

强于大市

公司名称	股票代码	股价(人民币)	评级
沃森生物	300142.SZ	59.1	增持
复星医药	600196.SH	72	增持

资料来源：万得，中银证券

以2021年7月5日当地货币收市价为标准

mRNA 疫苗开启疫苗行业新时代

2021年 mRNA 疫苗技术分析深度报告之一

新冠疫情的持续凸显了疫苗的重要性以及全球对疫苗的迫切需求。借此契机，mRNA 疫苗登上了舞台，并以极高的保护率成为所有新冠疫苗种类中热度最高的 C 位选择。本报告介绍分析了 mRNA 疫苗相较于其他技术路径疫苗的优势，mRNA 疫苗的核心技术，以及未来的发展空间和方向。

支撑评级的要点

- **mRNA 疫苗颠覆传统免疫激活路径，提供稳定高保护率和不错的安全性。** mRNA 疫苗革新了激活人体特异免疫的方式。mRNA 疫苗通过“借用”人体本身细胞制造抗原激活特异免疫。这一路径能够同时激活体液免疫和细胞免疫，并且延长抗原在体内的留存时长，加强免疫记忆。已有品种显示了高达 90% 以上的保护率。虽然 mRNA 不良反应发生较灭活疫苗更多，但并无逆转录等风险，相比其他新型疫苗（DNA 疫苗、病毒载体疫苗），安全性较好。
- **短期关注海外疫情，中期关注病毒变异及国内第二轮需求。** 国内疫苗接种效率极高，短期内需求已由灭活疫苗所满足。但全球疫情持续蔓延，许多国家疫苗紧缺，海外市场空间可观。中长期来看，灭活疫苗有效保护期较短，在 2022 年或会出现第二轮疫苗需求。此外，病毒快速变异使免疫逃逸的风险不断上升，未来或需要第二代新冠疫苗应对变异。mRNA 疫苗在更新迭代方面拥有显著的效率优势。
- **序列设计和递送系统是决定疫苗质量的技术核心。** mRNA 疫苗的核心竞争力主要来源于序列设计以及递送系统。优秀的序列设计能够使疫苗递送的 mRNA 拥有更高的表达水平、更长的留存时间、更小的免疫原性。序列设计的优化需要大量长期的数据积累。递送系统是保护有效成分到达靶点并及时释放的运载火箭，目前拥有此技术的企业极少，且受专利保护，是 mRNA 疫苗的“卡脖子”技术之一。
- **mRNA 有望在多个疾病预防和治疗领域带来新方法。** mRNA 疫苗的运用场景不仅限于传染病预防，在治疗肿瘤、免疫疾病等领域具有令人期待的发展空间。国际 mRNA 巨头在肿瘤治疗领域部署了丰富的研发管线，包括针对黑色素瘤、淋巴瘤等瘤种的产品。

重点推荐

- mRNA 疫苗具有广阔的发展空间，行业内的核心竞争力在于序列设计和递送系统。因此我们推荐国内起步早进展快的沃森生物，与国际 mRNA 疫苗龙头紧密合作的复星医药。同时建议关注已获临床试验批准的斯微生物、丽凡达生物。

评级面临的主要风险

- 研发进展不及预期、销售不及预期、监管政策收紧风险。

相关研究报告

《未来十年为什么看好中国的疫苗产业？：预防性疫苗行业深度报告——品种篇（二）》

20190801

《未来十年为什么看好中国的疫苗产业？：预防性疫苗行业深度报告——品种篇（一）》

20190801

《未来十年为什么看好中国的疫苗产业？：预防性疫苗行业深度报告——市场篇&技术篇》

20190801

中银国际证券股份有限公司
具备证券投资咨询业务资格

医药生物:生物制品

证券分析师：邓周宇

(86755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001

目录

前言.....	5
mRNA 疫苗：疫苗行业新王朝的崛起.....	5
免疫系统及疫苗工作原理.....	6
免疫系统概览.....	6
获得性免疫作用原理.....	7
疫苗一般性原理.....	8
mRNA 疫苗.....	8
mRNA 疫苗相较于其他技术路径疫苗的优劣势分析.....	11
MRNA 新冠疫苗临床数据解析：NO PAIN, NO GAIN.....	13
mRNA 疫苗展现了令人振奋的保护率.....	13
mRNA 疫苗不良反应：短期反应略高于传统疫苗，需要时间验证长期安全性.....	16
mRNA 疫苗临床数据特点：NO PAIN, NO GAIN.....	21
mRNA 疫苗严重/致命性不良反应罕见但需关注.....	22
新冠疫情为 mRNA 疫苗登上舞台带来机遇.....	24
mRNA 疫苗效果初显，免疫屏障减缓病例新增.....	24
短期：国产 mRNA 疫苗应聚焦海外放量.....	24
中长期：病毒变异或削弱一代疫苗效力，mRNA 疫苗可快速反应应对变异.....	26
MRNA 疫苗生产流程.....	28
第一步：DNA 质粒制备.....	28
第二步：体外转录.....	29
第三步：递送系统装载.....	29
第四步：灌装检验.....	30
MRNA 疫苗两大核心竞争力：序列结构、递送系统.....	31
mRNA 序列结构决定抗原蛋白结构、免疫原性及稳定性.....	31
递送系统是目前产能扩张的瓶颈.....	33
MRNA 疫苗有望为肿瘤免疫疾病控制带来新曙光.....	35
mRNA 疫苗属性契合肿瘤免疫疾病控制需求.....	35
mRNA 疫苗能够激发针对细胞的 T 细胞免疫.....	35
mRNA 疫苗能够更精准地靶向特异免疫目标.....	35
mRNA 肿瘤疫苗研发情况.....	35
投资策略：国内 mRNA 疫苗暂时空白，关注拥有核心技术的企业.....	40
沃森生物.....	41
复星医药.....	45

图表目录

图表 1: 固有免疫和获得性免疫系统.....6

图表 2: 初次感染与第二次感染抗体水平反应速度.....7

图表 3: 记忆免疫细胞的生成.....8

图表 4: DNA 转录 mRNA 转译蛋白质过程.....9

图表 5: 胞吞作用及内含体逃逸.....10

图表 6: 脂质体内含体干扰原理.....11

图表 7: BNT162b2 有效保护率临床数据.....13

图表 8: mRNA-1273 对 18 岁以上人群有效保护率临床数据.....14

图表 9: mRNA-1273 对 65 岁及以上人群有效保护率临床数据.....15

图表 10: 国药集团新冠灭活疫苗有效保护率临床数据.....15

图表 11: 18-55 岁人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率.....17

图表 12: 56 岁及以上人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率.....18

图表 13: 12-15 岁青少年人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率.....18

图表 14: 18-64 岁人群两次接种 mRNA-1273 后各类不良反应发生概率.....19

图表 15: 65 岁及以上人群两次接种 mRNA-1273 后各类不良反应发生概率.....19

图表 16: 接种第一剂国药集团新冠灭活疫苗后 0-28 天各类不良反应发生概率.....20

图表 17: mRNA 疫苗与灭活疫苗各类不良反应发生概率对比.....21

图表 18: mRNA 疫苗与灭活疫苗有效保护率对比.....21

图表 19: BNT162b2 与 mRNA1273 对 64 岁以上人群有效保护率.....22

图表 20: mRNA 疫苗与灭活疫苗常见不良反应发生率对比 (%).....22

图表 21: 美国每月新增新冠病例数 (万例) 与疫苗接种情况.....24

图表 22: 国内 (不包括港澳台) 已上市新冠疫苗.....25

图表 23: 全球及部分国家每日新增新冠感染病例数 (万例).....25

图表 24: 中国国内居民新冠疫苗接种剂次.....27

图表 25: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第一阶段 - DNA 质粒制备.....28

图表 26: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第二阶段 - DNA 转化为 mRNA.....29

图表 27: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第三阶段 - 脂质载体包裹 mRNA.....30

图表 28: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第四阶段 - 灌装检验.....30

图表 29: 密码子组合与转译后所得氨基酸对照表.....31

图表 30: mRNA 序列 UTR 及多聚 A 尾对转译和留存的影响.....32

图表 31: mRNA 序列各部分对疫苗有效性和安全性影响.....32

图表 32: LNP 专利关系	33
图表 33: Moderna 提交对 Arbutus 三项专利的 IPR	33
图表 34: Moderna 在研管线一览.....	36
图表 35: BioNTech 已进入临床阶段的在研管线.....	37
图表 36: CureVac 自有的 GMP 工厂	38
图表 37: CureVac 在研管线一览.....	38
图表 38: 各厂商 mRNA 新冠疫苗的储藏条件对比.....	39
图表 39: 国产 mRNA 疫苗企业	40
图表 40: 玉溪沃森 2020 年度产品批签发量	42
图表 41: 2021Q1 沃森生物研发管线.....	42
图表 42: 复星医药 2020 年制药板块研发管线统计	47

前言

mRNA 疫苗：疫苗行业新王朝的崛起

2020 年初，一场突如起来的传染病大流行给全世界带来了巨大变数。拥有与 18 年前“非典”罪魁祸首 SARS 病毒相似的部分结构，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）甚至拥有了更强大的传染能力和应对温度变化的能力。全球每月新增病例数一路走高，春夏秋冬的自然变化对病毒几乎无影响。在此情况下，人类把终结这一疫情大流行的唯一希望寄托在疫苗的出世。各国医疗机构、企业纷纷投入这一领域中。新冠疫苗研发既让企业履行了社会责任，同时也给予企业巨大的市场空间。全球总人口超过 77 亿，建立起全球性的免疫屏障需要百亿剂以上的新冠疫苗。在此双重激励下，全球涌现出许多优秀的疫苗企业，以中美德三国为领导者，在 1 年内用前所未有的速度研制出相应的新冠疫苗，让深陷疫情泥潭的世界看到了曙光。而这些优秀的疫苗中，刚刚登上舞台便最为闪耀的一个品种是 mRNA 疫苗。

mRNA 疫苗打破了传统灭活、减毒疫苗的免疫激活模式，创新性地利用人体本身细胞生产抗原，以此激活特异免疫。mRNA 疫苗具有极高的有效保护率，同时相较于其他创新型疫苗（如：DNA 疫苗、病毒载体疫苗）具有更高的安全性。在研发上，mRNA 疫苗能够快速更新迭代以应对不断出现的变异毒株。由于 mRNA 疫苗不需进行体外转译，因此生产过程也有所缩短，仅需要 60-70 天。

美国疫情的好转印证了 mRNA 疫苗的有效性。自美国总统拜登签署“百日疫苗接种计划”后，美国每日新增病例显著下降。

国内第一轮疫苗接种已接近尾声，短期内疫苗需求落至低点，但海外疫情持续蔓延，市场机会可观。长期来看，随着灭活疫苗有效期临近以及病毒变异加速，在 2021 年底 2022 年初国内可能会出现第二轮疫苗需求的高峰。

mRNA 的应用前景非常广阔。除了能够用于预防传染性疾病，mRNA 疫苗也为治疗肿瘤、免疫疾病带来了新的星火。在新冠疫情前，国际 mRNA 厂商的研究重点集中在肿瘤的治疗上。目前国际 mRNA 疫苗三巨头为：BioNTech、CureVac、Moderna，均布局了多条针对肿瘤的管线。除传染病和肿瘤免疫疾病外，mRNA 疫苗在许多基因相关的疾病中都有开发潜能。在后新冠疫情时代，mRNA 疫苗仍旧具备大幅增长的潜力。

mRNA 疫苗的技术壁垒在于序列设计和递送系统。序列设计需要公司拥有大量长期的数据积累，不断训练优化平台。优秀的序列设计能够提高 mRNA 在体内的留存和作用时间，降低免疫原性，使 mRNA 序列更高效地表达抗原蛋白。递送系统则是 mRNA 的运载火箭，负责将 mRNA 成分完整地运送至目标靶点，并且在合适的时机和环境条件下及时释放。同时，递送载体需要经过人体免疫系统的层层保护，容易引起过敏等免疫反应，伤害疫苗的安全性。递送系统还很大程度决定了 mRNA 疫苗的储藏条件和储藏时限。目前拥有此技术的公司非常稀少，同时具有专利保护壁垒，是 mRNA 疫苗行业“卡脖子”的技术之一。

艾博生物、斯微生物是国产 mRNA 疫苗进展最快的两家企业，除此之外，复星医药获得了 BioNTech 新冠疫苗大中华区的代理，mRNA 新冠疫苗能否为公司创造盈利值得持续关注。

免疫系统及疫苗工作原理

免疫系统概览

人体免疫系统是一个以功能作为定义的系统，而非由器官作为定义的系统。其中包含皮肤、黏膜等物理屏障，肝脏等器官分泌的蛋白化学物质，也包括巨噬细胞、T细胞等生物类保护分子。

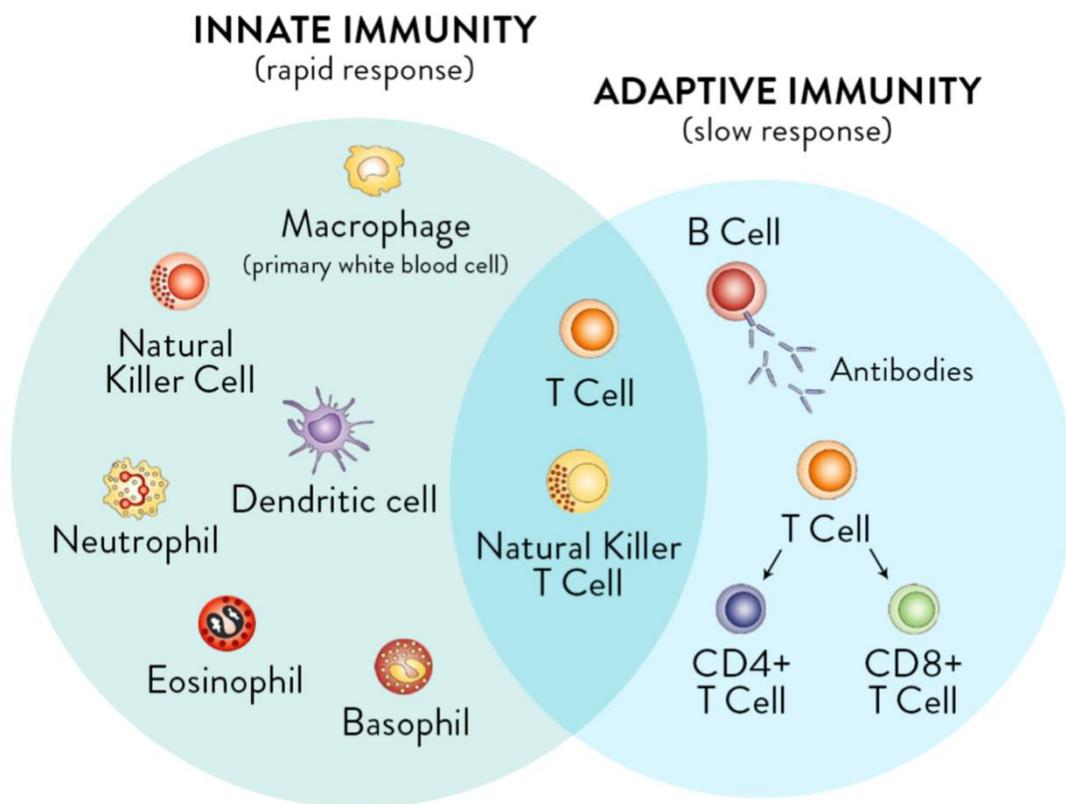
免疫系统可分为固有性和获得性免疫。

固有性免疫是人体天生带有的免疫系统，具有非特异性、反应快速等特点。获得性免疫则具有特异性，在首次感染时反应较慢。

一般情况下，抵御外源性入侵物质的第一道防线是固有性免疫。固有免疫中又可分为外部防御和内部防御。外部防御的典型是皮肤以及黏膜，是人体整套防御系统的排头兵。若外部防御被突破，内部防御将筑起第二道防线，其中包括吞噬细胞、抗微生物蛋白质、自然杀手细胞（NK cell）等。

若固有免疫无法成功防御入侵，获得性免疫则会启动。由于获得性免疫具有特异性，因此针对特定入侵物质的防御效果较为明显。常见的获得性免疫可分为体液免疫和细胞免疫。目前，几乎所有疫苗的最终目的都是激活此处所提到的获得性免疫。

图表 1: 固有免疫和获得性免疫系统



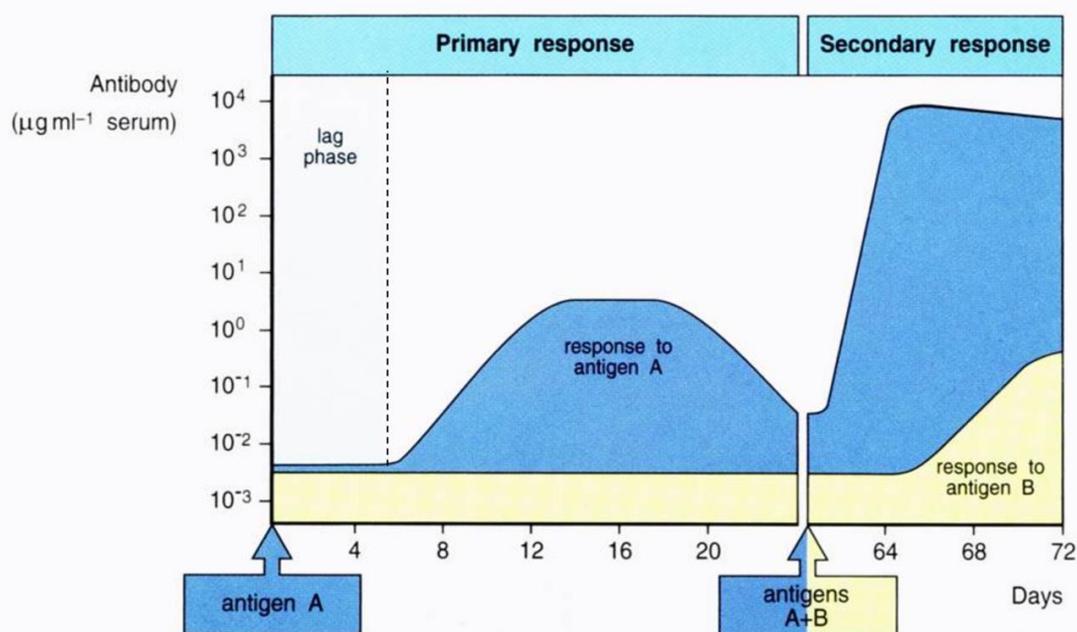
资料来源: N. Murthy, "Immunology 1", Drug Delivery, Lecture, UC Berkeley, Fall 2019. 中银证券

获得性免疫作用原理

如其名，获得性免疫指后天得到的免疫。具体可分为体液免疫和细胞免疫。

体液免疫的核心细胞是 B 细胞 (B cell)。原始 B 细胞在接触到外源性抗原后便被激活，并根据抗原成长分化为特异性 B 细胞，开始分泌特异性抗体。抗体能够识别入侵病原体表面的抗原，并与其结合。抗体本身没有杀死病原体的物质，但它能够与病原体结合使其失去感染其他细胞的能力，同时引导其他免疫细胞，例如巨噬细胞，将病原体吞噬，一些抗体能加速病原体细胞的分解。根据克隆选择理论 (the clonal selection theory)，病原体被杀灭后，特异的 B 细胞会继续留在体内，成为免疫系统的一段“记忆”。若再次遇到相同抗原时，留存的 B 细胞便能快速扩增、分泌抗体，而不需重新从原始 B 细胞开始分化。因此，首次感染时，B 细胞特异免疫反应较慢；而后二次感染时，B 细胞特异免疫反应速度则非常迅速。同时，由于特异性 B 细胞会留存于体内，抗原出现频率越频繁，针对此抗原的特异性 B 细胞扩增数量越多，因此，特异免疫的反应也会越来越快越来越强。这是许多疫苗需要多剂次加强的原因。

图表 2：初次感染与第二次感染抗体水平反应速度

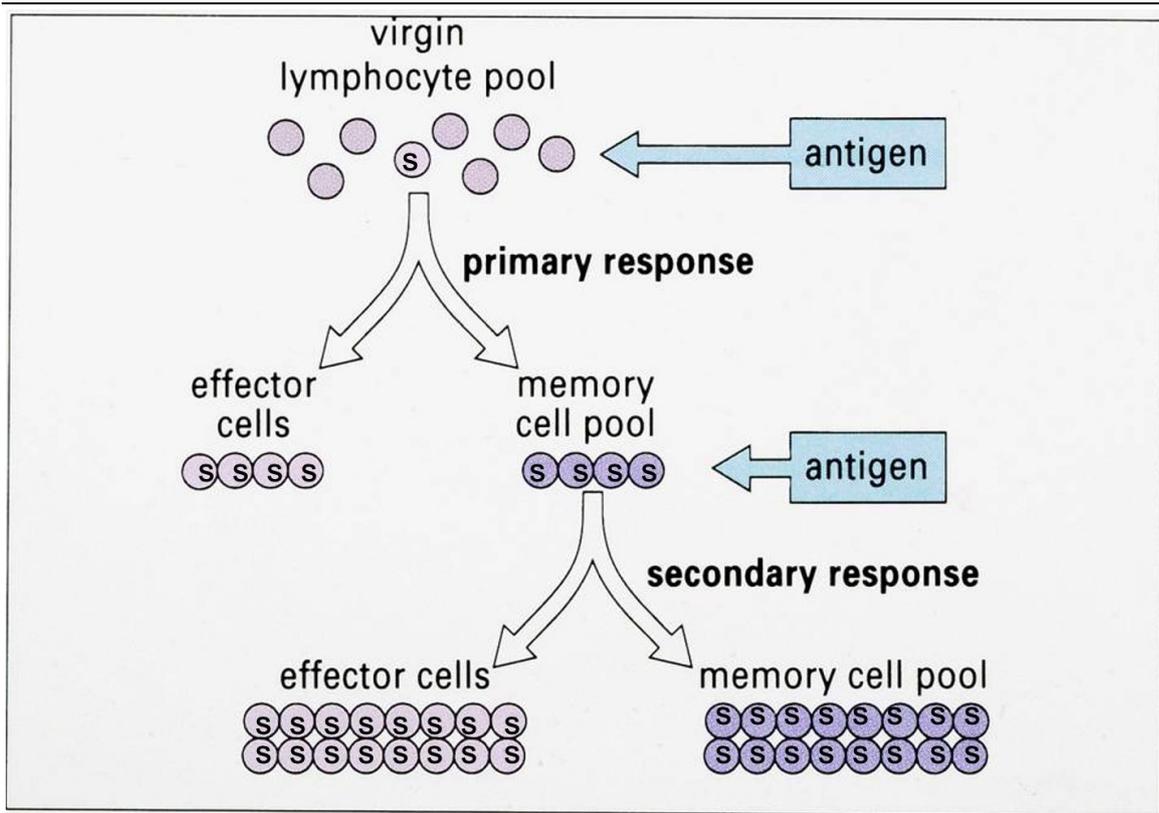


资料来源：N. Murthy, "Immunology 1", Drug Delivery, Lecture, UC Berkeley, Fall 2019. 中银证券

细胞主导免疫的核心细胞是 T 细胞 (T cell)。T 细胞分为 2 类：辅助 T 细胞 (CD4+) 和杀手 T 细胞 (CD8+)。当外源性蛋白质进入体内，部分蛋白会被抗原呈递细胞 (Antigen Presenting Cell, APC) 捕捉。常见的 APC 包括树突细胞 (Dendritic Cell, DC)、B 细胞等。APC 通过 TLR (Toll-Like Receptor) 分辨是否是外来抗原。若识别结果为外来抗原，APC 会将抗原片段以抗原-MHC 结合体的形式暴露在 APC 细胞膜表面。当辅助 T 细胞的受体 (TCR) 与 MHC-抗原结合时，辅助 T 细胞会开始复制并释放细胞素，激活 B 细胞和杀手 T 细胞。杀手 T 细胞被激活后通过 MHC 结构与 APC 结合，并释放穿孔素和颗粒酶。穿孔素会附着在目标细胞膜上形成穿孔，颗粒酶通过穿孔进入细胞内部溶解细胞。当病原体消灭后，部分 CD4+ 和 CD8+ T 细胞会继续留在体内，称为记忆 T 细胞。与记忆 B 细胞类似，记忆 T 细胞拥有对抗原的特异性。若未来遭遇相同的外来抗原，T 细胞能够迅速扩增激活，杀灭入侵的病原体。

总体而言，获得性免疫的激发来源于对抗原的识别。当某一病原体首次入侵时，由于没有现成的特异的 B 细胞和 T 细胞，获得性免疫的应答时间较长。原始 B 细胞和 T 细胞需要时间分化形成特异性免疫细胞。在完成首次杀灭后，部分特异的 B 细胞和 T 细胞会留存于体内成为记忆 B 细胞、记忆 T 细胞。若未来再次遭遇相同抗原入侵，无需原始 B/T 细胞重新分化，记忆 B 细胞和 T 细胞将自我扩增、激活，迅速启动免疫应答。

图表 3: 记忆免疫细胞的生成



资料来源: N. Murthy, "Immunology 1", Drug Delivery, Lecture, UC Berkeley, Fall 2019. 中银证券

注: s: specified, 标注 s 的圆圈代表特异分化后的免疫细胞 (B 细胞或 T 细胞)。

疫苗一般性原理

疫苗的目的是让人体形成特异性的记忆 B 细胞和记忆 T 细胞。在免疫记忆形成后,若人体遭此病原体袭击,获得性免疫能够迅速应答,在病原体大规模感染其他细胞前,将病原体和已被感染的细胞杀灭。

目前,绝大部分疫苗的逻辑是通过递送抗原,使人体自发形成特异性免疫反应。相较于直接注射抗体或特异性 T 细胞,人体自发形成的免疫具有更好的持续性,同时免疫原性更低。直接注射的外源性抗体或 T 细胞本质上属于外来物质,在人体内容易遭受免疫系统攻击。同时,抗体和 T 细胞本身具有半衰期,免疫有效时间短。由于直接注射的抗体或 T 细胞无法成为人体免疫记忆的一部分,因此,人体不能直接复制注射进入的抗体或 T 细胞,所以无法在遭遇抗原时快速扩增,免疫反应较弱。

直接递送抗体或 T 细胞的做法不适用于预防领域,但在部分治疗领域能够发挥作用。目前关注度较高的抗体药便是将人为制造或编辑的抗体导入人体内,直接由注入的抗体对特定细胞进行杀伤或抑制。CAR-T 疗法则是直接递送经过人为编辑的 T 细胞(称为 CAR-T 细胞)进入体内,由这部分改装过的 CAR-T 细胞直接杀伤目标细胞(例如肿瘤细胞)。

疫苗通过递送抗原激发人体特异性免疫反应。但与自然界中病原体入侵形成免疫记忆不同,疫苗往往只递送无毒无害的某一抗原片段进入人体。抗原本身是无害的,可视作一种标识,供免疫细胞进行识别。因此,疫苗本身并不带有毒性。

mRNA 疫苗

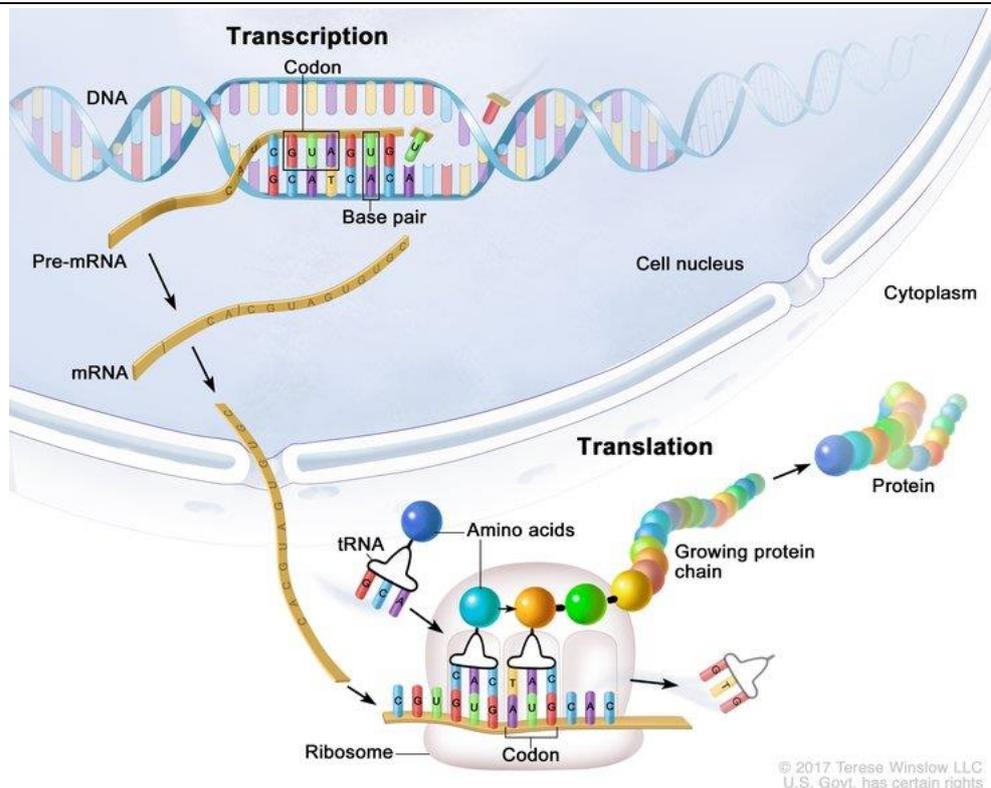
mRNA 疫苗是一种核酸疫苗,通过将病毒的部分 mRNA 片段注入人体细胞内产生抗原,再由此激发特异性免疫反应,达到形成免疫记忆的效果。

mRNA 疫苗治疗原理：“巧”用自身细胞加强特异性免疫

DNA 是存储人体遗传信息的载体。人体内绝大部分细胞都带有 DNA。但是 DNA 本身无法直接对人体产生影响，各类蛋白质才是能够左右表象的物质（例如：抗原、激素）。DNA 需要转化为蛋白质才能够将遗传信息表达出来。整个 DNA 转化为蛋白质的过程分为两大步，第一步：DNA 转化为 mRNA，这一步骤称为转录（transcription），发生在细胞核内；第二步：mRNA 转化为蛋白质，这一步骤称为转译（translation），发生在细胞质中。可以看到，mRNA 是 DNA 转化为蛋白质的中间体，这也是它名称的由来，即信使 RNA（messenger RNA）。通俗来讲，DNA 类似于底稿，DNA 发生的改变会一直存在于体内，由此细胞分裂新产生的细胞也会继承这些改变，因此 DNA 的改变有很大概率会伴随一生，其中性细胞中 DNA 的变化甚至能够遗传至下一代。mRNA 类似于说明书，能够指导自身细胞生产出特定的蛋白，但是 mRNA 的改变不会被分裂产生的新细胞继承，也不会遗传至下一代个体中。蛋白则是最终生产得到的工具，对生物个体的各项指标直接产生作用。同样地，蛋白不会被继承或遗传。这一条转录转译链被称为生物学“中心法则”。mRNA 疫苗利用了两步表达的机理，使疫苗在不改变 DNA 序列的同时，为人体免疫系统的激活提供更准确的抗原蛋白以及更持久的抗原体内留存时间，使被激活的特异性免疫更精准，同时免疫效果得到巩固。

具体分析 mRNA 新冠疫苗的机理。mRNA 疫苗中的 mRNA 片段编码新冠病毒表面的某些蛋白或受体，例如刺突蛋白（S 蛋白）。疫苗递送人工编辑后的 mRNA 进入人体细胞，在体内“借用”人体自身细胞转译 mRNA 为蛋白质。此类 mRNA 在经过转译后会表达成为病毒所具有的某种抗原蛋白。虽然产生的抗原是由自身细胞制造，但由于其氨基酸序列具有外源性，APC 中的 TLR 并不识别此段序列，因此仍旧会激发 B 细胞和 T 细胞针对此抗原蛋白的特异性免疫反应，并建立免疫记忆。

图表 4：DNA 转录 mRNA 转译蛋白质过程



资料来源：T. Winslow, "Transcription And Translation", National Cancer Institute(2017). 中银证券

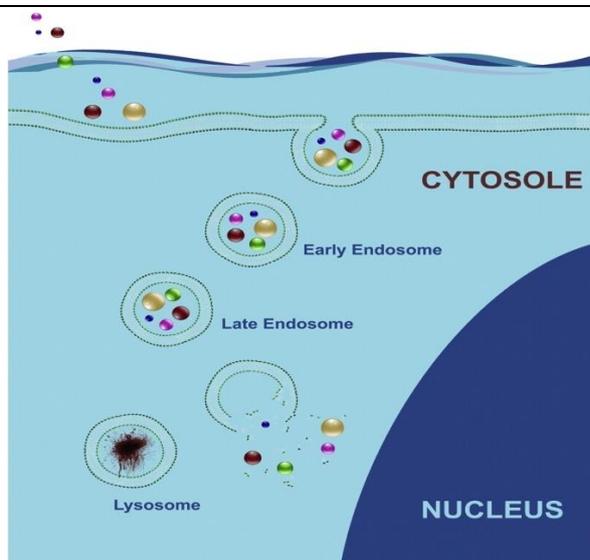
LNP 递送系统：递送疫苗有效物质进入预定轨道的运载火箭

如今，病毒遗传信息序列的解码和反向序列合成已不是难题。如何将合成好的 mRNA 序列递送进入人体细胞变成了 mRNA 疫苗研发的重要挑战之一。

人体细胞结构从外至内可分为细胞膜 (cell membrane)、细胞质 (cytoplasm)、细胞核 (nucleus)。mRNA 转译成蛋白质的过程发生在细胞质中，因此，mRNA 疫苗要发挥作用，必须先将编辑好的 mRNA 转递进细胞质中。进入细胞质需要通过细胞膜，细胞膜由磷脂双分子层构成，磷脂分子头部具有亲水性，尾部具有疏水性，两层磷脂尾部相对形成双分子层，能够有效控制水分子、离子、大分子物质通过。mRNA 作为大分子 (300-5000kDa)，在不破坏细胞膜的前提下，进出细胞只能以内含体 (endosome) 通过胞吞作用 (endocytosis)。通常情况下，内含体进入细胞质后，会被直接送至溶酶体 (lysosome) 进行分解。为保证 mRNA 在转译前保持完整性，mRNA 需要在内含体与溶酶体结合前打破内含体包膜 (endosomal disruption) 并逃离。逃离内含体进入细胞质后，mRNA 便会在细胞质内游动，直至到达核糖体 (ribosome) 并在此转译为肽链，最终折叠成为蛋白质。

对于 mRNA 疫苗和药物，递送系统有两大职责：一是有效包裹和保护 mRNA 在到达靶点前维持稳定，二是帮助 mRNA 有效成分进入细胞，三是在 mRNA 到达溶酶体前将其释放进入细胞质中。

图表 5：胞吞作用及内含体逃逸



资料来源：Amir K. Varkouhi, Marije Scholte, Gert Storm, Hidde J. Haisma. "Endosomal escape pathways for delivery of biologicals". *Journal of Controlled Release*: Volume 151, Issue 3 (2011). ISSN 0168-3659, 中银证券

LNP 是目前最具潜力的递送载体之一。LNP (Lipid Nanoparticle) 是脂质微粒的总称，其中又包括脂质胶团 (micelle)、脂质体 (liposome) 等。LNP 与细胞膜的组成成分相似，均由脂质分子构成。脂质分子的两条长尾通常呈平行状态，在此状态下，脂质形成的双分子层稳定。在进入细胞质酸性环境后，部分脂质的头部质子化，呈现阳离子形态，与其他阴性离子态的脂质分子相吸引，尾部张开。原本双分子层的形式被破坏，形成头部聚集在一起的环状。之前包裹在内的 mRNA 便可逃逸出内含体，进入细胞质等待转译。

图表 6：脂质体内含体干扰原理

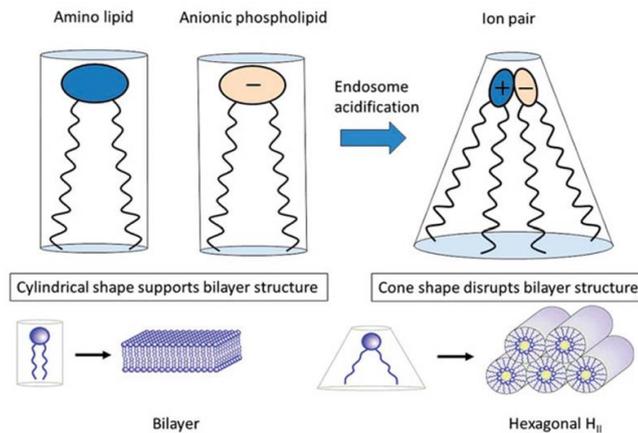


Figure 1. Lipid shape and the proposed mechanism of action for membrane disruptive effects of ionizable amino lipids. In isolation, amino lipids and endosomal membrane anionic lipids such as phosphatidylserine adopt a cylindrical molecular shape, which is compatible with packing in a bilayer configuration. However, protonated (cationic) amino lipids interact with anionic lipids to form ion pairs where the cross-sectional area of the combined headgroup is less than that swept out by the hydrocarbon tails. The ion pair, therefore, adopts a molecular "cone" shape, which promotes the formation of inverted, non-bilayer phases such as the hexagonal H_{II} phase illustrated here. Inverted phases do not support bilayer structure and are associated with membrane fusion and disruption.

资料来源：S. C. Semple et al. "Rational design of cationic lipids for siRNA delivery", *Nature Biotechnology*(2010). N. Murthy, "Endosomal Disruption", *Drug Delivery, Lecture, UC Berkeley, Fall 2019.*, 中银证券

为了提高载体对包裹成分的保护能力，通过在载体外部连接 PEG 可以进一步增强载体的稳定性。

mRNA 疫苗相较于其他技术路径疫苗的优劣势分析

mRNA 疫苗 vs. 灭活疫苗：具有明显的免疫保护力优势

与传统灭活疫苗、裂解疫苗相比，mRNA 疫苗激活特异性免疫的路径不相同。传统疫苗激活特异性免疫的方式是直接抗原蛋白注射进入人体，引起免疫反应；而 mRNA 是将编码病毒抗原的 mRNA 注入体内，由人体自身细胞产生对应的抗原，以此激活特异性免疫。理论分析，mRNA 疫苗能够呈现更多的抗原，同时能更持久地激活巩固特异性免疫。原因在于，传统灭活疫苗的抗原呈递数量是一定的，即最终到达体内引起免疫反应的抗原数量只能小于或等于疫苗中含有的抗原数量。同时，灭活疫苗呈递抗原的过程是一次性的，注射时疫苗呈递的抗原即为所有抗原，这些抗原的降解时长即为持续激活免疫的时长，此后不会有新增抗原。而 mRNA 疫苗抗原呈递的过程是可短暂持续的，呈递的 mRNA 可指导多个核糖体产生抗原蛋白，直至 mRNA 降解。由于细胞能够不断根据 mRNA 生产抗原蛋白，因此抗原数量受疫苗剂量所限制较小，从时间维度上看，抗原不会在短时间内迅速被消耗完毕。抗原数量水平越高、保持时长越长，形成的特异性免疫记忆越强烈，免疫应答更快、持续时间越长。

mRNA 疫苗 vs. DNA 疫苗：更高效，逆转录风险较小

与核酸疫苗中另一路径的 DNA 疫苗相比，mRNA 疫苗更有效也更安全。DNA 疫苗需要将包裹的有效成分递送通过两层屏障：细胞膜和细胞核膜，最终进入细胞核内开始抗原蛋白的表达。多层屏障导致有效成分难以进入反应场所，免疫激活更难。同时，由于 DNA 疫苗呈递的有效成分需要进入细胞核内，导致外源遗传片段逆转录进入人体 DNA 的概率增加，引起肿瘤癌症的概率增加。相较而言，由于 mRNA 疫苗导入的外源物质不需进入细胞核，发生外源遗传片段逆转录进入人体自身 DNA 的概率较小，因此引起肿瘤癌症的概率极小。

mRNA 疫苗 vs. 病毒载体疫苗：适用人群覆盖全面，逆转录风险较小，机会成本更低

LNP 为递送 mRNA 片段到达靶点、定点释放提供了支持。另一大受到较高关注度的载体平台是病毒载体平台，常见的类别有腺病毒（Adenovirus）、腺相关病毒（Adeno-Associated Virus, AAV）、慢病毒（lentivirus）。病毒载体通过去除病毒本身的有害物质，保留感染能力，将目标物质递送进入细胞内，由细胞产生抗原蛋白，进而引起特异性免疫反应。病毒载体反应的一大缺陷是，若接种者本身体内含有针对此病毒载体的抗体（如腺病毒、AAV、慢病毒，而非针对目标抗原的抗体），或在短时间内快速产生了抗体，则病毒载体疫苗无法将有效成分递送进入预定的细胞质内。相比之下，LNP 的结构由脂质分子构成，载体引起免疫反应的几率较小，能够更有效地递送有效成分至目标靶点。除此之外，部分病毒平台有发生逆转录的概率，会将外源基因整合进入人体 DNA 中，可能导致肿瘤、免疫疾病等。同时，病毒载体疫苗具有更高的机会成本。当人体接受病毒载体疫苗注射后，体内会自动产生针对此载体的抗体和其他特异免疫反应。此后再次运用相同或相似病毒载体作为递送系统给药时（例如一些肿瘤治疗药物），会更容易遭到免疫系统的攻击，难以成功将药物递送至靶点。

MRNA 新冠疫苗临床数据解析：NO PAIN, NO GAIN

mRNA 疫苗的临床运用历史始于 2020 年新冠疫情。根据 WHO 数据，截止 2021 年 5 月 7 日，全球共有 15 款 mRNA 疫苗在研，其中包括已纳入 WHO 紧急使用名单 (Emergency Use Listing, EUL) 的 2 款 mRNA 疫苗：由辉瑞/BioNTech 联合研发的 BNT162b2，以及由 Moderna 研发的 mRNA-1273。

mRNA 疫苗展现了令人振奋的保护率

2020 年 11 月 18 日，辉瑞发布了 BNT162b2 的 III 期临床试验结果，结果显示疫苗整体保护率高达 95%。2021 年 3 月 31 日，Moderna 发布了 mRNA-1273 的 III 期临床试验结果，结果显示疫苗整体保护率也达到 94.1%，与 BNT162b2 的数据非常接近。2 款 mRNA 疫苗同时展现出极为优异的保护率，共同预示着 mRNA 疫苗技术在激活免疫系统上的令人震惊的高效，也让科学界对 mRNA 疫苗技术未来在其他疾病领域可能带来的改变充满期待。同时，mRNA 疫苗在 65 岁及以上的老年群体中，仍能高效地激发免疫反应，保护率稳定在高水平。

辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 有效性

临床试验数据分为两部分。第一部分，样本人群为在实验前或实验开始时均未感染新冠病毒的人群，本样本人群共有 36523 人，其中疫苗组 18198 人，均接受 2 剂 BNT162b2 注射；另外 18325 人为安慰剂组，接受 2 剂安慰剂注射。在完成 2 剂接种 7 天后，疫苗组出现 8 例新冠感染者，安慰剂组出现 162 例，疫苗有效保护率达到 95.0%。

第二部分样本人群包括感染和未感染新冠病毒的人群。样本人数 40137 人，其中疫苗组 19965 人，安慰剂组 18325 人。在完成 2 剂接种 7 天后，疫苗组中出现 9 例新冠感染者，安慰剂组 169 例。疫苗有效保护率达到 94.6%。

图表 7：BNT162b2 有效保护率临床数据

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
Subgroup	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine N ^a =18,198 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =18,325 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Vaccine Efficacy % (95% CI)
All subjects ^e	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.3, 97.6) ^f
16 through 64 years	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (13,618)	95.1 (89.6, 98.1) ^g
65 years and older	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94.7 (66.7, 99.9) ^g
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection			
Subgroup	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine N ^a =19,965 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =20,172 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Vaccine Efficacy % (95% CI)
All subjects ^e	9 2.332 (18,559)	169 2.345 (18,708)	94.6 (89.9, 97.3) ^f
16 through 64 years	8 1.802 (14,501)	150 1.814 (14,627)	94.6 (89.1, 97.7) ^g
65 years and older	1 0.530 (4044)	19 0.532 (4067)	94.7 (66.8, 99.9) ^g

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 (symptoms included: fever; new or increased cough; new or increased shortness of breath; chills; new or increased muscle pain; new loss of taste or smell; sore throat; diarrhea; vomiting).

* Participants who had no evidence of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = Number of participants in the specified group.

b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

e. No confirmed cases were identified in adolescents 12 through 15 years of age.

f. Credible interval for vaccine efficacy (VE) was calculated using a beta-binomial model with a beta (0.700102, 1) prior for $\theta = r(1-VE)/(1+r(1-VE))$, where r is the ratio of surveillance time in the active vaccine group over that in the placebo group.

g. Confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

资料来源：FDA，中银证券

根据年龄段划分, BNT162b2 对 16-64 岁人群的保护率为 95.1%, 对 65 岁及以上的老年群体保护率则维持在了 94.7%。数据显示了 mRNA 疫苗在人群中激活免疫系统的能力基本不受接种者年龄的影响。

Moderna mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 有效性

全球领先上市的另一款 mRNA 新冠疫苗是 Moderna 公司与美国国家过敏及传染病研究所 (NIAID) 研发的 mRNA-1273。这款疫苗的技术路径与辉瑞/BioNTech 的 mRNA 疫苗相同, 临床结果也展现了令人振奋的保护率, 以及较低的不良反应发生概率。

根据 Moderna 公司给医疗服务机构的事实陈述, mRNA-1273 的保护率达到约 94.1% (95%CI: 89.3%-96.8%)。

在针对 18 岁以上人群的临床试验中, 科学家将样本人群分为两组: 疫苗组 14134 人, 均接受 2 剂 mRNA-1273 注射; 另外 14073 人为安慰剂组, 接受安慰剂注射。在完成第 2 剂接种 14 天后, 疫苗组中出现新冠病例 11 例, 每年每千人病例数为 3.328; 安慰剂对照组中出现新冠病例 185 例, 每年每千人病例数为 56.510。由此测得, 疫苗保护率约为 94.1%, 与辉瑞/BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗临床有效率非常相近。Moderna 和辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗的临床实验结果都显示出采用 mRNA 技术路径的疫苗具有极高的有效性。

图表 8: mRNA-1273 对 18 岁以上人群有效保护率临床数据

Moderna COVID-19 Vaccine			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI) [†]
Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	
14,134	11	3.328	14,073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)

* COVID-19: symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least two systemic symptoms or one respiratory symptom. Cases starting 14 days after Dose 2.

[†] VE and 95% CI from the stratified Cox proportional hazard model.

资料来源: FDA, 中银证券

注: 左边三列为疫苗组, 中间三列为安慰剂组, 最后一列为疫苗有效保护率 (括号内为 95% 置信区间)。

Participants: 样本人数; COVID-19 Cases: 接种后 2 周, 出现的新冠感染病例数; Incidence rate of COVID-19 per 1000 person-years: 每年每千人新冠感染数。

新冠确认标准: RT-PCR 阳性且出现至少 2 种系统性症状或 1 种呼吸道症状。

本次临床试验的样本人群中包含了 65 岁及以上的老年人群, 疫苗组中有 3583 位老年人, 其中出现 4 例新冠感染; 安慰剂组中有 3552 位老年人, 其中出现 29 例新冠感染。因此, mRNA-1273 对于 65 岁及以上的人群的有效保护率为 86.4%, 表现仍旧非常优秀。

图表 9: mRNA-1273 对 65 岁及以上人群有效保护率临床数据

Age Subgroup (Years)	Moderna COVID-19 Vaccine			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI)*
	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	
18 to <65	10,551	7	2.875	10,521	156	64.625	95.6 (90.6, 97.9)
≥65	3,583	4	4.595	3,552	29	33.728	86.4 (61.4, 95.2)

* COVID-19: symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least two systemic symptoms or one respiratory symptom. Cases starting 14 days after Dose 2.

† VE and 95% CI from the stratified Cox proportional hazard model.

资料来源: FDA, 中银证券

注: 左边三列为疫苗组, 中间三列为安慰剂组, 最后一列为疫苗有效保护率 (括号内为 95% 置信区间)。

Participants: 样本人数; COVID-19 Cases: 接种后 2 周, 出现的新冠感染病例数; Incidence rate of COVID-19 per 1000 person-years: 每年每千人新冠感染数。

新冠确认标准: RT-PCR 阳性且出现至少 2 种系统性症状或 1 种呼吸道症状。

国药集团灭活疫苗 (WIV04/HB02) 有效性

为了更直观地展现 mRNA 疫苗与传统疫苗在不同指标上的差别, 我们在此引用使用最为广泛的灭活型疫苗进行对比。国药集团及北京生物研究所、武汉生物研究所共同研发的 WIV04 和 HB02 是 2 款最先上市的传统灭活疫苗。

2021 年 5 月 26 日, JAMA 发布了国药集团 2 款灭活新冠疫苗的临床 III 期结果。临床结果展现了不错的保护率, 整体保护率均在 70% 以上, 远远超出了世界卫生组织 50% 的要求。

具体数据如下: 接种 WIV04 的 12743 人中, 出现 26 例新冠感染; 接种 HB02 的 12726 人中, 出现 21 例新冠感染; 安慰剂组共 12737 人, 出现 95 例新冠感染。由此可计算得到 WIV04 的保护率为 72.8% (95%CI: 58.1-82.4), HB02 的保护率为 78.1% (95%CI: 64.8-86.3)。2 款灭活疫苗整体保护率相近, 但是与 2 款 mRNA 疫苗 >90% 的保护率相比, 仍旧略逊一筹。

图表 10: 国药集团新冠灭活疫苗有效保护率临床数据

Outcome	WIV04 vaccine group	HB02 vaccine group	Alum-only group
Primary analysis: incident symptomatic cases			
No. of participants	12 743	12 726	12 737
No. of incident cases	26	21	95
Person-years	2140.2	2143.3	2125.6
Incidence density per 1000 person-years (95% CI)	12.1 (8.3-17.8)	9.8 (6.4-15.0)	44.7 (36.6-54.6)
Vaccine efficacy (95% CI), %	72.8 (58.1-82.4)	78.1 (64.8-86.3)	[Reference]

资料来源: Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. "Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial". JAMA. Published online May 26, 2021, 中银证券

注: No. of participants: 样本量; No. of incident cases: 新冠感染例数; Incidence density per 1000 person-years (95% CI): 每年每千人新冠感染例数 (95% 置信区间); Vaccine efficacy (95%CI): 疫苗保护率 (95% 置信区间)。

最右列数据为安慰剂组数据。

mRNA 疫苗不良反应：短期反应略高于传统疫苗，需要时间验证长期安全性

除了有效保护率外，疫苗的另一重要指标是不良反应发生的种类和概率。总体来说，灭活疫苗因其成熟的技术和研发生产经验，不良反应发生频率较低，反应程度也较为温和。mRNA 疫苗则运用了全新的技术，目前得到的安全数据只反映了接种后短期内可能发生的不良反应，是否会对人体造成长期的影响还需要时间进行长期的观察。

从理论分析，mRNA 疫苗通过使部分人体细胞表达外源抗原来激活免疫，除了抗原本身会引起免疫反应，这部分表达抗原的自体细胞可能也会引起较强烈的免疫反应。灭活疫苗则是直接呈递抗原，因此免疫反应较小。

辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 安全性

临床试验记录了样本人群每剂次接种后 7 天以内的不良反应，并将样本人群分为 3 个年龄阶段：12-15 岁、18-55 岁、56 岁及以上，以研究疫苗对青少年和老年人是否安全。总体来说，第二次接种后绝大多数各类不良反应出现的概率均高于第一次接种后。局部不良反应中，注射处疼痛报告比例较高，第一次、第二次接种后报告疼痛的比例为 83.1%、77.8%（对应安慰剂组 14.0%、11.7%），其中严重疼痛以致于无法进行日常活动的比例为 1.0%、1.2%（对应安慰剂组 0.1%、0.0%）。系统性不良反应中报告最多的是头痛和疲惫。在 18-55 岁主要年龄层的研究中，第一次接种后头痛和疲惫的出现几率分别为 41.9%、47.4%（对应安慰剂组 33.7%、33.4%），第二次接种后的几率分别为 51.7%、59.4%（对应安慰剂组 24.1%、22.8%）。其他不良反应中，接种第一剂疫苗后，呕吐、腹泻出现的概率分别为 1.2%、11.1%，但安慰剂组的对应概率也分别达到 1.2%、11.7%，不良反应出现概率与疫苗组持平甚至更高，因此无法判断此类不良反应的出现是否和疫苗接种有因果关系。相较于第一剂接种，第二剂接种后出现不良反应的概率要更高，出现发热的频率达到 15.8%（对应安慰剂组 0.5%），发冷、肌肉疼痛和关节疼痛的出现频率也较高，分别为 35.1%（对应安慰剂组 3.8%）、37.3%（对应安慰剂组 8.2%）、21.9%（对应安慰剂组 5.2%）。

图表 11: 18-55 岁人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率

	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Dose 1 N ^a =2291 n ^b (%)	Placebo Dose 1 N ^a =2298 n ^b (%)	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Dose 2 N ^a =2098 n ^b (%)	Placebo Dose 2 N ^a =2103 n ^b (%)
Fever				
≥38.0°C	85 (3.7)	20 (0.9)	331 (15.8)	10 (0.5)
≥38.0°C to 38.4°C	64 (2.8)	10 (0.4)	194 (9.2)	5 (0.2)
>38.4°C to 38.9°C	15 (0.7)	5 (0.2)	110 (5.2)	3 (0.1)
>38.9°C to 40.0°C	6 (0.3)	3 (0.1)	26 (1.2)	2 (0.1)
>40.0°C	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue^c				
Any	1085 (47.4)	767 (33.4)	1247 (59.4)	479 (22.8)
Mild	597 (26.1)	467 (20.3)	442 (21.1)	248 (11.8)
Moderate	455 (19.9)	289 (12.6)	708 (33.7)	217 (10.3)
Severe	33 (1.4)	11 (0.5)	97 (4.6)	14 (0.7)
Headache^c				
Any	959 (41.9)	775 (33.7)	1085 (51.7)	506 (24.1)
Mild	628 (27.4)	505 (22.0)	538 (25.6)	321 (15.3)
Moderate	308 (13.4)	251 (10.9)	480 (22.9)	170 (8.1)
Severe	23 (1.0)	19 (0.8)	67 (3.2)	15 (0.7)
Chills^c				
Any	321 (14.0)	146 (6.4)	737 (35.1)	79 (3.8)
Mild	230 (10.0)	111 (4.8)	359 (17.1)	65 (3.1)
Moderate	82 (3.6)	33 (1.4)	333 (15.9)	14 (0.7)
Severe	9 (0.4)	2 (0.1)	45 (2.1)	0 (0.0)
Vomiting^d				
Any	28 (1.2)	28 (1.2)	40 (1.9)	25 (1.2)
Mild	24 (1.0)	22 (1.0)	28 (1.3)	16 (0.8)
Moderate	4 (0.2)	5 (0.2)	8 (0.4)	9 (0.4)
Severe	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
Diarrhea^e				
Any	255 (11.1)	270 (11.7)	219 (10.4)	177 (8.4)
Mild	206 (9.0)	217 (9.4)	179 (8.5)	144 (6.8)
Moderate	46 (2.0)	52 (2.3)	36 (1.7)	32 (1.5)
Severe	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.2)	1 (0.0)
New or worsened muscle pain^c				
Any	487 (21.3)	249 (10.8)	783 (37.3)	173 (8.2)
Mild	256 (11.2)	175 (7.6)	326 (15.5)	111 (5.3)
Moderate	218 (9.5)	72 (3.1)	410 (19.5)	59 (2.8)
Severe	13 (0.6)	2 (0.1)	47 (2.2)	3 (0.1)
New or worsened joint pain^c				
Any	251 (11.0)	138 (6.0)	459 (21.9)	109 (5.2)
Mild	147 (6.4)	95 (4.1)	205 (9.8)	54 (2.6)
Moderate	99 (4.3)	43 (1.9)	234 (11.2)	51 (2.4)
Severe	5 (0.2)	0 (0.0)	20 (1.0)	4 (0.2)
Use of antipyretic or pain medication^f				
	638 (27.8)	332 (14.4)	945 (45.0)	266 (12.6)

Note: Events and use of antipyretic or pain medication were collected in the electronic diary (e-diary) from Day 1 to Day 7 after each dose.

a. N = Number of participants reporting at least 1 yes or no response for the specified event after the specified dose.

b. n = Number of participants with the specified reaction.

c. Mild: does not interfere with activity; Moderate: some interference with activity; Severe: prevents daily activity.

d. Mild: 1 to 2 times in 24 hours; Moderate: >2 times in 24 hours; Severe: requires intravenous hydration.

e. Mild: 2 to 3 loose stools in 24 hours; Moderate: 4 to 5 loose stools in 24 hours; Severe: 6 or more loose stools in 24 hours.

f. Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication.

‡ Eight participants were between 16 and 17 years of age.

* Randomized participants in the safety analysis population who received at least 1 dose of the study intervention.

资料来源: FDA, 中银证券

注: 表格中括号内数据为百分比。不良反应从上至下分别为发热、疲惫、头痛、发冷、呕吐、腹泻、新发生/恶化加重的肌肉疼痛、新发生/恶化加重的关节疼痛。每一种不良反应中第一行为总计, 其余从上至下按轻重程度细分。不同组别从左至右分别为第一剂疫苗接种后 (样本量 2291 例)、第一剂安慰剂接种后 (样本量 2298 例)、第二剂疫苗接种后 (样本量 2098 例)、第二剂安慰剂接种后 (样本量 2103 例)。

56 岁及以上人群接种疫苗后不良反应的发生频率并未显示出疫苗会对老年群体造成更严重的副作用, 老年人群报告的不良反应发生频率甚至略低于 18-55 岁年龄段的水平。不同种类的不良反应发生规律与 18-55 岁年龄层类似, 头疼和疲惫的发生频率较高。

图表 12：56 岁及以上人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率

	疫苗组 第一剂接种	安慰剂组 第一剂接种	疫苗组 第二剂接种	安慰剂组 第二剂接种
样本量	1802	1792	1660	1646
发热	26 (1.4)	7 (0.4)	181 (10.9)	4 (0.2)
疲惫	615 (34.1)	405 (22.6)	839 (50.5)	277 (16.8)
头痛	454 (25.2)	325 (18.1)	647 (39.0)	229 (13.9)
发冷	113 (6.3)	57 (3.2)	377 (22.7)	46 (2.8)
恶心/呕吐	9 (0.5)	9 (0.5)	11 (0.7)	5 (0.3)
腹泻	147 (8.2)	118 (6.6)	137 (8.3)	99 (6.0)
新发生/恶化的肌肉疼痛	251 (13.9)	149 (8.3)	477 (28.7)	87 (5.3)
新发生/恶化的关节疼痛	155 (8.6)	109 (6.1)	313 (18.9)	61 (3.7)

资料来源：FDA，中银证券

注：表中括号内数据为符合条件的样本量，括号内数据为相应百分比。发热：38°C 及以上。

12-15 岁年龄层人群接种疫苗后不良反应的发生规律与其他两个年龄层相似，不良反应发生概率略高于其他两个年龄层。12-15 岁年龄层人群接种疫苗后出现发热的概率较高。接种第一剂后的发热概率为 10.1%（对应安慰剂组 1.1%），接种第二剂后的发热概率为 19.6%（对应安慰剂组 0.6%）。

图表 13：12-15 岁青少年人群两次接种 BNT162b2 后各类不良反应发生概率

	疫苗组 第一剂接种	安慰剂组 第一剂接种	疫苗组 第二剂接种	安慰剂组 第二剂接种
样本量	1127	1127	1097	1078
发热	114 (10.1)	12 (1.1)	215 (19.6)	7 (0.6)
疲惫	677 (60.1)	457 (40.6)	726 (66.2)	264 (24.5)
头痛	623 (55.3)	396 (35.1)	708 (64.5)	263 (24.4)
发冷	311 (27.6)	109 (9.7)	455 (41.5)	73 (6.8)
恶心/呕吐	31 (2.8)	10 (0.9)	29 (2.6)	12 (1.1)
腹泻	90 (8.0)	82 (7.3)	65 (5.9)	43 (4.0)
新发生/恶化的肌肉疼痛	272 (24.1)	148 (13.1)	355 (32.4)	90 (8.3)
新发生/恶化的关节疼痛	109 (9.7)	77 (6.8)	173 (15.8)	51 (4.7)

资料来源：FDA，中银证券

注：表中括号内数据为符合条件的样本量，括号内数据为相应百分比。

根据 CDC 数据，截至 2021 年 1 月 18 日，接种 BNT162b2 疫苗后引起的过敏反应在每百万人中仅出现 5 例，概率极低。

Moderna mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 安全性

Moderna mRNA-1273 的临床不良反应研究记录了每剂次接种后 7 天以内的不良反应，将样本人群分为 2 个年龄阶段：18-64 岁、65 岁及以上，同时每个年龄层中分为疫苗组和安慰剂组。总体来说，第二次接种后绝大多数各类不良反应出现的概率均高于第一次接种后。

局部不良反应中，疼痛仍旧是占比最高的，第一次和第二次接种后报告疼痛的比例分别为 86.9%、89.9%（对应安慰剂组 19.1%、18.7%）。其中三级疼痛报告比例分别为 3.2%、4.6%（对应安慰剂组 0.2%、0.2%）。

系统性不良反应中，疲惫报告比例仍旧最高，第一次和第二次接种后报告疲惫的比例分别为 38.4%、67.6%（对应安慰剂组 28.8%、24.6%），与 BNT162b2 数据相近。

不良反应种类中，除注射处疼痛外，报告最多的不良反应是头痛和疲惫。在 18-55 岁主要年龄层的研究中，第一次接种后头痛和疲惫的出现几率分别为 41.9%、47.4%（对应安慰剂组 33.7%、33.4%），第二次接种后的几率分别为 51.7%、59.4%（对应安慰剂组 24.1%、22.8%）。其他不良反应中，接种第一剂疫苗后，呕吐、腹泻出现的概率分别为 1.2%、11.1%，但安慰剂组的对应概率也分别达到 1.2%、11.7%，不良反应出现概率与疫苗组持平甚至更高，因此无法判断此类不良反应的出现是否和疫苗接种有因果关系。相较于第一剂接种，第二剂接种后出现不良反应的概率要更高，出现发热的频率达到 15.8%（对应安慰剂组 0.5%），发冷、肌肉疼痛和关节疼痛的出现频率也较高，分别为 35.1%（对应安慰剂组 3.8%）、37.3%（对应安慰剂组 8.2%）、21.9%（对应安慰剂组 5.2%）。

图表 14：18-64 岁人群两次接种 mRNA-1273 后各类不良反应发生概率

	疫苗组 第一剂接种	安慰剂组 第一剂接种	疫苗组 第二剂接种	安慰剂组 第二剂接种
样本量	11406	11407	10985	10918
疼痛	9908 (86.9)	2177 (19.1)	9873 (89.9)	2040 (18.7)
发热	105 (0.9)	737 (0.3)	1908 (17.4)	39 (0.4)
疲惫	4384 (38.4)	3282 (28.8)	7430 (67.6)	2687 (24.6)
头痛	4030 (35.3)	3304 (29.0)	6898 (62.8)	2760 (25.3)
发冷	1051 (9.2)	730 (6.4)	5341 (48.6)	658 (6.0)
恶心呕吐	1068 (9.4)	908 (8.0)	2348 (21.4)	801 (7.3)
肌肉疼痛	2699 (23.7)	1628 (14.3)	6769 (61.6)	1411 (12.9)
关节疼痛	1893 (16.6)	1327 (11.6)	4993 (45.5)	1172 (10.7)

资料来源：FDA，中银证券

注：表中括号内数据为符合条件的样本量，括号内数据为相应百分比。

65 岁及以上人群接种疫苗后不良反应的发生规律与 18-64 岁年龄层类似，局部不良反应中疼痛的出现频率较高，第一次和第二次注射后出现概率分别为 74.0%、83.2%（对应安慰剂组 12.8%、12.0%）。系统性反应中，头疼和疲惫的发生频率较高。第二剂接种后，发热、发冷、肌肉关节疼痛等不良反应出现概率较第一剂接种后数据上升较为明显。

图表 15：65 岁及以上人群两次接种 mRNA-1273 后各类不良反应发生概率

	疫苗组 第一剂接种	安慰剂组 第一剂接种	疫苗组 第二剂接种	安慰剂组 第二剂接种
样本量	3762	3748	3692	3648
疼痛	2782 (74.0)	481 (12.8)	3070 (83.2)	437 (12.0)
发热	10 (0.3)	7 (0.2)	370 (10.0)	4 (0.1)
疲惫	1251 (33.3)	851 (22.7)	2152 (58.3)	716 (19.6)
头痛	921 (24.5)	723 (19.3)	1704 (46.2)	650 (17.8)
发冷	202 (5.4)	148 (4.0)	1141 (30.9)	151 (4.1)
恶心呕吐	194 (5.2)	166 (4.4)	437 (11.8)	133 (3.6)
肌肉疼痛	742 (19.7)	443 (11.8)	1739 (47.1)	398 (10.9)
关节疼痛	618 (16.4)	456 (12.2)	1291 (35.0)	397 (10.9)

资料来源：FDA，中银证券

注：表中括号内数据为符合条件的样本量，括号内数据为相应百分比。

2 款 mRNA 疫苗的 III 期临床试验不良反应数据方面接近，局部反应中疼痛最为普遍，在主要人群中第一剂次和第二剂次平均出现概率为 82.4%、85.0%（对应安慰剂组 16.3%、15.6%）。系统性不良反应中疲惫与头痛出现比例较高，在 18 岁及以上人群接种第二剂次后，疲惫与头痛的报告比例分别为，三级及以上疲惫的出现概率平均为 7.68%（对应安慰剂组 0.67%），三级及以上头痛的出现概率为 3.99%（对应安慰剂组 0.99%）。

国药集团灭活疫苗 (WIV04/HB02) 安全性

传统疫苗例如灭活疫苗相较而言较为安全，不良反应出现频率低。灭活疫苗采用的技术路径相对简单，外源物质不需要进入细胞（mRNA 需要进入细胞质），因此激发的免疫反应较温和。从临床数据来看，灭活疫苗这一技术路径已经过长期不同种类疫苗的验证，并未发现长期对人体有负面影响。

由于统计标准不同，从国药集团 2 款灭活疫苗的 III 期临床数据中，我们摘取了第一剂接种后 0-28 天内（期间部分样本人群接种了第二剂疫苗）发生的不良反应报告。发生最普遍的仍旧是疼痛，平均发生频率为 21.8%（对应安慰剂组 27.9%），显著低于 mRNA 疫苗 80% 左右（对应安慰剂组 15% 左右）的水平，并且疫苗组数据小于对照组数据。系统性不良反应中，报告频率较高的是疲惫与头痛，分别为 11.3%、13.4%（对应安慰剂组 10.8%、13.0%），其中三级疲惫与头痛报告比例分别为 1.1%、1.0%（对应安慰剂组 <0.1%、<0.1%），显著低于 mRNA 疫苗数据。

图表 16：接种第一剂国药集团新冠灭活疫苗后 0-28 天各类不良反应发生概率

	WIV04	HB02	Alum-only 安慰剂
样本量	13464	13471	13453
疼痛	3271 (24.3)	2614 (19.4)	3758 (27.9)
三级	6 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (<0.1)
发热	293 (2.2)	295 (2.2)	292 (2.2)
三级	28 (0.2)	23 (0.2)	35 (0.3)
疲惫	1499 (11.1)	1540 (11.4)	1449 (10.8)
三级	11 (<0.1)	19 (0.1)	10 (<0.1)
头痛	1799 (13.4)	1815 (13.5)	1743 (13.0)
三级	14 (0.1)	13 (0.1)	11 (<0.1)
腹泻	522 (3.9)	498 (3.7)	557 (4.1)
三级	12 (<0.1)	8 (<0.1)	10 (<0.1)
恶心	140 (1.0)	172 (1.3)	143 (1.1)
三级	0 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (<0.1)
肌肉疼痛	742 (5.5)	769 (5.7)	766 (5.7)
三级	9 (<0.1)	8 (<0.1)	4 (<0.1)
关节疼痛	199 (1.5)	191 (1.4)	185 (1.4)
三级	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0 (<0.1)
不良反应合计	6505 (48.3)	6207 (46.1)	6793 (50.5)
三级	107 (0.8)	96 (0.7)	106 (0.8)

资料来源：Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. "Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial". JAMA. Published online May 26, 2021, 中银证券

注：表中括号内数据为符合条件的样本量，括号内数据为相应百分比。

发热：37.3°C 及以上；三级为 38.5°C 及以上

从不良反应发生比例来看，灭活疫苗接种后短期内各项不良反应发生比例明显低于 mRNA 疫苗。虽然三款疫苗临床试验对于不良反应的定义不同，对照组不同，数据收集周期有差别，但数据上巨大的差异仍能或多或少地体现出 mRNA 疫苗会带来较强烈的不适。发热，作为能够进行横向量化对比的不良反应之一，在接种 mRNA 疫苗后出现频率远远高于接种灭活疫苗后的频率。接种灭活疫苗后发热（38.0°C 以上）的发生比例平均为 0.4%，38.5°C 以上的发生比例为 0.2%；接种 mRNA 疫苗后发热（38.0°C 以上）的平均发生比例为 17.1%，39°C 及以上的平均发生比例为 1.7%，均高于灭活疫苗的对数据。

图表 17: mRNA 疫苗与灭活疫苗各类不良反应发生概率对比

(%)	WIV04	HB02	BNT162b2	mRNA-1273
疼痛	24.3	19.4	77.8	89.9
三级	<0.1	<0.1	1.2	4.6
发热	0.4	0.5	15.8	17.4
三级	0.2	0.2	1.2	1.8
疲惫	11.1	11.4	59.4	67.6
三级	<0.1	0.1	4.6	10.7
头痛	13.4	13.5	51.7	62.8
三级	0.1	0.1	3.2	5.0
恶心	1.0	1.3	1.9	21.4
三级	<0.1	<0.1	0.2	<0.1
肌肉疼痛	5.5	5.7	37.3	61.6
三级	<0.1	<0.1	2.2	10.1
关节疼痛	1.5	1.4	21.9	45.5
三级	<0.1	<0.1	1.0	5.9

资料来源: FDA, Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. "Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial". JAMA. Published online May 26, 2021, 中银证券

注: 表中括号内数据为符合条件的样本量, 括号内数据为相应百分比。

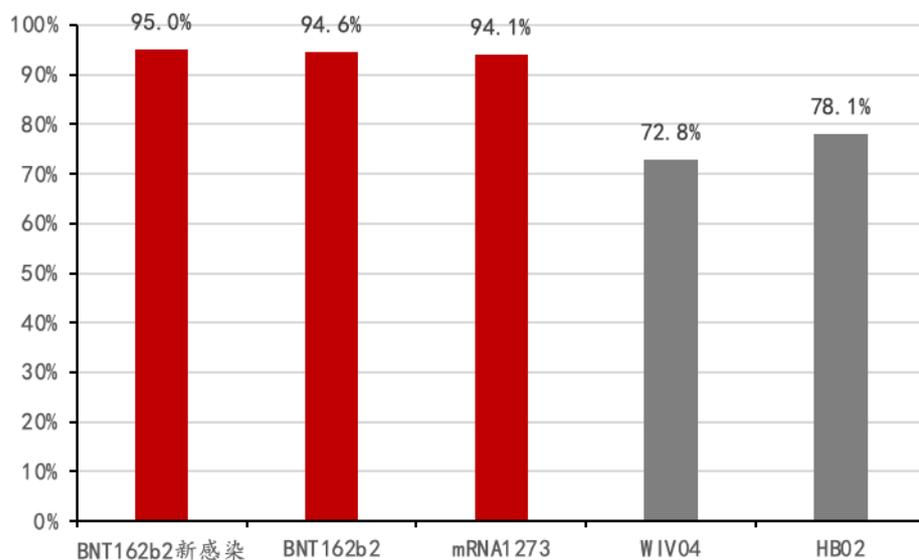
由于临床试验对不良反应的定义标准不同, 数字比例与上文有些许出入:

发热: WIV04/HB02 (国药) 灭活疫苗发热定义为 37.3°C 以上, 二级为 38.0°C-38.5°C, 三级及以上为 >38.5°, BNT162b2/mRNA-1273 mRNA 疫苗发热定义为 38.0°C 以上, 三级以上为 >39.0°C。为保持口径一致, 将发热标准统一为 38.0°C 及以上, 三级发热定义因缺少详细数据, WIV04/HB02 以 38.5°C, BNT162b2/mRNA-1273 以 39.0°C 为标准。

mRNA 疫苗临床数据特点: No pain, No gain

mRNA 疫苗同时具有高保护率和相对更多的不良反应。英美俗语 "No pain, no gain" ("没有痛苦便没有收获"), 贴切地形容了 mRNA 疫苗的特点。

图表 18: mRNA 疫苗与灭活疫苗有效保护率对比

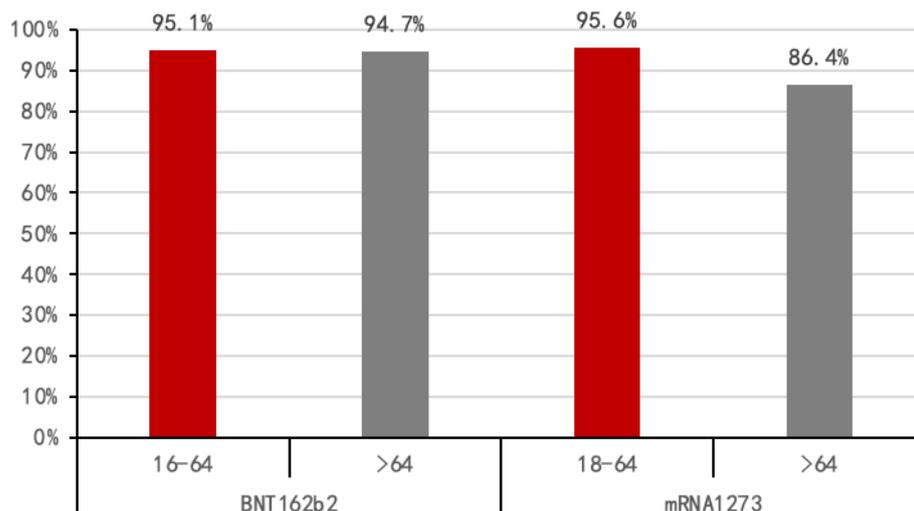


资料来源: FDA, JAMA, 中银证券

注: 从左至右分别为 BNT162b2 对从未感染过新冠病毒人群的保护率, BNT162b2 整体保护率, mRNA1273 整体保护率, 国药武汉灭活疫苗整体保护率, 国药北京灭活疫苗整体保护率。

mRNA 疫苗对新冠病毒的保护率高达 94% 以上, 国药传统灭活疫苗的保护率虽远远高于 WHO 和 FDA 建议标准的 50%, 但不足 80%, 与 mRNA 疫苗差距明显。

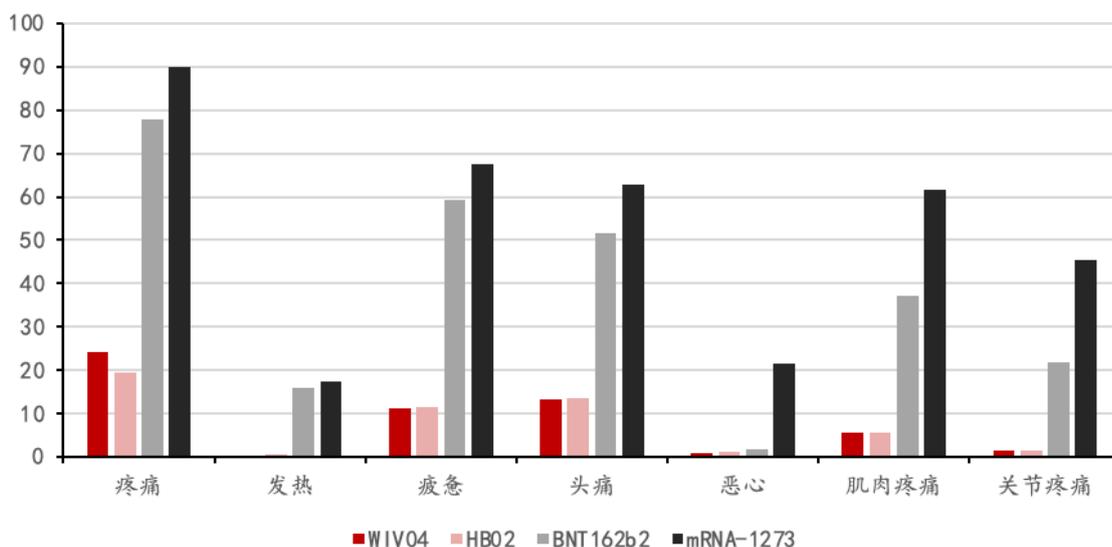
图表 19: BNT162b2 与 mRNA1273 对 64 岁以上人群有效保护率



资料来源: FDA, JAMA, 中银证券

同时,两款 mRNA 疫苗均对 64 岁以上的老年人群展现了非常可观的保护率。BioNTech 的 BNT162b2 对 64 岁以上群体的保护率为 94.7%, 仅比 16-64 岁群体数据低 0.4%。Moderna 的 mRNA1273 对 64 岁以上人群的保护率也高达 86.4%, 仍旧高于灭活疫苗的整体数据。

图表 20: mRNA 疫苗与灭活疫苗常见不良反应发生率对比 (%)



资料来源: FDA, JAMA, 中银证券

mRNA 疫苗严重/致命性不良反应罕见但需关注

mRNA 疫苗的各项不良反应发生率都较为明显地高出灭活疫苗对应水平, 会让接种者在短期内产生更多的不适感。但在临床试验中并未出现严重甚至致命性的不良反应。

各类新冠疫苗在真实世界中开始运用后, 不出意外地, 开始出现一些此前在实验阶段未曾出现的不良反应, 例如血栓伴血小板减少症候群、心肌炎和心包炎等。

根据美国 CDC 和 FDA 数据, 截至 2021 年 6 月 21 日, 美国共有 3 款新冠疫苗可供使用, 分别为 2 款 mRNA 疫苗 (辉瑞/BioNTech、Moderna) 和 1 款病毒载体疫苗 (强生/杨森)。目前美国共接种 3.18 亿剂次新冠疫苗, 其中病毒载体疫苗 (强生) 接种剂次超 1200 万剂次, mRNA 疫苗超 3 亿剂次。

综合 3 款新冠疫苗的数据，接种后发生过敏的概率为每百万人中 2-5 人（概率 0.0002%-0.0005%）。

美国疫苗不良反应报告系统（VAERS）目前接到有关心肌炎、心包炎的报告 616 起（发生概率 0.0001%），CDC 和 FDA 已确定其中 393 项，其中大部分发生在 mRNA 疫苗接种后，发生人群集中在男性 30 岁以下的青中年群体。

CDC 和 FDA 确定了有关接种病毒载体新冠疫苗后发生血栓伴血小板减少症候群（TTS）的报告 36 例（发生概率<0.0003%），接种 Moderna mRNA 新冠疫苗后发生 TTS 的报告 1 例。

VAERS 显示接种新冠疫苗后出现死亡案例 5479 例（0.0017%），其中是否存在和疫苗的因果关系仍需进一步观察分析。

mRNA 疫苗与灭活疫苗各有优势，但不可否认的是 mRNA 疫苗借着新冠疫情的契机已经展示了自己的临床潜力，并且在研发和生产上也具有独特的优势，会在下文详述。

新冠疫情为 mRNA 疫苗登上舞台带来机遇

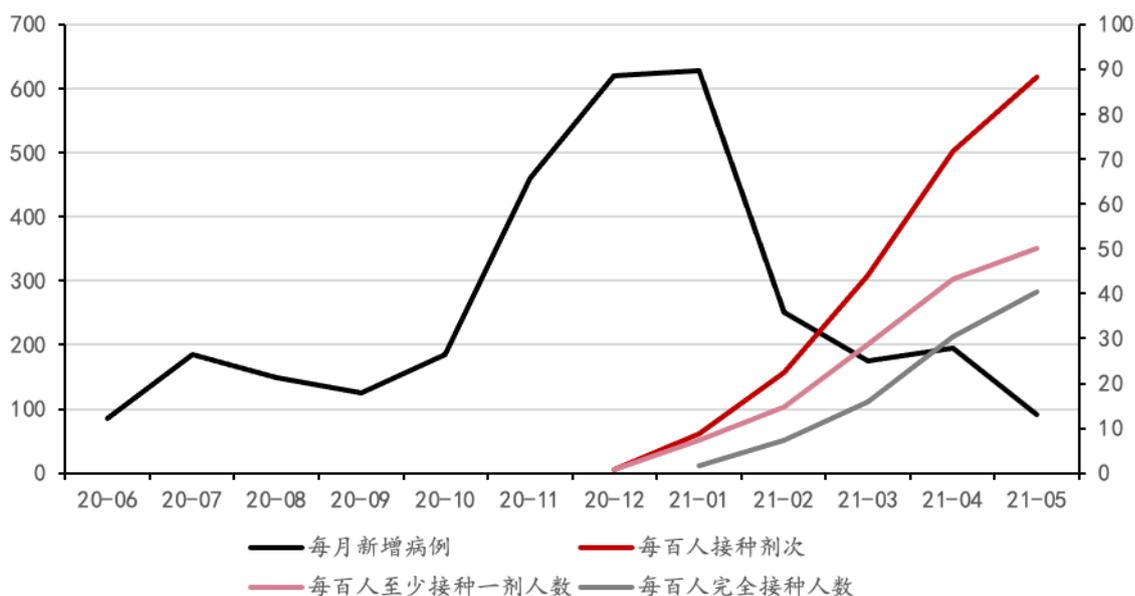
mRNA 疫苗效果初显，免疫屏障减缓病例新增

mRNA 疫苗的临床表现喜人，在现实生活中，mRNA 疫苗的针对新冠病毒的有效保护性也得到了宏观数据的支撑。部分国家大规模的疫苗接种逐渐形成了一道免疫屏障，新增新冠感染数量有明显放缓的趋势。

美国是此前新冠疫情最为横行肆虐的国家。根据美国 CDC 数据，2020 年 12 月美国月新增新冠病例 619 万例；2021 年 1 月新增达到 627 万例，累计确诊 2613 万例，死亡病例数 44.8 万人，是世界上累计确诊最多，死亡病例数最多的国家。2020 年 12 月下旬，辉瑞/BioNTech 和 Moderna 的疫苗相继获得紧急使用准入。2021 年 1 月 20 日，新任美国总统拜登上台，并于就职第二天立即签署了数条有关推动疫苗接种的行政指令，并确定了“100 天 1 亿剂次接种”的目标。2021 年 2 月，美国累计接种 7524 万剂次，每一百人中有 14.88 人接种了至少 1 剂次，每一百人中 7.41 人完成了完整的疫苗接种；3 月，累计接种 1.48 亿剂次，每百人中有 28.72 人接种至少一剂，15.97 人完成完整接种。相应地，美国 2 月新增新冠病例数下跌至 251 万例，降幅约 60.0%；3 月进一步下降至 175 万例，降幅约 30.3%。

数据直观地反映了疫苗接种率与新增新冠病例数之间相反的关系。虽然新增病例数的下降有许多其他因素，但是新冠疫苗毫无疑问是新增数量腰斩的一大主要因素，同时非常明显地抑制了美国的第三波疫情。

图表 21：美国每月新增新冠病例数（万例）与疫苗接种情况



资料来源：OWID, Centers for Disease Control and Prevention of the United States, 中银证券

短期：国产 mRNA 疫苗应聚焦海外放量

新冠疫情爆发后，国内各科研机构、企业迅速响应，开始研发针对新冠病毒的疫苗，并且在短短不到两年的时间取得了亮眼的业绩。截至 2021 年 6 月 4 日，国内获批上市的疫苗包括国药与北京生物、武汉生物研制的灭活疫苗、科兴的灭活疫苗、康泰生物的灭活疫苗、康希诺的腺病毒载体疫苗、智飞生物的重组蛋白疫苗。

图表 22: 国内 (不包括港澳台) 已上市新冠疫苗

	技术路径	需接种剂次	上市日期	WHO EUA
国药/北京所	灭活	2 剂次	2020 年 12 月 31 日	是
国药/武汉所	灭活	2 剂次	2021 年 2 月 25 日	是
科兴	灭活	2 剂次	2021 年 2 月 5 日	是
康希诺	腺病毒载体	1 剂次	2021 年 2 月 25 日	否
智飞生物	重组蛋白	3 剂次	2021 年 3 月 17 日	否
康泰生物	灭活	2 剂次	2021 年 6 月 1 日	否

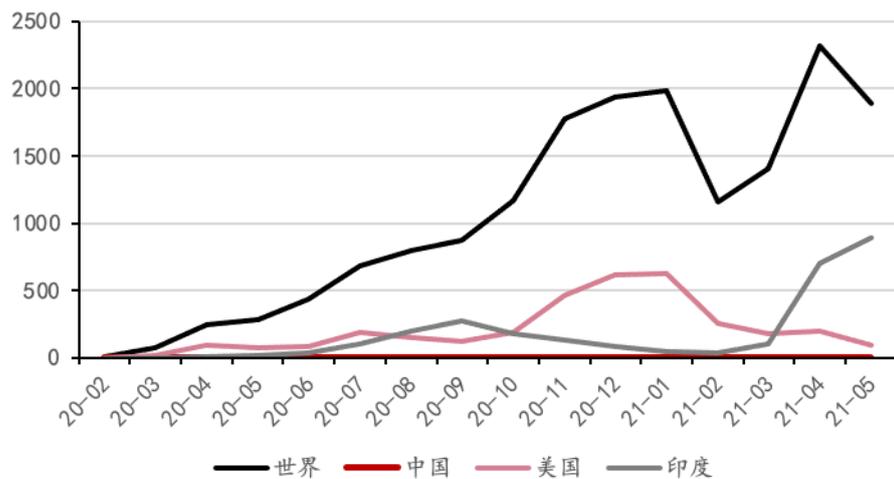
资料来源: NMPA, 各公司公告, WHO, 中银证券

短期内, 国内新冠疫苗市场已被传统的灭活疫苗占据。截至 2021 年 6 月 4 日, 国内疫苗接种剂次已达 7 亿剂次。18-59 岁年龄层为新冠疫苗适龄人群, 以 2020 年第七次全国人口普查数据为标准, 我国 15-59 岁人口约 8.94 亿人。大部分适龄人群已接受第一剂注射。

大部分疫苗需要多次接种完成完整的免疫过程, 在此过程中, 接种同一厂家或技术路径的疫苗能够较为稳妥地实现免疫激活的既定目标。目前没有已完成的临床试验可以证实接种不同技术路径的疫苗的安全性, 或是能够达到预定的免疫效果。因此, 后续疫苗很大可能仍会按照同一厂家同一路径完成接种, 短期内 mRNA 新冠疫苗在国内市场的空间有限。

虽然国内市场已较为饱和, 但与此同时, 海外疫情持续发酵。2021 年 3 月, 全球新增新冠确诊人数 1404 万例, 4 月新增 2319 万例, 累计确诊人数也一路飙升。

图表 23: 全球及部分国家每日新增新冠感染病例数 (万例)



资料来源: OWID, WHO, 中银证券

美国疫情控制已经证实了疫苗带来的免疫屏障能够有效降低新增病例数, 建立覆盖全球的免疫屏障是世界经济重回正常的必经之路。由于全球新冠疫苗获 WHO 紧急使用的种类少, 且产能有限, 疫苗仍旧处于紧缺状态, 尤其是经济科技相对落后的发展中国家。2021 年 5 月, 全球新冠疫苗累计接种 19.07 亿剂次, 每百人中接种至少 1 剂次的约 10.73 人。根据世界银行数据, 2019 年全球 15-64 岁人群占比 65.252%, 若不考虑患有基础疾病无法接种的人群, 则适龄人群中每百人未接种任何疫苗的人数为 54.522 人。全球人口为 77.95 亿, 则未接种任何新冠疫苗的适龄人数约为 42.50 亿人, 以每人 2 剂次折算, 则理论空间为 85.00 亿剂次。

全球疫苗产能紧张, 拥有疫苗技术和生产能力的国家十分有限, 许多国家无法得到疫苗, 尤其是经济科技较为落后的发展中国家。因此, 新冠疫苗的海外市场有非常巨大的发展空间。

中长期：病毒变异或削弱一代疫苗效力，mRNA 疫苗可快速反应应对变异

新冠的大范围传播增加了病毒变异的可能性。现有疫苗能否防范变异病毒成为社会关心的热点之一。普通群众对疫苗有效性感到担忧，投资者则关心是否会影响现有疫苗的放量情况。针对这一问题，mRNA 疫苗效力遭到削弱的幅度有限，而对于传统灭活疫苗将会是一个严峻挑战。

mRNA 疫苗：锚定 S 蛋白为靶点，变异影响有限

病毒变异对现有 mRNA 疫苗的影响有限，几乎没有可能出现使疫苗完全失效的情况。现有 mRNA 疫苗以新冠病毒的刺突蛋白（S 蛋白）为抗原，人体产生的特异免疫会以刺突蛋白为标志物，对表达此蛋白的细胞分子发动攻击。因此，若刺突蛋白没有发生显著变异，疫苗激活的特异免疫仍能够识别病毒，病毒其他部分发生变异并不会影响这一识别过程。而刺突蛋白发生明显变异并使病毒维持相同感染能力的几率较小。刺突蛋白是新冠病毒打开人体细胞的钥匙，人体细胞上的对应受体则是锁孔，只有当钥匙与锁孔匹配时才能打开细胞的大门。若钥匙形状明显改变（刺突蛋白发生明显变异），则大概率无法与锁孔匹配，也就无法入侵细胞。因此，刺突蛋白变异会改变病毒的感染机理，大概率造成病毒感染能力丧失或减弱。通过锚定 S 蛋白，mRNA 疫苗仍旧维持了部分针对变异病毒的保护性。长期来看，mRNA 疫苗也需要更新迭代，以更精准地适应新型变异病毒。

mRNA 疫苗的一大优势是可以简单的修改基因序列来产生不同的抗原。若病毒序列变异导致现有疫苗有效率明显下滑，mRNA 疫苗厂商可以通过重新对病毒测序来确定变异后的刺突蛋白序列，并以此制成新的疫苗。

此外，mRNA 疫苗可以同时包含针对多种不同病毒亚型的对应编码，达到同时激发几种特异免疫的效果。

灭活疫苗：一代疫苗逐渐无法应对多种变异

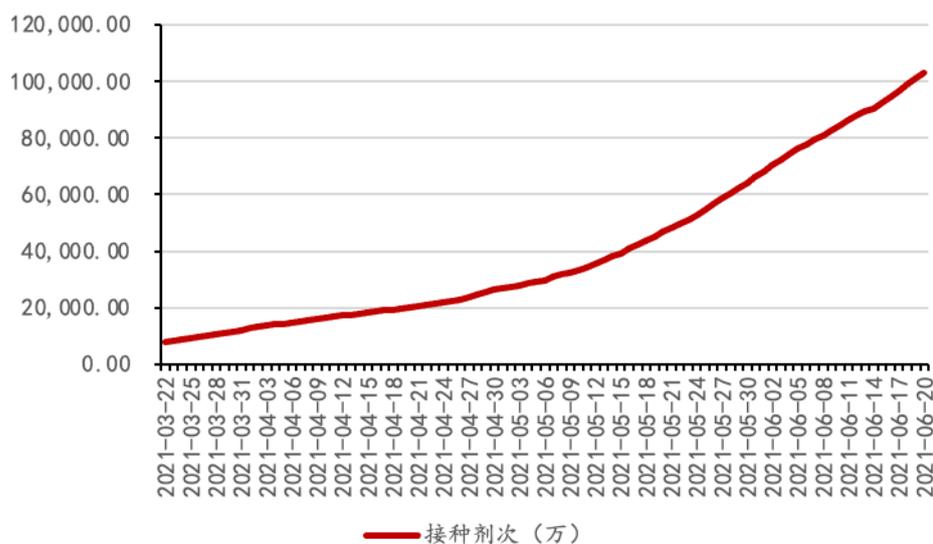
灭活疫苗依靠失去活性的整个病毒激发免疫反应。因此产生的免疫记忆并不锚定 S 蛋白，而是针对病毒携带的任意一种或多种抗原，因此每个接种者产生的特异免疫都不尽相同。因此，但病毒发生变异时，此前作为病毒识别抓手的抗原有可能发生改变，导致免疫系统无法识别出病毒。

国内第二轮新冠疫苗需求或为 mRNA 疫苗带来机遇

国内大规模接种的疫苗品种为灭活疫苗，根据上文分析，以 SARS-CoV-2 病毒为目标靶点的第一代灭活疫苗在应对病毒的不断变异中，效力会出现下降，造成免疫逃逸的风险。同时，目前公认的灭活疫苗的保护期约 6 个月，根据我国新冠疫苗接种剂次趋势，2021 年底将出现第二轮新冠疫苗的需求潮。

国内新冠疫苗接种次数趋势如下：2021 年 3 月 27 日突破 1 亿剂次、4 月 21 日突破 2 亿剂次、5 月 9 日突破 3 亿剂次、5 月 16 日突破 4 亿剂次、5 月 24 日突破 5 亿剂次、5 月 30 日突破 6 亿剂次、6 月 3 日突破 7 亿剂次、6 月 8 日突破 8 亿剂次、6 月 15 日突破 9 亿剂次、6 月 20 日突破 10 亿剂次。每增加 1 亿剂次的间隔分别为 25 天、18 天、7 天、8 天、6 天、4 天、4 天、7 天、5 天，基本呈现出加速趋势。根据全国第七次人口普查结果，15-59 岁人口约 8.94 亿人。以完整免疫需要接种 2 剂次新冠疫苗为标准，我国本轮新冠疫苗需求量约 17.88 亿剂次。

图表 24：中国国内居民新冠疫苗接种剂次



资料来源：OWID，国家卫健委，中银证券

由于缺失大部分数据，我们无法得知数据中有多少人已完成整套接种。仅有 2021 年 6 月 10 日当日数据提到截至当日完成整套接种流程的人数，约为 2.233 亿人。以 2 剂次为标准，折算为 4.466 亿剂次，截至当日全国接种剂次总数为 8.45 亿剂次，用于完成整套接种的剂次数占总接种剂次数的 26.42%。按照 6 个月保护期计算，截至 2021 年 12 月 10 日左右将有 2.233 亿人需要第二轮新冠疫苗接种。根据 2021 年 6 月 10 日数据，截至当日接种了一剂次的人数为 3.984 亿人，这一部分群体在 2021 年 7 月 10 日前将接种第二剂次，并且在 2022 年 1 月 10 日前开始进行第二轮的接种，届时国内市场将有约 4 亿剂次的新需求。

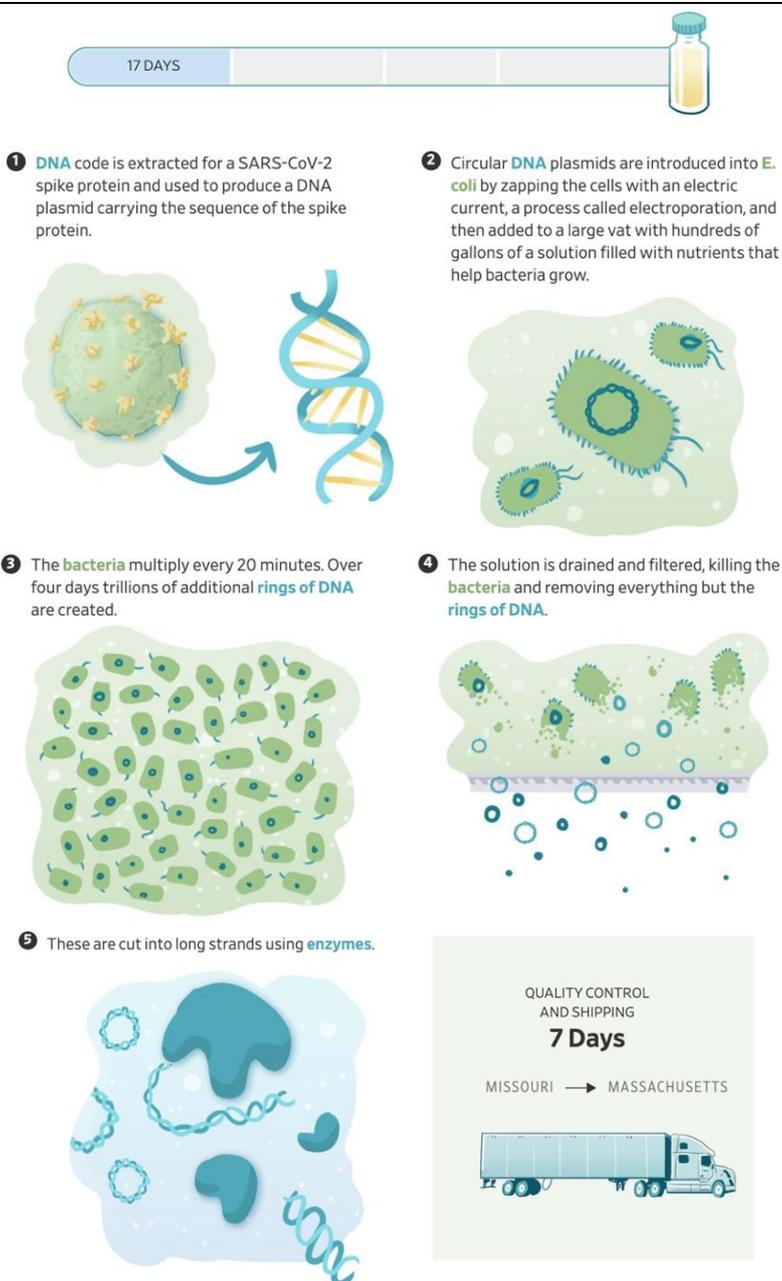
MRNA 疫苗生产流程

第一步：DNA 质粒制备

mRNA 疫苗的生产可分为三大阶段，一是 DNA 原液制备，二是 mRNA 原液的制备，三是利用脂质微粒进行包封。在此，我们以辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 BNT162b2 的生产流程为例进行阐述。

原液制备始于质粒构建。通常使用的 DNA 质粒为环状质粒，质粒上含有设计好的序列模块，其中包括刺突蛋白编码。利用电流打破细胞膜，并将环状 DNA 质粒引入大肠杆菌。此后，大肠杆菌被储藏在含有大量营养物质的溶液中进行繁殖扩增。大肠杆菌每 20 分钟分裂一次，4 天内可以得到数万亿 DNA 质粒。提取并纯化 DNA 质粒，过滤溶液，去除细菌及其他物质。利用酶将纯化后的环状 DNA 质粒切割为链状。将所得溶液分装冷藏，通过质量控制环节，并运送至下一阶段的生产加工场所。此阶段生产过程耗时 10 天，若将质控和运输环节纳入考虑则共耗时约 17 天。

图表 25：辉瑞/BioNTech 新冠疫苗（BNT162b2）生产过程第一阶段 - DNA 质粒制备

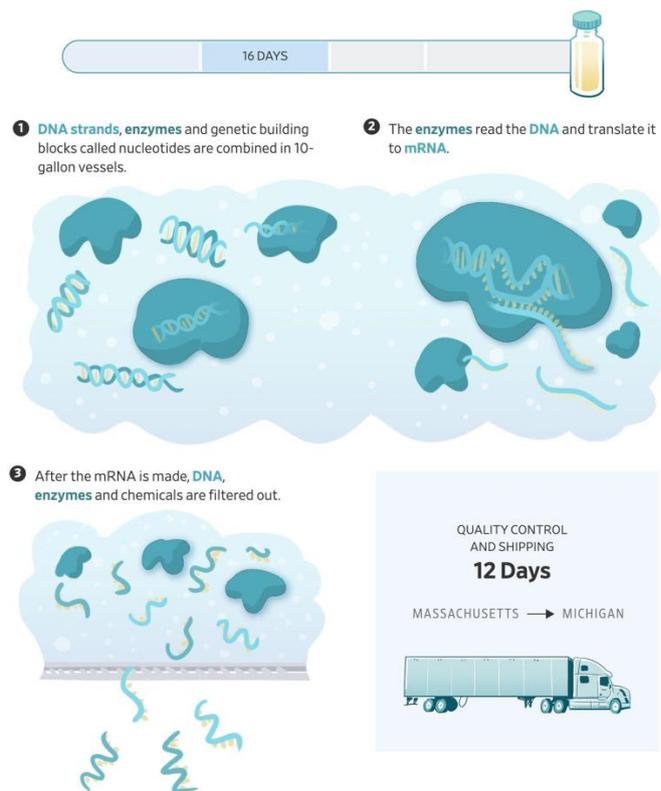


资料来源：Jared S. Hopkins, Joel Eastwood and Dylan Moriarty, 华尔街日报, 2021 年 3 月 3 日, 中银证券

第二步：体外转录

第二阶段的目的是将 DNA 链转化为 mRNA。上一步制备得到的 DNA 链与酶和核苷酸混合在 10 加仑容量的容器中，RNA 聚合酶 (RNA polymerase) 会将 DNA 转录为 mRNA。这一步骤被称为体外转录 (IVT)。得到 mRNA 后，DNA 以及其他物质将被滤除，mRNA 被装进购物袋大小的塑料包装中，每袋含有约 500 万到 1000 万剂次的 mRNA 原料。经过经过质量控制和运输到达下一生产环节，这一阶段的生产耗时约 4 天，质量控制和运输耗时 12 天，共 16 天。

图表 26：辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第二阶段 - DNA 转化为 mRNA

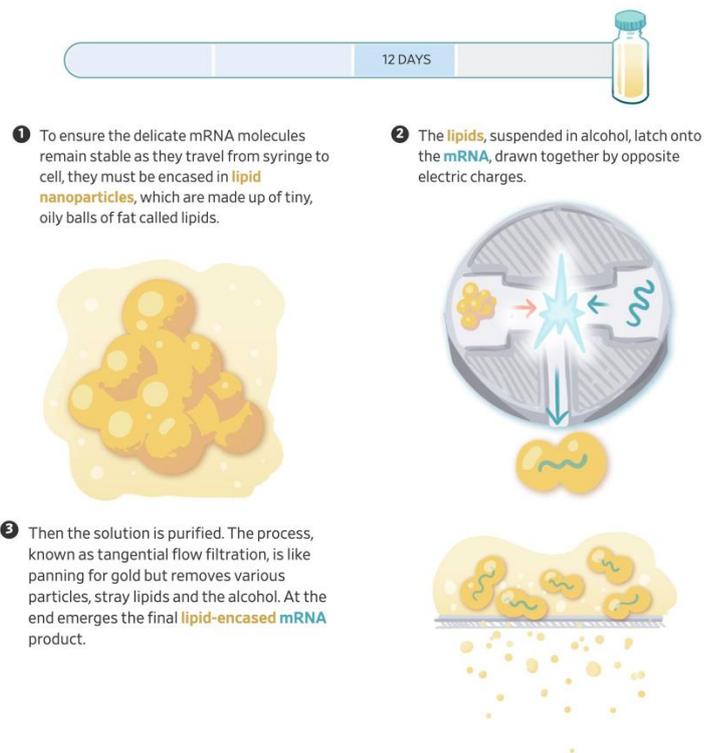


资料来源：Jared S. Hopkins, Joel Eastwood and Dylan Moriarty, 华尔街日报，2021 年 3 月 3 日，中银证券

第三步：递送系统装载

第三阶段的流程目的是将 mRNA 包裹进脂质载体 (LNP) 中。脂质悬浮于酒精溶液中，与 mRNA 接触并将其包裹，两种物质通过相反电荷相吸引。之后，原液经过切向流过滤 (TFF) 滤除溶液中多余的脂质、酒精等杂质，并制成最终的 mRNA 疫苗溶液。此生产过程耗时约 12 天。辉瑞目前在一家位于密歇根的工厂进行这一阶段的生产，生产场地面积仅相当于一个能容纳一辆汽车的车库大小。场地内有 100 台混液装置工作，在 30 小时内制造了 300 万剂次的疫苗原液。此阶段是 mRNA 疫苗生产的最大瓶颈之一，其中一个重要原因是市场上提供脂质的厂商有限，因此辉瑞已开始自主研发制造脂质。但其中涉及的专利等问题仍旧为这一阶段的放大生产蒙上了一层阴影。

图表 27: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第三阶段 - 脂质载体包裹 mRNA



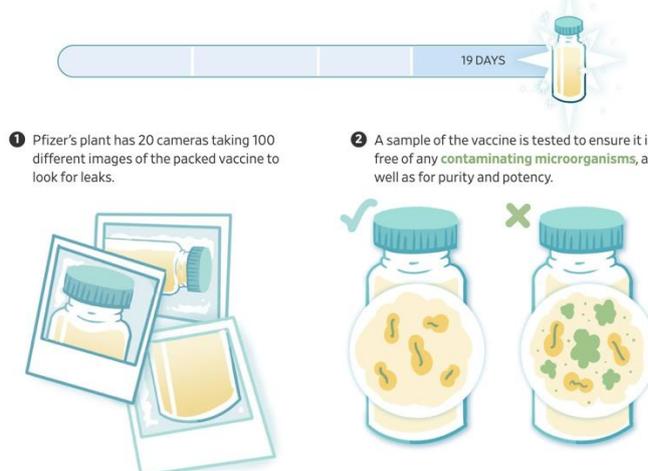
资料来源: Jared S. Hopkins, Joel Eastwood and Dylan Moriarty, 华尔街日报, 2021 年 3 月 3 日, 中银证券

第四步: 灌装检验

在上述三个生产阶段都完成后, mRNA 疫苗原液已完成, 只待灌装分发。辉瑞一管容器中包含 6 剂次的疫苗原液量。辉瑞位于密歇根州的工厂能够在 2 天内完成 100 万剂次的灌装。随后, 经过 2 周的纯净度检测及其他安全性检测, 疫苗便能销往世界各地。此过程共花费约 19 天。

以上所有生产灌装环节耗时约 64 天

图表 28: 辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 (BNT162b2) 生产过程第四阶段 - 灌装检验



资料来源: Jared S. Hopkins, Joel Eastwood and Dylan Moriarty, 华尔街日报, 2021 年 3 月 3 日, 中银证券

MRNA 疫苗两大核心竞争力：序列结构、递送系统

以上我们分析了 mRNA 疫苗对于需求端相较于其他技术路径疫苗的优势与不足，可以确定的是，mRNA 在需求端的吸引力正在不断上升。那么在供给端，决定 mRNA 疫苗竞争格局的要点与瓶颈集中在两大因素上：mRNA 序列结构和疫苗递送系统。

mRNA 序列结构决定抗原蛋白结构、免疫原性及稳定性

疫苗产生的抗原蛋白的序列以及稳定性决定了其激活的特异免疫的精确性和活性。而抗原蛋白的序列和结构则由 mRNA 序列影响和控制。因此，mRNA 序列决定了疫苗的质量，也是 mRNA 疫苗厂商的核心竞争力之一。

上文中提到生物学“中心法则”：DNA 转录为 mRNA 转译为蛋白质。事实上，mRNA 中只有部分片段会成为组成蛋白质的序列，其余部分则控制调节蛋白质的转译效率和结构。mRNA 序列中，最终被转译成为蛋白质组成序列的部分被称为编码区域（translated region），编码区域前后分别有一个非转译区（untranslated region, UTR）。

编码区域决定了蛋白质中的氨基酸序列。编码区域中三个碱基为一组，称为密码子（codon）。密码子经转译成为特定的氨基酸，氨基酸串联后形成肽链，结构化后成为蛋白质。部分密码子组合会转译成同一种氨基酸（同义密码子 Synonymous codon），但在不同生物族群中，会存在对某一密码子组的偏好，此密码子组合的免疫原性较小，不易遭到酶类的攻击，而它的同义密码子则可能引起过敏反应并且导致质量下降。例如 CAA、CAG 均对应谷氨酰胺（Gln），但人类基因组中使用 CAG 更频繁，频率达到 73%。因此 CAA 相较而言更有可能触发免疫反应。因此，mRNA 疫苗需要选择最接近人源性的同义密码子，规避可能引起过敏反应的组合以保证安全性和转译质量。非转译区则调控 mRNA 和蛋白质的稳定性以及表达效率。

图表 29：密码子组合与转译后所得氨基酸对照表

		Second nucleotide					
		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	UCU	UAC	Tyr	UGU	Cys
	UUC		UCC	UAC		UGC	
	UUA	Leu	UCA	UAA	STOP	UGA	STOP
	UUG		UCG	UAG	STOP	UGG	Trp
C	CUU		CCU	CAU	His	CGU	
	CUC	Leu	CCC	CAC		CGC	Arg
	CUA		CCA	CAA	Gln	CGA	
	CUG		CCG	CAG		CGG	
A	AUU	Ile	ACU	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC		ACC	AAC		AGC	
	AUA		ACA	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	AAG		AGG	
G	GUU		GCU	GAU	Asp	GGU	
	GUC	Val	GCC	GAC		GGC	Gly
	GUA		GCA	GAA	Glu	GGA	
	GUG		GCG	GAG		GGG	

资料来源：Nature Scitable，中银证券

注：A 腺嘌呤、C 胞嘧啶、U 尿嘧啶、G 鸟嘌呤，为 4 种 RNA 基本构成碱基。他们的排列组合将决定蛋白质种类。在 mRNA 转译为蛋白质的过程中，3 个碱基为一组密码子，对应且只对应某一种氨基酸。例如 UUU 对应苯丙氨酸（Phe）、ACU 对应苏氨酸（Thr）。某些组合对应同一种氨基酸，但在不同族群中显现偏好性。

mRNA 序列是疫苗研发中的重点，也是行业内竞争的核心。除了含有抗原蛋白编码外，序列其他部分也直接影响 mRNA 疫苗的质量。

编码前后的非转译区 (UTR) 负责调控转译以及蛋白表达，对 mRNA 的转译效率、半衰期、最高表达水平等数值有影响。转译效率可用来推断相同单位 mRNA 疫苗产生抗原的速度，半衰期用以推断 mRNA 能够产生抗原蛋白的时间、表达累计最高水平用以推断每单位 mRNA 在某一时刻能产生的抗原量的最高水平。同时，UTR 中的 GC 水平、U 水平均会影响 mRNA 的免疫原性，对疫苗的安全性和能否正常产生抗原造成影响。UTR 需要在 DNA 质粒建立时包含在序列中，属于序列设计的一部分。

3'端多聚 A 尾 (poly-A tail; A 指腺苷，4 种基础核苷酸的一种) 位于 mRNA 尾部 3'端，长度约 100-250 单位。多聚 A 尾能够提高 mRNA 的稳定性和转译效率。腺苷 (A) 能够降低核糖核酸酶 (RNases) 的效率，以此减缓 mRNA 的降解速度。多聚 A 尾可在建立 DNA 质粒时直接包含于编码中，也可在 DNA 转录为 mRNA 后通过聚合酶 (poly-A polymerase, PAP) 添加于 mRNA 尾部。

图表 30: mRNA 序列 UTR 及多聚 A 尾对转译和留存的影响

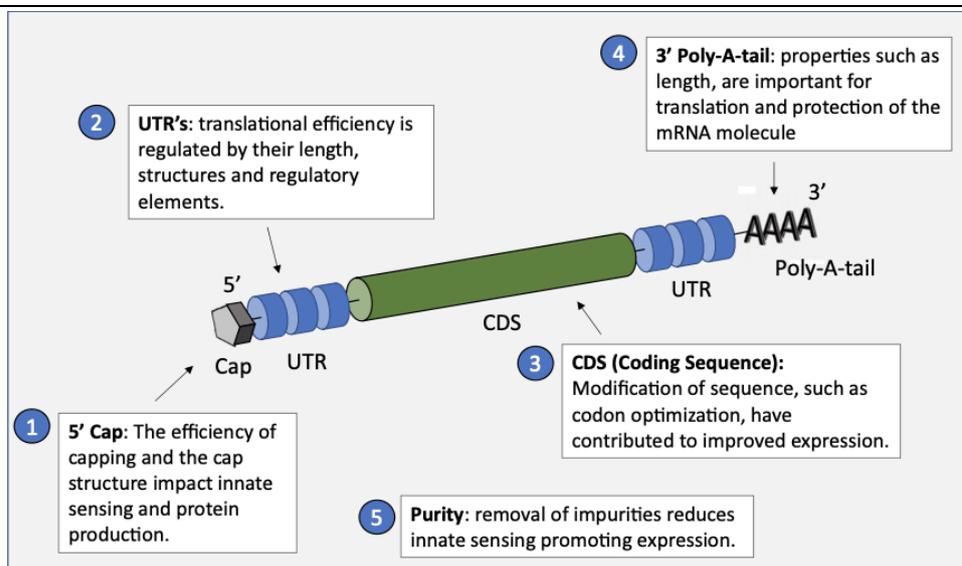
UTR	多聚 A 尾	转译效率 (光度/分钟/毫克蛋白)	mRNA 半衰期 (分钟)	表达积累最高值 (光度/毫克蛋白)
正常	无	125,000	122	20,400,000
截短	无	5,900	78	700,000
正常	有	225,000	146	43,200,000
截短	有	214,000	158	43,800,000

资料来源: R. L. Tanguay and D. R. Gallie, "Translational efficiency is regulated by the length of the 3' untranslated region." *Mol Cell Biol.* 1996 Jan; 16(1): 146-156, 中银证券

注: 实验通过荧光蛋白发光水平测定蛋白表达水平, 故单位为光度。此处各数值仅用于横向相对比较, 不考虑绝对值意义。

同时, 位于 mRNA 最前端的 5'帽结构对于降低 mRNA 免疫原性, 增强稳定性和翻译效率有正面影响。5'帽结构是一个位于 mRNA 序列之前的反向 7-甲基鸟苷 (m7G)。在体外转录 (IVT) 过程中, mRNA 5'端会含有三磷酸盐部分, 具有很强的免疫原性。若不去除这一部分, 当 mRNA 被递送进入人体细胞后, mRNA 会在细胞质中引起 IFN-1 免疫反应, 无法在人体内正常转译产生蛋白抗原。加帽过程可在 DNA 转录为 mRNA 的生产过程中或过程后进行, 利用抗反向帽类似物 (ARCA) 将 5'帽结构按正确方向固定在 mRNA 的 5'端。但是此过程不能保证三磷酸盐完全被去除, 所以仍旧存在引起细胞内免疫反应的风险, 因此加帽工艺对疫苗的安全性有直接影响。

图表 31: mRNA 序列各部分对疫苗有效性和安全性影响



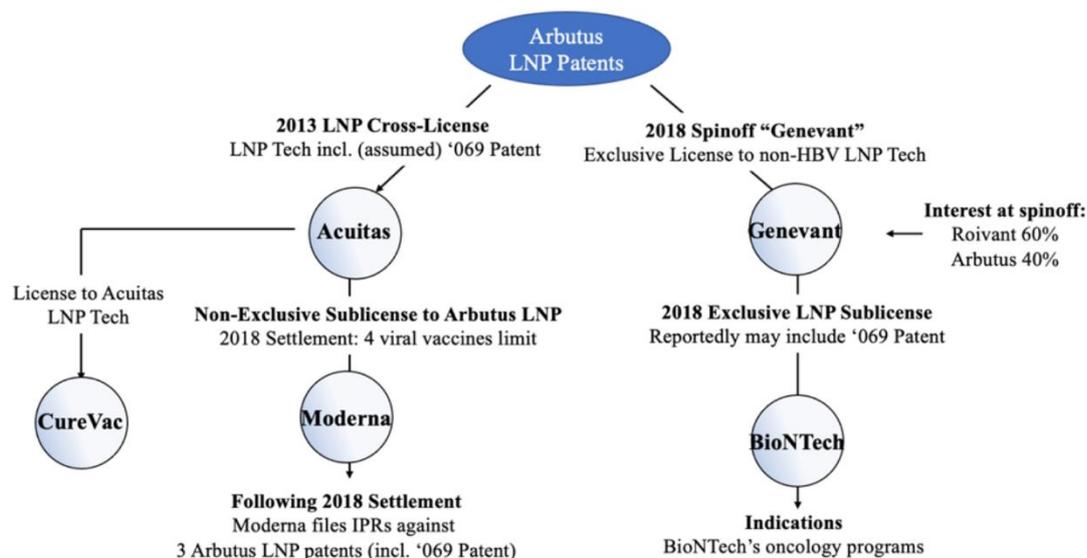
资料来源: Nature, 中银证券

递送系统是目前产能扩张的瓶颈

LNP 作为递送介质的工作原理已在上文阐述。作为 mRNA 疫苗的传递介质的一大难点是 mRNA 以内含体的形式进入细胞质后，需要打破内含体包膜，释放 mRNA。目前 LNP 供应商较少，且其中专利纠纷因此成为 mRNA 新冠疫苗快速放量的一大掣肘。

目前辉瑞/BioNTech 以及 Moderna 所使用的 LNP 专利都来源于一家名为 Arbutus 的加拿大生物公司。Arbutus 将其部分 LNP 专利租借给另外两家公司 Acuitas 和 Genevant，而这两家公司分别为 Moderna 和 BioNTech 的 LNP 专利来源。

图表 32：LNP 专利关系



资料来源：ipwatchdog.com，中银证券

Acuitas/Moderna

Acuitas 于 2013 年取得了来自 Arbutus 的 LNP 授权，而后 Acuitas 又将此授权进一步转租给 Moderna 公司。2016 年，Arbutus 与 Acuitas 针对这一再授权行为在加拿大法庭展开了一次长达 2 年的司法诉讼。2018 年这场诉讼画上了句号，最终的诉讼结果是：“Acuitas 转让给 Moderna 的 4 项非排他性疫苗授权是仅有的可以继续留存的合法授权，且此 4 项授权只能用于特定的病毒靶点。”然而，Moderna 公司并不满意此次判决，公司接连发起 3 项针对 Arbutus 的专利诉讼（IPR）：

图表 33：Moderna 提交对 Arbutus 三项专利的 IPR

专利号	诉讼日期	结案日期	专利概要	诉讼结论
9,404,127	2018-02-21	2019-09-10	一种包裹活性或药物成分的非层状结构的新型稳定核酸-脂质微粒 (SNALP)，其制备方法，以及其递送和给药方式。	Moderna 完全胜诉
9,364,435	2018-03-05	2019-09-11	一种包裹核酸物质的核酸-脂质微粒 (SNALP)，其制备方法，以及其递送和给药方式。	Moderna 部分胜诉
8,058,069	2019-01-09	2020-07-23	一种包裹核酸物质的核酸-脂质微粒 (SNALP)，其制备方法，以及其递送和给药方式。	Moderna 败诉

资料来源：unifiedpatents.com，中银证券

除 Moderna 外，另一大 mRNA 厂商 CureVac 在 2016 年也从 Acuitas 获得了 LNP 相关授权，目前暂未显示 CureVac 被卷入相关的诉讼中。根据 ipwatchdog 的报道，2020 年 7 月 CureVac 的 SEC F-1 登记表中表明此授权协议仍旧有效，因此 CureVac 与 Acuitas 的协议可能并不涉及来自 Arbutus 的再许可。

Genevant/BioNTech

Arbutus 及其最大控股股东 Roivant 于 2018 年 4 月剥离了 Genevant 公司，同时 Arbutus 将非 HBV 的 LNP 技术专利授权给 Genevant 公司，授权中包含了 Moderna 败诉的 ‘069 专利。作为回报，Arbutus 获得 Genevant 公司 40% 股权（另 60% 股权属于 Roivant 公司）。2018 年 7 月，BioNTech 于 Genevant 公司签订了一份授权及共同开发协议。据称此协议可能包括了后续 Moderna 申诉的 ‘069 专利。同时，Genevant 和 BioNTech 公司共同承担专利保护权。

LNP 专利成为 mRNA 疫苗行业商业权利的主要纷争来源

BioNTech 和 Moderna 的新冠疫苗接种中的 LNP 技术专利全部来自 Arbutus。Moderna 在新冠疫苗接种中使用的 LNP 技术大概率不包含在 Acuitas 被许可再授权的 4 个项目中，因此后续是否会再次引起法律纠纷仍未可知。BioNTech 在与 Genevant 合作中获得的 LNP 授权则会受到 Moderna 诉讼的影响。

在其他载体均有明显劣势的情况下，LNP 是 mRNA 疫苗递送的最佳选择之一。因此，各厂商对 LNP 技术的掌握以及是否拥有相关专利成为了业内竞争中极其重要的一环。厂商若无相关专利，则在竞争中会处于被“卡脖子”的尴尬境地。因此，LNP 技术专利决定了 mRNA 疫苗企业在业内竞争中的地位。

MRNA 疫苗有望为肿瘤免疫疾病控制带来新曙光

mrna 疫苗属性契合肿瘤免疫疾病控制需求

肿瘤以及免疫疾病一直是人类健康面对的重大挑战，科学家不断地寻找能够减缓乃至根治肿瘤或免疫疾病的治疗方法。在治疗后，如何预防控制此类疾病的复发也是其中的重点课题之一。mrna 疫苗有可能给这个悬而未决的问题带来新解法。

mrna 疫苗能够激发针对细胞的 T 细胞免疫

mrna 疫苗除激活 B 细胞抗体免疫之外，还能够激活 T 细胞抗体。在杀伤肿瘤细胞方面，T 细胞拥有更高的效率。mrna 疫苗通过自身细胞短暂持续产生外源蛋白，持续性地训练加强特异免疫。持续性训练能够使人体内的记忆免疫细胞（包括 B 记忆细胞和 T 记忆细胞）维持在相对较高的水平。由于记忆免疫细胞基数大，在遇到目标抗原时，抗体和杀手 T 细胞的扩增速度也会大大提升，能够更快速地反应。

mrna 疫苗能够更精准地靶向特异免疫目标

肿瘤或免疫疾病会分泌独有的特定的抗原标识物，称为肿瘤相关抗原（TAA），我们可以筛选出此类抗原进行测序、分析，将无毒害部分逆转译为对应的 mRNA 序列。将此 mRNA 制成疫苗，使自身细胞生产出抗原标识物，并以此激发对应的特异性免疫。由于 mRNA 疫苗中的编码可以进行编辑，可以准确地控制产生的抗原蛋白种类和序列，选择仅仅在肿瘤细胞中才会分泌的抗原蛋白标志物作为靶点，避免误伤其他正常细胞，使特异免疫精准地靶向肿瘤。

mrna 肿瘤疫苗研发情况

目前全球领先的三大 mRNA 疫苗企业分别为：Moderna、BioNTech、CureVac。

Moderna

Moderna 成立于 2010 年，总部位于美国马萨诸塞州剑桥市，位于美国两大生物技术热点地区之一，毗邻 MIT、哈佛大学。公司使命为：将 mRNA 科学兑现，为患者创造新一代变革药物（Deliver on the promise of mRNA science to create a new generation of transformative medicines for patients.）。

■ 技术平台助力序列研发，多平台全面支持科学家研发工作。

Moderna 拥有从研究发现到早期开发的技术平台。研究平台中，SOFTWARE OF LIFE™ 使科学家能够将想法推进至开发阶段，为这一进程提供支持服务，其中包括能够快速大量提供 mRNA 的设备，让科学家能够进行大量实验。mRNA Design Studio™ 利用算法为 mRNA 的序列设计赋能。此平台能够通过靶向蛋白反向模拟 mRNA 序列，并通过公司的生物信息算法进行自动优化。科学家也可通过手动编辑更改 mRNA 序列。通过积累大量的数据，mRNA Design Studio™ 能够不断升级进化 mRNA 设计算法，为之后的研发提供更大的帮助。

公司早期开发平台 mRNA EARLY DEVELOPMENT ENGINE™ 能够提供例如工艺开发、GLP 毒理研究、全球监管沟通、临床试验准备及运行的能力。平台将候选药物继续推进至 GLP 毒理、人类概念验证（PoC）阶段。目前 Moderna 在马萨诸塞州诺伍德有一家 cGMP 临床中心，占地面积约 20 万平方英尺，每年能进行超过 100 批次 cGMP，能够进行 GLP 毒理研究以及临床 I 期、II 期。同时，公司在诺伍德集中了生产所需的环节，包括原材料和活性药物成分（API）的生产、配方设计、灌装等能力。这一集群优势使研发工作能够快速推进。

■ 研发管线包括预防性与治疗性疫苗，引领疫苗应用新时代的到来。

Moderna 目前拥有 24 个疫苗研发项目，其中包括了预防性疫苗，例如新冠疫苗、扎卡病毒疫苗等，以及治疗性疫苗（主要为肿瘤疫苗）。

图表 34: Moderna 在研管线一览

类别	适应症	项目编号	公司权利	临床前	I 期	II 期	III 期	上市
预防性疫苗	COVID-19	mRNA-1273 mRNA-1273.351/-211 mRNA-1283	全球					X
	巨细胞病毒疫苗	mRNA-1647	全球			X		
	hMPV/PIV3 疫苗	mRNA-1653	全球		X			
	扎卡疫苗	mRNA-1893	全球		X			
	RSV 疫苗	mRNA-1345	全球	X				
	EBV 疫苗	mRNA-1189	全球	X				
	流感疫苗	mRNA-1010 mRNA-1020 mRNA-1030	全球	X				
	HIV 疫苗	mRNA-1644 mRNA-1574	全球	X				
	尼帕疫苗	mRNA-1215	全球	X				
	H7N9 流感疫苗	mRNA-1851	全球		X			
	基孔肯雅病毒抗体	mRNA-1944	全球		X			
	松弛素	mRNA-0184	全球	X				
	系统分泌及细胞表面治疗	PD-L1	mRNA-6981	全球	X			
自身免疫性肝炎		IL-2	mRNA-6231	全球	X			
免疫疾病								
肿瘤疫苗	个性化肿瘤疫苗	mRNA-4157	全球收益与 Merck 各分 50%			X		
	KRAS 疫苗	mRNA-5671	全球收益与 Merck 各分 50%		X			
肿瘤内免疫	OX40L 实体瘤/淋巴瘤晚期 卵巢癌	mRNA-2416	全球			X		
	OX40L/IL-23/IL-36γ 实体瘤/淋巴瘤	mRNA-2752	全球		X			
	IL-12 实体瘤	MEDI1191	美国境内收益 50%，阿斯利康美 国外销售需支付 版权费		X			
局部再生治疗	VEGF-A 心肌缺血	AZD8601	阿斯利康支付里 程碑及版权费			X		
	PCCA/PCCB 丙酸血症	mRNA-3927	全球		X			
系统性细胞内内 治疗	MUT 甲基丙二酸血症	mRNA-3705	全球	X				
	PAH 苯丙酮尿症	mRNA-3283	全球	X				
	G6Pase 糖原贮积病	mRNA-3745	全球	X				

资料来源: Moderna 官网, 中银证券

BioNTech

BioNTech 成立于 2008 年。公司致力于研发个人化的免疫治疗方案。公司产品涵盖了 mRNA、细胞治疗、抗体、小分子免疫调节剂等。公司目前共有 31 个项目在研, 13 项进入临床阶段。

■ 公司拥有多个技术平台, 满足不同的患者和医疗需求。

公司 FixVac 平台主要靶向在肿瘤中普遍有表达的抗原, 优化 mRNA 序列以及 RNA 与递送系统的结合。公司另一大平台 iNeST 则是针对患者个体的研发平台。通过直接采集的患者样本来确定肿瘤突变序列, 并据此预测 RNA 靶点, 最终为患者提供完全个人化的免疫治疗方案。除此之外, BioNTech 还拥有许多其他平台支撑公司提供创新的肿瘤、免疫、传染疾病的解决方案。

- 公司在研管线集中于 mRNA 项目，同时抗体及小分子免疫调节剂已有项目进入临床。

BioNTech 目前共有 31 项在研项目，13 项已进入临床阶段，其中包含 9 项 mRNA 治疗、3 项抗体治疗、1 项小分子免疫调节剂。

图表 35: BioNTech 已进入临床阶段的在研管线

	适应症	项目编号	公司权利/合作伙伴	临床前	I 期	II 期	III 期	上市
mRNA	COVID-19	BNT162	复星(中国), 辉瑞/BioNTech				X	
	黑色素瘤伴 CPI	BNT-122	基因泰克			X		
	黑色素瘤晚期	BNT-111	全球		X			
	前列腺癌	BNT-112	全球		X			
	HPV16+ 头颈癌	BNT-113	全球		X			
	三阴性乳腺癌	BNT-114	全球		X			
	卵巢癌	BNT-115	全球		X			
	局部晚期或转移性实体瘤	BNT-122	基因泰克		X			
	实体瘤	BNT-131	赛诺菲		X			
	多种实体瘤	BNT-311	Genmab		X			
抗体	多种实体瘤	BNT-312	Genmab		X			
	胰腺癌	BNT-321	全球		X			
小分子免疫调节剂	实体瘤	BNT-411	全球		X			

资料来源: BioNTech 官网, 中银证券

CureVac

CureVac 成立于 2000 年, 是全球第一家成功得到医用 mRNA 的公司。与 Moderna 相似, CureVac 同时布局了预防型和治疗型疫苗, 以及蛋白治疗。公司目前共有 14 个项目在研, 4 项进入临床阶段。

- 一站式 mRNA 治疗, 全面布局药物发现至生产所有环节。

CureVac 拥有 693 项专利, 从药物发现至产品生产均可在公司内部完成。公司拥有一家位于德国的 GMP 工厂。同时公司研发了流动生产车间 The RNA Printer®, 可快速应对疫情爆发, 能够紧急设置在医院提供个人化的 mRNA 药物。

图表 36: CureVac 自有的 GMP 工厂



资料来源: CureVac 官网, 中银证券

图表 37: CureVac 在研管线一览

类别	项目编号	适应症	合作伙伴	临床前	I 期	II 期	III 期	上市
预防性疫苗	CVnCoV	COVID-19	拜耳、CEPI				X	
	CV2CoV	COVID-19	GSK	X				
	CV7202	狂犬病	-		X			
	-	黄热病	CEPI	X				
	-	RSV	-	X				
	CV7301	二代流感	GSK	X				
RNA 肿瘤治疗	-	罗塔、疟疾、流感	比尔梅琳达盖茨基金	X				
	CV8102	皮肤黑色素瘤、腺样囊性癌、鳞状皮肤癌、鳞状头颈癌	-		X			
	BI1361849 (CV9202)	非小细胞肺癌	Ludwig 肿瘤研究所、勃林格殷格翰		X			
	暂未公布	某 TAA	-	X				
蛋白疗法	暂未公布	某共享新抗原	-	X				
	-	Cas9 基因编辑	CRISPR 医疗	X				
	-	眼部疾病	施彭斯眼科研究所、哈佛大学医学院	X				
	-	肺部呼吸疾病	耶鲁大学医学院	X				
	-	治疗用抗体	Genmab	X				

资料来源: CureVac 官网, 中银证券

■ 加速推进新冠疫苗研发，以适应病毒变异。

CureVac 于 2021 年 6 月 16 日公布了公司第一代 mRNA 新冠疫苗 CVnCoV 的临床 IIb/III 期数据。疫苗有效保护率仅为约 47%，并未达到设定目标。疫苗安全性则达到了预定目标。本次临床试验数据已提交欧洲药物管理局（EMA），等待进一步分析审核。随后，公司于 17 日召开了说明会，对此次临床数据进行分析。分析认为造成第一代新冠疫苗 CVnCoV 保护率不理想的主要原因是病毒变异。公司对感染者所感染的新冠病毒进行了基因分析，发现其中有 29 种不同亚型的新冠病毒存在。在开展临床试验的 10 个国家中，欧洲地区病例 91% 属于 Alpha 型变异株，而拉丁美洲地区有多种变异株流行，而公司用作靶点的新冠病毒原型（野生型）仅有不足 1%。因此，公司认为病毒不断变异对研发工作带来了不小的挑战。同时，公司也与 GSK 合作开始开发第二代新冠疫苗 CV2CoV，新一代疫苗将使用全新的 mRNA 序列，并考虑多种病毒变异亚型。从目前的实验结果来看，二代新冠疫苗激活免疫的速度更快，同时抗体滴度更高。公司预测新一代疫苗将于 2021 年第三季度进入临床阶段。

另一方面，CureVac 本次疫苗采用的储藏温度条件为 5 摄氏度，远远宽松于已上市的 BNT162b2 和 mRNA1273。高温条件下，疫苗递送系统的脂质成分可能会发生变质、降解，本次不太理想的临床实验数据是否与此有关联是业内科学家们正在讨论的话题之一。

图表 38：各厂商 mRNA 新冠疫苗的储藏条件对比

疫苗编号	研发机构及合作伙伴	储藏时限
BNT162b2	BioNTech/复星/Pfizer	-80°C—60°C 可保存 6 个月；运输时在特制储柜中需每 5 天添加一次干冰，此条件下可保存 30 天；正常冷藏条件下（2-8°C）可保存 5 天。
mRNA1273	Moderna	-20°C 条件下可保存 6 个月；冷藏条件下可保存 30 天；室温下可保存 12 小时。
CVnCoV	CureVac	冷藏条件下（5°C）可保存至少 3 个月；室温条件下可保存 24 小时。

资料来源：Pfizer 官网，Moderna 官网，CureVac 官网，中银证券

投资策略：国内 mRNA 疫苗暂时空白，关注拥有核心技术的企业

国内暂未有 mRNA 获批上市，这一市场目前仍处于空白状态。在第二轮新冠疫苗需求到来之际，国产 mRNA 疫苗的竞争将会打响。根据上文所提，mRNA 疫苗的两大核心是序列设计和递送系统，因此，我们建议重点关注同时拥有这两大核心技术的企业。目前国内市场中，mRNA 疫苗研发进展最快的是艾博生物与沃森生物、军科院共同研发的 ARCoV，以及复星医药由 BioNTech 引进的 BNT162b2。因此，我们推荐沃森生物以及取得了 BioNTech mRNA 新冠疫苗大中华区权利的复星医药。

国内已有 8 家研发型 mRNA 疫苗企业，目前均处于起步阶段。在认可 mRNA 疫苗潜力的前提下，建议留意各公司的研发及融资进展。我们建议关注斯微生物和丽凡达生物。同时，我们也建议关注在疫苗领域拥有丰富临床申报、生产制造、销售能力的企业，这些企业有望与研发企业开展紧密的合作，优势互补，并及时跟紧疫苗技术发展的潮流。

图表 39：国产 mRNA 疫苗企业

公司名称	成立时间
艾博生物	2019
斯微生物	2016
丽凡达生物	2019
美诺恒康	2013
蓝鹊生物	2019
厚存纳米	2018
深信生物	2019
瑞吉生物	2019

资料来源：各公司官网，天眼查，中银证券

风险提示

研发进展不及预期、销售不及预期、监管政策收紧风险。

300142.SZ

增持

市场价格: 人民币 59.1

板块评级: 强于大市

股价表现


(%)	今年至今	1个月	3个月	12个月
绝对	57.2	(13.9)	32.5	16.3
相对深证成指	55.7	(13.9)	25.0	(7.9)

发行股数(百万)	1,566
流通股(%)	96
总市值(人民币 百万)	94,206
3个月日均交易额(人民币 百万)	3,176
净负债比率(%) (2021E)	净现金
主要股东(%)	
云南省工业投资控股集团有限责任公司	5

 资料来源: 公司公告, 聚源, 中银证券
 以2021年7月1日收市价为标准

相关研究报告

《沃森生物: 新出激励计划彰显信心, 长期发展值得期待》20201105

《沃森生物: Q3 业绩超预期, Q4 有望延续放量趋势》20201021

中银国际证券股份有限公司
 具备证券投资咨询业务资格

医药生物: 生物制品
证券分析师: 邓周宇

(86755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300517050001

沃森生物

深耕疫苗行业, 致力于打造中国第一款国产 mRNA 疫苗

公司公告新冠疫苗合作及 2021 年一季报。

支撑评级的要点

- **携手艾博生物打造第一款国产 mRNA 疫苗。**5月11日, 公司公告与苏州艾博生物签署关于新冠 mRNA 疫苗的合作协议。艾博生物具有 mRNA 疫苗设计的核心技术, 其 CEO 英博先生曾供职于国际 mRNA 疫苗巨头 Moderna。沃森生物则拥有临床注册、研究、产业化和营销方面的丰富经验。同日, 墨西哥宣布将在 5 月底开展此疫苗的 III 期临床试验。
- **聚焦前沿技术, 提前布局新一代核酸类药物。**4月27日, 上市公司与圣诺生物签署了抗病毒核酸干扰药物的合作协议。圣诺生物负责完成药物的临床申报所需的临床前研究, 公司获得该药物在中国大陆及港澳台地区的独家权利。
- **13 价肺炎疫苗开始贡献收入, 国际化销售锦上添花。**2021Q1, 子公司 13 价肺炎疫苗获批签发 164.3 万瓶, 达到 2020 年全年批签发量的 36.8%。同时, 子公司与摩洛哥 MarocVax 达成排他性协议。MarocVax 保证在收到完整产品注册档案后 18 个月内获得上市许可。2021 年, 此疫苗于摩洛哥的销量约为 200 万剂。技术转移后, MarocVax 将继续采购至少等同于 200 万剂的疫苗原液。

估值

- 我们预测 2021-2023 年公司可实现净利润 13.62 亿元、18.30 亿元、21.64 亿元, 对应 EPS 0.87 元、1.17 元、1.38 元。

评级面临的主要风险

- 研发进展不及预期; 上市审批速度不及预期; 销售不及预期。

投资摘要

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
销售收入(人民币 百万)	1,121	2,939	4,600	6,337	7,685
变动(%)	28	162	57	38	21
净利润(人民币 百万)	142	1,003	1,362	1,830	2,164
全面摊薄每股收益(人民币)	0.091	0.641	0.869	1.168	1.381
变动(%)	(86.4)	606.6	35.7	34.4	18.3
全面摊薄市盈率(倍)	640.0	91.1	68.0	50.6	42.8
价格/每股现金流量(倍)	1,465.1	800.2	31.9	221.8	27.2
每股现金流量(人民币)	0.04	0.07	1.85	0.27	2.17
企业价值/息税折旧前利润(倍)	302.1	69.7	45.2	31.5	25.6
每股股息(人民币)	0.000	0.071	0.095	0.085	0.134
股息率(%)	n.a.	0.1	0.2	0.1	0.2

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

公司业绩简介

沃森生物成立于 2001 年，公司长期在疫苗领域深耕，拥有丰富且领先的产品管线，包括 13 价肺炎结合疫苗和 HPV 疫苗。公司 2020 年实现营业收入 29.39 亿元，同比增长 162.13%；归母净利润 10.03 亿元，同比增长 606.60%。2021 年第一季度实现营业收入 4.34 亿元，同比增长 286.45%；归母净利润 3215.88 万元，同比增长 277.50%。

2021 年第一季度，公司子公司玉溪沃森获批签发产品数量合计 9,749,407 剂，同比下滑 10.14%。除百白破疫苗批签发量出现较明显下滑外，其余品种均实现了显著的同比增长，其中 13 价肺炎结合疫苗开始放量，同比增长 1064.50%。

图表 40：玉溪沃森 2020 年度产品批签发量

产品	2021Q1 批签发量 (剂/瓶)	2020Q1 批签发量 (剂/瓶)	同比增长率(%)
Hib 疫苗	908,670	581,911	56.15
AC 结合疫苗	440,677	0	-
AC 多糖疫苗	5,647,079	4,626,588	22.06
ACYW135 多糖疫苗	290,267	171,671	69.08
百白破疫苗	200,700	4,861,836	(95.87)
23 价肺炎疫苗	618,690	466,033	32.76
13 价肺炎结合疫苗	1,643,324	141,119	1,064.50
合计	9,749,407	10,849,158	(10.14)

资料来源：沃森生物季报，中银证券

公司研发管线

根据公司 2021 年一季报，目前共有 6 条研发管线，其中 1 项进入申报生产阶段，其余 5 项处于临床研究阶段。其中 2 价 HPV 疫苗、9 价 HPV 疫苗、mRNA 新冠疫苗受到市场极高的关注。

图表 41：2021Q1 沃森生物研发管线

产品	研发阶段	注册分类	用途
重组人乳头瘤病毒双价 (16/18 型) 疫苗 (酵母)	申报生产	预防用生物制品第 9 类	预防 HPV16、18 引起的宫颈癌
ACYW135 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	临床研究	预防用生物制品第 6 类	预防 A 群、C 群、Y 群和 W135 群脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎
4 价流感病毒裂解疫苗	临床研究	预防用生物制品第 6 类	预防由 2 种 A 型流感病毒株和 2 种 B 型流感病毒株引起的流行性感冒
重组人乳头瘤病毒九价病毒样颗粒疫苗 (6、11、16、18、31、33、45、52、58 型 L1 蛋白) (毕赤酵母)	临床研究	预防用生物制品第 1 类	预防由 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型感染导致的生殖器疣、子宫颈癌、外阴、阴道及肛门癌等相关疾病
重组肠道病毒 71 型病毒样颗粒疫苗 (毕赤酵母)	临床研究	预防用生物制品第 9 类	预防 EV71 病毒感染所致的手足口病
新型冠状病毒 mRNA 疫苗	临床研究	预防用生物制品第 1 类	预防由 SARS-CoV-2 感染所致的疾病

资料来源：沃森生物季报，中银证券

携手艾博生物打造第一款国产 mRNA 疫苗。

5 月 11 日，公司公告与苏州艾博生物签署合作协议，致力于开展新冠 mRNA 疫苗的临床前、临床研究并实施商业化生产。苏州艾博生物具有 mRNA 疫苗设计的核心技术，其 CEO 英博先生曾供职于国际 mRNA 疫苗巨头 Moderna。沃森生物则拥有临床注册、研究、产业化和营销方面的丰富经验。

公司与艾博生物、军事科学研究院共同研发的 mRNA 新冠疫苗 ARCoV 是国内第一款获批临床的 mRNA 疫苗。目前，此款疫苗在国内进行临床 II 期实验。6 月 15 日，在由 BioBAY 主办的核酸药物研发论坛上，英博透露 ARCoV 正在启动海外多中心 III 期临床试验，5 月 11 日，墨西哥外交部长埃布拉德宣布将在墨西哥开展此疫苗的 III 期临床试验，预计志愿者 6000 人，实验将于 5 月 31 日开始。

ARCoV 新冠 mRNA 疫苗的储藏条件为 2-8 摄氏度，相较于 BNT162b2 要求的 -70 摄氏度和 mRNA1273 的 -20 摄氏度更为宽松。不过宽松的储藏条件也相应地提高了对疫苗递送系统要求，由于脂质易在高温条件下发生变质、降解，因此需要密切关注 ARCoV 的有效期以及疫苗保护率是否会因此受到影响。

聚焦前沿技术，提前布局新一代核酸类药物

4 月 27 日，上市公司与圣诺生物医药技术(苏州)有限公司(简称“圣诺生物”)、Sirnaomics, Inc.(圣诺制药有限公司,简称“美国圣诺”)签署了抗病毒核酸干扰药物的合作协议。圣诺生物负责完成药物的临床申报所需的临床前研究，上市公司则获得该药物在中国大陆及港澳台地区的独家权利，包括临床开发、注册、生产制造和商业化销售的许可权。公司将根据协议向圣诺生物支付 500 万元预付款，3650 万元临床前研发费用，以及药物在不同临床开发阶段的里程碑付款和产品销售分成。

核酸干扰 (RNA interference, RNAi) 类药物是新一代核酸药物，通过“沉默”靶基因或基因中的片段产生临床效果，在治疗肿瘤、免疫疾病、传染疾病、以及神经退行性疾病中有广阔的前景。RNAi 中最重要的 2 种物质分别为 miRNA 和 siRNA。在 DNA 转录产生 mRNA 后，这两种物质能够快速指引 RNA 分解酶对生成的 mRNA 进行降解，阻止其进一步转译为能够对生物活动产生影响的蛋白质，以此变相沉默特定的基因片段。

美国 FDA 于 2018 年和 2019 年 11 月相继批准了 Alynlym 两款 RNAi 药物的上市申请，适应症分别为急性肝叶淋症、遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性引起的基因紊乱。

圣诺生物本次与沃森生物的合作项目为抗流感病毒的小干扰核酸药物 STP702。STP702 预定的给药途径为雾化吸入，目前该项目在中美均处于 IND 准备阶段。

13 价肺炎疫苗开始贡献收入，国际化销售锦上添花。

2021 年第一季度，控股子公司玉溪沃森的 13 价肺炎疫苗获批签发 164.3 万瓶，以达到 2020 年全年批签发量的 36.8%。同时，子公司与摩洛哥 MarocVax 达成排他性协议。双方将先开展成品供应合作，同时进行部分技术转移。MarocVax 保证在收到完整产品注册档案后 18 个月内获得上市许可。2021 年，此疫苗于摩洛哥的销量约为 200 万剂。技术转移后，MarocVax 将继续采购至少等同于 200 万剂的疫苗原液。我们预测公司的 13 价肺炎疫苗将在 2021 年继续放量，并成为公司的主要营收来源。

风险提示

研发不及预期：mRNA 疫苗的序列设计和递送系统为前沿技术，可供参考的成功范例少，研发工作极其依赖公司研发团队的能力。因此，有研发不及预期的可能性。

上市审批速度不及预期：上市及审批受政策和疫情影响。若疫情控制较好，病毒变异并未造成现有疫苗明显的免疫逃逸，则审批速度有可能放缓。

销售不及预期：产品放量依赖市场需求，无论是对于新冠疫苗还是公司其他产品，需求的波动都有可能造成销售的起伏。同时，竞品或替代品的出现也有可能对销售造成冲击。

损益表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
销售收入	1,121	2,939	4,600	6,337	7,685
销售成本	(236)	(417)	(504)	(698)	(820)
经营费用	(587)	(1,221)	(2,140)	(2,835)	(3,526)
息税折旧前利润	299	1,301	1,956	2,804	3,340
折旧及摊销	(77)	(124)	(146)	(172)	(203)
经营利润(息税前利润)	222	1,177	1,810	2,632	3,137
净利息收入/(费用)	4	31	21	26	29
其他收益/(损失)	16	282	171	32	16
税前利润	242	1,490	2,002	2,690	3,182
所得税	(35)	(162)	(300)	(404)	(477)
少数股东权益	52	208	340	457	541
净利润	142	1,003	1,362	1,830	2,164
核心净利润	258	1,120	1,363	1,834	2,166
每股收益(人民币)	0.092	0.649	0.869	1.168	1.381
核心每股收益(人民币)	0.168	0.724	0.870	1.171	1.383
每股股息(人民币)	0.000	0.071	0.095	0.085	0.134
收入增长(%)	28	162	57	38	21
息税前利润增长(%)	24	430	54	45	19
息税折旧前利润增长(%)	1	336	50	43	19
每股收益增长(%)	(86)	603	34	34	18
核心每股收益增长(%)	(78)	332	20	35	18

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

现金流量表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
税前利润	242	1,490	2,002	2,690	3,182
折旧与摊销	77	124	146	172	203
净利息费用	(4)	(31)	(21)	(26)	(29)
运营资本变动	28	(740)	330	(1,515)	593
税金	5	(71)	(300)	(404)	(477)
其他经营现金流	(285)	(658)	746	(501)	(67)
经营活动产生的现金流	62	114	2,902	417	3,404
购买固定资产净值	176	147	183	258	267
投资减少/增加	224	5	0	0	0
其他投资现金流	(206)	(882)	(699)	(402)	(553)
投资活动产生的现金流	193	(730)	(515)	(144)	(286)
净增权益	0	(109)	(148)	(133)	(209)
净增债务	(105)	40	45	(17)	3
支付股息	0	27	53	103	221
其他融资现金流	(256)	257	(31)	(191)	(173)
融资活动产生的现金流	(361)	215	(82)	(237)	(159)
现金变动	(106)	(401)	2,305	36	2,959
期初现金	2,484	2,381	1,962	4,267	4,303
公司自由现金流	255	(616)	2,387	273	3,118
权益自由现金流	146	(607)	2,410	231	3,092

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

资产负债表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
现金及现金等价物	2,381	1,962	4,267	4,303	7,262
应收帐款	706	2,305	2,385	4,093	3,763
库存	313	484	602	811	844
其他流动资产	43	30	92	53	101
流动资产总计	3,444	4,780	7,346	9,260	11,971
固定资产	1,389	1,590	1,506	1,481	1,436
无形资产	1,003	1,150	1,272	1,382	1,491
其他长期资产	1,141	2,073	1,029	1,286	1,308
长期资产总计	3,532	4,813	3,806	4,149	4,235
总资产	7,018	9,638	11,474	13,666	16,563
应付帐款	277	608	515	943	806
短期债务	0	40	50	50	50
其他流动负债	812	774	1,138	892	1,388
流动负债总计	1,088	1,422	1,703	1,884	2,244
长期借款	0	0	10	10	10
其他长期负债	263	368	359	330	353
股本	1,537	1,546	1,566	1,566	1,566
储备	3,328	4,808	6,192	7,775	9,748
股东权益	4,865	2,905	7,758	9,341	11,314
少数股东权益	801	1,303	1,644	2,101	2,642
总负债及权益	7,018	9,638	11,474	13,666	16,563
每股帐面价值(人民币)	3.16	1.88	4.95	5.96	7.22
每股有形资产(人民币)	2.51	1.13	4.14	5.08	6.27
每股净负债/(现金)(人民币)	(1.55)	(1.24)	(2.69)	(2.71)	(4.60)

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

主要比率

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
盈利能力					
息税折旧前利润率(%)	26.6	44.3	42.5	44.3	43.5
息税前利润率(%)	19.8	40.0	39.4	41.5	40.8
税前利润率(%)	21.6	50.7	43.5	42.5	41.4
净利率(%)	12.7	34.1	29.6	28.9	28.2
流动性					
流动比率(倍)	3.2	3.4	4.3	4.9	5.3
利息覆盖率(倍)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
净权益负债率(%)	净现金	净现金	净现金	净现金	净现金
速动比率(倍)	2.9	3.0	4.0	4.5	5.0
估值					
市盈率(倍)	640.0	91.1	68.0	50.6	42.8
核心业务市盈率(倍)	352.2	81.6	67.9	50.5	42.7
市净率(倍)	18.7	31.4	11.9	9.9	8.2
价格/现金流(倍)	1,465.1	800.2	31.9	221.8	27.2
企业价值/息税折旧前利润(倍)	302.1	69.7	45.2	31.5	25.6
周转率					
存货周转天数	424.7	348.5	393.3	369.8	368.5
应收帐款周转天数	339.1	187.0	186.1	186.5	186.5
应付帐款周转天数	86.0	54.9	44.5	42.0	41.5
回报率					
股息支付率(%)	0.0	10.9	10.9	7.3	9.7
净资产收益率(%)	3.0	25.8	25.5	21.4	21.0
资产收益率(%)	2.7	12.6	14.6	17.8	17.6
已运用资本收益率(%)	0.6	5.1	5.0	4.4	4.2

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

600196.SH

增持

市场价格：人民币 72.0

板块评级：强于大市

股价表现


(%)	今年至今	1个月	3个月	12个月
绝对	39.7	8.6	84.3	124.6
相对上证指数	37.3	9.6	80.8	106.0

发行股数(百万)	2,563
流通股(%)	78
总市值(人民币 百万)	189,654
3个月日均交易额(人民币 百万)	3,619
净负债比率(%) (2021E)	3
主要股东(%)	
上海复星高科技(集团)有限公司	37

 资料来源：公司公告，聚源，中银证券
 以2021年7月1日收市价为标准

相关研究报告

《复星医药 (600196.SH)：13年净利润同比增长 29.6%》 20140325

《复星医药 (600196.sh)：未有评级》 20060602

中银国际证券股份有限公司
 具备证券投资咨询业务资格

医药生物：生物制品
证券分析师：邓周宇

(86755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001

复星医药

全面布局创新，有望获国内 mRNA 疫苗第一签

公司公告子公司获国内首个 CAR-T 细胞治疗批准等。

支撑评级的要点

- **加速推进复必泰 mRNA 疫苗国内落地。**5月9日，公司公告子公司复星医药产业与 BioNTech 设立合资公司，以实现 mRNA 新冠疫苗产品的本地化生产及商业化。双方分别认缴合资公司注册资本的 50%，BioNTech 以技术和许可等无形资产方式出资。复星医药产业应提供产能可达 10 亿剂的生产设施。2021 年 1 月，疫苗国内 II 期临床试验已完成所有受试者第二针的接种。在病毒变异以及疫苗有效期的双重推动下，新冠疫苗有望迎来第二轮需求。
- **国内首款 CAR-T 产品上市，为淋巴瘤患者带来新曙光。**2021 年 6 月 23 日，NMPA 批准了复星凯特的奕凯达的上市申请，用于治疗复发难治性大 B 细胞淋巴瘤。复星凯特在针对中国患者的难治性侵袭性大 B 细胞淋巴瘤的实验中 ORR 达到 79.2%，与 Yescarta 的临床和真实世界数据高度相似。2020 年 Yescarta 全球销售额约 6.07 亿美元，同比增长 33%。
- **公司布局多条创新药研发管线，为长期发展做好战略储备。**公司在创新药方面持续投入，研发费用率稳定在 10% 左右，逐步接近国际制药巨头水平。阿达木单抗、曲妥珠单抗、CAR-T 细胞治疗等多个产品已获批上市，成为公司营收新的增长点。截至 2020 年末，公司在研创新药项目达 56 项，为未来长期发展做好战略储备。

估值

- 我们预测 2021-2023 年公司可实现净利润 44.73 亿元、53.37 亿元、61.89 亿元，对应 EPS 1.75 元、2.08 元、2.41 元。

评级面临的主要风险

- 研发不及预期，监管审批速度不及预期，疫情恶化风险。

投资摘要

年结日：12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
销售收入(人民币 百万)	28,585	30,307	36,215	42,216	49,101
变动(%)	15	6	19	17	16
净利润(人民币 百万)	3,322	3,663	4,473	5,337	6,189
全面摊薄每股收益(人民币)	1.296	1.429	1.745	2.082	2.415
变动(%)	22.7	10.3	22.1	19.3	16.0
全面摊薄市盈率(倍)	55.6	50.4	41.3	34.6	29.8
价格/每股现金流量(倍)	57.3	71.5	32.0	36.5	43.0
每股现金流量(人民币)	1.26	1.01	2.25	1.97	1.67
企业价值/息税折旧前利润(倍)	31.1	27.6	20.9	17.2	14.2
每股股息(人民币)	0.390	0.000	0.175	0.278	0.188
股息率(%)	0.5	n.a.	0.2	0.4	0.3

资料来源：公司公告，中银证券预测

公司业绩简介

复星医药广泛布局医药健康产业链，直接运营业务板块包括制药、医疗器械和诊断、医疗服务，并通过参股国药控股介入医药商业领域。2020年，复星医药实现营业收入303.07亿元，同比增长6.02%；归母净利润36.63亿元，同比增长10.27%。2021年第一季度，公司实现营业收入80.56亿元，同比增长37.00%；归母净利润8.47亿元，同比增长46.78%。

加速推进复必泰 mRNA 疫苗国内落地。

5月9日，公司公告子公司复星医药产业与BioNTech设立合资公司，以实现 mRNA 新冠疫苗产品的本地化生产及商业化。双方分别认缴合资公司注册资本的50%，BioNTech以技术和许可等无形资产方式出资。复星医药产业应提供产能可达10亿剂的生产设施。

根据《供货协议》，如以新冠疫苗成品供货，复星医药产业与BioNTech按65%、35%的比例分享年度销售毛利；如以大包装制剂供货，复星医药产业(或其关联公司)、BioNTech按60%、40%的比例分享年度销售毛利。BNT162b2 mRNA 新冠疫苗在大中华区的商品名为复必泰。

2021年1月，疫苗国内II期临床试验已完成所有受试者第二针的接种。在病毒变异以及疫苗有效期的双重推动下，新冠疫苗有望迎来第二轮需求。

截至2021年6月30日，香港共已接种2,154,082剂复必泰疫苗。根据2020年12月11日香港政府发布的采购公告，香港政府计划采购750万剂复必泰。

复星医药2021年第一季度报告显示公司经营活动产生的现金流量净额达到约7.37亿元，同比增加92.62%，主要原因之一为收到中国香港及中国澳门政府 mRNA 新冠疫苗首付款以及支付相关采购支出与研发销售费用后的净贡献。

国内首款 CAR-T 产品上市，为淋巴瘤患者带来新曙光。

2021年6月23日，复星凯特阿基伦赛注射液（商品名：奕凯达）获NMPA批准上市，成为了国内第一款获批的 CAR-T 细胞产品。奕凯达由吉利德科学控股子公司 Kite Pharma 的 Yescarta 技术转移而来，国内获批适应症为二线及以上治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤。复星凯特在针对中国患者的难治性侵袭性大 B 细胞淋巴瘤的实验中 ORR 达到 79.2%，其中完全缓解率（CR）达到 51%，部分缓解率（PR）达到 21%。与 Yescarta 的临床和真实世界数据高度相似。

2020年 Yescarta 全球销售额约 6.07 亿美元，同比增长 33%。2021 年第一季度，Yescarta 销售额进一步上升至 1.6 亿美元。

公司前期研发投入进入收获期，新品成为营收增量主要动力。

阿达木单抗、曲妥珠单抗、CAR-T 细胞治疗等多个产品已获批上市，成为公司营收新的增长点。

其中汉利康（利妥昔单抗注射液）于 2019 年获批上市，用于治疗非霍奇金淋巴瘤，并新获批适应症初治滤泡性淋巴瘤以及先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病。2020 年全年创造销售收入 7.5 亿元，已成为公司销售额最大的几个品种之一。

汉曲优（注射用曲妥珠单抗）于 2020 年 8 月在国内获批上市，用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌、HER2 阳性的早期乳腺癌、HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界处腺癌。2020 年 7 月，汉曲优获欧盟委员会（EC）批准上市。2020 年全年贡献销售收入 1.4 亿元。

苏可欣（马来酸阿伐曲泊帕片）于 2020 年 8 月开始上市销售，用于治疗慢性肝病相关的血小板减少症。2020 年实现销售收入 1.4 亿元，并于年底纳入国家医保目录。

公司布局多条创新药研发管线，为长期发展做好战略储备。

公司在创新药方面持续投入，研发费用率稳定在 10% 左右，逐步接近国际制药巨头水平。

公司 2020 年研发投入 40.03 亿元，研发费用 27.95 亿元。截至 2020 年末，公司在研创新药项目达 56 项，其中自研小分子创新药 18 项（临床阶段 8 项），自研生物创新药 25 项（临床阶段 15 项），许可引进创新药 13 项（临床阶段 6 项）。为未来长期发展做好战略储备。

图表 42：复星医药 2020 年制药板块研发管线统计

类别	适应症数量	正在临床	获批临床	备注
创新药	56	-	-	-
自研小分子创新药	18	8	5	II 期 2 项
自研生物创新药	25	15	3	III 期 5 项, II 期 3 项
许可引进创新药	13	6	4	-
自研生物类似药	19	6	2	III 期 3 项
仿制药	121	-	-	-
一般性评价项目	42	-	-	-
其他	9	-	-	-
合计	247	-	-	-

资料来源：复星医药年报，中银证券

注：获批临床表示已获批临床实验但还未开始实验的项目，不包括正在进行临床试验的项目。

风险提示

研发不及预期：公司参与大量创新药的研发。因此，有研发不及预期的可能性。

监管审批速度不及预期：上市及审批受政策和疫情影响。若疫情控制较好，病毒变异并未造成现有疫苗明显的免疫逃逸，则审批速度有可能放缓。

疫情恶化风险：若疫情持续恶化，病毒变异速度加快，则有可能造成疫苗有效率的下降。同时也对公司其他产品的销售造成影响。

损益表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
销售收入	28,585	30,307	36,215	42,216	49,101
销售成本	(11,803)	(13,649)	(15,657)	(18,232)	(21,193)
经营费用	(10,715)	(9,780)	(11,804)	(13,565)	(15,605)
息税折旧前利润	6,067	6,879	8,753	10,420	12,303
折旧及摊销	(1,332)	(1,499)	(1,729)	(1,959)	(2,231)
经营利润 (息税前利润)	4,734	5,380	7,024	8,461	10,072
净利息收入/(费用)	(865)	(724)	(471)	(306)	(306)
其他收益/(损失)	3,245	2,819	2,777	2,988	3,358
税前利润	7,113	7,475	9,331	11,143	13,124
所得税	(782)	(738)	(873)	(1,038)	(1,195)
少数股东权益	422	277	472	546	584
净利润	3,322	3,663	4,473	5,337	6,189
核心净利润	6,757	6,456	7,992	9,564	11,349
每股收益 (人民币)	1.296	1.429	1.745	2.082	2.415
核心每股收益 (人民币)	2.636	2.519	3.118	3.732	4.428
每股股息 (人民币)	0.390	0.000	0.175	0.278	0.188
收入增长(%)	15	6	19	17	16
息税前利润增长(%)	36	14	31	20	19
息税折旧前利润增长(%)	27	13	27	19	18
每股收益增长(%)	23	10	22	19	16
核心每股收益增长(%)	48	(4)	24	20	19

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

资产负债表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
现金及现金等价物	9,533	9,962	16,731	16,822	16,591
应收帐款	4,973	5,113	7,351	6,963	9,666
库存	3,941	5,163	4,481	7,037	6,485
其他流动资产	1,957	4,847	2,690	3,420	3,775
流动资产总计	20,403	25,085	31,252	34,242	36,517
固定资产	10,560	12,257	12,467	12,656	12,640
无形资产	10,966	11,499	12,027	12,204	12,487
其他长期资产	25,015	25,845	26,577	27,477	28,063
长期资产总计	46,542	49,601	51,071	52,337	53,189
总资产	76,120	83,686	90,884	94,221	96,618
应付帐款	2,397	3,289	3,000	4,409	4,240
短期债务	6,358	7,916	7,916	3,958	0
其他流动负债	8,678	13,667	11,981	13,022	14,285
流动负债总计	17,434	24,872	22,897	21,389	18,526
长期借款	12,577	8,476	10,697	10,534	9,902
其他长期负债	6,905	4,354	5,875	5,711	5,313
股本	2,563	2,563	2,563	2,563	2,563
储备	29,793	35,366	39,392	44,016	49,723
股东权益	32,356	2,905	41,955	46,579	52,286
少数股东权益	7,316	8,989	9,461	10,007	10,591
总负债及权益	76,120	83,686	90,884	94,221	96,618
每股帐面价值 (人民币)	12.62	1.13	16.37	18.17	20.40
每股有形资产 (人民币)	8.35	(3.35)	11.68	13.41	15.53
每股净负债/(现金)(人民币)	1.61	1.99	(0.65)	(2.23)	(3.69)

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

现金流量表 (人民币 百万)

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
税前利润	7,113	7,475	9,331	11,143	13,124
折旧与摊销	1,332	1,499	1,729	1,959	2,231
净利息费用	865	724	471	306	306
运营资本变动	20	(31)	(1,039)	2,398	(2,496)
税金	(2,948)	(3,258)	(4,386)	(5,260)	(6,351)
其他经营现金流	(3,161)	(3,829)	(333)	(5,485)	(2,527)
经营活动产生的现金流	3,222	2,580	5,773	5,061	4,288
购买固定资产净值	1,774	532	2,467	2,325	2,497
投资减少/增加	3,903	1,241	2,555	2,801	3,082
其他投资现金流	(5,849)	(6,480)	(4,139)	(4,916)	(5,454)
投资活动产生的现金流	(172)	(4,706)	883	211	125
净增权益	(1,000)	0	(447)	(713)	(482)
净增债务	(2,954)	5,844	(2,167)	(3,991)	(3,213)
支付股息	0	27	53	103	221
其他融资现金流	2,017	(4,404)	2,674	(579)	(1,169)
融资活动产生的现金流	(1,936)	1,467	113	(5,180)	(4,643)
现金变动	1,114	(659)	6,769	91	(231)
期初现金	8,547	9,533	9,962	16,731	16,822
公司自由现金流	3,050	(2,126)	6,656	5,272	4,412
权益自由现金流	962	4,442	4,960	1,586	1,505

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

主要比率

年结日: 12月31日	2019	2020	2021E	2022E	2023E
盈利能力					
息税折旧前利润率(%)	21.2	22.7	24.2	24.7	25.1
息税前利润率(%)	16.6	17.8	19.4	20.0	20.5
税前利润率(%)	24.9	24.7	25.8	26.4	26.7
净利率(%)	11.6	12.1	12.4	12.6	12.6
流动性					
流动比率(倍)	1.2	1.0	1.4	1.6	2.0
利息覆盖率(倍)	5.5	7.4	14.9	27.7	32.9
净权益负债率(%)	23.7	54.1	3.7	净现金	净现金
速动比率(倍)	0.9	0.8	1.2	1.3	1.6
估值					
市盈率(倍)	55.6	50.4	41.3	34.6	29.8
核心业务市盈率(倍)	27.3	28.6	23.1	19.3	16.3
市净率(倍)	5.7	63.7	4.4	4.0	3.5
价格/现金流(倍)	57.3	71.5	32.0	36.5	43.0
企业价值/息税折旧前利润(倍)	31.1	27.6	20.9	17.2	14.2
周转率					
存货周转天数	111.8	121.7	112.4	115.3	116.4
应收帐款周转天数	62.1	60.7	62.8	61.9	61.8
应付帐款周转天数	30.2	34.2	31.7	32.0	32.1
回报率					
股息支付率(%)	30.1	0.0	10.0	13.4	7.8
净资产收益率(%)	11.0	20.8	19.9	12.1	12.5
资产收益率(%)	5.7	6.1	7.3	8.3	9.6
已运用资本收益率(%)	1.5	2.1	2.3	1.9	2.2

资料来源: 公司公告, 中银证券预测

披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，将通过公司网站披露本公司授权公众媒体及其他机构刊载或者转发证券研究报告有关情况。如有投资者于未经授权的公众媒体看到或从其他机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

公司投资评级：

- 买入：预计该公司股价在未来 6 个月内超越基准指数 20%以上；
- 增持：预计该公司股价在未来 6 个月内超越基准指数 10%-20%；
- 中性：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数变动幅度在-10%-10%之间；
- 减持：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数跌幅在 10%以上；
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

行业投资评级：

- 强于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现强于基准指数；
- 中性：预计该行业指数在未来 6 个月内表现基本与基准指数持平；
- 弱于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现弱于基准指数。
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人士，或将此报告全部或部分公开发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司及其附属及关联公司版权所有。保留一切权利。

中银国际证券股份有限公司

中国上海浦东
银城中路 200 号
中银大厦 39 楼
邮编 200121
电话: (8621) 6860 4866
传真: (8621) 5888 3554

相关关联机构:

中银国际研究有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
致电香港免费电话:
中国网通 10 省市客户请拨打: 10800 8521065
中国电信 21 省市客户请拨打: 10800 1521065
新加坡客户请拨打: 800 852 3392
传真: (852) 2147 9513

中银国际证券有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
传真: (852) 2147 9513

中银国际控股有限公司北京代表处

中国北京市西城区
西单北大街 110 号 8 层
邮编: 100032
电话: (8610) 8326 2000
传真: (8610) 8326 2291

中银国际(英国)有限公司

2/F, 1 Lothbury
London EC2R 7DB
United Kingdom
电话: (4420) 3651 8888
传真: (4420) 3651 8877

中银国际(美国)有限公司

美国纽约市美国大道 1045 号
7 Bryant Park 15 楼
NY 10018
电话: (1) 212 259 0888
传真: (1) 212 259 0889

中银国际(新加坡)有限公司

注册编号 199303046Z
新加坡百得利路四号
中国银行大厦四楼(049908)
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371