

mRNA 产业迎来历史机遇，国产力量加速崛起

2022 年 04 月 19 日

➤ **mRNA 前沿技术快速发展，有望成就下一个万亿市场** mRNA 被称为“万能钥匙”，理论上能够表达任何蛋白质，可以探索治疗几乎所有基于蛋白质的疾病。mRNA 技术的应用领域主要分为免疫疗法、蛋白质替代疗法和再生医学疗法，在新冠疫苗研发中，mRNA 技术首次得到产业化验证，重点体现出其蛋白表达能力强，研发周期短的独特优势，目前 mRNA 技术已逐步推进至蛋白替代疗法，细胞治疗等领域，其未来产业化应用场景十分丰富。根据 BMC 相关统计，2025 年全球抗体药物市场可达 3000 亿美元，mRNA 技术作为可与抗体媲美的治疗手段，考虑到治疗方式的突破性、新冠疫情的助力以及技术更迭加速等情况，我们预计未来 mRNA 疫苗和药物市场规模也将达到万亿以上。

➤ **国产专利申报加速构建行业壁垒，新兴生产技术有望加速应用。** 尿苷结构及 LNP 递送系统对 mRNA 药物整体稳定性起决定性作用，国际龙头针对上述技术专利进行重点布局，国内企业也在积极投入 mRNA 新技术研究及专利保护建设，包括康希诺生物，艾博生物，斯微生物，键凯科技等，在 LNP、尿苷修饰等领域均有自主专利布局，国产行业壁垒逐步构建。另外 mRNA 存在精准合成难度高、易降解、难保存等特点，使得 mRNA 药物在过程控制、大规模制备工艺及质量控制等方面具备挑战。mRNA 加帽加尾技术，LNP 及微流控技术相辅相成，有效提高分子稳定性，助力临床放大生产，为 mRNA 生产流程核心组成，这些新兴技术在生产工艺中的应用有望得到进一步拓展。

➤ **产业链迎来历史性发展机遇，国产力量加速崛起。** mRNA 产业链涉及生物、化学、工程等多学科交叉，在控制生产成本的同时并构建稳定产业链成为 mRNA 新药公司能否实现商业化的关键，有成熟团队和经验 CDMO 企业将会成为大部分 mRNA 创新企业的选择。此外目前在关键原材料和耗材方面，国产企业可以提供生产所需的全套材料，未来随着 mRNA 技术在蛋白替代疗法等多类新兴应用的逐步落地，对上游供应链的需求将大幅增加，产业链将迎来历史性机遇。

➤ **投资建议：**伴随国产 mRNA 疫苗持续进展及 mRNA 技术应用拓展，建议重点关注具有自主知识产权的国产 mRNA 疫苗标的如康希诺生物，石药集团等；同时我们重点推荐国产 mRNA 上游产业链标的，如金斯瑞生物科技（质粒生产），诺唯赞（酶），键凯科技（LNP 材料），纳微科技（纯化填料）等。

➤ **风险提示：**mRNA 研发投入不及预期的风险；研发进度不及预期风险；其他系统性风险。

重点公司盈利预测、估值与评级

代码	简称	股价 (元)	EPS (元)			PE (倍)			评级
			2020A	2021E	2022E	2020A	2021E	2022E	
6185.HK	康希诺生物	84.46	-1.72	7.74	2.67	/	19	31	暂无
1548.HK	金斯瑞生物科技	18.61	-0.11	-0.17	-0.11	/	/	/	推荐
688105.SH	诺唯赞	92.78	2.05	1.69	2.02	45	54	45	推荐
688356.SH	键凯科技	174.37	1.43	2.93	3.90	121	59	44	推荐
688690.SH	纳微科技	70.11	0.18	0.50	0.70	389	140	100	推荐
1093.HK	石药集团	6.91	0.43	0.47	0.52	15	14	13	暂无

资料来源：Wind，民生证券研究院预测；

（注：股价为 2022 年 04 月 18 日收盘价；未覆盖公司数据采用 wind 一致预期，康希诺生物，金斯瑞生物科技股价单位为人民币，港币兑人民币汇率为 0.81；纳微科技，金斯瑞生物科技，康希诺生物，键凯科技，石药集团 2021 年盈利数据为实际值）

推荐

维持评级

**分析师：周超泽**

执业证号：S0100521110005

邮箱：zhouchaoze@mszq.com

分析师：许睿

执业证号：S0100521110007

邮箱：xurui@mszq.com

研究助理：陈欣黎

执业证号：S0100121110031

邮箱：chenxinli@mszq.com

研究助理：朱凤萍

执业证号：S0100121110041

邮箱：zhufengping@mszq.com

相关研究

1. 泛酸钙和咖啡因价格高位运行，关注口服新冠药板块投资机遇-医药新制造之原料药月报 2022 年 3 月
2. 民生医药一周一席谈：中成药集采温和落地，独家品种业绩有望高弹性
3. 医药行业事件点评：mRNA 疫苗临床新获批，产业链国产化大有可为
4. 医药行业一周一席谈：中药创新大势已至，产业链机遇蓬勃待发
5. 医药行业事件点评：“十四五”中医药发展规划聚焦板块高质量发展

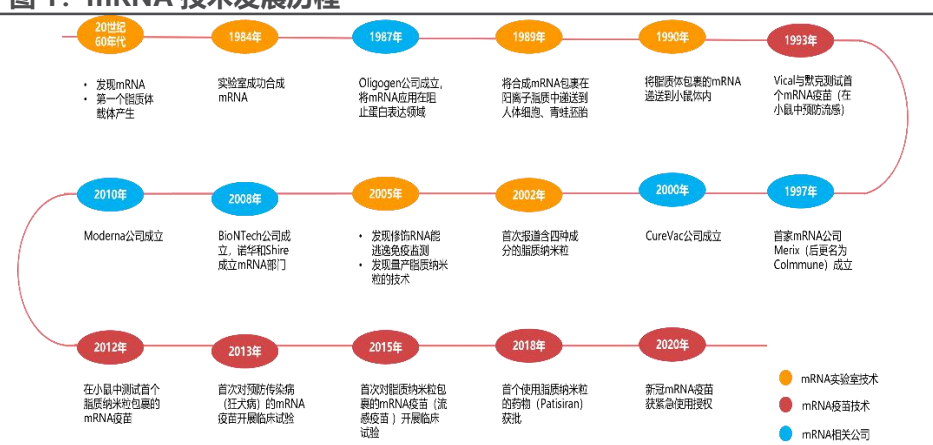
目录

1 前沿技术平台快速发展，孕育广阔成长空间	3
1.1 “万能钥匙”mRNA，解码各类复杂疾病	3
1.2 前瞻性研究迅速崛起，mRNA 有望成为下一个万亿市场奠基技术	4
2 mRNA 专利壁垒高，国内专利申请加速突破海外限制	11
2.1 国际龙头抢占核心专利，打造行业竞争壁垒	11
2.2 国产专利申请增速显著，多点突破海外技术壁垒	13
3 mRNA 生产工艺复杂，新兴技术有望加速应用	13
3.1 质粒原液生产工艺相对成熟，纯度为关键指标	14
3.2 加帽加尾为 mRNA 原液大规模生产关键步骤	15
3.3 微流控技术提升制剂均一性，提高放大生产效率	18
3.4 质量控制环节检测流程复杂	21
4 产业链迎来历史性发展机遇，国产力量加速崛起	22
4.1 关键原材料及耗材的国产供应链完善，技术水平持续提升	23
4.2 mRNA 生产工艺复杂，CDMO 服务具备独特优势	27
5 投资建议	29
6 风险提示	29
插图目录	30
表格目录	30

1 前沿技术平台快速发展，孕育广阔成长空间

mRNA 技术发展历史悠久，递送和修饰技术的成熟促使其进入产业化应用阶段。mRNA 是由 DNA 的一条链作为模板转录而来、携带遗传信息指导蛋白质合成的一类单链核糖核酸。1961 年 mRNA 这类生物大分子首次被发现，之后临床应用不断得以拓展，期间以 mRNA 技术为核心的相关研发企业也初见端倪，如 CureVac、BioNTech 和 Moderna 等。2015 年后，递送技术与修饰技术的成熟推动其加速发展，而 2020 年的新冠疫情使得 mRNA 疫苗和药物受到全球广泛的关注，从而带动 mRNA 领域的研究快速发展。

图 1：mRNA 技术发展历程

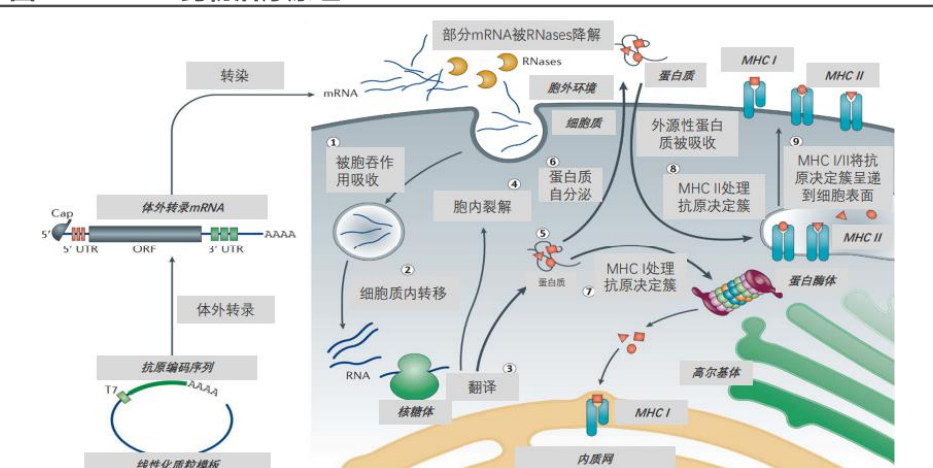


资料来源：Nature，民生证券研究院

1.1 “万能钥匙” mRNA，解码各类复杂疾病

mRNA 药物可以激发人体自身免疫系统，治疗效果显著。mRNA 药物基本原理是将已修饰的 mRNA 模板注射到细胞质内，在胞内产生对应蛋白产物，分泌至胞外后可以刺激人体的免疫系统，从而产生免疫反应。该免疫反应主要是通过 mRNA 的编码序列中引入分泌信号实现，常规的蛋白无法引起类似反应。

图 2：mRNA 药物治疗原理



资料来源：Nature，民生证券研究院

mRNA 可用于表达各类蛋白，引领现代制药的第三次浪潮，靶点丰富安全性高。mRNA 在理论上能够表达任何蛋白质，因此可以探索治疗几乎所有基于蛋白质的疾病，用于精准的个体化治疗。与目前的疗法相比，mRNA 优势主要体现在两方面：1) 安全性高：仅在细胞质内表达，无需进入细胞核，效率高，且没有整合进基因组的风险，免疫源性低，代谢产物纯天然，没有持续累积毒性的风险；2) 靶点丰富：很多难成药的蛋白或胞内蛋白均可由 mRNA 编码表达，且可分泌至胞外、靶向受体或循环系统，靶向性选择更加丰富。

表 1：mRNA 疗法与其他常见疗法比较

治疗维度	原理	特点
基因层面	mRNA 疗法 将修饰 mRNA 分子送入细胞质，利用细胞质内的自有核苷酸进行转录表达，生成所需要的蛋白质	导入经基因工程修饰过后的 mRNA，而发挥疗效的是其编码的自体产生的蛋白质
	DNA 疗法 将特定基因引入细胞核内，以纠正缺陷基因，永久根治疾病	基因组插入风险、永久改变基因、难以导入细胞核
蛋白质层面	蛋白质疗法 向身体输送特定蛋白质，以帮助修复疾病，治疗疼痛或重建结构	蛋白体内难表达、生产工艺复杂、外源性蛋白质抗原性强（易降解）

资料来源：Nature，民生证券研究院

1.2 前瞻性研究迅速崛起，mRNA 有望成为下一个万亿市场奠基技术

下游应用场景丰富，全球 mRNA 研究如火如荼。根据 Nature 相关统计，截至 2021 年 7 月底，全球 mRNA 疫苗和药物在研管线共 180 条，虽大多数处于早期阶段，但其中新冠相关应用仅有 22 条，其余传染病、罕见病和肿瘤相关则多达 158 条，充分说明虽然新冠疫情推动了 mRNA 技术的研发，但其应用场景在持续拓宽，并不局限于新冠领域。综合考虑临床管线成功概率、推出时间及潜在市场需求等因素，预计 2035 年全球 mRNA 医药市场规模约 230 亿美元。

图 3：全球 mRNA 疫苗和药物在研管线



资料来源：Nature，头豹研究院，民生证券研究院

mRNA 全球三大巨头充分布局各类应用场景，其中免疫领域进展最快。根据技术手段的不同，mRNA 技术的应用领域主要分为：免疫疗法、蛋白质替代疗法和再生医学疗法，其中免疫疗法中的预防性疫苗和肿瘤免疫是目前的研究热点。截至 2022 年 4 月，按适应症来区分，Moderna、BioNTech 和 CureVac 的已上

市和在研管线共计 43 条，其中免疫疗法中的预防性疫苗和肿瘤免疫治疗分别为 19 条和 14 条，蛋白替代疗法 8 条以及再生细胞疗法 3 条。从临床进展来看，进入 II 期及以上临床阶段的有 11 条，且集中于免疫治疗领域，相对来说成熟的品种仍然较少，行业处于快速发展的初期阶段。

表 2：Moderna、BioNTech 及 CureVac mRNA 疫苗在研管线

公司	应用分类	适应症	靶点	研发进展				
				临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	已上市
Moderna	预防性疫苗	新型冠状病毒感染	SARS-CoV-2 S protein					
		CMV 感染	CMV					
		RSV 感染	RSV					
		寨卡病毒感染	ZIKV					
		流感	influenza virus					
		甲型 H7N9 流感	H7					
		甲型 H10N8 流感	H10					
		EBV 感染	EBV					
		屈曲病毒感染	CHIKV					
		HIV 感染	HIV					
		立百病毒感染	NiV					
		VZV 感染	VZV					
		HSV 感染	HSV					
	肿瘤免疫治疗	实体瘤	IL-12					
		非霍奇金淋巴瘤; 尿路上皮癌; 三阴性乳腺癌; 头颈部鳞状细胞癌	IL-36γ/IL-23OX40L					
		胰腺癌; 非小细胞肺癌; 结直肠癌	KRAS					
		黑色素瘤	IDOPDL1					
		心力衰竭; II 型糖尿病; 稳定性心绞痛	VEGF-A					
		甲基丙二酸血症	MUT					
	蛋白替代疗法	丙酸血症	PCCBPCCA					
		糖原贮积病 I 型	G6Pase					
		克里格勒-纳贾尔综合征	UGT1A1					
		心力衰竭	relaxin					
	再生细胞疗法	法布瑞氏症	α-Gal					
		自身免疫性疾病	IL-2					
		自身免疫性疾病	PDL1					
		苯丙酮尿症	PAH					
BioNTech	预防性疫苗	新型冠状病毒感染	SARS-CoV-2 S protein					
		流感	influenza virus					
		寨卡病毒感染	ZIKV					
	肿瘤免疫治疗	黑色素瘤	MAGEA3TYRTPTENY-ESO-1					
		头颈癌	CD40					
		宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、尿路上皮癌、头颈部鳞	4-1BBDL1、CD40-1BB					

CureVac	预防性疫苗	状细胞癌、三阴性乳腺癌	CA19-9	
		胰腺癌、胆管癌、结肠癌		
		小细胞肺癌	TLR7	
		去势抵抗前列腺癌	PSA not available	
		实体瘤	CD3CLDN6、IL-2、CLDN6	
	肿瘤免疫治疗	新型冠状病毒感染	SARS-CoV-2 S protein	
		流感	influenza virus	
		狂犬病	rabies virus	
		前列腺癌	PSAPSCASTEAP1PSMA	
		非小细胞肺癌	MAGEC2MAGEC15T4survivinNY-ESO-1	
	蛋白替代疗法	实体瘤	TLR7RIG-ITLR8	
		鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	OTCase	

资料来源：医药魔方，民生证券研究院

从三大巨头的在研管线可以看到，目前仅免疫疗法和蛋白替代疗法有项目进入临床 II 期，再生细胞疗法在研管线少且均处于早期阶段，因此我们重点讨论前两种 mRNA 疗法的适应症、与常规技术比较等。

疫苗初露锋芒，mRNA 前沿技术首次得到产业化验证。mRNA 疫苗具备安全性高、批次间差异小，具有响应快速、廉价量产的优势，因此能大幅节省时间成本及研发、生产费用，但 mRNA 疫苗对于存储条件要求高，需保存在超低温环境。在所有 mRNA 技术应用场景中，疫苗技术研发进展最快，目前全球范围内有辉瑞/BioNtech 和 Moderna 的 2 款 mRNA 预防性疫苗获批或获得 EUA 批件。

表 3：不同技术路线的疫苗类型比较

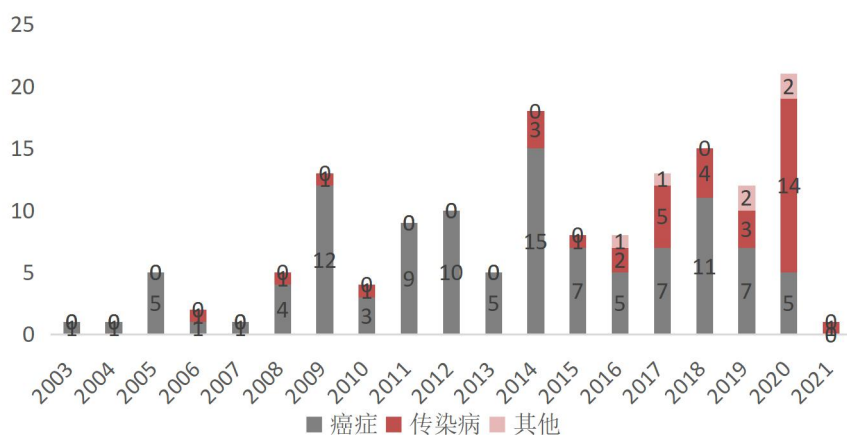
疫苗类型	原理	生产速度	技术成熟度	代表产品	优点	局限性
灭活疫苗	对病毒进行培养，将具有感染性的病毒杀死但同时保持其抗原颗粒的完整性，使其失去致病力而保留抗原性	快	高	脊髓灰质炎、甲型肝炎、狂犬疫苗等	评价方法明确；易于储运	需多次接种；生产要求生物安全等级高；生产周期长；再感染导致症状加重的风险没有排除；细胞免疫弱等
减毒疫苗	通过传代培养的方式获得毒性减弱甚至无毒性作用的病原体变异株，但仍保留其免疫原性，将活的病毒变异株作为疫苗接种到机体，不会引起疾病的发生，但病原体可以在机体内诱导免疫反应	快	高	麻疹、脊髓灰质炎、风疹疫苗等	诱导的较强的细胞免疫、免疫持续时间长；接种剂次少；易形成群体免疫屏障；成本相对较低等	研发（筛选和鉴定）时间长；需要严格冷链储运；免疫障碍个体接种后可能患病；在极少数的情况下有突变返祖引发疾病的风险等
蛋白亚单位疫苗	基于已发布的病毒基因序列，将病毒目的抗原基因通过重组的方式构建在表达载体上，再转化到受体细胞中，诱导表达出抗原蛋	慢	高	流感、乙型肝炎等	不良反应小；抗原稳定；易于储运	生产速度慢；与天然构象存在差异；免疫原性弱；需要佐剂增强免疫原性等

白

病毒样颗粒	由病毒的一种或几种衣壳蛋白在异源系统内自我组装成与天然病毒结构相似,但不含病毒遗传物质	较快	高	人乳头瘤病毒疫苗	生产量大;诱导的免疫原性较强;无致病性风险等	研发速度慢;需要加强免疫;抗原表位筛选要求技术度高;受抗原糖基化影响等
病毒载体疫苗	将外源性抗原基因植入到病毒基因组内并转染细胞获得重组病毒,能在机体内利用宿主的遗传物质进行表达目的抗原蛋白,并诱导机体产生相应抗体	较快	中等	埃博拉疫苗	基因递送效率高;可递送到不同的靶器官;可产生细胞免疫和黏膜免疫	目前没有完全成型的供应市场产品;免疫原性易受宿主故有受体影响;病毒载体有潜在性安全风险;病毒的操作和生产要求技术程度高
mRNA 疫苗	通过将编码抗原蛋白的 mRNA 接种到宿主,然后在体内细胞中利用宿主的遗传物质进行表达合成抗原蛋白,通过抗原蛋白诱导使机体产生免疫反应	很快	不成熟	新冠疫苗	容易实现质控和量产;细胞免疫和体液免疫强;产生免疫迅速;表达抗原单一	mRNA 自身稳定性弱;疫苗进入细胞的技术难度大;在体内持续表达可能出现免疫耐受;长期存在细胞内的潜在风险尚不清楚;规模化生产工艺尚有待优化
DNA	将编码外源性抗原蛋白的基因重组到质粒中,然后将质粒导入到宿主体内,利用宿主细胞中的遗传物质表达抗原蛋白,通过抗原蛋白诱导机体产生相应的免疫应答	很快	不成熟	马、猪、狗、鱼等兽用疫苗	研发速度快;可持续产生抗原;细胞免疫和体液免疫强;易于工业化生产等	受表达效率的影响,可能表达不高;有整合到宿主染色体的风险;需要经过入核、转录、翻译的过程才能产生抗原,起效比较慢;接种途径复杂等

资料来源:中华医学杂志,民生证券研究院

图 4: 历年 mRNA 疫苗临床试验数目 (个)



资料来源: doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.038, 民生证券研究院 (2021 年末统计完全)

国内 mRNA 疫苗研发热情不减, 临床持续推进。截至 2022 年 4 月, 国内 mRNA 疫苗在研管线有 23 条, 10 条为非新冠疫苗相关, 显示 mRNA 的疫苗应用场景也在不断拓宽。目前国内虽未有产品获得正式上市批准, 但已经有多个 mRNA 疫苗候选药物进入到临床阶段, 进展最快的属艾博生物、军科院和沃森生物共同研制的 ARCoVax, 全球和国内均已进入 III 期临床。

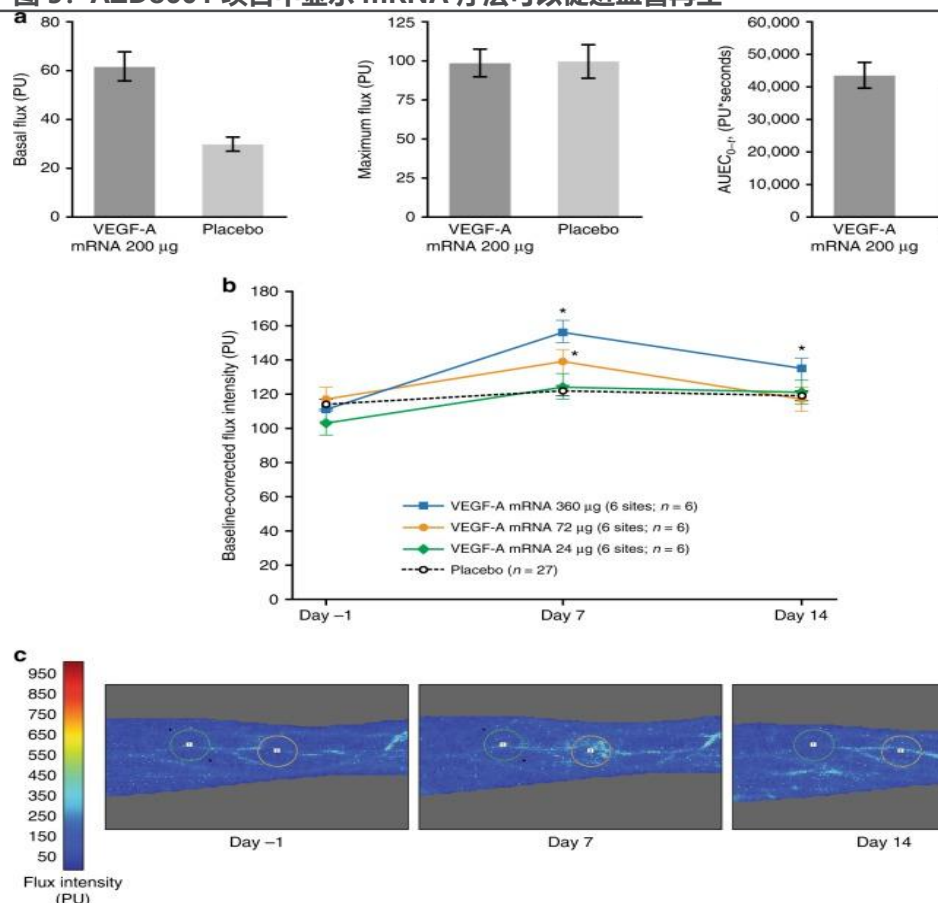
表 4：国内 mRNA 疫苗在研管线

研发机构	药品名称	靶点	适应症	研发阶段 (全球)	研发阶段(中 国)
BioNTech; Pfizer; 复星医药	tozinameran	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	批准上市	II 期临床
	abdavomeran	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	II/III 期临床	I 期临床
	ganulameran	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	I/II 期临床	无申报
军科院; 艾博生 物; 沃森生物	ARCoVax	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	III 期临床	III 期临床
蓝鹊、沃森生物	RQ3013	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	申报临床	申报临床
丽凡达生物 (艾美 疫苗)	LVRNA009	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	II 期临床	II 期临床
	LVRNA002	rabies virus	狂犬病	临床前	临床前
	iHIVARNA-01	HIVCD40LCD70TLR4	HIV 感染	II 期临床	无申报
eTheRNA; 远大医 药	eTheRNA-A002	HPV E6HPV E7	头颈部鳞状细胞癌	临床前	无申报
西藏药业; 斯微生 物; 东方医院	DF104B1	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	I/II 期临床	I 期临床
斯微生物	SW1115C3	not available	实体瘤	I 期临床	无申报
	SW-BIC-213	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	临床前	临床前
新合生物	PGV002	not available	胃癌; 肝癌; 食管癌	I 期临床	无申报
石药集团	SYS6006	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	申报临床	无申报
康希诺	新型冠状病毒 mRNA 疫苗	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	申报临床	无申报
	BD101	not available	肿瘤	临床前	临床前
本导基因	BD102	not available	HSV 感染	临床前	临床前
	ShaCoVacc	SARS-CoV-2 S protein	新型冠状病毒感染	临床前	临床前
新合生物	NEO_PLIN2101	not available	实体瘤	临床前	临床前
艾美疫苗	RSV mRNA 疫苗	RSV	RSV 感染	临床前	临床前
港药溶瘤	YB1-mRNA	not available	实体瘤	临床前	临床前
冠昊生物	Z-VacciRNA	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	临床前	临床前

资料来源：医药魔方，民生证券研究院

蛋白替代疗法尚在探索中，部分临床结果显示应用潜力较大。蛋白替代疗法是指利用 mRNA 表达因为基因突变而缺失的蛋白来恢复患者体内的蛋白水平，目前主要聚焦于遗传性代谢疾病，大多数基于 mRNA 的蛋白治疗均在早期（临床 I 期及之前）研究，进度最快的是阿斯利康和 Moderna 共同启动的 AZD8601，其治疗策略是通过在局部诱导 VEGF-A 蛋白的表达，促进支配供血不足的心肌区域的新血管再生。该疗法主要针对 II 型糖尿病、心脏衰竭和心绞痛三类患者，其中针对 II 型糖尿病患者的 I 期临床数据显示，在给药后约 4-24 小时，mRNA 治疗部位的 VEGF-A 蛋白水平高于安慰剂治疗部位，且瞬时皮肤血流增强，显示其可能具备促进血管再生的能力。鉴于蛋白替代疗法的前瞻性，国内尚无 mRNA 蛋白替代疗法的在研管线公布。

图 5: AZD8601 项目中显示 mRNA 疗法可以促进血管再生

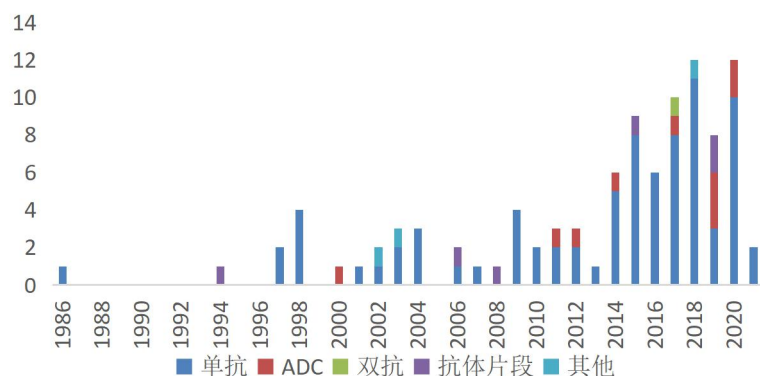


资料来源: doi: 10.1038/s41467-019-08852-4, 民生证券研究院

复盘抗体药物的崛起之路，mRNA 作为颠覆性技术有望成就下一个万亿市场。 RNA 是一项跨时代的生物技术，给很多领域带来了新的革命性的治疗方法，我们类比同样给医药领域带来重大改革的抗体技术，从抗体药物的获批情况来看，大体分为三个阶段

- 1) 1986-1996 年蛰伏期，1986 年出现了第一个获 FDA 批准的单抗药物，之后鲜有相关药物获批，行业技术处于储备阶段；
- 2) 1997-2013 年爬坡期，期间平均每年有 1.65 款抗体药物获批，趋势较为平稳；
- 3) 2014 年至今快速发展期，截至 2021 年 4 月，有 65 款药物在此期间获批，且每年获批数量仍呈现上升趋势，目前总计获批的抗体药物数量超过 100 款，而且这一数字还在不断增加，现在每年获批的抗体类药物已经占 FDA 新药的近五分之一。

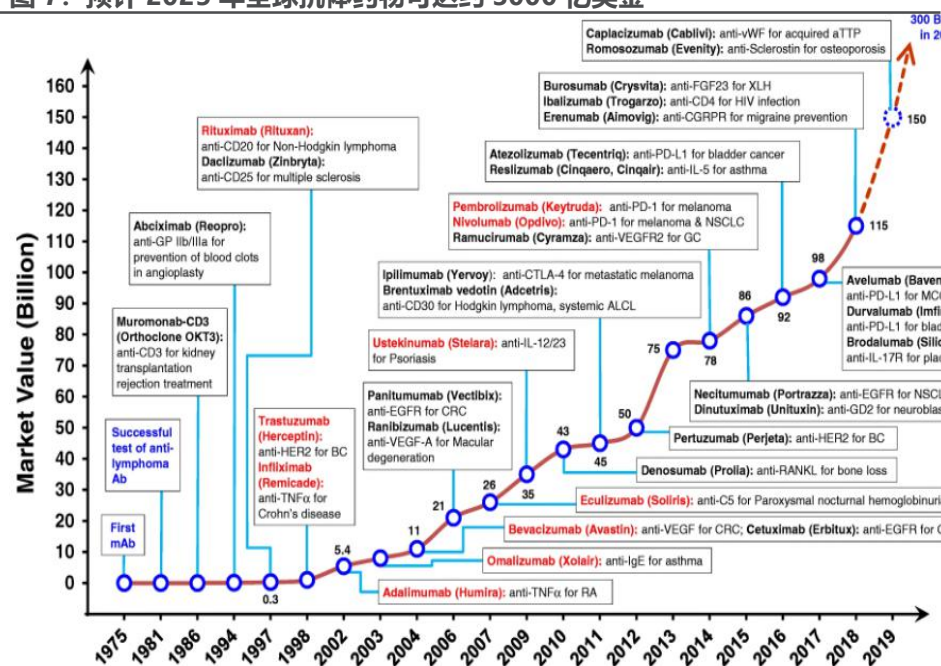
图 6：2021 年 4 月，FDA 获批第 100 款抗体药物



资料来源：doi: 10.1038/d41573-021-00079-7，民生证券研究院

类比抗体市场，mRNA 市场未来或在万亿以上。根据 BMC 相关统计，预计 2025 年全球抗体药物市场规模可达 3000 亿美金，类比至 mRNA 技术，考虑到治疗手段的突破性、新冠疫情的强大助力以及技术更迭加速等情况，我们预计未来 mRNA 技术支撑的医疗市场规模或将达到万亿以上。

图 7：预计 2025 年全球抗体药物可达约 3000 亿美金



资料来源：doi: 10.1038/s41467-019-08852-4，民生证券研究院

2 mRNA 专利壁垒高，国内专利申请加速突破海外限制

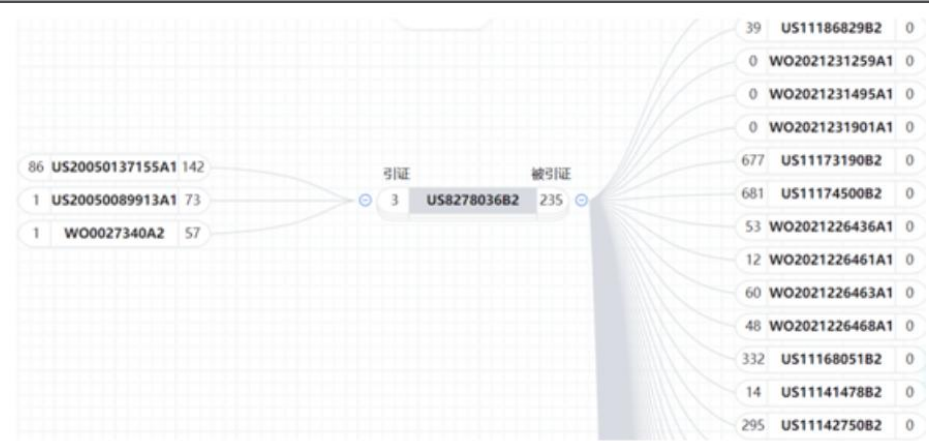
2.1 国际龙头抢占核心专利，打造行业竞争壁垒

mRNA 技术起始于 1987 年，但由于其结构在人体内易被降解，成药性一直难以满足要求，直到假尿苷替换技术及 LNP 技术逐步开发成熟后，工业化才开始逐步落地。正是由于 mRNA 结构中的假尿苷替换以及 LNP 结构对于其整体稳定性，安全性以及最终药效具有显著的影响，也成为国际龙头公司专利布局的重中之重。

2.1.1 mRNA 序列专利重点在于尿苷结构调节

人体免疫系统会将未修饰的单链 mRNA 识别为病毒感染的标志，激活下游通路从而阻断 mRNA 翻译。宾夕法尼亚大学的 Katalin Kariko 和 Drew Weissman 团队首次发现，人体免疫系统对于 mRNA 的识别主要在于识别 mRNA 序列中的尿苷结构，从而开发了利用假尿苷替换尿苷技术，不仅能极大地降低 mRNA 的免疫原性，还能提高 mRNA 的稳定性并增强其翻译能力，并申请了美国专利授权 US8278036B2，该专利目前已被 235 篇后续专利引证，体现其在该领域的核心地位。宾夕法尼亚大学随后将该专利独家授权给 Cellscript 公司，Cellscript 又将该专利二次授权给 Moderna 和 BioNTech。

图 8：US8278036B2 的引证和被引证图



资料来源：纪凯知识产权，民生证券研究院

Moderna 为了避免未来的专利纠纷，开发了利用 1-甲基假尿苷替换尿苷的技术，在 2014 年拿到了使用包括 1-甲基假尿苷在内的多种核苷的专利授权，解决了专利部分的隐忧。BioNTech 公司则采用降低 mRNA 分子中尿嘧啶含量实现降低 mRNA 免疫原性的方式，并布局了一系列代表性专利。

2.1.2 药物递送 LNP 专利主要涉及化学结构、成分占比和用途

LNP 作为核酸药物领域应用最为广泛的药物递送技术，以其优良的体内稳定性和成药性被国外的 mRNA 疫苗研发三巨头（Moderna、CureVac、BioNTech）选为 mRNA 疫苗的递送载体。目前针对 LNP 的专利保护主要有 3 个部分，首先是保护 LNP 中阳离子脂质的化学结构，也是 LNP 专利的核心；其次是阳离子脂质与其他成分之间的构成比例，包括不同脂质的比例以及阳离子脂质与 mRNA 的配比；最后是针对 LNP 的用途专利。

Arbutus 公司是国际 LNP 领域的龙头公司，其在阳离子脂质及 PEG 脂质方面的专利覆盖广泛且深入，除了覆盖众多分子专利外，还包括多种配比专利及应用专利。全球几大 mRNA 疫苗研发公司 Moderna、BioNTech 及 CureVac 都曾向 Arbutus 寻求 LNP 的专利授权，同时由于 Arbutus 专利覆盖的完整性，Moderna 此前曾向美国专利商标局申请对于 Arbutus 部分专利无效化但最终败诉，由此可以看出 LNP 专利在 mRNA 药物开发过程中的关键作用。

目前 Arbutus 在中国主要申请了 7 项专利，整体专利覆盖领域也较为完善，国产厂商如想使用商业化 LNP，一方面可以尝试获得 Arbutus 的授权，另一方面可以从 LNP 结构研发入手，打造自主专利壁垒。

图 9：Arbutus 公司在中国的专利覆盖

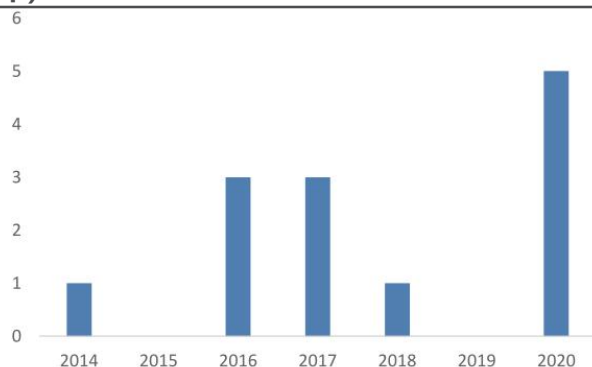
公开号	申请日	标题	技术主题	法律状态
CN105709229B	20091110	用于递送治疗剂的新型脂质和组合物	提供了有利地用于将治疗剂体内递送至细胞的脂质颗粒的脂质。具体地提供了具有结构(I)的脂质。	授权
CN107208095B	20151001	用于使乙型肝炎病毒基因表达沉默的组合物和方法	提供包含靶向乙型肝炎病毒(HBV)基因表达的诸如 siRNA 的治疗性核酸的组合物、包含所述治疗性核酸中的一种或多种的脂质粒子，以及递送和/或施用所述脂质粒子的方法。	授权
CN113728101A	20191108	脂质纳米颗粒制剂	提供了某些特定的脂质纳米颗粒，所述脂质纳米颗粒包含：(a)一种或多种核酸分子；(b)胆固醇；(c)DSPC；(d)PEG-C-DMA；和(b)式 CL1 或 CL2 的阳离子脂质	实质审查
CN113286622A	20191108	含硅的阳离子脂质	提供了一种式(I)的阳离子脂质，其中 R1、R2、R3 和 R4 如本文所述定义；以及制备这些脂质的方法。	实质审查
CN113286882A	20191108	脂质纳米颗粒制剂	提供了某些特定的脂质纳米颗粒，所述脂质纳米颗粒包含：(a)一种或多种核酸分子；(b)胆固醇；(c)DSPC；(d)PEG-C-DMA；以及(e)阳离子脂质	实质审查
CN111808084A	20091110	用于递送治疗剂的新型脂质和组合物	提供了有利地用于将治疗剂体内递送至细胞的脂质颗粒的脂质。具体地提供了具有结构(I)的脂质。	实质审查
CN108350455A	20160728	用于使 B 型肝炎病毒基因表达沉默的组合物和方法	提供包含靶向 B 型肝炎病毒(HBV)基因表达的诸如 siRNA 等治疗性核酸的组合物、包含所述治疗性核酸中的一种或多种的脂质粒子以及递送和/或施用所述脂质粒子的方法。	失效

资料来源：纪凯知识产权，民生证券研究院

2.2 国产专利申请增速显著，多点突破海外技术壁垒

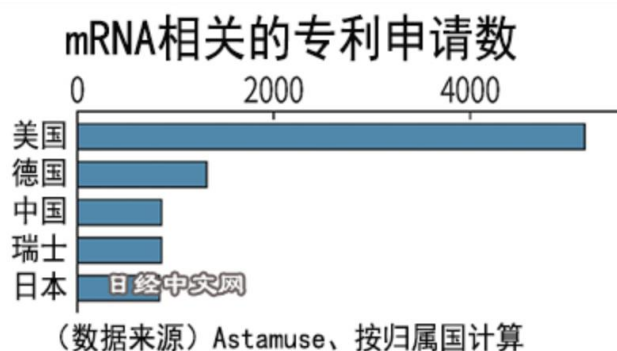
我国 mRNA 领域整体发展时间较美国稍晚，但发展速度较快，大部分院校及公司基本于 2010 年以后开始涉足 mRNA 产业链专利布局。截至 2021 年，在 mRNA 相关领域专利中，中国已排在全球第三位，共申请了 858 项专利（同期全球专利 10864 项）。

图 10：我国 mRNA 疫苗 5' 端帽结构专利申请数量（个）



资料来源：中国发明与专利，民生证券研究院

图 11：mRNA 相关专利申请数



资料来源：Astamuse，民生证券研究院

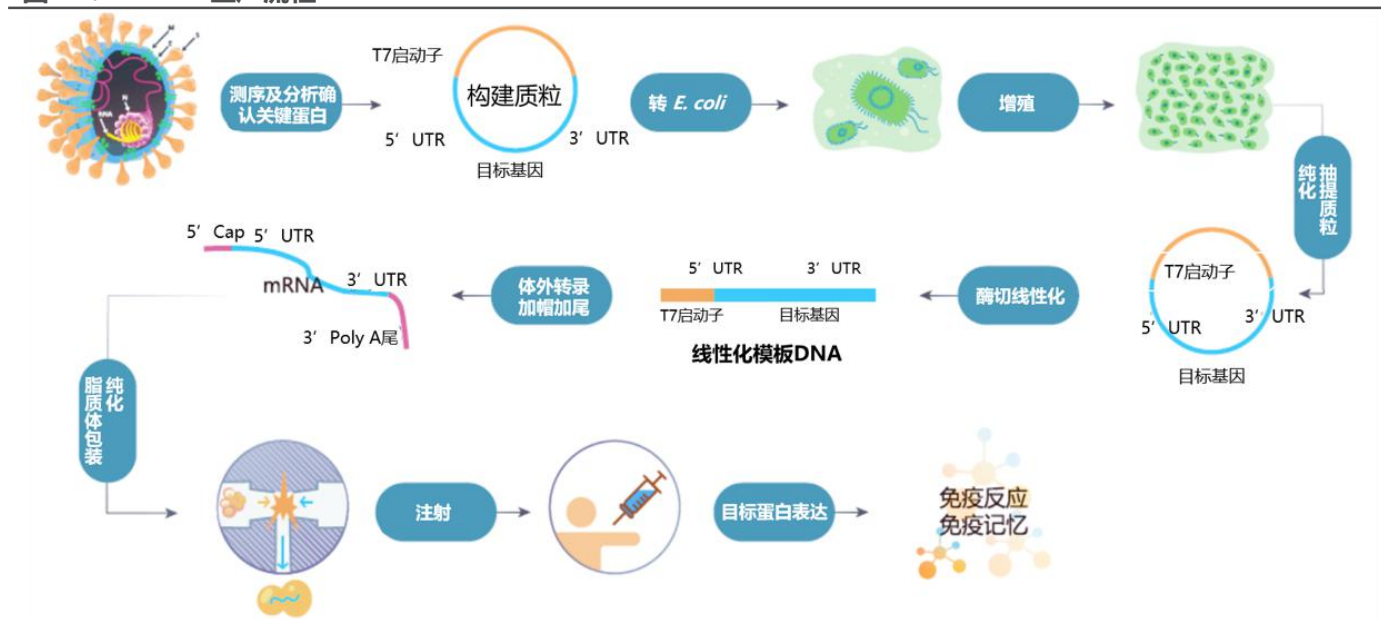
国内企业积极投入 mRNA 新技术研究及专利保护建设，包括康希诺生物，艾博生物，斯微生物，丽凡达生物，键凯科技等。在尿苷修饰领域，斯微生物已提交自主研发修饰的胞苷化合物，利用胞苷的 4 位添加的胍基显著提高 mRNA 在体内的表达量。在 LNP 递送领域，康希诺生物与键凯科技共同申请了 11 种脂质化合物，主要用于核酸递送的新型可电离脂质以及在生物活性物质递送中的应用。丽凡达生物同样获得了一项关键专利授权，保护一种用于增强核酸疫苗免疫效果的脂质纳米颗粒及其制备方法，具有核酸的包封率高，粒径分布较窄的优点。

综合来看，国内 mRNA 企业已具备及时准确专利预警和避开专利壁垒的前期意识，同时凭借自研能力重点考虑布局具有自主知识产权的关键专利技术，在未来 mRNA 领域竞争中，有望占据更有利的地位。

3 mRNA 生产工艺复杂，新兴技术有望加速应用

mRNA 整体生产工艺主要包括质粒原液生产、mRNA 原液生产、mRNA 制剂制备、mRNA 制剂纯化、质检及储存运输，mRNA 自身存在精准合成难度高、易降解、难保存等特殊性质，使得 mRNA 药物在过程控制、工程保证、大规模制备工艺、质量控制与质量体系等多方面存在复杂挑战。

图 12: mRNA 生产流程



资料来源：近岸蛋白质，民生证券研究院

3.1 质粒原液生产工艺相对成熟，纯度为关键指标

mRNA 药物生产的第一步为质粒原液的生产，具体生产过程如下：（1）导入质粒的基因片段经过序列修饰后转入大肠杆菌并建库；（2）培养发酵并通过离心及过滤收集大肠杆菌，利用碱裂等措施破坏大肠杆菌结构将质粒释放至培养基中；（3）通过离心或过滤进行初步纯化，利用超滤切向过滤进行浓缩；（4）利用膜过滤进行二次纯化并利用色谱进行精纯；（5）收集后的质粒需要添加限制性内切酶，将模板质粒处理成线性化双链 DNA 模板，用于下一步 mRNA 合成。

图 13: 质粒生产流程



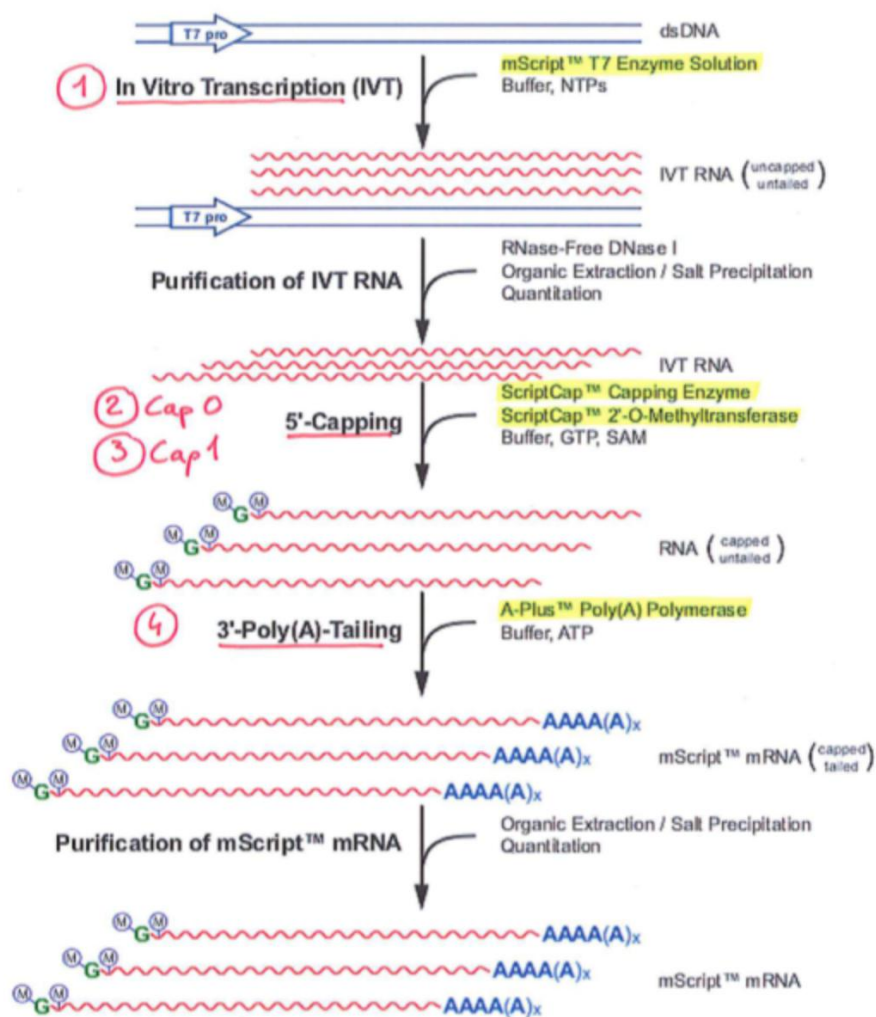
资料来源：pDNA and mRNA vaccines，民生证券研究院

获得高纯度超螺旋质粒为生产关键指标。从大肠杆菌中提取的质粒中，DNA 会以多种形式存在：超螺旋质粒 DNA、开环 DNA、线性 DNA 和质粒 DNA 聚集体等，需要的目标产物为超螺旋质粒 DNA，用于后续线性化的质粒超螺旋结构占比需要达到 90% 以上，然而由于其他 DNA 杂质也有非常相似的纯化特点，因此获得高纯度的超螺旋质粒产物非常有挑战。

3.2 加帽加尾为 mRNA 原液大规模生产关键步骤

线性化后的质粒片段利用 RNA 聚合酶可以通过体外转录（IVT）合成 mRNA，其主要利用含有 T7 启动子或 SP6 启动子序列的 DNA 为模板，在含有 T7 或 SP6 RNA 聚合酶的条件下，以 dNTP 为底物合成简单快速获得大量的 mRNA 分子，随后在 DNase I 酶降解 DNA 模板及纯化后，通过在 5' 端加上帽子结构和 3' 端加 ployA 尾加强 mRNA 的稳定性。

图 14: mRNA 生产工艺流程



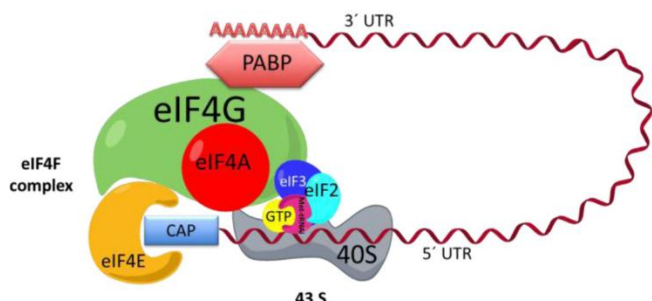
资料来源：mScript, 民生证券研究院

3.2.1 加帽结构有效提高 mRNA 翻译效率及稳定性

真核生物 mRNA 的 5' 端通常具有桥接的 7-甲基鸟苷(m7G)帽子结构（Cap0），Cap0 结构中的第一个碳羟基甲基化后形成 Cap 1 结构(m7GpppmN)。通常情况下，Cap 结构可以与真核起始因子 4E(eIF4E)在翻译起始阶段相互识别，开启后续翻译过程，同时 Cap1 结构能够极大降低 mRNA 在

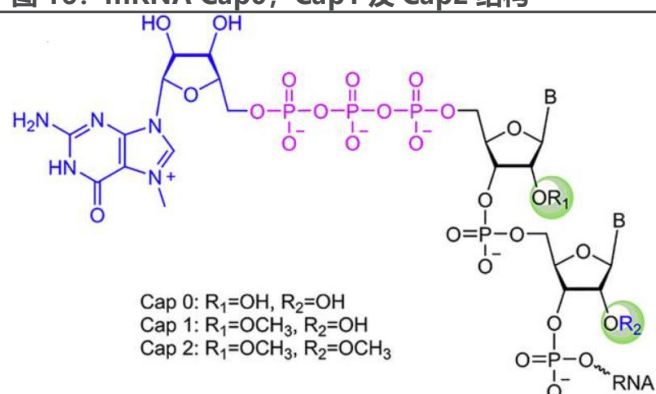
体内的免疫原性。

图 15: mRNA Cap 结构在转录翻译中的作用



资料来源: Pubmed, 民生证券研究院

图 16: mRNA Cap0, Cap1 及 Cap2 结构

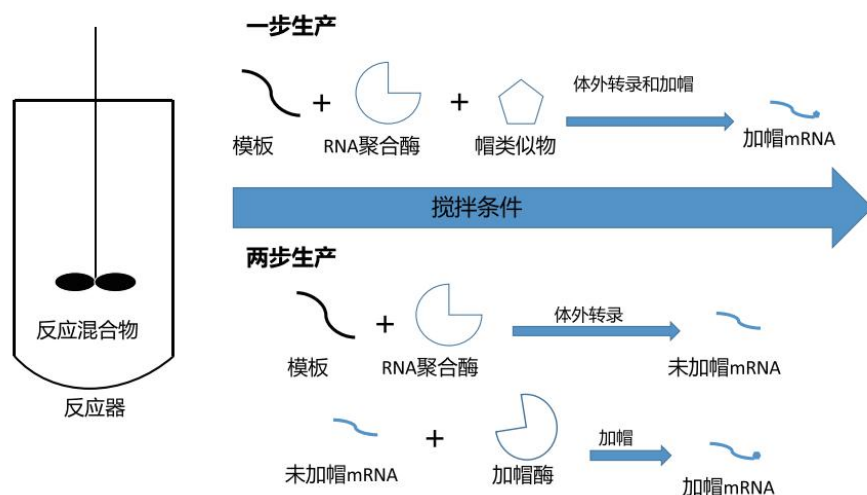


资料来源: Pubmed, 民生证券研究院

3.2.2 工业化大规模加帽技术不断迭代发展

目前大规模加帽方法主要有两种, (1) 一步法共转录加帽 (2) 两步法酶法加帽。一步法共转录加帽方法是通过在转录过程中添加已加帽的抗逆转录类似物在共转录过程中实现加帽操作。两步法酶法加帽通常采用牛痘病毒加帽体系。

图 17: mRNA 生产工艺流程



资料来源: 中国药事, 民生证券研究院

目前共转录加帽主流方法共有三代, 第一代是 mCap 方法, 第二代是 ARCA 方法, 第三代是 Clean Cap 技术。其中 mCap 方法加帽效率在 25-40%, 产物为 Cap0 结构; ARCA 方法加帽效率在 50-80%, 产物为 Cap0 结构; 而 CleanCap 整体加帽效率相比 ARCA 更高, 为 95%, 产物结构为 Cap1。

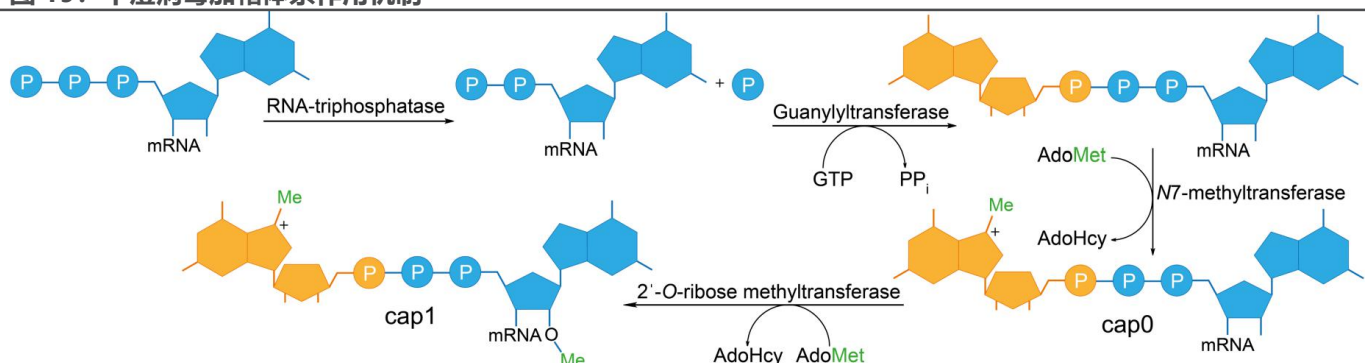
图 18: CleanCap 有效率

	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	⊕

资料来源: Trilink Biotechnologies, 民生证券研究院

在两步法酶法加帽中, 利用牛痘病毒加帽酶将 7-甲基鸟苷帽结构(m7Gppp, Cap 0)加到 RNA 的 5' 末端, 其结构中包含两个亚基 (D1 和 D12), 具有三种酶活性 (D1 亚基具有 RNA 三磷酸酶和尿苷转移酶活性; D12 亚基具有鸟嘌呤甲基转移酶活性)。首先 RNA-三磷酸酶将 pre-mRNA 的 γ -磷酸水解, 随后尿苷转移酶以 GTP 为底物形成共价酶- (赖氨酸-N) -GMP 中间体, 最后 RNA (鸟嘌呤-N7) 甲基转移酶以 AdoMet 为底物将 N7 位甲基化。

图 19: 牛痘病毒加帽体系作用机制



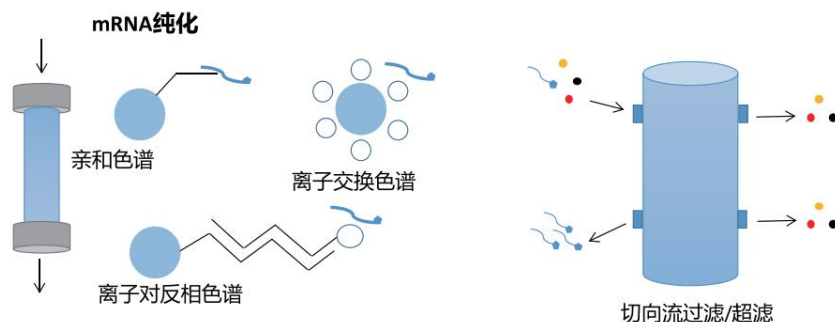
资料来源: Pubmed, 民生证券研究院

3.2.3 Poly A 加尾修饰调控基因表达

Poly A 结构可以让 mRNA 在细胞中免受核酶的降解, 增强 mRNA 的稳定性, 同时 poly A 结构长度可以控制转录效率。目前行业通用 PolyA 加尾方法主要采用两种模式: 第一种是在质粒 DNA 模板中添加 Poly A 结构模板, 在 mRNA 生成过程中直接添加 PolyA 结构; 另一种是使用 PolyA 加尾酶, 其以 ATP 作为底物, 通过模板将腺苷一磷酸加成到 RNA 分子的 3-OH 末端。

在加尾修饰结束后要进行纯化，可以根据分子特性的不同选择相应的纯化方法，主要通过层析色谱柱工艺对 mRNA 转录产物纯化去除污染物和反应物，还可以使用超滤/过滤技术来去除或置换不需要的分子和缓冲成分。

图 20: mRNA 疫苗原液下游纯化



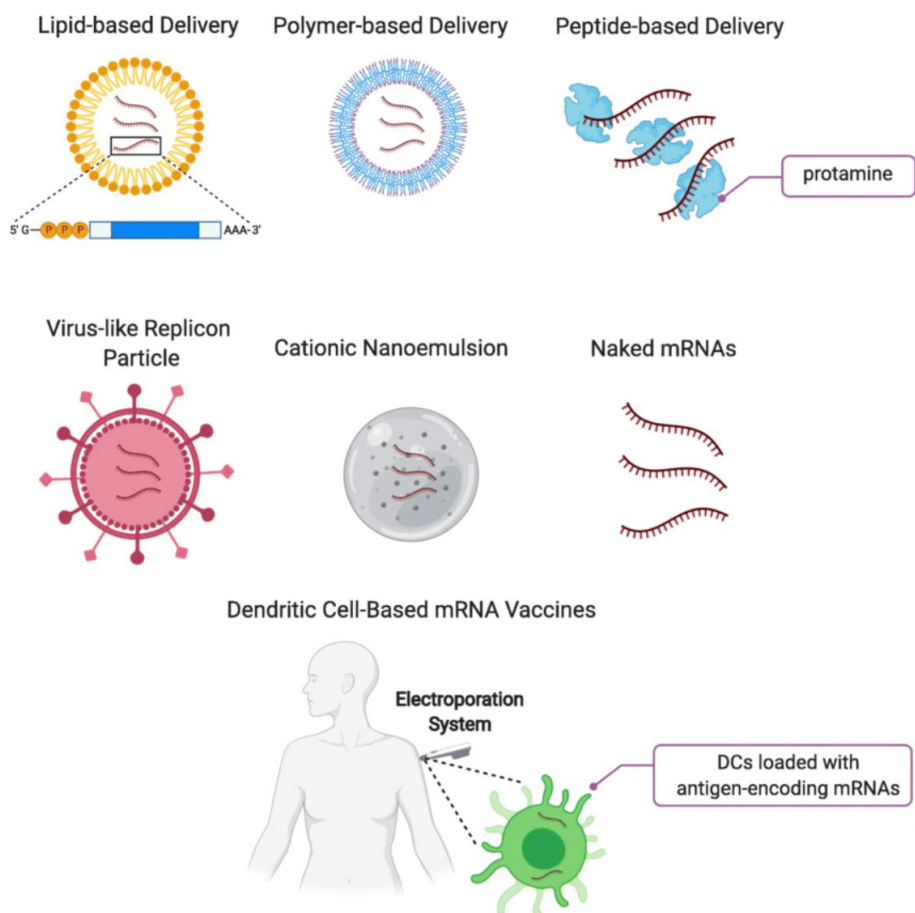
资料来源：中国药事，民生证券研究院

3.3 微流控技术提升制剂均一性，提高放大生产效率

由于 mRNA 在体内稳定性较差，易被体内酶降解，需要采用保护性的递送材料帮助 mRNA 实现体内循环。目前业界用于 mRNA 递送主要采用脂质纳米粒 (Lipid Nanoparticles)，阳离子聚合物递送 (Cationic polymers)，多肽纳米复合物递送以及病毒颗粒递送等。由于 LNP 具备较为稳定的理化性质及生物安全性，目前工业界较多采用 LNP 作为 mRNA 商业化的首选递送载体。

LNP 递送系统具有两方面优势，首先可以保护 mRNA 免受酶降解，其次可以通过一系列细胞内吞机制将 mRNA 递送入细胞胞液中，部分 LNP 表面的载脂蛋白 E 可以借助细胞表面低密度脂蛋白介导的网格蛋白依赖途径被细胞内吞进入细胞质中。

图 21：多种 mRNA 递送材料



资料来源：mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy, 民生证券研究院

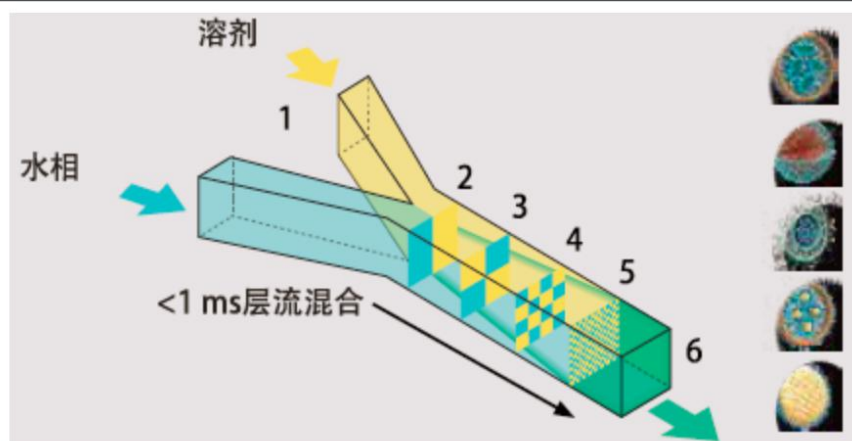
早期 LNP 的制作方法主要为较为简单的薄膜水化，乙醇自组装方法，随着生物材料工艺及芯片算法的不断发展，微流控技术开始占据主导地位。微流控技术是指在微米尺度的管道中操控流体的技术，通过对管路和流体的流速进行控制，对溶剂实现快速混合且其可控性高，从而可以连续快速地生产纳米颗粒，避免批次间的质量差异。

图 22: mRNA 药物制剂形成方案

Formulation composition	Formulation method	RNA encoding	mRNA type	Delivery route	Target	Model tested	References
Cholesterol/DPPC/PS: 5/4/1, mol/mol	Thin-film hydration	Virus antigen	Conventional	IV, SC, IP	Virus infection	Mouse	Martinon et al. (1993)
PS/PC/cholesterol: 1:4.8:2, w/w	Thin-film hydration	Tumor antigen	Conventional	Direct injection into spleen	Tumor	Mouse	Zhou et al. (1999)
DLinDMA/DSPC/cholesterol/DMG-PEG: 40/10/48/2, mol/mol	Self-assembly by ethanol injection	Virus antigen	Self-amplifying	IM	Virus infection	Mouse Rat	Geall et al. (2012)
cKK-E12/DOPE/cholesterol/PEG-lipid: 15/26/40.5/2.5, mol/mol	Microfluidic device	Tumor antigens	Conventional	SC	Tumor	Mouse	Oberli et al. (2016)
DOTMA/DOPE:1/1, mol/mol	Thin-film hydration	Tumor antigen	Conventional	IV	Tumor	Mouse Human	Kranz et al. (2016)
DOTMA/DOPE:1/1, mol/mol	Mixing	Virus antigen	Conventional	IM, SC	Virus infection	Swine	Borrego et al. (2017)
Lipid shell: EDOPC/DOPE/DSPE-PEG: 49/49/2, mol/mol Polymer-RNA core: PbAE	Thin-film hydration	Tumor antigen	Conventional	SC, IV	Tumor	Mouse	Persano et al. (2017), Guevara et al. (2019)

资料来源: Pubmed, 民生证券研究院

以目前行业龙头 Precision NanoSystems 的微流控方案为例，其利用芯片控制的微流控装置，将包好 RNA 的液相层与载体的溶剂层混合两股层流混合，利用可控制速度装有混合器的微通道实现快速扩散，极性变化，并且在界面层表面实现 mRNA-LNP 的自组装。该方法通常能够实现均一化的制剂构成，是一种球形和多层脂质体结构。相比较其他方法，微流控方法整体重现性较强，能够有效加强分子稳定性，降低了污染的可能性，有助于临床前和临床阶段研究的放大生产。

图 23: 多种 mRNA 递送材料


资料来源: 生物在线, 民生证券研究院

3.4 质量控制环节检测流程复杂

根据药典要求，mRNA 原液检测要点超 18 项，mRNA 制剂检测要点超 22 项，整体检测流程较为复杂且成本较高。

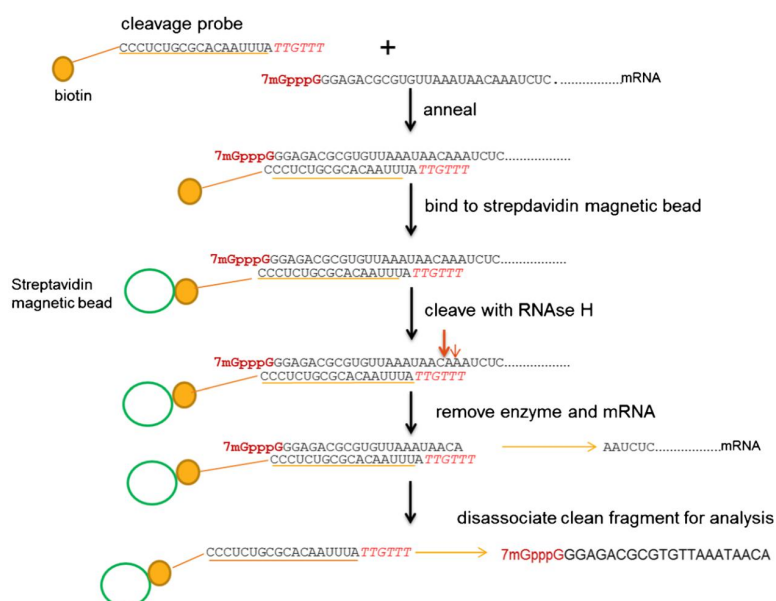
图 24：mRNA 药典检测项目

项目	检测方法	质量标准	项目	检测方法	质量标准
mRNA鉴别 (OD260/OD280值)	紫外分光光度计	2.0<OD260/OD280<2.2	mRNA鉴别及序列确认	测序	序列长度符合设计长度，mRNA序列突变率待定
mRNA序列长度	CE	序列长度符合设计长度，poly A长度>90 nt	mRNA含量	紫外分光光度计	满足临床要求
序列完整性及准确性	CE/测序	序列长度符合设计长度，mRNA序列突变率待定	mRNA完整性	CE	待定
pH值	pH计	满足储存及后续制剂需求	mRNA纯度	CE/HPLC	>95%
外观	灯检法	无色无异物	递送系统各组分含量	待定	待定
mRNA浓度	紫外分光光度计	待定	佐剂含量（如适用）	不适用	不适用
加帽率	LC-MS	>95%	其他特殊辅料含量	待定	待定
纯度	CE/HPLC	>95%	纳米颗粒粒径及分散系数（PDI）	光散射法	满足临床要求
不完整mRNA	CE/HPLC	<5%	Zeta电位	Zeta电位分析仪	满足临床要求
NTP和帽类似物残留	HPLC	待定	pH值	pH计	满足临床要求
双链RNA	HPLC	<0.5%待定	外观	灯检法	无色无异物
蛋白酶残留	BCA法或Bradford法	≤50ng/剂量	装量/装量差异	容量法	每支装量不少于标示量
DNA模板残留	qPCR	≤10ng/剂量	可见异物	光散射法	≤3个/支
有机溶剂	气相色谱	待定	渗透压摩尔浓度	冰点渗透压仪	285~310 mOsmol/kg
金属离子残留	光发射光谱法或等离子质谱法	待定	不溶性微粒	光阻法	≥25μm的微粒数不超过600粒/剂量； ≥10μm的微粒数不超过6000粒/剂量
无菌	薄膜过滤法	无菌	残留水分（如适用）	不适用	不适用
细菌内毒素	鲎试剂	<10EU/剂量	包封率	A260或荧光分析法	≥90%
mRNA体外翻译活性	Western blot	满足临床要求	工艺相关杂质残留量	待定	待定
			生物学活性（体外和体内生物学活性）	ELISA法	满足临床要求
			细菌内毒素	鲎试剂	<10EU/剂量
			异常毒性	小鼠/豚鼠注射法	无异常反应
			无菌检查	薄膜过滤法	无菌

资料来源：中国药典，民生证券研究院

目前 mRNA 的检测项目中技术门槛最高的当属加帽率的检测部分，加帽率目前通用的检测方法为 LC-MS，整体检测流程较为复杂。由于完整的 mRNA 链分子量较高，利用 LC-MS 难以进行精准定量，故一般采用生物素标记探针利用磁珠吸附 mRNA 链后，实现与杂质的分离，随后加入剪切酶将 mRNA 链切断，进而对 5'端帽子结构在 LC-MS 仪器中进行精确定量研究测定。由于不同 mRNA 药物都具有特殊的分子序列，故探针需要定制化生产，检测方法也需要针对不同的 mRNA 分子专项开发，整体检测难度较高。

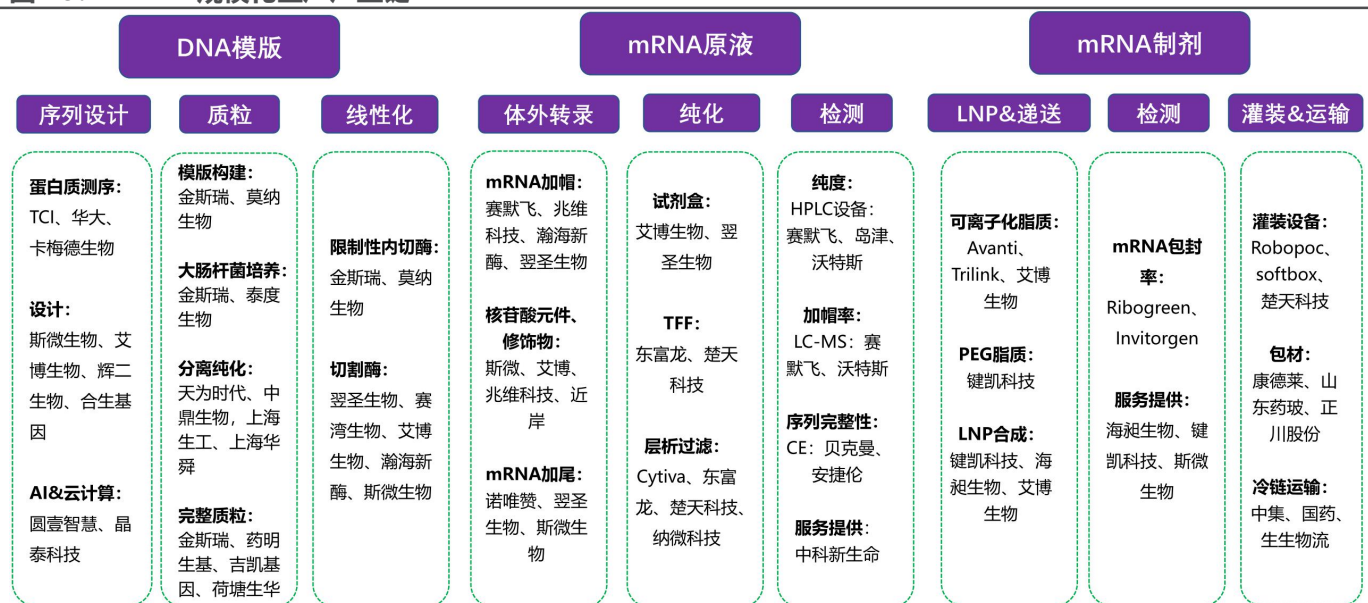
图 25：加帽率检测 LC-MS 方法



资料来源：Pubmed，民生证券研究院

4 产业链迎来历史性发展机遇，国产力量加速崛起

新冠 mRNA 疫苗是人类首次在体外进行超大规模 mRNA 合成与制备并应用于临床的疫苗，其过程涉及生物、化学、工程等多学科交叉，同时 mRNA 药物在过程控制、工程保证、大规模制备工艺、质量控制与质量体系等多维度具备复杂挑战。在面对多方位挑战的同时，对 mRNA 药物进行生产成本控制并构建稳定的供应链成为其是否能够成功商业化的关键。mRNA 新冠疫苗的广泛关注给 mRNA 研发领域带来的巨大资本投入和时代红利，产业链有望迎来历史性机遇，国产产业链力量迅速崛起。

图 26: mRNA 规模化生产产业链


资料来源: 各公司官网, 民生证券研究院

4.1 关键原材料及耗材的国产供应链完善, 技术水平持续提升

mRNA 上游原材料主要包括 DNA 设计、酶、脂质以及分离纯化材料等, 随着国内 mRNA 应用端逐步由疫苗向其他类型拓展, 以及国内 mRNA 产品临床研究进展的不断推进, 上游原料有望加速放量, 后续有 mRNA 产品进入商业化生产阶段后, 对上游供应链的需求将大幅增加。

以辉瑞疫苗 BNT162b2 在 IVT 端的原材料成本结构为例, **RNA 帽类似物, 酶, 尿苷原料, PEG-脂质及阳离子脂质**在该类成本中占比较高。此外, 在纯化阶段使用的**切向过滤滤膜包**等也具有较高的技术壁垒和成本占比。

表 5：辉瑞疫苗 BNT-162b2 IVT 制造过程中使用的原材料成本及占比

材料	生产 2 亿剂 20%安全系数疫苗的成本 (\$美元)	成本占比 (%)
质粒 DNA	\$1,000,000	0.27%
T7 RNA 聚合酶	\$162,433,128	43.44%
5'-三磷酸腺苷核苷酸 (ATP)	\$27,445	0.01%
5'-三磷酸鸟苷核苷酸 (GTP)	\$46,024	0.01%
三磷酸胞苷核苷酸 (CTP)	\$42,117	0.01%
5'-三磷酸尿苷核苷酸 (UTP)	\$151,574	0.04%
RNA 帽类似物	\$139,583,190	37.33%
三羟甲基氨基甲烷盐酸盐	\$1,675	0.00%
氯化镁	\$141	~
1,4-二硫苏糖醇	\$21,013	0.01%
亚精胺	\$4,844	0.00%
聚乙二醇辛基苯基醚	\$4.81	0.00%
脱氧核糖核酸酶 I	\$9,380,637	2.51%
碱性磷酸酶	\$325,442	0.09%
纤维素	\$6,875	~
HEPES	\$4,761,150	1.27%
乙二胺四乙酸 (EDTA)	\$37,467	0.01%
氯化钠 (NaCl)	\$270,032	0.07%
乙醇	\$699,221	0.19%
乙酸钠	\$1,812	~
ALC-0315 ((4-hydroxybutyl) azanediyl) bis(hexane-6,1-diyl) bis(2-hexyldecanoate)	\$44,634,000	11.94%
ALC-0159 (2- [(polyethylene glycol)-2000]-N, N- ditetradecylacetamide)	\$474,630	0.13%
DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	\$3,240,000	0.87%
胆固醇	\$46,000	0.01%
PBS	\$5,889,513	1.58%
蔗糖	\$723,111	0.19%
氢氧化钠	\$134,350	0.04%

资料来源：Pubmed，民生证券研究院

(1) 国内在酶，尿苷原料，RNA 帽类似物等原料方面均具有较为完善的产业链，目前包括兆维科技，瀚海新酶，诺唯赞等国内 mRNA 上游公司均能够提供 mRNA 合成所需的完整试剂。

兆维科技致力于生产和销售核糖核苷、核糖核苷酸、修饰性核苷（酸）和亚磷酸酯等各个系列产品。公司拥有亚洲最大的亚磷酸酯单体的生产线，进入诸多国际知名生物医药企业的供应商名录。

瀚海新酶拥有酶基因挖掘与性能表征、酶分子优化与改造、酶基因高通量筛选、有机合成、合成生物学、抗原抗体研发制备等技术平台；基于以上技术平台开发出数百种生物医药、疫苗生产、体外诊断相关原材料。在 mRNA 合成原料

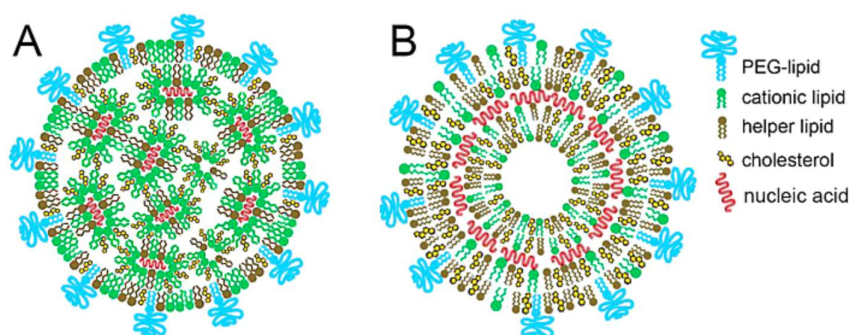
方面可以覆盖从 Cap0, Cap1 帽子结构, 抗反向帽类似物等直至 T4RNA 连接酶, T7RNA 聚合酶等。2021 年底, 瀚海新酶宣布完成了近 8 亿元人民币 C 轮融资, 为其后续产品管线的不断完善和新技术研发提供了充足的资金支持。

同时国内上游公司不断进行新技术探索及专利布局。瀚海新酶近日公布了 CN114250208A 专利, 一种耐高盐高活性 DNase I 突变体的制备及应用, 相比较与野生型 DNase I 相比, 比酶活均大于 20000U/mg, 在 200mM NaCl 条件下基本都仍能保持 40% 以上的活力, 且在 50mM NaCl 的低盐浓度下活性不受明显的影响, 具备较好的稳定性。

翌圣生物目前同样获得 CN113774032A 号专利授权, 覆盖一种重组 T4 连接酶突变体、编码 DNA 及 NGS 建库方法, 获得了一系列低偏好性和高效率的重组 DNA 连接酶突变体 T4DLm。

(2) 国产 LNP 生产厂商逐步掌握产业先进技术 目前 LNP 中含有可电离的阳离子脂质 (ionizable lipids), 胆固醇 (Cholesterol)、辅助磷脂 (Helper lipid), 聚乙二醇修饰的磷脂 (PEG-lipid)、带负电的 mRNA。

图 27: 脂质纳米粒核酸载体的结构: (A) 核酸在纳米颗粒内部以反向脂质胶束组织; (B) 核酸夹在脂质双层之间



资料来源: mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy, 民生证券研究院

阳离子脂质的分子结构类似于天然脂质的分子结构, 不同之处在于前者包含可离子化 (阳离子) 头部基团, 通常为一个或多个叔胺, 季胺基结构, 可以通过质子化实现在生理 pH 条件下带正电。利用 mRNA 本身的负电性, 通过正负电性吸引将 mRNA 结合在 LNP 内部亲水结构中。

图 28：部分阳离子脂质分类

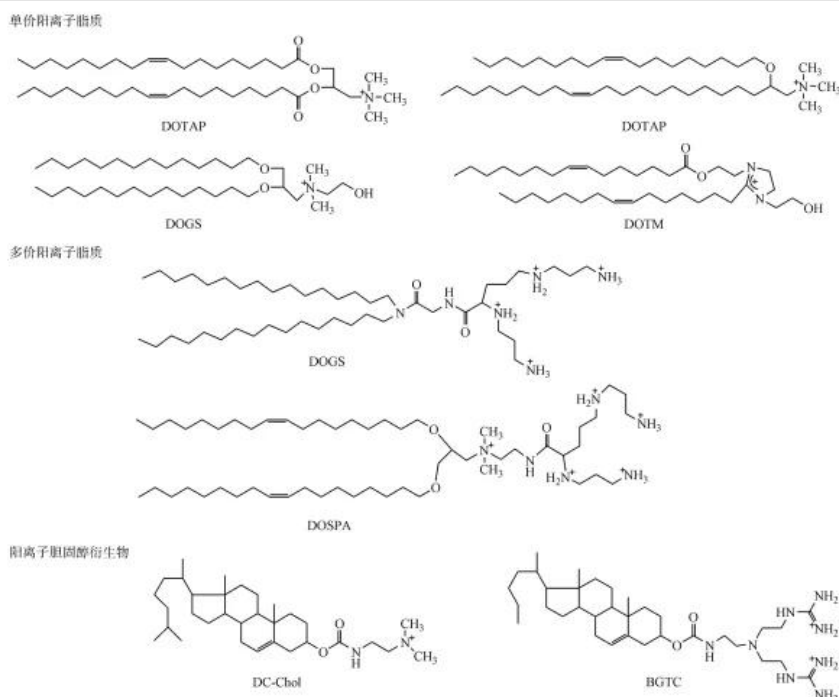


图 2 阳离子脂质的分类

资料来源：艾伟拓（上海）医药科技有限公司，民生证券研究院

聚乙二醇（PEG）-脂质：主要起到在纳米粒合成过程中控制纳米粒大小，由于所有级别的聚乙二醇均溶于水，聚乙二醇相互间以及与水可以任意比例混合，故聚乙二醇结构在水相中可形成水花层，能够有效防止纳米颗粒在储存中聚集，同时保护颗粒不被体内的免疫蛋白检测。

辅助脂质（Helper lipid）：以 DOPE，DSPC 及 DOPC 脂质为代表，该类通常为磷脂类结构，在制备阳离子脂质体过程中具有非常强的协同作用，主要包括（1）中性不稳定助类脂：起稳定双层膜和降低阳性成分毒性的作用。（2）干扰类脂膜，使内涵体膜不稳定：在细胞内能促进 DNA、RNA 的释放，同时辅助阳离子脂质体的细胞渗透。（3）能够确定核酸+脂质体复合物的形态，可是脂质体结构从多相 $L\alpha$ 相跃迁到六角 HII 相，使复合物具有良好的可融性，能提高跨膜效率。

国内目前以键凯科技为代表，目前已经具备提供工业化生产用的 LNP 递送系统辅料，包括 SM-102，M-DTDA-2000 在内多种阳离子脂质及 PEG 化的阳离子脂质。键凯科技是国内外少数可规模化生产医药药用聚乙二醇原料的厂商之一，杂质含量、纯度、批间稳定性、定制种类等多个方面均处于行业领先地位。

海昶生物的 QTsome 平台可以利用利用四价（Quaternary）和三价（Tertiary）阳离子磷脂共存的脂质纳米粒制备平台，在制备过程中利用阳离子磷脂将生物大分子物质压缩再包裹，能够双重保护负载物免受体内酶系统的降解，提高药物的稳定性。公司在研发端也始终在积极探索，目前掌握

CN101338322A 专利授权，其主要内容涉及一系列高分子聚合物构建的新型基因载体及制备方法。

(3) 国产 mRNA 纯化填料正崭露头角。纳微科技的超大孔 Nanogel 系列离子交换产品在质粒 DNA 及 mRNA 纯化环节已有应用。同时在新技术研发端，纳微科技已申请了 Oligo-dT 亲和色谱填料相关专利，其具有更高的 mRNA 负载能力和更高的 mRNA 回收率，同时具有比传统 Oligo-dT 亲和填料更好的耐碱性，可以大大降低亲和填料的生产成本，从而降低 mRNA 的生产和纯化成本。

赛分科技产品线中目前可以提供多款 FPLC 产品，其在 mRNA 纯化过程中主要用于 mRNA 原液中 dsRNA 纯化，是 IVT 产品纯化的关键步骤。公司新开发的 SP-R-OligodT 材料仍在专利申请阶段，材料介质刚性好、表面亲水性好、载量高，适用于 mRNA 预防和治疗生物制品的下游纯化。

4.2 mRNA 生产工艺复杂，CDMO 服务具备独特优势

纵观 mRNA 整体开发流程，其从质粒生产开始需要经过多步发酵及纯化过程，进入 mRNA 原液生产及制剂生产后则又生物反应逐步过渡至化工过程，并且决定最终产品质量的生产工艺复杂，检查要点多样，单一企业难以掌握全部工艺关键点。因此我们认为对于药企而言，全套采用自建厂房，自行摸索工艺的方式性价比较低，且会出现后续产能空置可能性，因此将部分工艺流程外包将是未来大部分 mRNA 药企的选择，CDMO 服务具备独特优势。

图 29: mRNA 工艺挑战

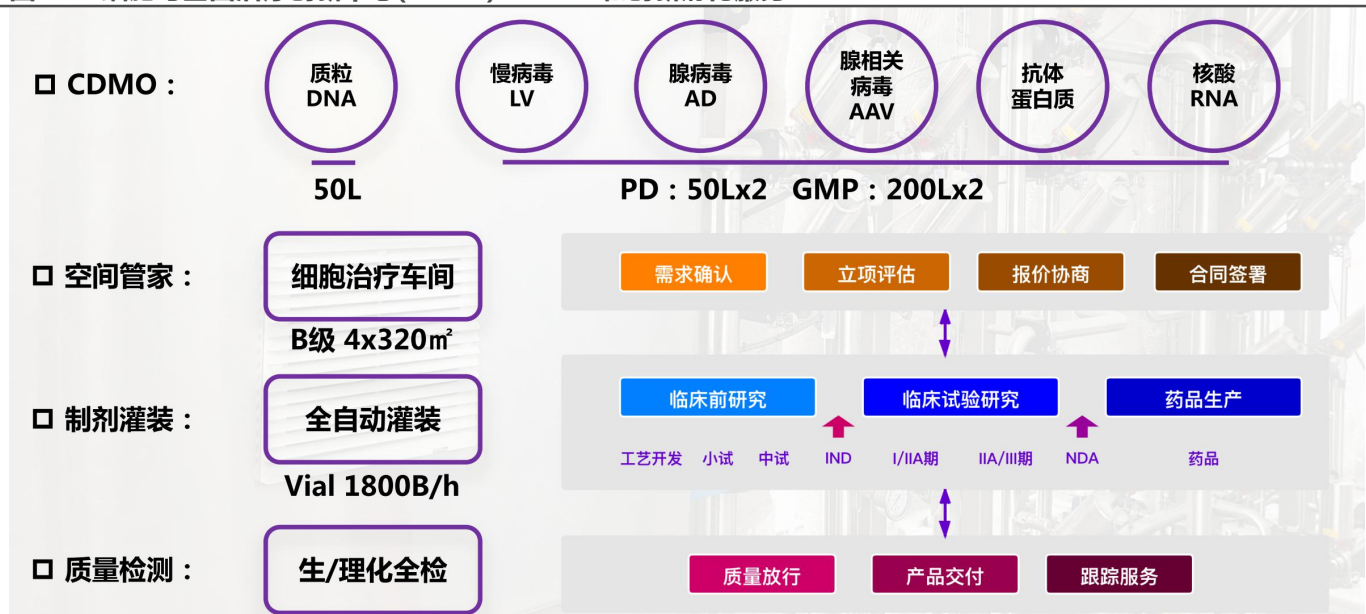
	DNA模板	mRNA原液 mRNA体外转录 mRNA纯化	mRNA制剂	储存与运输
过程挑战	生物反应	生物化工	化工过程	
工程挑战	无菌	无菌+无酶	无菌+无酶	无菌+无酶
工艺挑战	· 质粒线性化效率 · 模板浓度 · 序列准确性 · 纯度和杂质残留	· 加帽率 · 加尾长度 · mRNA序列完整与准确性 · mRNA纯度 · mRNA浓度 · 副产物浓度 · 蛋白残留 · DNA残留 · 无菌 · 内毒素	· mRNA序列完整与准确性 · mRNA纯度 · mRNA浓度 · 杂质残留 · 原液配方	· 复合率和包封率 · 平均粒径和粒径分布 · 粒子微观形态 · Zeta点位 · 体内/外活力 · 免疫原性
				· 稳定性 · 温度监控

资料来源：金斯瑞生物科技，荷塘生华，瀚海新酶公司官网，民生证券研究院

中国细胞与基因治疗创新中心(CGTIC)可提供质粒及核酸相关 CDMO 服务。

CGTIC 是北京清华工业开发研究院与国际顶级科研机构合作共建的国际化生物医药领域的创新生态，参照 NMPA、FDA、EMA 的 GMP 标准，构建覆盖研发、小试、中试、生产和孵化的全产业链综合平台(>10000 m²)。CGTIC 将提供质粒、腺相关病毒(AAV)、慢病毒(LV)、腺病毒(AD)和逆转录病毒生产及其灌装服务，主要用于神经科学、肿瘤、代谢和心血管疾病的实验、临床前和临床研究。建成包括高通量反应器、多条 200L 采用一次反应工艺的病毒生产平台和高速全自动制剂平台。

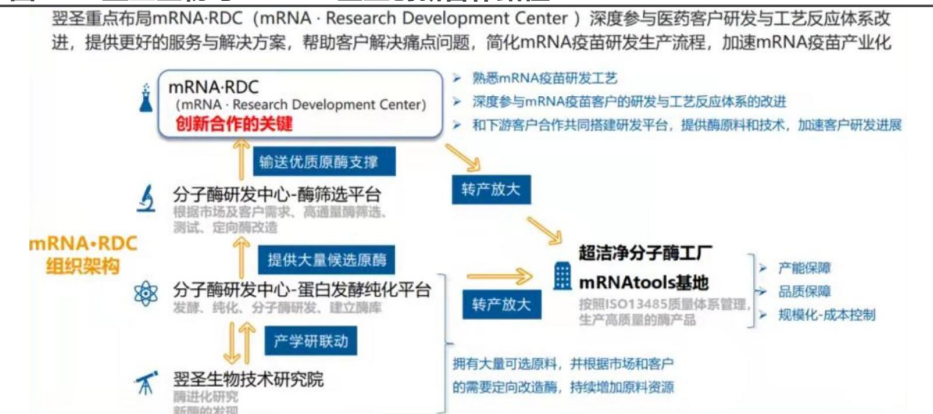
图 30：细胞与基因治疗创新中心(CGTIC) CDMO 和创新孵化服务



资料来源：荷塘生华，民生证券研究院

翌圣生物也设立 mRNA 研发中心，利用自身拥有的工艺技术、酶原料等产品，深度参与医药客户研发与工艺反应体系改进，提供更好的服务与解决方案，帮助客户解决痛点问题，简化 mRNA 疫苗研发生产流程，加速 mRNA 疫苗产业化。

图 31：翌圣生物与 mRNA 企业创新合作路径



资料来源：翌圣生物，民生证券研究院

5 投资建议

伴随国产 mRNA 疫苗临床进展有望不断加速及 mRNA 技术应用的不断拓展，我们重点关注具有成熟管线及自主知识产权的国产 mRNA 疫苗标的如康希诺生物，石药集团等；同时我们重点推荐国产 mRNA 上游产业链标的，如金斯瑞生物科技（质粒生产），诺唯赞（酶），键凯科技（LNP 材料），纳微科技（纯化填料）等。

表 6：mRNA 行业重点关注个股

证券代码	证券简称	股价 (元)	EPS (元)			PE (倍)			评级
			2020A	2021E	2022E	2020A	2021E	2022E	
6185.HK	康希诺生物	84.46	-1.72	7.74	2.67	/	19	31	暂无
1548.HK	金斯瑞生物科技	18.61	-0.11	-0.17	-0.11	/	/	/	推荐
688105.SH	诺唯赞	92.78	2.05	1.69	2.02	45	54	45	推荐
688356.SH	键凯科技	174.37	1.43	2.93	3.90	121	59	44	推荐
688690.SH	纳微科技	70.11	0.18	0.50	0.70	389	140	100	推荐
1093.HK	石药集团	6.91	0.43	0.47	0.52	15	14	13	暂无

资料来源：Wind，民生证券研究院

（注：股价为 2022 年 04 月 18 日收盘价；未覆盖公司数据采用 wind 一致预期，康希诺生物，金斯瑞生物科技股价单位为人民币，港币兑人民币汇率为 0.81；纳微科技，金斯瑞生物科技，康希诺生物，键凯科技，石药集团 2021 年盈利数据为实际值）

6 风险提示

1) mRNA 研发投入不及预期的风险；

如国产 mRNA 药物公司及上游产业链公司对于整体研发投入不及预期，则在核苷替代，加帽酶及 LNP 递送材料的研发及专利申请速度可能下降，会影响相关产品未来临床及商业化进展。

2) 研发进度不及预期风险；

如国产 mRNA 公司在关键产品的研发及临床推进上不及预期或项目研发失败，则会影响公司产品商业化进展。

3) 其他系统性风险。

插图目录

图 1: mRNA 技术发展历程	3
图 2: mRNA 药物治疗原理	3
图 3: 全球 mRNA 疫苗和药物在研管线	4
图 4: 历年 mRNA 疫苗临床试验数目 (个)	7
图 5: AZD8601 项目中显示 mRNA 疗法可以促进血管再生	9
图 6: 2021 年 4 月, FDA 获批第 100 款抗体药物	10
图 7: 预计 2025 年全球抗体药物可达约 3000 亿美金	10
图 8: US8278036B2 的引证和被引证图	11
图 9: Arbutus 公司在中国的专利覆盖	12
图 10: 我国 mRNA 疫苗 5' 端帽结构专利申请数量 (个)	13
图 11: mRNA 相关专利申请数	13
图 12: mRNA 生产流程	14
图 13: 质粒生产流程	14
图 14: mRNA 生产工艺流程	15
图 15: mRNA Cap 结构在转录翻译中的作用	16
图 16: mRNA Cap0, Cap1 及 Cap2 结构	16
图 17: mRNA 生产工艺流程	16
图 18: CleanCap 有效率	17
图 19: 牛痘病毒加帽体系作用机制	17
图 20: mRNA 疫苗原液下游纯化	18
图 21: 多种 mRNA 递送材料	19
图 22: mRNA 药物制剂形成方案	20
图 23: 多种 mRNA 递送材料	20
图 24: mRNA 药典检测项目	21
图 25: 加帽率检测 LC-MS 方法	22
图 26: mRNA 规模化生产产业链	23
图 27: 脂质纳米粒核酸载体的结构: (A) 核酸在纳米颗粒内部以反向脂质胶束组织; (B) 核酸夹在脂质双层之间	25
图 28: 部分阳离子脂质分类	26
图 29: mRNA 工艺挑战	27
图 30: 细胞与基因治疗创新中心(CGTIC) CDMO 和创新孵化服务	28
图 31: 翌圣生物与 mRNA 企业创新合作路径	28

表格目录

重点公司盈利预测、估值与评级	1
表 1: mRNA 疗法与其他常见疗法比较	4
表 2: Moderna、BioNTech 及 CureVac mRNA 疫苗在研管线	5
表 3: 不同技术路线的疫苗类型比较	6
表 4: 国内 mRNA 疫苗在研管线	8
表 5: 辉瑞疫苗 BNT-162b2 IVT 制造过程中使用的原材料成本及占比	24
表 6: mRNA 行业重点关注个股	29

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登记为注册分析师，基于认真审慎的工作态度、专业严谨的研究方法与分析逻辑得出研究结论，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。本报告清晰地反映了研究人员的研究观点，结论不受任何第三方的授意、影响，研究人员不曾因、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收到任何形式的补偿。

评级说明

投资建议评级标准	评级	说明
以报告发布日后的 12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的涨跌幅为基准。其中：A 股以沪深 300 指数为基准；新三板以三板成指或三板做市指数为基准；港股以恒生指数为基准；美股以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准。	推荐	相对基准指数涨幅 15%以上
	谨慎推荐	相对基准指数涨幅 5% ~ 15%之间
	中性	相对基准指数涨幅-5% ~ 5%之间
	回避	相对基准指数跌幅 5%以上
公司评级	推荐	相对基准指数涨幅 5%以上
	中性	相对基准指数涨幅-5% ~ 5%之间
	回避	相对基准指数跌幅 5%以上
行业评级	推荐	相对基准指数涨幅 5%以上
	中性	相对基准指数涨幅-5% ~ 5%之间
	回避	相对基准指数跌幅 5%以上

免责声明

民生证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

本报告仅供本公司境内客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。本报告仅为参考之用，并不构成对客户的投资建议，不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，客户应当充分考虑自身特定状况，不应单纯依靠本报告所载的内容而取代个人的独立判断。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容而导致的任何可能的损失负任何责任。

本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，且预测方法及结果存在一定程度局限性。在不同时期，本公司可发出与本报告所刊载的意见、预测不一致的报告，但本公司没有义务和责任及时更新本报告所涉及的内容并通知客户。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问、咨询服务等相关服务，本公司的员工可能担任本报告所提及的公司的董事。客户应充分考虑可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一参考依据。

若本公司以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构独自为此发送行为负责。该机构的客户应联系该机构以交易本报告提及的证券或要求获悉更详细的信息。本报告不构成本公司向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议。本公司不会因任何机构或个人从其他机构获得本报告而将其视为本公司客户。

本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、转载、发表、篡改或引用。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为本公司的商标、服务标识及标记。本公司版权所有并保留一切权利。

民生证券研究院：

上海：上海市浦东新区浦明路 8 号财富金融广场 1 幢 5F；200120

北京：北京市东城区建国门内大街 28 号民生金融中心 A 座 18 层；100005

深圳：广东省深圳市深南东路 5016 号京基一百大厦 A 座 6701-01 单元；518001