0.65
Pruritus	6 (2%)	4 (3%)	6 (5%)	0.40
Unsolicited adverse reactions within 14 days				
Any	19 (8%)	7 (5%)	7 (6%)	0.65
Grade 3	1 (<1%)	0	0	1.0
Overall adverse events within 28 days				
Any	196 (77%)	98 (76%)	61 (48%)	<0.0001

数据来源：The lancet, 东吴证券研究所

- **选用载体：黑猩猩腺病毒（ChAdOx1，非人源，非复制型）**
- **临床方案：**1/2期临床入组了1077名18-55岁受试者，实验组543人（ 5×10^{10} 病毒颗粒），对照组534人（对照品：ACYW脑膜炎结合疫苗），其中有10个受试者打2针疫苗（间隔28天）。
- **安全性方面：**在早期临床试验中，没有报告与疫苗有关的严重不良事件。疲劳和头痛是最常见的不良反应。其他的副作用包括肌肉疼痛、疫苗接种部位疼痛、发冷和发烧等。

接种疫苗后7天的局部和全身不良反应



(Figure 1 continues on next page)

接种疫苗后7天的局部和全身不良反应（接种两次的10人临床数据）

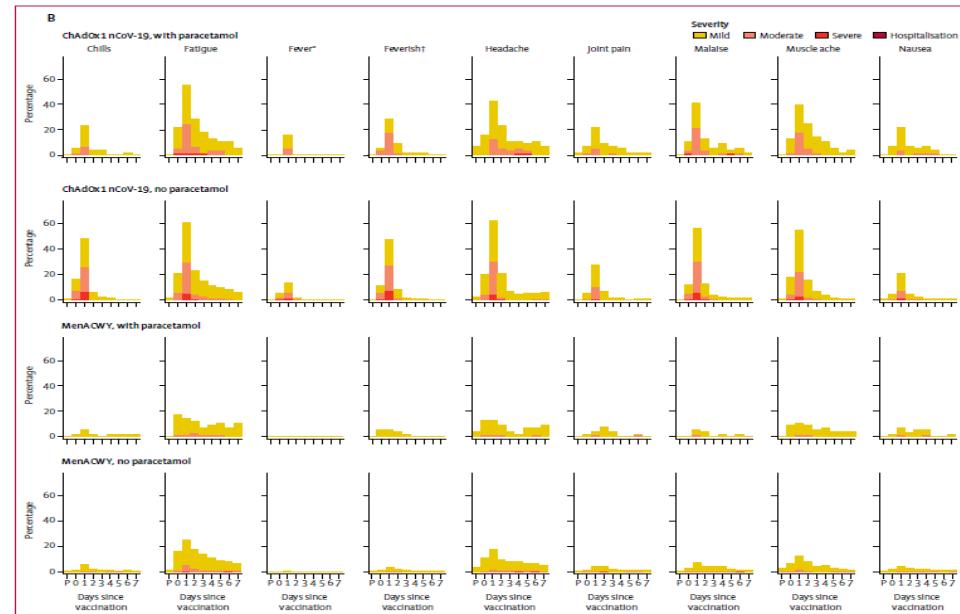


Figure 1: Solicited local (A) and systemic (B) adverse reactions in first 7 days after vaccination as recorded in participant symptom electronic diaries. Day 0 is the day of vaccination. P=60-min post-vaccination observation period in the clinic. MenACWY=meningococcal group A, C, W-135, and Y conjugate vaccine. * Mild: 38.0°C to <38.5°C; moderate: 38.5°C to <39.0°C; severe: ≥39.0°C. !Self-reported feeling of feverishness.

数据来源：The lancet, 东吴证券研究所

体液免疫方面：

- ✓ 疫苗在28天内引起了抗体反应，并在14天内引起T细胞免疫反应。在接受一剂疫苗后，针对S蛋白的抗体水平在28天达峰（157单位），并在接种后56天仍维持在高水平（119单位）。在两次接种疫苗的受试者中，针对S蛋白的抗体水平显著高于一剂接种者（第56天维持在639单位）。

细胞免疫方面：

- ✓ 受试者在接种后7天出现了细胞免疫，这一反应在接种后14天达峰，并在接种后第56天维持在高水平。不过，第二次接种虽然提高了抗体免疫反应，但没有显著提高特异性细胞免疫反应。

接种疫苗的志愿者的刺突蛋白特异性抗体水平

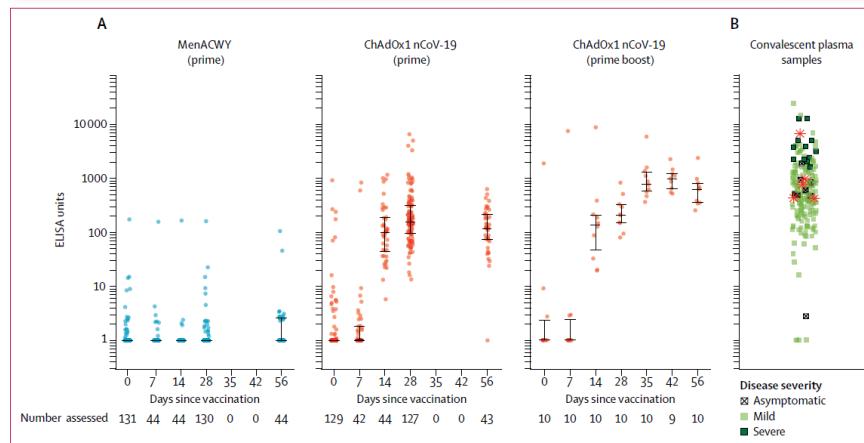


Figure 3: SARS-CoV-2 IgG response by standardised ELISA to spike protein in trial participants (A) and in 180 convalescent plasma samples from 172 patients with PCR-confirmed COVID-19 and eight asymptomatic health-care workers (B). Error bars show median (IQR). Participants in the prime boost group received their second dose at day 28. Lower limit of quantification is 1 ELISA unit. Red stars in panel B show five samples also tested on the Marburg VN assay (see figure 4). MenACWY=meningococcal group A, C, W-135, and Y conjugate vaccine. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

接受疫苗接种后志愿者的T细胞免疫反应

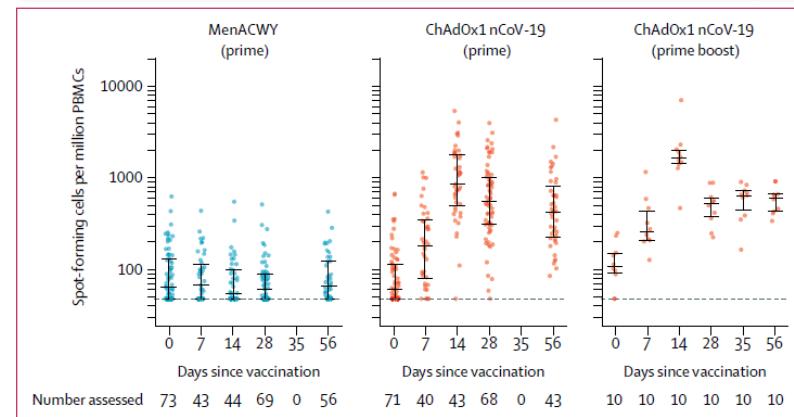


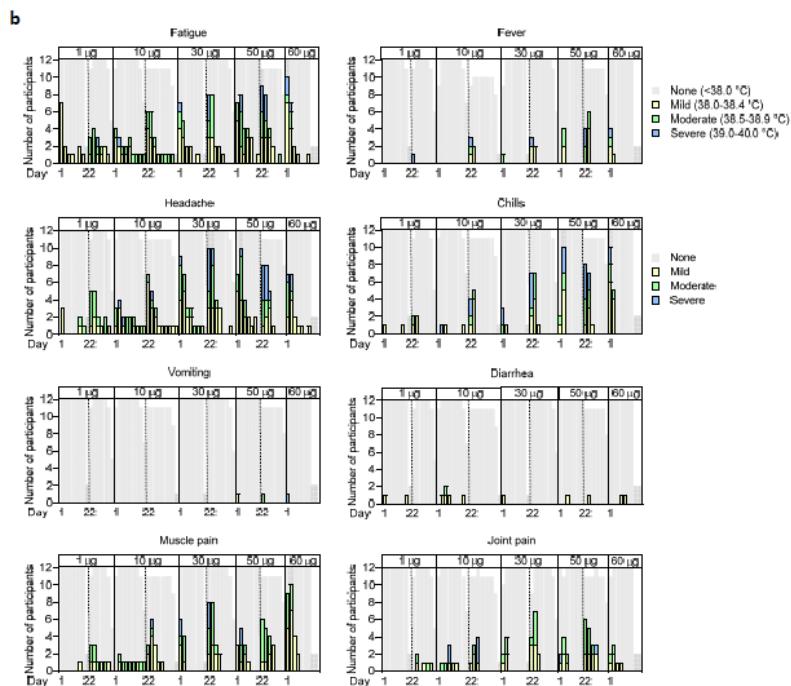
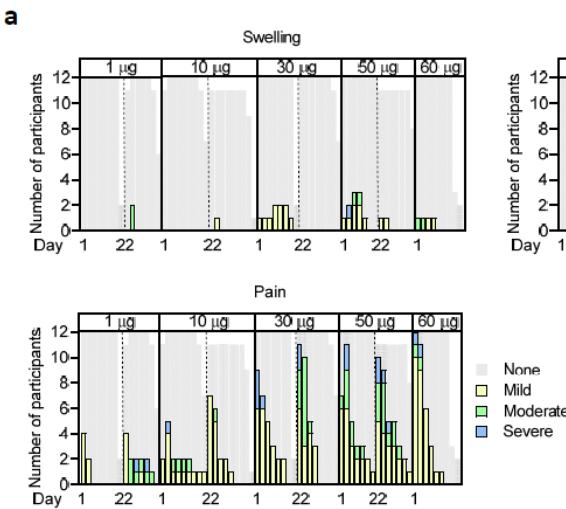
Figure 6: Interferon- γ ELISpot response to peptides spanning the SARS-CoV-2 spike vaccine insert
 Error bars show median (IQR). The lower limit of detection, indicated with the dotted line, is 48 spot-forming cells per million PBMCs. PBMC=peripheral blood mononuclear cell. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ELISpot=enzyme linked immunospot. MenACWY=meningococcal group A, C, W-135, and Y conjugate vaccine.

数据来源：The lancet, 东吴证券研究所

- 候选疫苗为脂质纳米颗粒+核苷修饰的mRNA疫苗，编码新冠病毒刺突蛋白的RBD抗原（**BNT162b1**）。
- **1/2期临床方案**：入组了60名受试者（18-55岁），其中48人分别在第1天和第22天接种，分成4组（1ug、10ug、30ug和50ug），每组12人；另外12人在第一天接种60ug（接种一次）。
- **安全性**：最常见副作用是注射后的轻度至中度疼痛。10ug或30ug剂量的受试者在第二次剂量后更常出现低级发热，8.3%的10ug组和75%的30ug组出现38°C的发热。
- **总体而言，数据表明BNT162b1耐受性特征可控，所有剂量水平局部反应和全身事件均为一次性，一般为轻度至中度，所有不良事件均自行消退。**

不同剂量疫苗接种后的全身不良反应情况

不同剂量疫苗接种后的局部不良反应情况

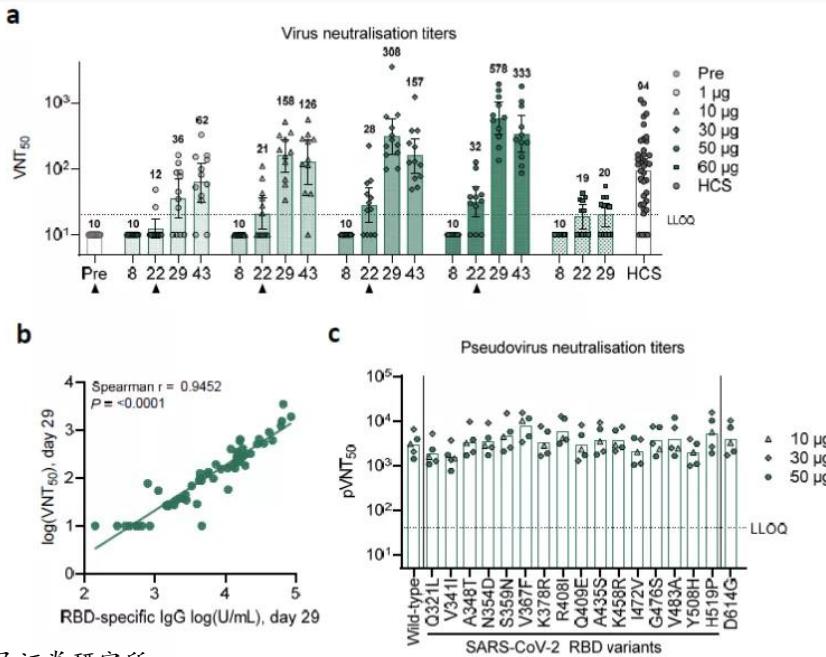


数据来源：medRxiv, 东吴证券研究所

试验结果（体液免疫）：

- 在第二次接种后，疫苗产生剂量依赖性高水平的新冠病毒中和抗体，接种后第43天，接受剂量为50ug的疫苗接种的志愿者血清中的中和抗体滴度达到COVID-19恢复期患者的3倍以上，另外这些中和抗体能够对多种新冠病毒变体产生中和作用。
- 在第28天第二次注射后观察到血液中RBD结合IgG抗体浓度升高，这些浓度分别比COVID-19幸存者小组血清中的IgG浓度高8倍和46.3倍。
- 接受最高的单剂量疗程治疗的组别在21天后，RBD结合的IgG浓度和中和滴度也高于恢复期血清，分别高出3倍和0.35倍。

BNT162b激发的中和抗体滴度



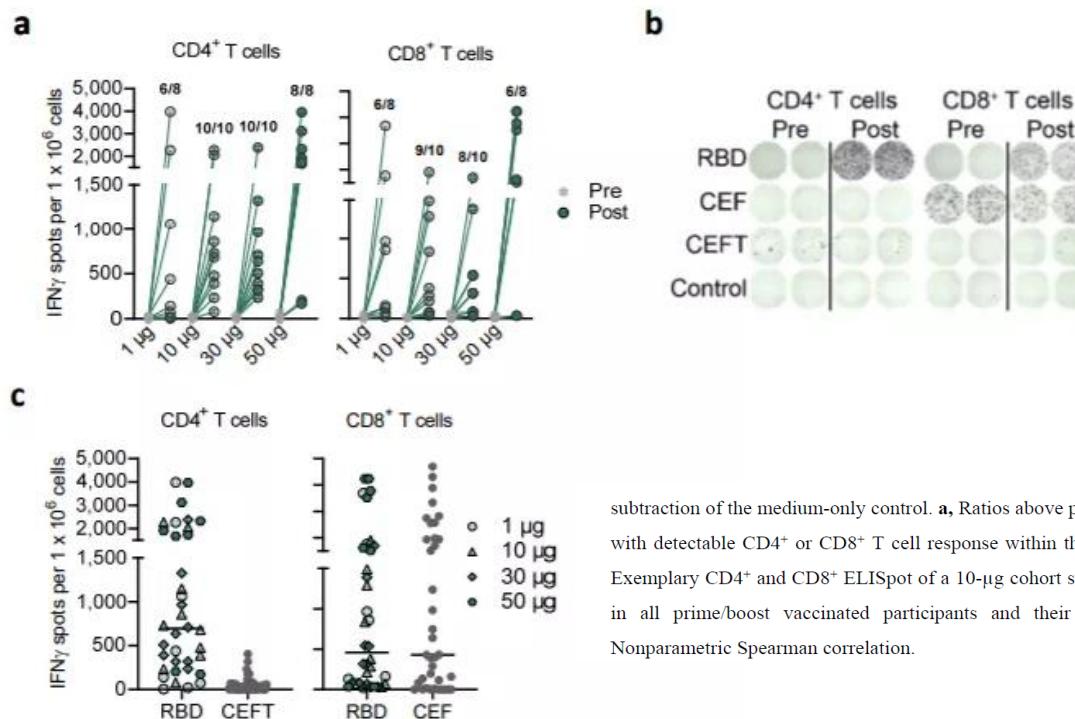
A, 不同剂量疫苗激发的中和抗体滴度；
 B, 中和抗体滴度与RBD特异性抗体滴度相关性；
 C, 对不同新冠病毒RBD变体的中和抗体滴度；

数据来源：medRxiv, 东吴证券研究所

试验结果（细胞免疫）：

- ✓ 候选疫苗能够同时诱导针对新冠RBD区域的高水平细胞免疫应答，接受两剂疫苗的受试者（共36人）均产生了CD4+T细胞应答，其中29人产生了CD8+T细胞应答。
- ✓ 在1ug和50ug之间的T细胞应答无明确的剂量水平依赖性，说明T细胞的刺激和扩增可在低剂量水平实现。

BNT162b1诱发的CD4阳性和CD8阳性T细胞应答



subtraction of the medium-only control. **a**, Ratios above post-vaccination data points are the number of participants with detectable CD4⁺ or CD8⁺ T cell response within the total number of tested participants per dose cohort. **b**, Exemplary CD4⁺ and CD8⁺ ELISpot of a 10- μ g cohort subject. **c**, RBD-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses in all prime/boost vaccinated participants and their baseline CEF- and CEFT-specific T-cell responses. Nonparametric Spearman correlation.

数据来源：medRxiv, 东吴证券研究所

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“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。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，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、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>