

# 持续迭代，强化“第一道防线”

## ——新冠疫苗更新报告

行业评级：看好

2022年12月4日

分析师	孙建	分析师	毛雅婷
邮箱	<a href="mailto:sunjian@stocke.com.cn">sunjian@stocke.com.cn</a>	邮箱	<a href="mailto:maoyating@stocke.com.cn">maoyating@stocke.com.cn</a>
电话	13641894103	电话	15038304564
证书编号	S1230520080006	证书编号	S1230522090002

## 1、全球新冠疫苗对比

- 变异株：Omicron高变异性&传染性，全球占比高
- 加强针有效性：防重症有效，mRNA同源加强有效性相对较好
- 加强针持久性：6个月后有效性衰减
- 安全性：寻找不良反应率更低的疫苗组合
- 总结：加强针是降低疾病负担的更优选择

## 2、国内疫苗进展总结

- 全球在研&接种：mRNA占比高、加强针普及迅速
- 中国新冠疫苗：强化“第一道防线”，2023年值得期待
- 中国主要在研&上市新冠疫苗临床数据总结（腺病毒载体疫苗之康希诺，减毒流感载体疫苗之万泰生物，重组蛋白疫苗之智飞生物、丽珠集团、瑞科生物、神州细胞、三叶草生物，mRNA疫苗之艾博生物、艾美疫苗、石药集团、斯微生物
- 探讨新一代新冠疫苗：高价、广谱

## 3、投资建议

- 投资建议：加强针、常规苗迭代，带来弹性
- mRNA供应链：自主可控、平台布局，下一条成长曲线

## 风险提示

- 国家采购价格下降风险；技术快速更迭风险；核心原材料供应短缺风险；医药政策变化风险；临床进度不及预期风险等。

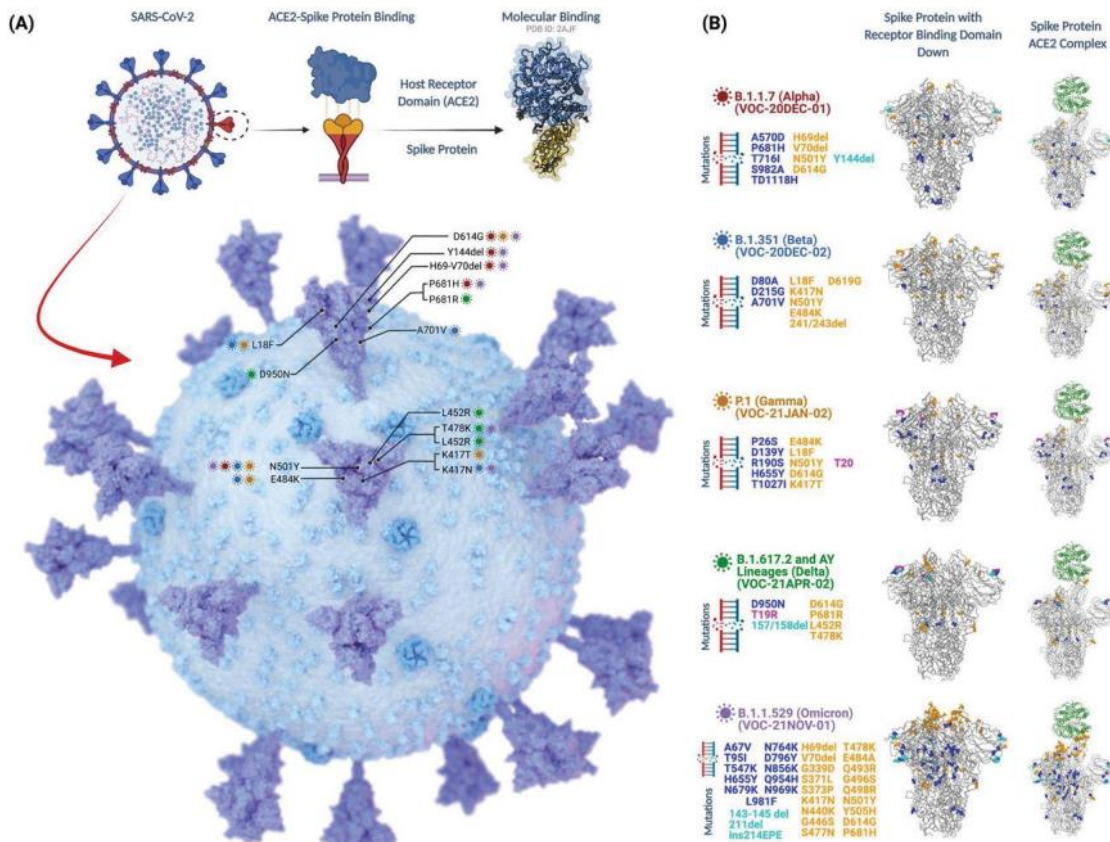
# 01

## 全球新冠疫苗对比

- 变异株: Omicron高变异性&传染性, 全球占比高
- 加强针有效性: 防重症有效, mRNA同源加强有效性相对较好
- 加强针持久性: 6个月后有效性衰减
- 安全性: 寻找不良反应率更低的疫苗组合
- 总结: 加强针是降低疾病负担的更优选择

- Omicron变异位点多（约有60个突变点，其中RBD有15个改变，S蛋白36个改变，而Delta变异体只有大约22个突变）、传染性强（与Delta变体和经典SARS-CoV-2变体相比，奥密克戎在人类支气管中的繁殖速度快70倍），是全球主流毒株。

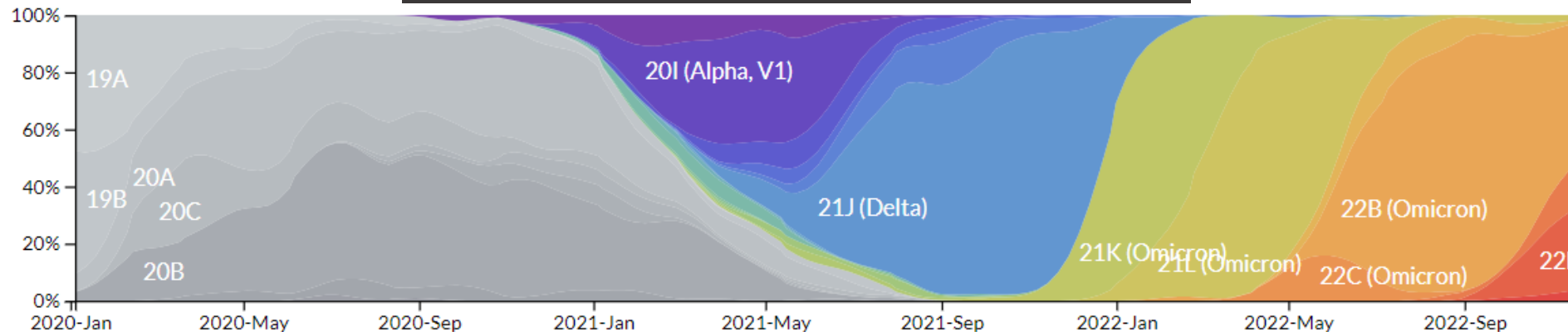
新冠病毒主要变异体



Omicron几个主要变异株的变异位点 总结

Sub Variants	Gene	Amino Acid Mutation	Mutation Impact
21K (Omicron) BA.1	S	E484A H655Y, N679K, P681H Q498R, N501Y	在其他变体中，这个氨基酸的突变与抗原逃逸有关，也与这个位置的其他氨基酸的突变有关 可能会增加传播性 与ACE2的结合量显著增加
	N	P13L R203K, G204R	病毒负荷和亚基因组RNA表达增加
	ORF1a	E31-, R32-, S33-	据推测，这些突变通过损害细胞分解病毒成分的能力来促进对先天免疫的逃逸
21L (Omicron) BA.2	ORF1B	G3676, L3674, S3675	
	ORF9b	P10S, E27-, N28-, A29-	通过与TOM70和NEMO相互作用，ORF9b抑制了对感染的先天免疫反应，导致产生IFN
	E	T91I	
22A (Omicron) BA.4	M	D3, Q19, A63T	
	N	P13L, E31, S413R, R32, S33, R203K, G204R	
	ORF1a	L3201F	可能起源于南非，但在其他国家比在起源国更常见
22B (Omicron) BA.5	M	Q19E, A63T	
	S	F486V, R493Q	由于突变和逆转，与ACE2的结合亲和力下降
	N	T19I, L24-, N969K, P25-, P26-, Q954H, A27S, H69-, D796Y, V70-, G142D, V213G, N764K, G339D, S371F, P681H, S373P, S375F, T376A, N679K, D405N, R408S, H655Y, D614G, K417N, N440K, L452R, S477N, Y505H, T478K, E484A, F486V, N501Y, Q498R	与21K (Omicron) 相比，R493Q和F486V突变的逆转可能导致22A (Omicron) 和22B (Omicron) 的ACE2结合亲和力明显降低
22D (Omicron) BA.2.75	N	P13L, E31, S413R, R32-, S33-, G204R, R203K	
	S	T19I, L24, N969K, P25, P26, Q954H, A27S, D796Y, G142D, N764K, K147E, D796K, P681H, W152R, N679K, F157L, I210V, H655Y, I210V, V213G, D614G, G257S, G339H, Y505H, SS373P, S375F, N501Y, T376A, D405N, Q498R, R408S, K417N, R493Q, N440K, G446S, E484A, N460K, S477N, T478K	N460K、G446S、G339H和R493Q的突变可能导致21L (Omicron) 诱导的免疫力被克服。也可能比22A (Omicron) /22B (Omicron) 具有更高的ACE-2结合亲和力
	N	P13L, E31, S413R, R32, S33, R203K, G204R	

全球新冠变异株感染占比变化

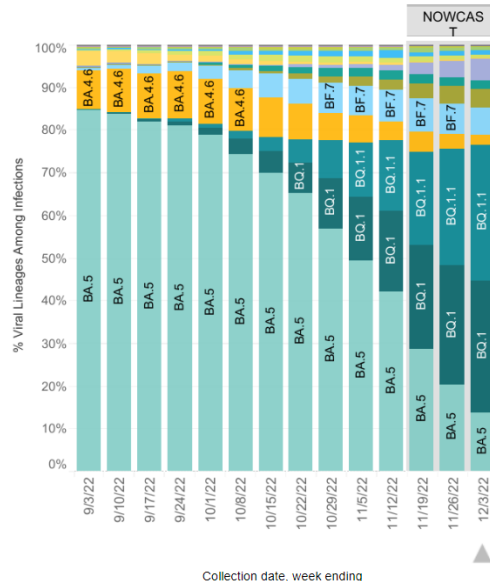


以美国流行株占比为例，BQ.1.1占比快速提升

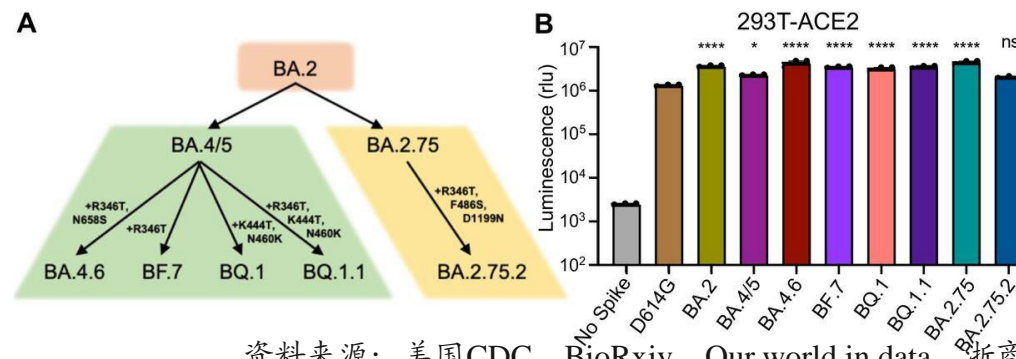
United States: 11/27/2022 – 12/3/2022 NOWCAST

United States: 8/28/2022 – 12/3/2022

USA				
WHO label	Lineage #	US Class	%Total	95%PI
Omicron	BQ.1.1	VOC	31.9%	29.7-34.3%
	BQ.1	VOC	30.9%	28.7-33.3%
	BA.5	VOC	13.8%	11.9-15.8%
	BF.7	VOC	6.3%	5.4-7.3%
	XBB	VOC	5.5%	2.7-10.6%
	BN.1	VOC	4.6%	3.8-5.5%
	BA.4.6	VOC	2.3%	2.0-2.6%
	BA.5.2.6	VOC	1.8%	1.4-2.2%
	BF.11	VOC	0.9%	0.7-1.2%
	BA.2	VOC	0.8%	0.5-1.2%
	BA.2.75	VOC	0.7%	0.6-0.9%
	BA.2.75.2	VOC	0.5%	0.4-0.6%
	BA.4	VOC	0.0%	0.0-0.0%
	BA.1.1	VOC	0.0%	0.0-0.0%
	B.1.1.529	VOC	0.0%	0.0-0.0%
	BA.2.12.1	VOC	0.0%	0.0-0.0%
Delta	B.1.617.2	VBM	0.0%	0.0-0.0%
Other	Other*		0.0%	0.0-0.1%



- 相比于D614G变异株，Omicron变异株 “*exhibited comparably poor infectivity in lung-derived CaLu-3 cells*”，显示出更弱的肺部感染倾向性。
- 同时显现出更强的中和抗体逃逸：与D614G相比，BA.4.6、BF.7、BQ.1和BQ.1.1亚变体的中和灵敏度分别比D614G低10.6倍、11.0倍、18.7倍和22.9倍，而BA.4/5的中和灵敏度比D614G低8.7倍，BA.2.75.2亚变体的中和灵敏度比D614G低48.4倍，BA.2.75的中和灵敏度比D614G低4.4倍。

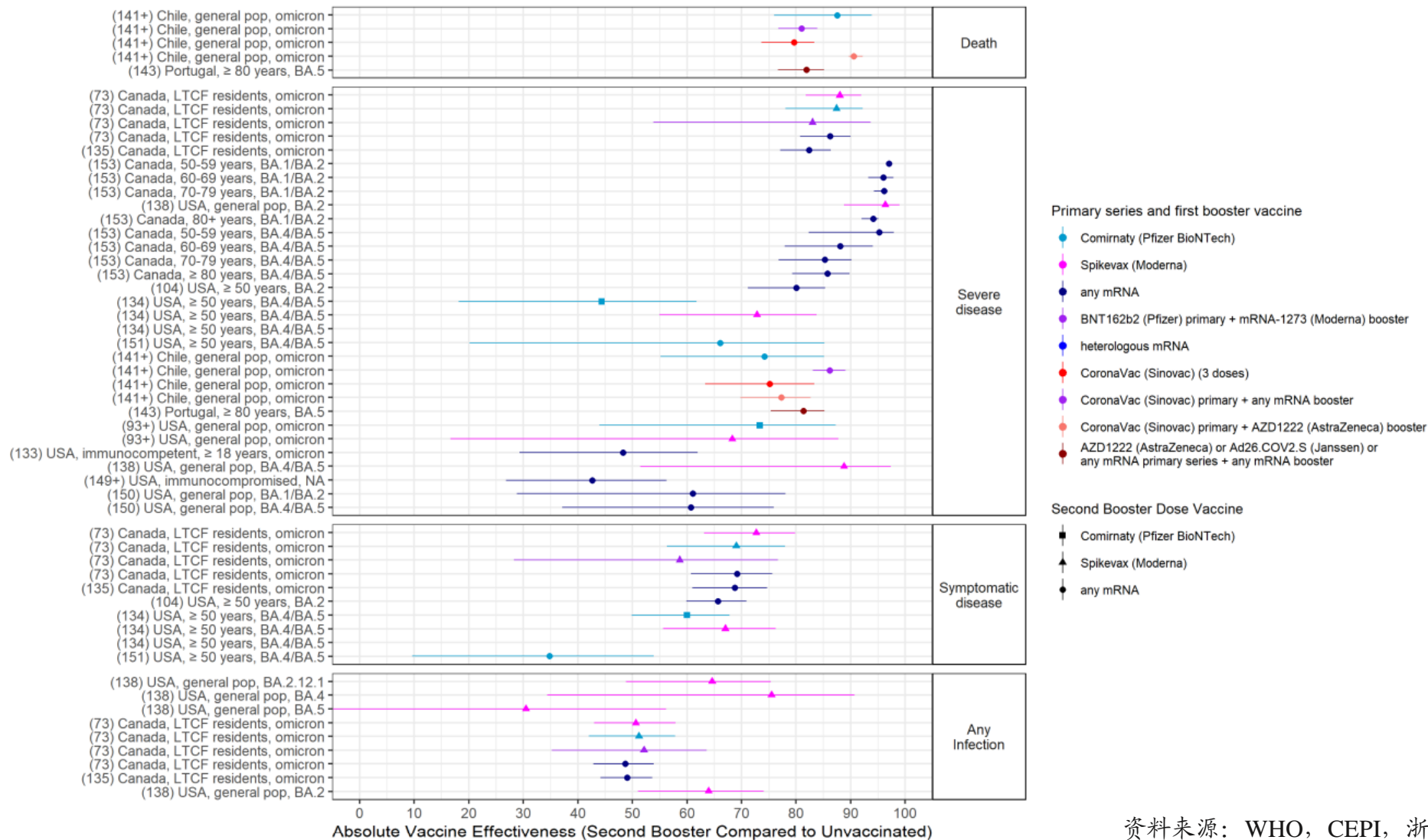


资料来源：美国CDC，BioRxiv，Our world in data，浙商证券研究所



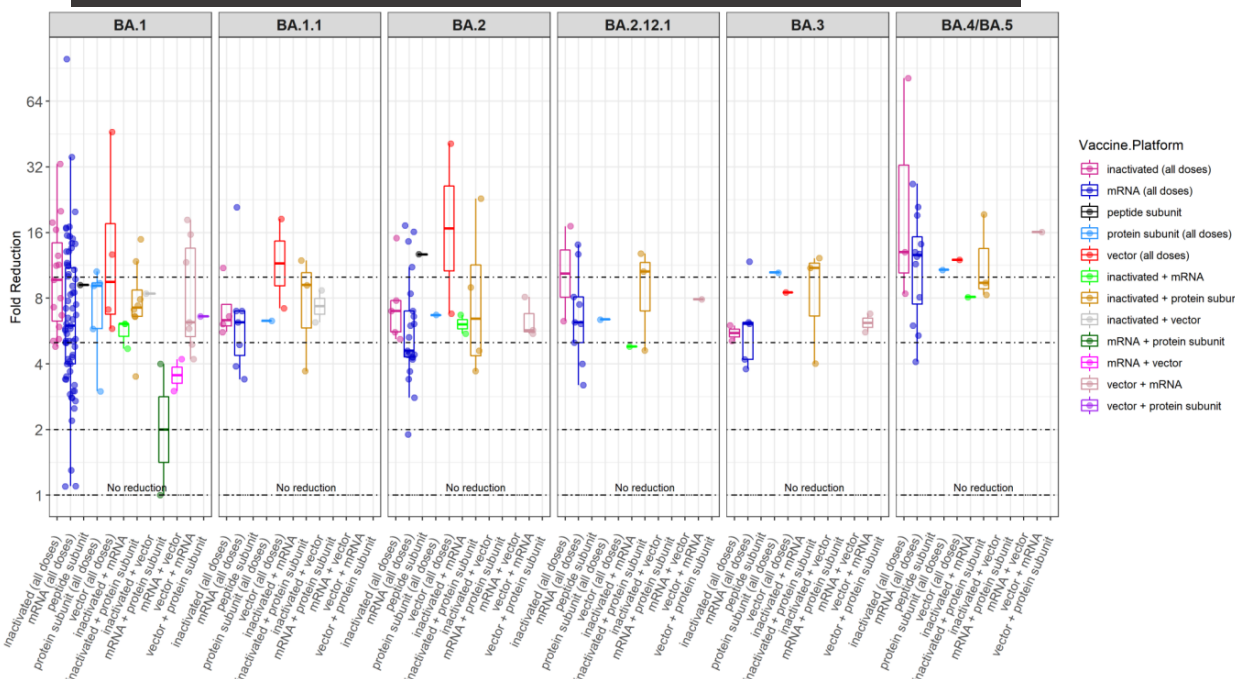
# 加强针有效性：防重症有效，防轻症有效性下降

- 针对Omicron，全球主要新冠疫苗加强针保护率：防重症及防死亡上看仍有效，但面对无症状&轻微症状感染上有效性下降明显。

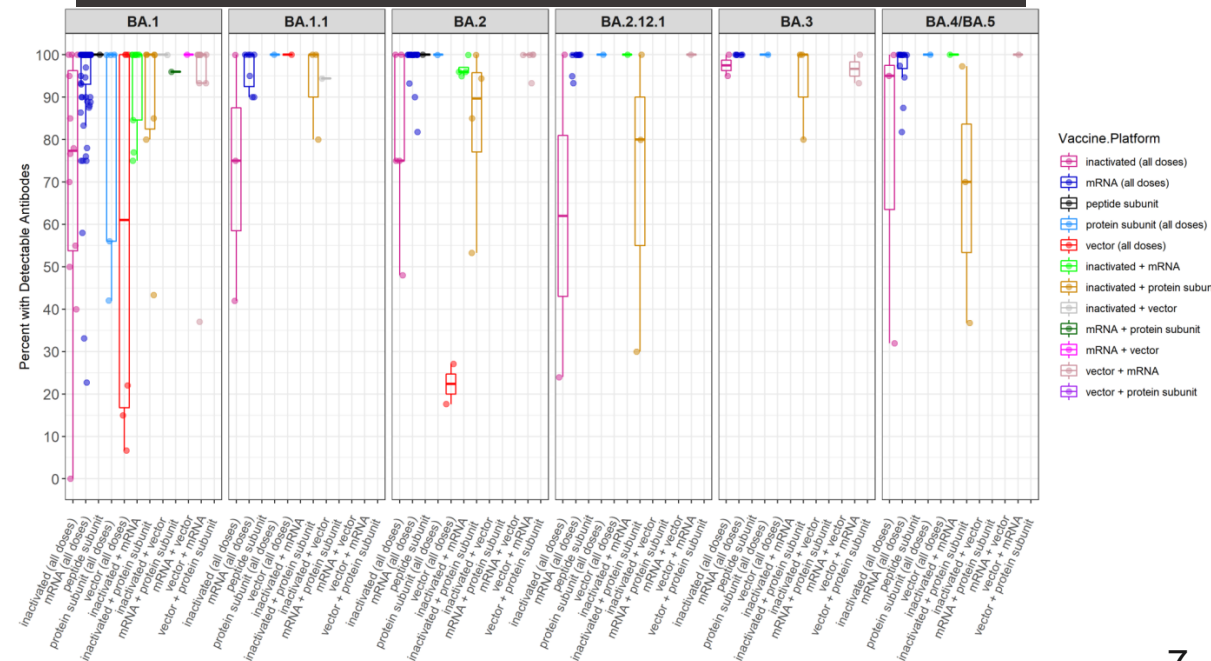


- 针对Omicron变异株的中和抗体下降倍数：针对BA.4/BA.5，灭活同源加强的中和抗体下降倍数中位数相对较高，但其他技术路线的疫苗中和抗体倍数下降仍较明显。
- 针对Omicron变异株的中和抗体检出率：针对BA.1（临床结果数据较多），病毒载体疫苗同源加强的检出率中位数相对较低，mRNA同源加强的检出率中位数相对较高，显示出相对更好的有效性；针对BA.4/BA.5的异源加强的数据相对较少，mRNA同源加强、重组蛋白同源加强和灭活同源加强的检出率中位数相对较高，我们认为可能提示了针对变异株的同源加强仍相对有效。

加强针中和抗体下降倍数变化（针对Omicron）



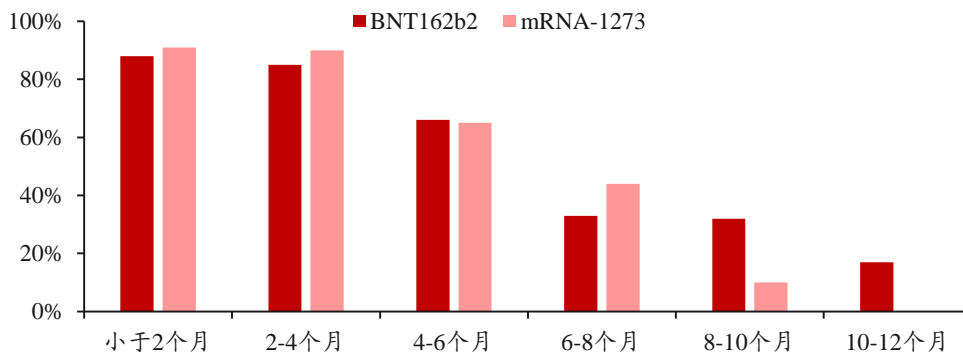
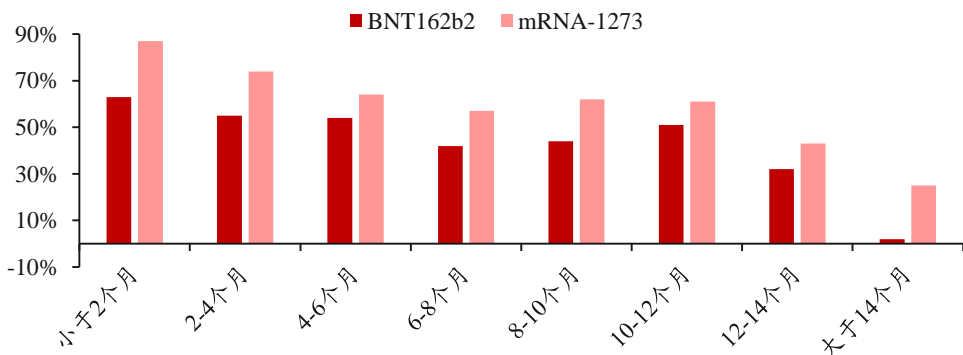
样本中和抗体检出比率（针对Omicron）



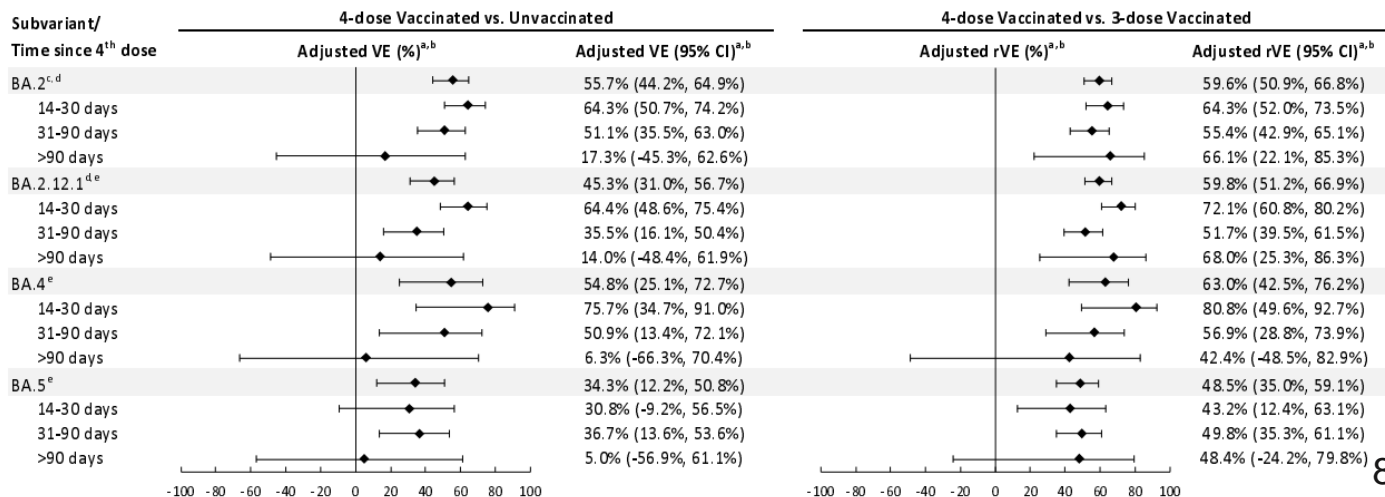
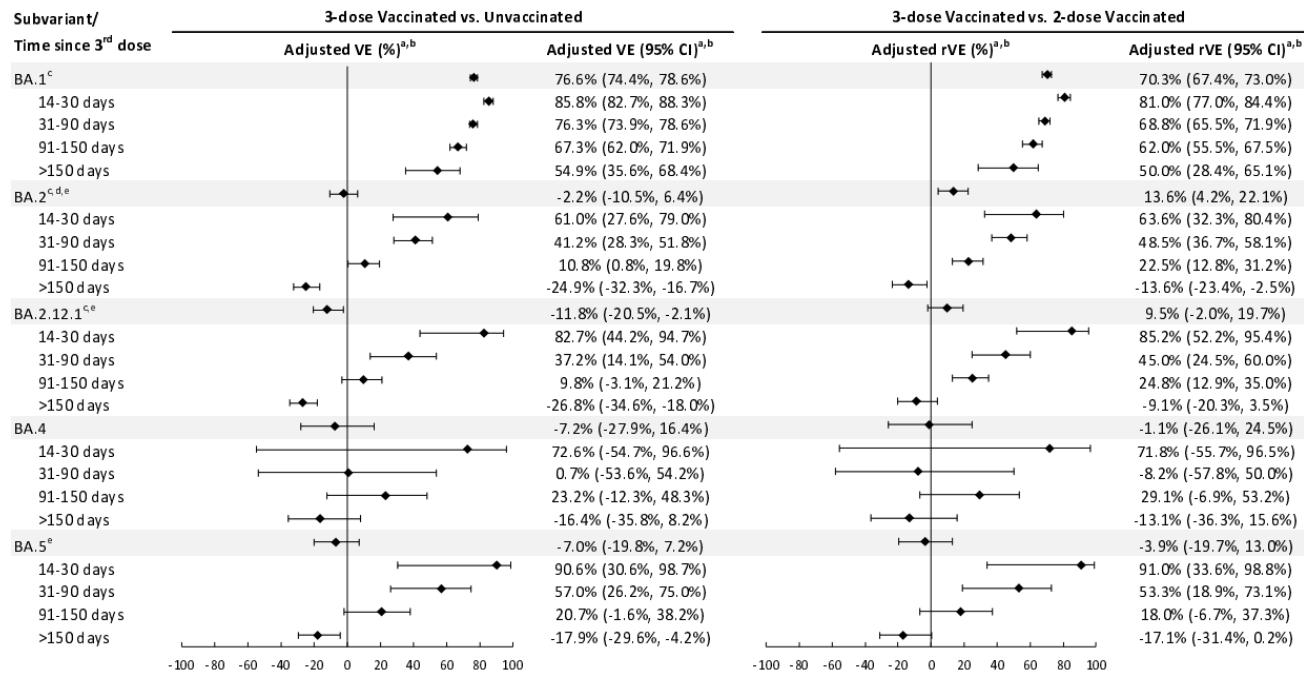
我们认为，从主要技术路线的加强针数据看，O株的新变异株的有效性衰减更快、持久性可能更差。

- Jill M Ferdinands等针对mRNA疫苗的研究显示（2022年10月发表），在医院样本中，两个月内接种第三剂疫苗后的有效性约89%，但在4-5个月内下降到66%。在急诊科或紧急护理样本中，第三剂疫苗的有效性在两个月内为83%，但在4-5个月内降至46%。

两款mRNA疫苗针对Omicron的有效性、持久性变化



Moderna的mRNA疫苗针对变异株有效性、持久性变化

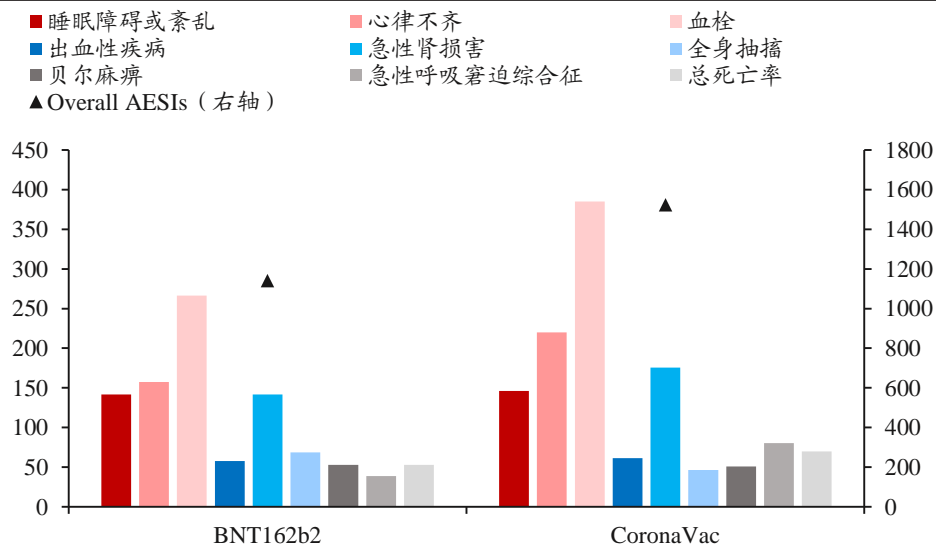




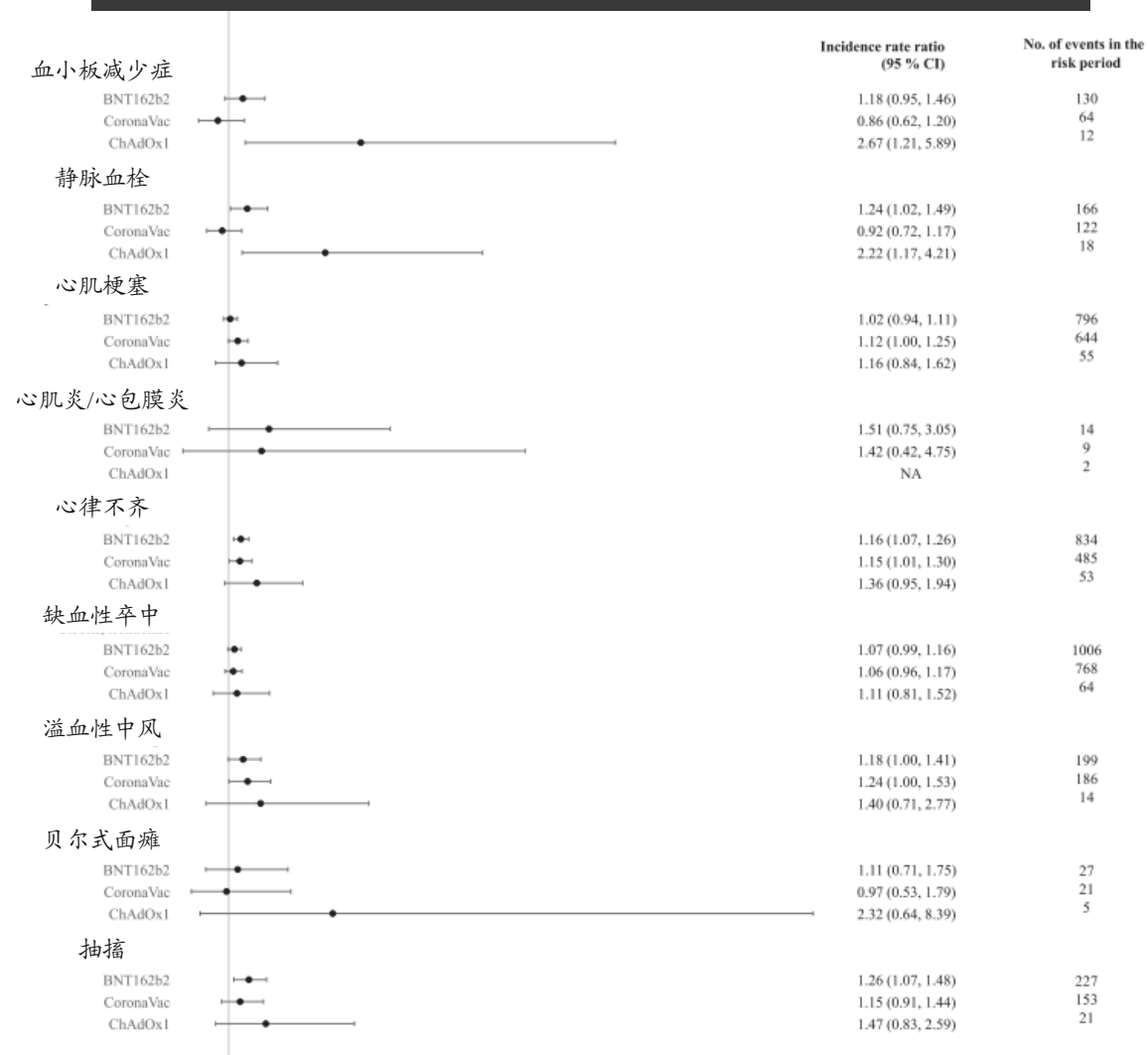
► 我们认为，从部分论文研究结果看，现有的mRNA疫苗、灭活疫苗等安全性相对较好，总不良反应率相对较低。

- 黄浩浩等在2022年6月发表在PLOS Medicine的论文研究了香港接种疫苗的安全性数据，CoronaVac和BNT162b2第一剂和第二剂接种的总体AESI的发病率和死亡率相当（累积发病率为0.06%-0.09%）；与BNT162b2疫苗接种相比，第一剂CoronaVac疫苗接种后的过敏反应和睡眠障碍或障碍的发生率较低。
- Norazida Ab Rahman等在2022年7月发表在Vaccine的论文研究了马来西亚几款新冠疫苗的安全性数据，BNT162b2接种者的静脉血栓栓塞、心律失常和惊厥/癫痫发作的风险IRR略有升高，而CoronaVac疫苗接受者总体心律失常的IRR略有增加，并且在第一剂后心肌梗死、心律失常和出血性卒中的风险略有升高。

中国香港两种新冠疫苗（BNT162b2/科兴灭活）安全性数据对比



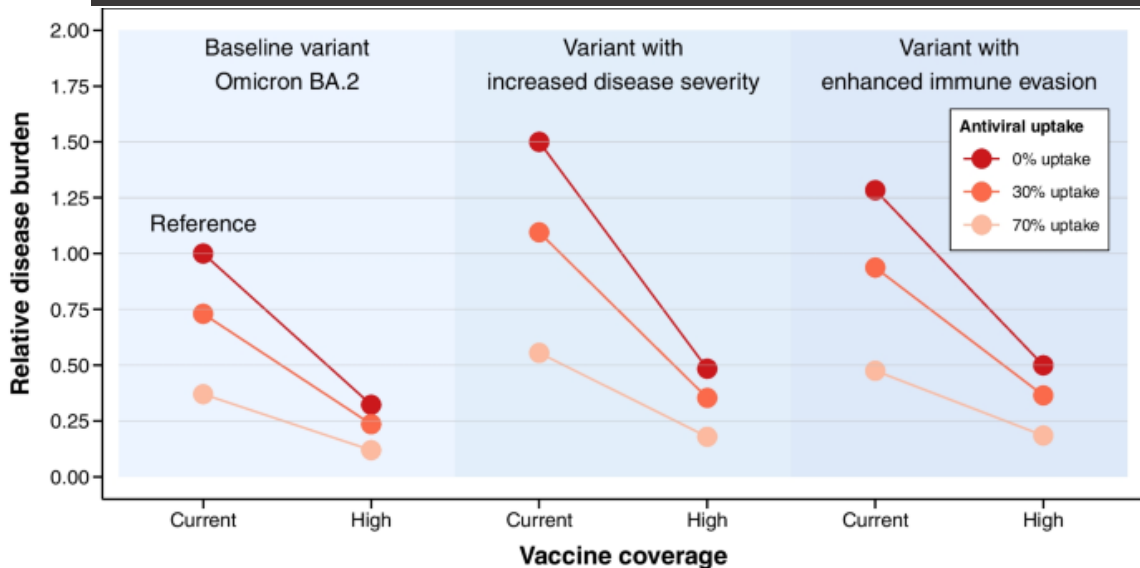
马来西亚三种新冠疫苗（BNT162b2/科兴灭活/AZ腺病毒）安全性数据



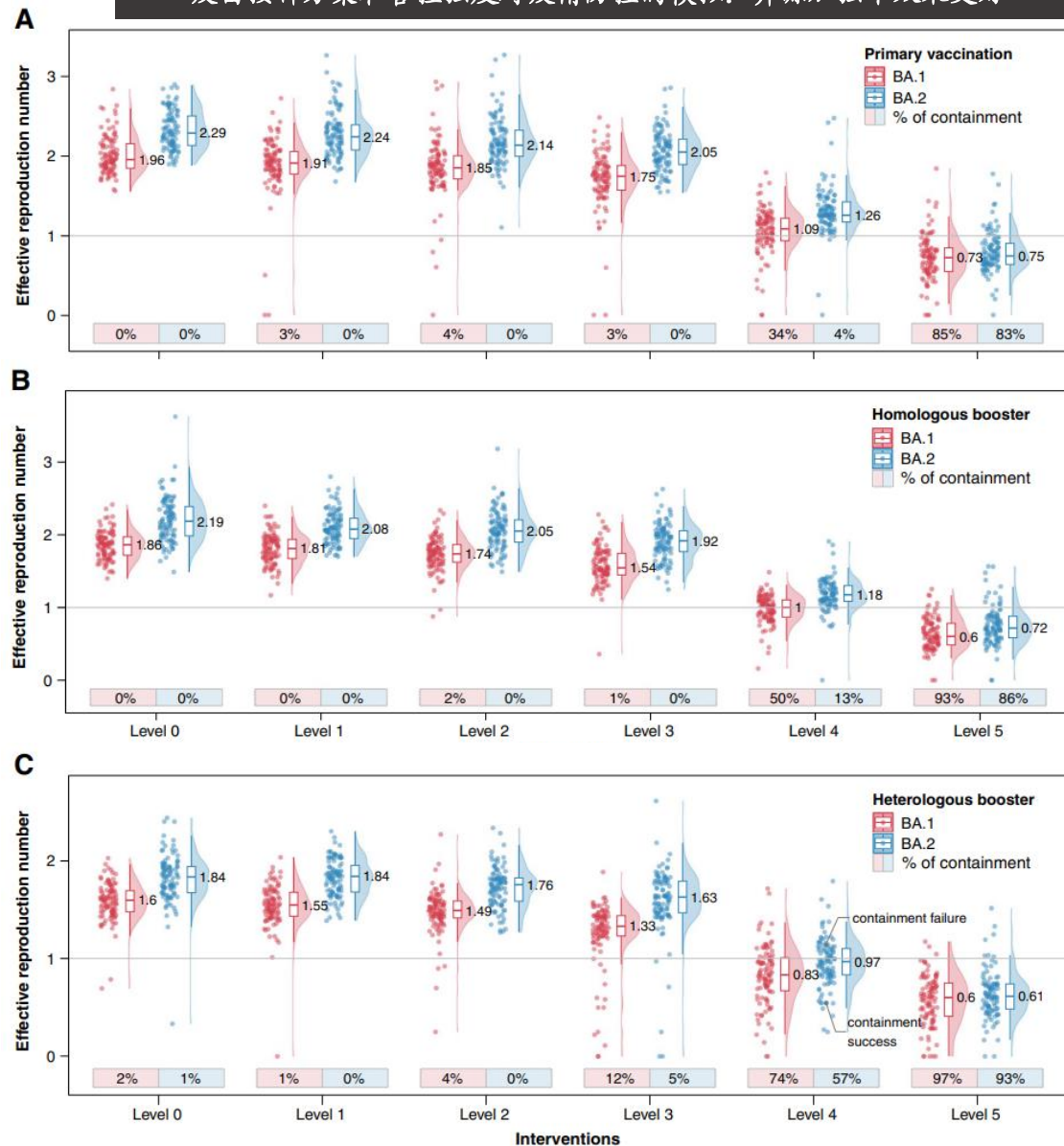
我们认为，综合考虑到加强针的有效性衰减、变异株的免疫逃逸等，加强针接种（尤其包括中老年群体的接种）是降低整体疾病负担、实施更灵活的防控政策的重要工具。

- Yan Wang等人在2022年11月BMC Med发表的论文参考了上海、吉林、香港等地的疫情数据估算假设参数，在不同的管控强度、不同的疫苗接种策略下模拟了疫情防控的有效性，结果表明在相同的管控强度下，加强针异源接种对控制疫情的帮助更大。
- 以美国CDC数据看，未接种新冠疫苗的美国50-64岁人群住院率是接种过群体的7.4倍，而未接种疫苗的12-49岁人群的住院率是接种过群体的3.4-3.5倍，显示出接种对中老年群体的相对重要性。

疫苗和特效药有助于降低整体疾病负担



疫苗接种方案和管控强度对疫情防控的模拟：异源加强下效果更好



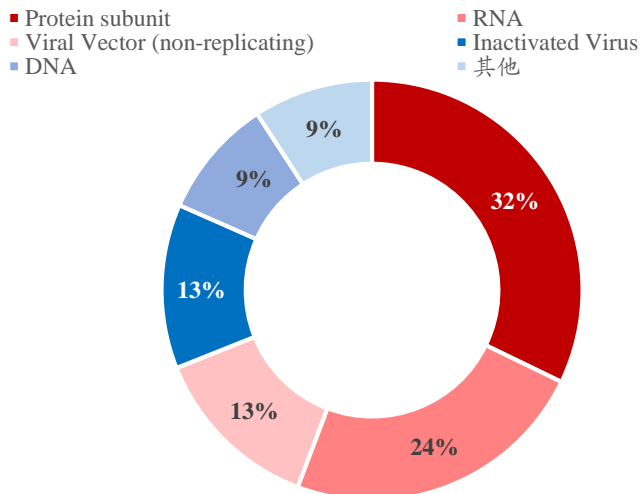
# 02

## 国内疫苗 进展总结

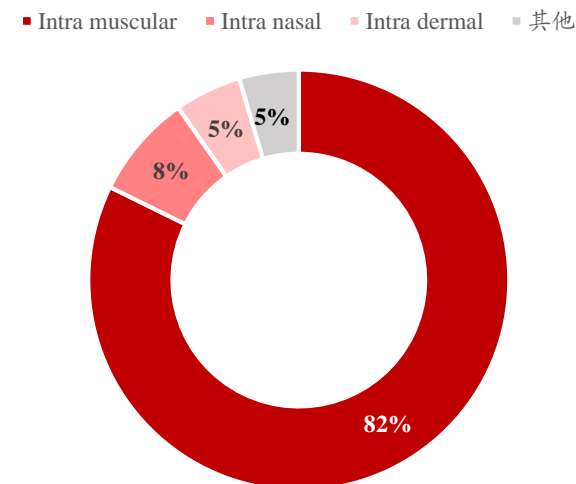
- 全球在研&接种：mRNA占比高、加强针普及迅速
- 中国新冠疫苗：强化“第一道防线”，2023年值得期待
- 中国主要在研&上市新冠疫苗临床数据总结
  - 腺病毒载体疫苗之康希诺
  - 减毒流感载体疫苗之万泰生物
  - 重组蛋白疫苗之智飞生物、丽珠集团、瑞科生物、神州细胞、三叶草生物
  - mRNA疫苗之艾博生物、艾美疫苗、石药集团、斯微生物
- 探讨新一代新冠疫苗：高价、广谱

➤ **全球在研管线：**根据WHO数据，截至2022年11月23日，全球在研的新冠疫苗接种管线175个，其中重组蛋白、mRNA等技术路线占比相对较高；从给药方式（Route of administration）看，肌肉注射型仍是主体。

全球新冠疫苗在研管线：分技术路线

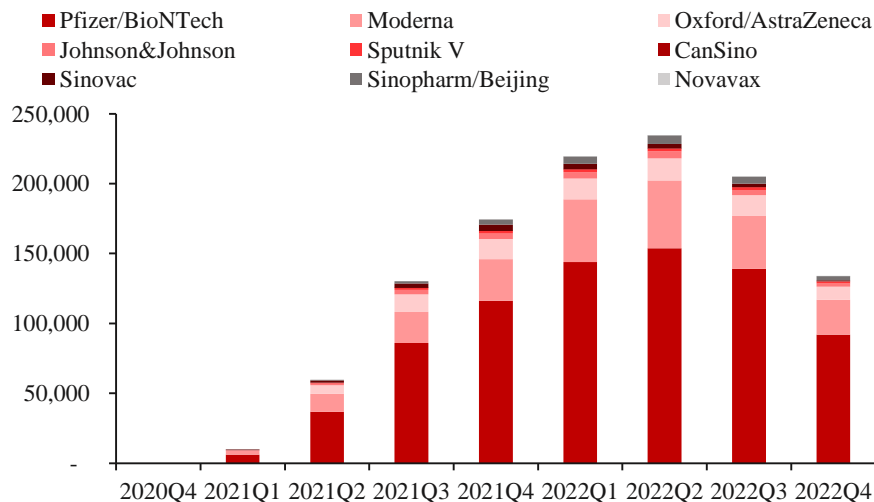


全球新冠疫苗在研管线：分给药方式

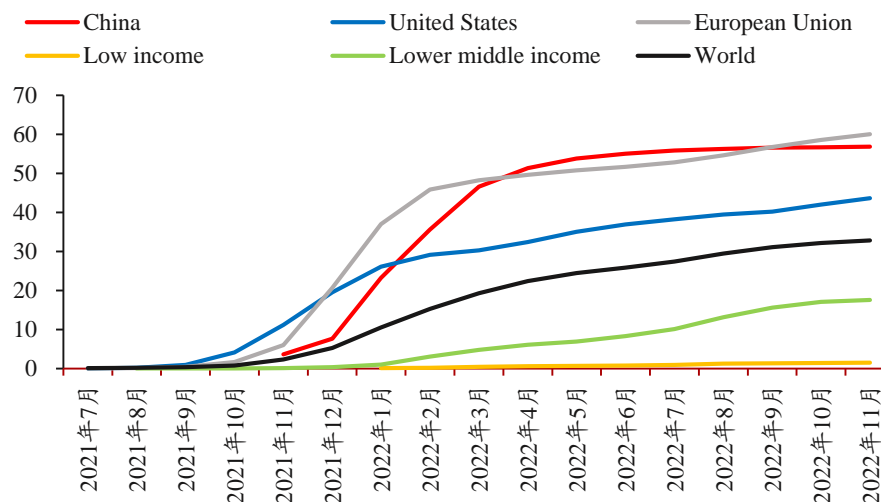


➤ **全球疫苗销售：**①从销售品牌和技术平台看，截至2022年11月30日，BioNTech疫苗销售占全球的65-70%。②从加强针接种率看，截至2022年11月30日，全球每百人加强针接种约32.8。

全球新冠疫苗销售（百万剂）：分品牌



全球新冠疫苗加强针接种（每百人接种）：分地区





技术路线	公司	药品品种	临床前	IND	I期	II期	III期	上市	病毒毒株	时间
灭活	科兴中维	1.0ml规格							原始毒株	2021/5/26
		0.5ml规格							原始毒株	2022/1/30
	北京所	1.0ml规格							原始毒株	2020/12/30
		0.5ml规格							原始毒株	2021/6/1
		2.5ml规格							原始毒株	2021/8/4
	武汉所	0.5mL规格							原始毒株	2021/2/25
		1.0mL规格							原始毒株	2021/6/25
康泰生物	灭活疫苗(Vero细胞)							原始毒株	2021/7/27	
艾美疫苗	第二代灭活新冠疫苗							原始毒株		
腺病毒载体	康希诺	0.5mL规格							原始毒株	2022/2/23
		1.5mL规格							原始毒株	2021/5/26
		吸入用重组新型冠状病毒疫苗 二价(原始株+BA.1)吸入用新冠疫苗							原始毒株	2022/9/4
	沃森生物	重组新型冠状病毒疫苗(黑猩猩腺病毒载体)						原始毒株	2022/5/28	
	华兰生物&恩宝生物	新型冠状病毒肺炎疫苗(重组人5型腺病毒载体)						原始毒株	2021/7/28	
减毒活病毒载体	万泰生物	鼻喷新冠疫苗							原始毒株+变异毒株	2022/10/10
	智飞生物	0.5mL规格							原始毒株	2022/3/1
重组蛋白	丽珠集团	重组融合蛋白疫苗V-01(丽康V-01)							原始毒株	2022/9/14
		V-01D-351二价苗							贝塔+德尔塔变异毒株	2022/10/17
	三叶草生物	SCB-2019							原始毒株+变异毒株	2022/1/6
	神州细胞	SCTV01C							阿尔法、贝塔、德尔塔、奥密克戎	2022/4/27
		SCTV01E							阿尔法、贝塔变异毒株	2022/4/27
	瑞科生物	ReCOV							奥密克戎	2022/11/8
	国药中生(二代)	二代重组蛋白新冠疫苗							奥密克戎、贝塔、德尔塔等	2022/4/3
	沃森生物(泽润)	重组新型冠状病毒变异株疫苗(CHO细胞)							变异毒株	2022/9/1
	沃森生物&艾博	ARCoV							新冠野生株、奥密可戎	2021/7/21
	复星	BNT162b2								原始毒株+奥密克戎
BNT162b1									原始毒株+奥密克戎	2020/7/21
mRNA	艾美疫苗	LVRNA009							奥密克戎毒株	2022/6/23
		LVRNA012							其他 奥密克戎毒株	2022/9/22
		LVRNA021							其他 奥密克戎毒株	2022/9/21
	斯微生物	COVID-19疫苗								原始毒株
SW-BIC-213									奥密克戎毒株	2022/10/10
DF104B1									原始毒株	2021/6/27
阿格纳生物&锐博生物	新型冠状病毒mRNA疫苗							原始毒株	2022/3/17	
石药集团	SYS6006							奥密克戎、德尔塔	2022/6/30	
康希诺	新型冠状病毒mRNA疫苗							变异毒株	2022/5/13	
沃森生物&蓝鹊生物	RQ3013							原始毒株+变异毒株	2022/9/9	
瑞科生物(瑞科吉生物)	R520A(菲律宾临床)							奥密克戎、德尔塔	2022/6/27	
多肽鼻喷雾剂疫苗	翰宇药业	HY3000								2022/8/25

➤ **腺病毒载体疫苗**：我们认为吸入用和肌肉注射型腺病毒载体疫苗安全有效，有望成为较好的序贯加强选择。

✓ **有效性**：黏膜免疫效果较显著

• (2022年11月, Emerging Microbes & Infections) I-I-Ad5 (低剂量或高剂量雾化吸入Ad5 COVID疫苗) 可以有效诱导比I-I-I (三剂灭活疫苗) 更高的Omicron BA.5中和抗体水平和特异性IgA水平。

✓ **持久性**：显著优于灭活疫苗

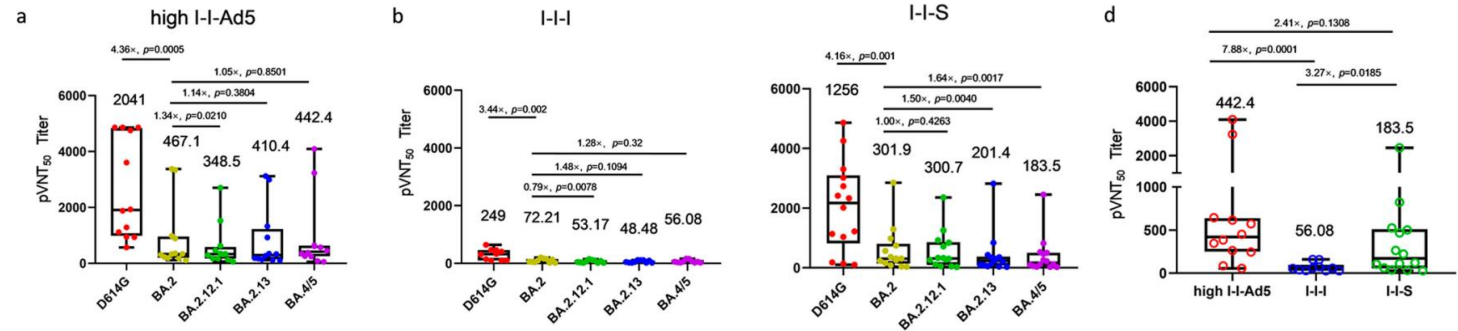
• 加强后第28天，低剂量和高剂量雾化组针对奥密克戎变异株的中和抗体GMTs分别为52.0和23.1；加强后第3个月针对奥密克戎变异株的中和抗体GMTs分别为27.9和23.3；加强后6个月针对奥密克戎变异株的中和抗体GMTs分别为16.0和12.0。

✓ **安全性**：整体不良反应率相对较低

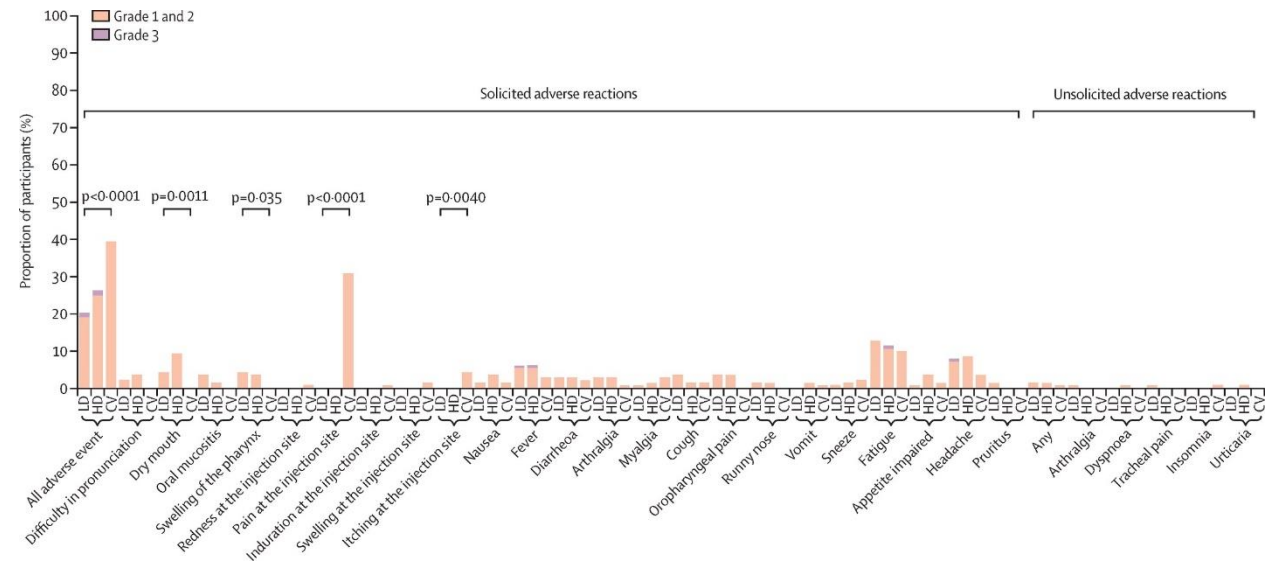
• (2022年5月, Lancet) 在随机、开放标签、单中心、对照试验中 (共423名志愿者参与)，低剂量吸入疫苗组26名 (19%) 受试者、高剂量吸入疫苗组33名 (24%) 受试者和CoronaVac组54名 (39%) 在加强接种后14天内报告不良反应；低剂量组有2名 (1%) 受试者，高剂量组2名 (1%) 受试者观察到4种3级不良反应 (2种发热、1例疲劳和1项头痛)，但CoronaVac组未报告3级不良反应。

➤ **mRNA疫苗**：根据Clinical trials等数据，公司mRNA正处于临床二期，我们期待公司新技术平台研发能力验证。

吸入Ad5新冠疫苗针对变异株序贯加强有效性较好



吸入Ad5新冠疫苗安全性：相对科兴灭活疫苗整体不良反应率更低



➤ **疫苗设计:** 在减毒活流感载体 (dNS1, 在流感病毒中删除免疫调节剂NS1蛋白) 中插入新冠病毒RBD基因, 有助于激发黏膜免疫、细胞免疫和体液免疫。

✓ **有效性:** 黏膜免疫效果较显著

• (2022年5月, Lancet) 在623名接种者中, 277名(44%) 在接种第二剂后1个月外周血样本中具有可检测到的SARS-CoV-2特异性细胞免疫应答, 而在接种第二剂后6个月检测率为35%。dNS1-RBD诱导的RBD结合抗体水平不强, 疫苗接种者对IgG (14%) 和s-IgA (12%) 的反应率较低, 但鼻喷流感疫苗FluMist的临床数据表明低抗体反应与低保护效没有直接关系。

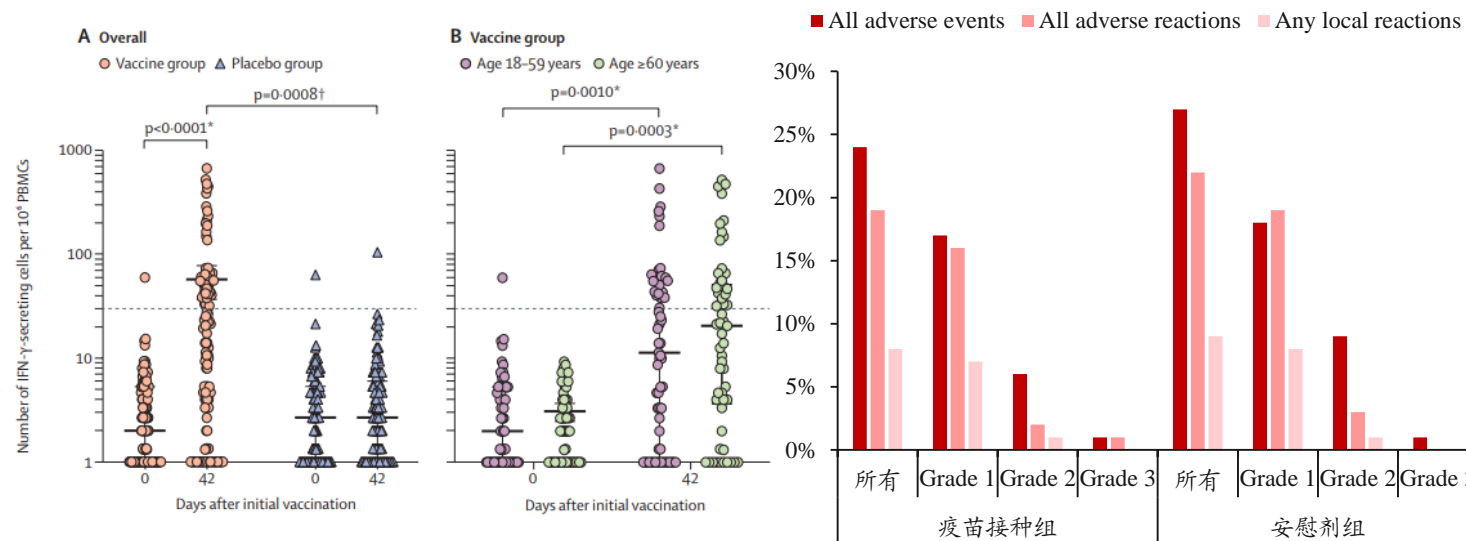
• (2022年10月, 公司公告) 临床三期关键数据显示, 针对住院及以上的保护率为100%; 针对无免疫史的群体, 3个月内的绝对保护率为55%; 针对有免疫史的群体, 6个月内的绝对保护率为82%。已完成测序的终点病例基因分型结果显示均为Omicron株, 包BA.2(42%)、BA.4(39%)和BA.5(18%)。

✓ **安全性:** 不良反应率低于安慰剂组

• (2022年5月, Lancet) 临床1期和2期数据显示, 疫苗组684名受试者中有133名(19%) 在任何剂量后30天(1期)或42天(2期和扩展试验)内出现任何不良反应, 其中55名(8%) 出现局部反应, 103名(15%) 出现全身反应。

• (2022年10月, 公司公告) 临床三期关键数据显示疫苗组和安慰剂对照组总体不良反应率均为12.4%。

临床1期和2期免疫原性和安全性数据



接种第二剂疫苗后1个月时的抗SARS-CoV-2 IgG和s-IgA抗体水平

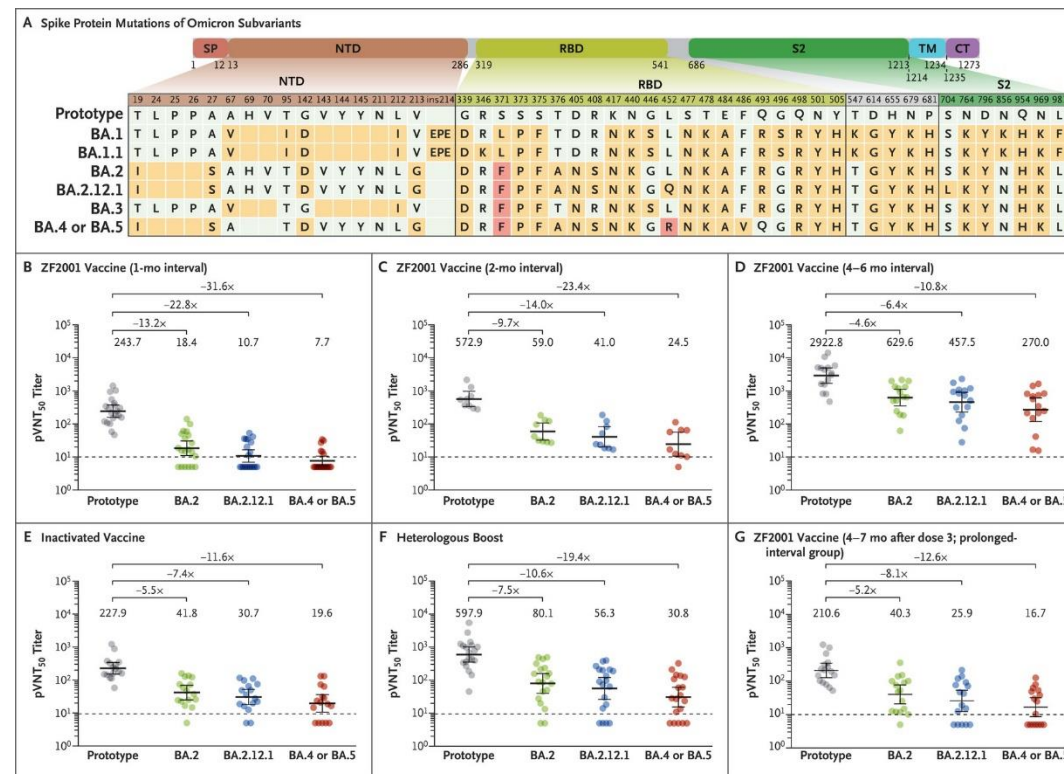
	IgG antibody					s-IgA antibody				
	Positive*	GMT				Positive*	GMT			
	n/N	% (95% CI)	p value†	Mean (95% CI)	p value‡	n/N	% (95% CI)	p value†	Mean (95% CI)	p value‡
Phase 2 trial	..	..	<0.0001	..	NA	..	..	<0.0001	..	0.51
Vaccine group	48/466	10% (8-13)	..	3.8 (3.4-4.3)	..	57/466	12% (9-16)	..	3.8 (3.5-4.1)	..
Placebo group	0/227	0% (0-2)	..	NA	..	5/227	2% (1-5)	..	3.5 (1.4-8.9)	..
Phase 2 extension trial (subgroup)§	..	..	<0.0001	..	NA	..	..	<0.0001	..	NA
Vaccine group	31/143	22% (15-29)	..	4.4 (3.3-5.8)	..	18/143	13% (8-19)	..	5.2 (4.0-6.8)	..
Placebo group	0/147	0% (0-2)	..	NA	..	0/147	0% (0-2)	..	NA	..

GMT=geometric mean titre (for positive responders in PPS-I). IgG=immunoglobulin G. NA=not applicable. PPS-I=per-protocol set for immunogenicity. s-IgA=secretory immunoglobulin A. \*Cut-off titre is 2.  
 †Analysed with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. ‡Analysed with t test or t' test. §Subgroup of participants with no history of SARS-CoV-2 vaccination.

Table 3: Anti-SARS-CoV-2 IgG and s-IgA antibodies at 1 month after the second vaccine dose (PPS-I)



- 我们认为，已有研究显示，公司重组蛋白新冠疫苗加强针对BA.5等变异株基本实现了较好的免疫原性和安全性。
- RBD-Dimer-Based Covid-19 Vaccine ZF2001（2022年6月，The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE）
  - 对Delta株的有效率为76.1%、对α株的效力为88.3%、对kappa株的效力为75.2%；
  - 在患有严重Covid-19危险因素的共存疾病的参与者中，疫苗效力为61.6%（95%CI，29.5至79.9）。在年轻受试者（18至59岁）中，疫苗效力为76.0%（95%CI，71.2至80.1），在老年受试者（≥60岁）中，疫苗效力为67.6%（95%CI，21.9至87.8）。
- 成年人同源加强（同源第4针）（2022年11月，公司官网）
  - 完成3针重组新冠疫苗基础免疫的成年人，12个月后使用重组新冠疫苗同源加强免疫1针后14天：针对Omicron BA.5株真病毒中和抗体阳转率（4倍增长）为96.67%，中和抗体GMT为60.86（较免前增长23.15倍）；其中18-59周岁组、60周岁及以上组GMT分别为76.39（较免前增长29.28倍）、38.63（较免前增长14.47倍）。



2022年11月公司官网数据整理

中和抗体阳转率

中和抗体平均几何滴度 (GMT)

中和抗体平均几何滴度 (GMT)  
3-5周岁中和抗体平均几何滴度 (GMT)  
6-11周岁中和抗体平均几何滴度 (GMT)  
12-17周岁中和抗体平均几何滴度 (GMT)  
18-59周岁中和抗体平均几何滴度 (GMT)  
60周岁及以上

未成年人基础免疫临床研究

100.00%

22.73

32.49

22.38

16.15

未成年人序贯加强免疫临床研究

91.67%

54.62

50.08

74.20

43.86

成年人同源加强免疫临床研究（同源第4针）

96.67%

60.86

76.39

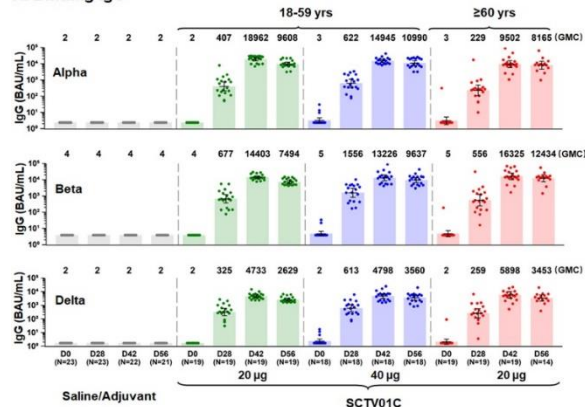
38.63



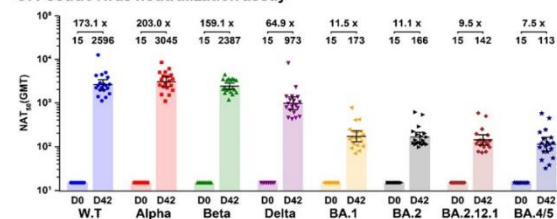
- 疫苗设计: SCTV01C由Alpha和Beta的三聚体刺突细胞外结构域(S-ECD)组成,佐剂为角鲨烯基水包油乳液(SCT-VA02B)。
- 有效性:
  - (2022年10月, Journal of infection) 随机、双盲、安慰剂对照临床1期试验,在接受2剂20 $\mu$ gSCTV01C的成人中,针对BA.1, BA.2, BA.2.12.1和BA.4/5的假病毒的中和抗体滴度增加了11.5、11.1、9.5和7.5倍。活病毒中和抗体的GMT较基线增加了19倍,血清转换率为98.2%。
  - (2022年11月,公司公告) 阿联酋临床三期试验数据表明,针对奥密克戎BA.5的真病毒中和抗体,SCTV01C对比辉瑞mRNA苗的LS GMR为0.92,达到了预设的非劣终点;SCTV01E对辉瑞mRNA苗的LS GMR为1.28,达到了预设的优效终点。
- 安全性: SCTV01C最常见的不良反应(AR)为1级局部注射部位疼痛(18.3%)和发热(10%),老年人总体AR低于年轻人(10%&45%)。

SCTV01C临床1期免疫原性数据

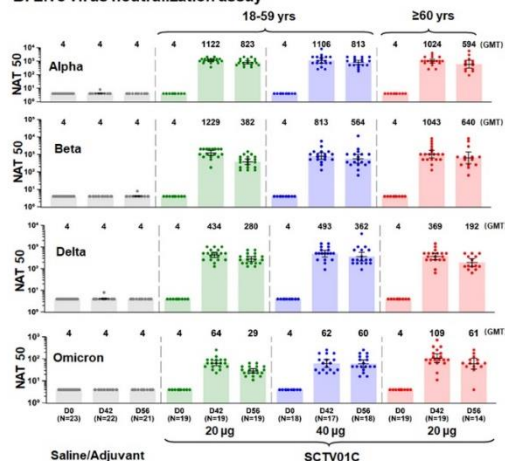
## A. Binding-IgG



## C. Pseudovirus neutralization assay



## B. Live virus neutralization assay

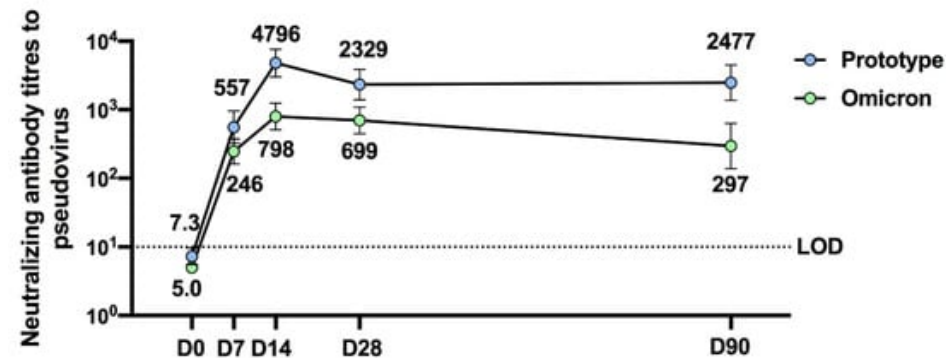


SCTV01C临床1期安全性数据

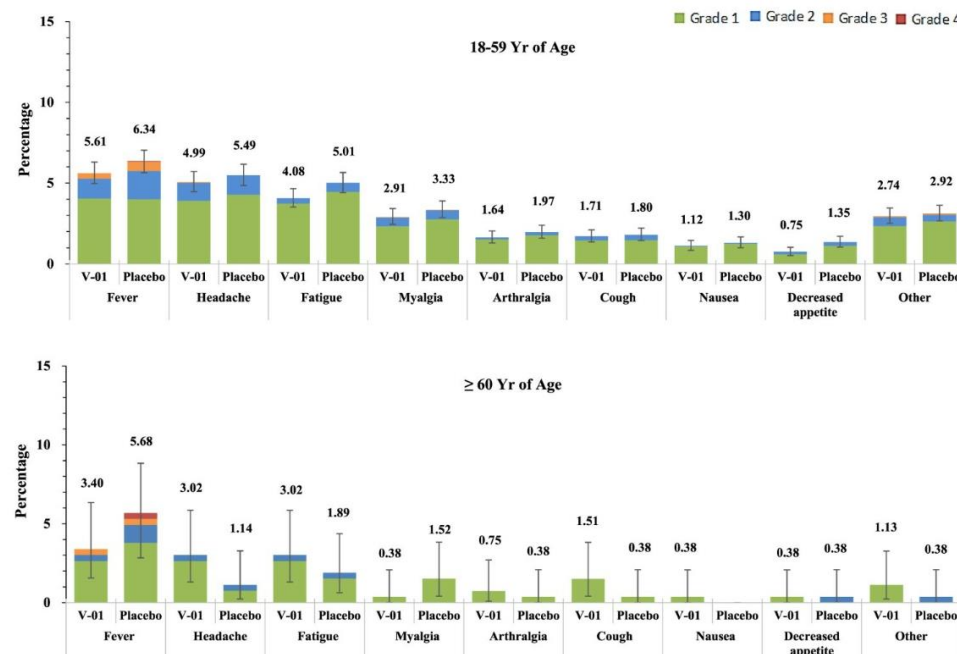
AE	Saline (N = 12)	Adjuvant (N = 12)	SCTV01C		
			18-59 yrs, 20 $\mu$ g (N = 20)	18-59 yrs, 40 $\mu$ g (N = 20)	$\geq$ 60 yrs, 20 $\mu$ g (N = 20)
First Dose, n (%)					
Solicited AEs within 7 days					
Any	0	1 (8.3)	9 (45.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0
Solicited local ARs					
Any	0	1 (8.3)	8 (40.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0
Injection site erythema	0	0	1 (5.0)	0	0
Injection site induration	0	0	1 (5.0)	0	0
Injection site pain	0	1 (8.3)	8 (40.0)	2 (10.0)	0
Injection site pruritus	0	0	0	0	1 (5.0)
Injection site swelling	0	0	1 (5.0)	0	0
Solicited systemic ARs					
Any	0	0	4 (20.0)	1 (5.0)	0
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0
Anxiety	0	0	1 (5.0)	0	0
Diarrhoea	0	0	1 (5.0)	0	0
Fatigue	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0
Pyrexia	0	0	1 (5.0)	0	0
Somnolence	0	0	1 (5.0)	0	0
Unsolicited ARs					
Any	1 (8.3)	3 (25.0)	5 (25.0)	7 (35.0)	6 (30.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0
Second Dose, n (%)					
Solicited AEs within 7 days					
Any	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (15.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	1 (5.0)	0
Solicited local ARs					
Any	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0
Injection site erythema	0	0	1 (5.0)	0	0
Injection site induration	0	0	1 (5.0)	0	0
Injection site pain	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)	0
Injection site swelling	0	0	0	1 (5.0)	0
Solicited systemic ARs					
Any	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (10.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	1 (5.0)	0
Cough	0	0	0	2 (10.0)	0
Diarrhoea	0	0	1 (5.0)	0	0
Myalgia	0	0	0	1 (5.0)	0
Pruritus	0	0	0	1 (5.0)	0
Pyrexia	0	1 (8.3)	1 (5.0)	4 (20.0)	1 (5.0)
Unsolicited ARs					
Any	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (30.0)	9 (45.0)	5 (25.0)
Grade $\geq$ 3	0	0	0	0	0

- 疫苗设计: 2022年9月纳入序贯加强紧急使用。V-01中RBD在N末端具有干扰素 $\alpha$ , 并在C末端被人源IgG1 Fc二聚化, 并进一步添加pan HLA-DR结合表位 (IFN-PADRE-RBD-FC二聚体) 以增强免疫应答。V-01D-351增加Beta和Delta株的中和表位以提供变异株的交叉保护。
- 有效性: 二价疫苗免疫原性更好
  - (2022年7月, JCM) V-01D-351加强剂在接种后第14天对原始株、Delta株和Omicron BA.1株的假病毒中和抗体滴度最高, GTM分别是ICV加强剂的22.7、18.3和14.3倍, 是V-01加强剂(10  $\mu$ g)的6.2、6.1、3.8倍, 是V-01加强剂(25  $\mu$ g)的5.2、3.8、3.5倍。
- 安全性: 不良反应率更低
  - (2022年6月, Emerging Microbes & Infections) V-01组和安慰剂组不良事件的总体发生率分别为19.7%和21.5%, 发热(V-01组为5.5%, 安慰剂组为6.3%)、头痛(V-01组为4.9%, 安慰剂组为5.3%)和疲劳(V-01组为4.0%, 安慰剂组为4.9%)作为全身性不良事件报告的频率更高。

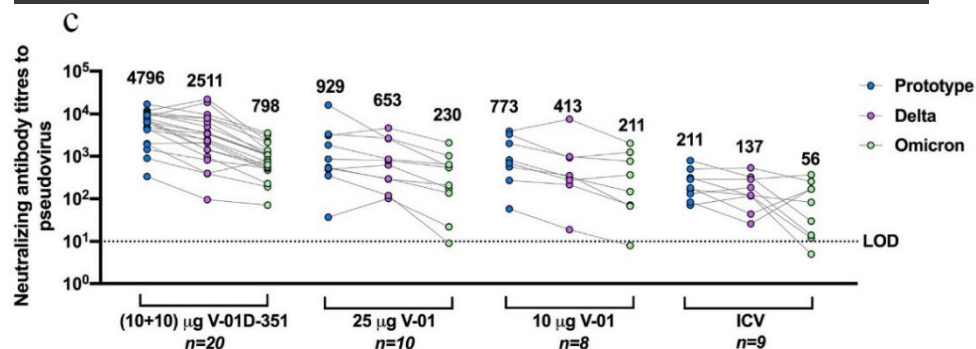
V-01D-351加强针对原始株和Omicron BA.1在3个月持久性



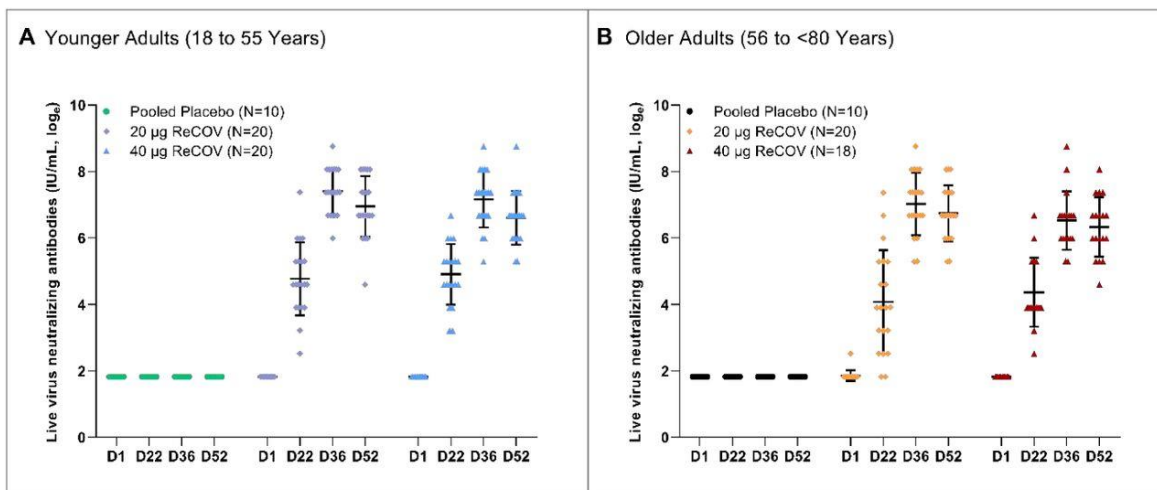
V-01临床三期安全性数据



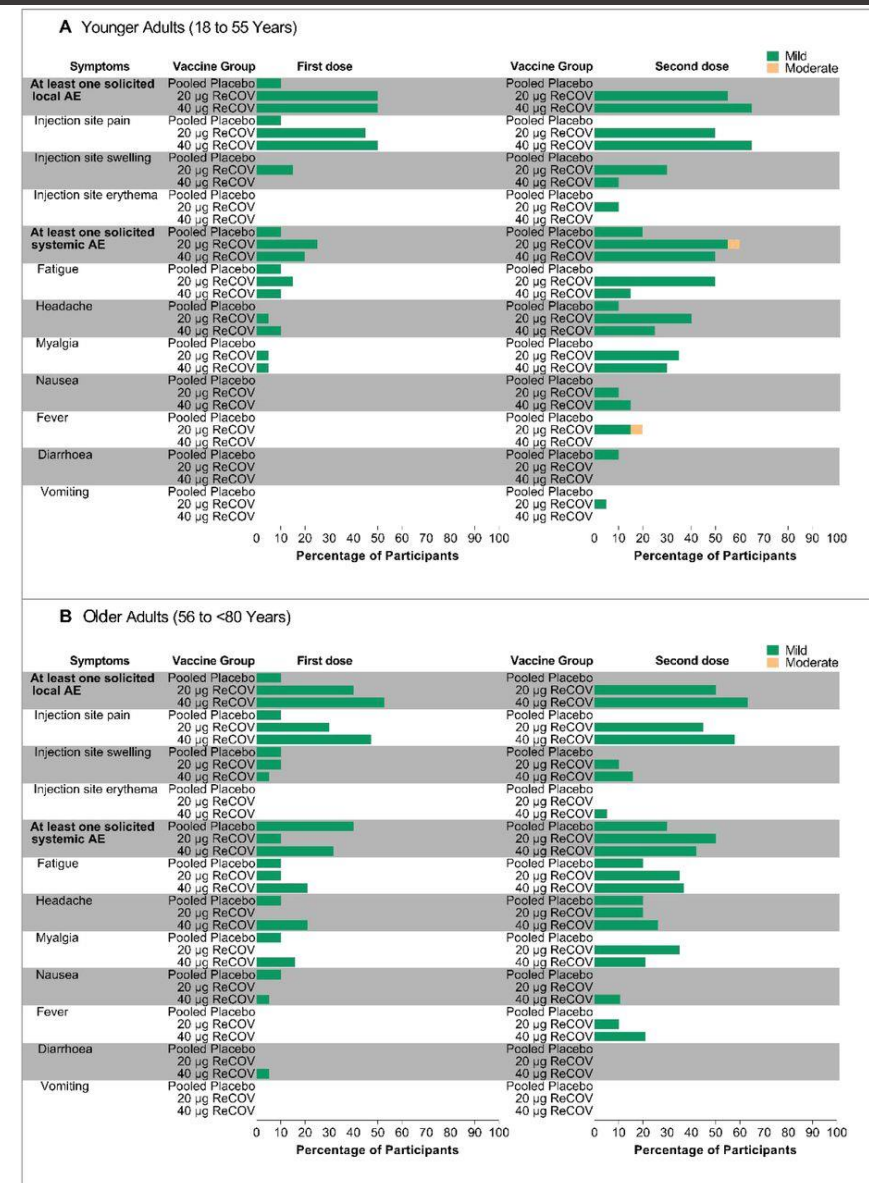
V-01D-351假病毒中和抗体滴度高于V-01



- 疫苗设计: 在CHO细胞中表达, 含有刺突蛋白的14-541个氨基酸序列 (NTD和RBD结构域), 并在C末端与T4噬菌体的折叠子融合, 形成含有NTD-RBD折叠子的三聚蛋白, 佐剂为BFA03 (AS03为包含角鲨烯,  $\alpha$ -生育酚的水包油乳剂)。
- 有效性:
  - (2022年5月, medRxiv) 在新西兰进行的随机、双盲、安慰剂对照的临床1期研究结果表明 (针对原始株), 20或40 $\mu$ gReCOV可以引发高水平的中和抗体, GMT分别为1643.17-1122.32 IU/mL。细胞免疫看, 抗原刺激后 CD4T 细胞中INF- $\gamma$ 和IL-2分泌, 未观察到明显的Th2细胞因子 (例如IL-4和IL-5) 分泌
  - 针对变异株的事后分析: 在第二次接种后14天的第36天, 与原始株相比, Delta株的中和抗体GMTs减少了约5-11倍; 接受20 $\mu$ g和40 $\mu$ gReCOV的年轻人在第36天Delta变异中和抗体的SCR为100%, 在接受20 $\mu$ g和40 $\mu$ gReCOV的老年人中分别为90%和88.9%。
  - (2022年11月, 公司公众号): “与原型株相比, 针对奥密克戎BA.2、BA.4/5、BA.2.75中和抗体水平仅分别下降约1.6~2倍、2.2~3.5倍、2.6~3倍, 其下降幅度明显低于已发表的国外mRNA疫苗数据”。



ReCOV临床1期分年龄组安全性数据



资料来源: 公司公众号, medRxiv, 浙商证券研究所

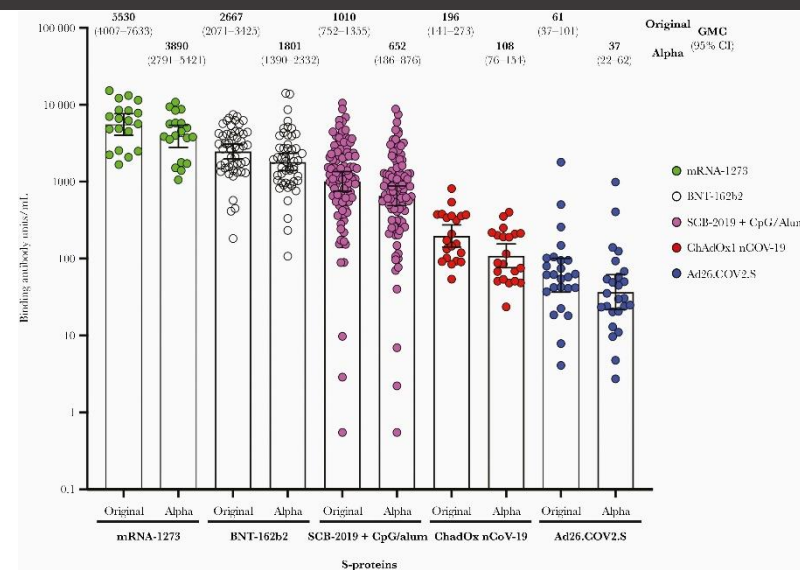


### 有效性:

- (2022年4月, Lancet) SCB-2019对重度COVID-19的效力为67.2%, 对中度至重度COVID-19的效力为83.7%, 对重症COVID-19的效力为100%。
- 针对变异株: (2022年7月, Lancet)  $\alpha$ 和 $\lambda$ 株的保护效力为100%, B.1.623变体的保护效为88.6%,  $\gamma$ 株的保护效力为93.6%,  $\mu$ 株的保护效为92.4%, 对 $\beta$ (72.2%)和delta(77.2%)株的保护效果最低。

### 安全性:

- (2022年7月, Lancet) 在随机、双盲、安慰剂对照的临床二期&三期试验中, “In the pre-exposed cohort, vaccine recipients reported slightly more unsolicited adverse events than placebo recipients”。

 几种新冠疫苗针对原始株和 $\alpha$ 株的免疫原性对比


		新冠暴露者		新冠空白者	
		SCB-2019+CpG and alum	安慰剂组	SCB-2019+CpG and alum	安慰剂组
二期临床					
第一针	Any solicited local adverse event	34.6%	7.5%	38.4%	
	Any solicited systemic adverse event	28.1%	29.7%	41.9%	
第二针	Any solicited local adverse event	17.7%	8.7%	35.5%	
	Any solicited systemic adverse event	14.4%	17.4%	30.5%	
三期临床					
任何一针	Unsolicited adverse event	9.9%	10.0%	14.8%	
	相关的	3.8%	2.8%	5.4%	
	Severe adverse event	< 1%	< 1%	< 1%	
Serious adverse event	任何	< 1%	< 1%	< 1%	
	相关的	< 1%	< 1%	< 1%	
	Medically attended adverse event	4.3%	4.7%	4.5%	
	Adverse event of special interest	< 1%	< 1%	2.2%	
	Adverse event leading to early withdrawal	< 1%	< 1%	< 1%	
	死亡	< 1%	< 1%	< 1%	



### ➤ 进度:

- 2020年6月新冠mRNA疫苗国内获批临床;
- 2021年4月临床三期开始招募;
- 2022年9月在印尼EUA;
- 2022年10月在阿联酋获批临床 (BA.4/5)。

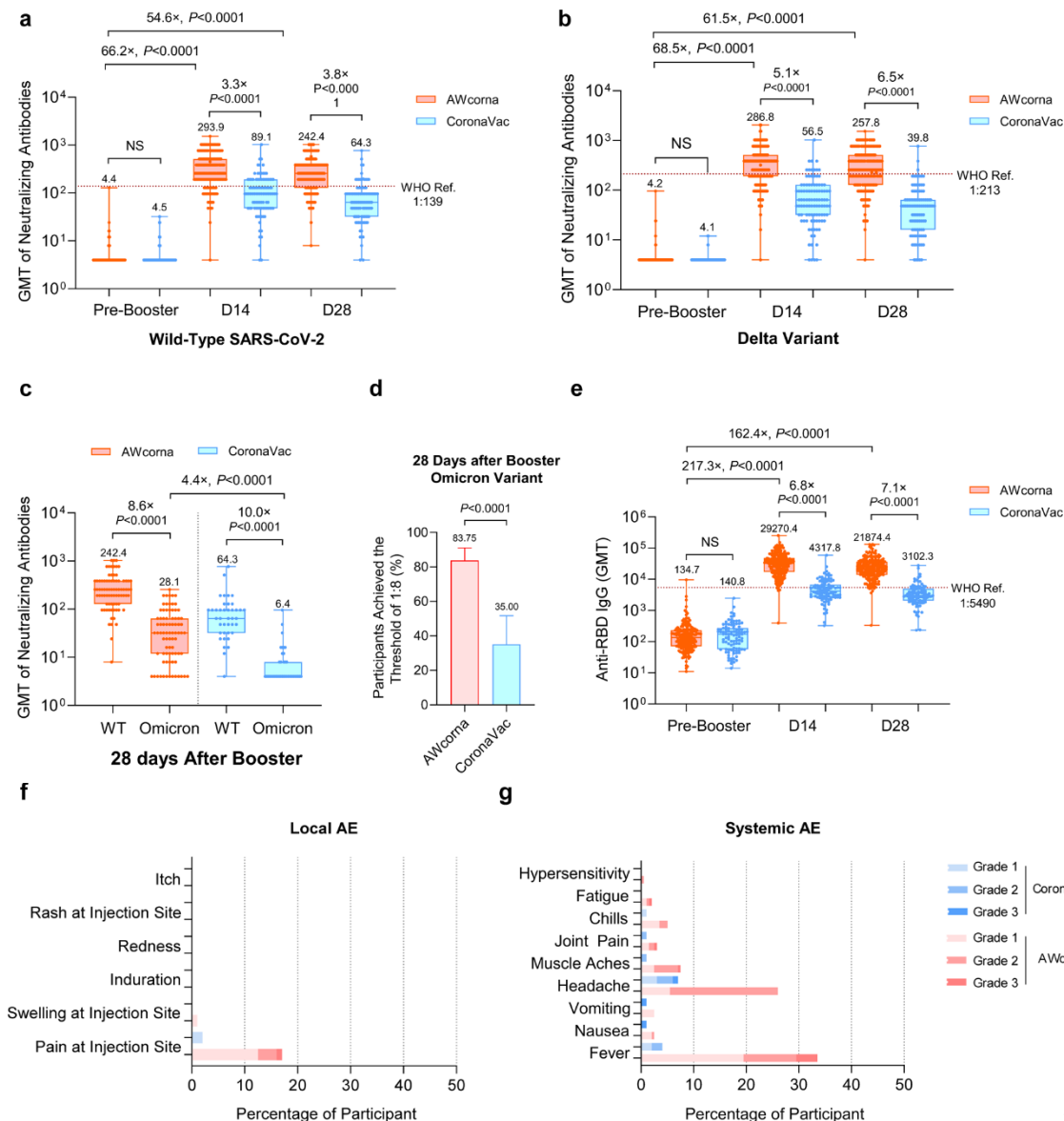
### ➤ 有效性:

- (2022年6月, Nature) 针对Omicron变异株的中和抗体看, AWcornia加强剂后28天, 针对奥密克戎的GMTs保持在28.1, 而CoronaVac加强组的GMT仅为6.4。
- 针对RBD特异性IgG抗体滴度看, AWcornia加强组的GMTs在14天和28天分别比CoronaVac加强组高6.8倍和7.1倍。
- AWcornia加强组83.75%的受试者达到了针对奥密克戎的中和抗体滴度的1: 8阈值, 而CoronaVac加强组只有35%的受试者达到此阈值。

### ➤ 安全性:

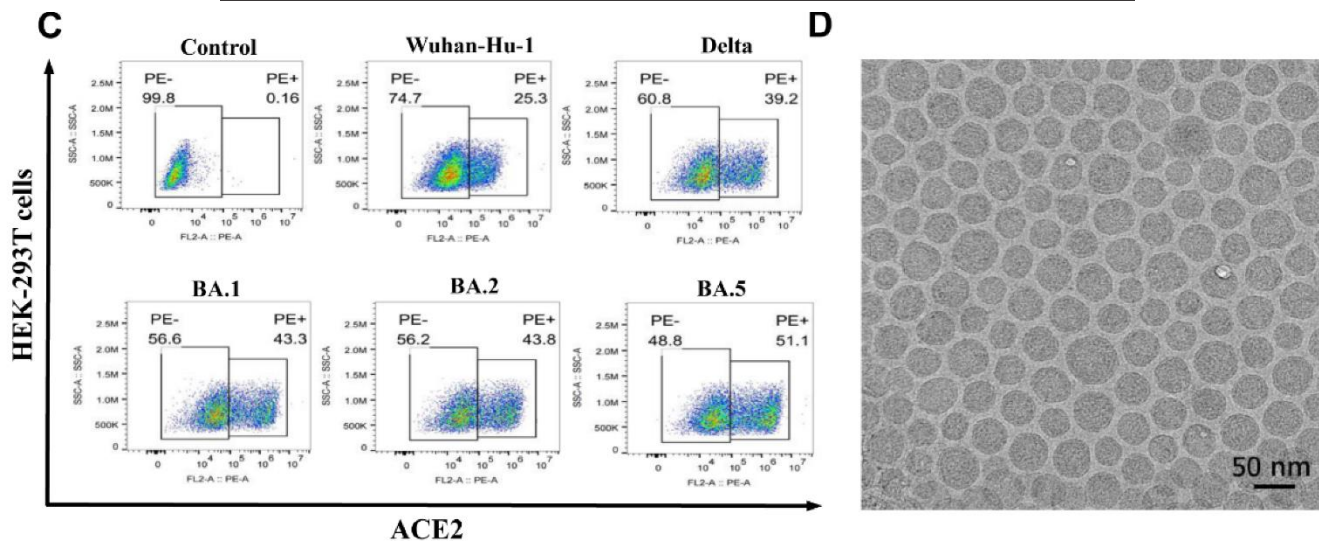
- (2022年6月, Nature) 注射部位疼痛是报告最多的局部不良事件 (发病率IR: AWcornia为17%, CoronaVac为2%), 主要处于1级水平。发热是最常见的全身性不良事件 (IR: 33.5%), 其次是头痛 (IR: 26.0%) 和肌肉酸痛 (IR: 7.5%)。在AWcornia组的200名参与者中, 共有8名受试者报告了3级发烧 (IR: 4%)。对于CoronaVac组, 头痛是最常见的全身性AE (IR: 7%), 其次是发烧 (IR: 4%)。

ReCOV临床1期分年龄组安全性数据

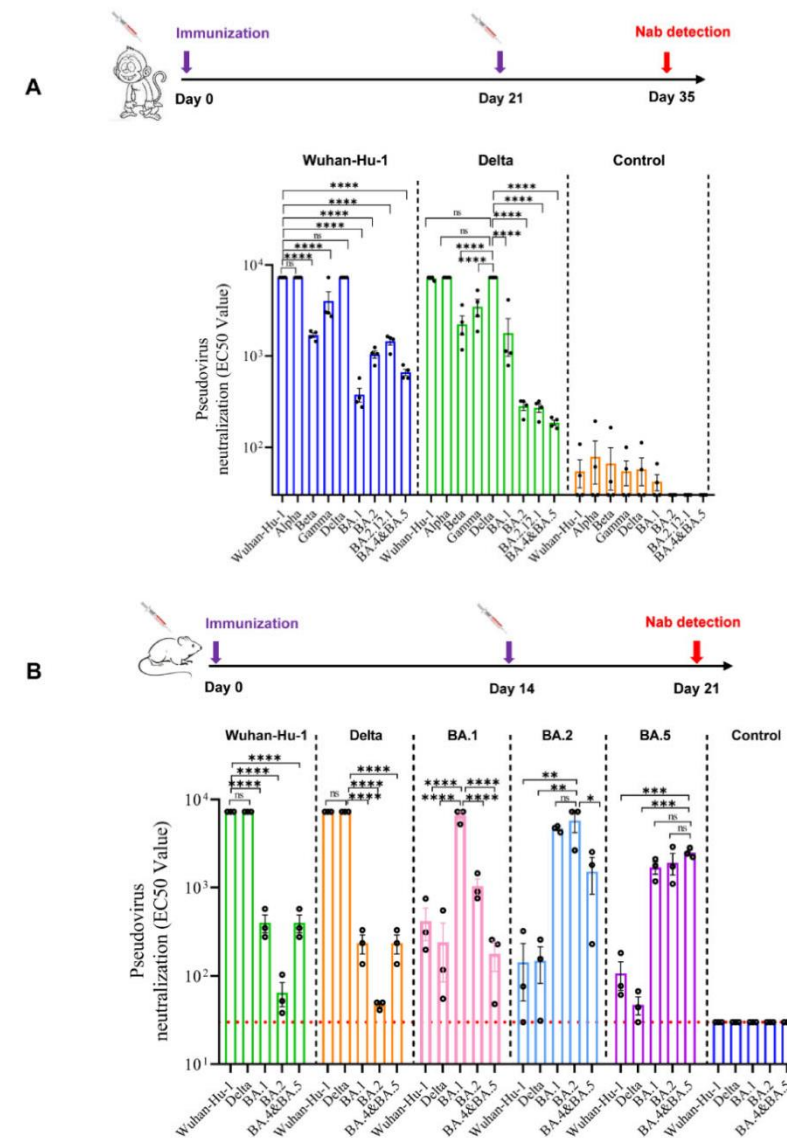


- 疫苗设计：基于Liverna Therapeutics platform生产。
- 有效性：
  - （2022年10月， Vaccines）接种两剂Delta/BA.1疫苗的小鼠血清样本对原始株假病毒、Delta和BA.1株的VNTs较高，但对BA.2和BA.5的VNT较低→Delta和BA.5抗原的组合可能是广谱COVID-19疫苗开发的理想候选者。
  - （2022年8月，公司官网）LVRNA009 临床二期“全程免后14天的活病毒中和抗体几何平均滴度GMT，成人中剂量组为994.9，成人高剂量组为1405.7”，“试验组真病毒中和抗体GMT于二免后第14天达到或超过1000的水平，二免后第28天虽有所下降，但仍保持极高水平”。

艾美mRNA疫苗：IVT 转染及电子显微镜下的LNP



单价mRNA疫苗在小鼠和食蟹猴中针对变异株的中和抗体概况







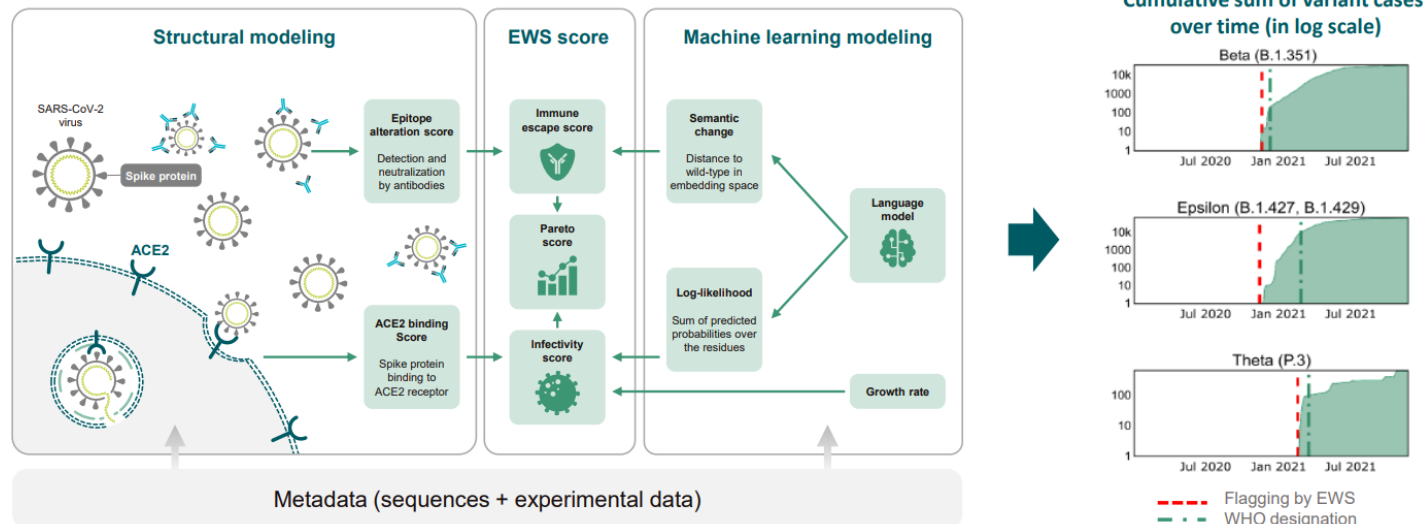
➤ 通过对变异位点的设计/预测/融合，以实现更广谱的预防感染效果：

- BioNTech通过对病毒变异点位和免疫逃逸数据的分析，结合AI算法来预测下一代变异的方向和影响（EWS report），以提前设计Variant-adapted vaccines.
- （2022年10月，Cell Host & Microbe）夏宁邵团队通过“lineage-mosaic and mutation-patch”策略，融合B.1.620谱系的NTD、来自 $\gamma$ 变异株的RBD-S2以及来自Delta变异株的其他RBD的STFK1628x，与原始的spike-derived monomeric protein (STFK)形成二价疫苗，在动物实验中实现了较好的免疫原性。

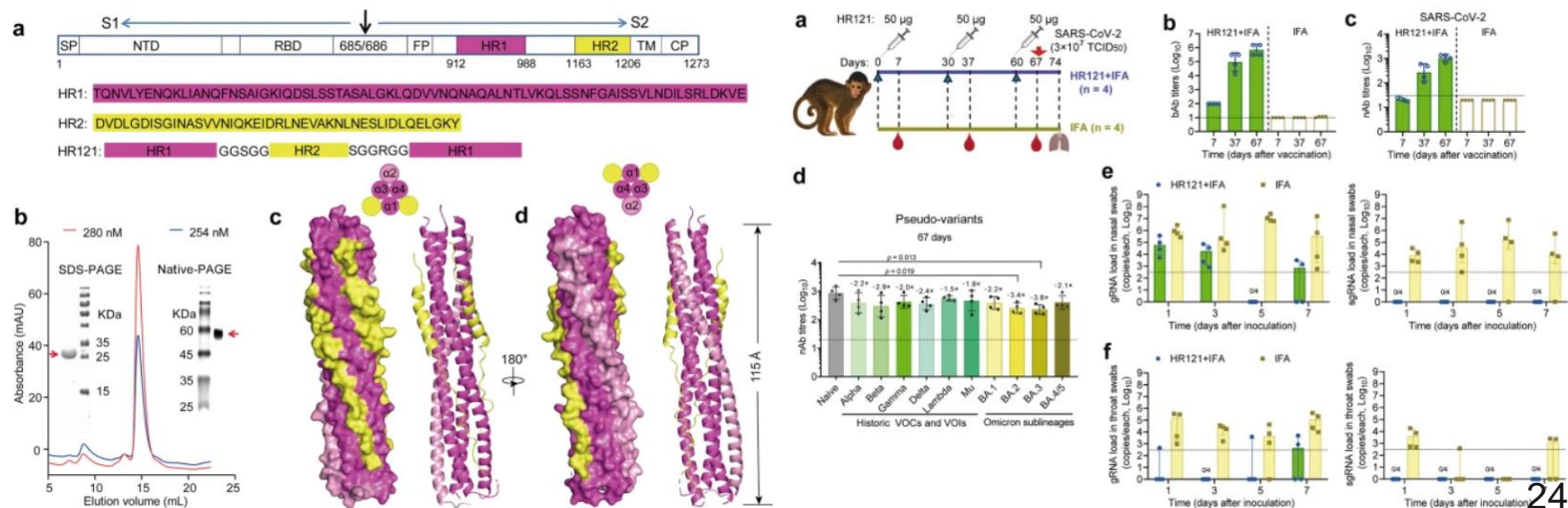
➤ 寻找保守表位的疫苗设计，以实现较好的广谱预防感染的效果：

- （2022年10月，Cell research）S1亚基的RBD和NTD一般为新冠疫苗设计的主要抗原，但S1亚基的高变异性容易导致疫苗的免疫原性下降，S2亚基一般以预融合构象埋在S蛋白内、具有保守性。庞伟等设计了S2亚单位膜融合中间态HR1结构域的新型重组蛋白疫苗-HR121，在动物实验中实现了较好的免疫原性。

BioNTech通过新冠病毒变异位点和免疫逃逸的分析提前设计疫苗



针对S2亚基设计的新型新冠疫苗





# 03

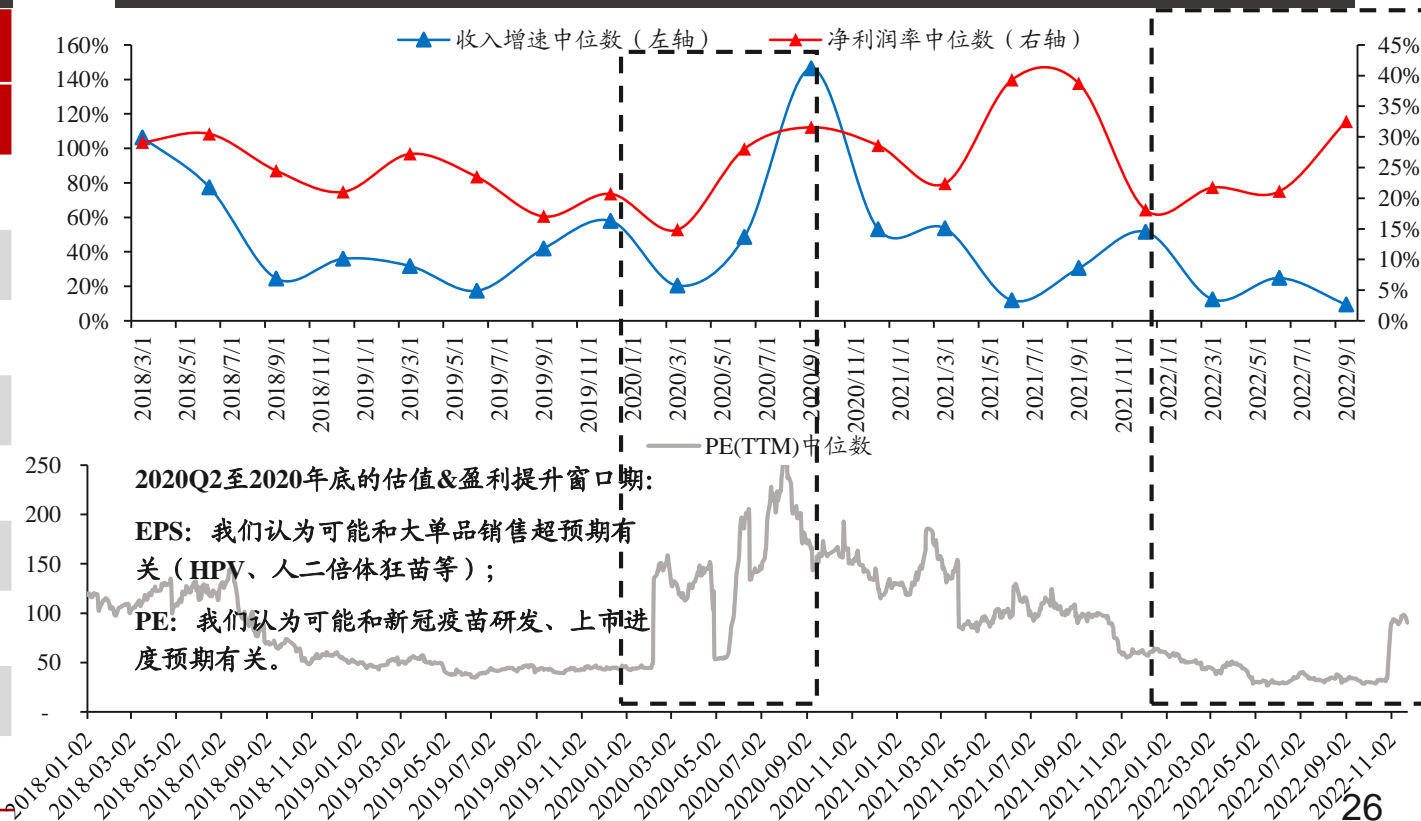
## 投资建议

- 从新冠疫苗临床数据、研发进度、利润弹性等角度看，推荐智飞生物、康希诺、万泰生物等，建议关注石药集团、丽珠集团、神州细胞等公司；
- 从疫苗销售能力、品种梯队角度看，看好智飞生物等，建议关注万泰生物、康泰生物、康华生物等。

主要疫苗公司盈利预测与估值

代码	重点公司	现价	EPS			PE		
		12月2日	2021A	2022E	2023E	TTM	2022E	2023E
300122.SZ	智飞生物	89.1	6.38	4.57	5.81	19.2	19.5	15.3
603392.SH	万泰生物	152.6	3.33	5.13	6.66	28.9	29.7	22.9
688185.SH	康希诺	205.0	7.74	0.47	2.70	478.2	431.8	76.0
300601.SZ	康泰生物	33.5	1.82	0.46	1.62	87.3	73.3	20.7
300841.SZ	康华生物	91.1	9.22	6.12	9.33	16.8	14.9	9.8
688276.SH	百克生物	72.1	0.62	0.91	1.43	134.0	79.7	50.4
300142.SZ	沃森生物	41.0	0.27	0.74	1.12	110.7	55.6	36.6
688319.SH	欧林生物	15.5	0.28	0.26	0.44	89.1	59.5	35.0
688670.SH	金迪克	41.8	1.10	2.61	3.86	96.8	16.0	10.8

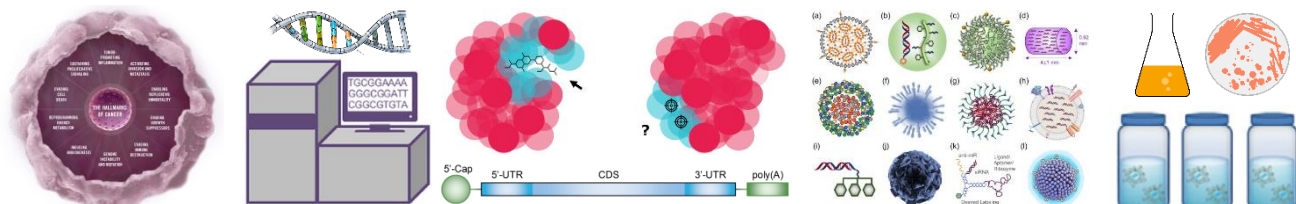
主要疫苗公司收入增速、净利润率和PE (TTM)



注：上表2022-2023年盈利预测来自于Wind一致预期。

资料来源：Wind，浙商证券研究所

## 平台价值



确定目标适应症 → 测序、分析、序列设计、mRNA合成等 → 设计递送系统 → 扩大生产

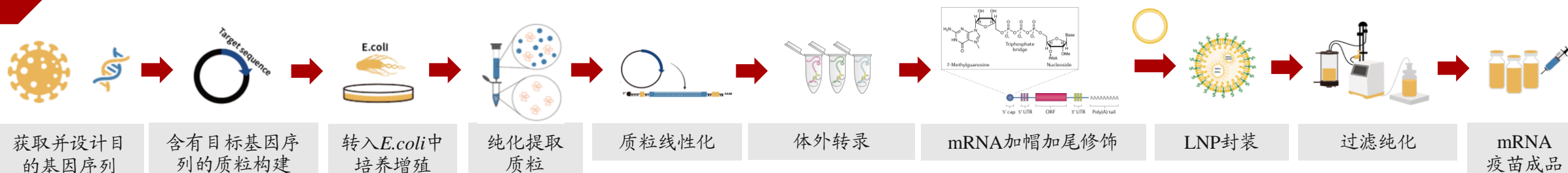
## 管线价值

晚期黑色素瘤 前列腺癌 骨髓瘤 .....	新冠 流感 狂犬病 寨卡病毒 .....	囊性纤维化 心脏病发作后健康 .....	iPS 细胞重编程技术 定向杀死肝细胞癌细胞 .....
--------------------------------	----------------------------------	----------------------------	------------------------------------

癌症免疫治疗	传染病预防	蛋白质替代疗法	调节细胞命运/终点
--------	-------	---------	-----------

Moderna	○	○	○	○
BioNTech	○	○	○	
CureVac	○	○		
艾博生物		○		
斯微生物	○	○		
石药集团		○		
康希诺		○		
美诺恒康	○			
嘉晨西海	○			
星亢原	(暂无产品管线)			
蓝鹤生物	○	○		
海昶生物	○			
天境生物	○			
星亢原				
嘉晨西海				
天境生物	○			
丽凡达生物		○		
深圳瑞吉生物		○		

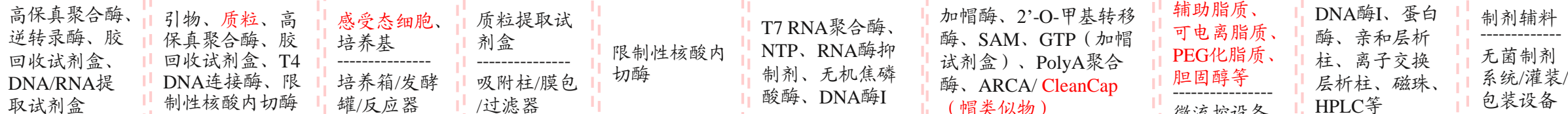
制备流程



简要步骤



核心物料



供应链主要玩家





- 国家采购价格下降风险；
- 技术快速更迭风险；
- 核心原材料供应短缺风险；
- 医药政策变化风险；临床进度不及预期风险等。

## 行业的投资评级

以报告日后的6个月内，行业指数相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、看好：行业指数相对于沪深300指数表现 + 10%以上；
- 2、中性：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10% ~ + 10%以上；
- 3、看淡：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10%以下。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重。

建议：投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论

## 法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本报告仅供本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理公司、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

## 浙商证券研究所

上海总部地址：杨高南路729号陆家嘴世纪金融广场1号楼25层

北京地址：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦E座4层

深圳地址：广东省深圳市福田区广电金融中心33层

邮政编码：200127

电话：(8621)80108518

传真：(8621)80106010

浙商证券研究所：<http://research.stocke.com.cn>