



# mRNA 技术迎来快速发展期，未来前景广阔

## 投资要点

- **mRNA 技术优势领先，未来市场规模巨大。**mRNA 技术是指导人体合成生命活动所必需蛋白质的指挥官，其主要的应用领域包括预防性疫苗、肿瘤免疫治疗、蛋白质替代疗法以及再生治疗等。对比传统技术，mRNA 在上述领域的共性优势包括三方面：1) 在不同领域的适应症都较为广泛，由于人体不同疾病机制所涉及的作用蛋白质不同，mRNA 技术可以实现对症下药，让人体成为自身“药房”；2) 研发、生产周期短，费用少。根据 Kis 等人的研究，以 mRNA 疫苗为例，其平均研发周期为 0.8-1.5 年，工艺生产建造周期为 2-4 年，整体的商业化进程较传统路径快 10 倍。整体费用是传统路径的 1/18。3) mRNA 技术的治疗效果更好：新冠疫苗保护率最高，肿瘤免疫激发 B、T 细胞强烈免疫。所以 mRNA 技术未来市场规模巨大，根据我们测算，预计 2025 年可达 326 亿美元，其中预防性疫苗占比超 50%。
- **mRNA 领域存在三大技术壁垒，国外企业龙头已成。**mRNA 技术需解决的痛点在于降低其本身的免疫原性、体内表达蛋白质的效率以及最终的规模化生产，由此产生的壁垒为 1) 序列设计：掌握平台化的计算能力是核心竞争力，同时 5'端加帽以及 UTR 区域核苷酸的修饰是关键。2) LNP 递送系统合成设计：mRNA-LNP 的合成技术是 mRNA 领域研发的最难之处，是国内企业最需要掌握的核心专利环节。3) 放大生产：原材料中 Clean Cap AG (Cap1)、修饰核苷酸以及可电离脂质量产难度大，生产设备中用于 mRNA-LNP 合成的微流体设备壁垒最高。目前 mRNA 领域国外已经形成以 Moderna、BioNTech、CureVac 的三巨头局面，大部分细分环节国外厂商均占据领导地位，国产替代空间广阔。
- **他山之石——从 Moderna 的成功之路看国内企业如何破局。**从 Moderna 的发展之路看，其成功主要因为：1) 创始人团队聚集了灵感、技术与资本的特质；2) 企业实现了核心技术的自主可控；3) 资本注入叠加合作外延疾病领域成为全球龙头。这也是国内企业的实现弯道超车的必经之路。借疫情契机，国内 mRNA 领域融资活动高涨，2021H1 国内融资金额超几十亿元。在资本助力下，我国 mRNA 企业将迎来发展快车道，国内企业除通过自身研发投入加大外，也可选择与大药企进行合作，利用其不同疾病领域的资源优势平台融合 mRNA 技术实现快速突破。mRNA 企业中，越早布局的企业先发优势越明显。
- **投资建议：**建议重点关注已上市企业，康泰生物（与嘉晨西海合作布局 mRNA 狂犬疫苗）、智飞生物（入股深信生物布局 mRNA 技术平台）、康希诺生物-B（与加拿大 PNI 合作）、复星医药（辉瑞/BioNTech 合作）、沃森生物（与艾博生物合作 mRNA 新冠疫苗）。未上市企业：建议重点关注艾博生物、斯微生物、深信生物、嘉晨西海、丽凡达生物、蓝鹊生物。在技术应用前景广泛，资本助力研发的背景下，我们看好国内 mRNA 企业实现弯道超车，开启 mRNA 技术黄金发展期。
- **风险提示：**mRNA 技术研发失败风险、市场竞争加剧的风险、产能限制的风险。

## 重点公司盈利预测与评级

代码	名称	当前价格	投资评级	EPS (元)			PE		
				2021E	2022E	2023E	2021E	2022E	2023E
300601.SZ	康泰生物	106.10	买入	1.12	2.25	3.16	94	47	34
300122.SZ	智飞生物	127.84	买入	2.84	3.75	4.64	45	34	28
6185.HK	康希诺生物-B	130.74	买入	9.93	21.92	23.39	19	8	8

数据来源：聚源数据，西南证券

## 西南证券研究发展中心

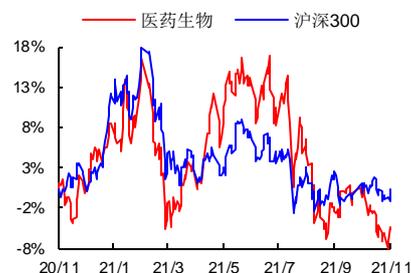
分析师：杜向阳

执业证号：S1250520030002

电话：021-68416017

邮箱：duxu@swsc.com.cn

## 行业相对指数表现



数据来源：聚源数据

## 基础数据

股票家数	332
行业总市值(亿元)	68,169.37
流通市值(亿元)	66,363.70
行业市盈率 TTM	42.34
沪深 300 市盈率 TTM	13.1

## 相关研究

1. 智飞生物 (300122)：主营增长依然 (2021-10-29)
2. 康希诺-U (688185)：新冠疫苗持续放量，MCV 疫苗增长可期 (2021-10-29)
3. 康泰生物 (300601)：新冠疫苗驱动业绩增长，13 价获批值得期待 (2021-10-22)
4. 康希诺生物-B (6185.HK)：创新疫苗平台型企业 (2021-04-29)

## 目 录

<b>1 mRNA 的前世今生</b> .....	<b>1</b>
1.1 mRNA 可以从“根”治疗疾病.....	1
1.2 mRNA 技术市场规模巨大，潜力无限.....	8
1.3 mRNA 技术产业链：中游价值高、壁垒高.....	9
<b>2 mRNA 的核心技术</b> .....	<b>12</b>
2.1 mRNA 序列：平台计算能力愈发关键.....	13
2.2 递送系统：LNP 结构和成分比例决定性能好坏.....	19
2.3 规模化生产：LNP 合成以及 mRNA 加帽是生产放大难点.....	23
<b>3 从海外合作角度看 mRNA 技术的投资价值</b> .....	<b>27</b>
3.1 Moderna：他山之石的成功之路.....	27
3.2 国内 mRNA 企业抓住机遇，驶入发展快车道.....	33
<b>4 重点公司投资建议</b> .....	<b>33</b>
4.1 已上市公司.....	33
4.2 未上市公司.....	37
<b>5 风险提示</b> .....	<b>44</b>

## 图 目 录

图 1: mRNA 的翻译机制.....	1
图 2: mRNA 技术的原理.....	2
图 3: mRNA 技术的发展历程.....	3
图 4: mRNA 技术的应用领域.....	4
图 5: 2003 年至今 mRNA 技术的临床试验.....	4
图 6: mRNA 技术临床试验按进度、疾病领域占比情况.....	5
图 7: mRNA 技术与传统技术平台在研发和原料药生产阶段效率对比.....	7
图 8: mRNA 技术产业链投资图谱.....	10
图 9: mRNA 疫苗的生产全过程.....	12
图 10: 密码子最优和 mRNA 二级结构对于翻译效果的影响.....	13
图 11: Moderna 云计算平台流程图.....	13
图 12: mRNA 从 DNA 质粒与 LNP 形成复合体流程图.....	14
图 13: 决定 mRNA 构建体性能的关键结构.....	15
图 14: mRNA 加帽的两种途径.....	16
图 15: Clean Cap 加帽对比传统加帽的优势.....	16
图 16: Moderna 5'UTR 区域调整后表达水平显著提高.....	17
图 17: 表达水平和起始保真度处于黄色区域最佳.....	17
图 18: 经过核苷酸类似物的设计 mRNA 稳定性提高.....	18
图 19: 核苷酸修饰后 B 细胞水平明显下降.....	18
图 20: LNP 的构成结构.....	20
图 21: CVnCOV phase 1 期中期分析中和抗体数据.....	21
图 22: 辉瑞/BioNTech phase 1 期中期分析中和抗体数据.....	22
图 23: 辉瑞/BioNTech、Moderna 和 CureVac 疫苗组成对比.....	23
图 24: mRNA 疫苗在生产端的优势.....	24
图 25: Moderna 成立的主要创始人.....	28
图 26: mRNA 新冠疫苗的专利网络.....	29
图 27: mRNA 企业合作中双方的关键属性.....	32
图 28: 复星医药 mRNA 疫苗国内审批进度.....	36
图 29: 艾博生物新冠疫苗有效性数据.....	38
图 30: 斯微生物 mRNA 疫苗作为灭活苗加强针可以引起较好的免疫反应.....	39
图 31: 斯微生物研发管线.....	40
图 32: 艾美疫苗研发管线.....	41
图 33: 嘉晨西海技术优势.....	42
图 34: 蓝鹊生物在研管线.....	43

## 表 目 录

表 1: 三大 mRNA 巨头主要产品 pipeline.....	5
表 2: mRNA 新冠疫苗不同技术路线对比.....	6
表 3: mRNA 在肿瘤治疗、预防领域的优势.....	8
表 4: mRNA 各领域市场规模预测.....	8
表 5: mRNA 新冠疫苗原材料成本占比.....	10
表 6: Moderna 和 BioNTech 新冠疫苗在序列设计上的对比和改进空间.....	18
表 7: mRNA 疫苗生产过程主要原材料竞争格局.....	24
表 8: mRNA 疫苗生产过程主要原材料竞争格局.....	25
表 9: Moderna 新冠疫苗自主专利情况.....	28
表 10: Moderna 历史融资情况.....	29
表 11: Moderna 历史合作情况.....	30
表 12: 2021H1mRNA 领域融资情况.....	33
表 13: 艾博生物创始人简介.....	37
表 14: 艾博生物融资情况.....	37
表 15: 斯微生物创始人简介.....	38
表 16: 斯微生物融资情况.....	39
表 17: 深信生物创始人简介.....	40
表 18: 深信生物融资情况.....	40
表 19: 丽凡达生物创始人简介.....	41
表 20: 丽凡达生物融资情况.....	41
表 21: 嘉晨西海创始人简介.....	42
表 22: 嘉晨西海融资情况.....	42
表 23: 蓝鹊生物创始人简介.....	43
表 24: 蓝鹊生物融资情况.....	43

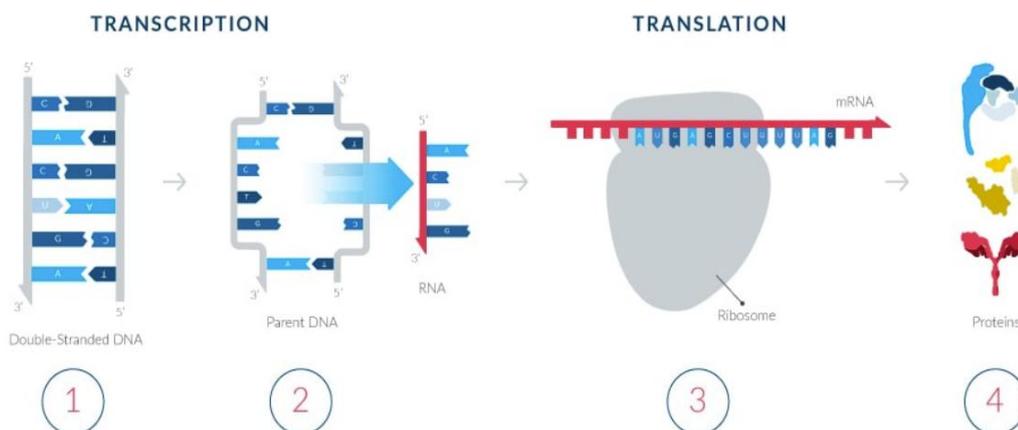
# 1 mRNA 的前世今生

新冠疫情的爆发使市场对于 mRNA 技术的关注度提升到了空前的高度，mRNA 技术凭借其原理的先进性，在理论上可以生产出任何一种人类所需的蛋白质，不管是预防领域还是疾病治疗领域，由此产生的社会价值和商业价值都是无可比拟的。在过去的几十年中是 mRNA 技术积累的过程，而未来的十年将是 mRNA 行业蓬勃发展的时代。我们身处时代更迭的潮流之中，在投资角度需要观察的是企业布局的先进性、独家性以及其技术变现的能力。

## 1.1 mRNA 可以从“根”治疗疾病

mRNA 药物与传统药物不同，其既不是化学小分子也不是生物大分子，而是体内细胞制造蛋白质的指挥官。根据 Moderna 科学日介绍，通过转录，按照双链 DNA 分子的模板机体生成了 mRNA，而后 mRNA 从细胞核进入细胞基质当中与核糖体结合完成翻译过程，实现蛋白质的生产，最终蛋白质在细胞内外执行相应的具体功能。

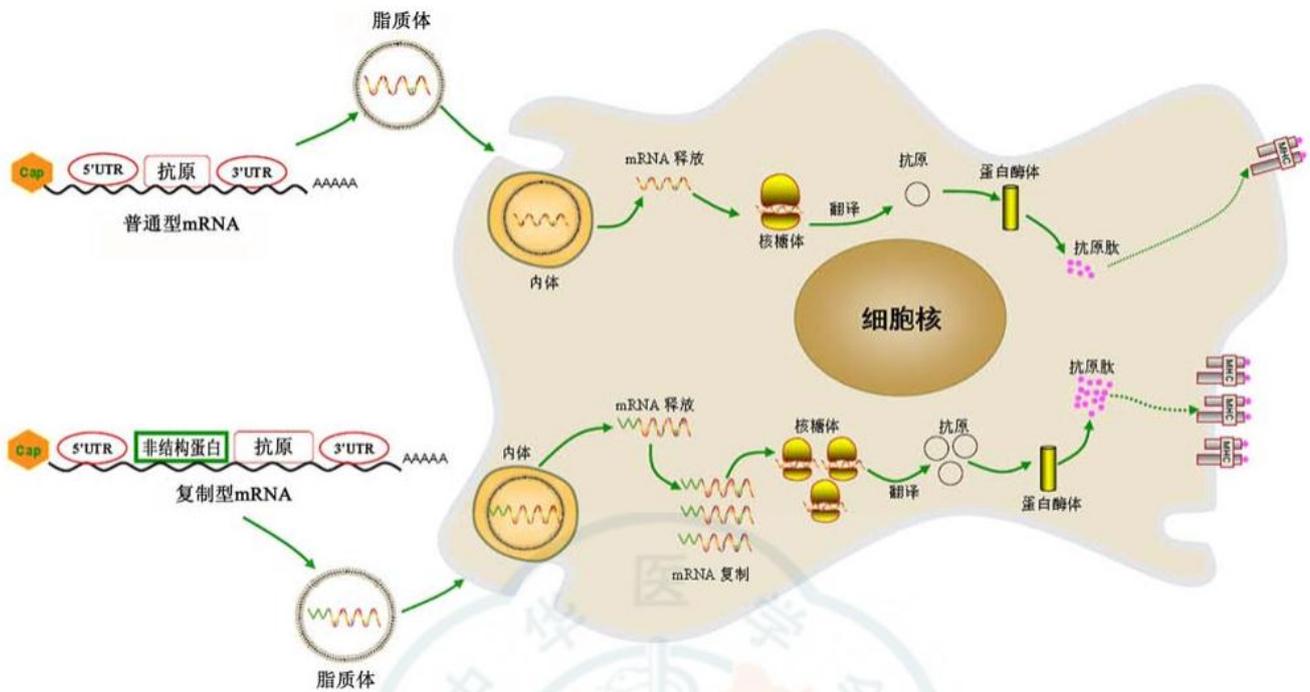
图 1：mRNA 的翻译机制



数据来源：Moderna 官网，西南证券整理

mRNA 可以作为人体的自有“药房”，让人体实现“自愈”。mRNA 的基本技术原理是编码一种或者多种免疫原的目标转录物然后递送到宿主细胞的细胞基质中，翻译生成蛋白质，而后蛋白质会完成相应识别、结合功能。而蛋白质在医学领域中对于人体的作用十分丰富，通过对蛋白质结构和序列分析可以充分理解疾病的发病机制以及药物耐药性的成因，进而实现通过改变蛋白质的理化结构预防和治疗疾病。通过对 mRNA 序列的设计以及优化 mRNA 的物理特性，可以通过几种不同递送方式将 mRNA 传递至细胞内，从而人类可以按需生产相应蛋白质来治疗预防疾病，这是其他药物目前难以企及的高度，未来 mRNA 技术在人类健康中的作用潜力巨大。

图 2: mRNA 技术的原理

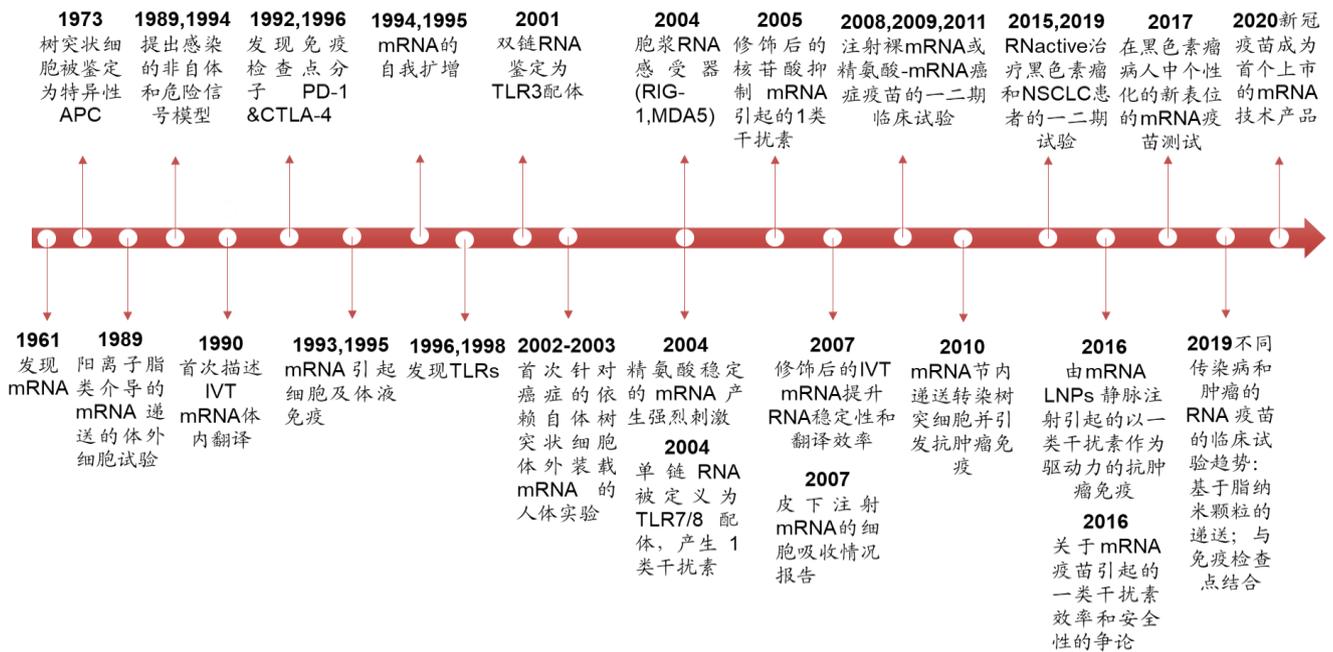


注:Cap:帽子结构;5'UTR;5'端非翻译区;3'UTR;3'端非翻译区;MHC:主要组织相容性复合体  
图 1 普通型和复制型 mRNA 疫苗的结构、抗原表达、加工和提呈示意图

数据来源: mRNA 技术及其在传染病疫苗研发中的应用, 西南证券整理

**mRNA 技术属于典型的成长潜力股。**从发展历程来看, mRNA 从发现到首个产品上市用了接近 60 年的时间, 可以分为三个阶段。**第一阶段为发现认识期**, 从 1961 年 mRNA 的发现, 到 1990 年全球首次发表动物体内描述体外转录 mRNA 的报告, 明确了 mRNA 的具体机制和作用以及其作为“指挥官”的发展潜力。**第二阶段为技术积累期**, 从上世纪 90 年代到 2019 年, mRNA 技术处于快速技术积累阶段, 2009 年实现首次在人体上应用的癌症免疫治疗, 2010 年全球 mRNA 领导者 Moderna 成立, 2015-2019 年, LNP 递送技术以及核酸序列修饰技术的逐渐成熟给 mRNA 行业发展带来充足的动力。**第三阶段为快速发展期**, 2020 年 mRNA 新冠疫苗问世, 成为首个上市的 mRNA 技术产品, mRNA 技术三巨头也于 2019 年前后上市, 我国的 mRNA 技术行业也于此开始蓬勃发展, 随着前期的技术积累逐渐成熟以及资本市场的助力, 未来的十年会是 mRNA 技术大放异彩的时期。

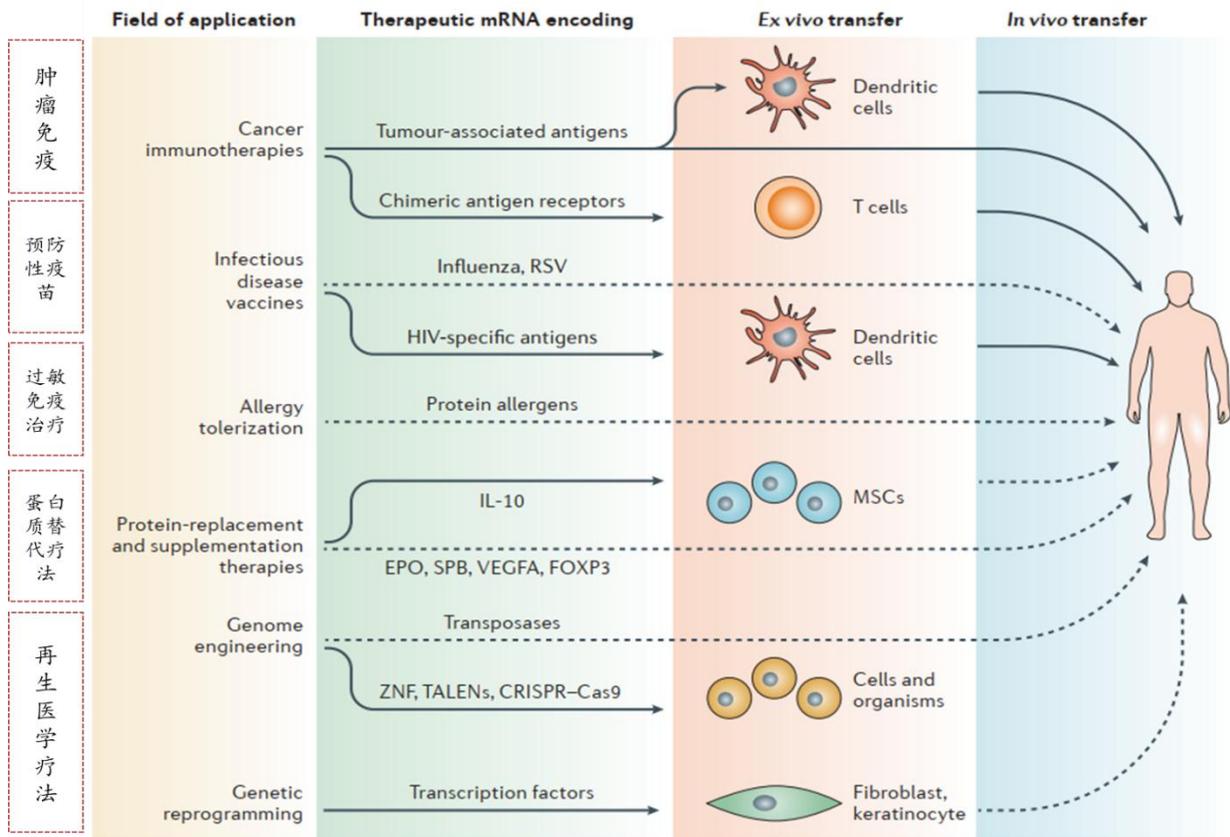
图 3: mRNA 技术的发展历程



数据来源: Three decades of messenger RNA vaccine development, 西南证券整理

**mRNA 的应用范围极广。**根据对所需蛋白质对 mRNA 进行编码设计, 目前 mRNA 的主要应用范围包括三个大方向: 免疫疗法、蛋白质替代疗法以及再生医学疗法。其中免疫疗法中的肿瘤免疫治疗和感染性疫苗的应用是最多也是最为成熟的。最具代表性的就是 2020 年辉瑞/BioNTech 和 Moderna 上市的两款 mRNA 新冠疫苗, 且其同类型疫苗中的保护力最高, 技术优势明显。

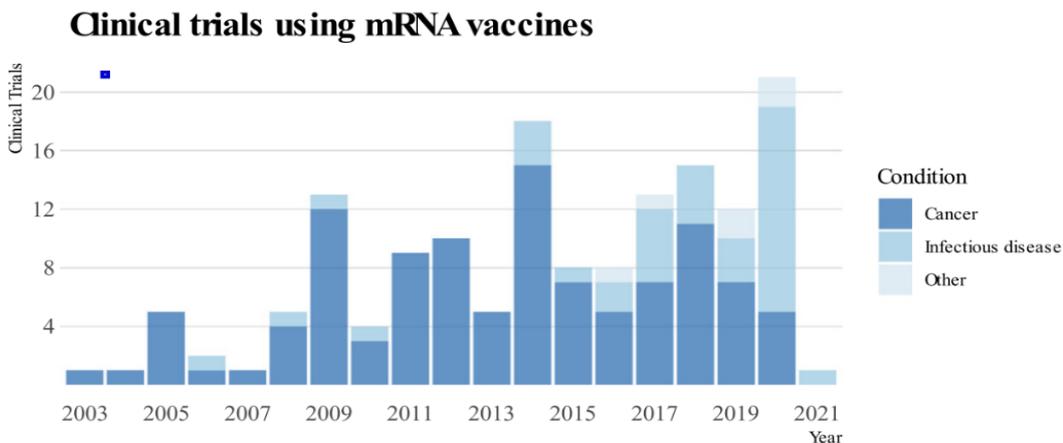
图 4：mRNA 技术的应用领域



数据来源：mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs，西南证券整理

癌症与传染病领域 mRNA 临床试验数量占比大。根据 Rosa 等人在 Elsevier 期刊发表的文章显示，最早使用 mRNA 技术的临床试验开始于 2003 年，至今利用 mRNA 技术来解决不同疾病的临床试验已经超过 140 多项。癌症领域和预防性疾病领域的试验数最多。mRNA 技术应用于癌症治疗得益于发明了基于 RNA 脉冲 DC 细胞的疫苗。

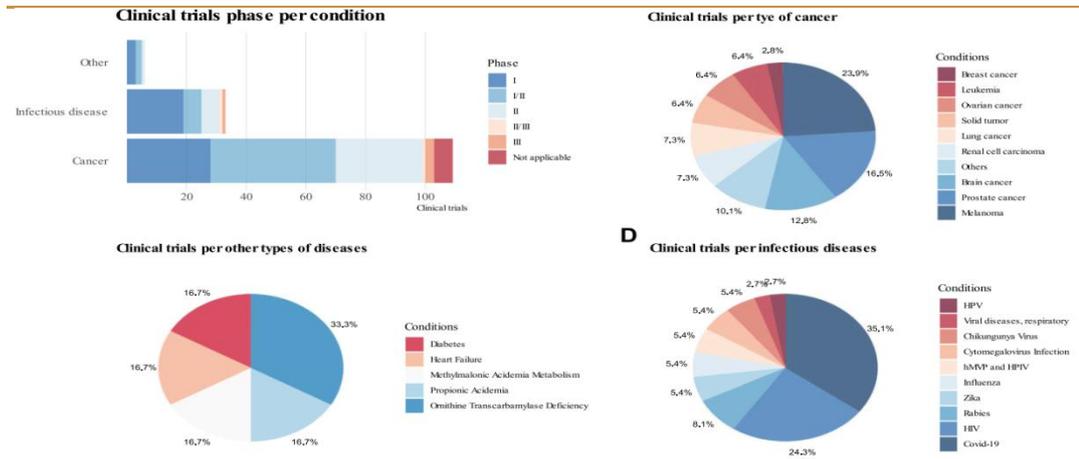
图 5：2003 年至今 mRNA 技术的临床试验



数据来源：mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks，西南证券整理

大部分试验处于临床早期，有望借疫情契机加速临床进度。从临床进展上看，癌症领域的进展速度最快，进入临床III期试验的数量最多，其次为传染病领域。从疾病类型上看，癌症领域中黑色素瘤、前列腺癌和脑癌的试验占比合计超过 50%；传染病领域中，新冠病毒、HIV 占比合计达 59%；在其他领域中以糖尿病、心力衰竭等类型为主。

图 6：mRNA 技术临床试验按进度、疾病领域占比情况



数据来源：mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks, 西南证券整理

目前来看预防性疫苗和肿瘤免疫治疗在 mRNA 技术中预计的上市时间是最快的。我们统计了全球三大 mRNA 企业 Moderna、BioNTech 和 CureVac 的已上市产品和已经进入临床阶段的在研管线，其中预防感染性疫苗类共计 10 个项目，肿瘤免疫治疗类共 15 个项目，其他应用领域合计只有 3 个进入临床。同时进入临床 II 期以上的项目共 9 个，相对来说成熟的品种仍然较少，行业正处在快速发展的阶段。

表 1：三大 mRNA 巨头主要产品 pipeline

公司名称	应用领域	产品名称	临床进展				
			I 期	II 期	III 期	商业化	
Moderna	预防性疫苗	COVID-19 疫苗	■	■	■	■	
		巨细胞病毒 (CMV) 疫苗	■	■			
		流感 H7N9 疫苗	■	■			
		hMPV/PIV3 疫苗	■				
		寨卡病毒疫苗	■				
		RSV 病毒疫苗	■				
		流感疫苗	■				
	系统分泌和细胞表面治疗	基孔肯雅病毒抗体	■				
		肿瘤疫苗/肿瘤免疫治疗	个性化癌症疫苗 (PCV)	■	■		
			实体肿瘤/淋巴瘤/晚期卵巢癌(Ph 2 队列)	■	■		
	KRAS 疫苗		■				
	OX40L / IL-23 IL-36 γ (三联体)实体肿瘤/淋巴瘤		■				
	局部再生疗法	il - 12 实体肿瘤	■				
		VEGF-A 心肌缺血	■	■			
	全身细胞疗法	丙酸血症	■				

公司名称	应用领域	产品名称	临床进展			
			I 期	II 期	III 期	商业化
BioNTech	预防性疫苗	COVID-19 疫苗				
	肿瘤免疫治疗	1L 黑色素瘤伴 CPI				
		高级黑色素瘤(辅助和转移性)				
		前列腺癌				
		HPV16+头颈部癌				
		三阴性乳腺癌				
		卵巢癌				
		实体瘤				
实体肿瘤(IL-12sc,IL-15sushi,gm-csf,干扰素α)						
CureVac	预防性疫苗	COVID-19 疫苗				
		狂犬病疫苗				
	肿瘤免疫疗法	皮肤黑色素瘤, 腺样囊性癌, 皮肤, 头颈部鳞状细胞癌				
		非小细胞肺癌				

数据来源: 各公司官网, 西南证券整理

**mRNA 技术**在不同领域对比其他技术拥有抗原全表位编码、可表达多种蛋白以及研发生产效率高的优势。在不同领域技术对比上, mRNA 技术有独特优势。在预防性疫苗领域, 以新冠疫苗为例, mRNA 疫苗的保护率最高, 可以在短时间内快速扩增且不需要培养病原体, 且进行标准化生产的能力强。

表 2: mRNA 新冠疫苗不同技术路线对比

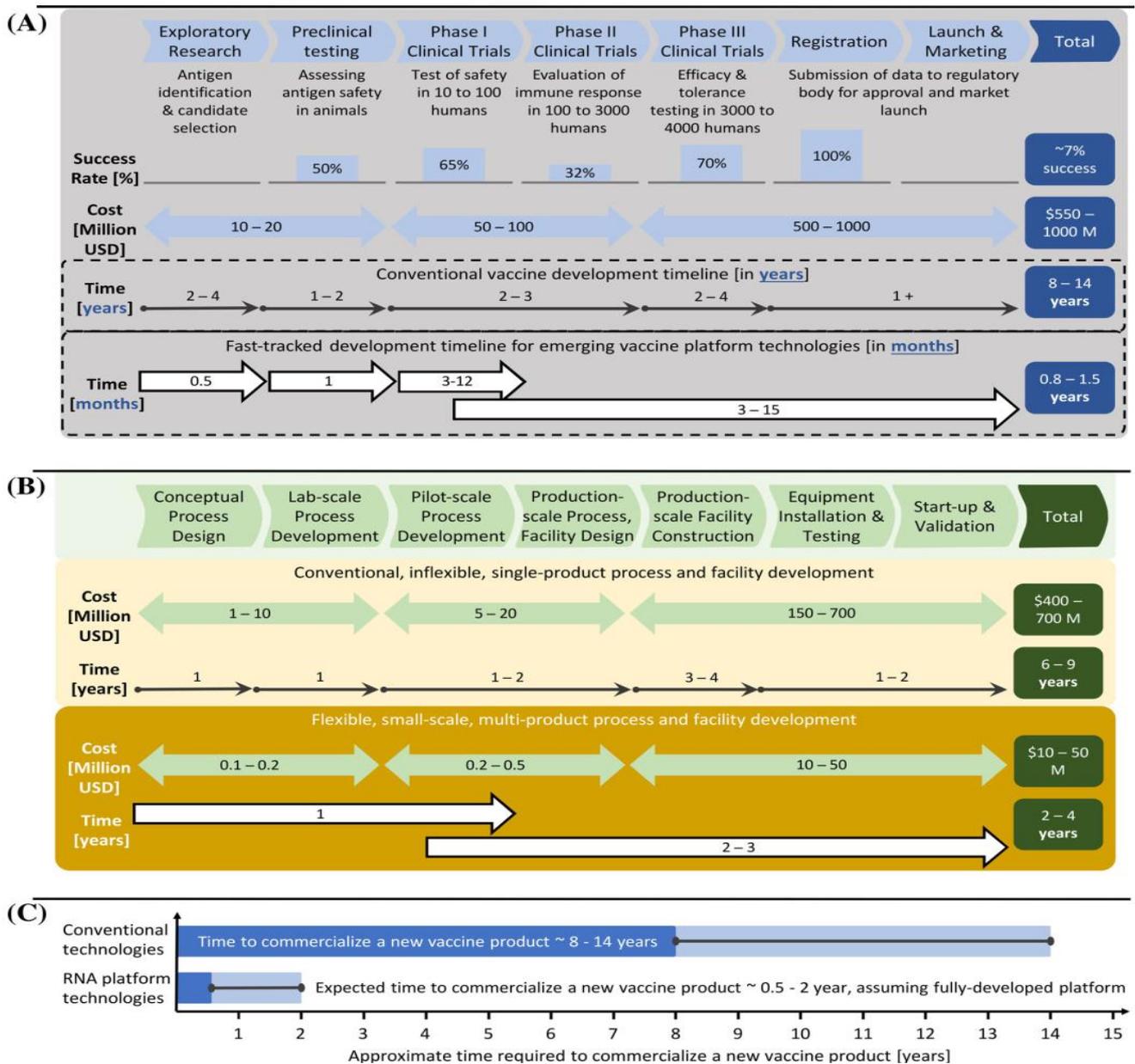
技术平台	技术原理	优势	劣势	已上市疫苗
灭活疫苗	选用免疫原性强的病毒或细菌培养后, 通过理化方法灭活纯化后制成的疫苗	多种已上市人用疫苗使用此技术, 属于传统且成熟的疫苗技术; 稳定性高, 抗原性强	某些病毒的培养要求 P3 级实验室, 产能会受到限制; 灭活工艺要求高; 容易引起 ADE 高表达; 不诱导细胞免疫	乙脑灭活疫苗、流感裂解疫苗等
重组蛋白疫苗	将保护性抗原基因在真核或原核细胞体系中表达, 并将其产生的蛋白抗原纯化后制成疫苗	无需操作具有感染性的病毒, 安全性高, 易放大生产, 稳定性好, 技术可控; 可利用佐剂提高免疫原性	免疫原性较弱, 需使用佐剂; 部分抗原的表达量低, 生产工艺复杂	乙肝疫苗、HPV 疫苗等
病毒载体疫苗	将抗原基因插入至病毒载体基因中, 进入人体后使之高效表达抗原蛋白, 进而诱发免疫保护作用	安全性高, 无需操作感染性病毒; 可诱发细胞免疫, 载体可发挥佐剂效应增强免疫作用	体内可能存在预存免疫, 预存免疫会对接种效果产生一定影响	埃博拉疫苗、新冠疫苗
DNA 疫苗	将含有抗原基因 DNA 序列的质粒直接引入人体, 在宿主细胞内表达目标蛋白, 激发机体产生免疫反应	生产周期短, 易于放大, 生产成本低; 可刺激细胞和体液免疫; 改善疫苗稳定性, 无需操作感染性的病毒	有效性待验证(免疫原性较差), 存在基因组整合突变风险	暂无已上市疫苗
mRNA 疫苗	编码目标抗原的 mRNA 序列在体外合成, mRNA 进入宿主细胞表达目标抗原, 在体内表达从而激活免疫反应	可在短时间内大量扩增; 不需要操作具有感染性的病毒, 不会整合至宿主基因组内; 解决 DNA 疫苗免疫差问题	mRNA 稳定性差, 易被降解, 进入细胞的效率低; 技术难度高	新冠疫苗

数据来源: CNKI, 西南证券整理

**mRNA 技术的研发、生产周期较短，花费较少。**根据 Kis 等人在 Wiley 上发表的研究显示，传统的常规疫苗研发到商业化需要 8-14 年的时间，且需要花费 5-10 亿美元的费用。而 mRNA 疫苗在疫情加快审批流程的加持下可以将整体流程缩短到 0.8-1.5 年。同时在原材料的生产工艺建设中，传统平台需要 6-9 年，而新技术平台凭借更灵活、所需规模更小、多产品流程同时进行的特点只需要 2-4 年的时间。在花费方面，传统路线在原材料生产工艺的建设上需要 4-7 亿美元，而新技术平台只需 0.1-0.5 亿美元。所以总体上，在完成相关的病原体检测、有效性检测后，新技术路线的生产速度是传统路线的 10 倍以上。

从具体的研发阶段来看，III 期临床试验的成本最高，开发时间最长，大约需要 5-10 亿美元和 2-4 年的研发周期，而 II 期临床试验的失败率往往最高，成功率约为 32%。

图 7：mRNA 技术与传统技术平台在研发和原料药生产阶段效率对比



数据来源：Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response, 西南证券整理

在肿瘤免疫治疗领域,根据 Moderna 的科学日报告, mRNA 技术拥有以下四个优势:1) 大量产品的应用机会,因为 mRNA 可以编码多个抗原基因且有能力形成联合疫苗。2) 技术的成功概率更高,凭借其特有机理引发的 B 细胞、T 细胞免疫更强烈。3) 能有更快的进入临床和商业化速度,因为 mRNA 只要完成序列设计后,大部分的流程都可以标准化进行。4) 可以进行个性化治疗,实现肿瘤治疗的精准治疗。

**表 3: mRNA 在肿瘤治疗、预防领域的优势**

序号	优势点	具体例子
1	应用广泛,可编码多个抗原	Moderna 管线中治疗淋巴瘤的品种同时编码了 OX40L\IL-23\IL-36 $\gamma$ 三种蛋白质
2	成功概率高,免疫机制强	mRNA 疫苗有效率均为 90%以上,全球最高
3	速度更快,商业更快	Moderna 新冠疫苗在中国公布病毒序列两天后就完成了 mRNA 的序列设计,也是全球最早上市的疫苗之一。制作流程标准化,无需体外培养病毒。
4	个性化治疗	如 Moderna 管线中的个性化癌症疫苗(PCV)已经进入临床 2 期试验,结果显示有效性、安全性数据良好。HPV(-) HNSCC 组患者的总缓解率(ORR)为 50%(5/10),中位无进展生存期(mPFS)为 9.8 个月,疾病控制率(DCR)为 90%(9/10)。尚未达到响应的中位数。

数据来源: Moderna 官网, Clinicaltrials, 西南证券整理

## 1.2 mRNA 技术市场规模巨大,潜力无限

mRNA 技术虽然目前只有两款上市产品,但凭借其潜在技术领域的不断突破,未来的市场规模巨大,空间广阔。按照 mRNA 技术的应用领域可以分为 4 个主要市场:1) 预防性疫苗市场;2) 肿瘤免疫市场;3) 蛋白替代疗法市场;4) 再生治疗市场。从各个领域的市场规模来看,mRNA 技术预计在 2025 年可达到 326 亿美元的市场规模,其中预防性疫苗市场的占比最大,为 160 亿美元。

**表 4: mRNA 各领域市场规模预测**

应用领域		2025E
预防性疫苗	整体疫苗市场规模(亿美元)	801
	mRNA 技术占比	20%
	mRNA 预防性疫苗规模(亿美元)	160.2
肿瘤免疫领域	肿瘤患者人数(万人)	2400
	mRNA 技术渗透率	1%
	mRNA 肿瘤免疫治疗患者人数(万人)	24
	平均治疗单价(万美元)	4.18
	肿瘤免疫市场规模(亿美元)	100.32
蛋白替代疗法	蛋白替代疗法市场规模(亿美元)	2746
	mRNA 技术替代率	2%
	mRNA 蛋白替代市场规模(亿美元)	55
再生治疗领域	再生治疗领域市场规模(亿美元)	179
	mRNA 技术占比	6%
	mRNA 再生治疗市场规模(亿美元)	10.74
合计	合计(亿美元)	326.3

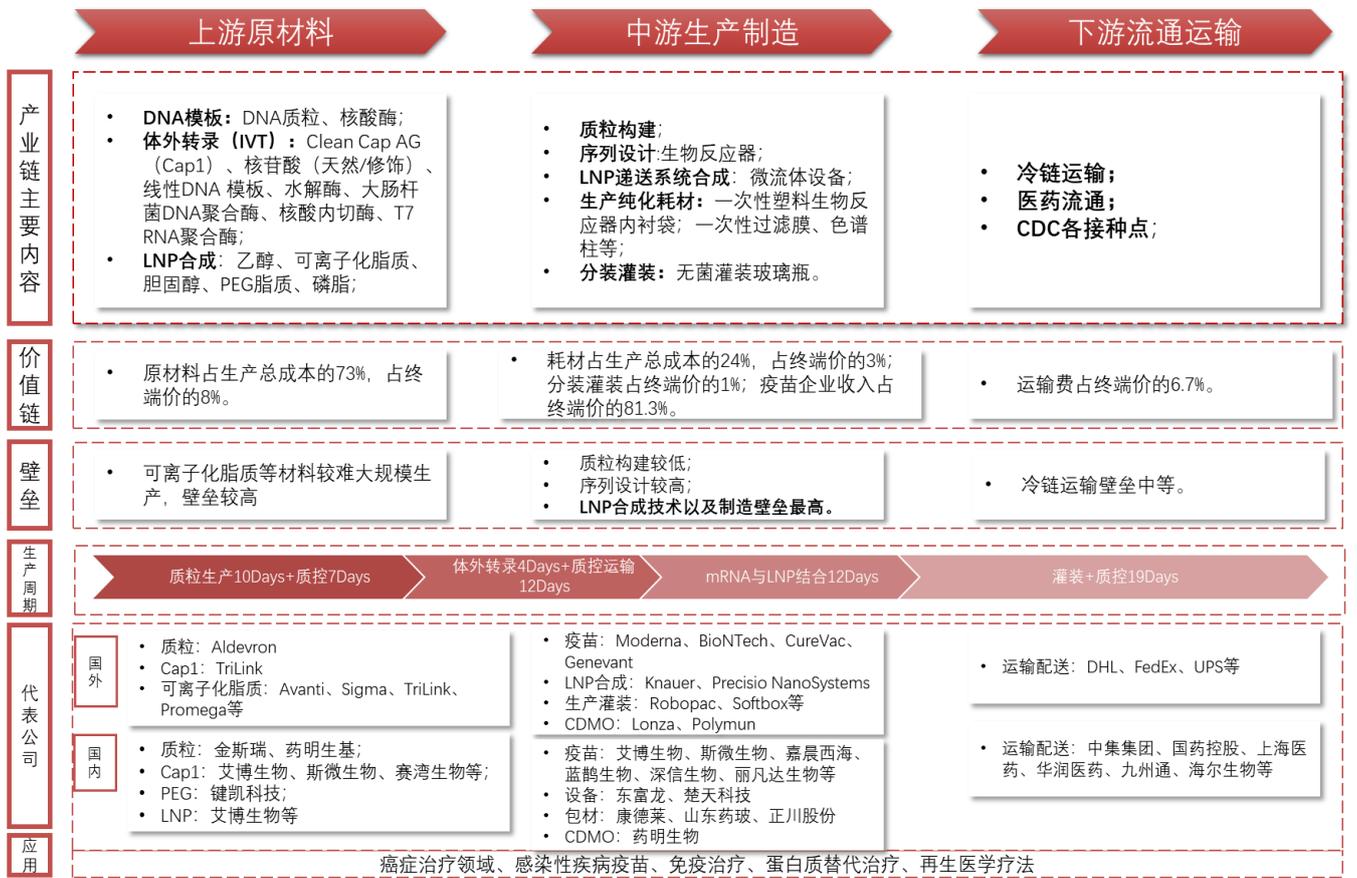
数据来源: 灼识咨询, CDC, ASCO, 西南证券整理

- 在预防性疫苗市场中，全球疫苗市场处于高速增长的状态，根据灼识咨询的报告，2019年全球疫苗市场为529亿美元，按照CAGR为6.1%计算，预计2025年全球疫苗市场规模可达800亿美元，其中mRNA技术凭借在新冠疫苗以及其他在研管线的突破预计占比可达20%，为160亿美元。
- 肿瘤免疫领域目前的在研管线最多、临床进度最快，mRNA技术未来有望与药品配合使用治疗癌症患者。根据美国CDC的预测，2025年全球将超过2400万人，我们按照保守估计到2025年，mRNA技术在肿瘤患者中应用渗透率为1%，根据美国ASCO的数据显示，癌症患者在初始阶段平均年治疗费用为4.18万美元，合计市场规模超过100亿美元。
- 在蛋白替代治疗领域，mRNA技术有望实现对于部分抗体类药物的替代，根据markets and markets的数据，预计2025年全球免疫治疗药物市场规模将达到2746亿美元，CAGR为11%，假设mRNA的蛋白替代治疗领域对于免疫治疗药物的替代率为2%，则该领域市场规模为55亿美元。
- 在再生医学领域，根据markets and markets的数据，预计到2025年将实现179亿美元的市场规模，保守估计mRNA技术在此领域的占比为6%，则该领域市场规模为11亿美元。

### 1.3 mRNA 技术产业链：中游价值高、壁垒高

中游疫苗企业是产业链中最核心环节，壁垒最高。从mRNA技术的产业链来看，主要可以分为3个环节分别是上游原材料、中游生产制造环节以及下游的流通运输。首先从价值链来看，中游疫苗企业的生产制造因为涉及到核心技术专利(序列设计、LNP递送系统合成)壁垒最高，所以在价值链中的占比最大超过80%。上游原材料、分离纯化耗材以及分装灌装的成本合计占终端销售价的12%左右。冷链运输端占终端价的6.7%。所以布局mRNA技术的国内企业首先要解决的难点就是中游的设计生产制造领域。

图 8：mRNA 技术产业链投资图谱



数据来源：PublicCitizen，各公司官网，西南证券整理

我们以生产 Moderna 的 mRNA 疫苗为例，在上游原材料成本中占比较大的是 Clean Cap AG (Cap1)、修饰后的核苷酸溶液以及 DNA 模板溶液这三种原材料，三者合计占比超过 80%，这也对应了 mRNA 疫苗中涉及到的核心壁垒——mRNA 序列设计中的 5'端加帽、非编码区设计等环节，对 mRNA 的稳定性和有效性十分关键。

表 5：mRNA 新冠疫苗原材料成本占比

序号	原材料名称	生产 80 亿剂疫苗成本 (美元)	占原材料成本的比重
1	Clean Cap AG(Cap1)	5,887,608,320	44.65260%
2	修饰核苷酸溶液	2,931,813,779	22.23536%
3	DNA 模板溶液	1,762,928,524	13.37034%
4	T7 RNA 聚合酶溶液	728,176,702	5.52261%
5	可电离脂质	627,174,294	4.75659%
6	焦磷酸酶溶液	424,911,667	3.22260%
7	ATP 溶液	160,265,571	1.21548%
8	GTP 溶液	160,265,542	1.21548%
9	CTP 溶液	159,939,494	1.21301%
10	胆固醇	135,486,194	1.02755%

序号	原材料名称	生产 80 亿剂疫苗成本 (美元)	占原材料成本的比重
11	PBS 溶液	54,225,988	0.41126%
12	磷脂	40,776,465	0.30926%
13	PEG 脂质	30,942,023	0.23467%
14	醋酸钠	22,135,074	0.16788%
15	乙醇	21,495,714	0.16303%
16	氯化钾溶液	15,939,190	0.12089%
17	柠檬酸钠缓冲液	5,781,849	0.04385%
18	Tris-HCL1 缓冲液	4,684,936	0.03553%
19	Rnase 酶抑制剂溶液	3,411,413	0.02587%
20	DTT 溶液	3,152,476	0.02391%
21	Tris 氯化氢溶液	2,855,536	0.02166%
22	亚精胺溶液	782,907	0.00594%
23	DNA 酶 I	426,336	0.00323%
24	蔗糖	109,992	0.00083%
25	氢氧化钠溶液	45,365	0.00034%
26	注射用水	21,398	0.00016%
27	氯化镁溶液	5,891	0.00004%
28	氯化钙溶液	3,841	0.00003%
	合计	13,185,366,481	100%

数据来源: HOWTO MAKE ENOUGH VACCINE FOR THE WORLD IN ONE YEAR, 西南证券整理

中游制造设备仍以国外企业为主, 国产替代空间广阔。在中游的制造环节, 具体的操作步骤为生成 DNA 片段→生物反应器中生成 mRNA/生成脂质配方→稀释层析过滤→mRNA 与 LNP 的合成→浓缩无菌过滤制剂。主要涉及到的大型仪器设备有: 体外转录的生物反应器, 过滤纯化的色谱柱、合成 mRNA-LNP 的加压罐/微流体混合器/喷射冲击混合器以及最后分装制剂生产线。目前除了 mRNA-LNP 的合成设备以外, 其他设备的技术已经较为成熟, 对于国内企业的来说主要是提高产品质量, 凭借价格优势以及售后服务优势加速国产替代的进程。

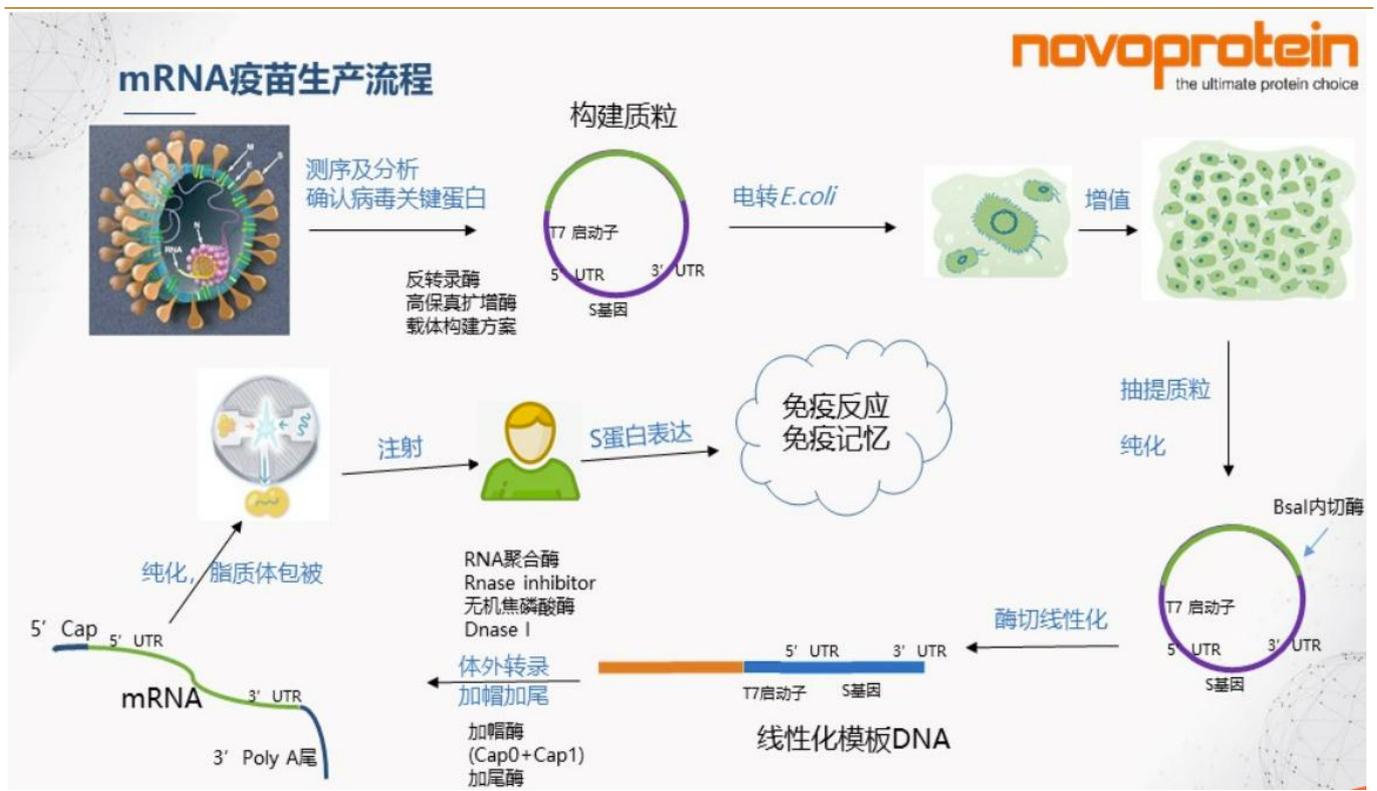
在冷链运输方面, 根据 WHO 组织的 COVAX 数据显示, 平均每一剂新冠疫苗的冷链运输费用为 1.41 美元, 约占终端价的 6.7%。针对于 mRNA 新冠疫苗而言, BioNTech 的疫苗储存条件为 -70°C, Moderna 的为 -20°C, 相较于传统疫苗 2-8°C 的条件更为严苛, 对于冷链运输的要求也更高。目前国外的冷链运输企业主要有 DHL、FedEx 和 UPS。国内的冷链运输龙头主要有: 中集集团、国药控股、华润医药、九州通等企。

## 2 mRNA 的核心技术

我们以 mRNA 疫苗为例，来从 mRNA 的体外制备到最终的生产配送过程中挖掘其中的难点所在以及需要解决的核心技术。

首先，mRNA 疫苗从无到实现大规模量产分为三个大步骤，分别是 **mRNA 的制备、mRNA 与递送系统的结合以及最终的扩大化生产环节**。第一步，在发现获得病原体的序列结构后，设计相应的 mRNA 核苷酸序列，并通过构建质粒，再进行电转、增殖、纯化以及酶切线性化得到线性化的 DNA 模板，在多种酶的作用下完成体外转录过程得到 mRNA 结构。第二步，递送系统的制备并与 mRNA 结合形成复合体。第三步，在中试车间中进行疫苗生产、纯化、制剂和检测工作，并最后进行放大生产，配送至各接种点。

图 9：mRNA 疫苗的生产全过程



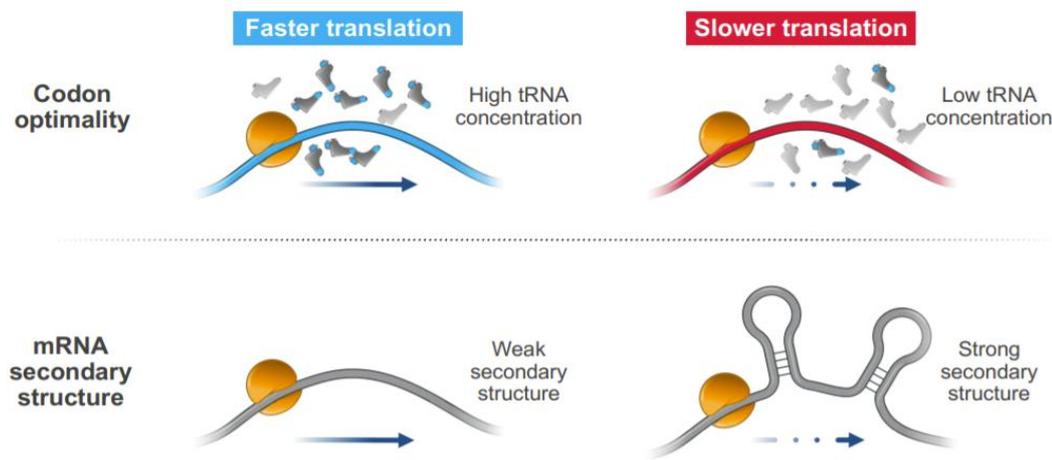
数据来源：Novoprotein Scientific Inc., 西南证券整理

在 mRNA 技术领域掌握核心技术才能掌握主导权。这其中 mRNA 序列构建的难点有云计算 mRNA 结构平台、Cap1、ARCA 加帽设计、核苷酸修饰物的设计；递送系统的难点有：可离子化脂质等 LNP 结构的合成；生产放大的难点有：合成 LNP 的原材料规模化生产难度大。上述的关键技术是 mRNA 企业实力的体现，也是未来所有 mRNA 企业发展所必须追逐的方向。

## 2.1 mRNA 序列：平台计算能力愈发关键

云技术计算平台决定 mRNA “Idea” 的生成效率和准确性。生产 mRNA 疫苗首先要找到抗原蛋白质的核苷酸序列，目前蛋白质基因测序的技术已经比较成熟，较为关键的是如何在得到氨基酸序列后设计出最优的 mRNA 核苷酸序列。根据 Moderna 2019 年的科学日报告，**密码子的优化程度以及 mRNA 二级结构**是影响蛋白质表达效率和 mRNA 稳定性的关键指标。其中密码子是 3 个相邻的 mRNA 核苷酸，用于翻译形成氨基酸，但随着蛋白质长度增加，可供选择的 mRNA 序列会呈指数级别增加。根据 Synced Review 的数据，以新冠疫苗的 S 蛋白为例，其包含 1273 个氨基酸，导致候选的 mRNA 序列超过  $10^{632}$  个。同时 mRNA 的二级结构改变也会影响蛋白质表达效率，所以基于云端计算的自动设计序列平台是产生 “Idea” 的核心壁垒所在。

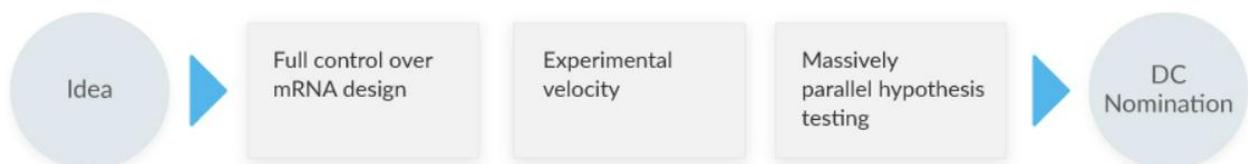
图 10：密码子最优和 mRNA 二级结构对于翻译效果的影响



数据来源：Moderna Science Day 2019，西南证券整理

云计算平台的效率是逐渐累积的过程，头部企业在其中有望实现强者恒强。目前在 mRNA 云计算平台领域较为成熟的企业包括 BioNTech 以及 Moderna 等巨头。平台的搭建也是技术积累的过程。云计算平台也会有不断改进的规则集，包括公司对 mRNA 设计的累计学习。以 Moderna 的 mRNA Design Studio 为例，科学家可以通过输入抗原蛋白质的靶标自动得到初始优化后的 mRNA 序列，之后通过 Sequence Designer 模块，完成从 5'UTR→编码区→3'UTR 的整个 mRNA 构建，最后通过专有的生物信息学算法完成最终优化。在新冠疫苗的 mRNA 序列设计中，根据美国 SEC 的报告显示，Moderna 从中国学者公布病毒全基因序列到设计完成 mRNA 序列仅仅用时两天，体现了云计算在 mRNA 初始阶段中起到的显著作用。

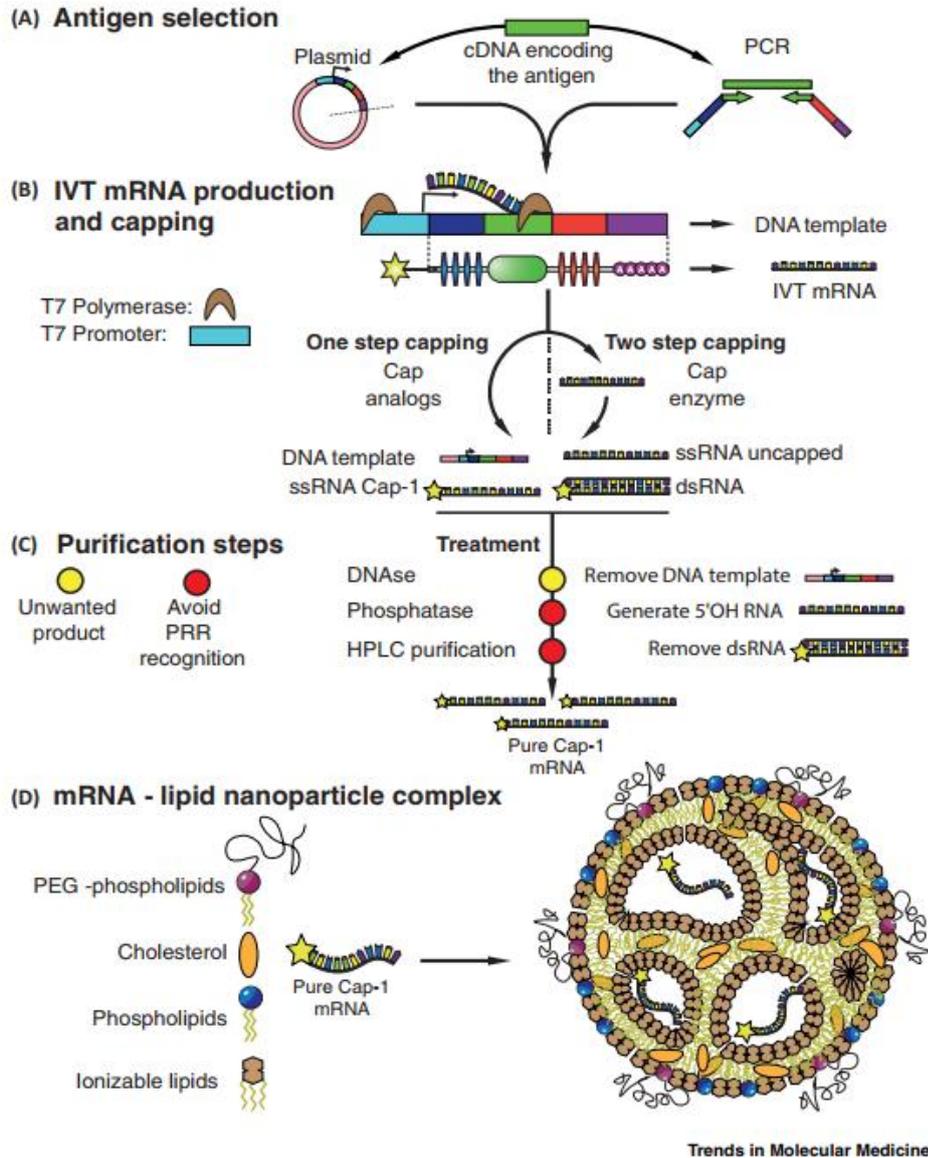
图 11：Moderna 云计算平台流程图



数据来源：Moderna 官网，西南证券整理

DNA 质粒制备技术目前已经相对比较成熟，壁垒不高。完成序列设计之后，要进行 mRNA 的制备。在疫苗学中，首先要进行质粒的构建，将设计好的序列用带有限制酶序列的引物进行 PCR 扩增抗原基因片段，使其两端带上限制酶序列，而后通过相应的限制酶切割质粒，之后进行连接反应实现抗原基因整合到质粒的过程。再利用限制性内切酶将大肠杆菌的质粒 DNA 线性化得到线性的 DNA 转录模板。

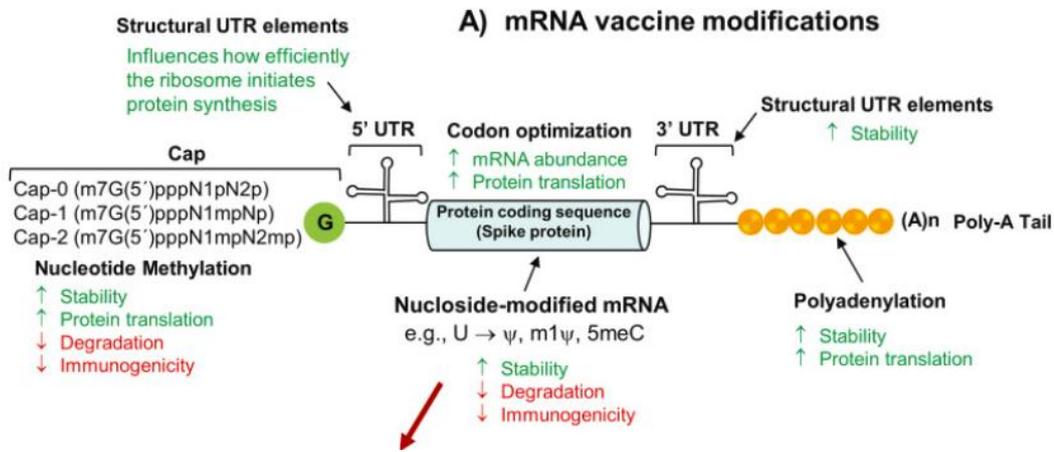
图 12: mRNA 从 DNA 质粒与 LNP 形成复合体流程图



数据来源: Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response, 西南证券整理

四方面决定 mRNA 核酸序列设计的核心壁垒。在线性 DNA 模板的基础上，通过噬菌体 RNA 聚合酶 (T7/T3/SP6) 的作用结合核糖体进行翻译蛋白质。在此步骤中提高蛋白质的翻译效率和 mRNA 的稳定性是关键指标。从 mRNA 的结构入手，主要有四方面会影响 mRNA 的效能：1) 5'端的帽子结构；2) UTR 结构、长度以及调节元件；3) 编码序列的修饰；4) 3'端 Poly (A) 尾的设计。

图 13：决定 mRNA 构建体性能的关键结构



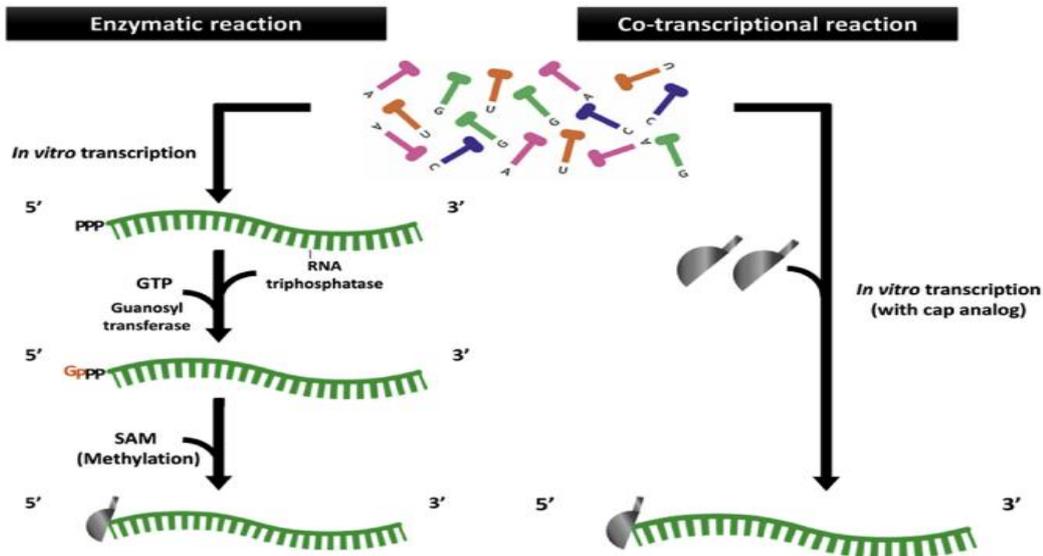
数据来源：Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2, 西南证券整理

● 5'端帽子结构：Clean Cap AG 共转录加帽最好

根据中国生物工程杂志上胡瞬等人的研究，Cap 结构可以通过与真核翻译起始复合物 eIF4F 结合影响 mRNA 的翻译效率。目前 mRNA 的加帽途径主要有两种。第一是通过基于重组痘苗病毒的加帽酶的转录后修饰，此方法可以合成传统的帽子结构，Cap0、Cap1 和 Cap2，由于帽子结构 mRNA 5'端没有游离的末端磷酸基团，所以可以降低 mRNA 降解的风险。同时 Cap1、2 mRNA 后面两个核苷酸上的甲基分别封闭了磷酸酯键上游离的 2'OH 基团，因而对 RNA 酶 A、T1、T2 都很稳定。

第二是在体外转录过程中添加 cap 类似物，此方法更为通用、简便和便宜，并且可以将各种修饰的帽结构进行多样化设计，但此方法中有部分竞争性 cap 类似物会导致 mRNA 不完全加帽，同时部分 cap 类似物会反向定位到 mRNA 的末端。由此抗-反转帽子类似物(ARCA)诞生可以确保 mRNA 具有更高的翻译效率。在 ARCAs 中也可进行几种类型的结构修饰，包括将三磷酸桥的氧分子化学取代为硫、硼烷、硒、亚甲基或 NH-类似物提高对脱帽酶的抵抗力。有研究表明，经过修饰的 ARCA 帽比 ARCA 帽的 mRNA 稳定性提高了 1.28 倍，对比未加帽的 mRNA 高 4.23 倍。

图 14: mRNA 加帽的两种途径



数据来源: Emergence of synthetic mRNA: In vitro synthesis of mRNA and its applications in regenerative medicine, 西南证券整理

目前使用 **Clean Cap AG 帽子类似物** 与 NTP、DNA 质粒和 RNA 聚合酶的共转录加帽形成天然的 Cap1 结构可以减少整体的处理时间，纯化步骤和所需酶的数量，对于降低 mRNA 的生产成本以及复杂性来说**表现最优**，其加帽效率在 95% 以上，同时可以有效降低 mRNA 的免疫原性。

图 15: Clean Cap 加帽对比传统加帽的优势

	Legacy Cap Analogs		CleanCap®	
Natural Cap	No	⊖	Yes	⊕
Immunogenic	Yes	⊖	Reduced Immunogenicity	⊕
Capping Efficiency	~70%	⊖	~95%	⊕
Yield/mL Transcription	1.5 mg/mL	⊖	4 mg/mL	⊕
Cost	3 X	⊖	1 X	⊕
Available Therapeutic Licenses	No	⊖	Yes	⊕

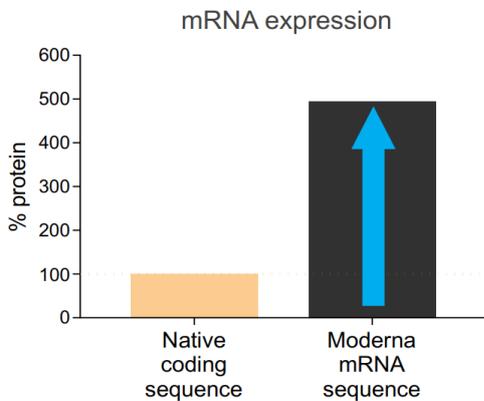
数据来源: TriLink 官网, 西南证券整理

● 5'UTR 和 3'UTR 设计：未来的发展仍需计算平台的优化

神经网络模型可以设计高标准的 5'UTR 结构。5'UTR 区域也是影响翻译效率的主要因素，有研究表明 5'端非结构区不应包含上游开放阅读框，从而可以避免错误翻译启动和替换阅读框。根据 Moderna 2019 年科学日报告，评价 5'UTR 区域的主要指标有蛋白质的表达量以及翻译的起始保真度。改进 5'UTR 区域的传统方法包括引入 Kozak 序或者保持短且松散的设计。但可选的 5'UTR 结构数量可达到  $2 \times 10^9$  个，筛选的难度很大，由此基于 5'UTR 库的多核糖体分析的神经网络模型诞生，可以预测 5'UTR 区域的表达效果，从而大大提升 mRNA 的制备效率和有效性。

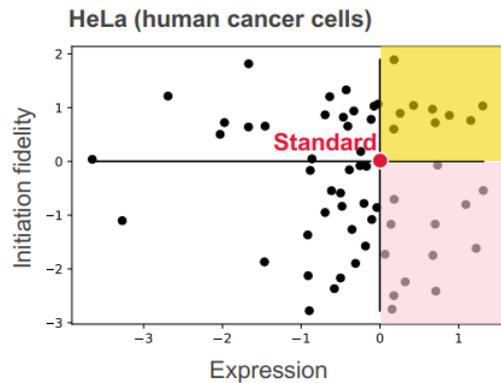
目前在此方面的领军者是 Moderna，其与华盛顿大学 Seelig 实验室合作的神经网络模型在经过筛选后于 mRNA 表达和起始保真度方面均达到了标准以上。

图 16：Moderna 5'UTR 区域调整后表达水平显著提高



数据来源：Moderna Science Day2019，西南证券整理

图 17：表达水平和起始保真度处于黄色区域最佳



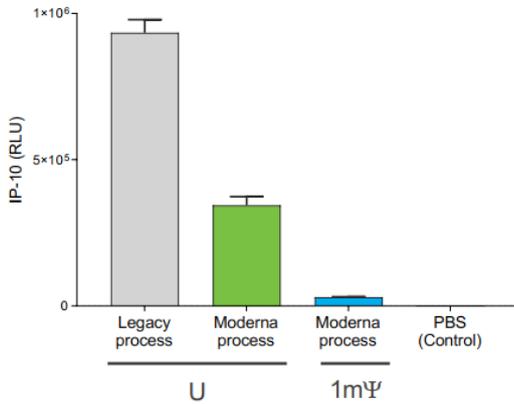
数据来源：Moderna Science Day2019，西南证券整理

3'UTR 区域是 mRNA 不稳定因素的集中区域，其中 AU (AREs) 富集序列、AUUUA 重复序列和 GU 富集序列 (GREs) 是引起 mRNA 不稳定的最常见因素。而优化此区域结构可以提高 mRNA 的效力。目前的主流方法包括引入稳定元件 (人类  $\alpha$ -珠蛋白/ $\beta$ -珠蛋白)，增强 mRNA 的半衰期。比如 BioNTech 的专利中使用的 2 个  $\beta$  球蛋白串联的 3'UTR 显著增强了 mRNA 稳定性。

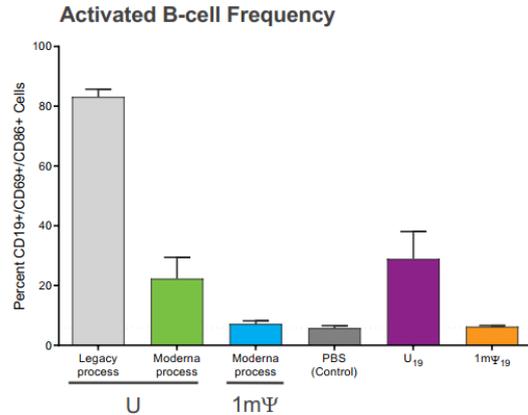
● 核苷酸类似物设计：尿嘧啶类似物的效果较好、应用最多

mRNA 在进入体内的过程中本身因为可以刺激 Toll 样受体从而激发人体的免疫反应被降解，而核苷酸类似物的设计可以使这一过程不再被激活。其中较为常见的核苷酸修饰物为尿嘧啶类似物，因为 mRNA 在转录后由无需模板的尿苷化过程形成 3'端的尿苷酸尾，能够被尿苷酸特异性核酸酶 Dis3L2 识别，引发 3'端降解，而尿嘧啶类似物可以避免这种降解。具体的例子包括尿嘧啶转变为假尿嘧啶、N1-甲基假尿嘧啶等。

在 Moderna 的序列修饰中就将尿嘧啶修改成了 1-甲基-假尿苷 (1m $\Psi$ )，从显著提高了 mRNA 的稳定性。

**图 18：经过核苷酸类似物的设计 mRNA 稳定性提高**


数据来源：Moderna Science Day2019，西南证券整理

**图 19：核苷酸修饰后 B 细胞水平明显下降**


数据来源：Moderna Science Day2019，西南证券整理

### ● Poly (A) 尾设计

Poly (A) 尾是在 mRNA 的 3' 末端添加的非模板化腺苷，在 mRNA 的翻译和稳定性中起到了关键作用。此部分的难点是其难以排序和准确测量 Poly (A) 尾的长度，传统的观点认为，Poly (A) 尾越长保护作用越好，但最新的研究显示，Poly (A) 尾的长度会因用于蛋白质表达的细胞类型而异。根据 Elsevier 杂志上 Kwon 等人的研究显示，目前通常使用 64-150nt 长度的 Poly (A) 尾来实现最高水平的蛋白质表达。

Poly (A) 尾在生成一般采用体外转录期间共转录进行，由此方法生成的 Poly (A) 尾的长度具有一致性，所以可进行批量控制。

我们在此把两款上市的 mRNA 新冠疫苗 (BioNTech/Moderna) 作为对比，由此验证上述 mRNA 构建过程的关键步骤和现有仍然存在的进步空间。目前这两款疫苗都在我们提到的序列设计的关键环节中进行了定制化的完善，目前还需要改进的地方在终止子的选取上仍有加强空间。

**表 6：Moderna 和 BioNTech 新冠疫苗在序列设计上的对比和改进空间**

	mRNA-1273	BNT162b2	缺点	待优化
核苷酸片段大小 (bp)	4004	4284	序列比对结果显示二者的核苷酸片段中涵盖了全部基因编码区，但是 Moderna 的 mRNA 疫苗可能缺少部分末端片段	-
帽结构	Cap 1	Cap 1	无	-
5'-UTR	未公开。在 Kozak 序列上游有 GC-富集的一段序列 CCCCGCGGCC	含有一段长度为 35-nt 的序列，其来源为人源 α 珠蛋白 (HBA1) 的 5'-UTR	-	通过改良 5'-UTR 加快核糖体与 mRNA 结合的速度
Kozak 序列	GCCACCAUG	GCCACCAUG	无	抑制起始密码子上下游的二级结构形成可加快翻译起始
编码序列	GAA 密码子全部用 GAG 密码子替换	保留了 14 个 GAA 密码子	1.假基因的颠换突变是在配对中产生的，经常突变的位点为 A-G，其次是 C-U 2.mRNA-1273 中过多地使用 CGG 密码	替换掉所有高表达基因中的常见密码子 (同义替换，如 CGC 替换为 CGG)，获仅替换在肌

	mRNA-1273	BNT162b2	缺点	待优化
			子（并非最优选择）	肉组织高表达的密码子
终止子	使用了三种不同的终止子(ψGAψAAψAG)	使用了两个连续的终止子(ψGAψGA)	1.尿嘧啶发生突变容易使携带相近反义密码子的 tRNA 错误结合在终止密码子上导致翻译不能及时终止 2.免疫蛋白数量减少 3.未知的翻译终止位点导致蛋白质大小不可控，或引起潜在的副作用	1.UAA 是较有效的终止子 2.最有效的终止子是 UAAA 而不是这两个 mRNA 疫苗使用的 UGAU/UAGU/UAAU
3'-UTR	含有来自人 β 珠蛋白 (HBA1) 的一段序列，长度为 110-nt，位于终止密码子与 Poly-A 尾巴之间	在第二个终止子下游第 6 个核苷酸处插入一段来自人 AES/TLES 基因的序列，长度为 136-nt，并在该片段后面插入一段来自人线粒体 12S rRNA 的片段，长度为 139-nt	-	减少干扰因素对 mRNA 的影响（如减少预测到的 miRNA 结合域数量来避免点突变的发生）
Poly (A) 尾	-	A30(GCATATGACT)A70	-	增强蛋白表达数量和稳定性
剂量	100μg	30μg	Pfizer/BioNTech 疫苗的刺突蛋白表达量是 Moderna 的 3.3 倍	通过增强 mRNA 体内表达效率实现疫苗的剂量降低

数据来源：Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2，西南证券整理

### ● mRNA 转录的纯化

在整个 mRNA 结构的构建过程中，会应用到多种酶、核苷、帽子类似物以及 DNA 模板，所以对于 mRNA 的分离纯化也十分关键。纯化方式中高效液相色谱（HPLC）可以从转录物中分离出预期的 mRNA，产生纯化的 mRNA。但是 HPLC 纯化只适用于小规模实验室制作。而大规模的生产纯化可以使用多糖纤维素吸附的 dsRNA（双链 RNA）。

## 2.2 递送系统：LNP 结构和成分比例决定性能好坏

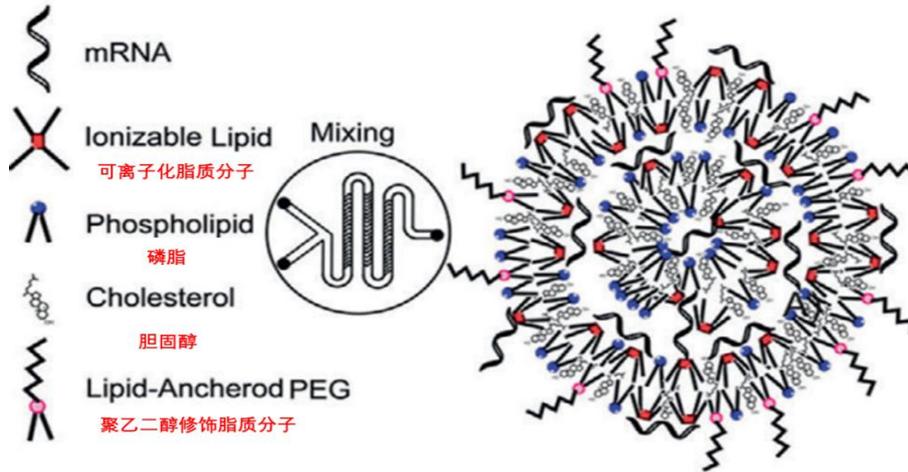
mRNA 疫苗发挥作用的过程中涉及到的挑战包括吞噬作用、酶促降解、蛋白质吸收、非特异性免疫的发生以及细胞内化障碍。要解决上述问题，最为关键的就是核酸递送系统的构建。根据 William 等人在 Wiley 期刊上的研究显示，目前主要应用的有两种载体，一种是病毒载体如腺病毒、逆转录病毒等，此方法需要考虑的是载体病毒的预存免疫情况，而另一种非病毒载体凭借其安全性和减少给药次数等优点逐渐成为主流。

非病毒载体是由纳米粒子（NPs）介导的，其主要优势包括：1）保护核酸防止其降解，并提供多种生物材料选项以克服细胞内化的问题；2）通过表面修饰加强靶向特定的免疫细胞，且可以通过 pH 敏感材料增强内体逃逸，稳定性更好；3）可以制造鸡尾酒疫苗，增强免疫协同效应。

纳米粒子（NPs）中包括脂质体纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、无机物纳米颗粒以及多肽类纳米颗粒。最常见的是脂质体纳米颗粒（LNP），LNP 中的三个结构是实现其递送功能的关键，1）由于细胞膜和 mRNA 均带负电荷会产生排斥反应，LNP 的阳离子脂质可以协助 mRNA 进入细胞膜。但早期的阳离子脂质因为具有一定毒性，所以其递送效果不佳。2）可

离子化脂质分子的应用则实现了 LNP 技术的突破，它的极性会随 pH 值变化而改变，在生理 pH 值下保持中性，在 LNP 被细胞吞入形成内体后，pH 值会降低，可离子化脂质分子会携带正电荷，改变 LNP 结构促进 mRNA 释放到细胞基质内完成抗原蛋白翻译。3) 聚乙二醇修饰的脂质分子可以有效防止 LNP 聚集，控制 LNP 大小以及防止 LNP 最初被人体免疫系统识别。

图 20: LNP 的构成结构



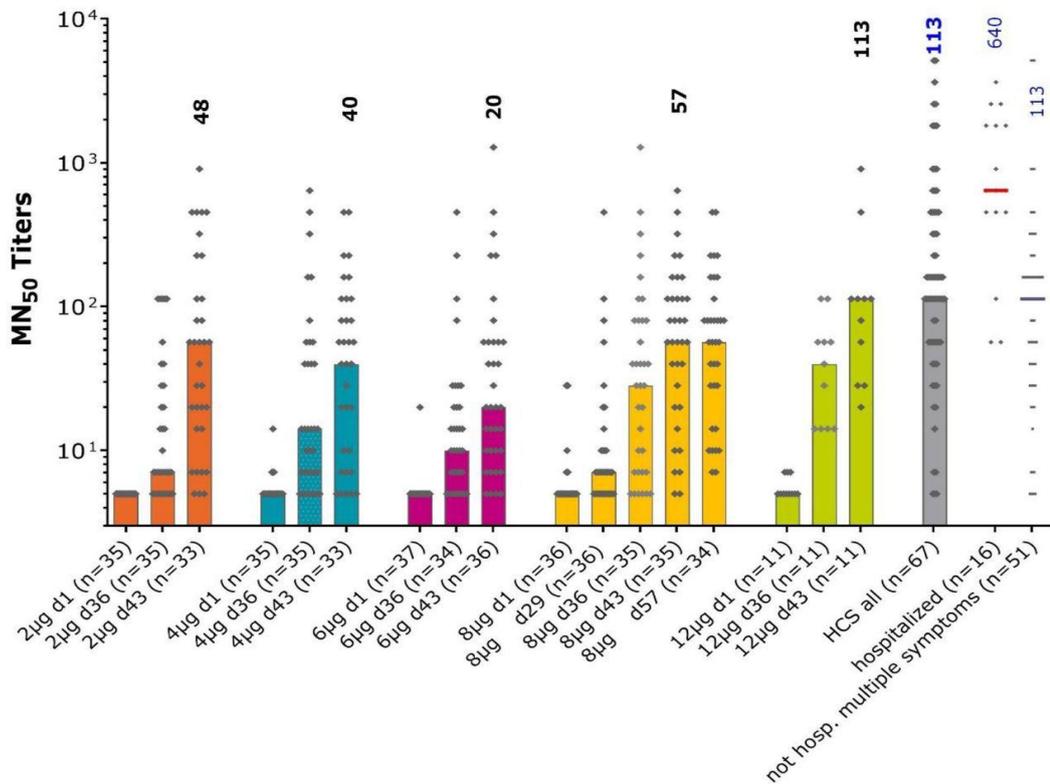
数据来源: Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery, 西南证券整理

由以上的分析，我们可以得出 mRNA 的序列设计和递送系统的构建是 mRNA 技术平台的关键所在，而目前全球 mRNA 企业中能够得到技术验证的也只有 BioNTech 和 Moderna 上市的 mRNA 新冠疫苗，两款疫苗的保护率均达到 90% 以上，而 CureVac 的新冠疫苗在最新的临床试验中保护率仅为 47%，我们分析了 CureVac 疫苗失败的主要原因。

造成三家企业成功的与否的因素主要有以下三方面：

- 1) 随疫情发展，变异毒株的种类和数量逐渐变多，对疫苗保护率的考验更大。BioNTech 和 Moderna 进入三期试验的时间较早，而 CureVac 较晚，在 CureVac 的试验中至少存在 29 个变异株，同时原始的武汉株几乎彻底消失。在测序的 124 例中，有 57% 是由 Variants of Concern (较高传染性、更容易引发重症、难以被免疫系统和疫苗中和的变异毒株) 引起的感染，其余的病例大多数也是由特征性更少的毒株引起的，包括 21% 秘鲁的 C.37 以及 7% 加州的 B.1.621。
- 2) 中和抗体对比之下产生较少。在之前的 phase 1 期实验中显示最高剂量组的中和抗体 GMT 为 113，与非住院组患者的水平一致，而与住院组的中重症患者 (640) 相比有较大的差距。同时 CureVac 的疫苗显示出剂量增强效应，对比辉瑞和 Moderna 的疫苗，来看 CureVac 的接种剂量只有 12 μg，所以保护率不高的原因有一部分是剂量不足。

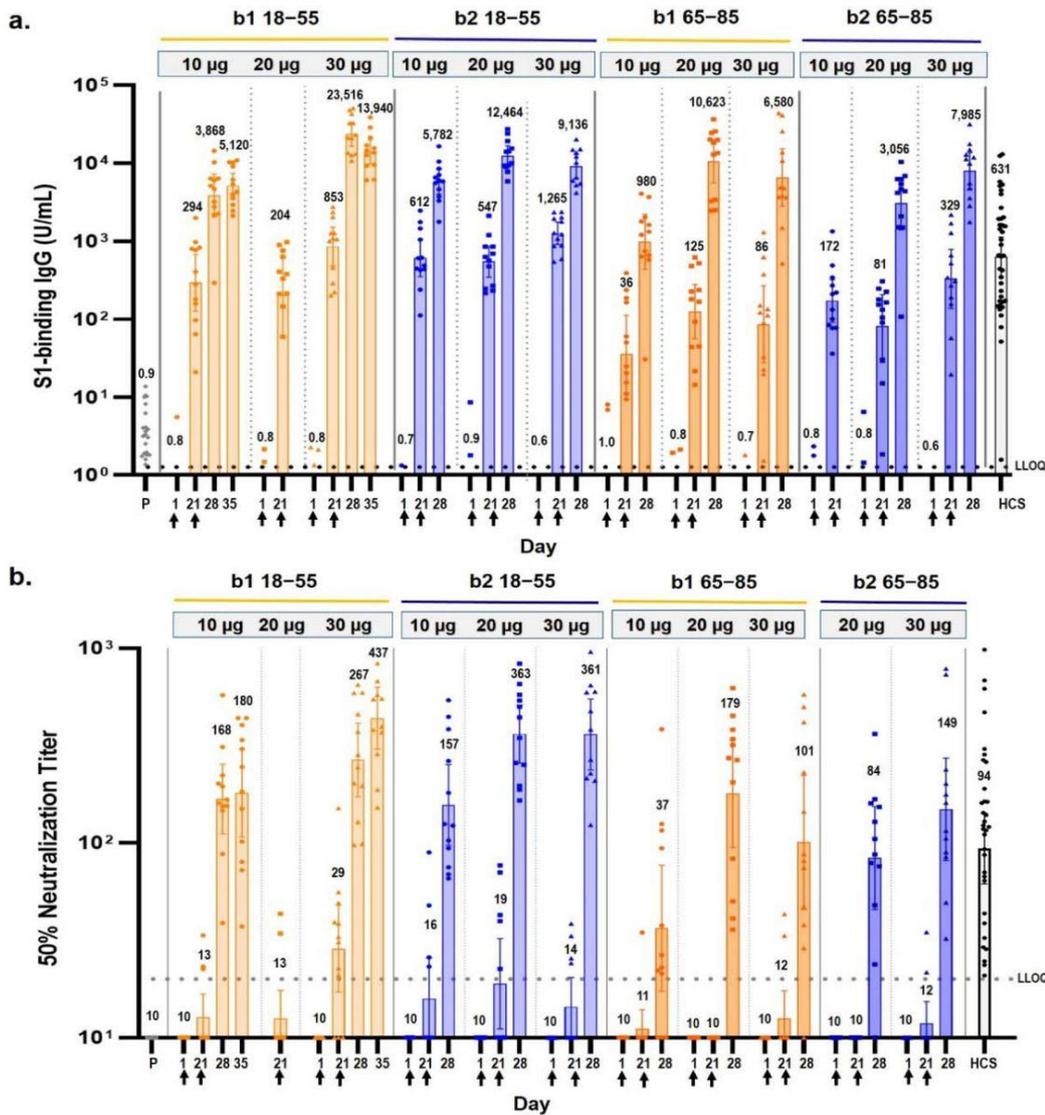
图 21: CVnCOV phase 1 期中期分析中和抗体数据



数据来源: Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers, 西南证券整理

同时对比辉瑞/BioNTech的 BNT162b2 疫苗的 1 期数据看,其中和抗体 GMT 除在 65-85 岁年龄组接种 20 µg 的效果没有 HCS 好之外, 其余各组的中和抗体水平都显著高于 HCS 组, 说明疫苗具有良好的保护力。对比 Moderna 的 mRNA-1273 疫苗 1 期数据来看, 除 25 µg 剂量组在注射 43 天之后超过 HCS 组之外, 其余剂量组在接种 36 天之后的中和抗体浓度均大于 HCS。所以在后期的保护率体现上也明显优于 CureVac。

图 22：辉瑞/BioNTech phase 1 期中中期分析中和抗体数据



数据来源：RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study, 西南证券整理

- 3) 在 mRNA 的技术路线方面 CureVac 采取的 mRNA 疫苗结构不如另外两家。
- ✓ mRNA 本身的结构优化：辉瑞/BioNTech 和 Moderna 都采用了核苷修饰的 mRNA（使用 1-甲基-假尿苷（1mΨ）代替尿苷）；而 CureVac 采用的是天然未修饰的 mRNA+序列工程（减少尿苷含量）的路线。根据文献显示，核苷修饰路线可以提供额外的碱基对稳定性同时显著改善 mRNA 的翻译效果且安全性较好，而且天然未修饰的 mRNA 在安全性方面会有更强的 I 型干扰素反应从而产生更多的不良反应事件。
  - ✓ LNP 技术：辉瑞/BioNTech 采用的是 ALC-0315 可电离阳离子脂质，Moderna 采用的是 SM-102 可电离阳离子脂质，二者的化学相似性很强，同时辅助脂质的含量也大体相同。目前 CureVac 并未公开其可电离阳离子脂质的具体化学成分。但从专利角度看，BioNTech 和 Moderna 目前拥有由宾夕法尼亚大学研发的被认为是业内

最重要的 mRNA 独家技术疗法专利。而 CureVac 虽然现在拥有 Acuitas 的脂质纳米颗粒递送专利，但 Moderna 在 2016 年之前也曾获得过该专利的授权，所以该技术 CureVac 并不具备垄断性。

图 23：辉瑞/BioNTech、Moderna 和 CureVac 疫苗组成对比

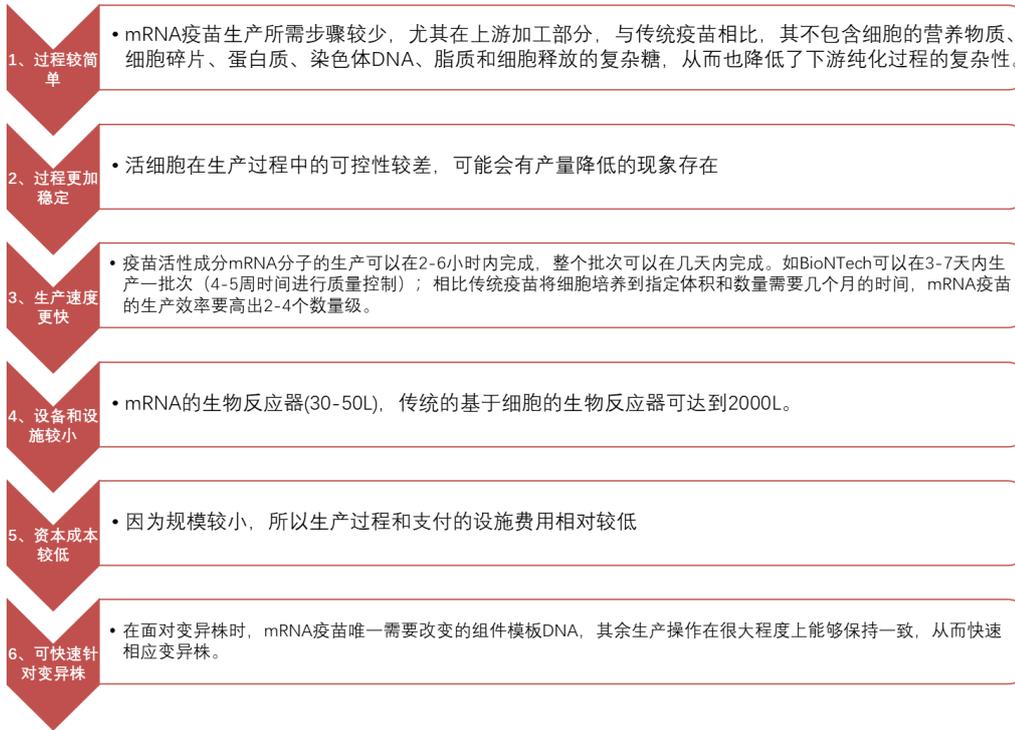
BNT162b2 – BioNTech/Pfizer		
mRNA	Lipid nanoparticle	Administration
Full-length Spike with Proline substitutions (K986P, V987P) <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>N1-methylpseudouridine</b></li> <li>● Codon optimization</li> <li>● GC-enriched sequence</li> <li>● dsRNA removal</li> <li>● Modified 5' CAP1 structure (m7G+ -5'-ppp-5'-Am)</li> <li>● 5' UTR: human <math>\alpha</math>-globin RNA with optimized Kozak sequence</li> <li>● 3' UTR: AES &amp; mRNAR1 3' UTR Motives [31]</li> <li>● 110 Poly(A) tail with nucleotide-linker (GCAUAUGACU)</li> </ul>	Ionizable cationic lipid <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>ALC-0315 (Acuitas)</b></li> <li><b>Helper lipids</b></li> <li>● DSPC</li> <li>● Cholesterol</li> <li>● PEG-DMA</li> <li><b>Lipid molar ratios<sup>a</sup></b> (50:10:38.5:1.5 mol%)</li> <li><b>RNA to lipid ratio<sup>a</sup></b> ~0.05 (wt/wt)</li> </ul>	Intramuscular 30 $\mu$ g mRNA Two doses with 21-day interval
mRNA-1273 – Moderna		
mRNA	Lipid nanoparticle	Administration
Full-length Spike with Proline substitutions (K986P, V987P) <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>N1-methylpseudouridine</b></li> <li>● dsRNA removal</li> <li>● Undisclosed structural elements</li> </ul>	Ionizable cationic lipid <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>SM-102</b></li> <li><b>Helper lipids</b></li> <li>● DSPC</li> <li>● Cholesterol</li> <li>● PEG-DMG</li> <li><b>Lipid molar ratios<sup>a</sup></b> (50:10:38.5:1.5 mol%)</li> <li><b>RNA to lipid ratio<sup>a</sup></b> ~0.05 (wt/wt)</li> </ul>	Intramuscular 100 $\mu$ g mRNA Two doses with 28-day interval
CVnCoV – CureVac		
mRNA	Lipid nanoparticle	Administration
Full-length Spike with Proline substitutions (K986P, V987P) <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Unmodified nucleotides</b></li> <li>● <b>Sequence-engineered</b></li> <li>● Codon optimization</li> <li>● GC-enriched sequence</li> <li>● dsRNA removal</li> <li>● Modified 5' CAP1 structure (m7G+ -5'-ppp-5'-Am)</li> <li>● 5' UTR: Artifacts from restriction and transcription site, plus Kozak sequence</li> <li>● 3' UTR comprising human alpha-globin 3' UTR sequence element</li> <li>● 64 Poly (A) tail</li> <li>● Poly (C)-rich sequence, followed by histone stem loop sequence</li> </ul>	Ionizable cationic lipid <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Acuitas lipid (undisclosed)</b></li> <li><b>Helper lipids</b></li> <li>● DSPC</li> <li>● Cholesterol</li> <li>● PEG-lipid (undisclosed)</li> <li><b>Lipid molar ratios<sup>a</sup></b> (50:10:38.5:1.5 mol%)</li> <li><b>RNA to lipid ratio<sup>a</sup></b> ~0.05 (wt/wt)</li> </ul>	Intramuscular 12 $\mu$ g mRNA Two doses with 28-day interval

<sup>a</sup> Based on prior research of the developers, and not yet confirmed for the COVID-19 mRNA vaccines.

数据来源：The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case, 西南证券整理

## 2.3 规模化生产：LNP 合成以及 mRNA 加帽是生产放大难点

更快、更好、更灵活是 mRNA 疫苗在生产过程中的吸睛之处。我们要明确的是 mRNA 疫苗对比传统路径的灭活/减毒疫苗在生产层面具有多项优势，传统的基于细胞的表达技术需要在大型生物反应器(2000L)中培养细胞，在这一过程中需要保证严格的生物条件。而 mRNA 疫苗的生产是无细胞化的，只需要在 30L 的生物反应器中进行转录即可得到相应模板，其具有以下六方面的优势。

**图 24：mRNA 疫苗在生产端的优势**


数据来源：Howto Make Enough Vaccine for the World in One Year，西南证券整理

**mRNA 疫苗的每剂剂量差异可能会导致生产资源成本的显著差异。**根据 Public Citizen 杂志上的 Kis 和 Rizvi 的研究显示，80 亿剂的 mRNA 疫苗可以满足基本的群体免疫，在单剂剂量不同的情况下，总成本会显著不同，以 Moderna 100  $\mu$ g、BioNTech 30  $\mu$ g 和 CVnCoV 12  $\mu$ g 为例，预计生产 80 亿剂疫苗需要分别花费 228 亿美元、94 亿美元和 44 亿美元。

**表 7：mRNA 疫苗生产过程主要原材料竞争格局**

资源	mRNA-1273	BNT162b2	CVnCoV
设施场地	14	5	2
生产线	55	17	7
所需 mRNA (kg)	842.1	252.6	101.1
生产批次	10175	3145	1295
人员	4620	1386	554
原材料资本成本	31.9	9.85	4.056
原材料运营成本	174.8	54	22.2
mRNA 疫苗整合制作成本	21.6	30.4	21.6
<b>总花费 (亿美元)</b>	<b>228.3</b>	<b>94.3</b>	<b>43.8</b>

数据来源：Howto Make Enough Vaccine for the World in One Year，西南证券整理

在整个 mRNA 产品的生产过程中，用到的各种原材料和设备都需要具备大规模的生产能力才能实现产品的商业化。在扩大生产的过程中需要考虑的主要因素有产品的生产质量、生产速度和成本等方面。我们从 mRNA 疫苗的生产制造链入手，从上述方面分析其生产环节的主要壁垒所在。

### ➤ 原材料

国外原材料厂商积极扩产，国内厂商仍有部分原材料无法大规模生产。根据前文叙述的 mRNA 疫苗的生产过程，DNA 质粒、5'端加帽、需要修饰的核苷酸以及 LNP 的合成材料是限制 mRNA 疫苗扩大生产的主要原材料。

5'端加帽占原材料的成本最高，目前的龙头企业有 TriLink，其 Clean Cap 技术消耗的酶数量较少，且合成效率高。

**LNP 合成原材料的产能限制较大。**目前国外生产以上原材料的厂商都在积极的扩充产能当中，包括 DNA 质粒巨头 Aldevron 测算过生产 10 亿剂 mRNA 新冠疫苗约占用全球一半以上的质粒 DNA 产能，其预计将在 2021 年底将其产能增加 10 倍。与 BioNTech 合作的 Novartis 将再投资 470 万美元用于新建工厂当中。在 LNP 合成的原材料中，主要的企业包括 Evonik、默克以及 Avanti Polar Lipids，主要的难点在于 LNP 四种主要合成物质的原材料均需要多个制造步骤，且要求的生产车间标准高。

### ➤ 生产设备

在生产制造设备方面，纯化用的 TFF（切向流过滤）应用已经比较成熟，但主要厂商仍以国外为主，存在国产替代空间；层析过滤环节中目前也仍以国外厂商居多，其中可能应用到 GE 的 Capto Core 700 色谱单元优势在于可以应用较少的层析介质材料进行纯化，成本较低适合大规模的生产放大。在色谱填料领域，国产厂家纳微科技的技术已经突破国外垄断，有望加速国产替代的进程。

在前文提到的价值链中，涉及到 mRNA-LNP 的生产设备具有极高技术壁垒，主要应用到的设备是微流体设备，此设备拥有多个小反应器平行运行。在工艺上各种材料的精确配比、流速、浓度、温度、以及通道尺寸形状等多个参数的要求均较高。目前国际上的领先企业包括德国的 Knauer: IJM（碰撞喷射混合器）其设备涉及到的壁垒主要体现在：精准的泵送技术、快速可靠的液体切换技术、通过软件和流量计实现对参数的持续控制以及精细的混合技术。Knauer 的液体高压计量泵和阀门专利技术较强。主要解决了有机溶剂相容性以及微流控无法批量生产问题。

而我国目前的微流体技术仍然主要应用于 IVD、肿瘤细胞捕获领域，主要的企业包括 万孚生物、理邦仪器、科华生物、微点生物、融智生物以及旌准医疗等，而在 LNP 合成领域几乎没有企业进行布局，未来亟待国有企业进行创新研发，解决瓶颈问题。

**表 8：mRNA 疫苗生产过程主要原材料竞争格局**

步骤名称	原材料/设备名称	国外企业	国内企业	产品图例
DNA 模板构建	限制性内切酶（构建质粒）	NEB: 70 美元/1000 单位; 赛默飞: 900 元/100reactions Promega 等	金斯瑞; 莫纳生物: 640 元/100reactions;	
	大肠杆菌培养基	赛默飞: 2150 元/L;	金斯瑞等;	

步骤名称	原材料/设备名称	国外企业	国内企业	产品图例
	大肠杆菌发酵罐	赛默飞: 34000 元/10kg	金斯瑞: 20000 元以上; 泰渡生物等	
	质粒分离纯化	赛默飞: 12353 元/4*96preps	北京天为时代、杭州维特洁、上海华舜、中鼎生物、上海生工、上海中能博彩等	
	切割酶 (得到线性 DNA 模板)	赛默飞: 800 元; Touchlight;	赛湾生物、蓝鹊生物、艾博生物、翌圣生物、斯微生物	
	完整质粒	Aldevron: 700 美元/10mg; AGC Biologics ; Novartis ; Wacker Biosolutions 等	金斯瑞; 药明生基; 吉凯基因;	
体外转录 mRNA	体外转录试剂盒	赛默飞: 7000 元/10 单位	金斯瑞等	
	mRNA 加帽	TriLink: 1377 美元/10 单位 赛默飞: 3700 元/10 单位 Aldevron: 2850 美元	诺唯赞、赛湾生物、蓝鹊生物、艾博生物、翌圣生物、斯微生物	-
	核苷酸修饰物	赛默飞; TriLink	赛湾生物、蓝鹊生物、艾博生物、斯微生物	-
	核苷酸原料	赛默飞: 8000 元/5*1ml; Meridian; Jena Bioscience 等	兆维科技等	-
	T7RNA 聚合酶	赛默飞;	诺唯赞、泽叶生物等	
	mRNA 加尾酶	Aldevron: 1080 美元	诺唯赞、赛湾生物、蓝鹊生物、艾博生物、翌圣生物、斯微生物	-
mRNA 纯化	离心纯化试剂盒	赛默飞: 7347 元/50preps; BIA Separations; Merck;		
	DNA 萃取试剂盒	赛默飞: 548 元/100preps	艾博生物; 翌圣生物等	
	磁珠纯化试剂盒	赛默飞: 7000 元/2ml; Cytiva		
	磁力架	赛默飞: 6000 元/台		
	TFF (切向流过滤设备)	赛多利斯、Pall、Repligen、	东富龙、楚天科技	-

步骤名称	原材料/设备名称	国外企业	国内企业	产品图例
		Solaris Biotechnology Srl 等		
	层析过滤/色谱填料	GE 等	东富龙、楚天科技、纳微科技	-
mRNA 递送合成	体外转染试剂盒	赛默飞: 1200 元/0.1ml; Merck;	艾博生物等	
	可离子化脂质	Avanti、Sigma-Aldrich、TriLink、Promega 等多个厂家提供部分原材料合成	艾博生物	-
	PEG 脂质	Biochempeg; 日本 NOF;	键凯科技	-
	LNP 合成	Evonik; Merck; Avanti Polar Lipids	艾博生物、翌圣生物、斯微生物	-
	mRNA-LNP 合成微流体设备	德国 Knauer; Precision NanoSystems	斯微生物	
灌装制剂 +配送	灌装制剂流水线、工业冷冻机	Robopac; Softbox; 赛诺菲等	东富龙、楚天科技、山东药玻等	-
	冷链运输配送	DHL、FedEx 和 UPS	国药控股(与复星签订物流协议)、中集集团、上海医药、华润医药、九州通等	

数据来源: 各公司官网, *Engineered ionizable lipid nanoparticles for targeted delivery of RNA therapeutics into different types of cells in the liver*, 西南证券整理

### 3 从海外合作角度看 mRNA 技术的投资价值

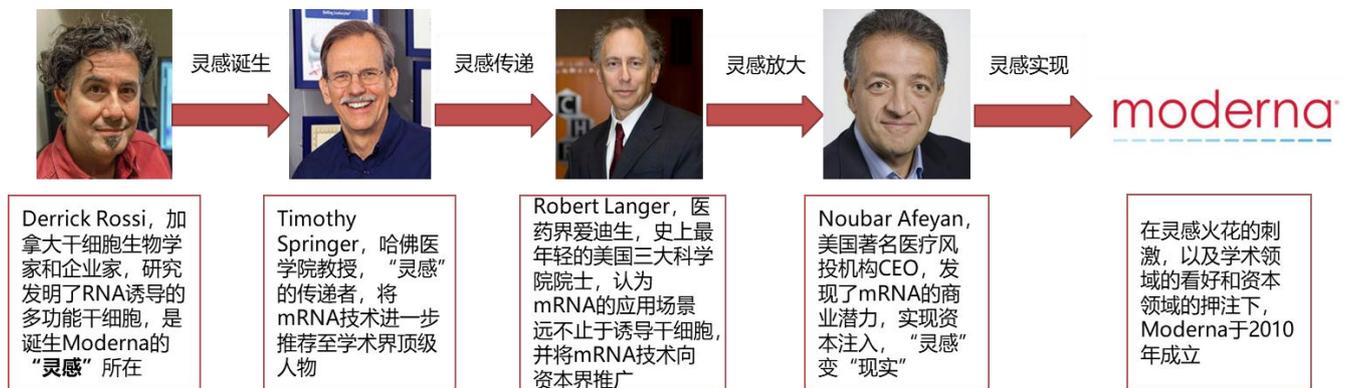
#### 3.1 Moderna: 他山之石的成功之路

Moderna 作为海外 mRNA 巨头中成立最晚的一家, 但是其最新市值已经超过 1500 亿美元, 远超另外两家 BioNTech 和 CureVac。究其原因主要有三个方面:

##### 1) 创始人团队聚集了灵感、技术与资本的特质

管理者的眼光决定了企业的上限。Moderna 的成立源自于创始人对于新技术的敏感度和前瞻性。在加拿大科学家 Derrick 的研究下, 发现了 mRNA 在诱导干细胞中的作用, 从而将自己的想法传递给了更高层次的学术领军人物 Robert, Robert 基于自身的深厚研究敏感的捕捉到了 mRNA 技术的商业潜力, 而资本的注入则是研发的助推剂。以上三个部分缺一不可, 而 Moderna 正是于成立之初就具备了技术+资本的基因, 才能在 mRNA 领域上突飞猛进。

图 25: Moderna 成立的主要创始人



数据来源: 公司官网, 西南证券整理

深耕 mRNA 在不同领域的协同作用明显。Moderna 对于 mRNA 技术的理解从成立之初就已经确立, Moderna 认为 mRNA 是“生命的软件”, 人体用来驱动生物学各个方面功能的蛋白质都可以利用 mRNA 制造。公司是从底层架构上来确定发展战略的企业。另一巨头 BioNTech 的宗旨是为每一位癌症患者提供个性化的治疗方案。二者的立足点不同, Moderna 是专注于利用 mRNA 技术解决人类健康问题, BioNTech 是专注多平台布局全方位为病人提供未满足需求的解决方案。我们认为底层技术即 mRNA 技术的深耕可解决的场景和范围更高、更广。

## 2) 企业掌握核心技术专利才是立足之本

我们在第二章提到了 mRNA 技术中的核心技术包括 mRNA 的序列设计以及 LNP 递送系统的合成。而平台型企业的核心竞争力则是上述技术的自有专利。从专利数量上来看, Moderna 已经在全球多个地区获得了 240 多项专利, 同时有数百项在等待通过专利申请。以 mRNA 新冠疫苗为例, Moderna 在疫苗各个环节均已经实现了自有专利的布局。

表 9: Moderna 新冠疫苗自主专利情况

专利号	专利批准时间	专利内容	专利有效期
US 10,703,789	2020.07.07	一种药物组合物, 其具有多个平均粒径在 80 nm 和 160 nm 之间的脂质纳米颗粒, 并包含编码多肽的修饰 mRNA。脂质纳米颗粒包括阳离子脂质、中性脂质、胆固醇和聚乙二醇脂质。该 mRNA 包含一个 5'帽子结构, 5' UTR, N1 - 甲基伪尿嘧啶, 一个 3'UTR 和一个 Poly (A) 尾, 至少有 100 个核苷酸。	20 年(常规情况下, 新冠有可能不受此限制)
US 10,577,403	2020.03.03	多核苷酸、初级转录物等组合物的制备方法	
US 10,442,756	2019.10.15	本发明公开了新型脂质及其组成。纳米颗粒组合物包括一种新型脂质以及额外的脂质, 如磷脂、结构脂质和聚乙二醇脂质。	
US 10,064,959	2018.09.04	本发明提供了修饰的核苷、核苷酸的制备方法	

数据来源: 美国专利局, 西南证券整理

在关键技术路径 LNP 上, Moderna 于 2012 年从 Acuitas (Arbutus 授权) 获得了该专利, 但已经于 2016 年被撤回, 目前 Moderna 的 LNP 递送系统完全属于自主专利, 而 BioNTech 和 CureVac 的 LNP 技术则还是源自于 Arbutus 手中专利。而自有的专利壁垒对于企业核心竞争力的构建是必不可少的。



时间	轮次	金额 (美元)	投资方/并购方
2015.01	-	4.5 亿	RA Capital Management 等
2014.01	-	2500 万	Alexion Pharmaceuticals
2013.11	种子轮	1.1 亿	Flagship Pioneering
2013.10	捐赠	2460 万	DARPA
2012.12	-	5000 万	Flagship Pioneering

数据来源: Moderna 官网, 西南证券整理

**合作外延其他领域快速拓宽适应症领域。**因为 mRNA 的技术原理优势, 所以 Moderna 选择与大药企和权威科研机构的合作可以快速拓宽 mRNA 的使用范围, 实现技术变现。新冠疫情之后, 有了新冠疫苗带来的现金流, 可以缓解大量研发费用投入带来的经营压力, 预计未来的拓宽速度会进一步加快。同时, Moderna 也在积极设立子公司以占领市场先机。

**药企经验+mRNA 技术实现共赢。**从历史情况来看, Moderna 的合作对象主要为大型药企和高等科研机构为主, 因为大药企在相应的适应症领域已经有先发经验, 结合 Moderna 的 mRNA 技术可以加快产品上市进度。

表 11: Moderna 历史合作情况

产品领域	合作伙伴	适应症	合作内容	合作时间
预防性疫苗	默沙东	传染病	这项为期三年的研究合作(有可能延长一年)的重点是开发新的基于 mRNA 的治疗方法和疫苗, 以对抗四种未公开的病毒。	2015 年 1 月
	Catalent	COVID-19	Catalent 将为 mRNA-1273 提供包装和标签, 以及储存和分发, 并支持 Moderna 的第 3 阶段临床研究。	2020 年 6 月
			宣布扩大战略合作, 在印第安纳州布卢明顿的生物制品工厂专门为制造 Moderna 新冠病毒疫苗提供一条新的高速小瓶灌装线。	2021 年 4 月
	Lonza		和 Lonza 达成为期 10 年的战略合作协议, 以便在未来更大规模地制造针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的 Moderna mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 和其他 Moderna 产品。计划于 2020 年 7 月在美国 Lonza 生产第一批 mRNA-1273。随着时间的推移, 双方计划在 Lonza 的全球工厂建立更多的生产套件, 最终允许制造每年高达 10 亿剂 mRNA-1273 的材料	2020 年 5 月
	ROVI		ROVI 将通过采购新的生产线和设备来提供小瓶灌装和包装能力, 自动目视检查和标记, 以支持从 2021 年初开始向美国以外市场供应的数亿剂候选疫苗的生产。	2020 年 7 月
	美国国立卫生研究院, CEPI		美国国立卫生研究院与摩德纳合作设计疫苗。将在美国进行 IND 启动研究和一期临床研究。该项目由 CEPI 资助	2020 年 1 月
	韩国疾病控制和预防中心, 三星生物		韩国疾控中心将与 Moderna 合作开发新冠疫苗, 并由三星生物提供生产服务。	2021 年 5 月
	Aldevron		Aldevron 将提供质粒 DNA 作为基因模板, 用于生成新冠病毒 mRNA 疫苗	2021 年 5 月
Medison Pharma	与 Moderna 合作, 在覆盖整个中东欧地区和以色列的 20 个市场将 Moderna 新冠病毒疫苗商业化		2021 年 7 月	
系统分泌和细胞表	Vertex	囊性纤维化	Moderna 与 Vertex 签订总额超 3 亿美元的研发授权协议, 合作探索使用 mRNA 疗法, 使细胞在肺部产生功能性 CFTR 蛋白来治疗囊性纤维化	2016 年 7 月

产品领域	合作伙伴	适应症	合作内容	合作时间
面治疗			这是双方进行的第二次合作，旨在通过基因编辑为囊性纤维化患者提供潜在的新疗法。	2020年9月
癌症疫苗与肿瘤免疫治疗	默沙东	癌症	双方将合作开发和商业化基于 mRNA 的新型个性化癌症疫苗。基于 mRNA 的个性化癌症疫苗特异性激活个体患者免疫系统的能力有可能与检查点抑制剂疗法产生协同作用，包括默克公司的抗 PD-1 疗法 KEYTRUDA® (pembrolizumab)	2016年7月
		KRAS 癌症	Moderna 从 2017 年开始研发 mRNA-5671。两家公司现在将在人体研究中联合开发针对 KRAS 的 mRNA 疫苗 mRNA-5671，并计划与其他免疫肿瘤疗法进行联合研究。双方将平等分享与 mRNA-5671 相关的全球净利润和成本。	2018年5月
	阿斯利康	-	是 2013 年两方合作的项目之一。双方在两个特定的免疫肿瘤学项目上进行合作，基于临床前数据及药理学，Moderna 将负责候选产品的发现和临床前开发，阿斯利康将负责早期临床开发。	2016年1月
局部再生	阿斯利康	靶向 VEGF-A 的心肌缺血症	阿斯利康已向保罗·埃利希研究所和德国联邦卫生部提交了临床试验申请 (CTA)，以启动 AZD8601 的一期临床试验。它标志着 2013 年两方合作的第一个项目向临床试验迈进。	2016年7月
	阿斯利康	心力衰竭	摩德纳将资助并负责 AZD7970 的临床前开发，包括进行良好实验室规范 (GLP) 毒理学研究。阿斯利康将负责 AZD7970 的早期临床开发，摩德纳和阿斯利康将分担后期临床开发的成本。摩德纳和阿斯利康将根据 50:50 的利润分享安排，在美国共同将 AZD7970 商业化。阿斯利康将领导美国以外地区的商业化工作	2017年11月
	Chiesi	肺动脉高压	Moderna 将领导发现工作，利用其领先的 mRNA 技术和递送平台以及 Chiesi 在肺动脉高压领域的专业知识。Chiesi 集团将领导开发和全球商业化活动，并将资助与合作相关的所有费用。Moderna 将获得 2500 万美元的预付款，并有资格获得超过 4 亿美元的开发、监管和商业里程碑，以及分层的两位数净销售额版税。	2020年9月
其他	卡罗林斯卡学院和卡罗林斯卡大学医院	-	将资助这两个机构的科学家进行新型 mRNA 疗法的临床前研究，由 Moderna 进行新的候选药物的临床试验。	2014年10月
	阿斯利康	心脏、代谢、肾脏疾病及癌症	阿斯利康将支付 2.4 亿美元的预付款。阿斯利康将在长达五年的时间内独家选择在心脏、代谢、肾脏疾病和肿瘤学中的任何靶点，用于后续 mRNA 的开发。	2013年3月
	查尔斯河	-	将合作开发十个项目，通过查尔斯河独特的 mRNA 疗法研究引擎，Moderna 将以更快的速度进行药物目标识别及临床前开发	2016年7月
	PPD	-	PPD 将在 Moderna 的临床开发工作中发挥重要作用，包括支持研究新药 (IND) 战略规划以及临床试验设计和执行	2016年1月
	亚力兄	-	亚力兄将向 Moderna 支付 1 亿美元的预付款，以使用 Moderna 的 mRNA Therapeutics 平台开发罕见疾病的 10 种治疗产品并将其商业化。	2014年1月
	哈佛医学院	-	Moderna 提供资金将在哈佛医学院设立免疫系统调节 RNA 疗法联盟 (ARTIMIS)，哈佛医学院将利用 Moderna 的 mRNA 和纳米颗粒输送技术在免疫学领域开展基础科学研究。	2019年9月

数据来源：Moderna 官网，西南证券整理

从合作的模式看，Moderna 的合作主要包括**里程碑式付款**以及**收入分成**两种模式。其中 Moderna 的职责主要是在研发层面，而临床化、商业化等后续步骤由大药企承担的较多。

**里程碑式付款**的好处在于 Moderna 承担的风险较小，于较早期就能收获资本回报。大药企的临床经验和商业化能力优势较强，跨国药企在新技术助力下发展速度可以有快速飞跃。以 2013 年 Moderna 和 AZ 的战略合作为例，AZ 支付 2.4 亿美元的预付款来获得 mRNA 技术 5 年内在心脏、代谢、肾脏以及肿瘤学中任意靶点的独家开发权。绑定式的合作关系也在企业的研发进展中起到了协同效应。

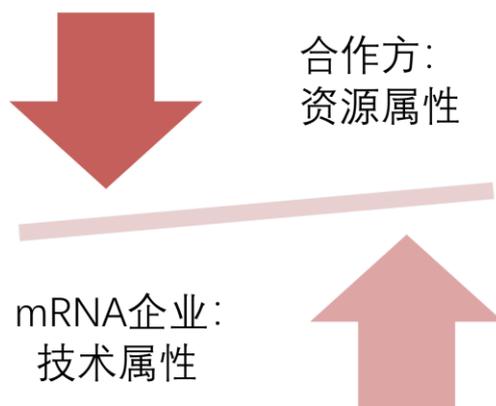
**收入分成**的好处在于可以进行**成本摊销**，参与整个产品的**生命周期**。在后期的商业化进程中吸收成熟企业的管理运营经验。以 2017 年 11 月 Moderna 与 AZ 签订的针对于心力衰竭项目，按约定利润对半分配，共同负责美国区域的营销，海外区域则由 AZ 负责。

从达成交易的主要条件和驱动因素来看，对于 mRNA 技术提供企业来说，对方的**专业化资源平台**是关键；对于合作方来说，能利用 mRNA 技术解决企业战略发展的困难是关键，不一定要最难的，需要的是最适合的。

mRNA 企业相较于成熟的药企来说，发展时间较短，在多适应症领域布局、产品放大生产以及销售渠道铺开等多个方面仍未实现自主可控，所以对于 mRNA 企业来说，药企的**资源属性**更为强烈。比如 Moderna 与全球最大的 CDMO 公司 Lonza 签订的 10 年战略协议就是看中其在全球范围内的工厂产能建设能力，最终允许每年产出 10 亿剂 mRNA 疫苗；与 Medison Pharma 合作则是看中其在中东欧、以及以色列市场的商业化能力；与 MSD 合作，研发 mRNA 疫苗与 K 药共用产生协同效应，则是看中 MSD 在 PD-1 药物中绝对的龙头地位。

大药企的战略发展一般都是致力于解决全人类的健康问题，所以对于可预见的变革性新技术的布局是必不可少的。所以大药企在选择 mRNA 企业的时候，关注的是 mRNA 企业本身的技术能力和现有布局情况。除了 mRNA 关键技术壁垒的递送系统和序列设计是每家药企的必争之地外，疾病领域的布局也是药企纳入合作考虑的因素之一。如 Moderna 和药企的合作项目多以预防性疫苗为主，而 BioNTech 在癌症治疗领域的布局则更为广泛。

图 27：mRNA 企业合作中双方的关键属性



数据来源：西南证券整理

## 3.2 国内 mRNA 企业抓住机遇，驶入发展快车道

根据医药魔方的数据显示，2021H1 全球在 mRNA 领域共有 10 家企业获得融资，中国企业有 5 家，分别为嘉晨西海、艾博生物、启辰生生物、传信生物以及斯微生物。斯微生物的融资金额最大，接近 2 亿美元。由此可见，资本市场对于 mRNA 的热度仍然在持续保持高水平。我们参考 mRNA 企业龙头 Moderna 的发展历程和成功特质，未来国内 mRNA 企业的发展方向主要有以下两方面：1) 注重资源积累与发展合作。国内最早成立的 mRNA 企业也是 2016 年的斯微生物，国内 mRNA 企业在技术实力、生产能力以及资源合作投入上与国外企业仍有较大差距，加强不同细分领域的行业合作是实现快速发展的有效方法；2) 自主可控才是生存之道。国内企业在递送系统、生产放大的核心专利上能做到完全自主的企业非常少，未来的发展重点则是努力突破专利壁垒；

表 12：2021H1 mRNA 领域融资情况

日期	公司	轮次	金额	重点疾病领域
2021.02.01	嘉晨西海	A 轮	>1 亿元	癌症、传染病
2021.04.07	艾博生物	B 轮	6 亿元	传染病、癌症
2021.05.31	启辰生生物	Pre-A+轮	数亿元	癌症、传染病
2021.06.01	传信生物	天使轮	近亿元	癌症、传染病
2021.06.01	斯微生物	-	近 2 亿美元	传染病、癌症
2021.02.08	mCureX Therapeutics	种子轮	-	传染病
2021.04.22	RNAimmune	种子轮	1000 万美元	癌症、传染病
2021.04.28	Turn Biotechnologies	-	-	年龄相关疾病
2021.05.25	Ziphys Vaccines	A 轮	2930 万欧元	传染病
2021.06.23	Strand Therapeutics	A 轮	5200 万美元	癌症

数据来源：医药魔方，西南证券整理

## 4 重点公司投资建议

### 4.1 已上市公司

#### 4.1.1 康泰生物 (300601.SZ)

**推荐逻辑：**公司是国内疫苗研发、生产与销售实力兼备的龙头之一，将持续受益于行业由低附加值 1 类疫苗向高附加值 2 类自费苗时代更迭的红利。公司现有独家四联苗、乙肝产品，“量价齐升”趋势明确；研发产品梯队丰富。

**新冠疫苗快速放量带动业绩增长，海外市场值得期待。**按季度看，公司 Q3 单季度实现收入 13.2 元(+140.7%)，归母净利润 7 亿元(+303.2%)，扣非归母净利润 6.9 亿元(+306.7%)。Q3 单季度业绩快速增长主要系新冠疫苗获得紧急使用后顺利实现销售所致，我们预计 Q3 季度，公司新冠疫苗销售超过 10 亿元，贡献超 5 亿元净利润。目前新西兰政府已经认可接种过公司新冠灭活疫苗的外籍人员入境，公司也在乌克兰、马来西亚等地区开展 III 期临床试验加强海外出口能力。从盈利能力上看，公司 2021Q3 毛利率为 84.6% (-8.3pp)，主要因为新冠疫苗产品疾控储运费用增加所致，净利率为 43.6% (+13.1pp)，系新冠产品净利率高

带动整体盈利水平上行。销售费用率为 20.53% (-19.95pp) 主要因为新冠疫苗放量，规模效应显著，管理费用率为 6.8% (-1.65pp)，财务费用率为-1.66% (-0.64pp)，基本保持稳定水平。

**传统品种受新冠影响略有下滑，13 价肺炎疫苗获批 22 年有望贡献收入。**按产品来看，前三季扣除新冠疫苗收入，主营产品收入小于 13 亿元，同比有较大幅度下滑。2021 年，公司乙肝疫苗实现再生产上市，同比收入明显高于去年同期；因此，四联苗、23 价肺炎疫苗、Hib 疫苗以及麻腮风疫苗合计收入有明显下滑，主要系新冠疫情对传统疫苗批签发和接种造成负面影响所致。新产品端，重磅产品 13 价肺炎疫苗于 2021 年 9 月获批上市，2022 年有望实现 400-500 万剂销量，成为驱动公司成长的核心品种，贡献长期业绩增量。

**22-23 年在研品种进入获批期，长期发展动力充足。**公司目前共有在研项目 30 多个，已有 13 项进入注册程序。预计未来两年有 4-5 个新品种获批。其中冻干二倍体狂犬苗作为行业金标准已经申报生产通知书，冻干水痘疫苗预计在 Q4 可以完成临床总结报告。在需求持续增长下，预计峰值利润 18 亿元左右。此外，MCV4、IPV 等疫苗均进入或完成临床 III 期阶段，重组 EV71 疫苗已经完成 II 期临床，五价轮状病毒疫苗等均已获得临床试验受理通知书，产品管线立足创新，着重解决现存未满足需求，长期发展动力充足。

**mRNA 技术布局：**公司与嘉晨西海签订合作条约，布局 mRNA 狂犬病疫苗项目。其中嘉晨西海主要负责 mRNA 疫苗的抗原选择、设计优化、递送载体和制剂的优化以及小试中试样品制备等临床前研究，康泰生物主要负责疫苗药效、毒理实验、临床试验以及后期商业化的工作。同时约定了起始费用、里程碑费用和上市后销售提成，并在大中华地区签订了排他协议。

**盈利预测与投资建议。**短期受新冠疫苗接种影响，传统疫苗业务销量略有下滑，不考虑新冠疫苗收入。预计 2021-2023 年 EPS 分别为 1.12 元、2.25 元及 3.16 元。公司传统疫苗 2022 年进入放量阶段，作为国内创新疫苗企业龙头，长期增长确定性强，维持“买入”评级。

**风险提示：**1) 公司现有收入来自三大核心产品，未来三个产品销售有低于预期风险；2) 疫苗产品研发对质量要求极高，因此在研产品有研发低于预期或研发失败风险；3) 未来部分疫苗产品如 13 价肺炎疫苗有被划归 1 类苗而导致价格大幅下降风险。

#### 4.1.2 智飞生物 (300122.SZ)

**新冠疫苗持续放量，HPV 疫苗恢复增长。**单 Q3 季度，公司实现营业收入 86.6 亿元 (+113%)，归母净利润 29.1 亿元 (+199%)，扣非归母净利润 29.2 亿元 (+200.1%)。新冠疫苗仍然贡献主要比例，目前国内已经基本完成一轮基础免疫，预计公司新冠疫苗 21Q4 以及 2022 年将以海外出口为主，目前公司已经获得乌兹别克斯坦与印尼两个国家的紧急使用 (EUA) 授权，相应的 WHO 认证工作进展顺利，预计 Q4 将取得海外订单突破。HPV 疫苗 2021H1 受新冠疫苗接种的影响已经基本消除，21Q3 呈恢复增长态势，预计全年可完成预期 1500 万支销售目标。从盈利能力来看，公司 2021Q1-3 毛利率为 54% (+14pp)，销售净利率为 38.5% (+16.1pp)，主要系新冠疫苗获批，产品盈利能力提升。从期间费用率来看，公司 21Q1-3 销售费用率为 5.61% (-1.8pp)，管理费用率为 0.92% (-0.36pp)，财务费用率为 0.09% (-0.91pp)，各项费用率处于稳定水平。

**EC+微卡结核矩阵放量在即。**公司全球首创的 EC 诊断试剂+微卡疫苗已经在全国大量省份中标，目前我国结核病防治的市场空间仍然巨大，2019 年初，教育部、卫健委发布推荐性卫生行业标准《普通高等学校传染病预防控制指南》，其中将结核病筛查作为入学新生体检的必查项目，在消灭结核的战略背景下，结核筛查已成为新生入学体检和教职员工常规体检的必查项目，虽然目前检测方式仍以结核素皮肤试验为主，但考虑其假阳性率较高，我们认为 EC 诊断试剂有望成为结核筛查主流手段。预计公司产品峰值利润将达 15 亿元，同时公司销售团队人数预计将达到 3000 人，将在医院、疾控、社区等多个渠道发挥公司销售优势，加快产品放量节奏，有望贡献新的业绩增量。

**mRNA 技术布局。**公司 2021Q1-3 研发费用为 2.4 亿元，通过多个子公司各司其职，协同打造平台型创新技术疫苗企业，智飞绿竹、智飞龙科马持续深耕细菌类、病毒类以及肺结核类产品，宜卡上市、微卡新适应症获批构建肺结核“诊断-预防-治疗”体系，2022 年正式销售，以及**认股深信生物布局 mRNA 平台技术**，15 价肺炎疫苗、冻干狂犬疫苗、四价流感疫苗均处于临床 III 期当中，未来有望继续丰富公司产品品类。

**盈利预测与投资建议。**不考虑新冠疫苗销售增量，我们预计 2021-2023 年归母净利润分别为 45 亿元、60 亿元及 74 亿元，未来三年归母净利润 CAGR 为 31%，维持“买入”评级。

**风险提示：**新冠疫苗放量不及预期，研发失败的风险，产品降价风险。

#### 4.1.3 康希诺 (6185.HK)

**推荐逻辑：**公司是创新疫苗平台型企业，将持续受益于自身创新基因带来的可持续增长。

1) 脑膜炎结合疫苗 MCV2、MCV4 预计将于 2021 年内上市，销售峰值净利润将达到 15 亿元；2) 新冠疫苗 Ad5-nCoV 已在多国紧急上市，单剂保护效力 65.28%（轻、中、重症），全球产能供不应求下业绩有望大超预期；3) 在研管线优质丰富，组分型百白破系列疫苗、PBPV 和 PCV13i 肺炎疫苗等多款重磅产品处于临床阶段，储备中长期业绩增长点。

**新冠疫苗持续放量，产能释放略低预期。**公司单 Q3 季度收入为 10.2 亿元，主要系公司上游工厂更换原材料，产能释放略低预期导致国内供应略有下降，但海外订单占比有所提升。目前上游工厂已经恢复正常，预计 Q4 季度随公司上海基地正式投产后，全年产能达到 5 亿剂，可保证产品生产稳定。从盈利能力上看，公司 2021Q1-3 毛利率为 66.1%（环比-1.2pp），净利率为 43.2%（环比-2.23pp），主要因为有部分生产批次报废所致，但仍维持在较高水平。销售费用率为 2.1%（环比+0.4pp），管理费用率为 4.6%（环比+0.47pp），财务费用率为-1.98%（环比-0.31pp），保持稳定水平。

**加强针及吸入剂型有望持续贡献业绩。**截至 2021 年 10 月国内疫苗接种量已超过 22.5 亿剂，基本完成了第一轮基础免疫，目前国务院联防联控机制已经启动了优先重点人群的加强针接种工作，按照 6 个月的接种期限推算，预计重点人群将于 2021Q4-2022Q1 迎来加强针接种高峰。1) 公司的腺病毒载体肌注疫苗已被纳入加强针的同源接种方案，采用两针灭活+一针腺病毒疫苗方案产生的抗体水平升高约 78 倍，加强免疫效果优异。2) 公司吸入剂型因可以引起三重免疫反应加强针数据同样较好，两针灭活+一针吸入方案的中和抗体水平提升 250-300 倍。同时公司正在积极申请 WHO 的 EUL 认证以及吸入剂型的国内紧急使用，公司有望凭借接种剂次和吸入剂型优势拓展国内外订单。

**MCV4+MCV2 形成产品组合拳，在研管线进展顺利。**公司 MCV2 已于 2021M9 获批签发，MCV4 预计将于年底内获批。对比多糖疫苗，结合疫苗可以更好诱导 2 岁以下儿童的免

疫应答，在 MCV2 的 III 期试验中，公司产品于 3 月龄组中显示出更好的安全性，于 6-11 月以及 12-23 月年龄组中，A 群表现出更好免疫原性。公司 MCV 产品凭借辉瑞销售团队+自主销售的模式，预计明年在新生儿市场市占率可达 10%，对应约 10 亿元收入体量。同时，公司凭借新冠疫苗获得的大量现金流对研发投入持续加码，21Q3 研发投入 1.1 亿元(+58.2%)，公司在研管线重点布局重磅品种，如 13 价肺炎疫苗处于临床 III 期阶段，PBPV 疫苗处于 I a 期等均进展顺利，未来有望丰富公司产品品类。

**mRNA 技术布局：**公司于 2020 年 5 月与加拿大 Precision NanoSystems (PNI) 联合宣布利用 PNI 公司的 mRNA 技术平台开发 mRNA-LNP 疫苗。由 PNI 负责疫苗研发，康希诺负责临床前测试、临床试验以及后期商业化。公司有权在亚洲（除日本外）地区将该产品商业化。

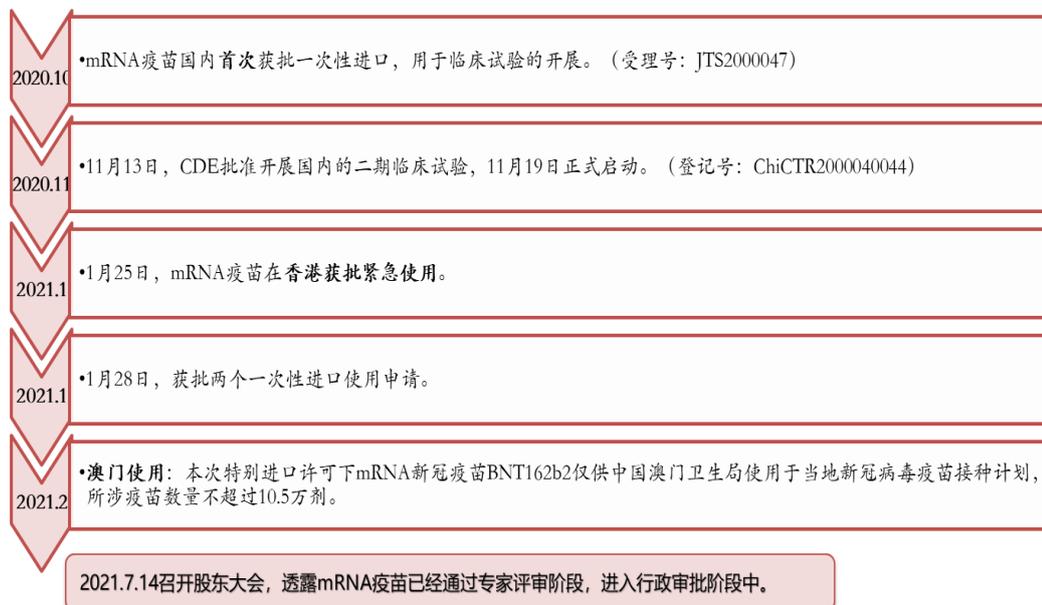
**盈利预测与投资建议。**公司 Q3 季度产能释放不及预期，结合公司股权激励指引，预计 2021-2023 年归母净利润分别为 9.93 元、21.92 元、23.39 元。仍看好公司的多技术创新平台持续发力，长期发展确定性强，维持“买入”评级。

**风险提示：**新产品上市销售有低于预期风险；研发低于预期或研发失败风险；新冠疫苗未来大幅降价的风险。

#### 4.1.4 复星医药 (600196.SH)

**mRNA 疫苗复必泰有望于国内获批贡献业绩。**公司于 2020 年 3 月与辉瑞/BioNTech 签订协议合作开发 mRNA 新冠疫苗项目，目前该项目已经通过国内 CDE 的专家审评阶段，进入行政审批阶段。2021H1 在港澳地区纳入政府接种计划当中，实现收入 5 亿余元。

图 28：复星医药 mRNA 疫苗国内审批进度



数据来源：公司公告，医药魔方，西南证券整理

### 4.1.5 沃森生物 (300142.SZ)

ARCoV 有望成为国内首个获批 mRNA 疫苗，贡献业绩增量。公司于 2020 年 5 月 11 日与艾博生物合作研发国产 mRNA 疫苗 ARCoV，目前合作项目已经进入三期临床试验当中，艾博生物目前已经完成超 7 亿美元的 C 轮融资，加速 mRNA 平台在多个疫苗和治疗领域的布局。公司通过自有的临床阶段、商业化阶段的累积经验以及艾博生物的 mRNA 技术平台，可以发挥协同作用助力产品上市，ARCoV 的优势在于储存条件为 2-8 摄氏度，对比 BioNTech 的 -70 摄氏度以及 Moderna 的 -20 摄氏度，运输储存较为容易。

## 4.2 未上市公司

### 4.2.1 艾博生物

艾博生物于 2019 年 1 月成立，创始人英博曾在 Moderna 从事 mRNA 疫苗研发工作，专注于 mRNA 疫苗研发、分子设计和递送系统等多个技术领域。

表 13：艾博生物创始人简介

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
英博	创始人兼 CEO	复旦大学生物学系学士、神经生物学博士，波士顿东北大学药剂学博士	1.曾在 Moderna 担任高级科学家及项目负责人，负责公司整个肿瘤免疫方面制剂团队的搭建，并率领团队研发基于 mRNA 的免疫疗法药物 2.Trucode Gene Repair 公司创始团队成员，负责制剂开发，CMC 及 GMP 生产"	小核酸，信使核糖核酸及基因编辑类药物

数据来源：爱企查，西南证券整理

2021 年 7 月 21 日艾博生物、沃森生物和军科院联合研发的 ARCoVax mRNA 疫苗已经在国内进入 III 期临床试验中，与泰格医药合作的海外多中心临床 III 期试验也在积极推进当中，包含墨西哥、哥伦比亚和巴基斯坦等地。2021 年 11 月 10 日，公司的 mRNA 疫苗已经在国内获批了作为两针灭活疫苗加强免疫的 III b 期临床试验。目前数据显示该疫苗可在 2-8°C 下保存至少 6 个月，常温环境下也能储存 7 日。同时艾博生物对于 Beta 和 Delta 变异株的 mRNA 疫苗也处于临床前阶段，公司已于 2021 年 7 月初宣布建成了中国首个符合 GMP 标准的 mRNA 疫苗生产基地。

目前艾博生物累计完成了 7.5 亿元融资，分别是 2020 年 11 月的 1.5 亿 A 轮融资，以及 2021 年 4 月的 6 亿元 B 轮融资。

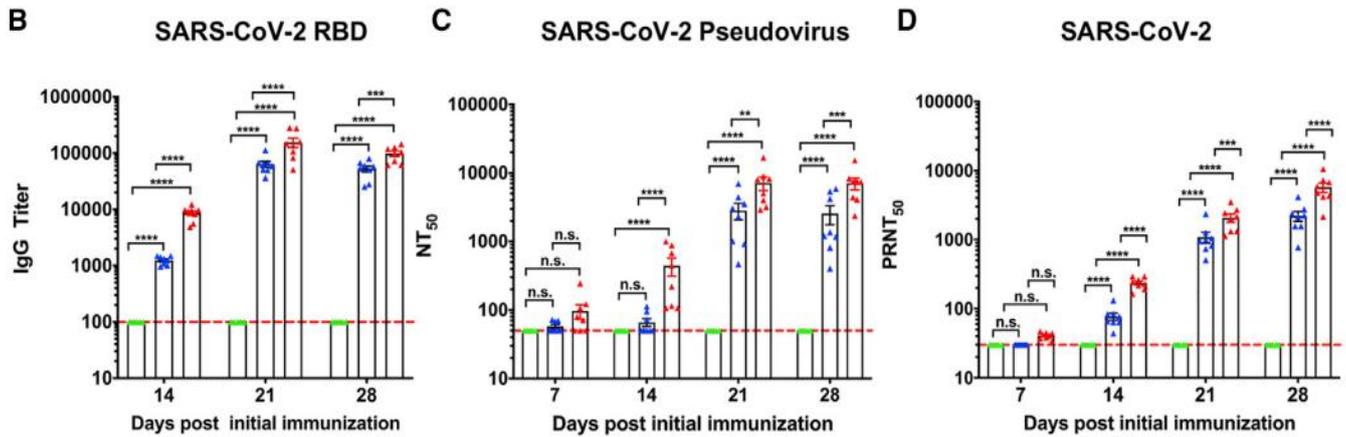
表 14：艾博生物融资情况

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-08-19	C 轮	7 亿美元	淡马锡、景顺发展市场基金、正心谷资本、高瓴创投、云锋基金等
2	2021-04-08	B 轮	6 亿元	人保资本、高瓴创投、国投创业等 8 家
3	2020-10-26	A 轮	1.5 亿元	国投创业、成都康华生物、高瓴创投
4	2020-07-07	Pre-A 轮	-	宁波迅铭、聚明创投
5	2020-02-26	天使轮	-	泰福资本

数据来源：爱企查，西南证券整理

公司的新冠疫苗的最终库存显示平均粒径为 88.85nm, 包封率超过 95%。在小鼠试验中, ARCoV 已经显示出较好抗体诱导水平, 具有广泛的中和能力。

图 29: 艾博生物新冠疫苗有效性数据



数据来源: A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19, 西南证券整理

#### 4.2.2 斯微生物

斯微生物成立于 2016 年, 创始人美国海归李航文博士, 公司的递送系统采用的是 LPP 纳米递送平台, 对比 LNP 相比具有更好的包载、保护 mRNA 的效果, LPP 平台优异的树突状细胞靶向性可以更好地通过抗原呈递激活 T 细胞的免疫反应。

表 15: 斯微生物创始人简介

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
李航文	创始人兼 CEO	美国德州大学肿瘤生物学博士	在美国罗斯维尔癌症中心和上海同济大学附属东方医院担任助理教授、转化医学平台专家。14 年癌症及免疫治疗的研究经历, 并具有在美国临床部门工作经历, 曾先后在美国癌症医院及肿瘤细胞免疫治疗中心工作	RNA 治疗、癌症治疗和肿瘤免疫治疗领域拥有 16 年的研究经历
唐定国	联合创始人	武汉大学医学院硕士, 美国 Wayne State University 博士, 英国 UCL 博士后	2011 年起担任同济大学附属东方医院转化医学中心肿瘤干细胞研究所所长, 同济大学教授。美国 NIH 有关干细胞和癌干细胞研究专项评审委员会常委。美国德州大学安德森肿瘤中心, 先后任助理教授、副教授、教授, 2016 年 6 月起转任美国 Roswell Park Cancer Institute 药理学和治疗学系, 教授/系主任。	细胞衰老/生存/死亡调节、肿瘤干细胞及微小核酸干预 miRNA
沈海法	联合创始人	博士	在美国休斯顿卫理公会医院纳米医学系担任正教授以及 8 年工业界的经验	纳米递送

数据来源: 爱企查, 公开资料, 西南证券整理

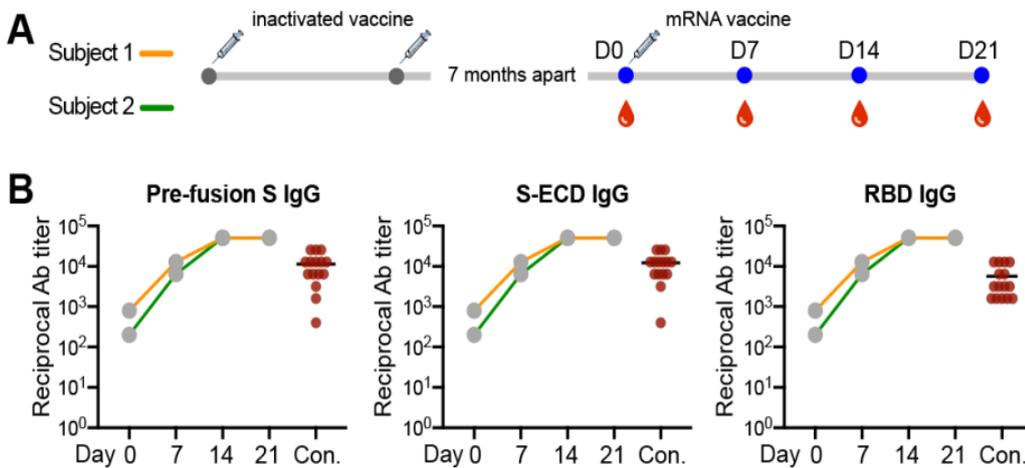
目前公司已经完成 B 轮融资 2 亿美元, 累计融资额超 16 亿元, 是目前国内融资金额最多的 mRNA 企业之一。

**表 16：斯微生物融资情况**

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-06-03	B 轮	2 亿美元	红杉中国、景林投资、药明康德等 17 家企业
2	2021-03-30	战略投资	-	知中投资、嘉兴领承股权投资
3	2020-06-16	战略投资	3.51 亿元	西藏药业
4	2020-02-05	A+轮	0.3 亿元	君实生物、嘉兴领承股权投资
5	2019-07-01	A 轮	1 亿元	张江火炬创投等 5 家
6	2018-06-06	Pre-A 轮	-	龙磐投资、朴弘资本
7	2017-04-09	天使轮	-	北京华瑞健生

数据来源：爱企查，西南证券整理

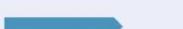
2020 年 6 月，西藏药业根据新冠疫苗、结合疫苗及流感疫苗的研发进展，将分阶段向斯微生物投资 3.51 亿元，获得上述疫苗的全球独家开发、生产、使用及商业化授权。按照协议，西藏药业将根据注册里程碑分阶段向斯微生物支付款项，同时承担临床费用。目前公司的新冠疫苗已经完成临床 I 试验。根据 Lin 等人在 medRxiv 上发表的文章显示，斯微生物的 mRNA 疫苗作为两剂灭活疫苗的加强针显示的安全性良好，且诱导抗体水平较好。

**图 30：斯微生物 mRNA 疫苗作为灭活苗加强针可以引起较好的免疫反应**


数据来源：Heterologous vaccination strategy for containing COVID-19 pandemic, 西南证券整理

公司目前在研管线的治疗领域包括肿瘤免疫、传染病预防以及 mRNA 诱导干细胞等。目前已经布局了 9 个临床项目，未来发展可期。

**图 31：斯微生物研发管线**

治疗领域	研发产品	概念验证	临床申报	期临床
传染病预防	新冠病毒疫苗			2020
	结核疫苗			2021
	流感疫苗			2022
肿瘤免疫学	个性化肿瘤疫苗			2020
	瘤内注射mRNA药物			2021
	急性髓系白血病AML疫苗			2022
	KRAS肿瘤疫苗			2023
	EBV疫苗			2023
	HPV疫苗			2023

数据来源：斯微生物官网，西南证券整理

### 4.2.3 深信生物

深信生物成立于 2019 年 11 月，创始人李林鲜博士是 Moderna 创始人之一 Robert Langer 教授的学生。李博士曾入选《麻省理工科技评论》2017 年度科技创新 35 人。

**表 17：深信生物创始人简介**

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
李林鲜	创始人	德国海德堡大学博士， 美国麻省理工大学生 物材料博士	瑞典卡罗林斯卡医学院助理教授，研发管线布局罕见病、肿瘤治疗性疫苗、肿瘤免疫治疗增强剂、感染性疾病预防疫苗四大方向， 师从 Moderna 创始人	mRNA, LNP 递送技术

数据来源：爱企查，公开资料，西南证券整理

在 LNP 制备领域具有深入研究。公司在 mRNA 特别是 LNP 递送技术领域搭建了行业领先的技术平台。公开信息显示，深信生物入选了《麻省理工科技评论》2020 年度“50 家聪明公司”（50 Smartest Companies, TR50），与国际 mRNA 药物研发巨头在研发方法、递送路径等方面保持同步水平。智飞生物于 2020 年 12 月以 3500 万元认购深信生物 10% 的股权，布局 mRNA 技术。

**表 18：深信生物融资情况**

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-04-15	A 轮	1 亿元	中科创星、智飞生物等 6 家
2	2020-12-25	Pre-A 轮	-	智飞生物
3	2020-10-22	天使轮	-	中科创星、智飞生物等 6 家

数据来源：爱企查，西南证券整理

在治疗领域方面，公司主要布局了感染性疾病预防疫苗、罕见病、肿瘤治疗性疫苗以及肿瘤免疫治疗增强剂四大方向的产品管线。目前深信生物已经拥有 3500 平米研发空间以及 2500 平米的中试车间，公司已经构建了 5000 个 LNP 库，用于筛选不同治疗场景的 LNP 载体。

#### 4.2.4 丽凡达生物

丽凡达生物成立于2019年6月，创始人彭育才拥有20年生物制药研发经验，曾任美国Biogen公司高级科学家。

表 19：丽凡达生物创始人简介

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
彭育才	董事长兼总经理	-	曾经在丽珠单抗担任研发副总裁	mRNA 基因制药平台多线推进传染病疫苗、癌症疫苗、蛋白补充治疗等一系列创新型生物药的研发及生产

数据来源：爱企查，公开资料，西南证券整理

公司于2021年5月被艾美疫苗收购，控股50.2%。公司的主要治疗领域包括传染病疫苗、肿瘤疫苗、罕见病、及其他蛋白缺陷类疾病。公司的mRNA疫苗预计将于2022Q1进入到II期临床试验。除了新冠疫苗之外，公司还布局了狂犬病疫苗以及RSV疫苗。公司在艾美疫苗的平台加持下，有望实现快速发展。

表 20：丽凡达生物融资情况

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-06-10	被收购	-	艾美疫苗
2	2020-01-23	-	-	横琴金投、康橙投资、天优投资、丽珠集团

数据来源：爱企查，西南证券整理

图 32：艾美疫苗研发管线



数据来源：艾美疫苗招股说明书，西南证券整理

## 4.2.5 嘉晨西海

嘉晨西海成立于2019年，创始人王子豪博士在国外药企任职长达11年，参与过多种疫苗的开发工作，7年专注于mRNA技术平台的工艺开发。

表 21：嘉晨西海创始人简介

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
王子豪	创始人兼 CEO	霍普金斯大学博士	1、曾就职于国外大型药企达11年，期间直接参与过四价流感、艾滋病、狂犬、呼吸道合胞病毒、人巨细胞病毒等疫苗的 CMC 开发 2、7年专注于 mRNA 技术平台的工艺开发，直接参与了 mRNA 技术平台在多个病毒传染病领域的有效性/安全性验证和临床开发	mRNA 的设计与合成、递送系统、制剂

数据来源：爱企查，公开资料，西南证券整理

公司基于自复制 mRNA 核心平台技术处于国际领先水平，可应用于包括肿瘤治疗药物、个性化肿瘤疫苗、传染病疫苗、罕见病治疗、医学美容等领域，目前在几个应用方向上的产品研发进展顺利，部分产品已经进入临床申报阶段。

表 22：嘉晨西海融资情况

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-01-18	A 轮	1 亿元	华创资本、凯风创投、浙商创投
2	2019-12-13	天使轮	-	雅惠精准医疗基金、凯风创投

数据来源：爱企查，西南证券整理

公司目前已经与四家医药企业签署了合作协议，2020年6月与欧林生物合作研发 mRNA 新冠疫苗，今年7月以来与天境生物、康泰生物、君实生物分别签署协议进行 mRNA 药物、疫苗的研发。公司的优势在于在核酸部分具有毒株选择和抗原结构选择/优化方面的后发优势，在递送载体方面具有安全性/耐受度方面的优势。

图 33：嘉晨西海技术优势



数据来源：公司官网，西南证券整理

#### 4.2.6 蓝鹊生物

蓝鹊生物成立于 2019 年 4 月，专注于 mRNA 药物的早期创新研究，创始人为林金钟，复旦大学生命科学院博士生导师。

表 23：蓝鹊生物创始人简介

姓名	职位	学历	工作经历	研究领域
林金钟	联合创始人	中国科学院生物物理研究所博士	复旦大学生命科学学院，教授、研究员、博士生导师，复旦大学附属中山医院研究员，2011 至 2016 年在美国耶鲁大学从事科学研究，师从 2009 年诺贝尔化学奖获得者 Thomas Steitz 教授。2015 至 2016 年任美国霍华德休斯研究所 Research Specialist	mRNA
徐颖洁	联合创始人	博士	上海交通大学基础医学院，教授、研究员、博士生导师	mRNA 癌症治疗新方法
俞航	联合创始人兼 CEO	浙江大学学士、佛罗里达州立大学人工智能硕士、佐治亚州立大学 MBA	2011 年于休斯顿创立生物试剂公司 Apexbio Technology，任董事长至今。	

数据来源：爱企查，公开资料，西南证券整理

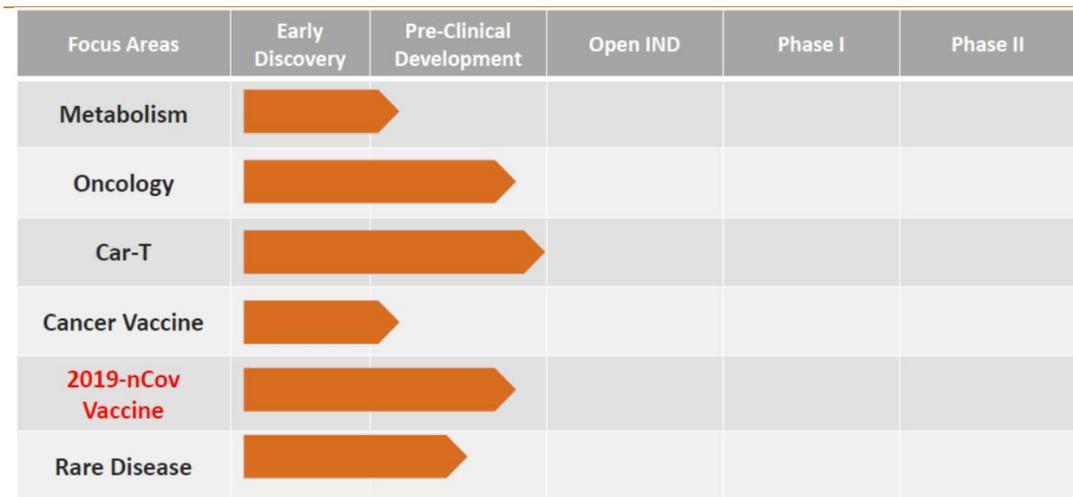
表 24：蓝鹊生物融资情况

序号	发布日期	融资轮次	融资金额	投资方
1	2021-03-29	天使轮	-	胜辉景晨等 3 家

数据来源：爱企查，西南证券整理

公司团队开发了一步式自动 mRNA 药物开发 RNApeutics 平台，该平台利用了公司生产的 mRNA 核心原料进行筛选和优化。RNApeutics 平台保证了 mRNA 药物开发每一生产链都只需极低的成本。公司有潜力扩大生产规模，并确保生产的 mRNA 质量达到临床前和临床研究的 GMP 级别。

图 34：蓝鹊生物在研管线



数据来源：公司官网，西南证券整理

## 5 风险提示

mRNA 技术研发失败的风险；

市场竞争加剧的风险；

产能限制风险。

## 分析师承诺

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并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，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获取任何形式的补偿。

## 投资评级说明

公司评级	买入：未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 20%以上
	持有：未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 10%与 20%之间
	中性：未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-10%与 10%之间
	回避：未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在-20%与-10%之间
	卖出：未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上
	跟随大市：未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间
	弱于大市：未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数-5%以下

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于 2017 年 7 月 1 日起正式实施，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路 166 号中国保险大厦 20 楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区南礼士路 66 号建威大厦 1501-1502

邮编：100045

### 重庆

地址：重庆市江北区桥北苑 8 号西南证券大厦 3 楼

邮编：400023

### 深圳

地址：深圳市福田区深南大道 6023 号创建大厦 4 楼

邮编：518040

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfy@swsc.com.cn
	黄滢	销售经理	18818215593	18818215593	hying@swsc.com.cn
	蒋俊洲	销售经理	18516516105	18516516105	jiangjz@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	陈慧琳	销售经理	18523487775	18523487775	chhl@swsc.com.cn
	王昕宇	销售经理	17751018376	17751018376	wangxy@swsc.com.cn
	黄青	销售经理	17521028523	17521028523	hq1@swsc.com.cn
北京	李杨	地区销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	地区销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	陈含月	销售经理	13021201616	13021201616	chhy@swsc.com.cn
	王兴	销售经理	13167383522	13167383522	wxing@swsc.com.cn
	来趣儿	销售经理	15609289380	15609289380	lqe@swsc.com.cn
广深	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	郑龔	销售经理	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	xyy@swsc.com.cn