

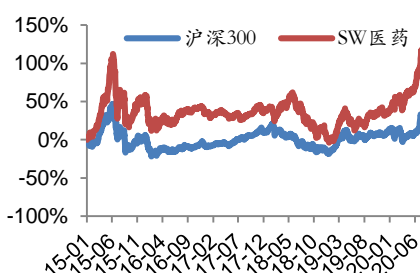
核酸疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用，及相关产品临床试验 1 期结果点评

——新冠疫苗研发系列报告 8

行业评级：增 持

报告日期：2020-07-28

生物医药（申万）与沪深 300 走势比较



分析师：邹坤

执业证书号：S0010520040001

邮箱：zoukun@hazq.com

相关报告

- 《各技术平台在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-11
- 《灭活疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-19
- 《风口下的 Moderna，兼评新冠灭活及核酸疫苗项目进展》2020-05-20
- 《同一试验数据的不同解读，兼评康希诺股价大跌》2020-05-22
- 《重组腺病毒载体疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用，及 Ad5-nCoV 中国一期临床结果点评》2020-05-26
- 《国产 COVID-19 灭活疫苗 I/II 期临床研究揭盲点评》2020-6-15
- 《Ad5-nCoV 临床 2 期及 ChAdOx1 nCoV-19 临床 1/2 期试验结果点评》2020-07-23

主要观点：

总结核酸疫苗技术优缺点及 DNA 和 RNA 疫苗研发概况。

介绍了 DNA/RNA 在机体作用机制，及脂质体辅助下作为疫苗在体内诱导免疫反应的发现过程，并比较几类疫苗优劣势。之后分别对 DNA 疫苗和 RNA 疫苗的研发、制备和工业生产情况进行细致阐述，着重分析两类技术的优缺点对生产的影响。最后列举了重要 DNA 疫苗研发进展及对 COVID-19 研发的借鉴作用，概括当前 COVID-19 疫苗产品研发进展，并对相关产品临床结果进行点评。

Inovio 的 INO-4800 临床 1 期试验结果及点评

6 月 30 日，INOVIO 的 DNA 疫苗 INO-4800 公告了 36 名 18-55 岁受试者临床 1 期结果，安全性和耐受性较好。试验分 1.0mg 和 2.0mg 两个剂量组，两剂接种，间隔 4 周接种第二剂，观察 8 周。初始数据显示第六周 94% 的人产生体液免疫和细胞免疫。疫苗安全性和耐受性良好，除了 10 人报告 1 级不良反应，大多数是注射部位发红，无严重不良反应。之前小鼠试验中，INO-4800 能抑制 SARS-CoV-2 在肺部的扩增。

这是第一款 COVID-19 的 DNA 疫苗临床试验结果，该试验的 1 期临床结果显示了优异的安全性、耐受性，免疫原性也较好，参考其临床前的预防效果，可对后续临床结果抱有较乐观期待。该产品易放大产能，若能便利使用，将更有利于预防疫情的延续，也应注意其并非对人群 100% 有效。

Moderna 的 mRNA-1273 临床 1 期试验结果及点评

7 月 15 日，Moderna 的 mRNA-1273 临床 1 期实验数据在《新英格兰》杂志发表。各组都产生较好的体液免疫和细胞免疫。抗体滴度与接种疫苗剂量正相关。接种 14 天产生抗体，但接种第二剂前，假病毒中和试验显示抗体活性较弱。第 57 天平均抗体滴度超过 COVID-19 确诊感染者，其中 100ug 组平均抗体滴度是康复者血浆的 2.1 倍。接种两剂抗体滴度的时间曲线与恢复期感染者类似。接种第二剂后激发了 CD4+ 的 Th1 型细胞反应。

该款疫苗安全性和耐受性较好，接种 2 剂后诱导了较强的体液免疫和较好的 Th1 细胞免疫，因无 RNA 疫苗上市，该技术仍然在验证中，后续开发仍值得期待。

BioNTech 的 BNT-162b1 临床 1 期试验结果及点评

7 月 1 日，BioNTech 公布了临床 1/2 期试验的 1 期临床结果。各剂量都产生较好的体液免疫，接种一剂的 30ug 和 100ug 受试者免疫原性无显著性差别，中和抗体平均浓度相近，且高于康复者血浆抗体浓度。10ug 和 30ug 剂量组中和抗体的滴度呈现剂量相关性，接种第二剂后反应原性增加，平均中和抗体滴度是康复者血浆的 1.8-2.8 倍。各组无严重不良反应，其他不良反应症状多发生在接种第二天，7 天内缓解。

7 月 20 日，BioNTech 进一步公布了候选疫苗临床试验的体液免疫和细胞免疫结果。接种两剂低剂量疫苗效果产生的体液免疫效果优于接种一剂高剂量疫苗。检测到 $\geq 10 \mu\text{g}$ 试验组 94.4% 产生的针对 RBD 的 CD4+ 记忆 T 细胞，T 细胞反应强度与接种剂量非线性相关，1ug 与 5ug 组 T 细胞反应强度近似。假病毒测试显示 BNT162b1 对近期 S 蛋白 D614G 突变株有效。

该款疫苗安全性和耐受性较好，免疫原性出色，诱导较强的体液免疫和细胞免疫，同时所产生抗体对近期的突变株的 S 蛋白结合作用，也显示了较广谱的抗病毒作用。同样是验证中的技术路线产品，且初期结果显示该产品并非对人群 100% 有

效，仍期待后续临床能获得优秀数据。

投资建议

随着 COVID-19 疫苗临床试验的快速推进，临床数据逐渐丰富，各类疫苗的差异也展示出来，未来对病毒的预防效果仍需进一步临床评价，但是人们在安全性和初步有效性数据支撑下，防止疫情扩散的信心越来越强。

投资步入疫情中后期阶段，针对 COVID-19 疫苗这个大市场，人们更多关注产能和定价。产能建设随着研发推进而逐步完成，灭活疫苗、RNA 疫苗、腺病毒疫苗、重组蛋白疫苗产能都是数亿剂，而定价方面由于各国政府深度参与企业的研发过程中，且疫情是短期人类面临较严重传染病，对社会经济生活影响巨大，或将以普惠价格供应。

经过近几年法律和政策法规对行业的规范，我国疫苗产业逐渐进入良序发展的环境。生命科学领域大量海归人才和国家经济发展后对相关硬件的大幅投入，医药行业逐渐转向创新驱动的轨道。因此我们继续推荐关注国内，重点关注研发实力较强、新冠疫苗研发进度靠前和重磅疫苗产品布局良好的公司，如康希诺、智飞生物、沃森生物、康泰生物等。同时注意由于疫情和疫苗开发曲折带来的疫苗板块景气度的边际变化。

风险提示

研发失败的风险：COVID-19 为新疫苗，基础研究不充分，且当前疫情紧急，临床推进较快，后期仍可能失败；候选疫苗面临患者不足的风险：SARS 和 MERS 疫苗后期因疫情消失，候选疫苗无法开展临床，COVID-19 后期可能面临类似风险；市场波动风险：疫苗研发前景不明，疫情带来的生产停顿等导致市场波动。

公司盈利预测：

公司	EPS (元)			PE		
	2020E	2021E	2022E	2020E	2021E	2022E
复星医药	1.39	1.66	2.01	31.02	26.03	21.48
康泰生物	1.25	2.08	3.29	164.76	98.55	62.40
智飞生物	2.09	2.75	3.43	70.32	53.54	42.79
华兰生物	0.91	1.07	1.24	60.53	51.68	44.34
沃森生物	0.62	0.97	1.29	103.3	65.84	49.87
康希诺生物-B	-0.03	2.83	6.43	-	71.36	31.47

资料来源：wind 一致性预期，华安证券研究所

正文目录

1 核酸疫苗技术概况.....	5
1.1 核酸疫苗简介.....	5
1.2 核酸疫苗的研发.....	6
1.2.1 DNA 疫苗.....	6
1.2.2 RNA 疫苗.....	7
1.3 疫苗制备.....	8
1.3.1 DNA 疫苗.....	8
1.3.2 RNA 疫苗.....	9
1.4 工业生产.....	10
2 在研 DNA 疫苗.....	11
2.1 MERS-CoV.....	12
2.2 SARS-CoV.....	12
2.3 COVID-19.....	12
2.3.1 INOVIO 及 INO-4800 临床 1 期试验结果点评.....	13
2.3.2 GENEXINE 及 GX-19.....	14
2.3.3 ANGES 及 AG0301.....	14
2.3.4 SYMVIVO 及 BACTRL-SPIKE.....	14
3 在研 RNA 疫苗.....	15
3.1 MODERNA 及 mRNA-1273 临床 1 期试验结果点评.....	16
3.2 BIONTECH 及 BNT-162B1 临床 1 期试验结果点评.....	17
3.3 艾博生物/沃森生物及 ARCoV.....	18
3.4 CUREVAC AG.....	18
3.5 IMPERIAL COLLEGE LONDON/晨兴创投.....	18
3.6 ARCTURUS 及 LUNAR-COV19.....	19
4 总结.....	19
5 投资策略.....	21
6 风险提示:.....	22

图表目录

图表 1 各类疫苗平台优缺点对比	5
图表 2 DNA 疫苗免疫过程	6
图表 3 mRNA 疫苗免疫过程	6
图表 4 全球已获批使用的兽用 DNA 疫苗	7
图表 5 DNA 疫苗的临床试验概况	7
图表 6 全球主要的 mRNA 疫苗公司概况	8
图表 7 相关 mRNA 疫苗及药物临床进展概况	8
图表 8 DNA 疫苗质粒的构建	9
图表 9 mRNA 疫苗的合成和纯化	10
图表 10 DNA 疫苗的工业生产（以西尼罗病毒为例）	11
图表 11 针对 COVID-19 的 DNA 疫苗临床研发进展	13
图表 12 SYMVIVO 的 BACTRL 技术平台	15
图表 13 针对 COVID-19 处于临床前阶段的 DNA 疫苗	15
图表 14 针对 COVID-19 的 RNA 疫苗临床研发进展	16
图表 15 BNT-162B1 临床方案设计图	17
图表 16 针对 COVID-19 处于临床前阶段的 RNA 疫苗	19
图表 17 国内 COVID-19 临床阶段疫苗研发概况	20
图表 18 国外 COVID-19 临床阶段疫苗研发概况	21

1 核酸疫苗技术概况

核酸疫苗被称作第三代疫苗技术，大体可以分为 DNA 疫苗和 mRNA 疫苗两类。与重组病毒疫苗或细菌疫苗等传统疫苗相比，核酸疫苗更稳定，制备过程更简单、安全，成本更低。同时核酸疫苗有一个最重要的特性——它们编码单个目标蛋白（即抗原），并且不与任何其他蛋白缔合。

图表 1 各类疫苗平台优缺点对比

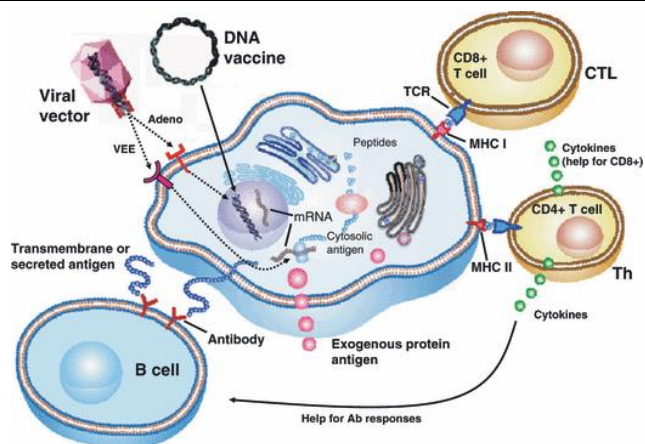
疫苗平台	优点	缺点
减活病毒	<ul style="list-style-type: none"> 可有效刺激体液和细胞免疫系统，通常具有长期免疫力； 自然的多价疫苗； 配方简单，无须佐剂； 可以通过自然感染途径给药，诱导分泌免疫； 疫苗病毒可能会在动物之间传播，从而引起群体免疫 	<ul style="list-style-type: none"> 可能导致宿主感染而引起疾病； 难以储存、生产过程要求严格品控，因此价格昂贵
灭活病毒	<ul style="list-style-type: none"> 自然的多价疫苗； 可以有效地诱导体液免疫； 稳定、安全，无感染风险 	<ul style="list-style-type: none"> 通常不会引发完整的细胞免疫应答和/或长期免疫，需要搭配佐剂诱导炎症反应刺激细胞免疫系统
亚单位/重组蛋白疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 安全； 可以有效地诱导体液免疫 	<ul style="list-style-type: none"> 不能有效地诱导细胞免疫； 需要针对每种抗原搭建新的生产工序； 多价疫苗的生产比较困难
病毒载体疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可以有效地诱导先天免疫反应； 可以有效地诱导细胞核体液免疫反应 由于不涉及传染原，没有感染风险； 可以产生长期免疫； 可以引发强烈的细胞免疫反应； 可以快速建立标准化的生产线，一旦克隆了基因，DNA的生产成本就很便宜而且很稳定； 不需要佐剂 	<ul style="list-style-type: none"> 炎症可能引不良反应； 预存免疫可能影响疫苗效果
DNA疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可以快速建立标准化的生产线，一旦克隆了基因，DNA的生产成本就很便宜而且很稳定； 不需要佐剂 	<ul style="list-style-type: none"> 人体试验免疫原性较弱； 潜在的基因整合风险
RNA疫苗	<ul style="list-style-type: none"> 可以快速建立标准化的生产线； 可以引发强烈的先天免疫反应； 无需任何生物提取物 	<ul style="list-style-type: none"> 炎症可能引不良反应； Rnases可能导致稳定性问题

资料来源：《Advantages and disadvantages of different vaccine platforms for parasitic diseases》，华安证券研究所

1.1 核酸疫苗简介

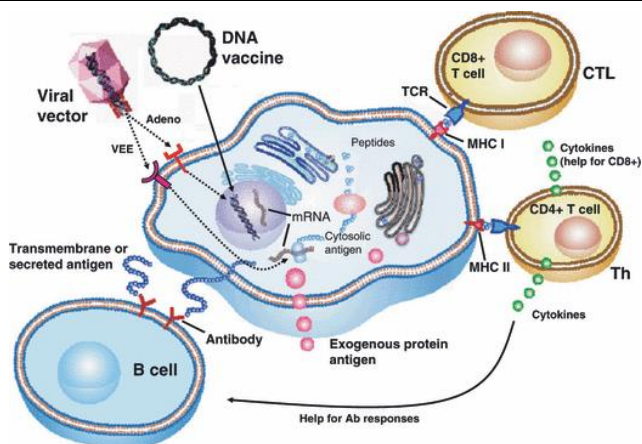
DNA 疫苗产生免疫的原理是将人工生产的带有抗原基因序列的 DNA 质粒注入体内，通过递送技术使质粒跨过细胞膜，在细胞核内转录生成 mRNA，再翻译成蛋白质抗原，从而诱导人体的免疫系统产生免疫反应。而 mRNA 疫苗则是直接将 mRNA 递送到细胞内，从而省去了由 DNA 到 mRNA 转录的过程，直接翻译蛋白质抗原激活免疫反应。

图表 2 DNA 疫苗免疫过程



资料来源:《Immunological》, 华安证券研究所

图表 3 mRNA 疫苗免疫过程



资料来源:《Molecular Therapy》, 华安证券研究所

1990 年, Wolff 及其同事证明了一种编码酶蛋白的报告基因可以在小鼠骨骼肌中体内表达, 并且该组织在接种 60 天后仍保持转基因生物活性, 证明了 DNA 疫苗的潜力。Wolff 等人的观察结果得到了 Tang 等人 (1992) 的拓展, 他们的研究表明, 注射了编码人生长激素 DNA 质粒的小鼠产生了抗原特异性抗体反应。这项发现最终证明了 DNA 疫苗可以增强细胞和体液免疫力。

1990 年 Wolff 等人的实验在发现 DNA 疫苗的同时引入了 RNA 的疫苗。实验同时证明了注射编码氯霉素乙酰转移酶、荧光素酶或 β -半乳糖苷酶的 RNA 载体可产生相应的报告蛋白。随后 1993 年 Martinon 等在小鼠中进行的实验证实了脂质体制配的 RNA 疫苗具有诱导 NP 特异性 CTL 反应的能力。

2020 年初, 由于新冠疫情的驱动, 核酸疫苗的研发加速。目前核酸疫苗技术已经到了突破的边缘。预计在不久的将来, 一旦有 1~2 个人用疫苗产品获批上市, 完成从新技术到产业化的概念验证, 制药行业会争相开发核酸疫苗产品, 核酸疫苗市场将高速扩张。

1.2 核酸疫苗的研发

1.2.1 DNA 疫苗

根据类型, DNA 疫苗市场分为人类 DNA 疫苗和动物 DNA 疫苗。在动物疫苗领域, 截至 2018 年全球已经有五个 DNA 疫苗产品获批, 分别针对马、猪、犬、鸡、鱼的疾病预防, 这说明 DNA 疫苗在大动物和小动物中的表现都已经很好, 为人用疫苗的开发奠定了良好的动物实验基础。2018 年我国的禽流感 DNA 疫苗 (H5 亚型, pH5-GD) 获批, 或将成为全球第一个上市使用的禽用 DNA 疫苗。

图表 4 全球已获批使用的兽用 DNA 疫苗

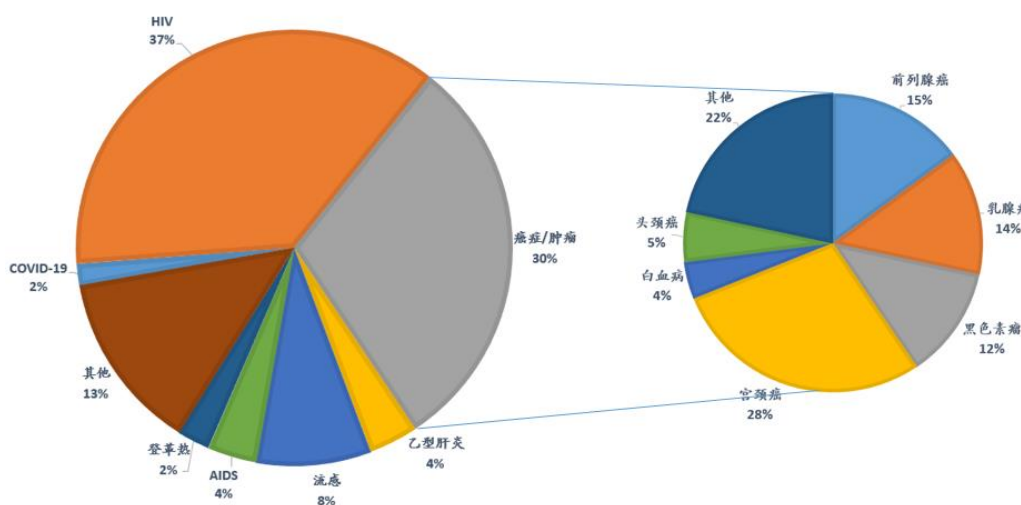
获批时间	使用对象	疫苗种类	国家/地区
2005年	马	西尼罗病毒病DNA疫苗	美国
2005年	鲑鱼	传染性造血组织坏死病DNA疫苗	加拿大
2008年	猪	生长激素释放激素DNA疫苗（治疗用）	澳大利亚
2010年	狗	犬黑色素瘤DNA疫苗	美国
2017年	鲑鱼	胰腺病DNA疫苗	欧洲
2017年	鸡	禽流感（H5亚型）DNA疫苗（储备）	美国
2018年	鸡	禽流感（H6亚型，pH5-GD）DNA疫苗	中国

资料来源：新禽况，华安证券研究所

人用疫苗的临床开发周期更长，目前还没有人用 DNA 疫苗获批上市，但针对人用 DNA 疫苗全球已经开启了多项临床试验，新冠疫情的蔓延更是加速了 DNA 疫苗的全球研发进程。人类 DNA 疫苗市场的全球市场潜力预计将在 2020 年至 2030 年期间以 9.5% 的复合年增长率增长，到 2020 年将达到 37.62 亿美元，到 2030 年将达到 93.37 亿美元。

在 Clinicaltrials.gov 数据库中列出的与 DNA 疫苗相关的临床试验中，大多数（71%）在研究针对 HIV（41%）或癌症（30%）的疫苗。目前正在研究的癌症疫苗中，最多的是针对宫颈癌（28%）的疫苗。其余 29% 进行中的临床试验正在研究针对流感、乙型肝炎、登革热等的疫苗，其中有 4 款针对 COVID-19 治疗与防治的疫苗。

图表 5 DNA 疫苗的临床试验概况



资料来源：clinicaltrials.gov（截止日期：20200723），华安证券研究所

1.2.2 RNA 疫苗

mRNA 疫苗分为非复制性 mRNA(nonreplicating mRNA)和自扩增 mRNA(self-

amplifying mRNA)两类：自扩增 mRNA 不仅编码目标抗原，而且还编码能够使细胞内 RNA 扩增和蛋白表达的复制机制。非复制性 mRNA 疫苗仅编码目标抗原并包含 5' 和 3' 非翻译区 (UTR)，它们提供对适应性和先天免疫力的综合刺激，即原位抗原表达和危险信号传递，具备以下应用特性：可提供对适应性和先天免疫力的综合刺激，即原位抗原表达和危险信号传递；可以诱导“平衡”免疫反应，包括体液和细胞效应因子以及免疫记忆；可结合不同的抗原而不会增加疫苗配制的复杂性；可通过重复性的疫苗接种实现持续的免疫潜力提升，并且对载体没有或有很少的免疫反应；热稳定 mRNA 疫苗可简化疫苗的运输和储存。

RNA 疫苗的进度相对慢一些，但这两年也有大量的品种启动临床和临床前的工作。目前，已有多家企业以 mRNA 为研究基础或拥有 mRNA 研发平台，部分产品也已进入临床研究阶段，最快的已经进入了 III 期临床。在 RNA 疫苗领域，这两年全球诞生了多个独角兽研发企业，包括 Moderna、CureVac、BioNTech 等，随着技术和资金的投入，研发进度也会越来越快。全球的 RNA 治疗和疫苗市场预计 2019-2026 年将以 70.4% 的复合年增长率增长，预计 2026 年将达到 632.06 百万美元。

图表 6 全球主要的 mRNA 疫苗公司概况

公司名称	成立时期	注册地	研究技术平台
Argos Therapeutics	1997	美国	拥有先进的免疫疗法技术 Arcelis 平台
CureVac	2000	德国	拥有 RNAActive、RNArt、RNAntibody、RNAadjuvant 技术平台
BioNTech	2008	德国	拥有 mRNA 药物/疫苗、细胞治疗、抗体药物等药物研发平台
Moderna	2010	美国	拥有 mRNA 技术、交付技术和制造流程 mRNA 转化药物平台
cTheRNA Immunotherapies	2013	比利时	拥有基于 APC 激活 mRNA 平台开发新的免疫肿瘤疗法
斯微生物	2016	中国	拥有中国领先的 mRNA 药物平台和产品管线

资料来源：各公司官网，华安证券研究所

图表 7 相关 mRNA 疫苗及药物临床进展概况

公司名	药物编号	适应症	临床进展
BioNTech	BNT1222	Melanoma (黑色素瘤)	Phase 2
	BNT112	Prostate cancer (前列腺癌)	Phase 1
BioNTech	BNT113	HPV16+ head and neck cancer (HPV 和头颈癌)	Phase 1
	BNT162	COVID-19 (新冠肺炎)	Phase 1
CureVac	CV8102	Melanoma, Adenoidcystic Carcinoma (黑色素瘤等肿瘤微环境调节)	Phase 1
	CV9202	NSCLC (非小细胞肺癌)	Phase 1
	CV7202	rabies virus (狂犬病病毒)	Phase 1
	CV7301	Influenza (流感)	Pre-clinical
Moderna	mRNA-4157	Solid tumors (实体瘤)	Phase 1
	mRNA-4157	Melanoma (黑色素瘤)	Phase 2
	mRNA-1647	Cytomegalovirus (CMV, 巨噬细胞病毒)	Phase 1
	mRNA-1893	Zika (寨卡病毒)	Phase 1
	mRNA-1273	COVID-19 (新冠肺炎)	Phase 3

资料来源：各公司官网 (截止日期：20200330)，华安证券研究所

1.3 疫苗制备

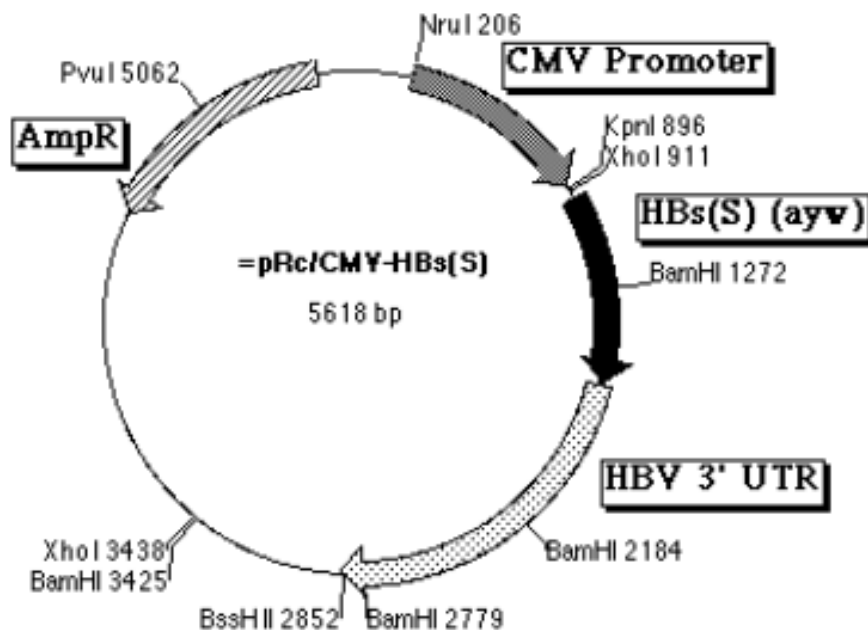
DNA 疫苗的制备过程包括：为扩增重组质粒进行的细菌发酵、质粒的分离和纯化、转染至靶细胞、最后在靶细胞内转录和翻译产生抗原。相比之下，mRNA 疫苗的生产过程是使用线性 DNA 分子或 cDNA 文库进行体外转录，然后纯化合成 mRNA 疫苗，因此 mRNA 疫苗的制备过程不需要细胞，并且流程比 DNA 疫苗更简单。

1.3.1 DNA 疫苗

DNA 疫苗由细菌质粒组成。在构建和制备 DNA 的疫苗的过程中使用的表达质粒通常包含两个单元：由启动子/增强子序列组成的抗原表达单元，然后是抗原编码序列和聚腺苷酸化序列，以及由质粒扩增和选择所必需的细菌序列组成的生产单元。具有疫苗插入片段的细菌质粒的构建是使用重组 DNA 技术完成的。一旦构建，疫苗质粒就放入细菌中进行发酵扩增，细菌在生长过程中会拷贝产生多个

质粒。然后将环状质粒与其他细菌 DNA 和细菌杂质分离，从细菌中纯化提取出质粒 DNA。最后将纯化 DNA 作为疫苗。

图表 8 DNA 疫苗质粒的构建



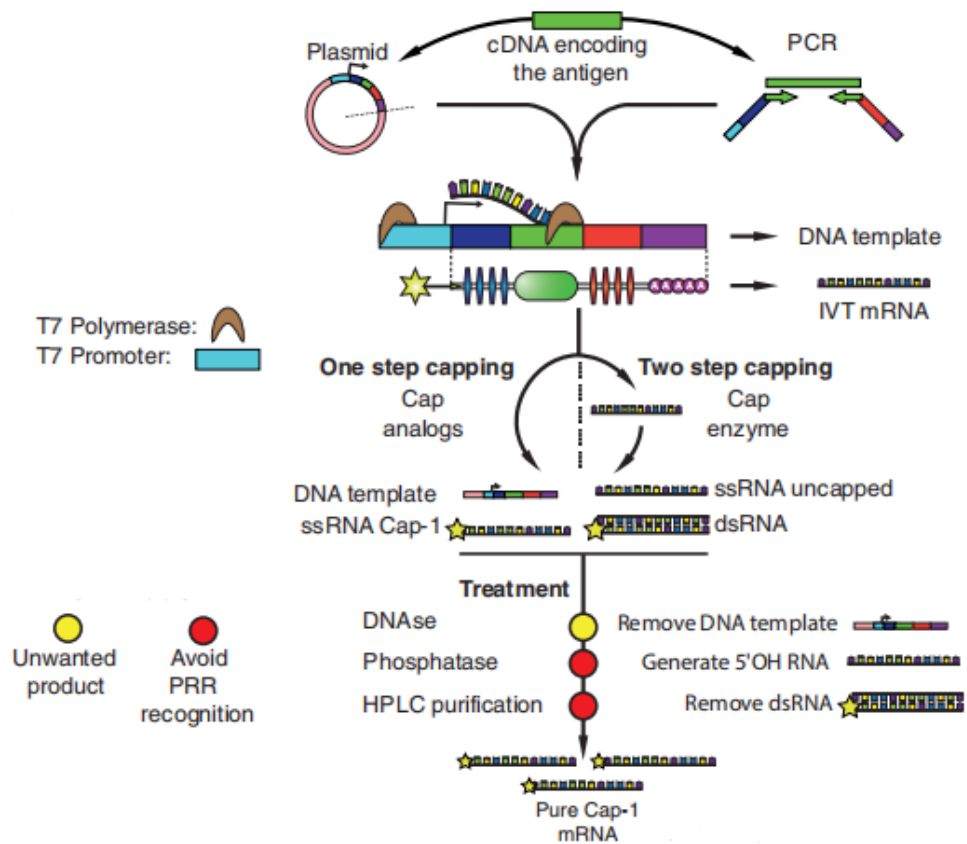
资料来源: biology.kenyon.edu, 华安证券研究所

1.3.2 RNA 疫苗

mRNA 疫苗制备的第一步是使用噬菌体 RNA 聚合酶通过体外转录 cDNA 模板（通常是质粒 DNA (pDNA)）。因此，制备线性化 pDNA 的是 mRNA 生产的第一步。合成的 mRNA 包含一个蛋白质编码的开放阅读框 (ORF)，其两侧为成熟真核 mRNA 功能所必需的两个元素：“帽”，即连接到 5' 端的 7-甲基鸟苷三磷酸，和 3' 末端的多聚 (A) 尾巴。因此用于体外转录的 pDNA 模板至少包含一个噬菌体启动子，一个 ORF，可选的转录成 poly (A) 的 poly (d (A/T)) 序列和一个用于质粒线性化的独特限制位点，以确保转录终止。线性化 pDNA 模板在包含重组 RNA 聚合酶 (T7, T3 或 SP6) 和核苷三磷酸的混合物中转录成 mRNA。转录后，用 DNase 消化 pDNA 模板以及细菌 DNA。

在复杂的混合物中同时包含所需的 mRNA，污染物包括各种核苷酸，寡脱氧核苷酸等等。这些污染物可以通过沉淀和提取步骤的组合从样品中去除。但是，样品中包含其他 RNA：比指定的转录本短的部分是由于延伸过程过早终止导致的；比指定转录更长的是由线性化的模板 DNA 3'-突出端或非线性模板 DNA 产生的，这些 RNA 不能通过简单的方法与所需的 mRNA 分离。因此，要将混合物用作 mRNA 药物，必须进一步纯化。根据大小分离 mRNA 的单个色谱可去除较短和较长的 RNA，从而产生纯的 mRNA 产品。

图表 9 mRNA 疫苗的合成和纯化



资料来源：《Trends in Molecular Medicine》，华安证券研究所

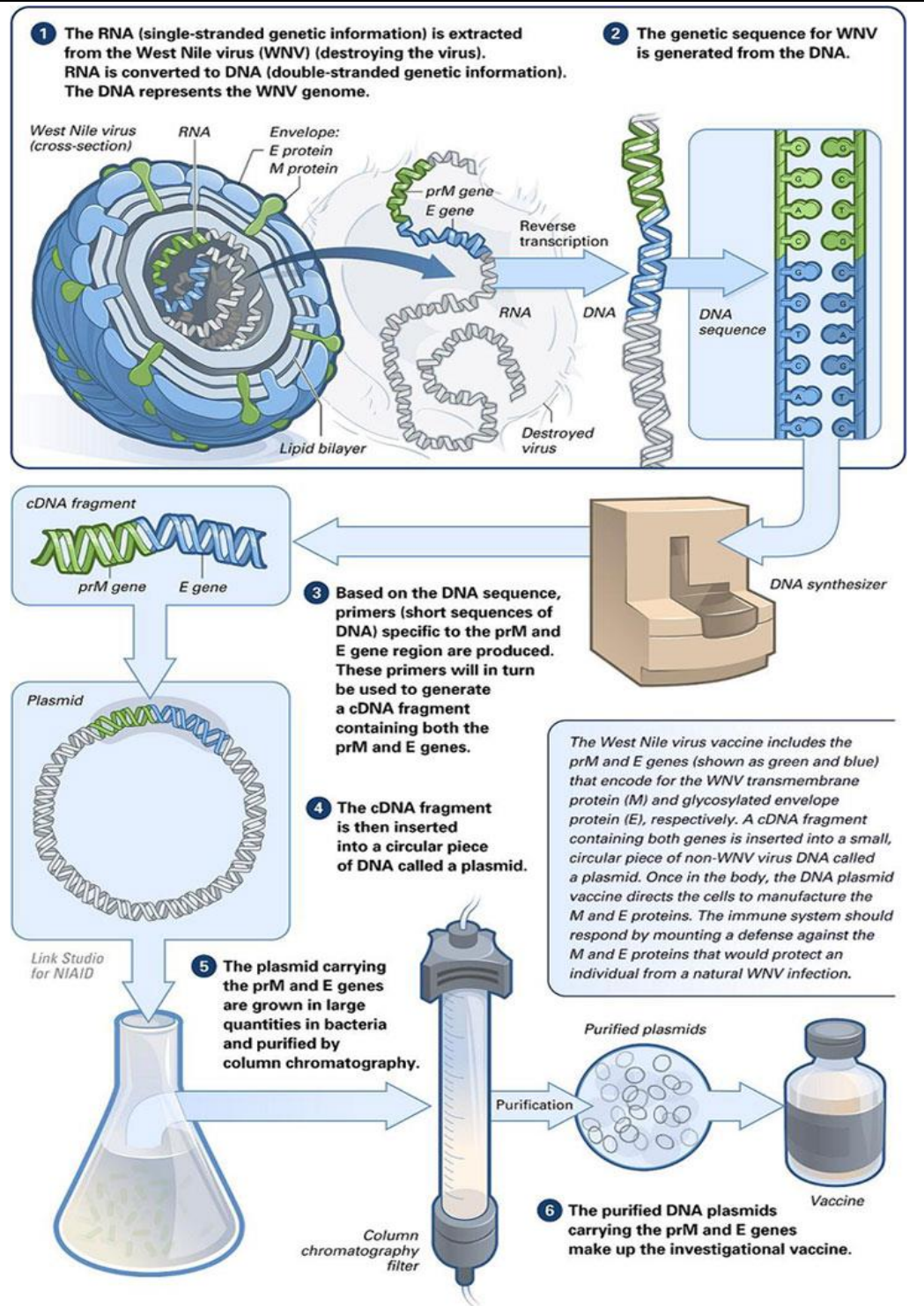
1.4 工业生产

成熟的疫苗技术，除了要求免疫学方面的机理清晰，还需要有成熟的生产工艺体系和量产方面的可能性。RNA 可以在工业上被大量合成，并且速度超过了用活的微生物或重组蛋白生产疫苗。但相对而言，DNA 疫苗制备的上下游全套技术更加成熟，DNA 质粒通过大肠杆菌发酵，能够快速量产，同时 DNA 质粒提取纯化出来，性质非常稳定。

以质粒 DNA 疫苗为例，制备 DNA 疫苗的第一步是从病毒中提取 RNA，然后转化为 DNA。基于 DNA 的序列，产生对应病毒基因区域的特异性引物。这些引物用于产生包含病毒基因的 cDNA 片段。然后将 cDNA 片段插入称为质粒的 DNA 环状片段中。将携带病毒基因的质粒放入细菌中并通过细菌培养使质粒大量扩增，最后通过柱色谱法纯化，最终获得由带有病毒基因的纯化 DNA 质粒构成的 DNA 疫苗。

而 RNA 疫苗虽然在体内具有更短的转化流程，但 RNA 疫苗的相关技术仍需时间来开发和验证。首先，RNA 本身不稳定，很容易发生降解，需要先进的修饰和包裹技术；此外，人工在试管中制备出的 mRNA，常常无法在一级序列和二级结构方面和人体 DNA 自然转录的 mRNA 保持一致，从而在翻译蛋白质以及激活免疫反应的过程中存在差异。因此 RNA 的化学合成及大规模生产，都难度较大，研究者需要在 mRNA 的结构设计方面下功夫。

图表 10 DNA 疫苗的工业生产（以西尼罗病毒为例）



资料来源：NIAID，华安证券研究所

2 在研 DNA 疫苗

目前尚未有人用 DNA 疫苗获批,但由于其相对于传统疫苗具有更高的安全性和稳定性,因此多项有关于 DNA 疫苗的临床试验正在进行中。特别是针对近几年

出现的 MERS、SAS、COVID-19 等世界性的传染病，DNA 疫苗一直是研究人员寻求的解决方法之一，针对这几种传染病研制的 DNA 疫苗也都取得了阶段性的进展。

2.1 MERS-CoV

2012 年首次在沙特阿拉伯发现 MERS-CoV，此后在 27 个国家/地区报告了 MERS 病例。截至 2017 年 2 月 10 日，世卫组织已报告 1905 例实验室确诊病例，包括 677 例与 MERS-CoV 相关的死亡（约 36% 死亡率），引起了人们对 MERS-CoV 全球大流行的关注。

迄今为止，已经开发了几种候选疫苗，例如基于病毒载体的重组体，亚单位疫苗，DNA 疫苗，DNA 初免/蛋白质增强疫苗和反向遗传学构建的重组冠状病毒疫苗。其中，DNA 疫苗具有一系列独特的优势，例如正确的抗原蛋白折叠，快速的设计和生 产，成本效益以及在非冷藏温度下的稳定性，以方便存储和运输。此外，DNA 疫苗可以诱导针对 MERS-CoV 感染的体液和细胞免疫反应。

全球首个针对 MERS 冠状病毒的 DNA 疫苗候选药物进入临床试验的是 Kayvon Modjarrad 及其同事对 GLS-5300 进行的临床 I 期试验。在这项研究中，使用剂量递增方案依次对美国某地 75 位 18-50 岁的成年人进行试验，在第 4 周时接受 0.67 mg，2 mg 或 6 mg GLS-5300 的肌肉注射。在第 12 周进行共定位的肌肉电穿孔。在接种后的 3 至 48 周接种期内进行对疫苗的安全性评价。结果显示没有与疫苗相关的严重不良事件。在第一次和第二次注射后，分别在 66% 和 86% 的参与者中检测到了由 MERS 冠状病毒刺突糖蛋白亚基 1 (S1) -ELISA 测量的血清转化，这个数据在 60 周时为 79%。在第 14 周的 63 名参与者中，有 27 例发现了中和抗体 (43%)；第 24 周是 65 名中有 25 名 (39%)；第 60 周是 66 名中有 2 名 (3%)。第二次注射后，参与者中 66 名有 47 人 (71%) 检测到了 MERS 冠状病毒 S 特异性 IFN γ -ELISPOT 反应；第三次接种后是 58 位参与者中有 44 位 (76%) 检测到了 MERS 冠状病毒 S 特异性 IFN γ -ELISPOT 反应。

Modjarrad 及其同事的研究结果说明了开发针对具有突发性发作且鲜为人知的新型病原体的 DNA 疫苗所面临的挑战和希望。

2.2 SARS-CoV

针对 2003 年 SARS 感染，一些实验室迅速开发了候选疫苗，包括 DNA 疫苗。其中，由 NIAID 和 NIH 合作开发的 VRC DNA 疫苗在对致死鼠攻击模型进行安全性的临床前评估并证明其有效性之后，I 期人类试验在 17 个月内启动，并被评估为安全且耐受良好。该疫苗具有免疫原性，在所有受试者中均诱导出 SARS 峰值糖蛋白特异性 T 细胞应答，并在 10 名受试者中的 8 名产生了中和抗体。SARS 糖蛋白特异性细胞应答主要是 CD4+T 细胞，少数受试者具有可检测到的 SARS 糖蛋白特异性 CD8+T 细胞应答。CD8+T 细胞反应是病毒清除的重要效应器机制，诱导该种群是核酸疫苗的目标。在先前针对 HIV、埃博拉和西尼罗河病毒的 DNA 疫苗的 VRC 临床试验中，几乎在所有受试者中都检测到了疫苗特异性 CD4+T 细胞反应，而可测量的 CD8+T 细胞反应的频率从 7% 到 64% 不等。DNA 疫苗诱导的免疫需要进一步发展。该疫苗的研发过程因为 SARS 流行病在世界范围内得到控制，没有足够的病例进行临床研究而终止，但它证明了面对突发流行病快速生产疫苗和通过监管审查的可行性，并提供了额外的安全性和免疫原性数据，以支持 DNA 疫苗作为未来新兴感染性疾病的潜在疫苗平台。

2.3 COVID-19

国内外目前共有四款在研 DNA 疫苗，其中比较有代表性的是 Inovio 公司研

发的 INO-4800。Inovio 公司专注于 DNA 技术，在 MERS 和 SARS 爆发期间都进行过疫苗的研发，中东呼吸综合征(MERS)与 COVID-19 冠状病毒属同一遗传家族。Inovio 针对 MERS 病毒研发的 DNA 疫苗 INO-4700 使用了一种针对 MERS 中 S-蛋白的优化的(DNA)质粒，现在已经入临床 II 期，产生了阳性结果，这些技术经验使他们可以更快着手新型冠状病毒疫苗的研究。

图表 11 针对 COVID-19 的 DNA 疫苗临床研发进展

名称	开发者	临床进展	注册题目	临床注册时间
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals, International Vaccine Institute, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)	临床I/II期: NCT04447781	Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800 Followed by Electroporation in Healthy Volunteers for COVID19	2020/6/25
GX-19	Genexine, Inc.	临床I/II期: NCT04445389	Safety and Immunogenicity Study of GX-19, a COVID-19 Preventive DNA Vaccine in Healthy Adults	2020/6/19
AG0301- COVID19	AnGes, Inc. Japan Agency for Medical Research and Development	临床I/II期: NCT04463472	Study of COVID-19 DNA Vaccine (AG0301-COVID19)	2020/7/8
bacTRL- Spike	Symvivo	临床I期: NCT04334980	Evaluating the Safety, Tolerability and Immunogenicity of bacTRL- Spike Vaccine for Prevention of COVID-19	2020/4/6

资料来源: clinicaltrials.gov, 华安证券研究所

2.3.1 Inovio 及 INO-4800 临床 1 期试验结果点评

Inovio 是一家生物技术公司，致力于 DNA 药物和疫苗的研发。该公司目前的 15 项针对治疗与防治 HPV、癌症和传染病等相关的严重疾病的项临床试验计划都引发了强烈的 T 细胞和抗体反应。

2020 年 1 月 30 日，北京 Advaccine 生物技术公司宣布与 Inovio 合作，推进 INO-4800 候选疫苗在中国的开发。4 月 6 日 FDA 批准了 INO-4800 的临床 I 期试验，Inovio 开始在美国为 40 名志愿者配药，同时在韩国开启了临床 I/II 期试验。预计将有共 4800 名健康志愿者参加临床 I 期试验。I 期临床试验旨在评估 INO-4800 的安全性和免疫原性，以支持快速进入 II/III 期临床。4 月 16 日国际疫苗研究所 (IVI) 宣布，流行病防备创新联盟已向 INOVIO 拨款 690 万美元，与 IVI 和韩国国立卫生研究院 (KNIH) 一起开展一项针对该病的 I/II 期临床试验。5 月 20 日 Wistar 研究所在《自然》上发表报告宣布一项研究报告,其与 Inovio 和其他科学家合作开发的 INO-4800 疫苗显示初始免疫原性。目前监管机构已经建立快速程序以加快疫苗安全性和毒理学的审批速度。

6 月 30 日，Inovio 的 DNA 疫苗 INO-4800 公告了 36 名 18-55 岁受试者临床 1 期结果，安全性和耐受性较好。试验分 1.0mg 和 2.0mg 两个剂量组，两剂接种，间隔 4 周接种第二剂，观察 8 周。该实验入组 40 名志愿者，后因检查 COVID-19 阳性剔除 1 名 1.0mg 组和 2 名 2.0mg 组志愿者，另一名 2.0mg 组志愿者因与安全性和耐受性无关的原因退出该研究。初始数据显示第六周 94% 的人产生体液免疫和细胞免疫。疫苗安全性和耐受性良好，除了 10 人报告 1 级不良反应，大多数是注射部

位发红，无严重不良反应。之前小鼠试验中，INO-4800 能抑制 SARS-CoV-2 在肺部的扩增。

点评：这是第一款 COVID-19 的 DNA 疫苗临床试验结果，该试验的 1 期临床结果显示了优异的安全性、耐受性，免疫原性也较好，参考其临床前的预防效果，可对后续临床结果抱有较乐观期待。该产品易放大产能，若能便利使用，将更有利于预防疫情的延续，也应注意其并非对人群 100% 有效。

2.3.2 Genexine 及 GX-19

Genexine 是一家临床阶段生物技术公司，致力于创新免疫疗法和下一代新型长效生物制剂的开发和商业化。DNA 治疗疫苗技术是 Genexine 的核心专利技术之一，该技术通过将抗原基因和树突状细胞靶向基因引入高效表达载体中制备治疗性疫苗。Genexine 自 1999 年以来在开发治疗性疫苗方面已有长期经验，通过采用 DNA 递送技术（电穿孔）来有效地最大化人体中靶基因的表达，从而不断改进治疗性疫苗。Genexine 目前在研的 DNA 疫苗产品线包括针对 16 型和 18 型人类乳头瘤病毒（HPV）相关的宫颈上皮内瘤样变（CIN）的疫苗。

3 月 13 日，由 Genexine 组建的 COVID-19 DNA 疫苗开发联盟（Genexin, Binex, 国际疫苗研究所, GeNBio, KAIST 和 POSTECH）开始了 GX-19 的研发。并在快速评估通道下 3 个月内获得临床试验批准。6 月 11 日，Genexine 获韩国食品药品安全部批准进行临床 I/II 期试验，这是韩国境内第一家获批的公司。该试验在 I 阶段采取随机、双盲、安慰剂对照试验，针对 18~50 岁的 40 名健康志愿者在两个剂量水平下进行。在 IIa 阶段同样采取随机、双盲、安慰剂对照试验，以一剂剂量评估 150 名患者（包括安慰剂）中抗体形成的安全性和有效性。

根据公司管理层披露，今年 9 月份有望公布临床前实验结果，预计三个月完成临床 I 期试验，2021 年完成全部的临床试验。

2.3.3 AnGes 及 AG0301

AnGes 利用其通过 HGF 质粒基因疗法的研究和开发而积累的技术正在进行 DNA 疫苗项目的研究和开发。当前 AnGes 正在推进高血压 DNA 疫苗的研究和开发。大阪大学森下教授领导的研究小组成功建立了针对血管紧张素 II 的高血压 DNA 疫苗的基本技术。与现有药物相比，预计高血压 DNA 疫苗的抑制作用持续时间更长。

2020 年 3 月 5 日，AnGes 宣布与大阪大学合作，基于 AnGes 在 HGF 质粒 DNA 技术生产治疗产品的经验，开发针对 COVID-19 的 DNA 疫苗。临床前试验在 3 月 26 日开启，通过对小鼠，大鼠和猴子给药来评估抗体的生产率，功效和安全性。5 月 25 日公司公告称，临床前试验证实了抗体效价的提高。公司与盐野义制药有限公司、Takara Bio 有限公司、AGC Biologics 合作生产中间体，预计在 2021 年 3 月底之前可以为 20 万人生产疫苗。6 月 30 日公司公告开启临床 I/II 期试验，试验在 30 名患者中进行，分低剂量组 15 例，高剂量组 15 例，每 2 周给药两次。7 月 22 日低剂量组完成接种，预计试验将在 7 月 31 日结束，并在今年秋天公布试验结果。

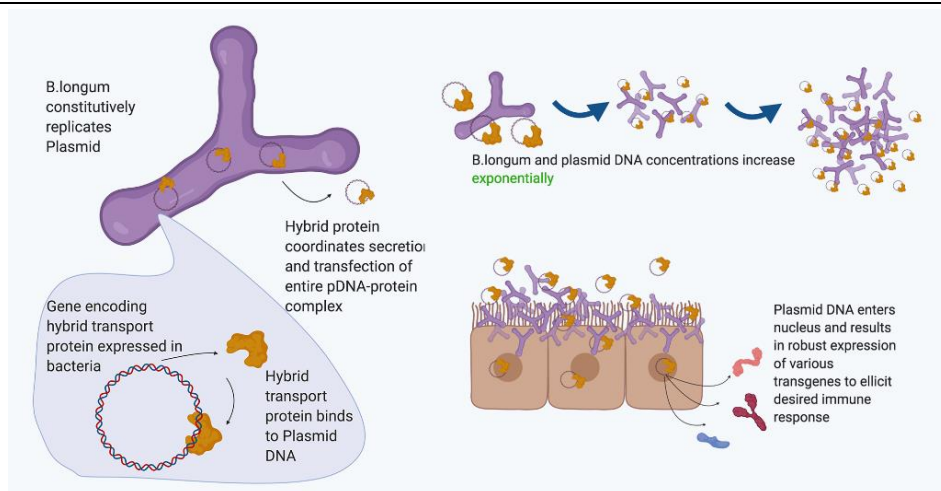
2.3.4 Symvivo 及 bacTRL-Spike

Symvivo 于 4 月 6 日在 ClinicalTrials.gov 上披露，它正在招募 84 位参与者进行 I 期临床单盲试验，以评估 bacTRL-Spike 在健康成人中的安全性，耐受性和免疫原性。

该疫苗使用 Symvivo 的 bacTRL 技术平台生产，该技术是一种转基因益生菌，用作单剂量的静脉内或口服给药，可选择性地定居于低氧组织并从健康组织中清除。经口服施用，转基因的益生菌可以在肠道内定居，直接与肠上皮细胞结合并复

制、分泌和传递编码抗原性转基因和中和纳米抗体的质粒 DNA 分子。

图表 12 Symvivo 的 bacTRL 技术平台



资料来源：公司官网，华安证券研究所

此外，还有约 12 款 DNA 疫苗处于临床前阶段。

图表 13 针对 COVID-19 处于临床前阶段的 DNA 疫苗

平台	候选疫苗类型	开发者
DNA	电穿孔DNA 质粒疫苗	Karolinska Institute / Cobra Biologics(OPENCORONA Project)
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax
DNA	DNA 质粒疫苗(无针头递送系统)	Immunomic Therapeutics, Inc./EpiVax, Inc./PharmaJet, Inc.
DNA	DNA 质粒疫苗	Zyodus Cadila
DNA	DNA 质粒疫苗	BioNet Asia
DNA	DNA plasmid vaccine RBD&N	Scancell/University of Nottingham/ Nottingham Trent University
DNA	DNA vaccine	Entos Pharmaceuticals
DNA	DNA with electroporation	Chula Vaccine Research Center
DNA	DNA plasmid vaccine S,S1,S2,RBD &N	National Research Centre, Egypt
DNA	DNA vaccine	Ege University
DNA	msDNA vaccine	Mediphage Bioceuticals/University of Waterloo

资料来源：WHO，华安证券研究所

3 在研 RNA 疫苗

国内外在研的针对 COVID-19 冠状病毒的 RNA 疫苗共有 6 款进入了临床阶段。国内由国家军事科学院以及艾博生物和沃森生物合作研发的 RNA 疫苗目前进入 I 期临床试验。国际上进展较快的是 Moderna 公司的 mRNA-1273，已经进入临床 III 期；以及 BioNTech、辉瑞、复星医药联合研发的 BNT162，进入临床 II/III 期。

图表 14 针对 COVID-19 的 RNA 疫苗临床研发进展

名称	候选疫苗类型	开发者	临床进展	注册题目	临床注册时间
		艾博生物/沃森生物	临床I期: ChiCTR2000034112	评价不同剂量新型冠状病毒(COVID-19)mRNA疫苗在18~59岁、60岁及以上人群中接种的安全性、耐受性及初步免疫原性的I期临床试验	2020/6/24
mRNA-1273	LNP-包裹 mRNA	ModernaTX, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Biomedical Advanced Research and Development Authority	临床III期: NCT04470427	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19	2020/7/11
BNT162(a1, b1, b2, c2)	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	临床I/II期: NCT04368728 NCT04380701	A Trial Investigating the Safety and Effects of Four BNT162 Vaccines Against COVID-2019 in Healthy Adults	2020/4/27
CVnCoV		CureVac AG, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)	临床I期: NCT04449276	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Vaccine CVnCoV in Healthy Adults	2020/6/18
LUNAR-COV19	自我复制型 STARR™ mRNA	Arcturus Therapeutics, Inc., Duke-NUS	临床I/II期: NCT04480957	Phase 1/2 Ascending Dose Study of Investigational SARS-CoV-2 Vaccine ARCT-021 in Healthy Adult Subjects	2020/7/14
COVAC 1	self-amplifying ribonucleic acid (saRNA)	Imperial College London, Morningside Ventures	临床I/II期: ISRCTN17072692 IRAS-Number: 279315 CPMS-ID: 46068	Clinical trial to assess the safety of a coronavirus vaccine in healthy men and women	2020/6/4

资料来源: clinicaltrials.gov, 华安证券研究所

3.1 Moderna 及 mRNA-1273 临床 1 期试验结果点评

Moderna 的专长是基于 mRNA 的疗法, 它独特的研究引擎结合了数字药物设计工具和高度自动化的生产设施, 使 Moderna 能够在整个 mRNA 药物研究阶段迅速地贯穿构思到开发候选物阶段。此次它与 NIH 合作开发新型冠状病毒的 mRNA-1273 疫苗, 该疫苗于 2020 年 3 月 4 日获 FDA 批准, 3 月 16 日开启临床试验。5 月 18 日, Moderna 宣布了 mRNA-1273 的 I 期研究的初步数据。

7 月 15 日, Moderna 的 mRNA-1273 临床 I 期实验数据在《新英格兰》杂志发表, 试验分 25ug、100ug、250ug 三组, 各 15 名 18-55 岁共 45 名健康受试者, 第 28 天接种第二剂, 试验记录时长 57 天, 各组都有一名脱离试验未接种第二剂。

有效性方面, 各组都产生较好的体液免疫和细胞免疫。抗体滴度与接种疫苗剂量正相关, 平均滴度在 25ug 和 100ug 剂量水平之间出现了明显的剂量正相关反应, 250ug 组增加较小。接种 14 天产生抗体, 但接种第二剂前, 假病毒中和试验显示抗体活性较弱。第 57 天平均抗体滴度超过 COVID-19 确诊感染者, 其中 100ug 组平均抗体滴度是康复者血浆的 2.1 倍。接种两剂抗体滴度的时间曲线与恢复期感染者类似。接种第二剂后激发了 CD4+ 型 Th1 细胞反应。

mRNA-1273 安全性较好, 大部分不良反应为中度, 全身反应包括短暂和适中的疲劳、头疼等, 250ug 组有 3 名受试者报告 1 项以上 3 级不良反应, 其中一人高烧 39.6° C。临床 2 期试验继续评价 50ug 和 100ug 剂量, 临床 3 期将对 100ug 剂量进一步探索。目前 mRNA-1273 已经获批于 7 月 27 日开启临床 III 期试验, 预计共

有 30,000 名志愿者受试参加试验。

点评：该款疫苗安全性和耐受性较好，接种 2 剂后诱导了较强的体液免疫和较好的 Th1 细胞免疫，因无 RNA 疫苗上市，该技术仍然在验证中，后续开发仍值得期待。

3.2 BioNTech 及 BNT-162b1 临床 1 期试验结果点评

2020 年 3 月 16 日 BioNTech 宣布与复星医药建立战略联盟，在中国开发 COVID-19 疫苗。根据协议条款，两家公司将共同努力在中国开发 BNT162，在中国进行临床试验，并利用复星医药在中国的基础，在获批后将疫苗商业化。

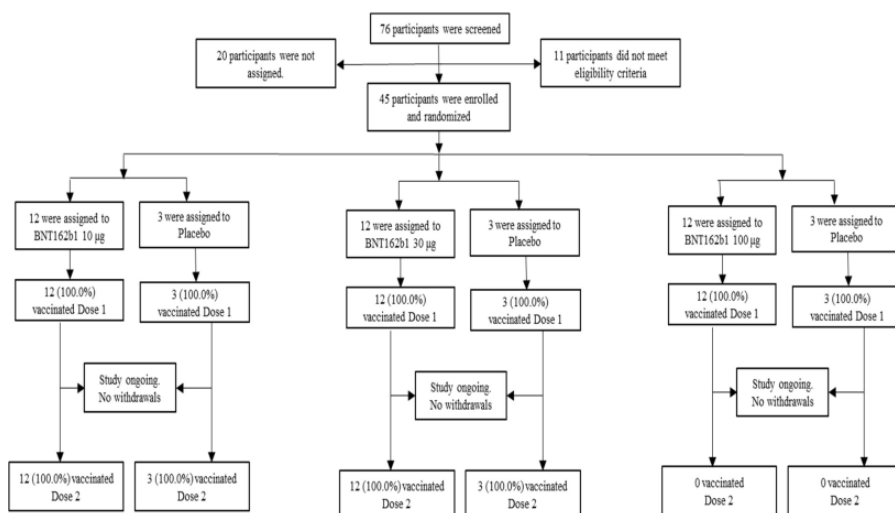
4 月 22 日德国批准 BNT162 疫苗临床试验申请。同时，辉瑞公司与 BioNTech SE 签署了一项全球合作协议共同开发疫苗。两家公司估计，取决于开发计划的技术成功和监管机构的批准，到 2020 年底有可能提供数百万剂疫苗，然后迅速扩大规模，到 2021 年可生产数亿剂疫苗。

4 月 29 日 BioNTech SE 和辉瑞公司 (Pfizer Inc.) 宣布，已完成 BNT162 的 I/II 期临床试验的首批研究。自 2020 年 4 月 23 日开始给药以来，在德国有 12 名研究参与者被给予了候选疫苗 BNT162。

5 月 5 日辉瑞公司和 BioNTech SE 宣布，BNT162 疫苗计划在美国的 I 期临床试验的第一批参与者接受注射。

7 月 1 日，BioNTech 公布了临床 1/2 期试验的 1 期临床结果。试验为随机对照设计，分 10ug、30ug、100ug 三组，各 15 名 18-55 岁健康受试者（包括每组 3 名安慰剂对照，平均年龄 35.4 岁），其中 10ug 和 30ug 组在第 21 天接种第二剂，试验设计如下：

图表 15 BNT-162b1 临床方案设计图



资料来源：medRxiv，华安证券研究所

各剂量都产生较好的体液免疫，接种一剂的 30ug 和 100ug 受试者免疫原性无显著性差别，中和抗体平均浓度相近，且高于康复者血浆抗体浓度。10ug 和 30ug 剂量组中和抗体的滴度呈现剂量相关性，接种第二剂后反应原性增加，平均中和抗体滴度是康复者血浆的 1.8-2.8 倍。

安全性上，各组无严重不良反应，局部不良反应包括注射部位疼痛，系统不良反应主要是适中的疲乏、头疼和发热等，且症状多发生在接种第二天，7 天内缓解。100ug 组接种后淋巴细胞减少（6-8 恢复）和失眠障碍发生率高于其他剂量组。因

此选择良好的耐受性和免疫原性 10ug 和 30ug 组进一步试验。

7 月 20 日, BioNTech 进一步公布了候选疫苗临床试验的体液免疫和细胞免疫情况。试验分 1ug、10 μ g、30 μ g 和 50 μ g 组, 各 12 名 18-55 岁健康受试者, 第 21 天接种第二剂。另 60ug 组 12 人只接种 1 剂。

10ug、30ug 组接种第二剂 14 天后, 平均中和抗体滴度是康复者血浆的 1.9-4.6 倍。接种 1 剂的 60ug 组第 29 天中和抗体浓度 1058 U/ml, 1ug-50ug 组接种二剂 7 天后浓度 2015-25006 U/ml。因此接种两剂低剂量疫苗效果产生的体液免疫效果优于接种一剂高剂量疫苗。

检测到 $\geq 10\mu$ g 试验组 94.4%产生的针对 RBD 的 CD4+ 记忆 T 细胞, 浓度是埃博拉病毒、流感病毒等病毒的 10 倍以上; 80.6%产生疫苗诱导的 CD8+ 记忆 T 细胞, 与埃博拉病毒产生的类似。RBD 特异性 CD8+ T 细胞强度与疫苗诱导产生 CD4+ 记忆 T 细胞正相关, 与产生中和抗体的相关性小。T 细胞反应强度与接种剂量非线性相关, 1ug 与 5ug 组 T 细胞反应强度近似。

假病毒测试显示 BNT162b1 对近期 S 蛋白 D614G 突变株有效。

点评: 该款疫苗安全性和耐受性较好, 免疫原性出色, 诱导较强的体液免疫和细胞免疫, 同时所产生抗体对近期的突变株的 S 蛋白结合作用, 也显示了较广谱的抗病毒作用。该疫苗同样是验证中的技术路线产品, 且初期结果显示该产品并非对人群 100%有效, 仍期待后续临床能获得优秀数据。

3.3 艾博生物/沃森生物及 ARCoV

这是一项由中国国家军事科学院与国内地方企业联合研发的 RNA 疫苗。2020 年 6 月 24 日, 军事科学院官方公众号“军科人”发布信息称, 由军事科学院军事医学研究院与地方企业共同研究、开发形成的新型冠状病毒 mRNA 候选疫苗 (ARCoV) 已于 6 月 19 日正式通过国家药品监督管理局临床试验批准。这是国内首个获批开展临床试验的 mRNA 疫苗。6 月 26 日, 沃森生物发布消息表示, ARCoV 作为我国首个新冠 mRNA 疫苗进入 I 期临床试验。6 月 28 日, 沃森生物作为共同申报方于近日收到国家药品监督管理局批准的新型冠状病毒 mRNA 疫苗《药物临床试验批件》, 审批结论为应急批准本品进行临床试验, 适应症为预防由 SARS-CoV-2 感染所致的疾病 (COVID-19)。

3.4 CureVac AG

CureVac AG 是一家专注于 mRNA 技术的公司, 为了克服 mRNA 分子的不稳定性经历了多年的研究和核苷酸分析的积累, 分析了数百万个自然发生的 RNA 序列。这些工作使 CureVac 开发出了核苷酸序列文库, 从而能够为所需的治疗用途组装最佳的 mRNA 片段, 而不必依赖其他化学修饰。每个 CureVac 产品都定制了 5'和 3'非翻译区以及开放阅读框, 以确保 mRNA 序列的翻译在体内产生理想水平的蛋白质生成。CureVac 定制的 mRNA 分子的所有不同部分均可针对不同适应症创建优化的产品。

2020 年 5 月中旬, CureVac 宣布其针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的潜在候选疫苗的低剂量临床前阳性结果: 在临床前进行两次 2 毫克剂量的疫苗接种后产生了高水平的病毒中和效价。6 月中旬 CureVac 获得德国和比利时当局的监管批准, 启动了 I 期临床试验, I 期临床试验将包括 168 位年龄在 18 至 60 岁之间的健康受试者, 目标剂量范围为 2 μ g 至 8 μ g。目的是确定最佳剂量以及评估疫苗在人体内的安全性和免疫特性。根据目前的 I 期数据, 预计今年秋季将开启下一临床阶段。

3.5 Imperial College London/晨兴创投

伦敦帝国理工学院采用 RNA 自扩增技术研发 COVID-19 的 RNA 疫苗，目前疫苗通过了严格的临床前安全性测试，并产生了有效免疫应答。在临床 I 期试验中，将有 300 名健康参与者接受两剂疫苗注射。伦敦帝国理工学院计划如果疫苗在人体试验中显示安全性与免疫应答，则将在今年晚些时候开始大规模的临床 III 期试验，届时将有共 6000 名健康志愿者参与有效性的测试。

在研究的最初阶段，研究小组在西伦敦的 15 名年龄 18 至 45 岁的健康参与者中注射疫苗。第一位受试者将被注射非常低剂量的疫苗，随后剂量逐渐增加，以此评估疫苗的安全性并找到最佳疫苗剂量。其后，研究小组将招募更多的健康志愿者（18-75 岁），在更大的人群中尝试疫苗最佳剂量。临床 I/II 期试验将为 300 人提供疫苗。预期最早在 2021 年春季可以得到疫苗。

3.6 Arcturus 及 LUNAR-COV19

Arcturus 是一家专注于罕见病和 mRNA 疫苗疗法的发现、开发和商业化的公司。2020 年 5 月 8 日，Arcturus 公布了 LUNAR-COV19 的临床前结果，结果显示在非常低的疫苗剂量下，抗尖峰蛋白 IgG 和 100% 病毒中和，表明疫苗产生了很强的抗体反应。抗体水平的提高归因于 LUNAR-COV19 的自我复制 mRNA。7 月 21 日，新加坡卫生科学局（HSA）批准了 LUNAR-COV19 的临床试验申请，该项临床试验包含了 108 位成年健康志愿者，后续将进行随访以评估疫苗的安全性，耐受性以及体液和细胞免疫反应的程度和持续时间。7 月 23 日，Arcturus 与以色列卫生部签署条款，预计 30 天内协商一份供应协议，在 LUNAR-COV19 疫苗临床试验达到预期终点等条件后向以色列政府提供公司的 LUNAR-COV19 疫苗针剂作为储备。

此外，还有约 14 款 RNA 疫苗处于临床前阶段，其中西藏药业因拿下了斯微生物 mRNA 新冠疫苗的全球独家授权而备受关注，但疫苗研发存在不确定性，应警惕可能存在的导致研发进展不及预期的各种风险，理性看待试验结果。

图表 16 针对 COVID-19 处于临床前阶段的 RNA 疫苗

平台	候选疫苗类型	开发者
RNA	Self-amplifying RNA	Gennova
RNA	mRNA	Selcuk University
RNA	LNP-mRNA	Translate Bio/Sanofi Pasteur
RNA	LNP-mRNA	CanSino Biologics/Precision NanoSystems
RNA	LNP-包裹编码RBD的mRNA	复旦大学/上海交大/RNACure Biopharma
RNA	复制缺陷SARS-CoV-2衍生RNA	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain
RNA	LNP-包裹mRNA	University of Tokyo/Daiichi-Sankyo
RNA	脂质体包裹 mRNA	BIOCAD
RNA	mRNA FBRI SRC VB VECTOR,	Rospotrebnadzor, Koltsovo
RNA	mRNA	中国疾控中心/同济大学/Stermina
RNA	LNP-mRNA	Chula Vaccine Research Center/University of Pennsylvania
RNA	mRNA in an intranasal delivery system	eTheRNA
RNA	mRNA	Greenlight Biosciences
RNA	mRNA	IDIBAPS-Hospital Clinic, Spain

资料来源：WHO，华安证券研究所

4 总结

疫情仍在多国大规模扩散，相关疫苗也在加速推进中获得可喜的中期结果。

目前进展较快的疫苗品种包括灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、DNA 疫苗和 RNA 疫苗，重组蛋白疫苗等，已披露的数据显示几款疫苗具有良好的安全性和耐受性。因各款疫苗受试人群差别大，没有头对头研究，且进展阶段不同，无法直接比较有效性优劣。仅从数据上看，各款疫苗诱导的免疫应答率都较高。灭活疫苗技术成熟，主要产生体液免疫，2 期临床结果显示免疫应答率超过 90%；腺病毒疫苗技术及临床经验积累时间较长，2 期临床结果显示 90%左右的受试者体内诱导了体液免疫和细胞免疫的发生，而 Ad5 载体疫苗因预存免疫和接种程序不同，效果不及 ChAdOx1 载体疫苗。已披露核酸疫苗均为临床 1 期数据，RNA 疫苗体液免疫强度与接种剂量正相关，细胞免疫与接种剂量相关性小；DNA 疫苗接种两剂后 94%的人产生体液免疫和细胞免疫。免疫机理的不同，也导致了不同路径疫苗临床试验数据上的差异，疫苗产生体液免疫和细胞免疫对预防 COVID-19 感染的效果尚需进一步评价，如果中和抗体和 T 细胞对预防 COVID-19 有效，目前发布数据的几款疫苗都起到预防效果，但各类疫苗试验数据显示仍然有少部分人免疫效果不理想，因此最后或可通过相互补充达到理想的预防 COVID-19 效果。

图表 17 国内 COVID-19 临床阶段疫苗研发概况

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例	临床注册时间
灭活疫苗	灭活疫苗	武汉生物制品研究所	全病毒	临床 III 期: ChiCTR2000034780 临床 I/II 期: ChiCTR2000031809		2020/7/18
灭活疫苗	灭活疫苗	北京生物制品研究所	全病毒	临床 III 期: ChiCTR2000034780 临床 I/II 期: ChiCTR2000032459		2020/4/28
灭活疫苗	灭活疫苗+铝佐剂	北京科兴	全病毒	临床 III 期: NCT04456595	SARS、甲肝疫苗等	2020/7/2
灭活疫苗	灭活疫苗	医学生物学研究所, 中国医学科学院 军科院/艾博生物/ 沃森生物	SARS-CoV2	临床 I/II 期: NCT04470609 临床 I 期: NCT04412538		2020/7/14
RNA	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	S 蛋白/RBD 蛋白	临床 I 期: ChiCTR2000034112		2020/6/24
RNA	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	S 蛋白/RBD 蛋白	临床 I 期: ChiCTR2000034825		2020/7/21
重组蛋白疫苗	重组 S 蛋白三聚体亚单位疫苗	三叶草 /GSK/Dynavax	S 蛋白	临床 I 期: NCT04405908	HIV, REV Influenza	2020/5/28
重组蛋白疫苗	加佐剂的重组蛋白 (RBD 二聚体)	智飞生物/中科院微生物所	SARS-CoV2	临床 II 期: NCT04466085	MERS	2020/7/8
非复制病毒载体	Ad5-nCoV	康希诺/北京生物技术研究所	S 蛋白	临床 II 期: ChiCTR2000031781 临床 I 期: ChiCTR2000030906	Ebola	2020/4/10 (7/21 二期已结束)
免疫治疗	DC 治疗性疫苗、抗原特异性 aAPC	深圳基因免疫治疗所	COVID-19	临床 I 期: NCT04276896 临床 I 期: NCT04299724	肿瘤疫苗	2020/3/13

资料来源: WHO, 华安证券研究所

图表 18 国外 COVID-19 临床阶段疫苗研发概况

平台	候选疫苗类型	开发者	靶点	临床进展	该平台过往案例	临床注册时间
非复制病毒载体	ChAdOx1(黑猩猩腺病毒)	牛津大学/阿斯利康	S蛋白	临床III期: ISRCTN89951424 临床Ib/II期: 2020-001228-32	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague	2020/5/26
非复制病毒载体	Adeno-based	Gamaleya Research		临床I/II期: NCT04436471		44000
RNA	LNP-包裹mRNA	Moderna/NIAID	S蛋白	临床III期: NCT04470427	Zika, H7N9等多个候选疫苗	2020/7/14
RNA	LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	S蛋白/RBD蛋白	临床I/II期: NCT04368728 (BNT162)	转移黑色素瘤等	2020/4/30
RNA	mRNA	CureVac AG		临床I期: NCT04449276	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DENV, NIPV	2020/6/26
RNA	可复制RNA疫苗(saRNA)	Imperial College London	S蛋白	临床I期: ISRCTN17072692	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV	2020/6/4
DNA	电穿孔DNA质粒疫苗	Inovio/International Vaccine Institute	S蛋白	临床I/II期: NCT04447781	Lassa, Nipah, HIV, Filovirus, HPV, Cancer indications, Zika, Hepatitis B	2020/6/25
DNA	DNA Vaccine (GX-19)	Genexine, Inc.		临床I/II期: NCT04445389		2020/6/24
DNA	DNA质粒+佐剂	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio		临床I/II期: NCT04463472		2020/7/8
DNA	DNA质粒疫苗	Cadila Healthcare Limited		临床I/II期: CTIRI/2020/07/026352		2020/7/4
灭活疫苗	Whole-Virion Inactivated	Bharat Biotech International Limited (印度)	全病毒	临床I/II期: NCT04471519 临床I/II期: CTIRI/2020/07/026300		2020/7/15
亚单位疫苗(重组纳米颗粒疫苗)	Matrix M佐剂增强SARs CoV-2重组全长糖蛋白纳米颗粒	Novavax	S蛋白	临床I期: NCT04368988	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV	2020/4/30
重组蛋白疫苗	Plant-derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax adjs.	Medicago		临床I期: NCT04450004	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer	2020/6/18
重组蛋白疫苗	RBD-based	Kentucky Bioprocessing	RBD蛋白	临床I/II期: NCT04473690		2020/7/16
重组蛋白疫苗	Advax™佐剂重组S蛋白	Vaxine Pty Ltd/Medytox	S蛋白	临床I期: NCT04453852		2020/7/1
重组蛋白疫苗	分子钳稳定的S蛋白MF59佐剂疫苗	University of Queensland/CSL/Seqirus	S蛋白	临床I期: ACTRN12620000674932	Nipah, influenza, Ebola, Lassa	2020/6/12
细菌载体	口服疫苗	Symvivo Corporation	S1蛋白	临床I期: NCT04334980	实体瘤	2020/3/31
复制缺陷腺病毒载体		Altimmune		临床II期: NCT04442230		2020/6/22
		Center for Genetic Engineering and Biotechnology (古巴)		临床I/II期: RPCEC00000306		2020/4/13
	携带SARS-CoV-2抗原的自体树突状细胞	Aivita Biomedical, Inc.		临床I/II期: NCT04386252		2020/5/13

资料来源: WHO, 华安证券研究所

5 投资策略

随着 COVID-19 疫苗临床试验的快速推进, 临床数据逐渐丰富, 各类疫苗的差异也展示出来, 未来对病毒的预防效果仍需进一步临床评价, 但是人们在安全性和初步有效性数据支撑下, 防止疫情扩散的信心越来越强。

对疫苗板块, COVID-19 疫苗前期试验显示了较好的结果, 促进人们对疫苗的认识, 有利于提高 13 价肺炎疫苗、HPV 疫苗等重磅品种的渗透率; 对医药板块, 创新疫苗的科技属性, 人们对医药研发的壁垒有了更深的理解, 对研发管线的重视及其估值的重新审视, 也将有利于创新生物医药公司价值的发现。COVID-19 疫情改变了人们的日常行为, 疫苗对经济的促进作用将在恐慌之后更显重要, 目前点滴的临床进展无疑安抚了人们的恐慌情绪, 经济生活逐渐向疫情前的日常回归。

投资也步入疫情中后期阶段, 针对 COVID-19 疫苗这个大市场, 人们更多开

始关注产能和定价。产能建设随着研发推进而逐步完成，灭活疫苗、RNA 疫苗、腺病毒疫苗、重组蛋白疫苗产能都是数亿剂，而定价方面由于各国政府深度参与企业的研发过程中，且疫情是短期人类面临较严重传染病，对社会经济生活影响巨大，或将以普惠价格供应。

经过近几年法律和政策法规对行业的规范，我国疫苗产业逐渐进入良序发展的环境。生命科学领域大量海归人才和国家经济发展后对相关硬件的大幅投入，医药行业逐渐转向创新驱动的轨道。因此我们继续推荐关注国内，重点关注研发实力较强、新冠疫苗研发进度靠前和重磅疫苗产品布局良好的公司，如康希诺、智飞生物、沃森生物、康泰生物等。同时注意由于疫情和疫苗开发曲折带来的疫苗板块景气度的边际变化。

6 风险提示：

- 1、研发失败的风险：COVID-19 为新疫苗，基础研究不充分，且当前疫情紧急，临床推进较快，后期仍可能失败；
- 2、候选疫苗面临患者不足的风险：SARS 和 MERS 疫苗后期因疫情消失，候选疫苗无法开展临床，COVID-19 后期可能面临类似风险；
- 3、市场波动风险：疫苗研发前景不明，疫情带来的生产停顿等导致市场波动。

分析师与研究助理简介

分析师：邹坤，北京大学统计学硕士，现任华安证券研究所高级分析师

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安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。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。华安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。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起6个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

增持—未来6个月的投资收益率领先沪深300指数5%以上；

中性—未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-5%至5%；

减持—未来6个月的投资收益率落后沪深300指数5%以上；

公司评级体系

买入—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；

增持—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；

中性—未来6-12个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至5%；

减持—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数5%至15%；

卖出—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上；

无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。市场基准指数为沪深300指数。