

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	56	增持

资料来源: 万得, 中银证券

以2021年11月16日当地货币收市价为标准

新冠疫情持续, 加强针与高效疫苗需求提升

2021年 mRNA 疫苗技术分析深度报告之二

新冠疫情已持续将近两年, 人们以前所未有的速度研发出疫苗、药品, 但是期间病毒不断变异升级, 削弱疫苗的效力, 甚至顽强地挺过第一轮疫苗的有效保护期。本报告回顾了 mRNA 疫苗截止目前在疫情中的表现, 并对其未来的发展进行前瞻性分析。

支撑评级的要点

- **病毒变异削弱疫苗效力, 表达目标影响疫苗表现。**随着全球范围的感染人数的增加, 变异加快, 并且出现了不少具有威胁的变异株。现有疫苗面对变异株时, 均出现了不同程度的效力削弱。以不同抗原设计的疫苗面对变异表现不同。选择特定的不易变异的片段能够显著提升疫苗抵抗变异株的能力, 例如选择 S 蛋白/RBD 片段而非完整病毒。
- **mRNA 疫苗高效性经真实世界验证。**mRNA 疫苗在临床试验中展现了高达约 95% 的保护率。在真实世界中, 相较于其他技术路线疫苗, mRNA 疫苗的高效性得到了验证。在多个不同地区开展的研究同时也检验了 mRNA 疫苗面对变异株时的表现, 虽然效力确有下降, 但结果仍旧理想, 且具有横向比较优势。
- **加强针需求确定性提升。**新冠疫苗的效力随着时间逐步衰弱, 叠加变异株的冲击, 第一轮主要免疫程序提供的防护无法长久维持。已有研究显示主要免疫程序仅能提供约 6 个月的保护。以国内的接种情况推算, 已有部分人群符合这一要求, 2022 年年初至 5 月, 我国将迎来加强针需求的高峰。
- **海外加强针初显成效, 高效疫苗需求提升。**国内加强针尚未广泛开展, 海外部分地区显示加强针能够有效抑制新冠疫情的二次爆发。同时, 多个试验显示 mRNA 疫苗作为加强针能够诱导高水平的中和抗体滴度, 因此有望提供更高效的防护以及更持久的保护周期。
- **核心技术成本占比高, 整体利润率可观。**mRNA 疫苗生产成本主要集中于具有高技术壁垒的原料及设备, 例如: 加帽反应物、假核苷酸、定制化脂质、TFF 微流控设备等。以 Moderna 业绩推算, 目前 mRNA 疫苗整体利润率约 90%。

重点推荐

- 在国内新冠疫情中, 加强针市场是仅剩的最大的未摘果实, 因此, 我们推荐进展最快的沃森生物, 公司 mRNA 新冠疫苗已进入临床 III 期并获批进行加强针相关的临床 IIIb 期试验。同时, 我们也建议关注与国际 mRNA 疫苗龙头紧密合作的复星医药, 以及本土的 mRNA 疫苗企业斯微生物、嘉晨西海、深信生物。

评级面临的主要风险

- 研发进展不及预期、上市审批进度不及预期、销售不及预期。

相关研究报告

《mRNA 疫苗开启疫苗行业新时代》20210705

《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
新冠疫苗：左右新冠疫情的武器.....	5
新冠病毒变异逐渐削弱现有疫苗有效保护率.....	6
变异定义及作用原理.....	6
刺突蛋白与 RBD：新冠疫苗的优秀靶点.....	8
S 蛋白：新冠病毒入侵武器，大范围搜寻半径及灵活性给予强传染性.....	8
S 蛋白：变异特征.....	9
常见变异株.....	10
MRNA 新冠疫苗真实世界数据解析：高保护率应证.....	13
III 期临床数据展现优秀的有效性.....	13
真实世界数据应证 MRNA 疫苗高保护率，仍能有效应对变异株.....	16
MRNA 新冠疫苗加强针 - 三个问题.....	22
我们需不需要加强针？.....	22
什么时间节点？.....	25
如何打？.....	27
有关国内加强针.....	31
MRNA 疫苗生产要素：核心技术成本占比高，整体利润率可观.....	33
核心技术构成主要成本.....	33
现有 MRNA 疫苗毛利率约 90%.....	33
投资策略：疫情反复，疫苗到期，短期内加强针需求紧急，重点关注进展较快的高质量疫苗.....	34
沃森生物.....	35

图表目录

图表 1: 固有免疫和获得性免疫系统.....	6
图表 2: S 蛋白结构.....	8
图表 3: 铰链结构可能扩大 RBD 活动范围并增强受体结合稳定性.....	9
图表 4: S 蛋白氨基酸链编码区域对应结构.....	9
图表 5: S 蛋白变异发生区域频率.....	10
图表 6: Delta 变异株在报告病例中的占比.....	12
图表 7: BNT162b2 有效保护率 III 期临床数据.....	13
图表 8: mRNA-1273 对 18 岁以上人群有效保护率 III 期临床数据.....	14
图表 9: mRNA-1273 对 65 岁及以上人群有效保护率 III 期临床数据.....	14
图表 10: mRNA-1273 对 65 岁及以上人群有效保护率 III 期临床数据.....	15
图表 11: mRNA 疫苗与灭活疫苗有效保护率对比.....	15
图表 12: BNT162b2 与 mRNA1273 对 64 岁以上人群有效保护率.....	16
图表 13: BNT162b2 以色列真实世界保护率 (按接种后时间段).....	17
图表 14: BNT162b2 以色列真实世界保护率趋势.....	17
图表 15: BNT162b2 卡塔尔真实世界保护率.....	19
图表 16: mRNA-1273 卡塔尔真实世界保护率.....	20
图表 17: BNT162b2/ChAdOx1 英格兰真实世界保护率.....	20
图表 18: Moderna 在研 3 项 mRNA1273 加强针方案提升针对原型病毒中和抗体滴度.....	21
图表 19: 主流疫苗诱导的中和抗体滴度对比.....	22
图表 20: WHO SAGE 会议重点提及灭活新冠疫苗.....	23
图表 21: 科兴 CoronaVac 对假病毒变异株表现.....	23
图表 22: 以色列疫苗接种情况及单日新增新冠病例数.....	24
图表 23: 卡塔尔-BNT162b2 感染保护率下降.....	25
图表 24: 美国-BNT162b2 感染保护率下降.....	26
图表 25: 中国疫苗接种数量.....	27
图表 26: 美国 CDC 对接种强生疫苗的人群作出加强针指引.....	28
图表 27: Moderna 在研 3 项 mRNA1273 加强针方案提升针对原型病毒中和抗体滴度.....	28
图表 28: Moderna 第一代 mRNA1273 加强针方案提升针对各病毒中和抗体滴度...29	29
图表 29: BioNTech BNT162b2 加强针方案提升针对各病毒变异株中和抗体滴度...30	30
图表 30: BioNTech BNT162b2 加强针方案提升针对各病毒变异株中和抗体滴度...31	31
图表 31: 国内 2021 年 10 月疫情: 单日本土新增新冠病例数及境外输入病例数..32	32
图表 32: 新冠病毒中和抗体半衰期.....	32

股价表现.....	35
投资摘要.....	35
图表 33: 沃森生物 2020/2021 年 1-9 月产品批签发量.....	36
图表 34: 2021Q3 沃森生物研发管线.....	36
图表 35: mRNA 疫苗加强针临床 IIIb 期实验获批.....	37
图表 36: BNT162b1 中和抗体诱导情况.....	37
图表 37: 墨西哥疫苗接种情况及单日新增病例数.....	38
图表 38: 印度尼西亚疫苗接种情况及单日新增病例数.....	39
图表 39: 尼泊尔疫苗接种情况及单日新增病例数.....	39
损益表 (人民币 百万).....	41
资产负债表 (人民币 百万).....	41
现金流量表 (人民币 百万).....	41
主要比率.....	41

前言

新冠疫苗：左右新冠疫情的武器

距离 2020 年初新冠爆发已经过去将近两年。全世界人民的生活因为这场突如其来的疫情发生了巨大的变化。大量员工失业，企业破产，奥运延期，各国医疗资源空前紧张，国际交流受到严重阻碍，同时最直接的是已经造成超过 500 万人因此离开这个世界。然而，新冠病毒并没有停歇的意思，国际疫情愈发恶化。

在这样的形势下，疫苗成为了左右疫情的重要武器。国药、科兴的灭活疫苗，强生、阿斯利康的病毒载体疫苗，辉瑞/BioNTech、Moderna 的 mRNA 疫苗等等陆续获批 EUA，显著降低了病毒传播的速度，让我们似乎重新看到回归正常生活的曙光。然而新冠病毒也十分坚韧，不断地变异进化，逃脱现有疫苗激活的特异免疫。尤其是现在，第一轮接种的疫苗有效保护期接近结束时，新冠病毒和变异株愈发猖狂地进攻刚刚建立起来的免疫屏障，导致全球疫情再度恶化。

未来新冠病毒会如何变异？疫苗到底能不能成为带领我们走出疫情泥潭的定海神针？什么样的疫苗，如何接种？大量的不确定性使疫情未来的走势扑朔迷离。对于投资者来说，未来新冠疫苗是否还有需求？何时出现需求？不同技术路线是否会决定最终疫苗的结局？在大量亦真亦假的信息中，我们尝试整理总结真实且有价值的信息，以科学为基础进行分析解读，在这篇报告中展现给各位读者。

本系列报告中的上一篇中，我们预测了新冠疫苗的需求曲线，加强针的必要性以及接种时点，目前大部分已经得到了事实验证。我们希望能够通过真实准确的数据，对未来进行有论证过程的推导。推导完全建立于科学原理之上，因此无法避免受到人为因素的干扰，因此最终事实可能与预测结果有误差，读者须注意此处存在的风险并自行判断。

目前为止，mRNA 疫苗仍旧是表现最优异的疫苗之一，但受 6 个月保护期临近到期的影响，海外疫情出现反复。以色列已率先开展加强针的施打，并且已经有效控制住重新蔓延的疫情。由此可见，在全球疫情得到全面控制前，加强针将继续扮演重要的角色。多个欧洲国家已表示会开展加强针接种。美国 CDC 和 FDA 也批准了 mix-and-match 的同源/异源加强针接种方案。

国内第二轮疫苗（加强针）接种已然开始，预计本轮疫苗需求将持续至 2022 年 3-5 月份。按照全民接种的假设，本轮疫苗需求约 10 亿剂。海外疫情持续蔓延，当发达国家已经开始接种加强针时，大量发展中国家及第三世界国家还未能满足第一轮基本的疫苗覆盖。因此，全球市场仍旧有明显的未满足需求缺口。而疫情的控制依赖于全球范围的控制，否则将不断面临外来输入的风险。

针对新冠病毒的 2 种口服特效药提振了市场对经济复苏的预期。疫苗+药物的组合使我们不再那么惧怕病毒。但是，药物的出现并不会对疫苗需求造成冲击。原因在于疫苗的职责在于预防病毒感染，而药物则负责病毒感染后的治疗。两者职责不同，用途不同，并不是替代品关系，因此药物出现并不对疫苗的基本面需求造成影响。同时，药物也不对病毒传播或变异有抑制作用。

希望在不久的将来，我们能够依靠疫苗+药物的闭环打击，战胜新冠病毒，恢复正常的生活。

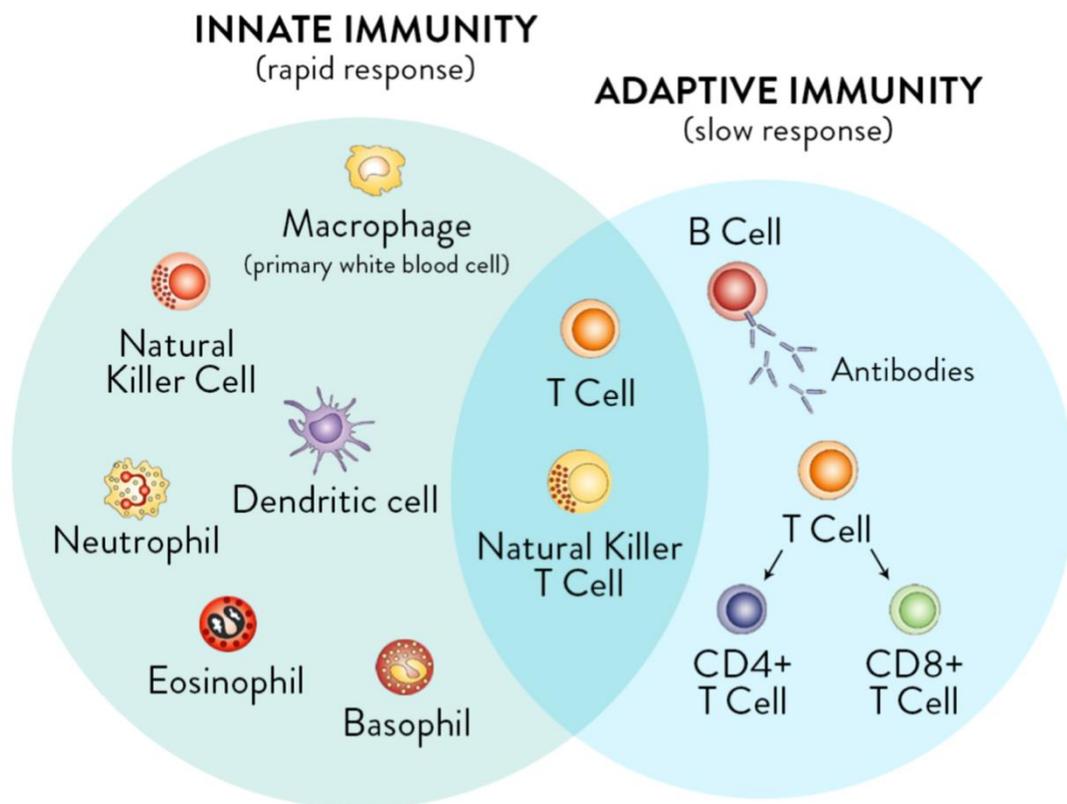
新冠病毒变异逐渐削弱现有疫苗有效保护率

变异定义及作用原理

病毒变异指的是部分病毒的遗传信息发生了改变。病毒在感染其他细胞后，将自身的遗传信息（DNA 或 RNA）注入宿主细胞内，并开始分裂增殖。在分裂增殖的过程中，遗传信息可能会发生随机的“笔误”，导致新的病毒携带了有所不同的遗传信息，这一过程被称为变异。由于变异是随机的，因此有些变异可能会使病毒更易被降解、有些可能会降低传染性，有一些则相反，可能会增强病毒的毒性、传染性。病毒复制频次越高，出现变异的次数也越高。变异次数越高，则发生加强病毒传染性、毒性等危害的变异就有更大可能出现。因此，当病毒流行程度越来越高，出现难缠的变异株的可能性就越大。

系列报告中上一篇介绍了人体免疫系统和疫苗工作的一般性原理。人体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，待首次感染人体产生免疫记忆后，二次感染时特异免疫将能够快速启动清除感染源，此时获得性免疫杀伤效率高于固有免疫。疫苗的作用便是激活获得性免疫，在去除毒性的前提下使人体免疫系统能够形成特异性的免疫记忆。

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

根据上述介绍，疫苗激活的获得性免疫是特异性的，当病毒抗原发生变化时，人体的免疫记忆和变异病毒的匹配度下降，可能导致免疫系统无法识别变异病毒。因此疫苗应对变异病毒的有效率便会下降。随着病毒变异，任何疫苗种类均会出现类似的免疫逃逸情况，但不同技术路线、不同变异株免疫逃逸的程度有所不同。

在本次新冠疫情中，第一代的原型病毒已逐渐被众多变异株所取代，这也对已上市甚至处于临床阶段的新冠疫苗带来了不小挑战。2021年中 CureVac 发布的临床数据显示，公司 mRNA 疫苗临床实验中，所有感染者中只有 1% 感染的是第一代原型病毒。同时公司也将临床失败的主要原因归结于变异株的大肆流行，使得原本针对第一代病毒研制的疫苗有效率大幅下降。

根据 WHO 的信息，各主流疫苗的保护率如下：牛津/阿斯利康 AZD1222 对有症状感染保护率 63.09%；强生的 Ad26.CoV2.S 有症状感染保护率 66.9%，重症保护率为 85.4%，住院保护率为 93.1%；摩德纳 Moderna 保护率为 94.1%；BioNTech 的 BNT162b2 有症状感染保护率为 95%；科兴新冠疫苗有症状感染保护率为 51%，重症保护率为 100%；国药新冠疫苗有症状感染保护率为 79%。

刺突蛋白与 RBD：新冠疫苗的优秀靶点

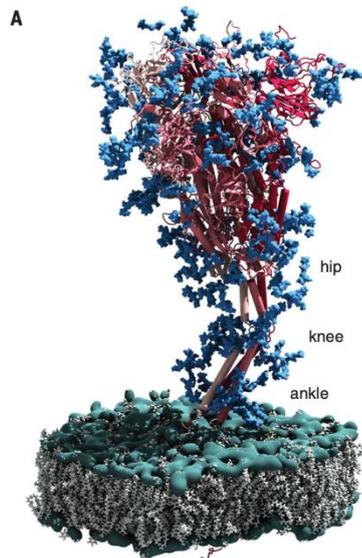
新型冠状病毒（SARS-CoV-2）是一种正向单链的 RNA 病毒。与其他病毒相似，新冠病毒拥有蛋白外壳和被包裹于中央的遗传物质内核。新闻中，我们常常听到某重组蛋白疫苗或核酸疫苗采用了全长 S 蛋白或 RBD 作为疫苗表达的目标，在此部分，我们简单介绍了 S 蛋白与 RBD 的特征以及作用，同时尝试分析不同的选择可能对疫苗产生的影响。

S 蛋白：新冠病毒入侵武器，大范围搜寻半径及灵活性给予强传染性

新冠病毒的感染路径依赖于刺突蛋白（S 蛋白）。病毒进入人体后，S 蛋白搜寻人体细胞表面的 ACE2 受体，并与其结合，使病毒的遗传物质得以进入人体细胞，并破坏人体细胞本身的遗传复制，转而大量复制并生产病毒。

S 蛋白分为两个亚单位部分：S1 和 S2。S1 包括了受体结合域（Receptor binding domain, RBD）。RBD 位于 S 蛋白头部，负责识别人体细胞上的 ACE2 受体。RBD 同时也是中和抗体的一个重要靶点，中和抗体通过与 RBD 结合，使其丧失与 ACE2 受体的结合能力。因此，S1 亚单位和 RBD 是疫苗开发的重中之重。

图表 2：S 蛋白结构

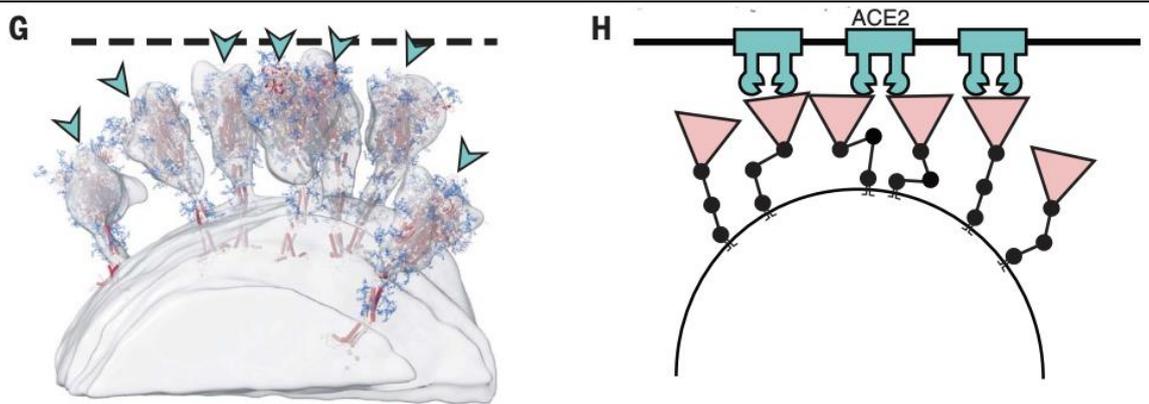


资料来源：Turoňová, B., et al., "In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges". *Science* 370 (6513), 203-208, (2020). 中银证券

当 S 蛋白的 RBD 与人体细胞受体配对后，病毒壳膜与人体细胞膜逐渐融合，使病毒的遗传物质能够自由进入人体细胞，并开始复制繁殖。这一过程就是我们常说的病毒感染。

S 蛋白具有铰链结构，因此非常灵活。S 蛋白可分为 4 个部分，3 个连接关节：臀部（hip）、膝部（knee）、ankle（踝部）。连接关节可大角度扭动，使 S 蛋白头部具有很大的活动空间和方向自由，因此，S 蛋白可能拥有更大的搜寻面积。同时，由于 S 蛋白可以通过铰链调整 RBD 与受体的连接姿态，因此，病毒蛋白与人体细胞受体连接更为稳固，使病毒能够从容不迫地开始感染过程（如图）。如图所示，粉色三角结构为 S 蛋白与人体细胞结合区域，黑点为三个可灵活扭动的连接关节，S 蛋白可通过连接关节的姿态调整，保持与人体细胞 ACE2 受体稳定的连接，延长病毒壳膜与人体细胞膜的融合时间窗口。

图表 3: 铰链结构可能扩大 RBD 活动范围并增强受体结合稳定性



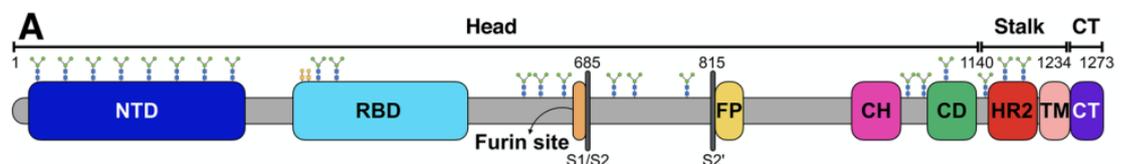
资料来源: Turoňová, B., et al., "In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges". *Science* 370 (6513), 203-208, (2020). 中银证券

图中粉色三角表示病毒 S 蛋白中负责搜寻并锁定 ACE2 受体的结构, 即 RBD。若疫苗采用 RBD 片段, 产生的免疫可以无视 S 蛋白其他部分的变异, 只需识别 RBD 序列即可。而自然感染产生的抗体也展现了对 RBD 区域的偏好性, 根据 *Cell* 杂志刊登的文献《Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology》, 约 650 位新冠康复者的血清学检验显示约 90% 的中和抗体反应靶向 RBD 区域。

S 蛋白: 变异特征

新冠病毒基因组稳定性较差, 更容易积累变异, 其变异积累速率约为每年 9.8×10^{-4} 替代/位点。截至 2021 年 5 月初, 共有约 140 万个变异序列被报告并收录至 Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID), 其中 3913 个被定义为具有代表性的主要变异基因组。然而, 并非所有变异都会造成病毒传染性、传染机理或其他属性的重大变化, 所以并非任何变异株都会成为主流株型之一。以目前情况来看, 对疫苗或康复者血清的有效性造成重大影响的变异主要发生在刺突蛋白 (S 蛋白)。由于 S 蛋白是新冠病毒传染机制的重要组成部分, 因此, 发生在 S 蛋白的突变更有可能造成病毒传染感染属性的改变, 更容易使病毒逃脱人体免疫的识别, 无论是自然感染产生的特异免疫或是疫苗激活的免疫。

图表 4: S 蛋白氨基酸链编码区域对应结构

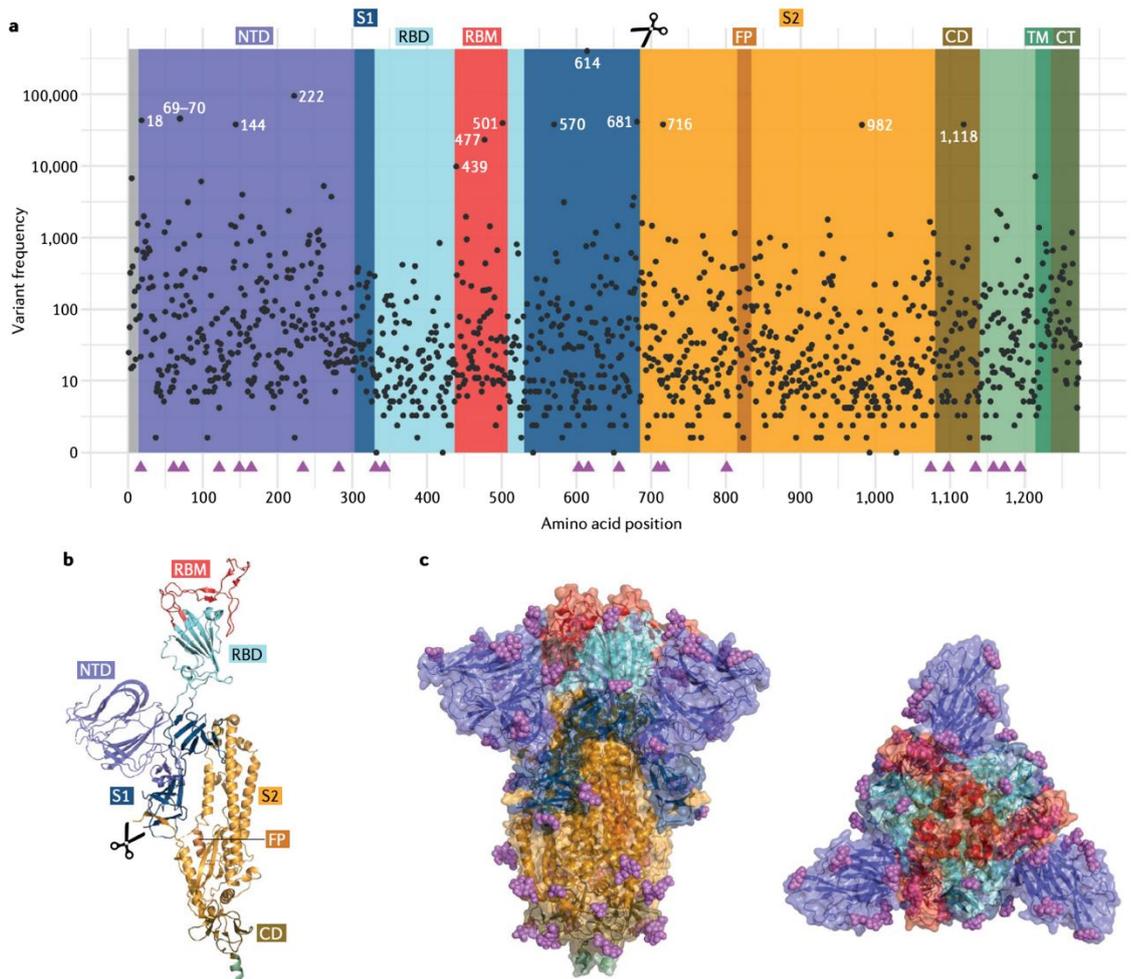


资料来源: Casalino, L., et al., "Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein". *ACS Cent. Sci.* 2020, 6, 10, 1722-1734
Publication Date: September 23, 2020 中银证券

S 蛋白本质是由 1273 个氨基酸组成的多肽。S1 与 S2 的边界位于第 685 个氨基酸。RBD 编码区域为第 331 至第 524 个氨基酸之间的肽链片段, 占 S 蛋白总长度的 15.2%。截至 2021 年 2 月 3 日, GISAID 记录了 5106 个不同的氨基酸替代变异, 它们发生在 1267 个不同位点上。1267/1273, 此数据表明几乎所有的位点都可能会发生变异, 且其中不包括插入或删减变异。5106 个替代变异中, 161 个被认为会显著影响血清中抗体对其的识别能力。

下图展示了 S 蛋白上各个位点发生变异的频率, 变异近乎均匀地分布在 1273 个单位的肽链上, NTD 区域发生变异的频率略高于其他部分。而 RBD 区域发生变异的频率并不高, 因此, 以 RBD 区域作为靶点的疫苗在面对变异株时应不会出现大量的脱靶案例。

图表 5: S 蛋白变异发生区域频率



资料来源: Harvey, W.T., Carabelli, A.M., Jackson, B. et al. "SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape". *Nat Rev Microbiol* 19, 409–424 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0> 中银证券

如上文所提, 变异是一个随机过程, 某些变异株能够获得更强的传染性逐渐成为最主流的病毒亚型。由于国内疫情控制较好, 样本不足, 因此我们以 WHO 统计的数据详细罗列了最流行的几种变异株。

常见变异株

WHO 及美国 SARS-CoV-2 联合调查组 (SIG) 对新冠病毒变异株按照流行程度和危害性进行了分类, 由轻至重分别为 Variant of Interest (VOI)、Variant of Concern (VOC)、Variant of High Consequence (VOHC)。

造成严重后果的的变异株型 (VOHC)

目前暂未有变异株型被列入 VOHC。

令人担忧的变异株型 (VOC)

B.1.1.7 / Alpha

首次发现于英国。此变异株型传染性增强 50%。可能导致住院率和死亡率上升。未显示对单抗治疗的抵抗或耐药性。未显示会削弱康复者血清或疫苗的中和能力。

变异位点: 69del, 70del, 144del, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)

B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3 / Beta

首次发现于南非。此变异株型传染性增强 50%。此变异株型可明显降低巴尼韦单抗 (bamlanivimab) 与埃特司韦单抗 (etesevimab) 联合治疗效果。同时导致康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V

B.1.617.2, AY.1-12 / Delta

首次发现于印度。此变异株型拥有更强的传染性。可能导致紧急使用 (EUA) 的单抗治疗方案中和能力下降, 疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: T19R, (V70F*), T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, (A222V*), (W258L*), (K417N*), L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

P.1, P.1.1, P.1.2 / Gamma

首次发现于日本和巴西。此变异株型可明显降低降低巴尼韦单抗 (bamlanivimab) 与埃特司韦单抗 (etesevimab) 联合治疗效果, 康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I

需要关注的变异株型 (VOI)

C.37 / Lambda

首次于 2020 年 12 月发现于秘鲁。

变异位点: G75V, T76I, Δ246-252, L452Q, F490S, D614G, T859N

B.1.621 / Mu

首次于 2021 年 1 月发现于哥伦比亚。

变异位点: T95I, Y144S, Y145N, R346K, E484K, N501Y, D614G, P681H, D950N。

此前 VOI (现已被降级)

B.1.427 / Epsilon

首次发现于美国加利福尼亚州。与原型病毒相比, 传染性上升 20%; 病毒变异株对巴尼韦单抗 (bamlanivimab) 与埃特司韦单抗 (etesevimab) 联合治疗的敏感度略微下降, 机理未知。康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。因感染比例降低, 2021 年 6 月 29 日由 VOC 降级为 VOI。

变异位点: L452R, D614G。

B.1.429 / Epsilon

首次发现于美国加利福尼亚州。与 B.1.427 变异株特性相似。因感染比例降低, 2021 年 6 月 29 日由 VOC 降级为 VOI。

变异位点: S13I, W152C, L452R, D614G。

B.1.525 / Eta

2020 年 12 月, 首次发现于英国和尼日利亚。此变异株可能导致紧急使用 (EUA) 的单抗治疗方案中和能力下降、康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L。

B.1.526 / Iota

2020 年 11 月, 首次发现于美国纽约。病毒变异株对巴尼韦单抗 (bamlanivimab) 与埃特司韦单抗 (etesevimab) 联合治疗的敏感度略微下降, 机理未知。康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: L5F, (D80G*), T95I, (Y144-*), (F157S*), D253G, (L452R*), (S477N*), E484K, D614G, A701V, (T859N*), (D950H*), (Q957R*)。

B.1.617.1 / Kappa

2020年12月,首次发现于印度。此变异株可能导致紧急使用(EUA)的单抗治疗方案中和能力下降,疫苗接种后血清中和能力下降。

变异位点: (T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H。

P.2 / Zeta

2020年4月,首次发现于巴西。此变异株可能导致紧急使用(EUA)的单抗治疗方案中和能力下降,康复者血清和疫苗接种后血清中和能力下降。

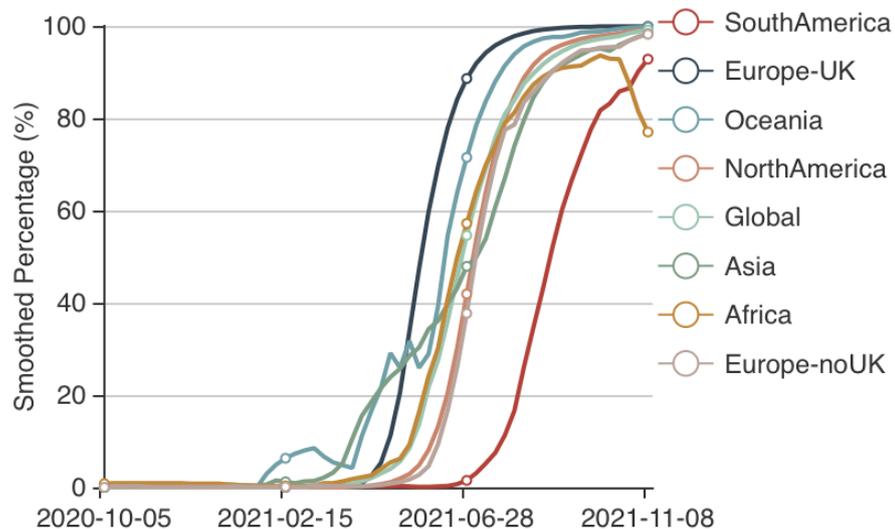
变异位点: E484K, (F565L*), D614G, V1176F。

B.1.617.3

2020年10月,首次发现于印度。此变异株可能导致紧急使用(EUA)的单抗治疗方案中和能力下降,接种疫苗后血清的中和能力下降。

变异位点: T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N。

图表 6: Delta 变异株在报告病例中的占比



资料来源: GISAID, 中银证券

MRNA 新冠疫苗真实世界数据解析：高保护率应证

mRNA 疫苗的临床运用开始于 2020 年新冠疫情。辉瑞/复星/BioNTech 联合研发的 BNT162b2，以及由 Moderna 研发的 mRNA-1273 是全球最早广泛使用的 mRNA 疫苗。

III 期临床数据展现优秀的有效性

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约 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。同时，mRNA 疫苗在 65 岁及以上的老年群体中的保护率仍旧接近 90%，能够高效地激发免疫反应。

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。在完成 2 剂接种 7 天后，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。疫苗有效保护率达到 94.6%。

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。

图表 7: BNT162b2 有效保护率 III 期临床数据

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 n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =18,325 Cases n1 ^b 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 n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =20,172 Cases n1 ^b 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 $\theta = \tau(1-VE)/(1+\tau(1-VE))$, where τ 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

Moderna mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 有效性

Moderna 公司与美国国家过敏及传染病研究所 (NIAID) 研发的 mRNA-1273 也给出了相似的 III 期临床结果。在本次针对 18 岁以上人群的临床试验中, 样本人数为 28207 人。在完成第 2 剂接种 14 天后, 测得 mRNA-1273 疫苗保护率约为 94.1% (95%CI: 89.3%-96.8%)。

在 3583 位 65 岁及以上的老年人群样本中, 测得疫苗保护率为 86.4%, 维持在较高水平。

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

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。

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

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

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。

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

Moderna 于 2021 年上半年业绩发布会上披露了 mRNA-1273 最终的 III 期临床实验结果。COVE 分析数据显示, mRNA-1273 能够提供 93.2% 的整体保护率 (95%CI: 91.0-94.8%); 98.2% 的重症保护率 (95%CI: 92.8%-99.6%); 100% 的死亡保护率。

同时, mRNA-1273 展现了较为持久的保护力。接种第二针 14 天后, 疫苗整体保护率为 93.1%。细分时段: 接种第二剂 14 天后, 且不超过 2 个月期间, 保护率为 91.8%; 接种第二剂 2 个月后, 且不超过 4 个月期间, 保护率为 94.0%; 接种第二剂 4 个月后, 保护率为 92.4%。

图表 10: mRNA-1273 对 65 岁及以上人群有效保护率 III 期临床数据

First COVID-19 Occurrence ²	VE (%) (95% CI) ³
≥14 days after dose 2*	93.1% (90.9, 94.9)
≥14 days after dose 2 to <2 months after dose 2*	91.8% (86.9, 95.1)
≥ 2 months after dose 2 to <4 months after dose 2*	94.0% (91.2, 96.1)
≥4 months after dose 2**	92.4% (84.3, 96.8)

(1) Analysis per protocol set, median follow-up of 5.3 months

(2) COVID-19 cases based on adjudication committee assessments; 1 month = 28 days

(3) VE and 95% confidence interval (CI) are based on the exact method conditional on the total number of cases adjusting for person-years using the Poisson distribution for the time period.

* Subjects who were not at risk (cases or censored at prior time period(s)) are excluded from the analysis of this time period

** To earliest of study discontinuation, PDV/unblinding, or data cutoff date of 3/26/2021, longest follow up to 241 days

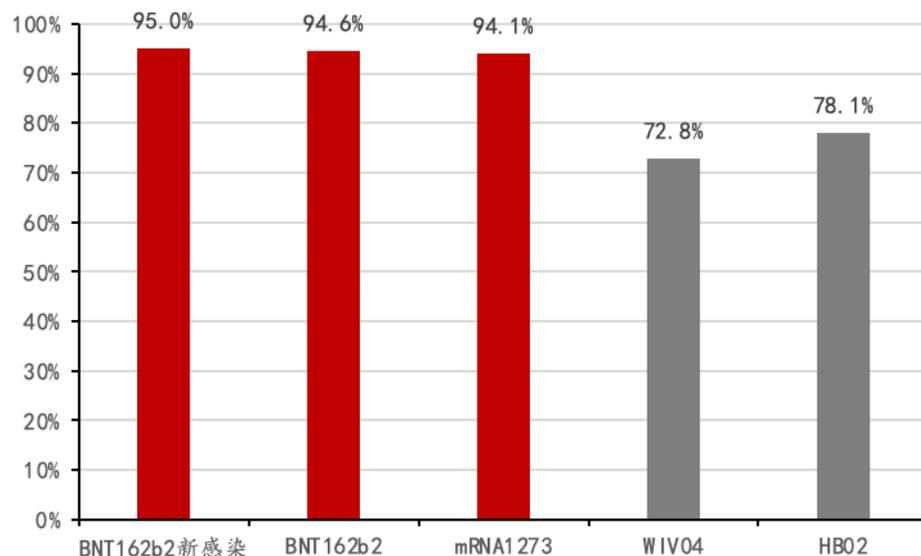
资料来源: FDA, 中银证券

注: 中位跟踪时长: 5.3 个月。1 个月=28 天。

*所有处于非风险人群的案例均被剔除。

**截至 2021 年 3 月 26 日数据收集截止, 最长跟踪时间 241 天。

图表 11: mRNA 疫苗与灭活疫苗有效保护率对比

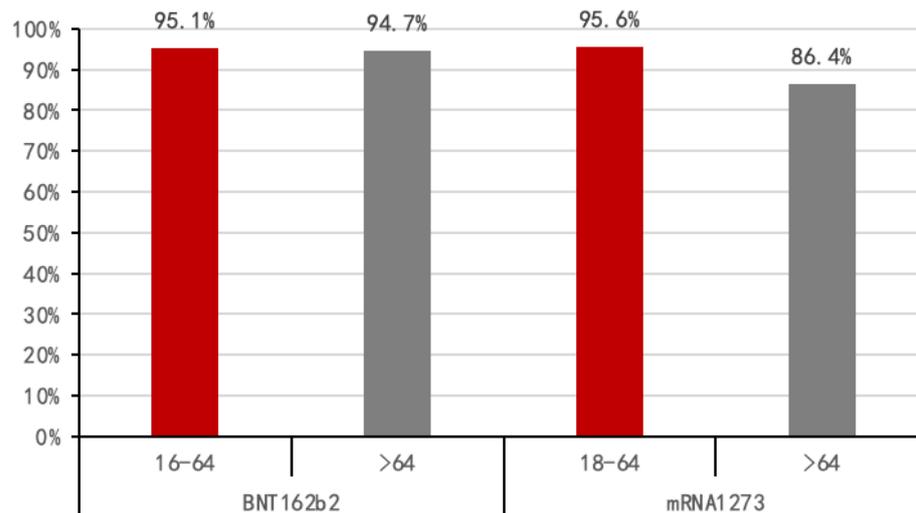


资料来源: FDA, JAMA, 中银证券

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。

III 期临床数据显示 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%, 但仍与 mRNA 疫苗差距明显。同时, mRNA 疫苗对 65 岁及以上的老年群体的保护作用也非常可观: 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为 86.4%, 甚至高于灭活疫苗的整体保护率。

图表 12: 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

真实世界数据应证 mRNA 疫苗高保护率, 仍能有效应对变异株

随着 BNT162b2 和 mRNA1273 在全球多个国家开始接种, mRNA 疫苗真实世界保护率 (Effectiveness) 开始揭开面纱。目前, BNT162b2 已在全球大范围接种。近期, 不断有各个国家地区的科学研究提供了 mRNA 疫苗在真实世界的保护率, 同时也给科学家提供了关于变异株的流行情况和免疫逃逸的信息。

1.1 辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 以色列真实世界有效性研究

2021 年 4 月 15 日, 一篇关于 BNT162b2 在真实世界有效率的文献发表在新英格兰医学杂志 (NEJM) 上。文中数据来自于以色列最大的医疗服务组织之一 Clalit Health Services (CHS), CHS 会员约 470 万人, 约占以色列总人口的 53%。样本人群为 16 岁以上, 此前未有新冠感染记录的 CHS 会员。由于年龄、性别、生活地区、环境、身体状况、疾病史等众多因素都有可能显著影响感染率, 每 1 位疫苗接种者都有 1 位未接种者作为对照。为尽量减少干扰, 居住地不明者、医疗机构工作者及密接者、疗养院居住者、居家者被排除在样本人群外。最终, 接种者和未接种者人群数量分别为 596618 人。观察期为 2020 年 12 月 20 日至 2021 年 2 月 1 日。记录数据分为三组: 第一剂接种后 14-20 天、第一剂接种后 21-27 天和第二季接种后 7 天。文献追踪了 5 个数据: 记录感染 (documented infection)、有症状感染 (symptomatic infection)、住院 (hospitalization)、重症 (severe illness)、死亡 (death)。

接种第一剂后 14-20 天各项保护率数据如下: 记录感染保护率 46%、有症状感染保护率 57%、住院保护率 74%、重症保护率 62%、死亡保护率 72%。

接种第一剂后 21-27 天各项保护率数据如下: 记录感染保护率 60%、有症状感染保护率 66%、住院保护率 78%、重症保护率 80%、死亡保护率 84%。

接种第二剂 7 天后各项保护率数据如下: 记录感染保护率 92%、有症状感染保护率 94%、住院保护率 87%、重症保护率 92%。因没有死亡病例, 因此此数据无法进行数学计算。

文献指出, 有症状感染保护率从第一剂接种后 12 天开始逐渐显著。在完成 2 剂接种 7 天后, 保护率约 94%, 达到了非常理想的水平。从以上数据来看, 接种 1 剂后, 疫苗便能提供较好的预防中症和重症的效果。对于无症状或轻度症状感染, 接种 2 剂疫苗后的保护率有显著提升, 真实世界数据与此前临床 III 期数据接近, 均接近 90%。

以上数据均来源于以色列的真实世界数据, BNT162b2 在本次真实世界的考验中表现优秀, 并且展现两大特点: 一是接种一剂后便能大幅降低中、重症的发生概率; 二是完全接种后, 对无症状或轻症的保护率也高达 90% 以上, 可以有效阻碍或减缓新冠病毒的传播。

由于保护率来源于真实世界, 因此疫苗效力面临着复杂的变异株型的考验。本次数据收集期间, 在以色列流行的新冠病毒株型主要为 B.1.1.7, 即最早发现于英国的 Alpha 变异株, Alpha 变异株引起的感染约占 80%。因此, 本次实验论证了 BNT162b2 对于 B.1.1.7 变异株仍具有较高效力。

图表 13: BNT162b2 以色列真实世界保护率 (按接种后时间段)

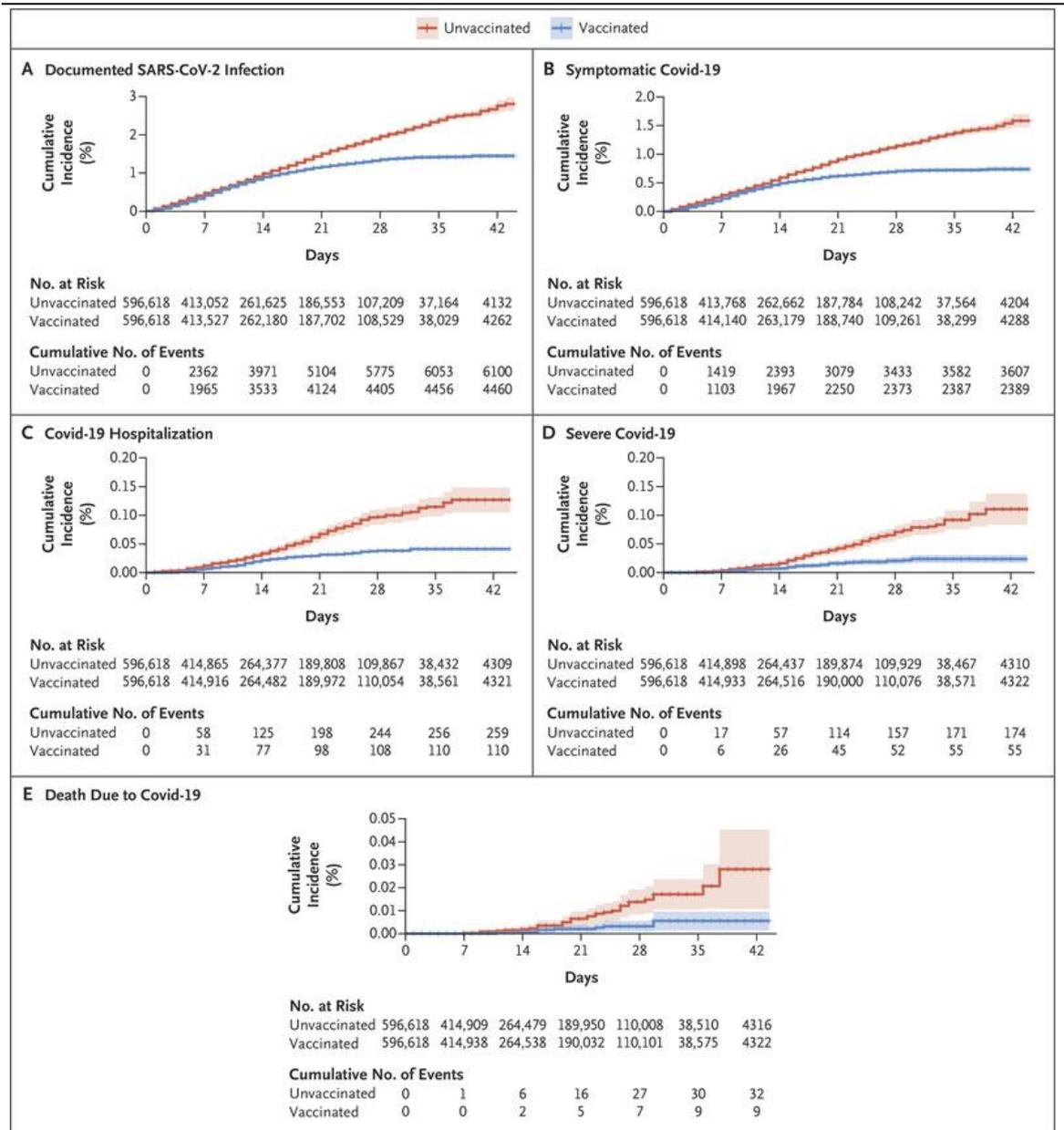
Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.^a

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference	1-RR	Risk Difference
	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40-51)	2.06 (1.70-2.40)	57 (50-63)	1.54 (1.28-1.80)	74 (56-86)	0.21 (0.13-0.29)	62 (39-80)	0.14 (0.07-0.21)	72 (19-100)	0.03 (0.01-0.07)
21 to 27 days after first dose	60 (53-66)	2.31 (1.96-2.69)	66 (57-73)	1.34 (1.09-1.62)	78 (61-91)	0.22 (0.13-0.31)	80 (59-94)	0.18 (0.10-0.27)	84 (44-100)	0.06 (0.02-0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (88-95)	8.58 (6.22-11.18)	94 (87-98)	4.61 (3.29-6.53)	87 (55-100)	0.22 (0.08-0.39)	92 (75-100)	0.32 (0.13-0.52)	NA	NA

^a Confidence intervals were estimated using the percentile bootstrap method with 500 repetitions. Estimates were calculated only for cells with more than 10 instances of an outcome across the two groups. NA denotes not available, and RR risk ratio.

资料来源: Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., et al. "BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting". *N Engl J Med* 2021; 384:1412-1423. Apr. 15, 2021. 中银证券

图表 14: BNT162b2 以色列真实世界保护率趋势



资料来源: Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., et al. "BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting". *N Engl J Med* 2021; 384:1412-1423. Apr. 15, 2021. 中银证券

1.2 辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 卡塔尔-真实世界有效性研究

2021年7月8日,新英格兰医学杂志刊登了一篇关于BNT162b2在卡塔尔的真实世界数据报告。从2020年12月21日至2021年3月31日,卡塔尔共有385853人接种了至少1剂BNT162b2,265410人完成了2剂接种。

根据病毒基因测序,2021年2月23日至3月18日期间,在卡塔尔发生的新冠感染中,有50.0%由B.1.351变异株引起,44.5%由B.1.1.7变异株引起。文中数据反映了疫苗在真实世界面对这两种变异株的有效保护率。同时文献将疫苗针对两种变异株型分别进行了数据分析。

本次保护率数据分为感染保护率和重症保护率。感染的判断标准定义为PCR阳性,重症的判断标准与WHO标准一致。

本次检测、接种、感染等数据均取于2021年2月1日-3月31日之间。若以2020年12月21日卡塔尔大规模接种疫苗开始计算,此真实数据反映了完成两剂常规接种后2-3月疫苗所提供的保护率。

根据本次卡塔尔的真实世界数据,接种2剂BNT162b2后,对B.1.1.7 (Alpha)的感染保护率为89.5%,重症保护率为100%。对于由任何一种新冠病毒株型引起的感染,BNT162b2能够提供97.4%的重症保护率;对B.1.351 (Beta)的感染保护率为75.0%,重症保护率为100%。

由以上数据可以看出,完整接种完BNT162b2后,疫苗能够对任何新冠病毒株型引起的重症感染,提供极高的重症保护率。BNT162b2对新冠病毒感染的保护率由所下滑,III期临床数据显示的感染保护率高达94%,而本次真实世界数据显示疫苗对B.1.1.7 (Alpha)或B.1.351 (Beta)的感染保护率均略低于90%。不过疫苗仍旧提供了理想的感染保护率。

需要注意文献正文采用了检测阴性病例-控制 (test-negative case-control study) 的方法计算有效性,即:疫苗有效性 = $1 - (\text{感染者中接种过疫苗} * \text{未感染者中未接种疫苗}) / (\text{未感染者中接种过疫苗} * \text{感染者中未接种疫苗})$,因此,部分保护率与BNT162b2的III期数据有所出入。

文献补充材料中也运用了III期的保护率计算公式:疫苗有效性 = $1 - (\text{接种者感染率}) / (\text{抗体阴性者感染率})$ 。完成接种2剂新冠疫苗14天后,以此计算的真实世界保护率中,针对B.1.1.7的感染保护率为87.0%,针对B.1.351的感染保护率为72.1%,针对不明变异株的感染保护率为69.0%。

图表 15: BNT162b2 卡塔尔真实世界保护率

Table 1. Vaccine Effectiveness against Infection and against Disease in Qatar.					
Type of Infection or Disease	PCR-Positive Persons		PCR-Negative Persons		Effectiveness (95% CI)*
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
	number of persons				percent
Infection					
PCR-confirmed infection with the B.1.1.7 variant†					
After one dose	892	18,075	1241	17,726	29.5 (22.9–35.5)
≥14 days after second dose	50	16,354	465	15,939	89.5 (85.9–92.3)
PCR-confirmed infection with the B.1.351 variant‡					
After one dose	1329	20,177	1580	19,926	16.9 (10.4–23.0)
≥14 days after second dose	179	19,396	698	18,877	75.0 (70.5–78.9)
Disease§					
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.1.7 variant					
After one dose	30	468	61	437	54.1 (26.1–71.9)
≥14 days after second dose	0	401	20	381	100.0 (81.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.351 variant					
After one dose	45	348	35	358	0.0 (0.0–19.0)
≥14 days after second dose	0	300	14	286	100.0 (73.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by any SARS-CoV-2					
After one dose	139	1,966	220	1,885	39.4 (24.0–51.8)
≥14 days after second dose	3	1,692	109	1,586	97.4 (92.2–99.5)

* Vaccine effectiveness was estimated with the use of a test-negative case-control study design,² with persons found positive by polymerase-chain-reaction (PCR) testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) serving as cases in the analysis and those found negative by PCR serving as controls. PCR-positive and PCR-negative persons were matched one to one according to age, sex, nationality, and reason for PCR testing. Vaccine effectiveness was calculated as described by Jackson and Nelson² (see the Supplementary Appendix).

† A B.1.1.7 infection was identified as an S gene “target failure” in an analysis conducted with the TaqPath COVID-19 Combo Kit platform (Thermo Fisher Scientific), with the criteria of a PCR cycle threshold value no higher than 30 for the genes encoding both the nucleocapsid protein (N) and ORF1ab but a negative outcome for the gene encoding the spike protein (S) applied. The median date of vaccination was March 1 for PCR-positive persons and February 28 for the matched PCR-negative persons.

‡ Because only B.1.351 and B.1.1.7 viruses were identified in viral genome sequencing in Qatar after March 7, 2021, the criteria used to identify a B.1.351 infection involved the complement of the criterion for S that was used to identify a B.1.1.7 infection — that is, any infection with a cycle threshold value no higher than 30 for the genes encoding N, ORF1ab, and S between March 8 and March 31 was regarded as a B.1.351 infection. The median date of vaccination was March 7 for the PCR-positive persons and March 1 for the matched PCR-negative persons.

§ Effectiveness against severe, critical, or fatal disease caused by PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection was analyzed. The B.1.1.7 and B.1.351 variants were dominant in Qatar during the study period. Severe, critical, and fatal coronavirus disease 2019 (Covid-19) were defined on the basis of the World Health Organization criteria³ for classifying SARS-CoV-2 infection severity and Covid-19-related death.

资料来源: Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Butt, A. A., “Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants”. *N Engl J Med* 2021; 385:187-189. Jul. 8, 2021. 中银证券

1.3 辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 卡塔尔-真实世界有效性研究

2021年7月9日, Nature Medicine 刊登了一篇关于 mRNA-1273 在卡塔尔的真实世界数据报告。从 2020 年 12 月 28 日至 2021 年 5 月 10 日之间, 卡塔尔共有 256037 人接种了至少 1 剂 mRNA-1273 新冠疫苗, 181304 人完成了 2 剂 mRNA-1273 的接种。根据接种记录, 所有接种者接种第一剂的时间中位数是 2021 年 4 月 5 日, 接种第二剂的时间中位数是 2021 年 4 月 29 日。

接种后不同时段, 疫苗提供的保护率差异较为明显。只接种一剂与完成完整的两剂保护率差异尤其明显。接种第一剂后 2 周内, 疫苗提供的保护率几乎可忽略, 原因在于首次感染后需要 1-2 周左右的时间训练免疫系统形成特异免疫。接种第一剂后第 3 周开始, 保护率呈现明显的上升趋势, 直到 90% 左右的保护率水平。接种第二剂后, 保护率进一步提升至 95% 左右水平, 重症以上保护率为 100%。

从变异株型来看, 疫苗针对 B.1.1.7 (Alpha 变异株, 英国) 的保护率高于对 B.1.351 (Beta 变异株, 南非) 的保护率。此前, 多个实验及真实世界数据显示 Beta 变异株能够较为明显地降低抗体的中和能力。此真实世界数据展示的趋势与此相吻合。

根据感染症状轻重分析，接种 2 剂 mRNA-1273 疫苗 14 天后，疫苗对有症状感染的保护率为 98.6%，对无症状感染的保护率为 92.5%。

图表 16：mRNA-1273 卡塔尔真实世界保护率

(%)	B.1.1.7 感染保护率	B.1.351 感染保护率	任意株型引起的重症/死亡保护率
第一剂后 0-6 天	2.4	4.2	18.7
第一剂后 7-13 天	0	0	0
第一剂后 14-20 天	81.6	47.9	70.3
第一剂后 21-27 天	94.4	73.7	92.1
第二剂后 0-6 天	98.0	94.2	100.0
第二剂后 7-13 天	99.2	96.4	100.0

资料来源：Chemaitelly, H., Yassine, H.M., Benslimane, F.M. et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med* 27, 1614–1621 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01446-y>. 中银证券

1.4 辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗 (BNT162b2) 及阿斯利康/牛津大学病毒载体疫苗 (ChAdOx1) 英格兰-真实世界有效性研究

2021 年 7 月 21 日，一项由英格兰公共卫生部主导的关于 BNT162b2 和 ChAdOx1 nCoV-19（阿斯利康腺病毒载体新冠疫苗）抵抗 Delta 变异株的真实世界研究，并在新英格兰医学杂志上刊登了数据和分析。

研究采用了检测阴性病例-控制（test-negative case-control study）方法。疫苗接种率数据采集于 2021 年 5 月 17 日，疫苗接种情况分为，1. 接种第一剂 21 天后且尚未接种第二剂；2. 接种第二剂 14 天后。

实验结果显示，接种 1 剂 BNT162b2 针对 Alpha 变异株的保护率为 47.5%（95%CI：41.6%-52.8%），针对 Delta 变异株的保护率为 35.6%（95%CI：22.7%-46.4%）。接种 2 剂 BNT162b2 针对 Alpha 变异株的保护率为 93.7%（95%CI：91.6%-95.3%），针对 Delta 变异株的保护率为 88.0%（95%CI：85.3%-90.1%）。

以上数据清晰显示，相较于不接种疫苗或只接种 1 剂疫苗，完整接种 2 剂疫苗后，疫苗提供的保护率显著提高，并且对 Alpha 和 Delta 两种强传染性变异株的保护率均达到了约 90% 的水平。

图表 17：BNT162b2/ChAdOx1 英格兰真实世界保护率

Vaccination Status	Test-Negative Status		Alpha Variant or S Target–Negative Status		Delta Variant or S Target–Positive Status		
	Controls	Cases	Case:Control Ratio	Adjusted Vaccine Effectiveness (95% CI)	Cases	Case:Control Ratio	
	no.	no.		%	no.		
Unvaccinated	96,371	7313	0.076	Reference	4043	0.042	Reference
Any vaccine							
Dose 1	51,470	2226	0.043	48.7 (45.5–51.7)	1493	0.029	30.7 (25.2–35.7)
Dose 2	23,993	143	0.006	87.5 (85.1–89.5)	340	0.014	79.6 (76.7–82.1)
BNT162b2 vaccine							
Dose 1	8,641	450	0.052	47.5 (41.6–52.8)	137	0.016	35.6 (22.7–46.4)
Dose 2	15,749	49	0.003	93.7 (91.6–95.3)	122	0.008	88.0 (85.3–90.1)
ChAdOx1 nCoV-19 vaccine							
Dose 1	42,829	1776	0.041	48.7 (45.2–51.9)	1356	0.032	30.0 (24.3–35.3)
Dose 2	8,244	94	0.011	74.5 (68.4–79.4)	218	0.026	67.0 (61.3–71.8)

* The adjusted analysis of vaccine effectiveness was adjusted for period (calendar week), travel history, race or ethnic group, sex, age, index of multiple deprivation, clinically extremely vulnerable group, region, history of positive test, health or social care worker, and care home residence. CI denotes confidence interval.

资料来源：Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., et al. "Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant". *N Engl J Med* 2021; 385:585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891. Aug. 12, 2021. 中银证券

1.5 Moderna mRNA 疫苗 (mRNA-1273) 真实世界有效性研究

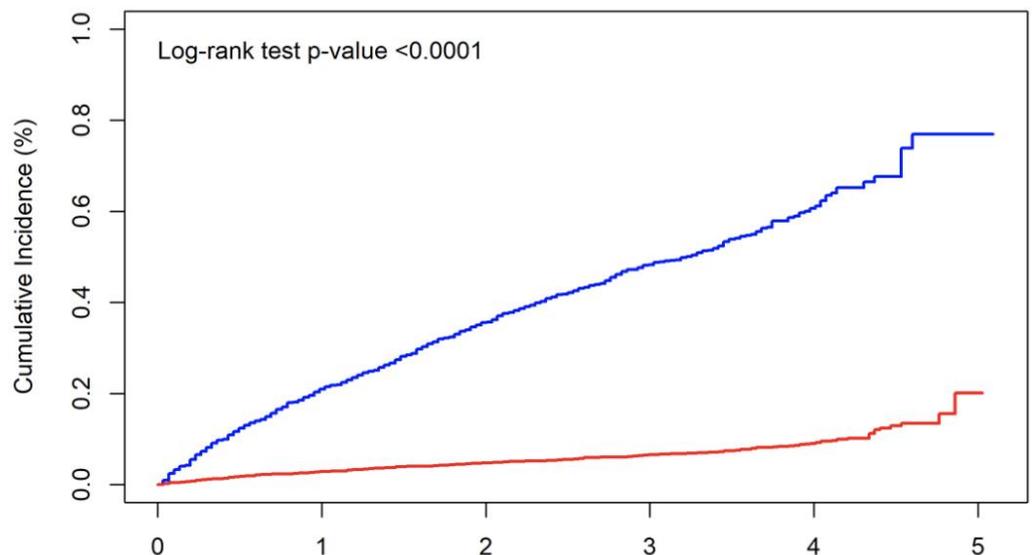
2021年9月15日，Moderna在其新闻发布会上更新了其 mRNA 路线新冠疫苗 mRNA-1273 的数据表现。根据 Kaiser Permanente 在南加州的数据，样本人群为 352878 位接种了 2 剂次 mRNA-1273 的接种者和相同数量的未接种疫苗者。疫苗接种时间为 2020 年 12 月 18 日至 2021 年 3 月 31 日，数据收集时间截止于 2021 年 6 月 30 日。接种者与随机选择的非接种者根据年龄、性别、种族等属性一一对应形成对照组。

最终结果显示，mRNA-1273 疫苗有效性如下：对确诊新冠的保护率为 87.4%，对新冠引起的住院的保护率为 95.8%。

同时，在接种者感染病例中：Delta 引起了其中 47.1% 的感染案例，Alpha 21.4%，Gamma 11.4%，Epsilon 4.3%，Iota 4.3%。在非接种者感染病例中：Alpha 引起了其中 41.2% 的感染案例，Epsilon 18.2%，Delta 11.0%，Gamma 8.6%。

图表 18：Moderna 在研 3 项 mRNA1273 加强针方案提升针对原型病毒中和抗体滴度

A. COVID-19 diagnosis



	Months of Follow-up					
Vaccinated						
Number at Risk	352878	351289	350048	286530	81540	20
Cumulative Events	0	98	165	225	269	289
Cumulative Incidence	0	0.03	0.05	0.06	0.09	0.2
Unvaccinated						
Number at Risk	352878	215961	171652	120592	17267	1
Cumulative Events	0	582	861	1055	1131	1144
Cumulative Incidence	0	0.21	0.36	0.48	0.61	0.77

资料来源：Moderna，中银证券

MRNA 新冠疫苗加强针 - 三个问题

在讨论加强针时，我们面对三个核心问题，首先，我们需不需要加强针？如果答案是肯定的话，我们在什么时间节点需要加强针？加强针以何种方式接种？以下内容对这三个问题进行了探究和分析。

我们需不需要加强针？

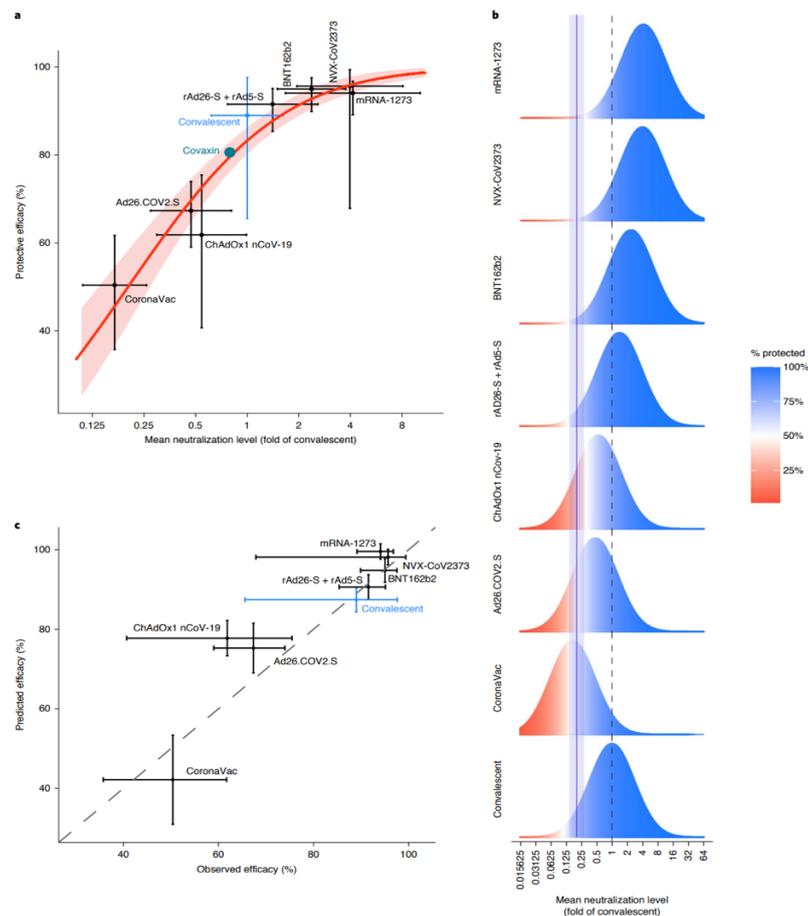
第一个问题，我们需不需要加强针？在上篇报告中，我们根据疫苗的保护周期以及病毒变异做出了肯定的预测。从目前形势来看，这一预测正逐步兑现。

疫苗效力随时间递减

任何技术路径的疫苗产生的抗体水平都会随时间推移而递减，导致人体在遭到病毒侵袭时反应速度下降，造成核酸检测结果阳性，因此疫苗提供的感染保护率也会逐渐下滑。不同技术路线的疫苗效力衰减的时间有所区别。

不同疫苗初始诱导的抗体滴度不同，因此抗体下降速度不同。因为抗体滴度与保护率呈现明显的正相关关系，因此，高保护率常常伴随高抗体滴度。初始保护率越高，有效保护时间越长。因此，具有高保护率的 BioNTech 和 Moderna 的 mRNA 疫苗应同时具有最持久的保护力。其他疫苗的保护周期应短于这两款疫苗。根据目前数据，疫苗对抗感染的保护周期应在半年左右。

图表 19：主流疫苗诱导的中和抗体滴度对比



资料来源：Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27, 1205–1211 (2021). 中银证券

注：mRNA-1273:Moderna, NVX-CoC2373:Novavax 诺瓦瓦克斯, BNT162b2:BioNTech/Pfizer 辉瑞, rAd26-S+rAd5-S: SputnikV 卫星5, ChAdOx1 nCoV-19: AstraZeneca/Oxford 阿斯利康/牛津, Ad26COV2-S: J&J 强生, CoronaVac: 科兴中维

10月4日-7日，国际卫生组织 WHO 的 SAGE 专家会纪要中专门提到：接种国药或科兴灭活新冠疫苗的 60 岁及以上人群，应 (should) 及时接种第三针，原则上推荐使用同源疫苗，但也可根据供需情况考虑非同源的疫苗。而此前 WHO 多次表达反对过早开始加强针接种，尤其是在全球疫苗缺口巨大，大量发展中国家需求远未满足的情况下。WHO 仅仅建议 (recommended) 中重度免疫缺陷者接种加强针。

图表 20: WHO SAGE 会议重点提及灭活新冠疫苗

COVID-19

- Bharat Biotech's COVID-19 Vaccine (COVAXIN) was reviewed by SAGE; a policy recommendation will be issued when the vaccine is Emergency Use listed by WHO.
- SAGE recommended that moderately and severely immunocompromised persons should be offered an additional dose of all WHO EUL COVID-19 vaccines as part of an extended primary series since these individuals are less likely to respond adequately to vaccination following a standard primary vaccine series and are at high risk of severe COVID-19 disease.
- For the Sinovac and Sinopharm inactivated vaccines, an additional (third) dose of the homologous vaccine should be offered to persons aged 60 and above as part of an extended primary series. The use of a heterologous platforms vaccine for the additional dose may also be considered based on vaccine supply and access considerations. When implementing this recommendation, countries should initially aim at maximizing 2-dose coverage in that population, and thereafter administer the third dose, starting in the oldest age groups.

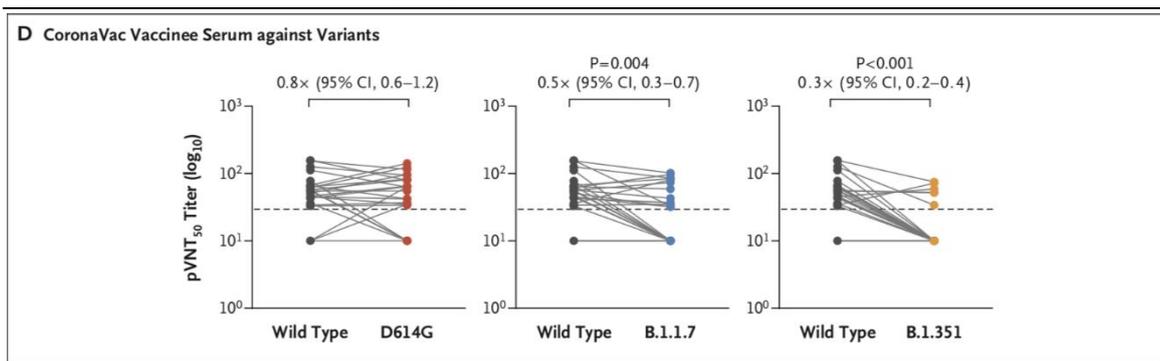
资料来源: Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, 4-7 October 2021, WHO. 中银证券

变异株对疫苗效力的削弱

随着疫情的大肆流行，病毒开始出现多种变异。变异株的出现对于已有的新冠疫苗提出了挑战。由于国内接种的国药、科兴疫苗均是以第一代野生型新冠病毒为基础，因此，诱导的免疫细胞的识别对象也是第一代野生型病毒。变异株有可能无法被识别，造成疫苗效力削弱。

以科兴疫苗在一次假病毒试验的数据为例，科兴新冠疫苗面对 D614G 单位点突变使疫苗诱导的 50% 假病毒中和抗体滴度下降至面对野生型病毒 (WT) 的 0.8 倍，面对 B.1.1.7 (Alpha) 时降至 WT 的 0.5 倍，面对 B.1.351 (Beta) 时降至 WT 的 0.3 倍，且有多个样本中检测不到中和抗体。因此，在考虑到变异株的情况下，疫苗能够提供的保护率或许下降得更快。

图表 21: 科兴 CoronaVac 对假病毒变异株表现



资料来源: Wang, G., Wang, Z., et al. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. 17 June 2021, NEJM. 中银证券

行政防疫手段终将放松

此次疫情中，国内疫情控制表现非常优异。除 2020 年初刚刚爆发时出现了大规模感染，2020 年 3 月以后，每月新增确诊均在 3000 例以下。对于一个 14 亿人口的大国来说，此次疫情控制充分展现了我国体制在应对突发性公共事件时的反应力和执行力。然而，紧缩的政策是有代价的，国际交流、国际贸易等受到冲击，相关经济较为萎靡。限制国际交流短期能够保护国民不受疫情影响，但似乎不是长久之计。因此，可以预见未来重新开放国门与国际接轨确定性高。届时，一个由高效疫苗筑起的免疫屏障非常必要。目前来看，初代灭活疫苗或难以胜任这一角色。

以色列加强针广泛接种后，疫情再次得到压制

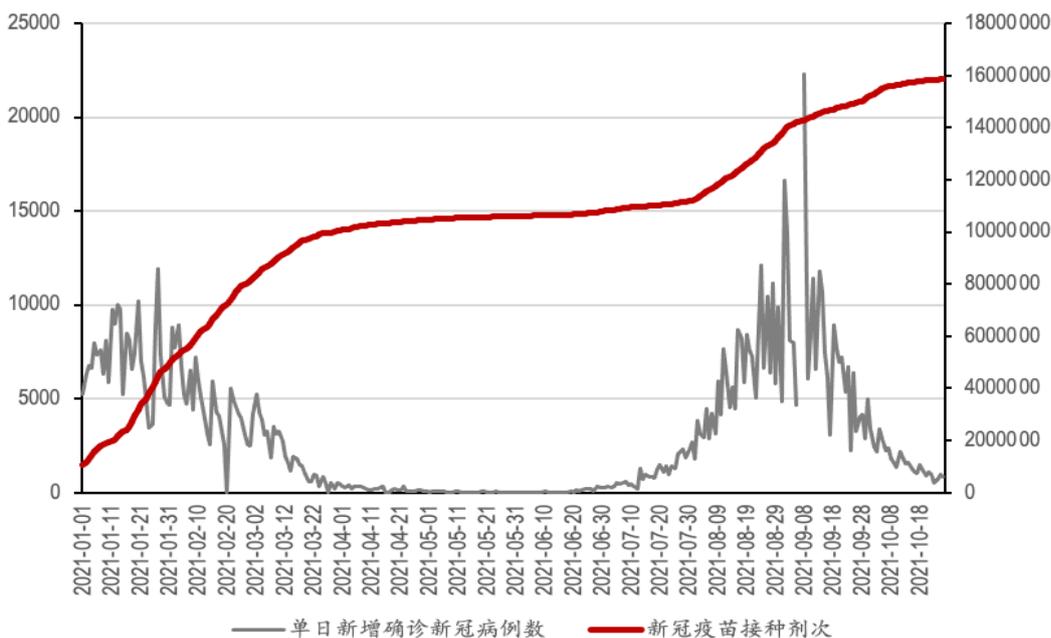
以色列已率先开展了大规模的加强针接种。2021 年以来，以色列经历了 2 波疫情冲击，但是当疫苗接种数增加后，2 轮疫情均得到了明显压制。

2021 年年初，以色列单日新增新冠病例长期处于 6000 例以上，1 月份平均每日新增病例约 7100 例。与此同时，以色列开始了大规模的疫苗接种，截至 1 月底，共接种疫苗 495.8 万剂。疫苗接种在 2 月份便初显成效，2 月份平均每日新增 4727.6 例，较 1 月份有明显下滑。随着疫苗接种的不断提升，以色列疫情得到了有效控制。截至 4 月 30 日，以色列共接种 1046.8 万剂新冠疫苗，5 月份时以色列每日新增病例数已下降至两位数。

以色列的第二轮疫情开始于 2021 年 7 月，与第一轮疫苗接种开始时间间隔 6 个月。此后，每日新增病例数于 8-9 月达到第二轮疫情的区域高峰，其中 9 月份平均每日新增病例数为 7710，并有数日单日新增超过 10000 例。以色列在 8 月份加快了加强针的接种，8 月以色列共接种新冠疫苗 257.3 万剂，其中，226.4 万剂为加强针。截至 9 月底，以色列共接种新冠疫苗 1518.76 剂，其中包括 341.5 万剂加强针。随着加强针的铺开，当地疫情再次出现明显地好转，10 月份单日新增病例数已由万例级别逐渐下降至三位数水平。

由图中可以看出，两轮疫情爆发初期，以色列能够及时地提升疫苗接种数。随着疫苗接种的提升，单日新增病例数能够在约 1 个月后出现明显的下滑，与疫苗的生效时间相呼应，证明了疫苗对于疫情控制的有效性。此外，第二轮疫情爆发的时间与第一轮疫苗有效期的结束时间几乎吻合，对于评估疫苗有效期的长短起到一定作用，为未来疫情疫苗的走势提供了预测依据。

图表 22：以色列疫苗接种情况及单日新增新冠病例数



资料来源：OWID，中银证券

注：未能取得 2021 年 9 月 6 日、9 月 7 日单日新增新冠病例数，故图表中相应位置出现断点。

什么时间节点?

在肯定了加强针的必要性后，我们需要预测开展加强针接种的时间节点。时间节点与疫苗的保护周期密切相关。

卡塔尔-BNT162b2 疫苗效力下滑趋势

卡塔尔一项研究显示，BNT162b2 的感染保护率在接种第二剂 1 个月后便开始逐步下降，4 个月后感染保护率仅为 51.7%，仅与科兴灭活新冠疫苗的 III 期数据相当；5 个月后，BNT162b2 保护率降至 22.5%，随后维持在类似水平。

令人欣慰的是，BNT162b2 的住院及死亡保护率较为稳定，自完成完整的 2 剂接种后的半年内，保护率基本维持在 95% 左右。

图表 23：卡塔尔-BNT162b2 感染保护率下降

Studies†	Effectiveness against Infection					Effectiveness against Hospitalization and Death				
	Case Participants: PCR-Positive‡		Controls: PCR-Negative‡		Effectiveness % (95% CI)§	Case Participants: Severe, Critical, or Fatal Disease¶		Controls: PCR-Negative‡		Effectiveness % (95% CI)§
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated		Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
0-13 Days after first dose	4228	111,098	4053	111,273	-4.9 (-9.8 to -0.2)	245	4001	286	3960	16.1 (-0.6 to 30.0)
≥14 Days after first dose and no second dose	2358	111,472	3567	110,263	36.8 (33.2 to 40.2)	102	4032	272	3862	66.1 (56.8 to 73.5)
Month after second dose										
1	2915	112,998	9986	105,927	77.5 (76.4 to 78.6)	32	4082	585	3529	96.0 (93.9 to 97.4)
2	1450	111,874	4304	109,020	73.2 (71.3 to 75.0)	23	4062	323	3762	96.8 (93.9 to 98.3)
3	800	111,388	2128	110,060	69.6 (66.7 to 72.3)	17	4026	181	3862	94.3 (89.1 to 97.0)
4	492	111,070	856	110,706	51.7 (45.0 to 57.6)	10	3996	51	3955	83.7 (65.5 to 92.3)
5	548	110,991	646	110,893	22.5 (10.6 to 32.7)	0	3990	33	3957	100.0
6	460	111,007	512	110,955	17.3 (2.2 to 30.1)	8	3988	24	3972	88.9 (52.1 to 97.4)
≥7	135	110,942	162	110,915	22.3 (-1.7 to 40.7)	6	3983	11	3978	55.6 (-44.3 to 86.3)

* Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† In each analysis for a specific time-since-vaccination stratum, we included only participants vaccinated in this specific time-since-vaccination stratum and those unvaccinated. Only matched pairs of PCR-positive and PCR-negative persons, in which both members of the pair were either unvaccinated or fell within each time-since-vaccination stratum, were included in the corresponding estimate of vaccine effectiveness. Thus, the number of case participants (and controls) varied across time-since-vaccination analyses.

‡ Case participants and controls were matched one to one according to sex, 10-year age group, nationality, reason for PCR testing, and calendar week of PCR test.

§ Vaccine effectiveness was estimated with the use of the test-negative, case-control study design.^{11,12}

¶ Severity,²¹ criticality,²¹ and fatality²² were defined according to World Health Organization guidelines.

| The confidence interval could not be estimated because there were zero events among vaccinated participants.

资料来源：Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *N Engl J Med* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2114114. 中银证券

美国-BNT162b2 疫苗效力下滑趋势

另一项在美国开展的研究得到了类似的结果。结果显示，完全接种 BNT162b2 疫苗 1 个月后，疫苗感染保护率为 88%；5 个月后，感染保护率仅剩 47%。针对 65 岁以上老年群体，疫苗展现了相似的保护率：完全接种 1 个月后，感染保护率为 80%；5 个月后，感染保护率降至 43%。不过，BNT162b2 的重症（住院）保护率仍旧稳定地维持在接近 90%。

由此可推测，第一轮 mRNA 疫苗的接种程序对抗感染仅有半年左右的保护时长。

图表 24: 美国-BNT162b2 感染保护率下降

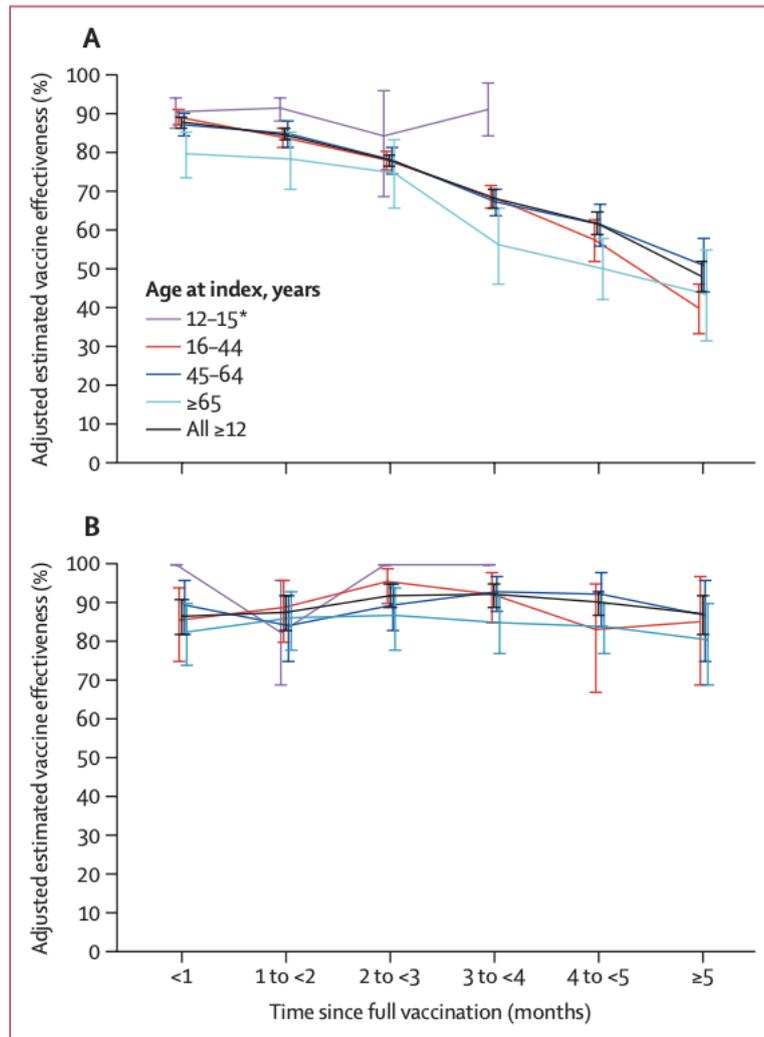


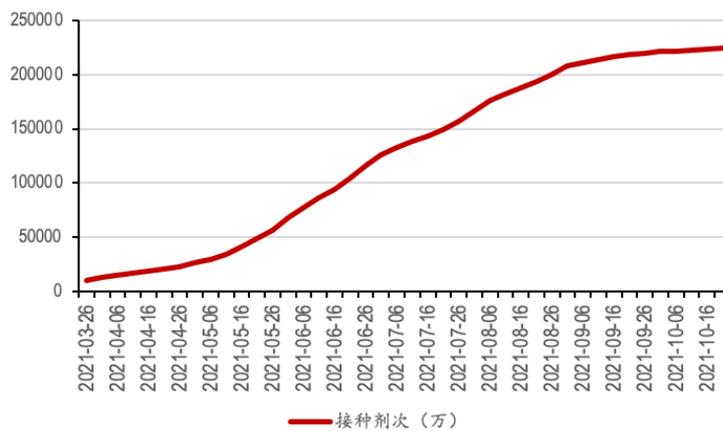
Figure 2: Adjusted estimated vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and hospital admissions
 Vaccine effectiveness (95% CI) against SARS-CoV-2 infection (A) and COVID-19 hospital admission (B) by age group and number of months since being fully vaccinated with BNT162b2. *BNT162b2 authorised for those aged 12–15 years in May, 2021, limiting follow-up time for this age group.

资料来源: Tartof, S. Y., Slezak, J. M., et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet 2021; 398: 1407–16. October 4, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8), 中银证券

加强针接种时点为完成免疫程序后 6 个月

由以上两个案例可以看到, mRNA 疫苗在完成接种程序后半年, 保护率逐渐降低至 50% 以下, 而其他疫苗的保护周期应短于 6 个月, 因此理论上完成主要免疫程序后 6 个月便进入接种加强针的合适时段。但是, 由于目前新冠疫苗仍处于紧缺状态, WHO 呼吁应尽早提高完成第一轮主要免疫程序的人数, 这一优先级高于加强针。此外, 过早接种加强针对中和抗体的刺激并不可观, 经济效率较低。因此, 理想的接种时点应在完成主要免疫程序 6 个月。此外, 加强针对接种间隔要求并不严苛, 完成主要免疫程序后间隔 6 个月以上接种加强针仍旧能够有很好的巩固效果。

图表 25：中国疫苗接种数量



资料来源：OWID，中银证券

根据国内新冠疫苗接种情况，5月中旬至8月底，疫苗接种剂次较高。4月接种剂次为 1.44 亿，5月 4.12 亿，6月 5.82 亿，7月 4.05 亿，8月 4.07 亿，9月 1.36 亿。4-9 月共计接种 20.86 亿剂次。加强针开始时段为对应月份的 6 个月之后，据此预测，2021 年 11 月下旬至 2022 年 5 月将是加强针放量的时间段。加强针为每人 1 剂次，对应需求量为 10.43 亿剂次。

根据卫健委公告，截至 6 月 10 日，完成主要免疫程序的人数约为 2.233 亿人。截至 9 月 6 日，完成主要免疫程序的人数约为 9.697 亿人。截至 10 月 23 日，完成主要免疫程序人数为 10.676 亿人。由于疫苗供给紧张，且加强针与主要免疫程序之间的间隔周期可根据实际情况延长，因此，我们假设加强针的接种时间为免疫程序完成后 6-8 个月。其余假设条件如下：加强针均为 1 剂次；所有已完成主要免疫程序的公民均进行加强。由此可预测 2022 年 2 月前，加强针市场需求对应 2.233 亿剂次；2022 年 2-5 月，加强针需求约为 7.464 亿剂次；2022 年 5-7 月，加强针需求接近 1 亿剂次。

由于以上预测基于所有适应人群均接受加强针的假设，实际需求可能小于测算结果。导致需求不及预期的情况包括但不限于：1. 全球疫情得到控制，新冠成为地方性流行病：对加强针的需求影响取决于疫情控制情况以及时点。根据目前海外疫情的发展趋势以及全球疫苗的接种率，全球范围内的疫情有效控制出现的时机大概率晚于 2022 年 7 月份。2. 加强针为自愿接种：第二种情况取决于民众对疫苗的信任程度以及依赖度，同时也受全球及全国疫情走势的影响。若疫情持续恶化，则无法排除全民加强的可能性。

如何打？

在肯定了加强针的必要性，预测加强针接种时点后，如何加强针是接下来需要考虑的问题。

美国批准加强针 mix-and-match 接种方案

美国 CDC 于 10 月 21 日发布了新闻公告，对加强针的建议进行了背书，目前适合的加强针接种人群为 1. 65 岁及以上；2. 18 岁以上并长期进行照料工作的 (live in long-term care settings)；3. 18 岁以上并患有一些基础疾病的 (have underlying medical conditions) 4. 18 岁以上并长期居住于或工作于高风险环境的 (live/work in high-risk settings)。

CDC 表示加强针的接种遵循 mix-and-match 原则，即民众无需考虑此前接种的疫苗类型（除非曾出现严重不良反应），可自行从在美获批的 3 种疫苗中选择，包括：辉瑞/BioNTech 的 BNT162b2，Moderna 的 mRNA-1273 (50ug)，强生的 Ad26.CoV2.S。

根据主要免疫程序的疫苗类型，加强针的接种时间有所不同。若此前接种的是 mRNA 疫苗，即辉瑞/BioNTech 或 Moderna 研制的疫苗，应在至少 6 个月之后接种加强针。若此前接种的是强生的病毒载体疫苗，在至少 2 个月之后可接种加强针。CDC 表示，接种时点的不同主要出于疫苗有效性的考虑，由于强生的病毒载体疫苗有效性低于另外两款 mRNA 疫苗，因此要求间隔时间更短。

图表 26: 美国 CDC 对接种强生疫苗的人群作出加强针指引

IF YOU RECEIVED

J&J/Janssen COVID-19 Vaccine

People ages 18 years and older who received a J&J/Janssen COVID-19 vaccine at least 2 months ago should get a booster shot. The J&J/Janssen COVID-19 vaccine has lower vaccine effectiveness over time compared to mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna).

资料来源: 美国 CDC, 中银证券

多个国家政府已对加强针作出接种指引

包括比利时、法国、德国、匈牙利、爱尔兰、立陶宛、卢森堡、马耳他、斯洛文尼亚、瑞典、英国、塞尔维亚等欧洲国家已批准加强针的施打。其中大部分政府表示, 加强针将优先分配给具有免疫缺陷而更易感染新冠病毒的人群。对普通人群的加强针接种计划需要继续评估, 有可能将在未来放开。

Moderna: 加强针势在必行, 正同步推进 3 条加强针管线

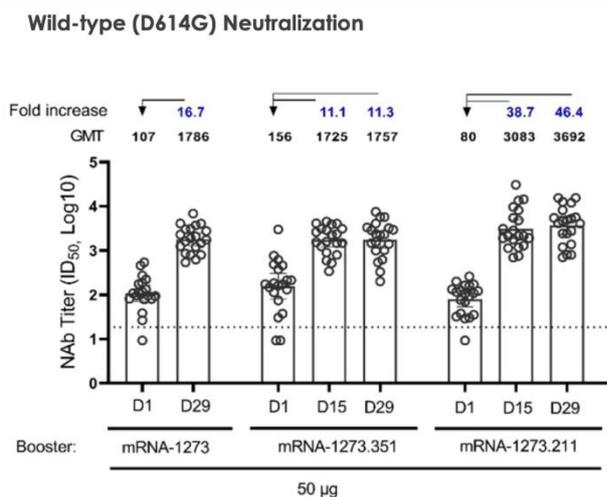
Moderna 于 2021 年上半年业绩发布会上表示, 公司经过评估认为疫情将在 Delta 变异等因素的催化下进一步恶化, 接种加强针或将在今年冬季成为一项必要的措施。Moderna 正在同步推进 3 条加强针的研发方案探索。目前加强针接种时间设计在接种常规第二剂 6 个月后。

第一种方案, 继续采用原型 mRNA-1273 作为加强针。实验数据显示, 接种后第 29 天, 针对新冠病毒原型的中和抗体几何平均滴度上升 16.7 倍。

第二种方案, 采用针对个别变异株的特异加强针, 如针对 Beta 的 mRNA-1273.351, 针对 Delta 的 mRNA-1273.617。实验数据显示, 接种后第 15 天, 针对新冠病毒原型的中和抗体几何平均滴度上升 11.1 倍。接种后第 29 天, 中和抗体几何平均滴度上升 11.3 倍。

第三种方案, 采用多价平台 (mRNA-1273.211, mRNA-1273.213)。实验数据显示, 接种后第 15 天, 针对新冠病毒原型的中和抗体几何平均滴度上升 38.7 倍。接种后第 29 天, 中和抗体几何平均滴度上升 46.4 倍。

图表 27: Moderna 在研 3 项 mRNA1273 加强针方案提升针对原型病毒中和抗体滴度



The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The fold increase versus titers measured at Days 15 and 29 versus titers measured before the boost are shown. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification. N=20 participants per booster cohort. D, day; GMT, geometric mean titer; ID₅₀, 50% inhibitory dilution; NAb, neutralizing antibody.

资料来源: Moderna, 中银证券

Moderna 同时也公布了加强针针对不同变异株的中和抗体几何滴度的变化。从图中可以看出，常规接种 2 剂次后，经过 6-8 个月，对各变异株的中和抗体均有所下降，但仍能够被检测到。以常规接种完成 6-8 个月后留存的中和抗体滴度为基准，以 50ug 第一代 mRNA-1273 疫苗作为加强针，接种 14 天后，得到以下数据：针对原型病毒 (WT) 的中和抗体滴度增加 23.2 倍，针对 Beta 变异株的中和抗体滴度增加 32.0 倍，针对 Gamma 变异株的滴度增加 43.6 倍，针对 Delta 变异株的滴度增加 42.3 倍。

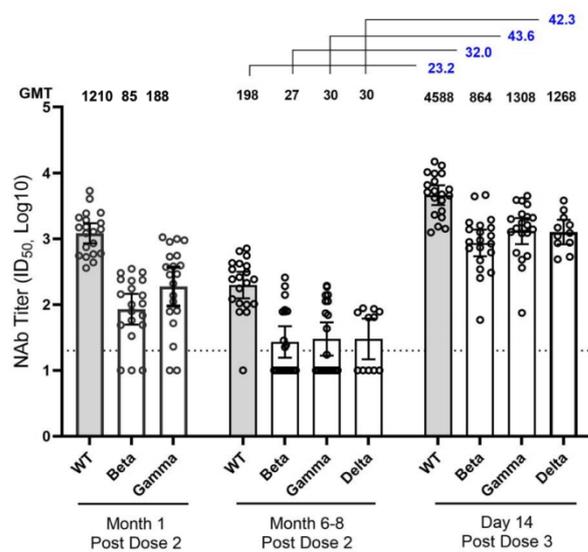
以主要免疫程序完成后 1 个月留存的中和抗体滴度为基准，加强针使针对野生型 (WT) 的中和抗体滴度上升 3.79 倍，针对 Beta 变异株的中和抗体滴度上升 10.16 倍，针对 Gamma 变异株的中和抗体滴度上升 6.96 倍。

加强针对抗体滴度的提升在各年龄层均可观察到，在 65 岁及以上的老年群体中尤其明显。加强针的安全性特征与前两针常规接种相似。

图表 28：Moderna 第一代 mRNA1273 加强针方案提升针对各病毒中和抗体滴度

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273

Pseudovirus neutralization titers



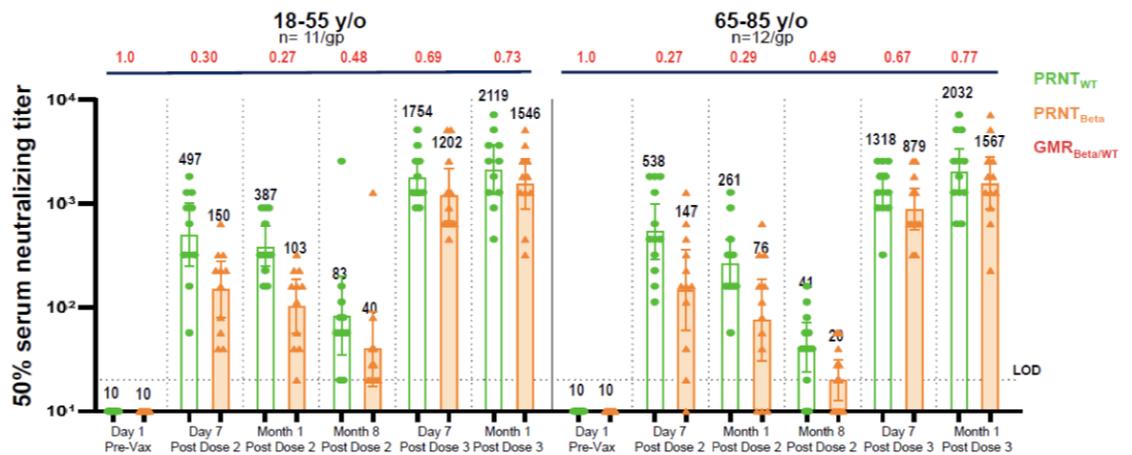
The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The geometric mean fold increase versus titers measured 6-8 months post dose 2 are shown for each variant. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification, N=20 participants per booster cohort; GMT, geometric mean titer; ID50, 50% inhibitory dilution; NAb, neutralizing antibody

资料来源：Moderna，中银证券

BNT162b2 加强针大幅提升抗体滴度

2021 年 7 月 28 日，辉瑞发布 21Q2 季度报告。报告披露，辉瑞和 BioNTech 正在推进 BNT162b2 新冠疫苗第三剂加强针的临床试验。试验结果显示，在完成第二剂接种至少 6 个月后接种第三剂，加强针能够非常明显地提升对新冠病毒各个变异株型的抗体滴度，同时维持与前两针一致的安全性。有效性方面，针对野生型（第一代新冠病毒、原型）毒株，接种第三针后 1 个月所测得的中和抗体滴度为接种第二针后 1 个月的 5.48 倍；针对南非变异株 (B.1.351, Beta)，接种第三针后 1 个月所测得的中和抗体滴度为接种第二针后 1 个月的 15.01 倍；针对印度变异株 (B.1.617.2, Delta)，在青少年群体中加强针能够提高中和抗体滴度 5 倍以上，老年群体提高 11 倍以上。

图表 29: BioNTech BNT162b2 加强针方案提升针对各病毒变异株中和抗体滴度



资料来源: BioNTech, 中银证券

从以上数据可以看出加强针能够非常显著地提升接种者体内的抗体滴度, 这表明此前 2 剂接种已高效诱导了人体形成免疫记忆, 因此 B 细胞能够在识别抗原后快速大量地扩增。

2021 年 11 月 2 日, 辉瑞三季度报告中提到加强针相对于仅完成主要免疫程序能够提供 95.6% 的保护率。即: 1-接种加强针后 (3 针) 的感染概率 / 仅完成主要免疫 (2 针) 的感染概率 = 95.6%

初步实验结果显示不同技术路径接种能够诱导高抗体滴度

2021 年 9 月, 一篇由土耳其科学团队贡献的有关异源新冠疫苗的文章发表在 Journal of Medical Virology 上。实验初步探索了完成 2 剂次科兴灭活疫苗 (CoronaVac) 接种后, 再以 BioNTech 的 mRNA 疫苗 (BNT162b2) 作为加强针的临床效果, 并与其他加强针方案进行了对比。本实验是为数不多的针对灭活/mRNA 异源加强的实验, 但实验本身局限于过小的样本量, 因此参考价值有限, 后续类似实验需要长期关注。

实验结果显示, 接种 2 剂科兴灭活疫苗后, 针对 S 蛋白的 IgG (IgG_S) 滴度平均值为 1351.2 au/ml; 接种 2 剂科兴灭活疫苗+1 剂科兴灭活加强针后, IgG_S 滴度平均值为 1215.8 au/ml; 接种 2 剂科兴灭活疫苗+1 剂 BNT162b2 后, IgG_S 滴度平均值为 31277.9 au/ml, 远远高于 3 剂科兴灭活疫苗诱导的滴度。

图表 30: BioNTech BNT162b2 加强针方案提升针对各病毒变异株中和抗体滴度

Group	Parameter	IgG_S (au/ml)	IgG_N (au/ml)
2IVV	Mean	1351.2	1.674
	Median	547.7	0.84
	SD	3552.6	1.691
	Minimum	69	0.1
	Maximum	24 285.0	7.5
	IQR	756.7	1.7
3IVV	Mean	1215.8	2.467
	Median	947.3	1.540
	SD	884.5	2.259
	Minimum	242.6	0.1
	Maximum	2900.9	7.4
	IQR	1405.3	3.3
2IVV + BNT	Mean	31 277.9	0.699
	Median	25 538.0	0.130
	SD	22 889.3	1.554
	Minimum	5999.0	0.0
	Maximum	102 290.0	7.2
	IQR	18 502.0	0.4
HCG	Mean	1.17	0.03
	Median	0.0	0.02
	SD	3.73	0.02
	Minimum	0	0.0
	Maximum	17.1	0.1
	IQR	0.2	0.0

Note: 3IVV and 2IVV + BNT groups were formed according to third administered vaccine type, following two-dose CoronaVac regimen. Abbreviations: 2IVV, two-dose CoronaVac vaccinated HCWs; 3IVV, three times CoronaVac vaccinated group of HCWs; 2IVV + BNT, HCWs inoculated with BNT162b2 jab as the third vaccine dose; HCG, healthy controls group; IQR, interquartile range.

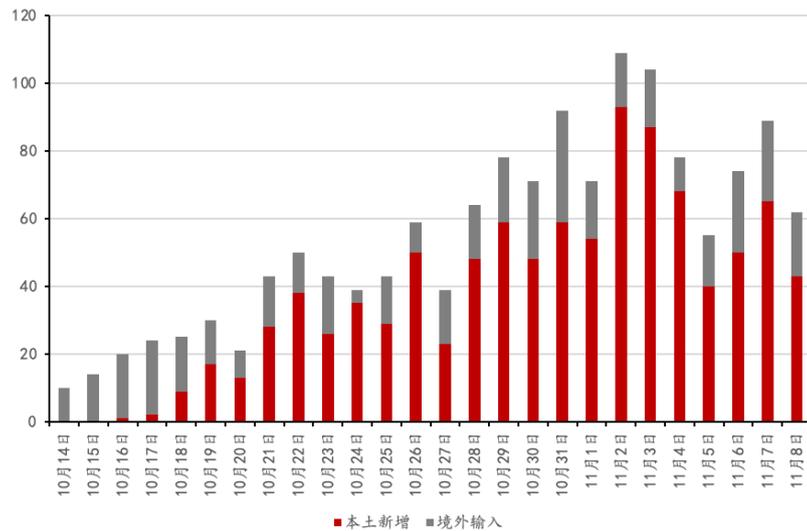
资料来源: Keskin, A. U., Bolukcu, S., et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. Letter to the editor, J Med Virol. 2021;1-3. 中银证券

有关国内加强针

由以上分析我们可以得到以下信息，国内加强针的主要接种时段为 2021 年 11 月-2022 年 5 月，若按照全民接种进行假设，预计需求量约为 10 亿剂。

2021 年 10 月开始的本轮疫情已经波及十几个省份，呈现多地零散爆发的特点。与此前预估的第一轮新冠疫苗到期时间接近。由于加强针还未全面铺开，而大部分公民接种的第一轮疫苗的效力至今已明显衰减，因此 2021 年 11 月至 2022 年 1 月期间将有可能会出现疫苗保护期之间的断档期，加之冬季到来，期间出现零散疫情的风险将增大。

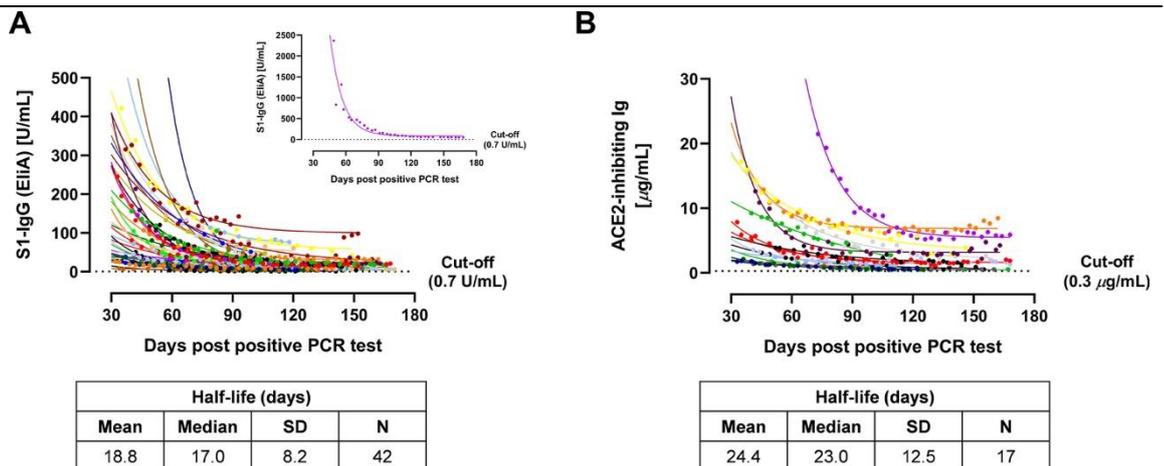
图表 31: 国内 2021 年 10 月疫情: 单日本土新增新冠病例数及境外输入病例数



资料来源: 中国国家卫生健康委员会, 中银证券

2021 年 10 月 30 日, 中国疾控中心免疫规划首席专家王华庆先生在国务院联防联控机制新闻发布会上表示, 部分灭活疫苗接种完第三针满一个月后, 和接种完第二针满一个月后相比, 接种者抗体水平提升约 5 倍。针对新冠病毒的中和抗体的平均半衰期为 20.4 天, 其中 S1-IgG 的平均半衰期为 18.8 天, ACE2 抑制 Ig 的平均半衰期为 24.4 天。加强针诱导的额外 5 倍抗体滴度能够在主要免疫程序保护期的基础上延长 2.32 个半衰期, 约合 47.33 天。以乐观假设灭活疫苗中和抗体滴度能够维持在有效水平以上约 6 个月, 则加强针诱导的中和抗体滴度能够维持约 8 个月。

图表 32: 新冠病毒中和抗体半衰期



资料来源: Bames, T. W., Schulte-Pelkum, J., Steller, L., et al. Determination of neutralising anti-SARS-CoV-2 antibody half-life in COVID-19 convalescent donors. *Clinical Immunology*: Vol. 232, , 108871. Nov. 2021, 中银证券

根据以上预测, 第一轮加强针的保护周期可持续约 8-9 个月, 而第一轮加强针的主要接种时点为 2021 年 11 月至 2022 年 5 月, 则根据接种时间早晚, 加强针可延长保护期至 2022 年 8 月至 2022 年底。届时, 若全球疫情仍未得到有效控制, 则可能还需要第二轮加强针接种。

在上一部分中, 我们预测第一轮加强针的需求状况如下: 2022 年 2 月前, 加强针市场需求对应 2.23 亿剂次; 2022 年 3-5 月, 加强针需求约为 7.46 亿剂次; 2022 年 5-7 月, 加强针需求接近 1 亿剂次。第二轮加强针的必要性和需求目前并不明朗, 故不做预测。

MRNA 疫苗生产要素：核心技术成本占比高，整体利润率可观

核心技术构成主要成本

2021年7月28日，辉瑞发布21Q2季度报告。报告披露，辉瑞和BioNTech正在推进BNT162b2新冠疫苗第三剂加强针的1/2/3期临床试验。试验结果显示，在完成第二剂接种至少6个月后接种第三剂，加强针能够非常明显地提升中和抗体滴度，重新激活免疫记忆，并提高免疫力。

mRNA疫苗的生产分为4大环节：DNA质粒制备、体外转录及修饰、递送系统装载、灌装及检验检疫。生产过程中各mRNA疫苗厂商的核心技术主要集中在TFF微流控设备、阳离子脂质、以及修饰技术，具有较高的技术和知识产权壁垒。根据已知信息，这一部分在成本构成中占比非常高。在此，我们根据市场上已有产品信息对体外转录环节的成本构成进行初步估算。注意：由于厂商生产步骤可能与此有差异，且大规模采购常有折价，因此，此估算结果与实际偏差可能较大。不过，此估算仍旧对预测疫苗成本构成有参考价值。

此环节可分为2大部分：体外转录（IVT）合成mRNA、对mRNA进行修饰。

体外转录将已制备完成的DNA质粒转化为mRNA链。这一步骤中，传统反应酶类的成本占比较低，而具有一定技术壁垒的反应物占据了主要的成本构成。常规反应物包括RNA聚合酶、ATP、GTP、UTP、CTP、缓冲液、以及用于纯化过滤的制剂。而具有技术壁垒的反应物包括用于加帽的反应物、修饰碱基（假尿嘧啶）。以下我们以New England BioLabs（NEB）的产品为例，对此步骤中常规反应物和壁垒反应物进行成本对比。由于大规模采购的价格与零售定价单位成本相差较大，因此此处我们不考虑价格绝对值，而仅估算成本构成比例作为参考。

NEB产品中，HiScribe® T7 High Yield RNA Synthesis Kit（E2040）用于转录合成mRNA。每个E2040 kit中所含的反应物可满足50次反应，每次反应生产180ug的RNA。即每个kit可用于生产9000ug的RNA。根据NEB官网定价，E2040单价为232美元。根据计算，则每生产100ug mRNA，E2040的成本为2.6美元。

对比相同厂家NEB的加帽产品，Vaccinia Capping System（M2080）和mRNA Cap 2'-O-Methyltransferase（M0366）作为加帽过程成本预测的假设基础。M2080的规格为400/10000=0.04ml=40ul，可满足40次反应的需求，每次反应可生成至多10ug加帽mRNA。据此测算，每生产100ug mRNA，需要1/4份M2080。根据NEB官网定价，一份M2080价格为140美金，则每生产100ug加帽mRNA，M0366构成的成本为140/4=35美金。M0366的规格为2000/50000=0.04ml=40ul，可满足40次反应的需求，每次反应可生成至多10ug加帽mRNA。据此测算，每生产100ug mRNA，需要1/4份M0366。根据NEB官网定价，一份M0366价格为58美金，则每生产100ug加帽mRNA，M0366构成的成本为58/4=14.5美金。加帽过程的总成本为35+14.5=49.5美金。

从以上估算可以看出，加帽成本是常规合成酶类成本的约19倍。虽然估算不完全准确，但可以显示生产中高技术壁垒的反应制剂所占成本非常高。

现有 mRNA 疫苗毛利率约 90%

根据Moderna（MRNA）10-Q报告，公司在截至2021年6月30日的三个月内实现产品销售收入42亿美元，收入来源于供给美国政府的约1.26亿剂新冠疫苗和供给其他政府的约0.73亿剂新冠疫苗。期间，公司营业成本为7.50亿美元，占产品销售收入的18%，包括第三方royalties 1.48亿美元。截至2021年6月30日的六个月内实现营业收入62亿美元，产品销售收入59亿美元，收入来源于供给美国政府的约2.15亿剂新冠疫苗和供给其他政府的约0.87亿剂新冠疫苗。期间，公司营业成本为9.43亿美元，占产品销售收入的16%，包括第三方royalties 2.32亿美元。剔除第三方支出，营业成本为7.11亿元，毛利率为87.95%。此前Moderna的新冠疫苗定价约为20美元/剂，以此计算，每剂疫苗成本约为2.41美元，约合15元人民币。

投资策略：疫情反复，疫苗到期，短期内加强针需求紧急，重点关注进展较快的高质量疫苗

第一轮疫苗全民接种基本完成，第二轮新冠疫苗需求已然到来。国际疫情重新抬头，主要系新冠疫苗本身的保护期限限制。在全球疫情仍旧严峻的大环境下，维持我国国民对新冠病毒的免疫力十分重要。因此加强针需求确定，且需求量可观。根据预测，加强针主要施打时点为 2021 年 11 月至 2022 年上半年，因此，我们建议关注已上市/EUA 的新冠疫苗品种，以及能于近期获批或 EUA 的新冠疫苗品种。另外，由于变异株的出现，以及恢复国际交流的需求日益增长，高效高保护率的新冠疫苗才足以支撑免疫屏障不被突破，因此，我们建议关注具有代差优势的 mRNA 疫苗。

国内 mRNA 疫苗行业尚处于萌芽阶段，暂未有产品上市。目前进展最快的是艾博生物、沃森生物、军科院联合研发的 mRNA 新冠疫苗，目前已开展国内国外的多中心临床 III 期试验。除此以外，复星医药与 BioNTech、辉瑞的 BNT162b2 目前国内处于临床 II 期，将继续接受审查。短期内，我们建议重点关注沃森生物。

自疫情以来，mRNA 疫苗收获大量关注。国药集团、君实生物、天境生物、康泰生物等生物医药企业已加紧布局这一新兴板块。一级市场中的研发型 mRNA 疫苗企业受到热捧，其中嘉晨西海在 1 个月内先后与欧林生物、天境生物、康泰生物、君实生物达成合作；蓝鹊生物与沃森生物达成抗病毒疫苗的合作；深信生物得到智飞生物认购部分股权。而国药集团中国生物宣布将开始自主研究 mRNA 疫苗。长期来看，mRNA 疫苗将成为热门赛道，值得持续跟踪。

风险提示

研发进展不及预期：mRNA 疫苗是全球新兴的前沿技术，研发难度大，经验少。同时，mRNA 疫苗高保护率伴随着更为明显的不良反应，如何解决安全性问题将是研发过程中的一大挑战。

销售不及预期：mRNA 疫苗为新兴技术，在客户接受度上具有天然劣势，有影响需求的可能性。同时，新冠疫苗已有多个上市品种，以新冠作为适应症的 mRNA 疫苗将受到竞品的挤压。除此之外，新冠疫苗加强针接种已经开始，mRNA 新冠疫苗目前仍未结束临床 III 期实验，能否赶上第一轮加强针存在疑问。

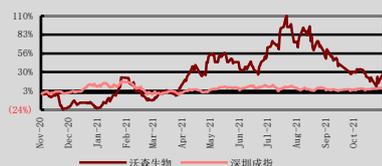
监管政策收紧风险：产品上市审批受政策和疫情影响。监管如何评估疫苗效力或安全性将对审批进度产生影响。此外，若疫情明显反转向好，则对疫苗的审批有放缓的可能性。

300142.SZ

增持

市场价格：人民币 56.0

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	46.3	(3.5)	(27.0)	23.2
相对深证成指	47.6	(5.0)	(25.9)	16.8

发行股数(百万)	1,591
流通股(%)	97
总市值(人民币 百万)	89,105
3个月日均交易额(人民币 百万)	2,905
净负债比率(%) (2021E)	净现金
主要股东(%)	
刘俊辉	5

资料来源：公司公告，聚源，中银证券
以 2021 年 11 月 15 日收市价为标准

相关研究报告

- 《沃森生物》20211101
- 《沃森生物》20210830
- 《沃森生物》20210705

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

静待首款国产 mRNA 疫苗花开果结

公司 mRNA 疫苗获批加强针临床 IIIb 期试验。

支撑评级的要点

- **加强针临床实验获批，潜在产业化进程迈出重要一步。**公司与艾博生物、军科院联合研发的新冠 mRNA 疫苗在开展临床 III 期时，于 11 月 8 日获批加强针的临床 IIIb 期试验。由于国内新冠疫苗市场中，加强针是最大的未摘取的果实，此次试验对于可能的产品上市或 EUA 具有重要意义。
- **RBD 作为靶靶，对抗变异效果理想。**军科院秦成峰教授披露公司 mRNA 新冠疫苗目前显示能够诱导 2 倍于康复者血清的中和抗体滴度，且面对变异株时表现良好，面对 Delta 变异株中和抗体滴度仅下降 1.5 倍。同时，疫苗储运条件较为宽松，更加贴合发展中国家的需求。
- **海外临床陆续获批，海外市场潜力可观。**公司的新冠 mRNA 疫苗于 2021 年 9 月相继获得墨西哥、印度尼西亚、尼泊尔药监部门的批准开展临床 III 期试验。目前海外疫情仍不容乐观，发展中国家疫苗缺口较大。
- **厂房竣工交付，配套供应商不断跟进。**2021 年 9 月 1 日，公司 mRNA 疫苗模块化工厂竣工交付，为生产打下基础。此后，金斯瑞生物科技、霍尼韦尔相继宣布与公司达成合作，助力国产 mRNA 疫苗开发。
- **其他产品销售有望恢复，2 价 HPV 疫苗接近收获。**2021 年公司其他产品受到新冠疫苗接种的挤压效应，批签发量及销售出现较为明显的下滑。目前，国内第一轮主要免疫程序基本完成，2022 年其他疫苗的接种有望恢复。公司重磅产品 13 价肺炎疫苗今年仍旧维持增长，明年有望进一步放量。同时，公司另一重要产品 2 价 HPV 疫苗进入上市审批的最后阶段，有望于 2021 年年底或 2022 年年初正式上市，填补我国国产 HPV 疫苗几乎空白的市场。

估值

- 不考虑新冠疫苗，我们预测公司 2021-2023 年净利润分别为 8.16 亿元、13.84 亿元、18.51 亿元，维持 **增持** 评级。

评级面临的主要风险

- 研发不及预期、上市审批进度不及预期、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	4,112	5,804	7,332
变动(%)	28	162	40	41	26
净利润(人民币 百万)	142	1,003	816	1,384	1,851
全面摊薄每股收益(人民币)	0.092	0.649	0.528	0.895	1.197
变动(%)	(86.4)	602.6	(18.7)	69.7	33.7
全面摊薄市盈率(倍)	638.7	90.9	111.8	65.9	49.3
价格/每股现金流量(倍)	1,462.1	798.6	39.8	(216.1)	29.1
每股现金流量(人民币)	0.04	0.07	1.48	(0.27)	2.02
企业价值/息税折旧前利润(倍)	306.4	70.7	49.1	34.5	25.7
每股股息(人民币)	0.000	0.071	0.000	0.032	0.058
股息率(%)	n.a.	0.1	n.a.	0.1	0.1

资料来源：公司公告，中银证券预测

公司业务简介

沃森生物成立于2001年，长期深耕疫苗领域，拥有丰富的产品管线，包括已上市的13价肺炎结合疫苗和正处于临床阶段的2价HPV疫苗、9价HPV疫苗、以及mRNA新冠疫苗。

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年前三季度，公司实现营业收入21.29亿元，同比增长35.90%；归属于上市公司股东的净利润3.64亿元，同比减少16.33%；归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净利润3.85亿元，同比减少10.96%；经营活动现金净流量2.65亿元，同比增长135.14%。

公司2021年前三季度批签发量出现下滑，主要系百白破疫苗、ACYW135多糖疫苗、23价肺炎疫苗下滑较为明显。公司新上市的重磅品种13价肺炎结合疫苗维持增长。预计在明年，新冠疫苗接种的挤压有望消退，公司批签发量将会有所恢复。

图表 33：沃森生物 2020/2021 年 1-9 月产品批签发量

产品	2021Q1 批签发量 (剂/瓶)	2020Q1 批签发量 (剂/瓶)	同比增长率(%)
Hib 疫苗	1,712,807	2,161,210	(20.75)
AC 结合疫苗	1,281,431	401,865	218.87
AC 多糖疫苗	16,049,780	14,180,414	13.18
ACYW135 多糖疫苗	583,789	1,563,944	(62.67)
百白破疫苗	1,717,398	12,030,426	(85.72)
23 价肺炎疫苗	904,383	2,129,698	(57.53)
13 价肺炎结合疫苗	4,033,303	3,312,661	21.75
合计	26,282,891	35,780,218	(26.54)

资料来源：沃森生物季报，中银证券

公司研发管线

公司共有 8 条在研管线，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 34：2021Q3 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 (COVID-19)
重组新型冠状病毒疫苗 (黑猩猩腺病毒载体)	临床研究	预防用生物制品第 1 类	预防由 SARS-CoV-2 感染而引起的新型冠状病毒病 (COVID-19)
重组新型冠状病毒疫苗 (CHO 细胞)	临床研究	预防用生物制品第 1 类	预防新型冠状病毒感染引起的流行性疾病

资料来源：沃森生物季报，中银证券

加强针临床实验获批，潜在产业化进程迈出重要一步

11月8日，科技部官网显示沃森生物与合作伙伴联合研发的 mRNA 新冠疫苗加强针临床 IIIb 期实验获批。侧面预示目前疫苗的 III 期临床大概率表现良好。加强针实验目的为探究疫苗免疫原性及安全性，因此大概率将以血清学指标作为主要研究目标。一般来说，血清学指标的数据收集时点为给药后 2 周及给药后 1 个月，所需时间仅为 1 个月左右。进度的不确定性主要来自于志愿者入组速度、数据整理、以及审批流程。由于国内新冠疫苗市场最大的未摘果实便是加强针，因此本次实验获批是产品潜在商业化迈出的重要一步。

图表 35: mRNA 疫苗加强针临床 IIIb 期实验获批

123	国科遗办审字 〔2021〕CJ2619 号	评价新型冠状病毒 mRNA 疫苗在 18~59 岁和 60 岁及以上已接种新型冠状病毒灭活疫苗人群中加强接种的免疫原性和安全性的 IIIb 期临床试验	广西壮族自治区疾病预防控制中心	2021 年 11 月
-----	-----------------------------	---	-----------------	-------------

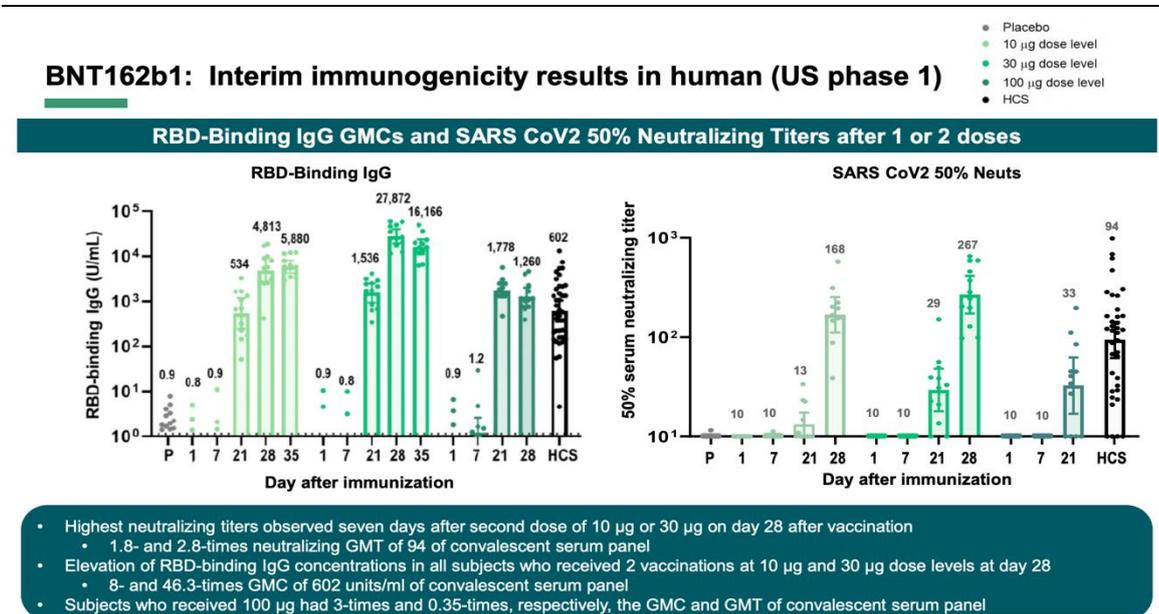
资料来源：科技部，中银证券

RBD 作为标靶，对抗变异效果理想。

军科院秦成峰教授在 2021 中关村第二届全球科学与生命健康论坛上披露，公司与艾博生物、军科院共同研发的新冠 mRNA 疫苗目前显示能够诱导 2 倍于康复者血清的中和抗体滴度，与此前 BioNTech 的另一候选疫苗 BNT162b1 表现接近。根据 BioNTech 的披露，接种第二针 7 天后，10ug 和 30ug 剂量的 BNT162b1 诱导的中和抗体滴度分别为康复者血清的 1.8 倍和 2.8 倍，诱导的与 RBD 结合的 IgG 为康复者血清的 8 倍和 46.3 倍。

根据前文分析，采用 RBD 作为疫苗表达目标，可以较好地抵抗变异带来的疫苗效力削弱。秦成峰教授表示，公司研发的 mRNA 新冠疫苗针对 Delta 变异株中和抗体滴度仅下降 1.5 倍，优于其他同类产品。同时，该疫苗能够实现 2-8 摄氏度下的保存，6 个月存储后并未发现免疫原性的显著丧失，与国外两款 mRNA 疫苗较为严苛的存储要求相比具有优势。较为宽松的存储条件能够提升疫苗的可及性，对于财政紧张的发展中国家来说更具有吸引力。

图表 36: BNT162b1 中和抗体诱导情况



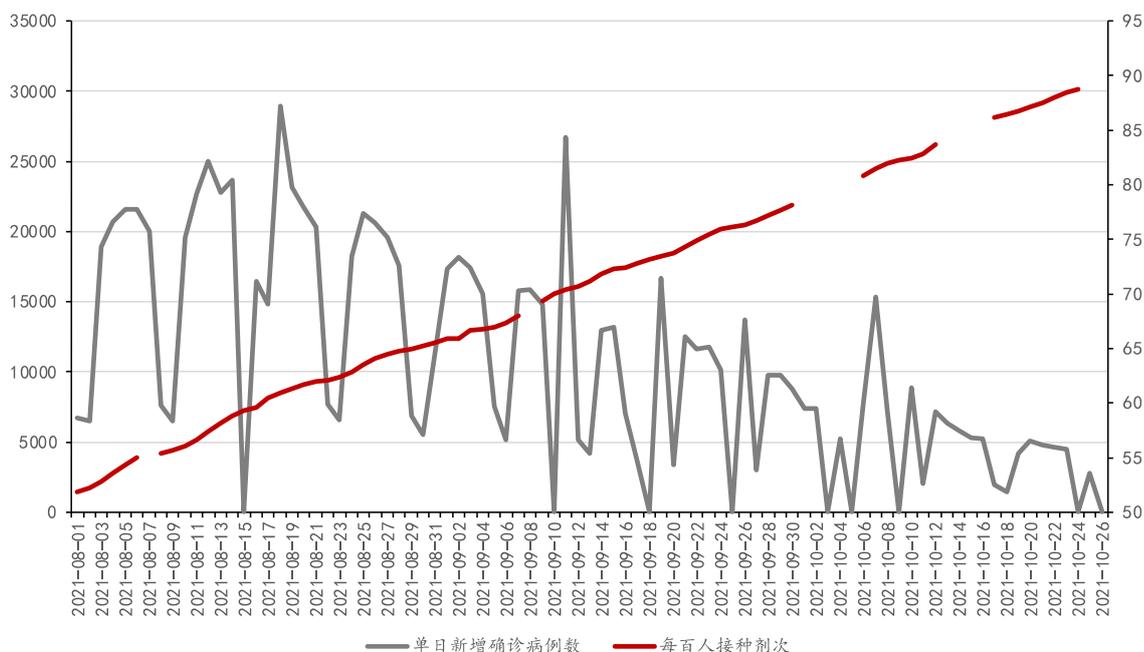
资料来源：BioNTech，中银证券

新冠 mRNA 疫苗海外临床陆续获批，海外市场潜力巨大。

2021年9月，公司新冠 mRNA 疫苗相继获得海外的开展临床 III 期实验批准。9月1日，公司获得墨西哥、印度尼西亚药监部门的批准；9月23日，获得尼泊尔药监部门批准。9月14日公司首批外派团出发开展海外临床和技术转移。海外临床相继获批显示该疫苗的初期数据得到其他国家监管部门的初步认可，且该产品具有开辟海外市场的潜力。目前，海外新冠疫苗需求仍旧巨大。

墨西哥人口约 1.3 亿人。截至 2021 年 10 月 24 日，每百人接种剂次 88.76，有 53.78 人接种至少一剂，有 41.34 人完成主要免疫。假设目标疫苗接种率为 70%，尚未开始主要免疫程序的人数约 2109 万，以 2 剂次/人计算，折合 4218 万剂疫苗的市场空间，且没有考虑潜在的加强针市场。

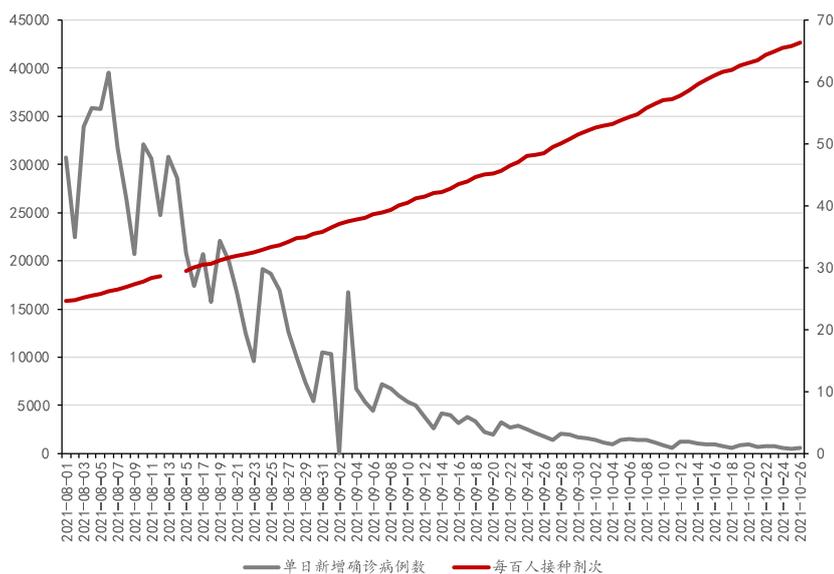
图表 37：墨西哥疫苗接种情况及单日新增病例数



资料来源：OWID，中银证券。注：部分日期数据不全，故图中对应位置出现断点。

印度尼西亚人口约 2.76 亿人。截至 10 月 26 日，每百人接种剂次 66.39，有 41.38 人接种至少一剂，有 25.01 人完成主要免疫。假设目标疫苗接种率为 70%，尚未开始主要免疫程序的人数约 7899 万，以 2 剂次/人计算，折合 15800 万剂疫苗的市场空间，且没有考虑潜在的加强针市场。

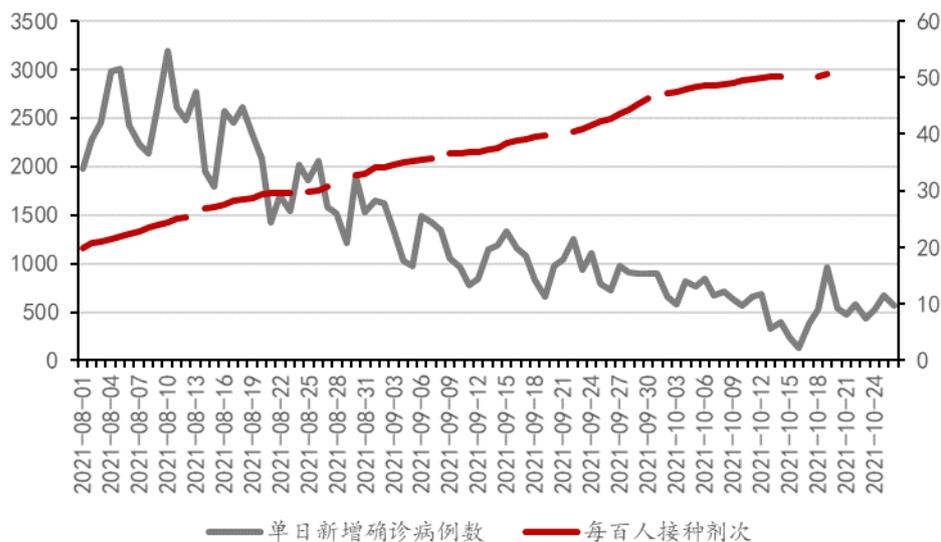
图表 38: 印度尼西亚疫苗接种情况及单日新增病例数



资料来源: OWID, 中银证券。注: 部分日期数据不全, 故图中对应位置出现断点。

尼泊尔人口总数 2967 万人。截至 10 月 19 日, 每百人接种剂次 50.71, 有 28.85 人接种至少一剂, 有 21.86 人完成主要免疫。假设目标疫苗接种率为 70%, 尚未开始主要免疫程序的人数约 1221 万, 以 2 剂次/人计算, 折合 2442 万剂疫苗的市场空间, 且没有考虑潜在的加强针市场。

图表 39: 尼泊尔疫苗接种情况及单日新增病例数



资料来源: OWID, 中银证券。注: 部分日期数据不全, 故图中对应位置出现断点。

根据 BNT162b2 和 mRNA-1273 的疫苗和临床设计, 2 剂次之间相隔 1 个月, 主要数据的收集为第二剂接种完成 1-2 周后。因此, 假设以 9 月初为开针时点, 则十月中旬开始主要数据收集。考虑到数据收集和整理所需时间, 可以期待在 2022 年初看到海外 III 期结果。

厂房竣工交付，配套供应商不断跟进。

9月1日玉溪沃森新冠疫苗产业化基地 mRNA 疫苗模块化生产厂房竣工交付。该项目总投资 5.2 亿元，设计产能每年 2 亿剂。10 月，公司及合作伙伴与金斯瑞蓬勃生物就 ABO-028M mRNA 疫苗项目的 BLA 和商业化生产达成合作。11 月举行的进博会上，霍尼韦尔宣布与沃森生物达成战略合作协议。此前霍尼韦尔已为沃森生物的 mRNA 新冠疫苗工厂提供数字化和智能化解决方案。mRNA 疫苗配套工作推进顺利，静待 III 期结果。

估值

不考虑新冠疫苗，我们预测公司 2021-2023 年净利润分别为 8.16 亿元、13.84 亿元、18.51 亿元，维持增持评级。

风险提示

研发不及预期：mRNA 疫苗为新兴的前沿技术，具有较大挑战性。同时，临床实验进展受多重因素影响。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。由于 mRNA 疫苗尚未有足够的时间验证安全性，因此监管部门对疫苗安全性的考量将会直接影响疫苗上市或 EUA 的进度。同时，若疫情好转，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。对于其他管线，监管部门的意见也将对上市审批进度产生直接影响。

销售不及预期：产品销售情况取决于市场需求，在疫情不确定的情况下，需要注意外部性对产品销售造成潜在的影响，例如 2021 年新冠疫苗接种对其他疫苗品种造成的明显的挤压。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	4,112	5,804	7,332
销售成本	(236)	(417)	(398)	(603)	(728)
经营费用	(587)	(1,221)	(1,882)	(2,571)	(3,189)
息税折旧前利润	299	1,301	1,833	2,630	3,415
折旧及摊销	(77)	(124)	(149)	(179)	(214)
经营利润(息税前利润)	222	1,177	1,684	2,451	3,201
净利息收入/(费用)	4	31	21	26	29
其他收益/(损失)	16	282	(12)	23	5
税前利润	242	1,490	1,693	2,500	3,235
所得税	(35)	(162)	(180)	(305)	(408)
少数股东权益	52	208	204	346	463
净利润	142	1,003	816	1,384	1,851
核心净利润	258	1,120	1,309	1,851	2,365
每股收益(人民币)	0.092	0.649	0.528	0.895	1.197
核心每股收益(人民币)	0.168	0.724	0.846	1.197	1.529
每股股息(人民币)	0.000	0.071	0.000	0.032	0.058
收入增长(%)	28	162	40	41	26
息税前利润增长(%)	24	430	43	46	31
息税折旧前利润增长(%)	1	336	41	43	30
每股收益增长(%)	(86)	603	(19)	70	34
核心每股收益增长(%)	(78)	332	17	41	28

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	1,693	2,500	3,235
折旧与摊销	77	124	149	179	214
净利息费用	(4)	(31)	(21)	(26)	(29)
运营资本变动	28	(740)	443	(1,528)	426
税金	5	(71)	(673)	(770)	(922)
其他经营现金流	(285)	(658)	700	(777)	205
经营活动产生的现金流	62	114	2,290	(422)	3,131
购买固定资产净值	176	147	289	293	314
投资减少/增加	224	5	58	0	0
其他投资现金流	(206)	(882)	(683)	(472)	(646)
投资活动产生的现金流	193	(730)	(337)	(179)	(333)
净增权益	0	(109)	0	(50)	(90)
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	(51)	(191)	(173)
融资活动产生的现金流	(361)	215	47	(155)	(39)
现金变动	(106)	(401)	2,000	(756)	2,759
期初现金	2,484	2,381	1,962	3,962	3,205
公司自由现金流	255	(616)	1,953	(601)	2,798
权益自由现金流	146	(607)	1,977	(644)	2,772

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	3,962	3,205	5,965
应收帐款	706	2,305	1,888	4,044	3,451
库存	313	484	365	850	611
其他流动资产	43	30	70	59	80
流动资产总计	3,444	4,780	6,284	8,159	10,106
固定资产	1,389	1,590	1,608	1,612	1,602
无形资产	1,003	1,150	1,272	1,382	1,491
其他长期资产	1,141	2,073	1,134	1,444	1,544
长期资产总计	3,532	4,813	4,013	4,438	4,638
总资产	7,018	9,638	10,513	12,695	14,864
应付帐款	277	608	269	983	559
短期债务	0	40	50	50	50
其他流动负债	812	774	978	908	1,235
流动负债总计	1,088	1,422	1,297	1,941	1,844
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	1,546	1,546	1,546
储备	3,328	4,808	5,794	7,014	8,795
股东权益	4,865	2,905	7,341	8,561	10,341
少数股东权益	801	1,303	1,507	1,853	2,316
总负债及权益	7,018	9,638	10,513	12,695	14,864
每股帐面价值(人民币)	3.16	1.88	4.75	5.54	6.69
每股有形资产(人民币)	2.51	1.13	3.92	4.64	5.72
每股净负债/(现金)(人民币)	(1.55)	(1.24)	(2.52)	(2.03)	(3.82)

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	44.6	45.3	46.6
息税前利润率(%)	19.8	40.0	40.9	42.2	43.7
税前利润率(%)	21.6	50.7	41.2	43.1	44.1
净利率(%)	12.7	34.1	19.8	23.9	25.2
流动性					
流动比率(倍)	3.2	3.4	4.8	4.2	5.5
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	4.6	3.8	5.1
估值					
市盈率(倍)	638.7	90.9	111.8	65.9	49.3
核心业务市盈率(倍)	351.5	81.5	69.7	49.3	38.6
市净率(倍)	18.7	31.4	12.4	10.6	8.8
价格/现金流(倍)	1,462.1	798.6	39.8	(216.1)	29.1
企业价值/息税折旧前利润(倍)	306.4	70.7	49.1	34.5	25.7
周转率					
存货周转天数	424.7	348.5	389.0	367.4	366.1
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	38.9	39.4	38.4
回报率					
股息支付率(%)	0.0	10.9	0.0	3.6	4.8
净资产收益率(%)	3.0	25.8	15.9	17.4	19.6
资产收益率(%)	2.7	12.6	14.9	18.5	20.3
已运用资本收益率(%)	0.6	5.1	3.1	3.6	4.0

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 6-12 个月内超越基准指数 20%以上；
- 增持：预计该公司股价在未来 6-12 个月内超越基准指数 10%-20%；
- 中性：预计该公司股价在未来 6-12 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 6-12 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 6-12 个月内表现强于基准指数；
- 中性：预计该行业指数在未来 6-12 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 6-12 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内容发表。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